

Muster aus H-Brücken: ihre Funktionalität und ihre graphentheoretische Analyse in Kristallen**

Joel Bernstein*, Raymond E. Davis*, Liat Shimoni und Ning-Leh Chang

Während sich die klassische Organische Chemie bisher weitgehend mit der Synthese *individueller* Moleküle und der Untersuchung ihrer Eigenschaften beschäftigte, gewinnen nunmehr zunehmend Forschungsaktivitäten an Bedeutung, die sich mit dem Verständnis und dem Ausnutzen von *Wechselwirkungen zwischen Molekülen* befassen. Zwei für diese Entwicklung repräsentative Gebiete sind die supramolekulare Chemie und die molekulare Erkennung. Die Wechselwirkungen zwischen Molekülen werden durch intermolekulare Kräfte bestimmt, deren energetische und geometrische Eigenschaften viel weniger gut verstanden sind als die von klassischen

chemischen Bindungen zwischen Atomen. Zu den stärksten dieser Wechselwirkungen gehören die H-Brücken, deren gerichtete Eigenschaften auf lokalem Niveau (d. h. für nur eine H-Brücke) besser als die vieler anderer Typen nichtbindender Wechselwirkungen verstanden werden. Trotzdem ist noch weithin ungeklärt, wie man vorgehen müßte, um die Konsequenzen der Bildung vieler H-Brücken zwischen Molekülen und den daraus folgenden Aufbau von molekularen Aggregaten (im mikroskopischen Bereich) oder von Kristallen (im makroskopischen Bereich) zu charakterisieren, zu verstehen und vorherzusagen. Einer der vielversprechendsten

systematischen Ansätze, um dieses Problem zu lösen, wurde ursprünglich von der inzwischen verstorbenen M. C. Etter entwickelt. In den letzten Jahren wurden ihre Ideen von anderen übernommen und angewendet. Diese Arbeiten bewiesen einerseits die Bedeutung und die potentielle Nützlichkeit der ursprünglichen Ideen und Ansätze, zeigten andererseits aber auch die Notwendigkeit auf, Etters Formalismus zu erweitern. Gerade letzteres war der Auslöser für die hier vorgestellten Arbeiten.

Stichworte: Festkörperstrukturen · Selbstorganisation · Wasserstoffbrücken

I perceived that you had acquired some knowledge in those matters from others, and that you were perplexed and bewildered; yet you sought to find out a solution to your difficulty. I urged you to desist from this pursuit, and enjoined you to continue your studies systematically; for my object was that the truth should present itself in connected order, and that you should not hit upon it by mere chance.^[1]

1. Einleitung

In einer Reihe von Veröffentlichungen wurde für die Verwendung der Graphentheorie zur Analyse und Interpretation der

Muster von H-Brücken in organischen Kristallen plädiert^[2-6]. Es gab beträchtliches Interesse an dieser Methode^[7], und es erschien uns notwendig, unsere früheren formalen Darstellungen der Regeln zur Bestimmung von Graphensätzen zu erweitern. Darüber hinaus erkannten wir in dem Maße, in dem wir selbst Erfahrungen sammelten, und als Ergebnis zahlreicher Anfragen anderer, die ebenfalls versuchten, diese Methoden anzuwenden, eine Reihe von Problemen, Mißverständnissen und Zweideutigkeiten in den Anleitungen, die früher zur Bestimmung der Graphensätze gegeben worden waren^[3, 5]. Wir hielten es daher für angebracht, diese Regeln hier unter mehr praktischen Gesichtspunkten zusammenzufassen und eine Reihe von Beispielen zu präsentieren, die zusätzliche Hilfestellung geben und als Richtlinie für diejenigen dienen könnten, die diese Methode anwenden möchten.

Es ist uns wohl bewußt, daß sich der graphentheoretische Ansatz, soll er von Nutzen sein, einer klaren und einheitlichen Sprache bedienen muß. Bestimmungen, die Anwender an verschiedenen Orten treffen, müssen auf klar verständlichen und allgemein anerkannten Regeln beruhen, sie müssen einfach zu treffen und reproduzierbar sein. Ein Weg, diese Situation zu garantieren, wäre, allgemein zugängliche Computerprogramme zur Verfügung zu stellen, um die Ermittlung von Graphensätzen zu unterstützen. Dies ist sicherlich ein Ziel, das wir anstreben,

[*] Prof. Dr. J. Bernstein, L. Shimoni
Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev
Beer Sheva 84105 (Israel)
Telefax: Int. + 972/7-237787

Prof. Dr. R. E. Davis, Dr. N.-L. Chang
Department of Chemistry and Biochemistry
The University of Texas at Austin
Austin, TX 78712-1167 (USA)
Telefax: Int. + 512/471-8696

[**] Dieser Beitrag ist die erste wissenschaftliche Zusammenarbeit von Bernstein und Davis, deren Freundschaft in ihre Tage als Mannschaftskameraden im Softball-Team des Yale University Chemistry Department Anfang der sechziger Jahre zurückreicht.

und wir arbeiten zur Zeit auch an der Entwicklung von Software, die diesen Anforderungen gerecht wird. In der Zwischenzeit halten wir es jedoch für wichtig, die Verbreitung von Mißverständnissen und falschen Vorstellungen über die Arbeit mit dieser Methode und ihre Anwendungsmöglichkeiten zu verhindern; ebenso möchten wir die Weitergabe von falsch bestimmten Graphensätzen vermeiden. Dies waren die Gründe für uns, diese Veröffentlichung zu schreiben. Wir werden zuerst kurz die wesentlichen Merkmale des graphentheoretischen Ansatzes zusammenfassen, dabei aber auf den bereits veröffentlichten, mehr formalen Ansatz verweisen. Anschließend folgt eine Reihe von ausgearbeiteten Beispielen für die Ermittlung von Graphensätzen, wobei wir auch auf einige Schwierigkeiten und Fallstricke sowie deren Vermeidung eingehen möchten. Zum Schluß möchten wir die Nützlichkeit der graphentheoretischen Analyse bei der Entdeckung der Funktionalität von H-Brücken-Mustern diskutieren, die die traditionellen Grenzen chemischer Funktionalität überschreiten.

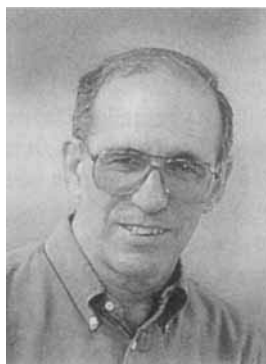
2. Die Definition von Graphensätzen

Vielleicht das Bemerkenswerteste am graphentheoretischen Ansatz zur Analyse von H-Brücken-Mustern ist die Tatsache, daß selbst komplizierte molekulare Netzwerke auf Kombinationen aus vier Mustern reduziert werden können, die durch Designatoren beschrieben werden: Ketten (**C**), Ringe (**R**), Muster von intramolekularen H-Brücken (**S**) und andere finite Muster (**D**). Die Spezifikation eines Musters wird erweitert durch die Zahl **d** der H-Brücken-Donoren (im allgemeinen, aber sicherlich nicht ausschließlich, tragen diese kovalent gebundenen Wasser-

stoffatome), die dem Designator als tiefgestellter Index folgt, und durch die Zahl **a** der H-Brücken-Acceptoren, die als hochgestellter Index angegeben wird. Zusätzlich wird die Zahl **n** der Atome im Muster als Grad des Musters bezeichnet und in Klammern angegeben. Der Deskriptor eines Graphensatzes ist damit in der Form $G_a^d(n)^{[*]}$ gegeben, wobei **G** einen der vier möglichen Designatoren repräsentiert.

Diese vier Muster und die zugehörigen Deskriptoren lassen sich am besten anhand von Beispielen erklären. Eine Kette, deren „Kettenglieder“, wie in **1**, aus jeweils vier Atomen bestehen, würde als **C(4)** bezeichnet werden, wobei je ein Donor und ein Acceptor als Schlußelement angenommen wären. In ähnlicher Weise würde die intramolekulare H-Brücke in **2** wegen des sechs Atome umfassenden Musters als **S(6)** bezeichnet werden. Stammen Donor und Acceptor aus zwei (oder mehr) *diskreten* Einheiten (Molekülen oder Ionen), so wird, wie in **3**, die H-Brücke mit **D** bezeichnet. Die Unterschiedlichkeit der Einheiten kann, wie wir später zeigen werden, chemische Gründe (d. h. die beteiligten Moleküle oder Ionen sind zwei verschiedene chemische Spezies) oder kristallographische Gründe haben (d. h. chemisch identische Moleküle sind nicht durch kristallographische Symmetrioperationen miteinander verknüpft). In **3** gibt es nur einen Donor und einen Acceptor, und das Muster besteht nur aus der H-Brücke; in diesem Fall brauchen keine weiteren Atome für die Zählung berücksichtigt werden, und der Grad des Musters (**n** = 2) kann weggelassen werden^[*]. Das vierte mögliche Muster ist schließlich in dem Ring von **4** verwirklicht. In diesem Beispiel unterscheiden sich die Wasserstoffatome im

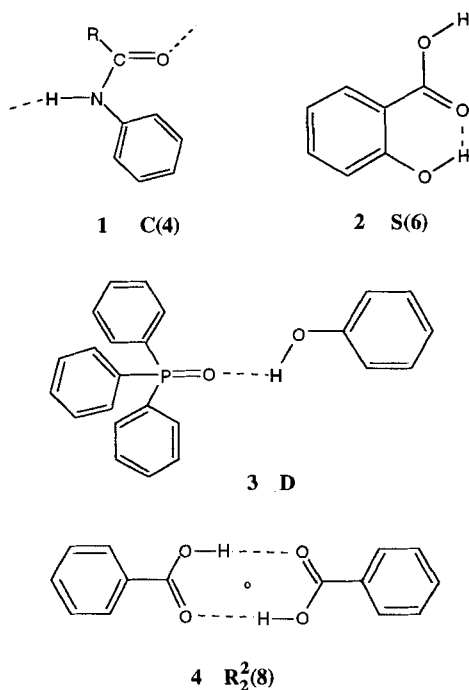
[*] Aus Gründen der Einheitlichkeit (siehe z. B. Lit. [2] und [3]) wird die Halbfettschreibweise hier beibehalten, obwohl dadurch die Gefahr der Verwechslung mit Formelnummern gegeben ist.



Joel Bernstein wurde 1941 in Cleveland, Ohio, geboren. Er studierte zunächst Chemie an der Cornell University und promovierte dann an der Yale University über Forschungen zur Spektroskopie organischer Verbindungen im Festkörper. Nach zwei Postdoc-Aufenthalten bei Ken Trueblood an der UCLA (Röntgenstrukturanalyse) und bei dem inzwischen verstorbenen Gerhardt Schmidt am Weizmann Institute of Science in Rehovoth, Israel (organische Festkörperchemie), ging er an die neugegründete Ben-Gurion University of the Negev, an der er jetzt Professor für Chemie ist. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die organische Festkörperchemie, mit besonderen Schwerpunkten auf dem Verständnis und dem Ausnutzen von Polymorphie, auf Struktur-Eigenschafts-Beziehungen und auf leitfähigen organischen Materialien. Er hatte Gastprofessuren an der University of Illinois, der Cornell University und kürzlich der University of Minnesota inne; bei letzterem setzte er eine lange Zusammenarbeit mit der inzwischen verstorbenen Margaret C. Etter fort.



Raymond E. Davis wurde 1938 in Hobbs, New Mexico, geboren. Nach dem Chemiestudium an der University of Kansas promovierte er an der Yale University über Forschungen zur Röntgenstrukturanalyse organischer Verbindungen. Danach verbrachte er zwei Jahre im Labor von David Harker am Center for Crystallographic Research, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, New York. 1966 wechselte er an die University of Texas at Austin, an der er jetzt Professor für Chemie und Biochemie ist. Er erhielt viele Auszeichnungen für seine Leistungen in der Lehre und ist Coautor eines weitverbreiteten Chemielehrbuchs. Seine Forschungen umfaßten Studien zur Struktur von organischen und metallorganischen Verbindungen, insbesondere von π -Komplexen, Phosphormakrocyclen und Metall-Phosphor-Clustern. In neuerer Zeit wandte sich sein Interesse der organischen Festkörperchemie zu, insbesondere der Untersuchung der Packung in Molekulkristallen und Methoden des „Crystal engineering“.



Ring nicht (sie sind über das im Bild angedeutete kristallographische Inversionszentrum miteinander verknüpft), sie könnten sich aber unterscheiden^[9]. Das Muster umfaßt insgesamt acht Atome, darunter zwei Donoren und zwei Acceptoren, es wird daher mit $R_2^2(8)$ bezeichnet.

Die Analyse von H-Brücken-Mustern mit Hilfe dieser vier einfachen Kategorien kann wichtige Einsichten in die Art der Erkennung sowohl zwischen gleichen als auch zwischen ungleichen Molekülen bringen. Die Überprüfung und Katalogisierung der Muster für besondere funktionelle Gruppen kann zu einer Sprache der Wechselwirkung und Erkennung zwischen diesen Gruppen führen, ähnlich der Sprache von Organikern über die Reaktivität der gleichen funktionellen Gruppen. Genauso wie chemisch sehr unterschiedliche Gruppen gegenüber einem speziellen Reagens ähnliche Reaktivitäten aufweisen können, können unterschiedliche funktionelle Gruppen aufgrund der Analyse mit diesen Deskriptoren als ähnlich in ihrer H-Brücken-Charakteristik erkannt werden. Tabelle 1 enthält ein Glossar bereits genannter und im folgenden noch definierter Begriffe.

3. Terminologie und Notation

Ein Motiv enthält nur einen Typ von H-Brücken^[3]. Charakterisiert man die Motive für alle unterschiedlichen H-Brücken in einem Netzwerk mit den vier Musterdeskriptoren des vorangegangenen Abschnitts, so erhält man eine Beschreibung des Netzwerks in Form einer Auflistung der Motive. In früheren Veröffentlichungen wurde dies als Graphensatz erster *Ordnung* N_1 bezeichnet, dem die Definition von Graphensätzen höherer Ordnung folgte, wenn es das chemische oder strukturelle Problem erforderlich machte. Im Nachhinein erscheint uns die Wahl des Begriffs „Ordnung“ als unglücklich; denn im Sprachgebrauch der Theoretischen Chemie impliziert „von zunehmender höherer Ordnung“ meist „von abnehmender Wichtigkeit“.

Tabelle 1. Glossar der verwendeten Begriffe.

Grad (eines Musters)	Zahl der Atome im Muster
Designator G (eines Musters)	Einer von vier Buchstaben, der den Grundtyp eines Musters bezeichnet: C (Kette), R (Ring), S (intramolekulares Muster), D (andere finite Muster)
Deskriptor $G_d^n(n)$ (eines Musters)	Notation, die das Muster zusammenfassend beschreibt: G : der Musterdesignator; d : der Index (tiefgestellt), der die Zahl der Donoren im Muster angibt; a : der Index (hochgestellt), der die Zahl der Acceptoren im Muster angibt; n : der Grad des Musters
Motiv	H-Brücken-Muster, in dem nur ein Typ von H-Brücke vorhanden ist
unitärer Graphensatz N_1 [a]	Auflistung der Deskriptoren aller Motive in einer Struktur
binärer Graphensatz N_2 [b]	Deskriptor eines Musters, in dem zwei Typen von H-Brücken vorkommen
elementarer/komplexer Graphensatz	für <i>einen</i> Satz von H-Brücken: elementar: Graphensatz mit dem niedrigsten Grad für diese H-Brücken komplex: jeder Graphensatz mit höherem Grad, der diese H-Brücken umfaßt

[a] Alternative Bezeichnung: Graphensatz des ersten Niveaus. [b] Alternative Bezeichnung: Graphensatz des zweiten Niveaus.

Diese Implikation war bei der Entwicklung der Graphensatz-Sprache keineswegs beabsichtigt. Es sollte im Gegenteil die Zahl der Atome und/oder H-Brücken im jeweiligen Muster zu einem Maß für die „zunehmende Größe oder Komplexität“ werden. Wir schlagen deshalb vor, *Ordnung* durch *Niveau* zu ersetzen und werden künftig ausschließlich letzteren Begriff verwenden. Die Spezifikation der Motive für die verschiedenen H-Brücken nach einer vorgeschriebenen Hierarchie^[3] entspricht der Definition eines *unitären* Graphensatzes N_1 .

Die chemisch interessanten oder topologisch charakteristischen Muster eines Systems werden oft erst dann erkennbar, wenn mehr als ein Typ von H-Brücke in der Beschreibung enthalten ist, d. h. in Graphensätzen höherer Niveaus^[5, 6]. Dies trifft auf Muster vom Typ **S**, **D** und **C** zu. Angenommen, eine Struktur enthält drei Typen von H-Brücken, die wir als *a*, *b* und *c* bezeichnen wollen. Dann wird es mehrere mögliche *binäre* Graphensätze geben, von denen jeder ein Muster beschreibt, das aus zwei dieser H-Brückentypen gebildet wird, d. h. $N_2(ab)$, $N_2(ac)$, $N_2(bc)$. Es ist weiterhin zu beachten, daß wir künftig die Notation N_2 für jeden beliebigen binären Graphensatz (d. h. jeden, der genau zwei Typen von H-Brücken umfaßt) verwenden wollen. Wir glauben, daß diese Vorgehensweise systematischer und daher leichter reproduzierbar ist als die bisherige, nach der einigermaßen willkürlich, abhängig von der zufälligen Reihenfolge, in der die Graphensätze ausgearbeitet wurden, Indices zugeordnet wurden^[6]. Die ternären Graphensätze (es kann mehr als einer möglich sein – siehe Abschnitt 12) sind diejenigen, die alle drei H-Brücken enthalten, d. h. $N_3(abc)$.

