

# Kleine Ringe\*

In diesem Essay geht es um spannungsreiche drei- und viergliedrige, ringartige Verbindungen im Bereich der Natur- und Arzneistoffe. Wie häufig kommen sie vor? Treten sie nur in bestimmten Stoffklassen und nur in bestimmten Familien der Lebewesen auf? Haben die Arzneistoffe mit solchen Strukturen gemeinsame oder ähnliche Indikationsgebiete?

Die präparative organische Chemie ist schon lange so weit entwickelt, dass sie ringförmige Verbindungen jeder Größe, wenn auch mit wechselndem Aufwand darstellen kann. Schon bald nach Beginn des Chemiestudiums lernt man, dass Ringe, die aus 5, 6 oder 7 C-Atomen – mit und ohne Heteroatomen – bestehen, besonders stabil sind, sich in ihren Eigenschaften nur wenig von entsprechenden linearen Verbindungen unterscheiden und sich relativ leicht darstellen lassen. Schwieriger, aber dadurch auch interessanter wird die Situation bei kleineren oder größeren Ringen. Kleinere Ringe aus drei oder vier C-Atomen sind durch die Baeyersche Winkelspannung (Baeyer-Spannung) gekennzeichnet. Mittlere Ringe aus acht bis zwölf Atomen weisen transannulare Spannungen auf, die durch Abstoßung gegenüberstehender  $\text{CH}_2$ -Gruppen verursacht werden. In Abbildung 1 sind Beispiele für ringförmige Naturstoffe mit drei bis acht Gliedern (Atomen) komponiert. Einigen Natur- und Arzneistoffen mit drei- und viergliedrigen Ringen sind wir schon in früheren Essays begegnet (Tab. 1).

Tab. 1: Drei- und viergliedrige Ringe im 1. bis 10. Essay

Glieder	Verbindung (Essay)
3	Disparlur (2), Dreiecksäure (7), Cyclopropan (7), Violaxanthin (10)
4	Anemonin (1, 9) Truxinsäure (1, 4, 9) Truxillsäure (1, 4, 9)

\* Dem „Herrn der kleinen Ringe“, Prof. Dr. Dr. h.c. Emanuel Vogel, in Verehrung gewidmet.

Braunalgen: *Laurencia* spp.  
Pilze: Basidiomyceten, u. a. *Lactarius* spp. (Milchlinge), Leuchtender Ölbaumpilz  
Tiere: *Axinella cannabina* (Meeresschwamm), Alcyonaceae (Weichkorallen)  
Bakterien: *Lactobacillus*, *Streptomyces*  
Sonstige: Cyanobakterien, Dinoflagellaten.  
Schwerpunkte innerhalb einzelner Stämme und Familien

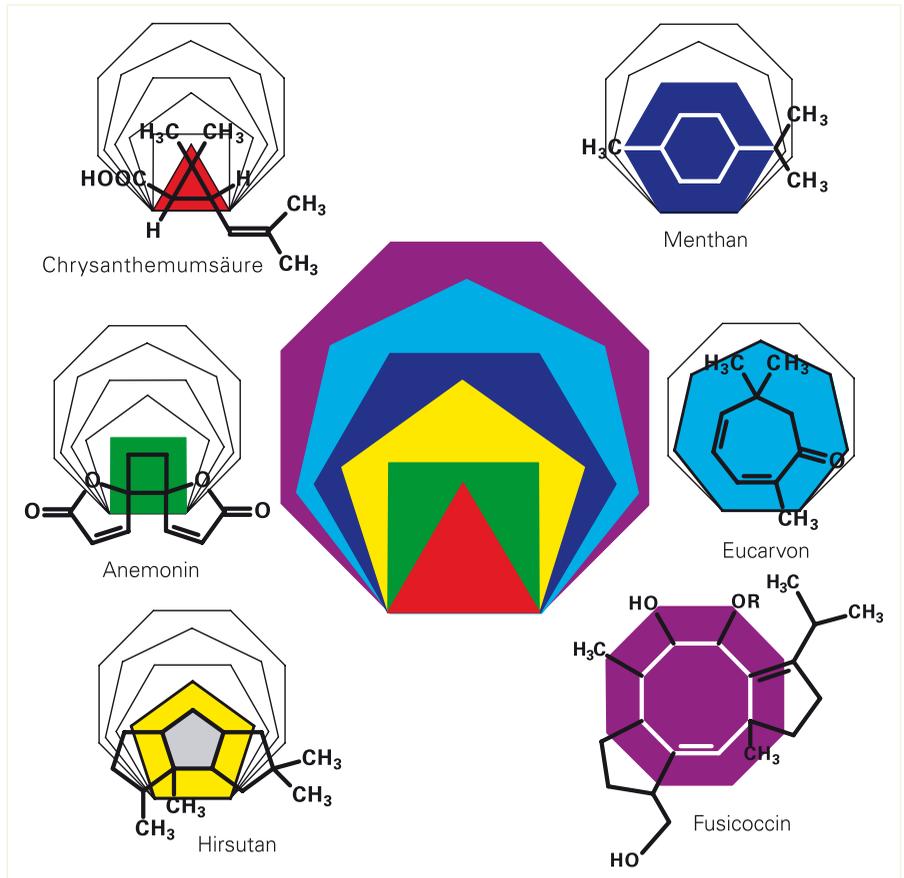


Abb. 1: 3- bis 8-gliedrige, ringförmige Naturstoffmoleküle.

