

## MOLEKULARE ÄSTHETIK, 7. ESSAY

# Die Zahl 3 als ästhetisches Ordnungsprinzip

Werden drei gleiche Atomen oder Atomgruppen in irgendeiner Weise miteinander verbunden, entstehen meistens symmetrische Objekte. Dies gilt auch für die gegenständliche Welt: Es ist unmöglich, mit drei gleichen Objekten einen chaotischen Zustand zu schaffen (Abb. 1).

Stellen wir uns vor, drei gleiche Marmeln oder drei Stück Würfelzucker auf eine DIN A 4-Seite fallen zu lassen oder drei Steinchen in einen See zu werfen. Was dabei entsteht, ist eine Figur mit zufälliger Anordnung der drei Module. Die drei Module stehen jedoch immer in einem Verhältnis zueinander, dem sich eine ästhetische Empfindung abgewinnen lässt (Abb. 1). Die vielen Moleküle, die zur Zahl 3 passen und in ihrer Struktur ästhetisch anmuten, kann man in folgende virtuelle Schubladen einordnen: Bilaterale Symmetrie, Translation, Rotations- und Zentrosymmetrie, sternförmige und propellerartige Strukturen, dreigliedrige Ringe, Ringe mit drei sternfö-

migen Gruppierungen, scheibenartige Strukturen (Abb. 2).

## Bilaterale Symmetrie (Spiegelbild-Symmetrie)

Zu den bilateral symmetrischen Molekülen gehören der Kohlenwasserstoff Propan, das Glycerol, ferner Triacylglyceride, Aromaten und Heteroaromaten wie Pyrogallol, Phenanthren, Acridin und Phenazin. Kurioser Weise existiert auch eine bilateral symmetrische Dreiecksäure (Abb. 3). **Propan** ist der einfachste Kohlenwasserstoff mit drei C-Atomen. Seine spiegelbildliche Symmetrie ist nicht zu verhindern, gleich, ob das Molekül gestreckt oder gewinkelt dargestellt wird.

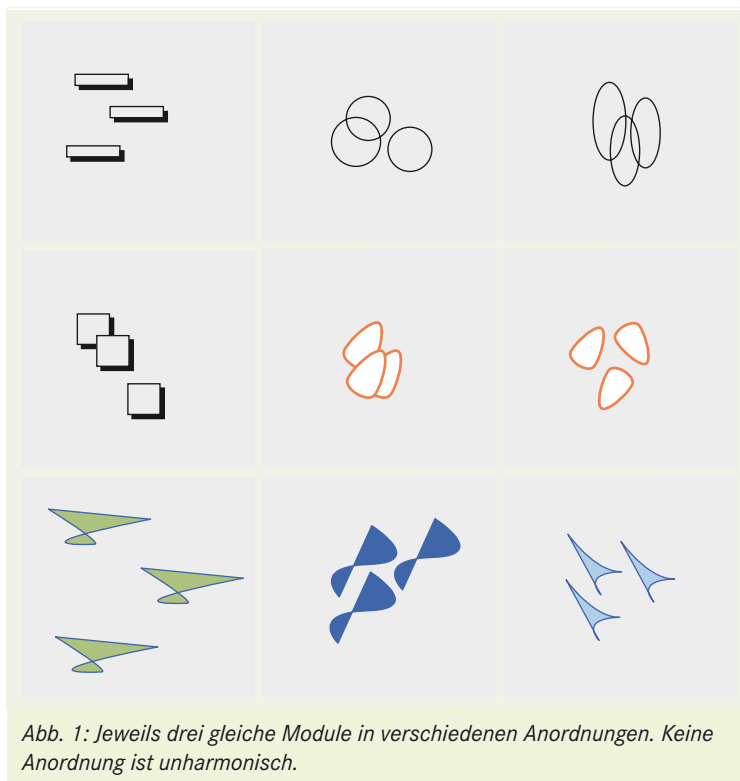


Abb. 1: Jeweils drei gleiche Module in verschiedenen Anordnungen. Keine Anordnung ist unharmonisch.

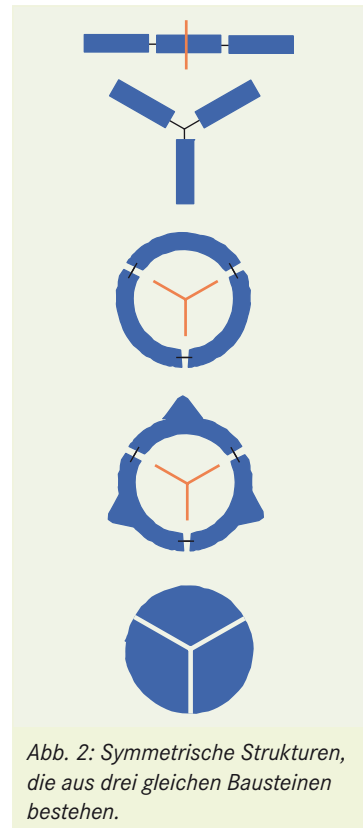


Abb. 2: Symmetrische Strukturen, die aus drei gleichen Bausteinen bestehen.

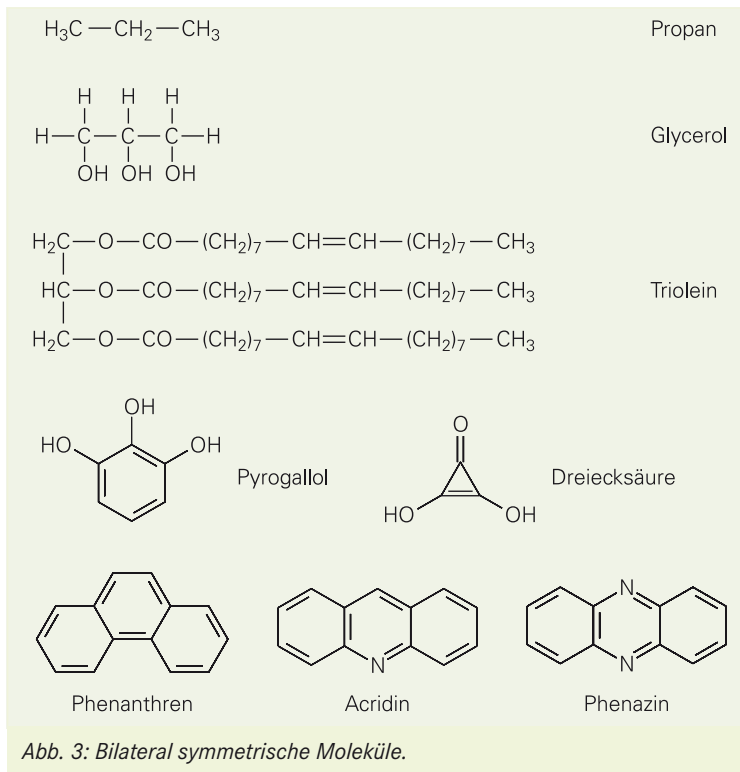
Der Naturstoff **Glycerol** ist das einfachste Triol (mit drei OH-Gruppen) und ebenfalls symmetrisch.

Das viel gepriesene native Olivenöl, das zu 64 bis 86% aus Glyceriden der Ölsäure besteht, enthält auch **Triolein**, das in verschiedenen Konformationen vorliegen kann. Eine davon gleicht einem dreizackigen Kamm, eine andere kann die Gestalt einer Stimmgabel annehmen.

