

Mechanochemie: Charakterisierung und Synthese von Cokristallen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

d o c t o r r e r u m n a t u r a l i u m

(Dr. rer. nat.)

im Fach Physikalische und Theoretische Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Franziska Fischer

Präsidentin der Humboldt-Universität zu Berlin:

Prof. Dr.-Ing. Dr. Sabine Kunst

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät:

Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter/innen: 1. Prof. Dr. K. Rademann
 2. Prof. Dr. E. Kemnitz
 3. Prof. Dr. T. Leyssens

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2016

Kurzzusammenfassung

Die Mechanochemie wird als Alternative zu konventionellen Syntheserouten mittlerweile vielfältig eingesetzt. In dieser Arbeit wurden verschiedene Ansätze genutzt, um die mechanochemischen Mechanismen systematisch aufzuklären. Anhand von Modellsystemen (Cokristalle) wurden die mechanochemischen Synthesewege durch *in situ*-Verfolgung aufgeklärt, die kinetischen sowie thermodynamischen Stabilitäten der Edukte und Produkte ermittelt sowie die Aktivierungsenergie quantitativ abgeschätzt. Die Ergebnisse führten zur Hypothese, dass die mechanochemische Cokristallisation über einen nicht-kristallinen – wahrscheinlich amorphen – Übergangszustand abläuft und ähnlich der Kristallisation aus Lösung ist.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung und Zielstellung.....	1
2 Theoretische Einführung	3
2.1 Mechanochemie	3
2.1.1 Historische Entwicklung.....	4
2.1.2 Mechanochemische Werkzeuge.....	6
2.1.3 Anwendungsgebiete	8
2.1.4 Mechanismen und theoretische Grundlagen	11
2.1.5 Einfluss des Lösungsmittels	15
2.1.6 Kinetische Betrachtung.....	17
2.2 Cokristalle.....	20
2.2.1 Supramolekulare Synthone	21
2.2.2 Cokristallklassen.....	22
2.2.3 Anwendungen von Cokristallen.....	25
2.2.4 Mechanismen mechanochemischer Cokristallisationen.....	28
2.3 Analytische Methoden	30
2.3.1 Röntgenografische Methoden.....	30
2.3.2 Ramanspektroskopie	37
3 Experimenteller Teil.....	39
3.1 Verwendete Chemikalien	39
3.2 Untersuchung mechanochemischer Synthesen.....	41
3.3 Charakterisierung von Cokristallen	44
3.4 Strukturlösung aus Pulverdaten und DFT-Berechnungen	50
3.5 Temperaturkontrollierte Mahlsynthesen	51
4 Ergebnisse und Diskussion.....	53
4.1 Einführung von <i>in situ</i> -Untersuchungen mechanochemischer Reaktionen ¹⁵³ ...55	55
4.1.1 Theophyllin:Benzoessäure Cokristall	59
4.1.2 Theophyllin:Nicotinamid Cokristall	64
4.1.3 Theobromin:Oxalsäure Cokristall (2:1) ¹⁶²	70
4.2 Untersuchung von polymorphen Cokristallen und ihrer mechanochemischen Synthesewege.....	76
4.2.1 Polymorphe des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls ¹⁷¹	77
4.2.2 Polymorphe des Theophyllin:Benamid Cokristalls ^{169, 176}	86

4.3	Abschätzung der kinetischen und thermodynamischen Stabilität von Cokristallen	99
4.3.1	Stabilität des Theobromin:Anthranilsäure Cokristalls ¹⁷⁹	100
4.3.2	Stabilität von Theophyllin-Cokristallen ¹⁸¹	113
4.4	Aktivierungsenergie mechanochemischer Cokristallisierungen	123
4.5	Zusammenfassende Diskussion	130
5	Zusammenfassung	135
6	Literaturverzeichnis	137
	Anhang	i
	Danksagung	xxxix
	Selbstständigkeitserklärung	xli

Abkürzungsverzeichnis

AntS	Anthranilsäure
BA	Benzamid
BS	Benzoessäure
BS:iNA	Benzoessäure:Isonicotinamid
CBZ	Carbamazepin
CBZ:AntS	Carbamazepin:Anthranilsäure
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Center
CL-20	Hexanitroisowurtzitan
CF	Koffein
CF:AntS	Koffein:Anthranilsäure
CP	Kreuzpolarisation (engl. <i>Cross Polarization</i>)
DFT-D	dispersionskorrigierte Dichtefunktionaltheorie
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie (engl. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
DTA	Differenz-Thermoanalyse
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FWHM	Halbwertsbreite (engl. <i>Full Width at Half Maximum</i>)
engl.	Englisch
GRAS	engl. <i>Generally Recognized as Safe</i>
HMX	Cyclotetramethylen tetranitramin
HOMO	höchstes, besetztes Molekülorbital (engl. <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
Ibu	Ibuprofen
Ibu:NA	Ibuprofen:Nicotinamid
iNA	Isonicotinamid
LAG	lösungsmittelvermitteltes Mahlen (engl. <i>Liquid-Assisted Grinding</i>)
LUMO	niedrigstes, unbesetztes Molekülorbital (engl. <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)

MAS	engl. <i>Magic-Angle-Spinning</i>
NA	Nicotinamid
NG	trockenes Mahlen (engl. <i>Neat Grinding</i>)
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
OX	Oxalsäure
OX-DH	Oxalsäure-Dihydrat
PXRD	Röntgenpulverdiffraktometrie (engl. <i>Powder X-ray Diffraction</i>)
Ref.	Referenz
REM	Rasterelektronenmikroskopie
StA	Standardabweichung
SS	Salicylsäure
SS:AntS	Salicylsäure:Anthranilsäure
TB	Theobromin
TB:AntS	Theobromin:Anthranilsäure
TB:OX	Theobromin:Oxalsäure
TB:SS	Theobromin:Salicylsäure
TG	Thermogravimetrie
TP	Theophyllin
TP:AntS	Theophyllin:Anthranilsäure
TP:BA	Theophyllin:Benzamid
TP:BS	Theophyllin:Benzoessäure
TP:iNA	Theophyllin:Isonicotinamid
TP:NA	Theophyllin:Nicotinamid
TPPM	engl. <i>Two-Pulse Phase Modulation</i>
XRD	Röntgendiffraktometrie (engl. <i>X-ray Diffraction</i>)

1 Einleitung und Zielstellung

Die Geschichte der Mechanochemie beginnt im vierten Jahrhundert vor Christus. Die Entstehung von elementarem Quecksilber durch das Zerreiben von Zinnober in einem Kupfermörser stellt die erste dokumentierte chemische Reaktion dar.¹ Mechanochemische Prozesse begleiteten stets die Verarbeitung von Rohstoffen und Materialien wie Getreide, Baumaterialien, Mineralen oder Schwarzpulver.² Die moderne Mechanochemie geht auf das 19. Jahrhundert zurück. Michael Faraday und Matthew Carey Lea untersuchten erstmals den „trockenen Weg“ systematisch, um chemische Reaktionen hervorzurufen.³ Ostwald führte zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Mechanochemie als eine der vier Subklassen der Chemie ein.⁴ Diese Klassen unterscheiden sich hinsichtlich der Energiequelle zur Überwindung der Aktivierungsbarriere von chemischen Reaktionen: Wärme, Licht, Elektrizität und mechanische Energie.

Eines der wichtigsten Werkzeuge der Mechanochemie wurde bereits von Alchemisten genutzt: der Mörser. Dieser findet heute immer noch Anwendung. Mechanische Mühlen gewährleisten reproduzierbare Reaktionsbedingungen. Diese Werkzeuge wurden zwar ursprünglich für das Zerkleinern von Substanzen entwickelt. Allerdings können sie auch chemische Reaktionen starten. Der Erfolg dieser Synthesen ist von verschiedenen Faktoren abhängig wie beispielsweise der Verringerung der Partikelgröße, der Durchmischung der Reaktanden, der Bildung reaktiver Oberflächen und der Erzeugung von Schmelzen oder Gasphasen.⁵

Die Mechanochemie zeichnet sich wegen ihrer hohen Effektivität, der Zugänglichkeit neuer Produkte und der Vermeidung von Lösungsmitteln gegenüber anderen Synthesemethoden aus. Aufgrund ihrer Nachhaltigkeit kann sie der sogenannten Grünen Chemie zugeordnet werden. In den letzten Jahren etablierten sich mechanochemische Reaktionen in der Synthesechemie, sodass bereits eine Vielzahl von chemischen Verbindungen über den „trockenen Weg“ dargestellt werden kann. Die Einsparung von Lösungsmitteln und die hohe Atomökonomie macht die mechanochemische Synthese zu einer sehr kosteneffektiven Methode. Daher ist ein Aspekt der aktuellen Forschung die Skalierung der Reaktionsansätze in Hinblick auf eine industrielle Anwendung.⁶

Das Verständnis über die dem Mahlvorgang zugrundeliegenden Prozesse während des Mahlens ist immer noch gering. Hier verspricht das Arbeitsgebiet der *Crystal Structure*

Prediction (engl. für Kristallstrukturvorhersage) die Vorhersage von Reaktionsprodukten und Polymorphen. Dies ist jedoch noch auf kleine Moleküle begrenzt.⁷

Ziel dieser Arbeit ist es, tiefgreifende Einblicke in die mechanistischen Abläufe mechanochemischer Reaktionen zu erhalten und somit ein grundlegendes Verständnis darüber zu entwickeln. Die Aufdeckung der Synthesewege gut charakterisierter Modellsysteme soll als Grundlage dafür dienen. Es soll eine experimentelle Methode etabliert werden, um die Reaktionsverläufe *in situ* untersuchen zu können. Hierbei sollen Aspekte wie die Reaktionszeiten, mögliche Übergangszustände und der Einfluss des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf systematisch betrachtet werden. Für diese Untersuchungen ist die Materialklasse der Cokristalle ideal. Abhängig vom untersuchten Aspekt (z. B. die Selektivität oder die Art der Wechselwirkungen) können geeignete Cokristalle für die Untersuchungen gewählt werden. Cokristalle sind organische, kristalline Mehrkomponentensysteme, die über nicht-kovalente Wechselwirkungen stabilisiert sind.

Es soll ein experimenteller Ansatz entwickelt werden, um die Triebkräfte mechanochemischer Reaktionen zu untersuchen. Besonders soll hier die Unterscheidung von kinetischen und thermodynamischen Faktoren betrachtet werden. Abschließend soll ein Vorschlag für die experimentelle Bestimmung der Aktivierungsenergie einer mechanochemischen Reaktion erarbeitet werden.

Durch die Betrachtung der aufgeführten, zielgerichteten Ansätze basierend auf vollständig verstandenen Modellsystemen ist es möglich, ein umfassendes Bild über die Mechanosynthese zu erhalten. Die Untersuchung der Reaktionswege mittels verschiedener Analysemethoden soll zu einem Verständnis für die ablaufenden Prozesse während des Mahlvorgangs führen. In Kombination mit der Aufklärung von kinetischen und thermodynamischen Aspekten und der Bestimmung der Aktivierungsenergie soll somit erstmalig eine ganzheitliche Beschreibung des Ablaufs einer mechanochemischen Reaktion erfolgen.

2 Theoretische Einführung

2.1 Mechanochemie

Die heutige Synthesechemie ist durch die Anwendung großer Lösungsmittelmengen geprägt. Eine Vielzahl von chemischen Reaktionen kann jedoch lösungsmittelfrei mittels Mechanochemie erfolgreich durchgeführt werden.

Nach der Definition der IUPAC ist eine mechanochemische Reaktion eine chemische Reaktion, die durch mechanische Energie induziert wird.⁸ Dies führt allerdings zur Annahme, dass mechanochemische Vorgänge mit der Bildung und dem Bruch chemischer Bindungen verknüpft sind. Da jedoch nicht-kovalente Bindungen der supra-molekularen Chemie ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, wird häufig die von Heinicke aufgestellte Definition herangezogen. Diese beschreibt die Mechanochemie als einen Zweig der Chemie, der die chemischen und physikalisch-chemischen Umwandlungen von Substanzen aller Aggregatzustände durch mechanische Einwirkung umfasst.⁹ Ein weiterer Begriff, der mit der Mechanochemie eng in Verbindung steht, ist die mechanische Aktivierung. Hierbei induziert mechanische Energie vor der eigentlichen Reaktion einen Anstieg der Reaktivität einer Substanz, ohne diese chemisch zu verändern. Da in einigen Fällen diese Aktivierung erst die eigentliche Reaktion ermöglicht, wird die mechanische Aktivierung als ein Teil der Mechanochemie angesehen.¹⁰

Innerhalb der letzten zehn Jahre intensivierte sich die Forschung auf dem Gebiet der mechanochemischen Anwendungen. Dies beruht auf den vielen Vorteilen der Methode gegenüber konventionellen Synthesewegen. Neben der einfachen Durchführung mechanochemischer Reaktionen und der Zugänglichkeit neuer Materialien zeichnen diese sich durch gesteigerte Reaktionsraten und teilweise höhere Ausbeuten aus. Die Vermeidung von zum Teil giftigen und flüchtigen Lösungsmitteln sowie die hohe Atom-ökonomie wirken sich besonders auf die Nachhaltigkeit der Methode aus. Chemische Abfälle und deren Aufbereitungen werden vermieden, was ebenfalls kosteneffizient ist. Daher ist die Mechanochemie ein hervorragendes Beispiel für die angestrebte, so genannte Grüne Chemie.⁶

2.1.1 Historische Entwicklung

Die erste dokumentierte chemische Reaktion geht auf Theophrastus von Eresos zurück, der 350 v. Chr. die Reduktion von Zinnober zu elementarem Quecksilber durch das Zerreiben in einem Kupfermörser darlegt.¹ Die darauffolgende Nutzung mechanochemischer Prozesse innerhalb der nächsten 2000 Jahre ist aufgrund von mangelnder Dokumentation recht unklar. Dennoch ist bekannt, dass verschiedene Rohstoffe und Materialien wie Getreide, Baumaterialien oder Schwarzpulver durch eine mechanische Behandlung verarbeitet wurden.²

Erst 1820 beschreibt Faraday die Reduktion von Silberchlorid durch das Zerreiben mit unedleren Metallen und nannte es den „trockenen Weg“, um eine chemische Reaktion auszulösen.^{3a, 11} Carey Lea führte 1866 eher zufällig Experimente durch, die eine mechanische Behandlung mit einer chemischen Antwort verknüpften.^{3b} Durch die Weiterentwicklung zu systematischen Untersuchungen konnte er zwischen thermisch und mechanisch induzierten Prozessen unterscheiden. Er zeigte, dass das mechanische Mahlen zu anderen Reaktionsprodukten führt als die bisher bekannte thermochemische Behandlung.^{3c} Da diese Ergebnisse den Beginn der modernen Mechanochemie markieren, wird Carey Lea auch als „Vater der Mechanochemie“ dargestellt. Einen weiteren Einfluss auf den Beginn dieses Feldes hatte ebenfalls Spring, der sich vor allem auf die Phasenumwandlung verschiedener Materialien durch mechanische Beanspruchung fokussierte. Beispielsweise nutzte er mechanischen Druck, um Kupfer mit Schwefel reagieren zu lassen oder um Quecksilberchlorid mit Kupfer zu reduzieren.²¹² Baker und Ling veröffentlichten kurz darauf die vermutlich erste Anwendungsmöglichkeit der Mechanochemie zur Synthese von Chinhydrin-Halogen-Derivaten.¹³ Als Ostwald den Begriff „Mechanochemie“ 1919 einführte, definierte er die Methode gleichzeitig als eine der vier Subklassen der Chemie neben der Elektro-, Photo- und Thermochemie.⁴

Die Entwicklung der Mechanochemie stagnierte in der ersten Hälfte des 20. Jhd. Jedoch wurden grundlegende Fortschritte in anderen Disziplinen der Chemie und in experimentellen Techniken gemacht. So wurden beispielsweise die Röntgenpulverdiffraktometrie sowie die Schwingungsspektroskopie eingeführt, um die Art von Kristalldefekten und ihre Auswirkung auf mechanische Eigenschaften zu beschreiben.²

Retsch etablierte 1923 erstmals eine motorisierte Mühle, die das manuelle Mahlen imitierte. Erst sieben Jahre später wurde die erste Kugelschwingmühle entwickelt.^{2, 14} In den späten 1950er Jahren begannen Forschergruppen aus Osteuropa und der Sowjetunion, sich auf mechanochemische Vorgänge zu konzentrieren, um ein grundlegendes Verständnis dafür zu erhalten.¹⁵ Den ersten Ansatz zur vollständigen Beschreibung mechanochemischer Reaktionen veröffentlichte Thiessen 1967 mit dem Magma-Plasma-Modell, welches den hohen Energieeintrag bei der Kollision zweier Partikel als Ursache für die Reaktion im Mahlbecher thematisiert.¹⁶ Bis zur heutigen Zeit haben sich die mechanochemischen Methoden, Anwendungsbereiche und Theorien stark weiterentwickelt, sodass diese Art der Anwendung in fast allen Bereichen der Chemie wiederzufinden ist.

2.1.2 Mechanochemische Werkzeuge

Obwohl die Mechanochemie ein Randgebiet der Chemie ist, konnte sich ein sehr breites Anwendungsspektrum entwickeln, welches von der Darstellung von Katalysatoren¹⁷ und Nanopartikeln^{15e, 18} über die Synthese organischer¹⁹ und anorganischer Verbindungen^{6, 20} hin zur pharmazeutischen Verarbeitung²¹ reicht. Die Vielseitigkeit dieser Methode resultiert vor allem aus den breit einstellbaren Parametern, wobei der Energieeintrag von zahlreichen Faktoren abhängt. Neben der Art der Mühle (Abbildung 1) und der damit verbundenen Arbeitsweise, haben auch das Material des Mahlguts, das Kugel-zu-Pulver-Verhältnis, der Füllgrad der Mahlkammer, die Mahlfrequenz und die Dauer des Mahlvorgangs einen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion im Mahlbecher.²² Die einfachste und älteste Art des mechanochemischen Energieeintrags stellt die Kombination aus Mörser und Pistill dar. Jedoch weist diese Art des Mahlens Probleme hinsichtlich der Reproduzierbarkeit auf, da die Mahlfrequenz und -stärke direkt vom Experimentator abhängen und keine gleichbleibenden Mahlbedingungen garantiert werden können.²³ Dennoch kann diese Methode den Weg in die Mechanochemie eröffnen.

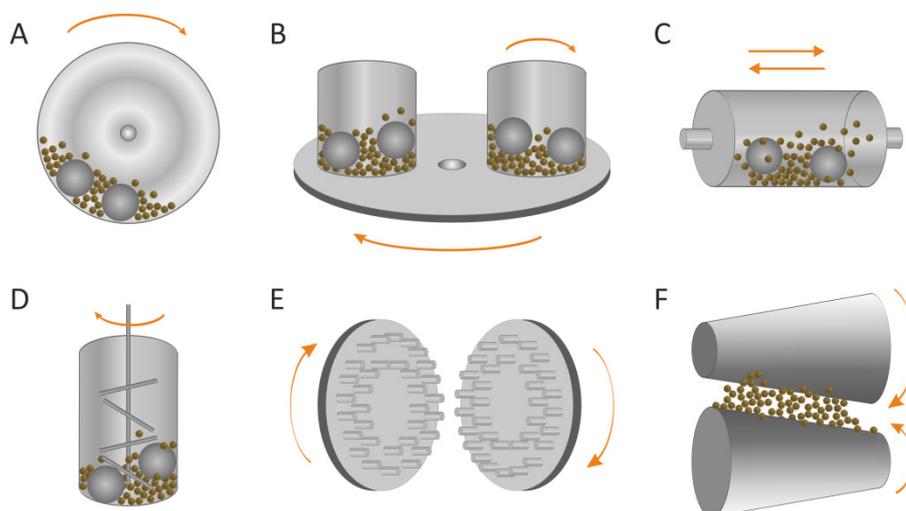


Abbildung 1: Verschiedene Arten an Hoch-Energie-Mühlen: A – Kugelmühle, B – Planetenmühle, C – Schwingmühle, D – Attritor, E – Stiftmühle, F – Rollmühle; nach Ref. ²⁴.

Planeten- und Kugelschwingmühlen (Abbildung 1, B und C) bilden den Standard in der modernen Mechanochemie. Beide Mühlenarten sind für einen hohen Energieeintrag konzipiert worden. In Verbindung mit gut einstellbaren und reproduzierbaren Mahl-

bedingungen wie Frequenz und Dauer eignen sie sich besonders für kontrollierte Synthesen. Sie unterscheiden sich jedoch stark in der Art des Eintrags der mechanischen Energie. Die rotierenden Mahlbecher einer Planetenmühle drehen sich gegenläufig auf einer Sonnenscheibe, wodurch auf die Mahlkugeln und das Mahlgut Zentrifugal- und Reibungskräfte wirken.²⁵ Industrielle Planetenmühlen weisen heutzutage eine Produktivität von bis zu fünf Tonnen pro Stunde auf und werden vorrangig im Bergbau genutzt.²⁶ Schwingmühlen hingegen nutzen oft mit Kugeln gefüllte, zylindrische oder ellipsoide Mahlbecher, die in horizontaler oder vertikaler Richtung oszillieren. Die eingebrachte Energie auf das Mahlgut beruht vorrangig auf den Kollisionen zwischen Mahlkugel und Becherwand. Durch ihre einfache Handhabung und die Variabilität des Mahlwerkzeugmaterials sind beide Mühlenarten gut für ein breites Synthespektrum geeignet. Neben den üblichen Mahlbechern und -kugeln aus Stahl sind diese unter anderem aus Achat, Korund, Siliziumnitrid, Wolframcarbid oder Zirkonoxid kommerziell erhältlich.²⁷

Moderne Mühlen ermöglichen ebenfalls die Arbeit unter inerten Bedingung und anderen Gasatmosphären. Im letzteren Fall wird der Mahlbecher mit einer Gaszuleitung verknüpft, wodurch der Gasdruck im Reaktionsraum eingestellt werden kann. Auf diese Weise untersuchten beispielsweise Ogino und Chin die kinetischen Aspekte der mechanochemischen Reaktion zwischen Titan und Stickstoff.²⁸

2.1.3 Anwendungsgebiete

Spätestens seit dem Kyoto-Protokoll stieg die Bedeutung nachhaltiger Produktionsmethoden stark an.²⁹ Da ein geringerer Energieverbrauch, die Reduktion von Abfall und Lösungsmitteln sowie eine höhere Selektivität zur Verbesserung der Nachhaltigkeit beitragen, stellt die Mechanochemie eine gute Alternative zu herkömmlichen Produktionsmethoden dar.³⁰ Aufgrund der Vielfalt der Mechanochemie kann hier nur ein kleiner Ausschnitt der Anwendungsgebiete gezeigt werden.

Die Synthese anorganischer Materialien ist das etablierteste Teilgebiet der Mechanochemie. Die Synthese von metallischen Legierungen durch mechanische Einwirkung ist hierbei eine der ältesten Anwendungen. Die Kombination von Metallen in der Kugelmühle kann beispielsweise zu Eisen-Molybdän- oder Mangan-Aluminium-Legierungen führen. Jedoch muss aufgrund des Oxidationsrisikos diese Art der Reaktion unter inerten Bedingungen durchgeführt werden.³¹ Als alternative Legierungsbildung entwickelte sich die Reaktion eines Metalloxids mit einem metallischen Reduktionsmittel wie z. B. von Titanoxid mit Magnesium zu einer Titan-Magnesium-Legierung.³² Als Reduktionsmittel kann ebenfalls reiner Kohlenstoff dienen, der durch die Reduktion eines Metalloxides als Kohlenstoffdioxid aus dem Reaktionsgemisch entweicht. Ein typisches Beispiel ist die Synthese von Messing aus Kupfer-, Zink- und Bleioxid in Anwesenheit von Graphit.³³

Metalloxide sind ebenfalls auf verschiedenen mechanochemischen Synthesewegen zugänglich. Die direkte Kombination zwei verschiedener Metalloxide ist zwar nicht immer erfolgreich, die mechanische Aktivierung der Reaktanden ermöglicht es jedoch, die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen ablaufen zu lassen. So wird beispielsweise die Synthesetemperatur von Calciumzirkonat bei vorheriger mechanischer Aktivierung um 300 K verringert.³⁴ Eine weitere Methode ist die Kombination von Metallchloriden mit Metallhydroxiden wie zum Beispiel die Reaktion von Zinkchlorid mit Calciumhydroxid. Durch die Eliminierung von Wasserdampf bilden sich Zinkoxid-Nanopartikel in einer Calciumchlorid-Matrix, die durch das Waschen mit Wasser entfernt werden kann.³⁵ Die beschriebenen Methoden stellen die gebräuchlichsten Synthesemethoden anorganischer Materialien dar und können auf viele oxidische Verbindungen übertragen werden. Ähnliche Synthesen wurden für Metallhalogenide, -sulfide und -nitride veröffentlicht.⁶

Die organische Mechanochemie lässt sich in zwei Subklassen gliedern. Einerseits sind neue Verbindungen durch kovalente Bindungsspaltung und -bildung synthetisierbar, während ebenfalls supramolekulare Reaktionen durchgeführt werden können. Diese basieren auf der Veränderung sekundärer Wechselwirkungen wie beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen. Auf die organische supramolekulare Chemie wird im Kapitel 2.2 näher eingegangen.

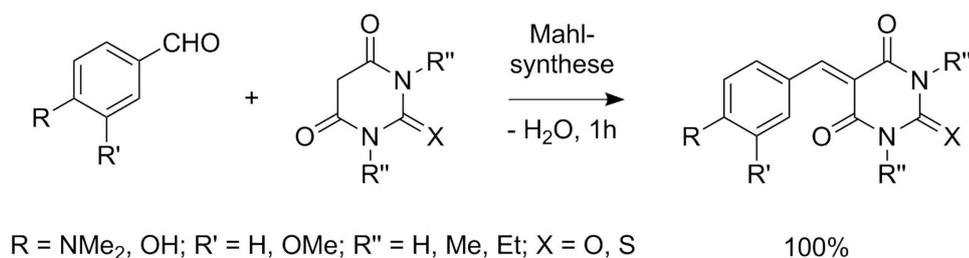


Abbildung 2: Knoevenagel-Kondensation in der Kugelmühle.³⁶

Für chemische Reaktionen, die den Bruch von C-C- oder C-X-Bindungen (X = Cl, F) umfassen, wurden bereits viele mechanochemische Synthesewege gefunden. Kaupp veröffentlichte 2003 eine lösungsmittelfreie Methode zur Durchführung der Knoevenagel-Kondensation in der Kugelmühle. Diese Reaktion stellt ein gutes Beispiel für die Nachhaltigkeit der Mechanochemie dar. Sofern die Edukte in einem äquimolaren Verhältnis eingesetzt werden, findet ein quantitativer Umsatz mit Wasser als Nebenprodukt statt (Abbildung 2), wodurch eine weitere Aufreinigung bzw. eine Abfallbeseitigung entfällt.³⁶

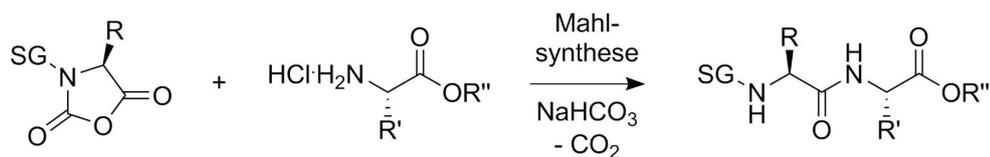


Abbildung 3: Lösungsmittelfreie-Peptid Synthese nach Lamaty (SG = Schutzgruppe).³⁷

Die Durchführung von Michael-Aldol,³⁸ Moritta-Baylis-Hillman³⁹ und Wittig-Reaktionen⁴⁰ sowie der direkten Amidierung von aromatischen Aldehyden zeigt,⁴¹ dass die organische Synthese in der Kugelmühle eine Alternative zu konventionellen Methoden ist. Trotz der intensiven Forschung auf dem Gebiet der Peptidsynthese stellt die Reduktion der dafür benötigten hohen Lösungsmittelmengen eine große Herausforderung dar. Lamaty führte die lösungsmittelfreie, mechanochemische Darstellung von zahlreichen Di- und Tripeptiden (Abbildung 3) durch die Ringöffnung von Urethangeschützten α -Aminosäure-*N*-Carboxyanhydriden ein.³⁷ Die Dimerisierung von

Fullerenen⁴² sowie die Metall-katalysierten Sonogashira-⁴³, Suzuki-⁴⁴ oder Heck-Kuppungen⁴⁵ sind weitere gut untersuchte Beispiele für organische Reaktionen in der Mechanochemie.

Metallorganische Gerüstverbindungen bilden eines der prominentesten Forschungsgebiete der Mechanochemie und können über Säure-Base-Reaktionen hergestellt werden. James zeigte dies erstmalig am Beispiel von Isonicotinsäure und Kupferacetat-Monohydrat, die in einem trockenen, zehnmütigen Mahlprozess quantitativ die poröse Gerüstverbindung Kupferisonicotinat bilden. Die in dem Prozess als Nebenprodukt freigesetzten Essigsäure- und Wasser-Moleküle wurden aufgrund der großen Poren teilweise in das Molekülgerüst eingebaut und konnten in einem darauffolgenden Trocknungsschritt bei 200 °C aus der porösen Struktur entfernt werden.⁴⁶ Die für die Gastrennung relevante Gerüstverbindung HKUST-1 kann wie in Abbildung 4 auf analogem Weg durch das Vermahlen von Kupferacetat-Monohydrat mit Trimesinsäure synthetisiert werden.⁴⁷

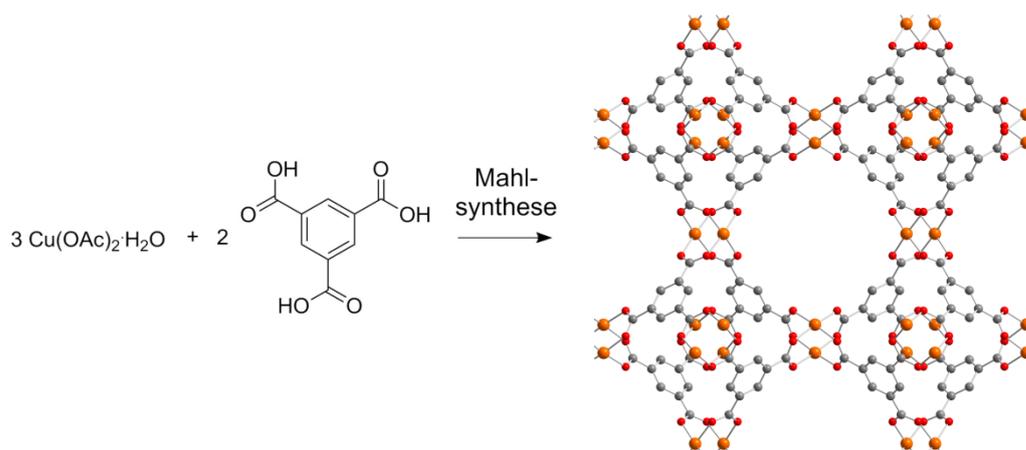


Abbildung 4: Schematische Darstellung der mechanochemischen HKUST-1 Synthese aus Kupferacetat-Monohydrat und Trimesinsäure (3:2). HKUST-1-Struktur für eine klarere Darstellung ohne Wasserstoffatome gezeigt.^{47a}

Die Untersuchung zahlreicher mechanochemischer Reaktionen hat gezeigt, dass diese nicht nur oft schneller ablaufen, sondern ebenfalls zu neuen, zum Teil unter lösungsmittelbasierten Methoden nicht zugänglichen Produkten führen. In Verbindung mit der einfachen Handhabung und dem geringen Energieverbrauch entwickelt sich die Mechanochemie zu einer immer stärker akzeptierten Methode in allen Bereichen der modernen Synthesechemie. Dennoch ist sie eher noch ein Randbereich der Chemie, da die zugrundeliegenden Mechanismen nicht ausreichend verstanden sind. In der Literatur wird daher oft ein *Trial-and-Error*-Prinzip beschrieben.^{4, 19b}

2.1.4 Mechanismen und theoretische Grundlagen

Die während des Mahlvorgangs ablaufenden Mechanismen konnten bislang nicht aufgeklärt werden. Dies lässt sich vor allem auf die verschiedenen Arten des Energieeintrags und die große Bandbreite an Materialien, die mittels mechanochemischer Methoden darstellbar sind, zurückführen. Die Untersuchung der ablaufenden Prozesse im Mahlreaktor ist aufgrund fehlender direkter Analysemethoden im Vergleich zur Beobachtung von thermischen, photo- oder elektrochemischen Reaktionen erschwert. Obwohl bereits viele Modelle postuliert wurden,^{16, 24, 48} hat jede Theorie Limitierungen in ihrer Anwendbarkeit. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass bei unterschiedlichen Materialklassen auch verschiedene Mechanismen zum Tragen kommen.

Das Ergebnis einer mechanochemischen Behandlung einer chemischen Verbindung ist nicht nur von der eingebrachten Gesamtenergie auf das System abhängig, sondern auch von der Art des Energieeintrags. Die mechanische Energie kann kontinuierlich, in einem einzelnen Impuls (z.B. durch Schneiden oder einen einmaligen Aufschlag) oder pulsartig einwirken. Wichtige Aspekte sind hierbei die Relaxationszeit zwischen den Pulsen, die Frequenz sowie die Gesamtzahl der Energieeinträge. Daher fokussiert sich die mechanochemische Forschung neben Studien hinsichtlich Phasenübergängen, chemischen Reaktionen und Veränderungen der Eigenschaften von Materialien unter gut kontrollierten Bedingungen auch auf den Zusammenhang zwischen der Art der mechanischen Behandlung und der Festkörpereigenschaften sowie -reaktivität.⁴⁹

In Untersuchungen zu druckinduzierten Phasenübergängen von Polymorphen konnte beispielsweise beobachtet werden, dass sich relativ große Einkristalle (0.1 – 0.5 mm) anders unter Druckeinfluss verhalten können als das Pulver des gleichen Materials. Während Paracetamol-Einkristalle der Form I bei einer hydrostatischen Komprimierung von bis zu 4.5 GPa stabil blieben, wandelte sich das Pulver der gleichen Form in den Polymorph II um.⁵⁰ Dies zeigt, dass mechanochemische Produkte nicht nur von Art und Größe der eingebrachten Energie abhängig sind, sondern auch vom behandelten Material selbst.

Eine besondere Rolle in der Mechanochemie spielt die Durchmischung des Reaktanden während des Mahlvorganges. Da die Reaktionen nur auf der Oberfläche ablaufen können, ist es für Festkörperreaktionen wichtig, die Partikel der Reaktanden in Kontakt

zu bringen. Die mechanische Behandlung verbessert dies deutlich, da die Durchmischung bei gleichzeitiger Reduktion der Partikelgrößen durch den Mahlprozess verbessert werden kann. Die Bildung frischer, reaktiver Oberflächen und Induktion von Schmelz- und Sublimationsvorgängen tragen ebenfalls dazu bei. Sofern die Partikel in Kontakt kommen, können verschiedene Prozesse an der Grenzfläche ablaufen. Dazu zählen die Veränderung der lokalen Temperatur, die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen, die Polarisierung einzelner Moleküle, Charge-Transfer-Prozesse sowie die Veränderung von Elektronendichten und die Entstehung des chemischen Produkts. Die mechanische Beanspruchung kann jedoch auch die eigentliche Reaktion durch die Verbesserung der Diffusion und die mechanische Belastung auf den Festkörper beeinflussen. Die Bildung von verschiedenen Defekten (Abbildung 5) und von Druck- sowie Temperaturimpulsen sind weitere Einflussfaktoren.⁴⁹

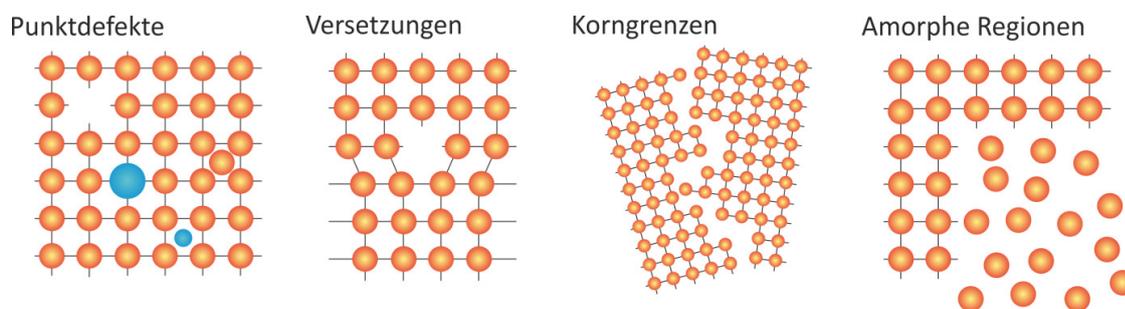


Abbildung 5: Durch mechanische Behandlung hervorgerufene Defekte in Festkörpern nach Ref.⁵¹.

Der Massentransfer innerhalb der Materialien ist in Festkörperreaktionen genauso von zentraler Bedeutung wie der bereits dargestellte Kontakt zwischen Oberflächen. In einem mechanisch beanspruchten System verläuft ein Diffusionsprozess anders als in einem nicht-belasteten System. Beispielsweise konnte bei dem Diffusionsvorgang von Chrom in Eisen bei Raumtemperatur ein entsprechender Koeffizient von $10^{-12} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ bestimmt werden. Durch eine mechanische Behandlung wurde dieser auf $10^{-5} - 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ erhöht.⁴⁹

Kaupp macht die hohe Mobilität für die meisten molekularen, mechanochemischen Festkörperprozesse verantwortlich.⁵² Molekulare Kristalle sind im Vergleich zu anorganischen Materialien deutlich weicher und meist nur über intermolekulare Kräfte geprägt. Die Stärke dieser Wechselwirkungen liegt vor allem in ihrer Anzahl und ihrer kooperativen Wirkung. Einzelne Bindungen können hingegen vergleichsweise leicht gebrochen und ersetzt werden, was zu einer hohen Mobilität der Moleküle oder sogar einer kompletten Phasenumwandlung im Festkörper führt.⁵³

Die Beschreibung der zugrundeliegenden Vorgänge im mechanochemischen Prozess erklärte jedoch nicht die ungewöhnlichen Produkte und Selektivitäten vor allem auf dem Gebiet der organischen Mechanochemie. Obwohl während des Mahlvorgangs Wärme freigesetzt wird, können die mechanochemischen Prozesse oft nicht allein auf der Grundlage der Thermodynamik allein erklärt werden. Erstmals versuchten Bowden, Tabor und Yoffe die Ursachen für die mechanische Induktion von chemischen Reaktionen in der Hot-Spot-Theorie zu beschreiben. Sie fanden heraus, dass durch Reibungsprozesse innerhalb von 10^{-4} - 10^{-3} s Temperaturen über 1000 K auf Oberflächen von $1 \mu\text{m}^2$ erzeugt werden können und diese die mechanochemischen Reaktionen begründen. Diese Temperaturen konnten ebenfalls an der Spitze eines sich ausbreitenden Risses in einem Einkristall beobachtet werden.^{22, 54}

Das Magma-Plasma-Modell stellt den ersten Versuch dar, mechanochemische Reaktionen vollständig zu beschreiben. Thiessen nimmt hierbei an, dass der Energieeintrag, welcher durch die Kollision zweier Partikel hervorgerufen wird, zu einem hochenergetischen, plasma-ähnlichen Zustand (Abbildung 6) mit einer Temperatur von $>10^4$ K am Aufprallort führt, der für weniger als 10^{-7} s existiert. Die Freisetzung von angeregten Spezies und freier Elektronen hat direkte Reaktionen mit unüblichen Produkten zur Folge. Der Zusammenstoß der Partikel resultiert ebenfalls in einer lokalen Aufheizung und der Bildung aktivierter Spezies mit hohen Defektkonzentrationen in der Nachbarschaft des Aufprallorts, wodurch verzögerte thermische Reaktionen ablaufen können. Einige Defekte im Kristallgitter können als metastabil angesehen werden, sodass aktivierte Spezies teilweise über eine längere Zeitspanne vorliegen.¹⁶

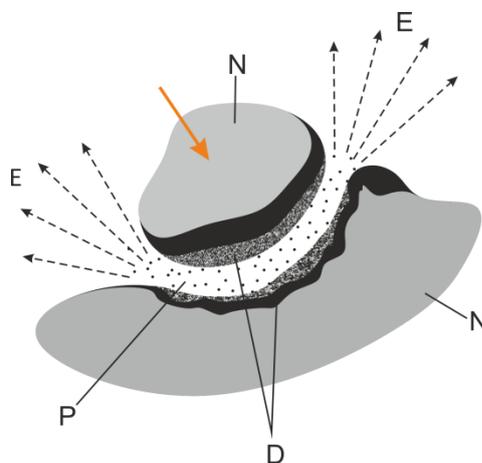


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Magma-Plasma-Modells nach Thiessen:¹⁶ E – Exo-Elektronen, N – Nicht-deformierter Festkörper, D – Stark deformierte Festkörperoberfläche, P – Plasma.

Eine direkte Erklärung für die ungewöhnlichen Produkte in der Mechanochemie lieferte erst Gilman in den 1990er Jahren durch quantenmechanische Betrachtungen von mechanisch induzierten Reaktionen. Er zeigte, dass die scher-induzierte Änderung der Molekülsymmetrie zu einer Verkleinerung der Lücke zwischen dem höchsten besetzten (HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten (LUMO) Orbital führt. Starke Beanspruchungen führen zu athermischen Reaktionen, während geringere Belastungen lediglich die Reaktionsraten thermischer Reaktionen beeinflussen.⁵⁵

2.1.5 Einfluss des Lösungsmittels

Im Jahr 2002 führte Shan das lösungsmittelvermittelte Mahlverfahren („liquid-assisted grinding“, LAG) ein. Er zeigte, dass die Zugabe von wenigen Tropfen eines Lösungsmittels zum trockenen Reaktionsgemisch die Kinetik der mechanochemischen Reaktion drastisch beeinflusst.⁵⁶ Da das Lösungsmittel keine auflösende Funktion in dem System besitzt, ist es besser, den Begriff „Flüssigkeit“ im Kontext der Mechanochemie zu nutzen. Die vor der Mahlreaktion hinzugegebene Flüssigkeit ist meist nicht im Syntheseprodukt enthalten und ermöglicht bzw. beschleunigt oft die eigentliche Reaktion. Daher stellt die genutzte Flüssigkeit eine Art Katalysator dar. Außerdem weist das Produkt in einer LAG-Synthese oft eine höhere Kristallinität auf als in der trockenen Mahlreaktion. Jedoch konnten die dafür verantwortlichen Mechanismen und die Funktion der Flüssigkeit während des Mahlvorgangs noch nicht vollständig aufgeklärt werden.⁶

Die in der LAG-Synthese genutzte Flüssigkeit dient einerseits als Schmiermittel bzw. als Verteilungsmedium der eingebrachten mechanischen Energie. Die Anwesenheit einer Flüssigkeit verstärkt ebenfalls die Tendenz zum Partikelbruch, da Oberflächenmoleküle verstärkt mobilisiert, Fehlorderungen und Oberflächenladungen verringert und frisch gebildete Risse langsamer verschlossen werden.^{15e} Partikel stellen hierbei morphologisch abgrenzbare Aggregationen von Kristalliten dar.⁵⁷ Da die Art der Flüssigkeit das mechanochemische Syntheseprodukt stark beeinflussen kann, müssen Löslichkeitseffekte und Übersättigungsbedingungen auf der Partikeloberfläche beachtet werden.^{53b, 58} Jedoch sind ebenfalls organische LAG-Synthesen bekannt, bei denen die Flüssigkeit erst die eigentliche Reaktion ermöglicht, aber weder die Edukte noch das Produkt darin löslich sind.⁵⁹ In diesen Fällen sind die Beeinflussung der Durchmischung und die Veränderung der Oberflächeneigenschaften der Partikel von zentraler Bedeutung. Ebenfalls ist die Bildung hydrothermaler Bedingungen aufgrund der erhöhten Drücke, Temperaturen und der Feuchtigkeit im System denkbar.^{49, 60}

Werden die Edukte in Form von Hydraten oder Solvaten vorgelegt, sind die Lösungsmittelmoleküle bereits ohne die zusätzliche Zugabe einer Flüssigkeit im System der Mahlreaktion enthalten. Die Rolle der flüssigen Phase ist hierbei noch unklarer als bei der externen Zugabe des Lösungsmittels zum Reaktionsgemisch vor dem Mahlprozess. Karki veröffentlichte hierzu das Beispiel der supramolekularen Reaktion von Koffein mit Zitronensäure. Sofern beide Edukte in ihrer wasserfreien Form trocken vermahlen

wurden, konnte keine Reaktion beobachtet werden. Der Einsatz von Koffein mit Zitronensäure-Hydrat blieb ebenfalls erfolglos. Wurde Koffein-Hydrat mit Zitronensäure oder Zitronensäure-Hydrat trocken vermahlen verlief die Reaktion quantitativ. Das LAG-Verfahren unter Verwendung von Wasser war ebenfalls erfolgreich. Diese Ergebnisse zeigen, dass erst die Anwesenheit von Koffein-Hydrat die mechanochemische Reaktion ermöglicht. Bisher konnte jedoch keine eindeutige Erklärung dafür gefunden werden.⁶¹ Bei der Untersuchung der supramolekularen, mechanochemischen Reaktion zwischen Carbamazepin und Nicotinamid wies das Hydrat ebenfalls eine erhöhte Reaktivität im Vergleich zum Anhydrid auf.⁶²

Bei dem Vergleich zwischen trockenem und LAG-Prozess muss beachtet werden, dass der Begriff „trocken“ nicht zwingend komplett frei von Lösungsmittelmolekülen bedeutet; vielmehr wird damit die zusätzliche Zugabe von Flüssigkeit zu einem Reaktionsgemisch ausgeschlossen. Vollständig trockene Mahlbedingungen können üblicherweise bei mechanochemischen Reaktionen nicht gewährleistet werden. Daher sind kleine Mengen an Feuchtigkeit aus der Luftatmosphäre auch bei formal anhydridischen Spezies bei mechanistischen Studien zu beachten.⁶

2.1.6 Kinetische Betrachtung

Die kinetische Beschreibung mechanochemischer Prozesse ist besonders komplex, da Aspekte wie der Impulscharakter, die Heterogenität des Systems sowie die stete Veränderung der Reaktionsbedingungen schwer zu erfassen sind. Da der Durchmischungsvorgang und die mechanische Aktivierung im Mahlreaktor als statistische Prozesse angesehen werden können, ist es möglich, die chemischen Wechselwirkungen basierend auf der Kollisionstheorie zu evaluieren. Hierbei werden Gruppenkollisionen von Oberflächenatomen bzw. -molekülen zwei verschiedener Partikel im Bereich der mechanischen Einwirkung betrachtet. Den limitierenden Faktor stellt also die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Kontaktflächen zwischen den Festkörperpartikeln und der Kollision mit einem Mahlkörper dar.⁶³ Basierend auf dieser Annahme kann die Reaktionsgeschwindigkeit v wie in Formel (1) beschrieben werden.

$$(1) \quad v = K_m \times S_n$$

K_m beschreibt die Reaktionswahrscheinlichkeit bei einer bestimmten mechanischen Einwirkung pro Kontakteinheit, wobei der Faktor x durch die Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des Oberflächenkontakts zwei verschiedener Partikel während der Kollision mit dem Mahlkörper definiert ist und S_n die Oberfläche der Kontaktregionen der Reaktanden während der mechanischen Einwirkung beschreibt.⁴⁹ Aufgrund der Oberflächenvergrößerung während des Mahlvorgangs ist ein Anstieg des Faktors S_n während des Prozesses zu beachten.

Mithilfe dieses Ansatzes lassen sich bereits experimentelle Daten auswerten, jedoch keine Rückschlüsse auf atomarer Ebene ziehen. Bisher gibt es nur wenige Einblicke in die grundlegenden Aspekte und ein fundamentales Wissen darüber fehlt noch. Theoretische Ansätze gehen vom experimentellen Fall der Hochdrucktorsion aus.⁶⁴ Die Hochdrucktorsion dient als eine mechanische Verformungsmethode, die auf der axialen Rotation zweier Bridgman-Stempel aufbaut. Sie ermöglicht die Untersuchung von Materialeigenschaften unter hohem Druck und starker plastischer Verformung.⁶⁵ Die Verwendung der transparenten Diamantstempelzelle stellt einen großen Fortschritt auf diesem Gebiet dar, da mit deren Hilfe experimentelle Daten während des Druck-induzierten Prozesses beispielsweise mittels Synchrotronstrahlung aufgenommen werden können. Diese sind gut mit den theoretischen Ergebnissen vergleichbar. Auch

wenn diese Studien ebenfalls kein vollständiges Bild über die ablaufenden Prozesse liefern, zeigen sie, dass die Druck-induzierten Phasenumwandlungen nicht von der Zeit sondern direkt von der Verformung des Materials abhängen.⁶⁴

Obwohl die mechanische Behandlung eines Materials in einer Stempelzelle deutlich von der in einer Kugelmühle abweicht, fand Delogu einige Verknüpfungen zwischen beiden Methoden. Er postulierte, dass jede einzelne Kollision im Mahlreaktor zu ähnlichen Bedingungen führt wie in einer Hochdrucktorsion.⁶⁶ Bei einem Kugelaufprall im Mahlbecher wirkt auf die zwischen den Mahlmedien eingeschlossenen Partikel eine plötzliche, hohe, mechanische Belastung und eine starke Verformung der Partikel tritt ein. Unter Einfluss der mechanischen Kräfte ordnet sich das Material durch die Komprimierung um, während die Partikeloberflächen aneinander vorbeigleiten.⁶⁷ Die bei den einzelnen Kollisionen auftretenden, lokalen Deformationen resultieren in der Aktivierung mechanochemischer Prozesse wie Phasenumwandlungen oder Reaktionen ähnlich wie bei der Hochdrucktorsion.⁴⁹ Trotz dieser Parallelen ist das Mahlen in einer Kugelmühle ein deutlich komplexerer Prozess als die mechanische Behandlung mittels Hochdrucktorsion. In der Stempelzelle erfährt das Material (abgesehen von intrinsischen Inhomogenitäten) kontinuierlich und überall die gleichen Bedingungen, während der Mahlvorgang in einer Mühle einen typisch diskontinuierlichen Prozess widerspiegelt. Die mechanochemische Umwandlung ist bedingt durch den Eintrag mechanischer Energie bei jedem einzelnen Aufprall. Jedoch erfährt nur ein kleiner, zufälliger Anteil des Pulvers im Mahlbecher den für die Umwandlung benötigten Energieeintrag, was das Mahlen zu einem statistischen Vorgang macht.⁶⁸ Einzelne Kollisionen der Mahlkugeln auf die Becherwand haben eine Dauer von bis zu 1 ms.⁶⁹ Die lokalen, durch Verformung hervorgerufenen chemischen und physikalisch-chemischen Umwandlungen dauern zwischen 1 und 10 ns an.^{49, 70} Da das beanspruchte Material sich umgewandelt hat, bevor die Kollision vollständig abgelaufen ist, kann geschlussfolgert werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion die Kollision und nicht die Umwandlung selbst ist. Die Kinetik des mechanisch aktivierten Vorgangs ist daher durch die Gesamtzahl der Kollisionen und nicht durch die Zeit beeinflusst.⁷¹

Diese Betrachtungen verdeutlichen, dass mechanochemische Reaktionen nur bedingt durch klassische kinetische Ansätze beschrieben werden können. Jedoch konnte Caira bei der mechanochemischen Cokristallisation von Sulfadimidin und Salicylsäure bzw. Anthranilsäure eine Reaktion erster Ordnung nachweisen.⁷² Anhand der Abnahme der

Konzentration der Edukte c lassen sich mithilfe des Zeitgesetzes nach Formel (2) die Geschwindigkeitskonstanten k für eine Reaktion ermittelt.

$$(2) \quad -\frac{dc}{dt} = k c$$

Diese entsprechen direkt dem Anstieg der zeitlichen Auftragung von $\ln(c_t/c_0)$, wobei c_0 der Ausgangskonzentration und c_t der Konzentration zum Zeitpunkt t entspricht.⁷³

2.2 Cokristalle

Das Forschungsgebiet der Cokristalle ist eines der größten Anwendungsbereiche der supramolekularen Mechanochemie. Cokristalle sind kristalline Mehrkomponentensysteme bestehend aus neutralen Molekülen, die über nicht-kovalente Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder π - π -Wechselwirkungen stabilisiert werden.⁷⁴ Basierend auf der Entwicklung neuer Kristallsysteme bietet die Bildung von Cokristallen eine Möglichkeit, die strukturelle Vielfalt kristalliner Formen zu erweitern und so Systeme mit den gewünschten Festkörpereigenschaften herzustellen. Dies gilt besonders für solche Anwendungen, in denen die chemische Integrität des Ausgangsmaterials nicht verändert werden soll, wie beispielsweise in der pharmazeutischen Industrie.⁷⁵

Eines der ersten Beispiele für einen Cokristall ist Chinhydron, der 1844 von Wöhler durch Mahlen erhalten wurde.⁷⁶ Den Startpunkt der modernen Cokristallforschung markieren die Arbeiten von Toda, der die Bildung zahlreicher Wirt-Gast- und Charge-Transfer-Systeme durch Feststoffvermischung untersuchte.⁷⁷ Durch das Vermahlen verschiedener Feststoffe erhielt Etter durch Wasserstoffbrückenbindungen definierte Cokristalle mit Adenin- und Thymin-Derivaten. Aus ihren Arbeiten gingen Etters Regeln hervor, die die Selektivitäten von funktionellen Gruppen hinsichtlich der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen thematisieren und noch heute Anwendung finden.⁷⁸ Hollingsworth zeigte als einer der ersten, dass die Mechanochemie Cokristalle zugänglich macht, die aus Lösung nicht kristallisierbar waren.⁷⁹ Pedireddi zeigte, dass einige Cokristallisierungen nur in Anwesenheit einer dritten Komponente ablaufen.⁸⁰

Cokristalle sind durch verschiedene Synthesemethoden zugänglich. Typisch sind die Kristallisation aus Lösung und die Mechanochemie für ein intensives Cokristall-Screening.^{6, 53b, 81} Die Cokristallisierung durch Aufschmelzen,⁸² Aufschlammung⁸³, Gefrier-⁸⁴ oder Sprüh-Trocknung⁸⁵ ist ebenfalls möglich.

2.2.1 Supramolekulare Synthese

Bei der Synthese von Cokristallen spielen vorrangig Wasserstoffbrückenbindungen eine Rolle, da diese während der Cokristallisation in den Ausgangsverbindungen gebrochen und im Produkt neu gebildet werden. Um Wasserstoffbrückenbindungen und die damit verbundenen Synthone (Molekülbausteine) genau beschreiben und charakterisieren zu können, wurden verschiedene Ansätze veröffentlicht. Die von Etter entwickelte Darstellung ist heute die etablierteste Methode, um Wasserstoffbrückenbindungen vollständig zu beschreiben. Hierbei wird als primärer Schritt die Art der Wasserstoffbrückenbindung identifiziert. Es werden Ketten- (C), Ring- (R), Dimer- (D) und intramolekulare (S) Strukturen unterschieden. Weiterhin wird die Anzahl der Wasserstoffdonoren und -akzeptoren tief- bzw. hochgestellt angegeben, auf die die in Klammern gesetzte Größe (entspricht der Anzahl der im Strukturmotiv enthaltenen Atome) folgt. Nach diesem Schema kann das Dimer zweier Carbonylsäuregruppe mit $R_2^2(8)$ beschrieben werden, während eine Kette aus Amidgruppen das Motiv C(4) aufweist. Die intramolekulare Wechselwirkung eines Salicylsäureesters resultiert in einem S(6)-Motiv und die Ausbildung einer einzelnen Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Phenolmolekül und dem Sauerstoffatom von Triphenylphosphanoxid kann mit D bezeichnet werden.^{78c} Eine schematische Darstellung der beschriebenen Symbolik ist in Abbildung 7 illustriert.

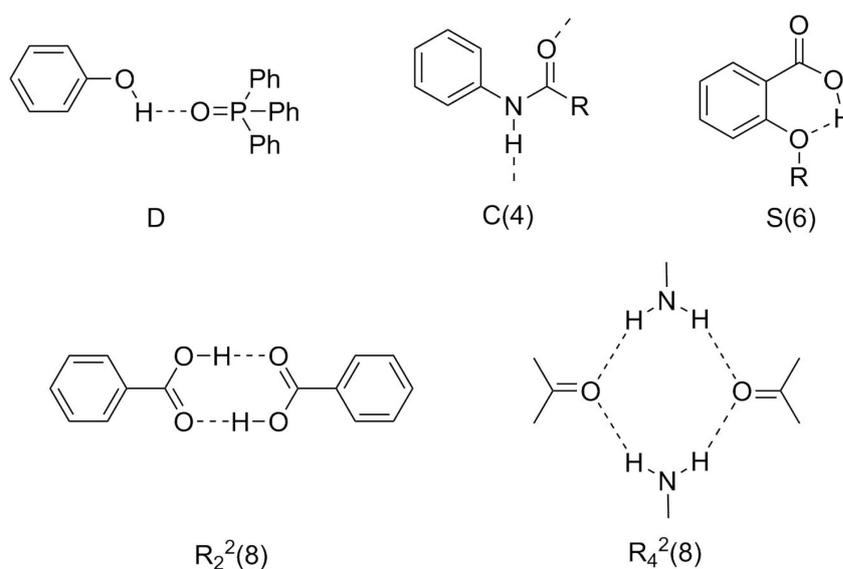


Abbildung 7: Schematische Darstellung von Wasserstoffbrückenmotiven und ihren Bezeichnungen nach Etter.^{78c}

2.2.2 Cokristallklassen

Drei Arten von Cokristallen werden unterschieden: molekulare Cokristalle, ionische Cokristalle und Cokristalle zwischen organischen und metallorganischen Spezies. Molekulare Cokristalle bestehen aus organischen Molekülen, die in ihrer reinen Form unter Normalbedingungen als stabile kristalline oder amorphe Festkörper vorliegen. Daher können Solvate und Hydrate aus der Kategorie der Cokristalle ausgeschlossen werden.^{53b} Nach der von Aakerøy eingeführten, oben bereits beschriebenen Definition werden Cokristalle von molekularen Salzen – also geladenen Mehrkomponentensystemen – thematisch getrennt.^{74b} In den meisten Fällen, in denen Wasserstoffbrückenbindungen involviert sind, ist die Salzbildung nur von der Lage des Protons zwischen Donor- und Akzeptorgruppe abhängig. Diese resultiert wiederum aus der Säure- bzw. Basestärke der funktionellen Gruppen der Moleküle und der Umgebungstemperatur.⁸⁶ Braga konnte zeigen, dass die Salzbildung keinen Einfluss auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften haben muss. Er bestimmte die Schmelzpunkte der Cokristalle bzw. molekularen Salze von Triethylendiamin mit Dicarbonsäuren verschiedener Kettenlängen und fand eine alternierende Abfolge der Schmelzpunkte mit zunehmender Kettenlänge der Dicarbonsäure. Dies war unabhängig davon, ob eine Salzbildung vorlag oder nicht.⁸⁷

Die Stabilität eines molekularen Sulfadimidin:Anthranilsäure Cokristalls schätzte Cairá bereits 1993 ab, indem er einen Sulfadimidin:Salicylsäure Cokristall mit Anthranilsäure vermahlte und dabei einen Austausch der Säuren beobachtete.⁷² Neben solchen Konkurrenzreaktionen wurden ebenfalls verschiedene strukturelle Aspekte wie Chiralität,⁸⁸ verschiedene Stöchiometrien⁸⁹ und Polymorphismus^{58, 90} von Cokristallen betrachtet.

Ionische Cokristalle bestehen aus einem organischen Molekül sowie einem anorganischen Alkali- oder Erdalkalisalz. Diese relativ junge Klasse der Hybridsysteme ist vielversprechend, da sie die Eigenschaften von organischen Kristallen mit denen von anorganischen Salzen wie beispielsweise die thermische Stabilität oder die Wasserlöslichkeit verbindet. Die Stabilität von molekularen Cokristallen ist durch ein Netzwerk verschiedener intermolekularer Wechselwirkungen basierend auf verschiedenen Dipolen geprägt. Ionische Cokristalle sind im Gegensatz dazu durch Wechselwirkungen zwischen einer organischen, funktionellen Gruppe und einem monoatomaren Kation oder Anion definiert. Häufig fungieren Sauerstoff- oder Stickstoff-Atome als Elektronen-

Donoren für ein Kation und Wasserstoffbrückenbindungen bilden sich zwischen Wasserstoff-Donor-Gruppen der organischen, funktionellen Gruppe und dem Anion aus. Daher ähneln die grundlegenden Wechselwirkungen in ionischen Cokristallen denen zwischen Lösungsmittelmolekülen und Ionen in Lösung. Die Wechselwirkungen in dieser Art von Cokristallen werden auch als „*solvent-solute*-Wechselwirkungen im Festkörper“ beschrieben.^{53b}

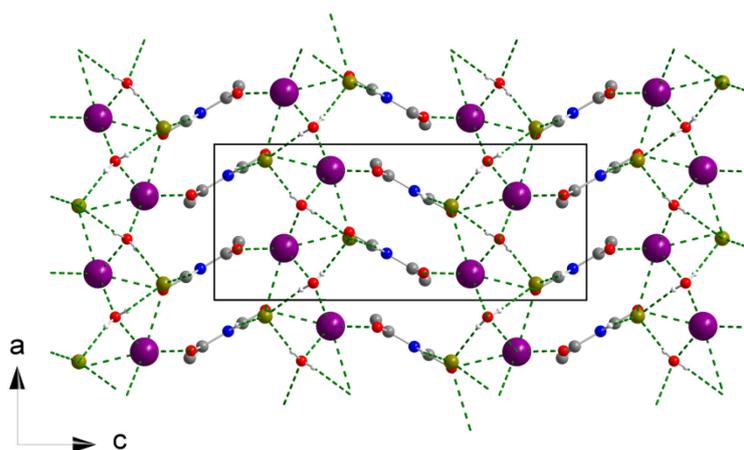


Abbildung 8: Kristallstruktur des Kaliumbromid-Barbitursäure Cokristall-Hydrats (CCDC-Code: NAHQIY).⁹¹ Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt. Kaliumionen: violett, Bromidionen: gold.

Der erste ionische Cokristall wurde eher zufällig beim Pressen von Barbitursäure in einem Kaliumbromid (KBr)-Pressling für eine Untersuchung mittels Infrarot (IR)-Spektroskopie entdeckt. Griesser beobachtete bei diesem Pressling ein zusätzliches IR-Signal im Vergleich zu reiner Barbitursäure, die nur über eine Phasenumwandlung erklärbar war. In weiteren mechanochemischen Versuchen konnte ermittelt werden, dass das Signal durch den ionischen Cokristall Barbitursäure·KBr·2H₂O (Abbildung 8) hervorgerufen wird.⁹¹⁻⁹² Seit der Einführung dieser Materialklasse wurden zahlreiche neue ionische Cokristalle wie Piracetam·LiCl·2H₂O gefunden und charakterisiert.⁹³ Die Kombination aus Piracetam und dem Lithiumsalz ist pharmazeutisch besonders wertvoll, da beide Komponenten zur medizinischen Behandlung psychologischer Störungen eingesetzt werden.⁹⁴ Daher kann der Cokristall daraus als „Wirkstoff-Wirkstoff-Konjugat“ oder als doppelt wirkender Komplex bezeichnet werden.

Die Verknüpfung von metallorganischen Molekülen mit organischen Liganden repräsentiert eine weitere Art an Cokristallen. Ein Vertreter davon ist der mechanochemisch darstellbare Cokristall zwischen dem 1,1'-Dipyridylferrocen $\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N})_2$ mit

Anthranilsäure, der in Abbildung 9 dargestellt ist.⁹⁵ Die Synthese von ionischen Cokristallen mit metallorganischen Spezies ist ebenfalls möglich.⁹⁶

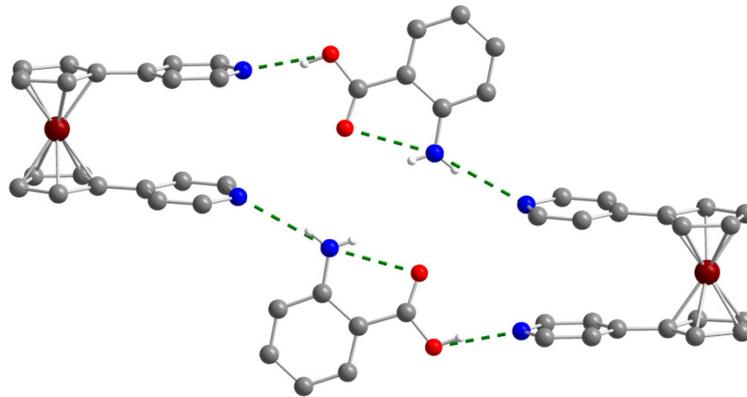


Abbildung 9: Strukturmotiv des 1,1'-Dipyridylferrocen:Anthranilsäure Cokristalls (CCDC-Code: NEWSUE).⁹⁵ Wasserstoffatome, die nicht an Wasserstoffbrückenbindungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt. Eisenatom: dunkelrot.

2.2.3 Anwendungen von Cokristallen

Das prominenteste Anwendungsgebiet für Cokristalle ist die pharmazeutische Forschung. Durch die Veränderung des Kristallsystems sind essentielle physikalisch-chemische Eigenschaften eines Wirkstoffes beeinflussbar, ohne die molekulare Struktur und somit die pharmazeutische Wirkung zu beeinträchtigen. Hierbei stehen neben der Auflösungsrate und der Löslichkeit auch die thermische und die Hydratationsstabilität sowie die Komprimierbarkeit im Fokus.^{89b, 97} Pharmazeutische Cokristalle bestehen aus einem pharmazeutischen Wirkstoff sowie einem geeigneten Coformer, welcher üblicherweise in der GRAS (*generally recognized as safe*)-Liste der U.S. Food and Drug Administration (FDA) aufgeführt ist.^{86a, 98} Pharmazeutische Cokristalle sind häufig im Vergleich zu amorphen Formen und Solvaten bevorzugt, da das Risiko hinsichtlich einer spontanen Rekristallisation bzw. einer Desolvatisierung nicht besteht.^{6, 99}

Bisher können die Eigenschaften von Cokristallen nicht verlässlich vorhergesagt und müssen daher experimentell untersucht werden. Eine verbesserte Stabilität gegenüber Hydratisierung konnte erstmals bei den Cokristallen von Koffein und Theophyllin mit Oxalsäure durch die Ausbildung eines $R_2^2(7)$ -Carbonsäure-Imidazol-Heterosynthons gezeigt werden.^{97c} Die thermische Stabilität der niedrigschmelzenden Wirkstoffe *S*- und *R,S*-Ibuprofen konnte deutlich durch die mechanochemische Bildung eines Cokristalls mit Nicotinamid erhöht werden. Die höheren Schmelzpunkte der Cokristalle im Vergleich zu den reinen Wirkstoffen basieren auf den im Cokristall erweiterten $R_2^2(8)$ -Amid-Amid-Synthonen (Abbildung 10).¹⁰⁰

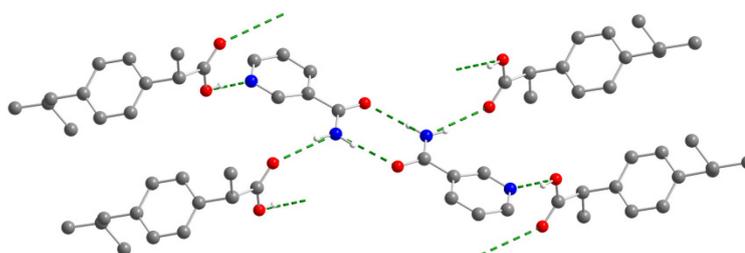


Abbildung 10: Strukturmotiv des *R,S*-Ibuprofen:Nicotinamid Cokristalls (CCDC-Code: SODDIZ).^{100b} Wasserstoffatome, die nicht an Wasserstoffbrückenbindungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, werden nicht gezeigt.

Untersuchungen zur Komprimierbarkeit bzw. Tablettierung von Paracetamol und dessen Cokristallen lieferten gute Einblicke in die Struktur-Eigenschafts-Beziehung von Festkörpern. Während eine Tablette der thermodynamisch stabilen Form von Paracetamol nur schwer herstellbar ist, stellt das Pressen der metastabilen, ortho-

rhombischen Form aufgrund der Schichtstruktur kein Problem dar. Daher wurde vermutet, dass ein Paracetamol-Cokristall mit einer ähnlichen Schichtstruktur ebenfalls gut komprimierbar ist. Ein LAG-Screening resultierte in vier Cokristallen, die sich leicht zu einer Tablette pressen ließen. Theoretische Berechnungen bestätigten die Annahme, dass die gute Komprimierbarkeit auf der geschichteten Anordnung der Moleküle im Kristallgitter basiert.^{97d}

Cokristalle hoch-energetischer Materialien sollen die Stabilität von Sprengstoffen verbessern.¹⁰¹ Beispielsweise konnte Bolton die Sprengstoffe CL-20 (Hexanitroisowurtzitan) und HMX (Cyclotetramethyltetranitramin) in einem Verhältnis von 2:1 kombinieren. Der Cokristall wies die niedrige mechanische Sensitivität von HMX und die hohe Sprengkraft von CL-20 auf. Dies zeigt, dass Cokristalle von explosiven Substanzen zu einem deutlich sichereren Umgang beitragen können, ohne die Effektivität der Materialien zu beeinflussen.¹⁰²

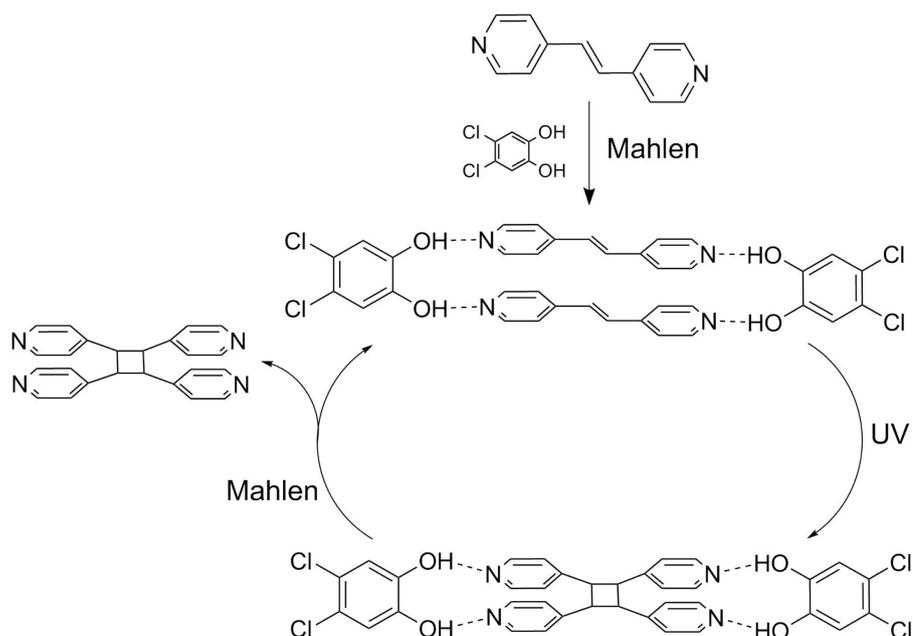


Abbildung 11: Katalysezyklus der [2+2]-Photodimerisierung mittels mechanochemischer Cokristallisation nach Ref. ¹⁰³.

