

Supramolekulare Synthone für das Kristall-Engineering – eine neue organische Synthese

Gautam R. Desiraju*

Professor David Y. Curtin und Professor Iain C. Paul gewidmet

Der Kristall einer organischen Verbindung ist die höchste Form eines Supramoleküls, und sein von chemischen und geometrischen Faktoren bestimmter Zusammenbau aus Molekülen ist das perfekte Beispiel für molekulare Erkennung im festen Zustand. Die supramolekulare Beschreibung einer Kristallstruktur beinhaltet, daß die Moleküle im Kristall durch nichtkovalente Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Die Notwendigkeit für einen rationalen Zugang zu Festkörpern von grundlegender und praktischer Bedeutung hat zum Entstehen des Kristall-Engineering geführt, bei dem man versucht, die intermolekularen Wechselwirkungen und Erkennungsphänomene im Zusammenhang mit der Kristallpackung zu verste-

hen. Das Ziel des Kristall-Engineering ist es, auf der Grundlage der intermolekularen Wechselwirkungen zuverlässige Zusammenhänge zwischen der molekularen und der supramolekularen Struktur herzustellen, und idealerweise möchte man Substrukturen in einem Ziel-supramolekül identifizieren, das aus logisch gewählten Vorläuermolekülen zusammengesetzt werden kann. In der Tat ist Kristall-Engineering eine neue Form der organischen Synthese, und es soll in diesem Beitrag gezeigt werden, daß Kristall-Engineering nicht nur von nomineller Bedeutung für die Organische Chemie ist, sondern im Kerngebiet der Organischen Chemie liegt und konzeptionell der traditionellen organischen Synthese überraschend ähnlich ist. Im

Detail unterscheiden sich Kristall-Engineering und organischen Synthese allerdings: Beim Kristall-Engineering spielen intermolekulare Wechselwirkungen und weniger kovalente Bindungen eine Rolle. Im ersten Teil dieses Beitrags wird die Strategie behandelt: Die verwandten Konzepte des Kristall-Engineering und der organischen Synthese werden hervorgehoben und der Begriff *supramolekulares Synthon* eingeführt. Im zweiten Teil steht die Methode im Vordergrund, d. h. die chemischen und geometrischen Eigenschaften der spezifischen intermolekularen Wechselwirkungen.

Stichworte: Festkörperstrukturen · Kristall-Engineering · Supramolekulare Chemie · Wasserstoffbrücken

*Par ma foi! il y a plus de quarante ans que je dis de la prose sans que j'en susse rien^[**].*

Molière

1. Einleitung

Die Chemie sucht ständig Analogien und Zusammenhänge, und die Supramolekulare Chemie hat sich ausgehend von Lehn's Analogie – „Was für Moleküle Atome und kovalente Bindung sind, sind für Übermoleküle Moleküle und zwischenmolekulare Kräfte“^[1] – zu einem selbständigen Gebiet entwickelt. Diese Analogie ist ein Abschied von klassischen chemischen Ideen,

indem die Vorstellung verworfen wird, daß die Molekülstruktur einer organischen Verbindung all ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften beinhaltet^[2–4]. Supramoleküle sind nicht nur Ansammlungen von Molekülen, und ihre Strukturen und charakteristischen Eigenschaften unterscheiden sich von den Summeneigenschaften der sie aufbauenden Moleküle^[5]. Die Wasserstoffbrückenbindung – besonders die in Biomolekülen^[6] – ist immer als wichtig angesehen worden, und es ist bekannt, daß die stärksten intermolekularen Wechselwirkungen stärker sind als die schwächsten kovalenten Bindungen^[7]. Im Hinblick auf allgemeinere Zusammenhänge allerdings meinte man, daß die Ziele der Supramolekularen Chemie nicht die der Hauptrichtung der Organischen Chemie seien^[8].

Strukturchemiker und Kristallographen haben dennoch schnell erkannt, daß der Kristall einer organischen Verbindung das perfekte Supramolekül ist^[9, 10], gemäß Dunitz „a supermolecule par excellence“, ein Aggregat aus buchstäblich Millionen von Molekülen, die sich durch gegenseitige Erkennung mit einem „amazing level of precision“^[11] selbstorganisieren. So wie Moleküle aus Atomen aufgebaut werden, die durch kovalente

[*] Prof. G. R. Desiraju

School of Chemistry, University of Hyderabad
Hyderabad 500046 (Indien)
Telefax: Int. + 40/258-145
E-mail: grdch@uohyd.ernet.in

[**] In Hinblick auf die organische Synthese scheint sich der Praktiker des Kristall-Engineering heute in einer ähnlichen Situation zu befinden wie M. Jourdain, den Molière in „Le Bourgeois Gentilhomme“ ausrufen läßt: „Ich habe vierzig Jahre lang Prosa gesprochen und es nie gewußt!“

Bindungen verknüpft werden, so setzen sich Festkörpersupramoleküle (Kristalle) aus Molekülen zusammen, die durch intermolekulare Kräfte zusammengehalten werden. Das supramolekulare Äquivalent von Strukturisomeren sind polymorphe Kristalle, und die topochemische Photodimerisierung von Zimtsäure im festen Zustand ist ein sehr gutes Beispiel für den Zusammenhang zwischen Polymorphie (im Reaktanten) und Strukturisomerie (im Produkt)^[1,2]. Eine Isomerisierung von Molekülen kann mit einem Phasenübergang verglichen werden und Stereoisomere mit enantiomorphen Kristallen. Fehlordnung in einem topochemisch reaktiven Kristall findet eine Parallele auf molekularer Ebene in alternativen Reaktionswegen^[1,3]. Homologie ist nicht eine auf Moleküle beschränkte Eigenschaft; so fand man bei Kristallen homologe Reihen, in denen Muster von intermolekularen Wechselwirkungen (statt solche von kovalenten Bindungen) systematisch geordnet sind; typische Beispiele dafür sind die Reihen Benzol, Naphthalin und Anthracen sowie Benzol, Biphenyl und Terphenyl^[1,4].

Vor diesem Hintergrund ist das Anliegen des Kristall-Engineering aufschlußreich, das definiert wurde als „the understanding of intermolecular interactions in the context of crystal packing and in the utilisation of such understanding in the design of new solids with desired physical and chemical properties“^[1,5]. Kristall-Engineering befaßt sich mit der systematischen Architektur von Kristallstrukturen^[1,6]. Diese wird durch die Regeln der supramolekularen Valenz festgelegt, d. h. durch die Chemie und die räumliche Orientierung der relevanten intermolekularen Wechselwirkungen, des supramolekularen Klebstoffs^[1,7]. Wenn Kristalle die supramolekularen Äquivalente von Molekülen sind, dann ist Kristall-Engineering das supramolekulare Äquivalent der organischen Synthese.

2. Allgemeine Prinzipien und Strategien

... structural units within molecules which can be formed and/or assembled by known or conceivable synthetic operations^[*].
(Coreys Definition eines Synthons)

Die Ziele der organischen Synthese werden anhand der Konnektivität über kovalente Bindungen (Strukturformeln der Moleküle) definiert. Auf supramolekularer Ebene werden die Ziele

[*] Dieses und die nachfolgenden Zitate stammen aus Lit. [18, 19].

des Kristall-Engineering anhand der Wechselwirkungskonnektivität definiert, d. h. geometrisch und topologisch. Man strebt z. B. bestimmte Muster wie Bänder, Blätter, Schichten, Kanäle, Röhren und Hohlräume an, die geeignet funktionalisiert werden können, um zu Materialien zu gelangen, die als Template für chemische Umwandlungen geeignet sind (z. B. als Katalysatoren, als Verbindungen mit Nanostrukturen und als organische Zeolithe). Auch kann das gewünschte geometrische Muster an sich von Bedeutung sein, wenn damit eine nützliche physikalische Eigenschaft verbunden ist (Elektronen- oder Protonenleitfähigkeit, Ferromagnetismus, nichtlineare optische Eigenschaften).

Alle Kristallstrukturen organischer Verbindungen können formal als Netze mit den Molekülen als Knoten und den intermolekularen Wechselwirkungen als Verbindungen zwischen den Knoten dargestellt werden^[5]. Daher ist die vorhersagbare Selbstorganisation von Molekülen zu ein-, zwei- oder dreidimensionalen Netzen von besonderer Wichtigkeit für das Kristall-Engineering. Für solche rationale Planungen waren die gewöhnlichen Wasserstoffbrückenbindungen O—H···O und N—H···O der am häufigsten verwendete supramolekulare Klebstoff, aber auch schwächere Kräfte wie in C—H···O, C—H···N, I···I, O···I, N···Cl oder sogar C···H und C···C können verwendet werden. All diese Wechselwirkungen – unabhängig davon, ob sie stark oder schwach sind – sind bereits an sich oder spätestens nach Kombination der Wechselwirkungspartner gerichtet, so daß die Orientierung der Moleküle im Feststoff mit hinreichender Genauigkeit vorhergesagt werden kann. Diese Wechselwirkungen können durch den gezielten Einbau von funktionellen Gruppen in das Molekülgerüst kombiniert werden, um zu supramolekularen Synthonen zu gelangen.

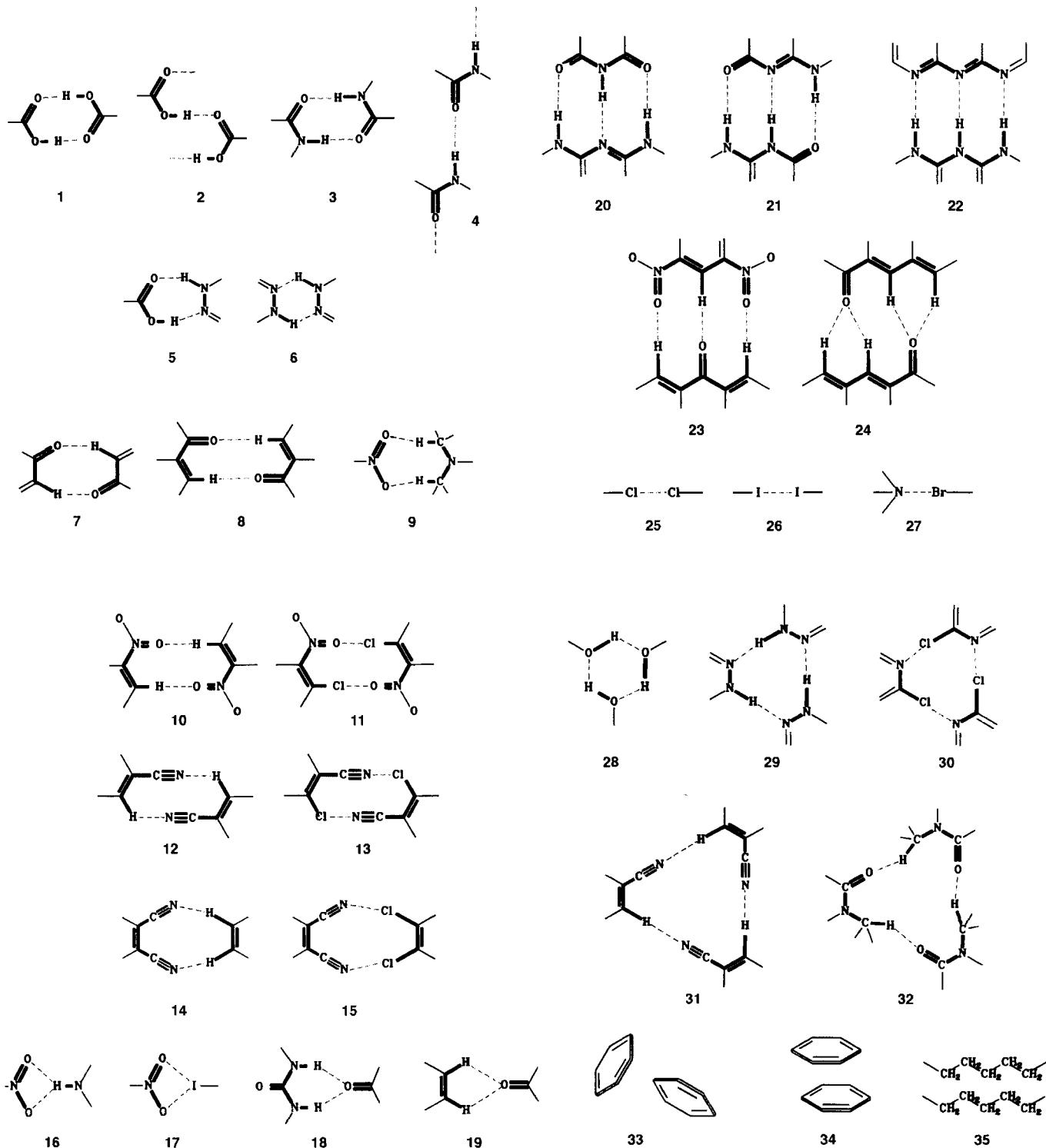
Der Begriff *Synthon* wurde 1967 von Corey in einem Artikel mit dem Titel „General Methods for the Construction of Complex Molecules“^[1,8] eingeführt, der für die Entwicklung der organischen Synthese außerordentlich wichtig war. Coreys Definition eines Synthons wurde oben angegeben, und der Begriff wurde zunächst für Schlüsselstrukturen in Zielmolekülen der organischen Synthese verwendet. Später wurde der Begriff nicht mehr benutzt, da er zu einer Bezeichnung für Syntheserzwischenprodukte entartete, wie Corey 1988^[1,9] und Seebach 1990^[1,20] erklärten. Da sich das Kristall-Engineering und das Verständnis der Eigenschaften von intermolekularen Wechselwirkungen heute allerdings auf einem Entwicklungsstand befinden, auf dem sich die organische Synthese und das Verständnis der Ei-



Gautam R. Desiraju, geboren 1952 in Madras, Indien, erhielt 1972 seinen B. Sc. an der University of Bombay. Er promovierte 1976 bei Professor David Y. Curtin und Professor Iain C. Paul an der University of Illinois in Urbana-Champaign und arbeitete anschließend in den Laboratorien der Eastman Kodak Company in Rochester, New York (1976–1978). 1979 ging er als Lecturer an die University of Hyderabad, Indien, wo er 1984 Reader und 1990 Professor wurde. Er hat mehr als 100 Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des Kristall-Engineering und der Supramolekularen Festkörperchemie publiziert. Seine Interessen umfassen die Untersuchung schwacher Wasserstoffbrückenbindungen und anderer intermolekulare Kräfte. Er ist Autor des 1989 veröffentlichten Buches „Crystal Engineering – The Design of Organic Solids“ und Herausgeber von Werken über organische Festkörperchemie (1987) und Supramolekulare Chemie (1996) sowie Mitherausgeber von *Acta Crystallographica*.

genschaften der kovalenten Bindung in den fünfziger und sechziger Jahren befanden, und da der Begriff *Synthon* im Zusammenhang mit der retrosynthetischen Analyse (supramolekulares Gegenstück: Recherchen in Kristallstruktur-Datenbanken) sehr nützlich ist^[20], wurde der Begriff *Synthon* hier beibehalten und in der ursprünglichen Bedeutung verwendet. Im Einklang mit dem Sprachgebrauch der modernen organischen Synthese wäre der Begriff *Retron* zwar angemessener^[21], doch ist dies Geschmackssache. Coreys Definition eines Synthons ist so all-

gemein und flexibel, daß sie nach mehr als 25 Jahren in einem supramolekularen Sinn mit nahezu der gleichen Bedeutung angewendet werden kann. Somit sind *supramolekulare Synthone* *Struktureinheiten in Supramolekülen, die über bekannte oder entworfene Syntheseschritte durch intermolekulare Wechselwirkungen gebildet und/oder zusammengesetzt werden können*, und Kristall-Engineering ist als neue organische Synthese zu verstehen. Supramolekulare Synthone (Schema 1) sind also räumliche Anordnungen von intermolekularen Wechselwirkungen, und sie



Schema 1. Repräsentative supramolekulare Synthone.

