

Heterocyclische mesomere Betaine

Von Laboratoriumskuriositäten zu biologischen Schlüsselmolekülen

Von Andreas Schmidt, Tobias Habeck und Thorsten Mordhorst

*"Doppeltes werde ich berichten:
Einmal wachsen sie zusammen,
um ein alleiniges Eines zu sein
aus Mehrerem, das andere Mal
entwickeln sie sich zu Verschiede-
nem, dass sie Mehreres sind aus
einem."*

EMPEKOKLES

Geschichte und Klassifizierung mesomerer Betaine

Der Vorsokratiker *EMPEKOKLES VON AKRAGAS*, dem wir den zitierten Satz verdanken, unterschied als Erster zwischen vier Elementen – Feuer, Wasser, Erde, Luft – als dem Ursprung aller Dinge und zwei entgegengerichteten Kräften, die er „Liebe“ und „Streit“ nannte. Natürlich verdanken wir *EMPEKOKLES* keine Erkenntnisse über mesomere Betaine; ersetzt man die vier „klassischen“ Elemente allerdings durch Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff sowie die gegenläufigen Kräfte schließlich durch positive und negative Ladungen, so nimmt dieser Satz auch das vorweg, was mehr als zwei Jahrtausende später auf einem Spezialgebiet der Organischen Chemie Gegenstand intensiver Diskussionen werden sollte.

Die Geschichte der im Labor synthetisierten Verbindungsklasse „heterocyclische mesomere Betaine“ beginnt im Jahre 1882, als

FISCHER und *BESTHORN* in einer Veröffentlichung eine Reihe von Reaktionsprodukten beschrieben, die sie durch Umsetzung von Schwefelkohlenstoff mit Phenylhydrazin erhalten hatten. Obwohl die Autoren in diesem Zusammenhang erwähnen, dass es sich um „erste Repräsentanten einer neuen und interessanten Körperklasse“ handele, wurde erst 87 Jahre später bewiesen, dass der ursprüngliche Strukturvorschlag nicht korrekt war: Nicht Verbindung **1**, sondern **2**, das Chemiker als Valenztautomerer von **1** bezeichnen, war als Stammvater aller synthetischen mesomeren Betaine unwissentlich gefunden worden. Auch die Strukturen der später synthetisierten Betaine **3** blieben lange Jahre unerkannt (*EARL*, *MACKNEY* 1935). Für sie wurde zunächst die hypothetische Struktur **4** formuliert. Die Autoren, denen bewusst war, dass diese Strukturformulierung nicht zu den Eigenschaften der Verbindung pass-

te, prägten das Akronym *Sydnor* nach dem Laborstandort, Sydney. Ursprünglich nur bis zur endgültigen Strukturaufklärung – also als Interimsname – gedacht, ist diese Bezeichnung jedoch bis heute gültig geblieben (obwohl wir heute die tatsächliche Struktur kennen) und wurde durch die Definition der *Münchnone* durch *HUISGEN* (1964) in München noch verfestigt. Viele Patienten werden heute mit dem mesomeren Betain **5** behandelt, das man als *Sydnor-Imin* bezeichnen muss und das sich unter dem Namen Corvaton® als Mittel zur Angina-pectoris-Prophylaxe in breiter Anwendung befindet (**Bild 1**). Die Substanzklasse der *Clausthalone* muss noch gefunden werden: eine neue Herausforderung.

Moleküls „neutralisieren“ können. Die Ladungen können sich dabei im Molekül räumlich trennen, so dass es einen positiv und einen negativ geladenen Molekülbereich gibt („Kreuzkonjugation“). In anderen mesomeren Betainen befinden sich die Ladungen sogar an denselben Atomen, ohne sich zu neutralisieren („Konjugation“). Beide Phänomene treffen bisweilen heute noch auf Befremden, widersprechen sie doch einer Grundregel für die Formulierung mesomerer Grenzstrukturen, wie sie in Lehrbüchern der Organischen Chemie zu finden ist. Denn polare Strukturen gelten als weniger stabil als solche mit formaler Ladungstrennung. In den Originalarbeiten aus der Anfangszeit der mesomeren Betaine wurde die Formulierung von negativen und posi-

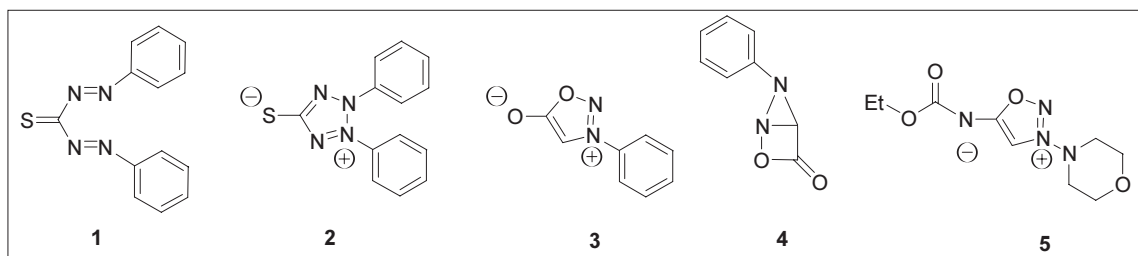


Bild 1: Die ersten synthetischen mesomeren Betaine und zwei historische Strukturvorschläge

