

- [132] W. Vetter in G. R. Waller: *Biochemical Applications of Mass Spectrometry*, Wiley-Interscience, New York 1972.
- [133] R. F. Adams, *J. Chromatogr.* 95 (1974) 189.
- [134] R. F. McGregor, G. M. Brittin, M. S. Sharon, *Clin. Chim. Acta* 48 (1973) 65.
- [135] M. D. Armstrong, M. Robinow, *Pediatrics* 39 (1967) 546.
- [136] Y. Kakimoto, S. Akazawa, *J. Biol. Chem.* 21 (1970) 5751.
- [137] a) H. Jaeger, H. U. Kloer, H. Ditschuneit, H. Frank, *Chromatogr. Sci.* 1981, 331; b) M. Neupert, Dissertation, Universität Bayreuth 1984.
- [138] A. Hill, R. Casey, W. A. Zaleski, *Clin. Chim. Acta* 72 (1976) 1.
- [139] C. S. Scriver, T. L. Perry in J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3. Aufl., McGraw-Hill, New York 1972.
- [140] T. Gerritsen, J. G. Vaughn, H. A. Waisman, *Arch. Biochem. Biophys.* 100 (1963) 298.
- [141] L. S. Scriver, L. Rosenberg: *Amino Acid Metabolism and its Disorders*, Saunders, Philadelphia 1973.
- [142] J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, J. L. Goldstein, M. S. Brown: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5. Aufl., McGraw-Hill, New York 1983.
- [143] C. Hamilton, M. Lou, P. B. Hamilton, *Methods Biochem. Anal.* 25 (1979) 202.
- [144] a) R. W. Johnstone, T. J. Povall, J. D. Baty, J. L. Pousset, C. Charpentier, A. Lemonnier, *Clin. Chim. Acta* 52 (1974) 137; b) K. F. Faull, G. M. Schier, P. Schlesinger, B. Halgren, *ibid.* 70 (1976) 313.
- [145] a) R. W. Johnstone, T. J. Povall, J. H. Pousset, C. H. Charpentier, A. Lemonnier, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63 (1974) 881; b) R. M. Caprioli, W. E. Seifert, *ibid.* 64 (1975) 295; c) W. Seifert, Jr., R. E. McKee, C. F. Becker, R. M. Caprioli, *Anal. Biochem.* 88 (1978) 149; d)
- G. M. Schier, P. D. Bolton, H. Halpern, *Biomed. Mass Spectrom.* 3 (1976) 32; e) H. Frank, K. D. Haegele, D. M. Desiderio, *Anal. Chem.* 49 (1977) 287.
- [146] W. E. Seifert, Jr., R. M. Caprioli, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 17 (1978) 436.
- [147] a) H. Nau, K. Biemann, *Anal. Biochem.* 73 (1976) 139; b) 154; c) W. A. Carr, W. C. Herlihy, K. Biemann, *Biomed. Mass Spectrom.* 8 (1981) 51.
- [148] W. Steiner, A. Niederwieser, *Clin. Chim. Acta* 92 (1979) 431.
- [149] a) H. R. Morris, *Nature London* 286 (1980) 447; b) K. Rose, M. G. Simon, E. Offort, *Biochem. J.* 215 (1983) 261.
- [150] T. J. Yu, B. L. Karger, P. Vourous, *Biomed. Mass Spectrom.* 10 (1983) 633.
- [151] A. Dell, H. R. Morris, *Biomed. Mass Spectrom.* 8 (1981) 128.
- [152] M. Barber, R. S. Bordoli, R. D. Sedwick, A. N. Tyler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 325.
- [153] M. Przybylski, *Z. Anal. Chem.* 316 (1983) 1.
- [154] B. Sundqvist, A. Hedin, P. Hakanson, I. Kamensky, J. Kjellberg, M. Salephour, G. Säwe, S. Widjayaekera, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* 53 (1983) 167.
- [155] a) D. H. Williams, C. V. Bradley, S. Santikarn, G. Bojesen, *Biochem. J.* 201 (1982) 105; b) D. H. Williams, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* 53 (1983) 37; c) D. Renner, G. Spiteller, unveröffentlicht.
- [156] I. Katakuse, D. M. Desiderio, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* 54 (1983) 1.
- [157] B. W. Gibson, K. Biemann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 1956.
- [158] M. Eichelbaum, *Internist* 24 (1983) 117.

Wachstum und Auflösung organischer Kristalle in Gegenwart von Additiven – ein Beitrag zu Stereochemie und Materialwissenschaften

Von Lia Addadi*, Ziva Berkovitch-Yellin*, Isabelle Weissbuch, Jan van Mil, Linda J. W. Shimon, Meir Lahav* und Leslie Leiserowitz*

In memoriam Gerhard M. J. Schmidt

So verschiedene Gebiete wie die Stereochemie und die Materialwissenschaften profitieren von detaillierten Untersuchungen des Einflusses, den maßgeschneiderte Inhibitoren auf Wachstum und Auflösung organischer Kristalle ausüben. Bei organischen Kristallen, die in Gegenwart von wachstumshemmenden Additiven entstanden sind, besteht ein Zusammenhang zwischen der Kristallstruktur und der unter diesen Bedingungen erhaltenen Kristallmorphologie. Die Kenntnis dieser Beziehungen kann zur effektiven Trennung von Konglomeraten aus enantiomeren Verbindungen oder Kristallen, zur Herstellung von organischen Kristallen mit erwünschter Morphologie und zur direkten oder indirekten Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle und Kristalle ausgenutzt werden. Weiterhin lässt sich aus diesen Befunden ein neues Modell für die spontane Entstehung der optischen Aktivität in der Natur ableiten. Analog bilden sich bei der Auflösung organischer Kristalle in Gegenwart dieser Additive auf ausgewählten Kristallflächen definierte Ätzfiguren. Der Einfluss von Lösungsmitteln auf das Kristallwachstum konnte bei einigen Modellsystemen durch Atom-Potential-Rechnungen simuliert werden.

1. Einleitung

Die Morphologie von Kristallen hat durch ihre Vielfalt und Schönheit schon im Altertum das Interesse der Naturforscher erweckt. Daß Kristalle aus kleinsten, nicht teilbaren Einheiten aufgebaut sind, wurde bereits von Kepler er-

wogen^[1]; diese Vorstellung hat eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Molekül-Theorie gespielt.

Die Beziehung zwischen der Morphologie eines Kristalls und der Symmetrie der Verbindung, die den Kristall bildet, wurde erstmals 1848 von Pasteur^[2] aufgezeigt. In seinem berühmten Experiment trennte er die beiden enantiomeren Natrium-ammonium-tartrate manuell aufgrund der Asymmetrie der Kristalle. Später hat sich gezeigt, daß die Morphologie eines Kristalls nicht nur von der Struktur der kristallisierenden Verbindung, sondern auch von den experimentellen Parametern bei der Kristallisation ab-

[*] Dr. L. Addadi, Dr. Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, Dr. J. van Mil, L. J. W. Shimon, Prof. Dr. M. Lahav, Prof. Dr. L. Leiserowitz
Department of Structural Chemistry,
The Weizmann Institute of Science
Rehovot 76100 (Israel)

hängt, z. B. Lösungsmittel, Übersättigung, Temperatur und spezifischen Verunreinigungen^[3].

Miles wies 1931 nach^[4], daß PbCl_2 , das normalerweise zentrosymmetrisch ($2/m$ $2/m$ $2/m$) kristallisiert, in Gegenwart von Dextrin mit einer chiralen Morphologie der Symmetrie 222 erhalten wird. Als neue, effiziente Methoden zur Kristallstrukturanalyse entwickelt wurden, hat sich das Interesse jedoch weitgehend auf diese Methoden verlagert, und die Korrelation von Kristallstruktur und Morphologie trat in den Hintergrund. Das hat schließlich dazu geführt, daß wichtige Materialeigenschaften, die mit solchen Beziehungen zusammenhängen, bisher nicht systematisch untersucht wurden. Der Gebrauch von Additiven zur Erzeugung einer bestimmten Kristallmorphologie ist in der Technik jedoch weit verbreitet, obwohl der zugrundeliegende Mechanismus in der Regel kaum bekannt ist. Beispielsweise werden seit langem geringe Anteile an Pb^{2+} - oder SO_4^{2-} -Ionen als Kristallisationshilfsmittel bei der technischen Herstellung großer NaCl -Einkristalle für IR- und Raman-Untersuchungen zugesetzt^[5]. In der Zuckertechnologie haben Oligosaccharide einen kritischen Einfluß auf Kristallisationsgeschwindigkeit und Habitus der Rohrzuckerkrystalle, die aus Melasse erhalten werden^[6].

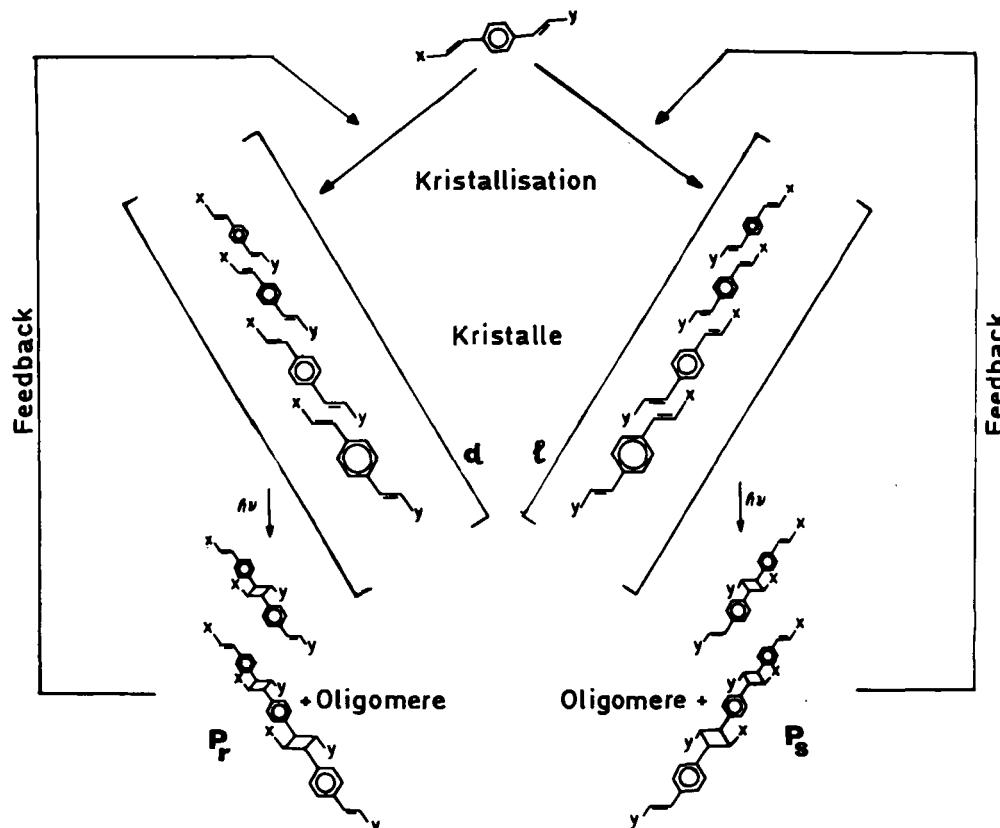
Um Aufschluß über die Packung und das Wachstum der Kristalle organischer Moleküle zu erhalten, haben wir die Wechselwirkung zwischen einer kristallisierenden Verbindung und ihrer Umgebung untersucht. Dabei interessierte speziell der Einfluß des Lösungsmittels und der stereochemisch einheitlicher, maßgeschneideter Additive, die das Kristallwachstum hemmen. Wir werden im folgenden einige mechanistische Aspekte dieser Wechselwirkungen darstellen sowie einige Anwendungen diskutieren, z. B. die

Trennung von Konglomeraten, die direkte oder indirekte Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle, die Untersuchung molekularer Wechselwirkungen in Kristallen, die gezielte Herstellung von Kristallen mit erwünschter Morphologie und das selektive Ätzen von Kristallflächen durch Anlösen.

2. Enantiospezifische Synthese im Kristall und ein neues Verfahren zur Enantiomerentrennung durch Kristallisation in Gegenwart chiraler Additive

Enantiomerereine chirale Verbindungen können aus nicht-chiralen Edukten durch gitterkontrollierte Reaktionen entstehen; Voraussetzung ist, daß sich aus der Lösung der Edukte chirale Einkristalle abscheiden^[7]. Dieses Konzept ist in Schema 1 illustriert, und zwar am Beispiel der Herstellung von chiralen Cyclobutan-Polymeren aus nicht-chiralen Dienen, die geeignet gepackte chirale Kristalle bilden^[8].

Die Moleküle in den chiralen Kristallen (in Schema 1 durch $[]_d$ und $[]_l$ symbolisiert) sind durch Translation so angeordnet, daß benachbarte $\text{C}=\text{C}$ -Gruppen photodimerisieren können. UV-Bestrahlung eines Einkristalls ergibt Dimere, Trimere und Oligomere jeweils einer Chiralität (p_r oder p_s). In einem nicht-chiralen Lösungsmittel entstehen die d- und die l-Kristalle in gleichen Mengen, so daß beim Gemisch der Produkte p_r und p_s keine asymmetrische Induktion zu beobachten ist. Eine asymmetrische Induktion zeigt sich dagegen, wenn während der Bildung der kristallinen Phasen chirale Dimere, Trimere oder Oligomere einer



Schema 1. Gitterkontrollierte Bildung chiraler Cyclobutan-Derivate (Enantiomere p_r und p_s) aus nicht-chiralen Dienen in geeignet gepackten chiralen Kristallen (d und l symbolisieren jeweils enantiomere Packungen). Beispiele für die Diene siehe Tabelle 1. Das „Feedback“ führt zu einer Kristallisationshemmung.

Chiralität (d. h. p, oder p_s) anwesend sind. Bei allen Experimenten kristallisierte dabei diejenige Phase in großem Überschuß aus, die enantiomorph zu der Phase war, aus der sich das Additiv gebildet hatte; das heißt: d-Kristalle wurden aus einer Lösung mit p_s als Additiv und l-Kristalle aus einer Lösung mit p, als Additiv erhalten („Chiralitätsumkehr-Regel“) (Abb. 1).

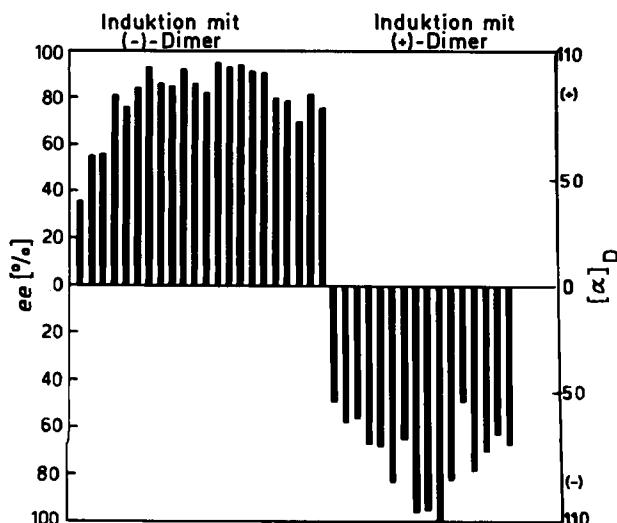


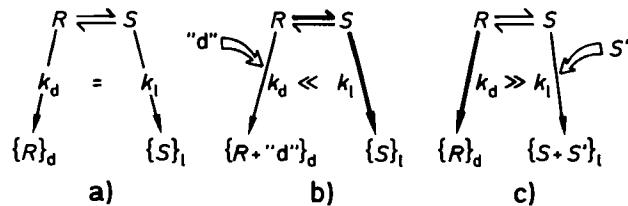
Abb. 1. Enantiomerenüberschuß (ee) von gitterkontrolliert gebildeten Dimeren nach Kristallisation des Monomers in Gegenwart chiraler Dimere als Additive unter verschiedenen Kristallisierungsbedingungen (siehe Schema 1 und Tabelle 1).

Als entscheidend erweist sich dabei die stereochemische Ähnlichkeit zwischen dem Additiv und dem jeweils enantiomorphen Kristall des Monomers^[9, 10], während Parameter wie Temperatur oder Konzentration nur quantitativen Einfluß auf die beobachtete asymmetrische Induktion haben.

Ausgehend von dieser stereochemischen Ähnlichkeit haben wir vorgeschlagen, daß ein chirales Dimer, Trimer oder Oligomer zwei, drei oder n Monomereinheiten an einem Wachstumszentrum des Kristalls ersetzt, der die gleiche Chiralität wie der Kristall hat, dem die Photoprodukte entstammen. Die Adsorption sollte die Wachstums geschwindigkeit des Kristalls derart drastisch verringern, daß sich das Kristallisationsgleichgewicht zur nicht betroffenen Phase hin verschiebt. Diese Vorstellungen vom Kristallwachstum und von dessen Hemmung sind in Schema 2 skizziert. Das achirale Monomer bildet in Lösung ein schnell racemisierendes Gleichgewicht der chiralen Konformationen R und S; {R}_d und {S}_l kennzeichnen die Chiralität der jeweiligen kristallinen Phasen.

Die naheliegende Übertragung dieses Schemas auf ein beliebiges, schnell oder langsam racemisierendes Gemisch, das ein Konglomerat von {R}_d- und {S}_l-Kristallen bildet, führt zu einem neuen Verfahren zur kinetischen Enantiomerentrennung. Es basiert auf der gezielten Hemmung des Kristallwachstums eines Enantiomorphen, beispielsweise {S}_l, durch Zusatz geringer Mengen eines chiralen Additivs S' mit verwandter Stereochemie (Schema 2c)^[10].

Durch diesen Mechanismus können einige zufällig beobachtete kinetische Enantiomerentrennungen erklärt werden, bei denen das chirale Additiv und das in dessen Ge-



Schema 2. a) Spontane Kristallisation eines Racemats (RS) zu einem {R}_d/ {S}_l-Konglomerat; b) Kristallisation in Gegenwart des Additivs „d“ (gitterkontrolliert gebildetes Produkt der {R}_d-Phase); bevorzugte Kristallisation von {S}_l; c) Kristallisation in Gegenwart eines beliebigen chiralen Additivs S' (mit stereochemischer „Affinität“ zu S); bevorzugte Kristallisation von {R}_d.

genwart schneller kristallisierende Enantiomer die entgegengesetzte absolute Konfiguration aufweisen (Tabelle 1)^[10]. Außerdem wurde mit den als Konglomeraten kristallisierenden Aminosäuren Threonin, Glutaminsäure·HCl und Asparagin·H₂O die Möglichkeit geprüft, die jeweils kristallisierenden Enantiomere vorherzusagen. Als chirale Additive zur Enantiomerentrennung dienten in diesem Fall mehrere andere Aminosäuren (Tabelle 1)^[10].