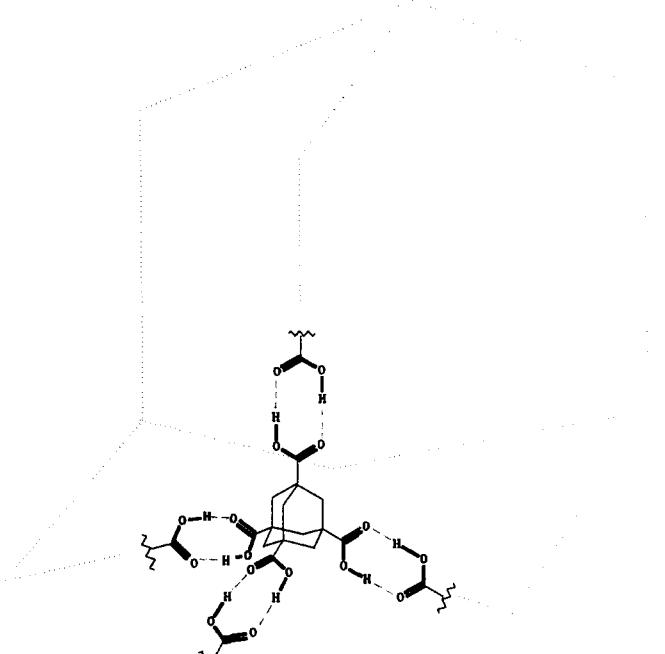
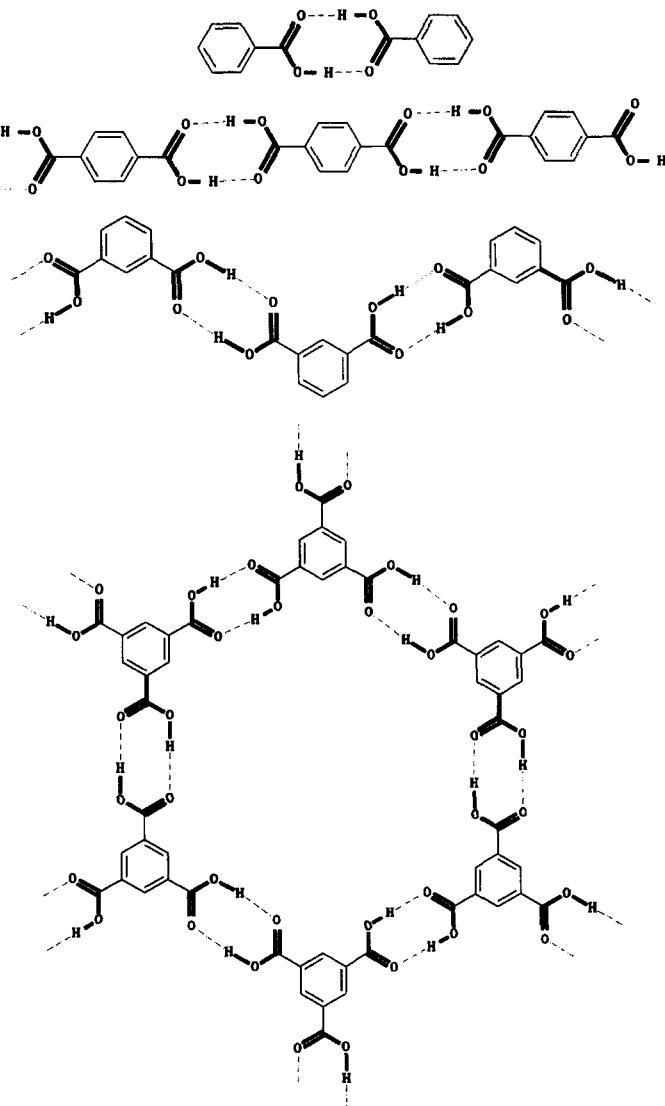
haben in der supramolekularen Synthese die gleiche zentrale Bedeutung wie gewöhnliche Synthone in der organischen Synthese. Daher ist es das Ziel des Kristall-Engineering, Synthone zu erkennen und zu entwickeln, die so robust sind, daß sie unter Gewährleistung von Allgemeinheit und Vorhersagbarkeit zwischen unterschiedlichen Netzstrukturen ausgetauscht werden können. Auf der Grundlage der Vorhersagbarkeit der Strukturen können die durch intermolekulare Wechselwirkungen gebildeten ein-, zwei- und dreidimensionalen Mustern vorherbestimmt werden. Der feste Zustand ist von besonderer Bedeutung für die Supramolekulare Chemie, da viele der schwächeren Wechselwirkungen in Lösung fehlen oder zumindest beeinträchtigt sind. Die durch schwache Kräfte in Kristallen hervorgerufene ständige Wiederholung der Muster deutet an, daß solche Wechselwirkungen auch bei transienten Prozessen in Lösung, z. B. bei Strukturbildungen und Konformationsänderungen von Biomolekülen, auftreten.

2.1. Festkörperarchitektur mit supramolekularen Synthonen

... recognition of some synthons (usually the larger or major synthons) normally is more useful in analysis than that of others.

Schema 1 zeigt einige kürzlich beschriebene supramolekulare Synthone **1–35**. Ein supramolekulares Synthon ist ein identifizierbares Element des supramolekularen Designs und sollte geaugenommen von einer intermolekularen Wechselwirkung unterschieden werden. Die Synthone werden von geplanten Kombinationen von Wechselwirkungen *abgeleitet* und sind mit den Wechselwirkungen *nicht identisch*. Das Carbonsäuredimer-Synthon **1** setzt sich z. B. aus zwei zueinander zentrosymmetrischen $\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindungen zusammen. In anderen Synthonen, z. B. in **33–35**, ist die Beteiligung der Wechselwirkungen weniger deutlich. Diese feine Unterscheidung zwischen einer Wechselwirkung und einem Synthon ist real, da supramolekulare Synthone sowohl chemische als auch geometrische Erkennungselemente von Molekülfragmenten beinhalten, d. h. intermolekulare Wechselwirkungen sind sowohl explizit als auch implizit beteiligt. Gelegentlich allerdings, wenn chemische und geometrische Aspekte unentwirrbar miteinander verknüpft sind, kann eine einzelne Wechselwirkung mit einem Synthon gleichgesetzt werden, z. B. $\text{Cl} \cdots \text{Cl}$ **25** sowie $\text{N} \cdots \text{Br}$ **27**.

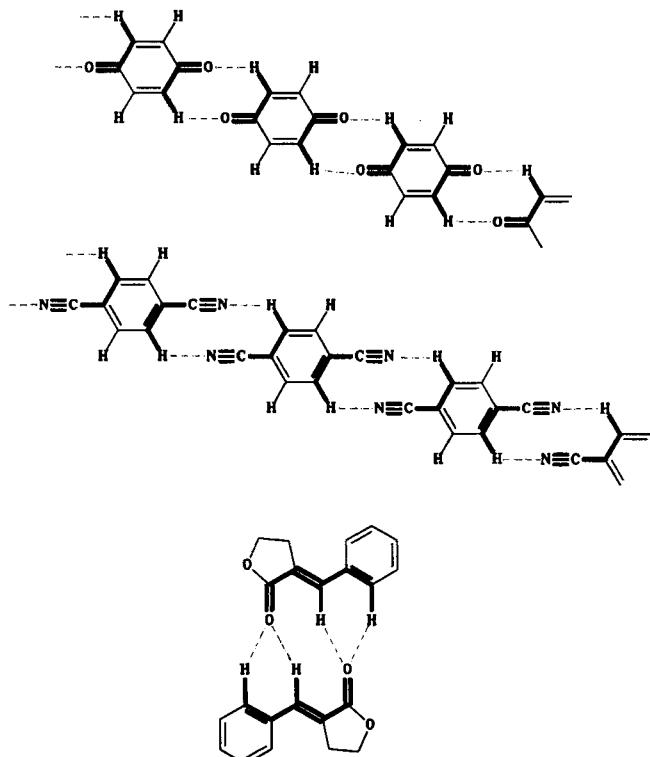
Das Konzept des supramolekularen Synthons kann bequem anhand der Kristallstrukturen von einigen aromatischen Carbonsäuren veranschaulicht werden. Schema 2 zeigt, wie die Strukturen von Benzoe-, Terephthal-, Isophthal- und Trimesinsäure sowie von Adamantan-1,3,5,7-tetracarbonsäure **36** aus Phenylringen und Dimersynthonen **1** aufgebaut sind. Die Dimensionalität der Strukturen steigt in der genannten Reihe an: Die Benzoësäuredimerstruktur ist nulldimensional, die linearen bzw. gewellten Bänder der zweibasigen Säuren sind eindimensional, die Blattstruktur der Trimesinsäure ist zweidimensional^[22], und die diamantartige Struktur der Säure **36** ist dreidimensional. Bei dieser sind die Synthone **1** tetraedrisch am Adamantangerüst angebracht, so daß man ein dem Diamant topologisch ähnliches Netz erhält, in dem die C-C-Bindungen



Schema 2. Strukturen von aromatischen Carbonsäuren mit dem Synthon **1** im Kristall.

des Diamants durch **1** ersetzt sind und das Adamantangerüst einem Super-C-Atom entspricht^[23].

Wir wollen nun schwache H-Brücken des Typs C-H \cdots X betrachten. Obwohl die Energien dieser Bindungen nur im Bereich von 2–20 kJ mol $^{-1}$ liegen, ist ihr Einfluß auf Kristallstruktur und -packung genauso vorhersagbar wie der der gewöhnlichen H-Brücken^[24]. Schema 1 enthält einige Synthone mit C-H \cdots X-Wechselwirkungen, und Schema 3 zeigt einige



Schema 3. Kristallpackungsmuster mit den C-H \cdots X-Synthonen **7**, **12** und **24**.

typische, auf diesen Synthonen beruhende Anordnungen im Kristall. Im kristallinen 1,4-Benzochinon führt die symmetrische Anordnung der funktionellen Gruppen zu einem durch das Synthon **7** gebildeten linearen Bandmuster, das auch in der Kristallstruktur von 2-Methoxy-1,4-benzochinon auftritt. Eine analoge Struktur (Synthon C-H \cdots N≡C **12**) weist 1,4-Dicyanobenzol im Kristall auf^[25]. Ein weiteres häufig vorkommendes C-H \cdots O-Synthon, **24**, kommt in der Kristallstruktur von α -Benzyliden- γ -butyrolacton vor^[26].

Ein Vergleich der Kristallstrukturen von festem Chlor und der monoklinen Form von 1,4-Dichlorbenzol (Abb. 1) ist sehr aufschlußreich und zeigt, wie das Konzept des supramolekularen Synthons auf weniger bekannte intermolekulare Wechselwirkungen ausgedehnt werden kann^[15]. Die Wechselwirkungen zwischen den Halogenatomen definieren das Cl \cdots Cl-Synthon **25** und sind in den beiden Strukturen nahezu identisch, wobei der aromatische Ring im 1,4-Dichlorbenzol die Funktion eines Spacers hat.

Die genannten Beispiele können offensichtlich nicht erschöpfend sein, aber sie verdeutlichen, wie wichtig es ist, die für die Struktur wesentlichen Synthone eines Supramoleküls identifizieren zu können. Eine solche Identifizierung hilft bei der Ana-

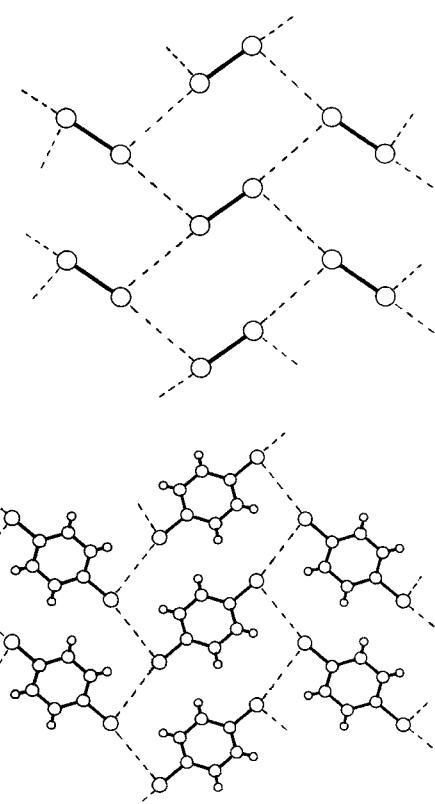


Abb. 1. Ähnlichkeit zwischen den Strukturen von Chlор (oben) und 1,4-Dichlorbenzol (unten) im Kristall. Man beachte die identische Anordnung des Cl \cdots Cl-Synthons **25** in beiden Fällen.

lyse von komplexeren Kristallpackungen und dem Entwurf von neuen Zielstrukturen. Diese Beispiele heben darüber hinaus zwei weitere wichtige Aspekte hervor, die bei systematischem Kristall-Engineering beachtet werden sollten: 1) Die Zerlegung einer Kristallstruktur in supramolekulare Synthone kann zu einer Vereinfachung führen, durch die der Vergleich mit anderen, scheinbar unterschiedlichen Kristallstrukturen erleichtert wird. Dementsprechend können Verbindungen trotz unterschiedlicher Funktionalitäten im Molekül ähnliche Kristallstrukturen haben, wenn die Synthone ähnliche Gestalt und Topographie aufweisen. 2) Die Überlagerung der ausschlaggebenden supramolekularen Synthone sollte minimal sein. Ist sie es nicht, sollte man ihre Art verstehen, um sie in der Planungsstrategie nutzen zu können. Diese Aspekte werden im folgenden eingehender diskutiert.

2.2. Vereinfachung von Kristallstrukturen

... even in the earliest stages of the process of simplification of a synthetic problem, the chemist must make use of a particular form of analysis which depends on the interplay between structural features that exist in the target molecule ...

Kitaigorodskis Prinzip der dichten Packung beinhaltet, daß die Gestalt von Molekülen beim schrittweisen Übergang zu Dimeren, höheren Aggregaten und schließlich Kristallen einfacher wird^[27]. Die Gestalt ist sehr wichtig für die molekulare Erkennung, und hat diese Gestalterkennung in Kristallen zur Folge,

daß supramolekulare Fragmente einer Kristallstruktur eine einfache Gestalt haben als die sie aufbauenden Moleküle. Dementsprechend können ihre Packungsmuster leichter vorhergesagt werden (siehe Abschnitt 2.8). Moleküle sind in organischen Kristallen typischerweise von zwölf bis vierzehn nächsten Nachbarn umgeben, so daß quasi-kugelförmige Cluster resultieren^[28]. Ähnliche Vereinfachungen der Gestalt treten z. B. bei Rebeks „Tennisball“-Dimer^[29] sowie bei globulären Proteinen auf, bei denen wegen der tertiären Strukturmerkmale aus den Molekülen mit außerordentlich komplizierten Strukturen nahezu kugelförmige Einheiten gebildet werden^[30].

