DOI: 10.1002/ciuz.201100552

Strychnin – von der Isolierung zur Totalsynthese

Die tödliche Brechnuss

Klaus Roth

Fasziniert von der starken Giftigkeit einiger Pflanzen untersuchen Chemiker seit Jahrhunderten deren Inhaltsstoffe. Hierbei erwies sich Strychnin, das Gift der Gewöhnlichen Brechnuss (Strychnos nux vomica), als besonders harte Nuss, an der sich viele Chemikergenerationen mit mehreren Nobelpreisträgern bei der Isolierung, Strukturaufklärung und schließlich der Totalsynthese die Zähne ausbissen. Blicken wir stolz zurück auf die herausragenden Leistungen, und lassen uns aber auch von der Begeisterung heutiger Organischer Synthesechemiker anstecken, diese komplexe Verbindung auf immer kürzeren und eleganteren Wegen herzustellen.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim WILEY ONLINE LIBRARY

Heilkräuter und Giftpflanzen üben auf Menschen seit jeher eine so magische Faszination aus, dass Ärzte, Naturforscher, Pharmazeuten und Chemiker sie seit Jahrhunderten studieren, um dem Geheimnis ihrer Wirkungsweise auf die Spur zu kommen. Obwohl reine Inhaltsstoffe aus Pflanzen schon seit fast 200 Jahren isoliert und untersucht werden können, ist dieses Forschungsgebiet immer noch hochergiebig, denn täglich werden neue Naturstoffe entdeckt und deren Strukturen aufgeklärt. Einige davon dienen direkt oder chemisch modifiziert als Arzneistoffe bzw. als Wegweiser zu potenziell wirksamen Stoffklassen [1].

Mit der Isolierung von Morphin aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) durch den deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner (1805) begann die eigentliche Naturstoffchemie. Die Darmstädter Firma E. Merck kommerzialisierte den Isolierungsprozess und vertrieb ab 1827 mit Morphin das erste Heilmittel, das aus einem reinen Naturstoff bestand. Damit wurde erstmals eine präzise Dosierung eines natürlichen Wirkstoffs möglich, ein Meilenstein in der medikamentösen Therapie. Angespornt von diesem Erfolg wurden in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts weitere hochwirksame Pflanzenwirkstoffe isoliert, deren Aufzählung einer Wanderung durch den Giftschrank einer Apotheke gleichkommt (Abbildung 1).

Aus wissenschaftlicher Sicht überragt ein Pflanzeninhaltsstoff alle anderen: das Strychnin. Seit seiner Isolierung im Jahre 1818 durch Pierre Joseph Pelletier und Joseph-Bienaimé Caventou ist über keinen Naturstoff wissenschaftlich so viel gearbeitet worden wie über das Strychnin. Obwohl dessen hohe chemische Stabilität die Gewinnung aus Brechnusssamen einfach macht, erwies sich die Strukturaufklärung als äußerst schwierig. Bevor wir die Strukturaufklärung des Strychnins und die sich anschließenden Synthesen genauer betrachten, wollen wir den Fluch und Segen dieser Verbindung und der herstellenden Pflanze, dem Gewöhnlichen Brechnussbaum [2], genauer betrachten.

Die Brechnuss und ihr giftiger Samen

Der in Asien und Australien beheimatete Brechnussbaum *(Strychnos nux vomica)* enthält in jeder seiner gelben bis orangen Früchte zwei bis vier runde, knopfähnliche Samen, die wegen ihrer charakteristischen Form als Krähenaugen (früher auch Brauntaler, engl. *Quakers* oder *bachelor buttons*) bezeichnet werden (Abbildung 2).

Die hohe Giftigkeit der Brechnusssamen (Strychningehalt bis zu 3 %) wurde früh erkannt und ausgenutzt. Mit gemahlenen Brechnusssamen wurden Giftköder gegen Ratten, andere Nagetiere sowie herumstreunende und tollwütige Tiere hergestellt. Das Giftpulver war seit Beginn des 17. Jahrhunderts in jeder Apotheke erhältlich. Mit Blick auf die menschlichen Abgründe kann es nicht überraschen, dass mit einem so leicht zugänglichen, hochwirksamen Gift auch Missbrauch getrieben wurde und gelegentlich Erbschaftsstreitigkeiten, Eifersuchtsdramen und andere Tragödien mehr oder weniger unauffällig beendet wurden [3].

Die hohe Giftigkeit von Strychnin beruht auf seinem Eingriff in die Funktion von Neuronen. Deren Erregung und Abschaltung wird über die Ausschüttung chemischer Signalstoffe (Neurotransmitter) so streng geregelt, dass unkontrollierte Aktivitäten verhindert werden. Die Aminosäure Glycin ist einer der Neurotransmitter, der durch Anbinden an den Glycin-Rezeptor auf der Zelloberfläche die Erregbarkeit der Neuronen dämpft. Strychnin wirkt als Antagonist, d.h. es verdrängt Glycin vom Rezeptor, ohne aber dessen dämpfende Wirkung auszulösen. Dadurch werden die Neuronen extrem leicht und unkontrolliert erregbar. Bei Strychninvergiftungen führen unkontrollierte Aktivitäten der Rückenmarksneuronen zur gleichzeitigen maximalen Kontraktionen der Beuge- und Streckmuskeln eines Gelenks. Besonders die Starrkrampfanfälle der kräftigen Rücken-, Nacken- und Kiefermuskulatur sind äußerst schmerzhaft. Erst nach etwa ein bis zwei Minuten entspannen sich die Muskeln, um nach wenigen Minuten bei geringstem Reiz erneut zu kontrahieren. Während der gesamten Zeit ist der Vergiftete bei vollem Bewusstsein; der Tod tritt durch völlige Erschöpfung bzw. durch Atemstillstand als Folge der Verkrampfung der Atemmuskulatur ein.

„Alle Ding' sind Gift, und nichts ist ohn' Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist" formulierte Paracelsus 1585 und dementsprechend wurden den Brechnusssamen und seinem Inhaltsstoff Strychnin in geringen Dosierungen heilende Wirkungen zugesprochen. So pries 1785 Joseph Jacob Plenk, der Begründer der modernen Dermatologie, Brechnusspulver als wahres Wundermittel an: schmerz-

ABB. 1 | ERSTE ISOLIERTE WIRKSTOFFE AUS HEIL- UND GIFTPFLANZEN [38]

Jahr	Wirkstoff	Pflanze	Toxizität LD_{50} *
	Kaliumcyanid		5 (Ratte)
1805	Morphin	Schlafmohn (*Papaver somniferum*)	335 (Ratte)
1817	Narkotin	Schlafmohn (*Papaver somniferum*)	853 (Maus)
1818	Strychnin	Brechnuss (*Strychnos nux vomica*)	2 (Maus)
1818	Veratrin**	Weiße Germer (*Veratrum album*)	4 (Ratte)
1819	Colchicin	Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*)	6 (Maus)
1820	Coffein	Kaffeestrauch (*Coffea arabica*)	192 (Ratte)
1820	Chinin	Chinarindenbäume (*Cinchona*)	620 (Ratte)
1822	Emetin	Brechwurzel (*Caphaëlis ipecacuanha*)	12 (Ratte)
1827	Coniin	Gefleckter Schierling (*Conium maculatum*)	5 (Ratte)
1828	Nikotin	Tabak (*Nicotiana tabacum*)	50 (Ratte)
1831	Aconitin	Blauer Eisenhut (*Aconitum napellus*)	2 (Maus)
1832	Codein	Schlafmohn (*Papaver somniferum*)	427 (Ratte)
1833	Atropin	Schwarze Tollkirsche (*Atropa belladonna*)	75 (Maus)
1833	Thebain	Arznei-Mohn (*Papaver bracteatum*)	54 (Ratte)

* Der LD_{50}-Wert in mg/(kg Körpergewicht) gibt diejenige Menge der verabreichten Substanz an, bei der die Hälfte der Versuchstiere stirbt.

** „Veratrin" ist ein Gemisch verschiedener Veratrum-Alkaloide, vor allem aus Veratramin und Cevadin.

Die in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts isolierten Naturstoffe stammen ausnahmslos aus Heil- oder Giftpflanzen. Obwohl 100 % „Bio" sind viele davon giftiger als Kaliumcyanid.

© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

stillend, stärkend, bei Ruhr und Raserei, beim Biss der Brillenschlange, gegen Würmer, Pest und Kolikschmerzen. 1803 fügte Johann Friedrich Gmelin, Mediziner und Botaniker, noch Wechselfieber, Mutterweh, Fallsucht und allgemeines Verderben der Säfte als Indikationen hinzu. Diese Verheißungen machten pulverisierte Brechnusssamen und ab 1828 das Strychnin zur wichtigsten Zutat der weltweit beliebten und wirtschaftlich äußerst erfolgreichen Stärkungsmittel. Diese flaschenweise verkauften Hausmittel müssen fürchterlich geschmeckt haben, denn Strychnin ist einer der bittersten Naturstoffe überhaupt, was dem Erfolg der Stärkungstinkturen überhaupt keinen Abbruch tat, im Gegenteil, die extreme Bitterkeit war offensichtlich ein Qualitätsmerkmal [4].

Strychninhaltige Stärkungsmittel waren bis weit ins 20. Jahrhundert populär und wurden von ehrgeizigen Sportlern schon um 1900 als damals noch erlaubte Dopingmittel eingesetzt. Ein bizarres Beispiel ist der legendäre Marathonlauf bei den Olympischen Spielen 1904 in St. Louis, bei denen der spätere Sieger Thomas Hicks während des Laufs so üppig mit „stärkendem“ Brandy und Strychnin versorgt wurde, dass er die Ziellinie in einem so erbärmlichen Zustand erreichte, dass er seine Goldmedaille erst Stunden später in Empfang nehmen konnte (Abbildung 3). Heute wird eine leistungssteigernde Wirkung aus medizinischer Sicht bestritten, wohl vorsichtshalber steht Strychnin trotzdem noch auf der aktuellen WADA-Liste verbotener Dopingmittel [5].

Abb. 2 ***Die Gewöhnliche Brechnuss (Strychnos nux vomica) Der bis zu 25 m hohe und immergrüne Gewöhnliche Brechnussbaum (oben) ist in Sri Lanka, Indien, Tibet, Südchina, Vietnam und Nordaustralien beheimatet und wird heute auch in Westafrika und Südostasien angebaut. Die in den aprikosengroßen Früchten (Mitte) enthaltenen 2-4 knopfartigen Samen (Durchmesser 1-2 cm) sind sehr dekorativ und werden direkt oder angefärbt in afrikanischen und indischen Schmuckketten verarbeitet [39]. Der Name Brechnusssamen ist irreführend, denn die Frucht ist keine Nuss, sondern eine Beere und nach ihrer Einnahme erbricht man nur selten.*** *[Bildnachweis: oben: Priv.Doz. Dr. Thomas Schöpke, Friedrichsdorf; Mitte: Nilgiri Biosphere Reserve, http://opendata.keystone-foundation.org; unten: H. Zell, wikimedia]*

Da strychninhaltige Hausmittel von den Apotheken in großen Flaschen abgegeben wurden, kam es häufig zu irrtümlichen oder beabsichtigten Überdosierungen. Aus heutiger Sicht ist es bedrückend, wie viele Menschen sich bei dem geringen Unterschied zwischen leicht anregender und toxischer Dosis mit Strychnin vergiftet haben müssen. Erschütternd lesen wir z.B. ein Rezept vom April 1900, auf dem der kanadische Arzt Dr. C.F. Abraham für das kleine „Baby Smith“ ein Stärkungsmittel aus Strychnin, Belladonna und Tolubalsam mit dem Hinweis verschreibt *„alle zwei Stunden einen Teelöffel“* [6]. Kindern strychninhaltige Stärkungsmittel zu verabreichen, war bis weit ins 20. Jahrhundert üblich und selbst noch 1976 mussten Mediziner eindringlich vor diesem gefährlichen Unsinn warnen [7]. Strychnin wurde 1978 aus allen deutschen und europäischen amtlichen Arzneimittelsammlungen gesetzlich verbannt [8] und nachdem es auch in Giftködern nicht mehr verwendet werden darf, spielt Strychnin in unserem alltäglichen Leben praktisch keine Rolle mehr.

Aber Halt! Ganz verschwunden ist Strychnin dennoch nicht, denn für den Erfinder der Homöopathie, Samuel Hahnemann (1755–1843), war Brechnusssamen eine der wichtigsten Zutaten in homöopathischen Heilmitteln. Strychninhaltige Zubereitungen sollen bei Erkrankungen im Zentralnervensystem, Magen-Darm-Trakt, in der Leber und im Stütz- und Bewegungsapparat heilend wirken und werden Menschen mit gehetzter Lebensweise und sitzender Tätigkeit empfohlen, sowie bei

Magenschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Blähungskoliken, spastischen Verstopfungen, Gastritis, Gastroenteritis, Hämorrhoiden, Angina, Blasenentzündung, Dreimonatskrämpfen, Durchfall, Erbrechen, Fieber, Geburt, Grippe, Harnverhalten, Husten, Koliken, Kopfschmerzen, Lebensmittelvergiftung! (Ausrufungszeichen des Autors), Magen-Darm-Beschwerden, Menstruationsbeschwerden, Muskelkrämpfen, Nasennebenhöhlenentzündung, Nervosität, Operationen, Reisekrankheit, Rückenschmerzen, Schlaflosigkeit, Schnupfen, Schwangerschaftsbeschwerden, Schwangerschaftserbrechen, Schwindel, Verstopfung und Vergiftungen! (Ausrufungszeichen des Autors) [9].

