1960: Die Chlorophyll-Synthese – eine grüne Herausforderung

Das **Chlorophyll** (von altgriechisch χλωρός chlōrós “hellgrün, frisch“ und φύλλον phýllon “Blatt“) oder Blattgrün bezeichnet eine Klasse natürlicher Farbstoffe, die von Organismen gebildet werden, die Photosynthese betreiben. Insbesondere Pflanzen erlangen ihre grüne Farbe durch Chlorophyll. Pflanzen, Algen und Cyanobakterien besitzen verschiedene Chlorophylltypen, photosynthesetreibende Bakterien verschiedene Typen von Bacteriochlorophyll.[1]

Chlorophylle sind Chelat-Komplexe, bestehend aus einem derivatisierten Porphyrin-Ring und Mg^{2+} als Zentralion. Im Unterschied zum Porphyrin enthält das Grundgerüst der Chlorophylle einen weiteren, fünften Ring. Je nach Art des Chlorophylls sind an den Grundkörper verschiedene Seitenketten angehängt. So ist beispielsweise Chlorophyll a mit Phytol verestert. Chlorophyllide sind Chlorophylle ohne Seitenketten.[2]

Strukturell sind die Chlorophylle mit den Hämen verwandt, welche als Bestandteil des Blutfarbstoffs (Hämoglobin), des Myoglobins und der Cytochrome auftreten, als Zentralion jedoch nicht Magnesium, sondern Eisen enthalten. Chlorophylle sind gut löslich in Ethanol und Aceton, sowie ähnlichen Lösungsmitteln. Läuft die Photosynthese bei Lebewesen ab, die Sauerstoff freisetzen (oxygene Phototrophe), spricht man allgemein von Chlorophyll. Anoxygene Phototrophe erzeugen jedoch nicht Sauerstoff als Reaktionsprodukt bei der Photosynthese, bei diesen Organismen bezeichnet man das Chlorophyll als Bacteriochlorophyll.

Hans Fischer ermittelte 1940 die Molekülstruktur von Chlorophyll, die absolute Konfiguration wurde 1967 von **Ian Fleming** aufgeklärt.[3]

Im Jahre 1960 fand der über viele Jahrzehnte andauernde Kampf um die erste Totalsynthese eines der prominentesten Naturstoffe, des Chlorophylls, seinen erfolgreichen Abschluss. Über weite Strecken dieser Zeit stellte die Universitätsstadt München das Zentrum dieser Bemühungen dar. Bereits zum Anfang des 20. Jhdts. gelang **Richard Willstätter** der Abbau des Chlorophylls bis hin zum Phaephorbid und er führte hieraus die Resynthese durch Veresterung mit Phytol und Wiedereinbau des Magnesiumatoms durch. Sofort nach Abschluss seiner erfolgreichen Arbeiten am Hämin wandte sich dann **Fischer** in den 30er Jahren dem grünen Blattfarbstoff zu. Unter Einsatz seines enormen und bis heute unerreichten Wissenstandes über die Pyrrolchemie gelang es ihm, die Struktur des Chlorophylls im Jahre 1940 aufzuklären. Die Wirren des Krieges und die damit einhergehenden chaotischen Verhältnisse in den chemischen Laboratorien bis hin zur vollständigen Zerstörung des Instituts machten es **Fischer** jedoch unmöglich, die angestrebte Synthese erfolgreich zu Ende zu bringen.

Nach Fischers Freitod zum Kriegsende im Jahre 1945 waren seine ehemaligen Mitarbeiter zunächst um den Wiederaufbau des Instituts bemüht und so wurden erst im Laufe der 50er Jahre durch die Arbeiten von **Alfred Treibs**, **Martin Strell** und **Anton Kalojanoff** neue Versuche unternommen, die noch verbliebenen Lücken im Syntheseplan Fischers zu schließen. Der entscheidende Brückenschlag vom bereits synthetisierten 2-Desvinyl-2-acetyl-isochlorin e4 zum Phaephorbid a, von dem aus bereits **Willstätter** die letzten Schritte zum Chlorophyll beschrieben hatte, erfolgte Anfang 1960 und wurde in einer kurzen Zuschrift [4] an die Angewandte Chemie im **Februar 1960** veröffentlicht.

