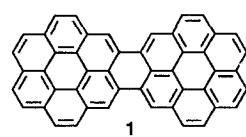


## Kristallpackung und Molekülgestalt

J. Jens Wolff\*

Nach wie vor ist es nicht generell möglich, von der Struktur eines organischen Moleküls auf die Packung des entsprechenden Molekülkristalls zu schließen – das vielbeschorene Kristall-Engineering, der gezielte Aufbau von Kristallstrukturen, ist noch nicht Realität geworden. Zwar wurden seit den Pionierarbeiten von Kitaigorodsky viele Fortschritte erzielt, aber weder theoretische Ansätze<sup>[1]</sup> zur Berechnung von Packungsstrukturen noch experimentelle Untersuchungen<sup>[2]</sup> haben dieses Paradebeispiel molekularer Erkennung vollauf befriedigend analysieren können. Eine Packung wird durch viele Einflüsse bestimmt, wobei die van-der-Waals-Energie dominiert. Schon recht kleine Energieunterschiede können ein Packungsmuster drastisch verändern. Parallelen lassen sich zur stereoselektiven Synthese ziehen, bei der ebenfalls recht kleine Energieunterschiede, die sich zumeist aus unterschiedlichen Einflüssen zusammensetzen, über Erfolg und Mißerfolg einer Reaktion entscheiden. Bei Strukturen von Molekülkristallen aromatischer Kohlenwasserstoffe<sup>[3a]</sup> sind aber zumindest wiederkehrende Ordnungsmotive aufgefunden worden. Intermolekulare Wechselwirkungen<sup>[3b]</sup> sind in dieser Substanzklasse auf den van-der-Waals-Typ begrenzt, und die Molekülform mit wenigen Möglichkeiten zur Bildung von Konformeren<sup>[3c]</sup> lässt nur einige Typen von Packungsmustern zu (siehe Abb. 1). Aber



selbst auf diesem Gebiet gibt es noch Überraschungen, wie die Strukturanalyse von **1** belegt, das unerwartet nicht im Sandwich-, sondern im  $\gamma$ -Typ kristallisiert<sup>[3d]</sup>.

Strukturen mit starken, gerichteten intermolekularen Wechselwirkungen, also Wasserstoffbrückenbindungen, sind ebenfalls vielfach untersucht worden<sup>[4]</sup> – ist dieser Ansatz doch verwandt mit der erfolgreichen supramolekularen Chemie in

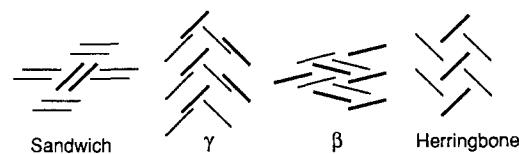
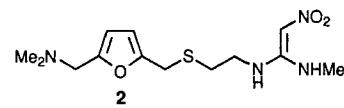


Abb. 1. Bei aromatischen Kohlenwasserstoffen häufig vorkommende Strukturtypen.

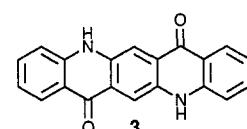
[\*] Priv.-Doz. Dr. J. J. Wolff  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Telefax: Int. + 6221/544205  
E-mail: Wolff@donar.oci.uni-heidelberg.de

Lösung, die häufig Wasserstoffbrücken zur Organisation nutzt<sup>[5]</sup>. Vor allem die Cambridge Crystallographic Database<sup>[6]</sup> hat es ermöglicht, durch statistische Analyse eine Fülle von weiteren intermolekularen Wechselwirkungen im Kristall, wie CH ··· O- oder Cl ··· Cl-Kontakte, zu identifizieren<sup>[2]</sup>. Es bleibt natürlich im Einzelfall fraglich, inwieweit diese Wechselwirkungen wirklich strukturbestimmend sind.