MacGillivray nutzte die Cokristallisation, um die Reaktanden in der photo-induzierten [2+2]-Dimerisierung zweier Doppelbindungen dicht beieinander anzuordnen. Resorcin-Derivate dienten als dirigierende Coformer.¹⁰⁴ Diese Methode wurde zu einem in Abbildung 11 dargestellten, katalytischen Zyklus weiterentwickelt, bei dem das Reaktionsgemisch (mit einem katalytischen Anteil des Resorcin-Derivats) alternierend mit Mahlen und UV-Licht behandelt wurde. Der dirigierende Coformer dissoziiert

während des Mahlprozesses vom Reaktionsprodukt und wird für eine neue Cokristallisation mit zwei Reaktandmolekülen freigesetzt. Diese reagieren durch die darauffolgende UV-Bestrahlung wiederum zum Dimer.¹⁰³

2.2.4 Mechanismen mechanochemischer Cokristallisationen

Für die mechanochemische Bildung von Cokristallen können das Magma-Plasma-Model oder die Hot-Spot-Theorie als primäre Mechanismen ausgeschlossen werden. Die erzeugten hohen Temperaturen hätten eine thermische Zersetzung der organischen Spezies zur Folge. Im Vergleich zu anorganischen Materialien – für die die bisherigen mechanochemischen Modelle entwickelt wurden – sind die Reaktanden für eine Cokristallisation deutlich weicher und weisen eine höhere Mobilität auf molekularer Ebene auf. Daher wurden unter diesen Aspekten drei komplett neue Mechanismen für den trockenen Mahlprozess entwickelt. Diese thematisieren a) den molekularen Transport über die Oberfläche,¹⁰⁵ durch die Dampfphase¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ oder durch den Kristall,¹⁰⁷ b) die Bildung einer flüssigen Phase¹⁰⁸ und c) die Reaktion über eine amorphe Zwischenstufe.¹⁰⁹ Obwohl zu jedem Ansatzpunkt individuelle Fallbeispiele gefunden wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Mechanismen parallel und unabhängig voneinander stattfinden.¹¹⁰

Die Cokristallisation durch molekulare Diffusion (a) ist vor allem bei Reaktanden mit hohen Dampfdrücken in der festen Phase wahrscheinlich. Hierbei bildet sich sofort bei dem Kontakt der reagierenden Festkörper das Produkt. Rastogi beschrieb bereits 1963 die Oberflächenmigration und die Diffusion durch die Dampfphase als Hauptmechanismen für die Cokristall-Bildung von Pikrinsäure mit aromatischen Kohlenwasserstoffen.¹¹¹ Bei der Untersuchung der Reaktionsraten der Reaktion zwischen Pikrinsäure und aromatischen Coformern etablierte Rastogi ein Modell, bei dem sowohl die Dampfphase als auch die molekulare Migration auf der Oberfläche der Festkörperpartikel zur Bildung eines Cokristalls beitragen.^{105, 112} In diesem Modell ist der mechanochemische Mahlprozess hauptsächlich für eine verbesserte Oberflächendiffusion, das Bereitstellen frischer, reaktiver Oberflächen und die Aktivierung der Oberflächen verantwortlich. Die Migration von Molekülen muss nicht ausschließlich in der Dampfphase oder auf der Oberfläche erfolgen, sondern kann ebenfalls durch den Festkörper stattfinden.^{110, 113}

Im Fall einer flüssigen Zwischenphase im Cokristallisationsprozess wird beim trockenen Mahlvorgang (ohne externe Flüssigkeitszugabe) vor allem die Bildung einer metastabilen eutektischen Phase diskutiert. Mikroskopische Untersuchungen bei der Reaktion zwischen zwei Einkristallen von Diphenylamin und Benzophenon zeigten das

Schmelzen an der Kontaktfläche bis der größte Anteil des Materials in die flüssige Phase umgewandelt war. Die darauffolgende Nukleation resultierte in der Kristallisierung der kompletten Schmelze zum festen Cokristall.¹⁰⁸

Die Bildung einer amorphen Zwischenstufe ist der wahrscheinlichste Mechanismus bei der mechanochemischen Cokristallsynthese bei nicht-flüchtigen Reaktanden mit starken intermolekularen Wechselwirkungen. Rodríguez-Hornedo beobachtete beim Tieftemperaturmahlen von Carbamazepin und Saccharin deutlich höhere amorphe Anteile im Produkt als beim Mahlen bei Raumtemperatur. Jedoch wandelten sich die amorphen Anteile beider Reaktionsprodukte während der Lagerung bei Raumtemperatur langsam zum Cokristall um.¹⁰⁹

Die hier beschriebenen Mechanismen fokussieren sich immer auf den trockenen Mahlprozess bzw. den Mahlprozess ohne zusätzliche Lösungsmittelzugabe. Durch eine flüssige Komponente, die vor der mechanischen Behandlung zum Reaktionsgemisch hinzugegeben wird, kann das Syntheseprodukt in Struktur und Eigenschaften drastisch verändert werden. Die Rolle dieser Flüssigkeit wurde in Kapitel 2.1 diskutiert.

2.3 Analytische Methoden

2.3.1 Röntgenografische Methoden

Röntgenstrahlung

Die 1895 von Röntgen entdeckten Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen mit einer deutlich kleineren Wellenlänge als bei sichtbarem Licht und umfassen einen Wellenlängenbereich von 10^{-3} nm bis 10 nm.¹¹⁴ Technisch relevant ist hierbei der Energiebereich von 3 keV bis zu mehreren Hundert keV. Für klassische Beugungsexperimente werden Röntgenstrahlen mittels Glühkathodenröhren erzeugt. In der Kathode treten durch das Heizen einer Wolframwendel Elektronen aus, die in einem Hochspannungsfeld zur positiv geladenen Anode hin stark beschleunigt werden. Das Auftreffen der Elektronen auf die gekühlte Anode resultiert in der Erzeugung von zwei unterschiedlichen, sich überlagernden Strahlungsarten, die durch verschiedene Mechanismen erzeugt werden.¹¹⁵

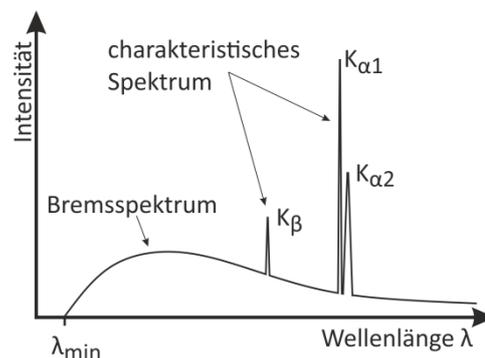


Abbildung 12: Darstellung eines typischen Röntgenspektrums.

Bremsstrahlung tritt auf, wenn die hoch beschleunigten Elektronen nach dem Durchlaufen der Anodenspannung beim Auftreten auf die Anode mit dem elektrischen Feld der Anodenatomkerne wechselwirken und abgebremst werden. Die aus der Bahnänderung der Elektronen resultierende freiwerdende Energie wird in Form von hochfrequenter Strahlung abgegeben. Das kontinuierliche Bremspektrum weist eine minimale Wellenlänge λ_{\min} (Abbildung 12) auf, die durch den maximalen Energieverlust E nach Formel (3) definiert ist. Hierbei stellt e die Ladung eines Elektrons, U die Beschleunigungsspannung, h das Planck'sche Wirkungsquantum und c die Lichtgeschwindigkeit dar.¹¹⁵⁻¹¹⁶

$$(3) \quad E = e U = \frac{h c}{\lambda}$$

Das charakteristische Röntgenspektrum besteht aus diskreten Peaks und entsteht, sofern die kinetische Energie der beschleunigten Elektronen hoch genug ist, um ein kernnahes Elektron der Anode herauszuschlagen. Die erzeugte Leerstelle wird mit einem Elektron aus einem höheren Energieniveau besetzt, während die Energiedifferenz in Form eines Strahlenquants abgestrahlt wird. Da die Differenzen der energetischen Niveaus durch die Atomart bestimmt sind, entsteht durch den beschriebenen Prozess ein diskontinuierliches, charakteristisches Spektrum, welches vom genutzten Anodenmaterial abhängig ist. Für die Röntgenbeugung werden beispielsweise Metalle wie Kupfer, Molybdän, Chrom, Eisen und Silber genutzt. Wird die Leerstelle einer K-Schale aus der L-Schale besetzt, entsteht wie in Abbildung 13 illustriert eine K_{α} -Linie im Spektrum. Erfolgt die Besetzung aus der M-Schale, resultiert dies in einer K_{β} -Linie. Da für Röntgenbeugungsexperimente monochromatische Strahlung erforderlich ist, werden verschiedene Ansätze wie Diffraktion (Monochromatoren), Reflektion (Spiegel) oder Absorption (Filter oder Schlitze) herangezogen, um diese aus dem gesamten Spektrum zu erhalten. Für die Detektion von Röntgenstrahlen werden Punkt-, Linien- oder Flächendetektoren in Form von Zählrohren, Szintillationszählern, Halbleiterdetektoren oder Speicherplatten genutzt.¹¹⁵⁻¹¹⁶

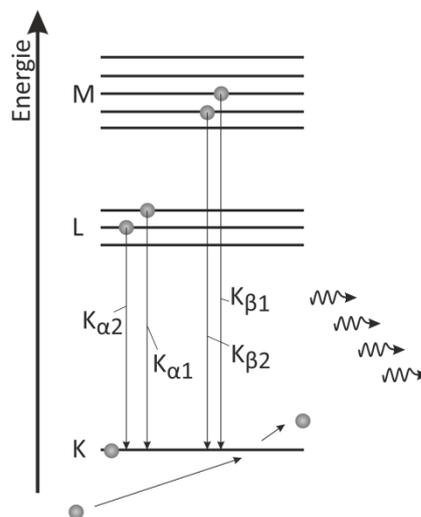


Abbildung 13: Energieniveaudiagramm und die Entstehung charakteristischer Röntgenstrahlung.

Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktometrie (XRD, *X-ray diffraction*) ist eine der wichtigsten, zerstörungsfreien Methoden zur strukturellen Charakterisierung kristalliner Materialien und kann abhängig von der Art des untersuchten Materials in Pulver- und Einkristall-

diffraktometrie unterschieden werden. Beide Methoden bauen auf dem physikalischen Phänomen auf, dass elektromagnetische Strahlung an einem Gitter gebeugt wird, sofern die Gitterabstände die gleiche Größenordnung wie die Strahlungswellenlänge haben. Da chemische Bindungen im Bereich der Röntgenwellenlängen liegen, können Kristalle basierend auf dem dreidimensionalen, periodischen Aufbau als Beugungsgitter für Röntgenstrahlen angesehen werden. Eine der am häufigsten genutzten, geometrischen Beschreibungen ist die von W.L. und W.H. Bragg aufgestellte Bragg'sche Gleichung, die die Reflexion der Röntgenstrahlen an den Netzebenen des Kristallgitters beschreibt. Netzebenen stellen kristallografische Schichten identischer Atome im Kristall dar und können mithilfe von so genannten Miller-Indizes (hkl) charakterisiert werden.

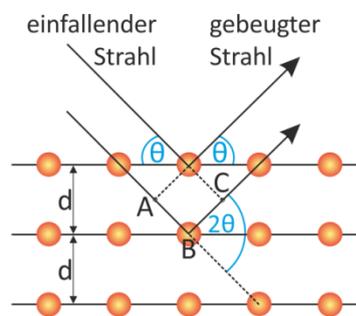


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Reflexion von Röntgenstrahlen am Kristallgitter.

Basierend auf dem Reflexionsgesetz, entspricht der Winkel θ des einfallenden Strahls genau dem Winkel des reflektierten Strahls. Der Winkel zwischen beiden Strahlen ist demnach wie in Abbildung 14 dargestellt 2θ und wird als Beugungswinkel bezeichnet. Röntgenstrahlung dringt jedoch auch in tiefere Netzebenen vor, sodass ebenfalls an diesen eine Reflexion stattfindet mit der Folge konstruktiver und destruktiver Interferenz der gebeugten Strahlung. Reflektierte Röntgenstrahlen (so genannte Reflexe) können nur bei konstruktiver Interferenz – also bei einem bestimmten Winkel θ – detektiert werden. Dieser Winkel wird auch Bragg- oder Glanzwinkel genannt.

Dringt ein Röntgenstrahl in tiefere Netzebenen vor und wird dort gebeugt, legt dieser einen längeren Weg zurück als ein Strahl, der an der Oberfläche reflektiert wird. Die Weglängendifferenz (auch Gangdifferenz) ergibt sich aus der Summe der Strecken AB und BC und ist abhängig von dem Abstand d zwischen den Netzebenen (Formel (4)).

$$(4) \quad AB + BC = 2d \sin \theta$$

Konstruktive Interferenz tritt nur auf, sofern die Wegdifferenz einem ganzzahligen Vielfachen n der einfallenden Wellenlänge λ entspricht, wodurch sich die mathematische

Formulierung des Bragg'schen Gesetzes in Formel (5) ergibt. Bei konstruktiven Interferenzen mit $n > 1$ entstehen Reflexe n -ter Ordnung, sodass im entsprechenden Diffraktogramm auch mehrere Reflexe einem Netzebenenabstand zugeordnet werden können.

$$(5) \quad n \lambda = 2d \sin \theta$$

Die Bragg'sche Gleichung stellt den mathematischen Grundstein der Kristallstrukturbestimmung dar, da unter Anwendung dieses Zusammenhangs direkt aus dem Diffraktogramm die Abstände der Netzebenen hergeleitet werden können.¹¹⁵⁻¹¹⁷

In der Einkristalldiffraktometrie wird die Röntgenstrahlung an einem einzelnen Kristall gebeugt. Beim Einsatz von monochromatischer Strahlung muss der Kristall so lange gedreht werden, bis eine Reflexion eintritt. Aufgrund der verschiedenen Netzebenen im Kristall gibt es viele verschiedene Winkel, bei denen Reflexe beobachtet werden können, aus denen daraufhin Strukturparameter bestimmt werden können.¹¹⁷ Wird statt eines einzelnen Kristalls ein polykristallines Pulver bestrahlt, kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Pulver einige Kristallite so angeordnet sind, dass die Bedingung der Bragg'schen Gleichung erfüllt ist und die Röntgenstrahlen an einer bestimmten Netzebene dieser Kristallite gebeugt werden.

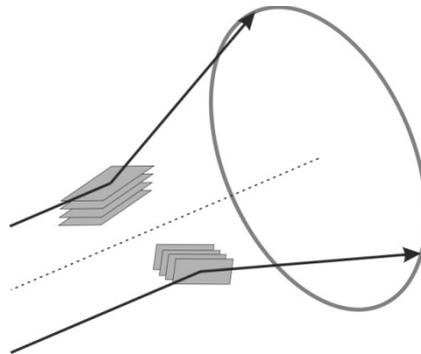


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Erzeugung von Beugungskegeln an verschieden orientierten Kristalliten in der Pulverdiffraktometrie.

Aufgrund der verschiedenen Kristallitorientierungen im Raum bilden die gebeugten Strahlen einen Kegel mit dem halben Öffnungswinkel von 2θ (Abbildung 15) bezüglich des einfallenden Strahls. Andere Kristallite sind im Pulver wiederum so orientiert, dass der Röntgenstrahl an anderen Netzebenen reflektiert wird, was in der Bildung weiterer Beugungskegel resultiert. Das zu detektierende Beugungsbild ist demnach aus konzentrischen Kreisen aufgebaut, die ebenfalls charakteristisch für die Abstände der Netzebenen des untersuchten Materials sind. Typischerweise werden diese Kreise als

eindimensionale Funktion der Intensität in Abhängigkeit des Beugungswinkels in sogenannten Pulverdiffraktogrammen dargestellt.¹¹⁶

Neben der Reflexlage, die auf die Netzebenen zurückführbar ist, enthält das Pulverdiffraktogramm weitere Informationen über die Struktur der untersuchten Probe. Der erhaltene Untergrund zeigt, ob amorphe Anteile im Pulver enthalten sind, während die Intensität der Reflexe auf die Atombesetzung der Netzebenen zurückführbar ist. Über die Form der Reflexe können Informationen über die Dimension der Kristallite erhalten werden, da mit der Halbwertsbreite *FWHM* (*Full Width at Half Maximum*) der Signale über die Scherrer-Gleichung die durchschnittliche Kristallitgröße *L* einer Pulverprobe abgeschätzt werden kann.¹¹⁸ Die mathematische Beschreibung in Formel (6) zeigt, dass mit abnehmender Kristallitgröße breitere Reflexe zu erwarten sind. Der Faktor *k* ist hierbei ein Formfaktor nahe 1. Für kugelförmige Kristallite gilt $k = 0.89$, für würfelförmige Kristallite beträgt der Faktor 0.94.¹¹⁹

$$(6) \quad L = \frac{180}{\pi} \frac{k \lambda}{FWHM \cos\theta}$$

Die Röntgenpulverdiffraktometrie (PXRD) hat sich zu einer intensiv genutzten Methode entwickelt, da für jede Struktur ein charakteristisches Diffraktogramm detektiert werden kann. Dies ermöglicht eine relativ einfache qualitative Auswertung durch Vergleich verschiedener Diffraktogramme hinsichtlich der Phasenanalyse. Auf der Basis weiterer mathematischer Modelle ist ebenfalls eine quantitative Analyse von Pulverdiffraktogrammen möglich.¹²⁰

Synchrotron-XRD

Röntgenstrahlung kann ebenfalls durch Synchrotronquellen erzeugt werden. Moderne Synchrotronquellen bieten einzigartige Möglichkeiten für einen breiten Bereich der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung. Durch das breit wählbare Wellenlängenspektrum vom infraroten bis zum Röntgenbereich, dem kollimierten Strahl und die hohen Intensitäten ist die Synchrotronstrahlung als Strahlungsquelle üblichen Laborgeräten gegenüber oft bevorzugt.¹²¹

Ändern geladene Teilchen bei hohen Geschwindigkeiten ihre Bahngeschwindigkeiten, senden diese hoch energetische Synchrotronstrahlung aus. Dies geschieht beispielsweise, wenn Elektronen in einem Magnetfeld auf einer Kreisbahn gehalten werden. Moderne Synchrotronquellen beschleunigen Elektronen in Ultrahochvakuumröhren

durch eine Reihe von Magneten annähernd auf Lichtgeschwindigkeit, sodass die Elektronen eine kinetische Energie von mehreren GeV besitzen. Wie bereits beschrieben werden die Elektronen durch Magnete auf ihrer Kreisbahn im Speicherring gehalten, der aus verschiedenen Segmenten aufgebaut ist. Jedem geraden Abschnitt folgt ein gekrümmtes Segment, das mittels Ablenkmagneten in einen weiteren, geraden Abschnitt übergeht. Aufgrund der Radialbeschleunigung senden die Elektronen in den gekrümmten Abschnitten Synchrotronstrahlung aus, die in entsprechenden Beamlines zum Experiment geleitet wird. Auf den Geraden sind spezielle Magneten verbaut – so genannte Wiggler und Undulatoren – die durch alternierende Magnetfelder die Elektronen auf ihrer Bahn in horizontaler Richtung oszillieren lassen, was wie in Abbildung 16 illustriert zur weiteren Emission von Synchrotronstrahlen führt.

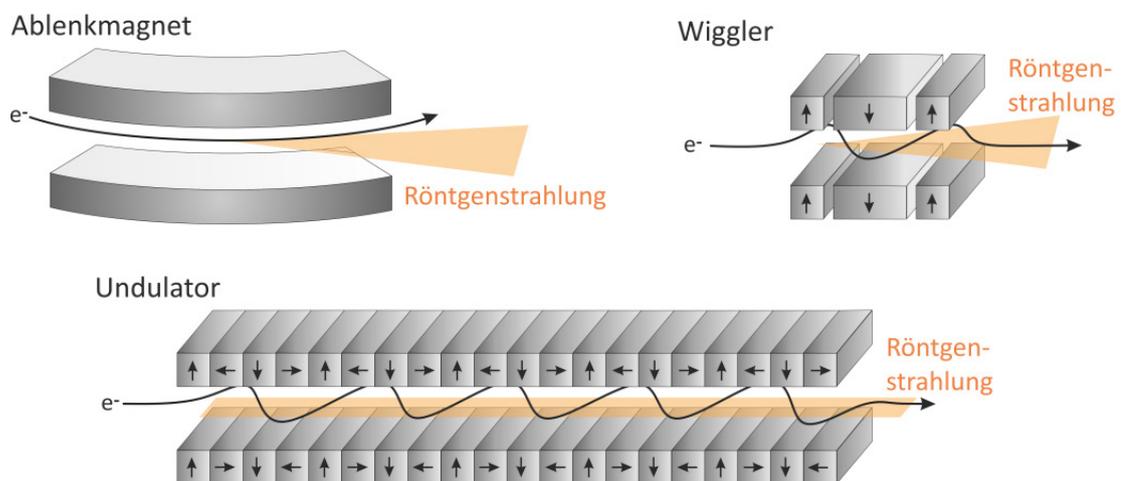


Abbildung 16: Erzeugung von Synchrotronstrahlung durch die Ablenkung von Elektronen in verschiedenen Magnetsystemen nach Ref. ¹¹⁶.

Das Synchrotronspektrum ist abhängig von der Energie und der Krümmung der Laufbahn der Elektronen im Speicherring sowie dem Ort der Emission. Generell gilt, dass je höher die Energie der Elektronen ist, desto kurzwelliger ist die emittierte Strahlung. In Ablenkmagneten und Wiggeln werden auf engerer Kreisbahn Strahlen höherer Energie im Vergleich zu schwächeren Krümmungen erzeugt. In diesen Vorrichtungen wird ein kontinuierliches Spektrum hervorgerufen, während in Undulatoren aufgrund von Interferenzen verschiedene Wellenlängenpeaks entstehen.¹¹⁶

Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten

Da Syntheseprodukte häufig nur als mikrokristalline Pulver gewonnen werden können, ist eine Strukturaufklärung mittels Einkristalldiffraktometrie oft nicht möglich. Die Pulverdiffraktometrie hat sich in den letzten Jahren zu einer gängigen Methode entwickelt, um Kristallstrukturen basierend auf hochaufgelösten Pulverdaten zu bestimmen. Diese Methode ist aufwändiger als die Routinelösung einer Struktur aus Einkristalldaten, da das dreidimensionale Gerüst aus der eindimensionalen Verteilung der d-Werte bestimmt werden muss.

Das Lösen von Kristallstrukturen aus Pulverdaten ist ein mehrstufiger Prozess, der auf der Identifikation der Zellparameter der Einheitszelle – dem sogenannten Indizieren – aufbaut. Während einer Indizierung werden durch die mathematische Anwendung der Bragg'schen Gleichung die detektierten Reflexe den Miller-Indizes hkl der Netzebenen zugeordnet und somit die Gitterparameter des untersuchten Materials bestimmt. In Verbindung mit den Zellparametern kann aus der Lage der Indizierung der Netzebenen und den beobachteten Auslöschungsbedingungen ebenfalls die Symmetrie der Zelle bestimmt werden. Dies stellt einen der herausforderndsten Aspekte in der Strukturlösung dar, weil die Überlagerung von Reflexen die Bestimmung ihrer Positionen erschwert und nur wenige Raumgruppen direkt zugeordnet werden können.¹¹⁶

Die Berechnung der Kristallstruktur erfolgt oftmals im „direkten Raum“.¹²² Hierbei wird eine zufällige Struktur unabhängig vom Diffraktogramm generiert und die Qualität dieser durch die Übereinstimmung des generierten Diffraktogramms mit den experimentellen Daten abgeschätzt. Daraufhin wird das Strukturmodell über Optimierungsalgorithmen (z.B. Monte Carlo oder Simulated Annealing) verbessert und wiederum mit den experimentellen Daten verglichen bis die richtige Struktur gefunden ist. Da bei diesem Prozess feste Moleküle einfach vorgegeben werden können, ist die Strukturlösung im direkten Raum besonders für Strukturen bekannter Molekülgruppen wie beispielsweise bei Cokristallen oder metallorganischen Gerüstverbindungen geeignet.⁶ Eine darauffolgende Rietveld-Verfeinerung schließt die Strukturlösung ab.¹²³

2.3.2 Ramanspektroskopie

Neben der Röntgenbeugung ist die Schwingungsspektroskopie ebenfalls eine wichtige Methode der Strukturanalytik. Sie beruht auf der Wechselwirkung elektromagnetischer Strahlung mit Molekülen. Die Art der Strahlung wird durch die Wellenlänge λ und die Frequenz ν charakterisiert, welche wie in Formel (7) gezeigt mathematisch miteinander verknüpft sind, wobei c durch die Lichtgeschwindigkeit definiert ist. Häufig wird anstatt der Frequenz die reziproke Wellenzahl $\tilde{\nu}$ (meist in cm^{-1}) verwendet, die zur Energie der Strahlung direkt proportional ist (Formel (8)). Die Konstante h entspricht mit $6.626 \cdot 10^{-34}$ Js dem Planck'schen Wirkungsquantum.¹²⁴

$$(7) \quad c = \nu \lambda$$

$$(8) \quad E = h \nu = h c \tilde{\nu} = \frac{hc}{\lambda}$$

Eine Art der Schwingungsspektroskopie ist die Ramanspektroskopie, die auf der Streuung von Photonen an Molekülen basiert. Der Ramaneffekt wurde 1923 erstmals von Smekal theoretisch postuliert und wenige Jahre später von Raman experimentell bestätigt.¹²⁵ Erfolgt die Anregung einer Probe mit einem Laser, dessen Wellenlänge nicht vom Material absorbiert wird, so können neben dem ungehinderten Durchdringen zwei weitere Effekte beobachtet werden. Durch die Absorption der Photonen werden Moleküle in energetisch höher liegende Zustände angeregt. Ein geringer Teil (Faktor 10^{-4} der Gesamtstrahlung) fällt daraufhin bei gleichzeitiger Emission der absorbierten Photonen in den nicht-angeregten Zustand zurück. Diese elastischen Stöße zwischen Lichtquanten und Molekülen führen zur Streuung des eingestrahnten Lichtes, was auch als Rayleigh-Streuung bezeichnet wird.

Ein noch geringerer Anteil (ca. 10^{-8}) wird inelastisch gestreut, wodurch eine Frequenzverteilung entsteht. Diese inelastische Streuung beruht ebenfalls auf der Absorption und Re-Emission von Lichtquanten, ist jedoch mit der Schwingungsanregung oder -löschung im Molekül gekoppelt. Hierbei erfolgt die Anregung eines Moleküls wie bei der Rayleigh-Streuung bereits beschrieben. Allerdings fällt das Molekül auf ein höheres Energieniveau als das Ausgangsniveau zurück, wodurch Energie vom ursprünglich absorbierten Photon auf das Molekül übertragen wird (elektrische Polarisierung).

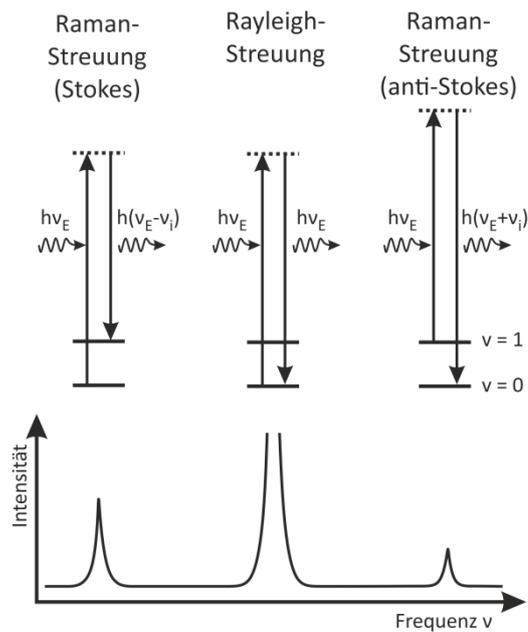


Abbildung 17: Schematische Darstellung der Energiezustände bei der Rayleigh- und der Ramanstreuung (ν_E = Frequenz des Anregungslasers, ν_i = Schwingungsfrequenz des Moleküls).

Dies ist mit der Emission eines Photons mit geringer Energie verknüpft, wodurch ein Signal – die so genannte Stokes-Linie – mit einer geringeren Frequenz als der Anregungsfrequenz im Spektrum der Streustrahlung zu beobachten ist (Abbildung 17). Befindet sich das Molekül vor der Wechselwirkung mit einem Photon bereits in einem angeregten Zustand, ist es möglich, dass das Molekül nach der Absorption durch die Aussendung eines Photons in den Grundzustand relaxiert. Die Energie des emittierten Photons ist nun höher als die des absorbierten und eine Anti-Stokes-Linie entsteht. Da nach der Boltzmann-Verteilung die meisten Moleküle im Grundzustand vorliegen, ist die Intensität der Anti-Stokes-Linien deutlich geringer als die der Stokes-Linien. Die relativen Verschiebungen dieser Linien im Vergleich zur Anregungsfrequenz entsprechen den Schwingungsfrequenzen und sind daher charakteristisch für jedes Molekül. Für das Auftreten des Ramaneffektes ist Voraussetzung, dass sich die Polarisierbarkeit des Moleküls während der Molekülschwingung ändert.^{124, 126}

Die Intensität der Ramanbanden ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von der Wellenlänge des anregenden Lichtes, der Intensität des anregenden Lichtes und der Konzentration der streuenden Moleküle. Bei gleichen Messbedingungen ist daher die Intensität der Ramansignale direkt proportional zur Anzahl der streuenden Moleküle bzw. zur Konzentration der zu untersuchenden Substanz.¹²⁷

3 Experimenteller Teil

3.1 Verwendete Chemikalien

Alle Chemikalien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung genutzt. Der Reinheitsgrad und die Hersteller sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt. Bei Experimenten im wässrigen Medium wurde MilliQ-Wasser (18.2 M Ω bei 25 °C) aus der Reinstwasseranlage Milli Q der Firma Millipore Corporation gewonnen.

Tabelle 1: Verwendete Lösungsmittel.

Lösungsmittel	Summenformel	Reinheit	Anbieter
1-Butanol	C ₄ H ₁₀ O	99.5%	Merck
1-Hexanol	C ₆ H ₁₄ O	98%	Merck
1-Propanol	C ₃ H ₈ O	99.5%	Merck
1,4-Dioxan	C ₄ H ₈ O ₂	99.5%	Merck
2-Butanon	C ₄ H ₈ O	99.5%	Fluka
2-Propanol	C ₃ H ₈ O	99.7%	Chem Solute
Aceton	C ₃ H ₆ O	99.5%	Chem Solute
Acetonitril	C ₂ H ₃ N	99.8%	J.T. Baker
Acetophenon	C ₈ H ₈ O	98%	Acros Organics
Anisol	C ₇ H ₈ O	99%	Acros Organics
Benzonitril	C ₇ H ₅ N	99%	Acros Organics
Chloroform	CHCl ₃	99%	AppliChem
Cyclohexan	C ₆ H ₁₂	99.99%	Fisher Chemikalien
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	99.99%	Fisher Chemikalien
Diethylether	C ₄ H ₁₀ O	99.7%	Fisher Chemikalien
Dimethylformamid	C ₃ H ₇ NO	99.5%	AppliChem
Dimethylsulfoxid	C ₂ H ₆ OS	99.9%	Merck
Essigsäure (100%)	C ₂ H ₄ O ₂	100%	Merck
Ethanol	C ₂ H ₆ O	99.8%	Chem Solute
Ethylacetat	C ₄ H ₈ O ₂	99.5%	Fluka
Ethylendiamin	C ₂ H ₈ N ₂	99%	Merck
Ethylenglycol	C ₂ H ₆ O ₂	99%	Sigma Aldrich
Methanol	CH ₄ O	99.95%	Chem Solute
n-Heptan	C ₇ H ₁₆	99.3%	Merck
n-Hexan	C ₆ H ₁₄	96%	Merck
n-Pentan	C ₅ H ₁₂	99.5%	Merck
Pyridin	C ₅ H ₅ N	99.5%	Merck
Salzsäure (1 M)	HCl	37%	Merck
Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O	>99.99%	Fisher Chemikalien
Toluol	C ₇ H ₈	99.5%	Chem Solute

Tabelle 2: Verwendete Chemikalien.

Substanz	Summenformel	Reinheit	Anbieter
2,6-Pyridindicarbonsäure	C ₇ H ₅ NO ₄	99%	Sigma Aldrich
4,4'-Bipyridin	C ₁₀ H ₈ N ₂	98%	Alfa Aesar
2-Methylimidazol	C ₄ H ₆ N ₂	≥ 98%	Sigma Aldrich
Acetaminophen	C ₈ H ₉ NO ₂	≥ 99%	Sigma Aldrich
Acetylsalicylsäure	C ₉ H ₈ O ₄	99%	EuPho
Ammoniumchlorid-	NH ₄ Cl · 6 H ₂ O	99%	Sigma Aldrich
Anthranilsäure	C ₇ H ₇ NO ₂	98%	Acros Organics
Barbitursäure	C ₄ H ₄ N ₂ O ₃	99%	Alfa Aesar
Benzamid	C ₇ H ₇ NO	99%	Sigma Aldrich
Benzoessäure	C ₇ H ₆ O ₂	99.5%	Acros Organics
Bernsteinsäure	C ₄ H ₆ O ₄	99%	Acros Organics
Calciumnitrat	Ca(NO ₃) ₂	98%	VEB Laborchemie
Carbamazepin	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	99%	Acros Organics
Glutarsäure	C ₅ H ₈ O ₄	99%	Acros Organics
Harnstoff	CH ₄ N ₂ O	≥ 99.5%	Sigma Aldrich
Ibuprofen	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	99%	Alfa Aesar
Imidazol	C ₃ H ₄ N ₂	99%	Alfa Aesar
Indomethacin	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄	≥ 99%	Sigma Aldrich
Isonicotinamid	C ₆ H ₆ N ₂ O	99%	Acros Organics
Isonicotinsäure	C ₆ H ₅ NO ₂	99%	Acros Organics
Koffein	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	98.5%	Sigma Aldrich
L-Arginin	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	≥ 98.5%	AppliChem
L-Asparaginsäure	C ₄ H ₇ NO ₄	≥ 98.5%	AppliChem
L-Lysin	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	≥ 98%	Sigma Aldrich
Maleinsäure	C ₄ H ₄ O ₄	99%	Acros Organics
Malonsäure	C ₃ H ₄ O ₄	≥ 99%	Sigma Aldrich
Nicotinamid	C ₆ H ₆ N ₂ O	≥ 99.5%	Sigma Aldrich
Nicotinsäure	C ₆ H ₅ NO ₂	≥ 99.5%	Fluka
Nifedipin	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	98%	Sigma Aldrich
Oxalsäure	C ₂ H ₂ O ₄	98%	Sigma Aldrich
Oxalsäure-Dihydrat	C ₂ H ₂ O ₄ · 2 H ₂ O	> 99%	Sigma Aldrich
Phenazin	C ₁₂ H ₈ N ₂	98%	Acros Organics
Salicylsäure	C ₇ H ₆ O ₃	≥ 99.5%	AppliChem
Theobromin	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	99%	Acros Organics
Theophyllin	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	≥ 99%	Sigma Aldrich
Xanthin	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	98%	Acros Organics

3.2 Untersuchung mechanochemischer Synthesen

Sämtliche mechanochemische Cokristallsynthesen im Stahlbecher wurden in einer MM400 Schwingmühle der Firma Retsch (Deutschland) durchgeführt. Typischerweise wurden in einen 10 mL Mahlbecher mit zwei Mahlkugeln (rostfreier Stahl, 10 mm Durchmesser, je 4 g) die Reaktanden im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis auf 0.3 mg genau eingewogen, sodass eine Gesamtmasse von 1 g vermahlen wurde. Im Fall von LAG-Experimenten wurden zu dem Reaktionsgemisch, sofern nicht anders beschrieben, 250 μL des gewählten Lösungsmittels pipettiert und der Mahlbecher wurde unmittelbar verschlossen. Bei Mahlsynthesen ohne Flüssigkeitszugabe wurde der Becher direkt nach der Einwaage der Edukte verschraubt. Der Mahlvorgang wurde bei allen Reaktionen für 25 min bei 30 Hz durchgeführt. Sofern die Reaktionsprodukte nach der Beendigung des Mahlens feucht waren, wurden diese in ein 5 mL Probenglas überführt und über Nacht bei Raumtemperatur im Abzug getrocknet.

Der Energieeintrag bei Schwingkugelmühlen erfolgt wie bereits in Kapitel 2 diskutiert durch Kollisionen zwischen den Mahlkugeln bzw. zwischen den Mahlkugeln und der Gefäßwand, wodurch die kinetische Energie der Kugeln während des Mahlprozesses auf das Mahlgut übertragen wird. Die kinetische Energie E_{kin} der Kugeln kann durch die Formel (9) mit der Masse m_K und der Geschwindigkeit v_K mathematisch dargestellt werden, wobei die Geschwindigkeit der Kugeln wiederum abhängig ist von ihrer Beschleunigung a und der freien Weglänge D (Formel (10)).¹²⁸

$$(9) \quad E_{kin} = \frac{1}{2} m_K v_K^2$$

$$(10) \quad v_K = \sqrt{2aD}$$

Im Mahlprozess in einer Schwingmühle resultiert die Beschleunigung aus der eingestellten Mahlfrequenz, die bei der genutzten Mühle MM400 von 0-30 Hz variiert werden kann. Die Weglänge ist durch die Amplitude der Schwingung definiert.

***In situ*-Untersuchungen mechanochemischer Synthesen**

Die mechanochemischen Cokristallisierungsverläufe wurden *ex situ* und *in situ* untersucht. Dies wurde an der μSpot -Beamline des BESSY II (Helmholtz-Zentrum Berlin für Material und Energie) durchgeführt. Für die Experimente wurde ein Synchrotronstrahl mit einem Durchmesser von 100 μm bei einem Photonenfluss von $1 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$ und

einem Ringstrom von 100 mA genutzt. Die Wellenlänge des Strahls wurde mit einem Doppelkristallmonochromator Si (111) auf 0.99987 - 1.004 Å eingestellt. Der Strahl traf mit einem Durchmesser von 200 µm auf die Probe auf. Es wurde ein zweidimensionaler MarMosaic-Detektor (CCD 3072 x 3072 Pixel, Pixelgröße 73 µm) genutzt, um die Beugungsintensitäten aufzunehmen.¹²⁹ Hierbei wurde eine Aufnahmezeit von 30 s gewählt, wobei eine Auslesezeit von 3-4 s nach jeder Aufnahme benötigt wurde. Für eine bessere Darstellung werden die Reaktionszeiten in der Beschreibung der Ergebnisse in vollen 30 s angegeben. Die erhaltenen zweidimensionalen Beugungsbilder wurden mit der Software FIT2D konvertiert, sodass ein eindimensionales Pulverdiffraktogramm hinsichtlich der Streuintensität gegen den Streuvektor q erhalten wurde.¹³⁰ Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde der Streuvektor q daraufhin in den Beugungswinkel 2θ (Cu) umgewandelt. Die erhaltenen Diffraktogramme wurden mit der Software EVA untergrundkorrigiert und ausgewertet.¹³¹

Für die *in situ*-Aufnahmen mechanochemischer Kristallisationsverläufe wurde aufgrund ihres geometrischen Aufbaus die Kugelmühle Pulverisette 23 (Fritsch, Deutschland) mit einem 10 mL Mahlbecher aus Acrylglas oder Makrolon® genutzt, wobei Mahlfrequenzen von 30 Hz oder 50 Hz und Mahldauern bis zu 120 min als Syntheseparameter genutzt wurden. Die Mühle wurde im experimentellen Aufbau so ausgerichtet, dass der Strahl am Rand des Reaktionsraums den Mahlbecher passieren konnte. Teilweise auftretenden Doppelreflexe werden durch zwei verschiedene Beugungspositionen im Mahlbecher hervorgerufen, da diese verschiedene Abstände zum Detektor aufweisen. Die Entwicklung des experimentellen Aufbaus wird in Kapitel 4.1 detailliert diskutiert. Sofern die *in situ*-Untersuchungen mit der Aufnahme von Ramanspektren gekoppelt war, wurde der Ramanlaser in einem vertikalen Winkel von ca. 45° zum Synchrotronstrahl auf den Innenraum des Mahlreaktors fokussiert.

Die Ramanmessungen wurden mit einem Raman RXN1™ Analyzer (Kaiser Optical Systems, Frankreich) durchgeführt. Die Spektren wurden mit einem Laser der Wellenlänge $\lambda = 785$ nm und einer kontaktlosen Ramansonde mit einer Spotgröße von 1.0 mm und einem Probenabstand von 6.0 cm bei einer Laserleistung von 400 mW aufgenommen. Alle Ramanspektren wurden über eine Zeit von 5 s bei 5 Akkumulationen aufgenommen.

Vor jeder Reaktion wurden die Edukte direkt in den Mahlbecher mit zwei Stahlkugeln (rostfreier Stahl, 10 mm Durchmesser, je 4 g) im entsprechenden stöchiometrischen

Verhältnis auf 0.3 mg genau eingewogen, sodass eine Gesamtmasse von 1 g erhalten wurde. Daraufhin wurde der Becher direkt verschlossen. Im Fall von LAG-Experimenten wurden vor dem Verschließen des Mahlbeckers, wenn nicht anders beschrieben, 250 μL des gewählten Lösungsmittels zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Der verschlossene Mahlbecher wurde durch eine Schraube und eine Kontermutter fixiert und es wurde jeweils ein Diffraktogramm sowie ein Ramanspektrum vom Reaktionsgemisch vor dem Mahlprozess aufgenommen. Der Mahlvorgang wurde zeitgleich mit der Aufnahme weiterer Beugungs- und Ramandaten gestartet.

Ex situ-Untersuchungen mechanochemischer Reaktionen wurden mit der Schwingmühle MM400 (Retsch, Deutschland) wie unter Laborbedingungen durchgeführt. Der Mahlprozess wurde nach verschiedenen Zeitintervallen gestoppt und ein kleiner Anteil der Probe wurde aus dem Mahlreaktor entnommen. Nach der Präparation auf einem Probenträger aus Makrolon® wurde unmittelbar das Beugungsbild der Probe aufgenommen.

3.3 Charakterisierung von Cokristallen

Röntgenpulverdiffraktometrie

Da die Produkte nach der mechanochemischen Synthese als Pulver vorliegen, wurden diese hauptsächlich mittels Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert. Die entsprechenden Proben wurden am Diffraktometer D8 Discover (Bruker AXS, Deutschland), welches einen SolX-Detektor besitzt, bei Raumtemperatur mittels Cu-K α ₁-Strahlung ($\lambda = 0.154056$ nm) vermessen. Die Pulverdiffraktogramme wurden in Transmissionsgeometrie üblicherweise in einem Bereich von $2\theta = 5^\circ - 60^\circ$ mit einer Schrittweite von 0.009° bzw. 0.008° bei einer Arbeitsleistung von 30 mA bzw. 40 mA und 40 kV aufgenommen. Für die Auswertung der mechanochemischen Synthesen wurde eine Messzeit von 0.3 s pro Schritt gewählt. Die Aufnahme von Pulverdaten für Strukturlösungen erfolgte bei einer Messzeit von 20 s pro Schritt. Für *ex situ* Untersuchungen des Reaktionsverlaufes wurde der Mahlvorgang nach kurzen Zeitintervallen (zwischen 10 s und 120 s) gestoppt. Ein kleiner Teil der Probe wurde aus dem Mahlbecher extrahiert und unmittelbar danach mittels Pulverdiffraktometrie charakterisiert. Hierbei erfolgte die Messung bei 0.1 s oder 0.2 s pro Schritt.

Hochaufgelöste Pulverdiffraktogramme für die Strukturlösung wurden an der Pulverdiffraktometrie-Beamline des Australian Synchrotrons (Melbourne, Australien) in Transmissionsgeometrie bei einer Energie von 12.4012 keV und einem Beamstrom von 200 mA unter Nutzung eines Si (111)-Monochromators aufgenommen. Es wurde ein Mythen 1D Microstrip-Detektor genutzt, um die Beugungsintensitäten aufzunehmen.¹³² Die Aufnahmezeit betrug 10 min.

Bei allen Aufnahmen von Röntgenpulverdiffraktogrammen bei Raumtemperatur wurden die zu untersuchenden Proben in Borosilikatkapillaren mit einem Innendurchmesser von 0.5 mm präpariert. Um Textureffekte zu vermeiden, wurden die Kapillaren während der Messung um die eigene Achse rotiert.

Für die Aufnahme temperaturabhängiger Diffraktogramme wurde an einem ENRAF NONIUS FR590 Diffraktometer mit eingebauter Heizkammer mit einem Makrolon®-Fenster durchgeführt. Die Temperatur wurde mit einem Thermoelement kontrolliert, welches die Probe während der Messung berührte. Die Aufnahme der Diffraktogramme erfolgt innerhalb von 30 min bei einer Arbeitsleistung von 30 mA und 40 kV in Reflexionsgeometrie.

Die erhaltenen Diffraktogramme wurden mit der Software EVA (DiffracPlus) ausgewertet.¹³¹ Nach einer Untergrundkorrektur wurden die Diffraktogramme der Reaktionsprodukte mit denen der Edukte verglichen. Sofern das Reaktionsprodukt ausschließlich neue Reflexe im Diffraktogramm zeigte, konnte von einer erfolgreichen Cokristallsynthese ausgegangen werden. Zusätzlich wurden die Diffraktogramme mit den Kristallstrukturen aus der Kristalldatenbank CCDC (Cambridge Crystallographic Data Center) verglichen.¹³³ Die Datenbank enthält alle bereits veröffentlichten Kristallstrukturen als CIF-Dateien, aus der sich theoretische Pulverdiffraktogramme bei einer bestimmten Wellenlänge berechnen lassen.¹³⁴ Konnte keine Übereinstimmung mit den Edukten und den Einträgen aus der CCDC-Datenbank beobachtet werden, wurde das Diffraktogramm indiziert und eine Strukturlösung gestartet.

Ramanspektroskopie

Alle Ramanexperimente wurden mit einem Raman RXN1™ Analyzer (Kaiser Optical Systems, Frankreich) durchgeführt. Die Spektren wurden mit einem Laser der Wellenlänge $\lambda = 785$ nm und einer kontaktlosen Ramansonde mit einer Spotgröße von 1.0 mm aufgenommen. Für Analysen reiner Reaktionsprodukte wurde die Sonde mit einem Fokussierabstand von 1.5 cm bei einer Laserleistung von 50 mW gewählt, während bei *in situ* Untersuchungen von mechanochemischen Reaktionen die Sonde mit einem Probenabstand von 6.0 cm bei einer Laserleistung von 400 mW genutzt wurde. Die Ramanspektren wurden typischerweise über eine Zeit von 5 s bei 5 Akkumulationen aufgenommen.

Festkörper-NMR-Spektroskopie

¹H-Festkörper-Kernspinresonanz (NMR)-Spektren wurden an zwei verschiedenen Geräten aufgenommen. Einerseits wurden *Magic-Angle-Spinning* (MAS)-Experimente an einem Bruker AVANCE 400-Spektrometer mit einem doppelt-gelagerten MAS Probenkopf für 2.5 mm-Rotoren (Bruker Biospin, Deutschland) bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 20 kHz durchgeführt. Die ¹H-MAS-NMR-Spektren wurden mit einer $\pi/2$ -Pulslänge von 3.7 μ s, einer Wiederholzeit von 5 s und einer Akkumulationszahl von 256 aufgenommen. Zur Unterdrückung der Untergrundsignale war das Pulsprogramm mit einem Phasenzyklus nach Cory und Ritchy ausgestattet.¹³⁵

Des Weiteren wurde für ^1H -MAS-NMR-Messungen ein Bruker AVANCE 600-Spektrometer mit einem doppelt-gelagerten MAS Probenkopf für 2.5 mm-Rotoren (Bruker Biospin, Deutschland) bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 25 kHz bzw. 27.5 kHz genutzt. Für die Spektrenaufnahme wurde eine $\pi/2$ -Pulslänge von 2.75 μs bzw. 3.0 μs , einer Wiederholzeit von 300 s und eine Akkumulationszahl von 32 bzw. 8 gewählt. Zur Unterdrückung des Untergrunds wurde das EASY-Experiment genutzt.¹³⁶ Adamantan wurde als Sekundärfeldstandard mit einer chemischen Verschiebung von 1.78 ppm herangezogen.

^{13}C -Festkörper-NMR-Spektren wurden mit dem ^1H - ^{13}C -CP-MAS-Experiment aufgenommen.¹³⁷ Bei der Kreuzpolarisation (*cross polarization*, CP) entsprach der Kontaktpuls 2 ms und die Wiederholzeit der Messungen 180 s. Es wurden 128 Scans akkumuliert. Die Messungen wurden mit einem Bruker AVANCE 600-Spektrometer bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 12.5 kHz aufgenommen, wobei ein doppelt-gelagerter MAS Probenkopf für 4 mm-Rotoren (Bruker Biospin, Deutschland) genutzt wurde. Der ^1H -Anregungspuls war 3.5 μs lang. Während der Datenaufnahme wurde die 15° TPPM (*Two-Pulse Phase Modulation*)-Protonen-Entkopplung nach Bennett eingestrahlt.¹³⁸ Die chemischen Verschiebungen wurden auf Adamantan bei 38.5 ppm bezogen.

Differenzthermoanalyse

Die Differenzthermoanalyse-Thermogravimetrie (DTA-TG)-Messungen wurden mit der Thermowaage SETARAM TAG24 (Frankreich) in 1600 °C-Ausstattung und simultaner Aufzeichnung des DTA-Signals mit einer Probenmasse zwischen 16 mg und 23 mg durchgeführt. Die Messungen erfolgten im offenen Platintiegel im Stickstoff/synthetische Luft-Strom. Die Messungen wurden mit einer Heizrate von $\beta = 5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ bzw. $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ bis zu einer maximalen Temperatur von 400 °C durchgeführt. Anschließend erfolgte die Abkühlung mit $\beta' = -30 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Auf die Aufnahme weiterer Zyklen wurde verzichtet. Die massenspektrometrischen Messungen erfolgten im Bargraph-Modus im Massenzahlenbereich von m/z 12 bis 132 mit dem Massenspektrometer Balzers Thermostar, gekoppelt über eine beheizte (180°C) Kieselglaskapillare.

Des Weiteren erfolgten DTA-TG-Messungen mit einem Thermoanalyzer STA 409 C *Skimmer*[®] (Netzsch, Deutschland), der mit einem QMG 421 Massenspektrometer (Balzers, USA) gekoppelt war. Alle Messungen erfolgten mit einer Einwaage zwischen

16 mg und 24 mg im offenen Pt-Tiegel und einer Aufheizung von $\beta = 5 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ bis $220 \text{ }^\circ\text{C}$ im Stickstoff-Luft-Strom. Die Abkühlung erfolgte mit $\beta' = -30 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Nachfolgend ist jeweils ein weiterer Aufheiz-Abkühl-Zyklus unter den gleichen Bedingungen durchlaufen worden.

Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

DSC-TG-Messungen wurden mit der Apparatur EXSTAR DSC-7020 der Firma Seiko (Japan) im offenen Aluminiumtiegel im Stickstoffstrom durchgeführt. Die Einwaagen entsprachen jeweils einer Masse zwischen 1.5 mg und 6 mg. Für die Messungen wurde eine Heizrate von $\beta = 10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ gewählt, bei der die Probe bis zu einer Temperatur von maximal $270 \text{ }^\circ\text{C}$ geheizt wurde. Anschließend erfolgte die Abkühlung mit $\beta' = -20 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Bei diesen Versuchen wurde nur ein Heizzyklus durchgeführt.

Schmelzpunktbestimmung

Von einigen Reaktanden, Cokristallen und eutektischen Phasen wurde der Schmelzpunkt optisch an einem apotec Schmelzpunkt-Bestimmer (wepa Apotheken-Bedarf, Deutschland) bei einer Heizrate von $1 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ bestimmt.

Bildgebende Verfahren

Rasterelektronenmikroskopie (REM)-Bilder wurden an einem ZEISS Supra 40 Mikroskop (Deutschland) aufgenommen, welches mit einer thermischen Feldemissionskathode (Schottky-Emitter, ZrO/W-Kathode) ausgestattet ist. Die Beschleunigungsspannung betrug 10 kV und der Arbeitsabstand wurde auf 4 mm bzw. 6.2 mm eingestellt. Die Aufnahmen der mit Kohlenstoff beschichteten Proben wurden mit einem *In-lens* (SE1) Sekundärelektronendetektor, einem (SE2) Sekundärelektronendetektor (Typ Everhart-Thornley) und einem QBSD Rückstreuelektronendetektor akquiriert.

Aufschlammungsversuche

Zur Untersuchung der Stabilität von Cokristallen wurden Aufschlammungsversuche im wässrigen Medium oder in *n*-Heptan nach Eddlestone durchgeführt.¹³⁹ Hierbei wurden typischerweise 0.25 g des jeweiligen Cokristalls in 1 mL Lösungsmittel aufgeschlämmt und drei Tage gerührt. Nach der Trocknung des Produkts wurde das erhaltene Pulver mittels Pulverdiffraktometrie wie in Kapitel 3.2 beschrieben untersucht. Wurden

Mischungen im getrockneten Produkt beobachtet, wurde das Reaktionsgemisch erneut aufgeschlämmt und für drei Tage gerührt. Außerdem wurden Aufschlammungs-experimente mit den entsprechenden Edukten durchgeführt. Für diese Experimente wurde die Hydrat-bildende Komponente in Wasser einen Tag aufgeschlämmt. Danach wurde die zweite Cokristall-Komponente der Aufschlammung hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde weitere drei Tage gerührt. Nach der Trocknung wurde das erhaltene Pulver ebenfalls mittels Pulverdiffraktometrie charakterisiert. Sollte sich ein Produktgemisch gebildet haben, wurde dieses wieder mit Wasser aufgeschlämmt und weitere drei Tage gerührt.

Kristallisationsexperimente und Einkristalldiffraktometrie

Für die Darstellung von Einkristallen der untersuchten Cokristalle wurden wenige Milligramm der zuvor gemahlene Mischung (beschrieben in 3.2) in 1-2 mL Wasser, Methanol, Ethanol, Acetonitril, Dioxan, Tetrahydrofuran, Isopropanol bzw. Dimethylformamid unter Rühren vollständig aufgelöst. Die erhaltene Lösung wurde bis zur vollständigen Evaporation des Lösungsmittels unabgedeckt im Abzug aufbewahrt. Sofern Einkristalle erhalten werden konnten, wurden diese am Einkristalldiffraktometer AXS SMART (Bruker, Deutschland) bei 100 K mit Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) vermessen, die durch einen Graphitkristall monochromatisiert wurde. Für die Datenreduktion wurden die Pakete Bruker AXS SAINT und SADABS genutzt. Die Kristallstrukturen wurden über direkte Methoden gelöst und mit SHELX1 verfeinert.¹⁴⁰ Für Nicht-Wasserstoffatome wurden thermische Parameter genutzt, während Wasserstoffatome typischerweise mit $U_{\text{iso}} = 1.2 \cdot U_{\text{eq}}$ (Wert des Elternatoms) behandelt wurden. Bei Methylgruppen wurde $U_{\text{iso}} = 1.5 \cdot U_{\text{eq}}$ gewählt.

Löslichkeitsbestimmungen

Die temperaturabhängigen Löslichkeiten verschiedener Cokristalle und deren Edukte wurden im wässrigen Medium mit dem Gerät Crystalline (Technobis, Niederlande) bestimmt. Hierbei wurden verschiedene Stoffmengen des zu untersuchenden Materials suspendiert in Wasser vorgelegt und unter starkem Rühren (700 rpm) mit einem Hook-Rührer bei einer Heizrate von 0.5 K erhitzt. Mithilfe von Turbidimetriemessungen sowie mikroskopischen Aufnahmen der Lösung konnte der temperaturabhängige Klarpunkt der Lösung bestimmt werden. Die Löslichkeiten der verschiedenen Substanzen wurden

in $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ bestimmt und in $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ umgerechnet, wobei sich bei den Cokristallen immer auf den Wirkstoff bezogen wurde.

Da die Löslichkeit von Feststoffen im Allgemeinen bei höheren Temperaturen nicht-linear ansteigt, wird häufig der in Formel (11) dargestellte Zusammenhang genutzt, um die Temperaturabhängigkeit zu beschreiben.

$$(11) \quad \ln(L) = -a \frac{1}{RT} + b \frac{1}{R} \ln(T) + c$$

Die Löslichkeit einer Substanz L ist hierbei neben der Temperatur T ebenfalls durch die Konstanten a , b und c definiert, die charakteristisch für das System (zu lösender Stoff/ Lösungsmittel) sind. Der Van't Hoff-Plot stellt einen Spezialfall mit $b = 0$ dar und ist nur für relativ kleine Temperaturbereiche anzuwenden. Somit kann die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit eines Stoffes in einem Lösungsmittel nach dem Van't Hoff-Plot wie in Formel (12) dargestellt werden. Die Löslichkeitskurven wurden nach Van't Hoff geplottet und sind in Tabelle A 3 und Tabelle A 7 zusammengefasst.

$$(12) \quad L = e^{\left(-\frac{a}{RT} + c\right)}$$

Auflösungsversuche

Vor der eigentlichen Bestimmung der Auflösungsraten verschiedener Cokristalle im wässrigen Medium wurden Presslinge mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Höhe von 1 mm der zu untersuchenden Substanzen in einer üblichen KBr-Pressen hergestellt, um Unterschiede in den Auflösungsraten aufgrund von Oberflächeneffekten ausschließen zu können. Alle Arbeiten wurden bei Raumtemperatur in einer Tris-Pufferan-Pufferlösung durchgeführt, welche auf einen pH-Wert von 7.5 eingestellt wurde, um eine pH-abhängige Veränderung der Auflösungsrate während des Lösungsvorganges zu verhindern. Nach verschiedenen Zeitintervallen nach der Zugabe des Presslings zur Lösung wurden 2.5 mL der gerührten Lösung entnommen, filtriert und mittels UV-vis-Spektroskopie vermessen. Für jede Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt. Die Auflösungsrate der entsprechenden Substanz wurde aus dem linearen Abschnitt der Auftragung der gelösten Konzentration gegen die Zeit bestimmt.

3.4 Strukturlösung aus Pulverdaten und DFT-Berechnungen

Die Strukturlösung aus Pulverdaten basierte meist auf sehr langen am D8 Discover (Bruker AXS, Deutschland) aufgenommenen Diffraktogrammen (Schrittweite $2\theta = 0.009^\circ$, Messdauer pro Schritt > 10 s). War eine Strukturlösung anhand dieser Daten nicht möglich, wurden Diffraktogramme am Synchrotron aufgenommen.

Die Indizierung der Diffraktogramme erfolgte mit den Programmen FOX 1.9.7.0,¹⁴¹ EXPO2014,¹⁴² TOPAS Version 5¹⁴³ und dem in DASH 3.3.5¹⁴⁴ implementierten DICVOL-Programm.¹⁴⁵ Die Strukturlösung erfolgte mit Molekülstartkonformationen aus der CCDC Datenbank in den Programmen FOX 1.9.7.0 und DASH 3.3.5 über einen Monte Carlo- bzw. Simulated Annealing-Prozess.^{133, 141, 144} Die abschließende Verfeinerung wurde mit dem Programm TOPAS Version 5 durchgeführt.^{143b, 146} Diese bestand aus einer Pawleyverfeinerung hinsichtlich des Untergrunds, des Nullpunktfehlers, der Zellparameter, der Peakweite und der Peakasymmetrie und einer Rietveld-Verfeinerung bezüglich der Atomkoordinaten, der Profilparameter, der Zellparameter, des Untergrunds und der isotropen Temperaturfaktoren für Nicht-Wasserstoffatome. Für Wasserstoffatome wurde $B_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \cdot B_{\text{iso}}(\text{Elternatom})$ angenommen. Bindungslängen, -winkel und planare Gruppen wurden während der Verfeinerung festgesetzt.

Die Kristallstruktur des Theophyllin:Benamid Cokristalls wurde über dispersionskorrigierte Dichtefunktionaltheorie (DFT-D)-Berechnungen überprüft. Die Berechnungen wurden mit dem Programm GRACE durchgeführt, das den VASP-Code für „Ein-Punkt-DFT-Berechnungen“ nutzt.¹⁴⁷ Das PBE Funktional (nach Perdrew Burke und Ernzerhof) wurde mit einer empirischen Dispersionskorrektur kombiniert.¹⁴⁸ Zellparameter und Atomkoordinaten aller Atome wurden ohne weitere Beschränkungen optimiert. Weitere Details der Kalkulation sind in der Publikation von van de Streek dargestellt.¹⁴⁹

3.5 Temperaturkontrollierte Mahlsynthesen

Die temperaturkontrollierten Mahlsynthesen wurden mit einem Mahlbecher bestehend aus zwei verschiedenen Teilen an der Pulverisette 23 (Retsch, Deutschland) bei einer Frequenz von 50 Hz und einer Mahldauer von 40 min mit zwei Stahlkugeln (rostfreier Stahl, 10 mm Durchmesser, je 4 g) durchgeführt. Für das Unterteil wurde der untere Teil eines Stahlbechers mit einer Edelstahlkapillare umwickelt, durch die ein Stickstoffstrom geleitet wurde. Durch die Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit des Stickstoffgases konnte die Temperatur des Mahlbechers während des Mahlvorganges eingestellt werden. Es wurden jeweils sechs Synthesen pro Temperatur durchgeführt, wobei die Temperaturen 9 °C, 13 °C, 17 °C, 21 °C, 25 °C und 29 °C gewählt wurden. Die Temperatur des Mahlbechers wurde mit einem während der Synthese befestigten Mantelthermoelement erfasst. Da der Stickstoffstrom manuell geregelt werden musste, konnte die Temperatur auf ca. $\pm 1-2$ K genau gehalten werden. Das obere Teil des Bechers bestand aus Makrolon®. Der Ramanlaser wurde so ausgerichtet, dass er den Makrolon®-Teil des Bechers passieren konnte und auf die Mitte des Mahlreaktors fokussiert war. Die Aufnahme der Ramanspektren erfolgte wie in bereits bei den *in situ*-Messungen beschrieben.

Vor der Mahlreaktion wurden die Reaktanden in Eppendorfgläsern eingewogen und bei der gewählten Temperatur mit den Mahlgefäßen und -kugeln temperiert. Der Stahlteil des Mahlbechers wurde direkt vor dem Start des Experiments auf eine Temperatur gekühlt, die ca. 15 K unterhalb der gewünschten Reaktionstemperatur lag, da zu Beginn des Mahlvorgangs eine starke Wärmeentwicklung zu beobachten war.

4 Ergebnisse und Diskussion

Für die Untersuchung pharmazeutischer Cokristalle, ihrer Eigenschaften und ihrer Synthesewege wurden Koffein, Theobromin und Theophyllin als Modellwirkstoffe gewählt. Alle drei Wirkstoffe sind Xanthinderivate, die sich lediglich in der Anzahl und der Position von Methylgruppen unterscheiden (Abbildung 18). Diese Methylxanthine gehören zu den am längsten genutzten Arzneimitteln.¹⁵⁰

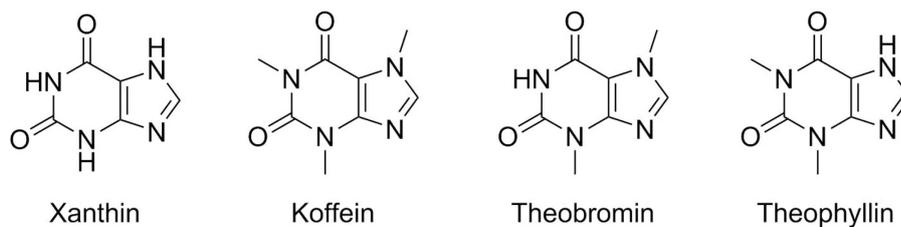


Abbildung 18: Molekülstrukturen von Xanthin, Koffein, Theobromin und Theophyllin.

Koffein ist ein Psychostimulant und erhöht die psychische Aktivität durch Erregung des zentralen Nervensystems. Die Einnahme führt dazu, dass Ermüdungserscheinungen aufgehoben und die geistige Leistungsfähigkeit verstärkt werden. Außerdem regen geringe Mengen an Koffein die Herztätigkeit, den Stoffwechsel und die Atmung an. Durch die Verengung der Blutgefäße kann der Blutdruck leicht ansteigen. Koffein wird oft als Genussmittel verwendet, wobei es ebenfalls in der Medizin bei asthmatischen Anfällen, Herzschwächen, Heuschnupfen, Migränen, Neuralgien und Vergiftungen durch Nicotin, Morphin oder Alkohol angewendet wird.¹⁵¹ Der Wirkstoff Theobromin wurde früher als Diuretikum eingesetzt, da es den Herzmuskel stimuliert und die Nierendurchblutung erhöht.¹⁵² Das verwandte Theophyllin wird bei der medizinischen Behandlung von akuter Herzinsuffizienz oder in der Therapie von Asthma eingesetzt, da es die Kontraktion des Herzmuskels verstärkt und eine gefäßerweiternde Wirkung hat. In erhöhten Dosen kann Theophyllin jedoch auch Epilepsie-ähnliche Krämpfe hervorrufen.¹⁵⁰ Die drei Wirkstoffe kommen alle in relativ hohen Dosen in der Natur vor und können aus Teeblättern und Kakao- oder Kaffeebohnen gewonnen werden.¹⁵⁰⁻¹⁵² Da Cokristalle auf der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen basieren, sind die gewählten Wirkstoffe aufgrund ihrer funktionellen Gruppen als Modellwirkstoffe gut geeignet.

Während in der CCDC-Datenbank bisher nur wenige Theobromin-Cokristalle existieren, ist die Anzahl von Cokristallen mit Theophyllin oder Koffein deutlich höher. Diese Arbeit basiert auf einem intensiven Coformer-Screening hinsichtlich der Modellwirkstoffe,

wobei die mechanochemischen Reaktionen unter trockenen und unter flüssigkeitsvermittelten (LAG) Bedingungen durchgeführt wurden. Die erhaltenen Cokristalle wurden mit verschiedenen Analysemethoden detailliert charakterisiert, um Aussagen über die Struktur-Eigenschaft-Beziehung treffen zu können.

4.1 Einführung von *in situ*-Untersuchungen mechanochemischer Reaktionen¹⁵³

Die Mechanochemie hat sich zu einem eleganten Weg entwickelt, Cokristalle nachhaltig darzustellen. Dennoch sind die mechanochemischen Synthesewege noch vollkommen unverstanden. Bisherige Auswertungen der Bildungsmechanismen basieren auf *ex situ*-Untersuchungen.¹⁵⁴ Nach verschiedenen Zeitintervallen wird der Mahlprozess gestoppt. Ein kleiner Anteil der Probe wird aus dem Mahlbecher extrahiert und unmittelbar mittels verschiedenen Analysemethoden vermessen. Obwohl diese Methodik erste Einblicke in die mechanochemischen Vorgänge liefert, müssen diese Ergebnisse aufgrund mehrerer Faktoren vorsichtig betrachtet werden. Das Öffnen des Mahlreaktors führt zur Veränderung der Mahlatmosphäre, da flüchtige Reaktanden oder entstandene Gase entweichen können. Außerdem kann das Reaktionsgemisch durch die mechanische Aktivierung im Stillstand weiterreagieren. Dies führt dazu, dass der Reaktionsverlauf sich im Vergleich zum konstanten Mahlprozess verändert und ein anderer Syntheseweg evaluiert wird. Die Veränderung der Mahlparameter durch *ex situ*-Messungen kann sogar in einem veränderten Reaktionsprodukt resultieren.^{154c, 154e}

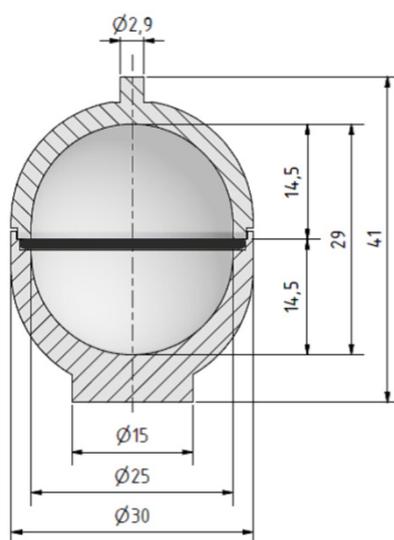


Abbildung 19: Konstruktionszeichnung des Mahlbeckers aus Acrylglas oder Makrolon®. Die Maße sind in mm angegeben.

