

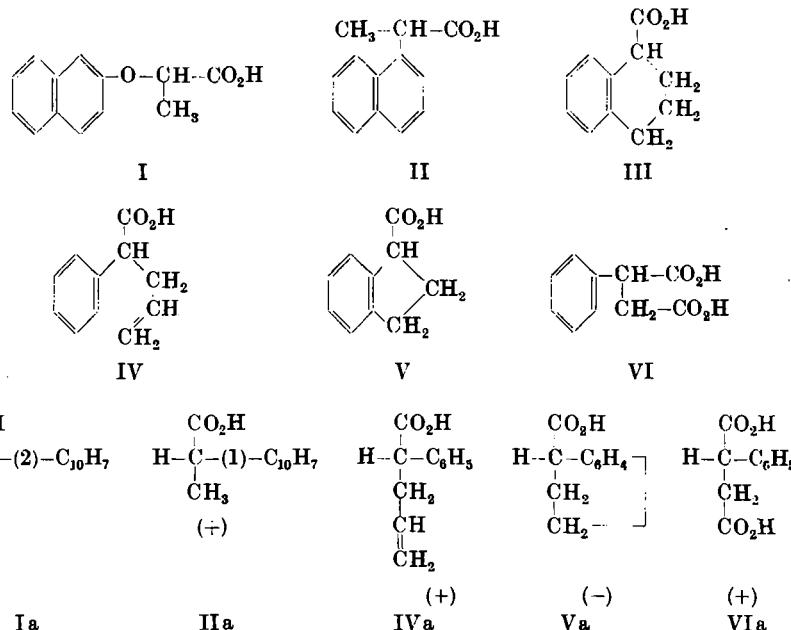
47. Arne Fredga: Zur Kenntnis der sterischen Spezifität pflanzlicher Wuchsstoffe

[Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Universität Uppsala]
(Eingegangen am 29. September 1955)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Indan-carbonsäure-(I) (V) wurde in die optischen Antipoden gespalten. Die (–)-Form zeigt in verschiedenen Testen eine stärkere Wuchsstoffaktivität als die (+)-Form. Optisch aktive Phenyl-bernsteinsäure (VI) ließ sich in Indan-carbonsäure-(I) entgegengesetzter Drehungsrichtung überführen, wodurch die absolute Konfiguration der letzteren Säure festgelegt wurde. Der Zusammenhang zwischen Wuchsstoffwirkung und sterischer Konfiguration wird erörtert.

Vor mehreren Jahren fand Kögl, daß die optischen Antipoden der α -[Indolyl-(3)]-propionsäure im Avena-Krümmungstest einen beträchtlichen Unterschied der Auxinwirkung zeigten. Im Zylindertest ließ sich dagegen kein sicherer Unterschied feststellen. Er schloß daraus, daß der Effekt auf eine verschiedene Transportgeschwindigkeit des Wuchsstoffes in der Pflanze zurückzuführen sei¹⁾. Etwa um 1950 wurde die Frage nach der sterischen Spezifität der Auxinwirkung gleichzeitig in mehreren Laboratorien aufgenommen²⁾; sie ist von besonderem Interesse, weil der am besten untersuchte natürliche Wuchsstoff, die Indolyl-essigsäure, kein Asymmetriezentrum besitzt.



¹⁾ F. Kögl u. B. Verkaaik, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 280, 167 [1944].

²⁾ Zusammenstellung der Lit. bei: M. Matell, Kungl. Lantbrukshögskolans Ann. 20, 205 [1953].

Die untersuchten Verbindungen lassen sich auf drei Haupttypen zurückführen:

1. Aryloxy-carbonsäuren, z. B. α -[Naphthyl-(2)-oxy]-propionsäure (I)
2. Arylsubstituierte Carbonsäuren, z. B. α -[Naphthyl-(1)-oxy]-propionsäure (II)
3. Gewisse bicyclische Carbonsäuren mit partiell hydriertem Ringsystem, z. B. 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthoësäure-(1) (III).

Vom ersten Typus ist jetzt eine ziemlich große Anzahl Säuren untersucht worden^{2,3)}; Fredga und Matell konnten dabei feststellen, daß der Antipode, dem die stärkere biologische Aktivität zukommt, in allen bekannten Fällen D-Konfiguration besitzt (Ia). Es scheint also, daß man bei diesen Säuren aus der Wuchsstoffwirkung auf die Konfiguration schließen kann^{2,4,5)}. In einigen Fällen ist der Unterschied zwischen den Antipoden ziemlich gering, in anderen ist die D-Form sehr wirksam, während die L-Form sogar Antiauxin-Wirkung aufweist. Bei diesen Säuren läßt sich der sterische Effekt nicht durch verschiedene Transportgeschwindigkeit in der Pflanze erklären.