Besondere Probleme bereitet auch die Polymorphie<sup>[7]</sup>, das Auftreten geometrisch verschiedener, aber energetisch recht ähnlicher Kristallstrukturen bei gleicher Molekülkonstitution. Thermodynamisch instabile Polymorphe können noch nicht einmal immer reproduzierbar erhalten werden<sup>[8]</sup>. Die Beschäftigung mit dem Problem der Polymorphie ist nicht esoterischer Natur – so tritt der Säureblocker Ranitidin **2** – Wirkstoff des Medikamentes mit dem 1992 weltweit größten Umsatz – in



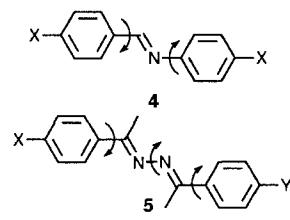
zwei polymorphen Formen auf, von denen nur eine bioverfügbar ist. Um die Schutzwürdigkeit des später entdeckten und auch sieben Jahre später patentierten wirksamen Polymorphs hat es eine Reihe von Prozessen gegeben, die der Patenthalter gegen die Hersteller von Generika gewonnen hat<sup>[9]</sup>. Nicht nur für die organische Synthese im Festkörper selbst<sup>[10]</sup> bestimmt die Art der Molekülpackung den Wert eines Materials, sondern auch für jene Anwendungsbereiche, die auf den Festkörpereigenschaften von Molekülkristallen beruhen. Viele organische Pigmente treten in unterschiedlichen polymorphen Formen auf, die sich in ihren optischen Eigenschaften deutlich unterscheiden, so etwa Chinacridon **3**, das in orangen bis violetten Modifikationen auftritt, und Kupferphthalocyanin<sup>[11]</sup>. Die Nutzung von kristallinen Materialien für die nichtlineare Optik 2. Ordnung<sup>[12]</sup> verlangt zumindest deren Kristallisation in nichtzentrischen Raumgruppen – ein besonderes Problem, kristallisieren doch ungefähr drei Viertel der nichtchiralen organischen Verbindungen in zentrischen Raumgruppen<sup>[13]</sup>. Auch Materialien mit besonderen elektrischen<sup>[14]</sup> und (ferro-)magnetischen<sup>[15]</sup> Eigenschaften müssen genau definierte Molekulanordnungen aufweisen.



Polymorphe Formen treten häufig bei Molekülen mit konformativer Beweglichkeit auf, und oft werden in verschiedenen Polymorphen deutlich unterschiedliche Konformere gefunden. Auch dieses Wechselspiel zwischen Packungsmuster und Mole-

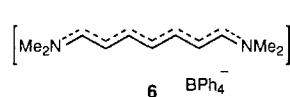
külkonformation wird noch wenig verstanden. Außerhalb des Bereichs der Kristallographie wird häufig noch die mit Beugungsmethoden bestimmte Molekülstruktur als die Struktur des Moleküls betrachtet, d. h. das Molekül wird als ungestörte, isolierte Spezies in der Gasphase angesehen. Molekülparameter, die mit dieser Auffassung nicht übereinstimmen, denkt man sich als durch „Kristallpackungseffekte“ entstanden. Nur in wenigen Fällen können diese Kräfte einigermaßen quantifiziert werden. Methoden zur Untersuchung solcher Kristallfelder können sein: der Vergleich mit Moleküldaten in der Gasphase (experimentell oder theoretisch), der Vergleich kristallographisch unabhängiger Moleküle innerhalb desselben Kristalles, der Vergleich der Moleküldaten für unterschiedliche, polymorphe Kristallformen. Leider sind die meisten Moleküle entweder nicht flüchtig genug oder zu komplex gebaut, um spektroskopisch ausreichende Informationen über die Molekülstruktur in der Gasphase erhalten zu können. Von vielen Molekülen wird außerdem nur eine Kristallform mit kristallographisch identischen Molekülen erhalten oder untersucht. Vier Beispiele der neueren Literatur sollen neben den zitierten Übersichtsartikeln qualitativ den Stand der Forschung, die erzielten Erfolge und die Probleme dokumentieren: eine systematische Studie einer Verbindungsklasse, Beispiele einer ionenbedingten Strukturverzerrung, eines konformativen Polymorphismus und einer strukturabhängigen Photochromie.