Diese geometrischen Folgen der Gestalterkennung können beim Kristall-Engineering genutzt werden. Ein Vergleich der Kristallstruktur von Benzoesäure mit der von *p*-Terphenyl (Abb. 2) ist aufschlußreich: Wegen der parallelen Anordnung der H-Brücken im Synthon **1** ist das Benzoesäuredimer dem *p*-Terphenyl in Gestalt und Größe sehr ähnlich. Die beiden Kristallstrukturen sind nicht identisch, aber hinreichend ähn-

lich: Sie weisen die gleiche Raumgruppe P_{2_1}/n , ähnliche Zelldimensionen und -volumina sowie, was am wichtigsten ist, gleiche, fischgrätenartig orientierte $C \cdots H$ -Wechselwirkungen auf^[31]. Selbstverständlich gibt es Unterschiede zwischen den beiden Strukturen, aber diese können verstanden und erklärt werden. So sind die langen Molekülachsen der *p*-Terphenylmoleküle gegeneinander verkippt, so daß die fischgrätenartigen Wechselwirkungen optimiert sind. Dabei bilden die Moleküle zueinander parallele Schichten, wodurch weitere Wechselwirkungen im Fischgrätenmuster optimiert werden. Bei Benzoesäure sind die Dimere demgegenüber gestapelt und bilden Schichten, die dann nach Art eines Fischgrätenmusters geneigt sind. Daß es innerhalb der Benzoesäuredimer-Schicht zur Stapelung und nicht zur Neigung kommt, liegt an der ausgeprägten Stapelwechselwirkung zwischen Phenylringen und Carbonsäuredimer-Ringen^[32]. Das Carbonsäuredimer-Synthon **1** kann also als Ersatz für einen 1,4-disubstituierten Phenylring dienen. Diese Zerlegung des supramolekularen Gerüstes des Benzoesäuredimers ist analog zu Coreys Retroanalyse des molekularen Gerüstes von Squalen^[18].

Diese Strategie kann nun beim Entwurf von Kristallstrukturen verwendet werden. Nach unseren Ergebnissen wechselwirken Halogenatome, besonders Iodatome, polarisationsinduziert mit Nitrogruppen (Synthon **17**), wobei beide Nitro-O-Atome das Iodatom koordinieren^[33]. Das Synthon **17** wurde ursprünglich bei der Analyse der Kristallstruktur von 4-Iodnitrobenzol erhalten, in der es sich wie erwartet unter Bildung einer Bandstruktur mit den Phenylringen abwechselt (Schema 4)^[34]. Tatsächlich hat 4-Iodnitrobenzol kaum andere Möglichkeiten zur Kristallisation. Die Strategie wurde dann auf die Analyse der Kristallstruktur des 1:1-Komplexes von 1,4-Dinitrobenzol und 1,4-Diodbenzol erweitert, in der sich **17** ebenfalls – allerdings in zwei entgegengerichteten Orientierungen – mit Phenylringen abwechselt^[35]. Eine Kristallstruktur mit einem längeren Kohlenwasserstoffspacer zwischen den Synthonen **17** weist der 2:1-Komplex aus 4-Iodzimtsäure und 1,4-Dinitrobenzol auf^[34]. Durch das Carbonsäuresynthon **1** wird die (jetzt supramolekulare) Diodeinheit verlängert, die dann über das Synthon **17** mit der Nitroeinheit verknüpft werden kann. Diese Ergebnisse sind überraschend, da Säuren bekannterweise mit Basen oder mit anderen Säuren, aber nicht mit Neutralmolekülen Komplexe bilden; hier verhält sich das Säuredimer wie ein neutraler Diiodkohlenwasserstoff, da die zur Wasserstoffbrückenbindung befähigten Stellen in den Monomeren durch die Dimerbildung vollständig abgesättigt sind.

Sehr ähnliche Befunde kann man mit $C-H \cdots O$ -Wasserstoffbrückenbindungen erhalten. So stellten wir fest, daß Nitro- und Dimethylaminogruppen ein $C-H \cdots O$ -vermitteltes Synthon **9** bilden und daß die Kristallstruktur von *N,N*-Dimethylnitroamin insofern einzigartig ist, als daß sie ausschließlich aus unendlichen Bändern dieses Synthons besteht (Schema 5)^[36]. Die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes aus 4-Nitrobenzoesäure und 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzoesäure kann nun vorhergesagt werden als ein Band, in dem sich das Synthon **9** und ein durch die Verknüpfung von zwei Säuremolekülen (Synthon **1**) gebildeter „Terphenyl“-Ersatz abwechseln^[37]. Die Kristallpakkungseigenschaften von aromatischen Carbonsäuredimeren unterscheiden sich also von denen der Monomeren und erinnern mehr an die aromatischen Kohlenwasserstoffe.

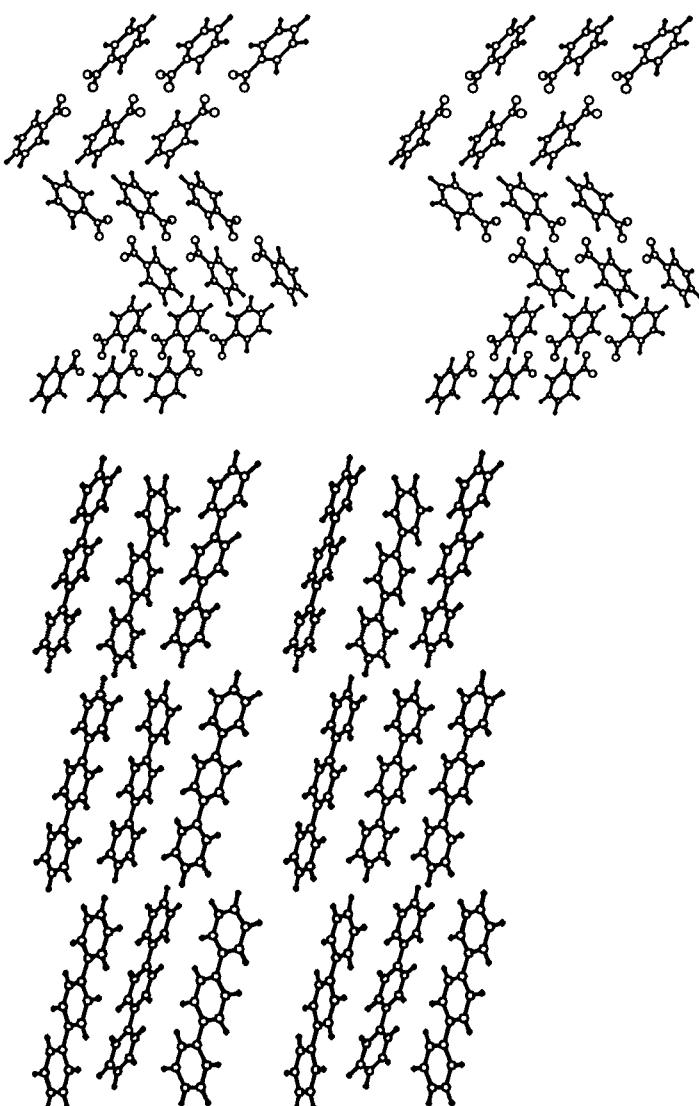
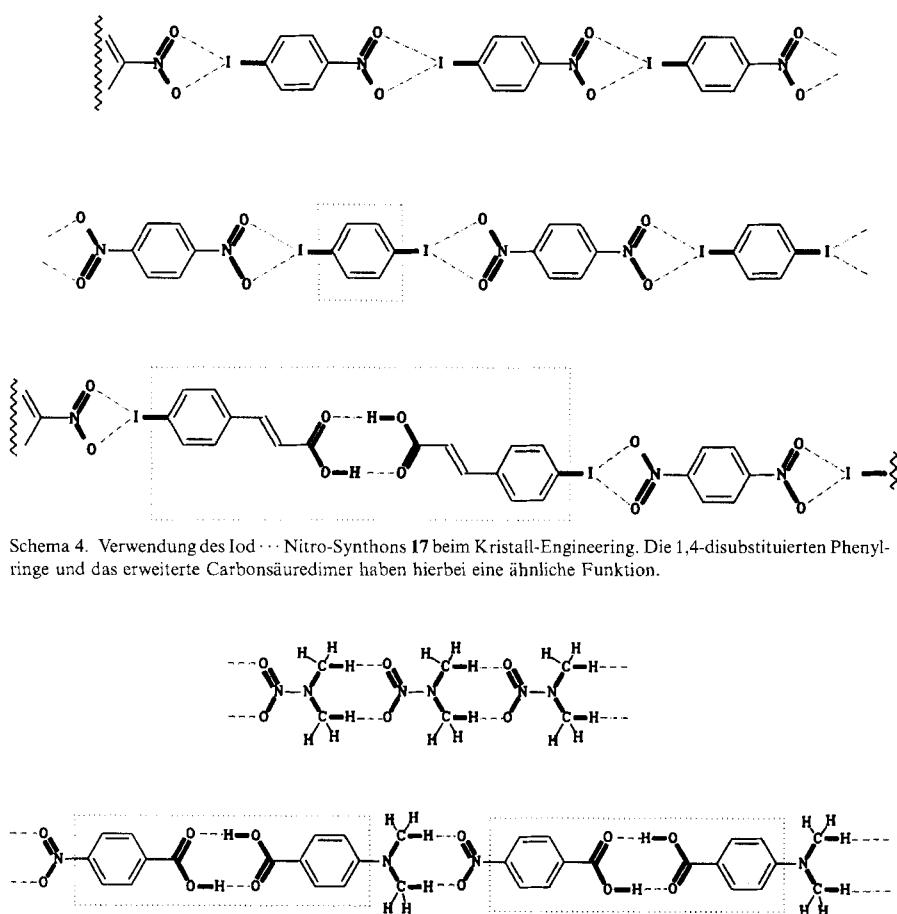


Abb. 2. Stereodarstellung der Strukturen von Benzoesäure (oben) und *p*-Terphenyl (unten) im Kristall mit Abschnitten von drei Schichten. Das Benzoesäuredimer ahmt die Form des Terphenylmoleküls nach. Man beachte die ähnlichen Fischgrätenverzahnungen zwischen den Schichten in den Strukturen.



Schema 4. Verwendung des Iod- \cdots Nitro-Synthons 17 beim Kristall-Engineering. Die 1,4-disubstituierten Phenylringe und das erweiterte Carbonsäuredimer haben hierbei eine ähnliche Funktion.

Die Vereinfachung der Struktur beinhaltet, daß die Kristallstruktur auf das Netz der Wechselwirkungen zurückgeführt wird. Die Kristallstruktur der Tetracarbonsäure 36 wurde in Abschnitt 2.1. als diamantartiges Netz beschrieben, in dem die

Synthone 1 am Adamantylgerüst tetraedrisch angeordnet sind^[23]. Es ist daher möglich, in Adamantyl- oder anderen tetraedrischen Templaten das Synthon 1 durch andere Synthone zu ersetzen und ähnliche diamantartige Strukturen zu erhalten (Abb. 3). Typische Beispiele für alternative Synthone sind Metall- \cdots NC^[38], I- \cdots I 26^[39, 40], O- \cdots H-N^[41] und das *cis*-Amiddimer-Synthon 3^[42].

Wir haben diese Strategie auch mit der viel schwächeren N- \cdots Br-Wechselwirkung (Synthon 27) verfolgt^[43]. So entspricht die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes aus Hexamethylentetraamin 42 und CBr₄ wegen der tetraedrischen Anordnung der Synthone 27 einer Super-ZnS-Struktur (Abb. 4). Daß die N- \cdots Br- und

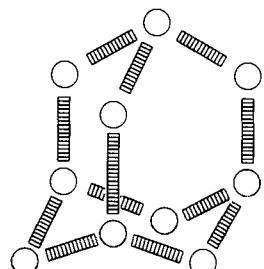


Abb. 3. Archetypische diamantartige Netzstruktur. ○ stellt eine tetraedrische Molekülschablone (z. B. Adamantyl) dar und □ ein passendes supramolekulares Synthon.

struktur des 1:1-Komplexes aus Hexamethylentetraamin 42 und CBr₄ wegen der tetraedrischen Anordnung der Synthone 27 einer Super-ZnS-Struktur (Abb. 4). Daß die N- \cdots Br- und

ähnliche Wechselwirkungen polarisationsinduziert sind, ist seit der Arbeit von Hassel und Rømming^[44] wohlbekannt, aber ihre Verwendung beim Kristall-Engineering ist relativ neu^[45].

Ein zentrales Thema des Kristall-Engineering ist, daß Monomere mit unterschiedlichen Grundgerüsten aus kovalenten Bindungen und chemische Funktionalitäten doch ähnliche supramolekulare (Kristall-) Strukturen bilden können. Es ist seit langem bekannt, daß Moleküle mit ähnlichen Größen, Formen und Funktionalitäten ähnliche Kristallstrukturen bilden, und mit diesem Prinzip der Strukturähnlichkeit können z. B. Phänomene wie die Bildung fester Lösungen erklärt werden^[46]. Eine leistungsfähigere, im Hinblick auf das Kristall-Engineering verallgemeinerte Formulierung lautet: *Supramolekulare Fragmente mit ähnlichen Größen, Formen und Topographien bilden ähnliche Kristallstrukturen*. Solch eine Verallgemeinerung ist sehr nützlich, da sie die Austauschbarkeit der supramolekularen Synthone innerhalb einer Kristallstrukturklasse widerspiegelt.

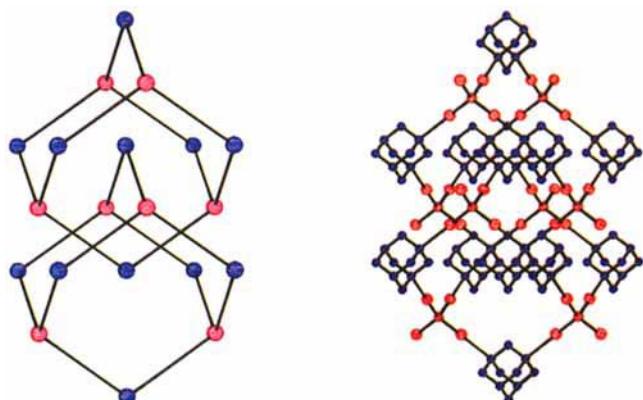


Abb. 4. Schematische (links) und vollständige Darstellung (rechts) der diamantartigen Netzstruktur des 1:1-Komplexes aus Hexamethylentetraamin 42 (blau) und CBr₄ (rot). Sowohl die intra- als auch die intermolekularen Wechselwirkungen wurden als durchgezogene Linien dargestellt. Das N- \cdots Br-Synthon 27 verbindet die Moleküle. Man beachte die Verkettung der Netze und die Ähnlichkeit mit Abb. 3.

2.3. Synthonüberlagerung und Robustheit der Struktur

Proximity of reactive functional groups is of major importance in synthesis.

Die hier bisher diskutierten Beispiele lassen möglicherweise den Eindruck entstehen, daß supramolekulare Synthone völlig modular sind und nach Belieben eingeführt, entfernt oder er-

setzt werden könnten, um zu neuen Kristallstrukturen zu gelangen. Dies wäre allerdings eine ideale, ja geradezu utopische Situation. Chemie beruht aber nicht allein auf geometrischen Regeln, und die größte Schwierigkeit in der Praxis des Kristall-Engineering besteht darin, daß eine Kristallstruktur ein gelegentlich sogar schlechter Kompromiß zwischen Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Stärken, Richtungsabhängigkeiten und abstandsabhängigen Eigenschaften ist (siehe Abschnitt 2.9). In der Tat ist die Überlagerung von Synthonen das kritische Problem beim Kristall-Engineering, und die Robustheit der Struktur, d. h. die Möglichkeit, das gleiche supramolekulare Synthon in vielen Fällen zu verwenden, ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Anwendung der Methode. Ein gründliches Verständnis dafür, wie intermolekulare Wechselwirkungen einander überlagern, ist notwendig, um eine Kristallpackung gezielt beeinflussen zu können. Die Wechselwirkungen in einem organischen Kristall sind zahlreich und schwach. Zunächst versucht man, die Wechselwirkungstypen zu trennen, so daß ihre individuellen (geometrischen) Merkmale deutlicher hervortreten. Dann kann man die Überlagerungseffekte der unterschiedlichen Wechselwirkungen nutzen, um eine supramolekulare Zielstruktur aufzubauen, so wie ein Synthesechemiker einen Nachbargruppeneffekt nutzen würde.

