

# Student und Praktikant

Redaktion: Dr. Wolfgang Caesar, Stuttgart

ISSN 0721 - 8672 | Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart

Januar 2007 | **1**

## MOLEKULARE ÄSTHETIK, 2. ESSAY

# Chiralität

→ Als Napoleons Soldaten in den Krieg zogen, hatten sie einen dritten Stiefel im Marschgepäck. Mit der Frage: War es ein rechter oder ein linker Stiefel? sind wir schon mitten im Thema Chiralität. Die Antwort lautet: Weder noch! Es war ein bilateral symmetrischer Stiefel, der wie seine beiden bereits im Gebrauch befindlichen gleichleistigen Genossen sowohl an den rechten als auch an den linken Fuß zu passen hatte oder entsprechend „eingelaufen“ werden musste.



Abb. 1: Goethe in der römischen Campagna, gemalt von J. H. W. Tischbein, 1787.

Den Luxus chiraler, d. h. links- und rechtsleistiger, Schuhe wollte oder konnte man sich damals nicht leisten. Es wurde noch alles „über einen Leisten geschlagen“!

Und der war symmetrisch. Die gleiche Situation können wir auf Tischbeins berühmtem Bild

„Goethe in der Campagna“ feststellen (Abb. 1). Die Frage, ob Goethe auch ein bisschen eitel war und sich für die Mal-Sitzungen ein Paar neue Schuhe gekauft hatte, soll hier offen bleiben, zumal sie auch nichts zur Klärung der Problematik Chiralität beiträgt.



Abb. 2: Chiralität eines Händepaares.

Jedenfalls waren es zwei achirale, bilateral-symmetrische Schuhe. Konnte er sich kein normales Paar Schuhe leisten, als Tischbein ihn begleitete, während er nach Italien (heute würde man sagen) ausgeflippert war? Er hätte schon können, doch solche Schuhe gab es damals noch nicht.

Den Begriff „Chiralität“ kannte man damals auch noch nicht, wohl aber das damit verbundene Phänomen, wie man z.B. bei René Descartes (1596–1650) nachlesen kann.

„Wer nicht in Lachen ausbricht, wenn er auf seine bloßen Füße hinunterschaut, der hat entweder keinen Sinn für Humor oder keinen Sinn für Symmetrie.“

## Was ist Chiralität?

Eine Befragung humanistisch und allgemein gebildeter Zeitgenossen ergab, dass der Begriff Chiralität im Gegensatz zum Begriff Symmetrie so gut wie unbekannt ist und nicht zum verfügbaren Wortschatz gehört. Lehrbuchartige Erklärungen sind in der Regel kompliziert. Doch ist die Sache im Grunde ganz einfach:

Ein Objekt, das mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann, ist chiral. Der vom griech. *cheir* = Hand abgeleitete Begriff Chiralität, den man mit „Händigkeit“ übersetzen kann, kennzeichnet demnach die Eigenschaft eines Objekts, sich von seinem Spiegelbild zu unterscheiden. Ein chirales Objekt oder Molekül verhält sich zu seinem Spiegelbild wie die rechte Hand zur linken Hand (Abb. 2).

## Enantiomorphe und Enantiomere

Den Begriff kennen außer den Chemikern auch die Architekten, die bildenden Künstler und die Biomorphologen. Sie nennen chirale, spiegelbildartige Objekte Enantiomorphe. Lediglich bei Molekülen spricht man von Enantiomeren. Wir wollen diese Aussagen mit Beispielen aus der Natur, der Architektur und der Technik belegen.



Abb. 3: Zwei Zwischenkiemendeckelknochen (Interoperculum) des Karpfens.



Abb. 4: Zwei enantiomorphe Beschläge.

**Natur.** Üblicherweise werden an dieser Stelle zwei entgegengesetzt gewundene Schneckenhäuser gezeigt oder zwei gegenläufige Winden- und Rankengewächse.

