

Symmetrie versus Chiralität*

Zunächst soll auf zwei Fragen eingegangen werden, die im ersten Essay „Symmetrie durch Dimerisierung“ aufgeworfen wurden, dort aber noch nicht beantwortet werden konnten. Wieso existieren zwei räumlich unterschiedliche Formen des Anemonins und nicht vier, und warum gibt es bei den Truxin- und Truxillsäuren mehrere Stereoisomere?

Die Antwort lautet: Weil Anemonin zwei, die Truxin- und Truxillsäuren je vier stereogene Zentren in Form asymmetrisch substituierter C-Atome enthalten. Wegen ihrer symmetrischen Grundstruktur ist aber die maximale Zahl der möglichen Diastereomeren stark reduziert. Erinnern wir uns zuerst an bestimmte Regeln der Stereochemie. Wir haben gelernt, dass bei n asymmetrisch substituierten C-Atomen (Chiralitätszentren) im Molekül 2^n Enantiomere möglich sind, also bei

$$n = 1 \rightarrow 2^1 = 2 \text{ Enantiomere,}$$

$$n = 2 \rightarrow 2^2 = 4 \text{ Diastereomere}$$

(2 Enantiomerenpaare),

$$n = 3 \rightarrow 2^3 = 8 \text{ Diastereomere}$$

usw. usw. Wir wissen auch, dass sich Chiralität und Symmetrie gegenseitig weitgehend ausschließen.

Einschränkung der Maximalzahl von Stereoisomeren

Statt 4 nur 3 Stereoisomere
Ich darf davon ausgehen, dass

Definitionen

- **Stereoisomere** = Verbindungen gleicher Konstitution und verschiedener Konfiguration
- **Diastereomere** = Stereoisomere, die nicht enantiomer zueinander sind
- **Enantiomere** = Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten
- **Chiralitätszentrum** = stereogenes Zentrum = asymmetrisch substituiertes C-Atom = C-Atom mit vier verschiedenen Liganden („asymmetrisches C-Atom“ ist eine übliche, aber unkorrekte Bezeichnung).

den Leserinnen und Lesern dieses Essays das Paradebeispiel **Weinsäure** bekannt ist, wo anstelle von zwei zu erwartenden Enantiomerenpaaren aufgrund der molekularen Symmetrie nur eine rechtsdrehende, eine linksdrehende und eine Meso-Weinsäure existieren, also drei Stereoisomere statt vier. Die Begründung wurde bereits im 6. Essay „Mesoformen“ geliefert. **Ethambutol**, das im 6. Essay als Beispiel für Mesoformen diente, besitzt die symmetrische Grundstruktur des 2,2-(Ethylen-diamino)-dibutanols mit äquidistanten Positionen der beiden asymmetrisch substituierten C-Atome. Wie bei der Weinsäure können vier Stereoisomere gebildet werden, eine *RR*-Form, eine *RS*-Form, eine *SR*-Form und eine *SS*-Form. Während die *RR*-Form und die *SS*-Form ein Enantiomerenpaar bilden, sind die *RS*-Form und die *SR*-Form identisch, was man erkennt,

Sinnliche Erkenntnis

In den bisherigen Essays wurde versucht, dem Leser die molekulare Ästhetik näher zu bringen. Es ging um die „Schönheit“ der Strukturformeln von Natur- und Arzneistoffen. Die Begriffe „Ästhetik“ und „Schönheit“ zu definieren, ist eine heikle Angelegenheit und bis heute nicht zufriedenstellend gelungen. Fragen wir deshalb, wie der Begriff Ästhetik entstanden ist, der 1750 von dem deutschen Philosophen A. G. Baumgarten geprägt wurde. Er ist abgeleitet von dem griechischen Verb $\alpha\iota\sigma\theta\alpha\nu\epsilon\sigma\theta\alpha\iota$ (aisthánesthai) = wahrnehmen bzw. von dem Adjektiv $\alpha\iota\sigma\theta\eta\tau\iota\kappa\omicron\varsigma$ (aisthētikós) = wahrnehmend. Ästhetik bedeutete ursprünglich die Wissenschaft der sinnlichen Erkenntnis. Genau diesem Zweck soll das vorliegende Essay dienen. Gefragt ist die Erkenntnis der Einschränkung von Maximalzahlen von Stereoisomeren, wozu eine genaue Beobachtung und ein scharfes Nachdenken erforderlich sind.

wenn man eine von beiden in der Papierebene spiegelt (Abb. 1). Als Tuberkulostatikum wird die *S,S*-Form eingesetzt. Für **Treosulfan** gilt Analoges: Man erwartet $2^2 = 4$ Stereoisomere

* Herrn Prof. Dr. R. Troschütz in freundschaftlicher Verbundenheit zum 65. Geburtstag gewidmet.

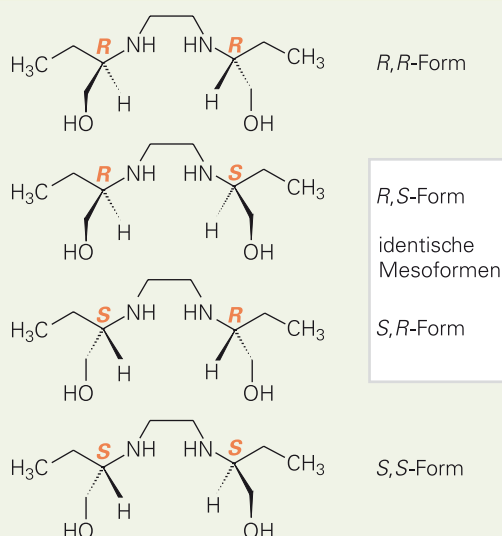
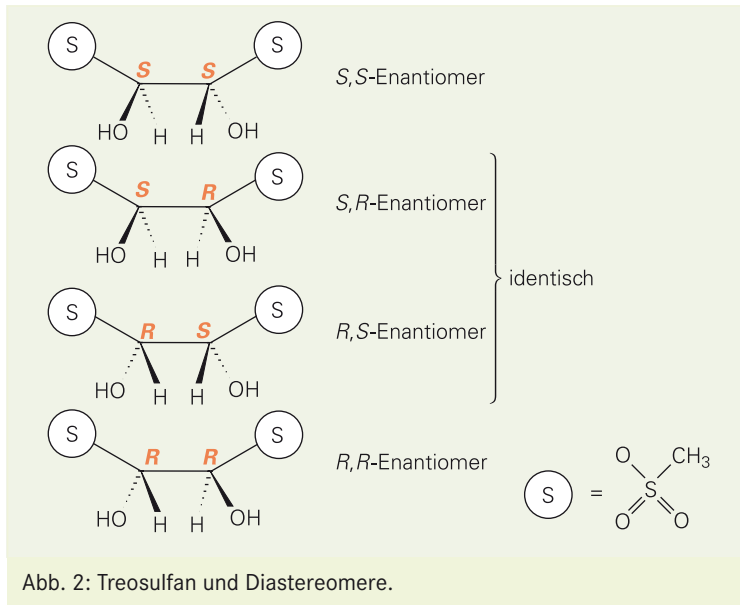


Abb. 1: Ethambutol und Diastereomere.



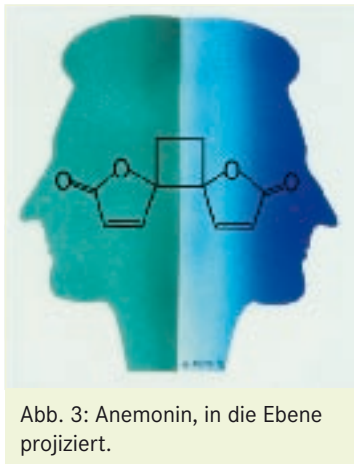
mere, es existieren aber nur ein Enantiomerenpaar und eine Mesoform (Abb. 2), also nur drei Stereoisomere.

