

Kémiai krisztallográfia: kristály építészet

BOMBICZ Petra*

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Szerves Kémiai Intézet

1. Bevezetés

A Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi, korábban Kémiai Kutatóközpontjában 1956 óta működik krisztallográfiai kutatócsoport, melyet Sir Lawrence Bragg laboratóriumában gyakorlatot szerzett Náray-Szabó István alapított, első munkatársa Sasvári Kálmán volt. Kálmán Alajos több mint három évtizedes vezetése alatt a röntgendiffrakciós osztály kiemelkedő kutatói voltak Argay Gyula, Párkányi László és Czugler Mátyás, aki vezette tovább a laboratóriumot. A csoportban kapták krisztallográfiai képzésüket Koritsánszky Tibor (Middle Tennessee State University), Fülöp Vilmos (Warwick University), Fábian László (University of East Anglia) és Báthori Nikolett (Cape Peninsula University of Technology). Holczbauer Tamás képviseli a legifjabb generációt számos posztdoktori és doktori ösztöndíjas között.

2. Az egykristály röntgendiffrakció

Az egykristálydiffrakció módszerével vizsgálhatók a kis- és makromolekulák, szerves, szervetlen, szerves vegyületek, fehérjék. Szerkezetmeghatározás céljából diffraktálhatunk egykristályon röntgensugárból vagy szinkrotronból származó röntgensugarakat, vagy neutronokat. A kristályszerkezet meghatározása egykristály alkalmazásával egyre inkább rutin módszerré válik, azonban az egykristály előállítása időről-időre nehézségekbe ütközik. Ilyenkor kismolekulák vagy nagy belső szimmetriával bíró nagyobb méretű molekulák esetén lehetséges a szerkezet meghatározása nagy felbontású pordiffrakciós felvételtől is. Bár mindezen felsorolt területeken végeztek kutatásokat a csoport tagjai, az elsődleges profil az egy- vagy többkomponensű szerves és fémorganikus vegyületek, valamint fémkomplexek laboratóriumi körülmények közötti hagyományos röntgenforrással végzett egykristálydiffrakciós szerkezetmeghatározása.

Az egykristálydiffrakciós mérésből összetett szerkezeti információt kapunk. Az egykristály röntgendiffrakciós mérés során atomi felbontású képet kapunk megismerve a szilárd, nagy rendezettségű bíró anyag molekula- és kristályszerkezetét. A molekulaszerkezet megadja a vegyület kompozícióját, konstitúcióját, konformációját és konfigurációját. A kristályszerkezetből megtudjuk, hogy hogyan épül fel a kristály a molekulákból vagy ionokból, hogyan illeszkednek a kristályrácsban a szimmetriák által egymáshoz rendelt kémiai egységek, milyen intermolekuláris kölcsönhatások vannak a molekulák között. Mindennek célja, hogy kapcsolatot teremtsünk a kristály szerkezete és az anyag fizikai-kémiai tulajdonságai között, végső soron az, hogy megkivánts fizikai-kémiai tulajdonságú anyagokat tudjunk előállítani.

Különböző konformerek, zárványok esetén a rendezetlen atomi pozíciók meghatározhatók. Feltérképezhetők a szupramolekuláris kölcsönhatások homo- és heteromolekuláris társulásokban egyaránt. Ez lehetővé teszi a funkciós csoport / molekula felismerés tanulmányozását. Polimorf és izostrukturális kristályok összehasonlíthatók. A szerkezeti adatok birtokában az esetlegesen problémás analitikai eredmények értelmezése lehetővé válik.

