

**Kristallisation, Polymorphie und Kristallstrukturen von
industriellen organischen Pigmenten, deren Vorprodukten
sowie von pharmazeutischen Wirkstoffen**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften**

**vorgelegt beim Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe – Universität
in Frankfurt am Main**

**von Karl Jürgen Brüning
aus Frankfurt am Main**

**Frankfurt 2010
(D30)**

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Gutachter: 1. Prof. Dr. Martin U. Schmidt
2. Prof. Dr. Ernst Egert

Datum der Disputation: 13.07.2010

**Die Form ist alles. Sie ist das Geheimnis des Lebens.
(Oskar Wilde)**

Danksagung

Meinen ausdrücklichen Dank möchte ich

Herrn Prof. Dr. Martin U. Schmidt für die fordernde Aufgabestellung und die permanente Gesprächsbereitschaft während der Doktorarbeit,

Herrn Prof. Dr. Ernst Egert für die Unterstützung und Hilfestellungen,

Edith Alig für die große Hilfe bei der Messung der Pulverdiffraktogramme und die TG-DTA-Messungen,

Dr. Jürgen Glinnemann und Dr. Lothar Fink für die Durchsicht des Manuskripts,

Dr. Alke Meents für die Messung mehrerer Mikrokristalle am SLS in Villigen (Schweiz),

der Firma Clariant GmbH für die Bereitstellung der Pigmente und Pigmentvorprodukte, sowie für die finanzielle Unterstützung,

der Firma ratiopharm GmbH für die Bereitstellung der pharmazeutischen Wirkstoffe, sowie für die finanzielle Unterstützung,

dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin U. Schmidt für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima,

Birgid Freifrau Fellner von Feldegg für die Durchsicht des Manuskripts,

und insbesondere meinem Vater Ekkehard Freiherr Fellner von Feldegg-Brüning und meiner verstorbenen Mutter Ursula Schulze-Brüning sowie meinem Bruder Christian, die mir immer zur Seite gestanden, mich unterstützt und gefördert haben, aussprechen.

Inhalt

1 Einleitung	7
2 Themenstellung	9
3 Grundlagen	10
3.1 Polymorphie	10
3.1.1 Einführung	10
3.1.2 Polymorphe Formen	11
3.1.3 Phasengleichgewichte	12
3.1.4 Einfluss von Übersättigung, Temperatur, Lösungsmittel, Zusätzen und Verunreinigungen auf die Bildung von Polymorphen	14
3.1.5 Keimbildung	16
3.1.6 Kristallwachstum und Wachstumsmechanismus	17
3.1.7 Nachweis von Polymorphen	18
3.2 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdiagrammen	22
3.2.1 Grundlagen der Röntgenpulverdiffraktometrie und Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	22
3.2.2 Probenvorbereitung, Datenaufnahme und Datenreduktion	23
3.2.3 Indizierung und Raumgruppenbestimmung	25
3.2.4 Strukturlösung	29
3.2.4.1 Allgemeines	29
3.2.4.2 Algorithmus von <i>DASH</i> (Realraum-Methode)	30
3.2.4.3 Charge-Flipping	31
3.2.5 Rietveld-Verfeinerung	32
3.2.6 Kristallstrukturvorhersage	35
4 Ergebnisse und Diskussion der Einzelprojekte	37
4.1 Pigment Yellow 101 und dessen Derivate (Veröffentlichungen Nr. E1-E3)	37
4.1.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	37
4.1.2 Polymorphieuntersuchungen	38
4.1.3 Einkristallstrukturbestimmung	40
4.1.4 Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten	41
4.2 Pigment Yellow 183 und Pigment Yellow 191 (Veröffentlichung Nr. E4)	47
4.2.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	47
4.2.2 Polymorphieuntersuchungen	48
4.2.3 Einkristallstrukturbestimmungen	49
4.2.4 Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten	52
4.3 Pigment Yellow 213 (Veröffentlichung Nr. E5)	53
4.3.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	53
4.3.2 Polymorphieuntersuchung	54
4.3.3 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	55
4.4 Benzimidazolone-Pigmente (Veröffentlichung Nr. E6)	57
4.4.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	57
4.4.2 Polymorphieuntersuchungen	59

4.4.3	Einkristallstrukturbestimmung	59
4.4.4	Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten	60
4.5	Mesoionische Pigmente (Veröffentlichung Nr. E7)	63
4.5.1	Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	63
4.5.2	Polymorphieuntersuchung	64
4.5.3	Einkristallstrukturbestimmungen	66
4.6	Azo-Pigmente auf β -Naphthol-Basis (Veröffentlichung Nr. E8)	70
4.6.1	Synthese und Azo-Hydrazon-Tautomerie	70
4.6.2	Synthesen, Eigenschaften und Verwendung	72
4.6.3	Polymorphieuntersuchungen	72
4.6.4	Einkristallstrukturbestimmungen	72
4.7	Bis(acetoacetyl)- <i>p</i> -phenylendiamin (DAEP) (Veröffentlichung Nr. E9)	74
4.7.1	Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	74
4.7.2	Polymorphieuntersuchung	75
4.7.3	Einkristallstrukturbestimmung	76
4.7.4	Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	77
4.8	5-(Acetoacetyl-amino)benzimidazolone (Acetolon)	79
4.8.1	Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung	79
4.8.2	Polymorphieuntersuchung	80
4.8.3	Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	81
4.9	Piperazinium-Esomeprazolol (Veröffentlichung Nr. E10)	83
4.9.1	Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung	83
4.9.2	Polymorphieuntersuchung	84
4.9.3	Einkristallstrukturbestimmung	85
4.10	Rasagilin-Ethandisulfonat (Veröffentlichung Nr. E11)	88
4.10.1	Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung	88
4.10.2	Polymorphieuntersuchung	89
4.10.3	Einkristallstrukturbestimmung	89
4.11	Risedronat (Manuskript zur Publikation Nr. E12, Patent Nr. E13)	91
4.11.1	Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung	91
4.11.2	Polymorphieuntersuchung	92
4.11.3	Einkristallstrukturbestimmung	93
5	Zusammenfassung	95
6	Literaturverzeichnis	97
7	Anhang	109
7.1	Eigener Beitrag zu den Veröffentlichungen	109
7.2	Veröffentlichungen	111
7.2.1	E1-E3: Publikationen zu Kapitel 4.1	111
7.2.2	E4: Publikation zu Kapitel 4.2	114
7.2.3	E5: Publikation zu Kapitel 4.3	115
7.2.4	E6: Publikation zu Kapitel 4.4	116

7.2.5	E7: Publikation zu Kapitel 4.5	117
7.2.6	E8: Publikation zu Kapitel 4.6	118
7.2.7	E9: Publikation zu Kapitel 4.7	119
7.2.8	E10: Publikation zu Kapitel 4.9	120
7.2.9	E11: Publikation zu Kapitel 4.10	121
7.2.10	E12: Manuskript zu Kapitel 4.11	122
7.2.11	E13: Patent über Risedronat Essigsäure Disolvat	123
7.3	Pulverdiffraktogramme der unterschiedlichen Kristallphasen der Einzelverbindungen	124
7.3.1	Pulverdiffraktogramme der Derivate von Pigment Yellow 101	124
7.3.1.1	Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$	124
7.3.1.2	Derivat $C_{38}H_{30}N_4O_6$	126
7.3.1.3	Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$	128
7.3.1.4	Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$	130
7.3.2	Pulverdiffraktogramme von Pigment Yellow 213	132
7.3.3	Pulverdiffraktogramm von Pigment Yellow 151	134
7.3.4	Pulverdiffraktogramm von Pigment Yellow 154	135
7.3.5	Pulverdiffraktogramm von Pigment Orange 72	136
7.3.6	Pulverdiffraktogramme des mesoionischen Pigments $C_{34}H_{22}N_4O_4$	137
7.3.7	Pulverdiffraktogramme von Bis(acetoacetyl)- <i>p</i> -phenylenamin (DAEP)	141
7.3.8	Pulverdiffraktogramme von 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolone (Acetolon)	143
7.3.9	Pulverdiffraktogramme von Piperazinium-Esomeprazolol	144
7.3.10	Pulverdiffraktogramm von Rasagilin-Ethandisulfonat	149
7.3.11	Pulverdiffraktogramme von Risedronat	150
7.4	Rietveld-Diagramme	156
7.4.1	Rietveld-Diagramme der Derivate von Pigment Yellow 101	156
7.4.1.1	Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$	156
7.4.1.2	Derivat $C_{38}H_{30}N_4O_6$ (β -Phase)	157
7.4.1.3	Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$	158
7.4.1.4	Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$	159
7.4.2	Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 213 (α -Phase)	160
7.4.3	Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 151	161
7.4.4	Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 154 (α -Phase)	162
7.4.5	Rietveld-Diagramm von Bis(acetoacetyl)- <i>p</i> -phenylenamin (DAEP Anhydrat)	163
7.4.6	Rietveld-Diagramm von 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolone (Acetolon)	164
7.5	Kristallographische Daten	165
7.6	Ablaufschema für die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	166
7.7	Abkürzungsverzeichnis	167
7.8	Verwendete Chemikalien und Geräte	168
7.9	Lebenslauf	170
	Akademische Lehrer	
	Liste der Veröffentlichungen, Patente und Tagungsbeiträge	
7.10	Eidesstattliche Erklärung	176

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Kristallisation, der Kristallstrukturanalyse, Polymorphie und Struktur-Eigenschaftsbeziehungen ausgewählter organischer Pigmente, deren Vorprodukten und einiger pharmazeutischer Wirkstoffe. Alle Substanzen kommen kristallin vor. Kristalline Verbindungen sind in der modernen Naturwissenschaft von großer Bedeutung. Beispiele dafür sind Metalle (und Legierungen), Keramiken, Minerale, einige Kunststoffe, sowie viele pharmazeutisch aktive Substanzen und Pigmente [1-6]. Die Eigenschaften kristalliner Verbindungen hängen maßgeblich von ihren Kristallstrukturen ab, daher lassen sich auf Basis der Kristallstruktur die Eigenschaften von Verbindungen erklären. Die Voraussetzung dazu ist, dass die Kristallstruktur aus einer Kristallstrukturanalyse bekannt ist.

