

MOLEKULARE ÄSTHETIK, 3. ESSAY

Symmetrie durch Assoziation

→ Symmetrie durch Dimerisierung zweier gleicher, nicht symmetrischer Moleküle setzt nicht unbedingt eine kovalente Bindung zwischen beiden Partnern voraus. Sie kann auch durch Assoziation über ein Zentralatom oder durch Wasserstoffbrücken-Bildung erreicht werden.

Rotationssymmetrische Chelate

Die Komplexbildung von Metallionen durch geeignete Chelatbildner, die zu symmetrischen Chelaten führt, ist ein weit verbreitetes Phänomen. Man begegnet ihm bei Naturstoffen, bei natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Arzneistoffen, in der Arzneistoffanalytik und bei Arzneistoffinteraktionen, auch als Prinzip einer Färbemethode.

Fehlingsche Lösung

Betrachten wir hierzu das Chelat aus Weinsäure und Kupfer(II)-Ionen, das in der Fehlingschen Lösung vorliegt und zum Nachweis von Glucose im Harn dient. Die grafische Ausschmückung der Struktur-

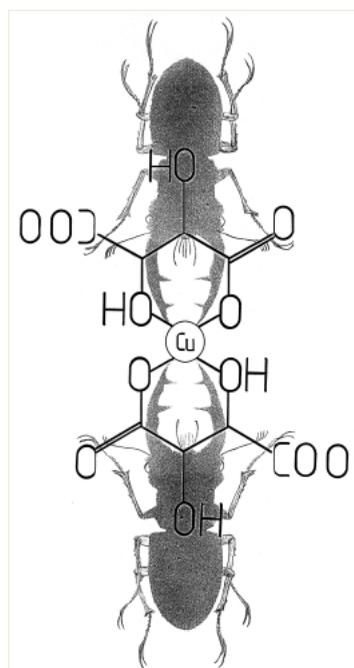


Abb. 1: Chelat aus Weinsäure und Kupfer(II)-Ion mit Hirschkäfern

formel (Abb. 1) spielt auf die Bezeichnung „Chelat“ an, die von lat. „chelae“ = Scheren abgeleitet ist (üblicherweise denkt man dabei an Krebse, hier habe ich jedoch Hirschkäfer mit ihren Zangen dargestellt). Die in die Ebene projizierten Chelate sind in Wirklichkeit dreidimensionale Komplexe, bei denen beide Chelatbildner senk-

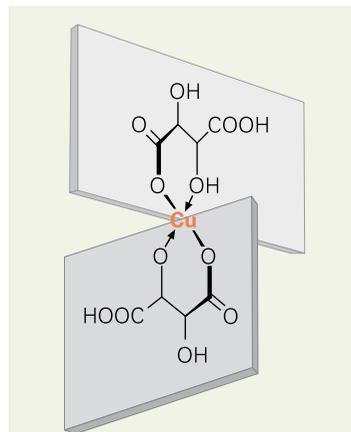


Abb. 2: Chelat aus Weinsäure und Kupfer(II)-Ion, in die Ebene projiziert

recht zueinander angeordnet sind. Schnittpunkt der beiden Ebenen ist das zentrale (chelatisierte) Metall-Ion (Abb. 2). Chelatbildner sind Verbindungen, die an einem Zentralatom mehr als eine, also mindestens zwei Koordinationsstellen besetzen. Auf diese Weise werden gestreckte Verbindungen durch Komplexbildung über ein Metall-Atom bzw. -Ion zu Ringen geschlossen. Voraussetzung für eine Chelatbildung ist die Präsenz von mindestens zwei Atomgruppen, die als Elektronendonatoren wirken. Die Zahl der gebundenen Liganden bzw. der ge-

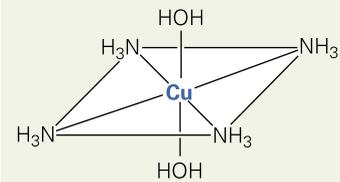


Abb. 3: Kupfer-tetrammin-Hydrat $[Cu(NH_3)_4(H_2O)_2]^{2+}$

bindenen Funktionen hängt von der Koordinationszahl des zentralen Metalls ab. Die Struktur wird darüber hinaus durch den Raumbedarf und die Nucleophilie der Liganden bestimmt. Am häufigsten ist die Koordinationszahl 6 in Metall-Chelaten anzutreffen, was zu einer oktaedrischen Struktur führt. Geläufig ist die vereinfachte Darstellung, wie sie in Abbildung 3 am Beispiel des Kupfer-tetrammin-Hydrates $[Cu(NH_3)_4(H_2O)_2]^{2+}$ gezeigt wird. Die räumliche Gestalt solcher Chelate ist – durch zwei dreizählige Zuckerketten symbolhaft ergänzt – in Abbildung 4 wiedergegeben. So betrachtet ist