Was war Ursache für die Verwirrung um die korrekte Struktur all dieser Verbindungen? Charakteristikum der Substanzklasse der mesomeren Betaine ist, dass sie durch dipolare Formeln beschrieben werden müssen; sie sind also – rein formal – zugleich positiv und negativ geladen, ohne dass sich die Ladungen innerhalb desselben

tiven Ladungen in ein und denselben Molekülen dementsprechend lange Zeit vermieden. Dies demonstriert sowohl die historische Kurzschreibweise (links) als auch die *CLAUS*'sche Diagonalformel (Mitte) des ersten sechsgliedrigen mesomeren Betains **6** (**Bild 2**). In beiden Formeln finden sich seltsame Verbindungslinien des ►

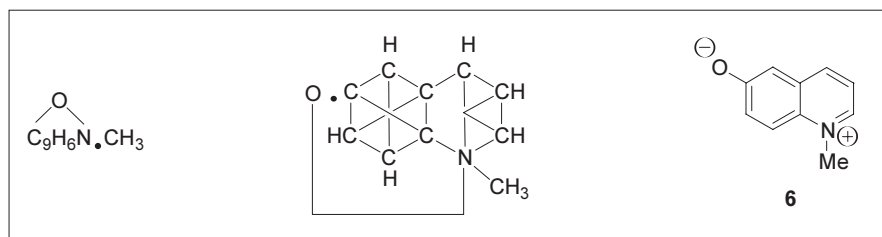


Bild 2: Historische Schreibweisen des Chinoliniumolats 6

negativ geladenen Sauerstoffatoms (Olatgruppe) mit dem quartären, also positiv geladenen Stickstoffatom (CLAUS, HOWITZ 1891, 1897). Hiermit versuchten die Autoren den scheinbaren Mangel der chemischen Formelschreibweise zu umgehen; diese Verbindungslinie kann schon aus geometrischen Gründen freilich keine chemische Bindung symbolisieren und erscheint heute – da wir um die Ladungen wissen – falsch.

Auch die Chemie der mesomeren Betaine erschien zunächst wenig verständlich: Während manche Strukturen als Aromaten sehr stabil sind, erwiesen sich andere als gar nicht erst isolierbar. Manche mesomere Betaine sind wertvolle Synthesebausteine in 1,3-dipolaren Cycloadditionen, während andere 1,4-dipolare Cycloadditionen eingehen. Dementsprechend verwirrend entwickelte sich die Nomenklatur dieser Verbindungsklasse, die um Akronyme wie *Mesoion*, *Paraion*, *Ylid*, *mesoionischer 4 π -Heterocyclus*, *mesoionischer Malonyl-Heterocyclus*, *inneres Salz*, *Anhydro-Verbindung*, *partiell Mesoion* sowie die Symbole ψ und \pm erweitert worden war.

KATRITZKY, zweifellos einer der bedeutendsten Chemiker auf dem Gebiet der Heterocycluschemie und im Sommer 2002 zu Gast an der TU Clausthal, bemängelte bereits 1955 als Student in einer Publikation die babylonische Begriffsvielfalt und die uneinheitliche Formelschreibweise und setzte sich für die heute allgemein akzeptierte Bezeichnung „mesomeres Betain“ als Oberbegriff für die gesamte Verbindungsklasse ein. Dies war nach eigenen Worten ein diplomatischer Fehler erster Ordnung, kritisierte er doch damit die Arbeiten von OLLIS, der ebenso wissenschaftlich angesehen wie einflussreich war.

OLLIS war es dann, der 1985 zusammen mit RAMSDEN und STANFORTH eine umfassende Klassifizierung vorstellte. Die Autoren wandten ein Ordnungsprinzip auf Strukturen und theoretisch vorhersagbare Verbindungen an, die in über 400 Publikationen beschrieben worden waren. Demnach können alle mesomeren Betaine in vier Hauptklassen und 16 Unterklassen eingeteilt werden. Man unterscheidet seitdem konjugierte, kreuzkonjugierte, pseudokreuzkonjugierte mesomere Betaine sowie heterocyclische konjugierte *N*-Ylide als eigenständige Verbindungsklassen. Hauptunterschied ist, wie bereits angedeutet, dass sich die Ladungen in konjugierten mesomeren Betainen gegenseitig formal „durchdringen“, ohne sich zu neutralisieren, während in kreuzkonjugierten Systemen die Ladungen strikt getrennt sind und sich in separaten Molekülteilen aufhalten. Das Phänomen der Pseudokreuzkonjugation, das quasi ein Hybrid zwischen Konjugation und Kreuzkonjugation darstellt, ist bis heute kaum verstanden. Vor allem fehlen bislang Untersuchungen, die das Phänomen der Pseudokreuzkonjugation chemisch verifizieren. Die vorgeschlagene Klassifizierung, die auf drei theoretischen Fundamenten steht, ist jedenfalls die Grundlage für das tiefere Verständnis der Chemie dieser Verbindungsklasse geworden und zugleich

Herausforderung zu weitergehenden Untersuchungen. Sogenannte Isokonjugationsbeziehungen führen zur Definition der 16 unterschiedlichen Klassen (s. Stammbaum, Bild 3), die bis heute drastische Populationsunterschiede zeigen: Während beispielsweise mesomere Betaine aus der Klasse 1 über hundert bekannte Strukturen umfassen, sind andere Klassen durch weniger als zehn bekannte Strukturen repräsentiert. Die Klassen 10 und 15 sind bislang unbekannt, ihre Existenz lässt sich aber nach der schlüssigen Theorie von OLLIS, STANFORTH und RAMSDEN sicher vorhersagen. Generell sind im Stammbaum von links nach rechts die heute zur Verfügung stehenden Informationen stark abnehmend, so dass bis heute Handlungsbedarf herrscht. Die Beschäftigung mit mesomeren Betainen, die in der Natur eine Rolle spielen, ist hierbei sicherlich nur ein kleiner Teilaspekt. Über diesen soll an dieser Stelle berichtet werden.

