

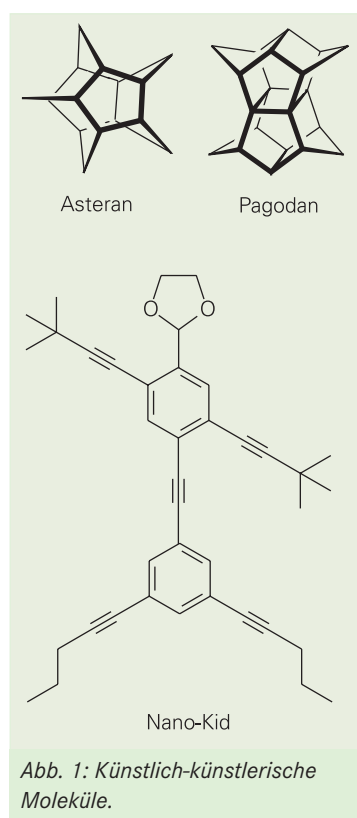
MOLEKULARE ÄSTHETIK, 1. ESSAY

Was ist und wie entsteht molekulare Ästhetik?

→ Die Strukturformeln von organischen Verbindungen sind nicht jedermanns Sache, ebenso wenig, wie das Anlegen eines Herbariums. Zwei Bereiche, die auf den ersten Blick nichts miteinander zu tun haben, doch verbindet sie eine bestimmte Eigenschaft. Je mehr man sich damit auseinandersetzt, desto interessanter werden sie und nach einer gewissen „Reifezeit“ üben sie eine faszinierende Wirkung aus. Mit einem Herbarium braucht sich der angehende Pharmazeut heute nicht mehr herumzuplagen, leider. Mit Strukturformeln wird er so lange zu tun haben, wie sein Studium an der Hochschule verbleibt. Versuchen wir also, diesem Umstand positive und, wie sich bald herausstellen wird, sehr interessante Aspekte abzugewinnen.

Strukturformeln bewusster wahrnehmen

Strukturformeln sind die kürzesten, genauesten und informationsreichsten Beschreibungen von Molekülen. Man muss nur in der Lage sein, sie zu lesen und zu interpretieren. Selbst wenn es damit hapert, bleiben sie ansprechend und werden interessant, wenn man sie vor dem Hintergrund der Molekularen



Ästhetik betrachtet. Strukturformeln werden dann auch bewusster wahrgenommen und leichter im Gedächtnis behalten.

- Was bedeutet molekular?
- Wer ist fähig, den Begriff Ästhetik zu definieren?

Molekular bedeutet: auf der Ebene von Molekülen, die Moleküle betreffend, aus der Perspektive der Moleküle, im Molekülbereich. Moleküle kann man formelmäßig darstellen mit Hilfe von Zeichen oder Symbolen, wie man Wörter aus Buchstaben bildet oder eine Melodie mit Noten beschreibt.

Ästhetik wird etwas unscharf als die Lehre des Schönen, der Harmonie und der Gesetzmäßigkeit in Natur und Kunst bezeichnet, als „eine Theorie, die das Schöne in seinen beiden Erscheinungsformen als Naturschönes und als Kunstschönes zum Gegenstand hat.“

Ästhetisch heißt soviel wie schön, ansprechend, geschmackvoll, stilvoll.

Alles nicht zufrieden stellend!

Fazit: „Ästhetik soll man nicht definieren, man muss sie empfinden!“ (H.J. Roth)

Woher kommt die Ästhetik?

Fragen wir jetzt nach den Eigenschaften, die einem Molekül in der Gestalt seiner Strukturformel Ästhetik verleihen. Es sind in erster Linie die Phänomene der Symmetrie und der Chiralität.

Hinzu kommen Eigenschaften wie Homologie, geometrische Vielfalt, Korrespondenzen mit Objekten der Architektur oder des täglichen Lebens, sowie Parallelitäten zu Objekten aus anderen Wissenszweigen.

Symmetrisch ist ein Objekt, wenn es bei Bewegungen in der Ebene, im dreidimensionalen Raum oder auch in der Zeit wieder in sich selbst übergeht, d. h., wenn man Symmetrieoperationen wie Spiegelung, Rotation, Translation, also verschiedene Transformationen vornehmen kann, ohne es dabei zu verändern.

Symmetrie

Kennzeichen

- ausgeglichene Anordnung
- regelmäßige Folge
- Ausgewogenheit
- Proportionalität
- Harmonie

Eigenschaften

- schafft Ordnung
- erlaubt Zuordnung
- ist ein fachübergreifendes Konzept
- kann im Bereich der Geometrie definiert werden

Mit geübtem Auge kann man den Strukturformeln auch dann ästhetische Reize abgewinnen, wenn sie weder geometrische noch andere grafischen Ordnungsprinzipien aufweisen. Um einen Blick dafür zu bekommen, muss man sich jedoch zuerst auf dem Gebiet der strukturell nach einfachen Prinzipien zuordnungsfähigen Moleküle umschaun. Ähnlich reich wie die Botanik mit ihrer unermesslichen Vielfalt an symmetrischer Morphologie sind die Anorganische und die Organische Chemie mit ihren unzähligen symmetrischen Molekülen. Beschränken wir uns auf organische Verbindungen. Es ist heute möglich, wenn auch oft sehr mühevoll, organische Verbindungen zu synthetisieren, die höchsten ästhetischen Ansprüchen genügen. Als Belege dafür mögen das Asteran, das Pagodan und ein „Nano-Kid“ [1]