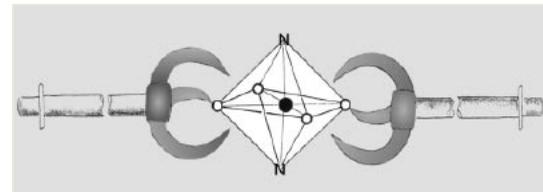


Abb. 4: Kupfer-tetrammin-Hydrat mit „Zuckerketten“

der in Abbildung 1 dargestellte Fehling-Komplex unvollständig, da die Koordination mit den beiden Carboxylatgruppen nicht vollzogen ist. Um das Versäumte nachzuholen, ist unter Abbildung 5 der **Dexpanthenol-Kupfer-Komplex** abgebildet. Komplexe der Koordinationszahl 4 weisen entweder eine tetraedrische oder eine quadratisch-planare Konfiguration auf. Zu letzteren gehören auch einige Platin-Verbindungen wie Cisplatin,

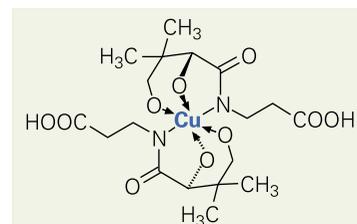


Abb. 5: Dexpanthenol-Kupfer-Chelat

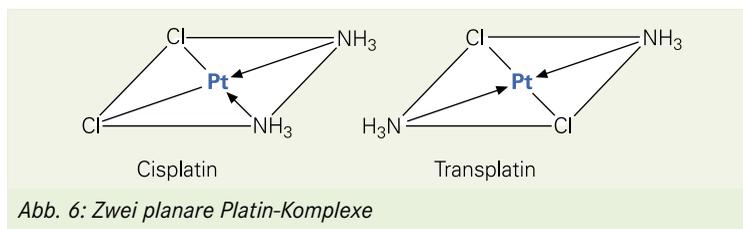


Abb. 6: Zwei planare Platin-Komplexe

Carboplatin oder Oxaliplatin, die als Zytostatika therapeutische Verwendung finden. Neben dem spiegelsymmetrischen Cisplatin wurde auch das rotationssymmetrische Transplatin (Abb. 6) synthetisiert und untersucht. Es ist als Zytostatikum nicht brauchbar. Warum das so ist, kann man in Kapitel 12 der „Medizinischen Chemie“ von D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H. J. Roth nachlesen (s. u.: Literatur).

Biuret-Reaktion

Die Biuret-Reaktion, die auf der Bildung eines Kupferkomplexes beruht, ist typisch für Verbindungen, die mindestens zwei CO-NH-Gruppen enthalten; sie dient zum Nachweis von Peptiden und Proteinen. Der Name ist insofern irreführend, als Peptide und Proteine die Partialstruktur des Biurets (Carbamoylharnstoff) nicht (!) enthalten. Interessant ist dagegen, dass Biuret in Abhängigkeit vom pH-Wert und dem Verhältnis mit Cu^{2+} drei verschiedene und verschiedenfarbige Komplexe bildet (Abb. 7). Näheres darüber ist in „Arzneistoffanalyse“ von K. Eger, R. Troschütz und H.J. Roth nachzulesen (s.u.: Literatur).

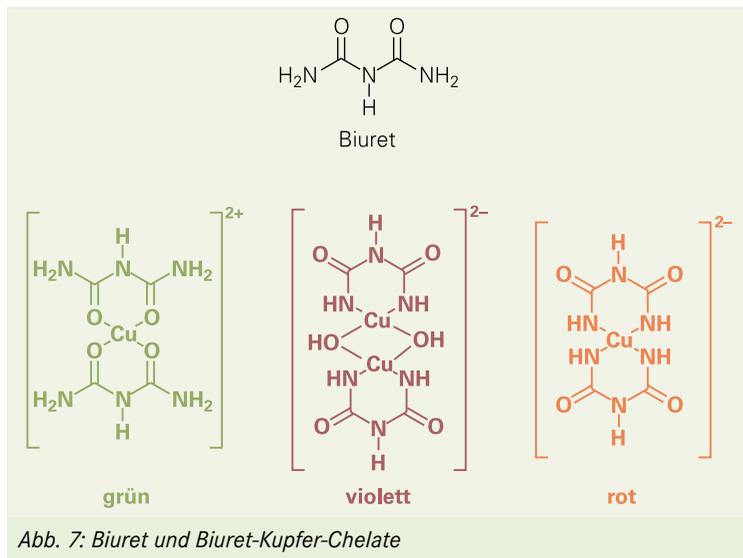


Abb. 7: Biuret und Biuret-Kupfer-Chelate

Dimethylglyoxim-Nickel-Chelat

Analytische Farbreaktionen sind nicht immer so eindeutig, wie sie in „Kochbüchern“ beschrieben werden, zum Frust mancher Pharmaziestudentinnen und ihrer männlichen Kollegen. Dagegen hat die Vorschrift „In neutraler bis ammoniakalischer Lösung werden Nickelsalze durch Zugabe von Diacetyldioxim-Lösung als roter Niederschlag gefällt“ immer zum freudvollen Erfolg geführt. Die schöne Gestalt des bilateral- und zentrosymmetrischen Diacetyldioxim-Nickel-Chelats („Nickeldimethylglyoxim“) ist in Abbildung 8 zu bewundern (Diacetyldioxim = Dimethylglyoxim).

D-Penicillamin

Die Bezeichnung D-Penicillamin für die aus Penicillin durch Hydrolyse gewinnbare (S)-2-Amino-3-mercapto-3-methyl-buttersäure ist von der Fischer-Projektion abgeleitet. D-Penicillamin bildet mit zwei- und dreiwertigen Metall-Ionen stabile Chelate, besonders mit Kupfer-, Quecksilber-, Blei-, Zink- und Kobalt-Ionen, die renal rasch eliminiert werden (Abb. 9).

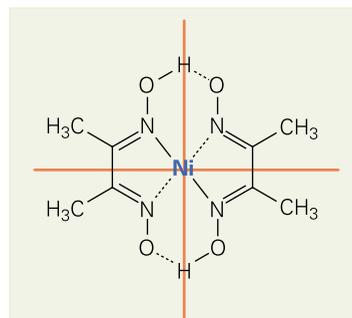


Abb. 8: Dimethylglyoxim-Nickel-Chelat

Darauf beruhte die ursprüngliche Verwendung von D-Penicillamin zur Behandlung von Vergiftungen mit Schwermetallen. Aus dem gleichen Grunde wird es auch zur Therapie der Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson) eingesetzt.

Heute wird D-Penicillamin als Basistherapeutikum bei rheumatischen Erkrankungen verwendet. Es wirkt depolarisierend auf hochmolekulare Proteine und vermindert die Bildung von Bindegewebe durch Hemmung der Quervernetzung von Vorstufen der Faserproteine. Der Reifungsprozess von Tropokollagen zu unlöslichem

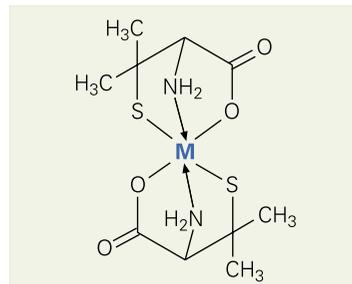


Abb. 9: Penicillamin-Metall-Chelat

Kollagen wird gebremst. Dadurch ist auch die Behandlung von Sklerodermien möglich. Wegen seiner Thiol-Aktivität, die zur Sprengung von Disulfid-Brücken führt, ist es ferner für die Auflösung von Cystin-Harnsteinen und die Therapie der Cystinurie geeignet.

D-Penicillamin verfügt über eine ausreichende therapeutische Breite. Dagegen ist das L-Penicillamin ziemlich toxisch, weil es in seiner L-Konfiguration den proteinogenen, natürlichen Aminosäuren entspricht.

Tetracyclin-Interaktionen

Beim Zusammentreffen von Tetracyclinen, die in benachbarter

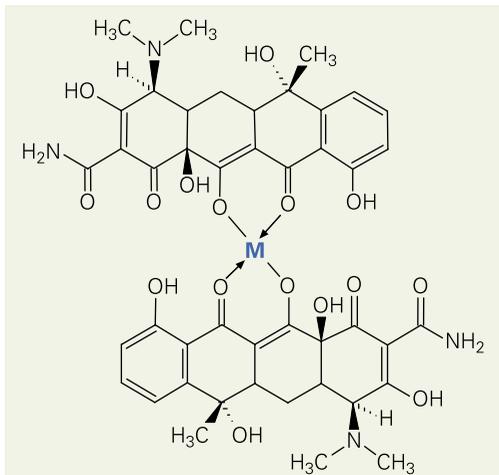


Abb. 10: Tetracyclin-Metall-Chelat

Position mehrere zur Komplexbildung geeignete funktionelle Gruppen aufweisen, mit zwei- oder dreiwertigen Metall-Ionen (in der Milch sind es die Calcium-Ionen) entstehen schwerlösliche Chelate, die nicht mehr durch die Darmwand resorbiert werden können (Abb. 10). Dadurch geht die antibiotische Wirksamkeit der Tetracycline verloren, was jeder Apotheker und auch jeder Arzt wissen sollte, natürlich auch jede Apothekerin und jede Ärztin.

Native Metall-Chelate

Da Eisen ein essentielles Spurenelement für fast alle Organismen ist, überrascht es nicht, dass es unter den sekundären Naturstoffen eine Reihe sogenannter Siderophore (Eisenträger) gibt. Es sind in der Regel Komplexbildner, die zu mehr oder weniger symmetrischen Chelaten führen. Hier soll kurz auf ein Siderophor, das Desferrioxamin, und einen Vanadin-haltigen

„Exoten“, das Amavadin, eingegangen werden.

Siderophore sind niedermolekulare Chelatliganden mit hoher Spezifität für Eisen(III). Sie dienen der Utilisation, der Aufnahme und dem Transport von Eisen in Mikroorganismen. Dazu zählt auch das **Desferrioxamin** (Abb. 11). Es ist ein lineares Molekül mit einer Kettenlänge von 31 C- oder N-Atomen,

das drei Hydroxamat-Gruppen enthält. Deren Funktion besteht in der Komplexbildung des Eisens zu einem hydrophilen Chelat, das renal eliminierbar ist. Des-

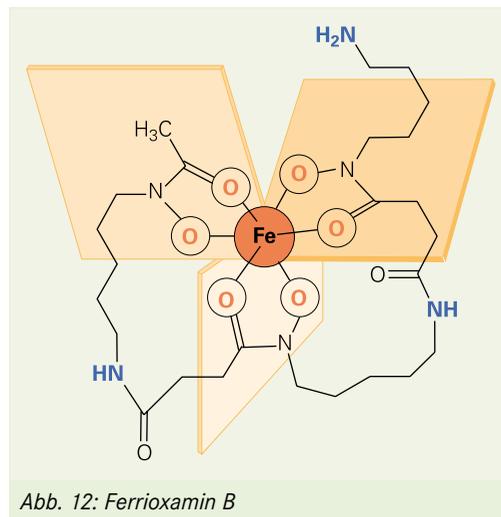


Abb. 12: Ferrioxamin B

ferrioxamin (Deferoxamin, Desferal®) wird daher eingesetzt, um Eisenvergiftungen zu behandeln. Das Desferrioxamin-Eisen-Chelat trägt die Bezeichnung Ferrioxamin B und stellt ein propellerartiges Objekt dar, dessen dreidimensionale Ästhetik in der Abbildung 12 zur Geltung kommt.

Amavadin wurde aus dem Fliegenpilz (*Amanita*

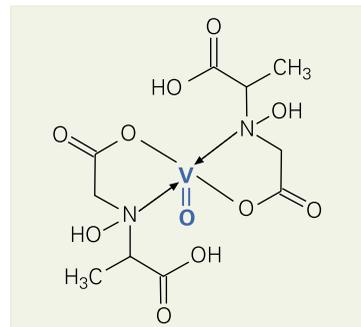


Abb. 13: Amavadin

muscaria) isoliert und stellt einen blauen zentrosymmetrischen 1:2-Vanadium (IV)-Komplex dar (Abb. 13). Es ist allerdings fraglich, ob nicht statt eines fünffach koordinierten Oxo-Vanadium(IV)-Komplexes ein durch Sauerstoff und Stickstoff achtfach koordiniertes Chelat vorliegt, was dann ebenfalls von zentrosymmetrischer Struktur wäre.

Stibophen

Die Zeiten der häufigen Anwendung metallorganischer (insbesondere Quecksilber-, Arsen- und Antimon-haltiger) Wirkstoffe sind wegen der erheblichen toxischen Nebenwirkungen vorbei. Doch kann bei der Bekämpfung bestimmter Protozoen-Infektionen auch heute noch nicht auf einige metallorganische Verbindungen verzichtet werden. Zu ihnen gehört das Stibophen (Abb. 14), das als Antischistosomen-Mittel in der Dritten Welt zur Bekämpfung der Bilharziose (Schistosomiasis) angewandt wird.

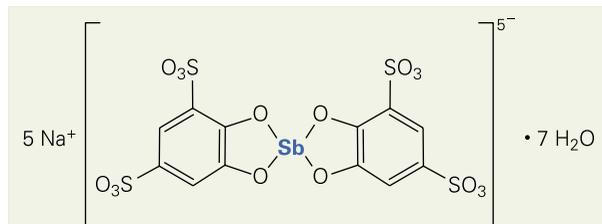


Abb. 14: Stibophen

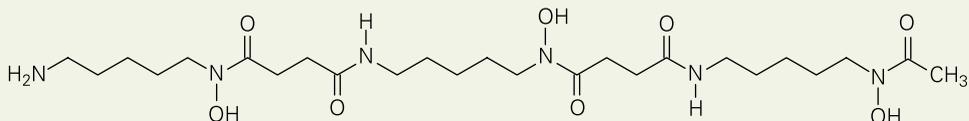


Abb. 11: Desferrioxamin

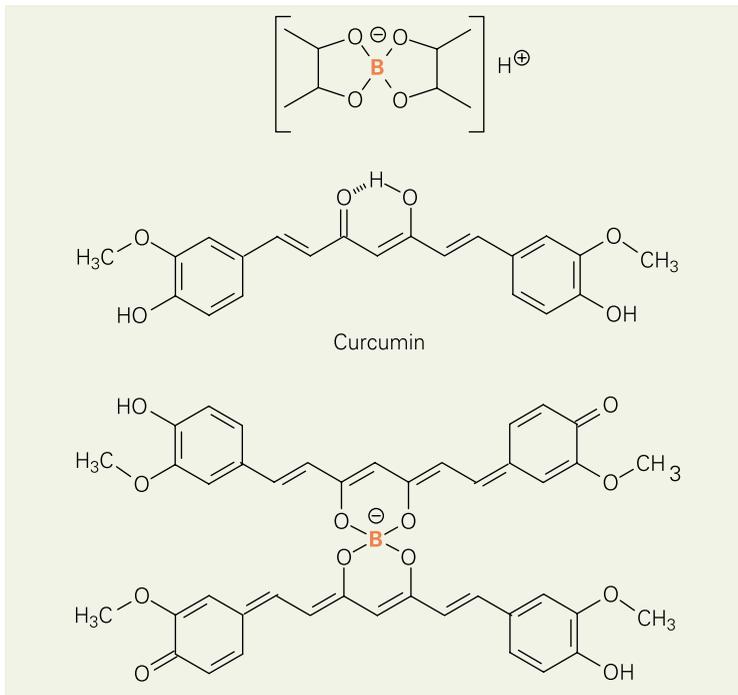


Abb. 15: Glykol-Bor-Chelat, Curcumin und Curcumin-Bor-Chelat

Bor-Komplexe

Eine andere Gruppe von Chelaten enthält als Zentralatom kein Metall, sondern das Nichtmetall Bor. Sie entstehen beispielsweise bei der Umsetzung von **Borsäure** mit Polyalkoholen, wobei ein Proton freigesetzt wird, was zur quantitativen Bestimmung der Borsäure genutzt werden kann (Abb. 15).

Altbekannt ist auch die Bildung eines farbigen Komplexes aus Borsäure und dem Diarylheptanoid Curcumin, einem sekundären Naturstoff in der Javanischen Gelbwurz (*Curcuma xanthorrhiza*), der dem Curry die gelbe Farbe gibt (Abb. 15). Dabei geht die Keto-Enol-Form des Curcumins

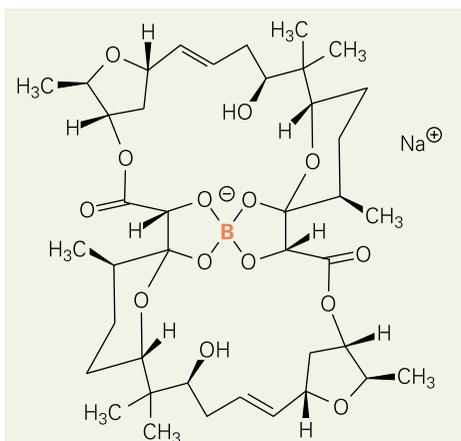


Abb. 16: Aplasmocyn

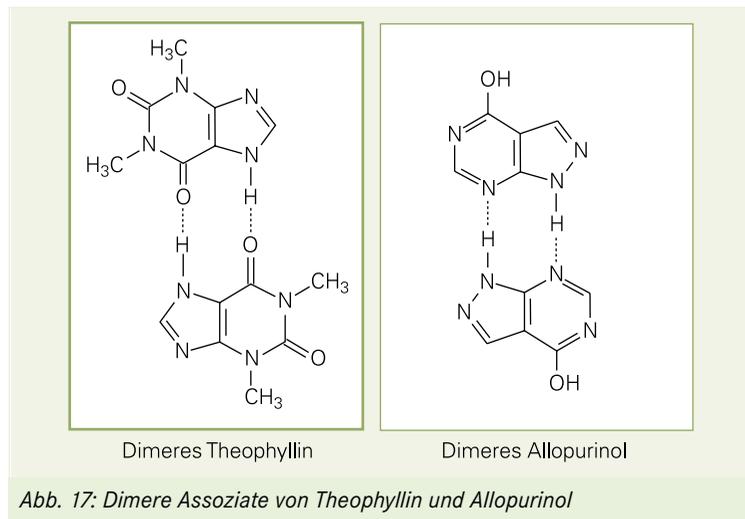


Abb. 17: Dimere Assoziante von Theophyllin und Allopurinol

in eine symmetrische Enolform (Diketon-Form) über.

Zu den Makrolid-Antibiotika gehören einige aus Hydroxysäuren aufgebaute Di- und Oligolactone verschiedener Ringgröße. Darunter sind auch zwei intramolekulare Bor-Chelate anzutreffen: das nicht symmetrische Boromycin und das molekularästhetischen Ansprüchen genügende **Aplasmocyn** (Abb. 16). Es wird von dem Bakterium *Streptomyces griseus* produziert und verkörpert einen ionophor

wirkenden, d. h. Membrankanal-bildenden Wirkstoff.

Symmetrie durch intermolekulare Wasserstoff-Brücken

Purine

Wenn von intermolekularer H-Brückenbildung die Rede ist, denkt der naturwissenschaftlich beschlagene Mensch heute sofort an die DNA. Eine Voraussetzung für die helikale Watson-Crick-Struktur ist, dass die H-Brücken immer von einer bestimmten Base zu einer korrespondierenden, aber nicht identischen Base ausgebildet werden.

Bei Xanthenen wie Theophyllin oder Theobromin, die als Purinderivate strukturell mit einem Teil der DNA-Basen verwandt

sind, kommt es im Kristall, z. T. auch in Lösung, zur Ausbildung spielkartensymmetrischer Assoziante zwischen identischen Verbindungen (Abb. 17). Die Assoziation kommt über die Wechselwirkung zwischen NH- und Carbonyl-Gruppen zustande. Die schlechtere Wasserlöslichkeit und der höhere Schmelzpunkt von Theophyllin gegenüber Coffein lässt sich durch das Fehlen einer NH-Gruppe im Coffein erklären (das N-Atom ist methyliert); dadurch wird eine Assoziation verhindert.

Dimere Assoziante bildet auch das **Allopurinol** (Abb. 17), ein Arzneistoff, der die Xanthinoxidase hemmt und damit die Bil-

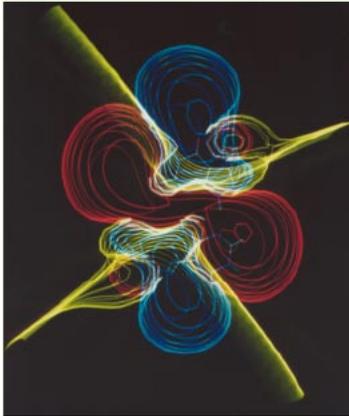


Abb. 18: Farblich gekennzeichnete Isopotenziale des dimeren Allo-purinols

derung von Harnsäure vermindert (Urikostatikum).

Um eine Vorstellung von der „energetischen Aura“ solcher Dimerisate zu geben, sind in Abbildung 18 die Isopotenziale oder MEPs (**m**olecular **e**lectronic **p**otentials) des dimeren Allo-purinols farblich dargestellt, und zwar sind die positiven Potenziale rot, die negativen Potenziale blau und die Neutralbereiche mit Nullpotenzial gelb.