So ist zum Beispiel die Gartenbohne ein Rechtswinder und der Hopfen ein Linkswinder, was die bayerischen Nationalisten permanent ärgert und was der große Philosoph Immanuel Kant 1786 bereits erkannt und in einer Abhandlung schriftlich fixiert hat: „Aller Hopfen windet sich von der Linken gegen die Rechte um seine Stange; die Bohnen aber nehmen eine entgegengesetzte Wendung.“

Um an den Reichtum chiraler Objekte in der Fauna zu erinnern, braucht man nur an die gegenläufig gewundenen Hörner zahlreicher Huftiere und Paarzehler zu denken. Zur Abwechslung soll mal ein Karpfen das Beweismaterial liefern, nämlich seine Zwischenkiemendeckelknochen (Abb. 3).

**Architektur und Kunst.** Hier werden gern zwei, den Hauptaltar einer barocken Kirche flankierende, gewundene Säulen ge-

zeigt, von denen die eine rechtswendig, die andere linkswendig ist, was insgesamt einen symmetrischen Eindruck vermittelt. Technik. Wenn von Technik und Chiralität die Rede ist, werden fast immer rechts- und linksgängige Schrauben vorgestellt. Hier wird gezeigt, dass es auch bei anderen Artikeln des täglichen Gebrauchs Enantiomorphe gibt (Abb. 4).

Entscheidend für die Existenz chiraler Objekte ist die weitgehende Ausschaltung der Symmetrie. Interne Symmetrie-

elemente der Spiegelung verhindern die Chiralität.

Spiegelsymmetrische Objekte mit einer internen Symmetrieebene (einem Symmetriezentrum oder einer Drehspiegelachse) sind achiral.

**Molekulare Ebene.** An dieser Stelle setzen wir voraus, dass dem Leser drei Fakten der Stereochemie vertraut sind:

- die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs, die 1858 von Kekulé erkannt wurde,
- die tetraedrischen Anordnung der vier Substituenten am Kohlenstoff, die 1874 von van 't Hoff und Le Bel postuliert wurde,
- die Erkenntnis von Louis Pasteur, dass die optische Aktivität organischer Verbindungen von der Gestalt ihrer Moleküle abhängt und durch die molekulare Asymmetrie verursacht wird, was er 1860 in einer Sitzung der Societé Chimique in Paris vorgetragen hat.

Als molekulare Objekte sollen Arzneistoffe und andere Wirkstoffe dienen. Wie bei den Enantiomorphen aus Natur, Kunst und Technik vermitteln die gegenübergestellten Paare enantiomerer Moleküle einen spiegelsymmetrischen Eindruck, was als ästhetisch empfunden wird. Insofern ist – philosophisch gesehen – die Racemat-Trennung ein Symmetriebruch.

In der Regel besitzen die beiden Enantiomere eines chiralen Arzneistoffs unterschiedliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften.

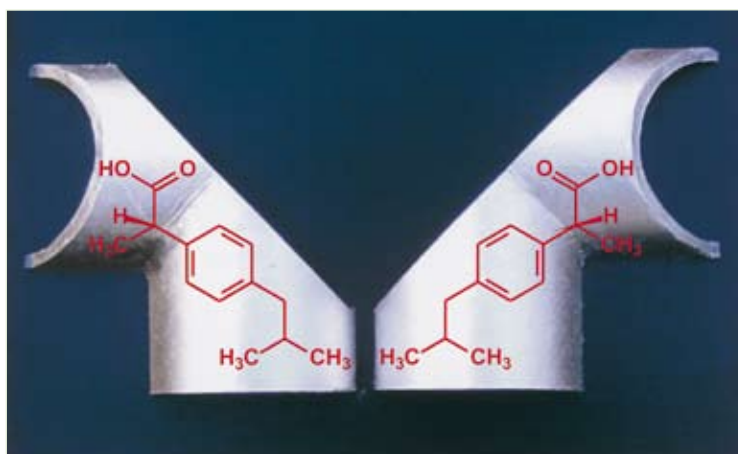


Abb. 5: Ibuprofen-Enantiomerenpaar. Die Wirkform ist das S-Ibuprofen.

