

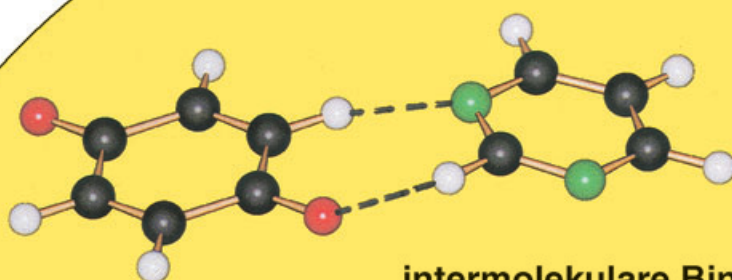
Intermolekulare Bindungen

# Molekulare Erkennung in organischen Kristallen: gerichtete intermolekulare oder nichtlokalisierte Bindungen?

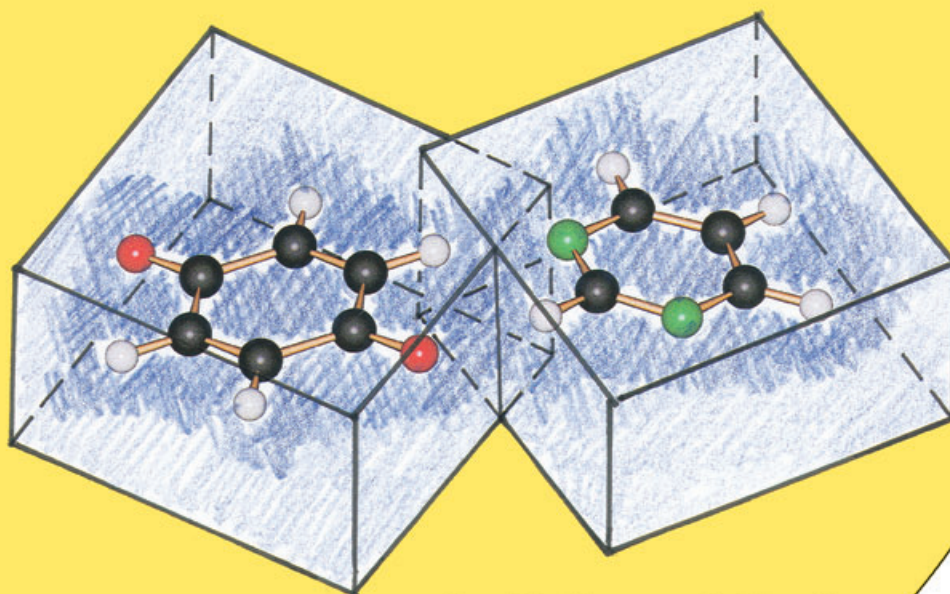
Jack D. Dunitz\* und Angelo Gavezzotti\*

**Stichwörter:**

Intermolekulare Bindungen · Molekulare  
Erkennung · Pixel-Rechnungen ·  
Wasserstoffbrücken



intermolekulare Bindungen...



...oder Elektronendichten?

**M**oleküle werden hauptsächlich durch Kräfte zusammengehalten, die zwischen einzelnen Atomen wirken. Gilt gleiches auch für molekulare Cluster? Beruht die intermolekulare Kohäsion auf schwachen Bindungen zwischen einzelnen Atomen in separaten Molekülen oder auf weniger lokalisierten, diffuseren Wechselwirkungen zwischen Molekülen? Wir diskutieren diese Fragen aus mehreren Blickwinkeln, insbesondere vergleichen wir Folgerungen aus einer erweiterten Atoms-in-Molecules-Theorie, die intermolekulare Wechselwirkungen bei Systemen mit abgeschlossenen Elektronenschalen berücksichtigt, mit solchen aus der neuen Pixel-Methode zur Berechnung von Coulomb-, Polarisations-, Dispersions- und Abstoßungsenergien aus der Elektronendichte molekularer Cluster.

„Quorum ita texturae ceciderunt mutua contra,  
ut cava conveniant plenis haec illius illa  
huiusque inter se, iuntura haec optima constat.“<sup>[+]</sup>  
Lucretius, De Rerum Natura, Buch VI, 1084–1086.

## 1. Was wissen wir über Kristallpackungen?

Wie oft schon haben wir einen Vortragenden, auf ein Kugel-Stab-Bild eines Moleküls zeigend, vermelden hören, dies sei die Kristallstruktur der Verbindung? Selbstverständlich ist das Bild, das uns gezeigt wird, meist nicht das der Kristallstruktur, sondern das der Molekülstruktur, wie sie durch Kristallstrukturanalyse der kristallinen Verbindung bestimmt wurde. Von möglichen konformativen oder tautomeren Änderungen einmal abgesehen, charakterisiert es das fragliche Molekül. Aber: Es ist nicht die Kristallstruktur, denn diese rangiert auf einem höheren Komplexitätsniveau. Die Kristallstruktur beschreibt die Anordnung der Moleküle in einem supramolekularen Muster, das sich über den gesamten makroskopischen Körper wiederholt (Abbildung 1).

Ein Bild der Kristallstruktur können wir auf unterschiedliche Weise betrachten. Mancher fragt nach der Raumgruppe und bringt damit oft den Vortragenden in Verlegenheit, wenn dieser seine Unkenntnis gestehen muss. Die Raumgruppe gibt uns eine Kurzbeschreibung der Symmetrioperationen, die alle Moleküle im Kristall miteinander verbinden. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die kleinsten Abstände zwischen Atomen unterschiedlicher Moleküle zu betrachten. Mit diesen Informationen können wir Wasserstoffbrücken und andere Arten charakteristischer intermolekularer Wechselwirkungen identifizieren. Als dritte Möglichkeit können wir uns anschauen, wie ein bestimmtes Molekül durch seine Nachbarmoleküle umgeben ist, d.h. welche Kristallpackung vorliegt.

[+] „Trifft der Gewebe Verbindung bei eigenen Arten der Dinge  
Also zusammen, dass, was hier hohl ist, dorten sich anfüllt,  
Und so wechselnd, so hat die Vereinigung Dauer und Stärke.“

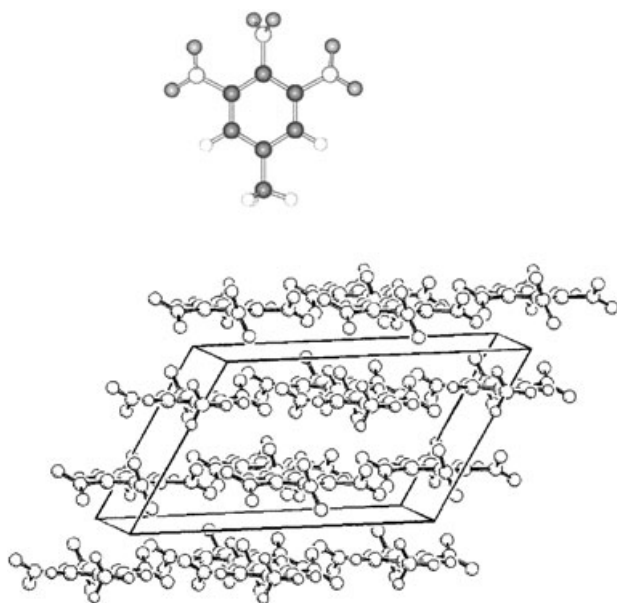
## Aus dem Inhalt

|  |      |
|--|------|
| 1. Was wissen wir über Kristallpackungen?                | 1797 |
| 2. Einfache Modelle                                      | 1799 |
| 3. Was ist eine chemische Bindung?                       | 1800 |
| 4. Computermodelle                                       | 1801 |
| 5. Konstruktion von Bindungspfaden aus Elektronendichten | 1801 |
| 6. Wasserstoff-Wasserstoff-Bindungen?                    | 1803 |
| 7. Intermolekulare Bindungspfade                         | 1804 |
| 8. Der halbklassische Dichtesummen-Ansatz (Pixel-Ansatz) | 1806 |
| 9. Rechnungen kontra Modelle und Vereinfachungen         | 1808 |
| 10. Zusammenfassung und Ausblick                         | 1816 |

Die meisten organischen Kristalle werden von Wechselwirkungen zusammengehalten, die viel schwächer sind als die Wechselwirkungen zwischen den Atomen in organischen Molekülen oder in Mineralien und anorganischen Kristallen. Wie legt die Molekülstruktur die Kristallstruktur fest? Oder besser gesagt die Kristallstrukturen, denn von vielen Verbindungen gibt es mehrere isolierbare Strukturen (Polymorphie). Wie „erkennt“ ein Molekül einer gegebenen Verbindung ein anderes Molekül der gleichen Verbindung (oder ein Molekül einer anderen Verbindung bei Co-Kristallen)?

An einem Kristallisationsprozess ist offenbar eine molekulare Erkennung – oder besser molekulare Selbsterkennung – beteiligt, die einen erstaunlichen Grad an Verlässlichkeit erreicht. Tatsächlich wird die Kristallisation von jeher als Methode zur Reinigung von Mischungen gelöster Substanzen mit sehr ähnlichen chemischen Eigenschaften verwendet, und die meisten organischen Kristalle bestehen aus identischen, symmetrieverwandten Molekülen. Der periodische Aufbau

[\*] Prof. J. D. Dunitz  
Laboratorium für Organische Chemie  
Swiss Federal Institute of Technology  
ETH-Hönggerberg HCI H333, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-2892  
E-mail: dunitz@org.chem.ethz.ch  
Prof. A. Gavezzotti  
Dipartimento di Chimica Strutturale e Stereochimica Inorganica  
Università di Milano  
via Venezian 21, 20133 Mailand (Italien)  
Fax: (+39) 02503-14454  
E-mail: angelo.gavezzotti@unimi.it



**Abbildung 1.** Das oben gezeigte Molekül (3,4,5-Trinitrotoluol; N- und H-Atome weiß) wird von lokalisierten Bindungen zusammengehalten, wie es durch die konventionellen Verbindungslinien angezeigt wird. Die unten gezeigte Kristallpackung wird von viel schwächeren Wechselwirkungen zwischen molekularen Ladungsverteilungen zusammengehalten. Die entscheidende Frage lautet, inwiefern es dienlich ist, die intermolekularen Wechselwirkungen als lokalisierte Bindungen zwischen Atomen separater Moleküle zu beschreiben.

eines Kristalls verlangt nicht, dass die einzelnen Moleküle identisch oder enantiomorph (spiegelbildlich) sein müssen, obschon diese Bedingung für gewöhnlich erfüllt ist. Tatsächlich sind in den meisten Kristallen alle Moleküle symmetrieverwandt. Dennoch ist festzustellen, dass bei einer kleinen, aber zunehmend wachsenden Zahl von Kristallstrukturen die asymmetrische Einheit aus zwei oder mehr symmetrieeinabhängigen Molekülen besteht.<sup>[1]</sup> Co-Kristalle, d.h. Kristalle, die mehr als eine Komponente enthalten, werden gewöhnlich nicht durch rein zufällige Kristallisation von Mischungen erhalten, sondern durch Design, also durch sorgfältige Auswahl von Molekülen, die spezifisch miteinander wechselwirken sollen. Oft handelt es sich um Kristalle, bei denen kleine Moleküle in den Zwischenräumen zwischen großen Molekü-

len, die das Kristallgerüst bilden, eingeschlossen sind.<sup>[2]</sup> Ein besseres Verständnis dieser molekularen Erkennungsprozesse unter einfachen Molekülen scheint unabdingbar, wenn wir je die außerordentlich effizienten und spezifischen molekularen Erkennungsprozesse bei Enzym-Coenzym-Substrat-Komplexen oder bei der Wiederherstellung von ribosomalen Teilchen aus ihren dissoziierten Proteinen und Nucleinsäuren verstehen wollen.<sup>[3]</sup>

„Molekulare Erkennung“ bedeutet im modernen Sprachgebrauch, dass die potentielle Energie zweier Moleküle, die sich auf eine bestimmte Weise einander annähern, aufgrund spezifischer Wechselwirkungen zwischen den Molekülen signifikant stärker abnimmt als bei einer anderen Art der Annäherung. Die Bedeutung von Wasserstoffbrücken bei der molekularen Erkennung und bei der Kristallbildung wurde vor vielen Jahren erkannt. In älteren Diagrammen von Kristallstrukturen, etwa des Naphthalins oder Anthracens, waren die Positionen der Wasserstoffatome noch nicht gezeigt, sodass zwischen den Molekülen im Kristall große Lücken auftauchten. Erst die Arbeiten von Kitaigorodskii<sup>[4,5]</sup> zeigten uns, dass organische Moleküle in Kristallen dicht gepackt sind und den Raum möglichst vollständig auszufüllen versuchen. Möglichst vollständig heißt, dass die Packungskoeffizienten der Molekülkristalle zwischen 0.7 und 0.8 betragen, was in etwa dem Wert für dicht gepackte identische Kugeln entspricht ( $\pi/\sqrt{18} = 0.7405$ ). Erreicht wird dies, wenn die „Ausbeulungen“ eines Moleküls in die „Mulden“ benachbarter Moleküle passen. Kitaigorodskii stellte die Überlegung an, dass eine gegebene Verbindung unter allen vorstellbaren Kristallstrukturen eine solche einnimmt, die einer der dichtesten Packungen entspricht. Strukturen, die durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden, können Ausnahmen sein, weil die stark gerichtete Natur dieser Bindungen zu offeneren Anordnungen führen kann. Neuere Untersuchungen, die auf Daten aus der Cambridge Crystallographic Database basieren, bestätigen Kitaigorodskiis Einschätzung; bei einer Gruppe von 164 Kohlenwasserstoffen mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen betrug der Durchschnittswert des Packungskoeffizienten 0.721 mit einer Standardabweichung von 0.022.<sup>[6]</sup> Beim Schmelzen dehnen sich organische Kristalle typischerweise um 10 % oder mehr aus. Demnach liegen die Packungskoeffizienten in organischen Flüssigkeiten zwischen 0.55 und 0.65. Sinkt der Pa-



Jack Dunitz, geboren 1923, studierte Chemie an der Universität Glasgow. Nach Forschungsaufenthalten in Oxford, am Caltech, an den National Institutes of Health und der Royal Institution in London wurde er 1957 zum Professor für Chemische Kristallographie an der ETH Zürich berufen. Noch in der heroischen Ära der Röntgenkristallographie aktiv – vor der Einführung von Computern, automatischen Diffraktometern und Direkten Methoden –, ist er Zeitzeuge einer 50-jährigen Entwicklung dieses Gebiets. Jack Dunitz ist unter anderem Autor zweier Bücher, *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules* und, zusammen mit E. Heilbronner, *Reflections on Symmetry in Chemistry ... and Elsewhere*.



Angelo Gavezzotti promovierte 1968 in Chemie an der Universität Mailand. Unterbrochen von kurzen Forschungsaufenthalten in Frankreich und den Vereinigten Staaten verbrachte er seine berufliche Laufbahn in Mailand, wo er heute Professor für Physikalische Chemie ist. Seine Forschungsinteressen umfassen die Theorie und Struktur organischer Kristalle. Zu diesem Thema publizierte er etwa 100 Veröffentlichungen und entwickelte einige weit verbreitete Computerprogrammpakete zur Packungsanalyse, zur Berechnung von Potentialenergien und zur Kristallstrukturvorhersage.



ckungskoeffizient unter etwa 0.5, werden die kohäsiven Kräfte zwischen organischen Molekülen zu schwach, um der entropiebedingten Triebkraft hin zum gasförmigen Zustand entgegenzuwirken, und die Verbindung verdampft. Bezüglich Packungsenergie ist leerer Raum verschwendeter Raum.

Intermolekulare Wechselwirkungen sind weit schwächer als kovalente Bindungen. Beispielsweise liegt die Sublimationsenthalpie eines 30-atomigen organischen Moleküls in der Größenordnung von  $100 \text{ kJ mol}^{-1}$ , was nur etwa 20 % der Energie einer einzelnen typischen kovalenten Bindung entspricht. In Einklang damit sind intermolekulare Kräfte weniger gut definiert und manchmal weniger gut definierbar als die stärkeren intramolekularen Kräfte. Dennoch sind intermolekulare Bindungen sehr wohl beständig und reproduzierbar – Naphthalin sublimiert zwar bei Raumtemperatur leicht, aber die Kristallstruktur dieser in vielen Tonnen hergestellten Substanz, des Hauptbestandteils von Mottenkugeln, bleibt über die Jahre unverändert.

## 2. Einfache Modelle

Mögliche Anwendungen in der Materialchemie und beim Kristall-Engineering haben ein starkes Interesse an organischen Kristallen und den Eigenschaften der intermolekularen Bindungen ausgelöst. Damit verwandte Themen sind das Design von supramolekularen Komplexen und besonders die strukturelle Interpretation von Enzym-Substrat- und Enzym-Inhibitor-Komplexen. Welcher Art sind die Wechselwirkungen zwischen benachbarten chemischen Einheiten, die signifikant zu intermolekularen Kräften und Energien beitragen? Wie sollen derartige Wechselwirkungen genannt werden? Dies ist keine bloße Frage der Namensgebung, denn eine klare und unmissverständliche Benennung eines physikalischen Effekts kann sehr zum Verständnis eines Sachverhalts beitragen, und umgekehrt können verwirrende Begriffe zu einer missverständlichen Auffassung der zugrundeliegenden Physik führen.

Das Fehlen etablierter Sprachregelungen zur Beschreibung intermolekularer Wechselwirkungen wurde rasch als Problem erkannt. Um erste Abhilfe zu schaffen, wurden zunächst Terme aus der Chemie der intramolekularen Wechselwirkungen entlehnt. Wasserstoffbrücken des Typs  $\text{O(N)H}\cdots\text{O(N)}$ , die wegen der nahezu linearen Anordnung der drei beteiligten Atome und der Orientierung des freien Elektronenpaares am Acceptoratom gerichtet sind, wurden schon früh als wichtige intermolekulare Verknüpfungen erkannt. Durch Extrapolation dieses Wechselwirkungstyps wurde eine Beteiligung von schwachen oder „unkonventionellen“ Wasserstoffbrücken geltend gemacht und ausführlich diskutiert. Ausgehend von diesen und anderen häufig vorkommenden Strukturmustern und ihrer vermuteten Bedeutung als Vermittler intermolekularer Wechselwirkungen entwickelte sich das Konzept der supramolekularen Synthons, „Struktureinheiten in Supramolekülen [z. B. Kristallen], die über bekannte oder entworfene Syntheseschritte durch intermolekulare Wechselwirkungen gebildet und/oder zusammengesetzt werden können.“<sup>[7]</sup> Naheliegenderweise werden die anziehenden Wechselwirkungen zwischen diesen Einheiten

zwischen den vertrauten „Atomen“ platziert. Es ist deswegen fast zur Gewohnheit geworden, intermolekulare Wechselwirkungen als intermolekulare „Bindungen“ vom Typ  $\text{CH}\cdots\text{O}$ ,  $\text{CH}\cdots\text{N}$ ,  $\text{CH}\cdots\text{F}$ ,  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ ,  $\text{CH}\cdots\pi$ ,  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$  etc. zu diskutieren und zu analysieren.<sup>[8]</sup>

Es ist offenkundig, dass bei diesen intermolekularen Wechselwirkungen nicht die Atome im Molekülinnen, sondern die in der Peripherie miteinander in Kontakt geraten. Die inneren Bereiche eines Moleküls können zur gegenseitigen intermolekularen Anziehung beitragen, nicht aber zur Abstoßung. Im Gleichgewicht werden die Moleküle eines Kristalls daher durch Anziehungskräfte zueinander hin gezogen und durch Abstoßungskräfte voneinander fern gehalten. Das bedeutet, dass sich die in Kontakt geratenden Atome in der Peripherie, von denen man annimmt, dass sie an intermolekularen Bindungen beteiligt sind, einer Kompression widersetzen.