Die naturwissenschaftliche Teildisziplin Kristallographie beschäftigt sich nicht nur mit der Bestimmung der Anordnung von Atomen oder Molekülen im Kristall sowie der Kristallformen und den daraus resultierenden Eigenschaften, wie z. B. Dichte, Leitfähigkeit, Schmelzpunkt oder Härte eines Kristall [7-17], sondern auch mit Prozessen der Keimbildung, des Kristallwachstums und der Kristallzüchtung. Dabei nehmen viele Faktoren Einfluss auf die Entstehung eines Kristalls [18-22].

Bei der Kristallisation verwendet man verschiedene Verfahren, um eine bestimmte kristalline Form einer Verbindung zu erhalten. Dabei kommt es auf die Bedingungen an, ob sich beispielsweise ein Anhydrat, ein Polymorph, ein Pseudopolymorph (Hydrat oder Solvat), ein Salz, ein Co-Kristall oder ein amorphes Pulver bildet [23-36].

Ist ein Einkristall erzeugt, dessen Abmessungen für die Einkristallstrukturanalyse ausreichen, so kann der Kristall röntgenographisch vermessen werden. Aus dem Beugungsbild kann die Kristallstruktur bestimmt werden [37, 38]. Dabei sind die wesentlichen Schritte die Indizierung, die Raumgruppenbestimmung, die Strukturlösung [39-42] und die Strukturverfeinerung [43-47].

Die erhaltene Kristallstruktur gibt Auskunft über die Molekülgeometrie und die Anordnung der Moleküle im Kristall. Man kann über intra- und intermolekulare Wechselwirkungen, z. B. Wasserstoffbrückenbindungen [48-53] oder van-der-Waals-Wechselwirkungen [53-56], Aussagen über die Stabilität einer Verbindung treffen, oder auch auf Basis der Kristallstruktur Eigenschaften berechnen [57, 58]. Beispielsweise lassen sich Farben oder Fluoreszenz von Festkörpern erklären [59].

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse ist in ihrer Genauigkeit allen anderen Methoden der Strukturbestimmung überlegen. Sind keine ausreichend großen Einkristalle, sondern kristalline Pulver vorhanden, eignen sich Röntgen-Pulverbeugungsmethoden [60-63] für die Identifikation einer Verbindung und die Bestimmung der Kristallstruktur. Darüber hinaus ermöglichen die Pulverbeugungsmethoden qualitative und quantitative Phasenanalysen sowie Untersuchungen zur Kristallitgröße [64-67].

Die Methoden zur Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten sind in den letzten 20 Jahren erheblich erweitert und verbessert worden. Kristallstrukturen organischer Festkörper mit mäßiger Komplexität können fast im Routineverfahren bestimmt werden. Die Vorgehensweise für die Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten ist der für Einkristalldaten ähnlich. Es werden zunächst die Indizierung und die Raumgruppenbestimmung, dann die Strukturlösung durchgeführt. Zur Strukturlösung verwendet man beispielsweise Realraummethoden oder *Charge-Flipping* (siehe dazu Kapitel 3.2.4, sowie [68-76]). Abschließend wird die Struktur einer Rietveldverfeinerung unterworfen. Die Qualität der Strukturbestimmung wird mit Gütekriterien (R -Werte, χ^2) bestimmt [77].

Einen alternativen Ansatz bietet die Kristallstrukturvorhersage. Hierzu sucht man das globale Minimum der Gitterenergie. Für organische Moleküle werden hierfür meist Kraftfeldmethoden eingesetzt [72, 78-81]. Dabei zeigen die Erfahrungen, dass in der Regel

eine Reihe von möglichen Kristallstrukturen erhalten werden, ohne definitiv sagen zu können, welche der vorhergesagten Kristallstrukturen tatsächlich experimentell erhältlich sind. Die derzeit erfolversprechendste Methode kombiniert Festkörperdichtefunktionaltheorie-Berechnungen mit einer empirischen van-der-Waals-Korrektur. Mit diesem Verfahren werden die experimentell bekannten Kristallstrukturen in der Regel zutreffend vorhergesagt. Ein praktischer Nebeneffekt der Kristallstrukturvorhersage ist, dass man nicht nur das globale Minimum, sondern auch lokale Minima findet, die mögliche Polymorphe der günstigsten Kristallstruktur sein können. Der große Nachteil der Kristallstrukturvorhersage, insbesondere bei DFT-Rechnungen, jedoch ist, dass die Rechnungen in der Regel sehr viel Zeit benötigen und auch nur für relativ kleine und nicht zu flexible Moleküle gut funktionieren [82-84].

Auch die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdiagrammen stößt schnell an ihre Grenzen. Der Erfolg von Indizierung und Strukturlösung hängt ganz entscheidend von der Güte der Messung bzw. der Kristallinität eines Pulvers ab. Amorphe Festkörperstrukturen können mit den Pulverstrukturbestimmungsmethoden nicht bestimmt werden.

Eine Schwäche der Pulverstrukturbestimmungsmethoden ist, dass die thermische Bewegung der Atome nur begrenzt berücksichtigt wird, diese geht nur isotrop in die Struktur ein. Ebenso gibt es ein Limit für die Anzahl der Translations-, Orientierungs- und Torsionsfreiheitsgrade bis zu denen eine Kristallstruktur aus Röntgenpulverdaten bestimmt werden kann. So können mit Realraummethode (beispielsweise dem Programm *DASH*) Kristallstrukturen für Moleküle nur dann bestimmt werden, wenn die Anzahl der gesamten Freiheitsgrade nicht mehr als etwa 40 beträgt.

Für Flüssigkeiten und Gase sind Röntgenbeugungsmethoden nur begrenzt einsetzbar. Gelingt es allerdings, aus Flüssigkeiten oder Gasen Kristalle oder kristallines Material zu erzeugen, das bei der Bestrahlung mit Röntgenstrahlung genügend Bragg-Reflexe zeigt, so ist die Strukturbestimmung möglich. Meist kann man jedoch aufgrund des geringen Ordnungsgrades, also des Fehlens einer Fernordnung nur die Paarverteilungsfunktion (Radialverteilungsfunktion) bestimmen [85-88]. Die Analyse der Paarverteilungsfunktion bietet sich auch für nanokristalline Materialien und fehlgeordnete Strukturen, bei denen die strenge Periodizität eines Kristallgitters nicht oder nur teilweise erfüllt ist, an.

Die Nah- und Fernordnung von nanokristallinen Materialien kann mit gut kristallinen Materialien auf Übereinstimmung verglichen werden. Strukturlösungsverfahren für nanokristalline Materialien sind in der Entwicklung [89, 90], aber für die Kristallstrukturlösung für Verbindungen mit mehr als einer Atomsorte noch nicht anwendbar.

Daraus folgend sind die Möglichkeiten, mit denen man heute Kristallstrukturen von kleinen organischen Molekülen bestimmen kann, vielfältig. Die Strukturbestimmung an Kristallen, die größer als 100 μm sind, gilt heute als Routineverfahren. Festkörper, die eine Kristallitgröße über etwa 1-10 μm haben, sind mit Einkristallstrukturanalyseverfahren (mit Synchrotronstrahlung) grundsätzlich bestimmbar, aber die Methoden sind keine Routine [91, 92].

Durch die immer schneller werdenden Computer nimmt die Rechenzeit für die Kristallstrukturbestimmung aus Pulverdaten und der Kristallstrukturvorhersage deutlich ab. So ist es beispielsweise möglich, eine Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten innerhalb von einer halben Stunde durchzuführen. Mit den Kristallstrukturbestimmungsverfahren ist es möglich, Informationen über die Kristallstruktur einer Festkörpers zu gewinnen, und daraus Eigenschaften abzuleiten. Korreliert man die Eigenschaften mit den Anwendungen einer Substanz, so kann man diese für eine Anwendung optimieren, was nicht nur von naturwissenschaftlichem, sondern auch von wirtschaftlichem Interesse ist (Crystal Engineering) [93-96].

2 Themenstellung

Die Bestimmung der Kristallstruktur von Verbindungen ist notwendig, um auf der Basis der Kristallstruktur Aussagen über die Eigenschaft der untersuchten Verbindung machen zu können. In dieser Arbeit sollen die Kristallstrukturen von ausgewählten schwerlöslichen, organischen, industriell produzierten Pigmenten, deren Vorprodukten sowie von pharmazeutischen Wirkstoffen bestimmt werden. Dazu soll für die jeweiligen Verbindungen (insofern notwendig) die Synthese durchgeführt oder wiederholt werden, um die Substanz in einer möglichst hohen Reinheit zu erhalten. Es sollen Kristallisationsversuche durchgeführt werden, um die Kristallinität einer Probe zu verbessern und gleichzeitig die Probe aufzureinigen. Falls mit den Kristallisationsversuchen Einkristalle erhalten werden können, soll an den Kristallen eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Die aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulver sollen mit Röntgen-Pulverbeugungsexperimenten auf polymorphe Kristallformen untersucht werden. Für den Fall, dass ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm ausreichende Kristallinität für ein Pulver zeigt, soll dieses Pulverdiffraktogramm dazu verwendet werden, die Kristallstruktur mit Realraum-Methoden zu lösen und nachfolgend mit der Rietveld-Methode zu verfeinern. Darüber hinaus sollen auf Basis der Kristallstruktur, soweit dies möglich ist, Struktur-Eigenschaftsbeziehungen abgeleitet werden.

Der Hintergrund zu den einzelnen Verbindungen ist jeweils in den Unterkapiteln im Hauptteil beschrieben.