Nach E. J. Ariens wird das Enantiomer mit den guten Eigenschaften als Eutomer, das Enantiomer mit den schlechten Eigenschaften als Distomer bezeichnet. Die folgenden Abbildungen zeigen Enantiomerenpaare chiraler Arzneistoffe und Wirkstoffe, die z. T. mit Paaren von enantiomorphen Figuren unterlegt sind. Wenn bei nativen Wirkstoffen die beiden Enantiomere unterschiedliche physiologische Wirkungen auslösen, ist es nicht mehr sinnvoll, zwischen Eutomer und Distomer zu unterscheiden (Carvon, Olean und Disparlur).

### Arzneistoffe

Ibuprofen ist ein „nicht-steroidales Antirheumatikum-Analgetikum“. Das stark wirksame S-Enantiomer bleibt nach der Applikation unverändert, während das schwach wirksame R-Enantiomer enzymatisch zum S-Enantiomer konvertiert wird (Abb. 5).

**Thalidomid (Contergan®).** Wir wissen heute, dass beide Enantiomere gleich starke Sedativa sind und nur das S-Enantiomer teratogen wirkt. Doch würde auch nach der Verabreichung des R-Enantiomer durch rasche enzymatische Racemisierung das Unheil bringende S-Enantiomer gebildet werden (Abb. 6). Bupivacain gehört zur Gruppe der Lokalanästhetika, die normalerweise wegen ihres gefäßerweiternden Nebeneffekts zusammen mit einem gefäßverengenden

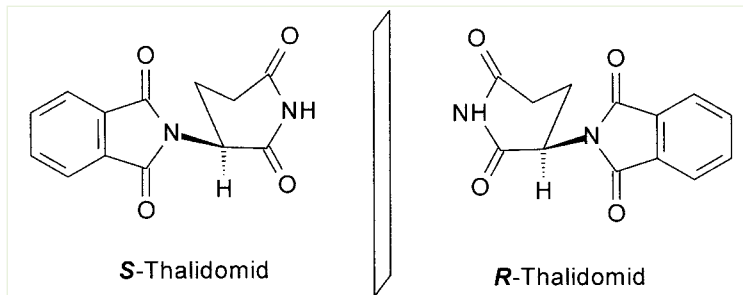


Abb. 6: Thalidomid-Enantiomerenpaar. Beide wirken gleich stark als Hypnotika, aber nur das S-Thalidomid wirkt teratogen.

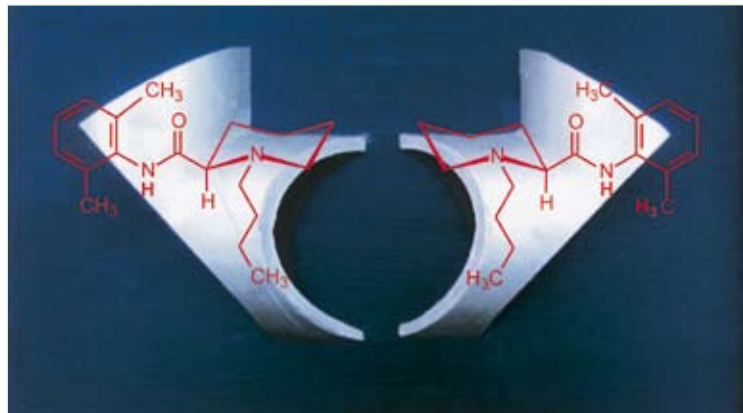


Abb. 7: Bupivacain-Enantiomerenpaar. R-Bupivacain benötigt bei der Applikation den Zusatz eines gefäßverengenden Wirkstoffs, S-Bupivacain besitzt selbst vasokonstriktorische Eigenschaften.

Mittel appliziert werden. Das S-(–)-Bupivacain besitzt selbst vasokonstriktorische Eigenschaften und erfordert deshalb keinen Wirkstoffzusatz (Abb. 7).

**Thyroxin.** Die hormonelle Wirkung des Schilddrüsenhormons, die sich im Einfluss auf den Grundumsatz, den Kohlenhydrat-, Protein- und Lipid-Stoffwechsel dokumentiert, stammt fast nur vom L-Thyroxin. Das D-Thyroxin (Dextrothyroxin)

besitzt kaum noch hormonelle Aktivität, ist aber andererseits als Cholesterolspiegel-senker von therapeutischem Interesse (Abb. 8).

