

# Spielkartensymmetrie

→ Eine Spielkarte wie Karo-Dame, Pik-König oder Herz-Bube besteht aus zwei Hälften, die jeweils das Brustbild einer mit Waffen, Insignien oder Blumen versehenen Person zeigen. In welchem Verhältnis stehen die beiden Hälften zueinander? Besteht eine vertikale oder eine horizontale Spiegelung oder sogar eine doppelte?

Betrachten wir die obere Hälfte des Herz-Buben (Abb. 1). Er hält die Hellebarde in der linken Hand. Bei vertikaler Spiegelung hält er die Waffe in der rechten Hand. Bei horizontaler Spiegelung ebenso.

Wird nun das horizontale Spiegelbild noch einmal vertikal oder das vertikale Spiegelbild noch einmal horizontal gespiegelt (bzw. „gedreht“) so entsteht wieder das ursprüngliche Bild mit der Waffe in der Linken. D.h., dass bei einer doppelten Spiegelung oder einer Drehspiegelung ein Objekt wieder in sich selbst übergeht. Mit anderen Worten: Die Spielkarte ist aus zwei identischen, nicht aus zwei spiegelbildlichen Hälften zusammengesetzt.

Bilder oder Objekte, die nach Art einer Spielkarte aus zwei identischen Einheiten oder Modulen zusammengesetzt sind, besitzen Spielkartensymmetrie (im folgenden Text meistens abgekürzt: SKS), was übrigens zweidimensional betrachtet identisch ist mit Rotationssymmetrie oder

## Intermezzo

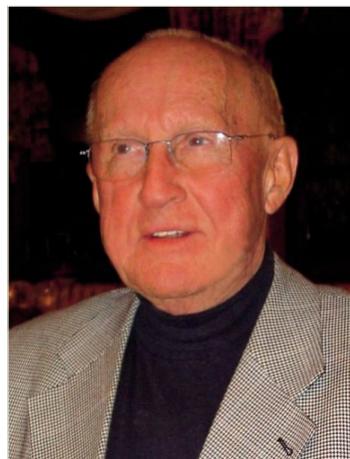
In der Musiklehre wird unter dem Begriff Kontrapunkt die vertikale Spiegelung einer als Normalform oder *rectus* bezeichneten Notenfolge (Melodie) als *Krebs* betitelt, die horizontale Spiegelung als *Umkehrung* oder *inversus*. Die vertikale Spiegelung der Umkehrung oder die horizontale Spiegelung des *Krebses* heißt *Umkehrung des Krebses*.

dreidimensional gesehen mit Zentrosymmetrie.

## Verknüpfung gleicher Bausteine

Warum sind sekundäre Naturstoffe häufig spielkartensymmetrisch? Antwort: Aus ökologischen und energetischen Gründen.

Um biosynthetischen Aufwand zu verringern, auf komplizierte Baupläne zu verzichten, sowie Zeit und Energie zu sparen, synthetisieren Organismen be-



Prof. Dr. Dr. h.c. Roth ist emeritierter Professor für Pharmazeutische Chemie der Universität Tübingen. Er lebt in Karlsruhe.

stimmte identische Module oder Partialstrukturen, die dann zu Homo-Dimeren, -Trimeren, -Oligomeren bis -Polymeren zusammgebaut werden. Dieses Prinzip ist uns beispielsweise bei der Biosynthese von Terpenen, Diterpenen, Triterpenen bis Polyterpenen oder beim Aufbau von Di- und Polysacchariden bewusst. Es gilt jedoch genau so bei der Biosynthese spielkartensymmetrischer Naturstoffe, was uns weniger präsent ist.

Zu den biochemischen Prozessen, die aus ökologischen und energetischen Gründen zu spielkartenartig aufgebauten Molekülen führen, gehören vor allem

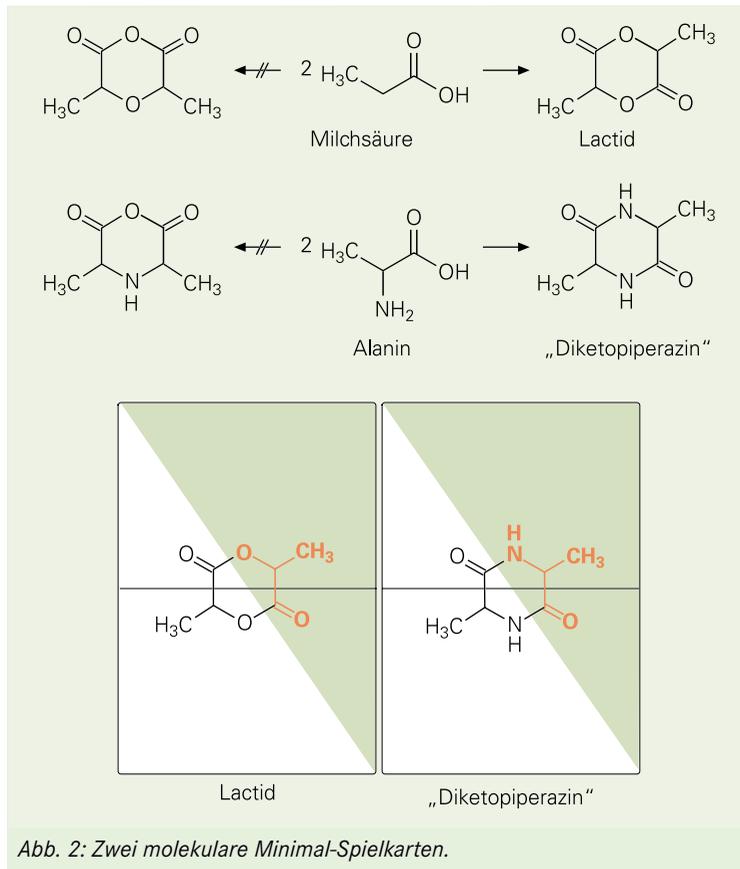
- Additionsreaktionen,
  - oxidative Dimerisierung,
  - Kondensation,
  - Acetalisierung/Ketalisierung,
  - Kombination solcher Reaktionen und komplexere Prozesse,
  - Assoziation.
- Einzubeziehen sind auch
- gleichartig trans-substituierte Ethen-Derivate und Azo-Verbindungen sowie Analoga, in welchen das Ethen durch Ringe ersetzt ist,
  - permanente und temporäre symmetrische Atrop-Isomere.

## Kondensation

Wie wir im 1. Essay gesehen haben, können Dimerisierungsreaktionen entweder zu nicht symmetrischen, spiegelsymmetrischen oder spielkartensymmetrischen Verbindungen führen.

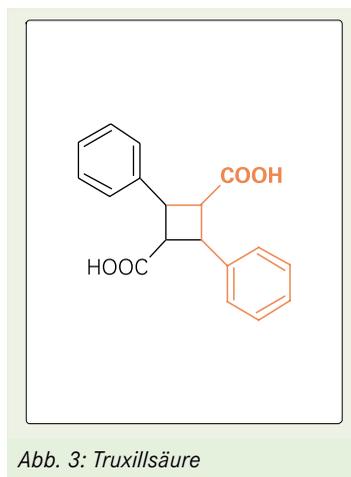


Abb. 1: Eine Spielkarte (rechts) besteht aus zwei rotationssymmetrischen Hälften. Spiegelungen an der waagerechten oder senkrechten Achse führen zu „falschen“ Spielkarten.



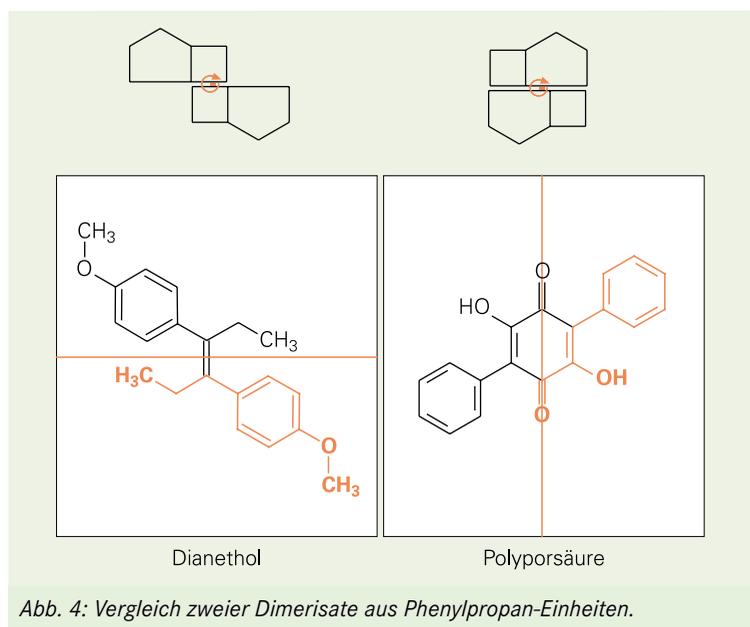
Unter den Prozessen, die symmetrische Produkte liefern, ist die Biosynthese **spielkartensymmetrischer** Verbindungen gegenüber jener, die zu **spiegelsymmetrischen** führt, aus energetischen Gründen oft bevorzugt. Dies soll an zwei sehr einfachen Beispielen demonstriert werden, nämlich der intermolekularen Kondensation von zwei Molekülen Milchsäure bzw. zwei Molekülen Alanin (Abb. 2):

- Das Milchsäure-Kondensationsprodukt **Lactid** ist spielkartensymmetrisch. Um das spiegelsymmetrische Produkt



mit einer intramolekularen Säureanhydrid- und einer Ether-Funktion zu erhalten, müsste mit Schutzgruppen und erheblichem experimentellen Aufwand gearbeitet werden.