Vom zweiten Typus seien außer der α -[Naphthyl-(1)-oxy]-propionsäure (II) noch die Hydratropasäure (α -Phenyl-propionsäure) und die Phenyl-allyl-essigsäure (IV) erwähnt; auch hier ließ sich feststellen, daß die biologisch aktiveren Formen, die rechtsdrehend sind, D-Konfiguration besitzen (IIa und IVa)^{6,7,8)}. Bei der kürzlich untersuchten α -[Naphthyl-(1)-oxy]-propionsäure wurde in gewissen Testen ein bedeutender, in anderen kein merklicher Unterschied zwischen den Antipoden gefunden⁸⁾.

Zu dieser Gruppe ist wohl auch die eingangs erwähnte α -[Indolyl-(3)-oxy]-propionsäure zu rechnen. Ihre konfigurative Zuordnung steht noch aus, doch dürfte der biologisch mehr aktiven (+)-Form mit großer Wahrscheinlichkeit D-Konfiguration zuzuschreiben sein.

Für die dritte Gruppe war bisher keine sichere Zuordnung möglich. Die Tetrahydro-naphthoësäure (III) wurde etwa gleichzeitig von H. Veldstra und C. van de Westerring⁹⁾ und von T. Mitsui¹⁰⁾ untersucht. Hier hat die (-)-Form die stärkere Wuchsstoffwirkung; der Unterschied ist ziemlich groß. Veldstra weist auf die strukturelle Ähnlichkeit mit der Phenyl-allyl-essigsäure (IV) hin; diese Säure kann als eine „offene Form“ der Tetrahydro-naphthoësäure (III) betrachtet werden. Ähnliche Analogien findet man auch bei anderen Säuren¹¹⁾.

Für das Studium der Wuchsstoffwirkung und der dabei wirksamen Mechanismen wäre es natürlich von Interesse, die zweite und dritte Gruppe sterisch zu verknüpfen. Es liegt nahe, im Sinne Veldstras anzunehmen, daß die mehr wirksamen Antipoden, also z. B. (+)-Phenyl-allyl-essigsäure und (-)-Tetrahydro-naphthoësäure, analoge Konfiguration besitzen. Andererseits hängt nach geläufigen Vorstellungen die Wuchsstoffwirkung mit der äußeren Gestalt des Moleküls eng zusammen. In der Seitenkette der Phenyl-allyl-essigsäure (IV) herrscht freie Drehbarkeit, und es ist durchaus nicht sicher, daß das Molekül eine Form annimmt, die der der Tetrahydro-naphthoësäure (III) ähnlich ist.

In der vorliegenden Arbeit wird die Spaltung einer anderen bicyclischen Säure, der Indan-carbonsäure-(1), beschrieben, deren aktive Formen mit Hilfe von Brucin bzw. Cinchonin leicht gewonnen werden können. Die Wuchsstoffwirkung ist von H. Veldstra¹²⁾ und von B. Åberg¹³⁾ mit verschiedenen

²⁾ M. Matell, Ark. Kemi 7, 437 [1954]; 8, 79 [1955].

³⁾ A. Fredga u. M. Matell, Ark. Kemi 8, 429 [1951]; 4, 325 [1952].

⁵⁾ M. Matell, Ark. Kemi 6, 355 [1953].

⁶⁾ A. Fredga u. L. Westman, Ark. Kemi 7, 193 [1954].

⁷⁾ A. Fredga, Ark. Kemi 7, 241 [1954]. ⁸⁾ A. Fredga, Ark. Kemi 8, 463 [1955].

⁹⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 1113 [1951].

¹⁰⁾ T. Mitsui u. A. Tamura, J. agric. chem. Soc. Japan 25, 17 [1951]; T. Mitsui, ebenda 25, 526 [1952].

¹¹⁾ A. Fredga u. C. Vázquez de Castro y Sarmiento, Ark. Kemi 7, 387 [1954].

¹²⁾ Privatmitteil. von Prof. Dr. Veldstra. ¹³⁾ Privatmitteil. von Dr. Åberg.

