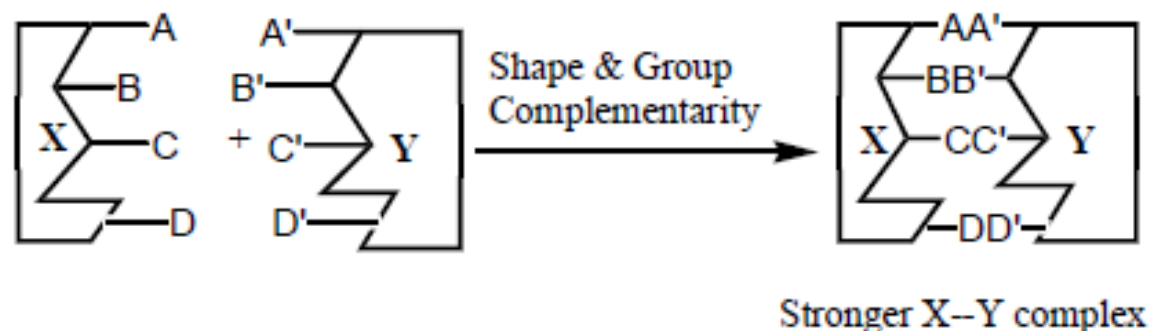
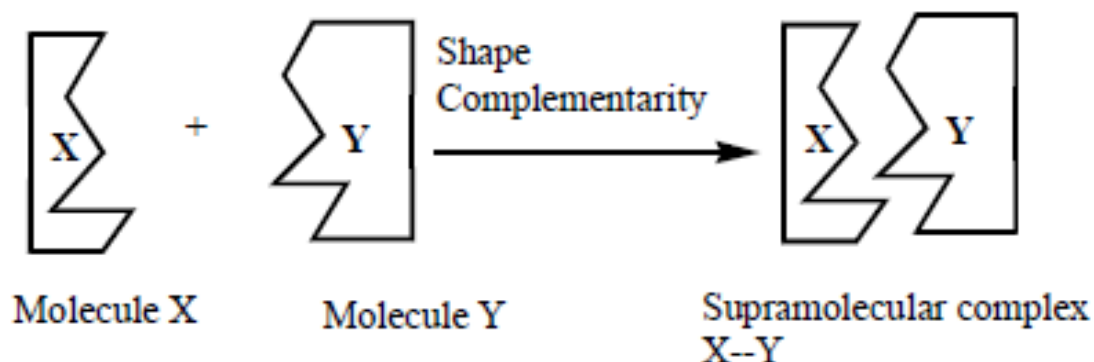
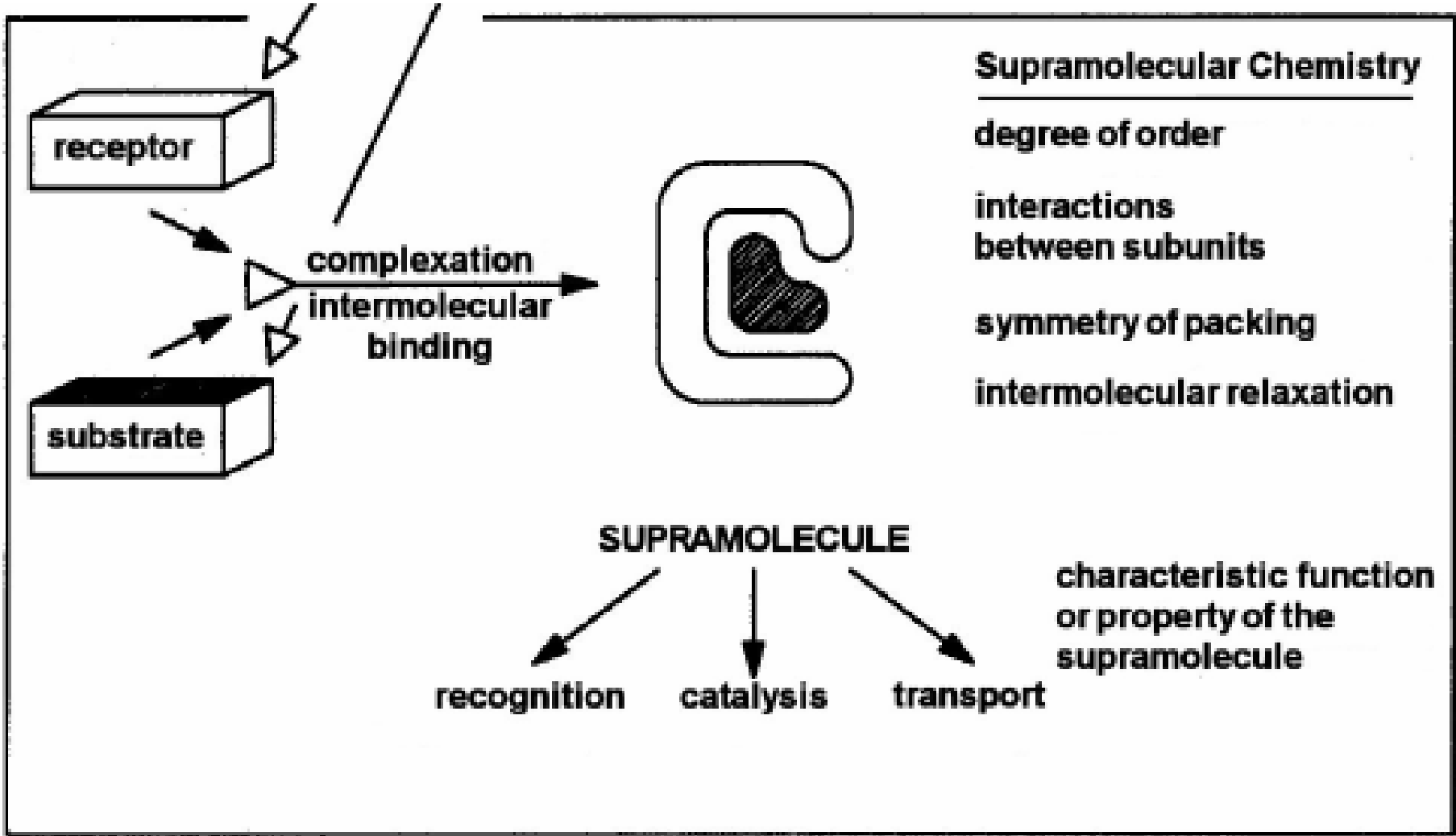


**Molecular Recognition and Self-Assembly:** The self-assembly from relatively simple molecular building blocks represents the most important synthetic strategy in the formation of supramolecular complexes.



Lawrence (1995) "...Picture a process in which all the components of a car have been magically endowed with the ability to seek out, recognize and associate with their appropriate partners in the final product. Now, imagine releasing these tens of thousands of individually animated pieces so that the car can instantaneously assemble..."

# Receptors, Coordination and the Lock and Key Analogy



Supramolecular chemistry according to F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 1992.

## Μοριακή αναγνώριση (Αναγνώριση, Πληροφορία, Συμπληρωματικότητα)

Η μοριακή αναγνώριση προσδιορίζεται από την **ενέργεια και την πληροφορία** που εμπλέκονται στην επιλογή και στην πρόσδεση υποστρωμάτων ( $\sigma$ ) σε δεδομένο υποδοχέα ( $\rho$ ).

Η απλή πρόσδεση δεν αποτελεί αναγνώριση αν και συχνά θεωρείται ως τέτοια.

- Η αναγνώριση είναι πρόσδεση που γίνεται για κάποιο σκοπό όπως και οι υποδοχείς είναι προσδέτες με κάποιο σκοπό.
- Εφαρμόζει μία πρότυπη διαδικασία αναγνώρισης μέσω διαμοριακών αλληλεπιδράσεων που είναι δομικά καλώς ορισμένες.
- Η πρόσδεση του  $\sigma$  στο  $\rho$  σχηματίζει ένα σύμπλοκο ή υπερμόριο που χαρακτηρίζεται (θερμοδυναμικά και κινητικά) από **σταθερότητα και εκλεκτικότητα** που προσδιορίζονται από τις ποσότητες ενέργειας και πληροφορίας που χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό αυτό.