**Pyrogallol** ist ein Naturstoff und Grundgerüst vieler anderer Naturstoffe. Es ist ein starkes Reduktionsmittel, bildet mit zahlreichen Metallen Chelate und wurde früher zur Behandlung der Psoriasis und sogar als Haarfärbemittel angewandt. Die drei phenolischen OH-Gruppen sind benachbart, wodurch das Molekül Spiegelbild-Symmetrie aufweist, jedoch keine zusätzliche Rotationsymmetrie, wie es beim Phloroglucin zu beobachten ist (s. Abb. 9).

**Phenanthren** enthält drei kondensierte Benzolringe und kommt als Partialstruktur in verschiedenen Naturstoffen vor.

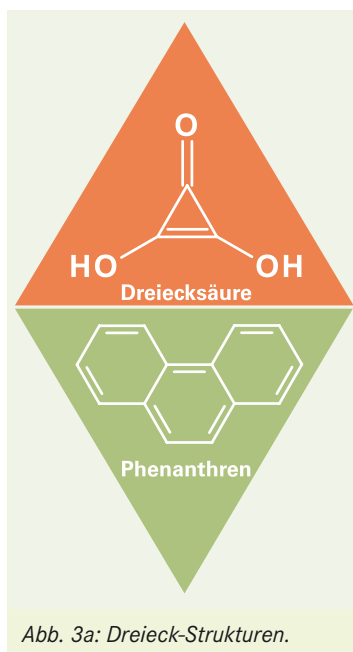
**Acridin** ist Ausgangsstoff für Acridin-Farbstoffe und für die



Synthese einiger Arzneistoffe (Acriflaviniumchlorid, Ethacridin, Mepacrin).

Vom **Phenazin** leiten sich die farbigen Antibiotika Iodinin, Myxiin, Pyocyanin ab.

Die **Dreiecksäure** (1,2-Dihydroxy-cyclopropen-3-on), die auch als Deltasäure oder Trianglesäure bezeichnet wird, gehört wie die Quadratsäure zu den Oxo-kohlenstoffsäuren, die mehrere Resonanzstrukturen ausbilden



können. Dreiecksäure und Phenanthren können darüber hinaus ohne Zwang in gleichschenklige Dreiecke eingefügt werden (Abb. 3a).

### Translation

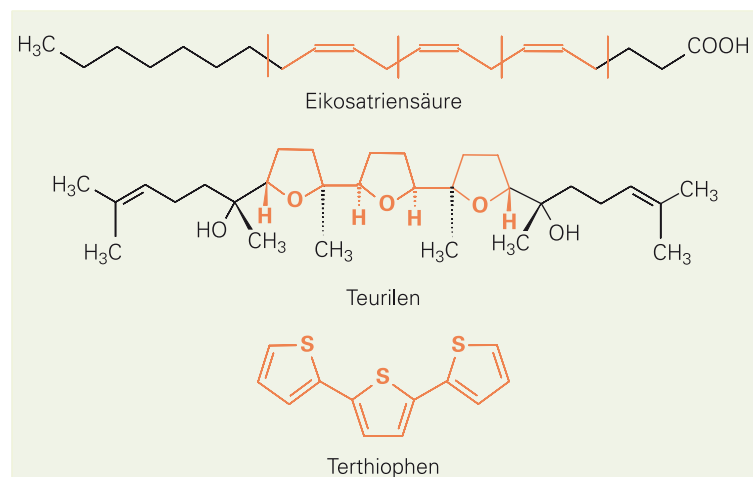
Eine Translation als Symmetrieeoperation kann vorgenommen werden mit den gleichartigen Strukturelementen der Eikosapentaensäure, des Teurilens und des Terthiophens. In Abbildung 4 sind diese Naturstoffe gezeigt, die drei gleiche, miteinander

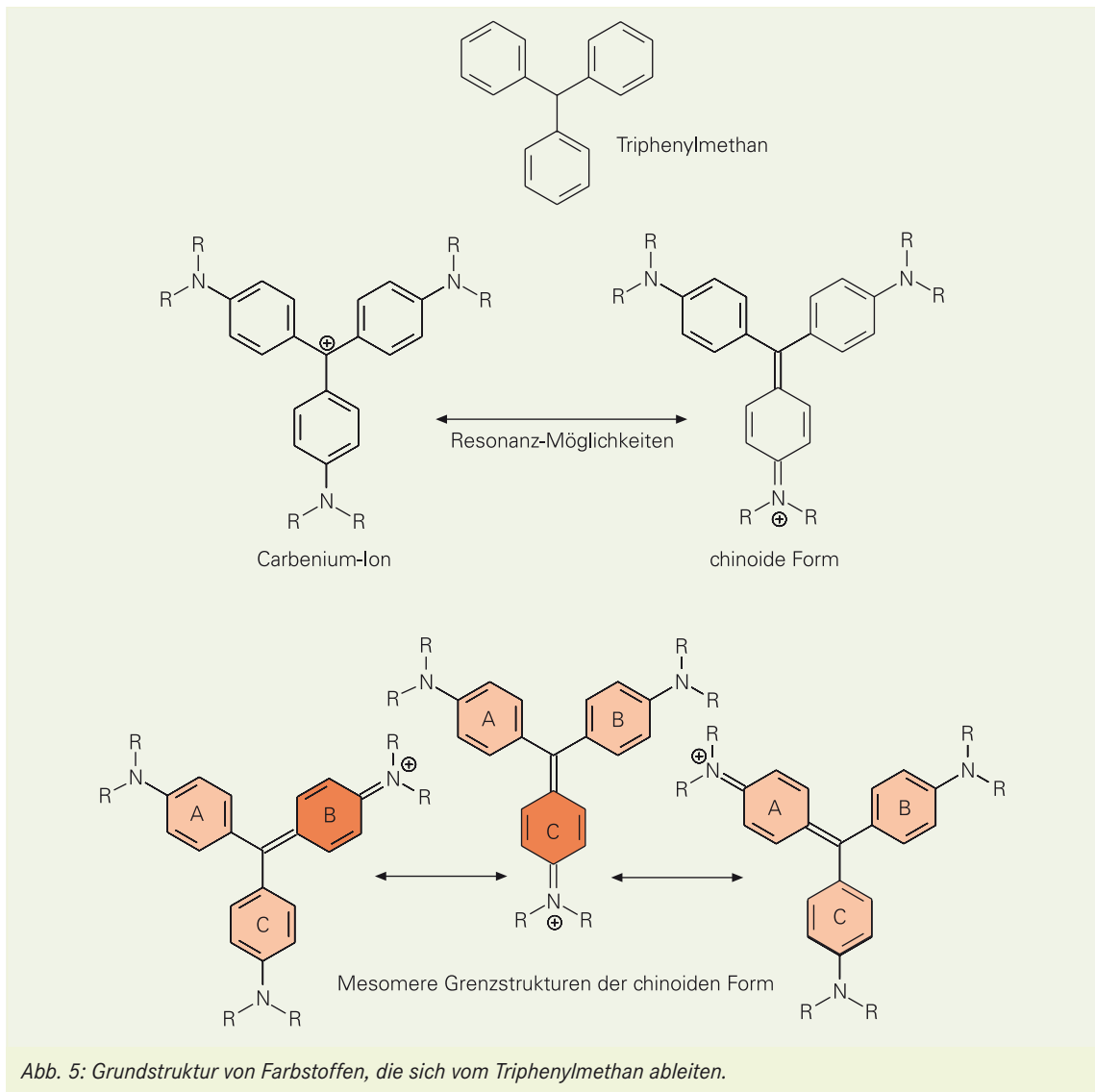
verbundene und gedanklich austauschbare Atomgruppen enthalten.