Bei dieser beeindruckenden Indikationsbreite ist ein Preis von € 13,49 für eine Zehnerpackung 1 ml Ampullen *Strychninum nitric* D30 sicherlich gerechtfertigt [10]. Diese D30-Zubereitung könnte man sich nach Samuel Hahnemann auch leicht selbst herstellen. Zunächst werden für die „Urtinktur“ z.B. 25 g Strychnin (als Nitrat oder Sulfat) in einem Liter Wasser gelöst. In diesem Liter 0,06 molarer Strychnin-„Urtinktur“ wären $0{,}36 \cdot 10^{+23}$ Strychninmoleküle gelöst. Zur Herstellung einer D1 Potenz werden 100 ml (=1/10) davon auf einen Liter mit Wasser aufgefüllt. Dies entspricht einer Verdünnung von 1:10 (D = Deca). In diesem Liter D1-Potenz wären nur noch $0{,}36 \cdot 10^{+22}$ Strychnin-

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Moleküle enthalten. Diese Verdünnungsprozedur muss 29mal wiederholt werden und ein Liter der dann entstandenen D30 Potenz enthielte noch $0{,}36 \cdot 10^{-7}$ Strychnin-Moleküle. Dies ist recht wenig und da wir annehmen, dass auch für Hahnemann und seine Jünger Moleküle unteilbar sind, kann dieser Wert mit Null gleichgesetzt werden. *Ergo, eine D30 Potenz enthält kein einziges Molekül Strychnin*. Anhänger der Homöopathie sind davon überzeugt, dass sich trotz der garantierten Wirkstofffreiheit eine therapeutische Wirkung einstellen wird [11].

Aber seien wir tolerant, *chacun à son goût*, denn homöopathische Medikamente schaden nicht. Dies bewiesen 20 tapfere Schweizer, in dem jeder von ihnen am 5. Februar 2011 um 10:23 Uhr auf dem Paradeplatz in Zürich eine Überdosis eines „strychninhaltigen" homöopathischen Heilmittels zu sich nahm [12]. Bei diesem nach der Loschmidtschen Zahl benannten 10:23 Challenge schluckte jeder Teilnehmer gleich eine ganze Packung *Strychninum nitric* D30. Bei keinem der Teilnehmer traten nach dieser Überdosis Wirkungen oder Nebenwirkungen auf. Eine Stellungnahme von Seiten der Homöopathie-Anhänger zu diesem Ergebnis steht noch aus.

Neben sinnlosen oder bedenklichen medizinischen Anwendungen ist Strychnin vor allem ein fantasieanregender Stoff für Kriminalschriftsteller. Von Agatha Christie bis zu aktuellen „Tatort"-Folgen, mit Strychnin wird häufig umgebracht. Im richtigen Leben sieht es völlig anders aus. Einmal ist Strychnin heute schwer zu beschaffen und zum anderen würde jedes Opfer eine vergiftete Speise wegen seiner großen Bitterkeit sofort ausspucken. Außerdem, und das weiß heute jeder Fernsehzuschauer nach nur zwei Folgen einer der täglich ausgestrahlten Gerichtsmedizin-Serien, erkennt man eine Strychnin-Vergiftung sofort an der verkrampften Körperhaltung des Toten und seinem sardonischen Lächeln. Da Strychnin wegen seiner außerordentlichen Stabilität noch Jahre später bei einer Exhumierung nachgewiesen werden kann, muss von Strychnin als Mordwaffe abgeraten werden.

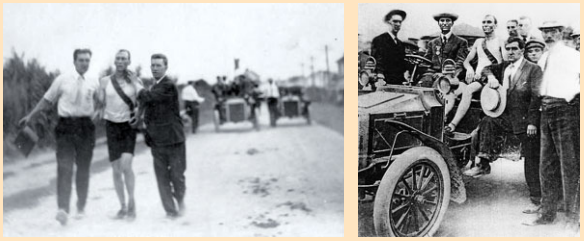
Diese ernüchterne Einsicht soll uns aber nicht davon abhalten, die in vielen Kriminalromanen entwickelten Täuschungsmanöver zu bewundern, mit denen der Mörder seine Opfer dazu bringt, die tödliche Dosis des extrem bitteren Pulvers unbemerkt aufzunehmen. Einen besonders geschickt eingefädelten Mord mit einem im viktorianischen England üblichen strychninhaltigen Hausmittel servierte uns Agatha Christie in ihrem ersten Kriminalroman "*The Mysterious Affair at Styles*". Der chemisch interessierte Krimifreund hat dabei das Vergnügen, neben der Fantasie auch den chemischen Sachverstand der Autorin zu bewundern [13] (Abbildung 4).

Die mühsame Strukturaufklärung von Strychnin

Nach der Betrachtung des Strychnins aus historischer, medizinischer und kriminalistischer Sicht zeichnen wir im Folgenden die Aufklärung seiner molekularen Struktur nach. Der erste Schritt jeder Strukturaufklärung, die Ermittlung der Summenformel $C_{21}H_{22}N_2O_2$, erfolgte bereits in den Dreißiger Jahren des 19. Jahrhunderts [14]. Da von dieser Summenformel Millionen von Isomeren formuliert werden können, kam man der Verknüpfung der 21 Kohlenstoffatome nur durch einen schrittweisen chemischen Abbau näher.

Mit allen zur Verfügung stehenden Reaktionen wurde versucht, Strychnin in kleinere, einfachere Verbindungen abzubauen, immer in der Hoffnung auf strukturell bereits bekannte Substanzen zu stoßen, um zumindest Teilstrukturen dem Strukturpuzzle zufügen zu können. Diese Vorgehensweise war ein äußerst mühseliges Geschäft, weil der Ausgang jeder Abbaureaktion ungewiss war. Neben Können, Fleiß und Ausdauer gehörte auch Glück dazu und das

ABB. 3 | STRYCHNIN ALS OLYMPISCHES DOPINGMITTEL ANNO 1904



Bei den Olympischen Spielen 1904 in St. Louis fand der wohl denkwürdigste Marathonlauf aller Zeiten statt [40]. 31 Läufer gingen am 30. August 1904, kurz nach drei Uhr nachmittags, bei 32 °C im Schatten auf die lange Strecke. Die äußeren Bedingungen waren denkbar ungünstig, denn es gab nur zwei Wasserstationen auf der ganzen Strecke, bei denen mit feuchten Schwämmen Kopf und Arme abgekühlt werden konnten (links). Während des Rennens Wasser zu trinken, war völlig unüblich. Erschwerend kam für die Läufer hinzu, dass auf den meist sandigen Streckenabschnitten die begleitenden Automobile so viel Staub aufwirbelten, dass die Läufer ständig schlucken und husten mussten.

Bei Kilometer 14 gab der Favorit, der New Yorker Fred Lorz, wegen starker Krämpfe auf. Weitere Läufer taten es ihm gleich, insgesamt erreichte weniger als die Hälfte der Läufer das Ziel. Bei Kilometer 20 war auch der Amerikaner Thomas Hicks am Ende und wollte aufgeben. Sein Betreuer Charles Lucas hatte zwei Stärkungsmittel parat: einen großen Schluck Brandy und eine Portion Strychnin. Das half bis Kilometer 30. Dort bekam er eine zweite Dosis Strychnin. Dies half nur wenig, denn bereits nach wenigen Kilometern war Hicks völlig am Ende und legte sich am Straßenrand nieder. Sein eingefallenes Gesicht war aschfahl, seine Augen stumpf und starr und er redete wirr. Lucas gab ihm eine weitere Dosis Strychnin, zwei Eier, einen kräftigen Schluck Brandy und einen Schwamm voll warmes Wasser ins Gesicht. Hicks rannte weiter. Zwei Kilometer vor dem Ziel mussten zwei Hügel überwunden werden. Vor jedem Anstieg gab ihm Lucas einen kräftigen Schluck aus der Brandyflasche, allerdings konnte Hicks auch danach die Hügel nur hochgehen, runter aber rennen. Wie viel Brandy Hicks insgesamt getrunken hatte, ist nicht überliefert, auf jeden Fall war vor dem letzten Hügel die Flasche leer und musste nachgefüllt werden. Am Ende taumelte er, völlig dehydratisiert, wahrscheinlich volltrunken und mit Strychnin vergiftet über die Ziellinie und brach zusammen. Seine Lebenszeichen waren so schwach, dass er die Siegertrophäe nicht entgegennehmen konnte. Nach etwa einer Stunde erholte er sich langsam, konnte aber immer noch nicht stehen und musste mit dem Auto zur Verleihung der Medaille gefahren werden (rechts).

Sein Betreuer Charles Lucas war fest davon überzeugt, dass Hicks die Goldmedaille nur dank der Versorgung mit Brandy und Strychnin gewinnen konnte. Aus heutiger Sicht war es schwere Körperverletzung. Zum einen verringert das Beruhigungsmittel Alkohol die körperliche Leistungsfähigkeit [41] und zum anderen führt Strychnin zu unkontrollierten Krampfbildungen. Beide verabreichten Dopingmittel sind definitiv nutzlos und Strychnin darüber hinaus hochriskant. Thomas Hicks ahnte wohl, wie viel Glück er gehabt hatte, den Lauf lebend zu überstehen; er nahm nie wieder an einem Marathonlauf teil und wurde 89 Jahre alt. [Bildquelle: wikimedia]

© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ABB. 4 | AGATHA CHRISTIES ALLGEMEINE CHEMIE EINES (FAST) PERFEKTEN GIFTMORDES

Agatha Christie (1890–1976) steht mit über zwei Milliarden (!) verkauften Büchern nach der Bibel und William Shakespeare auf Platz 3 der ewigen Bestsellerliste. In vielen ihrer Kriminalgeschichten wurden die Opfer vergiftet, Blausäure war dabei eindeutig ihr Lieblingsgift. Neben anderen unbekömmlichen anorganischen Verbindungen des Arsens und Thalliums griff sie auch auf giftige Alkaloide zurück. Da Agatha Christie als Krankenschwester in einer Krankenhaus-Apotheke gearbeitet hatte, fand mit Digitoxin, Cocain, Strychnin, Morphin, Nicotin, Aconit etc. so ziemlich alles, was eine Apotheke interessant und unheimlich machte, Eingang in ihre Krimis.

Bereits in ihrem ersten, 1920 erschienenen Kriminalroman „The Mysterious Affair at Styles" (deutscher Titel: „Das fehlende Glied in der Kette"), musste Hercule Poirot, der leicht verschrobene, belgische Detektiv im Ruhestand, einen heimtückischen Giftmord mit Strychnin aufklären. Mrs. Inglethorp, die reiche Besitzerin des Landguts Styles, wird mitten in der Nacht von ihrer Familie und den Gästen in einem erbärmlichen Zustand vorgefunden. Sie lag auf dem Bett und ihr ganzer Körper wurde von heftigen Krämpfen geschüttelt. Für kurze Zeit erschlaffte ihr Körper, sie fiel auf das Bett zurück. Nach kurzer Zeit packte ein neuer Anfall die alte Dame. Die Krämpfe waren von schrecklicher Heftigkeit. Die Anwesenden drängten sich um sie, konnten nichts tun. Ein letzter Krampfanfall verbog ihren Körper auf unvorstellbare Weise, so dass nur ihr Kopf und ihre Fersen das Bett berührten. Dann fiel sie in die Kissen zurück und regte sich nicht mehr. Die erste Diagnose des herbeigeeilten Hausarztes bestätigte sich bei der späteren Obduktion: Orale Vergiftung mit etwa 65 mg Strychnin.

Nach 200 Seiten voll spannender Unterhaltung kann Poirot den Fall lösen, allerdings nur mit Hilfe eines Lehrbuchs der Pharmazie. Darin wurde ein tragischer Unglücksfall beschrieben, bei dem eine Frau zu Tode kam, weil ihrem Stärkungsmittel neben dem leicht löslichen Strychninsulfat zusätzlich das Schlafmittel Kaliumbromid zugesetzt worden war. In diesem Kombipräparat führte die große Menge Kaliumbromid zum Auskristallisieren des schwerer löslichen Strychninbromids, dessen farblose Kristalle sich im Laufe der Zeit am Boden absetzten. Da die Frau die Flasche nie wie vorgeschrieben vor Gebrauch schüttelte, nahm sie mit der letzten Portion alle am Boden liegenden Strychninbromid-Kristalle auf und starb an einer Überdosis.

Auf diesem tragischen Unglücksfall baute der Mörder seinen teuflischen Plan auf. Mrs. Inglethorp bezog alle 14 Tage ihr Stärkungsmittel aus der Apotheke, das nach einer Rezeptur des Hausarztes immer frisch hergestellt wurde, natürlich ohne Kaliumbromid. Mrs. Ingelthorp nahm das Stärkungsmittel regelmäßig jeden Abend vor dem Zubettgehen ein. Nur wenn sie nicht einschlafen konnte, löste sie ein Tütchen Schlafpulver (Kaliumbromid) in Wasser auf. Dem Mörder war das alles wohlbekannt. Er brauchte nur einige Tütchen Kaliumbromid in die volle Flasche des frisch hergestellten Stärkungsmittels zu schütten. Nach wenigen Stunden kristallisierte die Hauptmenge des Strychnins als farbloses Bromid aus. Entscheidend für das Gelingen des Mordplans war es, dass der Mörder erfolgreich verhinderte, dass die Flasche jemals geschüttelt wurde. Dadurch nahm Mrs. Inglethorp mit der letzten Portion ihres Stärkungsmittels mit dem auf dem Flaschenboden liegenden Strychninbromid-Kristallen eine tödliche Dosis an Strychnin auf. Der Mörder konnte genau vorhersagen, wann es so weit war und besorgte sich für diesen Abend ein hieb- und stichfestes Alibi. Der eigentliche Giftmord vollzog sich also in Abwesenheit des Mörders. Brillant ausgedacht, denn bei einer Obduktion würde zwar eine tödliche Menge Strychnin nachgewiesen werden können, aber das Kaliumbromid würde keinen Verdacht erregen, denn dieses Schlafmittel nahm Mrs. Inglethorp ja gelegentlich freiwillig zu sich. Der Mordplan war perfekt!

Der Mörder machte einen entscheidenden Fehler: Er unterschätzte Hercule Poirots „Graue Zellen". Nicht nur der Mörder kannte die Hintergründe des tragischen Strychnin-Unfalls, sondern auch Poirot, denn der stieß bei seinen Nachforschungen auf das besagte pharmazeutische Lehrbuch. Dort stand das Rezept des tragischerweise mit Kaliumbromid versetzten Stärkungsmittels.

Strychninae Sulph	*1 grain*
Potass Bromide	*6 drams*
Aqua ad	*8 liquid ounces*
Fiat Mistura	

Nach Umrechnen der alten britischen Apothekermaße [42] wurden für das Stärkungsmittel aus 65 mg Strychninsulfat, 23 g Kaliumbromid und 237 ml Wasser eine Mischung bereitet [Fiat Mistura (lat.) = bereite eine Mischung] [43]. Aus dieser Mischung fällt nur dann Strychninbromid ($[StryH^+]$ $[Br^-]$) aus, wenn das Ionenprodukt IP der frischen Mischung größer ist als das Löslichkeitsprodukt LP des Strychninbromids.

© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Das Ionenprodukt in der frisch hergestellten Mischung beträgt [44]

$IP = [StryH^+] \bullet [Br^-] = 5{,}9 \bullet 10^{-4}\ [mol^2/l^2]$

Das Löslichkeitsprodukt ist das Ionenprodukt einer gesättigten Lösung. Bei einer Löslichkeit von 1g Strychninbromid in 50ml H_2O [45] ergibt sich [44]:

$LP = [StryH^+] \bullet [Br^-] = 2{,}1 \bullet 10^{-3}\ [mol^2/l^2]$

Eindeutig ist das Ionenprodukt im Stärkungsmittel kleiner als das Löslichkeitsprodukt, d.h. Strychninbromid kann aus diesem Stärkungsmittel gar nicht ausfallen! Sollte Agatha Christie wegen mangelnden Kenntnissen der Allgemeinen Chemie gescheitert sein? Vorsicht ist geboten, Agatha Christie war eine Perfektionistin. Man erzählt, dass sie nachts aufgesprungen sei, weil ihr plötzlich Zweifel an einer Giftmordausführung kamen. Sie eilte dann ins naheliegende Krankenhaus, um ihre Idee mit den Fachleuten zu diskutieren. Ehe wir lange grübeln, ob nun die Allgemeinen Chemie oder Agatha Christie Recht hat, mischen wir uns das tödliche Stärkungsmittel selbst zusammen und schauen, ob Strychninbromid ausfällt oder nicht.

links: 65 mg Strychninsulfat in 237 ml Wasser, rechts: gleiche Lösung nach Zugabe von 23 g Kaliumbromid

Agatha Christie hatte Recht! Eine Lösung von 65 mg Strychninsulfat in 237 ml Wasser ist völlig klar (links) und nach Zugabe von 23 g Kaliumbromid fallen Kristalle von Strychninbromid aus (rechts). Sie wusste eben, was sie schrieb und vielleicht hatte sie es sogar experimentell überprüft. Wie dem auch sei, wir müssen kleinlaut unsere stark vereinfachte Betrachtung korrigieren. Durch die Zugabe einer großen Menge Kaliumbromid verringert sich nämlich die Löslichkeit von Strychninbromid (Aussalz-Effekt). Für Strychninbromid ist dieser Aussalz-Effekt von Simon [46] experimentell überprüft worden, allerdings erst 7 Jahre nach Veröffentlichung des Buches. Danach nimmt die Löslichkeit mit Zugabe von Bromidionen exponentiell ab. In Agatha Christies Stärkungsmittel entsprechen 23 g Kaliumbromid einer Bromidkonzentration von 0,86 Mol/l. Bei dieser Bromidkonzentration beträgt nach Simon die Sättigungskonzentration von Strychninbromid nur noch 0,00033 Mol/l. Da das zusammengebraute Stärkungsmittel eine Strychninkonzentration von 0,00072 Mol/l hatte, würde mehr als die Hälfte davon, also rund 40 mg ausfallen. Für eine alte, zierlich gebaute Dame wie Mrs. Inglethorp eine tödlich Dosis. Hercule Poirot war das längst klar, bei uns hat es etwas länger gedauert.

war den chemischen Strychninisten nicht besonders hold, denn die Strukturaufklärung dauerte von der Summen- bis zur Strukturformel über einhundert Jahre. Welchen Frust müssen Generationen von Chemikern bei ihrer Forschungsarbeit erlitten haben, wenn die kilogrammweise vor ihnen liegenden Strychninkristalle ihr Geheimnis nicht preisgaben? [15].

Das Hin und Her der vielen Strukturvorschläge kann hier nicht im Detail dargestellt werden, ein Blick auf Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Evolution der Strychnin-Strukturformel. Im Laufe von über 100 Jahren waren Tausende von Wissenschaftlern daran beteiligt, darunter so kluge Köpfe wie Robert Robinson (Nobelpreis 1947), Vladimir Prelog (Nobelpreis 1975), Heinrich Wieland (Nobelpreis 1928) und Robert B. Woodward (Nobelpreis 1965). Bei dem packenden Wettlauf um den strukturellen Mount Everest der organischen Naturstoffchemie blieben bei der Hochkarätigkeit der Beteiligten persönliche Kränkungen und ruppige Schlagabtausche nicht aus [16]. So tat Woodward einen Strukturvorschlag von Robinson aus dem Frühjahr 1947 als „*reines Hirngespinst*“ ab [16,17]. Die Retourkutsche kam prompt. In seiner Nobelpreisrede vom Dezember 1947 erwähnte Robinson zwar Hermann Leuchs, dessen Gruppe 125 Publikationen über das Strychnin veröffentlicht hatte und Vladimir Prelog, der den entscheidenden Nachweis erbrachte, dass das tertiäre Stickstoffatom nicht Teil eines 5-, sondern eines 6-Ring sein musste, aber Woodward wurde nicht mit einer einzigen Silbe [18] erwähnt, obwohl der beim Endspurt um die Strychnin-Struktur wesentliche Beiträge geliefert hatte und unabhängig von Robinson zum richtigen Ergebnis kam.

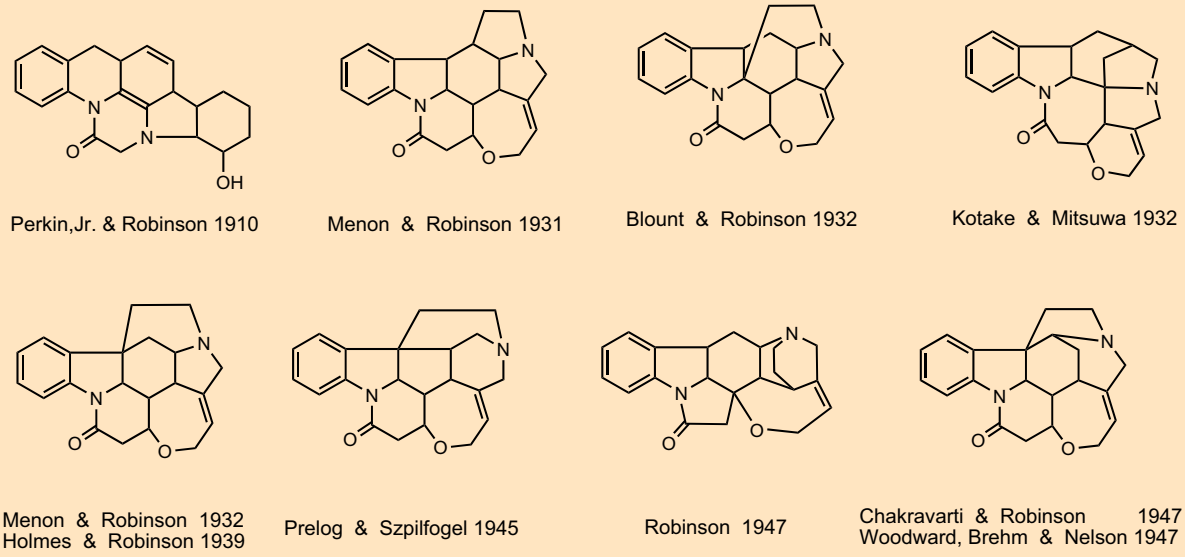
Woodwards Totalsynthese auf dem Papier (1948)

Nach der Isolierung des Strychnins (1828) und der Strukturaufklärung (1947), die mit der Röntgenstrukturanalyse 1950 endgültig abgesichert worden war [19], fehlte noch die Totalsynthese als krönender Abschluss. Sir Robert Robinsons Feststellung „*Für seine molekulare Größe ist es die komplexeste aller Substanzen*“ [20] lies eine mögliche Synthese in weite Ferne rücken. Ein Blick auf die Strukturformeln in Abbildung 6 bestätigt seinen Pessimismus, denn das Knäuel der 7 Ringe lässt sich erst nach längerer Betrachtung räumlich erfassen. Ein synthetischer Aufbau dieses Kohlenstoffgewirrs erschien unmöglich.

Nur einer zog aus, das damals wohl kühnste Syntheseverhaben in Angriff zu nehmen, Robert Burns Woodward (1917-1979) [21]. Es erschien ihm am erfolgversprechendsten, sich bei der Entwicklung einer Synthesestrategie von der Natur leiten zu lassen, d.h. von den Ausgangsmaterialien bis hin zu einzelnen Reaktionsschritten am vermuteten Syntheseweg der Pflanze anzulehnen. Er begab sich damit auf schwankenden Boden, denn die Biosynthese der Alkaloide lag im Dunkeln, da Isotopenstudien noch nicht möglich waren [22].

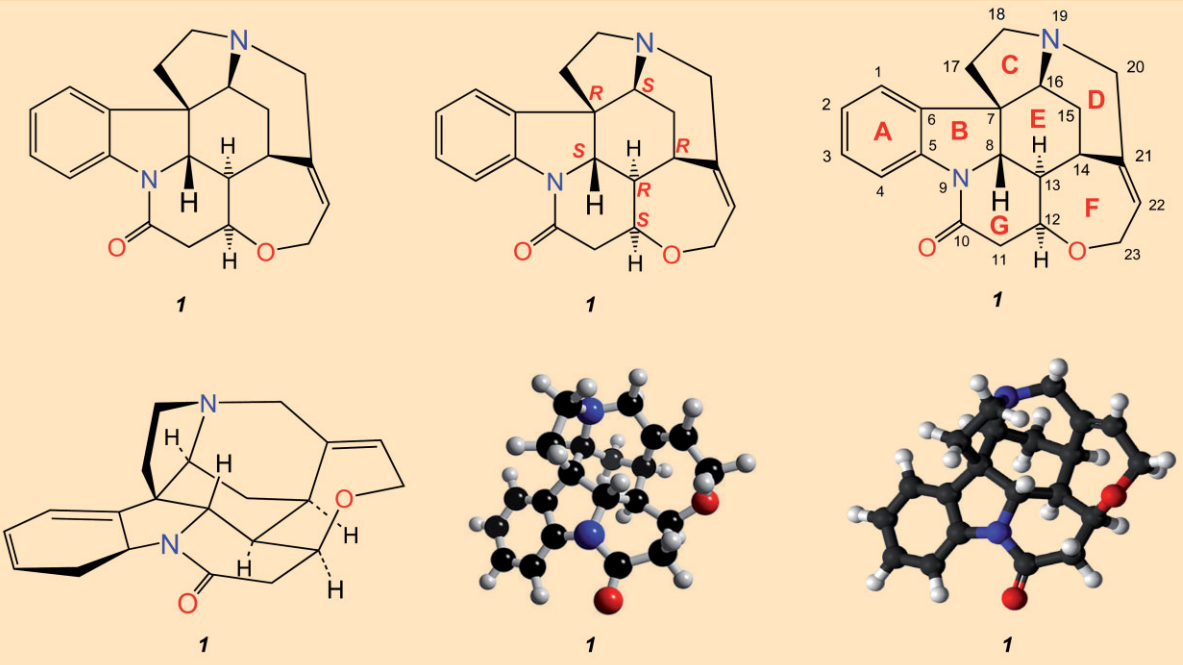
 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ABB. 5 | DIE EVOLUTION DER STRYCHNIN-STRUKTURFORMEL



Ausgehend von der ersten Arbeitshypothese entwickelte sich die Strukturformel des Strychnins von 1910 bis 1947 in mehr oder weniger großen Schritten bis zur endgültigen Strukturformel. Jedem neuen Strukturvorschlag gingen jahrelange mühsame chemische Abbaureaktionen voraus. Vladimir Prelog, der 1945 nachwies, dass ein Stickstoffatom Teil eines Sechs- und nicht Fünfringes war, stellte in seiner Autobiographie fest: „Es gibt keine andere organische Verbindung, deren Strukturaufklärung so viel experimentelle und intellektuelle Arbeit abverlangt hat, wie die von Strychnin“ [47].

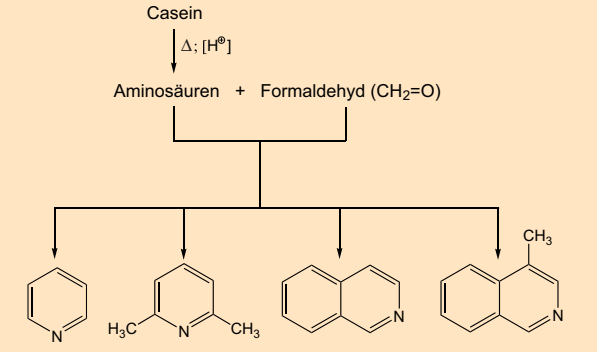
ABB. 6 | DIE CHEMISCHEN STRUKTURFORMELN VON STRYCHNIN



Bei einem dreidimensional so komplexen Molekül wie Strychnin reicht zum Erfassen aller relevanten Strukturdetails eine einzige Darstellungsform nicht aus.
oben: die gebräuchlichste Strukturformel (links) mit den Konfigurationen der 6 stereogenen Kohlenstoffatome (Mitte) und mit der Atomnummerierung und der auf Woodward zurückgehenden alphabetischen Benennung der 7 Ringe.
unten: Bei den perspektivischen Darstellungen benötigt der Betrachter schon einige Zeit, um die Details zu erfassen. Die beiden ball-and-stick-Darstellungen bestechen durch ihre Schönheit, sind dabei aber am unübersichtlichsten (rechts).
[Bildquellen: P. Luger, wikimedia und P.M. Burnham, www.chm.bris.ac.uk/motm/strychnine/strychnineh.html]