A legalább egy C-H kötést tartalmazó szerkezeteket, akár röntgen, akár neutrondiffrakcióval, egykristály vagy por adatokból határozták meg, a Cambridge-i Krisztallográfiai Adatbázisban gyűjtik, melynek hazai centruma az akadémiai kutatócsoport. 2014. áprilisában az adatbankban található szerkezetek száma meghaladta a hétszáztezret. Ehhez ezerkétszáz szerkezettel az MTA TTK és elődintézményeinek munkatársai járultak hozzá. Az adatbázisból nyert adatokat leggyakrabban a következő területeken használják fel: főbb molekuláris dimenziók eloszlása, fém koordinációs szférájának geometriája, modell koordináták szolgáltatása finomításához és validáláshoz, hidrogén kötések és más másodlagos kölcsönhatások geometriája, szerkezeti korreláció feltérképezése a fizikai-kémiai tulajdonságokkal, reakcióút analízis, kristály építészet (crystal engineering) és kristályszerkezet jóslás, protein-ligandum kölcsönhatások tanulmányozása, valamint molekula modellezés és racionális gyógyszerhatóanyag tervezés.

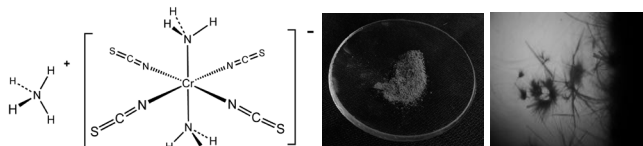
Magyarországon az első négykörös Enraf-Nonius CAD4 automata diffraktométereket 1979-ben és 1992-ben az MTA Kémiai Kutatóközpontban szerezték be, melyet 1997-ben követett még egy készülék, ezt a Debreceni Egyetemen installálták. Az ELTE-n állították fel az első térdetektoros, Rigaku image plate diffraktométert fehérje szerkezetek mérésének céljából. Kismolekulás mérésekhez érkezett egy-egy Rigaku készülék 2004-ben az MTA KKK-ba, ill. pár évvel később az EGIS gyógyszergyárba. 2011-ben CCD detektoros Agilent gyártmányú egykristály diffraktométert szereztek be a BME-MTA Enzimológiai Intézet közös fehérje krisztallográfiai méréseihez, valamint 2012-ben kismolekulás mérésekhez az MTA Wigner Kutatóintézetében.

A továbbiakban néhány példa következik az egykristály röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározások eredményeinek bemutatására, a módszer alkalmazási területeire a szerves és komplex vegyületek, kokristályok esetén, a kiralitás meghatározására, tautoméria (dezmotrópia) jelenségének vizsgálatára, kristályosítási és szerkezetmeghatározási kihívások megoldására. A polimorfia és izostrukturális vizsgálatok az iparban és a kutatásban egyaránt örökké fontosak, és elengedhetetlenek a kristály mérnökség, a szupramolekuláris kémia területén.

* e-mail: bombicz.petra@ttk.mta.hu

3. Kristályosítás

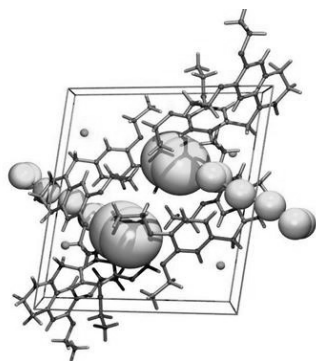
Az egykristálydiffrakciós kísérletek végrehajthatóságának gyakori akadályja az egykristály előállítása. Reinecke só származékait kristályosították¹ nem-konvencionális technikák alkalmazásával: pl. B6 vitamin reineckát kristályokat szilikagélben sikerült növeszteni (1. ábra). A catena-[bis(μ4-D-Ribono-1,4-lactone)-diaqua-dibromo-dinátrium] sót golyósmalomban állították elő² a ribonolakton és NaBr őrlésével egy csepp víz jelenlétében. A keletkező termék mikrokristályos por. A reakció előrehaladtát pordiffrakciós felvételek segítségével tudták követni.



1. Ábra. A Reinecke só képlete, por alakban, ill. B6 vitamin reineckát kristályok szilikagélben.

