

Die Polymorphe von L-Phenylalanin**

Franziska Stefanie Ihlefeldt, Fredrik Bjarte Pettersen, Aidan von Bonin, Malgorzata Zawadzka und Carl Henrik Görbitz*

Abstract: Die Festkörperstruktur der Aminosäure Phenylalanin (Phe) bietet einen möglichen Schlüssel, um das Verhalten einer großen Klasse von wichtigen aromatischen Verbindungen zu verstehen. Gute Einkristalle zu erhalten ist bekanntermaßen dennoch schwierig. Die Struktur des üblichen Polymorphs von Phe, Form I, wurde zuerst von Weiss et al. (als D-Phe) im Jahr 1990 beschrieben. Die Richtigkeit der veröffentlichten C2-Elementarzelle mit zwei fehlgeordneten Molekülen in der asymmetrischen Einheit wurde jedoch später hinterfragt. Hier wird gezeigt, dass die Identität der Form I von L-Phe P21 mit $Z' = 4$ ist, basierend auf Daten aus einem gut beugenden Einkristall, der aus einer essigsäuren Lösung der Aminosäure gezüchtet wurde. Ein zweiter neuer Polymorph, Form IV, bietet zusammen mit den beiden kürzlich beschriebenen Formen II und III präzedenzlose Informationen über die strukturelle Komplexität dieser essenziellen Aminosäure. Es ist weiterhin dokumentiert, dass das Racemat DL-Phe nicht in ordnungsge-
mäßigen Einkristallen wächst.

Phenylalanin, Phe, ist eine Biosynthesestufe von Tyrosin, Signalmolekülen wie Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sowie dem Hauptpigment Melanin. Die Unfähigkeit, Phe zu metabolisieren, ist mit der Erbkrankheit Phenylketonurie (PKU) verbunden. Phe macht ungefähr 4 % der Aminosäurereste in Proteinen aus und ist an stabilisierenden Aren-Aren-Wechselwirkungen beteiligt, wird aber auch mit der Bildung von Amyloidose in Zusammenhang gebracht.^[1] Die Kristallisation von Phe ist nicht trivial; Khawas^[2] stellte fest, dass „[it] could not be obtained as good single crystals by the ordinary methods of crystallization“ – eine Erfahrung, die auch zahlreiche andere Forscher gemacht haben. Normalerweise wird keine Diffraktion jenseits von 1.0 Å beobachtet, und der Kleinwinkelbereich ist schlecht aufgelöst und schwer zuzuordnen.

Die erste Einkristallröntgenstruktur von Phe, das als D-Enantiomer kristallisiert wurde, ist als Teil einer Publikation über orientierte Kristallisation an der Phasengrenze zwischen Luft und Lösung von Weissbuch et al.^[3] [Cambridge Structural Database (CSD)^[4] refcode SIMPEJ] veröffentlicht

worden. Die Verfeinerung dieses Polymorphs (Form I, **F-I**) in Raumgruppe C2 mit $Z' = 2$ konvergierte bei einem R-Faktor von 0.147 und die Autoren berichteten über „too short a H...H distance of 1.8 Å between the hydrogen atoms of neighboring phenyl rings“, und dass „carbon atoms of the two independent phenyl rings show unusually large displacement parameters“. Sie interpretierten die Ergebnisse „in terms of orientational disorder of the phenyl rings“. Später haben King et al.^[5] Festkörper-DFT-Optimierungen durchgeführt und herausgefunden, dass die Phenylringe von ihrer koplanaren C2-Geometrie zur energetisch bevorzugten gestaffelten Orientierung rotierten. Die resultierende Elementarzelle hatte die Symmetrie entsprechend der Raumgruppe P2, mit vier Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Kürzlich haben Williams et al.^[6] mit Röntgenpulverdiffraktometrie die Struktur eines zweiten Polymorphs aufgeklärt: Form II (**F-II**, QQQAUJ04) ist „stable only under rigorously dry conditions“ und kann bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit reversibel in das Hemihydrat und Monohydrat umgewandelt werden. Mossou et al.^[7] haben darüber hinaus über eine neue monokline Struktur (P2₁, $Z' = 4$, QQQAUJ03) berichtet, hier Form III (**F-III**) genannt. Einkristalle wurden aus einer neutralen wässrigen Lösung gezüchtet, die 10 mg mL⁻¹ L-Phe, je 15 % Polyethylenglycol und Propan-2-ol und 0.05 M NaCl enthielt. Andere postulierte neue Polymorphe^[8,9] sind nicht bestätigt worden.

