

Mesoformen

Was sind Mesoformen? In diesem Essay dient der Begriff Mesoform zur Kennzeichnung von optisch inaktiven Molekülen, die zwar über zwei oder (geradzahlig) mehr Asymmetriezentren verfügen, wegen ihrer Symmetrie jedoch den polarisierten Lichtstrahl nicht zu drehen vermögen, also optisch inaktiv sind.

Der als Vorsilbe gebrauchte Wortstamm „meso“, abgeleitet vom griechischen mesos = mitten oder dazwischen, wird vielseitig verwendet. Hier einige Beispiele:

- Mesoderm: mittleres Keimblatt
- Mesokarp: Mittelschicht der Fruchtwand bei Pflanzen
- Mesolithikum: mittlere Steinzeit
- Mesophyll: zwischen der oberen und der unteren Epidermis gelegenes Gewebe des Pflanzenblattes

- Mesozoikum: erdgeschichtliches Mittelalter
- Auf molekularer Ebene dient „meso“ zur
- Kennzeichnung einer intermediären Hydratationsstufe einer anorganischen Verbindung, z. B. meso-Periodsäure = $\text{H}_3\text{IO}_5 = \text{HIO}_4/\text{H}_2\text{O}$
 - Kennzeichnung eines Zwischenzustandes (Mesomerie)
 - Kennzeichnung einer Mittelstufe in kondensierten Ringssystemen
 - Kennzeichnung eines infolge molekularer Symmetrie optisch inaktiven Moleküls (Mesoform).

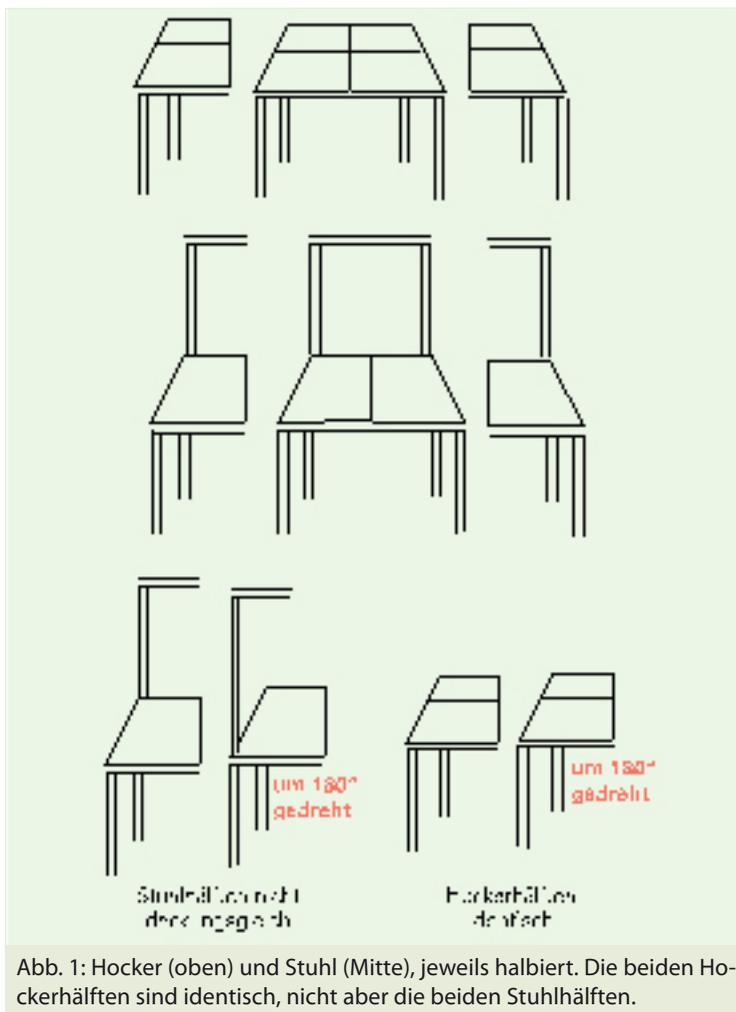


Abb. 1: Hocker (oben) und Stuhl (Mitte), jeweils halbiert. Die beiden Hockerkhälften sind identisch, nicht aber die beiden Stuhlhälften.

tisch inaktiven Moleküls (Mesoform).

In diesem Essay geht es um den letzten Punkt. Eine einfache

Definition von

„Mesoform“

könnte so lauten:

„Eine Verbindung

mit zwei oder

mehr Chiralitäts-

zentren, die mit

ihrem Spiegelbild

zur Deckung ge-

bracht werden

kann, wird als

Mesoform oder

meso-Verbindung

bezeichnet.“ Für

den Leser dieser zwei Zeilen,

der in stereochemischen Be-

trachtungen nicht so bewandert

ist, vermag die Definition trotz

ihrer korrekten Aussage – so be-

fürchtet der Autor dieses Essays

– keine klare Vorstellung zu ver-

mitteln. Versuchen wir es des-

halb mit Definitionen von Auto-

ren bekannter und anerkannter

Lehrbücher, die hier (nicht immer

ganz wörtlich) zitiert werden

sollen:

F. Vögtle: Moleküle mit mehr

als einem asymmetrisch substi-

tuierten C-Atom, die Symmetrie-

elemente der Spiegelung enthal-

ten und dadurch achiral sind,

nennt man meso-Verbindungen.

B. Testa: Meso-Verbindungen

sind solche, deren individuelle

Moleküle eine gerade Anzahl

identisch verbundener enantio-

merer Gruppen besitzen und

sonst keine anderen chiralen

Gruppen.

E. Breitmaier und G. Jung:

Meso-Isomere (RS) und (SR)

lassen sich aus Symmetriegrün-

den zur Deckung bringen und

sind daher keine Enantiomere.

H. R. Christen/F. Vögtle: Eine

meso-Form ist eine Substanz,

deren Molekül mit seinem Spie-

gelbild zur Deckung gebracht

werden kann und die optisch in-

aktiv ist, obschon das Molekül

asymmetrisch substituierte C-

Atome enthält. (Anmerkung:

Natürlich sind nur solche R,S-

Isomere meso-Formen, bei den-

nen beide Chiralitätszentren

gleichartig substituiert sind.)