4. Kötőhelyek azonosítása

Három tucat különböző reaktánsok, szubsztrátok, oldószerrel felhasználásával készült tiokarbamid származék organokatalizátor szerkezetét vizsgálták meg^{3,4} a kötőhelyek azonosítása, a konformációs változatosság feltérképezése céljából. Több esetben az átlagostól elérő elemi cellában kristályosodtak az anyagok. Például egy esetben egy $P6_1$ tércsoportú cella jelentkezett, melynek egyik élhossza 94,5 Å többszöröse a másik kettőnek; egy másik esetben az anyag 9792 nem-hidrogén atomot tartalmazó, 245 ezer Å³-ös, királis, 96 aszimmetrikus egységet tartalmazó cellában, $F4,32$ tércsoportban kristályosodott. A felbontás növelése céljából szinkrotron forrásnál végzett mérések tették lehetővé a szerkezetek megoldását. Metanol oldószerrel együtt kristályosodó tiokarbamid származék kristály bomlásának időbeli lefutása, a másodlagos kötések bomlása volt leírható az idő múlásával újra és újra felvett diffrakciós képek segítségével.



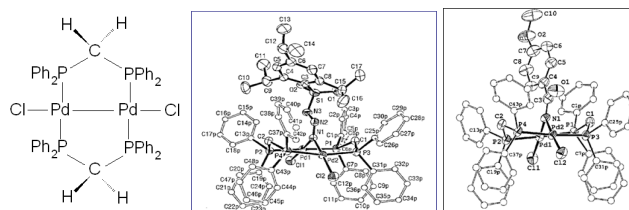
2. Ábra. Az izostrukturális drotaverin zárványkristályokban lévő üreges (sárga), melyek mérete a vendégmolekula nagyságától függően kismértékben nagyobbodik vagy csökken.

A drotaverin simaizom görcsoldó hatású, hidroklorid sóját No-Spa néven az 1960-as években hozta a Chinoin gyógyszergyár forgalomba, azóta is az egyik legfontosabb exportcikke a gyárnak. Erős zárványképző hajlama miatt bármilyen oldószerből kristályosították, az oldószer beépült

a kristályrácsba. 17 új zárványszerkezetből⁵ megtörtént a konformációs lehetőségek feltérképezése, a jellemző kölcsönhatások megállapítása. A kristályban a drotaverin molekulák a szoros illeszkedés megvalósulásáért az izokinolin részükkel fordulnak egymás felé, a fenil részek két fő irányban helyezkednek el. A merev molekulák elrendeződése után megmaradt üregekbe kristályosodnak a kis molekulák vagy az oldószer molekulák. A zárványkomplexek közül 9 szerkezet izostrukturális (2. ábra). A szerkezeti ismeretek birtokában sikerült előállítani az oldószermentes formát.

5. Komplex vegyületek

Egykristály röntgendiffrakciós módszerrel bizonyították^{6,7,8}, hogy a 3a ábrán látható Pd(I)-dimer arénszulfonil-azidokkal, benzoil-azidokkal és fenil-azidokkal mutatott reakcióiban a kölcsönhatás minden esetben dinitrogén kilépésével olyan A-vázás komplexek kialakulására vezet, melyekben a nitrénligandum a két palládiumion között hídhelyzetet foglal el. Az orto-helyzetben szubsztituált arénszulfonil-azidok esetében, a szubsztituens növekvő méretével fokozódó mértékben, melléktermék is képződik, melyet spektroszkópiai és röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján arénszulfonil-azid komplexként azonosítottak^{6,8} (3b ábra) E vizsgálatok az irodalomban a szulfonil-azid komplexek első ismertetését jelentették. A benzoilnitrén-adduktumok IR- és NMR-spektrumainak értelmezése során arra a következtetésre jutottak, hogy e komplexekben a hídhelyzetű nitrogénatom és a karbonilszénatom közötti kötés parciális kettőskötésnek tekinthető, míg a karbonilcsoport C=O kötése a szokásos értéknél lényegesen hosszabb. A spektroszkópiai vizsgálatok következtetéseit elméleti kémiai számításokkal, és több vegyület esetében krisztallográfiai vizsgálatokkal támasztották alá (3c ábra).

