

Lösungsmittelfreie Reaktionen

Reaktionen zwischen und in Molekulkristallen

Dario Braga* und Fabrizia Grepioni

Stichwörter:

Feststoffreaktionen · Kristalldesign ·
Lösungsmittelfreie Reaktionen · Mechanochemie ·
Supramolekulare Chemie

Reaktionen in und zwischen Molekulkristallen, insbesondere mechanisch ausgelöste Umsetzungen, werden in diesem Kurzaufsatz diskutiert. Den Schwerpunkt bilden Prozesse innerhalb oder zwischen Festkörpern, die vor allem durch supramolekulare Wechselwirkungen gesteuert werden: Templatcycloadditionen, Bildung von Einschlussverbindungen, Reaktionen von Molekulkristallen mit Umorganisation nichtkovalenter Bindungen und Bildung von Komplexen und Koordinationsverbindungen. Lösungsmittelfreie mechanochemische Verfahren wie Mahlen und Kneten bieten sich als umweltschonende Methoden zur Synthese von molekularen und supramolekularen Feststoffen an.

1. Einführung

Dieser Kurzaufsatz behandelt jüngere Entwicklungen bei der Synthese molekularer und supramolekularer Verbindungen durch mechanisch ausgelöste Reaktionen im festen Zustand.^[1] Reaktionen zwischen oder innerhalb von festen Ausgangsstoffen zu festen Produkten sind der Prototyp lösungsmittelfreier Umsetzungen.^[2] Weil Rückgewinnung, Lagerung und Entsorgung von Lösungsmitteln entfallen, werden diese Reaktionen aus Gründen des Umweltschutzes und der Nachhaltigkeit zunehmend interessant.^[3] Ferner führen Reaktionen zwischen Feststoffen häufig zu sehr reinen Produkten, und es werden weniger Solvate gebildet.^[4] Feststoffreaktionen, die durch Mahlen oder Zerreiben ausgelöst werden, werden als mechanochemische Reaktionen bezeichnet. Bislang sind mechanochemische Verfahren, und allgemeiner Feststoffreaktionen, kaum Gegenstand akademischer Forschung gewesen, sie werden in der Industrie, meist mit

anorganischen Feststoffen und Materialien, aber häufig eingesetzt.^[5]

Wir konzentrieren uns auf Herstellungsverfahren für Feststoffe, die in der Grundlagenforschung zu molekularen Systemen angewendet wurden;

die Steuerung der Reaktivität folgt hier noch weitgehend dem Prinzip von Versuch und Irrtum. Dies gilt besonders, wenn die Produktentstehung den Bruch und die Neubildung schwacher Wechselwirkungen zwischen Molekülen erfordert (z.B. Wasserstoffbrücken, Donor-Acceptor- und Van-der-Waals-Wirt-Gast-Wechselwirkungen) oder wenn die Ausgangsstoffe durch Packungseffekte zunächst in eine geeignete Anordnung gebracht werden müssen. Letzteres gilt bei Reaktionen, die von der Position der Reaktanten im Festkörper abhängen. Diese Art von Prozessen kann häufig mit dem Konzept der Reaktion im Hohlraum beschrieben werden, d.h., die Reaktion läuft in einer durch die benachbarten Moleküle abgegrenzten Umgebung ab.^[6] Feststoffreaktionen können auch einen stereochemisch gesteuerten Zugang zu Molekülen eröffnen, die durch Reaktionen in Lösung nur schwer oder gar nicht erhältlich sind.^[7]

Chemische Reaktionen zwischen Feststoffen (und häufig innerhalb von Festkörpern) sind konzeptuell nicht einfach zu definieren. Zum Beispiel wurde argumentiert,^[2] dass zahlreiche Feststoffsynthesen, bei denen intermediär eine flüssige Phase (z.B. eine eutektische Phase oder eine Schmelze) auftritt, nicht als echte Reaktionen zwischen Feststoffen angesehen werden können. Das gleiche gilt, wenn die Kristalle vor Einsetzen der Reaktion zerstört werden. Dies ist z.B. der Fall bei Reaktionen, die durch Vermahlen ausgelöst werden, weil die beim mechanochemischen Prozess auftretende Wärme zu einem lokalen Schmelzen an der Grenzfläche zwischen Kristallen führen kann. Ähnlich verhält es sich mit Reaktionen, bei denen die Ausgangsstoffe mit kleinen Mengen eines Lösungsmittels geknetet werden (siehe

[*] Prof. D. Braga
Dipartimento di Chimica
G. Ciamician
Università di Bologna
Via F. Selmi 2, 40126 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 51-209-9456
E-mail: dario.braga@unibo.it
Prof. F. Grepioni
Dipartimento di Chimica
Università di Sassari
Via Vienna 2, 07100 Sassari (Italien)

Abschnitt 3.1). Obwohl wir zustimmen, dass man bei der mechanistischen Interpretation von Festkörperprozessen vorsichtig sein muss,^[1-5] nehmen wir in diesem Kurzaufsatz einen pragmatischen Standpunkt ein: Als Feststoffreaktionen betrachten wir alle lösungsmittelfreien Prozesse, die von einem festen Ausgangsstoff zu einem festen Produkt führen. Wir unterscheiden dabei zwischen Reaktionen von Molekülen innerhalb eines Kristalls (intrasolid reactions) und Reaktionen zwischen unterschiedlichen Molekülkristallen (intersolid reactions, siehe Abbildung 1). Diese Unterteilung ist willkür-

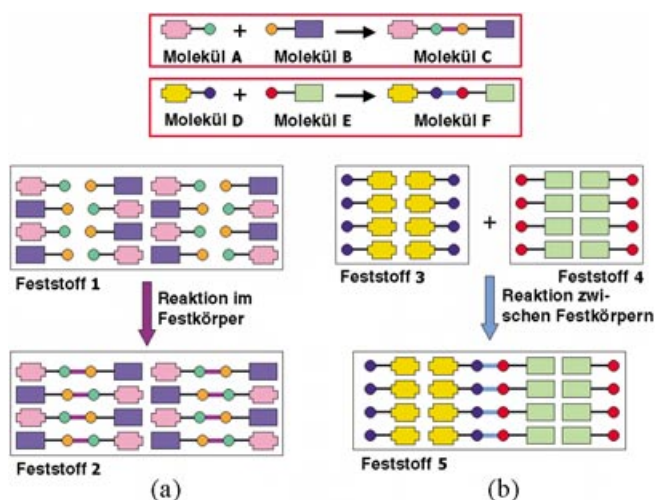


Abbildung 1. a) Reaktionen von Molekülen in einem Kristall; b) Reaktionen zwischen Molekülkristallen.

lich und dient nur der Gliederung dieses Beitrags. Ein dritter wichtiger Typ von Prozessen mit Beteiligung von Feststoffen sind Reaktionen zwischen einem Kristall und einem Gas zu einem kristallinen Produkt. Obwohl Gas-Festkörper-Reaktionen zu den ersten untersuchten lösungsmittelfreien Prozessen gehören (1884 berichtete der italienische Wissenschaftler Pellizzari über die Reaktion von trockenem Ammoniakdampf mit getrockneten und pulverisierten Phenolen

und Carbonsäuren^[8]), wurde dieses Gebiet erst Anfang der 70er Jahre von Paul und Curtin in einer Reihe eleganter Studien systematisch erforscht.^[8b]

Das Prinzip von Gas-Festkörper-Reaktionen ähnelt dem von Reaktionen zwischen Festkörpern, aus Platzgründen werden wir darauf aber nur kurz eingehen. Aus dem gleichen Grund nehmen wir keine Unterteilung in klassische Reaktionstypen vor (thermische Reaktionen, Oxidationen, Reduktionen, Kondensationen, Isomerisierungen etc.), sondern behandeln ganz allgemein Reaktionen, die durch eine mechanische Bearbeitung der Ausgangsstoffe ausgelöst werden.

Das Hauptproblem bei Festkörperstudien ist die häufig schwierige Charakterisierung der Struktur des Reaktionsprodukts. Dieses liegt gewöhnlich als polykristallines Pulver vor, und seine Analyse erfordert Festkörpertechniken,^[9] wie Differenzialscanningkalorimetrie (DSC), thermogravimetrische Analyse (TGA), Festkörper-NMR-Spektroskopie (SSNMR) und Röntgenpulverbeugung (XPD), die nicht immer verfügbar sind. Ferner verhindert die Polykristallinität der Produkte die Anwendung von Einkristall-Röntgenbeugungstechniken, und die Ab-initio-Strukturbestimmung aus Pulverdaten ist routinemäßig noch nicht möglich.^[10] Bessere Strukturinformationen werden aber zugänglich, wenn Einkristalle aus dem gepulverten Material gezüchtet oder auf einem anderen Weg erhalten werden können,^[11] sodass ein Vergleich zwischen berechneten und gemessenen Pulverbeugungsdaten möglich ist.