## Dreigliedrige Ringe

Cyclopropan war früher als Inhalationsanästhetikum in Gebrauch. Der **Cyclopropanring** ist in substituierter Form in verschiedenen Naturstoffen zu finden (Tab. 2), die von den unterschiedlichsten Lebewesen produziert werden:

Höhere Pflanzen: Asteraceae (u. a. *Tanacetum* syn. *Pyrethrum*), Buxaceae, Cupressaceae, Ericaceae, Euphorbiaceae, Lamiaceae, Pinaceae, Sapindaceae  
Farne: *Pteridium aquilinum* (Adlerfarn), *Hypolepsis punctata*  
Moose: Hepaticae (Lebermoose)

können daraus nicht abgelesen werden. Was jedoch die Verbindungsklassen angeht, die bevorzugt Cyclopropan als Partialstruktur enthalten, dominieren die Terpene (orange gelbe Markierung in Tab. 2). Relativ häufig sind auch Aminosäuren anzutreffen (hellblaue Markierung in Tab. 2).

Die verschiedenen Typen der nativen Cyclopropan-Derivate sind (ohne die stereochemischen Aspekte) in Abbildung 2 dargestellt.

Über die Häufigkeit des Cyclopropanrings in synthetischen Arzneistoffen informieren die

Tab. 2: Cyclopropan-Derivate als sekundäre Naturstoffe

Name	Vorkommen	Verbindungsart
Abietospiran	Abies alba, Pinaceae	Triterpen
Ambruticine	Myxobakterien	Lipid
1-Amino-cyclopropan-carbonsäure	Birnen und Äpfel	nicht-proteinogene Aminosäure
2-Amino-3-cyclopropyl-propionsäure	Amanita virgineoides	nicht-proteinogene Aminosäure
Africanol	Alcyonacea, Weichkorallen	Sesquiterpen
Axisonitril-II	Axinella cannabina, Meeresschwamm	Isonitril
Carene	Andropogon himalayensis, Poaceae	Monoterpen
Casban	ätherische Öle, Harze	Diterpen
Cinerine	Tanacetum spp., bes. T. cinerariifolium	Monoterpensäure-Ester
Coprin	Coprinus atramentarius, Basidiomyceten	nicht-proteinogene Aminosäure
Coronatin	Pseudomonas spp.	Aminosäure-Derivat
Curacin A	Lyngbya majuscula, Cyanobakterien	Lipid
Cytoprotobuxin F	Buxaceae	Steroidalkaloid
Gonyaulin	Gonyaulax polyedra, Dinoflagellaten	Sulfoniumbetain
Hypoglycin	Blighia sapida, Sapindaceae	nicht-proteinogene Aminosäure
Illudan, Illudine	Basidiomyceten und Farne	Sesquiterpene
Isobicyclogermacrenal	Lepidozia vitrea, Lebermoos	Sesquiterpen
Isovelleral	Lactarius spp., Milchlinge	Sesquiterpen
Lactobacillsäure	Lactobacillus arabinosus u. a.	Lipid
Leaianfulven	Mycenaleaiana, Basidiomyceten	Sesquiterpen
Ledol	Ledum palustre, Ericaceae	Sesquiterpen
Mancinellin*	Euphorbiaceae	Diterpen
Merulidial	Merulius tremellosus, Basidiomyceten	Sesquiterpen
Mycorrhizin, Mikrolin und Gilmicolin	Gilmaniella humicola, Hyphomyceten; Monotropa hypopitys, Fichtenspargel	Chinone
Okamurallen*	Laurencia okamurai und L. intricata, Braunalgen	
Pentalenolacton P*	Streptomyces spp.	Sesquiterpen
Pyrethrumsäure, Pyrethrine, Cinerine, Jasmoline	Tanacetum spp. (syn. Pyrethrum)	Monoterpene
Thujan, Thujanole, Thujene	Chamaecyparis formosensis (Cupressaceae), Pinaceae, Asteraceae, Lamiaceae	Monoterpene
Thujopsen	Cupressaceae	Sesquiterpen
Tigliane	Euphorbiaceae	Diterpene

\* Zugleich Epoxid

Tabelle 3 und die Abbildungen 3 und 4.