Dimedon

Intermolekulare Dimerisate, die durch Wasserstoff-Brücken zustande kommen, gibt es nicht nur bei entsprechend gebauten Purinen oder Heterocyclen. Auch lineare und cyclische 1,3-Diketone, die zur Enolisierung neigen (vgl. Curcumin, Abb. 15), bilden solche symmetrischen Strukturen aus. Ein Beispiel ist das Dimedon, das zur

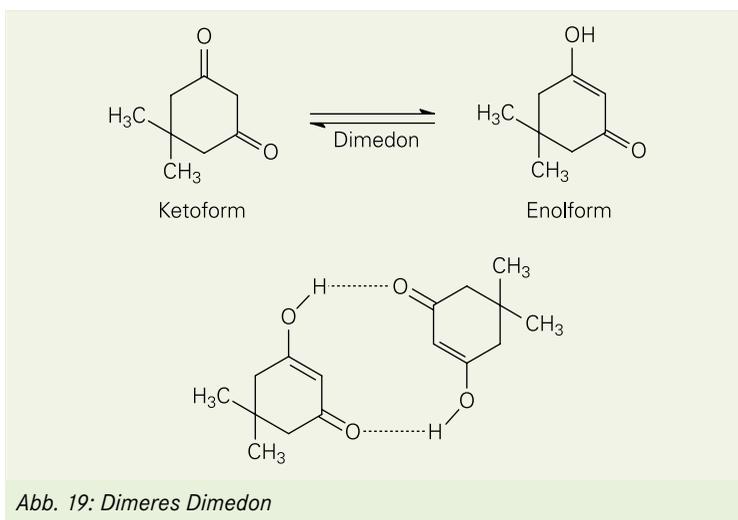


Abb. 19: Dimeres Dimedon

Identifizierung und zur Trennung von Aldehyden sowie zur Peptidsynthese eingesetzt wird (Abb. 19).

Carbonsäuren

Um das Phänomen der Assoziation über Wasserstoff-Brücken zu beschreiben, wäre als Beispiel auch das schlichte Wassermolekül geeignet. Betrachten wir kurz das Verhalten niedermolekularer Carbonsäuren mit und ohne Wasser (Abb. 20). Die Polarität der Hydroxylgruppe in den Carbonsäuren führt zu intermolekularen Wasserstoff-Brückenbindungen. Carbonsäuren wie Ameisen-, Essig- oder Propionsäure liegen in wässriger Lösung als cyclische Dimere der allgemeinen Formel **20.1** vor.

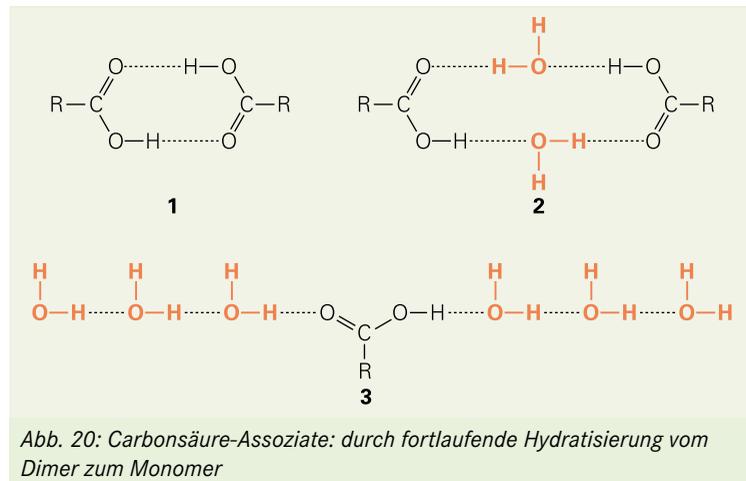


Abb. 20: Carbonsäure-Assoziat: durch fortlaufende Hydratisierung vom Dimer zum Monomer

Erst bei starker Verdünnung werden diese Dimere über die Zwischenstufe **20.2** in hydratisierte Monomere der allgemeinen Formel **20.3** aufgespalten.

Homodimere Peptide

Bei Oligo- und Polypeptiden unterscheidet man eine Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur. Treten Peptide zu dimeren, trimeren, tetrameren, oligomeren bis polymeren Molekülverbänden (Aggregaten, Assoziaten) zusammen, so spricht man von der Quartärstruktur. Sie entsteht unter bestimmten Voraussetzungen und wird nach bestimmten Kriterien aufgebaut. Wenn Proteine (Polypeptide) aus zwei oder mehreren Untereinheiten aufgebaut sind, hat das ökologische und funktionelle Gründe. Man kann hierbei an die Konstruktion eines Gebäudes aus Fertigbauteilen denken mit allen Vorzügen, die dieses Verfahren gegenüber einer konven-

tionellen, d. h. kontinuierlichen Bauweise besitzt. Zugleich kommt man mit einer kleineren Zahl an genetischen Informationen aus.