Statt 4 nur 2 Stereoisomere

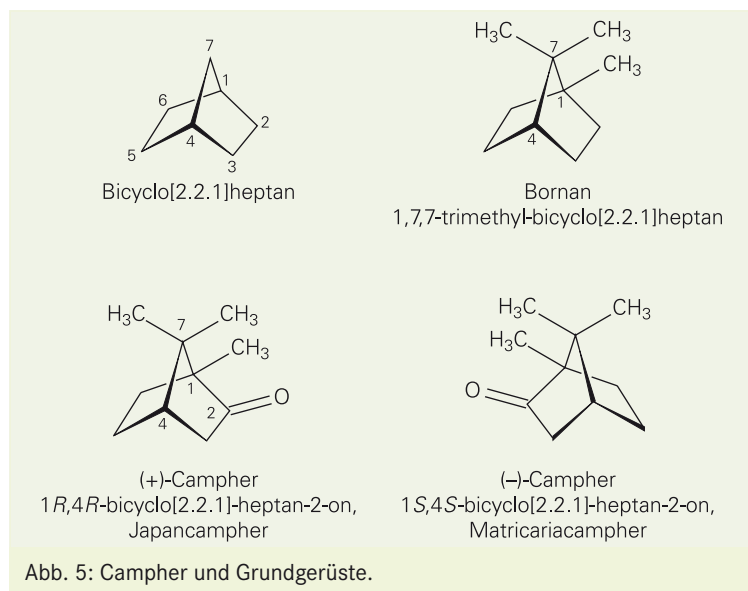
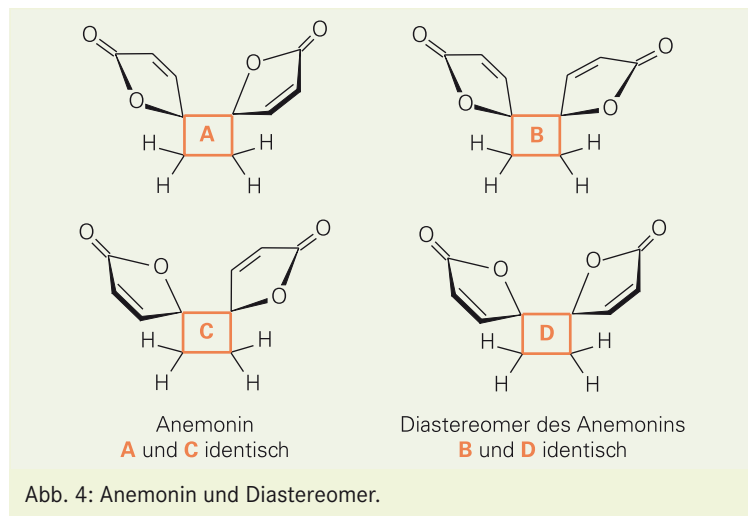
Wie steht es nun mit anderen, nicht linearen Molekülen, die, in die Ebene projiziert, eine symmetrische Struktur zeigen, aber Chiralitätszentren enthalten?

Das **Anemonin**, das in der Paperebene eine spiegelsymmetrische Form hat (Abb. 3), enthält zwei asymmetrisch substituierte C-Atome, also müssten vier Stereoisomere möglich sein. Wie jedoch aus Abbildung 4 hervorgeht, sind die 3D-Formen A und C identisch. Beide können durch Rotation in der Horizontalen um 180° ineinander überführt werden. Ebenso sind B und D identisch.

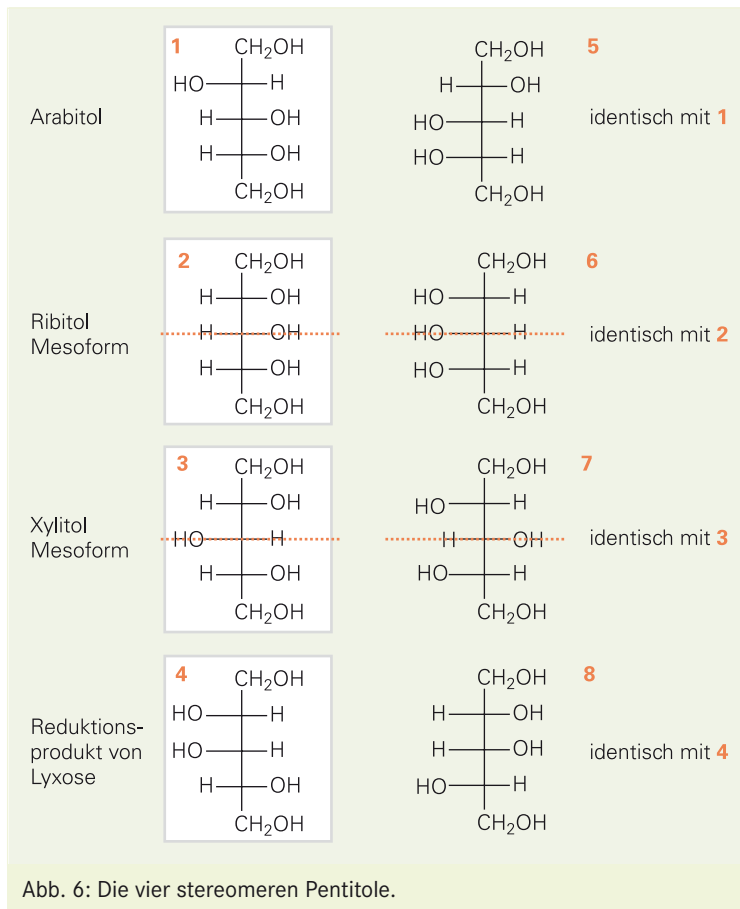
Fazit: Die symmetrische und äquidistante Anordnung zweier Asymmetriezentren in einem Mo-



lekül symmetrischer Grundstruktur vermindert die mögliche Zahl der Stereoisomere auf die Hälfte.



Betrachten wir nun eine käfigartige Verbindung, die immer noch als Monografie im Europäischen Arzneibuch zu finden ist, nämlich den **Campher**. In etherischen Ölen vieler Pflanzen (Lauraceen, Lamiaceen, Asteraceen) kommt der Campher in zwei optisch aktiven Formen und als Racemat vor (Abb. 5). Campher enthält – wie einige andere Monoterpene (Santenon, Fenchon) – das Gerüst des Bicyclo[2.2.1]heptans, das mit keinem stereogenen Zentrum ausgestattet ist. Auch die nächste Stufe auf dem strukturellen Weg zum Campher, das Bornan, ist noch achiral, da die beiden ringständigen Substituenten am C-1 identisch sind (Abb. 5). Campher enthält zwei Chiralitätszentren, man sollte demnach insgesamt vier unterschiedliche Stereoisomere gleicher Grundstruktur erwarten.



Da aber wegen des kompakten und starren überbrückten Ringsystems die nicht ringgebundenen Substituenten am C-1 und C-4 ihre Position nicht ändern können, existieren de facto nur zwei spiegelbildliche Enantiomere.

Statt 8 nur 4 Stereoisomere
Besondere Fälle der Einschränkung der formalen Maximalzahl von Stereoisomeren bestehen bei C-Atomen, die zwei konstitutionell unterschiedliche (H und OH) und zwei konstitutionell gleiche, „asymmetrische“, aber entgegengesetzt konfigurierte Gruppen (-CHOH-CH₂OH) tragen. Dabei geht die Spiegelebene des konstitutionell symmetrischen Moleküls durch ein Chiralitätszentrum. Das ist bei den fünfwertigen Polyolen der Fall, die als **Pentitole** (Pentite) bezeichnet werden und zu den Zuckeralkoholen zählen, da sie durch Reduktion der entsprechenden Pentosen entstehen (Abb. 6). Sie enthalten drei asymmetrisch substituierte C-Atome. Doch anstelle der $2^3 = 8$ Stereoisomere gibt es aus Symmetriegründen nur vier.

Zwei davon sind optisch inaktive Mesoformen, weil die beiden das zentrale C-Atom flankierenden Liganden konstitutionell und konfiguratig gleich sind. Wenn sie in ihrer Konfiguration

unterschiedlich sind, wird das zentrale C-Atom nach den CIP-Regeln mit *r* oder *s* gekennzeichnet.