Für das Verständnis der Syntheseverläufe ist es wichtig, die Reaktionen unter realen Bedingungen zu verfolgen. Daher wurde eine analytische Methode entwickelt, um mechanochemische Reaktionen mittels Röntgenpulverdiffraktometrie und Raman-

spektroskopie zu verfolgen. Der experimentelle Aufbau erlaubt es, *in situ*-Daten der Reaktion während des Mahlprozesses zu akkumulieren, da die genutzten Mahlbecher aus den Materialien Polymethylmethacrylat (Acrylglas) oder Makrolon® Polycarbonat bestehen. Beide Polymerwerkstoffe sind für Ramanlaserstrahlung transparent und weisen keine Reflexe bei der Röntgenbeugung auf. Diese Eigenschaften ermöglichen die Aufnahme von Röntgenpulverdiffraktogrammen und Ramanspektren während des laufenden Mahlprozesses. Da der Becher mit den gleichen Ausmaßen (Abbildung 19) wie kommerzielle Stahlbecher der Firma Retsch gefertigt wurde, ist die Beobachtung der mechanochemischen Cokristallisation unter realen Bedingungen möglich.

Aufgrund der Stärke der Becherwand und der geometrischen Anordnung des Aufbaus wurden die Experimente an der μ Spot-Beamline des BESSY II (Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie) mittels Synchrotronstrahlung durchgeführt. Der schematische Aufbau ist in Abbildung 20 illustriert.

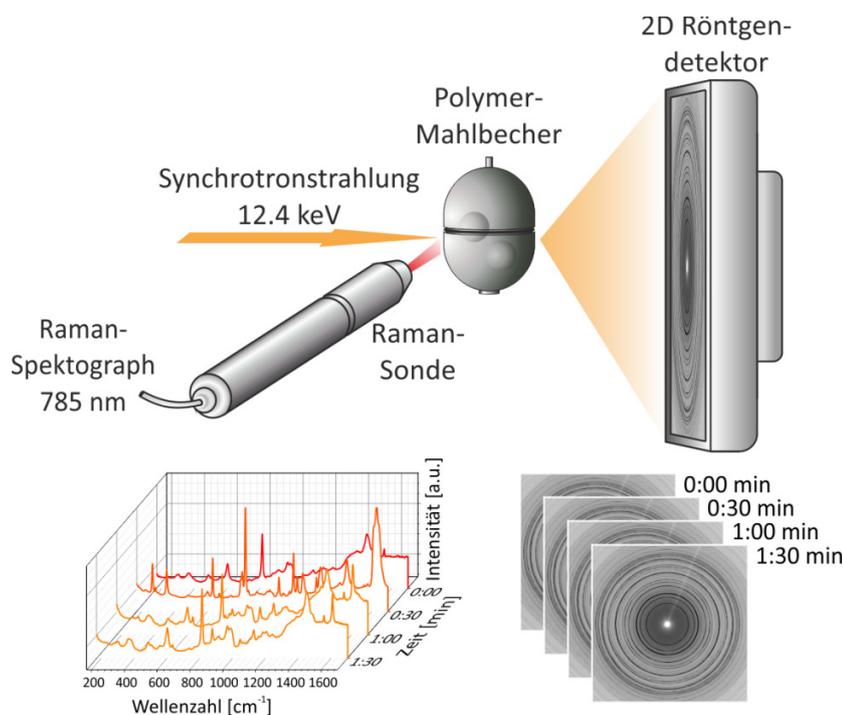


Abbildung 20: Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus zur *in situ*-Verfolgung mechanochemischer Reaktionen mit Röntgendiffraktometrie und Ramanspektroskopie. Die Aufnahme von Pulverdiffraktogrammen und Ramanspektren in Echtzeit ermöglicht eine Auswertung des mechanochemischen Reaktionsverlaufes auf kristalliner und molekularer Ebene.

Die Kopplung von Ramanspektroskopie und Röntgenbeugung stellt eine leistungsstarke Kombination dar. Während die Röntgendiffraktometrie kristalline Phasen charakterisiert, liefert die Ramanspektroskopie Informationen über die Moleküle im kristallinen, amorphen, flüssigen oder gasförmigen Zustand. Die simultane Anwendung der

Methoden ermöglicht es daher, mechanochemische Reaktionsverläufe gleichzeitig auf kristalliner und molekularer Ebene zu evaluieren.

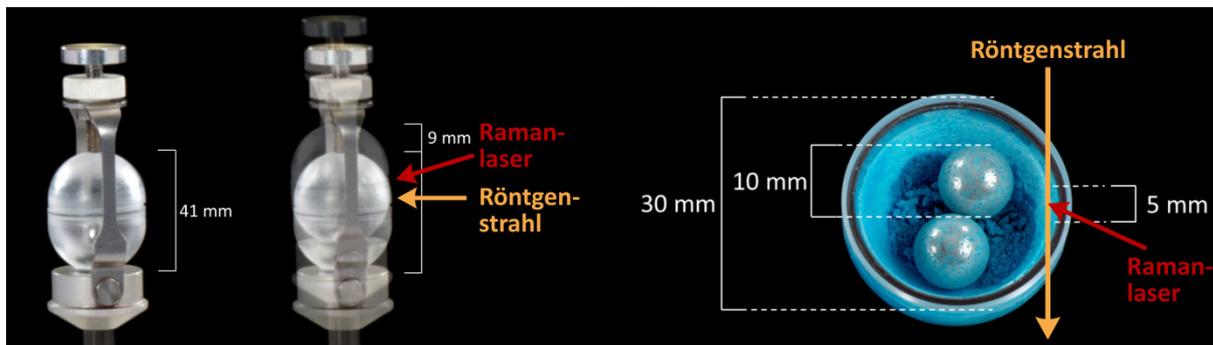


Abbildung 21: Abbildung des Mahlbeckers im ruhigen und im oszillierenden Zustand (links) und des geöffneten Mahlbeckers nach einer erfolgreichen HKUST-1-Synthese mit zwei Mahlkugeln (10 mm Durchmesser, 4 g). Die Pfeile markieren den zurückgelegten Weg der Röntgenstrahlung (orange) und der Ramanlaserstrahlung (rot).

Der Mahlbecher wurde so ausgerichtet, dass der Synchrotronstrahl den Mahlreaktor an der Seite wie in Abbildung 21 gezeigt tangential passiert. Durchdringt der Röntgenstrahl den Becher, wird dieser an dem darin befindlichen Material gebeugt. Der unterschiedliche Probe-Detektor-Abstand resultiert in der Bildung von sehr breiten oder mehreren Reflexen. Um die Bildung von Doppelreflexen zu vermeiden, erfolgte die Ausrichtung am Becherrand. Die Positionierung des Ramanlasers stellte keine Schwierigkeiten dar, da der Fokussierungspunkt des Lasers sich 6 cm hinter der Sonde befand und so gut ausgerichtet werden konnte. Die Akkumulation der Röntgenpulverdiffraktogramme und Ramanspektren startete zeitgleich mit dem Beginn des Mahlprozesses. Hierfür wurde ein Metallfinger konstruiert, mit dem die Mühle außerhalb der Messhütte gestartet wurde.

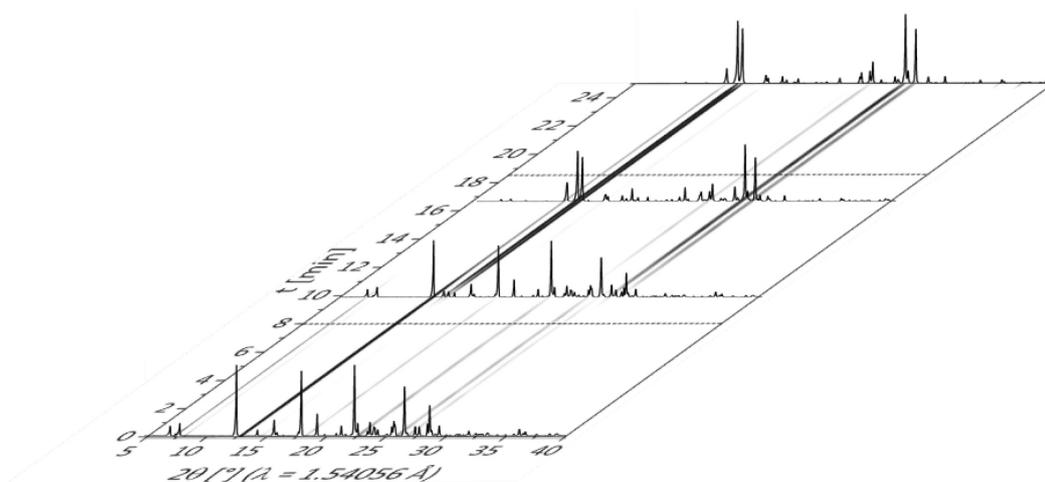


Abbildung 22: Darstellung über die Erstellung von 2D-XRD-Plots. Die 2D-Darstellung entspricht der Aufsicht der hintereinander angeordneten, zeitaufgelösten Pulverdiffraktogramme.

Die erhaltenen XRD-Daten werden in einem 2D-Plot gezeigt. Dieser entspricht wie in Abbildung 22 dargestellt der Aufsicht der zeitlichen Abfolge der Pulverdiffraktogramme. Die Intensitäten der Reflexe werden durch Graustufen wiedergegeben. Je dunkler die Darstellung, desto höher ist die Intensität des Reflexes. Diese Darstellung ermöglicht eine einfache, erste Auswertung der mechanochemischen Reaktionsverläufe. Die genauen Reaktionszeiten wurden durch Vergleichen der einzelnen Diffraktogramme bestimmt.

4.1.1 Theophyllin:Benzoessäure Cokristall

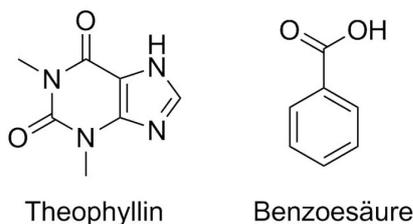


Abbildung 23: Molekülstrukturen der Edukte Theophyllin und Benzoessäure.

Die mechanochemische Darstellung des Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristalls wurde als Modellsystem für die *in situ*-Untersuchungen herangezogen. Der Cokristall kann in der trockenen oder LAG-Mahlsynthese (mit Ethanol oder Acetonitril) bei äquimolarem Einsatz der Edukte Theophyllin (TP) und Benzoessäure (BS) hergestellt werden.

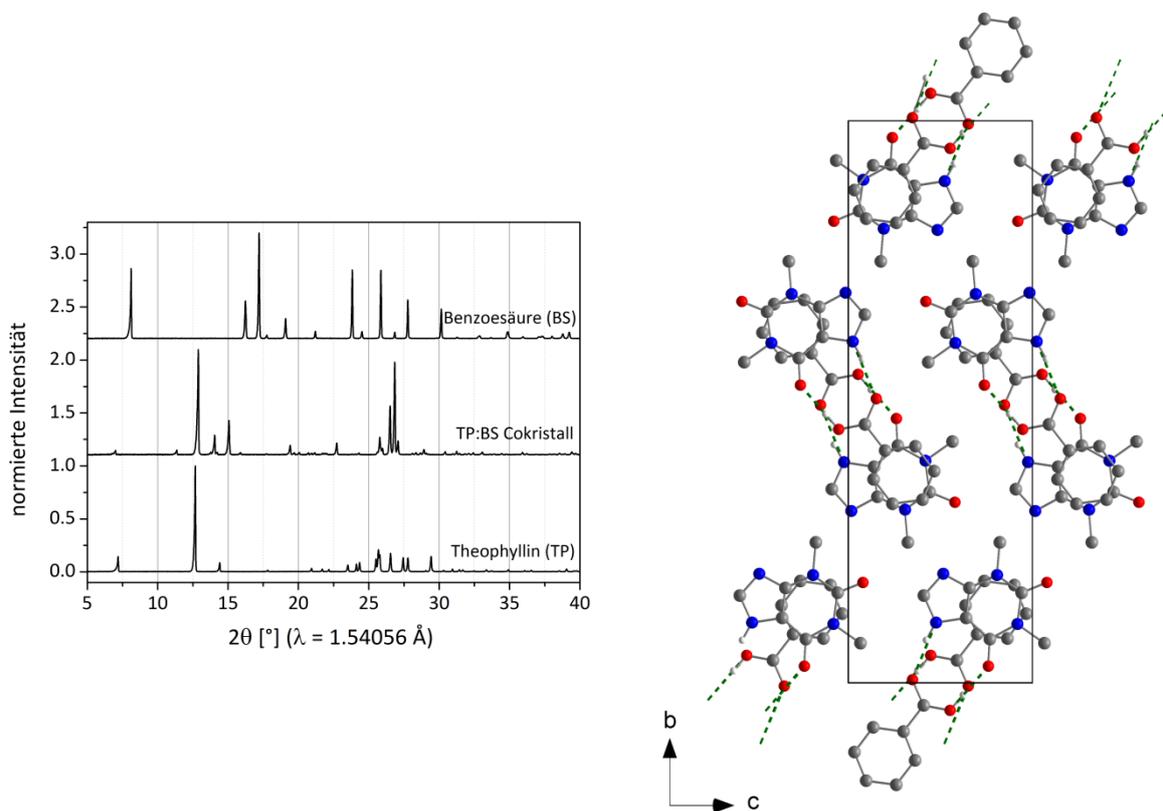


Abbildung 24: Pulverdiffraktogramme des Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links) und Kristallstruktur des Cokristalls (CCDC-Code: VAXSAQ, rechts).¹⁵⁵ Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Das entsprechende Pulverdiffraktogramm des Cokristalls weist keine Reflexe der Edukte auf. Daher kann angenommen werden, dass bei einem 25-minütigem Mahlprozess bei 30 Hz im Stahlbecher (Schwingmühle MM400, Retsch) die Cokristallsynthese quantitativ

verläuft. Der Cokristall kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$ und ist aus Heterodimeren aus BS- und TP-Molekülen aufgebaut, die planar angeordnet und über π - π -Wechselwirkungen stabilisiert sind (Abbildung 24).¹⁵⁵

Nach der Definition von Aakerøy bestehen Cokristalle aus neutralen Molekülen.^{74b} Da jedoch die Struktur des TP:BS Cokristalls nicht aus Einkristall-, sondern aus Pulverdaten gelöst wurde, ist eine Abschätzung hinsichtlich einer Protonenverschiebung nicht möglich, da Protonen nur sehr schwer mittels PXRD detektiert werden können. Basierend auf Einkristalldaten kann eine Salzbildung anhand von Bindungsabständen innerhalb der Carboxylatgruppe bestimmt werden. Im Fall einer Carboxylatgruppe sind zwei ähnliche C-O-Abstände im Bereich von 1.25 Å zu erwarten. Liegt die Säure protoniert – also ungeladen – vor, können zwei unterschiedliche Abstände von 1.20 - 1.24 Å bzw. 1.28 - 1.33 Å ermittelt werden.¹⁵⁶ Diese Unterscheidung ist bei der Strukturlösung aus Pulverdaten nur schwer möglich, da typischerweise Moleküle vorgegeben werden und eine Verfeinerung der Lageparameter nur bei sehr guten Daten und innerhalb vorgegebener Grenzen vorgenommen wird. Eine gute Alternative zur Untersuchung, ob bei der Cokristallisierung eine Salzbildung stattgefunden hat, ist die Anwendung spektroskopischer Methoden. Der Vergleich der Edukt- und Produktspektren führt meist zu einer schnellen, eindeutigen Aussage.

In der Ramanspektroskopie sind die Schwingungsbanden der Carbonylstreckschwingungen bei 1665 cm^{-1} und 1707 cm^{-1} sowie die Bande des sekundären Amins bei 3123 cm^{-1} zu analysieren. Im Fall einer Salzbildung mit einer Aminbase würden die Carbonylbanden sich um 30-40 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen verschieben.^{124,222} Durch die Deprotonierung des sekundären Amins von TP würde die Bande im Cokristallspektrum verschwinden und die entsprechende Bande des gebildeten Ammoniumions der Base erzeugt werden. Wird TP durch eine Säure protoniert, erscheint eine neue Bande der protonierten Aminogruppe von TP. Die Carbonylbanden von TP verändern sich in diesem Fall der Salzbildung kaum.^{86d, 157} Im Spektrum des TP:BS Cokristalls verschieben sich die Schwingungsbanden der Carbonylgruppen zu 1675 cm^{-1} und 1687 cm^{-1} (Abbildung 25). Die Bande des sekundären Amins verschiebt sich lediglich um 16 cm^{-1} und es können keine neuen Ramanbanden beobachtet werden. Die Auswertung der Ramanbanden von BS weist ebenfalls keine starken Verschiebungen auf. Die Deformationsbande der Carbonylgruppe bei 617 cm^{-1} bleibt im Cokristallspektrum konstant, während die Bande der Streckschwingung dieser Gruppe bei 1635 cm^{-1} sich um 14 cm^{-1}

verschiebt.¹⁵⁸ Die geringen Verschiebungen der Ramanbanden von TP und BS zeigen, dass eine Salzbildung im TP:BS Cokristall ausgeschlossen werden kann.

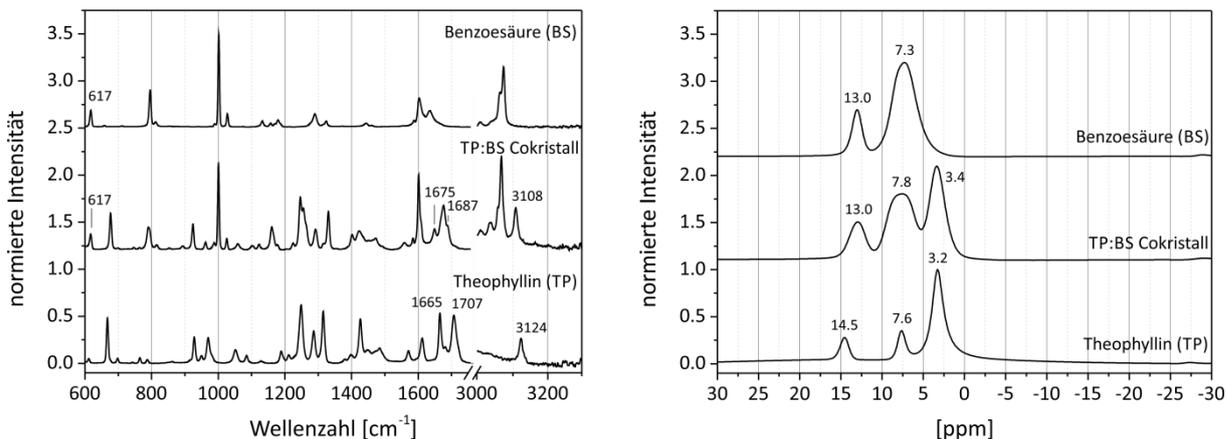


Abbildung 25: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristalls und dessen Edukte. Basierend auf den geringen Verschiebungen der betrachteten Ramanbanden und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Theophyllinprotons kann eine Salzbildung bei der Cokristallisation von Theophyllin und Benzoessäure ausgeschlossen werden.

Um dies zu bestätigen, wurden ¹H-Festkörper-NMR-Spektren aufgenommen. TP erzeugt im ¹H-NMR-Spektrum drei charakteristische Signale. Die Methylgruppen rufen die chemische Verschiebung bei 3.2 ppm hervor, während das tertiäre Proton von TP dem Signal bei 7.6 ppm zuzuordnen ist.¹⁵⁹ Da die chemische Umgebung der entsprechenden Protonen sich im Cokristall nicht ändert, verschieben sich diese Signale nur sehr leicht im Cokristallspektrum. Für die Beurteilung hinsichtlich einer Protonenverschiebung im Cokristall muss das azide Proton am Imidazolstickstoffatom betrachtet werden. In reinem TP erzeugt es eine chemische Verschiebung bei 14.5 ppm.¹⁵⁹ Wird TP mit BS cokristallisiert, liegt dieses Signal bei 13.0 ppm. Durch die Hochfeldverschiebung kann davon ausgegangen werden, dass das Proton im Cokristall nicht so stark mit BS verbrückt ist wie in reinem TP. In reinem TP liegen die Moleküle als neutrale Spezies vor. Die Signale der BS unterliegen im Cokristall ebenfalls nur geringen Veränderungen. Daher kann in Kombination mit der Auswertung der TP-Signale wie in den Ramanexperimenten davon ausgegangen werden, dass der Cokristall aus neutralen Molekülen besteht.

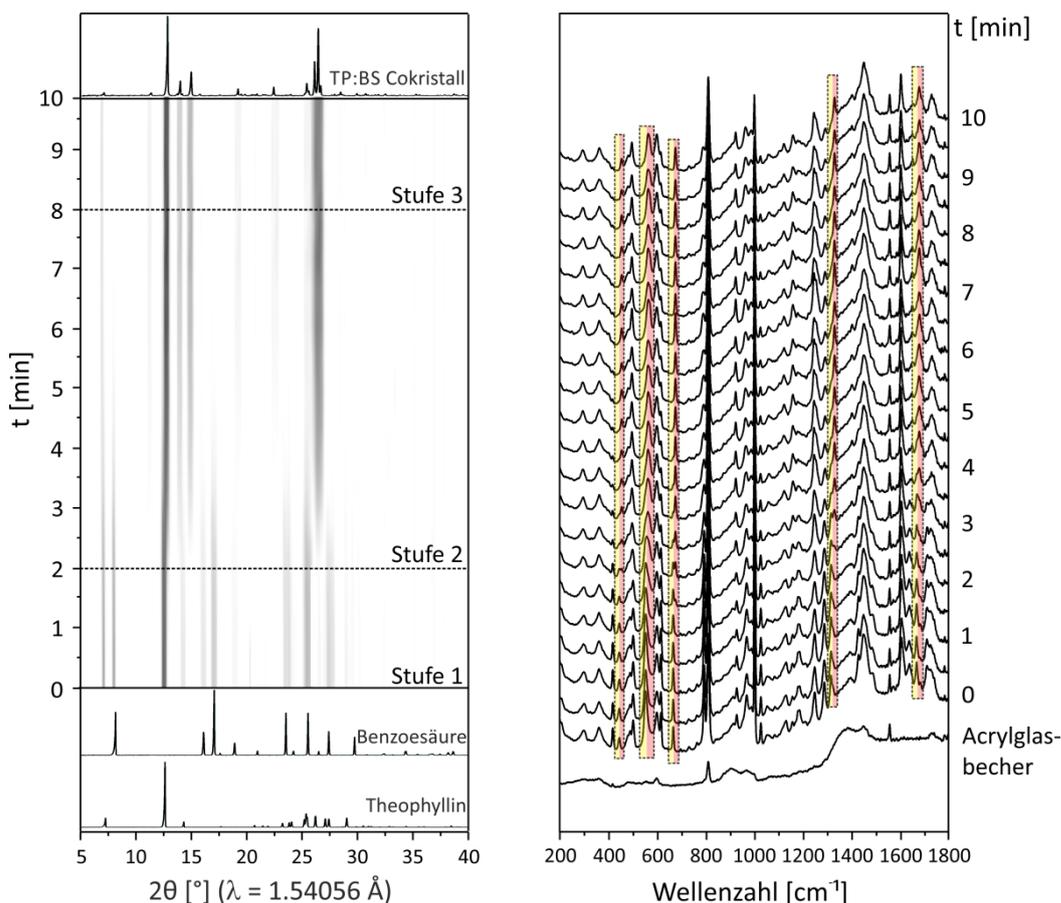


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der XRD- (links) und Raman- (rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristalls. Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 447 cm^{-1} , 556 cm^{-1} , 668 cm^{-1} , 1316 cm^{-1} , 1666 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 457 cm^{-1} , 566 cm^{-1} , 677 cm^{-1} , 1330 cm^{-1} , 1677 cm^{-1}).

Der mechanochemische Syntheseweg wurde *in situ* mit dem bereits beschriebenen Aufbau bei einer Mahlfrequenz von 50 Hz untersucht. Der Mahlvorgang von TP mit BS zeigt sowohl im Verlauf der Pulverdiffraktogramme als auch der aufgenommenen Ramandaten zeitgleiche Umwandlungen, wobei drei Phasen ersichtlich sind: Stufe 1) das ausschließliche Vorliegen der Signale der Edukte, Stufe 2) das Verschwinden der Edukt-signale und der Aufbau der Produktsignale sowie Stufe 3) das Vorliegen ausschließlicher Produktsignale (Abbildung 26).

Die erste Phase ist bis zu einer Mahldauer von 2.0 min (XRD) bzw. 1.5 min (Raman) ersichtlich. Nach einer Gesamtmahldauer von 8.0 min (XRD) bzw. 9.5 min (Raman) erscheinen keine Signale der Edukte mehr, was auf ein Ende des Cokristallisationsprozesses hindeutet. In den Ramanspektren können die Signale des Produkts eher und die Signale der Edukte länger beobachtet werden als in den entsprechenden Pulverdiffraktogrammen. Dies steht im Zusammenhang mit den Kristallitgrößen der

Reaktanden, da diese unterhalb einer kritischen Größe nicht mehr mittels Röntgenbeugung detektiert werden können. Die Reaktion wurde dreimal durchgeführt, wobei alle Reaktionen den gleichen zeitlichen Rahmen aufweisen. Die Evaluierung der *in situ*-Daten zeigt, dass sowohl die Pulverdiffraktogramme als auch die Ramanspektren mit denen im Labor aufgenommenen Daten vergleichbar sind. Aufgrund der Geometrie des Messaufbaus sind lediglich bei den Pulverdaten deutlich breitere Reflexe (bzw. Doppelreflexe) im Vergleich zu den im Labor aufgenommenen Diffraktogrammen ersichtlich.

4.1.2 Theophyllin:Nicotinamid Cokristall

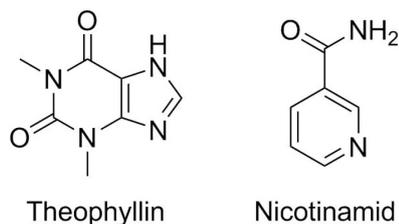


Abbildung 27: Molekülstrukturen der Edukte Theophyllin und Nicotinamid.

Ein weiteres Modellsystem ist der Theophyllin:Nicotinamid Cokristall. Dieser wird aus dem äquimolaren Verhältnis der Edukte TP und Nicotinamid (NA) im trockenen als auch im LAG-Mahlprozess (mit Ethanol oder Acetonitril) gebildet. Basierend auf dem hochaufgelösten Pulverdiffraktogramm konnte die Kristallstruktur des Cokristalls bestimmt werden (Abbildung 28).

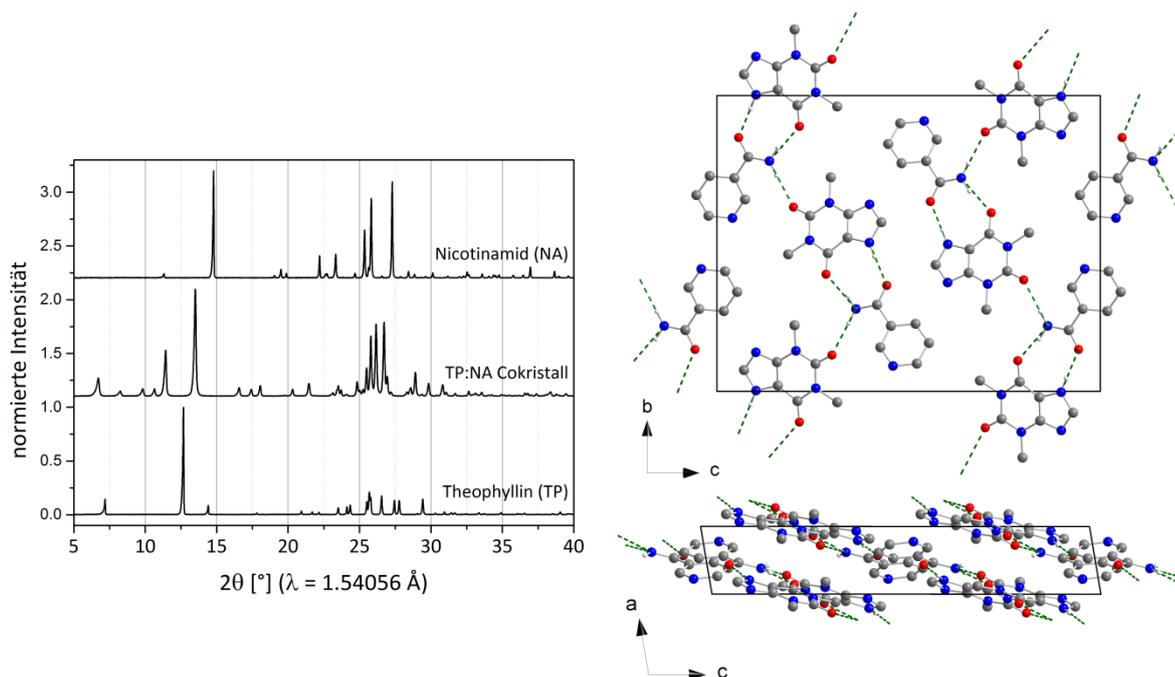


Abbildung 28: Pulverdiffraktogramme des Theophyllin:Nicotinamid (TP:NA) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links) und berechnete Kristallstruktur des Cokristalls (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die Rietveld-Verfeinerung und die kristallografische Daten sind in Abbildung A 1 und Tabelle A 1 dargestellt. Der Cokristall kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$, wobei jedes TP-Molekül mit zwei NA-Molekülen verknüpft ist. Jedes NA-Molekül bildet über die Amidgruppe ein $R_2^2(9)$ -Dimer mit dem sekundären Amin und einer Carbonylgruppe von TP aus. Zwischen der Aminogruppe von NA und der zweiten Carbonylgruppe eines

anderen TP-Moleküls entsteht eine weitere Wasserstoffbrückenbindung. Dies führt zu an der b-Achse parallel verlaufenden Ketten, die in parallelen Schichten angeordnet sind. π - π -Wechselwirkungen stabilisieren die Schichten mit einem Abstand von $3.8431(4) \text{ \AA}$ zusätzlich, wobei immer die gleichen Molekülararten übereinander angeordnet sind.

Basierend auf der gelösten Kristallstruktur des TP:NA Cokristalls ist es möglich, die BFDH (Bravais, Friedel, Donnay and Harker)-Morphologie der Kristallite zu bestimmen.^{134, 160} Es ergeben sich stäbchenförmige Kristallite, die ebenfalls in den elektronenmikroskopischen Aufnahmen zu erkennen sind (Abbildung 29). Da die REM-Bilder keine typischen TP- oder NA-Kristallite zeigen, kann angenommen werden, dass die Edukte im Reaktionsprodukt nicht mehr in ihrer ursprünglichen Kristallstruktur vorliegen. Die erhaltene Kristallstruktur wurde ebenfalls von Li gefunden.¹⁶¹

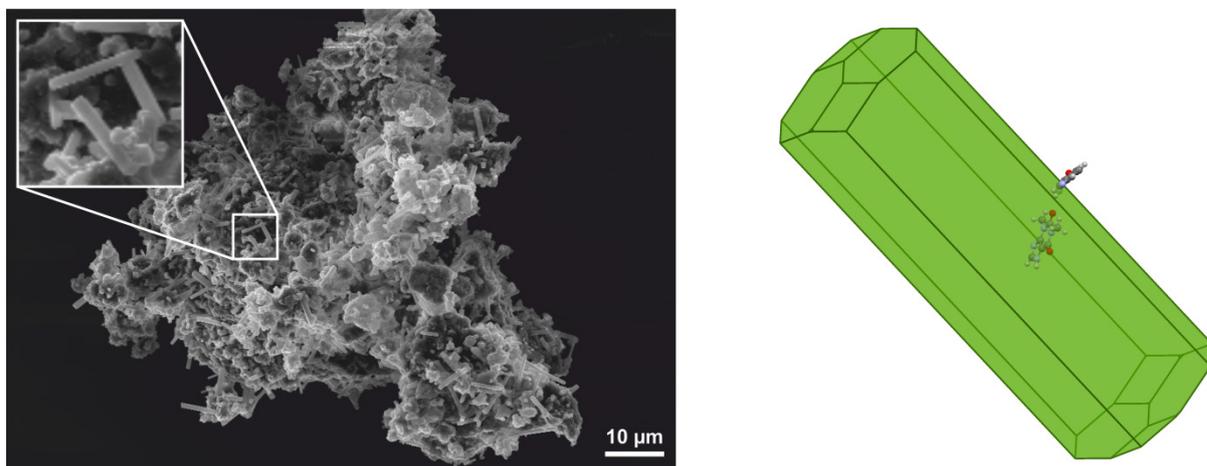


Abbildung 29: REM-Aufnahmen (3000-fache Vergrößerung) und berechnete Kristallitmorphologie des Theophyllin:Nicotinamid Cokristalls nach der BFDH-Theorie.¹⁶⁰ Die berechnete Morphologie stimmt mit der Form der mikroskopisch aufgenommenen Kristallite des Theophyllin:Nicotinamid Cokristalls überein.

Eine potenzielle Salzbildung wurde wie bei dem TP:BS Cokristall mittels Raman- und ^1H -Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht. Im Ramanspektrum des Cokristalls befinden sich die Carbonylbanden von TP bei 8 cm^{-1} höheren Wellenzahlen (1673 cm^{-1} und 1715 cm^{-1}) als im TP-Spektrum. Die Ramanbande des sekundären Amins im Cokristallspektrum verschiebt sich um 20 cm^{-1} (Abbildung 30). Da diese weder verschwindet noch eine neue Schwingungsbande im Cokristallspektrum entsteht, kann davon ausgegangen werden, dass sich bei dem TP:NA-System kein Salz ausbildet. Dies wird dadurch unterstützt, dass die Bande der Carbonylstreckschwingung von NA bei 1677 cm^{-1} sich ebenfalls nur gering ändert. Die Auswertung der Festkörper-NMR-Spektren unterstützt dieses Ergebnis. Da das NA-Spektrum kein diskretes Signal für die

Aminogruppe beinhaltet, kann nur das Signal des aziden Protons von TP bei 14.5 ppm betrachtet werden. Diese chemische Verschiebung wird im Cokristall nur minimal beeinflusst, wodurch geschlussfolgert werden kann, dass das Proton im Cokristall ähnlich stark verbrückt vorliegt wie in reinem TP. Eine Salzbildung kann daher ausgeschlossen werden.

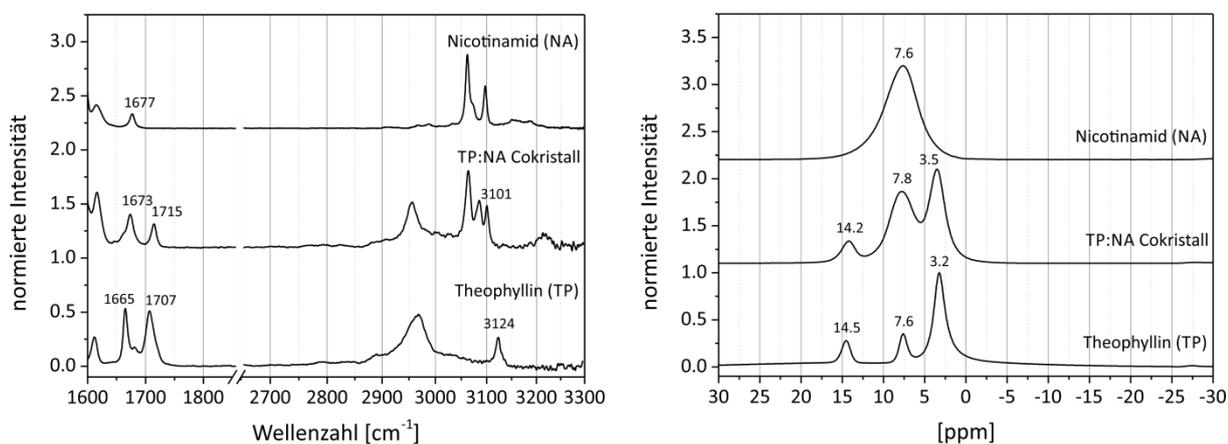


Abbildung 30: Ramanspektren (links) und ^1H -Festkörper-NMR-Spektren des Theophyllin:Nicotinamid (TP:NA) Cokristalls und dessen Edukte. Basierend auf den geringen Verschiebungen der betrachteten Raman- und NMR-Signale kann eine Salzbildung bei der Cokristallisation von Theophyllin und Nicotinamid ausgeschlossen werden.

Der TP:NA Cokristall wurde als geeignetes Modellsystem angesehen, um den Syntheseverlauf mittels *in situ*-XRD-Messungen zu verfolgen. Aufgrund der höheren chemischen Stabilität musste ein Mahlbecher aus Makrolon[®] genutzt werden, der einen deutlich höheren Untergrund im Ramanspektrum hervorruft, was die Auswertung der Raman-daten erschwerte.

Wird TP trocken mit NA vermahlen, verläuft die mechanochemische Cokristallisation innerhalb eines kontinuierlichen Prozesses ab (Abbildung 31). Nach einer Mahldauer von 5.0 min sind die ersten Signale des Cokristalls in den Pulverdiffraktogrammen bzw. Ramanspektren zu beobachten. Die Eduktsignale sind bis zu einer Gesamtmahldauer von 18.5 min (XRD) bzw. 20.5 min (Raman) in den entsprechenden Daten vorhanden. Im Vergleich zur TP:BS-Synthese verläuft die Cokristallisation von TP mit NA deutlich langsamer ab. Die längere Induktionszeit bei der Cokristallisation von TP mit NA lässt darauf schließen, dass NA das stabilere Kristallsystem aufweist und durch mechanischen Energieeintrag langsamer abgebaut wird als BS. Diese Annahme wurde mit thermischen Untersuchungen unterstützt, da NA einen um ca. 6.5 K höheren Schmelzpunkt besitzt als BS (Abbildung A 2 und Abbildung A 3). Bei den

Röntgenbeugungsdaten der *in situ*-Messungen ist es schwierig, Rückschlüsse auf amorphe Zustände der Probe während des Syntheseverlaufes zu ziehen. Somit wurde die Synthese des TP:NA Cokristalls zusätzlich *ex situ* mittels Pulverdiffraktometrie im Labor verfolgt.

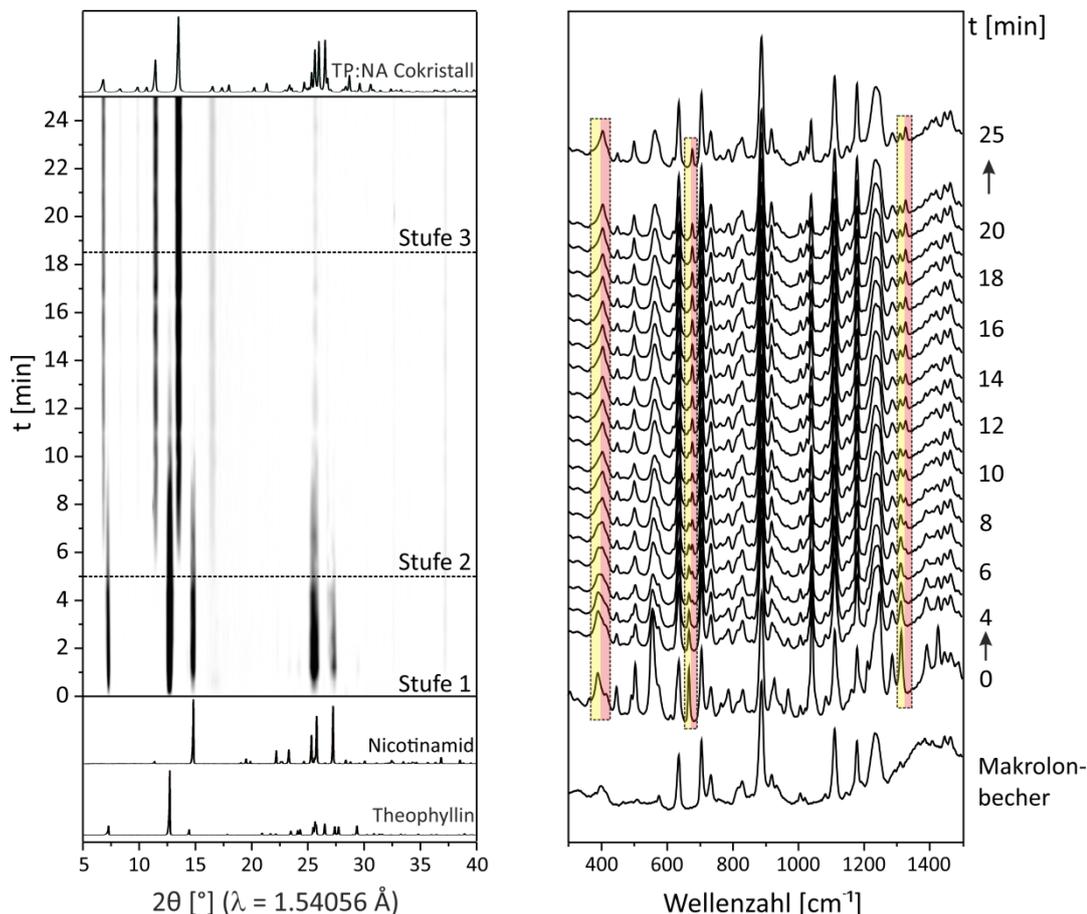


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der XRD- (links) und Raman- (rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Nicotinamid (TP:NA) Cokristalls. Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 389 cm^{-1} , 668 cm^{-1} , 1315 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 405 cm^{-1} , 679 cm^{-1} , 1328 cm^{-1}).

Die Pulverdiffraktogramme des Cokristalls sowie der Edukte wurden im Bereich zwischen 12° und 15° beobachtet, da in diesem Bereich intensive und gut unterscheidbare Reflexe der Reaktionskomponenten zu finden sind und durch den kleinen Bereich die Aufnahme der Diffraktogramme deutlich verkürzt ist. Abbildung 32 zeigt die integrierten Flächen der entsprechenden Reflexe bei $2\theta = 12.7^\circ$ für TP, 13.5° für den TP:NA Cokristall und 14.8° für NA nach verschiedenen Mahlintervallen. Die Reflexflächen der Edukte wurden auf den Zeitpunkt vor der Mahlsynthese normiert, während die des Cokristalls auf den Zeitpunkt von 8 min bezogen wurden. Nach 8 min zeigt der Cokristall in den Pulverdiffraktogrammen die größte Reflexfläche. Die Reaktion kann zu

diesem Zeitpunkt als vollständig angesehen werden, da die Reflexe der Edukte vollständig verschwunden sind. Da bei diesem Experiment eine andere Mühle genutzt wurde, sind die Reaktionszeiten aufgrund verschiedener Amplituden nicht mit denen vergleichbar, die aus den *in situ*-Beobachtungen hervorgegangen sind.

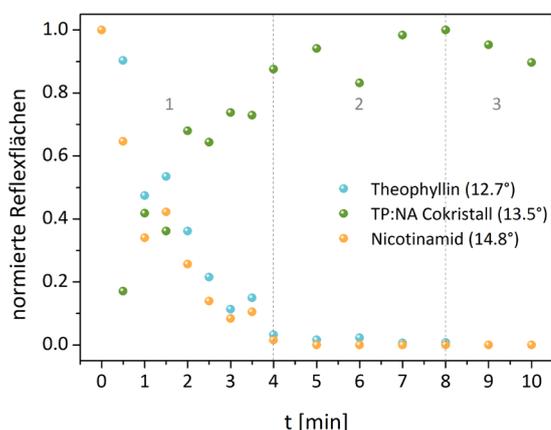


Abbildung 32: Normierte Reflexflächen bei $2\theta = 12.7^\circ$ (Theophyllin, blau), 13.5° (TP:NA Cokristall, grün) und 14.8° (Nicotinamid, grün) nach verschiedenen Mahlintervallen.

Die Mahlsynthese kann in drei Schritte unterteilt werden. Der erste Schritt (1) zeigt den kompletten Abbau der Edukte innerhalb der ersten 4 min der Cokristallsynthese, während gleichzeitig der Cokristall bereits aufgebaut wird. Im zweiten Schritt (2) endet die Synthese des Cokristalls, wobei keine Reflexe der Edukte in den Pulverdiffraktogrammen mehr zu erkennen sind. Nach 8 min des Mahlvorgangs erreicht die Reflexfläche des TP:NA Cokristalls ihr Maximum. Danach ist bei einem weiteren Mahlvorgang eine Verringerung der Reflexflächen zu beobachten (Schritt 3).

Die *in situ*- und *ex situ*-Reaktionsverläufe bestätigen die bisherige in der Literatur diskutierte Annahme, dass der Cokristallisationsprozess über eine nicht-kristalline Zwischenstufe abläuft. Besonders die Auswertung der *ex situ*-Messungen unterstützt dies. Die Reflexe der Edukte verschwinden, bevor das Maximum der Produktreflexe erreicht ist. Dies spiegelt wider, dass die Edukte noch partiell in einem nicht-kristallinen Zustand vorliegen, aus dem das Produkt gebildet wird. Zu Beginn des Mahlvorgangs werden die Edukte abgebaut und in einen nicht-kristallinen Zustand überführt, aus dem der Cokristall aufgebaut wird. Daraufhin befinden sich nur noch die nicht-kristallinen Reaktanden und der kristalline Cokristall im Reaktionsgemisch, bis die Bildung des Cokristalls abgeschlossen ist. Durch das Einbringen weiterer mechanischer Energie

werden die Kristallite des Cokristalls zerkleinert, was zu einer Abnahme der Reflexintensitäten im Pulverdiffraktogramm führt.

Da die Reaktanden keinen signifikanten Dampfdruck aufweisen, kann eine Reaktion über die Dampfphase ausgeschlossen werden. Sowohl NA als auch BS bildet mit dem Wirkstoff TP eine eutektische Phase, die bei 123 °C bzw. 105°C schmilzt. Daher kann das nicht-kristalline Stadium der Reaktanden einem amorphen Zustand oder einer eutektischen Phase zugeordnet werden.

4.1.3 Theobromin:Oxalsäure Cokristall (2:1)¹⁶²

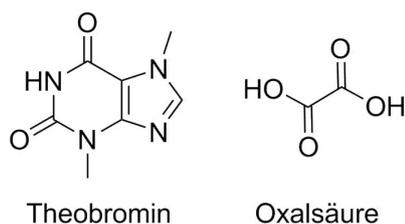


Abbildung 33: Molekülstrukturen der Edukte Theobromin und Oxalsäure.

Cokristalle mit diesem Wirkstoff aus Lösung zu erhalten ist aufgrund der geringen Löslichkeit von Theobromin (TB) sehr anspruchsvoll. Mittels Mechanochemie konnten bereits TB-Cokristalle synthetisiert werden. Unabhängig von der Synthesemethode cokristallisiert TB vor allem mit starken organischen Säuren wie Gallus- oder Maleinsäure.¹⁶³

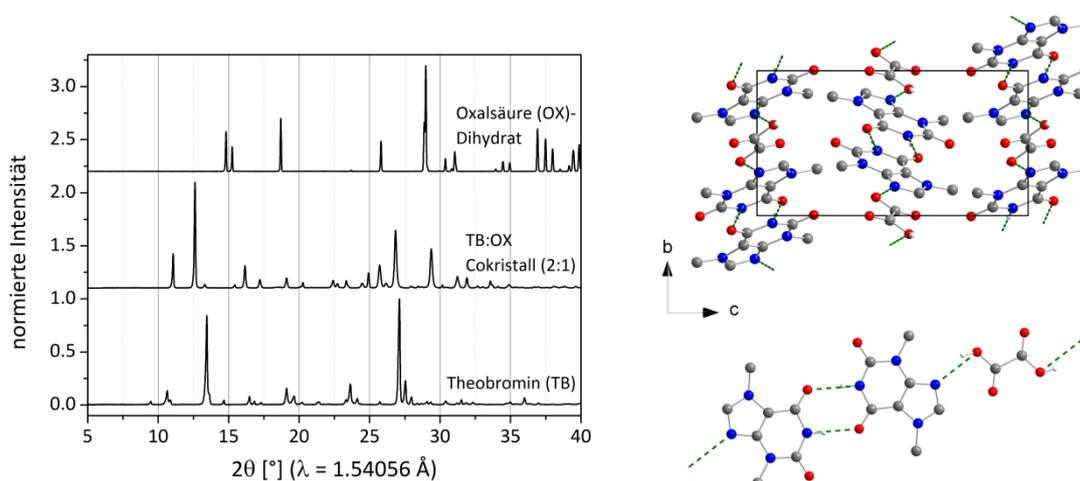


Abbildung 34: Pulverdiffraktogramme des Theobromin:Oxalsäure (TB:OX) Cokristalls (2:1) und der entsprechenden Edukte (links). Berechnete Kristallstruktur (rechts oben) und Strukturmotiv (rechts unten) des Cokristalls. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Wird TB mit Oxalsäure-Dihydrat (OX-DH) vermahlen, bildet sich der Theobromin:Oxalsäure (TB:OX) Cokristall im Verhältnis 2:1. Diese Stöchiometrie ist bei diesem System zu erwarten, da bereits die 2:1-Cokristalle von Oxalsäure mit Koffein (CF) und TP literaturbekannt sind.^{89b, 97c} Im Fall des Wirkstoffes TB wurde die Struktur des Cokristalls basierend auf den PXRD-Daten in der Raumgruppe $P2_1/c$ gelöst. TB bildet jeweils mit dem sekundären Amin und einer Carbonylgruppe ein $R_2^2(8)$ -Homodimer (Abbildung 34). Die dritte Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer Carboxylgruppe der Oxalsäure und dem tertiären Stickstoffatom im Imidazolring des TBs führt zu einer

Kettenstruktur, wobei die ausgebildeten Molekülketten zueinander verdreht vorliegen. Die Daten der Rietveld-Verfeinerung und die kristallografischen Daten sind in Abbildung A 4 und Tabelle A 2 dargestellt.

Die berechnete Kristallstruktur des TB:OX Cokristalls enthält kein Wasser, obwohl OX-DH als Edukt fungierte. Die Abwesenheit von Kristallwasser im Cokristall wurde mittels DTA-TG-Messungen untersucht. OX-DH lässt bei 113 °C das erste Signal in der entsprechenden DTA-Kurve erkennen (Abbildung 35). Die zeitgleich aufgenommene TG-Kurve weist darauf hin, dass die Masse der Probe bei dieser Temperatur abnimmt. Dies führt zur Schlussfolgerung, dass sich in diesem Temperaturbereich der Schmelzpunkt der Probe befindet und das Kristallwasser aus dem System entweicht.¹⁶⁴ Das weitere Signal der DTA-Messung entspricht bei 199 °C der vollständigen thermischen Zersetzung der Probe, was das TG-Signal bestätigt. TB zeigt im Gegensatz zum Coformer nur ein DTA-Signal bei 350 °C. Dies wird durch die thermische Zersetzung des Wirkstoffes hervorgerufen, da die TG-Messung einen Masseverlust von 100% aufzeigt.

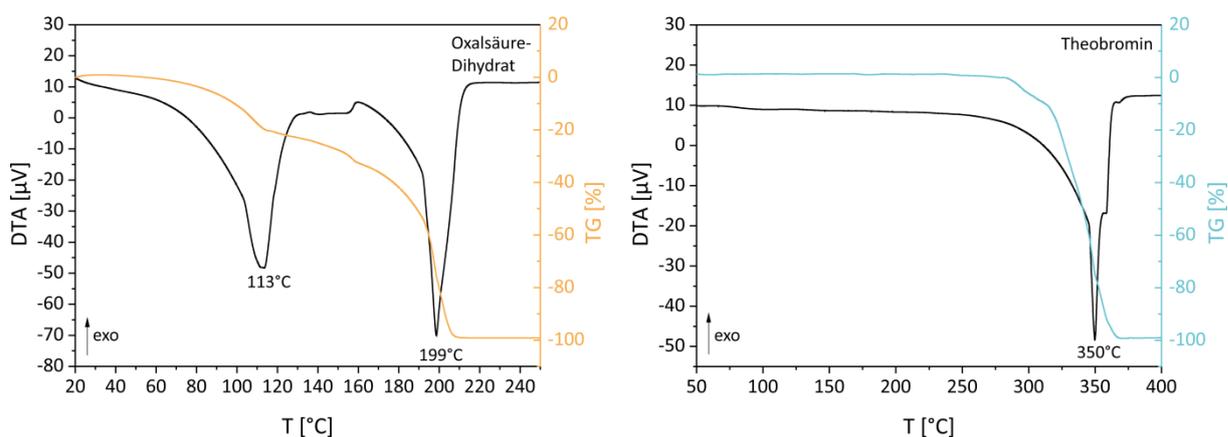


Abbildung 35: DTA (schwarz) -TG (orange bzw. blau)-Messungen von Oxalsäure-Dihydrat (links) und Theobromin (rechts) bei einer Einwaage von 16.06 mg (Oxalsäure-Dihydrat) und 16.68 mg (Theobromin). Es wurde jeweils ein Heizzyklus vermessen.

In der DTA-TG-Messung des Cokristalls ist kein Signal zu erkennen, dass auf ein Entweichen von Kristallwasser wie bei OX-DH schließen lässt. Ebenfalls konnte bei der parallel laufenden Massenspektrometrie (MS)-Messung (Abbildung 36) kein Wasser in dem entsprechenden Temperaturbereich detektiert werden. Dies bestätigt, dass der Cokristall nur aus den Molekülen TB und OX besteht und kein Wasser mit eingeschlossen ist. Ein Wassersignal bei der MS-Messung konnte neben einem Signal für Kohlenstoffdioxid erst mit dem ersten DTA-Signal des Cokristalls bei 252 °C beobachtet werden. Diese beiden Verbindungen stellen die Zersetzungsprodukte von Oxalsäure dar.

Daher kann bei dieser Temperatur von einer thermischen Zersetzung der Oxalsäure-Moleküle ausgegangen werden. Die TG unterstützt diese Annahme, da bei dieser Temperatur ein Massenverlust von ca. 20% zu beobachten ist, was dem Massenanteil der Oxalsäure im 2:1-Cokristall entspricht. Das zweite Signal bei 345 °C kann der Zersetzung von Theobromin zugeordnet werden, da die TG-Messung einen vollständigen Masseverlust aufzeigt.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich schließen, dass die OX-Moleküle durch die Bildung des Cokristalls mit TB thermisch stabilisiert werden, da die Zersetzungstemperatur ca. 50 K höher liegt als in reiner OX. Dies lässt sich auf die neuen Wasserstoffbrückenbindungen der OX mit TB im Cokristall zurückführen.

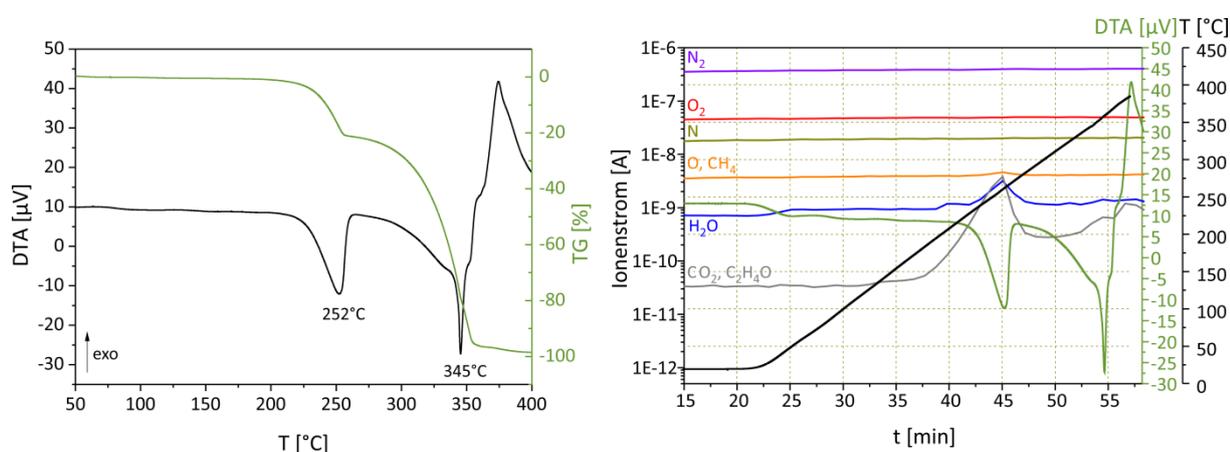


Abbildung 36: DTA-TG-Messung (links) und simultan aufgenommene MS-Messung (rechts) des Theobromin:Oxalsäure Cokristalls (2:1) bei einer Einwaage von 17.00 mg mit den Massenspuren von molekularem Stickstoff (violett), molekularem Sauerstoff (rot), atomarem Stickstoff (gold), atomarem Sauerstoff bzw. Methan (orange), Wasser (blau) und Kohlenstoffdioxid bzw. C₂H₄O (grau).

Um Protonierungseffekte während der mechanochemischen Synthese ausschließen zu können, wurde der TB:OX Cokristall ebenfalls mit Raman- und Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht. Die Spektren sind in Abbildung 37 dargestellt.

Basierend auf der Kristallstruktur geht OX nur mit dem Stickstoffatom des tertiärenamins von TB eine Wasserstoffbrückenbindung ein. Da jedoch die Bande der entsprechenden C=N-Streckschwingung im TB nur eine geringe Verschiebung um 13 cm⁻¹ erfährt, kann eine Protonierung des Amins durch OX ausgeschlossen werden.¹⁶⁵ Im Fall der OX sind die Banden bei 1737 cm⁻¹ (symmetrische Streckschwingung der Carbonylgruppe) und 478 cm⁻¹ (Deformationsschwingung der Carboxylatgruppe) zu betrachten.¹⁶⁶ Im Cokristallspektrum verschiebt sich die Bande der Streckschwingung nur um 3 cm⁻¹ nach 1740 cm⁻¹. Daher kann angenommen werden, dass das Carbonylsauerstoffatom von OX im Cokristall nicht beeinflusst wird. Die Deformations-

schwingung der Carboxylatgruppe unterliegt hingegen einer starken Verschiebung um 65 cm^{-1} . Im reinen OX-DH liegen die Protonen der Säure stark verbrückt mit Wasser vor. Aufgrund fehlender Wassermoleküle ist solch eine Wechselwirkung im Cokristall nicht vorhanden und die Deformationsschwingung unterliegt einer starken Veränderung, was die starke Verschiebung der Ramanbande erklärt.

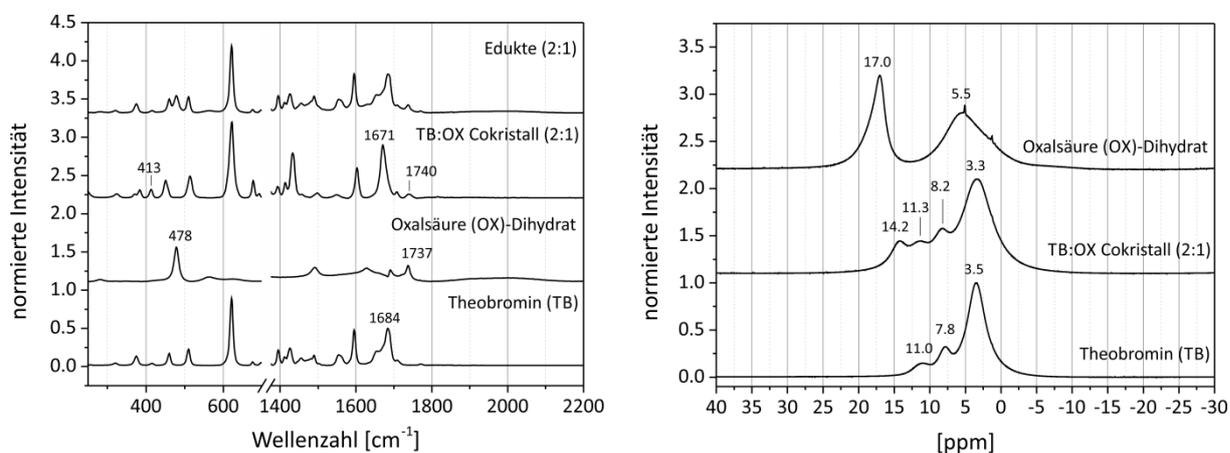


Abbildung 37: Ramanspektren (links) und ^1H -Festkörper-NMR-Spektren des Theobromin:Oxalsäure (TB:OX) Cokristalls (2:1) und dessen Edukte. Basierend auf der starken Verschiebung der Carboxylatbande bei 478 cm^{-1} von Oxalsäure-Dihydrat und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Oxalsäureprotons kann eine Salzbildung bei der Cokristallisation von Theobromin und Oxalsäure ausgeschlossen werden.

Die Festkörper-NMR-Daten unterstützen die Ergebnisse der Ramanmessungen. Das Edukt OX-DH zeigt zwei deutliche Signale im NMR-Spektrum. Die kleinere Verschiebung bei 5.5 ppm basiert auf den eingelagerten Wassermolekülen, während den Protonen der Carboxylgruppen die starke Verschiebung bei 17.0 ppm zuzuordnen ist. Die hohe Verschiebung resultiert aus der starken Wechselwirkung der OX-Moleküle im Kristallsystem. Die Protonen der Carboxylgruppen liegen sehr stark verbrückt vor und rufen ein stark tieffeldverschobenes Signal hervor. Die Protonen von TB weisen ähnlich zu TP drei Signale im Spektrum auf. Die Verschiebung bei 3.5 ppm basiert auf den Methylgruppen, während die bei 7.7 ppm dem tertiären Proton von TB zuzuordnen ist. Das sekundäre Amin erzeugt das Signal bei 11.0 ppm. Alle Signale des TBs unterliegen im Cokristall nur sehr leichten Veränderungen, was widerspiegelt, dass diese Protonen im Cokristall keine starke Beeinflussung erfahren. Des Weiteren ist im Cokristallspektrum kein Wasser-Signal mehr zu identifizieren. Dies bestätigt ebenfalls, dass im Cokristall keine Einlagerung von Wasser vorliegt. Das Protonensignal der Oxalsäure verschiebt sich im Cokristall jedoch um fast 3 ppm. Dies zeigt deutlich, dass die Protonen der OX-Carboxylgruppen im Cokristall nicht so stark verbrückt vorliegen wie in reiner

OX. Daher kann angenommen werden, dass die Moleküle im Cokristall neutral vorliegen und keine Salzbildung stattgefunden hat.

Wird in der Mahlsynthese statt OX-DH die wasserfreie Form von OX als Edukt eingesetzt, wird ebenfalls der TB:OX Cokristall gebildet. Daher wurden beide Reaktionsverläufe *in situ* verfolgt, wobei eine Mahlfrequenz von 30 Hz gewählt wurde. Der Vergleich beider Reaktionsverläufe ist in Abbildung 38 illustriert. Beide Verläufe sind wie bei den bisher beschriebenen TP-Cokristallen durch drei Stufen charakterisiert: Stufe 1) Reflexe der Edukte, Stufe 2) Reflexe der Edukte und Produkte, Stufe 3) Reflexe der Produkte.

Im Fall des OX-DHs als Edukt muss das Reaktionsgemisch 12.5 min vermahlen werden, bevor eine Umwandlung zum Cokristall stattfindet. Diese Umwandlung ist jedoch sehr schnell und die Cokristallisation ist nach einem Zeitraum von 60 s abgeschlossen. Die bisher betrachteten Cokristallisationsprozesse erstrecken sich über eine deutlich längere Mahldauer. Daher kann von einem selbst-beschleunigenden Prozess beginnend von einem aktivierten Zustand ausgegangen werden, der diese sprunghafte Reaktion begründet. Die simultan aufgenommenen Ramanspektren bestätigen den zeitlichen Verlauf der Reaktion (Abbildung A 5).

Eine noch längere Induktionszeit zeigt das System, wenn OX-Anhydrid als Reaktand eingesetzt wird. Die ersten Reflexe des Cokristalls sind erst nach einer Mahldauer von 38.5 min detektierbar. Die Cokristallisation ist vergleichsweise langsam, da erst nach 6.0 min des fortlaufenden Mahlprozesses keine Reflexe von TB mehr zu beobachten sind. Während des gesamten Experiments konnten keine eindeutigen Reflexe der OX aufgenommen werden. Die Ramanspektren beinhalten jedoch signifikante Signale des Coformers und bestätigen den mittels XRD aufgestellten zeitlichen Verlauf der Reaktion. Die mechanochemische Cokristallisation von TB ist beim Einsatz von OX-DH um ca. das dreifache beschleunigt im Vergleich zur Cokristallisation mit wasserfreier OX. Dies basiert auf dem Kristallwasser von OX-DH, welches durch die Freisetzung beim Mahlen anfänglich trockene Mahlbedingungen in LAG-Bedingungen umwandelt und dadurch die Reaktion beschleunigt.

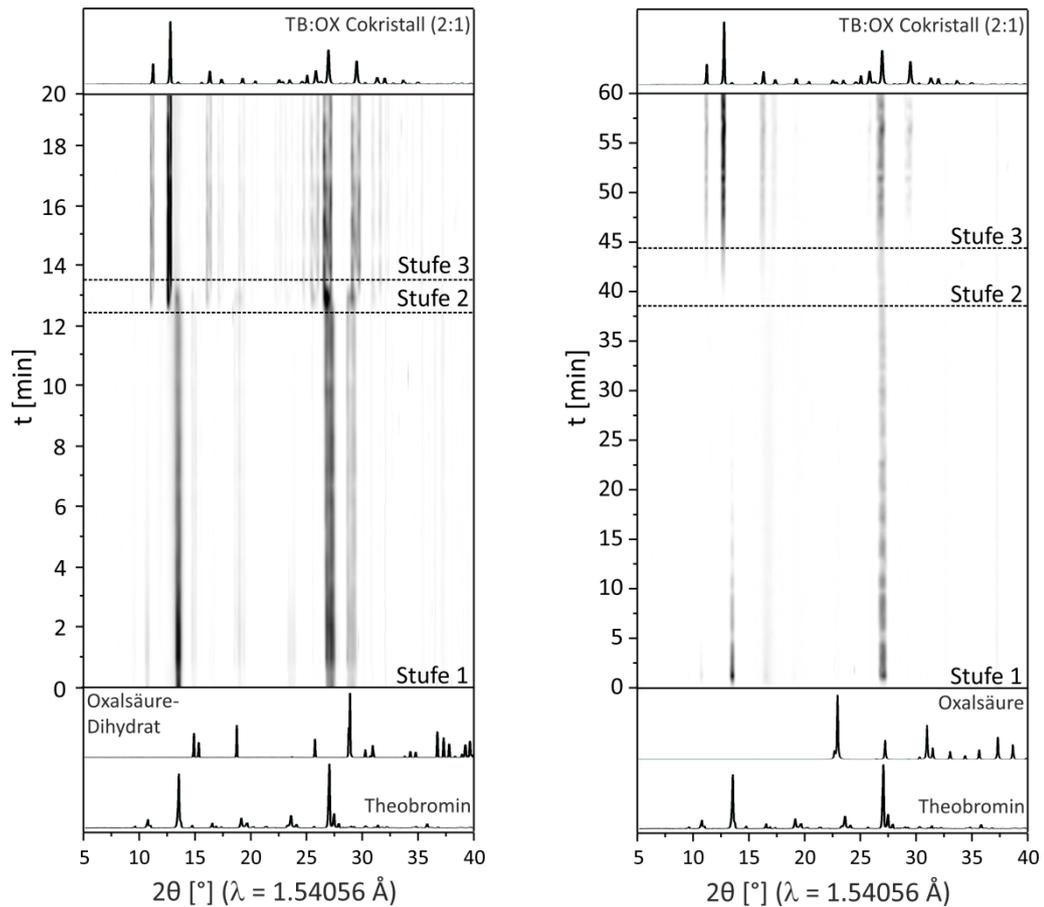


Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während des Mahlvorgangs von Theobromin mit Oxalsäure-Dihydrat (links) bzw. Oxalsäure-Anhydrid (rechts). Beide Verläufe weisen auf einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne Zwischenstufe hin.

Beide Reaktionsverläufe zeigen deutlich die Abnahme der Eduktreflexe noch während der Stufe 1 (Abbildung 38). Wird wasserfreie OX genutzt, verschwinden einige TB-Reflexe sogar komplett, bevor die ersten Cokristallreflexe beobachtet werden können. Da TB, OX und OX-DH keinen signifikanten Dampfdruck besitzen, kann eine Reaktion über die Gasphase ausgeschlossen werden. TB zersetzt sich bei 350 °C (Abbildung 35), wodurch eine niedrig schmelzende eutektische Phase als nicht-kristalline Zwischenstufe mit den Coformern ebenfalls unwahrscheinlich ist. Basierend auf diesen Daten kann bei dem TB-OX-Modellsystem davon ausgegangen werden, dass die Edukte durch das Einbringen mechanischer Energie erst in den amorphen Zustand überführt werden, bevor diese einen Cokristall bilden.

4.2 Untersuchung von polymorphen Cokristallen und ihrer mechanochemischen Synthesewege

Für pharmazeutische Anwendungen ist es wichtig, alle kristallinen Formen, so genannte Polymorphe, des betrachteten Wirkstoffes zu kennen. Polymorphe sind Verbindungen mit der gleichen chemischen Zusammensetzung aber unterschiedlichen Kristallstrukturen.¹⁶⁷ Die Unterschiede in der molekularen Anordnung im Kristallgitter führen häufig zu veränderten physikalisch-chemischen Eigenschaften. Aber auch die medizinische Wirksamkeit steht in Verbindung zum kristallinen Aufbau.¹⁶⁸ Durch ihre ähnlichen Gitterenergien können sich Polymorphe leicht in die stabilere – oft ungewollte – Form umwandeln. Als die pharmazeutische Forschung sich auf Cokristalle fokussierte, wurde zunächst angenommen, dass diese Materialart das Problem des Polymorphismus umgehen kann.^{90a, 169} Mit der wachsenden Anzahl von neu entdeckten Cokristallen wurden jedoch auch einige polymorphe Formen davon gefunden. Besonders CF zeigt eine vergleichsweise hohe Tendenz polymorphe Cokristalle auszubilden.^{58, 89b, 170}

4.2.1 Polymorphe des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls¹⁷¹

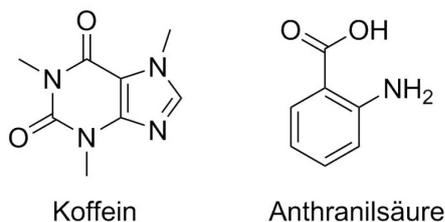


Abbildung 39: Molekülstrukturen der Edukte Koffein und Anthranilsäure.