natürliche, meist stickstoffhaltige Verbindungen, die biologisch aktiv sind und oft in Pflanzen, aber auch in Meeresorganismen und Insekten, sehr selten sogar in Reptilien und Säugetieren vorkommen. Oft dienen Alkaloide der Verteidigung der Pflanzen oder Meeresorganismen. Viele Alkaloide haben den biologischen Zweck, schlecht zu schmecken, den Fraßfeind schlimmstenfalls zu töten oder zumindest eine beträchtliche Übelkeit hervorzurufen. Letztere Methode zielt auf die Lernfähigkeit des Fraßfeindes, der nach einmaligem Genuss rasch lernen soll, die entsprechende Pflanze nie wieder zu probieren (Sekundärmetaboliten). Manche Pflanzen nutzen Alkaloide, um den Boden so zu kontaminieren, dass nur sie selbst dort lebensfähig sind. Seltener sind Alkaloide für die unmittelbare biochemische Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen verantwortlich (Primärmetaboliten). Die Wissenschaft beginnt aber gerade erst, das komplizierte

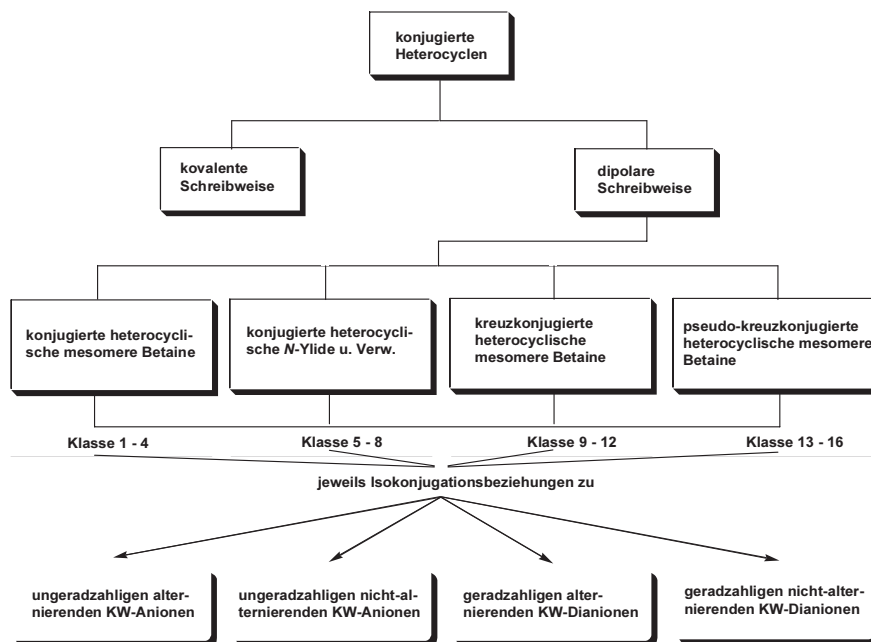


Bild 3: Stammbaum der heterocyclischen mesomeren Betaine

Mesomere Betaine in der Natur

Alkaloide

Einer Äußerung von RAMSDEN zufolge wurde der Verbindungsklasse der mesomeren Betaine eine ganz besondere Aufmerksamkeit zuteil, als sie in die „Aristokratie der chemischen Verbindungen, d.h. in die Klasse der Naturstoffe“, aufgenommen wurde. Dass mesomere Betaine in der Natur existierten, war zunächst eine Überraschung. Dabei sind gerade die pseudokreuzkonjugierten Systeme, über die man sehr wenig weiß, in der Natur recht weit verbreitet. Alkaloide nennt man

Zusammenspiel der „chemischen Sprachen“ zwischen verschiedenen Pflanzen, zwischen Pflanzen und Insekten, oder zwischen verschiedenen Insekten zu verstehen, und dies ist maßgeblich auf die immer besser werdenden Analysemethoden der organischen Chemie zurückzuführen. Das folgende Schema stellt eine kleine Auswahl an mesomeren Alkaloid-Betainen vor, die offenbar wichtige biologische Rollen erfüllen. Vor kurzem wurden beispielsweise Norzooanemin 7 (Bild 4) und Trigollenin 8 aus dem heute im Great Barrier Reef Australiens beheimateten corallinen Schwamm *Astrosclera willeyana* isoliert, der nach neueren Erkenntnissen ein Alter von bis zu 600 Jahren erreichen kann (WÖR- ▶

HEIDE, REITNER 1997). Er gilt als „lebendes Fossil“, da er nachweislich seit dem Paläozoikum existiert (REITNER 2003). Das kreuzkonjugierte mesomere Betain Trigollenin **8**, ein strukturell sehr einfaches Nicotinsäure-Derivat, findet sich darüber hinaus in einer großen Anzahl von Pflanzen. Seinen Namen hat es von *Trigonella foenum graecum* (Bockshornklee), in dessen nichtflüchtigen Komponenten es sich in einer Konzentration von 0,4% befindet. Trigollenin wurde bereits 1885 isoliert, und zu seiner biologischen Funktion gibt es seitdem eine ganze Fülle von Untersuchungen. Sein Verwandter, das pseudokreuzkonjugierte mesomere Betain Homarin **9**, findet sich vor allem in marinen Organismen wie Hummern (*Homarus vulgaris*; daher der Name), Muscheln wie auch Miesmuscheln (*Mytilus edulis*) und Austern (*Ostrea edulis*), Seeanemonen („dead men's fingers“; *Alcyonium digitatum*), Seescheiden, Seeigeln und anderen. So ist es beispielsweise das Verteidigungskaloid der antarktischen Meeresschnecke *Marseniopsis mollis*, die auch durch ihre zitronengelbe Farbe vor sich warnt. Eine Ausnahme ist seine Isolation aus Extrakten der auch im Harz zu findenden schwarzen Wegschnecke (*Arion empiricorum*). Diese Anhäufung pseudokreuzkonjugierter mesomerer Betaine in Meeresorganismen, also bei nahezu gleichbleibend niedrigen Umgebungstemperaturen, lässt einen Zusammenhang insbesondere mit der thermischen Instabilität solcher Systeme im Vergleich zu kreuzkonjugierten Betainen vermuten.