Andererseits reichen meist einfache Gerätschaften aus, um Reaktionen zwischen Festkörpern durchzuführen. Für die meisten photochemisch ausgelösten Reaktionen (wie Cyclisierungen und Cycloadditionen) genügt eine UV-Lampe, und auch die thermische Umsetzung von Reaktionsmischungen ist leicht durchführbar. Für mechanochemische Reaktionen reichen Mörser und Pistill häufig aus, manchmal ist aber der Einsatz einer Kugelmühle erforderlich, dann können auch inerte oder reaktive Gase eingesetzt oder ein Vakuum angelegt werden.^[12]

2. Reaktionen in Festkörpern

Ansätze für Reaktionen in Festkörpern beruhen auf zwei teilweise gegensätzliche Prinzipien: dem der molekularen Topochemie und dem der molekularen Mobilität im Gitter. Zunächst wurde der topochemische Ansatz verfolgt, was die Entwicklung der molekularen (organischen) Festkörperchemie zu einem gewissen Grad geprägt hat. Vor etwa 100 Jahren postulierte Kohlschütter, dass Reaktionen in Kristallen mit nur minimalen atomaren und molekularen Bewegungen ablaufen müssen.^[13] Diese These führte zum topochemischen Postulat, das die Basis der Untersuchungen von Schmidt und Mitarbeitern zu photochemisch ausgelösten [2+2]-Cycloadditionen in Festkörpern wurde.^[14]

Inzwischen ist klar, dass das topochemische Postulat den Ablauf von Festkörperreaktionen nur manchmal wiedergibt: Es gilt für die meisten Cycloadditionen, kann aber zahlreiche Festkörper-Gas- und Festkörper-Festkörper-Reaktionen, bei denen Moleküle durch die Kristalle des Ausgangsstoffs



Dario Braga ist Professor für Chemie und Direktor des Collegio Superiore der Universität Bologna. Zu seinen Auszeichnungen gehören der Raffaello-Nasini-Preis der Italienischen Chemischen Gesellschaft und der Federchimica-Preis für seine Arbeiten

über intermolekulare Wechselwirkungen in metallorganischen Systemen. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen umfassen die Anwendung von Wasserstoffbrücken im Kristall-Engineering und lösungsmittelfreie Gas-Feststoff- und Feststoff-Feststoff-Reaktionen.

Fabrizia Grepioni promovierte an der Universität Bologna und ist derzeit Associate Professor für Allgemeine und Anorganische Chemie an der Universität Sassari. 1997 wurde ihr der Raffaello-Nasini-Preis der Italienischen Chemischen Gesellschaft für ihre Arbeiten zu intermolekularen Wechselwirkungen in metallorganischen Feststoffen verliehen. Ihre Forschungsinteressen sind Kristall-Engineering und Polymorphismus.

wandern müssen, nicht erklären. Ferner könnte die Kristallhomogenität (also z.B. die Abwesenheit von amorphen Anteilen) viel wichtiger für den Ablauf einer Feststoffreaktion sein als das Vorliegen geeigneter Abstände zwischen Molekülen im Kristall.^[15]

Nach den richtungsweisenden Beiträgen von Schmidt und Mitarbeitern in den 70er Jahren zu präparativen Reaktionen ohne Lösungsmittel^[14] zählen Toda^[16] und Kaupp und Mitarbeiter^[17] zu den ersten, die präparative nichtphotochemische organische Feststoffreaktionen systematisch untersuchten. Viele Feststoffreaktionen liefern nahezu quantitativ ein einzelnes Produkt und erfordern eine hohe molekulare Mobilität, sodass die Produktphase mit beachtlicher Geschwindigkeit entsteht. Andererseits können Festkörper-Cycloadditionen häufig ebenso gut mit einem topochemischen Ansatz beschrieben werden. Da zu diesem Thema kürzlich eine Übersicht erschienen ist,^[18] werden wir uns auf Cycloadditionen beschränken, die durch supramolekulare Wechselwirkungen gesteuert werden oder die an Einkristallen untersucht wurden.

2.1. Supramolekulare Wechselwirkungen als treibende Kraft topochemischer Feststoffreaktionen

Die ersten Untersuchungen von Cycloadditionen im festen Zustand wurden bereits in den 70er Jahren durchgeführt,^[14a] der Einsatz nichtkovalenter Wechselwirkungen zur Steuerung der relativen Anordnung der Ausgangsstoffe ist aber erst später systematisch erforscht worden. Beispielsweise erklärten Coates et al. die Photodimerisierung und -polymerisation von Mono- und Diolefinen mit Phenyl- und Perfluorphenylgruppen mit Stapelwechselwirkungen, durch die die Olefingruppen in einer für die Photocycloaddition geeigneten Weise ausgerichtet werden.^[19]

Matsumoto et al. berichteten über die Photodimerisierung von 2-Pyridon in Cokristallen mit Naphthyl-substituierten Monocarbonsäuren.^[20] Bei der Reaktion tritt ein Stapel-effekt der Naphthylringe auf, durch den der C-C-Abstand wie bei der Photopolymerisation von Mono- und Diolefinen einen für eine [4+4]-Cycloaddition geeigneten Wert annimmt.^[20a] Analoge Verfahren sind zur Photopolymerisation von 1,3-Dienmonomeren mit *trans*-Konformation eingesetzt worden.^[20b]

In einem früheren Ansatz hatten Feldman und Campbell gerichtete supramolekulare Wechselwirkungen zur Präorganisation von Molekülen für Feststoffreaktionen genutzt. Dabei setzten sie Wasserstoffbrücken ein, um eine Naphthoat-substituierte Zimtsäure im Festkörper so auszurichten, dass Photocycloaddition ein stereo- und regiochemisch definiertes Produkt liefert.^[21] In einer ähnlichen Studie zeigten Scheffer und Mitarbeiter, dass Diamine Doppelsalze mit *trans*-Zimtsäurederivaten bilden. Das Fixieren der Doppelbindung steuert dabei die [2+2]-Photodimerisierung im Festkörper.^[22]

MacGillivray und Mitarbeiter setzten starre bifunktionale Moleküle^[23] wie 1,3-Dihydroxybenzol^[23a] und 1,8-Naphthalindicarbonsäure^[23a] als lineare Template zur Organisation von Ausgangsverbindungen wie *trans*-1,2-Bis(4-pyri-

dyl)ethen durch Wasserstoffbrücken ein. Damit gelangen einfache und mehrfache photoinduzierte [2+2]-Cycloadditionen zu 4-Pyridyl-substituierten Cyclobutanderivaten^[23b] und zu Paracyclophanen.^[23a] Auch [n]Ladderane ($n = 2, 3$) wurden im festen Zustand durch UV-Bestrahlung von (5-Methoxyresorcinol)₂·(4-Pyr-poly-*m*-en)₂ synthetisiert (4-Pyr-poly-*m*-en = *all-trans*-Bis(4-pyridyl)poly-*m*-en; $m = 2, 3$; Abbildung 2).^[23c]

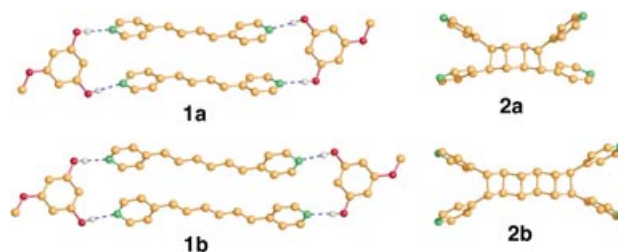


Abbildung 2. Ein neueres Beispiel der Templatstrategie zur Cycloaddition im Festkörper: (5-Methoxyresorcinol)₂·(4-Pyr-poly-2-en)₂ (**1a**) und (5-Methoxyresorcinol)₂·(4-Pyr-poly-3-en)₂ (**1b**) reagieren im Festkörper zu [n]Ladderanen ($n = 3$ (**2a**) und 5 (**2b**)).^[23c]

Photodimerisierungen wurden nicht nur an kristallinen Pulvern, sondern, in wenigen Fällen, auch an Einkristallen untersucht. Novak, Enkelman und Mitarbeiter untersuchten die Einkristall-Einkristall(SC-SC)-Photodimerisierung von Zimtsäure und die thermisch induzierte Rückreaktion.^[24] Während Photodimerisierungen unter Bestrahlung im Bereich des Absorptionsmaximums des Chromophors im Allgemeinen zur Zerstörung der Einkristallinität führen, bleibt diese bei einer Bestrahlung im Bereich der Bandenflanke erhalten.^[24b]

Irie et al. zeigten, dass eine abwechselnde Bestrahlung (mit UV- und sichtbarem Licht) von Einkristallen des Diarylethen-Derivats 1,2-Bis(2,4-dimethyl-5-phenyl-3-thienyl)perfluorocyclopenten zu einer photochemisch reversiblen Farbänderung von Farblos zu Blau führt, die mit einer reversiblen intramolekularen Photocyclisierung einhergeht.^[25a] Bei UV-Bestrahlung wurden neue Stufen auf der Oberfläche des Einkristalls gebildet, die bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht wieder verschwanden. Diese morphologischen Oberflächenveränderungen wurden mit Änderungen der Struktur der Diarylethenmoleküle erklärt, die im Einkristall regelmäßig angeordnet sind. Die Ergebnisse erinnern an frühere Untersuchungen von Kaupp zu irreversiblen morphologischen Änderungen in photoreaktiven Einkristallen von *trans*-Zimtsäuren und Anthracenen.^[26]