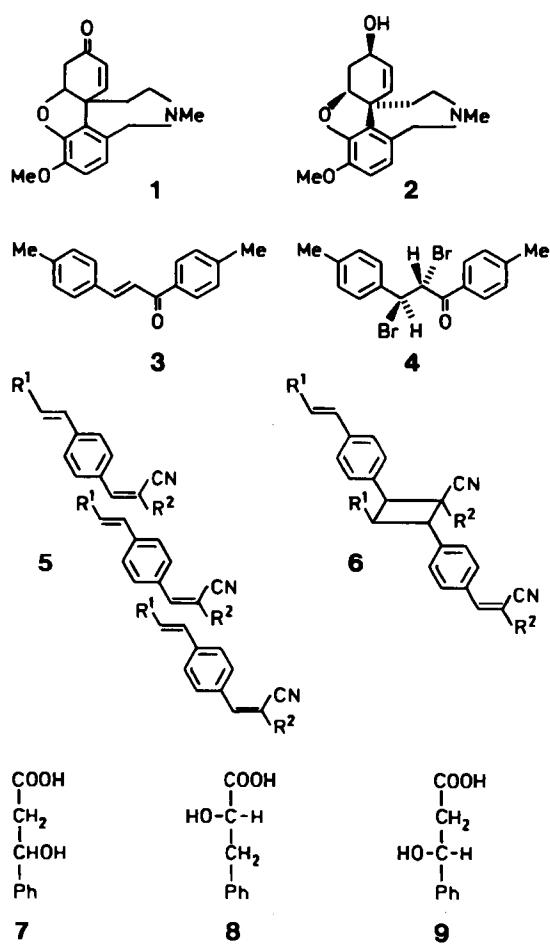
Die Güte der Trennung ist bei den Systemen unterschiedlich und hängt von Art und Konzentration des

Tabelle 1. Trennung von Konglomeraten aus enantiomeren Verbindungen oder Kristallen. Oben: Bekannte Trennungen mit chiralen Additiven in Einklang mit unserer „Chiralitätsumkehr-Regel“. Unten: Eigene Versuche auf der Grundlage dieser Regel.

Konglomerat	Chirales Additiv [a]	Enantiomer, das zunächst im Überschuß auskristallisiert	Lit.
Glu	(S)-Asp, (S)-Leu	(R)-Glu	[11]
Glu	(S)-Glu-OMe	(R)-Glu	[12]
(Asp-O) ₂ Cu	(S)-Glu, (S)-Ala	((R)-Asp-O) ₂ Cu	[13]
NaNH ₄ -Tartrat	D-(+)-Äpfelsäure	D-(+)-NaNH ₄ -Tartrat	[14]
Narwedin 1	(-)-Galanthamin 2	(+)-Narwedin	[15]
p,p'-Dimethylchalcon 3	(2R,3S)-2,3-Dibromo-1,3-bis(p-tolyl)-1-propanon 4 aus d-Kristallen [b]	p,p'-Dimethylchalcon, l-Kristalle [b]	
			[16]
3,3'-(p-Phenylen)-diacrylate 5 [c]	dimere 3,3'-(p-Phenylen)diacrylate 6 aus d-Kristallen [b]	3,3'-(p-Phenylen)-diacrylate, l-Kristalle [b]	[9]
Thr	(S)-Glu, (S)-Gln, (S)-Asn, (R)-Cys, (S)-Phe, (S)-His, (S)-Lys, (S)-Asp	(R)-Thr	[10]
Glu·HCl	(S)-Lys, (S)-Orn, (S)-His, (S)-Ser, (S)-Thr, (S)-Cys, (S)-Tyr, (S)-Leu	(R)-Glu	[10]
Asn·H ₂ O	(S)-Glu, (S)-Asp, (S)-Ser, (S)-Gln, (S)-Lys, (S)-Orn, (S)-His	(R)-Asn	[10]
p-Hydroxyphenylglycin-p-toluolsulfonat	(S)-Phenylglycin, (S)-Tyr, (S)-p-Methoxyphenylglycin, (S)-Phe, (S)-Dopa, (S)-Methyldopa	(R)-p-Hydroxyphenylglycin	[10]
His·HCl	(S)-Trp, (S)-Phe	(R)-His	[10]
3-Phenylhydracrylsäure 7	(S)-Phenylmilchsäure 8	(R)-3-Phenylhydracrylsäure 9	[10]

[a] Alle Aminosäuren, die als chirale Additive verwendet wurden, gehören der L-Reihe an, d. h. mit Ausnahme von Cys sind sie (S)-konfiguriert. [b] d und l bezeichnen willkürlich die unterschiedliche Chiralität der Kristalle (ohne Bezug zur absoluten Konfiguration). [c] Beispiele: R¹=COOCH₂Et, R²=COOMe, COOEt, COONPr; R¹=(RS)-COOBu, R²=COOEt, COONPr.

wachstumshemmenden Additivs ab. In den besten Fällen [(*RS*)-Glutaminsäure·HCl+(*S*)-Lysin; (*RS*)-Threonin+*(S)*-Glutaminsäure; (*RS*)-Asparagin+*(S)*-Asparaginsäure] wird vollständige Trennung (100% ee) erreicht. Das Wachstum der beeinflußten Kristalle wird gegenüber dem der unbeeinflußten um mehrere Tage verzögert. Das Additiv wird in allen genannten Systemen in den gehemmt gewachsenen Kristallen in Anteilen von 0.05 bis 1.5 Gew.-% eingeschlossen; in den jeweils enantiomorphen Kristallen wird es entweder gar nicht oder in sehr geringen Anteilen gefunden.



Der hemmende Einfluß des Additivs auf die Kristallisation jeweils einer enantiomorphen Form wurde auch durch direkten Vergleich des Größenwachstums von {*R*}_d- und {*S*}_d-Einkristallen überprüft, die durch konkurrierendes Wachsen von Impfkristallen in einer Lösung nahe dem Kristallisationsgleichgewicht erhalten werden (Abb. 2). Es gibt zwar Hinweise, daß ein derartiger Hemm-Mechanismus auch die Bildungsgeschwindigkeit der Kristallkeime beeinflußt, doch ist ein solcher Effekt schwierig nachzuweisen und zu quantifizieren.

Den sichersten Nachweis der Wachstumshemmung durch Adsorption ermöglicht die Veränderung der Morphologie der beeinflußten Kristalle. Die Morphologie eines Kristalls ist eine Funktion der relativen Wachstums geschwindigkeit seiner Flächen. Da nur die Wachstums geschwindigkeit von Flächen beeinflußt wird, die das wachstumshemmende Additiv adsorbieren, ist zu erwarten, daß Kristalle, die mit oder ohne Additiv gewachsen sind, sich

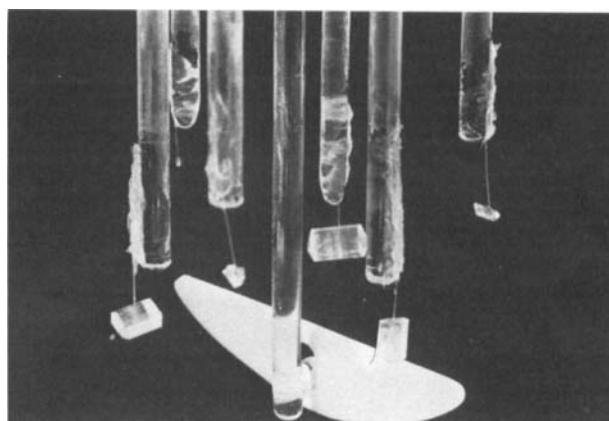


Abb. 2. Je drei Kristalle von (*R*)- und von (*S*)-Asparagin·H₂O nach 45 Tagen Wachstum (nahe dem Kristallisationsgleichgewicht) aus einer Lösung mit (*S*)-Serin als Additiv. Bei den größeren Kristallen handelt es sich um (*R*)-, bei den kleineren um (*S*)-Asparagin·H₂O.

im Habitus unterscheiden. In Einklang damit wurde bei den Enantiomerentrennungen nach dem Erscheinen der Kristalle mit üblichem Habitus (mit einer vom jeweiligen System abhängigen zeitlichen Verzögerung) das Auftreten von Kristallen mit deutlich veränderter Morphologie beobachtet. Durch Auslese der Kristalle und anschließende Untersuchung konnte gezeigt werden, daß sie aus dem unbeeinflußten bzw. dem gehemmt gewachsenen Enantiomer bestehen. Wie erwartet führt die Kristallisation von Asparagin in Gegenwart verschiedener Additive zu Kristallen mit unterschiedlicher Morphologie (Abb. 3). Bei der Kri-

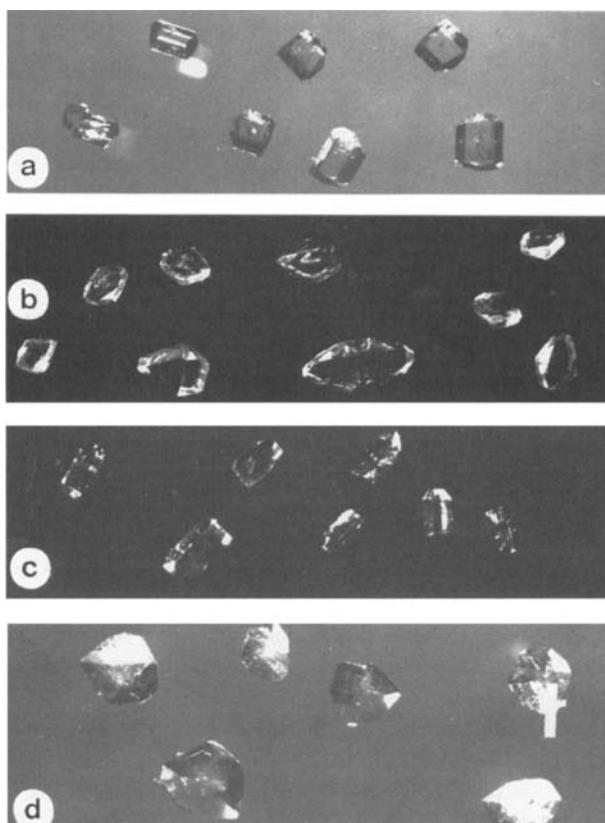


Abb. 3. Kristalle von (*S*)-Asparagin·H₂O: a) keine oder (*R*)-Additiv; b) (*S*)-Glutamin als Additiv; c) (*S*)-Serin als Additiv; d) (*S*)-Ornithin als Additiv. In allen Fällen wird aus (*RS*)-Asparaginlösungen eine Mischung von (*R*)-Asparaginkristallen mit einer Morphologie wie in a) und von (*S*)-Asparaginkristallen mit einer Morphologie wie in b)-d) oder einer anderen Morphologie in Abhängigkeit vom Additiv erhalten.

stallisation von (*RS*)-Threonin in Gegenwart von (*S*)-Glutaminsäure oder bei der von (*RS*)-Glutaminsäure·HCl in Gegenwart von (*S*)-Lysin·HCl ist die Wachstumshemmung des (*S*)-Enantiomers so erheblich, daß es lediglich als feines Kristallpulver erhalten wird, das die schön ausgebildeten Kristalle des (*R*)-Enantiomers bedeckt (Abb. 4)^[17].

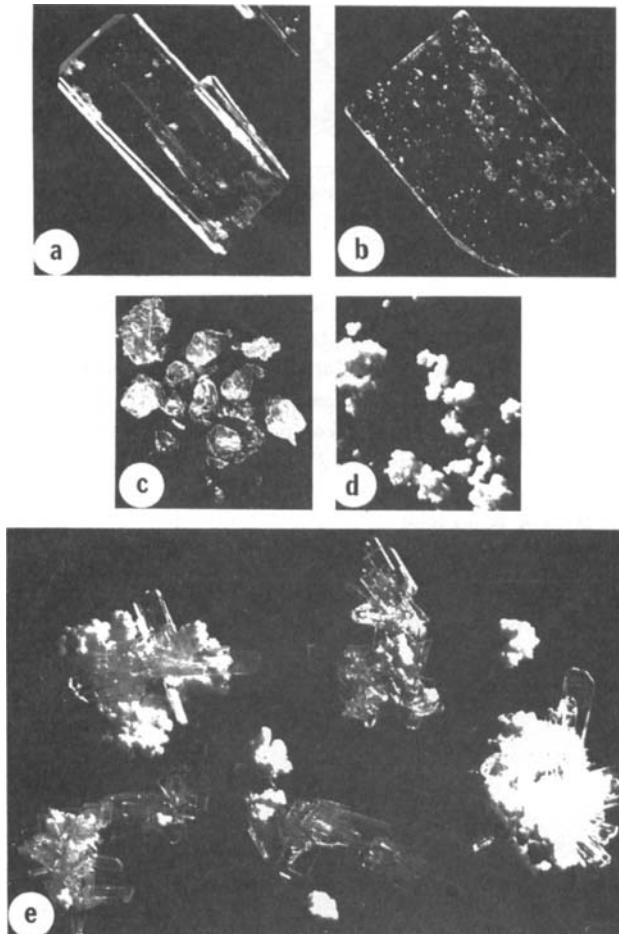


Abb. 4. Kristallisation von (*S*)-Glutaminsäure·HCl mit steigenden Mengen Lysin als Additiv: a) kein Additiv oder (*R*)-Lysin; b) +2 mg/mL (*S*)-Lysin; c) +5 mg/mL (*S*)-Lysin; d) +50 mg/mL (*S*)-Lysin; e) in Gegenwart von (*S*)-Lysin gewachsene Kristalle von (*R*)-Glutaminsäure·HCl (Plättchen) und (*S*)-Glutaminsäure·HCl (feinkristalline Aggregate).

Das Phänomen der gezielten Kristallisation eröffnet darüber hinaus die Möglichkeit, das klassische Experiment von Pasteur zu modifizieren und auf Systeme zu übertragen, die zwar spontane Racemattrennung zeigen, doch keine hemiedrischen Flächen bilden, so daß die enantiomorphen Kristalle nicht durch ihre Morphologie unterschieden werden können^[18]. Eine andere Möglichkeit zur visuellen Unterscheidung von enantiomorphen Kristallen ergibt sich durch Kristallisation eines Konglomerats von an sich farblosen Kristallen in Gegenwart eines chiralen, farbigen Additivs. Wenn beispielsweise Lösungen von (*RS*)-Glutaminsäure·HCl in Gegenwart des gelben *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysins zur Kristallisation gebracht werden, fallen zuerst farblose Kristalle von (*R*)-Glutaminsäure·HCl und danach durch das Additiv gelb gefärbte Kristalle des (*S*)-Enantiomers aus (Abb. 5a-c).

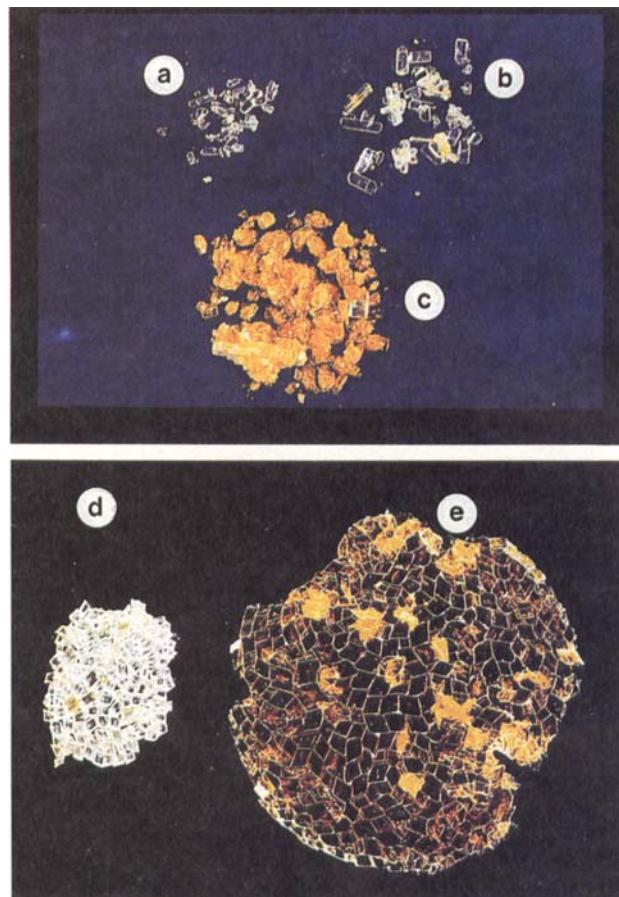


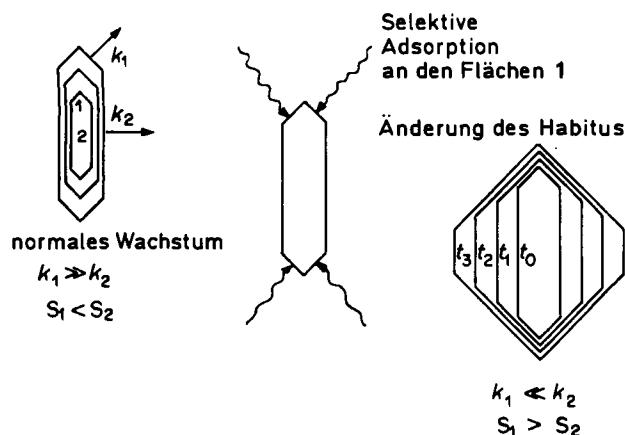
Abb. 5. Oben: Kristallisation von (*R*)- und (*S*)-Glutaminsäure·HCl in Gegenwart von *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysin. a) Erste Fällung: farblose Kristalle von (*R*)-Glutaminsäure·HCl; b) zweite Fällung: Gemisch farbloser (*R*)-Glutaminsäure·HCl und gelbgefärbter (*S*)-Glutaminsäure·HCl-Kristalle; c) dritte Fällung: enthält vorwiegend kleine, gelbgefärbte Kristalle von (*S*)-Glutaminsäure·HCl. – Unten: Kristallisation von Glycin aus wäßrigen Lösungen (Konzentration: 3 g/mL) an der Luft/Lösung-Grenzfläche in Gegenwart von d) (*S*)-Leucin + *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysin und e) (*R*)-Leucin + *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysin (siehe dazu Abschnitt 5).

Die beschriebenen stereochemischen Beziehungen zwischen enantiomorphen Kristallen und chiralen, wachstumshemmenden Additiven – das Additiv beeinflußt lediglich das Enantiomer der gleichen absoluten Konfiguration – zeigen eine neue Möglichkeit zur vergleichenden Bestimmung der absoluten Konfiguration. Dabei können voneinander unabhängig sowohl morphologische Veränderungen als auch der enantioselektive Einschluß von Additiven zur Bestimmung herangezogen werden. Diese Verfahrensweise ist mit der „quasi-Racemat-Technik“ von Fredga verwandt^[19], hat aber den Vorteil einer allgemeineren Anwendbarkeit.

3. Gezielte Beeinflussung der Kristallmorphologie

Die erheblichen morphologischen Änderungen beim Wachstum organischer Kristalle in Gegenwart von Additiven spiegeln ein hohes Maß an spezifischer Wechselwirkung der Fremdstoff mit den strukturell unterschiedlichen Flächen des Kristalls wider. Die morphologischen Veränderungen stehen demnach in direkter Beziehung zu den auf molekularer Ebene ablaufenden Adsorptions-Inhibition-Prozessen.

