



# Mit Licht im Kampf gegen Malaria

Effiziente Synthese eines Malariawirkstoffs  
im kontinuierlichen Mikroreaktor

Prof. Dr. Peter H. Seeberger und Dr. Daniel Kopetzki

Abteilung Biomolekulare Systeme, Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Berlin

**Malaria stellt ein globales Gesundheitsproblem dar, das nur schwer in den Griff zu bekommen ist. Von den mehr als 200 Millionen Erkrankten sterben jedes Jahr über 500.000 und insbesondere für Kinder ist die Gefahr eines tödlichen Verlaufs hoch [1].**

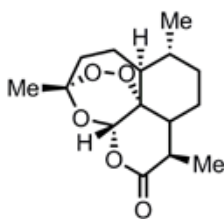
**Die Krankheit wird durch einzellige Erreger der Gattung Plasmodium ausgelöst und durch Mücken übertragen. Eine effektive Prävention stellt daher die Verwendung von mit Insektiziden behandelten Moskitonetzen dar und verschiedene Organisationen engagieren sich für deren großflächige Bereitstellung. Eine wirkungsvollere Vorbeugung wäre eine Impfung. Obwohl seit Längerem daran geforscht wird, gibt es leider im Moment noch keinen Impfstoff und es ist in den kommenden Jahren auch nicht mit der Einführung eines solchen zu rechnen.**

Als Behandlungsmöglichkeit bleibt daher nur die Therapie mit Medikamenten. Aufgrund des ausgedehnten Einsatzes haben viele Erreger bereits Resistenzen gegen verschiedene Wirkstoffe entwickelt. Die effektivsten Medikamente gegen solche multiresistenten Erreger und Malaria allgemein stellen Artemisinin-Kombinationspräparate dar. Diese enthalten den potenten Wirkstoff Artemisinin in Kombination mit einem weiteren Präparat und werden von der WHO als das Medikament erster Wahl empfohlen [1].

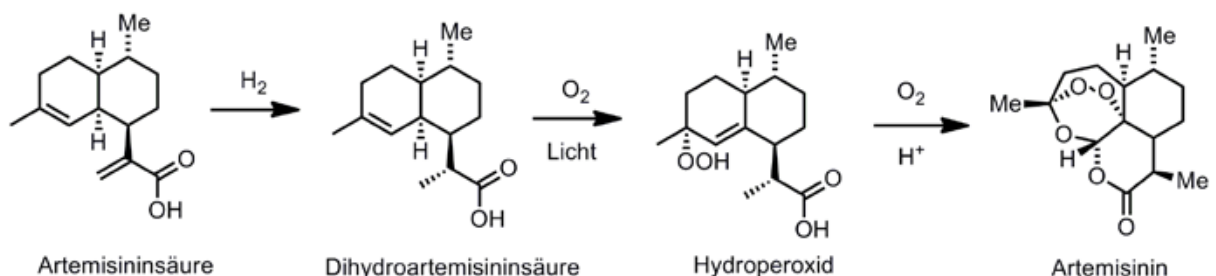
## Die Entdeckung von Artemisinin

Bei der Suche nach einem wirksamen Mittel gegen Malaria untersuchten chinesische Wissenschaftler verschiedenste Pflanzenextrakte und durchforsteten alte Literatur. Dabei wurde Artemisinin in den 70er-Jahren als Wirkstoff im Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) identifiziert [2]. Die Struktur von Artemisinin ist in Abbildung 1 gezeigt; dessen Komplexität ist maßgeblich für die effektive Wirksamkeit verantwortlich. Insbesondere die chemisch sehr reaktive Verbrückung zweier benachbarter Sauerstoffatome, ein Endoperoxid, ist eine für einen Naturstoff sehr seltene Struktur.