Später wurden Einkristalle von bis zu vier unterschiedlichen polymorphen Modifikationen eines anderen Diarylethen-Derivats, 1,2-Bis(2-methyl-5-*p*-methoxyphenyl-3-thienyl)perfluorocyclopenten, abwechselnd mit UV- und sichtbarem Licht bestrahlt.^[25b] Obwohl die Quantenausbeuten der intramolekularen Photocyclisierungen der Modifikationen sehr ähnlich waren (nahe 100 %), variierte die Quantenausbeute der Photocycloreversion in Abhängigkeit von der Konformation der Ringschlussisomere in den Kristallen um

einen Faktor von bis zu 4. Mit dem gleichen Ansatz^[25c] gelang auch die asymmetrische Photocyclisierung chiraler Kristalle ($P2_1$) des achiralen Diarylethen-Derivats 1,2-Bis(5-*m*-formylphenyl-2-methyl-3-thienyl)perfluorocyclopenten. In Abhängigkeit von der absoluten Konfiguration der Kristalle entstanden dabei die jeweiligen chiralen Ringschlussisomere.

Als Beispiel für eine topotaktische (topochemische) Reaktion ohne wesentliche molekulare Umordnung berichteten Toda und Mitarbeiter über die enantioselektive SC-SC-Photodimerisierung von Cumarin- oder Thiocumarinmolekülen in Einkristallen.^[27]

Die photochemische SC-SC-Cycloaddition von 2-Benzyl-5-benzylidencyclopentanone wurde mit einer Molekularbewegung erklärt. Die gebildeten Dimere bewegen sich nahezu ungehindert durch den Kristall des Ausgangsstoffs, dabei entsteht der Produktkristall. Die Beobachtungen wurden durch die Messung von elf Einkristall-Röntgenbeugungsdatensätzen während der SC-SC-Reaktion untermauert.^[28]

Die Reaktivität von 10-Hydroxy-10,9-boroxophenanthren im festen Zustand und der Mechanismus der Feststoffreaktion wurden durch Röntgenbeugung und thermische Analyse untersucht.^[29] Die Reaktion, bei der das Substrat dimerisiert und zu einem Monohydrid dehydratisiert wird, unterscheidet sich von der Reaktion in Lösung.

Aufbauend auf früheren Studien zur Polymerisation präorganisierter Triacetylen- und Trienmonomere im Festkörper^[30a,b] berichteten Fowler und Lauher über die topochemische SC-SC-Polymerisation eines terminalen Diacetylens zum konjugierten Polymer.^[30c] Die Reaktion wurde thermisch durch eintägiges Erhitzen der Einkristalle auf 150°C ausgelöst, die Ergebnisse lassen auf eine beträchtliche Molekularbewegung schließen.

Über eine elegante Polymerisation in Kristallen berichteten kürzlich Lahav et al.,^[31] die homochirale Oligopeptide mit einer Länge von 10 bis 17 Wiederholungseinheiten durch eine topochemische Reaktion in racemischen Kristallen von Phenylalanin-*N*-carboxyanhydrid synthetisierten. Die Kristalle wurden in Hexan suspendiert, und die Polymerisation wurde durch *n*-Butylamin ausgelöst. Basierend auf röntgenographischen Befunden wurde ein Mechanismus für die Entstehung der Mischung homochiraler Oligopeptide vorgeschlagen, deren Zusammensetzung durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie analysiert wurde.

Scheffer et al. berichteten über eine Methode zur asymmetrischen Synthese durch organische Photochemie, das an das Verfahren von Pasteur zur Spaltung racemischer Carbonsäuren und organischer Amine erinnert.^[32] Das Verfahren nutzt kristalline organische Salze, wobei die Enantioselektivität der photochemischen Reaktion eines achiralen organischen Ions (z.B. eines Carboxylat-Ions) im Festkörper durch das optisch reine Gegenion (z.B. ein optisch aktives Ammoniumion) gesteuert wird. Diese optisch reinen Gegenionen werden ionische chirale Auxiliare genannt. Salze aus ionischen chiralen Auxiliaren kristallisieren in chiralen Raumgruppen und bilden somit die asymmetrische Umgebung, die für eine chirale Induktion erforderlich ist (Abbildung 3). Mit dieser Methode wurden bei mehreren photochemischen Reaktionen Enantiomerenüberschüsse von bis zu 100% erzielt.^[32]

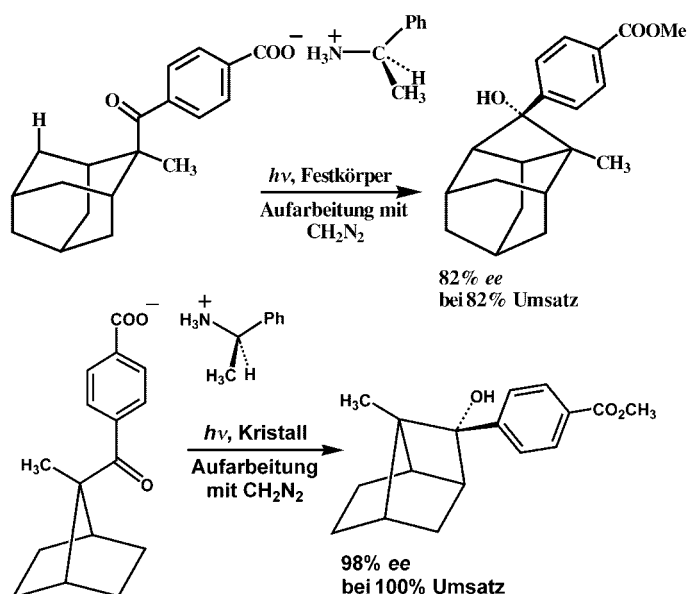


Abbildung 3. Anwendung chiraler Auxiliare zur Erzeugung einer für eine chirale Induktion erforderlichen asymmetrischen Umgebung (schematisch).

3. Reaktionen zwischen Feststoffen

Erste Studien zur Festkörperreaktion von Naphthalin, Phenanthren, Anthracen, Naphtholen und anderen substituierten Kohlenwasserstoffen sowie von Pikrinsäure gehen auf Rastogi et al. zurück.^[33] Kinetische Befunde belegen, dass diese Reaktionen diffusionskontrolliert sind und dass die Diffusion in Form einer Oberflächenmigration abläuft, was kleine, symmetrische Moleküle begünstigt.

Weitere frühe Untersuchungen stammen von Etter et al.,^[34–36] die Reaktionen zwischen Feststoffen unter Beteiligung von Wasserstoffbrücken erforschten. Sie zeigten, dass Cokristalle von Verbindungen, die Wasserstoffbrücken bilden, nicht nur durch Eindampfen einer Lösung mit stöchiometrischen Mengen der Komponenten erhalten werden können, sondern auch durch Vermahlen der festen Komponenten.^[34] Beispielsweise bilden 9-Methyladenin und 1-Methylthymine beim Vermahlen der Reinsubstanzen Cokristalle, in denen die Komponenten paarweise über Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind. Die Cokristalle bilden sich sogar in Gegenwart einer dritten festen Komponente.^[35] Bei 2-Aminobenzoesäure wurde eine polymorphe Umwandlung ebenfalls durch Mahlen erzielt.^[36] Polymorphie und polymorphe Umwandlungen werden in einem neueren Buch durch Bernstein umfassend behandelt.^[37]

Neben Gas-Festkörper-Reaktionen^[8b] untersuchten Curtin und Paul auch eingehend Reaktionen zwischen Kristallen.^[38] Sie fanden z.B., dass beim Mörsern von Mischungen aus Chinon und Hydrochinon unsymmetrisch substituierte Chinhydrone entstehen, die wegen ihrer Oxidationsempfindlichkeit nicht in Lösung synthetisiert werden können.