Tiefergehend betrachtet hängen die intermolekularen Energien von der elektronischen Ladungsverteilung der Moleküle und der Art und Weise ihrer Wechselwirkung ab. Dies ist ein quantenmechanisches Problem, das für unkomplizierte Fälle rechnerisch gelöst werden kann, jedoch möchten wir als Chemiker die Kristallpackung organischer Moleküle durch vertrautere Konzepte beschrieben haben. Was die Coulomb-Energie betrifft, kann die molekulare Ladungsverteilung auf verschiedene Weisen ausgedrückt werden. Im einfachsten Falle betrachten wir lokalisierte Ladungen, die an den Kernpositionen konzentriert sind – zumindest können wir die genaue Lage der Kerne aus einer Röntgenkristallstrukturanalyse erfahren. Allerdings gibt es bereits an dieser Stelle ein Problem. Obwohl die Ladungsverteilung in nicht allzu komplizierten Molekülen quantenmechanisch berechnet oder röntgenographisch an Kristallen bestimmt werden kann, gibt es kein rigoroses oder wenigstens allgemein akzeptiertes Verfahren zur exakten Bestimmung atomarer Ladungen. Das heißt, es herrscht kein Einverständnis darüber, wieviel der elektronischen Gesamtladung jedem Atomkern zugeschrieben werden soll. Wir haben die Wahl zwischen Mulliken-, Hirshfeld- („stockholder recipe“) und Bader-Ladungen, die jeweils auf einer anderen Aufteilung lokaler elektronischer Ladung zwischen benachbarten Atomen basieren; alternativ können atomare Ladungen so aufgeteilt werden, dass sie das elektrostatische Potential wiedergeben, das die molekulare Ladungsverteilung über einem ausgewählten Raumelement erzeugt (diese Ladungen heißen ESP-Ladungen; ESP = elektrostatisches Potential). Jede dieser Methoden liefert andere, z. T. sehr unterschiedliche Werte für die atomaren Ladungen. Alternativ lässt sich der Einfluss der molekularen Ladungsverteilung anhand elektrischer Zentralmomente beschreiben (Monopol, Dipol, Quadrupol etc.). Allerdings lehrt uns die elementare Elektrostatik, dass die Multipolexpansion einer Ladungsverteilung nur bei Entfernungen gilt, die gegenüber der räumlichen Ausdehnung der Verteilung groß sind. Sind die Entfernungen mit den Abmessungen der betreffenden Moleküle vergleichbar, dann liefern Multipolmodelle niedriger Ordnung keine korrekten Energien, und Multipolexpansionen höherer Ordnung sind divergent.<sup>[9]</sup> Wenn also eine Ladungsverteilung, die sich über ein Volumen von einigen hundert  $\text{\AA}^3$  erstreckt und einige  $\text{\AA}$  über

die Atomkerne hinausreicht, so behandelt wird, als sei sie an etwa zehn oder zwanzig Atompositionen lokalisiert, oder aber auf einige wenige zentrale Multipole beschränkt wird, dann ist das erhaltene elektrostatische Feld nicht verlässlich, ausgenommen bei großen Entfernungen von der Ladungsverteilung. Insbesondere gehen die elektrostatischen Effekte, die aus der Überlappung zwischen den Ladungsverteilungen benachbarter Moleküle resultieren (Durchdringungseffekte), vollständig verloren. Bei sehr kurzen Abständen führt ein Vernachlässigen von Durchdringungseffekten dazu, dass die elektrostatischen Wechselwirkungsenergien sehr unzuverlässig werden. Man darf daher kaum erwarten, dass die Verwendung atomarer Punktladungen oder zentraler Multipole zur Beschreibung der Details einer molekularen Erkennung bei Abständen, wie sie in dicht gepackten Kristallen oder in Flüssigkeiten auftreten, verlässliche Resultate liefert. Etwas bessere Resultate sind bei einem stärker delokalisierenden Modell zu erwarten, z. B. mit dem Ansatz verteilter Multipole (siehe auch Abschnitt 9.2).<sup>[10,11]</sup> Sobald die Moleküle in sehr engen Kontakt miteinander kommen, ist jedoch eine explizite Berücksichtigung von Durchdringungseffekten nötig.

### 3. Was ist eine chemische Bindung?

In *Nature of the Chemical Bond* definiert Pauling eine chemische Bindung wie folgt: „Von einer chemischen Bindung wollen wir dann sprechen, wenn zwei Atome oder Atomgruppen durch irgendwelche Kräfte so fest zusammengehalten werden, daß es dem Chemiker angebracht scheint, sie als ganzes, als selbständige Molekel zu betrachten.“<sup>[12]</sup> Pauling erklärte, dass diese Definition nicht nur die gerichteten Valenzbindungen organischer Moleküle einschließt, sondern auch Bindungen wie die zwischen Natrium- und Chlorid-Ionen in Kochsalz-Kristallen, zwischen Aluminium-Ionen und den sechs umgebenden Wassermolekülen bei hydratisierten Aluminium-Ionen in Lösung oder im Kristall und sogar die schwache Bindung, die zwei O<sub>2</sub>-Moleküle in O<sub>4</sub> zusammenhält. Hingegen zog er nicht in Erwägung, dass die schwachen Van-der-Waals-Kräfte zwischen Molekülen zu einer chemischen Bindung beitragen. Seiner Definition folgend heißt das, er fand es unangebracht, diese Kräfte mit einzubeziehen. Paulings Definition ist über 60 Jahre alt, stammt also aus einer Zeit, als nur wenige Kristallstrukturen von organischen Verbindungen bekannt waren. In der Zwischenzeit ist eine riesige, stetig wachsende Sammlung organischer Kristallstrukturen entstanden, und wir verfügen über vielfältige rechnerische Möglichkeiten, intermolekulare Kräfte und Energien zu ermitteln. Unser vorrangiges Ziel ist es hier, die Konzepte der chemischen Bindung in und zwischen Molekülen einem kritischen Vergleich zu unterziehen. An welchem Punkt wird es unangemessen, von einer chemischen Bindung zu sprechen oder eine Bindung zu zeichnen?

Man spricht von einer C-C-Bindung im Ethanmolekül, weil die Änderung der Molekülenergie bei variierendem C-C-Abstand in guter Näherung ausschließlich von diesem Abstand abhängt. Ganz ähnlich kann man von einer Streck-schwingung der C-C-Bindung beim Ethan sprechen, obgleich

es sich streng genommen um eine bestimmte Kombination der Normalschwingungen des Moleküls handelt. Ein Analogieschluss zu intermolekularen Wechselwirkungen ist hier kaum möglich. Die beste Koordinate, um etwa die Energieabhängigkeit der Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe eines Moleküls und dem Sauerstoffatom eines zweiten Moleküls zu beschreiben, wäre die Summe von drei H...O-Abständen oder eine andere Parameterkombination, auf keinen Fall aber ein einzelner CH...O-Abstand. Sich vorzustellen, dass die Wechselwirkungsenergie bei solchen Systemen nur von einem einzigen Kern-Kern-Abstand abhängt, würde eine unzulässige Vereinfachung bedeuten.

Die Bindungsverhältnisse in den meisten organischen Molekülen können adäquat und überzeugend durch Elektronenpaarbindungen zwischen Atomen beschrieben werden, jedoch gibt es auch Fälle, bei denen dies nicht gilt. In kluger Voraussicht schloss Pauling in seine Definition auch die Möglichkeit von Bindungen zwischen *Atomgruppen* mit ein. Beispielsweise lässt sich die Struktur und Stabilität des Ferrocenmoleküls am besten durch Bindungen zwischen den d-Orbitalen des Eisenatoms und der Kombination aus leeren  $\pi$ -Molekülorbitalen der beiden Cyclopentadienylringe beschreiben. Natürlich kann man zehn Bindungen zwischen dem Eisenatom und den einzelnen Kohlenstoffatomen einzeichnen – es gibt aber nicht genügend Valenzelektronen für zehn Elektronenpaare. Wie bei vielen anderen metallorganischen Molekülen, die aus Metallzentren und ungesättigten organischen Einheiten bestehen, werden die Bindungsverhältnisse besser durch Wechselwirkungen zwischen polyzentrischen Molekülorbitalen als durch einfache Überlappung von Atomorbitalen beschrieben. Das moderne Bestiarium an intermolekularen Wechselwirkungen umfasst so etwas wie die XH... $\pi$ -Bindung zwischen einem Wasserstoffatom und einer Atomgruppe mit  $\pi$ -Elektronen, denen die Rolle von Akzeptoren in einer „Wasserstoffbindung“ zuteil wird. Ein weiteres Beispiel ist die Stapel-Wechselwirkung (oder  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung) zwischen mehratomigen aromatischen Molekülen. Diese Konzepte beschreiben somit keine Wechselwirkungen zwischen Atomen, sondern zwischen molekularen Bereichen oder gar ganzen Molekülen. Wir werden später darauf zurückkommen.

Aus experimenteller Sicht ist das deutlichste Kriterium für die Stärke einer chemischen Bindung zwischen zwei Atomen die Energie, die aufgebracht werden muss, um die beiden Atome voneinander zu trennen, d. h. die Tiefe der zur Bindung gehörenden Potentialmulde. Bei einer intramolekularen Bindung beträgt diese Energie typischerweise um die 400 kJ mol<sup>-1</sup>, was um Größenordnungen mehr ist als die Energie, die zum Entfernen eines organischen Moleküls aus einem Kristall oder einer Lösung aufgebracht werden muss. Wie sollen wir die vermeintliche CH... $\pi$ -Bindung in der Kristallstruktur von Acetylen taxieren, die beim Erwärmen der Verbindung auf ihre Schmelztemperatur von 171 K gebrochen wird? Ein weiteres Maß für die Stärke einer Bindung ist ihre Schwingungsfrequenz. Diese hängt ab von der Kraft, die die Atome oder Moleküle in ihrer Gleichgewichtslage festhält, sowie von den Atom- oder Molekülmassen. Bindungsschwingungen in Molekülen haben Frequenzen zwischen 1000 und 3500 cm<sup>-1</sup>, für Gittermoden in Kristallen

(kollektive molekulare Schwingungen) finden sich Werte um  $100\text{ cm}^{-1}$  oder weniger. Intermolekulare Bindungen sind somit um Größenordnungen schwächer als typische chemische Bindungen.

#### 4. Computermodelle

Beginnend in den späten 60er Jahren hat die gemeinsame Verfügbarkeit von Direkten Methoden, Diffraktometern und ausreichender Computerleistung eine rasante Entwicklung bei der röntgenographischen Bestimmung von Kristallstrukturen organischer Kristalle ausgelöst. Ähnlich rasch setzte die Entwicklung von Kraftfeldern zur Computersimulation von Konformerengleichgewichten in organischen Molekülen ein (Molekülmechanikmethoden). Diese Kraftfelder wurden gewöhnlich als Summe von Potentialenergietermen formuliert, die an den Atomkernen zentriert sind und Auslenkungen in den Bindungslängen, Bindungswinkeln und Torsionswinkeln von den angenommenen Gleichgewichtswerten beinhalten, einschließlich der Verwendung von Kreuztermen bei Bedarf. Weitere Wechselwirkungen wurden als nichtbindende Wechselwirkungen deklariert und als solche behandelt. Um auch intermolekulare Wechselwirkungen in organischen Festkörpern beschreiben zu können, begann man, aufbauend auf den Arbeiten Kitaigorodskiis,<sup>[13]</sup> nach geeigneten Potentialen zu suchen. Am naheliegendsten war es, das mechanische Modell zu übernehmen und vorauszusetzen, dass Atomkerne als Bezugspunkte zur ungefähren Abschätzung von Dispersions-, Coulomb- und Abstoßungskräften fungieren. Tatsächlich lässt sich die Leistungsfähigkeit und die daraus folgende Popularität moderner intermolekularer Kraftfelder vom Buckingham-Typ nicht bestreiten. Die Buckingham-Potentiale schließen explizit Terme für Atom-Atom-Wechselwirkungen mit ein, die vom Kern-Kern-Abstand abhängen, z. B.  $E(R_{ij}) = A \exp(-B R_{ij}) - C R_{ij}^{-6} + q_i q_j R_{ij}^{-1}$ .  $A$ ,  $B$  und  $C$  sind Parameter, die von den beteiligten Atomsorten abhängen,  $q_i$  und  $q_j$  sind den Atomen zugeordnete Ladungen,  $R_{ij}$  ist der Abstand zwischen zwei Atomen  $i$  und  $j$  in verschiedenen Molekülen. Solche Kraftfelder enthalten viele einstellbare Parameter, die gegen experimentell bestimmte Strukturen und Sublimationsenthalpien aus Kristallstruktursammlungen organischer Verbindungen kalibriert wurden.<sup>[14]</sup> Sie werden breit angewendet, und ihr Erfolg bei der Korrelierung von Strukturen und Gitterenergien organischer Kristalle anhand der Atomanordnungen der Moleküle des Kristalls ist unbestritten. In der anspruchsvollen Kristallstrukturvorhersage erwiesen sich Kraftfeldmethoden als genauso erfolgreich oder erfolglos wie jede andere Methode.<sup>[15]</sup>

Wenn wir nach dem tieferen Grund für den Erfolg dieses einfachen Modells fragen, stoßen wir auf ein Problem. Der große Erfolg einfacher Atom-Atom-Kraftfeldmodelle steht einer realistischeren Darstellung der beteiligten physikalischen Effekte im Weg, da keiner dieser Effekte irgendetwas mit Kernpositionen zu tun hat. Zur Simulation der Ladungsverteilung eines Moleküls Punktladungen an Atomkernen zu positionieren, ist z. B. denkbar weit von der Wirklichkeit entfernt. Wenn die intermolekulare Anziehung auf Dispersionskräften beruht (wie es durch den  $R^{-6}$ -Term in obigem

Ausdruck beschrieben wird), dann sind Wechselwirkungen zwischen den Molekülen als Ganzes beteiligt, nicht zwischen den einzelnen Atomen, aus denen die Moleküle aufgebaut sind. Rae und Mason zeigten vor vielen Jahren, dass die intermolekularen attraktiven Energien in Kristallen von Benzol und s-Triazin ebenso gut als Summe von paarweisen Wechselwirkungen zwischen Bindungen statt zwischen Atomen ausgedrückt werden können.<sup>[16]</sup> Da die Dispersionskräfte mit  $R^{-6}$  sinken, könnte man auf der anderen Seite argumentieren, dass jede Analyse der Gesamtdispersionskraft oder -energie sich auf die Wechselwirkungen zwischen denjenigen Molekülbereichen konzentrieren muss (ob man diese nun Atome oder Bindungen nennt), die einander am nächsten kommen. Die Beiträge von weiter entfernt befindlichen Bereichen sind von geringer Bedeutung und könnten vernachlässigt werden.

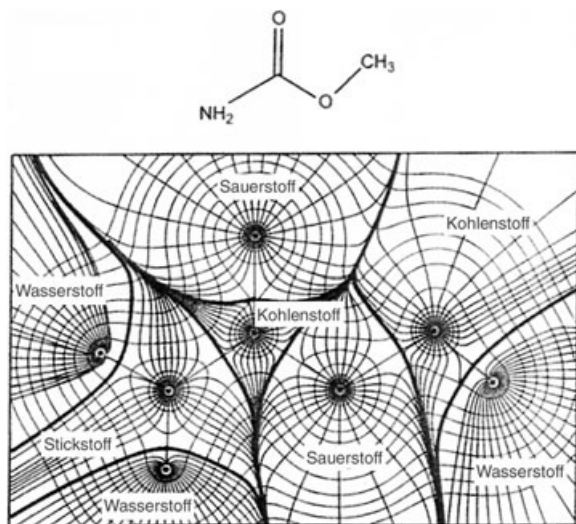
Innerhalb der Quantenchemie ist die Dichtefunktionaltheorie (DFT) ein vielversprechender Ansatz zur korrekten Beschreibung sämtlicher intermolekularer Effekte. Ihre Anwendung auf Kristalle großer Moleküle ist allerdings noch immer durch die Rechnerleistungen beschränkt,<sup>[17]</sup> und selbst modernste DFT-Methoden scheinen nicht in der Lage zu sein, Dispersioneffekte quantitativ zu behandeln, wie Rechnungen für Edelgas-Dimere zeigen.<sup>[18]</sup> Ein anderer quantenmechanischer Ansatz, die intermolekulare Störungstheorie (inter-molecular perturbation theory, IMPT), basiert auf einer Partitionierung der Gesamtenergie in Coulomb-, Polarisations- und Repulsionsterme.<sup>[19]</sup> Auch für diese Methode ist Benzol bereits ein großes Molekül, wenn ein verlässlich großer Basissatz für die Rechnungen verwendet werden soll. Als Zwischenlösung wurde kürzlich die halbklassische Dichtesummenmethode (semi-classical density sums method, SCDS-Methode) oder Pixel-Methode vorgeschlagen.<sup>[20,21]</sup> Das Verfahren ermöglicht die Handhabung der partitionierten intermolekularen Energien in Kristallen von 30-atomigen Molekülen oder von Dimeren noch größerer Moleküle. Es benötigt nur vier empirische Parameter, wobei die Kalibrierung aber noch zu verbessern ist. All diese Methoden ermöglichen die Abschätzung der Gesamtbindungsenergien, sie unterscheiden sich aber hinsichtlich der Partitionierung. Keine liefert eine direkte Antwort auf die Frage, ob zwischen Atomen in einem durch molekulare Erkennung zusammengesetzten System chemische Bindungen existieren, und, wenn ja, wo sie sich aufhalten. Wie wir sehen werden, stellt eine Erweiterung des Bader'schen Atoms-in-Molecules(AIM)-Ansatzes einen direkten Bezug zur Vorstellung von intermolekularen Bindungspfaden zwischen Atomen her und zeigt Möglichkeiten für deren Identifizierung auf.<sup>[22,23]</sup> Zweifelsohne herrscht ein sehr geringer Konsens in der Frage, wie weit die Einflussphäre eines Atoms sinnvoll ausgedehnt werden kann.

#### 5. Konstruktion von Bindungspfaden aus Elektronendichten

Wenn die genaue Verteilung von Elektronen und Kernen bekannt wäre, könnten alle bindenden Wechselwirkungen in Molekülen und Kristallen als Folge der Verkleinerung der potentiellen Energie und der Ausbalancierung der Feynman-



Kräfte, verursacht durch Anhäufen von Elektronendichte zwischen den Kernen, analysiert werden. Die Bader'sche AIM-Theorie<sup>[22]</sup> liefert eine rigorose und exakte Raum- und Energiepartitionierung, die atomare Bassins und Bindungen zwischen den Bassins in Form der topologischen Eigenschaften der Ladungsdichte  $\rho(\mathbf{r})$ , deren Gradientenvektor  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  und der Matrix der zweiten Ableitungen, des Laplace-Operators  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , definiert. Punkte mit  $\nabla\rho(\mathbf{r})=0$  werden kritische Punkte genannt (Abbildung 2). Bei einer dreidimensio-



**Abbildung 2.** Trajektorien des Gradientenvektors  $\nabla\rho(\mathbf{r})$ , überlagert mit den Höhenlinien der Ladungsdichte  $\rho(\mathbf{r})$ . Flusslose Oberflächen definieren die atomaren Bassins  $\Omega$ ; Bindungspfade sind fett hervorgehoben. Die Kreuzungspunkte entsprechen den bindungskritischen Punkten. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [24].

nen Elektronendichteverteilung gibt es vier Arten kritischer Punkte, die von der Signatur abhängen (die Signatur ist die algebraische Summe der Vorzeichen der Eigenwerte der Matrix der zweiten Ableitungen):

(3,-3): Alle Krümmungen sind negativ, was einem lokalen Maximum in der Elektronendichteverteilung entspricht; in einem Molekül treten diese nur an den Kernpositionen auf.

(3,-1): Zwei Krümmungen sind negativ, eine ist positiv, was Sattelpunkten in der Dichteverteilung entspricht; diese treten zwischen jedem Paar von Atomen auf, die durch chemische Bindungen miteinander verknüpft sind.

(3,+1): Zwei Krümmungen sind positiv, eine ist negativ; diese treten innerhalb eines Ringes aus gefüllten Atomen auf.

(3,+3): Alle Krümmungen sind positiv, was einem lokalen Minimum in der Dichteverteilung entspricht.

Der AIM-Theorie zufolge kann  $\rho(\mathbf{r})$  eindeutig in Subsysteme  $\Omega$  partitioniert werden, die durch bestimmte Oberflächen – die flusslosen Oberflächen im Gradientenfeld  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  – beschränkt sind. An jedem Punkt in  $\rho(\mathbf{r})$  zeigt der dazugehörige Gradientenvektor  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  in Richtung der höchsten Zunahme von  $\rho(\mathbf{r})$  und definiert so einen Pfad, der an einem kritischen Punkt (3,-3) oder (3,-1) endet, d.h. an einem lokalen Maximum oder einem Sattelpunkt in der Dichteverteilung. Die flusslose Oberfläche, die am Sattel-

punkt senkrecht zu diesem Pfad steht, gehört zu zwei Subsystemen, deren Grenzen sie definiert. Die so definierten Subsysteme (atomare Bassins) entsprechen den Atomen im Quantensystem und haben viele Eigenschaften, die wir gemeinhin mit klassischen Atomen verbinden. Eine atomare Eigenschaft wird durch Integrieren der zugehörigen Eigenschaftsdichte über das atomare Bassin erhalten, und jede physikalische Eigenschaft des Moleküls, z.B. dessen Energie, ist die Summe der Eigenschaften der so definierten Atome. So wird aus einem Atom in einem Molekül ein Quantensubsystem.