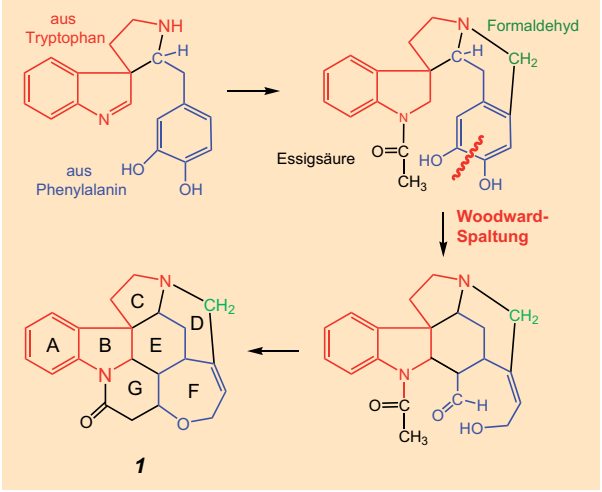
© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ABB. 7 | **DIE BILDUNG STICKSTOFFHALTIGER HETEROCYCLEN AUS PROTEINEN UND FORMALDEHYD**



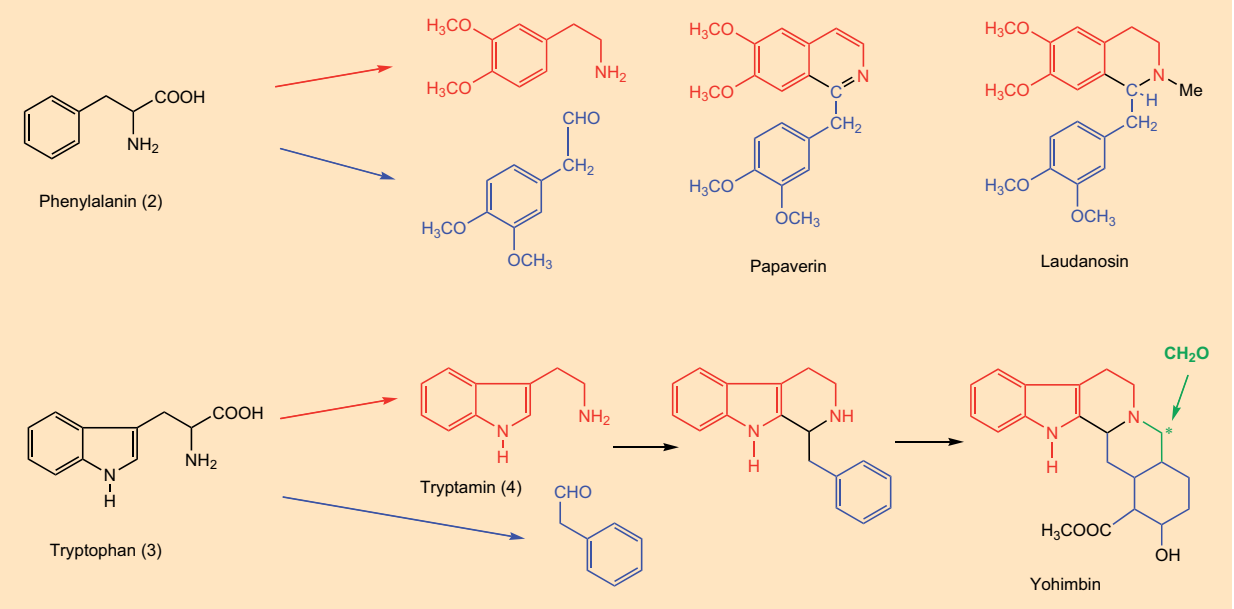
Amé Pictet and Tsan Quo Chou führten 1916 ein wegweisendes Experiment durch [23]. Sie erhitzten Casein, ein aus Kuhmilch gewonnenes Gemisch aus vier Proteinen, in denen jeweils 160– 210 Aminosäuren miteinander verknüpft sind, mit Formaldehyd im Sauren. Unter diesen Bedingungen bildeten sich aus den freiwerdenden Aminosäuren und Formaldehyd stickstoffhaltige Heterocyclen wie Pyridine (links) und Isochinoline (rechts), die Bausteine in vielen Pflanzeninhaltsstoffen sind und deren Biosynthese man sich bis dato nicht erklären konnte.

ABB. 9 | **WOODWARDS STRYCHNIN-TOTAL-SYNTHESE AUF DEM PAPIER (1948)**



Geprägt von der Vorstellung, dass Alkaloide in der Natur aus Aminosäuren entstehen und zusätzlich nur durch kleinere Bausteine wie Formaldehyd oder Essigsäure ergänzt werden, entwickelt Woodward das Synthesekonzept auf dem Papier: AB→C→D→E→FG. Bescheidenheit war wohl nicht sein hervorstechender Charakterzug, denn er gibt der Publikation von 1948 den anspruchsvollen Titel „Biogenese der Strychnos Alkaloide" und fasst sie mit den Worten zusammen: „Insgesamt ist die Möglichkeit, ein so komplexes Molekül wie Strychnin durch eine Aneinanderreihung einfacher Reaktionen aus plausiblen Ausgangsverbindungen aufzubauen, so überzeugend, dass es schwierig zu glauben sein dürfte, dass dieses Synthesekonzept nicht bedeutsam sei." [25].

ABB. 8 | **AMINOSÄUREN ALS BIOSYNTHETISCHE VORSTUFEN VON ALKALOIDEN**



oben: Die Biosynthese zweier Alkaloide des Schlafmohns, Papaverin und Laudanosin konnte durch Zerlegung auf die Reaktion von zwei Abbauprodukten eines substituierten Phenylalanins rationalisiert werden.
unten: Der biosynthetische Aufbau von Yohimbin konnte auf eine zuerst erfolgende Reaktion von Tryptamin (aus Tryptophan) mit Phenylacetaldehyd (aus Phenylalanin) und einer anschließenden Reaktion mit Formaldehyd zurückgeführt werden [24]. Diese einfache Rationalisierung der Biosynthese bei einem so komplexen Alkaloid überzeugte alle.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Die damals akzeptierten Vorstellungen über die Biosynthesen der Alkaloide beruhten weniger auf experimentellen Befunden, als vielmehr auf der Fantasie und Intuition Organischer Chemiker. Natürlich wurde nicht völlig in den blauen Dunst hinein spekuliert, sondern man orientierte sich an experimentellen Erfahrungen im Labor. Eine wegweisende Untersuchung stammte von Amé Pictet. Er erhitzte das aus Kuhmilch gewonnene Protein (Polyaminosäure) Casein 6 Stunden mit Formaldehyd in wässriger Salzsäure [23]. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch konnte er stickstoffhaltige Heterocyclen wie Pyridine und Isochinoline isolieren (Abbildung 7), die Bausteine vieler Alkaloide sind. Daraus entwickelte sich die bis in die 60iger Jahre des letzten Jahrhunderts fest verankerte Auffassung, dass Alkaloide durch Reaktion zwischen aus Aminosäuren gebildeten Aminen und Aldehyden entstehen, bzw. als aldehydischer Reaktionspartner können auch niedermolekulare Stoffwechselprodukte wie Formaldehyd genutzt werden.

Das Syntheseprinzip

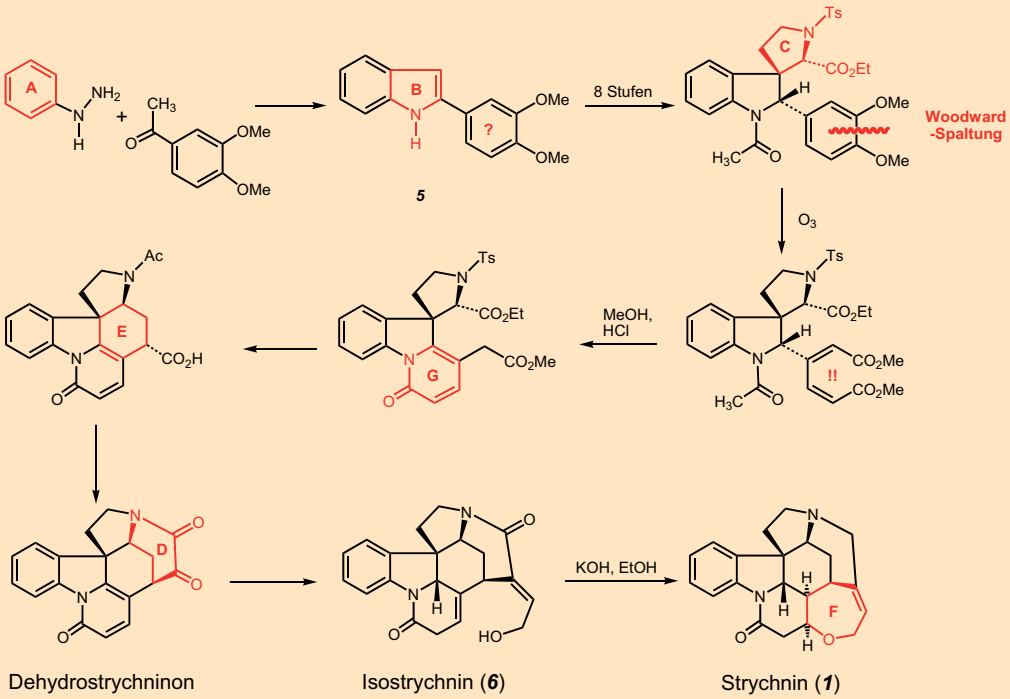
Amin (Aminosäure) + Aldehyd (Aminosäure oder Stoffwechselprodukt) → Alkaloid

überzeugte durch seine Einfachheit, denn bei einigen Alkaloiden, wie die im Schlafmohn vorkommenden Papaverin und Laudanosin, sind die beiden Aminosäurebausteine offensichtlich (Abbildung 8 oben).

Die formale Zerlegung von Alkaloiden in Aminosäurebausteine wurde nicht nur zur Strukturaufklärung genutzt, sondern man begann umgekehrt Alkaloid-Synthesen entsprechend diesem Bauprinzip auf dem Papier zu entwerfen. Ein besonders beeindruckendes Beispiel ist die von G. Barger und G. Hahn [24] entworfene Biosynthese von Yohimbin (aus *Corynanthe johimbe*) (Abbildung 8 unten).

Nur vor diesem Hintergrund können wir Woodwards Syntheseplanung des Strychnins folgen (Abbildung 9). In der Strukturformel ist der Tryptamin-Baustein (4) unverkennbar, der die Ringe A und B und ein Teil des Ringes C

ABB. 10 | WOODWARDS STRYCHNIN-TOTALSYNTHESE IM LABOR (1954)



links: Mit 8 Jahren erweckte ein Chemiebaukasten bei Robert Burnes Woodwards (1917–1979) das Interesse an Chemie. Mit 16 Jahren begann er sein Studium am Massachusetts Institute of Technology, mit 20 beendete er es gleichzeitig mit dem Master und der Promotion. Er wurde Assistent an der Harvard University, stieg schnell die Karriereleiter hinauf und blieb dort für den Rest seines Lebens. Im 2. Weltkrieg konzentrierte er seine Synthesen auf militärisch wichtige Verbindungen wie Chinin (Antimalariamittel) und Penicillin (Antibiotikum). Die Liste der von ihm erstmals synthetisierten Verbindungen ist lang und beeindruckend, z.B. Cholesterol, Cortison, Lysergsäure, Strychnin, Reserpin, Chlorophyll, Vitamin B12, Cephalosporin C etc. etc.. Zu Anfang eines Vortrages oder einer Vorlesung öffnete er eine Box mit den Initialen R.B., die mit farbigen Kreiden gefüllt war, mit denen er seine legendären Tafelbilder entwickelte. Er war Kettenraucher, auch während seiner Vorlesungen, schlief wenig und liebte Schottischen Whisky und einen Martini oder zwei. R.B. Woodward starb 62-jährig an den Folgen eines Herzinfarkts. [Foto: J.D. Roberts, Michigan State University].

*rechts: Die 1954 publizierte Strychnin-Synthese war ein präparativer Kraftakt und machte Woodward endgültig zu einer Lichtgestalt in der Organischen Synthesechemie. Beim Betrachten der 29-stufigen Synthese eines so komplexen Moleküls fällt es auch dem begeistertsten Organiker schwer den Überblick zu behalten. Zuerst werden die Ringe A und B des Indolsystems und dann Schritt-für-Schritt die Ringe G, E, und D [48] aufgebaut. Der letzte Ring F schließt sich durch eine bekannte Isomerisierung von Isostrychnin zu Strychnin [49]. Die Synthese beginnt mit einem furiosen Paukenschlag, die völlig sinnlos erscheinende Einführung eines Dimethoxyphenyl-Restes zum Indol **5**. Der Aha-Effekt kommt erst nach 9 Reaktionsstufen, wenn nämlich der Phenylring mit Ozon gesprengt wird und die beiden Teilstücke als molekularer „Steinbruch" genutzt werden [50], um die Ringe G und E aufzubauen. Einfach genial!*

bildet. In dem verwirrenden Knäuel der Ringe D-G ist kein Aminosäurebaustein erkennbar. Woodward aber sah einen. Er greift 1948 Bargers und Hahns Idee auf und glaubt im Wirrwarr der Ringe D-G ein Phenylalanin als Baustein zu erkennen, dessen aromatischer Ring während der Biosynthese zertrümmert worden sein muss. Mit dieser wilden Idee im Zentrum publiziert er 1948, nur ein Jahr nach der Strukturaufklärung, seine Überlegungen über eine mögliche Biosynthese für Strychnin (Abbildung 9) [25], mit dem deutlichen Hinweis, dass die vorgeschlagene Biosynthese nicht in allen Details genauso ablaufen muss, sondern der Vorschlag flexibel interpretiert werden sollte.

Die Öffnung eines Phenylringes wird begeistert aufgenommen. Robinson lobt in einem Anhang an Woodwards Publikation: *„Die vorgeschlagene Öffnung eines Benzolringes ist in höchstem Maße originell. ... Es ist offensichtlich, dass durch Aufbrechen eines Benzolringes und der Wiederzusammenfügung der Fragmente nahezu jede Struktur aufgebaut werden kann.“* Bereits wenige Wochen später nutzt Robinson das Konzept einer Ringspaltung bei der Strukturaufklärung von Emetin, lobt Woodwards „genialen Vorschlag“ und nennt die Ringöffnung „Woodward-Spaltung“ [26].