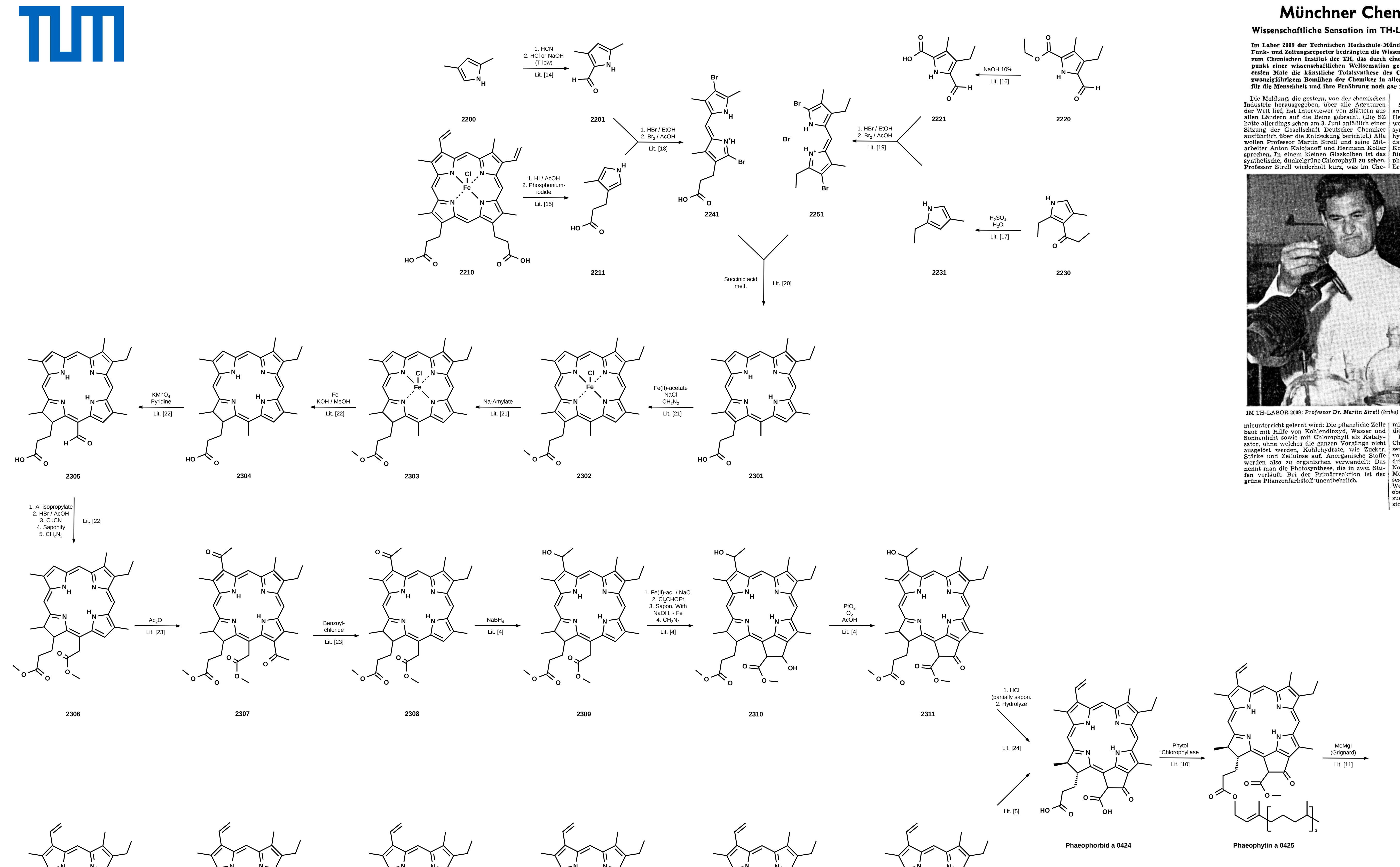
Die Attraktivität dieses berühmten Moleküls zog jedoch auch andere Forschergruppen in ihren Bann. Etwa im Jahre 1956 begann **Robert B. Woodward** an der Harvard University in Cambridge MA sein modernes synthetisches Geschick zu konzentrieren, um im Verlauf von nur vier Jahren zu einer Totalsynthese des Phaephorbids a zu gelangen. Hierbei war eine Mitarbeiterstab von nicht weniger als 17 Chemikern aus der ganzen Welt beteiligt. Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden zunächst im **Mai 1960** bei der Basler Chemischen Gesellschaft vorgetragen im Juni in einer kurzen Zuschrift [5] im Journal of the American Chemical Society und dann ausführlicher im August desselben Jahres in der Angewandten Chemie veröffentlicht [6].

