MOLEKULARE ÄSTHETIK, 5. ESSAY

Molekulare Palindrome*

Palindrome sind Wörter (Sätze oder Verse), die von links nach rechts gelesen den gleichen Sinn ergeben, wie von rechts nach links gelesen. Wortpalindrome werden auch als Januswörter oder Rückläufer bezeichnet.

Neben den einfachen Wortpalindromen existieren auch Satzpalindrome (Spiegelsätze) und Sinnpalindrome (Krebsverse).

- Satzpalindrome sind ganze oder unvollständige (rudimentäre) Sätze, die von links nach rechts gelesen den gleichen Sinn ergeben, wie von rechts nach links gelesen.
- Sinnpalindrome sind Wortfolgen, die von links nach rechts gelesen den gleichen oder einen anderen Sinn ergeben, wie von rechts nach links gelesen.

Palindrome
erscheinen
wenn von links nach rechts gelesen
der gleiche Sinn entsteht
wie von rechts nach links gelesen
oder umgekehrt
wenn von rechts nach links gelesen
der gleiche Sinn entsteht
wie von links nach rechts gelesen
erscheinen
Palindrome

© H. Roth 2006

Satz- und Sinnpalindrome sollen lustig oder witzig sein, ergeben aber trotz ihres logischen Aufbaus oft auch unsinnige Zitate. Ein Beispiel für komische bis unsinnige Satzpalindrome ist das bekannte Zitat "Ein Neger mit Gazelle zagt im Regen nie". Palindrome entstehen u.a. wenn Anagramme, die durch Spiegelung der Buchstabenfolge eines Wortes entstanden sind, aneinander gereiht werden. Beispiele: Lager-Regal, Ave Eva, Reit-Tier. Wörter, Sätze und Verse zählen auch dann zu den Palindromen,

wenn vorwärts und rückwärts gelesen, verschiedene – aber sinnvolle – Bedeutungen resultieren.

Schließlich ist es auch möglich, Prosatexte und Gedichte in Form eines Palindroms zu gestalten, wobei die erste und letzte Zeile, die zweite und zweitletzte usw. Zeile identisch sind. Hier ein Text, der eine Palindrom-Definition darstellt. Die unten stehende Pyramide ist aus Wort-, Satz- und Sinnpalindromen aufgebaut, unter Verwendung von Wörtern und Wortfolgen aus drei bis 15 Buchstaben. Die Logik der Palindrome begründet, dass die (grünen) Anfangs- und Endbuchstaben immer identisch sind. Bei Palindromen mit einer ungeraden Zahl von Buchstaben geht die Spiegelachse durch den mittleren (roten) Buchstaben. Bei Palindromen mit einer geraden Zahl von Buchstaben trennt die Spiegelachse ein (rotes) Paar identischer Buchstaben (Doppelbuchstaben).

Die zweitunterste Zeile der Pyramide stellt ein Sinnpalindrom dar, die unterste Zeile ist ein spanisches Satzpalindrom und bedeutet in deutscher Übersetzung "Anita reinigt die Badewanne".

Mit Tartrat wird das Salz der Weinsäure bezeichnet. Bei diesem Wort ist ausnahmsweise auch der mittlere Buchstabe identisch mit dem Anfangs- und dem Endbuchstaben.

Die nachfolgenden Grafiken geben Gelegenheit, etwas über den Aufbau eines Wortpalindroms nachzudenken. Es entsteht durch schrittweise Addition von jeweils zwei gleichen Buchstaben

ab Wortanfang und Wortende in Richtung Wortmitte oder

T T T T AT TAR RAT TARTRAT

 ab Wortmitte in Richtung Wortanfang und Wortende.

> T KTK RKTKR ARKTKRA MARKTKRAM

Wie entstehen molekulare Palindrome?

Da Wörter aus Lauten bestehen, die mit Buchstaben geschrieben werden, und Moleküle aus Atomen zusammengesetzt sind, die ebenfalls mit Buchstaben oder Buchstabenpaaren wiedergegeben werden, ist es nahe liegend, Palindrome auf molekularer Ebene zu suchen. Sie sind aus verschiedenen Gründen häufig anzutreffen:



^{*} Herrn Generalapotheker a. D. Ernst Schubert in freundschaftlicher Verbundenheit zum 70. Geburtstag gewidmet.