Methoden (Avena-Zylindertest, Leinwurzeltest, Weizenwurzeltest, Erbsentest) untersucht worden. Die (-)-Form zeigt durchgehend stärkere Wirkung als die (+)-Form; im Weizenwurzeltest ist die (-)-Form etwa 30 mal wirksamer.

Die sterische Zuordnung dieser Säure gelang in folgender Weise. Phenyl-bernsteinsäure (VI) läßt sich durch Cyclisierung mit Aluminiumchlorid in Indan-on-(3)-carbonsäure-(1) überführen¹⁴); diese gab bei der Reduktion nach Clemmensen in schlechter Ausbeute Indan-carbonsäure-(1). Aus optisch aktiver Phenyl-bernsteinsäure wurde dabei eine Indan-carbonsäure-(1) von entgegengesetzter Drehungsrichtung erhalten. (+)-Phenyl-bernsteinsäure hat D-Konfiguration (VIa)¹⁵); die (-)-Indan-carbonsäure-(1), die die stärkere Wuchsstoffwirkung besitzt, hat also die Stereoformel Va und ist der (+)-Phenyl-allyl-essigsäure (IVa) sterisch analog. Dies spricht dafür, daß der Mechanismus der Wuchsstoffwirkung in den beiden Fällen gleich oder ähnlich ist, und daß die von Veldstra hervorgehobene strukturelle Ähnlichkeit nicht nur formaler Natur ist sondern eine reelle Bedeutung hat.

Es lag nun nahe zu versuchen, die Indan-carbonsäure-(1) (V) mit Hilfe der Quasi-Racemat-Methode¹⁶) mit der Tetrahydro-naphthoësäure (III) zu verknüpfen. Vorläufige Versuche in dieser Richtung hatten aber keinen Erfolg, wahrscheinlich weil die Orientierung der Carboxygruppe zur Ringebene bei den beiden Säuren verschieden ist. Vergleicht man aber die Wuchsstoffwirkung der beiden Säuren III und V, so findet man eine weitgehende Parallelität. Die (-)-Tetrahydro-naphthoësäure ist durchgehend stärker wirksam als die (+)-Form^{9, 13}), und die Effekte in verschiedenen Testen sind mit denen der Indan-carbonsäure-(1) vergleichbar. Dies spricht dafür, daß die Säuren mit derselben Drehungsrichtung auch dieselbe Konfiguration besitzen. Ein Vergleich der Drehungswerte der Säuren in verschiedenen Lösungsmitteln scheint diese Annahme zu bestätigen. Die nähere Erörterung dieser Frage wird jedoch einer kommenden Publikation vorbehalten.

Den Herren Professor Dr. H. Veldstra, Amsterdam, und Dr. Börje Åberg, Kgl. Landwirtschaftliche Hochschule, Uppsala, bin ich für Mitteilungen über die Wuchsstoffwirkung der Säuren zu großem Dank verpflichtet. Bei der Synthese der Indan-carbonsäure-(1) und den vorläufigen Spaltungsversuchen war Lic. phil. Carmen Vazquez de Castro-Jacobsson in dankenswerter Weise behilflich. Hrn. Assistent S. Gronowitz danke ich für wertvolle Hilfe bei der Durchsicht der Literatur.

Beschreibung der Versuche

Indan-carbonsäure-(1) wurde nach N. H. Cromwell und D. B. Capps¹⁷) über Indenyllithium dargestellt; das nötige *n*-Butyllithium wurde nach G. Wittig¹⁸) bereitet. Die Säure wird am besten aus Chloroform umkristallisiert, doch war es nicht möglich, ein ganz farbloses Produkt zu erhalten.

Indan-carbonsäure-(1) wurde durch Hydrieren der vorigen Säure mit einem 3fachen Überschuß von Natriumamalgam bei Raumtemperatur in anfangs eigensaurer

¹⁴⁾ W. Baker u. W. G. Leeds, J. chem. Soc. [London] 1948, 974.

¹⁵⁾ K. Pettersson, Ark. Kemi 7, 347 [1954].

¹⁶⁾ A. Fredga, The Svedberg 1884–30.8–1944, Uppsala u. Stockholm 1944, S. 261.

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 4448 [1952]. ¹⁸⁾ Angew. Chem. 58, 241 [1940].

Lösung erhalten¹⁹⁾). Nach beendigter Reduktion wurde mit verd. Schwefelsäure ange- säuert und in Äther aufgenommen.