## Μοριακή αναγνώριση (Αναγνώριση)

- Ένας υποδοχέας χαρακτηρίζεται, εκτός από το **μέγεθος και το σχήμα του**, και από τις διαστάσεις που δρα (**dimensionality**), την συνεκτικότητα (**connectivity**) και την κυκλική τάξη (**cyclic order**) της δομής του.
- **Η διαμόρφωση του, η χειρομορφία και η δυναμική συμπεριφορά** του συμμετέχουν στο παιχνίδι της μοριακής αναγνώρισης.
- Οι περιοχές πρόσδεσης χαρακτηρίζονται από τις **ηλεκτρονιακές τους ιδιότητες** (φορτίο, πολικότητα, πολωσιμότητα, van der Waals αλληλεπιδράσεις), **το μέγεθός, το σχήμα, το πλήθος και τη διευθέτησή τους** στο πλαίσιο του υποδοχέα όπως και την πιθανή **δραστηκότητα** τους που μπορεί να επιτρέψει να λαμβάνουν χώρα μαζί με την συμπλοκοποίηση και άλλες διεργασίες (όπως πρωτονίωση, αποπρωτονίωση, οξείδωση και αναγωγή).

## Μοριακή αναγνώριση (Αναγνώριση)

- Το στρώμα του υποδοχέα που πλαισιώνει το σ παίζει ρόλο αν το "πάχος" του είναι μικρό (δομή με λιγότερες των τριών διαστάσεων), αν είναι **λιπό- ή υδρόφιλο και μέσω της συνολικής πολικότητας του**.
- Επιπλέον, **η σταθερότητα και η εκλεκτικότητα εξαρτώνται από το μέσο** και προκύπτουν από μια λεπτή ισορροπία μεταξύ επιδιαλύτωσης (τόσο του ρ όσο και του σ) και συμπλοκοποίησης (που σημαίνει "επιδιαλύτωση" του σ από το ρ).
- Τέλος, για σύμπλοκα που φέρουν ηλεκτρικό πεδίο, οι **εξαρτώμενες από το μέσο αλληλεπιδράσεις κατιόντος-ανιόντος** επηρεάζουν σημαντικά την σταθερότητα πρόσδεσης και την εκλεκτικότητα.

## Μοριακή αναγνώριση (Πληροφορία)

Η μοριακή αναγνώριση σχετίζεται με αποθήκευση πληροφοριών των συμπλεκόμενων μορίων η οποία μπορεί πάλι να ανακτηθεί (*read out*) από το σχηματιζόμενο υπερμόριο.

Πληροφορία μπορεί να είναι **αποθηκευμένη** στην αρχιτεκτονική του υποδοχέα, στις περιοχές πρόσδεσης αλλά και αυτές που πλαισιώνουν το προσδεμένο σ.

Η πληροφορία **ανακτάται (*read out*)** από το ρυθμό σχηματισμού και διαχωρισμού του υπερμορίου. (σ.σ. deconvolution of interactions, solvent effects etc)

### **Επιστήμη χημικής πληροφορίας ή μοριακή πληροφορική**

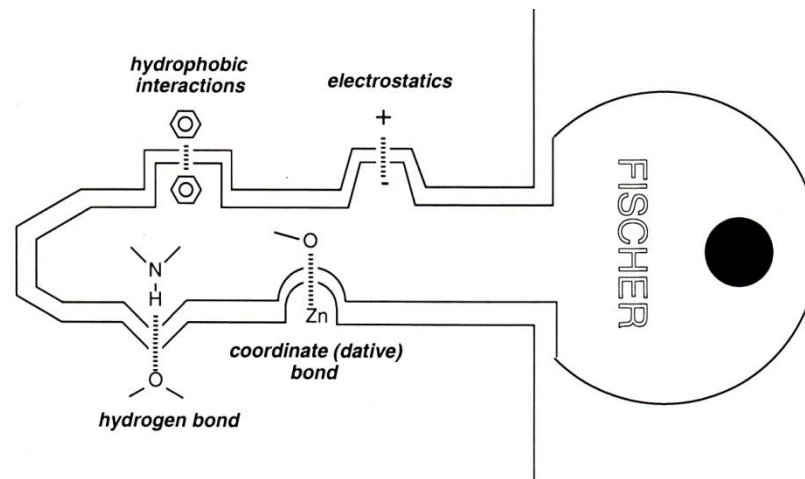
Η πληροφορία είναι λέξη κλειδί για την υπερμοριακή χημεία και μάλιστα η πιο γενική και θεμελιώδης αφού αποτελεί το κοινό νήμα που διατρέχει όλο το πεδίο. Από αυτή την σκοπιά, η υπερμοριακή χημεία μπορεί να θεωρηθεί επιστήμη χημικής πληροφορίας ή μοριακή πληροφορική που ασχολείται με τη μοριακή αποθήκευση και υπερμοριακή ανάκτηση και επεξεργασία της πληροφορίας μέσω των δομικών και μεταβλητών χαρακτηριστικών των μορίων και των υπερμορίων.

# Μοριακή αναγνώριση (Συμπληρωματικότητα)

Η αναγνώριση συνεπάγεται **συμπληρωματικότητα** στη γεωμετρία και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδυαζόμενων μερών.

Απαιτείται η πληροφορία που περιέχεται σε ένα υποδοχέα να είναι η βέλτιστη αναφορικά σε ένα δεδομένο υπόστρωμα. Αυτό ισοδυναμεί με μια **γενική αρχή διπλής συμπληρωματικότητας** που εκτείνεται σε **ενεργειακά και σε γεωμετρικά χαρακτηριστικά** όπως αναπαρίστανται και στην ιδέα του στερικού συνταιριάσματος "κλειδαριά-κλειδί" που προτάθηκε από τον Emil Fischer.

Η λέξη που πρότεινε ο J-M Lehn για τα συμπληρωματικά μέρη είναι **πληρωμερή (pleromers)** (από τις ελληνικές λέξεις πλήρωμα: complement και μέρος: part).



The lock and key principle: receptor sites in the host (lock) are complementary to the guest (key)

## Μοριακή αναγνώριση (Εκλεκτική αναγνώριση)

Η ιδιαίτερη **εκλεκτική αναγνώριση** από ένα υποδοχέα  $\rho$  χαρακτηρίζεται από μεγάλη διαφορά μεταξύ των ελευθέρων ενεργειών πρόσδεσης ενός δεδομένου υποστρώματος  $\sigma$  και άλλων υποστρωμάτων. Για να επιτευχθεί μια τέτοια διαφορά στην πρόσδεση θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν διάφοροι παράγοντες, όπως:

1) **στερική** (σχήμα και μέγεθος) **συμπληρωματικότητα** μεταξύ  $\sigma$  και  $\rho$ .

2) **συμπληρωματικές αλληλεπιδράσεις**, δηλ. παρουσία συμπληρωματικών περιοχών πρόσδεσης (ηλεκτροστατικές όπως, θετικό/αρνητικό, φορτίο/δίπολο, δίπολο/δίπολο, δότης/αποδέκτης υδρογονικού δεσμού κλπ) και σε κατάλληλη διεύθυνση πάνω στο  $\rho$  και στο  $\sigma$  ώστε να επιτυγχάνεται συμπληρωματική κατανομή ηλεκτρονίων και πυρήνων (ηλεκτροστατικές, δεσμοί υδρογόνου και van der Waals).

3) **μεγάλες περιοχές επαφής** ώστε να περιέχουν:

4) **πολλαπλές περιοχές αλληλεπιδράσεων**, αφού οι μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις είναι ασθενείς

5) **ισχυρή συνολική πρόσδεση**. Παρ' όλο που η σταθερότητα του συμπλόκου δεν συνδέεται επί της αρχής με την υψηλή εκλεκτικότητα συνήθως την επηρεάζει σημαντικά. Οι διαφορές στην ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης είναι μεγαλύτερες όταν η πρόσδεση είναι ισχυρή. Μεγάλη ικανότητα πρόσδεσης (που σημαίνει ότι το προσδεμένο μέρος του  $\sigma$  είναι μεγαλύτερο από το ελεύθερο) απαιτεί ισχυρές αλληλεπιδράσεις. Επομένως για την επίτευξη αποτελεσματικής αναγνώρισης (μεγάλης σταθερότητας και υψηλής εκλεκτικότητας) απαιτείται ισχυρή πρόσδεση του  $\sigma$  από το  $\rho$ .



# Μοριακή αναγνώριση

## Επίδραση του μέσου - Medium effect

Η επίδραση του μέσου (*medium effect*) παίζει σημαντικό ρόλο μέσω των αλληλεπιδράσεων των μορίων του διαλύτη με το  $\rho$  και το  $\sigma$  όπως και μεταξύ τους. Τα δύο μέρη ( $\rho$  και  $\sigma$ ) θα πρέπει να παρουσιάζουν γεωμετρικά ταιριαστές υδροφοβικές/υδροφοβικές ή υδροφιλικές/υδροφιλικές (γενικότερα διαλυτοφιλικές, διαλυτοφοβικές) περιοχές.

## Θετική - Αρνητική αναγνώριση

Ο διαχωρισμός γίνεται σύμφωνα με το αν η διάκριση διαφορετικών υποστρωμάτων από ένα συγκεκριμένο υποδοχέα κυριαρχείται από ελκτικές ή απωστικές-στερικές αλληλεπιδράσεις αντίστοιχα.

## Μοριακή αναγνώριση στα βιολογικά συστήματα

Αποτελεί την πιο πολύπλοκη έκφραση μοριακής αναγνώρισης και οδηγεί σε πρόσδεση υψηλής εκλεκτικότητας που επιτελεί λειτουργίες όπως δραστηριότητα, μεταφορά, ρύθμιση και άλλες. Η μελέτη αυτών των συστημάτων είναι διαφωτιστική για την κατανόηση των βασικών αρχών και δίνει έμπνευση για το σχεδιασμό προτύπων συστημάτων και αβιοτικών υποδοχέων.

# Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Χηλικός και μακροκυκλικός εγκλεισμός

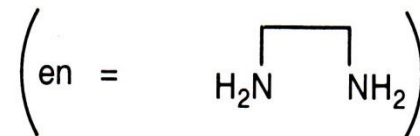
Για να επιτευχθεί η αναγνώριση και η πρόσδεση ενός συγκεκριμένου ξενιζομένου μορίου θα πρέπει να εφαρμοστούν κάποιες *αρχές σχεδιασμού* οι οποίες οδηγούν στην επίτευξη των επιθυμητών διαμοριακών αλληλεπιδράσεων υπό προϋποθέσεις που αυξάνουν τη σταθερότητα του προτεινόμενου συμπλόκου ξενιστή-ξενιζομένου.

Τέτοιες αρχές αναφέρονται συνήθως στο σχεδιασμό **χηλικών ή μακροκυκλικών** υποδοχέων τα σύμπλοκα των οποίων εμφανίζουν υψηλή θερμοδυναμική σταθερότητα.

## Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Χηλικός εγκλεισμός

Χηλικός εγκλεισμός (chelate effect) παρατηρείται όταν ένα σύμπλοκο περιέχει χηλικούς δακτυλίους και εμφανίζει αυξημένη σταθερότητα συγκριτικά με ένα υπερμοριακό σύστημα που έχει λιγότερους ή δεν έχει κανένα τέτοιο χηλικό δακτύλιο.

**Παράδειγμα:** σύγκριση δύο διαφορετικών προσδετών: αιθυλενοδιαμινή (ethylene diamine) και αμμωνία.



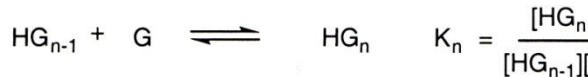
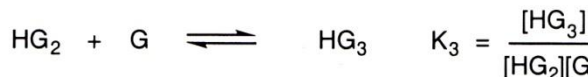
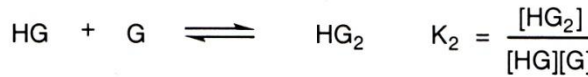
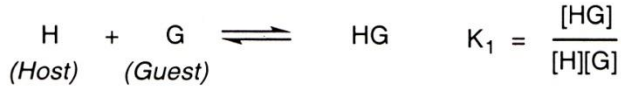
Chelating ligands bind metal ions more strongly.

Το μεταλλικό σύμπλοκο που περιέχει διδοντική αιθυλενοδιαμινή [*bidentate* ethylene diamine (1,2-diaminoethane)] είναι κατά περίπου **δέκα τάξεις μεγέθους** σταθερότερο από εκείνο που δεν έχει χηλικούς προσδέτες.

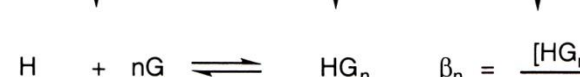
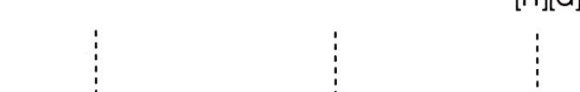
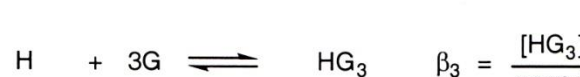
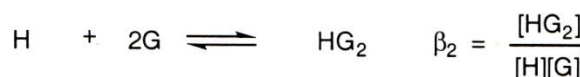
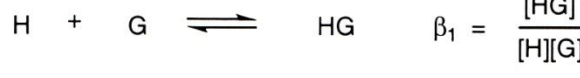
# Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Χηλικός εγκλεισμός

Θερμοδυναμική θεώρηση συμπλόκων:

Stepwise Binding Constants:



Overall Binding Constants:



Therefore:

$$\beta_n = \prod_1^n K_n \quad [\text{e.g. } \beta_3 = K_1 \times K_2 \times K_3]$$

Definition of stepwise (K) and overall (β) binding constants.

και της ελεύθερης ενέργειας Gibbs  $\Delta G^\circ$ :

$$\Delta G^\circ = - RT \ln \beta \quad (1)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (2)$$

Αύξηση της συνολικής σταθεράς σύνδεσης ( $\beta$ ) αντιστοιχεί σε **πιο αρνητική τιμή** (μεγαλύτερη κατά απόλυτη τιμή αρνητική τιμή) της  $\Delta G^\circ$  (εξ. 1).

Αυτό μπορεί να συμβεί επειδή η συμπλοκοποίηση προσφέρει **είτε πιο αρνητικές τιμές στην ενθαλπία  $\Delta H^\circ$  είτε πιο θετικές τιμές στην εντροπία  $\Delta S^\circ$**  (εξ. 2).

# Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Χηλικός εγκλεισμός

Θερμοδυναμική θεώρηση συμπλόκων:

## Εντροπικός παράγοντας:

Όταν ο προσδέτης είναι αμμωνία, έξι μόρια προσδέτη αντικαθιστούν έξι μόρια νερού και έτσι ο αριθμός των ανεξαρτήτων χημικών σωματιδίων στο διάλυμα παραμένει ο ίδιος. Όταν, όμως, ο προσδέτης είναι αιθυλενοδιαμινή που είναι διδοντική χρειάζονται μόνο τρεις προσδέτες για να αντικαταστήσουν τα έξι μόρια νερού. Αποτέλεσμα αυτού είναι να αυξάνεται ο αριθμός των ανεξάρτητων σωματιδίων στο σύστημα (αύξηση αταξίας) επομένως να αυξάνει η εντροπία του συστήματος  $\Delta S^\circ$  και σύμφωνα με την εξίσωση 2 να ελαττώνεται η  $\Delta G^\circ$ .

## Ενθαλπικός παράγοντας:

Στο ίδιο παράδειγμα και ενθαλπικοί παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο. Στην περίπτωση που προσδέτης είναι η αμμωνία οι πολικές αμινομάδες είναι καλά διαχωρισμένες. Στην περίπτωση, όμως, της αιθυλενοδιαμινής οι πολικές αμινομάδες ( $-NH_2$ ) συνδέονται ομοιοπολικά υπερνικώντας ένα μέρος της αμοιβαίας άπωσης και δημιουργώντας τελικά μια ευνοϊκότερη ενεργειακά ένωση σύνταξης.

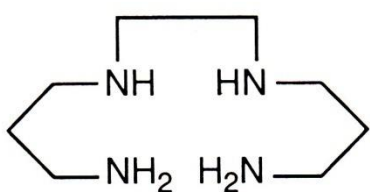
Ένας ακόμη παράγοντας σταθερότητας του συμπλόκου της αιθυλενοδιαμινής:

Η αύξηση της αλκαλικότητας (βασικότητας) και επομένως της ικανότητας πρόσδεσης μετάλλου, των αμινομάδων της αιθυλενοδιαμινής που προκύπτει από το επαγωγικό φαινόμενο της γέφυρας αλκυλίων.

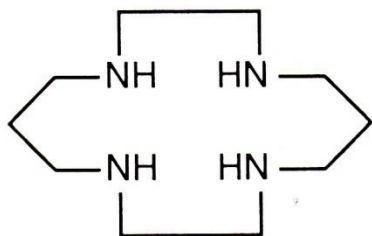
# Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Μακροκυκλικός εγκλεισμός

Κατά τον μακροκυκλικό εγκλεισμό παρατηρείται αυξημένη θερμοδυναμική σταθερότητα των μακροκυκλικών συστημάτων συγκριτικά με τα άκυκλα ανάλογά τους.

**Παράδειγμα:** ο εγκλεισμός ψευδαργύρου Zn (II) από ένα άκυκλο (1.1) και ένα μακροκυκλικό προσδέτη (1.2):



1.1



1.2

Acyclic and macrocyclic aza-ligands.

	1.1	1.2
log K	11.25	15.34
- $\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	44.4	61.9
$\Delta S^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	66.5	85.8

**Πίνακας 1.** Θερμοδυναμικές παράμετροι σχηματισμού συμπλόκων ψευδαργύρου με μακροκυκλικούς και άκυκλους άζα-προσδέτες στους 25 °C.

- Ο μακροκυκλικός εγκλεισμός έχει ως αποτέλεσμα **αύξηση της σταθερότητας του συμπλόκου κατά 4 τάξεις μεγέθους**. Η αύξηση αυτή προκαλείται από ένα συνδυασμό εντροπικών και ενθαλπικών παραγόντων.

## **Βασικές αρχές σχεδιασμού υπερμοριακών συστημάτων: Μακροκυκλικός εγκλεισμός**

Σε άλλες περιπτώσεις συμπλοκοποίησης οι ενθαλπικοί παράγοντες έχουν πρωτεύουσα σημασία και σε άλλες πρωταγωνιστούν οι εντροπικοί.

Συχνότερα στις περιπτώσεις μακροκυκλικού εγκλεισμού κυρίαρχη είναι η συνεισφορά των ενθαλπικών παραγόντων.

### **Ενθαλπικός παράγοντας**


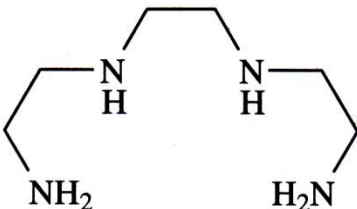
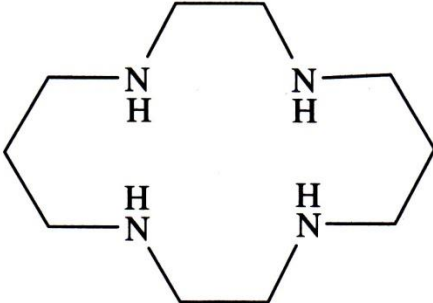
Οι μακροκυκλικοί ξενιστές είναι λιγότερο επιδιαλυτωμένοι (less heavily solvated) από τους ανάλογους άκυκλους ξενιστές και γι' αυτό απαιτείται λιγότερη ενέργεια για την αποδιαλύτσή τους (desolvation). Ο σχηματισμός, επομένως, της ενώσεως ένταξης είναι ευνοϊκότερος ενθαλπικά για τους μακροκυκλικούς ξενιστές.

### **Εντροπικός παράγοντας**

Επίσης, οι άκυκλοι ξενιστές είναι περισσότερο εύκαμπτοι συγκριτικά με τους ανάλογους μακροκυκλικούς ξενιστές. Η αποδιάταξη αυτή η οποία χάνεται με το σχηματισμό συμπλόκου «κοστίζει» περισσότερο εντροπικά στους εύκαμπτους άκυκλους ξενιστές. Οι άκυκλοι ξενιστές στη δομή του συμπλόκου αποκτούν μεγαλύτερη οργάνωση σε σχέση με την πρό-συμπλόκου αποδιατεταγμένη διαμόρφωσή τους με αποτέλεσμα την ελάττωση της εντροπίας του συστήματος. Η ελάττωση αυτή είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με από αυτή που παρατηρείται σε σύμπλοκα μακροκυκλικών ξενιστών.

## ΑΣΚΗΣΗ

Οι θερμοδυναμικές παράμετροι για την αντίδραση πρόσδεσης  $\text{Cu}^{2+}(\text{aq})$  σε διάφορους προσδέτες (υδατικό διάλυμα,  $25^\circ\text{C}$ ) δίνονται στον ακόλουθο πίνακα. Υπολογίστε τις σταθερές σύνδεσης ( $\log K$ ) για τα προκύπτοντα σύμπλοκα μεταλλικού ιόντος – προσδέτη. Εξηγήστε τις παρατηρούμενες διαφορές στη σταθερότητα.

Ligand	$\Delta H^\circ$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	$T\Delta S^\circ$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
	-105	7.1
	-90.4	24.3
	-76.6	64.0



### 3. Χαρακτηρισμός Υπερμοριακών Συστημάτων

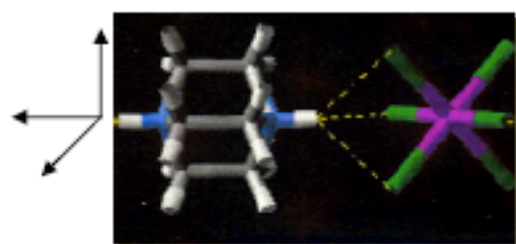
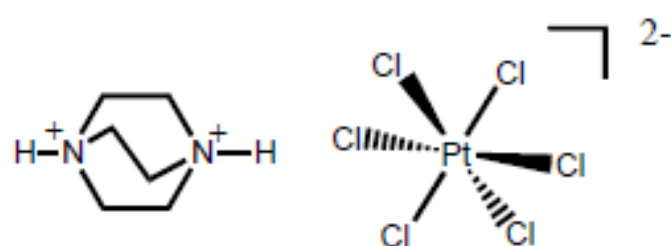
Στην υπερμοριακή χημεία, όπως και στην αρχιτεκτονική, θα πρέπει κάποιος να ελέγχει σειρά διαμοριακών αλληλεπιδράσεων με σκοπό να επιτύχει ισχυρή και εκλεκτική μοριακή αναγνώριση. Ακόμα, όμως, και μετά το σχεδιασμό και τη σύνθεση ενός υπερμοριακού συστήματος θα πρέπει αυτό να *χαρακτηριστεί* επαρκώς. Οι σημαντικές πληροφορίες για το υπερμόριο είναι:

- *Δομικές* - Ποια είναι η δομή του; Είναι όπως σχεδιάστηκε; (κρυσταλλογραφία, NMR (NOESY), Άλλες τεχνικές (φασματοσκοπία UV-vis, mass spectrometry, χρωματογραφία)
- *Κινητικές* - Πόσο γρήγορα σχηματίζεται; (NMR καμπύλη τιτλοδότησης)
- *Θερμοδυναμικές* – Πόσο ισχυρές είναι οι αλληλεπιδράσεις; [Differential scanning calorimetry (DSC), Isothermal titration calorimetry (ITC)]

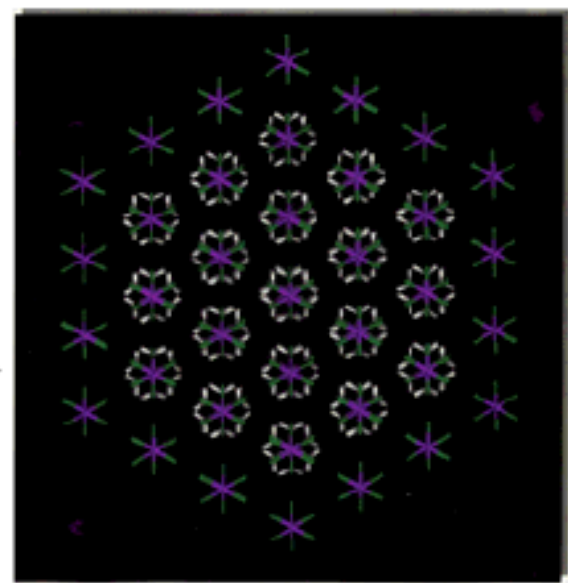
- **Liquids, solids, crystals:**

- *Crystal:* A crystal is a supramolecular entity formed by **millions of molecules in a periodic arrangement** as the result of a delicate balance of intermolecular interactions.

- Example:



Molecular Structure of  $[DABCOH_2][PtCl_6]$



Crystal Structure of  $[DABCOH_2][PtCl_6]$

**A crystal is a supermolecule self-crafted by balancing close-packing effects (geometrically dictated) and the directional requirements of intermolecular interactions.**

---

- The overall ambitious goal in this field is to **design crystals**. That is, to be able to establish the connection between molecular and supramolecular or crystal structure. It involves a precise use of intermolecular interactions and is based on the identification of robust motifs that can be carried over from crystal to crystal.
- Crystallisation is a type of molecular recognition phenomena and/or a self-assembly process in that; the component molecules must find and recognise one another in solution and find their optimum relative orientation in a given time and under specific conditions. Then, these aggregates seek out further synthons to ultimately form an ordered nucleus which can grow.
- Crystal engineering depends on the ability to multiple matching of functionalities among molecular components so as to optimise a number of intermolecular interactions that may be of different strengths, directionalities and distance dependence properties. This is something very difficult.
- Important Tools:
  - CSD:
  - Computational Methods

# Crystal Growth and Morphology (by design)

- Molecules in a supersaturated solution cluster to form some transient species that once they reach a critical size grow to form a macroscopic crystal.
- The morphology of a crystal is determined by the rate at which each of the faces grows. Slow growing faces dominate crystal morphology.** The morphology of a crystal can be engineered by selection of appropriate crystallisation conditions and/or addition of dopants.

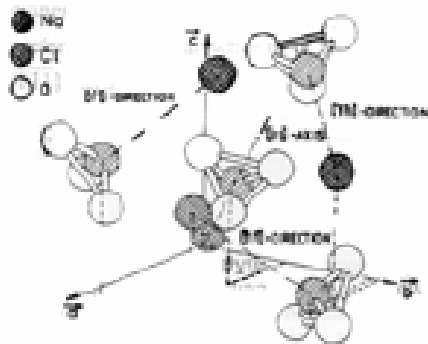
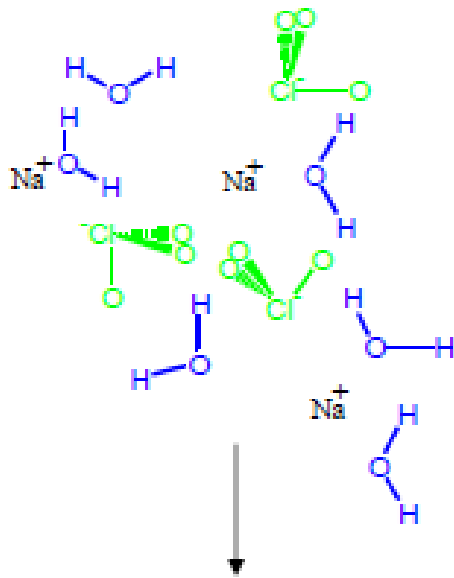


Figure 5.5: Arrangement of Na<sup>+</sup> and ClO<sub>3</sub><sup>-</sup> ions in the structure of sodium chlorate.

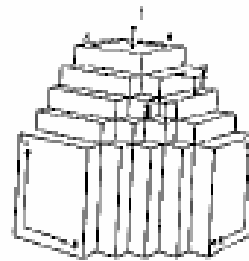
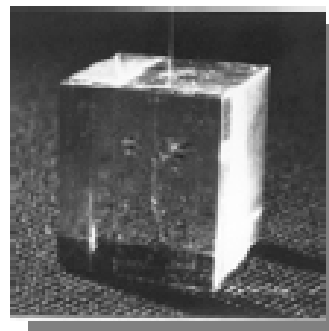
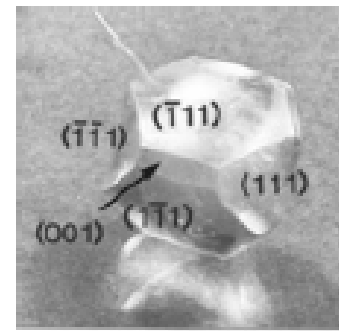


Figure 3.1: Hartman and Perdok model showing entries approaching the (100) P-face (1), the (110) S-face (2) and the (111) K-face (3)

150ppm of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

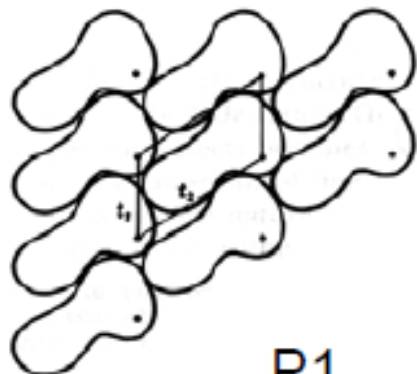


210ppm of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

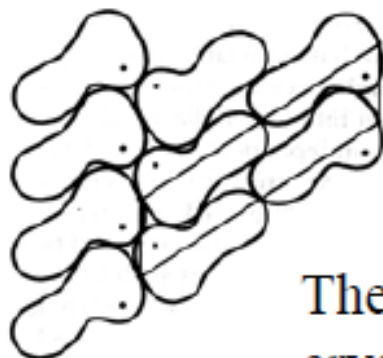
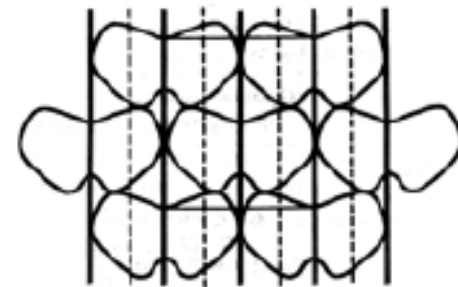
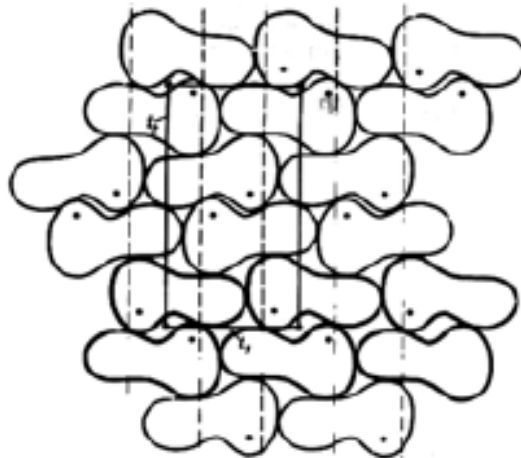


## Important determinants of a crystal structure: Molecular Packing Arrangements

---

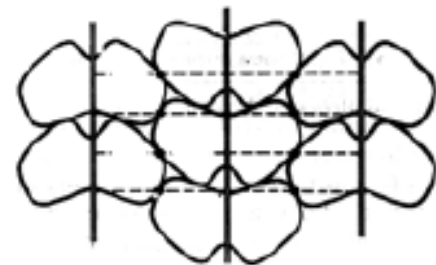


P1

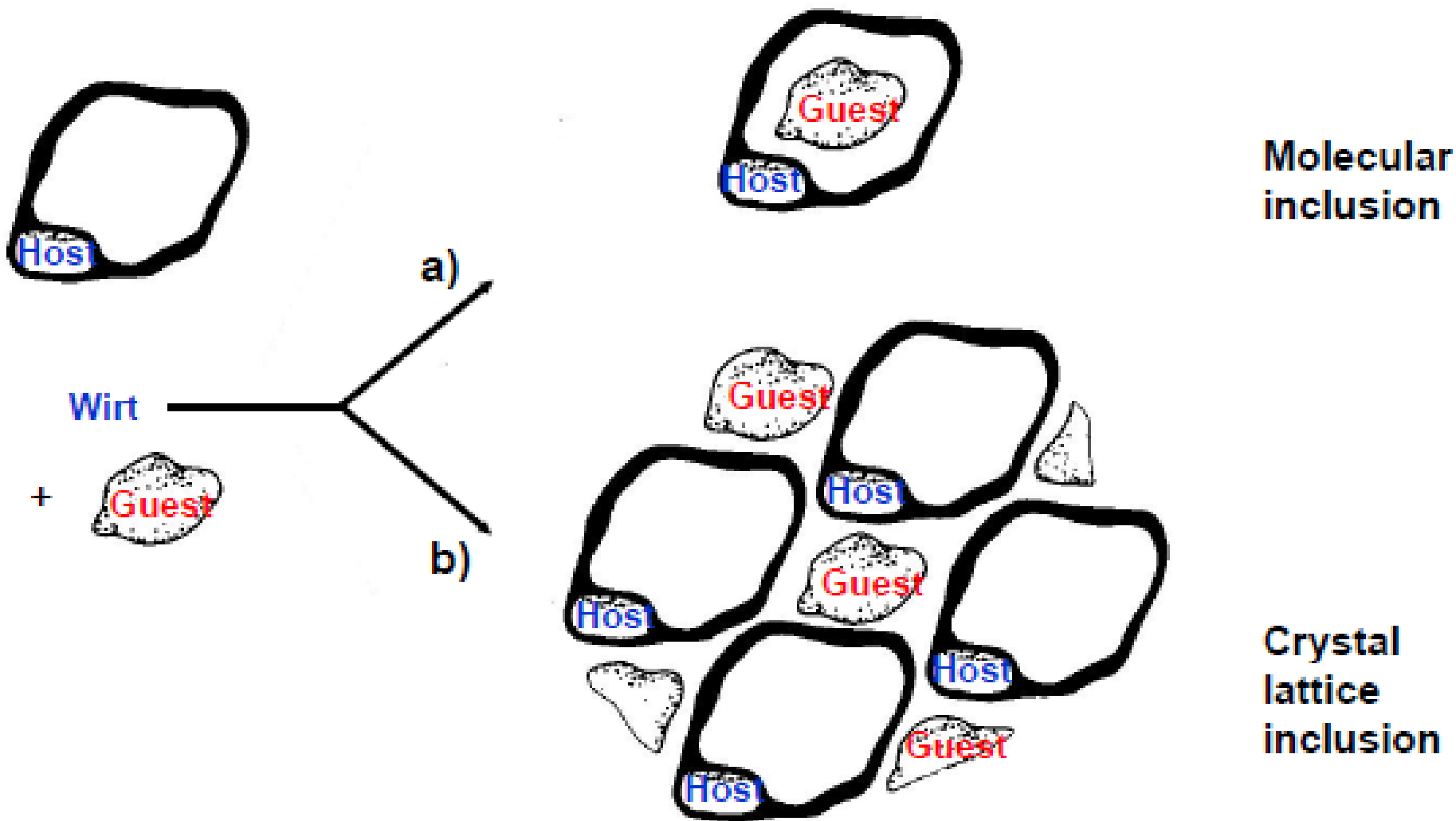


### **Kitaigorodskii's close packing principles**

The packing coefficient in molecular crystals is high and this is only possible if “bumps” of one molecule fit into the “holes” of another.



# Classification of Supramolecular Host – Guest Compounds

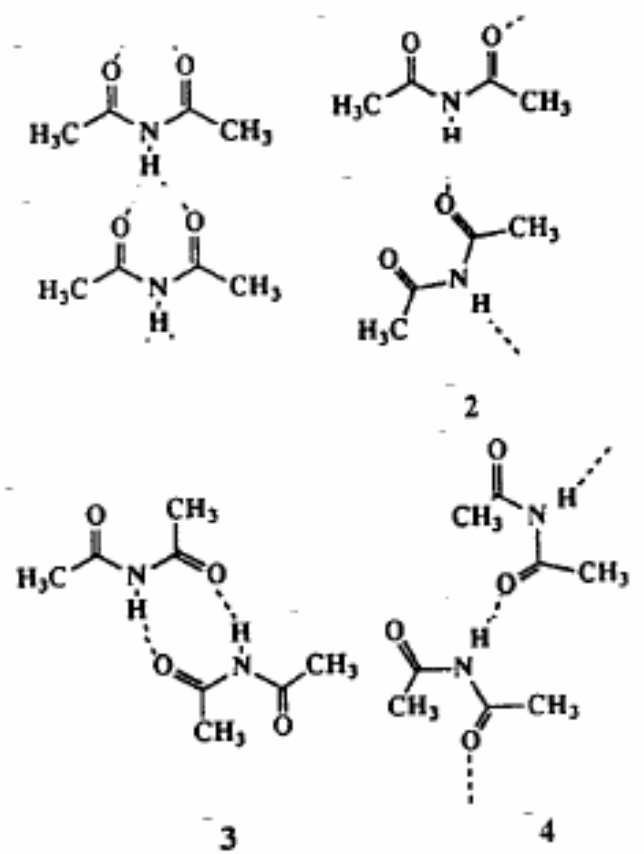


1.4 Difference between a cavity and a clathrate. a) Inclusion of a guest into the cavity of the host; b) Inclusion of guest molecules in the lattice, converting clathrands into clathrates. (from F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985).

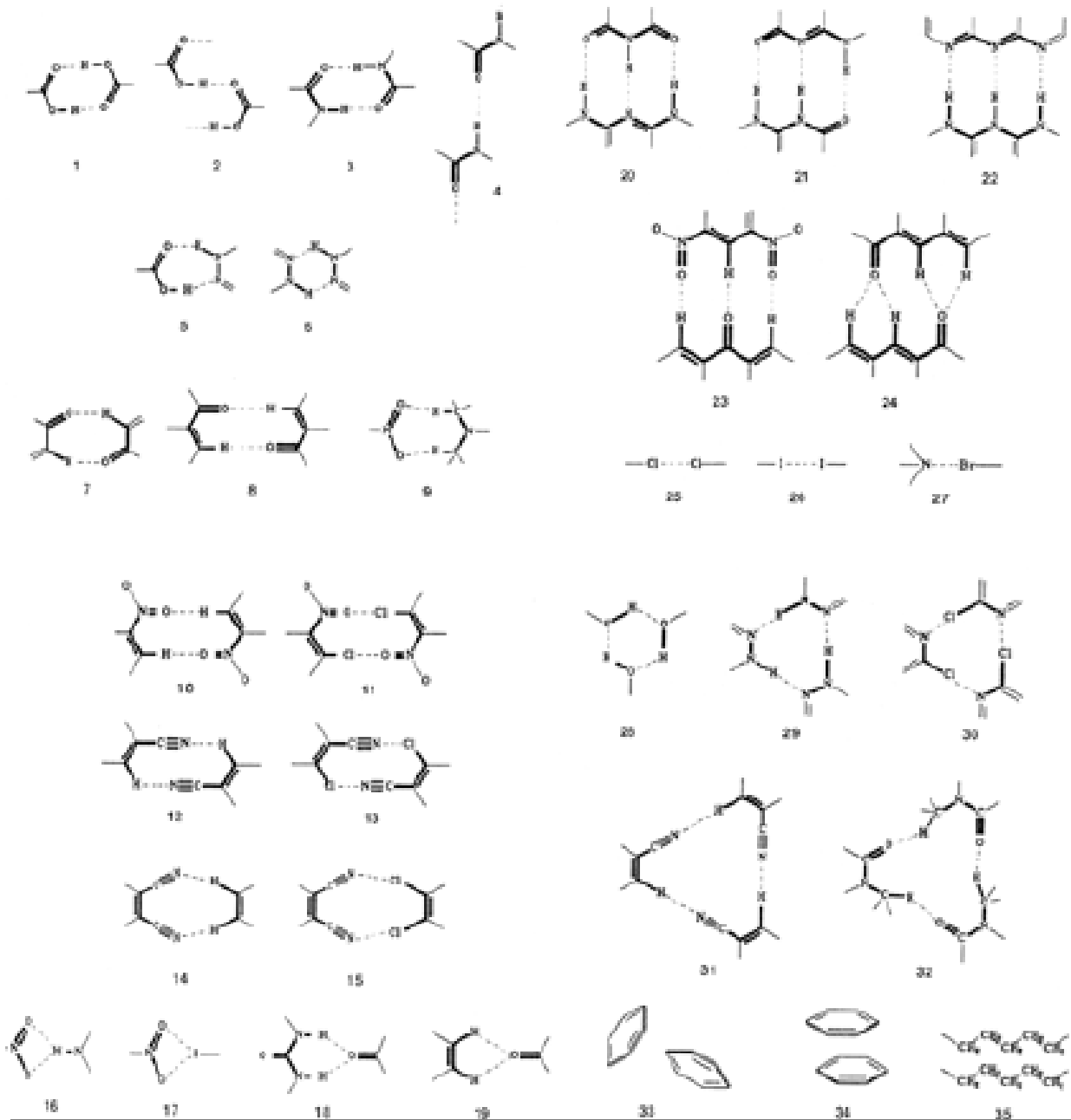
## H-bonding often plays an important role in determining crystal structures and thus the utility of encoding and decoding H-Bond patterns for crystal structure prediction

- General H-Bond “Rules” (M. C. Etter):
  - All good proton donors and acceptors are used in hydrogen bonding.
  - Six-membered-ring intramolecular hydrogen bonds form in preference to intermolecular hydrogen bonds.
  - The best proton donors and acceptors remaining after intramolecular hydrogen-bond formation form intermolecular hydrogen bonds to one another.

The prediction of H-bond patterns can be complicated, even for the simplest cases.

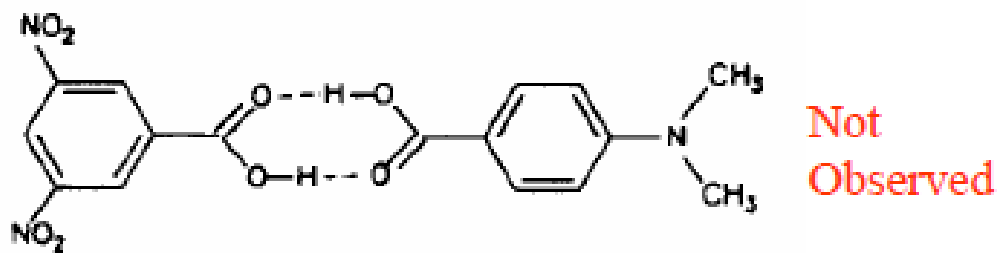
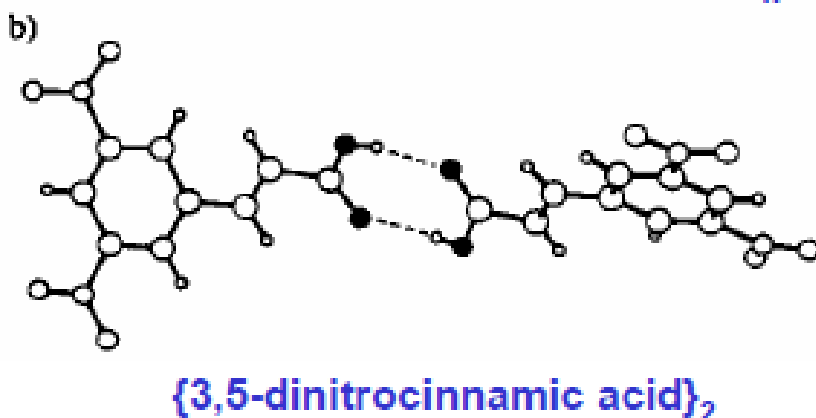
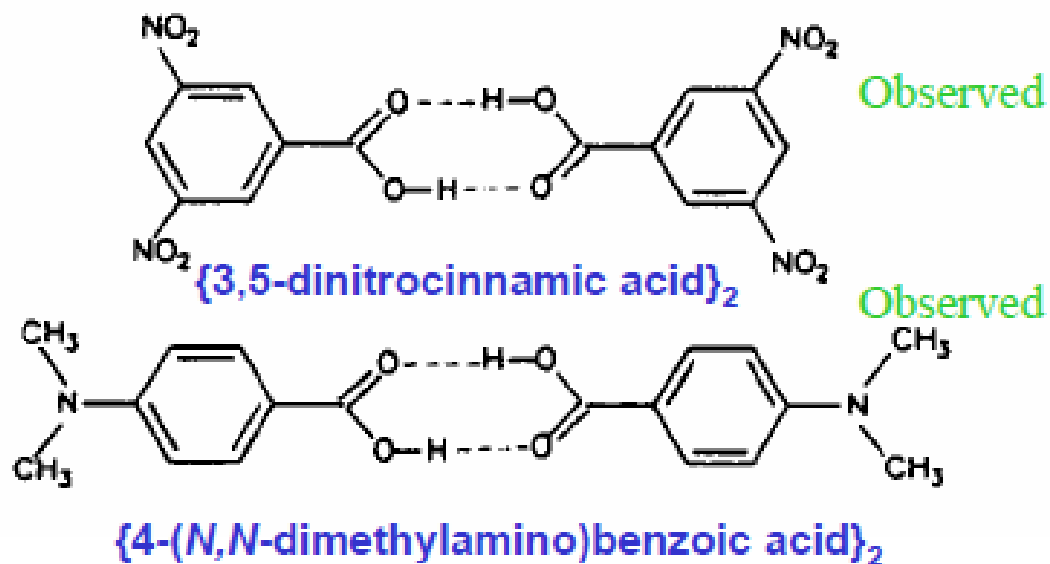
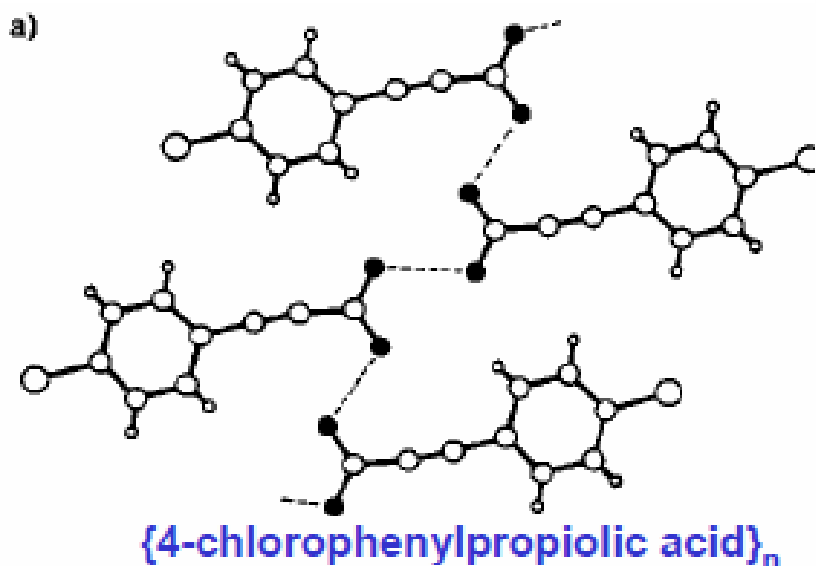


# Examples of Supramolecular Synthons

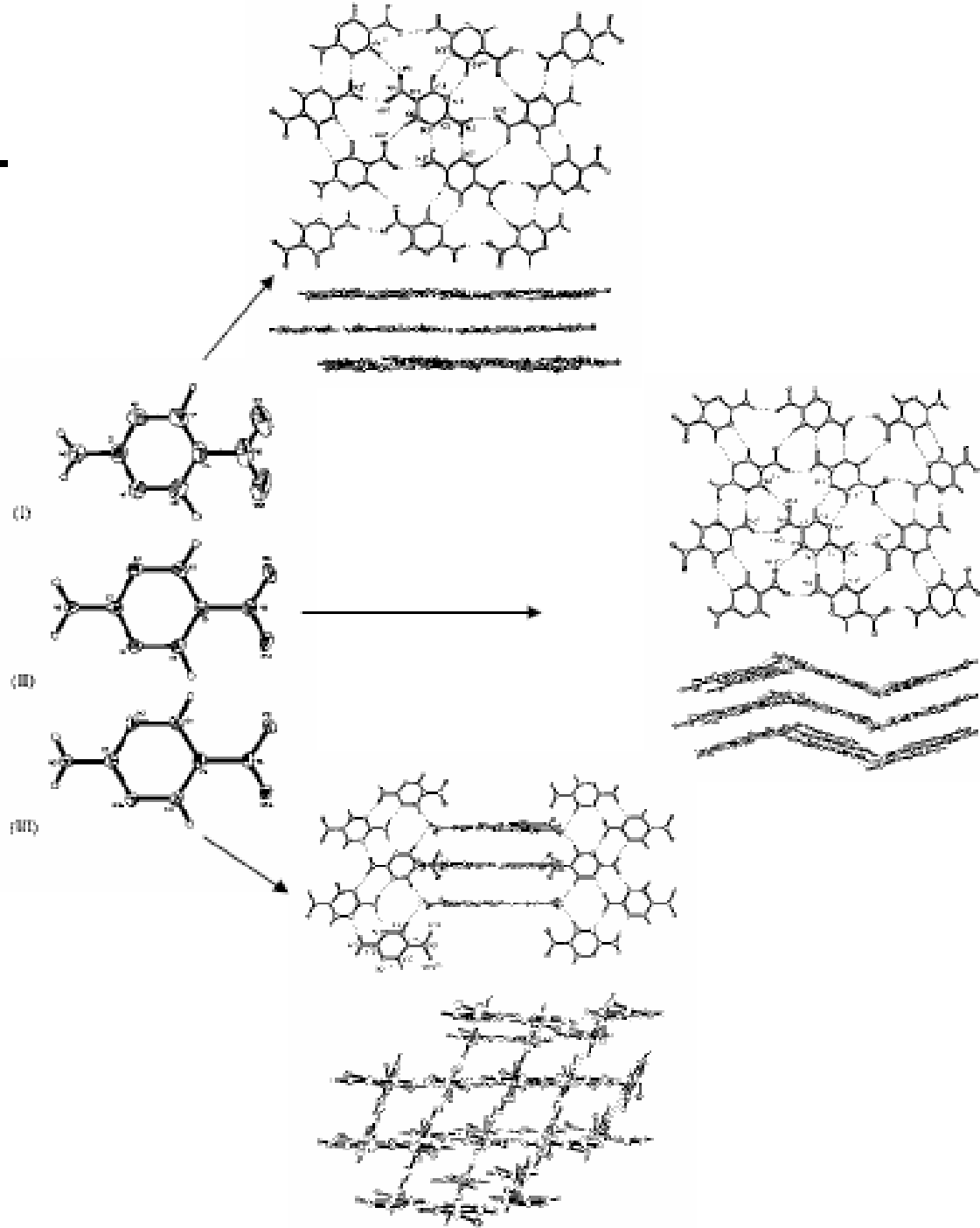
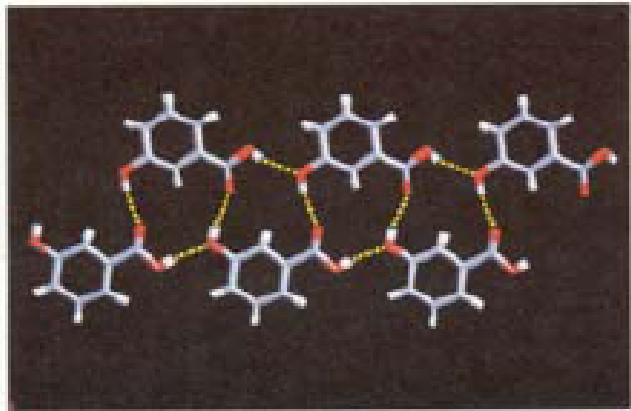
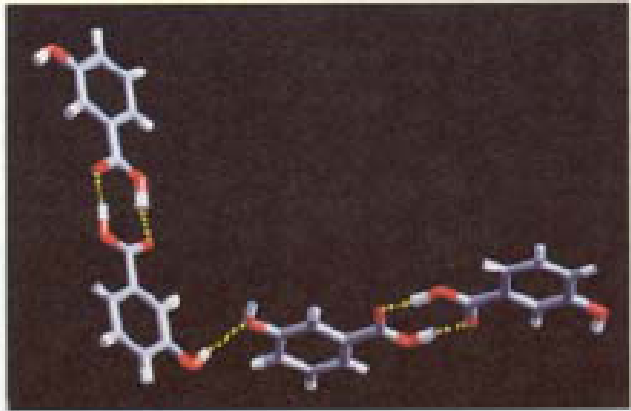




# Robustness of particular synthons: Interference of other synthons.



# Polymorphism



# Supramolecular Synthesis: Networks of Organic and Inorganic Molecules

---

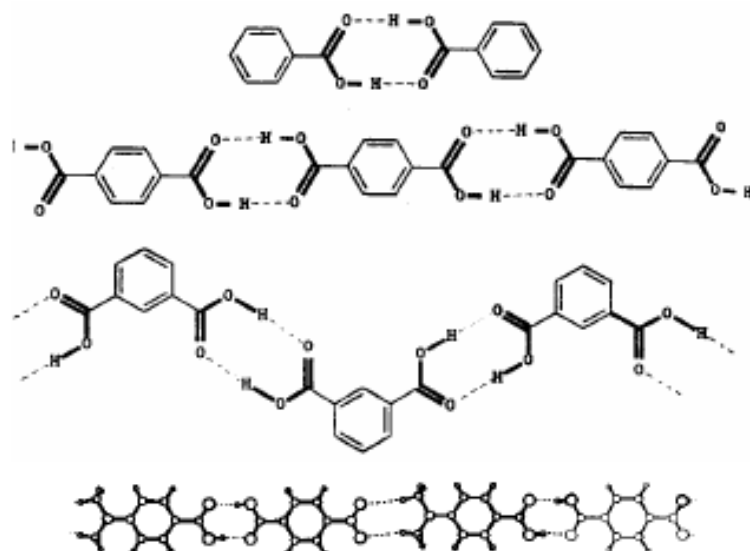
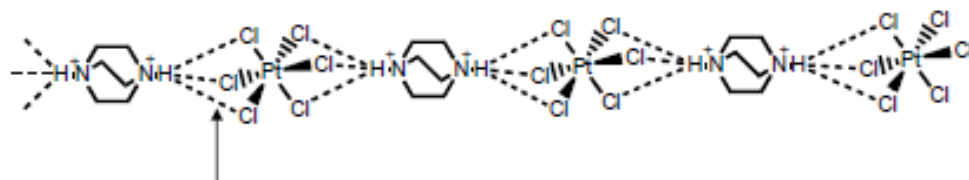


Figure 3 O—H...O and C—H...O dimers in the crystal structure of the 1:1 complex 4-(*N,N*-dimethylamino)benzoic acid–4-nitrobenzoic acid (source: Sharma *et al.*<sup>19</sup>).

- Dimers
- Chains:
  - Linear
  - Zig-zag
  - Combination of Synthons

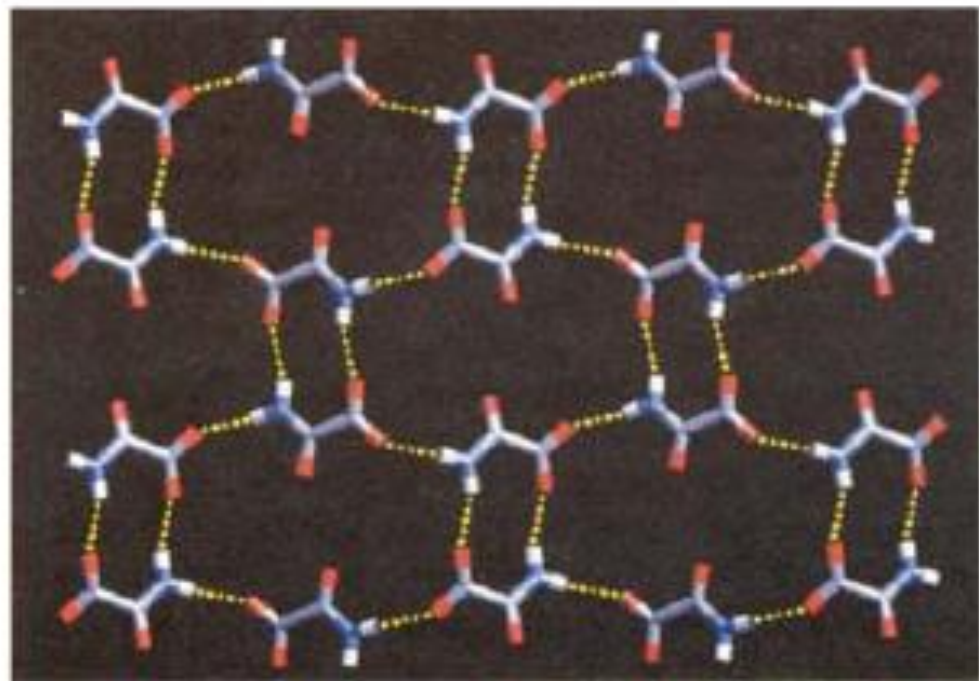
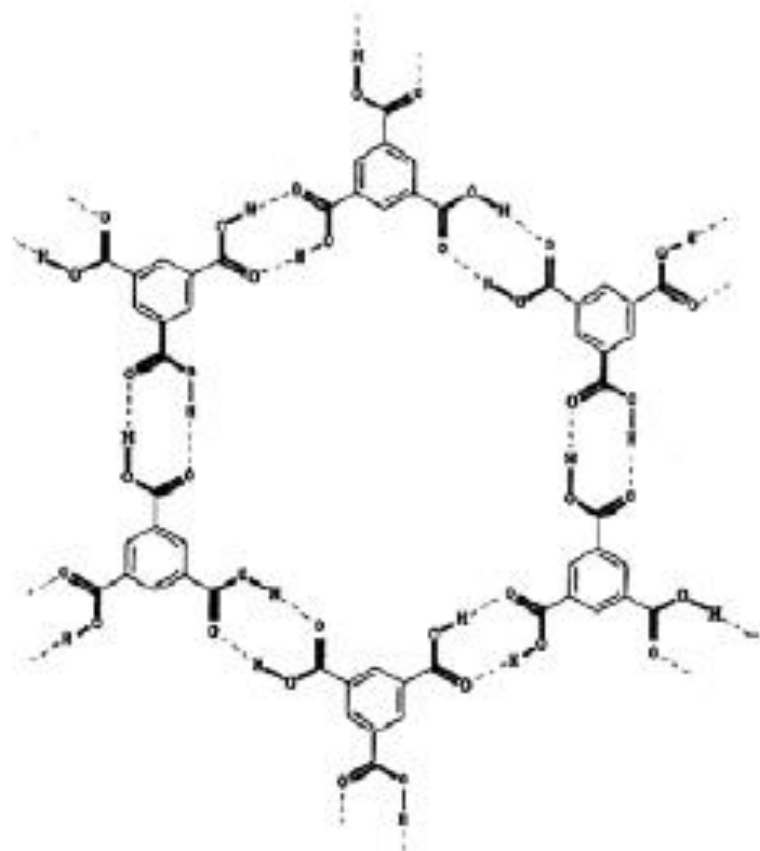


– Inorganic Synthons

**Co-operation leading to a robust synthon.**

## Cross-linking chains: 2D crystal design

---



# Cocrystals

