



第772次学术讨论会·原子制造前沿科学问题



大尺寸共价有机框架单晶的可控合成

康佳^{1†}, 冯杰^{1†}, 杜欣宇¹, 满庆宏¹, 陶越¹, 韩静¹, 梁琳^{1,2}, 马天琮^{1,3},
丁三元¹, 王为^{1*}

1. 兰州大学天然产物化学全国重点实验室, 化学化工学院, 兰州磁共振中心, 兰州 730000

2. 中山大学化学工程与技术学院, 珠海 519082

3. 南京大学化学学院, 南京 210023

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: wang_wei@lzu.edu.cn

2026-01-19 收稿, 2026-03-11 修回, 2026-03-11 接受, 2026-03-12 网络版发表

国家重点研发计划(2022YFA1503300)、国家自然科学基金(22431007, 22501119)和甘肃省科技重大专项(23ZDFA015, 24ZD13FA017)资助

摘要 有机合成化学通过精准调控共价键的形成和断裂实现复杂分子结构的高效构建, 其构筑目标已逐步从零维分子向多尺度、多维度体系跨越. 共价有机框架(covalent organic frameworks, COFs)单晶是一类由有机分子砌块通过强共价键组装而成的新型人工晶体, 但其合成长期面临成键复杂难控、结晶动力学缓慢、组装过程认知不清等多重难题, 从而制约了其原子精度结构解析与功能应用. 如何精准调控共价键形成与断裂, 实现从分子砌块到纳米晶核、再到大尺寸COFs单晶的跨尺度组装, 是该领域的核心瓶颈. 本文系统综述了调节剂策略、晶种法、界面合成及超临界CO₂合成等共价晶体合成策略的发展和应用, 从聚合反应类型、组装路径、特征砌块和结晶介质等多个维度梳理了大尺寸COFs单晶领域的发展脉络, 重点探讨了调节剂策略在促进COFs单晶新结构发现与新现象阐明方面的关键作用, 并就组装方法迭代、多层级结构解析、复杂组装机制认知及独特应用发掘等四个方面展望了领域的未来发展趋势. 本文展现了COFs单晶“从无到有”和“从难到易”的跨越式发展, 系列进展为有机合成化学与晶体工程学的融合提供了新范式, 也为新型人工晶体的创制开辟了新路径.

关键词 共价有机框架, 大尺寸单晶, 精准共价组装, 多尺度体系

有机合成化学的本质在于通过共价键的定向形成和断裂, 实现对物质结构的理性构筑与精准控制^[1,2]. 1828年, Friedrich Wöhler^[3]首次人工合成尿素, 标志着零维小分子精准合成的开端; 1920年, Hermann Staudinger^[4]提出“大分子假说”, 将共价键的精确连接从离散分子延伸至一维无限长链, 奠定了高分子化学的理论基础. 历经近两个世纪的发展, 有机合成化学已在零维小分子与一维高分子的精准构筑方面建立了成熟的方法学体系. 然而, 如何将精准控制化学反应进程的方法进一步拓展至更高维度有序结构的构筑, 仍是当前

有机合成化学面临的重要挑战. 正如诺贝尔化学奖得主Roald Hoffmann教授所言, “二维和三维空间是有机合成的未开垦之地”, 是“未来化学确定的增长点”^[5].

近年来, 随着晶体工程学^[6]和网格化学^[7]的发展, 共价有机框架(covalent organic frameworks, COFs)^[8]及氢键有机框架(hydrogen-bonded organic frameworks, HOFs)^[9]等二维和三维有机延展体系相继出现. 其中, COFs作为由有机砌块经共价键组装而成的新型晶态多孔材料, 自2005年首次报道^[8]以来, 因其稳定性高、比表面积大、密度低、结构有序且易于调控等特点,

引用格式: 康佳, 冯杰, 杜欣宇, 等. 大尺寸共价有机框架单晶的可控合成. 科学通报, 2026, 71: 3582–3597

Kang J, Feng J, Du X-Y, et al. Controllable synthesis of large-sized single-crystal covalent organic frameworks (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 3582–3597, doi: 10.1360/CSB-2026-0091

在催化、传感、储能、吸附与分离^[10~14]等诸多应用领域展现出广阔前景。经典结晶是由小分子、离子等通过氢键、 π - π 堆积、配位键、静电作用等非共价作用驱动的超分子组装过程，这些高度可逆的非共价作用带给组装体系充分的“自纠错”能力，从而使体系趋向高度有序且热力学稳定的晶态。与该过程相比，COFs的结晶依赖可逆反应的动态共价化学^[15,16]来实现“自纠错”：早期的例子主要采用硼酸酯缩合^[8,17]、亚胺缩合^[18,19]等可逆反应；近十年来，Knoevenagel缩合^[20,21]、串联反应^[22,23]、环化反应^[24,25]、多组分反应^[26,27]等也被用于构筑晶态COFs，这些反应中某些步骤存在一定的可逆性；此外，基于晶态COFs的后修饰^[28]、重构^[29]、配体交换^[30]等策略可以实现其结构中共价连接的转化。然而，上述方法得到的COFs通常表现为多晶状态，晶粒尺寸多在数十纳米级别，其结构往往需要通过粉末X-射线衍射、电子衍射结合计算模拟来推定。

与多晶相比，大尺寸COFs单晶是指内部不存在晶界的完整COFs晶粒(图1(a))，是实现后续结构解析、晶体加工^[31]和功能应用^[32,33]的重要载体。单晶X-射线衍射(single-crystal X-ray diffraction, SXRD)是评价COFs晶体质量的“金标准”^[34]，该技术通常要求其尺寸^[35]达

到15 μm 以上。大尺寸COFs单晶的可控合成面临多重难题：(1) 组装过程面临多个中间态与多种组装路径竞争，过程控制困难；(2) 相比非共价作用，共价键的高键能^[36]使得化学反应动力学缓慢，结晶体系纠错能力不足(图1(b))；(3) 结晶过程受温度、溶剂、浓度、催化剂、压力等多因素的复杂影响。因此，如何通过对共价键形成与断裂的跨尺度精准调控，实现从分子砌块到纳米晶核、再到大尺寸单晶的精准组装(图1(c))成为该领域的核心瓶颈。

2018年，我们^[37]建立了动态亚胺交换策略(亚胺键能约615 kJ/mol)，合成系列大尺寸COFs单晶，成功突破了大尺寸有机共价单晶难合成的长期瓶颈，从而获取了COFs晶体SXRD结构数据。需要指出的是，Wuest等人^[38]在2013年报道的偶氮二氧键单晶共价有机网络(covalent organic networks)，但其共价连接键能低(80~120 kJ/mol)导致结构稳定性不足，在移除客体分子后晶体结构坍塌，无法形成永久孔隙。近年来，大尺寸COFs单晶研究引起了广泛关注。随着多种COFs单晶合成方法相继涌现，一系列新结构和新现象被发现，为深入理解COFs的结构和功能提供了关键依据，极大丰富了COFs单晶这一人工晶体新家族。本文系统评述了

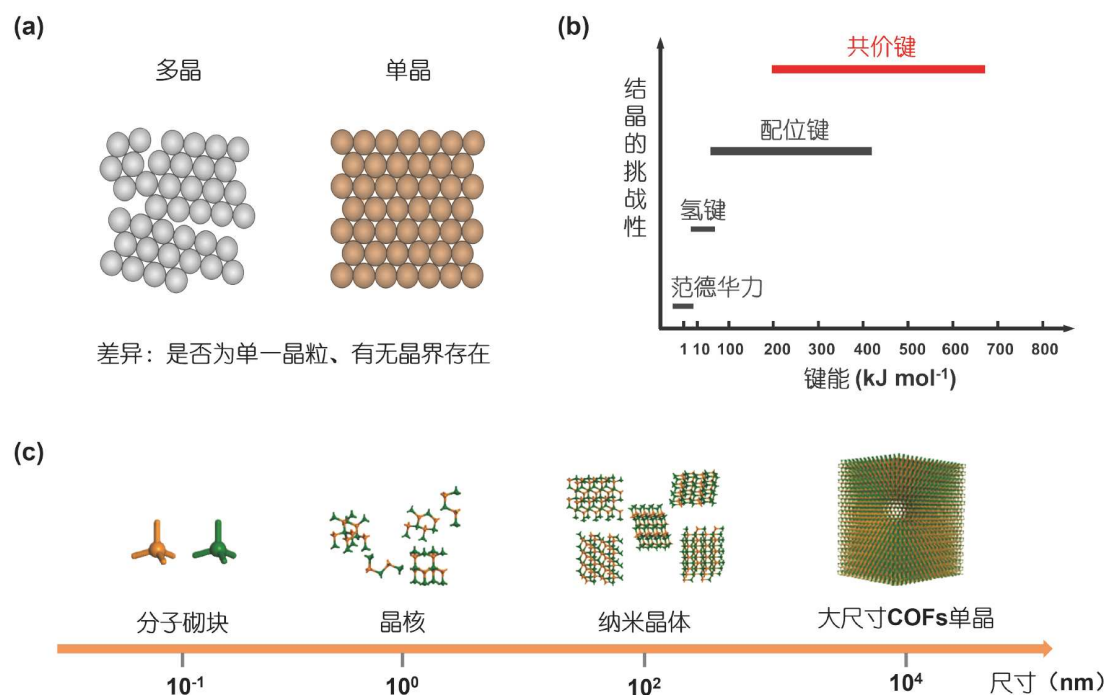


图 1 (网络版彩色)(a) 单晶与多晶的区别; (b) 结晶难易程度与键能之间的关系^[36]; (c) 从分子砌块到大尺寸COFs单晶的跨尺度演化
Figure 1 (Color online) (a) The difference between single crystals and polycrystals; (b) correlation between crystallization challenge and bond energy^[36]; (c) the cross-scale evolutionary pathway from molecular building blocks to large-sized single-crystal COFs

大尺寸COFs单晶合成的研究进展,从组装方法、反应介质、结晶技术、结构解析等多方面对领域进行了梳理,旨在全面展示其发展路径和未来趋势,为精准合成二维、三维有机延展结构提供方法指导.