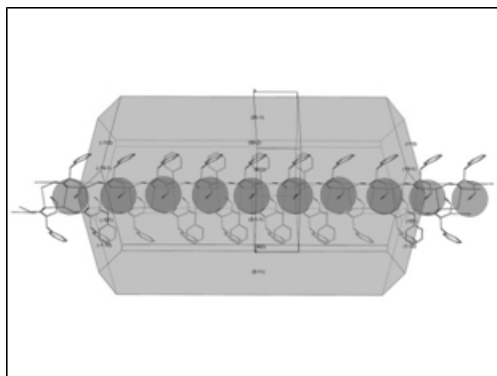


3. Ábra. a) A $[Pd_2Cl_2(dppm)_2]$ komplex képlete (dppm = bis-(difenilfoszfanyl)-metán); b) A $[Pd_2Cl_2(\mu-NSO_2Ar)(dppm)_2]$ azidkomplex molekulászerkezete (Ar = 2,4,6-trisz(izopropil-fenil)-csoport); c) A $[Pd_2Cl_2(\mu-NC(O)Ar)(dppm)_2]$ benzoilnitrén-komplex molekulászerkezete (Ar = 4-metoxi-fenil-csoport).

6. Kiralitás szerepe a kristályosodásban

Enantiomerek elválasztását a racém vegyülettel rokon szerkezetű rezolválószer alkalmazásával végezték⁹. A diasztereomer sóképzéssel végzett rezolválás során azt tapasztalták, hogy a kisebb oldhatóságú, gyorsabban kristályosodó *SS* konfigurációjú sóból szép egykristályok nőttek, míg a nagyobb oldhatóságú *SR* konfigurációjú só esetén a kristálynövekedés radiális irányban gátolt. A szerkezetmeghatározás kimutatta, hogy az első esetben az ionos oszlopokat radiális irányban gyenge, de meghatározó szerepű C-H...O kölcsönhatások tartják össze (4. ábra),

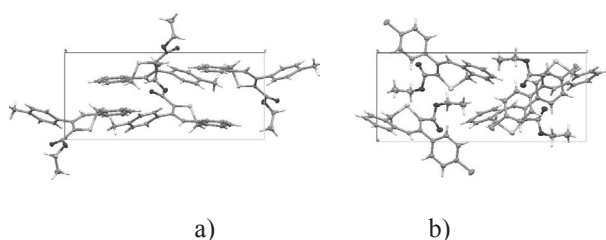
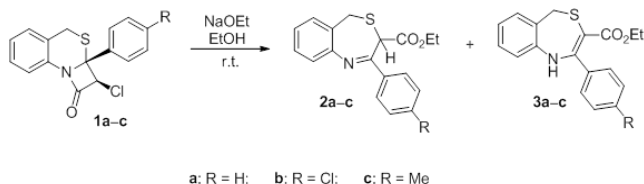
míg a második esetben az N-formilfenilalanin eltérő konfigurációja miatt a hidrofób oszlopok között hidrogén-híd nem tud kialakulni.



4. Ábra. Racém N-formilfenilalanin és (S)-(-)-1-feniletilamin sóképzéssel való részolválása. Az SR termék köteges elrendeződésű, az SS konfigurációjú sót tartalmazó egykristályban a molekulaoszlopokat gyenge C-H...O típusú kölcsönhatások tartják össze.

7. Dezmotrópia

Három pár héttagú gyűrűs heterociklusos vegyület annuláris dezmotrópiáját, azaz szilárd fázisban is fennmaradó tautomeriáját, egykristály röntgendiffrakcióval bizonyították.¹⁰ A külön előállítható tautomer formák protonvándorlással jönnek létre (5. ábra). Bár az elemi cella mérete közel azonos, a vegyületek konformációja azonos, a kicsi kémiai különbség miatt a molekulák illeszkedése a kristályrácsban eltérő.

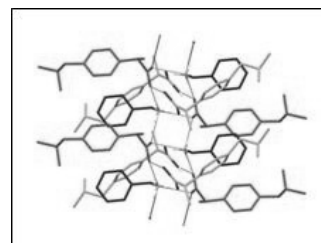


5. Ábra. A 3-etoxikarbonil-2-fenil-4,1-benzotiazepin és annak 2-(4-metilfenil) és 2-(4-klorofenil) származékának tautomerjeit oldatban spektroszkópiai módszerrel azonosították, kristályosítva szétválaszthatók. A héttagú gyűrű konformációja nagyon hasonló a dezmotróp csoporton belül. a) 3b és b) 3c dezmotrópok homomorf elemi cellái alapvetően eltérő szoros illeszkedéssel a kristályrácsban.

