

stimmt mit den eingangs erwähnten Argumenten und Experimenten überein, die auf das Vorliegen von Dimeren in Lösung hindeuten. Solch ein Modell impliziert außerdem, daß das Kristallisieren von Glycin als α - oder γ -Polymorph in gewissem Maß von seinem Verhalten in Lösung abhängt: Die Kristallisation der α -Form aus wäßriger Lösung mag durch das Vorliegen cyclischer Dimere in dieser Lösung begünstigt sein, während die γ -Form,^[33] die keine cyclischen Dimere enthält, aus sauren oder basischen Lösungen kristallisiert, in denen eine Dimerbildung unterbunden sein sollte.

Eingegangen am 22. Juli 1996 [Z9361]

Stichworte: Aminosäuren · Oberflächenanalytik · Kraftmikroskopie · Kristallwachstum

- [1] I. Sunagawa, *Current Topics in Materials Science*, Vol. 10 (Hrsg.: E. Kaldis), North-Holland, Amsterdam, 1982, S. 353; P. Görnert, F. Voigt, *Current Topics in Materials Science*, Vol. 11 (Hrsg.: E. Kaldis), North-Holland, Amsterdam, 1984, S. 1; A. A. Chernov, *Contemp. Phys.* 1989, 30, 251.
- [2] K. Tsukamoto, *J. Cryst. Growth* 1983, 61, 199; K. Onuma, K. Tsukamoto, I. Sunagawa, *J. Cryst. Growth* 1990, 100, 125.
- [3] L. A. M. J. Jetten, B. van der Hoek, W. J. P. van Enckevort, *J. Cryst. Growth* 1983, 62, 603.
- [4] G. Binnig, C. F. Quate, C. Gerber, *Phys. Rev. Lett.* 1986, 56, 930.
- [5] P. E. Hillner, S. Manne, A. J. Gratz, P. K. Hansma, *Ultramicroscopy* 1990, 42, 1387.
- [6] S. D. Durbin, W. E. Carlson, *J. Cryst. Growth* 1992, 122, 71.
- [7] P. E. Hillner, A. J. Gratz, S. Manne, P. K. Hansma, *Geology* 1992, 20, 359.
- [8] P. E. Hillner, S. Manne, P. K. Hansma, A. J. Gratz, *Faraday Discuss.* 1993, 191.
- [9] R. Feidenhans'l, *Surf. Sci. Rep.* 1989, 10, 105.
- [10] I. K. Robinson, D. J. Tweet, *Rep. Prog. Phys.* 1992, 55, 599.
- [11] D. Jacquemain, S. Grayer Wolf, F. Leveiller, M. Deutsch, K. Kjaer, J. Als-Nielsen, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* 1992, 106, 134; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 130.
- [12] J. Als-Nielsen, D. Jacquemain, K. Kjaer, F. Leveiller, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Phys. Rep.* 1994, 246, 251.
- [13] *Synchrotron Techniques in Interfacial Electrochemistry* (NATO ASI Ser. C Vol. 432).
- [14] B. M. Ocko, J. Wang, A. Davenport, H. Isaaks, *Phys. Rev. Lett.* 1990, 65, 1466.
- [15] P. Hartman, *Crystal Growth*, North-Holland, Amsterdam, 1973.
- [16] L. J. W. Shimon, M. Vaida, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz in *Organic Crystal Chemistry* (Hrsg.: J. B. Garbarczyk, D. W. Jones), University Press, Oxford, 1991, S. 74.
- [17] J. L. Wang, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 15.
- [18] R. F. P. Grimbergen, P. Bennema in *Crystal Growth of Organic Materials* (Hrsg.: A. S. Myerson, D. A. Green, P. Meenan), ACS Conf. Proc. Ser. 1996, S. 28.
- [19] Z. Berkovich-Yellin, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 8239.
- [20] I. Weissbuch, R. Popovitz-Biro, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* 1995, 51, 115.
- [21] Y. C. Chang, A. C. Myerson, *AIChE J.* 1986, 32, 1746.
- [22] A. S. Myerson, P. Y. Lo, *J. Cryst. Growth* 1990, 99, 1048.
- [23] R. M. Ginde, A. S. Myerson, *J. Cryst. Growth* 1992, 116, 41.
- [24] P. W. Carter, A. C. Hillier, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 944.
- [25] P. Jose, L. M. Pant, *Acta Crystallogr.* 1964, 18, 806.
- [26] E. Papavinasam, S. Natarajan, N. S. Shivaprakash, *Int. J. Peptide Protein Res.* 1986, 28, 525.
- [27] Die AFM-Bilder wurden mit einem Nanoscope III (Digital Instruments) aufgenommen. Die Probe wurde im Kontaktmodus mit einer kommerziellen Si_3N_4 -Spitze abgetastet, die an einem Kantilever mit einer Federkonstanten von 0.38 N m^{-1} festgelegt war. Die Aufnahmen wurden bei Raumtemperatur gemacht, wobei eine Meßzelle mit einem Volumen von 1 cm^3 und ohne Durchfluß verwendet wurde. Großflächige Bilder wurden mit minimaler Kraft aufgenommen, soweit das Feedback das zuließ (10 nN an Luft und 1 nN in der Lösung).
- [28] Die AFM-Messungen wurden während des Lösen an den {010}-Oberflächen von β -Alanin und α -Glycin durchgeführt. Wir verwenden 1-Pentanol und 1-Hexanol als Lösungsmittel für β -Alanin sowie Ethanol, 1-Propanol, 1-Butanol und 1-Pentanol für Glycin. Da die Ergebnisse für diese Lösungsmittel recht ähnlich waren, zeigen wir hier lediglich das Lösen von β -Alanin in 1-Hexanol und das Wachsen von α -Glycin aus einer gesättigten 1-Propanol-Lösung.
- [29] J.-P. Legros, Å. Kvick, *Acta Crystallogr. Sect. B* 1980, 36, 3052.
- [30] Die Proben wurden an den Sechs-Kreis-Diffraktometern zur Oberflächenanalyse an den Strahlrohren W1 und BW2 untersucht. Die Probenoberfläche wurde mit Hilfe eines Lasers vorjustiert, so daß die Oberflächennormale parallel zur ω -Achse des Diffraktometers war. Desgleichen war der Einfallwinkel kon-

stant. Die Messungen wurden an β -Alanin bei einer Wellenlänge von 1.24 \AA und an α -Glycin bei einer von 1.319 \AA durchgeführt. An jedem Punkt entlang der CTRs wurde eine Winkelverteilung in ω um die Oberflächennormale aufgenommen, um integrierte Intensitäten zu erhalten [9]. Die integrierten Intensitäten wurden um die Lorentz- und Polarisationsfaktoren sowie um die Variation der effektiven Probenfläche korrigiert, um die Strukturfaktoren zu bestimmen [9].

