

# Wege zur automatisierten Strukturanalyse

## Teil II. Automatisierung der Auswerteverfahren<sup>[\*]</sup>

VON PROF. DR. W. HOPPE

ABTEILUNG FÜR RÖNTGENSTRUKTURFORSCHUNG AM MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR  
EIWEISS- UND LEDERFORSCHUNG, MÜNCHEN, UND  
ABTEILUNG FÜR STRUKTURFORSCHUNG AM PHYSIKALISCH-CHEMISCHEN INSTITUT  
DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE, MÜNCHEN

Dieser zweite Teil des Artikels beschäftigt sich mit der Frage, wie weit die Berechnung der Struktur aus den im Meßautomaten gesammelten Daten automatisiert werden kann. Die Automaten für diesen Zweck sind digitale elektronische Rechenmaschinen. Die Entwicklung der automatischen Auswertung ist gleichbedeutend mit der Entwicklung von Rechenprogrammen. — Bereits die einfache Berechnung der Strukturfaktoren aus den Intensitäten (also die Berücksichtigung der geometrischen und physikalischen Intensitätsfaktoren) nimmt bei den vielen Tausend Meßdaten Wochen in Anspruch, wenn man sie „von Hand“ (auch mit Additions- und Multiplikationsmaschinen) durchführt. Eine große elektronische Rechenmaschine erledigt diese Rechnungen in wenigen Sekunden. Für manche komplizierteren Auswerteschritte und manches umfangreiche Datenmaterial in der Röntgenkristallographie sind aber selbst die gegenwärtig größten Maschinen noch zu klein. Maschinen mit Rechenzeiten im Nanosekundenbereich werden Auswerteverfahren attraktiv machen, die zur Zeit wegen zu großen Rechenaufwands erst an relativ einfachen Strukturen erprobt werden können.

### Einleitung

In der Entwicklung von Auswertemethoden für Röntgenstrukturaufnahmen kann man drei Abschnitte unterscheiden:

#### 1. Einzelprogramme für Routinerechnungen

Das Bestreben des Kristallographen war zunächst, sich die Routinearbeit zu erleichtern, um sich auf die wesentlichen Schritte der Auswertung konzentrieren zu können. Schon mit dem Auftauchen der ersten Rechenmaschinen wurden Programme entwickelt, welche das Berechnen von Strukturfaktoren aus einem Näherungsmodell, oder das Berechnen von Patterson- und Fourier-Synthesen ermöglichen. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß das Arbeiten mit diesen unabhängig entstandenen Programmen recht umständlich war, da die Eingangsformate verschieden waren und daher zeitraubende Manipulationen von Hand (Umlochen, kleine Zwischenrechnungen) erfordernten.

#### 2. Programmsysteme

Der nächste Schritt führte daher zu Programmsystemen, in denen die verschiedensten Strukturroutineprogramme durchgeführt und kombiniert werden können, ohne daß mehr als die Eingabe einiger Steuerkarten erforderlich ist. Tabelle 1 zeigt die Programme, die zur Zeit in einem in unserem Institut entwickelten Programmsystem gehandhabt werden können. Es ist verständlich, daß ein solches Programmsystem flexibel sein muß, um jederzeit den Anschluß neuer Programme zu ermöglichen. Die Teilprogramme selbst können natürlich den verschiedensten Quellen entstammen.

Tabelle 1. Rechenprogramme, die in unserem Programmsystem vorhanden sind.

- a) Reflexebenenkalierung. Lorentz-Polarisationskorrektur bei verschiedenen Aufnahmeverfahren
- b) Wilson-Statistik
- c) Absorptionskorrektur
- d) Modifizierung der Strukturfaktoren für die Patterson-Synthese
- e) Patterson- und Fourier-Synthese
- f) Zeichenprogramm für Patterson- und Fourier-Synthesen
- g) Strukturfaktoren- und kleinste Quadrate-Rechnungen
- h) Atomabstände und -winkel und andere strukturcharakteristische Größen
- i) Faltungsrechnungen
- j) Berechnung von Faltmolekülen
- k) Abtasten der Patterson-Struktur mit Faltmolekülen

#### 3. Automatisierte Auswertung

Man wird sich schließlich überlegen, ob man die Programme eines Programmsystems durch weitere Teilprogramme so verbinden kann, daß sich die Struktur „von selbst“ aus den Meßdaten entwickelt. Nun gibt es in der Röntgenstrukturanalyse aber kein einheitliches Verfahren zur Strukturbestimmung; es gibt lediglich verschiedene Prozesse mit Aussicht auf Erfolg und Ansatzzpunkte, welche vielleicht zu einem oder mehreren einheitlichen und direkten Strukturbestimmungsverfahren führen könnten.

Das mathematische Problem der Auswertung läßt sich über die folgende Formel definieren:

$$\rho_{xyz} = \frac{1}{v} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=0}^{\infty} A_{hkl} \cos 2\pi (hx + ky + lz) \\ + \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=0}^{\infty} B_{hkl} \sin 2\pi (hx + ky + lz) \quad (1)$$

$$A_{hkl} = |F_{hkl}| \cos \Phi_{hkl}$$

$$B_{hkl} = |F_{hkl}| \sin \Phi_{hkl}$$

[\*] Teil I: Angew. Chem. 77, 484 (1965), Angew. Chem. internat. Edit. 4, 508 (1965).

In dieser Formel (1) [1] ist  $\rho_{xyz}$  die gewünschte Größe – nämlich die Elektronendichte in der Elementarzelle. Die Maxima der Elektronendichtefunktion kennzeichnen anschaulich die Orte der Atome. Für die numerische Auswertung dieser Formel (dreidimensionale Fourier-Synthese) sind nur die Werte  $|F_{hkl}|$  (Absolutwerte der Strukturfaktoren), aber nicht deren Unterteilung (über die Multiplikation mit  $\cos\Phi$  bzw.  $\sin\Phi$ ) in  $A_{hkl}$  und  $B_{hkl}$  messbar („Phasenproblem“;  $\Phi$  = Phasenverschiebung zwischen Primär- und Streuwelle). Im Prinzip gibt es daher unendlich viele Möglichkeiten, aus einer gegebenen  $F$ -Verteilung eine Elektronendichte  $\rho_{xyz}$  zu berechnen. Von diesen unendlich vielen Verteilungen ist nur eine einzige chemisch sinnvoll, nämlich eine Verteilung mit ungefähr kugelsymmetrischen Elektronendichte-Hügeln mit innerhalb enger Grenzen konsistenten Bindungsabständen und Bindungswinkeln [2]. Der Kristallograph kann entweder versuchen, die unendliche Strukturvielfalt durch Beschränkungen auf chemisch sinnvolle Strukturen zu reduzieren, oder er kann eine zumindest teilweise, wenn auch indirekte Messung des Verhältnisses von A zu B durch Vergleich von mindestens zwei Strukturfaktorensätzen durchführen. Die Auswerteverfahren sind teilweise mathematisch recht kompliziert. Aber gerade bei den für die Praxis besonders aussichtsreichen Ansätzen lässt sich, wie im folgenden gezeigt werden soll, das Grundsätzliche anschaulich und ohne Rechnung überblicken.

Es ist bemerkenswert, daß man erst an eine automatische Strukturbestimmung denken konnte, als sich dreidimensionale Methoden (also das Berechnen der dreidimensionalen Elektronendichteverteilung und nicht nur von Projektionen der Elektronendichte) allgemein durchsetzten. Das mag zunächst paradox klingen, da das dreidimensionale Arbeiten sehr viel mehr Rechenaufwand erfordert als das zweidimensionale. Aber es zeigt sich, daß die viel größere Menge an Information sehr viele Probleme entscheidend vereinfacht. Strukturbestimmungen, die mit zweidimensionalen Methoden nur mit Kunst und Intuition – wenn überhaupt – lösbar sind, können dreidimensional in einem fast zwangsläufigen Verfahren abgewickelt werden.

Aus praktischen Gründen empfiehlt es sich, den Ablauf einer Strukturanalyse in drei Abschnitte zu unterteilen:

#### A. Bestimmung eines Näherungsmodells

#### B. Entwicklung des endgültigen Modells aus dem Näherungsmodell

#### C. Strukturverfeinerung

Das Näherungsmodell enthält im allgemeinen nur einen Teil der Atome (z. B. im Fall der Schweratomtechnik zunächst nur die Schweratome), wobei auch noch einige falsche Atomlagen möglich sind. Das endgültige Modell zeigt qualitativ richtig die vollständige Struktur; Atomparameter-Abweichungen von einigen Zehntel Å sind zulässig.

[1] Die Summationsgrenzen von  $h$ ,  $k$ ,  $l$  sind in der Praxis nur von der Größenordnung 10 (statt  $\infty$ ). Wegen der dreifachen Summation ist aber der Bereich der  $F_{h,k,l}$  von der Größenordnung 1000.

[2] Von den Problemen der Homometrie (verschiedene chemisch möglichen Strukturen bei gleichem Satz von Absolutwerten der Strukturfaktoren) wollen wir hier abssehen.

Diese Einteilung ist auch bei den sogenannten direkten Methoden sinnvoll, die es sich zum Ziel setzen, die korrekten A:B-Verhältnisse (Phasen) ohne Rückgriff auf anschauliche Auswerteschritte zu berechnen. Aber diese direkten Methoden liefern – zumindest in ihrer jetzigen Form – so unscharfe Resultate, daß sie bestenfalls zu einem „Näherungsmodell“ führen, dessen Interpretation recht schwierig sein kann.

### A. Bestimmung eines Näherungsmodells

#### 1. Schweratomtechnik

Das Vorhandensein eines oder weniger Schweratome in der Elementarzelle erleichtert das Bestimmen einer Struktur außerordentlich, und seit vielen Jahren gehört die Schweratomtechnik zu den erfolgreichsten Methoden des Röntgenstrukturanalytikers. Es ist daher nur konsequent, den Versuch einer Automatisierung der Auswertung zunächst auf die bewährten Methoden der Schweratomtechnik zu gründen.

Die Orte der Schweratome können auch bei einer komplizierten organischen Struktur leicht gefunden werden. Dies beruht auf einer besonderen Eigenschaft der sogenannten Patterson-Funktion  $P_{xyz}$ , Gleichung (2).

$$P_{xyz} = \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=0}^{\infty} |F_{xyz}|^2 \cos 2\pi(hx + ky + lz) \quad (2)$$

Die Formel für  $P_{xyz}$  ist der Fouriersynthese-Formel (1) für die Elektronendichte  $\rho_{xyz}$  außerordentlich ähnlich.  $P_{xyz}$  kann aber – im Gegensatz zu  $\rho_{xyz}$  – unmittelbar aus den Meßdaten berechnet werden, da in die Formel (2) nur die Absolutwerte der Strukturfaktoren  $|F_{hkl}|$  eintreten. Wie hier nicht näher gezeigt werden soll [3], kennzeichnen die Maxima der Patterson-Funktion  $P_{xyz}$  Länge und Orientierung der interatomaren Vektoren im Kristall. Von besonderer Bedeutung ist nun, daß die Gewichte der Maxima proportional sind zum Produkt der Elektronenzahlen der durch den interatomaren Vektor verbundenen Atome. Das bedeutet aber, daß Schweratom-Schweratom-Maxima besonders hoch sein müssen. Diese Gesetzmäßigkeiten sollen am Beispiel der in unserem Institut durchgeführten Strukturanalyse des C-(2,2'-Biphenylen)-N<sub>β</sub>-cyan - N<sub>α</sub>-(p-jodphenyl) - azomethinimins [4,4a] diskutiert werden. Die Bestimmung der Elementarzellen-Dimensionen, der Raumgruppe und der Dichte ergaben, daß nur ein Molekül – und damit auch nur ein einziges Jodatom – in der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle [5] enthalten ist. Da das Jod-

[3] Vgl. W. Hoppe, Angew. Chem. 69, 659 (1957).

[4] In Zusammenarbeit mit R. Huisgen, Organisch-Chemisches Institut der Universität München.

[4a] F. Brandl, Dissertation, Universität München, 1965.