3.1. Mechanochemische Synthese von Cyclodextrin-Einschlussverbindungen

Cyclodextrine sind Naturstoffe, die wegen ihrer schalenartigen Form eine große Neigung zur Bildung von Wirt-Gast-Verbindungen aufweisen.^[39,40] Sie können in Lösung und im Festkörper mit Gastmolekülen umgesetzt werden.^[41,42]

Bei dreistündigem Schütteln und Mahlen einer äquimolaren festen Mischung aus Tri-*O*-methyl- β -cyclodextrin und Benzoessäure bilden Wirt und Gast eine 1:1-Einschlussverbindung. Bei längerem Mahlen wandeln sich die Kristalle in einen amorphen Feststoff um.^[43]

Die Bestrahlung von Wirt-Gast-Komplexen aus *N*-Methylpyridon oder *N*-Ethylpyridon und β -Cyclodextrin liefert die Cyclisierungsprodukte, chirale 2-Azabicyclo[2.2.0]hex-5-en-3-one, mit Enantiomerenüberschüssen von fast 60%. Die Einschlusskomplexe entstehen glatt durch mechanisches Mischen des festen Wirts β -Cyclodextrin mit den festen Pyridonen.^[44] Die Reaktion kann als Bindeglied zwischen Photocycloadditionen im Festkörper (Abschnitt 2) und der mechanochemischen Synthese von Cyclodextrinen angesehen werden. Ein ähnlicher Prozess wurde für die Einschlussverbindung aus β -Cyclodextrin und Cumarin beschrieben. Das dimere β -Cyclodextrin bildet eine „Reaktionsnanoröhre“ (Abbildung 4), in der die Cumarinmoleküle im Festkörper photodimerisiert werden.^[45]

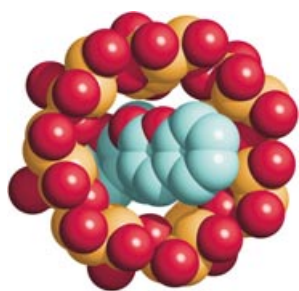


Abbildung 4. Kalottenmodell der Einschlussverbindung zwischen β -Cyclodextrin (orange und rot) und Cumarin (türkis und rot).^[45] Der Klarheit halber wurden die Wassermoleküle weggelassen.

Ein häufig eingesetztes Verfahren zur Synthese von Cyclodextrin-Einschlussverbindungen ist das Kneten, also das Mahlen pulverförmiger Ausgangsstoffe in Gegenwart von Spuren eines Lösungsmittels. Der Knetvorgang ist gut untersucht, und diverse Labor- und Industrieknetmaschinen (hauptsächlich für pharmazeutische Pulver) sind entwickelt worden.^[46,47]

Binäre Verbindungen der Zusammensetzung (β -Cyclodextrin)_x-Bifonazol ($x = 1, 2$ oder 4) sind im präparativen Maßstab durch Kneten zugänglich.^[48] In ähnlicher Weise sind β -Cyclodextrin-Einschlussverbindungen von Ketoprofen,^[49] Ketoconazol^[50] und Carbaryl^[50] durch eine Feststoffreaktion bei Raumtemperatur unter einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre erhalten worden.

Es könnte eingewendet werden, dass die Synthese von Einschlussverbindungen durch Kneten eigentlich keine echte Feststoffreaktion ist, weil ein Lösungsmittel, wenn auch nur in

Spuren, beteiligt ist. Wegen der rein katalysierenden Funktion des Lösungsmittels, und weil es nicht in den Produktkristallen eingeschlossen wird (siehe aber Abschnitt 3.3), stufen wir diese Prozesse aber als Reaktionen zwischen Festkörpern ein.

3.2. Mechanochemische Reaktionen zwischen Molekülkristallen

Für eine Einführung in aktuelle Entwicklungen bei organischen Feststoffreaktionen einschließlich mechanochemisch ausgelöster Prozesse verweisen wir auf die Literatur.^[1c,51]

In ersten Studien untersuchten Toda und Miyamoto die Bildung von Charge-Transfer-Komplexen durch Mahlen von Tetracyanchinodimethan mit gepulvertem Tetrathiafulvalen oder Tetrathianaphthacen. Die Produkte wiesen eine ähnliche elektrische Leitfähigkeit auf wie die durch konventionelles Umkristallisieren erhaltenen Produkte. Dies deutet auf eine hohe Beweglichkeit der Donor- und Acceptor-Moleküle im Festkörper und eine glatte Bildung der gestapelten Charge-Transfer-Komplexe hin.^[52a] Abbildung 5 zeigt einen Charge-Transfer-Komplex, wie er durch Kristallisation aus einer Lösung^[52b] oder durch Vermahlen^[52a] synthetisiert werden kann.

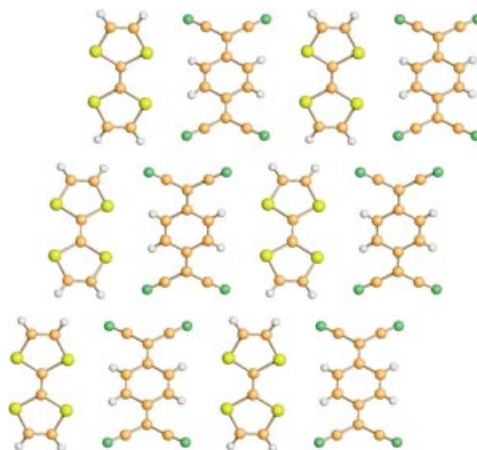


Abbildung 5. Anordnung der Charge-Transfer-Verbindung aus Tetrathiafulvalen und Tetracyanchinodimethan im Kristall.^[52b] Das gleiche Produkt entsteht beim Vermahlen der beiden Komponenten.^[52a] C orange, N grün, S gelb, H grau.

In einer späteren Arbeit berichteten Toda et al. über die Belichtung einer kristallinen 2:1-Einschlussverbindung aus 2-Pyridon und Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure, die quantitativ das *trans-anti*-Dimer von 2-Pyridon liefert. Die Kristallisation der Einschlussverbindung wurde mechanochemisch ausgelöst,^[53] und die Photodimerisierung tritt nach der Bildung des Einschlusskomplexes ein. Der Wirt fungiert somit als Katalysator.^[53]

In Gegenwart eines chiralen Wirts können Enantiomere durch eine Kombination von mechanochemischen Verfahren und Destillation getrennt werden. Dabei bildet beim Mischen eines pulverförmigen chiralen Wirts mit einem flüchtigen

racemischen Gast nur eines der Enantiomere einen Wirt-Gast-Komplex. Beim Erhitzen der Mischung im Vakuum verflüchtigt sich das unkomplexierte Enantiomer bei niedrigerer Temperatur. Diese Methode ermöglicht die einfache Trennung vieler Racemate.^[54]

Kuroda et al. zeigten, dass das Vermahlen von Kristallen von racemischem Bis- β -naphthol mit Benzochinon ein neuartiges kristallines Addukt liefert, das sich strukturell von den aus Lösung oder Schmelzen erhaltenen Addukten unterscheidet.^[55a] Bei diesem Prozess tritt eine enantioselektive Erkennung auf. Auf diese Weise können Moleküle im Festkörper enantioselektiv diskriminiert werden, indem sie ihre relative Position und ihre Wasserstoffbrückenpartner ändern.^[55b] Kristalline Addukte aus den drei Komponenten 6,6'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol (chiral), Benzochinon und Biphenyl wurden ebenfalls durch Vermahlen und durch Kristallisation aus Lösung erhalten.^[55c]

Caira et al. untersuchten die mechanochemische Bildung von wasserstoffverbrückten Cokristallen aus Sulfonamid (4-Amino-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzolsulfonamid) und aromatischen Carbonsäuren.^[56] Die Kinetik der Feststoffreaktionen wurde durch Pulverbeugungstechniken bestimmt. Sulfonamid reagiert demnach selektiv mit 2-Aminobenzoessäure in binären Mischungen mit anderen Säuren. Die molekulare Erkennung von 2-Aminobenzoessäure ist so effizient, dass 2-Hydroxybenzoessäure aus einem Cokristall verdrängt wird.

Wir haben darüber berichtet,^[57] dass das Verreiben des metallorganischen Dicarbonsäure-Komplexes $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COOH})_2]$ mit festen Basen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,4-Phenylendiamin, Piperazin, *trans*-1,4-Cyclohexandiamin und Guanidiniumcarbonat quantitativ die entsprechenden Addukte liefert. Beim Addukt $[\text{HC}_6\text{N}_2\text{H}_{12}][\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COOH})(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COO})]$ kann die Base durch milde thermische Behandlung entfernt werden (unter Rückbildung der Dicarbonsäure). Das gleiche Addukt ist auch durch (viel langsamere) Dampfaufnahme synthetisiert werden (Abbildung 6).^[58] Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Prozess den Bruch und die Neuknüpfung eines Netzwerks von Wasserstoffbrücken umfasst sowie *cis-trans*-Konformationsänderungen der COO^- - oder COOH -Gruppen der Ferrocendisäure und Protonenübertragungen von der Säure auf die Base.

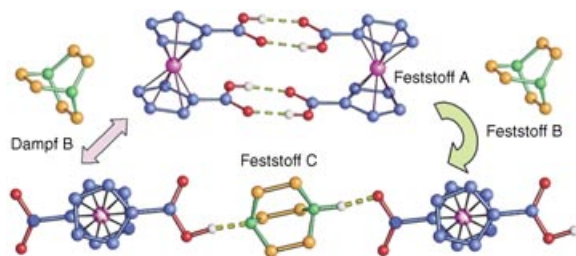


Abbildung 6. In $[\text{HC}_6\text{H}_{12}\text{N}_2][\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COOH})(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COO})]$ fungieren die $[\text{HC}_6\text{H}_{12}\text{N}_2]^+$ -Ionen als Brücken zwischen den sauren Sandwich-Molekülanionen mit *trans*-Konformation. Das Addukt kann durch Vermahlen der kristallinen Base $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$ mit der Säure $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{COOH})_2]$ oder durch Gasaufnahme erhalten werden. Die Adduktbildung ist reversibel. C blau oder orange, O rot, N grün, Fe violett.

