

Von Katzen, Ratten und Blutverdünnern

Eine schlichte Molekülfamilie aus Minze und Klee dient zur Schädlingsabwehr, als Sexuallockstoff, zur Blutverdünnung und als wohlriechende Essenz.

Von Roald Hoffmann

Katzen sind verrückt nach Katzenminze. Mit deren Extrakt aromatisierte Spielsachen verkaufen sich glänzend in jedem Zooladen und werden inzwischen sogar im Internet angeboten (Bild unten). Der eigentliche Wirkstoff in der Pflanze mit dem offiziellen Namen *Nepeta cataria* heißt Nepetalacton. Es ist ein so genanntes cyclopentanoides Monoterpen – im

Grunde eine recht einfach gebaute organische Substanz (Bild rechts oben). Schon vor rund fünfzig Jahren hat mein Kollege Jerry Meinwald ihre Struktur bestimmt. Das Grundgerüst besteht aus einem sechseckigen Ring (dessen Bestandteil $C-O-C=O$ ihn als »Lacton« ausweist), an dem ein Fünfring hängt.

Nepetalacton löst bei Katzen eine psychosexuelle Reaktion aus: Sie strecken und reiben sich oder rollen sich zusammen. Dafür genügen schon Konzentrationen von einem Teil pro Milliarde (ppb) oder weniger. Und der Stoff wirkt angeblich auch auf andere Felidae, einschließlich Löwen. Das würde ich gerne einmal sehen!

▼ Auch im Internet gibt es Angebote für Produkte mit Katzenminze.



Nicht für die Katz!

Aber was bringt das der Katzenminze? Sie hat die Substanz bestimmt nicht entwickelt, um Samtpfoten verrückt zu machen. Auch zur Pollenübertragung und Fortpflanzung wird Nepetalacton nicht gebraucht. Wozu also könnte es sonst dienen? Vor über vierzig Jahren stellte sich Tom Eisner dieselbe Frage. Er machte dazu Versuche und beschrieb sie in einem Artikel, dessen Stil so klar und jargonfrei ist, dass jeder Chemiestudent im ersten Semester ihn mühelos versteht. Eisners Hypothese war, dass der Wirkstoff von Katzenminze Schädlinge abwehrt. Ich zitiere:

»Diese Möglichkeit wurde mit einer Reihe von einfachen Experimenten untersucht.

Eines bestand darin, die Reaktion verschiedener Insekten auf Nepetalacton-Dämpfe zu untersuchen. Dazu wurde eine Glaskapillare, deren Spitze mit der reinen flüssigen Substanz gefüllt war, in einer Entfernung von einigen Millimetern auf die Tiere gerichtet. Die Insekten im Experiment waren ein bunt zusammengewürfelter Haufen, der sich nachts auf einer beleuchteten Oberfläche niedergelassen hatte. Die meisten zeigten eine deutliche

LINKS: TRIXIE; RECHTS OBEN: WWW.ZOOPLUS.DE; RECHTS UNTEN: CATNIP-LINE

Ausweichreaktion, deren Heftigkeit von Spezies zu Spezies variierte. Die Köcherfliegen schwirrten sofort ab. Die Pflanzenkäfer ließen sich auf den Boden fallen (was viele Käfer bei einer Störung machen). Alle anderen wandten sich einfach von der Kapillare ab und krochen davon.«