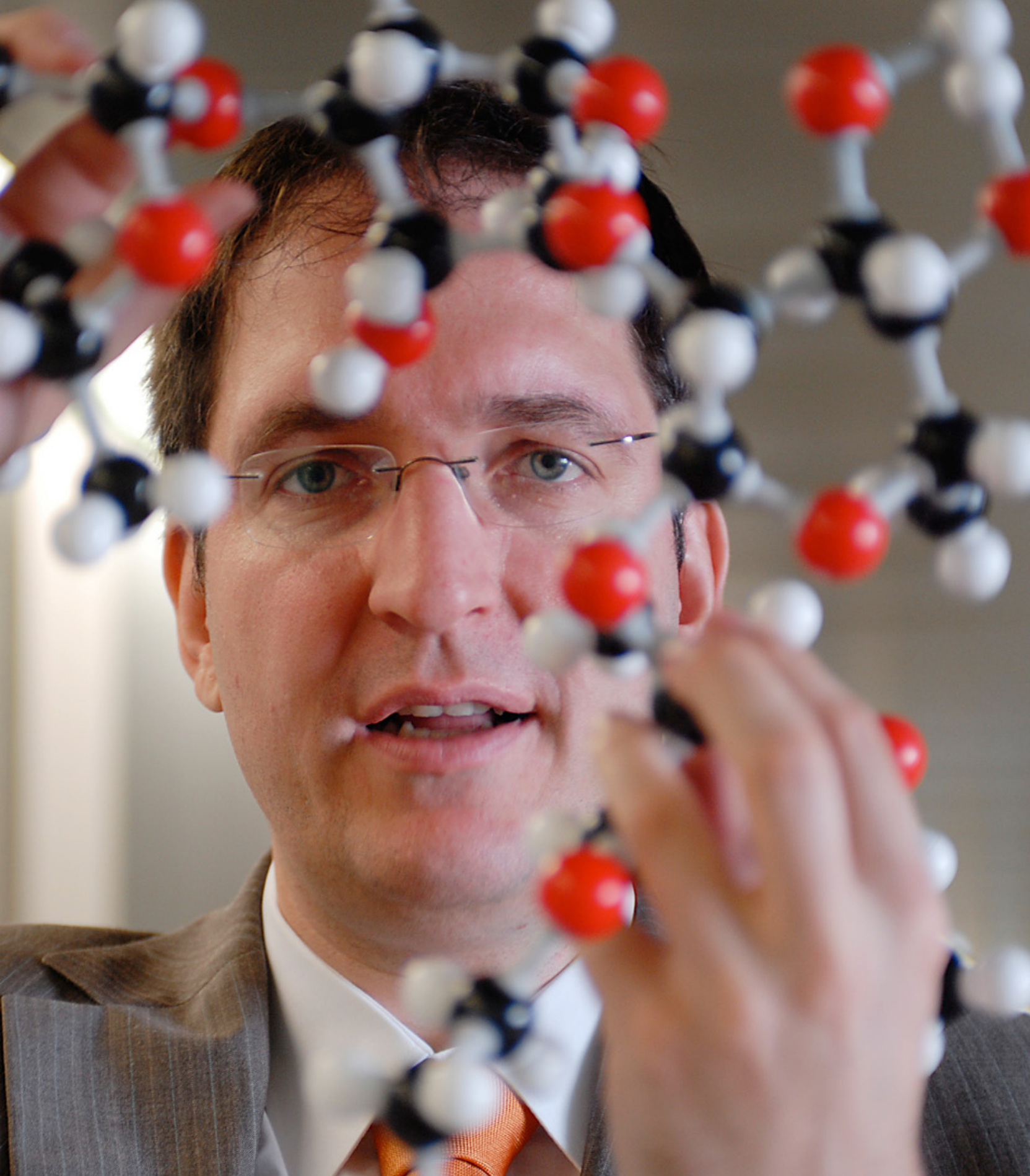
Aufgrund der Komplexität des Moleküls ist eine Laborsynthese zu aufwändig und nicht wirtschaftlich. Daher muss der Wirkstoff mit geeigneten Lösungsmitteln aus dem Pflanzenmaterial extrahiert werden. Da der Artemisiningehalt der Pflanzen gering ist, sind große Anbauflächen nötig. Deswegen reicht das so gewonnene Artemisinin nicht aus, um den kompletten Weltmarktbedarf zu decken. Außerdem kann es durch Ernteauffälle zu einer Verknappung des Wirkstoffs und zu starken Preisschwankungen kommen. Da Artemisinin-Kombinationspräparate relativ teuer sind, können sich vor allem Patienten in Afrika, dort, wo die Medikamente am nötigsten gebraucht werden, die Therapie nicht leisten. Daher hat eine kostengünstige Bereitstellung von Artemisinin in ausreichenden Mengen oberste Priorität.