经典结晶化学将晶体形成分为“成核”与“生长”两个阶段,过快的成核和生长速率被认为不利于结晶.有机反应的可逆性不足,意味着砌块之间聚合速度大于解聚速度,导致组装过程出现大量晶核并快速聚集,往往只获得尺寸小、不均一旦缺陷多的纳米晶,甚至无序结构.因此,在共价结晶过程中抑制过快成核与促进定向生长是合成大尺寸和高质量的共价有机框架单晶^[39]的关键.

1 调节剂策略

强共价键的高键能赋予COFs优异的结构稳定性,但其较低的可逆性也使大尺寸COFs单晶的合成极为困难.作为一类经典的动态共价键,亚胺键具有较高的化学稳定性以及丰富的化学反应性^[40],基于其构筑的亚胺COFs也因此领域中备受关注.然而,传统的亚胺缩合反应动力学过程过快,极易导致体系过饱和度过高、成核速率难以控制,往往得到多晶(晶粒尺寸为数十纳米)或非晶产物(图2(a)).

1.1 策略的建立和发展

我们^[37]于2018年建立了控制生长大尺寸COFs单晶的“调节剂”策略,破解了共价结晶过程中成核、生长与缺陷控制的多重挑战:在组装体系中引入大量苯胺,其作为竞争试剂可实现可逆封端,从而精准调控晶体成核;通过将亚胺缩合调控为更可逆的亚胺交换过程,可增强亚胺键形成/断裂可逆性以实现高效纠错(图2(b));通过分子砌块置换引导晶体定向生长.采用该策略,我们合成出4例亚胺键连接的大尺寸COFs单晶(尺寸为15~100 μm),并通过SXR D精确解析COFs单晶的结构,数据分辨率达0.83 Å.系列高分辨的结构数据揭示了COFs孔道中客体分子的有序排列、骨架中有机链的构象旋转以及亚胺键的连接方向等新信息.2020年,我们^[41]利用该策略,以1,3,5,7-四醛基-金刚烷和四-(4-氨基苯)乙烯为砌块,精准构筑了仅通过共价键连接且具有空旷非穿插结构的大尺寸LZU-306单晶,通过单晶的体积和晶胞大小可推导出其分子量达到 10^{15} Da.

通过苯胺调节剂策略生长单晶往往需要15~80天时间,为进一步提升COFs单晶合成效率,我们基于对动

态共价键反应动力学的认识,提出同步加速正/逆反应速率实现快速合成高质量、大尺寸COFs单晶的思路,并于2024年报道了^[42]快速合成大尺寸COFs单晶的方法.我们开发了基于 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的快速亚胺交换策略(图2(c)),通过引入酸性更强的催化剂及亲核性更强的调节剂同步加速组装体系中的亚胺键形成/断裂过程,降低组装活化能,提升了组装效率.该方法普适性强,16例大尺寸COFs单晶(尺寸为50~150 μm)皆可在1~2天内成功合成,单晶生长速率提升50倍以上.获得的高质量单晶均可通过常规SXR D进行结构解析,结构数据分辨率达0.79 Å,实现了跨尺度共价组装精度、效率、多样性的同步提升.

调节剂策略的提出为通过调控化学反应平衡状态来控制晶体生长提供了新视角,拓展了可控结晶的化学空间.该策略展现了借助微观化学反应调控多层次结构特征的潜力,可广泛应用于多种化学连接类型、不同拓扑结构、多维尺度及宏观形貌的COFs单晶合成.单晶结构的成功解析进一步揭示了聚集体中的主客体化学、动态结构行为、螺旋孔道、反常堆积模式以及结晶缺陷等新现象.

1.2 合成新颖拓扑结构三维COFs单晶

调节剂策略也在其他不同拓扑结构COFs单晶的合成中之有效,并为结构信息的确认提供了关键物质.例如,我们^[37,42]基于苯胺调节剂策略,通过具有 T_d 对称性的四(4-甲酰基苯基)硅烷与四(4-氨基苯基)甲烷共组装得到具有 lon 拓扑结构(图3(a))的LZU-111单晶,其晶体结构的 c 方向上有 6_5 螺旋轴,形成了手性空间群.姜建壮团队^[43]也基于 D_{2d} 型六甲基联苯砌块的共组装,通过该方法合成了具有 qtz 拓扑(图3(a))的COFs单晶(尺寸达450 μm).若没有单晶结构证实,这些晶体材料的拓扑结构可能会被指认为 dia 网络.近来,具有高连接性的 D_{3h} 砌块受到了广泛关注.然而,由于此类砌块构象复杂多变,导致以其构筑的COFs单晶结构解析尤为困难.最近,汪成等人^[44]设计合成了基于均三甲苯和均三乙苯衍生的 D_{3h} 对称的六胺砌块,在苯胺参与下与 C_3 对称均苯三甲醛共组装得到2例孔径为1.1 nm的具有 alb 拓扑结构(图3(a))的三维COFs单晶.连续旋转电子衍射(continuous rotation electron diffraction, cRED)确定该材料具有独特的“自穿插”结构,其中3D-TFB-COF-Et的BET比表面积可达4502 m^2/g ,在5~100 bar, 298 K条件下对甲烷的体积吸附容量达237 $\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}^3$.这种穿

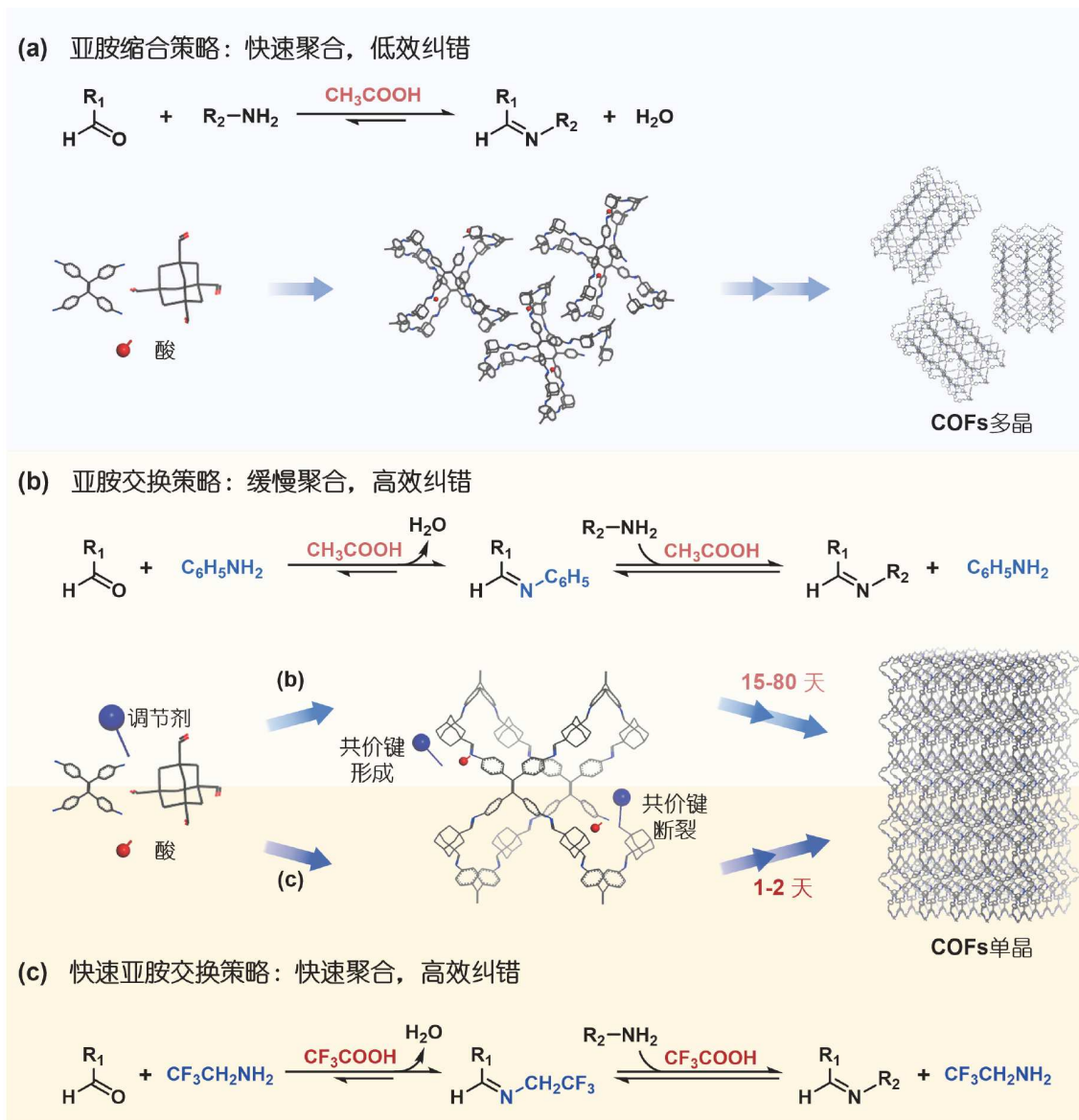


图2 (网络版彩色)组装亚胺键连接COFs晶体的策略。(a) 亚胺缩合策略; (b) 亚胺交换策略^[37]; (c) 快速亚胺交换策略^[42]

Figure 2 (Color online) Strategies for assembling crystals of imine-linked COFs. (a) Imine condensation strategy; (b) imine exchange strategy^[37]; (c) fast imine exchange strategy^[42]

插模式带来具有高比表面积的微孔结构, 使其对甲烷吸附表现出优异性能. 姜建壮团队^[45]将具有 T_d 对称性的砌块与 D_{2d} 型六甲基联苯砌块共组装得到了2例孔径约1.5 nm具有**dia-b**拓扑结构的COFs单晶. 其中, TAPB-TFS-COF的BET比表面积达4107 m^2/g , 在200 bar、298 K条件下对甲烷的吸附量达570 cm^3/g . 由于COFs单晶的微孔孔径处于甲烷分子理想吸附区间(其分子动力学直径的2~4倍), 促进了甲烷的高效吸附和扩散.