G. Quinkert, E. Egert und

Ch. Griesinger: Verbindungen,

bei denen stereogene C-Atome

jeweils paarweise mit gleicher



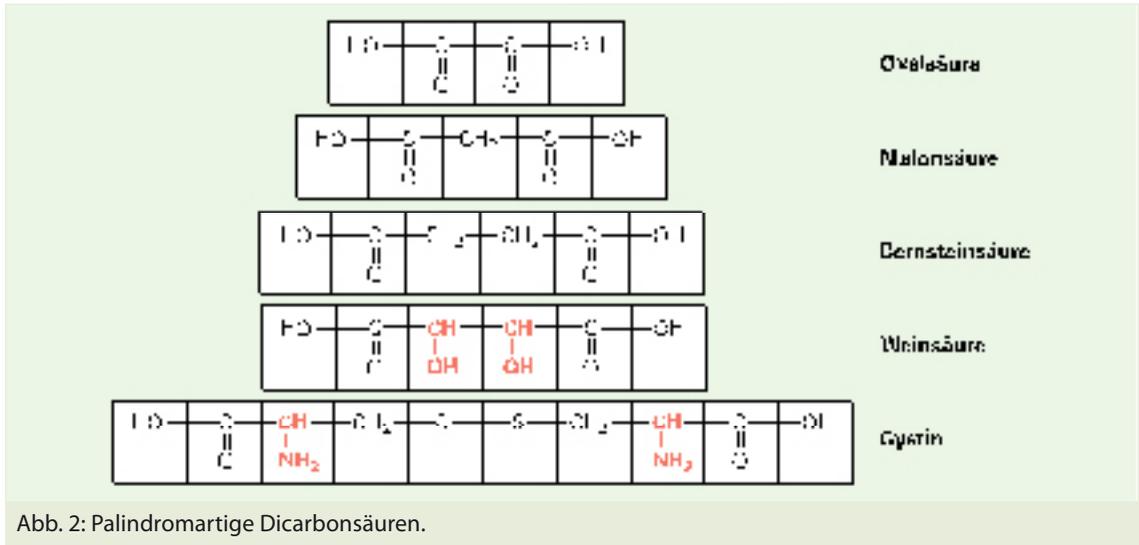


Abb. 2: Palindromartige Dicarbonsäuren.

Konstitution, äquidistant vom geometrischen Zentrum, aber unterschiedlicher absoluter Konfiguration vorliegen, nennt man meso-Verbindungen.

An dieser Stelle können wir endlich mal, was jeder deutsche Autor oder Vortragende gerne tut, Goethe zitieren: „Da steh' ich nun, ich armer Tor, und bin so klug als wie zuvor“ (Faust 1). Versuchen wir deshalb, uns dem Begriff Mesoformen auf einem Umweg zu nähern.

Entscheidend für die Existenz chiraler Objekte ist die weitgehende Ausschaltung der Symmetrie. Werden aber zwei spiegelbildliche, chirale Objekte, die selbst keine Symmetrie aufweisen, gegenübergestellt oder miteinander verbunden, so entsteht ein symmetrisches Gesamtbild oder eine symmetrische Verbindung.

Doch grau ist alle Theorie, und um den Schleier zu lüften, zersägen wir exakt in der Mitte ei-

nen **Hocker** mit quadratischer oder rechteckiger Sitzfläche. Es entstehen zwei identische symmetrische Hälften, die jeweils eine Symmetrieebene aufweisen (Abb. 1).

Zersägen wir dagegen einen symmetrischen **Stuhl** mit quadratischer oder rechteckiger Sitzfläche und Lehne, so entstehen zwei spiegelbildliche chirale Hälften ohne Symmetrieebene (Enantiomorphie), die nicht zur Deckung zu bringen sind (Abb. 1).

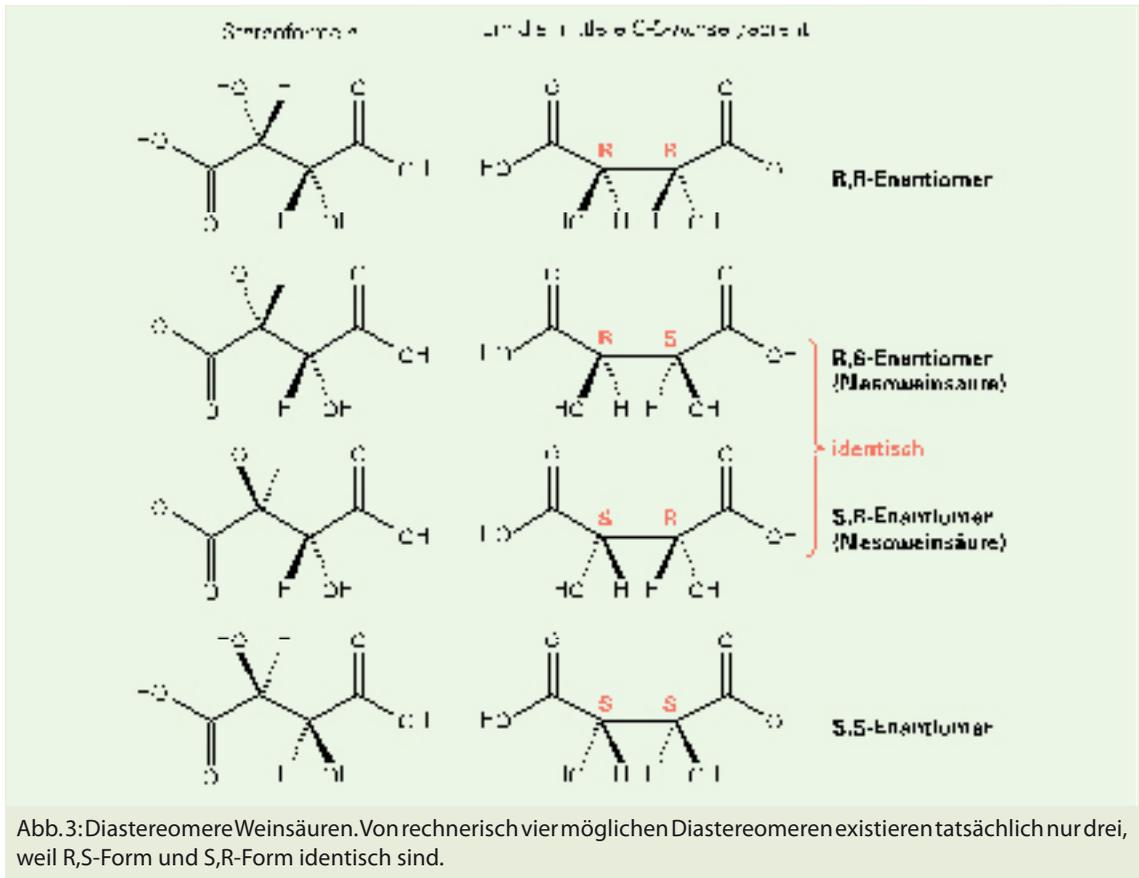


Abb. 3: Diastereomere Weinsäuren. Von rechnerisch vier möglichen Diastereomeren existieren tatsächlich nur drei, weil R,S-Form und S,R-Form identisch sind.