An dieser Stelle drängen sich zwei Fragen auf:

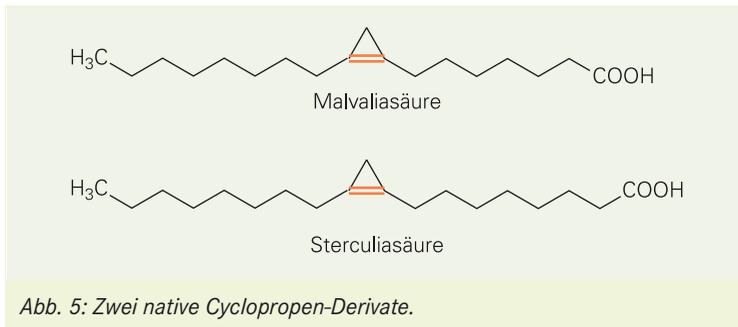
1. Warum soll das Cyclopropan als lipophiler Rest eine kurze lineare Alkylgruppe ersetzen?
2. Was soll es als integrierte Partialstruktur bewirken?

Zu Frage 1: Durch zahlreiche Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist be-

kannt, dass die Raumfüllung des Alkylrestes, der an eine O-, N- oder C-Funktion gebunden ist, die pharmakokinetische Eigenschaften eines Wirkstoffs beeinflusst. Oft steigt die Wirkstärke mit wachsender Kettenlänge (Methyl-Ethyl-Propyl-Butyl) an, um bei weiterer Kettenverlängerung wieder deutlich abzufallen. Vermutlich stellt der Cyclopropylrest oder der Cyclo-

propyl-methyl-Rest bei den Arzneistoffen, die in Abbildung 3 genannt sind, den optimalen, lipophilen Substituenten dar. Die Frage 2 muss für die in Abbildung 4 gezeigten Arzneistoffe differenziert beantwortet werden. Im **Tranylecypromin** sorgt der Cyclopropanring für eine rigide Verknüpfung des Aromaten mit der Aminfunktion, die bei Phenylethylamin-Derivaten



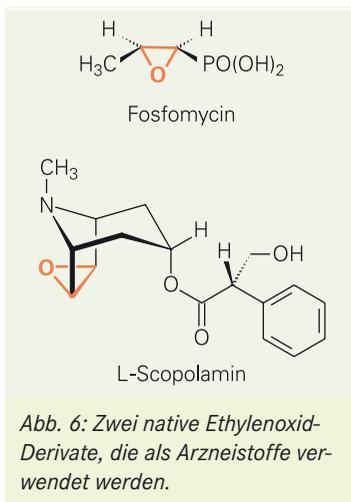


nicht gegeben ist. Beim **Cilastatin** unterstützt er die Absicht, eine dem Imipenem ähnliche molekulare „Silhouette“ zu erreichen. Denn Imipenem wird durch eine renale Hydrolase, die Dehydropeptidase I, unter hydrolytischer Öffnung des  $\beta$ -Lactamrings rasch deaktiviert, und Cilastatin hemmt dieses Enzym, sodass die Hydrolyse des Imipenems unterbleibt oder wenigstens verzögert wird.

Im **Cyproteronacetat** trägt der ankondensierte Cyclopropanring dazu bei, der für Androgene charakteristischen Grundstruktur eine antiandrogene Wirkung zu verleihen.

Selbst für das noch spannungsreichere und damit instabilere **Cyclopropan** mit einer Doppelbindung im Ring können zwei homologe Vertreter unter den Naturstoffen gefunden werden. Es sind die Malvaliasäure und die Sterculiasäure (Abb. 5).

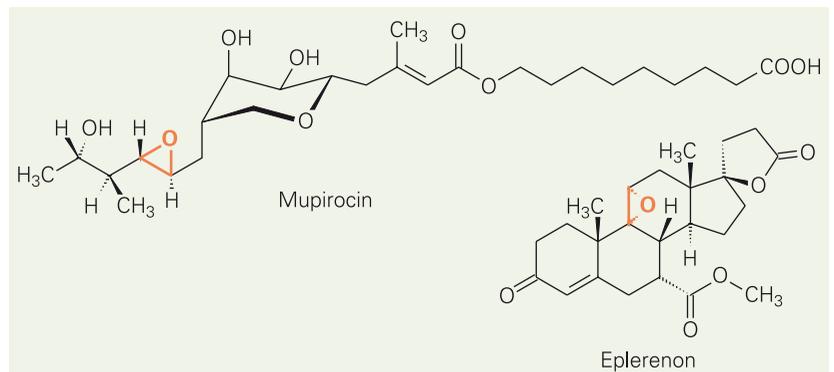
**Epoxide.** Ersetzt man im Cyclopropan eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch ein Sauerstoffatom, so gelangt man zum Ethylenoxid, dem Prototyp der Epoxide. Eine Recherche unter den Naturstoffen zeigt, dass diese Partialstruktur bei-



nahe ubiquitär vertreten ist. Eine Liste entsprechend Tabelle 2 würde Seiten füllen. Beschränken wir uns deshalb darauf, zu erwähnen, dass es wieder verschiedene Epoxide unter den Terpenen und Terpenoiden gibt, dass Epoxide bei den Prostanoiden zu finden sind (Leukotrien A4, Thombosan A2), bei den

naceen-Alkaloid **Scopolamin** (Abb. 6). Aus dem aktuellen Arzneischatz sind noch zu nennen das Antibiotikum **Mupirocin** (Abb. 7), der Aldosteron-Rezeptor-Antagonist **Eplerenon** (Abb. 7) und die halbsynthetischen Scopolamin-Derivate Butylscopolaminiumbromid, Methylscopolaminiumbromid und Oxitropiumbromid, die als Spasmolytika therapeutische Anwendung finden.