Allgemein gilt, daß die Größe einer Fläche relativ zur Größe anderer Flächen des gleichen Kristalls zunimmt, wenn das Wachstum senkrecht zu dieser Fläche gehemmt und somit die Wachstums geschwindigkeit in dieser Richtung klein ist (Schema 3). Unterschiede im Größenverhältnis der Flächen von unbbeeinflußten und unter Additiv-Hemmung gewachsenen Kristallen ermöglichen deshalb eine Identifizierung der beeinflußten Flächen und der zugehörigen kristallographischen Richtungen. Derartige morphologische Untersuchungen wurden mit einer Reihe von organischen Verbindungen durchgeführt, die in Gegenwart von Additiven mit ähnlicher Struktur kristallisiert.^[17] In allen untersuchten Fällen ergab sich dabei eine stereochemische Beziehung zwischen der Struktur der beeinflußten Kristallfläche und der Molekülstruktur des inhibierenden Additivs. Es ist anzunehmen, daß das Additiv nur an Flächen adsorbiert wird, bei denen derjenige Molekülteil nach außen weist, der im Additiv modifiziert ist.



Schema 3. Ausbildung von Kristallflächen S in Abhängigkeit von der dazu senkrechten Wachstumsgeschwindigkeit k nach verschiedenen Zeiten t. Links: Habitus bei normalem Wachstum. Rechts: Änderung des Habitus durch Wachstumshemmung der Flächen 1.

Das adsorbierte Additiv verhindert dann das weitere Aufwachsen von Substratmolekülen, erniedrigt also die Wachstumsgeschwindigkeit senkrecht zu dieser Fläche und bewirkt so eine relative Vergrößerung dieser Fläche gegenüber den anderen beim Wachstumsvorgang. Einen ähnlichen Mechanismus hat Smythe^[6] bei seinen eleganten Untersuchungen zur Änderung des Habitus von Rohrzuckerkristallen, die sich in Gegenwart von Oligosacchariden als Additive bilden, abgeleitet.

Nach diesen mechanistischen Vorstellungen sollte eine systematische Variation der Kristallmorphologie durch spezifisch konstruierte Additive möglich sein, die sich an ausgewählte Flächen anlagern und damit das Kristallwachstum in vorhersehbarer Weise hemmen.

Dieses Vorgehen soll zunächst anhand von Benzamid demonstriert werden, das aus Ethanol in plättchenförmigen, entlang der *b*-Achse gewachsenen {001}-Kristallen erhalten wird (Abb. 6a). Die Packung (Abb. 7) ist charakterisiert durch eine typische Bandstruktur aus Wasserstoffbrücken-gebundenen cyclischen Dimeren^[20], die über NH...O-Bindungen entlang der *b*-Achse verknüpft sind. Eine Wachstumshemmung der {011}-Flächen^[18] entlang *b*

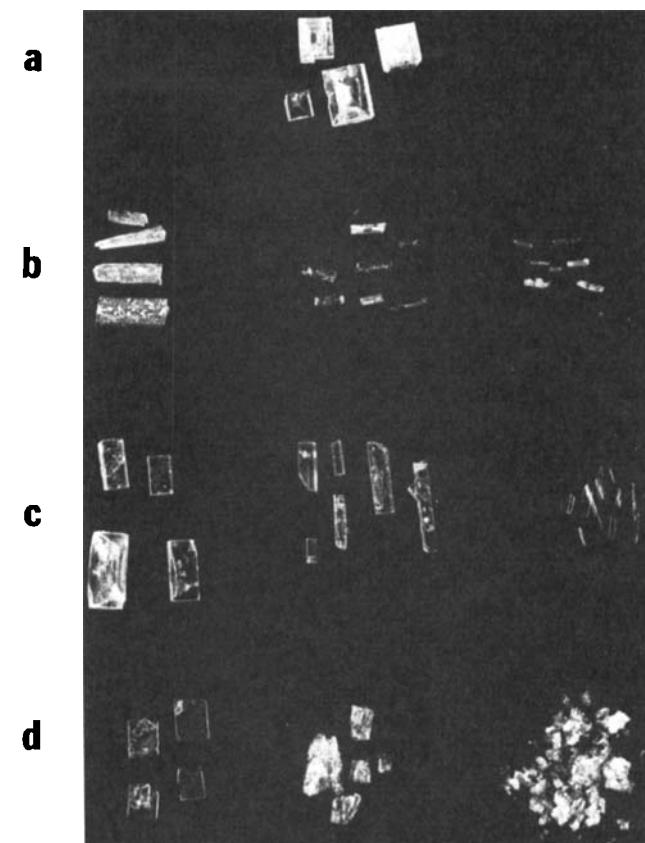


Abb. 6. Benzamidkristalle: a) Kristallisation ohne Additiv; Kristallisation mit von links nach rechts steigenden Mengen von b) Benzoësäure; c) o-Toluamid; d) p-Toluamid.

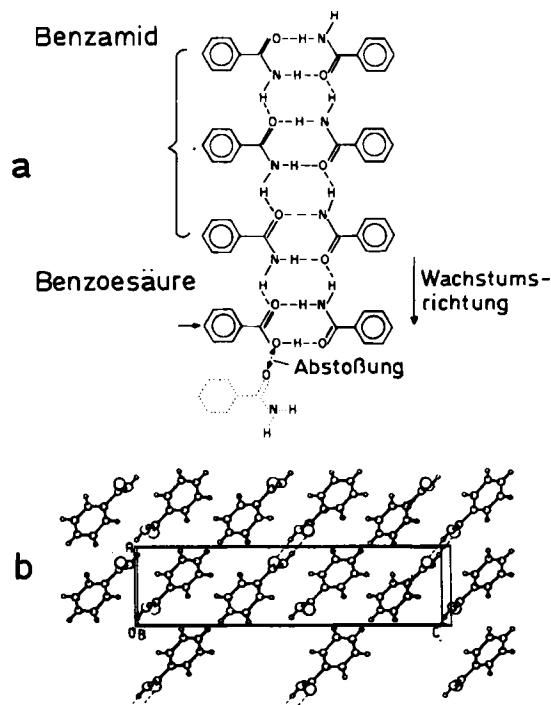


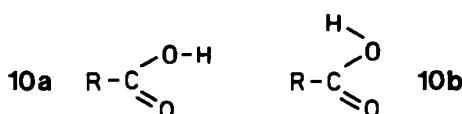
Abb. 7. a) Schematische Darstellung der Benzamidstruktur mit der in *b*-Richtung ausgedehnten H-Brücken-Bandstruktur; am Ende ist ein Molekül Benzoësäure eingebaut. b) Projektion der Benzamidpackung entlang der *b*-Achse senkrecht zur Papierebene).

[*] Das Symbol $\{hkl\}$ steht für einen jeweils vollständigen Satz symmetrieequivalenter Flächen; z. B. bezeichnet $\{011\}$ bei Serin die (011) -, $(0\bar{1}\bar{1})$ -, $(\bar{0}1\bar{1})$ - und $(\bar{0}\bar{1}1)$ -Flächen. Das Symbol (hkl) gibt nur die so spezifizierte einzelne (hkl) -Fläche an.

wird mit Benzoesäure als Additiv erreicht. Beim Austausch eines Benzamidmoleküls durch ein Benzoesäuremolekül am Ende der Bandstruktur wird in *b*-Richtung eine der NH \cdots O-Bindungen durch eine abstoßende O \cdots O-Wechselwirkung ersetzt; die resultierende Wachstumshemmung in dieser Richtung führt zur Entstehung von entlang der *a*-Achse ausgebildeten stäbchenförmigen Kristallen (Abb. 6b). Eine Wachstumshemmung entlang der *a*-Achse lässt sich durch Zugabe von *o*-Toluamid zur Kristallisationslösung erreichen. Die Kristalle wachsen dann als Stäbchen entlang der *b*-Achse (Abb. 6c). Das Additiv *o*-Toluamid kann leicht in das Wasserstoffbrücken-Netzwerk eingebaut werden, ohne das Kristallwachstum in *b*-Richtung zu beeinflussen. Die *o*-CH₃-Gruppe besetzt jedoch die (100)-Fläche und hemmt dadurch das Wachstum in *a*-Richtung, in der die Dimerenpaare gestapelt sind (Abb. 7b). Schließlich werden durch steigenden Zusatz von *p*-Toluamid zunehmend dünnere Plättchen erhalten, da die Methylgruppen die ohnehin schon schwachen van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Phenylschichten in *c*-Richtung stören (Abb. 6d und 7b)^[21].

Ähnliche Änderungen der Kristallmorphologie ließen sich auch bei anderen primären Amiden sowie sonstigen organischen Verbindungen wie Carbonsäuren, Aminosäuren, Dipeptiden und Steroiden induzieren.

Um den Einfluß einer Carbonsäure als Additiv auf den Habitus des entsprechenden primären Amids zu erklären, nehmen wir an, daß die Carboxygruppe die üblicherweise beobachtete synplanare Konformation **10a** und nicht die sehr viel selteneren antiplanaren Konformationen **10b** aufweist^[22].



Diese Aussage wurde weiterhin durch ein Beugungsexperiment mit dem Kristall-Additiv-System Asparagin/Asparaginsäure^[23] und durch Kraftfeldrechnungen am System Benzamid/Benzoësäure^[24] bestätigt.

Kristalle von Asparagin·H₂O ändern ihren Habitus, wenn sie in Gegenwart von Asparaginsäure wachsen^[17] (Abb. 8a). Wir erklären diese Morphologieänderungen analog wie beim System Benzamid/Benzoesäure. Die unter Hemmung gewachsenen Kristalle sind {010}-Plättchen, deren Entstehung durch die Adsorption von Asparaginsäure an einer (010)-Fläche verursacht wird, wobei die Hydroxygruppe von dieser Kristallfläche wegzeigt. Das weitere Wachstum senkrecht zu dieser Fläche ist dann gehemmt, da eine N—H···O_{Carboxy}-Wasserstoffbrückenbindung zwischen Asparaginmolekülen durch eine abstoßende O_{Hydroxy}···O_{Carboxy}-Wechselwirkung ersetzt wird (Abb. 8b). Die beschriebene Hemmung des Kristallwachstums durch Adsorption ist nur mit einer synplanaren O=C—O—H-Konformation (siehe 10a) im kristallinen Asparagin zu vereinbaren. Da das Additiv Asparaginsäure hier in hoher Konzentration (15%) eingeschlossen wurde, konnte die Konformation auch durch eine Tief temperatur-Kristallstrukturanalyse bestimmt werden (Abb. 8c).

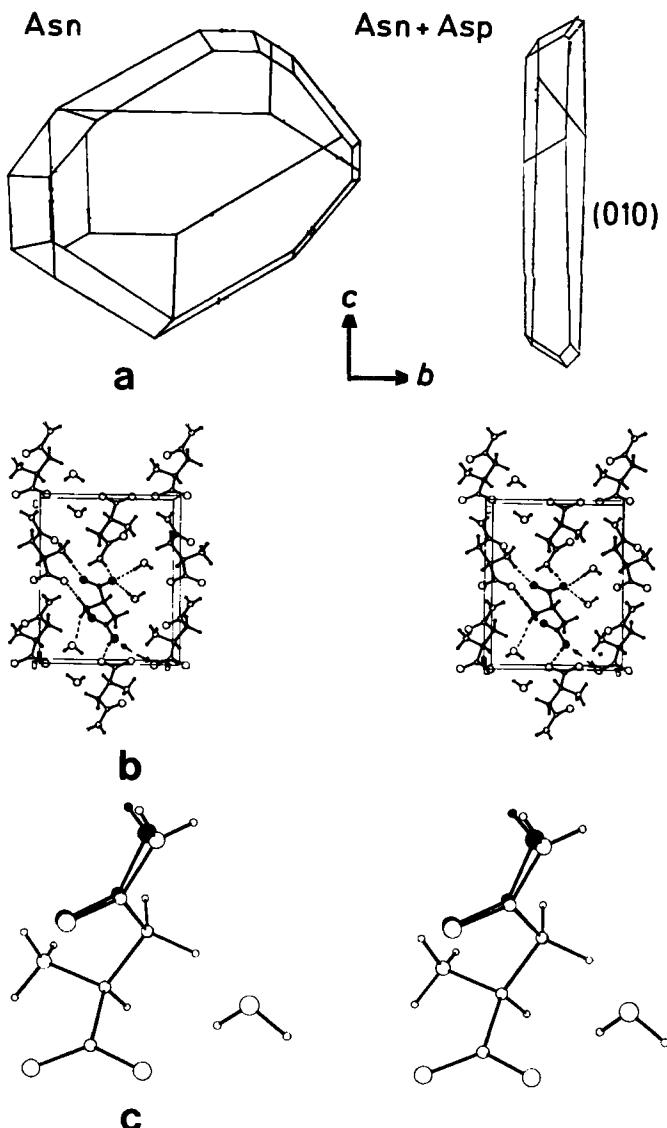


Abb. 8. Morphologien von reinem (*S*)-Asparagin·H₂O (links) und von in Gegenwart von (*S*)-Asparaginsäure gewachsenem (*S*)-Asparagin (rechts); b) Kristallstruktur (Stereobild) von (*S*)-Asparagin·H₂O mit eingebauter (*S*)-Asparaginsäure (schwarz); c) Molekülstruktur (Stereobild) von Asparagin und Asparaginsäure innerhalb der Kristallstruktur von Asparagin (OH-Gruppe schwarz)

Am System Benzamid/Benzoësäure wurden schließlich Kraftfeldrechnungen durchgeführt, um die Wechselwirkung zwischen Substrat und Additiv bei Adsorption und Wachstumshemmung zu quantifizieren. Um festzustellen, an welche Fläche das Additiv mit dem geringsten Energieverlust relativ zum reinen Substratmolekül adsorbiert wird, wurden die Bindungsenergien für Additiv und Substrat für die verschiedenen Kristallflächen (Abb. 6a) berechnet. Demnach wird Benzoësäure mit synplanarer O=C—O—H-Konformation bei einem zusätzlichen Energieaufwand von 7 kcal/mol am leichtesten auf der (011)-Fläche adsorbiert. Dieser Energieverlust relativ zu Benzamid ergibt sich im wesentlichen daraus, daß der Amidsauerstoff ein erheblich stärkerer Protonenacceptor ist als der entsprechende Carboxysauerstoff^[22]. Ein einmal gebundenes Benzoësäuremolekül weist dann mit weiteren anzulagernden Benzamidschichten eine um 10 kcal/mol niedrigere Wechselwirkungsenergie als ein entsprechend gebundenes Benzamidmolekül auf. Eine vergleichbare Rechnung für das antiplana-

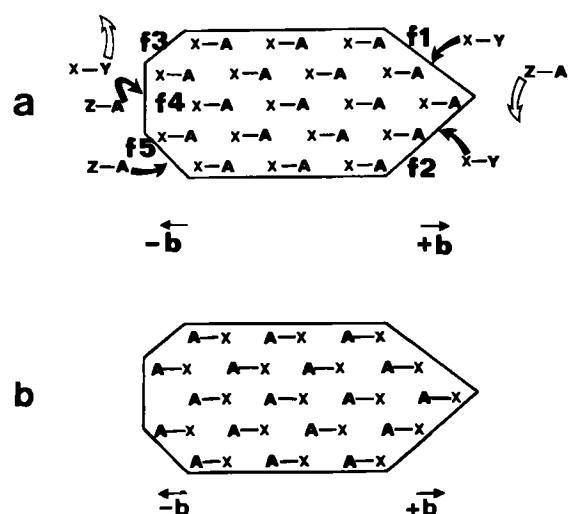
nare Konformer der Benzoësäure zeigt, daß dieses lediglich an solchen Flächen adsorbiert wird und damit deren Wachstum hindern sollte, die nach den experimentellen Erfahrungen nicht beeinflußt werden. Dies ist ein zusätzlicher Hinweis auf eine synplanare Konformation.

Diese experimentellen Befunde und ihre Deutung ermöglichen sowohl eine Erklärung als auch eine Vorhersage von Änderungen des Kristallhabitus. Im folgenden sollen die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur Lösung einiger grundsätzlicher Probleme der Stereochemie angewendet werden.

4. Direkte Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle

Seit der Entdeckung der Chiralität von Molekülen war die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines chiralen Moleküls in einem chiralen Kristall mit ausgebildeten hemiedrischen Flächen eine Herausforderung für Kristallographen.

Grundsätzlich lässt sich jedoch durch die übliche Röntgen-Strukturanalyse eines chiralen Kristalls (d.h. bei Gültigkeit des Friedelschen Gesetzes) die absolute Richtung eines chiralen Moleküls in Bezug auf die Kristallachsen oder -flächen nicht zuordnen^[25]. Mit anderen Worten: Zwischen der in Schema 4a dargestellten polaren Struktur (wobei das chirale Molekül durch X-A symbolisiert wird) und der enantiomeren Struktur in Schema 4b (wo die



Schema 4. Schematische Darstellung der Struktur zweier enantiomorpher polärer Kristalle der Verbindung X-A (Raumgruppe P_{21}); Wechselwirkung der polaren Flächen mit den Additiven X-Y und Z-A. a, b siehe Text.

Orientierung von X-A in Bezug auf die polare b -Achse vertauscht ist) kann nicht unterschieden werden. Zur Illustration eines polaren Motivs haben wir eine Zeichnung von Escher gewählt (Abb. 9).

1949 versuchte Waser^[26], die absolute Konfiguration von D-Weinsäure zu bestimmen, indem er die relativen Wachstumsgeschwindigkeiten der hemiedrischen (hkl)- und ($\bar{h}\bar{k}\bar{l}$)-Flächen mit der Leichtigkeit der Anlagerung eines „freien“ Moleküls korrelierte. Als Maß dafür dienten die intermolekularen Abstände zwischen diesen Kristallflächen und dem aus der Lösung anzulagernden Molekül.

Turner und Lonsdale^[27] konnten jedoch zeigen, daß es für einen aus asymmetrischen Molekülen X-A aufgebauten polaren Kristall (siehe Schema 4) bei ausschließlicher Berücksichtigung der intermolekularen Abstände a priori nicht zu erwarten ist, daß sich der X-Teil schneller an die „A-Fläche“ addiert als der A-Teil an die „X-Fläche“. Die beobachtete unterschiedliche Entwicklung der hemiedrischen Flächen sollte daher eher durch Wechselwirkungen zwischen Oberfläche und Lösungsmittel oder durch Polari-

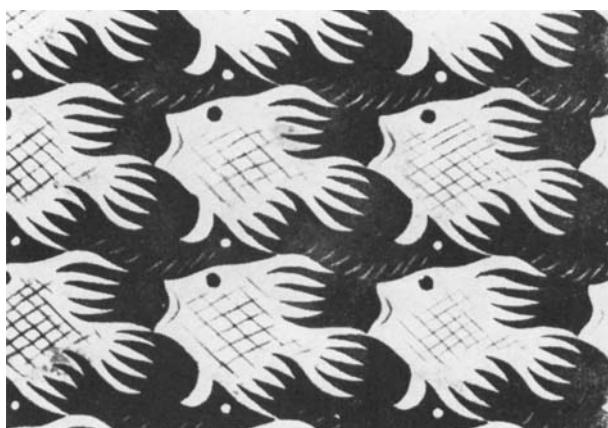


Abb. 9. Zeichnung von M. C. Escher mit polarer Symmetrie: Die Fische schwimmen in eine Richtung, die Vögel fliegen in die andere. (Copyright M. C. Escher heirs c/o Cordon Art - Baarn - Holland.)

sierbarkeitseffekte erklärt werden. Wir haben nun ein neues Verfahren zur direkten Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle entwickelt, das auf gezielten morphologischen Veränderungen durch Adsorption von maßgeschneiderten Additiven beruht. Zunächst soll dessen Anwendung auf polare Kristalle dargestellt werden^[28].