Zum Studium des Einflusses der Kristallpackung auf die Molekülparameter werden vorteilhaft Moleküle mit hoher Polarisierbarkeit und konformativer Beweglichkeit eingesetzt. Glaser et al. haben kürzlich versucht, die Azine **5** als Sonden für die Quantifizierung von Kristallpackungseffekten einzusetzen<sup>[16]</sup>. Schiff-Basen wie **4** hatten sich bereits in den Arbeiten von Bernstein zum Studium des konformativen Polymorphismus bewährt<sup>[17a]</sup>. Kristallpackungseffekte von ca. 2 kJ mol<sup>-1</sup> wurden bei den Rotameren nachgewiesen, die in polymorphen Formen von **4** vorliegen. Siebzehn Acetophenonazine **5** wurden nun untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die nach ab-initio-Rechnungen für die Gasphase ermittelte, bevorzugte *gauche*-Konformation an der N-N-Bindung durch Packungseffekte überwunden werden kann. In einigen Kristallen liegt eine *trans*-Anordnung vor. Die erwarteten Push-Pull-Einflüsse auf die molekulare Konformation (z.B. für X = MeO und Y = CN) konnten allerdings nicht gefunden werden, da die Molekülparameter symmetrisch substituierter Verbindungen nicht anders sind als die von solchen, die Push-Pull-Substitutionen aufweisen. Auch die Kristallpackungseffekte lassen sich ausschließlich mit van-der-Waals-Kräften ohne Einschluß polarer Beiträge erklären.



Dähne und Reck<sup>[17]</sup> gelang es erstmalig, die ausgeglichenen C-C-Bindungslängen entlang der Kette des Cyanins **6** im Festkörper zu einer maximalen Alternanz von 0.02 Å zu verzerren, ein Effekt, der mit den bisher untersuchten recht kleinen Gegen-

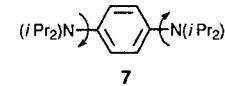
Dähne und Reck<sup>[17]</sup> gelang es erstmalig, die ausgeglichenen C-C-Bindungslängen entlang der Kette des Cyanins **6** im Festkörper zu einer maximalen Alternanz von 0.02 Å zu verzerren, ein Effekt, der mit den bisher untersuchten recht kleinen Gegen-



ionen wie Tetrafluoroborat nicht auftritt. Das verwendete sperrige Tetraphenylborat-Ion muß für eine effiziente Packung

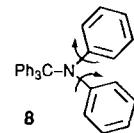
einen guten van-der-Waals-Kontakt aufweisen. Dadurch wird die Ladungsverteilung um das Cyaninkation recht unsymmetrisch und dessen Verzerrung viel größer, als es bei einer Punktladung der Fall wäre.

Konformativer Polymorphismus wurde an **7** beobachtet<sup>[18a]</sup>. In zwei Polymorphen liegen hinsichtlich der C-N-Bindung unterschiedliche Rotamere vor, die sich wegen ihrer unterschiedlichen Konjugation mit dem π-System in der Pyramidalität am Stickstoffatom und am *ipso*-



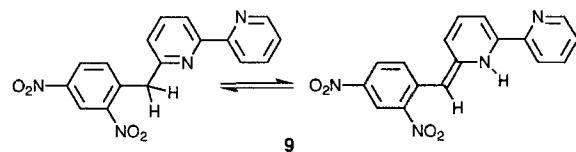
7

Winkel des Benzolringes unterscheiden. PM3-Rechnungen ergeben nur äußerst geringe Energieunterschiede zwischen den Konformeren; die Unterschiede der Packungsenergien zwischen den Polymorphen liegen nur im Bereich von ca. 4 kJ mol<sup>-1</sup>. Ähnliche Einflüsse auf die Molekülstruktur wurden zuvor für **8** gefunden, in dessen Kristall zwei C-N-Rotamere vorliegen<sup>[18b]</sup>.



8

Verbindung **9**, die in einem seit längerem als photochrom bekanntenen Strukturtyp kristallisiert, bildet zwei Polymorphe, von denen nur eines photochrom reagiert<sup>[19]</sup>. Die Anordnung von **9** in den Polymorphen unterscheidet sich deut-



9

lich. Als Erklärung für die Inaktivität des ersten Polymorphs wurden die kurzen intermolekularen Kontakte zwischen den Molekülen angeführt, die zur Desaktivierung des angeregten Zustandes führen und daher den Protonentransfer verhindern könnten. Als Beleg dafür, wie äußerst subtile strukturelle Veränderungen großen Einfluß auf Kristallpackungen haben können, sei angemerkt, daß schon die Deuterierung an der Methylengruppe von **9** deutlich das Mengenverhältnis ändert, in dem die beiden Polymorphe anfallen.