Während der Durchführung einer Reihe von Cokristallisationsexperimenten haben wir entdeckt, dass die Qualität der herkömmlichen, rhombusförmigen zwitterionischen **F-I**-Kristalle durch Anwesenheit von Ameisen- oder Essigsäure in wässriger Lösung signifikant verbessert werden konnte, ohne den Kristallhabitus zu ändern (siehe die Hintergrundinformationen). Mit diesen exzellenten Kristallen haben wir die Möglichkeit wahrgenommen, beruhend auf der Datenerfassung eines Exemplars, das bis 0.69 Å streut, die Struktur erneut zu untersuchen.

Unsere Elementarzellenparameter waren im Prinzip die gleichen wie jene, die in Lit. [3] angegeben wurden (Tabelle 1), aber das Kristallgitter war eindeutig primitiv, und die Strukturaufklärung in der Raumgruppe P2₁ ergab vier Moleküle A–D in der asymmetrischen Einheit (Abbildung 1a). Die Verfeinerung verlief ohne Einschränkungen bis zu einem R-Faktor von 0.0417. Es wurde keine Lagefehlordnung angezeigt. Um zu bestätigen, dass durch die Kühlung keine Phasenumwandlung stattgefunden hat, wurde ein zweiter Datensatz mit demselben Kristall bei 293 K aufgenommen. Abgesehen von stärkeren thermischen Vibrationen (Abbildung 1b) gab es keine signifikanten Änderungen.

Die Kristallstruktur in Abbildung 2a ist in hydrophobe und hydrophile Schichten unterteilt. Pseudo-C-Zentrierung führt zu systematisch schwachen Reflexen mit $h + k = 2n + 1$,

[*] F. S. Ihlefeldt, F. B. Pettersen, M. Zawadzka, Prof. C. H. Görbitz
Department of Chemistry, University of Oslo
P.O.Box 1033 Blindern, N-0315 Oslo (Norwegen)
E-Mail: c.h.gorbitz@kjemi.uio.no

A. von Bonin
Department of Physics, University of Oslo
P.O.Box 1048 Blindern, N-0316 Oslo (Norwegen)

[**] Diese Arbeit wurde vom Department of Chemistry, University of Oslo gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201406886> zu finden.

Tabelle 1: Kristallographische Elementarzellen von L-Phe.

Form	I ^[a]	II ^[b]	III ^[c]	IV ^[d]	V ^[e]
Raumgruppe	C2	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	C2
<i>a</i> [Å]	8.804	8.7829/8.7955	12.063	6.0010	9.6806
<i>b</i> [Å]	6.041	5.9985/6.0363	5.412	30.8020	5.2362
<i>c</i> [Å]	31.509	31.0175/31.5233	13.676	8.7980	15.8474
β [°]	96.60	96.9220/96.6441	99.5976	90.120	96.291
<i>V</i> [Å ³]	1667.6	1622.12/1662.40	880.3	1626.24	798.46
<i>Z'</i>	2	4	2	4	1
<i>T</i> [K]	295 ^[e]	105/293	294	100	100

[a] Vorherige Interpretation.^[3] [b] Diese Arbeit. [c] Pulverdaten von Williams et al.^[6] [d] Mossou et al.^[7] [e] Bei Raumtemperatur.