Wir sagen, dass zwei Kerne durch eine chemische Bindung verknüpft sind, wenn die zugehörigen kritischen Punkte (3,-3) durch eine Linie verbunden sind, auf der  $\rho(\mathbf{r})$  ein Maximum bezüglich jeder benachbarten Linie ist: ein Bindungspfad. Die Eigenschaften der bindenden Wechselwirkung können durch die Elektronendichte  $\rho_b$  und ihren Laplace-Operator  $\nabla^2\rho_b$  am kritischen Bindungspunkt beschrieben werden. Ein negativer Wert von  $\nabla^2\rho_b$  bedeutet, dass die Ladung in den Bereichen zwischen den Kernen konzentriert ist (kovalente Bindung), ein positiver Wert zeigt eine lokale Ladungsverarmung an (Wechselwirkung zwischen abgeschlossenen Schalen). Um atomare und Bindungseigenschaften verlässlich berechnen zu können, müssen  $\rho(\mathbf{r})$  und die räumlichen Ableitungen davon mit hoher Genauigkeit bekannt sein. Bei Molekülen mit einer geringen Zahl an Atomen ist dies kein Problem. Genaue Ladungsdichten können heutzutage leicht berechnet werden, und Beschränkungen durch fehlende Rechnerleistungen spielen immer weniger eine Rolle. Für sehr große Systeme wie molekulare Cluster dagegen ist die genaue Ladungsdichte nicht einfach zugänglich. Limitierende Faktoren sind die Basissatzgröße und andere Näherungen. Bezüglich der Moleküle in solchen Clustern ist dies kein ernsthaftes Problem, da ihre Bindungspfade sehr genau definiert sind. Anders sieht es bei intermolekularen Bereichen aus, in denen die Ladungsdichte gering ist. Rechnungen zum Nachweis eines intermolekularen Bindungspfades können hier fehlschlagen, und selbst wenn ein Bindungspfad gefunden wird, kann die Identifizierung und Beschreibung seiner kritischen Punkte nicht immer evident sein.

Bindungspfade können auch in experimentellen Elektronendichten aus Röntgenbeugungsdaten erkannt werden.<sup>[24]</sup> Eine erfolgreiche Anwendung des Promolekül-Dichtemodells (das durch einfache Überlagerung von sphärisch gemittelten atomaren Grundzustandsdichten erzeugt wird) als Referenzdichte zur Generierung niedriger Gütefaktoren ( $R$ -Werte) in Strukturanalysen organischer Kristalle setzt allerdings voraus, dass alle Elektronendichtedeformationen, die von chemischen Bindungen herrühren, klein sind und dass akkurate experimentelle Daten sowie ausgefeilte Verfeinerungstechniken zu deren Detektion und Beschreibung eingesetzt werden. Der Effekt zufälliger Messfehler in den Intensitäten auf die Standardunsicherheit in der Elektronendichte kann mit Standardformeln ermittelt werden – dies ist aber nur eine von vielen Fehlerquellen. Der Reihenabbruchfehler, der dadurch entsteht, dass die Elektronendichte mit einer endlichen Zahl von Fourier-Termen berechnet wird, führt zu falschen Elektronendichtewellen um die atomaren Elektro-

nendichtemaxima. Interferenzen zwischen solchen Wellen erzeugen Maxima und Minima zwischen den Atompositionen, die in der Größenordnung der für Bindungspfade erwarteten Elektronendichten liegen können. Es gibt außerdem viele Quellen für systematische Fehler – Kristallabsorption, Extinktion, Mehrfachreflexe, thermische diffuse Streuung etc. –, deren Einflüsse auf die berechnete Elektronendichte schwer abzuschätzen sind. Ferner gibt es Details in der Verfeinerungsprozedur, die sich auf die berechnete Elektronendichte auswirken, etwa Zahl und Art der in der Verfeinerung verwendeten Multipole, Behandlung der thermischen Bewegung usw. Selbst bei den besten experimentellen Daten bleibt die statische Elektronendichteverteilung mit der Schwingungsbewegung gefaltet, und eine Trennung der beiden ist schwierig.<sup>[25]</sup> Aus all diesen Gründen ist es extrem schwer, die Unsicherheit in der experimentellen Elektronendichte auf unter  $0.05 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  zu drücken.<sup>[24]</sup> Dies ist zur Beschreibung der kritischen Punkte von Bindungspfaden in Molekülen völlig ausreichend, für Kristallfeldeffekte, die in der gleichen Größenordnung erwartet werden, ist dieser Wert aber zu hoch. Noch größer ist die Unsicherheit im Gradienten und in der Krümmung der Elektronendichte, die benötigt werden, um das Verhalten am kritischen Punkt zu beschreiben.

Wenn also an den kritischen Punkten eine niedrige Elektronendichte herrscht – so wie zwischen Atomen benachbarter Moleküle in einem Kristall –, dann ist eine Bestimmung der Elektronendichte und ihrer Ableitungen unsicher, was eine verlässliche Interpretation erschwert. Es ist bedauerlich, dass in vielen Publikationen auf diesem Gebiet experimentelle Details und Verfeinerungsmethoden nur unzureichend angegeben sind, sodass der Leser oft keine Möglichkeit hat, die Verlässlichkeit der Ergebnisse kritisch zu beurteilen. Bei manchen Atomen in der Peripherie des Moleküls (Wasserstoff, Halogen, Carbonylsauerstoff, Cyanstickstoff etc.) erstrecken sich Teile der atomaren Bassins ins Unendliche. Folglich müssen die atomaren Bassins dieser Atome in benachbarten Molekülen überlappen und Bindungspfade erzeugen. Die Frage ist daher nicht, ob wir intermolekulare Bindungspfade etwa zwischen Wasserstoffatomen benachbarter Phenylgruppen in experimentellen Elektronendichteverteilungen finden können. Die Frage ist vielmehr, ob und bis zu welchem Grad die in solchen Pfaden enthaltene Information vom experimentellen Rauschen, von Elektronendichtekarakteristika, die sich aus der bloßen Nähe zum betreffenden Atom ableiten, und von Ungenauigkeiten im Multipolverfeinerungsmodell unterschieden werden kann.

## 6. Wasserstoff-Wasserstoff-Bindungen?

Betrachten wir die Wechselwirkungen zwischen den abgeschlossenen Schalen eines Paares benachbarter „nichtgebundener“ Wasserstoffatome in der Gleichgewichtskonformation eines „sterisch überladenen“ Moleküls oder zwischen benachbarten Wasserstoffatomen verschiedener Moleküle im Kristall eines Kohlenwasserstoffs. Die Atome – oder ihre Kerne – nehmen einen Abstand ein, der dem Gleichgewicht

zwischen Anziehungs- und Abstoßungskräften entspricht. Kräften wozwischen eigentlich? Obgleich es nicht immer offensichtlich ist, wie die einzelnen Komponenten dieser Kräfte separiert werden können, wird die Abstoßungskraft zwischen den Wasserstoffatomen – ihr Widerstand gegen ein Zusammendrücken – gewöhnlich als eine der Hauptkomponenten einer „sterischen Abstoßung zwischen nichtgebundenen Einheiten“ benannt. Diese Interpretation ist durch Bader und Mitarbeiter kürzlich hinterfragt worden.<sup>[26]</sup> Um ein Beispiel herauszugreifen, weisen die relevanten Elektronendichteverteilungen in den „Buchten“ von Phenanthren und Chrysen einen signifikanten Bindungspfad zwischen den beiden gegenüberliegenden Wasserstoffatomen auf. Die entsprechenden H...H-Wechselwirkungen wirken nicht destabilisierend, sondern leisten Rechnungen zufolge einen stabilisierenden Beitrag von etwa  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$  (!!!). Als Erklärung für die höhere thermodynamische Stabilität von Phenanthren gegenüber Anthracen und von Chrysen gegenüber Tetracen wird das Konzept der „Wasserstoff-Wasserstoff-Bindung“ angeboten. Ein solcher Vorschlag wirkt zwangsläufig unorthodox und provozierend. Er kollidiert mit der allgemeinen Auffassung von Chemikern, die auf ihre ganz eigene Weise entscheiden, welche Atome in einem Molekül miteinander verbunden sind. Davon abgesehen gibt es noch andere Erklärungen für die relativen Stabilitäten von Phenanthren und Anthracen, die auf einem qualitativen Vergleich der Resonanzstabilisierung bei beiden Molekülen beruhen.

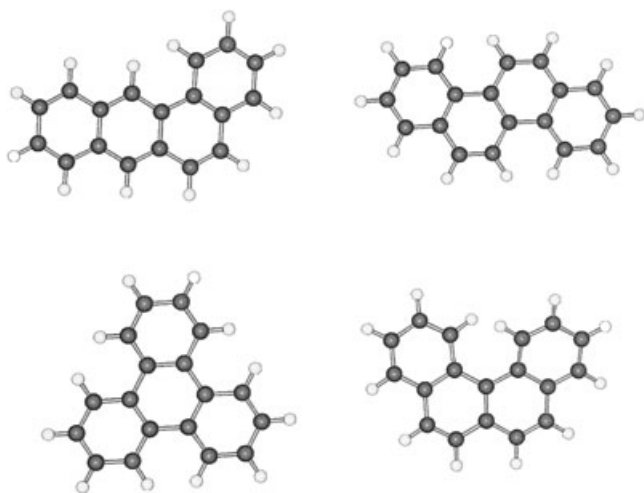
Die Wasserstoff-Wasserstoff-Bindung muss von dem unterschieden werden, was als „Diwasserstoffbindung“ zwischen Wasserstoffatomen entgegengesetzter Ladung bezeichnet wird und zwischen einem hydridischen Wasserstoffatom, das typischerweise an ein Metallzentrum gebunden ist, und einem protischen Wasserstoffatom auftritt.<sup>[27]</sup> Die Diwasserstoffbindung kommt in erster Linie durch elektrostatische Wechselwirkungen zustande, wohingegen eine Wasserstoff-Wasserstoff-Bindung aus einer ganz anderen Art von Wechselwirkung resultiert, die hauptsächlich von der Anziehung zwischen einem Proton und der Elektronendichte des anderen Wasserstoffatoms herrührt. Beim Übergang von den linearen Benzenoiden zu den gewinkelten Isomeren wird elektronische Ladung von den Kohlenstoff- zu den Wasserstoffatomen verlagert, wodurch die Energie der Kohlenstoffatome steigt und die der Wasserstoffatome, besonders der in den „Buchten“, sinkt. In der Bilanz ergibt sich eine stabilisierende Änderung der Gesamtenergie des Moleküls. Eine Abstoßung zwischen den beiden beteiligten Wasserstoffatomen kommt in diesem Bild nicht vor. Bei einer quantenmechanischen Beschreibung sind die einzigen Abstoßungskräfte die Coulomb-Kräfte zwischen den Atomkernen und zwischen den Elektronen; die einzigen Anziehungskräfte sind die zwischen den Atomkernen und den Elektronen.

Ähnliche Überlegungen gelten für die starke Annäherung der beiden Paare von *ortho*-Wasserstoffatomen in der Struktur des planaren Biphenylmoleküls. Wiederum wird jedem H...H-Bindungspfad ein stabilisierender Energiebeitrag zugeschrieben – im Widerspruch zu dem einfachen Bild einer abstoßenden Wechselwirkung zwischen diesen beiden Atomen. Beim Übergang von der verdrehten Gleichgewichtsstruktur (Torsionswinkel ca.  $45^\circ$ ) zur metastabilen planaren



Geometrie nimmt die Energie des Moleküls um etwa  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  zu, und die zentrale C-C-Bindung wird etwas verlängert, was einem „Zugeständnis an die Annäherung der *ortho*-Wasserstoffatome“ zugeschrieben wird. Ein derartiges „Zugeständnis“ könnte wohl als eine Anpassung an die Abstoßung zwischen den *ortho*-Wasserstoffatomen ausgelegt werden, es wird aber betont, dass dies nicht gemeint ist.

Die H...H-Abstände in den „Buchten“ gewinkelter Benzenoide sind viel kleiner als der Van-der-Waals-Standarddurchmesser eines Wasserstoffatoms ( $2.4 \text{ Å}$ ). Die kristallographisch bestimmten Abstände in  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}$ -Isomeren betragen  $2.01 \text{ Å}$  in Benzantracen, bei dem eine solche Wechselwirkung auftritt,<sup>[28]</sup>  $1.91 \text{ Å}$  in Chrysen mit zwei<sup>[29]</sup> und  $1.88 \text{ Å}$  in Triphenylen mit drei Wechselwirkungen (Abbildung 3).<sup>[30]</sup> Bemerkenswerterweise sind alle drei Moleküle



**Abbildung 3.** Kleine Wasserstoff-Wasserstoff-Abstände in sterisch überladenen aromatischen isomeren Ringsystemen (von links nach rechts, oben nach unten): Benzantracen ( $2.01 \text{ Å}$ ), Chrysen ( $1.91 \text{ Å}$ ), Triphenylen ( $1.88 \text{ Å}$ ) und Benz[c]phenanthren ( $1.88 \text{ Å}$ ). Lediglich in Benz[c]phenanthren gibt es eine nennenswerte Verdrehung aus der Ebene, die den kleinen H...H-Abständen zugeschrieben werden kann. Die Wasserstoff-Wasserstoff-Abstände wurden auf Grundlage der röntgenographisch bestimmten Kristallstrukturen berechnet, wobei renormalisierte Wasserstoffatompositionen verwendet wurden (Hcal option). Die Kristallstrukturen sind unter den Referenznamen BEANTR, CRYSEN, TRIPHE12, BZPHAN01 in der Cambridge Crystallographic Database hinterlegt.

fast planar, obwohl offenkundig ist, dass durch Verdrehungen aus der Ebene die kleinen H...H-Abstände hin zu normaleren Werten vergrößert werden könnten.<sup>[31]</sup> Demgegenüber ist das Benz[c]phenanthrenmolekül mit einem H...H-Abstand von  $1.88 \text{ Å}$  deutlich helical bei einem Winkel zwischen den Ebenen der beiden äußeren Ringe von  $27^\circ$ .<sup>[32]</sup> Bei diesem Molekül sind die beteiligten Wasserstoffatome nicht an ein 1,4-Kohlenstoffpaar direkt anellierter Benzolringe gebunden, sondern an ein 1,5-Paar der äußeren Ringe. In einem planaren Benz[c]phenanthrenmolekül wären die H...H-Abstände sogar kleiner als  $1.88 \text{ Å}$ , es steht jedoch ein zusätzlicher Freiheitsgrad für eine Verdrehung aus der Ebene zur Verfügung. Beim Biphenylmolekül muss die Potentialhyperfläche relativ flach sein, da die Energiedifferenz lediglich

wenige  $\text{kJ mol}^{-1}$  beträgt, obwohl der Abstand zwischen den *ortho*-Wasserstoffatomen von etwa  $2.0 \text{ Å}$  in der planaren Konformation auf  $2.4 \text{ Å}$  in der verdrehten Gleichgewichtsstruktur zunimmt.

Selbst wenn einer nichtbindenden Abstoßung zwischen Wasserstoffatomen in diesen sterisch überladenen Kohlenwasserstoffen ein strukturbildender Einfluss zugeschrieben wird, scheint der Effekt auf die Struktur und Energie des Moleküls doch nicht entscheidend zu sein. In der Sprache der Kraftfeldtheorie ausgedrückt, befinden sich die Wasserstoffatome gewiss unter Kompression, jedoch wirken der auseinanderdrückenden Kraft Rückstellkräfte entgegen, sodass sich die Kräfte in der Bilanz aufheben. Der H...H-Abstand ist kein unabhängiger Parameter, und jede Änderung des Abstandes wäre mit Änderungen anderer Strukturparameter wie Bindungslängen, Bindungswinkeln und Torsionswinkeln gekoppelt. Die relative Stabilität dieser Parameter sorgt für die planare Geometrie benzenoider Kohlenwasserstoffe. Innerhalb des Partitionierungsschemas der AIM-Theorie lautet die Beschreibung ganz anders: Es gibt keine Abstoßung zwischen den Wasserstoffatomen, weil eine solche Abstoßung gar nicht zum Konzept gehört; es gibt einen H...H-Bindungspfad, und die entsprechende Wechselwirkung liefert einen stabilisierenden Beitrag – mehr gibt es nicht zu sagen.

## 7. Intermolekulare Bindungspfade

Durch Erweiterung des obigen Konzeptes sollte es möglich sein, Bindungspfade immer dann zu finden, wenn die Ladungsdichten der beiden Moleküle einander so nah sind, dass ihre Überlappung nicht null ist – was definitionsgemäß immer der Fall ist, da Wellenfunktionen erst im Unendlichen gegen null gehen. In Abschnitt 5 haben wir einige der Probleme bei der Validierung und kritischen Interpretation solcher Pfade angesprochen, speziell wenn diese aus experimentellen Ladungsdichteverteilungen abgeleitet werden. Trotz dieser Schwierigkeiten sind in den letzten Jahren viele Veröffentlichungen erschienen, die sich mit der Beschreibung und Interpretation experimenteller Ladungsdichteverteilungen organischer Kristalle beschäftigen. Dank der Einführung von hochintensiven Röntgenquellen zur Bestimmung von Kristallbeugungsmustern und von Computerprogrammen zur Interpretation der experimentellen Daten anhand atomarer Multipol-Elektronendichtemodelle und zur Analyse der topologischen Eigenschaften der resultierenden Elektronendichteverteilungen sind heute relativ zeitsparende Untersuchungen möglich, die früher viele Jahre beansprucht hätten. Wir versuchen hier nicht, dieses Gebiet vollständig oder systematisch abzudecken. Vielmehr konzentrieren wir uns auf einige ausgewählte Arbeiten, die sich in erster Linie mit Aspekten schwacher intermolekularer Wasserstoffbrücken beschäftigen – ein scheinbar unerschöpfliches Thema, das nicht aus der Mode kommen will.

Kriterien für die Erkennung von  $\text{CH}\cdots\text{X}$ -Wasserstoffbrücken aus Merkmalen der Ladungsdichteverteilung wurden durch Koch und Popelier vorgeschlagen.<sup>[33]</sup> Zu den Kriterien zählen in erster Linie die Existenz von H...X-Bindungspfaden mit einem niedrigen  $\rho_b$ -Wert und einem positiven Wert des

Laplace-Operators  $\nabla^2\rho_b$  am bindungskritischen Punkt (CP), wobei letztere Bedingung als Indikator für eine Wechselwirkung zwischen geschlossenen Elektronenschalen gilt. Nur sehr starke, kurze Wasserstoffbrücken, etwa die im symmetrischen Hydrogenmaleat-Ion ( $\text{H}\cdots\text{O}$  1.21 Å), haben negative  $\nabla^2\rho_b$ -Werte, die auf den kovalenten Charakter der Bindung hinweisen.<sup>[34]</sup> Eine weitere Bedingung ist, dass sich die Elektronendichteschalen der H- und O-Atome durchdringen. Ob dies der Fall ist, lässt sich durch einen Vergleich des Bindungsradius (Abstand vom Atomkern zum bindungskritischen Punkt) und des (Van-der-Waals-)Radius im nichtgebundenen Zustand der beiden betreffenden Atome beurteilen. Da der Radius eines Atoms im nichtgebundenen Zustand eine relativ schlecht definierte Größe ist, erscheint diese Bedingung als ziemlich nebulös. Von anderer Seite kam die Empfehlung, keine Cut-off-Radien in die Kriterien zum Erkennen von Wasserstoffbrücken einzusetzen.<sup>[8g]</sup>

In neueren Untersuchungen von Bindungspfaden wurde die von Abramov<sup>[35]</sup> aufgestellte Gleichung (1) verwendet, die die lokale elektronische kinetische Energiedichte  $G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  mit Eigenschaften des bindungskritischen Punktes in Beziehung setzt ( $\rho$  und  $\nabla^2\rho$  in atomaren Einheiten, a.u.).

$$G(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) = (3/10)(3\pi^2)^{2/3}\rho^{5/3}(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) + (1/6)\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) \\ = 2.871\rho^{5/3}(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) + 0.167\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) \quad (1)$$

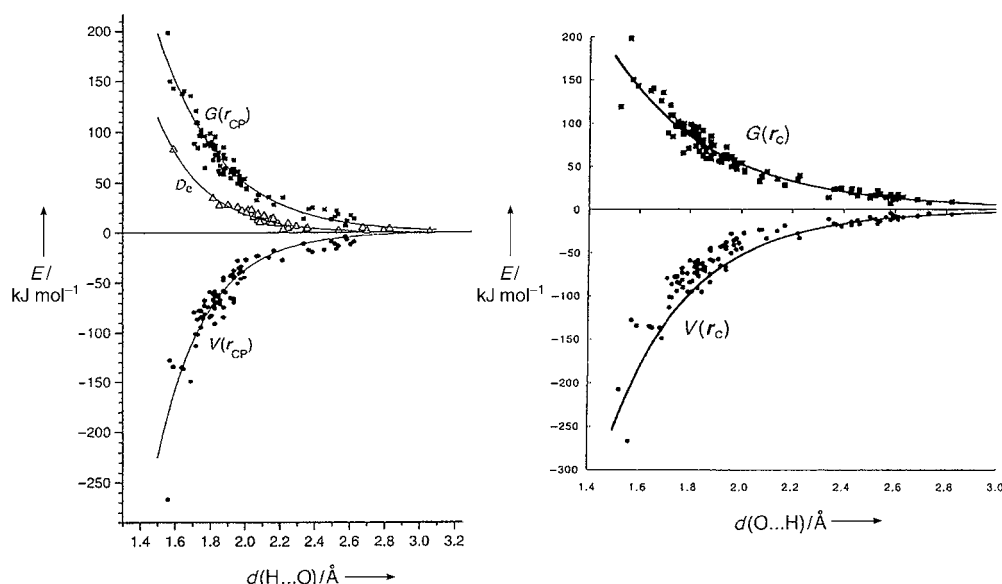
Die entsprechende potentielle Energiedichte  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  kann dann mit Gleichung (2) bestimmt werden, die ein Ausdruck für das lokale Virialtheorem ist.

$$2G(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) + V(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) = (1/4)\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) \quad (2)$$

$G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  ist notwendigerweise positiv, woraus folgt, dass bei negativem  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  die potentielle Energiedichte  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$

ebenfalls negativ sein muss. Die Ladungsdichte ist folglich lokal konzentriert, was für das Verhalten einer kovalenten Bindung am kritischen Punkt charakteristisch ist. Für Wechselwirkungen zwischen geschlossenen Schalen ist  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  positiv, die kinetische Energie ist dominant, und es tritt eine lokale Ladungsverarmung auf. Daher ist die kinetische Energiedichte  $G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  ein Maß für die Tendenz der elektronischen Ladung, das fragliche Volumenelement zu verlassen, während die potentielle Energiedichte  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  die Tendenz der elektronischen Ladung beschreibt, sich im Volumenelement zu konzentrieren. Bei einer Anwendung dieser Beziehungen auf experimentelle Ladungsverteilungen darf nicht vergessen werden, dass Gleichung (1) eine Näherung ist und dass das lokale Virialtheorem, das der Gleichung (2) zugrunde liegt, nur für die korrekte Ladungsdichte gilt und nicht notwendigerweise für die experimentelle.