Es ist auch möglich, daß mehrere Pfade gefunden werden, die den gleichen Satz von H-Brücken, jedoch mit unterschiedlichem Grad (**n**), umfassen. Um diese Situation zu beschreiben, schlagen wir den Begriff *elementar* für den Graphensatz mit dem niedrigsten Grad und den Begriff *komplex* für diejenigen mit höherem Grad vor. Die Betrachtung einiger der für α -Glycin möglichen binären Graphensätze^[10] soll dieses Vorgehen illustrieren (Abb. 1). Der kürzeste Pfad, der die H-Brücken *a* und

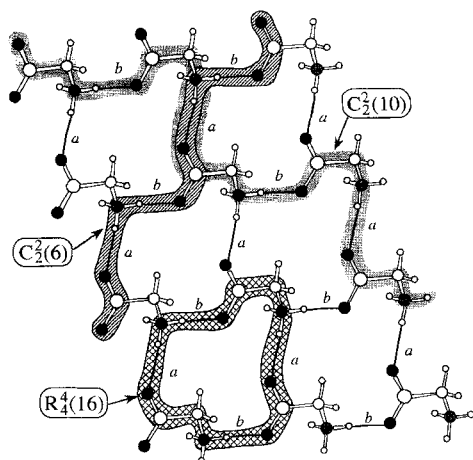


Abb. 1. Ermittlung der Graphensätze für α -Glycin auf dem binären Niveau. In dieser Abbildung, und in vielen der folgenden, werden die H-Brückentypen (schwarze Linien) durch kursive Kleinbuchstaben unterschieden; Kohlenstoff- und Wasserstoffatome werden als weiße, Sauerstoffatome als ausgefüllte und Stickstoffatome als schraffierte Kreise dargestellt.

b enthält, ergibt den binären Graphensatz $C_2^2(6)$; dies ist der elementare binäre Graphensatz für a und b . Eine längere Kette, $C_2^2(10)$, repräsentiert einen komplexen binären Graphensatz für die gleichen zwei H-Brücken. Keiner von ihnen beschreibt allerdings die offensichtlichste Eigenschaft dieser Anordnung, nämlich die Ringstruktur; diese wird mit einem weiteren komplexen Graphensatz, $R_4^4(16)$ wiedergegeben. Zusätzlich kann für ausgehende R -Muster, die mindestens eine Kante (d.h. Bindung) gemeinsam haben, eine unendliche Zahl von zunehmend größeren Ringsystemen definiert werden. Es ist möglich, binäre Graphensätze beliebig hohen Grades (zusätzliche komplexe Sätze) für die beiden H-Brückentypen in Abbildung 1 zu erzeugen, wobei jeder ein zunehmend größeres Muster repräsentiert (Schema 1).

$R_6^6(26)$ mit der Sequenz \overline{aabaab}
 $R_6^6(26)$ mit der Sequenz \overline{abbabb}
 $R_8^8(36)$ mit der Sequenz $\overline{abbaabab}$
 $R_8^8(36)$ mit der Sequenz $\overline{aabbaabb}$
 usw.

Schema 1. Beispiele für komplexe Graphensätze.

Dies spiegelt, in Graphensätzen, die „Maschendrahtzaun“-artige Struktur wider, ein zweidimensionales Netzwerk aus Ringen, die mindestens eine Bindung (Valenzbindung oder H-Brücke) gemeinsam haben^[11]. Daher muß die allgemeine Vorschrift zur Ermittlung von Graphensätzen die Möglichkeit enthalten, den Grad (n) des Musters ebenso wie die Zahl der verschiedenen H-Brücken (das Niveau) zu erhöhen. Muster, die uns als „charakteristisch“ für eine Reihe von Strukturen erscheinen können, zeigen sich manchmal erst auf höheren Niveaus oder in komplexeren Graphensätzen (oder in beidem). Dieser Punkt wird in den Abschnitten 8 und 9 nochmals veranschaulicht werden.

4. Die Wasserstoffbrückenbindung – eine Arbeitsdefinition

Die Überlegungen in diesem Abschnitt beziehen sich auf H-Brücken, obwohl im Prinzip natürlich auch andere Arten von Wechselwirkungen, z.B. $S \cdots S$ oder $C-Cl \cdots O$ in genau der gleichen Art analysiert werden können. Die graphentheoretische Analyse von H-Brücken-Systemen ist im allgemeinen ziemlich einfach, und unsere bisherige Erfahrung zeigte uns, daß Unsicherheiten meist durch eine systematische Vorgehensweise vermieden werden können.

Eine Zuordnung der Deskriptoren zu H-Brücken-Mustern erfordert die Identifizierung der Wasserstoffbrückenbindungen und nicht nur die der Wasserstoffatome, die an H-Brücken beteiligt sind. Die fragliche Struktureinheit wird im allgemeinen die kristallographische asymmetrische Einheit sein und kann ein einzelnes Molekül, eine Reihe gleicher Moleküle, ein Teil eines Moleküls, ein Komplex, mehr als ein Molekül in einem Cokristall, ein Molekül mit zugehörigen Solvensmolekülen usw. umfassen. Für diese Einheit muß bestimmt werden, wie viele verschiedene Wasserstoffatome, die an H-Brücken beteiligt sind, berücksichtigt werden müssen. Dies ist keine triviale Aufgabe. Leicht erkennbare H-Brücken sind solche, die Sauerstoff- und Stickstoffatome verbinden (z.B. $O-H \cdots O$ und $O-H \cdots N$), doch sind inzwischen auch $C-H \cdots O$ - und $C-H \cdots N$ -Brücken in das Repertoire aufgenommen worden^[12], und in Fällen, in denen sie eine wichtige Rolle für die intermolekularen Wechselwirkungen spielen, mag es wünschenswert sein, sie bei der graphentheoretischen Analyse zu berücksichtigen. Die Entscheidung, welche Wasserstoffatome in der Analyse berücksichtigt werden sollen, kann somit je nach Problem und damit abhängig von der chemischen oder strukturellen Fragestellung unterschiedlich ausfallen.

Nachdem die Wasserstoffatome definiert sind, für die eine Beteiligung an H-Brücken angenommen wird, ist es wichtig, die H-Brücken zu definieren, an denen sie beteiligt sind. An diesem Punkt angelangt, wird die Entscheidung, ob eine H-Brücke existiert oder nicht, anhand eines geometrischen Kriteriums (Abstand) gefällt werden, obwohl, wie später gezeigt werden wird, wir sicherlich auch andere Kriterien berücksichtigen müssen. Das geometrische Kriterium für die Interpretation einer Wechselwirkung als H-Brücke zu bestimmen, ist ein äußerst wichtiger und keinesfalls trivialer Schritt in diesem Prozeß. Als Ergebnis statistischer Auswertungen kristallographischer Literatur und unter Verwendung der Strukturdaten und der Statistik-Software der Cambridge Structural Database konnten charakteristische Werte für viele Arten von Wechselwirkungen, einschließlich der von H-Brücken definiert werden^[13–15]. Diese geometrischen Charakteristika sind eine äußerst wertvolle Basis für die theoretische Berechnung der elektronischen Molekülstruktur, für Kraftfeldrechnungen, für die Berechnung der Moleküldynamik, für Modeling-Studien, für die Bestimmung von Proteinstrukturen, für die Ableitung neuer Funktionen für die potentielle Energie usw. Es zeigte sich allerdings, daß die Anwendung von geometrischen Kriterien, insbesondere eines $DH \cdots A$ - oder $D \cdots A$ -Abstandstests, als strenger Test auf die An- oder Abwesenheit einer H-Brücke nicht zu rechtfertigen ist^[16]. So zeigten Jeffrey und Maluszynska^[17] in einer Übersicht über Aminosäurestrukturen, daß es zwar wahrscheinlichste Werte für $DH \cdots A$ -

und $D \cdots A$ -Abstände in H-Brücken, aber auch eine sanft abfallende Abstandsverteilungskurve jenseits des wahrscheinlichsten Wertes bis etwa 3.0 \AA für die $D \cdots A$ -Abstände gibt. Daran schließen sich $H \cdots H$ -van-der-Waals-Wechselwirkungen mit einem Maximum um 3.5 \AA an.

Die Abhängigkeit von einem strengen Test auf die An- oder Abwesenheit von H-Brücken widerspricht in vielerlei Hinsicht der Philosophie des graphentheoretischen Ansatzes und birgt eine Reihe von Gefahren. Wie bereits erwähnt, ist einer der Hauptvorteile des graphentheoretischen Ansatzes die Möglichkeit, Muster aus H-Brücken zu erkennen. In einfachen Worten ausgedrückt: Muster haben nicht immer strenge geometrische Grenzen. Daher kann beispielsweise ein angenommener Grenzwert von 3.20 \AA für einen $O \cdots O$ - oder $O \cdots N$ -Abstand zum Übersehen eines Musters führen, in dem der Abstand bei 3.21 \AA liegt und damit in seiner Bedeutung für das Gesamtschema der H-Brücken um nichts geringer ist, als es ein Abstand von 3.20 \AA wäre. Theoretisch liegt der Grenzwert mit dieser Begründung bei unendlich großen Abständen, in der Praxis definiert man allerdings, wie bereits erwähnt, nominelle Grenzwerte für die Abstände; diese sind jedoch deutlich größer als diejenigen, die derzeit gerne verwendet werden, oder diejenigen, die auf van-der-Waals-Radien beruhen, und sie sollten als variabel, abhängig vom untersuchten System, betrachtet werden. Sehr große Wechselwirkungsabstände sind nicht zu erwarten („die Natur verabscheut das Vakuum“), so daß andere Atome als Folge von Wechselwirkungen, die keine H-Brücken sind, in der Nähe liegen werden. Darüber hinaus möchten wir eindringlich auf Flexibilität bei der Festlegung von willkürlichen geometrischen Kriterien für die Bestimmung von H-Brücken-Wechselwirkungen drängen, um das Erkennen von Mustern zu gewährleisten.

Dieses Interesse am Erkennen und Definieren von H-Brücken-Mustern führte zu einer Arbeitsdefinition für Wasserstoffbrückenbindungen, die eher ihre organisatorischen Konsequenzen^[2] als ausschließlich ihre geometrischen Charakteristika enthält. Es lohnt sich, hier diese der Paulingschen Definition^[18] einer chemischen Bindung vergleichbare Definition zu wiederholen:

„A hydrogen bond is an interaction that directs the association of a covalently bound hydrogen atom with one or more other atoms, groups of atoms, or molecules into an aggregate structure that is sufficiently stable to make it convenient for the chemist to consider it as an independent chemical species.“

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es für den Chemiker in der Regel am einfachsten sein wird, ein geometrisches Ja/Nein-Kriterium zu verwenden, um nach H-Brücken zu suchen. Es werden jedoch immer mehr die Feinheiten molekularer Wechselwirkungen des unterschiedlichsten Typs erkannt^[19], und zumindest zur Zeit ist der beste Weg, diese zu erkennen, der, nach ihnen zu *suchen* und sie *anzusehen*. Glücklicherweise stehen im Zeitalter von PC-fähigen Graphikprogrammen diese Möglichkeiten einem zunehmenden Teil der Wissenschaftler offen.

In diesem Zusammenhang ist der Fall der $C-H \cdots O$ -Brücke besonders aufschlußreich. Im Kapitel „Selected Topics in Hydrogen Bonding“ der Festschrift zu Linus Paulings 65. Geburtstag im Jahr 1968^[20] hatte Jerry Donohue einen Abschnitt mit

„The $C-H \cdots O$ Hydrogen Bond: What Is It?“ überschrieben. Nach einem Überblick über die zu dieser Zeit zugegebenermaßen spärlichen kristallographischen Informationen über derartige Wechselwirkungen schloß Donohue ziemlich unverblümt mit dem Satz „It appears to me that the answer to the question in the title of this section is: ‚It isn’t‘“. Es ist wahrscheinlich keine Übertreibung, wenn man behauptet, daß diese Aussage nahezu eine ganze Generation von Chemikern traumatisierte, die deshalb den Begriff Wasserstoffbrückenbindung bei der Diskussion von $C-H \cdots O$ -Wechselwirkungen vermieden. Mindestens während der nächsten zehn Jahre waren Diskussionen über Wasserstoffbrückenbindungen auf diejenigen Fälle beschränkt, in denen das Wasserstoffatom an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden und das andere Schlußatom ein H-Brücken-Acceptor ist.

Nichtsdestoweniger gab es eine beträchtliche Zahl von strukturellen Hinweisen auf die Existenz ähnlicher Wechselwirkungen zwischen Wasserstoffatomen, die an Kohlenstoff gebunden sind, und Sauerstoff als Acceptor. So gibt es in der Struktur des triklinen Chinhydrons^[21] (des 1:1-Komplexes aus Chinon und Hydrochinon, Abb. 2) zusätzlich zu den zu erwartenden $O-H \cdots O$ -Wechselwirkungen eindeutig Wechselwirkungen zwischen CH -Gruppen und Carbonyl- oder Hydroxy-O-Atomen. Erstere bilden centrosymmetrische $R_2^2(8)$ -Ringe, die an die in Benzoesäure **4** erinnern; diese Ringe existieren auch noch in der Struktur von 1,4-Naphthochinon^[23] (Abb. 3), in der es keine

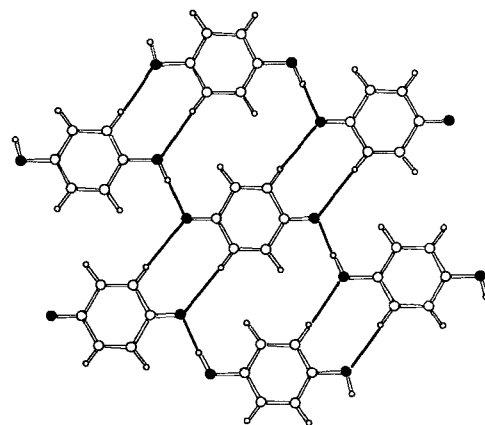


Abb. 2. Triklines Chinhydron, Ansicht der Schichtstruktur senkrecht zum zentralen Benzochinonmolekül (nach Sakurai [21]). Die Abbildung zeigt $C-H \cdots O$ (Carbonyl)-, $C-H \cdots O$ (Hydroxy)- und $O-H \cdots O$ (Carbonyl)-Kontakte [22].

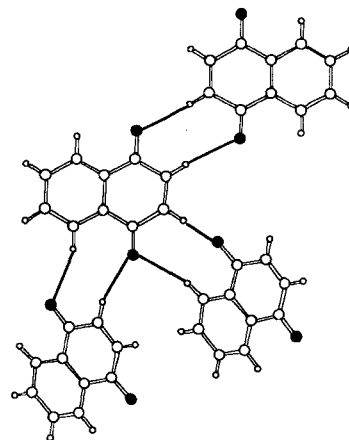
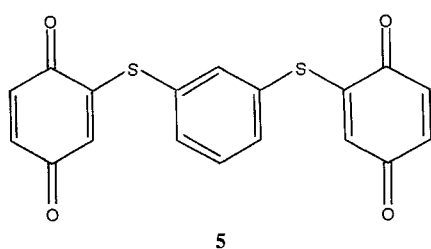


Abb. 3. Ansicht der Struktur von 1,4-Naphthochinon senkrecht zur Molekülebene mit $C-H \cdots O$ -Kontakten [22] (nach Gaultier und Hauw [23]).

Hydroxywasserstoffatome gibt. Die Untersuchung einer großen Zahl von weiteren Strukturen dieses Typs beweist zweifelsfrei die Existenz einer C–H···O-Wechselwirkung; sie wurde inzwischen geometrisch charakterisiert und paßt nun perfekt in die wachsende Familie von Wasserstoffbrückenbindungen^[12]. Der charakteristische H···O-Abstand liegt im Bereich von 2.16–2.65 Å mit einem Mittelwert bei 2.45 Å^[12, 17]. In vielen Fällen findet man diese (zumindest topologisch) centrosymmetrische $R_2^2(8)$ -Ringanordnung, die somit offensichtlich ein für diesen Typ von Wechselwirkungen charakteristisches H-Brücken-Muster ist. Ein solches Muster ist beispielsweise gut in der Kristallstruktur des Benzolderivats **5** zu erkennen (Abb. 4)^[24], auch



wenn hier der H···O-Abstand 2.8 Å beträgt. Tatsächlich gibt es in dieser Struktur offensichtlich keine weitere spezifische Wechselwirkung. Wir werden im folgenden immer versuchen, in den Kristallstrukturen H-Brücken-Muster zu identifizieren.

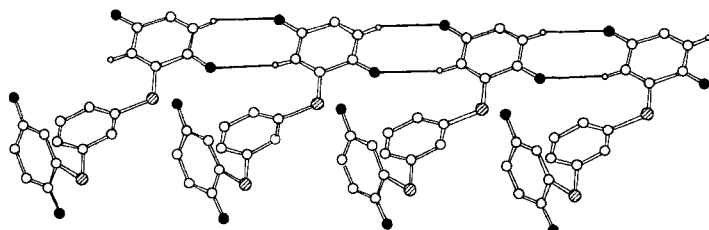
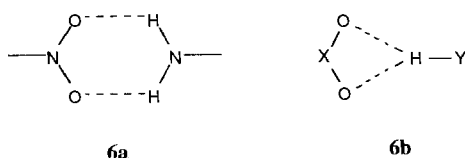


Abb. 4. Ansicht der Struktur von **5**. Die Sauerstoffatome sind schwarz gezeichnet, die nicht an H-Brücken beteiligten Wasserstoffatome der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Der C–H···O-Abstand beträgt 2.8 Å [24].

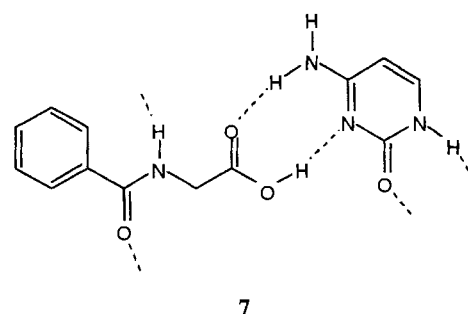
5. Eine Erinnerung und eine Warnung

Die meisten Probleme bei der Ermittlung von Graphensätzen, auf die wir aufmerksam gemacht wurden, resultierten aus der Nichtbeachtung der Definition des Wasserstoffbrückenbindungsmotivs. Die Definition soll deshalb hier, gefolgt von einem Beispiel, wiederholt werden: Ein Motiv ist ein Satz von gleichartigen H-Brücken. Der entscheidende Punkt dieser Definition ist die Bedingung, daß nur ein Typ von H-Brücke (und nicht nur ein Wasserstoffatom) vorkommen darf. Daher wäre in **6a**, wenn die



beiden Wasserstoffatome kristallographisch nicht äquivalent sind, der unitäre Graphensatz N_1 vom Typ **DD**, der auf dem binären Niveau wäre $R_2^2(6)$. In ähnlicher Weise sollten die beiden Arme einer gegabelten H-Brücke, wie in **6b**, als zwei verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen behandelt werden, wenn die beiden Arme kristallographisch nicht äquivalent sind; die Beschreibung auf dem binären Niveau für eine solche Anordnung wäre $R_2^2(4)$. Obwohl dieser Ansatz das Ermitteln von Graphensätzen auf den ersten Blick zu erschweren scheint, glauben wir, daß das Gegenteil zutrifft. Wie wir an einer Reihe von Beispielen im folgenden zeigen werden, wird die genaue Befolgung dieser Vorschrift dazu dienen, Zweideutigkeiten bei der Bestimmung von Graphensätzen zu vermeiden. Zugegeben, diesem strikten Ansatz fällt etwas vom ästhetischen Reiz der gesamten Prozedur zum Opfer, indem charakteristische und für die Unterscheidung notwendige Muster erst später im formalen Prozeß der Bestimmung von Graphensätzen erkennbar werden. Diese charakteristischen Muster, die die Verschiedenartigkeit oder Verwandtschaft von Substanzen beurteilbar und die ganze Methode so reizvoll machen, gehen jedoch keineswegs verloren; sie tauchen lediglich auf höheren Niveaus auf. Mit anderen Worten: Würde man zuerst die Muster „nach Augenmaß“ bestimmen und dann, ohne Rücksicht auf die Frage kristallographischer Abhängigkeit/Unabhängigkeit, Graphensätze, Niveaus usw. bestimmen, hätte dieser graphentheoretische Ansatz ausschließlich eine deskriptive Funktion; folgt man dagegen einer exakten Vorschrift und läßt die Graphensatzbeschreibung eines Musters sich systematisch entwickeln, so verleiht man dem Ansatz neben der deskriptiven auch eine diagnostische Funktion. Die Striktheit, die wir hier vertreten, entwickelte sich teilweise aus der Überlegung, daß Algorithmen für die Programmierung einer automatischen Prozedur, die in vorhandene Programme zur Darstellung von Kristallstrukturen und in Strukturdatenbanken wie die Cambridge Structural Database integrierbar ist, entwickelt werden müssen.