Obwohl beide Forschergruppen an der TH München und in Harvard nahezu zeitgleich (mit vier Monaten Vorsprung für München!) die Erfolge ihrer Arbeit veröffentlichten, und auch in beiden Publikationen auf die damit erfolgte Totalsynthese von Chlorophyll hingewiesen wurde, geriet der Münchener Beitrag leider nahezu in Vergessenheit. Dies obwohl im Jahr 1960 die Münchener Chlorophyllsynthese auch durch einige internationale Journale angemessen gewürdigt wurde [7]. Doch heutzutage wird leider nur mehr **Woodward** mit diesem wichtigen Meilenstein der organischen Chemie in Verbindung gebracht. "For the outstanding achievements in the art of organic synthesis" wurde ihm daraufhin 1965 der Chemie-Nobelpreis verliehen. Natürlich hatte **Woodward** außer Chlorophyll auch eine Reihe weiterer komplexer Naturstoffe synthetisiert. Es muss zugegeben werden, dass sein Syntheseweg zum Chlorophyll zielgerichteter und einfacher war, als es der der Münchener Gruppe es je sein konnte.

Wie es bei vielen "Totalsynthesen" im Bereich der Naturstoffchemie der Fall ist, hat aller Wahrscheinlichkeit nach keiner der beiden Forschergruppen authentisches Material von Chlorophyll a, das aus den einfachen Pyrrolgrundbausteinen komplett synthetisiert wurde, in den Händen gehalten. Beide Syntheserouten enden beim Phaephorbid a, von dem bekannte Vollendungen der Synthesewege zum Chlorophyll verfügbar waren. Da naturgemäß auch die Arbeiten **Woodwards** bei einfachen Pyrrolen begannen, liegen letztendlich auch hier die Grundsteine der Synthese in den Arbeiten von **Fischer**.

Im Bemühen, auch den Münchener Chemikern zur Anerkennung ihrer Leistungen und ihrer Verdienste zu verhelfen, wird mit diesem Beitrag der Versuch unternommen, die Verhältnisse um die Priorität der Chlorophyllsynthese darzustellen. Es wäre zumindest ein kleiner Erfolg, wenn die Lexika und Referate-organe (wie z.B. das Römpp-Lexikon Chemie) unter dem Stichwort "Chlorophyll" auf die Arbeiten von **Strell**, **Kalojanoff** und **Treibs** Bezug nehmen würden.

München Route




Samstag/Sonntag, 2./3. Juli 1960 — Süddeutsche Zeitung Nr. 158

Münchner Chemiker — über Nacht weltberühmt

Wissenschaftliche Sensation im TH-Labor 2009 / Blattgrün aus der Retorte / Ungeahnte Möglichkeiten

Im Labor 2009 der Technischen Hochschule München herrschte gestern Hochbetrieb. Fernseh-, Funk- und Zeitungsreporter bedrängten die Wissenschaftler, die hier arbeiten. Das Labor gehört zum Chemischen Institut der TH, das durch eine tags zuvor veröffentlichte Meldung Mittelpunkt einer wissenschaftlichen Weltsensation geworden war. Drei Forscher war hier zum ersten Male die künstliche Totalsynthese des Chlorophylls, des Blattgrüns, geglückt. Nach zwanzigjährigem Bemühen der Chemiker in aller Welt gelang damit eine Tat, deren Folgen für die Menschheit und ihre Ernährung noch gar nicht abzusehen sind.

Die Meldung, die gestern, von der chemischen Industrie herausgegeben, über alle Agenturen der Welt lief, hat Interviewer von Blättern aus allen Ländern auf die Beine gebracht. (Die SZ hatte allerdings schon am 3. Juni anläßlich einer Sitzung der Gesellschaft Deutscher Chemiker ausführlich über die Entdeckung berichtet.) Alle wollen Professor Martin Strell und seine Mitarbeiter Anton Kalojanoff und Hermann Koller sprechen. In einem kleinen Glaskolben ist das synthetische, dunkelgrüne Chlorophyll zu sehen. Professor Strell wiederholt kurz, was im Chemieunterricht gelernt wird: Die pflanzliche Zelle baut mit Hilfe von Kohlendioxyd, Wasser und Sonnenlicht sowie mit Chlorophyll als Katalysator, ohne welches die ganzen Vorgänge nicht ausgelöst werden, Kohlehydrate, wie Zucker, Stärke und Zellulose auf. Anorganische Stoffe werden also zu organischen verwandelt: Das nennt man die Photosynthese, die in zwei Stufen verläuft. Bei der Primärreaktion ist der grüne Pflanzenfarbstoff unentbehrlich.