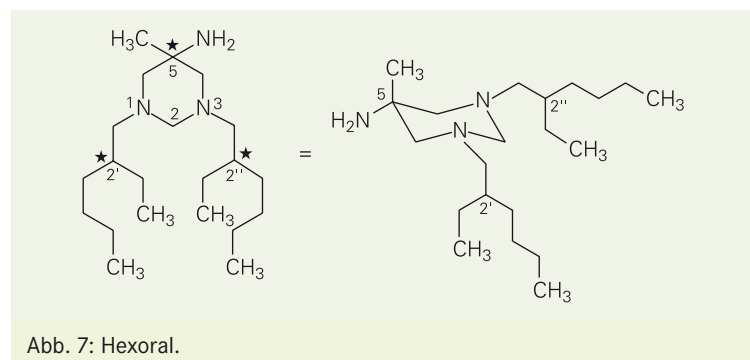
Die Reduktionsprodukte von Arabinose, Ribose und Xylose, nämlich Arabitol, Ribitol und Xylitol, sind als sekundäre Naturstoffe bekannt.

Beim symmetrischen **Hexoral** mit drei Chiralitätszentren ist das zentrale C-Atom in einen Piperidinring eingeschlossen. Das ändert aber nichts am Umfang der Einschränkung der maximalen Zahl an Stereoisomeren (Abb. 7 und Tab. 1).

Das **Enterobactin** ist uns schon im 7. Essay wegen seines Aufbaus aus drei gleichen Modulen begegnet ist. Hier sind drei Asymmetriezentren in einem zwölfgliedrigen, rotationssymmetrischen Ring vorhanden (Abb. 8). Statt acht theoretisch zu erwartenden Stereoisomeren gibt es nur vier (Abb. 8a).

Statt 16 nur 10 Stereoisomere

Ein symmetrischer Arzneistoff mit 2×2 Asymmetriezentren in äquidistanten Positionen ist **Nebivolol**, das zu den Blutdrucksenkenden Betablockern zählt (Abb. 9). Wenn wir vom Einfluss der Symmetrie auf die Stereochemie absehen, so müssten $2^4 = 16$ Diastereomere existie-



Tab. 1: Die vier Diastereomeren von Hexoral. Nr. 2 und 3 sowie 5 und 6 sind jeweils identisch.

Nr.	C-2'	C-2''	C-5	
1	R	R	S	achiral
2	R	S	r	pseudochiral
3	S	R	r	pseudochiral
4	S	S		achiral
5	S	R	s	pseudochiral
6	R	S	s	pseudochiral

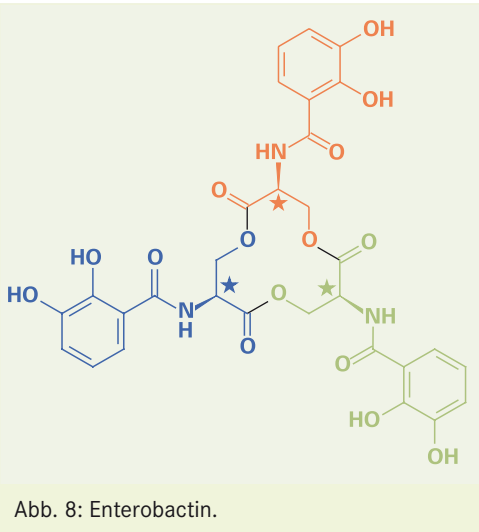


Abb. 8: Enterobactin.

ren. Tatsächlich sind es aber nur zehn (Tab. 2). Das zur therapeutischen Anwendung gelangende Nebivolol ist das Racemat aus der *RRRS*- und der *SSSR*-Form. Ein anderer Arzneistoff, der die gleichen strukturellen und stereochemischen Voraussetzungen erfüllt, nämlich symmetrische Grundstruktur und 2×2 Chiralitätszentren in äquidistanten Positionen, ist das stabilisierende Muskelrelaxans **Cisatracurium**, das als Besilat (Benzolsulfonat) zur Anwendung kommt (Abb. 10). Cisatracurium ist von zehn realen der 16 denkbaren Stereoisomeren das *1R,2R,1'R,2'R*-Enantiomer, in dem die beiden Reste in den Positionen 1 und 2 des Tetrahydroisochinolins

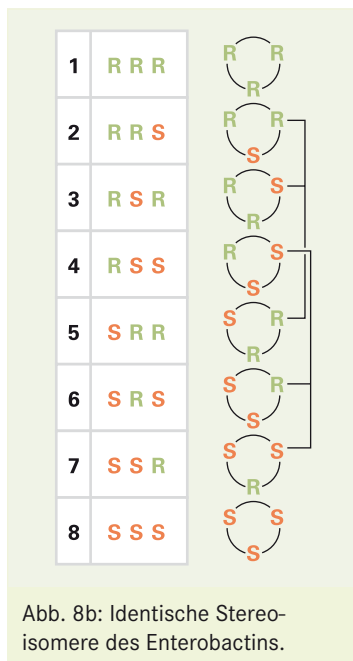


Abb. 8b: Identische Stereoisomere des Enterobactins.

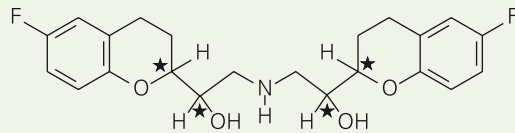
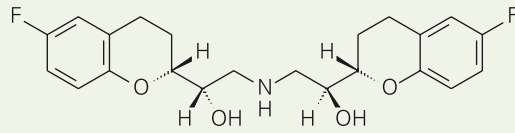
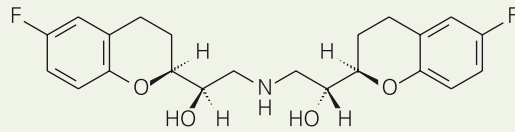
Grundstruktur des Nebivolols
mit vier Asymmetriezentren in äquidistanten Positionen*R,S,S,S*-Enantiomer*S,R,R,R*-Enantiomer

Abb. 9: Nebivolol.

cis-ständig angeordnet sind. Aus grafisch-ästhetischer Sicht sind Nebivolol und Cisatracurium molekulare Palindrome, die man, wie im 5. Essay beschrieben, mit verbalen Palindromen vergleichen kann. Wenn es erlaubt ist, ein solches Spielchen mit der unteren Atomfolgenlinie des Cisatracuriums und des

französischen Satzpalindroms „une slave valse nu“ (Eine Sklavin tanzt nackt) zu treiben, dann ergibt sich die in Abbildung 11 dargestellte Situation, wobei jedem Atom oder jeder funktionellen Gruppe ein bestimmter Buchstabe zugeordnet und dann in die Formel integriert wird. Ein kleiner Schönheitsfehler

Tab. 2: Anzahl, Positionen und Formen der Chiralitätszentren in der Grundstruktur des Nebivolols (vgl. Abb. 9).

Nr.	Anzahl R	Anzahl S	Position 1 2 6 7	Identisch mit Nr.
1	4	-	R R R R	-
2	3	1	R R R S	9
3	3	1	R R S R	4
4	3	1	R S R R	3
5	2	2	R R S S	12
6	2	2	R S R S	11
7	2	2	R S S R	-
8	1	3	R S S S	15
9	3	1	S R R R	2
10	2	2	S R R S	-
11	2	2	S R S R	6
12	2	2	S S R R	5
13	1	3	S R S S	14
14	1	3	S S R S	13
15	1	3	S S S R	8
16	-	4	S S S S	-