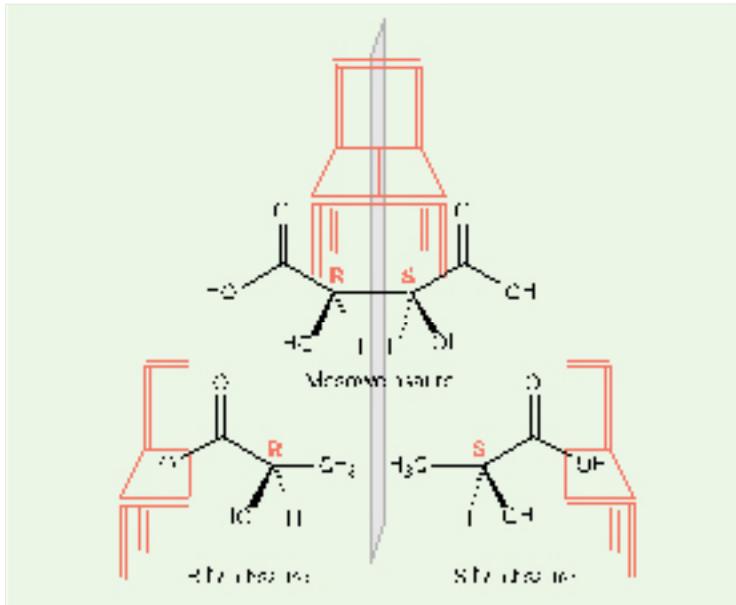


Abb. 4: Die Mesoweinsäure (R,S) besitzt eine interne Spiegelebene, das Enantiomerenpaar der Milchsäure (R oder S) eine externe Spiegelebene.

Verbindungen, die eine **interne Spiegelebene** enthalten, die sie gedanklich in zwei chirale Einheiten (Enantiomere) teilt, nennt man in der Chemie Mesoformen.

Molekulare Mesoformen sind spezielle molekulare **Palindrome**, wobei die Symmetrieverhältnisse nur aus den Stereoformeln, d.h. unter Berücksichtigung der Chiralität exakt zu beurteilen sind.

In Abbildung 2 sind fünf verschiedene **Dicarbonsäuren** zusammengestellt, nämlich Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure und Cystin – auf den ersten Blick sind alle perfekte Palindrome. Doch wenn wir genauer hinsehen, entdecken wir in der Weinsäure und im Cystin je zwei asymmetrisch substituierte C-Atome bzw. Chiralitätszentren (rot). Da die **Weinsäure** zwei Asymmetriezentren enthält, sollten nach den gängigen Regeln der Stereochemie $2^2 = 4$ **Diastereomere**, d.h. vier in der dritten Dimension sich unterscheidende Verbindungen gleicher Grundstruktur (Konstitution), existieren (Abb. 3). Weil aber die Weinsäure eine symmetrische Grundstruktur aufweist, sind die beiden R,S-Enantiomere identisch (= Mesoweinsäure oder meso-Weinsäure), wodurch sich die Zahl der Diastereomere auf drei reduziert. Dieses Phänomen

soll im 9. Essay: „Symmetrie versus Chiralität“ noch eingehend betrachtet werden. Die linke Spalte der Abbildung 3 zeigt die üblichen Stereoformeln, aus denen die Konfigurationen der chiralen Zentren leicht abzulesen sind. In der rechten Spalte ist jeweils die linke Molekülhälfte um die mitt-

lere C-C-Achse gedreht. Man kann dann besser erkennen, ob die Formeln spiegelbildlich strukturiert sind, also de facto Palindrome darstellen, oder nicht. Dreht man eine der beiden Mesoweinsäure-Formeln in der Horizontalen um, wobei die nach vorne weisenden Substituenten nach hinten kommen und umgekehrt, so erkennt man deren Identität.

Der Unterschied zwischen einer Mesoform und einem Enantiomerenpaar besteht darin, dass die Mesoform eine **interne** oder **intramolekulare**, das Enantiomerenpaar hingegen eine **externe** oder **intermolekulare** Spiegelebene aufweist, was an der Gegenüberstellung von Mesoweinsäure und dem Enantiomerenpaar der Milchsäure verdeutlicht werden soll (Abb. 4).

Da **Cystin** durch oxidative Kupplung zweier Moleküle R-Cystein entstanden ist, stellt es eine homochirale Verbindung (R,R) dar, die sich als nicht symmetrisch erweist (Abb. 5 a). Die Aminogruppe auf der linken Seite weist nach vorne, die auf der rechten Seite nach hinten. Beim Enantiomer des Cystins

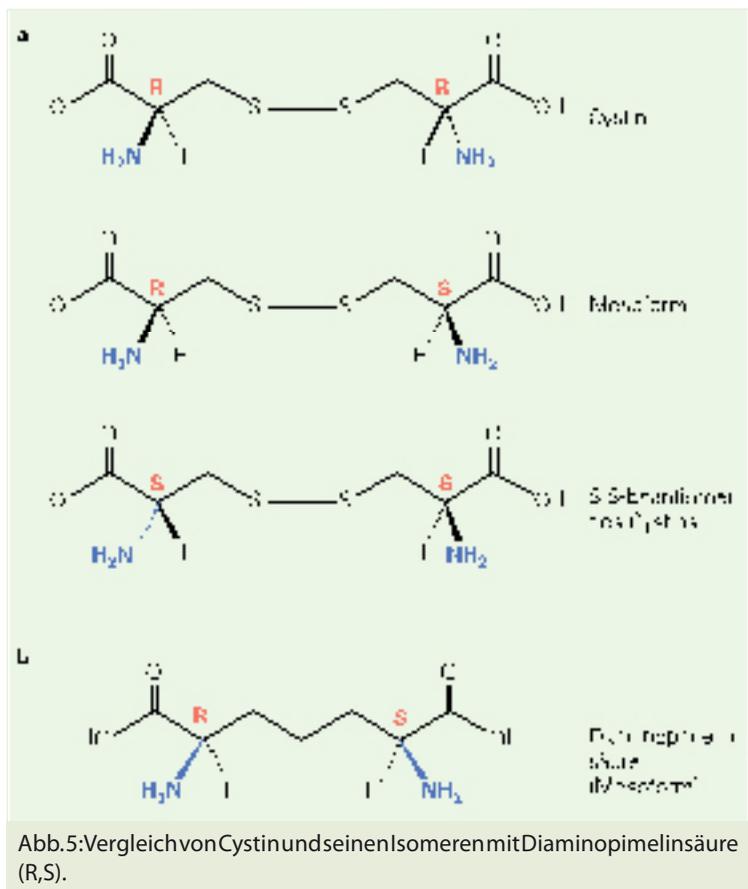


Abb.5:Vergleich von Cystin und seinen Isomeren mit Diaminopimelinsäure (R,S).



Abb. 6: Als Mesoform gestalteter Name von ABBA.

(S,S) ist es gerade umgekehrt: links nach hinten, rechts nach vorne. Symmetrisch wäre eine Mesoform aus je einem R- und einem S-Enantiomer als Partialstruktur, d.h. mit spiegelbild-

der Fall ist (Abb. 5b), die in den Peptidoglykanen von Zellwänden der Algen und Bakterien vorkommt.

Ähnliche Erkenntnisse muss auch schon die schwedische Pop-Gruppe ABBA gehabt haben, als sie ihren Namen grafisch gestalten ließ (Abb. 6). Das große A ist bilateral symmetrisch, das große B in der aufrechten Position enantiomorph; also muss eines der beiden B horizontal gespiegelt werden, wenn man eine insgesamt symmetrische Schrift als einprägsames Logo haben will. Ein ähnliches Spiel kann man mit jedem verbalen Palindrom treiben, das chirale Buchstaben enthält, beispielsweise mit dem Wort TARTRAT mit zwei R

A B B A	A B B A	A B B A
T A R T R A T	T A R R A T	T A R T R A T
II, Ethan	S,S-Ethan	S,R-Ethan - Mesoform

Abb. 7: Wörter mit richtigen und gespiegelten Großbuchstaben.

lichen Asymmetriezentren, wie es in der Diaminopimelinsäure

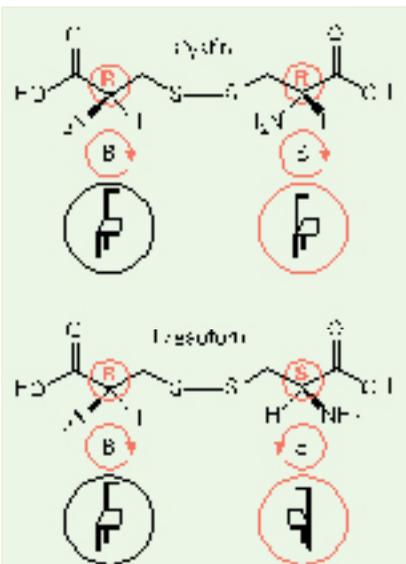


Abb. 8: Cystin (R,R) und die entsprechende Mesoform (R,S). Die unterschiedliche Substitution am rechten Chiralitätszentrum wird durch den Vergleich mit dem großen B und einer Stuhlhälfte deutlich.

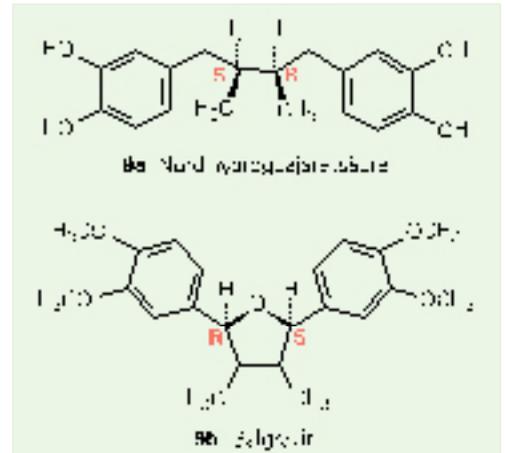


Abb. 9: Zwei Lignane als Mesoformen.

Unterschied zwischen dem Cystin und der entsprechenden Mesoform durch den Vergleich mit den beiden Stuhlhälften und den beiden B im ABBA-Logo deutlich gemacht.

Sowohl bei der Weinsäure als auch beim Cystin sind an den Asymmetriezentren Heteroatome in Form von OH- oder NH₂-Gruppen beteiligt. Dass es auch ohne Heteroatome geht, zeigt die **Nordihydroguajarsäure** (NDGA), die als Mesoform aus Guajakharz isoliert wurde (Abb. 9a). NDGA gehört zu den aus zwei Phenylpropaneinheiten durch oxidative Dimerisierung gebildeten Lignan. Auf ähnliche Weise (zusätzlich Kondensation von zwei Carbinol-Funk-

(Abb. 7), womit der Begriff Mesoform auf unkonventionelle Weise verständlicher wird. In Abbildung 8 ist der strukturelle

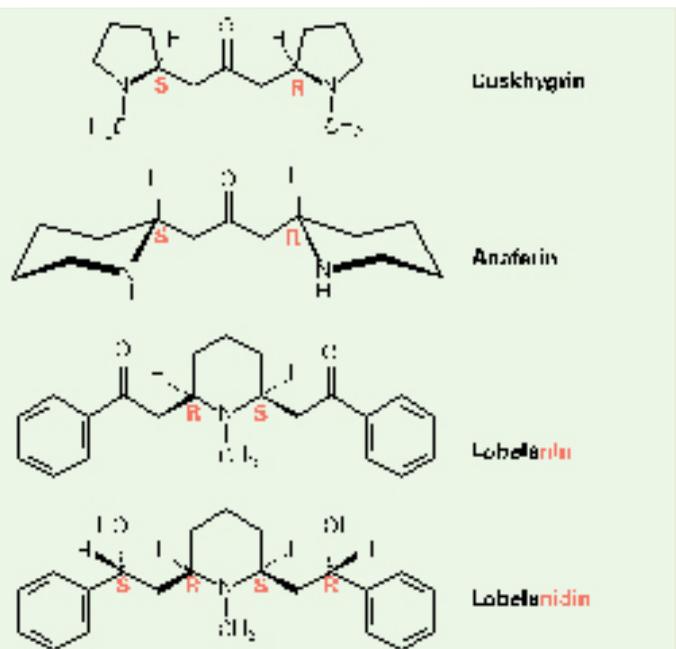


Abb. 10: Vier Alkaloide als Mesoformen.

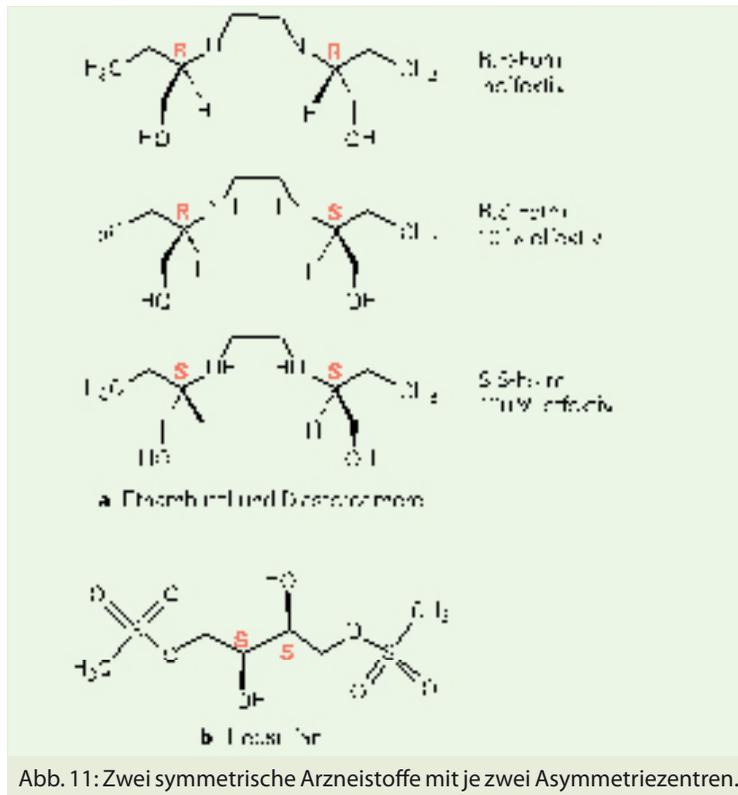


Abb. 11: Zwei symmetrische Arzneistoffe mit je zwei Asymmetriezentren.

tionen) entsteht das zyklische **Galgravin**, das aus *Piper nigrum* isoliert wurde und eine spiegelsymmetrische Mesoform darstellt (Abb. 9b).

Mesoformen findet man auch unter den symmetrisch gebauten Alkaloiden wie **Cuskygrin**, **Anaferin**, **Lobelanin** oder **Lobelanidin** (Abb. 10). Die beiden Ersteren sind isomere Verbindungen. Lobelanidin besitzt vier Asymmetriezentren, die paarweise gespiegelt sind. Die vier Alkaloide enthalten entweder zwei N-Atome und eine Sauerstoff-Funktion oder ein N-Atom und zwei Sauerstoff-Funktionen. Der Abstand zwischen den N-Atomen und den Keto- bzw. Carbinol-Funktionen beträgt in allen Fällen zwei C-Atome.

Als symmetrische Arzneistoffe mit zwei Asymmetriezentren wollen wir Ethambutol und Treosulfan, als solche mit vier Asymmetriezentren Nebivolol und Cis-

Eigenanzeige

1/2 quer

210 x 148 mm

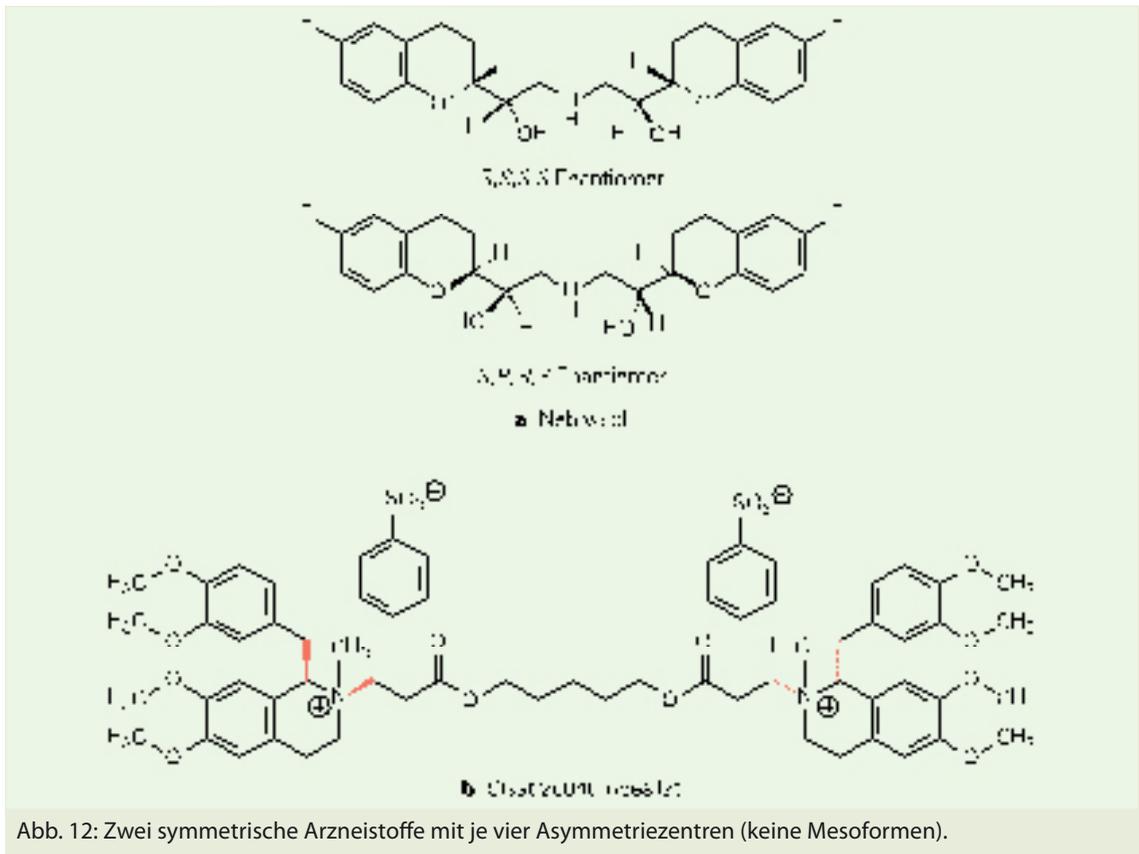


Abb. 12: Zwei symmetrische Arzneistoffe mit je vier Asymmetriezentren (keine Mesoformen).

atracurium kritisch betrachten. **Ethambutol**, das als Tuberkulostatikum eingesetzt wird, ist ein

bestimmtes Stereoisomer des 2,2-(Ethylendiamino)-dibutanols (Abb. 11 a). Therapeutisch wirk-

sam ist die S,S-Form, während sich die R,R-Form inaktiv verhält und die Mesoform nur eine schwache Wirkung zeigt. Auch hier existieren aus Gründen der Symmetrie – wie oben bei der Weinsäure dargelegt – anstelle von vier erwarteten nur drei Diastereomere.

Treosulfan ist ein alkylierendes Zytostatikum (Abb. 11 b). Da seine Synthese von einem Edukt des „chiralen Pools“ mit threo-Konfiguration ausgeht, liegt es als (S,S')-1,2,3,4-Butantetrol-1,4-di-methylsulfonat vor, ist also keine Mesoform. Die Vorsilben threo und erythro zeigen bei Verbindungen mit zwei benachbarten asymmetrisch substituierten C-Atomen an, ob sich die Substituenten bei der Fischer-Projektion auf entgegengesetzten Seiten (threo) oder auf derselben Seite (erythro) befinden.

Nebivolol, das zu den Blutdruck senkenden Betablockern zählt, besitzt in äquidistanten Positionen 2×2 Asymmetriezentren. Wenn die Symmetrie keinen Einfluss auf die Stereochemie hätte, würden $2^4 = 16$ Diastereomere existieren. Tatsächlich sind es aber nur zehn (wie im 9. Es-

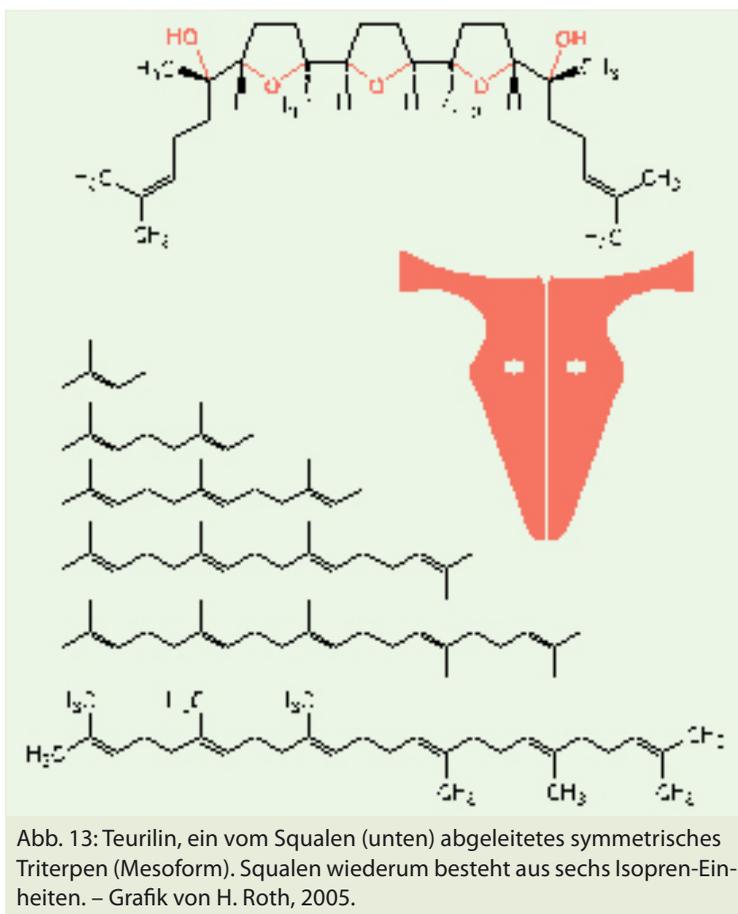


Abb. 13: Teurilin, ein vom Squalen (unten) abgeleitetes symmetrisches Triterpen (Mesoform). Squalen wiederum besteht aus sechs Isopren-Einheiten. – Grafik von H. Roth, 2005.

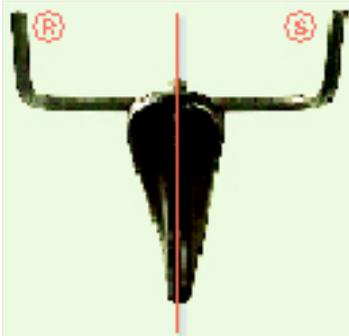


Abb. 14: Stierkopf als Mesoform. „Tete de taureau“ von Pablo Picasso.

say: „Symmetrie versus Chiralität“ noch ausführlich dargelegt wird). Das zur therapeutischen Anwendung gelangende Nebivolol ist das Racemat aus der SSSR- und RRRS-Form, also keine Mesoform (Abb. 12 a). Während Atracuriumbesilat noch in Form eines Stereoisomeren-Gemisches als Muskelrelaxans eingesetzt wurde, liegt im **Cis-atracuriumbesilat** ein reines Enantiomer, nämlich die 1R,2R,1'R,2'R-Form vor, also auch keine Mesoform (Abb. 12 b).

Eine besonders interessante und grafisch anspruchsvolle Mesoform ist das **Teurilen**, ein aus Rotalgen der Gattung *Laurentia* (z. B. *L. obtusa*) isolierter Polyether mit antiviralen und zytotoxischen Eigenschaften (Abb. 13). Die Kombination der Strukturformel mit einem minimalisierten Tierkopf, der aus zwei spiegelbildlichen Hälften besteht, symbolisiert die Mesoform. Aufgrund der Summenformel $C_{30}H_{52}O_5$ kann vermutet werden, dass es sich um ein Triterpen handelt. Tatsächlich ist Teurilen vom Squalen ($C_{30}H_{50}$) abgeleitet. Durch Poly-oxy/hydroxylierung und intramolekulare Kondensation entsteht daraus die spiegelsymmetrische Mesoform mit jeweils konfigurativer entgegengesetzten Chiralitätszentren. Optisch ist dabei aus einem Palindrom (man beachte die freie Drehbarkeit um die



Abb. 15: Dickhornschaf.

mittlere Einfachbindung) eine Mesoform geworden. Mesoformen trifft man nicht nur auf molekularer Ebene an, sondern bei allen bilateral-symmetrischen Objekten, die auf gegenüberliegenden Seiten äquidistant, spiegelbildlich angeordnet, eine mehr oder weniger ausgeprägte Rechts- und Linkswindung bzw. enantiomorphe Teilbereiche besitzen. Den Stuhl mit Lehne haben wir als ein solches Objekt schon kennen gelernt. Die Abbildung 14 zeigt eine Plastik von Pablo Picasso, die den Titel „Stierkopf“ trägt und eine Mesoform darstellt. Natürlich könnte dafür auch ein echter Stierkopf herhalten und jeder gehörte Kopf eines Paarhufers, wie das prächtige Exemplar eines Dickhornschafs in Abbildung 15 verdeutlicht.

Notabene begegnet man in der belebten Natur ständig Mesoformen, wovon uns die Abbildung 16 mit den charakteristischen Umrissen einer Fliege, eines Schmetterlings, des Hirschkäfers, eines Vogels und eines Fisches überzeugen möge. Der gemeinsame Nenner ist die bilaterale Symmetrie, die durch zwei entgegengesetzt konfigurierte chirale Hälften erzeugt wird. Über diese Eigenschaft verfügen aus biomechanischen

Gründen alle Wirbeltiere und Insekten.

Alle Lebewesen sind dreidimensionale Objekte. Wenn wir nun gedanklich einen dimensional Schritt weitergehen, so werden wir zu der Erkenntnis gelangen, dass die in eine bestimmte Richtung gezielte Fortbewegung der Tiere und auch des Menschen dynamische Mesoformen der vierten Dimension darstellen, gleich ob die enantiomorphen Beine und Füße abwechselnd

Für den „Nachwuchs“

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft verkauft Grafiken und Radierungen von Professor Roth zu Gunsten der Stiftung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Dort ist z. B. die Grafik „Teurilen“ (s. Abb. 13) zu erwerben.

rechts und links gesetzt werden oder die chiralen Flügel gleichzeitig eine Rechts- und eine Linksschraube in die Luft zeichnen.

Überhaupt ist der Mensch ein multiples und lebendiges Symbol der Mesoform mit zwei chiralen Händen, Füßen, Armen, Beinen, Augen, Augenbrauen, Ohren, Mundwinkeln und Nasenflügeln.

Vergleichen wir die Anatomie des Menschen mit der Konstitution des Cystins (Abb. 17) und der Diaminopimelinsäure (Abb. 18), so wird deutlich, dass im ersten Fall der Vergleich hinkt –

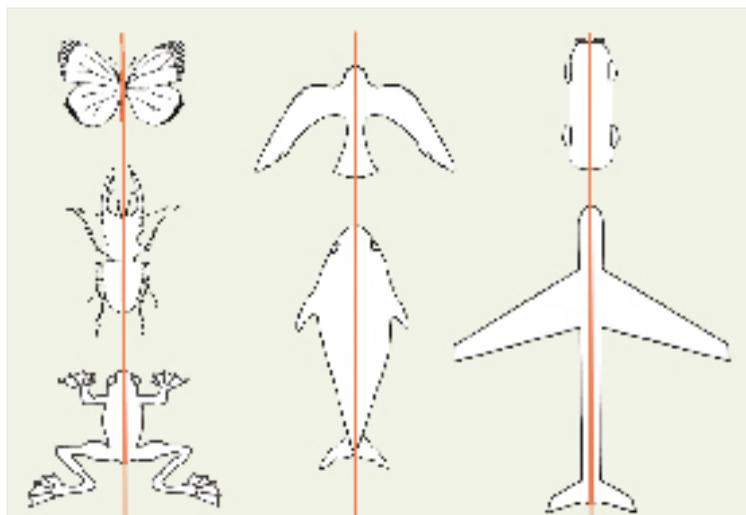


Abb. 16: Tiere und Verkehrsmittel mit bilateraler Symmetrie.

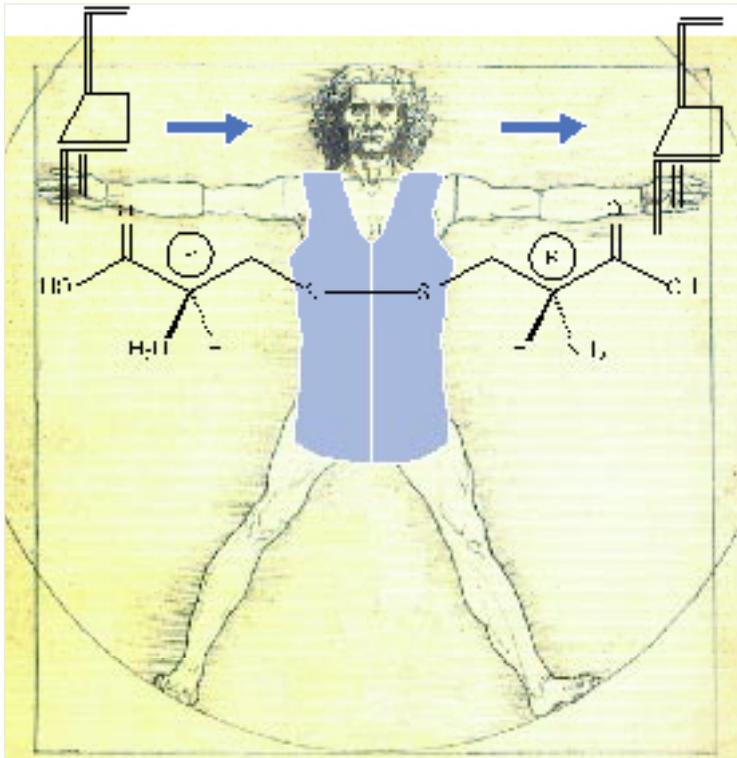


Abb. 17: Cystin (R,R) im Vergleich mit dem Menschen (R,S).

der linke Arm müsste abgehackt und umgedreht werden. Im zweiten Beispiel korrespondiert die R-Konfiguration der rechten Molekülseite mit dem rechten Arm, die S-Konfiguration der linken Seite mit dem linken Arm des von Leonardo da Vinci entlehnten *Homo sapiens*.

Auch unser zur Demonstration einer lebendigen Mesoform bereits bemühtes Dickhornschaf eignet sich gut zur Verdeutlichung der Symmetrieverhältnisse bei mesoformigen Naturstoffen, beispielsweise bei den Alkaloiden Anaferin und Lobelanin (Abb. 19).

Meso hier, meso dort, meso überall! Versäumen wir nicht, den Blick auf das Kunsthandwerk, die Architektur und die Technik zu richten. Stellen wir uns anstelle eines einfachen Ikea-Stuhls ein kunstvoll gestaltetes Chippendale-Exemplar vor, das Corpus einer Violine oder eines Cellos, ein Waschbecken aus Porzellan, eine Kalesche, ein Dreirad, einen Heuwagen, ein symmetrisch gestaltetes Tor, ein symmetrisches Prachtschloss an der Loire, dessen Fassade und Rückseite nicht identisch sind, oder die Säulen des Hochaltars im Petersdom zu Rom. Es

sind alles Mesoformen, die zwei spiegelbildliche, aber nicht identische Hälften liefern, wenn man sie gedanklich entlang der zentralen Spiegelebene teilt. Gegenläufig gewundene Säulen, die sich im Altarraum gegenüber

stehen, sind keine Seltenheit. Sie ergeben – als Einheit betrachtet – das harmonisch-symmetrische Bild einer Mesoform. Gleichartig gewundene Säulen in adäquater Lage tun dies nicht. Im Petersdom stehen sich vier gewundene Säulen im Rechteck gegenüber und zwar so, wie schematisch in Abbildung 20 dargestellt. Von rechts nach links, von links nach rechts, von vorne nach hinten, von hinten nach vorne gesehen, jeweils stehen sich eine linkswindige und eine rechtswindige Säule gegenüber. **Mesoformen der vierten Dimension** sind solche der dritten Dimension, die sich in der Zeit bewegen. Zwei Beispiele lernten wir bereits im Flug des Vogels und im Gehen von Mensch und Tier kennen (s. o.). Aus dem Stichwort Tier ergibt sich das Stichwort Pferd und aus diesem die Dressur und die Quadrille. Eine Lektion des Dressurreitens ist der fliegende Wechsel von Sprung zu Sprung, eine Figur der Quadrille besteht im wechselseitigen Abbiegen eines oder zweier Pferde nach rechts und nach links, beide Bewegungsarten stellen dynamische Mesoformen dar. Mit Pferden, die eine Mesoform beschreiben, hat

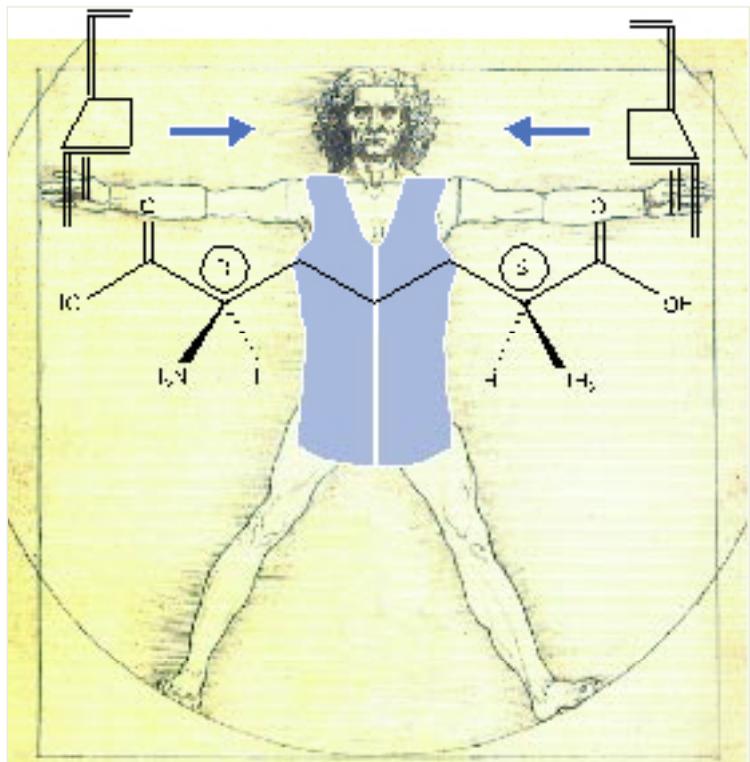


Abb. 18: Diaminopimelinsäure (R,S) im Vergleich mit dem Menschen (R,S).

auch der historische Versuch (1654) des Magdeburger Physikers und Bürgermeisters Otto von Guericke zu tun, der zwei zusammengefügte, abgedichtete metallene Halbkugeln evakuierte und demonstrierte, dass sie sich nicht auseinander ziehen lassen. Selbst acht Pferde, auf jeder Seite angespannt und in entgegen-

gesetzte Richtung getrieben, konnten sie nicht voneinander trennen. Einfacher durchzuführen ist die Sportart des Tauziehens, wobei die Mesoform in die Brüche geht, wenn eine der beiden Mannschaften gewinnt. Und weil wir gerade beim Sport sind, auch das Rudern versinnbild-

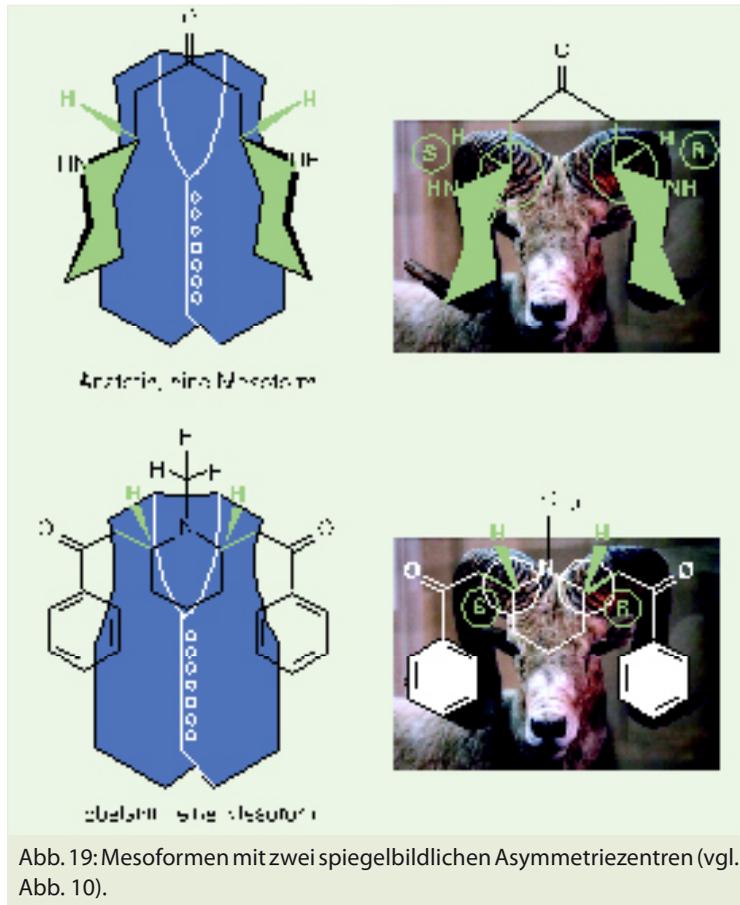


Abb. 19: Mesoförmigkeiten mit zwei spiegelbildlichen Asymmetriezentren (vgl. Abb. 10).

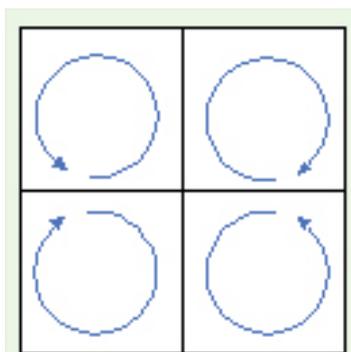


Abb. 20: Anordnung der gewundenen Säulen des Hochaltars im Petersdom.

licht in allen seinen Arten dynamische Mesoformen. Eine davon ist grafisch im Linolschnitt „Der Achter“ von Cyril E. Power festgehalten (Abb. 21). Vom Rudern gelangen wir zu größeren, mechanisch betriebenen Schiffen, beispielsweise einem Schaufelraddampfer, der auf dem Mississippi fährt. Auch diese Art der gerichteten Fortbewegung ist eine Mesoform der vierten Dimension. Beide Schaufelräder greifen nach vorne gerichtet ins Wasser. Auf den Schiffsrumpf bezogen beschreibt



Abb. 21: „Der Achter“, Linolschnitt von Cyril E. Power.

dabei das rechte Rad eine Bewegung im Uhrzeigersinn, das linke eine Bewegung entgegen dem Uhrzeigersinn.

Die Leser des Essays werden ohne große Mühe weitere interessante und amüsante Beispiele finden. ◀

Literatur

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

Anaferin: Liebigs Ann. Chem. 735, 8 (2006).

Cisatracurium: [1].

Cuskhygrin: Nature 174, 833 (1954).

Diaminopimelinsäure: J. Org. Chem. 57, 6519 (1992).

Ethambutol: [1].

Galgravin: J. Nat. Prod. 43, 353 (1980).

Lobelanin, Lobelanidin: Drug News 6 (1996).

Nebivolol: [1].

Nordihydroguajaretsäure: J. Nat. Prod. 53, 212 (1990).

Teurilen: J. Org. Chem. 56, 2299 (1991).



Anschrift des Verfassers:

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