Abb. 1: Einfache Beispiele für palindromartige Moleküle.

- Kettenförmige und kompakte symmetrische Moleküle sind ohne besondere "Absicht" oft palindromartig strukturiert (Abb. 1).
- Unter den Naturstoffen findet man zahlreiche palindromartige Dicarbonsäuren, die nach gängigen Prozessen der Biochemie entstehen (Abb. 3).

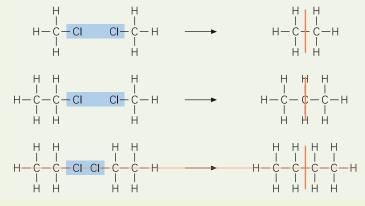


Abb. 2: Prinzip der Wurtz'schen Synthese.

- Die klassische Wurtz'sche Svnthese führt zu geradzahligen oder ungeradzahligen molekularen Palindromen (Abb. 2).
- Bei der Dimerisierung eines Moleküls oder Molekülteils ist die Kopf-Kopf-Verknüpfung von der Kopf-Schwanz-Verknüpfung der beiden iden-

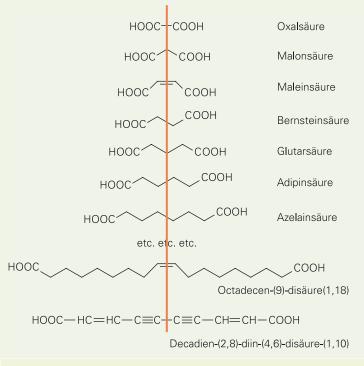


Abb. 3: Palindromartige Dicarbonsäuren.

- tischen Module zu unterscheiden. Dabei entstehen Verbindungen nach dem Prinzip AN-NA oder NA-NA, d.h. palindromartige (Abb. 4) oder tandemartige Moleküle. Siehe hierzu auch die Abbildungen 11 bis 16 des 1. Essays. Die darin enthaltenen Strukturformeln stellen ausnahmslos molekulare Palindrome dar.
- Unter den einfachen Molekülen - aus dem Bereich der Grundstoffe, Naturstoffe und Arzneistoffe – lassen sich zahlreiche molekulare Palindrome ausmachen, die formal oder tatsächlich durch Verknüpfung zweier gleicher Teile über eine Methylengruppe oder eine funktionelle Gruppe (z. B. Carbonyl) entstanden sind (Abb. 5).
- Geht man bei einer Synthese von symmetrisch gebauten bifunktionellen Edukten aus, so entstehen bei der Umsetzung mit einem in ausreichender Menge angebotenem Reaktanden in erster Linie palindromartige Moleküle. Solche Edukte sind z.B. Harnstoff, Thioharnstoff und Guanidin, die wir zusammen mit zwei Harnstoff-Derivaten abgebildet haben (Abb. 6). Ebenfalls vom Harnstoff ausgehend, verläuft in drei Doppelschritten die Synthese des gegen die Schlafkrankheit wirksamen Chemotherapeutikums Suramin, dessen Natriumsalz unter dem Warenzeichen "Germanin" weltberühmt wurde (Abb. 7). Um die Äquivalenz der drei Syntheseschritte und die Namengebung (deutsche Farben: schwarz-rot-gold) hervorzuheben, sei eine Grafik aus der Serie "Naturstoffe und Arzneistoffe 2007" des Autors abgebildet, die auch die molekulare Ästhetik dieses Arzneistoffs unterstreicht (Abb. 8).
- Schon durch einfachste Kondensationsreaktionen entstehen molekulare Palindrome wie symmetrische Ether, Sulfide, Amine, Carbonsäureanhydride sowie Ester der Kohlensäure oder der schwefligen Säure (Abb. 9).
- Es bereitet keine Schwierigkeiten, verschiedene palin-

dromartige **Ketone** zu syn-

Abb. 4: Moleküle nach dem Bauprinzip AN-NA.

thetisieren, die z.T. auch als Naturstoffe anzutreffen sind (Abb. 10).