Die zwei Moleküle im Komplex **7** sind beispielsweise chemisch verschieden. Berücksichtigt man vorerst nur die Donoren und Acceptoren, die an der Ringbildung beteiligt



sind, findet man, daß die beiden H-Brücken verschieden sind, so daß in diesem Fall der Graphensatz des ersten Niveaus $N_1 = \mathbf{DD}$ ist. Das Muster, das im allgemeinen als das wirklich interessante, chemisch bedeutende und wesentliche Muster betrachtet wird, wiederum $R_2^2(8)$, tritt erst auf dem binären Niveau auf, das definitionsgemäß zwei H-Brückentypen enthält.

6. Eine Verfahrensvorschrift für die Bestimmung von Graphensätzen

Durch unabhängige Arbeiten in Austin und Beer Sheva fanden wir heraus, daß es ein natürliches Vorgehen für die Ermittlung der Graphensätze von H-Brücken-Systemen gibt^[25]. Natürlich wird jeder Wissenschaftler die Abkürzungen und Zweckmäßigkeiten finden, die seinem Rechenprogramm und vielleicht auch seinem wissenschaftlichen Hintergrund und seinen Neigungen entsprechen, doch wird ein Vorgehen der hier beschriebenen Art die Bestimmung von Graphensätzen relativ einfach und, was weit wichtiger ist, reproduzierbar machen.

Zwei Computerprogramme werden benötigt: eines, das die Geometrie berechnen kann, einschließlich intermolekularer Abstände unter Nutzung von Symmetrioperationen und Translationen in Raumgruppen, und ein zweites, das Kristallstrukturen, vorzugsweise in Stereodarstellung, wiedergeben und rotieren sowie einfach symmetrie- und translationsäquivalente Moleküle hinzufügen und entfernen kann. Wir verwenden häufig Strukturen aus der Cambridge Structural Database (CSD) und empfinden es daher als besonders angenehm, wenn die Geometrieberechnungs- und die Darstellungsprogramme die CSD-Daten ohne weitere Modifizierungen verwenden können^[26].

Für den Gesamtvorgang ist es besonders hilfreich, wenn alle Berechnungen auf Koordinatensätzen basieren, die erkennbare chemische Einheiten definieren; andernfalls kann man sich leicht in einem Gewirr von Symmetrioperationen verlieren. Für die Entscheidung, welche Wasserstoffatome betrachtet werden müssen, werden mit dem ersten Programm die möglichen H-Brückenlängen berechnet. Danach muß entschieden werden, welche Wechselwirkungen als H-Brücken berücksichtigt werden sollen; die in Abschnitt 4 zitierten nominellen Abstandswerte sollten dabei als vernünftige Startkriterien dienen. Zu diesem Zeitpunkt sollten intramolekulare S-Motive identifiziert werden.

Unter Verwendung der Symmetriepositionen der berechneten Acceptoratome für intermolekulare H-Brücken kann man nun die molekulare Umgebung der H-Brücke aufbauen. Dies wird erreicht, indem man in der Graphikausgabe das/die Referenzmolekül(e) (seine/ihre Koordinaten wurden ursprünglich für Darstellung und Berechnung verwendet) und, wenn nötig, ein Nachbarmolekül, das mit ihm/ihnen über H-Brücken verbunden ist, generiert. Liegt ein kristallographisches Inversionszentrum (oder, weniger häufig, eine 3-, 4- oder 6-Achse) für die durch H-Brücken verbundenen Moleküle vor, so handelt es sich um ein **R**-Motiv. Ein **R**-Motiv kann auch durch Rotation um eine zweizählige Achse oder durch Spiegelung an einer Ebene erzeugt werden; aus Gründen, die mit der Packungseffizienz zusammenhängen, sind solche Anordnungen in den Kristallstrukturen von organischen Molekülen jedoch extrem selten^[27]. Das Fehlen eines Inversionszentrums läßt darauf schließen, daß wahrscheinlich ein Motiv vom Typ **C** oder **D** vorliegt, wobei ersteres aus Translationen der Elementarzelle oder aus Symmetrieelementen der zweiten Art (Schraubenachsen, Gleitspiegelebenen) und letzteres bei Abwesenheit jeglicher Symmetrie in der Beziehung der beiden Moleküle resultiert. Als finite Elemente sind **D**-Motive des ersten Niveaus relativ einfach zu erkennen. Nachdem man den Musterdesignator bestimmt hat, muß man den Grad des Musters ermitteln, indem man die beteiligten Atome

zählt. Bei **C**-Motiven beginnen wir im allgemeinen an einem Wasserstoffatom, überqueren die H-Brücke und gehen dann weiter, bis wir das gleiche Wasserstoffatom in einem symmetrieäquivalenten Molekül erreicht haben. Es ist besonders aufschlußreich, diese Prozedur immer nur für ein Molekül gleichzeitig durchzuführen und jedes Molekül, das der Darstellung hinzugefügt wird, sorgfältig zu beschriften. Es mag notwendig sein, Symmetrioperationen zu wiederholen, um ein besonderes H-Brücken-Motiv zu vervollständigen oder zu erweitern. Auf diese Art kann ein Motiv nach dem anderen erzeugt werden. Wir fanden es zweckmäßig, als permanente Aufzeichnung der graphentheoretischen Analyse auf Ausdrucken die Motive farblich unterschiedlich zu markieren.

Nach der Identifizierung der Motive und der Graphensätze des ersten Niveaus können, wenn nötig, durch systematische Kombination der verschiedenen H-Brücken die Graphensätze höherer Niveaus bestimmt werden. Wir bezeichnen die Motive, entsprechend der bekannten Hierarchie der Graphensätze des ersten Niveaus^[3], mit *a*, *b*, *c* usw. Anschließend werden die binären Paar-Graphensätze $N_2(ab)$, $N_2(ac)$, $N_2(bc)$, ... erzeugt. Für drei H-Brücken ergeben sich beispielsweise drei elementare unitäre Motivdeskriptoren und drei elementare binäre Graphensätze; vier H-Brücken entsprechen vier elementaren Motivdeskriptoren und sechs elementaren binären Graphensätzen. Die „Buchhaltung“ für diesen Prozeß wird durch die Verwendung einer Ergebnistabelle in Form einer Matrix erleichtert; in dieser erscheinen die unitären Motivdeskriptoren als Hauptdiagonalelemente, und die binären Graphensatzdeskriptoren stehen außerhalb der Hauptdiagonalen. Dies wird an Anthranilsäure (Tabelle 2 in Abschnitt 10) und Iminodiessigsäure (Tabelle 3 im Anhang) veranschaulicht. Sätze von höheren Niveaus – ternär, quaternär usw. – können nach Belieben erzeugt werden. Die Graphensatzbeschreibung eines komplexen Netzwerks kann oft, wie schon diskutiert, zu einem besseren Verständnis der charakteristischen chemischen/strukturellen Eigenschaften der Wasserstoffbrückenbindung führen.

Zumindest bisher haben wir das Problem der Direktionalität von H-Brücken-Mustern noch nicht angesprochen. Schon für eine paarweise Kombination von Motiven, wie **DD**, besteht jedoch sicherlich diese Möglichkeit. In cyclischen Systemen, **R**, die durch Rotation um eine kristallographische Achse erzeugt wurden, existiert, abhängig von der Art der elementaren Einheit, aus der das **R**-Motiv erzeugt wurde, und der An- oder Abwesenheit von Symmetrieelementen zusätzlich zur Drehachse, eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten. Auch wurde, von Jeffrey und Saenger^[16], die Unterscheidung zwischen homodromen und heterodromen Mustern in cyclischen Systemen diskutiert. Die Angabe des Sinns solcher Muster würde einen zusätzlichen Index im Musterdeskriptor erfordern; wir ziehen es hier allerdings vor, die Notation so einfach wie möglich zu halten.

7. Strukturaspekte als Motivation für die graphentheoretische Analyse

Im restlichen Teil dieser Übersicht werden wir einige Fragen aufwerfen und versuchen zu beantworten, die im Verlauf unserer Versuche, mit dem Graphensatzformalismus Ähnlichkeiten

und Unterschiede im Packungsmuster verwandter Strukturen zu verstehen, aufgekomen sind. Da viele der im folgenden zitierten Beispiele aus diesen Studien stammen, mag es sinnvoll sein, anhand von zwei beispielhaften Gebieten, auf denen der graphentheoretische Ansatz erfolgversprechend scheint, unsere Motivation aufzuzeigen.

Das Hauptaugenmerk in Beer Sheva lag auf der Untersuchung polymorpher Systeme mit dem zusätzlichen Ziel, einige Richtlinien für das Verständnis der Änderungen in H-Brücken-Netzwerken bei der Transformation einer polymorphen Form in eine andere zu entwickeln. Zwei veröffentlichte Beispiele haben die Nützlichkeit der graphentheoretischen Analyse von H-Brücken in solchen Systemen gezeigt^[5, 6]. Ein Arbeitsgebiet in Austin umfaßt den Vergleich von H-Brücken-Mustern der gleichen Verbindung in enantiomeren und racemischen kristallinen Formen – eine Beziehung ähnlich der Polymorphie – vor allem unter den Aspekten Enantiomerentrennung und racemische gegenüber Konglomeratkristallisation. In einem Teilgebiet dieser Arbeiten geht es um die Aminosäuren; chemische Ähnlichkeiten innerhalb dieses Satzes an Strukturen liefern uns eine weitere Kette von Beziehungen, die wir mit Graphensätzen verfolgen können.

Sicherlich ist eine Ursache für die Existenz polymorpher Formen in organischen Kristallen die Möglichkeit, unterschiedliche H-Brücken-Muster auszubilden, was sich in vielen Fällen auch in Unterschieden in den Graphensätzen manifestiert, die man

für Polymorphe einer Verbindung findet^[28]. Genauso ist die Möglichkeit, verschiedene H-Brücken-Muster ausbilden zu können, sicherlich ein möglicher Faktor, der die relativen Stabilitäten von racemischen und enantiomeren Kristallen einer bestimmten Verbindung bestimmt. Es gibt jedoch auch Fälle, in denen die Graphensätze eines Racemat/Enantiomerenpaares oder zweier Polymorphe auf allen Niveaus identisch sind. In solchen Fällen sind die unterschiedlichen Strukturen sicherlich nicht direkt auf Unterschiede in den H-Brücken-Mustern zurückzuführen, sondern eher auf Feinheiten der *Energetik* von H-Brücken innerhalb des Netzwerks sowie auf weitere Feinheiten der Energetik von Nicht-H-Brücken-Wechselwirkungen zwischen den H-Brücken-Netzwerken.

Als Beispiel für ein Strukturpaar, bei dem die enantiomeren und racemischen Strukturen auf allen Niveaus identische H-Brücken-Muster haben, seien die Strukturen von D,L-Alanin^[29] (Abb. 5 oben) und L-Alanin^[30] (Abb. 5 unten) angeführt. Ein Vergleich der Bilder läßt vermuten, daß die H-Brücken-Muster der beiden Strukturen in jeder Beziehung identisch sind, ein Eindruck, der durch die unitären Graphensätze $C(5)C(5)C(5)$, verstärkt wird. Die Graphensätze der höheren Niveaus, hier nicht eingezeichnet, stimmen ebenfalls überein – $C_1^1(4)$ für den elementaren (a,b)-Graphensatz, $R_1^1(14)$ und Ringe mit höherem Grad für komplexe (a,b)-Graphensätze (analog zu α -Glycin, siehe Abb. 1), $C_2^2(6)$ für den elementaren (a,c)-Graphensatz usw.

Eine ähnliche Situation liegt bei den beiden polymorphen Strukturen α -D,L-Methionin^[31] (Abb. 6 oben) und β -D,L-Methionin^[31] (Abb. 6 unten) vor; für beide ist der unitäre Gra-

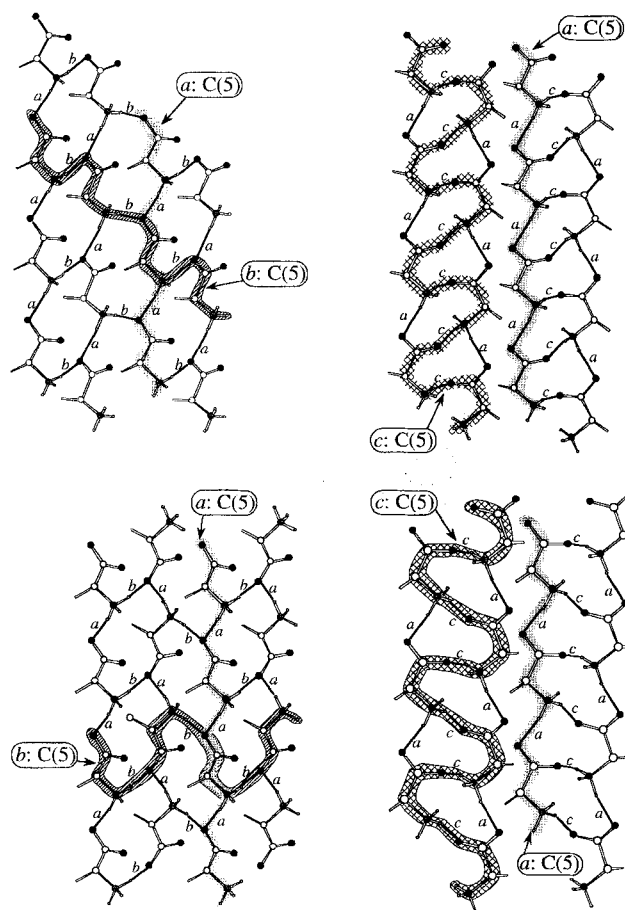


Abb. 5. H-Brücken-Muster für die Strukturen von D,L-Alanin (oben) und L-Alanin (unten). Links sind jeweils die mit a und b, rechts die mit a und c bezeichneten H-Brücken wiedergegeben.

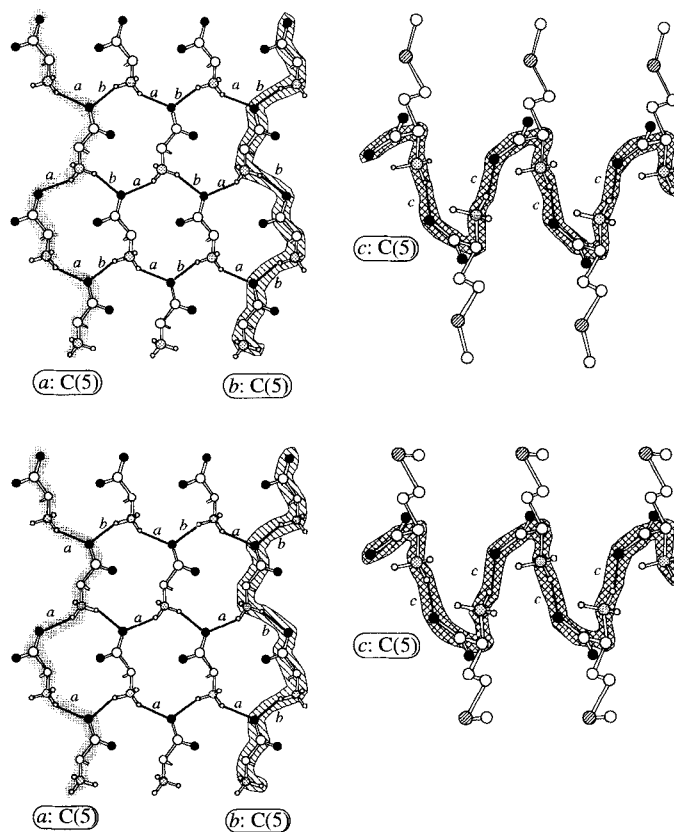


Abb. 6. H-Brücken-Muster für die Strukturen von α -D,L-Methionin (oben) und β -D,L-Methionin (unten). Links sind jeweils die mit a und b, rechts die mit c bezeichneten H-Brücken wiedergegeben.

phensatz $C(5)C(5)C(5)$. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Strukturen liegt in der Konformation der terminalen CH_3 -S-Gruppe. Die Graphensätze der höheren Niveaus, hier wiederum nicht eingezeichnet, stimmen ebenfalls überein – $C_2^1(4)$ für den elementaren (a,b) -Graphensatz, $R_1^1(12)$ und Ringe mit höherem Grad für die komplexen (a,b) -Graphensätze (wieder analog zu α -Glycin, siehe Abb. 1), $R_1^1(12)$ für den elementaren (a,c) -Graphensatz usw.