Für eine Diskussion der Robustheit der Struktur beginnen wir mit dem Carbonsäuredimer-Synthon **1**. Aliphatische und aromatische Carbonsäuren RCO_2H bilden im Kristall allgemein dieses Dimermuster, da die Stabilität und die Packungseffizienz des Dimers im wesentlichen nicht von der Gruppe R abhängt^[32]. Die Robustheit von **1** wird deutlich, wenn man die Packungspräferenzen der Muster in Schema 2 betrachtet. In Benzoe-, Isophthal- und Terephthalsäure können sich die Dimeren und Bänder ohne Komplikationen dicht packen. In der Trimesinsäure führen die „Löcher“ im hexagonalen H-Brücken-Muster zu einem Packungsproblem, was durch den Einschluß einer zweiten Molekülsorte (eines Gastes) gelöst wird^[22]. Dieses Problem des leeren Raums scheint bei der Säure **36** noch ausgeprägter zu sein, doch wird es auf faszinierende Weise gelöst, indem nicht weniger als fünf diamantartige Netze miteinander verkettet werden^[23]. Bemerkenswerterweise werden die Synthone **1** durch Probleme bei der dichten Packung der ungünstig geformten Netze nicht wesentlich beeinflußt. Dennoch hat der Gebrauch selbst eines anscheinend robusten supramolekularen Synthons wie **1** Grenzen, und wir haben in den letzten Jahren vier anomale Situationen (Abb. 5) beschrieben, in denen das zentrosymmetrische Dimersynthon **1** wider Erwarten nicht auftritt: 1) 4-Chlor- und 4-Bromphenylpropionsäuren bilden eine Variante des Carbonsäurecatemer-Synthons **2** (*syn:anti* $O=C-O-H$ -Konformationen 50:50), da sie im Unterschied zu den entsprechenden Zimt- und Benzoesäuren, die das Synthon **1** hervorbringen, keine $C-H \cdots O$ -Wasserstoffbrückenbindungen bilden können^[47]. 2) 3,5-Dinitrozimtsäure bildet ein Carbonsäuredimer, das allerdings nicht inversionssymmetrisch ist, sondern eine zweizählige Drehachse aufweist, was auf die maßgebliche Beteiligung von $C-H \cdots O$ -Wechselwirkungen zurückzuführen ist^[48]. 3) Im 1:1-Komplex aus 3,5-Dinitrobenzoesäure und 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzoesäure liegen nicht die erwarteten Heterodimere, sondern Homodimere vor, was auf die Wichtigkeit von $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen hindeutet^[49]. 4) 3,5-Dinitrosalicylsäure kristallisiert anders als andere Salicylsäuren,

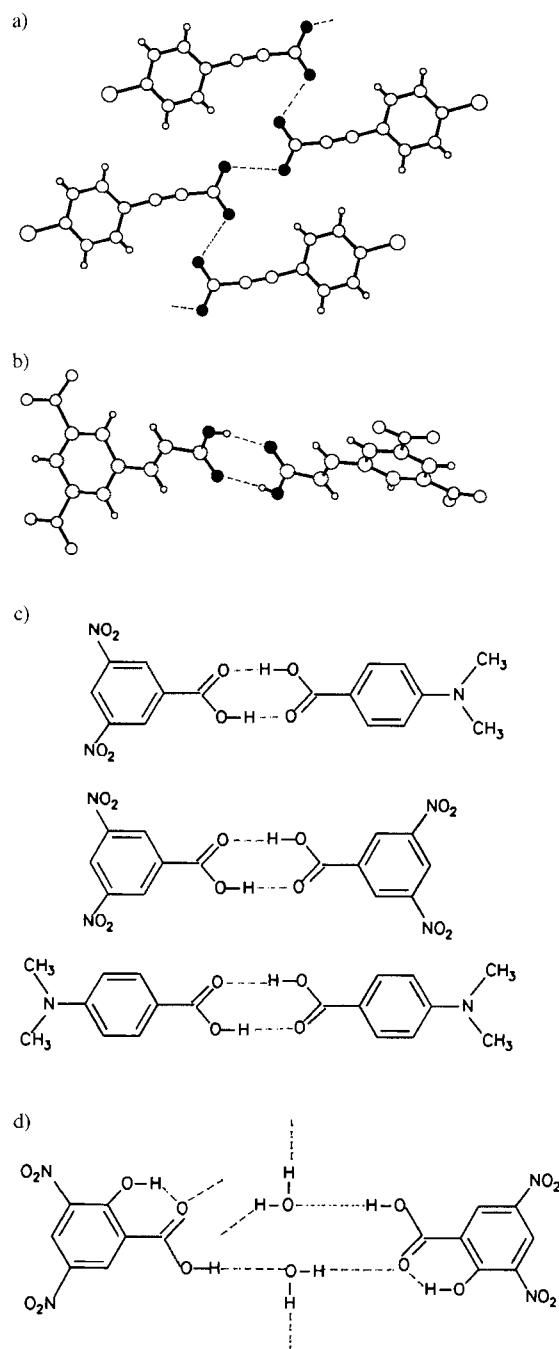
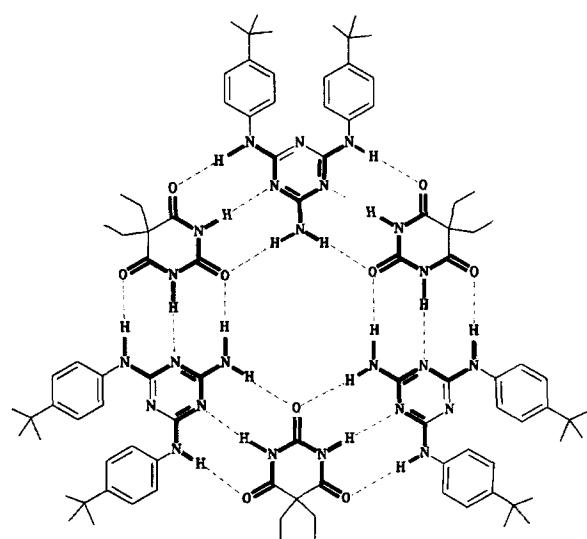
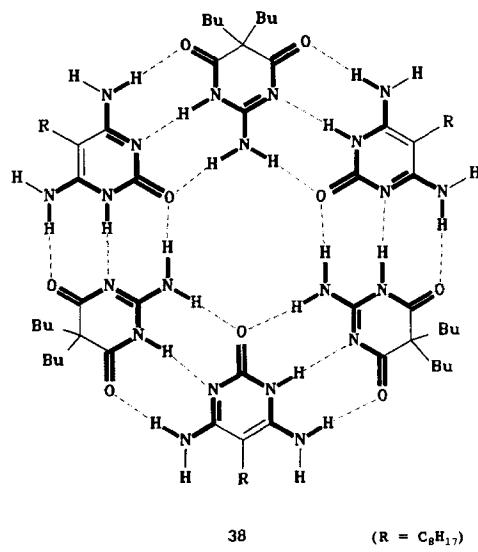
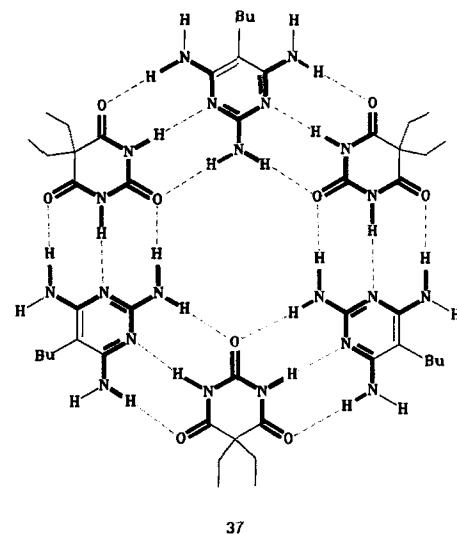


Abb. 5. Anomale Wasserstoffbrückengebundene Säurestrukturen: a) modifiziertes Catemersynthon **2** in 4-Chlorphenylpropionsäure (die H-Atome der H-Brücken sind fehlgeordnet); b) auf einer zweizähligen Achse liegender 3,5-Dinitrozimtsäuredimer; c) festgestellte Homodimere (unten) und erwartetes, aber nicht vorkommendes Heterodimer (oben) im 1:1-Komplex aus 3,5-Dinitrobenzoesäure und 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzoesäure; d) 3,5-Dinitrosalicylsäuremonohydrat. Die O-H \cdots O-Wasserstoffbrückenbindungen sind jeweils als gestrichelte Linien gezeichnet.

die das Dimermuster bevorzugen, als Hydrat, in dem Wasserstoffbrückengebundene Wassermoleküle die Dimerbildung verhindern^[50].

Man darf erwarten, daß die Mehrpunktterkennung von funktionellen Gruppen die Robustheit von Synthonen steigert wie beim über drei H-Brücken gebundenen Synthon **20**, das von Lehn, Whitesides, Kunitake, Ringsdorf und anderen verwendet wurde^[51]. Die Verwandtschaft des Erkennungsmuster in **20** mit den

von Nucleotidbasen in der DNA ist unverkennbar. Die Existenz von drei H-Brücken in **20** (im Vergleich zu nur zwei z. B. in **1**) bedeutet, daß **20** für den Aufbau von komplizierteren supramolekularen Strukturen verwendet werden kann. So ist **20** ein Bestandteil der Rosetten **37–39** (Schema 6). Solche Rosettenstrukturen kommen auch in der vorgeschlagenen unendlichen Netzstruktur des 1:1-Komplexes aus Cyanursäure und Melamin vor^[52]. Die Rosetten **37–39** sind Supramoleküle mittlerer Hierarchie (siehe Abschnitt 4), da sie aus einer endlichen Zahl von Molekülen bestehen, und wurden zu attraktiven Zielverbindungen in vielleicht einem der ersten Beispiele für eine zielgerichtete supramolekulare Synthese. Obwohl das Synthon **20** recht robust ist, können sich mehrere Synthone **20** unter Bildung weiterer H-Brücken auf wenigstens drei Arten anordnen und – in Whitesides Terminologie – ein lineares Band, ein gewelltes Band und die gewünschte Rosette bilden^[53]. Zwei Zugänge zur Rosettenstruktur wurden beschrieben: Lehn et al. stellten fest, daß der Molekülkomplex aus 5,5-Diethylbarbitursäure und 5-n-Butylpyrimidin-2,4,6-triamin nicht **37**, sondern ein lineares Bandmuster bildet. Man erwartete, daß die Cokristallisation von unsymmetrischen Vorstufen die Rosette **38** ergibt, aber stattdessen kristallisierten die Verbindungen getrennt^[54]. Wie Whitesides und Mitarbeiter zeigten, können durch den stützenden Effekt von sperrigen *tert*-Butyl-Substituenten in der Aminkomponente lineare und gewellte Muster aus sterischen Gründen benachteiligt werden, so daß die Rosette **39** gebildet wird^[55]. Synthesen von ähnlichen auf H-Brücken^[56] und anderen Wechselwirkungen basierenden Rosetten werden erwartet, aber schon jetzt ist ein gewisser Entwicklungsstand bei der Manipulation von supramolekularen Synthonen erkennbar, und die Ähnlichkeit zur logisch entworfenen organischen Synthese ist offensichtlich^[57]. So wie unser Wissen über intermolekulare Kräfte wächst, kann es keine Zweifel darüber geben, daß man supramolekulare Strukturen immer verlässlicher und immer häufiger synthetisieren wird.



Schema 6. Zielrosettenstrukturen: **37**, **38** (nicht festgestellt) und **39** (festgestellt). Die Synthone sind hervorgehoben. Man beachte die etwas unterschiedliche Synthonstruktur in **38**.

Eine Diskussion über die Aryl···Aryl-Synthone **33** und **34**, die auf dem Fischgräten- bzw. dem Stapel-Assoziationsverhalten von aromatischen Ringen beruhen^[58], sowie über das hydrophobe Synthon **35** darf an dieser Stelle nicht fehlen. Die geometrischen Parameter von **33** und **34** wurden eindeutig bestimmt und treten in unzähligen Strukturen auf. Wenn man die Wichtigkeit der supramolekularen Synthone auf der Grundlage spezifischer Wechselwirkungsstärken zuordnen müßte, würden diese Synthone nicht sehr hoch bewertet werden. Es ist aber bekannt, daß sie eine wichtige Rolle für die Stabilität von Packungsanordnungen in Kristallen mit geringer Löslichkeit und hoher Kristallinität spielen^[59]. Abbildung 6 zeigt die Struktu-

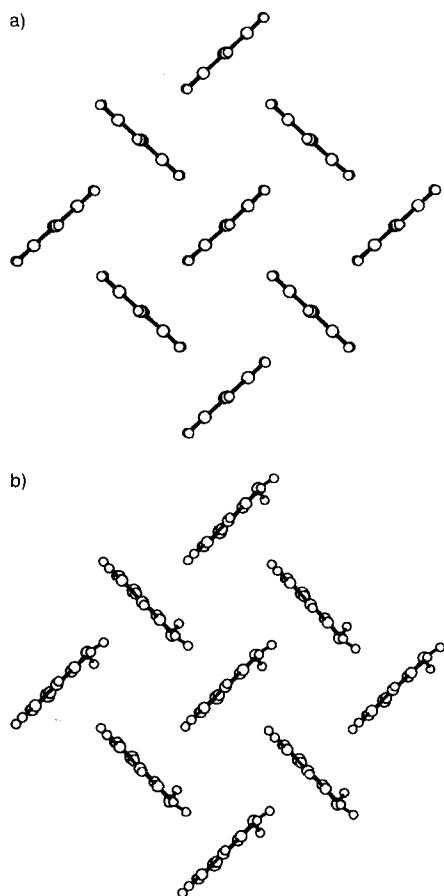


Abb. 6. Vergleich der Kristallstrukturen von Benzol (a) und 2-Aminophenol (b). Die Phenylringe (Synthon **33**) sind in beiden Strukturen nahezu identisch angeordnet.

ren von Benzol und 2-Aminophenol im Kristall. Diese enthält abwechselnd polare und unpolare Doppelschichten. Die Struktur der unpolaren Schicht ist mit der Benzolstruktur nahezu identisch (senkrecht aufeinanderstehende aromatische Ringe). Durch die Identifikation des Synthons **33** in beiden Strukturen wurde deren enge Verwandtschaft bestätigt^[60]. Aryl···Aryl-Stapelwechselwirkungen, wie sie im Synthon **34** auftreten, wurden ebenfalls intensiv untersucht. Ihre Verwendung beim Kristall-Engineering hängt von der wohlbekannten Tendenz planarer π -Donoren und -Aczeptoren ab, überlappende Schichtstrukturen zu bilden^[61]. Hydrophobe Effekte zeigen sich durch das Auftreten von Synthonen wie **35** und wurden beim Entwurf von Strukturen mit Einfachschichten genutzt.

2.5. Konventionelle und exotische Wechselwirkungen

... it may be desirable to attempt a synthesis by the use of new reactions if a great simplification can result or if there is simply no alternative.