4.1. Bestimmung der absoluten Konfiguration der kristallisierenden Verbindung – polare Kristalle

Schema 4 zeigt einen geeigneten polaren Kristall der Raumgruppe P_{21} . Die ausgezeichnete Achse des Kristalls verläuft parallel zur X-A-Richtung. In $+b$ -Richtung wird der Kristall durch die Flächen f1 und f2 und in $-b$ -Richtung durch f3, f4 und f5 begrenzt. Die Flächen der Paare f1 und f2 sowie f3 und f5 sind homotop, da sie durch eine zweizählige Symmetrie verknüpft sind. Aufgrund der Polarität des Kristalls unterscheiden sich die Strukturen der Flächen am $+b$ - und am $-b$ -Ende. Unter Berücksichtigung des Zweistufenprozesses für den Adsorptions-Inhibitions-Vorgang wird bei dem im Schema 4a dargestellten Kristall ein wachstumshemmendes Additiv X-Y selektiv an den Flächen f1 und f2 adsorbiert; dieser Inhibitor wird so das Wachstum in $+b$ -Richtung und möglicherweise in anderen Richtungen, aber nicht in $-b$ -Richtung hemmen. In ähnlicher Weise wird ein Inhibitor Z-A das Wachstum der Flächen f3, f4 und f5, aber nicht das von f1 und f2 beeinflussen (für die in Schema 4b dargestellte Struktur gilt jeweils das Umgekehrte). Eine Wachstumsförderung wird nun entweder zu einer Vergrößerung der Flächen mit Inhibitor gegenüber den Flächen ohne Inhibitor oder zum Auftreten neuer Flächen auf der durch Adsorption des Inhibitors beeinflußten Seite des Kristalls führen. Die beobacht-

baren morphologischen Veränderungen von Kristallen, die in Gegenwart oder in Abwesenheit von Additiven gewachsen sind, legen damit die Richtung des Substratmoleküls X-A im Verhältnis zur polaren Achse fest. Daraus kann die absolute Konfiguration des Kristalls und die seiner chiralen Bausteine abgeleitet werden.

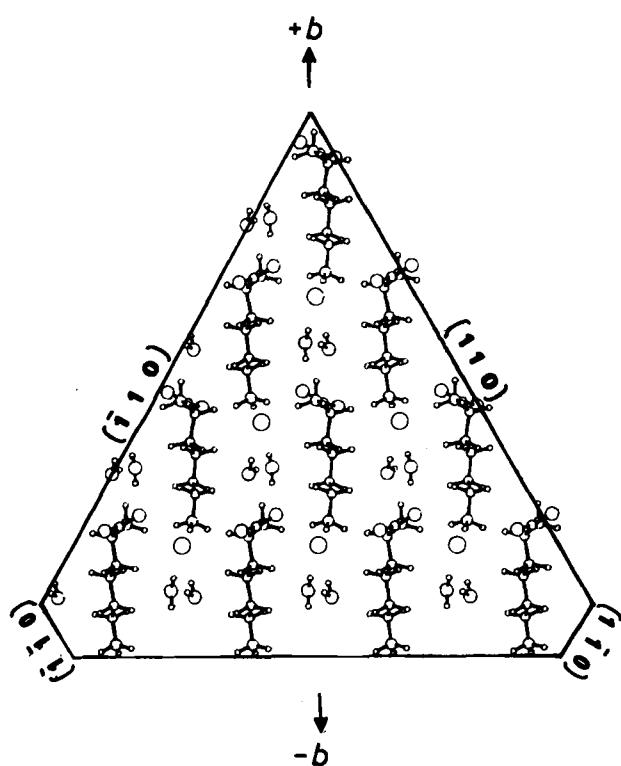


Abb. 10. Packung von (S)-Lysin·HCl·2H₂O-Kristallen mit den beobachteten (hk0)-Flächen (Projektion in c-Richtung).

Diese allgemeinen Überlegungen sollen am Beispiel von Lysin·HCl und von Cinnamoyl-alanin illustriert werden^[28]. (S)- und (R)-Lysin·HCl kristallisieren aus Wasser als Dihydrate in der monoklinen Raumgruppe P2₁. Abbildung 10 zeigt die Packung mit den Begrenzungsflächen des ungestört gewachsenen Kristalls (vgl. Abb. 11a). Die Ly-

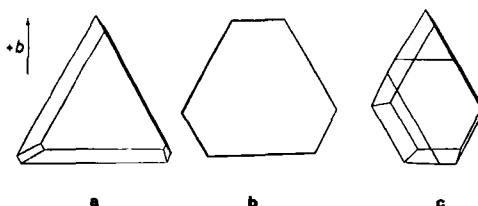


Abb. 11. Computer-Zeichnungen von typischen (S)-Lysin·HCl·2H₂O-Kristallen (Blickrichtung entlang der c-Achse); a) Kristallisation ohne Additive; b) mit (S)-Lysin-methylester und c) mit (S)-Norleucin.

sinmoleküle sind entlang der b-Achse ausgerichtet mit dem $\text{^{\circ}}\text{H}_3\text{N}-\text{CH}-\text{COO}^{\ominus}$ -Teil in +b- und der $\epsilon\text{-NH}_3^{\oplus}$ -Gruppe in -b-Richtung. In Einklang mit den oben entwickelten Vorstellungen hemmen Additive mit modifizierter Carboxy- oder α -Aminogruppe, z. B. Lysin-methylester, das Wachstum in +b-Richtung und bewirken das Auftreten der

(010)-Fläche (Abb. 11b). Additive mit modifizierter ϵ -Aminogruppe wie Norleucin oder Norvalin führen dagegen zu einer Wachstumshemmung in -b-Richtung, wodurch ein deutliches Anwachsen der (1\bar{1}0)- und (\bar{1}\bar{1}0)-Flächen resultiert (Abb. 11c).

Gemäß dem Mechanismus der Morphologieänderung sollte das beim Kristallwachstum eingeschlossene wachstumshemmende Additiv anisotrop entlang der polaren b-Achse des Kristalls verteilt sein. Diese Vermutung ließ sich experimentell an Kristallen von (S)-Lysin·HCl bestätigen, die in Gegenwart von (S)-Norleucin gewachsen sind. Bei Material vom +b und vom -b-Ende des Lysinkristalls zeigte eine chromatographische Analyse, daß das Additiv wie erwartet bevorzugt zum -b-Ende hin eingeschlossen worden war (Abb. 12).

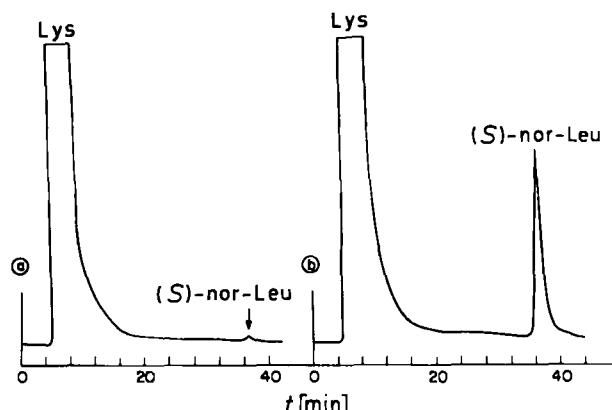


Abb. 12. HPLC-analytischer Nachweis des in (S)-Lysin·HCl·2H₂O-Kristallen an entgegengesetzten Enden der polaren b-Achse eingeschlossenen Additivs (S)-Norleucin. Für die Experimente ④ und ⑤ wurden Kristallbruchstücke ähnlicher Größe verwendet.

Cinnamoyl-alanin kristallisiert ebenfalls in der Raumgruppe P2₁ (Cinnamoyl = trans-3-Phenylpropenoyl). In der Kristallstruktur des (S)-Enantiomers bilden alle OH-Gruppen Wasserstoffbrückenbindungen, die annähernd in -b-Richtung verlaufen, während die C_n-H-Bindungen entlang +b ausgerichtet sind. Abbildung 13 zeigt die Lage der Moleküle relativ zu den Kristallflächen (vgl. Abb. 14a).

Wie erwartet induziert der Methylester dieser Aminosäure mit gleicher absoluter Konfiguration beim Kristallwachstum große (1\bar{1}1)- und (\bar{1}\bar{1}1)-Flächen (Abb. 14b) und bestätigt so die absolute Richtung der O-H-Bindungen bezüglich der polaren b-Achse und damit auch die absolute Konfiguration des Substrats. Cinnamoyl-(R)-alanin als Additiv induziert dagegen wie gefordert die Bildung einer (010)-Fläche (Abb. 14c). Dieses Additiv kann nur von der +b-Seite des Kristalls adsorbiert werden, da die C-CH₃-Gruppe des Additivs dann entlang der +b-Richtung von der Oberfläche weg gerichtet ist.

Die Anwendung der genannten Methodik auf die von Smythe^[6] beobachteten Morphologieänderungen bei polaren Rohrzuckerkristallen, die in Gegenwart oder Abwesenheit von Raffinose (und anderen Di- und Trisacchariden) gewachsen sind, ermöglichte es uns, die absolute Konfiguration dieser Zucker zuzuordnen.

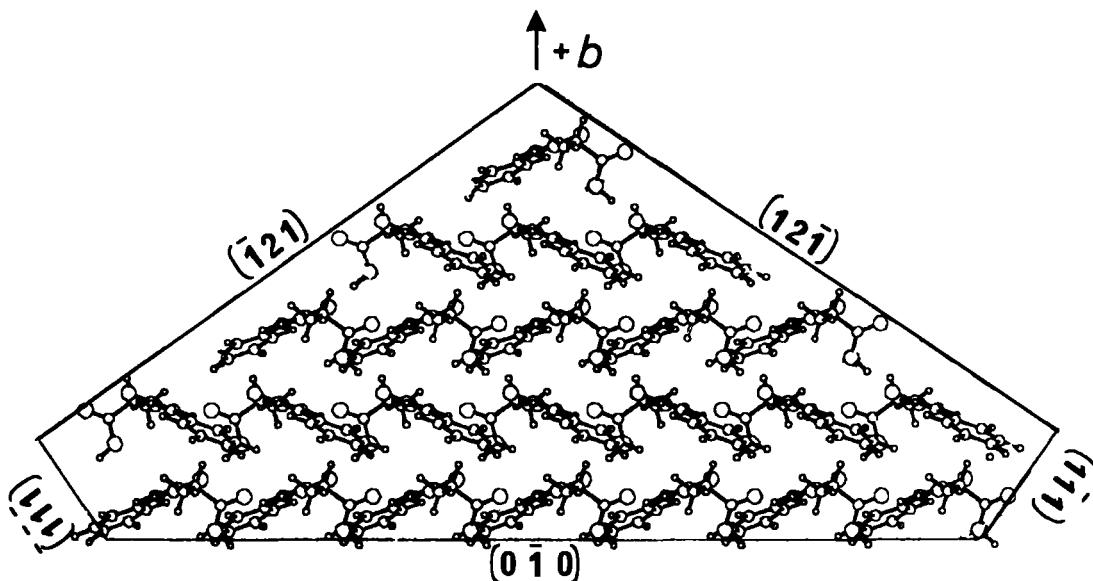


Abb. 13. Packung von Cinnamoyl-(S)-alanin-Kristalle mit den beobachteten (hkl) -Flächen.

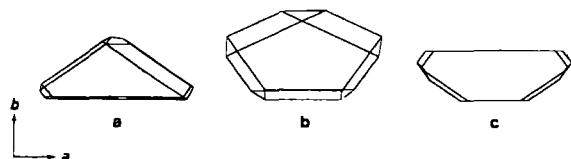


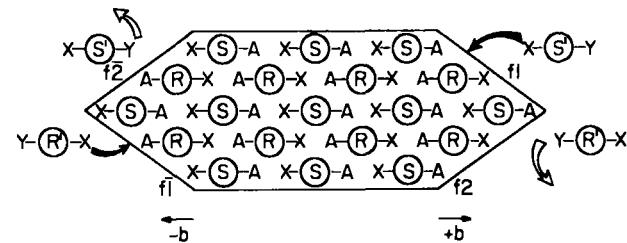
Abb. 14. Computer-Zeichnungen typischer Cinnamoyl-(S)-alanin-Kristalle (Blickrichtung entlang der c -Achse); a) Kristallisation ohne Additiv; b) mit Cinnamoyl-(S)-alanin-methylester; c) mit Cinnamoyl-(R)-alanin.

4.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration des Additivs – enantiopolare Kristalle

Das im vorigen Abschnitt beschriebene Verfahren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration ist nicht auf chirale Moleküle in polaren Kristallen beschränkt, sondern kann auch auf chirale Verbindungen angewendet werden, die morphologische Veränderungen von zentrosymmetrischen Kristallen hervorrufen, welche aus Racematen oder Mesoverbindungen aufgebaut sind^[29,30]. Die Methode beruht auf dem Befund, daß in zentrosymmetrischen Kristallen die Orientierung der Moleküle in Bezug auf die Kri stallachsen eindeutig durch Röntgen-Strukturanalyse ohne anomale Dispersion zu bestimmen ist; bei chiralen Kristallen ist dies nicht der Fall. Unter der Voraussetzung, daß die in der Kristallstruktur enthaltene Information in geeigneter Weise mit der Struktur der Additive verknüpft werden kann, läßt sich die bekannte Orientierung der Enantiomere in solchen Kristallen zur direkten Bestimmung der absoluten Konfiguration enantiomerer Additive ausnutzen. Die absolute Konfiguration des Additivs wird folglich über die morphologischen Veränderungen bestimmt, die von ihm selektiv auf den enantiotopen Flächen geeigneter Kristalle induziert werden.

Die Anwendbarkeit dieser Methode setzt voraus, daß innerhalb eines zentrosymmetrischen Kristalls einer racemischen Verbindung eine spezifische funktionelle Gruppe (A) in den (*R*)-Molekülen nur zur Fläche f̄ und nicht zur Fläche f1 hinzeigt (Schema 5). Entsprechend weist die gleiche funktionelle Gruppe in den (*S*)-Molekülen nur zur enantiotopen Fläche f1 und nicht f̄. In der folgenden Betrachtung ist es nun sinnvoll, aus chiralen Molekülen aufgebaute zentrosymmetrische Kristalle als enantiopolar zu

behandeln. Ein enantiopolarer Kristall enthält nach unserer Definition zwei überlagerte enantiomere polare Kristallstrukturen, die miteinander durch ein Symmetrieele-



Schema 5. Struktur eines enantiopolaren Kristalls und Wechselwirkung der enantiotopen Flächen mit enantiomeren Additivmolekülen, schematisch.

ment zweiter Art, z.B. ein Inversionszentrum oder eine Gleitspiegelebene, verknüpft sind. Dies sei wiederum durch ein Bild von Escher illustriert (Abb. 15). Die Kristal-

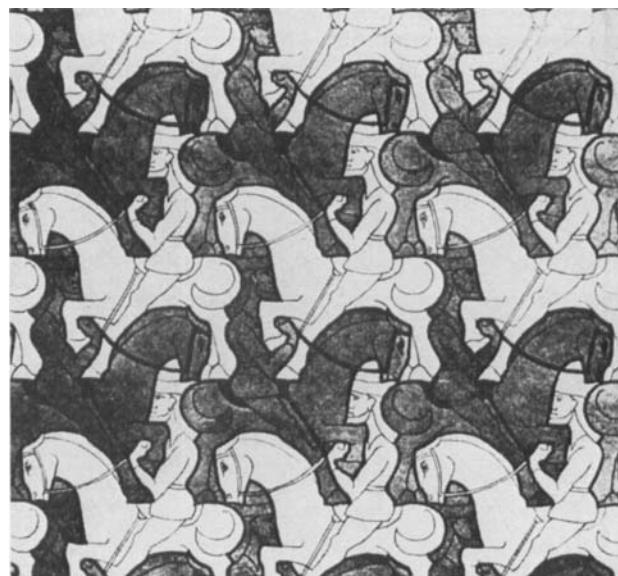
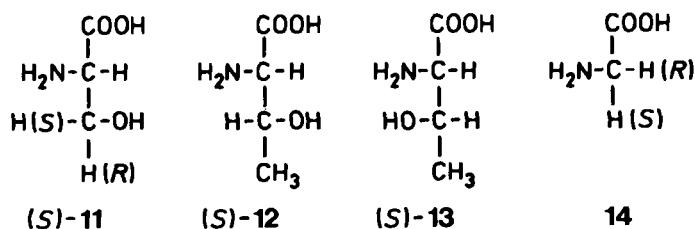


Abb. 15. Zeichnung von M. C. Escher mit enantiopolarer Symmetrie: Wenn man die weißen und schwarzen Pferde als chirale Objekte mit entgegengesetzter „Händigkeit“ ansieht, sind die beiden enantiomeren Ensembles weißer und schwarzer Pferde enantiopolar und zeigen in entgegengesetzte Richtungen der horizontalen Achse. (Copyright M. C. Escher heirs c/o Cordon Art - Baarn - Holland.)

lisation einer solchen Verbindung in Gegenwart eines maßgeschneiderten chiralen Additivs R' , das sich nur an ein (R)-Molekül der wachsenden Flächen f_1 oder f_2 , aber nicht an ein (R)-Molekül der enantiotopen Flächen f_1 und f_2 anlagern kann, hemmt dann ausschließlich das Wachstum in $-b$ - und nicht in $+b$ -Richtung. Aus Symmetriegründen hemmt das enantiomere Additiv S' dann das Wachstum der Flächen f_1 und f_2 , und schließlich stört das racemische Additiv ($R'S'$) das Wachstum sowohl in $+b$ - als auch in $-b$ -Richtung.

Diese Überlegungen wurden auf monokline Kristalle von (RS)-Serin^[29] und Glycin^[30] angewendet. Racemisches Serin kristallisiert in einer für die folgenden Untersuchungen geeigneten Packung der Raumgruppe $P2_1/a$ (Abb. 16). Innerhalb der Struktur zeigt die C–H(S)-Bindung^[*] der konformationsstabilen Methylengruppe von (S)-Serin annähernd in $+b$ -Richtung und die C–H(R)-Bindung von (S)-Serin (S)-11 annähernd in $-b$ -Richtung. Der Austausch dieses H-Atoms durch eine Methylgruppe führt zu (S)-Threonin (S)-12, das erwartungsgemäß das Wachstum in b -Richtung hemmt. Im einzelnen inhibiert (R)-Threonin



das $+b$ -Wachstum und (S)-Threonin das $-b$ -Wachstum; (R)- und (S)-Threonin sind ($2R,3S$)- bzw. ($2S,3R$)-konfiguriert.