[5] Die asymmetrische Einheit einer Elementarzelle ist der kleinste durch die Symmetrieelemente der Raumgruppe nicht mehr reduzierbare Teil der Elementarzelle. Man kann zeigen, daß die Bestimmung der Schweratomlagen aus den Schweratom-Schweratom-Maxima besonders einfach wird, wenn nur ein Schweratom in der asymmetrischen Einheit vorliegt. In den meisten organischen Schweratomstrukturen (z. B. auch in Vitamin B<sub>12</sub>) ist diese Bedingung erfüllt.

atom ungefähr achtmal soviele Elektronen enthält wie die übrigen Leichtatome (die Wasserstoffatome werden wegen ihres geringen Streuvermögens zunächst völlig vernachlässigt), sollten die 64-mal so schweren Jod-Jod-Maxima über dem Untergrund der zahlreichen Leichtatom-Leichtatom-Maxima gut erkennbar sein. Da aber auch Schweratom-Leichtatom-Maxima auftreten, die achtmal so intensiv sind wie die Leichtatom-Leichtatom-Maxima und da sich Überlagerungen von Maxima im Untergrund ergeben, ist der Intensitätsunterschied etwas geringer: die Jod-Jod-Maxima zeigen eine 2,5fache Überhöhung über das höchste Untergrundmaximum der Patterson-Struktur (Tab. 2).

Tabelle 2. Gewichte (relative Intensitäten) und Parameter ( $x, y, z$ ) von Patterson-Maxima in einer C-(2,2'-Biphenylen)-N<sub>β</sub>-cyan-N<sub>α</sub>-(p-jod-phenyl)azomethinimin-Struktur, die ein Jod- und 23 Leichtatome in der asymmetrischen Einheit enthält.

x	y	z	Höhe d. Maxima
0,500	0,415	0,000	40 *
0,286	0,500	-0,935	35 *
0,219	0,088	0,919	20 *
0,010	0,000	0,725	9
0,000	0,000	0,267	9
0,037	0,500	0,900	8
0,017	0,075	0,800	8
0,030	0,500	0,667	8
0,000	0,082	0,183	8
0,487	0,500	0,192	8

Die mit einem Stern versehenen Maxima sind interatomaren Vektoren zwischen Jodatomen zuzuschreiben. Man erkennt deutlich die Größenklassifizierung: Die höchsten Maxima entsprechen tatsächlich den Jod-Jod-Vektoren. Abbildung 1 zeigt zur Verdeutlichung Schnitte durch die dreidimensionale Patterson-Struktur in der Höhe der Jod-Jod-Maxima, welche ebenfalls die Intensität der Maxima erkennen lassen [6]. Aus der Lage dieser Patterson-Maxima folgen unmittelbar die Ortsparameter der Jodatome in der Elementarzelle. Diese „Jod-

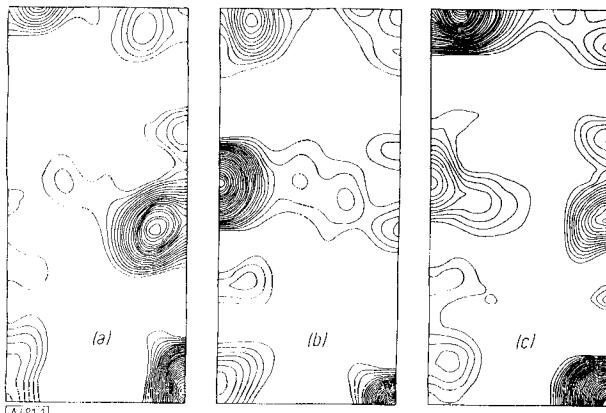


Abb. 1. Dreidimensionale Patterson-Synthese (vgl. Abb. 9). Schnitte in der Höhe der Schweratom-Schweratom-Maxima. Die stärksten Maxima entsprechen Jod-Jod-Vektoren.

(a): Patterson-Maximum von Jod in allgemeiner Lage ( $z = 55/60$ );  
(b) und (c) Harker-Maxima von Jod ( $z = 4/60$  bzw. 0).

[6] Die Schichtlinienkarten dieser Abbildung wurden an einem von der elektronischen Rechenmaschine gesteuerten automatischen Zeichengerät nach einem in unserem Institut entwickelten Programm gezeichnet.

kristallstruktur“ ist aber eine Näherung der kompletten Kristallstruktur: In diesem Näherungsmodell sind die Leichtatome vernachlässigt. Es ist von grundsätzlicher Bedeutung, daß dieses Näherungsmodell der Schweratomlagen in den meisten Fällen ausreicht, um den zweiten Schritt – die Entwicklung des endgültigen Modells aus dem Näherungsmodell – erfolgreich durchzuführen (vgl. die Ausführungen zum Auswerteschritt B).

Dieses Beispiel zeigt deutlich, in welcher Richtung eine Automatisierung des Auswerteschritts A in der Schweratomtechnik anzusetzen ist: Es ist ein Rechenmaschinenprogramm zu entwickeln, welches die Lage der Maxima der Funktion  $P_{xyz}$  sucht und diese Maxima nach der Größe klassifiziert. In einem weiteren Teilprogramm werden die Ortsparameter der großen in Frage kommenden Patterson-Maxima zu den Schweratomparametern unter Berücksichtigung der Raumgruppensymmetrie reduziert. Dazu gibt es verschiedene Wege, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Rechenprogramme dieser Art werden in unserem Laboratorium entwickelt.

Wir haben dieses Beispiel etwas ausführlicher diskutiert, um zu zeigen, daß ein Zugang zur automatischen Auswertung über die einfache Übersetzung der Operationen des Kristallographen in die RechenmaschinenSprache möglich ist. Da aber die Rechenmaschine keine „Intuition“ entwickelt, kann so ein Prozeß nur erfolgreich sein, wenn keine schwer zu lösenden Mehrdeutigkeiten auftreten. Das logische Prinzip des beschriebenen Verfahrens zur Bestimmung der Schweratomparameter enthält offenbar die Voraussetzung, daß sich die Schweratom-Schweratom-Maxima unter den Leichtatom-Leichtatom-Maxima genügend hervorheben. Unser nächstes Beispiel wird einen Fall behandeln, in dem diese Voraussetzung (für die zweidimensionale Rechnung) nicht gilt. Es wird gleichzeitig zeigen, wie durch

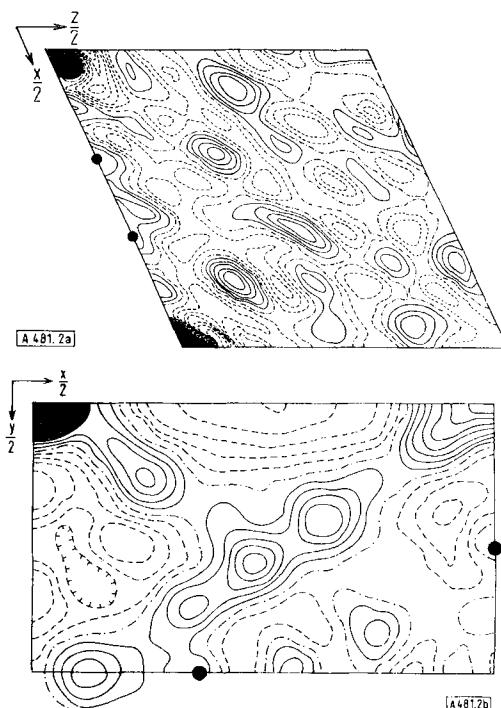


Abb. 2. Zweidimensionale Patterson-Synthese für Kalium-p-nitrophenyl-antidiazot (vgl. Abb. 11).

(a): b-Projektion. Der Ort der Schweratom-Schweratom-Maxima ist durch Punkte gekennzeichnet.  
(b): c-Projektion. Der Ort der Schweratom-Schweratom-Maxima ist durch Punkte gekennzeichnet.

Übergang von zweidimensionalen zu dreidimensionalen Methoden das Problem wieder gelöst werden kann.

Abbildung 2 zeigt eine Patterson-Projektion des Kalium-p-nitrophenyl-antidiazotats. Kalium enthält etwa dreimal so viele Elektronen wie jedes der Leichtatome. Die Kalium-Kalium-Maxima sollten daher neunmal so hoch sein wie die Leichtatom-Leichtatom-Maxima und dreimal so hoch wie die Leichtatom-Kalium-Maxima. Wenn auch das Übergewicht der Schweratom-Schweratom-Maxima nicht so ausgeprägt ist wie im vorigen Beispiel, so sollten sie doch in der Patterson-Synthese gut erkennbar sein und damit die Bestimmung der Position der Kaliumatome (die Bestimmung des Näherungsmodells) ermöglichen.

Durch Überlagerung der Nicht-Kalium-Kalium-Maxima ist die Situation in dieser Patterson-Projektion aber so ungünstig, daß die Schweratom-Schweratom-Maxima nur einen Bruchteil des Gewichts dieser überlagerten Maxima aufweisen. Die schwarzen Punkte in der Abbildung kennzeichnen die Kalium-Kalium-Maxima. Aus der Schichtlinienzahl erkennt man deutlich, daß „falsche“ Überlagerungsmaxima auftreten, die dreibis viermal höher sind. Noch krasser sind die Verhältnisse in einer anderen Patterson-Projektion des gleichen Kristalls (vgl. Abb. 2b). Es ist sofort einzusehen, daß die Anwendung der Schweratomtechnik in Projektionen hier hoffnungslos sein muß. Weder ein Kristallograph noch ein Rechenautomat werden die Kalium-Kalium-Maxima finden können. Einem geübten Kristallographen wird vielleicht die Strukturanalyse auf Umwegen etwa durch vorherige Bestimmung der Orientierung eines Benzolrings usw. – gelingen, allerdings sicher auch erst nach sehr großer Mühe. Ganz anders ist die Situation, wenn man die dreidimensionale Patterson-Struktur betrachtet.

In Tabelle 3 sind links die Kalium-Kalium-Maxima mit ihrem Gewicht aufgeführt. Die übrige Tabelle enthält die höchsten Nicht-Schweratom-Maxima. Nun treten

Tabelle 3. Gewichte der höchsten Maxima in einer Patterson-Synthese von Kalium-p-nitrophenyl-antidiazotat (Harker-Maxima sind mit einem Stern gekennzeichnet).

Kalium-Kalium-Maxima	Nicht-Schweratom-Maxima	
* 5132	2135	1825
* 4448	2117	1814
1959	2099	1695
	2067	1665
	1908	1626
	1889	1608

wegen der Symmetrie des Kristalls sogenannte Harker-Schweratommaxima [7] auf, die doppeltes Gewicht besitzen. Man erkennt sofort, daß diese Maxima tatsächlich auch die höchsten Maxima in der Patterson-Struktur darstellen. Das Nicht-Harker-Schweratom-Maximum ist aber auch hier wegen gewisser innerer Symmetrien in der untersuchten Struktur von der gleichen Größenordnung wie zwölf andere Nicht-Schweratom-Maxima. Man hätte mit anderen Worten auch bei einer

[7] Harker-Maxima: Patterson-Maxima (mit doppeltem oder vierfachem Gewicht) auf speziellen Ebenen oder Linien; sie treten nicht in allen Raumgruppen auf.

dreidimensionalen Auswertung Schwierigkeiten, wenn keine Harker-Maxima auftreten. Treten (z. B. beim Fehlen von Harker-Maxima in sonst ähnlichen Fällen) abzählbar definierte Mehrdeutigkeiten auf, so kann natürlich eine Rechenmaschine diese Mehrdeutigkeit so zu lösen versuchen, daß sie die verschiedenen Möglichkeiten nacheinander erprobt. Nur die richtige Annahme wird zu einer chemisch sinnvollen Struktur führen.

## 2. Faltmolekül-Methode

Bis zu einem gewissen Grad kann man die Faltmolekül-Methode [8] als eine Erweiterung der Schweratomtechnik ansehen. In der Schweratomtechnik ist das Näherungsmodell für ein organisches Molekül ein in diesem Molekül enthaltenes Schweratom. In der Faltmolekül-Methode übernimmt diese Funktion ein Molekülteil mit bekannter sterischer Konfiguration (z. B. ein aromatisches Ringsystem). Mit der Faltmolekültechnik werden die Orte und Orientierungen dieser Teilmoleküle in der Elementarzelle aus der Patterson-Struktur bestimmt. Diese „Teilmolekül-Kristallstruktur“ – als Gegenstück zur „Schweratom-Kristallstruktur“ – bildet dann den Ausgangspunkt für den nächsten Schritt der Strukturanalyse.