Die Säure war immer durch eine gelbe, amorphe Substanz verunreinigt, die schwer zu entfernen war. Am besten wird das Rohprodukt mehrmals mit kleinen Mengen Petroläther digeriert, wobei die **Indan-carbonsäure-(1)** in Lösung geht. Ist die nach Verjagen des Petroläthers zurückbleibende Säure noch gefärbt oder schmierig, wird das Verfahren wiederholt. Endlich wird mit Entfärbungspulver behandelt und aus wenig Petroläther umkristallisiert. Die so erhaltene Säure schmilzt bei 56.5–57°. Der von Tiffeneau und Orékhoff¹⁹⁾ angegebene Schmp. 59–60° dürfte etwas zu hoch sein; die aus den reinen Antipoden synthetisierte und einmal umkristallisierte Säure schmolz bei 56.8 bis 57.3°.

Vorläufige Spaltungsversuche wurden mit den üblichen Alkaloiden ausgeführt. Mit Brucin und Cinchonin wurde gute Spaltung erzielt, Chinin und Cinchonidin lieferten rechtsdrehende Säure von mäßiger Aktivität. Das schwer kristallisierende Strychninsalz ergab überhaupt keine Spaltung, und das Chinidinsalz wurde nur als Öl erhalten.

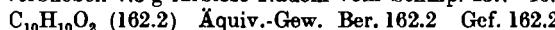
Ausführung der Spaltung: 32.4 g (0.2 Mol) *racem.* Säure wurden nebst 93.2 g (0.2 Mol) kristallwasserhaltigem Brucin in einer Mischung von 200 ccm Aceton und 300 ccm Wasser gelöst. Nach 42stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurden 35.1 g Salz erhalten (Frakt. I); die darin enthaltene Säure zeigte $[\alpha]_D: +40.2^\circ$ (Benzol). Die Mutterlauge wurde auf etwa 280 ccm eingedampft und lieferte nach 18stdg. Aufbewahren im Eisschrank noch 43.7 g Salz (Frakt. II) eines sehr schwach linksdrehenden Säuregemisches. Frakt. II wurde aus 50 ccm Aceton + 75 ccm Wasser umkristallisiert, wobei 14.4 g Salz (Frakt. IIa) erhalten wurden. Die vereinigten Fraktionen I und IIa (48.8 g) wurden dreimal aus 40 ccm Aceton + 100 ccm Wasser umkristallisiert. Nach jeder Kristallisation wurde etwa 0.3 g Salz entnommen, die Säure isoliert und ohne besondere Reinigung in Benzol gemessen:

Umkristallisation	1	2	3
g Salz	44.6	40.6	37.6
$[\alpha]_D$ der Säure	+40.8°	+41.1°	+41.1°

Aus den vereinigten Mutterlaugen der Fraktionen II und IIa wurden etwa 15 g Säure von $[\alpha]_D: \sim -35^\circ$ gewonnen. 14.6 g (0.09 Mol) dieser Säure wurden nebst 26.7 g (0.09 Mol) Cinchonin in verd. Aceton gelöst und bis zur konstanten Drehung umkristallisiert; etwa infolge Hydrolyse ausgeschiedenes Cinchonin ließ sich dabei durch Zusatz einiger Tropfen Essigsäure in Lösung bringen.

Kristallisation	1	2	3
ccm Aceton	180	150	150
ccm Wasser	210	200	200
g Salz	33.4	25.6	19.5
$[\alpha]_D$ der Säure	-39°	-41.5°	-41°

(+)-**Indan-carbonsäure-(1)**: Die Säure wurde durch Zerlegung des Brucinsalzes (37.2 g) mit verd. Schwefelsäure und Ausschütteln mit Äther isoliert. Ausb. an Rohprodukt 9.6 g; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (einmal mit Entfärbungspulver) verblieben 7.3 g farblose Nadeln vom Schmp. 45.7–46.6°.



Die Drehungsmessungen zeigt Tafel 1. Die Säureproben, die im Gang der Spaltung isoliert wurden, besaßen etwas niedrigere maximale Drehung; dies kommt z. Tl. davon, daß diese Säure nicht durch Umkristallisieren gereinigt wurde, z. Tl. liegt auch ein Konzentrationseffekt vor (siehe unten).