Woodwards Totalsynthese im Labor (1954)

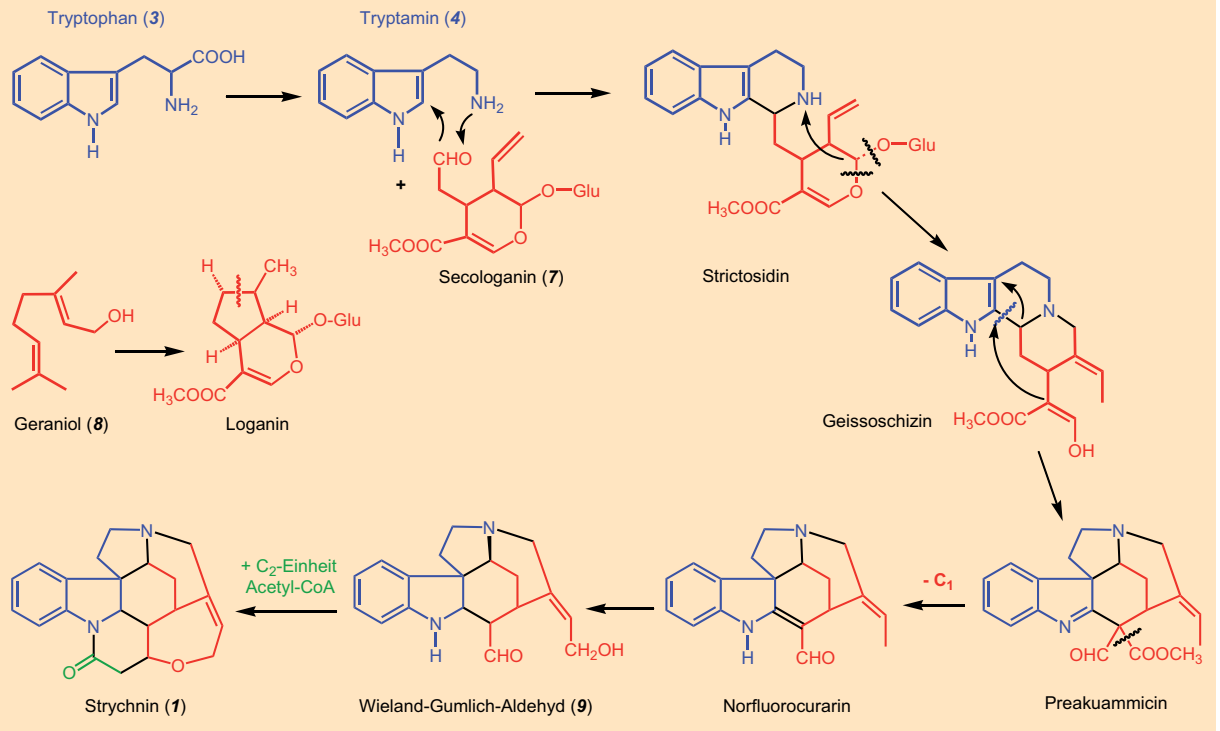
”If we can’t make it, we’ll take it” [27]

Woodward hatte schon Chinin (1944), Patulin und Cortison (1951) synthetisiert und publizierte 1954 die Totalsynthesen von Lysergsäure und Lanosterol. Aber in diesem Jahr war die Totalsynthese von Strychnin die absolute Sensation [28]! Nur 7 Jahre nach der Strukturaufklärung konnte er gemeinsam mit fünf Mitarbeitern in 29 Stufen aus bekannten Laborchemikalien diesen Naturstoff herstellen. Die Gesamtausbeute lag zwar unter 0,1 %, das aber war unwichtig, denn es ging vor allem um den Nachweis, dass sich ein so komplexes Molekül wie Strychnin im Labor herstellen lässt.

Für seine Leistungen auf dem Gebiet der Naturstoffsynthesen bekam Woodward, damals schon lange erwartet, den Nobelpreis für Chemie 1965 verliehen. Die bei der Verleihung verlesene Begründung endete mit einer kaum steigerbaren Lobpreisung [29]:

... Es wurde gelegentlich behauptet, dass Sie gezeigt haben, dass in der Organischen Synthese nichts unmöglich sei. Dies ist vielleicht etwas übertrieben. Sie haben aber in spektakulärer Weise dieses Gebiet und den Bereich des Möglichen ausgedehnt. Es wurde auch behauptet, dass Sie wie ein Zauberer herausragen. Wir wissen

ABB. 11 | DIE PFLANZLICHE BIOSYNTHESE VON STRYCHNIN



Nach den Untersuchungen von Wenkert und Thomas [32] werden die terpenoiden Indolalkaloide in der Pflanze aus der Aminosäure Tryptophan (3) und Secologanin (7) aufgebaut. Dieser C_{10}-Baustein entsteht aus Geraniol (8), das zunächst in Loganin und dann in Secologanin (7) umgewandelt wird. Dieser Aldehyd reagiert dann im Zuge einer Mannich-Reaktion mit Tryptamin (4) zu Strictosidin, einem Zwischenprodukt für unzählige Indolalkaloide. Der letzte Schritt in der Biosynthese von Strychnin ist der Einbau einer C_2-Einheit (Acetyl-CoA, aktivierte Essigsäure) in den sogenannten Wieland-Gumlich-Aldehyd (9) mit dem abschließenden Ringschluss.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ABB. 12 | **DIE BISHER PUBLIZIERTEN FORMALEN TOTALSYNTHESEN DES STRYCHNINS**

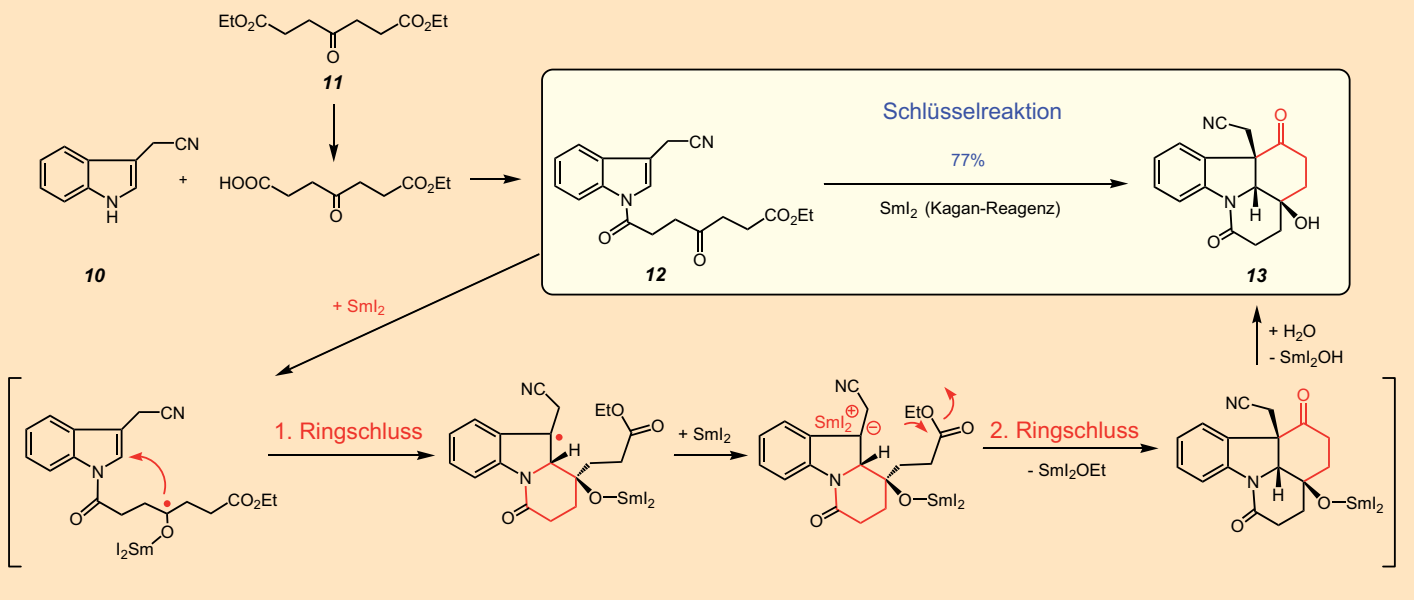
	Autor	Jahr		Stufen	Ausbeute	Aufbau der Ringe
1	Woodward	1954	(–)	29	<0,1	A→B→C→G→E→D→ F
2	Magnus	1992	(–)	30	<0,1	AB→D→CE→F→G
3	Overman	1993 1995	(–) (+)	27 24	 3,0	 A→D→CE→B→F→G
4	Kuehne	1993	(*rac*)	20	1,0	AB→CE→D→G→F
5	Stork	1992	(*rac*)	19	n.d.	AB→CE→D→F→G
6	Rawal	1994	(*rac*)	22	1,0	A→C→ E→ G→D→F
7	Kuehne	1998	(–)	22	3,5	AB→CE→D→F→G
8	Bonjoch	1999	(–)	22	0,15	AE→C→D→B→F→G
9	Martin	1999	(*rac*)	17	1,0	AB→D→CE→F→G
10	Vollhardt	2000	(*rac*)	19	0,1	AB→EG→C→D→F
11	Bodwell	2002	(*rac*)	17	2,5	AB→CEG→D→F
12	Shibasaki	2002	(–)	30	1,0	E→A→BD→C→F→G
13	Mori	2002	(–)	27	0,1	E→A→B→C→G→D→ F
14	Fukuyama	2004	(–)	29	1,0	A→B→D→CE→F→G
15	Padwa	2007	(*rac*)	22	0,5	AB→CE→D→F→G
16	Andrade	2010	(*rac*)	18	1,5	AB→CE→D→F→G
17	Beemelmanns &Reißig	2010	(*rac*)	16	1,0	AB→EG→C→D→F

zwar, dass in lange vergangenen Zeiten die Chemie als eine Geheimwissenschaft angesehen wurde, Sie erlangten ihren wissenschaftlichen Ruf jedoch sicherlich nicht durch magische Kräfte, sondern allein durch tiefe Schärfe in ihrem wissenschaftlichen Denken und ein genaues und fachlich kompetentes Planen ihrer Experimente. In dieser Hinsicht kommt Ihnen eine einzigartige Stellung unter den heutigen Organischen Chemikern zu. In Anerkennung Ihrer Verdienste für die Chemie, hat die Königlich-Schwedische Akademie entschieden, Ihnen dieses Jahr den Nobelpreis für Ihre herausragenden Erfolge in der Kunst der Organischen Synthese zu verleihen.

Die Kunst in Woodwards Strychnin-Synthese von 1954 kann hier nicht detailliert vorgestellt werden, dies ist von berufenerer Seite vielfach getan worden [30]. Beschränken wir uns auf den Paukenschlag zu Synthesebeginn, der Chemiker damals und heute verblüfft (Abbildung 10).

Der zu Beginn durch eine Fischer-Indolsynthese eingeführte dimethoxysubstituierte Phenylring scheint zunächst überhaupt keinen Sinn zu ergeben. Erst nach mehreren Reaktionsschritten löst sich das verworrene Rätsel, der aromatische Ring wird mit Ozon oxidativ aufgespalten. Diese ungewöhnliche Vorgehensweise wird aber verständlich, wenn man sie vor dem Hintergrund seiner davor angestell-

ABB. 13 | **DIE SCHLÜSSELREAKTION DER STRYCHNIN-SYNTHESE NR. 17 [51]**



In der Schlüsselreaktion wird der leicht zugängliche Ester 12 in den Tetrazyklus 13 umgewandelt, wobei in einem Rutsch zwei Sechsringe mit drei benachbarten Stereozentren in der für die weitere Strychninsynthese benötigten Konfigurationen gebildet werden. Basis dieser komplexen Reaktionsabfolge ist das starke Reduktionsmittel Samariumdiiodid (SmI_2, Kagan-Reagenz). In der Arbeitsgruppe Reißig wird das präparative Potential dieses Reagenzes seit langen genutzt und sein Anwendungsbereich erweitert. Hier greift ein Molekül Samariumdiiodid an der Carbonylgruppe an und überträgt ein Elektron unter Bildung eines Ketylradikals [52]. Dieses radikalische Zentrum greift nun seinerseits an der 2-Stellung des Indols unter Bildung des ersten Sechsrings an. Dann überträgt ein zweites Molekül Samariumdiiodid wiederum ein Elektron auf die 3-Indolstellung und das gebildete Carbanion greift intramolekular nukleophil am Carbonylkohlenstoff der Estergruppe an. Ein zweiter Ring wird geschlossen. Wegen der zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Ringschlüsse spricht man von einer Kaskadenreaktion, die trotz ihres mechanistisch komplexen Ablaufs in 77 % Ausbeute den Tetrazyklus 13 liefert.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ten biochemischen Syntheseüberlegungen betrachtet. Danach sah er ja in *Phenyl*alanin eine biochemische Vorstufe des Strychnins.

Das Ende der Woodward-Spaltung

Anfang der Sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts zeigten dann Isotopenstudien, dass in allen Indolalkaloiden der Indolteil aus der Aminosäure Tryptophan stammt. In den meisten Indolalkaloiden wird das aus Tryptophan gebildete Tryptamin mit dem C_{10}-Terpenbaustein Secologanin verknüpft. Viele der über 3000 Vertreter dieser terpenoiden Indolalkaloide besitzen faszinierend komplexe Strukturen. Das Secologanin (**7**) wird in der Pflanze aus Geraniol (**8**) hergestellt, einem zentralen Baustein der Terpenbiosynthese [31]. Dieses durch Isotopenstudien experimentell bestätigte Aufbauprinzip wurde von E. Wenkert und R. Thomas [32] um 1961 vorgestellt und bedeutete das abrupte Ende der Woodward-Spaltung [33]. Tatsächlich macht die Natur Strychnin anders als es sich Woodward vorgestellt hatte (Abbildung 11). Nicht aus Tryptophan und Phenylalanin, sondern aus Tryptophan und Secologanin synthetisiert der Brechnussbaum sein Strychnin.

