

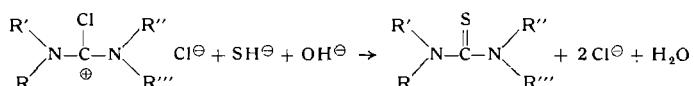
sonst die Verseifung der Carbodiimide zum Harnstoff eintritt. Die Zugabe von Alkali erübrigt sich natürlich bei der Darstellung säureunempfindlicher Carbodiimide, wie des N,N'-Di-(p-anisyl)-carbodimids. Dieses überraschend einfache Verfahren liefert Carbodiimid mit hohen Ausbeuten und bietet experimentell keine Schwierigkeiten.

Carbodiimid	Ausb. [%]
Diisopropyl-	74
Phenyl-cyclohexyl-	78,5
Phenyl-benzyl-	70
Di-p-methoxy-phenyl-	67
Dicyclohexyl-	82

Tabelle 14
Carbodiimide aus Carbamidchloriden

2. Reaktionen mit SH-Verbindungen; Thioharnstoffe

Die geringere Reaktionsfähigkeit der Carbamidchloride zeigt sich auch beim Verhalten gegenüber Schwefelwasserstoff. Der Austausch von Chlor gegen Schwefel mit H_2S geht sehr langsam; er gelingt jedoch glatt mit dem stärker basischen Hydrogensulfid-Ion. Trägt man Carbamidchloride in eine $NaHS$ -Lösung ein, so fallen die entsprechenden Thioharnstoffe aus:

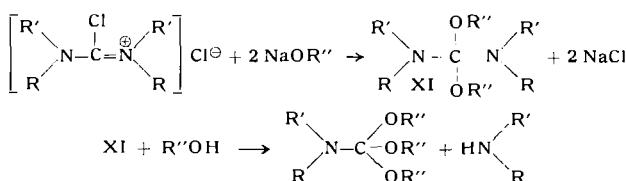


Thioharnstoff	Kp bzw. Fp	Ausb. [%]
Tetramethyl-	Fp = 78 °C	78
N,N'-Di-(pentamethylen)-	Fp = 51 °C	86
N,N,N'-Trimethyl-N'-phenyl-	Fp = 79 °C	82
N,N-Dimethyl-N'-pentamethylen-	Kp ₁ = 99 °C	70

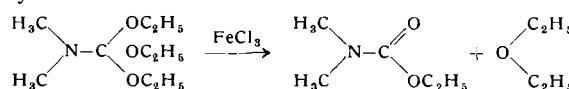
Tabelle 15
Thioharnstoffe aus Carbamidchloriden

3. Umsetzung mit Alkoholat; Harnstoffacetale und Dialkylcarbaminsäureorthoester

Analog den Amidchloriden geben die Carbamidchloride mit Alkohol die entsprechenden Harnstoffacetale (XI). Bei dieser Umsetzung darf kein freier Alkohol anwesend sein, da die primär gebildeten Harnstoffacetale leicht zu dissubstituierten Carbaminsäureorthoestern gespalten werden:



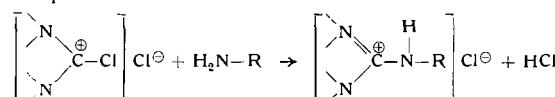
Die Konstitution des Orthoesters wurde durch Abbau mit $FeCl_3$ zu Dimethylcarbaminsäure-äthylester und Diäthyläther bewiesen.



Auch das Kernresonanzspektrum bestätigt die angenommene Struktur; es zeigt eindeutig 3-Äthoxylgruppen und eine Dimethylaminogruppe.

4. Reaktionen mit Aminen; Guanidine

Tetrasubstituierte Carbamidchloride kondensieren analog den Amidchloriden glatt mit primären Aminen. Man erhält pentasubstituierte Guanidine



Eine große Zahl pentasubstituierter Guanidine ist dadurch bequem zugänglich geworden.

Eingegangen am 15. August 1960 [A 77]

Untersuchung über Einschlußdiastereomerie und Bestimmung der absoluten Konfiguration des hexagonalen Harnstoffgitters

Von Dr. WILHELM SCHLENK jr.

Ammoniaklaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Während es für das klassische Pasteursche Prinzip der Antipodentrennung noch nicht möglich ist, zu begründen bzw. vorauszusagen, welches der beiden entstehenden Diastereomeren das bildungsbegünstigte (energiärmer) sein muß, ist es für einen Fall von Einschlußdiastereomerie gelungen, diese Zuordnung aufzuklären. Gleichzeitig konnte die absolute Konfiguration des hexagonalen Harnstoff-Einschlußgitters ermittelt werden. Als Hilfsmittel für die Lösung beider Probleme diente ein Kohlenwasserstoff mit zwei gleichwertigen asymmetrischen C-Atomen in der Molekel. Es ergab sich, daß nur für Kohlenwasserstoffe das Prinzip der optimalen Raumerfüllung bzw. die Summe der van der Waalsschen Kräfte als allein ausschlaggebender Faktor für den relativen Energieinhalt zweier Diastereomerer angenommen werden darf.