Das Ziel: synthetische Kohlehydrate

Strell deutet, alle Übertreibung abwehrend, an, was sich aus der Münchner Chlorophyll-Herstellung ergeben könnte: Er nennt sie einen womöglich ersten Schritt zur künstlichen Photosynthese und meint: „Die Synthese von Kohlehydraten wäre wohl das Ziel. Das wird lange dauern und wir wollen der Natur auch keine Konkurrenz machen. Aber wesentlich wäre es für uns, wenn man ein abgewandeltes Chlorophyll für die Photosynthese verwenden könnte.“ Er zieht einen Vergleich mit Chinin als Malariamittel und dessen synthetischen Nachfolgern, die man heute herstellt.

München hat eine große Tradition in der Chlorophyllforschung, die nun zu einem gewissen Abschluß gebracht ist. Richard Willstätter vom Universitätslabor, dessen 1907 erschienene dritte Arbeit über den Pflanzenfarbstoff ihm den Nobelpreis einbrachte, machte sich mit neuen Methoden an die Aufklärung des Aufbaus dieses lebenswichtigen Stoffes. Nach dem Ersten Weltkrieg kam der TH-Professor Hans Fischer, ebenfalls ein Nobelpreisträger, von Untersuchungen des Blutfarbstoffs auf den Blattfarbstoff und gab 1935 die Chlorophyllformel an.

Sein Schüler Strell, dessen Vater auch ein bedeutender Chemiker, vor allem auf dem Gebiet der Wasser- und Abwasserchemie ist, hat nun die Richtigkeit der Formel durch künstliche Herstellung des Stoffes — so wie es die klassische Chemie verlangt — nachgewiesen.

Der Münchner Martin Strell, der heute 48 Jahre alt ist, hat trotz seiner Arbeiten viel Zeit zu Hobbys: Er spielt Klavier und Orgel, komponiert, spielt Tennis und ist zugleich begeisterter Bergsteiger und Skifahrer. Anton Kalojanoff, 1918 im bulgarischen Warna geboren, hat noch bei Hans Fischer studiert und lebt, seit er 20 Jahre alt ist, in München. Dritter in der Runde ist der 34jährige Münchner Hermann Koller, der gerade dabei ist, seine Dissertation bei Professor Strell zu vollenden.

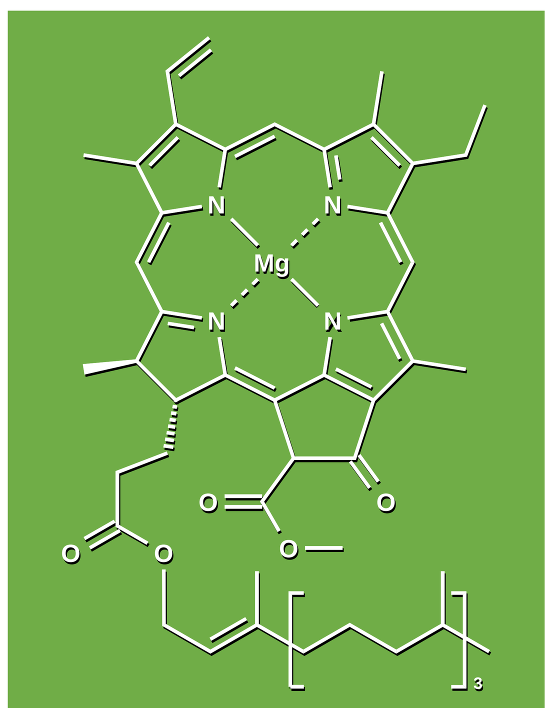
Amerika — nur knapp überrundet

Das Team hat einige Monate gezögert und die gelungene Synthese immer wieder erneut versucht, bis es der wissenschaftlichen Welt Mitteilung von der Entdeckung machte. Wäre nicht der Kollege Treibs gewesen, der endlich eine Veröffentlichung in der Zeitschrift für angewandte Chemie durchsetzte, wäre womöglich der Amerikaner I. B. Woodward, der sich seit vielen Jahren mit dem gleichen Problem auseinandersetzt, zuvorgekommen. So tritt er, der völlig unabhängig von den Münchnern arbeitete und auf anderem Wege zum gleichen Ergebnis kam, wegen Verspätung ein wenig in den Hintergrund.

