

## Spontane asymmetrische Kristallisation durch Rühren\*\*

Von J. Michael McBride\* und Randall L. Carter

Ein Neuling in der Chemie braucht nicht lange, um ein naives Vertrauen in Vorhersagen zu entwickeln, die auf Wahrscheinlichkeiten basieren. Im Gegensatz zu einem Arzt, der sich mit einer Handvoll von Fällen, oder einem Epidemiologen, der sich mit Hunderttausenden von Fällen befaßt, hat ein Chemiker den Luxus, mit Proben zu arbeiten, die mehr als  $10^{20}$  Moleküle enthalten. Für solch große Proben erreichen Vorhersagen, die auf Wahrscheinlichkeiten beruhen, eine extrem hohe Zuverlässigkeit. Einen Chemiker stört es nicht, daß die Quantenmechanik einen strengen Determinismus für das Verhalten eines einzelnen Moleküls ausschließt, denn sie liefert zuverlässige Wahrscheinlichkeiten, und im Falle von makroskopischen, chemischen Proben führt die molekulare Wahrscheinlichkeit zu einem „kollektiven Determinismus“. Ein Chemiker, der Schwierigkeiten hat, ein in der Literatur beschriebenes Experiment zu wiederholen, kann dies auf unbeobachtete oder nicht erwähnte Abweichungen von der Vorschrift, auf Unterschiede in den Materialien (Substrate, Reagentien, Lösungsmittel etc.) oder auf Meßfehler zurückführen, nicht aber auf Stichprobenfehler. Die genaue Reproduzierbarkeit von Experimenten, ein Grundcharakteristikum der Chemie, hängt davon ab, daß Proben mit einer enormen Anzahl von Molekülen verwendet werden.

Aufgrund ihrer Ausbildung sind Chemiker besonders von Phänomenen fasziniert, die unwahrscheinlich erscheinen. Einige davon haben mit Chiralität zu tun. Das Auftreten nur eines Enantiomers von komplexen biologischen Molekülen in der Natur ist ein bekanntes und tiefgründiges Beispiel dafür. Wie kam es in lebenden Systemen zu dieser Spaltung? Ist die Chiralität in biologischen Systemen das Ergebnis irgendeiner schwachen Wechselwirkung, die einen winzigen evolutionären Vorteil zugunsten einer Enantiomerenform bewirkte, oder ist sie das Ergebnis eines einzelnen molekularen Ereignisses, das zwar zufällig eintrat, jedoch durch Vervielfältigung und Übertragung das Reich des Lebens schuf, existierte also eine Art „molekularer Adam“?

Ein einfacheres Beispiel für kuriose Statistik, das die Chiralität betrifft, bietet die Kristallisation. Obwohl das Wachsen eines makroskopischen Kristalls mit einer großen Anzahl molekularer Ereignisse verbunden ist, erfolgt die Bildung des Kristallkeims indessen nur ein einziges Mal pro Kristall. Es ist nicht ungewöhnlich, daß in einer Lösung nur ein Kristall gebildet wird. Selbst wenn 100 oder 1000 Kristalle wachsen, ist die Anzahl keimbildender Ereignisse für chemische Verhältnisse gering, und sie unterscheiden sich von den meisten chemischen Phänomenen dadurch, daß sie häufig sowohl einzeln gezählt als auch als Kollektiv gemessen werden können. Vor kurzem haben Dilip Kondepudi et al.

von der Wake Forest University (USA) über Ergebnisse berichtet, die sie durch Abzählen von chiralen Kristallen erhalten haben. Diese Ergebnisse gewähren einen neuen Einblick in den Mechanismus der Kristallkeimbildung<sup>[1]</sup>.