Der Vergleich der eben diskutierten vier Strukturen mit der von α -Glycin (Abb. 1) enthüllt etwas wesentliches: Identische Graphensatznotationen auf einem Niveau – z.B. ist der unitäre Graphensatz für alle fünf Strukturen $C(5)C(5)C(5)$ – stellen nicht sicher, daß die Muster auf allen Niveaus identisch sind. Die graphischen Darstellungen und, mit noch größerer Sicherheit, die formal abgeleiteten Graphensätze der höheren Niveaus zeigen eindeutig, daß drei verschiedene strukturelle Anordnungen von diesen fünf Strukturen repräsentiert werden. Wenn Unterschiede in den Graphensätzen von Mustern auftauchen, folgt notwendigerweise, daß die Muster verschieden sind; man sollte jedoch erst dann folgern, daß Muster identisch sind, wenn gezeigt wurde, daß alle Graphensätze, sowohl die elementaren, als auch die komplexen, auf allen Niveaus für diese Strukturen die gleichen sind^[32]. Wir möchten daher nochmals eindringlich darauf hinweisen, daß der diagnostische Wert der graphentheoretischen Analyse ohne ein systematisches und gründliches Vorgehen, in allen, außer den einfachsten Fällen, wohl durch Computeralgorithmen unterstützt, sehr viel geringer wäre oder sogar verloren ginge.

8. Ringe, Ketten oder beides?

In vielen Strukturen besteht das H-Brücken-Muster offensichtlich aus Ketten, deren „Kettenglieder“ Ringe enthalten. Ein solches Muster findet man in der triklinen Form von Tetramethyl- β -oxoglutarinsäure (TOXGLU10, Abb. 7 a). Es gibt keine kristallographische Symmetrie innerhalb des Moleküls; die Ringe an beiden Enden der Moleküle, die durch H-Brückenbildung entstanden sind, befinden sich an verschiedenen Inversionszentren, so daß jedes Carbonsäuredimer auf dem ersten Niveau erscheint. Das Motiv für beide H-Brücken (a und b) ist $R_2^2(8)$; dies ergibt den elementaren unitären Graphensatz $R_2^2(8)R_2^2(8)$. Der elementare binäre Graphensatz ist $C_2^2(16)$, wobei nur durch einen Arm eines jeden Dimerrings gezählt wird. Diese elementare Darstellung weist jedoch nicht adäquat auf die Gegenwart eines Rings als charakteristisches topologisches Element hin, das dieses H-Brücken-Muster von einem einfachen Kettenmuster unterscheidet; wir könnten dieses Muster als „Kette aus Ringen“ bezeichnen. Für solche Systeme empfehlen wir eine Notation, in der die Ringbezeichnung in eckigen Klammern an die Kettenbezeichnung angehängt wird, so daß die erweiterte Notation für dieses Muster $C_2^2(16)[R_2^2(8)]$ lautet^[3].

Ein ähnlicher Fall ist N -Methyl-4-nitroanilin $8^{[33a]}$ mit dem elementaren binären Graphensatz $R_1^1(4)^{[33b]}$. Eine Beschreibung der Kette mit der komplexen binären Notation $C_2^1(8)$ wäre nicht eindeutig, da man sich, ein (unseres Wissens) hypothetisches Muster wie 9 mit der gleichen Bezeichnung vorstellen könnte. Unter Verwendung der oben eingeführten Klammernotation ist die volle Bezeichnung für die Struktur 8 $C_2^1(8)[R_1^1(4)]$.

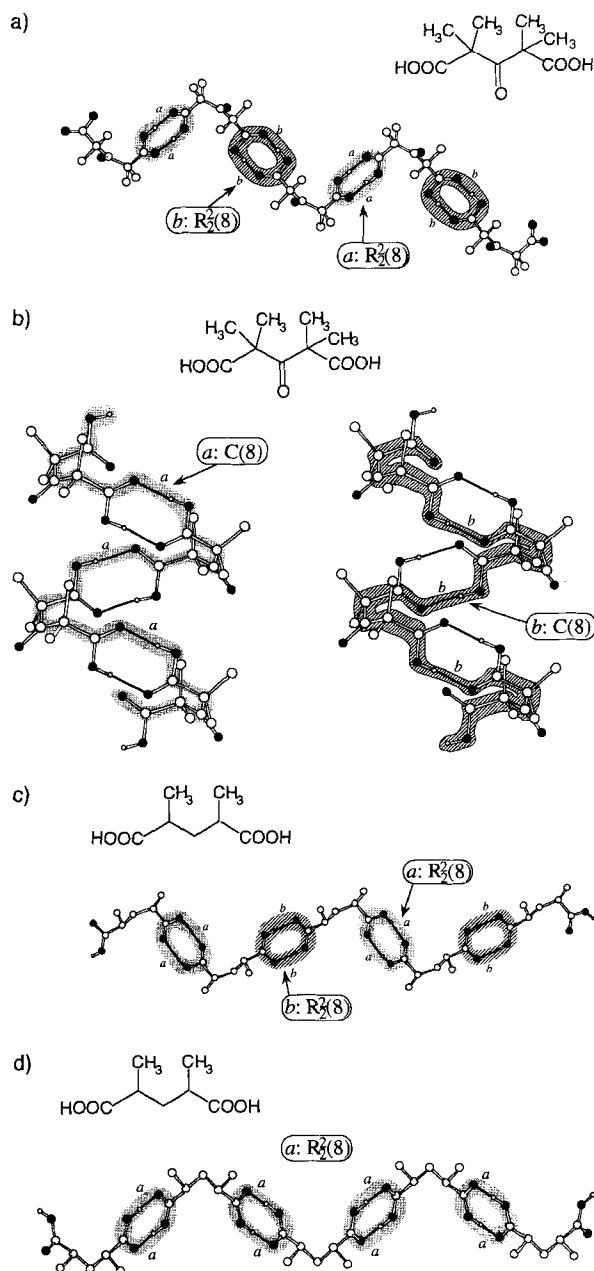
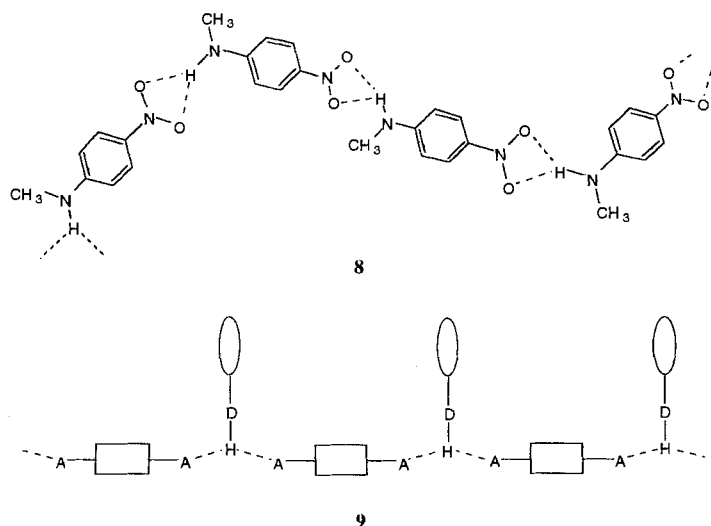
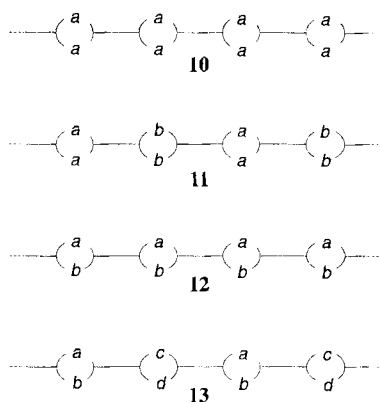


Abb. 7. H-Brücken-Muster für die Strukturen von a), b) Tetramethyl- β -oxoglutarinsäure (zwei kristallographisch unabhängige Ringe in der Kette bei der triklinen Form (a)), zwei Möglichkeiten für den Aufbau einer Kette bei der monoklinen Form (b)), c) *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure (zwei kristallographisch unabhängige Ringe in der Kette), d) *rac*- α,α' -Dimethylglutarsäure (man erkennt, wie durch Symmetrie alle $R_2^2(8)$ -Muster äquivalent werden).

Einige Möglichkeiten für die Bildung einer Kette aus Ringen sind schematisch als **10–13** dargestellt, wobei a bis d jeweils einen H-Brückentyp bezeichnet. In **10** sind alle H-Brücken kristallographisch äquivalent, was bedeutet, daß Symmetriebeziehungen sowohl innerhalb der Moleküle als auch zwischen ihnen existieren; daher findet man diese Kette aus Ringen auf dem ersten Niveau. Beispiele für solche Ketten sind die β -Form von Oxalsäure (siehe Abschnitt 9), *rac*-Dimethylglutarsäure (RADMGA, Abschnitt 9) und β -Ketoglutarinsäure^[34]. Wenn das Molekül keine Symmetrie aufweist, jeder Ring aber um ein Symmetrieelement angeordnet ist (das wird meist ein Inversionszentrum sein), entsteht das Muster **11**, bei dem eine Kette aus Ringen auf



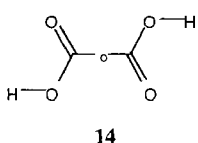
dem zweiten Niveau gefunden wird. Beispiele für **11** sind *meso*-Dimethylglutarsäure (GLUTAC10, Abschnitt 9), die trikline Tetramethyloxoglutarsäure (TOXGLU10, siehe oben) und die



Form I von Amobarbital (Abschnitt 10). Das Fehlen von Symmetrie im Ring oder im Molekül kann, wiederum auf dem zweiten Niveau, das Muster **12** ergeben, z.B. in der monoklinen Tetramethyloxoglutarsäure (TOXGLU11, Abschnitt 9). Das Muster **13** würde nur auf dem vierten Niveau erscheinen, da vier verschiedene H-Brücken beteiligt sind. Dies könnte beispielsweise dann vorkommen, wenn benachbarte Reste in der Kette kristallographisch verschieden sind, z.B. in einem Cokristall (mit Solvatmolekülen), in einer ionischen Struktur oder in einer Struktur mit mehr als einer Formeleinheit pro asymmetrischer Einheit ($Z' > 1$). Die Form II von Amobarbital (Abschnitt 10) ist ein Beispiel für ein solches Muster.

9. Kristallographische Symmetrie innerhalb und zwischen Molekülen

Im vorangegangenen Abschnitt haben wir die Auswirkungen von kristallographischer Symmetrie zwischen und/oder innerhalb von Molekülen kurz angesprochen. In ähnlicher Weise haben wir in Abschnitt 2 festgestellt, daß die Ringstruktur bei Benzoesäure **4** auf die Anwesenheit eines kristallographischen Inversionszentrums zurückzuführen ist. In diesem Fall sind die



beiden H-Brücken wegen des Inversionszentrums identisch; dies ergab den mittlerweile vertrauten $R_2^2(8)$ -Ring als elementaren unitären Graphensatz. In der β -Form von Oxalsäure **14**^[35] enthält

die asymmetrische Einheit nur ein halbes Molekül; das Gesamtmolekül wird durch ein kristallographisches Inversionszentrum erzeugt, so daß es *nur eine* kristallographisch unabhängige OH-Gruppe in dieser Struktur gibt. Ein zusätzliches Inversionszentrum, das in der gleichen Weise wirkt wie in der Struktur der Benzoesäure, erzeugt das Muster $R_2^2(8)$. Die Kristallstruktur (Abb. 8) enthält, deutlich zu erkennen, Ketten, die sich aus Ringen zusammensetzen, die wiederum durch die Moleküle verbunden sind, so daß das Muster auf dem ersten Niveau vollständig als $C(5)[R_2^2(8)]$ beschrieben ist.

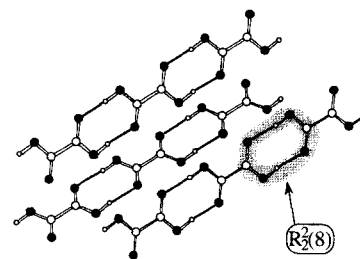


Abb. 8. Die Struktur der β -Form von Oxalsäure mit dem für viele Carbonsäuren typischen $R_2^2(8)$ -Ringmuster, das hier wegen der Bifunktionalität des Moleküls zu einer Kettenstruktur führt.

Die Glutarsäurederivate in Abbildung 7 mögen die Vorstellungen dieses und des vorangegangenen Abschnitts weiter veranschaulichen.

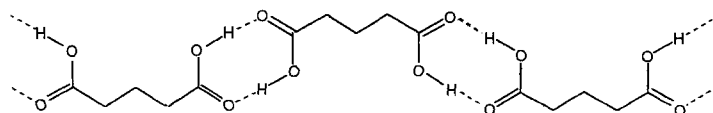
TOXGLU10: Wie bereits diskutiert, ist das Motiv für die H-Brücken *a* und *b* der triklinen Form von Tetramethyl- β -oxoglutarsäure (Abb. 7a)^[36] $R_2^2(8)$, was zum *elementaren* unitären Graphensatz $R_2^2(8)R_2^2(8)$ führt. Der elementare binäre Graphensatz ist $C_2^2(16)$ mit der erweiterten Notation $C_2^2(16)[R_2^2(8)]$.

TOXGLU11: In der monoklinen Form von Tetramethyl- β -oxoglutarsäure (Abb. 7b)^[37] existiert keine kristallographische Symmetrie innerhalb des Moleküls oder, um die zwei H-Brücken im Molekül aufeinander abzubilden. Das Motiv für die H-Brücken *a* und *b* ist $C(8)$, woraus sich der *elementare* unitäre Graphensatz $C(8)C(8)$ ergibt. Da das Carbonsäuredimer zwei kristallographisch unabhängige H-Brücken enthält, erscheint die vertraute Notation, $R_2^2(8)$, im elementaren binären Graphensatz.

GLUTAC10: Die trikline Form von *meso*- α,α' -Dimethylglutarsäure (Abb. 7c)^[38] weist das gleiche Symmetrie- und Packungsmuster wie TOXGLU10 auf. Der *elementare* unitäre Graphensatz ist $R_2^2(8)R_2^2(8)$ und der elementare binäre $C_2^2(16)$, in der erweiterten Notation $C_2^2(16)[R_2^2(8)]$.

RADMGA: Bei *rac*- α,α' -Dimethylglutarsäure (Abb. 7d)^[39] befinden sich die Moleküle auf kristallographischen Symmetrieelementen (zweizähligen Drehachsen) und die H-Brücken an den Molekülenden sind um Inversionszentren herum angeordnet. Es gibt daher nur einen kristallographisch unabhängigen H-Brückentyp. Das Motiv könnte entweder als $R_2^2(8)$ beschrieben werden, um den Ring hervorzuheben, oder als $C(8)$, um die Kette zu betonen. Zur Zeit definieren die Vorschriften für die Bestimmung von Graphensätzen keine Priorität, wenn es zwei oder mehr Möglichkeiten mit dem gleichen Grad, hier acht, gibt. Wir empfehlen daher die Notation für „Ketten aus Ringen“ aus dem vorangegangenen Abschnitt, $C(8)[R_2^2(8)]$.

Das gemeinsame Muster in diesen vier Glutarsäurederivaten ist die Kette aus Ringen, wie sie in **15** dargestellt ist. Es handelt sich um eine Kette mit der Periodizität acht, die achtgliedrige Ringe enthält: $C(8)[R_2^2(8)]$. Diese Notation taucht direkt als unitärer Graphensatz bei der formalen Analyse von RADMGA



15

auf. Bei den anderen drei Strukturen würde man sie in den komplexen binären Graphensätzen mit der Periodizität 16 und zwei $R_2^2(8)$ -Ringen finden, also $C_2^2(16)[R_2^2(8)]$; wir erkennen dies als das *Doppelte* des zugrundeliegenden Musters $C(8)[R_2^2(8)]$. Dies veranschaulicht noch einmal, daß ein formaler, systematischer Ansatz schließlich zu erkennbar ähnlichen Graphensatzbezeichnungen führt, wenn es gemeinsame Merkmale gibt. Darüber hinaus wird die zusätzliche Notwendigkeit deutlich, die Graphensätze nicht nur auf gemeinsame Merkmale, sondern auch auf das *mehrfache* Vorkommen gemeinsamer Merkmale hin zu untersuchen.

10. Strukturen mit mehr als einem Molekül in der asymmetrischen Einheit ($Z' > 1$)

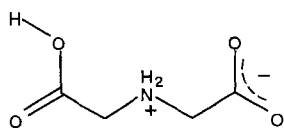
In einer erheblichen Zahl von Kristallstrukturen gibt es mehr als ein Molekül in der asymmetrischen Einheit. In solchen Fällen ist die strukturelle/chemische Fragestellung, ob diese Moleküle identische oder verschiedene H-Brücken-Muster aufweisen. Wenn sich die Muster unterscheiden und die Struktur eine aus einem Satz verwandter Strukturen ist, stellt sich die Frage, ob es Muster gibt, die Molekülen in der asymmetrischen Einheit und diesen anderen Strukturen gemeinsam sind.

Kristallographisch sind zwei oder mehr Moleküle in der asymmetrischen Einheit völlig unabhängig. Wenn sie laut graphentheoretischer Analyse unterschiedliche H-Brücken-Muster aufweisen, dann unterscheiden sie sich auch in der molekularen Erkennung. Wenn kristallographisch nicht äquivalente Moleküle die gleiche H-Brücken-Umgebung haben, ist es dann notwendig, für jedes einen Graphensatz zu definieren? Und wenn sie nicht die gleiche Umgebung haben, wie sollte die Vorschrift zur Definition des Graphensatzes im allgemeinen Fall lauten?

Wir haben kürzlich einen Überblick über polymorphe Strukturen erstellt, bei denen jeweils wenigstens eine der Strukturen mehr als ein Molekül in der asymmetrischen Einheit enthält. Obwohl es kein erschöpfender Überblick war, gab es doch Hinweise auf die Vielzahl der möglichen Fälle. Die Beispiele, die wir hier vorstellen, sollen die Vorschrift für die Definition von Graphensätzen in vielen derartigen Fällen illustrieren^[40].

Unsere erste Begegnung mit diesem Problem war die Analyse der trimorphen Iminodiessigsäure **16**^[51]. In diesem Fall enthält die Form 2 zwei Moleküle mit identischen H-Brücken-Mustern in der asymmetrischen Einheit. Die beiden Moleküle wurden daher als identisch behandelt und die Bestimmung des Graphensatzes gab dies für eines davon wider. Obwohl die chemische

Bedeutung dieser Analyse davon nicht betroffen ist, glauben wir, aufgrund unserer späteren Erkenntnisse, daß jedes der Moleküle getrennt behandelt hätte werden sollen. Eine Neubestimmung der Graphensätze

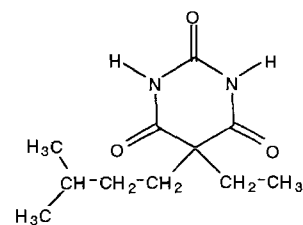


16

für die Form 2 von Iminodiessigsäure mit dem hier entwickelten Verfahren ist im Anhang zu finden.