Reaktionen werden in der organischen Synthese durchgeführt, um kovalente Bindungen zu knüpfen, und wenn Strukturtransformationen verlässlich und effizient sein sollen, müssen der Mechanismus und die Anwendungsbreite solcher Reaktionen bekannt sein. Auf supramolekularem Gebiet möchte man Wechselwirkungen verwenden, deren Richtungsabhängigkeiten bekannt sind und die somit zu hinsichtlich ihrer Struktur robusten Synthonen kombiniert werden können. Es ist nicht überraschend, daß man sich in vielen derzeitigen Untersuchungen zum Kristall-Engineering auf die konventionellen H-Brücken des Typs O—H···O und N—H···O konzentriert. Aber so wie die organische Synthese durch die Untersuchung von neuen und zunächst exotischen Reaktionstypen voranschreitet, können auch beim Kristall-Engineering weniger bekannte oder schwächere und möglicherweise weniger gerichtete Wechselwirkungen nützlich sein. Erfreulicherweise scheinen diese schwächeren Wechselwirkungen ebenso effektiv zu sein – und zwar besonders dann, wenn eine Mehrpunktterkennung vorliegt.

Ein Beispiel für die Verwendung von C—H···O-Wechselwirkungen beim supramolekularen Design sind die Komplexe aus 1,3,5-Trinitrobenzol und Dibenzylidenketonen^[62]. Das Zielsynthon **23** wird durch Ersatz der konventionellen H-Brücken in **20** durch C—H···O-Wasserstoffbrückenbindungen erhalten. Als molekulare Vorstufen sind 1,3,5-Trinitrobenzol und Pikrylchlorid einerseits sowie Dibenzylidenaceton und 2,5-Dibenzyliden-cyclopentanon andererseits geeignet; in den Kristallstrukturen der Molekülkomplexe aus diesen Verbindungen tritt **23** auf (Abb. 7). Bereits erwähnt wurden die diamantartigen Strukturen mit den I···I- und N···Br-Synthonen **26** bzw. **27** (Abschnitt 2.2, Abb. 4)^[39, 40, 43]. Erst jetzt beginnt man, die Anwendungsbreite der ionischen Wechselwirkungen in Kristall-Engineering-Untersuchungen zu erkennen. Die Strukturen von organischen Malaten und Tartraten enthalten z. B. über starke H-Brücken verknüpfte Netze, die in zwei Dimensionen robust sind und in der dritten variiert werden können^[63].

Konventionelle H-Brücken werden immer wieder auf neue und raffiniertere Art genutzt^[64]. In zwei neueren Untersuchungen

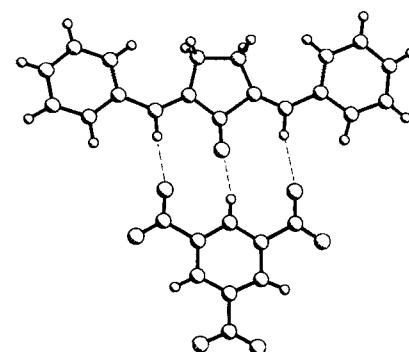


Abb. 7. C—H···O-Vermittelte Erkennung (Synthon **23**) im 1:2-Molekülkomplex aus 2,5-Dibenzyliden-cyclopentanon und 1,3,5-Trinitrobenzol. Nur eines der beiden symmetrieeinabhängigen Trinitrobenzolmoleküle ist gezeigt.

wird von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß die OH- und die NH₂-Gruppe hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung komplementär sind. Ermer und Eling haben darauf hingewiesen, daß eine OH-Gruppe einen Wasserstoffbrückendonor sowie zwei -acceptoren, eine NH₂-Gruppe aber zwei Wasserstoffbrückendonoren sowie einen -acceptor aufweist^[65]. Dementsprechend verfügen Verbindungen oder Komplexe, in denen diese Gruppen mit 1:1-Stöchiometrie vorliegen, wahrscheinlich über hochorganisierte Netze aus H-Brücken mit tetraedrisch koordinierten O- und N-Atomen. Ermer und Eling nutzten dieses Konzept für den Entwurf einiger Diphenol-Diamin-Komplexe. Hanessian et al. beschrieben die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes aus *trans*-1,2-Cyclohexandiol und *trans*-1,2-Diaminocyclohexan, in dem die Hälfte der Heteroatome tetrakoordiniert ist^[66].

Neue und aufregende Entwicklungen darf man allgemein beim systematischen Entwurf von Kristallstrukturen mit B-, S- und Halogen-Atom-Wechselwirkungen^[67, 68], mit H-Brücken der Typen C—H ··· X^[24] und X—H ··· π^[69] (möglicherweise mit X = C) sowie mit Metallatom-Wechselwirkungen (in Organometallclustern und Komplexen^[70]) erwarten, auf denen sich die supramolekularen Reaktionstypen der Zukunft aufbauen.

2.6. Kenntnis von anderen Kristallstrukturen

Knowledge or enlightened speculation as to the way in which a molecule to be synthesised has previously been brought into existence can be extremely helpful in simplifying a synthetic problem.

Schon 1961 äußerte sich Hassel über das hexagonale geschichtete Netz mit schwachen N ··· Cl-Wechselwirkungen (Synthon 30) in der Kristallstruktur von Cyanursäurechlorid^[71], über die Hoppe, Lenné und Morandi 1957 berichteten^[72]. Vor kurzem stellten wir fest, daß Synthone wie 12 bei CN-substituierten aromatischen Verbindungen häufig auftreten^[73]. Aufgrund dieser Befunde und der Tatsache, daß die C—H ··· N-Wasserstoffbrückenbindung linear ist, wurde 1,3,5-Tricyanbenzol als Kandidat für die Bildung eines ähnlichen

hexagonalen Netzes vorgeschlagen. Die Cokristallisation mit Hexamethylbenzol lieferte den 1:1-Komplex mit dem gewünschten hexagonalen Netz (Synthon 31; Abb. 8)^[74]. Vergleicht man 30 mit 31, wird deutlich, daß sie unter Ersatz einer N ··· Cl-Wechselwirkung durch eine C—H ··· N-Wechselwirkung austauschbar sind.

Mit Kenntnis der 1,3,5-Tricyanbenzol-Hexamethylbenzol-Kristallstruktur ist es nun möglich, ähnliche hexagonale

Netze mit verwandten Molekülen zu erhalten. So besteht die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes aus 1,3,5-Trinitrobenzol und Trimethylisocyanurat 40, das nur C—H ··· O-Donor- und -Acceptorgruppen in seinem symmetrischen Grundgerüst enthält, aus diskreten Molekülschichten^[75]. Sowohl die Trimethylisocyanurat- (siehe Synthon 32) als auch die Trinitrobenzolmoleküle, die zweidimensional dicht gepackt sind, bilden jeweils ein hexagonales Netz (Abb. 9)^[76]. Interessanterweise kristallisiert

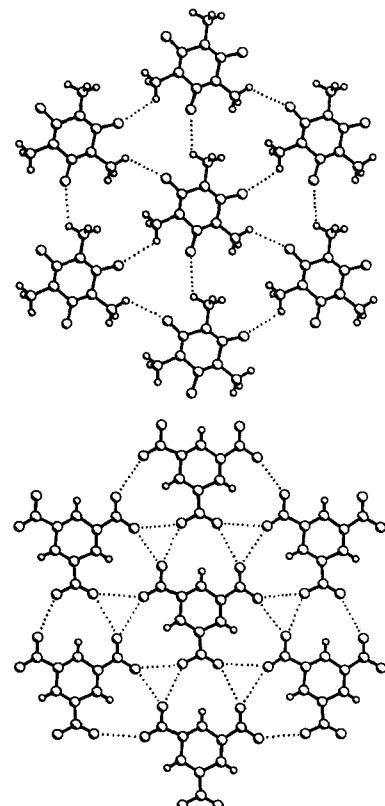
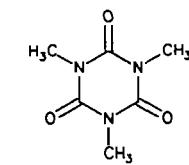


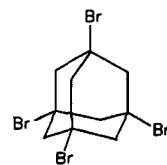
Abb. 9. Hexagonale C—H ··· O-Netzstruktur von Trimethylisocyanurat 40 (Synthon 32; oben) und O ··· O-Netzstruktur von 1,3,5-Trinitrobenzol (unten) in der Schichtstruktur des aus beiden Verbindungen gebildeten 1:1-Komplexes.

dieser Komplex anders als der monokline 1,3,5-Tricyanbenzol-Hexamethylbenzol-Komplex in der hexagonalen Raumgruppe $P\bar{6}$, d. h. die Molekülsymmetrie wird vollständig auf die Kristallsymmetrie übertragen, was selten und außergewöhnlich ist (siehe Abschnitt 2.8). Warum dies so ist, ist nicht klar, möglicherweise ist die gegenseitige Beeinflussung zwischen den 40- und den Trinitrobenzol-Schichten so gering, daß es zu keiner merklichen dreidimensionalen Störung kommt.

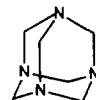
Wir stellten kürzlich fest, daß Tetrabromadamantan 41 und Hexamethylentetraamin 42 einen 1:2-Komplex bilden, in dem



40



41



42

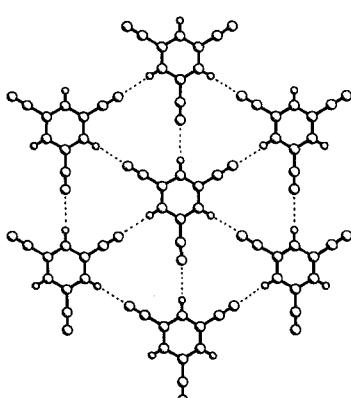


Abb. 8. C—H ··· N-Netz aus 1,3,5-Tricyanbenzolmolekülen (Synthon 31) in der Kristallstruktur des 1:1-Komplexes aus dieser Verbindung und Hexamethylbenzol. Das dazwischenliegende Hexamethylbenzolnetz ist nicht dargestellt.

sämtliche **41**- und die Hälfte der **42**-Moleküle ein C—H \cdots N-vermitteltes diamantartiges Netz bilden, das topologisch dem der Tetracarbonsäure **36** (Abb. 10) verwandt ist^[77]. Die zweite Hälfte der **42**-Moleküle wird allerdings nicht wie bei **36**^[23] durch Verkettung eingeschoben, sondern clathratartig in die Hohlräume des Diamantnetzes eingeschlossen und ist fehlgeordnet. Wir nahmen daher an, daß diese eingeschlossenen **42**-Moleküle durch andere Moleküle mit ähnlicher Gestalt und

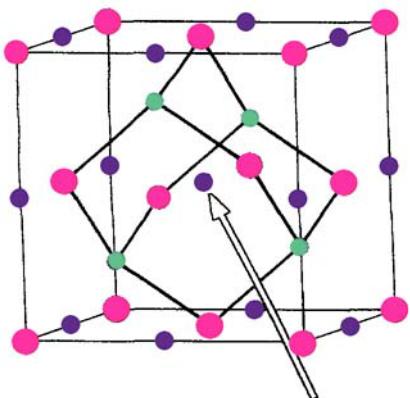


Abb. 10. Organische Legierungen; ein Molekül Hexamethylentetramin **42** (blau) kann durch ein CBr₄-Molekül ersetzt werden (Pfeil), wobei das diamantartige C—H \cdots N-Netz von **42** (grün) und 1,3,5,7-Tetrabromadamantan **41** (rot) intakt bleibt.

Größe ersetzt werden könnten. Dementsprechend cokristallisierten wir einen 1:1:1-Komplex aus **41**, **42** und CBr₄. Die Struktur dieses ternären Komplexes entsprach den Erwartungen: Das diamantartige Netz wird beibehalten und die CBr₄-Moleküle befinden sich in den Hohlräumen, die im 1:1-Komplex von fehlgeordneten **42**-Molekülen besetzt werden. Interesanterweise sind die CBr₄-Moleküle allerdings nicht fehlgeordnet, da sie zusätzliche Br \cdots Br-Wechselwirkungen mit den **41**-Molekülen eingehen.

2.7. Supramolekulare Retrosynthese – die Cambridge Structural Database

This is the oldest and most traditional of all synthetic strategies ...

Die retrosynthetische Analyse in der organischen Synthese stellt eine sequentielle Verbindung zwischen den Synthonen, den Teilstrukturen der Zielverbindung, und den Strukturen von Vorstufen her, was schließlich zur Identifizierung von einer oder mehreren möglichen Ausgangsverbindungen führt^[19, 21]. Beim Kristall-Engineering sind die Zielstrukturen geometrisch und topologisch definiert und lassen sich analog auf Vorläuermoleküle zurückführen, deren Cokristallisation geeignete, mit der Zielnetzstruktur verträgliche supramolekulare Synthone liefert. Die retrosynthetische Analyse ist die zentrale Methode der organischen Synthese, da mit ihr aus Bekanntem (der Zielstruktur) Unbekanntes (die Struktur der Vorstufe) heuristisch hergeleitet werden kann. Die supramolekulare Retrosynthese ist für das Kristall-Engineering aus den gleichen Gründen von ebenso großer Bedeutung. Dabei werden ausgehend von einer gegebe-

nen Zielstruktur rückschreitend Moleküle identifiziert, die unter Verwendung ihrer intermolekularen Wechselwirkungen in der Zielstruktur kristallisieren.

Die traditionelle retrosynthetische Analyse setzt das Wissen über die vielen, dem Synthesechemiker zur Verfügung stehenden Reaktionen zur Bildung kovalenter Bindungen voraus. Dieses Wissen haben Generationen von Chemikern durch ihre Arbeiten zusammengetragen^[20]. Die supramolekulare Retrosynthese hängt also analog von einem detaillierten Wissen über die unzähligen Möglichkeiten ab, wie sich intermolekulare Wechselwirkungen in Kristallen manifestieren. Dieses Wissen erlangten wir durch die Arbeiten von Generationen von Kristallographen, die uns ca. 125 000 genaue Kristallstrukturen von kleinen organischen und metallorganischen Molekülen beschert haben. Während das organisch-chemische Repertoire in der Regel noch immer manuell und individuell gelernt und genutzt wird^[78], ist die supramolekulare Synthesemethode, da die intermolekularen Kräfte vor allem geometrische Eigenschaften aufweisen, sehr gut für die elektronische Datenverarbeitung (Speicherung und Recherche) geeignet. Das wesentliche Werkzeug für die retrosynthetische Analyse beim Kristall-Engineering steht bereits mit der Cambridge Structural Database zur Verfügung^[79].

Die Cambridge Structural Database (CSD) ist heute mehr denn je für die Lösung von Aufgaben aus der supramolekularen Retrosynthese geeignet, da Muster von intermolekularen Kräften recherchiert werden können. Bis vor kurzem waren Recherchen in der CSD überwiegend molekülorientiert: Man konnte Abfragen nur auf Grundlage der Konnektivität über kovalente Bindungen formulieren. Bei Untersuchungen über Wechselwirkungsanordnungen wurden die durch die molekülorientierten Recherchen gefundenen Strukturen mit Rechenverfahren nachträglich geometrisch manipuliert. Heute ist es möglich, die Struktur eines supramolekularen Synthons (wie in Schema 1 gezeigt) *einschließlich geometrischer Eigenschaften* direkt in die Suchanfrage aufzunehmen und alle Kristallstrukturen zu erhalten, die das gewählte Sthon enthalten. In einem typischen Beispiel, dem Versuch, alle Strukturen mit dem Carbonsäuredimer-Sthon **1** zu erhalten, hätte man früher in einer Suchanfrage mit einem Molekülfragment wie CO₂H alle Strukturen mit Carbonsäuregruppen abgerufen. Diese Suche hätte allerdings nicht nur die Verbindungen ergeben, die das gewünschte **1** enthalten, sondern auch Säuren, die das alternative Catemer **2** bilden. Strukturverwandte Synthone wie **3** wären hingegen nicht gefunden worden. Im Gegensatz dazu wird bei der neuesten, supramolekulorientierten Version der CSD deren zunehmende Bedeutung beim systematischen Kristall-Engineering berücksichtigt.