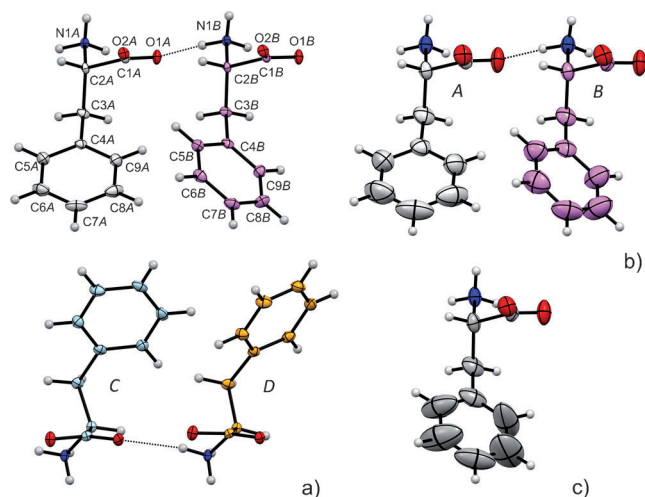


Abbildung 1. a) Die asymmetrische Einheit von **F-I** bei 105 K mit vier unabhängigen Molekülen *A* (grau), *B* (violett), *C* (hellblau) und *D* (orange) (Schwingungsellipsoide für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Atomnummerierung ist für *A* und *B* angegeben. b) Moleküle *A* und *B* bei 293 K. c) Durchschnitt von Molekül *A* und *B* bei 239 K, resultierend aus der Zuordnung zur Raumgruppe C2.

deren Durchschnittsintensität bei 293 K ungefähr 10% der Intensität der Reflexe mit $h+k=2n$ beträgt. Es ist gut vorstellbar, dass durch Nutzung eines klassischen Diffraktometers und eines Polaroidfilms zur Indizierung in Lit. [3] die schwachen Reflexe übersehen wurden, was eher zur *C*-zentrierten Elementarzelle führe als zur primitiven. Das entfernt die Unterschiede zwischen *A* und *B* sowie *C* und *D*. Die gemittelte C2-Struktur bei Raumtemperatur, hier verfeinert bis zu einem *R*-Faktor von 0.0708, hat große Schwingungsellipsoide (Abbildung 1c) mit Orientierungen, die eine unphysikalische Interpretation der thermischen Vibrationen im Molekül geben.

Die hydrophilen Schichten in Abbildung 2 bestehen aus zwei Blättern. Ein einzelnes L1-Blatt, eines von fünf verschiedenen Arten für hydrophobe Aminosäuren,^[10] ist in Abbildung 3a dargestellt. In vielen Racematen sind L1-Blätter mit spiegelbildlichen D1-Blättern unter Bildung von L1-D1-Schichten gepaart. Die L1-L1-Schichten von **F-I** und **F-III** sind wesentlich seltener; hierzu liegen nur zwei andere Beobachtungen vor: 4-Fluorphenylalanin (**4F-F**, EXAXEG) mit $Z'=2$ ^[11] (Abbildung 2d) und die C2-Form von L-Leu (LEUCIN03) mit $Z'=1$.^[12]