Kürzlich wurde gefunden, dass das Glühwürmchen *Photuris versicolor* das betainische Alkaloid **10** als Verteidigungskaloid benutzt (GONZALES 1999). Ein ganzer Cocktail an verschiedenen Verbindungen macht das Glühwürmchen für Feinde ungenießbar, wobei nur das mesomere Betain **10** von *Photuris* selbst biosynthetisiert wird. Die anderen Substanzen des Cocktails stammen von anderen Glühwürmchen-Arten (*Photinus* sp.), deren Substanzen offenbar weniger effektiv sind: Insbesondere die *Photuris*-Weibchen locken die Männchen der anderen Spezies an, um sie sogleich zu verspeisen, die fremden Verteidigungssubstanzen aufzunehmen und gleich an ihre Eier abzugeben, um auch diese zu schützen.

Als Beispiel für pharmakologisch interessante Betaine sei hier das Ungerimin **11** erwähnt, das aus asiatischen Giftililien (*Crinum* sp.) gewonnen wurde und gegen Eierstock- und Magenkrebs wirkt. Das Alkaloid Fenfangjin H **12** stammt dagegen aus den Wurzeln der traditionellen chinesischen Heilpflanze Fen-fang-ji (*Stephania tetrandra*), die gegen Entzündungen und Allergien eingesetzt werden. Pyridinolin **13** wird als Säu-

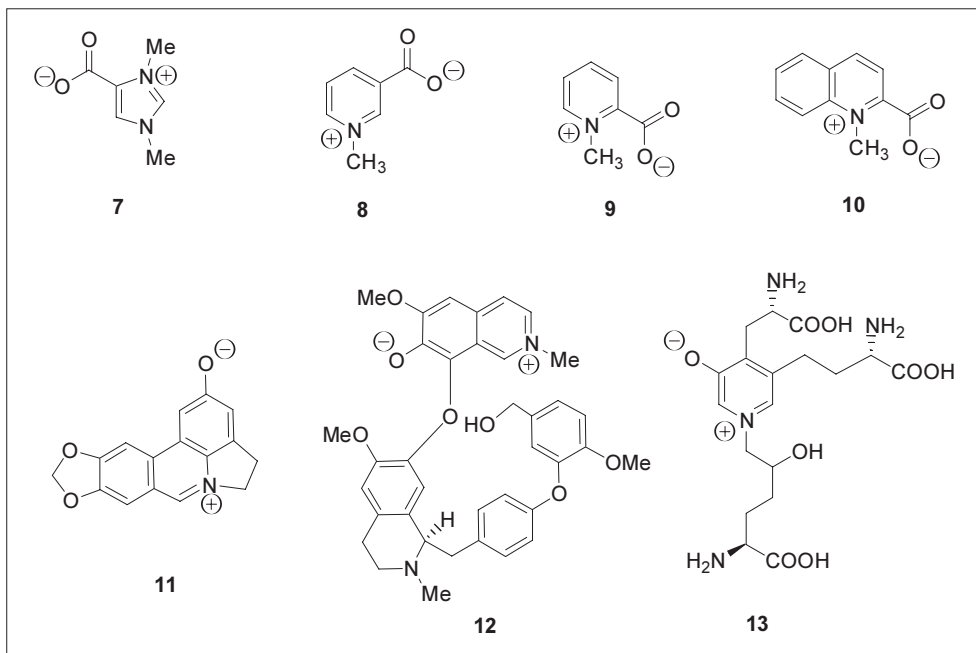


Bild 4: Auswahl mesomerer Betaine aus der Natur



Blüte der asiatischen Giftililie (*Crinum asiaticum*), aus der das biologisch aktive Alkaloid Ungerimin **11** isolierbar ist (rechts).



getier-Alkaloid bezeichnet. Es findet sich als verknüpfender Baustein auch in menschlichem Kollagen und kann aus Knochen isoliert werden. Es spielt als biochemischer Marker bei Erkrankungen wie Osteoporose und Knochenkrebs eine bedeutende Rolle in der Diagnostik. Verbindung

Aus dem am Mittelmeer bis China beheimateten Bockshornklee (*Trigonella foenum graecum*) wurde schon 1885 das mesomere Betain Trigollenin **8** isoliert (links).



Schwarzkümmel (*Nigella sativa*) aus Südeuropa und Nordafrika enthält das betainische Alkaloid Nigellizin **14** (links).