¹⁹⁾ M. Tiffeneau u. A. Orékhoff, Bull. Soc. chim. France [4] 27, 789 [1920]; eine Arbeitsvorschrift ist dort jedoch nicht angegeben. Vergl. auch W. Wunderlich, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286, 512 [1953].

Tafel 1. Drehungswerte von (+)-Indan-carbonsäure-(1)

Lösungsmittel	g Säure	ccm Lösung	α_D^{25} (2 dm)	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D^{25}$
Benzol	0.2588	9.99	+2.245°	+43.3°	+70.3°
2.2.4-Trimethyl-pentan	0.2250	9.98	+1.835°	+40.7°	+66.0°
Eisessig	0.2424	10.00	+1.40°	+28.9°	+46.8°
Wasser (neutral.)	0.2536	10.00	+1.26°	+24.8°	+40.3°
Chloroform	0.2420	9.98	+0.745°	+15.4°	+24.9°
Äthanol (absol.)	0.2635	10.00	+0.655°	+12.4°	+20.2°
Aceton	0.2522	9.99	+0.16°	+3.2°	+5.2°

In Benzol wurde bei höherer Konzentration eine etwas größere spezif. Drehung gefunden.

0.5090 g Säure in Benzol auf 10.00 ccm gelöst: α_D^{25} : +4.52° (2 dm). $[\alpha]_D^{25}$: +44.4°; $[M]_D^{25}$: +72.0°.

(-)-Indan-carbonsäure-(1): Die Säure wurde aus dem Cinchoninsalz, wie oben beschrieben, isoliert und dreimal aus Petroläther (einmal mit Entfärbungspulver) umkristallisiert. Ausb. an reiner Säure 3.6 g. Sie ist der (+)-Form äußerlich völlig ähnlich. Schmp. 45.7–46.5°.

$C_{10}H_{10}O_2$ (162.2) Äquiv.-Gew. Ber. 162.2 Gef. 162.0

0.2721 g Säure in Benzol auf 10.00 ccm gelöst: α_D^{25} : -2.36° (2 dm). $[\alpha]_D^{25}$: -43.4°; $[M]_D^{25}$: -70.3°.

racem.-Indan-carbonsäure-(1) aus racem.-Phenyl-bernsteinsäure: racem.-Indan-on-(3)-carbonsäure-(1) wurde nach Baker und Leeds¹⁴⁾ aus racem.-Phenyl-bernsteinsäure dargestellt. Die Ausbeute an schön kristallisierter Säure war unerwartet gut (>70%). 3.0 g fein gepulverte Säure wurden in 100 ccm Wasser + 100 ccm konz. Salzsäure suspendiert. Zinkamalgam, aus 10 g feinkörnigem Zink bereitet²⁰⁾, wurde zugesetzt und die Lösung während 8 Stdn. bei 30–40° turbiniert. Allmählich bildete sich eine gelbe, schmierige Substanz; um ein Zusammenballen des Amalgams zu verhüten, wurden von Zeit zu Zeit einige ccm Äther zugegeben. Am nächsten Tage wurden noch die gleiche Menge Amalgam, 5 ccm Wasser und 5 ccm Salzsäure zugefügt und die Reduktion noch 6 Stdn. fortgesetzt; ob die Ausbeute hierdurch verbessert wurde, erscheint jedoch zweifelhaft. Endlich wurde in Äther aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers blieb ein gelbes, amorphes, etwas schmieriges Produkt, das mehrmals mit kleinen Mengen siedendem Petroläther extrahiert wurde. Die eingedampften vereinigten Extrakte hinterließen eine kleine Menge eines Sirups, der beim Impfen mit racem.-Indan-carbonsäure-(1) sofort kristallisierte. Die Säure wurde in kaltem Petroläther gelöst, wobei eine kleine Menge gelbe Substanz zurückblieb, und mit Entfärbungspulver behandelt. Der beim Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand wurde aus wenig Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.20 g vom Schmp. 56.4 bis 57.2°; mit racem.-Indan-carbonsäure-(1) wurde der Misch-Schmp. 56.6–57.2 gefunden.