Intermezzo

Postmoderne Kritiker bezeichneten die Symmetrie gelegentlich als Kunst der Primitiven. Wir haben festgestellt: Sie schafft Ordnung und erlaubt Zuordnung. Das mag gelten, soweit symmetrische Objekte relativ einfach und leicht zu überschauen, um nicht zu sagen primitiv beschaffen sind. Sind aber die Module, die sich in der Ebene durch einen Strich oder im dreidimensionalen Raum durch eine Spiegelebene gleichartig teilen oder um eine Symmetrieachse gleichartig drehen lassen, etwas komplexer, so wird die Symmetrie schrittweise im ästhetischen Sinne beachtenswerter. Zur anspruchsvollen Kunst gedeiht sie, wenn symmetrische Objekte asymmetrische oder chirale Bereiche enthalten. Zu einer Köstlichkeit wird die Beurteilung, wenn der Betrachter im Zweifel bleibt, ob das zu wertende Objekt symmetrisch oder chiral ist.

dienen (Abb. 1). Doch damit wollen wir uns hier nicht befassen, vielmehr wollen wir zeigen, wie verschwenderisch die Natur mit der Zuteilung von Symmetrie und Chiralität umgeht und wie häufig diese beiden Phänomene in Stoffen zu finden sind, die eine biologische, physiologische oder pharmakologische Wirkung an Mensch und Tier ausüben.

Symmetrie durch Dimerisierung

Auf molekularer Ebene ist die Dimerisierung der einfachste und zugleich am häufigsten zu beobachtende Prozess, der Symmetrie schafft.

Aus zwei gleichen, für sich allein nicht symmetrischen Teilen können je nach Art der Verknüpfung unsymmetrische, spiegelsymmetrische oder rotationssymmetrische (zentrosymmetrische) Objekte entstehen (Abb. 2). Die Dimerisierung zweier Moleküle zu einer symmetrischen Verbindung kann durch verschiedene Prozesse erreicht werden:

- Kovalente Homodimere entstehen vor allem durch Addition (Cycloaddition, Photoaddition), oxidative Kupp-

lung, intermolekulare Katalysierung, Kondensation oder Verknüpfung über ein Bindeglied.

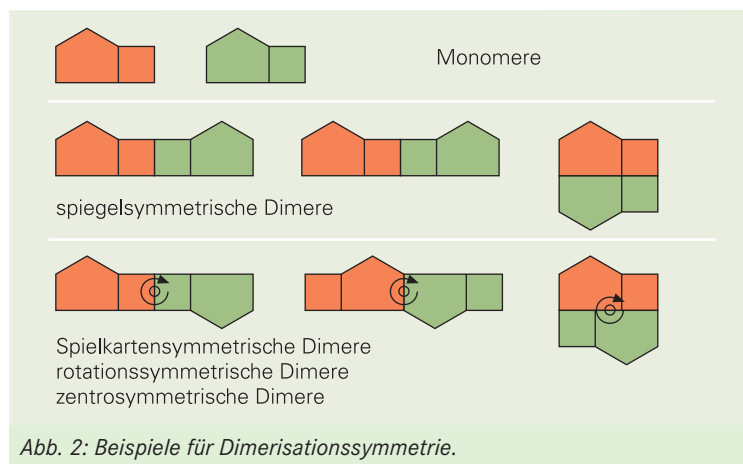


Abb. 2: Beispiele für Dimerisationssymmetrie.

- Assoziative Homodimere werden gebildet durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, ionogene Beziehungen, Donator-Akzeptor-Funktionen, Wasserstoffbrücken, Chelatierung.

Symmetrische Dimere durch oxidative Kupplung

Hier wäre beispielsweise ein symmetrische **Disulfide** wie Cystin, Glutathion oder Immun-

globuline zu denken, doch wegen der Chiralität dieser Verbindungen wird auf sie erst zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen.

Bisphenole. Phenole neigen generell zur oxidativen Dimerisierung, auch dann, wenn sie etwas komplizierter gebaut sind. Das soll an zwei Beispielen demonstriert werden.

Aus der Rinde von *Magnolia officinalis* wurde 1929 das symmetrische Dimer Magnolol isoliert (Abb. 3), das aus zwei identischen Phenylpropan-Modulen gebildet wird [2].

Jedem Pharmazeuten ist das **Pseudomorphin** [3] als sog. „Zersetzungsprodukt“ des Mor-

phins bekannt. Dabei denkt man an einen chemischen Abbau. De facto handelt es sich jedoch um einen synthetisch-aufbauenden Prozess, der zu einer symmetrischen Molekülverdoppelung führt (Abb. 4).