Ihr Interesse daran, welche Rolle Konkurrenz und Autokatalyse bei der Brechung chiraler Symmetrie in der Biosphäre spielen<sup>[2]</sup>, veranlaßte Kondepudi et al. eine vor fast 100 Jahren publizierte Arbeit von Kipping und Pope über die Kristallisation von  $\text{NaClO}_3$  zu wiederholen<sup>[3]</sup>. Dieses Salz ist für eine derartige Untersuchung besonders gut geeignet, da aus wäßrigen Lösungen seiner *achiralen* Ionen wunderschöne, rechteckige Prismen in der *chiralen* kubischen Raumgruppe  $P2_13$  ausfallen. Da die einzelnen Ionen achiral sind, können sie jedes der beiden enantiomeren Gitter besetzen. Anders als bei racemischen Lösungen von chiralen Molekülen besteht somit keine Notwendigkeit, daß bei vollständiger Kristallisation gleiche Mengen enantiomorpher Kristalle entstehen. Darüber hinaus sind die Kristalle aufgrund ihrer kubischen Symmetrie nicht doppelbrechend, so daß man die Chiralität eines einzelnen Kristalls leicht durch die Drehung von linear polarisiertem Licht bestimmen kann ( $3.6 \text{ Grad mm}^{-1}$  bei  $546 \text{ nm}$ ).

1898 haben Kipping und Pope die Händigkeit von 3137  $\text{NaClO}_3$ -Kristallen aus 46 getrennten Kristallisationen bestimmt, um überraschende Berichte zu überprüfen, nach denen die Kristallisation analoger Substanzen eine starke Neigung zur Bildung einer enantiomorphen Form gezeigt hatte. Von den 3137 Kristallen waren dann aber doch 1571 (50.08 %) rechtsdrehend. Dies lag gut innerhalb der statistischen Abweichung für die 50:50-Verteilung, die sie erwartet hatten<sup>[4]</sup>.

Kondepudi et al. bestätigten diese Ergebnisse dadurch, daß sie in einer Probe von 1000 Kristallen 525 rechtsdrehende zählten. Als sie jedoch die Lösungen rührten (ca. 100 Umdrehungen pro min), um die Konzentrationsgradienten aufzuheben, die eine Kristallkeimbildung an der Phasengrenze zwischen Luft und Flüssigkeit begünstigen, fanden sie, daß in jedem Becherglas eine enantiomorphe Form dominierte. Dabei trat keine systematische Bevorzugung einer der beiden enantiomorphen Formen auf (in 18 Ansätzen überwogen die rechtsdrehenden Kristalle, in 14 die linksdrehenden), innerhalb jedes einzelnen Ansatzes war die Tendenz jedoch auffallend stark ausgeprägt. Von 32 Ansätzen bildeten sich in 23 nur Kristalle der einen enantiomorphen Form; beispielsweise lagen in einem Ansatz 865 linksdrehende Kristalle und keine rechtsdrehenden vor. Von insgesamt 11 829 Kristallen wiesen nur 33 Kristalle die Konfiguration auf, die im entsprechenden Ansatz weniger häufig vertreten war, und 15 von diesen wurden in einem einzigen Kristallisationsansatz gebildet.

Kristallisiert man unter Rühren, so bewirkt anscheinend eine einzige Kristallkeimbildung das Wachsen der meisten oder aller der vielen entstehenden Kristalle. Der wahrscheinlichste Mechanismus dieses „Adam-Effektes“ ist der, daß Kristallkeime zunächst willkürlich gebildet werden, der erste Kristall jedoch, der durch den Rührer getroffen wird, Hun-

[\*] Prof. J. M. McBride, R. L. Carter  
Department of Chemistry, Yale University  
New Haven, CT 06511 (USA)

[\*\*] Unsere Arbeit wurde durch den Petroleum Research Fund (verwaltet von der American Chemical Society) und durch das Office of Naval Research unterstützt. Wir danken Professor Lia Addadi und Professor Dilip Kondepudi für wertvolle Gespräche.

derte oder Tausende von neuen Keimen erzeugt. Das Wachsen von so vielen Keimen erniedrigt die Konzentration des Gelösten schnell bis unter den Grenzwert, der für die spontane Bildung von Kristallkeimen notwendig ist, so daß keine Möglichkeit besteht, die Kristallisation der enantiomorphen Form einzuleiten<sup>[5]</sup>.