(RS)-Serin bildet tafelförmige Kristalle der Symmetrie $2/m$ (Abb. 17a); die durch (R)- oder (S)-Threonin beeinflussten Kristalle zeigen die reduzierte morphologische Symmetrie 2 (die Spiegelebene ist nicht mehr vorhanden) und sind enantiomorph (Abb. 17b bzw. 17c). In Gegenwart von (RS)-Threonin als Additiv bleibt die morphologische

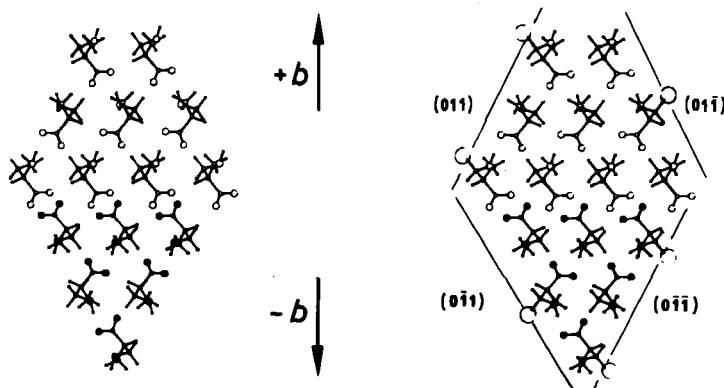


Abb. 16. Packung von (RS)-Serin (Stereobild mit Blickrichtung entlang der a -Achse). Die Enantiomeren sind in homochirale bc -Schichten gepackt, die in a -Richtung gestapelt sind; zur besseren Übersicht ist jeweils nur die Hälfte einer R - und einer S -Schicht (schwarz) gezeigt. Die Schichten werden in der bc -Ebene durch die vier $\{011\}$ -Flächen begrenzt.

[*] H(S) kennzeichnet das pro- S -H-Atom.

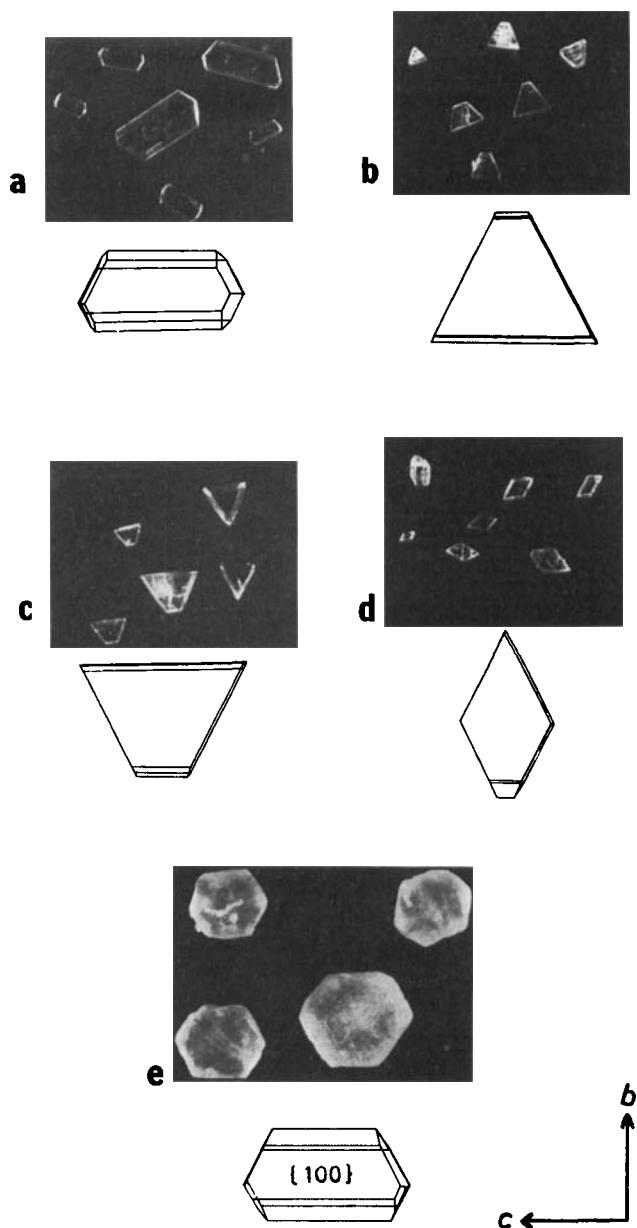


Abb. 17. Photographien und Computer-Zeichnungen von (RS)-Serinkristallen; a) Kristallisation ohne Additiv; b) mit (R)-Threonin; c) mit (S)-Threonin; d) mit (RS)-Threonin; e) mit (R)- oder (S)-Allothreonin (($2R,3R$)- bzw. ($2S,3S$)-konfiguriert).

Symmetrie $2/m$ unverändert, da sich die individuellen Einflüsse der Additive aufheben. Die Kristalle werden dann als Rhomben erhalten (Abb. 17d).

Beim letztgenannten Fall mit (RS)-Threonin als Additiv sollte sich nach dem vorgeschlagenen Mechanismus ein Konzentrationsgefälle von (R)- und (S)-Threonin entlang der b -Achse des Kristalls aufbauen; dabei sollte (R)-Threonin vorzugsweise in der $+b$ -Hälfte und (S)-Threonin vorzugsweise in der $-b$ -Hälfte des Kristalls zu finden sein. Dies ließ sich durch Umkehrphasen-HPLC-Untersuchungen, die in Zusammenarbeit mit S. Weinstein durchgeführt wurden, experimentell bestätigen (Abb. 18a–c). Als Additiv zur chiralen mobilen Phase wurden N,N -Dimethyl-(S)-valin und Kupfer(II)-acetat eingesetzt^[31].

Die unterschiedliche Adsorptionsfähigkeit der verschiedenen Kristallflächen von (RS)-Serin ist weiterhin durch

die abweichende Morphologie belegt, die beim Übergang vom Additiv Threonin zu Allothreonin (vgl. (S)-13) beobachtet wird (Abb. 17d bzw. 17e). Eine Deutung dieses Unterschiedes ist aufgrund des vorgeschlagenen Adsorptions-Inhibitions-Mechanismus möglich. Die Orientierung der Serinmoleküle bezüglich der Kristallflächen läßt vermuten, daß Allothreonin sowohl auf den homotopen {100}-Flächen als auch auf den enantiotopen {011}-Flächen adsorbiert werden kann (Abb. 17e).

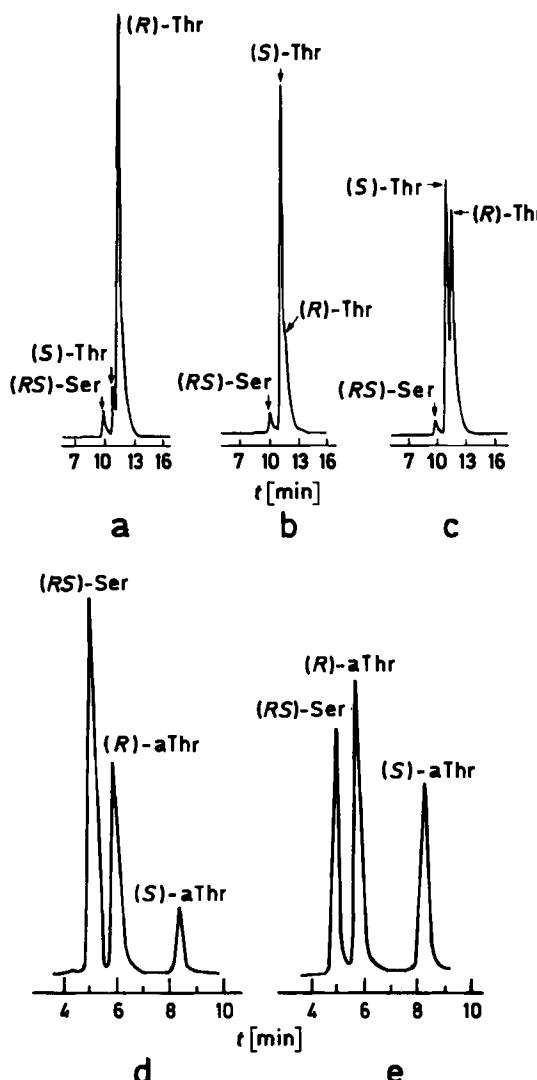


Abb. 18. Enantiomerbestimmung von in rhomboedrischen (RS)-Serinkristallen (Abb. 17d) eingeschlossenem Threonin nach Abtrennung des Serins durch Kationenaustausch: a) Probe aus der Kristallspitze vom +b-Ende; b) Probe aus der Spitze des gleichen Kristalls vom -b-Ende; c) Verteilung über den Gesamtkristall. - Analoge Enantiomerbestimmung von in (RS)-Serinkristallen eingeschlossenem Allothreonin (Abb. 17e); d) Probe vom +b-Ende; e) Probe vom -b-Ende.

Das ließe erwarten, daß (RS)-Serinkristalle, die in Gegenwart von enantiomerenreinem oder racemischem Allothreonin gewachsen sind, keine wesentlichen morphologischen Unterschiede aufweisen, was auch experimentell bestätigt wird (Abb. 17e). Weiterhin sollte sich bei (RS)-Allothreonin im Gegensatz zu (RS)-Threonin kein Konzentrationsgefälle von (R)- und (S)-Enantiomeren entlang der *b*-Achse aufbauen; dies wurde ebenfalls durch HPLC-Untersuchungen an Material von beiden Enden des Kristalls in Richtung der *b*-Achse gefunden (Abb. 18d, e). Der Ein-

fluß von Threonin und Allothreonin auf (RS)-Serinkristalle kann auch unabhängig davon mit Ätzexperimenten (siehe Abschnitt 6) und durch Atom-Potential-Rechnungen^[32] bestätigt werden.

Gemäß den Energien, die bei der Bindung der Additive Threonin und Allothreonin an die verschiedenen Kristallflächen von Serin freiwerden, ergibt sich, daß (R)-Threonin nur auf den {011}- und {011}-Flächen und (S)-Threonin nur auf den {011}- und {011}-Flächen adsorbiert wird, wobei Threonin um 3 kcal/mol besser gebunden wird als Serin selbst. (S)-Allothreonin sollte bevorzugt auf den {100}-, {011}- und {011}-Flächen und (R)-Allothreonin auf den {100}-, {011}- und {011}-Flächen gebunden werden. Die Bindungsenergien von Allothreonin relativ zu denen von Serin betragen -2.1 kcal/mol für die {100}- und -0.7 kcal/mol für die {011}-Flächen. Diese Ergebnisse stimmen vollständig mit den experimentellen Befunden überein. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß weder enantiomerenreines noch racemisches Allothreonin den Habitus von Serin nennenswert ändern, da jeweils beide an den Basisflächen adsorbiert werden können. Weiterhin überdeckt in Einklang mit den HPLC-Ergebnissen der Einschluß von sowohl (R)- als auch von (S)-Allothreonin beim Wachstum der großen {100}-Flächen jegliches Konzentrationsgefälle dieser Enantiomere entlang der *b*-Achse (Abb. 18d, e).

Die Fähigkeit der Serinkristalle, die subtilen Unterschiede der enantiotopen Wasserstoffatome zu erkennen, ließ vermuten, daß Kristalle des prochiralen Glycins 14 als Matrix für die Bestimmung der absoluten Konfiguration aller chiraler α -Aminosäuren geeignet sein könnten^[30]. Glycin enthält zwei prochirale Wasserstoffatome $H(R)$ und $H(S)$. In der in der Raumgruppe $P2_1/n$ kristallisierenden α -Modifikation bilden die Glycinmoleküle zwei enantiopolare Teilstrukturen, die in Abbildung 19 durch schraffierte und nicht-schraffierte Atome gekennzeichnet sind. Bei allen Molekülen der nicht-schraffierten Teilstruktur sind die C-H(*R*)-Bindungen entlang der *b*-Achse ausgerichtet und zeigen in +*b*-Richtung, so daß die C-H(*R*)-Bindungen aus der {010}-Fläche herausragen, während die C-H(*S*)-Bindungen annähernd senkrecht zur *b*-Achse in der durch die Moleküle aufgespannten *ac*-Schicht verlaufen. Nur eine (*R*)-Aminosäure, deren Seitenkette dann par-

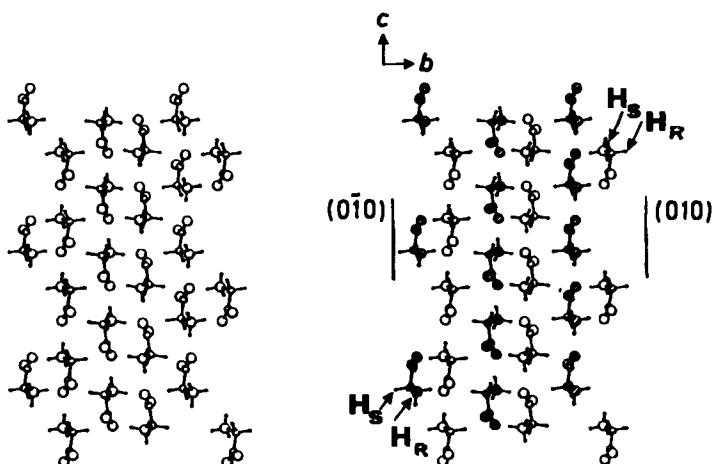


Abb. 19. Packung von Glycinkristallen mit Glycinschichten parallel zur *ac*-Ebene (Stereobild mit Blickrichtung entlang der *a*-Achse). Die beiden enantioparen Ensembles sind durch schraffierte und nicht-schraffierte Atome gekennzeichnet.

allel zur C–H(*R*)-Bindung angeordnet ist, kann als Additiv an der (010)-Fläche adsorbiert werden und somit das Wachstum senkrecht dazu verhindern. Entsprechend kann eine (*S*)-Aminosäure nur an der (010)-Fläche adsorbiert werden.

Reines Glycin kristallisiert aus Wasser in Form von Bi-pyramiden mit der *b*-Achse senkrecht zur Basisfläche (Abb. 20a). Außer Prolin bewirken alle natürlichen (*S*)-Aminosäuren eine drastische Morphologieänderung auf der *–b*-Seite der Kristalle: Es treten Pyramiden mit ausgeprägter (010)-Fläche auf (Abb. 20b). Alle (*R*)-Aminosäuren dagegen induzieren die Bildung einer großen (010)-Fläche (Abb. 20c), und ein racemisches Additiv schließlich führt zur Kristallisation von {010}-Plättchen (Abb. 20d).

In den plättchenförmigen Glycinkristallen sind jeweils 0.02–0.2% des Additivs eingeschlossen. Eine HPLC-Analyse dieser eingeschlossenen Aminosäuren belegt einen vollständigen enantioselektiven Einschluß entlang der *b*-Achse (Abb. 21); wie erwartet befindet sich die (*R*)-Aminosäure dabei jeweils bevorzugt in der *+b*-Hälfte und die (*S*)-Aminosäure in der *–b*-Hälfte des Kristalls. Durch diese selektive Wachstumshemmung sinkt die Gesamtsymmetrie des Kristalls von $P2_1/n$ nach $P2_1$.

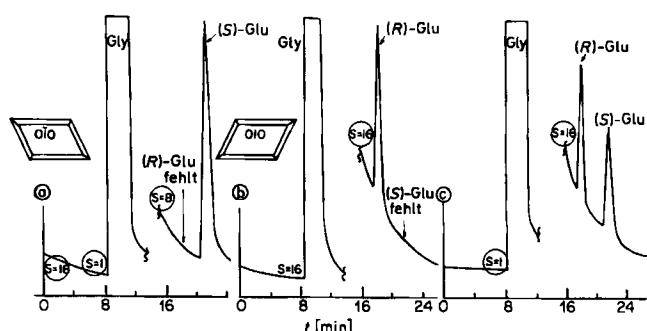


Abb. 21. Enantiomerenverteilung nach HPLC-Analyse von eingeschlossener (*RS*)-Glutaminsäure in plättchenförmigen {010}-Glycinkristallen: a) in der (010)-Fläche abgetragenen Proben ist nur (*S*)-Glutaminsäure vorhanden; b) in entsprechenden Proben von der (010)-Fläche ist nur (*R*)-Glutaminsäure vorhanden; c) gibt die relative Verteilung von (*RS*)-Glutaminsäure im verbliebenen Gesamtkristall an. S = Empfindlichkeit in willkürlichen Einheiten.

Die durch Kraftfeldrechnungen simulierten Habitusänderungen von Glycin^[30] sind mit den oben angeführten Beobachtungen in Einklang.

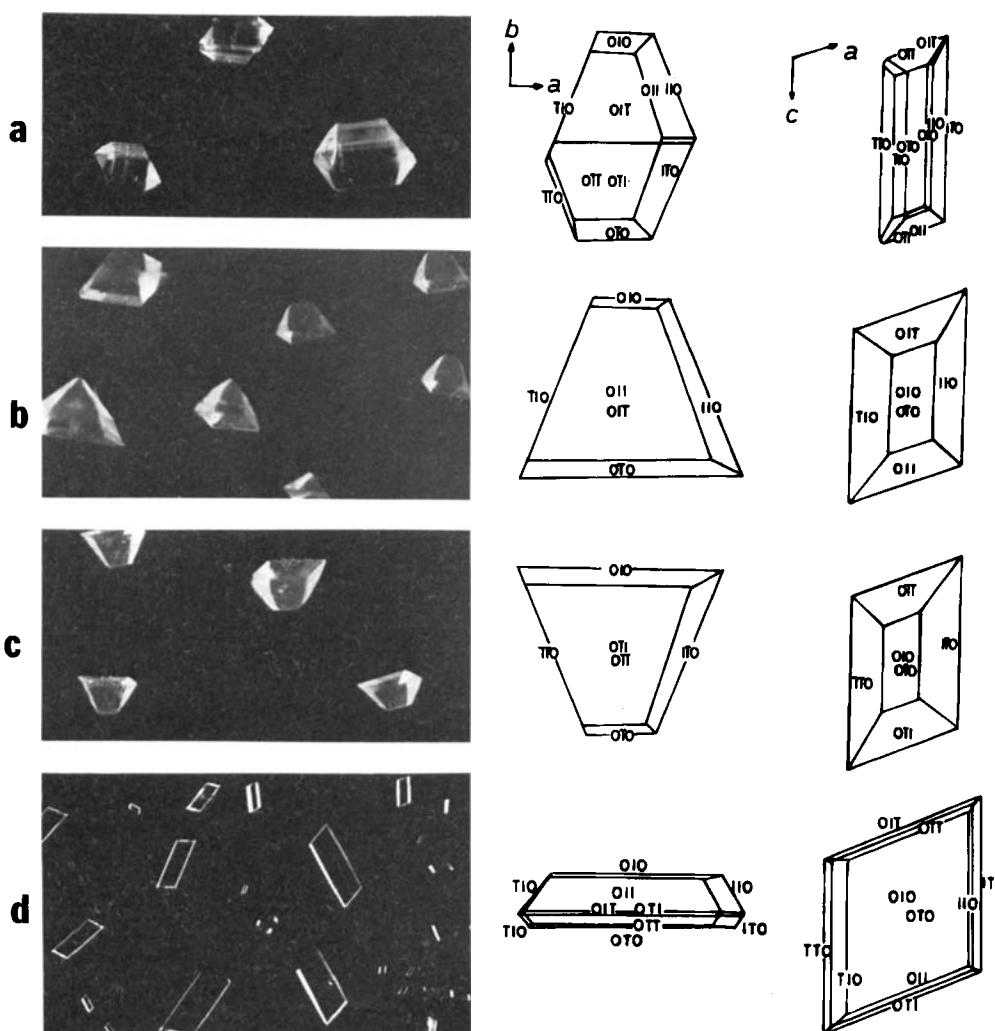


Abb. 20. Vergleich von Glycinkristallen, die a) ohne Additive; b) mit (*S*)- α -Aminosäuren; c) mit (*R*)- α -Aminosäuren; d) mit (*RS*)-Aminosäuren als Additive kristallisiert wurden.