Im Buchweizen (*Fagopyrum esculentum*) ist ein Tetrahydronaphthodianthron-Derivat, das **Fagopyrin** [4] enthalten, das einen Photosensibilisator darstellt und für den Fagopyrismus verantwortlich ist (Abb. 5). (Der

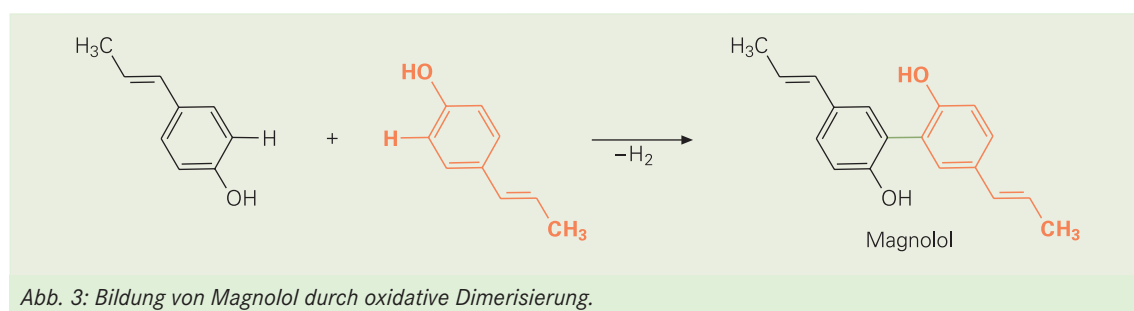
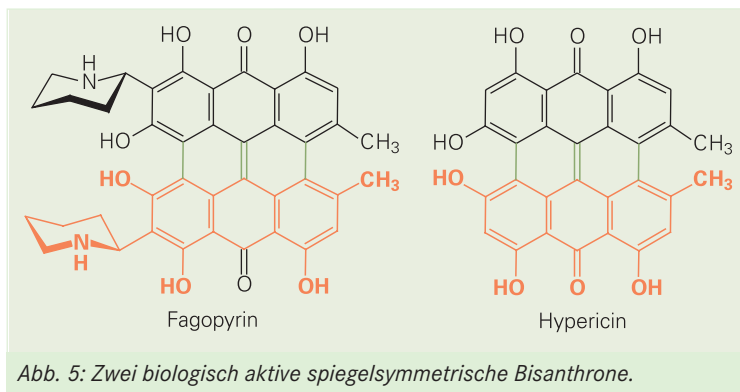
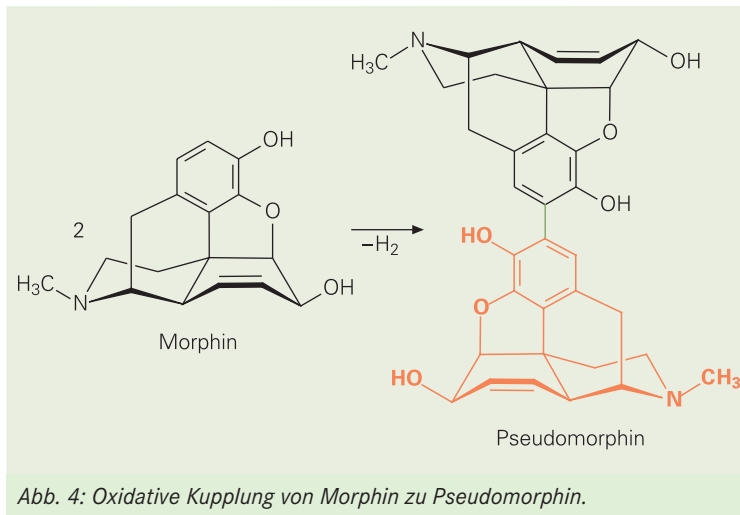


Abb. 3: Bildung von Magnolol durch oxidative Dimerisierung.



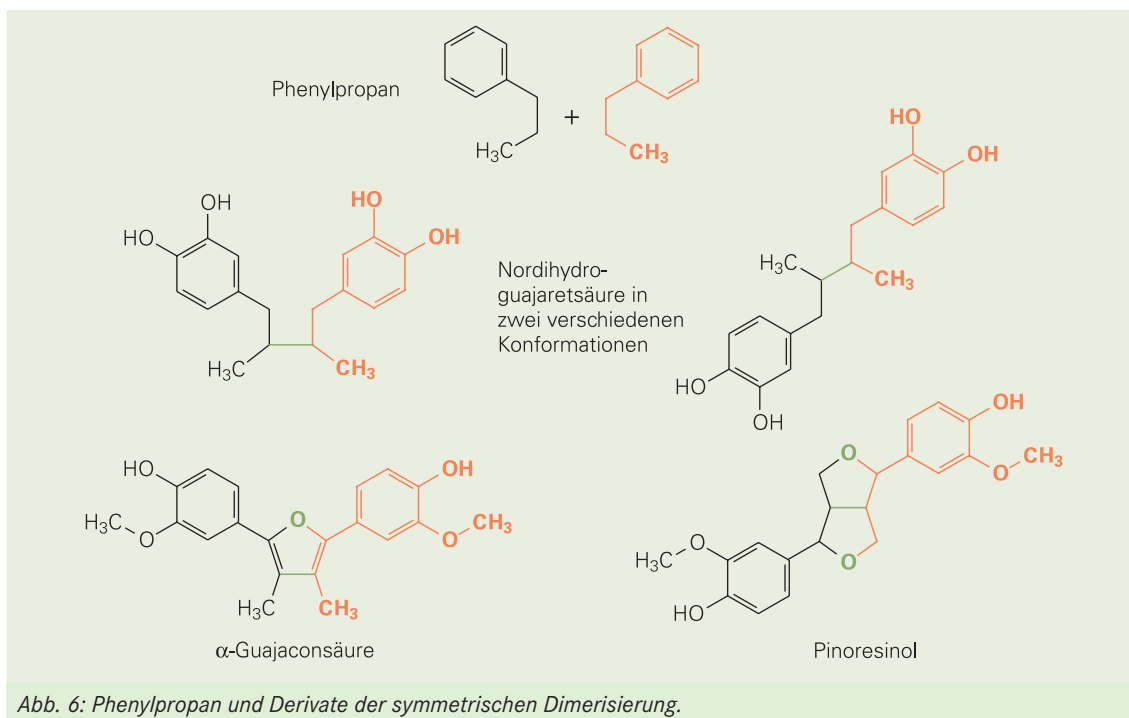
Fagopyrismus tritt bei hellem oder geschecktem Weidevieh nach Verzehr von Buchweizen auf. Bei Sonnenschein kommt es infolge einer Photosensibilisie-