13 ist dabei nicht das einzige mesomere Betain, das auch in den biochemischen Abläufen des Menschen wichtig ist (s. u.). Zwei Übersichtsartikel zu der überraschend großen Vielfalt betainischer Systeme in der Natur und ihrer Chemie befinden sich im Druck (SCHMIDT 2003). ▶

Das Alkaloid Nigellicin **14** (Bild 5) wurde aus Schwarzkümmelsamen (*Nigella sativa*) isoliert (ATTA-UR-RAHMAN 1985), die vielseitig als Heilmittel und unter dem Namen „schwarzer Koriander“ auch als Gewürz beispielsweise für Pita-Brot verwendet werden. Nigellicin ist strukturell aus gleich zwei Gründen interessant: Erstens ist es ein pseudokreuzkonjugiertes mesomeres Betain der sehr seltenen Klasse 16, deren Existenz 1985 durch OLLIS, STANFORTH und RAMSDEN vorhergesagt wurde. Zum zweiten ist es ein Derivat des Indazols, das bisher nur sehr selten in der Natur identifiziert wurde. Über Synthesen und Eigenschaften des elektronisch relevanten Bauelements dieses Alkaloids, dem substituierten Pyrazolium-3-carboxylat **16**, berichteten wir unlängst (HABECK 2003).

Die Synthese ist in Bild 6 für Interessierte grob skizziert; sie findet sich mittlerweile im *The Journal of Organic Chemistry* publiziert. Wir waren erstaunt, dass die Zielmoleküle selbst in Gegenwart von Schwefelsäure als Betaine, d.h. mit einer negativ geladenen Carboxylat- (COO^-) anstelle einer Carbonsäurefunktion (COOH), anfallen.

Löst man diese mesomeren Betaine auf, so spalten sie je nach Lösungsmittel bereits bei 50°C Kohlendioxid ab. Hierbei bilden sich sogenannte Ylide, die ähnlich vom Vitamin B₁ bekannt sind und die somit erst die biologische Funktion dieses Vitamins ermöglichen. Die negative Ladung dieser hochreaktiven Ylide ist nicht wie in mesomeren Betainen innerhalb des π -Systems delokalisiert, sondern befindet sich in einem zum Heteroaromaten abgewinkelten Orbital. Durch Abfangreaktionen, die zu **21**, **22** und **23** führen, kann man diese kurzlebigen Spezies nachweisen (Bild 7). Während die Bildung von **21** und **22** zu erwarten gewesen war, ist die Reaktion zu **23** mit wässrigem Aceton sicherlich eine Überraschung. Ein aus den Blättern des Granatapfelbaums (*Punica granatum*) isoliertes Alkaloid ist trotz seiner einfachen Struktur für Naturstoffchemiker sehr außergewöhnlich. Es ist einigen Stoffen verwandt, die bei der Photosynthese eine essentielle Rolle spielen. Dieses Alkaloid wird von seinen Entdeckern als Kation **24** beschrieben (NAWWAR 1994). Es fiel uns auf, dass die Bildung einer negativen Ladung durch H^+ -Abspaltung an der 2'-Hydroxygruppe ein konjugiertes mesomeres Betain **25** ergibt, während Deprotonierung der

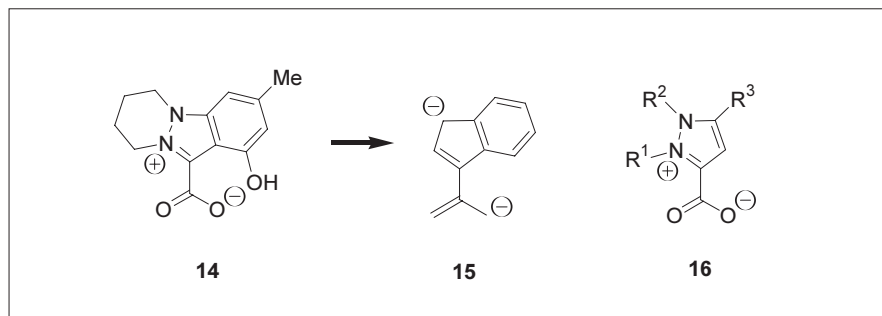


Bild 5: Das Alkaloid Nigellicin **14**, sein Isokonjugates **15** und sein Bauelement **16**

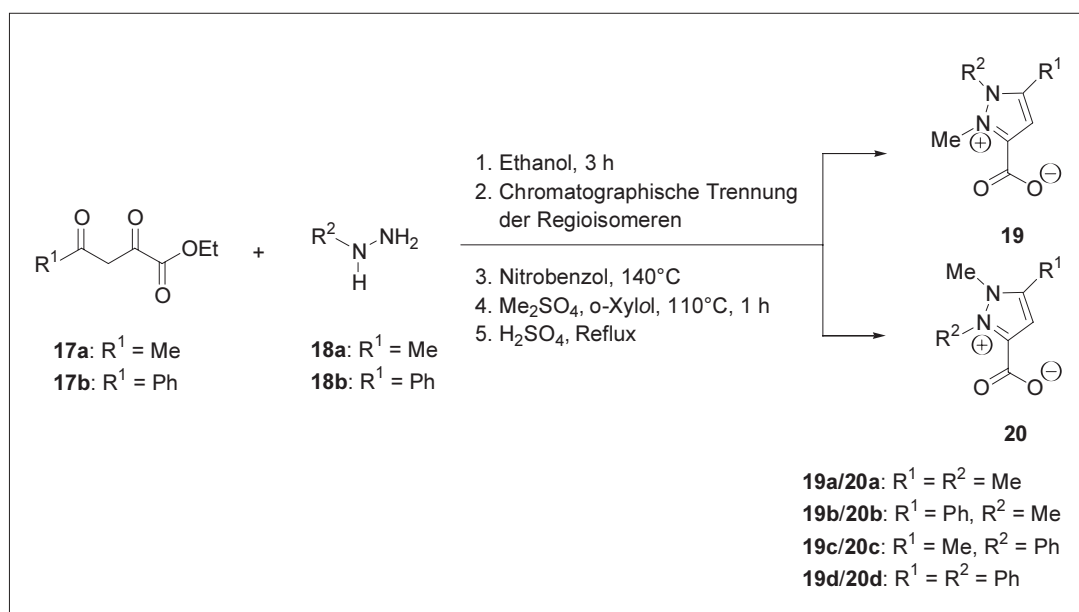


Bild 6: Synthese der elektronisch relevanten Bauelemente des Alkaloids Nigellicin aus Schwarzkümmelsamen (*Nigella sativa*)