Durch Mischen fester Dicarbonsäuren $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ unterschiedlicher Kettenlänge ($n = 1-7$) mit festem 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$) wurden die entsprechenden Salze oder Cokristalle der Formel $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}]\text{-H}\{\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}\}$ ($n = 1-7$) erhalten. Während der Reaktionen findet ein Übergang von $\text{OH}\cdots\text{O}$ -Bindungen zwischen Säuremolekülen zu Wasserstoffbrücken des Typs $\text{OH}\cdots\text{N}$ zwischen Säure und Base statt. Die Art der Wasserstoffbrücke ($\text{OH}\cdots\text{N}$, neutral, oder $^-\text{O}\cdots\text{HN}^+$, ionisch) wurde Festkörper-NMR-spektroskopisch ermittelt.^[66]

Zur Züchtung von Kristallen mit einer für Einkristall-Röntgenbeugungsuntersuchungen geeigneten Größe hat sich der Einsatz von Kristallisationskeimen, d.h. vorgefertigten Mikrokristallen mit der gewünschten Phase, bewährt. Durch den Vergleich berechneter und gemessener Pulverbeugungsmuster wird überprüft, ob aus Lösung kristallisierte und durch Mischung von Feststoffen erhaltene Proben übereinstimmende Phasen haben (Abbildung 7).^[59]

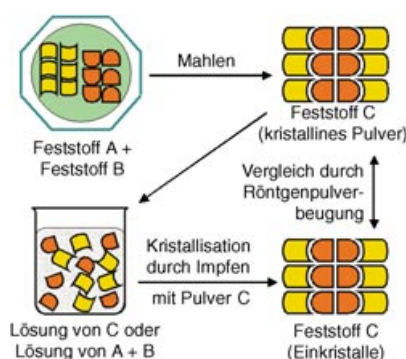


Abbildung 7. Prinzip der Charakterisierung von Produkten mechanochemischer Umsetzungen. Das Röntgenpulverbeugungsmuster des beim Vermahlen der Ausgangsstoffe in einem Mörser erhaltenen Feststoffs wird mit dem der Kristalle verglichen, die aus einer Lösung des gemahlenden Addukts nach Zugabe von Kristallisationskeimen erhalten wurden.

Kristallisationskeime werden in der Pharmaindustrie häufig eingesetzt, damit gewährleistet ist, dass Herstellungsprozesse die Produkte mit der gewünschten Kristallform liefern.^[60] Die Anwendung von Kristallisationskeimen verhindert häufig die Entstehung kinetisch begünstigter Produkte.

Mit isostrukturellen oder quasi-isostrukturellen Keimen gut kristallisierender Verbindungen kann auch die Kristallisation sonst nicht kristallisierbarer Stoffe induziert werden.^[61] Kristallisationskeime sind in Experimenten zur Formenmimikry^[62] und zur heteromolekularen Keimung^[63] eingesetzt worden, bei der nahezu isostrukturelle Verbindungen als Kristallisationstemplate für schwer fassbare oder gewünschte Kristallformen dienen. Beispielsweise sind chirale Cokristalle aus Tryptamin und Hydrozimsäure durch Kristallisation in Gegenwart von Kristallisationskeimen unterschiedlicher Chiralität hergestellt worden.^[64] Allerdings kann das unbeabsichtigte Einbringen von Keimen Kristallisationsprozesse auch stören.^[65,37]

3.3. Mechanochemischer Aufbau von Metall-Ligand-Bindungen

Es existieren nur wenige Beispiele für den Einsatz mechanochemischer Verfahren in der Chemie der Koordinationsverbindungen. Balema et al. synthetisierten die *cis*-Platin-Komplexe *cis*-[(Ph₃P)₂PtCl₂] und *cis*-[(Ph₃P)₂PtCO₃] mechanochemisch ohne Lösungsmittel aus festen Ausgangsstoffen. *cis*-[(Ph₃P)₂PtCl₂] wurde nach Mahlen von polykristallinem PtCl₂ mit Ph₃P in einer Kugelmühle in 98 % Ausbeute erhalten, die mechanisch induzierte Feststoffreaktion von *cis*-[(Ph₃P)₂PtCl₂] mit wasserfreiem K₂CO₃ im Überschuss lieferte *cis*-[(Ph₃P)₂PtCO₃] in 70 % Ausbeute.^[67] Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte mit Festkörper-³¹P-NMR-Spektroskopie und Röntgenphotoelektronenbeugung die Bildung von Phosphoniumsalzen aus Triphenylphosphan und festen organischen Bromiden beim Hochenergiemahlen in einer Kugelmühle.^[68] Bei 2-Brom-2-phenylacetophenon führt die lösungsmittelfreie, mechanisch induzierte Reaktion zur Entstehung des thermodynamisch begünstigten C-phosphorylierten Produkts, das in Lösung nur zusammen mit anderen Produkten erhalten wird.^[68] Auch über die mechanische Herstellung von Phosphoryliden wurde berichtet.^[69]

Steed, Raston und Nichols untersuchten die mechanochemische Synthese großer supramolekularer Aggregate.^[70a] Mahlen von Ni(NO₃)₂ mit 1,10-Phenanthrolin (phen) führt glatt zur Bildung von [Ni(phen)₃]²⁺, dabei tritt eine drastische und schnelle Farbänderung ein. Die Zugabe des festen Natriumsalzes von Tetrasulfonatocalix[4]aren (tsc) liefert je nach stöchiometrischen Verhältnissen die verwandten porösen π -gestapelten supramolekularen Aggregate [Ni(phen)₃]₂[tsc⁴⁻]_n·n H₂O und [Na(H₂O)₄(phen)][Ni(phen)₃]₄[tsc⁴⁻]_n·n H₂O (Abbildung 8).^[70a]

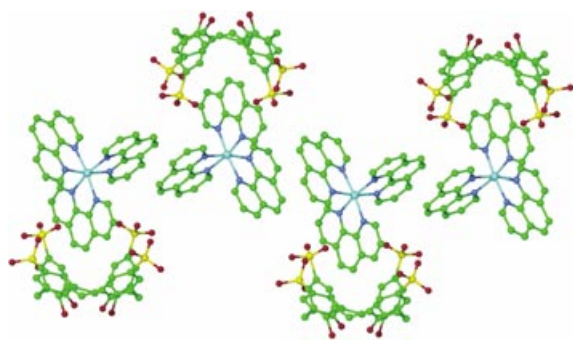


Abbildung 8. Kontinuierliche Kette π -gestapelter Einheiten in [Ni(phen)₃]₂[tsc⁴⁻]_n·n H₂O mit Einschluss einer der beiden [Ni(phen)₃]²⁺-Ionen im Hohlraum eines *p*-Sulfonatocalix[4]aren⁴⁻-Ions. Ni türkis, N blau, C grün, S gelb, O rot. Mit Genehmigung aus Lit. [70a].

Beim Mahlen von Kupfer(II)-acetathydrat mit 1,3-Di(4-pyridyl)propan (dpp) ändert sich die Farbe in ca. 15 min langsam von Blau nach Blaugrün. Nach Festkörper-NMR-spektroskopischen Befunden ist das Produkt ein eindimensionales Koordinationspolymer der Formel [Cu(OAc)₂]₂(μ -dpp)_n mit wassergefüllten Poren. Das gleiche Produkt mit Methanol, Essigsäure oder Ethylenglycol als Gästen wurde auch aus Lösungen erhalten.^[70b]

Otera et al. zeigten kürzlich, dass die supramolekulare Selbstorganisation einiger Komplexe in Abwesenheit von Lösungsmittel drastisch beschleunigt wird. Bei dieser Reaktion entstehen Produkte mit zwei- oder dreidimensionalem Aufbau und sogar Doppelhelicate.^[71] Beispielsweise benötigt die Reaktion von [(Ethylendiamin)Pt(NO₃)₂] mit 4,4'-Bipyridin zu molekularen Quadraten bei 100 °C in Lösung mehr als vier Wochen, beim Mischen der Ausgangsstoffe bei Raumtemperatur und ohne Lösungsmittel ist der Umsatz schon nach 10 min quantitativ.^[71] Die lösungsmittelfreie Bildung von Doppelhelices wurde auch bei der Umsetzung chiraler Oligo(bipyridin)-Kupfer-Komplexe mit [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ nachgewiesen. Die Reaktion wurde anhand von Festkörper-CD-Spektren verfolgt, die bereits nach 5 min die Bildung des gewünschten Helicats anzeigten.