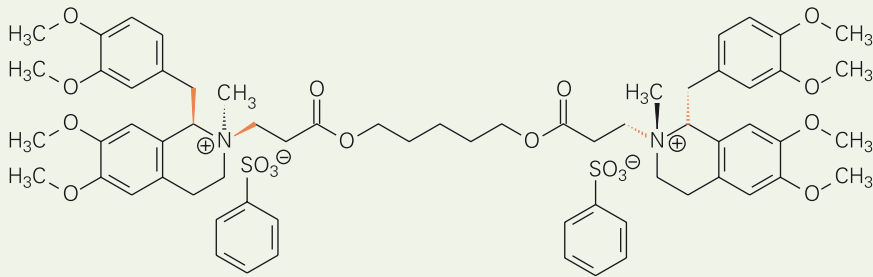
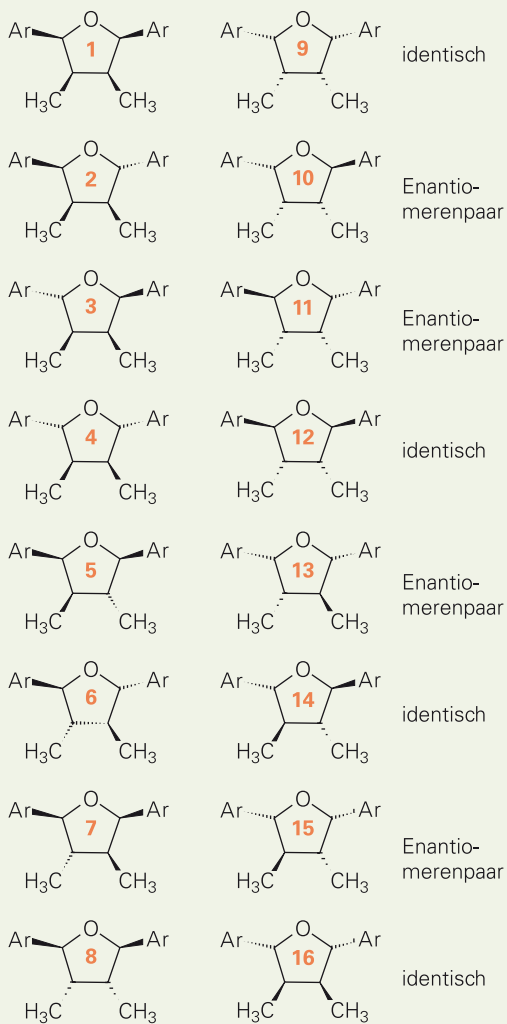


Abb. 10: Cisatracuriumbesilat.

entsteht durch die unterschiedliche Verwendung des Buchstaben E, der einmal für einen aromatisch gebundenen Kohlenstoff und einmal (rot) für die NH-Funktion erhalten muss. Damit sind die interessanten Beispiele für „statt 16 nur 10“ aber nicht erschöpft.

Es soll hier noch auf ein Lignan vom Tetrahydrofuran-Typ, das **Galgravin** (Abb. 12), eingegangen werden. Es ist ein Produkt der verschiedenen Möglichkeiten der symmetrischen Dimerisierung von Phenylpropankörpern, die in der Natur weit verbreitet sind. Die Dimerisate gehören zur großen Familie der Lignane. Nach strukturellen Gesichtspunkten unterscheidet man nicht-symmetrische, spiegelsymmetrische und „Spielkarten-symmetrische“ (rotations-



identisch **1** und **9**
 identisch **2** und **11**
 identisch **3** und **10**
 identisch **4** und **12**
 identisch **5** und **15**
 identisch **6** und **14**
 identisch **7** und **13**
 identisch **8** und **16**

Abb. 13: Stereoisomere symmetrischer Tetrahydrofuran-Derivate.

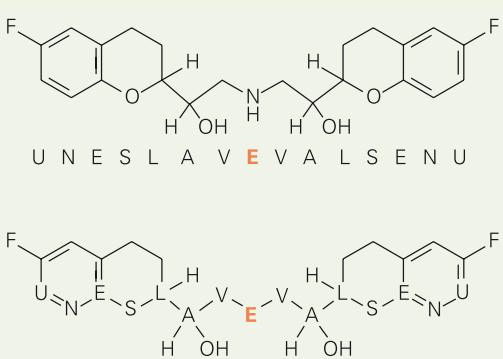


Abb. 11: Hybrid aus einem molekularen (vgl. Abb. 9) und einem verbalen (französischen) Palindrom.

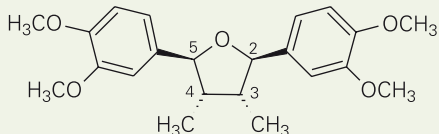


Abb. 12: Galgravin.

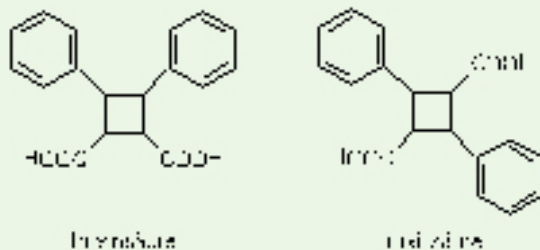
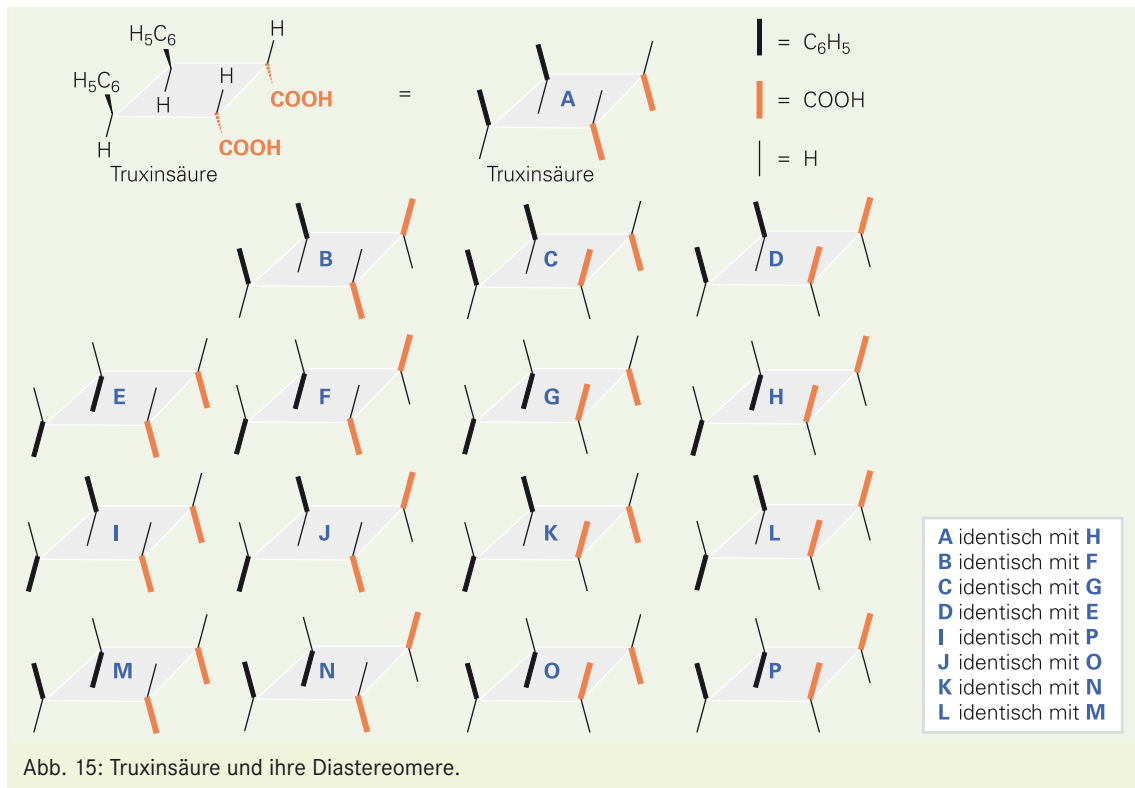


Abb. 14: Truxin- und Truxillsäure.