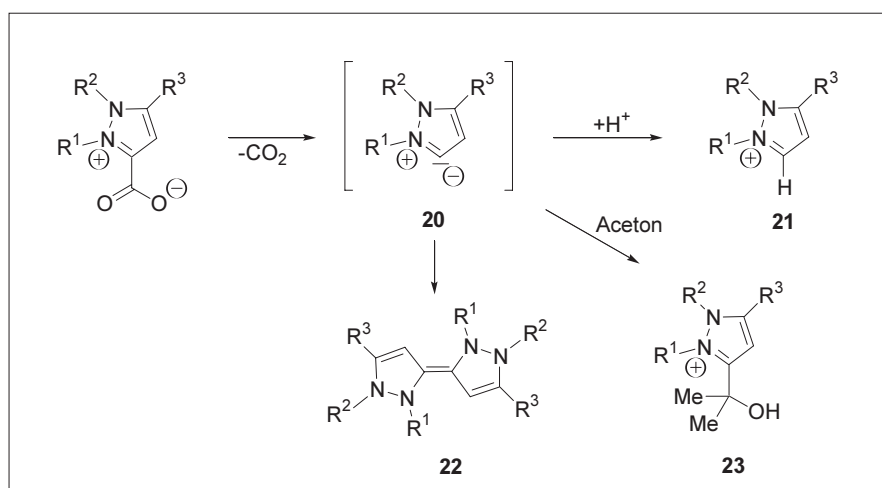


Bild 7: Hochreaktive Ylide aus Pyrazolium-carboxylaten

5'-Gruppe hingegen zu einem kreuzkonjugierten System **26** führt (Bild 8). Solche „schaltbaren“ Systeme gibt es nur sehr selten: Die Position eines einzigen Protons ist also verantwortlich dafür, ob sich die Ladung unter Ausbildung eines stark dipolaren Moleküls „trennt“ oder ob sie sich „durchmischt“. Die Natur kann also das Dipolmoment und noch eine ganze Reihe anderer Eigenschaften auf diese einfache Weise modulieren. Wir fanden in der Tat, dass in Wasser ein Betain vorliegt, das (in DMSO- d_6) zunächst die kreuzkonjugierte Form ausbildet. Weitere Deprotonierung führt zu einem Gleichgewicht aus Konjugation und Kreuzkonjugation und schließlich zu einem isolierbaren anionischen Tripol **27**, in dem zwei negative und eine positive Ladung in Konjugation stehen und das wir daher als *mesomeres Betainat* bezeichnen. Bei pH-Werten über 13 erfolgt eine sog. pericyclische Ringöffnung des Pyridiniumringes zu **28**; alle Schritte sind reversibel (MORDHORST 2003). Hierbei ist ein Farbenspiel von fast schwarz (**28**) über braun (**27**), rot, orange (**26/25**) nach hellgelb (**24**) und zurück zu beobachten. Nicht nur innerhalb dieses Moleküls gibt es interessante Wechselwirkungen. Einzelne Moleküle stapeln sich übereinander (vertikale oder π -Wechselwirkungen) oder ordnen sich nebeneinander an (horizontale Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen). Die biologische Funktion dieses Stoffes aus Granatapfelblättern kennt man noch nicht. Die vielseitigen Eigenschaften dieses mesomeren Betains tragen vielleicht einmal zur Klärung dieser Frage bei.

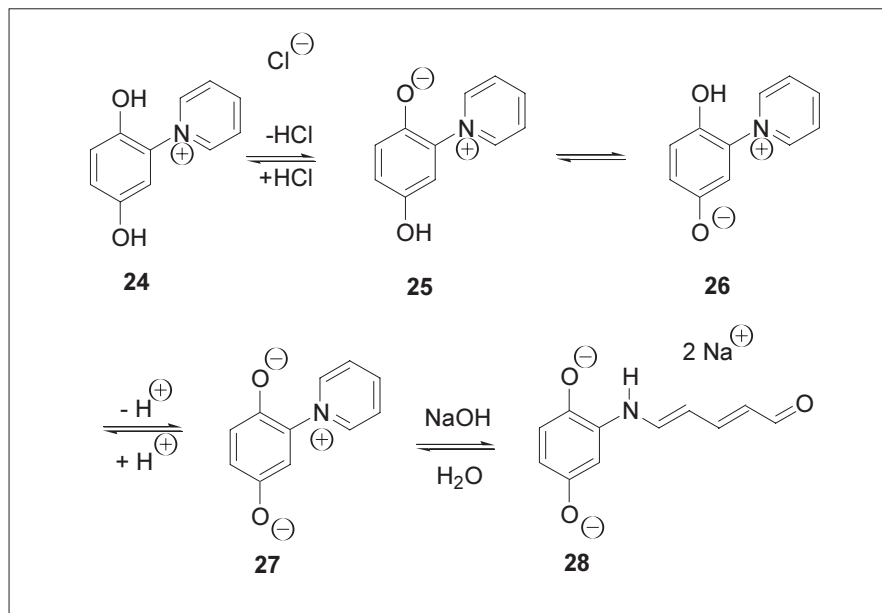


Bild 8: Spiel der Ladungen in einem Alkaloid aus dem Granatapfelbaum

Nucleobasen

Die Speicherung unserer Erbinformation in den Nucleinsäuren (DNS) beruht auf der außerordentlichen Treue der in ihr enthaltenen vier Nucleobasen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Adenin und Thymin bilden stets ein Paar, und Guanin und Cytosin ebenso. Die gleich-