Wir haben gezeigt, dass das metallorganische Zwitterion [Co^{III}(η^5 -C₅H₄COOH)(η^5 -C₅H₄COO)] (das im Festkörper wasserstoffverbrückte Ketten bildet) im Festkörper quantitativ mit kristallinen Alkalimetallsalzen MX reagiert (M = K⁺, Rb⁺, Cs⁺, NH₄⁺; X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, PF₆⁻, aber nicht alle Kation-Anion-Permutationen sind möglich). Dabei entstehen supramolekulare Netzwerke der Formel [{Co^{III}(η^5 -C₅H₄COOH)(η^5 -C₅H₄COO)]₂·M⁺X⁻].^[72] Die Wiederholungseinheit des Netzwerks [{Co^{III}(η^5 -C₅H₄COOH)(η^5 -C₅H₄COO)]₂·K⁺Br⁻ resultiert aus dem Einschluss des K⁺-Ions in einen Käfig zwitterionischer Moleküle, die als Dimerpaare durch OH...O-Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden, wobei die Br⁻-Ionen Schichten zwischen den kationischen Komplexen bilden. Diese Befunde lassen auf eine weitgehende Umlagerung des Festkörpers und den Bruch und die Bildung von OH...O-Wasserstoffbrücken zwischen den metallorganischen Molekülen schließen. Die Komplexierung von Alkalimetallionen im Festkörper durch das metallorganische Zwitterion ist als ein spezieller Typ von Solvation im Festkörper beschrieben worden (siehe Abbildung 9). Bei einigen Alkalimetallsalzen verlief die mechano-

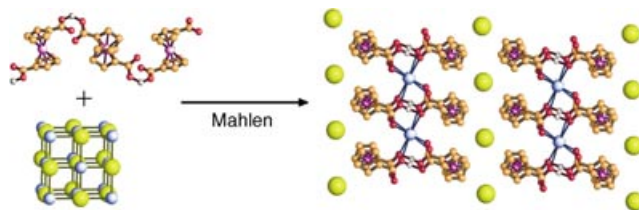


Abbildung 9. Das metallorganische Zwitterion [Co^{III}(η^5 -C₅H₄COOH)(η^5 -C₅H₄COO)] reagiert beim Mahlen als feste polykristalline Phase quantitativ mit kristallinen Alkalimetallsalzen MX (M = K⁺, Rb⁺, Cs⁺, NH₄⁺; X = Cl⁻, Br⁻, I⁻, PF₆⁻) zu supramolekularen Komplexen der Formel [{Co^{III}(η^5 -C₅H₄COOH)(η^5 -C₅H₄COO)]₂·M⁺X⁻]. M⁺ blau, X⁻ gelb, Co violett, C orange.

chemische Komplexierung schneller, wenn die Mischung geknetet, d.h. in Gegenwart einer katalytischen Menge Wasser gemahlen wurden. So fanden Toda und Mitarbeiter beim Mahlen eine deutliche Beschleunigung der Cokristallbildung durch Zusatz kleiner Lösungsmittelmengen.^[73]

Die obige Feststoffreaktion entdeckten wir zufällig bei der Anfertigung von KBr-Presslingen mit [Co^{III}(η^5 -

$C_5H_4COOH)(\eta^5-C_5H_4COO)]$ für IR-spektroskopische Untersuchungen.^[73] Bei diesem Prozess erfolgt eine bekannte, möglicherweise aber oft übersehene mechanochemische Reaktion von Alkalimetallhalogeniden wie KBr oder CsI, die für IR-Presslinge eingesetzt werden, mit Verbindungen, die z. B. Carboxylgruppen enthalten. Die Absorptionsfrequenzen können sich dabei gegenüber den in Lösung oder in Nujol gemessenen Werten ändern.^[74] Mechanochemische Reaktionen beim Mahlen und Verpressen von Analyten mit KBr zu IR-Presslingen wurden in einer Übersicht von Fernandez-Bertran und Reguera diskutiert.^[75a] Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte auch die Wechselwirkung von Alkalimetallsalzen mit anorganischen und organischen Säuren.^[75] Bei Alkalimetallfluoriden findet beim Mahlen eine Protonenübertragung unter Bildung von KHF_2 statt, die Reaktivität folgt der Reihe $KF > NH_4F > NaF > LiF-CaF_2$.^[75b,c]

3.4. Mechanochemischer Aufbau kovalenter Bindungen

Auch kovalente Bindungen können mit mechanochemischen Verfahren erhalten werden. Kaupp et al. berichteten über die quantitative Synthese hydratisierter Azomethine durch Vermahlen fester Aniline mit festen Benzaldehyden ohne Auftreten einer flüssigen Phase.^[76] Der Mechanismus der Feststoffreaktion wurde durch Kraftfeldmikroskopie (AFM) und optische Rasternahfeldmikroskopie (scanning near-field optical microscopy, SNOM) aufgeklärt. Die Ergebnisse zeigen an, dass Aldehydmoleküle über große Entfernungen im Gitter der Anilinderivate wandern.^[76]

Komatsu et al. fanden, dass sich mechanochemische, lösungsmittelfreie Verfahren besonders für Reaktionen mit Fullerenen eignen, deren geringe Löslichkeit gewöhnlich große Mengen Lösungsmittel erfordert.^[77] Ferner können sich die Reaktionsverläufe von denen in Lösung unterscheiden, weil ein direkter Kontakt zwischen den nichtsolvatisierten Molekülen der Ausgangsstoffe möglich ist. So liefern die Reaktionen von Fullerenen mit KCN, KOAc oder K_2CO_3 im Festkörper selektiv das hantelförmige dimere [2+2]-Additionsprodukt C_{120} ,^[77] während C_{60} mit KCN in Lösung nur cyanisiert wird.

Ein anderes Beispiel ist die Feststoffreaktion von Pentacen mit C_{60} , in der das 2:1-Addukt entsteht, während die gleiche Reaktion in Lösung zum 1:1-Addukt führt.^[78a] Bei der Umsetzung von C_{60} mit Phthalazin (2,3-Diazanaphthalin) unter den Bedingungen einer mechanochemischen Feststoffreaktion wird ein neuartiges Fullerendimer mit einem bicyclischen Gerüst gebildet.^[78b] Abbildung 10 zeigt einige Fullerendimeren und -trimere, die ausschließlich durch mechanochemische Reaktionen im Festkörper erhalten wurden.^[79,80]

4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Vor 30 Jahren schrieben Paul und Curtin: „...almost all organic compounds can be prepared in the crystalline state, and the majority are crystalline under ambient conditions. It is surprising, therefore, that although organic reactions in the

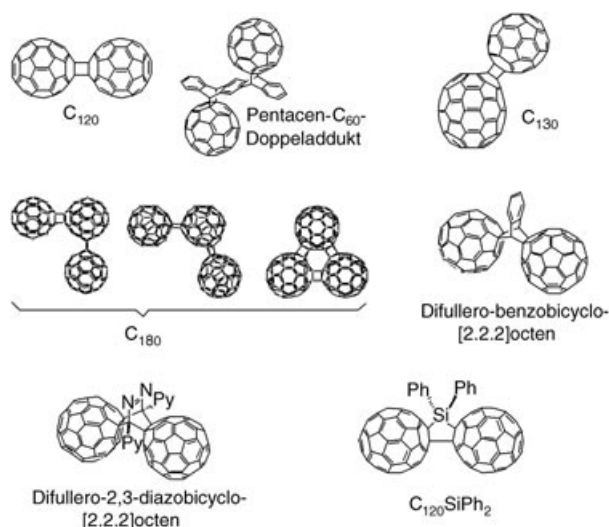


Abbildung 10. Fullerendimere und -trimere, erhalten durch mechanochemische Reaktion im festen Zustand.^[78–80]

solid state have been reported regularly since before the turn of the century solid state chemistry has frequently been regarded as a speciality of little interest to the practicing organic chemist.^[38]

Die Forschungen zu Festkörperreaktionen sind zwar kontinuierlich geführt worden, waren aber nie sonderlich populär. Die Gründe dafür sind praktischer und forschungskultureller Natur. Die strukturelle Charakterisierung von Feststoffen ist schwieriger als in Lösung, und Pulverbeugungsmethoden sind erst in jüngerer Zeit breit verfügbar geworden – ähnliches gilt für die Festkörper-NMR-Spektroskopie. Der forschungskulturelle Aspekt geht auf das „Prinzip der Chemie in Lösung“ zurück: Über Jahrzehnte wurde (und wird) gelehrt, dass organische Synthesen (auch große Teile der Organometall- und Koordinationschemie) in Lösung stattfinden. In der Molekülchemie wird von Reaktionen zwischen Feststoffen häufig als Sonderfällen oder Kuriositäten gesprochen, und mechanische Verfahren werden als gänzlich „unchemisch“ betrachtet.