Gerade die letzte Beobachtung könnte zweifeln lassen, ob die Vorhersage der Packung organischer Molekülkristalle ab initio überhaupt möglich sein wird. Sicher wird aber zum einen eine genaue Quantifizierung des Einflusses von Kristallfeldern<sup>[20]</sup> auf Molekülkonformationen dabei helfen. Zum anderen wird man sich verstärkt der Nucleation und der Wachstumskinetik von Molekülkristallen<sup>[21]</sup> widmen müssen, die sich beispielsweise durch den Einbau von Verunreinigungen studieren läßt – optisch anomale Kristalle<sup>[22b]</sup> sind dazu beispielsweise geeignet. Auch die Reduktion des Kristallisierungsproblems von drei auf zwei Dimensionen, wie sie die Untersuchung der Selbstorganisation monomolekularer Schichten bietet, verspricht entscheidende Fortschritte.

**Stichworte:** Kristall-Engineering · Packungskräfte · Polymorphie · Strukturvorhersage

[1] a) A. Kitagorodsky, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, 1973; b) A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4622; *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 309; c) H. R. Karfunkel, R. J. Gdanitz, *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 1171; d) A. M. Chaka, R. Zaniewski, W. Youngs, C. Tessier, G. Klopman, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, *52*, 165. e) Speziell zur Vorhersage von Polymorphen siehe auch: D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1996**, *52*, 326.