调节剂策略在合成复杂穿插结构的COFs单晶中也

得到了应用. 2024年, 我们^[42]合成了具有四重[2+2]穿插**pts**拓扑结构的LZU-307单晶, 该结构由4个独立框架在三维空间内相互贯穿. 姜建壮与张振杰等人^[46]基于两种 C_3 对称的1,3,5-三甲基苯类砌块共组装得到由3组二维**hcb**网格倾斜穿插形成的三维COFs结构. 2025年, 邓鹤翔团队^[47]通过2,3-二甲氧基对苯二甲醛与四(4-氨基苯基)甲烷砌块的共组装得到具有[4+2]穿插**dia**拓扑结构(图3(a))的COF-308单晶, 侧链的存在使得四苯基甲烷砌块需以“面对面”形式堆积, 限制了框架的运动性.

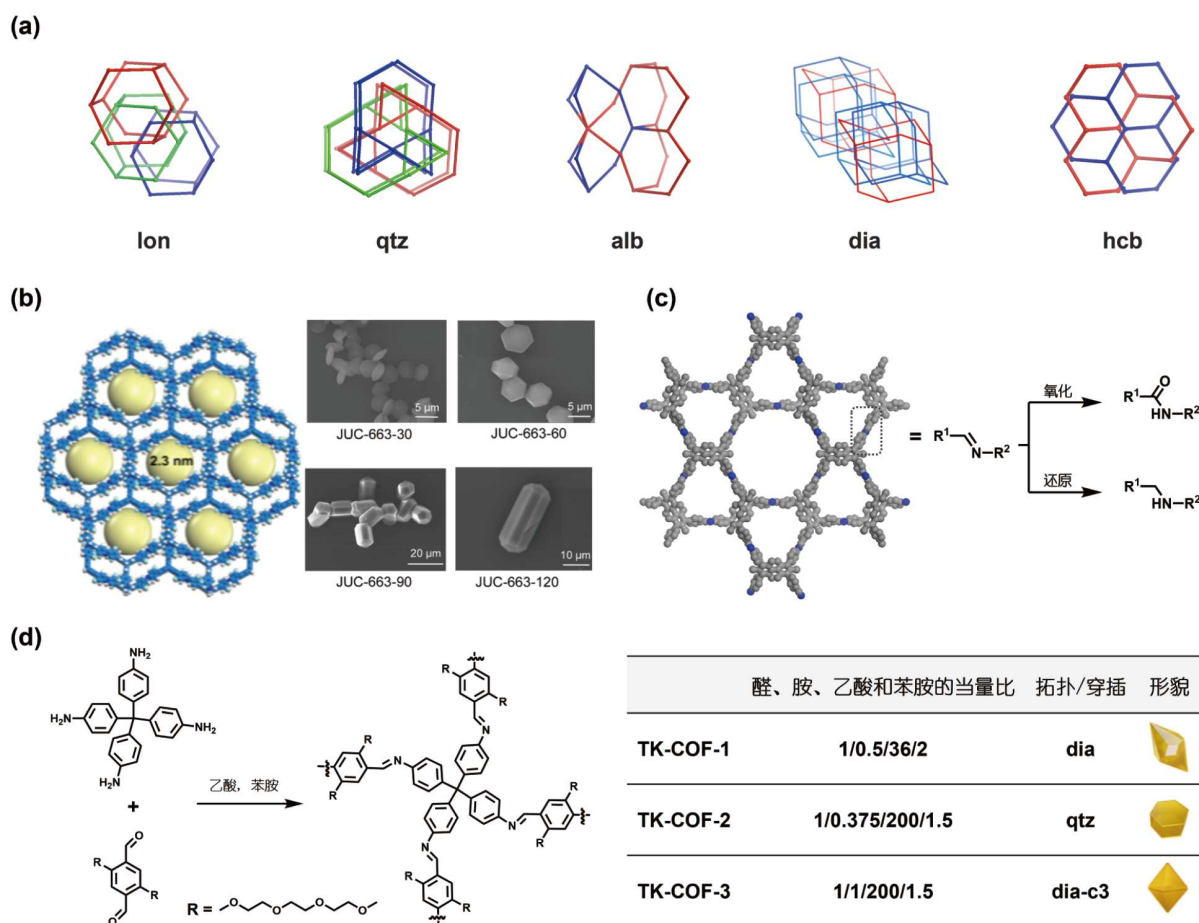


图3 (网络版彩色)调节剂策略在COFs单晶合成中的普适性。(a) 多样拓扑结构^[37,43,44,47,55]; (b) 调控单晶形貌^[59]; (c) 拓展单晶共价连接^[43]; (d) 合成单晶异构体^[64]

Figure 3 (Color online) Broad applicability of the modulator strategy in the synthesis of single-crystal COFs. (a) Diverse topological structures^[37,43,44,47,55]; (b) morphology modulation^[59]; (c) expansion of covalent linkages^[43]; (d) synthesis of single-crystal isomers^[64]

1.3 合成二维COFs单晶

应用调节剂策略合成二维COFs单晶的核心难点在于协同调控组装过程中的 π - π 堆积与共价键合等多种相互作用。2022年, 赵丹团队^[48]通过质谱追踪中间体来探究二维COFs的生长过程, 发现单体和低聚物的自组装及预排列是获得高结晶度二维COFs的关键因素。以此为指导, 在苯胺参与下, 他们通过1,3,6,8-四(对氨基苯基)茈与对苯二甲醛共组装得到了具有sql拓扑的Py-1P COF单晶(约2~5 μm), cRED证实了其中的AA堆叠模式。Dichtel团队^[49,50]以1,3,5-三(4-氨基苯基)苯和不同侧链的对苯二甲醛砌块, 合成了一系列亚胺连接的hcb拓扑的TAPB-PDA-R单晶, 尺寸达20 μm 。利用cRED发现晶体在 a - b 平面内呈单晶性, 而沿 c 方向存在堆叠无序, 侧链长度是影响堆积有序度的主要因素。随

后, 该团队^[51]通过超小角X-射线散射技术研究TAPB-PDA-OCH₃单晶的结晶过程, 提出二维COFs单晶生长的非经典成核机理, 即球形颗粒会经熟化形成晶面, 随时间推移逐渐演化为独立的六方晶体。Strano团队^[52]以两种C₃对称的1,3,5-三甲基苯类砌块成功合成了高质量二维COFs单晶薄片, 该材料具有二维六方形貌, 能够穿透细胞壁, 表现出良好的生物相容性, 实现了对植物中生物活性分子的高效递送。2024年, 邓鹤翔团队^[53]进一步基于苯胺调节剂策略, 在路易斯酸三氟甲磺酸钨的催化下得到了20~45 μm 的Py-1P单晶, 并通过SXRD揭示了二维COFs在化学转化前/中/后的结构细节, 包括堆叠模式、层间距、孔径及倾斜角度等参数的逐步变化。近期, 该团队^[54]基于上述方法, 通过四-(4-氨基苯)乙烯和2,5-二甲氧基对苯二甲醛的共组装得到了具

有ABCD堆叠模式的COF-400单晶(尺寸约40~55 μm)。此外, Murakami团队^[55]以 T_d 对称的四(4-氨基苯基)甲烷和 C_3 对称的2,4,6-三(4-醛基苯基)-1,3,5-三嗪或1,3,5-三(4-甲酰基苯基)苯共组装得到具有由2组二维hcb网格平行穿插(图3(a))而成的层状COFs单晶结构, 其中1/4未参与反应的胺基沿着垂直于层平面的方向延伸。江东林团队^[56]借助三维电子衍射(three dimensional electron diffraction, 3D ED)在合成的TAPB-PDA-OCH₃单晶中发现了反常的连接体顺反构象及双层反平行堆叠模式。

1.4 调控COFs单晶的尺寸和形貌

调节剂策略不仅能够精准调控COFs的晶体结构(如拓扑、孔道环境), 还能够对COFs的宏观结构(包括晶体尺寸与形貌)进行有效控制。2020年, 我们^[57]通过改变苯胺调节剂的当量, 实现了对COFs晶体尺寸(从百纳米到数十微米)的调控, 并发现了LZU-111和COF-300由于“尺寸效应”出现的不同吸附行为: 具有刚性骨架结构的LZU-111, 其大尺寸晶体展现出更高的比表面积和更低的缺陷密度, 提升了其对N₂、Ar等惰性气体的吸附性能; 对于结构相对柔性的COF-300, 其大尺寸晶体更易发生由气体分子与亚胺键相互作用所诱导的结构相变, 使其在CO₂和四氢呋喃蒸汽吸附方面表现优异。2021年, Murakami等人^[58]在调节剂策略的基础上, 额外添加离子液体来共同调控单晶的成核与生长, 将COF-300单晶的尺寸提升至200 μm 。2024年, 方千荣等人^[59]也通过改变苯胺调节剂的当量成功合成了一系列不同纵横比、具有acs拓扑结构的JUC-663-X单晶(图3(b))。最近, 刘云圻团队^[60]改变调节剂的种类, 以调控特定晶面的生长速率, 获得了纺锤状和双锥型宏观形貌的COFs单晶, 实现对其晶习的控制。这些研究通过调节剂策略精准调控单晶尺寸与形貌, 为理解COFs单晶生长机制与合成满足不同功能需求的晶体提供了重要方法。

1.5 合成COFs单晶异构体

异构现象是指具有相同化学式的分子, 因原子或基团在空间中的排列方式不同而形成不同结构, 这些结构上的差异会带来不同的物理或化学性质。异构体的存在极大地增加了COFs的结构多样性和复杂性, 具体表现为构象异构、拓扑异构和穿插异构等形式。例如, 我们^[42]在移除COF-303单晶孔道内溶剂时发现了