Die CSD ist ausgesprochen nützlich bei der Untersuchung von intermolekularen Kräften, die schwächer als konventionelle H-Brücken sind. Eine gegebene Wechselwirkung weist eine ideale intermolekulare Orientierung auf. Die Geometrie dieser idealen Anordnung ist in Kristallen allerdings mehr oder weniger verzerrt, da die Kristallgeometrie durch die Überlagerung von Wechselwirkungen festgelegt wird (siehe Abschnitt 2.3). Daher ist eine statistische Analyse der Kristallstrukturen bei der Untersuchung von schwachen Wechselwirkungen obligatorisch. Durch sie wird der bei schwachen Wechselwirkungen unvermeidbare Einfluß der unterschiedlichen Deformationen, das kristallographische Rauschen, minimiert. Je größer der Stich-

probenumfang an Kristallstrukturen ist, desto schwächere Wechselwirkungen können untersucht werden. Man kann durchaus erwarten, daß der gegenwärtige Umfang der CSD ausreicht, um die meisten Typen von intermolekularen Wechselwirkungen, die beim Kristall-Engineering verwendet wurden oder in nächster Zeit verwendet werden, analysieren zu können.

2.8. Supramolekulare Symmetrie

... any synthetic scheme which does not take full cognizance of stereochemical possibilities or problems will have a correspondingly low expectation of success.

Die stereochemischen Gegebenheiten sind Ausdruck der Topographie des Moleküls. Das supramolekulare Äquivalent sind die räumlichen und geometrischen Beziehungen zwischen supramolekularen Fragmenten im Kristall. Wie erhält man z. B. gewünschte Anordnungen von Bändern, Schichten oder Netzen *zueinander* im Kristall? Dies ist beim Kristall-Engineering von erheblicher Bedeutung, da einige physikalische und chemische Effekte (z. B. Auftreten von Oberschwingungen bzw. Wirt-Gast-Komplexierung) von solchen Anordnungen abhängen. Diese Betrachtungen stehen in engem Zusammenhang mit Fragen der Symmetrie. Im allgemeinen müssen drei Sorten von Symmetrie betrachtet werden: die Molekülsymmetrie, die Symmetrie der supramolekularen Fragmente (Bänder, Helices, Knoten, Blätter, Kanäle, Hohlräume) und die Kristallsymmetrie. Die erste und die dritte dieser Symmetriesorten sind objektiv feststellbar, während die zweite der individuellen Interpretation unterliegt.

Die Übertragung der Molekülsymmetrie auf die Kristallsymmetrie ist nicht trivial, und in keinem Bereich des Kristall-Engineering ist der Praktiker heute so hilflos wie beim Auffinden von Zusammenhängen zwischen Molekül- und Kristallsymmetrie. Tatsächlich diktieren Kitaigorodskis Gesetze der dichten Packung geradezu, daß die Molekülsymmetrie ein sehr schlechter Hinweis auf die Punktligensymmetrie im Kristall ist. Das Inversionszentrum ist, da es keinen Verlust an Packungseffizienz nach sich zieht, das einzige Molekülsymmetrieelement, das in der Regel auch ein Symmetrieelement des Kristalls ist^[27, 80]. Für die Praxis bedeutet dies, daß Moleküle mit höherer Symmetrie nur äußerst selten Kristalle mit höherer Kristallsymmetrie bilden. Auch die Gestalt des Moleküls ist wichtig: Wenn die Molekülgestalt eine gewisse „Unförmigkeit“, eine Größe, die noch nicht quantifizierbar ist, überschreitet, wird eine dichte Packung schwierig, so daß offene Netze gebildet werden. Dabei bleibt die volle Molekülsymmetrie erhalten und eine zweite Molekülsorte wird als Gast eingeschlossen, um die Packungseffizienz zu erhöhen. So entsteht aus 1,3,5-Triphenylbenzol und Benzol ein 1:3-Wirt-Gast-Komplex, während Mesitylen, 1,3,5-Trichlorbenzol und 1,3,5-Trinitrobenzol Einkomponentenkristalle bilden^[10]. Die Kombination aus hoher Molekülsymmetrie und symmetrischem Wechselwirkungsmuster ist beim Entwurf von Gast-Netzen sehr leistungsfähig. Allerdings gibt es in solchen Fällen einen deutlichen Konflikt zwischen den Faktoren, die die dichte Packung begünstigen, und Richtungsfaktoren. Dies tritt häufig dann auf, wenn zur Wasserstoffbrückenbindung fähige Gruppen symmetrisch an einem symmetrischen Molekülgerüst ange-

ordnet sind. Das starre Gerüst von H-Brücken ist gezwungenermaßen ebenfalls symmetrisch, da die Gerichtetheit der H-Brücken nicht eingeschränkt werden kann. Grobe Verletzungen des Prinzips der dichten Packung können manchmal zum Einschluß von Gastmolekülen (Hydrochinon-C₆₀), zur Verkettung von Netzen (Säure **36**) oder gleichzeitig zu Einschluß und Verkettung (Hydrochinon mit kleinen Gastmolekülen, Trimesinsäure) führen.

Bei der Analyse der räumlichen Beziehungen zwischen den supramolekularen Fragmenten in einem Kristall treten beispielsweise folgende Alternativen auf: 1) Translations- contra Inversionsstapelung von zweidimensionalen Fragmenten wie Bändern und Blättern^[81]; 2) Packung von Fragmenten mit gleichem und entgegengesetztem Chiralitätssinn, z. B. Helices^[82]; 3) topologisch unterschiedliche Verkettungen von zwei- und dreidimensionalen Netzen^[83]; 4) einheitliche contra gemischte Stapel aus planaren Donor- und Acceptor-molekülen in Strukturen von organischen Metallen^[84]. Welche dieser Möglichkeiten jeweils zum Tragen kommt, hängt von extrem schwachen Wechselwirkungen ab und ist derzeit noch wenig verstanden, und die unterschiedlichen Strukturen sind darüber hinaus für Computer-Rechenverfahren nicht besonders geeignet. Da das Ergebnis einer Kristallisation oft sowohl von kinetischen als auch von thermodynamischen Faktoren bestimmt wird, bleiben stereoselektive supramolekulare Synthesen ein schwieriges, aber letztendlich erreichbares Ziel.

2.9. Polymorphie

... the possibility of competing reaction paths should be minimized ...

Das Kristall-Engineering kann nicht diskutiert werden, ohne daß das Problem der Polymorphie behandelt wird. Dieses Phänomen ist ebenso geheimnisvoll und ärgerlich, z. B. wenn trotz bester Planung und Anstrengung am Ende einer Reaktionssequenz das falsche Isomer erhalten wird. In einer traditionellen Synthese stammt unsere Unfähigkeit, mit so einem Problem fertig zu werden, aus einem unvollständigen oder falschen Wissen über die strukturgebenden Faktoren. Gelegentlich scheint auch ausgesprochenes Pech hinzukommen, was wohl beim Kristall-Engineering ebenso weit verbreitet ist wie in der organischen Synthese.

Hinsichtlich der Häufigkeit mit der Polymorphie bei kleinen Molekülen vorkommt, wurde viel darüber spekuliert, ob der Anteil der polymorphen Strukturen in der CSD repräsentativ für den allgemeinen Anteil von polymorphen Formen an allen möglichen Kristallstrukturen ist (falls solche Details zuverlässig bestimmt werden könnten), und sogar darüber, ob die Zahl der polymorphen Formen einer Substanz mit der in die Untersuchung der Verbindung investierten Zeit und Anstrengung zunimmt^[85]. Viele dieser Fragen sind rhetorischer und quasi-philosophischer Art und nicht sehr hilfreich bei der Lösung der praktischen Probleme des Kristall-Engineering. Ein paar Verallgemeinerungen können allerdings gemacht werden: 1) Polymorphe Modifikationen treten in den Substanzkategorien nicht gleich häufig auf. Sie sind wahrscheinlicher bei Molekülen mit beweglichen Konformationen oder vielen unterschiedlichen zur

Wasserstoffbrückenbindung befähigten Gruppen und unwahrscheinlicher bei starren, flachen Molekülen wie kondensierten aromatischen Kohlenwasserstoffen unter normalen Druck- und Temperaturbedingungen. Polymorphie ist bei Verbindungen mit mittleren molaren Massen (C_{10} bis C_{20}) am wahrscheinlichsten. 2) Durch geschicktes Kristall-Engineering sollte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten polymorpher Modifikationen dadurch gesenkt werden können, daß mehrere Stellen für eine (dreidimensionale) Mehrpunktterkennung von Molekülen vorgesehen werden. Dabei bestünde die allgemeine Strategie darin, sicherzustellen, daß nur ein einheitliches Muster aus supramolekularen Synthonen vorliegt. 3) Für eine gewünschte Anwendung ist es möglicherweise nicht wichtig, ob polymorphe Formen auftreten, da das kritische, supramolekulare Fragment (Synthon), das die betreffende Eigenschaft des Kristalls definiert, in allen polymorphen Formen intakt ist. 4) Polymorphie ist in einigen Fällen stark lösungsmittelabhängig, und durch Computersimulationen von Kristallstrukturen mit und ohne anhaftende Lösungsmittelmoleküle können Regeln für die Kristallisation einer bestimmten polymorphen Form aufgestellt werden.

Das Studium der Polymorphie in organischen Kristallen entwickelt sich noch, und es sind noch viel mehr Daten notwendig, um eindeutige und allgemeine Schlüsse ziehen zu können. Auf Moleküldynamikrechnungen beruhende computergestützte Methoden sind sehr vielversprechend. Die Polymorph-Predictor-Methode auf Grundlage des Monte-Carlo-Ansatzes wurde in das Cerius²-Paket von BIOSYM/Molecular Simulations^[85] implementiert und damit ab-initio-Vorhersagen von vielen polymorphen Modifikationen gemacht. Die Kristallisation hängt aber sicherlich nicht allein von der Energetik ab und kann auch über mehrere Stufen verlaufen, so daß Cluster aus mehreren Molekülen abgesangen werden und in der endgültigen Kristallstruktur in höher liegenden Energieminima vorliegen. Um die Polymorphie besser zu verstehen, gilt es, den Kristallisationsprozeß besser zu verstehen, und dies wiederum wird von Fortschritten in der Spektroskopie (Detektion von Kristallkeimen), in der Physikalischen Chemie (Thermodynamik, Chaostheorie) und in der Biophysik (Proteinfaltung) abhängen. Dies sind schwierige Fragen, und nur durch weitergehende, aussagekräftigere experimentelle sowie theoretische Befunde wird man Polymorphie soweit verstehen können, daß sie kontrolliert beeinflußt werden kann.

3. Die Methode – intermolekulare Wechselwirkungen

Einige intermolekulare Wechselwirkungen, die Grundbestandteile des Kristall-Engineering, wurden indirekt in den vorangehenden Abschnitten diskutiert. Detaillierte und genaue experimentelle, auf der CSD basierende sowie theoretische Studien dieser Wechselwirkungen waren Gegenstand mehrerer, auch neuerer *Publikationen*^[6–10, 13, 15, 24, 40, 58, 59, 67–70, 85, 86]. Im folgenden Abschnitt wollen wir diese Kräfte daher nur aufzählen und sehr kurz einige unserer eigenen Resultate, speziell die über die schwächeren Wechselwirkungen, referieren.

Die sinnvollsten Kriterien für die Klassifizierung der intermolekularen Kräfte sind vom Standpunkt des Kristall-Engineering aus deren Abstands- und Richtungsabhängigkeit. Typischerweise

sind die mittelweitreichenden Kräfte isotrop und definieren die Molekülgestalt und -größe sowie die dichte Packung (implizite Beteiligung von Wechselwirkungen). Allgemein handelt es sich bei diesen Kräften um $C \cdots H$ -, $C \cdots C$ - und $H \cdots H$ -Wechselwirkungen. Die weitreichenden Kräfte sind demgegenüber elektrostatischer Art und anisotrop; sie betreffen Heteroatom-Wechselwirkungen zwischen N, O, S, Cl, Br, I (selten B, F, P, Se) sowie solche zwischen diesen Elementen und C sowie H (explizite Beteiligung von Wechselwirkungen). Ionische Kräfte sind sehr weitreichend und recht spezifisch; sie beeinflussen die supramolekulare Struktur sehr stark.

3.1. Ungerichtete Kräfte

Ungerichtete Kräfte (Energien $2–10 \text{ kJ mol}^{-1}$) beinhalten traditionell – aber nicht notwendigerweise ausschließlich – $C \cdots C$ -, $C \cdots H$ - und $H \cdots H$ -Wechselwirkungen^[87]. Allerdings hängt die relative Bedeutung dieser Wechselwirkungen in einem gegebenen Kristall von der C-H-Stöchiometrie ab. Aromatische Verbindungen (hohe C:H-Verhältnisse) neigen sehr stark zur Stapelbildung, da dies die Zahl der $C \cdots C$ -Wechselwirkungen erhöht. Der Coulomb-Charakter der $C \cdots H$ -Wechselwirkung könnte der Grund für deren Vorherrschen bei vielen aromatischen und aliphatischen Verbindungen sein (siehe Abschnitt 2.4). Bei planaren aromatischen Verbindungen führen diese Wechselwirkungen zu dem charakteristischen T-förmigen, fischgrätenartigen Synthon 33. Es sind auch Kristallstrukturen bekannt, in denen ungewöhnlich saure C–H-Gruppen (z. B. bei Alkinen) stark mit konjugierten π -Systemen wechselwirken^[88]. Ob diese Wechselwirkungen entsprechend den in neuerer Zeit untersuchten $O–H \cdots \pi$ -Wasserstoffbrückenbindungen (siehe Abschnitt 3.2.1) $C–H \cdots \pi$ -Wasserstoffbrückenbindungen genannt werden müssen oder ob sie lediglich eine extreme Erscheinung der $C \cdots H$ -Fischgräten-Wechselwirkung sind, ist noch nicht geklärt.

3.2. Wasserstoffbrückenbindungen

Die Wasserstoffbrückenbindung, der „Generalschlüssel“ zur molekularen Erkennung, ist die für supramolekulare Konstruktionen zuverlässigste gerichtete Wechselwirkung, und ihre Wichtigkeit beim Kristall-Engineering kann kaum unterschätzt werden. Die unterschiedlichen Aspekte der Wasserstoffbrückenbindung sind intensiv untersucht worden, und es wäre sinnlos, hier darüber einen kurzen Überblick geben zu wollen. H-Brücken der Typen $O–H \cdots O$ und $N–H \cdots O$ (Energien $20–40 \text{ kJ mol}^{-1}$)^[89] können „stark“ oder „konventionell“ genannt und so von den schwächeren $C–H \cdots O$ - und $O–H \cdots \pi$ -Wechselwirkungen (Energien $2–20 \text{ kJ mol}^{-1}$) abgegrenzt werden, die viele gemeinsame Merkmale haben und eingehend in Abschnitt 3.2.1 diskutiert werden.

Die entscheidenden geometrischen Eigenschaften einer $D–H \cdots A–X$ -Wasserstoffbrückenbindung (D = Donor, A = Acceptor) sind der D-A- und der H-A-Abstand, der D-H-A-Winkel θ und der H-A-X-Winkel ϕ sowie die Planarität der DHAX-Einheit. All diese Größen wurden ausführlich diskutiert^[6, 15]. Typische Werte für den H-A-Abstand liegen zwi-

schen 1.80 und 2.00 Å für N–H···O- sowie zwischen 1.60 und 1.80 Å für O–H···O-Wasserstoffbrückenbindungen. Werden die Abstandskriterien weniger streng definiert, können auch die häufig vorkommenden, etwas längeren Dreizentren- und Vierzentren-Wasserstoffbrückenbindungen einbezogen werden. Die Winkel θ und ϕ nehmen Werte zwischen 150 und 160 bzw. 120 und 130° an. Diese deutliche Ausrichtung der H-Brücken ist unstrittig, und sie ist die Grundlage für leistungsfähige und verlässliche supramolekulare Synthesen ausgehend von supramolekularen Bausteinen mit Gruppen wie OH, CO₂H, CONHR und CONH₂. Das Synthon **28** tritt z. B. in einigen Phenolen und im Wassertrimer auf, es ist mit anderen Synthonen wie (OH)₄ und (OH)₆ verwandt^[90]. Wie wir kürzlich feststellten, kommen viele carbonsäure- und hydroxygruppenenthaltende wasserstoffbrückengebundene Synthone von Kristallen organischer Verbindungen nahezu unverändert auch in solchen metallorganischer Verbindungen vor^[91].