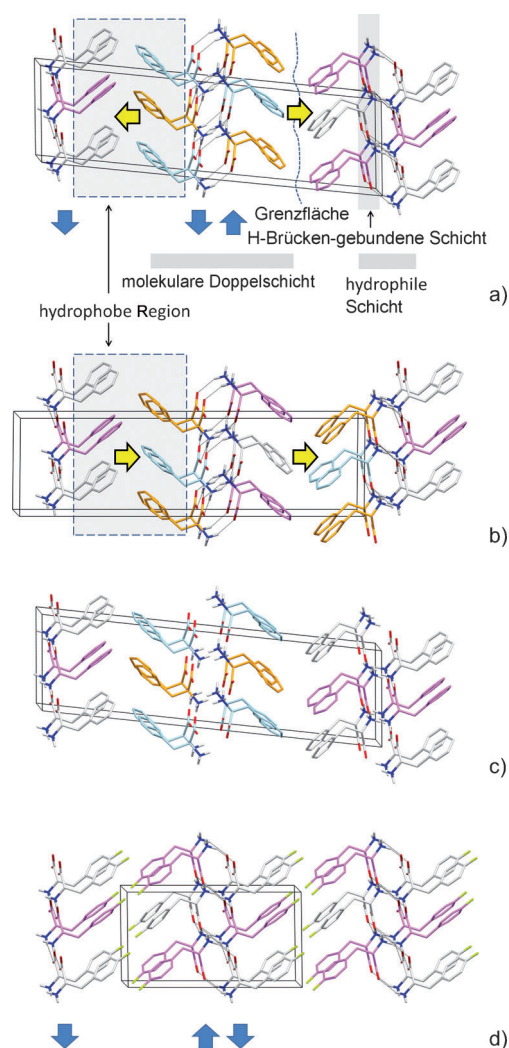


Abbildung 2. a) Elementarzelle und Kristallpackung von **F-I** betrachtet ungefähr entlang der *b*-Achse, mit verschiedenen Begriffen zum Beschreiben der Struktur. Blaue Pfeile geben die Richtung der N1-H2...O1-Wasserstoffbrücken innerhalb jedes wasserstoffbrückengebundenen Blattes an, gelbe Pfeile die Richtung von jeder Grenzschicht (siehe Text). b) Die Kristallstruktur von **F-III**.^[7] c) Strukturmodell in Raumgruppe P2.^[5] d) Kristallpackung von **4F-F**.^[11] Der Farbcode von (a) wurde in (b–d) übernommen, um die Moleülkonformation kenntlich zu machen. Graue und orange sowie violette und hellblaue Moleküle haben die gleiche Konformation.

Die meisten Aminosäuren mit hydrophoben Seitenketten kristallisieren mit $Z'=2$ (L2-L2-Wasserstoffbrücke). Dies wurde mit dem Erreichen einer besseren Wasserstoffbrückenordnung erklärt, in der zwei Moleküle in geringfügig verschiedenen Wechselwirkungen teilnehmen.^[10] Die Moleküle *A*, *B*, *C* und *D* von **F-I** sind vor diesem Hintergrund ununterscheidbar, was bedeutet, dass der hohe Z' -Wert stattdessen durch das Bedürfnis nach geordneter Stapelung der Seitenketten bestimmt wird.

Während die Isobutylgruppe von L-Leu komplett kompatibel mit der Raumgruppe C2 ist, führt eine aromatische Seitenkette unausweichlich zu kurzen Kontakten. Die Autoren von Lit. [3] wiesen darauf hin, dass man diese zulässig machen könnte „by rotating the phenyl rings by 15° about the

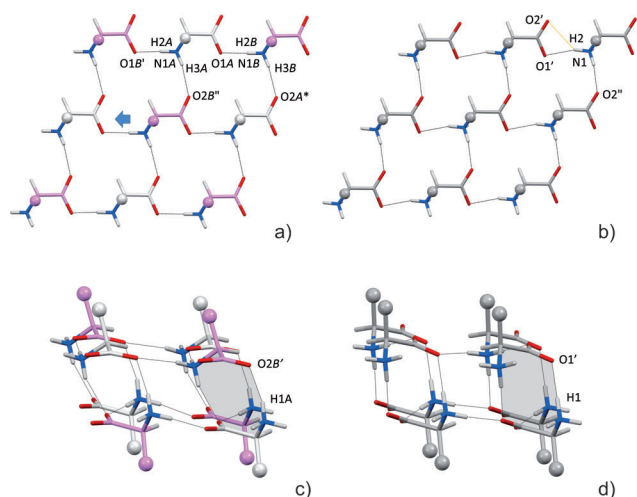


Abbildung 3. Wasserstoffbrückegebundene Blätter a) in **F-I**, erzeugt von A und B Molekülen, und b) in **F-IV**. Seitenketten sind als kleine Kugeln dargestellt. Durch Symmetrieoperationen erzeugte Atome: O1B' ($-1+x, 1+y, z$), O2B'' ($-1+x, y, z$) und O2A* ($x, -1+y, z$) in (a) sowie O1' ($1/2+x, 1/2+y, z$) und O2'' ($x, 1+y, z$) in (b). Der einzige, lange Kontakt zu O2', gezeigt in orange in (b), ist 2.55 Å, die entsprechenden Abstände in (a) sind 2.74–2.80 Å. c) Bildung einer wasserstoffbrückegebundenen Schicht aus zwei benachbarten Blättern in **F-I**. O2B' ist bei $(1-x, 1/2+y, -z)$. d) Analoge Darstellung für **F-IV**, O1' ist bei $(1-x, y, 1-z)$. Dimere in beiden Polymorphen wurden durch graue Schattierung hervorgehoben.

C(4)–C(7) (or C(42)–C(72)) axis. The rotation may be clockwise or counterclockwise, but the direction of rotation will be the same for a row of molecules related by translation along the *b* axis“. Wir haben Rotationen über C2–C3–C4–C5 von $\pm 18^\circ$ (A und D $\approx 96^\circ$, B und C $\approx 60^\circ$; siehe die Hintergrundinformationen) gefunden, die geordnete, eigenständige Stapel von A-, B-, C- und D-Molekülen ergeben. Entsprechend ist die Ursache für den Z'-Wert von 2 für **4F-F** und den anfänglichen Anstieg von 1 zu 2 für **F-I** und **F-III** die Lösung eines sterischen Konflikts.