- [31] I. K. Robinson, *Phys. Rev. B* 1986, 33, 3830.
- [32] Die ungefähre Meßdauer für einen CTR betrug 2–3 Stunden. Jeder Datenpunkt entspricht der integrierten Intensität aus einer Winkelverteilung, für die etwa 2 min benötigt wurden.
- [33] Y. Itaya, *Acta Crystallogr.* 1961, 14, 1.
- [34] Die CTR-Strukturfaktoren wurden mit einer Version des ROD-Programms zur Oberflächenstrukturanalyse von Elias Vlieg berechnet.

Röntgenographische Untersuchung der stereospezifischen Adsorption von Additiven beim Aufwachsen aus Lösung auf die Oberfläche von Molekülkristallen**

David Gidalevitz, Robert Feidenhans'l und Leslie Leiserowitz*

Die Keimbildung, das Wachstum und der Habitus von Molekülkristallen, die aus einer Lösung der Verbindung gezüchtet werden, sind stark durch die Natur des Lösungsmittels^[1–3] und die Gegenwart von gelösten molekularen Additiven beeinflußt.^[4–6] Dies ist in erster Linie eine Folge der Wechselwirkungen zwischen den „fremden“ Molekülen und den Kristallflächen. Die Auswirkungen solcher Wechselwirkungen auf die Kristallstruktur sind im allgemeinen aus der Kenntnis der Kristallstruktur und aus makroskopischen Eigenschaften wie Morphologie und Symmetrie der erhaltenen Kristalle abgeleitet worden,^[6] es war aber nicht möglich, die oberflächengebundenen Fremdmoleküle direkt zu beobachten.^[7]

Vor kurzem sind einige experimentelle Methoden zur Untersuchung der Oberflächen dreidimensionaler Molekülkristalle im Subnanometermaßstab entwickelt worden, so daß die Strukturen von auf den Oberflächen adsorbierten Molekülen bestimmt werden können. So ließ sich kraftmikroskopisch die Struktur einer organischen Disäure auf der Oberfläche eines Tonminerals bestimmen.^[9] Auch die Röntgenbeugung hat sich als sehr nützliche Methode zur Untersuchung von Oberflächen und Grenzflächen auf atomarem und molekularem Niveau erwiesen^[10, 11] und kann verwendet werden, ohne daß die Proben im Vakuum gehandhabt werden müßten. Sie ist bisher hauptsächlich zur Untersuchung von Metall- und Halbleiteroberflächen genutzt worden, konnte aber auch bei Mineralien eingesetzt werden.^[12] Es gibt allerdings eine Einschränkung, was die

[*] Prof. L. Leiserowitz, Dr. D. Gidalevitz^[+]
Department of Materials and Interfaces, The Weizmann Institute of Science
76100 Rehovot (Israel)
Telefax: Int. + 972/9344138
E-mail: csles@weizmann.weizmann.ac.il

Prof. R. Feidenhans'l
Department of Solid State Physics, Risø National Laboratory
DK-4000 Roskilde (Dänemark)
Telefax: Int. + 45/370115
E-mail: robert@risoe.dk

[+] Neue Adresse: Physics Department, University of Pennsylvania
209 South 33 Street, Philadelphia, PA 19104 (USA)

[**] Wir danken Meir Lahav, Isabelle Weissbuch und Ivan Kuzmenko für Diskussionen. Diese Arbeiten wurden von der Minerva-Stiftung, dem dänischen nationalen Forschungsrat und dem Fund for Basic Research der Israel Academy of Sciences and Humanities gefördert.

Eignung von Röntgenbeugungsmethoden zur Untersuchung der Strukturen von an Molekülkristallen adsorbierten Fremdmolekülen betrifft: Die Oberfläche muß sehr glatt und die adsorbierten Moleküle müssen bezüglich des Kristalls geordnet sein.

Als Modellsubstrat diente die α -Form von Glycin (monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$,^[1,3] Doppelschichten parallel zur ac -Ebene mit starken H-Brücken zwischen den Molekülen, Abb. 1 oben).