8. Kokristály képzés

Az ibuprofén részolválásában akirális additívok hatását vizsgálták¹¹ szuperkritikus extrakcióval. A királis (+)-(R)-feniletilammal kristályosuló (-)-(R)- ill. (+)-(S)-2-(4-izobutilfenil)-propionsav kristályában a sót alkotó molekulák oszlopokba rendeződnek. Akirális

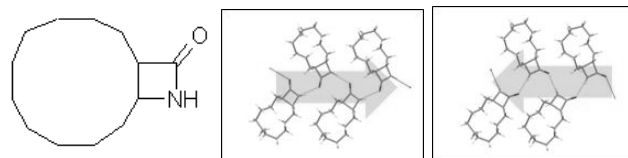
benzilammal kristályosítva azonban az ibuprofén benzilamin sztöchiometriai aránya a kristályban 2 : 1 lesz. A szimmetriacentrum által irányított elrendeződésű racém só oszlopához másodlagos kötéssel még egy semleges ibuprofén is kötődik (6. ábra). Így egy olyan kokristály áll elő, mely egy sóból és egy semleges molekulából áll. Ebben a kokristályban egyszerre található meg az ibuprofén ionos és semleges formája.



6. Ábra. A benzilamin (2-(4-izobutilfenil)-propionát) (2-(4-izobutilfenil)-propionsav kokristály szerkezete. Lila: benzilamin kation, rózsaszín: ibuprofén anion, sárga semleges ibuprofén.

9. Polimorfia

A polimorfia gyakran fellépő jelenség, különösen fontos ipari alkalmazásoknál, ahol követelmény, hogy egy adott polimorfotkapjunk kontrollált és reprodukálható körülmények között. Polimorfia előfordulásakor a kémiailag azonos vegyület kristályrácsai a molekulák kristályrácsban való elhelyezkedésében és / vagy a molekula konformációjában különböznek. A Richter Gedeon gyógyszergyár terméke a Quamatel, famotidin hatóanyagot tartalmaz, mely hisztamin H₂-receptor antagonist, a gyomorsav termelést gátolja. A molekulának szilárd fázisban két konformációja ismert:¹² a nyitott transz konformáció a termodinamikailag stabilabb, a hajtű cisz konformációjú metastabil forma a kinetikailag kedvezőbb. Eltérő molekula konformáció és intermolekuláris kölcsönhatások találhatók az 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranóz két módosulatában.¹³ Bár az a forma, amelyben a kisebb molekulatér fogatú, a számolt intramolekuláris potenciális energia alapján a stabilabb geometriájú molekula van nagyobb sűrűségű, szorosabb illeszkedésű kristályrácsot alkot; mégis ez az instabil forma, a benne megtalálható taszító intermolekuláris hidrogén...hidrogén kölcsönhatás miatt. A neutrondiffrakcióval meghatározott ribofuranóz származék instabil módosulatának szerkezetében található a mai napig a valaha szerves kristályban talált legrövidebb H...H távolság.

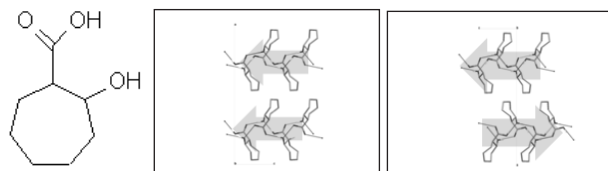


7. ábra A β-laktám származék dimorfjaiban a makrociklus átfordul, a hidrogén kötések iránya ellentétesé válik.