Der Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Cokristall hat eine hohe kristalline Vielfalt. Kurz nach der erfolgreichen mechanochemischen Synthese von zwei Polymorphen und einem Hydrat, publizierte Jones die Kristallstrukturen der polymorphen Formen, zwei Hydrate und sieben Solvate des CF:AntS Cokristalls. Jedoch konnte keine Erklärung für die Entstehung eines bestimmten Polymorphs formuliert werden.¹⁷² Aufgrund dieser strukturellen Diversität stellt der CF:AntS Cokristall ebenfalls ein ideales Modellsystem dar, um die Bildungsmechanismen in der mechanochemischen Synthese detailliert zu betrachten.

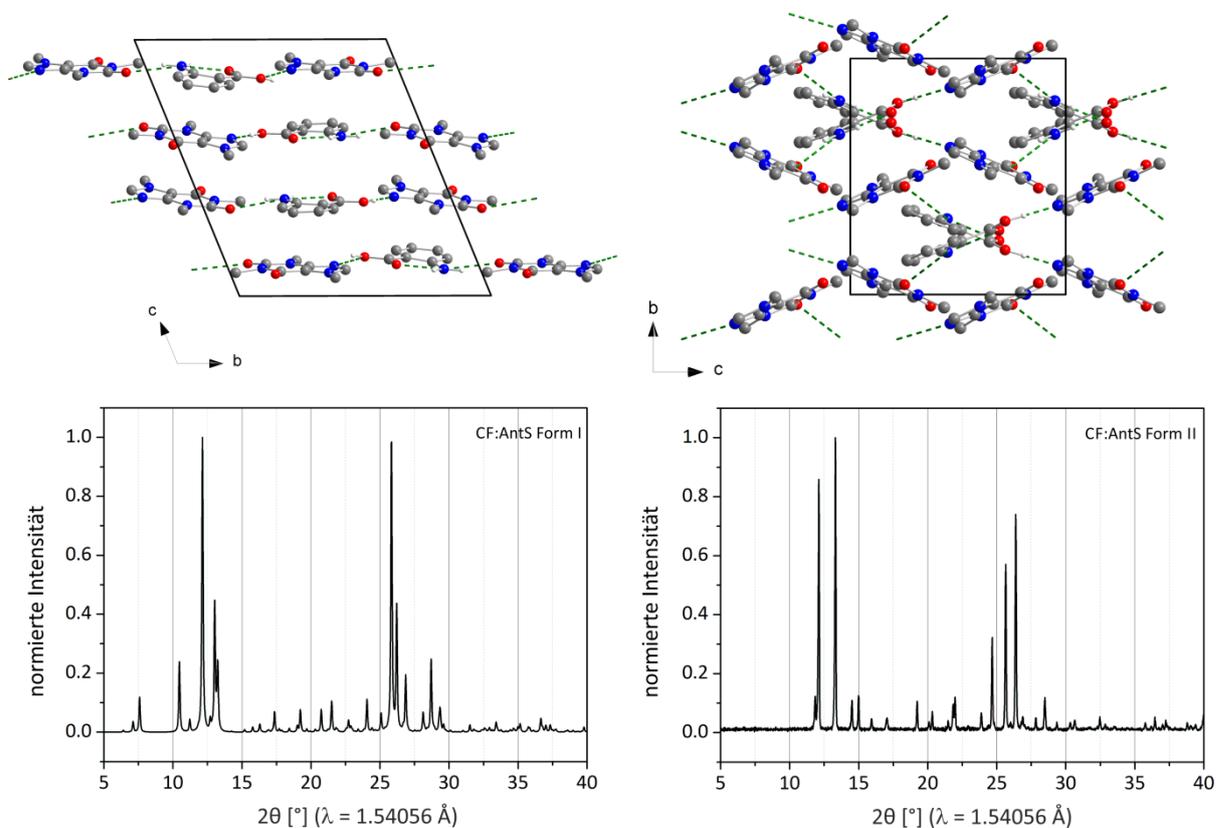


Abbildung 40: Pulverdiffraktogramme (unten) und berechnete Kristallstruktur (oben) der Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Polymorphe. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.¹⁷²

Hierbei wurde sich gezielt auf die beiden polymorphen Formen des Cokristalls konzentriert. Die Pulverdiffraktogramme der Cokristalle und der Edukte sind in Abbildung A 6 gegenübergestellt. Beide Cokristallformen sind aus den gleichen Synthonen aufgebaut. Jedes CF-Molekül ist über Wasserstoffbrückenbindungen mit zwei AntS-Molekülen verknüpft, was in einer Kettenstruktur resultiert. Der einzige Unterschied zwischen den Strukturen besteht in der Geometrie der Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Aminogruppe eines AntS-Moleküls und einer Carbonylgruppe eines CF-Moleküls. Während in der Form I des Cokristalls alle Moleküle planar in einer Ebene liegen, ist das CF-Molekül in der Form II zum AntS-Molekül entlang der beschriebenen Wasserstoffbrückenbindung verdreht, was zu zickzackartigen Ketten in Form II führt (Abbildung 40).

Die sich ähnelnden Struktur motive beider Polymorphe spiegeln sich in der Löslichkeit wider. Beide Cokristallformen weisen innerhalb des Messbereichs ähnliche Löslichkeiten auf (mathematische Beschreibung der Löslichkeitskurven), die etwas höher sind als die des Coformers. Die Löslichkeitskurven beider Polymorphe schneiden sich bei ca. 40 °C. Wie in Abbildung 41 zu erkennen, ist bei tieferen Temperaturen der Polymorph I besser löslich, während oberhalb des Schnittpunkts die Form II eine bessere Löslichkeit aufweist. Die ähnlichen ermittelten Messpunkte beider Cokristallformen basieren auf den ähnlichen Kristallstrukturen. Beide Polymorphe sind durch die gleichen Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, die bei einem Lösungsvorgang gebrochen werden müssen.

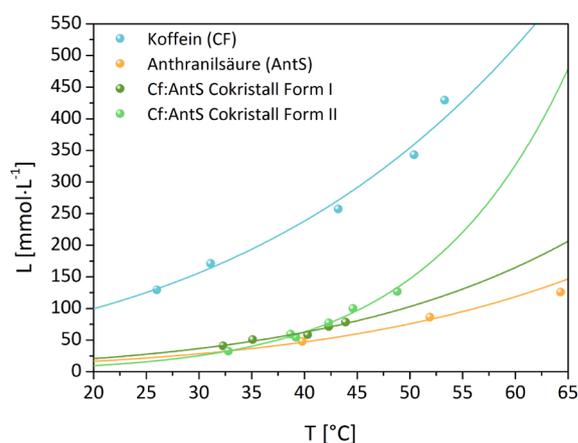


Abbildung 41: Temperaturabhängige Löslichkeitskurven der Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Polymorphe und der entsprechenden Edukte.

Um eine bevorzugte Bildung eines bestimmten Polymorphs aufgrund eines Protonentransfers ausschließen zu können, wurden beide Polymorphe mittels Raman- und Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung A 7 und Tabelle A 4). In den Raman-spektren der Cokristalle verschieben sich die entsprechenden Schwingungsbanden der Carbonylstreckschwingungen (CF), C=N-Schwingungen (CF) und die Streckschwingung der AntS-Aminogruppe nur leicht.¹⁷³ Außerdem erfährt die Carboxylatbande der AntS eine starke Verschiebung um 40 cm^{-1} in beiden Cokristallformen.^{173c} In Verbindung mit den kleinen Veränderungen der genannten Banden kann aus dieser Verschiebung geschlussfolgert werden, dass das Proton der AntS in den Cokristallen nicht so stark verbrückt vorliegt wie in reiner AntS. Die Festkörper-NMR-Daten unterstützen dieses Ergebnis, da das Signal des aziden Protons von AntS in den Cokristallspektren deutlich hochfeldverschoben ist. Dies zeigt, dass beide Cokristalle aus neutralen Molekülen bestehen und eine bevorzugte Cokristallisation einer Form aufgrund einer Salzbildung ausgeschlossen werden kann.

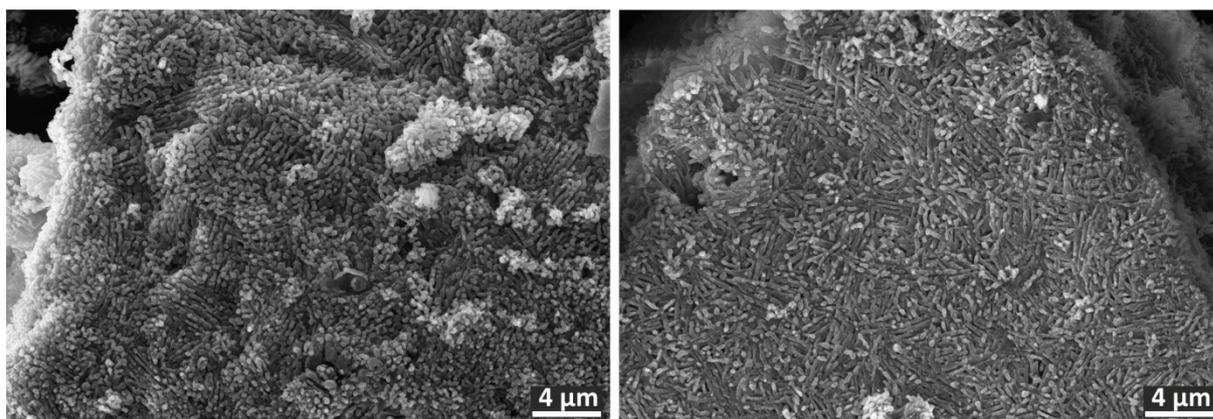


Abbildung 42: REM-Aufnahmen beider Koffein:Anthranilsäure Cokristalle Form I (links) und Form II (rechts). Beide Polymorphe weisen stäbchenförmige Kristallitmorphologien auf, die sich in ihrer Länge unterscheiden.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen beider Cokristalle in Abbildung 42 zeigen ähnliche Morphologien der entsprechenden Kristallite. Beide Formen bestehen aus stäbchenförmigen Partikeln, die lokal parallel zueinander angeordnet sind. Hauptsächlich unterscheiden sich die Formen in der Partikellänge. Im Vergleich sind die Kristalle der Form II etwas länger als die der Form I. Neben der Ähnlichkeit der Partikel in den REM-Aufnahmen weisen beide Polymorphe auch sehr ähnliche Raman- und ^1H -Festkörper-NMR-Spektren auf, was auf die ähnlichen Wasserstoffbrückenbindungen in beiden Polymorphen zurückführbar ist. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen beiden Formen ist nur mittels PXRD möglich. Daher wurde in den nachfolgenden Unter-

suchungen diese Analysemethode gewählt, um schnell zu bestimmen, welche polymorphe Form vorliegt.

Da Jones nicht zeigen konnte, unter welchen allgemeinen mechanochemischen Bedingungen ein bestimmter CF:AntS Cokristallpolymorph gebildet wird, wurde ein intensives Lösungsmittel-Screening in der LAG-Synthese durchgeführt. Hierbei wurden den Edukten CF und AntS (1:1) vor der Synthese jeweils geringe Volumen verschiedener Lösungsmittel zugefügt. Die erhaltenen Cokristallformen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. In keinem der beschriebenen Experimente konnte eine kristalline Mischung der beiden Cokristallmodifikationen gefunden werden.

Tabelle 3: Der Synthese hinzugefügte Lösungsmittel während der Mahlsynthese von Koffein und Anthranilsäure und die entstehende polymorphe Form des Cokristalls.¹⁷⁴

Lösungsmittel	Dipolmoment [·10⁻³⁰ C·m]	Polymorph
1,4-Dioxan	1.3	Form I
2-Butanon	9.2	Form I
Acetophenon	9.7	Form I
Chloroform	3.7	Form I
Cyclohexan	0.0	Form I
Dichlormethan	6.0	Form I
Diethylether	4.2	Form I
Ethanol	5.7	Form I
Ethylacetat	6.2	Form I
Ethylenglycol	6.7	Form I
Methanol	5.5	Form I
n-Heptan	0.0	Form I
n-Hexan	0.0	Form I
n-Pentan	0.0	Form I
Nitromethan	10.3	Form I ¹⁷²
Tetrahydrofuran	5.7	Form I
Aceton	10.0	Form II
Acetonitril	11.7	Form II
Dimethylformamid	12.7	Form II

In den meisten Fällen wird die Form I des Cokristalls gebildet. Diese Form entsteht ebenfalls beim trockenen Vermahlen der Edukte oder in der Gegenwart von unpolaren Lösungsmitteln. Somit kann angenommen werden, dass diese Form ohne Wechselwirkung oder Vorkoordination mit den Lösungsmittelmolekülen während des Mahlvorgangs gebildet wird. Aufschlammungsversuche der Cokristallformen von Jones

zeigten, dass Form I thermodynamisch stabiler ist als Form II.¹⁷² Jedoch weisen beide polymorphen Formen eine ähnliche Stabilität auf, da die Schmelzpunkte sich nur um 2 K (Abbildung A 8) unterscheiden und keine Umwandlung von der einen in die andere Form mittels temperaturabhängiger PXRD beobachtet werden konnte (Abbildung A 9). Basierend auf diesen Ergebnissen kann eine bevorzugte Bildung eines Polymorphs aufgrund der thermodynamischen Stabilität ausgeschlossen werden.

Nur drei Lösungsmittel, die jeweils dem Reaktionsgemisch vor dem Mahlvorgang hinzugefügt wurden, führen während der Synthese zur Form II des Cokristalls. Es konnten zwei Faktoren identifiziert werden, die hinsichtlich des Reaktionsproduktes von Bedeutung sind: das Dipolmoment und die funktionellen Gruppen des Lösungsmittels. Nur wenn das Lösungsmittel, welches zur Mahlsynthese hinzugegeben wird, ein Dipolmoment besitzt, das über $10 \cdot 10^{-30}$ C·m liegt, kann die Form II des Cokristalls gebildet werden. Nitromethan stellt hierbei eine Ausnahme dar. Im Gegensatz zu den anderen Lösungsmitteln, die zu Form II führen, zeigt Nitromethan eine Nitro-Gruppe als funktionelle Gruppe. Daher kann davon ausgegangen werden, dass neben einem hohen Dipolmoment entweder eine Carbonyl- oder eine Nitrilfunktion notwendig ist, um die Form II des Cokristalls entstehen zu lassen. Diese Beobachtungen lassen schlussfolgern, dass die Bildung der Form II durch eine Vorkoordination mit den entsprechenden Lösungsmittelmolekülen hervorgerufen wird.

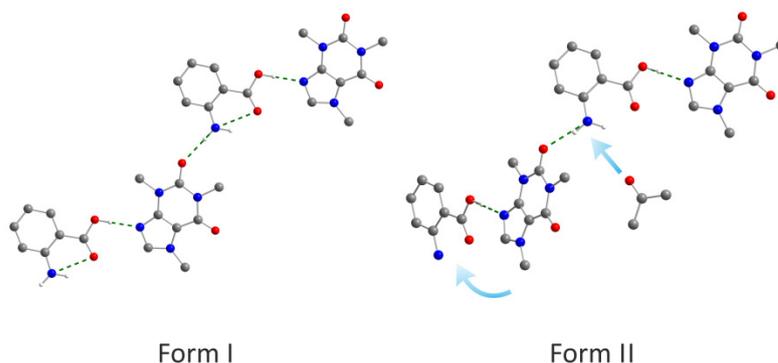


Abbildung 43: Bindungsanordnung des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I (links) und Form II (rechts). Während Form I aus planaren Molekülketten besteht, sind die Moleküle in Form II innerhalb dieser Ketten verdreht.

Der Vergleich der Kristallstrukturen zeigt, dass die CF- und AntS-Moleküle im Kristallsystem der Form II entlang einer Wasserstoffbrückenbindung verdreht sind (Abbildung 43). Aus den Ergebnissen des Lösungsmittel-Screenings kann angenommen werden, dass die beschriebene Drehung aus einer Vorkoordination der Lösungsmittelmoleküle mit der Aminogruppe des AntS-Moleküls resultiert. Das CF-

Molekül kann nicht mit einem AntS-Molekül wie in Form I koordinieren, da das Lösungsmittelmolekül zu viel Platz einnimmt, und es dreht sich um ca. 30° wie in Abbildung 43 schematisch dargestellt.

Um ausschließen zu können, dass im Fall der Form I doch eine Vorkoordination stattfindet, wurden weitere LAG-Synthesen durchgeführt. Als Flüssigkeit wurde ein Ethanol-Acetonitril-Gemisch in verschiedenen Verhältnissen genutzt. Bei einer Vorkoordination beider Lösungsmittel müsste ein Übergang zwischen der einen zur anderen Form mit dem entsprechenden, ansteigenden Lösungsmittel zu erkennen sein. Wie jedoch in Abbildung 44 dargestellt, wird der Cokristall der Form II bereits bei einem Mischungsverhältnis von 49:1 (Ethanol:Acetonitril) erzeugt. Eine Vorkoordination bei Form I des Cokristalls kann somit ausgeschlossen werden. Weitere systematische Untersuchungen zeigten, dass bereits 5 μL Acetonitril auf 1 g Reaktionsgemisch während der Mahlsynthese zu Form II des Cokristalls führen (Abbildung 44). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass bereits die Koordination der Reaktanden mit wenigen Lösungsmittelmolekülen zu einer ausreichenden Menge an Kristallisationskeimen für eine weitere Kristallisation der Form II führt. Da während der Cokristallsynthese keine Lösungsmittelmoleküle in das Kristallsystem eingebaut werden und bereits geringe Mengen ausreichen, um Form II während der Mahlsynthese zu generieren, kann das entsprechende Lösungsmittel als ein Katalysator angesehen werden.

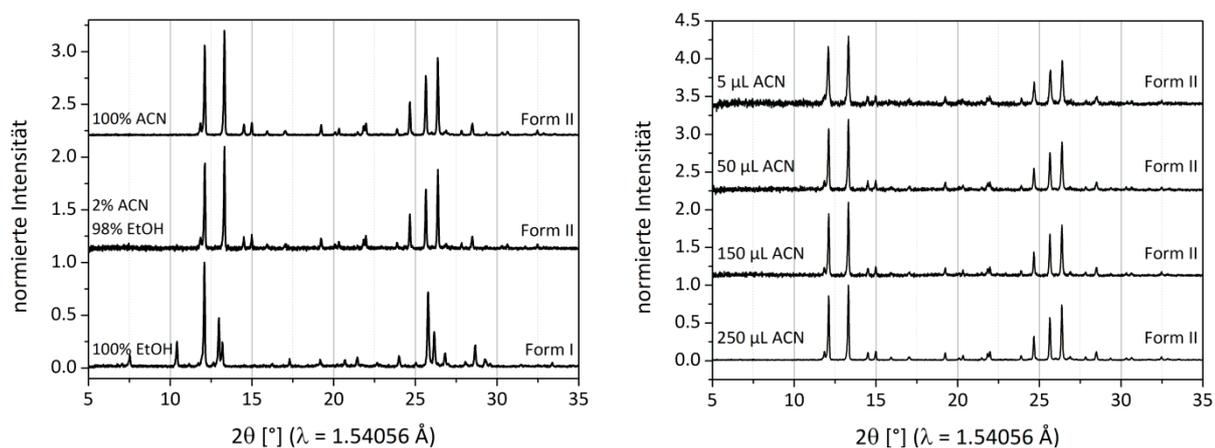


Abbildung 44: Diffraktogramme der Koffein:Anthranilsäure Cokristalle mit verschiedenen, zur Synthese hinzugefügten Lösungsmitteln (250 μL): Acetonitril (ACN), Ethanol/Acetonitril v/v = 49:1 und Ethanol (EtOH, links) und verschiedenen hinzugefügten Volumina an Acetonitril (ACN, rechts). Bereits 5 μL Acetonitril auf 1 g Reaktionsgemisch reichen aus, um in der Mahlsynthese die Form II des Cokristalls zu generieren.

Um den katalytischen Effekt zu verdeutlichen, wurden *ex situ*-XRD-Messungen am BESSY II durchgeführt. Es wurde jeweils der Syntheseverlauf der Cokristallform I unter

Verwendung von Dioxan und der Form II unter Zusatz von Acetonitril untersucht. Die Pulverdiffraktogramme des jeweiligen Syntheseverlaufs sind in Abbildung 45 dargestellt. Im Syntheseverlauf des Cokristalls der Form I verschwinden die Reflexe der AntS bereits nach 10 s, während die Koffeinreflexe erst nach einer Mahldauer von 6 min nicht mehr zu erkennen sind. Im Fall der Synthese der Form II verschwinden die letzten Eduktreflexe bereits nach 100 s. Die vorkoordinierende Wirkung der Lösungsmittelmoleküle scheint neben der Kristallisation der Form II des Cokristalls ebenfalls eine Beschleunigung der Reaktion hervorzurufen. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Lösungsmittel, welche die Form II des Cokristalls in der mechanochemischen Synthese begünstigen, als Katalysatoren dieser Reaktion angesehen werden können.

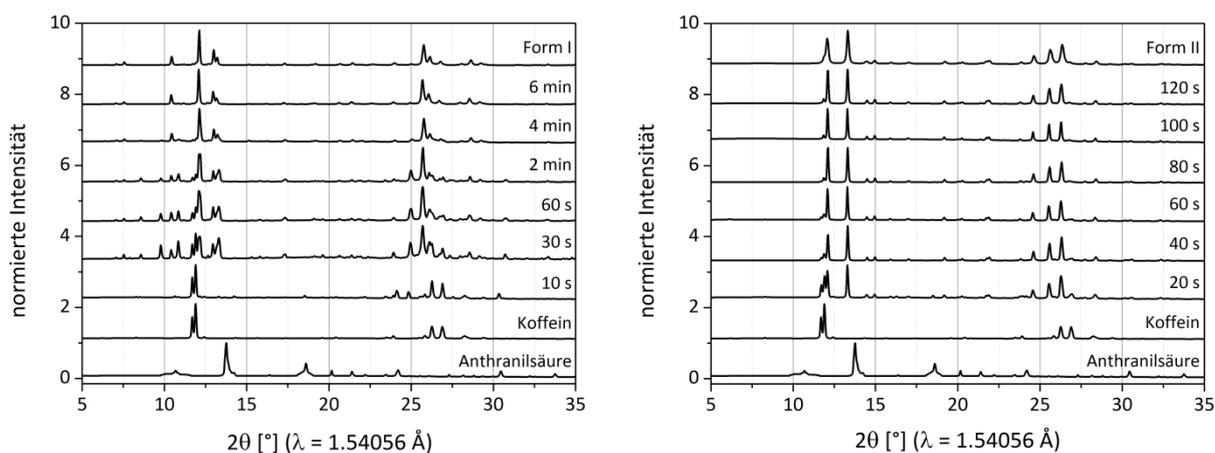


Abbildung 45: *Ex situ*-PXRD-Syntheseverlauf des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I mit Dioxan (links) und Form II mit Acetonitril (rechts). Die während der LAG-Synthese mit Dioxan aufgenommenen Pulverdiffraktogramme weisen auf ein Zwischenprodukt hin.

Die Syntheseverläufe wurden ebenfalls *in situ* mittels Ramanspektroskopie und Pulverdiffraktometrie verfolgt. Die Reaktion wurde die Reaktion trocken sowie unter Zusatz von fünf verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Meist zeigt sich ein Reaktionsverlauf, bei dem die Reflexe der Edukte sich sukzessiv abbauen, während die der Produkte langsam erscheinen. Die Reaktionen wurden in der Pulverisette im Acrylglasbecher bei 30 Hz durchgeführt. Wird Koffein mit Anthranilsäure trocken vermahlen, ist die mechanochemische Cokristallisation erst nach 104.0 min abgeschlossen. Die Reaktionszeiten und Reaktionsprodukte der mechanochemischen Cokristallisationen unter Zusatz verschiedener Lösungsmittel sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Verläufe der Daten sind in Abbildung 46 und Abbildung A 10 bis Abbildung A 14 dargestellt.

Tabelle 4: Reaktionszeiten und –produkte der Mahlsynthese von Koffein und Anthranilsäure unter Zusatz von verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungs- mittel	XRD		Raman		Produkt
	Beginn Produkt	Ende Edukte	Beginn Produkt	Ende Edukte	
-	43.0 min	104.0 min	34.0 min	87.0 min	Form I
MeOH	8.5 min	11.5 min	8.5 min	11.5 min	Form I
THF	9.0 min	15.5 min	8.0 min	16.0 min	Form I
Dioxan	17.5 min	26.0 min	17.0 min	24.0 min	Form I
ACN	4.0 min	12.5 min	3.0 min	13.5 min	Form II
Aceton	5.0 min	8.5 min	4.5 min	7.5 min	Form II

Der Vergleich der Reaktionszeiten verdeutlicht, dass das hinzugegebene Lösungsmittel einen deutlichen Effekt auf den mechanochemischen Reaktionsverlauf hat. Dies spiegelt die Bedeutung von Löslichkeitseffekten auf der Partikeloberfläche in diesem Modellsystem wider. Belenguer nimmt an, dass die mechanochemische Reaktion über Nanopartikel verläuft, die eine deutlich geringere Solvatationsoberflächenenergie aufweisen als das entsprechend makroskopische Material. Aufgrund der verringerten Aktivierungsenergie spielen die beschriebenen Lösungseffekte in der mechanochemischen Synthese eine zentrale Rolle.¹⁷⁵

Bei keinem System konnte eine Verschiebung der Ramanbanden des entsprechenden Lösungsmittels ermittelt werden. Im Fall von Methanol und Acetonitril liegen die Lösungsmittel-Ramanbanden unterhalb des Edukt- bzw. Cokristallspektrums, sodass über deren Lage keine Aussage getroffen werden kann. Daher kann basierend auf den Raman- und XRD-Daten nicht festgestellt werden, ob die Lösungsmittelmoleküle während der Mahlsynthese mit den Molekülen der Edukte wechselwirken. Anhand der N-H-Schwingungsbande von Anthranilsäure ist ebenfalls keine Aussage möglich, da diese im Cokristall von einer Koffein-Bande überlagert wird. Wird Methanol oder Aceton dem Reaktionsgemisch vor dem Mahlvorgang hinzugefügt, so ist im zeitlichen Verlauf der Pulverdiffraktogramme ein Übergangszustand zu erkennen, dessen Reflexe ungefähr zeitgleich mit denen des Produkts erscheinen. Obwohl die beiden verschiedenen Lösungsmittel zur Kristallisation unterschiedlicher Polymorphe des Cokristalls führen, scheint es sich um den gleichen Übergangszustand zu handeln. In beiden Fällen befinden sich die Reflexe des Übergangszustands bei gleichen Winkeln ($2\theta = 8.7^\circ, 10.0^\circ, 11.0^\circ$). Diese Reflexe konnten ebenfalls bei den *ex situ*-Untersuchungen in Anwesenheit von

Acetonitril detektiert werden. In den entsprechenden *in situ*-Experimenten erschienen diese nicht in den Pulverdiffraktogrammen.

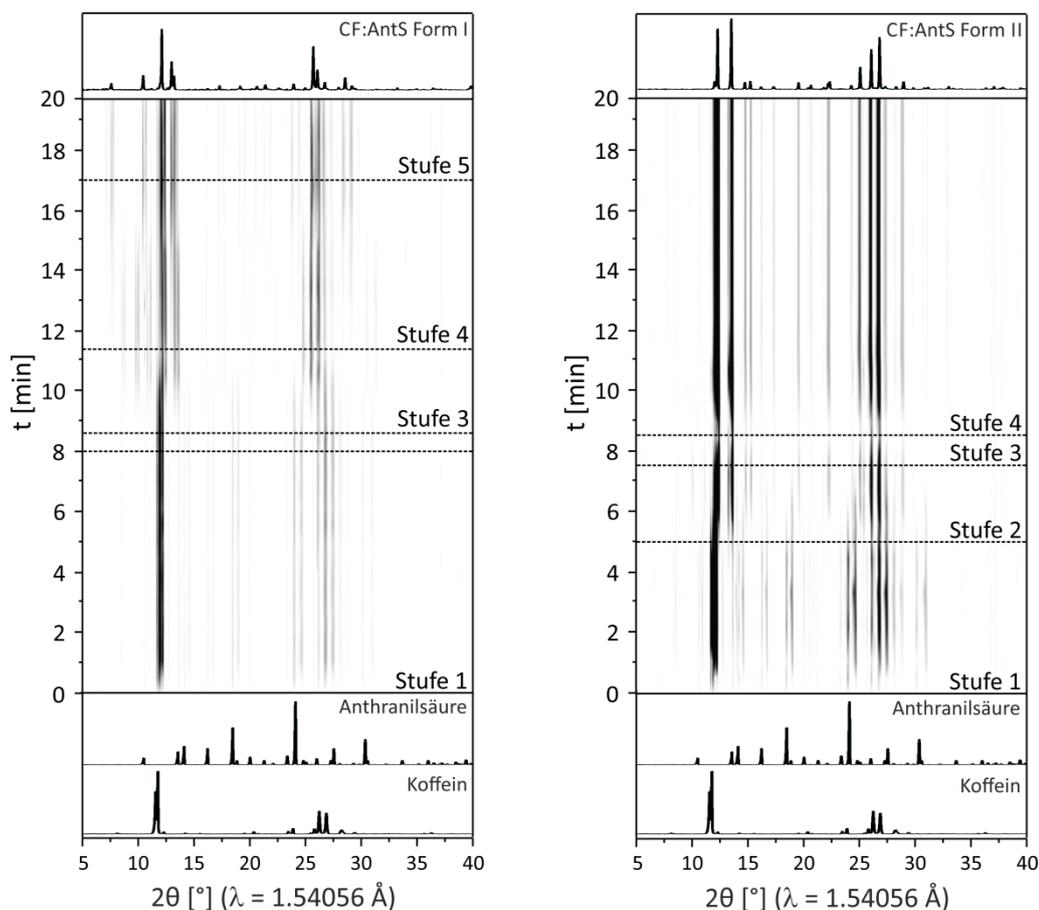


Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I mit Methanol (links) und Form II mit Aceton (rechts). Beide Verläufe weisen auf eine Zwischenphase während der Cokristallisation von Koffein mit Anthranilsäure hin.

LAG-Mahlexperimente im Labor mit verschiedenen Stöchiometrien von Koffein und Anthranilsäure führten immer zu einer der beiden bereits bekannten Cokristallformen. Da die Reflexe bei verschiedenen Lösungsmitteln in der Synthese zu beobachten sind, muss es sich hierbei um eine dritte, metastabile, polymorphe Form handeln, die sich bei mechanischer Einwirkung in einen stabileren Polymorph umwandelt.

Die Untersuchung des mechanochemisch darstellbaren, polymorphen CF:AntS Cokristalls zeigt deutlich, dass bereits die Zugabe von geringen Lösungsmittelvolumina einen entscheidenden Einfluss auf die kristalline Form des Produkts hat. Hierbei ist besonders die Art des hinzugegebenen Lösungsmittels entscheidend. Die *in situ*-Verfolgung der mechanochemischen Cokristallisation deckt nicht nur die Synthesewege auf, sondern führt ebenfalls zu einer weiteren polymorphen Form.

4.2.2 Polymorphe des Theophyllin:Benzamid Cokristalls^{169, 176}

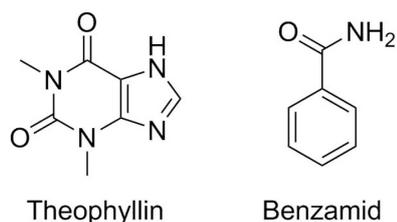


Abbildung 47: Molekülstrukturen der Edukte Theophyllin und Benzamid.

Im Mahlprozess von TP mit dem Coformer Benzamid (BA) kristallisieren abhängig von den Mahlbedingungen zwei verschiedene kristalline Formen. In der trockenen Mahlsynthese unter üblichen Laborbedingungen entsteht der Theophyllin:Benzamid (TP:BA) Cokristall Form I. Die Kristallstruktur von diesem Cokristall konnte nicht in einer monoklinen Raumgruppe gelöst werden. Basierend auf hochaufgelösten Pulverdaten wurde die Struktur mit der tetragonalen Raumgruppe $P4_1$ gelöst.

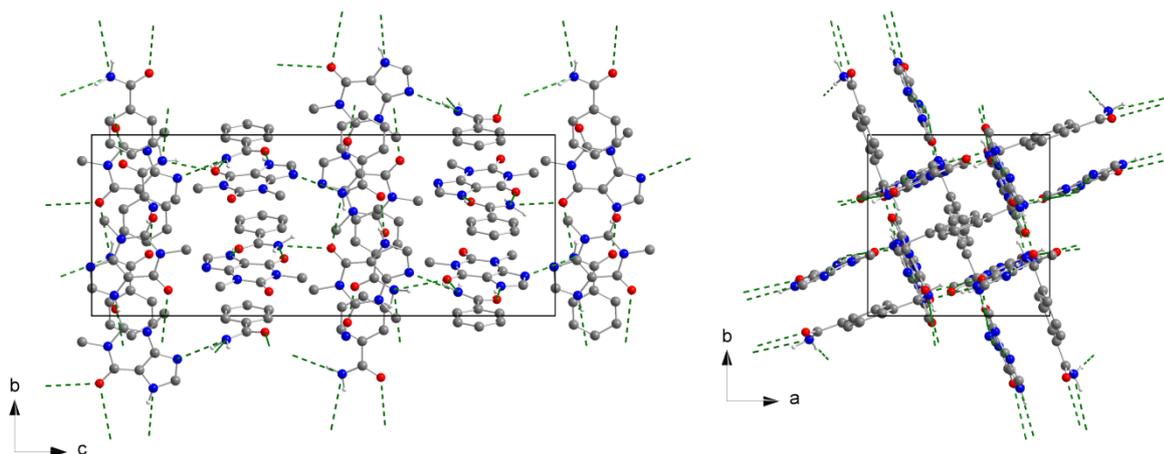


Abbildung 48: Kristallstruktur der Theophyllin:Benzamid Form I entlang der a-Achse (links) und entlang der c-Achse (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die Einheitszelle beinhaltet jeweils zwei kristallografisch unabhängige TP- und BA-Moleküle. Jedes BA-Molekül bildet über die Wechselwirkung der Amid-Gruppe mit einer Carbonylgruppe und dem sekundären Amin eines TP-Moleküls ein $R_2^2(9)$ -Heterodimer aus. Diese Dimere sind über weitere Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Die Kristallstruktur ist durch eine schichtförmige Anordnung der Dimere geprägt, wobei jede Einheitszelle vier Schichten bei $z \approx 1/8, 3/8, 5/8$ und $7/8$ beinhaltet (Abbildung 48). Wie in Abbildung 49 dargestellt, sind die Moleküle innerhalb der durch Wasserstoffbrückenbindungen verknüpften Schichten parallel zueinander angeordnet.

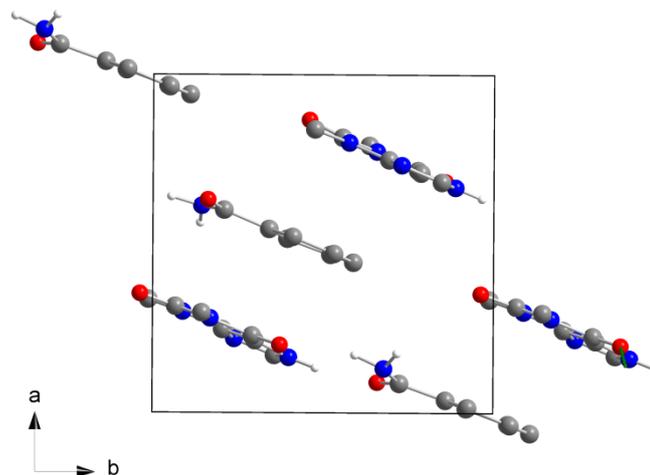


Abbildung 49: Darstellung einer Schicht des Kristallsystems der Theophyllin:Benamid Form I entlang der c-Achse. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen beteiligt sind, wurden entfernt.

Da die Kombination der hohen Symmetrie der Kristallstruktur des Cokristalls mit der Existenz von jeweils zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit eher ungewöhnlich ist, wurde die Struktur mit DFT-D-Berechnungen und ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektroskopie überprüft. Die theoretischen Berechnungen beinhalteten ebenfalls eine Optimierung der Gitterparameter. Nach der Optimierung zeigte die Kristallstruktur keine zusätzlichen Symmetrieelemente. Sowohl die Gitterparameter als auch die Atomkoordinaten änderten sich während des Optimierungsprozesses nur leicht. Nach einer DFT-D-Optimierung sollte die mittlere Abweichung der Atomkoordinaten von Nichtwasserstoffatomen bzgl. der experimentell bestimmten Struktur unterhalb von 0.35 \AA liegen. Bei größeren Abweichungen ist die experimentell bestimmte Struktur entweder nicht korrekt oder die Struktur weist spezielle Merkmale wie Fehlordnungen oder unübliche thermische Veränderungen auf.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹

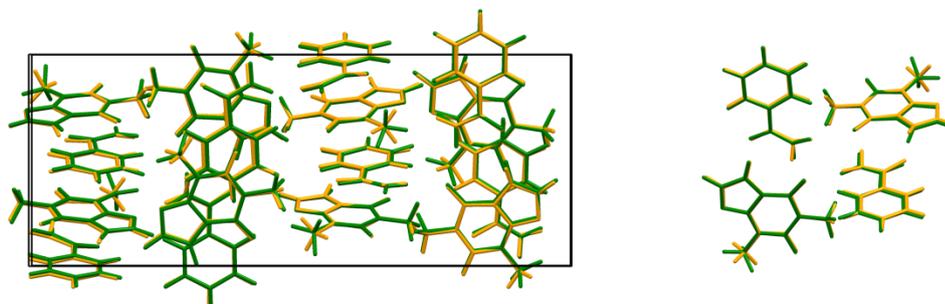


Abbildung 50: Überlagerung der experimentell aus Pulverdaten bestimmten (orange) und der berechneten (grün) Kristallstruktur des Theophyllin:Benamid Cokristalls (Form I). Die mittlere Abweichung der Atomkoordinaten liegt bei 0.14 \AA .

Für den TP:BA Cokristall Form I wurde eine mittlere Abweichung von 0.14 Å bestimmt, wonach die aus experimentellen Daten ermittelte Struktur korrekt ist. Die Überlagerung der berechneten und DFT-D-optimierten Struktur ist in Abbildung 50 illustriert. Zusätzlich konnte in der optimierten Kristallstruktur kein Protonentransfer beobachtet werden, was eine Salzbildung im Cokristall ausschließt.

Die Anwesenheit von jeweils zwei unabhängigen TP- und BA-Molekülen bestätigt sich ebenfalls in der ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektroskopie. Die in Abbildung 51 zu beobachtenden Aufspaltung aller NMR-Signale im Cokristallspektrum von TP und BA sind ein eindeutiger Hinweis darauf, dass jeweils zwei kristallografisch unterschiedliche TP- und BA-Moleküle in der asymmetrischen Einheit der Kristallstruktur vorliegen.

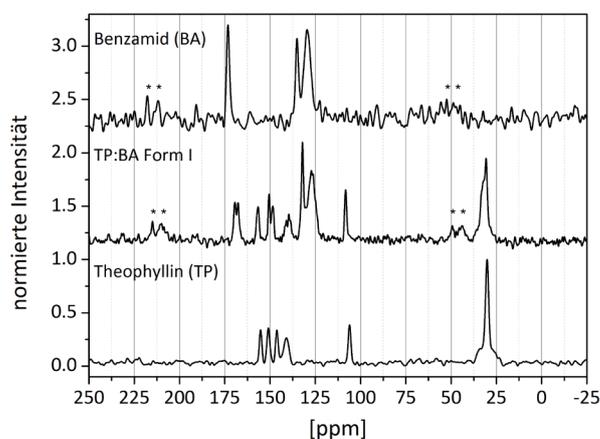


Abbildung 51: ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektren der Theophyllin:Benamid (TP:BA) Form I und der entsprechenden Edukte (* Rotationsseitenbande). Die Aufspaltung der Eduktsignale im Cokristallspektrum bestätigt das Vorliegen von jeweils zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit der Kristallstruktur.

Die Form II des Cokristalls kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ und ist aus den gleichen $R_2^2(9)$ -Heterodimeren wie in Form I aufgebaut (Kristallstruktur: Abbildung A 15). In dieser Cokristallform sind alle Dimere über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem tertiären Amin von TP und der Amid-Gruppe von BA stabilisiert. Durch diese zusätzliche Verknüpfung bildet sich eine Kettenstruktur aus. Beide Polymorphe sind durch ähnliche Wechselwirkungen im Kristallgitter geprägt. Hauptsächlich unterscheiden sie sich in der Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren. In der Form II kommt diese Wechselwirkung bei jedem TP-BA-Paar vor, während in der Form I nur die Hälfte der Moleküle solch eine Wasserstoffbrückenbindung ausbildet. Obwohl die Form I eine leicht höhere Dichte aufweist als die andere Cokristallform, ist Form II durch mehr Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen stabilisiert. Die kristallografischen Parameter beider Polymorph

sind in Tabelle A 5 gegenübergestellt (Rietveld-Verfeinerung: Abbildung A 16 und Abbildung A 17). Aufgrund der unterschiedlichen Gitterparameter lassen sich beide Polymorphe eindeutig durch PXRD differenzieren (Abbildung 52).

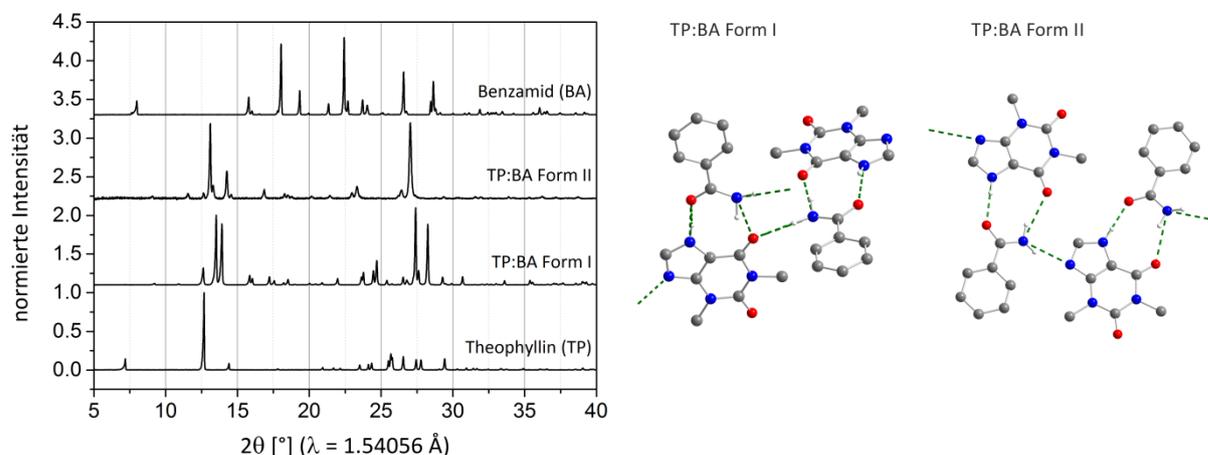


Abbildung 52: Pulverdiffraktogramme der Theophyllin:Benamid Polymorphe und der entsprechenden Edukte (links) sowie Strukturmotiv beider Cokristallformen (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die unterschiedlichen Kristallstrukturen spiegeln sich ebenfalls in den Partikelmorphologien wider, die mittels elektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 53 veranschaulicht werden. Die berechneten BFDH-Morphologien können ebenfalls mit den REM-Aufnahmen verknüpft werden. Die berechnete Kristallitform der Form I ist deutlich runder als die des anderen Polymorphen, was sich in der Morphologie der Partikel in den Vergrößerungen bestätigt. Während die Form II als sehr schmale Stäbchen kristallisiert, haben die Kristalle der Form I ein geringeres Aspektverhältnis. Die mechanochemisch synthetisierten Partikel weisen jedoch vergleichbarere Dimensionen auf, wodurch eine bevorzugte Kristallisation aufgrund von Größeneffekten ausgeschlossen werden kann.

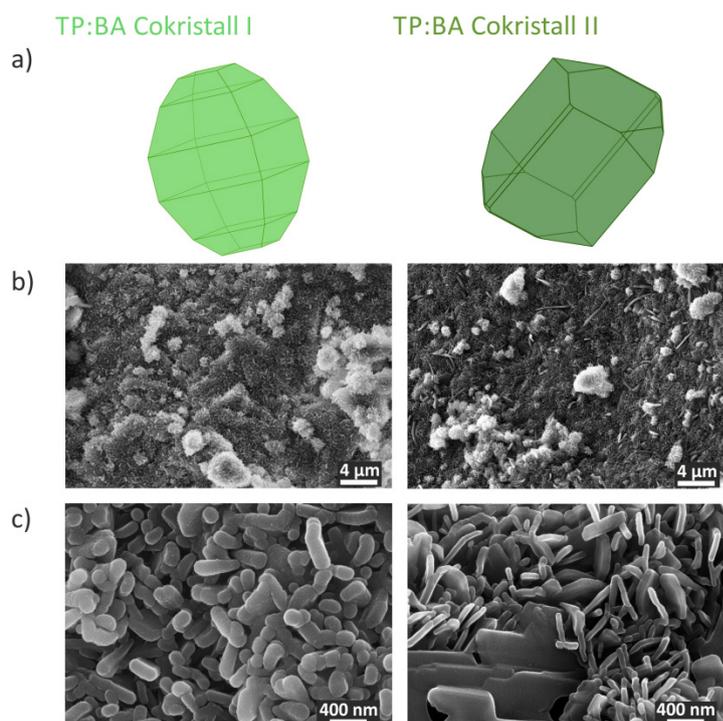


Abbildung 53: Berechnete BFDH-Morphologien (a) und REM-Aufnahmen beider mechanochemisch erhaltenen Theophyllin:Benamid Formen (b+c).¹⁶⁰ Die Kristallite der Form II besitzen ein größeres Aspektverhältnis als die Kristallite der Form I.

Eine bevorzugte Kristallisation aufgrund einer Salzbildung konnte mittels Raman- und ¹H-NMR-Spektroskopie ebenfalls ausgeschlossen werden (Abbildung A 18 und Tabelle A 6). Die Schwingungsbanden der Carbonylstreckschwingungen von TP verschieben sich im Ramanspektrum der Cokristallformen nicht ausreichend und die Schwingungsbande des sekundären Amins bleibt nahezu konstant.^{86d, 157} Im Festkörper-NMR-Spektrum der Cokristalle ist das Signal, welches durch das azide Proton von TP hervorgerufen wird,¹⁵⁹ deutlich hochfeldverschoben. Die experimentellen Ergebnisse bestätigen somit das Ergebnis der DFT-D-Optimierung für die Form I, dass der Cokristall aus neutralen Molekülen aufgebaut ist. Dies gilt ebenfalls für die Form II.

Mithilfe von Aufschlämmungsversuchen und thermischen Analysen wurde die thermodynamisch bevorzugte Form gefunden. Werden die Edukte im wässrigen Medium aufgeschlämmt, kristallisiert die Form II des TP:BA Cokristalls. Die Form I wandelt sich bei der Aufschlämmung in Wasser ebenfalls innerhalb von drei Tagen in den anderen Polymorph um. Wird die Form II aufgeschlämmt, so bleibt diese erhalten. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Form II thermodynamisch bevorzugt gegenüber Form I ist. Außerdem wurde so ermittelt, dass diese Form gegenüber einer Hydratisierung stabil ist. Die erhöhte Stabilität der Form II wird durch DSC-TG-Messungen unterstützt, da

dieser Polymorph einen um 18 K höheren Schmelzpunkt aufweist als die Form I (Abbildung A 19 und Abbildung A 20). Dies ist auf die Kristallstrukturen der Cokristallformen zurückzuführen. Beide Cokristalle basieren zwar auf ähnlichen Synthonen, jedoch ist die Form II durch mehr Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen pro Molekül stabilisiert.

Die Polymorphe des TP:BA Cokristalls zeigen das für Cokristalle typische Löslichkeitsverhalten (Abbildung 54). Beide Löslichkeitskurven (mathematische Beschreibung: Tabelle A 7) liegen zwischen den Kurven der Edukte, wobei jedoch bis zu einer Temperatur von ca. 60 °C die metastabile Form I eine bessere Löslichkeit zeigt als die thermodynamische Form II. Da die Form II thermodynamisch stabiler ist als die Form I, ist die entsprechende Gitterenergie ebenfalls höher. Die Hydratisierungsenergie bei einer konstanten Temperatur ist aufgrund der gleichen Moleküle in den Cokristall-Polymorphen jedoch vergleichbar. Dies hat zur Folge, dass mehr Energie bzw. eine höhere Temperatur notwendig ist, um den Cokristall der Form II zu lösen.

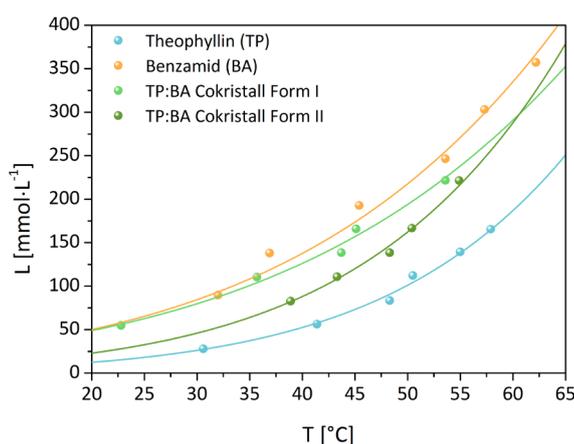


Abbildung 54: Temperaturabhängige Löslichkeitskurven der Theophyllin:Benzamid (TP:BA) Polymorphe und der entsprechenden Edukte.

Des Weiteren wurde die Auflösungsrate der Cokristalle und der Edukte bestimmt. Um Unterschiede in den Auflösungsraten aufgrund von Oberflächeneffekten ausschließen zu können, wurden Tablettenpresslinge der zu untersuchenden Substanzen für die Experimente angefertigt. Nach verschiedenen Zeitintervallen nach der Zugabe des Presslings zum Lösungsmittel wurde ein geringes Volumen der Lösung mittels UV-vis-Spektroskopie vermessen (Abbildung A 21), um die Konzentration der gelösten Probe zu bestimmen. Wie in Abbildung 55 exemplarisch dargestellt, ließ sich die Auflösungs-

rate der entsprechenden Substanz aus dem linearen Abschnitt der Auftragung der gelösten Konzentration gegen die Zeit bestimmen.

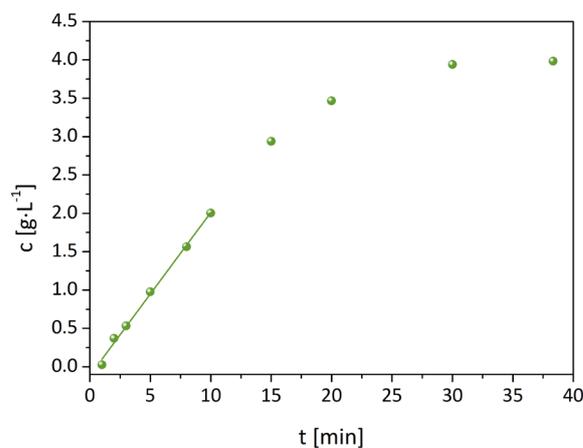


Abbildung 55: Mittels UV-vis-Spektroskopie bestimmte Konzentrationen während des Auflösungsprozesses einer Tablette. Die Auflösungsrate entspricht dem linearen Anstieg zu Beginn des Auflösungsprozesses.

Die ermittelten Auflösungsrate sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Beide Cokristalle erhöhen deutlich die Auflösungsrate des Wirkstoffes TP. Auffällig ist jedoch, dass sich die Auflösungsrate der TP:BA Polymorphe deutlich unterscheiden. Die Auflösungsrate der Form II entspricht ca. nur einem Drittel der Rate der metastabilen TP:BA-Form. Dies basiert vorrangig auf der höheren Stabilität der Form II aufgrund der größeren Anzahl an intermolekularen Wechselwirkungen im Cokristallgitter.

Tabelle 5: Ermittelte Auflösungsrate der Theophyllin:Benamid (TP:BA) Polymorphe und der entsprechenden Edukte.

Substanz	Auflösungsrate [g·L ⁻¹ ·min ⁻¹]	Auflösungsrate [mmol·L ⁻¹ ·min ⁻¹]
Theophyllin (TP)	0.040 ± 0.006	0.22 ± 0.03
Benamid (BA)	0.069 ± 0.006	0.57 ± 0.05
TP:BA Cokristall Form I	0.33 ± 0.01	1.10 ± 0.05
TP:BA Cokristall Form II	0.13 ± 0.02	0.41 ± 0.05

Die Verwendung verschiedener Lösungsmittel während der LAG-Mahlsynthese von TP und BA sollte zeigen, unter welchen Parametern einer der beiden bekannten Polymorphe gebildet wird. Die Ergebnisse dieses Lösungsmittel-Screenings (Tabelle 6) zeigen deutlich, dass nur unpolare Lösungsmittel zur Bildung der Form I des TP:BA Cokristalls führen.

Tabelle 6: Der Synthese hinzugefügte Lösungsmittel während der Mahlsynthese von Theophyllin und Benzamid sowie die entstehende polymorphe Form des Cokristalls.¹⁷⁴

Lösungsmittel	Dipolmoment [·10⁻³⁰ C·m]	Polymorph
Cyclohexan	0	Form I
n-Heptan	0	Form I
n-Pentan	0	Form I
1,4-Dioxan	1.3	Form II
1-Butanol	5.8	Form II
1-Hexanol	1.6	Form II
1-Propanol	5.5	Form II
Aceton	10.0	Form II
Acetonitril	11.7	Form II
Acetophenon	9.7	Form II
Dichlormethan	6.0	Form II
Diethylether	4.2	Form II
Dimethylformamid	12.7	Form II
Ethanol	5.7	Form II
Methanol	5.5	Form II
Tetrahydrofuran	5.7	Form II
Toluol	1.4	Form II

Sofern Lösungsmittel zur Synthese hinzugefügt werden, die einen polaren Charakter haben, kristallisiert die Form II des Cokristalls während des Mahlprozesses. Dies führt zur Schlussfolgerung, dass der TP:BA Cokristall I das kinetisch favorisierte Produkt ist und bei der Darstellung von Form II ein flüssiger Übergangszustand gebildet wird, der die entsprechend höhere Aktivierungsbarriere senkt. Diese kinetische Barriere kann ebenfalls durch das Zufügen von Kristallisationskeimen der Form II überwunden werden. Sofern TP und BA trocken vermahlen werden, entsteht der Cokristall I als Reaktionsprodukt. Werden zu der trockenen Synthese jedoch vor dem Mahlprozess Keime (Seeds) der Form II zugefügt, so ist als Reaktionsprodukt die Form II zu beobachten.

Um weitere Informationen über den Einfluss dieser Lösungsmittel zu erhalten, wurden TP und BA mit verschiedenen Volumina an Ethanol bzw. Acetonitril vermahlen. Die Pulverdiffraktogramme in Abbildung 56 der entsprechenden Produkte zeigen, dass 25 µL Acetonitril auf 1 g Reaktionsgemisch ausreichen, um die Form II des Cokristalls in der Mechanosynthese entstehen zu lassen. Wird das Volumen von Acetonitril jedoch auf 5 µL reduziert, ist im Pulverdiffraktogramm des Produkts nur die Form I des Cokristalls

detektierbar. Wird Ethanol anstelle von Acetonitril eingesetzt, werden mindestens 50 μL benötigt, um TP und BA in der Form II kokristallisieren zu lassen. Dieser geringe Anteil an polarem Lösungsmittel in der Synthese reicht aus, um Seeds des Polymorphs II während der Mahlsynthese zu generieren, die zu einer weiteren Kokristallisierung der Form II führen. Jedoch hat die Art des Lösungsmittels einen hohen Einfluss darauf, welches Mindestvolumen zu der Synthese hinzugegeben werden muss. Dies bestätigt, dass Löslichkeitseffekte in der LAG-Synthese bei diesem Modellsystem einen großen Einfluss haben.

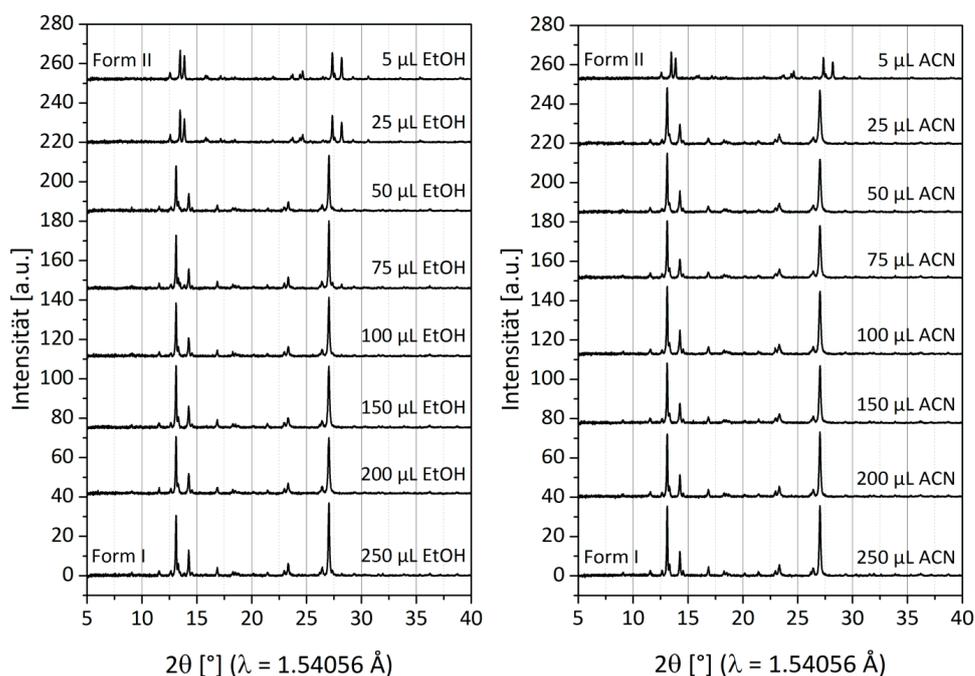


Abbildung 56: Pulverdiffraktogramme des Reaktionsproduktes bei Zusatz verschiedener Volumina von Ethanol (EtOH, links) bzw. Acetonitril (ACN, rechts) zu TP und BA während der Mahlsynthese. Bereits 50 μL Ethanol bzw. 25 μL Acetonitril auf 1 g Reaktionsgemisch reichen aus, um in der Mahlsynthese die Form II des Kokristalls zu generieren.

Des Weiteren wurde der bestehende metastabile TP:BA Kokristall I ebenfalls mit verschiedenen Volumina Acetonitril vermahlen. Hierbei konnte beobachtet werden, dass sich 1 g der Form I durch die Zugabe von mindestens 25 μL Acetonitril während des Mahlprozesses in die thermodynamisch stabilere Form II umwandelt. Werden der Form I vor dem trockenen Mahlprozess Seeds der Form II hinzugefügt, so ist keine Umwandlung zu beobachten. Das zugegebene, polare Lösungsmittel geht mit den im Kokristall gebundenen Molekülen einen flüssigen Übergangszustand ein, was die Bildung der thermodynamisch stabileren Form zur Folge hat. Wird dieser stabile Polymorph mit den unpolaren Lösungsmitteln *n*-Heptan oder Cyclohexan vermahlen,

bleibt dieser während des Mahlvorgangs stabil. Das unpolare Lösungsmittel wechselwirkt im Mahlvorgang nicht mit dem bestehenden Cokristall, wodurch keine Phasenumwandlung zu beobachten ist.

Die mechanochemische Cokristallisation von TP mit BA wurde *in situ* mittels PXRD- und Ramanspektroskopie unter trockenen und LAG-Bedingungen mit Acetonitril, Ethanol und Pentan verfolgt. Wird Theophyllin mit Benzamid trocken vermahlen (Abbildung 57, links), so ist ein kontinuierlicher Übergang zwischen den Edukt- und Produktreflexen zu erkennen. Die Produkte sind in den Pulverdiffraktogrammen ab einer Mahldauer von 8.0 min (Raman: 2.5 min, Abbildung A 22) zu erkennen, während die Eduktreflexe bis 18.5 min (Raman: 20.5 min) detektierbar sind.

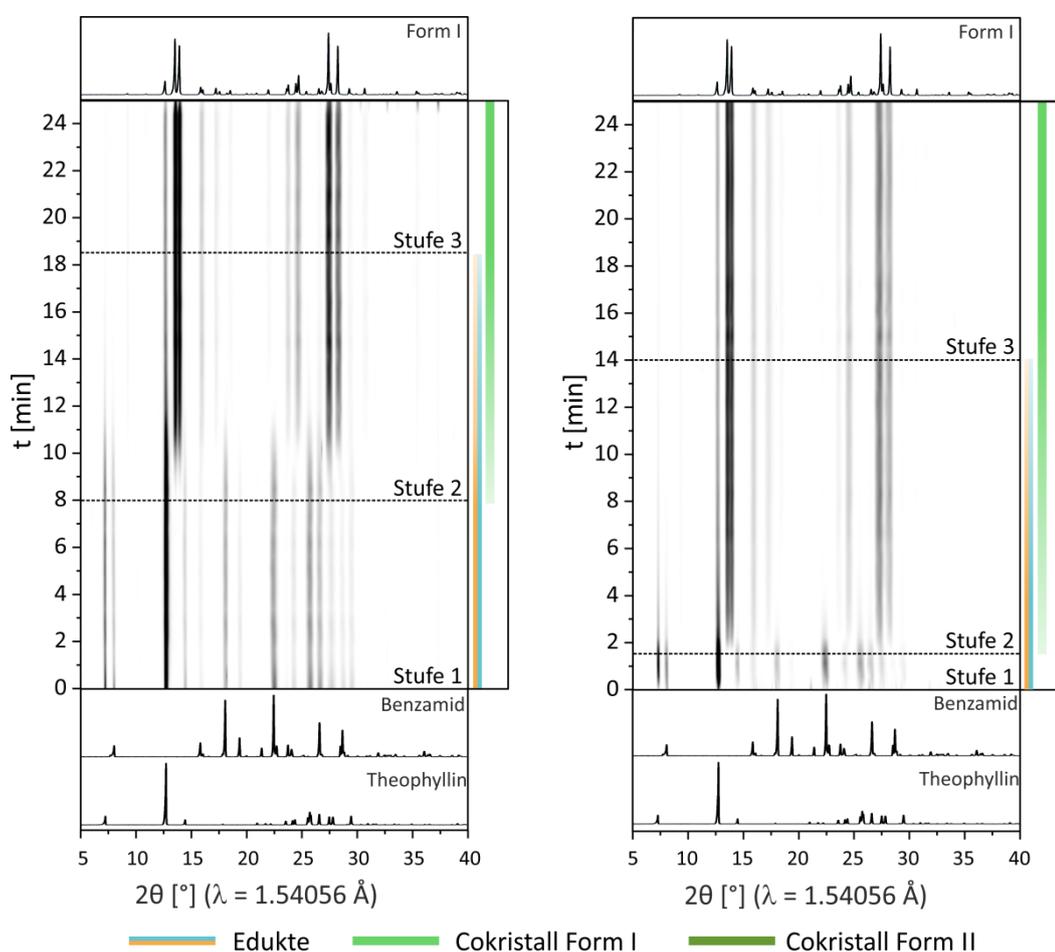


Abbildung 57: Zeitlicher Verlauf der *in situ*-XRD-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Benzamid Cokristalls Form I ohne Lösungsmittel (links) und mit Pentan (rechts). Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe. Die Zugabe von *n*-Pentan verringert die Induktionszeit der Reaktion deutlich.

Die Pentan-vermittelte Synthese des TP:BA Cokristalls Form I zeigt wie die Synthese unter trockenen Bedingungen einen kontinuierlichen Reaktionsverlauf ohne Zwischenstufe (Abbildung 57, rechts). Jedoch ist die Induktionszeit unter Zusatz von Pentan

deutlich verkürzt, da die ersten Cokristallreflexe bereits nach einer Mahldauer von 1.5 min zu erkennen sind. Die eigentliche Reaktion dauert 12.5 min. Die Reaktion in der trockenen Mahlsynthese ist 2.0 min kürzer. Der Vergleich der Reaktionsverläufe zeigt eindeutig, dass die Beschleunigung der Reaktion durch die Zugabe einer Flüssigkeit nicht unbedingt aus der Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit resultiert. Stattdessen kann ebenfalls die Induktionszeit deutlich verkürzt werden.

Sofern Ethanol bzw. Acetonitril vor dem Mahlprozess zu den Edukten hinzugefügt wird, so ist die Bildung des Cokristalls der Form II deutlich schneller als die des Cokristalls der Form I. Außerdem kann die Form I als Zwischenphase während des Syntheseverlaufs der Form II beobachtet werden. Dies bestätigt die Annahme, dass die Form I dem kinetischen und die Form II dem thermodynamischen Produkt entspricht. Wird der Reaktionsverlauf unter Verwendung von Ethanol mit dem mit Acetonitril verglichen, so ist zu erkennen, dass die Zugabe von Acetonitril die Reaktion stärker beschleunigt. Das Produkt und der Übergangszustand werden schneller gebildet und die Reflexe der Edukte sowie des Übergangszustandes sind nicht kürzer im Vergleich zur Ethanolvermittelten Synthese zu beobachten.

Außerdem liegen in der Synthese mit Ethanol das Produkt und der Übergangszustand in Stufe 3 (Edukt, Übergangszustand, Produkt) und Stufe 4 (Übergangszustand, Produkt) der Abbildung 58 nebeneinander vor. Daher kann nur vermutet werden, dass erst die Form I kristallisiert, die sich daraufhin in die thermodynamisch stabilere Form umwandelt. Wird hingegen Acetonitril stattdessen eingesetzt, bildet sich erst eindeutig der Cokristall der Form I (Abbildung 58, Stufe 3), welcher daraufhin in der Stufe 4 (Übergangszustand, Produkt) zur stabilen Form II umgewandelt wird. Die während der Synthesen aufgenommenen Ramandaten bestätigen die bereits beschriebenen zeitlichen Reaktionsabläufe, wobei aufgrund der höheren Sensitivität die Edukte teilweise etwas früher und die Produkte etwas länger detektiert werden können (Abbildung A 23). Jedoch ist es aufgrund der ähnlichen Ramanspektren nicht möglich, zwischen Form I und Form II zu unterscheiden.

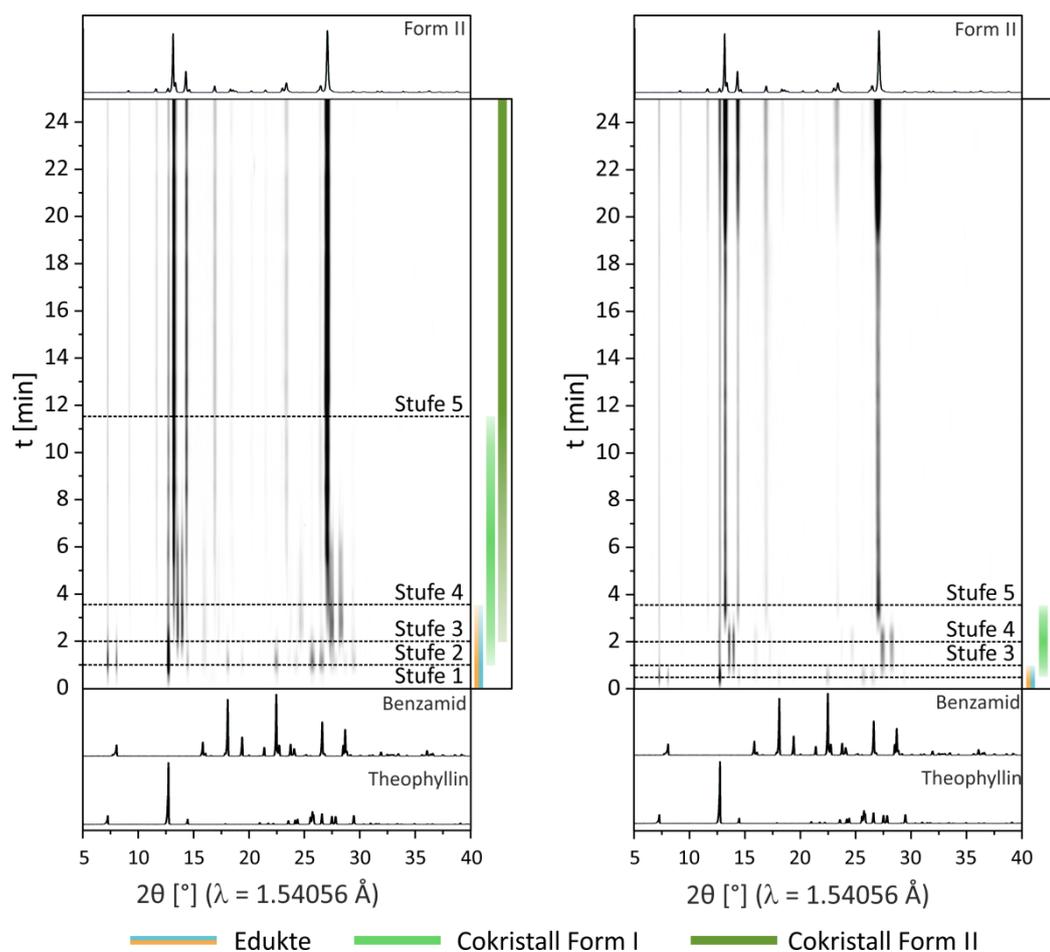


Abbildung 58: Zeitlicher Verlauf der *in situ*-XRD-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Benzamid Cokristalls Form II mit Ethanol (links) und mit Acetonitril (rechts). Beide Verläufe zeigen einen mehrstufigen Cokristallisationsprozess mit der Form I als Zwischenstufe.