3 Grundlagen

3.1 Polymorphie

3.1.1 Einführung

Der Begriff „Polymorphie“ kommt aus dem Griechischen und besteht aus den Begriffen „poly“ für viel und „morph“ für Gestalt. Den Begriff gibt es seit 1650 und es wird damit die Unterschiedlichkeit vieler Dinge ausgedrückt. Für Kristalle sind polymorphe Eigenschaften erstmals 1798 von Martin Heinrich Klaproth am Beispiel von Calciumcarbonat entdeckt worden (er beschreibt die Formen Calcit, Vaterit und Aragonit [97]). Jedoch wird die eigentliche Entdeckung der Polymorphie Eilhardt M. Mitscherlich zugesprochen, der diesen Begriff ab 1822 prägt, als er zunächst an Schwefel, Arsenaten und Phosphaten verschiedene Kristallformen fand [98]. Man erkannte schnell, dass Polymorphe unterschiedliche Schmelzpunkte haben oder auch bei unterschiedlichem Druck vorliegen können und dass man teilweise Polymorphe durch Änderung der Temperatur bzw. des Drucks ineinander überführen kann. Das Phänomen der Polymorphie ist bei den meisten Verbindungen zu finden. Bei Elementen bezeichnet man die Polymorphie als „Allotropie“. Als Beispiele können hier die allotropen Formen des Kohlenstoffs, der Graphit, der Diamant und die Fullerene genannt werden. Der Begriff Polymorphie bezieht sich generell nur auf die unterschiedlichen Kristallformen von Festkörpern, da man im Allgemeinen davon ausgehen kann, dass für Verbindungen nur eine einzige „Anordnung“ in der Gasphase und der flüssigen Phase existiert. 1897 entwickelte Wilhelm Ostwald das Grundprinzip über die relativen Stabilitäten von Polymorphen und eine Begründung für das Vorkommen von weniger stabilen Formen [99]. Die daraus resultierende Theorie ist die Ostwaldsche Stufenregel. Diese Regel besagt, dass für das Erreichen eines bestimmten energetisch günstigen Zustandes freie Energie abgegeben werden muss [100]. Später verfeinerte Niggli dieses Modell für enantiotrope Verbindungen [101]. Walter McCrone beschäftigte sich intensiv mit Polymorphie an organischen Verbindungen und stellte die Wichtigkeit dieses Themas im Zusammenhang mit der Herstellung und der Verarbeitung von pharmazeutischen Wirkstoffen heraus [102].

Verbindungen können also in verschiedenen kristallinen Formen existieren. Alle polymorphen Formen einer Verbindung besitzen unterschiedliche Eigenschaften. Die Kontrolle über die Herstellung einer bestimmten polymorphen Form und deren spezielle Eigenschaften, wie z. B. Farbe, elektrische Leitfähigkeit oder Bioverfügbarkeit [103-105] kann im Einzelfall schwierig sein, denn es wirken sehr viele Faktoren bei der Entstehung einer bestimmten Kristallform aufeinander ein. So können physikalische, z. B. thermische, und chemische Einflüsse, z. B. die Reinheit einer Verbindung oder auch Effekte beim Filtrieren, beim Trocknen und beim Tablettieren [106-108], die Bildung einer Kristallphase begünstigen oder verhindern. Damit ist die Suche nach polymorphen Formen ein höchst interessantes und herausforderndes Themengebiet für die moderne Festkörperchemie. Die Ergebnisse aus der Polymorphiesuche sind oftmals nicht nur aus akademischer Sicht interessant, sondern für die chemische und pharmazeutische Industrie von besonderem Nutzen. Auf Grundlage des Wissens über die Polymorphen einer Substanz kann man beispielsweise geistiges Eigentum vor der Konkurrenz schützen, indem man möglichst alle Kristallformen einer Verbindung gleichzeitig patentiert, damit der Konkurrent die Substanz nicht in einer anderen Kristallform vermarkten und verkaufen kann. Solche Polymorphie-Untersuchungen sind beispielsweise für pharmazeutische Wirkstoffe, Pigmente, Explosivstoffe, elektrisch leitende oder magnetische organische Verbindungen von Interesse. Das Interesse gilt oft kleinen organischen Verbindungen, die erfahrungsgemäß häufig

unterschiedliche Kristallpackungen zeigen also in vielen polymorphen Formen vorkommen. Bei Polymorphie-Untersuchungen steht nicht nur die Herstellung, sondern auch die Kontrolle der polymorphen Formen im Vordergrund, also die Frage wie und unter welchen Bedingungen eine bestimmte Kristallphase stabil ist. Dabei wird auch ermittelt, welche polymorphe Form am stabilsten ist [109, 110].

Somit ist die Suche nach verschiedenen Polymorphen und deren Kristallstrukturen von großer Bedeutung, denn aus den Kristallstrukturen können die Eigenschaften einer polymorphen Form abgeleitet werden und man kann Eigenschaften von Stoffen effizienter und gezielter einsetzen oder auch die Stoffe günstiger herstellen.

3.1.2 Polymorphe Formen

Man unterteilt Polymorphie in „echte“ und „unechte“ Polymorphie [111, 112]. Als „echte“ Polymorphie werden ausschließlich solche Verbindungen bezeichnet, die wirklich identisch mit der untersuchten Verbindung sind und sich nur durch eine andere Kristallstruktur voneinander unterscheiden (s. Abbildung 1, Form 1 und 2). Man unterscheidet von den Polymorphen mit unterschiedlichen Packungseigenschaften noch die konformationellen Polymorphie, bei denen das untersuchte Molekül im Kristall eine andere Konformation einnimmt [113-116]. Kristallformen, deren chemische Zusammensetzung im Festkörper sich von der chemischen Zusammensetzung der untersuchten Verbindung unterscheidet, sind streng genommen keine Polymorphie und werden daher als Pseudopolymorphie bezeichnet. In die Gruppe der Pseudopolymorphie gehören Verbindungen, die Wasser oder das Lösungsmittel, in dem die Verbindung kristallisiert wurde, mit in den entstehenden Kristall einbauen. Pseudopolymorphie dieser Art werden als Hydrate und Solvate (Form 3 und 4) bezeichnet. Die Hydrate und Solvate kommen als stöchiometrische und nicht stöchiometrische Pseudopolymorphie vor. Das besondere an Hydraten und Solvaten ist, dass

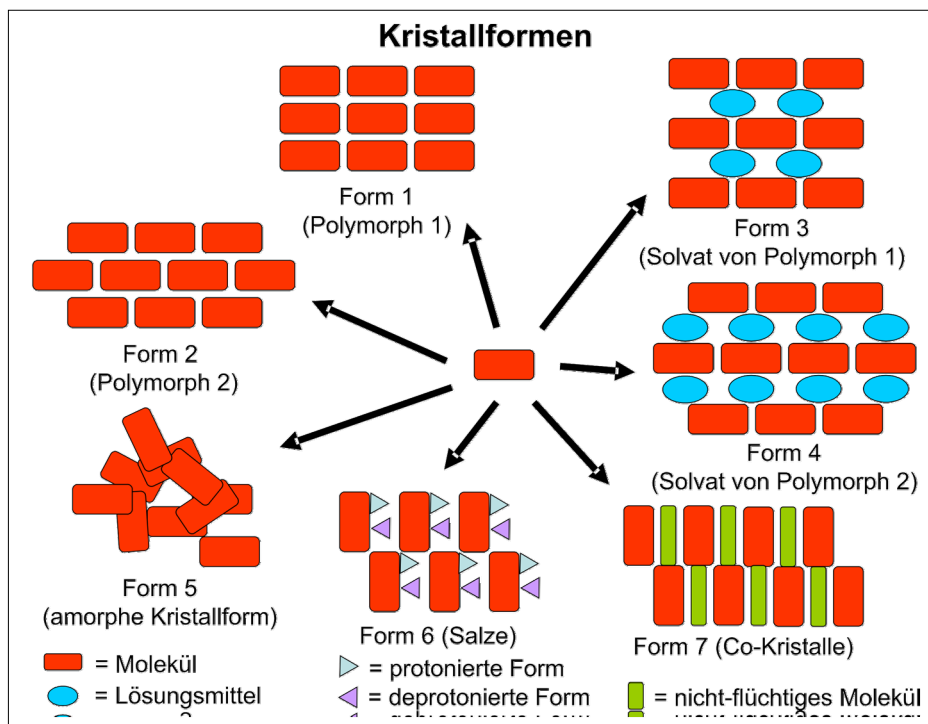


Abbildung 1: Anordnung in verschiedenen Kristallformen

das in dem Kristall gebundene Lösungsmittel bei der Entnahme aus der Mutterlauge entweder bei Raumtemperatur oder durch Erwärmen aus dem Kristall entweichen kann, also das eingebaute Lösungsmittel flüchtig ist. Der Kristall fällt nach dem kompletten Entweichen des

Lösungsmittels in aller Regel in sich zusammen. Man spricht vom „Verblinden“ des Kristalls. Dies beobachtet man bei echten Polymorphen nicht. Man unterscheidet Hydrate und Solvate, weil den Hydraten aufgrund ihres häufigen Vorkommens und ihrer biologischen Relevanz eine besondere Rolle zukommt. Viele Solvate sind gesundheitsschädigend oder pharmazeutisch inaktiv und werden daher beispielsweise bei der Entwicklung von pharmazeutischen Wirkstoffen nur selten berücksichtigt. Anders als Hydrate und Solvate werden Verbindungen, die mit einer festen zweiten Substanz kristallisiert werden (und aus denen sich ein Kristall bildet), als „Co-Kristalle“ (Form 7) bezeichnet. Die Co-Kristalle gewinnen in der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung derzeit stark an Bedeutung [117-120].

Ist eine Substanz amorph, so bilden sich nur lokal kristall-ähnliche Strukturen, allerdings findet man keine Fernordnung, die charakteristisch für alle Kristalle ist. Somit sind Amorphe keine Kristalle, aber man zählt amorphe Phasen trotzdem zu den polymorphen Formen einer Verbindung. Es gibt auch Verbindungen, bei denen man verschiedene amorphe Formen findet. Man spricht dann von Polyamorphie [121]. Im Zusammenhang mit Polymorphen werden heutzutage auch die Salze von Verbindungen genannt. Durch Reaktion mit Säuren oder Laugen bzw. durch Umsalzung werden Verbindungen in Salze umgewandelt. Salze beinhalten einen kationischen (häufig protonierten) und einen anionischen (in der Regel deprotonierten) Teil (Form 6). Salze sind aber im Sinne der Definition auch nur Pseudopolymorphe. Natürlich haben Solvate, Hydrate, Co-Kristalle, Salze, Amorphe ihrerseits ebenfalls unterschiedliche Polymorphe und Pseudopolymorphe. Dies verkompliziert die Benennung und Zuordnung zu den einzelnen Verbindungen enorm.

In der Literatur werden oft noch zwei weitere Phänomene bei Polymorphen diskutiert: das der gleichzeitig-auftretenden („concomitant polymorphs“) [122] und das der verschwindenden Polymorphe („disappearing polymorphs“) [123]. Beide Phänomene hängen von den inneren und äußeren Bedingungen eines Systems ab.