Die Faltmolekül-Methode nützt bestimmte Strukturgeigenschaften der Patterson-Funktion  $P_{xyz}$  aus. Man kann zeigen, daß ein Teilmolekül bekannter sterischer Konfiguration definierte Strukturen von Patterson-Maxima erzeugt. Vom mathematischen Standpunkt aus sind diese Strukturen Faltprodukte der Teilmoleküle („Faltmoleküle“). Durch systematische Entwirrung dieser Strukturen aus der Patterson-Funktion unter Berücksichtigung der Symmetrie der Raumgruppe gelangt man zur Orientierung und zur Lage der Teilmoleküle in der Elementarzelle. Der Vorgang ähnelt bis zu einem gewissen Grad einem Bildzusammenspiel. Das „Bild“ ist die Patterson-Struktur, die „Bildelemente“ sind die erwähnten Faltmoleküle. Von diesen gibt es zwei Typen. Der eine Typ (gleich-indizierte Faltmoleküle) hängt in seiner Struktur nur von der Teilmolekülstruktur ab. Er kann also bei zumindest ungefährer Kenntnis der Teilmolekülstruktur berechnet werden. Das Einpassen dieser Faltmoleküle in die Patterson-Struktur liefert die Orientierungsparameter der Teilmoleküle, die ihrerseits zur Bestimmung der Struktur des zweiten Typs der Faltmoleküle (gemischt-indizierte Faltmoleküle) benötigt werden. Gelingt es, auch diese Faltmoleküle in die Patterson-Struktur richtig einzusetzen, so erhält man zu den Orientierungsparametern den Satz der Translationsparameter der Teilmoleküle und kann damit die vollständige Teilmolekül-Kristallstruktur angeben. Der Auswerteschritt A) ist damit abgeschlossen (vgl. Abb. 3).

Man kann diese Operationen in Projektionen graphisch durchführen [9, 10]. Beim Übergang zu dreidimensionalen

[8] W. Hoppe, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1076 (1957).

[9] W. Hoppe u. G. Will, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. 113, 104 (1960).

[10] W. Hoppe u. R. Rauch, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. 115, 141 (1961).

Methoden wird aber das Hantieren mit dreidimensionalen Faltmolekülen recht unbequem. Wir haben daher in letzter Zeit die Operationen der dreidimensionalen Faltmolekültechnik automatisiert [11]. Die Maschinenprogramme führen die Verdrehungen und Verschiebungen der Faltmoleküle (die über Fourier-Reihen berechnet werden, um die endliche Größe der Faltmolekülmaxima zu berücksichtigen) systematisch durch. Von Interesse ist das Kriterium, mit welchem

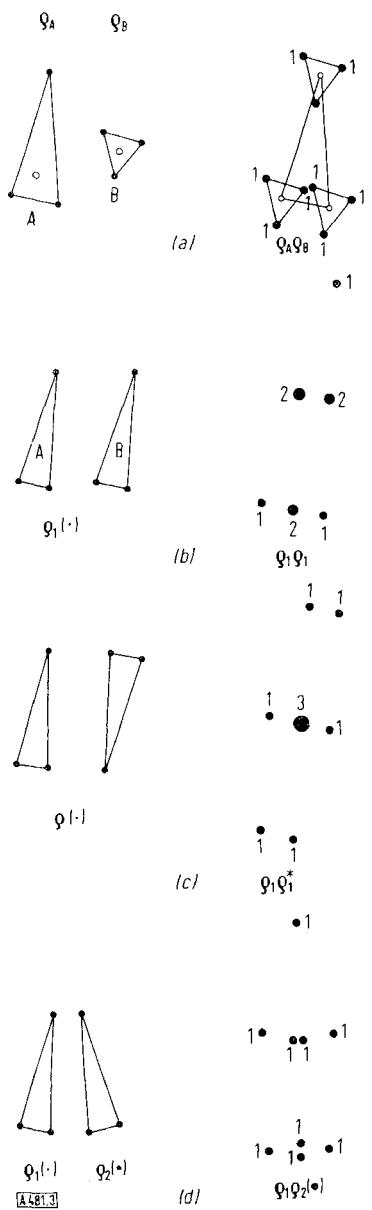


Abb. 3. Zur Faltmolekül-Methode.

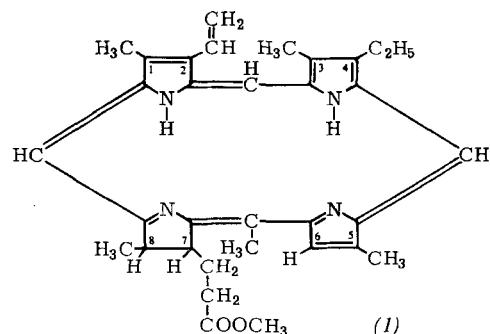
Faltmoleküle entstehen durch „Faltung“ von zwei Molekülen. Abbildung 3a zeigt das Prinzip. Man setzt das Molekül B parallel verschoben auf alle Eckpunkte des Moleküls A und markiert die Atomorte von B (schwarze Punkte in der Zeichnung). Das Gewicht eines Punkts des Faltmoleküls ist das Produkt des Gewichts des beteiligten Eckpunkts von A mit dem Gewicht des zugehörigen Punkts von B. In der Elementarzelle eines Kristalls sind die Moleküle meist gleich, aber häufig durch Symmetrieroberungen in ihrer Lage verschieden.

Die Abbildungen 3b bis 3d zeigen Faltmoleküle von zwei Molekülen, die identisch (3b), durch ein Symmetriezentrum (3c) oder eine Spiegellinie (3d) verbunden sind. Die Zahlen kennzeichnen die Multiplizität übereinanderliegender Punkte. In Abbildung 3b und 3c bewirkt eine Drehung eines Moleküls eine gleichartige Drehung des anderen Moleküls und daher eine Drehung des Faltmoleküls ohne Strukturänderung (gleich-indizierte Faltmoleküle). In Abbildung 3d wird bei einer Drehung des Moleküls die Struktur des Faltmoleküls geändert (gemischt-indizierte Faltmoleküle).

[11] R. Huber, Acta crystallogr. 19, 353 (1965).

die Rechenmaschine das Einpassen beurteilt: Für jede Orientierung und für jede Translation werden die Faltmoleküle in allen Punkten des Patterson-Raumes subtrahiert [12]. Im weiteren Verlauf der Rechnung werden die negativen und die positiven Differenzen (oder auch ihre Quadrate) gesondert summiert. Eine große negative Summe verbietet einen Parameter: Sie würde ja bedeuten, daß von der angenommenen Struktur zufordernde Patterson-Maxima fehlen. Eine große positive Summe ist hingegen zulässig: Sie bedeutet, daß zusätzliche Patterson-Maxima auftreten. Diese können von unbekannten (nicht in die Faltmolekül-Auswertung eingegebenen) Molekülbestandteilen herrühren.

Mit der Faltmolekül-Methode – insbesondere mit ihrer automatisierten dreidimensionalen Form – können, wie wir gezeigt haben, ähnlich komplizierte Strukturen gelöst werden wie mit der Schweratomtechnik. Auf eine der gelösten Strukturen (Phyllochlorinester) (1) werden wir bei der Diskussion der Methode der successiven Fourier-Synthese noch eingehen.



Mit der Methode können auch Konstitutionsanalysen schweratom-freier organischer Moleküle durchgeführt werden, wie wir durch Kristallstrukturanalyse des die Insektenverpuppung steuernden Hormons Ecdyson gezeigt haben [13]. Diese Analyse ist insofern besonders bemerkenswert, da als „Teilmolekül“ ein Sterinskelett mit teilweise falscher Faltung benutzt wurde. Trotzdem verlief die Analyse erfolgreich, und es konnte die volle chemische Konstitution mit allen Sauerstoff-Funktionen röntgenographisch gefunden werden. Da die Analyse an einem schweratom-freien Derivat durchgeführt wurde, ergab sich eine sehr hohe Genauigkeit in der Lage aller Atome, und es konnte auch ein großer Teil der Wasserstoffatome lokalisiert werden.

Es ist sofort einzusehen, daß die Faltmolekül-Methode bei Verwenden eines Schweratoms als „Teilmolekül“ zur Schweratomtechnik führt. In einem solchen Fall werden die Faltmoleküle sehr einfach: Sie entarten zu singulären kugelsymmetrischen Maxima. Eine Bestimmung der Orientierung entfällt natürlich. Man kann daher mit den Programmen der Faltmolekültechnik auch Schweratomlagen bestimmen. Hat der Chemiker zur Vorbereitung einer Schweratom-Strukturanalyse das Schweratom über irgendeine größere organische Gruppe eingeführt (z. B. Brom durch Veresterung einer Alkoholgruppe mit Brombenzoësäure), so empfiehlt es sich, nicht die einfache Schweratomtechnik, sondern die Faltmolekül-Methode anzuwenden. Im Näherungsmodell

[12] Zur Verkürzung der Rechenzeit beschränkt man sich allerdings in den bestehenden Programmen auf die Maxima der Faltmolekülfunktionen.

[13] R. Huber u. W. Hoppe, Chem. Ber. 98, 2403 (1965).

erhält man neben der Lage des Schweratoms auch die Lage der Leichtatome des organischen Restes. Das bessere Näherungsmodell verbessert die Aussichten für den zweiten Auswertungsschritt.

Eine andersartige Kombination der Faltmolekül-Methode mit der Schweratomtechnik kann angezeigt sein, wenn mehrere Schweratome in der asymmetrischen Einheit vorliegen und wenn die geometrische Koordination einiger Schweratome bekannt ist. Bei der Strukturanalyse von 2,3,4,4-Tetrachlor-1-oxo-1,4-dihydronaphthalin beruhte die Faltmolekül-Auswertung auf der bekannten Konfiguration der vier Chloratome [14].

Ein etwas komplizierteres Beispiel zeigt Abbildung 4a. Bei der Strukturanalyse des Cyclopentadienyl-Cyclooctatetraen-Co-Komplexes  $\mu\text{-C}_8\text{H}_8(\text{CoC}_5\text{H}_5)_2$  [15] stellte sich heraus, daß diese Verbindung (trikline Raumgruppe P I) mit drei Molekülen in der asymmetrischen Einheit kristallisiert. Die Elementarzelle enthält daher

12 Schweratome; die Bestimmung der Schweratomstruktur aus den 102 Schweratom-Schweratom-Maxima in der Patterson-Funktion stellt also bereits ein beträchtliches Problem dar. Die Lösung gelang, als man die beiden Kobaltatome des Moleküls als zweiatomige Hantel auffaßte, deren Abstand aus chemischen Gründen und nach einer vorläufigen Inspektion der Patterson-Synthese 3,5 bis 4 Å betragen mußte. Die Faltmolekül-Auswertung mit dieser Hantel führte zur richtigen Schweratomstruktur (Abb. 5a) und anschließend über mehrere successive Fourier-Synthesen (vgl. Abschn. B.2) zur vollständigen Struktur der 60 Atome der asymmetrischen Einheit. Die Analyse bewies Wannenform des Cyclooctatetraen-Ringes mit alternierender Doppelbindung (vgl. Abb. 4b).

### 3. Fouriertransformierten-Methode und Methode der diffusen Streuung

Eine bis zu gewissem Grad mit der Faltmolekül-Methode verwandte Methode ist die Fouriertransformierten-Methode. Bei bekannter Molekülgestalt kann man die Streufigur des Moleküls berechnen und dann versuchen, diese in die Verteilung der Röntgenreflexe einzupassen [16]. Ähnlich wie bei der Faltmolekül-Methode enthält man so Orientierungs- und (wenn auch weniger übersichtlich) Translationsparameter. Bei Teilmolekülen treten allerdings Schwierigkeiten auf, da im Gegensatz zur Faltmolekül-Methode der Einfluß weggelassener Atome nicht kompensiert werden kann. Für Konstitutionsanalysen ist daher diese Methode weniger geeignet.