Molekulare Palindrome als Arzneistoffe

Wie zu erwarten, gibt es außer Suramin noch andere Arzneistoffe, die molekulare Palindrome darstellen. Dahinter kann die Absicht stecken, durch Verdoppelung der pharmakophoren Gruppe eine stärkere Wirkung zu erzielen, wie bei Pentamidin, Oxetacain oder Dilazep (Abb. 11). Zur Bekräftigung der molekularen Ästhetik sollen die Arzneistoffe Pentamidin (Abb. 12) und Dilazep (Abb. 13) als farbige Grafiken präsentiert werden. Ein anderes Ziel wurde bei der Synthese von Decamethonium, Suxamethonium und Atracurium (Abb. 14) verfolgt und erfolgreich durchgeführt. Nachdem man erkannt hatte, dass ein Pfeilgift der südamerikanischen Indianer, nämlich das Curare, in der richtigen Dosierung zur Relaxation der Muskulatur bei großräumigen Operationen gute Dienste leistet und dann langsam abgebaut wird, begann die Suche nach einfacheren, leichter zugänglichen und weniger toxischen Wirkstoffen. Man glaubte zu wissen, dass Tubocurarin aus zwei gleichen oder sehr ähnlichen Modulen besteht und im Abstand von zehn Atomen zwei

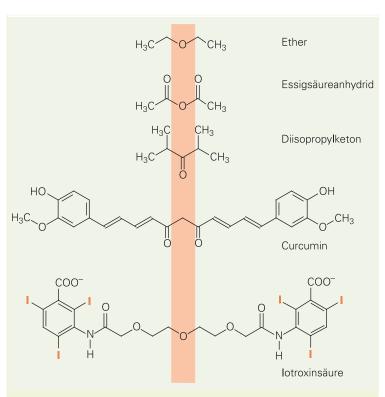
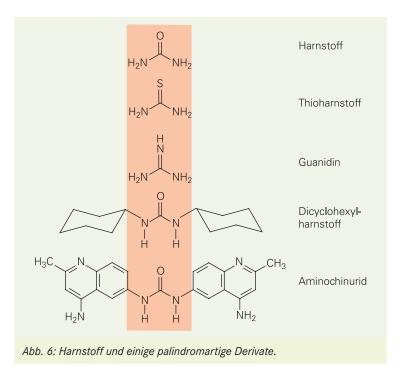


Abb. 5: Verknüpfung zweier gleicher Module über ein Bindeglied (C-Atom, O-Atom oder CO-Gruppe) zu palindromartigen Molekülen.

N-quartäre Zentren besitzt (was sich später als nicht ganz richtig erwies). Die einfachste Möglichkeit, diese Erkenntnis umzusetzen, bestand darin, das Decan am C1 und C10 mit einer Trimethylammoniumgruppe zu substituieren. Tatsächlich war diese **Decamethonium** genannte Verbindung als topisches Mus-

kelrelaxans brauchbar, doch war auch sie wegen ihrer metabolischen Stabilität ziemlich toxisch. Was lag näher, als das Suxamethonium (Abb. 15) zu synthetisieren, das infolge seiner beiden Esterfunktionen durch unspezifische Esterasen leicht metabolisierbar ist? Auch diese Absicht wurde erfolgreich ver-



Nr. 4 | Oktober 2007

Abb. 7: Die drei Schritte der Germanin-Synthese.

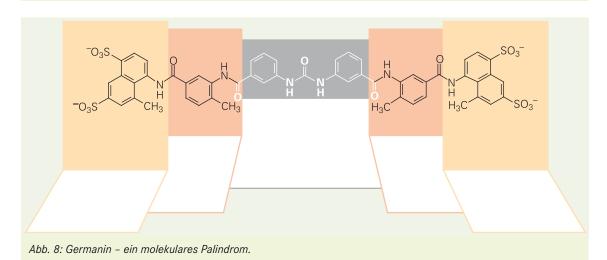


Abb. 9: Kondensationsreaktionen, die zu palindromartigen Verbindungen führen (von oben nach unten): Ether, Sulfid, (tertiäres) Amin, Carbonsäureanhydrid, Carbonsäureester und Ester der schwefligen Säure.