3.2.1. C–H···O- und O–H···π-Wasserstoffbrückenbindungen

Diese Diskussion ist auch für die verwandten C–H···N- und N–H···π-Wechselwirkungen gültig^[69, 92]. Wir streifen auch kurz die Frage, ob es eine C–H···Cl-Wechselwirkung gibt^[93], und fassen neuere Berichte über C–H···F^[94] und C–H···Se-Wasserstoffbrückenbindungen zusammen^[95].

Es gibt wenig Zweifel darüber, daß C–H···O-Wasserstoffbrückenbindungen – besonders wenn starke O–H···O- und N–H···O-Wasserstoffbrückendungen fehlen – wichtige, wenn auch subtile ausschlaggebende Faktoren beim Kristallpackungsprozeß sind^[24, 96]. Wie in Abschnitt 2.3 diskutiert wurde, können C–H···O-Wasserstoffbrückenbindungen unter besonderen Umständen sogar die Geometrie und die Topographie von Netzen ändern, die durch starke H-Brücken gebildet werden. Anomalien und Rätsel bei einigen Kristallstrukturen mit Mustern aus starken H-Brücken können auf der Grundlage des Zusammenspiels von starken und schwachen H-Brücken erklärt werden. Im allgemeinen hängen die Stärke und Wirksamkeit einer C–H···O-Wasserstoffbrückenbindung von der CH-Acidität des Kohlenstoffatoms^[97] und von der Basizität des O-Atoms^[98] ab, die durch kooperative Effekte verstärkt wird. Wir haben z. B. gezeigt, daß die C–H···O-Abstände in Kristallen gut mit den pK_a -Werten entsprechender CH-Gruppen in Lösung korrelieren und daß es sogar möglich ist, eine kristallographische Skala der Kohlenstoffacidität aufzustellen^[99].

Die Kriterien dafür, daß eine bestimmte C–H···O-Anordnung als wichtig eingeschätzt wird, waren Gegenstand einiger Diskussionen. Neuere Analysen haben gezeigt, daß viele C–H···O-Anordnungen mit längeren C–O-Abständen (3.50–4.00 Å) Winkelcharakteristika und Einflüsse auf Kristallstrukturen aufweisen, die denen von solchen mit kürzeren (3.10–3.50 Å) ähneln^[24]. Es sollte betont werden, daß die C–H···O-Wechselwirkung eigentlich keine van-der-Waals-, sondern hauptsächlich eine elektrostatische Wechselwirkung ist; sie nimmt mit dem Abstand viel schwächer ab und ist daher noch bei Entferungen wirksam, die den van-der-Waals-Begrenzungen entsprechen oder größer sind als diese. Daher müssen sogar große C–O-Abstände (ca. 4.0 Å) in Betracht gezogen

werden, und man vermutet, daß Moleküle bereits vor der Keimbildung und der Kristallisation durch diese schwachen Wasserstoffbrückenbindungen orientiert werden. Dies unterstreicht die wichtige Rolle dieser Bindungen beim Kristall-Engineering – besonders im Hinblick auf das Methodenrepertoire.

Während C–H···O-Wechselwirkungen weit verbreitet sind, treten die komplementären O–H···π-Wechselwirkungen selten auf, da C nicht so elektronegativ wie O ist und da sich C-Atome anders als Carbonyl- und Ether-O-Atome, die für CH-Gruppen leicht zugänglich sind, nur selten in sterisch ungehinderten Positionen befinden. Trotz dieser Einschränkungen neigt ein ausreichend elektronenreiches C-Atom (wie in Alkinen, Alkenen und Arenen) dazu, mit OH-Gruppen Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden und so zur Stabilität des Kristalls beizutragen^[100]. Wir haben diese Wechselwirkungen in der CSD systematisch untersucht und in deren Version von 1993 etwa 50 eindeutige Beispiele für intermolekulare O–H···π- und N–H···π-Wasserstoffbrückenbindungen gefunden^[69].

3.3. Halogenatom-Wechselwirkungen

Es ist seit langem bekannt, daß die Halogenatome Cl, Br und I kurze nichtbindende Wechselwirkungen in Kristallen eingehen^[15]. Diese Wechselwirkungen (Synthone **25**, **26**) zeigen sich eindeutig in den Kristallstrukturen der Elemente und sind beim Kristall-Engineering aus historischen Gründen von Bedeutung, da sie die Grundlage für die „4 Å-Chlor-Regel“ bilden, die von Schmidt für planare Dichlorarene formuliert wurde^[101]. Die Ursache für diese Wechselwirkungen ist noch immer etwas unklar. Nyburg und Wong-Ng^[102] sowie Price et al.^[86c] sind der Ansicht, daß diese kurzen Abstände dieser Wechselwirkungen das Ergebnis elliptisch geformter (anisotroper) Atome sind, während wir und andere annehmen, daß zwischen den Halogenatomen in Kristallen spezifische anziehende Kräfte wirken^[40, 103]. Sicherlich ist die Atompolarisation hier ein wichtiger Faktor, denn die Cl···Cl-, Br···Br- und I···I-Wechselwirkungen unterscheiden sich deutlich und auch zwischen diesen symmetrischen Wechselwirkungen und unsymmetrischen wie I···Cl, Br···F sowie I···F gibt merkliche Unterschiede. Gerichtete Wechselwirkungen zwischen Halogenatomen und O- sowie N-Atomen sind ebenfalls polarisationsinduziert und wurden von uns sowie von anderen beim systematischen Kristall-Engineering verwendet (Abschnitt 2.1)^[33–35, 45].

3.4. Weitere Wechselwirkungen, Härte und Weichheit

Wie bei den Halogenatomen sind Polarisationseffekte auch bei Schwefelatomen wichtig, die bekanntermaßen gerichtete Wechselwirkungen der Typen S···N, S···S und S···Cl mit kurzen Abständen eingehen. Diese Wechselwirkungen wurden anhand der Kristallstrukturen von Tetrathiafulvalen(TTF)-7,7,8,8-Tetracyanodimethan(TCNQ)-Komplexen gründlich untersucht^[104]. Für Organometallverbindungen spezifische intermolekulare Wechselwirkungen wurden erst kürzlich untersucht^[105]. Wir haben Au···Au-Wechselwirkungen systematisch untersucht und gezeigt, daß durch sie die Molekülkonfor-

mation und die Kristallpackung beeinflußt wird^[106]. Die H-Brücken-Muster in Kristallen von metallorganischen Verbindungen ähneln im allgemeinen denen in einfachen organischen Verbindungen. Allein der CO-Ligand ist eine Base, die nur bei Organometallverbindungen vorkommt, und nach vorläufigen Ergebnissen für C—H···O-Wasserstoffbrückenbindungen möglicherweise wichtiger als für O—H···O-Wasserstoffbrückenbindungen^[91, 107]. Dies führt zu der Frage nach der Härte oder der Weichheit der Wechselwirkungspartner und gibt bereits einige Hinweise darauf, daß das HSAB-Prinzip nutzbringend auf die Supramolekulare Chemie ausgeweitet werden kann. So können N—H···O sowie O—H···O als harte und C—H···O sowie C—H···π als weiche H-Brücken bezeichnet werden, wobei N—H···N möglicherweise eine Mittelstellung zu kommt^[107]. So bildet der weiche Acceptor CO bevorzugt mit dem weichen Donor C—H Wasserstoffbrückenbindungen, und der harte Donor O—H wechselwirkt statt mit dem weichen Acceptor CO eher mit harten Aczeptoren unter Bildung von gegabelten oder solvatisierten H-Brücken. Auch die unerwartete Bildung der C—H···M-Se-Wasserstoffbrückenbindung kann mit dem Konzept der relativen Weichheit von Donor- und Acceptor- spezies erklärt werden^[95]. So zeigt Schema 3 auch, wie das harte Synthon 1 und das weiche Synthon 17 im Kristall voneinander unabhängig, aber gleich stark wirken.

4. Zusammenfassung und Ausblick

... although chemistry is a science of vast scope and countless specialties, it has no real boundaries ...

Beim Schreiben dieses Artikels und dem Aufzeigen der Analogien zwischen dem Kristall-Engineering und der organischen Synthese habe ich versucht, zwei Gruppen von Chemikern anzusprechen, deren Anliegen und Ziele zunächst möglicherweise wenig verwandt zu sein schienen. Das Kristall-Engineering scheint heute allerdings an dem Punkt zu stehen, an dem sich die organische Synthese in den fünfziger und sechziger Jahren befand. Empirische, größtenteils intuitive Strategien oder Manipulationen in eng begrenzten Strukturfamilien stehen im Vordergrund, obwohl man hier und da bereits auch eher logisch entworfene Ansätze erkennt und all diese Entwicklungen eine beträchtliche Zahl von Daten über intermolekulare Wechselwirkungen und Kristallpackung geliefert haben. Auf Grundlage dieser Daten werden systematischere Strategien des Kristall-Engineering hervorgehen. Ich habe versucht zu zeigen, daß die Grundzüge solcher Strategien bereits in der organischen Synthese existieren und daß Chemiker, die auf dem Gebiet der supramolekularen Festkörperchemie arbeiten, mit dieser vorherigen Kenntnis imstande sein werden, Kristalle mit außerordentlich komplizierten Mustern zu bilden. Auch ist zu hoffen, daß die auf dem Gebiet der organischen Synthese tätigen Chemiker das Kristall-Engineering als natürliche Erweiterung so vieler Prinzipien aus ihrem eigenen Repertoire erkennen und feststellen werden, daß sie mit dem Verständnis der intermolekularen Wechselwirkungen ebenfalls gut gerüstet sind, um auf diesem reizvollen Gebiet zu forschen. Auf jeden Fall ist das Kristall-Engineering in der Organischen Materialchemie von zentraler Bedeutung und steht in der industriellen Forschung und Entwicklung vor dem Durchbruch.

Der Begriff „Supramolekül“ wurde in diesem Artikel gleichbedeutend mit „Kristall“ verwendet und wie eingangs erwähnt, ist ein Kristall die *höchste Form* eines Supramoleküls, da er aus einer unendlichen Zahl von divergent gebundenen Molekülen besteht. Hierarchien supramolekularer Spezies können dementsprechend gefunden werden, und die Synthese tiefer in der Hierarchie stehender Supramoleküle, die aus zwei oder mehr konvergent gebundenen Molekülkomponenten bestehen, ist bereits ein sehr attraktives, konkurrenzfähiges Forschungsgebiet, in dem Molekülsynthesemethoden mit Vorstellungen zur supramolekularen Chemie der Molekülassoziation verbunden sind^[108]. Auf der Suche nach komplexen dreidimensionalen Netzen, die auf komplexen polyfunktionalen Molekülen beruhen, müssen solche Anstrengungen logischerweise zum Kristall-Engineering führen.

Einerseits ist es bemerkenswert, daß Konzepte und Modelle, die in den sechziger Jahren für die organische Synthese entwickelt wurden, heute so leicht und im Detail in einem Forschungsgebiet wiederverwendet werden können, das zu jener Zeit kaum vorstellbar war. Diese Parallelität wurde mir beim Schreiben dieses Artikel immer deutlicher und ich bezweifele nicht, daß andere Struktur- und Synthesechemiker weitere Beziehungen zwischen diesen beiden faszinierenden Gebieten der Chemie finden werden. Andererseits bestätigt die auffällige Ähnlichkeit die Übereinstimmung und Nichtdualität im chemischen Denken. Obwohl ich nur ein paar Sätze aus Coreys Artikel aus dem Jahre 1967^[18] hier zitiert habe, kann fast der gesamte Teil I dieses Artikels im Hinblick auf das Kristall-Engineering und die supramolekulare Festkörperchemie neu gelesen und verstanden werden. Vielleicht war diese Möglichkeit sogar vorgesehen, denn bei der Rechtfertigung der Suche nach einer allgemeinen Synthesestrategie heißt es: „Such an effort surely is more than an intriguing theoretical exercise; it is a prerequisite to a deeper comprehension of Synthesis and the methodologies which are fundamental to it, and it is likely to be the keystone in the rational development of Synthesis to still higher forms.“^[*]

Ich möchte meinen früheren und jetzigen Studenten und Postdoktoranden für ihren Enthusiasmus und ihre harte Arbeit danken. Einige von ihnen haben mich während der Anfertigung dieses Manuskriptes unterstützt: C. V. K. Sharma, D. S. Reddy, B. S. Goud, K. Biradha und V. R. Thalladi. Ein wesentlicher Teil der hier beschriebenen Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die geschickte Hilfe einiger Kristallographen, besonders von H. L. Carrell und D. E. Zacharias (Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA), D. C. Craig (University of New South Wales, Sydney, Australien), J. A. K. Howard (University of Durham, Großbritannien), T. Pilati (Università di Milano, Italien), W. T. Robinson (University of Canterbury, Christchurch, Neuseeland), Y. T. Struchkov (Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moskau, Russland) sowie von anderen, die als Coautoren in den aufgeführten Publikationen genannt sind. Ich möchte G. Klebe (BASFAG, Ludwigshafen) für hilfreiche Diskussionen, A. Nangia (University of Hyderabad, Indien) für viele wertvolle Hinweise während der Anfertigung dieses Artikels und C. B. Aakeröy (Queen's University, Belfast, Irland) für das Titelbild danken. Das Cerius²-Software-Paket von BIOSYM/Molecular Simulations enthält die in diesem Beitrag zitierten Rechenmetho-

[*] Meine Hervorhebung.

den sowie Rechenroutinen, mit denen einige der gezeigten Bilder erstellt wurden. Die Arbeiten wurden vom Department of Science and Technology der indischen Regierung finanziell unterstützt.

Eingegangen am 15. November 1994 [A 93]
Übersetzt von Dr. Thomas Laube, Zürich, Schweiz

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89; *ibid.* **1990**, *102*, 1347 bzw. **1990**, *29*, 1304.
- [2] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley, Chichester, **1991**.
- [4] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312.
- [5] Anorganische Kristallchemiker waren sich immer der kollektiven Eigenschaften von Molekülen und Ionen bewußt und haben seit jeher einen Kristall im Sinne seiner Netzkonkurrenz betrachtet. Siehe z. B. A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1975**. Diese „organische“ und die „anorganische“ Sicht sind nur Teile des Ganzen! Für ein Beispiel, daß Kristallstrukturen von organischen und solche von anorganischen Verbindungen den gleichen Regeln unterliegen, siehe D. S. Reddy, D. C. Craig, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 339.
- [6] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.
- [7] C. B. Aakeröy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 397.
- [8] M. Mascal, *Contemp. Org. Syn.* **1994**, *31*; siehe aber auch J. S. Moore, S. Lee, *Chem. Ind.* **1994**, 556.
- [9] *Perspectives in Supramolecular Chemistry: The Crystal as a Supramolecular Entity*, Vol. 2 (Hrsg.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **1996**.
- [10] G. R. Desiraju in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: D. D. MacNicol, F. Toda, R. Bishop), Pergamon, Oxford, **1996**.
- [11] J. D. Dunitz, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177.
- [12] M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1996; M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, F. I. Sonntag, *ibid.* **1964**, 2000; G. M. J. Schmidt, *ibid.* **1964**, 2014.
- [13] G. R. Desiraju, V. R. Pedireddi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1112.
- [14] G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 621; *Acta Crystallogr. Sect. B* **1989**, *45*, 473.
- [15] G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.
- [16] Siehe z. B. das Vorwort in dem Sonderheft über Organische Festkörperchemie: *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1087–1462, zit. Lit., siehe auch J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383.
- [17] Im Grenzfall ist es unmöglich, chemische und geometrische Effekte streng zu trennen, da die geometrischen Präferenzen der intermolekularen Assoziation aus chemischen Faktoren folgen; siehe auch A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4622.
- [18] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19.
- [19] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.
- [20] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- [21] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [22] F. H. Herbstein, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 107.
- [23] O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3747.
- [24] G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290.
- [25] 2-Methoxy-1,4-benzochinon: E. M. D. Keegstra, A. L. Spek, J. W. Zwikker, L. W. Jenneskens, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1633; 1,4-Dicyanbenzol: H. Guth, G. Heger, U. Drück, *Z. Kristallogr.* **1982**, *159*, 185.
- [26] S. K. Kearsley, G. R. Desiraju, *Proc. R. Soc. London A* **1985**, 397, 157.
- [27] A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, **1973**.
- [28] P. M. Zorkii, *Russ. J. Phys. Chem. Engl. Transl.* **1994**, *68*, 870.
- [29] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699.
- [30] A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 2. Aufl., Worth, New York, **1993**, S. 160–197; J. P. Glusker, M. Lewis, M. Rossi, *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [31] Volumina der Elementarzellen: Benzoesäure: 617 \AA^3 ; *p*-Terphenyl: 619 \AA^3 ; für ein Beispiel eines viel größeren, aber ähnlich geformten Moleküls, das im Kristall wie das Benzoesäuredimer und *p*-Terphenyl gepackt wird, siehe P. R. Ashton, D. Joachimi, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Tschierske, A. J. P. White, D. J. Williams, K. Zab, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1503.
- [32] L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, *32*, 775.
- [33] V. R. Pedireddi, J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, *311*; G. R. Desiraju, V. R. Pedireddi, J. A. R. P. Sarma, D. E. Zacharias, *Acta Chim. Hung.* **1993**, *130*, 451.
- [34] 4-Iodbenzoesäure könnte ebenso effektiv bei solch einer Strategie verwendet werden: B. S. Goud, V. R. Thalladi, V. J. Hoy, F. H. Allen, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] F. H. Allen, B. S. Goud, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2729.
- [36] C. V. K. Sharma, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2345.
- [37] C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, T. Pilati, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 832.
- [38] B. F. Abrahams, B. F. Hoskins, D. M. Michall, R. Robson, *Nature (London)* **1994**, *369*, 727, zit. Lit.; die Kristallstruktur von Succinatodisilber(I) ist auch ein Beispiel für die Architektur einer diamantartigen Netzstruktur, die durch ionische $\text{CO}_2 \cdots \text{Ag}^+$ -Wechselwirkungen gebildet wird; siehe A. Michaelides, V. Kiritsis, S. Skoulika, A. Aubry, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1495; für eine neuere Arbeit siehe L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, A. Sironi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2755.
- [39] M. Bremer, P. S. Gregory, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3796.
- [40] V. R. Pedireddi, D. S. Reddy, B. S. Goud, D. C. Craig, A. D. Rae, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2353.
- [41] M. Zaworotko, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 283, zit. Lit.
- [42] M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696.
- [43] D. S. Reddy, D. C. Craig, A. D. Rae, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1737.
- [44] O. Hassel, C. Rømming, *Quart. Rev.* **1962**, *16*, 1; klassischer Übersichtsartikel über polarisationsinduzierte Wechselwirkungen: H. Bent, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 587.
- [45] Für neuere Berichte über die Verwendung von Cyan \cdots Chlor- und Aza \cdots Chlor-Wechselwirkungen bei der Strukturplanung siehe D. S. Reddy, K. Panneerselvam, T. Pilati, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 661 bzw. K. Xu, M. Ho, R. A. Pascal, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 105.
- [46] W. Jones, C. R. Theocaris, J. M. Thomas, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1443.
- [47] G. R. Desiraju, B. N. Murty, K. V. R. Kishan, *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 447; B. S. Goud, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 292. Für eine Diskussion von *syn-anti*-Carboxygruppenkonformationen in der Cuban-1,4-dicarbonsäure siehe O. Ermer, J. Lex, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 447.
- [48] G. R. Desiraju, C. V. K. Sharma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1239.
- [49] C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, T. Pilati, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 2209.
- [50] G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 426.
- [51] J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *479*; J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9025; N. Kimizuka, T. Kawasaki, T. Kunitake, *ibid.* **1993**, *115*, 4387; R. Ahuja, P.-L. Caruso, D. Möbius, W. Paulus, H. Ringsdorf, G. Wildburg, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1082; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1033; D. A. Bell, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 512; A. Houlton, D. M. P. Mingos, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *503*; M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *ibid.* **1994**, *197*.
- [52] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905.
- [53] J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5473.
- [54] J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 461.
- [55] J. P. Mathias, E. E. Simanek, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4316.
- [56] V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1941.
- [57] Für ein weiteres neues Beispiel siehe A. Marsh, E. G. Nolen, K. M. Gardiner, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 397.
- [58] Für neuere Berichte über $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen beim Kristall-Engineering und bei der molekularen Erkennung siehe: C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, *445*; P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193; J. Zhang, J. S. Moore, *ibid.* **1992**, *114*, 9701; J. E. Kickham, S. J. Loeb, S. L. Murphy, *ibid.* **1993**, *115*, 7031; S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *ibid.* **1994**, *116*, 4497; C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 101.
- [59] I. G. Dance in Lit. [9].
- [60] Ich bin Dr. O. Zorkaya (Moscow State University) für den Hinweis auf die Ähnlichkeit dieser beiden Kristallstrukturen zu Dank verpflichtet. Für ein anderes bemerkenswertes Auftreten des Synthons 33 siehe G. Klebe, F. Diedrich, *Phil. Trans. R. Soc. London A* **1993**, *345*, 37.
- [61] C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, L. Shimoni, H. Katz, H. L. Carrell, G. R. Desiraju, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1282.
- [62] K. Biradha, C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, L. Shimoni, H. L. Carrell, D. E. Zacharias, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1473.
- [63] C. B. Aakeröy, G. S. Bahra, P. B. Hitchcock, Y. Patell, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 152; C. B. Aakeröy, P. B. Hitchcock, *J. Chem. Mater.* **1993**, *3*, 1129; C. B. Aakeröy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10983.
- [64] Neuere Beispiele für die Verwendung konventioneller H-Brücken beim Kristall-Engineering: Y.-L. Chang, M. A. West, F. W. Fowler, J. W. Lauher, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10983.

- Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5991; K. D. M. Harris, N. M. Stanton, A. M. Callan, R. A. Howie, *J. Mater. Chem.* **1993**, *3*, 947; C.-Y. Hung, T. Höpflner, R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12602; E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625; H. Bock, R. Dienelt, H. Schodel, Z. Havlas, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1758; J. C. Beeson, L. J. Fitzgerald, J. C. Gallucci, R. E. Gerkin, T. J. Rademacher, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4621; J. Yang, J.-L. Marendaz, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3665; E. Fan, C. Vicent, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1113; A. T. Ung, R. Bishop, D. C. Craig, I. G. Dance, M. L. Scudder, *ibid.* **1994**, *6*, 1269.
- [65] O. Ermer, A. Eling, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 925; die Verwandtschaft zwischen organischer und anorganischer Kristallchemie wird hier anschaulich gezeigt.
- [66] S. Hanessian, A. Gomtsyan, M. Simard, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4495.
- [67] Für eine Bericht über $\text{B}\cdots\text{O}$ -Wechselwirkungen in Triethylcyclotriboroxan siehe R. Boese, M. Polk, D. Bläser, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 239; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 245; für eine Zusammenfassung über S-Atom-Wechselwirkungen siehe G. R. Desiraju, V. Nalini, *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 201.
- [68] Übersichtsartikel zur Verwendung von $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkungen beim Kristall-Engineering: J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 222.
- [69] M. A. Viswamitra, R. Radhakrishnan, J. Bandekar, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4868, zit. Lit.
- [70] D. Braga, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 633; A. G. Orpen, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 191.
- [71] O. Hassel, *Tidsskr. Kjemi Bergves. Metall* **1961**, *21*, 60; für eine Zusammenfassung siehe R. Foster, *Organic Charge Transfer Complexes*, Academic Press, London, **1969**, S. 299.
- [72] W. Hoppe, H. U. Lenné, U. Morandi, *Z. Kristallogr.* **1957**, *108*, 321.
- [73] M. S. K. Dhurjati, J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1702.
- [74] D. S. Reddy, B. S. Goud, K. Panneerselvam, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 663.
- [75] V. R. Thalladi, K. Panneerselvam, C. J. Carrell, H. L. Carrell, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 341.
- [76] Interessanterweise werden die Trinitrobenzolschichten durch $\text{O}\cdots\text{O}$ -van-der-Waals-Wechselwirkungen und nicht durch $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Siehe Lit. [27], S. 14.
- [77] D. S. Reddy, D. C. Craig, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1457.
- [78] Es ist seit langem bekannt, daß organische Synthesewege auch mit dem Computer abgeleitet werden können. Siehe z. B. E. J. Corey, W. T. Wipke, *Science* **1969**, *166*, 178; J. B. Hendrickson, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1328; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1286; zit. Lit.
- [79] F. H. Allen, J. E. Davies, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrae, D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, *31*, 204; F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 146; F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson in *Structure Correlation, Vol. 1* (Hrsg.: H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz), VCH, Weinheim, **1994**, S. 71. Diese Arbeiten behandeln die Struktur der CSD und Datenbankmethodologie an sich, enthalten aber auch Hinweise auf Arbeiten, in denen die CSD genutzt wurde, um Informationen über intermolekulare Wechselwirkungen zu erhalten.
- [80] C. P. Brock, J. D. Dunitz, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1118.
- [81] G. R. Desiraju, K. V. R. Kishan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4838; G. R. Desiraju, R. L. Harlow, *ibid.* **1989**, *111*, 6757; J. K. Whitesell, R. E. Davis, L. L. Saunders, R. J. Wilson, J. P. Feagins, *ibid.* **1991**, *113*, 3267; G. Filippini, A. Gavezzotti, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *231*, 86.
- [82] C. P. Brock, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9811; S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 83; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 119.
- [83] J. Konnert, D. Britton, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1193.
- [84] M. R. Bryce, L. C. Murphy, *Nature (London)*, **1984**, *309*, 119; Lit. [16] enthält ein aktualisiertes Verzeichnis über Literatur, die sich mit dem Kristall-Engineering von Materialien des Typs TTF-TCNQ befaßt.
- [85] Übersichtsartikel: Lit. [15], S. 285–299. Für eine neue ausgezeichnete Zusammenfassung der unterschiedlichen computergestützten Zugänge zum Kristall-Engineering, einschließlich einer kurzen Beschreibung des Cerius²-Pakets, siehe A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 309. Für Beschreibungen der auf Monte-Carlo-Ansätze beruhenden Methoden zur Vorhersage von Polymorphie siehe: H. R. Karfunkel, F. J. J. Leusen, R. J. Gdanitz, *J. Comput. Aided Mater. Des.* **1993**, *1*, 177; H. R. Karfunkel, F. J. J. Leusen, *Speedup* **1992**, *6*, 43; Cerius²-Programm, BIOSYM/Molecular Simulations, 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752 (USA) und 240/250 The Quorum, Barnwell Road, Cambridge CB5 8RE (Großbritannien).
- [86] a) In Lit. [15] sind mehrere Arten von intermolekularen Wechselwirkungen im Zusammenhang mit dem Kristall-Engineering beschrieben. Für eine neuere Arbeit siehe die Sonderausgabe von *Acta Chim. Hung.* **1993**, *130*, 151–577; b) G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023; c) L. Turi, J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 7899; d) *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1313; e) S. L. Price, A. J. Stone, J. Lucas, R. S. Rowland, A. Thornley, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4910; f) J. Perlstein, *ibid.* **1994**, *116*, 455; g) P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *ibid.* **1994**, *116*, 909.
- [87] Van-der-Waals-Wechselwirkungen der Typen $\text{N}\cdots\text{N}$ und $\text{O}\cdots\text{O}$ sind allerdings genauso möglich: siehe z. B. Lit. [27, 76].
- [88] J. E. Cochran, T. J. Parrott, B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2269; P. E. Eaton, E. Galoppini, R. Gilardi, *ibid.* **1994**, *116*, 7588; R. Hunter, R. H. Haueisen, A. Irving, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 588; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 566; D. A. Leigh, P. Linnane, R. G. Pritchard, G. Jackson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 389; T. E. Muller, D. M. P. Mingos, D. J. Williams, *ibid.* **1994**, 1787; T. Steiner, *ibid.* **1995**, 95.
- [89] Für einen interessanten Bericht über einen wasserstoffbrückengebundenen Komplex, der intakt sublimiert werden kann, siehe D. R. Armstrong, S. Bennett, M. G. Davidson, R. Snaith, D. Stalke, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 262.
- [90] N. W. Thomas, G. R. Desiraju, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *110*, 99; O. Ermer, C. Röbke, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1832; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1755.
- [91] D. Braga, F. Grepioni, P. Sabatino, G. R. Desiraju, *Organometallics*, **1994**, *13*, 3532.
- [92] L. R. Hanton, C. A. Hunter, D. H. Purvis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1134.
- [93] R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063.
- [94] L. Shimoni, H. L. Carrell, J. P. Glusker, M. M. Coombs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8162.
- [95] M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4463.
- [96] P. Seiler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1125; T. Suzuki, H. Fujii, T. Miyashi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6744; T. Steiner, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10146; *ibid.* **1993**, *115*, 4540; *Acta Crystallogr. Sect. D* **1993**, *49*, 592; B. D. Smith, K. H. Haller, M. Shang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6905; T. Steiner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 101.
- [97] G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *179*; *ibid.* **1990**, 454.
- [98] T. Steiner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2341.
- [99] V. R. Pedireddi, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 988.
- [100] D. Mootz, A. Deeg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5887.
- [101] G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647.
- [102] S. C. Nyburg, W. Wong-Ng, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1979**, *367*, 29.
- [103] D. E. Williams, L.-Y. Hsu, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1985**, *41*, 296; G. R. Desiraju, R. Parthasarathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8725.
- [104] T. Suzuki, H. Fujii, Y. Yamashita, C. Kabuto, S. Tanaka, M. Harasawa, T. Mukai, T. Miyashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3034; T. Jørgensen, T. H. Hansen, J. Becher, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 41.
- [105] D. Braga, F. Grepioni, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 51; L. Brammer, D. Zhao, *Organometallics*, **1994**, *13*, 1545.
- [106] S. S. Pathaneni, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2505.
- [107] D. Braga, F. Grepioni, K. Biradha, V. R. Pedireddi, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3156.
- [108] E. C. Constable, A. J. Edwards, P. R. Raithby, J. V. Walker, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1465; C. Dieterich-Bucheker, B. Frommberger, I. Lüer, J.-P. Sauvage, F. Vögtle, *ibid.* **1993**, *105*, 1526 bzw. **1993**, *32*, 1434; F. Vögtle, W. M. Müller, U. Müller, M. Bauer, K. Rissanen, *ibid.* **1993**, *105*, 1356 bzw. **1993**, *32*, 1295; E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 198; P. R. Ashton, D. Philip, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 181; M. J. Gunter, D. C. R. Hockless, M. R. Johnston, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4810; H. L. Anderson, A. Bashall, K. Henrick, M. McPartlin, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 429.