In einer neuen Variante wird die Fouriertransformierten-Methode bei der Auswertung der thermischen diffusen Streuung von Molekülkristallen angewendet [17]. Während die Kristallreflexe eine diskontinuierliche Verteilung bilden, belegt die diffuse Streuung die Röntgenaufnahmen kontinuierlich (Anteil der Untergrundstreuung). Es wurde gezeigt, daß die diffuse Streuung bei Molekülkristallen in Näherung nach einer Überlagerung der Streufiguren der Moleküle in einer Elementarzelle moduliert ist. Man kann daher versuchen, die Streufiguren der Moleküle in die Verteilung der diffusen Streuung statt in die Reflexverteilung einzupassen. Da eine kontinuierliche Verteilung vorliegt, erhält man weitergehende Informationen. So ist es beispielsweise möglich, Molekülrößen und Molekülförmen vor Beginn einer Kristallstrukturanalyse abzuschätzen. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden [17]. Man kann natürlich auch die Fouriertransformierten-Methoden und die Faltmolekül-Methoden kombinieren. Da die diffuse Streuung zusätzliches experimentelles Material liefert, kann eine solche Kombination manchmal eine Analyse beträchtlich erleichtern (vgl. die Auswertung der diffusen Streuung bei Ecdyson [18]).

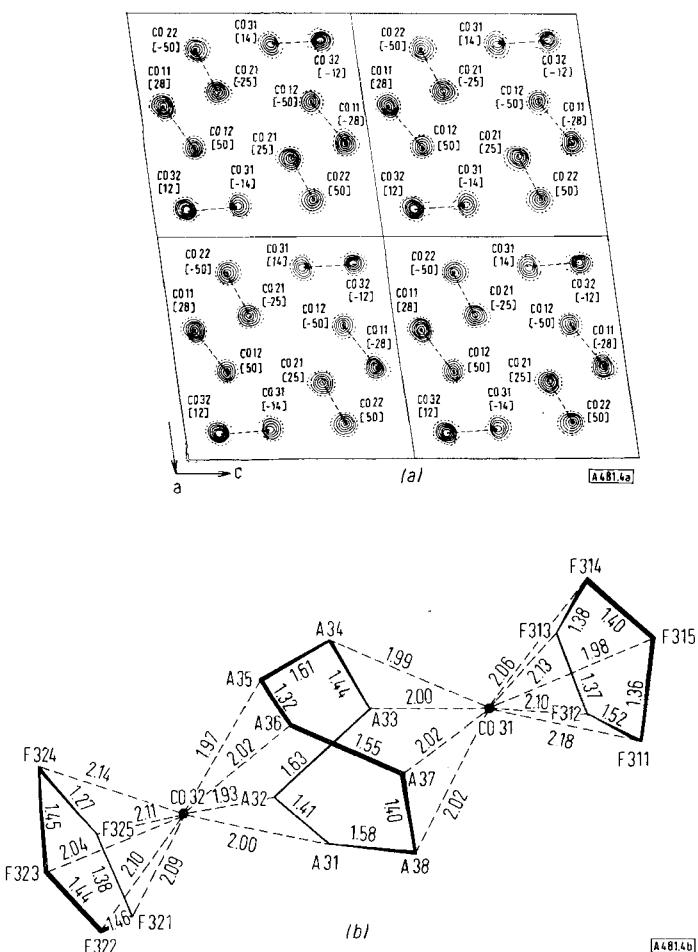


Abb. 4. Faltmolekül-Methode bei Strukturen, die bekannte Schweratomkonfigurationen aufweisen.

Abbildung 4a zeigt die Struktur der „Kobalt-Hanteln“ in  $\mu\text{-C}_8\text{H}_8(\text{CoC}_5\text{H}_5)_2$  bei dreidimensionaler Fourier-Synthese der Schweratome in Projektion entlang der b-Achse. Die Verbindungslien der Hanteln sind gestrichelt.

Abbildung 4b zeigt das Molekülmodell von  $\mu\text{-C}_8\text{H}_8(\text{CoC}_5\text{H}_5)_2$ . Verfeinerungsstand  $R_1 \approx 20\%$ ; 4500 unabhängige Reflexe.

[14] W. Hoppe u. R. Rauch, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. 115, 141 (1961). — Die dreidimensionale Verfeinerung der Struktur ( $R_1 \approx 15\%$ ) ist noch unveröffentlicht.

[15] E. F. Paulus, Dissertation, Universität München, 1965.

[16] A. Hettich, Z. Kristallogr., Mineralog. Petrogr., Abt. A, 90, 483 (1935); P. P. Ewald, ibid. 90, 493 (1935).

[17] Vgl. W. Hoppe in R. Brill: Fortschritte der Strukturforschung mit Beugungsmethoden. Friedr. Vieweg, Braunschweig 1964, S. 90 bis 166.

[18] W. Hoppe u. R. Huber, Chem. Ber. 98, 2353 (1965).

#### 4. Bildsuchmethode

In der Faltmolekül-Methode wird die Patterson-Struktur in Unterstrukturen zerlegt, die von der Molekülstruktur abhängig, aber nicht mit ihr identisch sind. Nach einer grundsätzlich anderen Art kann man die Patterson-Struktur auch als zusammengesetzt aus  $N$  gegeneinander verschobenen Bildern [19] der Kristallstruktur auffassen. Man würde nun die Kristallstruktur offenbar unmittelbar in der Patterson-Struktur erkennen, wenn man die zu einem solchen Bild gehörigen Patterson-Maxima markieren könnte (vgl. Abb. 5). Bei

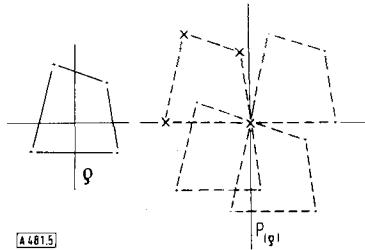


Abb. 5. Bildsuchen in der Patterson-Funktion.

Die Patterson-Funktion  $P(\mathbf{g})$  der Struktur  $\phi$  läßt sich als eine Überlagerung von gleichen Bildern der Struktur  $\phi$  auffassen. Nach der Bildsuchmethode werden in der Patterson-Struktur alle Patterson-Maxima aufgesucht, die zu irgendeinem Bild der Struktur (gekennzeichnet durch Kreuzchen) gehören.

der Patterson-Struktur einer Kristallstruktur mit Symmetriezentrum kann man nun eine solche Markierung einfach dadurch erhalten, daß man zwei Patterson-Strukturen, welche um einen nur einmal auftretenden (einzähligen) interatomaren Vektor gegeneinander verschoben sind, übereinanderlegt [20]. Aufeinanderfallende Patterson-Maxima gehören dem gleichen „Bild“ der Kristallstruktur an. Bei azentrischen Strukturen erhält man allerdings zunächst ein Doppelbild, das aus der Struktur und ihrem zentrosymmetrischen Abbild zusammengesetzt ist. Durch eine Superposition dieses Doppelbildes mit einer weiteren Patterson-Funktion und durch erneute Markierung der koinzidierenden Maxima erhält man auch hier die Struktur (oder ihr zentrosymmetrisches Abbild). Das beschriebene Verfahren ist unabhängig von allen modellmäßigen Vorstellungen; man muß zu seiner Durchführung offenbar nicht einmal die Summenformel kennen. Es ist also ein echtes direktes Verfahren, das überdies die Auswerteschritte 1) und 2) vereinigt und sofort zur kompletten Endstruktur führt.

Leider gilt dies nur für Strukturen mit wenig Atomen. Betrachten wir aber eine organische Leichtatomstruktur mit etwa 100 Atomen in der Elementarzelle, so muß eine Patterson-Struktur mit ca. 10000 Patterson-Maxima entwirrt werden. Da die Patterson-Hügel ein endliches Volumen haben, ist es aussichtslos, diese 10000 Maxima im engen Raum der Elementarzelle trennen zu wollen. Es können weder einzählige Patterson-Maxima [21] ge-

[19]  $N =$  Zahl der Atome in der Elementarzelle.

[20] Das sind bei zentrischen Strukturen Vektoren zwischen Atomen, welche durch ein Symmetriezentrum verbunden sind.

[21] Mehrzählige Patterson-Maxima erscheinen, wenn in einer Kristallstruktur mehrere interatomare Vektoren gleicher Länge und gleicher Richtung auftreten. Nur Überlagerungen über einzählige Patterson-Maxima führen zur Koinzidenzmarkierung von Doppel- oder Einzelbildern der Struktur.

funden werden (die für den Start der Methode nötig sind), noch können in den Mehrfachüberlagerungen durch Koinzidenz einzählige Patterson-Maxima als Atomorte markiert werden. Die Situation ändert sich aber, wenn die Struktur ein oder wenige Schweratome enthält. In der Patterson-Struktur tritt dann die bereits diskutierte Klassifizierung der Patterson-Maxima in Größenklassen (Schweratom - Schweratom - Maxima, Schweratom-Leichtatom-Maxima, Leichtatom-Leichtatom-Maxima) auf. Wenn man zur Entwirrung der Patterson-Struktur einzählige Patterson-Maxima verwenden kann, die Abstandvektoren zwischen Schweratomen entsprechen, kann man zeigen, daß die Schweratom-Leichtatom-Maxima allein zur Zerlegung in die Kristallstruktur ausreichen [22].

Die Auswertung hat zwei Vorteile: Einmal besteht Aussicht, Schweratom-Schweratom-Vektoren entsprechend ihrem hohen Gewicht auch bei komplizierten Strukturen zu finden, und zweitens ist die Zahl der Schweratom-Leichtatom-Patterson-Maxima proportional zur Zahl  $N$  der Leichtatome. Da die Schweratom-Leichtatom-Maxima höher sind als die Leichtatom-Leichtatom-Maxima und da ihre Zahl von der Größenordnung der Leichtatom-Maxima ist, sollten sie auch in einer komplizierteren Struktur im wesentlichen getrennt, auf einer Art diffusen Untergrunds der sehr zahlreichen Leichtatom-Leichtatom-Maxima, erkennbar sein. Die Trennbarkeit von Patterson-Maxima ist aber – wie erwähnt – die Voraussetzung für den Erfolg von Superpositionsmethoden. Tatsächlich sind viele Beispiele bekannt, in denen selbst relativ komplizierte Schweratomstrukturen nach diesem Verfahren gelöst wurden.

Freilich wird es auch in diesen Fällen sinnvoll sein, die Schweratomlagen vor der Analyse in analoger Weise wie bei der Schweratomtechnik zu bestimmen. Nur dann ist es z. B. möglich, über Harker-Maxima, ähnlich wie in Tabelle 3, in Grenzfällen zu entscheiden, welche Patterson-Maxima tatsächlich den Schweratom-Schweratom-Vektoren zuzuordnen sind. Damit kann man aber in solchen Fällen die Überlagerungsmethode als einen Spezialfall der Schweratomtechnik ansehen, bei der die Bestimmung des „Näherungsmodells“ wieder die Bestimmung der Schweratomstruktur ist.

Da die Sicherheit einer Auswertung durch Superposition mit der Zahl der Überlagerungen steigt (wie erwähnt, sind mindestens zwei Überlagerungen bei einer azentrischen Struktur erforderlich), wird ihre Anwendung bei reinen Leichtatomstrukturen sicherer, wenn man eine große Zahl singulärer Leichtatom-Leichtatom-Vektoren kennt. Ist die Struktur eines Teilmoleküls bekannt, so kann man mit der Faltmolekül-Methode den Ort der Leichtatome bestimmen. Aus dem Ort der Leichtatome lassen sich dann singuläre Leichtatom-Leichtatom-Vektoren berechnen, und man kann versuchen, diese als Basis für eine Strukturanalyse nach der Superpositionstechnik zu verwenden.

Wir fassen zusammen: Bei komplizierten Strukturen ist eine erfolgreiche Anwendung der Superpositionstechnik dann wahrscheinlich, wenn man die erforderlichen singulären Patterson-Vektoren aus der vorangegange-

[22] Diese Bedingung muß für jede Stufe der Auswertung erfüllt sein: Enthält z.B. eine azentrische Struktur nur zwei Schweratome, so existiert nur ein einziger Schweratom-Schweratom-Vektor. Es läßt sich dann nur die erste Überlagerung zum Doppelbild über die Schweratom-Leichtatom-Maxima durchführen. Die gleiche Vieldeutigkeit tritt übrigens auf, wenn eine mit den beiden Schweratomen „phasierte“ Fourier-Synthese gerechnet wird. „Phasiert“ bedeutet, daß in den Strukturfaktoren die Phasenverschiebung  $\Phi$  berücksichtigt wurde (vgl. Einleitung).

nen Bestimmung eines Näherungsmodells (nach der Schweratom- oder Faltmolekültechnik) ableitet. Die Superpositionsmethode dient dann zum Auffinden des endgültigen Modells; sie wird daher in Abschnitt B noch einmal diskutiert werden müssen.