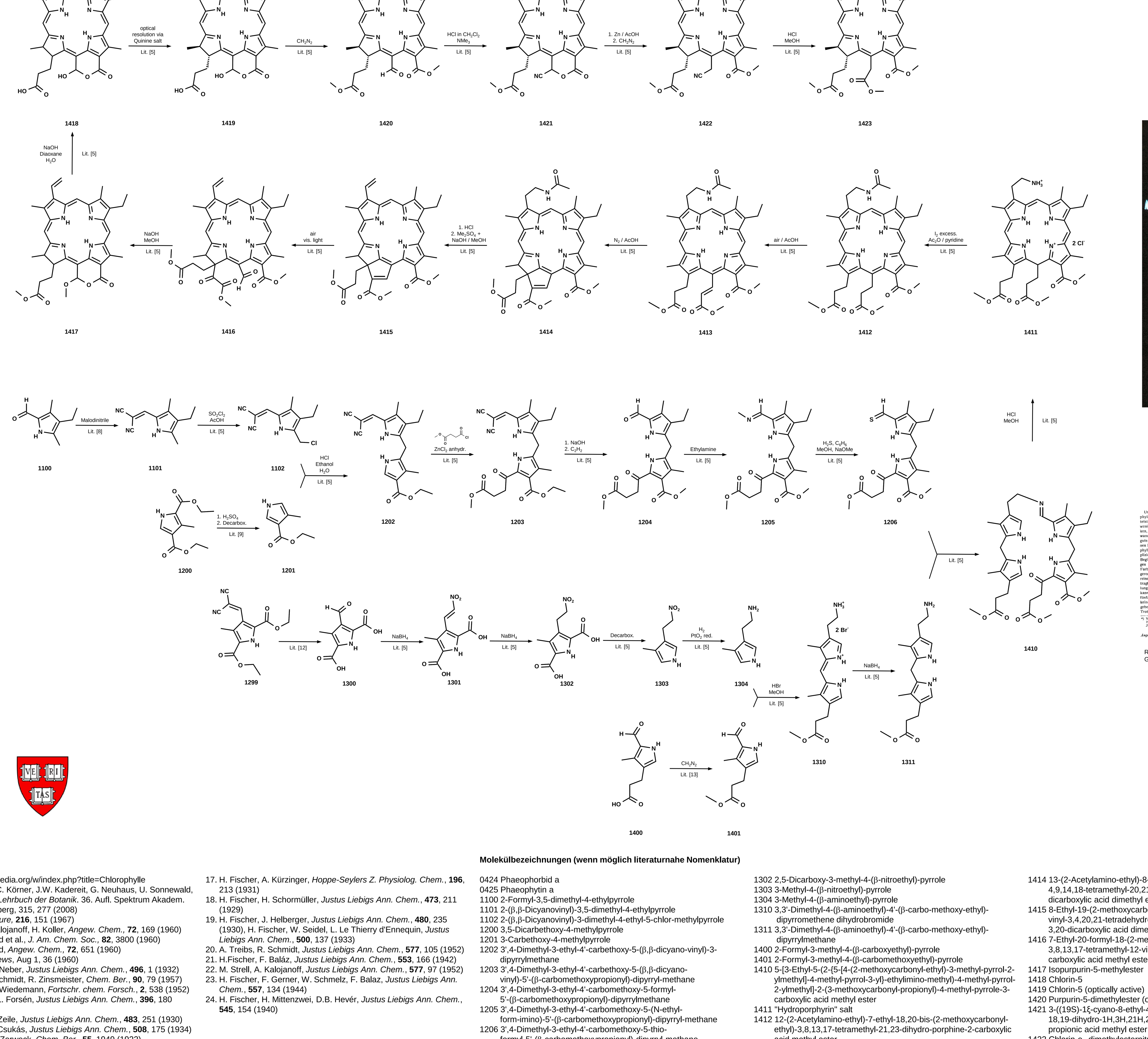
Nahrung aus der Retorte

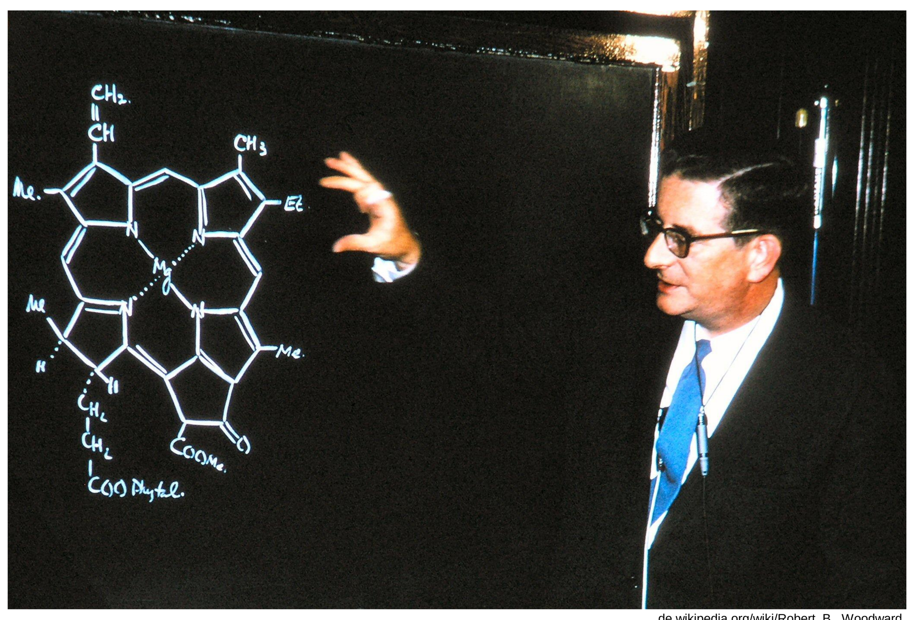
Wie geht es weiter? Strell meint, bis zur „Nahrung aus der Retorte“ sei noch ein weiter Weg. Zunächst werde er jetzt mit seinen Mitarbeitern genauere Einzelheiten veröffentlichen und die Sache „wissenschaftlich ausschlachten“. Ihn interessieren überhaupt die wissenschaftlichen Folgen viel mehr als praktische Auswirkungen: Die Münchner werden sich also zunächst an die Theorie der Photosynthese machen. In England und Amerika werden die Ergebnisse bereits lebhaft diskutiert, weil man sich dort um Erklärungen für die Entstehung des Chlorophylls in der Natur interessiert. Wie die Sensationsmeldung der chemischen Industrie zeigt, denkt man hierzulande philanthropisch und wirtschaftlich zugleich. Man hofft, ein erster Schritt zur Beseitigung des Hungers in der Welt sei getan. (Siehe auch *Das Streiflicht*.) *Friedrich Mager*