D-Penicillamin wird als Basistherapeutikum bei chronischer Polyarthritis eingesetzt. Es ist wenig toxisch, sein optischer Antipode dagegen ziemlich. Daher ist bei diesem Arzneistoff auf peinliche Isomeren-Reinheit zu achten (Abb. 9)

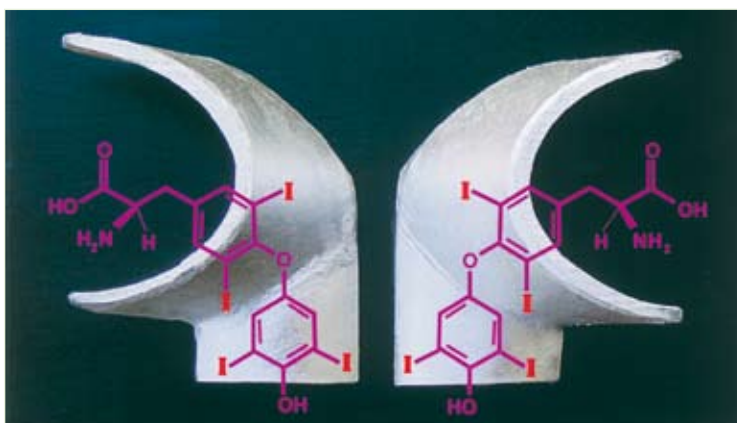


Abb. 8: Thyroxin-Enantiomerenpaar. L-Thyroxin wirkt als Hormon, D-Thyroxin cholesterolspiegel-senkend.

### Wirkstoffe

Obwohl die Begriffe Wirkstoff und Arzneistoff oft synonym gebraucht werden, sind sie doch nicht identisch. Ein Wirkstoff wird erst zum Arzneistoff, wenn er die Hürden eingehender toxikologischer Prüfungen und die Phasen I und II der klinischen Prüfungen erfolgreich überwunden hat.

Zu den Wirkstoffen gehören u. a. auch die Riechstoffe oder Aromen und die Pheromone. Beide rufen noch in extrem geringen Konzentrationen physiologische Reaktionen hervor.

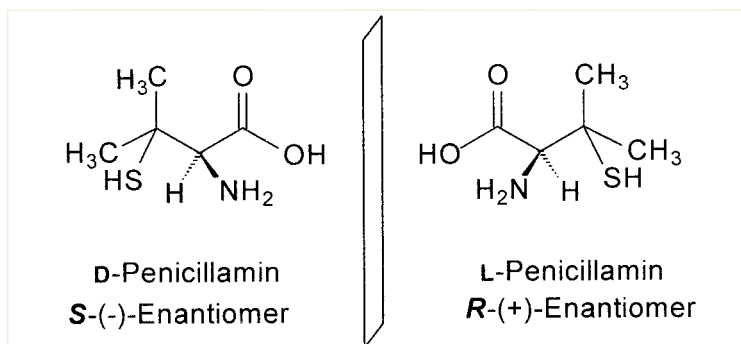


Abb. 9: Penicillamin-Enantiomerenpaar. D-Penicillamin ist ein langwirk-sames Antirheumatikum, L-Penicillamin ist toxisch.