- Das Alanin-Kondensationsprodukt **Diketopiperazin** entsteht analog zu Lactid, hat also keine Amin- und Säureanhydrid-Funktion.



## Photoaddition

Betrachten wir die schon im ersten Essay vorgestellte, aus einer Photoaddition resultierende **Truxillsäure** als in die Ebene

## Oxidative Dimerisierung

Die oxidative Dimerisierung ist ein biochemischer Prozess, der häufig zu spielkartensymmetrischen Verbindungen führt. Beispiele sind

- Phenylpropan-Dimerisate wie Dianethol und Polyporsäure,
- Lignane wie Sesamin und Pinoresinol,
- das Gallussäure-Dimerisat Ellagsäure,
- das Biscoclaurin-Alkaloid Cycleanin,
- Indigo und das heterozyklische Indigoidin.

projizierte Form, so ergibt sich eindeutig das Bild einer SKS (Abb. 3).

## Oxidative Phenylpropan-Dimerisate

Vergleichen wir **Dianethol** und **Polyporsäure** (Abb. 4), so wird deutlich, dass es bei der Verknüpfung von zwei nicht symmetrischen Bausteinen (Phenyl-

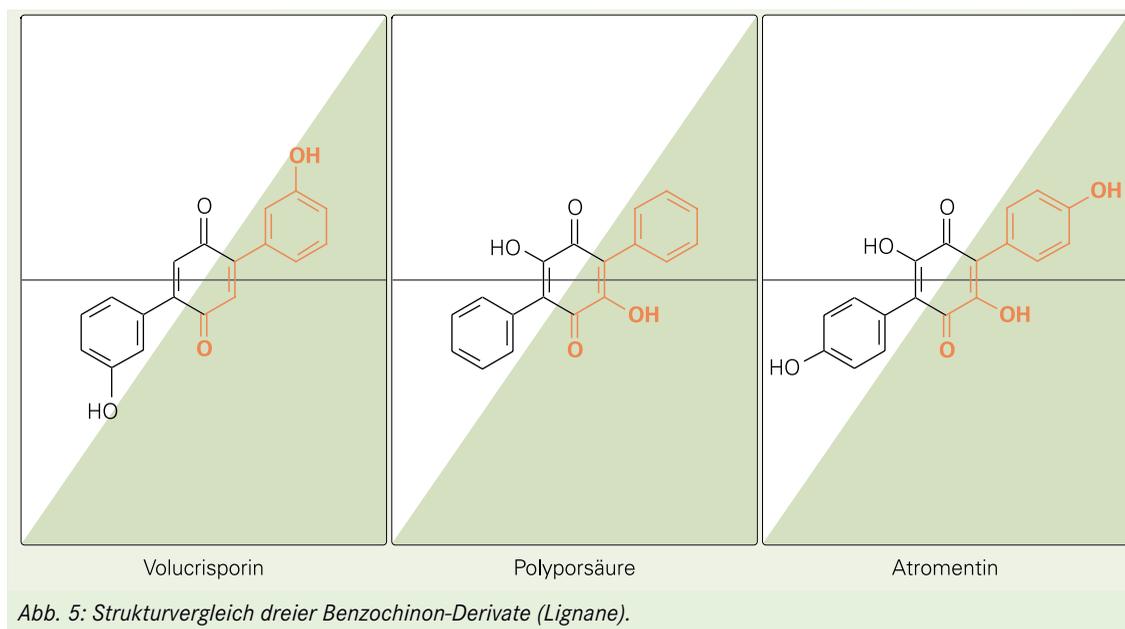


Abb. 5: Strukturvergleich dreier Benzochinon-Derivate (Lignane).

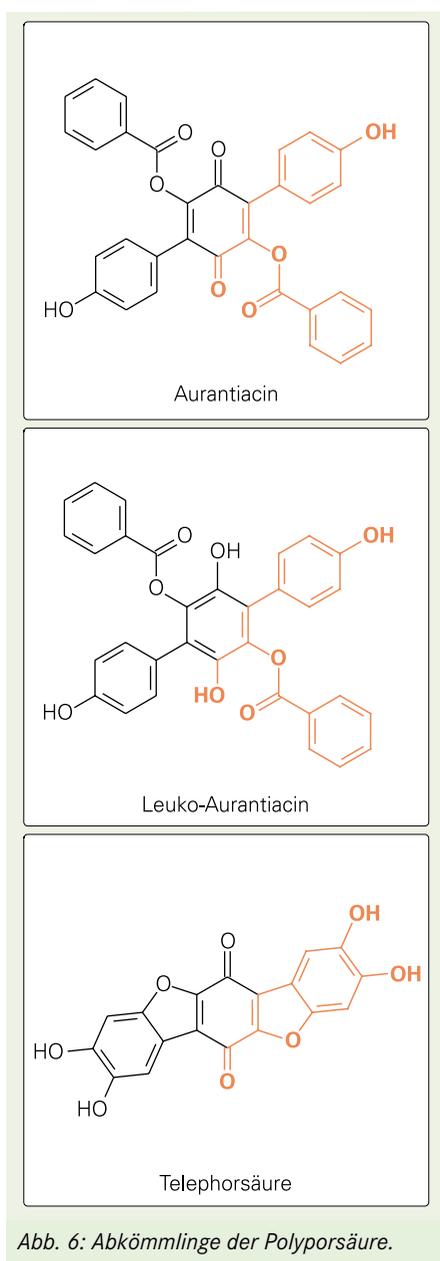


Abb. 6: Abkömmlinge der Polyporsäure.

propyl) zu spielkartensymmetrischen Figuren mehr als jeweils eine Möglichkeit der Realisierung gibt. Polyporsäure ist ein Benzochinon-Derivat, Dianethol ein Diethylstilben, das als Verunreinigung in anetholhaltigen Drogen, deren ätherischen Ölen und Zubereitungen gefunden wird, ebenso in den bekannten Anisschnäpsen und im Absinth als Bestandteil des Aromas.

Aufgrund seiner Diethylstilben-Struktur besitzt Dianethol östrogenartige Wirkung. Der Vergleich von Polyporsäure mit **Volucrisporin** und **Atromentin** (Abb. 5) zeigt unterschiedliche Hydroxylierungen, was Positionen und Anzahl der OH-Gruppen anbelangt. Atromentin, Aurantiacin, Leuko-Atromentin, Leuko-Aurantiacin, Polyporsäure und Telephorsäure gehören zu den Terphenylchinonen, einer Gruppe von Pilzfarbstoffen, die biogenetisch aus der Dimerisierung von Phenylbrenztraubensäure resultieren und Derivate des 4-Benzochinons bzw. 4-Hydrobenzochinons darstellen. Die rotationssymmetrische Polyporsäure ist Grundkörper der ganzen Gruppe. Sie ist in einigen Baumpilzen und in der Laubflechte (*Sticta coronata*) anzutreffen. Die Trockenmasse des zimtfarbenen Weichporlings (*Hapalopilus rutilans*) besteht bis zu 43,5% aus Polyporsäure. Atromentin kommt als bronzefarbiges Pigment in der braunen

Außenhaut des Samtfußkrepplings (*Paxillus atrotomentosus*) vor. Im Fleisch des Pilzes ist es als farbloses Leuko-Atromentin (Hydrochinonform) enthalten. Wie schön die Natur das Atromentin symmetrisch weiter „dekoriert“, ist an **Aurantiacin**, **Leuko-Aurantiacin** und **Telephorsäure** zu erkennen (Abb. 6). Leuko-Aurantiacin ist nichts anderes als das dem Chinon Aurantiacin entsprechende Hydrochinon. Der orangerote Farbstoff ist in verschiedenen Pilzen der Gattung Korkstacheling (*Hydnellum*) enthalten. Die Telephorsäure ist aus Atromentin durch zweifach-intramolekulare oxidative Verknüpfung und zusätzlicher zweifacher Hydroxylierung entstanden.

## Lignane

**Sesamin**, **Pinoresinol** und **Syringoresinol** sind Beispiele für rotationssymmetrische Vertreter des Octahydro-Furanofuran-Typs unter den Lignanen (Abb. 7) zu denen auch – wie man erst vor Kurzem erkannt hat – das lange gesuchte sedative Wirkprinzip des Baldrians gehört, das allerdings keine symmetrische Grundstruktur aufweist. Sesamin ist eine der beiden Hauptkomponenten des unverseifbaren Anteils des Sesamöls. Pinoresinol kommt in den Harzen der Nadelbäume *Picea*, *Pinus* und *Abies* vor. Syringaresi-

nol ist als sekundärer Naturstoff enthalten in der Taigawurzel (*Eleutherococcus senticosus*) und im Emustrauch (*Eremophila maculata*).

### Ellagsäure und Cycleanin

Die in der Eichenrinde und in den Galläpfeln enthaltene Gallussäure kann oxidativ zu einem nicht symmetrischen und einem symmetrischen Molekül dimerisieren. Das symmetrische ist die Hexahydroxydiphensäure. Durch zweifache intramolekulare Lactonbildung, die sich aus sterischen Gründen geradezu anbietet, entsteht daraus die dekorative Ellagsäure, die u. a. auch beim Gerbprozess gebildet wird (Abb. 8).