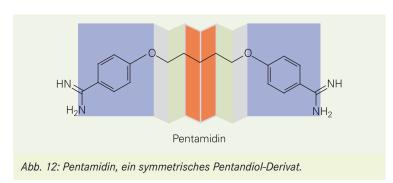
Aceton Diethylketon Diisobutylketon Phoron Myriston Abb. 10: Palindromartige Ketone.

76 STUDENT UND PRAKTIKANT

Abb. 11: Einige palindromartige Arzneistoffe.

wirklicht. Allerdings ließ die Wirkstärke noch zu wünschen übrig.

Bei weiteren Versuchen wurden zwei Coclaurin-Module (Coclaufand auch heraus, dass die Kettenlänge von zehn Atomen nicht essenziell und durch eine längere Kette austauschbar ist. So entstanden das in den modernen

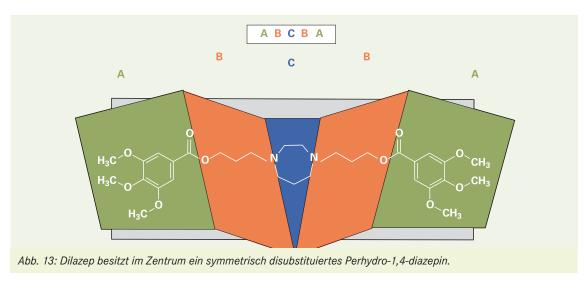


rin = Benzyl-isochinolin) durch eine längere Kette miteinander verbunden, in Anlehnung an das Tubocurarin, in welchem sie in einen Ring eingebaut sind. Man Arzneischatz gehörende **Atra- curium** und einige weitere ähnliche palindromartige Arzneistoffe, die uns noch im 6. Essay beschäftigen werden.

Erst nachdem Decamethonium und Suxamethonium schon lange therapeutisch angewandt wurden, musste man erkennen, dass der Prototyp Tubocurarin keine bis-N-quartäre, sondern nur eine mono-N-quartäre Verbindung ist. Diese Erkenntnis konnte jedoch erst durch die NMR- und Massenspektroskopie gewonnen werden, die es zur Zeit der Isolierung und Reindarstellung der Curare-Alkaloide noch nicht gab.

lod-haltige Röntgenkontrastmittel

Unter den organischen Iod-haltigen Röntgenkontrastmitteln (Abb. 16) besitzen die meisten eine palindromartige Struktur. Warum ist das so? Das hängt mit zwei der verschiedenen



Nr. 4 | Oktober 2007

$$(H_3C)_3\overset{\dagger}{\mathsf{N}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}}(\mathsf{CH}_3)_3 \qquad \qquad \mathsf{Decamethonium}$$

$$(H_3C)_3\overset{\dagger}{\mathsf{N}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}}(\mathsf{CH}_3)_3 \qquad \qquad \mathsf{Suxamethonium}$$

$$H_3\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{H}_3}\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}}(\mathsf{CH}_3)_3 \qquad \qquad \mathsf{Atracurium}$$

$$H_3\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{H}_3}\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}}(\mathsf{CH}_3)_3 \qquad \qquad \mathsf{Atracurium}$$

$$H_3\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{H}_3}\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}}(\mathsf{CH}_3)_3 \qquad \qquad \mathsf{Atracurium}$$

$$H_3\overset{\dagger}{\mathsf{C}} \qquad \qquad \overset{\dagger}{\mathsf{N}} \qquad \overset{\dagger}$$

Forderungen zusammen, die an diese Arzneimittelgruppe gestellt werden:

- Um einen starken Kontrast zu erzielen, soll die Anzahl der resonanzstabil gebundenen Iod-Atome pro Molekül möglichst hoch sein.
- Da die Kontrastmittel i. v. verabreicht werden, müssen sie blutisotonisch sein, was von der Anzahl der Teilchen (Moleküle) in der Lösung abhängt.