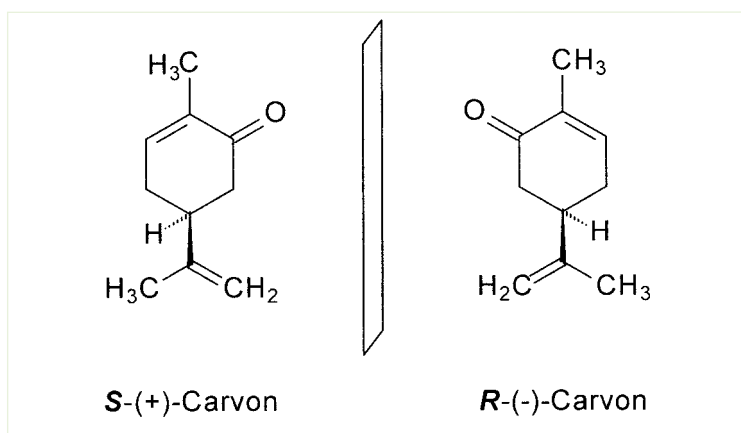


Abb. 10: Carvon-Enantiomerenpaar (1-Methyl-4-isopropenyl-6-cyclohexen-2-on). S-Carvon riecht nach Kümmel, R-Carvon nach Minze.

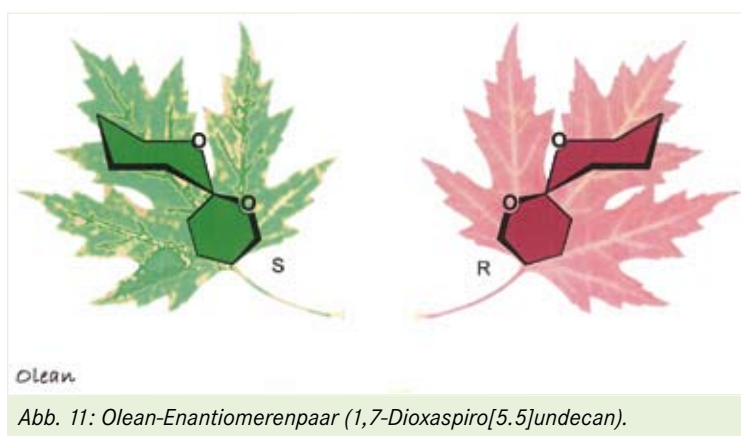


Abb. 11: Olean-Enantiomerenpaar (1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan).

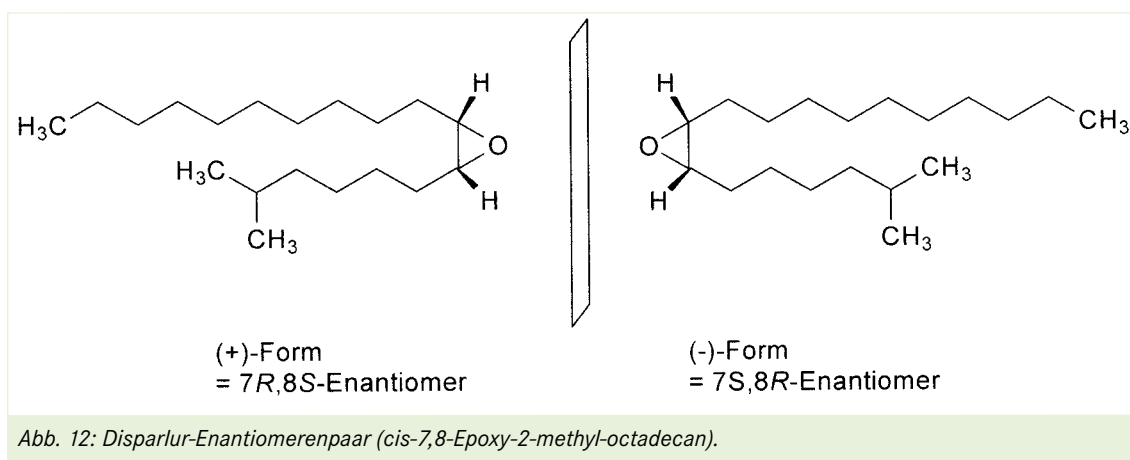


Abb. 12: Disparlur-Enantiomerenpaar (cis-7,8-Epoxy-2-methyl-octadecan).

Wenn von Carvon die Rede ist, denkt man an den Kümmel und dessen Stammpflanze *Carum carvi*. Tatsächlich riecht aber nur das S-Enantiomer nach Kümmel, während das R-Enantiomer nach Minze riecht (Abb. 10).