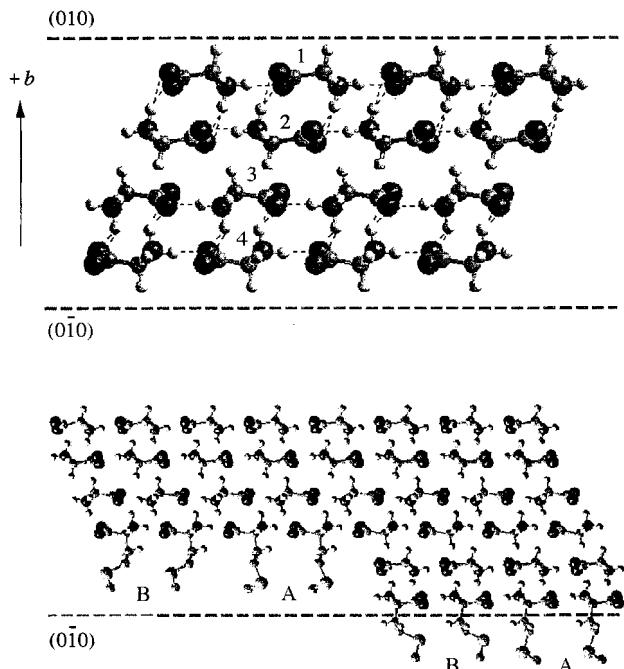


Abb. 1. Oben: Ansicht der Packung in α -Glycinkristallen entlang der a^* -Richtung. Die symmetrieverknüpften Lagen 1–4 sowie die (010)- und die (0-10)-Fläche sind gekennzeichnet. Die N-H-O-Brücken in und zwischen den Lagen sind gestrichelt gezeichnet. Die Lagen 1 und 2 sowie die Lagen 3 und 4 sind über Dreizentren-Wasserstoffbrückenbindungen (N-H-O,O) verknüpft. Die obere Doppelschicht zeigt einen Typ von H-Brücke, die untere enthält den anderen Typ. Unten: Postulierte Packung in der (010)-Glycinoberfläche, die in Gegenwart einer 9 Gew.-% (*S*)-Methionin enthaltenden Lösung gewachsen ist. Die geordneten (*S*)-Methioninmoleküle sind über ein Pseudoinversionszentrum mit Glycinmolekülen verknüpft. Die Konformere A und B bilden getrennte Domänen auf den (010)-Flächen.

Aus wäßrigen Lösungen reinen Glycins werden bipyramidalen Kristalle erhalten, und es konnte gezeigt werden,^[4–6] daß enantiomerenreine α -Aminosäureadditive enantioselektiv an den {010}-Flächen^[14] von Glycin adsorbieren, was deren Wachstum und Morphologie beeinflußt. Die (*R*)- α -Aminosäureadditive verhindern das Wachstum in die $+b$ -Richtung, was zu einem pyramidalen Kristall mit großer (010)-Fläche führt; die (*S*)- α -Aminosäuren verhindern das Wachstum in die $-b$ -Richtung, was zur enantiomorphen Pyramide mit (010)-Grundfläche führt. Dieses Ergebnis wurde wie folgt erklärt: Ein (*R*)-Additiv kann nur ein Glycinmolekül in den Lagen 1 oder 3 auf der (010)-Fläche ersetzen (Abb. 1 oben), was das Wachstum in die $+b$ -Richtung beendet. Aus Symmetriegründen sollten (*S*)-Additive die Lagen 2 und 4 auf der (010)-Fläche besetzen, so daß der Kristall in der $-b$ -Richtung nicht weiterwächst.

Um eine Schicht aus adsorbierten α -Aminosäureadditiven durch Röntgenbeugung leichter detektieren und um zwischen den Adsorptionen eines enantiomerenreinen Additivs auf den gegenüberliegenden (010)- und (010)-Flächen unterscheiden zu können, wurde (*S*)-Methionin $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2^-$

als Additiv verwendet, das nur auf der (010)-Fläche das Wachstum verhindern sollte und wegen des enthaltenen Schwefels den Kontrast in den Beugungsdiagrammen erhöht.

Ein α -Glycinkristall wurde auf eine Größe von ca. $8 \times 10 \times 6 \text{ mm}^3$ gezüchtet und an der zentralen ac -Ebene gespalten, was zwei Hälften mit großen (010)- und (010)-Flächen lieferte. Diese zwei Kristallstücke, die beide ca. 3 mm dick waren, wurden mit ihren (010)- bzw. (010)-Spaltflächen mit einer gesättigten wäßrigen Glycinlösung in Kontakt gebracht, die 9 Gew.-% (*S*)-Methionin als Additiv enthielt. Man ließ die beiden Kristalle etwa vier Stunden weiterwachsen, entfernte sie dann aus der Lösung und trocknete die Kristallflächen durch Abtupfen mit Filterpapier. Nach dieser Prozedur wiesen die beiden Kristallhälften deutliche Unterschiede auf. Die Hälfte, deren große (010)-Fläche mit der Lösung in Kontakt war, hatte noch ihre ursprüngliche Dicke, während die andere Hälfte parallel zur (010)-Fläche um ungefähr 3 mm gewachsen war.

Die Röntgenbeugungsexperimente mit streifendem Strahleinfall (GID) wurden auf einem Sechskreis-Oberflächendiffraktometer am Wiggler-BW2-Strahlrohr des Hamburger Synchrotronstrahlen-Labors (HASYLAB) des Deutschen Elektronensynchrotrons (DESY) durchgeführt.^[15] Ihr Ziel war es, die Verteilung und die Struktur der Methioninmoleküle auf den (010)- und (010)-Flächen des Glycinkristalls zu ermitteln.

Der Abbruch einer Kristallstruktur durch eine Kristalloberfläche führt im Beugungsexperiment zur Gitterabbruch-Streuung, die sich in einer stabförmigen Verlängerung der Bragg-Reflexe senkrecht zur Kristalloberfläche äußert (asymptotische Bragg-Streuung).^[16] Sind oberflächennahe Schichten außerdem gestört oder fehlgeordnet, werden die Reflexe zusätzlich durch diffuse Streuung in ihrer Form und Intensität verändert. Die daraus resultierenden stabartigen Intensitätsverteilungen werden Crystal Truncation Rods (CTRs) genannt und in zwei Klassen eingeteilt – die spekulären und die nichtspekulären. Um einen Beitrag zu den spekulären CTRs zu liefern, müssen die Oberflächenschichten nur parallel zur Kristalloberfläche orientiert sein; eine Fernordnung parallel zur Oberfläche ist nicht erforderlich. Bei den nichtspekulären CTRs existiert dagegen auch eine Komponente der Impulsübertragung in der Ebene. Formdetails der CTRs werden bestimmt durch den Gitterabbruch sowie durch die Dichte und die Orientierung der adsorbierten Fremdmoleküle.^[10]