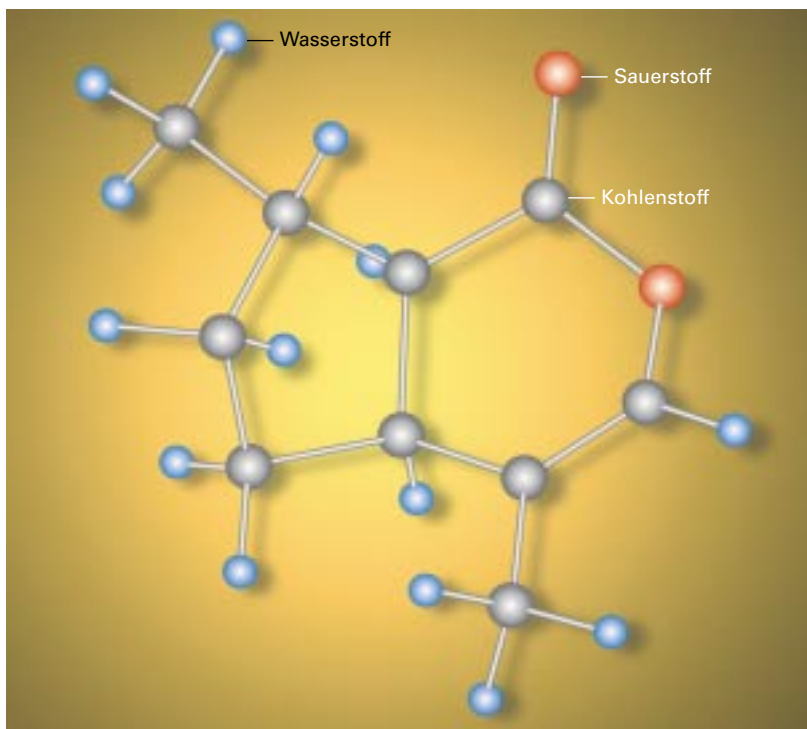
Nepetalacton vertreibt also Insekten. Das kann ein evolutionärer Vorteil sein – Teil der Verteidigungsstrategie, mit der sich die Katzenminze vor Fraßschädlingen schützt. Wie mein Freund Haruko Kazama von der Internationalen Christlichen Universität in Tokio sagt: »Pflanzen sind nicht etwa deshalb sesshaft, weil sie primitiv wären oder sich nicht bewegen könnten, sondern weil sie über ein ausgeklügeltes System verfügen, ihre Umgebung wahrzunehmen und darauf zu reagieren. Sie brauchen nicht wegzulaufen ...«

Paradoxerweise tauchte Nepetalacton als Nächstes ausgerechnet in einem Insekt auf, nämlich in der Stabheuschrecke. Wie die Katzenminze möchte diese das Gefressenwerden vermeiden – ein Wunsch, den sie mit den meisten Organismen teilt. Viele Pflanzen und Tiere nutzen deshalb Chemikalien zur Insektenabwehr, von denen aber nicht alle so gut wirken wie Nepetalacton. Dieses übertrifft (bezogen auf das Gewicht) als Mückenschutz sogar das gebräuchliche N,N-diethyl-m-toluid, das bis 1998 in Deutschland Bestandteil von Autan war, aber nun im Verdacht steht, neurologische Schäden zu verursachen.

Die biologische Rolle von Nepetalacton erschöpft sich damit aber noch lange nicht. So locken weibliche Blattläuse in einer bizarren Umkehr der Verhältnisse mit einem Duftcocktail, der die Substanz enthält, Männchen an. Solche Umdeutungen sind allerdings riskant. Parasitäre Wespen, die es auf Blattläuse als lebende Brutplätze abgesehen haben, können das Molekül nämlich ebenfalls wahrnehmen. So setzt man heute synthetisches Nepetalacton zum Anlocken von Schlupfwespen als Mittel gegen Blattlausbefall ein.

Nomen est omen?

Der Ausgangspunkt für mein Interesse an dieser Substanz und ihren Verwandten liegt im St.-Vincent-Krankenhaus in New York, wo meine Mutter nach einem Herzinfarkt das Mittel Marcumar erhielt. Einige Tage später fiel mein Blick auf einen Artikel in der »New York Times«, der über eine brandaktuelle Veröffentlichung im »New England Journal of Medicine« berichtete. Darin zeigten Paul Radker und seine Kollegen vom Brigham and Women's Hospital in Boston, dass sich mit einer neuen, milden Rezeptur von Marcumar die Entstehung von Blutgerinnseln verhüten