### 5. „Direkte“ Methoden

Die spezielle Form der Elektronendichte-Funktion im Kristall (Positivität, Separierbarkeit in atomare Elektronendichte-Funktionen) bewirkt Beziehungen zwischen Strukturfaktoren, die unmittelbar zu den Phasen der Struktur führen. Die Methoden sind also in sich automatisch. Denn durch eine Fourier-Synthese der mit Phasen versehenen Absolutwerte der Strukturfaktoren läßt sich die Struktur unmittelbar berechnen und deuten. Allerdings bewirken die unvermeidlichen Fehler bei der Berechnung der Phasen, daß diese „Elektronendichte-Synthese“ sehr undeutlich ist. Man kann ihr – wie schon in der Einleitung erwähnt – bestensfalls die Lage eines Teils der Atome entnehmen („Näherungsstruktur“). An eine Strukturbestimmung mit einem direkten Verfahren muß sich daher auch – obwohl das eigentlich nicht notwendig sein sollte – der Auswerteschritt B anschließen. Man hat noch relativ wenig Erfahrungen mit direkten Methoden. Sie sind meistens in Projektionen angewendet worden und waren bei relativ einfachen Strukturen erfolgreich. Es ist nicht ausgeschlossen, daß neuere Ansätze [23–25] und die Programmierung in drei Dimensionen den Anwendungsbereich der Methode auf kompliziertere Strukturen verschieben werden.

### 6. Indirekte Phasenmeßmethoden

Die Schwierigkeiten in der Auswertung, welche durch die Unkenntnis der Phasen bedingt wird, ließe sich natürlich am einfachsten durch Messen der Phasen beseitigen. Wenn auch eine auf Interferenzeffekten beruhende unmittelbare Messung mit Röntgenstrahlen nicht möglich scheint, so kann man doch eine indirekte Messung durchführen, wenn man zusätzliche Streuzentren in die Elementarzelle einführt. Es ist häufig nicht allzu schwierig, ein zusätzliches Streuzentrum einzuführen. Man kann z. B. versuchen, von einer organischen Verbindung ein Chlor- und ein Bromderivat darzustellen. Kristallisieren beide Derivate im gleichen Kristallgitter (Isomorphie), so hat das „zusätzliche Streuzentrum“ (im Bromderivat) einen Streufaktor, welcher der Differenz der Streufaktoren von Brom und Chlor entspricht.

Kennt man die Orte dieser Differenzatome in der Elementarzelle, so kann man die Strukturfaktoren  $f_0$  dieser „Differenzatom-Näherungsstruktur“ berechnen. Wie Abbildung 6 zeigt, lassen sich dann die Phasen der

Strukturfaktoren der isomorphen Kristalle konstruieren. Die Konstruktion beruht darauf, daß die Strukturfaktoren der Differenzatom-Näherungsstruktur und der beiden isomorphen Kristalle im Zeigerdiagramm der Gaußschen Ebene ein Vektordreieck bilden müssen. Die Lösung ist, wie Abbildung 6 zeigt, zweideutig. Durch Präparation eines weiteren isomorphen Derivats und durch Wiederholung der gleichen Auswertung läßt sich diese Zweideutigkeit beseitigen.

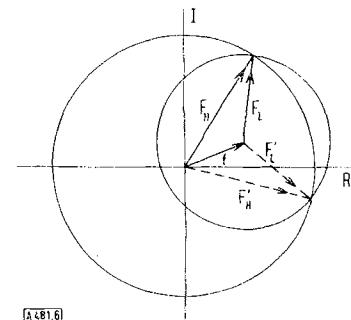


Abb. 6. Zum indirekten Phasenmeßverfahren durch isomorphe Ersatz. Konstruktion des die Amplitude  $|F_H|$  und Phase  $\Phi_H$  eines Strukturfaktors  $F_H$  des isomorphen Schweratomderivats charakterisierenden Zeigers über das Vektordreieck des Strukturfaktors der Schweratomnäherungsstruktur  $f$  und der beiden gemessenen Absolutwerten  $|F_L|$  und  $|F_H|$  der Strukturfaktoren beider isomorphen Derivate. Der Schnitt aus den mit den Radien  $|F_L|$  und  $|F_H|$  von den beiden Endpunkten für  $f$  aus gezogenen Kreisen entspricht der Lösung. Sie ist zweideutig, auch die Zeiger  $F_H$  und  $F_L'$  erfüllen die Bedingung.

Durch gleichartige Messung mit einem anderen isomorphen Schweratomderivat kann zwischen  $F_L$  und  $F_L'$  entschieden werden.

Die Methode des isomorphen Ersatzes ist zuerst an zentrosymmetrischen Strukturen angewendet worden. Bei diesen Strukturen genügt – wie hier nicht näher erklärt werden kann – ein einziger isomorpher Ersatz. In azentrischen Strukturen wurde der isomorphe Ersatz bisher nur zur Protein-Kristallstrukturanalyse herangezogen. Bei diesen außerordentlich großen und komplizierten Strukturen ermöglichte erst die indirekte Phasenmessung über einen multiplen isomorphen Ersatz die erfolgreiche Strukturanalyse.

Die einfachen geometrischen Beziehungen der Abbildung 6 können leicht für jeden Reflex programmiert werden. Die „automatische Phasenmessung“ nach Abbildung 6 bereitet daher keine grundsätzlichen Schwierigkeiten. Nicht ganz so einfach ist die Bestimmung der Näherungsstrukturen der Differenzatome; aber auch diese Auswertung kann weitgehend automatisiert werden. Das eigentliche Problem bei der Methode des isomorphen Ersatzes ist chemischer Natur: Es ist erforderlich, definierte isomorphe Schweratomderivate herzustellen, bei denen die isomorph ersetzen Atome nicht nur in der Elementarzelle eindeutig lokalisiert sein müssen, sondern die auch keine Störung der Isomorphie durch kleine Verschiebungen der nicht ersetzen Atome aufweisen dürfen. Es ist ein glücklicher Zufall, daß die großen, mit Lösungsmittelmolekülen gefüllten Lücken der Proteinstrukturen den Einbau recht großer Schweratomgruppierungen ohne Störung der Kristallstruktur gestatten (vgl. Abb. 7). Trotzdem ist auch bei Proteinstrukturen das Herstellen geeigneter Derivate häufig außerordentlich schwierig.

[23] P. Main u. M. M. Woolfson, Acta crystallogr. 16, 1046 (1963).

[24] W. Hoppe, K. Anzenhofer u. R. Huber: Crystallography and Crystal Perfection – Proceedings of the Symposium held in Madras, January 14th–18th, 1963. Academic Press, London-New York 1963, S. 51.

[25] W. Hoppe, Acta crystallogr. 16, 1056 (1963).

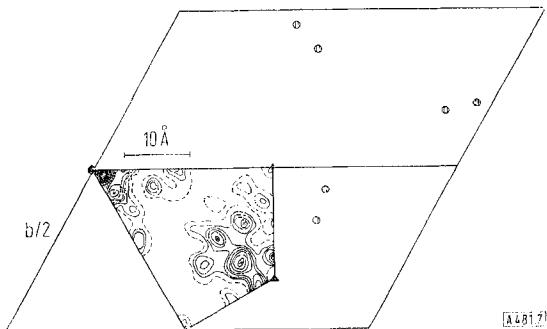


Abb. 7. Zur Bestimmung der Differenzatome bei isomorphen Proteinderivaten. Protein [26, 27]: Erythrocytochrome des *Chironomus thummi*, Molekulargewicht 16000, Raumgruppe P3<sub>1</sub>.

Die Abbildung zeigt die „Differenzen-Patterson-Projektion“ in Richtung der trigonalen Achse, berechnet aus den Quadranten der Differenzen der Absolutwerte der Strukturfaktoren  $|F_S|$  der Protein-HgCl<sub>2</sub>-Verbindung (gewonnen durch Diffusion von HgCl<sub>2</sub> in Protein-Kristalle) und der Absolutwerte der Strukturfaktoren  $|F|$  des schweratomfreien Proteins. Diese Differenzen-Patterson-Synthese (eine asymmetrische Einheit ist eingezzeichnet) zeigt — bis auf einen von der Struktur des Proteins abhängigen Untergrund — die Patterson-Struktur der im Protein auftretenden Schweratome. Jedes Proteinmolekül bindet zwei Schweratome an definierten Stellen. Zum Vergleich ist die Patterson-Punktstruktur der Schweratom-Schweratom-Maxima eingezzeichnet (Kreuze). Die Kreise kennzeichnen die Anordnung der Schweratome; man beachte die dreizählige Wiederholung.

Die mangelnde Isomorphie gestattet meist nur eine Bestimmung der Phasen bis etwa zu einer Auflösung von 2 Å [28]. Eine mit diesen Daten berechnete Fourier-Synthese wird zwar im Prinzip alle Atome zeigen; wegen der geringen Auflösung und wegen der unvermeidlichen Phasenfehler wird allerdings diese Synthese nicht ohne weiteres zu interpretieren sein. Ähnlich wie bei den direkten Methoden wird sich ein Auswerteschritt anschließen müssen, der einmal zur Fourier-Synthese mit allen experimentell verfügbaren Absolutwerten der Strukturfaktoren führt [29] und der zum andern den Einfluß der Phasenfehler eliminiert („Bestimmung des endgültigen Modells“).

Eine gewisse Verwandtschaft zur Methode des isomorphen Ersatzes hat die Methode der anomalen Streuung. Enthält eine Struktur wieder Schweratome, so kann man zeigen, daß man das Streuvermögen dieser Schweratome durch Variieren der Wellenlänge der Primärstrahlung ändern kann. Dieses geänderte Streuvermögen wirkt genauso wie der Ersatz des Atoms durch ein anderes Atom. Um diese Änderung des Streuvermögens zu erhalten, muß man in der Nähe einer Absorptionskante des Schweratoms einstrahlen. Bei azentrischen Strukturen tritt eine Phasendrehung hinzu, die ihrerseits neue Möglichkeiten für die indirekte Phasen-

[26] R. Huber, H. Formanek, V. Braun, G. Braunitzer, u. W. Hoppe, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 68, 818 (1964).

[27] R. Huber, H. Formanek u. O. Epp, unveröffentlicht.

[28] Definition der Auflösung: Kleinster Netzebenenabstand bis zu welchem Reflexe vermessen werden sollen. Man kann zeigen, daß diese künstliche Begrenzung des Bereiches der vermessenen Reflexe zu einer Begrenzung der Schärfe der Fourier-Elektronendichtesynthese führt. In Proteinkristallen sind wegen Störungen in der Kristallstruktur (kleine Verrückungen der Atome der Proteinmoleküle) Reflexe nur bis zu einem Netzebenenabstand von etwa 1,5 Å registrierbar. Eine Elektronendichtesynthese, mit diesem Reflexmaterial gerechnet, führt noch nicht zu einer deutlichen Auflösung der Elektronendichte-Hügel homöopolar gebundener Leichtatome; sie gestattet aber bereits eindeutig die Zuordnung der Aminosäurereste.

[29] Vgl. W. Hoppe u. J. Gaßmann, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 68, 808 (1964).

messung bietet. Auf Details dieser Methode kann hier nicht eingegangen werden. Erschwerend ist allerdings, daß die experimentell messbaren Effekte sehr klein sind, so daß die Messungen mit hoher Genauigkeit durchgeführt werden müssen. Eine Automatisierung der Methoden der anomalen Streuung läßt sich grundsätzlich sehr ähnlich wie die Automatisierung der indirekten Phasenmessung im multiplen isomorphen Ersatz durchführen.

Sowohl der multiple isomorphe Ersatz wie die Methode der anomalen Streuung erfordern das Vermessen von Schweratomderivaten. Diese Methoden können daher im weiteren Sinne ebenfalls zu den Schweratommethoden gerechnet werden.

## B. Bestimmung des endgültigen Modells

### 1. Bildsuchfunktionen

Bereits bei Diskussion des Auswerteschritts A) hatten wir gezeigt, wie die Bildsuchfunktionen die Bestimmung aller Atomlagen (zumindest im Prinzip) gestatten. Für die praktische Arbeit ist es wichtig, in welcher Weise man das Zusammenfallen übereinanderliegender Patterson-Maxima in den beiden verschobenen Patterson-Strukturen markieren wird (vgl. auch Abb. 5). Am einfachsten ist offenbar, die übereinanderliegenden Patterson-Funktionen zu addieren: Aufeinanderfallende Patterson-Maxima summieren sich auf und erscheinen daher verstärkt („markiert“) in der Überlagerung (additive Bildsuchfunktion).