相邻亚胺键可由反式构象转化为顺式构象。此外, 还发现客体分子的排布对晶胞体积的影响: 苄醇分子体积大、与骨架相互作用弱, 使COF-303-BnOH的晶胞扩展; 水分子与骨架中的氮原子之间形成氢键作用, 使LZU-310-H₂O的晶胞收缩。章跃标团队^[61]基于COF-300单晶提出了描述COFs动态性的脚踏板模型, 即亚胺键的旋转与四苯甲烷分子的平移运动同步发生, 在不同客体分子进入后, 主体结构会发生“主随客变”的自适应动态转变。章跃标、赵英博等人^[62]以四(4-氨基苯基)甲烷和2,3-二甲氧基对苯二甲醛为砌块构筑了COF-305单晶, 具有已报道COFs中最大的晶胞体积。其结构中存在9种不同立体异构体, 是分子砌块堆积模式、非共价相互作用以及骨架柔性共同作用的结果。上述研究阐明了COFs体系中丰富的构象异构现象, 其中许多构象在传统小分子体系中难以观测或稳定存在, 大尺寸COFs单晶的限域环境能够有效稳定这些构象, 为在原子层面捕捉并理解这些构象提供了理想平台。

COFs的晶体结构受合成过程中较多因素的影响, 即使从同种砌块出发, 浓度、溶剂、温度等结晶条件的不同会导致不同拓扑结构COFs的生成。2023年, 姜建壮团队^[63]在苯胺参与下, 基于D_{2d}型的四甲氧基联苯类四醛砌块与六甲基联苯类四胺砌块共组装, 在不同温度和溶剂下, 得到三维COFs单晶的拓扑异构体(USTB-20-dia和USTB-20-qtz), 其结构分别通过同步辐射SAXRD和3D ED解析。次年, Murakami团队^[64]以四(4-氨基苯基)甲烷和带有侧链的对苯二甲醛砌块出发, 改变原料、调节剂与催化剂比例, 分别得到了具有dia、qtz和dia-c3拓扑的COFs单晶, 在基于同样砌块的组装体系中同时发现了拓扑异构和穿插异构的存在(图3(d))。这些异构现象的成因可能来源于砌块的柔性、侧链的空间位阻效应等。

得益于调节剂策略的发展与COFs单晶合成的突破, 研究人员得以通过SAXRD技术, 在原子尺度揭示框架主体的精细结构、客体分子在孔道内的精确排布方式以及主客体作用机制。我们^[37,42]通过SAXRD解析了含有客体分子水、苄醇的COFs单晶结构, 发现苄醇分子在分子间氢键和C-H $\cdots\pi$ 作用下以螺旋对称排布, 引起结构扩张; 而水分子间及其与骨架间的氢键作用, 导致结构收缩。章跃标等人^[61]在COF-300单晶中解析出多种客体分子的复杂排布模式: 乳酸乙酯形成三螺旋排布, 苯酚呈现管状排布, 2-甲基呋喃以单螺旋形式排布。王新龙等人^[65]进一步将稠环芳烃如萘、蒽、芘、花等

在熔融状态下引入COF-300单晶孔道中。近期,崔勇团队^[66]采用 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 调节剂,自下而上构筑了2例三维同手性COFs,并利用SXR D揭示了其4层穿插的 dia 拓扑结构,发现在螺旋通道内周期性排列的磷酸位点具有比小分子更强的Brønsted酸性。结合理论计算,发现磷酸基团的空间位阻和非共价作用协同稳定了过渡态,赋予了催化过程优异的对映选择性(ee值达99.5%)。此外,我们^[41]采用固体核磁共振技术,结合同位素标记,通过原位 ^2H 固体宽线谱测量COFs单晶中的苯环转动速率,定量揭示了其在限域环境下的动力学行为,为研究主客体相互作用对分子运动的影响以及在孤立条件下研究单分子动力学提供了理想平台。上述具有原子级别分辨率的主客体结构信息为精准构筑高性能COF基功能材料及实现难结晶复杂天然产物的高精度结构解析^[67,68]奠定了坚实的理论与结构基础。

2 晶种法

晶种法是指在晶体生长过程中,加入预先制备的晶种作为结晶核心,引导溶质分子在其表面有序排列生长,从而调控晶体的尺寸、形貌及晶型的方法,常用于合成高质量单晶或控制多晶材料的微观结构。针对COFs合成过程共价键形成可逆性不足导致快速沉淀得到多晶的问题,2018年,Dichtel等人^[69]采用晶种法策略(图4),首先生长纳米级COFs晶种,然后向晶种中缓慢添加单体,将晶体成核与生长的过程分隔,合成了尺寸为 $0.5\sim 1.5\ \mu\text{m}$ 的硼氧键连接的二维COFs单晶域。其中乙腈在稳定晶种和促进单晶后续生长方面发挥了关键作用。2019年,该团队^[70]将这一策略推广,合成了硼氧键连接的三维COFs单晶颗粒。目前,该策略有待在其他共价连接单晶体系中验证。

3 超临界二氧化碳合成法

超临界流体具有独特的物理化学性质,例如接近气体的扩散系数、接近液体的溶解能力、极低的表面张力以及可调的溶剂化能力等。在进行材料制备时,这些性质会显著影响产物的结构,例如晶体尺寸、形貌等。尽管超临界二氧化碳(sc-CO_2)需特定高压环境,但因其临界温度较低、无毒、不可燃、廉价易得且易于分离回收,被认为是合成聚合物及多孔材料的理想绿色介质。魏大程等人^[71-73]以 sc-CO_2 为反应介质,实现了大尺寸($10\sim 200\ \mu\text{m}$)亚胺COFs单晶的快速合成($1\sim 5\ \text{min}$,图5(a)),合成的三维COFs单晶具有偏振二次谐波响应特性。该团队随后又将 sc-CO_2 合成的方法推广到了高结晶度的具有螺旋形貌^[74]以及烯烃连接^[75]的COFs中。这些材料的单晶结构通过偏光显微镜、TEM和选区电子衍射等技术确认。这一方法能实现单晶的快速生长,主要得益于 sc-CO_2 介质促进了共价键生成与断裂的速度,不仅增强了体系的自纠错能力,也加速了聚合反应进程。

4 界面合成法

高度有序的大尺寸COFs单晶膜因其优良机械性能、高载流子迁移率和高比表面积,在分离、催化及光电器件等领域极具潜力。针对大尺寸COFs单晶膜的制备,冯新亮和郑治坤等人^[76]发展了表面活性剂单层辅助界面合成策略,精准调控四(4-氨基苯基)卟啉与3,4,9,10-四羧酸酐或均苯四甲酸二酐等砌块分子在水-表面活性剂界面处的预组装,得到了厚度可控(聚酰亚胺(PI): $2\ \text{nm}$, 聚酰胺(PA): $10\ \text{nm}$)的大面积(PI: $3.5\ \mu\text{m}^2$, PA: $0.3\ \mu\text{m}^2$)二维聚合物单晶薄膜。2020~2023年间,他们^[77-81]使用该方法,基于系列 D_{4h} 对称的四苯

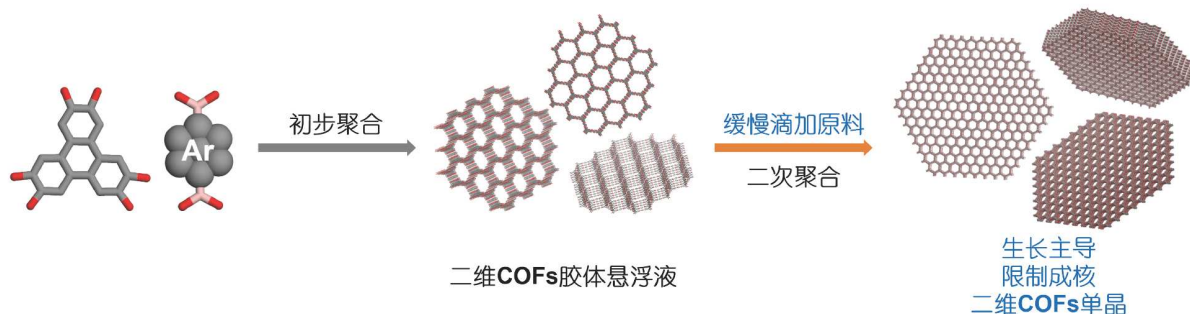


图4 (网络版彩色)晶种法生长COFs单晶^[69]

Figure 4 (Color online) Seeded growth of single-crystal COFs^[69]