Grundlagen

Das klassische Pasteursche Prinzip der Antipodentrennung ist zwar thermodynamisch verständlich, d.h. es ist einzusehen, daß die Addukte aus einer optisch aktiven Base und der (+)- bzw. (-)-Form einer Säure nicht die gleiche Löslichkeit zeigen. Es ist aber bisher in keinem Fall möglich gewesen, vorauszusagen und zu begründen, welchem der beiden Diastereomeren die größere Stabilität zukommt.

Am Beispiel der neutralen Salze von L(+)-Leucinmethyl-ester mit rechtsdrehender und linksdrehender Dihydroxy-dinaphthyldicarbonsäure wurde von Werner Kuhn und

K. Vogler¹⁾ gezeigt, daß beim schwerer löslichen Diastereomeren Energieinhalt und freie Energie kleiner sind als beim leichter löslichen, und daß das schwerer lösliche Diastereomere höhere Dichte aufweist. Daraus konnte der Schluß gezogen werden, daß die Packungsdichte, die beim Zusammenbau der beiden asymmetrischen Komponenten im Kristall auftritt, ein wichtiger Faktor für den Energieinhalt der Diastereomeren ist. Die Frage jedoch, warum bei dem einen Diastereomeren, dem (+)-Aminosäureester-(−)-Diacid-säuresalz, die Packungsdichte größer ist als bei dem

¹⁾ W. Kuhn u. K. Vogler, Z. Naturforsch. 6b, 232 [1951].

anderen, wurde hier nicht gestellt. Zur Beantwortung wäre außer der Kenntnis der absoluten Konfiguration der Aminosäure und der Dicarbonsäure eine vollkommene Strukturanalyse beider Diastereomerer notwendig gewesen. Schließlich hätte eine wahrscheinlich sehr unsichere, wenn überhaupt mögliche, vergleichende Abschätzung der verschiedenenartigen Kräfte, die den spezifischen Aufbau der beiden diastereomeren Gitter aus den asymmetrischen Bausteinen ermöglichen bzw. erzwingen, erfolgen müssen. Die Schwierigkeiten, die hier auftreten, gelten ganz allgemein für den Versuch, bei klassischen Pasteurschen Diastereomerenpaaren die Frage zu beantworten, warum das Diastereomere A energetisch begünstigt bzw. schwerer löslich ist als das Diastereomere B, und nicht umgekehrt.

Bei dem vor einigen Jahren gefundenen „Einschlußprinzip der Antipodentrennung mittels Harnstoff“²⁾ sind die Voraussetzungen für eine solche Untersuchung viel günstiger. Die entscheidende Vereinfachung der Verhältnisse besteht darin, daß hier das Gitter in den beiden zu vergleichenden diastereomeren Kristallen geometrisch identisch, nur spiegelbildlich angeordnet ist, während die Gitter Pasteurscher Diastereomerer auch geometrisch voneinander verschieden, also nur schwer vergleichbar sind. Wichtig war weiterhin, daß als asymmetrische Komponente eines „Einschlußdiastereomeren“ ein Kohlenwasserstoff gewählt werden konnte.

Im folgenden wird berichtet, wie es gelang, die bisher noch unbekannte absolute Konfiguration des den „optisch aktiven Hilfstoß“ Pasteurs vertretenden asymmetrischen Einschlußgitters und die Struktur eines Diastereomerenpaares zu ermitteln und anzugeben, welches der beiden Diastereomeren das energetisch begünstigte sein muß. Die drei Probleme waren im Gang der Untersuchung eng miteinander verknüpft. Wie man sehen wird, bildete das dritte, die vergleichende Betrachtung der energetischen Verhältnisse in den Diastereomeren, den Ausgangspunkt der Überlegung.

Absolute Konfiguration des (+)-3,22-Dimethyltetra-kosan-Harnstoff-Einschlußgitters

Die beiden spiegelbildlichen Formen des hexagonalen Harnstoff-Einschlußgitters (Raumgruppe D_6^2 und D_6^3) unterscheiden sich voneinander durch die Drehungslagen der Harnstoffmoleküle, bezogen auf die Achse des von ihnen umschlossenen Kanals. In der Abbildung 1 ist diese Orientierung der Moleküle durch Pfeile versinnbildlicht, wobei die Kreise die Sauerstoffatome der Harnstoffmoleküle darstellen, die in den Kanten der die Gastmoleküle einschließenden Hohlprismen liegen. Die Richtung der Pfeile zeigt auf die Verbindungslinie zwischen den NH_2 -Gruppen der betreffenden Harnstoffmolekül. Man erkennt, daß adäquat orientierte Harnstoffmoleküle auf Schraubenlinien liegen, die sich um die Achse des Kanals winden.