Die spekulären (0k1)- und die nichtspekulären (0k1)- und (2k0)-CTRs wurden an der frischen (010)-Spaltfläche des Glycinkristalls (Abb. 2) und an den in gesättigter, (*S*)-methioninhaltiger Glycinlösung aufgewachsenen (010)- und (010)-Flächen vermessen (Abb. 3). Sämtliche Streuexperimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Strukturen der reinen (010)- und (010)-Spaltflächen von α -Glycin stehen miteinander über eine Punktspiegelung in Beziehung und müssen daher identische Beugungsmuster liefern. Eine {010}-Spaltfläche von α -Glycin könnte im Prinzip so aus Molekülschichten aufgebaut sein, daß die C-H-Bindungen an der Oberfläche liegen (z. B. Lage 1 in Abb. 1 oben). Alternativ könnten sich Schichten an der Oberfläche befinden, bei denen Carboxylat- und Aminogruppen exponiert sind (z. B. Lage 2 in Abb. 1 oben), und eine Kombination zweier solcher Lagen ist ebenfalls denkbar. Die zuerst genannte Möglichkeit ist bevorzugt, da Energiebetrachtungen zufolge eindeutig eine Spaltung entlang einer Grenzfläche, bei der van-der-Waals-Kontakte gebrochen werden, gegenüber einer Spaltung, bei der N-H-O-Brücken gespalten werden, favorisiert ist. Dieses Modell wurde durch die Berechnung von Strukturfaktoren verifiziert (Abb. 2): Eine vernünftige Anpassung an die CTRs gelang nur, wenn für die reine Glycin-(010)-Fläche und aus Symmetriegründen auch

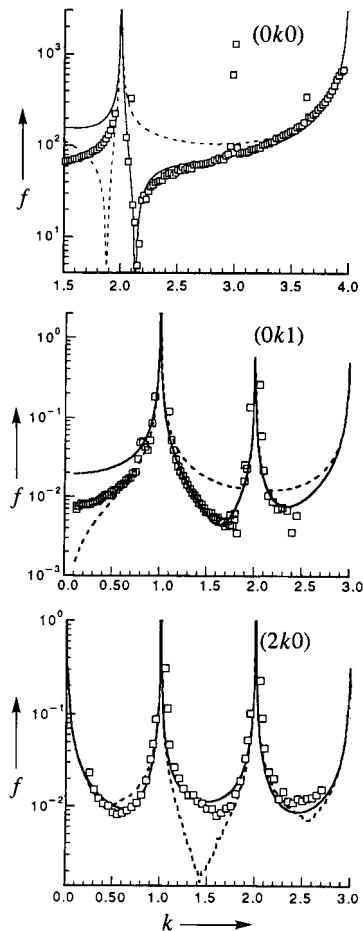


Abb. 2. Gemessene (Quadrat) und berechnete (0k0)-, (0k1)- und (2k0)-CTRs (durchgezogene und gestrichelte Linien) der reinen α -Glycin-(010)-Oberfläche. Die durchgezogenen Linien gehören zu einer durch CH-Gruppen terminierten Oberfläche (Lagen 1 und 3 in Abb. 1), die gestrichelten zu einer Oberfläche aus den Lagen 2 und 4, d. h. zu einer durch CO_2^- - und NH_3^+ -Gruppen terminierten. Die durchgezogenen Linien liefern die eindeutig bessere Anpassung an die experimentellen Daten. Der Bragg-Reflex bei $k = 3$, an der Stelle eines symmetrieverbotenen (030)-Reflexes, entsteht wahrscheinlich durch Mehrfachbeugung. k = (kontinuierlicher) Miller-Index entlang des CTR, f = Strukturfaktor.

deutlich auf gut geordnete Oberflächenschichten hinweist. Jedes Abweichen davon bedeutet, daß die Oberfläche anders abbricht oder mit kohärent streuenden Fremdmolekülen belegt ist, die in einer bestimmten Höhe relativ zum Glycinkristall positioniert sind. Die in Abbildung 3 oben zusammengefaßten Ergebnisse belegen, daß sich auf den (010)- und ($\bar{0}10$)-Oberflächen, die mit der Glycin/Methionin-Lösung in Kontakt standen, adsorbiertes Material befindet, das ähnliche Elektronendichtheprofile senkrecht zu den Kristalloberflächen aufweist.^{11,18}

Die deutlichen Unterschiede der Intensitätsmuster der nichtspekulären (0k1)- und (2k0)-CTRs in Abbildung 3 links (Mitte bzw. unten) für die mit Adsorbat belegte und die reine {010}-Fläche weisen darauf hin, daß die adsorbierten Moleküle auf der ($\bar{0}10$)-Fläche auch in der Oberflächenebene geordnet vorliegen. Die Experimente wurden mehrere Male wiederholt, wobei diese Unterschiede in den CTRs aber immer reproduziert wurden, von einigen wenigen Datenpunkten in der (0k1)-CTR bei

für die ($\bar{0}10$)-Fläche der anderen Hälfte des gespaltenen Kristalls Molekülschichten angenommen wurden, deren C-H-Gruppen an der Oberfläche liegen. Führte man eine Oberflächenrauheit in das Modell ein, wurde die Übereinstimmung zwischen berechneten und beobachteten CTRs schlechter. Dieses Ergebnis ist damit in Einklang, daß die Oberflächen der frisch gespaltenen α -Glycin-{010}-Flächen über μm -weite Bereiche flach sind, wie kraftmikroskopisch festgestellt worden ist.^{11,17} Diese über μm -Bereiche flache Oberfläche blieb auch beim Kristallisieren aus Wasser/Ethanol-Lösungen von Glycin erhalten.