Ein weiterer Anstieg zu $Z' = 4$ resultiert aus der Art, wie benachbarte molekulare Doppelschichten entlang der *c*-Achse angeordnet sind. Das Muster für **4F-F** in Abbildung 2d ist typisch, da nicht nur die Richtungen zweier wasserstoffbrückegebundenen Blätter innerhalb einer hydrophilen Schicht antiparallel sind, sondern auch die Blätter auf gegenüberliegenden Seiten der hydrophoben Region. **F-I** und **F-III** haben dagegen parallele Anordnungen, was vorher nur für α -Gly,^[13] L-2-Aminobutansäure^[14] und einen L-Val:D-Met-Komplex^[15] beobachtet wurde. Das ist das Ergebnis einer 180° -Rotation der zentralen molekularen Doppelschicht entlang der horizontalen Achse. Verglichen zu **4F-F** wird, anstatt einer nahezu parallelen Anordnung der aromatischen Ringe für **4F-F**, ein schönes fischgrätenartiges Muster mit bevorzugten Flächen-zu-Kanten-Wechselwirkungen an der zentralen Grenzschicht, wie etwa C7B–H71B...C7C($x+1, y, z$) mit H...C = 2.28 Å (bei 105 K) für **F-I**, gebildet. Diese können beim 4-Fluor-Analogon offensichtlich nicht vorkommen.

Wie in den Elementarzellparametern in Tabelle 1 und den Packungsdiagrammen in Abbildung 2a und b gezeigt, sind sich **F-I** und **F-III** in der Tat sehr ähnlich, sodass eine Analyse

ihrer Unterschiede nötig ist. Ein Schlüsselement ist, im Unterschied zu z. B. **4F-F**, dass es keinen Symmetrieeoperator gibt, der die beiden Hälften der hydrophoben Region in Zusammenhang bringt. Das bedeutet, dass zwei unterschiedliche Wege existieren, um die H-Atome des Phenylrings in die „Löcher“ der gegenüberliegenden Oberfläche einzupassen (Abbildung 4a und b).

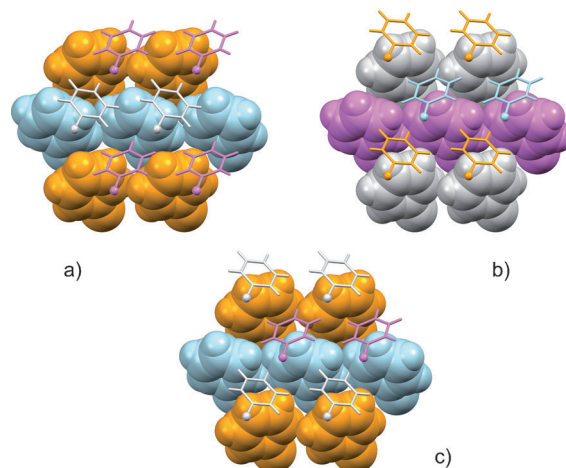


Abbildung 4. a) Ausschnitt der „Knobs-into-holes“-Wechselwirkungen zwischen Phenylringen innerhalb des hervorgehobenen Kästchens in Abbildung 2a; C und D in Kalottendarstellung. b) Dieselbe Grenzschicht wie in (a), jedoch mit A und B in Kalottendarstellung. c) Wechselwirkung an der Grenzschicht der hydrophoben Region von **F-III** in Abbildung 2b. Farbcode wie in Abbildung 2.

Es ist dann möglich, für jede Grenzschicht eine Richtung zu definieren, hier willkürlich gewählt als in die Ebene gehend in Abbildung 4b, von der Stab- zur Kalottendarstellung. Wenn wir das Symbol \parallel für jede wasserstoffbrückegebundene Schicht verwenden, kann **F-I** in Abbildung 2a schematisch als $\leftarrow \parallel \rightarrow \parallel \leftarrow \parallel \rightarrow$ beschrieben werden.