IM TH-LABOR 2009: *Professor Dr. Martin Strell (links) und Dr. Anton Kalojanoff.* Photo: Kurt Huhle



Harvard Route




de.wikipedia.org/wiki/Robert_B._Woodward

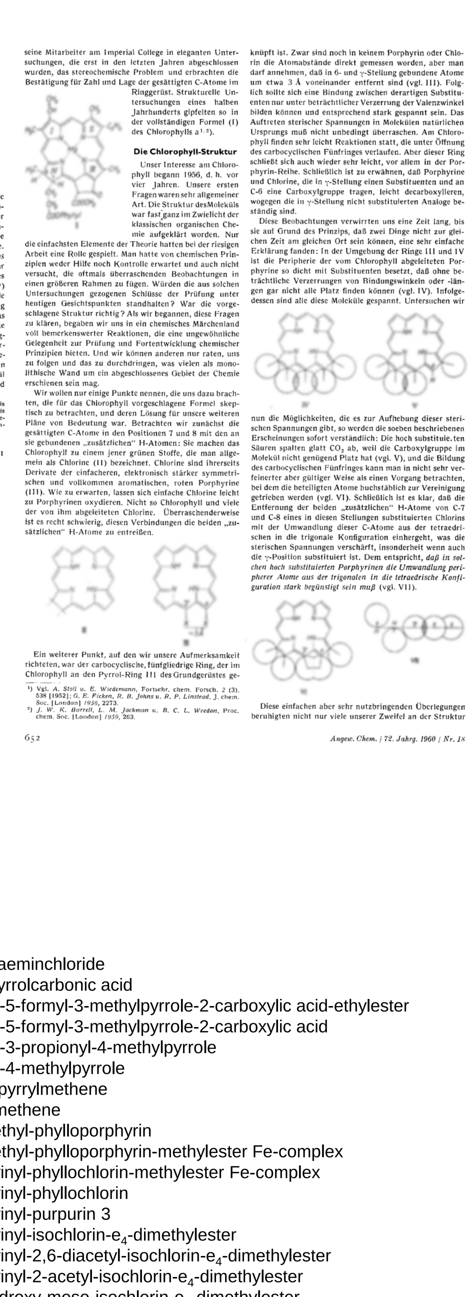

Totalsynthese des Chlorophylls*)

Von Prof. Dr. R. B. WOODWARD

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass. (USA)

Im Verlauf von vier Jahren gelang die Synthese des Chlorophylls a aus vier relativ einfachen Pyrrol-Derivaten. Eine neue Porphyrin-Synthese verläuft in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 50%. Das Produkt ist nicht mit anderen Porphyrinen verunreinigt. Durch Erhitzen des oxydierten Porphyrins in Essigsäure gelang erstmals die direkte Umwandlung eines Porphyrins in ein Purpurin. Dieses wird photochemisch und durch anschließende Hydrolyse in racemisches Chlorin 5 übergeführt. Die Racemat-Trennung gelingt über die Chinin-Salze. Die Arbeit zeigt, daß eine so gezielte Synthese nur auf Grund eingehender theoretischer Überlegungen möglich ist.