Die spekulären (0k0)-CTRs der (010)- und ($\bar{0}10$)-Flächen, die mit der Lösung in Kontakt waren (Abb. 3 oben, rote Rhomben), unterscheiden sich signifikant von der spekulären (0k0)-CTR, die an reinen gespaltenen {010}-Oberflächen erhalten wurde (Abb. 3 oben, Quadrate, Abb. 2 oben), sind einander aber überraschend ähnlich. Die tiefe Senke in der (0k0)-CTR der reinen gespaltenen Oberfläche bei $k = 2.13$ führt von einer Auslösung im Strukturfaktor der Elementarzelle her, was

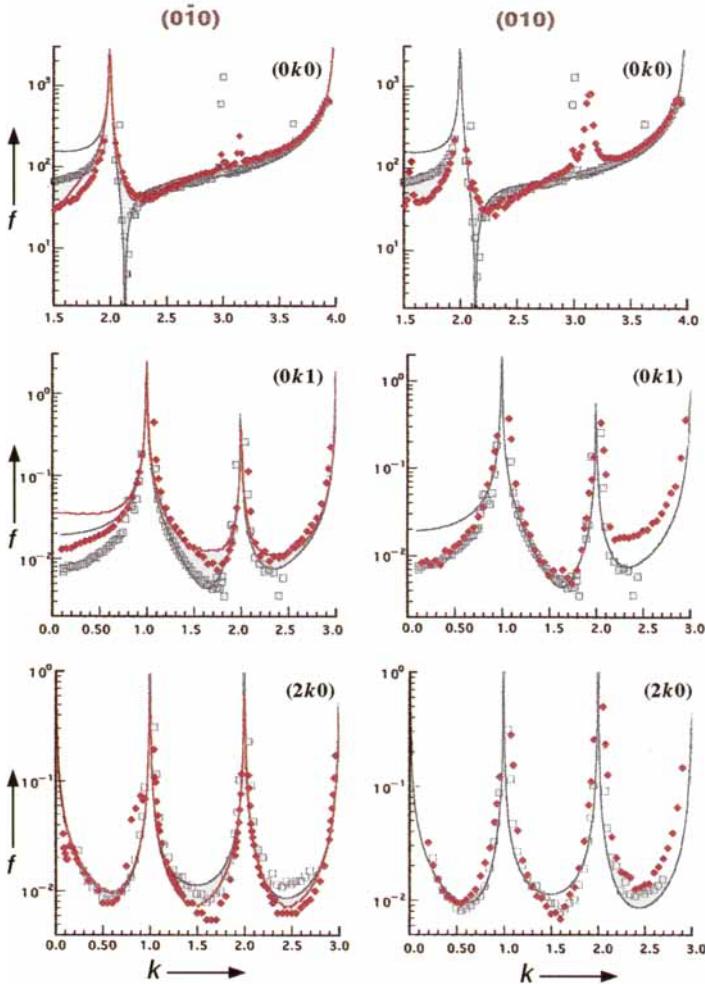


Abb. 3. (0k0)-, (0k1)- und (2k0)-CTRs der ($\bar{0}10$)- (links) und (010)-Flächen (rechts) eines Glycinkristalls nach dem Wachsen in (*S*)-methioninhaltiger Lösung. Quadrat – gemessene Daten der reinen gespaltenen Oberfläche. Durchgezogene Linie – berechnete Kurve für die reine gespaltenen Oberfläche (vgl. Abb. 2). Rote Rhomben – gemessene Daten der in einer 9 Gew.-% (*S*)-Methionin enthaltenden Lösung aufgewachsenen Oberfläche. Rote Linie – zugehörige berechnete Kurve.

$k > 2$ abgesehen. Dagegen gibt es kaum einen oder keinen Unterschied zwischen den gemessenen nichtspekulären CTRs der reinen und der mit Adsorbat belegten (010)-Fläche (Abb. 3 rechts Mitte und rechts unten). Daraus schließen wir, daß das adsorbierte Material auf der (010)-Fläche ungeordnet vorliegen könnte, und zwar so, daß die oberste geordnete Schicht senkrecht zur Oberfläche genauso geordnet ist wie auf der ($\bar{0}10$)-Fläche, parallel zur Oberfläche aber ungeordnet ist. Eine andere Möglichkeit ist, daß das adsorbierte Material in einem Gitter angeordnet ist, daß mit dem von α -Glycin inkommensurabel ist. Leider wurde an diese Möglichkeit während der Experimentierphase nicht gedacht (siehe unten).

Mit den vorliegenden Daten können wir keine Strukturbestimmung durchführen, der nicht Annahmen zugrundegelegt sind, aber wir können prüfen, welche denkbaren Modelle mit ihnen in Einklang sind. Wir erhielten eine vernünftige Übereinstimmung mit der gemessenen spekulären CTR der ($\bar{0}10$)-Fläche, die in Gegenwart von (*S*)-Methionin aufgewachsen war, wenn wir folgendes annahmen: Die (*S*)-Methioninmoleküle sind über ein Pseudoinversionszentrum durch N-H-O-Brücken an die darunterliegende Glycinschicht gebunden (siehe Abb. 1 unten), so daß eine Doppelschicht ähnlich denen in Glycinkristallen resultiert. Die beste Übereinstimmung (Abb. 3 links

oben, rote Linie) wurde mit einer Molekülschicht aus (*S*)-Methionin und Glycin im Verhältnis 0.8:0.2 erhalten.^[19] Weiterhin sollten die (*S*)-Methioninmoleküle dieser Analyse zufolge zwei Molekülkonformationen A und B^[20] einnehmen (siehe Abb. 1 unten).

Nach den vorliegenden Ergebnissen – Übereinstimmung der beobachteten spekulären (0 k 0)-CTR im Bereich $2.3 \leq k \leq 3.9$ vor und nach dem Wachstum in Lösung (siehe Abb. 3 oben, Quadrate bzw. rote Rauten) – können wir als gesichert ansehen, daß die (010)- und (0 $\bar{1}$ 0)-Flächen von α -Glycin auch nach dem Wachsen in Gegenwart von (*S*)-Methionin eben sind. In Einklang damit verschlechterte die Einführung einer Oberflächenrauheit in das theoretische Modell die Übereinstimmung zwischen beobachteten und berechneten spekulären CTRs.