**Olean.** Das von der Olivenfliege (*Dacus oleae*) produzierte Pheromon Olean ist ein Dioxa-Analogon des Spiro[5.5]undecans. Beachtenswert ist dabei, dass die S-Form das Weibchen anlockt und die R-Form das Männchen (Abb. 11).

**Disparlur.** Die zur Familie der Trägerspinner (Lymantriidae) gehörende Nonne (*Lymantria monacha*) und der Schwammspinner (*Lymantria dispar*) sind Nachtfalter, deren Raupen ganze Laub- und Nadelwälder kahl fressen können. Als Lockstoff dient den Weibchen das (+)-Disparlur, mit dem sie Männchen noch aus einer Entfernung von fast 4 km gegen den Wind anzulocken vermögen. Hat das Nonnenweibchen jedoch „keine Lust“, so produziert es das enantiomere (-)-Disparlur, das die Männchen vertreibt (Abb. 12).

### Chirale Schwefelverbindungen

Um nicht den Eindruck zu erwecken, die Chiralität organischer Verbindungen sei immer durch die Präsenz eines oder mehrerer asymmetrisch substituierter C-Atome bedingt, soll daran erinnert werden, dass es auch andere Ursachen für eine molekulare Asymmetrie gibt. Wir kennen eine axiale Chiralität (Atropisomerie), die planare Chiralität, die Helicität und wissen, dass auch chirale Phosphorverbin-

dungen, chirale Stickstoffverbindungen und chirale Schwefelverbindungen existieren. Beschränken wir uns hier auf je ein Beispiel aus dem Bereich der Atropisomerie und der chiralen Schwefelverbindungen.

Biaryl-Derivate sind dann axialchiral, wenn sie sperrige ortho-Substituenten tragen, die eine Rotation der zwei Molekülhälften und die sie verbindende C-C-Achse sterisch so stark hindern, dass die zwei verdrillten

Formen nicht ineinander überführbar sind.

Zu diesem Typ gehört auch das aromatische Triterpen Gossypol, das als gelbes Pigment in den Baumwollsamern vorkommt und als Fertilitätshemmer für Männer getestet wird (Abb. 13).

Während die In-vitro-Aktivität für beide Enantiomere gleich ist, erweist sich in vivo nur das (-)-Gossypol als wirksam.

Zu den chiralen Schwefelverbindungen gehören die als Prazole bezeichneten Protonenpumpenhemmer. Beim Omeprazol, dessen enantiomere Formen Wirkungsunterschiede aufweisen, übernimmt am Schwefel-Atom das freie Elektronenpaar die Rolle des vierten asymmetrischen Substituenten (Abb. 14).

Rekapitulieren wir: Enantiomorphe sind spiegelbildliche Paare asymmetrischer Objekte.

Enantiomere sind spiegelbildliche Paare asymmetrischer Moleküle.