Das Problem und seine Lösung sollen hier an den zwei bekannten polymorphen Formen von Amobarbital (5-Ethyl-5-isoamylbarbitursäure) **17** aufgezeigt werden. Form I enthält ein Molekül in der asymmetrischen Einheit, Form II zwei^[42]. Das Molekül verfügt über zwei Wasserstoffatome, die an H-Brücken beteiligt sein könnten, und über drei Carbonylgruppen als potentielle Acceptoren. Auf dem ersten Niveau erhält man bei Form I (Abb. 9a) für alle H-Brücken centrosymmetrische $R_2^2(8)$ -Muster, so daß der unitäre Graphensatz einfach $N_1 = R_2^2(8)$ ist.

In Form II dagegen gibt es vier verschiedene Arten von Wasserstoffatomen, die bei der Definition des unitären Graphensatzes berücksichtigt werden müssen. Den relevanten Teil der Struktur zeigt Abbildung 9b. Die beiden Wasserstoffatome von Molekül A bilden H-Brücken mit den Carbonylgruppen von Molekül B und umgekehrt. Jede dieser Kombinationen ist ein



17

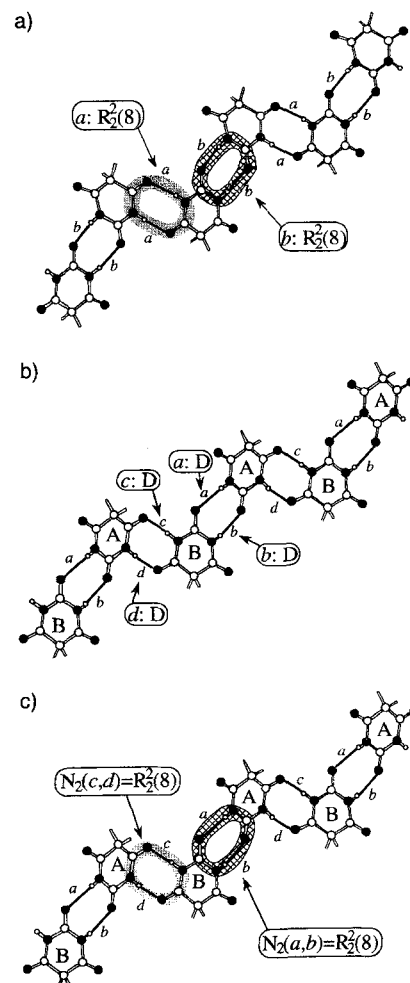
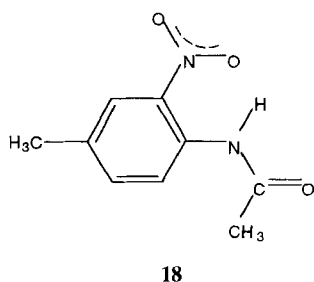


Abb. 9. Die Bestimmung der Graphensätze für die beiden Polymorphe von Amobarbital **17**. Die Seitenketten sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. a) Form I, Motive des ersten Niveaus; b) Form II, Motive des ersten Niveaus (A und B bezeichnen die zwei verschiedenen Moleküle in der asymmetrischen Einheit); c) Form II, zwei der binären Graphensätze.

D-Motiv; der unitäre Graphensatz für Form II ist daher $N_1 = \text{DDDD}$. Selbst ein oberflächlicher Vergleich der Abbildungen **9a** und **9b** zeigt eine große Ähnlichkeit der beiden, die die unitären Graphensätze bisher nicht widerspiegeln. Zwei der binären Graphensätze für Form II (*a,b*) und (*c,d*) sind $R_2^2(8)$ (Abb. 9c), was die Identität mit der unitären Repräsentation von Form I zeigt. Die so ermittelten Graphensätze tragen dazu bei, die großen Ähnlichkeiten beider Strukturen zu zeigen. Diese Ähnlichkeiten setzen sich auf höheren Niveaus fort. So findet man das offensichtliche Merkmal der „Kette aus Ringen“, das in Form I auf dem zweiten Niveau beschrieben wird, in Form II auf dem vierten Niveau. Da die Zahl der Wasserstoffatomarten in Form II doppelt so groß ist wie in Form I, gibt es in ersterer auch doppelt so viele Niveaus wie in letzterer. Formale Identitäten von Graphensätzen können daher bei diesen beiden niemals bei Sätzen des gleichen Niveaus auftreten. Nichtsdestoweniger wird eine Kombination aus systematischer Bestimmung der



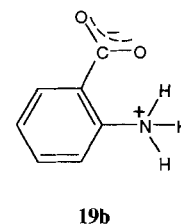
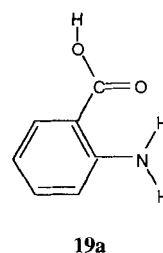
Graphensätze und sorgfältiger visueller Untersuchung solche Ähnlichkeiten aufzeigen.

Ein weiteres Beispiel ist trimorphes 4-Methyl-2-nitroacetanilid **18**^[43–45]. Die Polymorphe 1 und 2 enthalten jeweils ein Molekül in der asymmetrischen Einheit, Polymorph 3 enthält zwei.

Das Molekül verfügt über ein Wasserstoffatom, das ohne Zweifel eine H-Brücke bilden kann. Der geeignetste Acceptor für dieses Wasserstoffatom ist das Carbonylsauerstoffatom, obwohl die Sauerstoffatome der Nitrogruppe ebenfalls leicht basisch sind. Sofern das Wasserstoffatom nicht an zwei verschiedenen H-Brücken beteiligt ist, sollte der unitäre Graphensatz bei den Formen 1 und 2 durch ein und bei Form 3 durch zwei Motive definiert sein. Die Graphensätze sind in Abbildung 10 dargestellt. Form 1 weist ein **C(4)**-Motiv auf, das auf eine $N-H \cdots O=C$ -Brücke zurückzuführen ist, während in den Formen 2 und 3 ein **S(6)**-Motiv auftritt, zurückzuführen auf eine

intramolekulare $N-H \cdots O-N$ -Brücke^[46]. In diesem Fall sind die unitären Graphensätze für die beiden Moleküle in der asymmetrischen Einheit von Form 3 und für das eine von Form 2 identisch.

Eine andere Situation liegt bei Anthranilsäure **19** vor, einer weiteren trimorphen Verbindung, deren Strukturchemie eingehend untersucht wurde^[47–54]. Dieser Fall veranschaulicht eine Reihe von Aspekten der Wahl von Abstandskriterien zur Definition von H-Brücken-Netzwerken. Das Molekül kann entweder in der neutralen Form **19a** oder in der zwitterionischen Form **19b** vorliegen. In beiden Fällen verfügt jedes Molekül über drei Wasserstoffatome, die eine Wasserstoffbrückenbin-



dung eingehen könnten. Im neutralen Molekül ist ganz offensichtlich das Carbonylsauerstoffatom der geeignetste Acceptor, das Hydroxysauerstoffatom scheint deutlich weniger geeignet. Im zwitterionischen Fall sind beide Sauerstoffatome gleich gut geeignet.

Diese Strukturen und ihre Graphensätze zeigt Abbildung 11. In Form II und Form III gibt es ein Molekül in der asymmetrischen Einheit und zwar in beiden Fällen die neutrale Form **19a**; in Form I findet man zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, ein neutrales und ein zwitterionisches. In Form II (Abb. 11a) bildet das Wasserstoffatom der Carboxygruppe die mittlerweile vertraute Ringstruktur $R_2^2(8)$ um ein kristallographisches Inversionszentrum. Eines der Wasserstoffatome der Aminogruppe ist an einem intramolekularen Motiv, **S(6)**, beteiligt. Der nächste mögliche Acceptor für das zweite Aminowasserstoffatom ist 2.38 Å entfernt. Mit „normalen“ Standardwerten würde man daher keine Teilnahme an einer H-Brücke in Betracht ziehen. Allerdings ist das Wasserstoffatom eindeutig auf das Carbonylsauerstoffatom gerichtet und, obwohl dieses dann auf eine Zahl von drei H-Brücken kommt, an denen es beteiligt wäre, glauben wir, daß das hier vorliegende Muster die Aufnahme in die Beschreibung des H-Brücken-Netzwerks als Kette **C(6)** rechtfertigt. Der unitäre Graphensatz wäre also $N_1 = \text{C(6)S(6)R}_2^2(8)$ (Diagonalterme in Tabelle 2).

In Form III (Abb. 11b) bildet die Carbonsäure wiederum einen $R_2^2(8)$ -Ring um ein kristallographisches Inversionszentrum. Eines der Aminowasserstoffatome ist Teil einer intramolekularen H-Brücke zu einem Carbonylsauerstoffatom der Carboxygruppe, was wieder **S(6)** ergibt, das zweite Aminowasserstoffatom ist dieses Mal an ein Hydroxysauerstoffatom der Carboxygruppe gebunden, was zur Kette **C(6)** führt. Auf dem ersten Niveau sind die Graphensätze identisch, $N_1 = \text{C(6)S(6)R}_2^2(8)$.

Zwischen den beiden Molekülen in der asymmetrischen Einheit von Form I kann man chemisch unterscheiden. Die Moleküle A bilden eine Kette **C(6)** unter Beteiligung eines Amino-

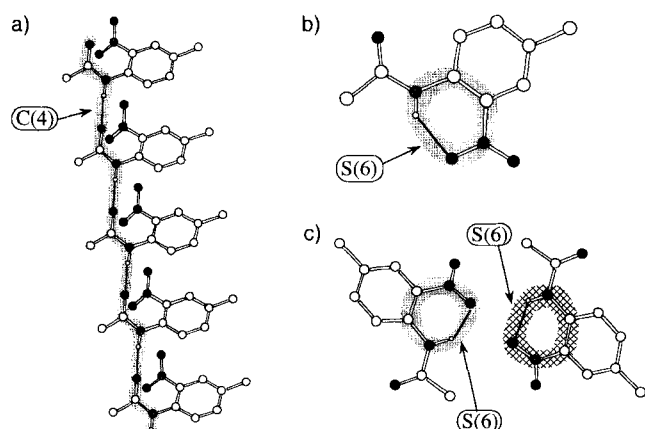


Abb. 10. Die unitären Graphensätze der drei Polymorphe von 4-Methyl-2-nitroacetanilid **18**. Es sind die relevanten Teile der Kristallstruktur von Form 1 abgebildet. Die zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit von Form 3 sind in ihrer tatsächlichen kristallographischen Beziehung zueinander abgebildet (siehe Text). a) Form 1, b) Form 2, c) Form 3.

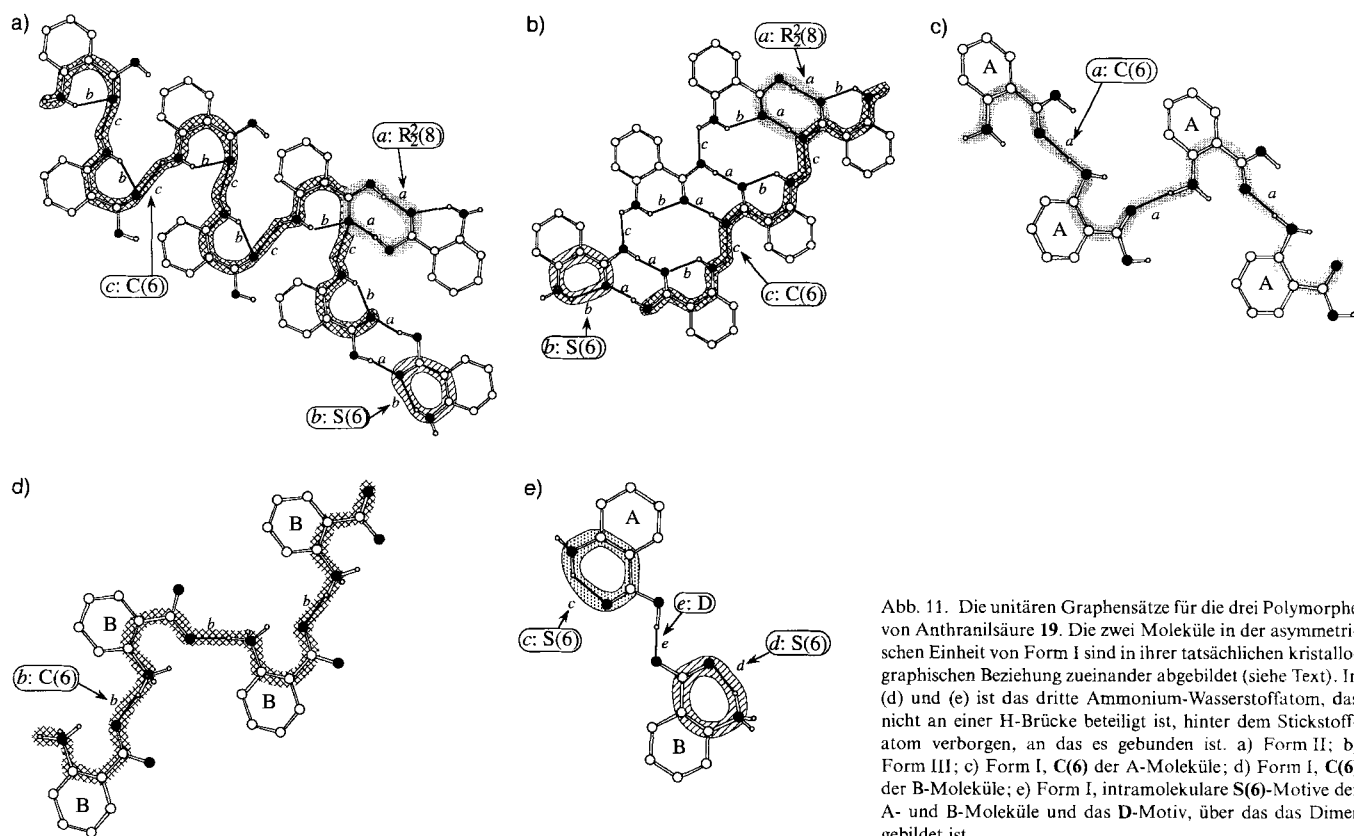


Abb. 11. Die unitären Graphensätze für die drei Polymorphe von Anthranilsäure 19. Die zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit von Form I sind in ihrer tatsächlichen kristallographischen Beziehung zueinander abgebildet (siehe Text). In (d) und (e) ist das dritte Ammonium-Wasserstoffatom, das nicht an einer H-Brücke beteiligt ist, hinter dem Stickstoffatom verborgen, an das es gebunden ist. a) Form II; b) Form III; c) Form I, C(6) der A-Moleküle; d) Form I, C(6) der B-Moleküle; e) Form I, intramolekulare S(6)-Motive der A- und B-Moleküle und das D-Motiv, über das das Dimer gebildet ist.

wasserstoffatoms und eines Carbonylsauerstoffatoms (Abb. 11c), bei Molekül B resultiert dasselbe Motiv unter Beteiligung eines Ammonium-Wasserstoffatoms und eines Carboxylat-Sauerstoffatoms (Abb. 11d). Wie in den anderen beiden Formen führt in jedem der beiden Moleküle ein zweites Wasserstoffatom am Stickstoff zu einem S(6)-Motiv (Abb. 11e). Die Moleküle A und B sind über eine $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}_{\text{Carboxylat}}$ -Brücke verbunden, ein D-Motiv. Das sechste Wasserstoffatom, d.h. das verbleibende der Ammoniumgruppe in Molekül B, ist an keiner H-Brücke beteiligt, zumindest bei $\text{O} \cdots \text{H}$ -Abständen von weniger als 3 Å. Der unitäre Graphensatz ist daher $\text{N}_1 = \text{C}(6)\text{C}(6)\text{S}(6)\text{S}(6)\text{D}$.

Um zwischen den Formen II und III unterscheiden zu können, wenden wir uns den binären Graphensätzen zu. Prinzipiell

ist es möglich, die drei H-Brücken paarweise auf drei verschiedene Arten zu kombinieren (das sind die Terme außerhalb der Hauptdiagonalen in Tabelle 2). Die resultierende Kette $\text{C}_2^1(4)$ für Form II ist in Abbildung 12a gezeigt; sie spiegelt die Tatsache wider, daß beide H-Brücken in der Kette das gleiche Carbo-

Tabelle 2. Unitäre Motive (auf der Hauptdiagonalen) und binäre Graphensätze (außerhalb der Hauptdiagonalen) für Anthranilsäure 19 in der Form II [a].

H-Brückentyp	a	b	c
a	$\text{R}_2^1(8)$		
b	$\text{R}_2^1(16)$	$\text{S}(6)$	
c	$\text{C}_2^1(8)$	$\text{C}_2^1(4)$	$\text{C}(6)$

[a] Siehe Abb. 11 a, 12 a.

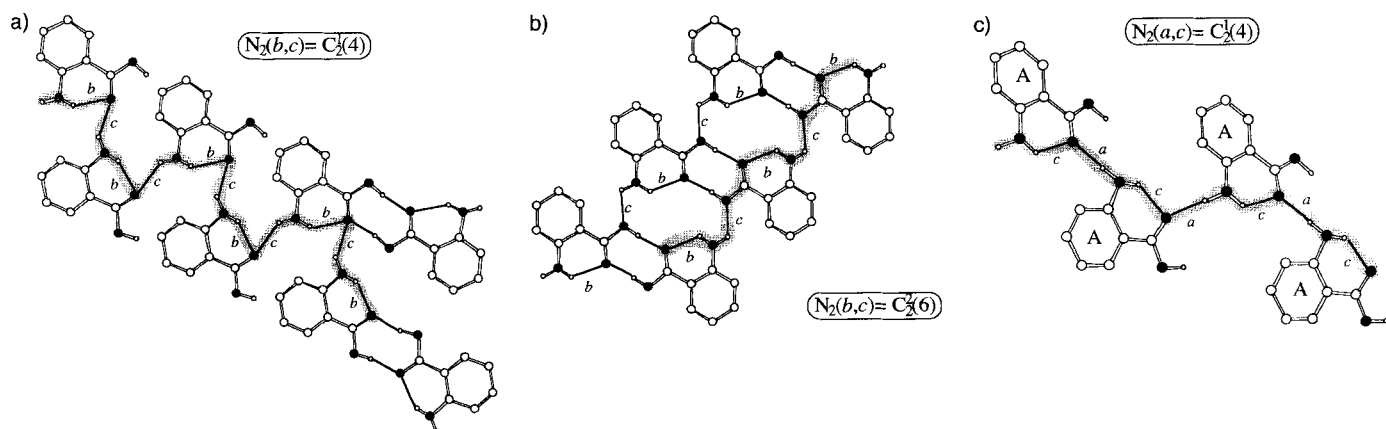


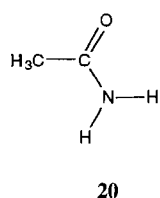
Abb. 12. Die binären Graphensätze für Anthranilsäure 19. Siehe auch die Legende zu Abb. 11. a) Form II; b) Form III; c) Form I, Molekül A.

nylsauerstoffatom enthalten. Für Form III (Abb. 12b) verläuft die Kette $C_2^3(6)$ durch beide Sauerstoffatome der Carboxygruppe; es gibt daher zwei weitere Acceptoren und zwei weitere Atome in jedem „Kettenglied“. Der binäre Graphensatz für die Form I, $C_2^1(4)$ (Abb. 12c), ist identisch mit dem der Form II, es ist aber wichtig zu registrieren, daß hier nur Moleküle vom Typ A in diesem Muster vorkommen.