**Terthiophen** kommt als solches in Tagetes-Arten und anderen Asteraceen vor.

Die **Eikosatriensäure** mit drei isolierten Doppelbindungen und das oxidativ veränderte Triterpen **Teurilen** (das bereits im 6. Essay unter dem Aspekt der Mesoformen behandelt wurde) mit drei aneinander gebundenen Tetrahydrofuran-Einheiten kann man mit Wörtern vergleichen, die drei gleiche Silben oder drei gleiche Buchstaben hintereinander enthalten. Solche Wörter gibt es wohl nur als scherzhafte Formulierungen wie „To-to-tal“ und „Pa-pa-pa-ntoffel“, doch lassen sich dank der Rechtschreibregeln des neuen Duden mühelos Worte mit drei gleichen Konsonanten und auch einige mit drei gleichen Vokalen finden: Abflussstelle, Balletttänzer, Flussschiff, Kennnummer, Lammmedaillon, Nusschokolade, Rollladen, Schifffahrt, Stofffülle etc. sowie Kaffeenernte, Seeelefant, Teeei, Wolgaaal etc.

Eine Translation erlauben auch die aus drei gleichen Partialstrukturen aufgebauten Triphenylmethan-Farbstoffe (Abb. 5), die sich vom Triphenylmethan durch Substitution und Dehydrierung ableiten lassen. Grenzstrukturen der zahlreichen Resonanz-Möglichkeiten – welche die Farbigekeit bedingen – sind die Carbenium-Ionen und die





chinoiden Formen. Als Beispiele mit nur geringen Unterschieden in den als R gekennzeichneten Resten sollen hier genannt werden: Brillantgrün, Fuchsin (Magenta), Gentianaviolett, Kristallviolett, Malachitgrün, Methylblau, Methylgrün und Rosanilin. Auffällig sind bei den Triphenylmethan-Farbstoffen die vielfältigen und unterschiedlichen Glanzerscheinungen im kristallinen Zustand.

### Eine einfache Rotationsachse

Eine Symmetrieachse, die eine Rotation um  $180^\circ$  erlaubt, geht durch das **Triquinan** (Abb. 6). Das aus drei anellierten Cyclopentan-Ringen konstruierte Molekül ist der Grundkörper einiger Sesquiterpene:

- Silphinen ( $C_{15}H_{24}$ ), isoliert aus den Wurzeln von *Silphium perfoliatum*,
- Isocomen ( $C_{15}H_{24}$ ) aus *Isocoma wrightii* und anderen Korbblütlern,
- Pentalenen ( $C_{15}H_{24}$ ) aus Kulturen von *Streptomyces griseochromogenes*.

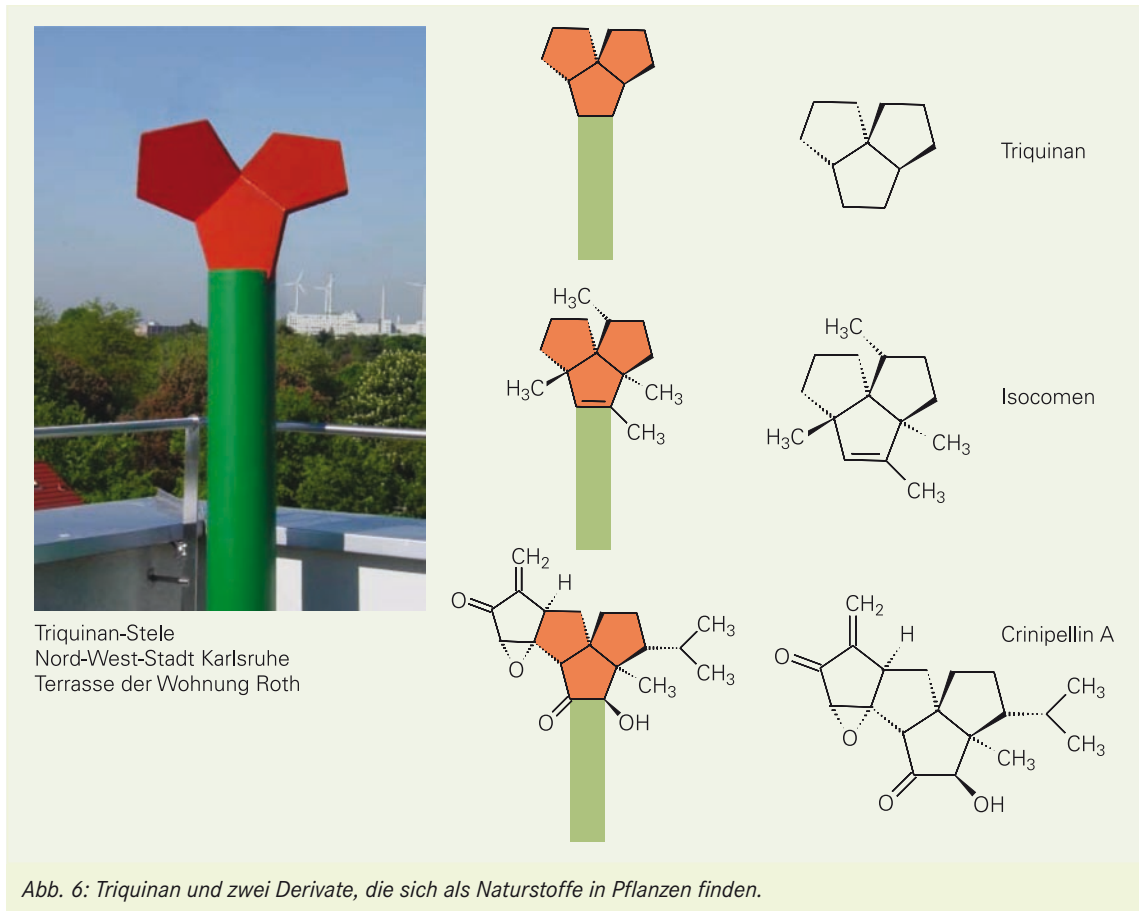
Triquinan ist auch Partialstruktur der Crinipelline, einer Gruppe von Diterpen-Antibiotika (Crinipellin A, Crinipellin B), die aus Kulturen des Pilzes *Crinipellis stipitaria* (Haarschwindling) isoliert wurden.