**Abb. 1** Der Malariewirkstoff Artemisinin weist eine komplexe Struktur auf



**Abb. 2** Der Syntheseweg von Artemisinin ausgehend von Artemisininsäure



**Peter H. Seeberger**, geb. 1966, studierte Chemie an der Universität Erlangen-Nürnberg und promovierte in Biochemie an der University of Colorado. Nach einem Postdocaufenthalt am Sloan-Kettering Institute for Cancer Research in New York City war er von 1998–2002 Assistant Professor und Firmenich Associate Professor am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA. Von 2003–2009 war er Professor an der ETH Zürich. Seit 2009 ist er Direktor des Departments für Biomolekulare Systeme am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam und Professor an der Freien Universität Berlin. Seine Arbeitsgruppe forscht im Grenzgebiet von Chemie und Biologie. Neben bahnbrechenden Erfindungen im Bereich der automatischen Synthese komplexer Zucker entwickelt er neuen Synthesemethoden (u.a. Mikroreaktoren) für die Totalsynthese biologisch aktiver Verbindungen.



Abb. 3 Der Fotoreaktor besteht aus einem um eine gekühlte Lampe gewickelten lichtdurchlässigen Schlauch

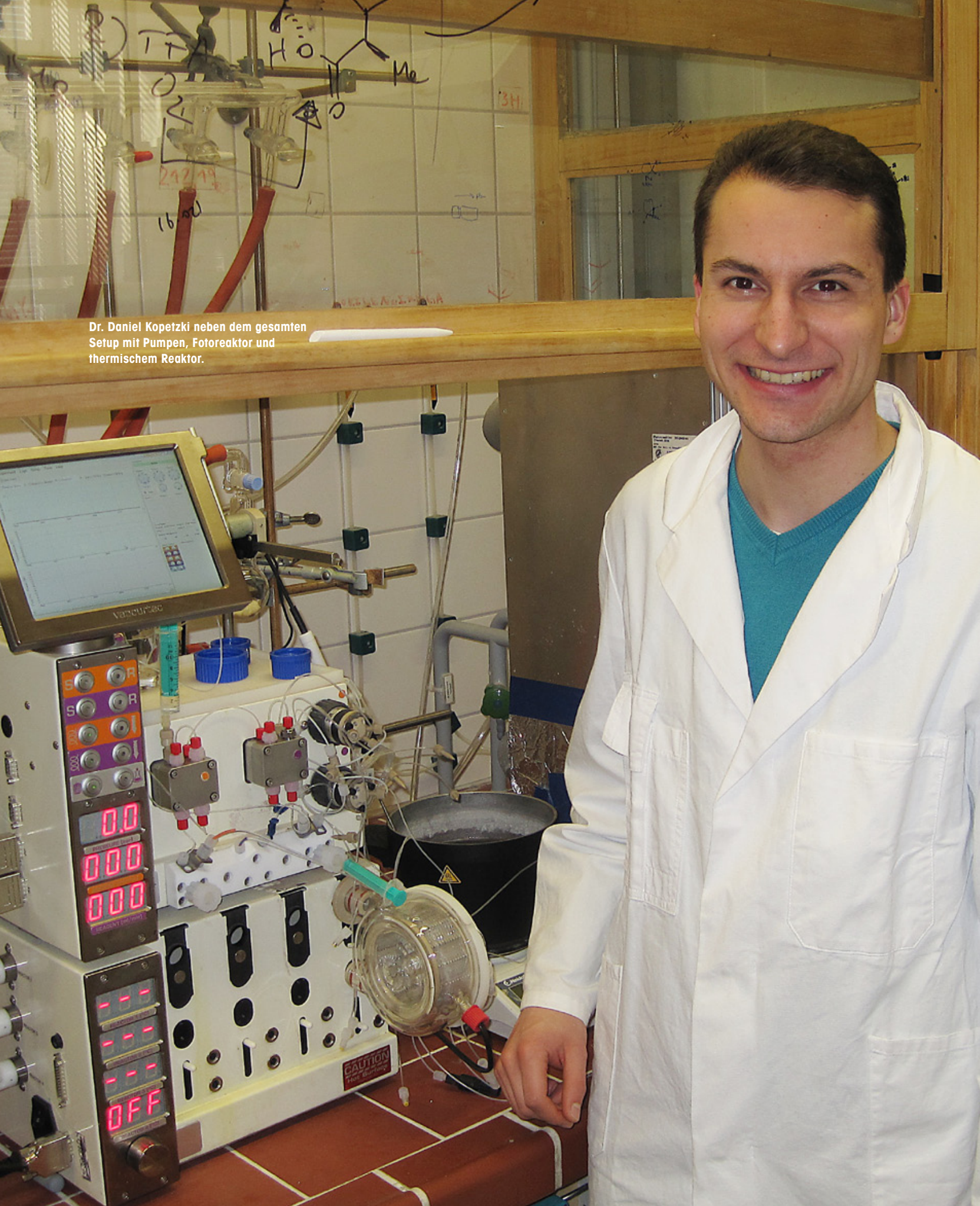
Als Vorläuferverbindung wird in der Pflanze das wesentlich einfachere Molekül Artemisininsäure gebildet. Dieses wird, wie in Abbildung 2 gezeigt, in einer komplizierten Reaktionssequenz mit Sauerstoff und Licht zum Artemisinin umgesetzt. Diese Vorläuferverbindung ist im Vergleich zum Artemisinin in der Pflanze in ca. zehnmal höherer Ausbeute vorhanden. Bislang wird die Artemisininsäure nicht genutzt. Gelingt es, auch dieses Abfallprodukt zu nutzen und zu Artemisinin umzuwandeln, so ließe sich der begehrte Wirkstoff in wesentlich höheren Mengen und zu geringeren Preisen herstellen. Abgesehen von der pflanzlichen Quelle lässt sich Artemisininsäure außerdem bereits rein biotechnologisch produzieren [3].

## Kontinuierliche fotochemische Synthese

Um Artemisinin aus Artemisininsäure herzustellen, ist in einem ersten Schritt die Reduktion zu Dihydroartemisininsäure nötig. Diese Reaktion ist relativ unkritisch und kann im großen Maßstab durchgeführt werden [4]. Eine Hürde stellte bislang allerdings die daran anschließende Oxidation mit Singuletsauerstoff dar. Dies ist eine reaktive Form von Sauerstoff, die mithilfe von Licht und einem Fotosensibilisator hergestellt werden kann. Singuletsauerstoff ist sehr kurzlebig und muss daher während der Reaktion in situ erzeugt werden. In großen Reaktionsgefäßen dringt das Licht aber nicht tief genug ein, sodass die Fotoreaktion sehr ineffektiv abläuft und diese Reaktion industriell bislang nicht im großen Maßstab genutzt wurde.

Dieses Problem ließ sich mithilfe der Durchflusschemie auf sehr elegante Weise lösen [5]. Dazu wurde ein dünner Schlauch um eine starke Lichtquelle, eine Quecksilber-Mitteldruckdampfampe, gewickelt. Der Aufbau des Fotoreaktors ist in Abbildung 3 gezeigt. Zum Schutz vor UV-Strahlung befindet sich die Lampe in einem Metallgehäuse. Der Schlauch selbst besteht aus lichtdurchlässigem Perfluorethylenpropylen-Copolymer (FEP) und aufgrund seines geringen Durchmessers kann das Licht den gesamten Schlauch gut ausleuchten. Eine Lösung von Dihydroartemisininsäure wird mit Sauerstoffgas gemischt und dann durch den um die Lampe gewickelten Schlauch gepumpt. Mit dieser Anordnung gelang es, den kritischen Reaktionsschritt mit einer extrem kurzen Reaktionszeit von lediglich zwei Minuten in hoher Ausbeute durchzuführen. Hierbei entsteht als Zwischenstufe ein chemisch relativ instabiles Hydroperoxid.

Für die weitere Umwandlung zum Artemisinin ist eine säurekatalysierte Reaktion und Oxidation mit normalem Sauerstoff, dem Tripletsauerstoff, nötig [6]. Dies löst verschiedene Umlagerungen im Molekül aus, sodass am Ende das komplexe Artemisinin gebildet wird. Da Sauerstoff bereits durch den ersten Reaktionsschritt vorhanden ist, bot es sich an, der Lösung über eine zweite Pumpe die starke Trifluoressigsäure zuzuführen, ohne die instabile Zwischenstufe isolieren zu müssen. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde die Lösung noch für kurze Zeit auf 60 °C erwärmt. Nach insgesamt nur 4,5 Minuten wurde die Dihydroartemisininsäure komplett umgewandelt und es fließt eine Lösung des Produkts Artemisinin aus dem Schlauch.



Dr. Daniel Kopetzki neben dem gesamten Setup mit Pumpen, Fotoreaktor und thermischem Reaktor.

**Daniel Kopetzki**, geb. 1983, studierte Chemie an der Universität Regensburg und promovierte am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam in der Abteilung Kolloidchemie. Seit Sept. 2011 arbeitet er als Postdoktorand bei Prof. Dr. Seeberger am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in der Abteilung Biomolekulare Systeme und forscht dort über Fotochemie.

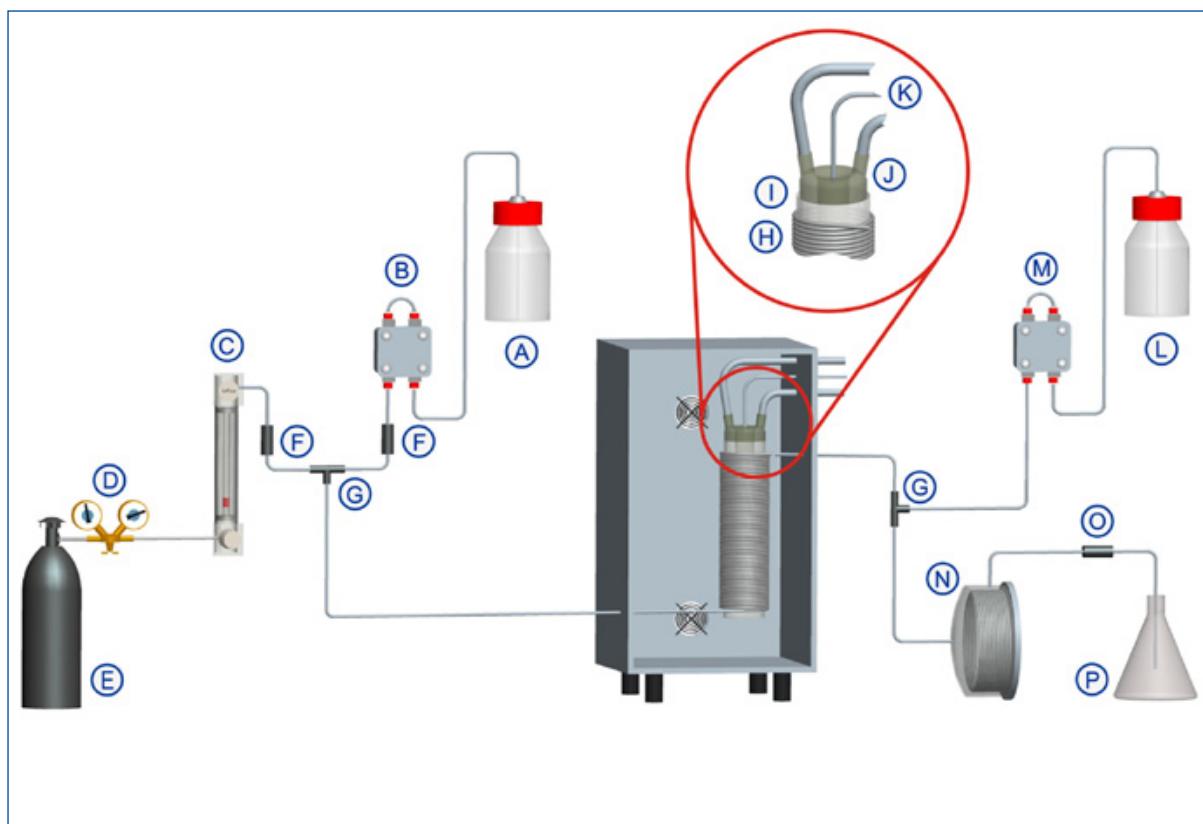


Abb. 4 Schematischer Aufbau des vollkontinuierlichen Reaktors zur Herstellung von Artemisinin aus Dihydroartemisininsäure

Der Reaktoraufbau ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt. Die Lösung der Dihydroartemisininsäure (Abb. 4, A) wird mithilfe einer Pumpe (Abb. 4, B) gefördert und in einem T-Mischer (Abb. 4, G) mit Sauerstoff vermischt, der über einen Durchflussregler (Abb. 4, C) aus einer Gasflasche (Abb. 4, E) zudosiert wird. Nach Verlassen des Fotoreaktors wird der Lösung Trifluoressigsäure (Abb. 4, L) über einen T-Mischer zugeführt und die Lösung in einer thermischen Reaktorstrecke (Abb. 4, N) erwärmt. Am Ende konnte das Rohartemisinin in 40 % Ausbeute erhalten werden. Wegen der kontinuierlichen Durchführung aller wichtigen Reaktionsschritte ist lediglich eine abschließende Aufreinigung nötig.

## Ausblick

Durch die Kopplung von Durchfluss- und Fotochemie gelang es somit, den Wirkstoff Artemisinin in hoher Ausbeute sehr effizient herzustellen. Die gesamte Reaktionszeit für alle Reaktionsschritte beträgt dabei weniger als fünf Minuten. Das Verfahren bietet sich daher an, um Artemisinin auch in größeren Mengen zu produzieren, was so bisher nicht möglich war. Die Produktionskapazität eines dieser simplen Reaktoren beträgt bereits jetzt 200 g Artemisinin pro Tag. Mit weiteren Verbesserungen kann es möglich sein, den gesamten Weltmarktbedarf mit lediglich 800 Reaktoren zu decken und so die Behandlung aller Malariaerkrankten sicherzustellen.

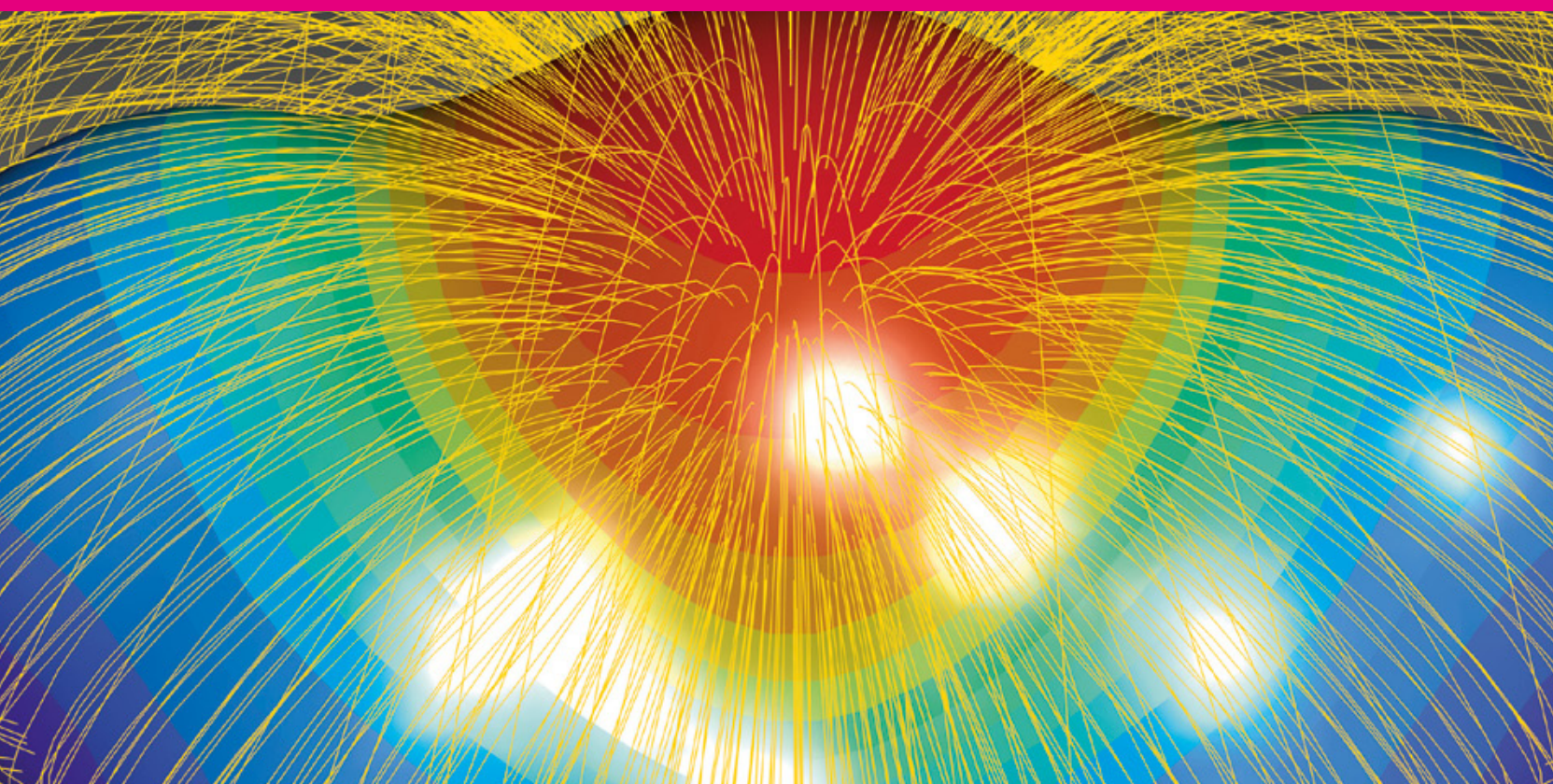
- [daniel.kopetzki@mpikg.mpg.de](mailto:daniel.kopetzki@mpikg.mpg.de)
- [peter.seeberger@mpikg.mpg.de](mailto:peter.seeberger@mpikg.mpg.de)

- Literatur
- [1] World Malaria Report 2011, World Health Organization.
  - [2] Tu, Y. (2011) *Nat.Med.* 10, 1217–1220
  - [3] Ro, D. et al. (2006) *Nature* 440, 940–943.
  - [4] Kraft, V. et al. (2011), Process for the production of artemisinin intermediates, Sanofi-Aventis, WO 2011/030223
  - [5] Lévesque, F. & Seeberger, P. (2012) *Angew. Chem.*, online first DOI: 10.1002/ange.201107446.
  - [6] Liu, H.J. et al. (1993) *Tetrahedron Letters* 34, 4435–4438

# Try it now

MySolution  
by AppliChem

in Marburg + Frankfurt + Darmstadt



- **Auftragssynthese**
- **Einstufige und mehrstufige Synthese**
- **Aufbau von Blöcken für die kombinatorische Chemie**
- **Syntheseausarbeitung von der Konzept- bis zur Anlaufphase**
- **Von Milligramm bis Multikilogramm**

**AppliChem**  
BioChemical Chemical Synthesis Services



Darmstadt hat eine weitere Topadresse

AppliChem GmbH Phone +49 6151 93 57-0 service@de.applichem.com www.applichem.com