Számos antibiotikum család központi magjának része a β-laktám gyűrű. A (transz-13-azabiciklo[10.2.0]tetradekan-14-one¹⁴ dimorfjainak¹⁴ cellái egyaránt P₂₁/c tércsoportúak, a cellaparaméterek nagyon hasonlóak. A két forma a homokirális láncokban lévő N-H...O hidrogén kötés irányában különbözik (7. ábra), mely azáltal válik

lehetséggé, hogy a molekula egy képzeletbeli kétfogású tengely mentén átfordulva izometrikus marad önmagával.

A transz-2-hidroxicikloheptánkarboxilsav dimorfáját¹⁵ a dipólusok különböző kioltása jellemzi. A két formában azonos cellaparaméterek mellett azonos tércsoportban két szimmetriaművelet felcserélődik ($Pna2_1 \rightarrow Pn2_1a$). A jobban kristályosodó formában a molekuláris rétegek elrendeződése antiparallel (8. ábra). A gyengébb minőségű kristályokat adó másik formában a molekuláris rétegek elrendeződése parallel, csak a domének határfelületén antiparallel. A polimorfia megjelenésének oka a dipólus kioltások különbözősége.



8. Ábra. Dipólus indukálta polimorfia a transz-2-hidroxicikloheptánkarboxilsav kristályaiban.

E két kristály dimorfjai vezettek ahhoz a felfedezéshez, hogy a bennük felismert nem krisztallográfiai (intra-¹⁴ és intermolekuláris¹⁵) forgások azonosak a Kitajgorodszkij által lakonikusan morfotrópiának^{16,17} nevezett jelenséggel. A porfelvételekkel bizonyított polimorfia mellett két dimenzióban izostrukturalitást is mutatnak. Korlátozottan merev (szemirigid) molekulák kis kémiai differenciák mellett gyakran mutatnak hasonló szoros rácsilleszkedést. A jelenséget nevezzük izostrukturalitásnak.¹⁸ Az izostrukturalitás vizsgálata hasznos eszköz a szoros illeszkedés elvének mélyebb megértésére. Az izostrukturalitás matematikailag leírható,^{18,19,20} ezt a kutatócsoport tagjai dolgozták ki. A szerkezeti hasonlóság számítására bevezették a cella hasonlósági, az izostrukturalitási, a molekuláris izometritási^{18,19} és a volumetrikus izostrukturalitási²⁰ indexeket.

10. Morfotrópia

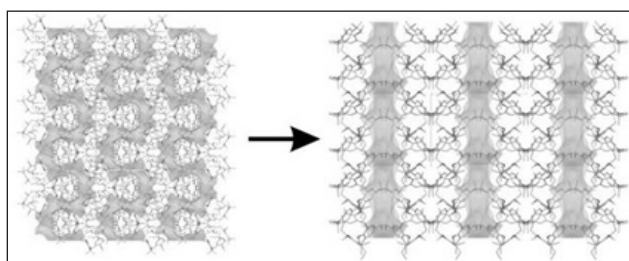
Hasonló kémiai összetételű kristályok lehetnek izostrukturalisak, de a változásoknak van egy határa, amit még a kristályszerkezet tolerálni tud. Az izostrukturalitást mutató kristálysorok a méretbeli különbség növekedésével, a legszorosabb illeszkedés fenntartása érdekében - amennyiben a molekulák szabad belső rotációval nem rendelkeznek - a morfotrópiának nevezett jelenséget mutatják.¹⁶ Amikor több molekuláris változást már nem bír el a kristályszerkezet, akkor megváltozik a molekulák elrendeződése a rácsban. Előfordul, hogy illeszkedési motívumok megmaradnak, de ezek elmozdulnak egymáshoz képest. Az illeszkedési motívumokat gyakran nem-krisztallográfiai szimmetriák (forgás vagy transláció) kapcsolják össze. Ez a morfotrópia jelensége, a kapcsolat az izostrukturalitás és a polimorfia között. A morfotrópia mibenlétét illetően feltárt ellentmondásokat kutatócsoportunk tisztázta.¹⁷

11. Az intermolekuláris kölcsönhatások finomhangolása

A kémiai munka során gyakran válik szükségessé megkívánt tulajdonságú új anyagok előállítására. Ezt a

szerkezeti tulajdonságok finomhangolásával érhetjük el. Ezt nevezzük kristálymérnökségnek, vagy elterjedt angol nevén crystal engineeringnek. Ehhez meg kell ismerni és tudatosan befolyásolni az intermolekuláris kölcsönhatásokat és a krisztallográfiai szimmetriákat. Minél több szupramolekuláris kémiai információ birtokában vagyunk, annál közelebb kerülünk a valódi kristálymérnökséghez.