rung zu Hautentzündungen sowie Veränderungen des Hämoglobins.) Durch oxidative Verknüpfung von Anthronen zu Bisanthronen

gelangen wir auch zum **Hypericin** [4], das außer vom Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) auch von bestimmten Pilzen synthetisiert werden kann (Abb. 5). Während das Fagopyrin unter die biologischen Wirkstoffe einzuordnen ist, kommt dem Hypericin schon die Rolle eines Arzneistoffs zu. (Fertigarzneimittel mit Johanniskrautextrakten werden bei psychovegetativen Störungen mit Auswirkungen auf das körperliche Befinden, depressiven Verstimmungen und nervöser Unruhe eingesetzt. Obwohl die Extrakte auf Hypericin standardisiert werden, ist umstritten, ob dieser in struktureller Hinsicht so ästhetische Naturstoff maßgeblich an der erzielten therapeutischen Wirkung beteiligt ist.)

Phenylpropan-Derivate (Lignane) [5]. Die oxidative Kupplung zweier gleicher Phenylpropan-Derivate vom C-2 des einen zum C-2 des anderen Eduktes führt zu symmetrischen Butan-Derivaten, die z.B. in der Nordihydroguajaretsäure (NDGA) realisiert sind (Abb. 6).

Aus drei verschiedenen Konformationen des gleichen Moleküls entstehen bei einem weiteren Schritt der oxidativen Kupplung die Lignane, darunter nicht-symmetrische und symmetrische Dimere vom Typ des Pinoresinol-



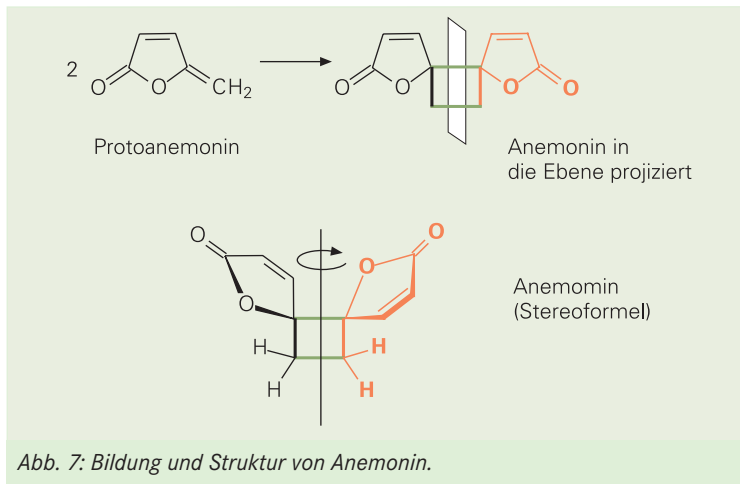


Abb. 7: Bildung und Struktur von Anemonin.

nols (siehe auch 4. Essay) oder der Guajaconsäure. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass es sich um dreidimensionale Objekte handelt, die nicht unbedingt symmetrisch sein müssen. Verantwortlich für die räumliche Gestalt sind auch hier asymmetrisch substituierte C-Atome, worauf später eingegangen wird.

Symmetrische Dimere durch Cycloaddition

Anemone pulsatilla und andere Ranunculaceen produzieren als Sekundärstoff u.a. Protoanemonin, das als reaktionsfähiges Dien-on zum symmetrischen **Anemonin** [6] nach Art einer Cycloaddition dimerisiert (Abb. 7). Betrachtet man die in die Papierebene projizierte Formel, so entsteht der Eindruck einer spiegelsymmetrischen Verbindung. Dreidimensional gesehen ist das nicht so, was in der Stereoformel zum Ausdruck kommt. Schuld daran sind zwei Asymmetriezentren in Form zweier asymmetrisch substituierter C-Atome. Das Geheimnis, das im Bereich der molekularen Chiralität anzusiedeln ist, soll im 7. Essay (Symmetrie versus Chiralität) gelüftet werden.

Symmetrische Dimere durch Photoaddition

Die **Zimtsäure** ist ein Muster des unterschiedlich *trans*-disubstituierten Ethylens (Ethens) und weist keine Symmetrie auf. Doch sie neigt zur Photodimerisierung, wobei symmetrische Dicarbonsäuren entstehen, die je nach

Substitutionsmuster als **Truxin-** oder **Truxillsäure** [7] bezeichnet werden (Abb. 8). Die Truxinsäure erlaubt als Symmetrieoperation eine einfache Spiegelung, dagegen muss die Truxillsäure gedreht und gespiegelt werden, um wieder in sich selbst überzugehen. Räumlich sieht das so aus, dass

in der Truxillsäure die Carboxylgruppen und die Phenylgruppen jeweils *trans*-ständig angeordnet und in der Truxinsäure die beiden Phenolringe nach oben, die beiden Carboxylgruppen nach unten gerichtet sind.