5. Ein neues Modell für die spontane Entstehung von optischer Aktivität

Die experimentellen Befunde am Glycinsystem interessieren noch unter einem weiteren Aspekt. Die in Gegenwart anderer (*RS*)- α -Aminosäuren gewachsenen plättchenförmigen (010)-Glycinkristalle schwimmen an der Luft/Lösung-Grenzfläche, wobei die *b*-Achse senkrecht zur Grenzfläche steht^[33]. Jeder dieser Kristalle wird – abhängig davon, ob seine (010)- oder (010)-Fläche zur wäßrigen Lösung zeigt – in +*b*- oder in -*b*-Richtung wachsen. Betrachten wir nun einen Glycinkristall, der mit seiner (010)-Fläche der wäßrigen Lösung zugewandt ist, die außer Glycin eine Mischung von (*RS*)-Aminosäuren enthält. Dieser Kristall schließt beim weiteren Wachstum nur die (*R*)-Aminosäuren ein; ist die (010)-Fläche der Lösung zugewandt, gilt das Umgekehrte. Eine HPLC-Analyse des Enantiomerenverhältnisses der eingeschlossenen Aminosäuren bestätigt diese Erwartung. Die Abbildungen 22a–c zeigen solche Enantiomerentrennungen von (*RS*)-Leucin und (*RS*)-Valin.

In einer Lösung racemischer Aminosäuren ist natürlich die Wahrscheinlichkeit gleich groß, daß ein gegebener Glycinkristall seine (010)- oder seine (010)-Fläche zur

Grenzfläche hin ausrichtet. Bei der Kristallisation von Glycin in Gegenwart geringer Mengen enantiomerenreiner Aminosäuren mit hydrophoben Seitenketten, z. B. (*S*)-Leucin, (*S*)-Phenylalanin oder (*S*)- α -Amino-octansäure, konnten wir jedoch beobachten, daß die an der Grenzfläche schwimmenden pyramidalen Kristalle stets mit ihrer (010)-Fläche nach oben wiesen. Weiterhin zeigten die in Gegenwart von gleichen Anteilen zweier Aminosäuren gewachsenen plättchenförmigen Glycinkristalle ebenfalls mit ihrer (010)-Fläche nach oben, wenn die beiden Aminosäuren sich jeweils in der Natur der Seitenkette unterschieden und darüber hinaus entgegengesetzte absolute Konfiguration aufwiesen, wie z. B. die drei Paare (*S*)-Leucin mit (*R*)-Glutaminsäure oder mit (*R*)-Alanin oder mit (*R*)-Serin. Dies zeigt, daß selbst Spuren von stereospezifisch adsorbierten Leucinmolekülen die Glycinkristalle durch den hydrophoben Charakter ihrer Seitenkette ausrichten können.

Die Fähigkeit von Leucin, an der Grenzfläche schwimmende Glycinkristalle auszurichten, und die anschließende enantioselektive Adsorption an den zur Lösung weisenden Flächen wurden ausgenutzt, um racemische Aminosäuren durch eine Grenzflächenkristallisation von Glycin in Gegenwart von wenig enantiomerenreinem Leucin in Enantiomere zu trennen. Beispielsweise ergibt Glycin, das aus einer Lösung mit racemischen hydrophilen Aminosäuren und geringen Anteilen (*S*)-Leucin kristallisiert, Kristallplättchen mit nach oben weisenden (010)-Flächen und deshalb auf der Lösungsseite einen selektiven Einschluß der (*R*)-Enantiomere (Abb. 23a, b). Selbst unter Bedingungen, bei denen sich lediglich polykristalline Krusten an der Grenzfläche bilden (Abb. 23c, d), war der Enantiomerenüberschuß in den untersuchten Fällen größer als 70% (Abb. 23d). Dieser Effekt ließ sich auch optisch durch die Bildung polykristalliner Glycinkrusten demonstrieren, die jeweils in Gegenwart von (*S*)-Leucin + *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysin und von (*R*)-Leucin + *N*^c-(2,4-Dinitrophenyl)-(*S*)-lysin erhalten wurden. Es entstanden dabei die erwarteten farblosen bzw. durch das Additiv gelb gefärbten Kristallkrusten (siehe Abb. 5d, e in Abschnitt 2).

Die beschriebenen Experimente zeigen ein mögliches Modell für die Entstehung und nachfolgende replikative Vermehrung von optischer Aktivität in einer ursprünglich symmetrischen Welt auf. Nehmen wir einmal an, daß sich der erste, aus der „Ursuppe“ entstehende plättchenförmige Glycinkristall mit seiner (010)-Fläche zur Grenzfläche hin anordnet. Während des Wachstums wird dieser Kristall ausschließlich (*S*)-Aminosäuren aus der „Ursuppe“ einschließen, was zu einer Anreicherung der (*R*)-Enantiomere in der Lösung führt. Der so erzeugte Überschuß hydrophober (*R*)-Aminosäuren wird dann die in der Folge an der Grenzfläche gebildeten Kristalle wieder mit ihren (010)-Flächen zur Grenzfläche hin ausrichten und so zu einer weiteren Anreicherung der Lösung an (*R*)-Enantiomeren führen.

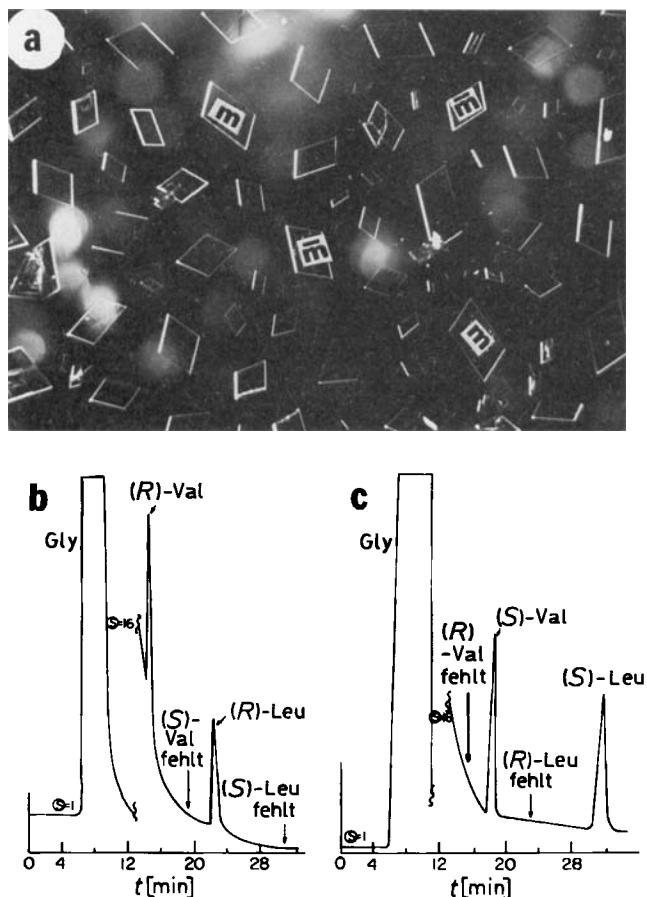


Abb. 22. a) An der Luft/Lösung-Grenzfläche schwimmende, plättchenförmige Glycinkristalle, die in wäßrigen Lösungen (4.4 M) gewachsen sind, die zusätzlich 1 Gew.-% (*RS*)-Leucin und 1 Gew.-% (*RS*)-Valin enthielten. Die Kristalle zeigen die beiden mit m und \overline{m} gekennzeichneten enantiomorphen Morphologien; b) HPLC-Analyse der mit Wasser gewaschenen Glycinkristalle m , deren (010)-Fläche zur Lösung weist; c) HPLC-Analyse der mit Wasser gewaschenen Glycinkristalle \overline{m} , deren (010)-Fläche zur Lösung weist.

6. Maßgeschneiderte Ätz-Additive für organische Kristalle

Wachstum und Auflösung von Kristallen sind einander entgegengesetzte Prozesse, die durch Änderung des Sättigungsgrades einer Lösung realisiert werden können. Das

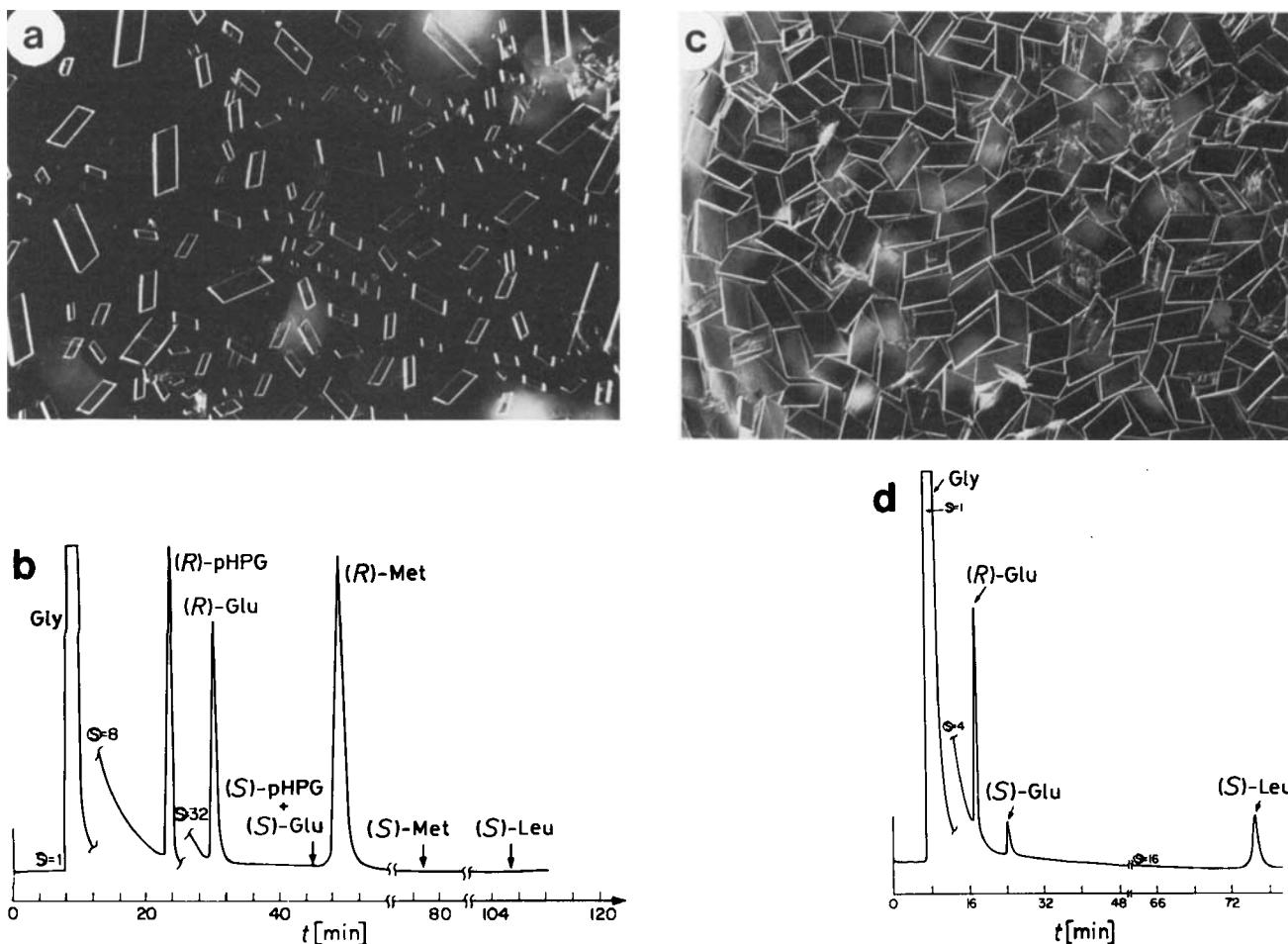


Abb. 23. a) An der Luft/Lösung-Grenzfläche schwimmende, plättchenförmige Glycinkristalle, die in Gegenwart von 1 Gew.-% (S)-Leucin, 0,5 Gew.-% (RS)-*p*-Hydroxyphenylglycin, 1 Gew.-% (RS)-Glutaminsäure und 0,5 Gew.-% (RS)-Methionin gewachsen sind. Alle Kristalle zeigen mit ihrer (010)-Fläche nach oben und haben die gleiche enantiomorphe Morphologie; b) HPLC-Analyse der in den Kristallen eingeschlossenen Enantiomere von *p*-Hydroxy-phenylglycin (pHPG), Glu, Met und Leu; von pHPG, Glu und Met wurden nur die (R)-Enantiomere gefunden; c) polykristalline Krusten von Glycin, das an der Luft/Lösung-Grenzfläche gewachsen ist. Die wäßrige Lösung (4,4 M) enthält 1 Gew.-% (S)-Leucin und 3 Gew.-% (RS)-Glutaminsäure; d) HPLC-Analyse dieser Krusten; für die eingeschlossene (R)-Glutaminsäure ergab sich ein Enantiomerenüberschuß von 70%.

bedeutet, daß ein Inhibitor für das Wachstum einer bestimmten Kristallfläche prinzipiell auch die Auflösungsgeschwindigkeit an der gleichen Fläche beeinflussen muß^[5]. Um diese Wechselbeziehung zu überprüfen, wurde das Anlösen von Kristallen in Gegenwart maßgeschneiderter Kristallwachstums-Inhibitoren systematisch untersucht. Als Modelle dienten einige der bereits beim Kristallwachstum untersuchten Systeme^[34].

Plättchenförmige Glycinkristalle (vgl. Abschnitt 4 und 5) mit gut ausgebildeten {010}-Flächen wurden in ungesättigten Glycinlösungen, die zusätzlich wechselnde Mengen anderer Aminosäuren enthielten, angelöst. In Gegenwart von beispielsweise enantiomerenreinem (R)-Alanin in der Lösung entstanden lediglich auf den (010)-Flächen gut ausgebildete Ätzfiguren. Diese Ätzgruben zeigen eine zweizählig-Symmetrie mit Oberflächenrändern parallel zur *a*- und *c*-Achse des Kristalls (Abb. 24a). Die enantiotope (010)-Fläche wird gleichmäßig angelöst (Abb. 24b) und verhält sich somit wie in einer ungesättigten Lösung von reinem Glycin. Wie erwartet, induziert (S)-Alanin Ätzgruben auf der (010)-Fläche, und in Gegenwart von (RS)-Alanin werden beide {010}-Flächen geätzt.

Bei einer Erklärung für diese und ähnliche Befunde ist zu berücksichtigen, daß die Auflösung einer gegebenen Oberfläche an Austrittspunkten von Fehlstellen beginnt^[35]. An solchen Fehlstellen besteht die Grenzfläche zum Lösungsmittel aus mehreren Arten von Oberflächenstrukturen (Schema 6). Die Auflösung erfolgt von diesen Zentren aus in den verschiedenen Richtungen mit der gleichen relativen Geschwindigkeit wie beim Wachstum; unter solchen Bedingungen bleibt die Gestalt des Kristalls insgesamt erhalten. Wenn die Lösung jedoch ein Additiv enthält, das sich selektiv an eine bestimmte Fläche des Kristalls bindet, wird sich der Kristall in den verschiedenen Richtungen mit Geschwindigkeiten auflösen, die von denen in reinem Lösungsmittel abweichen. Als Ergebnis wird die Geschwindigkeit der Auflösung senkrecht zur beeinflußten Fläche relativ zu der einer unbeeinflußten Fläche abnehmen, und an den Austrittspunkten von Fehlstellen der erstgenannten Flächen werden sich Ätzgruben bilden.

Die Allgemeingültigkeit dieser stereochemischen Beziehungen wurde für alle vorstehend beschriebenen Systeme einschließlich Serin/Threonin und Serin/Allothreonin (siehe Abschnitt 4) und der enantiomorphen Kristalle von

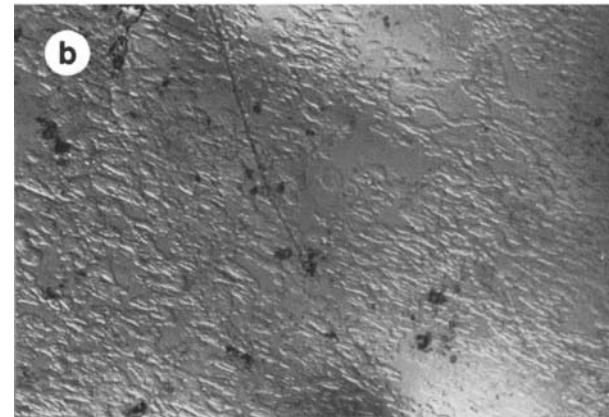


Abb. 24. Lichtmikroskopische Aufnahme (50fache Vergrößerung) der {010}-Flächen eines Glycinkristalls nach Anlösen in Gegenwart von (R)-Alanin: a) (010)-Fläche; b) (010)-Fläche.

Glutaminsäure·HCl und Asparagin·H₂O überprüft. Wenn rhombenförmige Kristalle von (RS)-Serin in Gegenwart von (R)-Threonin angelöst werden, entstehen auf den (011)- und (011)-Flächen gut ausgebildete Ätzgruben (vgl. Abb. 16 und 17). Entsprechend erscheinen beim Vorliegen von (S)-Threonin in der Lösung vergleichbare Ätzfiguren auf den (011)- und (011)-Flächen. Die {100}-Flächen werden in keinem Fall angeätzt. In Einklang mit den morphologischen Befunden, der Bildung eines Konzentrationsgefälles (siehe Abschnitt 4.2) und den Ergebnissen von Berechnungen ätzen sowohl enantiomerenreines als auch racemisches Allothreonin bevorzugt die {100}-Flächen.



Schema 6. Bildung von Ätzgruben an Austrittspunkten von Fehlstellen durch unterschiedliche Belegung der Flächen mit einem Additiv.

Das vorliegende Verfahren wurde auch zur manuellen Trennung von enantiomorphen Kristallen angewendet. Wenn beispielsweise ein kristallines Konglomerat von Asparagin·H₂O in einer (S)-Asparaginsäure enthaltenden Lösung angelöst wird, entstehen nur auf den (S)-Kristallen [{010}-Flächen] und nicht auf dem (R)-Enantiomeren gut ausgebildete Ätzgruben (Abb. 25). Die angelösten enantiomeren Kristalle werden dadurch optisch unterscheidbar und somit trennbar.