Fassen wir zusammen: Robinson, Woodward und ihre Zeitgenossen folgten über Jahrzehnte der Vorstellung, dass die Natur Alkaloide aus Aminosäuren herstellt. Viele Befunde konnten dadurch schlüssig erklärt, wichtige Hinweise bei der Strukturaufklärung erhalten und die Syntheseplanung erleichtert werden. Viele dieser so geplanten Synthesen wurden erfolgreich im Labor umgesetzt, wie Woodwards brillante Strychnin-Synthese. Aus heutiger Sicht war Woodwards vorgeschlagene Biogenese von Strychnin mit der im Zentrum stehenden Spaltung eines Benzolringes zwar hochkreativ, aber falsch. Glücklicherweise, denn wenn Woodward 1949 die richtige Biosynthese aus Abbildung 11 gekannt hätte, ob er dann eine daran angelehnte Totalsynthese mit den damaligen synthetischen Möglichkeiten überhaupt begonnen hätte, muss stark bezweifelt werden. Seien wir also auch auf schwankendem Boden mit unseren Gedanken und Träumen mutig und kühn und folgen dem großen Philosophen Karl Valentin [34]:

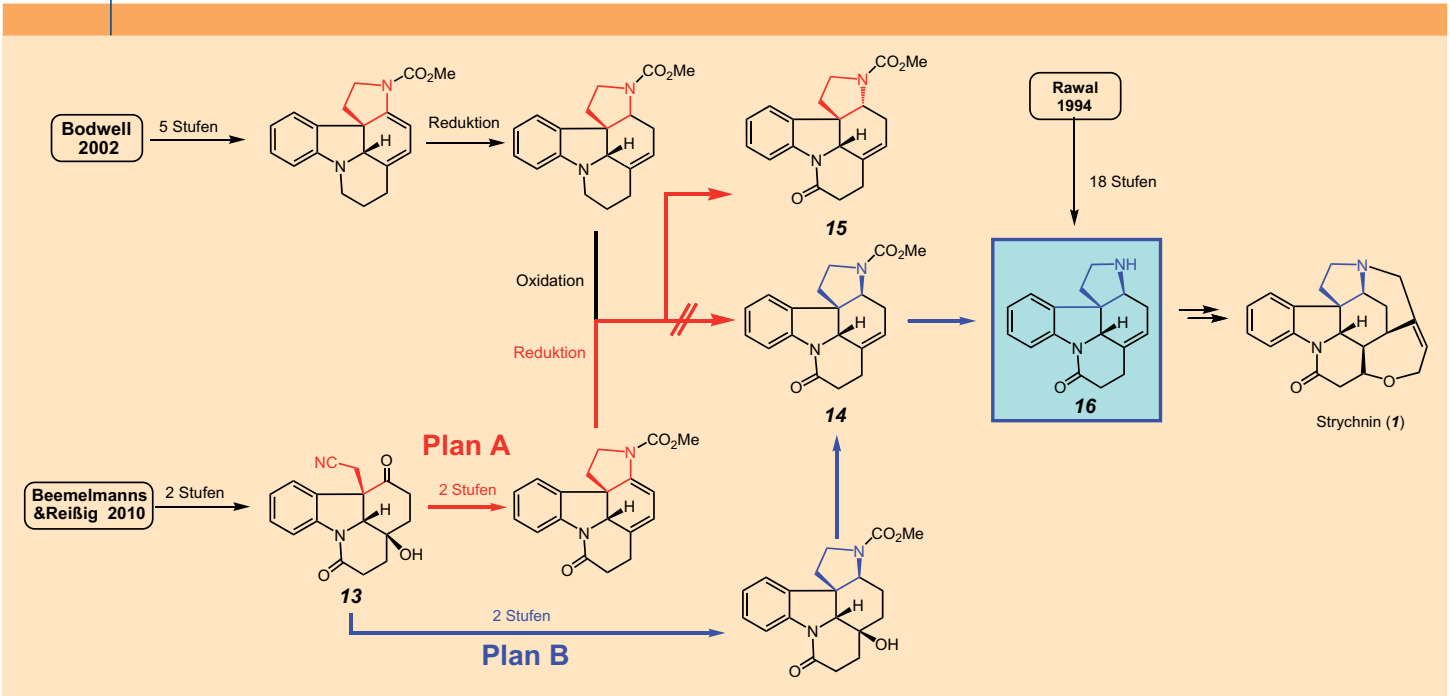
Der Kapellmeister: *„... übrigens, was seh' ich denn da, Sie haben ja gar keine Gläser in Ihre Augengläser drin ... Was setzen Sie dann das leere Gestell auf, das hat doch gar keinen Zweck?"*

Karl Valentin: *„Besser ist's doch wie gar nichts!"*

Strychnin-Totalsynthese Nr. 17 *(Beemelmanns & Reißig 2010)*

Was treibt Organische Chemiker dazu, immer und immer wieder Strychnin auf neue Weise zu synthetisieren? Insbesondere wenn doch diese Verbindung hundertgrammweise bequem in wenigen Tagen aus dem Samen des Brech-

ABB. 14 | TOTALSYNTHESE VON STRYCHNIN NR. 17: PLAN A UND PLAN B



Der von Beemelmanns und Reißig aufgestellte Plan A zur Synthese des Strychninvorläufers 16 lieferte ein Syntheseprodukt, welches identisch mit dem Schlüsselbaustein der Strychninsynthese nach Li und Bodwell war [53]. Dieses erwies sich jedoch nach langwierigen NMR-Messungen nicht als die gewünschte Verbindung 14 mit einem cis-verknüpften Fünfring (blau), sondern als das Stereoisomer 15 mit einem trans-verknüpften Fünfring (rot). Die geplante Totalsynthese war damit gescheitert und Bodwells Totalsynthese hinfällig. Ein neuer Plan B wurde rasch entwickelt und die Verbindung 13 konnte doch noch in drei Reaktionsstufen in den gewünschten Pentazyklus 14 umgewandelt werden. Wegen der schlechten Erfahrung wurde 14 sicherheitshalber noch in 16 überführt und die Identität mit Rawals Zwischenprodukt nachgewiesen.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

EIN GESPRÄCH

Die Strychnin-Synthese Nr. 17

Christine Beemelmanns und Hans-Ulrich Reißig gelang im letzten Jahr die 17. Totalsynthese von Strychnin. Das war aufregender als man auf den ersten Blick meinen möchte. Lesen Sie mehr zu diesem spannungsvollen Projekt im folgenden Gespräch.

links: Dr. Christine Beemelmanns und Prof. Hans-Ulrich Reißig von der Freien Universität Berlin, die beiden, an der Strychnin-Synthese Nr. 17 beteiligten Wissenschaftler. rechts: R. Huisgen bei der Verleihung der Ehrendoktorwürde der Freien Universität Berlin am 12. Februar 2010. Die Publikation der 17. Strychnin-Totalsynthese wollten die beiden Berliner Wissenschaftler Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag widmen. Trotz eines heftigen Rückschlags auf der Zielgeraden konnten C. Beemelmanns und H.-U. Reißig die Arbeit Anfang Juni erfolgreich abschließen, gerade noch rechtzeitig zum Geburtstag am 13. Juni 2010.

K.R.: Prof. Reißig, könnten Sie für unsere Leser kurz Ihr Arbeitsgebiet skizzieren, aus dem sich die neue Strychnin-Synthese entwickelt hat.

Prof. H.-U. Reißig: Das Ziel unserer Forschung ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden zur Herstellung bioaktiver Verbindungen. Heterocyclische Verbindungen sind dabei von besonderem Interesse, wobei das Indolsystem zu den so genannten privilegierten Strukturen gehört, die in besonders vielen Wirkstoffen vorkommen, vom Neurotransmitter Serotonin bis zum halluzinogenen Psilocin, vom gefäßerweiternden Yohimbin zum blutdrucksenkenden Reserpin, vom cytostatisch wirkenden Vincristin bis zum Krampfgift Strychnin, alles Indole und es gibt noch über 3000 weitere.

K.R.: Frau Dr. Beemelmanns, der Titel ihrer Dissertation *„Samariumdiiodid-induzierte Cyclisierungen von Indol-1-ylketonen zum Aufbau funktionalisierter N-Heterocyclen – Eine formale Totalsynthese von Strychnin“* [51] ist ja ungewöhnlich umfangreich. Könnten Sie uns das Thema zusammenfassend etwas näherbringen.

Dr. C. Beemelmanns: Wie Prof. Reißig schon sagte, befassen wir uns mit Methodenentwicklung zur Synthese komplexer Heterocyclen. Im ersten Teil meiner Doktorarbeit habe ich Cyclisierungsmethoden mit Samariumdiiodid methodisch entwickelt [52] und optimiert, mit denen ich an ein substituiertes Indol möglichst einfach und mit guten Ausbeuten einen weiteren Lactamring anknüpfen kann. Natürlich versucht man dann, die selbst entwickelten Methoden dann auch zu erproben, indem man z.B. einen interessanten Naturstoff synthetisiert. Wenn man dann Glück hat, gelingt es auch. Und ich hatte am Ende eine Menge Glück.

K.R.: Herr Prof. Reißig, wann sind Sie auf die Idee gekommen, eine Strychnin-Synthese zu probieren?

Prof. H.-U. Reißig: Ich? Überhaupt nicht! Das war Dr. Steffen Groß (Promotion 2003), der mit der Idee zu mir kam, eine Strychnin-Synthese zu versuchen. Er verfolgte am Ende seiner Doktorandenzeit einen ersten Syntheseplan in Richtung Strychnin, der leider nicht erfolgreich war. Wir mussten das Projekt abbrechen, da er ja auch mit seiner Doktorarbeit fertig werden sollte.

K.R.: Warum begibt man sich überhaupt auf den dornigen Weg, Strychnin zum 17. Mal zu synthetisieren? Man kann es doch ganz einfach aus Brechnusssamen gewinnen.

Prof. H.-U. Reißig: Nun, warum klettert man auf der x-ten Route auf den Mont Blanc, warum malt ein Künstler eine Sonnenblume, das hat doch van Gogh schon in Vollendung gemacht, warum hört man sich „Tristan und Isolde“ mit verschiedenen Dirigenten und Orchestern an?

Strychnin ist in der Organischen Chemie etwas ganz Besonderes, ein *magic molecule*. Denken sie nur an die unglaublich vielen Arbeitsgruppen, die sich am Strychnin versucht haben, erst bei der Isolierung, dann bei der Strukturaufklärung und schließlich bei der Totalsynthese. Hierzu Wesentliches beizutragen, das ist schon reizvoll. Aber es ist nicht allein sportlicher Ehrgeiz, denn man muss zwar ans Ziel kommen, aber entscheidend ist, wie man es erreicht. Der Weg ist das Ziel und das besteht darin, dieses hochkomplexe Molekül auf einfache, elegante und ergiebige Weise synthetisch in den Griff zu bekommen.

Dr. C. Beemelmanns: Bei der Strychninsynthese bilden die von berühmten Arbeitsgruppen publizierten Totalsynthesen eine Messlatte, die es zu übertreffen gilt. Nach der erfolgreichen Entwicklung des zentralen Syntheseschritts hatte ich eben das Gefühl, ich könnte das auch. Vor allem, vielleicht kann ich das sogar besser! Das war mein Hauptantrieb.

K.R.: Wann ist denn Ihrer Meinung nach eine Synthese besser, als andere?

Prof. H.-U. Reißig: Bewertungen von Synthesen sind schwierig und immer subjektiv. Allgemein gilt aber, eine Synthese ist umso besser, je kürzer, ergiebiger und schöner sie ist.

K.R.: Kürzer und ergiebiger in der Ausbeute sind nachvollziehbar und messbar. Aber wann ist in Ihren Augen eine Synthese schön?

Prof. H.-U. Reißig: Eine schöne Synthese führt in wenigen Schritten zu hoher Komplexität. Darin liegt der Witz unserer Synthese. Sehen Sie sich doch einmal die Schlüsselreaktion an. Das Ausgangsprodukt sieht doch wirklich primitiv aus. Kein Stereozentrum, ganz einfache funktionelle Gruppen und dann mit einem Schlag der doppelte Ringschluss, und das mit 77 % Ausbeute. Was will man mehr?

Dr. C. Beemelmanns: Genau! In unserem Schlüsselschritt entstehen gleich drei benachbarte Stereozentren in den gewünschten Konfigurationen. In einem Rutsch! Und der Sub-

stituent -CH_2-CN liefert uns alle Atome für den oberen Fünfring. Diese nach Zugabe mit Samariumdiiodid nacheinander erfolgenden Ringschlüsse (Kaskaden-Reaktion) sind der Glanzpunkt der Synthese. Das ist elegant und schön!

K.R.: Frau Beemelmanns, im weiteren Verlauf der Synthese konnten Sie das von Bodwell bereits synthetisierte Zwischenprodukt herstellen [53]. Damit war doch Ihre formale Totalsynthese eigentlich abgeschlossen.

Dr. C. Beemelmanns: Richtig! Ich konnte die völlige Übereinstimmung aller spektroskopischen Daten meines Esters und dem von Bodwell feststellen. Das war Anfang Februar 2010 und ich ging zum Chef und sagte: „Wir haben's."

Prof. H.-U. Reißig: Als mein Doktorvater, Rolf Huisgen zur Verleihung einer Ehrenpromotion zu uns an die Freie Universität Berlin kam, fragte er mich, was denn bei uns so läuft. Stolz konnte ich ihm berichten, dass wir eine sehr elegante Strychnin-Synthese seit kurzem in der Tasche hatten. Die wollten wir ihm zu seinem 90. Geburtstag am 13. Juni 2010 widmen, aber das sagte ich ihm damals noch nicht. Ein Glück!

K.R.: Frau Beemelmanns, das war leider noch nicht das Happy End, denn es wurde dann richtig dramatisch.

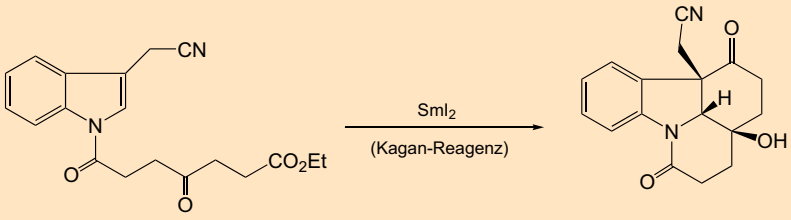
Dr. C. Beemelmanns: Das können Sie wohl laut sagen. Meine Dissertation war ja praktisch abgeschlossen und wir hatten schon kräftig darauf angestoßen. Aber weil in den NMR-Spektren des Esters einige Signale überlagert waren, konnte ich nicht mit letzter Sicherheit beweisen, dass der obere 5-Ring tatsächlich *cis*- (***14***) und nicht *trans*-verknüpft (***15***) war. Er musste ja *cis*-verknüpft sein, denn dies entsprach der Verknüpfung dieses Ringes im Strychnin. Bodwell hatte diese Struktur zwar angegeben, aber ich wollte sicher sein.