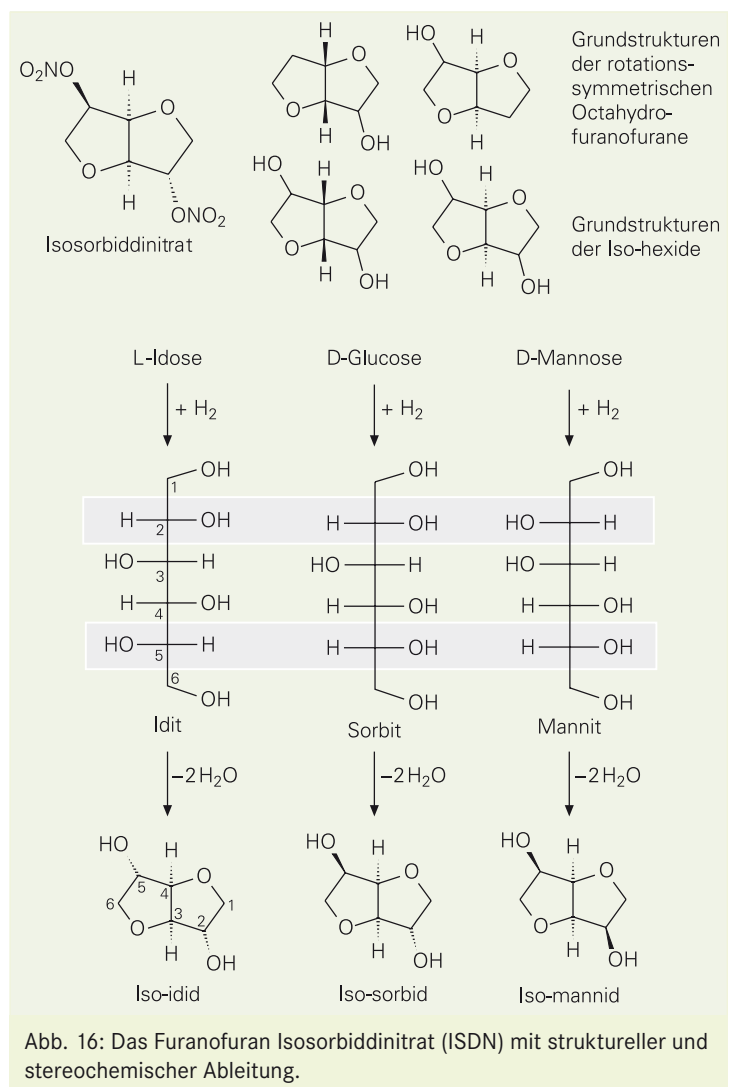
symmetrische) Lignane. Die spiegelsymmetrischen Vertreter gehören dem Tetrahydrofuran-Typ an, die „Spielkartensymmetrischen“ dem Octahydrofuranofuran-Typ. Galgravin, das u. a. aus dem Pfeffer (*Piper nigrum*) isoliert wurde, ist eine spiegelsymmetrische Mesoform. Es besitzt paarweise identische Substituenten in den Positionen 2 und 5 (R^1) sowie 3 und 4 (R^2).

In Abbildung 13 sind die 16 theoretisch zu erwartenden in dieser Weise substituierten Tetrahydrofurane aufgeführt und die identischen Formen gekennzeichnet.

Statt 16 nur 8 Stereoisomere
Analoge Verhältnisse sind bei der Betrachtung der räumlichen Formeln von **Truxinsäure** und

Olivil

Noch vor einigen Jahren zählte auch der aus den Wurzeln des Ölbaums (*Olea europaea*) isolierte sekundäre Naturstoff Olivil zu den spiegelsymmetrischen Tetrahydrofuran-Typen. Die ursprünglich so schöne, symmetrische Olivil-Strukturformel musste jedoch später zu einer nicht-symmetrischen korrigiert werden.



Truxillsäure (Abb. 14) zu beobachten. Beide enthalten vier Chiralitätszentren. In der Truxinsäure stehen die beiden benachbarten Benzolringe nach oben, bezogen auf die Ebene des Cyclobutanringes, die beiden benachbarten Carboxylgruppen nach unten. In der Truxillsäure sind die beiden unterschiedlichen Substituenten alternierend angeordnet. Je eine Phenyl- und eine Carboxylgruppe stehen nach oben, je eine nach unten.

Wandelt man die Stellung der Substituenten systematisch ab, so erhält man, wie nach der Regel $2^4 = 16$ zu erwarten, insgesamt 16 Stereoisomere, die in Abbildung 15 am Beispiel der Truxinsäure dargestellt sind. Durch Kippen um 180° wird aber bald evident, dass die dargestellten Formeln paarweise identisch

sind. Für die Truxillsäure gelten analoge Betrachtungen.

Fazit: Die symmetrische und äquidistante Anordnung von vier Asymmetriezentren in einer Formel mit symmetrischer Grundstruktur halbiert die Anzahl der möglichen Stereoisomeren. Der zur Behandlung der Angina pectoris eingesetzte Vasodilatator **Isosorbiddinitrat** und seine Stereoisomeren besitzen ebenfalls vier Asymmetriezentren (Abb. 16).

Das Grundgerüst, das rotations-symmetrische Octahydrofuran mit zwei Asymmetriezentren, existiert aus Symmetriegründen nur in zwei enantiomeren Formen. Vom Isosorbid, der zweiwertigen Alkoholkomponente des zweifachen Salpetersäureesters, sind daher nur acht anstelle von 16 Stereoisomeren realisierbar (Abb. 17).

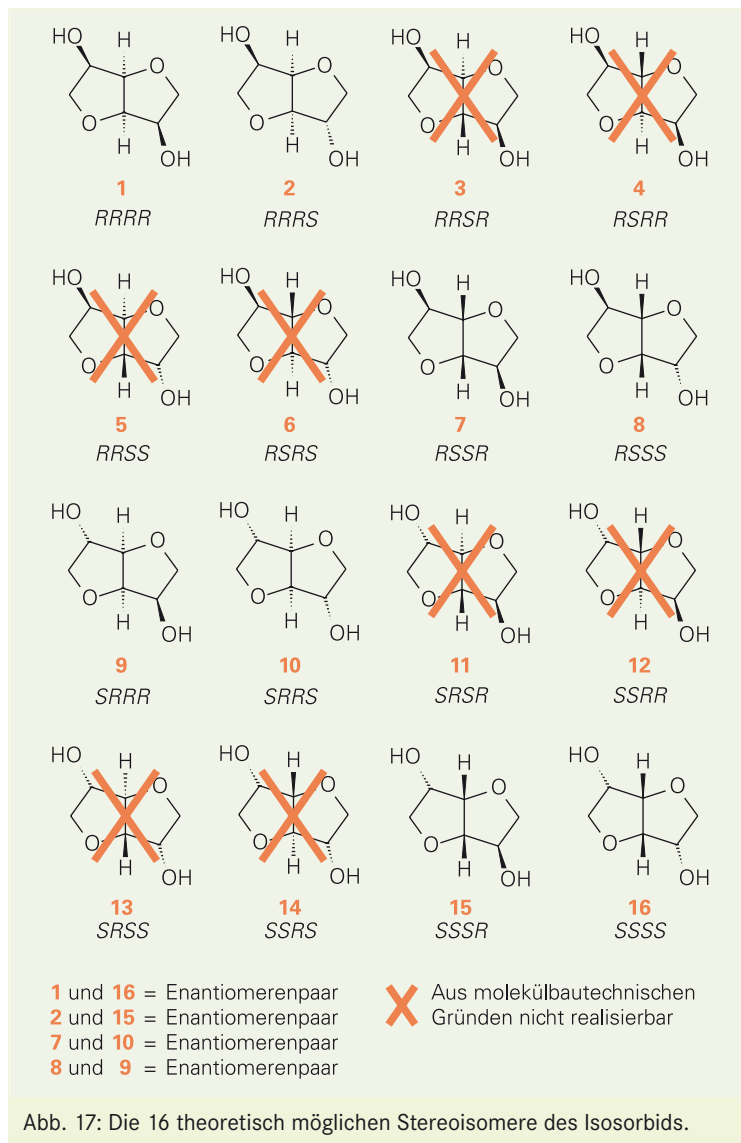


Abb. 17: Die 16 theoretisch möglichen Stereoisomere des Isosorbids.

Statt 16 nur 6 Stereoisomere

Zu den Lignan- als sekundären Naturstoffen gehören auch – wie beim Galgravin geschildert – solche vom Typ der Octahydrofuranofurane, die als **Lignole** bezeichnet werden. In Abbildung 18 sind Beispiele mit geklärter Stereochemie aufgeführt. Die Winkelung um die zentrale C-C-Achse im Furanofuran-Gerüst und die „Spielkartensymmetrie“, die allen in Abbildung 18 aufgeführten Verbindungen zueigen ist, kommt in der Grafik des Sesamins zum Ausdruck (Abb. 18a). Da Furanofurane aufgrund der Tetraederstruktur des C-Atoms und der Ringspannung, die sich bei einer *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe ergeben würde, nur *cis*-verknüpft sein können, reduziert sich die Zahl möglicher Stereoisomere von 16 zunächst auf acht. Unter diesen erweisen sich vier als paarweise identisch, sodass statt 16 nur sechs Stereoisomere verbleiben (Abb. 19).