Im Vergleich zu **F-I** wurde die zentrale molekulare Doppelschicht von **F-III** in Abbildung 2b um eine halbe Achsenlänge entlang der kürzesten (vertikalen) Achse verschoben. Das würde darauf hindeuten, dass die Grenzschichten von **F-I** und **F-III** verschieden sind, ein Vergleich von Abbildung 4b und c zeigt jedoch, dass sie in Wirklichkeit identisch sind, nur die Richtung der Grenzschicht hat sich geändert. Die resultierende schematische Beschreibung von **F-III** ist dann $\rightarrow \parallel \rightarrow \parallel \rightarrow \parallel \rightarrow$. Wie in den Hintergrundinformationen ausführlich beschrieben, produziert diese Sequenz kristallographische Schraubenachsen entlang der längsten Elementarzellenachse (*b*). Der Winkel zwischen der 6.0- und 8.8-Å-Achse, der aufgrund der Symmetrie für **F-I** 90.0° beträgt (γ -Winkel), entspannt sich für **F-III** zu $90.120(4)^\circ$ (Tabelle 1). Die Beziehung zwischen den beiden Formen mit identischen Wasserstoffbrückenmustern sowie Aren-Aren-Wechselwirkungen ist präzedenzlos unter Aminosäurestrukturen und liefert ein außerordentliches Beispiel für komplexe Polymorphie.

Das P2-Strukturmodell, das King et al.^[5] als „the true crystal structure of L-phenylalanine“ präsentiert haben, ist in

Abbildung 2c dargestellt. Es ist ähnlich der **F-I**-Struktur in Abbildung 2a, aber nicht durch experimentelle Daten bestätigt.

Zusätzlich zu rhombusförmigen **F-I**-Kristallen enthielten die meisten Proben auch variable Mengen extrem dünner Fasern, wie es auch von diversen anderen Autoren beobachtet wurde.^[5,8] Eine Einkristallstrukturaufklärung mit einer Auflösung bis 1.0 Å (siehe die Hintergrundinformationen) reproduzierte das Monohydrat (**F-w**, GOFWOP), das bereits von Williams et al.^[6] beschrieben wurde. Eine einzelne Probe ergab des Weiteren sichtbar andere Kristalle in Form von großen länglichen Keilen. Ein Stück eines größeren Exemplars wurde abgeschnitten, und seine Daten wurden erfasst. Dabei stellte sich heraus, dass es sich um die neue Form IV, **F-IV**, handelt. Die Elementarzelle war unbestreitbar C2, und die Strukturaufklärung ergab ein einzelnes L-Phe-Molekül in der asymmetrischen Einheit. Die anschließende Verfeinerung offenbarte, dass die Seitenketten stark fehlgeordnet waren, und es wurde, nach Testen von Alternativen, ein Modell mit drei Fehlordnungsbestandteilen verwendet. Während der Verfeinerung wurden Einschränkungen angewendet. (Details dazu finden sich in der SHELXL.res-Datei, die Teil der eingereichten cif-Datei ist; siehe die Hintergrundinformationen) Die Molekülstruktur ist in Abbildung 5a gezeigt. Alle Fehlordnungsbestandteile haben die Seitenkette in der N-C2-C3-C4-*trans*-Orientierung, wie für **F-I**, und zusammen beschreiben sie eine Wackelbewegung der Seitenkette. Die aromatischen Ringe sind geringfügig anders gestapelt als in Form I und ergeben eine noch kompaktere Struktur ($d = 1.374$ verglichen mit 1.353 g cm^{-1}). Es ist deshalb möglich, dass **F-IV** in

Wirklichkeit die thermodynamisch bevorzugte Form ist. Alleine betrachtet, bildet der Fehlordnungsbestandteil 1 nahe, aber nicht verboten nahe Kontakte mit seinen Nachbarn; C8-H8...H5-C5($1/2+x, 1/2+Y, z$) hat $H\cdots H = 2.14 \text{ Å}$ und $H8\cdots C5/C8\cdots H5 = 2.50 \text{ Å}$. Es wird trotzdem eine komplexe Stapelfehlordnung beobachtet, und die großen Schwingungsellipsoide in Abbildung 5a sollten eher als Indiz für diese Fehlordnung gesehen werden als für normale thermische Vibrationen.