Dieses Beispiel zeigt weitere wichtige Aspekte der graphentheoretischen Analyse von H-Brücken-Systemen: 1) Abstandsgrenzwerte für die Definition einer H-Brücke müssen flexibel gehandhabt werden können. 2) Eine sorgfältige Untersuchung der Kristallstruktur ist Voraussetzung für die Entscheidung über An- oder Abwesenheit von H-Brücken in Grenzfällen. 3) Graphensätze höherer Niveaus müssen herangezogen werden, um zwischen Strukturen zu unterscheiden, die auf dem ersten Niveau identisch sind. 4) Die richtige Behandlung von verschiedenen Molekülen in der asymmetrischen Einheit ist essentiell. 5) Diese einfache und unkomplizierte Analyse führt zum leichten Erkennen von Ähnlichkeiten und Unterschieden bei Polymorphen. 6) Man erhält eine Darstellung der Struktur, die einen leichten Vergleich mit anderen Strukturen ermöglicht.

11. „Cyclische“ Systeme als Folge eines Rotationssymmetrieelements

An den zwei Formen von Acetamid **20** läßt sich eine Reihe von Prinzipien in der Bestimmung von Graphensätzen zeigen, ebenso wie die Vereinfachung des Verständnisses von Ähnlichkeiten und Unterschieden der beiden Formen. Acetamid kristallisiert in einer orthorhombischen Form mit zwei Molekülen (A und B) in der asymmetrischen Einheit^[55] und in einer ziemlich ungewöhnlichen rhomboedrischen Form mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit^[56]. Folglich müssen bei der orthorhombischen Form Motive für die durch vier Wasserstoffatome gebildeten H-Brücken definiert werden. Im unitären Graphensatz



resultieren in einer orthorhombischen Form mit zwei Molekülen (A und B) in der asymmetrischen Einheit^[55] und in einer ziemlich ungewöhnlichen rhomboedrischen Form mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit^[56]. Folglich müssen bei der orthorhombischen Form Motive für die durch vier Wasserstoffatome gebildeten H-Brücken definiert werden. Im unitären Graphensatz

(Abb. 13a) bilden A- und B-Moleküle je eine Kette $C(4)$; zusätzlich resultieren zwei D -Motive durch die Paarung von A-Molekülen als Donoren und B-Molekülen als Acceptoren und umgekehrt. Der unitäre Graphensatz ist daher $N_1 = C(4)C(4)DD$. Der unitäre Graphensatz für die rhomboedrische Form (Abb. 13b) folgt daraus, daß jedes der Amidwasserstoffatome eine H-Brücke bildet und so zu einem $C(4)$ -Motiv führt, was in $N_1 = C(4)C(4)$ resultiert.

Den elementaren binären Graphensatz für die orthorhombische Struktur erhält man durch Kombination der beiden D -Motive zu $R_2^3(8)$ (Abb. 13c). In der rhomboedrischen Form sind die H-Brücken um eine dreizählige Achse angeordnet, was ein Ringmuster $R_6^3(12)$ auf binärem Niveau ergibt (Abb. 13d). Die Erzeugung eines $R_6^3(12)$ -Rings durch eine dreizählige Achse ist analog zur Erzeugung eines $R_2^3(8)$ -Rings durch ein Inversionszentrum.

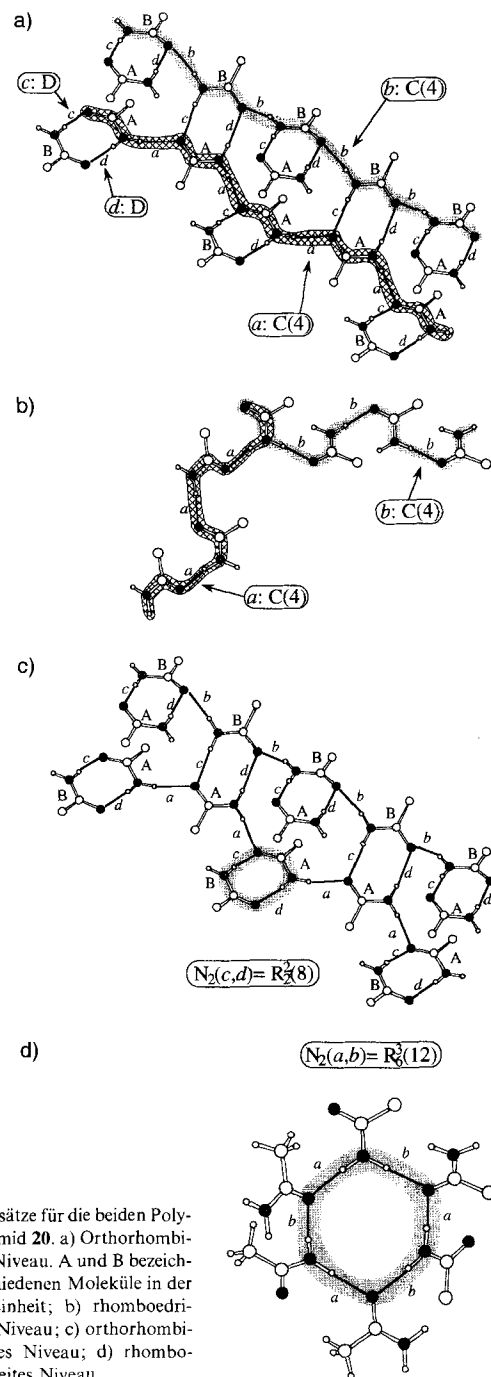
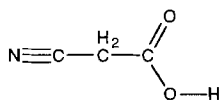


Abb. 13. Graphensätze für die beiden Polymorphe von Acetamid **20**. a) Orthorhombische Form, erstes Niveau. A und B bezeichnen die zwei verschiedenen Moleküle in der asymmetrischen Einheit; b) rhomboedrische Form, erstes Niveau; c) orthorhombische Form, zweites Niveau; d) rhomboedrische Form, zweites Niveau.

12. Enthält das D-Motiv jemals mehr als zwei Einheiten? (und andere Kuriositäten)

In allen Beispielen von D - (oder „diskreten“) Mustern, denen wir bisher begegnet sind, gab es nur zwei Moleküle. Es gibt jedoch viele Fälle, in denen die finite D -Einheit mehr als zwei Moleküle enthält. Obwohl wir keine systematische Analyse von Sacchariden durchgeführt haben, scheint uns diese Verbindungsklasse besonders reich an Mustern dieses Typs^[57]. Ein Beispiel für ein D -Muster, das sich aus mehr als zwei Molekülen zusammensetzt, findet man in der dimorphen Cyanoessigsäure **21**, die zudem noch deswegen interessant ist, weil beide



21

Polymorphe mehrere Moleküle in der asymmetrischen Einheit enthalten: die α -Form^[58] drei (A, B, C) und die β -Form^[59] (A, B). Die Kombination aus einem Donor- und zwei Acceptoratomen im Molekül führt zu einer großen Vielfalt möglicher H-Brücken.

Der unitäre Graphensatz für die α -Form (Abb. 14a) enthält ein **C(6)**-Motiv aus A-Molekülen, die über $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ -Brücken verbunden sind; das gleiche Motiv beobachtet man bei den B-Molekülen. Dagegen bilden in den C-Molekülen die Carboxygruppen die $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Brücken, was wieder einmal zum **R₂²(8)**-Motiv führt. Der unitäre Graphensatz ist damit $\text{N}_1 = \text{C(6)C(6)R}_2^2(8)$. Die Existenz beider Arten von H-Brücken in der gleichen Struktur spricht für eine ähnliche Basizität von Carbonylsauerstoff- und Cyanostickstoffatom. Einen weiteren Beleg dafür liefert das H-Brücken-Muster der β -Form (Abb. 14b). Die A-Moleküle sind, typisch für Carbonsäuren, in einem **R₂²(8)**-Motiv angeordnet, und die Wasserstoffatome der R-Carboxygruppen bilden H-Brücken mit den A-Stickstoffatomen. Der unitäre Graphensatz ist also $\text{N}_1 = \text{DR}_2^2(8)$.

Mit der α -Form von **21** stellten wir die erste Struktur vor, für die es keine Graphensätze über das erste Niveau hinaus gibt, da keine Verknüpfung der Motive existieren. In der β -Form führt

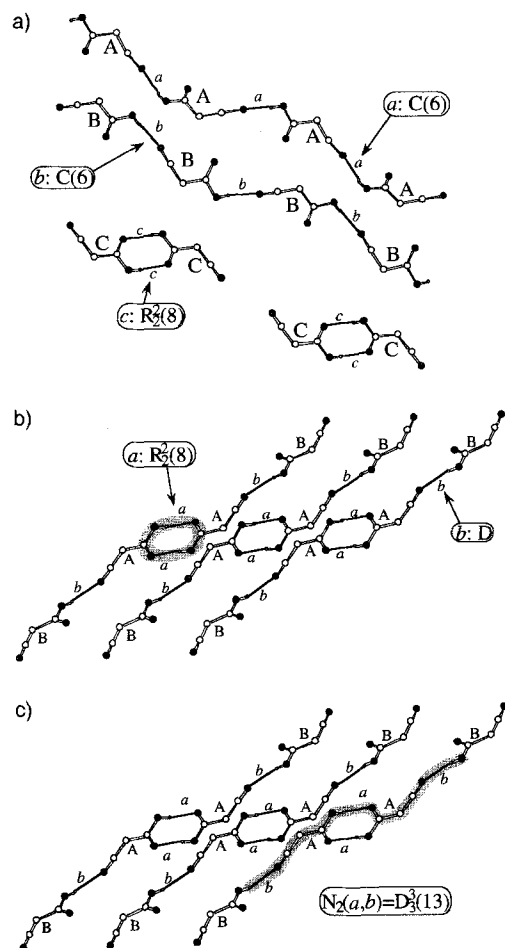
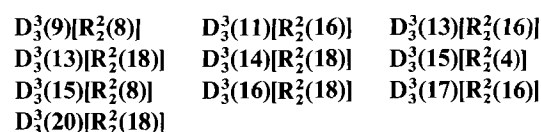


Abb. 14. Graphensätze für die beiden Polymorphe von Cyanoessigsäure **21**. a) α -Form, erstes Niveau; b) β -Form, erstes Niveau; c) β -Form, zweites Niveau.

die Kombination von zwei durch N_1 beschriebenen H-Brücken zu einem endlichen Muster auf dem binären Niveau, also **D** (Abb. 14c), für das **D₃³(13)** eine geeignete Beschreibung ist^[60]. Entsprechend der Diskussion in Abschnitt 8 sollte jedoch eine erweiterte Notation der Tatsache Rechnung tragen, daß in diesem Muster auch ein **R₂²(8)**-Ring existiert, indem man den Deskriptor **[R₂²(8)]** an den Musterdeskriptor anhängt **D₃³(13)[R₂²(8)]**.

Das **D[R]**-Muster ist nicht so ungewöhnlich, wie wir anfangs angenommen hatten. In einer Untersuchung von H-Brücken-Mustern in neun Derivaten von Trimethoprim **22**^[61] fanden wir 21mal Muster dieses Typs auf dem zweiten Niveau. Zusätzlich zu vier weiteren Beobachtungen von **D₃³(13)[R₂²(8)]** ergab die Untersuchung das mehrfache Auftreten eines jeden der in Schema 2 zusammengestellten Graphensätze.



Schema 2. Beispiele für **D[R]**-Muster in neun Derivaten von **22**.

Wir sind sicher, daß H-Brücken-Muster in centrosymmetrischen Kristallen mit kristallographisch verschiedenen Einheiten, z.B. ionischen Strukturen, solvatisierten Strukturen und solchen mit $Z' > 1$, sehr häufig durch binäre Graphensätze vom Typ **D[R]** zu beschreiben sein werden.

13. Auf dem Weg zu einer Funktionalität von H-Brücken-Mustern

Wir haben gezeigt, daß eine graphentheoretische Analyse der Muster von H-Brücken-Netzwerken möglich ist. Darüber hinaus ist das Vorgehen bei dieser Analyse im Prinzip einfach. Obwohl es bereits Anstrengungen gibt, den eigentlichen Prozeß der Analyse zu automatisieren, ist dies noch nicht erfolgt. Das Potential einer solchen automatisierten Analyse liegt jedoch bereits auf der Hand, und wir werden hier einige Beispiele präsentieren.

Als natürliche Konsequenz der historischen Entwicklung der Chemie, insbesondere der Organischen Chemie in den letzten hundert Jahren, wurde Chemikern beigebracht, in den Begriffen chemische funktionelle Gruppe oder chemische Funktionalität zu denken. Nahezu jedes Lehrbuch über Organische Chemie ist nach diesem Klassifizierungsschema organisiert. Die Erwähnung von Aldehyden, Ketonen, Amiden, Aminen, Nitrilen usw. weckt eine ganze Reihe von Assoziationen wie Gruppenzusammensetzung, Gruppenstruktur, Synthesemethoden, Reaktionstypen und physikalische Eigenschaften. Analog vermitteln Assoziationen, die Bezeichnungen für Reaktionsmechanismen hervorrufen ($\text{S}_{\text{N}1}$, E_2 etc.) eine Vielfalt von allgemein anerkannten Informationen über einen besonderen Reaktionsmechanismus, z.B. die Art von Molekülen, die eine derartige Reaktion eingehen oder auch nicht eingehen können, die die Reaktion limitierenden Größen, zu erwartende Produkte, die Stereochemie und viele andere Charakteristika und Eigenschaften.

Die graphentheoretische Analyse von H-Brücken-Systemen sollte uns die Möglichkeit geben, eine große Zahl von Struktural-

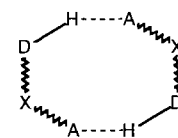
ren zu charakterisieren und nach systematischen Zusammenhängen zwischen den resultierenden Mustern zu suchen, aus denen eine Funktionalität von H-Brücken-Mustern folgte. Eine derartige Funktionalität kann leicht anhand des Konzepts der *isographen* Beziehungen erkannt werden, wie es ursprünglich von Etter definiert worden war^[2] (chemisch verschiedene funktionelle Gruppen heißen *isograph*, wenn sie durch den gleichen Graphensatz beschrieben werden).

Da die Wasserstoffbrückenbindung der vielleicht wichtigste Mechanismus der molekularen Erkennung ist, wird uns ein derartiges Klassifizierungsschema ermöglichen, die H-Brücken-Muster zu definieren, durch die sich Moleküle „erkennen“. Das Katalogisieren der H-Brücken-Graphensätze für eine Vielzahl von Gruppen, die Wasserstoffbrückenbindungen eingehen können, kann eine Funktionalität von H-Brücken-Mustern aufzeigen, die die traditionellen Grenzen chemischer Funktionalität überschreitet. So wie die chemische Funktionalität genutzt werden kann, um Reaktionsprodukte und Stereochemie vorherzusagen und um Moleküle und Syntheserouten zu entwerfen, könnte die Kenntnis einer Funktionalität von H-Brücken-Mustern dazu dienen, die dreidimensionale Struktur einer Verbindung oder eines Komplexes vorherzusagen oder um Stoffe mit einer bestimmten Struktur gezielt zu entwerfen.

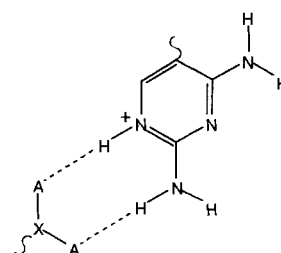
Einige dieser Funktionalitäten ergaben sich bereits automatisch im Verlauf der vorangegangenen Diskussionen. So findet man immer wieder – in einer Vielzahl der unterschiedlichsten Formen – das homodrome^[16] $R_2^2(8)$ -Muster, wofür das wohl bekannteste Beispiel das durch H-Brücken zusammengehaltene Carbonsäuredimer ist. Es war das Vorliegen eines $R_2^2(8)$ -Musters, das uns zu der Erkenntnis führte, daß in **5** eine C–H···O-Brücke existiert (Abb. 4). Außer in den hier vorgestellten Beispielen findet man das $R_2^2(8)$ -Muster auch in Watson-Crick-Basenpaarungen^[3]. Unsere Studie über Trimethoprim **22**^[61] ergab eine Menge weiterer Beispiele für dieses Muster auf dem ersten Niveau in den Anordnungen **23a** oder **23b**^[62]. Nachdem unsere Neugier durch das häufige Vorkommen des homodromen $R_2^2(8)$ -Rings geweckt war, führten wir eine erste Suche in der CSD nach centrosymmetrischen (oder pseudocentrosym-

metrischen) $R_2^2(8)$ -Mustern **24** durch, wobei D einen Donor und A einen Acceptor repräsentiert, X ein beliebiges Element sein kann und X-A und X-B eine beliebige Bindungsordnung haben können. Diese Suche ergab mehr als 2800 Vorkommen des Musters **24** in mehr als 2400 Strukturen mit mehr als 80 verschiedenen Elementkombinationen für D, X und A. Obwohl wir gerade erst begonnen haben, die dabei vertretenen chemischen funktionellen Gruppen auszuwerten, ist bereits jetzt klar, daß mit diesem einen H-Brücken-Muster Dutzende von chemischen Funktionalitäten abgedeckt sind.