Die (0 k 1)- und (2 k 0)-CTR der Glycin-(0 $\bar{1}$ 0)-Fläche, die mit der methioninhaltigen Lösung in Kontakt war, wurden unter Verwendung desselben Strukturmodells wie für die spekuläre (0 k 0)-CTR angepaßt, aber die relativen Besetzungszahlen von Methionin und Glycin betrugen 0.5:0.5,^[23] was zu den in Abbildung 3 links (Mitte und unten) gezeigten roten Kurven führte. Zur Beugung entlang nichtspekulärer CTRs muß in der Oberflächenebene eine atomare Ordnung vorliegen. Wir erklären daher den signifikanten Unterschied zwischen den Verhältnissen 0.5:0.5 und 0.8:0.2 mit einer geringeren Ordnung der CH₂CH₂SCH₃-Einheiten der Methioninmoleküle parallel zur Oberflächenebene als der Glycinmoleküle. Die Kristallstruktur von Glycin (Abb. 1 oben) ist durch eine zweizählige Schraubensymmetrie entlang der *b*-Achse gekennzeichnet. Damit könnten die (*S*)-Methioninmoleküle an die Glycinenlagen 2 und 4 gebunden sein, die über die zweizählige Schraubenachse miteinander in Beziehung stehen, und so entlang dieser Achse um *b*/2 voneinander getrennt sein (Abb. 1 unten).

Wie bereits erwähnt ähneln sich die spekulären (0 k 0)-CTR der (0 $\bar{1}$ 0)- und (010)-Flächen, die mit der methioninhaltigen Lösung in Kontakt waren, so daß die Elektronendichtheprofile senkrecht zu diesen beiden Flächen auch ähnlich sein müssen. Die spekuläre (0 k 0)-CTR der (010)-Oberfläche könnte unter der Annahme erklärt werden, daß die (*S*)-Methionin/Glycin-Doppelschicht, die sich auf der (0 $\bar{1}$ 0)-Fläche bildet (Abb. 1 unten), an die (010)-Fläche angepaßt werden kann. Intermolekulare Kontakte zwischen der Oberflächendoppelschicht und dem darunterliegenden Kristall könnten an der (010)-Fläche durch eine pseudozweizählige Schraubensymmetrie entlang der diagonalen Achse (*a* + *c*) erreicht werden, was eine nicht perfekte Gitterübereinstimmung lieferte (Abb. 4A) und so zu einer inkommensurablen Zwischenschichtanordnung führte (Abb. 4B).^[24]

Wir erklären die Stabilität der (*S*)-Methionin/Glycin-Heterodoppelschicht (mit der sehr hohen relativen Konzentration (0.8) von (*S*)-Methioninmolekülen) auf der (010)- und der (0 $\bar{1}$ 0)-Fläche von α -Glycin mit stärkeren Wechselwirkungen zwischen Methionin- als zwischen Glycinmolekülen.

Die Modellstruktur einer (*S*)-Methionin/Glycin-Heterodoppelschicht, die an die (010)-Fläche von Glycin gebunden ist, legt nahe, daß die (*S*)-Methioninschicht prinzipiell das Zwischenschichtwachstum verhindern sollte. Wir führten daher Experimente durch, in denen gespaltene Glycinkristalle unter sonst gleichen Bedingungen in reinen übersättigten Glycin- und in übersättigten Glycin/(*S*)-Methioninlösungen (9 Gew.-% Methionin) gezüchtet wurden. Abbildung 4C ist zu entnehmen, daß die gespaltenen Kristalle entlang der *b*-Achse am schnellsten in reinen Glycinlösungen wachsen, während das Wachstum in Glycin/(*S*)-Methioninlösungen an der (010)-Fläche deutlich langsamer und an der (0 $\bar{1}$ 0)-Fläche (entlang der $-b$ -Achse) nahezu vollständig unterbunden ist.^[27]

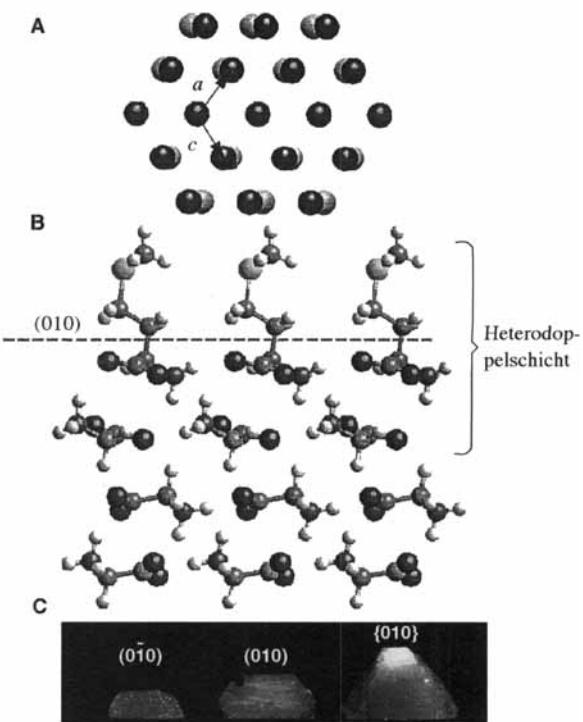


Abb. 4. A) Überlagerung der *ac*-Ebene von α -Glycin mit sich selbst nach einer Rotation um 180° um die (*a* + *c*)-Achse. B) Postulierte Packung der Methionin/Glycin-Doppelschicht auf der (010)-Fläche. Diese Doppelschicht steht mit der darunterliegenden Glycinschicht über eine pseudozweizählige Drehung um die (*a* + *c*)-Achse in Beziehung. C) Fotos gespaltelter Glycinkristalle, deren {010}-Spaltflächen unterschiedlichen Übersättigungsgrad aufwiesen. Man erkennt deutlich, daß das Wachstum der Kristalle durch Methionin gehemmt wird, und zwar auf der (010)-Fläche viel stärker als auf der (0̄10)-Fläche.