Ein wasserstoffbrückegebundenes Blatt vom Typ Lx^[10] für **F-IV** ist in Abbildung 3b dargestellt. Der feine Unterschied im Vergleich zu den L1-Blättern von **F-I** und **F-III** ist lediglich in der individuellen Weise zu sehen, wie die Blätter Schichten bilden (Abbildung 3c und d). H1 dient immer als Verbindungsatom, doch während in **F-I** O2 der Akzeptor ist, ist es O1 in **F-IV** – eine Veränderung, die durch eine 125°-Rotation von einem Blatt relativ zum anderen herbeigeführt wird. Übergänge zwischen den beiden Polymorphen sind deswegen nicht zu erwarten. **F-IV** (Abbildung 5b) und das isostrukturelle L-Norleucin^[16] und (2*S*,4*S*)-5-Fluorleucin^[17] haben die gleiche antiparallele Anordnung von Blättern auf gegenüberliegenden Seiten der hydrophoben Region. L-2-Aminobutansäure^[14] und die hexagonale Form von L-Cystin^[18] sind die übrigen Aminosäuren mit Lx-Lx-Wasserstoffbrücken.

Im Jahr 1970^[2] berichtete Khawas über eine P₂₁-Elementarzelle mit $b = 6.59 \text{ Å}$ und einem Volumen von 861.2 Å^3 . In seiner späteren Publikation^[19] stellte er zwei neue orthorhombische Polymorphe α und β mit Elementarzellenvolumina von 901.9 ($c = 6.48 \text{ Å}$, $Z = 4$) bzw. 1803.9 Å^3 ($Z = 8$) vor, seine vorige Arbeit erwähnte er aber nicht. Mit Blick auf die Elementarzellenvolumina in Tabelle 1 ist es unwahrscheinlich, dass diese noch weiteren Lösungsmittelfreien L-Phe-Modifikationen entsprechen. Stattdessen hat Khawas vielleicht unbekannte Solvate erhalten oder die Elementarzelle falsch bestimmt. Es ist insbesondere sehr ungewöhnlich, Aminosäurekristallstrukturen mit der kürzesten Elementarzellenachse zwischen 6.2 und 7.0 Å zu finden, da das normalerweise inkompatibel mit der Bildung von direkten Wasserstoffbrücken zwischen den Amino- und Carboxylgruppen ist.^[20]

Nachdem Abschluss unserer Untersuchung von L-Phe haben wir in der gleichen Weise weitere rhombusförmige Kristalle gezüchtet, jedoch aus Lösungen von DL-Phe anstatt L-Phe. Die Diffraktion variierte, war aber insgesamt annehmbar, und viele begrenzte sowie ein vollständiger Datensatz wurden aufgenommen. Anschließende Darstellungen des reziproken Gitters zeigten, dass die analysierten Exemplare keine echten Einkristalle waren, da die Ansichten entlang der c^* -Achse ausnahmslos mehrere Stapel von Reflexen gezeigt haben. Eine umfangreiche Zwillingsbildungsanalyse mit dem Programm CELL_NOW^[21] identifizierte schließlich die bereits bekannte Elementarzelle für **F-I**. Wir kommen daher zum Schluss, dass DL-Phe kein echtes Racemat bildet, sondern eher einen racemischen Zwilling oder eine Mischung mit zusätzlicher nichtmerodrischer Zwillingsbildung eines bis jetzt nicht identifizierten Typs. Weitere Lösungsversuche wurden als aussichtslos erachtet.

