

Gibt es Phänomenbereiche, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in der skizzierten Weise mathematisiert werden können?

Mein Klassensekretar Joachim Sauer bat mich, die organische Synthese aus dem Licht der Fragestellung dieser Auseinandersetzung zu beleuchten, weil er sich davon auch erwartet hat, daß sie ein Beispiel für das Nichtgelingen der Mathematisierung liefert. Das hat mich dazu geführt, Ihnen drei Beispiele zu schildern, wovon eines effektiv aus dem heutigen Sichtwinkel auf eine Nichtmathematisierbarkeit, wegen mangelnder Effizienz im Vergleich zur intuitiv-chemischen Handlungsweise, hinführt. Der Einfluß der Mathematisierung auf die chemische Synthese unterscheidet sich mit deren Zielsetzung, wie die drei aufgeführten Beispiele zeigen werden.

Das ist erstens die Totalsynthese von komplexen Naturstoffen, die hier am Beispiel von Brevetoxin gezeigt wird. Dieser Stoff weist neun annelierte Ringe auf. Diese Verbindung hat durchaus eine Bedeutung; von Zeit zu Zeit kommt es im Golf von Mexiko, aber auch in Kalifornien – Baja California –, wenn das Meer ruht, zur roten Algenflut. Sie sollten dann besser draußen bleiben und vor allem auch keine Muscheln und Meerestiere essen, denn was Sie hier sehen, ist das Toxin – Brevetoxin – der roten Algenflut. Nach ein paar Tagen oder auch manchmal Wochen verschwindet die rote Algenflut wieder. Dieses Toxin wurde von der Gruppe von Professor K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute synthetisiert. Die Synthese geht über 60 Stufen. Wie fängt man an, ein solches Molekül auseinanderzunehmen? An welchem Ring fängt man an? – Für die Einzelschritte gibt es Datenbanken. Man kann heutzutage auf die ganze Literatur zurückgreifen. Welche Bedingungen man für einen Einzelschritt beim Aufbau dieser Synthese verwendet, wird heute stark von informatikgestützter Information geprägt. Aber hinsichtlich der Idee, wie man das ganze Molekül zusammenbringt, retrosynthetisch, ob man fünf der Ringe mit vier der anderen oder drei und drei und drei verknüpft – in diesem Punkt haben mathematische Modelle, die auch durchaus entwickelt wurden, bisher versagt, oder sie sind nicht zu einem ausreichenden Niveau hin entwickelt worden. Es gab und gibt weiterhin Versuche in den Gruppen von Professor Elias J. Corey in Harvard oder Professor William Jorgensen in

Yale; sie haben mathematische Programme für die sogenannte Retrosynthese entwickelt, wie man ein solches Molekül in Bausteine unterteilen kann. Diese Programme haben jedoch keine Akzeptanz gefunden. Die Entwicklung war am stärksten in den 70er und 80er Jahren, als diese Programme rasch vorangetrieben wurden. Die Akzeptanz der chemischen Gemeinde ist jedoch bei Null geblieben. Somit hat sich eine mathematisierte Voraussage gegenüber dem intuitiv-chemischen Denken in diesem Teil der Synthese, der organischen Totalsynthese komplexer Naturstoffe, nicht bewahrheitet.

Es gibt aber in der organischen Synthese auch andere Themen. Ein großes Thema ist die sogenannte „target“-orientierte Synthese, das heißt, wo man eine Fusion von Synthese mit einer angestrebten Funktion herstellt. Hier möchte ich ein Beispiel aus unserer Gruppe anführen, bei dem zumindest die Funktionen und auch die Struktur des Moleküls, das man herstellen will, mittels mathematik-gestützter Methoden vorausgesagt werden. Wenn ich in einem Forschungsantrag die Herstellung eines Moleküls vorschlagen will, das ich zwischen zwei, bistabilen Zuständen mit lateralen Abmessungen von sieben Ångström und 70 Ångström (sieben Nanometer) schalten möchte, ist es wirklich so, daß ich die Gutachter schon allein davon überzeugen muß, daß diese Struktur existieren kann, überhaupt synthetisierbar ist und diese Schaltung auch strukturell ermöglichen kann. Wenn ich diesen Schaltprozeß noch mit einem Fluoreszenz-Energietransfer von einem Chromophor zu einem anderen nachweisen soll, dann muß ich den Gutachter auch davon überzeugen, daß der Konformationsraum, der Beweglichkeitsraum dieses Moleküls, sehr eingeschränkt ist – ist er das nicht, dann klappt es nicht. Hier benutzt der organische Synthetiker ganz klar die Mathematik und das in recht fortgeschrittenem Sinne. Die Molekülstruktur wird vorberechnet in den beiden Zuständen. Weiterhin erlaubt es die Förster-Theorie vorauszusagen, wie wir dieses System aufbauen sollen, damit ein wirksamer Unterschied im Energietransfer zwischen den beiden Zuständen auftreten wird.

Das dritte und letzte Beispiel bezieht sich auf das Gebiet, auf dem sich die Mathematisierung und die Synthese wohl am besten treffen, und zwar in der Medizinalchemie und dort vor allem im rationellen Wirkstoff, in der rationellen Wirkstoffentwicklung. Letztere beruht darauf, daß man die Strukturinformationen eines aktiven Zentrums – hier die Serinproteinasen Faktor 10a aus der Blutgerinnungskaskade – kennt und Moleküle entwickelt, zum Teil durch Programme mit Docking-Funktionen, aber auch durch die chemische Strukturintuition (die Intuition, ob ein Molekül ein guter Hemmer sein wird oder nicht) und diese dann synthetisiert. Die Voraussage beruht auf der Röntgenstruktur oder NMR-Struktur, Docking-Programmen, zunehmend auch auf Berechnungen und Datenbankanalysen. Wenn man dann das Molekül erhalten hat – das heißt man löst die Röntgenstrukturanalyse

lyse – und spezifische Wechselwirkungen sieht, in diesem Fall eine Kation-Pi-Wechselwirkung, die recht unerforscht ist, dann kann man in einem weiteren Optimierungszyklus einem anwendbaren Wirkstoff rasch näher kommen. Hier wird sich noch einiges in nächster Zukunft tun, dank erhöhter Schnelligkeit und höherer Speicherkapazität der Computer. Freie Energieberechnungen in voll solvatisierter Umgebung (über 1.000 Wassermoleküle) für den Wechsel von einem Zustand A (freie Bindungspartner) nach B (Komplex) werden somit zunehmend zugänglich. Damit wird sich Bindungsfähigkeit nicht nur akkurat modellieren und voraussagen lassen, sondern auch das Verständnis von Wechselwirkungen, wie die zwischen einem Kation und einem pi-System, stark verbessert.

Ich glaube, daß ich Ihnen anhand der drei Beispiele den unterschiedlichen Stand der Mathematisierung in der Organischen Synthese gezeigt habe – ausgehend vom ersten Beispiel, bei dem ein sehr geringer Anteil der Mathematisierung besteht, über ein zweites, bei dem Vorhersage von Struktur und Funktion betrieben wird, bis hin zu einem dritten Komplex, in dem es, getrieben durch die vielen Gelder, die in die pharmazeutische Forschung hineinfließen, am meisten Fortschritt bei der Anwendung mathematisierter Methoden geben wird.