Proteine mit identischen Untereinheiten bezeichnet man als **Oligomere**, die Untereinheiten als **Protomere**. Diese formieren sich um einen bestimmten Punkt und bilden geschlossene rotationssymmetrische Systeme. Zu den dimeren Proteinen, die aus zwei gleichen Protomeren durch Assoziation gebildet werden, gehören:

- Alkoholdehydrogenase (Leber) (LAD),
- Catabolite gene activator protein (CAP),
- Citratsynthase,
- Cytochrom c,
- Glutathionreduktase,
- HIV-Protease,



Abb. 21: Dimeres Insulin

- Immunglobulin A (IgA),
- Insulin-Dimer,
- β -Lactoglobulin (Molkenprotein),
- Phosphoglyceratmutase,
- Phosphorylase a,
- Präalbumin.

Zur Illustration seien abschließend computergrafische Bilder des dimeren Insulins (Abb. 21)

und einer dimeren HIV-Protease (Abb. 22) gezeigt. Das Insulin-Bild ist eine abstrakte Darstellung der helikalen und bandförmigen Einheiten sowie der Bereiche der Zink-Komplexierung. Die HIV-Protease-Grafik zeigt die zwei identischen Protomere in roter und gelber Farbe und den assoziierten Wirkstoff in

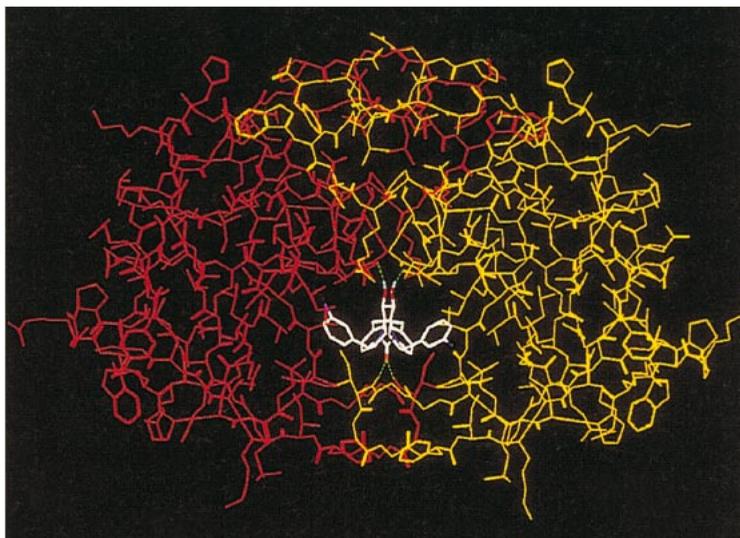


Abb. 22: Dimere HIV-Protease (rot und gelb) mit dem Hemmstoff DMP-450 (weiß)

Weiß. Damit soll dokumentiert werden, dass sich die Assoziation als molekularästhetisches Prinzip nicht nur auf einfache und niedermolekulare Verbindungen beschränkt. Auf entsprechende Phänomene im Bereich der Polysaccharide soll im 10. Essay eingegangen werden. ←

Literatur

Amavadin: Angew. Chem. 85, 542 (1973); J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1185 (1988).

Apasmomycin: J. Antibiot. 30, 714 (1977); Tetrahedron Lett. 25, 3671 (1984).

Desferrioxamin, Ferrioxamin B: J. Am. Chem. Soc. 114, 2224 (1992).

Siderophore: Biochem. Pharmacol. 43, 1275 (1992).

Homodimere Peptide, Oligomere, Protomere: C. Branden und J. Toozee: Introduction to Protein Structure. Garland Publ. Inc., New York and London 1991.

Allopurinol, Curcumin, Dexpantanol, D-Penicillamin, HIV-Proteasen, Insulin, Stibophen, Tetracyclin-Interaktionen, Theophyllin: D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H. J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

Allopurinol, Biuret-Reaktion, Carbonsäuren, Dimedon, Theophyllin: K. Eger, R. Troschütz und H. J. Roth: Arzneistoffanalyse, 5. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

Insuline: Pharmazie in unserer Zeit, Heft 1, 2001.

HIV-Proteasen: Pharmazie in unserer Zeit, Heft 3, 2001.

Anschrift des Verfassers:

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

DAZ BEILAGE

Student und Praktikant

erscheint als unregelmäßige Beilage der „Deutschen Apotheker Zeitung“. Verantwortlich für den Inhalt: Dr. Wolfgang Caesar, Deutscher Apotheker Verlag, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart.
wcaesar@deutscher-apotheker-verlag.de

Für die mit dem Logo des BPhD versehenen Beiträge ist der Bundesverband der Pharmaziestudierenden in Deutschland e. V. (BPhD) verantwortlich.
presse@bphd.de

Es gelten die Preise der Zeitschrift.

„Student und Praktikant“ ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

© 2007 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
Printed in Germany. ISSN 0721-8672