Prof. H.-U. Reißig: Mit Signalüberlappungen hatte ich in meiner eigenen Doktorarbeit bei Huisgen auch viel zu kämpfen, und damals half mir oft ungemein ein Wechsel des Lösungsmittels von Chloroform auf Benzol, weil sich dabei die NMR-Signale leicht verschieben, und, wenn man Glück hat, sind Signale dann getrennt.

Dr. C. Beemelmanns: Das klappte auch so leidlich, aber erst eine Änderung der Messtemperatur erbrachte eine saubere Signaltrennung. Schon die ersten Messungen deuteten darauf hin, dass die beiden Wasserstoffatome H_a und H_b auf der gleichen Seite des Sechsringes lagen [54]. Wir hatten leider das falsche Isomer ***15*** hergestellt und aus dem kann man kein Strychnin machen. Aber auch Bodwell hatte nur das falsche Isomer in Händen.

Wir hatten immer noch Zweifel. Vielleicht hatte Bodwell doch Recht und so sahen wir uns die NMR-Spektren hundertfach an. Man geht sie noch mal durch, zeigt sie Kollegen und lässt sie nochmals messen. Dann misst man bei einer anderen Temperatur. Ich habe schon von den NMR-Signalen geträumt.

Aber nach einem Monat waren wir uns sicher, dass Bodwell und wir nicht ***14***, sondern das falsche *trans*-Isomer ***15*** hergestellt hatten. Meine schöne Synthese war dahin. Das war schon deprimierend.



K.R.: Bodwells Synthese war damit doch auch fehlgeschlagen.

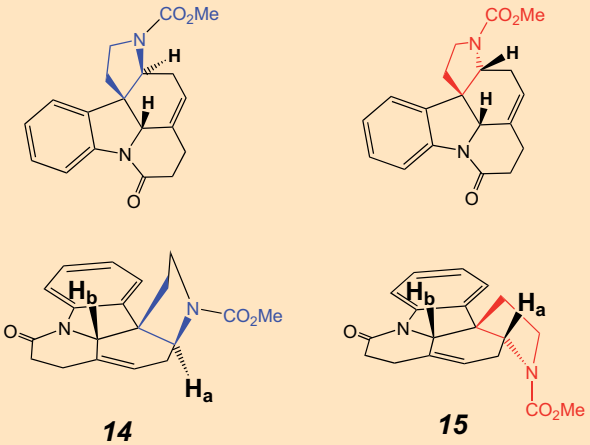
Dr. C. Beemelmanns: Ja, furchtbar, denn dies zu beweisen war natürlich nie mein Ziel. Es ist doch äußerst unangenehm, einen Kollegen korrigieren zu müssen. Mir wäre es tausendmal lieber gewesen, es wäre bei uns beiden das richtige Isomer ***14*** gewesen.

K.R.: Und nun?

Prof. H.-U. Reißig: Sie war damals total niedergeschlagen. Das ist auch kein Wunder, denn sie war praktisch schon durchs Ziel, und dann das. Aber Sackgassen sind nun einmal Teil jeder wissenschaftlichen Forschung, es war für sie eine besonders bittere Lektion. Also gaben wir uns zwei weitere Monate, denn Frau Beemelmanns wollte ja ihre Dissertation fertigstellen. Wir haben einen Plan B entwickelt, bei dem wir uns aber keineswegs sicher waren, ob der überhaupt und dann noch in dieser kurzen Zeit zu realisieren wäre. Aber Frau Beemelmanns hat mit Fleiß, Können und Glück den richtigen *cis*-verknüpften Fünfring in kurzer Zeit hinbekommen und die Synthese blieb so kurz wie vorher. Ende gut, alles gut.

K.R.: Haben sie mit Bodwell über die Frage der Zuordnung der Schlüsselverbindung gesprochen?

Prof. H.-U. Reißig: Selbstverständlich, das gehört sich so. Wir haben Graham J. Bodwell (Memorial University, St. John's, Canada) das Manuskript vor der Einreichung geschickt und seine Reaktion erbeten. Dass ich ihn persönlich kannte, machte es einfacher offen zu sprechen, denn man darf nicht vergessen, dass darin indirekt stand, dass seine



14 ***15***

© 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

publizierte Strychnin-Totalsynthese in Wirklichkeit keine war. Ich schrieb ihm, dass es mir sehr Leid täte und dass ich hoffe, dass wir uns deswegen nicht entzweien. Aber wir mussten den Irrtum öffentlich korrigieren, damit unsere eigene Synthese als gelungen anerkannt wird.

K.R.: Und wie hat er darauf reagiert?

Dr. C. Beemelmanns: Er war natürlich ganz betroffen, reagierte aber sehr souverän. Er akzeptierte den „*extremely embarrassing*" Fehler und wollte nochmals nachvollziehen, warum sie ihre NMR-Messungen fehlerhaft interpretieren konnten.

Außerordentlich bewundernswert fand ich übrigens Bodwells Reaktion nach Erscheinen unserer Arbeit in der „Angewandten Chemie" [55]. Er gratulierte zum „*beautiful piece of chemistry*" und bedankte sich bei Prof. Reißig für die höchst professionelle und rücksichtsvolle Handhabung dieser wissenschaftlichen Differenz, stimmte der Korrektur seiner Zuordnung zu und sah darin ein perfektes Beispiel für die Selbstkorrektur in unserer Wissenschaft. Diese Reaktion war einfach vorbildlich.

K.R.: Haben Sie die Arbeit denn noch rechtzeitig vor Rolf Huisgens Geburtstag fertiggestellt?

Prof. H.-U. Reißig: Ganz knapp. Wir hatten die Arbeit Mitte Mai an die „Angewandte" geschickt und sie wurde glücklicherweise Anfang Juni 2010 angenommen, genau rechtzeitig zu seinem 90. Geburtstag am 13. Juni.

K.R.: Hat er sich denn über die Widmung der Synthese mit einem der giftigsten Naturstoffe gefreut? Das könnte man ja auch missverstehen.

Prof. H.-U. Reißig: Er hat sich sogar sehr darüber gefreut und in seinem Dankesschreiben bezeichnete er unseren doppelten Ringschluss als *elegant* und einen „*wahren Knüller*". Sie fragten vorhin, was die Schönheit einer Synthese ausmacht. Rolf Huisgen erklärte es in seinem Brief: „ Wir sprechen von *Eleganz* einer Synthese und meinen damit „*unerwartete Einfachheit*"". Rolf Huisgen weiß übrigens in diesem Zusammenhang genau wovon er redet, denn er kennt das Strychnin allzu gut, da er bei Heinrich Wieland über Strychnosalkaloide promoviert hatte, vor allem über Vomicin, einem engen Verwandten des Strychnins. Er hat dieses Gebiet der Naturstoffe bald verlassen [56] und mit der Entdeckung und seinen vielen weiterführenden Untersuchungen zur 1,3-dipolaren Cycloaddition und vielen anderen ganz herausragende Beiträge vollbracht. In Anerkennung dieser Leistungen wurde ihm im Februar 2010 im Rahmen eines Festkolloquiums die Ehrendoktorwürde der Freien Universität Berlin verliehen und Frau Beemelmanns und ich fanden es angemessen, einem so hervorragenden Chemiker zu seinem 90.Geburtstag unsere neue und elegante Strychnin-Totalsynthese zu widmen.

K.R.: Frau Dr. Beemelmanns, Herr Prof. Reißig, Ich danke Ihnen ganz herzlich für das offene, kollegiale Gespräch.

nussbaums gewonnen werden kann. Der Reiz muss ja groß sein, denn inzwischen wurden bereits 17 Totalsynthesen publiziert [35] und keine gleicht der anderen (Abbildung 12). Ihre Motivation erläutern die beiden an der jüngsten Synthese Nr.17 beteiligten Berliner Wissenschaftler selbst (siehe Interview).

Die Synthese Nr. 17 geht von zwei käuflichen Laborchemikalien aus: Indol-3-acetonitril (***10***, € 160/25g) und Oxopimelinsäurediethylester (***11***, € 120/25g). Zunächst wird der Diester ***11*** in den zwar auch käuflichen, aber teuren Monoester überführt. Dessen Umsetzung mit ***10*** ergibt das Indolderivat ***12*** (Abbildung 13). Anschließend folgt der eigentliche Schlüsselschritt der Synthese, die doppelte Cyclisierung zum Tetracyclus ***13***.

Im Tetrazyklus ***13*** sind bereits mit der NC-CH_2-Seitenkette in 3-Stellung des Indols alle notwendigen Atome für den Aufbau des nächsten Rings angelegt. Der folgende dritte Ringschluss gelang glatt und ausgehend von Indol ***10*** konnte in drei Stufen der bereits von Bodwell in 13 Stufen synthetisierte Pentazyklus ***15*** dargestellt werden (Plan A in Abbildung 14). Da Bodwell die Umwandlung von ***15*** in den von Rawal in 18 Stufen hergestellten Strychninvorläufer ***16*** bereits beschrieben hatte, schien die 17. formale Totalsynthese [36] von Strychnin erfolgreich abgeschlossen zu sein. War das also das Happy End?

Nein, denn die von Bodwell publizierte Strukturzuordnung des Tetracyclus erwies sich als fehlerhaft. Beemelmanns und Reißig stellten überraschend fest, dass der hergestellte Tetrazyklus kein Synthesevorläufer von ***16***, sondern Tetracyclus ***15*** war, welcher nicht in Strychnin umgewandelt werden kann. Die Synthese war somit fehlgeschlagen und die Bodwellsche Strychnin-Synthese war nicht mehr haltbar.

Nun begann ein Drama, über das die beiden Forscher selbst offen Auskunft geben (siehe Interview). Es zeigt sich dabei, dass Totalsynthesen eben nicht nur aus dem Aufstellen von mit vielen geraden und krummen Pfeilen gepflasterten Reaktionsschemata und harter Arbeit im Labor bestehen. Das Umfeld, die Umstände und natürlich die Emotionen zwischen Triumph und Frust spielen eine große Rolle und natürlich auch das Glück des Tüchtigen. Das Glück war ihnen diesmal hold, denn mit einem schnell aufgestellten Plan B wurde die aufgetretene Klippe ohne Verlängerung der Synthesesequenz schadlos umschifft. Anfang Mai 2010 war es dann so weit, die Strychnin-Totalsynthese konnte doch noch erfolgreich abgeschlossen werden, die Publikation wurde geschrieben, angenommen und erschien im Oktober 2010. *Chapeau*! [37]

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. C. Beemelmanns und Prof. Dr. Hans-Ullrich Reißig, FU Berlin für ihre fachliche Unterstützung bei der Einarbeitung in dieses anspruchsvolle Forschungsgebiet und ihre Bereitschaft, über ihre Arbeit offen

zu sprechen. Dr. C. Czekelius, FU Berlin danke ich für das sorgenvolle Stirnrunzeln bei meiner Bitte um eine Prise Strychnin, Prof. David W. Thomson, *College of William and Mary*, Williamsburg, Virginia, USA, für das Überlassen von Unterrichtsmaterialien, der Direktorin des Valentin-Musäums, Sabine Rinberger, München, danke ich für ihre Hilfe bei der Karl-Valentin-Recherche, Prof. E. Vaupel, Deutsches Museum München danke ich für die Hilfe bei den Recherchen, Priv.Doz. Dr. Thomas Schöpke, YES Pharmaceutical Development Services GmbH, Friedrichsdorf für die freundliche Abdruckerlaubnis eines seiner Fotos, Prof. Dr. Helmut Vorbrüggen, FU Berlin für seine Berichte von persönlichen Erinnerungen an R.B. Woodwards und Dr. S. Streller und Dr. P. Winchester, FU-Berlin für die wertvolle Hilfe beim Verfassen des Manuskripts.

Summary

Strychnine, one of the most poisonous alkaloids, has fascinated scientists since its first isolation in 1818. It took over 130 years until its chemical structure was unequivocally determined and another 7 years until the first total synthesis by Robert B. Woodward was finished. Nowadays scientists are still developing new strategies for the synthesis of this fascinating complex compound. Some chemical aspects and personal accounts of synthesis #17 from 2010 are given.

Zusammenfassung

Strychnin, eines der giftigsten Alkaloide, hat Wissenschaftler seit seiner ersten Isolierung im Jahr 1818 fasziniert. Es dauerte über 130 Jahre bis die chemische Struktur zweifelsfrei gesichert werden konnte und weitere 7 Jahre bis zur ersten Totalsynthese durch Robert B. Woodward. Auch heute noch werden neue Synthesestrategien für diese faszinierend komplexe Verbindung entwickelt. Einige chemische Aspekte und persönliche Erfahrungen bei der Synthese Nr. 17 von 2010 werden berichtet.

Literatur und Anmerkungen

[1] D.J. Newman et al., *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 215; Der Anteil an Naturstoffen unter den 2002 weltweit meistverkauften 100 Arzneimitteln betrug 17 % und entsprach einem Marktwert von knapp 30 Milliarden US$ (V. Knight et al, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *62*, 446). Zwischen 2005 und 2007 wurden insgesamt 13 Naturstoffe oder davon abgeleitete Strukturen als Arzneimittel weltweit zugelassen (M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475).

[2] Strychnin kommt auch in anderen Arten der Familie der Brechnussgewächse (*Loganiaceae*) vor, z.B. in der Ignatius-Brechnuss (*Strychnos ignatii*), aus der es erstmals isoliert wurde. Brechnusssamen enthalten neben Strychnin viele andere Alkaloide, z.B. Brucin und Vomicin.