Da in beiden Säuren jeweils vier asymmetrisch substituierte C-Atome enthalten sind, existieren neben den symmetrischen Molekülen auch eine Reihe nicht symmetrische (mehr dazu im 6. Essay).

Die Photodimerisierung von **Menadion** [8] führt zu zwei unterschiedlichen, symmetrischen Produkten (Abb. 9), wovon eines spiegelsymmetrisch, das andere rotationsymmetrisch aufgebaut ist.

Bei UV-Bestrahlung der **DNA** ist häufig die Dimerisierung zweier benachbarter **Thymin**-Reste zu beobachten [8]. Auch hier reagieren zwei Doppelbindungen unter Cycloaddition zu Cyclobutan-

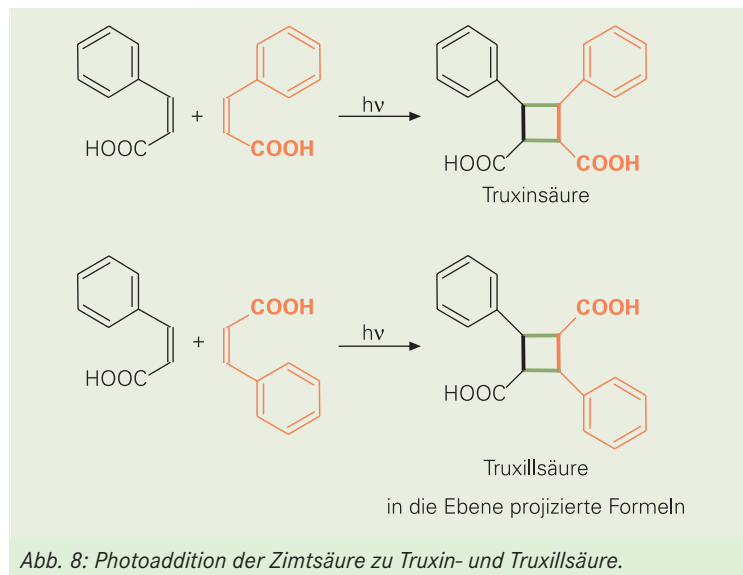


Abb. 8: Photoaddition der Zimtsäure zu Truxin- und Truxillsäure.

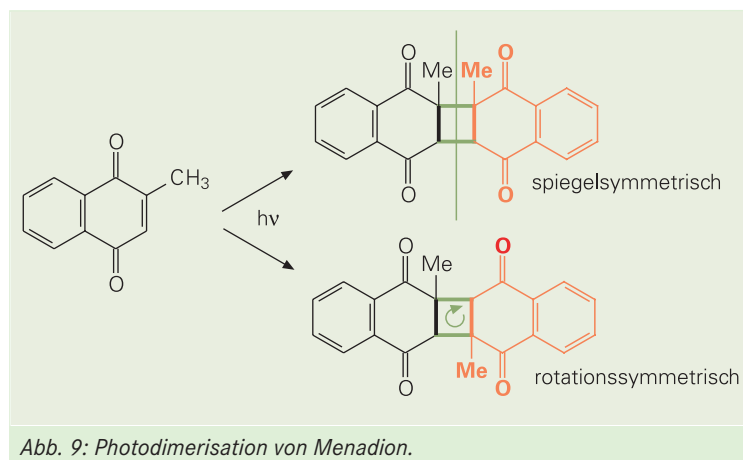
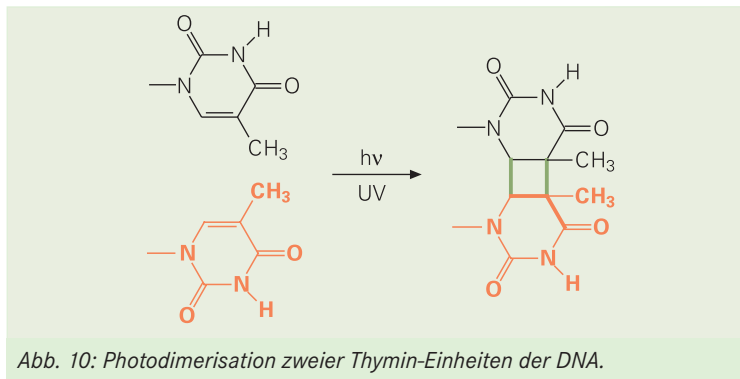


Abb. 9: Photodimerisation von Menadion.



Derivaten (Abb. 10). Dabei wird die regelmäßige DNA-Helix-Geometrie partiell aufgehoben. Die typische Watson-Crick-Basenpaarung geht teilweise verloren. Die Konsequenz ist eine Störung der Replikation.

Symmetrie durch Kondensation

Die Kondensation zweier gleicher Verbindungen mit einer funktionellen Gruppe führt normalerweise zu linearen, spiegelsymmetrischen Produkten wie Ether, Thioether, gleichartig substituierten sekundären Aminen oder Säureanhydriden. Sie weisen eine palindromartige Struktur auf (Näheres im 8. Essay).