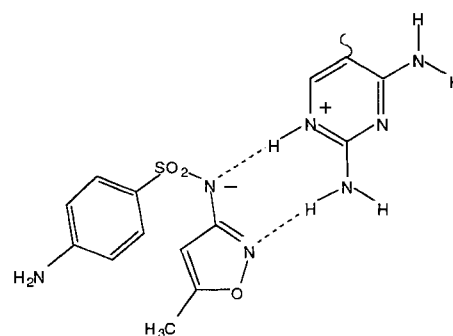
Die 2,4-Diaminopyrimidiniumgruppe in Trimethoprimsalzen ist auf dem zweiten Niveau oft an heterodromen^[16] $R_2^2(8)$ -Anordnungen beteiligt, in denen beide Donoren im protonierten Trimethoprim und beide Acceptoren im Anion liegen; schematisch sind diese als **25a** und **25b** wiedergegeben. In den drei



24

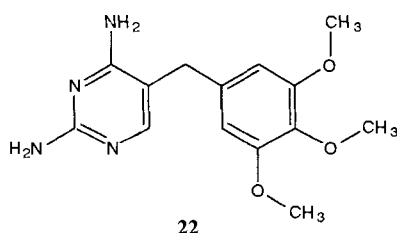


25a

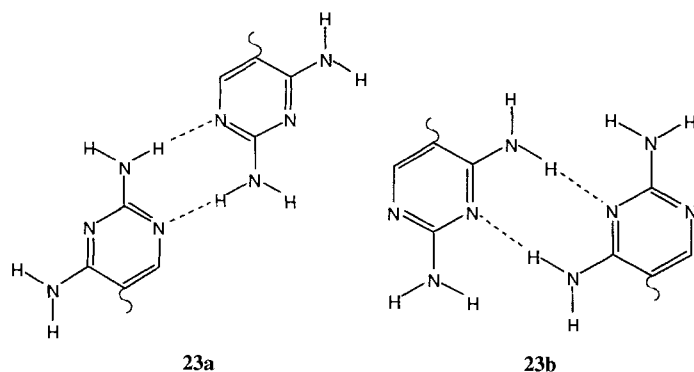


25b

Trimethoprimstrukturen vom Typ **25a** sind die Anionen jeweils unterschiedlich; A-X-A steht für Benzoat -O-C-O-, Acetat -O-C-O- oder Ethylsulfonat -O-S-O-. In einem weiteren Trimethoprimderivat, einem Cokristall mit Barbitat^[63], findet man das kompliziertere Muster **26**, das aber, auf dem zweiten Niveau, immer noch auf $R_2^2(8)$ beruht.

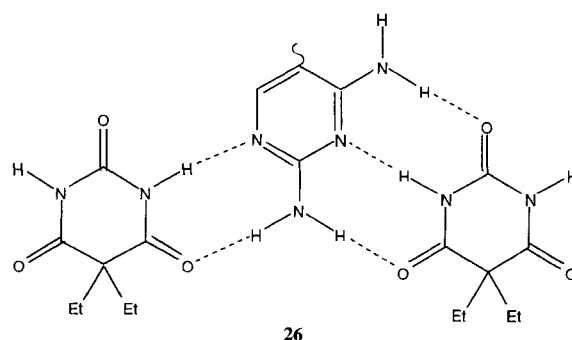


22

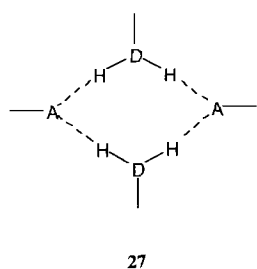


23a

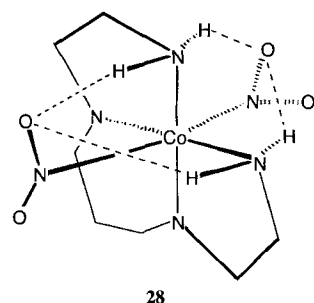
23b



26



Die potentielle Leistungsfähigkeit des Konzepts der Funktionalität von H-Brücken-Mustern zeigt sich weiterhin bei der Betrachtung des Musters **R₂²(8)**, 27, eines charakteristischen binären Graphensatzes von primären Amiden (Abb. 15 a). Da dieses Muster im allgemeinen die Beteiligung von vier Molekülen voraussetzt, ist es bei einer Routinesuche nach H-Brücken nicht leicht aufzufinden. **R₂²(8)** tritt auch auf, wenn primäre Amide Cokristalle bilden, z.B. in der Struktur von (*N*-Acetylacetamid)-(4-Hydroxybenzamid) (Abb. 15 b). Wir haben dieses Muster auch in einer chemisch ganz anderen Verbindung gesehen, und zwar im quaternären Graphensatz der Form 2 von Iminodiessigsäure **16** (Abb. 15 c; siehe auch den Anhang). Wir können uns sogar chemisch noch etwas weiter vorwagen, z.B. mit dem Komplex (1-Methylcytosin)-(5-Fluoruracil) (Abb. 15 d)^[64] und mit einer Reihe von Cokristallen aus Nitroanilinen und Triphenylphosphinoxid und seinen Derivaten (Abb. 15 e)^[65]. Die Begegnung mit diesem Muster in diesen Strukturen machte es uns leicht, es auch in α -Me₄NOH · 2H₂O zu erkennen, wobei für D ein O(H₂O) und für A ein OH⁻ einzusetzen ist. Das gleiche Muster tritt auf, wenn man den H-Brücken-Acceptor Sauerstoff (neutral oder geladen) gegen ein Halogenid austauscht (D ist O(H₂O), und A ist X⁻ in [Zn(en)₃]F₂ · H₂O, Et₄NCl · H₂O und [(CH₂)₆N₄CH₃]Br · H₂O)^[66–69]. In seiner umfassenden Untersuchung der Wechselwirkungen von Wasser mit ionischen Halogeniden beobachtete Rowland das gleiche Muster (D ist O(H₂O), und A ist Cl⁻)^[70]. Salze von Trimethoprim^[61], in denen die Besetzungen D = N(NH₂) und A = O⁻ (im Benzoat)^[71] oder ⁻O-SO₂CH₂CH₃ (im Ethylsulfonat)^[72] auftreten, veranschaulichen erneut die „Allgegenwart“ des **R₂²(8)**-Musters, auch wenn die Anionen und die Kristallstrukturen äußerst unterschiedlich sind. Die intramolekulare Manifestation von **R₂²(8)** mit der Bezeichnung **S₂²(8)** tritt ebenfalls auf, z.B. auf dem vierten Niveau in *trans*-Dinitro(1,10-diamino-4,7-diazadecan)cobalt(III)-bromid **28**^[73]. Selbst aus dieser relativ kleinen Stichprobe an Strukturen können wir bereits ershen, daß



R₂²(8), zusammen mit seinem intramolekularen Analogon **S₂²(8)**, ein Muster ist, das viele traditionell klassifizierte chemische Funktionalitäten umfaßt.

Bisher war das Erkennen von H-Brücken-Mustern weitgehend vom Zufall („Serendipity“) abhängig: davon, welche Strukturen – gewöhnlich aus ganz anderen

Gründen – analysiert wurden sowie davon, daß jemand ein unerwartetes, aber eindeutig vorhandenes Muster auch erkennt. Unsere Bemühungen, die Bestimmung von Graphensätzen zu systematisieren, wird deren Anwendung sowohl in der Diagnose als auch bei der Beschreibung vereinfachen. Zudem sollte durch den Einbau von Mustererkennungsroutinen in Struktursuch-Software das bisher erforderliche menschliche Eingreifen und

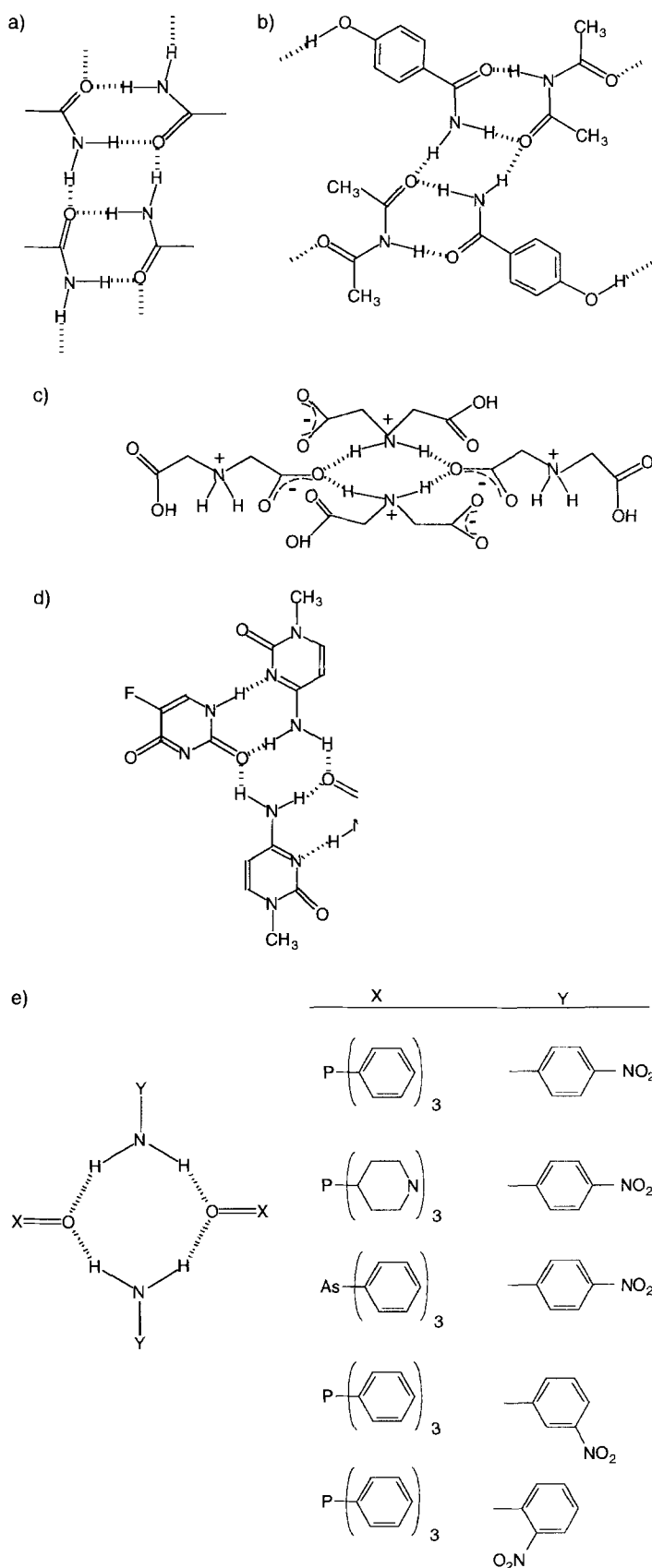


Abb. 15. Die **R₂²(8)**-Funktionalität von H-Brücken-Mustern in einer Reihe von Verbindungen. a) Der binäre Graphensatz von Benzamid (die Benzolringe wurden weggelassen); b) der quaternäre Graphensatz des Cokristalls (*N*-Acetylacetamid)-(4-Hydroxybenzamid); c) der quaternäre Graphensatz von Iminodiessigsäure **16**, Polymorph 2; d) der Cokristall (1-Methylcytosin)-(5-Fluoruracil); e) eine Reihe von fünf Cokristallen aus Nitroanilinen und einigen R₃(P,As)-Oxiden.

die chemische Intuition überflüssig werden. Dann könnten Chemiker Muster, die die Funktionalität eines H-Brücken-Systems charakterisieren, leichter erkennen und zueinander in Beziehung setzen, was unserer Ansicht nach dabei helfen sollte, die Art, wie Moleküle sowohl in Kristallen als auch in Lösungen aggregieren, zu analysieren und zu verstehen.

14. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit gibt einen Überblick über unsere derzeitigen Vorstellungen zur Verwendung von Graphensätzen bei der Interpretation und für das Verständnis von H-Brücken-Mustern. Wir haben gezeigt, daß mittlerweile ein Stadium erreicht ist, das es ermöglicht, auch relativ komplizierte Netzwerke in einer effektiven Kurznotation zu beschreiben und so eine Vielfalt von Strukturen zu vergleichen und zu kataologisieren. Darüber hinaus stellten wir fest, daß allein schon der Prozeß, die Graphensätze für irgendeine bestimmte Struktur auszuarbeiten, zu tieferen Einsichten in die Natur der Wasserstoffbrückenbindung im speziellen und von Molekülpackungen im allgemeinen führt. Wir erwarten, daß, sobald spezielle Software zur Erzeugung der H-Brücken-Netzwerke und der zugehörigen Graphensätze sowie für ihre einfache Darstellung, verfügbar wird, die Methode ein noch nützlicheres Werkzeug für Diagnose, Analyse, Verständnis und Vorhersage von supramolekularen Aggregaten, die durch Wasserstoffbrückenbindungen bestimmt sind, sein wird.

Es gibt immer noch viel zu tun, um dieses Verfahren für die Anwendung auf komplexere Systeme weiterzuentwickeln. So gibt es weitere Merkmale von molekularen und Kristallstrukturen im allgemeinen und von H-Brücken-Systemen im speziellen, deren Aufnahme in die hier beschriebene Kurznotation wünschenswert wäre. Dazu zählen verzweigte Ketten, leiterförmige Ketten, Bänder, Blätter, Doppelschichten, Helices usw. Viele davon können zwar mit der derzeitigen Nomenklatur beschrieben werden, aber es scheint Charakteristika zu geben, die zwischen ähnlichen Strukturen, wie verschiedenen Arten von Blättern, unterscheiden und die nicht sofort offensichtlich sind aus der Graphensatzbeschreibung, wie wir sie bisher entwickelt haben. Gerade so wie die Arbeit, die wir hier vorstellen, den Fortschritt widerspiegelt, den wir dank unserer gesammelten Erfahrungen bei der Bearbeitung von Problemen aus neuerer Vergangenheit gemacht haben, so erwarten wir zu Lösungen für viele der oben erwähnten Herausforderungen zu kommen, wenn wir unsere Methode für die Anwendung auf immer verzwicktere Probleme weiter erweitern.

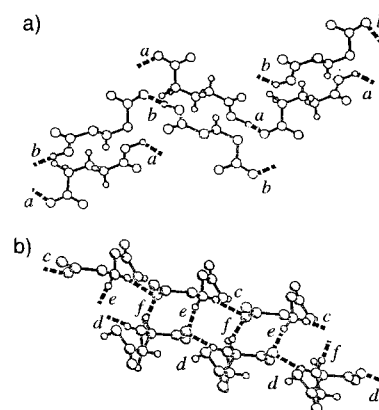
Anhang – Eine Neuanalyse der Iminodiessigsäure

An mehreren Stellen dieser Übersicht haben wir auf die graphentheoretische Analyse der trimorphen Iminodiessigsäure **16** hingewiesen. Sie war Gegenstand eines der ersten Versuche, mit dem hier beschriebenen Verfahren die Unterschiede und Ähnlichkeiten von Polymorphen, die durch ein vergleichsweise komplexes System

von H-Brücken charakterisiert sind, zu beschreiben^[5]. In der Polymorph-Form 2 liegen in der asymmetrischen Einheit zwei Moleküle vor. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse war noch nicht erkannt worden, wie wichtig es ist, kristallographisch unabhängige Wasserstoffatome (und Wasserstoffbrückenbindungen) getrennt zu berücksichtigen, so wie wir es nun beschrieben haben. Das lag zum Teil an der Tatsache, daß in diesem System die Paare chemisch äquivalenter Wasserstoffatome an den beiden unabhängigen Molekülen die gleichen Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften aufweisen (wie in Lit.^[5] angemerkt). Heute wissen wir, daß für die Analyse von Form 2 sechs, und nicht drei Wasserstoffatome berücksichtigt werden müssen. Diese Analyse stellen wir nun zusammen mit einem Vergleich mit den früheren Ergebnissen vor.

Jedes der sechs unabhängigen Wasserstoffatome ist an einer H-Brücke beteiligt (Abb. 16). Daher enthält der unitäre Graphensatz sechs Motivdeskriptoren, $N_1 = \text{DDC}(5)\text{C}(5)\text{C}(8)\text{C}(8)$. Die identischen Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften der chemisch äquivalenten Wasserstoffatome an den beiden Molekülen sind hier angedeutet. Auf dem zweiten Niveau gibt es

Abb. 16. H-Brücken-Muster der Form 2 von Iminodiessigsäure **16** nach Lit. [3]. Das Muster läßt sich am besten anhand zweier getrennter Zeichnungen verstehen: a) die C(8)-Motive für die beiden kristallographisch unabhängigen Carboxywasserstoffatome; b) die vier Motive für die vier Aminowasserstoffatome. Die Kombination aller sechs Motive ergibt das unitäre Netzwerk.



fünfzehn mögliche unabhängige paarweise Kombinationen der sechs H-Brückentypen. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, sind vier davon nicht definiert, da kein Weg von der einen zur anderen Brücke existiert, der nicht eine weitere H-Brücke überqueren würde. Die chemische Äquivalenz der von den beiden Molekülen ausgehenden H-Brücken wird durch die kommutative Identität der Graphensätze von fünf Kombinationspaaren widergespiegelt (Tabelle 3). Der nur einmal auftretende Graphensatz des zweiten Niveaus ist $R_2^2(10)$; er wurde in der früheren Ana-

Tabelle 3. Unitäre Motive (auf der Hauptdiagonalen) und binäre Graphensätze (außerhalb der Hauptdiagonalen) für Iminodiessigsäure **16** in der Form 2.

H-Brückentyp beteiligte Atome	a H(1)A...O	b H(1)B...O	c H(2)A...O	d H(2)B...O	e H(3)A...O	f H(3)B...O
a H(1)A...O	C(8)					
b H(1)B...O	[a]	C(8)				
c H(2)A...O	C₂²(10)	[a]	C(5)			
d H(2)B...O	[a]	C₂²(10)	[a]	C(5)		
e H(3)A...O	D₂²(8)	D₂²(10)	D₃³(10)	D₃³(8)	D	
f H(3)B...O	D₂²(10)	D₂²(8)	D₃³(8)	D₃³(10)	R₂²(10)	D

[a] Keine Verknüpfung auf dem zweiten Niveau.

lyse, die die kristallographische Nichtäquivalenz der beiden Moleküle nicht beachtete, auf dem ersten Niveau gefunden.

Es sei daran erinnert, daß für Form 1 $N_1 = C(5)C(8)R_2^2(10)$ und für Form 3 $N_1 = C(5)C(5)C(8)$ gilt, so daß nach der früheren Analyse Form 2 mit $C(5)C(8)R_2^2(10)$ auf dem ersten Niveau als äquivalent mit Form 1 herauskam. Dies ist nicht länger richtig. Darüber hinaus findet man das Graphensatzmerkmal, das die beiden Formen unterschied, $R_2^2(8)$ nun für Form 2 auf dem vierten (H-Brücken c , d , e und f), statt auf dem zweiten Niveau.