[3] Eine besonders unterhaltsame, lesenswerte Zusammenstellung kurioser und heimtückischer Strychninmorde: *Bitter Nemesis – The Intimate History of Strychnine*“, J. Buckingham, **2008**, CRC Press, Boca Raton, USA. Der aktuellste Fall ist der Mordversuch am Bürgermeister von Spitz in der Wachau (Niederösterreich), Hannes Hirtzberger. Der Täter saugte mit einer Injektionsnadel die Likörfüllung aus einer “Mon Chérie” Praline, vermischte die Flüssigkeit mit 700 mg fein pulverisiertem Strychnin, ein Vielfaches der tödlichen Dosis, und spritzte die pastöse Masse zurück in die Praline. Die wieder eingewickelte Praline heftete er an den Scheibenwischer des Opferfahrzeugs. Bei der anonymen Grußkarte „*Du bist etwas ganz Besonderes für mich*“ schöpfte der Bürgermeister keinen Verdacht, er aß die Praline und fuhr los. Nach einigen Kilometern bekam er heftige Krämpfe und konnte noch einer Passantin zurufen „Hilfe! Ich habe ein Praline gegessen und bin vergiftet worden!“. Trotz der hohen Dosis konnten die Ärzte das Leben des Bürgermeisters retten, aber irreversible Hirnschäden machen ihn zu einem lebenslangen Pflegefall. Der Täter wurde durch seine DNA-Spuren an der Grußkarte überführt und höchstinstanzlich zu lebenslanger Haft verurteilt. Siehe: *Arsen, Strychnin & Co*., R. Sedivy, **2008**, Carl Ueberreiter, Wien.

[4] Strychnin wurde auch Lebensmitteln, wie Bier, zugemischt. Über den besonders kuriosen Fall des „Strychningespensts“, in dem auch der große Justus von Liebig eine Rolle spielte, berichtete der unvergleichliche Otto Krätz an dieser Stelle: siehe *Chemie Unserer Zeit*, **1990**, *24*, 23.

[5] www.nada-bonn.de/fileadmin/user_upload/nada/Medizin/Prohibited_List_2011.pdf; Ein aktueller Sünder ist die russische Langstreckenläuferin Julia Smirnowa, die 2008 des Dopings mit Strychnin überführt und international gesperrt wurde.

[6] R.C. McGarry und P. McGarry, *Can. Med. Assoc. J.*, **1999**,*161*,155.

[7] Hier wird nicht übertrieben: Nach Behandlung der durch Stärkungstabletten verursachten Strychninvergiftung eines 13-monatigen Kleinkindes wandten sich 1973 (!) zwei Ärzte vom Londoner King’s College Hospital mit dem fast leidenschaftlichen Appell an die medizinische Öffentlichkeit, strychninhaltige Stärkungsmittel wie Easton’s Tablets (1 mg Strychnin pro Tablette) überhaupt nicht mehr zu verschreiben. Siehe: G. Jackson und G. Diggle, *Brit. Med. J.*, **1973**, *21*,176.

[8] Eine sehr lesenswerte Übersicht: F. Eiden, *Kultur&Technik*, **2003** (Heft 1), 24, Deutsches Museum München.

[9] www.suite101.de/content/nux-vomica—eines-der-wichtigsten-homoeopathischen-mittel-a85506.

[10] www.medvergleich.de/Preisvergleich-STRYCHNIN.

[11] Fairerweise muss erwähnt werden, dass Homöopathen nicht verdünnen, sondern verschütteln. Nach Hahnemann müssen beim Verdünnen jeweils „*10 starke Schüttelstöße mit der Hand gegen einen harten, aber elastischen Körper, etwa auf ein mit Leder eingebundenes Buch*“ ausgeführt werden. Durch diesen, als Potenzieren bezeichneten Prozess wird “*die energetische Information des Mittels freigesetzt, die dann vom Körper aufgenommen wird und Selbstheilungskräfte und Selbstregulationsmechanismen anregen*” (aus E. Breu: www.bradefan.li/homoeopathie.htm).

[12] http://giordano-bruno-stiftung.ch/index.php/news/20-wissenschaft/34-aktion-homoeopathie.html.

[13] Der Lesegenuss der deutschen Ausgabe „*Das fehlende Glied in der Kette*“ ist leicht getrübt, denn Agatha Christies fachliche Genauigkeit geht etwas verloren, weil die Übersetzerin z.B. zwischen Brom und Bromid nicht unterscheiden kann und z.B. Bromkristalle ausfallen lässt. Trotzdem, ein Krimi der Extraklasse!

[14] V. Regnault, *Liebigs Ann. Chemie,* **1838**, *26*, 17.

[15] Diese Menge ist keineswegs übertrieben, denn in den Arbeitskreisen wurden bei Abbaureaktionen häufig einige hundert Gramm Strychnin eingesetzt. Heute gelänge mit den raffinierten Methoden der modernen Massen- und NMR-Spektroskopie die Strukturaufklärung von Strychnin inklusive aller stereochemischen Details in wenigen Messstunden und ein paar Tagen Grübeln am Schreibtisch. Zum Nachvollziehen: *Classics in Spectroscopy*, S. Berger und D. Sicker, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim.

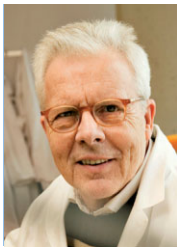
[16] Die schillernden Persönlichkeiten, alles herausragende Chemiker, teilweise Nobelpreisträger, mit ihrem Humor und ihrer Kratzbürstigkeit hat Jerome A. Berson liebvoll und lebendig dargestellt: *Chemical Discovery and the Logicians’ Program*, ***2003***, Wiley-VCH, Weinheim.

[17] R. Robinson, *Nature,* **1947**, *4034*, 263.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

[18] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1947/robinson-lecture.pdf.
[19] J.H. Robertson und C.A. Beevers, *Nature.* **1950**, *165*, 690; *Acta Cryst.* **1951**, *4*, 270; absolute Konfiguration: A.F. Peerdeman, *Acta Cryst.* **1956**, *9*, 824.
[20] R. Robinson, *Progr. Org. Chem.* **1952**, *1*, 2.
[21] Einen auf persönlichen Erfahrungen beruhenden Einblick in das Schaffen und die Persönlichkeit von R.B. Woodward gibt D.M.S. Wheeler in *Chemie Unserer Zeit,* **1984**, *18*, 109.
[22] Dies änderte sich erst Mitte der Fünfziger Jahre mit der Entwicklung von Isotopentechniken, bei denen das Schicksal einzelner C-Atome durch ^{13}C- oder ^{14}C-Markierung im Stoffwechsel verfolgt werden konnte.
[23] A. Pictet, T.Q. Chou, *Ber. Dtsch.Chem.Ges*. **1916**, *49*, 376; Tatsächlich wurde Formaldehyd-dimethylacetal hinzugegeben, das jedoch unter den Reaktionsbedingungen in Methanol und Formaldehyd zerfällt.
[24] G. Barger und C. Scholz, *Helv.Chim.Acta, 1933, 16*, 1343; G. Hahn und H. Ludewig, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 2031.
[25] R.B. Woodward, *Nature,* **1948**, *162*, 155.
[26] R. Robinson, *Nature,* **1948**, *162*, 524.
[27] Dieser Ausspruch soll von Woodward stammen und dies würde seinem sarkastischen Humor entsprechen. Ob er ihn tatsächlich getan hat, ist jedoch nicht sicher.
[28] R.B. Woodward et al., *J.Amer.Chem.Soc.* **1954**, *76*, 4749; *Tetrahedron,* **1963**, *19*, 247.
[29] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1965/press.html.
[30] *Classics in Total Synthesis*, K.C. Nicolaou und E.J. Sorensen, **1996**, Wiley-VCH, Weinheim; *The Way of Synthesis*, T. Hudlicky und J.W.Reed, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.
[31] *Medical Natural Products*, P. M. Dewick, 2nd edition, **2002**, Wiley&Sons, Chichester.
[32] E. Wenkert, *J.Amer.Chem.Soc.,***1962**, *84*, 98; R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 54; Ernest Wenkert war einer der ersten Doktoranden von Woodward, dessen Sohn David Wenkert war sein letzter.
[33] A.R. Battersby, *Pure&Appl. Chem. 1967,* **14**, 117.
[34] Dieses Zitat aus dem Kabarettprogramm „Tingeltangel“ von Liesl Karlstadt und Karl Valentin stellten E. Heilbronner und H. Bock ihrem dreibändigen Buch *Das HMO-Modell und seine Anwendung* (**1968–70** Verlag Chemie, Weinheim) voran, wohl um den an Hückels MO-Theorie ewig herumnörgelnden Kritikern von vornherein die Luft aus den Segeln zu nehmen.
[35] J. Bonjoch und D. Solé, *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 3455; M. Mori, *Heterocycles,* **2010**, *81*, 259.
[36] Bei einer formalen Totalsynthese wird nicht die gesamte Naturstoffsynthese, sondern nur bis zu einem Vorläufer durchgeführt, der bereits früher in das Zielmolekül überführt worden ist.
[37] Nach Abschluss des Manuskripts wurde im Februar 2011 die Strychnin-Totalsynthese Nr. 18 publiziert, die sich durch eine geringere Stufenzahl und durch einen sehr originellen, leider nur mit 5-10 % Ausbeute ablaufenden, doppelten Ringschluss auszeichnet. D.B.C. Martin und C.D. Vanderwal, *Chem Sci,* ***2011***, DOI: 10.1039/c1sc00009h.
[38] R.H. Huxtable and S.K.W. Schwarz, *Mol Interv.* **2001**, *1*,189. http://molinterv.aspetjournals.org/content/1/4/189.full.pdf; S. McLaughlin und R.F. Margolskee, *Am. Sci.* **1994**, *82*, 538.
[39] Diese importierten oder als Souvenirs mitgebrachten Schmuckketten stellen besonders für Kinder ein gesundheitliches Risiko dar, vor dem ausdrücklich gewarnt wird: E. Stahl, *Dtsch. Apoth. Ztg.,* **1972**, *30*, 1154.
[40] S. Pain, *New Scientist,* **2004**, *7.August*, 46; *The Olympic Marathon,* D. Martin und R. Gynn, **2000**, Human Kinetics, Champaigne, USA.
[41] D. Dawson und K. Reid, *Nature,* **1997**, *388*, 235.
[42] 1 *dram* = 3 *scrupel* = 60 *grains* = 64,8 mg und 1 *fluid ounce* = 28,4 ml.
[43] Die Darstellung der Allgemeinen Chemie dieses Giftmordes basiert ganz wesentlich auf einer Publikation von R.E. Southward, W.G. Hollis,Jr. und D.W.Thomson (*J.Chem.Educ.* **1992**, *69*, 536). Hier bietet sich für Lehrkräfte die einzigartige Gelegenheit Schülern die meist ungeliebte Stöchiometrie an einem wirklich hoch spannenden Beispiel nahezubringen und vielleicht den Krimi in Deutsch oder Englisch lesen zu lassen.
[44] Strychninsulfat $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$, Molmasse 766 g/Mol) und Kaliumbromid (KBr; Molmasse = 199 g/Mol)
IP = $[StryH^+] \cdot [Br^-] = [0{,}065/(0{,}237 \cdot 766/2)] \cdot [23/(0{,}237 \cdot 119)]$
Strychninbromid ($C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HBr \cdot H_2O$); Molmasse = 433 g/Mol)
LP = $[StryH^+] \cdot [Br^-] = [StryH^+]^2 = [1000/(50 \cdot 433)]^2$.
[45] *The Merck Index*, 9th edition, **1976**.
[46] I. Simon, *Arch. Intern. Pharmadyn.Therap.* **1927**, *33*, 61; Achtung! Ein Schülerversuch mit Strychninbromid könnte zu Schwierigkeiten mit der Schulaufsicht führen. Das Aussalzen kann Schülern fast noch eindrucksvoller mit Wodka demonstriert werden. In 100 ml Wodka (wahlweise 40 ml Brennspirirus + 60 ml Wasser) wird fein pulverisiertes Kaliumcarbonat geschüttet und umgerührt, bis ein Bodensatz bleibt. Es bilden sich zwei Phasen, wobei die leichtere aus hochprozentigem wässrigen Alkohol und die schwerere aus einer alkoholisierten Pottaschelauge besteht.
[47] *My 132 Semesters of Studies in Chemistry,* V. Prelog, **1991**, American Chemical Society, Washington D.C., USA.
[48] Gleich zu Beginn konnte er seinem ursprünglichen Syntheseplan (AB)→C→D→E→(FG) nicht folgen, da eine Substitutionsreaktion mit einem Phenylalanin-Baustein an ein Tryptophan nicht an der gewünschten 3-, sondern immer an der 2-Position erfolgen würde. Woodward blockiert mit dem über eine Fischersche Indolsynthese eingeführten Phenylsubstituenten die 2-Position und kann anschließend ungestört den Ring C aufbauen, insgesamt also (AB)→C→G →E→D→F.
[49] V. Prelog et al., *Helv.Chim.Acta,* **1948**, *31*, 2244.
[50] J. Mulzer, *Nachr.Chem.* **2007**, *55*, 731.
[51] C. Beemelmanns, Dissertation **2010**, Freie Universität Berlin.
[52] C. Beemelmanns und H.-U. Reißig, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 507.
[53] G.J. Bodwell und J. Li, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3395.
[54] Die räumliche Nähe der beiden Wasserstoffatome kann über die Messung eines starken NOEs (*Nuclear Overhauser-Effect*) nachgewiesen werden. Eine Demonstration dieser Methode am Strychnin selbst, siehe [15].
[55] C. Beemelmanns und H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8195.
[56] Warum er der Naturstoffchemie den Rücken zukehrte, erläuterte Huisgen in seinen Lebenserinnerungen: „*Ich bin weit davon entfernt, die schlechten Arbeitsbedingungen für meine glanzlosen Beiträge zum Strychninproblem verantwortlich zu machen, allerdings bietet ein überfüllter Luftschutzkeller nicht gerade optimale Bedingungen für kreatives Denken. Im Alter von 22 Jahren (also 1942, Anm. des Autors) war ich auch noch nicht erfahren und reif genug, eine der härtesten Nüsse der Alkaloidchemie zu knacken. Kinder behalten manchmal eine lebenslange Abneigung gegenüber Büchern, die beim ersten Lesen ihren intellektuellen Horizont überstiegen haben. Es könnte sein, dass ähnliche Gründe mich daran hinderten, zu den Naturstoffen zurückzukehren, nachdem ich auf Ausflügen andere Gebiete kennengelernt hatte.*“ *The Adventure Playground of Mechanisms and Novel Reactions*, R. Huisgen, **1994**, American Chemical Society, Washington D.C., USA.

Der Autor



Professor Klaus Roth von der Freien Universität Berlin ist ständiger Autor dieser Rubrik.
E-Mail: klaus.roth@fu-berlin.de