Cycleanin gehört zu den sehr zahlreichen Biscoclaurin-Alkaloiden. Es sind dimere Alkaloide, die aus monomeren Phenyl-Isochinolin-Alkaloiden meist durch oxidative Dimerisierung

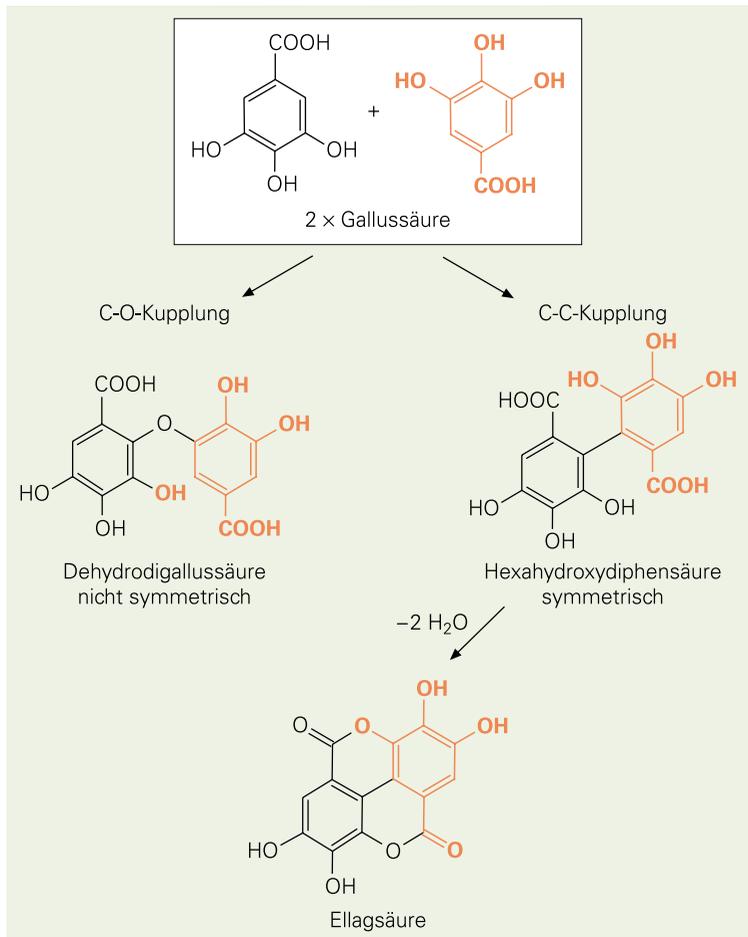


Abb. 8: Biogenese der Ellagsäure.

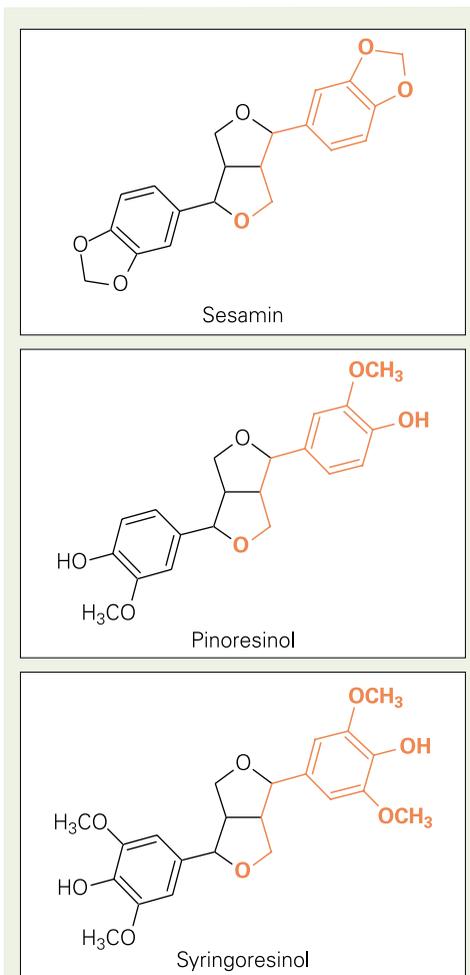


Abb. 7: Drei spielkartensymmetrische Lignane.

entstehen, aber nur sehr selten eine symmetrische Struktur aufweisen. Cycleanin ist eine spielkartensymmetrische Ausnahme (Abb. 9).

### Natürliche Farbstoffe

Das heterozyklische Dimer **Indigoidin** (Abb. 10) ist ein blauer, extrazellulärer Pigmentfarbstoff, der von einigen Bakterien produziert wird. Die blaue Farbe beruht auf einem indigoiden System, in welchem die Elektronenverteilung ähnlich wie im Indigo angeordnet ist. Auch die ältesten nativen Farbstoffe des Abendlandes, Indigo und Purpur (Abb. 11), entstehen durch den Prozess der oxidativen Dimerisierung.

**Indigo** hat man schon in Bändern gefunden, die um 4000 Jahre alte ägyptische Mumien gewickelt waren. Der blaue Farbstoff wurde aus Indien importiert (daher der Name) und stammt von Indigosträuchern (*Indigofera*, Fabaceae). Sie enthalten das

farblose Glykosid Indican, das bei der wässrigen Extraktion enzymatisch in Glucose und Indoxyl gespalten wird, das an der Luft oxidativ zum zentrosymmetrischen, Indigo dimerisiert. Hier erhebt sich die Frage, warum die *trans*-Verbindung (*E*-Indigo) entsteht und nicht die *cis*-Verbindung (*Z*-Indigo). In der Tat ist natürliches Indigo mit einem kleinen Teil des *cis*-Iso-

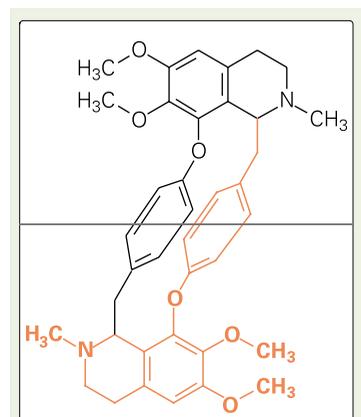
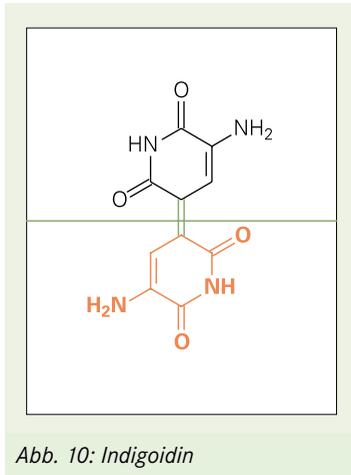
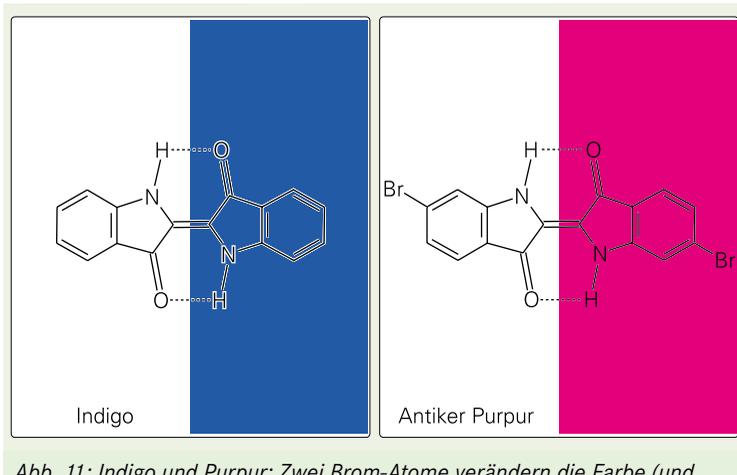


Abb. 9: Cycleanin



meren vergesellschaftet. Die Bevorzugung der E-Form erfolgt aus energetischen Gründen. Im Jahre 1897 wurde der erste synthetische Indigo-Farbstoff auf den Markt gebracht. Dadurch wurden die *Indigofera*-Pflanzen unrentabel und allmählich aufgegeben.

**Antiker Purpur** gehört wie Indigo zu den ältesten organischen Farbstoffen und wurde schon vor 3000 Jahren zum Färben herrschaftlicher Gewänder gebraucht. Er wird aus dem Drüsenschleim mediterraner Wasserschnecken (*Murex brandaris* und *M. trunculus*) gewonnen und stellt strukturell das 6,6'-Dibrom-Indigo dar. Daraus kann man folgern, dass halogenierte Kohlenwasserstoffe und Derivate keine anthropogene Erfindung sind, sondern native, urweltgeschichtliche Fakten.



### Spielkartensymmetrie durch zyklische Kondensation.

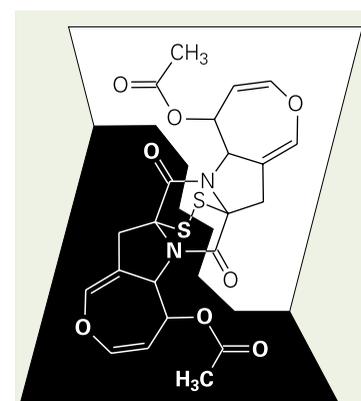
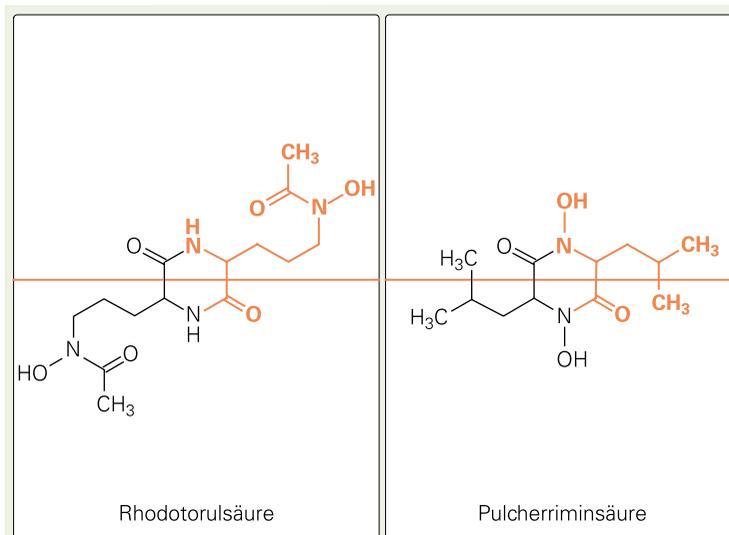
Wie wir gesehen haben, kondensieren  $\alpha$ -Hydroxysäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren wie die Milchsäure und das Alanin unter geeigneten Bedingungen leicht zu zyklischen Dimeren in Form von sechsgliedrigen Ringen. Dabei können theoretisch zwei verschiedene Typen entstehen, ein **spiegelsymmetrischer** oder ein **spielkartensymmetrischer**. Aus energetischen Gründen resultieren aber bei biochemischen Kondensationsprozessen fast ausschließlich Produkte des zweiten Typs, der sich auch nicht auf sechsgliedrige Ringe beschränkt. Wie später belegt wird, sind Naturstoffe dieser Art mit 8, 14, 16, 18 (s. Cycleanin), 20, 22 und 26 Ringgliedern bekannt.