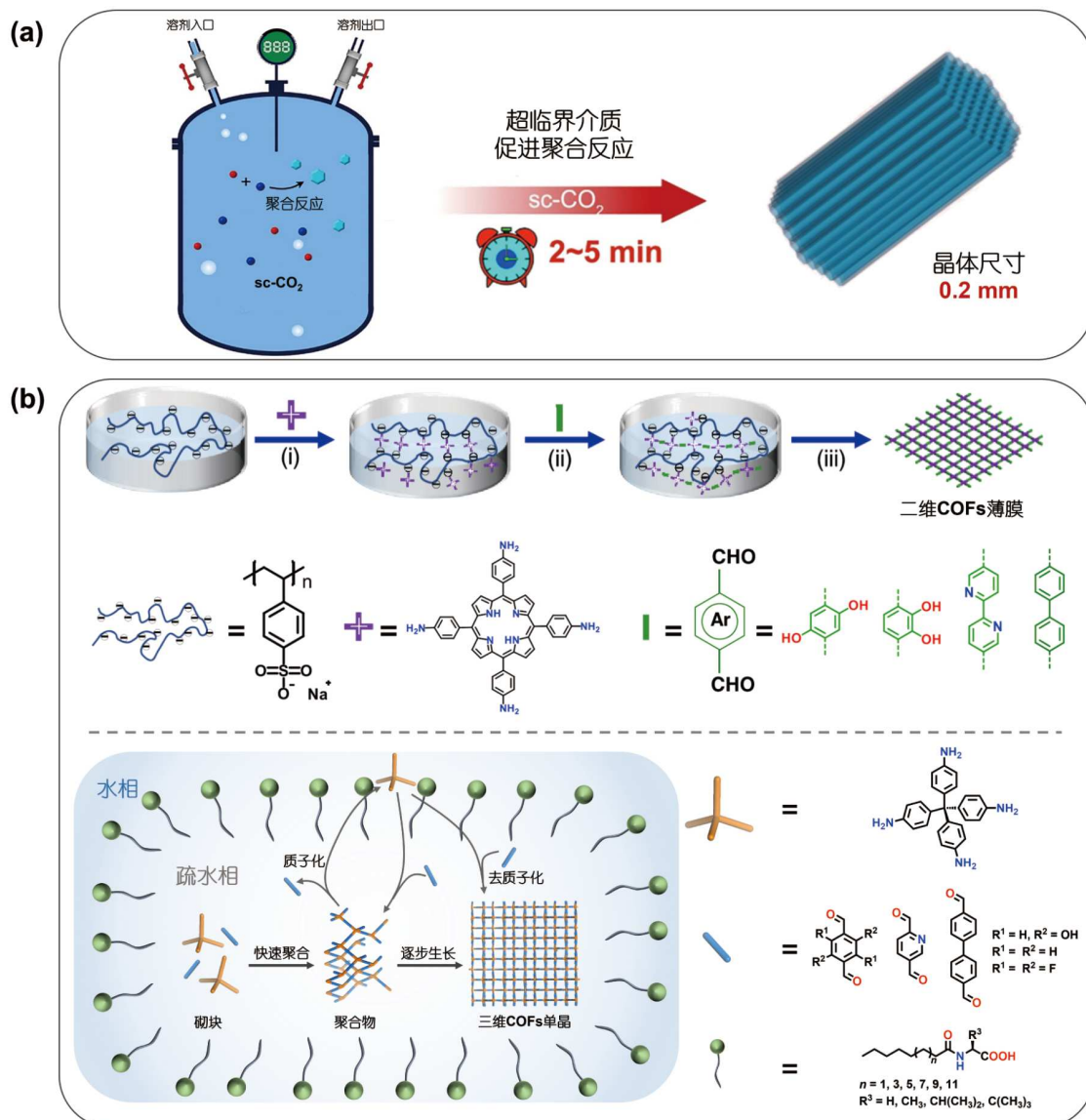


图5 (网络版彩色)引入特殊介质合成COFs单晶。(a) 超临界二氧化碳中合成COFs单晶^[71]；(b) 界面合成二维COFs薄膜和三维COFs单晶^[80,83]
Figure 5 (Color online) Different medium for the synthesis of single-crystal COFs. (a) Preparation of single-crystal COFs in supercritical CO₂^[71]; (b) interfacial synthesis of 2D COFs thin films and 3D single-crystal COFs^[80,83]

基卟啉类砌块与多种C₂对称的砌块共组装, 得到硼氧/亚胺/吡啶连接的二维COFs单晶(面积为3~120 μm², 图5(b)). 该单晶域的形成可采用高分辨透射电子显微镜、选区电子衍射、掠入射广角X-射线散射结合密度泛函理论计算等方式进行确认。

2024年, 郑治坤等人^[82]在以四(4-氨基苯基)卟啉和2,5-二羟基对苯二甲醛或6-(4-醛基苯基)吡啶-3-甲醛共组装单晶域的基础上, 通过脂肪族二胺作为交联剂来编织晶界, 实现了2种大面积(平方厘米级)二维COFs单晶薄膜的可控制备, 这些薄膜具有很好的机械强度(杨

氏模量分别为 56.7 ± 7.4 和 73.4 ± 11.6 GPa; 断裂强度分别为 82.2 ± 9.1 和 29.5 ± 7.2 N/m). 该方法表现出制备大面积COFs单晶薄膜的潜力, 将促进COFs在膜分离和光电器件领域的功能探索。

表面活性剂在水相介质中的自组装行为可有效调控界面反应动力学, 亦可用于三维COFs单晶的合成. 2023年, 郑治坤等人^[83,84]进一步提出了通过胶束调控聚合结晶过程的思路(图5(b)). 他们利用水溶液中两性氨基酸衍生物自组装形成的胶束作为隔离不同反应物的屏障, 限制过快成核速率. 基于该方法, 他们采用

T_d 对称的四(4-氨基苯基)甲烷和 C_2 对称的二醛类砌块共组装得到6例具有 dia 拓扑结构三维COFs单晶,并实现了单晶的克级制备.2024年,该团队^[85]通过连接体引导合成了9种混合成分 dia 拓扑的COFs单晶,通过改变不同成分比例以调整复杂多样的孔结构.研究认为胶束内外亲疏水性的差异能够减少砌块间的接触,从而抑制过快的聚合沉淀.基于这种胶束合成的方法,孙俊良等人^[86]引入手性氨基酸衍生物模板,通过COFs的限域结构稳定易消旋的小分子构象,成功合成了具有构象手性的COF-300单晶.未来,通过该方法合成更大尺寸的单晶有待进一步探索.

5 单晶到单晶的转化

单晶到单晶的转化,是指晶体在外界刺激(如化学环境、温度、压力、光照或客体分子交换等)作用下发生晶格重构或相转变时,仍保持宏观单晶形态及完整晶体结构的动态过程^[87,88].该方法亦是合成COFs单晶材料的有效途径.

5.1 从小分子聚集体到框架的拓扑聚合

拓扑化学聚合是一种由结晶态单体排列驱动的固态反应,其反应过程受单体晶格严格限制,因而能够精准控制所得聚合物的构象规整度、堆积方式及结晶程度.2021年,赵英杰团队^[89]利用光照引发的[2+2]环加成反应,成功实现了从小分子单晶到尺寸可达亚毫米级的二维聚合物单晶的转变,该聚合物单晶还可经三氟乙酸处理实现高效剥离.拓扑聚合通常具有较高的产率和选择性,但目前能够成功合成的单晶实例相对有限,一方面是由于该策略高度依赖单体自组装过程,对单体分子结构有严格的要求;另一方面,反应过程中常伴随晶体破碎、产生裂纹等问题,使得最终产物的单晶性质难以维持.

5.2 从框架到框架的后修饰策略

直接构筑COFs单晶目前仅限于硼氧键和亚胺键体系,而COFs单晶的连接拓展主要基于对大尺寸、高质量的亚胺COFs单晶的“后修饰”实现.前述中,姜建壮等人^[43]在2023年底实现了亚胺键连接 qtz 拓扑的COFs单晶的构筑,对亚胺键进行后修饰氧化和还原,分别得到了酰胺键和二级胺连接的COFs单晶(图3(c)).近来,邓鹤翔团队^[53,54]也对亚胺键连接COFs单晶Py-1P和COF-400通过氧化、氰基加成或还原反应进行化学转

化,分别得到酰胺键连接和二级胺连接的COFs单晶,并借助SXR D揭示其结构演变过程.最近,张涛等人^[90]通过配体交换将合成的亚胺键连接COF-303单晶转化为2例烯烃连接的COFs单晶.张兵等人^[91]将COF-300单晶通过逐级后修饰方法,合成了甲酰胺连接的COFs单晶.此外,柯晨峰等人^[92]采用具有端炔或端烯侧基的砌块,构筑了一系列氢键有机框架(HOFs)单晶,通过二硫醇的交联,得到了多孔氢键交联有机框架 H_c OFs,实现单晶到单晶的转化.通过这种间接的方式,可以得到在常规方法下较难结晶的有机框架单晶,拓展了COFs单晶结构的多样性.但需要指出,在实现单晶到单晶转化之后,共价连接的类型及其转化程度需要结合固体核磁共振技术和选择性同位素标记合成共同确认.

6 选用特殊砌块

刚性砌块有助于COFs的结晶,源于其带给组装过程的确定性.基于特定砌块生长热力学稳定的COFs单晶,单体的立体构型和反应过程中能量的匹配是必要条件.2023年,汪成等人^[93]设计了基于均三甲苯衍生的 D_{3h} 对称的六胺砌块,该砌块呈现由空间位阻控制构象的三棱柱结构,通过与对苯二甲醛缩合,能够在无苯胺调节剂参与的条件得到尺寸为15 μm 的单晶.2024年,张振杰团队^[94]基于六(3,5-二(4-甲酰基苯基)苯基)苯和对苯二胺或3,5-二甲基对苯二胺共组装得到2例一维梯形聚合物单晶(CLCP-1和CLCP-2,尺寸达20 μm).以上晶体结构均通过cRED或3D ED确定.砌块刚性、对称性和反应性之间的匹配是提升共价结晶确定性的关键要素,发展新型“明星”砌块体系是领域未来需要重点关注的方向.

7 配位模板法

通过在共价结晶的过程中引入键能更低的配位键作用,可实现配位键和共价键的协同组装,能够得到大尺寸的金属-共价有机框架(metal-covalent organic framework, mCOF)单晶.2020年,Loh团队^[95]结合金属配位与动态共价化学,在 $AgBF_4$ 参与的溶剂热条件下,基于2,9-双(4-氨基苯基)-1,10-菲罗啉与2,9-双[4-(二甲氧基甲基)苯基]-1,10-菲罗啉共组装得到微米级的一维亚胺连接的mCOF单晶,其非中心对称的结构由cRED解析.该单晶存在末端悬垂的胺基,可与乙二醛缩合进一步转化为编织网络结构.最近,Lotsch团队^[96]通过 D_{4h} 对称的四(4-氨基苯基)卟啉的钴配合物与 C_2 对称的二醛

类化合物的钴-胺配位和亚胺缩合, 组装得到具有1vz拓扑和手性空间群的三维网络。崔勇团队^[97,98]通过该方法实现了D_{4h}对称的四(4-氨基苯基)卟啉的铁配合物、C₂对称的二醛类化合物以及双吡啶化合物(V型或直线型)三种砌块的协同共组装, 其中铁卟啉配合物中的胺基与二醛砌块发生亚胺缩合反应, 在*a-b*平面内形成共价连接的二维网络; 而吡啶砌块中的氮原子与卟啉中心的铁进行配位, 沿*c*方向将二维网络桥接成三维框架。在这些体系中, 金属与配体相互作用的模板效应, 增强了共价组装过程的确性, 促进了长程有序结构的生成。