Wir haben diesen Mechanismus durch Videoaufzeichnungen einer Reihe von Kristallisationen, die unter Rühren erfolgten, bestätigt. Abbildung 1 zeigt drei Stadien während der Kristallisation einer übersättigten  $\text{NaClO}_3$ -Lösung. Diese wurde dadurch hergestellt, daß man bis kurz vor dem Siedepunkt erhitze, unter Vakuum entgaste, durch Glaswolle filtrierte und nochmals fast bis zum Siedepunkt erhitze. Nach etwa einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur<sup>[6]</sup> hatte sich ein Kristall am Gefäßboden gebildet und wuchs mit

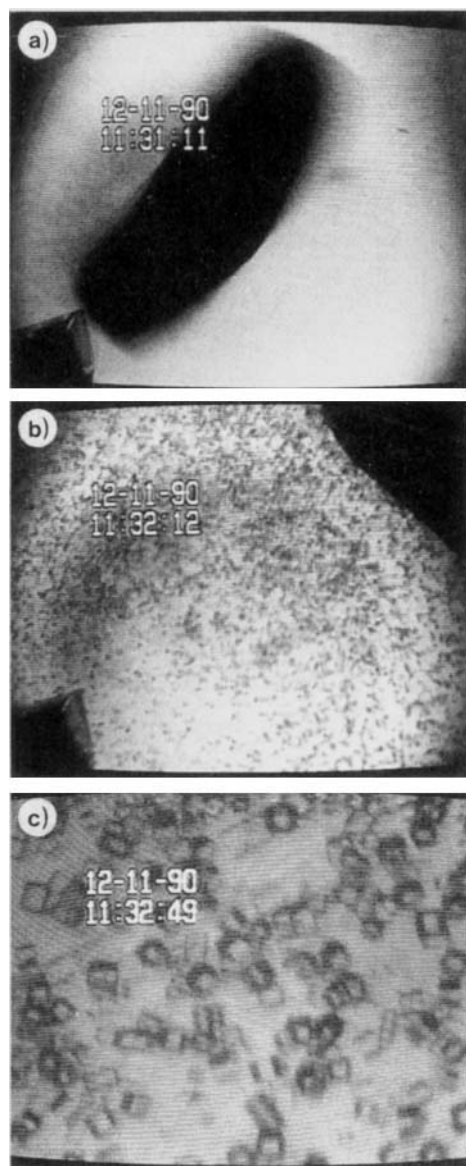


Abb. 1. Bilder einer Videoaufnahme der Kristallisation einer  $\text{NaClO}_3$ -Lösung, die mit einem Magnetrührstab ( $10 \times 3 \text{ mm}$ ) gerührt wurde: a) Erster Kontakt zwischen dem Magnetrührstab und einer Ecke des Primärkristalls. b) 20 Sekunden nach dem ersten Kontakt zwischen Magnetrührstab und Kristall wurde das Rühren beendet und nach weiteren ca. 40 Sekunden haben sich sehr viele kleine Kristalle gebildet (Magnetrührstab oben rechts). c) Nach weiteren ca. 40 Sekunden sind die neuen Kristalle ( $0.1-0.2 \text{ mm}$  Kantenlänge) bei siebenfacher Vergrößerung gut zu sehen. Es ist bemerkenswert, daß die Ecke des Primärkristalls, an der vom Magnetrührstab Tausende von Sekundärkeimen losgeschlagen wurden, nicht sichtbar beschädigt ist.

$0.2 \text{ mm min}^{-1}$  dem Rührer entgegen. Abbildung 1a zeigt den ersten Zusammenstoß des Rührers mit einer Kristallecke. Nach zwanzig Sekunden und 35 weiteren Kollisionen wurde das Rühren abgebrochen, innerhalb der nächsten ca. 40 Sekunden sah man mehr als 5000 winzige Kristalle entstehen (Abb. 1b). Hundert Sekunden nach dem ersten Zusammenstoß waren diese Kristalle zu wunderschönen, kleinen Prismen mit Abmessungen von  $0.1$  bis  $0.2 \text{ mm}$  herangewachsen (Abb. 1c). Die Geschwindigkeit, mit der sich diese neuen Kristalle entwickelten, läßt keinen Zweifel daran, daß sie aus den Keimen entstanden, die von der Ecke des einen Kristalls durch die wenigen Kontakte mit dem Rührer abgebrochen worden waren<sup>[7]</sup>. Eine Untersuchung von 48 Tochterkristallen mit einem Polarisationsmikroskop zeigte, daß jeder wie der ursprüngliche Kristall linksdrehend war.