mäßige Geometrie eines DNS-Doppelstranges, die zwei ineinander gewundenen Wendeltreppen gleicht und deren Strukturaufklärung WATSON und CRICK vor exakt 50 Jahren gelang, beruht auf diesen sehr zuverlässigen Paarungseigenschaften. Da die biochemischen Abläufe in unseren 60 Billionen Zellen (Mensch, 75 kg) – wie beispielsweise bei der Zellteilung – reibungslos funktionieren müssen, damit ein Organismus lebensfähig bleibt, werden fehlerhafte, z.B. durch UV-Licht beschädigte Nucleobasen oder falsche Basenpaarungen durch spezielle Enzyme unverzüglich korrigiert. Geschieht dies nicht, so können Krankheiten wie Krebs die Folge sein. In unseren Zellen werden Spezialaufgaben von chemisch speziell modifizierten Nucleobasen erfüllt. Um andere Architekturen von Nucleinsäuren wie beispielsweise die Kleeblattform der *transfer*-RNS zu erzeugen, benutzt die Natur u.a. mesomere Betaine. Sie besitzen veränderte Basenpaarungs- und Stapel-Eigenschaften im Vergleich zu den „klassischen“ Nucleobasen der DNS. Das 7-Methylguanin ist ein solches mesomeres Betain. Es findet sich auch an der Spitze („5'-Kappe“) einer weiteren Spezialform unserer Erbsubstanzen, der *messenger*-RNS **29** (Bild 9). Von ihr wird die Erbinformation in den sogenannten Ribosomen unserer Zellen abgelesen und in Proteine „übersetzt“. Das mesomere Betain lenkt das gesamte Molekül **29** an die richtige Posi- ►

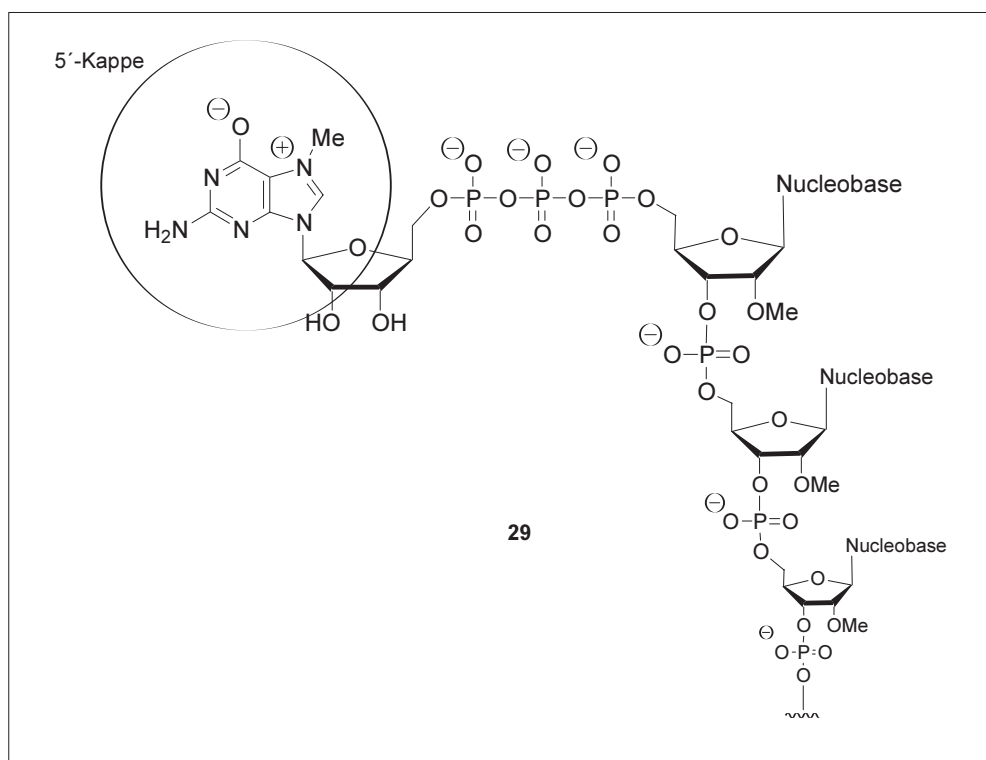


Bild 9: Biologische Funktionen betainischer Nucleobasen: 5'-terminale Kappe 29 eucaryotischer m-RNS