**Aziridine** (Ethylenimine). Ersetzt man schließlich den Sauerstoff der Epoxide durch eine NH-Gruppe, so gelangt man zu den Aziridinen oder Ethylenimininen, die sehr selten unter den Naturstoffen anzutreffen sind, darunter drei Antibiotika, die

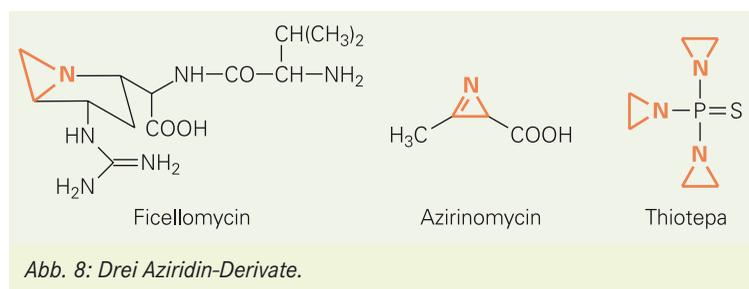


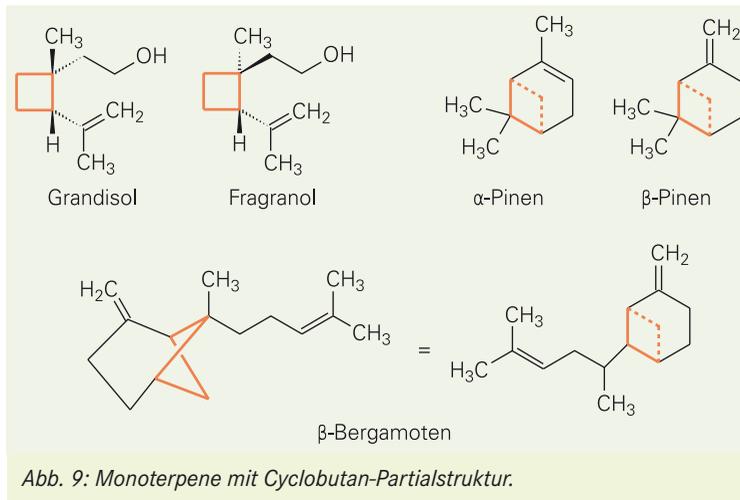
Carotinoiden (Antheraxanthin, Violaxanthin, Abb. 13 im 10. Essay) oder bei den Makroliden (Natamycin). Erinnert sei auch an das Pheromon Disparlur (Abb. 12 im 2. Essay) und das „spielkartensymmetrische“ doppelte Epoxid Repandiol (Abb. 25 im 4. Essay).

Um jedoch überhaupt zwei native Epoxide abzubilden, sei das Reserveantibiotikum **Fosfomycin** herangezogen, das als Antimetabolit von Phosphoenolpyruvat anzusehen ist, und das Sola-

alle von *Streptomyces*-Arten produziert werden: Carzinophilin (Partialstruktur in Abb. 18), **Ficellomycin** (Abb. 8) und die Mitomycine, die als Zytostatika bekannt sind. Unter den Zytostatika findet man auch den synthetischen Arzneistoff **Thiotepa**, der ein dreifaches Ethylenimin darstellt (Abb. 8).

**Azirine** sind höchst spannungsreiche und sehr reaktive, ungesättigte, N-haltige Dreiring-Verbindungen. Befindet sich die



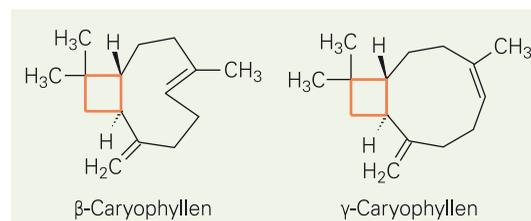


Doppelbindung zwischen den beiden C-Atomen, so spricht man von 1-*H*-Azirinen, andernfalls von 2-*H*-Azirinen. Während sich die 1-*H*-Azirine nur spektroskopisch bei tiefen Temperaturen nachweisen lassen, sind 2-*H*-Azirine präparativ darstellbar. Biochemisch kann das auch *Streptomyces aureus*, indem er das hochgespannte und reaktive Ringsystem in Form des **Azirinomycins** (Abb. 8) produziert.

### Viergliedrige Ringe

Was dem zyklischen Kohlenwasserstoff mit drei Ringgliedern billig ist, soll jenem mit vier Ringgliedern recht sein. Doch so zahlreich wie die na-

tiven Cyclopropan-Derivate sind die **Cyclobutan-Derivate** nicht (Tab. 4). Noch auffälliger ist bei den nativen Cyclobutan-Derivaten die Zugehörigkeit zur Familie der Terpene. Es lässt sich kaum ein Beispiel finden, das nicht den Mono-, Sesqui-, Di- oder Triterpenen angehört.