Wie auch bei vielen anderen Phänomenen mit solch einer plausiblen Erklärung scheinen die Ergebnisse von *Kondepudi* et al. im nachhinein nicht überraschend zu sein. Wie die Autoren betonen, ist die Idee, Kristalle während einer Kristallisation unter Rühren zu vervielfältigen, bei Chemieingenieuren als Sekundärkeimbildung bekannt<sup>[8]</sup>. An ihrem Beitrag war neuartig, daß sie eine gelöste achirale Verbindung untersuchten, die chirale Kristalle bildet; damit steht eine leistungsfähige neue Methode zur Verfügung, mit der man Sekundärkeimbildung nachweisen und untersuchen kann. Beispielsweise war vorgeschlagen worden, daß sekundäre Kristallisationskeime von einer hypothetischen Schicht von adsorbierten Molekülaggregaten stammen, die noch nicht in das Kristallgitter inkorporiert ist<sup>[8]</sup>. Die Ergebnisse von *Kondepudi* et al. zeigen, daß die Kristallisationskeime zumindest soweit in das Kristallgitter eingebaut waren, daß sie die absolute Konfiguration des Kristalls annahmen.

Bereits früher wurde mehrere Male über weniger drastische Fälle der bevorzugten Kristallisation enantiomorpher Formen in nicht gerührten Lösungen berichtet. 1954 erörterte *Havinga* eingehend eine „spontane asymmetrische Synthese“, indem er das Salz eines langsam racemisierenden Allyl-ammonium-Ions kristallisierte<sup>[9]</sup>. *Pincock* et al. berichteten 1971 über die spontane Racematspaltung während der Kristallisation von geschmolzenem  $1,1'$ -Binaphthyl bei  $150^\circ\text{C}$ ; bei dieser Temperatur läuft die Racemisierung in Lösung sehr schnell ab<sup>[10]</sup>. Wie auch *Havinga* haben sie die Spaltung anhand der optischen Drehung gemessen, nachdem sie die Kristalle bei Raumtemperatur – die Racemisierung ist dann langsam – aufgelöst hatten. 1982 beschrieben *Addadi, van Mil* und *Lahav* die spontane Kristallisation einer enantiomorphen Form beim Kristallisieren eines substituierten Divinylbenzols aus Ethanol, nicht aber aus anderen Lösungsmitteln<sup>[11]</sup>. Sie haben das Ausmaß der Bevorzugung der Kristallisation eines Enantiomorphs über die optische Drehung des Cyclobutans bestimmt, das sich durch die photochemische  $[2 + 2]$ -Cycloaddition im Festkörper gebildet hatte. In sieben Kristallisationen variierte der Überschuß eines Enantiomers von 46% bis 100%. 1986 berichteten *Evans* et al., daß die Bestrahlung chiraler Kristalle eines achiralen Dibenzobarrelens bei allen acht Kristallen eines Ansatzes das linksdrehende Produkt ergab<sup>[12]</sup>. *Feng* und *McBride* fanden 1990, daß jeder der elf Kristalle, der sich in einem kleinen Kristallisationsansatz eines Diacylperoxids gebildet hatte, die gleiche Chiralität aufwies<sup>[13]</sup>.

Um für die Praxis verwertbare Trennungen zu erreichen, hat *Kondepudi*s Methode, während der Kristallisation zu

rühren, den Vorteil, daß sich reproduzierbar ein hoher Überschuß eines Enantiomorphs bildet und daß das Züchten und Abtrennen von großen Einkristallen nicht erforderlich ist. Gezieltes Impfen mit winzigen Bruchstücken eines Einkristalls könnte zwar gleichermaßen effektiv sein, aber das „Klonen“ von Keimen durch den ersten spontan entstandenen „Urkristall“, der dann den Rührer trifft, führt bei einem angemessenen Übersättigungsgrad automatisch zu einer Flut von Kristallkeimen. Das gezielte Impfen hat den Vorteil, daß die Chiralität der Kristalle eines Ansatzes vorhersehbar ist. Beide Techniken funktionieren am besten, wenn sie auf Lösungen von achiralen oder rasch racemisierenden Spezies angewendet werden, die chirale Kristalle bilden.