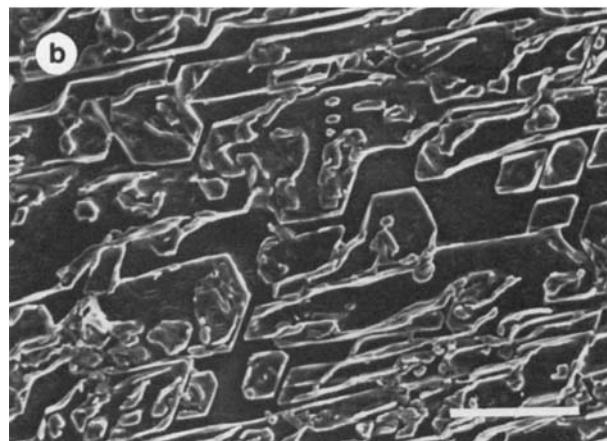
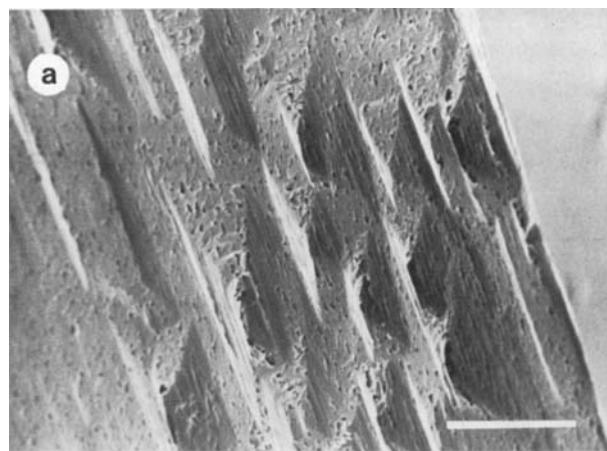


Abb. 25. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der (010)-Fläche von Asparaginkristallen, die in Gegenwart von a) (S)-Asparagin und b) (R)-Asparagin angelöst wurden. Weiße Linie: 100 µm.

Die Ergebnisse der Ätzexperimente ergänzen in gewisser Weise die Resultate der morphologischen Untersuchungen und die Erkenntnisse, die durch die Enantiomer-Anreicherungseffekte gewonnen wurden. Das Ätzen bietet jedoch die einzigartige Möglichkeit, zwischen den beiden Schritten der Adsorption des Additivs und der Wachstumshemmung zu unterscheiden. Ätzexperimente sollten außerdem einen Einblick in solche Systeme ermöglichen, bei denen das Additiv anscheinend an eine Fläche gebunden wird, aber das Wachstum einer anderen hemmt. Weiterhin sollte die Vergrößerung der Oberfläche durch das Ätzen mit Additiven die Geschwindigkeit der Kristallauflösung insgesamt beeinflussen. Diese Möglichkeit wird gegenwärtig untersucht, um allgemein die Lösungsgeschwindigkeit organischer Kristalle und insbesondere die schlecht löslicher Pharmaka zu erhöhen.

7. Simulation der Kristallmorphologie durch Atom-Potential-Rechnungen

Um die Kristallmorphologie in Abhängigkeit von den Wechselwirkungen zwischen Substratmolekülen innerhalb eines Kristalls und denen zwischen Substrat- und Solvensmolekülen sowie zwischen Substrat- und Additivmolekülen an der Grenzfläche Kristall/Lösung zu simulieren, wurden Atom-Potential-Rechnungen durchgeführt.

Das Verhältnis zwischen der Anlagerungsenergie E_{att} – das ist die pro Molekül freierwerdende Energie, wenn sich eine neue molekulare Schicht an die Kristallfläche anlängert – und der Schichtenergie E_s , die als freierwerdende Energie pro Molekül definiert ist, wenn sich eine neue definierte Kristallschicht gebildet hat, ist nach Hartman und Perdok^[36] entscheidend. E_s ist ein Maß für die Stabilität einer Schicht, und E_{att} bestimmt die Wachstumsgeschwindigkeit senkrecht dazu. Ein Vergleich zwischen Kristallstruktur und Morphologie eines Kristalls ergab als Arbeitshypothese, daß die morphologische Bedeutung einer Kristallfläche mit zunehmender Anlagerungsenergie E_{att} abnimmt. Bei bekannter Kristallstruktur ist die Berechnung der E_{att} -Werte für niedrig-indizierte Flächen möglich. Damit kann die Kristallform berechnet werden; die so erhaltene Kristallmorphologie wird am besten durch den Habitus sublimierter Kristalle verifiziert^[37,38]. Um den Habitus von Kristallen abzuleiten, die aus Lösungen in Gegenwart oder Abwesenheit von Additiven entstehen, müssen Substrat-Solvans- oder Substrat-Additiv-Wechselwirkungen an der Kristall/Lösung-Grenzfläche berücksichtigt werden.

7.1. Die berechnete Kristallform von Glycin und der Lösungsmittelleffekt

Die links in Abbildung 26 gezeigte berechnete Kristallform von Glycin stimmt sehr gut mit der Morphologie von Kristallen überein, die sich durch Sublimation bilden (Abb. 26, rechts). Der Habitus unterscheidet sich deutlich von dem der aus wäßrigen Lösungen erhaltenen Glycinkristalle. Die auffälligsten Unterschiede zwischen beiden Formen (Abb. 26 bzw. 20) sind das vollständige Fehlen der $\{001\}$ - und $\{10\bar{1}\}$ -Flächen, die zusätzliche Bildung von $\{011\}$ - und auch die deutliche Abnahme der relativen Größen der $\{010\}$ -Flächen bei den in wäßriger Lösung gewachsenen

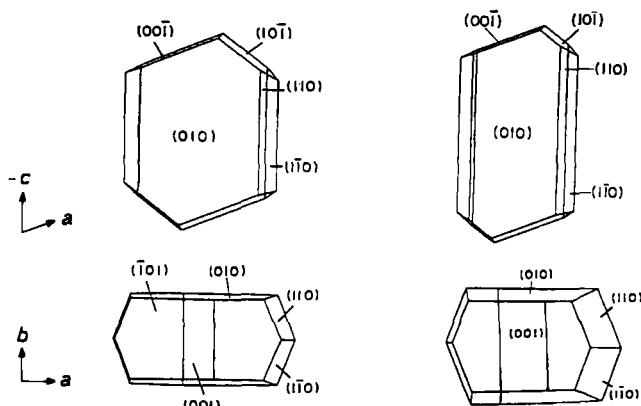
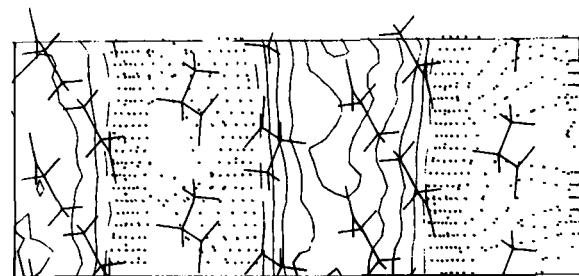


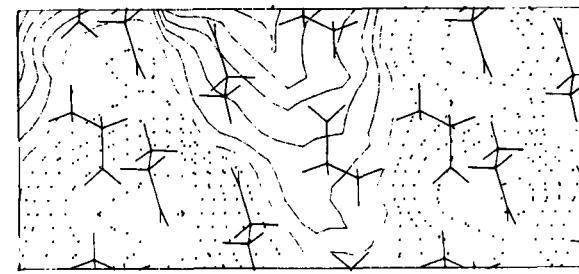
Abb. 26. Links: Berechnete Kristallform von Glycin. Rechts: Morphologie der durch Sublimation erhaltenen Glycinkristalle.

Kristallen. Wir erklären diese Unterschiede dadurch, daß das Lösungsmittel Wasser eine höhere Affinität zu den $\{110\}$ - und $\{011\}$ -Flächen als zu den $\{010\}$ -Flächen hat.

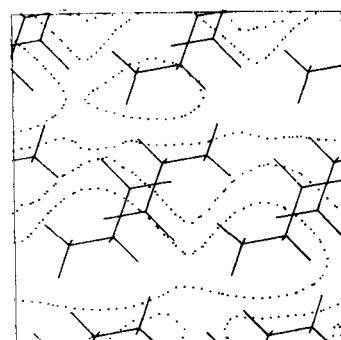
Um die relative Affinität dieser Flächen zu Wasser zu ermitteln, wurde das Coulomb-Potential dicht an der Oberfläche für die angegebenen vier Flächenformen berechnet (Abb. 27). Aus den Konturen ergibt sich, daß die $\{010\}$ -Flächen am schwächsten und die $\{011\}$ -Flächen am stärksten



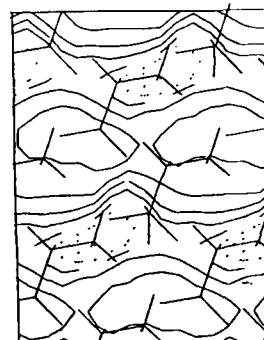
a



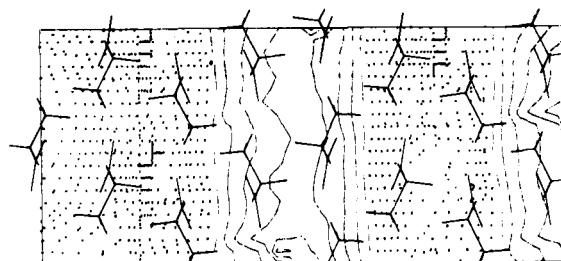
b



c



d



e

Abb. 27. Verlauf des Coulomb-Potentials auf Flächen von Glycinkristallen; ausgezogene Konturlinien bezeichnen Anziehungs- und gestrichelte Linien Abstoßungspotentiale. a) $\{011\}$ -Flächen; b) $\{110\}$ -Flächen; c) $\{010\}$ -Flächen mit exponierten C–H-Bindungen (siehe nicht-schraffierte Moleküle an der (010) -Oberfläche in Abb. 19); d) $\{010\}$ -Flächen mit exponierten N–H-Bindungen (siehe schraffierte Moleküle an der (010) -Oberfläche in Abb. 19); e) $\{001\}$ -Flächen.

polar sind. Die im Vergleich zu den $\{010\}$ -Flächen bevorzugte Adsorption von Wasser an den polaren Flächen – vorzugsweise $\{110\}$ und $\{011\}$ –, bewirkt damit eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit senkrecht zu diesen Flächen, verbunden mit einer entsprechenden Zunahme der Flächengröße. Wenn dieser Lösungsmittelleffekt bei

der Berechnung der Kristallform berücksichtigt wird^[37,38], ergibt sich der in Abbildung 28 dargestellte Habitus, der mit der beobachteten Morphologie (Abb. 20a) übereinstimmt. Bei einigen anderen Systemen einschließlich Benzamid, Zimtsäureamid^[24,38] und Serin^[29,32] konnten ebenfalls Kristallformen berechnet werden, die mit dem gefundenen Habitus in Einklang waren.

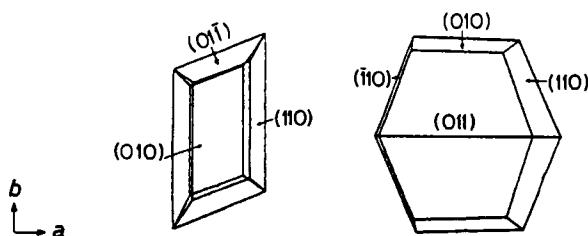


Abb. 28. Berechnete Kristallform von Glycin unter Berücksichtigung des Lösungsmittelleffekts.

„Hydroxy-reiche“ (011)- und (011)-Flächen begrenzt (Abb. 29, unten). Die absolute Wachstumsrichtung entlang der polaren Achse in bezug auf die Packung der Moleküle konnte seinerzeit allerdings nicht bestimmt werden; es war also nicht bekannt, welches Ende eines gegebenen Kristalls Phenyl- und welches Hydroxy-reich war. Nach *Wells* hat das Wachstum entlang der *c*-Achse seine Ursache in einer ausgeprägten Adsorption von Wasser an den Hydroxy-reichen {011}-Flächen, wodurch deren Wachstum gegenüber dem der Phenyl-reichen {011}-Flächen verzögert wird.

Später hat *Davey*^[40] vorgeschlagen, daß eine starke Wechselwirkung zwischen Oberfläche und Wassermolekülen das Kristallwachstum beschleunigen sollte. Aus orientierten Aufwachsungen auf Siliciumdioxid folgerten *Davey*, *Bourne* und *Milisavljevic*^[41], daß die OH-reichen {011}-Flächen in wäßriger Lösung tatsächlich schneller als die anderen Flächen wachsen. Diese Technik ist jedoch nicht völlig gesichert. Um die Kontroverse zu beenden, haben wir die absolute Wachstumsrichtung von Resorcinkristallen in wäßriger Lösung unter Verwendung der Additive 16

7.2. Das „Resorcin-Problem“

Polare Kristalle sind hervorragend geeignet, um den Einfluß des Lösungsmittels auf das Kristallwachstum zu untersuchen, da der Unterschied der Wachstumsgeschwindigkeiten für die in einer polaren Richtung einander gegenüberliegenden Flächen (hkl) und ($\bar{h}\bar{k}\bar{l}$) im wesentlichen vom Unterschied der jeweiligen Wechselwirkung zwischen Solvens und Oberfläche herrührt. Bisher hat diese Fragestellung wenig Beachtung gefunden, da die absolute Polarität eines Kristalls im allgemeinen schwierig zu bestimmen ist. Das von uns entwickelte Verfahren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Kristallen durch maßgeschneiderte Additive ermöglicht es, sich mit solchen Fragen zu befassen. Wir untersuchten den ungeklärten Einfluß des Lösungsmittels auf das Wachstum der polaren α -Form von Resorcin 15.

Wells fand 1949, daß α -Resorcinkristalle (Raumgruppe $Pna2_1$) in wäßriger Lösung ausschließlich in Richtung der polaren *c*-Achse wachsen^[39]. Die Kristalle (Abb. 29, oben) sind an einem Ende der *c*-Achse durch „Phenyl-reiche“ (011)- und (011)-Flächen und am anderen Ende durch

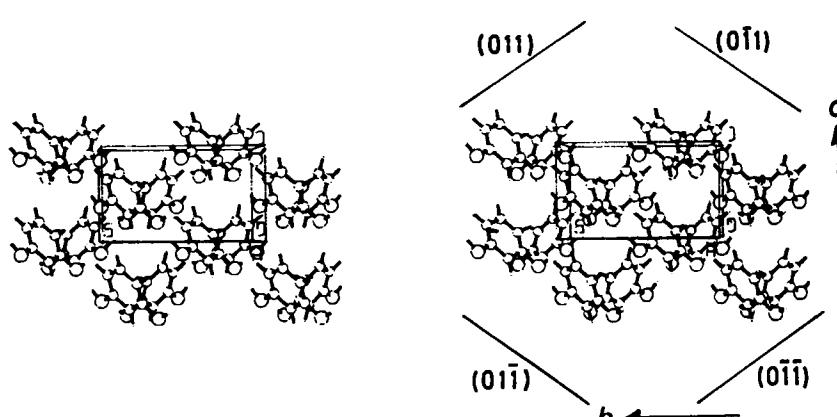
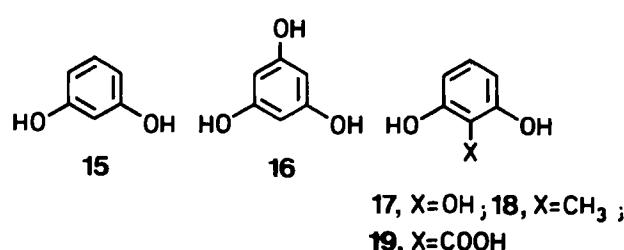


Abb. 29. Oben: Typische, aus wäßriger Lösung gewachsene α -Resorcinkristalle; die Endflächen {011}, d.h. (011) und (011), sowie {011}, d.h. (011) und (011), sind gekennzeichnet. Unten: Packung der Moleküle (Stereobild, Blickrichtung entlang der *a*-Achse). Die zu den Phenyl-reichen Flächen {011} und zu den Hydroxy-reichen Flächen {011} parallelen Ebenen sind gekennzeichnet.

bis 19 und unabhängig davon röntgenographisch nach der Bijvoet-Methode bestimmt^[42].



Nach unseren Ergebnissen erfolgt das einseitig gerichtete Wachstum in wässriger Lösung bevorzugt an den Hydroxy-reichen Flächen, wie es die Befunde von *Davey, Bourne* und *Milisavljevic*^[41] nahelegen. Wir neigen zu der paradoxen Ansicht, daß das Wachstum an den Hydroxy-reichen {011}-Flächen durch Hemmung des Wachstums an den Phenyl-reichen {011}-Flächen zustandekommt, weil diese eine höhere Affinität zu Wasser als die Hydroxy-reichen Flächen haben. Unsere Argumente basieren auf den Strukturunterschieden und auf den van-der-Waals- und Coulomb-Potentialen dieser Flächen.

Die Phenyl-reichen {011}-Flächen sind durch kreuzweise Furchen charakterisiert, die an den Schnittpunkten eine Art Taschen bilden, während die Hydroxy-reichen {011}-Flächen relativ eben sind (Abb. 30). Um die relative Affinität dieser beiden Flächen zu Wasser durch die van-der-Waals-Kräfte ausdrücken zu können, wurden ihre Oberflächenpotentiale unter der Annahme berechnet, daß ein Pseudo-van-der-Waals-„Wasseratom“ in den Gleichge-

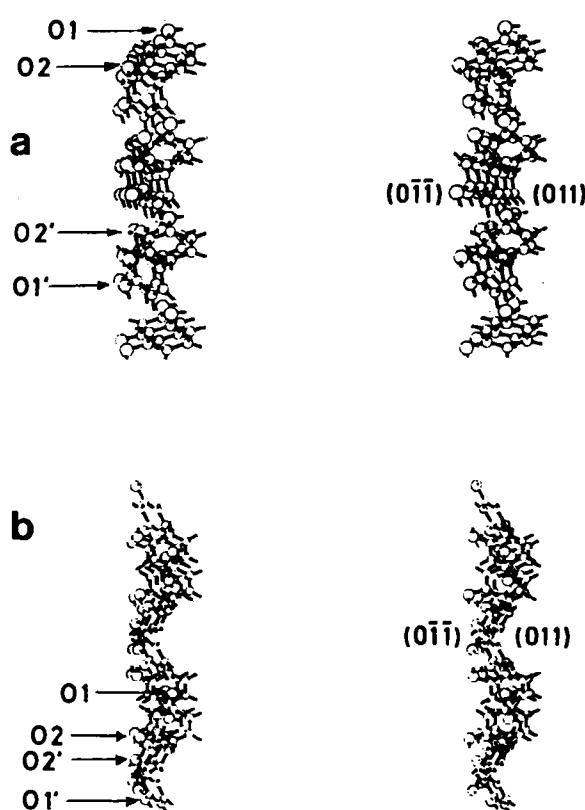


Abb. 30. Zwei Stereobilder einer 011-Schicht in Resorcinkristallen. Aus den Abbildungen geht die Oberflächenstruktur der (011)- und (011)-Flächen hervor; a) Blickrichtung entlang der *a*-Achse; b) Blick in Richtung *-b* + *c*.

wichtsabstand zu den Oberflächen gebracht wird. Dabei ergab sich in Einklang mit der „Rauigkeit“ der Flächen, daß das Lösungsmittel zur {011}-Fläche eine 14% höhere Affinität als zur {011}-Fläche hat. Abbildung 31 zeigt die relative Polarität der beiden Flächen, ausgedrückt durch ihre Coulomb-Energien.