3.1.3 Phasengleichgewichte

Eine „Phase“ ist per Definition ein homogener, physikalisch abgegrenzter Teil eines Phasensystems. Dies können Gas-, Flüssig- und Festphasen sein. Die Untersuchung von Phasen ist für das Verständnis der Stabilitäten von Stoffen und deren Eigenschaften von großer Bedeutung. Untersuchungen zu Phasen können sowohl für Ein-Komponenten- als auch für Mehr-Komponenten-Systeme (z. B. Systeme mit Polymorphen) durchgeführt werden. Dabei liegt, bedingt durch die Kristallisation, das größte Interesse an den festen Phasen von Verbindungen.

Können Kristallphasen einer Verbindung reversibel ineinander überführt werden, so besteht in aller Regel ein Gleichgewicht. Ein Gleichgewicht wird für ein bestimmtes System immer dann als stationär betrachtet, wenn für ein System mit konstanter Temperatur, Druck und Zusammensetzung (nicht bei Polymorphen) die Phasen des Systems für eine bestimmte Zeit konstant sind, d. h. also im Gleichgewicht sind. Eine Änderung der Faktoren Temperatur, Druck oder Zusammensetzung führt zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes eines Systems in ein Ungleichgewicht, das vom System ausgeglichen wird. Das System nimmt dann ein anderes Gleichgewicht ein. Dies heißt aber gleichzeitig auch, dass ein System mit denselben Bedingungen immer denselben Gleichgewichtszustand hat. Ein einfaches Beispiel hierfür ist die Löslichkeit von Natriumchlorid in Wasser. Wenn man Natriumchlorid unter Rühren bei 30°C in Wasser löst, so beträgt die Löslichkeit 36.1g Natriumchlorid pro 100g Wasser. Wenn man denselben Versuch mit Salzsäure anstelle von Wasser wiederholt, hängt die Löslichkeit stark von der Salzsäure-Konzentration ab.

Polymorphe Strukturen von molekularen Kristallen sind unterschiedliche Phasen einer bestimmten molekularen Verbindung. Falls die Polymorphe im Gleichgewicht zueinander

stehen, so können sie sich je nach äußeren Bedingungen (Temperatur, Druck und Zusammensetzung) ineinander umwandeln. Um zu verstehen, wie sich ein System von polymorphen Strukturen einer Verbindung verhält, bedient man sich der Gibbs'schen Phasenregel. So geht man davon aus, dass jedes System eine Reihe von Freiheitsgraden hat, die der Anzahl der Variablen (z. B. Temperatur, Druck und Zusammensetzung) entspricht. Die Freiheitsgrade stehen im Zusammenhang mit der Anzahl der Phasen und Komponenten des Systems. Daraus ergibt sich die Gibbs'sche Phasenregel:

$$F = C - P + 2 \quad (\text{Gleichung 1})$$

F = Anzahl Freiheitsgrade, C = Anzahl der Komponenten, P = Anzahl der Phasen.

Können aus einer Substanz beispielsweise zwei homogene Phasen entstehen, so stehen diese miteinander im Gleichgewicht. Wendet man nun die Gibbs'sche Phasenregel an und geht davon aus, dass das System der Gibbs'schen Phasenregel genügt, ist für das System $C = 1$ und $P = 2$, das bedeutet, dass F (die Anzahl der Freiheitsgrade) 1 ist. Daraus folgt, dass bei konstantem Druck für das Gleichgewicht zwischen den Polymorphen eine gleichbleibende Temperatur vorausgesetzt sein muss. Ebenso gilt bei konstanter Temperatur ein gleichbleibender Druck. Des Weiteren ist für die Gibbs'sche Phasenregel festzuhalten, dass F niemals negativ sein darf und nicht mehr als drei Polymorphe miteinander im Gleichgewicht sein dürfen. Temperaturen, bei denen zwei oder mehr Polymorphe im Gleichgewicht sind, werden als Übergangstemperaturen bezeichnet. Diese Temperaturen hängen vom Druck ab und werden in der Clausius-Clapeyron'schen Gleichung wiedergegeben.

$$dT/dp = T\Delta V/\Delta H \quad (\text{Gleichung 2})$$

ΔV ist dabei die Differenz des molaren Volumens der Polymorphen. ΔH ist die Enthalpie des Überganges, und T ist die Temperatur bei einem bestimmten Druck. Mit der Clausius-Clapeyron'schen Gleichung ist es möglich, die Änderung der Übergangstemperatur ins Verhältnis zur der Veränderung des Druckes zu setzen.

Für ein dimorphes System aus einem Polymorph I und II, in dem Polymorph II das stabilere ist, folgt bei einer bestimmten Temperatur für das System im festen Zustand

$$\mu_{\text{solid}}(\text{II}) < \mu_{\text{solid}}(\text{I}) \quad (\text{Gleichung 3}).$$

Gibt man jeweils einen Kristall eines Polymorphen in seine gesättigte Lösung, so ist das chemische Potential μ der festen und flüssigen Phase gleich. Somit kann man sie in Gleichungen, in denen die Löslichkeit χ_{eq} enthalten ist, umschreiben. Für ideale Lösungen gilt dann:

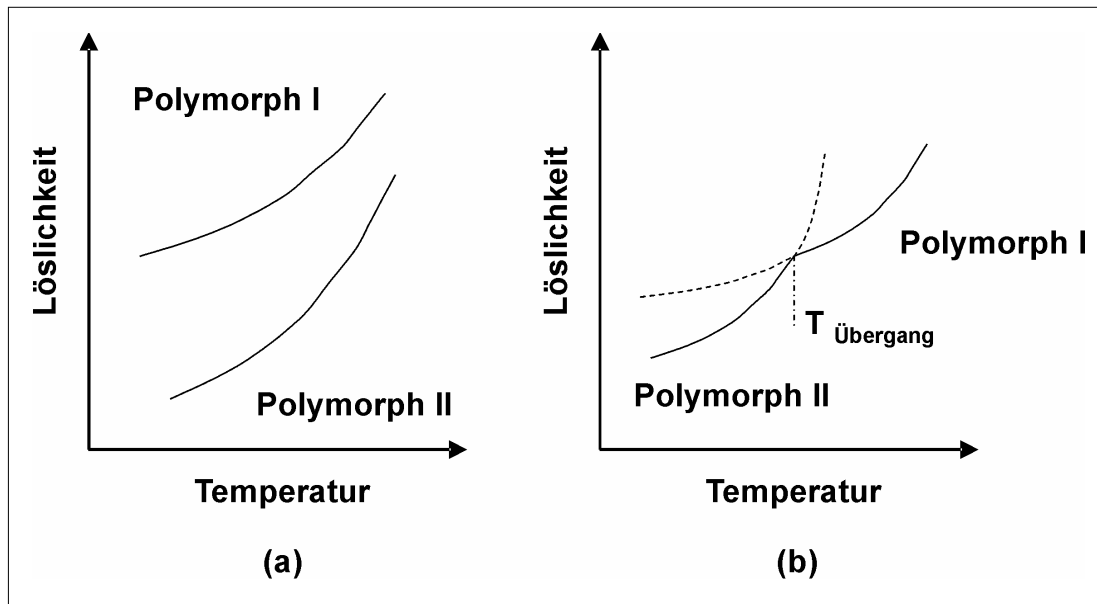
$$\mu_{\text{solid}}(\text{II}) = \mu_{\text{eq}}(\text{II}) = \mu^0 + RT \ln \chi_{\text{eq}}(\text{II}) \quad (\text{Gleichung 4})$$

$$\mu_{\text{solid}}(\text{I}) = \mu_{\text{eq}}(\text{I}) = \mu^0 + RT \ln \chi_{\text{eq}}(\text{I}) \quad (\text{Gleichung 5})$$

Hieraus ergibt sich:

$$\chi_{\text{eq}}(\text{II}) < \chi_{\text{eq}}(\text{I}) \quad (\text{Gleichung 6})$$

Darüber hinaus spiegelt die relative Löslichkeit der einzelnen Polymorphen ihre relative Stabilität wider. Das Polymorph mit der kleineren Löslichkeit ist damit dann das stabilere. In dimorphen Systemen findet man zwei verschiedene Löslichkeitskurven: Solche die monotrop sind und solche, die enantiotrop sind.



nach [124], Abbildung 2

Monotrope Systeme (a) sind solche, bei denen beide Polymorphe unabhängig von z. B. der Temperatur vorkommen. Während sich bei enantiotropen Systemen (b) die Kurven der Polymorphen überschneiden, was auf eine Abhängigkeit der Polymorphen voneinander schließen lässt [125, 126].

Das Ergebnis einer Phasenanalyse wird in Phasendiagrammen dargestellt. Zusammen mit der Phasenregel sind beide eine große Hilfe für das Verständnis von Kristallphasen oder von polymorphen Formen untereinander. Es können Aussagen darüber, von welchem bis zu welchem Bereich eine Kristallphase stabil ist oder auch nicht, gemacht werden. Phasendiagramme und Phasenregel sind auch deshalb so bedeutend, weil man wichtige Information über Variablen eines Systems entnehmen und berechnen kann. Dies ist sowohl für die Entwicklung als auch die Kontrolle von Kristallisationsprozessen von enormem Vorteil.

Methoden zur Bestimmung von Phasen bzw. Polymorphen werden in Abschnitt 3.1.7 behandelt. Darin wird aufgezeigt, welche verschiedenen Möglichkeiten man zusätzlich zur Röntgen-Pulverdiffraktometrie mit der Rotations- und/oder Schwingungsspektroskopie, CPMAS (Festkörper-NMR) und mit thermischen Methoden zur Phasenanalyse hat.

3.1.4 Einfluss von Übersättigung, Temperatur, Lösungsmittel, Zusätzen und Verunreinigungen auf die Bildung von Polymorphen

Die Kristallbildung ist ein sehr komplexer Vorgang. Für ihn gibt es viele Erklärungsansätze, die aber nicht erschöpfend verstanden sind. Dies gilt im Besonderen, wenn eine Verbindung in polymorphen Formen vorliegt.