Zu den Cyclobutanen, die durch Cycloaddition oder Photodimerisierung gebildet werden, gehören das Anemonin (Abb. 7 im 1. Essay, Abb. 4 im 9. Essay) sowie die Truxin- und Truxillsäure (Abb. 8 im 1. Essay, Abb. 3 im 4. Essay, Abb. 14 im 9. Essay). Abbildung 9 zeigt zwei diastereomere Monoterpene, die substituierte Cyclobutane darstellen, sowie zwei isomere Monoterpene und ein Sesquiterpen, die überbrückte Cyclobutane verkörpern. Zwei isomere Sesquiterpene, die kondensierte Cyclobutane repräsentieren, sind in Abbildung 10 dargestellt.

### Cyclobutanring in Arzneistoffmolekülen

Das Lokalanästhetikum **Myrtecain** (Abb. 11) enthält als lipophilen Part die Struktur des  $\alpha$ -Pinen. Das Antiadiposittum **Sibutramin** (Abb. 11), das ursprünglich als Antidepressivum entwickelt wurde, besitzt, was die aromatische Komponente und den Abstand zur basischen Funktion anbelangt, strukturelle Ähnlichkeit mit zwei anderen, schon

Tab. 4: Cyclobutan-Derivate als sekundäre Naturstoffe

Name	Vorkommen	Verbindungsart
Armillyl-orsellinat	Armillaria mellea, Basidiomyceten	Sesquiterpenoid
$\beta$ -Bergamoten	Aspergillus fumigatus und Valeriana wallichii	Sesquiterpen
Caryophyllene	Caryophylli flos	Sesquiterpene
Dibromsceptrin	Agelas conifera, Meeresschwamm	Dimeres Alkaloid
Endiandrinsäuren	Endiandra introrsa, Lauraceae	Polycyclen
Fragranol	Artemisia fragrans, Asteraceae	Monoterpen
Grandisol	Anthonomus grandis, Baumwollkapselkäfer	Monoterpen
Lineatin	Trypodendron lineatum, Borkenkäfer	Monoterpen
Melledonal A	Armillaria mellea, Basidiomyceten	Sesquiterpenoid
Pinene, Pinenole, Pienenone	Koniferen	Monoterpene
Protoilludan, Protoilluden, Illudol	Basidiomyceten	Sesquiterpene
Punctaporonine A, B, C	Poronia punctata, Ascomyceten	Sesquiterpenoide
Sceptrin	Agelas sceptrum, Meeresschwamm	Dimeres Alkaloid
Sterpurane	Stereum purpureum, Basidiomyceten	Sesquiterpenoide
Sulcatine	Laurilia sulcata, Basidiomyceten	Sesquiterpenoide

seit Langem angewandten Appetitzüglern, dem Ephedrin und dem D-Norpseudoephedrin. Der Morphin-Antagonist **Nalbuphin** enthält den Cyclobutanring lediglich als kleinen, lipophilen

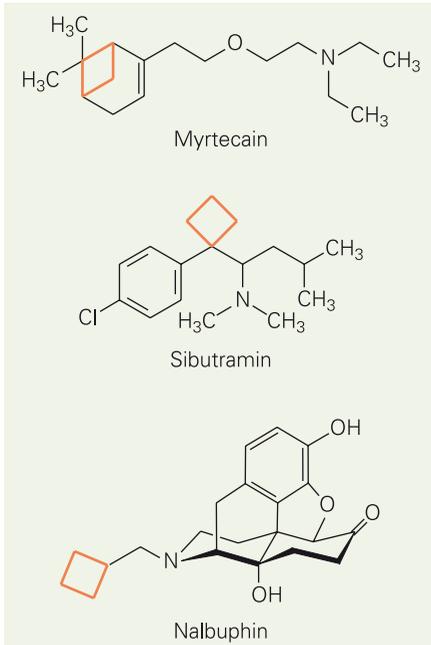


Abb. 11: Drei Arzneistoffe mit Cyclobutanring.

Substituenten am Stickstoff des Thebain-Derivates (Abb. 11).

Auch das spannungsreiche **Cyclobuten** ist als Grundgerüst in Naturstoffen zu finden, allerdings sehr selten. Als Beispiele seien das Fomannosin und das Moniliformin genannt (Abb. 12). Das Sesquiterpen Fomannosin wird im Mycel des Baum-zerstörenden Wurzelschwammes *Fomes annosus* (Basidiomyceten) gebildet; das Moniliformin, ein Mykotoxin aus *Fusarium moniliforme*, ist mit der Semi-quadratsäure identisch.