Ebenfalls fällt auf, dass unter Verwendung von Acetonitril während der Mahlsynthese die Reflexintensität des Produkts ab einer Mahldauer von ca. 5.0 min abnimmt und bei einer Mahldauer von ca. 19.0 min wieder stark ansteigt. Das Intensitätsmaximum ist jedoch erst am Ende der Reaktion erreicht. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass die mechanochemische Cokristallisation über einen nicht-kristallinen Zustand verläuft. Da weder TP noch BA einen signifikanten Dampfdruck aufweisen, kann ein Kristallisationsprozess über die Dampfphase ausgeschlossen werden. Aufgrund des massiven Intensitätsanstiegs der Reflexe in der Acetonitril-vermittelten Mahlsynthese muss ein großer Anteil des Reaktionsgemisches im nicht-kristallinen Stadium vorliegen. In einem wiederholten Mahlprozess von TP und BA mit Acetonitril wurde der Mahlbecher geöffnet, wobei keine Schmelze beobachtet werden konnte. Die mechanochemische Cokristallisation zum TP:BA Cokristall Form II mit Acetonitril verläuft demnach über eine amorphe Zwischenstufe.

Genau wie bei dem CF:AntS Polymorphen konnte im Fall der Cokristallisation von TP mit BA beobachtet werden, dass bereits geringe Lösungsmittelmengen ausreichen, um eine bestimmte Form im Mahlprozess entstehen zu lassen. Daher muss der mechanochemische Kristallisationsprozess dem in Lösung sehr ähnlich sein, da bereits Kristallisationskeime ausreichen, um das Kristallisationsprodukt zu steuern. In Verbindung mit einer intensiven Charakterisierung der TP:BA Polymorphe kann basierend auf *in situ*-Aufnahmen des Reaktionsverlaufes das thermodynamische und das kinetische Produkt identifiziert werden. Der Reaktionsweg ist schematisch in Abbildung 59 illustriert.

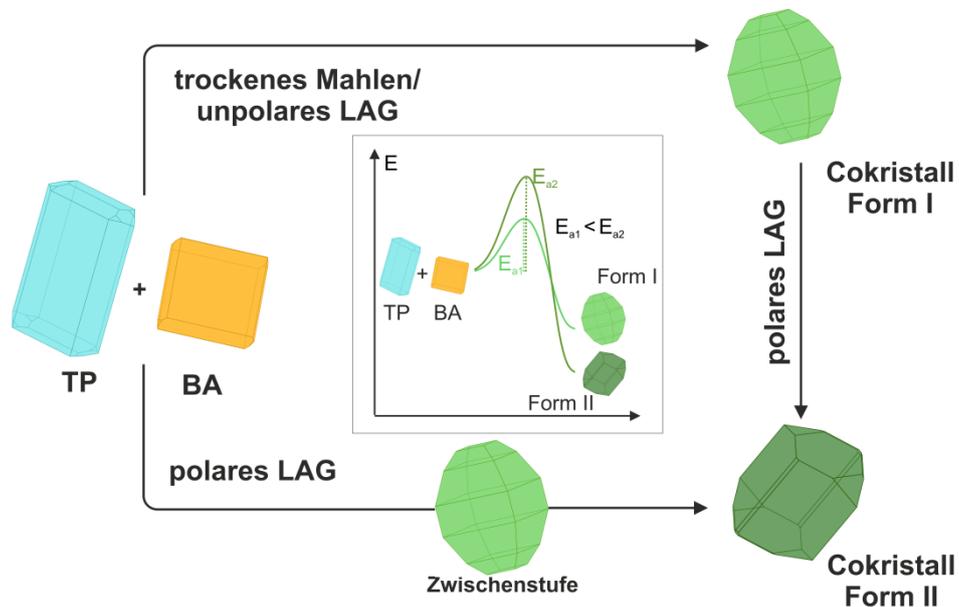


Abbildung 59: Schematische Darstellung der Reaktionsverläufe von Theophyllin (TP) und Benzamid (BA) unter verschiedenen Mahlbedingungen. Die Form I wird direkt aus den Edukten gebildet, während die Form II in einem mehrstufigen Prozess mit Form I als Zwischenstufe entsteht.

4.3 Abschätzung der kinetischen und thermodynamischen Stabilität von Cokristallen

Die *in situ*-Verfolgung mechanochemischer Cokristallisationen stellen einen entscheidenden Fortschritt für das Verständnis über den Ablauf von Mahlreaktionen dar. Jedoch bieten diese Einblicke nur wenige Informationen über die Triebkräfte dieser Reaktionen. Trotz intensiver theoretischer Arbeiten ist die Vorhersage von Cokristallisationsprodukten noch nicht immer erfolgreich.¹⁷⁷ Üblicherweise wird die Hierarchie von supramolekularen Synthonen aus CSD-Datenbankeinträgen abgeleitet. Hierbei werden vor allem Strukturen untersucht, bei denen ein Cokristallpartner mehr als eine funktionelle Gruppe aufweist. Aus der Häufigkeit der in Wasserstoffbrückenbindungen involvierten funktionellen Gruppe wird die Stabilität bestimmter Synthone abgeleitet.¹⁷⁸

Um die molekularen Triebkräfte mechanochemischer Cokristallisationen besser zu verstehen, wurden verschiedene Mehrkomponentenreaktionen durchgeführt. Die Reaktanden wurden so gewählt, dass mehr als ein Cokristall als Produkt möglich war. Daher können die durchgeführten Experimente als Konkurrenzreaktionen bezeichnet werden. Abhängig von den Reaktanden werden zwei verschiedene Kategorien unterschieden. Bei den konkurrierenden Reaktionen (Abbildung 60, A) werden drei unterschiedliche Reaktanden in ihrer reinen kristallinen Form vermahlen. Wird ein bestehender Cokristall mit einem anderen Reaktanden vermahlen, handelt es sich um Stabilitätsexperimente (Abbildung 60, B1 und B2).¹⁷⁹ Diese Art von Untersuchungen wurde an zwei Modellsystemen durchgeführt.

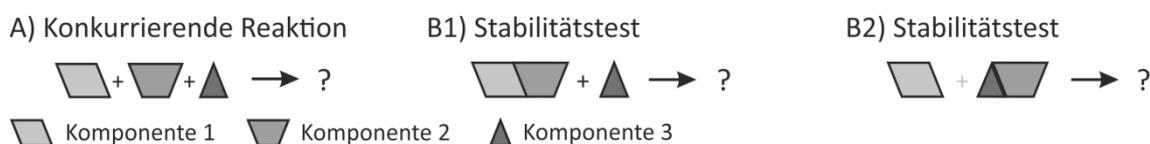


Abbildung 60: Schematische Darstellung der durchgeführten Konkurrenzreaktionen.

4.3.1 Stabilität des Theobromin:Anthranilsäure Cokristalls¹⁷⁹

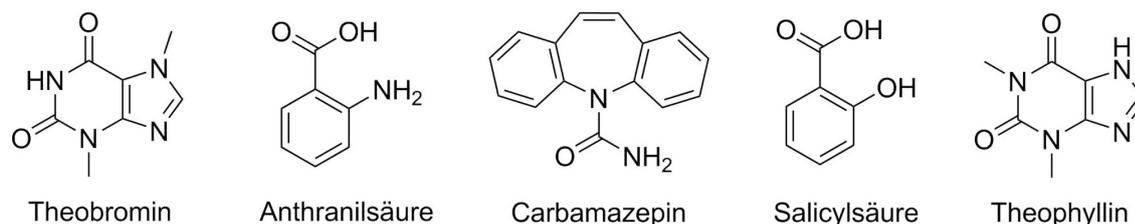


Abbildung 61: Molekülstrukturen der Edukte Theobromin, Anthranilsäure, Carbamazepin, Salicylsäure und Theophyllin.

Der Coformer AntS ist ein idealer Coformer, weil dieser mit vielen Wirkstoffen in der mechanochemischen Synthese einen Cokristall bildet. Hierzu gehören neben dem bereits diskutierten CF:AntS System auch Cokristalle mit TB, Carbamazepin (CBZ), Salicylsäure (SS) und TP. In dieser Konkurrenzstudie soll vor allem die Stabilität des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls evaluiert werden.

Der TB:AntS Cokristall wird in der LAG-Mahlsynthese unter Verwendung von Ethanol oder Acetonitril in einem äquimolaren Verhältnis gebildet. Basierend auf dem Pulverdiffraktogramm konnte die Kristallstruktur dieser neuen Verbindung gelöst werden (Rietveld-Verfeinerung: Abbildung A 24, kristallografische Daten: Tabelle A 9). Zeitgleich zur Strukturlösung wurde die Kristallstruktur des TB:AntS Cokristalls von Madusanka publiziert und somit bestätigt.¹⁷²

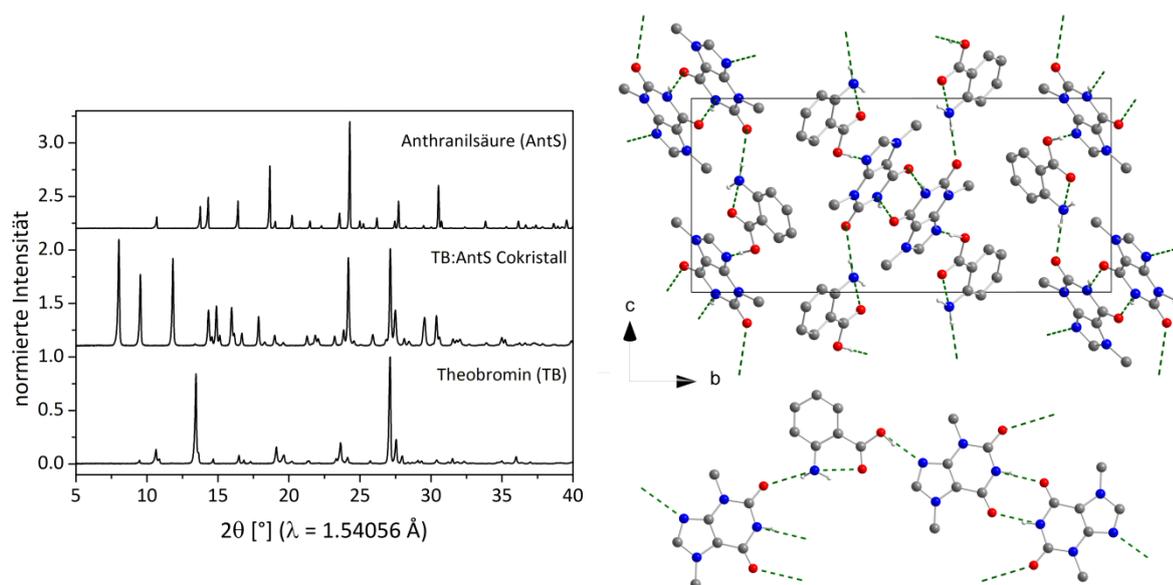


Abbildung 62: Pulverdiffraktogramme des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links). Berechnete Kristallstruktur (rechts oben) und Strukturmotiv (rechts unten) des Cokristalls. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Der Cokristall kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ und ist durch verschiedene Synthone stabilisiert (Abbildung 62). Einerseits bilden jeweils zwei TB-Moleküle ein $R_2^2(8)$ -Homosynthon über jeweils eine Carbonylgruppe und das sekundäre Amin. Die zweite Carbonylgruppe von TB wechselwirkt mit der Aminogruppe eines benachbarten AntS-Moleküls. Durch die Ausbildung einer weiteren Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonylgruppe des gleichen AntS-Moleküls und dem tertiären Amin eines weiteren TB-Moleküls entstehen Molekülketten, die miteinander verknüpft sind. Bei der *in situ*-Verfolgung der mechanochemischen Cokristallisation unter Zugabe von Acetonitril konnte ein vergleichsweise schneller und direkter Reaktionsverlauf beobachtet werden. Die Signale des Produkts sind ab 2.5 min erkennbar, während die letzten Edukte bis zu einer Mahldauer von 7.5 min detektierbar sind (Abbildung A 25).

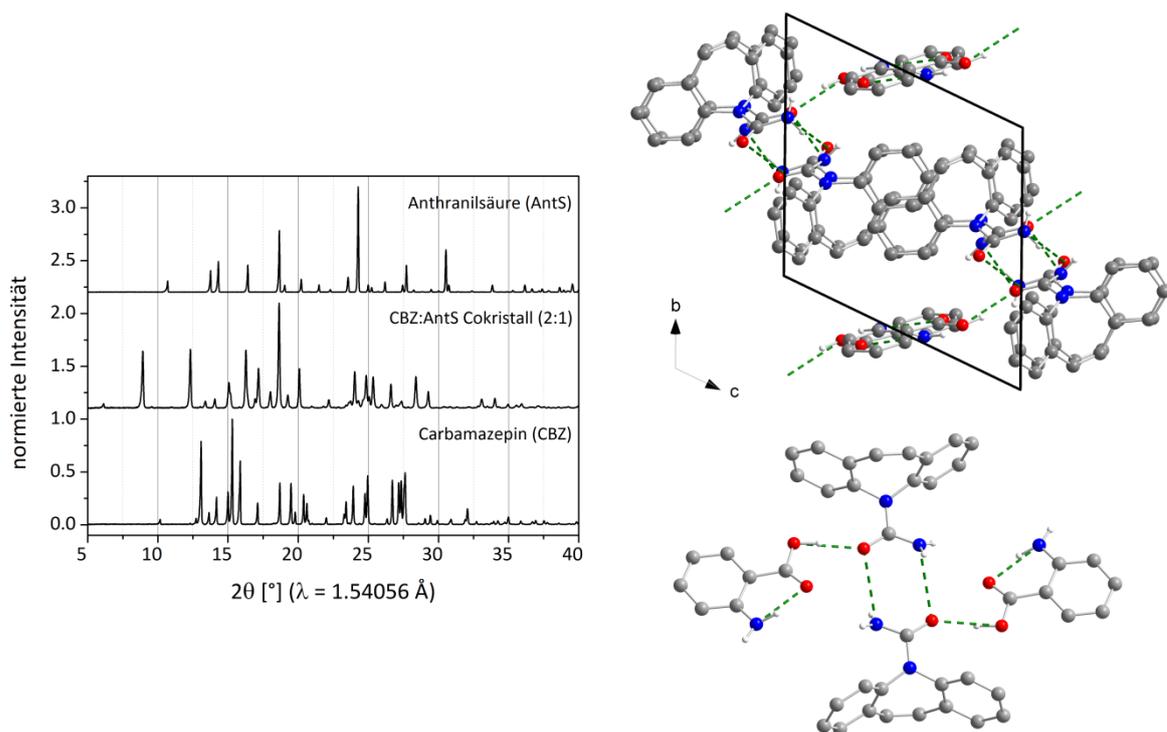


Abbildung 63: Pulverdiffraktogramme des Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS) Cokristalls (2:1) und der entsprechenden Edukte (links) und Kristallstruktur des Cokristalls (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Wird AntS mit dem Antiepileptikum Carbamazepin (CBZ) unter LAG-Bedingungen mit Ethanol oder Acetonitril vermahlen,¹⁸⁰ cokristallisieren die Reaktanden im Verhältnis von 2:1 (CBZ:AntS). Die Struktur des Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS)

Cokristalls wurde aus den Pulverdiffraktogramm in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ gelöst (Rietveld-Verfeinerung: Abbildung A 26, kristallografische Daten: Tabelle A 10). Jeweils ein CBZ-Molekül ist durch ein $R_2^2(8)$ -Homo-Dimer zu einem anderen Carbamazepin-Molekül verknüpft. Zwischen der Aminogruppe eines Carbamazepin-Moleküls und der Carbonylgruppe der Anthranilsäure wird eine weitere Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet, was zu einem A-B-B-A-Strukturmotiv führt wie in Abbildung 63 dargestellt. Außerdem befinden sich in der Kristallstruktur noch zusätzliche Homodimere von CBZ, die keine Wechselwirkung zu weiteren AntS-Molekülen eingehen. Dies resultiert in der 2:1-Stöchiometrie der Verbindung. Der Reaktionsverlauf konnte nicht evaluiert werden, da während des Mahlvorgangs im Makrolon[®]-Becher keine Cokristallisation stattfand. Unter denselben Mahlbedingungen in einem Stahlbecher cokristallisiert jedoch CBZ mit AntS (Abbildung A 27). Dies verdeutlicht den Einfluss des Materials des Mahlwerkzeugs auf den Reaktionsverlauf. Makrolon[®] ist deutlich weicher als Stahl, wodurch bei gleichen Mahlparametern weniger Energie in das System eingetragen wird als bei der herkömmlichen Synthese im Stahlbecher. Diese verringerte mechanische Energie reicht nicht aus, um die Cokristallisation zu induzieren.

Da der Wirkstoff Salicylsäure strukturell sehr ähnlich zum Coformer AntS ist, wurde bereits vor der mechanochemischen Synthese vermutet, dass diese beiden Verbindungen im Mahlprozess cokristallisieren. Beide Verbindungen unterscheiden sich lediglich in der funktionellen Gruppe in *ortho*-Position zur Carbonsäuregruppe am Phenylring. Während AntS eine Aminogruppe an dieser Position besitzt, weist SS eine Hydroxygruppe auf. Die Bildung eines gemeinsamen äquimolaren Cokristalls konnte sowohl für den trockenen als auch für den LAG-Mahlvorgang unter Zugabe von Ethanol oder Acetonitril experimentell bestätigt werden. Die Kristallstruktur mit der Raumgruppe $P2_1$ wurde basierend auf dem Pulverdiffraktogramm bestimmt, wobei ein komplexes Netzwerk von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen erhalten wurde (Abbildung 64). Die kristallografischen Daten und die Rietveld-Verfeinerung der Struktur sind in Tabelle A 11 und Abbildung A 28 dargestellt.

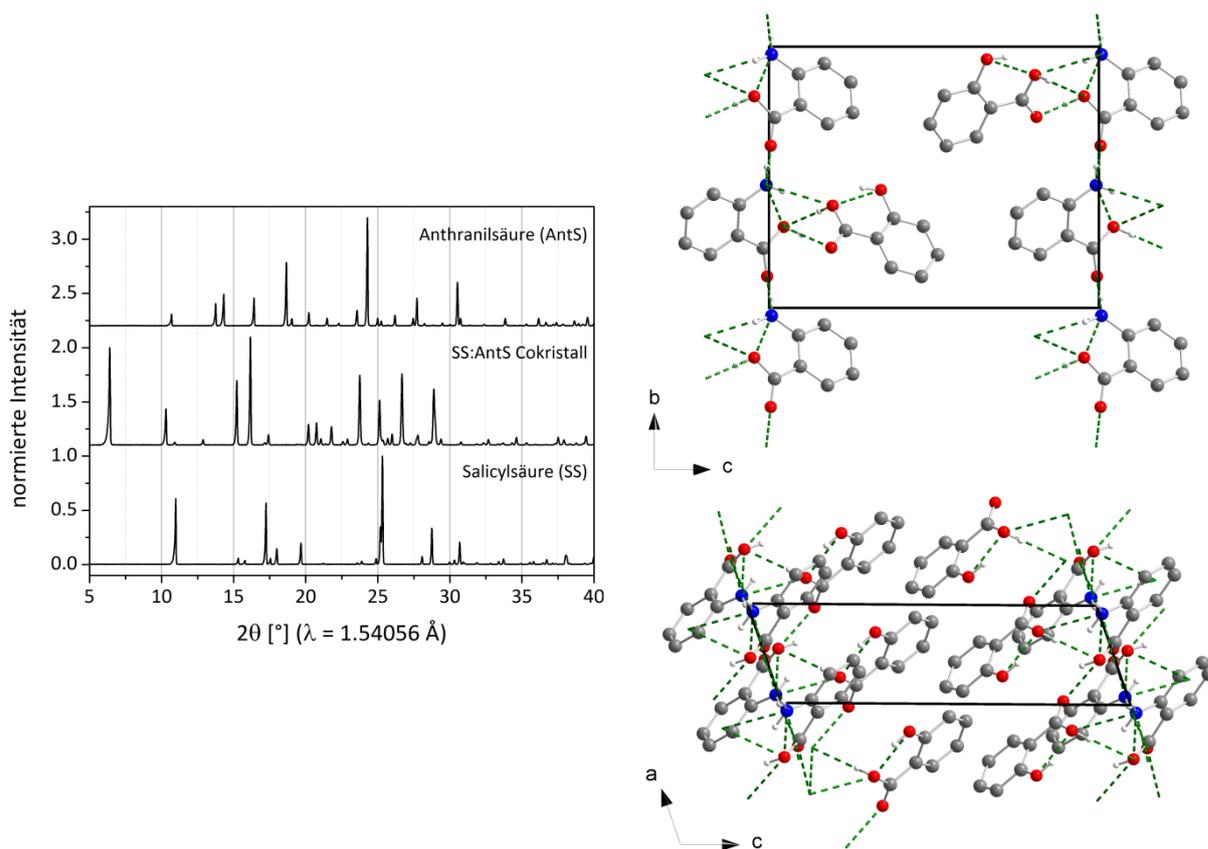


Abbildung 64: Pulverdiffraktogramme des Salicylsäure:Anthranilsäure (SS:AntS) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links) und Kristallstruktur des Cokristalls (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden der Übersichtlichkeit wegen entfernt.

Die *in situ*-Untersuchung (Abbildung A 29) des mechanochemischen Bildungsmechanismus zeigt die schnellste in der Arbeit untersuchte Cokristallisation im Mahlbecher. Bereits nach einer Mahldauer von 1.0 min erscheinen die ersten Produktsignale in den Pulverdiffraktogrammen bzw. Ramanspektren. Nach weiteren 30 s (XRD) bzw. 60 s (Raman) sind keine Signale der Edukte mehr detektierbar. Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit ist vor allem auf die Größe der Reaktanden zurückführbar. Beide Edukte sind relativ kleine Moleküle mit einer hohen Dichte an funktionellen Gruppen. Bei Kontakt der Partikeloberflächen im Mahlprozess werden die Moleküle nicht sterisch gehindert und die funktionellen Gruppen der verschiedenen Moleküle können gut miteinander wechselwirken.

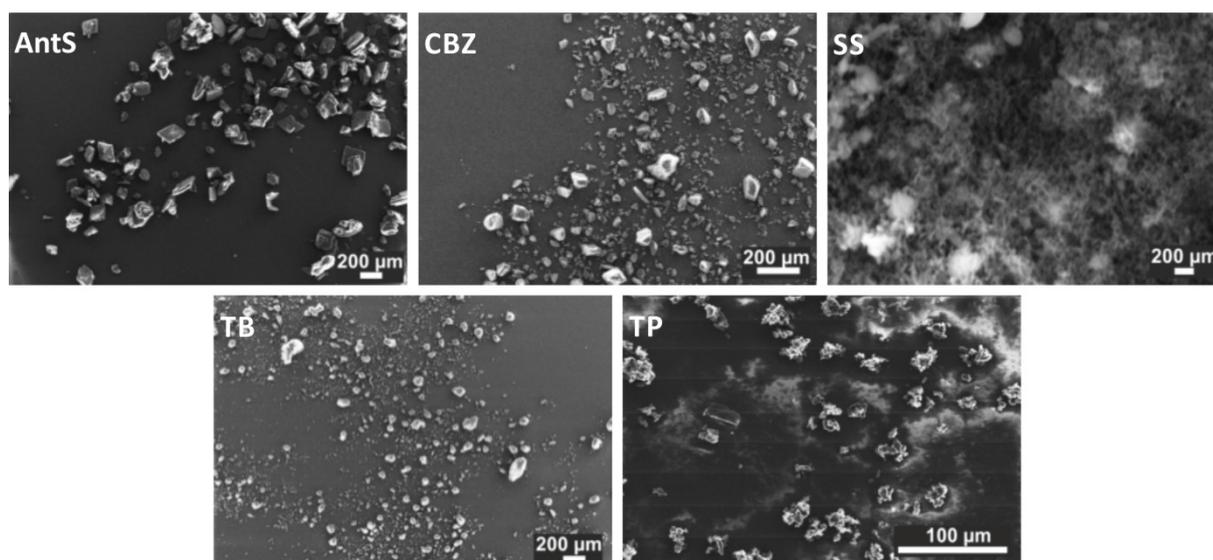


Abbildung 65: REM-Aufnahmen der in der Konkurrenzstudie beteiligten Edukte: Anthranilsäure (AntS), Carbamazepin (CBZ), Salicylsäure (SS), Theobromin (TB) und Theophyllin (TP). Im Vergleich zu den anderen Reaktanden besitzt Salicylsäure die größte spezifische Oberfläche.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen ebenfalls, dass SS im Vergleich zu den weiteren Edukten in dieser Konkurrenzstudie in sehr kleinen Partikeln kristallisiert (Abbildung 65). Daraus folgt, dass der Wirkstoff SS eine sehr hohe spezifische Oberfläche hat. Daher ist die Kontaktfläche der SS- und AntS-Partikel sehr groß, was in einer sehr schnellen Umsetzung zum Cokristall resultiert.

Die mechanochemische Behandlung von TP und AntS führt zu einem sehr ungewöhnlichen Reaktionsprodukt, da die Edukte in einem Verhältnis von 2:3 (TP:AntS) cokristallisieren. Dieses stöchiometrische Verhältnis konnte in der Arbeit bei keinem anderen Cokristall gefunden werden und ist in der Literatur äußerst selten. Die erfolgreiche Synthese findet nur unter LAG-Bedingungen mit Ethanol oder Acetonitril statt. Ausgehend von den Pulverdaten konnte die Kristallstruktur in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit fünf unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit gelöst werden (Rietveld-Verfeinerung: Abbildung A 30, kristallografische Daten: Tabelle A 12). Der Cokristall ist durch zwei Struktur motive definiert. Einerseits liegen jeweils zwei AntS-Moleküle als Dimer vor, welches durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Hydroxygruppen der jeweiligen Säurefunktion stabilisiert wird wie in Abbildung 66 gezeigt. Andererseits wird ein kettenförmiges Trimer bestehend aus einem AntS-Molekül und zwei TP-Molekülen gebildet (AntS-TP-TP). Diese beiden Motive führen zu der für Cokristalle eher ungewöhnlichen Stöchiometrie von 2:3.

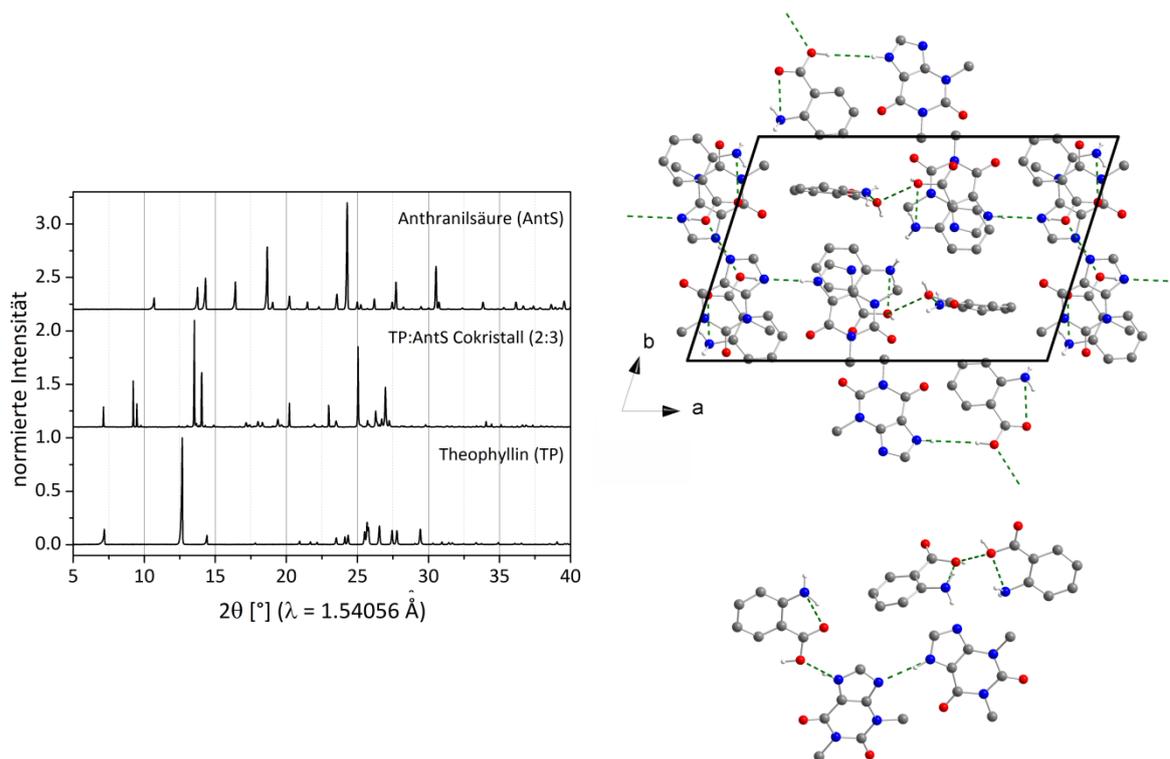


Abbildung 66: Pulverdiffraktogramme des Theophyllin:Anthranilsäure (TP:AntS) Cokristalls (2:3) und der entsprechenden Edukte (links). Berechnete Kristallstruktur (rechts oben) und Strukturmotiv (rechts unten) des Cokristalls. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die mechanochemische Bildung des 2:3 Cokristalls aus TP und AntS entspricht, wie in Abbildung 67 zu erkennen, einem mehrstufigen Prozess. Die Reflexe der Edukte sind nur sehr schwach in den entsprechenden Diffraktogrammen ausgeprägt und bereits nach einer Mahldauer von 2.0 min vollständig verschwunden. Nach bereits einer Gesamtmahldauer von 1.0 min sind intensive Reflexe zu beobachten (Stufe 2-4). Da diese weder den Edukten noch dem Produkt zugeordnet werden können, sind diese Reflexe auf ein Zwischenprodukt zurückzuführen. Nach einer weiteren Mahldauer von 6.0 min erscheinen die ersten Reflexe des TP:AntS Cokristalls und die Intensität der Reflexe des Zwischenprodukts sinkt. Nach weiteren 60 s sind diese vollständig verschwunden.

Die simultan aufgenommenen Ramandaten unterstützen die Vermutung hinsichtlich eines mehrstufigen Verlaufs, da nach einer Mahldauer von 2.0 min bzw. 7.0 min signifikante Änderungen in den Spektren zu beobachten sind. Aufgrund der ungewöhnlichen Stöchiometrie des Endprodukts wird angenommen, dass es sich bei dem Zwischenprodukt um einen Cokristall aus TP und AntS in einem anderen Verhältnis handelt. Mechanochemische Synthese mit verschiedenen Eduktverhältnissen führten

jedoch immer zu einem Gemisch aus dem 2:3 Cokristall und einem Edukt. Dies spiegelt deutlich die Stabilität des TP:AntS Cokristalls im Verhältnis von 2:3 wider.

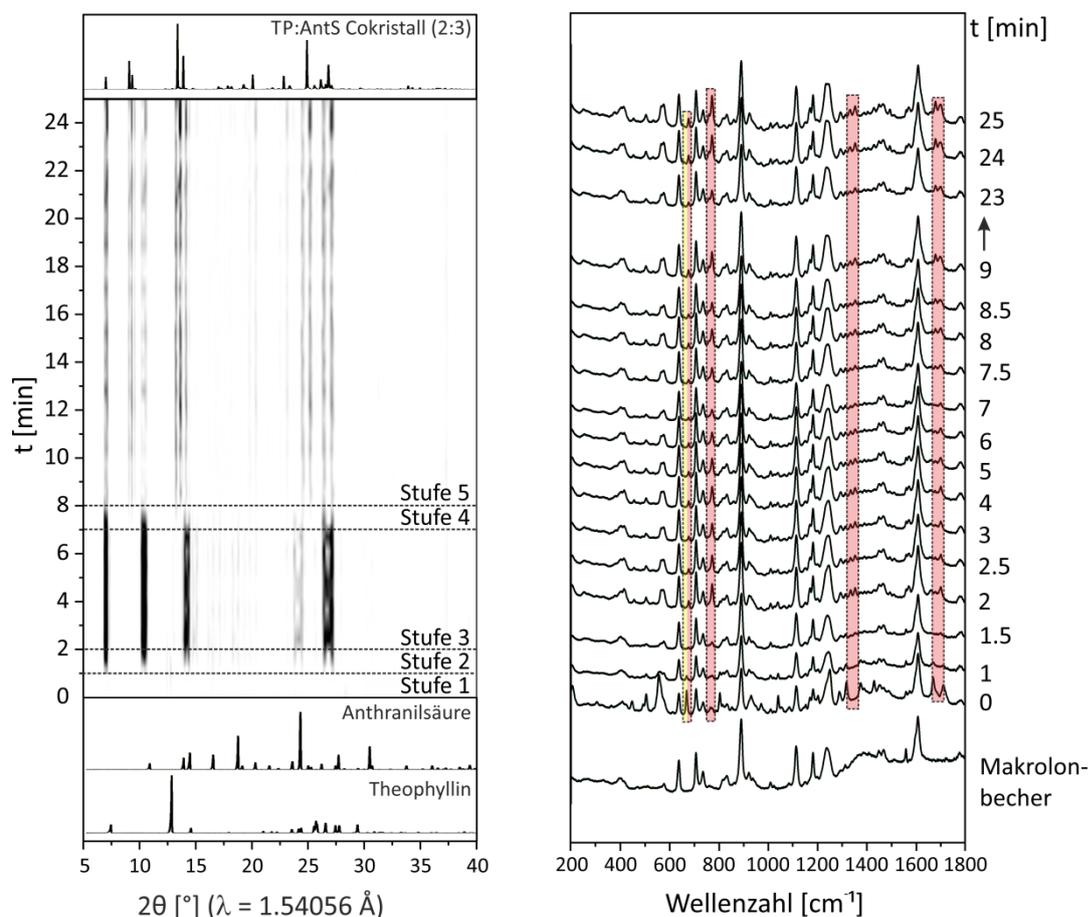


Abbildung 67: Zeitlicher Verlauf der XRD- (links) und Raman- (rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Anthranilsäure (TP:AntS) Cokristalls (2:3). Beide Verläufe weisen auf einen mehrstufigen Cokristallisationsprozess hin. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Raman-Banden der Edukte (gelb: 668 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 676 cm^{-1} , 771 cm^{-1} , 1332 cm^{-1} , 1350 , 1674 cm^{-1} , 1696 cm^{-1}).

Um die Cokristalle vollständig zu charakterisieren, wurden diese mittels DTA-TG-, Raman- und Festkörper-NMR-Messungen untersucht. Außer der SS:AntS Cokristall konnte bei allen Cokristallen eine Salzbildung mittels Raman- und ^1H -Festkörper-NMR-Spektroskopie ausgeschlossen werden (Abbildung A 31 bis Abbildung A 34, Tabelle A 13 bis Tabelle A 16). Das Ramanspektrum des SS:AntS Cokristalls weist eindeutig auf eine starke Verknüpfung der Moleküle hin, da die Schwingungsbande der AntS-Carboxylatgruppe bei 1373 cm^{-1} sich lediglich um ca. 20 cm^{-1} verschiebt und nicht wie bei den anderen Cokristallen verschwindet. Dieses Ergebnis wird durch die Festkörper-NMR-Spektren unterstützt. Das azide Proton von AntS ruft im Cokristallspektrum eine chemische Verschiebung von 16.3 ppm hervor, was ebenfalls auf eine starke Wechsel-

wirkung hinweist. Anhand dieser Daten kann eine Salzbildung im SS:AntS Cokristall nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Basierend auf den DTA-TG-Analysen kann die thermische Stabilität der Cokristalle evaluiert werden (Abbildung A 35 bis Abbildung A 38). Der CBZ:AntS Cokristall weist mit 128 °C den geringsten Schmelzpunkt auf. Unter rein thermischen Aspekten ist der TB:AntS Cokristall am stabilsten. Die Ergebnisse aller Charakterisierungen sind in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 7: Charakteristische Eigenschaften der untersuchten Cokristalle (* Beginn der thermischen Zersetzung).

Cokristall	TB:AntS	CBZ:AntS	SS:AntS	TP:AntS
Summenformel	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂): (C ₇ H ₇ NO ₂)	(C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O) ₂ : (C ₇ H ₇ NO ₂)	(C ₇ H ₆ O ₃): (C ₇ H ₇ NO ₂)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂) ₂ : (C ₇ H ₇ NO ₂) ₃
Salzbildung	nein	nein	ja	nein
Schmelzpunkt [°C]	183*	128	137	144

Die in dieser Studie untersuchten Konkurrenzreaktionen können in drei Reaktionstypen untergliedert werden: A) Die drei Reaktanden liegen vor dem Mahlvorgang in ihrer reinen kristallinen Form vor, B) der bestehende TB:AntS Cokristall wird mit einem weiteren Wirkstoff API2 (CBZ, SS oder TP), bzw. C) TB wird mit einem Cokristall aus dem API2 und AntS vermahlen. Da die Cokristalle teilweise unterschiedliche molekulare Verhältnisse aufweisen, wurden die Konkurrenzreaktionen ebenfalls mit verschiedenen Stöchiometrien der Edukte durchgeführt. Die Art der mechanochemischen Produkte ist jedoch unabhängig von den eingesetzten Eduktverhältnissen. Abbildung 68 illustriert die in dieser Studie beobachteten Syntheseprodukte. Um weitere Einblicke in die Stabilität der Cokristalle zu erhalten, wurden die Stabilitätstests (B und C) auch mit der Aufschlämmungsmethode in *n*-Heptan durchgeführt.

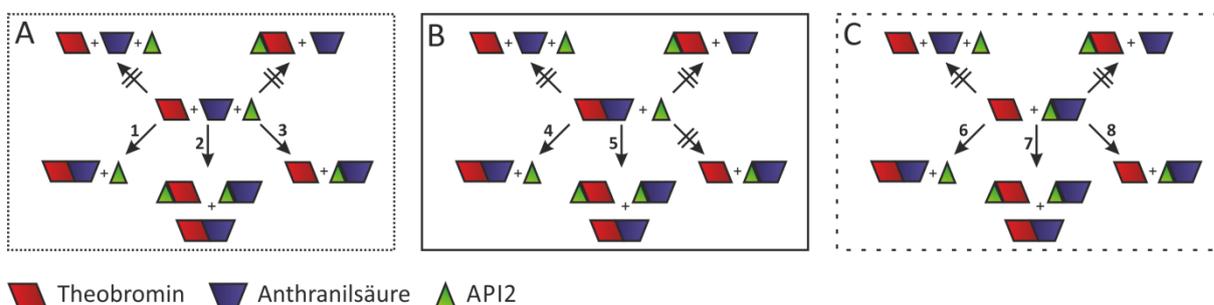


Abbildung 68: Schematische Darstellung der A) konkurrierenden Reaktionen und B, C) der Stabilitätsreaktionen mit Theobromin (rot), Anthranilsäure (blau) und einem weiteren Wirkstoff API2 (grün). Die in den Reaktionen beobachteten Synthesewege sind nummeriert.

Theobromin – Anthranilsäure – Carbamazepin

Wird eine physikalische Mischung aus TB, AntS und CBZ vermahlen, wurde nach dem 25-minütigen Mahlprozess bei 30 Hz eine bevorzugte Bildung des CBZ:AntS Cokristalls beobachtet, während sich die Kristallstruktur von TB nicht änderte. Hierbei ist das Produkt der mechanischen Behandlung sowohl unter trockenen als auch unter LAG-Bedingungen mit Acetonitril oder Ethanol zugänglich. Wie aus dem vorherigen Experiment erwartet, bleibt der CBZ:AntS Cokristall im Mahlprozess mit TB ebenfalls stabil. Die bevorzugte Cokristallisation von AntS mit CBZ kann auf die Bildung einer eutektischen Phase zurückgeführt werden, da die beiden Reaktanden einen eutektischen Schmelzpunkt von 100.3 °C besitzen. Dieser ist deutlich unterhalb des eutektischen Punktes von TB mit AntS mit 136.2 °C, was eine favorisierte Bildung des CBZ:AntS Cokristalls erklärt. Außerdem folgt die Bildung des CBZ:AntS Cokristalls ebenfalls Ethers Regeln.^{78c} Diese beinhalten unter anderem, dass die stärkste Säuregruppe mit der stärksten Base im System wechselwirkt.

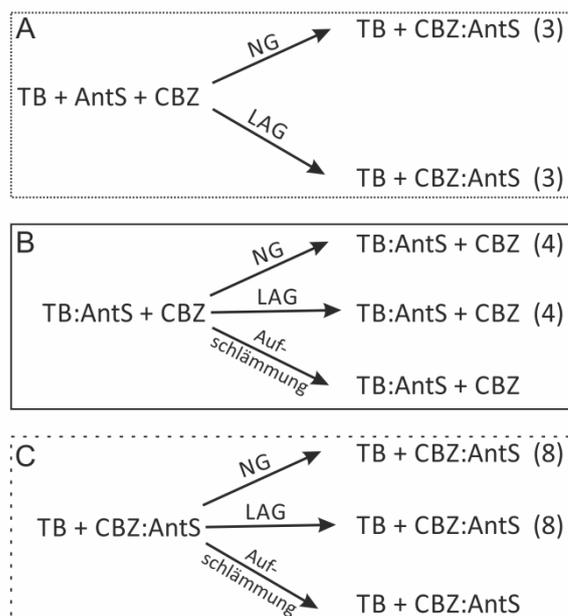


Abbildung 69: Erhaltene Produkte in den konkurrierenden Reaktionen (A) und den Stabilitätstest (B und C) unter Mahl- (NG: *neat grinding*, trockenes Mahlverfahren) und Aufschlammungsbedingungen von Theobromin (TB), Anthranilsäure (AntS) und Carbamazepin (CBZ). Die Nummern in Klammern entsprechen den Reaktionsnummern in Abbildung 68.

Nach diesen Regeln ist zu erwarten, dass im Mahlprozess des TB:AntS Cokristalls mit reinem CBZ eine Umwandlung zum CBZ:AntS Cokristall stattfindet. Jedoch konnte dies nicht beobachtet werden. Das Pulverdiffraktogramm des mechanochemischen Produkts zeigt nur das Vorliegen der Ausgangsverbindungen. Die Bildung des CBZ:AntS Cokristall

muss demnach gehemmt sein. Daher kann angenommen werden, dass der kristalline Abbau von reiner AntS eine geringere Aktivierungsbarriere im Vergleich zum TB:AntS Cokristall besitzt. Die AntS ist im TB:AntS schwerer für die CBZ-Moleküle zugänglich, wodurch die Cokristallisation zwischen CBZ und AntS kinetisch gehemmt wird. Der TB:AntS Cokristall konnte ebenfalls nicht durch die Aufschlämmung mit CBZ in *n*-Heptan in den CBZ:AntS Cokristall umgewandelt werden. Die erhaltenen Produkte sind in Abbildung 69 zusammenfassend dargestellt.

Theobromin – Anthranilsäure – Theophyllin

Im Mahlprozess von TB mit AntS und TP ist das Produkt von den Bedingungen im Mahlbecher abhängig. Unter trockenen Mahlbedingungen wird der TB:AntS Cokristall gebildet, während TP konstant in dessen Kristallsystem bleibt (Abbildung 70). Bei einer vorherigen Zugabe von Acetonitril oder Ethanol zum Reaktionsgemisch cokristallisiert hingegen TP mit AntS und TB reagiert nicht. Basierend auf dieser Beobachtung kann angenommen werden, dass die Aktivierungsenergie des TP:AntS Cokristalls höher ist als die des Cokristalls bestehend aus TB und AntS.

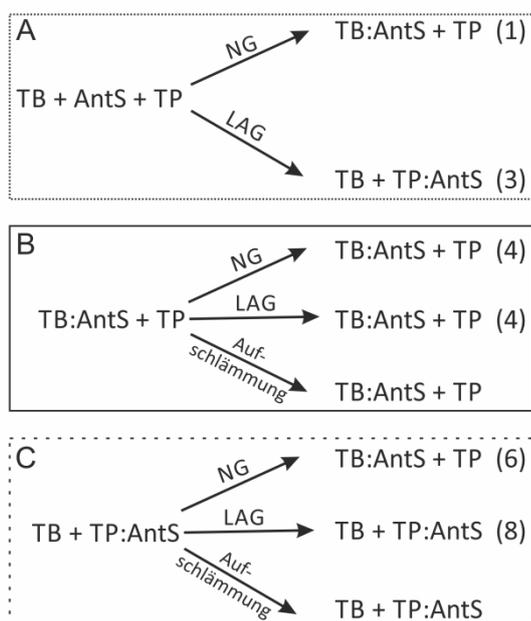


Abbildung 70: Erhaltene Produkte in den konkurrierenden Reaktionen (A) und den Stabilitätstest (B und C) unter Mahl- (NG: *neat grinding*, trockenes Mahlverfahren) und Aufschlämmungsbedingungen von Theobromin (TB), Anthranilsäure (AntS) und Theophyllin (TP). Die Nummern in Klammern entsprechen den Reaktionsnummern in Abbildung 68.

Der TP:AntS Cokristall ist ebenfalls in der reinen Synthese nur über LAG-Bedingungen zugänglich. Bei der Zugabe von geringen Lösungsmittelmengen kann davon aus-

gegangen werden, dass TP einen flüssigen Übergangszustand bildet, wodurch die hohe Aktivierungsbarriere verringert wird. Für TB ist aufgrund der sehr geringen Löslichkeit ein solcher Übergangszustand eher unwahrscheinlich. Der TB:AntS Cokristall ist ebenfalls gegenüber TP sehr stabil, da dieser Cokristall sich weder durch trockenes oder LAG-Mahlen noch durch Aufschlännen mit TP in den TP:AntS Cokristall umwandeln lässt. Der TP:AntS Cokristall weist diese Stabilität nicht auf. Im trockenen Mahlprozess mit TB rekristallisiert TP und der TB:AntS Cokristall entsteht. Diese Ergebnisse spiegeln wider, dass die Bildung von Übergangszuständen einen massiven Einfluss auf das Produkt in mechanochemischen Cokristallisationen haben kann.

Theobromin – Anthranilsäure – Salicylsäure

Der Wirkstoff SS zeigt in den Konkurrenzreaktionen ein anderes Verhalten im Vergleich zu den bisher betrachteten Wirkstoffe CBZ und TP. Im Mahlprozess der drei reinen Reaktanden TB, AntS und SS cokristallisieren alle Edukte vollständig. Das entsprechende Pulverdiffraktogramm des Produkts enthält sowohl Reflexe des SS:AntS Cokristalls als auch einige des TB:AntS Cokristalls. Außerdem konnten weitere Reflexe detektiert werden, die einem TB:SS Cokristall zuzuordnen sind.

Der TB:SS Cokristall ist sowohl in der trockenen als auch in der LAG-Synthese darstellbar. Jedoch konnte die Kristallstruktur nicht aus dem entsprechenden Pulverdiffraktogramm bestimmt werden. Da über die Kristallisation aus Wasser ein Einkristall der Verbindung erhalten wurde, konnte die Kristallstruktur aus Einkristalldiffraktometriedaten ermittelt werden. Der TB:SS Cokristall kristallisiert in der Raumgruppe $P\bar{1}$ und ist aus kettenartigen Tetrameren mit dem Motiv SS-TB-TB-SS aufgebaut, die schichtweise angeordnet sind (Abbildung A 39, Tabelle A 17). Jedes SS-Molekül ist über eine Wasserstoffbrückenbindung der Carboxylsäuregruppe mit dem basischen Stickstoffatom des Imidazolringes eines TB-Moleküls verknüpft. Die Verknüpfung dieses TB-Moleküls zu einem weiteren TB-Molekül erfolgt durch die Ausbildung eines $R_2^2(8)$ -Homosynthons, wie es auch in der reinen TB-Struktur zu finden ist. Die ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen sind daher ähnlich zu denen, die den TB:AntS Cokristall stabilisieren. Eine Salzbildung konnte mittels Raman- und Festkörper-NMR-Spektroskopie-Untersuchungen nicht vollständig ausgeschlossen werden (Abbildung A 40). Die mechanochemische Cokristallisation ist nach 2.0 min abgeschlossen, was wiederum auf

die große spezifische Oberfläche der Salicylsäure zurückgeführt werden kann (Abbildung A 41).

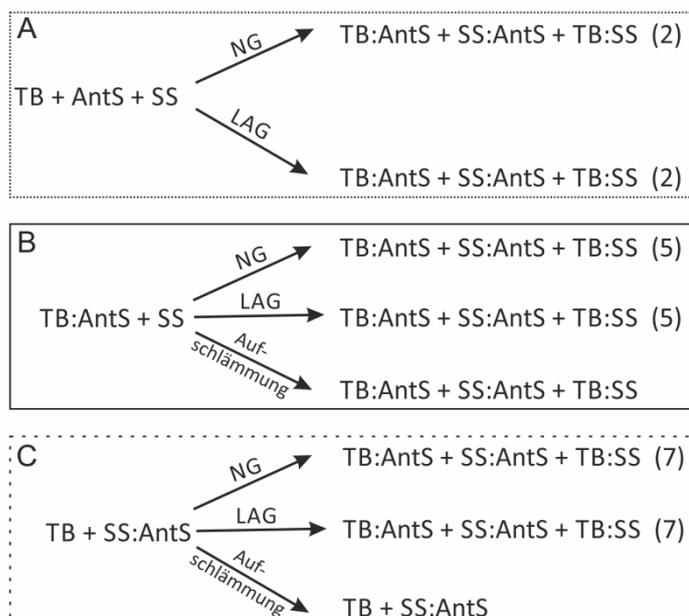


Abbildung 71: Erhaltene Produkte in den konkurrierenden Reaktionen (A) und den Stabilitätstest (B und C) unter Mahl- (NG: *neat grinding*, trockenes Mahlverfahren) und Aufschlammungsbedingungen von Theobromin (TB), Anthranilsäure (AntS) und Salicylsäure (SS). Die Nummern in Klammern entsprechen den Reaktionsnummern in Abbildung 68.

Die Bildung aller drei möglichen Cokristalle in der konkurrierenden Reaktion (A) ist gut mit den von Etter aufgestellten Regeln erklärbar. Die Verbindungen AntS und SS haben eine vergleichbare Säurestärke. Daher bilden diese während des Mahlprozesses im gleichen Ausmaß mit TB jeweils einen Cokristall und die überschüssigen Reaktanden bilden einen SS:AntS Cokristall. Das gleiche Produktgemisch entsteht, sofern der TB:AntS Cokristall mit SS oder der SS:AntS Cokristall mit TB vermahlen wird. Im Gegensatz zu CBZ oder TP kann SS die Wasserstoffbrückenbindungen des TB:AntS Cokristalls angreifen. Dies ist vor allem auf die geringe Größe der Moleküle zurückzuführen. Die SS-Moleküle sind klein genug, um mit den Molekülen im Cokristall eine Wechselwirkung eingehen zu können und mit diesen neu zu cokristallisieren. In den Aufschlammungsversuchen mit SS kann eine partielle Umwandlung des TB:AntS Cokristalls (Abbildung 71, B) beobachtet werden, während die Aufschlammung von TB mit dem SS:AntS Cokristall zu keiner Reaktion führt. Da eine Umwandlung im letzteren Fall unter mechanochemischen Bedingungen stattfindet, kann von einem höheren Energieeintrag pro Zeiteinheit bei der mechanischen Behandlung im Vergleich zur Aufschlammung ausgegangen werden.

Die Ergebnisse dieser Konkurrenzstudie zeigen, dass die Stabilität von Cokristallen nicht nur wie bisher häufig in der Literatur diskutiert auf der Stabilität einzelner Synthone basiert. Das Produkt von mechanochemischen Cokristallisationen ist nicht nur durch die Ausbildung favorisierter Wasserstoffbrückenbindungen gesteuert, sondern wird stärker durch kinetische Aspekte beeinflusst als bisher angenommen. Hierbei sind Faktoren wie Ausgangsprodukte, Übergangsphasen oder die Sterik von Molekülen zu beachten. Daher kann durch Cokristallisation die physikalisch-chemische Stabilität beispielsweise eines Wirkstoffes kinetisch erhöht werden.

4.3.2 Stabilität von Theophyllin-Cokristallen¹⁸¹

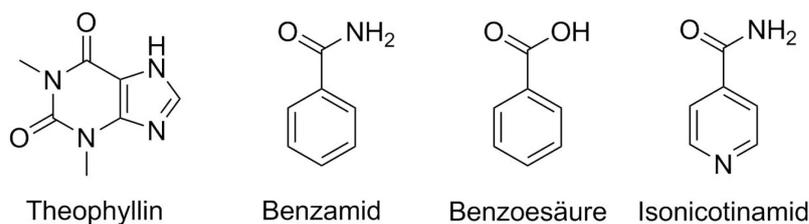


Abbildung 72: Molekülstrukturen der Edukte Theophyllin, Benzamid, Benzoessäure und Isonicotinamid.

Da TP eine hohe Tendenz aufweist, Cokristalle mit verschiedenen Coformern auszubilden, stellt dieser Wirkstoff einen idealen Ausgangspunkt für Konkurrenzreaktionen dar. Um eine kinetische Hemmung der Konkurrenzreaktionen zu vermeiden, wurden Coformer mit vergleichbaren Synthonen (Abbildung 73) in ihrer reinen Kristallstruktur gewählt: BS, BA und Isonicotinamid (iNA).

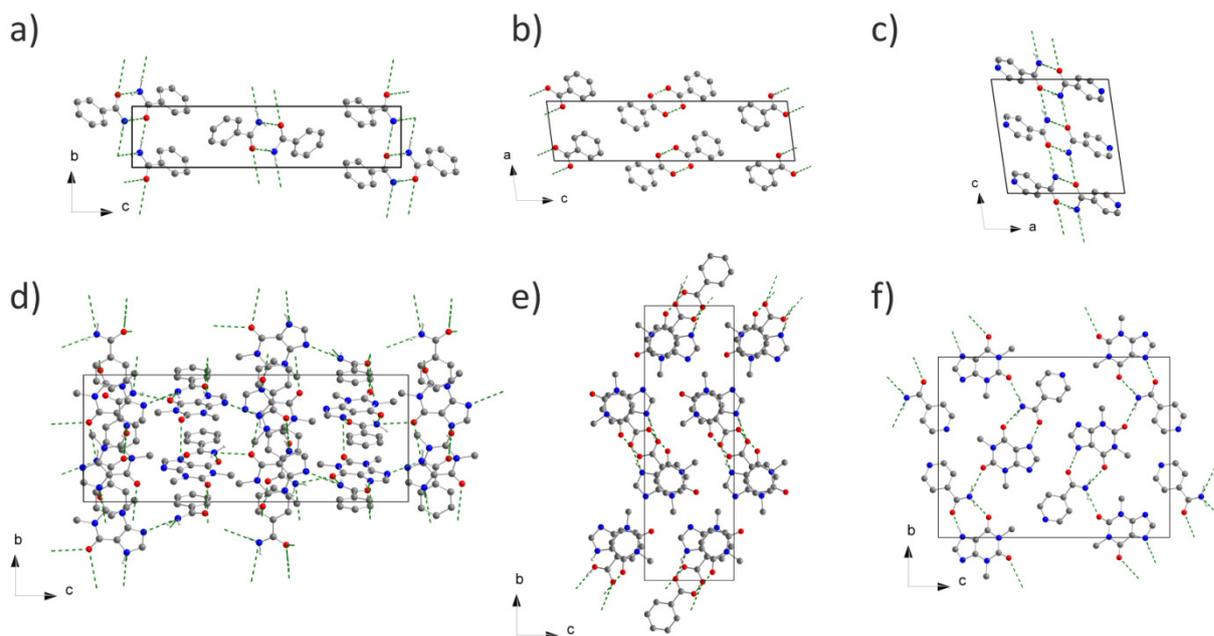


Abbildung 73: Kristallstrukturen von a) Benzamid,¹⁸² b) Benzoessäure,¹⁸³ c) Isonicotinamid,¹⁸⁴ d) des Theophyllin: Benzamid Cokristalls Form I,¹⁷⁶ e) des Theophyllin: Benzoessäure Cokristalls¹⁵⁵ und f) des Theophyllin: Isonicotinamid Cokristalls. Die Coformer und TP-Cokristalle weisen jeweils ähnliche Wasserstoffbrückenbindungen in ihren Kristallstrukturen auf.

Es wurde jeweils das bei Raumtemperatur stabilste Polymorph der Reaktanden eingesetzt. Die kristallografischen Daten und charakteristischen Eigenschaften von TP und den Coformern sind in Tabelle A 19 gegenübergestellt. Der Wirkstoff TP cokristallisiert jeweils unter trockenen mechanochemischen Bedingungen im äquimolaren Verhältnis mit den Coformern. Die Kristallstruktur des Theophyllin: Isonicotinamid (TP:iNA)

Cokristalls wurde ausgehend von dem entsprechenden Pulverdiffraktogramm gelöst (Abbildung A 43).

Da alle drei TP-Cokristalle (mit BA, BS und iNA) ähnliche Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen, stellen sie gut vergleichbare Modellsysteme für diese Konkurrenzreaktionsstudie dar. Um Rückschlüsse auf die Struktur-Eigenschaft-Beziehung schließen zu können, wurden die Cokristalle mittels Raman- und Festkörper-NMR-Spektroskopie (Abbildung A 44 und Tabelle A 20, siehe auch Kapitel 4.1.1 und 4.2.2) sowie thermischen Analysen charakterisiert. Den Ergebnissen der spektroskopischen Untersuchungen folgend, bestehen alle Cokristalle aus neutralen Molekülen. Um die thermische Stabilität zu evaluieren, wurden die Schmelzpunkte der Cokristalle bestimmt. Der TP:iNA Cokristall hat mit 194.1 °C den höchsten Schmelzpunkt der betrachteten Cokristalle (Abbildung A 45), während der TP:BS mit 135.7 °C (Abbildung A 46) und der TP:BA Cokristall (Form I) mit einem Schmelzpunkt von 130.6 °C (Abbildung A 19) eine deutlich geringere thermische Stabilität aufweisen. Die kristallografischen Daten sowie die charakteristischen Eigenschaften der Cokristalle sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Kristallografische Daten und charakteristische Eigenschaften des Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristalls Form I, des Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristalls und des Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristalls.

Cokristall	TP:BA Cokristall	TP:BS Cokristall	TP:iNA Cokristall
Summenformel	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂): (C ₇ H ₆ NO)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂): (C ₇ H ₆ O ₂)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂): (C ₆ H ₆ N ₂ O)
M [g·mol⁻¹]	301.30	302.28	302.28
Kristallsystem	tetragonal	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P4 ₁	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /c
a [Å]	10.2815	6.98713(59)	3.830583(32)
b [Å]	10.2815	25.1082(25)	16.61709(19)
c [Å]	26.1608	8.60835(83)	21.54658(23)
α [°]	90	90	90
β [°]	90	108.5578(50)	99.78699(87)
γ [°]	90	90	90
V [Å³]	2765.44	1431.67	1351.55
Z	8	4	4
Methode der Strukturbestimmung	PXRD	PXRD	PXRD
T [K]	293	293	293
Salzbildung	nein	nein	nein
Schmelzpunkt [°C]	130.6	135.7	194.1

Um den stabilsten TP-Cokristall zu identifizieren, wurden die bereits beschriebenen, mechanochemischen Konkurrenzreaktionen durchgeführt, die durch unterschiedliche Ausgangssituationen definiert sind: A) eine äquimolare, physikalische Mischung aus TP und zwei Coformern, B) eine äquimolare Mischung aus TP:Coformer1 und Coformer2 bzw. C) aus TP:Coformer2 und Coformer1.

Das System bestehend aus den TP-Cokristallen zeigt andere Ergebnisse als die vorangegangenen Konkurrenzreaktionen um den TB:AntS Cokristall. Bei den bisher beschriebenen Konkurrenzreaktionen um TB konnte gezeigt werden, dass aufgrund von verschiedenen kinetischen Faktoren das Mahlprodukt nicht immer mit dem thermodynamisch stabileren und eigentlich favorisierten Produkt übereinstimmt. In dieser Konkurrenzstudie werden teilweise die Coformer im TP-Cokristall substituiert, um das stabilere Produkt zu bilden.

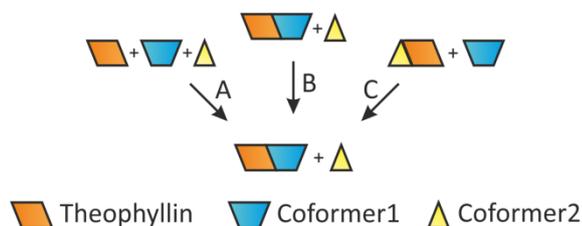


Abbildung 74: Schematische Darstellung der A) konkurrierenden Reaktionen und B, C) der Stabilitätsreaktionen eines TP-Cokristalls (TP: orange, Coformer1: blau) und einem weiteren Coformer2 (gelb).

Theophyllin – Benzoesäure – Isonicotinamid

Wird eine äquimolare, physikalische Mischung bestehend aus TP, BS und iNA vermahlen, cokristallisieren während des Mahlprozesses die beiden Coformer, während TP nicht reagiert. Der Mahlprozess der entsprechenden TP-Cokristalle führt zu einer Austauschreaktion und einer Rekristallisation von reinem TP. Daher ist das Produkt aller durchgeführten Konkurrenzreaktionen immer der Benzoesäure:Isonicotinamid (BS:iNA) Cokristall mit reinem TP als Nebenprodukt. Diese Ergebnisse stimmen mit den von Etter aufgestellten Regeln überein.^{78c} Da iNA die stärkste Base und BS die stärkste Säure darstellen, bilden BS und iNA in diesem System bevorzugt einen Cokristall.

Außerdem ist der BS:iNA Cokristall durch mehr Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert als der TP:BS bzw. der TP:iNA Cokristall. Die stärkste Wasserstoffbrückenbindung in dem BS:iNA Cokristall ist die Wechselwirkung der Säuregruppe der Benzoesäure (stärkster Wasserstoffdonor) und dem Stickstoffatom des iNA-Pyridinrings

(stärkster Wasserstoffakzeptor). Jedes iNA-Molekül ist weiterhin zu einem zweiten BS-Molekül über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der iNA-Amidgruppe und der Carbonylgruppe von BS verknüpft. Das dritte charakteristische Synthon ist ein $R_2^2(8)$ -Homodimer zwischen den Amidgruppen von zwei iNA-Molekülen.¹⁸⁵ Die starke Wechselwirkung der Moleküle im Cokristall konnte anhand von Untersuchungen mittels Raman- und Festkörper-NMR-Spektroskopie bestätigt werden (Abbildung A 47 und Tabelle A 21).

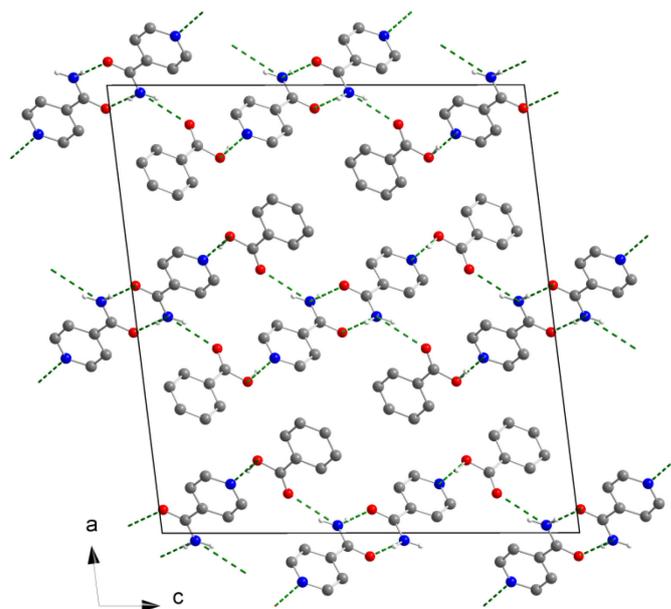


Abbildung 75: Kristallstruktur des Benzoesäure:Isonicotinamid Cokristalls (CCDC-Code: BUDWEC) entlang der b-Achse.¹⁸⁵ Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die drei verschiedenen Konkurrenzreaktionen wurden ebenfalls mittels PXRD *in situ* untersucht. Auf eine simultane Ramanmessung wurde aufgrund der Vielzahl von Ramanbanden verzichtet. Sofern reine BS als Ausgangsmaterial vorhanden ist, können Reflexe einer Zwischenstufe detektiert werden. Diese Reflexe können einem BS:iNA Cokristall im Verhältnis 2:1 (BS₂:iNA Cokristall) zugeordnet werden. Ausgehend von einer äquimolaren Mischung der drei Edukte wird das Zwischenprodukt in Stufe 1 nach einer Mahldauer von 1.5 min gebildet (Abbildung 76, A). Die meisten Eduktreflexe (Stufe 1-3) können nach weiteren 2.0 min nicht mehr in den entsprechenden Diffraktogrammen beobachtet werden (geringe Reflexintensitäten von BS sind bis zu einer Gesamtmahldauer von 10.0 min vorhanden). Da die Reflexe des BS:iNA Produkts jedoch erst ab 9.0 min in Stufe 4 und Stufe 5 detektierbar sind, kann davon ausgegangen

werden, dass das Endprodukt aus der Zwischenstufe – dem BS₂:iNA Cokristall – gebildet wird. Die Cokristallisation ist nach einer Gesamtmahldauer von 14.5 min abgeschlossen. Erfolgt die Coformersubstitution ausgehend vom TP:iNA Cokristall und dem reinen Coformer BS kristallisiert das gleiche Zwischenprodukt während des Mahlprozesses (Abbildung 76, C). Wird jedoch BS nicht in seiner reinen Form, sondern im TP:BS Cokristall zur Verfügung gestellt, ist der BS₂:iNA Cokristall nicht im Reaktionsverlauf zu beobachten. Dies zeigt deutlich, dass die Bildung des BS₂:iNA Cokristalls als Zwischenphase stark von der Bereitstellung der Bauelemente abhängig ist. Sofern BS frei verfügbar vorliegt, kokristallisiert erst der 2:1 Cokristall mit iNA, welcher sich daraufhin in den 1:1 Cokristall umwandelt. Bei der langsameren Bereitstellung von BS aus dem entsprechenden TP-Cokristall während des Mahlprozess entsteht das BS:iNA Produkt ohne diese Zwischenstufe. Wie in Abbildung A 48 zu beobachten, können im Mahlprozess des BS:iNA Cokristalls mit TP keine Veränderungen in den Pulverdiffraktogrammen erkannt werden.

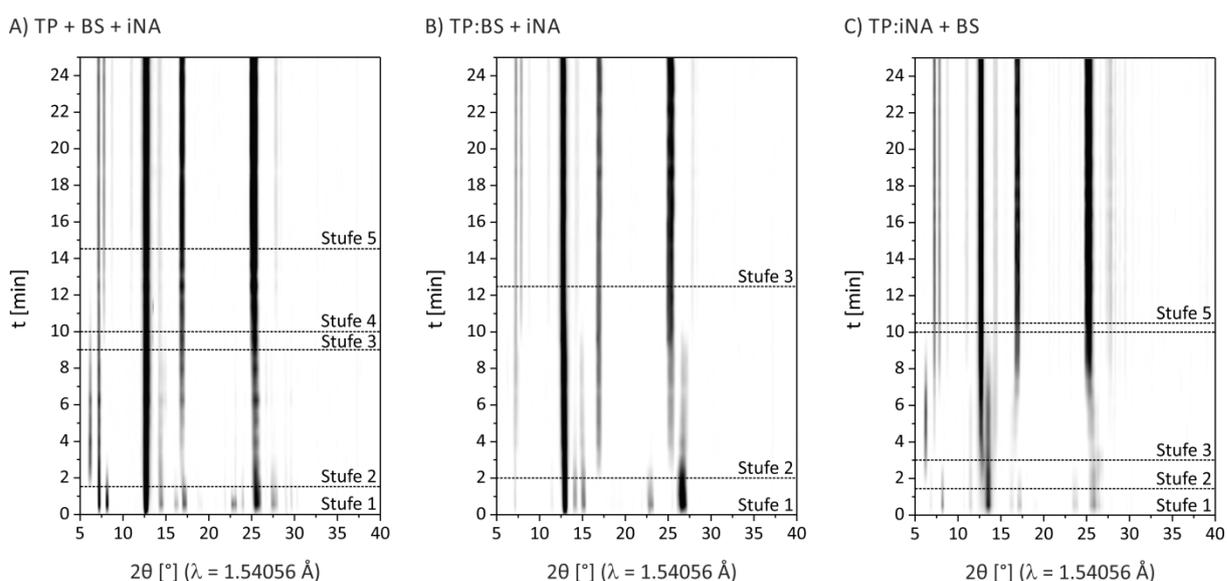


Abbildung 76: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während des Mahlvorgangs von A) Theophyllin (TP), Benzoesäure (BS) und Isonicotinamid (iNA), B) von Isonicotinamid (iNA) mit dem Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristall und C) von Benzoesäure (BS) und dem Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristall.

Theophyllin – Benzamid – Isonicotinamid

Im Modellsystem, welches TP, BA und iNA umfasst, kristallisiert unabhängig von den Ausgangsmaterialien in allen Konkurrenzreaktionen der TP:iNA Cokristall neben reinem BA. Dies impliziert, dass der TP:iNA Cokristall in diesem tertiären System thermo-

dynamisch am stabilsten ist. Nach den von Etter aufgestellten Regeln, ist ein Benzamid:Isonicotinamid (BA:iNA) Cokristall zu erwarten, da BA die stärkste Wasserstoffakzeptorgruppe und iNA die stärkste Säuregruppe beinhaltet. Jedoch konnte weder durch Kristallisation noch auf mechanochemischen Weg ein BA:iNA Cokristall synthetisiert werden.

Der TP:iNA Cokristall ist durch drei verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen charakterisiert. Jedes TP-Molekül wechselwirkt mit zwei iNA-Molekülen. Einerseits bildet TP mit einer Carbonylgruppe und dem sekundären Amin ein $R_2^2(9)$ -Dimer mit der Amidgruppe eines benachbarten iNA-Moleküls. Außerdem wird eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der zweiten Carbonylgruppe von TP und der Aminogruppe eines weiteren iNA-Moleküls ausgebildet, sodass parallel angeordnete Molekülketten entstehen, die über π - π -Wechselwirkungen zusätzlich stabilisiert sind. Die Wasserstoffbrückenbindungen im TP:iNA Cokristall sind deutlich kürzer als die Wechselwirkungen im TP:BA Cokristall, was zu einer effizienteren Packung, einer höheren Dichte ($1.49 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ versus $1.45 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) und einer verbesserten thermischen Stabilität führt.