Eine andere Methode ist, die Patterson-Funktionen miteinander zu multiplizieren. Fällt ein Patterson-Maximum auf den Untergrund (Nichtkoinzidenz), so ist bei der Multiplikation einer der Faktoren Null, und das Patterson-Maximum verschwindet in der Überlagerung. Bei aufeinanderfallenden Patterson-Maxima sind beide Faktoren endlich, und man erhält in der Überlagerung ebenfalls ein Maximum. Man erkennt leicht, daß in dieser zweiten Methode der Untergrund der nicht koinzidenten Patterson-Maxima zumindest im Prinzip beseitigt wird (Produktfunktion). Schließlich kann man auch bei der Überlagerung einfach den niedrigeren Wert der beiden übereinandergelegten Patterson-Funktionen notieren. Auch hier wird der Untergrund beseitigt, da nicht koinzidierende Patterson-Maxima auf dem Untergrund Null liegen, so daß man bei der Überlagerung Nullwerte registrieren wird (Minimumfunktion). Alle drei Methoden lassen sich ohne Schwierigkeit auf elektronischen Rechenmaschinen programmieren. Ihrer Ausführung im Routinebetrieb stehen daher keine Schwierigkeiten entgegen.

Es sei nochmals bemerkt, daß bei komplizierten Strukturen wegen der Überlagerung von Patterson-Maxima Bildsuchoperationen nur bei Vorliegen von Schweratomen Erfolg versprechen.

### 2. Successive Fourier-Synthesen

Berechnet man eine Fourier-Synthese, in welcher die Absolutwerte der gemessenen Strukturfaktoren, aber die Phasen eines unvollständigen Strukturmodells (Näherungsmodells) — also z. B. bei einer Schweratom-

struktur die Phasen einer Struktur, in der alle Leichtatome vernachlässigt wurden – eingegeben werden, so treten neben den eingegebenen Atomen auch ein Teil der bei der Phasenberechnung vernachlässigten Atome als Maxima der Elektronendichte in der Fourier-Synthese auf. Man kann dann neu erkannte Atome in die nächste Phasenberechnung eingeben (verbessertes Näherungsmodell) und hat Aussicht, daß in einer weiteren Fourier-Synthese bisher nicht erkannte Atome zum Vorschein kommen. Man wiederholt diese Operation, bis man schließlich alle Atomlagen gefunden hat. Es ist verständlich, daß dieses Verfahren um so schneller zum Ziel führen wird, je besser die Phasen des ersten Näherungsmodells sind.

Auch ohne Rechnung sieht man leicht ein, daß ein Näherungsmodell um so besser sein muß, je mehr Atome es enthält, oder – in der Schweratomtechnik – je höheres Streuvermögen die Schweratome besitzen. Zur Illustrierung dieser Verhältnisse zeigen wir in Abbildung 8

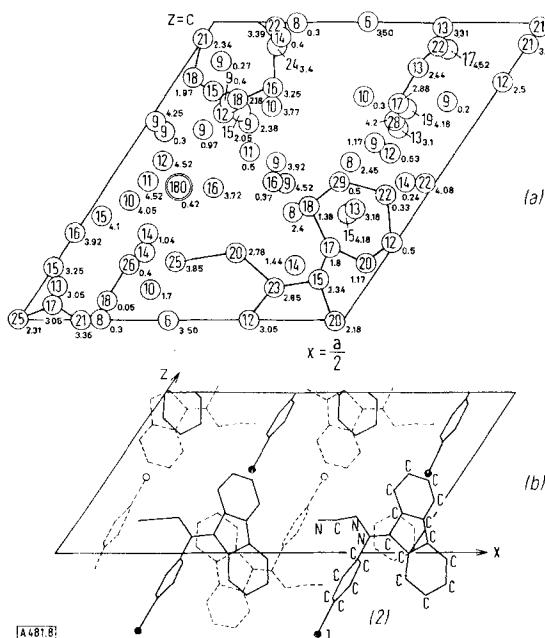


Abb. 8. C-(2,2'-Biphenylylen)-N<sub>β</sub>-cyan-N<sub>α</sub>-(p-jodphenyl)-azomethinimin (2). Abbildung 8a zeigt Maxima einer dreidimensionalen Fourier-Synthese, die mit den Phasen der Jodatom-Näherungsstruktur gerechnet wurde. Die Zahlen in den Ringen kennzeichnen die relativen Höhen der Maxima, die nebenstehenden Zahlen die y-Parameter. Man beachte das Auftreten niedriger „Geistermaxima“ und die Verzerrung der Struktur. Abbildung 8b zeigt die Struktur nach Abschluß der Analyse.

schematisch die auftretenden Maxima einer Fourier-Synthese von C-(2,2'-Biphenylylen)-N<sub>β</sub>-cyan-N<sub>α</sub>-(p-jodphenyl)azomethinimin (2), die nur mit den Jodatomen der Struktur phasiert wurde (vgl. auch Abb. 1). Da Jod entsprechend seiner hohen Elektronenzahl stark streut, enthält diese Synthese bereits alle Atomlagen. Es treten einige zusätzliche „Geister“ und Abbruchmaxima auf, die aber mit chemischen Argumenten leicht differenziert werden können. In Abbildung 8 sind neben den Stellen der Maxima Zahlen angegeben, die ihre Höhe kennzeichnen.

Bei einer ungefähr gleich großen organischen Struktur, 5-Anilino-penta-2,4-dien-1-yliden-aniliniumbromid [30], die das

[30] H.-J. Springer, Dissertation, Technische Hochschule München, 1965.

geringer streuende Brom enthält, zeigte die nur mit Brom phasierte Fourier-Synthese noch nicht alle atomaren Maxima. Die Lösung gelang aber nach Einsetzen der bereits gefundenen Leichtatom-Maxima in die nächste Fourier-Syntheserechnung. Die phasenbestimmende Kraft eines Schweratoms hängt außer von seinem Streuvermögen auch von der Größe der Leichtatomstruktur ab. So genügt z. B. das Streuvermögen von Kalium, um bereits in der ersten Fourier-Synthese zu einer Festlegung aller Leichtatomlagen in der Struktur von Kalium-p-nitrophenyl-antidiazotat [31] zu kommen (vgl. Abb. 9).

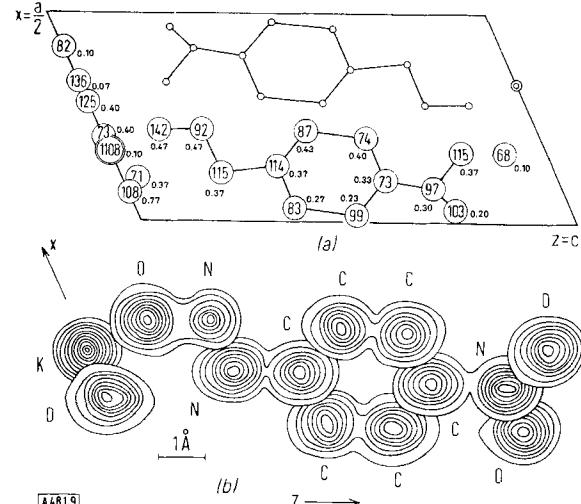


Abb. 9. Kalium-p-nitrophenyl-antidiazotat.

Abbildung 9a zeigt Maxima einer dreidimensionalen, mit Kalium phasierten Fourier-Synthese (in analoger Darstellung wie Abb. 8). Abbildung 9b gibt die dreidimensionale Fourier-Synthese nach Abschluß der Analyse wieder. Die Diazotatgruppe in trans-Konfiguration ist eben (vgl. auch [32]).

Bei Strukturanalysen nach der Faltmolekül-Methode dient natürlich die Näherungsstruktur des als bekannt eingesetzten Molekülteils als Grundlage für die Berechnung der ersten Phasen. Bei Auswertung der successiven Fourier-Synthesen wird zusätzlich zum Finden neuer Atomlagen auch das in seiner Stereochemie meist nur ungenau bekannte Teilmolekül verbessert. Abbildung 10 zeigt diesen Effekt an der Strukturanalyse von Phyllochlorinester [33]. Bei der Faltmolekül-Auswertung [9] war ein völlig ebener und vierzählig symmetrischer Chlorinring als „Teilmolekül“ verwendet worden. Es ist leicht zu erkennen, daß der Chlorinring in Wirklichkeit alles andere als eben ist: Außer einer leichten Krümmung des großen Ringsystems sind die beiden tetraedrischen C-Atome in 7,8-Stellung stark herausgeschwenkt.

Im Verlauf der Strukturbestimmung von Ecdyson (4) (vgl. Abschnitt A.2) verbesserte sich das eingegebene Koprostan-Gerüst derart, daß Lage und Orientierung der Doppelbindung eines ungesättigten  $\alpha,\beta$ -Ketons erkennbar wurden. Der Fall des Ecdysons ist besonders charakteristisch, da mit der Faltmolekül-Methode ein zunächst falsch gefaltetes Sterinskelett korrigiert wurde und da mit drei successiven Fourier-Synthesen die unbekannte Konstitution des Moleküls (mit Unterschei-

[31] O. Epp, Diplomarbeit, Technische Hochschule München, 1965.

[32] R. Huber, R. Langer u. W. Hoppe, Acta crystallogr. 18, 467 (1965).

[33] W. Hoppe, G. Will, J. Graßmann u. H. Wechselgarten, unveröffentlicht.

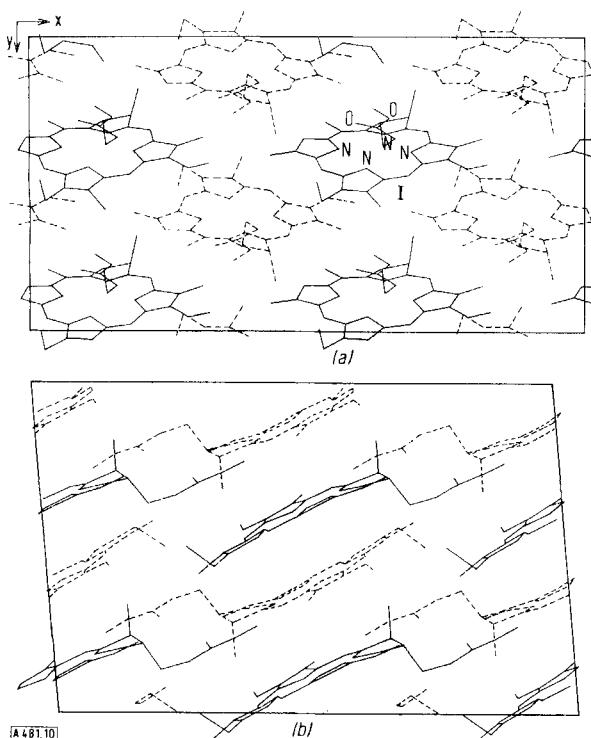


Abb. 10. Aus einer dreidimensionalen Fourier-Synthese abgeleitete Molekülmodell von Phyllochlorinester in c-Projektion (a) und b-Projektion (b); verfeinerte Struktur,  $R_1 = 15\%$ . Man beachte die starke Abweichung des Chlorinrings von der in die Faltmolekül-Auswertung eingegebenen idealisierten, ebenen und vierzählig symmetrischen Konfiguration (nicht eingezeichnet).

dung von C- und O-Atomen!) ohne Zuhilfenahme chemischer Informationen bestimmt werden konnte. Abbildung 11 zeigt die dreidimensionale Fourier-Synthese des Ecdysons (4).

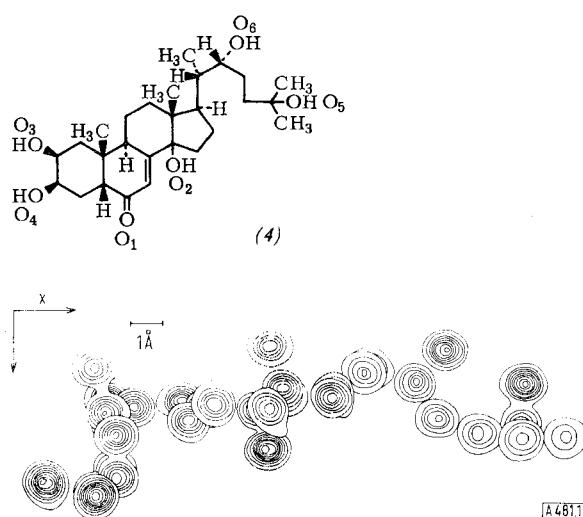


Abb. 11. Dreidimensionale Fourier-Synthese des Molekülmodells von Ecdyson (4).