**Oxetan- und  $\beta$ -Lacton-Derivate.** Ersetzt man im Cyclobutan eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe

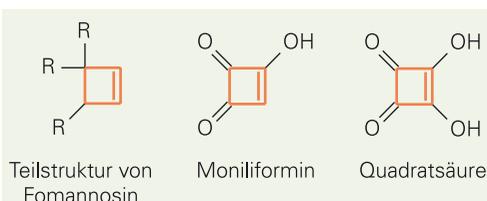


Abb. 12: Drei Cyclobuten-Derivate.

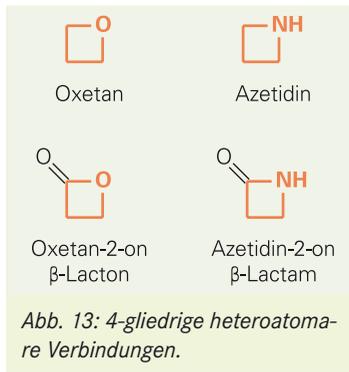


Abb. 13: 4-gliedrige heteroatomare Verbindungen.

durch ein Sauerstoffatom, so gelangt man zum Oxetan und analog durch eine NH-Funktion zum Azetidin. Oxidiert man dann in Nachbarschaft zum Heteroatom eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe zur Carbonylgruppe, so resultieren  $\beta$ -Lacton (Propiolacton) und  $\beta$ -Lactam (Abb. 13).

**Oxetin** (Abb. 13) ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die

von einer *Streptomyces*-Art produziert wird, antibakterielle und herbizide Eigenschaften besitzt und einen nicht-kompetitiven Inhibitor der Glutamin-Synthase darstellt.

**Oxetanocin A**, ein Oxetanyl-Adenin-Derivat, und **Oxetanocin G**, ein Oxetanyl-Guanin-Derivat (Abb. 14), sind Nucleosid-Antibiotika aus *Bacillus megaterium* mit antibakteriellen und beachtlichen antiviralen Eigenschaften. Sie hemmen die Reverse Transkriptase von Retroviren und werden derzeit gegen HIV (Aids), Zytomegalievirus (CMV) und Herpes-simplex-Virus (HSV) getestet.

**Lipstatin** (Abb. 14) ist ein von *Streptomyces toxytricini* produzierter lipophiler, langkettiger Ester mit einem mittelständigen  $\beta$ -Lactonring und N-Formyl-L-Leucin als Seitenkette, der

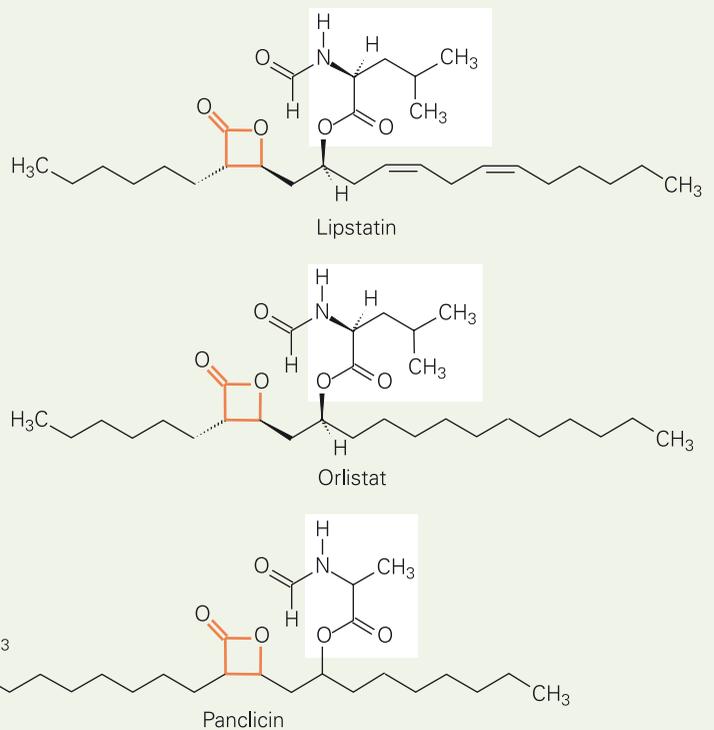
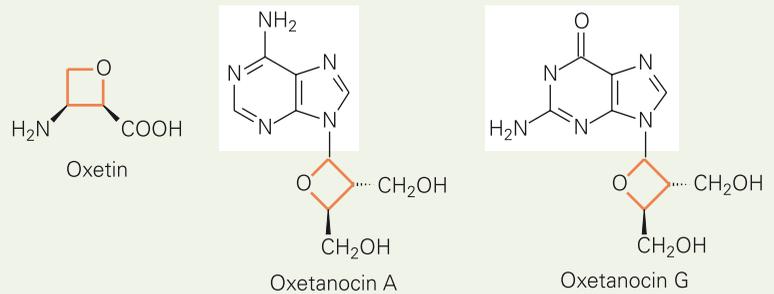
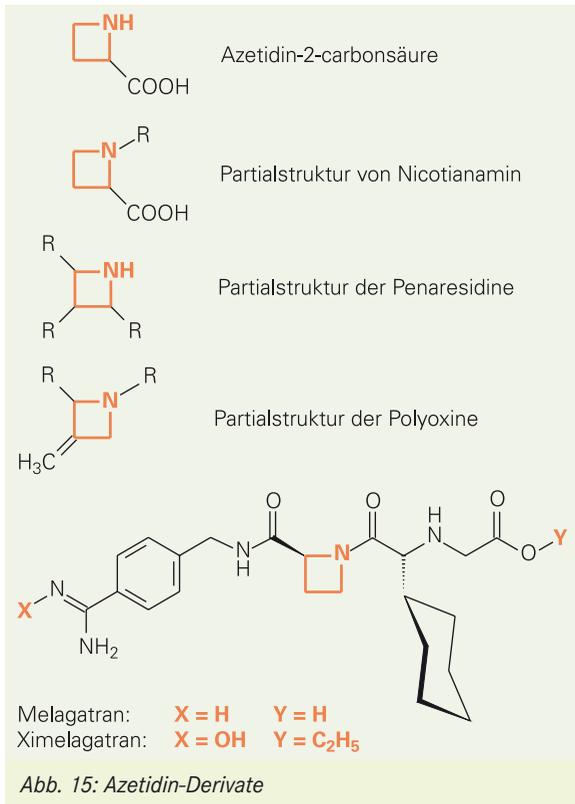