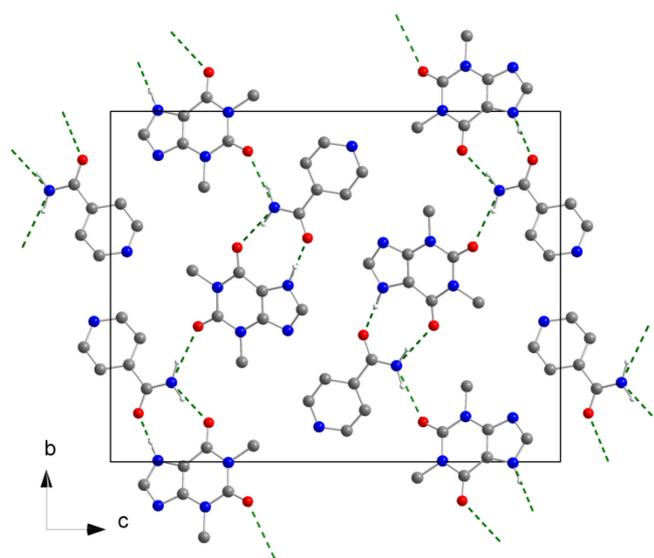


Abbildung 77: Kristallstruktur des Theophyllin:Isonicotinamid Cokristalls entlang der a-Achse. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Die *in situ*-Untersuchung der konkurrierenden Cokristallisation, welche ausgehend von den drei Edukten startet, zeigt wie in Abbildung 78A dargestellt einen kontinuierlichen Reaktionsverlauf ohne detektierbares Zwischenprodukt. Nach einer Mahldauer von 4.0 min startet die Cokristallisation, die nach weiteren 10.5 min beendet ist. Ausgehend vom TP:BA Cokristall und reinem iNA ist die Induktionszeit im Vergleich zur vorherigen

Reaktion 2.0 min länger (Abbildung 78, B), während die Substitutionsreaktion innerhalb eines ähnlichen Zeitintervalls verläuft. Die verlängerte Induktionszeit ist auf die Ausgangsverbindungen zurückzuführen. Da der TP:BA Cokristall gegenüber den reinen Edukten energetisch begünstigt ist, muss mehr mechanische Energie aufgewendet werden, um die Cokristallisationsreaktion zu starten. In der Stabilitätsüberprüfung des TP:iNA Cokristalls wurde dieser mit BA vermahlen. Während der gesamten Mahldauer konnte keine Reaktion beobachtet werden (Abbildung 78, C).

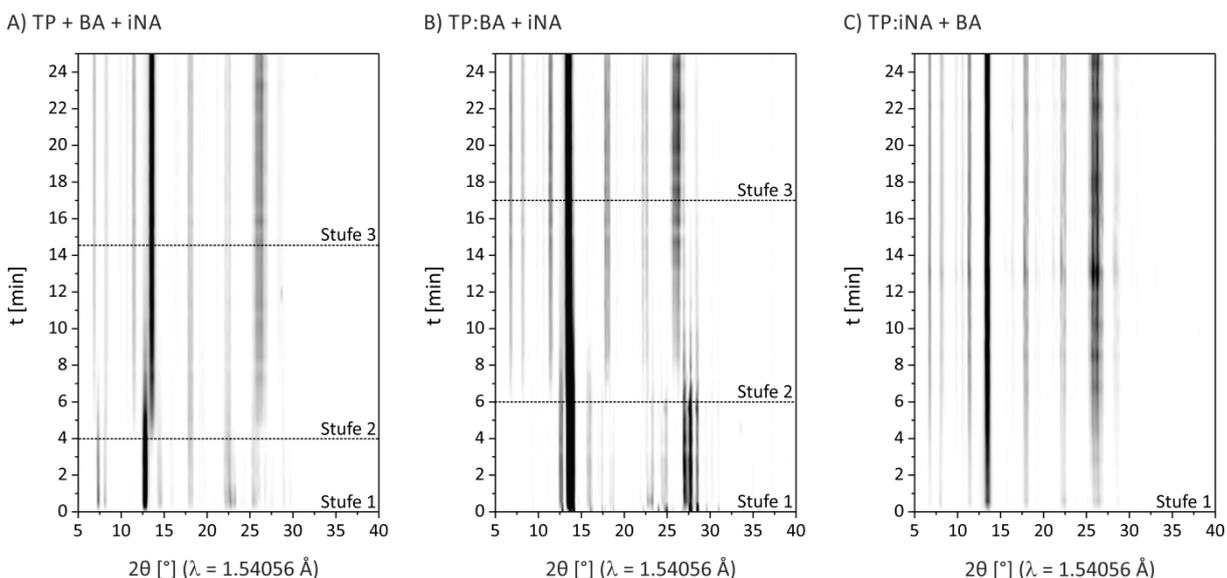


Abbildung 78: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während des Mahlvorgangs von A) Theophyllin (TP), Benzamid (BA) und Isonicotinamid (iNA), B) von Isonicotinamid (iNA) mit dem Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristall und C) von Benzamid (BA) und dem Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristall.

Theophyllin - Benzamid - Benzoessäure

In der konkurrierenden Mahlreaktion von TP, BA und BS, cokristallisiert der Wirkstoff TP mit dem Coformer BA, während BS stabil bleibt. Der TP:BS Cokristall wandelt sich im Mahlprozess mit BA zum TP:BA Cokristall um und BS rekristallisiert. Da der TP:BA Cokristall auch bei der mechanischen Behandlung in Anwesenheit von BS stabil bleibt, kann davon ausgegangen werden, dass der Cokristall von TP mit BA unter mechanochemischen Bedingungen stabiler ist als der TP:BS Cokristall. Da TP ein azides Proton besitzt, ist die Wechselwirkung mit der Base BA gegenüber der Säure BS präferiert.

Nach Etters Regeln wäre ein Cokristall aus den Coformern zu erwarten, da BA die stärkste Base und BS die stärkste Säure in dem System darstellt. Jedoch konnte in diesen Experimenten kein Benzoessäure:Benamid (BS:BA) Cokristall in den entsprechenden

Produkten gefunden werden. Die mechanochemische Reaktion zwischen den beiden reinen Coformern war ebenfalls erfolglos. Obwohl die Kristallstruktur des BS:BA Cokristalls noch nicht gelöst ist, kann dessen Dichte abgeschätzt werden. Diese wird der Dichte der Coformer BA ($1.31 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) und BS ($1.31 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) ähneln.¹⁸²⁻¹⁸³ Basierend auf der deutlich höheren Dichte des TP:BA Cokristalls ($1.45 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) kann geschlossen werden, dass die Moleküle im Cokristall von TP und BA deutlich effizienter als im BS:BA Cokristall gepackt sind, was die höhere Stabilität erklärt.

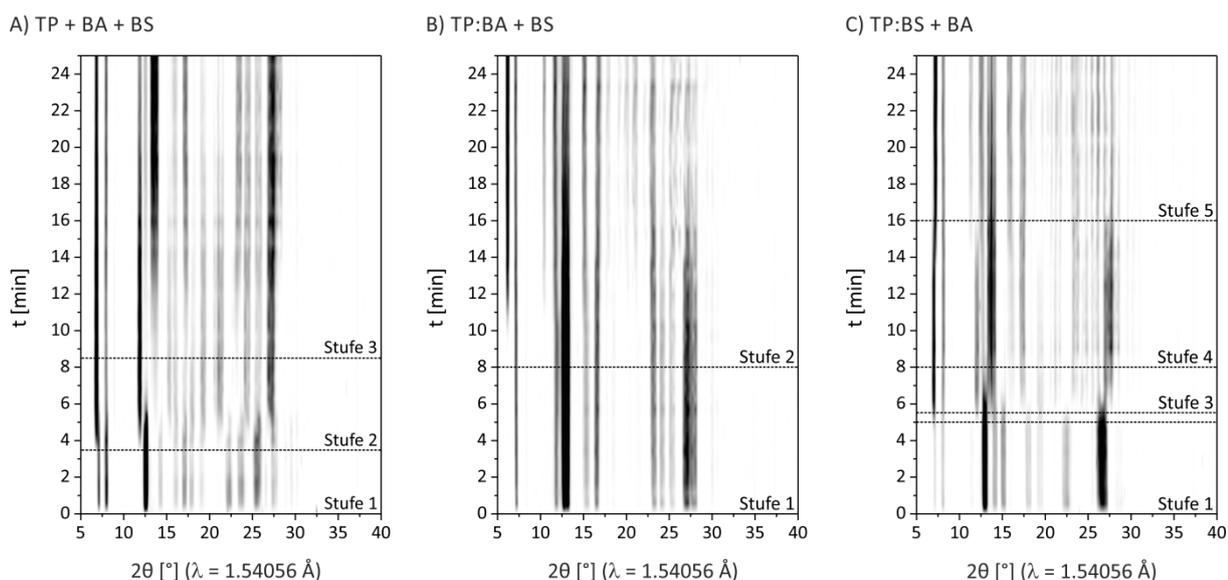


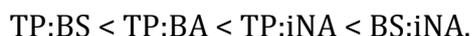
Abbildung 79: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während des Mahlvorgangs von A) Theophyllin (TP), Benzamid (BA) und Benzoesäure (BS), B) von Benzoesäure (BS) mit dem Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristall und C) von Benzamid (BA) und dem Theophyllin:Benzoessäure (TP:BS) Cokristall.

Die *in situ*-Verfolgung der Reaktion einer äquimolaren Mischung aus den Edukten zeigt eine sukzessive Bildung des TP:BA Cokristalls nach 3.5 min (Abbildung 79, A). Simultan entstehen Reflexe, die einer tertiären Phase aus TP, BA und BS zugeordnet werden können. Diese Phase konnte nicht unter trockenen, sondern nur unter LAG-Bedingungen im Stahlbecher dargestellt werden. Dies unterstützt die Idee, dass Polymere in Gegenwart der Reaktanden einen Einfluss auf den Verlauf der mechanochemischen Cokristallisation und somit das Reaktionsprodukt haben können.¹⁸⁶ Das Pulverdiffraktogramm des Reaktionsproduktes aus der konkurrierenden Reaktion zwischen TP, BA und BS beinhaltet einen Reflex bei $2\theta = 11.9^\circ$, der weder auf ein Edukt noch auf einen bekannten Cokristall oder eine polymorphe Form davon zurückgeführt werden kann. Da weder das hochauflösende Diffraktogramm des Produktes noch *ex situ*-Messungen diesen Reflex zeigen, kann angenommen werden, dass dieser Reflex von

einer sehr instabilen Phase hervorgerufen wird, die sich bereits beim Öffnen des Mahlbeckers umwandelt.

In der *in situ*-Mahlreaktion von dem TP:BA Cokristall mit BS beginnt die bereits beschriebene tertiäre Phase aus allen drei Reaktanden nach 8.0 min zu kristallisieren, während die Reflexintensität der Ausgangsverbindungen etwas abnimmt. Die gleichen Produkte entstehen ebenfalls in der Reaktion des TP:BS Cokristalls mit BA. Hierbei kann ein Zwischenprodukt identifiziert werden, welches über den intensiven, jedoch unbekanntem Reflex bei $2\theta = 11.9^\circ$ charakterisiert ist. Wie in Abbildung 79 gezeigt, ist die Induktionszeit der Stabilitätstests (Stufe 1 in B und C) länger als bei der Reaktion, die von einer Mischung der reinen Edukte ausgeht. Dies zeigt wiederum die erhöhte Stabilität der Cokristalle gegenüber den Edukten.

Die Produkte dieser Konkurrenzreaktionen bezüglich des Wirkstoffes TP sind in Abbildung 80 zusammengestellt. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass experimentelle Konkurrenzreaktionen deutliche Hinweise auf die thermodynamische Stabilität von Cokristallen geben können. Hierbei muss das betrachtete System jedoch sorgfältig ausgewählt werden, sodass Substitutionsreaktionen von Coformern nicht durch kinetische Aspekte inhibiert werden und zum thermodynamisch stabilsten Produkt führen. Anhand der erhaltenen Produkte kann die mechanochemische Stabilitätsfolge der Cokristalle aufgestellt werden:



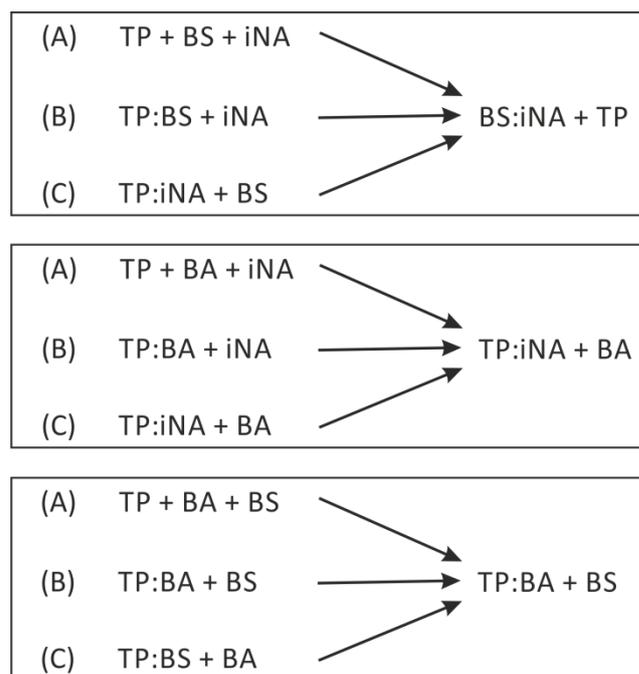


Abbildung 80: Erhaltene Produkte in den konkurrierenden Reaktionen (A) und den Stabilitätstest (B und C) unter trockenen Mahlbedingungen von Theophyllin (TP), Benzamid (BA), Benzoesäure (BS) und Isonicotinamid (iNA).

Die Ergebnisse der Konkurrenzstudien zeigen deutlich, dass die Mechanochemie nicht nur ein geeignetes Werkzeug zur reinen Cokristallsynthese ist, sondern ebenfalls experimentell die kinetische bzw. thermodynamische Stabilität qualitativ bestimmt werden kann. Beide Konkurrenzstudien verdeutlichen, dass die Stabilität eines Cokristalls nicht nur anhand einer einzelnen Reaktion abgeschätzt werden kann. Erst die Durchführung unterschiedlicher Reaktionen bei verschiedenen Ausgangsbedingungen erlaubt eine Evaluation der kinetischen bzw. thermodynamischen Stabilitäten.

4.4 Aktivierungsenergie mechanochemischer Cokristallisierungen

Die *in situ*-Untersuchung der mechanochemischen Cokristallisationen ermöglichen es erstmals, einen Einblick in die Kinetik dieser Reaktionen zu erhalten. Um die kinetischen Aspekte einer Reaktion besser zu verstehen, ist es wichtig, den Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu kennen. Bislang konnte dieser noch nicht eindeutig bestimmt werden. Daher wurde ein experimenteller Aufbau entwickelt, der es ermöglicht, temperaturabhängige *in situ*-Analysen mittels Ramanspektroskopie durchzuführen.

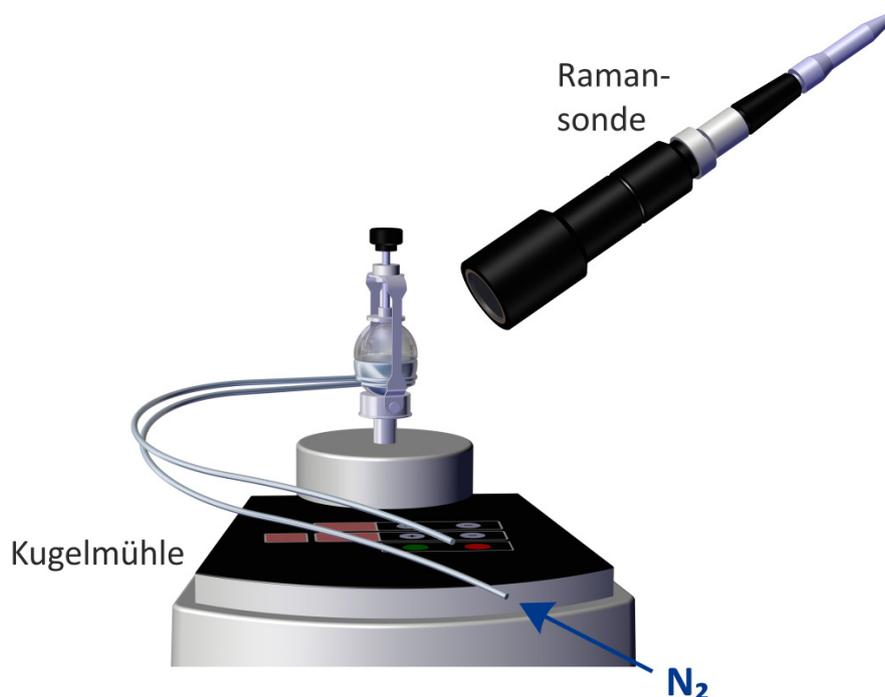


Abbildung 81: Schematischer Aufbau der *in situ*-Verfolgung der mechanochemischen Cokristallisation mit Ibuprofen und Nicotinamid. Der speziell gefertigte Mahlbecher erlaubt eine Temperaturkontrolle des Reaktionsgefäßes.

Der Aufbau (schematisch in Abbildung 81 dargestellt) basiert auf einem kühlbaren Mahlbecher, der aus zwei unterschiedlichen Hälften aufgebaut ist. Das Unterteil des Bechers entspricht einem konventionellen Stahlbecher, an dem eine Kühlspirale angeschweißt wurde, durch die ein Stickstoffstrom geleitet werden kann. Zusätzlich wurde ein Thermoelement am Stahlbecher angebracht, um die Temperatur während des Mahlvorgangs aufzunehmen. Durch die Veränderung des Drucks des Stickstoffstroms, der die Kühlspirale passiert, wurden Temperaturschwankungen kompensiert und die Temperatur des Bechers konnte während des Mahlprozesses auf $\pm 1\text{-}2\text{ K}$ genau kontrolliert werden. Um *in situ*-Ramandaten während der temperaturabhängigen Mahl-

synthese aufzunehmen, wurde die obere Hälfte des Mahlbeckers aus Makrolon® gefertigt. Die Ramanspektren wurden unter den gleichen Bedingungen aufgenommen wie bereits bei den *in situ*-Analysen beschrieben.

Als Modellsystem wurde der mechanochemisch synthetisierbare Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristall herangezogen (Abbildung 82). Dieser Cokristall wurde in der Literatur bereits detailliert untersucht und kann sowohl unter trockenen als auch unter LAG-Bedingungen dargestellt werden.^{83, 100b, 187} Die Cokristallisation von Ibuprofen (Ibu) mit NA ist eine sehr gut geeignete Modellreaktion für Ramanuntersuchungen, da die Ramanbanden der Edukte und der Produkte gut unterscheidbar sind.

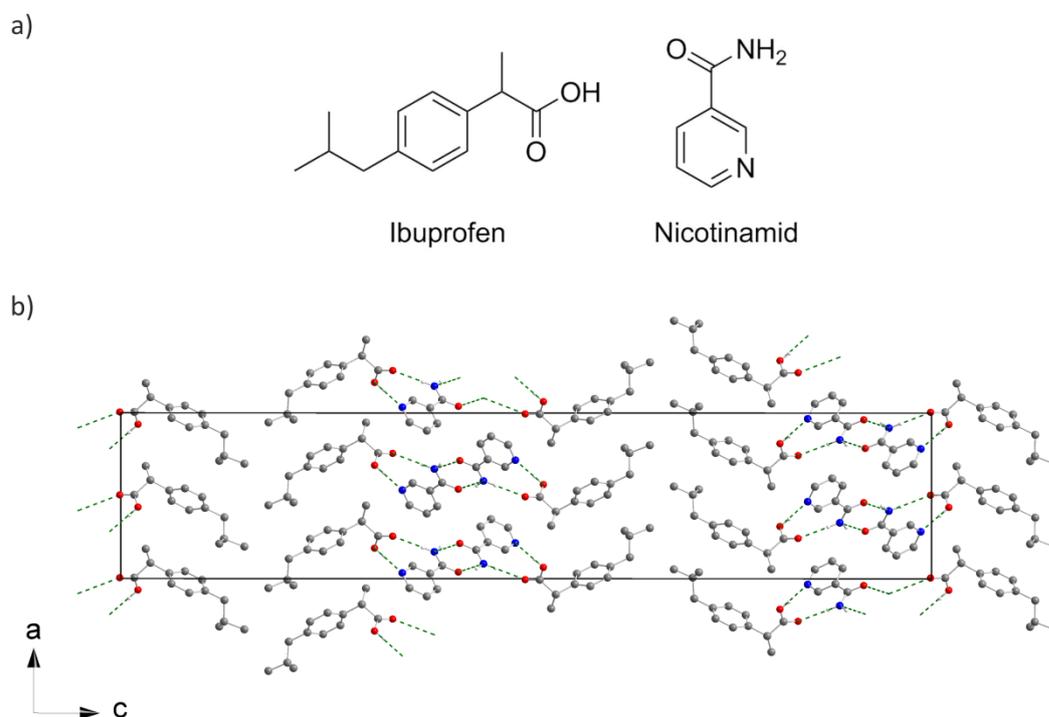


Abbildung 82: a) Molekülstruktur der Edukte Ibuprofen und Nicotinamid und b) Kristallstruktur des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls (CCDC-Code: SODDIZ).^{100b} Wasserstoffatome, die nicht an Wasserstoffbrückenbindungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, werden nicht gezeigt.

Aufgrund der Überlagerung der Ramanspektren der Reaktanden mit dem Spektrum des Makrolon®-Bechers (Abbildung A 49) konnten nicht alle Banden für die Untersuchung genutzt werden. Im Ibu-Spektrum zeigten sich die Signale bei 784 cm^{-1} und bei 820 cm^{-1} als besonders geeignet. Diese Signale können auf die Deformationsschwingung der Carbonylgruppe bzw. C-H-Deformation im aromatischen Ring zurückgeführt werden.¹⁸⁸ Im Spektrum des Coformers NA eignen sich die Ramanbanden der Streckschwingung innerhalb des aromatischen Rings bei 1042 cm^{-1} sowie die Bande der C-N-Streckschwingung der Amidgruppe bei 1391 cm^{-1} für die Verfolgung der Cokristallisation.¹⁸⁹

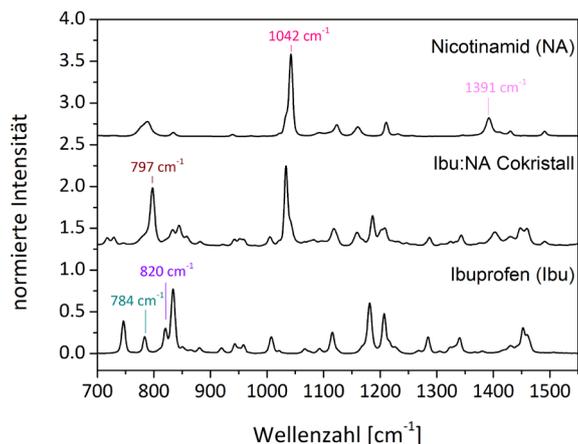


Abbildung 83: Ramanspektren des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls und dessen Edukte. Für die Untersuchungen wurden die Ramanbanden von Ibuprofen (Ibu) bei 784 cm^{-1} und 820 cm^{-1} , die Ramanbanden von Nicotinamid (NA) bei 1042 cm^{-1} und 1391 cm^{-1} sowie die Bande des Cokristalls bei 797 cm^{-1} ausgewählt.

Die zeitabhängige Auftragung der normierten Ramanintensitäten während des mechanochemischen Reaktionsverlaufs in Abbildung 84 zeigt deutlich, dass die Edukte in der Cokristallisation im gleichen Ausmaß abgebaut werden, während das Cokristallprodukt entsteht. Weder die *in situ*-Untersuchungen mittels Ramanspektroskopie noch mittels XRD zeigten eine detektierbare Zwischenstufe (Abbildung A 50).

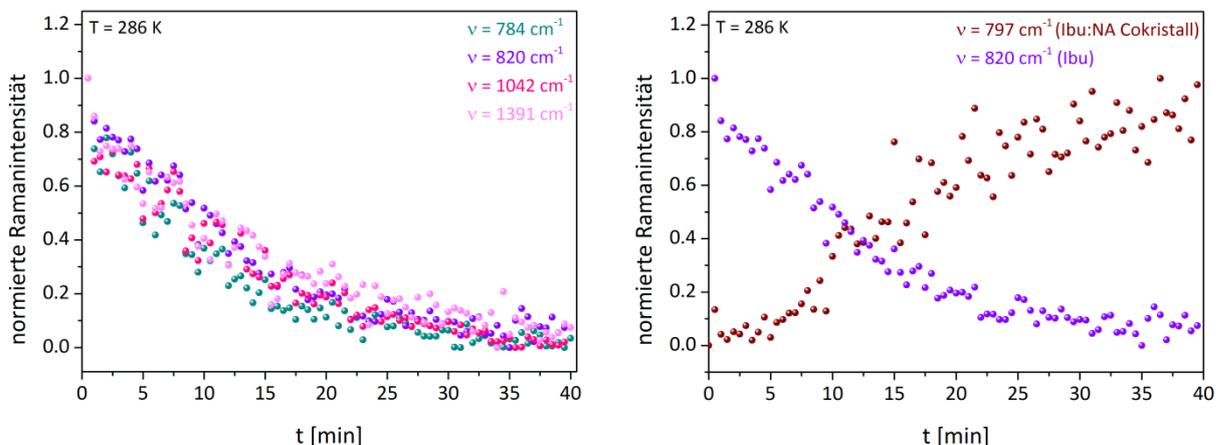


Abbildung 84: Zeitabhängige Ramanintensitäten (normiert) während der mechanochemischen Cokristallisation von Ibuprofen (Ibu) mit Nicotinamid (NA) exemplarisch gezeigt bei 286 K. Vergleich der ausgewählten Banden der Edukte (links) und Vergleich einer Bande des Edukts Ibuprofen (Ibu) mit einer Bande des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls (rechts).

Da die Ramanintensität der Banden proportional zur Konzentration der entsprechenden Reaktanden ist,¹²⁷ können diese für kinetische Betrachtungen herangezogen werden. Die Auftragung der untergrundkorrigierten Intensitäten (Untergrund durch den Mahlbecher) der Ramanbanden bei 784 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} und 1391 cm^{-1} nach dem

Zeitgesetz der ersten Ordnung folgt einem linearen Fit (Abbildung 85, links). Diese Reaktionsordnung wurde bereits von Caira für mechanochemische Cokristallisationen diskutiert.⁷² Die Synthese des Ibu:NA Cokristalls wurde bei sechs verschiedenen Temperaturen untersucht (282 K, 286 K, 290 K, 294 K, 298 K und 302 K), sodass die temperaturabhängigen Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion bestimmt werden konnten (Tabelle A 22). Das Experiment wurde bei jeder Temperatur jeweils sechs Mal durchgeführt. Vor Start des Mahlprozesses wurden die Reaktanden, der Mahlbecher und die Mahlkugeln mehrere Stunden bei der Reaktionstemperatur vorgekühlt, sodass diese Temperatur bereits beim Beginn der Reaktion gewährleistet wurde.

Die in Abbildung 85 (rechts) gegenübergestellten Geschwindigkeitskonstanten, die auf den Ramansignalen bei 820 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} und 1391 cm^{-1} basieren, weisen ähnliche Werte bei gleicher Temperatur auf. Nur die Werte der Geschwindigkeitskonstanten, die aus der Abnahme der Bande bei 784 cm^{-1} bestimmt wurden, sind deutlich größer. Dies ist auf die Überlagerung der Ramanbande von Ibu mit einer NA-Bande zurückzuführen, da die Ramanintensität bei dieser Wellenzahl durch zwei verschiedene Reaktanden hervorgerufen wird. Daher ist die Abnahme des Signals während der mechanochemischen Synthese stärker als die der anderen Signale und es wird ein höherer Wert der Geschwindigkeitskonstanten ermittelt.

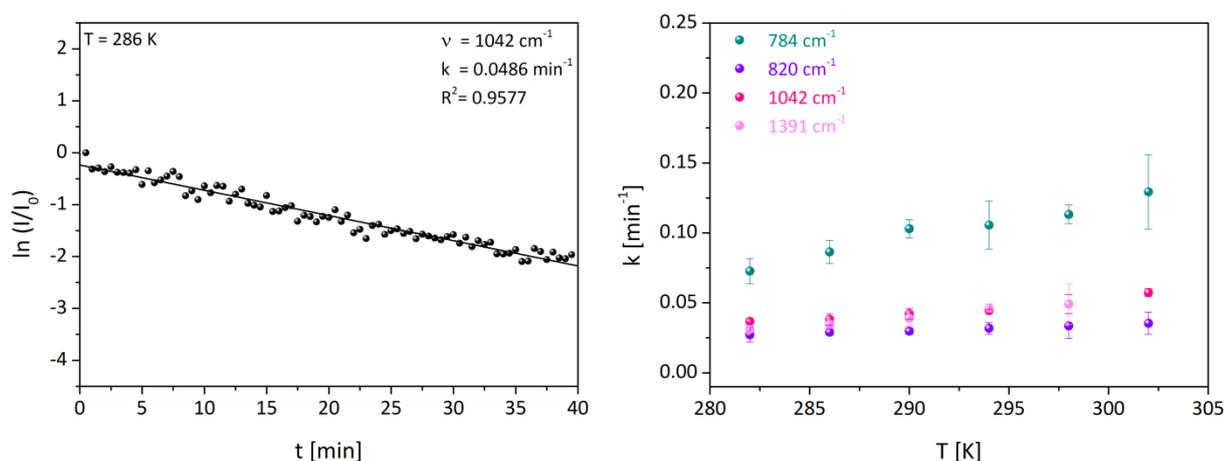


Abbildung 85: Plot der Ramanintensität der Bande bei 1042 cm^{-1} während der Cokristallisation von Ibuprofen und Nicotinamid bei 286 K nach einer Reaktion erster Ordnung (links). Ermittelte temperaturabhängige Geschwindigkeitskonstanten der mechanochemischen Ibuprofen:Nicotinamid Cokristallisation. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

Wie in der Thermochemie zeigt sich das einheitliche Bild, dass mit erhöhter Temperatur der Betrag der Geschwindigkeitskonstanten ansteigen. Dies bedeutet, dass mit erhöhter Umgebungstemperatur die mechanochemische Synthese schneller abläuft. Dieser

direkte Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit wurde bisher in der Literatur nicht diskutiert. Bisher wurde angenommen, dass durch die starke Wärmeentwicklung beim Aufprall der Mahlkugeln während des mechanischen Prozesses die Umgebungstemperatur kaum bzw. gar keinen Einfluss auf die Kinetik der Reaktion hat. In diesem Experiment konnte diese Annahme jedoch widerlegt werden. Wird die Umgebungstemperatur um 16 K erhöht, kann eine Beschleunigung der Reaktion um ca. 50% beobachtet werden.

Anhand dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die mechanochemische Cokristallisation von Ibu und NA mit einem Arrhenius-Plot ausgewertet werden kann.¹⁹⁰ Die von Arrhenius 1889 eingeführte Formel (13) beschreibt den empirischen Zusammenhang zwischen der Temperatur T und der Geschwindigkeitskonstante k einer Reaktion, wobei A den präexponentiellen Faktor, R die universelle Gaskonstante und E_a die Aktivierungsenergie der Reaktion darstellt. Durch mathematische Umformung wird der Arrhenius-Plot (Formel (14)) erhalten, mit dem die Aktivierungsenergie einer Reaktion berechnet werden kann. Aufgrund mangelnder experimenteller Methoden war es bisher nicht möglich, die temperaturabhängigen Geschwindigkeitskonstanten und somit die Aktivierungsenergie einer mechanochemischen Reaktion zu bestimmen.

$$(13) \quad k = A e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

$$(14) \quad \ln(k) = -\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T}\right) + \ln(A) = m \left(\frac{1}{T}\right) + n$$

Die Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten nach Formel (14) ist in Abbildung 86 dargestellt. Der Anstieg m des jeweiligen linearen Fits entspricht hierbei dem negativen Quotienten aus der Aktivierungsenergie der Reaktion und der universellen Gaskonstante. Durch die Ermittlung der jeweiligen Anstiege kann die Aktivierungsenergie der mechanochemischen Synthese des Ibu:NA Cokristalls auf $15 \pm 6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ abgeschätzt werden.

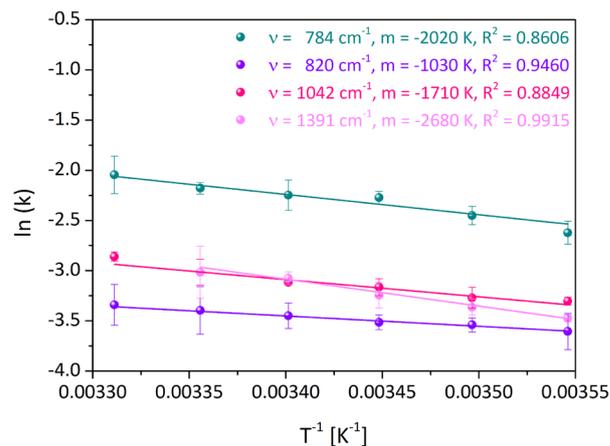


Abbildung 86: Arrhenius-Plots der temperaturabhängigen Geschwindigkeitskonstanten, die basierend auf der Intensitätsabnahme der Ramansignale bei 784 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} und 1391 cm^{-1} ermittelt wurden.

Diese sehr niedrige Aktivierungsbarriere resultiert aus dem Reaktionsverlauf der Synthese. Während einer Cokristallisation werden keine chemischen Bindungen gebrochen oder neu gebildet. Durch die Umsortierung der Moleküle im Kristallgitter bei einer Cokristallisation sind lediglich Wasserstoffbrückenbindungen von Bruch oder Neubildung betroffen, da der Ibu:NA Cokristall nur aus neutralen Molekülen besteht (Ramandaten: Abbildung A 51 und Tabelle A 23).

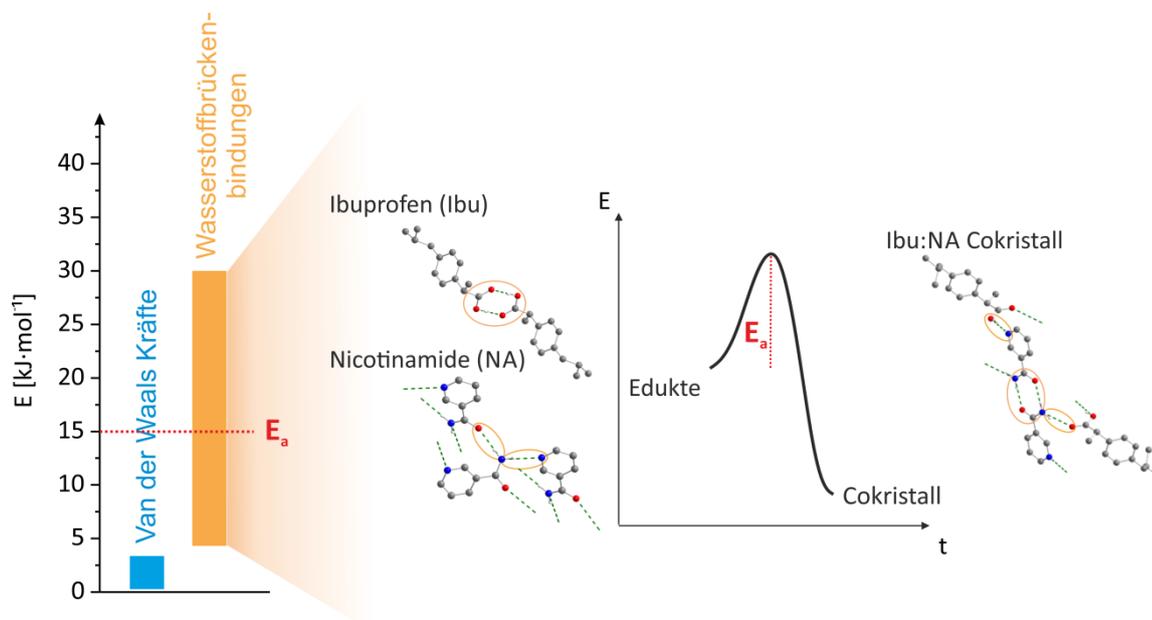


Abbildung 87: Experimentell abgeschätzte Aktivierungsenergie (rot, $15\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) im Kontext von intermolekularen Wechselwirkungen innerhalb molekularer Kristalle (links) und Struktur motive der Reaktanden und des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an Wasserstoffbrückenbindungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, werden nicht gezeigt.

Im Ibu:NA Cokristall entsteht während der Synthese ein $R_2^2(8)$ -Homodimer zwischen den Amidgruppen zweier NA-Moleküle. Jedes NA-Molekül bildet über das andere Proton der Aminogruppe eine weitere Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylgruppe eines Ibu-Moleküls. Die Wechselwirkung der Säuregruppe von Ibu mit dem Pyridinstickstoffatom von NA stabilisiert den Cokristall zusätzlich (Abbildung 87). Alle beschriebenen Wechselwirkungen werden im Cokristallisationsprozess neu gebildet, während die Wasserstoffbrückenbindungen im Kristallgitter der Reaktanden aufgebrochen werden müssen. Typischerweise weisen Wasserstoffbrückenbindungen eine Bindungsenergie von 4-30 kJ·mol⁻¹ auf.¹⁹¹ Für ein $R_2^2(8)$ -Homodimer von Korksäure konnte eine Bildungsenthalpie von 15 kJ·mol⁻¹ berechnet werden.¹⁹² Da Ibu ebenfalls ein Kohlenstoffrückrat ohne Heteroatome aufweist, kann angenommen werden, dass das Homodimer im reinen Ibu-Kristall eine ähnliche Bildungsenthalpie annimmt. Da in reinem NA stabilisieren anstelle von Dimeren nur einzelne Wasserstoffbrückenbindungen die Kristallstruktur, kann von geringeren Bildungsenthalpien für diese Wechselwirkungen ausgegangen werden.

Der Vergleich mit den berechneten Enthalpien verdeutlicht, dass die experimentelle Abschätzung der Aktivierungsenergie des mechanochemischen Cokristallisationsprozesses zu einem realistischen Wert führt. Obwohl die Theorie von Arrhenius nicht für Festkörperreaktionen entwickelt wurde, zeigt dieses Experiment, dass diese Form der kinetischen Auswertung auch auf den mechanochemischen Prozess anwendbar ist. Erstmals konnte somit der direkte Temperatureinfluss auf die Geschwindigkeit einer mechanochemischen Reaktion ermittelt werden, was die Abschätzung einer Aktivierungsenergie ermöglichte.

4.5 Zusammenfassende Diskussion

Das bisherige Verständnis über mechanochemische Prozesse war vor allem daher begrenzt, dass die Synthesewege aufgrund der experimentellen Aufbauten unbekannt waren. Anhand verschiedener Experimente können in dieser Arbeit jedoch Rückschlüsse auf den Ablauf mechanochemischer Prozesse gezogen werden. Die ersten *in situ*-Untersuchungen mittels Röntgenpulverdiffraktometrie und Ramanspektroskopie dieser Reaktionen ermöglichten es, den Reaktionsverlauf in der Kugelmühle nachzuvollziehen. Durch die systematische Entwicklung von Reaktionen mit jeweils drei konkurrierenden Edukten konnten eindeutige Hinweise auf die thermodynamischen und kinetischen Stabilitäten verschiedener Reaktanden erhalten werden. Zusätzlich zeigt die Bestimmung der Aktivierungsenergie einer mechanochemischen Reaktion den direkten Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit.



Analyse von Reaktionsverläufen

Abbildung 88: Schematische Darstellung der *in situ*-Untersuchung der Reaktionsverläufe.

Für die entwickelten Experimente wurden Cokristalle als Modellsysteme gewählt, da diese durch eine detaillierte Charakterisierung vollständig in Struktur und Eigenschaften beschrieben werden können. Die *in situ*-Untersuchungen zeigen erstmals die mechanochemischen Reaktionsverläufe verschiedener pharmazeutischer Cokristalle (Abbildung 88), die in drei primäre Stufen eingeteilt werden können: 1) die Induktionsphase, in der ausschließlich Signale der Edukte detektiert werden, 2) die eigentliche Reaktionsphase, die auch über Zwischenstufen ablaufen kann und 3) die Produktphase, in der nur Produktsignale zu beobachten sind.

Der Vergleich der Reaktionswege der verschiedenen Cokristalle, die sich lediglich im Coformer unterscheiden, zeigt vor allem Unterschiede im zeitlichen Ablauf der drei beschriebenen Stufen. Da der zu cokristallisierende Wirkstoff sowie die Reaktionsparameter in den Reaktionen gleich sind, können die zeitlichen Unterschiede auf die Stabilität der Coformer zurückgeführt werden. Je stabiler ein Coformer ist, desto länger ist die Induktionsphase. Es wird mehr Energie benötigt, um das Kristallgitter des Reaktanden abzubauen.

Die Ergebnisse der *in situ*-Untersuchung der mechanochemischen Cokristallisationen stützen ebenfalls die bisher in der Literatur beschriebene Annahme, dass die Reaktionen über eine nicht-kristalline Phase ablaufen. Bisher werden die Reaktion über die Dampfphase, eine amorphe Zwischenstufe oder eine eutektische Schmelze diskutiert.¹¹⁰ Besonders deutlich zeigen die Modellcokristallisationen von Theobromin mit Oxalsäure-Dihydrat und Theophyllin mit Benzamid (unter Zusatz von Acetonitril) die Abnahme von Reflexintensitäten im Verlauf der Mahlreaktion. Dies suggeriert, dass ein Teil des Reaktionsgemisches nicht kristallin vorliegt. Sowohl Theobromin, Theophyllin als auch die beiden Coformer weisen keinen signifikanten Dampfdruck auf. Daher kann von einer Reaktion über die Dampfphase abgesehen werden. Weitere *ex situ*-Untersuchungen konnten eine eutektische Schmelze als Zwischenstufe ausschließen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Cokristallisation der beschriebenen Modellsysteme über einen amorphen Zustand verläuft. Dieser Reaktionsweg ist aufgrund der ähnlichen Coformer für die Reaktionsverläufe der betrachteten Koffein-, Theobromin- und Theophyllin-Cokristalle am wahrscheinlichsten.

Am Beispiel des Theophyllin:Benzamid Cokristalls (Form I) konnte mit der Aufklärung der Syntheseverläufe ebenfalls die Rolle des Lösungsmittels in der lösungsmittelvermittelten Mahlsynthese näher untersucht werden. Bisher wurde davon ausgegangen, dass die Zugabe eines geringen Lösungsmittelvolumens die Reaktionsgeschwindigkeit der Cokristallisation erhöht.⁵⁶ Wird Theophyllin mit Benzamid unter trockenen Bedingungen vermahlen, dauert die eigentliche Cokristallisation genauso lange wie unter Zusatz von *n*-Pentan. Jedoch ist die Induktionszeit in Anwesenheit des Lösungsmittels deutlich kürzer als die unter trockenen Mahlbedingungen. Dies verdeutlicht, dass die Zugabe eines Lösungsmittels nicht unbedingt die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen muss, sondern auch die Induktionszeit verkürzen kann.

Die Bedeutung des zur Mahlsynthese hinzugegebenen Lösungsmittels wurde bei der Untersuchung der polymorphen Cokristalle von Theophyllin und Benzamid sowie Koffein und Anthranilsäure gezeigt. Bereits geringe Volumina eines Lösungsmittels können entscheiden, welche polymorphe Form gebildet wird. Werden vor der Mahlsynthese anstelle eines Lösungsmittels geringe Mengen einer Cokristallmodifikation zum Reaktionsgemisch gegeben, kann das polymorphe Produkt ebenfalls kontrolliert werden. Dies zeigt, dass der mechanochemische Kristallisationsprozess dem in Lösung

ähnlicher ist als bisher angenommen. Bereits Keime reichen aus, um die Kristallisation zu steuern.

Diese Annahme wird von den *in situ*-Untersuchungen des Reaktionsverlaufes des Theophyllin:Benamid Cokristalls (Form II) unterstützt. Zunächst wird die kinetisch favorisierte Form gebildet, die sich daraufhin in den thermodynamisch stabilen Polymorph umwandelt. Es können daher Parallelen zum Ostwald-Reifungsprozess gezogen werden, da die instabilen Partikel während des Mahlprozesses zugunsten der stabileren zerfallen. Die Verfolgung dieser Cokristallisation zeigt ebenfalls das große Potenzial der *in situ*-Experimente, da anhand der Reaktionsverläufe eindeutige Hinweise auf die kinetisch favorisierte bzw. thermodynamisch stabile Form einer polymorphen Verbindungen erhalten werden können.

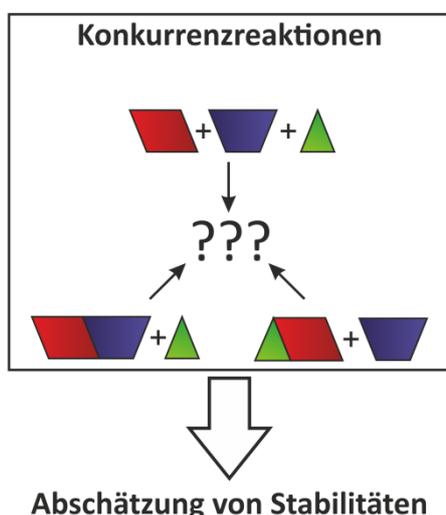


Abbildung 89: Schematische Darstellung der Durchführung von Konkurrenzreaktionen zur Evaluation der thermodynamischen und kinetischen Stabilitäten von Cokristallen.

Soll die thermodynamische Stabilität eines Cokristalls gegenüber anderer Cokristalle abgeschätzt werden, ist die Untersuchung von Konkurrenzreaktionen ein ergiebiger Ansatz, dies experimentell zu bestimmen (Abbildung 89). Eine kinetische Inhibierung muss für diese Reaktion ausgeschlossen sein.

Bei der Untersuchung der Stabilität des Theobromin:Anthranilsäure Cokristalls wurden die sterische Hinderung der Moleküle, die Stabilität der Reaktanden oder das Fehlen einer flüssigen Phase als kinetische, inhibierende Faktoren identifiziert. Unter Eliminierung dieser Faktoren wie bei dem System um Theophyllin (mit Benzoessäure, Benamid und

Isonicotinamid) kann die Durchführung von Konkurrenzstudien zu einer thermodynamischen Auswertung führen. Die Ergebnisse beider durchgeführten Konkurrenzstudien zeigen, dass die mechanochemischen Cokristallisationsprozesse unter den gleichen thermodynamischen und kinetischen Aspekten ablaufen wie in der lösungsmittelbasierten Synthese.

Um weitere Einblicke in die Kinetik mechanochemischer Reaktionen zu erhalten, wurden Mahlsynthesen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen durchgeführt (Abbildung 90). Die Aufnahme von *in situ*-Ramanspektren während der Cokristallisationsreaktion von Ibuprofen und Nicotinamid ermöglichte die Bestimmung

von temperaturabhängigen Geschwindigkeitskonstanten. Hierbei konnte beobachtet werden, dass wie bei der thermisch induzierten Chemie die mechanochemische Cokristallisation bei einer Erhöhung der Umgebungstemperatur beschleunigt wird. Bislang wurde diskutiert, dass die Umgebungstemperatur kaum bis gar keinen Einfluss auf die Reaktion nimmt. Dies beruht auf der Hypothese, dass während des Mahlprozesses beispielsweise beim Aufprall der Kugeln auf die Becherwand solch hohe, lokale Temperaturen entstehen, sodass Änderungen in der Umgebungstemperatur vernachlässigbar sind.^{16, 54} Die erhaltenen Ergebnisse aus den temperaturabhängigen Messungen verdeutlichen jedoch, dass bereits ein geringer Temperaturanstieg um 15 K einen signifikanten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der mechanochemischen Cokristallisation hat.

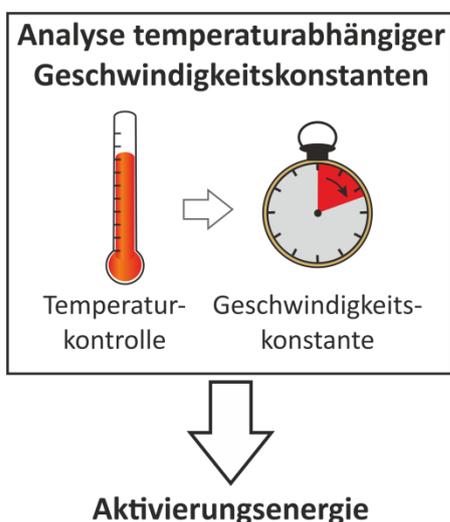


Abbildung 90: Schematische Darstellung der temperaturabhängigen Untersuchung mechanochemischer Cokristallisationen zur Ermittlung der Aktivierungsenergie der Reaktion.

Reaktionen in Lösung Anwendung.¹⁹³ Jedoch zeigen die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse, dass der mechanochemische Prozess dieser Modellreaktion ebenfalls mit der Arrhenius-Gleichung beschrieben werden kann. Somit kann angenommen werden, dass diese mechanochemische Reaktion lediglich durch eine mechanische Aktivierung hervorgerufen wird. Verknüpft mit dem Ergebnis, dass die untersuchten Modellsysteme aus einer amorphen Zwischenstufe entstehen, kann geschlussfolgert werden, dass bei der mechanochemischen Cokristallisation ähnliche Prozesse ablaufen wie bei einer Reaktion bzw. Kristallisation in Lösung. Das Einbringen der mechanischen Energie führt zu einer Umwandlung der Reaktanden in den amorphen Zustand, die daraufhin aus

Durch die Anwendung der Arrhenius-Gleichung konnte die Aktivierungsenergie für den mechanochemischen Cokristallisationsprozess von Ibuprofen und Nicotinamid auf $15 \pm 6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ abgeschätzt werden. Da bei einer Cokristallisation ausschließlich Wasserstoffbrückenbindungen gebrochen und neu gebildet werden, kann der ermittelte Wert als realistisch angesehen werden. Der Vergleich mit theoretischen Daten unterstützt diese Annahme.

Die Arrhenius-Gleichung wurde nicht für mechanochemische Prozesse entwickelt und fand bislang nur für Gasphasenreaktionen oder

diesem zum mechanochemischen Produkt kristallisieren (Abbildung 91). Die Prozesse der Amorphisierung und der Kristallisation erfolgen simultan. Da jedoch das Produkt energetisch begünstigt ist, erfolgt die Kristallisation zum Produkt und nicht die Rekristallisation der Edukten.

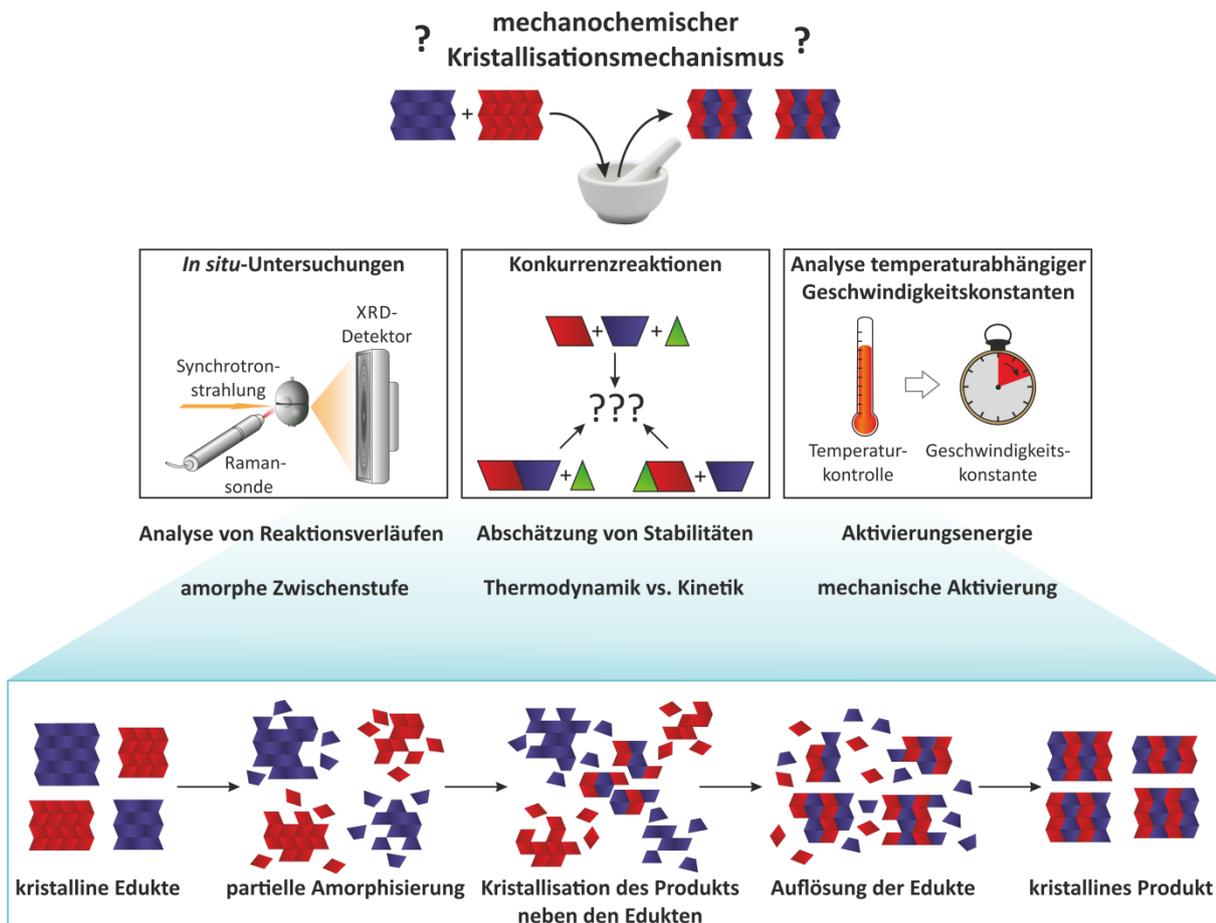


Abbildung 91: Methodisch-experimenteller Zugang zur Beschreibung einer mechanochemischen Kristallisation.

5 Zusammenfassung

Die Mechanochemie hat sich in den letzten Dekaden zu einer vielfältigen und intensiv genutzten Synthesemethode mit einem hohen Potenzial entwickelt. Dieses Potenzial begründet sich vorrangig in den zahlreichen Vorteilen gegenüber anderer Synthesemethoden wie beispielsweise der hohen Effektivität oder der Vermeidung von Lösungsmitteln. Aufgrund des experimentellen Aufbaus ist es jedoch sehr schwierig, die Reaktionswege während des Mahlprozesses zu verstehen, was die zielgerichtete Entwicklung neuer mechanochemischer Synthesen erschwerte.

Diese Arbeit schafft tiefgreifende Einblicke in mechanochemische Synthesen und ebnet den Weg, die dabei ablaufenden Prozesse vollständig zu erfassen. Es wurden drei verschiedene Strategien gewählt, um neue Erkenntnisse über die Reaktionen während des Mahlprozesses zu erhalten: 1) die *in situ*-Untersuchung der Reaktionsverläufe sowie die Variation der Syntheseparameter bei polymorphen Verbindungen, 2) die Durchführung von Konkurrenzreaktionen und 3) die quantitative Abschätzung der Aktivierungsenergie. Eine detaillierte Charakterisierung der gewählten Modellsysteme geht der jeweiligen Untersuchung der mechanochemischen Synthese voraus, um diese im vollen Umfang erfassen zu können. Hierbei wurden als Modellsysteme Cokristalle gewählt, da bei dieser Materialklasse die mechanochemische Synthese bereits gut etabliert ist.

Die erstmalige Aufklärung der Reaktionsverläufe mittels *in situ*-Untersuchung legt den Grundstein für das Verständnis mechanochemischer Reaktionen. Basierend auf diesen Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Induktionszeit von der mechanischen Stabilität der Eduktkristalle abhängig ist. Offensichtlich bilden sich die betrachteten Cokristalle in der Mahlsynthese aus einem nicht-kristallinen, amorphen Übergangszustand. Die Auswahl von gut abgestimmten Experimenten hinsichtlich polymorpher Cokristalle erlaubte das Fazit, dass die Kristallisation während des Mahlvorgangs unter ähnlichen Aspekten abläuft wie eine Kristallisation aus Lösung.

Um weitere Erkenntnisse über die kinetischen und thermodynamischen Faktoren von mechanochemischen Cokristallisationsprozessen zu gewinnen, wurden Konkurrenzreaktionen durchgeführt. Hierbei wurden jeweils drei konkurrierende Reaktanden vorgelegt und das mechanochemische Produkt evaluiert. Die Durchführung dieser Reaktionen verdeutlicht, dass Hinweise auf die relativen thermodynamischen

Stabilitäten von Cokristallen erhalten werden können, sofern eine kinetische Inhibierung vermieden wird. Wird dies jedoch beachtet, stellen Konkurrenzreaktionen ein gutes Werkzeug dar, um die Stabilität von Cokristallen unter mechanochemischen Bedingungen zu vergleichen.

Ein wichtiger Schlüsselaspekt in der Theorie von chemischen Reaktionen ist die Aktivierungsenergie. Mittels *in situ*-Analysen der mechanochemischen Cokristallisation von Ibuprofen mit Nicotinamid bei verschiedenen Umgebungstemperaturen konnte in dieser Arbeit die Aktivierungsenergie für diese Reaktion quantitativ abgeschätzt werden. Daher muss der entscheidende Faktor bei der mechanochemischen Cokristallisation die mechanische Aktivierung der Reaktanden sein. Das Einbringen von mechanischer Energie führt zur Amorphisierung der Reaktanden, die aus dem nicht-kristallinen Zustand zum Produkt kristallisieren. Da eine Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass diese Kristallisation unter thermochemischen Aspekten abläuft.

Basierend auf den in dieser Arbeit erhaltenen Erkenntnissen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass mechanochemische Kristallisationen ähnlich wie in Lösung ablaufen. Erst erfolgt der Übergang der Edukte in einen nicht-kristallinen Zustand. Innerhalb der Mahlsynthese ist dies die Amorphisierung, während dies bei der Kristallisation aus Lösung die Solvatisierung darstellt. Aus diesem Zustand kristallisiert daraufhin das Produkt, wobei die Ergebnisse zeigen, dass bei beiden Ansätzen ähnliche Prozesse zum Tragen kommen.

Durch diese Arbeit konnten neue, tiefgreifende Einblicke in Prozesse während der Mahlsynthese erhalten werden, die den Weg zur vollständigen Beschreibung mechanochemischer Reaktionen eröffnet.

6 Literaturverzeichnis

1. Takacs, L., *J. Miner. Met. Mater. Soc.* **2000**, *52*, 12-13.
2. Takacs, L., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649-7659.
3. (a) Faraday, M., *Q. J. Sci., Lit., Arts* **1820**, *8*, 374-376; (b) Lea, M. C., *Brit. J. Phot.* **1866**, *13*, 84; (c) Lea, M. C., *Am. J. Sci.* **1893**, *145*, 413-420.
4. Ostwald, W., *Handbuch der allgemeinen Chemie*. 1st ed.; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1919**.
5. Fischer, F.; Emmerling, F., *Nachr. Chem.* **2016**, *64*, 509-513.
6. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D.; Hyett, G.; Jones, W., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413-447.
7. (a) Lommerse, J. P. M.; Motherwell, W. D. S.; Ammon, H. L.; Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A.; Hofmann, D. W. M.; Leusen, F. J. J.; Mooij, W. T. M.; Price, S. L.; Schweizer, B.; Schmidt, M. U.; van Eijck, B. P.; Verwer, P.; Williams, D. E., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, *56*, 697-714; (b) Motherwell, W. D. S.; Ammon, H. L.; Dunitz, J. D.; Dzyabchenko, A.; Erk, P.; Gavezzotti, A.; Hofmann, D. W. M.; Leusen, F. J. J.; Lommerse, J. P. M.; Mooij, W. T. M.; Price, S. L.; Scheraga, H.; Schweizer, B.; Schmidt, M. U.; van Eijck, B. P.; Verwer, P.; Williams, D. E., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *58*, 647-661; (c) Day, G. M.; Motherwell, W. D. S.; Ammon, H. L.; Boerrigter, S. X. M.; Della Valle, R. G.; Venuti, E.; Dzyabchenko, A.; Dunitz, J. D.; Schweizer, B.; van Eijck, B. P.; Erk, P.; Facelli, J. C.; Bazterra, V. E.; Ferraro, M. B.; Hofmann, D. W. M.; Leusen, F. J. J.; Liang, C.; Pantelides, C. C.; Karamertzanis, P. G.; Price, S. L.; Lewis, T. C.; Nowell, H.; Torrisi, A.; Scheraga, H. A.; Arnautova, Y. A.; Schmidt, M. U.; Verwer, P., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2005**, *61*, 511-527.
8. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*. 2nd (the "Gold Book") ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, **1997**.
9. Heinicke, G.; Hennig, H. P.; Linke, E.; Steinike, U.; Thiessen, K. P.; Meyer, K., *Tribochemistry*. Akademie-Verlag: Berlin, **1984**; Vol. 19, p 1424-1424.
10. Smekal, A., *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 224-225.
11. Takacs, L., *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 81-84.
12. Spring, W., *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*. Académie royale de médecine de Belgique.: Brüssel, **1880**; Vol. 49, p 323.
13. Ling, A. R.; Baker, J. L., *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, *63*, 1314-1327.
14. Lynch, A. J.; Rowland, C. A., *The history of grinding*. Society of Mining, Metallurgy and Exploration, Inc.: Littleton, **2005**.
15. (a) Boldyrev, V. V.; Avvakumo, E. G.; Gusev, G. M., *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1969**, *184*, 119-121; (b) Boldyrev, V. V., *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 177; (c) Thiessen, P. A.; Meyer, K.; Meyer, H., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1963**, *323*, 57-64; (d) Thiessen, P. A., *Z. Chem.* **1965**, *5*, 162-171; (e) Baláž, P.; Achimovičová, M.; Baláž, M.; Billik, P.; Cherkezova-Zheleva, Z.; Criado, J. M.; Delogu, F.; Dutková, E.; Gaffet, E.; Gotor, F. J., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7571-7637.
16. Thiessen, P. A.; Meyer, K.; Heinicke, G., *Grundlagen der Tribochemie*. Akademie-Verlag: Berlin, **1967**.
17. Ralphs, K.; Hardacre, C.; James, S. L., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7701-7718.
18. (a) Urakaev, F. K.; Boldyrev, V., *Russ. J. Phys. Chem.* **2005**, *79*, 563-572; (b) Smolyakov, V.; Lapshin, O.; Boldyrev, V., *Int. J. Self-Propag. High-Temp. Synth.* **2008**, *17*, 20-29.
19. (a) Etter, M.; Frankenbach, G.; Bernstein, J., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3617-3620; (b) Mikhailenko, M. A.; Shakhtshneider, T. P.; Boldyrev, V. V., *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5435-5439; (c) Bruckmann, A.; Krebs, A.; Bolm, C., *Green Chem.* **2008**, *10*, 1131-1141; (d) Trotzki, R.; Hoffmann, M. M.; Ondruschka, B., *Green Chem.* **2008**, *10*, 767-772.
20. Šepelák, V.; Düvel, A.; Wilkening, M.; Becker, K.-D.; Heitjans, P., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7507-7520.

21. (a) Trasi, N. S.; Byrn, S. R., *Aaps Pharmscitech* **2012**, *13*, 772-784; (b) Desprez, S.; Descamps, M., *J. Non-Cryst. Solids* **2006**, *352*, 4480-4485; (c) Hancock, B. C.; Parks, M., *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 397-404.
22. Baláž, P., Mechanochemistry and Nanoscience. In *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2008**; S. 1-102.
23. Friščić, T., Metal-Organic Frameworks: Mechanochemical Synthesis Strategies. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd: New York, **2011**.
24. Boldyrev, V., *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.* **1986**, *52*, 400-417.
25. Burmeister, C. F.; Kwade, A., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7660-7667.
26. Fokina, E. L.; Budim, N. I.; Kochnev, V. G.; Chernik, G. G., *J. Mater. Sci.* **39**, 5217-5221.
27. Suryanarayana, C., *Prog. Mater. Sci.* **2001**, *46*, 1-184.
28. (a) Ogino, Y.; Yamasaki, T.; Miki, M.; Atsumi, N.; Yoshioka, K., *Scr. Metall. Mater.* **1993**, *28*, 967-971; (b) Chin, Z.-H.; Perng, T.-P., *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 2380-2382.
29. Mitsuishi, M.; Ueda, K.; Kimura, F., *Manufacturing Systems and Technologies for the New Frontier: The 41st CIRP Conference on Manufacturing Systems May 26-28, 2008, Tokyo, Japan*. Springer Science & Business Media: London, **2008**.
30. (a) Fernández-Bertran, J. F., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 581-586; (b) Dushkin, A. V., *Chem. Sustainable Dev.* **2004**, *12*, 251-273.
31. (a) Karolus, M.; Jartych, E.; Oleszak, D., *Acta Phys. Pol., A* **2002**, *102*, 253-258; (b) Kim, K. J.; Sumiyama, K.; Suzuki, K., *J. Magn. Magn. Mater.* **1995**, *140*, 49-50.
32. Mushove, T.; Chikwanda, H. K.; Machio, C.; Ndlovu, S., *Mater. Sci. Forum* **2009**, *618*, 517-520.
33. Farahbakhsh, I.; Tabaian, S. H.; Vahdati, J., *Adv. Mater. Res.* **2009**, *83*, 36-40.
34. Ye, G.; Troczynski, T., *J. Am. Ceram. Soc.* **2007**, *90*, 287-290.
35. Čeliković, A.; Kandić, L.; Zdujić, M.; Uskoković, D., *Mater. Sci. Forum* **2007**, *555*, 279-284.
36. Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753-3760.
37. Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318-9321.
38. Gerard, E.; Sahin, H.; Encinas, A.; Bräse, S., *Synlett* **2008**, *17*, 2702-2704.
39. Mack, J.; Shumba, M., *Green Chem.* **2007**, *9*, 328-330.
40. Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6244-6245.
41. Gao, J.; Wang, G.-W., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2955-2958.
42. Wang, G.-W.; Komatsu, K.; Murata, Y.; Shiro, M., *Nature* **1997**, *387*, 583-586.
43. (a) Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J., *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821-1825; (b) Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B., *Green Chem.* **2010**, *12*, 985-991.
44. Nielsen, S. F.; Peters, D.; Axelsson, O., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3501-3509.
45. Tullberg, E.; Peters, D.; Frejd, T., *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3778-3781.
46. Pichon, A.; Lazuen-Garay, A.; James, S. L., *CrystEngComm* **2006**, *8*, 211-214.
47. (a) Klimakow, M.; Klobes, P.; Thünemann, A. F.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 5216-5221; (b) Min Wang, Q.; Shen, D.; Bülow, M.; Ling Lau, M.; Deng, S.; Fitch, F. R.; Lemcoff, N. O.; Semanscin, J., *Microporous Mesoporous Mater.* **2002**, *55*, 217-230.
48. (a) Butyagin, P. Y., *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 901-915; (b) Smolyakov, V. K.; Lapshin, O. V.; Boldyrev, V. V., *Int. J. Self-Propag. High-Temp. Synth.* **2007**, *16*, 1-11; (c) Smolyakov, V. K.; Lapshin, O. V.; Boldyrev, V. V., *Int. J. Self-Propag. High-Temp. Synth.* **2008**, *17*, 20-29.
49. Boldyreva, E., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7719-7738.
50. (a) Boldyreva, E. V.; Shakhtshneider, T. P.; Vasilchenko, M. A.; Ahsbahs, H.; Uchtmann, H., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2000**, *56*, 299-309; (b) Boldyreva, E. V.; Shakhtshneider, T. P.; Ahsbahs, H.; Sowa, H.; Uchtmann, H., *J. Therm. Anal. Calorim.* **2002**, *68*, 437-452.
51. Hoffmann, U.; Horst, C.; Kunz, U., Reactive Comminution. In *Integrated Chemical Processes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: New York, **2005**; S. 407-436.

52. Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M. R., *CrystEngComm* **2005**, *7*, 402-410.
53. (a) Kitaigorodsky, A., *Molecular crystals and molecules*. Academic Press: New York, **1973**;
(b) Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7638-7648.
54. (a) Bowden, F. P.; Yoffe, A. D., *The Initiation and Growth of Explosion in Liquids and Solids*. CUP Archive: Cambridge, **1952**; (b) Bowden, F. P.; Tabor, D., *The friction and lubrication of solids*. Clarendon Press: Oxford, **1958**; (c) Bowden, F. P.; Yoffe, A. D., *Fast reactions in solids*. Academic Press: New York, **1958**.
55. Gilman, J. J., *Science* **1996**, *274*, 65-65.
56. Shan, N.; Toda, F.; Jones, W., *Chem. Commun.* **2002**, 2372-2373.
57. Groteklaes, M., Aggregate. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2005**.
58. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Chem. Commun.* **2004**, 890-891.
59. (a) Myz, S. A.; Shakhtshneider, T. P.; Fucke, K.; Fedotov, A. P.; Boldyreva, E. V.; Boldyrev, V. V.; Kuleshova, N. I., *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 272-274; (b) Fucke, K.; Myz, S. A.; Shakhtshneider, T. P.; Boldyreva, E. V.; Griesser, U. J., *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1969-1977.
60. Boldyrev, V. V., *Powder Technol.* **2002**, *122*, 247-254.
61. Karki, S.; Frišćić, T.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S., *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 347-354.
62. Chieng, N.; Hubert, M.; Saville, D.; Rades, T.; Aaltonen, J., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2377-2386.
63. Avvakumov, E. G.; Senna, M.; Kosova, N. V., *Soft mechanochemical synthesis: a basis for new chemical technologies*. Kluwer Academic Publishers: New York, Bosten, Dordecht, London, Moskau, **2001**.
64. (a) Levitas, V. I.; Ma, Y.; Hashemi, J.; Holtz, M.; Guven, N., *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 044507; (b) Levitas, V. I.; Zarechnyy, O. M., *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91*, 141919; (c) Levitas, V. I.; Zarechnyy, O. M., *Europhys. Lett.* **2009**, *88*, 16004; (d) Levitas, V. I.; Ma, Y.; Selvi, E.; Wu, J.; Patten, J. A., *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2012**, *85*, 054114.
65. Zhilyaev, A. P.; Langdon, T. G., *Prog. Mater. Sci.* **2008**, *53*, 893-979.
66. Delogu, F., *Scr. Mater.* **2012**, *67*, 340-343.
67. Delogu, F., *Acta Mater.* **2008**, *56*, 905-912.
68. (a) Delogu, F.; Mulas, G., *Experimental and theoretical studies in modern mechanochemistry*. Transworld Research Network: Kerala (India), **2010**; (b) Sopickalizer, M., *High-energy ball milling: mechanochemical processing of nanopowders*. Woodhead Publishing: Cambridge, **2010**.
69. Leroy, B., *Am. J. Phys.* **1985**, *53*, 346-349.
70. (a) Bellon, P.; Averback, R. S., *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74*, 1819-1822; (b) Hammerberg, J. E.; Holian, B. L.; Röder, J.; Bishop, A. R.; Zhou, S. J., *Phys. D* **1998**, *123*, 330-340; (c) Fu, X.-Y.; Falk, M. L.; Rigney, D. A., *Wear* **2001**, *250*, 420-430; (d) Lund, A. C.; Schuh, C. A., *J. Appl. Phys.* **2004**, *95*, 4815-4822; (e) Delogu, F., *J. Phys.: Condens. Matter* **2006**, *18*, 8723-8736; (f) Delogu, F., *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2010**, *82*, 205415.
71. (a) Delogu, F.; Cocco, G., *J. Alloys Compd.* **2007**, *436*, 233-240; (b) Delogu, F., *Scr. Mater.* **2008**, *58*, 126-129; (c) Delogu, F., *Acta Mater.* **2011**, *59*, 2069-2074; (d) Delogu, F., *Acta Mater.* **2008**, *56*, 2344-2352.
72. Caira, M. R.; Nassimbeni, L. R.; Wildervanck, A. F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 2213-2216.
73. Balgar, T., Kinetik. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2016**.
74. (a) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetti, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodríguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row, T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.;

- Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147-2152;
- (b) Aakeröy, C. B.; Salmon, D. J., *CrystEngComm* **2005**, *7*, 439-448.
75. (a) Brittain, H. G., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 1046-1054; (b) Brittain, H. G., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5823-5832.
76. Wöhler, F., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *51*, 145-163.
77. (a) Toda, F.; Tanaka, K.; Sekikawa, A., *Chem. Commun.* **1987**, 279-280; (b) Toda, F.; Miyamoto, H., *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 861-861.
78. (a) Etter, M. C.; Reutzel, S. M.; Choo, C. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4411-4412; (b) Etter, M. C.; Frankenbach, G. M., *Chem. Mater.* **1989**, *1*, 10-12; (c) Etter, M. C., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126.
79. Hollingsworth, M. D.; Santarsiero, B. D.; Oumar-Mahamat, H.; Nichols, C. J., *Chem. Mater.* **1991**, *3*, 23-25.
80. Pedireddi, V. R.; Jones, W.; Chorlton, A. P.; Docherty, R., *Chem. Commun.* **1996**, 987-988.
81. Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G., *Int. J. Pharm.* **2011**, *419*, 1-11.
82. Seefeldt, K.; Miller, J.; Alvarez-Nunez, F.; Rodriguez-Hornedo, N., *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1147-1158.
83. Soares, F. L. F.; Carneiro, R. L., *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1510-1517.
84. Eddleston, M. D.; Patel, B.; Day, G. M.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4599-4606.
85. Alhalaweh, A.; Kaialy, W.; Buckton, G.; Gill, H.; Nokhodchi, A.; Velaga, S. P., *Aaps Pharmscitech* **2013**, *14*, 265-276.
86. (a) Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J., *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 499-516; (b) Bond, A. D., *CrystEngComm* **2007**, *9*, 833-834; (c) Mohamed, S.; Tocher, D. A.; Vickers, M.; Karamertzanis, P. G.; Price, S. L., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2881-2889; (d) Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A., *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 323-338.
87. Braga, D.; Maini, L.; de Sanctis, G.; Rubini, K.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R., *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 5538-5548.
88. (a) Braga, D.; Grepioni, F.; Lampronti, G. I., *CrystEngComm* **2011**, *13*, 3122-3124; (b) Frišćić, T.; Fabian, L.; Burley, J. C.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S., *Chem. Commun.* **2006**, 5009-5011; (c) Eddleston, M. D.; Arhangelskis, M.; Frišćić, T.; Jones, W., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11340-11342.
89. (a) Trask, A. V.; van de Streek, J.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 2233-2241; (b) Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1013-1021.
90. (a) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3451-3465; (b) Aitipamula, S.; Wong, A. B. H.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., *CrystEngComm* **2013**, *15*, 5877-5887.
91. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Prospero, S.; Gobetto, R.; Chierotti, M. R., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7715-7717.
92. Zencirci, N.; Gstrein, E.; Langes, C.; Griesser, U. J., *Thermochim. Acta* **2009**, *485*, 33-42.
93. (a) Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Capucci, D.; Nanna, S.; Wouters, J.; Aerts, L.; Quere, L., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8219-8221; (b) Braga, D.; Grepioni, F.; Lampronti, G. I.; Maini, L.; Turrina, A., *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 5621-5627; (c) Ong, T. T.; Kavuru, P.; Nguyen, T.; Cantwell, R.; Wojtas, Ł.; Zaworotko, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9224-9227.
94. (a) Wouters, J.; Tilborg, A.; Quere, L., Concluding Remarks using Piracetam as a Learning Model. In *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2012**; S. 330-337; (b) Dodson, W. E.; Shorvon, S.; Perucca, E.; Fish, D.; Dodson, E., *Piracetam*. Wiley-Blackwell: Chichester, **2004**; S. 489-495.
95. Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Rubini, K.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R., *CrystEngComm* **2007**, *9*, 39-45.
96. Braga, D.; Maini, L.; Polito, M.; Grepioni, F., *Chem. Commun.* **2002**, 2302-2303.
97. (a) McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A., *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1888-1897; (b) Good, D. J.;

- Rodríguez-Hornedo, N., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2252-2264; (c) Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Int. J. Pharm.* **2006**, *320*, 114-123; (d) Karki, S.; Frišćić, T.; Fabian, L.; Laity, P. R.; Day, G. M.; Jones, W., *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3905-3909; (e) Elder, D. P.; Holm, R.; de Diego, H. L., *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 88-100.
98. (a) Burdock, G. A.; Carabin, I. G., *Toxicol. Lett.* **2004**, *150*, 3-18; (b) Shan, N.; Zaworotko, M. J., *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 440-446.
99. Schartman, R. R., *Int. J. Pharm.* **2009**, *365*, 77-80.
100. (a) Frišćić, T.; Jones, W., *Faraday Discuss.* **2007**, *136*, 167-178; (b) Berry, D. J.; Seaton, C. C.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Storey, R.; Jones, W.; Frišćić, T.; Blagden, N., *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1697-1712.
101. (a) Bolton, O.; Matzger, A. J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8960-8963; (b) Zhang, H.; Guo, C.; Wang, X.; Xu, J.; He, X.; Liu, Y.; Liu, X.; Huang, H.; Sun, J., *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 679-687.
102. Bolton, O.; Simke, L. R.; Pagoria, P. F.; Matzger, A. J., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4311-4314.
103. Sokolov, A. N.; Bučar, D.-K.; Baltrusaitis, J.; Gu, S. X.; MacGillivray, L. R., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4273-4277.
104. (a) MacGillivray, L. R.; Papaefstathiou, G. S.; Frišćić, T.; Hamilton, T. D.; Bučar, D.-K.; Chu, Q.; Varshney, D. B.; Georgiev, I. G., *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 280-291; (b) Gao, X.; Frišćić, T.; MacGillivray, L. R., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 232-236.
105. Rastogi, R. P.; Singh, N. B., *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 4446-4449.
106. Kuroda, R.; Higashiguchi, K.; Hasebe, S.; Imai, Y., *CrystEngComm* **2004**, *6*, 463-468.
107. Kaupp, G., *CrystEngComm* **2003**, *5*, 117-133.
108. Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W., *CrystEngComm* **2007**, *9*, 732-734.
109. Jayasankar, A.; Somwangthanaroj, A.; Shao, Z.; Rodríguez-Hornedo, N., *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2381-2392.
110. Frišćić, T.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1621-1637.
111. Rastogi, R. P.; Bassi, P. S.; Chadha, S. L., *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2569-2573.
112. Rastogi, R. P.; Singh, N. B., *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 3315-3324.
113. Dalgarno, S. J.; Thallapally, P. K.; Barbour, L. J.; Atwood, J. L., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 236-245.
114. Röntgen, W. C., *Ann. Phys.* **1898**, *300*, 1-11.
115. Spieß, L.; Schwarzer, R.; Behnken, H.; Teichert, G., *Beugung von Röntgenstrahlung*. B. G. Teubner Verlag: Wiesbaden, **2005**.
116. Dinnebier, R. E.; Billinge, S. J. L., *Powder diffraction: theory and practice*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2008**.
117. Massa, W., *Kristallstrukturbestimmung*. B. G. Teubner Verlag: Stuttgart, **2002**; Vol. 3.
118. Scherrer, P., *Bestimmung der Größe und der inneren Struktur von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **1918**.
119. Allmann, R.; Kern, A., *Röntgen-Pulverdiffraktometrie: Rechnergestützte Auswertung, Phasenanalyse und Strukturbestimmung*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2013**; Vol. 2.
120. Klug, H. P.; Alexander, L. E., *X-ray diffraction procedures*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: New York, **1954**; Vol. 2.
121. Reimers, W.; Pyzalla, A. R.; Schreyer, A.; Clemens, H., From Fundamentals to Material and component characterization. In *Neutrons and synchrotron radiation in engineering materials science*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, **2008**.
122. Harris, K. D. M.; Tremayne, M.; Lightfoot, P.; Bruce, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3543-3547.
123. Loopstra, B. O.; Rietveld, H. M., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1969**, *25*, 787-791.
124. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1995**; Vol. 5.

125. Raman, C., *Trans. Faraday Soc.* **1929**, *25*, 781-792.
126. (a) J. Weidlein; U. Müller; Dehnicke, K., *Schwingungsspektroskopie-Eine Einführung*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1982**; (b) Fadini, A.; Schnepel, F.-M., *Schwingungsspektroskopie. Methoden, Anwendung*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1985**.
127. Otting, W., *Der Raman-Effekt und seine analytische Anwendung*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2013**; Vol. 5.
128. Heegn, H. P., *Chem. Ing. Tech.* **2001**, *73*, 1529-1539.
129. Paris, O.; Li, C.; Siegel, S.; Weseloh, G.; Emmerling, F.; Riesemeier, H.; Erko, A.; Fratzl, P., *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *40*, 466-470.
130. Hammersley, A.; Svensson, S.; Hanfland, M.; Fitch, A.; Hausermann, D., *High Pressure Res.* **1996**, *14*, 235-248.
131. *DIFFRAC.EVA*. Bruker AXS Karlsruhe **2015**.
132. Wallwork, K. S.; Kennedy, B. J.; Wang, D., *AIP Conf. Proc.* **2007**, *879*, 879-882.
133. Allen, F., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2002**, *58*, 380-388.
134. *Mercury CSD CCDC*: Cambridge **2014**.
135. Cory, D. G.; Ritchey, W. M., *J. Magn. Reson.* **1988**, *80*, 128-132.
136. (a) Jaeger, C.; Hemmann, F., *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2014**, *63-64*, 13-19; (b) Jaeger, C.; Hemmann, F., *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2014**, *57-58*, 22-28.
137. (a) Hartmann, S.; Hahn, E., *Phys. Rev.* **1962**, *128*, 2042-2053; (b) Cook, R. L.; Langford, C. H.; Yamdagni, R.; Preston, C. M., *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3979-3986.
138. Bennett, A. E.; Rienstra, C. M.; Auger, M.; Lakshmi, K.; Griffin, R. G., *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 6951-6958.
139. Eddleston, M. D.; Madusanka, N.; Jones, W., *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2865-2870.
140. (a) Sheldrick, G. M. *SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures*, Universität Göttingen: Göttingen, **1997**; (b) Sheldrick, G. M. *SHELXL-97, Program for the Crystal Structure Refinement*, Universität Göttingen: Göttingen, **1997**.
141. Favre-Nicolin, V.; Cerny, R., *J. Appl. Crystallogr.* **2002**, *35*, 734-743.
142. Altomare, A.; Cuocci, C.; Giacovazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Corriero, N.; Falcicchio, A., *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 1231-1235.
143. (a) *Topas Version 5, General Profile and Structure Analysis Software for Powder Diffraction Data (User Manual)*. Bruker AXS: Karlsruhe **1999-2014**; (b) Coelho, A. A. *TOPAS Academic User Manual*, Coelho Software: Brisbane, **2007**.
144. David, W. I. F.; Shankland, K.; van de Streek, J.; Pidcock, E.; Motherwell, W. D. S.; Cole, J. C., *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 910-915.
145. Boultif, A.; Louer, D., *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, *24*, 987-993.
146. (a) Rietveld, H. M., *Acta Crystallogr.* **1967**, *22*, 151-152; (b) Rietveld, H. M., *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 65-71.
147. (a) Dollase, W., *J. Appl. Crystallogr.* **1986**, *19*, 267-272; (b) Kresse, G.; Furthmüller, J., *Comput. Mater. Sci.* **1996**, *6*, 15-50; (c) Kresse, G.; Hafner, J., *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1993**, *47*, 558-561; (d) *GRACE (the Generation, Ranking, and Characterization Engine)*, Avant-garde Materials Simulation Deutschland GmbH: Freiburg, Germany.
148. Neumann, M. A.; Perrin, M.-A., *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15531-15541.
149. van de Streek, J.; Neumann, M. A., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2014**, *70*, 1020-1032.
150. Engelhardt, U., Theophyllin. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2004**.
151. B. Dräger; Vitzthum, O., Coffein. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2008**.
152. Schieberle, P., Theobromin. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2004**.
153. Batzdorf, L.; Fischer, F.; Wilke, M.; Wenzel, K. J.; Emmerling, F., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *54*, 1799-1802.

154. (a) Lien Nguyen, K.; Friscic, T.; Day, G. M.; Gladden, L. F.; Jones, W., *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 206-209; (b) Tumanov, I. A.; Achkasov, A. F.; Boldyreva, E. V.; Boldyrev, V. V., *CrystEngComm* **2011**, *13*, 2213-2216; (c) Takacs, L., *Prog. Mater. Sci.* **2002**, *47*, 355-414; (d) Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7524-7525; (e) Strukil, V.; Fabian, L.; Reid, D. G.; Duer, M. J.; Jackson, G. J.; Eckert-Maksic, M.; Friscic, T., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9191-9193.
155. Heiden, S.; Tröbs, L.; Wenzel, K. J.; Emmerling, F., *CrystEngComm* **2012**, *14*, 5128-5129.
156. Ichikawa, M., *J. Cryst. Mol. Struct.* **1979**, *9*, 87-105.
157. Lu, J.; Rohani, S., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1269-1275.
158. Klausberger, G.; Furić, K.; Colombo, L., *J. Raman Spectrosc.* **1977**, *6*, 277-281.
159. Baias, M.; Widdifield, C. M.; Dumez, J. N.; Thompson, H. P. G.; Cooper, T. G.; Salager, E.; Bassil, S.; Stein, R. S.; Lesage, A.; Day, G. M.; Emsley, L., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 8069-8080.
160. (a) Bravais, A., *Etudes cristallographiques*. Gauthier-Villars: Paris, **1866**; (b) Friedel, G., *Bull. Soc. Franc. Mineral.* **1907**, *30*, 362-455; (c) Donnay, J. D. H.; Harker, D., *Am. Mineral.* **1937**, *22*, 463-467.
161. Li, P.; Chu, Y.; Wang, L.; Wenslow, R. M.; Yu, K.; Zhang, H.; Deng, Z., *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3141-3147.
162. Fischer, F.; Scholz, G.; Batzdorf, L.; Wilke, M.; Emmerling, F., *CrystEngComm* **2015**, *17*, 824-829.
163. (a) Karki, S.; Fábíán, L.; Friščić, T.; Jones, W., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3133-3136; (b) Cruz-Cabeza, A. J.; Karki, S.; Fabian, L.; Friscic, T.; Day, G. M.; Jones, W., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2224-2226; (c) Clarke, H. D.; Arora, K. K.; Bass, H.; Kavuru, P.; Ong, T. T.; Pujari, T.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 2152-2167.
164. Schieber, A., Oxalsäure. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2004**.
165. Gunasekaran, S.; Sankari, G.; Ponnusamy, S., *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *61*, 117-127.
166. Ebisuzaki, Y.; Angel, S. M., *J. Raman Spectrosc.* **1981**, *11*, 306-311.
167. (a) Wöhler, F.; Liebig, J., *J. Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-282; (b) Dunitz, J. D.; Bernstein, J., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193-200.
168. (a) Bernstein, J., *J. Phys. D: Appl. Phys.* **1993**, *26*, B66-B76; (b) Bauer, J.; Spanton, S.; Henry, R.; Quick, J.; Dziki, W.; Porter, W.; Morris, J., *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 859-866; (c) Brog, J.-P.; Chanez, C.-L.; Crochet, A.; Fromm, K. M., *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16905-16931.
169. Fischer, F.; Heidrich, A.; Greiser, S.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 1701-1707.
170. (a) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2381-2385; (b) Ghosh, S.; Mondal, A.; Kiran, M. S. R. N.; Ramamurty, U.; Reddy, C. M., *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4435-4441; (c) Schultheiss, N.; Bethune, S.; Henck, J. O., *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2436-2442.
171. Fischer, F.; Scholz, G.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *CrystEngComm* **2014**, *16*, 8272-8278.
172. Madusanka, N.; Eddleston, M. D.; Arhangelkis, M.; Jones, W., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2014**, *70*, 72-80.
173. (a) Pavel, I.; Szeghalmi, A.; Moigno, D.; Cîntă, S.; Kiefer, W., *Biopolymers* **2003**, *72*, 25-37; (b) Baranska, M.; Proniewicz, L. M., *Vib. Spectrosc.* **2008**, *48*, 153-157; (c) Suh, J. S.; Moskovits, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4711-4718.
174. (a) McClellan, A. L., *Tables of experimental dipole moments*. WH Freeman: San Francisco, London, **1963**; Vol. 3; (b) Awwad, A. M.; Al-Dujaili, A. H., *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 1349-1350.
175. Belenguer, A. M.; Lampronti, G. I.; Wales, D. J.; Sanders, J. K. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16156-16166.
176. Fischer, F.; Greiser, S.; Schmidt, M. U.; Emmerling, F., *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2016**, *C72*, 217-224.

177. (a) Arlin, J. B.; Price, L. S.; Price, S. L.; Florence, A. J., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7074-7076; (b) Price, S. L., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2098-2111; (c) Issa, N.; Karamertzanis, P. G.; Welch, G. W. A.; Price, S. L., *Cryst. Growth Des.* **2008**, 9, 442-453; (d) Cruz-Cabeza, A. J.; Day, G. M.; Jones, W., *Chem. - Eur. J.* **2008**, 14, 8830-8836.
178. (a) Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 4533-4545; (b) Kavuru, P.; Aboarayes, D.; Arora, K. K.; Clarke, H. D.; Kennedy, A.; Marshall, L.; Ong, T. T.; Perman, J.; Pujari, T.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10, 3568-3584; (c) Bis, J. A.; Vishweshwar, P.; Weyna, D.; Zaworotko, M. J., *Mol. Pharmaceutics* **2007**, 4, 401-416; (d) Moragues-Bartolome, A. M.; Jones, W.; Cruz-Cabeza, A. J., *CrystEngComm* **2012**, 14, 2552-2559; (e) Aakeröy, C. B.; Epa, K.; Forbes, S.; Schultheiss, N.; Desper, J., *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 14998-15003.
179. Fischer, F.; Joester, M.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 14969-14974.
180. D. Heber; Imming, C., Carbamazepin. In *RÖMPP Online*, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, **2015**.
181. Fischer, F.; Lubjuhn, D.; Greiser, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Mol. Pharmaceutics* **2016**, eingereicht.
182. Penfold, B. R.; White, J. C. B., *Acta Crystallogr.* **1959**, 12, 130-135.
183. Bruno, G.; Randaccio, L., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **1980**, 36, 1711-1712.
184. Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A.; Nieuwenhuyzen, M., *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 159-165.
185. Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3240-3242.
186. Hasa, D.; Rauber, G. S.; Voinovich, D.; Jones, W., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 7371-7375.
187. Alshahateet, S. F., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2010**, 533, 152-161.
188. Jubert, A.; Legarto, M. L.; Massa, N. E.; Tévez, L. L.; Okulik, N. B., *J. Mol. Struct.* **2006**, 783, 34-51.
189. Bakiler, M.; Bolukbasi, O.; Yilmaz, A., *J. Mol. Struct.* **2007**, 826, 6-16.
190. (a) Arrhenius, S., *Über die Dissociationswärme und den Einfluss der Temperatur auf den Dissociationsgrad der Elektrolyte*. Wilhelm Engelmann: Leipzig, **1889**; (b) Arrhenius, S., *Z. Phys. Chem.* **1889**, 4, 226-248.
191. Jiang, J.; Zhao, Y.; Yaghi, O. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3255-3265.
192. Karki, S.; Frišćić, T.; Jones, W., *CrystEngComm* **2009**, 11, 470-481.
193. (a) Chang, Y.-C.; Chen, D.-H., *J. Hazard. Mater.* **2009**, 165, 664-669; (b) Zeng, J.; Zhang, Q.; Chen, J.; Xia, Y., *Nano Lett.* **2010**, 10, 30-35; (c) Caldwell, G.; Magnera, T. F.; Kebarle, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 959-966.
194. Langford, J. I.; Louer, D., *Rep. Prog. Phys.* **1996**, 59, 131-234.
195. O'Brien, L. E.; Timmins, P.; Williams, A. C.; York, P., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, 36, 335-340.
196. (a) Volovšek, V.; Colombo, L.; Furić, K., *J. Raman Spectrosc.* **1983**, 14, 347-352; (b) Suresh, S.; Gunasekaran, S.; Srinivasan, S., *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, 132, 130-141.
197. Fucke, K.; McIntyre, G. J.; Wilkinson, C.; Henry, M.; Howard, J. A. K.; Steed, J. W., *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 1395-1401.
198. Castro, J. L.; Arenas, J. F.; Lopez-Ramirez, M. R.; Soto, J.; Otero, J. C., *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, 396, 95-100.
199. Lewandowski, W.; Barańska, H., *J. Raman Spectrosc.* **1986**, 17, 17-22.
200. Vueba, M. L.; Pina, M. E.; Batista de Carvalho, L. A. E., *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 845-859.

Anhang

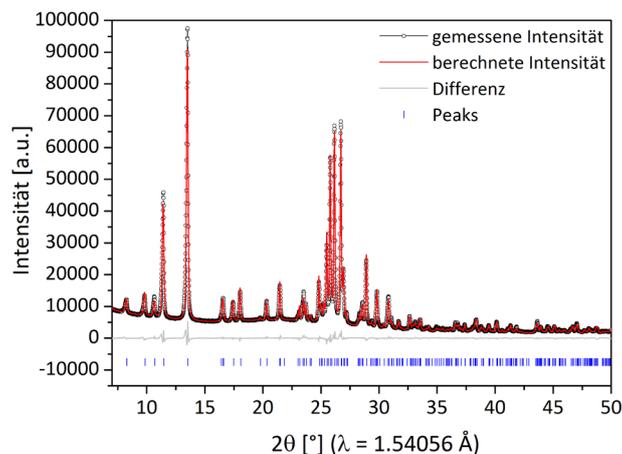


Abbildung A 1: Röntgenbeugungsintensitäten des Theophyllin:Nicotinamid Cokristalls bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 4.99\%$ und $R_{wp} = 6.98\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 1: Kristallografische Daten des Theophyllin:Nicotinamid Cokristalls.

Cokristall	TP:NA Cokristall
Summenformel	$(C_7H_8N_4O_2):(C_6H_6N_2O)$
M [g·mol⁻¹]	302.28
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a [Å]	3.84310(42)
b [Å]	16.5597(21)
c [Å]	21.6207(26)
α [°]	90
β [°]	99.5183(22)
γ [°]	90
V [Å³]	1357.01
Z	4
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	4.99%
R_{wp}	6.98%

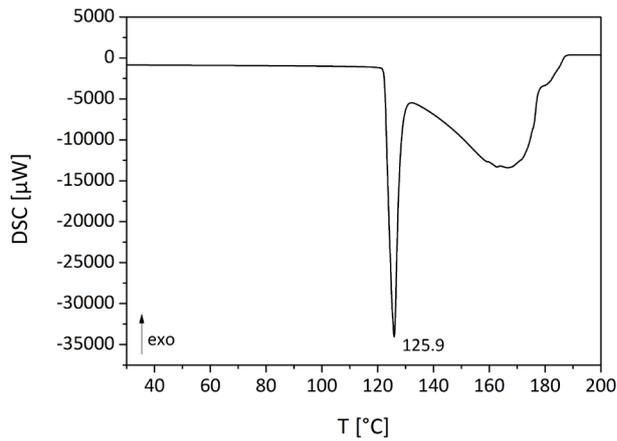


Abbildung A 2: DSC-Kurve von Benzoesäure bei einer Einwaage von 5.955 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

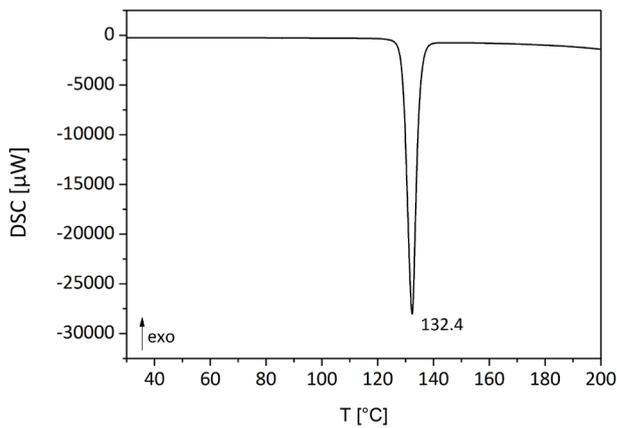


Abbildung A 3: DSC-Kurve von Nicotinamid bei einer Einwaage von 4.91 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

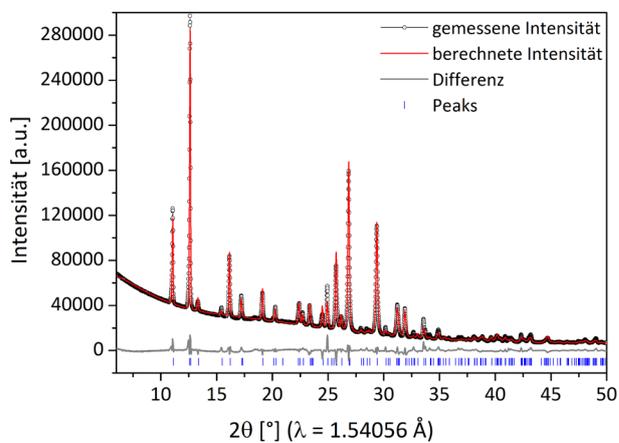


Abbildung A 4: Röntgenbeugungsintensitäten des Theobromin:Oxalsäure Cokristalls (2:1) bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 3.2\%$ und $R_{wp} = 4.9\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 2: Kristallografische Daten des Theobromin:Oxalsäure (TB:OX) Cokristalls (2:1).

Cokristall	TB:OX Cokristall
Summenformel	$(C_7H_8N_4O_2)_2:(C_2H_2O_4)$
M [g·mol⁻¹]	450.36
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a [Å]	8.89209(45)
b [Å]	7.50930(28)
c [Å]	15.60777(84)
α [°]	90
β [°]	116.5691(38)
γ [°]	90
V [Å³]	932.12
Z	2
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	3.2%
R_{wp}	4.9%

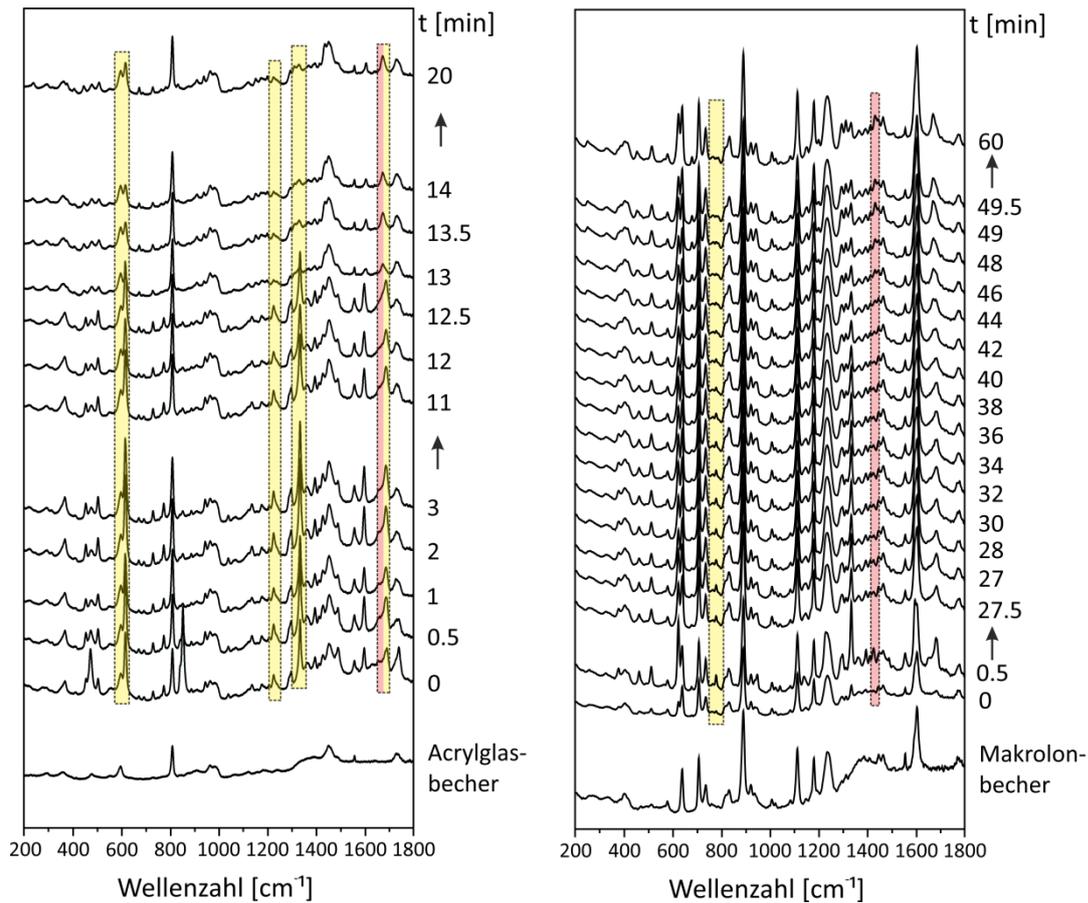


Abbildung A 5: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Mahlvorgangs von Theobromin mit Oxalsäure-Dihydrat (links) bzw. Oxalsäure-Anhydrid (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 621 cm⁻¹, 1266 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1684 cm⁻¹; Cokristall (rot): 1671 cm⁻¹) (rechts: Edukte (gelb): 777 cm⁻¹; Cokristall (rot): 1432 cm⁻¹).

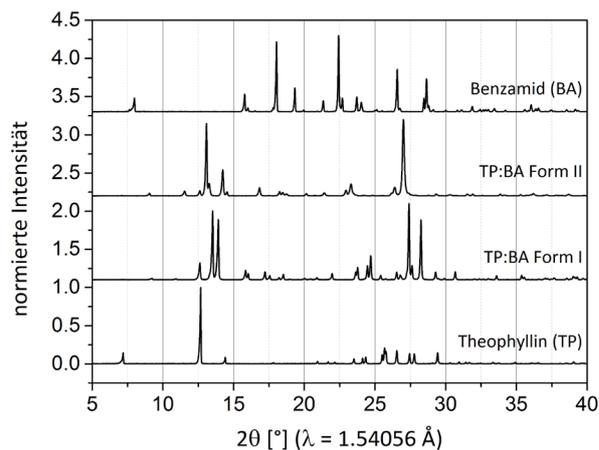


Abbildung A 6: Pulverdiffraktogramme der Koffein:Anthranilsäure Cokristall Polymorphe und der entsprechenden Edukte. Die Abwesenheit der Eduktreflexe in den Cokristalldiffraktogrammen weist auf einen quantitativen Umsatz in der mechanochemischen Synthese hin.

Tabelle A 3: Geplottete Löslichkeitsfunktionen der Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Cokristalle und deren Edukte nach Van't Hoff.

Material	Van't-Hoff-Gleichung	R ²
Anthranilsäure (AntS)	$\exp(19.2213+(-4810.7467)/(x+273))$	0.9948
Koffein (CF)	$\exp(18.2611+(-4002.4931)/(x+273))$	0.9785
CF:AntS Cokristall Form I	$\exp(20.2886+(-5056.3841)/(x+273))$	0.9580
CF:AntS Cokristall Form II	$\exp(31.6127+(-8599.1215)/(x+273))$	0.9812

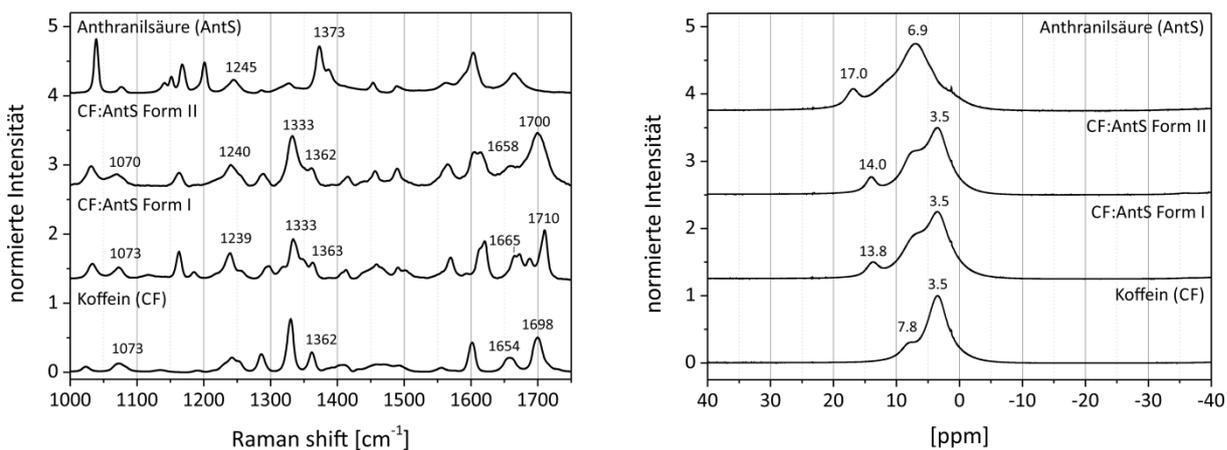


Abbildung A 7: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren (rechts) der Koffein:Anthranilsäure Polymorphe und deren Edukte. Aufgrund des Verschwindens der Carboxylatbande von Anthranilsäure bei 1373 cm⁻¹ und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Protons von Anthranilsäure kann eine Salzbildung bei der Cokristallisierung von Koffein und Anthranilsäure in beiden Formen ausgeschlossen werden.

Tabelle A 4: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren der Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Polymorphe.¹⁷³

Schwingungsart	Anthranilsäure (AntS)	Koffein (CF)	CF:AntS Form I	CF:AntS Form II
H-C=N-Deformations-schwingung	-	1073 cm ⁻¹	1070 cm ⁻¹	1073 cm ⁻¹
-NH₂-Deformations-schwingung	1245 cm ⁻¹	-	1239 cm ⁻¹	1240 cm ⁻¹
C=N-Streckschwingung	-	1362 cm ⁻¹	1363 cm ⁻¹	1362 cm ⁻¹
Carboxylat-Streckschwingung	1373 cm ⁻¹	-	1333 cm ⁻¹	1333 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	-	1657 cm ⁻¹	1658 cm ⁻¹	1665 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	-	1698 cm ⁻¹	1710 cm ⁻¹	1700 cm ⁻¹

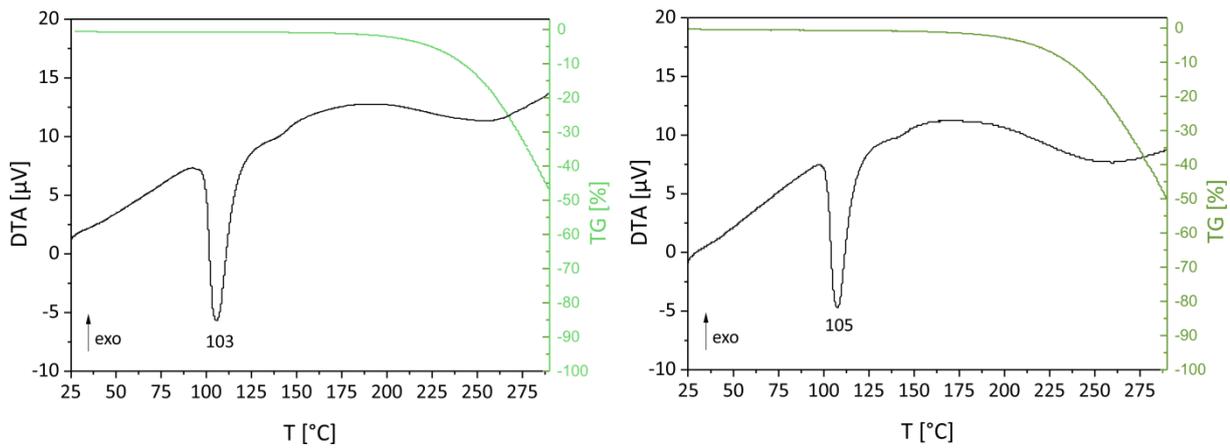


Abbildung A 8: DTA-TG-Kurven des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I (links) bei einer Einwaage von 16.6 mg und Form II (rechts) bei einer Einwaage von 23.14 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

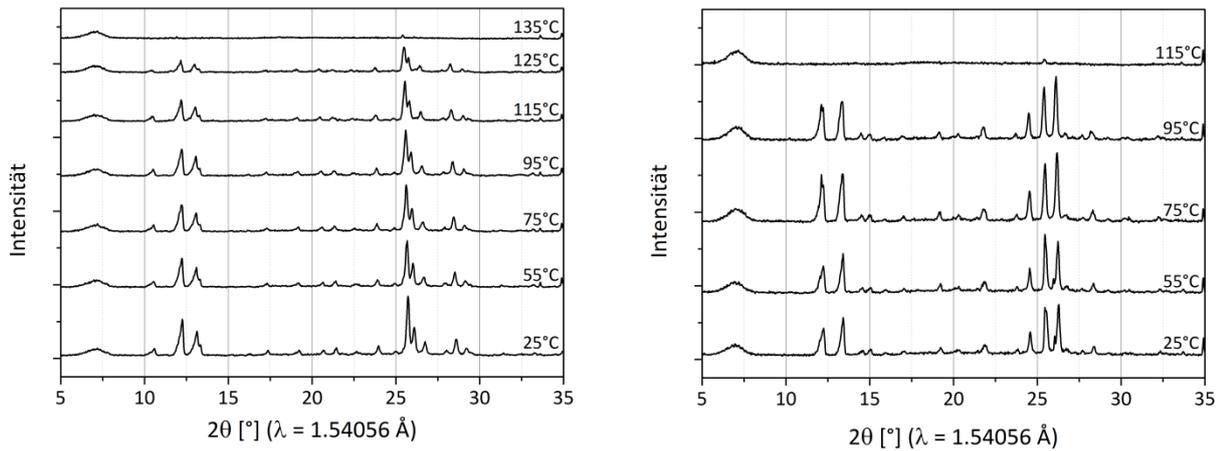


Abbildung A 9: Temperatur-abhängige Pulverdiffraktogramme des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I (links) und Form II (rechts). Die Polymorphe sind bis zu einer Temperatur von 125 °C (Form I) bzw. 95 °C (Form II) stabil.

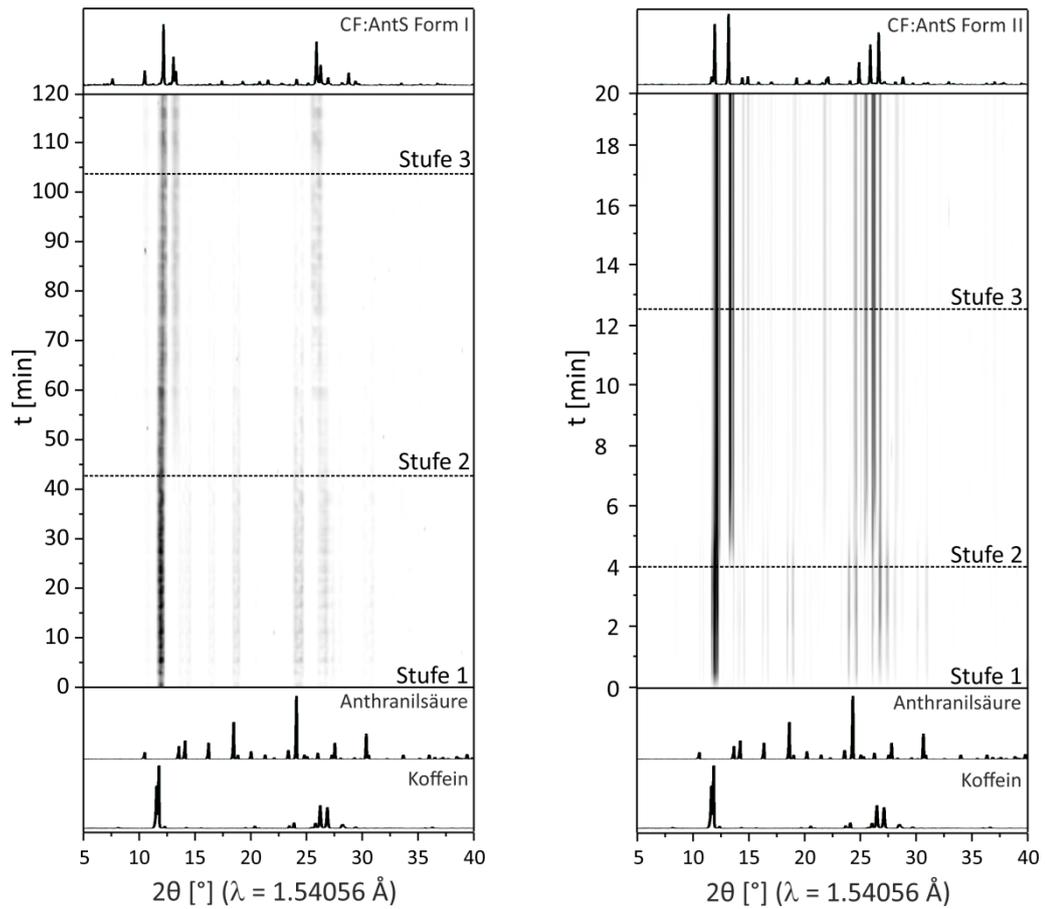


Abbildung A 10: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Cokristalls Form I ohne Lösungsmittel (links) und Form II mit Acetonitril (rechts). Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe.

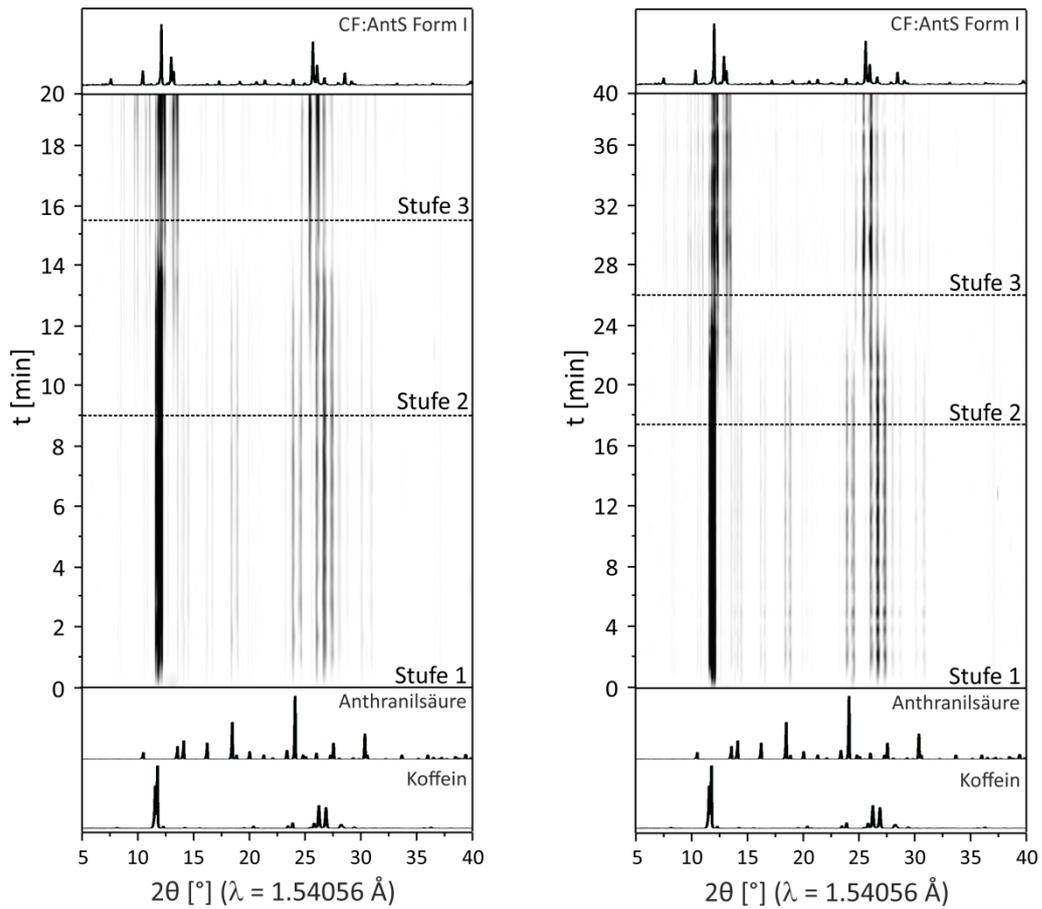


Abbildung A 11: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure (CF:AntS) Cokristalls Form I mit Tetrahydrofuran (links) und Dioxan (rechts). Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe.

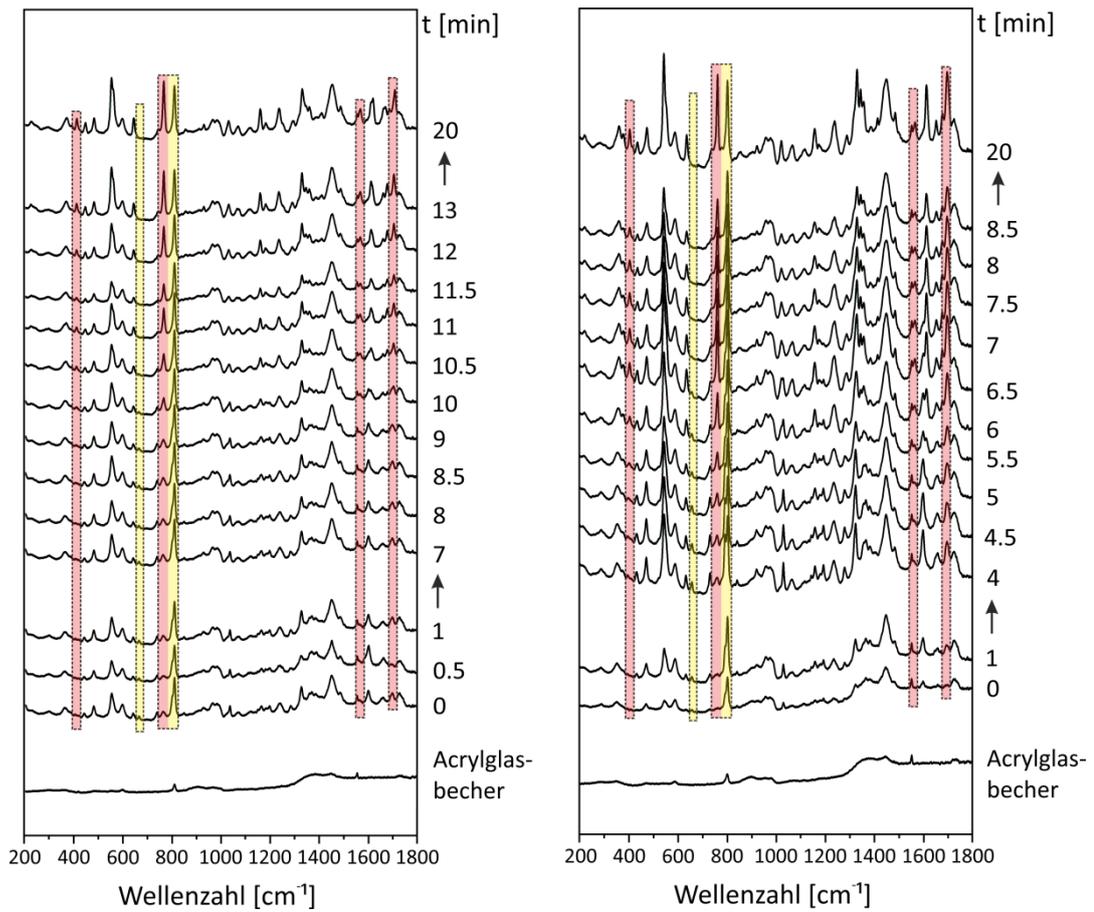


Abbildung A 12: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I mit Methanol (links) und Form II mit Aceton (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 802 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 415 cm^{-1} , 769 cm^{-1} , 1569 cm^{-1} , 1709 cm^{-1}) (rechts: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 802 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 418 cm^{-1} , 772 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} , 1700 cm^{-1}).

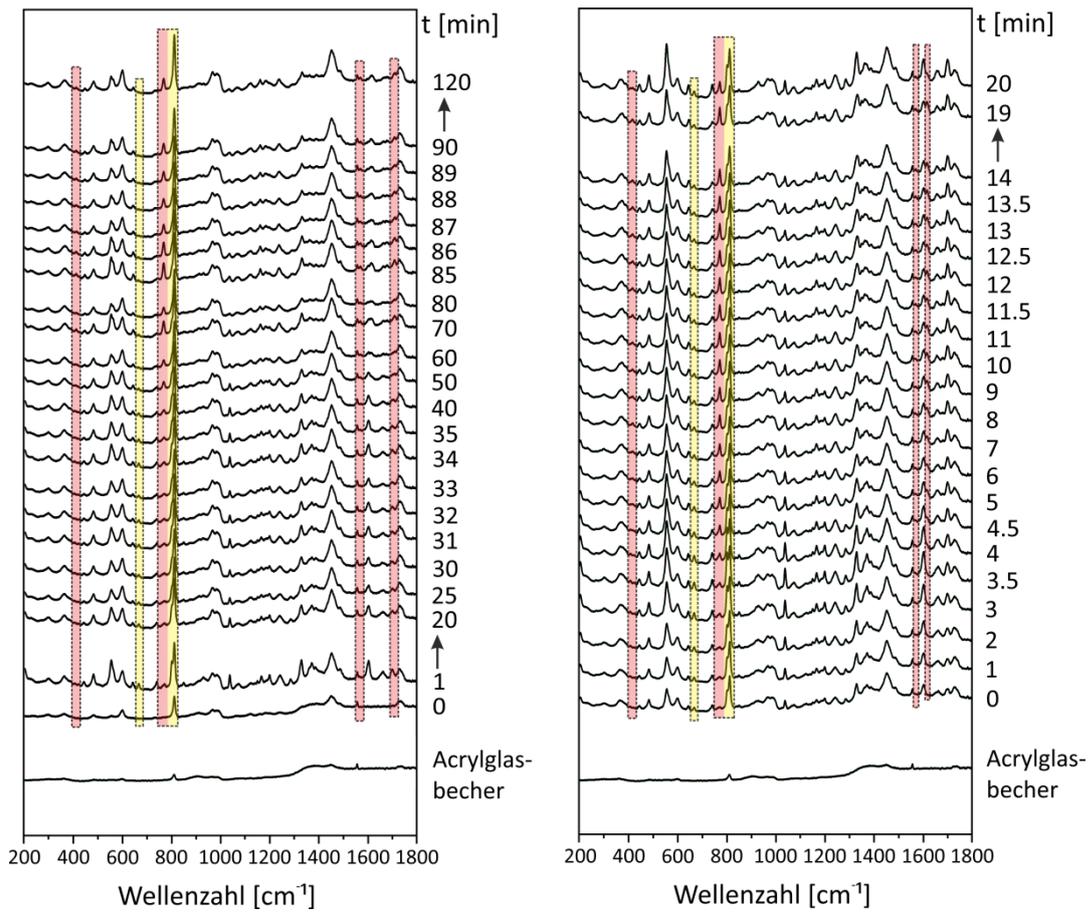


Abbildung A 13: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I ohne Lösungsmittel (links) und Form II mit Acetonitril (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 668 cm⁻¹, 802 cm⁻¹; Cokristall (rot): 415 cm⁻¹, 769 cm⁻¹, 1569 cm⁻¹, 1707 cm⁻¹) (rechts: Edukte (gelb): 668 cm⁻¹, 802 cm⁻¹; Cokristall (rot): 418 cm⁻¹, 772 cm⁻¹, 1570 cm⁻¹, 1616 cm⁻¹).

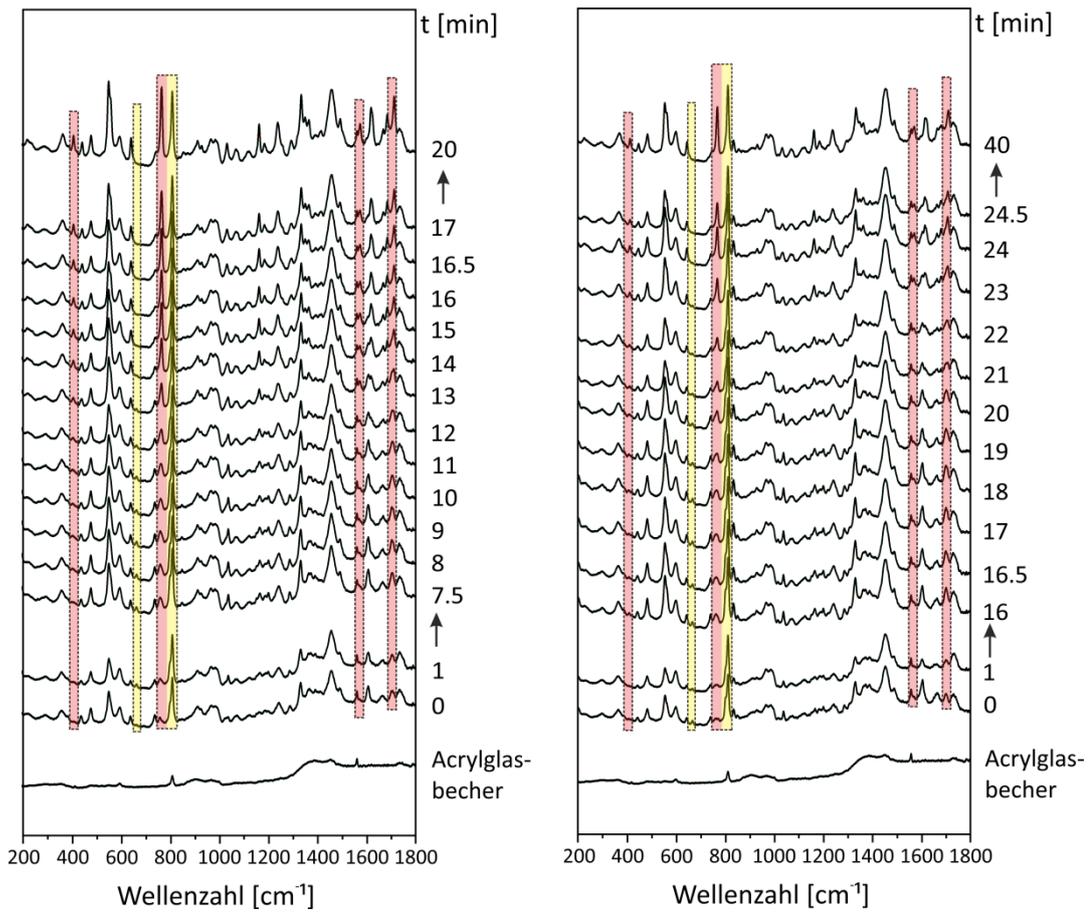


Abbildung A 14: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Koffein:Anthranilsäure Cokristalls Form I mit Tetrahydrofuran (links) und Dioxan (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 802 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 414 cm^{-1} , 768 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} , 1705 cm^{-1}) (rechts: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 802 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 414 cm^{-1} , 769 cm^{-1} , 1569 cm^{-1} , 1708 cm^{-1}).

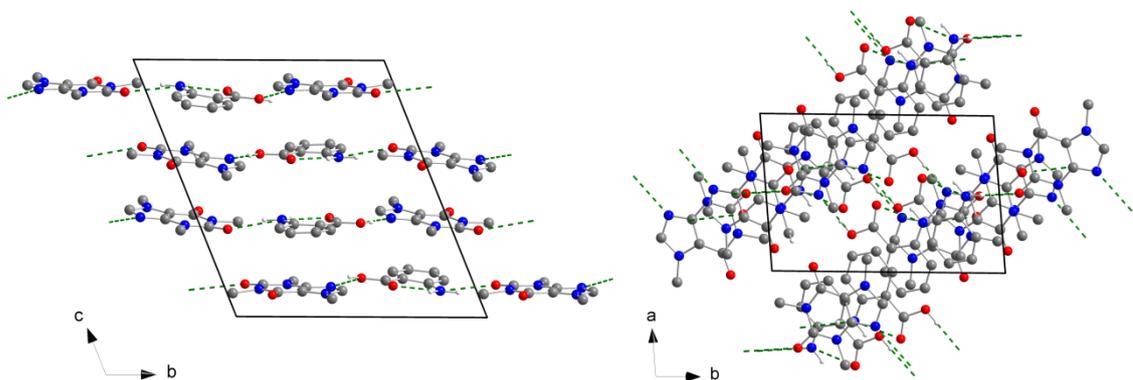


Abbildung A 15: Kristallstruktur des Theophyllin:Benamid Cokristalls Form II entlang der a-Achse (links) und entlang der c-Achse (rechts). Wasserstoffatome, die nicht an intermolekulare Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

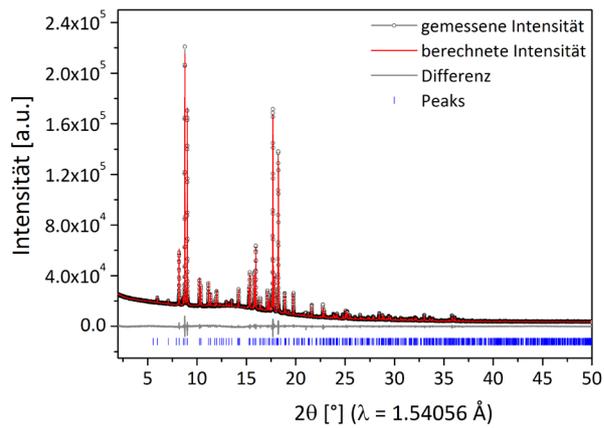


Abbildung A 16: Röntgenbeugungsintensitäten des Theophyllin:Benamid Cokristalls (Form I) bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 1.9\%$ und $R_{wp} = 2.4\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

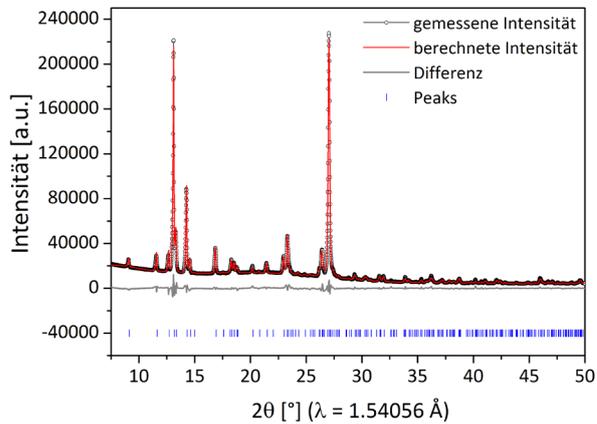


Abbildung A 17: Röntgenbeugungsintensitäten des Theophyllin:Benamid Cokristalls (Form II) bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 3.4\%$ und $R_{wp} = 4.7\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 5: Kristallografische Daten der Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristalle.

	TP:BA Cokristall Form I	TP:BA Cokristall Form II
Summenformel	$(C_7H_8N_4O_2):(C_7H_6NO)$	$(C_7H_8N_4O_2):(C_7H_6NO)$
M [g·mol⁻¹]	301.30	301.30
Kristallsystem	tetragonal	monoklin
Raumgruppe	P4 ₁	P2 ₁ /n
a [Å]	10.281404 (12)	15.6041(7)
b [Å]	10.281404 (12)	13.4376(6)
c [Å]	26.15892 (6)	7.6067(2)
α [°]	90	90
β [°]	90	116.913(2)
γ [°]	90	90
V [Å³]	2765.19 (1)	1422.23(11)
Z	8	4
Dichte [g·cm⁻³]	1.446	1.407
Methode der Strukturbestimmung	PXRD	PXRD
T [K]	293	293
R_p	1.9%	3.4%
R_{wp}	2.4%	4.7%

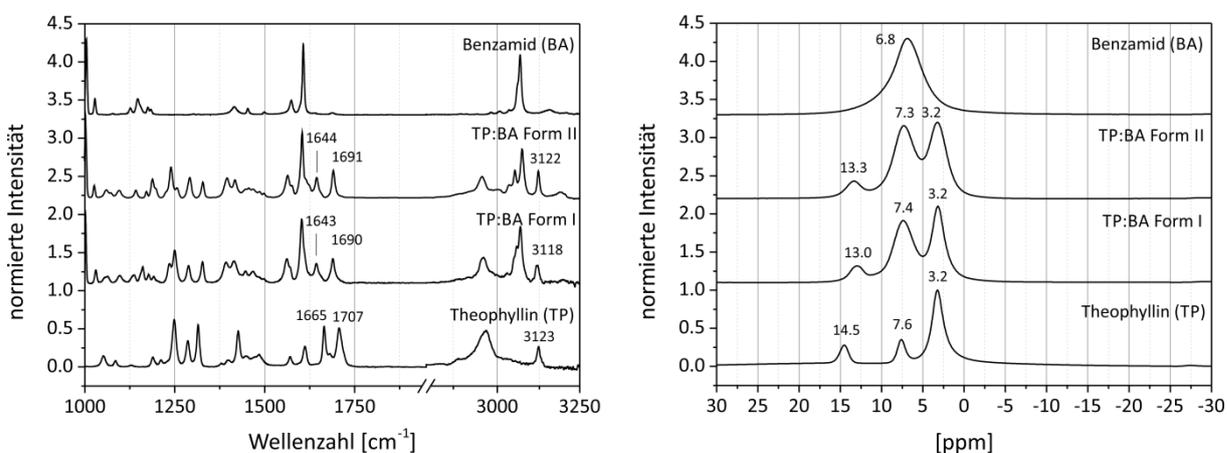


Abbildung A 18: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren (rechts) der Theophyllin:Benamid Polymorphe und deren Edukte. Basierend auf den geringen Verschiebungen der betrachteten Ramanbanden und der Hochfeldverschiebung des Signals des aziden Theophyllinprotons kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theophyllin und Benamid in beiden Formen ausgeschlossen werden.

Tabelle A 6: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren der Theophyllin:Benamid (TP:BA) Polymorphe.^{86d, 157}

Schwingungsart	Theophyllin (TP)	TP:BA Form I	TP:BA Form II
Carbonyl-Streckschwingung	1665 cm ⁻¹	1643 cm ⁻¹	1644 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1707 cm ⁻¹	1690 cm ⁻¹	1691 cm ⁻¹
Streckschwingung sekundäres Amin	3123 cm ⁻¹	3118 cm ⁻¹	3122 cm ⁻¹

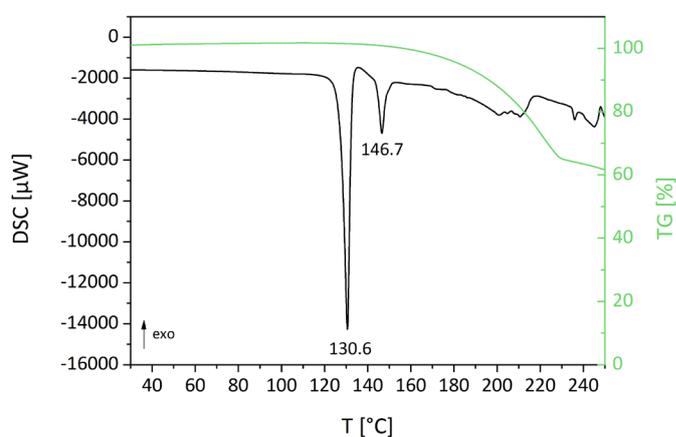


Abbildung A 19: DSC-TG-Kurve des Theophyllin:Benamid Cokristalls Form I bei einer Einwaage von 2.75 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

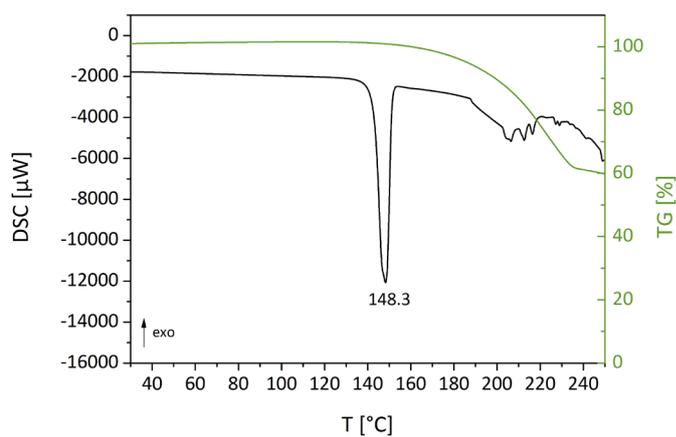


Abbildung A 20: DSC-TG-Kurve des Theophyllin:Benamid Cokristalls Form II bei einer Einwaage von 3.344 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

Tabelle A 7: Geplottete Löslichkeitsfunktionen der Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristalle und deren Edukte nach Van't Hoff.

Material	Van't-Hoff-Gleichung	R ²
Theophyllin (TP)	$\exp(25.1104+(-6620.0293)/(x+273))$	0.9910
Benamid (BA)	$\exp(19.7391+(-4637.0583)/(x+273))$	0.9888
TP:BA Cokristall Form I	$\exp(18.7408+(-4351.822)/(x+273))$	0.9856
TP:BA Cokristall Form II	$\exp(24.2047+(-6174.5966)/(x+273))$	0.9908

Tabelle A 8: Wellenlängen im UV-vis-Spektrum bei denen die Kalibrierkurven der entsprechenden Substanzen ermittelt wurden. Anhand dieser Kalibrierkurven wurde die zeitabhängige Konzentration der Verbindung im wässrigen Medium während des Auflösungsvorgangs bestimmt.

Substanz	Wellenlänge [nm]
Theophyllin (TP)	302
Benamid (BA)	287
TP:BA Cokristall Form	304
TP:BA Cokristall Form	304

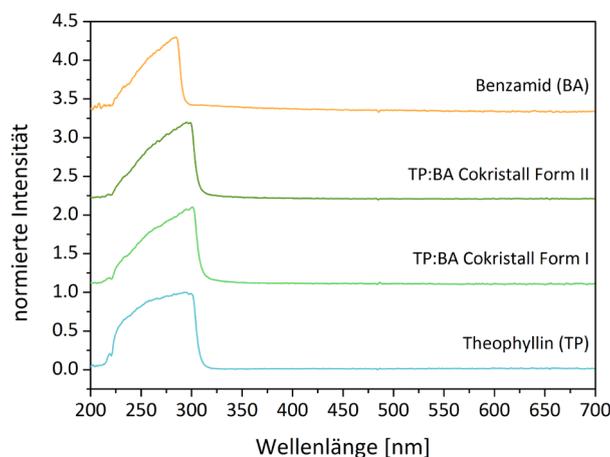


Abbildung A 21: Normierte UV-vis-Spektren des Theophyllin:Benamid (TP:BA) Cokristalls Form I und Form II und der entsprechenden Edukte im wässrigen Medium (Tris-Pufferan-Puffer, pH = 7.5).