Wie die hier geschilderten Ergebnisse belegen, ändert sich diese Haltung derzeit rasch, und alternative Festkörpersynthesen neuartiger und bekannter Verbindungen werden zunehmend wichtig. Das soll nicht heißen, dass Reaktionen in Festkörpern für Großproduktionen jemals ebenso wichtig sein werden wie solche in Lösung. Zumindest aber sollten lösungsmittelfreie Reaktionen systematisch erforscht und als umweltschonendere und potenziell billigere Verfahren in Betracht gezogen werden. Im Kristall-Engineering sind Festkörpersynthesen schon jetzt häufig eine Alternative zum Aufbau molekularer Feststoffe aus molekularen oder ionischen Bausteinen.^[81]

Wir haben uns in diesem Kurzaufsatz auf zwei Klassen von Feststoffreaktionen beschränkt: solche zwischen Molekülen in einem Kristall (intrasolid reactions) und solche zwischen Molekülen in unterschiedlichen Kristallen (inter-solid reactions). Diese Unterscheidung ist rein pragmatisch und hat keine tiefergehende Bedeutung etwa für die Reak-

tionsmechanismen (auf die wir nicht eingegangen sind). Man kann argumentieren, dass einerseits Reaktionen innerhalb von Festkörpern, z.B. Cycloadditionen, molekulare Reaktionen sind, die unter Bruch und Neubildung kovalenter Bindungen in einem abgegrenzten Raum ablaufen, und dass andererseits bei Reaktionen zwischen Festkörpern die mechanische Belastung beim Vermahlen und Zerkleinern zweier kristalliner Feststoffe zu einer größeren Oberfläche und, abhängig von der Diffusionsneigung der Moleküle durch Kristalloberflächen, zu einer leichteren Durchdringung und Reaktion führt. Von diesem Standpunkt ähneln Reaktionen zwischen Feststoffen prinzipiell der Dampfaufnahme durch molekulare Feststoffe unter Bildung eines neuen kristallinen Feststoffs.

Bei allem muss beachtet werden, dass Reaktionen zwischen Feststoffen nicht notwendigerweise im festen Zustand ablaufen. Vielmehr kann die mechanische Belastung der Proben zu einem lokalen Schmelzen führen, beim Vermahlen können intermediär eutektische Phasen auftreten, und beim Kneten entstehen wahrscheinlich lokal übersättigte Lösungen, aus denen Kristalle der Produktphase ausfallen. In all diesen Fällen wird das Kristallgitter zerstört und durch Umkristallisation neu gebildet.

Unser Auswahlkriterium war hier einfach: Wir haben uns auf Feststoffreaktionen molekularer Kristalle konzentriert, die von einem festen Ausgangsstoff (oder einer Mischung fester Ausgangsstoffe) zu einem molekularen kristallinen Produkt führen. In diesen Reaktionen werden Wasserstoffbrücken, π -Stapel-, Van-der-Waals- und Ionenpaar-Wechselwirkungen entweder zur Synthese von Verbindungen mit dem gewünschten Aufbau genutzt (z.B. durch Templatcycloadditionen oder chirale Induktion), oder sie werden gebrochen und neu geknüpft, wobei dann supramolekulare Produkte wie Einschlussverbindungen oder molekulare Hybridkristalle entstehen. Zu letztgenanntem Reaktionstyp gehören auch Komplexierungen im Festkörper wie die Bildung von Charge-Transfer- und Koordinationsverbindungen.

Reaktionen ohne Lösungsmittel sind preiswerter (wegen der Einsparungen an Lösungsmittel, Ressourcen, Energie, Abfall und Zeit) und sollten als umweltschonende und nachhaltige Verfahren bevorzugt herangezogen werden. So lassen sich lösungsmittelfreie Reaktionen zwischen oder innerhalb molekularer Kristalle, bei denen ausschließlich nichtkovalente, intermolekulare bindende Wechselwirkungen gebrochen und neu gebildet werden, als expandierendes neues Feld einer supramolekularen grünen Chemie vorstellen.

Wir bedanken uns für die Unterstützung durch das italienische Ministerium für Bildung, Universitäten und Forschung (FIRB und COFIN) und durch die Universitäten Bologna und Sassari. Ferner danken wir K. Komatsu, L. MacGillivray, J. Scheffer, F. Toda, J. Steed, L. Nassimbeni, M. Caira, G. Kaupp, L. Maini und M. Polito für zahlreiche nützliche Anregungen zu diesem Kurzaufsatz.

Eingegangen am 10. Oktober 2003 [M1721]

Online veröffentlicht am 21. Juni 2004

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] a) D. Bradley, *Chem. Br.* **2002**, 12, Septemberausgabe, 42; b) K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025; c) K. Tanaka, *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] a) G. W. V. Cave, C. L. Raston, J. L. Scott, *Chem. Commun.* **2001**, 2159; b) G. Rothenberg, A. P. Downie, C. L. Raston, J. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8701.
- [3] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- [4] G. Kaupp, *CrystEngComm* **2003**, 5, 117.
- [5] a) V. V. Boldyrev, K. Tkacova, *J. Mater. Synth. Process.* **2000**, 8, 121; b) J. F. Fernandez-Bertran, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 581.
- [6] a) T. Luty, C. J. Eckhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2441; b) Y. Ohashi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 268; c) N. J. Coville, D. C. Levendis, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3067.
- [7] Siehe z. B. a) S. Ariel, S. Askari, J. R. Scheffer, J. Trotter, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4324; b) P. R. Pokkuluri, J. R. Scheffer, J. Trotter, M. Yap, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1486; c) E. Cheung, T. Kanf, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Chem. Commun.* **2000**, 2309.
- [8] a) G. Pellizzari, *Gazz. Chim. Ital.* **1884**, 14, 362; b) I. C. Paul, D. Y. Curtin, *Science* **1975**, 187, 19.
- [9] A. K. Cheetham, P. Day, *Solid State Chemistry Techniques*, Clarendon, Oxford, **1987**.
- [10] a) K. D. M. Harris, M. Tremayne, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 2554; b) K. D. M. Harris, M. Tremayne, B. M. Kariuki, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1626.
- [11] a) D. Braga, F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 229; b) D. Braga, F. Grepioni in *Crystal Design: Structure and Function. Perspectives in Supramolecular Chemistry*, Bd. 7 (Hrsg.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **2003**.
- [12] a) G. Kaupp, J. Schmeyers, *Chem. Eng. Sci.* **2002**, 57, 763; b) G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, H. Ren, H. Zoz, *Chem. Tech.* **2002**, 31, 206.
- [13] V. Kohlschütter, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1918**, 105, 121.
- [14] a) G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 43, 647; b) M. D. Cohen, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 386; c) M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1996; d) G. A. Elgavi, B. S. Green, G. M. J. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2058.
- [15] M. A. Garcia-Garibay, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 491.
- [16] F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 140, 43.
- [17] a) G. Kaupp, D. Matthies, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2387; b) G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Chemosphere* **2001**, 43, 55; c) G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6899; d) G. Kaupp in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Bd. 8 (Hrsg.: J. E. D. Davies), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 381–423.
- [18] L. R. MacGillivray, *CrystEngComm* **2002**, 4, 37.
- [19] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3641.
- [20] a) T. Odani, A. Matsumoto, *CrystEngComm* **2002**, 4, 467; b) A. Matsumoto, K. Sada, K. Tashiro, M. Miyata, T. Tsubouchi, T. Tanaka, T. Odani, S. Nagahama, T. Tanaka, K. Inoue, S. Saraghi, S. Nakamoto, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2502.
- [21] K. S. Feldman, R. F. Campbell, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1924.
- [22] a) Y. Ito, B. Borecka, J. Trotter, J. R. Scheffer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6083; b) Y. Ito, B. Borecka, G. Olovsson, J. Trotter, J. R. Scheffer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6087.
- [23] a) L. R. MacGillivray, J. L. Reid, J. A. Ripmeester, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7817; b) G. S. Papaefstathiou, A. J. Kipp, L. R. MacGillivray, *Chem. Commun.* **2001**, 2462; c) D. B. Varshney, G. S. Papaefstathiou, L. R. MacGillivray, *Chem. Commun.* **2002**, 1964; d) T. Friščić, L. R. MacGillivray, *Chem. Commun.* **2003**, 1306; e) X. Gao, T. Friščić, L. R. MacGillivray, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 232.
- [24] a) K. Novak, V. Enkelmann, G. Wegner, K. B. Wagener, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1678; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32,