Angew. Chem. / 72. Jahrg. 1960 / Nr. 18 — 651


652 — Angew. Chem. / 72. Jahrg. 1960 / Nr. 18

R.B. Woodward, *Angew. Chem.*, **72**, 651 (1960)
Grafiken werden aus lizenzrechtlichen Gründen unscharf dargestellt.

Literatur

1. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlorophylle
2. A. Bresinsky, C. Körner, J.W. Kadereit, G. Neuhaus, U. Sonnewald, *Strasburger – Lehrbuch der Botanik*. 36. Aufl. Spektrum Akadem. Verlag, Heidelberg, 315, 277 (2008)
3. I. Fleming, *Nature,* **216**, 151 (1967)
4. M. Strell, A. Kalojanoff, H. Koller, *Angew. Chem.,* **72**, 169 (1960)
5. R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.,* **82**, 3800 (1960)
6. R.B. Woodward, *Angew. Chem.,* **72**, 651 (1960)
7. *Chem. Eng. News*, Aug 1, 36 (1960)
8. H. Fischer, M. Neber, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **496**, 1 (1932)
9. A. Treibs, R. Schmidt, R. Zinsmeister, *Chem. Ber.*, **90**, 79 (1957)
10. Cf. A. Stoll, E. Wiedemann, *Fortschr. chem. Forsch.*, **2**, 538 (1952)
11. R. Willstätter, L. Forsén, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **396**, 180 (1913)
12. H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **483**, 251 (1930)
13. H. Fischer, Z. Csukás, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **508**, 175 (1934)
14. H. Fischer, W. Zerweck, *Chem. Ber.*, **55**, 1949 (1922)
15. H. Fischer, A. Treibs, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **450**, 132 (1926)
16. H. Fischer, E. Sturm, H. Friedrich, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **461**, 244 (1928)
17. H. Fischer, A. Kürzinger, *Hoppe-Seylers Z. Physiolog. Chem.*, **196**, 213 (1931)
18. H. Fischer, H. Schormüller, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **473**, 211 (1929)
19. H. Fischer, J. Helberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **480**, 235 (1930), H. Fischer, W. Seidel, L. Le Thierry d'Ennequin, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **500**, 137 (1933)
20. A. Treibs, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **577**, 105 (1952)
21. H.Fischer, F. Baláz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **553**, 166 (1942)
22. M. Strell, A. Kalojanoff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **577**, 97 (1952)
23. H. Fischer, F. Gerner, W. Schmelz, F. Balaz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **557**, 134 (1944)
24. H. Fischer, H. Mittenzwei, D.B. Hevér, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **545**, 154 (1940)

Molekülbezeichnungen (wenn möglich literaturnahe Nomenklatur)