Strukturell etwas anspruchsvoller sind die „Diketopiperazine“ Rhodotorulsäure, Pulcherriminsäure und Acetylaranotin.

**Rhodotorulsäure** (Abb. 12) ist ein zyklisches, zweifach acetyliertes Dipeptid des *N*-Hydroxyornithins und wird von der Hefe *Rhodotorula pilimanaea* produziert. Sie ist ein Siderophor, d.h. eine Verbindung, die in der Lage ist, Eisen zu utilisieren.

**Pulcherriminsäure** (Abb. 12), die aus Kulturen der Hefe *Candida* isoliert wurde, ist biogenetisch aus zwei Molekülen Leucin aufgebaut. Sie gehört ebenfalls zu den Siderophoren, denn sie komplexiert Eisen zum roten Pulcherrimin.

**Acetylaranotin** (Abb. 13) und Aranotin, das aus dem Pilz *Arachniotus aureus* isoliert wurde, sind zwar „Diketopiperazine“, aber mit einer Disulfidgruppe überbrückt. Zweifache, spielkartensymmet-



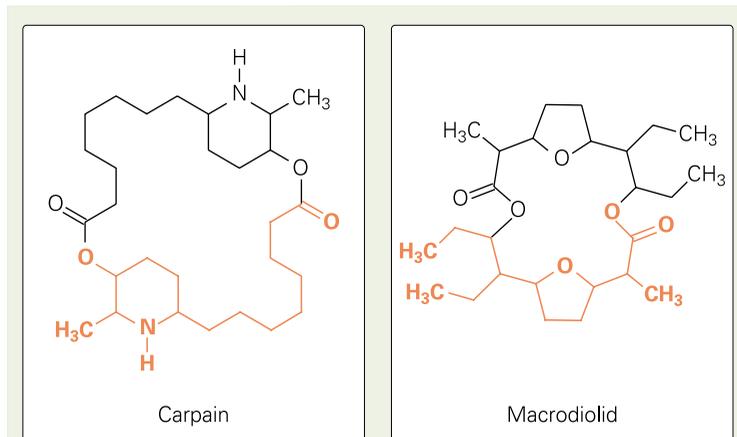


Abb. 14: Zwei spielkartensymmetrische Zweifachlactone.

rische **Lactone** stellen Carpain mit 26 Ringgliedern und Macrodiolid mit 16 Ringgliedern dar. **Carpain** (Abb. 14) ist ein Alkaloid, das aus den Blättern (nicht aus den Früchten!) des Papaya-Baumes (*Carica papaya*) isoliert wurde. Es stellt ein symmetrisches, makrozyklisches Dilactid dar, das Bradykardie verursacht, Anti-Tumor-Aktivität zeigt und amöbizid wirkt. **Macrodiolid** (Abb. 14) gehört als relativ einfacher Typ zu einer Reihe von Dilactonen, die von verschiedenen *Streptomyces*-Arten biosynthetisiert werden und Antibiotika darstellen. Die zentrosymmetrischen Vertreter unter ihnen sind jeweils aus zwei identischen  $\omega$ -Hydroxysäuren durch zyklische Kondensation entstanden. Zum

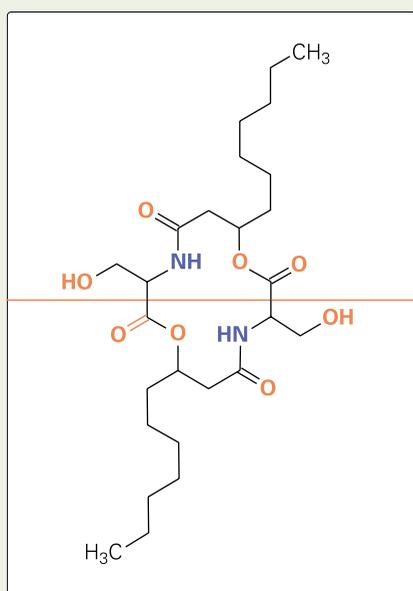


Abb. 15: Serratamolid

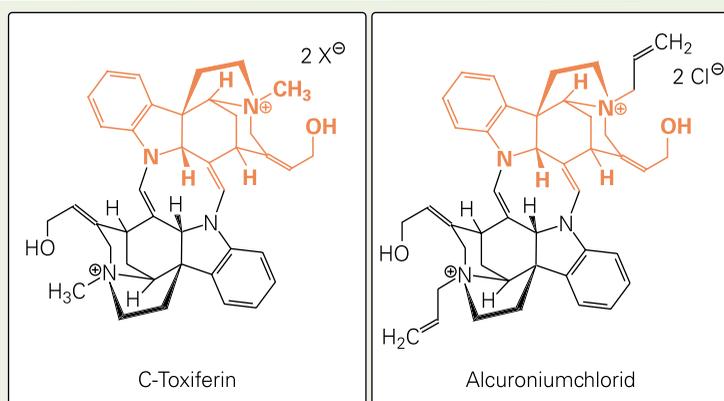


Abb. 16: Spielkartenartige Curare-Alkaloide.

gleichen Typ gehören Naturstoffe wie Conglobatin, Vermiculon und Elaiophyllin. Zu den **Depsideptiden**, die aus esterartig und amidartig miteinander verknüpften  $\alpha$ -Hydroxysäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren aufgebaut sind, zählt **Serratamolid** (Abb. 15). Es ist ein 14-gliedriges Depsideptid, das aus Kulturen verschiedener *Serratia*-Stämme isoliert wurde. Es stellt einen viergliedrigen Zyklus dar, der alternierend aus zwei Molekülen L-Serin und zwei Molekülen D-(3-Hydroxy)-decanoic Säure konstruiert ist,

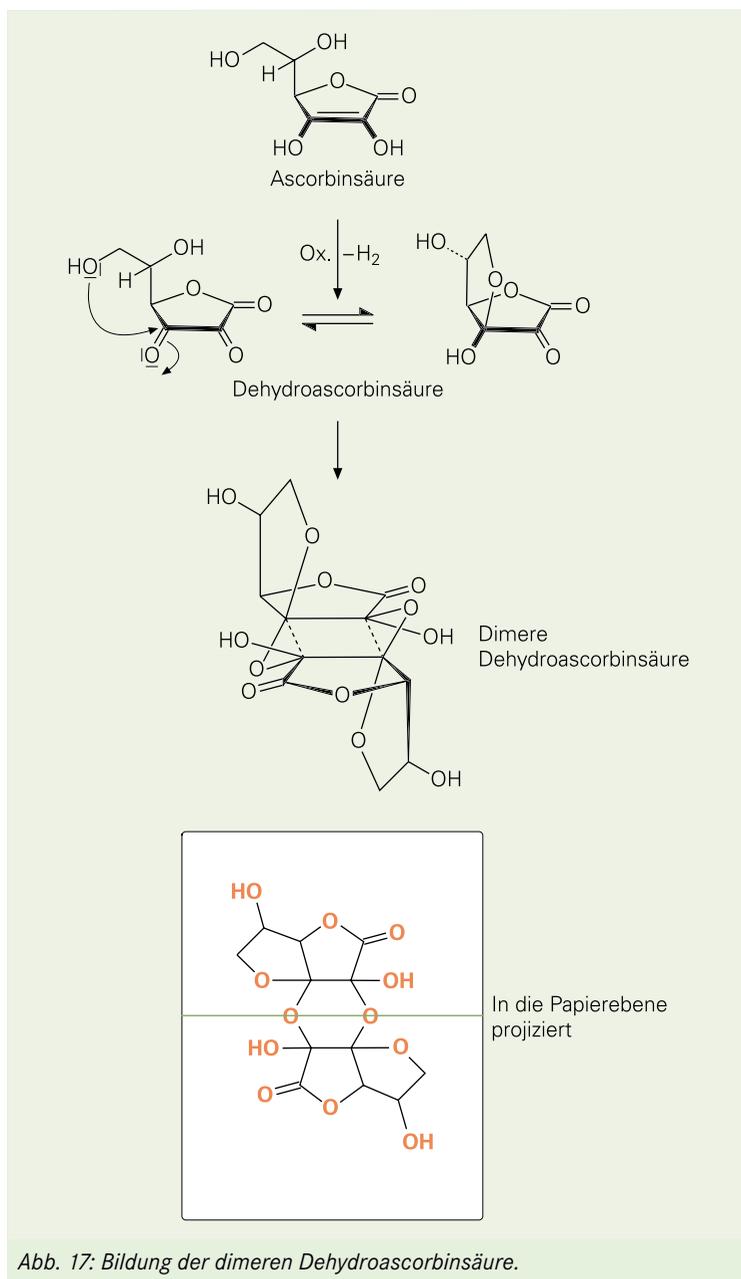
woraus die ansprechende Rotationssymmetrie des Depsideptids resultiert.