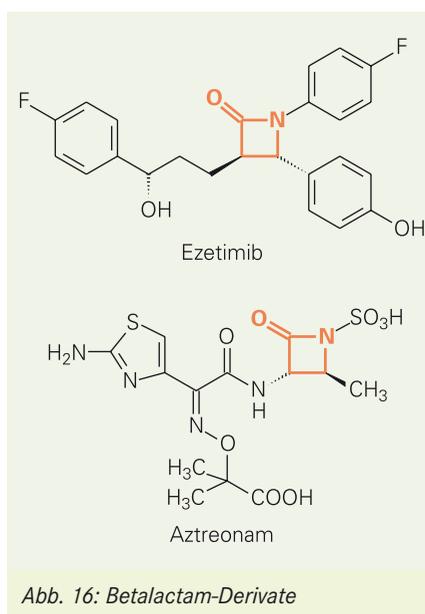
Abb. 14: Derivate des Oxetans und  $\beta$ -Lactons.



einen spezifischen Lipase-Hemmstoff darstellt.

**Orlistat** (Tetrahydrolipstatin) (Abb. 14) ist das synthetisch leichter zugängliche Tetrahydro-Derivat des nativen Lipstatins. Es steht zur Behandlung adipöser Patienten zur Verfügung. Durch Hemmung der fettverdauenden Triacylglycerin-Lipasen, speziell der Pankreas-Lipase, kommt es zu einer um etwa 30% verminderten Resorption der Nahrungsfette bzw. deren Spalt-

**Azetidin- und  $\beta$ -Lactam-Derivate.** Die Azetidin-2-carbonsäure (Abb. 15) ist als Naturstoff in Liliaceen-Blättern und in Leguminosen-Samen zu finden. Weitere Naturstoffe, die Derivate des Azetidins darstellen (Partialstrukturen in Abb. 15), sind Nicotianamin (aus *Nicotiana tabacum*), die Penaresidine (Alkaloide aus *Penares-Meereschwämmen*) und die Polyoxine (aus Kulturen von *Streptomyces* spp.).



produkte (Mono- und Diglyceride). Die Enzymhemmung kommt durch Veresterung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der Lipasen durch das reaktive  $\beta$ -Lacton zustande.

**Panlicin** (Abb. 14) ist ebenfalls ein Lipase-Inhibitor, der von einer *Streptomyces*-Spezies produziert wird. Weitere Naturstoffe mit der Partialstruktur des  $\beta$ -Lactons sind die Sesquiterpenoide Anisatin und Neoisatin aus dem Sternanis (*Illicium verum*) und die Ebelactone aus Kulturen von *Streptomyces aburavensis*.

stoffklasse der Cholesterol-Resorptionshemmer. Es vermindert die intestinale Resorption sowohl des mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterols als auch des endogenen Cholesterols aus der Galle (enterohepatischer Kreislauf). Die Anwendung des Wirkstoffs führt v. a. zur Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels. Ferner erhöht Ezetimib den HDL-Cholesterol-Spiegel und senkt den Triglyceridspiegel.