Das Abzählen der Kristalle ermöglicht eine wesentlich höhere Genauigkeit bei der Bestimmung des Überschusses enantiomorpher Kristalle als die frühere Vorgehensweise, bei der man die optische Drehung in Lösung gemessen hat. Anhand der optischen Drehung in Lösung wäre es sehr schwierig, zwischen 99 und 100 % Reinheit zu unterscheiden. *Kondepudi* et al. hatten keine Schwierigkeiten, Verhältnisse von 781:0 oder 841:2 zu bestimmen. Ihre Arbeit kann daher die Grundlage dafür bilden, die Kristallisation auf eine neue Art und Weise zu untersuchen, in der die statistische Analyse eine wichtige Rolle spielt. Man kann nun frühere Untersuchungen nochmals statistisch auswerten und in neuen Studien den Erfolg des „Klonens“ in nicht gerührten Systemen feststellen. Dies scheint zweifelsfrei in der Arbeit von *Kipping* und *Pope* eine Rolle gespielt zu haben. Ihre Daten zeigen, daß 5 von 46 Ansätzen Verteilungen aufwiesen, die vom Verhältnis 50:50 um mehr als  $2.3\sigma$  ( $\sigma$  ist die Standardabweichung) abwichen, wohingegen dies nur für einen von 50 Ansätzen zu erwarten gewesen wäre. Im drastischsten Fall lagen 24

rechts- und 68 linksdrehende Kristalle vor, was einer Abweichung von mehr als  $4\sigma$  vom erwarteten Wert entspricht. Das ist ein Ereignis, das nur einmal unter 5000 eintreten sollte. Im anderen Extremfall, in dem elf der Ansätze um weniger als  $0.32\sigma$  von einer 50:50-Verteilung hätten abweichen sollen, war dies tatsächlich nur bei drei Ansätzen der Fall. Dies legt nahe, daß „Klonen“ in den meisten, wenn nicht in allen ihrer Kristallisationen eine Rolle gespielt hat.

Es ist nicht klar, welche Rolle die Kristallisation unter Rühren für den Ursprung der biologischen Chiralität gespielt haben mag, aber die Überraschung vieler Chemiker (uns eingeschlossen), als sie von *Kondepudis* Ergebnissen erfuhr, zeigt deutlich, daß ein Umdenken erforderlich ist, um intuitiv mit „unwahrscheinlichen“ Festkörperphänomenen umzugehen.

- [1] D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* 250 (1990) 975.
- [2] R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Sci. Am.* 262 (1990) Nr. 1, S. 108.
- [3] W. S. Kipping, W. J. Pope, *J. Chem. Soc. Trans.* 73 (1898) 606.
- [4] *Kipping* und *Pope* hatten Glück. Ihre 50.08 % wichen von 50 % nur um 0.09  $\sigma$  ab, was nur einmal in 14 ihrer Experimente eintreten sollte.
- [5] Es ist bekannt, daß Cluster, die sich vor den Kristallkeimen bilden, weit weniger stabil sind (und damit besser löslich) als große Kristalle, weil sie einen hohen Anteil an Oberflächenmolekülen enthalten.
- [6]  $10 \times 3$  mm großer Magnetrührstab bei 185 Umdrehungen pro min.
- [7] In anderen Versuchen begann eine sichtbare Mehrfachkristallisation innerhalb von zwei Sekunden, nachdem der ursprüngliche Kristall getroffen worden war.
- [8] A. D. Randolph, M. A. Larson: *Theory of Particulate Processes*, 2. Aufl. Academic, New York 1988, S. 122–129.
- [9] E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta* 13 (1954) 171.
- [10] R. E. Pincock, R. R. Perkins, A. S. Ma, K. R. Wilson, *Science* 174 (1971) 1018.
- [11] L. Addadi, J. van Mil, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3422.
- [12] S. V. Evans, M. Garcia-Garibay, N. Omkaram, J. R. Scheffer, J. Trotter, F. Wireko, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5648.
- [13] X. W. Feng, J. M. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 6151.

## VCH-Register-Bibliothek



VCH  
biblio

Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PCs lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

## Die „Angewandte“ elektronisch im Griff

Sie können das Jahresregister der „Angewandten Chemie“ jetzt auch auf Disketten im 5 1/4-Zoll- und 3 1/2-Zoll-Format bestellen.

Es sind jährliche up-dates vorgesehen. Ihr Disketten-Register wird immer umfangreicher, ohne daß der Suchaufwand zunimmt.

Preis 1991: DM 34,- plus Versandkosten.  
Lieferbar ab Februar 1991.

Richten Sie Ihre Bestellung bitte an:

VCH  
Software und Datenbanken  
Postfach 1011 61  
D-6940 Weinheim  
Telefon 06201/602-271