### Curare-Alkaloide

Die Indianer Südamerikas verwenden die hochtoxischen Curare-Alkaloide als Pfeilgifte. Je nach Herkunft und Verpackung unterscheidet man:

- Tubo-Curare – in Bambusrohren,
- Calebassen-Curare – in ausgehöhlten Flaschenkürbissen,
- Topf-Curare – in Steingutgefäßen.

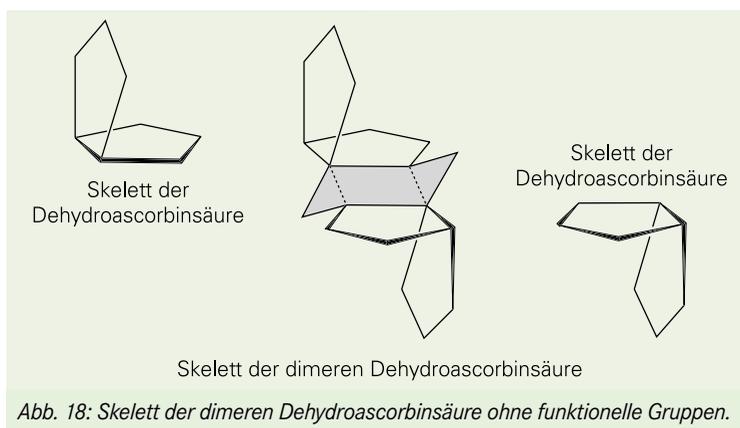
**C-Toxiferin I** (Abb. 16) ist ein Alkaloid aus Calebassen-Curare, das ein zyklisches Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen Wieland-Gumlich-Aldehyd darstellt. Neben Tubocurarin, dem Hauptalkaloid des Tubo-Curare, findet es Anwendung als stabilisierendes Muskelrelaxans. Heute wird bei großen chirurgischen Eingriffen statt des natürlichen C-Toxiferins I das weniger toxische Alcuroniumchlorid (Abb. 16) eingesetzt, dessen Halbwertszeit (etwa drei Stunden) wesentlich kürzer ist als die des Naturstoffs.



### Spielkartensymmetrie durch intra- und intermolekulare Acetalisierung

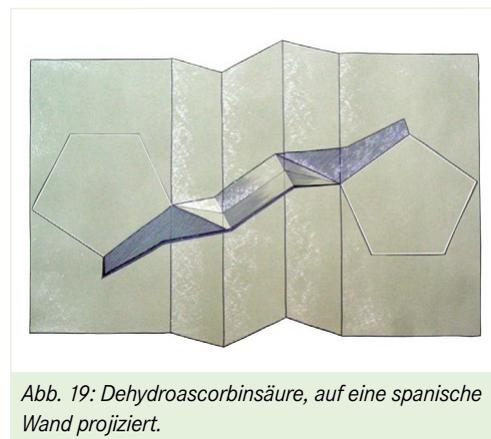
Nun soll gezeigt werden, wie man von einem so asymmetrischen Molekül wie Ascorbinsäure (Vitamin C) zu einer zentrosymmetrischen Figur gelangt, die höchsten ästhetischen Ansprüchen genügt. Die Natur fertigt sie selbst durch spontane Dimerisierung der **Dehydroascorbinsäure**. Diese ist das Oxidationsprodukt von Vitamin C; sie entsteht, wenn das Vitamin seine Schutzfunktionen gegen den oxidativen Stress ausübt, kann aber im Verlauf des Stoffwechsels auch mühelos wieder

zu Ascorbinsäure reduziert werden. Aus der monozyklischen Dehydroascorbinsäure wird durch Halbacetalbildung



ein aus zwei Fünfringen bestehender Bicyklus (Abb. 17). Durch intermolekulare Halbacetalbildung entsteht daraus die dimere Dehydroascorbinsäure, d.h. ein Pentazyklus mit vier Fünfringen und einem Sechsering. Projiziert man die stereochemische Formel in die Papierebene, so wird die SKS leicht erkennbar (Abb. 17). Eliminiert man alle exozyklischen funktionellen Gruppen und alle endozyklischen Sauerstoffatome, so wird die Betrachtung der räumlichen Anordnung der kondensierten Ringe erleichtert (Abb. 18).

Für solche Betrachter, die sich mit Bauplänen schwer tun, ist die dimere Dehydroascorbinsäure mit etwas Phantasie auf eine Art spanische Wand gezeichnet (Abb. 19). Wer dann immer noch räumliche Vorstellungsschwierigkeiten hat, sollte sich das Foto der Bronzeplastik „Dimere Dehydroascorbinsäure“ ansehen (Abb. 20). Die Spielkartensymmetrie wird am besten erkannt, wenn man die in die Papierebene projizierte Formel betrachtet.



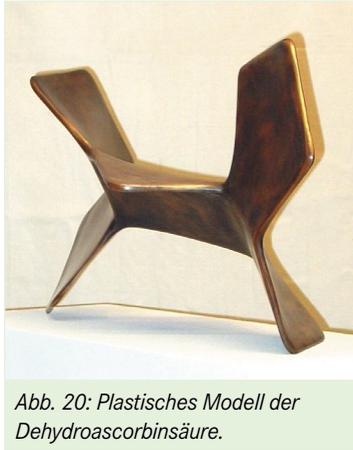


Abb. 20: Plastisches Modell der Dehydroascorbinsäure.

### Spielkartensymmetrie durch komplexe biochemische Prozesse

Einige spielkartensymmetrische Naturstoffe entstehen auf komplizierteren Synthesewegen als Dimerisierung oder Kondensation, wie folgende Beispiele zeigen.

**Xestospongine C** (Abb. 21). Mit zunehmendem Interesse an den Sekundärstoffen von Meerestieren und -pflanzen werden Strukturen mit z.T. exotischen Formen bekannt, darunter auch immer wieder solche von symmetrischer Bauart. Ein Beispiel hierzu ist das aus dem Schwamm *Xestospongia exigua* isolierte Xestospongine C, das Spielkartensymmetrie aufweist.

**Cylindrophane A** (Abb. 22). Unter Cyclophanen versteht man aromatische Verbindungen, die durch eine Alkylkette überbrückt sind. Paracyclophane sind solche Cyclophane, die in 1,4-Stellung

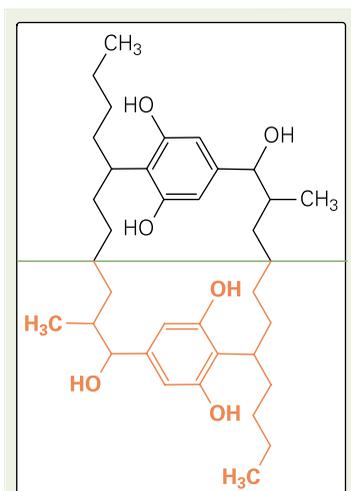


Abb. 22: Cylindrophane A

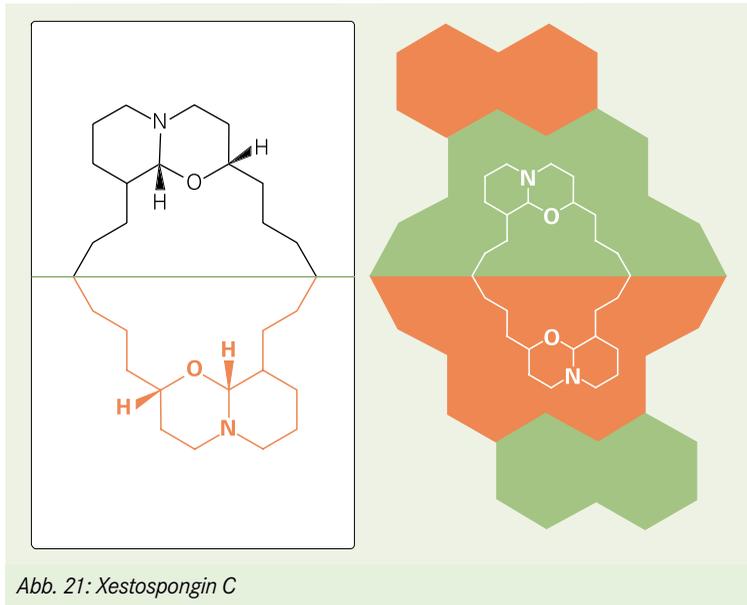


Abb. 21: Xestospongine C

(„Para-Stellung“) überbrückt sind. Cylindrophane A ist ein natives Paracyclophan, das von bestimmten Cyanobakterien gebildet wird und zytotoxisch wirkt.

**Caulerpin** (Abb. 23) ist in Grünalgen der Gattung *Caulerpa* enthalten, die im pazifischen Raum als Nahrungsbeilage beliebt sind. Im Mittelmeer hat eine *Caulerpa*-Art, nachdem sie aus einem Aquarium in Monaco entwischt war, die einheimische Algenflora zurückgedrängt. Das rote, symmetrische Cyclooctatetraen-Derivat Caulerpin wird von *C. racemosa* produziert.