8 总结与展望

大尺寸共价有机框架单晶领域的发展, 推动精准有机合成实现了从零维分子到多尺度、多维度晶态网络体系的跨越。2018年, 我们^[37]合成了大尺寸COFs单晶, 实现了从分子到大尺寸COFs单晶的精准共价组装, 为精准构筑二维和三维有机延展结构提供了新路径。历经七年发展, COFs单晶已成为物质科学领域的重要研究方向。本文综述了大尺寸COFs单晶可控合成的研究进展, 重点评述了调节剂策略、晶种法、界面合成法、超临界CO₂合成、单晶到单晶转化、配位模板法及砌块结构优化等多种共价单晶合成策略的发展与实践。这些方法聚焦于对砌块结构、官能团反应活性、结晶介质及组装路径等因素的调控, 构成了大尺寸COFs单晶合成的方法体系(表1)。需要强调的是, “调节剂策略”在具有不同维度、共价连接、拓扑与形貌COFs单晶的合成中展现出优异的普适性。该策略的核心在于融合物理有机化学与晶体工程学的基本原理, 通过动态共价键形成和断裂的竞争反应, 模拟小分子结晶体系的沉淀/溶解平衡, 从而在共价结晶过程中同步实现可控成核、高效纠错和定向生长。基于此, 将该策略与多样化的有机反应相结合, 有望成为拓展共价结晶化学空间、开拓共价单晶新体系的关键范式。

未来该领域研究有望在以下四个方面取得突破:

(1) 合成方法。现有合成体系主要局限于亚胺键连接, 其他共价连接(如酰胺、烯烃、并环等)的COFs单晶合成探索有限; 构筑基元种类有限, 且复杂砌块易受到溶解度不足、反应活性低以及构象带来的不确定性的影响, 限制了结构多样性与功能集成; 宏量合成技术尚未成熟, 制约实际应用与产业化进程。未来需重点发展新型动态共价化学以及共价/非共价协同组装策略, 推动调节剂策略与晶种法等多种策略融合, 提升组装

可控性与多样性; 开发连续流动合成与微反应器技术, 结合人工智能辅助条件预测, 推动大尺寸、高质量单晶规模化合成。

(2) 结构解析。以满足常规SXRD测试要求为前提, 当前COFs单晶的尺寸和质量仍有很大提升空间, 主要表现为衍射强度弱、轻原子精确解析困难、孔道内容体行为难以捕捉等瓶颈问题。未来应重点发展多维度、互补、互检的表征技术体系, 充分发挥固体核磁共振技术在轻原子检测和动态过程分析方面的优势^[100], 将其与SXRD、高分辨透射电子显微镜等技术相结合, 建立对多层级组装体系原子组成、化学键连、局部构型与构象、孔道环境、晶体结构及宏观形貌和尺寸的系统表征方案。

(3) 组装机理。当前COFs单晶组装机理尚不明确, 制约了材料的理性设计与可控合成。由于组装体系复杂, 砌块结构、溶剂、反应性、温度等多种因素共同影响晶体的成核与生长过程, 其内在作用机制仍不清晰。一方面, 需定量研究小分子模型反应的平衡常数与速率常数, 深入理解反应的动态共价过程, 阐明合成条件对COFs结晶热/动力学的调控机制; 另一方面, 也亟需发展基于XRD、固体核磁共振技术、高分辨透射电子显微镜、暗场显微成像^[101,102]等的原位表征技术, 实时多维度监测不同生长阶段的晶体结构变化, 获取高时空分辨率的多尺度动态结构信息, 建立结构信息和各要素之间的关联。

(4) 独特应用。当前COFs单晶在功能应用方面的研究仍处于初步阶段, 面临实际性能验证不足、器件集成研究缺乏、工况下构效关系不明晰等瓶颈。未来研究需重点突破单晶尺寸上限, 发展基于大尺寸单晶的分离膜与器件; 深入挖掘主客体化学机制, 拓展在分子识别、传感、吸附^[44,45,103]及分离^[49]等方面的应用; 研究其与光子、电子等能量载体的相互作用机制, 推动其在非线性光学^[72,99]、光电转换及磁性材料等领域的应用。

发展可规模化、集成化的单晶合成新技术是未来物质科学的核心主题之一^[104], “精准”是实现材料定向创制的根本需求, 也是推动该领域从“经验探索”到“理性设计”的关键驱动力。分子组装体系砌块多样、过程可控、结构可调, 在分子科学和超分子化学领域的发展中起到核心推动作用。然而, 如何将类型多样的有机反应融入高度有序结构的构筑过程中, 是大尺寸COFs单晶领域发展长期面临的重要任务。该过程涉及

表 1 大尺寸($\geq 15\ \mu\text{m}$)共价有机框架单晶的合成策略和结构解析方法Table 1 Synthetic strategies and structural elucidation methods for large-sized ($\geq 15\ \mu\text{m}$) single-crystal covalent organic frameworks

COFs单晶(尺寸)	个数	结构解析	合成策略	文献
COF-300 (60 μm), COF-303 (15 μm) LZU-79 (100 μm), LZU-111 (50 μm) LZU-306 (50 μm)	4 1	SXRD (同步辐射光源) SXRD (同步辐射光源) cRED	调节剂策略 调节剂策略	[37] [41]
COF-300, COF-300-H ₂ O (50~60 μm) LZU-79, COF-303, COF-303-p/a/BnOH (100 μm) LZU-111 (50 μm) LZU-307/308/309/311 (60~80 μm) LZU-306, LZU-310, LZU-310-H ₂ O/BnOH (150 μm)	16	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[42]
USTB-5 (200~450 μm)	1	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[43]
3D-TFB-COF-R (5~15 μm)	2	cRED	调节剂策略	[44]
TAM-TFPB-COF, TAPB-TFS-COF (50~100 μm)	2	SXRD (同步辐射光源)	调节剂策略	[45]
USTB-25-3D (100 μm)	1	3D ED	调节剂策略	[46]
COF-308 (100 μm)	1	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[47]
TAPB-DMPDA (20 μm)	1	cRED	调节剂策略	[49]
Py-1P, Py-CN, Py-Ox (20~45 μm)	3	SXRD (实验室和同步辐射光源)	调节剂策略	[53]
COF-400, COF-400-DMF/dry (40~55 μm)	3	SXRD (实验室和同步辐射光源)	调节剂策略	[54]
TK-COF-4, TK-COF-5 (100 μm)	2	SXRD(实验室光源)	调节剂策略	[55]
TPB-DMTP-COF (20 μm)	1	3D ED	调节剂策略	[56]
JUC-663-X (5~40 μm)	1	cRED	调节剂策略	[59]
COF-300 spindle (120 μm) COF-300 dipyramid-prism (80 μm) COF-300 dipyramid (100 μm)	3	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[60]
COF-300-DC (50 μm) X@COF-300-op/ip (60 μm , 15种客体)	16	SXRD (同步辐射光源)	调节剂策略	[61]
COF-304, COF-305 (40~50 μm)	2	SXRD (同步辐射光源)	调节剂策略	[62]
USTB-20-dia (100~200 μm)	1	3D ED	调节剂策略	[63]
TK-COF-3 (50 μm)	1	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[64]
COF-300 (200 μm , 9种客体)	9	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[65]
CCOFs (R)-39 (100 μm) CCOFs (R)-39-SH (60 μm)	2	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[66]
COF-303 (24 μm)	1	cRED	调节剂策略	[90]
COF-300 (80 μm)	1	SXRD (实验室光源)	调节剂策略	[91]
scFZU-908 (150 μm)	1	SXRD (同步辐射光源)	调节剂策略	[99]
sc-COF _{TP-Py} (200 μm), sc-COF ₃₀₀ (85 μm) sc-COF ₃₂₀ (66 μm), sc-COF _{TPE} (111 μm)	4	未报道单晶结构	超临界二氧化碳合成法	[71~73]
COF-301-S (25 μm) SYSU-9-S (20 μm) SYSU-8 (15 μm)	3	SXRD (同步辐射光源)	界面合成法	[83]
USTB-5r/5o (200 μm)	2	SXRD (实验室光源)	单晶到单晶的转化	[43]
COF-400-Ox/Re (40~55 μm)	2	3D ED	单晶到单晶的转化	[54]
T-2DP (20~40 μm)	1	SXRD (实验室光源)	单晶到单晶的转化	[89]
sc-sp ² c-COF-1/2 (24 μm)	2	cRED	单晶到单晶的转化	[90]
COF-300-AR/CHO (80 μm)	2	SXRD (实验室光源)	单晶到单晶的转化	[91]
HcOF-102/103/104/105 (500 μm)	4	SXRD (实验室和同步辐射光源)	单晶到单晶的转化	[92]
3D-TMTAPB-COF (15 μm)	1	cRED	选用特殊砌块	[93]
CLCP-1/2 (20~40 μm)	2	3D ED	选用特殊砌块	[94]
MOCOF-1/2 (80~100 μm)	2	SXRD (同步辐射光源)	配位模板法	[96]
MOCOF-100/101/102/103/104 (50~180 μm) MOCOF-105/106/107/108 (100~500 μm) MOCOF-109-R/S-MBA (200~220 μm) MOCOF-109-R-NEA (160 μm) MOCOF-109-D-PGly (300 μm) MOCOF-109-L-Pro (210 μm)	14	SXRD (实验室光源)	配位模板法	[97]