Wenn sich ein Kristall bildet, so ordnen sich etwa 10^{20} Teilchen. Dabei ist es interessant, dass unter den gleichen Bedingungen meist dieselben Phasen entstehen. Dies hängt von den äußeren Faktoren bei der Entstehung des Kristalls ab. Hierbei werden die späteren Eigenschaften einer Kristallphase von diesen Bedingungen beeinflusst. Allerdings sind die äußeren Faktoren, wie z. B. die Übersättigung der Mutterlauge, die Temperatur oder Temperaturänderung, die Wahl des Lösungsmittels, spezielle Kristallisationszusätze (Impfkristalle) oder Verunreinigungen (Additive), aber auch die Art der Kristallisation (z. B. Gasdiffusion oder Überschichtung) entscheidend, denn die Faktoren lenken die Bildung in eine bestimmte Kristallphase. Das Wachstum eines Kristalls kann (z. B. bei Übersättigung oder einer bestimmten Temperatur), muss aber nicht zwangsläufig in eine bestimmte

Raumrichtung erfolgen. So konnte man am Beispiel der Bildung von Paracetamol-Kristallen feststellen, dass das Wachstum in [001]-Richtung deutlich langsamer verlief als in [010]-Richtung [127]. Bei schwacher Übersättigung bildeten sich Nadeln, bei hoher Übersättigung dagegen bipyramidale Kristalle. Dies zeigt, dass die Übersättigung für das Paracetamol-Kristallwachstum eine besondere Rolle spielt.

Kristallbildung ist ein meist durch äußere thermische Einwirkung gesteuerter Prozess. Die Kristallbildungsgeschwindigkeit steigt hierbei genauso an, wie es beispielsweise bei chemischen Reaktionen im Allgemeinen beobachtet wird. Daher kann man sagen, dass der Reaktionsverlauf einer Kristallbildung auch mit der Gleichung von Arrhenius in etwa übereinstimmt. Daraus folgend ist festzustellen, dass das Kristallwachstum bei Temperatursenkung nach einem diffusionskontrollierten Mechanismus verlaufen muss. Dabei muss außerdem erwähnt werden, dass in diesen speziellen, jedoch meist auch generell gültigen kinetischen Effekten durchaus Auswirkung auf die Morphologie oder auch auf die Veränderung der Morphologien haben. Dies gilt für Kristallisationen in der Lösung als auch im Besonderen bei der Kristallisation aus der Schmelze.

Lösungsmittel haben einen ganz entscheidenden Einfluss auf die Kristallbildung. Grundsätzlich sind für die Löslichkeit viele physikalische und chemische Effekte, so z. B. inter- und intramolekulare Wechselwirkungen verantwortlich (für weiterführende Informationen siehe z. B. [128]). Die Kristallzucht in einem bestimmten Lösungsmittel ist nicht nur davon abhängig, ob es sich um ein geeignetes Lösungsmittel handelt, sondern auch davon, dass es eventuell zu oberflächenspezifischen Änderungen beim Kristallwachstum kommen kann. Daher ist es auch nur begrenzt möglich, Aussagen über das mögliche Löseverhalten einer Verbindung in einem bestimmten Lösungsmittel zu machen.

Äußerer Einfluss auf das Kristallwachstum entsteht nicht selten durch Verunreinigungen. Diese Verunreinigungen können beispielsweise durch unvollständige Reaktion zum Produkt während der Synthese entstehen. Die nicht abreagierten Edukte lagern sich auf den Oberflächen der sich bildenden Kristalle ab und behindern so generell das Kristallwachstum bzw. das Wachstum (unter den Bedingungen während der Reaktion) in eine bestimmte Raumrichtung. Bei vielen großtechnischen Reaktionen werden Additive, Zusatz- und Hilfsstoffe zur Unterstützung der Reaktion oder auch zur Unterdrückung (z. B. Schaumbildung) von Kristallwachstum von außen zugegeben. Dabei können schon sehr geringen Anteile von Verunreinigungen oder Zusätze in einer Lösung das Kristallwachstum so stark stören, dass andere Kristallphasen entstehen als die gewünschte oder gar kein Kristallwachstum stattfinden, weil die Kristallkeimflächen zu stark mit Verunreinigungen besetzt sind. Dies bedeutet dann, dass die Anhaftung von Verunreinigungspartikel an die Verbindung, die kristallisieren soll, stärker ist als die Anhaftung der Moleküle der Verbindung selbst. Nachteilig ist dies immer dann, wenn große Kristalle erhalten werden sollen (z. B. zur Einkristallstrukturanalyse), jedoch von Vorteil, wenn man gezielt Kristallwachstum unterdrücken will.

Will man eine bestimmte Art von Kristallen züchten, so kann man gezielt durch Zugabe von Impfkristallen in gesättigte Lösungen Kristallwachstum einer gewünschten Kristallphase fördern.

Druck kann starken Einfluss auf Kristallwachstum haben. Kristallphasenänderungen durch Druckeinwirkung sind in der pharmazeutischen Entwicklung oft von Interesse, denn das Verpressen von Medikamenten wird zum Teil bei hohem Druck durchgeführt. Käme es zu einer Kristallphasenänderung während des Verpressens, würde man womöglich ein unwirksames Medikament fertigen, was sowohl medizinisch als auch wirtschaftlich wenig sinnvoll ist [23, 129-131, E12].

Letztlich kann der Einfluss aller Faktoren ausschlaggebend für die Bildung eines Kristalls sein.

3.1.5 Keimbildung

Die Keimbildung ist ein dynamischer Prozess. Man unterscheidet primäre und sekundäre Kristallkeimbildung. Die primäre Keimbildung wird darüber hinaus in homo- und heterogene Kristallkeimbildung unterteilt. Von homogener primärer Kristallkeimbildung spricht man, wenn ein System spontan Kristallkeime bildet. Dabei hängt es z. B. von der Dichte, der statischen Schwankung, der kinetischen Energie und der Konzentration ab, ob mehrere Teilchen zusammenstoßen und einen Kristallkeim bilden. Von heterogen primärer Kristallkeimbildung spricht man, wenn sich aus dem System aufgrund von Verunreinigungen, die beispielsweise während einer Synthese entstehen, Kristallkeime bilden. Aber es können natürlich auch Staubpartikel oder die Gefäßwand die Kristallkeimbildung induzieren. Daher kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der Kristalle durch heterogene Kristallkeimbildung entsteht. Von sekundärer Kristallkeimbildung spricht man, wenn sich Kristalle in der Nähe des entstehenden Kristalls bilden und auf die Bildung des neuen Kristalls wachstumsfördernd einwirken. Diese Impfkristalle geben für die neu entstehenden Kristalle die Kristallphase vor. Die Impfkristalle sind in aller Regel durch primäre Keimbildung erzeugt worden.

Die Bildung eines Kristallkeims kann auch mechanisch z. B. durch Vibrationen, Kratzen an der Gefäßwand und hohen Druck, aber auch durch elektrische und magnetische Felder, ultraviolettes Licht oder Ultraschall erreicht werden [132-135].

Die Keimbildung ist der erste Schritt zur Bildung eines Kristalls. Über die Größe eines Kristallkeimes gibt es verschiedene Meinungen. So schätzte Ostwald (1899) einen Kristallkeim auf eine Größe von etwa 10^8 bis 10^{10} Moleküle. Neuere Arbeiten bestätigen, dass ein Kristallkeim nur aus etwa 10^5 Molekülen besteht [136]. Aber die Festlegung auf eine bestimmte Anzahl von Molekülen ist nur begrenzt sinnvoll, denn es gibt keine Begründung dafür, warum ein Kristallkeim z. B. 10^5 Moleküle groß sein muss, um als solcher bezeichnet zu werden. Daher ist eine Definition im Sinne: „Ein Kristallkeim ist dann ein Kristallkeim, wenn er unter den gegebenen Bedingungen stabil ist und nicht wieder zerfällt“ (also wenn sich eine bestimmte Phase gebildet hat) sinnvoll. Dabei lagern sich in einem bestimmten Medium zufällig die Moleküle einer Verbindung energetisch günstig aneinander und bilden den Kristallkeim, was der Ursprung für die Bildung eines Kristalls ist. Die Bildung kann spontan sein oder auch künstlich herbeigeführt werden. In diesem Stadium der Kristallbildung kann sich die Kristallmorphologie gerade noch zurückbilden und eine andere ähnlich günstige Kristallmorphologie annehmen und dann zu einem großen Kristall anwachsen. Ist der Kristall über die Größe des Kristallkeimes hinaus gewachsen, bleibt seine polymorphe Form meist bestehen, aber auch beim Wachsen des Kristalls handelt es sich immer noch um ein Gleichgewicht zwischen Anlagerung und Lösen der Moleküle.

Das derzeit beste Modell zur Beschreibung der Entstehung des Kristallkeimes stammt von Volmer [137]. Der „kritische“ Keim wird durch Anlagerung von Molekülen zu einem Ensemble (oder Clustern) von Molekülen gebildet und durch weiteres Wachstum stabilisiert. Dabei stellte Volmer fest, dass hier die Übersättigung entscheidenden Einfluss auf die Größe eines Kristallkeimes hat. Man kann die Übersättigung mit der freien Energie korrelieren und damit begründen, warum ein Reaktionsweg energetisch günstig ist und die Bildung eines Polymorphs begünstigt wird.

Die Übersättigung alleine ist nicht dafür verantwortlich, dass ein stabiler Kristallkeim entsteht, denn auch hier handelt es sich um ein ausgesprochen komplexes System, was mit den kinetischen und thermodynamischen Größen z. B. Löslichkeit und Temperatur in Zusammenhang steht. Wenn man ein monotropes dimorphes System betrachtet, so beeinflussen z. B. das Mischungsverhältnis oder die Temperatur das System so, dass immer das thermodynamisch kontrollierte Polymorph entsteht, andererseits kann man beispielsweise durch Übersättigung auch das kinetisch kontrollierte Polymorph erzeugen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Keimbildung der wichtigste Abschnitt bei der Entstehung von Polymorphen ist, denn der Kristallkeim ist meist ausschlaggebend für die spätere polymorphe Form des Kristalls und für die Eigenschaften der Verbindung, die daraus resultieren.