- f) Neue Suchalgorithmen verbessern die Effizienz der Rechenverfahren wesentlich: P. Erk, Ludwigshafen, private Mitteilung. Von großer Bedeutung sind Rechenverfahren bei der Strukturlösung auf der Basis von Pulverdiagrammen.
- [2] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2328. Der dort angestellte Vergleich zwischen organischer Synthese und der Synthese von Kristallstrukturen findet sich auch z.B. in: b) B. Kahr, J. M. McBride, *ibid.* **1992**, *104*, 1 bzw. **1992**, *31*, 1. c) Zum Einfluß schwacher Wasserstoffbrücken auf Kristallstrukturen siehe: T. Steiner, W. Saenger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2087.
- [3] a) G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1989**, *45*, 473. – Die Ähnlichkeit der Packung aromatischer Verbindungen wird auch durch den Erfolg der Inkrementberechnung thermodynamischer Daten belegt: K. Naß, D. Lenoir, A. Kettrup, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1865; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1735. b) Zur recht gut verstandenen Wechselwirkung (molekularen Erkennung) aromatischer  $\pi$ -Systeme siehe: C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 101; A. W. Schwabacher, Z. Shuhog, W. Davy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6995; F. Cozzi, F. Ponzini, R. Annunziata, M. Cinquini, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1092; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1019; R. Laatikainen, J. Ratilainen, R. Sebastian, H. Santa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11006. c) Schon bei Einführung eines Rotationsfreiheitsgrades, wie bei den Polyphenylen, beginnen kristallographisch unangenehme Probleme wie inkommensurabile Phasen aufzutreten: siehe: J. L. Baudour, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, *47*, 935, zit. Lit.; d) R. Goddard, M. W. Haenel, W. C. Herndon, C. Krüger, M. Zander, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 30, zit. Lit.
- [4] a) J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1545; b) A. D. Burrows, C.-W. Chan, M. M. Chowdhry, J. E. McGrady, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 329; C. B. Aakeröy, K. R. Seddon, *ibid.* **1993**, *22*, 397; c) M. C. Etter, S. M. Reutzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2586; M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.
- [5] H. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417; G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37; E. Fan, J. Yang, S. J. Geib, T. C. Stoner, M. D. Hopkins, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 251.
- [6] a) *Structure Correlation* (Hrsg.: H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz), VCH, Weinheim, **1994**; b) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson in [6a], S. 71–110; c) R. Taylor, F. H. Allen in [6a], S. 111–161.
- [7] a) Einer der Pioniere auf diesem Gebiet war Hantzschi, dessen Beobachtungen zur „Chromoisomerie“, also zu Polymorphen mit unterschiedlichen spektalen Eigenschaften, noch heute immer wieder (obwohl selten zitiert) aufgegriffen werden; siehe: A. Hantzschi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *492*, 65; b) A. Gavezzotti, G. Filippini, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12299; c) J. D. Dunitz, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177; *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, *51*, 619; d) I. Bar, J. Bernstein, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1299; J. Bernstein in *Accurate Molecular Structures* (Hrsg.: A. Domenicano, I. Hargittai), Oxford University Press, New York, **1992**, S. 469–497; J. Bernstein in *Organic Solid State Chemistry* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, **1987**, S. 471–518; e) J. H. Matthews, I. C. Paul, D. Y. Curtin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, *113*; D. Y. Curtin, I. C. Paul, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 525; f) Cosolvate: E. Weber, S. Finge, I. Csöregi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7281; *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*; *ibid.* **1988**, *149*. h) Zur Kristallzucht allgemein, vgl.: J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 151; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 143.
- [8] Einige Fälle (scheinbar) verschwindender Polymorphe besprechen: J. D. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193.
- [9] C. Leadbeater, *Financial Times*, 9. April 1991.
- [10] Vgl. die zit. Lit. in: J. J. Wolff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2407; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2225; neueste Beispiele siehe auch: F. Toda, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 480; M. Smrečna, Š. Vyskočil, V. Hanuš, M. Polášek, V. Langer, B. G. M. Chew, D. B. Zax, H. Verrier, K. Harper, T. A. Claxton, P. Kočovský, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 487.
- [11] W. Herbst, K. Hunger, *Industrielle organische Pigmente*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**, S. 468; H. Zollinger, *Color Chemistry*, 2nd edition, VCH, Weinheim, **1991**, S. 240. – Ein neueres Beispiel aus der Klasse organischer Farbstoffe geben: S. J. Bonafede, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7853.
- [12] *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1; *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals* (Hrsg.: D. S. Chemla, J. Zyss), Academic Press, Orlando, **1987**.
- [13] Zum Problem der zentrosymmetrischen Raumgruppen siehe: A. J. C. Wilson, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 742; G. R. Desiraju, *Crystal Engineering – The Design of Organic Solids*, Materials Science Monographs 54, Elsevier, Amsterdam, **1989**, Kap. 8; C. P. Brock, J. D. Dunitz, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1118. Zur Korrelation zwischen molekularem Dipolmoment und Bildung zentrischer Raumgruppen vgl.: J. K. Whitesell, R. E. Davis, L. L. Saunders, R. J. Wilson, J. P. Feagins, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3267.
- [14] M. R. Bryce, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 355; F. J. Adrian, D. O. Cowan, *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (Nr. 51), 24.
- [15] J. S. Miller, A. J. Epstein, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 399; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 385.
- [16] G. Shiahuy Chen, J. K. Wilbur, C. L. Barnes, R. Glaser, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, *2311*, zit. Lit. Die Kriterien der Polarisierbarkeit und konformativen Labilität erfüllen auch dreifach mit starken Donoren und Aczeptoren substituierte Benzolderivate, die zur Cosolvatbildung (Pseudopolymorphie) neigen: J. J. Wolff, H. Irngartinger, F. Gredel, J. Bolocan, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2127.
- [17] L. Dähne, G. Reck, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 690. Zu Änderungen von N=N-Bindungslängen, die durch Koordination borhaltiger Anionen auftreten, vgl. die Analyse eines Diaziumsalzes mit acht kristallographisch unabhängigen Molekülen in der Elementarzelle: S. F. Nelsen, H. Chang, J. J. Wolff, D. R. Powell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6558.
- [18] a) H. Bock, I. Göbel, C. Näther, Z. Havlas, A. Gavezzotti, G. Filippini, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1755; b) M. Kaftory in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Hrsg.: J. B. Lambert, Y. Takeuchi), VCH, New York, **1992**, 263; A. Domenicano, A. Vaciago, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 1382.
- [19] Y. Eichen, J.-M. Lehn, M. Schwerl, D. Haarer, J. Fischer, A. DeCian, A. Corval, H. P. Trommsdorff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2753; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2530.
- [20] Zu theoretischen Ansätzen zur Modellierung des elektrostatischen Einflusses auf molekulare Konformationen in Kristallen siehe: P. Popelier, A. T. H. Leistra, C. van Alsenoy, H. J. Geise, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5658.
- [21] I. Weissbuch, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Science* **1991**, *253*, 637.