**Chimonanthin und Calycanthin** (Abb. 24). Der in den USA

heimische Gewürzstrauch *Calycanthus glaucus* fiel einst durch die Giftigkeit seiner Samen auf. Aus ihnen isolierte man 1888 das zentrosymmetrische Alkaloid **Calycanthin**, das auch im Hautsekret südamerikanischer Pfeilgiftfrösche vorkommt. Der richtige, dreidimensionale (sterische) Aufbau konnte erst 1962 ermittelt werden. Calycanthin enthält sechs kondensierte sechsgliedrige Ringe, zwei davon mit überbrückender Funktion. Interessant ist der Vergleich mit dem isomeren Alkaloid **Chimonanthin**, das später aus *Calycanthus fragrans* isoliert wurde. Es enthält zweimal die gleiche Partial-

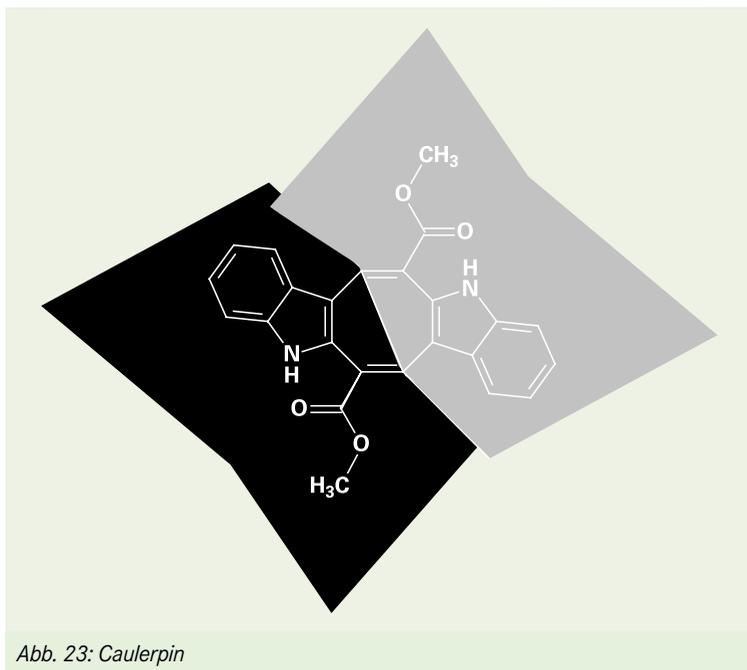


Abb. 23: Caulerpin

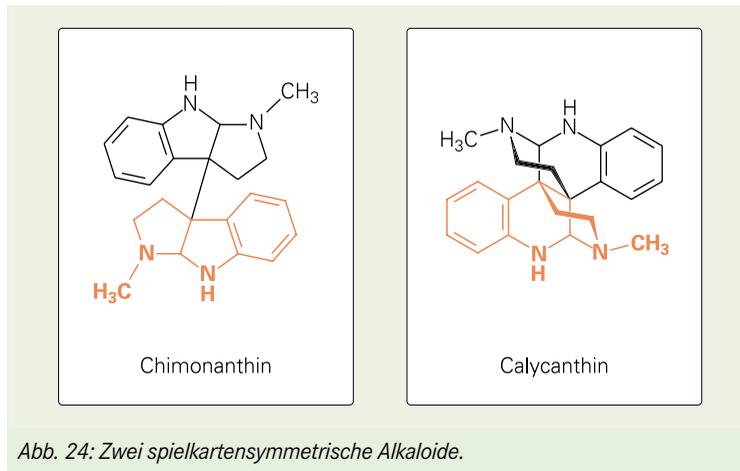


Abb. 24: Zwei spielkartensymmetrische Alkaloide.

struktur mit drei kondensierten Ringen, zwei davon fünfgliedrig und einer sechsgliedrig. Gedanklich kann man die Strukturen der beiden Alkaloide ineinander überführen, indem man zwei Bindungen löst und sie neu knüpft.

**Repandiol** (Abb. 25) ist ein langgestreckter Naturstoff mit SKS. Er kommt im Semmel-Stoppelpilz (*Hydnum repandum*) vor und wirkt hemmend auf verschiedene Tumor-Zelllinien, was auf der zweifach alkylierenden Wirkung des Di-Epoxids beruhen dürfte.

### Dipyridamol

Zur Abrundung soll noch ein heterozyklischer synthetischer Arzneistoff mit SKS präsentiert werden: Dipyridamol (Abb. 26) wird als Vasodilatator und als Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Grundkörper dieser Verbindung ist das eine von zwei möglichen Pyridopyrimidinen, das selbst schon SKS zeigt.

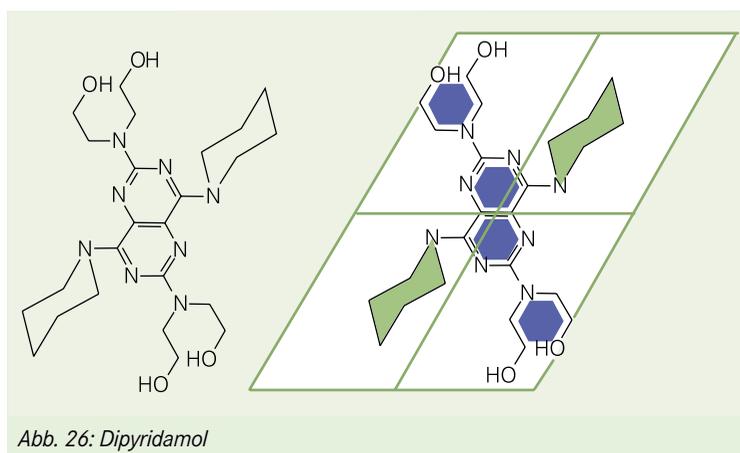


Abb. 26: Dipyridamol

### SKS bei trans-substituierten Ethen-Derivaten und Analoga

Wenn man die beschriebenen spielkartensymmetrischen Moleküle gedanklich Revue passieren lässt, so gewinnt man den Eindruck, als wären es immer ringförmige Verbindungen mit zwei gleichen Partialstrukturen in einer Art *trans*-Position.

Die Ausnahme machen das Indigo und der Antike Purpur. Dort sind die *trans*-ständigen Partialstrukturen formal betrachtet lediglich an ein Ethen (Ethylen) als linearen Grundkörper gebunden. Es genügt also auch eine *trans*-Substitution am Ethylen, um das Phänomen SKS zu generieren. Beispiele für eine mehr oder weniger lineare SKS finden wir bei Natur- und Arzneistoffen wie der Fumarsäure, dem Crocetin, eini-

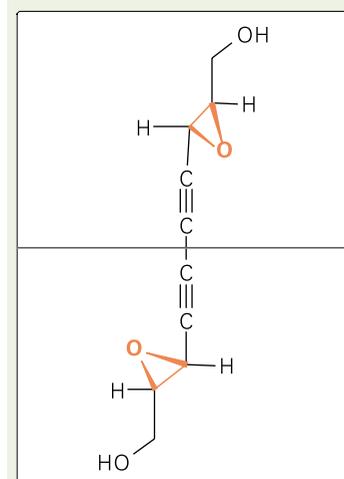


Abb. 25: Repandiol

gen Carotinoiden, der Azoverbindung Olsalazin oder den (monomeren) Salvarsanen, die, verglichen mit Azoverbindungen, Arsen anstelle von Stickstoff enthalten.

Wie man aus dem Vergleich von Maleinsäure mit Fumarsäure (Abb. 27) entnehmen kann, sind

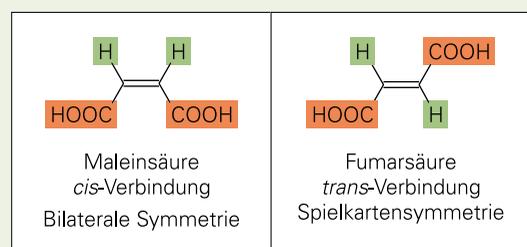
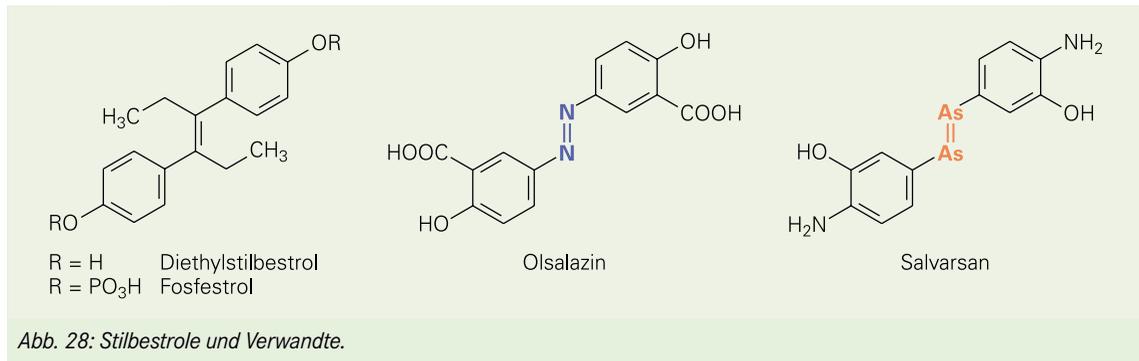


Abb. 27: Zwei symmetrische, isomere, ungesättigte Carbonsäuren.

alle gleichartig *cis*-1,2-disubstituierten Ethylen-Derivate bilateral symmetrisch, während alle *trans*-1,2-disubstituierten Ethylen-Derivate SKS besitzen.