Bei einer Untersuchung der CP-Eigenschaften von 83 experimentell beobachteten Bindungspfaden für  $\text{XH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen ( $\text{X} = \text{O}, \text{N}, \text{C}$ ) im Kristall fanden Espinosa, Molins und Lecomte,<sup>[36]</sup> dass sowohl  $G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  wie auch  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  über den untersuchten Bereich von etwa 1.6 bis 3.0 Å negativ exponentiell vom  $\text{H}\cdots\text{O}$ -Abstand abhängen (Abbildung 4, links). Die  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ -Werte waren weitgehend proportional zu berechneten Dissoziationsenergien von Wasserstoffbrücken. So schien der  $\text{H}\cdots\text{O}$ -Abstand im untersuchten Bereich hinreichend für eine Bestimmung der Ladungsdichte  $\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  und des Laplace-Operators  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  am bindungskritischen Punkt zu sein und eine gute Näherung für die Bindungsenergie zu liefern. In diesem Bereich von Abständen war der Laplace-Operator durchweg positiv, wie es für Wechselwirkungen zwischen geschlossenen Schalen charakteristisch ist. Eine Extrapolation der  $G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ - und  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ -Werte auf den Punkt, an dem  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) = -2G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  und demzufolge  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}}) = 0$  wird, ergab einen  $\text{H}\cdots\text{O}$ -Abstand von 1.33 Å.



**Abbildung 4.** Links: Abhängigkeit der kinetischen Energiedichte  $G(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ , der potentiellen Energiedichte  $V(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$  und der Dissoziationsenergie  $D_e$  vom Abstand  $d(\text{H}\cdots\text{O})$  aus experimentell bestimmten Bindungspfaden in 83 Kristallstrukturen. Energiedichten sind in  $\text{kJ mol}^{-1}$  pro atomarer Volumeneinheit angegeben. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [36]. Rechts: gleiche Datenpunkte wie links; die durchgezogenen Kurven wurden aus einem einfachen Modell überlappender sphärischer Atome abgeleitet. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [37].

Dieser Wert markiert den Abstand, bei dem eine Wasserstoffbrücke von einem kovalenten Zustand in den einer Wechselwirkung zwischen geschlossenen Schalen übergeht.

Die Elektronendichte in intermolekularen Bereichen sollte nahe an derjenigen liegen, die durch einfaches Überlagern der Promolekül-Dichten erhalten wird. Dementsprechend verglich Spackman<sup>[37]</sup> die obigen Ergebnisse der  $G(r_{BCP})$ - und  $V(r_{BCP})$ -Abhängigkeit vom H...O-Abstand mit Ergebnissen, die aus einem einfachen Modell nichtwechselwirkender überlappenden sphärischer Atomdichten erhalten wurden, und fand eine bemerkenswert gute Übereinstimmung, besonders für H...O-Abstände über 2.2 Å, wie sie hauptsächlich für schwache C-H...O-Wechselwirkungen charakteristisch sind (Abbildung 4, rechts). Das Spackman'sche Modell wurde möglichst einfach gewählt und bestand lediglich aus Atomdichten der an der Wasserstoffbrücke beteiligten H- und O-Atome. Ein verfeinertes Modell würde nicht nur auf der Überlappung der Elektronendichten der individuellen ungestörten Atome im Grundzustand beruhen, sondern auf den Elektronendichten der einzelnen Moleküle – eher also ein Prokristall- als ein Promolekülmodell. Spackmans Berechnungen werfen die Frage auf, ob die aus den Experimenten abgeleiteten Bindungspfade mehr an Information liefern als ein Rauschen um den vom Promolekül oder Prokristall bestimmten Trend der Elektronenverteilung. Diese Frage wurde von Gatti et al. kritisch untersucht.<sup>[38]</sup> Für CH...O-Wechselwirkungen fanden die Autoren, dass zwar Ladungsumverteilungen innerhalb der atomaren Bassins auftreten können (wodurch sich die atomaren Eigenschaften ändern), experimentelle und theoretische Studien aber keine signifikanten Informationen liefern, die über die in den Promolekül-Elektronendichten enthaltenen Informationen bei großen H...O-Abständen hinausgehen. Trotzdem werden in mehreren Analysen der experimentellen Elektronendichten in Kristallen mehr oder weniger ohne Rücksicht auf die Größe und Signifikanz von  $\rho(r_{BCP})$  und den dazugehörigen Laplace-Operator intermolekulare Bindungspfade hervorgehoben. Die Übertragung auf intermolekulare H...H-Bindungspfade und deren Bedeutung scheint unvermeidlich. In Paulings pragmatischem Sinne sind wir besorgt über die unkritische Einschätzung solcher Ergebnisse: Ist es angebracht, die Relevanz dieser Analysen so weit zu strapazieren, dass jeder intermolekulare CH...O- und H...H-Gruppierung eine signifikante chemische Bindung zugeschrieben wird, sobald nur ein Bindungspfad nachweisbar ist? Ein solcher Standpunkt setzt lokalisierte intermolekulare Bindungen voraus, wodurch die Wechselwirkungen der umgebenden Regionen möglicherweise vernachlässigt werden und ein ungenaues oder zumindest unvollständiges Bild von der Natur der molekularen Erkennung entsteht.

Der Versuch, komplexe Sachverhalte zu vereinfachen, ist begreiflich, jedoch können im Zusammenhang mit intermolekularen Bindungen vereinfachende Erklärungen dazu führen, dass man das Pferd beim Schwanz aufzäumt. Es ist nicht so, dass der Atom-Atom-Bindungspfad die intermolekulare Bindung hervorbringt, sondern umgekehrt erzeugt die intermolekulare Bindung den Atom-Atom-Bindungspfad! Sobald in kondensierter Phase ein Paar von Wasserstoffatomen durch intermolekulare Kräfte in eine ausreichende

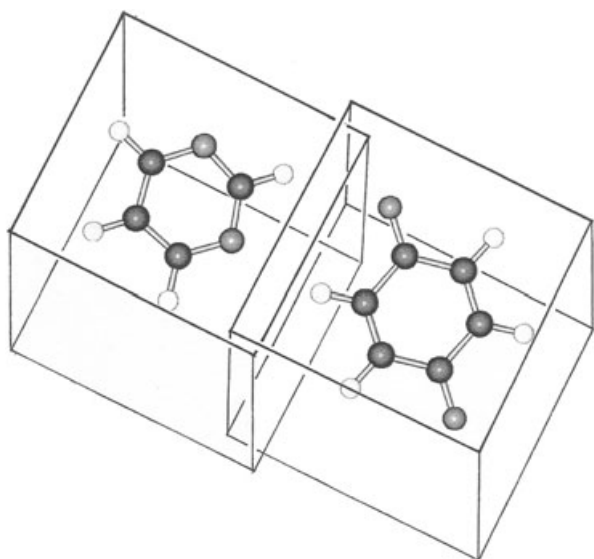
Nähe gebracht wird, sodass eine dichte Packung von Molekülen mit vergleichsweise starrem Gerüst resultiert, dann überlappen die Elektronendichteverteilungen, und es entsteht ein Bindungspfad zwischen diesen Atomen. Aus experimentellen Ladungsdichtedifferenzkarten wissen wir, dass die Differenzdichte zwischen Atomen kaum messbar ist, d. h., die Ladungsdichte zwischen den Atomen unterscheidet sich kaum von der Summe der Promolekül-Elektronendichten. Spackmans Ergebnisse zeigen,<sup>[37]</sup> dass dies größtenteils auch für theoretische Ladungsdichten schwacher XH...O-Wasserstoffbrückensysteme gilt. Es ist daher die intermolekulare Anziehung, die die intermolekularen Bindungspfade generiert, nicht umgekehrt. Umformuliert könnte eine ähnliche Aussage für intramolekulare Bindungspfade gelten, besonders für H...H- und andere „nichtbindende“ Wechselwirkungen.

## 8. Der halbklassische Dichtesummen-Ansatz (Pixel-Ansatz)

Wenn also die Lokalisierung intermolekularer Bindungen in Form von Atom-Atom-Wechselwirkungen bisweilen fragwürdig ist, dann könnte es ein sinnvoller Ansatz sein, die Elektronendichtewolken als vollständig delokalisiert zu betrachten. Eine Möglichkeit hierfür bietet die neu entwickelte SCDS- oder Pixel-Methode.<sup>[20,21]</sup> Die Berechnung von intermolekularen Energien beginnt mit der Berechnung der Elektronendichte der einzelnen Moleküle durch quantenchemische Standardprogramme wie Gaussian, wobei Schritte von 0.08 Å zur Generierung eines Rasters („grid“) aus gewöhnlich etwa  $10^6$  Punkten (den Originalpixeln) verwendet werden. Dieses Raster wird dann zu  $n \times n \times n$  Überpixeln komprimiert, dabei ist  $n$  gewöhnlich 3, 4 oder 5; Überpixel, die weniger als  $10^{-6}$  Elektronen enthalten, werden als nicht signifikant verworfen, und die elektronische Ladung wird renormalisiert, um die Gesamtkernladung auszubalancieren. Die molekulare Elektronendichte wird daher normalerweise durch etwa 10000–15000 Pixel beschrieben (siehe Abbildung 5). Zur Bildung eines multimolekularen Ensembles werden die Positionen aller Pixel und aller Kerne im Raum durch Rotations- oder Translationsoperationen wiederholt – oder durch Raumgruppensymmetrieoperationen, wenn ein Kristall betrachtet wird. Die Methode geht also davon aus, dass starre, unverzerrte Elektronendichten in einer supramolekularen Anordnung aneinandergelagert sind.

Die Coulomb-Energie zwischen zwei beliebigen Molekülen wird einfach als Summe über die  $q_i q_j / r_{ij}$ -Beiträge jedes Paares von Elektronendichtepixeln, oder von Pixeln und Kernen, in den einzelnen Molekülen berechnet. Die Coulomb-Energie ist demnach völlig parameterfrei und hängt nicht von der Zuordnung von Punktladungen oder verteilten Multipolen ab. Folglich ist bei kleinen Abständen zwischen benachbarten Molekülen in kondensierten Phasen die nach der Pixel-Methode berechnete Coulomb-Energie viel verlässlicher als diejenige auf der Basis elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen lokalisierten Verteilungen von Punktladungen oder Multipolen. Bestätigt wird dies durch Vergleiche mit den Ergebnissen hochentwickelter quantenchemi-





**Abbildung 5.** Im traditionellen Atom-Atom-Modell wird ein Molekül durch einige wenige Punktladungen beschrieben, die an den Kernpositionen lokalisiert sind. In der hier illustrierten Pixel-Beschreibung mit delokalisierten Ladungen wird jedes Molekül durch einen Kasten repräsentiert, der die atomaren Kernladungen und tausende von Elektronen-pixeln enthält. Die beiden Kästen überlappen ein wenig, um die Abstoßungs- und Durchdringungsenergien zu berücksichtigen.

scher Rechnungen oder experimenteller Elektronendichtemessungen an Glycin.<sup>[39]</sup> Die Abstoßungsenergie wird als proportional zum Überlappungsintegral der Elektronendichten (berechnet durch numerische Integration über das Raster aus den nichtkomprimierten Originalpixeln) angesetzt, erhoben in eine Potenz etwas kleiner als 1. Hierzu werden mindestens zwei empirische Parameter benötigt, die nicht immer einfach zu bestimmen sind: die Proportionalitätskonstante und der Exponent. Zur Abschätzung der Polarisationsenergie wird jeder Elektronendichtepixel einem Atom zugeteilt (demjenigen, zu dessen Kern der Abstand der kleinste Bruchteil des Atomradius ist), und die Pixelpolarisierbarkeit wird als entsprechende Atompolarisierbarkeit angesetzt, skaliert um das Verhältnis von Pixelladung zu Ordnungszahl. Die Polarisationsenergie wird dann über die Gleichungen für den induzierten Dipol und die lineare Polarisierung durch Summieren über alle Pixel als ein Vielkörpereffekt berechnet, der aus der Wirkung des elektrischen Gesamtfelds aller umgebenden Moleküle an jedem Pixel resultiert. Die Dispersionsenergie wird als Summe von Pixel-Pixel-Termen durch eine Formel vom London-Typ erhalten, wobei Pixelpolarisierbarkeiten und das molekulare Gesamtionisierungspotential genutzt werden, das als die Energie des höchsten besetzten Molekülorbitals (des HOMO) angesetzt wird. Polarisations- und Dispersionsenergien werden mit einer Dämpfungsfunktion multipliziert, um Singularitäten auszuschließen; auf diese Weise werden zwei weitere empirische Parameter eingeführt. Die Gesamtwechselwirkungsenergie ist dann die Summe der Coulomb-, Polarisations-, Dispersions- und Abstoßungsterme.

Die gesamte Formulierung benötigt nicht mehr als vier vollständig justierbare Parameter für alle organischen Moleküle, im Vergleich dazu benötigen auch die einfachsten Atom-Atom-Methoden ein Vielfaches davon. Die Ergebnisse sind nahezu unabhängig vom Niveau der Molekülorbitalrechnung, wobei MP2/6-31G\*\* mehr als zufriedenstellend ist. Um eine Vorstellung von der Effizienz der Pixel-Methode zu erhalten, benötigt z.B. die Berechnung der Dimerisierungsenergie eines Guanin-Cytosin-Basenpaares nur wenige Sekunden Rechenzeit, und die Ergebnisse sind mit denen quantenchemischer Rechnungen auf hohem Niveau vergleichbar. Die Berechnung der Gitterenergie von Naphthalin nimmt etwa eine Stunde in Anspruch, und Sublimationswärmen organischer Kristalle werden gut reproduziert. Die getrennte Betrachtung der Wechselwirkung – in Form von Coulomb-, Polarisations-, Dispersions- und Abstoßungstermen – muss nicht zwangsläufig streng erfolgen, und dennoch liefert sie einen zusätzlichen Interpretationsbonus, da es relativ einfach ist, jeden dieser Terme mit der chemischen Struktur und Konformation eines bestimmten Moleküls oder einer Molekülgruppe in Verbindung zu bringen.

Der Kerngedanke der Pixel-Methode ist es, aus der Wechselwirkung zwischen ungestörten molekularen Elektronendichten die Energien von Molekül-Aggregaten oder Kristallgitterenergien zu erhalten, die mit experimentellen Sublimationsenergien verglichen werden können. Sie ist nur zum Teil eine Ab-initio-Methode, und die Parameteroptimierung kann noch verbessert werden,<sup>[40]</sup> besonders was die Behandlung der Abstoßungsenergie betrifft. Wie bei vielen rechnergestützten Methoden ist eine breite Anwendung unter praktisch arbeitenden Chemikern nicht unmittelbar greifbar (zumindest im Moment), und den Ergebnissen fehlt der visuelle Reiz einfacher geometrischer Folgerungen. Das Hauptverdienst des Pixel-Ansatzes ist es, den Fokus der Analyse von den Kernpositionen zu den molekularen Ladungsverteilungen zu verschieben. Diese Verlagerung kann mit Blick auf die zugrunde liegende Physik als Verbesserung gesehen werden. Bei einem Kristall beschreibt die Sublimationsenergie das Abtrennen einzelner Moleküle aus ihrer geordneten Lage im Festkörper, wobei die Gesamtenergien am geeignetsten auf Molekül-Molekül-Energien heruntergebrochen werden. Im Pixel-Ansatz folgt dies von Natur aus. Der Standpunkt, Molekül-Molekül-Wechselwirkungen zu betrachten, scheint auch deshalb gerechtfertigt zu sein, weil zugegeben werden muss, dass ein Molekül eine weniger kontrovers diskutierte Einheit ist als ein Atom in einem Molekül (trotz der unbestrittenen Verdienste der AIM-Theorie<sup>[22]</sup>). Zugleich können der Pixel- und Bindungspfad-Ansatz als verschiedene Sprachen angesehen werden, als verschiedene Arten, die physikalischen Phänomene zu beschreiben, die mit der Aggregation von Molekülen zu kondensierter Materie einhergehen. In der einen Sprache reden wir von Bindungspfaden und kritischen Punkten, in der anderen von intermolekularen Coulomb-, Polarisations-, Dispersions- und Abstoßungsenergien, die von der Konfrontation und Überlappung von Elektronendichten vis-a-vis der Kernpositionen herrühren.

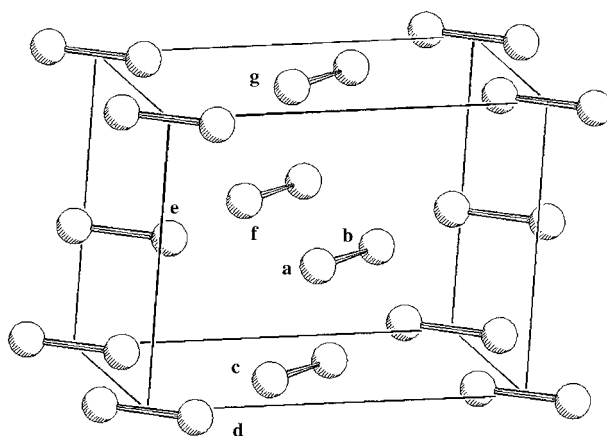
## 9. Rechnungen kontra Modelle und Vereinfachungen

Jede Diskussion der strukturellen Einflüsse bei der molekularen Erkennung sollte idealerweise auf präzise berechneten Molekül-Molekül-Wechselwirkungsenergien beruhen. Indes sind die meisten Organiker und Festkörperchemiker weder willens noch in der Lage, sich in praktizierende Theoretiker zu verwandeln – wenigstens nicht bislang. In dem Maße aber, wie Computerprogramme mit vereinfachten Eingabemöglichkeiten verstärkt verfügbar und immer nutzerfreundlicher werden, werden mehr und mehr praktisch arbeitende Chemiker, zumindest die jüngeren unter ihnen, ihr naturwissenschaftliches Repertoire durch mehr oder minder routinemäßige Berechnung der Energien von Molekülen und molekularen Aggregaten erweitern wollen. Die Ergebnisse solcher Rechnungen können in jedem Fall nur einen Beginn markieren; wie alle Naturwissenschaften entwickelt sich die Chemie durch Konzepte weiter, durch Modelle, die Beobachtungen erklären und noch nicht Beobachtetes vorhersagen, ohne auf die mathematische Physik zurückgreifen zu müssen. Es sollte nun einleuchten, dass die Faktoren, die intermolekulare Bindungen beeinflussen und unter unterschiedlichen Strukturen selektieren, eigentlich zu komplex sind, um in Form von Atom-Atom-Bindungen und/oder zentralen Multipol-Multipol-Modellen beschreibbar zu sein. Eine Diskussion der Strukturen, die durch Zusammenlagern von Molekülen zu supramolekularen Aggregaten und Kristallen entstehen, verlangt nach einer Sprache, die die Erkennung von ganzen Molekülen oder polyatomaren Gruppen ausdrückt. Es reicht nicht mehr aus, nach Atom-Atom-Kontakten zu suchen oder naive elektrostatische Betrachtungen zu bemühen. Patentlösungen gibt es nicht, zumindest aber können wir einige versachlichende Ratschläge gegen attraktiv einfache, gleichwohl irriige Vorstellungen geben.

In den folgenden Abschnitten vergleichen wir lokalisierte und delokalisierte elektrostatische Modelle und stellen einige Beispiele vor, bei denen der Atom-Atom-Ansatz zu falschen Interpretationen führt oder vernünftigen Vorhersagen im Weg steht; wo es möglich ist, schlagen wir alternative Betrachtungsweisen anhand delocalisierter Modelle und der Verwendung von Ergebnissen der Pixel-Methode vor und stellen Vergleiche mit Folgerungen aus der AIM-Methode an.

### 9.1. Die Kristallstruktur von $\text{Cl}_2$ , $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -„Bindungen“ und „Chlor-Effekte“

Betrachten wir als erstes die Kristallstruktur von molekularem Chlor (Abbildung 6)<sup>[41]</sup> als Grundlage für einen Vergleich dieser beiden Betrachtungsmöglichkeiten für supramolekulare Ensembles und Kristalle. Diese Struktur wurde wegen des intermolekularen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstandes von 3.27 Å, der beträchtlich kleiner ist als die Summe der Van-der-Waals-Standardradien (3.60 Å), lange als problematisch angesehen. In den isostrukturellen Kristallen von Brom und Iod sind die analogen  $\text{Br}\cdots\text{Br}$ - und  $\text{I}\cdots\text{I}$ -Abstände ebenfalls klein, und zumindest beim Iodkristall ist die intramolekulare kovalente Bindung signifikant länger als in der Gasphase.



**Abbildung 6.** Kristallstruktur von festem Chlor;<sup>[41]</sup>  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstände (in Å): a-c 3.82, a-d 3.92, a-e 3.27, b-f 3.74, b-g 3.70.

Eine analoge Bindungsverlängerung konnte bei festem Chlor (oder Brom) nicht schlüssig nachgewiesen werden. Die strukturellen Befunde wurden durch Williams und Mitarbeiter<sup>[42]</sup> durch das Vorliegen schwacher intermolekularer  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Bindungen interpretiert. Bader und Mitarbeiter<sup>[43]</sup> schlugen eine Interpretation vor, nach der intermolekulare Bindungspfade vorliegen. Bei der topologischen Analyse der theoretischen und experimentellen Elektronendichten wurden Bindungspfade von jedem Chloratom im Kristall zu zwölf anderen Chloratomen gefunden (einschließlich dem zweiten Atom im selben Molekül). Die Übereinstimmung zwischen den theoretischen und experimentellen Werten für  $\rho_b$  und  $\nabla^2\rho_b$  wurde als „fair“ eingestuft. Da für die Genauigkeit der experimentellen Elektronendichte keine Abschätzung angegeben wurde und die experimentellen  $\rho_b$ -Werte für die intermolekularen Bindungspfade etwa  $0.05 \text{ e Å}^{-3}$  betrugen, ist schwierig einzuschätzen, inwieweit die theoretischen und experimentellen Ergebnisse konsistent sind. Jedenfalls wurde die schwache intermolekulare Bindung, die schon früher wegen des kleinen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstandes postuliert worden war, durch die Existenz eines entsprechenden Bindungspfadess sowohl in der theoretischen als auch in der experimentellen Elektronendichteverteilung als gesichert eingestuft.

Tabelle 1 enthält eine Beschreibung dieses Festkörpers nach der Pixel-Methode. Angegeben sind die Energien der Wechselwirkung eines zentralen Moleküls mit seinen 14 nächsten Nachbarn, einschließlich der elf beteiligten intermolekularen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Bindungspfade, und die berechnete Gesamtgitterenergie. Diese übersteigt die gemessene Sublimationsenthalpie von  $32 \text{ kJ mol}^{-1}$  geringfügig; Grund ist eine nach wie vor suboptimale Parametrisierung der Abstoßungsenergien, ein Fehler, der bereits bei anderen chlorierten Verbindungen bemerkt worden ist.<sup>[44]</sup> Statt auf Bindungspfadeigenschaften des kleinen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstandes abzielen, wird die Stabilität des Chlorkristalls durch die Ergebnisse der Pixel-Rechnungen auf recht natürlich wirkende Weise anhand gängiger Komponenten von molekularen Wechselwirkungen erklärt, wobei die Beiträge aller vierzehn Molekül-Molekül-Paare durch Coulomb- und Dispersionskräfte stabilisierend wirken. Die am stärksten stabilisierende Wechselwirkung tritt zwischen parallelen Paaren von Molekülen

**Tabelle 1:** Nach der Pixel-Methode berechnete Kohäsionsenergien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) von Molekülpaaren in der Kristallstruktur von Chlor (siehe auch Abbildung 6).<sup>[41] [a]</sup>

| Symmetrie <sup>[b]</sup> | Abstand <sup>[c]</sup> |         | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ |
|--------------------------|------------------------|---------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| $x, 1+y, z$              | 4.44, 2                | 3.74, 1 | -1.0              | -0.5             | -6.4              | 3.9              | -4.0             |
| $1/2+x, 1/2+y, z$        | 3.82, 4                | 3.82, 4 | -3.0              | -1.2             | -11.4             | 8.0              | -7.6             |
|                          |                        | 3.70, 2 |                   |                  |                   |                  |                  |
| $x, 1/2-y, 1/2+z$        | 4.63, 4                | 3.27, 2 | -5.8              | -3.5             | -9.7              | 12.8             | -6.0             |
| $1/2+x, -y, 1/2+z$       | 5.11, 4                | 3.93, 2 | -0.6              | -0.2             | -3.6              | 1.6              | -2.8             |
| Kristall                 | –                      | –       | -19.8             | -10.2            | -59.9             | 48.7             | -41.2            |

[a] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien.

[b] Symmetrioperation zwischen Molekülpaaren. [c] Abstand zwischen Molekülzentren (in Å), Multiplizität; kleinste Abstände zwischen Chloratomen (in Å), Multiplizität.

auf, die durch C-zentrierte Translation miteinander in Beziehung stehen. Die Wechselwirkung zwischen den über Gleitspiegelebenen verknüpften Molekülen (also jenen mit den ungewöhnlich kleinen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abständen) weist erwartungsgemäß den stärksten stabilisierenden Coulomb-Beitrag auf, dieser wird jedoch durch einen großen Abstoßungsterm überkompensiert (generell wird die Abstoßungsenergie größer, wenn die Coulomb-Energie stärker stabilisierend wirkt, da beide von Überlappungs- und Durchdringungseffekten abhängen). Daraus resultiert eine moderat stabilisierende, aber keinesfalls außergewöhnliche Gesamtwechselwirkungsenergie zwischen Molekülen, die über Gleitspiegelebenen verknüpft sind (Tabelle 1). Wenn molekulare Wechselwirkungsenergien über Ladungsverteilungen bewertet werden, scheint es, dass „kurze“ Atom-Atom-Kontakte energetisch irrelevant sein können und weit davon entfernt sind, entscheidende Bindungsfaktoren zu sein.

Als ein weiteres Beispiel betrachten wir die Dichlorbenzolderivate. Angesichts der negativen Nettoladungen an den Chloratomen gerät man innerhalb des Atom-Atom-Konzeptes in Schwierigkeiten, wenn man die in vielen Kristallen gefundenen kleinen  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstände erklären will. Im  $\beta$ -Polymorphen von 1,4-Dichlorbenzol z.B. ordnen sich die Moleküle zu einer parallelen Kette mit aneinanderstoßenden Enden mit  $\text{CCl}\cdots\text{ClC}$ -Abständen von  $3.38 \text{ Å}$ , was weit geringer ist als die Summe der Van-der-Waals-Standardradien (Abbildung 7). Man könnte erwarten, dass ein derart kleiner Abstand mit einer stark abstoßenden Wechselwirkung einhergeht, aber selbst im Modell lokalisierter Punktladungen berechnet sich die Destabilisierung nur zu etwa  $1 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>[44]</sup> Da uns keine Ladungsdichteverteilung für diese Kristallstruktur zur Verfügung steht, können wir keinen Bindungspfad beschreiben, aber aus der bekannten qualitativen Ab-



**Abbildung 7.** An den Enden verknüpfte Kette von Molekülen in der Kristallstruktur des  $\beta$ -Polymorphen von 1,4-Dichlorbenzol. Der  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Abstand ist beträchtlich kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien. Einer Pixel-Rechnung zufolge ist die Wechselwirkungsenergie eines auf diese Weise angeordneten Molekülpaars fast null.<sup>[44]</sup>

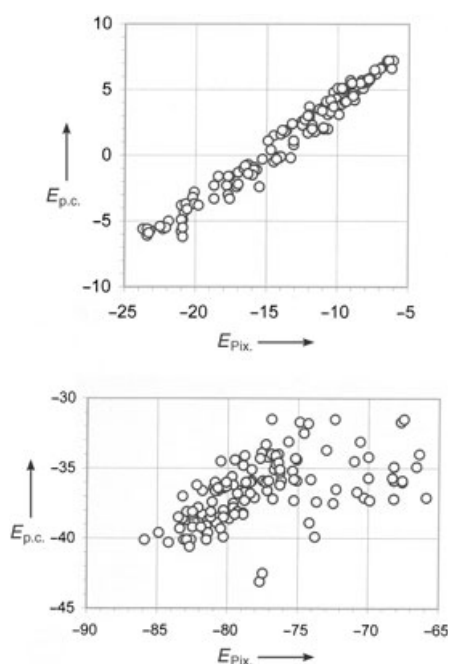
hängigkeit vom Kern-Kern-Abstand und durch Analogieschluss zum  $\text{Cl}_2$ -Kristall kann ein Bindungspfad mit einem kritischen Punkt (3,-1) und niedrigem  $\rho_b$  sowie positivem Laplace-Operator erwartet werden, wie es für eine schwach stabilisierende Wechselwirkung zwischen geschlossenen Schalen charakteristisch ist. Eine Pixel-Rechnung bestätigt,<sup>[44,45]</sup> dass die Wechselwirkungsenergie eines auf diese Weise verknüpften Paares von Molekülen fast null ist, d.h., diese besondere Mole-

kül-Molekül-Anordnung hat hinsichtlich Stabilisierung oder Destabilisierung keine besondere Relevanz. Die Gesamtgitterenergie der Kristallstrukturen der drei Dichlorbenzole stammt hauptsächlich aus Dispersionswechselwirkungen zwischen ganzen Molekülen, und die Präferenzen unter konkurrierenden Strukturen werden von einer komplexen Balance zwischen alles andere als einfach zu identifizierenden Dispersions- und Coulomb-Termen bei sehr geringen Energieunterschieden diktiert.<sup>[44]</sup> Allein durch Betrachtung der wechselseitigen Positionen bestimmter Atome oder der Orientierungen bestimmter Bindungen lassen sich die relativen Stabilitäten dieser Strukturen nicht verstehen. Die Anwendung eines Atom-Atom-Ansatzes zur Erklärung der intermolekularen Wechselwirkungen kann hier künstliche Probleme aufwerfen. Die hohe Polarisierbarkeit von Cl (verglichen mit C und H) ist sicher ein bedeutender Faktor bei der Packung chlorierter Verbindungen in Kristallen. Man muss sich aber fragen, wieviele der über die Jahre vorgestellten Modelle, die auf einer angenommenen Relevanz geometrischer Feinheiten der  $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkung beruhen, Bestand haben werden.

## 9.2. Lokalisierte kontra delokalisierte elektrostatische Modelle

Bei einer vergleichenden Analyse der Leistungsfähigkeit von elektrostatischen Atom-Atom-Punktladungsmodellen und Multipolverteilungsmodellen zur Reproduzierung organischer Kristallstrukturen wurde gefunden,<sup>[46]</sup> dass die Multipolmodelle im Durchschnitt den Punktladungsmodellen nicht überlegen sind und lediglich bei starren Molekülen etwas bessere Ergebnisse liefern. In Abbildung 8 werden Coulomb-Energien verglichen, die entweder mithilfe elektrostatischer Punktladungen ( $E_{\text{p.c.}}$ ) oder durch Anwendung der Pixel-Methode mit molekularen Ladungsverteilungen ( $E_{\text{pix}}$ ) für virtuelle Kristallstrukturen des Naphthalins und der Benzoesäure berechnet wurden. Es gibt zwar eine allgemeine Korrelation, die absoluten Größenordnungen weichen aber stark voneinander ab, und bei Naphthalin stimmen sogar die Vorzeichen nicht überein. Die  $E_{\text{pix}}$ -Werte sind viel größer als die  $E_{\text{p.c.}}$ -Werte und streuen etwa doppelt so stark, was ein höheres Auflösungsvermögen anzeigt. Dies könnte von Nutzen sein, da die Streuung um die Korrelationsgerade etwa  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$  beträgt, was den Unterschieden in den





**Abbildung 8.** Vergleich von Coulomb-Energien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) aus Punktladungs- ( $E_{p.c.}$ ) und Pixel-Modellen ( $E_{pix.}$ ) für virtuelle Kristallstrukturen des Naphthalins (oben) und der Benzoesäure (unten).

Gesamtgitterenergien von konkurrierenden (realen oder virtuellen) Polymorphen entspricht. Je größer die Coulomb-Energien, desto größer ist die Schwankungsbreite (siehe die Abbildungen 8a und b). Die Ergebnisse beziehen sich auf Kristallstrukturen aus vollkommen starren Molekülen und auf ESP-Punktladungen, d. h. Punktladungen der höchstmöglichen Qualität. Die meisten anderen Verfahren zur Berechnung intermolekularer Wechselwirkungen basieren auf Punktladungsmodellen mit viel ungenaueren atomaren Ladungsparametern (z. B. aus Mulliken-Populationsanalysen oder empirischen Partitionierungsschemata). Sie werden für flexible Moleküle verwendet, bei denen die Elektronendichteverteilung mit der Konformation variiert.

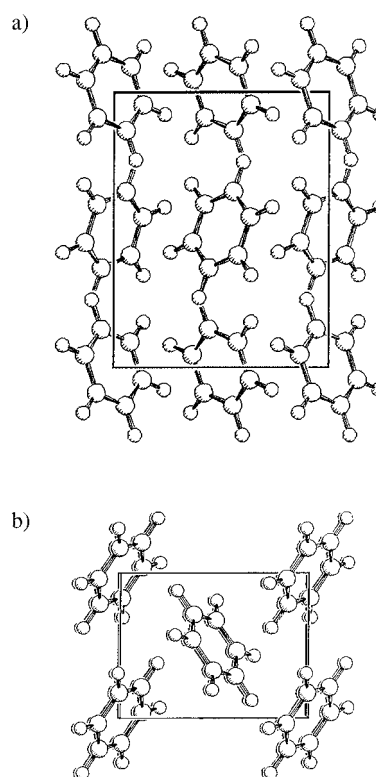
Bei mittleren intermolekularen Abständen können Punktladungsmodelle eine vernünftige Abschätzung der Energietrends ermöglichen, die absoluten Werte können aber trotzdem weit daneben liegen. Bei den kleinen intermolekularen Abständen, wie sie für Kristalle (oder Flüssigkeiten) typisch sind, kann eine Beschreibung der Ladungsverteilung als lokalisiert oder delokalisiert sogar zu entgegengesetzten Vorzeichen in der Energiebalance führen: Stabilisierung kontra Destabilisierung. Zur Unterscheidung zwischen konkurrierenden Strukturen scheinen Lokalisierungsmodelle daher nur eingeschränkt tauglich zu sein. Man kann sich fragen, ob es überhaupt Hoffnung gibt, dass je ein verlässliches Atom-Atom-Kraftfeld zur Vorhersage von Kristallstrukturen organischer Verbindungen aufgestellt werden kann. Zumindest scheint es angeraten, die Verlässlichkeit von Atom-Atom-Modellen bei Docking-Studien, bei denen zwischen energetisch sehr ähnlichen Bindungsstellen in biologischen Makromolekülen mit einer Vielzahl von Torsionsfreiheitsgraden unterschieden werden muss, zu hinterfragen.

Nach Broderson et al.<sup>[46]</sup> kann von Multipolmodellen eine verbesserte Beschreibung intermolekularer Wechselwirkungen erwartet werden, „da die elektrostatische Wechselwirkung den bedeutendsten Beitrag [most prominent contribution] zum intermolekularen Potential liefert“. Sofern mit „bedeutend“ „groß“ gemeint ist, gibt diese Aussage was wasserstoffbrückenfreie Kristalle betrifft nicht mehr als ein weit verbreitetes Missverständnis wieder, denn Pixel-Rechnungen an Kristallen zeigen,<sup>[40,47]</sup> dass Coulomb-Energien sogar bei Kristallen stark polarer Verbindungen höchstens 20 bis 30 % der Sublimationsenergien ausmachen. Hieße „bedeutend“ hingegen „wichtig für strukturelle Details“, käme dies der Wahrheit schon beträchtlich näher.

### 9.3. Benzol und Benzolderivate

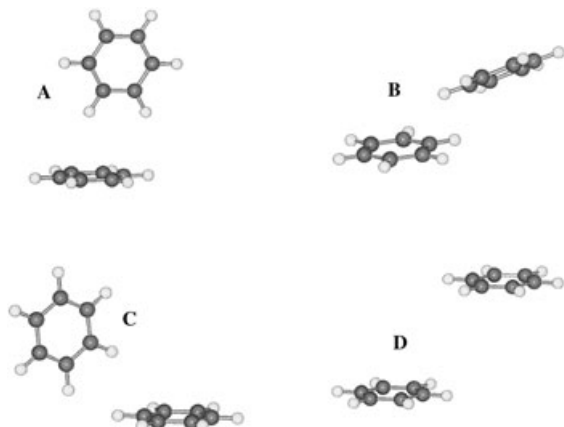
Wegen seiner zentralen Stellung in der praktischen und theoretischen organischen Chemie, wurde die Kristallstruktur des Benzols in unzähligen Veröffentlichungen und auf ebensoviele Konferenzen diskutiert. Bei Normaldruck kristallisiert flüssiges Benzol bei etwa  $5^\circ\text{C}$  in der in Abbildung 9a gezeigten Struktur (Raumgruppe  $Pbca$ ).<sup>[48]</sup> Bei etwa 25 kbar nimmt es eine dichter gepackte monokline Struktur in der Raumgruppe  $P2_1/c$  ein (Abbildung 9b),<sup>[49]</sup> die die erste in einer Serie homologer Strukturen bestehend aus den linearen benzoiden Arenen Naphthalin, Anthracen, Tetracen und Pentacen ist.

Die  $Pbca$ -Struktur kann zunächst einfach als eine dichteste Packung von abgeflachten Ellipsoiden beschrieben



**Abbildung 9.** a) Orthorhombische Normaldruckstruktur des Benzols; b) monokline Hochdruckstruktur des Benzols.

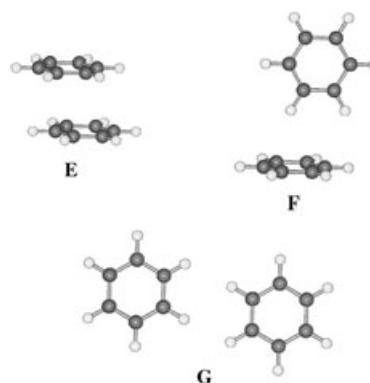
werden. Jedes Molekül in der Kristallstruktur wird von zwölf anderen Molekülen in einer geringfügig verzerrten kubisch-dichtesten Packung umgeben. Das Molekül befindet sich auf einem Inversionszentrum und weist daher drei nichtäquivalente Wasserstoffatome mit unterschiedlichen Umgebungen auf. In der Raumgruppe *Pbca* müssen die benachbarten Molekülpaaire mehr oder minder gegeneinander gekippt sein (Abbildung 10, A–C), und weil an den kurzen intermolekularen Kontakten notwendigerweise Wasserstoff- und Kohlenstoffatome beteiligt sind, kann man  $\text{CH}\cdots\text{H}$ - und  $\text{CH}\cdots\text{C}$ -



**Abbildung 10.** Die vier am nächsten benachbarten Molekülpaaire in der Normaldruckkristallstruktur des Benzols (zugehörige Energien siehe Tabelle 2).

Wechselwirkungen ausmachen und ihre mögliche Bedeutung diskutieren. Bei einem dieser benachbarten Paare (Abbildung 10, A) ist ein H-Atom eines Moleküls ungefähr äquidistant zu den sechs C-Atomen des Nachbarmoleküls, was man als einen Beleg für eine  $\text{CH}\cdots\pi$ -Wechselwirkung auffassen könnte. Abermals kann man das Auftreten dieses Molekülpaares als einen Beleg für die Bedeutung molekularer elektronischer Quadrupol-Wechselwirkungen ansehen. All diese Interpretationen wurden vortragen, verglichen, gegenübergestellt und debattiert.

Die relative Stabilität paralleler und T-förmiger Anordnungen von Benzol-Dimeren ist Gegenstand endloser Diskussionen. Die Energiedifferenz variiert und kann in Abhängigkeit von der Rechenmethode sogar das Vorzeichen wechseln. Sicher ist nur, dass die Energiedifferenz zwischen den beiden Anordnungen marginal ist. Dank der Flexibilität und des bescheidenen Rechenaufwandes der Pixel-Methode (nur etwa 10 s Rechenzeit pro Energiepunkt auf einem 3-GHz-PC) können wir die Potentialhyperfläche des Benzol-Dimers als Funktion des Abstandes zwischen Massenzentren und Interplanarwinkel untersuchen. Die Hauptminima sind in Abbildung 11 gezeigt; in Tabelle 2 werden die Energien dieser berechneten Dimere mit denen nächster benachbarter Molekülpaaire im Kristall verglichen.



**Abbildung 11.** Wichtige Minima auf der Potentialhyperfläche von Benzol-Dimeren in der Gasphase (zugehörige Energien siehe Tabelle 2).

Die Paare benachbarter Benzolmoleküle A–D (Abbildung 10 und Tabelle 2) sind durch Symmetrieeoperationen des Kristalls verknüpft (drei Gleitspiegelebenen und die Translation entlang der *c*-Achse). Obwohl jedes dieser Paare Teil eines sich endlos wiederholenden Musters ist – z. B. befindet sich im Mittelpunkt jedes Benzolmoleküls ein kristallographisches Inversionszentrum –, beziehen sich unsere Rechnungen auf die Wechselwirkungsenergie isolierter Molekülpaaire. Die Pixel-Gesamtgitterenergie des Benzols von  $-47.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  stimmt mit der berechneten Sublimationswärme von  $44.4 \text{ kJ mol}^{-1}$  gut überein.<sup>[45]</sup>

**Tabelle 2:** Kohäsionsenergien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) der Molekülpaaire A–D (Abbildung 10) in der *Pbca*-Kristallstruktur von Benzol und Minimumenergien der ausgewählten Benzol-Dimere E–G (Abbildung 11) nach der Pixel-Methode.<sup>[a]</sup>

| Molekülpaar          | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ | Abstand <sup>[b]</sup> | Winkel <sup>[c]</sup> |
|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------|
| A: $1/2+x, y, 1/2-z$ | −3.4              | −1.3             | −12.2             | 6.6              | −10.3            | 5.08                   | 85                    |
| B: $x, 1/2-y, 1/2+z$ | −2.0              | −0.6             | −7.6              | 3.6              | −6.6             | 5.90                   | 28                    |
| C: $1/2-x, 1/2+y, z$ | −1.2              | −0.6             | −6.4              | 3.2              | −5.0             | 6.05                   | 88                    |
| D: $x, y, 1+z$       | −0.4              | 0.0              | −1.0              | 0.0              | −1.4             | 6.92                   | 0                     |
| Dimer E              | −7.3              | −6.7             | −37.6             | 34.5             | −17.0            | 3.41                   | 0                     |
| Dimer F              | −5.4              | −2.5             | −15.4             | 11.0             | −12.3            | 4.90                   | 90                    |
| Dimer G              | −0.4              | −1.5             | −7.0              | 5.3              | −3.6             | 6.48                   | 0                     |

[a] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien. [b] Abstand zwischen Massenzentren (in Å). [c] Winkel zwischen Benzolmolekülebenen (in °).

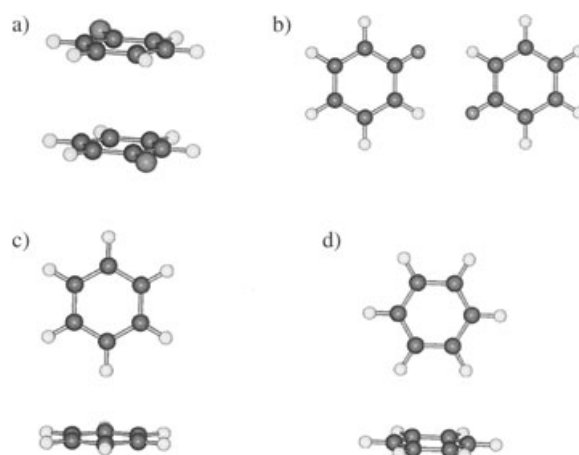
Das berechnete Dimer F ähnelt stark dem Paar nächster Nachbarn A im Kristall, allerdings ist dies auch der einzige Punkt, an dem zwischen den Molekülpaairen im Kristall und den isolierten Dimeren eine enge Übereinstimmung festzustellen ist. Nach den Pixel-Rechnungen ist das gestapelte Dimer E hinsichtlich der Dispersionsenergie und, etwas überraschend, auch der Coulomb-Polarisationsenergie am günstigsten, im Kristall tritt diese Strukturmotiv dagegen überhaupt nicht auf. Das nächste Analogon zu E ist das durch Translation entlang der *c*-Achse verwandte Paar D, das aber einen mehr als doppelt so großen Abstand zwischen den Ebenen aufweist. Das Paar B kann als teilweise gestapelt beschrieben werden, aber kaum als überlappend. Über das Paar C ist nicht viel zu sagen; sich selbst überlassen würde es

sicher in das zum Dimer **F** gehörende lokale Energieminimum fallen. Es ist nicht leicht, diese Befunde mit einfachen elektrostatischen Wechselwirkungen im Benzolkristall in Einklang zu bringen. Unsere Rechnungen bestätigen jedenfalls, dass Paare nächster Nachbarn nicht notwendigerweise lokale Energieminima sind, gleichwohl sicher davon ausgegangen werden kann, dass sie zumindest energetisch tief liegenden Regionen auf der Hyperfläche entsprechen. Daher wurden die Paare **A**, **B** und **C** als Startpunkte zum Design von Molekülen mit spezieller Affinität zu aromatischen Gästen genutzt.<sup>[50]</sup>

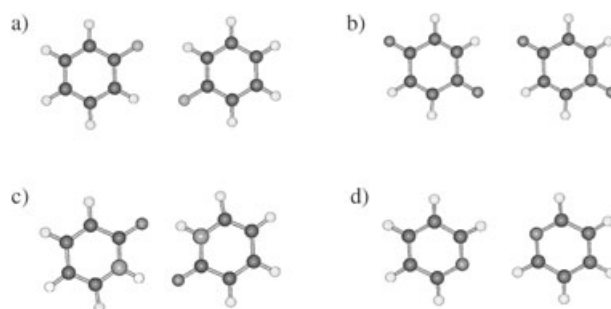
Die aus den Rechnungen erhaltenen Ergebnisse geben Auskunft darüber, wie ein gegebenes Benzolmolekül im Kristall mit seinen Nachbarn wechselwirkt, aber sie erklären nicht, warum Benzol eine bestimmte Kristallstruktur einnimmt und nicht eine andere. Vor allem eines können wir aus diesem Beispiel lernen, nämlich dass die Kristallstruktur von Benzol von einer fein ausgewogenen Balance aus weitreichenden und kooperativen Einflüssen abhängt, und dass eine Beschreibung, die sich im Wesentlichen auf die Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen H- und negativ geladenen C-Atomen stützt, eine übermäßige Vereinfachung wäre. Umfangreiche Kraftfeldrechnungen durch van Eijck et al. zeigen,<sup>[51]</sup> dass es in einem Gitterenergiefenster von 10 kJ mol<sup>-1</sup> mindestens 30 virtuelle Strukturen gibt. Die beobachtete *Pbca*-Struktur ist zwar die mit der höchsten Gitterenergie, allerdings nur um einen sehr kleinen Betrag, der geringer ist als die Unsicherheit in den berechneten Energien. Die berechnete Struktur mit der größten Dichte ähnelt der Struktur von Hochdruckbenzol stark (Abbildung 9b). Es ist kein Benzolpolymorph bekannt, das zu einer der anderen energiearmen virtuellen Strukturen passen würde. Wir verstehen also nicht wirklich, warum Benzol die *Pbca*-Struktur und nicht eine der anderen virtuellen energiearmen Strukturen einnimmt.

Allgemeiner betrachtet können starre aromatische Moleküle schematisch in eine Kernregion (die Kohlenstoffatome) und eine Randregion (die Wasserstoffatome und/oder Substituenten) eingeteilt werden. Diese Moleküle können in drei Hauptstrukturmotiven dimerisieren (Abbildungen 12 und 13): parallele Stapelung (Kern-Kern-Wechselwirkung, Interplanarwinkel 0°), verkippte Ebenen oder T-Struktur (Rand-Kern-Wechselwirkung, variabler Interplanarwinkel) und coplanare Struktur (Rand-Rand-Wechselwirkung). Wir haben die Pixel-Wechselwirkungsenergien der Dimere von Fluorbenzol, Chlorbenzol, Pyridin, Benzochinon und des klassischen Wasserstoffbrückenbildners Pyridon berechnet (Tabelle 3 und 4). Die Molekülgeometrien der Benzolderivate wurden standardisiert (C-C-Bindungen 1.40 Å, alle Winkel 120°) und die der anderen Moleküle aus vorangegangenen Arbeiten übernommen.<sup>[45,47]</sup> Die Dimergeometrien wurden nicht vollständig optimiert, da die Rechnungen lediglich die relativen Größenordnungen verdeutlichen sollen.

Die Stapelungsenergien der substituierten Benzolringe betragen zwischen 13 und 18 kJ mol<sup>-1</sup> und sind unter allen untersuchten Derivaten bemerkenswert konstant (Tabelle 3), was hauptsächlich an den nahezu konstanten Dispersionsbeiträgen von etwa 35 kJ mol<sup>-1</sup> liegt. Es ist zu beachten, dass sich das parallel gestapelte PS-Dimer in Abbildung 12a von dem



**Abbildung 12.** Möglichkeiten der Dimerisierung von Benzol und substituierten Benzolderivate: a) parallele Stapelung (PS; Substituenten weisen in dieselbe Richtung) und antiparallele Stapelung (APS; Substituenten weisen in entgegengesetzte Richtungen), Ring-Ring-Abstand 3.4 Å. b) Coplanare Anordnung (siehe Details in Abbildung 13); c, d) T-Dimere (T-1 und T-2), Interplanarwinkel 90°, Abstand zwischen Ringzentren 5.0 Å. Bei T-1-Fluorbenzol (Tabelle 3) wurden die C...F-Abstände auf die Summe der Van-der-Waals-Radien eingestellt.



**Abbildung 13.** In der Ebene angeordnete Dimere: a) Fluor- und Chlorbenzol, b) Benzochinon, c) Pyridon (cyclisches, wasserstoffverbrücktes Dimer), d) Pyridin. Energien siehe Tabelle 4.

**Tabelle 3:** Nach der Pixel-Methode berechnete Wechselwirkungsenergien (in kJ mol<sup>-1</sup>) molekularer Dimere von Benzolderivaten.<sup>[a]</sup>

|                          | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ | $E_{\text{p.c.}}^{[b]}$ |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| Benzol PS <sup>[c]</sup> | -0.7              | -4.0             | -31.5             | 23.3             | -12.9            | 5.9                     |
| Benzol T-1               | -5.0              | -2.2             | -13.1             | 11.0             | -9.3             | -1.9                    |
| Benzol T-2               | -4.0              | -1.6             | -12.6             | 7.6              | -10.6            | -1.3                    |
| Fluorbenzol PS           | -2.3              | -3.1             | -31.8             | 23.1             | -14.1            | 5.8                     |
| Fluorbenzol APS          | -4.4              | -3.3             | -31.8             | 23.1             | -16.4            | 3.2                     |
| Fluorbenzol T-1          | -1.8              | -2.2             | -8.6              | 19.9             | 7.4              | 3.6                     |
| Chlorbenzol PS           | -3.0              | -3.9             | -35.3             | 29.7             | -12.6            | 5.6                     |
| Chlorbenzol APS          | -3.5              | -2.5             | -32.1             | 21.5             | -16.7            | 2.8                     |
| Benzochinon PS           | 4.3               | -3.0             | -37.6             | 18.4             | -17.9            | 10.7                    |
| Pyridin PS               | 0.7               | -2.7             | -28.8             | 19.1             | -11.6            | 8.5                     |
| Pyridin APS              | -5.4              | -2.7             | -28.6             | 19.0             | -17.7            | -1.1                    |
| Pyridon PS               | 10.6              | -3.2             | -26.8             | 19.9             | 0.4              | 16.5                    |
| Pyridon APS              | -9.5              | -3.5             | -27.4             | 20.8             | -19.6            | -3.3                    |

[a] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien. [b] Coulomb-Energien aus Punktladungsmodell, berechnet mit ESP-Ladungen. [c] PS: parallele Stapelung, APS: antiparallele Stapelung, T-1 und T-2: T-förmige Dimere (siehe Abbildung 12).



**Tabelle 4:** Nach der Pixel-Methode berechnete Wechselwirkungsenergien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) coplanarer molekularer Dimere.<sup>[a, b]</sup>

|             | H...X-<br>Abstand [ $\text{\AA}$ ] | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ | $E_{\text{p.c.}}^{[c]}$ |
|-------------|------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| Benzol      | 2.20                               | −0.3              | −2.0             | −6.7              | 7.3              | −1.7             | 1.0                     |
| Fluorbenzol | 2.50                               | −4.4              | −1.1             | −3.8              | 7.7              | −1.7             | −3.2                    |
| Chlorbenzol | 2.84                               | −2.2              | −2.5             | −10.7             | 14.2             | −1.3             | −1.2                    |
| Benzochinon | 2.50                               | −13.1             | −3.1             | −7.8              | 10.8             | −13.2            | −10.7                   |
| Pyridin     | 2.61                               | −12.1             | −4.0             | −7.7              | 12.5             | −11.3            | −3.7                    |
| Pyridon     | 1.80                               | −104              | −39.6            | −12.7             | 104.6            | −51.3            | −70.0                   |

[a] Die gegenseitigen Orientierungen der Moleküle sind in Abbildung 13 gezeigt; [b] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien. [c] Coulomb-Energien aus Punktladungsmodell, berechnet mit ESP-Ladungen.

energieminimierten, leicht verschobenen Dimer **E** in Abbildung 11 unterscheidet. Mit polaren Substituenten wird die antiparallele gegenüber der parallelen Stapelung bevorzugt, der Effekt ist aber nur beim sehr polaren Pyridon groß. Beim Fluorbenzol-Dimer geht die bevorzugte antiparallele Anordnung auf einen Coulomb-Einfluss zurück, beim Chlorbenzol-Dimer ist es dagegen ein sterischer Einfluss durch die verstärkte Abstoßung zwischen raumerfüllenden Chloratomen im parallelen Dimer. In Tabelle 3 sind außerdem Coulomb-Energien aus Punktladungsmodellen (berechnet mit ESP-Ladungen) den Coulomb-Energien aus dem Pixel-Ansatz gegenübergestellt. Es gibt keinerlei Übereinstimmung.

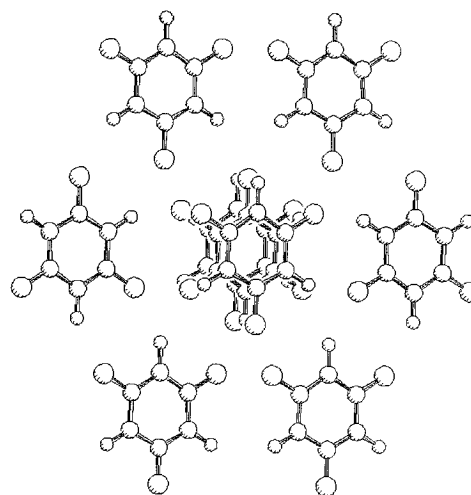
Laterale Wechselwirkungen wirken in den Benzol-, Fluorbenzol- und Chlorbenzol-Dimeren trotz der günstigeren Coulomb-Beiträge bei den beiden letzteren nur geringfügig stabilisierend (Tabelle 4). Ein Wechsel in der gegenseitigen Orientierung der Moleküle in den planaren Dimeren wirkt sich nur wenig auf die Kohäsionsenergie aus. Daher führt der Ersatz des elektropositiven H durch das elektronegative F zu keiner signifikanten Stabilisierung der lateralen Dimere.<sup>[71]</sup> Die geringe zusätzliche Coulomb-Stabilisierung im Fluorbenzol-Dimer wird durch einen Verlust an Dispersionsenergie (wegen des größeren intermolekularen Abstandes) aufgehoben. In den Benzochinon- und Pyridin-Dimeren werden laterale coplanare Wechselwirkungen viel größer. Für das Pyridon-Dimer bestätigt die Pixel-Energie von  $-50 \text{ kJ mol}^{-1}$ , dass der Beitrag der Wasserstoffbrücken zur Gesamtenergie alle anderen intermolekularen Energien bei weitem übersteigt. Aus der Differenz zwischen der lateralen Dimerisierungsenergie von Benzochinon oder Pyridin und der von Benzol kann eine Obergrenze für die Energie „schwacher“ Wasserstoffbrücken des Typs  $\text{CH}\cdots\text{O}$  oder  $\text{CH}\cdots\text{N}$  von etwa  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$  pro  $\text{CH}\cdots\text{X}$ -Bindung abgeleitet werden (mehr dazu in Abschnitt 9.4). Dies ist etwa ein Fünftel der Energie einer „normalen“ Wasserstoffbrücke wie etwa im Pyridon. Außer beim wasserstoffverbrückten Pyridon-Dimer gibt es auch hier keine Korrelation zwischen den nach der Pixel-Methode und anhand von ESP-Ladungen erhaltenen Coulomb-Energien.

Sogar für Benzol ist das Konzept von Rand-Kern-Wechselwirkungen wahrscheinlich passender als das einer  $\text{CH}\cdots\pi$ -„Bindung“. Die Resultate für die T-1- und T-2-Dimere in Tabelle 3 zeigen, dass zusätzlich zu der angesprochenen translationalen Flexibilität der Benzol-Dimere auch die ge-

genseitige Orientierung der beiden Ringe relativ beliebig ist. Eine  $\text{CH}\cdots\pi$ -Bindung würde daher mit der ungewöhnlichen Eigenschaft einhergehen, dass sich einer der Partner, das H-Atom, fast überall aufhalten kann. Für die  $\text{CH}\cdots\pi$ -Wechselwirkung im kristallinen Benzol-Acetylen-Komplex, in dem die CH-Gruppen des Acetylen direkt auf das Zentrum des Benzolrings weisen und so eine symmetrische und hocheffiziente Packung der stab- und scheibenförmigen Bausteine bedingen,

scheint der Status einer „Bindung“ dagegen eher gerechtfertigt zu sein.<sup>[52]</sup> Die optimale  $\text{CH}\cdots\pi$ -Bindung mit dem besten CH-Donor und dem besten  $\pi$ -Acceptor sollte im T-förmigen Acetylen-Dimer auftreten. Eine Pixel-Rechnung liefert eine Wechselwirkungsenergie von etwa  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

Wie schon erwähnt, bewirkt die  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkung im zentrosymmetrischen lateralen Fluorbenzol-Dimer nur eine geringe Stabilisierung im Vergleich zur  $\text{CH}\cdots\text{H}$ -Wechselwirkung im analogen Benzol-Dimer (Tabelle 4). Die Kristallstrukturen einer Reihe fluorierter Benzolderivate wurden bestimmt und mit Blick auf  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen detailliert diskutiert.<sup>[53]</sup> Es wurde beispielsweise gefolgert, dass die Kristallstruktur von 1,3,5-Trifluorbenzol (Abbildung 14) durch  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen stark stabilisiert wird. Die Kristallstruktur enthält Stapel alternierender Moleküle mit einem Abstand zwischen den Ebenen von etwa  $3.6 \text{ \AA}$ . Die Ebenen sind über Inversionszentren verknüpft, und die



**Abbildung 14.** Schematische Ansicht der molekularen Packung von 1,3,5-Trifluorbenzol im Kristall (große Kugeln sind Fluoratome). Zentrales Strukturmotiv ist ein Stapel überlappender Moleküle mit abwechselnd übereinander liegenden H- und F-Atomen; jedes Molekül ist in einer pseudo-hexagonalen Schicht von sechs Nachbarmolekülen umgeben (die Moleküle sind parallel, aber nicht streng coplanar zueinander). Die kleinsten  $\text{F}\cdots\text{H}$ -Abstände liegen um  $2.5 \text{ \AA}$  (der genaue Wert hängt vom C-H-Abstands- und vom C-C-H-Winkelnormierungsprotokoll ab). Die Summe der Van-der-Waals-Standardkristallradien von H und F ist  $2.56 \text{ \AA}$ .<sup>[69]</sup>

Stapel sind so gepackt, dass sich die Fluoratome eines Stapels direkt über den Wasserstoffatomen des Nachbarstapels befinden ( $\text{H}\cdots\text{F}$ -Abstände zwischen 2.50 und 2.63 Å). In Tabelle 5 sind die Paare nächster Nachbarn in der Kristallstruktur

**Tabelle 5:** Nach der Pixel-Methode berechnete Wechselwirkungsenergien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) für Paare nächster Nachbarn in der Kristallstruktur von 1,3,5-Trifluorbenzol (Abbildung 14).<sup>[53] [a]</sup>

| Paartyp und Symmetrieoperation | Abstand [Å] | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ | $E_{\text{p.c.}}^{[b]}$ |
|--------------------------------|-------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| Stapelung, Inversion           | 3.75        | −4.0              | −1.3             | −26.4             | 11.8             | −19.9            | −0.6                    |
| in der Ebene, Inversion        | 6.59        | −4.8              | −1.1             | −5.6              | 7.7              | −3.8             | −2.9                    |
| in der Ebene, Inversion        | 6.82        | −3.2              | −0.6             | −4.4              | 4.4              | −3.8             | −2.6                    |
| in der Ebene, Translation      | 6.16        | +0.2              | −0.2             | −5.1              | 1.1              | −4.0             | 0.4                     |

[a] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien. [b] Coulomb-Energien aus Punktladungsmodell, berechnet mit ESP-Ladungen.

zusammen mit ihren berechneten Pixel-Energien aufgeführt. Wie schon in vorangegangenen Arbeiten festgestellt wurde,<sup>[54]</sup> bildet die Stapelwechselwirkung zwischen antiparallelen Molekülen mit versetzten Arenringen (H über F) den dominanten Energieterm. Die schwächeren lateralen Wechselwirkungen führen zur Bildung eines ungefähr hexagonalen Musters mit zwangsläufigen  $\text{H}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen. Obwohl sich die berechneten Energien je nach Rechenbedingungen leicht um einige wenige  $\text{kJ mol}^{-1}$  verschieben können, ist die Botschaft der Pixel-Analyse klar: Jeder Beitrag der lateralen kohäsiven Energie ist kleiner als der Stapelungsbeitrag, ganz gleich ob vom Coulomb- und/oder Dispersionstyp. Somit scheint es angebracht zu sagen, dass die Kristallstruktur hauptsächlich durch molekulare Stapelung entsteht, die dann durch Kooperation weniger stabilisierender, diffuser lateraler Wechselwirkungen unter Bildung einer Schichtstruktur fortgesetzt wird. Diese lateralen Wechselwirkungen sind es aber auch, die zumindest teilweise erklären, warum sich die Kristallstruktur von 1,3,5-Trifluorbenzol von der Fischgrätenstruktur beim kristallinen Benzol unterscheidet. Ein weiterer Grund ist sicher, dass die Fluoratome versuchen, den  $\pi$ -Elektronenwolken auszuweichen. Das T-förmige Fluorbenzol-Dimer ist um mehr als  $15 \text{ kJ mol}^{-1}$  stabiler als das entsprechenden Benzol-Dimer (Tabelle 3). Natürlich muss in einem Kristall der Raum über der  $\pi$ -Elektronenwolke mit irgendetwas gefüllt werden, und wenn nur F-Atome verfügbar sind, dann muss es eben eines von diesen sein. Es ist daher nicht überraschend, dass sich in der Kristallstruktur von Hexafluorbenzol<sup>[55]</sup> eines der sechs F-Atome eines Moleküls oberhalb des Ringzentrums des nächsten Moleküls befindet ( $\text{F}\cdots\text{C}$ -Abstände zwischen 3.3 und 3.5 Å).

Insgesamt lassen die in Tabelle 5 gezeigten Resultate nicht den Schluss zu, diffuse laterale Wechselwirkungen als  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Bindungen einzustufen, was unsere früheren Einlassungen über  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen bestätigt. Wenn das Atom-Atom-Bild bereits bei den Fluorbenzolderivaten, bei denen die H- und F-Atome allein zur Bildung der Kristallstruktur beitragen, kontrovers erscheint, dann muss bezweifelt werden, ob dieser Ansatz zur Vorhersage oder auch nur zur Beschreibung von Kristallstrukturen chemisch komple-

xer Moleküle geeignet ist. Anhand topologischer Analysen der entsprechenden Ladungsdichten analoger Systeme<sup>[56]</sup> erwarten wir, dass für die  $\text{H}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen intermolekulare Bindungspfade vom Closed-Shell-Typ in der Größenordnung des Hintergrundrauschens ( $\rho_b$ , ca.  $0.05 \text{ e Å}^{-3}$ ) und ein kleiner positiver Laplace-Operator detektiert werden. Allerdings ist es in Anbetracht der größeren Abstände zwischen den Stapeln von etwa 3.6 Å keinesfalls sicher, dass signifikante Bindungspfade für die stärkere Stapelwechselwirkung detektierbar sind. Wir sehen hier die Gefahr, dass topologische Untersuchungen der intermolekularen Ladungsdichte in Kristallen an der falschen Stelle ansetzen, dass nämlich die intermolekulare Kohäsion nicht Wechselwirkungen zwischen den Ladungsdichteverteilung zugeschrieben wird, sondern Paaren von Atomen, zwischen denen auch nur schwache Bindungspfade ausgemacht werden können. Die Bindungspfade derartiger intermolekularer Kontakte sollten als Epiphänomen eingestuft werden, das mit der intermolekularen Anziehung einhergeht und von ihr verursacht wird.

#### 9.4. Wasserstoffbrückensysteme

Weniger problematisch ist die Unterscheidung zwischen intermolekularen Atom-Atom-Bindungen und eher delokalisierten Wechselwirkungstypen bei „normalen“ oder „klassischen“  $\text{XH}\cdots\text{Y}$ -Wasserstoffbrücken (X, Y = O, N) mit Energien zwischen 20 und  $40 \text{ kJ mol}^{-1}$  oder gar bei „starken“ ladungs- oder resonanzvermittelten  $\text{XH}\cdots\text{Y}$ -Wasserstoffbrücken mit Energien bis zu  $150 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>[57]</sup> Solche Bindungen haben einen beträchtlichen kovalenten Charakter (negativen Laplace-Operator am bindungskritischen Punkt) und können daher weitgehend als Atom-Atom-Bindungen beschrieben werden. Aber selbst bei diesen klassischen Wasserstoffbrücken kann es sein, dass einige der hergebrachten Vereinfachungen des Atom-Atom-Ansatzes nicht gelten. Das Bild einer einfachen anziehenden Coulomb-Wechselwirkung des Typs  $\text{H}(\delta+) \cdots \text{O}(\delta-)$  ist zu reduktiv, denn auf die gleiche Weise sollte man auch die abstoßenden Wechselwirkungen  $\text{O}(\delta-)\cdots\text{O}(\delta-)$  oder  $\text{H}(\delta+)\cdots\text{H}(\delta+)$  berücksichtigen, die z. B. in cyclischen Carbonsäure- und Amid-Dimeren auftreten.

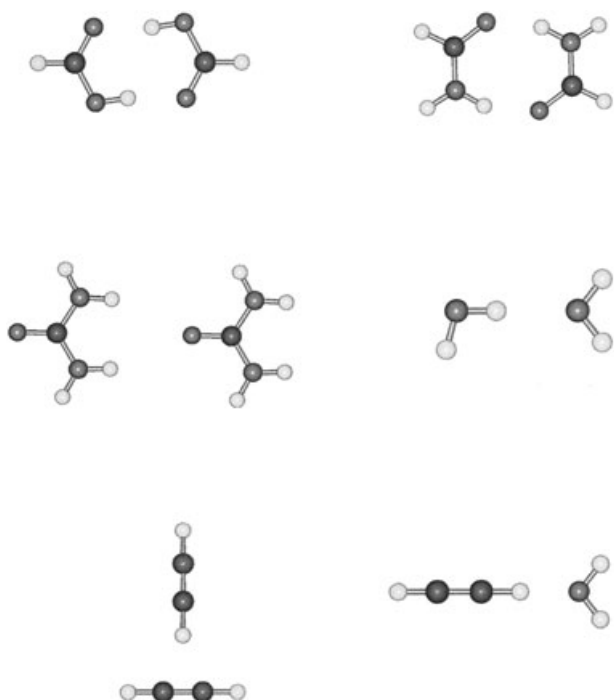
In Tabelle 6 sind einige Pixel-Resultate für Wasserstoffbrückensysteme gezeigt (siehe auch Abbildung 15). Die berechneten Wasserstoffbrückengesamtenergien stimmen gut mit den Ergebnissen quantenchemischer Rechnungen und passabel mit experimentellen Werten überein. Die berechneten  $\text{O}\cdots\text{H}$ -Gleichgewichtsabstände sind mit etwa 1.8 Å für Carbonsäure-Dimere und etwa 2.2 Å für Amide etwas größer als die experimentellen Abstände (siehe auch die Diskussion in Lit. [45]). Da die Pixel-Methode ungestörte molekulare Ladungsverteilungen verwendet, werden große Polarisationsenergien sozusagen als Ersatz für die Bindungsenergie eingeführt, was mit der Entwicklung eines gewissen

**Tabelle 6:** Nach der Pixel-Methode berechnete Wechselwirkungsenergien (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) in wasserstoffverbrückten Dimeren.<sup>[a]</sup>

| System <sup>[b]</sup> | $R(\text{O}\cdots\text{H})$<br>oder $R(\text{N}\cdots\text{H})$ [Å] | $E_{\text{coul}}$ | $E_{\text{pol}}$ | $E_{\text{disp}}$ | $E_{\text{rep}}$ | $E_{\text{tot}}$ | $E_{\text{p.c.}}^{\text{[c]}}$ |
|-----------------------|---|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|--------------------------------|
| Essigsäure            | 1.80  | −100.1            | −42.8            | −15.5             | 100.9            | −57.5            | −59.0                          |
| Ameisensäure          | 1.80  | −92.4             | −49.1            | −18.1             | 102.1            | −57.5            | −44.8                          |
| Benzoessäure          | 1.80  | −106.0            | −45.9            | −12.4             | 91.5             | −72.8            | −68.0                          |
| Formamid              | 2.23  | −63.4             | −18.6            | −11.9             | 44.1             | −49.7            | −48.2                          |
| Harnstoff             | 2.07  | −53.7             | −16.5            | −9.9              | 41.0             | −39.2            | −42.3                          |
| Guanin-Cytosin        | —   | −106.3            | −37.3            | −17.2             | 71.3             | −89.5            | −80.0                          |
| Wasser                | 2.1   | −24.3             | −6.2             | −4.3              | 16.1             | −18.8            | −18.8                          |
| Acetylen, T-Dimer     | 2.34 <sup>[d]</sup>   | −12.7             | −7.3             | −7.8              | 18.1             | −9.7             | −6.5                           |
| Acetylen-Wasser       | 2.10  | −21.8             | −6.8             | −4.8              | 21.9             | −11.5            | −14.6                          |

[a] Coulomb-, Polarisations-, Dispersions-, Abstoßungs- und Molekül-Molekül-Gesamtenergien.

[b] Geometrien sind in Abbildung 15 gezeigt. [c] Coulomb-Energien aus Punktladungsmodell, berechnet mit ESP-Ladungen. [d] Abstand zwischen Wasserstoff und dem Mittelpunkt der Dreifachbindung.



**Abbildung 15.** Wasserstoffverbrückte Dimere (von links nach rechts und oben nach unten): Ameisensäure (repräsentativ für Essig- und Benzoessäure), Formamid, Harnstoff, Wasser, Acetylen, Acetylen-Wasser (Energien siehe Tabelle 6).

kovalenten Charakters der Bindung einhergeht. Im Pixel-Partitionierungsschema dominieren Coulomb- und Polarisationskomponenten. Bei  $\text{OH}\cdots\text{O}$ -Abständen nahe am Gleichgewicht beträgt der Dispersionsterm nur etwa ein Zehntel der Summe aus Coulomb- und Polarisations-termen. Bei  $\text{O}\cdots\text{H}$ -Abständen über  $2.5 \text{ Å}$  spielt nur noch der Coulomb-Term eine Rolle (siehe Abbildung 16). Bemerkenswerterweise sind die Energiekomponenten für Ameisen-, Essig- und Benzoessäure sehr ähnlich, was eine gewisse Lokalisierung der Wasserstoffbrücke bestätigt (man vergleiche auch die Werte für Formamid und Harnstoff). Bei den Gleichgewichtsabständen stimmen die mit qualitativ hochwertigen ESP-Punkt-

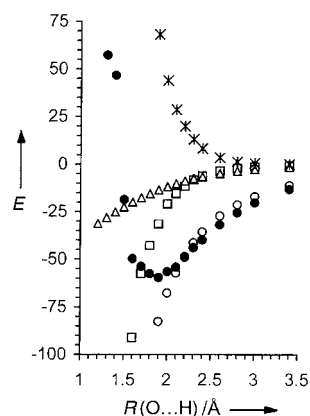
ladungen berechneten Coulomb-Energien erstaunlich gut mit den Ergebnissen der Pixel-Rechnungen überein, was aber nur einer zufälligen Fehlerrückmeldung zugeschrieben werden kann.

Laut der Pixel-Ergebnisse liefert die Bildung einer einzelnen  $\text{OH}\cdots\text{O}$ - oder  $\text{NH}\cdots\text{O}$ -Bindung etwa doppelt so viel Energie wie die Stapelung des Benzol-Dimers, etwa dreimal soviel wie die stärkste  $\text{CH}\cdots\pi$ - oder  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -„Bindung“ im Acetylen-Dimer oder in den Acetylen-Wasser-Dimeren und etwa 20-mal soviel wie die beiden  $\text{CH}\cdots\text{F}$ -Wechselwirkungen im lateralen Fluorbenzol-Dimer. Wenn es

noch einer Bestätigung bedurft hätte, so belegen diese Zahlen, dass die normale Wasserstoffbrücke tatsächlich die Haupttriebkraft bei der intermolekularen Erkennung ist.

Trotz allem erfreut sich das Konzept schwacher  $\text{CH}\cdots\text{O}$ - und  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkungen als strukturbestimmender wasserstoffverbrückter Einheiten noch immer großer Beliebtheit in der chemischen Literatur.<sup>[58]</sup> Natürlich wurde versucht, solche Wechselwirkungen mithilfe quantenchemischer Berechnungen kleiner Testmoleküle (Wasser, Ammoniak, Acetylen, Methan; Benzol ist bereits ein „großes“ System) auf hohem Niveau zu kategorisieren, allerdings sind die Ergebnisse immer mit einer gewissen Unbestimmtheit behaftet. So liefern z. B. neuere Berechnungen des Fluorform-Wasser-Komplexes<sup>[59]</sup> eine Wechselwirkungsenergie zwischen  $12.6$  und  $22.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Die Schwankung von fast 100 % hängt von der Wahl des Basissatzes ab, vom Ausschluss oder der Berücksichtigung einer Elektronenkorrelation und von der Behandlung des Basissatzsuperpositionsfehlers (ein Punkt, über den bislang kein genereller Konsens zu bestehen scheint).

Die Frage, ob die  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkung eine echte Wasserstoffbrücke ist, wurde explizit gestellt und im Detail untersucht.<sup>[60]</sup> Ein Problem ist, dass in vielen Fällen die



**Abbildung 16.** Pixel-Energiekurven (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) für das Ameisensäure-Dimer; Coulomb- ( $\circ$ ), Polarisations- ( $\square$ ), Dispersions- ( $\triangle$ ), Abstoßungs- ( $\times$ ) und Gesamtenergie ( $\bullet$ ) als Funktion des  $\text{O}\cdots\text{H}$ -Abstandes.

mutmaßliche  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Brücke mit einer leichten Verkürzung der C-H-Bindung einhergeht – und nicht mit der sonst typischen Bindungsverlängerung. Während eine O-H-Bindung bei der Wasserstoffbrückenbildung gedehnt und ihre Schwingungsfrequenz rotverschoben wird, zeigt die C-H-Bindung in vielen  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen eine Blauverschiebung. Derartige  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen sind als „ungewöhnlich blauverschobene Wasserstoffbrücken“ („improper blue-shifted hydrogen bonds“) bezeichnet worden.<sup>[61]</sup> Das Phänomen wurde mit quantenchemischen Rechnungen auf hohem Niveau untersucht und scheint mit einfachen Modellen nicht erklärbar zu sein. Einerseits wurde postuliert, dass es keinen fundamentalen Unterschied zwischen den beiden Wechselwirkungsarten gibt, da in beiden Fällen die gleichen Kräfte wirken,<sup>[60]</sup> auf der anderen Seite muss offensichtlich die Balance zwischen diesen Kräften im Detail anders sein. Es gibt verschiedene theoretische Analysen, die zu unterschiedlichen Erklärungen führen. Am besten scheint sich der grundlegende Unterschied zwischen normalen rotverschobenen und ungewöhnlich blauverschobenen Wasserstoffbrücken mit Unterschieden beim beteiligten Ladungstransfer erklären zu lassen.<sup>[61b]</sup> Anders als normale  $\text{XH}\cdots\text{Y}$ -Wasserstoffbrücken, bei denen Ladungsdichte von freien Elektronenpaaren am Atom Y in das antibindende  $\text{X-H-}\sigma^*$ -Orbital übertragen wird, ist die blauverschobene Bindung durch einen Ladungstransfer von Y auf einen weiter entfernten Teil des Acceptor-Moleküls charakterisiert. Ein Beispiel ist das Fluoroform-Wasser-Dimer, bei dem die freien Sauerstoffelektronenpaare in die antibindenden C-F- $\sigma^*$ -Orbitale übertragen werden. Die Kontraktion der C-H-Bindung ist dann ein Ergebnis der induzierten Reorganisation der Struktur. Es mag vielleicht unnötig kompliziert wirken, Elektronentransfer zwischen Molekülorbitalen zu bemühen, wir weisen aber darauf hin, dass ein solches Erklärungsmodell diffuse, delokalisierte elektronische Effekte einschließt und in unser allgemeines Konzept zur Beschreibung intermolekularer Wechselwirkungen passt. Die Debatte um die ungewöhnlich blauverschobene Wasserstoffbrücke deckt die Grenzen des Atom-Atom-Konzeptes auf. Die gesamte Bindungsenergie eines Komplexes wie des Fluoroform-Wasser-Dimers ausschließlich anhand einer  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücke zu beschreiben, ist ohne Frage unzulänglich und kann in die Irre führen.

Tatsächlich sind  $\text{CH}\cdots\text{O}$ - und  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkungen Grenzfälle. Einerseits gibt es Kristallstrukturen wie die eines hydratisierten tricyclischen Orthoamids,<sup>[62]</sup> bei der das Auftreten einer ungewöhnlichen ekliptischen  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-CH}_3$ -Gruppe dem Vorliegen dreier stabilisierender  $\text{CH}\cdots\text{OH}_2$ -Wechselwirkungen zugeschrieben werden kann, die die Torsionsbarriere des Methylrestes (normalerweise 10–15  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) überkompensieren. Wie bereits beschrieben, lässt sich anhand von Pixel-Rechnungen für Benzochinon und laterale Pyridin-Dimere (Tabelle 4) die Obergrenze der erzeugten Bindungsenergie pro  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkung auf 5  $\text{kJ mol}^{-1}$  abschätzen. Andererseits scheint nicht viel Sinn darin zu liegen, jeder kurzen  $\text{CH}\cdots\text{O}$ - und  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkung, die man in einer Kristallstruktur beobachtet, einen signifikanten bindenden Charakter zuzuschreiben. Nach Potentialhyperflächenanalysen enthalten 100 von 100 virtuellen

Kristallstrukturen des Naphthochinons kurze  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Kontakte,<sup>[47]</sup> ohne dass es eine nennenswerte Korrelation zwischen der Zahl oder Länge der Kontakte und der Gitterenergie gäbe. Angesichts der Molekülstruktur kann man von diesem Ergebnis kaum überrascht sein. Und dennoch wird die bloße Präsenz kurzer intermolekularer  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Kontakte in ähnlichen Kristallstrukturen nach wie vor als Beleg für einen signifikanten strukturbestimmenden Beitrag einer mutmaßlichen Wasserstoffbrücke angesehen. Eine Stabilisierung von Biostrukturen durch vermeintliche  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Bindungen wurde gravierend in Frage gestellt,<sup>[63]</sup> indes hält sich die Wasserstoffbrückendoktrin so beharrlich, dass selbst Wechselwirkungen, die eindeutig als nichtstabilisierend erkannt wurden, noch immer als „Wasserstoffbrücken“ beschrieben werden.

## 10. Zusammenfassung und Ausblick

Zu welchem Ausmaß hängen intermolekulare Erkennung und Kohäsion von schwachen „Bindungen“ zwischen individuellen Atomen in verschiedenen Molekülen ab und zu welchem Ausmaß von eher diffusen, delokalisierten Wechselwirkungen? Dies ist die Kernfrage, die wir in diesem Aufsatz zu beantworten versucht haben. Zur Analyse intermolekularer (supramolekularer) Wechselwirkungen wurden bislang hauptsächlich lokalisierte „Bindungen“ zwischen einzelnen Atomen herangezogen. Die Belege für solche schwachen Bindungen stammen zumeist aus Untersuchungen der Geometrie von Kristallstrukturen, besonders durch Auffinden von Mustern kurzer Kontakte zwischen peripheren Atomen in benachbarten Molekülen. Durch chemische Intuition oder mithilfe von Rechnungen sind diesen Bindungen Energien zugeordnet worden, die den gesamten Bereich von starken Wasserstoffbrücken (von mehr als 20  $\text{kJ mol}^{-1}$  pro Bindung) bis zu schwachen Wechselwirkungen überdecken, die kaum über dem thermischen Rauschen liegen (bei 300 K beträgt  $RT$  2.5  $\text{kJ mol}^{-1}$ ). Eine gewaltige Bibliothek an Informationen über Atom-Atom-Kontakte in Kristallstrukturen wurde zusammengetragen, kategorisiert, klassifiziert und im Sinne nichtkovalenter Wechselwirkungen auf mögliche Faktoren für die molekulare Erkennung analysiert, besonders bei Protein-Ligand- und anderen Biokomplexen.<sup>[64]</sup> Unter den  $3 \times 10^5$  Kristallstrukturen organischer und metallorganischer Verbindungen in der Cambridge Structural Database ([www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/)) und den  $2.5 \times 10^4$  Strukturen biologischer Makromoleküle in der Proteindatenbank ([www.rcsb.org/pdb/](http://www.rcsb.org/pdb/)) lassen sich Beispiele für jedwede intermolekulare Wechselwirkung unter Mitwirkung peripherer Atome finden.

Eine solche Interpretation kurzer intermolekularer Atom-Atom-Kontakte als Ergebnis schwacher bindender Wechselwirkungen könnte nun durch Bindungspfadanalysen theoretischer und experimenteller Elektronendichteverteilungen gestützt werden, so wie es in Abschnitt 7 beschrieben wurde. Diesen Studien zufolge gibt es tatsächlich ein Kontinuum von starken bis schwachen (oder praktisch nicht existenten) Wasserstoffbrücken. In guter Näherung folgt die Elektronendichteverteilung an den bindungskritischen Punkten einer negativen exponentiellen Abhängigkeit vom  $\text{H}\cdots\text{X}$ -



Abstand, bis sie bei  $H\cdots X$ -Abständen von etwa  $2.5\text{ \AA}$  im Hintergrundrauschen verschwindet.<sup>[36,56,65]</sup> Bei kurzen, starken Wasserstoffbrücken vom  $OH\cdots O$ - oder  $O\cdots H\cdots O$ -Typ, wie sie z.B. in Carbonsäure-Dimeren oder im Hydrogenmaleat-Ion vorliegen,<sup>[34,66]</sup> ist der Laplace-Operator  $\nabla^2\rho_{BCP}$  negativ, was auf einen gewissen kovalenten Charakter der Bindung hinweist. Hingegen wird bei längeren Wasserstoffbrücken ein positiver Laplace-Operator gefunden – ein Indiz für Wechselwirkungen zwischen geschlossenen Elektronenschalen. Der Übergang scheint bei einem  $H\cdots O$ -Abstand von etwa  $1.33\text{ \AA}$  zu liegen.<sup>[36]</sup> Der Wert kann als ungefähre Grenze zwischen Wechselwirkungen mit gemeinsamen Elektronenpaaren und solchen zwischen geschlossenen Elektronenschalen angesehen werden. Wie bereits erwähnt wurde, sind bei  $H\cdots O$ -Wechselwirkungen die Elektronendichten am kritischen Punkt  $\rho_{BCP}$  und ihre Abstandsabhängigkeiten denjenigen Werten sehr ähnlich, die für überlappende ungestörte atomare Ladungsdichten (Promolekül-Elektronendichten) erhalten werden,<sup>[37]</sup> sodass experimentelle und theoretische intermolekulare Ladungsdichten mit großer Sorgfalt interpretiert werden müssen.

Bei der Bildung kondensierter Phasen werden Moleküle durch ihre gegenseitigen Anziehungskräfte so weit angenähert, bis die gegenseitigen Abstoßungskräfte die intermolekulare Anziehung ausbalancieren, sodass eine Gleichgewichtsstruktur resultiert. Bei den peripheren und hervorstechenden Atomen in typischen organischen Molekülen handelt es sich meist um Wassestoffatome, und auch F-, Cl-, O- und N-Atome sowie  $\pi$ -Elektronensysteme sind häufig gut zugänglich. Daher überrascht es kaum, dass  $CH\cdots F$ -,  $CH\cdots Cl$ -,  $CH\cdots O$ -,  $CH\cdots N$ - und  $CH\cdots \pi$ -Kontakte nachgewiesen, katalogisiert und auf vielfältige Weise geometrisch charakterisiert wurden. Es ist ein naheliegender Gedankengang, solche Kontakte in Anlehnung an klassische Wasserstoffbrücken als „schwache“ oder „unkonventionelle“ Wasserstoffbrücken einzustufen.<sup>[8,67]</sup> Es lässt sich nicht bestreiten, dass diese schwachen intermolekularen Atom-Atom-Bindungen nach geometrischen, spektroskopischen und sogar energetischen Kriterien sauber kategorisiert werden können und im Rahmen dessen eher als existent denn als nichtexistent anzusehen sind – vorausgesetzt man ist bereit, ein Energiekontinuum zu akzeptieren, das bis nahe null reicht. Die Frage ist nicht, ob schwache Wasserstoffbrücken „existieren“, sondern in welchem Ausmaß sie relevant sind, wenn es gilt, eine Kristallstruktur von einer anderen zu unterscheiden.

Wie auch immer die Antwort auf diese Frage ausfällt, es gibt kaum Zweifel, dass das Konzept der Atom-Atom-Wechselwirkungen wohl auch künftig zur Beschreibung und Analyse von molekularer Kohäsion verwendet wird. Allzu schwer scheint es, dem Reiz zu widerstehen, eine komplexe Wechselwirkung zwischen molekularen Ladungsverteilungen in einfache Einzelbeiträge zu zerlegen. Das Atom-Atom-Modell hat unbestritten einen Anschauungswert und drängt sich auf der gedanklichen Ebene von Kugel-Stab-Modellen oder graphischen Darstellungen von Enzym-Substrat-Komplexen am Computerbildschirm auch unweigerlich auf. Einfache Alternativen zu diesen Methoden für die Analyse großer Mengen von Strukturdaten gibt es nicht. Was also soll man tun, um echte intermolekulare Bindungen und kunter-

bunte Atom-Atom-Kontakte auseinanderzuhalten? Wann soll man aufhören, von einer Bindung zu sprechen? Bei einem bestimmten Abstand? Bei einer bestimmten Energie? Wir haben kein einfaches Rezept und wahrscheinlich gibt es keines. Wie auch immer die Definition ausfällt: Letztlich ist es eine Frage von Existenz kontra Relevanz.

Atom-Atom-Konzepte lassen sich zu einem gewissen Grad nicht vermeiden, sollten aber auch nicht zu ernst genommen werden. Vor allem sollte man sich klarmachen, dass im Rahmen solcher Konzepte wohl kaum signifikante Fortschritte beim Verständnis der Physik intermolekularer Wechselwirkungen zu erzielen sind. Misstrauen ist angebracht gegen den verführerischen Tauschhandel von Physik gegen Erscheinungsbild, von Energie gegen Struktur. Die Faltung eines Proteins oder das Wachstum eines Kristalls verlaufen in inkrementellen, marginal stabiler werdenden Stufen hin zu einer Endstruktur, die ebenfalls nur marginal stabiler ist als konkurrierende Strukturen und sich oft mit Mühe, wenn überhaupt, gegen die kinetischen Ansprüche einer komplexen Umgebung, etwa einer molekularen Lösung, behaupten kann. Enzym-Substrat- und Enzym-Inhibitor-Erkennung hängen von empfindlichen energetischen Anforderungen an strukturell komplexe Bindungsstellen in großen Biomolekülen ab. Zu erwarten, dass sich derart fein abgestimmte Prozesse durch grob vereinfachende Betrachtungen von Abständen und Winkeln zwischen Atomen verstehen lassen, kommt einem Wunschdenken gleich. In der Tat könnte ein striktes Festhalten am Atom-Atom-Modell ein Verständnis der Spezifität molekularer Erkennung und Selbsterkennung verhindern, weil es falsche Schwerpunkte setzt. Energieunterschiede zwischen molekularen Packungen machen sich nicht an Atom-Atom-Kontakten fest; sie hängen von der Art ab, in der sich ganze Moleküle, oder zumindest wesentliche Teile von Molekülen, einander nähern und miteinander wechselwirken. Es ist stets zweierlei gegeneinander abzuwägen: strukturdirigierende schwache Atom-Atom-Wechselwirkungen, jede in der Größenordnung von  $5\text{ kJ mol}^{-1}$  oder weniger, gegen die Gitterenergie eines mittelgroßen organischen Moleküls, die sich in der Größenordnung von  $E = 1.2 Z_v + 20\text{ kJ mol}^{-1}$  bewegt ( $Z_v$  ist die Zahl der Valenzelektronen).<sup>[68]</sup>

Mancher Leser wird an dieser Stelle etwas unzufrieden zurückbleiben, hat er doch viel Zeit auf das Lesen meist destruktiver Kritik und Kommentare verwendet, ohne einen konstruktiven Fingerzeig auf leicht anwendbare Regeln. Das Problem der molekularen Erkennung kann nun einmal nicht auf die Ebene von Wechselwirkungen zwischen Atomen reduziert werden. Zumindest aber konnten wir aufzeigen, wie sich falsche Schlussfolgerungen und konzeptionelle Sackgassen vermeiden lassen. Vielleicht können wir die Essenz dieses Aufsatzes in einigen wenigen Satzsätzen zusammenfassen: Die Vorstellung von Atomen in Molekülen – und damit auch in Kristallen und supramolekularen Ensembles – können wir nicht ausblenden. Dennoch ist es die Wechselwirkung zwischen Ladungsverteilungen – und nicht die zwischen punktförmigen Atomen –, die für die molekulare Erkennung auf allen Komplexitätsebenen sorgt; moderne chemische Modellierungsansätze kommen daran nicht vorbei. Mit der Pixel-Methode, die Wechselwirkungen zwischen starren Elektro-

nendichteverteilungen separater Moleküle und eine vereinfachte Energiepartitionierung einschließt, steht ein ökonomisches Verfahren zur Verfügung, das uns ein tiefgründigeres, quantitativeres Bild liefert, wobei es keine intermolekularen Verbindungen zwischen einzelnen Atomen zieht.

Beim Verfassen dieses Aufsatzes haben wir von Diskussionen mit Richard Bader (McMaster University, Hamilton, Ontario), Albert Eschenmoser (ETH, Zürich), Carlo Gatti (CNR-ISTM, Mailand), Artem Oganov (ETH, Zürich), Dieter Schwarzenbach (EPF-Lausanne) und Mark Spackman (University of New England, Armidale, New South Wales), die mit den hier vorgebrachten Auffassungen nicht notwendigerweise völlig übereinstimmen, außerordentlich profitiert. Wir danken Dr. B. Schweizer (ETH, Zürich) für seine Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts. Strukturbilder wurden mit SCHAKAL angefertigt.<sup>[70]</sup>

Eingegangen am 30. März 2004

Online veröffentlicht am 31. Januar 2005

Übersetzt von Dr. Markus Hölscher, Aachen

- [1] J. W. Steed, *CrystEngComm* **2003**, 5, 169–179.
- [2] L. R. Nassimbeni, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 631–637.
- [3] Beispiel: M. Nomura, V. A. Erdmann, *Nature* **1970**, 228, 744–748; M. Nomura, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, 22, 275–279.
- [4] A. I. Kitaigorodskii, *Organic Chemical Crystallography*, Consultants Bureau, New York, **1961**.
- [5] A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, **1973**.
- [6] J. D. Dunitz, G. Filippini, A. Gavezzotti, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6595–6601.
- [7] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2311–2327.
- [8] a) J. Bernstein, M. D. Cohen, L. Leiserowitz in *The Chemistry of Quinonoid Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, London, **1974**; b) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5063–5070; c) Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1984**, 40, 159–165; d) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 290–296; e) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 441–449; f) T. Steiner, *Crystallogr. Rev.* **1996**, 6, 1–57; g) G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, IUCr Book Series, Oxford University Press, Oxford, **1999**; h) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48–76.
- [9] P. W. Fowler, A. D. Buckingham, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 176, 11–18.
- [10] a) Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7677–7690; b) Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4052–4064.
- [11] a) A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Clarendon, Oxford, **1996**, Kap. 7; b) S. L. Price, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1996**, 92, 2997–3008.
- [12] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1968**, Kap. 1.
- [13] A. J. Pertsin, A. I. Kitaigorodskii, *The Atom-Atom Potential Method*, Springer, Berlin, **1987**, S. 74.
- [14] Eine aktuelle Aufstellung experimenteller Sublimationsenthalpien: J. S. Chickos, W. E. Acree, Jr., *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2002**, 31, 537–698.
- [15] J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, 58, 647–661.
- [16] a) A. I. M. Rae, R. Mason, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1968**, 304, 487–499; b) R. Mason, A. I. M. Rae, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1968**, 304, 501–502.
- [17] „Molecular Crystals“: C. Pisani in *Handbook of Molecular Physics* (Hrsg.: S. Wilson, R. McWeeny), Wiley, Chichester, **2001**.
- [18] T. van Mourik, R. J. Gdanitz, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 9620–9623.
- [19] A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Clarendon, Oxford, **1996**, Kap. 4 und 6.
- [20] A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 4145–4154.
- [21] A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 2344–2353.
- [22] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [23] R. F. W. Bader, S. G. Anderson, A. J. Duke, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1389–1395.
- [24] T. S. Koritsanszky, P. Coppens, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1583–1627.
- [25] R. Restori, D. Schwarzenbach, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1996**, 52, 369–378.
- [26] C. F. Matta, J. Hernandez-Trujillo, T.-H. Tang, R. F. W. Bader, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1940–1951.
- [27] R. Custelcean, J. E. Jackson, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1963–1980.
- [28] P. H. Friedlander, D. Sayre, *Nature* **1956**, 178, 999–1000.
- [29] T. M. Krygowski, A. Ciesielski, B. Swirski, P. Leszczynski, *Pol. J. Chem.* **1994**, 68, 2097–2107.
- [30] J. C. Collings, K. P. Roscoe, R. L. Thomas, A. S. Batsanov, L. M. Stimson, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *New J. Chem.* **2001**, 25, 1410–1417.
- [31] Dagegen weicht im 1:1-Co-Kristall aus Triphenylen und Perfluorotriphenylen der Kohlenwasserstoff leicht ( $H\cdots H$ , 1.94–1.96 Å) und der „größere“ Perfluorkohlenwasserstoff ( $F\cdots F$ , 2.37–2.38 Å) deutlich von der Planarität ab.
- [32] M. K. Lakshman, P. L. Kole, S. Chaturvedi, J. H. Saugier, H. J. C. Yeh, J. P. Glusker, A. K. Katz, C. E. Afshar, W.-M. Dashwood, G. Kenniston, W. M. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12629–12636.
- [33] U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9747–9754.
- [34] D. Madsen, C. Flensburg, S. Larsen, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 2177–2188.
- [35] Yu. Abramov, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1997**, 53, 264–272.
- [36] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 170–173.
- [37] M. A. Spackman, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 301, 425–429.
- [38] C. Gatti, E. May, R. Destro, F. Cargoni, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 2707–2720.
- [39] A. Volkov, P. Coppens, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 921–934.
- [40] A. Gavezzotti, *Z. Kristallogr.*, im Druck.
- [41] E. D. Stevens, *Mol. Phys.* **1979**, 37, 27–45.
- [42] a) L.-Y. Hsu, D. E. Williams, *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 79–82; b) S. R. Cox, L.-Y. Hsu, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, 37, 293–301.
- [43] V. G. Tsirelson, P. F. Zou, T.-H. Tang, R. F. W. Bader, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, 51, 143–153.
- [44] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3949–3964.
- [45] A. Gavezzotti, *CrystEngComm* **2003**, 5, 429–438.
- [46] S. Brodersen, S. Wilke, F. J. J. Leusen, G. Engel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 4923–4931.
- [47] A. Gavezzotti, *CrystEngComm* **2003**, 5, 439–446.

- [48] G. E. Bacon, N. A. Curry, S. A. Wilson, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1964**, 279, 98–110.
- [49] a) G. J. Piermarini, A. D. Mighell, C. E. Weir, S. Block, *Science* **1969**, 165, 1250–1255; b) R. Fourme, D. Andr , M. Renaud, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1971**, 27, 1275–1276.
- [50] G. Klebe, F. Diederich, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1993**, 345, 37–48.
- [51] B. P. van Eijck, A. L. Spek, W. T. M. Mooij, J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1998**, 54, 291–299.
- [52] R. Boese, T. Clark, A. Gavezzotti, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1085–1100.
- [53] V. R. Thalladi, H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8702–8710.
- [54] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4073–4092.
- [55] N. Boden, P. P. Davis, C. H. Stam, G. A. Wesselink, *Mol. Phys.* **1973**, 25, 81–86.
- [56] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys.* **2002**, 117, 5529–5542.
- [57] G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2000**, 552, 1–15.
- [58] Neuere Übersicht: R. K. Castellano, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 845–865.
- [59] S. K. Rhee, S. H. Kim, S. Lee, J. Y. Lee, *Chem. Phys.* **2004**, 297, 21–29; zit. Lit.
- [60] Y. Gu, T. Kar, S. Scheiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9411–9422.
- [61] a) P. Hobza, V. Špirko, Z. Havlas, K. Buchhold, B. Reimann, H.-D. Barth, B. Brutschy, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 299, 180–186; b) P. Hobza, Z. Havlas, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4253–4264.
- [62] P. Seiler, G. R. Weisman, E. D. Glendining, F. Weinhold, V. B. Johnson, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1216–1218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1175–1177.
- [63] S. Yohannan, S. Faham, D. Yang, D. Grosfeld, A. K. Chamberlain, J. U. Bowie, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2284–2285.
- [64] Siehe z.B.: E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210–1250.
- [65] P. R. Mallinson, G. T. Smith, C. C. Wilson, E. Grech, K. Wozniak, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4259–4270.
- [66] C. Flensburg, S. Larsen, R. F. Stewart, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 10130–10141.
- [67] G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 565–573.
- [68] A. Gavezzotti, *Synlett* **2002**, 201–214.
- [69] R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7384–7391.
- [70] E. Keller, SCHAKAL92, *A program for the graphic representation of molecular and crystallographic models*, Universität Freiburg, **1993**.
- [71] Anmerkung bei der Korrektur (21. Dezember 2004): Einer der Gutachter hat darauf hingewiesen, dass durch den Pixel-Ansatz berechnete Energien molekularer Cluster mit vielen Unsicherheiten behaftet sind, die auch andere quantenchemische Rechenverfahren betreffen (siehe z.B. die detaillierte Analyse der Energiefläche des Benzol-Dimers durch M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev, C. D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10887–10893). Wie bereits ausführlich diskutiert wurde (siehe z.B. Lit. [45]), werden in unserem Fall die Kohäsionsenergien gestapelter Aren-Dimere überschätzt, wahrscheinlich wegen einer unzulänglichen Behandlung der Abstoßung durch Überlappung. Seit Einreichung dieses Aufsatzes wurde an diesem Problem gearbeitet (siehe z.B. Lit. [40] sowie A. Gavezzotti, *Chem. Commun.*, eingereicht), außerdem wurden ausführliche quantenchemische Rechnungen durchgeführt (MP2/6-31G\*\*.-Counterpoise). Insbesondere wurde untersucht, wie sich die Pixel-Energien ändern, wenn zur Berechnung der Elektronendichten größere Basissätze (cc-pVDZ und D95(d,p)) verwendet werden. Folgende Zahlen geben einen Eindruck von den Änderungen in der Stabilisierungsenergie: Das Dimer E (Tabelle 2) erhält etwa 12 kJ mol<sup>−1</sup> statt 17 kJ mol<sup>−1</sup> und Benzol PS (Tabelle 3) etwa 8 kJ mol<sup>−1</sup> statt 13 kJ mol<sup>−1</sup>; die übrigen PS-Dimere in Tabelle 3 und das gestapelte 1,3,5-Trifluorbenzol-Dimer in Tabelle 5 wären ebenfalls um 3 bis 4 kJ mol<sup>−1</sup> weniger stabil. Demgegenüber wären das coplanare Benzochinon-Dimer in Tabelle 4 und das invertierte 1,3,5-Trifluorbenzol-Dimer in Tabelle 5 um 3 bis 4 kJ mol<sup>−1</sup> stabiler. Dies sind die größten Differenzen, die zwischen Ergebnissen aus Pixel-Rechnungen und denen ausführlicherer quantenchemischer Rechnungen auftreten, zudem handelt es sich bei den aufgezählten Beispielen um Extremfälle (exakt überlappende Ringe, doppelte Kontakte zwischen H und elektronegativen Atomen bei kleinen Abständen). Für weniger extreme Situationen steht die Pixel-Methode aufwändigeren Verfahren fast in nichts nach. In jedem Fall sehen wir nach wie vor keine überzeugenden Hinweise, um die CH  X-Wechselwirkung (X=N, O, F) als dominierenden strukturbestimmenden Faktor für Kristallstrukturen betrachten zu können. Mit Verweis auf oben genannte Unsicherheiten zeigen unsere Rechnungen, dass selbst bei „extremen“ Molekülen wie Benzochinon und Trifluorbenzol der Beitrag zur Stabilisierungsenergie durch CH  X-Wechselwirkungen typischerweise geringer ausf llt als der von Stapelungswechselwirkungen oder diesem höchstens gleichkommt.