(+)-Indan-carbonsäure-(1) aus (-)-Phenyl-bernsteinsäure: Reine (-)-Phenyl-bernsteinsäure wurde nach H. Wren und H. Williams²¹⁾ dargestellt; sie zeigte in Aceton $[\alpha]_D^{25}$: -172.5°. 10 g dieser Säure wurden mit 12.5 ccm Thionylchlorid während 45 Min. auf etwa 100° erhitzt. Dann wurden 25 ccm Nitrobenzol und 11 g wasserfreies Aluminiumchlorid zugesetzt und die Temperatur auf 80° eingestellt. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. wurde in 250 ccm Wasser gegossen und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgetrieben, wobei das Volumen der Lösung konstant gehalten wurde. Endlich wurde mit Entfärbungspulver gekocht, filtriert und mit einigen ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach Aufbewahren im Eisschrank wurden 1.5 g krist. Substanz erhalten; sie erwies sich als un-

²⁰⁾ Org. Reactions 1, 155 [1942]. ²¹⁾ J. chem. Soc. [London] 109, 572 [1916].

reine *racem*-Indan-on-(3)-carbonsäure-(1). Die Lösung wurde dann mit Äther extrahiert. Eindampfen der mit Magnesiumsulfat getrockneten Ätherlösung gab etwa 5 g eines Sirups, der nicht kristallisierte und deshalb direkt reduziert wurde. 3.7 g Sirup wurden mit Zinkamalgam (aus 20 g feinkörnigem Zink), 20 ccm Wasser und 20 ccm konz. Salzsäure bei Raumtemperatur während 8 Stdn. gerührt. Von Zeit zu Zeit wurde etwas Äther zugesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben; die aus den Petroläther-Extrakten erhaltene ölige Säure kristallisierte sofort beim Impfen mit rechtsdrehender Indan-carbonsäure-(1), während die linksdrehende Säure wirkungslos war. Die Säure wurde wie die *racem*. Verbindung gereinigt, wobei 0.25 g vom Schmp. 41 bis 45° erhalten wurden.

0.1213 g Säure in Benzol auf 10.00 ccm gelöst: α_D^{25} : +0.975° (2 dm). $[\alpha]_D^{25}$: +40.2°.

Nach der Drehungsmessung enthielt das Präparat etwa 93% aktive Säure. Eine Probe davon gab mit der berechneten Menge (–)-Indan-carbonsäure-(1) in Petroläther die *racem*. Säure, die durch Schmp. und Misch-Schmp. (56.4–57.0°) identifiziert wurde.

48. Klaus Schäfer, Ulrich Wagner und Heinz Engelbach: Kalorimetrische Untersuchungen im System *d-l*-Campher

[Aus dem Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 30. September 1955)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Im Anschluß an Untersuchungen von O. Frey und H. Engelbach wurden die Molwärmen verschiedener Mischungen aus dem System *d-l*-Campher zwischen –180° und 0°C bestimmt. Dazu wurde ein kontinuierlich betriebenes Vakuum-Kalorimeter benutzt.

Aus dem Verlauf der Molwärmen wurden Entropie, Enthalpie sowie Umwandlungstemperatur und -wärme ermittelt. Es zeigt sich, daß *d*- und *l*-Campher eine *racemische* Verbindung bilden. Diese Verbindungsbildung erstreckt sich über ein großes Temperaturintervall; bei höheren Temperaturen dissoziert die Verbindung.

Daneben wurden Unterkühlungseffekte festgestellt und im Sinne einer thermischen Hysterese der Verbindungsbildung gedeutet. Diese Annahme wird durch eine kinetische Betrachtung gestützt.

Bei Festkörpern, deren Moleküle annähernd kugelige Gestalt besitzen, kann der Übergang zur flüssigen Phase in zwei Schritten erfolgen:

Zunächst wird die gleichmäßige Orientierung der Moleküle aufgehoben, die Moleküle orientieren sich in andere Richtungen ein, ja sie rotieren schließlich mehr oder weniger frei. Dann erst wird die Ordnung der Molekelschwerpunkte aufgehoben, was sich durch das Schmelzen des Kristalls zu erkennen gibt.

Während der erste Schritt meist ein größeres Temperaturintervall beansprucht, findet der zweite in normalen Fällen bei einer scharf definierten Temperatur, eben der Schmelztemperatur, statt. Die Rotationsumwandlung, die ja noch im Kristallverband stattfindet, tritt oft nicht so direkt sichtbar in Erscheinung wie der eigentliche Schmelzvorgang, doch ist sie wie dieser mit einem kalorischen Effekt verknüpft. Daher ist die Schmelzentropie (Schmelzwärme/Schmelztemperatur) bei Stoffen mit Rotationsumwandlung relativ klein und entspricht etwa derjenigen einatomiger Moleküle.