**Fumarsäure** kommt als Zwischenprodukt des Citratzyklus in fast allen lebenden Zellen vor und ist als sekundärer Naturstoff in einigen Pflanzen, z.B. *Fumaria officinalis* (Erdrauch), anzutreffen. Medizinische Verwendung findet sie als acifizierender und antioxidativer Bestandteil in Dermatika, die zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden. Auch die symmetrisch substituierten **Carotinoide** und **Crocetin**, das Aglukon von Crocin, enthalten eine zentrale *trans*-substituierte Doppelbindung und erfüllen damit die strukturellen



Voraussetzungen der SKS. Carotinoide und Crocetin sind als Terpenoide Gegenstände des 10. Essays.

Unter den Arzneistoffen sind neben trans-substituierten Ethylen-Verbindungen wie Diethylstilbestrol oder Fosfestrol auch „aza-loge“ Stoffe wie das Olsalazin und „arsenologe Verbindungen“ wie das Salvarsan zu finden (Abb. 28).

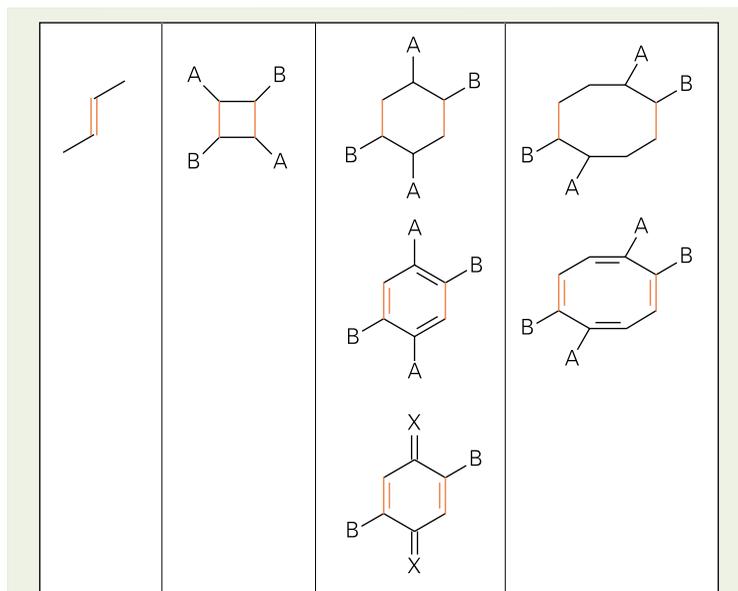
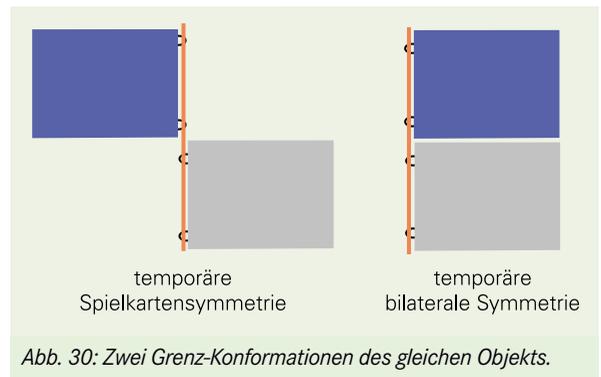
**Diethylstilbestrol**, ein Östrogen-Agonist, der lange Jahre zur Östrogensubstitution eingesetzt wurde, kommt wegen des Verdachts auf mutagene Wirkung bei Töchtern von damit behandelten Müttern heute nur noch zur Therapie des Prostatakarzinoms in Frage.

**Fosfestrol** ist ein Prodrug, das aufgrund einer Hypothese der selektiven Biotransformation im Gewebe des Prostatakarzinoms entwickelt wurde, den damit verbundenen Erwartungen aber nur teilweise entspricht.

**Olsalazin** ist ein schwer resorbierbares Prodrug, das nach peroraler Verabreichung im Dickdarm durch die Aktivität der Colibakterien eine Azo-Reduktion zu zwei Molekülen 5-Aminosalicylsäure erleidet. Diese trägt den INN Mesalazin und wird zur Therapie der *Colitis ulcerosa* eingesetzt. Die reduktive Azo-spaltung im Dickdarm ist eine gängige Biotransformationsreaktion, die im Falle des Olsalazins die Umkehrung des Prinzips Symmetrie durch Dimerisierung darstellt.

**Salvarsan** ist die Kurzbezeichnung für 3,3'-Diamino-4,4'-dihydroxy-arsenobenzol, das von Paul Ehrlich entwickelt und als erster wirksamer Arzneistoff gegen die Syphilis in die Therapie eingeführt wurde.

In kristalliner Form liegt Salvarsan jedoch nicht als monomeres Arsenobenzol vor, sondern als ringförmiges, sechsgliedriges Trimer, so wie es neben dem Konterfei von Paul Ehrlich auf der 200-DM-Banknote zu sehen war. Hierzu mehr im 8. Essay. Zieht man die C-C-Doppelbindung zu einem viergliedrigen



Ring auseinander oder erweitert sie an beiden Enden um ein bis zwei C-Atome, so resultieren sechs- und achtegliedrige Ringe. Die Symmetrieverhältnisse bleiben dabei die gleichen (Abb. 29). Bei solchen Ringen muss allerdings noch ein weiteres Strukturelement hinzukommen, um zwischen bilateraler und Spielkartensymmetrie zu unterscheiden.

### Temporäre Konformationen als Prinzip der SKS

Stellen Sie sich zwei gleiche rechteckige Brettchen vor, die beide seitlich mit zwei Ösen-schrauben versehen und auf einen dünnen Stab gesteckt sind (Abb. 30). Auf den Tisch gelegt kann man die Brettchen so drehen, dass ein spiegelbildliches (bilateral symmetrisches) Objekt oder ein SKS-Objekt resultiert.

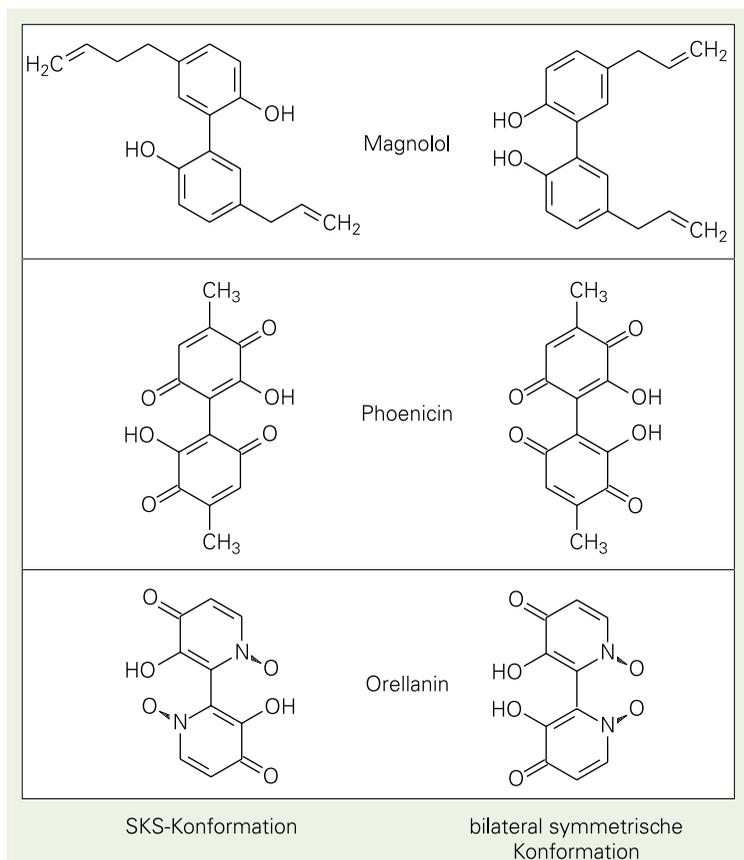
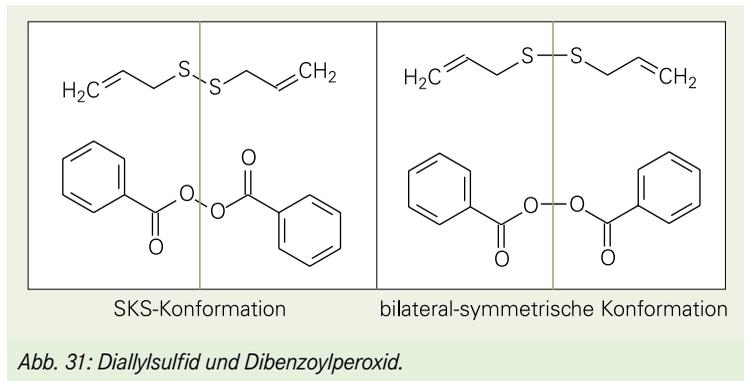
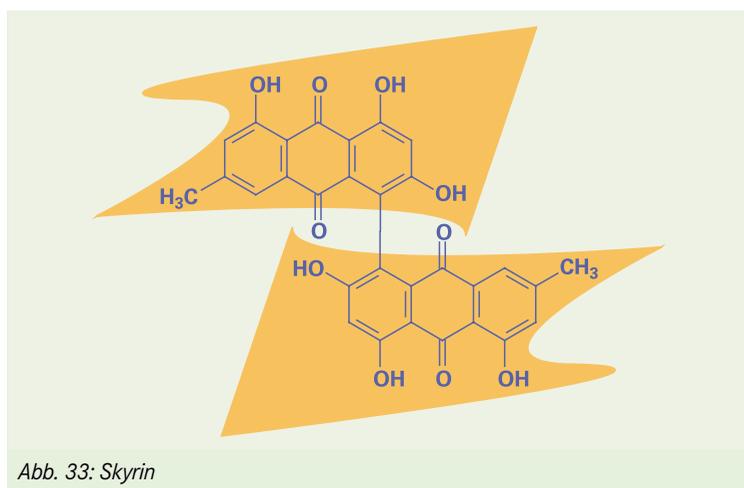


Abb. 32: Drei Naturstoffe mit leicht behinderter freier Drehbarkeit um die zentrale C-C-Einfachbindung.