聚合反应带来的连续相变过程, 因此, 要同步实现砌块间连接的精准性、空间排布的长程有序性、整体结构的稳定性和功能性仍具有极大的挑战。通过与人工智

能和自动化技术的融合, 未来该领域有望在有机共价晶体的尺寸、结构和功能按需定制方面取得突破, 为我国引领“原子制造”^[105]领域的发展开辟新路径。

参考文献

- Corey E J. The logic of chemical synthesis: multistep synthesis of complex carbogenic molecules (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30: 455–465
- Lehn J. Supramolecular chemistry—Scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 1988, 27: 89–112
- Wöhler F. Ueber künstliche bildung des harnstoffs. *Ann Phys*, 1828, 88: 253–256
- Staudinger H. Über Polymerisation. *Ber dtsch Chem Ges A B*, 1920, 53: 1073–1085
- Hoffmann R. How should chemists think? *Sci Am*, 1993, 268: 66–73
- Desiraju G. Crystal engineering: a holistic view. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 8342–8356
- Yaghi O M, O’Keeffe M, Ockwig N W, et al. Reticular synthesis and the design of new materials. *Nature*, 2003, 423: 705–714
- Côté A P, Benin A I, Ockwig N W, et al. Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *Science*, 2005, 310: 1166–1170
- Lin R B, Chen B. Hydrogen-bonded organic frameworks: chemistry and functions. *Chem*, 2022, 8: 2114–2135
- Ding S Y, Wang W. Covalent organic frameworks (COFs): from design to applications. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 548–568
- Diercks C S, Yaghi O M. The atom, the molecule, and the covalent organic framework. *Science*, 2017, 355: eaal1585
- Geng K, He T, Liu R, et al. Covalent organic frameworks: design, synthesis, and functions. *Chem Rev*, 2020, 120: 8814–8933
- Hao Q, Tao Y, Ding X, et al. Porous organic polymers: a progress report in China. *Sci China Chem*, 2023, 66: 620–682
- Keller N, Bein T. Optoelectronic processes in covalent organic frameworks. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 1813–1845
- Rowan S J, Cantrill S J, Cousins G R L, et al. Dynamic covalent chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 898–952
- Jin Y, Yu C, Denman R J, et al. Recent advances in dynamic covalent chemistry. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6634–6654
- El-Kaderi H M, Hunt J R, Mendoza-Cortés J L, et al. Designed synthesis of 3D covalent organic frameworks. *Science*, 2007, 316: 268–272
- Uribe-Romo F J, Hunt J R, Furukawa H, et al. A crystalline imine-linked 3-D porous covalent organic framework. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 4570–4571
- Ding S Y, Gao J, Wang Q, et al. Construction of covalent organic framework for catalysis: Pd/COF-LZU1 in Suzuki–Miyaura coupling reaction. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19816–19822
- Zhuang X, Zhao W, Zhang F, et al. A two-dimensional conjugated polymer framework with fully sp²-bonded carbon skeleton. *Polym Chem*, 2016, 7: 4176–4181
- Jin E, Asada M, Xu Q, et al. Two-dimensional sp² carbon-conjugated covalent organic frameworks. *Science*, 2017, 357: 673–676
- Kandambeth S, Mallick A, Lukose B, et al. Construction of crystalline 2D covalent organic frameworks with remarkable chemical (acid/base) stability via a combined reversible and irreversible route. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 19524–19527
- Wei P F, Qi M Z, Wang Z P, et al. Benzoxazole-linked ultrastable covalent organic frameworks for photocatalysis. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 4623–4631
- Zhang B, Wei M, Mao H, et al. Crystalline dioxin-linked covalent organic frameworks from irreversible reactions. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 12715–12719
- Guan X, Li H, Ma Y, et al. Chemically stable polyarylether-based covalent organic frameworks. *Nat Chem*, 2019, 11: 587–594
- Wang P L, Ding S Y, Zhang Z C, et al. Constructing robust covalent organic frameworks via multicomponent reactions. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 18004–18008
- Li X T, Zou J, Wang T H, et al. Construction of covalent organic frameworks via three-component one-pot strecker and poverov reactions. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 6521–6526
- Waller P J, Lyle S J, Osborn Popp T M, et al. Chemical conversion of linkages in covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 15519–15522
- Zhang W, Chen L, Dai S, et al. Reconstructed covalent organic frameworks. *Nature*, 2022, 604: 72–79
- Qian C, Qi Q Y, Jiang G F, et al. Toward covalent organic frameworks bearing three different kinds of pores: the strategy for construction and COF-to-COF transformation via heterogeneous linker exchange. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 6736–6743
- Kandambeth S, Dey K, Banerjee R. Covalent organic frameworks: chemistry beyond the structure. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 1807–1822

- 32 Steen W M, Mazumder J. *Laser Material Processing*. London: Springer, 2010
- 33 Wang J, Yu H, Wu Y, et al. Recent developments in functional crystals in China. *Engineering*, 2015, 1: 192–210
- 34 Wang M, Jin Y, Zhang W, et al. Single-crystal polymers (SCPs): from 1D to 3D architectures. *Chem Soc Rev*, 2023, 52: 8165–8193
- 35 Guo Z, Zhang Z, Sun J. Topological analysis and structural determination of 3D covalent organic frameworks. *Adv Mater*, 2024, 36: 2312889
- 36 Jiang J, Zhao Y, Yaghi O M. Covalent chemistry beyond molecules. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 3255–3265
- 37 Ma T, Kapustin E A, Yin S X, et al. Single-crystal x-ray diffraction structures of covalent organic frameworks. *Science*, 2018, 361: 48–52
- 38 Beaudoin D, Maris T, Wuest J D. Constructing monocrystalline covalent organic networks by polymerization. *Nat Chem*, 2013, 5: 830–834
- 39 Qian C, Wu H, Teo W L, et al. Single-crystalline covalent organic frameworks. *Trends Chem*, 2023, 5: 853–867
- 40 Belowich M E, Stoddart J F. Dynamic imine chemistry. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2003–2024
- 41 Liang L, Qiu Y, Wang W D, et al. Non-interpenetrated single-crystal covalent organic frameworks. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 17991–17995
- 42 Han J, Feng J, Kang J, et al. Fast growth of single-crystal covalent organic frameworks for laboratory x-ray diffraction. *Science*, 2024, 383: 1014–1019
- 43 Yu B, Lin R B, Xu G, et al. Linkage conversions in single-crystalline covalent organic frameworks. *Nat Chem*, 2024, 16: 114–121
- 44 Yin Y, Zhang Y, Zhou X, et al. Ultrahigh-surface area covalent organic frameworks for methane adsorption. *Science*, 2024, 386: 693–696
- 45 Yu B, Tao Y, Yao X, et al. Single-crystalline 3D covalent organic frameworks with exceptionally high specific surface areas and gas storage capacities. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 28932–28940
- 46 Yu B, Geng S, Ding X, et al. Construction of single-crystal 3D covalent organic framework with three crossing sets of 2D sheets entanglement. *Chem*, 2024, 10: 2170–2179
- 47 Wang H, Yi L, Hu G, et al. Rigidity reinforcement of 3D covalent organic frameworks by controlling interpenetration. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 9067–9073
- 48 Kang C, Yang K, Zhang Z, et al. Growing single crystals of two-dimensional covalent organic frameworks enabled by intermediate tracing study. *Nat Commun*, 2022, 13: 1370
- 49 Natraj A, Ji W, Xin J, et al. Single-crystalline imine-linked two-dimensional covalent organic frameworks separate benzene and cyclohexane efficiently. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 19813–19824
- 50 Pelkowski C E, Natraj A, Malliakas C D, et al. Tuning crystallinity and stacking of two-dimensional covalent organic frameworks through side-chain interactions. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 21798–21806
- 51 Natraj A, Landman I R, Pelkowski C E, et al. Nonclassical crystallization processes of single-crystalline two-dimensional covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 16775–16786
- 52 Wang S, Reddy V A, Ang M C Y, et al. Single-crystal 2D covalent organic frameworks for plant biotechnology. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 12155–12163
- 53 Yi L, Gao Y, Luo S, et al. Structure evolution of 2D covalent organic frameworks unveiled by single-crystal X-ray diffraction. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 19643–19648
- 54 Yi L, Gao Y, Yan C, et al. Moiré patterns of two-dimensional covalent organic framework single crystals created by superstacking. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 32145–32156
- 55 Kitano T, Goto S, Wang X, et al. 2.5-Dimensional covalent organic frameworks. *Nat Commun*, 2025, 16: 280
- 56 Deng L, Chen W, Zhou G, et al. Synthesis of single-crystal two-dimensional covalent organic frameworks and uncovering their hidden structural features by three-dimensional electron diffraction. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 35427–35437
- 57 Ma T, Wei L, Liang L, et al. Diverse crystal size effects in covalent organic frameworks. *Nat Commun*, 2020, 11: 6128
- 58 Wang X, Enomoto R, Murakami Y. Ionic additive strategy to control nucleation and generate larger single crystals of 3D covalent organic frameworks. *Chem Commun*, 2021, 57: 6656–6659
- 59 Zhang J, Wang Z, Suo J, et al. Morphological tuning of covalent organic framework single crystals. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 35090–35097
- 60 Gao W, Chen Z, Hong J, et al. Rapid synthesis of single-crystal covalent organic framework with controllable crystal habits. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 15459–15468
- 61 Liu S, Wei L, Zeng T, et al. Single-crystal dynamic covalent organic frameworks for adaptive guest alignments. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 34053–34063
- 62 Wei L, Hai X, Xu T, et al. Encoding ordered structural complexity to covalent organic frameworks. *Nat Commun*, 2024, 15: 2411
- 63 Yu B, Li W, Wang X, et al. Observation of interpenetrated topology isomerism for covalent organic frameworks with atom-resolution single crystal structures. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 25332–25340
- 64 Wang X, Wada Y, Shimada T, et al. Triple isomerism in 3D covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 1832–1838
- 65 Yao A, Xu H, Shao K, et al. Guest-induced structural transformation of single-crystal 3D covalent organic framework at room and high temperatures. *Nat Commun*, 2025, 16: 1385