Az intermolekuláris kölcsönhatások finomhangolását valósítottuk meg^{21,22,23} kalixarén zárványvegyületek esetén vagy a vendégmolekula cseréjével vagy a gazdamolekula laterális szubsztituensének változtatásával. Sikerteljes szerkezeti példákat találni arra az esetre, amikor elsődlegesen a sztérikus és amikor elsődlegesen az elektrosztatikus kölcsönhatások határozzák meg a kristályban a molekulák elrendeződését. A szerkezeti ismeretek birtokában, a sztérikus és elektrosztatikus kölcsönhatások óvatos összehangolásával a zárványvegyületben lévő csatornák alakját tudtuk megváltoztatni (9. ábra), mintha lélegezne a kristály.



9. Ábra. Laterálisan nem ill. monoszubsztituált tetra-*terc*-butiltetrametoxikalix[4]arén illeszkedési mintázata a kristályban a szerpentin alakú ill. a kiegyenesített csatornákkal.

A kalixarének zárványkomplexei az első példa a másodlagos kölcsönhatások által kiváltott, szupramolekuláris morfotrópiára^{24,25}. A másodlagos kölcsönhatások finomhangolására, és ezáltal a kristály felépítésének módosítására a crystal engineering analógiájára a synthon engineering kifejezést vezettük be²³.

12. Zárszó

Az évszázadok alatt felgyűlt ismeretek, a kristály rácsszerkezetének elméleti elgondolása, valamint a röntgensugárzás felfedezése vezetett el a direkt sugár környezetének, a gyenge diffraktált sugárzásnak a vizsgálatához. A Krisztallográfia Nemzetközi Éve kapcsán a száz évvel ezelőtti tudományos felfedezések, és az azóta eltelt időben a diffrakció jelenségének felhasználásával elért eredmények előtt tisztelgünk. A szilárd kristályokat felépítő atomok, ionok, kisebb és nagyobb molekulák létezése számokban kifejezhető egzakt ismeretté vált. Ezek az ismeretek megváltoztatták az emberiségnek az anyagi világról alkotott képét. Minél több szerkezeti kémiai adatot gyűjtünk össze, a molekulákat és a molekulák közötti kölcsönhatásokat minél jobban megismerjük, minél több szupramolekuláris kémiai információ birtokában vagyunk, annál közelebb kerülünk a valódi, tudatos kristálymérnökséghez. A szerkezeti tulajdonságok finomhangolása segítségével válik lehetővé megkívánt tulajdonságú új anyagok előállítása.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki az OTKA (100801) támogatásáért.