Enthalten zwei gleiche Verbindungen zwei oder mehr funktionelle Gruppen, so resultieren aus der Kondensation bevorzugt Produkte, die sprachlich vergleichbar sind mit Doppelnamen wie Beri-Beri oder Agar-Agar. Beispiele hierzu wären Disaccharide wie Maltose und Cellobiose, die beide auf verschiedene Verknüpfungsweise aus dem gleichen Monosaccharid Glucose aufgebaut sind, oder Dipeptide aus zwei gleichen Aminosäuren.

Verbindungen mit zwei funktionellen Gruppen wie Milchsäure oder Alanin bilden bei der Kondensation leicht zentrosymmetrische Ringe wie das Lactid oder das Diketopiperazin (s. 4. Essay).

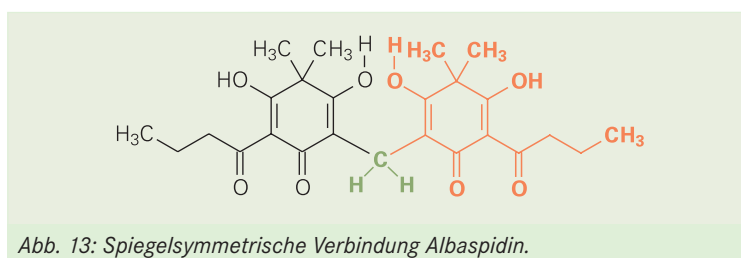
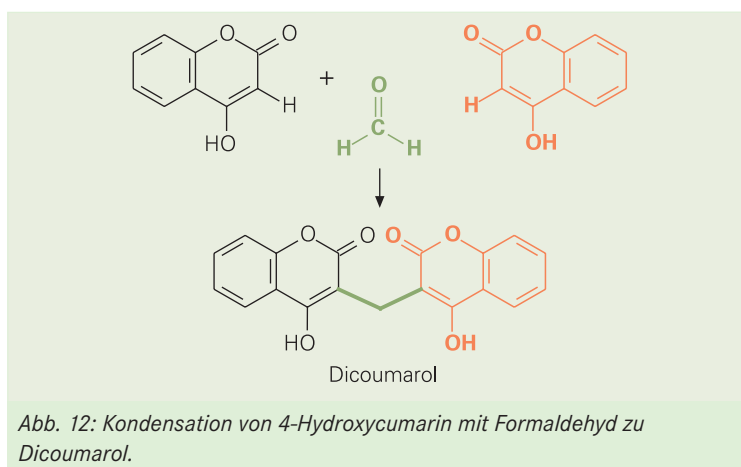
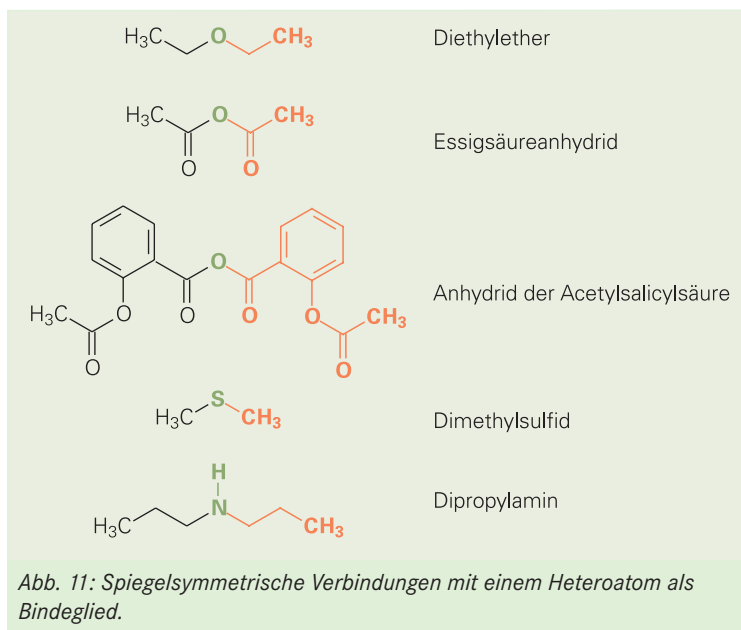
Verknüpfung über ein Bindeglied

Häufig führt auch die Verknüpfung zweier nicht symmetrischer, aber gleichartiger Strukturen über ein meist kleines, in

sich symmetrisches Verbindungsstück (Spacer) zur Symmetrie. Oft ist das Bindeglied hierbei ein Heteroatom, eine Methylengruppe eine substituierte Methylengruppe, eine Carbonylgruppe oder eine Harnstoffstruktur.

Heteroatome als Bindeglied

Hier ließe sich eine unendliche Zahl von Ethern, Carbonsäure-



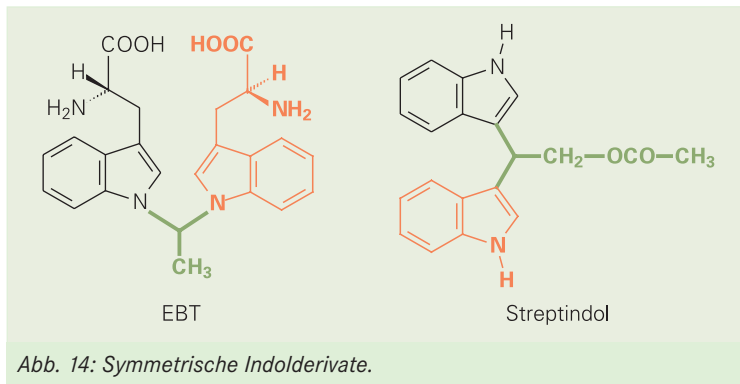


Abb. 14: Symmetrische Indolderivate.

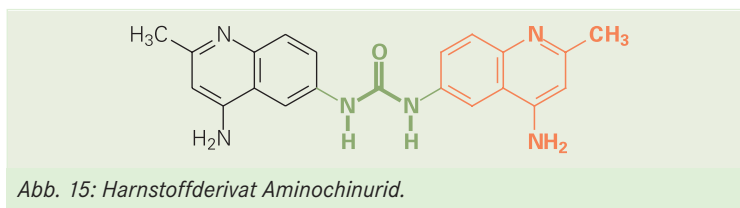


Abb. 15: Harnstoffderivat Aminochinurid.

anhydriden, Sulfiden und sekundären Aminen mit beidseitig gleichen Alkylgruppen aufzählen. Wir beschränken uns hier auf wenige Beispiele (Abb. 11).

(Das Anhydrid der Acetylsalicylsäure kommt als Verunreinigung des über hundert Jahre alten Arzneistoffs Acetylsalicylsäure vor. Das Europäische Arz-

neibuch lässt auf seine Abwesenheit prüfen, weil es zu den Artefakten gehört, die möglicherweise für die „Aspirin-Allergie“ verantwortlich sind [9]).

Methylengruppe oder substituierte Methylengruppe als Bindeglied

Dicoumarol [10]. Aus dem nicht symmetrischen Hydroxycoumarin kann durch Dimerisierung ein symmetrisches Produkt entstehen. Die „Natur“ macht es durch Verknüpfung über eine Methylenebrücke, die als aktiver Formaldehyd eingebaut wird (Abb. 12). (1941 konnte Link aus faulendem Heu, das Süßklee enthielt, Dicoumarol isolieren und nachweisen, dass dieser Wirkstoff die Ursache dafür war, dass Weidetiere im Norden der USA und Kanada durch Verzögerung der Blutgerinnung verbluteten und starben. Dicoumarol und verwandte Verbindungen

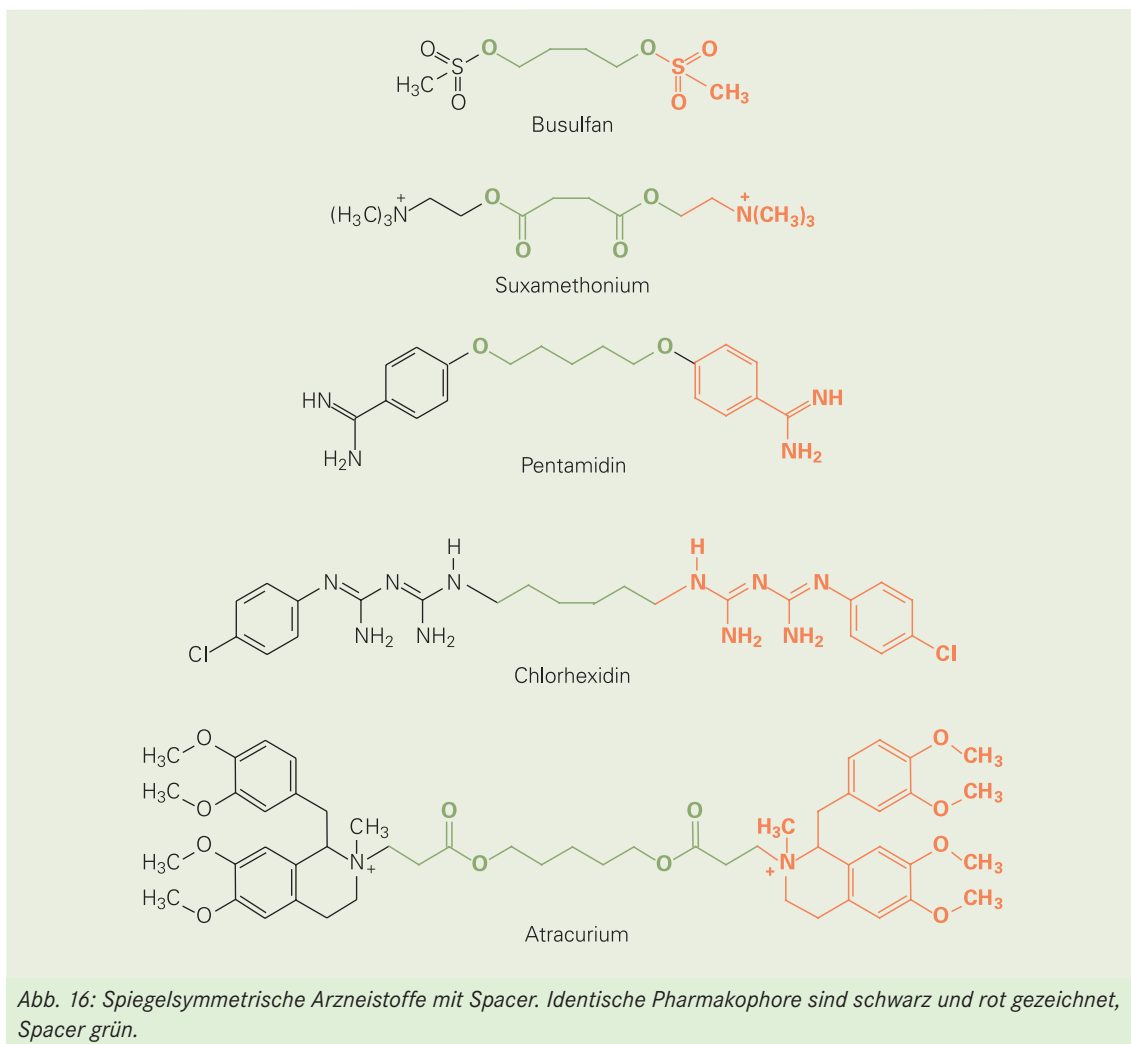


Abb. 16: Spiegelsymmetrische Arzneistoffe mit Spacer. Identische Pharmakophore sind schwarz und rot gezeichnet, Spacer grün.

finden heute therapeutischen Einsatz als Antikoagulantien.)

Albaspidin [11]. Der zu den Polyketiden zählende sekundäre Naturstoff ist in verschiedenen Farnen anzutreffen (Abb. 13). Wegen der räumlichen Nähe zweier OH-Gruppen, die auch bestehen bleibt, wenn man eine Molekülhälfte um eine der beiden C-Achsen der Methylen-Gruppe dreht, dürfte eine Atropisomerie vorliegen [12].

Indolderivate

Zu den symmetrischen Verbindungen, die zwei Indolgruppen enthalten, gehören eine Verunreinigung des fermentativ gewonnenen Tryptophans (1,1'-Ethyli- den-bistryptophan, EBT) [13] und ein Stoffwechselprodukt aus Darmbakterien (*Streptococcus faecium*), das Streptindol [14] (Abb. 14). (EBT ist ein Artefakt aus Tryptophan und Acetaldehyd, der sich in der Fermentationsbrühe befindet. Das Europäische Arzneibuch lässt auf die Abwesenheit von EBT prüfen, das erhebliche Nebenwirkungen aufweist und in den USA zu irreversiblen Nervenschädigungen und zu Todesfällen führte.)

Harnstoff als Spacer

Unter den Arznei- und Wirkstoffen gibt es einige gleichartig substituierte Harnstoff-Derivate, von denen hier zwei genannt werden sollen, das Aminochinurid und das Suramin-Natrium. Aminochinurid [15] (Aminoquinurid, Abb. 15), ursprünglich als Mund- und Rachenantiseptikum verwendet, wird heute zur Bereitung von Depot-Insulinen eingesetzt. Suramin-Natrium, das Bayer 1921 als Germanin® zur Therapie der Schlafkrankheit einführte, soll im 8. Essay vorgestellt werden.

Kettenförmige Spacer

Der Spacer muss nicht immer so klein wie ein Heteroatom, eine Methylen- oder Carbonylgruppe sein, er kann auch kettenartige Struktur aufweisen, wie wir anhand einiger Arzneistoffe [16] zeigen (Abb. 16).

Alle bisher vorgestellten Strukturen sind **kovalente Homodimere**, d.h. Verbindungen, deren Spiegelsymmetrie durch kovalente Verknüpfung zweier gleicher Teile direkt oder über einen Spacer zustande kommt. Auf **assoziative Homodimere**, deren Symmetrie aus intermolekularen Wechselwirkungen resultiert, wird im 3. Essay eingegangen. ←

Literatur

- [1] Synthesis of Anthropomorphic Molecules: The NanoPutians, *J. Chem. Educ.* 80, 395 (2003).
- [2] Ref. in *Chem. Zentralblatt*, 1930, II, 253.
- [3] K. Eger, R. Troschütz und H.J. Roth, *Arzneistoffanalyse*, 5. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005, Kap. 10.2.5, S. 583.
- [4] *Angew. Chem.* 85, 88 (1973).
- [5] *Chem. Unserer Zeit* 27, 188 (1993) und 14, 208 (1980); *Tetrahedron Lett.* 22, 349 (1981)
- [6] *Ann. Chim. Ser. C* 85, 5 (1989).
- [7] *Phytochemistry* 27, 349 (1988) und 29, 3699 (1990).
- [8] H.J. Roth, *Viergliedrige Ringe*. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 145, 2036 (2005).
- [9] K. Eger, R. Troschütz und H. J. Roth, *Arzneistoffanalyse*, 5. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005, Kap. 4.6, S. 213.
- [10] *J. Am. Chem. Soc.* 103, 3910 (1981) und *Nat. Prod. Rep.* 11, 591 (1994).
- [11] H. Metzner, *Biochemie der Pflanzen*, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1973, S. 134.
- [12] H.J. Roth, Ch. E. Müller und G. Folkers, *Stereochemie & Arzneistoffe*, WVG, Stuttgart 1998, Kap. 4.1.5.
- [13] K. Eger, R. Troschütz und H.J. Roth, *Arzneistoffanalyse*, 5. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005, Kap. 4.4.1, S. 175.
- [14] *Tetrahedron* 44, 5897 (1988).
- [15] H.J. Roth und H. Fenner, *Arzneistoffe*, 2. Auflage, G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1997, Kap. 43.9, S. 525.
- [16] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c.
Hermann J. Roth
Friedrich-Naumann-Str. 33,
76187 Karlsruhe
www.h-roth-kunst.com