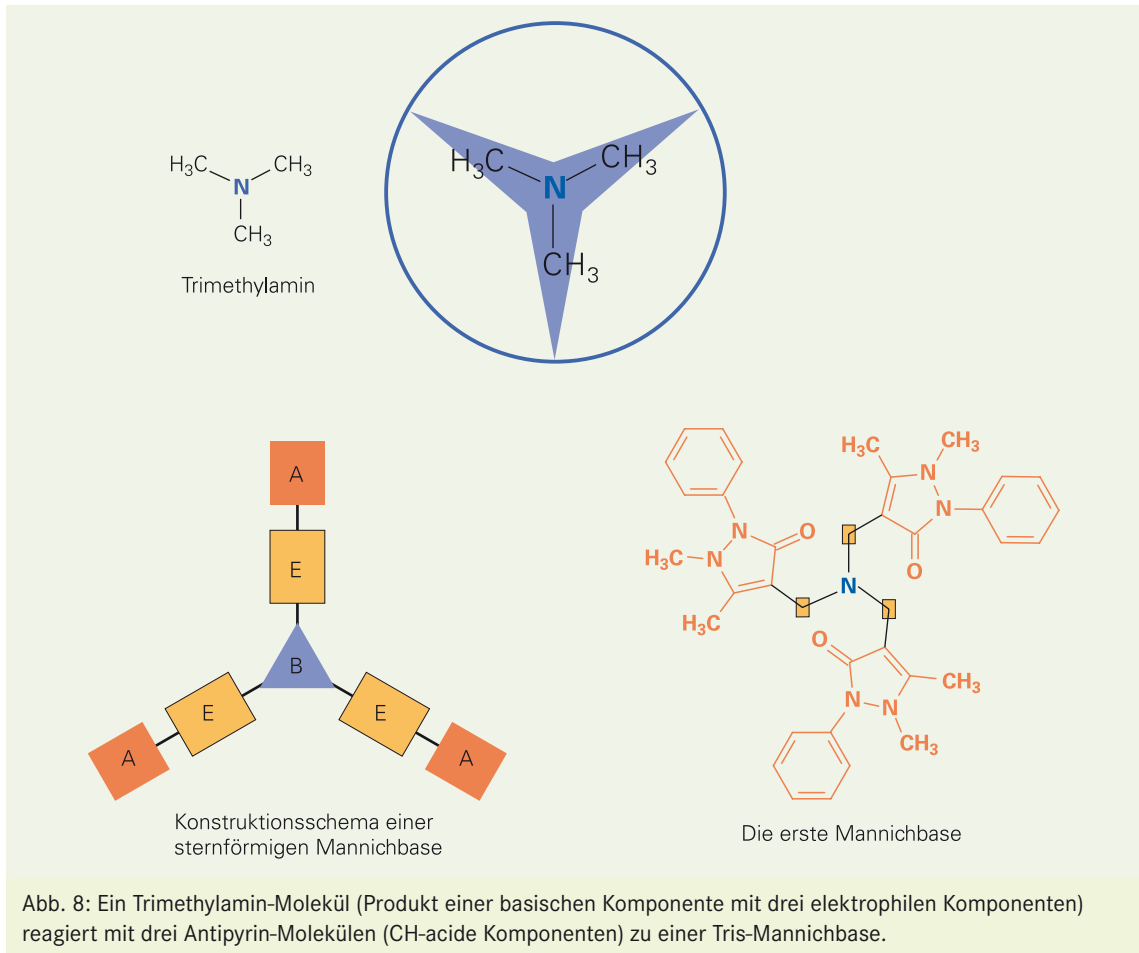
### Sternförmige und propellerartige Strukturen mit Rotationssymmetrie

Wenn wir die in Abbildung 7 zusammengestellten Embleme betrachten und sie „im Hinter-

kopf behalten“, so werden sie uns in ähnlicher Form in der Struktur verschiedener nachfolgender Verbindungen wieder begegnen.

Eine sternförmige Rotations-symmetrie liegt vor bei **Trimethylamin** und seinen Homologen sowie bei den Tris-Mannichbasen (Abb. 8). Trimethylamin ist das einfachste tertiäre Amin mit drei gleichen Alkylgruppen, die an den zentralen Stickstoff gebunden sind. Es ist der Prototyp für alle gleichartig substituierten tertiären Amine. Mannichbasen sind  $\beta$ -Aminoketone oder Aminomethylierungsprodukte anderer CH-acider Verbindungen. Als erster Vertreter dieser Gruppe wurde eine symmetrische **Tris-Mannichbase** beschrieben, die aus der zufälligen Arzneistoff-





Inkompatibilität einer Rezeptur entanden war. Hier das entsprechende Zitat aus dem Archiv der Pharmazie 250, 647 ff. (1912): „Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin:

**Über ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin**  
 von C. Mannich und W. Kröschl.  
*Es war beobachtet worden, daß eine wässrige Lösung von salicylsaurem Antipyrin (Salipyrin) und Hexamethylentetramin nach einiger Zeit Krystalle abschied, die weder mit dem einen noch mit dem anderen Arzneistoff identisch waren ...“*

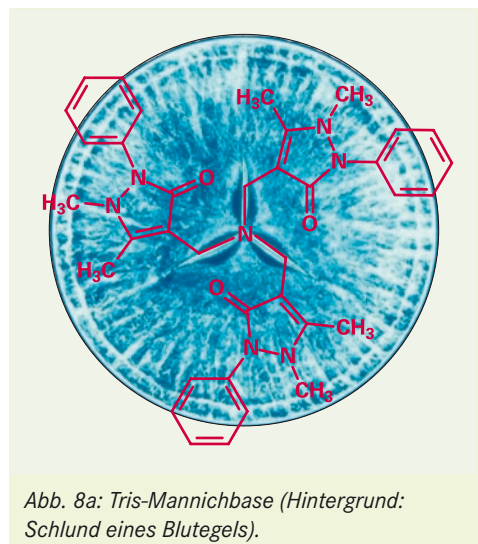
Carl Mannich (1877–1947) klärte nicht nur die Struktur der isolierten Kristalle auf, sondern wurde durch die dabei erworbenen Erkenntnisse zu einem breit angelegten Studium der Aminomethylierung von CH-aciden Verbindungen wie Ketonen und Aldehyden angeregt, die später nach ihm Mannich-Reaktion benannt wurde.

Die Mannich-Reaktion ist ein allgemeines und sehr vielseitig anwendbares Syntheseprinzip, wobei eine basische Komponente (blau) mit einer elektrophilen Komponente (gelb) und einer aciden Komponente (rot) – summarisch gesehen – kondensiert. Ist die Base dreiwertig wie Ammoniak (NH<sub>3</sub>), kann sie – nach Kondensation mit drei Molekülen des elektrophilen Formaldehyds zu Trimethylamin – die Aminomethylierung von drei CH-aciden Molekülen bewirken und führt dann zu einem sternförmigen Produkt (Schema und Beispiel in Abb. 8).

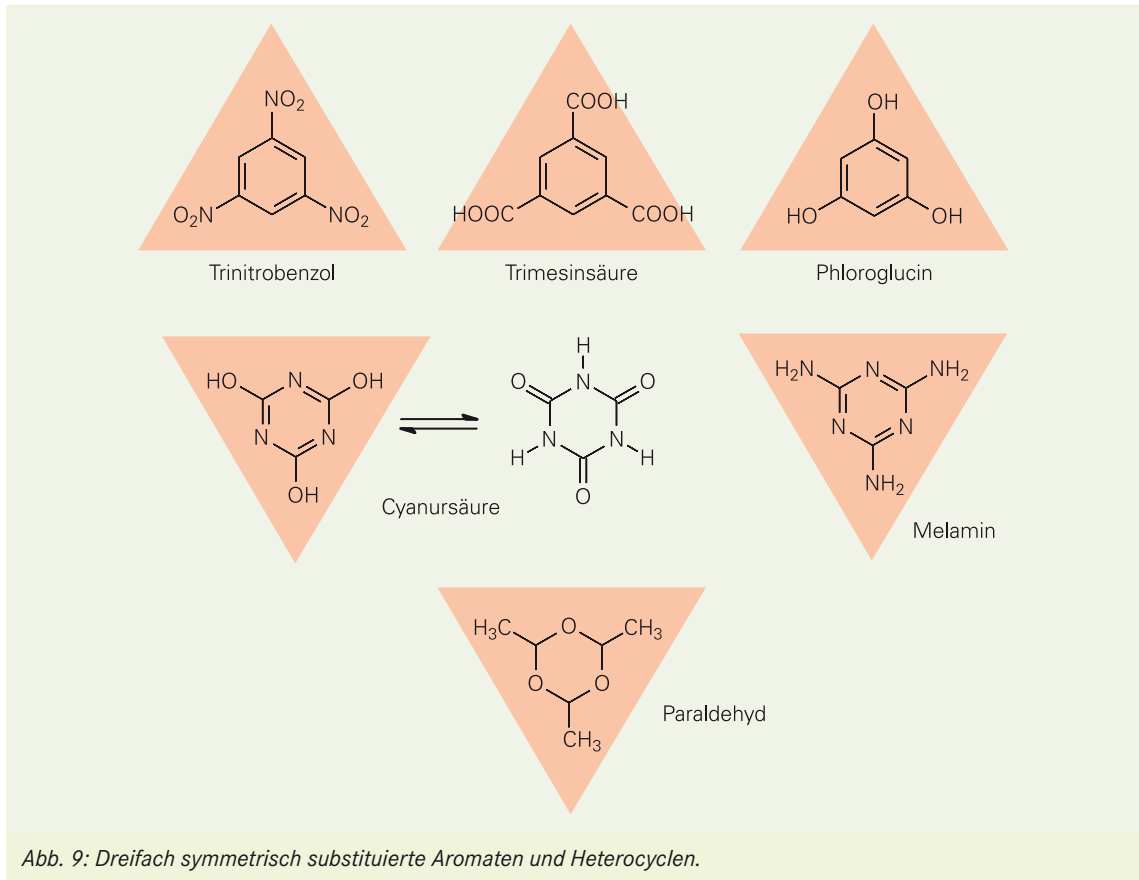
Das erwähnte Hexamethylentetramin (Methenamin, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>N<sub>4</sub>) diente früher zum Desinfizieren der Harnwege. Seine Inkompatibilität mit Antipyrin wird verständlich, wenn man bedenkt, dass Hexamethylentetramin ein

Kondensat aus Ammoniak und Formaldehyd darstellt und bei seiner Hydrolyse beide Komponenten zur Aminomethylierung von Antipyrin liefert.

Doch lassen wir die Historie und betrachten die zentrosymmetrische Ästhetik der Tris-Mannichbase, die Assoziationen zu anderen dreizähligen Objekten und Symbolen auslöst (Abb. 8a).







Sternförmige Strukturen mit Rotationssymmetrie sind bei allen dreifach-symmetrisch substituierten aromatischen und heteroaromatischen Ringen wie Trinitrobenzol, Trimesinsäure, Phloroglucin, Cyanursäure und Melamin sowie bei Paraldehyd zu finden (Abb. 9).

**Trinitrobenzol** (1,3,5-Trinitrobenzol) ist ein doppelt gefährlicher Stoff. Bei raschem Erhitzen verpufft es, beim Einatmen des Staubes oder der Resorption über die Haut kommt es u. a. zur Veränderung des Blutfarbstoffes, der die Fähigkeit verliert, Sauerstoff zu transportieren.

**Trimesinsäure** ist der Trivialname für 1,3,5-Benzoltricarbonsäure und entsteht durch Trimerisation von Propiolsäure im Sonnenlicht.

**Phloroglucin**, ein Isomer von Pyrogallol (s. Abb. 3), ist Abbauprodukt vieler pflanzlicher Polyphenole und kommt in *Eucalyptus*- und *Acacia*-Arten vor.

**Cyanursäure** kann auch in Form ihres Keto-Enol-Tautomeren reagieren.

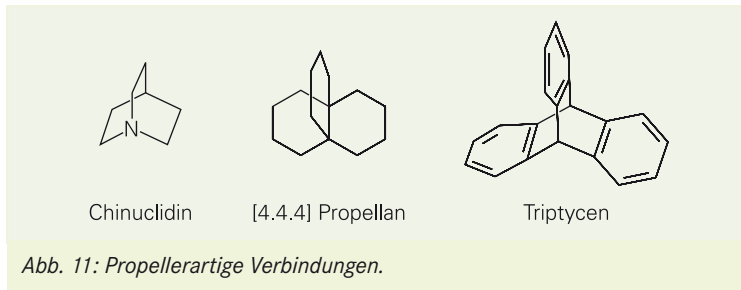
**Melamin** (Cyanursäureamid) ist Edukt für viele technisch genutzte Melaminharze.

**Paraldehyd** (= Trimethyl-Trioxan) ist wie Trioxan (aus Formaldehyd, s. Abb. 12) ein zyklisches Trimerisat (aus Acetaldehyd).

Die molekulare Ästhetik eines trimeren, funktionellen Peptids, nämlich der **Aspartat-Carbamoyl-Transferase**, lässt sich eindrucksvoll durch eine Computer-



Abb. 10: Aspartat-Carbamoyl-Transferase (Computergrafik).



grafik demonstrieren (Abb. 10). Das Enzym katalysiert die Bildung von N-Carbamoylaspartat, das zum Orotat zyklisiert. Dieses Pyrimidin-Derivat ist Edukt für die Biosynthese der Pyrimidinbasen Uracil, Cytosin und Thymin. Propellerartige Verbindungen begegnen uns im Chinuclidin, Propellan und Triptycen (Abb. 11). **Chinuclidin** ist ein überbrücktes Ringsystem und Partialstruktur verschiedener Natur- und Arzneistoffe, auch von solchen, die beides sind, wie die China-Alkaloide. Mehr dazu im 13. Essay („Käfige, Henkel, Kreuze, Brezeln und Propeller“).

### Dreigliedrige Ringe und Scheiben

Abbildung 12 zeigt eine Gesellschaft unkomplizierter Verbindungen, in oder um die man ein gleichschenkligen Dreieck legen kann. Die vereinfachte Formelschreibweise für das Cyclopropan ist ja nichts anderes als ein gleichschenkliges Dreieck.

**Cyclopropan**, das lange Zeit als Inhalationsnarkotikum verwendet wurde, besteht aus drei miteinander verbundenen  $\text{CH}_2$ -Gruppen. Es besitzt Rotationssymmetrie und bilaterale Symmetrie.

Zu den rotationssymmetrischen Heterocyclen mit Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als dreifach eingebauten Heteroatomen gehören das Trioxan, das 1,3,5-Trithian und das Triazin. **Trioxan** (1,3,5-Trioxan, Metaformaldehyd) entsteht durch Trimerisation von Formaldehyd. Es ist im Gegensatz zu diesem (bei Raumtemperatur) eine kristalline Substanz, die leichter zu handhaben ist und anstelle des gasförmigen Monomeren für fast alle Formaldehyd-Reaktionen eingesetzt werden kann.

Das symmetrische **Trithian** und seine Derivate sind nützliche Syntheseeckte.

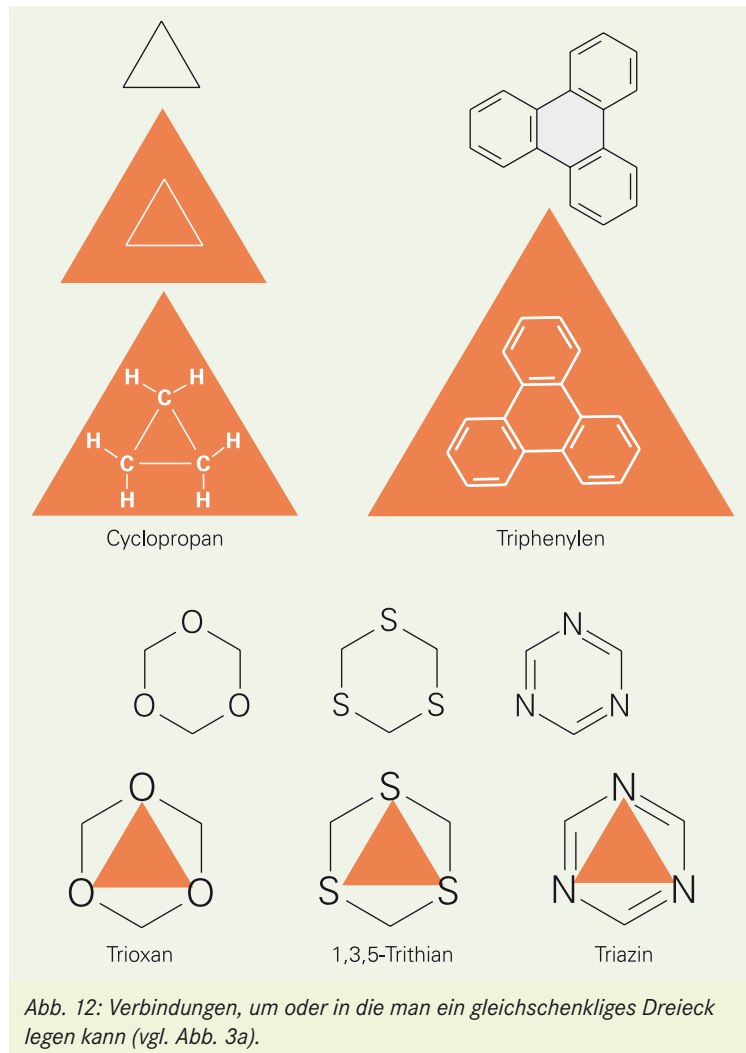
Die wichtigsten Derivate des symmetrischen **Triazins** (1,3,5-Triazin) sind Cyanursäure und Melamin, die bereits oben genannten wurden (Abb. 9). Triazin selbst findet vielseitige technische Verwendung.

**Triphenylen** besteht, formal betrachtet, aus drei ringförmig miteinander verbundenen Benzolringen, stellt aber zugleich ein symmetrisches Molekül aus vier kondensierten „Benzolen“ dar.

### Ringe mit sternförmigen Auswüchsen

Der interessanteste niedermolekulare, rotationssymmetrische Naturstoff mit einer ungeraden Zahl von Ringgliedern ist für mich das Siderophor **Enterobactin**. Obwohl aus drei Aminosäuren (Serin) und drei gleichen Hydroxysäuren (Pyrocatechusäure) symmetrisch aufgebaut, stellt es kein sechsgliedriges Depsipeptid dar, sondern ein Trilacton (Abb. 13). An der Lactonbildung sind die OH-Gruppen und COOH-Gruppen der drei Serin-Moleküle beteiligt. Die Pyrocatechusäure-Reste sind außen an den Ring amidartig angehängt.

Enterobactin, das aus Kulturlösungen von *Salmonella typhimurium* isoliert wurde, dient Mikroorganismen zur Utilisierung von Eisen, besonders unter extremen Bedingungen. Trotz seiner hohen Affinität für



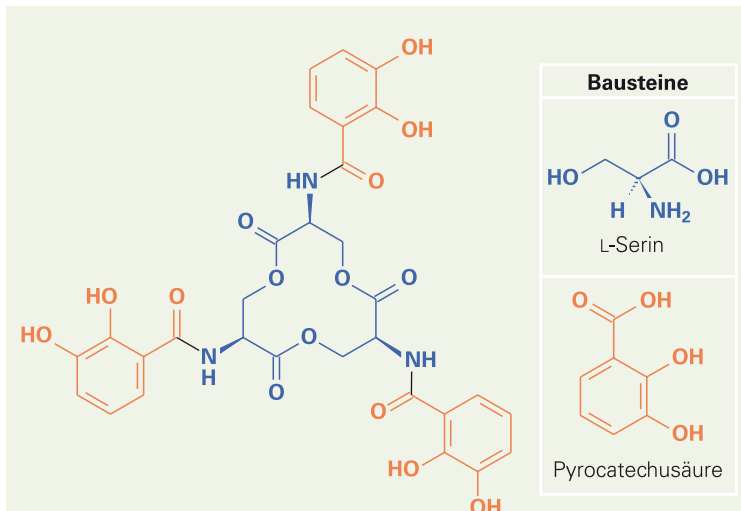


Abb. 13: Enterobactin besteht aus einem zwölfgliedrigen Ring, der durch Kondensation von drei Serin-Bausteinen entstanden ist, und drei peptidisch gebundenen Pyrocatechusäure-Resten.

Eisen(III) ( $K_1 = 1059$ ), die es ermöglicht, aus unlöslichen Eisenoxiden, ja sogar aus Glas Fe(III) zu mobilisieren (Zenit einer Evolution), kann Enterobactin nicht für die Therapie von Eisenvergiftungen eingesetzt werden, da es hydrolytisch instabil ist. Bei der Hydrolyse entstehen Catechol-Einheiten, die zu Semichinonen oxidiert werden können.

Wenn man die in die Papierebene projizierte Formel des Enterobactins betrachtet, so entstehen Assoziationen zu anderen dreizähligen Gebilden (Abb. 13a). In Wirklichkeit handelt es sich um ein dreidimensionales Molekül, das Fe(III) zu einem käfig-

artigen Gebilde chelatisert (Abb. 14).

### Scheibenartige Moleküle

**Coccinellin** (Abb. 15) ist das Abwehrkaloid (Allomon) der Marienkäfer (Coccinellidae), das formal aus drei kondensierten Piperidin-Ringen aufgebaut ist und über fünf Stereozentren verfügt. Aus der-dreidimensional betrachtet – gewellten Grundstruktur

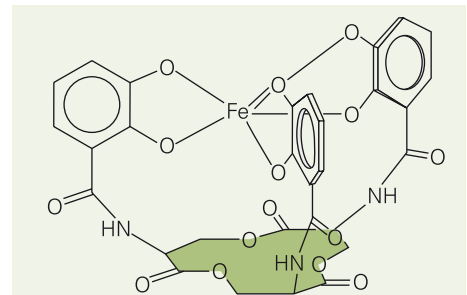


Abb. 14: Fe(III)-Enterobactin-Chelat. Ein Fe-Atom wird von den sechs Hydroxy-Gruppen der drei Pyrocatechusäure-Bausteine gebunden. Der zwölfgliedrige Ring (gerastert) erscheint jetzt exzentrisch als Gegenpol zum Fe-Atom.

des Coccinellins und dem aus drei Einheiten des dimeren Insulins zusammengefügt hexameren Insulin lässt sich eine ansprechende Grafik gestalten, welche die Zahl 3 als ästhetisches Ordnungsprinzip unterstreicht (Abb. 15).

Die Weinrebe (*Vitis vinifera*), die Götter und Menschen gleichermaßen glücklich macht, produziert auch eine Reihe von Stilben-Derivaten, zum Beispiel das Resveratrol. Im gleichen Weinstock hat man dessen Dimerisat,

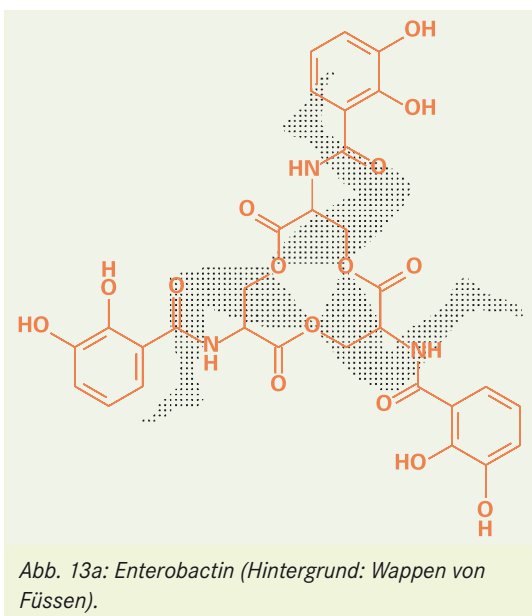


Abb. 13a: Enterobactin (Hintergrund: Wappen von Füssen).

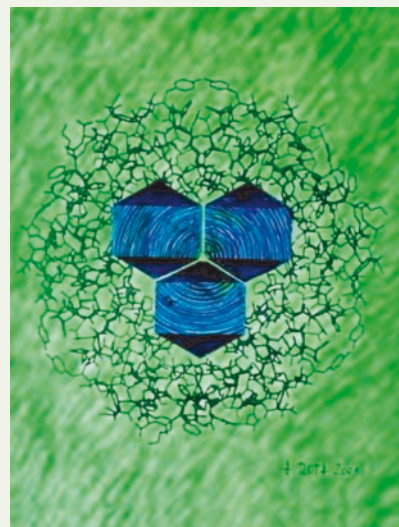
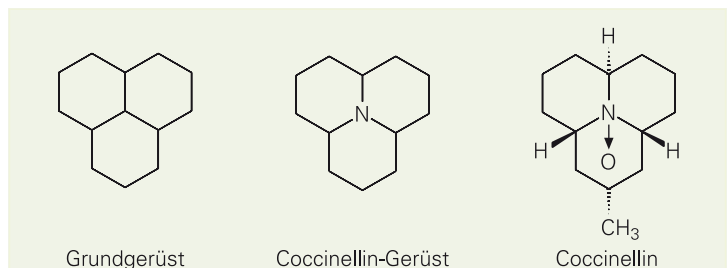
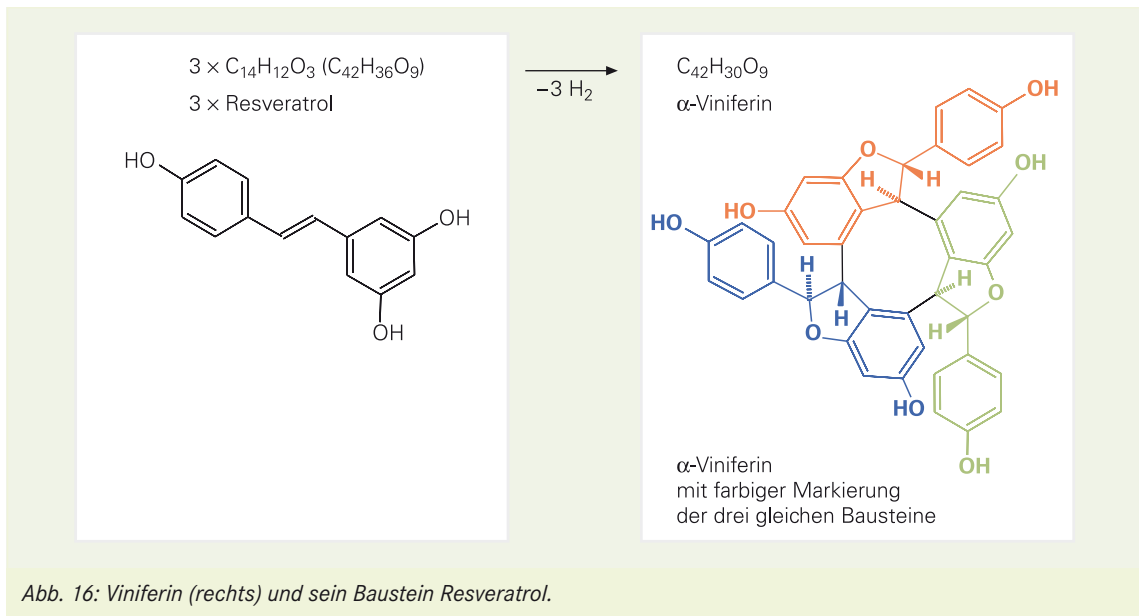


Abb. 15: Coccinellin





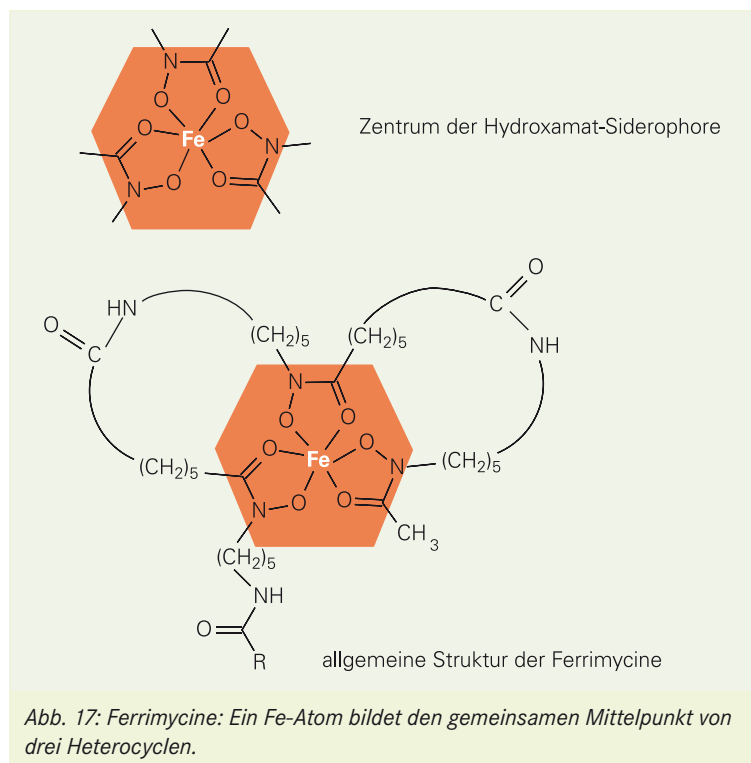
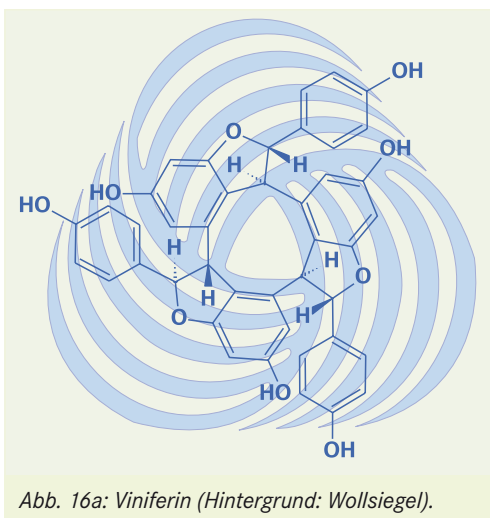
das  $\epsilon$ -Viniferin und ein symmetrisches Trimerisat, das  **$\alpha$ -Viniferin**, gefunden (Abb. 16). Die gedankliche Retrosynthese zeigt, dass es durch oxidative Kuppelung aus drei Molekülen Resveratrol entstanden ist.  $\alpha$ -Viniferin zählt zu den Phytoalexinen, die von Pflanzen postinfektionell zur Abwehr von Schadorganismen (Pilzen) gebildet werden. „Superponieren“ nennt man das computergrafische Übereinanderlegen zweier oder mehrerer Objekte, um deren Beziehungen zu verdeutlichen. Das kann auch mit dem  $\alpha$ -Viniferin geschehen, wie aus Abbildung 16a zu ersehen ist.