3.1.6 Kristallwachstum und Wachstumsmechanismus

Die Voraussetzung für das Kristallwachstum ist, dass ein Kristallkeim entstanden ist, der sich unter den herrschenden Bedingungen nicht mehr auflöst. Das Kristallwachstum läuft genau wie die Kristallkeimbildung in einem dynamischen Prozess ab. Dabei muss zum Wachsen eines Kristalls das Anlagern eines Moleküls immer schneller von statten gehen, als der Lösungsprozess vom Kristall. So müssen Moleküle zunächst einmal simultan aufeinander stoßen. Es binden dabei nur diejenigen Moleküle, die sich mit der richtigen Orientierung an eine Oberfläche annähern. Alle anders gerichteten Moleküle werden „abgestoßen“. Diese Überlegungen entsprechen einer bimolekularen Reaktion und diese kann man wie folgt formulieren:

1 Bildung von Assoziaten aus Monomer **A**



2 Aufbau von Clustern



(Clusterkoaleszenz ebenfalls möglich)

3 Bildung des kritischen Keimes $\mathbf{A_n^*}$ und dessen Wachstum



4 Anlagerung an makroskopische Kristallflächen $\mathbf{\Omega}$



Abbildung 3: Reaktionsschema der homogenen Kristallkeimbildung und -wachstum nach [138, 139]

Es kommt zu der Bildung von Clustern und in einem weiteren Schritt bildet sich der kritische Keim. Es entsteht jedoch in der Regel nicht nur ein Keim, sondern viele, die je nach kinetischer oder thermodynamischer Begünstigung bestehen bleiben oder wieder zerfallen. Es handelt sich also um eine kompetitive Verdrängungsreaktion der verschiedenen Kristallmodifikationen untereinander. Daher kann jeder kritische Keim als potentieller Kandidat für eine Kristallmodifikation angesehen werden. Gerade für das Entstehen von „concomitant polymorphs“ und „disappearing polymorphs“ ist dies von großer Bedeutung. Diese Überlegungen hat M. C. Etter [140] für ihr Modell zur Entstehung von Polymorphen verwendet.

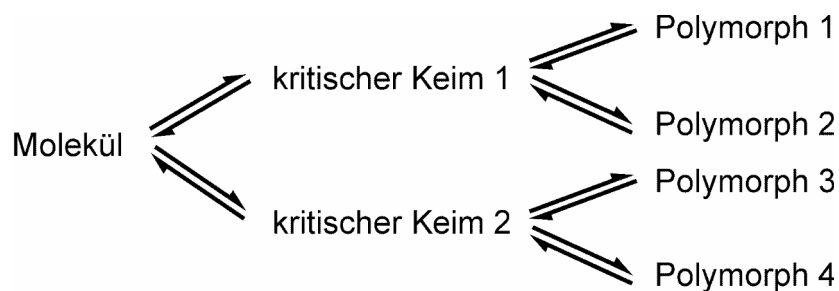


Abbildung 4: Schema zur Entstehung von Polymorphen nach [140]

Abbildung 4 zeigt, dass sich je nach Lage des Gleichgewichtes die kritischen Kristallkeime bilden, aber genauso wieder zurückbilden können. Ist also die Bildung eines kritischen Keims energetisch günstig, so liegt das Gleichgewicht auf der Seite des günstigen Kristallkeimes. Wenn nicht, so zerfällt der kritische Kristallkeim wieder und die Moleküle bilden einen anderen kritischen Kristallkeim mit anderer Morphologie. Ist ein stabiler Kristallkeim vorhanden, so lagern sich weitere Moleküle an, speziell an den Stellen, die energetisch günstig sind: Es kommt zu Kristallwachstum

Eine wichtige Rolle spielt speziell in Lösungen oder Schmelzen die Diffusion, da die Diffusionsgeschwindigkeit auch auf die Geschwindigkeit der Anlagerung von Molekülen erheblichen Einfluss hat. Daher schlug Volmer [137] vor, dass das Kristallwachstum eine Art von kontinuierlicher Anlagerung (Schicht um Schicht) ist. Dieser Theorie folgte eine ganze Reihe von weiteren Kristallwachstums-Theorien [141-147]. Diese beschäftigen sich mit der Begründung des Wachstums bestimmter morphologischer Formen oder mit den Bildungsgeschwindigkeiten von Schichten bei Übersättigung oder Temperaturänderung, bzw. den Einfluss von Verunreinigungen oder auch der Diffusion von Molekülen in Lösungen.

So ist es nicht ungewöhnlich, dass beim Kristallwachstum von Festkörpern zunächst einmal kristalline aber metastabile Phasen, also z. B. Polymorphe, aber auch Hydrate usw. (s. Kapitel 3.1.2) einer Verbindung entstehen, weil diese Kristallform unter den gegebenen Bedingungen kinetisch oder thermodynamisch begünstigt ist. Metastabile Phasen können durch z. B. Umkristallisation oder durch die spontane Umwandlung in stabilere Phasen transformiert werden. Aus industrieller Sicht ist dies von großer Bedeutung, denn die Kontrolle über Bildungsbedingungen von Polymorphen ist letztlich entscheidend für die Eigenschaften einer Verbindung oder eines Polymorphs und selbstverständlich auch bei der Herstellung eines bestimmten Polymorphs.

3.1.7 Nachweis von Polymorphen

Das Ziel einer Polymorphiesuche ist es, viele polymorphe Phasen, Solvate, Hydrate, Salze, Co-Kristalle und amorphe Phasen einer Verbindung zu finden. Man verwendet für die Kristallisationsexperimente beispielsweise die Umkristallisation, die Übersättigung, die Gasdiffusion, die Sublimation, das Suspensions-Finishing, die Slurry-Experimente (Phasenstabilitätsuntersuchungen), die Sprühtrocknung, die Walz-Knetung, das Aussalzen, die Kristallisation durch pH-Wert-Änderung oder die Gefriertrocknung (Lyophyllisierung). Die Experimente werden bei unterschiedlichen Temperaturen und Drücken durchgeführt. Die erhaltenen Phasen untersucht man auf ihre chemische Zusammensetzung, ihre Kristallstruktur und ihre Eigenschaften.

Alle Kristallphasen einer Verbindung haben unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften. Für den Nachweis einer Kristallphase oder polymorpher Phasen ist ein analytischer Beweis notwendig. Daher kann im Prinzip jede Nachweis-Methode verwendet werden, die eine bestimmte Eigenschaft der Verbindung detektiert. Es gibt eine große Menge analytischer Methoden, jedoch gibt es Nachweismethoden, die für den Nachweis von

Kristallphasen besser geeignet, also z. B. genauer oder empfindlicher sind, als andere Methoden.

Gleichwohl ist es natürlich sinnvoll, nicht nur eine Nachweismethode, sondern verschiedene analytische Methoden zu verwenden.

Für die Untersuchungen von polymorphen Phasen von Verbindungen verwendet man optische (Mikroskopie, Hot-Stage-Mikroskopie, vibrational circular dichroism), spektroskopische (FTIR-, Raman-, UV/Vis-, Near-IR-, Mid-IR-, Far-IR- und Festkörper-NMR-Spektroskopie), thermische (DSC, TG-DTA) und Röntgenbeugungs-Methoden.

Die optischen Methoden unterteilen sich in die „einfache“ optische und die Hot-Stage-Mikroskopie. Die optischen Methoden zur Bestimmung von Polymorphen sind die ältesten Methoden. Schon Häüy und Mitscherlich benutzten Mikroskope, um Kristalle zu vermessen und Aussagen über die Verschiedenheit von Kristallformen zu machen. Jedoch wird die einfache Mikroskopie heute von moderneren Methoden verdrängt. Daher wird die Mikroskopie oft nur dazu verwendet, um zu entscheiden, ob es sich bei Einkristallen um gut oder nicht gut gewachsene Kristalle handelt, und ob ein oder mehrere polymorphe Formen in einer Probe sind. Die andere Verwendung ist mehr eine praktische, so werden Mikroskope dazu verwendet, Einkristalle auf eine Goniometerspitze zu präparieren, um diese röntgenographisch aufnehmen zu können.

Die Hot-Stage-Mikroskopie ist von größerer Bedeutung als die „einfache“ optische Mikroskopie. Die Hot-Stage-Mikroskopie wurde 1877 durch Lehmann [148] entwickelt und 1954 von Kofler und Kofler [149] verbessert. Mit der Hot-Stage-Mikroskopie kann man die Schmelzpunkte von verhältnismäßig kleinen Probenmengen bzw. Kristallen bestimmen. Die Schmelzpunktbestimmung ist für den Nachweis von polymorphen Kristallphasen schon lange eines der wichtigsten Kriterien. Dabei ermöglicht die Verwendung von Polarisationsfiltern die Beobachtung der Veränderungen von Polarisationsfarben, die ein Kristall aufgrund seiner Morphologie zeigt. Allerdings müssen diese Beobachtungen meist mit anderen z. B. thermischen Methoden bestätigt werden [150, 151].

Solvate und Hydrate können ebenfalls mit der Hot-Stage-Mikroskopie untersucht werden. So ist es zum einen möglich, einen vermeintlichen Solvat-Kristall auf dem Heiztisch zu erwärmen, verblindet (der Kristall wird trüb) dieser Kristall, ist das Lösungsmittel in den Kristall eingebaut, verblindet der Kristall nicht, handelt es sich um am Kristall anhaftendes Lösungsmittel und nicht um ein Hydrat oder Solvat. Zum anderen kann man den zu untersuchenden Kristall mit Paraffinöl oder Silikagel benetzen. Erwärmt man nun den Kristall, tritt bei einem Hydrat oder Solvat das Lösungsmittel aus dem Kristall aus. Dies erkennt man an der Blasenbildung im Paraffinöl oder Silikagel. Die Hot-Stage-Mikroskopie ist daher eine schnelle Screening-Methode zum Nachweis für die Existenz von (Pseudo-) Polymorphen. So können Größe, Gestalt und Farbe eines Kristalls schon der erste Beweis für eine andere Kristallform sein und dienen als Grundlage für Untersuchungen mit anderen analytischen Methoden.

Allerdings ist die Hot-Stage-Mikroskopie nur eine visuelle Methode, jedoch keine echte analytische Methode. Das hat zur Folge, dass Ergebnisse, die bei der Untersuchung mit dieser Methode gefunden werden, in der Regel mit anderen analytischen Methoden bestätigt werden müssen [152, 153].