Die bekannteste Naturstoffgruppe mit einem Azetidinring als essenzieller Partialstruktur sind die  **$\beta$ -Lactam-Antibiotika**. Be-

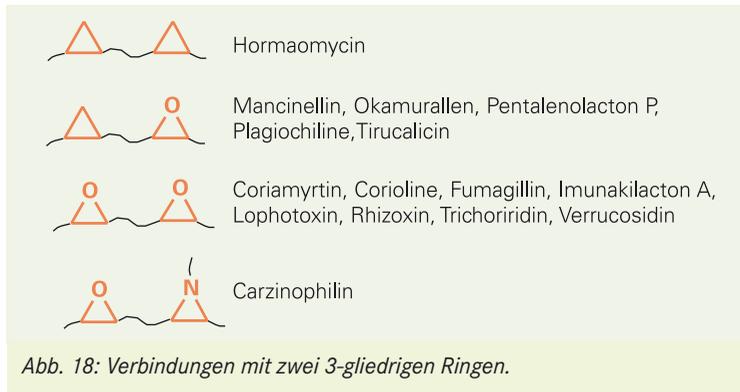
Grundgerüst	Arzneistoffe
Carbapenem	Imipenem Ertapenem
Oxapenam	Clavulansäure
Penam	Penicilline
Carbacephem	Loracarbef
Oxacephem	Latamoxef
Cephem	Cephalosporine Cefamycine

Abb. 17: Grundstrukturen der bicyklischen Betalactam-Antibiotika.

kannt sind monozyklische und bicyklische Wirkstoffe. Ein therapeutisch angewandtes Monobactam ist das **Aztreonam** (Abb. 16). Die Grundgerüste der bicyklischen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind in Abbildung 17 zusammengefasst.

### Verbindungen mit mehreren 3- oder 4-gliedrigen Ringen

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass die „Natur“ auch mühelos – jedoch nur vereinzelt – Ver-



bindungen produzieren kann, die einen Cyclopropanring und eine Epoxidgruppe in sich vereinen oder zwei Epoxidgruppen besitzen oder eine Epoxid- und eine Ethylenimin-Gruppe beherbergen (Partialstrukturen von Beispielen in Abb. 18). Außergewöhnlich sind ferner die Anhäufungen von Cyclopropan-Ringen in zwei Naturstoffen, die noch Forschungsnummern tragen und von den biochemischen Alleskännern der *Streptomyces*-Familie produziert werden (Abb. 19). Muten solche „zweifach gespannte“ Moleküle schon etwas exotisch an, so werden sie noch

deutlich überboten von dem sekundären Naturstoff **Charamin** (Abb. 20). Er enthält zwei Azetidgruppen und nur einen Stickstoff, was bedeutet, dass dieser sich im Angelpunkt einer Spiroverbindung befinden muss.

### Zusammenfassung

**Cyclopropan-Derivate** sind als Naturstoffe häufig anzutreffen, besonders als Terpene und Terpene. Unter den Arzneistoffen sind sie auch nicht selten. **Cyclopropen** als Grundstruktur

kommt bei den Naturstoffen nur gelegentlich vor.

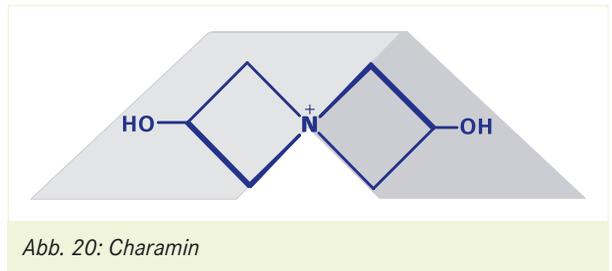
**Epoxide** (Ethylenoxid-Derivate) sind in der Natur sehr häufig vertreten, unter den Arzneistoffen jedoch selten.

**Ethylenimin-Derivate** machen sich sehr rar.

**Cyclobutan** ist eine relativ häufige Grund- oder Partialstruktur von Terpenen, und zwar besonders von Sesquiterpenen und -terpenoiden.

**Cyclobuten** ist das Gerüst von zwei Naturstoffen.

**Oxetan-** und  **$\beta$ -Lacton-Deriva-**



te sind sehr selten zu finden.

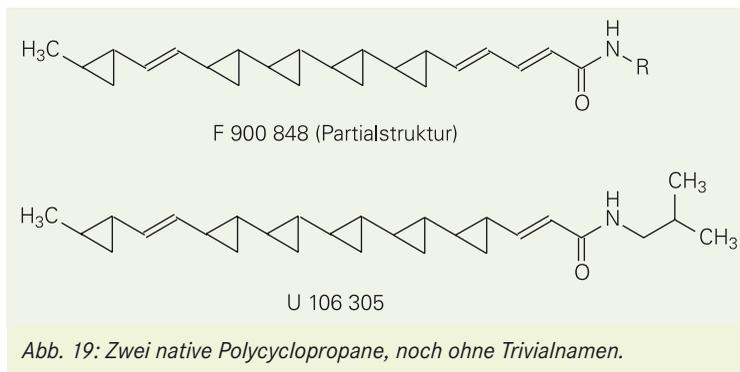
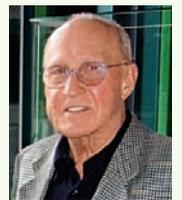
**$\beta$ -Lactam-Derivate** sind als native und halbsynthetische Arzneistoffe, die antibakteriell wirken, bestens bekannt. ◀

### Literatur

Informationen über alle genannten Arzneistoffe findet man in D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth: Medizinische Chemie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2005.

### 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



Literaturhinweise zu den einzelnen Naturstoffen können beim Autor angefordert werden.