Man kann auch hier bemerken, daß – ähnlich wie beim Auswerteschritt A) – der Ersatz zweidimensionaler durch dreidimensionale Methoden die Sicherheit der Auswertung sehr erhöht. Wesentlich ist hier nicht nur die völlige Vermeidung störender Überlagerungen von Atomen, sondern auch die große Menge an Information, die zu einem teilweisen Ausmitteln der Phasenfehler führt. Freilich darf nicht verschwiegen

werden, daß spezielle Lagen der Schweratome zuweilen eine falsche Symmetrie in den Fourier-Synthesen erzeugen können, deren Beseitigung sich als außerordentlich schwierig herausstellen kann.

Der automatische Ablauf successiver Fourier-Synthesen verlangt Programme, die Maxima in den Elektronendichte-Funktionen zu lokalisieren gestatten. Derartige Programme sind relativ leicht zu entwickeln; sie sind neuerdings Bestandteil unseres Programmsystems. Zu einem vollständigen Iterationsprogramm gehören aber zusätzliche Selektionsprogramme, um zu entscheiden, welche der gefundenen Maxima als Atome zu deuten sind. Das kann z. B. so geschehen, daß Maxima unterhalb einer gewissen Intensität vernachlässigt werden. Es hat sich aber als vorteilhaft herausgestellt, eine scheinbare Besetzungsdichte der Atome einzuführen. Diese Besetzungsdichte wird proportional zur Höhe des Maximums gewählt. Variiert man in einer Reihe aufeinanderfolgender Rechnungscyclen mit kleinsten Quadraten [34], so werden die richtigen Atome nicht nur ihre Ortsparameter verbessern, sondern es wird sich auch ihre Besetzungsdichte auf 1 (Besetzung mit einem Atom) einstellen. Fälschlich als Atome deklarierte Maxima werden die Besetzungsdichte 0 erhalten. Mit den so neu gefundenen Atomlagen berechnet die Maschine eine neue Fourier-Synthese, die in einer neuen Cyclenreihe analog interpretiert wird. Über Erfolge dieser Methode wurde berichtet [35]. In die Rechenmaschinen-Interpretation der Fourier-Maxima lassen sich auch stereochemische Selektionsprinzipien zur Auswahl der als Atome zu deutenden Maxima einbauen. Es ist bemerkenswert, daß man sich bei diesen Programmierungsaufgaben immer mehr vom klassischen Rechnen entfernt. Man bezeichnet derartige Programme auch als „Zeichenerkennungsprogramme“ (pattern recognition programs). Ein nicht-kristallographisches Beispiel solcher Programme ist z. B. das Erkennen geschriebener Schrift. Gleiche Schriftzeichen, von verschiedenen Personen geschrieben, können sich sehr stark unterscheiden. Sie besitzen aber gemeinsame Kennzeichen, die es z. B. einem Leser gestatten, die verschiedensten Schriften zu lesen. Eine Rechenmaschine muß den in diesem Fall meist sehr unbewußt erfolgenden Entscheid des Lesers nachbilden. Auch eine in einer mit Phasenfehlern behafteten Fourier-Synthese verzerrt abgebildete Atomgruppierung kann als ein solches „Zeichen“ aufgefaßt werden.

### 3. Phasenverbesserung durch Modifizierung der Elektronendichte

Vor einiger Zeit haben wir Verfahren angegeben, die zunächst noch sehr ungenauen, aus einem Näherungsmodell abgeleiteten Phasen ohne Rücksicht auf modellmäßige Konstruktion im Fourier-Raum zu verbessern. Wir haben nach Funktionen gesucht, die – auf eine fehlerhafte Elektronendichte-Näherungsfunktion angewendet – diese so verändern, daß sie zu einer besseren Näherung der korrekten Elektronendichte-Funktion wird als die unmodifizierte Elektronendichte-Näherungsfunktion [36]. Durch eine Fourier-Transformation können nun die Phasen und die Absolutwerte der Fourier-Koeffizienten der verbesserten Elektronendichte-Synthese bestimmt werden. Wir wollen nun eine Struktur betrachten, in welcher alle Atome gleiches Gewicht besitzen. Dann wird ein Ersatz der Absolutwerte

[34] Siehe Verfeinerung mit kleinsten Quadraten.

[35] J. D. Rollett u. L. J. Hodgson: Automatic Methods for Heavy Atom Phase Determination. Vortrag auf dem Laue-Symposium, München 1962.

[36] W. Hoppe, R. Huber u. J. Gaffmann, Acta crystallogr. 16, A 4 (1963).

der Fourier-Koeffizienten durch die gemessenen absoluten Strukturfaktoren eine weitere Verbesserung hervorrufen, da jede Abweichung von den gemessenen (und damit korrekten) Absolutwerten der Strukturfaktoren ja einen Fehler bedeutet. An diesem neuen Strukturfaktorsatz läßt sich das Verfahren wieder anwenden und

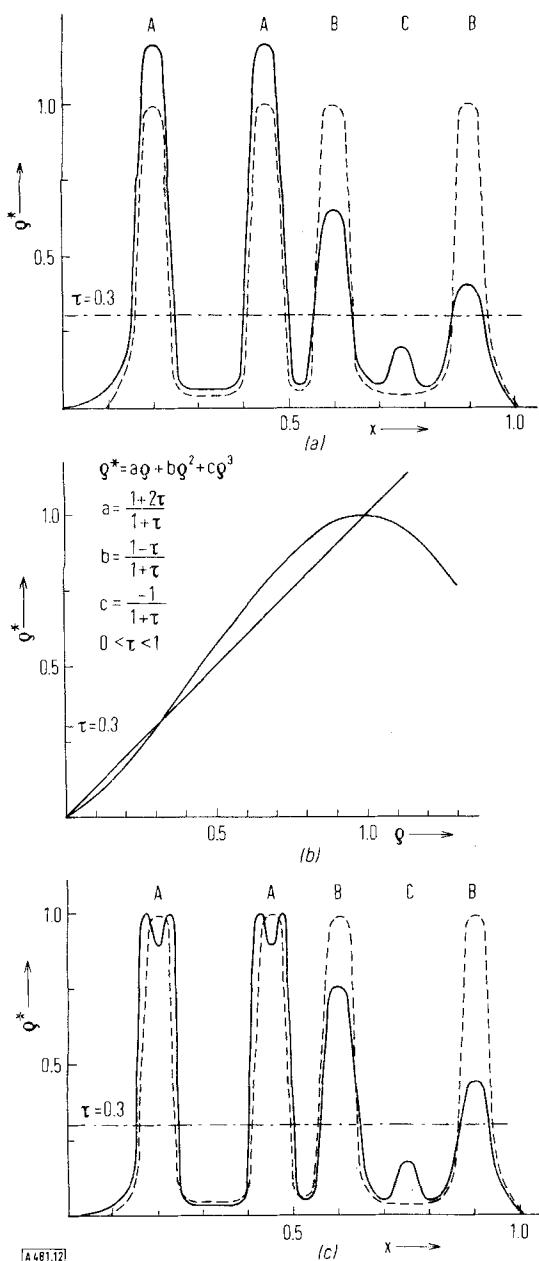


Abb. 12. Zur Phasenverbesserung durch Elektronendichte-Modifizierung.

(a): Im eindimensionalen Beispiel ist das Ergebnis einer Fourier-Synthese, welche nur mit einem Bruchteil der vorhandenen Atome phasiert wurde, dargestellt. Die eingegebenen Atome (A) erscheinen überhöht; die fehlenden Atome (B) erniedrigt; außerdem tritt ein Untergrund (C) auf (die korrekte Struktur ist eingezeichnet).

(b): Eine zur Strukturverbesserung geeignete Funktion  $\varphi^*$ .

(c): Die nach Umwandlung von  $\varphi$  in  $\varphi^*$  erhaltene modifizierte Fourier-Synthese. Man erkennt, daß die überhöhten Maxima (A) gedämpft, die fehlenden Maxima (B) angehoben und der Untergrund (C) verringert wird. Es ist zu erwarten, daß die Phasen der Struktur in Abbildung 12c besser sind als die Phasen in Abbildung 12a. Die entsprechenden Rechnungen können über Faltungsprozesse, ohne Zwischenrechnung der Fourier-Synthese, automatisch in sich wiederholenden Cyclen ablaufen.

so kann man nach einer Iterierung über mehrere Cyclen zur Endstruktur gelangen.

Abbildung 12 zeigt anschaulich, wie man derartige Funktionen aufbauen kann. Im Prinzip beurteilt die speziell dargestellte Funktion eine Elektronendichte-Synthese ähnlich wie ein Kristallograph: Neu erscheinende Maxima beurteilt sie ab einer gewissen Höhe als „wahrscheinliche“ Atome, unterhalb einer gewissen Höhe als „Geist“. An die Stelle des Ja-Nein-Entscheids tritt allerdings die vorsichtigere kontinuierliche Funktion: Die modifizierte Elektronendichte-Funktion enthält die neuen „wahrscheinlichen“ Atommaxima als etwas höhere (aber immer noch zu niedrige) Maxima, die „wahrscheinlichen“ Geistermaxima als etwas niedrigere (aber immer noch vorhandene) Maxima. Man erkennt deutlich den inneren Zusammenhang mit der Methode der successiven Fourier-Synthese.

Die in Abbildung 12 angegebene Funktion hat überdies den Vorteil, daß sie leicht in den reziproken Raum transformierbar ist. Damit ist es möglich, unmittelbar die Strukturfaktoren zu modifizieren, um so ohne Zwischenberechnung von Elektronendichtesynthesen die Phasen der Strukturfaktoren in successiven Cyclen zu verbessern. Die nächste Abbildung zeigt, wie gut die Methode bei gleichatomigen Strukturen arbeitet. Wir haben sie zunächst an kleineren ebenen Teststrukturen angewendet, um den Rechenaufwand möglichst klein zu halten.

Eindrucksvoll ist das Beispiel in Abbildung 13. Die hypothetische Teststruktur eines „methylierten Cyclopentadienophenanthrens“ wurde mit einem Modell phasiert, bei welchem ein Atom von achtzehn eingegebenen Atomen völlig falsch lag. Das falsche Atom tritt, wie die Abbildung zeigt, mit wesentlich größerer Höhe auf, als das Maximum für den Ort des richtigen Atoms. Dieses letzte Maximum ist wiederum vom Untergrund kaum zu unterscheiden. Bei Betrachtung dieser Fourier-Synthese wäre der Kristallstruktur-Analytiker geneigt, die Richtigkeit der Struktur anzunehmen und nur Phasenfehler durch noch zu ungenaue Koordinaten zu vermuten. Er würde erst nach einem vergeblichen Verfeinerungsversuch erkennen, daß in seiner Struktur ein qualitativer Fehler liegen muß. Auch in diesem Fall konvergierte das neue Phasenverbesserungsverfahren.

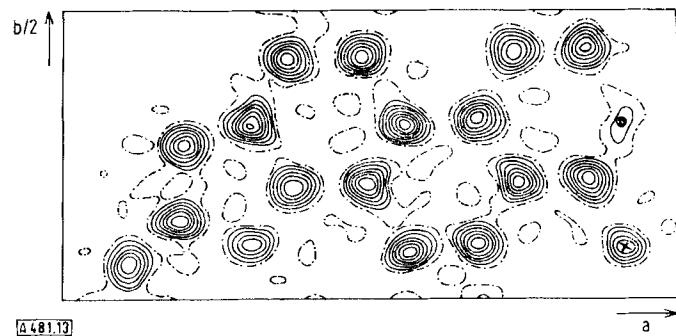


Abb. 13. Zweidimensionale, hypothetische Teststruktur eines „methylierten Cyclopentadienophenanthrens“, mit allen Atomen phasiert, wobei aber eines von achtzehn qualitativ falsch lag. Das falsche Maximum (Kreuz) erscheint wesentlich höher als das richtige Maximum (Punkt). Das Verfahren nach Abbildung 10 hat hier in acht Cyclen konvergiert und zur völligen Ausschaltung des falschen Maximums sowie zur Ausbildung des richtigen Maximums in korrekter Höhe geführt.