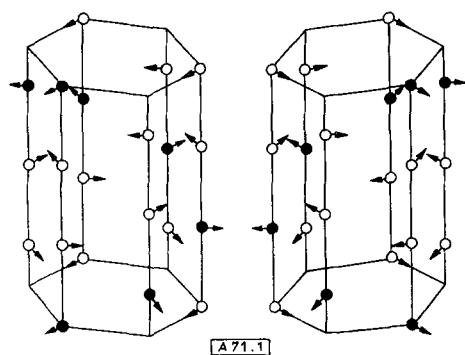


Abb. 1. Die Spiegelbildformen des hexagonalen Harnstoff-Einschlußgitters

²⁾ W. Schlenk jr., Experientia [Basel] 8, 337 [1952].

In der Abb. 2 sind diejenigen Moleküle schwarz gezeichnet, deren NH_2 -Gruppen außerhalb des Prismas in den Wänden der Nachbarprismen liegen. Vom Relief der Wandung der Kanäle, in denen die Gastmoleküle liegen, kann man durch Einsetzen der bekannten Werte für die Wirkungssphären der Atome ein genaues Bild gewinnen. Einen Eindruck von der Kanalwandung mit ihren Mulden und Buckeln gibt die Abb. 2, in der zwei maßgetreue Modelle eines Kanalabschnittes, längs der Achse in der Mitte auseinandergeschnitten, zu sehen sind. Das links stehende Modell gibt das Links-schraubengitter, das rechts stehende das Rechtsschraubengitter wieder.

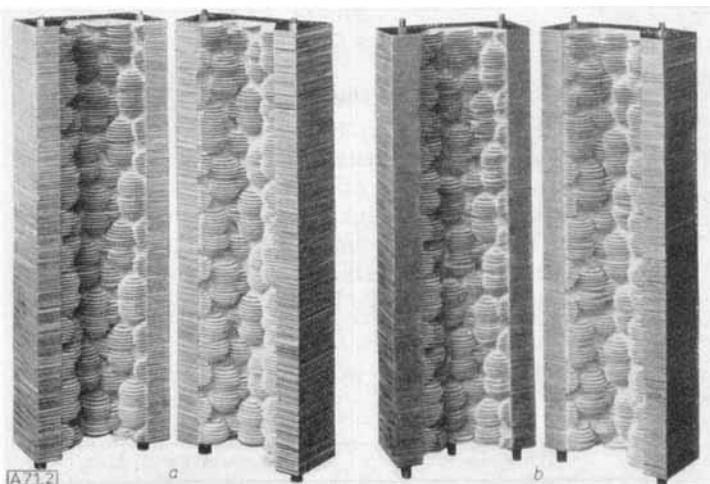


Abb. 2. Die Wirkungssphären der Harnstoffmoleküle im Einschlußgitter. a) Links-Gitter, b) Rechts-Gitter

Die Trennung der Antipoden eines zum Einschluß geeigneten Racemates beruht darauf, daß auf irgendeine — hier nicht weiter interessierende — Weise die ausschließliche (oder überwiegende) Ausbildung nur einer der beiden spiegelbildlichen Formen des Gitters erzwungen wird. Beim Einschluß der Moleküle des racemischen Gemisches können sich zwei Addukte bilden, (+)-Antipode und Gitter A sowie (–)-Antipode und Gitter A, die zueinander im Verhältnis von Diastereomeren stehen und daher verschiedene Löslichkeit zeigen. So überwiegt bei partieller Kristallisation das schwerer lösliche Addukt. Weder zum Verständnis dieses Effektes noch zur Verknüpfung der sterischen Reihen der Zucker, Aminosäuren und Terpene miteinander³⁾ bedurfte es der Kenntnis der absoluten Konfiguration der spiegelbildlichen Gitterformen. Für den energetischen Vergleich diastereomerer Addukte mußte man jedoch ermitteln, welche der beiden Schraubenformen des Gitters im einen und welche im anderen Diastereomeren vorliegt.

Absolute Konfigurationen von asymmetrischen Gittern mit nicht asymmetrischen Bausteinen, wie im Fall des hexagonalen Harnstoffgitters, sind u. W. bisher nur in zwei Fällen ermittelt worden: für α -Quarz⁴⁾ und für Natriumchlorat⁵⁾. Für den Fall des Harnstoffgitters ist die Anwendung der für Quarz und Natriumchlorat benutzten röntgenographischen Methode der Konfigurationsbestimmung nicht möglich. Hier wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Er bestand, bildlich ausgedrückt, darin, den Drehungssinn der Schraubenachse durch „Abtasten“ des Gitters mit einem asymmetrischen Werkzeug, dessen absolute Konfiguration bekannt ist, zu ermitteln.

³⁾ W. Schlenk jr., Svensk kem. Tidskr. 67, 435 [1955]; eine ausführliche Mitteilung über diese Resultate steht noch aus.

⁴⁾ A. de Vries, Nature [London] 1958, 1193.

⁵⁾ G. N. Ramushandran u. K. S. Chandrasekaran, Acta crystallogr. [Copenhagen] 10, 671 [1957].