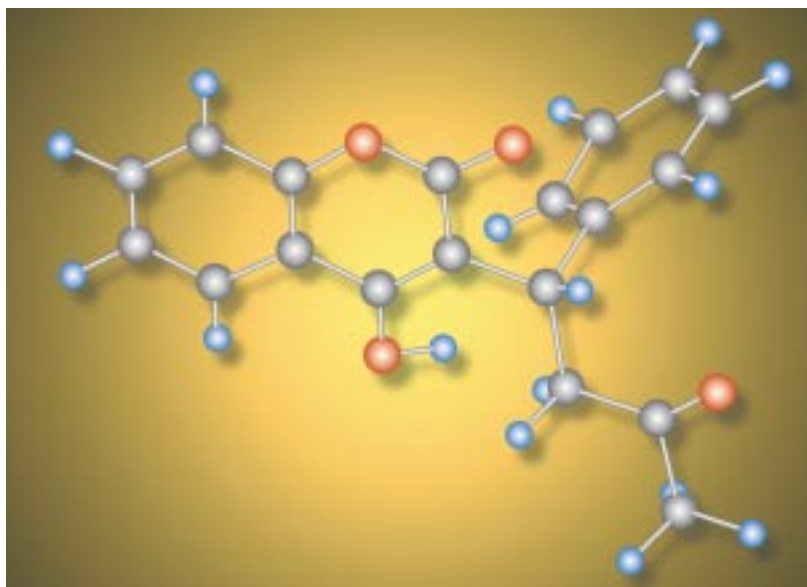


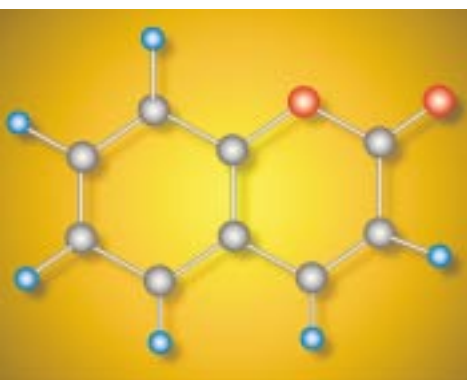
lässt. Wegen meiner Mutter las ich den Artikel aufmerksamer als gewöhnlich und erfuhr auch den ursprünglichen Namen des Wirkstoffs. Er lautet Warfarin.

Ich stutzte – steckte in der Bezeichnung doch das englische Wort *warfare*, also Krieg. Wer würde ein lebenserhaltendes Medikament mit einem Namen direkt aus dem Lande Mordor versehen? Weitere Nachforschungen ergaben, dass Warfarin – die Struktur ist unten abgebildet – zunächst als Rattengift diente und als Mortalin-Warfarin, Rodex, Rattentod oder Vigor-Kill-Rat auf den Markt kam. Das Rätsel des Namens schien damit geklärt. Doch ich täuschte mich. Wie sich am Ende heraus-

▲ Der Wirkstoff von Katzenminze heißt Nepetalacton. Das Molekül enthält einen sechseckigen Lactonring (gekennzeichnet durch die Gruppierung C–O–C=O), an dem ein Fünfring hängt.

▼ Auch im Grundgerüst des Blutverdünners Warfarin kommt ein Lactonring vor, an dem diesmal allerdings ein weiterer Sechsring sitzt.





▲ Cumarin ist der Aromastoff von Waldmeister und bildet die Grundstruktur, von der sich Warfarin und andere Blutverdünner ableiten.

▷ stellte, leitet sich die Bezeichnung von den Initialen der Wisconsin Alumni Research Foundation ab, die den Stoff patentierte.

Die Geschichte des Blutverdünnungs-Ratengifts reicht zurück ins frühe 20. Jahrhundert, als Viehzüchter in den nordamerikanischen Prärien den Süßklee einführten. 1924 beobachteten Rancher in Alberta (Kanada), dass Vieh, das verschimmelten Klee gefressen hatte, an inneren Blutungen verendete; als verantwortlicher Wirkstoff erwies sich Dihydroxycumarin. Es leitet sich vom Cumarin ab, dessen Grundgerüst wie das von Nepetalacton einen Lactonring enthält; der daran hängende zweite Ring ist allerdings sechs- statt fünfgliedrig (Bild links).

Innerhalb eines Jahres gelang es, das Molekül zu synthetisieren, und schon bald wurde es als Antikoagulans (Blutgerinnungshemmer) eingesetzt. Währenddessen entwickelten die Biochemiker Mark A. Stahmann und Karl P. Link an der Universität von Wisconsin das Warfarin, gleichfalls ein Cumarinderivat, und vermarkteten es als Mittel gegen Nager. Es dauerte zehn Jahre, bis diese Substanz als Blutverdünner in die klinische Praxis gelangte.

Cumarin kommt auch im Waldmeister vor, dem es seinen besonderen Geschmack verleiht. Laut Merck-Index hat es einen »angenehmen Geruch, der dem von Vanilleschoten ähnelt«. Früher diente es deshalb gelegentlich als Verstärker für Vanille – eine Praxis, die vor einiger Zeit aus offensichtlichen Gründen verboten wurde. Auch danach trankten Zigarrenhersteller allerdings noch bisweilen Tabakblätter zur Verbesserung des Aromas in Cumarin.