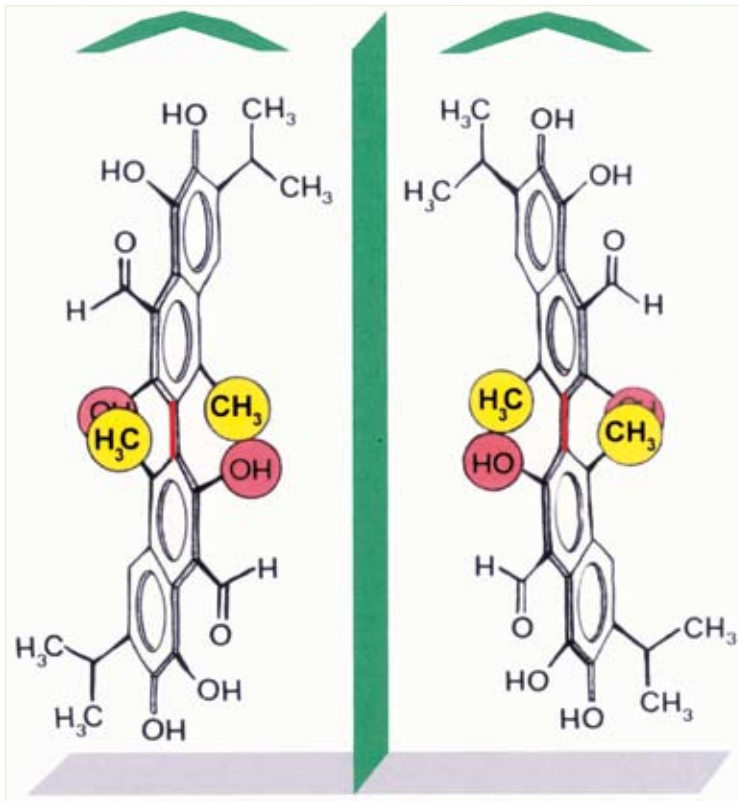


Abb. 13: Gossypol-Enantiomerenpaar.

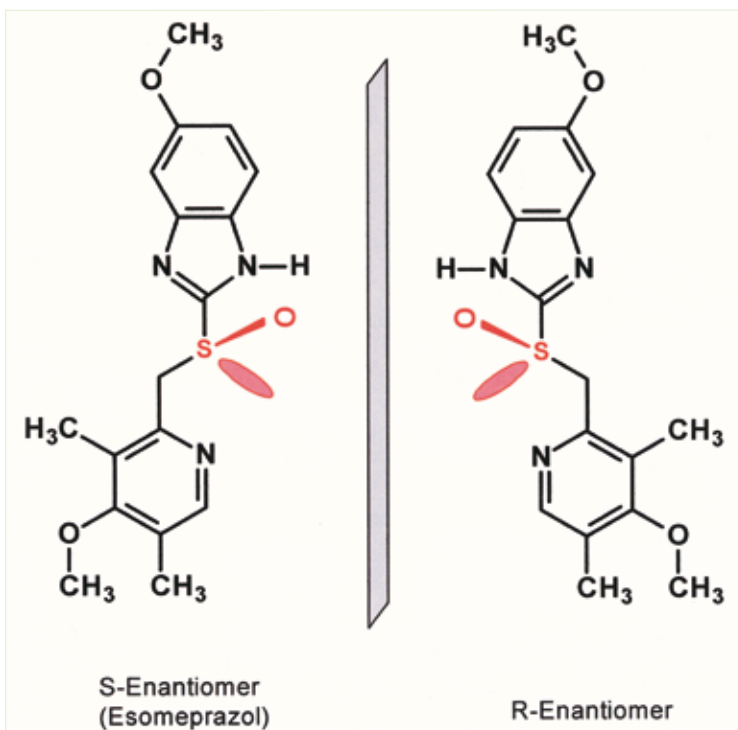


Abb. 14: Enantiomere des Omeprazols.

## Rechts und links

Da Bild und Spiegelbild nicht identisch sind, müssen sie gekennzeichnet werden. Dies geschieht mit den Begriffen rechts und links. Bei Schrauben, Säulen, Windengewächsen, Schnecken oder Ammoniten spricht man von rechts- oder linksgängig, -wendig oder -händig. Doch, was ist rechts und was ist links?

Betrachten wir unsere rechte Hand von oben, so weist der Daumen nach links, bei der linken Hand zeigt er nach rechts (betrachten wir die Hände von unten, ist es genau umgekehrt). Wieso kann an der rechten Hand ein linker Daumen sein?

Um solche Fragen beantworten zu können, hilft es auch nicht, wenn man es wie jener Kapitän machte, der in seiner Kajüte unbeobachtet täglich den Tresor öffnete, um auf einem abgegriffenen Zettel zu lesen: steuerbord = rechts, backbord = links.

Je mehr man darüber nachdenkt, desto deutlicher wird die Erkenntnis, dass die Bezeichnungen rechts und links nur Konventionen sind, d. h. willkürlich festgelegt wurden. An dieser

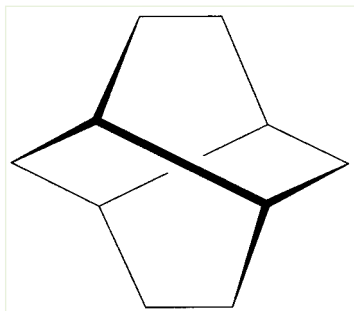


Abb. 15: Twistan.