I do not presume to think that this treatise settles every doubt in the minds of those who understand it, but I maintain that it settles the greater part of their difficulties. No intelligent man will require and expect that on introducing any subject I shall completely exhaust it; or that on commencing the exposition of a figure I shall explain all its parts. Such a course could not be followed by a teacher in a viva voce exposition, much less by an author in writing a book, without becoming a target for every foolish conceited person to discharge the arrows of folly at him^[1].

Wir wurden von der inzwischen verstorbenen Margret C. Etter in die graphentheoretische Analyse von Wasserstoffbrückenbindungsmustern eingeführt; ihr Einblick in das Thema war inspirierend, ihr Enthusiasmus ansteckend. Wir hatten das Glück, bis zu ihrem Tod am 10. Juni 1992 viele Aspekte dieser Arbeit mit ihr diskutieren zu können. In gewissem Sinne ist diese Arbeit ein wenn auch bescheidener Versuch, einen Teil des umfangreichen wissenschaftlichen Erbes, das sie in einer tragisch verkürzten wissenschaftlichen Karriere geschaffen hat, zu bewahren. Obwohl viele der Ideen in unseren Diskussionen und unserer Korrespondenz mit ihr bereinigt wurden, liegt die volle Verantwortung für diese Übersicht bei uns. Wir hoffen, in ihrem Geiste gehandelt zu haben. J. B. und R. E. D. danken Dr. Olga Kennard für ihre Gastfreundschaft am Cambridge Crystallographic Data Centre, an dem erste Entwürfe dieser Arbeit angefertigt und diskutiert worden sind. J. B. dankt der Israel Academy of Sciences (Jerusalem) für finanzielle Förderung. Ein Teil der Arbeit von L. S. wurde außerdem von der US-Israel Binational Science Foundation (Jerusalem) unterstützt. Die Arbeit in Austin (R. E. D., N.-L. C.) wurde teilweise durch die Robert A. Welch Foundation (Grant F-232) gefördert. John MacDonald, aus der Gruppe von Frau Professor Etter an der University of Minnesota, unterstützte uns während der ganzen Zeit durch Ratschläge, Kritik und Ermunterung; wir sind ihm dafür sehr zu Dank verpflichtet. Dr. Geoffrey Khan von der Bibliothek der Cambridge University half uns, die Maimonides-Zitate zu finden.

Eingegangen am 22. März 1994 [A 57]
Übersetzt von Dr. Stefan Sieber, Erlangen

- [1] Aus der Einleitung zu *The Guide of the Perplexed* des mittelalterlichen jüdischen Philosophen und Arztes Rabbi Moshe ben Maimon, auch bekannt als Rambam oder Maimonides.
- [2] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120.
- [3] M. C. Etter, J. C. MacDonald, J. Bernstein, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1990**, 46, 256.
- [4] M. C. Etter, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 4601.
- [5] J. Bernstein, M. C. Etter, J. C. MacDonald, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 695.
- [6] J. Bernstein, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, 47, 1004.
- [7] C. Andre, P. Luger, R. Bach, J. H. Fuhrhop, *Carbohydr. Res.* **1995**, 266, 15; L. Shimoni, J. P. Glusker, C. W. Bock, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 1194; J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2383; C. B. Aakeroy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10983; L. Shimoni, J. P. Glusker, *Struct. Chem.* **1994**, 5, 383; G. Ferguson, J. F. Gallagher, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1994**, 50, 146; C. Glidewell, C. M. Zakaria, G. Ferguson, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1994**, 50, 678; C. Glidewell, G. Ferguson, *ibid.* **1994**, 50, 924; G. Ferguson, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *ibid.* **1994**, 50, 928; J. F. Gallagher, G. Ferguson, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *ibid.*

- 1994**, 50, 18; G. Ferguson, J. F. Gallagher, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *ibid.* **1994**, 50, 70; C. Glidewell, C. M. Zakaria, G. Ferguson, J. F. Gallagher, *ibid.* **1994**, 50, 233; C. Glidewell, G. Ferguson, *ibid.* **1994**, 50, 1362; G. Ferguson, J. F. Gallagher, J. N. Low, R. A. Howie, *ibid.* **1993**, 49, 2162; C. G. Choo, S. D. Rychnovsky, M. C. Etter, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1200; V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *ibid.* **1994**, 6, 1206; J. H. Loehlin, M. C. Etter, C. Gendreau, E. Cervasio, *ibid.* **1994**, 6, 1218; M. D. Hollingsworth, M. E. Brown, B. D. Santarsiero, J. C. Huffman, C. R. Goss, *ibid.* **1994**, 6, 1227; M. Kaftory, M. Kapon, M. Botoshansky, *ibid.* **1994**, 6, 1245; C. P. Brock, L. L. Duncan, *ibid.* **1994**, 6, 1307; K. A. Wheeler, B. M. Foxman, *ibid.* **1994**, 6, 1330; A. Ellern, J. Bernstein, J. Y. Becker, S. Zamir, L. Shahal, S. Cohen, *ibid.* **1994**, 6, 1378; S. Bhattacharya, P. Dastidar, T. N. G. Row, *ibid.* **1994**, 6, 531; L. Shimoni, H. L. Carrell, J. P. Glusker, M. M. Coombs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8162; V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *ibid.* **1994**, 116, 1941; C. Glidewell, G. Ferguson, A. J. Lough, C. M. Zakaria, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1971; P. Lightfoot, C. Glidewell, P. G. Bruce, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 466, 51; A. Gavezzotti, G. Filippini, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 4831; D. Braga, F. Grepioni, P. Sabatino, G. R. Desiraju, *Organometallics* **1994**, 13, 3532 (siehe auch: G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, 107; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, im Druck); S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, G. Stephenson, D. J. W. Grant, W. B. Gleason, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1148; E. A. Genkina, *Kristallografiya* **1994**, 39, 641; G. Ferguson, J. F. Gallagher, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1994**, 50, 146; C. B. Aakeroy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 397; J. Yang, E. K. Fan, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5314; G. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1993**, 49, 564; T. Steiner, W. Hinrichs, W. Saenger, R. Gigg, *ibid.* **1993**, 49, 708; G. Ferguson, J. F. Gallagher, C. Glidewell, C. M. Zakaria, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, 49, 967; S. Janelli, M. Nardelli, D. Belletti, B. Jamartegreire, N. Brosse, P. Caubere, *ibid.* **1993**, 49, 1098; P. Lightfoot, M. Tremayne, C. Glidewell, K. D. M. Harris, P. G. Bruce, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1625; K. D. M. Harris, N. M. Stainton, A. M. Callan, R. A. Howie, *J. Mater. Chem.* **1993**, 3, 947; S. Ghosh, D. A. Admond, J. Huotari, D. J. W. Grant, *J. Pharm. Sci.* **1993**, 82, 901; J. Bernstein, *J. Phys. D* **1993**, 26, B66; S. Larsen, H. L. Dediego, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1993**, 49, 303; T. Steiner, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10146; C. B. Aakeroy, G. S. Bahra, P. B. Hitchcock, Y. Patell, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 152; F. Pertlik, W. Mikenda, E. Steinwender, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1993**, 23, 389; J. G. Stowell, P. H. Toma, S. R. Byrn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 185; N. M. Stanton, K. D. M. Harris, R. A. Howie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1781; S. Arumgam, C. Glidewell, K. D. M. Harris, *ibid.* **1992**, 724; C. B. Aakeroy, P. B. Hitchcock, K. R. Seddon, *ibid.* **1992**, 553; R. G. Ball, M. W. Baum, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 801; R. M. Reutzel, M. C. Etter, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 44; D. Braga, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 633; M. C. Etter, D. Britton, S. M. Reutzel, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, 47, 561; M. C. Etter, S. M. Reutzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2586; M. A. Kennedy, R. R. Vold, R. L. Vold, *J. Magn. Reson.* **1991**, 91, 301; M. C. Etter, Z. Urbanczyklipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415.
- [8] Man beachte, daß eine H-Brücke von einem Kation zu einem Anion oder von einem Molekül zu einem mitkristallisierten Solvensmolekül auf dem ersten Niveau als D bezeichnet werden muß. Ein diskreter Satz, der mehr als eine H-Brücke umfaßt (binäres oder höheres Niveau), enthielte notwendigerweise mehr als einen Donor und/oder Acceptor und mehr als zwei Atome im Muster, so daß sowohl die hoch- und tiefgestellten Indices als auch die Angabe des Grades in Klammern zusätzlich erforderlich wären.
- [9] Dies entspräche einem anderen Niveau der Graphensatzbestimmung (siehe Abschnitt 3).
- [10] L. F. Power, K. E. Turner, F. H. Moore, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, 32, 11; P.-P. Legros, A. Kvik, *ibid.* **1980**, 36, 3052.
- [11] Das Auftreten dieser komplexeren Ringnotationen in einem automatisierten Prozeß, z.B. in einer computergestützten Graphensatzbestimmung, wäre ein Hinweis auf solch ein ausgedehntes Ringmuster. Das hier gezeigte Ringsystem ist ein weitverbreitetes Merkmal der Kristallstrukturen von Aminosäuren.
- [12] R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5063.
- [13] F. H. Allen, J. E. Davis, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. McCrae, E. M. Mitchell, G. F. Mitchell, J. M. Smith, D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, 31, 187.
- [14] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1984**, 40, 280.
- [15] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 244.
- [16] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, New York, **1991**, Kap. 2.
- [17] G. A. Jeffrey, H. Maluszynska, *Int. J. Biol. Macromol.* **1982**, 4, 173.
- [18] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Aufl., Cornell University Press, New York, **1960**, S. 6.
- [19] a) S. K. Burley, G. A. Petsko, *FEBS Lett.* **1986**, 203, 139; b) *Science* **1985**, 229, 23; c) M. Levitt, M. F. Perutz, *J. Mol. Biol.* **1988**, 201, 751; d) G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, New York, **1991**, Kap. 10, 11.
- [20] J. Donohue in *Structural Chemistry and Molecular Biology* (Hrsg.: A. Rich, N. Davidson), Freeman, San Francisco, **1968**, S. 443–465.

- [21] T. Sakurai, *Acta Crystallogr.* **1965**, *19*, 320; *Acta Crystallogr. Sect. B* **1968**, *24*, 403.
- [22] Diese Abbildung wurde nachgezeichnet nach einer Abbildung von J. Bernstein, M. D. Cohen, L. Leiserowitz in *Chemistry of the Quinones* (Hrsg.: S. Patai), New York, **1974**, S. 37–110. Die dortige Bildunterschrift wird hier wiederholt. Man beachte die Verwendung des Begriffs „Kontakte“ anstelle von „Wasserstoffbrückenbindungen“.
- [23] J. Gaultier, C. Hauw, *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 179.
- [24] J. Bernstein, E. Harlev, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [25] Die folgende Diskussion basiert auf der Annahme, daß nur eine ziemlich einfache Software zur Berechnung der Geometrie und zur Darstellung von Kristallstrukturen zur Verfügung steht. Überraschenderweise bieten nur wenige der derzeit erhältlichen Molecular-Modeling-Softwarepakete eine annehmbare Möglichkeit zur Darstellung und Analyse von Kristallstrukturen im Gegensatz zu Molekülstrukturen.
- [26] Eines der Probleme bei der Ermittlung von Graphensätzen resultiert aus der Notwendigkeit, daß in den meisten Fällen die Kristallstruktur, einschließlich der H-Brücken, und nicht nur die Molekülstruktur oder eine „Packungsansicht“, die manchmal automatisch erzeugt werden, genau beschrieben werden muß. Letztere enthält in der Regel nicht genügend Moleküle, um alle spezifischen intermolekularen Wechselwirkungen darzustellen. In vielen Fällen ist eine einzige Ansicht der Kristallstruktur, selbst eine Stereodarstellung, schwierig zu interpretieren. Software, die Kristallstrukturausschnitte, die eine Reihe von Elementarzellen umfassen, einfach erzeugen und rotieren kann, erleichtert diese Aufgabe erheblich und wird die Untersuchung von Kristallstrukturen und die Bestimmung ihrer H-Brücken-Graphensätze zu einer wesentlich gängigeren Praxis werden lassen.
- [27] A. I. Kitaigorodsky, *Organic Chemical Crystallography*, Consultants' Bureau, New York, **1955**.
- [28] L. Shimoni, Diplomarbeit, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel, **1992**.
- [29] J. Donohue, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 949.
- [30] M. S. Lehmann, T. F. Koetzle, W. C. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2657.
- [31] T. Taniguchi, Y. Takaki, K. Sakura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 803.
- [32] In diesem warnenden Hinweis ist das Wort „alle“ unter Berücksichtigung des Aspekts einer unendlichen Zahl von zunehmend größeren Ringsystemen, wie sie in Netzwerken auftauchen, z.B. bei α -Glycin, zu verstehen.
- [33] a) T. W. Panunto, Z. Urbanczyk-Lipkowska, R. Johnson, M. C. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7786. b) Die beiden H-Brücken sind kristallographisch verschieden und sollten, wie in Abschnitt 5 diskutiert, getrennt behandelt werden.
- [34] E. Martuscelli, G. Avitabile, *Ric. Sci.* **1967**, *37*, 102.
- [35] J. L. Derissen, P. H. Smit, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1974**, *30*, 2240.
- [36] G. Avitabile, P. Ganis, E. Martuscelli, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, *25*, 2378.
- [37] G. Avitabile, P. Ganis, U. Lepore, *Macromolecules* **1971**, *4*, 239.
- [38] E. Martuscelli, E. Benedetti, P. Ganis, C. Pedone, *Acta Crystallogr.* **1967**, *23*, 747.
- [39] P. Ganis, P. A. Temussi, M. G. Northolt, L. E. Alexander, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 747.
- [40] Die Polymorph-Nomenklatur ist nie wirklich standardisiert worden [41]. Um die Verwirrung, die bereits in der Literatur existiert, nicht noch zu vergrößern, haben wir beschlossen, in der folgenden Diskussion die Polymorphnamen aus der jeweiligen Originalarbeit zu verwenden. Dies ging allerdings nur auf Kosten eines einheitlichen Stils in dieser Arbeit.
- [41] J. Haleblan, W. C. McCrone, *J. Pharm. Sci.* **1969**, *58*, 911.
- [42] B. M. Craven, E. A. Vizzini, A. Rodrigues, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, *25*, 1978.
- [43] J. C. Moore, A. Yeadon, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1983**, *13*, 279.
- [44] J. C. Moore, A. Yeadon, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1984**, *14*, 283.
- [45] J. C. Moore, R. A. Palmer, A. Yeadon, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1978**, *34*, S97.
- [46] Die relative Orientierung der beiden unabhängigen Moleküle in Form 3 ließ uns die Existenz eines zuvor nicht erkannten Symmetrieelements (Inversionszentrum oder zweizählige Achse) vermuten; eine sorgfältige Suche nach möglichen Beziehungen zwischen den Koordinaten ergab aber, daß es keine gibt.
- [47] G. E. Hardy, W. C. Kaska, B. P. Chandra, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1074.
- [48] C. J. Brown, *Proc. R. Soc. London A* **1968**, *302*, 185; C. J. Brown, M. Ehrenberg, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1985**, *41*, 441.
- [49] *Anal. Chem.* **1949**, *21*, 1016 (anonymer Beitrag).
- [50] P. R. Arnold, F. Jones, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1972**, *19*, 133.
- [51] D. A. d'Avignon, T. L. Brown, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 4073.
- [52] W. H. Ojala, M. C. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *114*, 10288.
- [53] C. D. G. Boone, J. L. Derissen, J. C. Schoone, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 3205.
- [54] H. Takezawa, S. Ohba, Y. Saito, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1986**, *42*, 1880.
- [55] W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 866; G. A. Jeffrey, G. Ruble, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, *36*, 2292; T. Ottersen, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1975**, *29*, 939.
- [56] W. A. Deene, R. W. Small, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1971**, *27*, 1094; F. Senti, D. Hakker, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2008.
- [57] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, New York, **1991**, Kap. 13.
- [58] J. A. Kanters, G. Roelofson, L. H. Straver, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, *34*, 1393.
- [59] J. A. Kanters, G. Roelofson, L. H. Straver, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, *34*, 1396.
- [60] Ursprünglich [3] wurde der Grad eines D-Motivs als die Zahl der Atome über die gesamte Länge des H-Brücken-Musters, beginnend mit dem Proton der ersten Brücke, entlang des kürzesten Pfades, endend mit dem Acceptoratom der letzten Brücke definiert. Folgte man dieser Anweisung, erhielte man den Grad 12 für das in Abb. 14c gezeigte binäre Muster; diese Beschreibung wäre irreführend, da sie nicht alle H-Brücken des diskreten Clusters umfassen würde. Die Vorschrift sollte so verändert werden, daß der Grad *n* alle Atome in H-Brücken, d. h. einschließlich aller Donoren und Acceptoren, umfaßt. Zum gleichen Schluß kam J. C. MacDonald (Dissertation, University of Minnesota, **1993**).
- [61] R. E. Davis, H. Robb, V. Cody, noch unveröffentlicht.
- [62] H. Nakai, M. Takasuka, M. Shiro, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1984**, 1459.
- [63] N. Shimizu, S. Nishigaki, Y. Nakai, K. Osaki, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 2309.
- [64] S.-H. Kim, A. Rich, *J. Mol. Biol.* **1969**, *42*, 87.
- [65] M. C. Etter, K. S. Huang, G. M. Frankenbach, D. Adsmund in *Materials for Nonlinear Optics, Chemical Perspectives* (Hrsg.: S. R. Marder, J. E. Sohn, G. C. Stucky) (*ACS Symp. Ser.* **1991**, *455*), S. 446–455.
- [66] D. Mootz, R. Seidel, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1990**, *8*, 139.
- [67] J. Emsley, M. Arif, P. A. Bates, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 738; *Inorg. Chim. Acta* **1989**, *165*, 191.
- [68] T. C. W. Mak, S. P. So, C. Chieh, K. S. Jasim, *J. Mol. Struct.* **1985**, *127*, 375; J. Gao, S. Boudon, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9610; E. F. Kleinman, J. Bordner, B. J. Newhouse, K. MacFerrin, *ibid.* **1992**, *114*, 4945.
- [69] T. C. W. Mak, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 620.
- [70] R. S. Rowland, Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, persönliche Mitteilung.
- [71] G. Guiseppetti, C. Tadini, G. P. Bettinetti, F. Giordano, A. La Manna, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, *40*, 650.
- [72] V. Cody, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, *40*, 1000.
- [73] N. C. Payne, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1376.