Wenn man einen reinen Antipoden, z.B. ein (+)-3-Methylalkan, mit Harnstoff als Einschlußverbindung auskristallisiert läßt, so entsteht nur eine der beiden Gitterformen; der entgegengesetzte, links-drehende Antipode würde die entgegengesetzte Gitterform hervorrufen. Über die Struktur des erhaltenen Adduktes kann man einstweilen nur aussagen, daß die „sperrige“ seitliche Methylgruppe nicht an einer beliebigen Stelle des Kanals liegen wird, sondern ausschließlich oder bevorzugt in einer Mulde, die genügend Platz für ihre Unterbringung bietet, so daß Überschneidung der Wirkungssphären der Wand einerseits und der Gastmoleköl andererseits bzw. eine Deformation der Gastmoleköl vermieden wird. Daß wirklich solche bevorzugte Lagen für verzweigte Moleküle im Kanal existieren, wird u.a. durch die Ergebnisse von dielektrischen Untersuchungen⁶⁾ und kernmagnetischen Resonanzuntersuchungen⁷⁾ erhärtet. Platzbietende Mulden der geforderten Art sind diejenigen periodisch wiederkehrenden Stellen in den Kanten der Kanäle, die von den Sauerstoffatomen der Harnstoffmolekülen besetzt sind, deren C-Atome und NH₂-Gruppen nicht in den Wänden des betrachteten Kanals liegen, sondern von ihm weggerichtet sind. In der Abb. 1 sind diese Stellen des Gitters durch schwarze Kreise hervorgehoben.

Trägt ein solches (+)-3-Methylalkan an einer anderen Stelle noch eine zweite seitliche Methylgruppe, so wird auch diese „bestrebt sein“, sich in eine Mulde der gleichen Art zu schmiegen. Für die weitere Betrachtung sei nun der Fall ins Auge gefaßt, daß die zweite Verzweigungsstelle der Kette in einem gleichartigen asymmetrischen Kohlenstoffatom besteht wie das in 3-Stellung befindliche; das heißt, von dem anderen Ende der Kette gezählt, soll die seitliche Methylgruppe ebenfalls in 3-Stellung stehen. Optisch aktive Kohlenwasserstoffe dieser Art lassen sich verhältnismäßig leicht herstellen: man geht von L-(+)-2-Methylbutanol-1 (Gärungsämylalkohol) aus, überführt in L-(+)-2-Methyl-1-jodbutan und setzt zwei Mole des Alkyljodids mit einem Mol $\alpha\omega$ -Dijodalkan nach Wurtz zum Kohlenwasserstoff um. Die absolute Konfiguration dieser Kohlenwasserstoffe steht fest, da die des Ausgangsstoffes bekannt ist und während der Synthese kein asymmetrisches Kohlenstoffatom berührt wird. Denkt man sich nun diese Moleküle zur Zickzackkette gestreckt, wie sie im Kanal des Einschlußgitters Platz nehmen müssen, so erkennt man, daß für die Lage der Methylgruppen relativ zur Mittelachse der Kette nur die zwei Positionen möglich sind, die in der Abb. 3 wiedergegeben sind. Abb. 3a zeigt, in

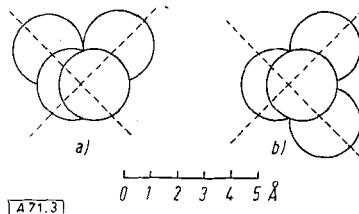


Abbildung 3
Grundriß von 3,3'-Dimethylalkan-Molekülen bei gestreckter Kette;
a) bei gerader, b) bei ungerader Anzahl von C-Atomen zwischen den Verzweigungsstellen

Richtung der Kette von Stellung 3 zu Stellung 3' gesehen, den Grundriß aller jener (+)-3,3'-Dimethylalkane, die zwischen den Verzweigungsstellen eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten, Abb. 3b gibt die analogen Kohlenwasserstoffe mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen zwischen 3 und 3' wieder.

Bei der erstgenannten Gruppe liegt die untere Methylgruppe links von der oberen, bei der zweiten rechts. Befindet sich eine solche Moleköl im Hohlprisma des Einschlußgitters, wobei die Achse der Zickzackkette zur Einhaltung

⁶⁾ R. J. Meakins, Trans. Faraday Soc. 1955, 953.

⁷⁾ D. F. R. Gilson u. C. A. McDowell, Nature [London] 183, 1184 [1959].

des Gleichgewichtes der van der Waalsschen Kräfte in der Mitte des Prismas liegen soll, so ergibt sich, daß, wenn sich die obere der beiden Methylgruppen vor einer Kante befindet, die untere ebenfalls annähernd vor einer Kante liegt, und zwar vor der linken bzw. rechten Nachbarkante.

Nun geht es nur noch um die Frage, ob sich in der geforderten Höhe eine Mulde befindet. Abb. 4 gibt, von innen gesehen, das Bild einer Kanalwandung, wobei das Prisma längs einer Kante aufgeschnitten und der Aufriß in der Ebene abgerollt ist. Abb. 4a entspricht dem Linksgitter (L-Gitter), Abb. 4b dem Rechtsgitter (R-Gitter). Die „Mulden-Sauerstoffatome“ werden durch die auf den senkrechten Geraden (Kanten des Prismas) liegenden Kreise repräsentiert.