0424 Phaeophorbid a
0425 Phaeophytin a
1100 2-Formyl-3,5-dimethyl-4-ethylpyrrole
1101 2-(β,β-Dicyanovinyl)-3,5-dimethyl-4-ethylpyrrole
1102 2-(β,β-Dicyanovinyl)-3-dimethyl-4-ethyl-5-chlor-methylpyrrole
1200 3,5-Dicarbethoxy-4-methylpyrrole
1201 3-Carbethoxy-4-methylpyrrole
1202 3',4-Dimethyl-3-ethyl-4'-carbethoxy-5-(β,β-dicyano-vinyl)-3-dipyrrylmethane
1203 3',4-Dimethyl-3-ethyl-4'-carbethoxy-5-(β,β-dicyano-vinyl)-5'-(β-carbomethoxypropionyl)-dipyrryl-methane
1204 3',4-Dimethyl-3-ethyl-4'-carbomethoxy-5-formyl-5'-(β-carbomethoxypropionyl)-dipyrrylmethane
1205 3',4-Dimethyl-3-ethyl-4'-carbomethoxy-5-(N-ethyl-form-imino)-5'-(β-carbomethoxypropionyl)-dipyrryl-methane
1206 3',4-Dimethyl-3-ethyl-4'-carbomethoxy-5-thio-formyl-5'-(β-carbomethoxypropionyl)-dipyrryl-methane
1299 2,5-Dicarbethoxy-3-methyl-4-(β,β-dicyanovinyl)-pyrrole
1300 2,5-Dicarboxy-3-methyl-4-formylpyrrole
1301 2,5-Dicarboxy-3-methyl-4-(β-nitrovinyl)-pyrrole
1302 2,5-Dicarboxy-3-methyl-4-(β-nitroethyl)-pyrrole
1303 3-Methyl-4-(β-nitroethyl)-pyrrole
1304 3-Methyl-4-(β-aminoethyl)-pyrrole
1310 3,3'-Dimethyl-4-(β-aminoethyl)-4'-(β-carbo-methoxy-ethyl)-dipyrromethene dihydrobromide
1311 3,3'-Dimethyl-4-(β-aminoethyl)-4'-(β-carbo-methoxy-ethyl)-dipyrrylmethane
1400 2-Formyl-3-methyl-4-(β-carboxyethyl)-pyrrole
1401 2-Formyl-3-methyl-4-(β-carbomethoxyethyl)-pyrrole
1410 5-[3-Ethyl-5-(2-{5-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-pyrrol-2-ylmethyl]-4-methyl-pyrrol-3-yl}-ethylimino-methyl)-4-methyl-pyrrol-2-ylmethyl]-2-(3-methoxycarbonyl-propionyl)-4-methyl-pyrrole-3-carboxylic acid methyl ester
1411 "Hydroporphyrin" salt
1412 12-(2-Acetylamino-ethyl)-7-ethyl-18,20-bis-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21,23-dihydro-porphine-2-carboxylic acid methyl ester
1413 12-(2-Acetylamino-ethyl)-7-ethyl-18-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-20-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-3,8,13,17-tetramethyl-21,23-dihydro-porphyrin-2-carboxylic acid methyl ester
1414 13-(2-Acetylamino-ethyl)-8-ethyl-19-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,9,14,18-tetramethyl-20,21-didehydro-23H,25H-phorbine-3,20-dicarboxylic acid dimethyl ester
1415 8-Ethyl-19-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,9,14,18-tetramethyl-13-vinyl-3,4,20,21-tetradehydro-18,19-dihydro-23H,25H-phorbine-3,20-dicarboxylic acid dimethyl ester
1416 7-Ethyl-20-formyl-18-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-18-methoxyoxalyl-3,8,13,17-tetramethyl-12-vinyl-17,18-dihydro-21H,23H-porphine-2-carboxylic acid methyl ester
1417 Isopurpurin-5-methylester
1418 Chlorin-5
1419 Chlorin-5 (optically active)
1420 Purpurin-5-dimethylester (optically active)
1421 3-((19S)-1ξ-cyano-8-ethyl-4,9,14,18t-tetramethyl-3-oxo-13-vinyl-18,19-dihydro-1H,3H,21H,23H-pyrano[3,4,5-ta]porphin-19r-yl)-propionic acid methyl ester
1422 Chlorin-e_6-dimethylesternitril
1423 Chlorin-e_6-trimethylester
2200 2,4-Dimethylpyrrole
2201 3,5-Dimethylpyrrole-2-carbaldehyde
2210 Protohaeminchloride
2211 Opsopyrrolcarbonic acid
2220 4-Ethyl-5-formyl-3-methylpyrrole-2-carboxylic acid-ethylester
2221 4-Ethyl-5-formyl-3-methylpyrrole-2-carboxylic acid
2230 2-Ethyl-3-propionyl-4-methylpyrrole
2231 2-Ethyl-4-methylpyrrole
2241 Acid dipyrrylmethene
2251 Basic methene
2301 2-Desethyl-phylloporphyrin
2302 2-Desethyl-phylloporphyrin-methylester Fe-complex
2303 2-Desvinyl-phyllochlorin-methylester Fe-complex
2304 2-Desvinyl-phyllochlorin
2305 2-Desvinyl-purpurin 3
2306 2-Desvinyl-isochlorin-e_4-dimethylester
2307 2-Desvinyl-2,6-diacetyl-isochlorin-e_4-dimethylester
2308 2-Desvinyl-2-acetyl-isochlorin-e_4-dimethylester
2309 2-α-Hydroxy-meso-isochlorin-e_4-dimethylester
2310 2-α-Hydroxy-meso-9-hydroxy-(desoxo)-methyl-phaeophorbid a
2311 2-α-Hydroxy-mesomethyl-phaeophorbid a

Copyright © 2000 und 2019 PD Dr. Eric Fontain, Technische Universität München, Fakultät für Chemie, Lichtenbergstraße 4, D-85748 Garching, Germany, Email: fontain@tum.de