Hivatkozások

- Czugler, M.; Kudar, V.; Holczbauer, T.; Csámpai, A.; Gyömöre, A. In Holczbauer, T. Ph.D. Dissertation, Budapest University of Technology and Economics, **2014**.
- Czugler, M.; Pinter, I. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1610-1616.
- Dorko, E.; Varga, E.; Gati, T.; Holczbauer, T.; Mehdi, H.; Soos, T. *SYNLETT* **2014**, *25*, 1525-1528.
- Varga, S.; Jakab, G.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Soos, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5416-5419.
- Czugler, M.; Holczbauer, T.; Szabó, M.; Simon, K. In Holczbauer, T. Ph.D. Dissertation, Budapest University of Technology and Economics, **2014**.
- Foch, I.; Párkányi, L.; Besenyei, G.; Simándi, L. I.; Kálmán, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 293-299.
- Besenyei, G.; Párkányi, L.; Szalontai, G.; Holly, S.; Pápai, I.; Keresztury, G.; Nagy, A. *Dalton Trans.* **2004**, 2041-2050.
- Besenyei, G.; Párkányi, L.; Foch, I.; Simándi, L. I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 956-958.
- Berezcki, L.; Pálovics, E.; Bombicz, P.; Pokol, G.; Fogassy E.; Marthi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 260-264.
- Holczbauer, T.; Fabian, L.; Csomos, P.; Fodor, L.; Kalman, A. *CrystEngComm*, **2010**, *12*(6), 1712-1717.
- Molnár, P.; Bombicz, P.; Varga, C.; Berezcki, L.; Székely, E.; Pokol, G.; Fogassy, E.; Simándi, B. *Chirality* **2009**, *21*, 628-636.
- Ferenczy, G.G.; Párkányi, L.; Ángyán, J.G.; Kálmán, A.; Hegedűs, B. *J. Mol. Struct.: Theochem*, **2003**, *503*, 73-79.
- Bombicz, P.; Czugler, M.; Tellgren, R.; Kálmán, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *17*, 1957-1960.
- Fábián, L.; Kálmán, A.; Argay, G.; Bernáth, G.; Gyarmati, Z. C. *Chem. Commun.* **2004**, 2114-2115.
- Kálmán, A.; Fábián, L.; Argay, G.; Bernáth, G.; Gyarmati, Z. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 34-35.
- Kálmán, A. *Acta Crystallogr.*, **2005**, *B61*, 536-547.
- Kálmán, A.; Fábián, L. *Acta Crystallogr.*, **2007**, *B63*, 411-417.
- Kálmán, A.; Párkányi, L.; Argay, G. *Acta Crystallogr.* **1993**, *B49*, 1039-1049.
- Kálmán, A.; Párkányi, L. In *Advances in Molecular Structure Research*, Hargittai, M.; Hargittai, I., Eds.; JAI Press Inc. Greenwich, Conn. **1997**, Vol.3, pp 189-226.
- Fábián, L.; Kálmán, A. *Acta Crystallogr.* **1999**, *B55*, 1099-1108.
- Fischer, C.; Lin, G.; Bombicz, P.; Seichter, W.; Weber, E. *Struct. Chem.* **2011**, *22*, 433-439.
- Fischer, C.; Bombicz, P.; Seichter, W.; Katsch, F.; Weber, E. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 2445-2454.
- Bombicz, P.; Gruber, T.; Fischer, C.; Weber, E.; Kálmán, A. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 3646-3654. (cover page, highlight)
- Gruber, T.; Weber, E.; Seichter, W.; Bombicz, P.; Csöregi, I. *Supramolec. Chem.*, **2006**, *18*, 537-547.
- Gruber, T.; Fischer, C.; Seichter, W.; Bombicz, P.; Weber, E. *CrystEngComm*, **2011**, *13*, 1422-1431.

Chemical crystallography: crystal architecture

The Research Group of Chemical Crystallography of the Research Centre for Natural Sciences (former Chemical Research Center) of the Hungarian Academy of Sciences was founded in 1956. The main field of interest of the group is based on small molecule single crystal X-ray diffraction with the aim to gain structural chemical information in the solid state. The knowledge of the molecular structure and the intermolecular interactions in the crystal, e.g. the packing arrangement makes possible to perform crystal engineering. Fine tuning of crystal architecture by chemical change or by alteration of the supramolecular interactions brings us closer to the goal to prepare new materials with desired properties. It requires the understanding of the relationship between structure and macroscopic properties.

This paper presents some examples on chemical crystallography from the work of the last years of the research group. It starts with challenges of crystallization which is the battle neck of the method. The investigated compounds are organic, organometallic and complex compounds. The presented crystals are single- or multicomponent systems, the molecules are often chiral, occasionally desmotropes (tautomer polymorphs). The listed studies are on substituent effects, drug recognition, structure correlation and on reaction pathways. Morphotropy, the link between isostructurality and polymorphism is described. Sensitively spatially and electrostatically fine-tuned systems are shown where the crystal architecture e.g. structural arrangement and intermolecular interactions are adjusted. The fine tuning requires the recognition, understanding and application of intermolecular interactions, crystallographic and in case of occurrence, non-crystallographic symmetries.