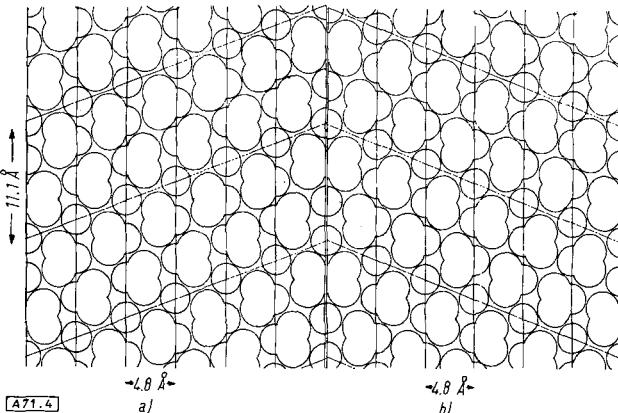


Abbildung 4. Aufriss der Kanalwandung von innen gesehen, in der Ebene abgerollt. a) Linksgitter, b) Rechtsgitter

Wie sich aus der Abbildung erkennen läßt, liegt die nächste Mulde in der einen Nachbarkante um $\frac{1}{6}$, die in der anderen um $\frac{5}{6}$ der Identitätsperiode c des Gitters niedriger als die Bezugsmulde. Da $c = 11,1 \text{ \AA}$ ist, sind die Höhendifferenzen also $1,85 \text{ \AA}$ bzw. $9,25 \text{ \AA}$. Weitere Mulden kehren jeweils nach einem Abstand von $11,1 \text{ \AA}$ (Identitätsperiode) wieder (s. Tabelle 1).

	$1,85 + n \cdot 11,1 \text{ \AA}$	$9,25 + n \cdot 11,1 \text{ \AA}$
n = 0	1,85 \AA	9,25 \AA
n = 1	13,00 \AA	20,4 \AA
n = 2	24,1 \AA	31,5 \AA

Tabelle 1. Höhenabstand der Mulden in den zwei Nachbarkanten, bezogen auf die Höhe 0 einer Bezugsmulde in der mittleren Kante

Um optimal in das Gitter zu passen, müssen die beiden seitlichen Methylgruppen der Kohlenwasserstoffmoleküle einen Höhenabstand haben, der mit einer der in Tab. 1 genannten Zahlen für den Muldenabstand übereinstimmt. Da der Abstand zweier Kohlenstoffatome einer Zickzackkette, gemessen in der Richtung der Kette, $1,27 \text{ \AA}$ beträgt, ergeben sich als Höhendifferenzen der seitlichen Methylgruppen für die in Rede stehenden Kohlenwasserstoffe die in Tab. 2 aufgeführten Zahlen (die niedrigeren Homologen bleiben außer Betracht, da deren Moleküle zu kurz sind, um eine Harnstoff-Einschlußverbindung bilden zu können⁸⁾):

3.10-Dimethyldodekan	...	8,9
3.11-Dimethyltridekan	...	10,14
3.12-Dimethyltetradekan	...	11,4
3.13-Dimethylpentadekan	...	12,7
3.14-Dimethylhexadekan	...	13,9
3.15-Dimethylheptadekan	...	15,2
3.16-Dimethyloktadekan	...	16,5
3.17-Dimethylnonadekan	...	17,8
3.18-Dimethyleikosan	...	19,0
3.19-Dimethylheneikosan	...	20,3
3.20-Dimethyldokosan	...	21,6
3.21-Dimethyltrikosan	...	22,8
3.22-Dimethyltetraekosan	...	24,1

Tabelle 2
Höhenabstand der seitlichen Methylgruppen in Kohlenwasserstoffen bei gestreckter Kette

⁸⁾ W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 565, 216 [1949].

Man sieht, daß nur bei zweien dieser Kohlenwasserstoffe die seitlichen Methylgruppen einen Höhenabstand voneinander haben, der mit einem der in Betracht kommenden Muldenabstände (Tab. 1) übereinstimmt: 3.19-Dimethylheneikosan und 3.22-Dimethyltetrakosan. Für das entscheidende Experiment wurde der zuletzt genannte Kohlenwasserstoff gewählt.

Abb. 4a und b zeigen, daß von den Zahlenwerten der Tab. 1 die linke Spalte für die linke Nachbarkante einer (beliebigen) Bezugskante, die rechte Spalte für die rechte Nachbarkante gilt, wenn die Linksform des Einschlußgitters vorliegt. Für das Rechtsgitter gilt die entgegengesetzte Zuordnung, hier gilt also die linke Spalte der Tab. 1 für die rechte Kante und vice versa. Dies ist der entscheidende Punkt, der die Konfigurationsbestimmung des Gitters ermöglicht.

Zur Herstellung einer Einschlußverbindung wurde (+)(3S:22S)-3.22-Dimethyltetrakosan verwendet. Die absolute Konfiguration (S:S) des Kohlenwasserstoffs kennt man zufolge der Synthese aus L(-)-2-Methylbutanol-(1). Abb. 5 zeigt die Konfiguration in der Zickzackformel, wobei die beiden Methylgruppen hinter der Zickzackebene

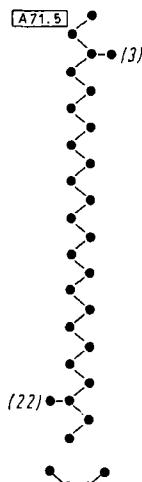


Abb. 5.
Formelbild von (+)(3S:22S)-
3.22-Dimethyltetrakosan für
die gestreckte Molekel
(Aufriss und Grundriß)

(Papierebene) liegen, die obere liegt rechts, die untere links. Liegt nun die obere Methylgruppe in der Mulde in Höhe 0 auf der Bezugskante A, so fordert die zweite Methylgruppe eine um 24,1 Å tiefer liegende Mulde in der Nachbarkante, die links von der Bezugskante liegt. Diese

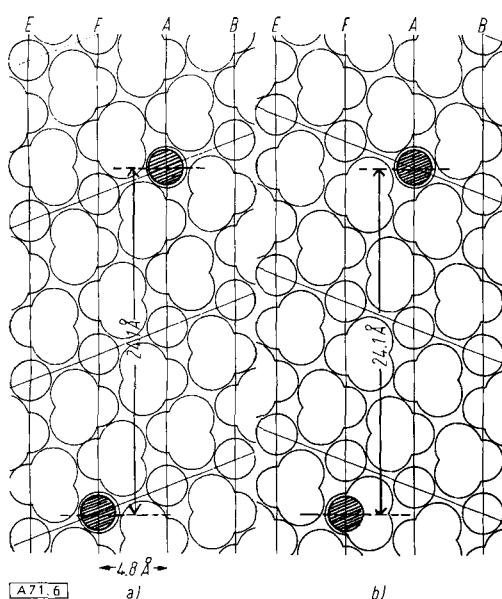


Abb. 6. Projektion der Methylgruppen von (+)-3.22-Dimethyltetrakosan; a) auf das Linksgitter, b) auf das Rechtsgitter

Bedingungen erfüllt die Links-Schraubenform des Einschlußgitters. Das Rechtsgitter weist an der geforderten Stelle keine Mulde auf.

Abb. 6a und b machen das deutlich: die beiden Methylgruppen sind auf den Aufriss des Linksgitters (6a) und auf den Aufriss des Rechtsgitters (6b) projiziert. Man erkennt in Abb. 6a die ideale Paßform des Linksgitters, in dem die untere Methylgruppe vor einer Mulde genau der gleichen Art liegt, wie sie der oberen zur Verfügung steht. Im Rechtsgitter dagegen (Abb. 6b) würde die untere Methylgruppe in die Wirkungssphäre einer Harnstoffmolekel geraten, deren NH₂-Gruppen den Raum blockieren.

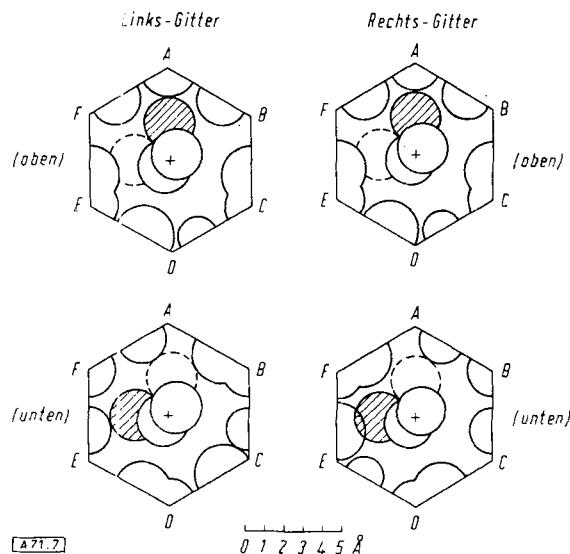


Abb. 7. Schnitte durch das Links-Einschlußgitter und das Rechts-Einschlußgitter in den Ebenen (0) und (-24,1 Å) mit eingezeichneten Kohlenwasserstoffmolekülen

Abb. 7 zeigt links Schnitte durch das Linksgitter, rechts Schnitte durch das Rechtsgitter, oben in der Höhe 0, unten in der Höhe -24,1 Å. Diejenige seitliche Methylgruppe der eingeschlossenen Kohlenwasserstoffmolekel, die sich in der jeweils betrachteten Höhe befindet, ist schraffiert. Die obere Methylgruppe ist in beiden Fällen an die gleiche, räumlich günstige Stelle einer Mulde gelegt (obere Bilder, links und rechts⁹). Dann befindet sich die untere Methylgruppe im Linksgitter, nur wenig seitlich verschoben, vor einer räumlich identischen, günstigen Stelle (linkes Bild unten) wie die obere (linkes Bild oben). Im Rechtsgitter dagegen gerät die untere Methylgruppe an einen Platz, wo sie die Wirkungssphäre einer Harnstoffmolekel überschneidet (rechtes Bild unten).

Es mag eingewendet werden, der Überschneidung der Wirkungssphären könnte die Methylgruppe ja durch eine seitliche Verdrehung der Kohlenwasserstoffmolekel ausweichen. Das ist richtig. Wir kennen in der Tat Mittel, um den Kohlenwasserstoff in das entgegengesetzte Gitter zu zwingen. Aber der Einwand trifft nicht das Wesen der Sache. Es geht nicht um die Frage, ob die Paarung der (+)-Kohlenwasserstoffmolekel mit dem Rechts-Gitter unmöglich wäre, sondern es geht um die Unterscheidung der energetisch günstigeren Konstellation Gitter-Einschlußmolekel von der weniger günstigeren, das Prinzip der maximalen Streckung der eingeschlossenen Molekeln, das natürlich energetisch bedingt ist, sowie das Prinzip der optimalen, d.h. möglichst gleichmäßigen Raumausfüllung, das gleichfalls ein Ausdruck für das in einem System mögliche Minimum des Energieinhaltes ist, also die Löslichkeit des betrachteten Kristalls gering macht, ist für die Paarung des (+)(S:S) Kohlenwasserstoffs mit dem L-Gitter unzweifelhaft besser erfüllt als für die Paarung mit dem D-Gitter.

Somit ist also den Kristallen, die sich bei spontaner Bildung der Einschlußverbindung von (+)-3.22-Dimethyltetrakosan bilden, die L-Form des Harnstoffgitters zuzuerkennen.

⁹) Hier wie in den übrigen Bildern sind die Wasserstoffatome der NH₂-Gruppen des Harnstoffs und der Methylgruppen nicht eingezeichnet, da ihre genaue Lage im Gitter nicht bekannt ist.

Gitterkonfiguration anderer Harnstoff-Einschlußverbindungen

Mit der an dieser einen Einschlußverbindung gelungenen Konfigurationsbestimmung des Gitters ist nun unmittelbar die Gitter-Konfiguration für jede überhaupt darstellbare hexagonale Harnstoff-Einschlußverbindung von asymmetrischen Verbindungen festgelegt bzw. festzustellen. Durch die Methode der Überimpfung³⁾ läßt sich nämlich die Gitterform einer vorgegebenen Einschlußverbindung mit Sicherheit reproduzieren und damit über eine Bezugssubstanz mit der jedes anderen Einschlußkristalls vergleichen. Um z. B. zu erfahren, ob ein Einschlußkristall von (+)-3.11-Dimethyltridekan die gleiche Schraubenform des Gitters aufweist, wie die des (+)-3.22-Dimethyltetrakosan-Adduktes, oder die entgegengesetzte, impft man in zwei parallelen Testversuchen beim Auskristallisieren der Einschlußverbindung eines beliebigen asymmetrischen Stoffes, z. B. von Butanol-2-caprinsäureester, einmal mit dem Dimethyltridekan-Addukt, zum anderen mit dem Dimethyltetrakosan-Addukt. Es entsteht, mit Sicherheit reproduzierbar, im ersten Fall das Einschlußprodukt des (+)-Butanol-2-caprinats, im zweiten Fall das des (-)-Butanol-2-caprinats. Da das (+)-Addukt und das (-)-Addukt derselben Verbindung entgegengesetzte Gitterform haben, ist hiermit erwiesen, daß das Addukt des geprüften Kohlenwasserstoffs nicht dieselbe Gitterform (L) aufweist, wie das des (+)-3.22-Dimethyltetrakosans, sondern die entgegengesetzte (D). In der gleichen Weise wurde für einige weitere (+)-Kohlenwasserstoffe der in Tabelle 2 aufgeführten homologen Reihe untersucht, welche Gitterform bei spontaner Kristallisation des Harnstoffadduktes jeweils entsteht. (Die absolute Konfiguration der Kohlenwasserstoffe ist in allen Fällen die gleiche (S:S)). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Verbindung	Konfiguration des zugeordneten Einschlußgitters
(+)-3.10-Dimethyldodekan	D
(+)-3.12-Dimethyltetradekan	D
(+)-3.13-Dimethylpentadekan	L
(+)-3.14-Dimethylhexadekan	D
(+)-3.15-Dimethylheptadekan	L
(+)-3.16-Dimethyloktadekan	L
(+)-3.17-Dimethylnonadekan	D
(+)-3.22-Dimethyltetrakosan	L

Tabelle 3. Konfiguration des Einschlußgitters einiger asymmetrischer Kohlenwasserstoffe

Wie man sieht, ist den verschiedenen, untereinander konfigurativ gleichen Kohlenwasserstoffen dieser homologen Reihe keineswegs die gleiche Konfiguration des Einschlußgitters zugeordnet, sondern die Zuordnung wechselt. Das ist nicht überraschend. Die Lage der Methylgruppen im Raum, relativ zueinander, ist ja für jeden der betrachteten Kohlenwasserstoffe anders, so daß die Methylgruppen jeweils auf andersartige Plätze im Einschlußgitter treffen und für ein Homologes die eine, für ein anderes Homologes die andere der beiden möglichen Gitterformen L und D besser paßt, d.h. bevorzugt entsteht. Prinzipiell ließe eine genaue Raumanalyse in jedem der aufgeführten Fälle die angetroffene Gitterzuordnung verstehen bzw. voraussagen, nur wäre die Interpretation hier etwas schwieriger als im oben behandelten Fall des 3.22-Dimethyltetrakosans.

Überraschender war das Ergebnis der folgenden Untersuchung: Denkt man sich in einer aliphatischen Kohlenwasserstoffmoleköl eine Methylengruppe der Kette durch ein Sauerstoffatom ersetzt, so kommt man zu einem Äther, der gestaltlich dem Kohlenwasserstoff nahezu vollkommen gleicht, da der Bindungsabstand von C zu C (1,54 Å) und

der von C zu O (1,44 Å) fast gleich groß ist und ebenso die Bindungswinkel C-C-C (109° 28') und C-O-C (~ 111°) praktisch übereinstimmen. So kann man, ausgehend von L-(-)-2-Methylbutanol-(1) (der gleichen Verbindung, die zur Synthese der besprochenen (S:S)-Dimethylalkane benutzt wurde), durch Umsetzung der Natriumverbindung mit α,ω -Dijodalkanen zu einer Serie von Diäthern kommen, die sich gestaltlich, insbesondere in bezug auf die konfigurative Position der beiden seitlichen Methylgruppen, mit den (S:S)-Dimethylalkanen decken. Nun wurde geprüft, ob beim Einschluß dieser Äther in das hexagonale Harnstoffgitter jeweils das gleiche Einschluß-Diastereomere energetisch begünstigt (schwerer löslich) ist wie im Falle des gestaltgleichen Kohlenwasserstoffs, mit anderen Worten, ob auch hier für die Zuordnung der Gastmoleköl zum Rechts- oder zum Links-Einschlußgitter nur die relative Lage der beiden Methylgruppen maßgeblich ist. Wie Tabelle 4 zeigt, ist das nicht der Fall. Es wird vielmehr in der ganzen homologen Reihe die gleiche Gitterzuordnung durchgehalten.

Diäther	Gitter	Alkan	Gitter
(+)-1.6-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-hexan	D	(+)-3.14-Dimethylhexadekan	D
(+)-1.7-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-heptan	D	(+)-3.15-Dimethylheptadekan	L
(+)-1.8-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-octan	¹⁰⁾	(+)-3.16-Dimethyloktadekan	L
(+)-1.9-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-nonan	D	(+)-3.17-Dimethylnonadekan	D
(+)-1.10-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-dekan	D		
(+)-1.11-Bis-(2-methyl-butoxy-(1))-undekan	D		

Tabelle 4. Zuordnung der spiegelbildlichen Formen des Einschlußgitters für (+)-Bis-(2-methyl-butoxy)-alkane und analog gebaute (+)-3.3'-Dimethylalkane

In der rechten Spalte sind neben den Äthern jeweils die gestaltlich entsprechenden Kohlenwasserstoffe und ihre Gitterzuordnungen aufgeführt. Der Grund für die Konstanz der Gitterzuordnung von Glied zu Glied kann nur in einem konstellativen Element gesucht werden, das ebenfalls von Glied zu Glied konstant ist: hier ist es die Konstellation zwischen der seitlichen Methylgruppe und dem ihr nahen Äther-Sauerstoffatom.

Hier bestimmen also nicht mehr die Gestalt der Moleköl bzw. die Summe der van der Waalsschen Kräfte den Energieinhalt (die Löslichkeit) der beiden Diastereomeren, sondern durch Anwesenheit einer Ätherbrücke, bei gleicher Gestalt der Moleköl, kann das entgegengesetzte, rein räumlich betrachtet „ungünstige“, Diastereomere zum energiebegünstigten werden. Für beide Fälle, Konstanz der Gitterzuordnung und Alternieren der Zuordnung, wurden zahlreiche weitere Beispiele gefunden.

Vor 66 Jahren hat *Emil Fischer* die stereochemische Spezifität von Enzymen gegenüber Glucosiden mit dem Zusammenpassen von Schlüssel und Schloß verglichen. Dieses Bild von „Schlüssel und Schloß“ ist seither für vielerlei Korrelationen benutzt worden, ohne daß dabei das Zusammenpassen der Systeme geometrisch genau beschrieben werden konnte. Auch die stereospezifische Einlagerung einer asymmetrischen Verbindung in das asymmetrische hexagonale Gitter des Harnstoffs muß man wohl im Sinne *Emil Fischers* als Ergebnis einer „Schlüssel-Schloß-Beziehung“ auffassen. Hier ist es nun, wie gezeigt, gelungen, zunächst wenigstens für einen Fall die räumliche Korrelation exakt wiederzugeben und zu deuten, warum der asymmetrische Schlüssel (+)(3S:22S)-3.22-Dimethyltetrakosan zum asymmetrischen Schloß Harnstoff-L-Gitter D₂³ paßt und nicht zu dessen Spiegelbild.

Eingegangen am 15. August 1960 [A 71]

¹⁰⁾ Von diesem Äther konnte bisher keine Einschlußverbindung erhalten werden.