Was hat nun der Klee von der Substanz? Wieder geht es um Verteidigung. Außerdem ist Süßklee nicht das einzige Gewächs, das Abkömmlinge des Cumarins zur Schädlingsabwehr nutzt. Viele Pflanzen bedienen sich zu diesem Zweck der Furocumarine, bei denen Cumarin an einen fünfeckigen Furanring gebunden ist. May Berenbaum von der Universität von Illinois in Urbana-Champaign konnte zum Beispiel nachweisen, dass die Pastinake – ein bei uns kaum noch bekanntes rübenartiges Gemüse – sich mit solchen Verbindungen wirksam vor räuberischen Insekten schützt.

Ein besonderer Trick dabei ist, dass Furocumarine photodynamisch wirken: Erst Sonnenlicht löst ihre toxischen Effekte im Tier aus. Auch Menschen sind keineswegs immun: So gibt es einen wissenschaftlichen Bericht über eine »Sellerie-Phytophotodermatitis bei einem Küchenchef«. Eine ungenannte junge Frau schaffte es mit einer »Club-Med-Photodermatitis« in die medizinische Literatur. Auslöser war ein Spiel am Swimming-Pool, bei

dem Limetten zwischen den Schenkeln gerollt werden mussten. Also Vorsicht vor unsachgemäßem Umgang mit Obst!

Kürzlich erschien das Buch »Stalin's Last Crime: The Plot Against the Jewish Doctors, 1948–1953« bei HarperCollins (New York 2003). Gestützt auf einen Geheimbericht über Stalins letzte Tage im März 1953, vertreten Jonathan Brent und Vladimir Naumov darin unter anderem die These, der Diktator könne vergiftet worden sein – und zwar mit Warfarin. Der leicht herzustellende Stoff war damals wohl ohne Weiteres erhältlich. Auch passen Stalins Symptome ins Bild: Er litt an Hirn- und Magenblutungen, wobei Letztere aus dem gerichtsmedizinischen Bericht getilgt wurden. Brent und Naumov, die in dem Buch vor allem die letzte große Judenverfolgung unter Stalin beschreiben, bleiben den eindeutigen Beweis für ihre Hypothese schuldig. Aber sie haben keine Mühe, Gründe für eine Vergiftung des Diktators anzuführen – und auch mögliche Täter.

Chemische Spielereien der Natur

All diese Moleküle sind einfach. Pflanzen synthetisieren Cumarin aus der Aminosäure Phenylalanin. Die Ausgangsstoffe für Nepetalacton und andere Monoterpene sind zwei Ketten mit je fünf Kohlenstoffatomen namens Isopren, dem Grundbaustein von Kautschuk. Die Lactongruppe in Warfarin und Nepetalacton ist auch nichts Besonderes, sondern nur das Ergebnis einer gewöhnlichen Veresterung: der Reaktion zwischen organischen Säuren und Alkoholen (oder Aldehyden), bei der viele Fruchtaromen entstehen. Lactonringe kommen in zahllosen Naturstoffen vor; das Antibiotikum Erythromycin enthält zum Beispiel ein riesiges Exemplar.

Mein kurzer Streifzug durch diese kleine Gruppe verwandter Moleküle sollte Ihnen einen Eindruck davon verschafft haben, wie die Natur gekonnt mit der Chemie spielt. Insekten sind darin wahre Meister. Doch nicht nur sie nutzen einfache bis hochkomplexe Reaktionen, um sich im Daseinskampf zu behaupten und im evolutionären Wettrüsten die Nase vorn zu behalten. Wie Tiere und Pflanzen die Biochemie für ihre Zwecke einspannen, ist ein faszinierendes Schauspiel. Sehe ich die Vielfalt dessen, was eine eng begrenzte Molekülgruppe in Minze und Klee bewirkt – sie macht Katzen verrückt, schreckt Insekten ab, lockt Blattläusmännchen an, hilft Ratten vertilgen, duftet angenehm und verhütet Blutgerinnsel –, habe ich als Chemiker ein gutes Gefühl.

Und nicht nur als Chemiker.



Roald Hoffmann ist Chemie-Nobelpreisträger und Frank-H.-T.-Rhodes-Professor of Humane Letters

an der Abteilung für Chemie und Chemische Biologie der Cornell-Universität in Ithaca (US-Bundesstaat New York).

© American Scientist Magazine (www.americanscientist.org)

Buzzwords: a scientist muses on sex, drugs, and rock and roll. Von M. R. Berenbaum. Joseph Henry Press, Washington 1995

Chemical aspects of biosynthesis. Von J. Mann. Oxford University Press, 1994

Catnip, its raison d'être. Von T. Eisner in: Science, Bd. 146, S. 1318, 4.12.1964