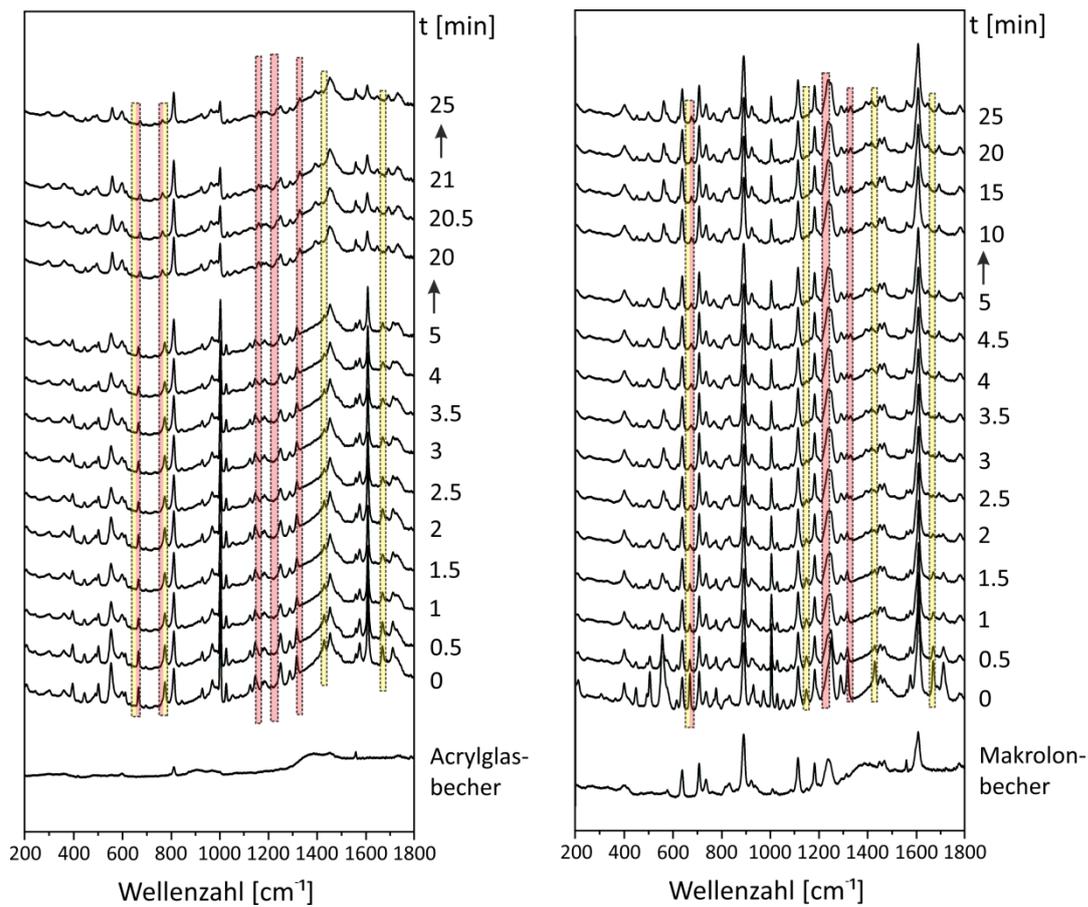


Abbildung A 22: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Benamid Cokristalls Form I ohne Lösungsmittel (links) und mit *n*-Pentan (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 668 cm⁻¹, 775 cm⁻¹, 1426 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹; Cokristall (rot): 673 cm⁻¹, 767 cm⁻¹, 1159 cm⁻¹, 1234 cm⁻¹, 1328 cm⁻¹) (rechts: Edukte (gelb): 668 cm⁻¹, 1146 cm⁻¹, 1425 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹; Cokristall (rot): 673 cm⁻¹, 1235 cm⁻¹, 1327 cm⁻¹).

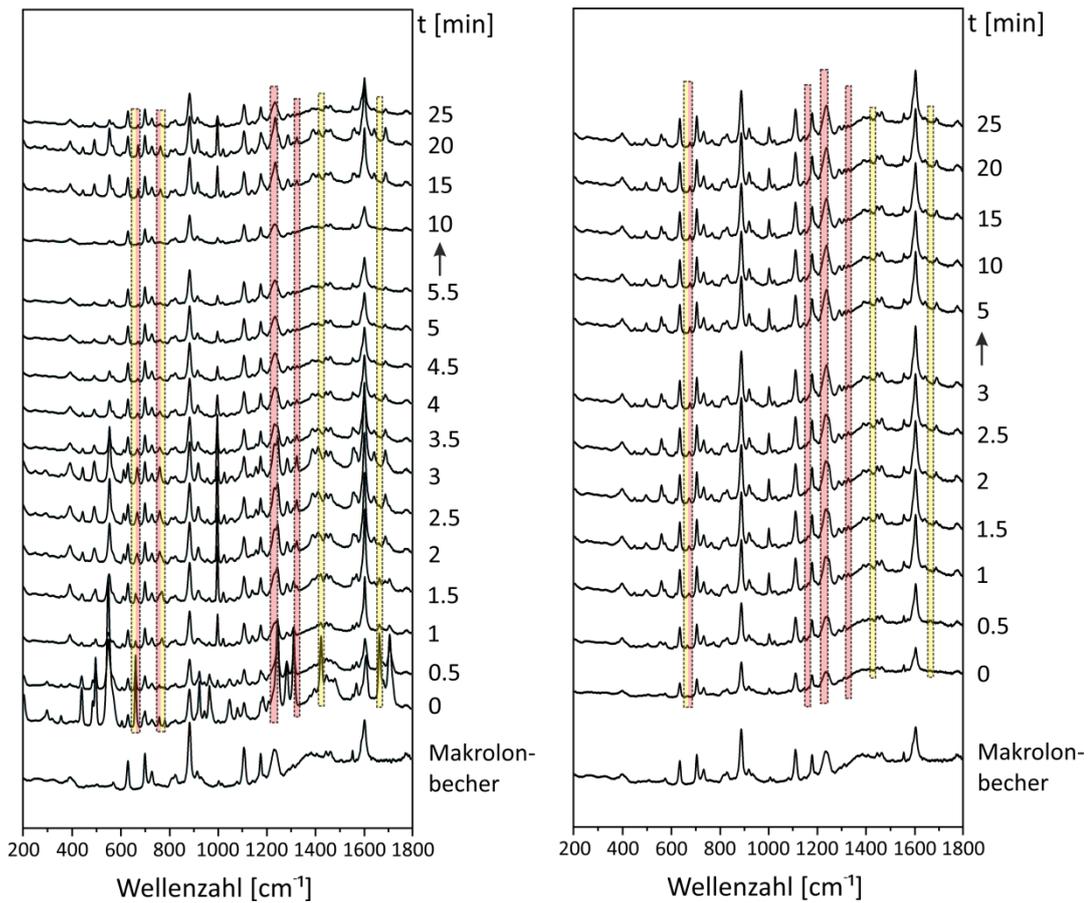


Abbildung A 23: Zeitlicher Verlauf der Raman-*in situ*-Messungen während der Synthese des Theophyllin:Benamid Cokristalls Form II mit Ethanol (links) und mit Acetonitril (rechts). Die markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte und des Cokristalls (links: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 775 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 677 cm^{-1} , 770 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 1328 cm^{-1}) (rechts: Edukte (gelb): 668 cm^{-1} , 1427 cm^{-1} , 1666 cm^{-1} ; Cokristall (rot): 677 cm^{-1} , 1163 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} , 1327 cm^{-1}).

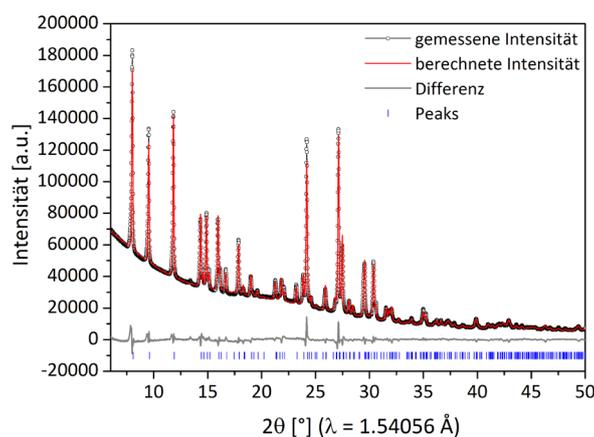


Abbildung A 24: Röntgenbeugungsintensitäten des Theobromin:Anthranilsäure Cokristalls bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 2.35\%$ und $R_{wp} = 3.30\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 9: Kristallografische Daten des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls.

Cokristall	TB:AntS Cokristall
Summenformel	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂):(C ₇ H ₇ NO ₂)
M [g·mol⁻¹]	317.56
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
a [Å]	6.56078(27)
b [Å]	21.84702(89)
c [Å]	11.01679(44)
α [°]	90
β [°]	112.9011(19)
γ [°]	90
V [Å³]	1454.61
Z	4
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	2.35%
R_{wp}	3.30%

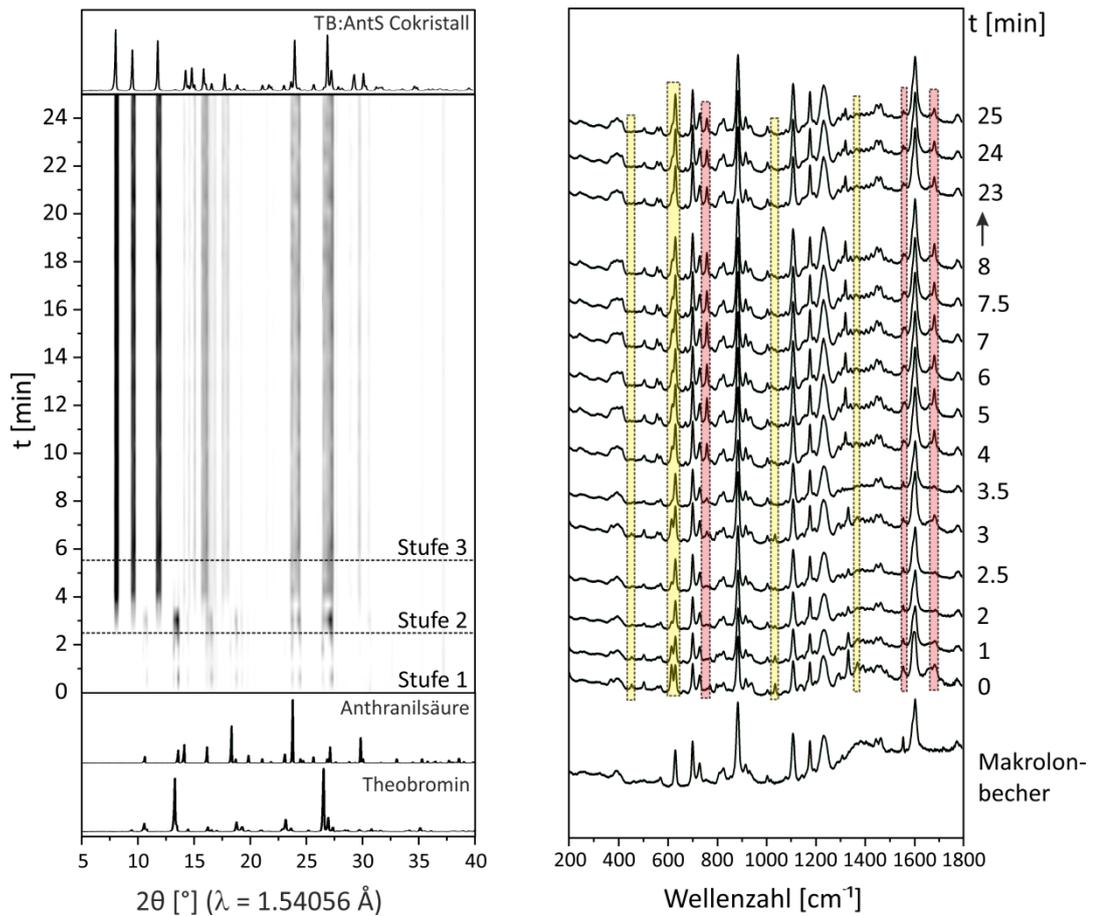


Abbildung A 25: Zeitlicher Verlauf der XRD-(links) und Raman-(rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls. Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 460 cm^{-1} , 621 cm^{-1} , 1039 cm^{-1} , 1371 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 765 cm^{-1} , 1563 cm^{-1} , 1681 cm^{-1}).

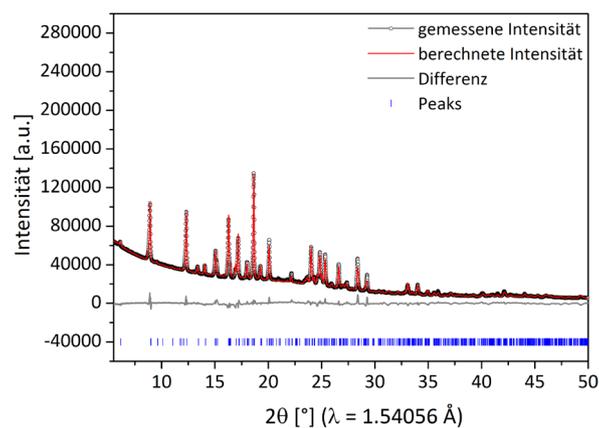


Abbildung A 26: Röntgenbeugungsintensitäten des Carbamazepin:Anthranilsäure Cokristalls (2:1) bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 3.19\%$ und $R_{wp} = 4.65\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 10: Kristallografische Daten des Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS) Cokristalls (2:1).

Cokristall	CBZ:AntS Cokristall
Summenformel	$(C_{15}H_{12}N_2O)_2:(C_7H_7NO_2)$
M [g·mol⁻¹]	609.68
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a [Å]	14.74569(67)
b [Å]	11.08411(52)
c [Å]	10.86061(58)
α [°]	113.9659(27)
β [°]	93.7022(31)
γ [°]	101.1102(25)
V [Å³]	1571.33
Z	2
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	3.19%
R_{wp}	4.65%

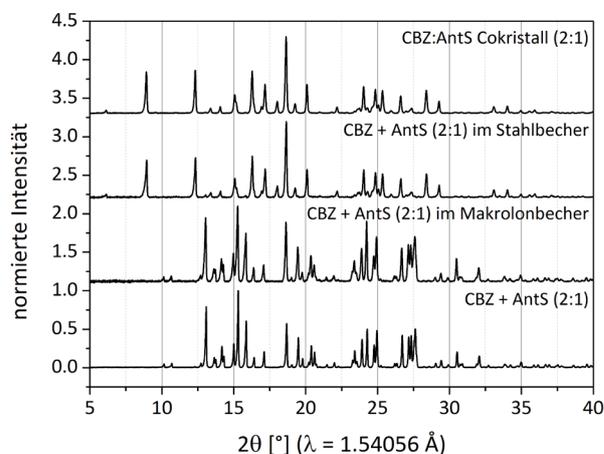


Abbildung A 27: Vergleich des LAG-Syntheseprodukts mit Ethanol im Makrolon®-Becher und im Stahlmahlbecher unter gleichen Reaktionsbedingungen mit den Edukten und dem Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS) Cokristall (2:1). Während der *in situ*-Untersuchungen im Makrolon-Becher erfolgt keine Reaktion. Unter gleichen Mahlparametern im Stahlbecher cokristallisieren die Edukte Carbamazepin (CBZ) und Anthranilsäure (AntS).

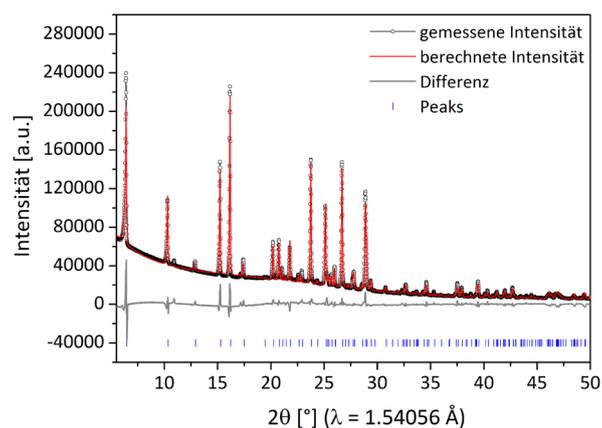


Abbildung A 28: Röntgenbeugungsintensitäten des Salicylsäure:Anthranilsäure Cokristalls bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 4.95\%$ und $R_{wp} = 6.96\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 11: Kristallografische Daten des Salicylsäure:Anthranilsäure (SS:AntS) Cokristalls.

Cokristall	SS:AntS Cokristall
Summenformel	$(C_7H_6O_3):(C_7H_7NO_2)$
M [g·mol⁻¹]	275.26
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
a [Å]	4.38114(13)
b [Å]	10.91555(42)
c [Å]	14.47135(59)
α [°]	90
β [°]	109.1491(20)
γ [°]	90
V [Å³]	653.76
Z	4
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	4.95%
R_{wp}	6.96%

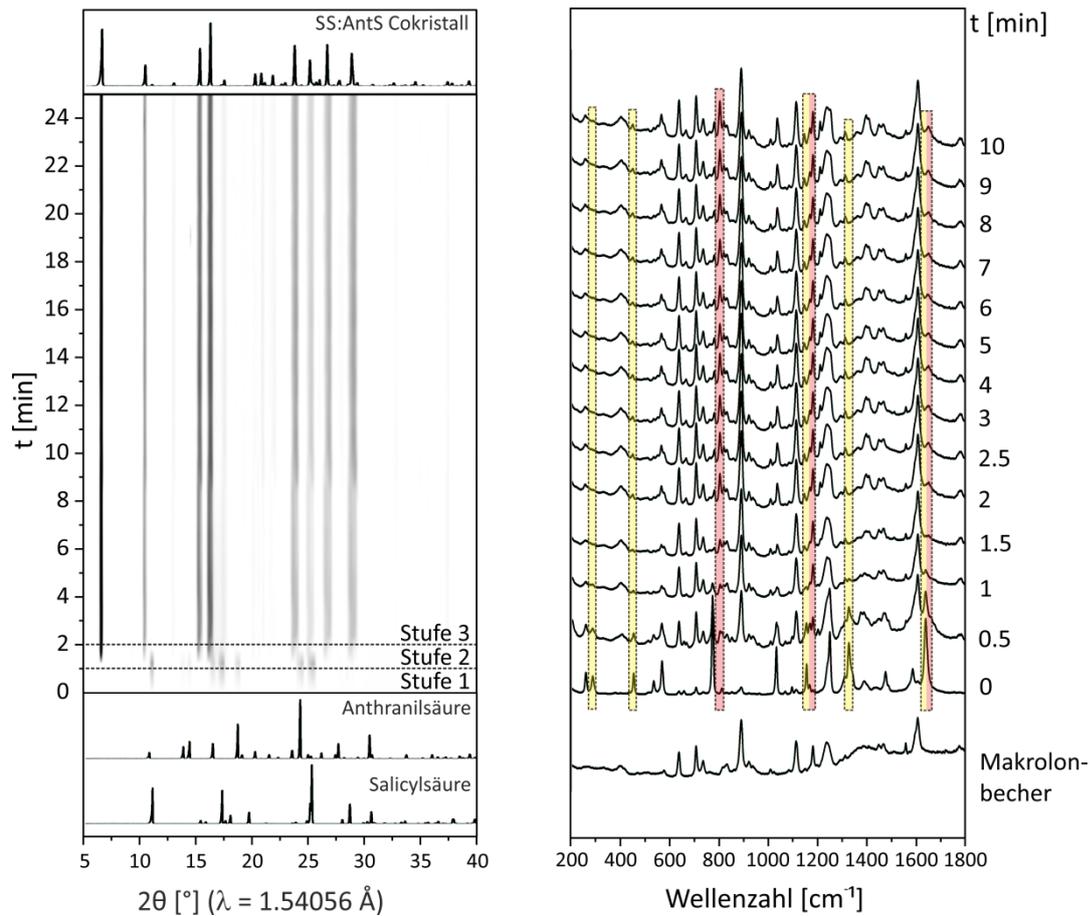


Abbildung A 29: Zeitlicher Verlauf der XRD- (links) und Raman- (rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Salicylsäure:Anthranilsäure (SS:AntS) Cokristalls. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 288 cm^{-1} , 453 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} , 1327 cm^{-1} , 1635 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 801 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1646 cm^{-1}).

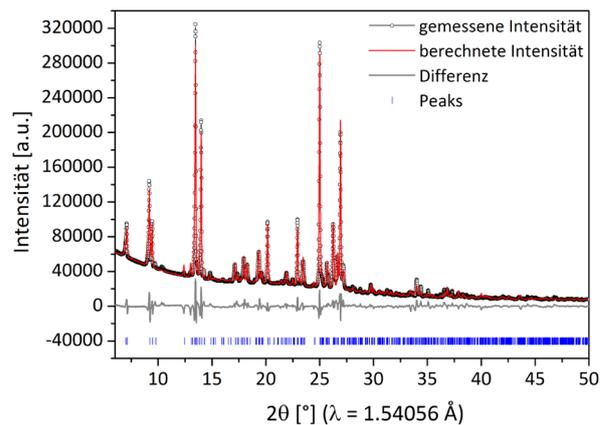


Abbildung A 30: Röntgenbeugungsintensitäten des Theophyllin:Anthranilsäure Cokristalls (2:3) bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 4.99\%$ und $R_{wp} = 6.71\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 12: Kristallografische Daten des Theophyllin:Anthranilsäure (TP:AntS) Cokristalls (2:3).

Cokristall	TP:AntS Cokristall
Summenformel	$(C_7H_8N_4O_2)_2:(C_7H_7NO_2)_3$
M [g·mol⁻¹]	771.74
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a [Å]	20.1369(11)
b [Å]	13.29925(68)
c [Å]	7.16109(30)
α [°]	96.8582(38)
β [°]	94.8506(37)
γ [°]	72.0511(39)
V [Å³]	1809.07
Z	2
Methode der Strukturbestimmung	PXRD
T [K]	293
R_p	4.99%
R_{wp}	6.71%

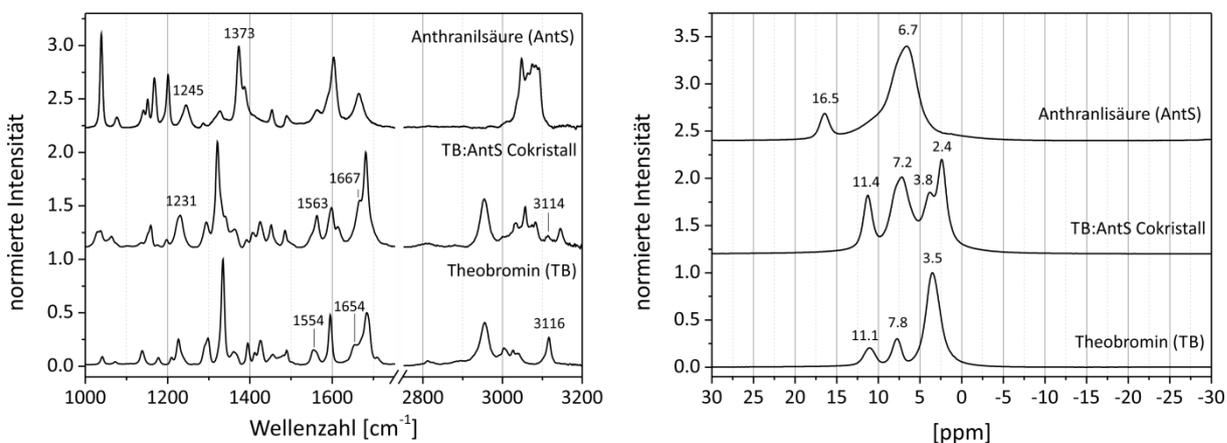


Abbildung A 31: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund des Verschwindens der Carboxylatbande von Anthranilsäure (1373 cm⁻¹) und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Protons von Anthranilsäure kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theobromin und Anthranilsäure ausgeschlossen werden.

Tabelle A 13: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Theobromin:Anthranilsäure (TB:AntS) Cokristalls und dessen Edukte.^{165, 173c}

Schwingungsart	Theobromin (TB)	Anthranilsäure (AntS)	TB:AntS Cokristall
-NH ₂ -Deformations-schwingung	-	1245 cm ⁻¹	1231 cm ⁻¹
Carboxylat-Streckschwingung	-	1373 cm ⁻¹	-
Carbonyl-Streckschwingung	1554 cm ⁻¹	-	1563 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1654 cm ⁻¹	-	1697 cm ⁻¹
Streckschwingung sekundäres Amin	3116 cm ⁻¹	-	3114 cm ⁻¹

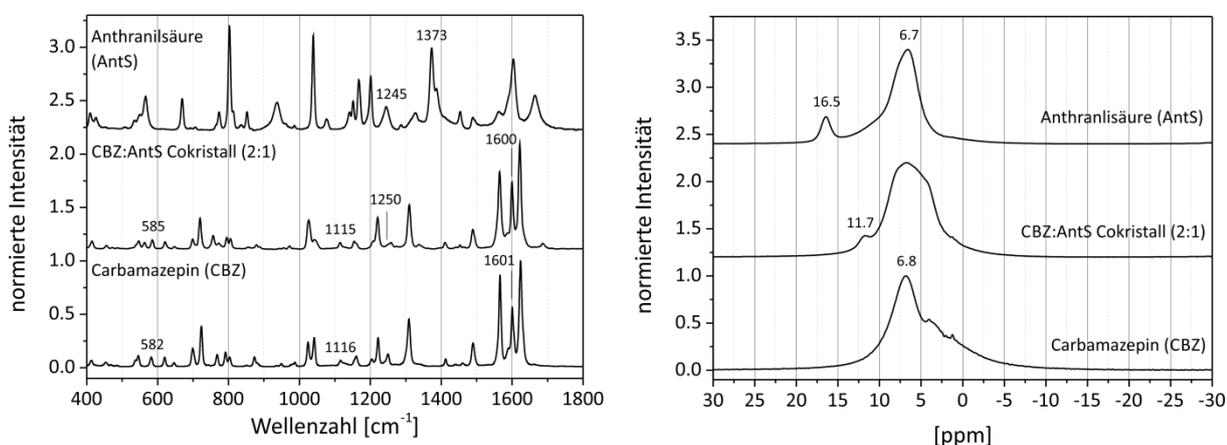


Abbildung A 32: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS) Cokristalls (2:1) und dessen Edukte. Aufgrund des Verschwindens der Carboxylatbande von Anthranilsäure (1373 cm⁻¹) und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Protons von Anthranilsäure kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theobromin und Anthranilsäure ausgeschlossen werden.

Tabelle A 14: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Carbamazepin:Anthranilsäure (CBZ:AntS) Cokristalls (2:1) und dessen Edukte.^{173c, 195}

Schwingungsart	Carbamazepin (CBZ)	Anthranilsäure (AntS)	CBZ:AntS Cokristall (2:1)
Amid-Deformations-schwingung	582 cm ⁻¹	-	585 cm ⁻¹
-NH ₂ -Schaukelschwingung	1116 cm ⁻¹	-	1115 cm ⁻¹
-NH ₂ -Deformations-schwingung	-	1245 cm ⁻¹	1250 cm ⁻¹
Carboxylat-Streckschwingung	-	1373 cm ⁻¹	-
-NH ₂ -Deformations-schwingung	1601 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	-

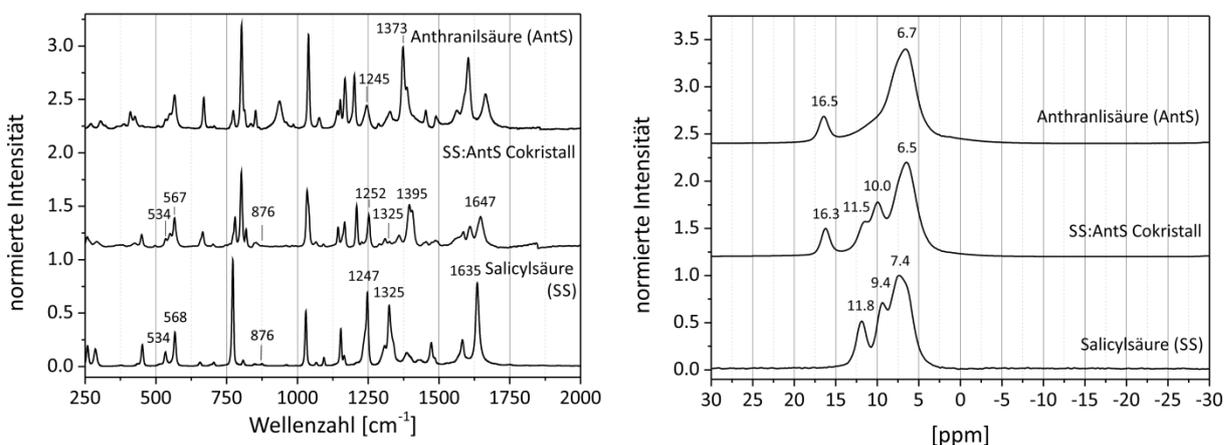


Abbildung A 33: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Salicylsäure:Anthranilsäure (SS:AntS) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund der geringen Verschiebung der Carboxylatbande von Anthranilsäure (1373 cm⁻¹) und des NMR-Signals des aziden Protons von Anthranilsäure kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Salicylsäure und Anthranilsäure nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle A 15: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Salicylsäure:Anthranilsäure (SS:AntS) Cokristalls und dessen Edukte.^{173c,196}

Schwingungsart	Salicylsäure (SS)	Anthranilsäure (AntS)	SS:AntS Cokristall
-C-O- (Hydroxylgruppe) Torsionsschwingung	534 cm ⁻¹	-	534 cm ⁻¹
-OH- (Hydroxylgruppe) Deformationsschwingung	568 cm ⁻¹	-	567 cm ⁻¹
-C-O- (Carbonylgruppe) Torsionsschwingung	876 cm ⁻¹	-	876 cm ⁻¹
-NH ₂ - Deformationsschwingung	-	1245 cm ⁻¹	1252 cm ⁻¹
C-O- (Hydroxylgruppe) Streckschwingung	1247 cm ⁻¹	-	1252 cm ⁻¹
-C-O- (Carbonylgruppe) Streckschwingung	1325 cm ⁻¹	-	1325 cm ⁻¹
Carboxylat-Streckschwingung	-	1373 cm ⁻¹	1395 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1635 cm ⁻¹	-	1647 cm ⁻¹

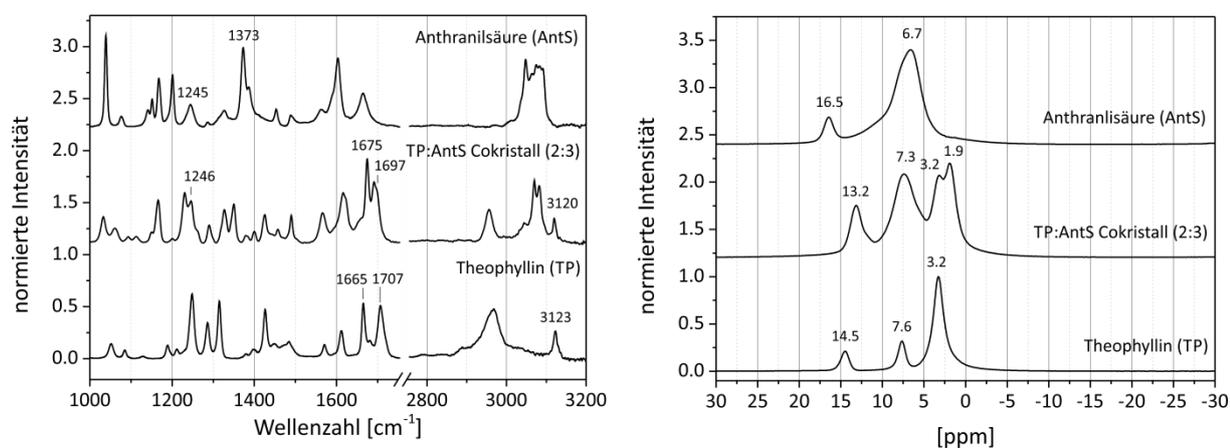


Abbildung A 34: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Theophyllin:Anthranilsäure (TP:AntS) Cokristalls (2:3) und dessen Edukte. Aufgrund des Verschwindens der Carboxylatbande von Anthranilsäure (1373 cm⁻¹) und der Hochfeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Protons von Anthranilsäure kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theobromin und Anthranilsäure ausgeschlossen werden.

Tabelle A 16: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Theophyllin:Anthranilsäure (TP:AntS) Cokristalls (2:3) und dessen Edukte.^{86d, 157, 173c}

Schwingungsart	Theophyllin (TP)	Anthranilsäure (AntS)	TP:AntS Cokristall (2:3)
-NH ₂ -Deformations-schwingung	-	1245 cm ⁻¹	1246 cm ⁻¹
Carboxylat-Streckschwingung	-	1373 cm ⁻¹	-
Carbonyl-Streckschwingung	1665 cm ⁻¹	-	1675 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1707 cm ⁻¹	-	1697 cm ⁻¹
Streckschwingung sekundäres Amin	3123 cm ⁻¹	-	3120 cm ⁻¹

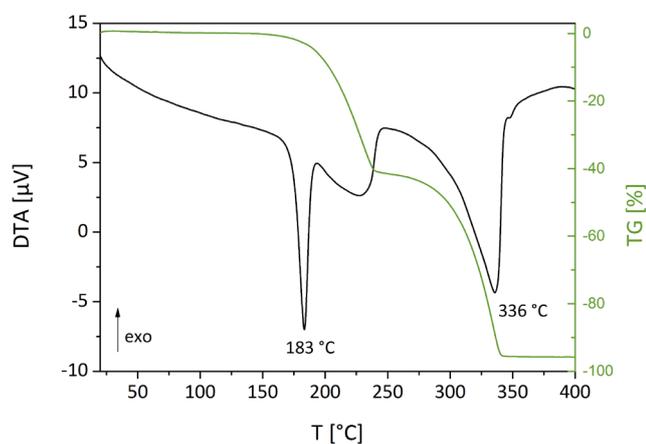


Abbildung A 35: DTA-TG-Kurve des Theobromin:Anthranilsäure Cokristalls bei einer Einwaage von 11.29 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

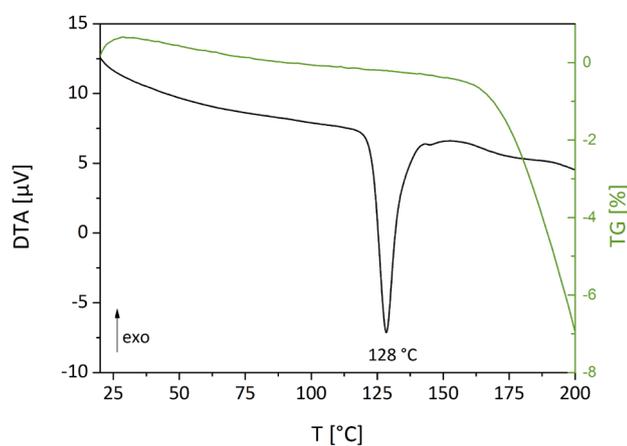


Abbildung A 36: DTA-TG-Kurve des Carbamazepin:Anthranilsäure Cokristalls (2:1) bei einer Einwaage von 12.81 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

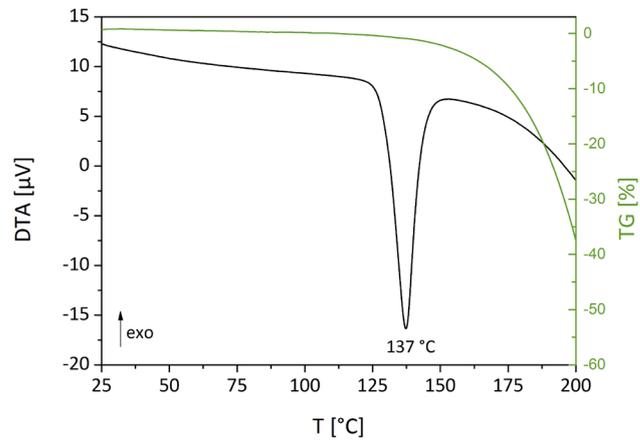


Abbildung A 37: DTA-TG-Kurve des Salicylsäure:Anthranilsäure Cokristalls bei einer Einwaage von 10.14 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

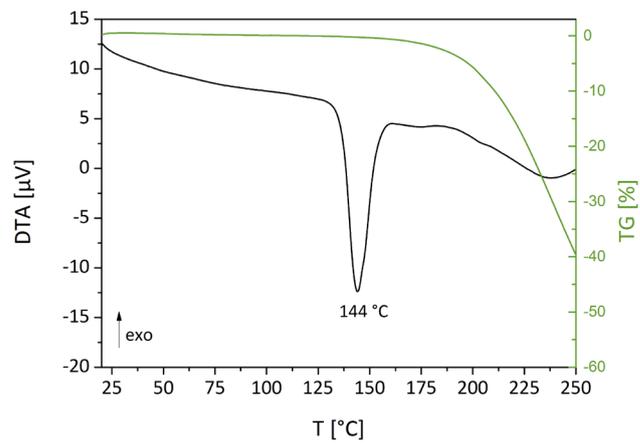


Abbildung A 38: DTA-TG-Kurve des Theophyllin:Anthranilsäure Cokristalls (2:3) bei einer Einwaage von 16.96 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

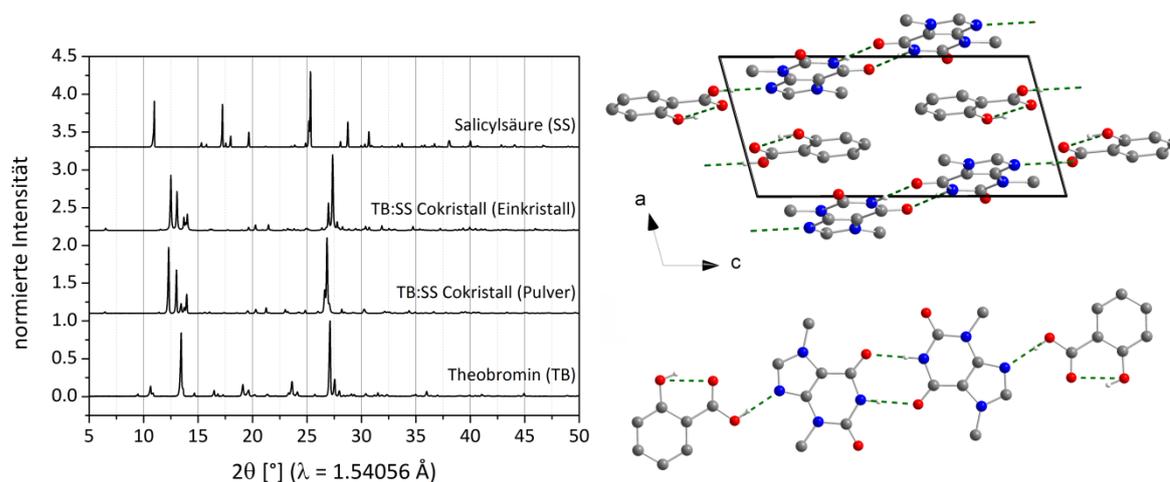


Abbildung A 39: Pulverdiffraktogramme des Theobromin:Salicylsäure (TB:SS) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links). Berechnete Kristallstruktur (rechts oben) und Strukturmotiv (rechts unten) des Cokristalls. Wasserstoffatome, die nicht an intermolekularen Wechselwirkungen (grün gestrichelte Linien) beteiligt sind, wurden entfernt.

Tabelle A 17: Kristallografische Daten des Theobromin:Salicylsäure (TB:SS) Cokristalls.

Cokristall	TB:SS Cokristall
Summenformel	$(C_7H_8N_4O_2):(C_7H_6O_3)$
M [g·mol⁻¹]	318.28
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a [Å]	6.7950(8)
b [Å]	7.9364(10)
c [Å]	14.0600(18)
α [°]	94.047(4)
β [°]	103.658(4)
γ [°]	103.467(3)
V [Å³]	710.17
Z	2
Methode der Strukturbestimmung	Einkristalldiffraktometrie
T [K]	100

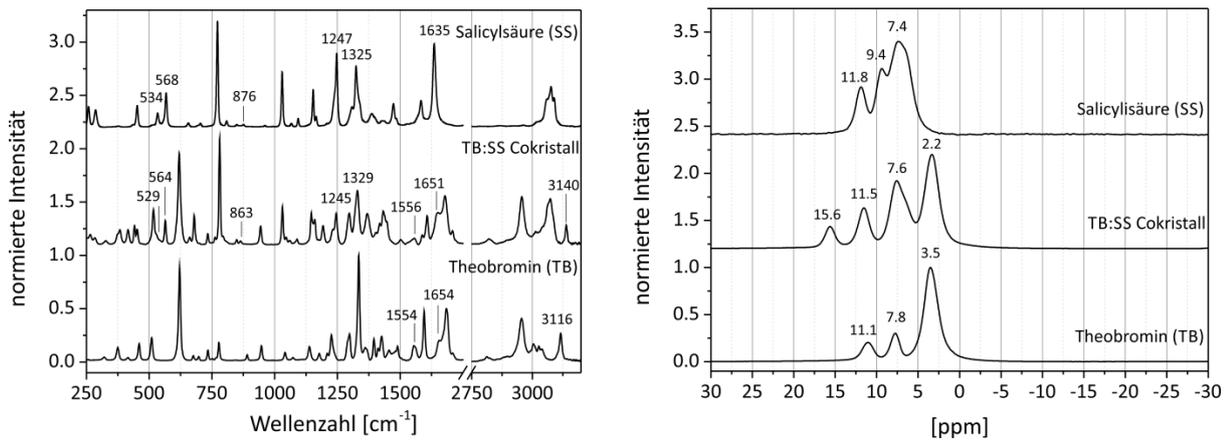


Abbildung A 40: Ramanspektren (links) und ¹H-Festkörper-NMR-Spektren des Theobromin:Salicylsäure (TB:SS) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund der Tieffeldverschiebung eines NMR-Signals der Edukte kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theobromin und Salicylsäure nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle A 18: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Theobromin:Salicylsäure (TB:SS) Cokristalls und dessen Edukte.^{165, 196}

Schwingungsart	Theobromin (TB)	Salicylsäure (SS)	TB:SS Cokristall
-C-O- (Hydroxylgruppe) Torsionsschwingung	-	534 cm ⁻¹	529 cm ⁻¹
-OH- (Hydroxylgruppe) Deformationsschwingung	-	568 cm ⁻¹	564 cm ⁻¹
-C-O- (Carbonylgruppe) Torsionsschwingung	-	876 cm ⁻¹	863 cm ⁻¹
C-O- (Hydroxylgruppe) Streckschwingung	-	1247 cm ⁻¹	1245 cm ⁻¹
-C-O- (Carbonylgruppe) Streckschwingung	-	1325 cm ⁻¹	1329 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1554 cm ⁻¹	-	1556 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	-	1635 cm ⁻¹	1651 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1654 cm ⁻¹	-	1651 cm ⁻¹
Streckschwingung sekundäres Amin	3116 cm ⁻¹	-	3140 cm ⁻¹

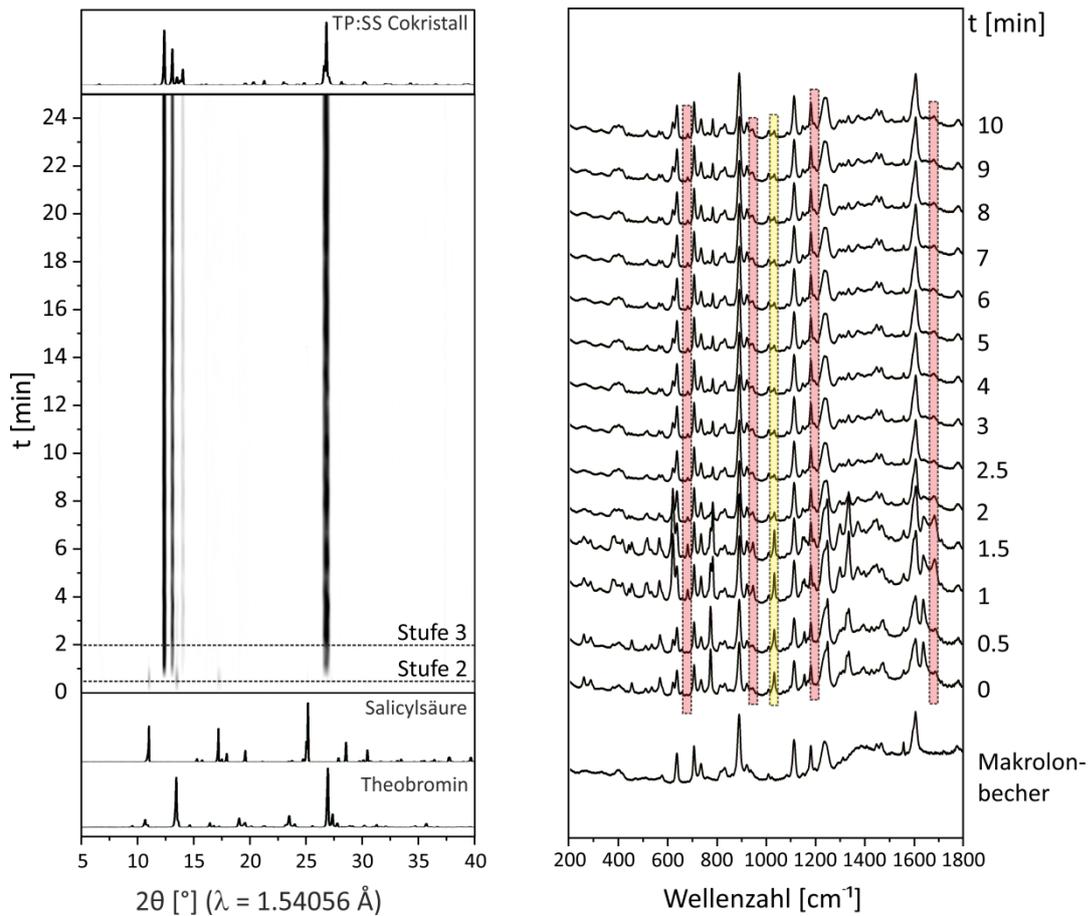


Abbildung A 41: Zeitlicher Verlauf der XRD-(links) und Raman-(rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Theobromin:Salicylsäure (TB:SS) Cokristalls. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 1031 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 680 cm^{-1} , 944 cm^{-1} , 1193 cm^{-1} , 1678 cm^{-1}).

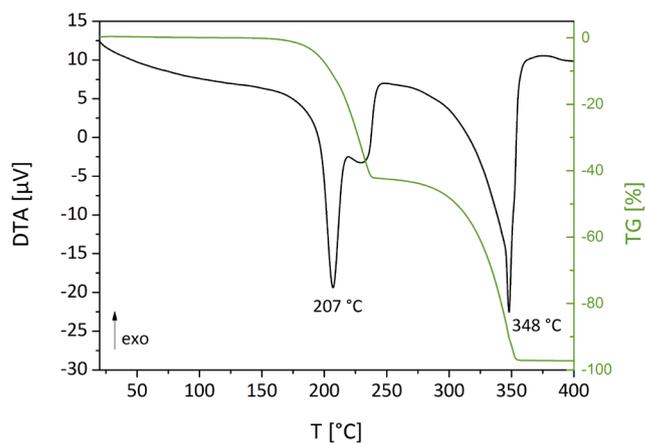


Abbildung A 42: DTA-TG-Kurve des Theobromin:Salicylsäure Cokristalls bei einer Einwaage von 20.5 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

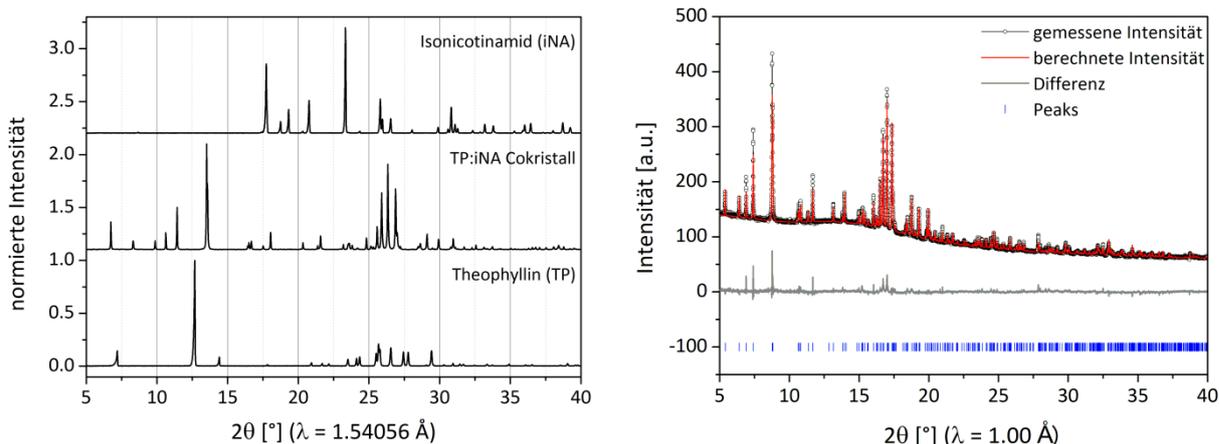


Abbildung A 43: Pulverdiffraktogramme des Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristalls und der entsprechenden Edukte (links) und Röntgenbeugungsintensitäten des Theophyllin:Isonicotinamid Cokristalls bei Normalbedingungen in Abhängigkeit des Beugungswinkels 2θ mit den $R_p = 2.26\%$ und $R_{wp} = 3.61\%$. R_p und R_{wp} sind Gütefaktoren für das Profil, das gewichtete Profil und Strukturfaktor nach Langford.¹⁹⁴

Tabelle A 19: Kristallografische Daten und charakteristische Eigenschaften von Theophyllin, Benzamid, Benzoesäure und Isonicotinamid.^{182-184, 197}

Kristall	Theophyllin	Benzamid	Benzoessäure	Isonicotinamid
Summenformel	$C_7H_8N_4O_2$	C_7H_6NO	$C_7H_6O_2$	$C_6H_6N_2O$
M [g·mol⁻¹]	180.16	121.14	122.12	122.12
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	$Pnca2_1$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a [Å]	13.087(2)	5.59(1)	5.510(5)	10.1756(11)
b [Å]	15.579(3)	5.01(1)	5.157(6)	5.7319(6)
c [Å]	3.8629(6)	21.93(5)	21.973(8)	10.0340(10)
α [°]	90	90	90	90
β [°]	90	90.75(17)	97.41(8)	98.042(7)
γ [°]	90	90	90	90
V [Å³]	787.577	614.117	619.15	579.483
Z	4	4	4	4
Synthese	<i>tert</i> -Amin- <i>sec</i> -Amin C(4)	Amid-Amid $R_2^2(8)$ Carbonyl-Amin C(4)	Carbonsäure-Carbonsäure $R_2^2(8)$	Amid-Amid $R_2^2(8)$ Carbonyl-Amin C(4)
Schmelzpunkt [°C]	273	128	126	158

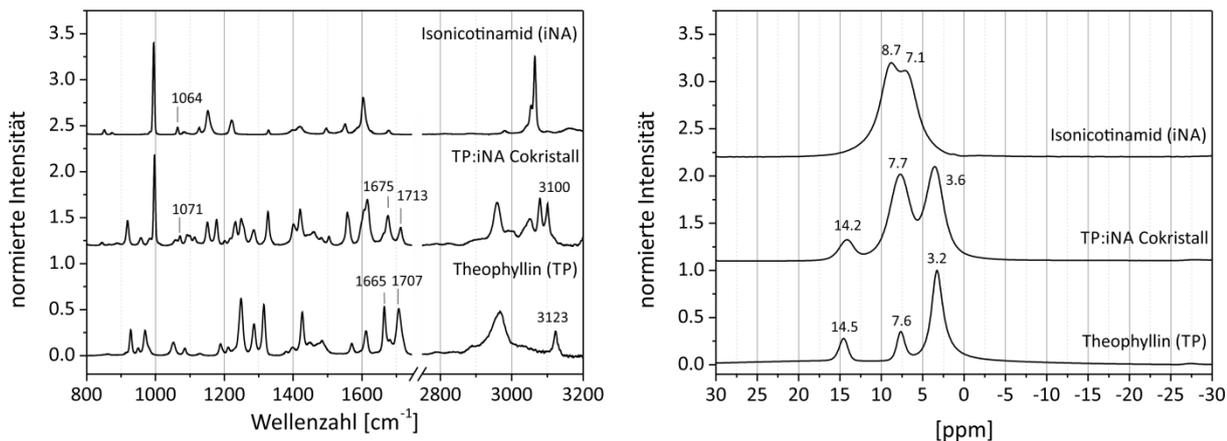


Abbildung A 44: Ramanspektren (links) und ^1H -Festkörper-NMR-Spektren des Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund der geringen Verschiebung der betrachteten Raman- und NMR-Signale kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theophyllin und Isonicotinamid ausgeschlossen werden.

Tabelle A 20: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Theophyllin:Isonicotinamid (TP:iNA) Cokristalls und dessen Edukte.^{86d, 157, 198}

Schwingungsart	Theophyllin (TP)	Isonicotinamid (iNA)	TP:iNA Cokristall
NH₂-Schaukelschwingung	-	1064 cm ⁻¹	1071 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1665 cm ⁻¹	-	1675 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1707 cm ⁻¹	-	1713 cm ⁻¹
Streckschwingung sekundäres Amin	3123 cm ⁻¹	-	3120 cm ⁻¹

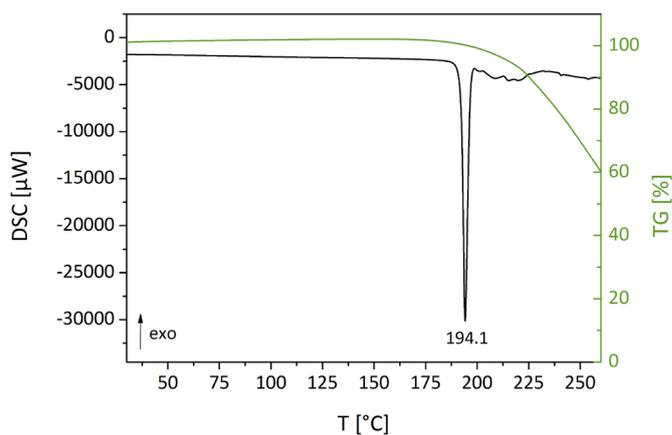


Abbildung A 45: DTA-TG-Kurve des Theophyllin:Isonicotinamid Cokristalls bei einer Einwaage von 3.46 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

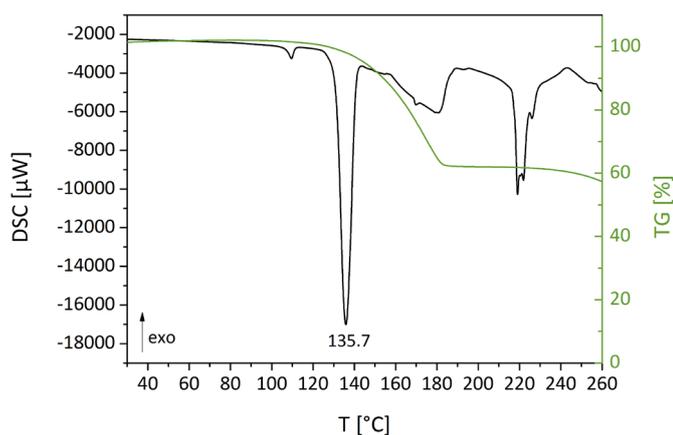


Abbildung A 46: DTA-TG-Kurve des Theophyllin:Benzoessäure Cokristalls bei einer Einwaage von 5.149 mg. Es wurde ein Heizzyklus vermessen.

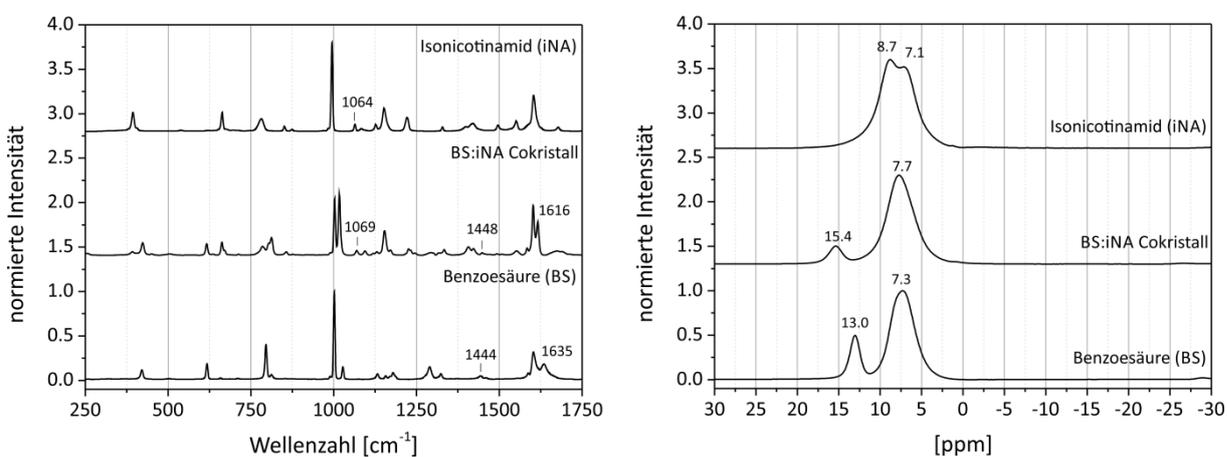


Abbildung A 47: Ramanspektren (links) und ^1H -Festkörper-NMR-Spektren des Benzoessäure:Isonicotinamid (BS:iNA) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund der geringen Verschiebung der betrachteten Ramanbanden kann eine Salzbildung während der Cokristallisation von Theophyllin und Isonicotinamid ausgeschlossen werden. Die Tieffeldverschiebung des NMR-Signals des aziden Benzoessäureprotons weist auf eine starke Verbrückung hin.

Tabelle A 21: Betrachtete Schwingungsbanden der Ramanspektren des Benzoessäure:Isonicotinamid (BS:iNA) Cokristalls und dessen Edukte.¹⁹⁸⁻¹⁹⁹

Schwingungsart	Benzoessäure (BS)	Isonicotinamid (iNA)	BS:iNA Cokristall
NH₂-Schaukelschwingung	-	1064 cm ⁻¹	1069 cm ⁻¹
-OH-Deformations-schwingung	1444 cm ⁻¹	-	1448 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	1635 cm ⁻¹	-	1616 cm ⁻¹

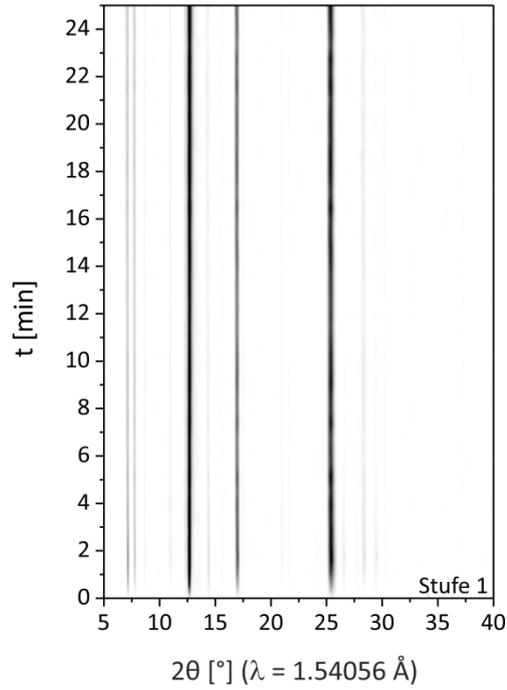


Abbildung A 48: Zeitlicher Verlauf der XRD-*in situ*-Messungen während des Mahlvorgangs des BS:iNA Cokristalls mit Theophyllin.

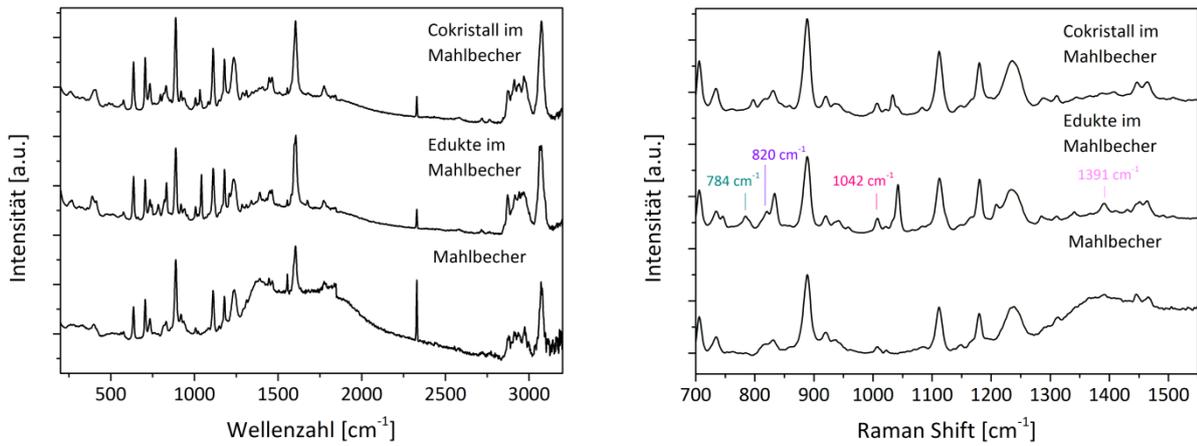


Abbildung A 49: Ramanspektren des leeren Mahlbeckers aus Makrolon® und der Edukte sowie des Ibuprofen:Nicotinamid Cokristalls im Mahlbecher.

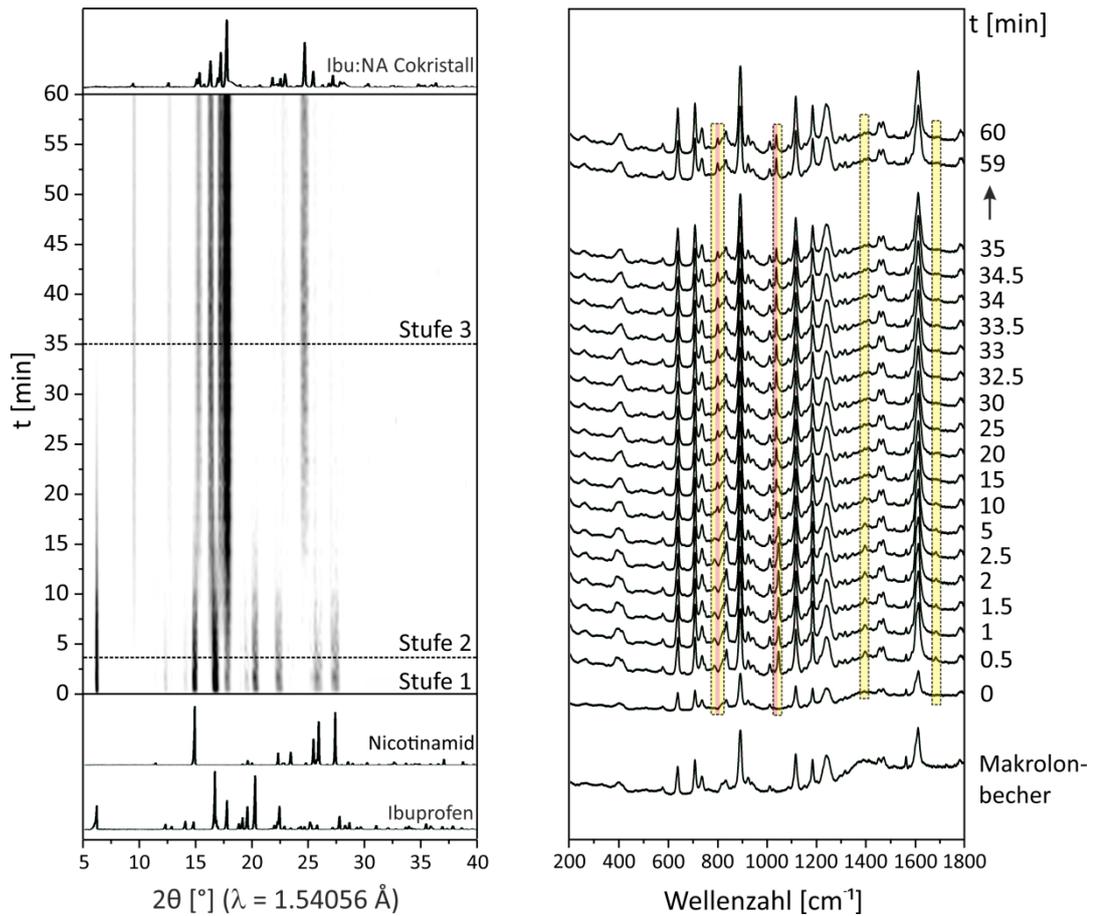


Abbildung A 50: Zeitlicher Verlauf der XRD-(links) und Raman-(rechts) *in situ*-Messungen während der Synthese des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls. Beide Verläufe zeigen einen kontinuierlichen Cokristallisationsprozess ohne detektierbare Zwischenstufe. Die in den Ramanspektren markierten Bereiche entsprechen den charakteristischen Ramanbanden der Edukte (gelb: 784 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 1042 cm^{-1} , 1391 cm^{-1} , 1677 cm^{-1}) und des Cokristalls (rot: 797 cm^{-1} , 1033 cm^{-1}).

Tabelle A 22: Bei ausgewählten Ramanbanden ermittelte, temperaturabhängige Geschwindigkeitskonstanten der Cokristallisation von Ibuprofen mit Nicotinamid (StA = Standardabweichung).

T [K]	784 cm ⁻¹		820 cm ⁻¹		1042 cm ⁻¹		1391 cm ⁻¹	
	k [min ⁻¹]	StA						
282	0.073	0.009	0.027	0.005	0.037	0.002	0.031	0.001
286	0.086	0.008	0.029	0.002	0.038	0.004	0.035	0.003
290	0.103	0.007	0.030	0.002	0.042	0.004	0.039	0.005
294	0.106	0.017	0.032	0.004	0.044	0.001	0.046	0.003
298	0.113	0.007	0.034	0.009	0.049	0.007	0.049	0.014
302	0.129	0.027	0.035	0.008	0.057	0.003	-	-

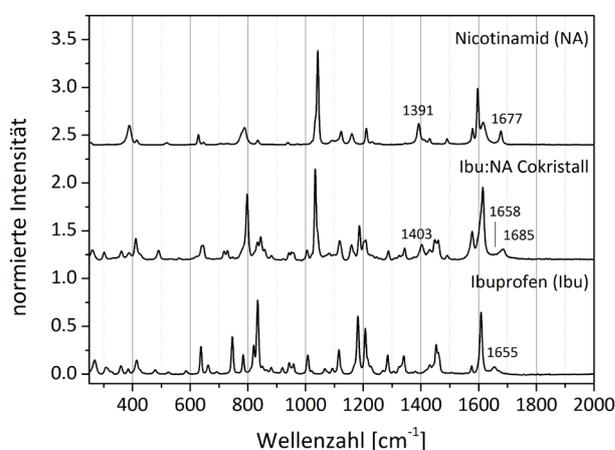


Abbildung A 51: Ramanspektren des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls und dessen Edukte. Aufgrund der geringen Verschiebungen der betrachteten Ramanbanden kann eine Salzbildung bei der Cokristallisation von Ibuprofen mit Nicotinamid ausgeschlossen werden.

Tabelle A 23: Betrachtete Banden der Ramanspektren des Ibuprofen:Nicotinamid (Ibu:NA) Cokristalls und dessen Edukte.^{189, 200}

Schwingungsart	Ibuprofen (Ibu)	Nicotinamid (NA)	Ibu:NA Cokristall
C-N-Streckschwingung	-	1391 cm ⁻¹	1403 cm ⁻¹
-C-O-H-Deformations-schwingung	1430 cm ⁻¹	-	1430 cm ⁻¹
Carbonyl-Streckschwingung	-	1677 cm ⁻¹	1658 cm ⁻¹

Danksagung

Beginnend möchte ich Herrn Prof. Rademann, Herrn Prof. Kemnitz und Herrn Prof. Leysens für die Bereitschaft zur Erstellung der Gutachten meinen Dank aussprechen. Herrn Prof. Rademann danke ich zusätzlich für die Betreuung dieser Arbeit und die angenehm freie Bearbeitung dieses Themas.

Bei Frau Emmerling möchte ich mich ebenfalls für die herausragende Betreuung bedanken. Sie hat stets konstruktiv mit mir über meine Forschungsergebnisse diskutiert, mich so manche verrückte Idee ausprobieren lassen und mir viele Wege eröffnet, die ich in einer anderen Umgebung nicht hätte gehen können. Für das große Engagement ihren Doktoranden gegenüber ist ihr ein besonderer Dank auszusprechen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe bedanken, die mich seit meinem ersten Tag freundlich an der BAM aufgenommen hat. Die Arbeitsatmosphäre mit meinen Kollegen habe ich sehr geschätzt, sodass ich stets gerne zur Arbeit gekommen bin. Obwohl die Arbeit am Bessy anstrengend und manchmal mit vielen kleinen Katastrophen gespickt war, hat sie auch dazu beigetragen, dass aus Kollegen Freunde geworden sind.

Ich möchte mich bei Herrn Reinsch, Herrn Feist und Herrn Neubert für die thermischen Analysen und bei Frau Feldmann sowie Frau Benemann für die elektronenmikroskopische Aufnahmen bedanken. Weiterhin gilt mein Dank Frau Scholz, Sebastian Greiser und Herrn Jäger, die mir geholfen haben mittels der Festkörper-NMR-Spektroskopie meine Cokristalle noch genauer zu erforschen. Für die Vermessung meiner zahlreichen Kristalle am Einkristalldiffraktometer danke ich Herrn Kraus. Besonderer Dank gilt auch Herrn Wenzel, der jede noch so außergewöhnliche Idee hinsichtlich eines experimentellen Aufbaus für mich in die Tat umsetzte und für jedes erdenkliche Problem eine Lösung fand. Verbunden damit möchte ich mich auch bei den Werkstatt-Mitarbeitern der BAM und bei Frau Klinger bedanken, die die Umsetzung dieser Experimente ebenfalls ermöglichten.

Abschließend gebührt ein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden. Ich kann auf eine Ausbildungszeit zurückblicken, in der ich immer unterstützt wurde, egal welche verrückten Einfälle ich auch hatte. Ich bin unendlich dankbar über das Vertrauen, was mir entgegengebracht wurde und wird, sodass ich meinen eigenen Weg gehen kann.

Besonderer Dank gilt meinem Freund Felix, der immer an meiner Seite steht und immer ein offenes Ohr für mich hat. Er hat mich in den letzten Jahren des Studiums und während der Promotion begleitet, mit mir viele wissenschaftliche Probleme immer und immer wieder besprochen, bis eine noch so groß erscheinende Hürde überwunden war. Ohne seine Unterstützung würde ich auf drei nicht so erfolgreiche und schöne Jahre zurückblicken können.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der von mir gemäß § 7 Abs. 3 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt der Humboldt-Universität zu Berlin Nr. 126/2014 am 18.11.2014 angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.