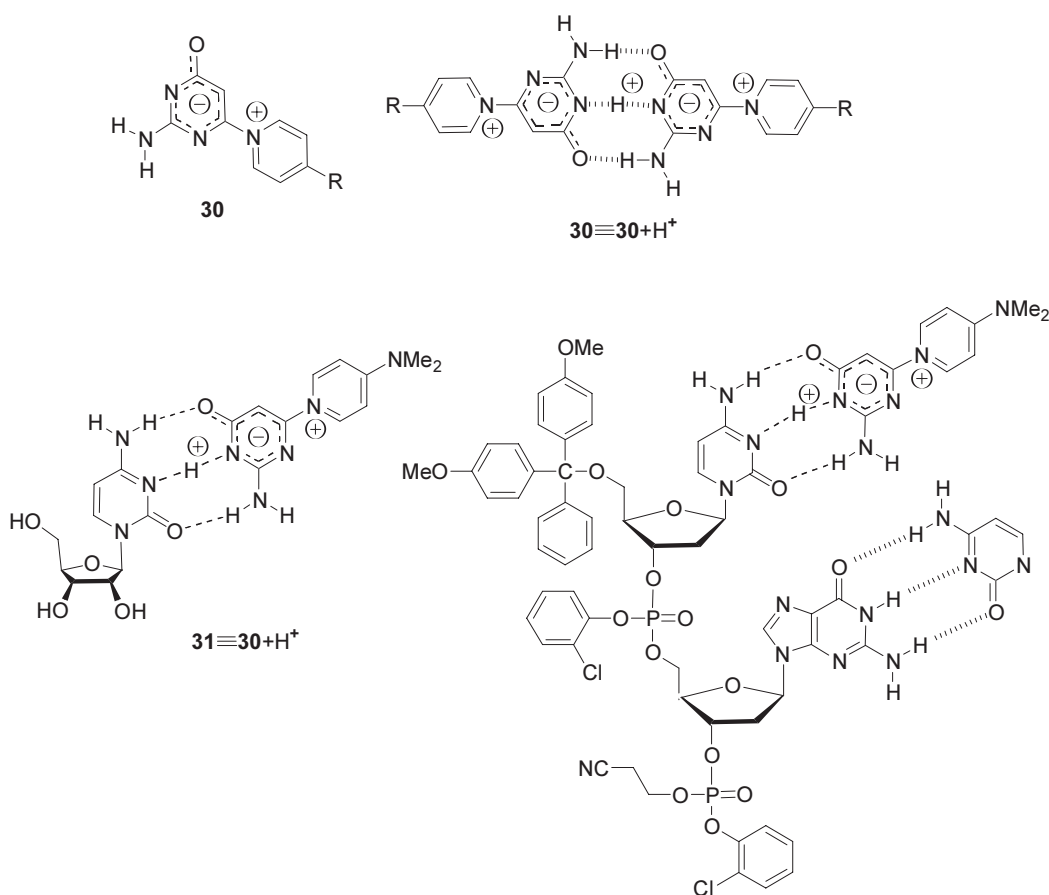


Bild 10: Basenpaarungen an Cytidin und einer DNS-Modellverbindung

tion des Ribosoms, wo dann das Ablesen der Informationen beginnt.

Was passiert, wenn man den Konjugationstyp der natürlichen Nucleobasen-Betaine verändert? In den künstlichen Betainen **30** ist die *WATSON-CRICK*-Erkennungsoberfläche zu den natürlichen Materialien identisch, aber der Konjugationstyp ist ein anderer. Die Moleküle **30** haben nun die Fähigkeit, sich selbst zu erkennen, wobei sie Paare wie **30** \rightleftharpoons **30** + H⁺ bilden. Bei Untersuchung des Basenpaarungsverhaltens zeigte sich, dass sich die molekularen Erkennungseigenschaften der kreuzkonjugierten Modellverbindungen **30** im Vergleich zu den natürlich vorkommenden konjugierten Systemen stark verändert. So sind im Unterschied zu der natürlichen Verbindung Basenpaarungen zu Cytosin, nicht jedoch zu Guanin nachweisbar. Der Nachweis gelang auch an einer geschützten DNS-Modellverbindung, die mit ihrer C-G-Basensequenz mit dem mesomeren Betain und einem Molekül Cytosin doppelt belegt werden konnte (Bild 10, rechts unten; SCHMIDT 2002). Es war also zu erwarten, dass diese neuen mesomeren Betaine biologisch aktiv sind und möglicherweise in die biochemischen

Vorgänge der Zellteilung und der Vererbung eingreifen; in der Tat beweist in ersten Tests des *National Cancer Instituts* (USA) eine dieser Verbindungen *in vitro* Wirksamkeit gegen Brustkrebszellen von Frauen.

Fazit und Ausblick

Heterocyclische mesomere Betaine haben sich in den letzten Jahrzehnten von Laboratoriumskuriositäten zu Molekülen etabliert, die nicht nur in der organischen Synthese als Ausgangsmaterialien oder Intermediate eine beträchtliche Bedeutung erlangt haben, sondern deren u.a. auf filigrane Modulationen von Ladungsdichten zurückzuführende biologische Funktionen sich insbesondere in den letzten Jahren stark erhellt hat. Trotzdem bleiben viele Aspekte dieser Verbindungsklasse – nicht nur durch die Brille des Naturstoffchemikers – im Dunklen, viele plausible Strukturen bisher unentdeckt und fordern weitere Arbeiten heraus. „Denn was ist, sind eben jene (Elemente); indem sie durch einander hindurch gehen, werden sie aber anders im Aussehen: so großen Unterschied bewirkt Mischung im Wechsel.“ (EMPEDOKLES)

Ann. d. Red.: Eine Literaturliste kann von den Autoren angefordert werden.

Die Bilder wurden freundlicherweise von Gernot Katzer (*Trigonella foenum graecum*; Universität Graz, <http://www-ang.kfunigraz.ac.at>), von Prof. Jim Manhart (*Crinum asiaticum*, Department of Biology, Texas A&M University) und von Walter Fürer (*Nigella sativa*; <http://www.sanat.ch>) zur Verfügung gestellt.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Andreas Schmidt
Dipl.-Chem. Tobias Habeck
Cand. Chem. Thorsten Mordhorst
Institut für Organische Chemie
Leibnizstraße 6
38678 Clausthal-Zellerfeld
Tel.: 05323/72-3861
Fax: 05323/72-2834
E-Mail: schmidt@ioc.tu-clausthal.de