## Siderophore

Abschließend sei auf Naturstoffe eingegangen, die erst

durch die Komplexierung von Eisen eine zentrale dreizählige Rotationssymmetrie erhalten, nämlich die Ferrichrome, die Ferrimycine und die Ferrioxamine, die zu den Siderophoren („Eisenträger“) gehören. Sie werden von Mikroorganismen produziert und dienen der Eisenmobilisierung. Eisen ist ein essenzielles Spurenelement für alle Organismen. Bislang sind nur die Milchsäurebakterien als Ausnahme bekannt.

Siderophore sind meist wasserlösliche Chelat-Liganden mit niedriger Molekularmasse und hoher Spezifität für dreiwertiges Eisen. Sie bilden mit Fe(III) annähernd oktaedrische Chelate, die sehr dissoziationsstabil sind. Man unterscheidet zwei Klassen, die Catecholate, zu denen das Enterobactin zählt (s. o.), und die Hydroxamate. Das dreizählige, oktaedrische Zentrum der Chelate, welche die Hydroxamate mit Fe(III)



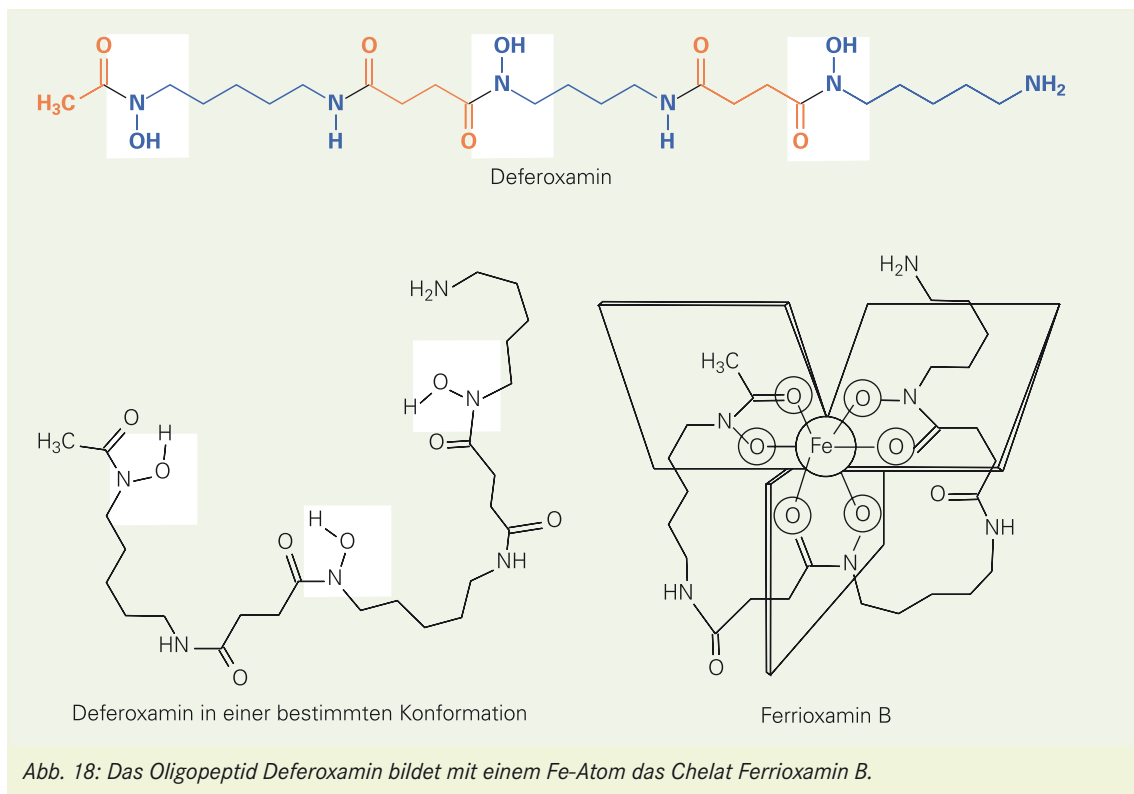


Abb. 18: Das Oligopeptid Deferoxamin bildet mit einem Fe-Atom das Chelat Ferrioxamin B.

bilden, ist in Abbildung 17 dargestellt. Stellvertretend für die drei mit dem Präfix „Ferri“ beginnenden Eisenträgergruppen sei das Ferrioxamin B genannt, das uns bereits im Zusammenhang „Symmetrie durch Assoziation“ im 3. Essay begegnet ist. Der

### Molekulare Ästhetik

In früheren Ausgaben von Student und Praktikant hat Professor Roth bereits folgende Beiträge dieser Serie veröffentlicht:

1. Essay: Was ist und wie entsteht molekulare Ästhetik? sup 5/2006, S. 82-88
2. Essay: Chiralität. sup 1/2007, S. 6-11
3. Essay: Symmetrie durch Assoziation. sup 2/2007, S. 28-33
4. Essay: Spielkartensymmetrie. sup 3/2007, S. 49-60
5. Essay: Molekulare Palindrome. sup 4/2007, S. 73-79
6. Essay: Mesoformen. sup 5/2007, S. 93-101

eisenfreie Chelatbildner des Ferrioxamin B wird als Deferoxamin bezeichnet. Deferoxamin-Mesilat ist als Desferal® im Handel und wird therapeutisch vor allem bei akuter Eisenvergiftung eingesetzt. In

Abbildung 18 sind das lineare Deferoxamin, eine reaktionsbereite Konformation und das gebildete Eisenchelate Ferrioxamin B gegenübergestellt. Deferoxamin ist aus drei N-Hydroxy-Cadaverin-Einheiten (blau), zwei Molekülen Bernsteinsäure (rot) und einer Essigsäure (rot) aufgebaut. Abschließend soll nicht verschwiegen werden, dass die meisten Hydroxamat-Siderophore zentrosymmetrischen Erwartungen nicht vollständig genügen. Dies zeigt die in Abbildung 17 dargestellte allgemeine Struktur der Ferrimycine. ◀

### Verfasser



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

### Literatur

- Aspartat-Carbamoyl-Transferase:** D. Voet, J. G. Voet, Biochemie. VCH, Weinheim 1992.
- Coccinellin:** Tetrahedron 51, 8711 (1995).
- Crinipelline:** J. Org. Chem. 58, 11 (1993).
- Eikosatriensäure:** Apotheker-Journal 3, 16 (1980).
- Enterobactin:** J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983, 846.
- Glucagon:** W. König, Peptide and Protein Hormones. VCH, Weinheim 1993.
- Isocomen:** J. Org. Chem. 58, 6171 (1993).
- Terthiophen:** Tetrahedron Letters 1966, 773.
- Teurilen:** J. Org. Chem. 56, 2299 (1991).
- Triptycyn:** Angew. Chem. 88, 67 (1976).
- α-Viniferin:** Pharm. Ztg. 143, 11 (1998).