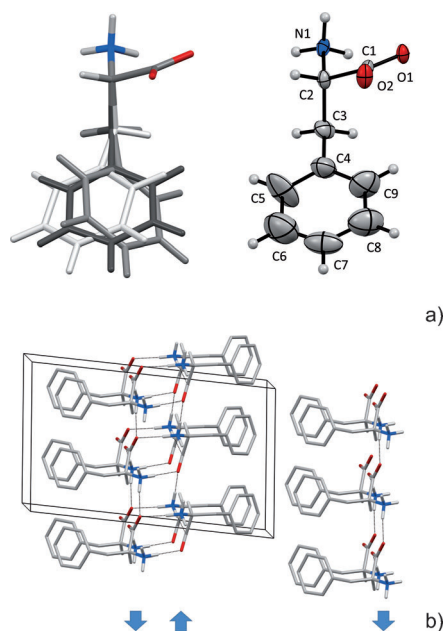


Abbildung 5. a) Molekülstruktur von **F-IV** bei 100 K. Die Stabdarstellung zeigt die Seitenkettenfehlordnung: Teil 1 (dunkelgrau) hat eine Besetzung von 0.471(15), Teil 2 (grau) 0.260(10) und Teil 3 (hellgrau) 0.267(12). Die Ellipsoiddarstellung zeigt Teil 1 mit angegebenen Atomnummern (Teile 2 und 3 wurden isotrop verfeinert). b) Kristallpackung, betrachtet ungefähr entlang der b -Achse. Es ist nur die Hauptorientierung der Seitenketten dargestellt.

Die hier präsentierten hochaufgelösten Strukturen von Form I und IV von wasserfreiem L-Phenylalanin^[22] erhöhen die Zahl gründlich charakterisierter Polymorphe binnen eines Jahres drastisch von null auf vier.^[6,7] Zusammen mit zwei weiteren Hydraten^[6] liefern sie detaillierte Informationen über die Festkörperstrukturen dieser prototypischen aromatischen Aminosäure. Für die herkömmliche Form I, von Form III nur anhand der Art der Schichtstapelung zu unterscheiden, haben wir, entgegen voriger Ergebnisse, die monokline Raumgruppe $P2_1$ ermittelt, mit vier Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Die fehlgeordnete Form IV mit $Z' = 1$ hat ein anderes Wasserstoffbrückenmuster. Es ist wahrscheinlich nicht möglich, echte racemische Kristalle von DL-Phe zu züchten.

Eingegangen am 4. Juli 2014,

veränderte Fassung am 26. August 2014

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2014

Stichwörter: Aminosäuren · Polymorphie · Pseudosymmetrie · Racemische Zwillinge · Wasserstoffbrücken

[1] R. Azriel, E. Gazit, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 1919–1922.

[2] B. Khawas, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1970**, 26, 1919–1922.

[3] I. Weissbuch, F. Frolow, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7718–7724.

[4] F. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, 58, 380–388.

[5] M. D. King, T. N. Blanton, T. M. Korter, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 1113–1116.

[6] P. A. Williams, C. E. Hughes, A. B. M. Buanz, S. Gaisford, K. D. M. Harris, *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 12136–12145.

[7] E. Mossou, S. C. M. Teixeira, E. P. Mitchell, S. A. Mason, L. Adler-Abramovich, E. Gazit, V. T. Forsyth, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2014**, 70, 326–331.

[8] Z. Liu, C. Li, *Biophys. Chem.* **2008**, 138, 115–119.

[9] J. Yano, H. Füredi-Milhofer, E. Wachtel, N. Garti, *Langmuir* **2000**, 16, 10005–10014.

[10] C. H. Görbitz, K. Vestli, R. Orlando, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2009**, 65, 393–400.

[11] Y. In, S. Kishima, K. Minoura, T. Nose, Y. Shimohigashi, T. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1258–1263.

[12] M. Yamashita, S. Inomata, K. Ishikawa, T. Kashiwagi, H. Matsuo, S. Sawamura, M. Kato, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2007**, 63, o2762–o2764.

[13] S. Mondal, S. J. Prathapa, S. van Smaalen, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2012**, 68, 568–581.

[14] C. H. Görbitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2010**, 66, 253–259.

[15] B. Dalhus, C. H. Görbitz, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1999**, 55, 1547–1555.

[16] K. Torii, Y. Iitaka, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1973**, 29, 2799–2807.

[17] J.-D. Charrier, D. S. Hadfield, P. B. Hitchcock, D. W. Young, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 474–482.

[18] S. Dahanoui, V. Pichon-Pesme, J. A. K. Howard, C. Lecomte, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 6240–6250.

[19] B. Khawas, *Indian J. Phys. A* **1984**, 59, 219–226.

[20] C. H. Görbitz, *Crystallogr. Rev.* **2015**, 21, im Druck.

[21] http://xray.tamu.edu/pdf/manuals/cell_now.pdf.

[22] CCDC-1012154 (**F-I**, 105 K), -1012155 (**F-I**, 293 K), -1012156 (**F-III**) und -1021197 (**F-w**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich..