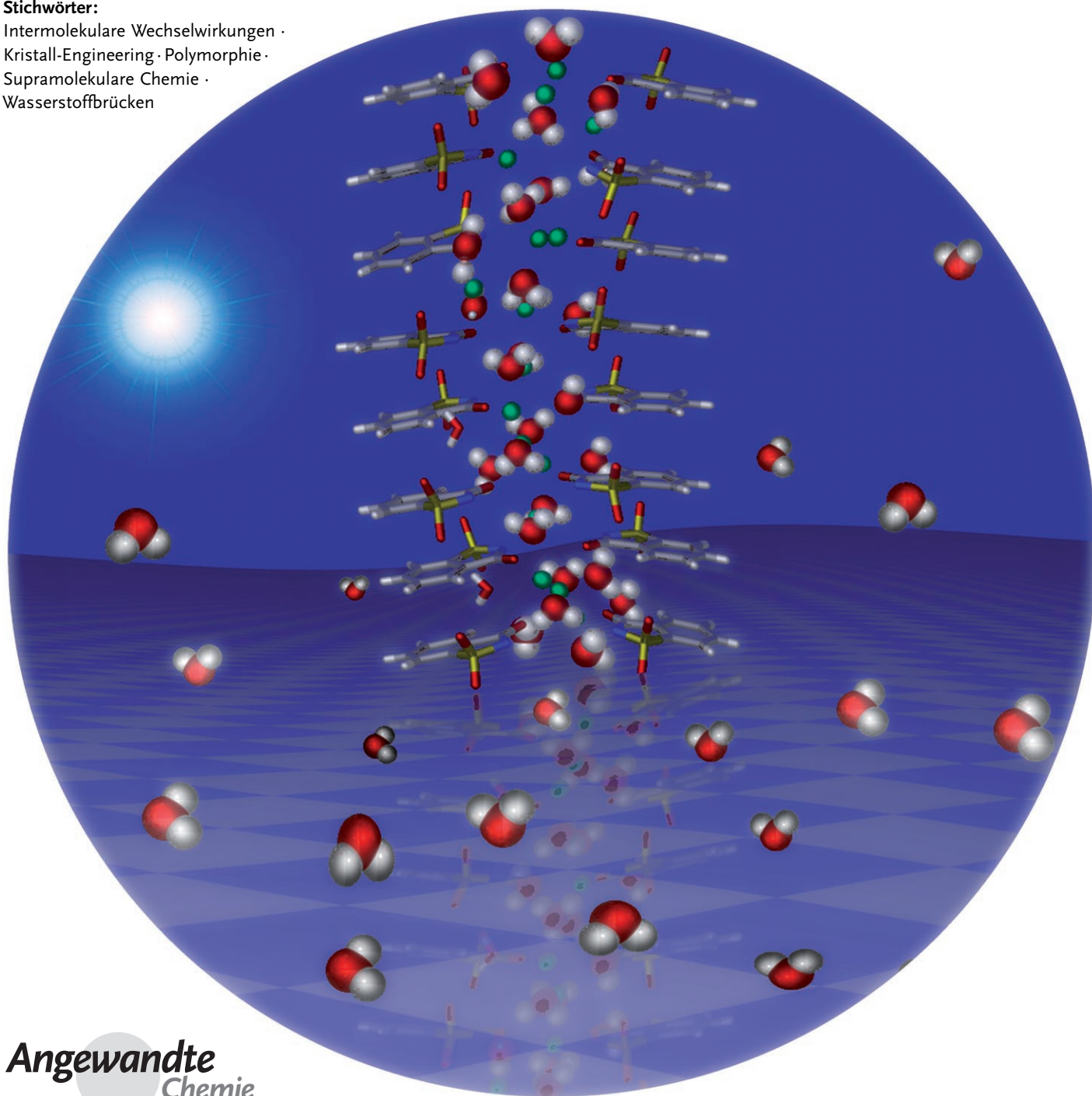


Kristall-Engineering: eine holistische Darstellung

Gautam R. Desiraju*

Stichwörter:

Intermolekulare Wechselwirkungen ·
Kristall-Engineering · Polymorphie ·
Supramolekulare Chemie ·
Wasserstoffbrücken



Kristall-Engineering, d. h. das Konstruieren von molekularen Festkörpern, ist das Synthetisieren von funktionalen Festkörperstrukturen aus neutralen oder ionischen Baueinheiten, wobei die Aufbaustrategie intermolekulare Wechselwirkungen einbezieht. Wasserstoffbrücken, Koordinationsbindungen und andere, schwächer gerichtete Wechselwirkungen definieren Unterstrukturmuster, die in der Literatur als supramolekulare Synthone oder sekundäre Baueinheiten bezeichnet werden. Das Kristall-Engineering weist beträchtliche Überlappungen mit der supramolekularen Chemie, der Röntgenkristallographie, den Materialwissenschaften und der Festkörperchemie auf, es bildet aber dennoch eine eigenständige Disziplin. Das Gebiet hebt die herkömmlichen Trennungslinien von organischer, anorganischer und physikalischer Chemie auf, sodass Ideen und Techniken aus unterschiedlichsten Forschungsbereichen einfließen. Der vorliegende Aufsatz soll einige aktuelle Herausforderungen in diesem sich schnell entwickelnden Gebiet beleuchten. Zu den behandelten Themen gehören die Beschaffenheit von intermolekularen Wechselwirkungen, deren Rolle beim Konstruieren von Kristallstrukturen, die oft voneinander abweichenden Auffassungen über die geometrischen und chemischen Modelle eines Molekülkristalls, die Beziehung dieser Modelle zur Polymorphie, die wissenschaftsgestützte Computervorhersage von Kristallstrukturen sowie Versuche zum Abbilden des Reaktionswegs der Kristallisation.

1. Einführung

Kristall-Engineering ist das rationale Konstruieren von funktionalen molekularen Festkörpern.^[1] Für Festkörper- und Strukturchemiker ist dieses Gebiet von grundlegendem und auch von praktischem Interesse, und es ist auch für all jene von Bedeutung, die andere Arten von organisierten Phasen und Aggregaten entwerfen wollen. Im weiteren Sinn sind die Konzepte des Kristall-Engineerings auf jede Art von intermolekularem Aggregat anwendbar, wie z. B. auf die Protein-Ligand-Erkennung. Das Kristall-Engineering ist also ein sehr weites Gebiet und hat daher Forscher aus vielen verschiedenen Fachgebieten zusammengeführt. Die Ursprünge des Gebiets liegen in der organischen Chemie, insbesondere der organischen Festkörper-Photochemie,^[2] sowie in der physikalischen Chemie, hier speziell in Studien zur Packung von Molekülkristallen.^[3] Entscheidende Arbeiten aus diesen Disziplinen stammen unter anderem von G. M. J. Schmidt (50er bis 70er Jahre) und A. I. Kitaigorodskii (40er bis 80er Jahre). Im Lauf der 80er Jahre entwickelte sich das Kristall-Engineering zu einer eigenständigen Disziplin und zog die Aufmerksamkeit von Kristallographen, Festkörperchemikern, Theoretikern und anorganischen Chemikern auf sich.^[4–6] Gegenwärtig arbeiten mehr als 150 unabhängige Arbeitsgruppen auf dem Gebiet, und es existieren zwei eigene Fachzeitschriften – *Crystal Growth and Design* der ACS und *CrystEngComm* der RSC –, die sich dem Thema widmen. Eine Arbeitsdefinition des Kristall-Engineerings, die ich in meinem Buch von 1989 gegeben habe^[1] – „Das Ver-

Aus dem Inhalt

| | |
|---|------|
| 1. Einführung | 8493 |
| 2. Design und Funktion von Kristallen | 8495 |
| 3. Intermolekulare Wechselwirkungen | 8497 |
| 4. Kristallpackung und Polymorphie. Der holistische Kristall | 8498 |
| 5. Kristallstrukturvorhersage | 8501 |
| 6. Kristallisationsmechanismen | 8502 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick | 8506 |

ständnis der intermolekularen Wechselwirkungen im Rahmen der Kristallpackung und die Anwendung dieses Verständnisses zum Entwurf von neuen Festkörpern mit gewünschten physikalischen und chemischen Eigenschaften“ – scheint sich bewährt zu haben, wobei das Gebiet gegenwärtig drei getrennte, aufeinander aufbauende Aufgabenbe-

reiche umfasst: 1) die Untersuchung von intermolekularen Wechselwirkungen; 2) die Untersuchung von Packungsarten im Rahmen dieser Wechselwirkungen mit dem Ziel, eine Designstrategie festzulegen; 3) die Untersuchung von Kristalleigenschaften und ihre Feinabstimmung durch gezieltes Modifizieren der Packung. Diese drei Stufen stehen für das „Was“, „Wie“ und „Warum“ des Kristall-Engineerings.

Bei der Vielzahl an Forschern, die mit den unterschiedlichsten Perspektiven an das Thema herangehen, müssen die Meinungen darüber, was Kristall-Engineering ist und wozu es dienen kann, zwangsläufig auseinandergehen.^[7–26] Solche unterschiedlichen Auffassungen hängen sicher oft mit Dingen wie persönlichem Stil und Geschmack zusammen. Zwei grundlegende Aspekte des Kristall-Engineerings stehen jedoch außerhalb der Debatte: dass es eine Art von Synthese ist und dass ein Molekülkristall ein supramolekulares Gebilde darstellt. Diese Vorstellungen haben ihre Wurzeln in den 90er Jahren und müssen im Kontext der allgemeineren Trends in der chemischen Forschung dieser Zeit gesehen werden.

[*] Prof. Dr. G. R. Desiraju
School of Chemistry, University of Hyderabad
Hyderabad 500 046 (Indien)
Fax: (+91) 40-23010567
E-Mail: gautam_desiraju@yahoo.com
Homepage: <http://202.41.85.161/~grd/>

1.1. Supramolekulare Synthese

Aus den Worten von Lehn, dass sich ein Supramolekül zu einem Molekül verhält wie eine intermolekulare Wechselwirkung zu einer kovalenten Bindung,^[27] folgt, dass ein Kristall als eine supramolekulare Einheit angesehen werden kann – eine Vorstellung, die erstmals von Dunitz explizit formuliert wurde („*Ein Kristall ist ... das Supramolekül par excellence*“) – und dass das Verständnis und die Beherrschung der intermolekularen Wechselwirkungen für die Synthese von Kristallen ebenso unerlässlich sind wie die Beherrschung der kovalenten Bindung für die Synthese von Molekülen.^[28] Sinngehalt und Realisierung supramolekularer Synthesen entwickelten sich Mitte der 90er Jahre nebeneinander, wobei in diesem Zusammenhang drei Übersichtsartikel bemerkenswert sind. Der erste erschien Anfang 1995 von Whitesides und Mitarbeitern und erläuterte den Unterschied zwischen der kovalenten und der supramolekularen Synthese.^[29] Erstere ist enthalpisch gesteuert, und die Produkte entstehen oft kinetisch kontrolliert, während im zweiten Fall die beteiligten Energien viel kleiner sind, und die Produkte eine Balance von Enthalpie und Entropie widerspiegeln. Bei der Diskussion wird davon ausgegangen, dass in beiden Fällen die Produkte in Lösung entstehen. Bei der Kristallisation, die ein weitgehend kinetisch kontrollierter Vorgang ist, ist dies aber nicht der Fall, und im zweiten der genannten Übersichtsartikel, der Ende 1995 erschienen ist, habe ich das Konzept der supramolekularen Synthone vorgestellt, kinetisch definierten Struktureinheiten, die im Idealfall die zentralen Merkmale einer Kristallstruktur repräsentieren und die wesentlichen Merkmale der Kristallstruktur hinsichtlich der molekularen Erkennung umfassen.^[30] Ein Synthon besteht aus molekularen Fragmenten und den supramolekularen Verknüpfungen zwischen ihnen, wobei es sich nicht unbedingt nur um Wasserstoffbrücken und andere gerichtete Wechselwirkungen handeln muss. Eine wichtige und in der Tat entscheidende Annahme liegt darin, dass ein supramolekulares Synthon, trotz seiner vereinfachenden Definition, eine vernünftige Näherung für den gesamten Kristall darstellt.^[31] Im dritten der genannten Übersichtsartikel, der 1997 folgte und den treffenden Titel „*Synthetic Supramolecular Chemistry*“ trägt, erörtern die Autoren Fyfe und Stoddart Vorgänge sowohl in Lösung als auch bei der Kristallisation.^[32] Während Whitesides

des und Stoddart allgemein „nulldimensionale“ supramolekulare Objekte als Syntheseziele betrachteten, galt mein Übersichtsartikel ausschließlich dem Kristall, also einem dreidimensionalen Objekt. Beide Arten von Zielstrukturen (nulldimensionalen oder höherdimensionalen) haben ihren eigenen Reiz und bringen ihre eigenen Schwierigkeiten mit sich. Da sich aber der Rest dieses Aufsatzes mit Kristallen beschäftigen wird, ist hier die richtige Stelle, um die eleganten Ansätze von Fujita,^[33,34] Stang,^[35] Raymond,^[36] Mirkin^[37] und Stoddart^[38] (um nur einige zu nennen) zur Synthese von nulldimensionalen supramolekularen Strukturen zu erwähnen. In diesen Fällen sind entropische Betrachtungen von größter Bedeutung, und das Supramolekül liegt in Lösung vor, bevor es einen Kristall bildet – letzterer mag für eine strukturelle Charakterisierung vielleicht erforderlich sein, die Kristallisation ist dabei aber nicht Teil der eigentlichen Synthese.

1.2. Vereinfachen des Problems

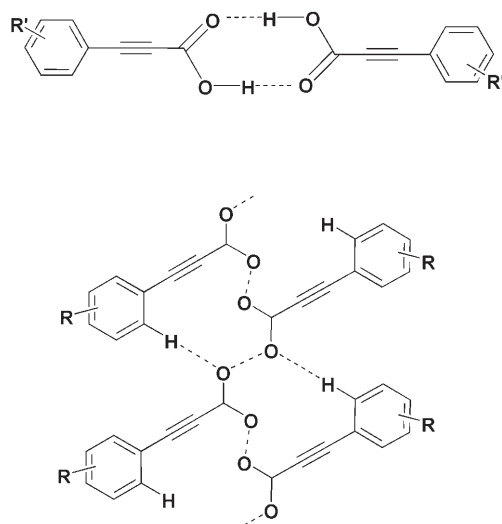
Wie verhält es sich nun mit dem Kristall? Wenn man behauptet, der Kristall sei eine supramolekulare Einheit, so gesteht man gleichzeitig damit ein, dass es unmöglich ist, aus der Struktur des einzelnen isolierten Moleküls die Struktur des Kristalls vorherzusagen oder direkt vorauszusehen. Das Wesen der supramolekularen Chemie liegt darin, dass die Struktur und die Eigenschaften der komplexen Einheiten (Supramoleküle, Kristalle) nicht unmittelbar aus den Strukturen und Eigenschaften der einfachen Einheiten (Moleküle) vorhergesagt werden können. Kristalle stellen eine höhere Ebene der Komplexität dar als Moleküle, und eine Kristallstruktur ist eine emergente Eigenschaft, die also erst im Zuge der Kristallisation entsteht.^[39] Das Hauptziel des Kristall-Engineerings ist das Aufbauen von Kristallstrukturen aus Molekülstrukturen. Dies ist der eigentliche Syntheseschritt, und in Anbetracht der emergenten Natur der Kristallstruktur ist dieser Schritt keinesfalls trivial. Um eine Synthesestrategie zu entwickeln, zieht man einen Retrosyntheseschritt heran, der die Kristallstruktur zu einer kleineren Einheit – dem Synthon – vereinfacht. Stellen wir uns ein Molekül vor, das aus mehreren Funktionalitäten oder funktionellen Gruppen besteht (F_1, F_2, \dots, F_n); diese nähern sich bei der Kristallisation durch einen Vorgang der molekularen Erkennung, bei dem schwache Wechselwirkungen auftreten, einander an und bilden supramolekulare Synthone (S_1, S_2, \dots, S_n). Durch Verknüpfung von bestimmten supramolekularen Synthonen wird jede Kristallstruktur auf eindeutige Weise festgelegt. Wenn die kinetischen Faktoren hinreichend dominieren und die Moleküle (etwa M_2, M_3, M_5) bestimmte Funktionalitäten enthalten, können manche Synthone (etwa S_1 und S_3) unveränderlich auftreten, unabhängig von der Beschaffenheit der übrigen molekularen Funktionalitäten. Genau diese Situation strebt man beim Kristall-Engineering an, wobei dann eine Reihe von verwandten Molekülen ausgemacht werden kann, die (über die Bildung von gleichbleibenden Synthonen) eine Reihe von verwandten Kristallen bilden wird. Dies ist aber nur eine Idealsituation, und nicht selten treten ernste Probleme in der Form auf, dass keine Entsprechung von Mole-



Gautam R. Desiraju (geboren 1952 in Madras, Indien; Promotion an der University of Illinois, 1976) forscht seit über zwei Jahrzehnten auf dem Gebiet des Kristall-Engineerings und befasst sich insbesondere mit strukturellen Aspekten der Wasserstoffbrücke und anderer intermolekularer Wechselwirkungen. Er ist Autor zweier maßgeblicher Bücher zu diesen Themen (*The Design of Organic Solids* und *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*) und hat mehrere hochrangige Auszeichnungen erhalten, u. a. den Alexander von Humboldt-Forschungspreis (2000) und den Third World Academy of Sciences Award in Chemistry (2000). Er ist Mitglied der Redaktionsbeiräte von *Chemistry—An Asian Journal*, *Crystal Growth & Design* und *CrystEngComm*.

külstruktur und Kristallstruktur ersichtlich ist. Hierfür kann es mehrere Gründe geben: 1) Die Zahl der möglichen – und miteinander konkurrierenden – supramolekularen Synthone kann schon bei einer geringen Zunahme an molekularer Funktionalität sehr groß werden, da alle intermolekularen Wechselwirkungen schwach sind; 2) der störende Einfluss entfernt liegender molekularer Funktionalitäten auf die Struktur kann sehr wechselhaft und unvorhersehbar sein; 3) das Kohlenwasserstoffgerüst eines organischen Moleküls, das in der Molekülchemie im Allgemeinen nicht als funktionelle Gruppe angesehen wird, ist sehr wohl eine eigenständige supramolekulare Funktionalität, die die Wechselwirkungen von stärker polaren Resten stets stören wird. Der letztgenannte Punkt ist vermutlich am schwierigsten zu behandeln.

Der störende Einfluss entfernt liegender Funktionalitäten kann am Beispiel der Kristallstrukturen der substituierten Phenylpropionsäuren veranschaulicht werden. Carbonsäuren bilden im Kristall entweder das verbreitete Dimer- oder das seltenere Catemermuster (Schema 1). Sowohl das Catemer



Schema 1. Dimer- (oben) und Catemerstruktur (unten) von Phenylpropionsäuren. Im Unterschied zu anderen Carbonsäuren dominiert in dieser Familie das Catemer.

als auch das Dimer weisen zwei OH...O-Wasserstoffbrücken pro Carbonsäuregruppe auf, sodass die Ursache für das seltene Auftreten des Catemers an anderer Stelle liegen muss. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich nachweisen, dass die Bildung des Catemers nur in Verbindung mit einer unterstützenden Wasserstoffbrücke (z. B. CH...O) von einer anderen Stelle des Moleküls aus möglich ist.^[40] Diese Bedingung ist innerhalb der Familie der substituierten Phenylpropionsäuren weitgehend erfüllt. Es ist nicht leicht zu ermitteln, wann, warum und wie diese unterstützende Wechselwirkung auftritt. Wir haben über den Zeitraum eines Jahrzehnts mindestens 30 bis 40 entsprechende Kristallstrukturen untersucht,^[41] bevor wir unsere Schlüsse ziehen konnten. Das Verständnis von Kristallstrukturen ist letztlich gleichbedeutend mit dem Erkennen von Mustern. Je mehr Kristallproben

untersucht werden, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, immer komplexere Molekül→Kristall-Algorithmen zu erkennen. Es scheint, als ob sich dabei letzten Endes Brute-Force-Algorithmen durchsetzen werden.

1.3. Thema des Aufsatzes

Vor dem oben dargestellten Hintergrund möchte ich einige wichtige Probleme und Aufgaben des modernen Kristall-Engineerings benennen und diskutieren. Es wird sich um eine subjektive Sicht handeln, und ein Überblick über all die interessanten und nützlichen Studien, die dieses sich rasant entwickelnde Gebiet derzeit erlebt, ist weder brauchbar noch möglich. Sehr intensive industrielle und akademische Forschungsanstrengungen gelten derzeit z. B. der Polymorphie^[42,43] oder dem Auftreten von unterschiedlichen Kristallformen von Arzneimitteln und pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs; „active pharmaceutical ingredients“), speziell auch im Hinblick auf rechtliche Aspekte; eine Diskussion der API-Polymorphie^[44] wird jedoch nicht Thema dieses Aufsatzes sein, ebenso wenig wie die Erweiterung des Wirkstoff-repertoires etwa durch die Herstellung von Cokristallen.^[45] Zweifellos hat das Phänomen der Wirkstoffpolymorphie dazu geführt, dass das Kristall-Engineering ein breiteres wissenschaftliches Interesse gefunden hat. Das Studium der Polymorphie bietet aber noch weitaus grundlegendere Aspekte, die weit über rechtliche Fragen hinausreichen: Es könnte den Schlüssel zu den Geheimnissen der Kristallisation bereithalten.

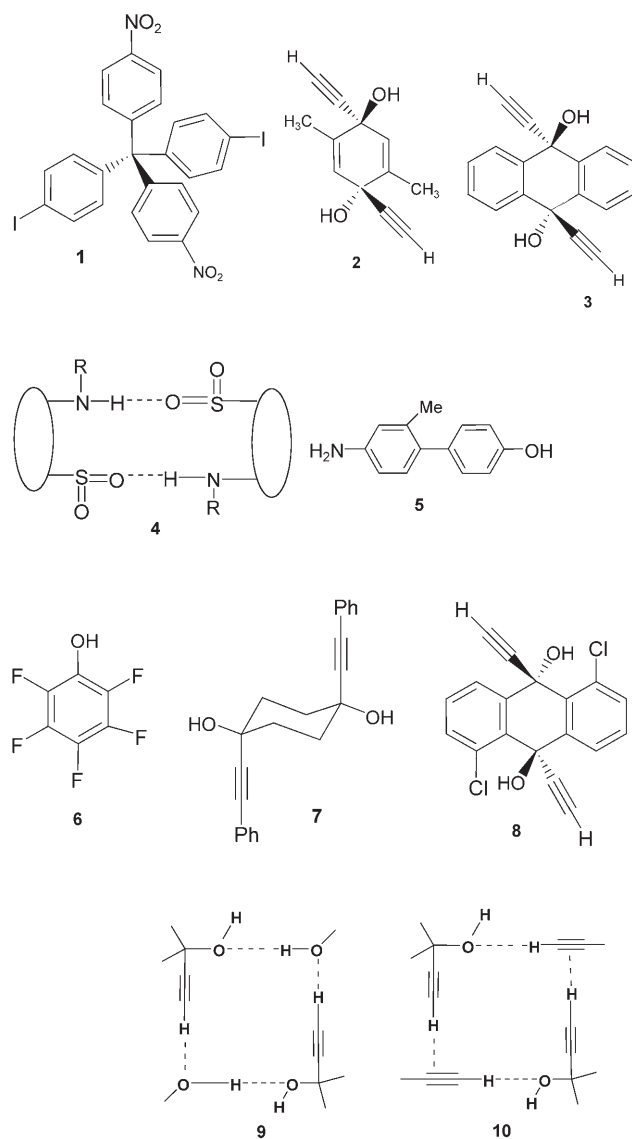
2. Design und Funktion von Kristallen

Kristallstrukturen vorhersagen zu können, ist der erste Schritt hin zu einer gezielten Feineinstellung von Eigenschaften. Dabei ist es von geringem Nutzen, wenn eine Kristallstruktur sehr empfindlich auf kleine Änderungen des zugrundeliegenden Moleküls reagiert, wie sie zum Optimieren der Kristalleigenschaften erforderlich sind. Im Idealfall wird eine Kristallstruktur von Sätzen robuster intermolekularer Wechselwirkungen mit annähernd orthogonaler Ausrichtung zusammengehalten, wobei jeder dieser Sätze unabhängig voneinander manipulierbar sein sollte. Das Kristall-Design scheint sich in zwei getrennten Linien entwickelt zu haben, die organischen und metallorganischen Verbindungen entsprechen; beide Klassen unterscheiden sich dahingehend, dass sich die zugehörigen Strukturen in unterschiedlichem Ausmaß manipulieren lassen.

Das Hauptproblem beim Entwerfen eines rein organischen Kristalls liegt darin, dass eine dreidimensionale Struktur mit vergleichbaren (und starken) Wechselwirkungen in allen drei Raumrichtungen eine Molekülstruktur verlangt, die selbst dreidimensional sein sollte. Dies würde aliphatische Moleküle nahelegen, gerade diese Substanzklasse ist aber bislang nur wenig untersucht worden. Eine bemerkenswerte Ausnahme bilden die organischen diamantartigen Feststoffe, deren Strukturen sich von der von Ermer beschriebenen Adamantan-1,3,5,7-tetracarbonsäure ableiten, die durch eine

fünffache Durchdringung von offenen Wasserstoffbrücken-netzwerken gekennzeichnet ist.^[46] Offene Gerüststrukturen bieten sich besonders zur Bildung von mikroporösen Strukturen an, und mit einem durchdringungsfreien Aufbau könnte diese Eigenschaft realisiert werden. Allerdings erweist es sich als schwierig, eine gegenseitige Durchdringung zu vermeiden.^[47] Ein weiterer Nachteil dieser tetraedrischen Moleküle liegt darin, dass sie in alle Raumrichtungen funktionell ähnlich sind, sodass eine unabhängige und modulare Manipulation der Funktionalitäten in weiter Ferne liegt. Wir haben einige Arbeiten in diese Richtung unternommen. Das Tetraphenylmethanderivat **1** (Schema 2) wurde hergestellt, um zu ermitteln, ob das Synthion $\text{NO}_2 \cdots \text{I}$ robust genug ist, um als Verbindungsglied zum Aufbau einer diamantartigen Struktur zu fungieren. In diesem Fall würde das unsymmetrische Substitutionsmuster des Moleküls dem Kristall Polarität verleihen.^[48] Die Struktur erfüllte unsere Vorhersage (Raumgruppe *Fdd2*), sie ist aber interpenetrierend. Außerdem war

die Ausbeute des Vorstufenmoleküls (in einer sechstufigen Synthese) so gering, dass dies kein gangbarer Weg für ein allgemeines Kristall-Engineering ist (Abbildung 1).



Schema 2. Beispiele von Molekülen und Synthonen, die in diesem Aufsatz behandelt werden.

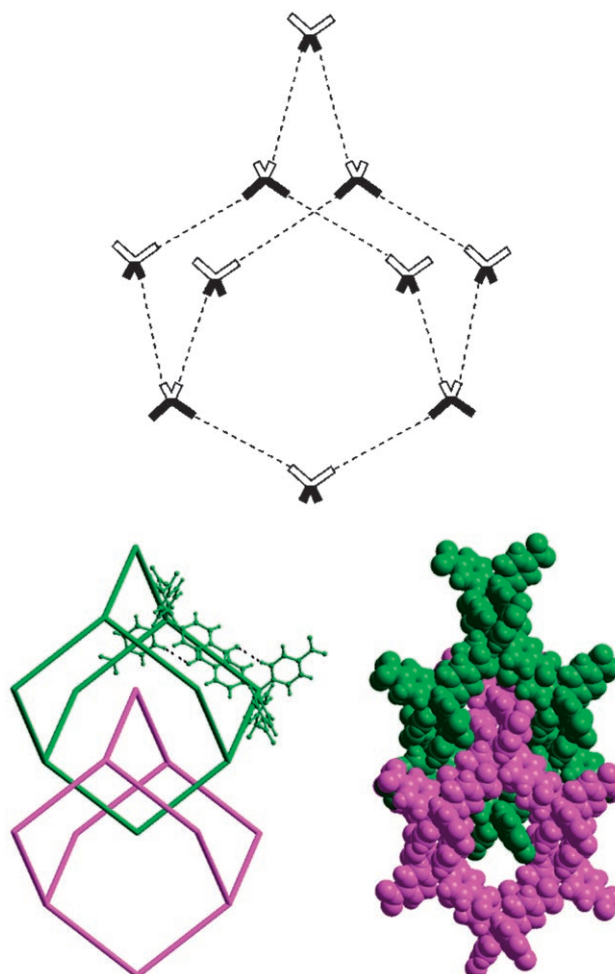


Abbildung 1. Kristall-Engineering eines polaren Netzwerks: Ein unsymmetrisch substituiertes Tetraphenylmethan (in diesem Fall ein Dinitro-diiod-Derivat) mit einer hinreichend robusten Heteroatom-Wechselwirkung (in diesem Fall $\text{NO}_2 \cdots \text{I}$) erzeugt einen polaren Kristall.

Aromatische Moleküle sind eingehend untersucht worden. In der Kristallstruktur sind in diesem Fall manche intermolekularen Wechselwirkungen aufgrund ihrer speziellen Beschaffenheit ($\pi \cdots \pi$, $\text{CH} \cdots \text{O}$) viel schwächer als andere Wechselwirkungen, z.B. $\text{OH} \cdots \text{O}$ - und $\text{NH} \cdots \text{O}$ -Wasserstoffbrücken, die in andere Raumrichtungen gehen. Aus diesem Grund ist eine zweidimensionale Strukturkontrolle in der Ebene der aromatischen Ringe leicht zu erzielen, in der dritten Dimension gelingt dies aber kaum. Hier liegt die Herausforderung darin, strukturelle Störungen durch konkurrierende Wechselwirkungen zu vermeiden. Wir haben eine Familie von geminalen Alkinolen untersucht, eine Verbindungsgruppe, bei der die supramolekularen Strukturen verwandter Moleküle besonders inkonsistent sind. Der Grund dafür ist, dass die beiden Wasserstoffbrückendonoren (OH , CH) und die beiden Wasserstoffbrückenakzeptoren (OH , $\text{C} \equiv \text{C}$) eng benachbart angeordnet und daher sterisch

gehindert sind,^[49] sodass die Donor- und Akzeptorstärken stark variieren und alle vier möglichen Wasserstoffbrücken ($\text{OH}\cdots\text{O}$, $\text{CH}\cdots\text{O}$, $\text{OH}\cdots\pi$, $\text{CH}\cdots\pi$) von vergleichbarer Wichtigkeit sind, was die Struktur unvorhersehbar macht. Dennoch konnten wir auch in dieser so wechselhaften Verbindungsgruppe gewisse strukturelle Regelmäßigkeiten finden. Beispielsweise sind die Kristallstrukturen des Dimethylderivats **2** (Schema 2) und des Anthracenderivats **3** bis in die feinsten Details des Wasserstoffbrückenmusters gleich (Ab-

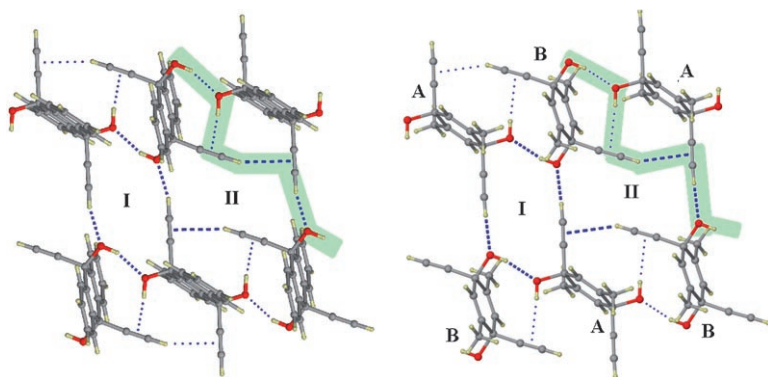


Abbildung 2. Isostrukturalität von geminalen Dimethyl- und Anthracenalkinolen. Das Anthracenderivat **3** (links) bildet eine Schicht aus Wasserstoffbrücken in der Papierebene, während die Benzolringe in die Ebene hinein und aus ihr heraus ragen. Die gleiche Schicht von Wasserstoffbrücken tritt auch beim Dimethylderivat **2** auf (rechts), wobei die Methylgruppen nach oben und unten zeigen (A und B bezeichnen symmetrieunabhängige Moleküle). In beiden Fällen greifen diese zweidimensionalen Muster mit ihren dazu senkrecht angeordneten Substituenten ineinander. Das kooperative Wasserstoffbrückennetzwerk ist in beiden Abbildungen grün dargestellt. Die Synthone I und II entsprechen **9** und **10** in Schema 2. Es ist zu beachten, dass I und II in beiden Strukturen auf die gleiche Weise aneinandergrenzen.

bildung 2). Dabei ersetzen die Methylgruppen von **2** die anellierte Benzolringe von **3** – man kann sie tatsächlich als verkümmerte Benzolringe ansehen –, und die charakteristischen kooperativen Wasserstoffbrückenketten $\text{OH}\cdots\text{OH}\cdots\text{C}\equiv\text{CH}\cdots\text{C}\equiv\text{CH}\cdots\text{OH}\cdots$, die ein kontinuierliches Muster bilden, kommen in beiden Strukturen vor. Diese geminalen Alkinole zeigen in ihrer Kristallpackung einen unerwarteten Grad der Dreidimensionalität. Die Wasserstoffbrücken sind in einer Schicht angeordnet, während die Arylreste senkrecht dazu ineinander greifen. Die Isostrukturalität zwischen dem Dimethyl- und dem Anthracen-Derivat ist eine Folge davon, dass die Wechselwirkungen der Wasserstoffbrückenschichten von denen der Kohlenwasserstoffreste isoliert sind. Dabei ist interessant, dass das tetraedrische C-Atom und die verschiedenen Wechselwirkungen, die von den an dieser Position befindlichen Substituenten ausgehen, in ganz zentraler Weise an der Strukturbildung beteiligt sind – und das C-Atom ist in der Tat aliphatisch.

All dies hat noch nicht viel mit funktionellen Kristallen zu tun. Die vielversprechendsten Möglichkeiten in dieser Richtung bieten Strukturen mit metallorganischem Gerüst (MOFs; metal organic frameworks), die zur größeren Klasse der Koordinationspolymere zählen.^[10,50–53] Ein polyvalentes (Übergangs)metallion wirkt als mehrdimensionale „Nabe“, von der organische „Speichen“ ausgehen, die die einzelnen

Naben zu einer dreidimensionalen Struktur verbinden. Die Unterscheidung zwischen der Koordinationschemie im Allgemeinen und Koordinationspolymeren im Kontext von Kristall-Design und Kristall-Engineering wurde erstmals von Robson vorgenommen, der nachwies, dass metallorganische Verbindungen aufgrund der Stärke der Wechselwirkungen einen Grad an struktureller Modulierbarkeit aufweisen, der für rein organische Stoffe unbekannt ist.^[54] Bald waren Strategien zur Vermeidung struktureller Durchdringung entwickelt, mit denen große Gerüststrukturen erhalten werden konnten. Die großen Hohlräume, die in solchen Strukturen vorhanden sind, konnten zur Aufnahme von Gastmolekülen unterschiedlicher Art genutzt werden. Diesen Koordinationspolymeren der ersten Generation, bei denen das Wirtgerüst beim Entfernen des Gasts zusammenbrach, folgten rasch robustere Verbindungen der zweiten Generation, bei denen das Wirtgerüst auch im evakuierten Zustand stabil ist. Besonders hervorzuheben sind Arbeiten von Yaghi über MOFs, die große Mengen Wasserstoff aufnehmen können.^[55] Die Herausforderung liegt nun darin, ein MOF mit einer interessanten Eigenschaft (z.B. Speicherung von Wasserstoff) herzustellen, das industriell konkurrenzfähig ist und zu einer Produktion im technischen Maßstab führen kann.^[56] Verbindungen der dritten Generation weisen ferner eine Funktion auf, die mit einem flexiblen Wirtgerüst zusammenhängt. Von wegweisender Bedeutung sind hier Arbeiten von Kitagawa und Mitarbeitern, die einen metallorganischen Feststoff entwickelten, der zwischen Acetylen und CO_2 – also zwei Molekülen mit sehr ähnlicher

Form und Größe – unterscheiden kann.^[57,58] Der Wirt, der anfangs zusammengeklappt vorliegt, expandiert bei Kontakt mit Acetylen, das schnell absorbiert wird, während im Fall von CO_2 keine vergleichbare Affinität vorhanden ist. Es zeigt sich, dass der Acetylgast letztendlich über $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken an den Wirt bindet; diese Wechselwirkung ist hinreichend spezifisch, um die Expansion des Wirtgerüsts und zugleich das Eintreten des Gastmoleküls zu bewirken. Die Rolle von $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Kontakten in Kristallen ist allgemein diskutiert worden,^[59–61] und es stellt sich die Frage, ob sie bestimmte strukturdirektierende Rollen spielen oder die Kristallpackung nur als unbeteiligte „Zuschauer“ begleiten. Das oben genannte Beispiel von Kitagawa zeigt, dass $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen spezifisch und bindend sind; sie „saugen“ die Acetylenmoleküle buchstäblich in das Wirtgerüst hinein.

Form und Größe – unterscheiden kann.^[57,58] Der Wirt, der anfangs zusammengeklappt vorliegt, expandiert bei Kontakt mit Acetylen, das schnell absorbiert wird, während im Fall von CO_2 keine vergleichbare Affinität vorhanden ist. Es zeigt sich, dass der Acetylgast letztendlich über $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken an den Wirt bindet; diese Wechselwirkung ist hinreichend spezifisch, um die Expansion des Wirtgerüsts und zugleich das Eintreten des Gastmoleküls zu bewirken. Die Rolle von $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Kontakten in Kristallen ist allgemein diskutiert worden,^[59–61] und es stellt sich die Frage, ob sie bestimmte strukturdirektierende Rollen spielen oder die Kristallpackung nur als unbeteiligte „Zuschauer“ begleiten. Das oben genannte Beispiel von Kitagawa zeigt, dass $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen spezifisch und bindend sind; sie „saugen“ die Acetylenmoleküle buchstäblich in das Wirtgerüst hinein.

3. Intermolekulare Wechselwirkungen

Nach Metallkoordinationsbindungen und ionischen Bindungen sind Wasserstoffbrücken die stärksten Wechselwirkungen beim Kristall-Engineering. Sie sind richtungsspezifisch, was für das Kristall-Design, bei dem sie weithin verwendet werden, ausgesprochen günstig ist. Dabei scheint das Kriterium von Robertson, demzufolge die Zahl der Wasser-

stoffbrücken in einer Kristallstruktur maximal ist,^[62] beinahe immer erfüllt zu sein, wobei Gabelung und Hydratation eingesetzt werden, um die Wasserstoffbrückenkapazitäten aller Donoren und Akzeptoren zu sättigen. Kleine organische Moleküle enthalten im Allgemeinen mehr Akzeptoren als Donoren, sodass „freie“ XH-Gruppen äußerst selten sind. Das Gegenteil ist bei makromolekularen Strukturen der Fall, bei denen mehr Donoren (wenn man CH-Gruppen mitzählt) als Akzeptoren vorhanden sind; infolge dessen sind alle verfügbaren Akzeptoren gesättigt – auch die π -Ringe –, wobei z.B. XH $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auftreten.^[63] Wasserstoffbrücken sind mittlerweile so gut verstanden, dass es über die Wechselwirkung selbst nur noch wenig Überraschendes zu erfahren gibt.^[59,60,64] Allerdings ist die Verwendung einiger der exotischeren Spielarten (metallorganisch,^[65,66] ladungsunterstützt,^[67] blauverschoben^[68]) für ein routinemäßiges Kristall-Engineering wenig erforscht. Es sind auch molekulare anorganische Systeme untersucht worden,^[69] und die gut bekannte aurophile Au \cdots Au-Wechselwirkung wird im Zusammenhang des Kristall-Engineerings beschrieben.^[70] Auch die Uranylgruppe ist erwähnt worden.^[71] Es gibt sogar einen rechnergestützten Entwurf eines molekularen Quasikristalls.^[72]

Was intermolekulare Wechselwirkungen betrifft, liegt die supramolekulare Chemie der CF-Gruppe – des „organischen“ Fluors – an der äußersten Grenze dessen, womit man sich in diesem Zusammenhang beschäftigt. Fluor ist so elektronegativer und unpolarisierbar, dass es nur sehr widerwillig nichtbindende Wechselwirkungen eingeht. Dunitz hat darauf hingewiesen, dass die CF \cdots HO-Wasserstoffbrücke außerordentlich selten ist.^[73] Obwohl F stärker elektronegativer ist als O und N, ist die CF-Gruppe ein schlechterer Wasserstoffbrückenakzeptor als CNH₂ und COH. CF \cdots HC-Wechselwirkungen sind sehr schwach und scheinen nur bei Verbindungen wie Polyfluorbenzolen, bei denen die Acidität der CH-Gruppen weit erhöht ist, die Merkmale von Wasserstoffbrücken aufzuweisen.^[74] Auch scheint es eine hinreichende theoretische Grundlage für ihre Existenz zu geben.^[75] Die Natur mutmaßlicher F \cdots F-Wechselwirkungen ist uns nicht bekannt, da Fluor in supramolekularer Hinsicht ein sehr komplexes Element ist. Wenn bei einem Kohlenwasserstoff die H-Atome nacheinander durch F-Atome ersetzt werden, steigt der Siedepunkt anfangs an (wie erwartet), nimmt dann aber wieder ab. Zum Beispiel betragen die Siedepunkte von Methan und seinen Fluorderivaten: CH₄ (–161.5°C), CH₃F (–78.4°C), CH₂F₂ (–51.7°C), CHF₃ (–82.2°C), CF₄ (–128.0°C). Ein solches Verhalten wird bei den anderen Halogenen nicht beobachtet. Beispielsweise betragen die Siedepunkte der entsprechenden Chlormethane: CH₃Cl (–24.2°C), CH₂Cl₂ (39.5°C), CHCl₃ (61.2°C), CCl₄ (76.0°C). Bisher konnte diese Anomalie nicht befriedigend erklärt werden. Liegt der Grund in einer gewissen F \cdots F-Abstoßung? Tatsächlich stößt sich Fluor in Kristallen „selbst ab“, wie in den Arbeiten von Hulliger^[76] und Fourmigué^[77] gezeigt worden ist. Ungewöhnlich ist auch, dass so genannte „fluorige“ Verbindungen mit vielen C-F-Bindungen (z.B. Teflon) weder hydrophil noch hydrophob sind.^[78] Und letztlich bin ich mir nicht sicher, was ein Van-der-Waals-Radius von (organischem) Fluor tatsächlich zu bedeuten hat,^[79] wenn dieses

Element mit keinem anderen Element nennenswerte intermolekulare Wechselwirkungen eingeht. Das Verhalten des „organischen“ Fluors zu verstehen, ist eine der großen Herausforderungen im Kristall-Engineering. Ein Erfolg auf diesem Gebiet könnte zu industriellen Anwendungen^[80] führen und, wie von Diederich angemerkt wurde,^[81] wichtige Auswirkungen auf die biologischen Wissenschaften und das Gebiet der Wirkstoffentwicklung haben.

4. Kristallpackung und Polymorphie. Der „holistische“ Kristall

Wir werden nun die Packung organischer Molekülkristalle von zwei verschiedenen Blickrichtungen aus betrachten. Der ursprüngliche Ansatz, der auf einer geometrischen Grundlage steht, geht auf Kitaigorodskii zurück^[3] und nimmt Wechselwirkungen zwischen Molekülen als schwach und ungerichtet an; ferner wird angenommen, dass alle Wechselwirkungen mit zunehmendem Abstand auf die etwa gleiche Weise abnehmen. In diesem isotropen Modell werden Kristallstrukturen durch eine dichte Packung bestimmt. Die Struktur, die den zur Verfügung stehenden Raum am ökonomischsten nutzt, ist die beste, und Moleküle kristallisieren so, dass sich Ausbuchtungen an der Oberfläche des einen Moleküls in Vertiefungen in der Oberfläche des anderen fügen. Das „6-exp-Potential“ (oder seine Spielarten), das üblicherweise zur Beschreibung dieser Situation verwendet wird, impliziert anziehende Wechselwirkungen bei großen Abständen und abstoßende Wechselwirkungen bei kleinen Abständen; beide Arten von Wechselwirkungen bestimmen auch die Molekülform.^[82] Dieses Modell, bei dem gerichteten intermolekularen Wechselwirkungen keine wesentliche Rolle zukommt, wurde in der jüngeren Vergangenheit von Dunitz und Gavezzotti vertreten, die mehrere Kristallstrukturen vorgestellt haben, bei denen eine dichte Gesamtpackung die bestimmende Größe zu sein scheint, und nicht spezifische Wechselwirkungen.^[83–85] Kitaigorodskii selbst war bezüglich der Rolle von Wasserstoffbrücken und Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen in Kristallstrukturen vorsichtig.^[86] In der Realität sind Wasserstoffbrücken in Kristallen sehr wichtig; Moleküle mit funktionellen Gruppen, die Wasserstoffbrücken bilden können, setzen diese Gruppen beinahe immer bei solchen Wechselwirkungen ein.^[62] Bei schwächeren Wasserstoffbrücken nimmt die anisotrope Komponente in der Packung ab, verschwindet aber nie völlig.^[87] Diese Wechselwirkungen können durch elektrostatische Terme in einem Standardsatz empirischer isotroper Potentiale modelliert werden, wobei aber nur eine näherungsweise Beschreibung eines Molekülkristalls erhalten wird. Kitaigorodskii sah dies als unproblematisch an: Nach seiner Meinung war es besser, eine angenäherte Theorie für alle Kristalle zu haben, als eine ausgefeilte Theorie, die nur auf Benzol und Urotropin anwendbar wäre.^[3] Er fügte auch an (in einer späteren Arbeit),^[88] dass zur Beschreibung der Kristallpackung Atompotentiale nicht einmal notwendig sind. Seither sind viele Jahrzehnte vergangen, und wir fragen uns: Können wir es heute besser machen?

Ein Kristall kann auch auf der Grundlage von chemischen Faktoren betrachtet werden, d. h. auf der Grundlage von gerichteten Wechselwirkungen der Heteroatome. In einer wesentlichen Vereinfachung könnte man die Annahme treffen, dass es genügt, nur die starken Wasserstoffbrücken wie $\text{NH}\cdots\text{O}$ und $\text{OH}\cdots\text{O}$ zu berücksichtigen. Man könnte diese Vereinfachung sogar noch weiter treiben und behaupten, dass die Wasserstoffbrücke zwischen dem besten Wasserstoffbrückendonator und dem besten Akzeptor die wichtigste Wechselwirkung im Kristall sei, und dass sie dann typischerweise auch gebildet wird. Dieses Modell, das ursprünglich von Etter vorgeschlagen wurde, bedingt eine Hierarchie der Wasserstoffbrücken: Die Donoren und Akzeptoren bilden Paare in der Reihenfolge ihrer Stärke, und Kristallstrukturen können dann – hoffentlich – auf dieser Grundlage verstanden werden.^[89] Es sind empirische „Regeln“ für Wasserstoffbrücken in Kristallen vorgeschlagen worden, einschließlich bestimmter „Regeln“ für bestimmte funktionelle Gruppen, und es wurden Beispiele beschrieben, die solche „Regeln“ erfüllen.^[90] Ausnahmen sind jedoch häufig, und es gibt auch Beispiele, die dem hierarchischen Modell nicht folgen.^[91–93] Rückschauend betrachtet sollte vieles davon höchstens als Richtlinie und nicht als formale Regel betrachtet werden, und mit zunehmender Anzahl und Vielfalt der ermittelten Kristallstrukturen werden die Ausnahmen von heute zu den Regeln von morgen. Tatsächlich hatte dies schon Etter eingeräumt und angemerkt, „dass sich die Regeln weiterentwickeln sollten, wenn neue Strukturen verfügbar werden.“ Bei polymorphen Verbindungen ist bemerkenswert, dass manche Polymorphe weniger Gelegenheit bieten, eine solche Hierarchie von Wechselwirkungen zu befolgen. Zusammenfassend stellt man fest, dass in dem Maße, wie sich das Gebiet des Kristall-Engineerings in all seiner Breite und Tiefe entwickelt hat, eine sehr große Zahl von Kristallstrukturen mithilfe der Prinzipien der Wasserstoffbrückenbindung konstruiert worden ist.

Der geometrische Ansatz (ohne strukturelle Richtungsabhängigkeit)^[94] stützt sich auf Energielandschaften zur Unterscheidung möglicher Strukturen, während der chemische Ansatz (strukturelle Richtungsabhängigkeit durch chemische Faktoren) eine Untersuchung der molekularen Merkmale im Realraum erfordert, um so unter verschiedenen Packungsmöglichkeiten zu selektieren. Das Konzept des supramolekularen Synthons bietet einen Mittelweg zwischen diesen Ansätzen, da ein Synthon sowohl Elemente der geometrischen als auch der chemischen Erkennung enthält. In diesem Sinn ist das Konzept des Synthons ein mehr holistischer Ansatz zum Verständnis von Molekulkristallen. Beim Packen eines flachen Moleküls ist die Form ein strukturbestimmender Faktor (geometrische Erkennung), während die Richtung von Wechselwirkungen (chemische Erkennung) schließlich zu einer dichten Packung führt. Betrachten wir die Benzolstruktur: Nennen wir sie eine dicht gepackte Struktur auf der Grundlage der Fischgräteengeometrie, oder ist die Fischgräteengeometrie durch eine gerichtete $\text{CH}\cdots\pi$ -Wasserstoffbrücke bedingt? Man sollte also beachten, dass sich der geometrische und der chemische Ansatz nicht unbedingt gegenseitig ausschließen.

4.1. Thermodynamisch und kinetisch kontrollierte Kristallisation

Das geometrische und das chemische Modell scheinen in ihren idealisierten Extremen gegensätzlich zu sein. Beim geometrischen Modell hat das System alle Freiheiten, sämtliche möglichen Mehrmolekülcluster in Lösung zu erproben, bevor derjenige mit der niedrigsten Energie ausgewählt wird. Diese Cluster aggregieren dann zu größeren Clustern, wobei das System in jedem Stadium den Weg wählen kann, der die Energie minimiert. Manche dieser Vorgänge können zu einem lokalen Minimum führen, aber das System kann sich selbst „korrigieren“, um so letztlich das globale Minimum zu finden. Demgemäß sprechen wir hier von einem „thermodynamischen Kristall“. Beim chemischen Modell sind hingegen die individuellen Wechselwirkungen von überaus entscheidender Bedeutung. Sobald zwischen dem stärksten Donor und dem stärksten Akzeptor erst einmal eine Wasserstoffbrücke entstanden ist, kann sie nicht mehr „rückgängig“ gemacht werden, sodass unweigerlich die nächste Wasserstoffbrücke zwischen dem zweiten Donor und dem zweiten Akzeptor entsteht. Das Resultat ist der „kinetische Kristall“ oder zumindest das Produkt einer von mehreren kinetischen Möglichkeiten der Kristallisation. Wenn wir die Kristallisation als eine supramolekulare Reaktion ansehen, so stellen Polymorphe verschiedene mögliche Reaktionsprodukte dar (Abbildung 3).

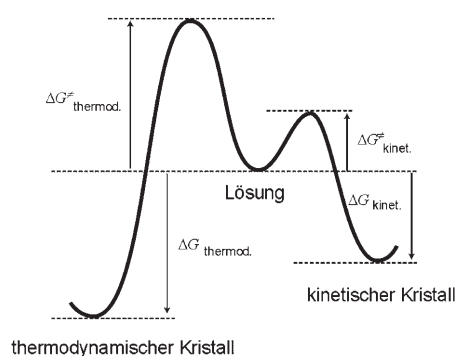


Abbildung 3. Thermodynamisch und kinetisch kontrollierter Verlauf einer Kristallisation (Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [95]).

Bei einer Kristallisation müssen zwei Möglichkeiten beachtet werden: Im einen Fall sind die thermodynamischen und kinetischen Ergebnisse der Kristallisation identisch, was bedeutet, dass der am schnellsten gebildete Kristall immer auch der stabilste ist. Normalerweise ist es dann nicht möglich, Polymorphie (bei Normaldruck) zu beobachten, wie lange man auch experimentieren mag. Ich habe in Vorträgen schon oft ausgeführt, dass Verbindungen wie Benzoesäure, Naphthalin und D-Glucose fast sicher zu dieser Kategorie monomorpher Verbindungen gehören. Im zweiten Fall unterscheidet sich die kinetische Form (eventuell auch mehrere davon) vom thermodynamischen Kristall, sodass man zumindest im Prinzip Polymorphe mehr oder weniger einfach durch geeignete experimentelle Bedingungen erhalten kann.^[95,96] Diese zweierlei Möglichkeiten können zu Missverständnissen führen. Die Kristallstrukturen eindeutig mo-

nomorpher Substanzen (z. B. der vorstehend genannten Verbindungen) sollten den geometrischen und chemischen Modellen in gleicher Weise genügen. Polymorphe Stoffe andererseits sollten entweder dem einen oder dem anderen Modell besser genügen, je nachdem, welches Polymorph selektiert wird. Tatsächlich scheint in verschiedenen Situationen das eine oder das andere Modell gültig zu sein, oder auch beide, sodass es beinahe zwangsläufig zu widersprüchlichen Feststellungen kommen muss, dass nun dieses oder jenes Modell richtig sei oder nicht.^[82–85, 90–93] Nur durch eine systematische Untersuchung polymorpher Systeme ist es möglich, zwischen kinetischen und thermodynamischen Kristallisationswegen zu unterscheiden und die Relevanz des chemischen oder geometrischen Modells für einen bestimmten Molekülkristall zu bewerten.

Solche Untersuchungen gibt es erst seit kurzem. In einer wichtigen Studie fanden unlängst Roy und Nangia, dass das Hydrazon $\text{RSO}_2\text{NHN}=\text{CR}_2$ ($\text{R} = p\text{-Tolyl}$) in Form von drei Polymorphen und einem Pseudopolymorph existiert.^[97] Die nach Differentialkalorimetrie und Berechnungen stabilste Form hat den höchsten Schmelzpunkt (160°C), ohne jedoch die „beste“ Wasserstoffbrücke, nämlich $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$, zu enthalten. Tatsächlich geht die vorhandene NH -Gruppe überhaupt keine Wasserstoffbrücke ein, nicht einmal zu dem als schwacher Akzeptor wirkenden π -Ring. Dennoch ist diese Form um $2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als das energetisch nächste Polymorph, eine kinetische Form mit der „erwarteten“ $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$ -Wasserstoffbrücke (Synthon **4** in Schema 2), das sich bei etwa 140°C zur thermodynamisch stabilen Form umlagert. Die beste Kristallpackung geht also nicht immer mit den besten Wechselwirkungen einher. In einem ähnlichen Fall haben wir gefunden, dass das Biphenylaminophenol **5** (Schema 2) in Form von zwei Konformationspolymorphen vorliegt.^[98] Die kinetische Form weist die „besseren“ Wechselwirkungen in Form einer $\text{NH}\cdots\text{OH}\cdots\text{NH}\cdots\text{OH}$ -Kette auf, die durch kooperative Effekte stabilisiert wird. Es ist bekannt, dass diese kontinuierliche Wasserstoffbrückenkette das bevorzugte Synthon bei Aminophenolen ist.^[99] Die stabilere Form hat die bessere Packung (um $1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$), muss sich aber mit weniger günstigen $\text{OH}\cdots\text{O}$ - und $\text{NH}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkungen begnügen.

Ein noch rätselhafterer Fall ist Alloxan. Eine Polymorphie ist für diese Verbindung nicht bekannt, die stabile Kristallstruktur ist jedoch dahingehend ungewöhnlich, dass dieses an NH -Donoren und $\text{C}=\text{O}$ -Akzeptoren reiche Molekül im Festkörper keine guten $\text{NH}\cdots\text{O}$ -Bindungen bildet. Der Grund dafür scheint zu sein, dass durch bipolare $\text{C}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen eine Struktur mit niedriger Energie und hoher Dichte möglich ist,^[100] sodass auf starke Wasserstoffbrücken verzichtet werden kann. Hierzu habe ich vor einigen Jahren angemerkt, „dass jeder Weg zur Minimierung der freien Energie ein richtiger Weg ist.“^[101] In einer kürzlichen Studie haben Dunitz und Schweizer eine quantitative Erklärung dieser Struktur geliefert und einen ähnlichen Gedanken wiederholt, demzufolge die Struktur „durch egal welche Faktoren zusammengehalten wird, die zur Kohäsionsenergie beitragen.“^[85] Das Beispiel des Alloxans macht auf sehr aufschlussreiche Weise deutlich, wie die zwei Erfordernisse einer dichten Packung einerseits und richtungsbezogener Wechselwirkungen

andererseits zu einem Kompromiss führen. Dunitz und Schweizer merken an, dass die Struktur, „obwohl sie keine Wasserstoffbrücken, gewöhnlicher Länge“ aufweist – vielleicht auch gerade deswegen? –, eine höhere Dichte hat als alle hypothetischen Strukturen mit gewöhnlichen Wasserstoffbrücken“ [Hervorhebung durch G.R.D.], was zu dem Schluss führt, dass ein solcher Kompromiss zwischen „guten“ Wechselwirkungen und „guter“ Packung zumindest in manchen Kristallen eine wichtige Rolle spielt. Letztendlich ist man aber doch versucht, den Unterschieden zwischen geometrischem und chemischem Modell mehr Bedeutung beizumessen als den Ähnlichkeiten zwischen beiden. Im chemischen Modell ist es üblich, die engsten Nachbaratome im Kristall zwanglos durch gepunktete Linien zu verbinden. Wenn man nun aber das Kriterium für das „Verbinden von Atomen“ etwas auflockert und ausreichend viele dieser gepunkteten Linien zeichnet, gelangt man wieder zur formbezogenen Betrachtungsweise des geometrischen Modells. Die Wirklichkeit liegt vermutlich dazwischen – und vielleicht gibt es gar keinen Widerspruch zwischen beiden Denkweisen.^[100]

Eine zentrale Herausforderung des Kristall-Engineerings liegt darin, allgemeine experimentelle Protokolle einzuführen, um von einem beliebigen polymorphen System den thermodynamischen Kristall zu erhalten. Dies bedeutet, dass Methoden zur Verlangsamung der Keimbildung gefunden werden müssen, sei es durch hohe Temperaturen und hydrothermische Experimente, Gelwachstum, Kristallisation aus überkritischen Flüssigkeiten oder andere Verfahren, die noch unversucht und unerforscht sind. Da die Kristallisation ein kinetischer Vorgang ist, könnte die Erzeugung des thermodynamischen Polymorphs durch Brute-Force-Verfahren schwierig sein; es ist möglich, dass ein kinetisches Polymorph für Jahre beständig ist, bevor man überhaupt bemerkt, dass es auch eine stabilere Kristallform gibt. Diese Lehre konnten wir aus dem Beispiel des 1,3,5-Trinitrobenzols ziehen, bei dem die erste, seit 125 Jahren bekannte Form ein kinetisches Polymorph ist, das seine Existenz der Bildung von $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen verdankt.^[102] Diese kinetische Form ist um immerhin $5.80 \text{ kcal mol}^{-1}$ weniger stabil als die schwer zu fassende thermodynamische Form, die dreidimensional dicht gepackt vorliegt und nur durch Kristallisation aus Ethylacetat erhalten wurde – und selbst das nicht allzu gut reproduzierbar. Schon die Erkenntnis an sich, dass es sich bei einem bestimmten Polymorph um den thermodynamischen Kristall handelt, ist ein wesentlicher Durchbruch. Tatsächlich bedeutet es, den Nachweis zu erbringen, dass diese bestimmte Kristallform die niedrigste freie Energie aller möglichen Strukturen aufweist – und dies setzt ein sehr hohes Maß an Vertrauen in die benötigten experimentellen und rechnerischen Verfahren voraus.

Das Konzept des supramolekularen Synthons, das sowohl kinetische als auch thermodynamische Möglichkeiten mit einbezieht, liefert einen „Arbeitsplan“ für ein Kristall-Design. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass Synthone Merkmale sowohl der geometrischen als auch der chemischen Erkennung enthalten. Es gibt keine Vereinbarung darüber, dass supramolekulare Synthone Wasserstoffbrücken oder andere gerichtete Wechselwirkungen enthalten müssen.^[103] Sie können ebenso gut Informationen über die gegenseitige

Erkennung von Kohlenwasserstoffresten, wie z.B. Ringen und Ketten, enthalten.^[30] Das optimale (d.h. nützlichste) Synthon ist eine Struktureinheit, in der die größtmögliche Menge an Information auf die kleinstmögliche Struktur verdichtet ist.^[31] Alle Modelle zur Visualisierung von Kristallstrukturen nutzen Vereinfachungsverfahren, um kleinere Einheiten zu erzeugen, die dann hoffentlich für den Gesamtkristall repräsentativ sind. Die entscheidende Frage ist: Wieviel Vereinfachung ist optimal, wieviel unzureichend und wieviel übertrieben? Das geometrische Modell von Gavezzotti nutzt Raumgruppeninformationen, um Strukturen zu vereinfachen und kleinere Molekülcluster zu erzeugen; das rein chemische Modell von Etter nutzt ausschließlich starke Wasserstoffbrücken, um die Kristallstruktur auf ihr bloßes Gerüst zu vereinfachen. Das Synthonmodell ist eine weitere Art der strukturellen Vereinfachung, aber es benötigt weder eine Skala von Wechselwirkungsenergien (wie im chemischen Modell), noch eine Skala von Kristallpackungsenergien (wie im geometrischen Modell). Es ist rein probabilistisch und betrachtet nur die Häufigkeit des Auftretens von subjektiv ausgesuchten, aber hoffentlich repräsentativen Mustern in Kristallstrukturen. Wenn ein Muster nur oft genug beobachtet wird, kann angenommen werden, dass es (kinetisch) begünstigt ist und in anderen Kristallstrukturen verwandter Moleküle vermutlich ebenfalls auftritt. Wenn eine ausreichend große Zahl von Kristallstrukturen untersucht wird, kann jede Art von Molekül → Kristall-Beziehung vorhergesagt werden, selbst wenn sie nicht gänzlich verstanden wird. Das Auffinden und Erkennen eines robusten, d.h. wiederkehrenden Synthons setzt keine direkte Kenntnis des Kristallisationsvorgangs voraus, wenn auch – wie in diesem Aufsatz noch dargelegt wird – indirekte Schlüsse gezogen werden können. Die kinetische Natur der Kristallisation, die sich aus dem hohen Grad der Übersättigung ergibt, der gewöhnlich mit einer Kristallisation einhergeht, ist der eigentliche Grund für die vielen konzeptuellen Ähnlichkeiten mit der Bildung kovalenter Bindungen, die meist ebenfalls kinetisch kontrolliert verlaufen. Die auffallenden Parallelen zwischen molekularen und supramolekularen Synthonsen, die ich in einem Aufsatz von 1995 gezogen habe,^[30] sind daher nicht überraschend. Sie entstammen einfach dem Umstand, dass zwei kinetisch kontrollierte Vorgänge miteinander verglichen werden. Die Kristallisation ist daher von den thermodynamisch kontrollierten supramolekularen Prozessen, die Whitesides und Mitarbeiter in ihrem Aufsatz von 1995 beschrieben haben,^[29] grundsätzlich verschieden.

5. Kristallstrukturvorhersage

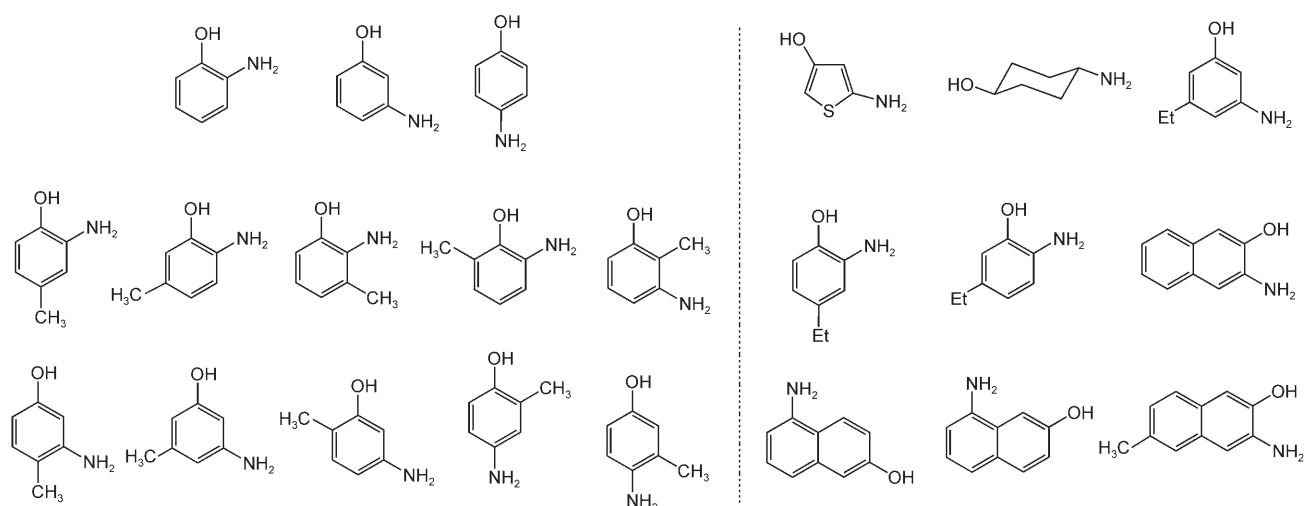
Kristallstrukturvorhersage (CSP; „crystal structure prediction“) ist die rechnergestützte Vorhersage der Raumgruppe und der Ortsparameter der Atome in einer Kristallstruktur aus der Molekülstruktur.^[95,104] Die CSP ist die „quantitativste“ Form des Kristall-Engineerings, und sie ist eine anerkanntermaßen schwierige wissenschaftliche Herausforderung.^[105,106] In einem typischen CSP-Projekt wird mithilfe eines ausgewählten Kraftfelds eine Anzahl von Kristallstrukturen erhalten, wobei sich die experimentelle

Struktur im Allgemeinen unter den vielleicht 100 Strukturen mit der niedrigsten Energie verbirgt. Wenn die experimentelle Struktur zugleich die thermodynamische Struktur ist, besteht die Möglichkeit, dass genaue Kraftfelder diese Struktur als das globale Minimum erkennen. Wenn die experimentelle Struktur dagegen eine kinetische Struktur mit einer höheren Energie ist, ist ein rein rechnerischer Ansatz oft ungeeignet. Seit dem Jahr 2000 wird die CSP einer regelmäßigen Folge von Blindversuchen unterzogen, die vom Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) organisiert wird und bei der die Teilnehmer einige (drei, seit neuestem vier) Molekülstrukturen erhalten, für die nach einem Zeitraum von rund sechs Monaten jeweils drei Lösungen abzugeben sind.^[107] Die Ergebnisse sind gemischt. Bei starren Molekülen, die nur C, H, N und O enthalten (bei weniger als 20 Nichtwasserstoffatomen) und bei denen die Zahl Z' der symmetrieunabhängigen Moleküle im Kristall 1 beträgt, liefert die CSP im Allgemeinen die richtige Lösung, wenn die stabilste Form auch die experimentell beobachtete Form ist. Sobald diese Bedingungen gelockert werden (flexibles Molekül, weitere Elemente vorhanden, mehr als 20 Nichtwasserstoffatome, $Z' > 1$, stabilste Form nicht experimentell beobachtet), wird das Problem schnell außerordentlich schwer bis unlösbar.

5.1. Synthonbasierte CSP

Für den Fall, dass die experimentell erhaltene Form eine kinetische ist, haben wir einen wissenschaftlich gestützten Ansatz vorgeschlagen, nämlich eine von supramolekularen Synthons ausgehende CSP.^[99,108] Um kinetische Faktoren einzubeziehen, werden bei diesem Verfahren die rechnerischen Ergebnisse händisch mit „Synthon-Informationen“ von bekannten Kristallstrukturen bemessen. Die Synthone in der Datenbank sind anhand ihrer Komplexität grob in „große“ und „kleine“ eingeteilt. Das Fehlen eines kleinen Synthons in einer vorhergesagten Struktur ist ein negativer Faktor und führt zur Herabstufung oder Eliminierung der Struktur. Das Vorhandensein eines großen Synthons in einer vorhergesagten Struktur ist ein positiver Faktor und führt zur Hochstufung der Struktur. Die am höchsten eingestuften Strukturen dieser umgeordneten Liste gelten als vorhergesagt.

Wir konnten zeigen, dass diese synthonbasierte CSP (mit dem COM-Kraftfeld) im Fall starrer Aminophenole und verwandter Verbindungen gute Resultate bringt. Die Methode wurde auf neun Aminohydroxyverbindungen (zumeist substituierte Benzole und Naphthaline; Schema 3, rechts) mit unbekannten Kristallstrukturen unter Verwendung einer Trainingsdatenbank der zehn isomeren Methylaminophenole und der drei unsubstituierten Aminophenole (Schema 3, links) angewendet. Die nachfolgende experimentelle Überprüfung von vier der Vorhersagen ergab, dass zwei Vorhersagen genau waren (8-Amino-2-naphthol, 4-Aminocyclohexanol), eine insofern annehmbar war, als die vorhergesagten Synthone in der experimentellen Packung beobachtet wurden (3-Amino-2-naphthol), und eine falsch war (2-Amino-4-ethylphenol).^[109] Für das gegenwärtige Szenario bewerten wir diese Ergebnisse als annehmbar.



Schema 3. Die 13 Verbindungen des Trainingssatzes (links), der bei der Kristallstrukturvorhersage von neun Aminophenolen und verwandten Derivaten (rechts) verwendet wurde.

Unter all den Problemen, die mit der CSP einhergehen, scheint das schwierigste die Flexibilität der Moleküle zu betreffen. Das Problem der Konformationspolymorphie ist seit langem bekannt.^[42] Es ist immer schwierig, die Packung eines Moleküls vorherzusehen, wenn sich die Molekülstruktur und die Kristallstruktur gegenseitig beeinflussen. Eine rechnergestützte Suche im Kristallraum geht von einer fixierten Molekülkonformation aus – aber von welcher? Klar ist, dass man Molekülkonformation und Kristallpackung in einem CSP-Protokoll nicht gleichzeitig variieren kann, da ansonsten der Rechenaufwand schnell überhand nimmt. Daher sind gewisse Annahmen über die Molekülstruktur notwendig; ob diese Annahmen richtig oder falsch sind, ist vor Durchführung der CSP nicht bekannt. In einer kürzlichen Studie haben Price und Mitarbeiter eine zweite, bis dahin unbekannte Form des Aspirins richtig vorhergesagt.^[110] Ihre Annahme war, dass die unbekannte Konformation der Konformation im bekannten Polymorph ähnlich ist. Diese Annahme erweist sich als richtig, und alles ging gut. Wäre dies aber nicht so der Fall gewesen, hätte das ganze Unternehmen leicht scheitern können. Eine allgemeine Strategie für die CSP von flexiblen Molekülen (mit beispielsweise zwei oder drei drehbaren Bindungen) ist eine große Herausforderung und würde zu einem wesentlichen Fortschritt des rechnergestützten Kristall-Engineerings führen.

6. Kristallisationsmechanismen

Der Vorgang der Kristallisation ist ein zentraler Aspekt des Kristall-Engineerings. Je besser dieser Vorgang verstanden wird, umso zuverlässiger wird die Vorhersage von Kristallstrukturen und umso gezielter lässt sich die Struktur und auch die Funktion eines Kristalls steuern. Die Bestimmung von Kristallisationsmechanismen ist das ultimative Ziel des Kristall-Engineerings und zugleich eines der herausragenden Probleme innerhalb der supramolekularen Wissenschaften, da der Kristall eine emergente Eigenschaft der Moleküle ist.

Die Kristallisation ist eine supramolekulare Reaktion. Auf der einen Seite haben wir eine Lösung, deren Eigenschaften vor allem von der Entropie bestimmt sind. Auf der anderen Seite haben wir den Kristall, der ein weitgehend enthalpiebestimmtes Resultat der Reaktion ist. Zwischen diesen beiden muss der Kristallisationskeim liegen – möglicherweise am Punkt mit der höchsten Energie auf der Reaktionskoordinate. Der Weg von der Lösung zum Keim beschreibt eine sich ständig verändernde Balance zwischen Entropie und Enthalpie, die sich allmählich zu Gunsten der Enthalpie neigt. Auch wenn über die tatsächliche Abfolge der Ereignisse bei der Kristallisation nur wenig bekannt ist, lässt sich ein mögliches Szenario unter der Annahme entwerfen, dass der Keim auf einem „sanften“ Reaktionsweg von der Lösung zum Kristall liegt. Durch das Eintreten von Nahordnungseinheiten in die unmittelbare Umgebung von gelösten Molekülen „verfestigt“ sich die Lösung allmählich, und es bilden sich Cluster aus gelösten und Lösungsmittelmolekülen. (Dieser Punkt im Keimbildungsprozess kann mit dem Übergangszustand bei der Bildung einer kovalenten Bindung verglichen werden.) Unmittelbar danach treten die Lösungsmittelmoleküle des Clusters in das Lösungsmittelvolumen aus, und der Kristall, ein Zustand also, der durch eine Fernordnung gekennzeichnet ist, entsteht. So wie es fast unmöglich ist, einen Übergangszustand direkt zu „sehen“, ist es entsprechend schwierig, einen Kristallkeim „zu fassen“. Es kann nie einfach sein, die Keimbildung von Kristallen zu untersuchen, weil die Kristallisation ein Nichtgleichgewichtsvorgang ist, der unter Bedingungen der Übersättigung (von Lösungen) oder Unterkühlung (von Flüssigkeiten) abläuft. Die Energien bei einer supramolekularen Reaktion wie der Kristallisation sind aber normalerweise viel kleiner als bei der Bildung von kovalenten Bindungen. Entsprechend könnte es möglich sein, aus Experimenten Schlüsse auf den Kristallisationsmechanismus zu ziehen. Wie dies zu bewerkstelligen ist, steht noch offen. Möglichkeiten dafür bieten statische und vor allem zeitaufgelöste Methoden der Spektroskopie und Kristallographie.

6.1. Strukturen mit mehreren Molekülen in der asymmetrischen Einheit ($Z' > 1$)

Eine indirekte Möglichkeit zur Untersuchung eines Kristallisationsvorgangs bietet sich bei Kristallstrukturen mit mehreren Molekülen in der kristallographischen asymmetrischen Einheit ($Z' > 1$).^[111] Ein Kristall mit $Z' > 1$ könnte eine kinetische Form sein, die abgefangen wurde, bevor sich die Moleküle in ihre endgültigen Anordnung gebracht haben, die dann einer stabileren Form mit $Z' = 1$ (oder zumindest einem kleineren Wert als bei der kinetischen Form) entspräche. Dies wäre ein Beispiel einer unterbrochenen Kristallisation, und die Struktur dieses „Reaktionsintermediats“ könnte als Näherung für den ursprünglichen Kristallkeim genommen werden. Beiträge in diese Richtung stammen von Steed, der eine Struktur mit hohem Z' das „fossile Relikt“ eines stabileren Kristalls nannte,^[112] sowie von Nangia und Mitarbeitern, die diese Strukturen als „Schnappschüsse“ der Kristallisationsreaktion bezeichneten.^[113] Wir haben diese Situation bei zwei Verbindungen angetroffen, beim Pentafluorphenol (**6**; siehe Schema 2) und beim Cyclohexan (**7**).^[114] Beim Pentafluorphenol (**6**) enthält die stabilere Form mit $Z' = 1$ eine Endloskette $\text{OH}\cdots\text{OH}\cdots\text{OH}\cdots$, bei der benachbarte Moleküle über eine 2_1 -Symmetrie in Beziehung stehen. Interessanter ist die Struktur mit $Z' = 3$, die bei einem kristallographischen In-situ-Experiment nach Zusatz des Additivs Pentafluoranilin erhalten wurde. Diese Struktur enthält die diskreten Trimerfragmente $\text{OH}\cdots\text{OH}\cdots\text{OH}$, und wir nehmen an, dass sie ein Intermediat auf dem Weg zur Endloskette in der stabilen Endform mit $Z' = 1$ ist, wobei also die Umwandlung mit einer „Evolution“ des Synthons einhergeht (Abbildung 4).

Auf ähnliche Weise ist auch die Umwandlung der hochenergetischen Form von Cyclohexan (**7**) mit $Z' = 8$ zur stabileren Form mit $Z' = 3$ experimentell beobachtet worden. Beide Formen weisen im Wesentlichen die gleiche Packung

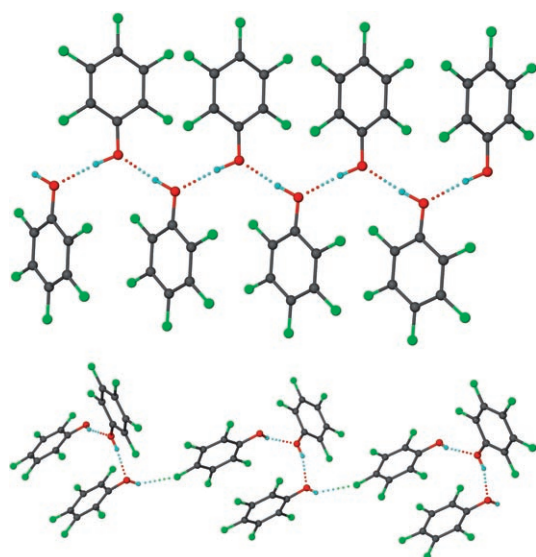


Abbildung 4. Anordnung von Pentafluorphenol (**6**) im Kristall (grün F, schwarz C, rot O, blau H). Die Struktur mit hohem Z' (unten) enthält ein Fragment des zu einer Endloskette ausgedehnten Synthons $\text{OH}\cdots\text{OH}\cdots$ der oben gezeigten Struktur mit $Z' = 1$.

auf, mit dem Unterschied, dass bei der Form mit $Z' = 8$ die Konformationen stärker variieren. Wir haben daher vorgeschlagen, dass hier der Fall einer „Symmetrie-Evolution“ im Zuge der Kristallisation vorliegt.

6.2. Frühe Stufen der Kristallisation

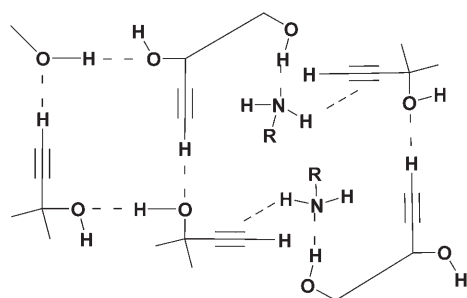
Kürzliche Untersuchungen von Davey,^[115] Howard^[116] und uns selbst^[117] haben direktere Einblicke in die Vorgänge bei der Kristallisation gewährt. Davey und Mitarbeiter konnten durch FTIR-Spektroskopie von konzentrierten Tetrolsäurelösungen eine direkte Beziehung zwischen der molekularen Selbstorganisation in Lösung und Wasserstoffbrückenmustern in den nachfolgend kristallisierten festen Phasen aufzeigen. Da die Studie auf Messungen in Lösung beruht, gewährt sie Einblick in die frühen Stadien der Kristallisation. Interessanterweise ist Tetrolsäure dimorph, kommt also in zwei Morphologien vor, von denen die eine das nulldimensionale Dimer und die andere das eindimensionale Catemer als Strukturelement enthält. Wie in Abschnitt 1.2 bereits angemerkt wurde, ist diese Zweiteilung Dimer–Catemer ein klassisches Problem im Kristall-Engineering. Die Arbeit von Davey ist insofern wichtig, als sie den ersten Beweis dafür erbringt, dass schon vor der Kristallisation supramolekulare Synthone des späteren Kristalls in der Lösung vorliegen. Die metastabile α -Form wird aus CHCl_3 erhalten und enthält das Dimer, während die stabile β -Form das Catemer enthält und aus Ethanol erhalten wird. Dank der Tatsache, dass die IR-Spektren der beiden Formen einige nichtüberlappende Merkmale aufweisen, konnten einige Peaks eindeutig der einen oder anderen Form zugeordnet werden, was zu dem oben genannten Ergebnis führte. Es sei betont, dass dieses Ergebnis eine weitreichende Bedeutung hat, indem es belegt, dass das Synthon auf allen Stufen des Kristallisationsprozesses – von der Lösung, über die Aggregation und Keimbildung bis hin zum Kristallwachstum – signifikant ist. Aus diesem Grund möchte ich nicht befürworten, Begriffe wie „Motiv“ oder „Muster“ gleichbedeutend für „Synthon“ zu verwenden, da sie andeuten, der statische Kristall läge alleine vor.

6.3. Späte Stufen der Kristallisation

Soweit der Kristallkeim auf einem „sanften“ Reaktionsweg zwischen der Lösung und dem Kristall liegt, kann seine Struktur näherungsweise als ein flüssigkeitsartiger Cluster betrachtet werden, der gelöste Moleküle und Lösungsmittel mit einer gewissen Ordnung enthält. Die meisten Kristalle nichtionischer organischer Verbindungen enthalten jedoch kein Lösungsmittel. Dementsprechend wäre das Ausstoßen von Lösungsmittel aus dem Keim in das Lösungsmittelvolumen ein charakteristischer Vorgang bei oder unmittelbar nach der Keimbildung; dieser Vorgang ist entropisch vorteilhaft und sollte leicht ablaufen können. Umgekehrt ist das Zurückhalten von (geordneten) Lösungsmittelmolekülen im Kristall ein Hinweis auf enthalpische Faktoren, insbesondere auf die Bildung von starken Wasserstoffbrücken zwischen

gelösten Molekülen und Lösungsmittel.^[118] Nach diesem Modell könnte das Vorhandensein von Lösungsmittel in einem Kristall als Hinweis auf eine „unterbrochene“ Kristallisation gelten. Dem entropisch getriebenen Ausstoßen von Lösungsmittel aus dem Kristall steht der enthalpische Energiegewinn der von den Lösungsmittelmolekülen gebildeten Wasserstoffbrücken gegenüber, sodass letztlich der Kristall das Lösungsmittel behält. Wenn das Ausstoßen von Lösungsmittel als Kennzeichen einer „vollständigen“ Kristallisation gilt, dann ist das Zurückhalten von Lösungsmittel ein Beleg für eine „unvollständige“ oder „unterbrochene“ Kristallisation.

Howard et al. fanden Hinweise auf eine solche unterbrochene Kristallisation in Solvaten des Alkindiols **8** (Schema 2), wobei diese Studie die späteren Stadien der Kristallisation beleuchtet, in denen das Lösungsmittel aus dem entstehenden Kristall ausgeschieden wird.^[116] Es wurden Kristalle des unsolvatisierten Diols und des Cyclooctylaminsolvats erhalten. Die Verbindung gehört zur Familie der geminalen Alkinole, für die die Synthone **9** und **10** (Schema 2) repräsentativ sind. Die asymmetrische Einheit des Solvats enthält zwei halbe Moleküle des Diols, die jeweils auf Inversionszentren angeordnet sind, zusammen mit einem Aminmolekül (Schema 4).



Schema 4. Unterbrechung der Synthonbildung durch Lösungsmittelmoleküle. Cyclooctylamin (RNH_2) bildet eine Wasserstoffbrücke mit einer Hydroxygruppe des Alkinols **8**, wodurch das Entstehen des Synthons **10** verhindert wird. Das Synthon **9** wird wie üblich gebildet. Ohne diese Unterbrechung würden die Synthone **9** und **10** auf die übliche miteinander verbundene Weise gebildet werden, wie in Abbildung 2 für die Alkinole **2** und **3** gezeigt ist.

Die Wechselwirkungshierarchien der beiden Diolmoleküle sind klar verschieden; während das eine an einem Synthon **9** beteiligt ist, bildet das andere mit seiner Hydroxygruppe eine starke $\text{OH}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrücke mit dem Amin. Dabei gerät es zwischen zwei Ethinylgruppen und verhindert die Bildung des Synthons **10**. Im Ergebnis davon bleibt eines der H-Atome des Ethinyls „frei“. Die Orientierung der Ethinylgruppen erinnert stark an die kooperativen Synthone **9** und **10**, deren Bildung für die Familie der geminalen Alkinole typisch ist; der wesentliche Unterschied besteht nur darin, dass die Ethinylgruppen im Solvat blockiert sind und durch das Cyclooctylamin räumlich getrennt werden. Dies ist das beste Beispiel für die mögliche Unterbrechung eines Synthons (in diesem Fall **10**) durch die Bildung einer starken $\text{OH}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrücke durch das Lösungsmittel. Das Auftreten von zwei vergleichsweise schwachen $\text{NH}\cdots\pi$ -Wechselwirkungen (2.96 Å, 3.15 Å) kann so verstanden

werden, dass diese die Struktur einen Schritt näher an den Kristallisationspunkt bringen, bei dem das Lösungsmittel aus dem Lösungsmittelvolumen ausgestoßen wird und eine an gelösten Molekülen reiche Struktur entsteht.

6.4. Zwischenstufen der Kristallisation

Die Frühstufen der Kristallisation umfassen die erste Bildung von Synthonen in Lösung, während in den späten Stufen das Lösungsmittel ausgestoßen wird. Die dazwischenliegenden Stufen der Kristallisation sind in vieler Hinsicht die faszinierendsten, da hier möglicherweise die Keimbildung stattfindet. Wir haben kürzlich die Kristallstruktur von Natriumsaccharindihydrat, $\text{Na}(\text{Sac})(\text{H}_2\text{O})_{1.875}$ (**11**) bestimmt und dabei nachgewiesen, dass diese stark hydratisierte Struktur ein sehr gutes Modell für den Keim des niedrigeren Hydrats $\text{Na}_3(\text{Sac})_3(\text{H}_2\text{O})_2$ (**12**) ist.^[117] Tatsächlich ist diese komplexe Struktur einem metastabilen Hochenergieintermediat ähnlich, und wir haben aus mehreren Gründen dargelegt, dass sie ein so gutes Modell für einen Kristallkeim ist, wie es gegenwärtig nur erhalten werden kann.

Die in Abbildung 5 gezeigte Struktur des Dihydrats **11** zeigt mehrere ungewöhnliche Eigenschaften. Zunächst ist die

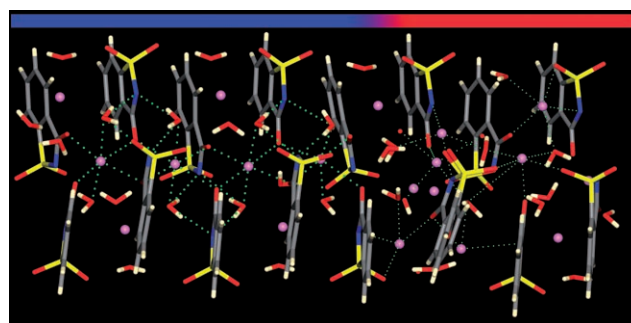


Abbildung 5. Kristallstruktur der asymmetrischen Einheit von Natriumsaccharindihydrat, $\text{Na}(\text{Sac})(\text{H}_2\text{O})_{1.875}$ (**11**; lila Na, gelb S, rot O, blau N, grau C, beige H). Man beachte die geordneten (links) und ungeordneten Bereiche (rechts) der Kristallstruktur mit fünf bzw. drei Saccharindimeren. Der ungeordnete Bereich befindet sich in einem Zustand der „beginnenden Kristallisation“.

Elementarzelle sehr groß (15614 Å^3 , $P2_1/n$, $Z=4$). Mit 64 Na^+ -Ionen, 64 Sac^- -Ionen und 120 Wassermolekülen in der Elementarzelle ist die Struktur eine der bisher größten und komplexesten für so kleine und einfache Ionen/Moleküle. Das zweite Merkmal ist, dass ein Teil der Elementarzelle, nämlich der geordnete Bereich, einem gewöhnlichen Kristall ähnlich ist, während ein benachbarter Bereich, nämlich der ungeordnete Bereich, „lösungsähnliche“ Merkmale aufweist. Im ersten Bereich sind die Saccharinat-Ionen beinahe parallel und gestapelt angeordnet, während die Na^+ -Ionen sechsfach mit Wasser und Sac^- koordiniert und die Wassermoleküle effizient über Wasserstoffbrücken gebunden sind. Im ungeordneten Bereich gibt es Fehlordnung von Sac^- , Na^+ (von denen manche nicht sechsfach koordiniert sind) und Wasser (von dem manches nur schlecht aufgelöst ist). Bemerkenswert ist, dass die Besetzungsfaktoren dieser Spezies von Kristall zu

Kristall und möglicherweise auch bei unterschiedlichen Temperaturen variieren. Insgesamt haben wir Strukturbestimmungen von vier Kristallen bei vier Temperaturen (insgesamt acht Datensätze) durchgeführt. Das Gesamtergebnis ist, dass es eine beträchtliche Beweglichkeit der Spezies im ungeordneten Bereich gibt und dass dieser als Zustand beginnender Kristallisation angesehen werden kann. Das dritte ungewöhnliche Merkmal ist, dass das Dihydrat **11** im Gleichgewicht mit Wasser vorliegen kann. Wenn ein Kristall in einer geschlossenen Umgebung in die Nähe eines Wassertropfens gebracht wird, absorbiert er schnell Wasser und löst sich bei weiterer Exposition im Dampf auf. Entfernt man anschließend die wassergesättigte Umgebung, so folgt eine schnelle Rekristallisation. All diese Befunde, zusammen mit dem Vorliegen der ungeordneten Bereiche, weisen auf einen Kristall nahe dem Zustand der Auflösung hin. Wir halten außerdem fest, dass die Löslichkeit von **11** bei 27°C 120 g in 100 g Wasser beträgt, was einem Wassergehalt von nur siebenmal weniger als in der gesättigten Lösung entspricht. Das vierte bemerkenswerte Merkmal ist, dass die Kristalle **11** leicht Wasser verlieren. Der Festkörper nimmt in einer wasserreichen Umgebung Wasser auf und gibt in einer wasserarmen Umgebung Wasser ab, wobei der Wasserverlust in zwei Stufen stattfindet. Die erste Stufe beginnt bei 35°C und ist bei 50°C im Wesentlichen abgeschlossen, wobei das niedrigere Hydrat **12** erhalten wird, dessen Struktur in Abbildung 6 gezeigt ist. Die zweite Stufe tritt zwischen 100°C und 115°C auf und führt zum Anhydrat.

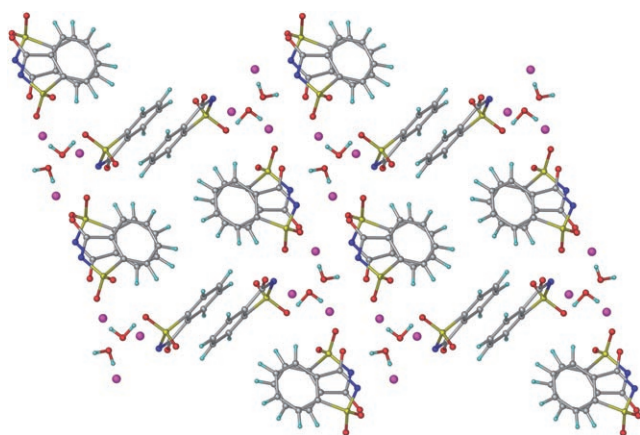


Abbildung 6. Kristallstruktur des niederen Hydrats $(\text{Na}_3(\text{Sac})_3(\text{H}_2\text{O})_2)$ (**12**; lila Na, gelb S, rot O, blau N, grau C, hellblau H), das durch Wasserverlust aus dem Hydrat **11** erhalten wird. Die senkrecht zur Papierebene gestapelten Reste entsprechen den geordneten Bereichen der Dihydratstruktur.

Die Untersuchung der Kristallstrukturen von **11** und **12** zeigt, dass die Sac^- -Reste in **11** beinahe parallel angeordnet sind, während sie in **12** in zwei Gruppen auftreten, die aufeinander senkrecht stehen. Die Packung der Reste in dem Endlosstapel entlang [001] ist jener in den regelmäßigen Bereichen des Hydrats **11** sehr ähnlich. Die Reste, die in **12** als diskrete Dimere auftreten (senkrecht zum Endlosstapel), entsprechen stöchiometrisch der Hälfte der Reste im Endlosstapel. Diese 2:1-Stöchiometrie der Reste in **12** erinnert an

das 5:3-Verhältnis der Sac^- -Reste in den geordneten und ungeordneten Bereichen des Dihydrats **11** und weist auf einen möglichen Mechanismus der Umwandlung **11**→**12** hin. Während die geordneten Bereiche weitgehend erhalten bleiben, könnten sich die Reste aus den ungeordneten Bereichen in die leeren Bereiche, die durch den Verlust an Wasser entstehen, hineinbewegen und ebenfalls eine senkrechte Geometrie annehmen. Dieser Mechanismus ist vernünftig, da die größte Bewegung der Reste in denjenigen Bereichen von **11** stattfindet, in denen die Anordnung am wenigsten regelmäßig und eine Bewegung der Moleküle als leicht zu erwarten ist. Außerdem sind bestimmte supramolekulare Synthone des Dihydrats **11** im Hydrat **12** erhalten. Die Stapelsynthone der geordneten Bereiche von **11** bleiben wie oben erläutert erhalten. Die Wasserstoffbrückensynthone der ungeordneten Bereiche von **11** bleiben in **12** ebenfalls erhalten. Der Umstand, dass diese Synthone in **12** übernommen werden, obwohl eine wesentliche strukturelle Umorganisation stattfindet, ist im Einklang mit der Vorstellung, dass Synthone kinetisch signifikante Einheiten sind, die durch alle Stufen der Kristallisation erhalten bleiben.

Die ungewöhnlichen Merkmale der Struktur von **11** weisen darauf hin, dass sie ein gutes Modell der Keimbildung bei der Kristallisation des Hydrats **12** aus Wasser ist. Eine große Elementarzelle an sich ist nichts Ungewöhnliches – für Kristalle, die aus kleinen Baueinheiten (Moleküle, Ionen, Lösungsmittel) bestehen, ist dies aber doch bemerkenswert. Die große Elementarzelle mit ihren regelmäßigen und unregelmäßigen Bereichen zusammen mit dem übermäßigen Anteil an Lösungsmittel im Kristall ist ein Hinweis auf eine im Gange befindliche Kristallisationsreaktion. Tatsächlich scheint das Dihydrat **11** ein Gleichgewicht zwischen der Lösung und dem Hydrat **12** darzustellen. Es gibt kein anderes veröffentlichtes Beispiel einer Substanz, die Lösungsmittel so leicht aufnimmt und verliert, und es besteht kein großer Unterschied zwischen dem Wassergehalt von kristallinem **11** und der gesättigten Lösung. Es ist überraschend, dass die Verbindung bei 35°C Wasser verliert und das so entstandene Hydrat **12** bei der Exposition an Wasserdampf kein Wasser mehr aufnimmt. Die leichte Aufnahme und Abgabe von Wasser an sich ist nicht ungewöhnlich – wenn dies aber bei der gleichen Substanz auftritt, wird es signifikant, und es deutet darauf hin, dass **11** ein Hochenergieintermediat ist, das die gesättigte Lösung und das stabile Hydrat **12** miteinander verbrückt. Wenn die Kristallisation als eine supramolekulare Reaktion und das Dihydrat **11** als ein supramolekularer Übergangszustand betrachtet wird, kann das Postulat von Hammond angewendet und daraus geschlossen werden, dass **11** ein Beispiel eines späten Übergangszustands ist. Große Bereiche von **11** erinnern an **12**, und dort liegen keine Wasser...Wasser-Wechselwirkungen vor. Die Grundbestandteile struktureller Ordnung sind auf den Kristallkeim übergegangen, die wichtigen supramolekularen Synthone sind vorhanden – wenn nicht sogar genau an der richtigen Stelle –, und das Kristallisationsprodukt (Hydrat **12**) ist ein kinetisches Produkt. Zu spekulieren bleibt, ob Kristallkeime, die frühen Übergangszuständen entsprechen, einen lösungsartigen Charakter aufweisen und zu thermodynamischen Produkten führen (womöglich zum Anhydrat).

7. Zusammenfassung und Ausblick

Ich habe in diesem Aufsatz versucht, einige aktuelle Themen einer Disziplin zu skizzieren, die die Schwelle von einem noch in der Entwicklung befindlichen Gebiet zur „Mainstream“-Forschung bereits überschritten hat. Das Kristall-Engineering hat mit all seinen mechanistischen, synthetischen und konzeptuellen Aspekten dem Chemiker viel Interessantes zu bieten. Bezüglich der mechanistischen Aspekte bietet es beträchtlichen Spielraum für die Anwendung instrumenteller Methoden, und tatsächlich werden sich einige der schwierigen Fragen, die in diesem Aufsatz gestellt worden sind, erst mithilfe komplizierter experimenteller Verfahren, die Messungen auf sehr kleinen Längen- und Zeitskalen ermöglichen, lösen lassen. Was die Synthese betrifft, bietet das Kristall-Engineering ein breites Betätigungsfeld, auf dem sich Kunstfertigkeit und das Vorstellungsvermögen trefflich ausreizen lassen. Vor allem aber sind es die konzeptuellen Fragen zum Verständnis des Kristalls und der Kristallisation, die den Chemiker herausfordern, denn Kristall-Engineering bedeutet die Untersuchung von Systemen, die sowohl vielfältig als auch komplex sind.