Wir haben später die zunächst nur zweidimensional ausgelegten Programme für dreidimensionale Rechnungen erweitert und konnten feststellen, daß bei dreidimensionalen Rechnungen noch wesentlich schlechtere Näherungsmodelle zur Konvergenz genügen. In einem Fall konvergierte eine Struktur, die mit nur vier von zehn gleichen Atomen phasiert war.

Die vier vorgegebenen Atome waren dabei noch um 0,2 Å aus ihren exakten Lagen verschoben angenommen worden. Es lag nahe, ein ähnliches Verfahren bei Schweratomstrukturen zu versuchen. Arbeiten zu dieser Frage sind noch im Gange.

### C. Verfeinerung der Struktur

Nach einer erfolgreichen Fourier-Synthese wird man einen Satz von Atomkoordinaten erhalten, der noch mit kleinen Fehlern behaftet ist. Man hat nun schon vor längerer Zeit Verfahren zur Strukturverbesserung entwickelt, die meist in quasi-automatischer Form regelmäßig angewendet werden. Wir werden in dieser Übersicht nur die zur automatischen Rechnung besonders geeigneten Methoden besprechen, bei denen das mathematische Verfahren der Anpassung von Meßwerten nach der Methode der kleinsten Quadrate benutzt wird.

#### 1. Atomparameter-Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate

Die Formel (3) für einen Strukturfaktor lautet:

$$\vec{F_h} = \sum_{j=1}^N f_j \exp 2\pi i (\vec{h}, \vec{r}_j + \vec{\Delta r}_j) \quad (3)$$

Nach Linearisieren dieser Gleichungen nach der Methode der kleinsten Quadrate lassen sich die  $\vec{\Delta r}_j$  durch Lösen eines linearen Gleichungssystems bestimmen und die Differenz zwischen  $(F_h)_{\text{exp}}$  und  $(F_h)_{\text{ber}}$  minimalisieren. Auf die mathematischen Verfahren kann hier nicht eingegangen werden. Als varierende Parameter können die Atomkoordinaten, der Skalierungsfaktor und die Temperaturfaktoren der einzelnen Atome eingeführt werden. Es ist ohne weiteres möglich, auch anisotrope Temperaturschwingungen zu berücksichtigen. Die Methode der kleinsten Quadrate hat ferner den Vorteil, daß in fehlertheoretisch einwandfreier Weise die Restfehler der variierten Koordinaten bestimmt werden können. Das Verfahren und die dazugehörigen Rechenmaschinenprogramme gehören seit Jahren zum unentbehrlichen Inventar der strukturanalytischen Praxis.

#### 2. Phasenverfeinerung

Dieses erst vor kurzem angegebene Verfahren [37] ist zunächst – ähnlich wie das Phasenverbesserungs-Verfahren durch Modifizierung der Elektronendichte (Abschn. B.3) – nur mit gleichen Atomen mit Erfolg er-

[37] W. Hoppe, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. 118, 122 (1963); W. Hoppe, R. Huber u. J. Gaßmann, Acta crystallogr. 16, A 4 (1963).

probt worden. In derartigen Strukturen kann jeder Strukturfaktor als Summe aller anderen Strukturfaktoren nach Formel (4) dargestellt werden. Diese Formel

$$\vec{F_h} = \sum_{h'} |F_{h'}| \cdot F_{h-h'} \cdot \exp(\Phi_{h'} + \Phi_{h-h'} + \Delta\Phi_{h'} + \Delta\Phi_{h-h'}) \quad (4)$$

ähnelt außerordentlich der Darstellung des Strukturfaktors aus den Beiträgen der einzelnen in dieser Struktur enthaltenen Atome (3). An die Stelle der Atomformfaktoren  $f_j$  treten hier formal Strukturfaktoren-Doppelprodukte  $|F_{h'}| \cdot |F_{h-h'}|$ .

Von besonderem Interesse ist, daß – wieder rein formal – an Stelle der von den Koordinaten abhängigen Exponentialfunktionen  $\exp 2\pi i (hr_j + \Delta r_j)$  Exponentialfunktionen  $\exp i \cdot (\Phi_{h'} + \Phi_{h-h'} + \Delta\Phi_{h'} + \Delta\Phi_{h-h'})$  auftreten, die von den Phasen der Strukturfaktoren abhängen. Wegen der formalen Analogie der beiden Gleichungen läßt sich nun im Prinzip genau der gleiche – auf der Methode der kleinsten Quadrate beruhende – mathematische Prozeß anwenden. Er führt aber nun nicht mehr zur Korrektur der Atomkoordinatenfehler  $\Delta r_j$ , sondern zur Korrektur der Phasenfehler  $\Delta\Phi$ . Wir haben das neue Verfahren an einigen einfachen Teststrukturen mit Erfolg erprobt. Bemerkenswert ist, daß die Phasenverbesserung auch zu einem Erscheinen von neuen und zu einem Verschwinden von falschen Atomen in der verbesserten Fourier-Synthese führt. In dieser Beziehung liefert die Methode ähnliche Resultate wie die im Abschnitt B beschriebene Methode der Strukturverbesserung durch Modifizierung der Elektronendichte.

#### 3. Weitere Verfeinerungsmethoden

Man hat zeigen können, daß die seit langem bekannten Verfeinerungsmethoden der Differenz-Fouriersynthese und der Methode des steilsten Abfalls mit der Methode der Verfeinerung der Atomkoordinaten mit kleinsten Quadraten verwandt sind. In der Praxis der Strukturanalyse verwendet man gerne die Methode der Differenz-Fouriersynthese. Nach dieser Methode berechnet man einfach aus den Differenzen zwischen berechneten und beobachteten Strukturfaktoren eine Fourier-Synthese, deren Verlauf in der Nähe der Atommaxima Hinweise für die vorzunehmenden Parameterkorrekturen gibt. Im Prinzip arbeitet die Methode der kleinsten Quadrate völlig analog. Aber die letzte Methode betrachtet nur die Gradienten der Differenz-Fouriersynthese an der Stelle der Atommaxima. Man erkennt nicht, ob ein solcher Gradient durch irgendwelche Einflüsse verfälscht ist. In der Differenz-Fouriersynthese beobachtet man aber den Verlauf einer Funktion im ganzen Ortsraum. Man hat daher Aussicht, Anomalien aus dem Verlauf dieser Funktion zu erkennen. Wird z. B. ein Atom bei Berechnung der Strukturfaktoren weggelassen, so erscheint das fehlende Atom in der Differenz-Fouriersynthese an der richtigen Stelle. Ein qualitativ falsch eingegebenes Atom führt zu einem tiefen Minimum an der falschen und zu einem Fourier-Maximum an der richtigen Stelle. Die Differenz-Fouriersynthese kann daher – ähnlich wie das Verfahren der Phasen-

verfeinerung – auch zu qualitativen Korrekturen führen. Eine „automatisierte Differenz-Fouriersynthese“ wurde noch nicht versucht. Sie ist aber natürlich nach ähnlichen Prinzipien möglich, wie wir sie bei der Frage der automatischen Auswertung von Fourier-Synthesen ausführlich diskutiert haben.

#### D. Schlußbemerkung

Die Kristallstrukturanalyse ist heute noch kein automatisches Verfahren, und es wird vielleicht noch lange dauern, bis Strukturen nur durch Ablauenlassen von Rechenmaschinenprogrammen gelöst werden. Wahrscheinlich wird sich auch nur ein Teil der anfallenden Strukturprobleme durch automatische Auswertung lösen lassen. Ohne Zweifel wird die Röntgenbeugungsanalyse aber noch in sehr bedeutender Weise in die Chemie – insbesondere in die konstitutionsanalytische Chemie – eingreifen. Sehr häufig wird dann eine Konstitutionsformel nicht am Ende, sondern am Anfang einer chemischen Untersuchung stehen. Es wird auch möglich sein, verwandte Verbindungen – ähnlich wie in der Absorptionspektralanalyse – mit vertretbarem Zeitaufwand parallel zu untersuchen und so nicht nur aus den Absolutgrößen von Bindungslängen und -winkeln, sondern auch aus deren Änderungen Folgerungen zu ziehen.

#### E. Nachtrag

Seit Einsenden dieser Arbeit wurden neue Ergebnisse insbesondere mit der Phasenverbesserung durch Modifizierung der Elektronendichte erzielt<sup>[38]</sup>. Abbildung 14 zeigt die Fourier-Synthese einer azentrischen zweidimensionalen Teststruktur, bestehend aus 22 C-Atomen und 2 P-Atomen, berechnet mit den Phasen der P-Atome. Nach einer Phasenverbesserung über 30 Cyclen wurde eine Fourier-Synthese gemäß Abb. 15 erhalten, welche die Atomanordnung in voller Deutlichkeit zeigt (die Phosphoratome sind abgezogen).

An zwei realen organischen Strukturen wurde die dreidimensionale Phasenverbesserung mit Erfolg erprobt. Erstens, am Phyllochlorinester  $C_{33}N_4O_2H_{38}$ ; die Anfangsphasierung erfolgte mit einem idealisierten ebenen Chlorinring-Modell, dessen Orientierung und Lage mit der Faltmolekül-Methode bestimmt worden war (vgl. auch Abb. 10). Zweitens, am Rb-Salz vom „Sulfolipid“

[38] J. Gassmann, Dissertation, Technische Hochschule München 1966.

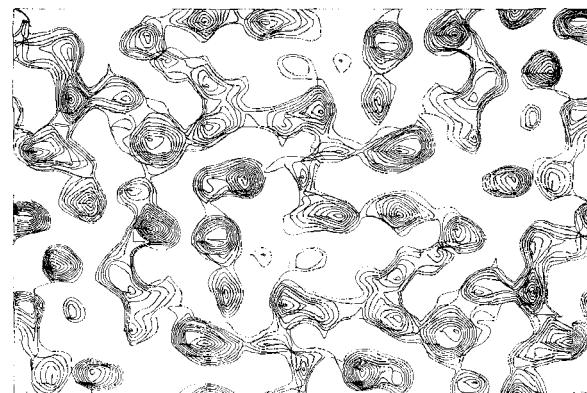


Abb. 14. Zweidimensionale Fourier-Synthese einer hypothetischen Teststruktur (zwei anellierte Sechsringe, verbunden durch eine C-Brücke, einen Fünfring und kurze Seitenketten) aus 22 C-Atomen, die mit zwei Atomen vom Gewicht des Phosphors phasiert wurde. Man beachte die verzerrte Form des Diagramms, welche eine chemische Deutung sehr erschwert.

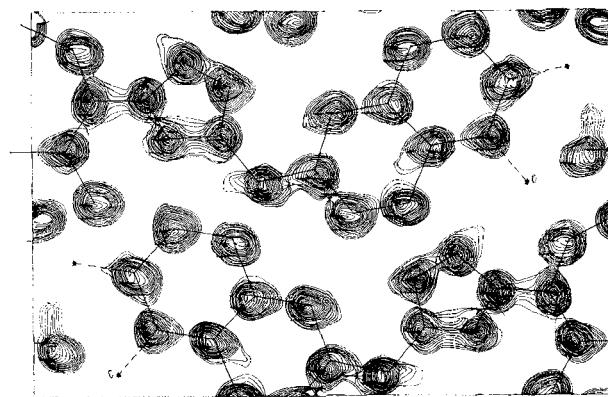


Abb. 15. Zweidimensionale Fourier-Synthese der Struktur aus Abb. 14 nach Phasenverbesserung über 30 Cyclen. Der Ort der zur Anfangsphasierung verwendeten Atome vom Gewicht des Phosphors ist mit Sternen markiert.

$RbSC_9O_{10}H_{17}$ <sup>[39]</sup>; die Anfangsphasierung erfolgte mit Rb und S (Schweratom-Technik). In beiden Fällen bewirkten Symmetrieelemente hohe falsche Maxima in den Anfangs-Fouriersynthesen, welche im Laufe der Phasenverbesserung völlig eliminiert wurden.

*Unsere wissenschaftlichen Arbeiten werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG. unterstützt. Für diese hochherzige Förderung sprechen wir unseren besten Dank aus.*

Eingegangen am 26. Juli 1965

[A 481]

[39] Y. Okaya, Acta crystallogr. 17, 1276 (1964).