Die Bildung der (*S*)-Methionin/Glycin-Heterodoppelschicht auf der (010)-Oberfläche von α -Glycin (Abb. 4B), die in Gegenwart von (*S*)-Leucin auftretende Verzwilligung bei der Züchtung von α -Glycin und die Belege für ein cyclisches, H-Brücken gebundenes Glycindimer als Wachstumseinheit auf den {010}-Flächen von α -Glycin^[17] lassen sich leichter verstehen, wenn man folgendes annimmt: Die gelösten α -Aminosäuremoleküle neigen zur Bildung cyclischer, H-Brücken-verknüpfter Dimere und lagern sich entsprechend auch auf der wachsenden Kristallfläche als Dimere an.

Wir haben hier gezeigt, daß die Oberfläche eines Molekülkristalls glatt genug sein kann, um sie mit Röntgenbeugung unter streifendem Einfall zu untersuchen. Darauf hinaus konnten wir starke Argumente dafür präsentieren, daß Fremdmoleküle in geordneter Form mit auf der Oberfläche abgeschieden werden.

Ein eingegangen am 22. Juli 1996 [Z9362]

Stichworte: Aminosäuren • Kristallwachstum • Oberflächenanalytik

- [1] A. F. Wells, *Discuss. Faraday Soc.* **1949**, *5*, 197.
- [2] R. J. Davey, *J. Cryst. Growth* **1986**, *76*, 637.
- [3] L. J. W. Shimon, M. Vaida, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6215.
- [4] L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 1.
- [5] I. Weissbuch, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Science* **1991**, *253*, 637.

- [6] I. Weissbuch, R. Popovitz-Biro, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, *51*, 115.
- [7] Bei maßgeschneiderten Additiven ist die stereospezifische Adsorption an bestimmten Kristallflächen auch mit Methoden nachgewiesen worden, mit denen sich zeigen ließ, daß die schließlich im Kristall eingeschlossenen Additive kristallographisch passende Positionen besetzen und dies nur durch die stereospezifische Adsorption an der wachsenden Kristallfläche möglich ist. Zu diesen Methoden zählen die Licht-Doppelbrechung [8], die Erzeugung der Oberschwingung (second harmonic generation), die Festkörperphotochemie sowie die Röntgen- und die Neutronenbeugung an großen Kristallen [5, 6].
- [8] J. M. McBride, S. B. Bertman, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 342; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 330.
- [9] H. Cai, A. C. Hillier, K. R. Franklin, C. C. Nunn, M. D. Ward, *Science* **1994**, *266*, 1551.
- [10] I. K. Robinson, D. J. Tweet, *Rep. Prog. Phys.* **1992**, *55*, 599.
- [11] J. Als-Nielsen, D. Jacquemain, K. Kjaer, F. Leveiller, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Phys. Rep.* **1994**, *246*, 251.
- [12] R. P. Chiarello, N. C. Sturchio, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1994**, *58*, 5633.
- [13] J.-P. Legros, Å. Kvick, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, *36*, 3052.
- [14] $\{hkl\}$ steht für alle symmetrieverknüpften Flächen, (hkl) hingegen repräsentiert nur die Fläche mit den angegebenen h -, k - und l -Werten; z. B. steht $\{010\}$ für die (010) - und die $(0\bar{1}0)$ -Fläche.
- [15] Es wurde Röntgen-Strahlung der Wellenlänge 1.31 \AA verwendet. Für die Messung der nichtspekulären CTRs ist die Oberfläche vertikal angeordnet und wurde mit Hilfe eines Lasers so ausgerichtet, daß die Oberflächennormale parallel zur ω -Achse des Diffraktometers verlief, was einen konstanten Einfallwinkel während der Experimente sichersetzte. Dieser Einfallwinkel wurde auf 0.2° eingestellt. Die CTR-Messungen wurden so durchgeführt, daß ein Scan um die Oberflächennormale bei jeder Impulsübertragung senkrecht zur Oberfläche ausgeführt wurde, um die integrierte Intensität zu erhalten. Für die spekulären Reflexe wurde die Probe neu aufgesetzt, wobei die Oberfläche nahezu horizontal ausgerichtet wurde, um die vertikale Beugungsebene beizubehalten zu können. Der Scan entlang der spekulären stabsförmigen Intensitätsverteilung wurde an der Beugungskante durchgeführt. Die Hintergrundstrahlung wurde etwas neben der spekulären Strahlung bestimmt (Veränderung von ω). Dieses Verfahren wurde gewählt, um den durch Strahlung verursachten Schaden zu verringern, der bei der spekulären Reflexion wegen des größeren im Kristall zurückgelegten Wegs viel größer als bei der nichtspekulären ist. Es wurden Lorentz- und Polarisationskorrekturen sowie Korrekturen für Variationen in der effektiven Fläche in die Intensitäten eingeführt, um sowohl für spekuläre als auch für nichtspekuläre CTRs Strukturfaktoren zu erhalten.
- [16] a) I. K. Robinson, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 3830; b) S. R. Andrews, R. A. Cowley, *J. Phys. C* **1985**, *18*, 6247.
- [17] D. Gidalevitz, R. Feidenhans'l, S. Matlis, D. M. Smilgies, M. J. Christensen, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 991; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, Nr. 9.
- [18] Das Signal bei $k = 3.15$ in den $(0k0)$ -CTRs der (010) - und der $(0\bar{1}0)$ -Fläche (Abb. 3 oben, rote Rhomben) entspricht dem (004) -Reflex von (S) -Methionin. Die plättchenartigen Methioninkristalle wurden sowohl auf die (010) - als auch auf die $(0\bar{1}0)$ -Fläche von α -Glycin abgelagert, aber nicht stereospezifisch. In einem anderen Experiment, bei dem α -Glycinkristalle in Gegenwart von (S) -Methionin unter ähnlichen Bedingungen gezüchtet wurden, konnten wir sehr kleine (ca. 0.1 mm) Methioninplättchen beobachten, die statistisch auf der Glycinoberfläche und am Boden des Gefäßes verteilt waren. Sie ließen sich leicht entfernen, konnten also nicht strukturell mit der Glycinoberfläche verbunden sein. Diese Methioninkristallite tragen nicht zu den nichtspekulären Beugungsmustern bei.
- [19] Wenn die relativen Besetzungen um mehr als 0.1 von den besten Werten entfernt gewählt wurden, wurde die Anpassung wesentlich schlechter.
- [20] Die möglichen Konformationen der an die Glycin- $(0\bar{1}0)$ -Oberfläche gebundenen (S) -Methioninmoleküle wurden durch Energieminimierungsrechnungen ermittelt [21]. Dabei wurden für eine Schicht aus (S) -Methioninmolekülen, die über ein Pseudoinversionszentrum mit der darunterliegenden Glycinschicht verknüpft sind, als Funktion der $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$ - und der $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ -Torsionswinkel sechs mögliche Methioninkonformationen erhalten. Die Strukturfaktoren wurden mit ihnen in unterschiedlichen Kombinationen und für unterschiedliche Besetzungszahlen berechnet. Die beste Anpassung an die Meßdaten wurde unter Verwendung von zwei Molekükonformationen – A (*trans-gauche*) und B (*gauche-gauche*) – erhalten, die denen in (S) - und (R,S) -Methioninkristallen [22] ähneln, und für Besetzungszahlen von 0.5 bzw. 0.3.
- [21] Die Gitterenergien und die Energien der Molekülpakungen wurden mit Cerius², einem Molecular-Modeling-Softwarepaket für Materialforschung von BIOSYM/Molecular Simulations, Cambridge, Großbritannien, berechnet.
- [22] K. Torii, Y. Itaka, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1973**, *29*, 2799.
- [23] Das A:B-Besetzungsverhältnis von Methionin wurde bei 0.5:0.3 [20] festgehalten. Die beiden Konformere scheinen in getrennten Domänen gepackt zu sein: Modelle, bei denen sie sich innerhalb derselben Kristalldomäne befanden (inkohärente Addition), ergaben eine schlechtere Übereinstimmung mit den experimentellen Daten als das Modell, bei dem sie in getrennten Domänen vorliegen (inhomogene Addition).
- [24] Die pseudozeizählige Symmetrie von inkommensurablen H-Brücken-verknüpften Doppelschichten ist auch zur Erklärung der Packungsfehlordnung in racemischem Valin [25] und der Bildung von α -Glycin-Zwillingskristallen in Gegenwart von (S) -Leucin [26] – wenn die Leucinkonzentration größer als 8 mg mL^{-1} war – herangezogen worden. Im letztgenannten System liegen die zwei Doppelschichten, von denen man annimmt, daß sie die Verzwilligung bedingen, in der zentralen Ebene des Kristalls und bestehen aus (S) -Leucin/Glycin-Heterodimeren in einer Anordnung, die der der (S) -Methionin/Glycin-Heterodoppelschicht (Abb. 4B) ähnelt.
- [25] S. Grayer Wolf, Z. Berkovich-Yellin, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, *86*, 3.
- [26] L. Li, D. Lechuga-Ballesteros, B. A. Szkudlarek, N. Rodriguez-Hornedo, *J. Coll. Interface Sci.* **1994**, *168*, 8.
- [27] Die an der (010) -Fläche erhaltenen GID-Ergebnisse stehen nicht im Gegensatz zu den experimentellen Beobachtungen, daß die Glycin- $\{010\}$ -Flächen bei Verwendung enantiomerenreiner α -Aminosäureadditive stereospezifisch inhibiert werden. Unsere Experimente sind mit gespaltenen Glycinkristallen durchgeführt worden, und die Konzentration des α -Aminosäureadditivs lag bei 9 Gew.-%.