Resonanzstabilisiert und dadurch nicht biotransformierbar sind Iod-Atome, die an ein aromatisches System gebunden sind. Als besonders gut geeigneter Baustein erwies sich die Tri-iodbenzoesäure. Durch ihre Dimerisierung verdoppelt sich die Anzahl der Iod-Atome im Molekül. Also verbindet man zwei Triiod-benzoesäure-Module durch einen geeigneten Spacer zu einem molekularen Palindrom, wie es bei der Synthese der Iotroxinsäure geschehen ist. Ein hoher Iod-Gehalt des Blutes ließe sich auch durch eine erhöhte Konzentration an monomeren Tri-iod-benzoesäureDerivaten erreichen. Damit würde aber auch die Blutisotonie überschritten werden. Um das zu vermeiden ... – siehe oben!

Verunreinigung mit Palindromen

Da jeder Arzneistoff durch Nebenprodukte verunreinigt sein kann, die bei der Synthese an-

fallen, lässt das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) sehr genau auf solche "verwandte Substanzen" prüfen. Auffallend ist dabei, wie häufig Nebenprodukte mit palindromartigen Strukturen auftreten; dies sei an einigen Beispielen gezeigt (Abb. 17). An dieser Stelle sei auch daran erinnert, dass in der Gentechnologie die palindromischen Sequenzen

eine entscheidende Rolle spielen.

Palindrome überall

Wenn wir zum Schluss den Blick über die verbale und die molekulare Ebene hinaus erheben, werden wir entdecken, dass auch in Bereichen der Architektur oder der Technik palindrom-

Abb. 16: Dimere Iod-haltige Röntgenkontrastmittel.

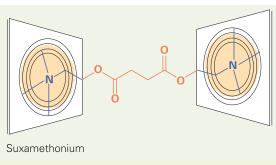


Abb. 15: Suxamethonium, ein Dicarbonsäureester mit zwei N-quartären Zentren.

78 STUDENT UND PRAKTIKANT Oktober 2003

artige Objekte existieren. Betrachten wir z.B. die Fassade eines Schlosses mit einem symmetrisch gestalteten Portalbau in der Mitte, zwei gleichen Gebäudeabschnitten rechts und links davon und schließlich zwei identischen Ecktürmen, so ist der Vergleich mit der Struktur des Germanins (Abb. 8) nicht weithergeholt. Oder denken wir an einen ICE-Zug mit der Wagenfolge Triebkopf – 2 Wagen zweiter Klasse – 1 Wagen erster Klasse - Speisewagen - 1 Wagen erster Klasse – 2 Wagen zweiter Klasse – Triebkopf: Es entsteht das gleiche Bild, egal ob wir den Zug von rechts nach links oder von links nach rechts,

von vorn nach hinten oder von hinten nach vorn betrachten. Deshalb kann der Zug auch mit einem beliebigen Triebkopf in einen Kopfbahnhof wie in Frankfurt, Leipzig oder München einfahren und dann mit dem jeweils anderen Triebkopf wieder herausfahren, ohne dass der Zug gewendet oder eine Lokomotive gewechselt werden muss.

Literatur

- H.J. Roth und H. Fenner: Arzneistoffe, 2. Aufl. G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1997.
- [2] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz und H.J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.
- [3] A. Kleemann und J. Engel: Pharma-

ceutical Substances, 3. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart 1999.

Aminochinurid: [1], S. 524.

Atracurium: [2], S. 154. Decamethonium: [1], S. 407.

Dilazep: [3], S. 617.

Germanin, s. Suramin: [2], S. 572.

Iodixanol, Iotrolan, Iotroxinsäure: [1], Kapitel Diagnostika.

Myriston: A. Overbeck, J. für Praktische Chemie *57*, 366, published online 2004.

Oxetacain, Pentamidin, Suxamethonium: [2], S. 165, 573 und S. 156.

Anschrift des Verfassers:

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