Die gleiche Situation ist gegeben, wenn zwei gleiche, nicht symmetrische Partialstrukturen miteinander durch eine frei drehbare Einfachbindung verknüpft sind. Man kann die Strukturformel durch Drehen um die C-C-Bindung in eine spiegelbildliche und eine SKS-artige **Konformation** überführen. Das beginnt schon mit so einfachen Beispielen wie **Diallyldisulfid** oder **Dibenzoylperoxid** (Abb. 31).

Noch anschaulicher wird dieses Phänomen beim Betrachten der unterschiedlichen Konformationen von relativ einfachen Naturstoffen wie Magnolol oder Orellanin (Abb. 32). Abgebildet sind je zwei Konformationen, bei denen die identischen Partialstrukturen in der gleichen Ebene liegen. Daneben existieren zahlreiche weitere Konformationen, die temporär durchlaufen werden. Bei den drei ausgewählten Beispielen dürfte aus energetischen Gründen die SKS-Konfiguration die größere Präferenz besitzen.

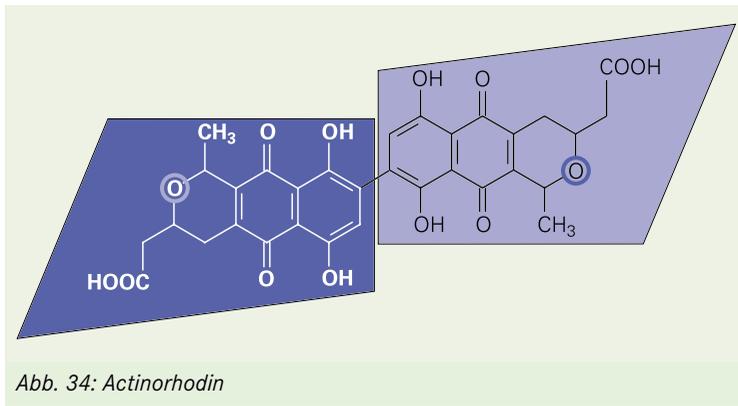
**Magnolol**, das uns schon im 1. Essay als Beispiel einer oxidativen Dimerisierung begegnete, ist ein aus zwei Phenylpropan-Einheiten entstandenes Lignan (im weiteren Sinne), das aus der Magnolie (*Magnolia officinalis*) isoliert wurde.

**Phoenicin** wurde als Stoffwechselprodukt in *Penicillium*-Arten gefunden. Es ist ein giftiges Benzochinon-Pigment und kann über Nahrungsmittel-besiedelnde Pilze in Tiernahrung vorkommen.

**Orellanin** ist ein tödliches Pilzgift aus dem Orangefuchsigigen Rauhkopf (*Cortinarius prellanus*) und verwandten Pilzen. Die tödliche Dosis ist in 50 bis 100 g Frischpilzen enthalten.

Für **Pseudomorphin**, das schon als oxidatives symmetrisches Dimerisat im 1. Essay vorgestellt wurde, gelten analoge Überlegungen.

Von den Dutzenden an Naturstoffen mit der Eigenschaft einer temporären SKS, die zu den dimeren, kondensierten Chinonen, Hydrochinonen, Emodinen und zu den dimeren Flavonen gehören, seien abschließend drei genannt, das Skyrin, das Actinorhodin und das Cupressuflavon.



**Skyrin** (Abb. 33), ein dimeres Anthrachinon, wird von *Penicillium islandicum* und anderen *Penicillium*-Arten sowie von bestimmten Flechten produziert und wirkt als Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung (untersucht an Rattenlebermitochondrien).

**Actinorhodin** (Abb. 34) wurde aus *Streptomyces coelicolor* isoliert und war der zuerst beschriebene Vertreter der Benzo-iso-chromanchinon-Antibiotika.

**Cupressuflavon** (Abb. 35) ist ein Biflavon, das sich neben anderen Flavonoiden in den Blättern von *Juniperus*-Arten (*Cupressaceae*) befindet.

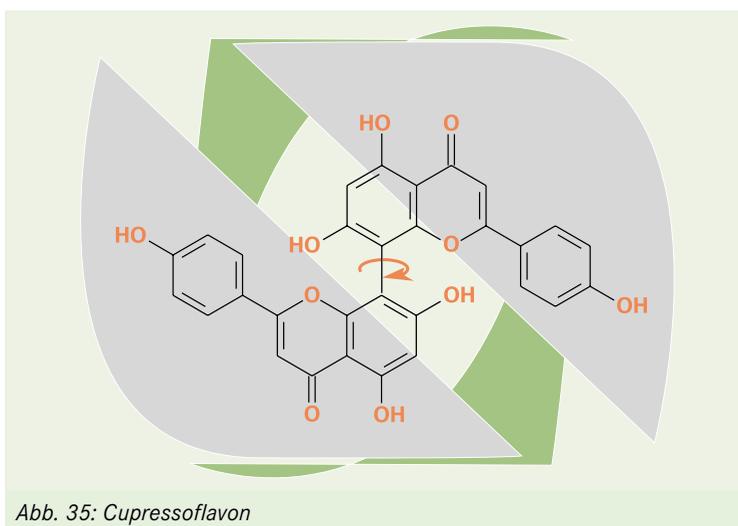
## Ökonomie der Natur

Zum Schluss noch einmal in etwas abgewandelter Form die eingangs schon gestellte Frage, warum es unter den Naturstoffen so viele symmetrische Verbindungen gibt. Die Frage ist eindeutig zu beantworten: Aus ökonomischen Gründen! Der produ-

zierende Organismus – meistens sind es höhere Pflanzen – braucht nur einen Synthesepfad für die Hälfte des Moleküls, das dann durch Dimerisierung gebildet wird. Die Bevorzugung der SKS gegenüber der bilateralen Symmetrie wird verständlich, wenn man sich als Zwischenstufen – d.h. vor der Fixierung zur permanenten Struktur – energetisch begünstigte spielkartensymmetrische Konformationen oder Assoziate vorstellt. ←

## Literatur

- [1] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H.J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.
- [2] K. Eger, R. Troschütz und H.J. Roth: Arzneistoffanalyse. 5. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.
- [3] H. Metzner: Biochemie der Pflanzen. Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1973.
- [4] H.J. Roth, C. E. Müller und G. Folkers: Stereochemie & Arzneistoffe. WVG, Stuttgart 1998.
- [5] M. Wichtl: Teedrogen und Phytopharmaka. 4. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 2002.



- Acetylaranotin:** J. Am. Chem. Soc. 90, 6519 (1968).
- Actinorhodin:** Justus Liebigs Ann. Chem. 1983, 510.
- Alcuroniumchlorid:** 1
- Antiker Purpur:** Pharm. Ztg. 145,1263 (2000).
- Atromentin:** Zechmeister 51, 13 (1987).
- Aurantiacin:** Zechmeister 51, 25 (1987).
- Calycanthin:** Tetrahedron 23, 4131 (1967).
- Carpain:** Tetrahedron Lett. 20, 3391 (1979).
- Caulerpin:** Phytochemistry 30, 3041 (1991).
- Chimonanthin:** J. Am. Chem. Soc. 116, 9480 (1994).
- C-Toxiferin:** 1
- Cupressuflavon:** H. Schweppe; Handbuch der Naturfarbstoffe. ecomed-Verlagsges. 1992.
- Cycleanin:** H.-B. Boit: Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akademie-Verlag, Berlin 1961.
- Cylindrophphan:** A H.R. Christen und F. Vögtle: Organische Chemie, Band III. Otto Salle Verlag, Frankfurt a. M. 1994.
- Dehydroascorbinsäure:** 2
- Diallyldisulfid:** 3, S. 264
- Dianthol:** Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Band 7. Springer-Verlag, Berlin 1993.
- Dibenzoylperoxid:** 1
- Diethylstilbestrol:** 1
- Dipyridamol:** 1
- Ellagsäure:** 3, S. 140
- Fosfestrol:** 1
- Fumarsäure:** 4
- Indigo:** H. Zollinger: Color Chemistry. Verlag VCH, Weinheim 1987.
- Indigoidin:** Chem. Ber. 98, 2139 (1965)
- Macrodiolid:** U. Gräfe: Biochemie der Antibiotika. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1992.
- Olsalazin:** 1
- Orellanin:** Tetrahedron Lett. 26, 4903 (1985).
- Phoenicin:** 1, S. 162
- Pinoresinol:** 1, S. 155
- Polyporsäure:** Zechmeister 51, 12 (1987).
- Pulcherriminsäure:** 3, S. 237
- Repandiol:** Chem. Pharm. Bull. 40, 3181 (1992)
- Rhodotorulsäure:** W. Kaim und B. Schwederski: Bioanorganische Chemie. Teubner-Verlag, Stuttgart 1991.
- Salvarsan:** Naturwiss. Rundsch. 34, 361 (1981).
- Serratamolid:** J. Am. Chem. Soc. 83, 4107 (1961).
- Sesamin:** E. Teuscher: Biogene Arzneimittel. Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1997.
- Skyrin:** Tetrahedron Lett. 14, 2125 (1973).
- Syringoresinol:** 5, Monographie Taigawurzel.
- Telephorsäure:** 1, S. 155.
- Volucrisporin:** 1, S. 155.
- Xestospongine:** C Tetrahedron Lett. 25, 3227 (1984).

Anschrift des Verfassers:

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