- 1614; b) V. Enkelmann, G. Wegner, K. Novak, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10390.
- [25] a) M. Irie, S. Kobatake, M. Horichi, *Science* **2001**, *291*, 1769; b) M. Morimoto, S. Kobatake, M. Irie, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 621; c) S. Yamamoto, K. Matsuda, M. Irie, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1636.
- [26] a) G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 592; b) G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 595.
- [27] K. Tanaka, F. Toda, E. Mochizuki, N. Yasui, Y. Kai, I. Miyahara, K. Hirotsu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3523.
- [28] I. Turowska-Tyrk, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3401.
- [29] L. M. Greig, B. M. Kariuki, S. Habershon, N. Spencer, R. L. Johnston, K. D. M. Harris, D. Philp, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 701.
- [30] a) J. Xiao, M. Yang, J. W. Lauher, F. W. Fowler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2132; b) F. W. Fowler, J. W. Lauher, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 850; c) X. Ouyang, F. W. Fowler, J. W. Lauher, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12400.
- [31] J. G. Nery, G. Bolbach, I. Weissbuch, M. Lahav, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2157.
- [32] a) J. R. Scheffer, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 349; b) B. O. Patrick, J. R. Scheffer, C. Scott, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3775.
- [33] a) R. P. Rastogi, P. S. Bassi, S. L. Chadha, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2569; b) R. P. Rastogi, N. B. Singh, *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 3315; c) R. P. Rastogi, N. B. Singh, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 4446.
- [34] M. C. Etter, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601.
- [35] M. C. Etter, S. M. Reutzel, C. G. Choo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4411.
- [36] W. H. Ojala, M. C. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10228.
- [37] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, Oxford, **2002**; siehe auch J. Bernstein, R. J. Davey, J.-O. Henck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3440.
- [38] a) D. Y. Curtin, I. C. Paul, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *7*, 217; b) C. C. Chiang, C. T. Lin, A. H. J. Wang, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6303; c) A. O. Patil, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 348.
- [39] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *Actual. Chim.* **2001**, *11*, 18.
- [40] a) M. R. Caira, D. R. Dodds, L. R. Nassimbeni, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2002**, *68*, 647; b) L. R. Nassimbeni, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 631; c) S. Apel, M. Lennartz, L. R. Nassimbeni, E. Weber, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 67849.
- [41] a) L. R. Nassimbeni, *CrystEngComm* **2002**, *5*, 200; b) S. J. Cantrill, G. J. Youn, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6857.
- [42] a) K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045; b) S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959; c) A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456; d) S. Polarz, M. Antonietti, *Chem. Commun.* **2002**, 2593.
- [43] I. Tsukushi, O. Yamamuro, H. Suga, *Thermochim. Acta* **1992**, *200*, 71.
- [44] J. Shailaja, S. Karthikeyan, V. Ramamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9335.
- [45] T. J. Brett, J. M. Alexander, J. L. Clark, C. R. Ross II, G. S. Harbison, J. J. Stezowski, *Chem. Commun.* **1999**, 1275.
- [46] S. Watano, T. Okamoto, M. Tsuchi, I. Koizumi, Y. Osako, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 341.
- [47] S. Watano, J. Furukawa, K. Miyahara, Y. Osako, *Adv. Powder Technol.* **2001**, *12*, 427.
- [48] N. Morin, A. Chilouet, J. Millet, J. C. Rouland, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2000**, *62*, 187.
- [49] G. Bruni, A. Marini, V. Berbenni, R. Riccardi, R. M. Villa, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1999**, *35*, 517.
- [50] a) F. Taneri, T. Guneri, Z. Aigner, M. Kata, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2002**, *44*, 257; b) R. Saikosin, T. Limpaseni, P. Pongsawadsi, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2002**, *44*, 191.
- [51] *Organic Solid-State Reactions* (Hrsg.: F. Toda), Kluwer, Amsterdam, **2002**.
- [52] a) F. Toda, H. Miyamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 861; b) A. J. Schultz, G. D. Stucky, R. H. Blessing, P. Coppens, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3194.
- [53] M. Yagi, S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, P. Giastas, I. M. Mavridis, *Heterocycles* **2003**, *59*, 735.
- [54] F. Toda, H. Takumi, *Enantiomer* **1996**, *1*, 29.
- [55] a) R. Kuroda, Y. Imai, N. Tajima, *Chem. Commun.* **2002**, 2848; b) R. Kuroda, Y. Imai, T. Sato, *Chirality* **2001**, *13*, 588; c) Y. Imai, N. Tajima, T. Sato, R. Kuroda, *Chirality* **2002**, *14*, 604.
- [56] M. R. Caira, L. R. Nassimbeni, A. F. Wildervanck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 2213.
- [57] a) D. Braga, L. Maini, M. Polito, L. Mirolo, F. Grepioni, *Chem. Commun.* **2002**, *24*, 2960; b) D. Braga, L. Maini, M. Polito, L. Mirolo, F. Grepioni, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4362.
- [58] a) F. Takusagawa, T. F. Koetzle, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 2888; b) G. J. Palenik, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2744.
- [59] D. Braga, G. Cozzazzi, L. Maini, M. Polito, F. Grepioni, *Chem. Commun.* **1999**, 1949.
- [60] a) T. L. Threlfall, *Analyst* **1995**, *120*, 2435; b) N. Kubota, N. Doki, M. Yokota, D. Jagadeesh, *J. Chem. Eng. Jpn.* **2002**, *35*, 1063.
- [61] P. Seiler, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 1741.
- [62] R. J. Davey, N. Blagden, G. D. Potts, R. Docherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1767.
- [63] D. Braga, G. Cozzazzi, D. Paolucci, F. Grepioni, *CrystEngComm* **2001**, *1*.
- [64] H. Koshima, M. Miyauchi, *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 355.
- [65] J. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193.
- [66] D. Braga, L. Maini, G. de Sanctis, K. Rubini, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5538.
- [67] V. P. Balema, J. W. Wiench, M. Pruski, V. K. Pecharsky, *Chem. Commun.* **2002**, 1606.
- [68] V. P. Balema, J. W. Wiench, M. Pruski, V. K. Pecharsky, *Chem. Commun.* **2002**, 724.
- [69] V. P. Balema, J. W. Wiench, M. Pruski, V. K. Pecharsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6244.
- [70] a) P. J. Nichols, C. L. Raston, J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2001**, 1062; b) W. J. Belcher, C. A. Longstaff, M. R. Neckenig, J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2002**, 1602.
- [71] A. Orita, L. S. Jiang, T. Nakano, N. C. Ma, J. Otera, *Chem. Commun.* **2002**, 1362.
- [72] D. Braga, L. Maini, M. Polito, F. Grepioni, *Chem. Commun.* **2002**, 2302.
- [73] N. Shan, F. Toda, W. Jones, *Chem. Commun.* **2002**, 2372.
- [74] a) H. Günzler, H.-U. Gremlich, *IR Spectroscopy*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Kap. 4; b) M. Falk, *Vib. Spectrosc.* **1990**, *1*, 69.
- [75] a) J. Fernandez-Bertran, E. Reguera, *Solid State Ionics* **1997**, *93*, 139; b) A. Valor, J. Fernandez-Bertran, J. Radilla, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 137; c) J. Fernandez-Bertran, E. Reguera, *Solid State Ionics* **1997**, *93*, 139; d) J. Fernandez-Bertran, E. Reguera, A. Paneque, H. Yee-Madeira, A. Gordillo-Sol, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *113*, 93; e) J. Fernandez-Bertran, J. Blanco Pascual, M. Hernandez, R. Rodriguez, *React. Solids* **1988**, *5*, 95; f) J. Fernandez-Bertran, *Solid State Ionics* **1998**, *112*, 351.
- [76] J. Schmeyer, F. Toda, J. Boy, G. Kaupp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 989.
- [77] a) G.-W. Wang, K. Komatsu, Y. Murata, M. Shiro, *Nature* **1997**, *387*, 583; b) K. Komatsu, G.-W. Wang, Y. Murata, T. Tanaka, K. Fujiwara, K. Yamamoto, M. Saunders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9358.

- [78] a) Y. Murata, N. Kato, K. Fujiwara, K. Komatsu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3483; b) Y. Murata, N. Kato, K. Komatsu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7235.
- [79] a) K. Komatsu, K. Fujiwara, Y. Murata, T. Braun, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2963; b) K. Komatsu, K. Fujiwara, T. Tanaka, Y. Murata, *Carbon* **2000**, *38*, 1529; c) K. Komatsu, K. Fujiwara, Y. Murata, *Chem. Commun.* **2000**, 1583.
- [80] a) K. Komatsu, K. Fujiwara, Y. Murata, *Chem. Lett.* **2000**, 1016; b) Y. Murata, M. Suzuki, K. Komatsu, *Chem. Commun.* **2001**, 2338; c) M. Kunitake, S. Uemura, O. Ito, K. Fujiwara, Y. Murata, K. Komatsu, *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 1011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 969; d) K. Fujiwara, K. Komatsu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1039.
- [81] Siehe z.B. D. Braga, G. R. Desiraju, J. Miller, A. G. Orpen, S. Price, *CrystEngComm* **2002**, *4*, 500.

Quality counts...

The best of chemistry every week



Wiley-VCH

P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201-606-400
Fax +49 (0) 6201-606-184
e-mail: angewandte@wiley-vch.de

www.angewandte.org

Angewandte Chemie International
Edition is a journal of the GDCh,
the German Chemical Society

GDCh



WILEY-VCH