Statt 16 nur 2 Stereoisomere

Das **Twistan**, das uns schon im 2. Essay (Chiralität) im Zusammenhang mit der Frage „symmetrisch oder chiral“ begegnet ist, soll hier noch einmal etwas gründlicher unter die Lupe genommen werden. Der zyklische Kohlenwasserstoff mit zwei Brücken besitzt in der Tat vier asymmetrisch substituierte Brückenkopf-Atome mit den unterschiedlichen Liganden -H, -C, -CH₂-C und CH₂-CH₂-C.

Es sollten also nach der eingangs geschilderten „Bauernregel“ $2^4 = 16$ Stereoisomere zu erwarten sein. Wegen der weitgehenden Symmetrie und der starren Verknüpfung des überbrückten Ring-systems sind es aber nur zwei, nämlich eine *R,R,R,R*-Form und eine *S,S,S,S*-Form (Abb. 20). Da sie helikale Strukturelemente enthalten, kann man die beiden Formen einer Rechtsschraube und einer Linksschraube zuordnen. Die in Abbildung 20a zu sehende Bronzeplastik „Twistan“ stellt eine Rechtsschraube dar. Sie war schon mehrmals öffentlich ausgestellt und genügt höchsten ästhetischen Ansprüchen, denn sie wird auch von Betrachtern, die mit Chemie „nichts am Hut haben“, als schön empfunden.

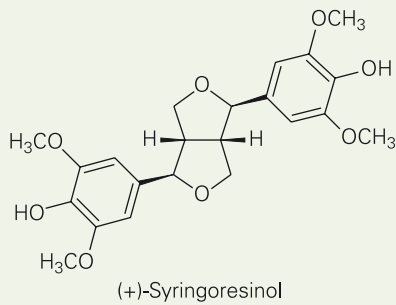
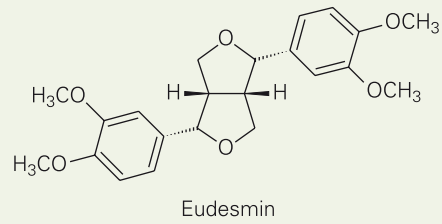
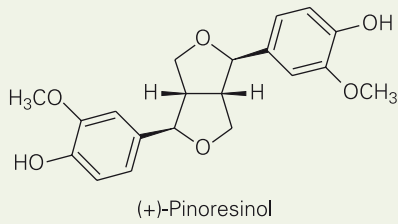
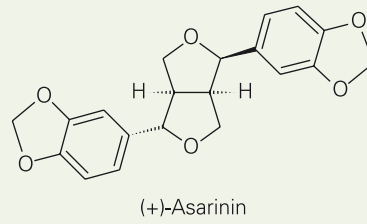
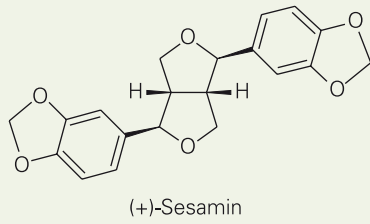


Abb. 18: Lignole – Octahydrofuranofurane mit Spielkartensymmetrie.

Eine weniger bekannte Verbindung mit vier asymmetrisch substituierten C-Atomen ist das **Carbamazepin-Dimerisat**, das

bei starker Lichteinstrahlung photochemisch als *trans*-figuriertes Cyclobutan-Derivat entsteht (Abb. 21).

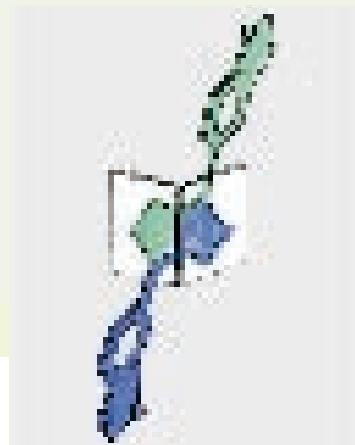
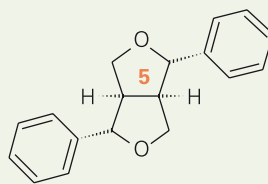
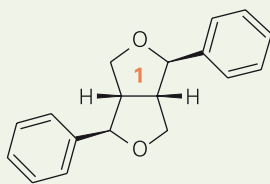
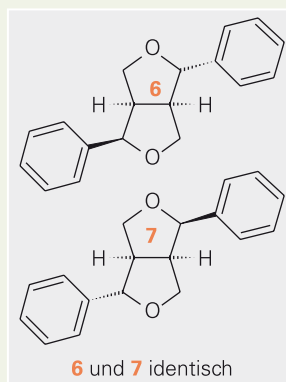
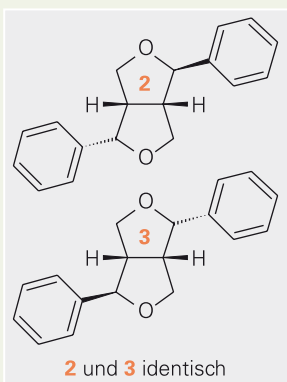


Abb. 18a: Sesamin

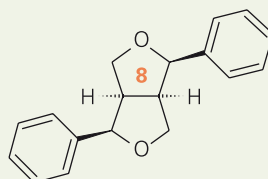
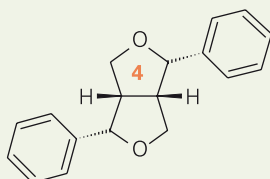


1 und 5 enantiomer



2 und 6 enantiomer

3 und 7 enantiomer



4 und 8 enantiomer

Abb. 19: Stereoisomere gleichartig substituiertes spiegelsymmetrischer Furanofurane.

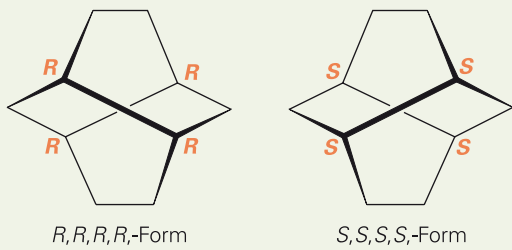


Abb. 20: Twistan, ein Cyclodecan mit zwei Brücken in zwei Konfigurationen.

Aus Symmetrie- und Spannungsgründen ist nur eine stereoisomere Form möglich, nämlich die entsprechende *cis*-Form.

Stereoisomere mit Tropan-Gerüst

Starke bis sehr starke Einschränkungen der theoretischen Maximalzahl an Stereoisomeren sind beim Tropan-Gerüst und den davon abgeleiteten Tropan-Alkaloiden zu beobachten (Tab. 3).

Statt 4 Stereoisomeren nur eine 3D-Verbindung

Das als **Tropan** bezeichnete Grundgerüst 8-Azabicyclo[3.2.1]octan der Tropan-Alkaloide ist ein *cis*-verknüpftes, überbrücktes Piperidin bzw. Pyrrolidin, in dem der Stickstoff räumlich fixiert ist (Abb. 22). Tropan besitzt in Position 1 ein *R*-konfiguriertes und in Position 5 ein *S*-konfiguriertes Chiralitätszentrum. Wegen der starren Verknüpfung des überbrückten Systems ist weder an dem einen noch an dem anderen asymmet-



Abb. 20a: Twistan. Bronzeplastik von H. Roth, 1991.

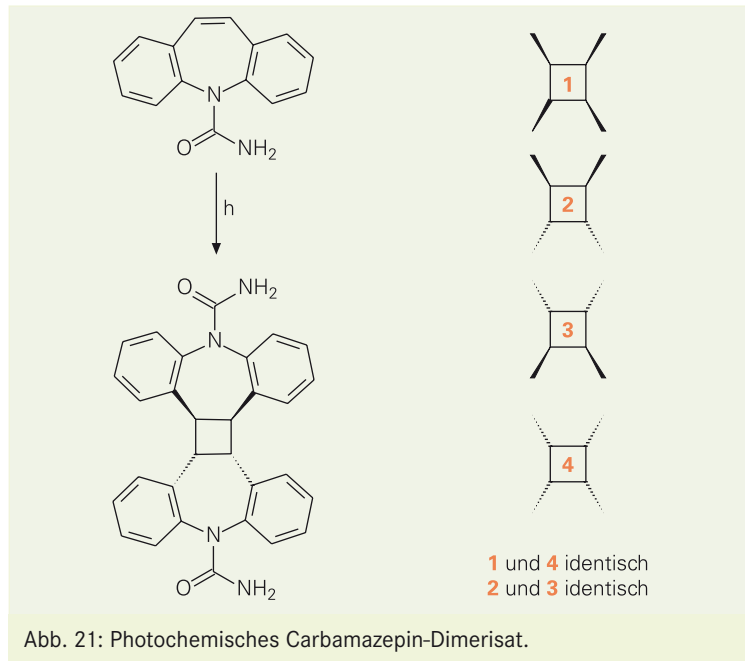


Abb. 21: Photochemisches Carbamazepin-Dimerisat.

risch substituierten C-Atom eine Inversion möglich. Also existiert statt $2^2 = 4$ nur eine Stereo-Form und kein weiteres Stereoisomer. Der in der Abbildung rot unterlegte Teil des Moleküls ist rigide. Der durch die C-Atome 2, 3 und 4 gebildete „Zipfel“ kann nach oben schwingen, womit die Partialstruktur des Piperidinrings die Wannenform einnimmt. Ist das C-3 asymmetrisch substituiert, wie es z. B. beim Tropin der Fall ist, ändert sich die Konfiguration nicht.

Statt 8 nur 2 Stereoisomere

Durch Einführen einer OH-Gruppe in α -Stellung an Position 3 gelangt man zum **Tropin** (Abb. 22), das heute rationeller als Tropanol (3α -Tropanol) bezeichnet wird. Es stellt den Aminocarbinol-Teil der Esteralkaloide Hyoscyamin und Atropin (s. u.) dar. Durch In-

version am C-3 erhält man das Pseudotropin (3β -Tropanol), das als Gerüst im Ecgonin, einer Partialstruktur des Cocains, enthalten ist. Berücksichtigt man das über Tropan Gesagte, so ist festzuhalten, dass es trotz dreier Asymmetriezentren anstelle von $2^3 = 8$ nur zwei Enantiomere gibt. Aus formalen Gründen, die auf der Änderung der Prioritäten der an C-1 und C-5 haftenden Reste beruhen, ändern sich die Konfigurationsbezeichnungen an diesen beiden Positionen. Da zwei der am C-3 haftenden Liganden strukturell identisch sind und sich nur durch ihre Konfiguration unterscheiden (*R* und *S*), wird es als **pseudo**asymmetrisch bezeichnet und durch die Symbole *r* oder *s* gekennzeichnet. Somit ist der wissenschaftlich exakte Name für Tropin (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol.

Tab. 3: Einschränkung der Maximalzahl an Stereoisomeren bei Tropan-Alkaloiden.

Chiralitätszentren	Stereoisomere		Verbindung
	statt	nur	
2	4	1	Tropan
3	8	2	Tropin(ol) und Enantiomer
4	16	4	Hyoscyamin und Stereoisomere, Atropin
4	16	2	Scopan und Enantiomer
5	32	4	Scopin(ol) und Stereoisomere
6	64	8	Scopolamin und Stereoisomere
7	128	16	Butylscopolaminium und Stereoisomere

Statt 16 nur 4 Stereoisomere

Durch Veresterung des Tropans mit der *S*-Tropasäure entsteht das **Hyoscyamin** (L-Hyoscyamin, Abb. 22), das nun vier Asymmetriezentren enthält. Wegen der unverändert bleibenden Stereo-Lage an den beiden Brückenkopfaten bleiben nur die Inversionsmöglichkeiten am C-3 und am C-[2] der Säurekomponente: daher nur vier reale von 16 theoretisch denkbaren Stereoisomeren. **Atropin** (DL-Hyoscyamin) ist das Diastereomerenpaar aus Hyoscyamin und seinem Stereoisomer mit *R*-Tropasäure anstelle der *S*-Tropasäure.

Statt 16 nur 2 Stereoisomere

Im **Scopan** (Abb. 23), dem Ringgerüst des Scopolamins, ist die zusätzliche Epoxidbrücke des Tropan-Gerüsts von C-6 nach C-7 (jetzt: C-2 und C-4) *cis*-ständig zum Stickstoff angeordnet. Beide C-Atome sind damit asymmetrisch substituiert. Es kommen also gegenüber dem Tropan zwei Chiralitätszentren hinzu. Möglich wäre auch die *trans*-Position der Epoxidbrücke und damit die Konfigurationsumkehr der beiden Brückenkopfaten. Trotz der vier Chiralitätszentren sind infolge der stereochemischen Stringenz und der

Tab. 4: Konfigurationen der Chiralitätszentren im Scopolamin (rot) und seinen Stereoisomeren (Bezifferung s. Abb. 23).

Nr.	C-1	C-2	C-4	C-5	C-7	C-[2]
1	R	R	S	S	s	S
2	R	R	S	S	s	R
3	R	R	S	S	r	S
4	R	R	S	S	r	R
5	R	S	R	S	s	S
6	R	S	R	S	s	R
7	R	S	R	S	r	S
8	R	S	R	S	r	R

Tab. 5: Konfigurationen der Chiralitätszentren im Butylscopolaminium (rot) und seinen Stereoisomeren (Bezifferung s. Abb. 23).

Nr.	C-1	C-2	C-4	C-5	C-7	N-9	C-[2]
1-2	R	R	S	S	s	r	S oder R
3-4	R	R	S	S	r	r	S oder R
5-6	R	R	S	S	s	s	S oder R
7-8	R	R	S	S	r	s	S oder R
9-10	R	S	R	S	s	r	S oder R
11-12	R	S	R	S	r	r	S oder R
13-14	R	S	R	S	s	s	S oder R
15-16	R	S	R	S	r	s	S oder R

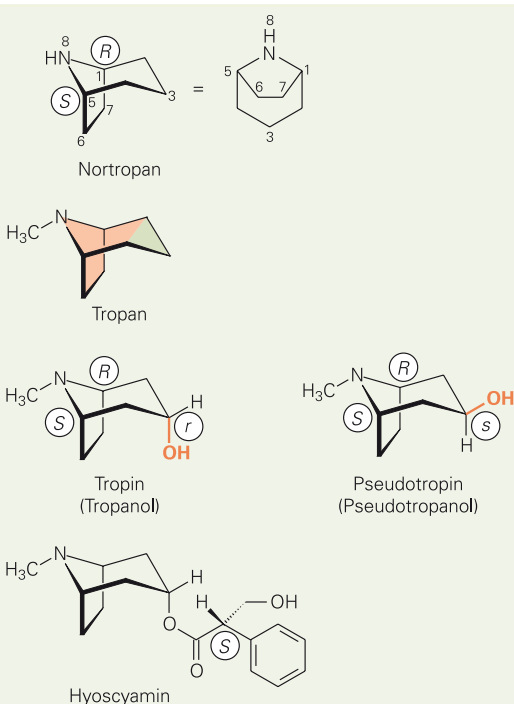


Abb. 22: Verbindungen mit dem Grundgerüst des Nortropans.