Stelle soll Ernst Jandl zu Wort kommen, der diese Situation einmal treffend beschrieben hat:

„manche meinen  
lechts und rinks  
kann man nicht velwechsern  
werch ein illtum“

Hilfreich ist hier die in der Chemie zur Charakterisierung von Asymmetriezentren gebräuchliche Übereinkunft:

R (von rectus = richtig, rechts) = im Uhrzeigersinn

S (von sinister = links) = entgegen dem Uhrzeigersinn

Was man unter Fischer-Projektion versteht und wie man mit Hilfe der Cahn-Ingold-Prelog-Regel die absolute Konfiguration kennzeichnet, liest man am besten in dem Buch „Stereochemie & Arzneistoffe“ von H.J. Roth, Ch. Müller und G. Folkers nach.

### Wie steht es mit der Erkennung chiraler Strukturen?

Ob ein Objekt chiral ist oder nicht, lässt sich nicht immer auf den ersten Blick entscheiden.

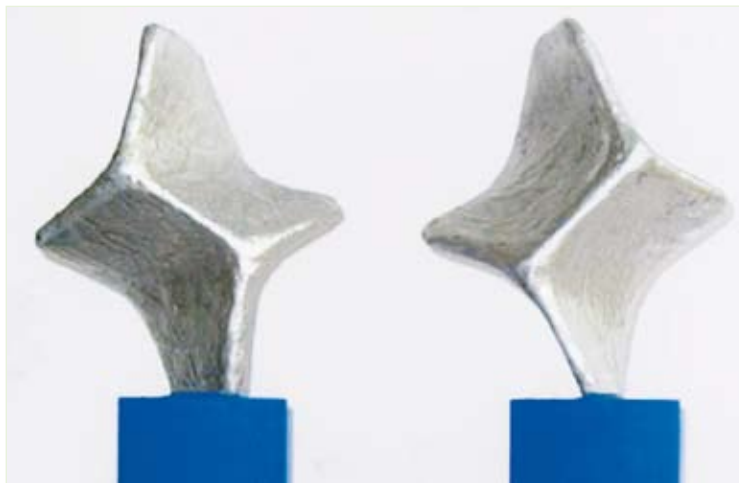


Abb. 16: Enantiomorphe Plastiken des Twistans.

Freilich, beim Blick auf die Strukturformel eines Arzneistoffs ist in der Regel sofort zu erkennen, ob ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoff-Atome vorhanden sind und somit chirale Moleküle vorliegen.

Betrachten wir aber beispielsweise im Geiste die Flächen, Winkel und Kanten des Twistans, so bleibt die Frage, ob dieser Kohlenwasserstoff chiral sei oder nicht, zunächst einmal offen (Abb. 15). Vielleicht hilft es denen, die sich mit der Umsetzung einer zweidimensional gezeichneten Formel in eine dreidimensionale Vorstellung schwer tun, wenn wir eine Bronzeplastik des Twistans betrachten. Ist die Antwort immer noch nicht klar, kann man sich in einer solchen Situation ganz einfach helfen, indem man das spiegelbildliche Objekt konstruiert. In diesem Beispiel erhalten wir

zwei enantiomorphe Plastiken, die zwei enantiomeren Formeln entsprechen und nicht zur Deckung zu bringen sind (Abb. 16). Also ist Twistan ein chirales Objekt. ←

### Literatur

- Olean: J. Chem. Soc. Commun. 1980, 522; J. Chem. Ecol. 12, 1559 (1986).  
 Disparlur: Naturwissenschaften 63, 582 (1976); Pure Appl. Chem. 61, 551 (1989).  
 Bupivacain, Ibuprofen, Penicillamin und Thyroxin: D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H.J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.  
 Thalidomid: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 2545 (1981); Proc. Med. Chem. 22, 165 (1985).  
 Carvon: H.J. Roth, Ch. E. Müller, G. Folkers: Stereochemie & Arzneistoffe. WVG, Stuttgart 1998.

### Anschrift des Verfassers:

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