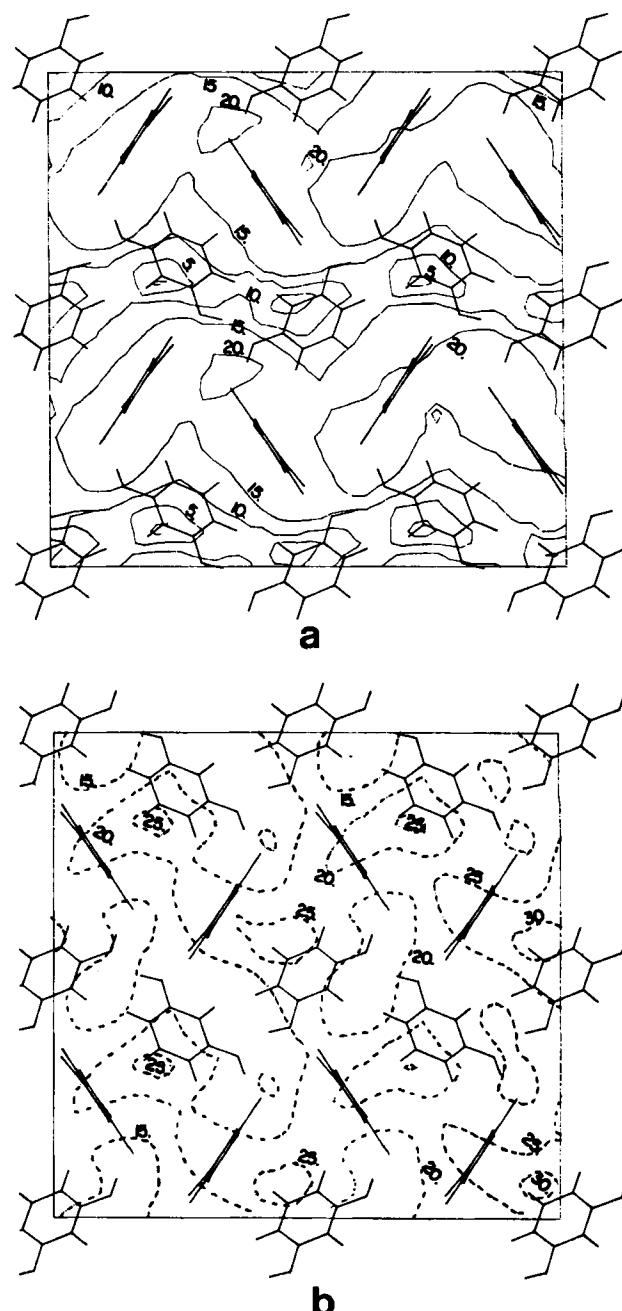


Abb. 31. Verlauf des elektrostatischen Potentials für eine positive Einheitsladung im Gleichgewichtsabstand von den a) {011}- und b) {011}-Oberflächen. Ausgezogene Konturlinien bedeuten Abstoßungsenergien und gestrichelte Linien Anziehungsenergien. Abstand der Konturlinien 5 kcal/mol.

Die positiven Potentialwerte an den {011}-Flächen zeigen an, daß diese Flächen bevorzugt mit negativ geladenen Ionen oder mit dem Sauerstoff von Wasser in Wechselwirkung treten, während bei den {011}-Flächen mit ihren negativen Potentialwerten die Wechselwirkung mit positiv geladenen Ionen oder mit dem Wasserstoff von Wasser beginnt.

stigt ist. Im Lösungsmittel Wasser ist es deshalb sinnvoller, die Flächen {011} und {01̄1} als „sauer“ bzw. „basisch“ und nicht als Phenyl-reich bzw. Hydroxy-reich zu bezeichnen.

Die saure Natur der {011}-Flächen gibt sich auch dadurch zu erkennen, daß sowohl die O1-H-Bindung als auch die C-H-Bindungen exponiert sind (siehe Abb. 30), die an anziehenden C-H···O-Wechselwirkungen teilnehmen können^[43]. Die Protonenacceptoreigenschaften der {01̄1}-Flächen kommen dadurch zustande, daß jeweils drei von vier Resorcin-Sauerstoffatomen (O1, O2, O1', O2') für Wasser zugänglich sind (Abb. 30). Die Konturlinien in den beiden Energiediagrammen zeigen, daß die basischen Flächen ein niedrigeres Potential als die sauren Flächen haben. Die van-der-Waals- und die Coulomb-Kräfte scheinen einander somit zu kompensieren, was die bevorzugte Bindung von Wasser betrifft; natürlich ist es klar, daß Wasser an beiden Flächen gebunden werden kann. Anhand der experimentellen Befunde schreiben wir den van-der-Waals-Kräften die Hauptrolle zu. Wir halten somit die Deutung von Wells, daß das Wachstum einer Kristallfläche durch starke Adsorption von Lösungsmittelmolekülen gehemmt wird, im wesentlichen für korrekt, obwohl er bei Resorcin unter der irrgen Annahme, daß das Wasser bevorzugt an der Hydroxy-reichen Fläche adsorbiert wird, bezüglich der Wachstumsrichtung den falschen Schluß gezogen hat.

Die hier angewendete Methode zur Untersuchung von Oberflächen-Lösungsmittel-Wechselwirkungen ist ausbaufähig. Man könnte dadurch schließlich zu einer allgemeinen quantitativen Erklärung der Rollen kommen, welche die Kristallstruktur und die Lösungsmittel-Oberflächen-Wechselwirkungen bei der Festlegung der Kristallmorphologie spielen.

8. Ausblick

Im vorliegenden Aufsatz haben wir zu zeigen versucht, daß es mit spezifischen Additiven möglich ist, sowohl Wachstum als auch Auflösung organischer Kristalle zu steuern. Wichtig für diese Verfahrensweise ist die Möglichkeit, ein bestimmtes Additiv an eine bestimmte Kristallfläche und damit an ausgewählte Zentren des Kristalls zu bringen. So sollte beispielsweise Benzoesäure nur an einem Ende des zentrosymmetrischen Benzamidkristalls (Abb. 7a) eingeschlossen werden; die Gesamtsymmetrie des Kristalls wird dadurch von der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P2_1/c$ zur chiralen Raumgruppe $P2_1$ erniedrigt. Die Durchführung spontaner asymmetrischer Synthesen durch in dieser Weise „induzierte Chiralität“ ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Schließlich ist eine derartige chirale Differenzierung in zentrosymmetrischen Kristallen vermutlich auch bei anorganischen Kristallen einschließlich Mineralien verwirklicht und hat vielleicht auch Bedeutung für die spontane Trennung von Enantiomeren in der Natur.

Die Kristallisation mit Additiven ist darüber hinaus möglicherweise auch eine effektive Methode, um schwache intermolekulare Wechselwirkungen in Kristallen, z. B. O···O-Abstoßung im System Benzamid/Benzoesäure (Abschnitt 3), mit Hilfe der durch sie induzierten Morphologieänderungen aufzuzeigen.

Der Einfluß der maßgeschneiderten Additive ist vermutlich nicht auf die Wachstumsphase beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf die der Keimbildung vorgelagerte Aggregation der einzelnen Moleküle zu höhermolekularen Einheiten, die wahrscheinlich dem fertigen Kristall bereits strukturell entsprechen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung könnten für die Enantiomerentrennung durch Kristallisation von Bedeutung sein.

Bisher haben wir uns auf Additive beschränkt, die den Wirtmolekülen ähneln; dies erschien zur Ableitung detaillierter mechanistischer Vorstellungen notwendig. Diese Ähnlichkeit sollte nun unter der Voraussetzung, daß starke spezifische Wechselwirkungen zwischen Substrat und Additiv an der Grenzfläche erhalten bleiben, systematisch verringert werden. Dadurch ergibt sich dann schließlich auch die Möglichkeit, den Einfluß des Lösungsmittels auf die Kristallmorphologie zu untersuchen. Derartige Untersuchungen könnten auch zu einem besseren Verständnis von Kristallisationsprozessen an strukturierten biologischen Grenzflächen wie der Bildung von Knochen, Zahnen und Gehäusen (von Schalentieren) beitragen^[44]. Außerdem ließe sich auf diese Weise möglicherweise klären, warum sich kein Eis in Fischen bildet, die bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser leben^[45].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die alte und bisher weitgehend empirische Technik, das Kristallwachstum durch Zusatz von „Verunreinigungen“ (Additiven) zu modifizieren, für die theoretische und praktische Chemie und für die Werkstoffkunde^[46] eine Fülle neuer Möglichkeiten eröffnet. Es ist zu erwarten, daß sich dieses Gebiet in Zukunft rasch weiterentwickeln wird.

Wir danken der U.S.-Israel Binational Foundation, Jerusalem, dem durch die American Chemical Society verwalteten Petroleum Research Fund, der Stiftung Volkswagenwerk und der Israel Academy of Science and Humanities für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten. L. Addadi ist Stipendiat des Helena Rubinstein Career Development Chair. Für kritische Durchsicht des Manuskripts sind wir Prof. M. D. Cohen zu Dank verpflichtet. Edna Gati und Marianne Idelson haben einen wesentlichen Teil der experimentellen Arbeiten durchgeführt; Dr. S. Weinstein danken wir für die wichtige Zusammenarbeit bei den HPLC-Analysen. Prof. A. van Hook hat uns freundlicherweise auf die Arbeiten zur Morphologieänderung von Zuckern hingewiesen.

Eingegangen am 9. August 1984 [A 533]
Übersetzt von Priv. Doz. Dr. Siegfried Mohr, Kiel

- [1] M. von Laue in „Historical Introduction“, *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. 1, The Kynoch Press, Birmingham 1965.
- [2] L. Pasteur, *Ann. Phys. (Paris)* 24 (1848) 442.
- [3] H. E. Buckley: *Crystal Growth*. Chapman and Hall, London 1951; P. Hartman in D. Fox, M. M. Labes, A. Weisberger: *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Interscience, New York 1963, Vol. 1, S. 369, Vol. 2, S. 873; P. Hartman: *Crystal Growth*, North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1973, S. 367; R. Kern, *Bull. Soc. Fr. Mineral. Cristallogr.* 76 (1953) 391; A. F. Wells, *Philos. Mag.* 37 (1946) 180, 217, 605.
- [4] F. D. Miles, *Proc. R. Soc. London Ser. A* 132 (1931) 266.
- [5] a) R. H. Doremus, R. W. Roberts, D. Turnbull: *Growth and Perfection of Crystals*, Wiley, London 1958; b) N. Cabrera, D. A. Vermilyea in [5a], S. 393; c) F. C. Frank in [5a], S. 411; d) G. W. Sears in [5a], S. 441; e) J. Dugua, B. Simon, *J. Cryst. Growth* 44 (1978) 265.
- [6] W. J. Dunning, N. Albion in [5a], S. 416; B. M. Smythe, *Aust. J. Chem.* 20 (1967) 1115; *Sugar Technol. Rev.* 1 (1971) 191; G. Mantovani, G. Gilli, F. Fagioli, *Proc. 13th Conf. CITS*, Falsterbo (Schweden) 1967, S. 289; A. van Hook, *Rost Krist. Akad. Nauk SSSR Inst. Kristallogr.* 8 (1968) 45; *J. Am. Soc. Sugar Beet Technol.* 21 (1981) 130.

- [7] B. S. Green, M. Lahav, D. Rabinovich, *Acc. Chem. Res.* **12** (1979) 191; L. Addadi, S. Ariel, M. Lahav, L. Leiserowitz, R. Popovitz-Biro, C. P. Tang in: *Chemical Physics of Solids and their Surfaces, Specialist Periodical Reports* **8** (1980) 202.

[8] L. Addadi, M. Lahav, *Pure Appl. Chem.* **51** (1979) 1269; *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 2838; *JOI* (1979) 152; L. Addadi, J. van Mil, M. Lahav, *ibid.* **104** (1982) 3422.

[9] J. van Mil, E. Gati, L. Addadi, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1248; J. van Mil, L. Addadi, E. Gati, M. Lahav, *ibid.* **104** (1982) 3429; L. Addadi, J. van Mil, E. Gati, M. Lahav, *Macromol. Chem. Suppl.* **4** (1981) 37.

[10] L. Addadi, J. van Mil, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1249; L. Addadi, S. Weinstein, E. Gati, I. Weissbuch, M. Lahav, *ibid.* **104** (1982) 4610.

[11] J. L. Purvis, US-Pat. 2790001 (1957).

[12] H. L. Fike, US-Pat. 2937200 (1960).

[13] K. Harada, *Nature (London)* **205** (1965) 590; K. Harada, W. Tso, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45** (1971) 2859.

[14] L. Ostromislensky, *Ber. Disch. Chem. Ges.* **41** (1908) 3035.

[15] D. H. R. Barton, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc.* **1962**, 806.

[16] B. S. Green, L. Heller, *Science* **185** (1974) 527.

[17] L. Addadi, E. Gati, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1251; L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, N. Domb, E. Gati, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Nature (London)* **296** (1982) 21.

[18] C. W. Bunn: *Chemical Crystallography*, Oxford University Press, Oxford 1961; I. C. Paul, D. Y. Curtin, *Chem. Rev.* **81** (1981) 525.

[19] A. Fredga, *Tetrahedron* **8** (1960) 126, zit. Lit.

[20] L. Leiserowitz, A. T. Hagler, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **388** (1983) 133; Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7677.

[21] Z. Berkovitch-Yellin, L. Addadi, M. Idelson, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **94** (1982) 640; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 631; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1336; L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **96** (1983) 1.

[22] Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1982) 4052; Z. Berkovitch-Yellin, S. Ariel, L. Leiserowitz, *ibid.* **105** (1983) 765.

[23] J. L. Wang, M. Sc. Thesis, Feinberg Graduate School, Rehovot (Israel) 1983; J. L. Wang, Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr.*, im Druck.

[24] Z. Berkovitch-Yellin, J. van Mil, L. Addadi, M. Idelson, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.

[25] J. D. Dunitz: *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, NY 1979, S. 129–148; S. F. Mason: *Molecular Optical Activity and Chiral Discrimination*, Cambridge University Press, Cambridge 1982.

[26] J. Waser, *J. Chem. Phys.* **17** (1949) 498.

[27] E. E. Turner, K. Lonsdale, *J. Chem. Phys.* **18** (1950) 156.

[28] Z. Berkovitch-Yellin, L. Addadi, M. Idelson, L. Leiserowitz, M. Lahav, *Nature (London)* **296** (1982) 27.

[29] L. Addadi, I. Weissbuch, Z. Berkovitch-Yellin, M. Lahav, L. Leiserowitz, S. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2075.

[30] I. Weissbuch, L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, E. Gati, S. Weinstein, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 6615; I. Weissbuch, Ph. D. Thesis, Feinberg Graduate School, Rehovot (Israel), voraussichtlich 1985.

[31] S. Weinstein, M. H. Engel, P. E. Hare, *Anal. Biochem.* **121** (1982) 370; S. Weinstein, *Angew. Chem.* **94** (1982) 221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 218; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 425.

[32] I. Weissbuch, L. Shimon, L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Isr. J. Chem. Special Issue*, im Druck.

[33] I. Weissbuch, L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, E. Gati, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Nature (London)* **310** (1984) 161.

[34] L. Shimon, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck; L. Shimon, M. Sc. Thesis, Feinberg Graduate School, Rehovot (Israel) 1982.

[35] W. G. Johnstone, *Progr. Ceram. Sci.* **2** (1962) 175; J. J. Gilman, W. G. Johnstone, G. W. Sears, *J. Appl. Phys.* **29** (1958) 749.

[36] P. Hartman, W. G. Perdok, *Acta Crystallogr.* **8** (1955) 49.

[37] P. Hartman, *J. Cryst. Growth* **49** (1980) 157, 166.

[38] Z. Berkovitch-Yellin, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.

[39] A. F. Wells, *Discuss. Faraday Soc.* **5** (1949) 197.

[40] R. J. Davey, *J. Cryst. Growth* **34** (1976) 109; R. J. Davey in E. Kaldis: *Current Topics in Material Science*, Vol. 8, North Holland Publishing Co., Amsterdam 1982, Kap. 6.

[41] B. S. Milisavljevic, Dissertation, ETH Zürich 1982 (Dissertation Nr. 6898).

[42] F. Wireko, M. Sc. Thesis, Feinberg Graduate School, Rehovot (Israel), voraussichtlich 1985; F. Wireko, Z. Berkovitch-Yellin, F. Frolov, M. Lahav, L. Leiserowitz, unveröffentlicht.

[43] Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. B* **40** (1984) 159.

[44] S. Weiner, W. Traub, H. A. Lowenstam in P. Westbroek, E. W. de Jongh: *Biomineralization and Biological Metal Accumulation*, Reidel, Dordrecht 1983, S. 205.

[45] A. L. de Vries in R. Gilles: *Animals and Environmental Fitness*, Pergamon Press, Oxford 1980, S. 583.

[46] W. F. Berg, *J. Photogr. Sci.* **31** (1983) 62.

ZUSCHRIFTEN

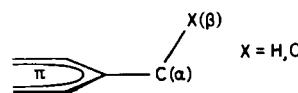
Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

Hyperfeinkopplung mit ^{13}C -Kernen in Alkylgruppen, ein Beitrag zum Problem der C-C- und $\text{C-H-Hyperkonjugation}^{}$**

Von *Fabian Gerson** und *Walter Huber*

Der Begriff Hyperkonjugation ist von Mulliken eingeführt worden^[1], um die Wechselwirkung zwischen einem π -

MO und einem σ -MO geeigneter Symmetrie (pseudo- π -MO) zu bezeichnen. Theoretische Grundlagen dieser Wechselwirkung wurden vor kurzem von Radom erörtert^[2]. Von besonderem Interesse ist Hyperkonjugation in Ionen, die als Zwischenstufen in chemischen Reaktionen auftreten. Die für den Reaktionsverlauf wichtigen bevorzugten Konformationen solcher Ionen werden durch die relativen „hyperkonjugativen Fähigkeiten“ der C-X- σ -Bindungen bestimmt. Nach MO-theoretischen Berechnungen von Rotationsbarrieren in einfachen Alkyl-Kationen^[3] und -Anionen^[4] als Modellsystemen sollten diese „Fähigkeiten“ für C-C-Bindungen größer sein als für C-H-Bindungen. Zur experimentellen Prüfung dieser Voraussagen eignet sich besonders die ESR-Spektroskopie, da die Hyperfeinkopplungskonstanten der β -¹³C-Kerne (¹³C(β)-hfc's) wie die der β -Protonen (¹H(β)-hfc's) vorwiegend durch Hyperkonjugation des einfach besetzten π -MOs (SOMO) mit dem σ -MO der C(α)-X(β)-Bindung bestimmt sind.



[*] Prof. Dr. F. Gerson, Dr. W. Huber
Institut für Physikalische Chemie der Universität
Klingelbergstrasse 80, CH-4056 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.