Die IR/Raman-Spektroskopie-Arten zählen seit ihrer Entwicklung zu den meist geschätzten und benutzten Techniken überhaupt. Man unterscheidet in Near-IR-, Mid-IR-, Far-IR- und Raman-Spektroskopie. Für die Feststoff-Analytik ist die Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FT-IR) die Standard-Messmethode. Damit wird die Absorption eines Moleküls im Bereich von 400 bis 4000 Wellenzahlen (in cm^{-1}) gemessen. IR-Spektroskopie nimmt die Molekülschwingungen und -rotationen, die bei der Absorption von Strahlung im IR-Wellenbereich entstehen, auf. Man nimmt mit der IR-Spektroskopie die direkte Absorption dieser Strahlung auf, wohingegen die Raman-Spektroskopie nur die indirekte

Streustrahlung detektiert. Aus dem IR- und Raman-Spektren können qualitative Aussagen über die Reinheit einer Verbindung, oder welche Phasen in einer Phasenmischung sind, gemacht werden. Allerdings sind quantitative Aussagen nur begrenzt möglich. Mit IR-Spektroskopie können die Atome und Molekülfragmente anhand ihres Schwingungsverhaltens identifiziert und Rückschlüsse auf das Molekül gezogen werden. Auf diese Weise können Polymorphe über ihre Konformation oder chemische Umgebung bestimmt werden. Auch die Bestimmung des Übergangszustands von einem zum anderen Polymorph ist möglich. Mit Raman-Spektroskopie betrachtet man auch Schwingungen eines Moleküls. Während man bei IR-Spektroskopie meist polare Gruppen anregt, sind es bei der Raman-Spektroskopie meist unpolare Gruppen, die symmetrische Schwingungen zeigen. Daher sind die Aussagen aus der Raman-Spektroskopie ähnlich wie die aus der IR-Spektroskopie allerdings auf Basis anderer Schwingungen [154-157].

UV/Vis-Spektroskopie wird in der Analytik von Festkörpern verwendet, weil die UV/Vis-Spektroskopie wichtige Informationen zur Orientierung und Konformation eines Moleküls liefert und wird daher zur Unterscheidung von polymorphen Kristallformen verwendet [158].

Mit der Festkörper-Kernspinresonanz-Spektroskopie (CPMAS (cross polarization magic angle spinning) oder solid-state-NMR) [159] gewinnt man Informationen über die molekulare Umgebung und die molekulare Anordnung der Verbindung bzw. über die Änderung einer chemischen Umgebung und kann damit Aussagen über Verschiedenheit von Kristallphasen machen. Dies ist deshalb möglich, weil zwei zueinander polymorphe Kristallphasen unterschiedlich chemische Umgebungen haben und daraus folgt, dass die Kristallphasen unterschiedlich sind. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass sie nicht auf die Detektion von nur einem Kern beschränkt ist, sondern für verschiedene Kerne möglich ist.

Ebenso können Reinphasen genauso erfasst werden wie Mischphasen oder Mehr-Komponenten-Systeme. Nachteilig ist bei der CPMAS, dass es im Einzelfall aufgrund der hohen Drehgeschwindigkeit des "Spinners" zu mechanischer Beanspruchung kommen kann und es damit möglicherweise zu einer Phasenumwandlung kommt. Dies ist speziell für metastabile Phasen von Interesse, allerdings ist es für die Analytik auch ein Problem. Mit CPMAS können Aussagen zu Phasenübergängen gemacht werden. So kann qualitativ bestimmt werden, ob unter bestimmten Bedingungen ein Phasenübergang stattgefunden hat oder nicht.

Neben der qualitativen Analyse von Phasen oder Phasenmischungen kann man auch mit gewisser Genauigkeit eine quantitative Aussage über Phasenmischungen erhalten, also z. B. zu wieviel Prozent sich eine Phase in eine andere Phase umwandelt.

Trotz aller Informationen, die aus der CPMAS gezogen werden können, ersetzt die CPMAS nicht die Kristallstrukturanalyse [160-163].

Für die thermische Untersuchung von Polymorphen verwendet man die Differential Scanning Calorimetry (DSC) und die Thermogravimetry-Differential Thermal Analysis (TG-DTA).

Die DSC ist für die thermische Untersuchung von Polymorphen die wichtigste Methode. Mit der DSC misst man die Änderung der Differenz der Hitzedurchflussrate einer Probe im Vergleich zu einer Referenzprobe auf Basis eines Temperaturprogramms. Aufgezeichnet wird dabei der differentielle Wärmefluss als Funktion der Temperatur. So sucht man mit der DSC, bedingt durch Temperaturerhöhung oder -erniedrigung, nach thermischen Veränderungen oder Ereignissen, die auf polymorphe Formen hindeuten. Diese thermischen Veränderungen werden beispielsweise durch das Schmelzen einer Verbindung, durch eine Phasenumwandlung oder das Entweichen von Wasser- oder Lösungsmittelmolekülen aus einem Kristall hervorgerufen. Die DSC ist mehr eine qualitative Methode, sie kann aber auch in Kombination mit Thermogravimetry, die durch die thermischen Veränderungen entstandenen Masseverluste wiedergeben. Ist beispielsweise ein Lösungsmittel im Kristall eingebaut, so kann man bestimmen, wie viele Lösungsmittel-Moleküle im Verhältnis zur untersuchten Verbindung bei einer bestimmten Temperatur an die Verbindung koordiniert

sind. Die andere Methode zur Messung von thermischen Ereignissen ist die DTA. Mit der DTA bestimmt man den Temperaturunterschied zwischen einer Probe und einer Referenz (meist Korund). So ist es möglich sowohl endotherme als auch exotherme Prozesse einschließlich der Phasenübergänge, Dehydratisierung und Zersetzung zu untersuchen. Auch die DTA ist mit der Thermogravimetrie kombinierbar, womit es möglich ist, die thermischen Ereignisse mit Gewichtsverlusten besser zu korrelieren [164-167].

Mit beiden Techniken können also grundsätzlich dieselben Ergebnisse erhalten werden. Der Vorteil der DSC gegenüber der DTA ist, dass mit der DSC zusätzlich noch die Wärmekapazität mitbestimmt wird.

Die zur Untersuchung von Polymorphen bedeutendste Methode ist die Röntgenbeugung. Die Beugung von Röntgenstrahlen an kristallinen Materialien ist seit 1912 bekannt. Man verwendet zwei Techniken: erstens die Einkristallstrukturanalyse und zweitens die Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten (s. Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5). Das Prinzip der Röntgenbeugung beruht darauf, dass hochenergetische Röntgenstrahlung beim Auftreffen auf eine kristalline, teil-kristalline oder amorphe Verbindung an Elektronen der Atome gebeugt wird. Durch die Überlagerung der Röntgenstrahlen (Interferenz) entsteht ein Beugungsbild anhand dessen die Kristallstruktur bestimmt werden kann. Bei der Bestimmung der Kristallstruktur aus Einkristalldaten erhält man neben den Atompositionen u.a. die thermischen Bewegungen eines Moleküls bzw. seiner Atome. Im Gegensatz dazu ermittelt man bei der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten zwar die exakten Positionen der Atome, jedoch werden die thermischen Bewegungen nur isotrop erfasst. Für die Unterscheidung der polymorphen Formen ist dies aber nicht entscheidend. Daher reicht es zur Unterscheidung von polymorphen Formen aus, die Röntgenpulverdiagramme aufzunehmen und die potentiell unterschiedlichen Phasen miteinander zu vergleichen. Dies geschieht allerdings unter der Voraussetzung, dass beide Proben phasenrein sind, also dass die Proben keine Mischung aus verschiedenen polymorphen Formen sind; das schließt Hydrate, Solvate, Salze und Co-Kristall mit ein. Ist eine Probe nicht phasenrein, beinhaltet also phasenfremde Reflexe, so kann man zwar sagen, dass eine weitere Phase existiert, aber keine Aussagen über die Kristallstruktur und die Art der polymorphen Form machen. Gleichwohl wäre es im Fall eines nicht phasenreinen Pulvers auch möglich, dass es sich nicht um eine Phasenmischung, sondern um Verunreinigungen, die beispielsweise während der Synthese der Verbindung entstanden sind und nicht abgetrennt werden konnten, handelt [168-173].

Da man diese Unterscheidung nur dann machen kann, wenn die Röntgenpulverdaten aller phasenreinen Vor- und Nebenprodukte bekannt sind, die man mit dem erhaltenen Röntgenpulverdiagramm vergleichen kann, um Verunreinigung oder andere Phasen zu identifizieren oder auszuschließen, ist es sinnvoll, dafür auch andere analytische Methoden zu nutzen. So können Schmelzpunkte (Hot-Stage-Mikroskopie, thermische Veränderungen (DSC, TG-DTA)) oder bestimmte erwartete Schwingungs- oder Rotationsmoden bestimmt werden, um Aufschluss über Verunreinigungen oder andere Phasen zu geben.

Hat man eine phasenreine Probe, kann man die Kristallstruktur aus den Röntgenpulverdaten bestimmen. Dazu wird das Pulverdiagramm indiziert, die Raumgruppe bestimmt, die Kristallstruktur gelöst und verfeinert (s. Ablaufschema Strukturbestimmung aus Pulverdaten im Abschnitt 7.6). Die resultierende Kristallstruktur kann dann mit polymorphen Formen derselben Verbindung verglichen werden und deren Eigenschaften bzw. Struktur-Eigenschafts-beziehungen bestimmt werden.

Je sauberer eine Substanz synthetisiert worden ist, umso leichter ist es möglich, Einkristalle einer Verbindung zu erhalten. Können beispielsweise Pulver einer Verbindung aus der Synthese nicht rein erhalten werden, so gibt es die Möglichkeit darin befindliche Verunreinigungen mit High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) zu identifizieren und abzutrennen. Natürlich kann dabei auch der Reinheitsgrad einer Verbindung bestimmt werden [174].