Selektive Inhibition von Interleukin-1 durch Antisense-Peptide

Joseph W. Davids, Ali El-Bakri, Jonathan Heal, Gary Christie, Gareth W. Roberts, John G. Raynes und Andrew D. Miller*

Die DNA-Doppelhelix besteht aus zwei komplementären Oligonucleotidsträngen. Bisher ging man davon aus, daß der plus-Strang (sense strand) den genetischen Code enthält und daß der minus-Strang (antisense strand) als Matrize zur Vervielfältigung dieses Codes dient. Die Beziehung zwischen minus- und plus-Strang scheint jedoch weitaus komplexer zu sein. Blalock und Smith entdeckten 1984, daß bei der Transkription des DNA-minus-Strangs „Antisense-Peptide“ entstehen, die hinsichtlich Hydrophilie und Hydrophobie komplementär zu den Peptiden sind, die durch den entsprechenden plus-Strang codiert werden.^[1] Von da an gab es immer wieder Hinweise, daß Sense- und Antisense-Peptide spezifisch miteinander wechselwirken, was wichtige biologische Konsequenzen hat.^[2] Die physikalischen Grundlagen dieser Wechselwirkung sind noch nicht im einzelnen geklärt, sie scheinen jedoch mit den gegensätzlichen Eigenschaften der Peptide bezüglich Hydrophilie und -phobie zusammenzuhängen.^[3–5] Wir berichten hier darüber, wie man diese spezifische Wechselwirkung zwischen Antisense- und Sense-Peptiden zur Hemmung von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) nutzen kann. Mit der von uns beschriebenen

[*] Dr. A. D. Miller, Dr. J. W. Davids, J. Heal
Imperial College of Science, Technology & Medicine
Department of Chemistry
South Kensington, GB-London SW7 2AY (Großbritannien)
Telefax: Int. +171/594-5803
E-mail: a.miller@ic.ac.uk

A. El-Bakri, Dr. J. G. Raynes
Department of Clinical Sciences
London School of Hygiene and Tropical Medicine
GB-London (Großbritannien)
Dr. G. Christie, Dr. G. W. Roberts
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
New Frontiers Science Park
Harlow, GB-Essex (Großbritannien)

[**] Antisense Peptide Chemistry, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Mental Health Foundation und dem Medical Research Council unterstützt. Wir danken der Firma Immunex für löslichen humanen IL-1-Rezeptor vom Typ II und Prof. D. Boraschi für den BhrD2-Antikörper.