- 66 Hou B, Han X, Xie H, et al. Single-crystal X-ray structures of homochiral brønsted acidic covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 12127–12137
- 67 Inokuma Y, Yoshioka S, Ariyoshi J, et al. X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes. *Nature*, 2013, 495: 461–466
- 68 Song J G, Zheng J, Wei R J, et al. Crystalline mate for structure elucidation of organic molecules. *Chem*, 2024, 10: 924–937
- 69 Evans A M, Parent L R, Flanders N C, et al. Seeded growth of single-crystal two-dimensional covalent organic frameworks. *Science*, 2018, 361: 52–57
- 70 Evans A M, Castano I, Brumberg A, et al. Emissive single-crystalline boroxine-linked colloidal covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 19728–19735
- 71 Peng L, Guo Q, Song C, et al. Ultra-fast single-crystal polymerization of large-sized covalent organic frameworks. *Nat Commun*, 2021, 12: 5077
- 72 Peng L, Sun J, Huang J, et al. Ultra-fast synthesis of single-crystalline three-dimensional covalent organic frameworks and their applications in polarized optics. *Chem Mater*, 2022, 34: 2886–2895
- 73 Sun J, Wang X, Wang Q, et al. Ultra-fast supercritically solvothermal polymerization for large single-crystalline covalent organic frameworks. *Nat Protoc*, 2024, 19: 340–373
- 74 Sun J, Peng L, Liu Y, et al. Highly crystalline helical covalent organic frameworks. *Chem Mater*, 2024, 36: 3666–3672
- 75 Sun J, Liu Y, Wei D. Fast synthesis of olefin-linked covalent organic frameworks via supercritically solvothermal polymerization. *Langmuir*, 2024, 40: 22640–22645
- 76 Liu K, Qi H, Dong R, et al. On-water surface synthesis of crystalline, few-layer two-dimensional polymers assisted by surfactant monolayers. *Nat Chem*, 2019, 11: 994–1000
- 77 Park S W, Liao Z, Ibarlucea B, et al. Two-dimensional boronate ester covalent organic framework thin films with large single crystalline domains for a neuromorphic memory device. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 8218–8224
- 78 Tan F, Han S, Peng D, et al. Nanoporous and highly thermal conductive thin film of single-crystal covalent organic frameworks ribbons. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 3927–3933
- 79 Wang Z, Zhang Z, Qi H, et al. On-water surface synthesis of charged two-dimensional polymer single crystals via the irreversible Katritzky reaction. *Nat Synth*, 2022, 1: 69–76
- 80 Ou Z, Liang B, Liang Z, et al. Oriented growth of thin films of covalent organic frameworks with large single-crystalline domains on the water surface. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 3233–3241
- 81 Liang Z, Liang B, Gong L, et al. On water growth of continuous thin films of two-dimensional covalent organic frameworks with large single-crystal domains. *Chin J Chem*, 2023, 41: 2425–2431
- 82 Yang Y, Liang B, Kreie J, et al. Elastic films of single-crystal two-dimensional covalent organic frameworks. *Nature*, 2024, 630: 878–883
- 83 Zhou Z, Zhang L, Yang Y, et al. Growth of single-crystal imine-linked covalent organic frameworks using amphiphilic amino-acid derivatives in water. *Nat Chem*, 2023, 15: 841–847
- 84 Dong X, Liang B, Zhou Z, et al. Growth and local structures of single crystalline flakes of three-dimensional covalent organic frameworks in water. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 22079–22085
- 85 Zhou Z, Xiong X, Zhang L, et al. Linker-guided growth of single-crystal covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 3449–3457
- 86 Zhou Z, Cai G, Zhang Z, et al. Conformational chirality of single-crystal covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 34064–34069
- 87 Kissel P, Murray D J, Wulfange W J, et al. A nanoporous two-dimensional polymer by single-crystal-to-single-crystal photopolymerization. *Nat Chem*, 2014, 6: 774–778
- 88 Kory M J, Wörle M, Weber T, et al. Gram-scale synthesis of two-dimensional polymer crystals and their structure analysis by X-ray diffraction. *Nat Chem*, 2014, 6: 779–784
- 89 Hu F, Hao W, Mücke D, et al. Highly efficient preparation of single-layer two-dimensional polymer obtained from single-crystal to single-crystal synthesis. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 5636–5642
- 90 Li S, Xu S, Lin E, et al. Synthesis of single-crystalline sp²-carbon-linked covalent organic frameworks through imine-to-olefin transformation. *Nat Chem*, 2025, 17: 226–232
- 91 Li Y, Wan Y, Deng X, et al. Postsynthetic construction of single-crystal formamide-linked covalent organic frameworks. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 29526–29533
- 92 Zhang Y, Liang R, Atterberry B A, et al. Ultradynamic isoreticularly expanded porous organic crystals. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 15525–15537
- 93 Yin Y, Zhang Y, Zhou X, et al. Single-crystal three-dimensional covalent organic framework constructed from 6-connected triangular prism node. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 22329–22334
- 94 Yang Y, Lin E, Wang S, et al. Single-crystal one-dimensional porous ladder covalent polymers. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 782–790
- 95 Xu H S, Luo Y, Li X, et al. Single crystal of a one-dimensional metallo-covalent organic framework. *Nat Commun*, 2020, 11: 1434

- 96 Endo K, Canossa S, Heck F, et al. Crystalline porous frameworks based on double extension of metal–organic and covalent organic linkages. [Nat Synth](#), 2025, 4: 603–613
- 97 Zhang W, Zhang Y, Ma W, et al. Coordination-templated construction of single-crystal covalent organic frameworks. [Chem](#), 2025, 11: 102398
- 98 Zhang W, Zhong Z, Wei X, et al. Single-crystal metal–organic and covalent organic framework hybrids enable efficient photoelectrochemical CO₂ reduction to ethanol. [J Am Chem Soc](#), 2025, 147: 17975–17984
- 99 Jia R, Ye R, Chang Z, et al. Supersaturation-controlled single-crystal growth of covalent organic frameworks with binary solvents. [Chem Eur J](#), 2025, 31: e202404423
- 100 Wang Z P, Yu S M, Chen G L, et al. *De novo* structure determination of covalent organic frameworks by NMR crystallography. [J Am Chem Soc](#), 2025, 147: 32085–32095
- 101 Wu J, Wang Q, Li Y, et al. Imaging of coexisting classical and non-classical oriented attachment growth pathways in covalent organic framework microcrystals. [Nat Commun](#), 2025, 16: 2727
- 102 Wang Q, Wu Q, He Y. Direct imaging of facet development during growth of single-crystal covalent organic frameworks. [Sci Adv](#), 2025, 11: eadz8131
- 103 Liu T, Zhao Y, Song M, et al. Ordered macro–microporous single crystals of covalent organic frameworks with efficient sorption of iodine. [J Am Chem Soc](#), 2023, 145: 2544–2552
- 104 Liu F, Chen K, Xue D. How to fast grow large-size crystals? [Innovation](#), 2023, 4: 100458
- 105 Dai Q, Song F, Pan C, et al. The fundamental physical science of atom manufacturing (in Chinese). [Chin Sci Bull](#), 2024, 69: 2777–2788 [戴庆, 宋凤麒, 潘曹峰, 等. 原子制造的物质科学基础. 科学通报, 2024, 69: 2777–2788]

Summary for “大尺寸共价有机框架单晶的可控合成”

Controllable synthesis of large-sized single-crystal covalent organic frameworks

Jia Kang^{1†}, Jie Feng^{1†}, Xin-Yu Du¹, Qing-Hong Man¹, Yue Tao¹, Jing Han¹, Lin Liang^{1,2}, Tianqiong Ma^{1,3}, San-Yuan Ding¹ & Wei Wang^{1*}

¹ State Key Laboratory of Natural Product Chemistry, Lanzhou Magnetic Resonance Center, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

² School of Chemical Engineering and Technology, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519082, China

³ School of Chemistry, Nanjing University, Nanjing 210023, China

* Corresponding author, E-mail: wang_wei@lzu.edu.cn

† Equally contributed to this work

Synthetic organic chemistry has achieved the efficient construction of complex molecular structures through precise control over covalent bond formation and cleavage, with its synthetic targets progressively expanding from zero-dimensional molecules to multiscale and multidimensional systems. Single-crystal covalent organic frameworks (COFs), an emerging class of synthetic crystals assembled via covalent bonds, have long faced formidable synthetic challenges: (1) the complexity of crystallization, influenced by multiple factors such as temperature, solvent, concentration, catalyst, and pressure; (2) the difficulty of controlling the cross-scale assembly, due to competing phases, states, and assembly pathways; (3) the high bond energy of covalent bonds, which results in sluggish reaction kinetics and limited error-correction capability. These barriers severely hinder the atomic-precision structural elucidation and the functional applications of COFs. Achieving precise covalent assembly—from molecular building blocks to nanocrystalline nuclei, and finally to large-sized single crystals—thus remains a critical bottleneck in the field.

This review comprehensively summarizes the strategies developed for synthesizing of large-sized single-crystal COFs, including the modulator strategy, seeded growth, interfacial synthesis, and supercritical CO₂ synthesis. Since 2018, when our group first reported the synthesis of hundred-micrometer-sized single-crystal COFs via the modulator strategy, the field has developed rapidly, inspiring worldwide research interest in assembling organic covalent crystals. The modulator strategy employs competitive reagents, such as aniline, to suppress rapid nucleation. It enhances the dynamic reversibility of imine bonds through exchange reactions, improves error-correction, and guides the growth of high-quality crystals. This approach demonstrates broad applicability to COFs with diverse linkages, topologies, dimensionalities, and morphologies. The resulting high-quality single crystals have enabled the discovery of novel structural phenomena, including dynamic behavior at the aggregate level, helical channels, unusual stacking modes, and crystal defects. Besides, other strategies have also been developed. The seeded growth utilizes pre-deposited seeds as templates to guide the ordered alignment of reactant molecules on their surfaces, suppressing secondary nucleation and enlarging crystal size. Interfacial synthesis exploits the confinement effect of surfactants to control the pre-assembly behavior of molecules at interfaces, while the micellar microenvironment delays disordered aggregation and promotes directional crystal growth. Supercritical CO₂ synthesis leverages its exceptional diffusivity and solvent properties to accelerate bond formation and cleavage, driving the polymerization forward and enabling rapid single-crystal growth.

This review also covers recent advances in the structural elucidation and cutting-edge applications of large-sized single-crystal COFs. Future research may focus on the following four key directions: (1) developing new dynamic covalent chemistries and synergistic assembly strategies to expand synthetic methodologies; (2) establishing multidimensional, complementary, and mutually validating characterization techniques for structural analysis; (3) utilizing *in situ* techniques to unveil the dynamic assembly processes; (4) pushing size limits further while elucidating structure-property relationships to explore unique functional applications.

This review demonstrates a breakthrough in the development of single-crystal COFs, transforming the synthesis of those from “impossible” to “possible”, and from “challenging” to “practical”. This series of advances provides the new paradigm for the integration of synthetic organic chemistry and crystal engineering, while also opening up new pathways for “atomic manufacturing” and the creation of next-generation synthetic crystals.

covalent organic frameworks, large-sized single crystals, precise covalent assembly, multiscale systems

doi: [10.1360/CSB-2026-0091](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0091)