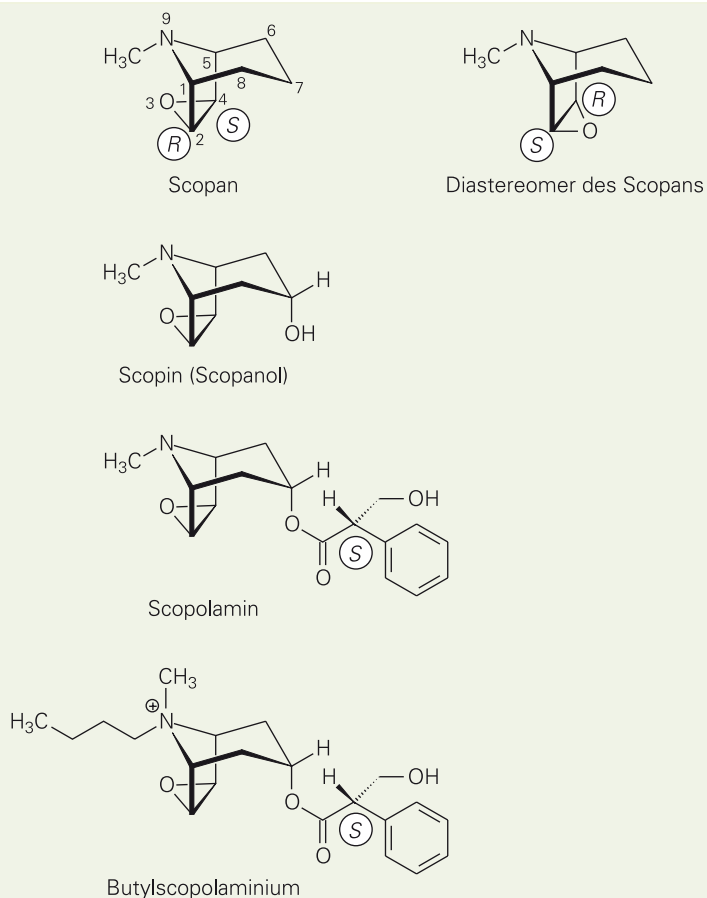
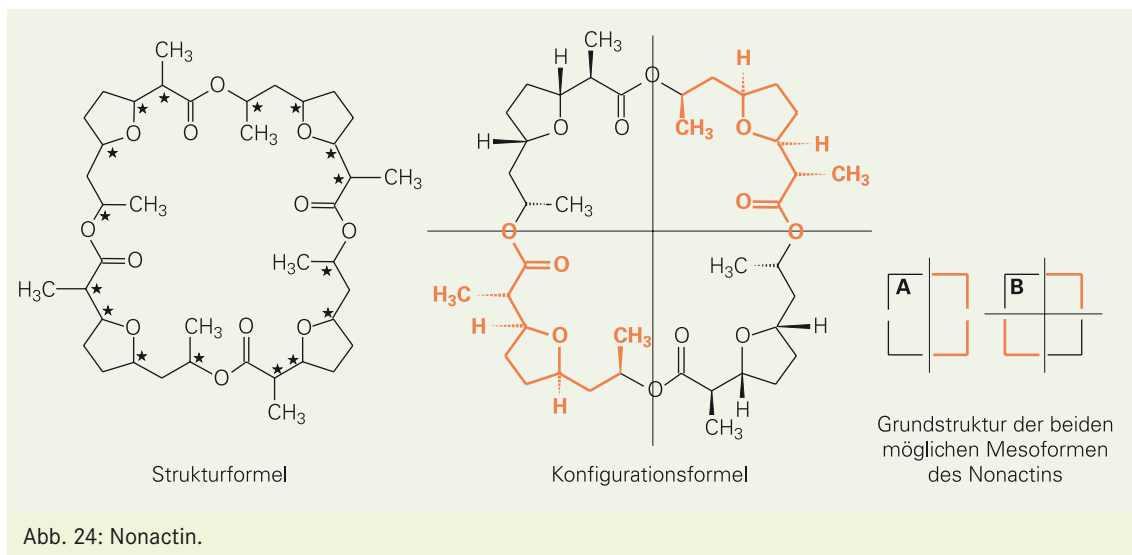


Abb. 23: Verbindungen mit dem Grundgerüst des Scopans.



hohen molekularen Symmetrie nur zwei Stereoisomere in Form eines Enantiomerenpaares möglich. Eine *R,R*- oder eine *S,S*-Konfiguration der beiden an der Epoxidbrücke beteiligten C-Atome ist wegen der Geometrie des spannungsreichen dreigliedrigen Ringes nicht möglich.

Statt 32 nur 4 Stereoisomere

Wie beim Übergang vom Tropan zum Tropin verläuft die Entwicklung vom Scopan zum **Scopin** (besser wäre die Bezeichnung Scopanol, Abb. 23) durch Einführen einer OH-Gruppe in α -Stellung am „Zipfel“ (jetzt: Position 7). Damit liegt ein Molekül mit fünf asymmetrisch substituierten C-Atomen vor, sodass $5^2 = 32$ Stereoisomere zu erwarten wären. Tatsächlich sind es aber aus allen vorgenannten Gründen nur vier.

Statt 64 nur 8 Stereoisomere

Die Veresterung des Aminocarbinols Scopin mit *S*-Tropasäure führt zum Alkaloid **Scopolamin** (Abb. 23). Damit erhöht sich die Anzahl der Chiralitätszentren im Molekül auf sechs und die Zahl der zu erwartenden Stereoisomeren auf $2^6 = 64$. De facto sind es jedoch nur acht (Tab. 4).

Statt 128 nur 16 Stereoisomere

Wenn Scopolamin am Stickstoff in Position 9 durch einen von der Methylgruppe abweichenden Rest quaternisiert wird, entsteht an dieser Stelle ein weiteres pseudo-chirales Zentrum. Das ist beim **Butylscopolaminium-bromid**,

einem bewährten Spasmolytikum, der Fall (Abb. 23). Das Molekül besitzt dann sieben chirale bzw. pseudo-chirale Positionen, womit seine Verwandtschaft an Stereoisomeren die stattliche Zahl von $2^7 = 128$ erreichen würde. Aus Gründen der Symmetrie und Rigidität sind es aber nur 16 Vertreter (Tab. 5). Butylscopolamin ist zugleich ein Beispiel mit einem asymmetrisch substituierten Stickstoff als Chiralitätszentrum.

Statt 65.536 nur 2 Stereoisomere

Einer besonderen Art von Mesoform begegnen wir im **Nonactin** (Abb. 24), das im vorangehenden Essay („Zyklische Oligomere“) bereits vorgestellt wurde. Die Konfigurationsformel zeigt, dass Nonactin 16 Chiralitätszentren enthält. Demzufolge wäre die Maximalzahl möglicher Stereoisomere $2^{16} = 65.536$. Die vier Nonactinsäuren sind miteinander ringförmig nach Art der Kopf-Schwanz-Verknüpfung verbunden. Da Nonactin optisch inaktiv ist und kein racemisches Gemisch vorliegt, muss es sich um eine der beiden denkbaren Mesoformen A oder B handeln. Die Röntgen-Strukturanalyse ergab die Form B, die S_4 -Symmetrie aufweist. Als Mesoform ist Nonactin trotz der enthaltenen 16 stereogenen Zentren achiral! ◀

Literatur

- [1] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H.J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.
- [2] H.J. Roth und H. Fenner: Arznei-

stoffe, 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000.

- [3] K. Eger, R. Troschütz und H.J. Roth: Arzneistoffanalyse, 5. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

- [4] G. Quinkert u. a.: Aspekte der Organischen Chemie. VCH, Weinheim 1955.

Anemonin: J. Org. Chem. 42 (10), 1703 (1977).

Atropin: [1].

Butylscopolaminium: [1].

Campher: Ph. Eur., 5. Ausgabe, 2005; Justus Liebig's Ann. Chem. 594, 76 (1955).

Carbamazepin-Dimerisat: [3].

Cisatracurium: [1].

Enterobactin: siehe 7. Essay.

Ethambutol: [1], s. a. 6. Essay.

Galgravin: Ullrich Jahn u. a.: Chem. Listy 101, 943 (2007).

Hexetidil: Pharm. Ztg. Wissenschaft 6, 13 (1993).

Hyoscyamin: [1].

Isosorbiddinitrat (ISDN): [1].

Nevobilot: [1].

Nonactin: [4], S. 33 ff.

Pentitole: Römpp, Chemie-Lexikon

Scopan, Scopin: [2], S. 371 ff.

Scopolamin: [1].

Sesamin: Pharm. Ztg. 140, 1939 (1955).

Treosulfan: [1], s. a. 6. Essay.

Tropan, Tropin: [2], S. 371 ff.

Truxin- und Truxillsäure: Dtsch.

Apoth. Ztg. 145, 2936 (2005).

Twistan: siehe 2. Essay.

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