Ich danke dem Ministerium für Wissenschaft und Technologie der Regierung Indiens für die langjährige Unterstützung meiner Forschungen und Austauschprogramme. Dieser Aufsatz beruht auf einem Konferenzvortrag, gehalten bei der Indaba 5 „Models, Mysteries and Magic of Molecules“ in Berg-en-dal, Krüger-Nationalpark, Südafrika (20–25. August 2006).

Eingegangen am 6. Februar 2007

Online veröffentlicht am 27. September 2007

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] G. R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.
- [2] *Solid State Photochemistry. A Collection of Papers by G. M. J. Schmidt and his Collaborators (Monographs in Modern Chemistry, Vol. 8)* (Hrsg.: D. Ginsburg), Verlag Chemie, Weinheim, **1976**.
- [3] A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, **1973**.
- [4] J. M. Thomas, *Nature* **1981**, *289*, 633–634.
- [5] L. Addadi, M. Lahav, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1269–1284.
- [6] G. Wegner, *Z. Naturforsch. B* **1969**, *24*, 824–832.
- [7] *Crystal Engineering. From Molecules and Crystals to Materials* (Hrsg.: D. Braga, F. Grepioni, A. G. Orpen), Kluwer, Dordrecht, **1999**.
- [8] *Frontiers in Crystal Engineering* (Hrsg.: E. R. Tiekink, J. J. Vittal), Wiley, Chichester, **2005**.
- [9] *Crystal Design. Structure and Function. Perspectives in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **2003**.
- [10] M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. L. Li, B. L. Chen, T. M. Reinecke, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 319–330.
- [11] B. Moulton, M. J. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658.
- [12] A. Nangia, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1998**, *54*, 934–944.
- [13] C. B. Aakeröy, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1997**, *53*, 569–586.
- [14] M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313–323.
- [15] O. R. Evans, W. B. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 511–522.
- [16] I. Goldberg, *Chem. Commun.* **2005**, 1243–1254.
- [17] J. D. Wuest, *Chem. Commun.* **2005**, 5830–5837.
- [18] M. D. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, 5838–5842.
- [19] C. V. K. Sharma, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 465–474.
- [20] D. Braga, F. Grepioni, *Chem. Commun.* **2005**, 3635–3645.
- [21] A. D. Burrows, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: J. Atwood, J. Steed), Marcel Dekker, New York, **2004**, S. 319–325.
- [22] P. Coppens, S. L. Zheng, M. Gembicky, M. Messerschmidt, P. M. Dominiak, *CrystEngComm* **2006**, *8*, 735–741.
- [23] R. Bishop, *Synlett* **1999**, 1351–1358.
- [24] K. Biradha, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 374–384.
- [25] A. Dalrymple, G. K. H. Shimizu, *J. Mol. Struct.* **2006**, *796*, 95–106.
- [26] P. Erk, H. Hengelsberg, M. F. Haddow, R. van Gelder, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 474–483.
- [27] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112.
- [28] J. D. Dunitz, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177–185.
- [29] G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37–44.
- [30] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327.
- [31] Je weniger diese Annahme gültig ist, umso weniger ist das Konzept des supramolekularen Synthons beim Kristall-Engineering von Nutzen. Bekanntermaßen ist jede Kristallstruktur komplex, und ihre Zerlegung in kleinere Einheiten ist zwangsläufig eine Vereinfachung. Die entscheidende Frage hierbei ist, ob eine Vereinfachung das Verständnis einer Struktur so stark beeinträchtigt, dass es nicht mehr möglich ist, in einem Syntheseschritt zurückzugehen und die Kristallstruktur eines verwandten Moleküls zu erzeugen. Ist andererseits die Vereinfachung nur sehr geringfügig, bringt die Einführung des Synthons keinen wesentlichen Vorteil mit sich. Beim Ansatz des supramolekularen Synthons ist es also wichtig, dass eine bestimmte Vereinfachung (Struktur zu Synthon) weit genug geht, um das Synthon in einem nachfolgenden Syntheseschritt (Synthon zu Struktur) leicht einsetzen zu können, aber nicht so stark ist, dass wesentliche Merkmale der Struktur verloren gehen, sodass ein nachfolgendes Kristall-Engineering unzuverlässig würde.
- [32] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393–401.
- [33] N. Takeda, K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Nature* **1999**, *398*, 794–796.
- [34] V. Maurizot, M. Yoshizawa, M. Kawano, M. Fujita, *Dalton Trans.* **2006**, 2750–2756.
- [35] S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972–983.
- [36] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.
- [37] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2076–2097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022–2043.
- [38] A. R. Williams, B. H. Northrop, T. Chang, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6817–6821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6665–6669.
- [39] G. R. Desiraju, *Curr. Sci.* **2005**, *88*, 374–380.
- [40] D. Das, G. R. Desiraju, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 231–244.
- [41] S. S. Kuduva, D. C. Craig, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1936–1944.
- [42] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon, Oxford, **2002**.
- [43] J. Bernstein, *Chem. Commun.* **2005**, 5007–5012.
- [44] S. Datta, D. J. W. Grant, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 42–57.

- [45] Ö. Almarsson, M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* **2004**, 1889–1896.
- [46] O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3747–3754.
- [47] S. R. Batten, R. Robson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1558–1595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1460–1494.
- [48] R. Thaimattam, C. V. K. Sharma, A. Clearfield, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 103–106.
- [49] R. Banerjee, R. Mondal, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 999–1009.
- [50] S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2388–2430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2334–2375.
- [51] L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 247–289.
- [52] G. Férey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 217–225.
- [53] N. R. Champness, *Dalton Trans.* **2005**, 877–880.
- [54] B. F. Hoskins, R. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1546–1554.
- [55] O. M. Yaghi, M. O’Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Ed- daoudi, J. Kim, *Nature* **2003**, *423*, 705–714.
- [56] J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4748–4758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4670–4679.
- [57] R. Matsuda, R. Kitaura, S. Kitagawa, Y. Kubota, R. V. Belosludov, T. C. Kobayashi, H. Sakamoto, T. Chiba, M. Takata, Y. Kawazoe, Y. Mita, *Nature* **2005**, *436*, 238–241.
- [58] Y. Kubota, M. Takata, R. Matsuda, R. Kitaura, S. Kitagawa, T. C. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5054–5058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4932–4936.
- [59] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, OUP, Oxford, **1999**.
- [60] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- [61] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1796–1819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1766–1787.
- [62] J. M. Robertson, *Organic Crystals and Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, **1953**, S. 239. „Another generalization derived from a study of these various crystal structures is what might be termed the principle of maximum hydrogen bonding. All available hydrogen atoms, attached to the electronegative groups, are generally employed in hydrogen bond formation“.
- [63] T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535–557.
- [64] G. A. Jeffrey, *Introduction to Hydrogen Bonding*, OUP, Oxford, **1997**.
- [65] D. Braga, F. Grepioni, G. R. Desiraju, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1375–1405.
- [66] L. Brammer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 476–489.
- [67] P. Vishweshwar, N. J. Babu, A. Nangia, S. A. Mason, H. Puschmann, R. Mondal, J. A. K. Howard, *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 9406–9416.
- [68] W. Zierkiewicz, P. Jurecka, P. Hobza, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 609–617.
- [69] A. Angeloni, P. C. Crawford, A. G. Orpen, T. J. Podesta, B. J. Shore, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3783–3791.
- [70] D. B. Leznoff, B. Y. Xue, R. J. Batchelor, F. W. B. Einstein, B. O. Patrick, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6026–6034.
- [71] A. A. Borkowski, C. L. Cahill, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2241–2247.
- [72] Z. F. Zhou, K. D. M. Harris, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 1649–1653.
- [73] J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89–98.
- [74] V. R. Thalladi, H. C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702–8710.
- [75] I. Hyla-Kryspin, G. Haufe, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3411–3422.
- [76] K. Reichenbacher, H. I. Suss, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 22–30.
- [77] O. Jeannin, M. Fourmigué, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2994–3005.
- [78] J. A. Gladysz, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823–3825.
- [79] P. Ganguly, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9287–9288.
- [80] S. C. F. Kui, N. Y. Zhu, M. C. W. Chan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1666–1670; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1628–1632.
- [81] F. Hof, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2004**, 484–487.
- [82] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 677–684.
- [83] F. Demartin, G. Filippini, A. Gavezzotti, S. Rizzato, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2004**, *60*, 609–620.
- [84] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 2180–2189.
- [85] J. D. Dunitz, B. Schweizer, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 266–269.
- [86] Kitaigorodskii schreibt in seinem Buch (Lit. [3], S. 85): „so far only one significant conclusion suggests itself: The formation of hydrogen bonds does not handicap the layout of molecules in conformity with the general [geometrical] rules of the packing of crystals.“ Über molekulare Verbindungen (die heute Cokristalle genannt werden) schreibt er: „the formation of such a crystal does not necessarily point to some kind of specific forces between the ‚compound‘ molecules.“ Dies ist alles, was er einzuräumen bereit ist!
- [87] T. Steiner, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1998**, 891–892.
- [88] A. J. Pertsin, A. I. Kitaigorodskii, *The Atom-Atom Potential Method*, Springer, Berlin, **1987**, S. 3.
- [89] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- [90] C. B. Aakeröy, D. J. Salmon, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 439–448, zit. Lit.
- [91] P. Vishweshwar, A. Nangia, V. M. Lynch, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 783–790.
- [92] P. W. Bares, J. R. Rush, A. V. Woznyia, J. Desper, A. A. Helfrich, A. M. Beatty, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 653–664.
- [93] J. F. Remenar, S. L. Morissette, M. L. Peterson, B. Moulton, J. M. MacPhee, H. R. Guzman, Ö. Almarsson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8456–8457.
- [94] In diesem Zusammenhang ist mit „Richtungsabhängigkeit“ jede Art von räumlicher oder chemischer Anisotropie in der Kristallstruktur gemeint.
- [95] G. R. Desiraju, *Nat. Mater.* **2002**, *1*, 77–79.
- [96] Unglücklicherweise ist das McCrone’sche Diktum dahingehend überbeansprucht worden, dass manche Chemiker glauben, dass jede organische Verbindung Polymorphe (bei Raumtemperatur) ergeben wird, sofern man nur genügend Zeit (und Geld) aufwendet. Siehe W. C. McCrone in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. 2 (Hrsg.: D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger), Wiley Interscience, New York, **1965**, S. 725–767: „It is at least this author’s opinion that every compound has different polymorphic forms and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound“. Ich möchte vorschlagen, dass dieses Diktum nur in Fällen zutrifft, in denen das kinetische und das thermodynamische Produkt der Kristallisation verschieden sind.
- [97] S. Roy, A. Nangia, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, DOI: 10.1021/cg070542t.
- [98] A. Dey, G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2006**, *8*, 478–482.
- [99] A. Dey, M. T. Kirchner, V. R. Vangala, G. R. Desiraju, R. Mondal, J. A. K. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10545–10559.
- [100] K. Müller, F. Diederich, R. Paulini, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788–1805.
- [101] G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2002**, *4*, 499.
- [102] P. K. Thallapally, R. K. R. Jetti, A. K. Katz, H. L. Carrell, K. Singh, K. Lahiri, S. R. Kotha, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1169–1175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1149–1155.
- [103] T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 324–336. Die Autoren dieser Arbeit unterscheiden zwischen supramolekularen Synthonen und ihren so genannten „supramo-

lekularen Konstrukten“ und führen aus, dass Synthone im Unterschied zu Konstrukten definierte gerichtete Wechselwirkungen einschließen. Meine ursprüngliche Definition des Begriffs „supramolekulares Synthon“ (Lit. [30]) enthält oder impliziert jedoch keine solche Einschränkung. Der Begriff „Synthon“ schließt alle Arten der molekularen Erkennung ein. In meinem Aufsatz von 1995 sind Beispiele von Synthonen gegeben, die nur Van-der-Waals- und andere weitgehend richtungsunabhängige Wechselwirkungen einschließen (Phenyl...Phenyl-Grätenmuster und -Stapel, Alkyl...Alkyl).

- [104] J. D. Dunitz, *Chem. Commun.* **2003**, 545–548.
- [105] A. R. Oganov, C. W. Glass, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 244704.
- [106] P. Raiteri, R. Martonak, M. Parrinello, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3835–3839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3769–3773.
- [107] G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijk, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, P. Verwer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2005**, *61*, 511–527.
- [108] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 93–100.
- [109] A. Dey, N. N. Pati, G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2006**, *8*, 751–755.
- [110] C. Ouvrard, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1119–1127.
- [111] G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 91–92.
- [112] J. W. Steed, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 169–179.
- [113] V. S. S. Kumar, A. Addlagatta, A. Nangia, W. T. Robinson, C. K. Broder, R. Mondal, I. R. Evans, J. A. K. Howard, F. H. Allen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4004–4007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3848–3851.
- [114] D. Das, R. Banerjee, R. Mondal, J. A. K. Howard, R. Boese, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **2006**, 555–557. Siehe auch: M. Gdaniec, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 286–288. Wir bleiben jedoch bei unserem Ergebnis bezüglich des Polymorphs von Pentafluorphenol mit isoliertem Trimer und werden unsere Widerlegung in Kürze einreichen (D. Bläser, M. T. Kirchner, R. Boese, G. R. Desiraju, in Vorbereitung).
- [115] R. J. Davey, G. Dent, R. K. Mughal, S. Parveen, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1788–1796.
- [116] R. Mondal, J. A. K. Howard, R. Banerjee, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2507–2516.
- [117] R. Banerjee, P. M. Bhatt, M. T. Kirchner, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2571–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2515–2520.
- [118] A. Nangia, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1999**, 605–606.