DVS (Differential Vapour Sorption) ist eine vergleichsweise neue analytische Methode, die zur Messung der Aufnahme von Lösungsmitteln in eine Verbindung dient. Diese Methode findet oftmals in der pharmazeutischen Entwicklung Verwendung. Mit der Methode wird meist die Aufnahme von Wasser, aber auch von organischen Lösungsmitteln in eine Substanz untersucht. Die Aufnahme von Wasser findet besondere Beachtung, weil Hydrate pharmazeutisch genutzt werden können. Andere Lösungsmittel sind aus physiologischer Sicht häufig problematisch [175, 176].

Rastertunnel- und Rasterkraftmikroskope können ebenfalls zur Bestimmung unterschiedlicher polymorpher Formen verwendet werden. So sind beide Messmethoden grundsätzlich den optischen Methoden ähnlich, jedoch ist ihre Auflösung deutlich höher. Es können damit in speziellen Fällen, z. B. Aussagen über die erwartete Geometrie einer Verbindung getroffen werden. Dies kann im Einzelfall für die Bestimmung der Gitterkonstanten hilfreich sein (natürlich nur dann, wenn ein anderes Polymorph nicht ähnliche Gitterkonstanten hat). Abschließend ist zu sagen, dass im Rahmen dieser Arbeit die theoretischen Hintergründe der einzelnen Analytik-Methoden nur gestreift werden, für tiefer gehende Informationen sollte die Fachliteratur zu den einzelnen Methoden befragt werden [161, 177-181].

3.2 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdiagrammen

3.2.1 Grundlagen der Röntgenpulverdiffraktometrie und Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

Die Röntgen-Pulverdiffraktometrie ist heute eines der wichtigsten festkörperanalytischen Verfahren und gewinnt aufgrund ihres praktischen Nutzens in der Chemie, der Physik und den Material- und Ingenieurwissenschaften immer mehr an Bedeutung. Die Röntgen-Pulverdiffraktometrie wird hauptsächlich zur Identifizierung neuer Verbindungen und deren polymorphen Formen, zur qualitativen und quantitativen Phasenanalyse und zur Teilchengrößenbestimmung verwendet. Die theoretischen Grundlagen der Röntgen-Pulverdiffraktometrie unterscheiden sich nicht von denen der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse. Für viele Festkörper können jedoch keine Einkristalle erhalten werden, allerdings ein Pulver bekommt man in in aller Regel schon. Pulver können mit Methoden der Röntgen-Pulverdiffraktometrie gemessen werden. Ein Pulver enthält dieselben wesentlichen strukturellen Informationen über einen Festkörper wie ein Einkristall.

Die Beugung von Röntgenstrahlen an Kristallen beruht auf der Tatsache, dass zwischen Elektronen und Röntgenstrahlung Wechselwirkungen auftreten und es zu Interferenz kommt. Pulver bestehen aus vielen kleinen Kristalliten, die statistisch orientiert sind. Nimmt man ein Pulverdiffraktogramm auf, so beugen die Kristallite den Röntgenstrahl in alle Richtungen. Man erhält zwar für einen einzelnen Kristallit ein Beugungsbild, jedoch durch die Überlagerung mit vielen anderen Beugungsbildern anderer Kristallite entstehen Beugungsringe, die dann charakteristisch für einen bestimmten Festkörper sind. Die räumliche (dreidimensionale) Information über die Kristallstruktur wird reduziert, denn der dreidimensionale Raum wird auf einer eindimensionalen Winkel-Achse (meist in $2\theta/^\circ$) gegen die Intensität der Reflexe dargestellt.

Seit etwa 20 Jahren ist es möglich, Kristallstrukturen organischer Verbindungen auch aus Pulverdaten zu bestimmen. Die Vorgehensweise dieses Verfahrens entspricht dem der Einkristallstrukturbestimmung. Dabei wird ein Röntgenpulverdiagramm indiziert, die Raumgruppe soweit als möglich bestimmt, die Kristallstruktur gelöst und mit der Rietveld-Methode verfeinert, gegebenenfalls die Positionen der Wasserstoffatome optimiert (siehe nachfolgende Kapitel). Im Prinzip ist die Methode auch routinemäßig anwendbar, jedoch sind die Methoden zur Strukturbestimmung aus Pulverdaten deutlich zeitaufwendiger als dieselben

Methoden bei der Einkristallstrukturbestimmung. Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass die thermischen Bewegungen der Atome bei der Pulverstrukturbestimmung nur mit einem Parameter (isotrop) berücksichtigt werden.

Die *Charge-Flipping*-Methode ist eine neue Methode zur Strukturlösung. Sie beruht auf der Idee, dass dort, wo die Atome einer Verbindung liegen, die Elektronendichte nicht null sein kann. Unter bestimmten Randbedingungen können die Elektronendichtekarten letztlich jeder Kristallstruktur bestimmt werden (s. Abschnitt 3.2.4.3).

Eine andere Art der Strukturbestimmung ist die Kristallstrukturvorhersage. Die Kristallstrukturvorhersage ist für die Polymorphensuche von großer Bedeutung. Die Kristallstrukturvorhersage errechnet unter bestimmten Randbedingungen, z. B. Geometrie der Moleküle oder Vorgabe der Raumgruppe, energetisch günstige Kristallstrukturen. Man errechnet bei den Vorhersagerechnungen nicht nur eine Kristallstruktur, sondern sehr viele Kristallstrukturvorschläge. Diese Kristallstrukturvorschläge werden mit den experimentell gemessenen Röntgenpulverdaten verglichen. Stimmen die experimentellen und berechneten Daten nahezu überein, gilt die Kristallstruktur als gelöst und wird im Anschluss verfeinert.

Amorphen Phasen fehlt die für Kristalle notwendige Fernordnung. Um trotzdem deren lokalen Aufbau zu verstehen, verwendet man die Pair-Distribution-Function (PDF) oder Paarverteilungsfunktion [182]. Aus einem Pulverdiagramm berechnet man die PDF einer amorphen Phase und vergleicht sie mit einer PDF einer kristallinen Phase derselben Verbindung und kann dann Aussagen über die strukturelle Übereinstimmung machen.

Weiterführende Grundlagen zur Theorie der Röntgen-Pulverdiffraktometrie und Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten kann der Fachliteratur entnommen werden [183-187].

3.2.2 Probenvorbereitung, Datenaufnahme und Datenreduktion

Der erste Schritt zur Bestimmung einer Kristallstruktur ist die Messung der Intensitäten eines Kristalls oder Pulvers mit Röntgen-, Röntgen-Synchrotron- oder Neutronenstrahlung. Dazu muss zunächst überlegt werden, welche Methode sinnvoll ist bzw. was man aus einer Messmethode über die Kristallstruktur lernen kann und welche Eigenschaften eines Festkörpers man bestimmen will bzw. kann. Abhängig ist dies unter anderen von der Art der Probe und der Menge des Probenmaterials. Meistens verwendet man ein- und dasselbe Diffraktometer für viele verschiedene Diffraktionsexperimente. Allerdings gibt es eine große Menge an verschiedensten „Setups“, die man benutzen kann, um Informationen über eine Verbindung zu erhalten.

Nimmt man ein Röntgen-Pulverdiagramm auf, sind zwar alle strukturellen Informationen über die Kristallstruktur enthalten, allerdings ist diese Information reduziert und muss aus dem Röntgenpulverdiagramm extrahiert werden. Die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten funktioniert jedoch prinzipiell nur für einphasige Röntgenpulverdiagramme.

Die Probenvorbereitung bzw. -präparation spielt eine ganz besondere Rolle, denn dabei können gerade bei der Pulverdiffraktometrie mögliche Kristallanomalien, z. B. Vorzugsorientierung, aber auch instrumentelle Fehler des Messgerätes möglichst gering gehalten werden. Einkristalle für die Einkristallstrukturanalyse werden zunächst darauf kontrolliert, ob sie gleichmäßig gewachsen sind. Das wird im Mikroskop mit Polarisationsfilter geprüft. Der Kristall wird von kleinen Anwachsungen, sogenannte Satelliten, befreit und darauf kontrolliert, ob er verzwillingt ist. Der Kristall wird dann auf einen Glasfaden aufgeklebt oder mit speziellen Ölen fixiert, die bei tiefen Messtemperatur (z. B. 100K) fest werden und den Kristall am Glasfaden festhalten. Die Fixierung mit Ölen hat darüber hinaus den Vorteil, dass beispielsweise in den Kristall eingebaute, leichtflüchtige Lösungsmittel nicht aus dem Kristall diffundieren können, denn sonst würde der Kristall je

nach Messbedingung kollabieren, d. h. nicht mehr messbar sein. Die verwendeten Öle sind so gewählt, dass sie möglichst wenig Untergrund ergeben, und damit das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis verbessern.

Bei der Vorbereitung für die Messung eines Röntgenpulverdiagramms wird ein Pulver meistens gemörsert (engl. grinding), um ein möglichst einheitliches Pulver zu erhalten. Zum Mörsern werden neben dem normalen Mörser mit Pistill auch Dreh- und Kugelmöhlen oder „Mikronisierer“ eingesetzt. Das Mörsern ist sinnvoll bei einer Probe, die in bestimmten Richtungen stark vorzugsorientiert ist, andernfalls gibt es Schwierigkeiten bei der Kristallstrukturbestimmung, da die Kristallstruktur nur noch auf zwei Achsen richtig beschrieben ist. Eine Grundvoraussetzung beim Mörsern ist, daß sich die Probe nicht stark erwärmt, da es zur ungewollten Phasenumwandlung durch Druck und Temperatur führen kann. Heutzutage wird allerdings das Mörsern auch dafür verwendet, um neue Kristallphasen zu erhalten (also eine gewünschte Phasenumwandlung, z. B. durch „solvent grinding“).

Es gibt drei übliche Präparationsmethoden für die Messung von Pulverproben mit Röntgenstrahlung: in Kapillaren, als Flachpräparat zwischen zwei Folien (Transmission) oder auf einem Platinblech (Reflexion). Der Vorteil der Präparation in Kapillaren ist, dass durch das Verschließen einer Kapillare auch instabile Hydrate und Solvate gemessen werden können. Allerdings erhöht Glas den Untergrund, der für die Verwendung bei der Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdiagrammen erst korrigiert werden muss, bevor das Röntgenpulverdiagramm zur Strukturbestimmung verwendet werden kann. Glas hat noch den weiteren Nachteil, dass durch merkliche Absorption die Intensität des Röntgenstrahls abnimmt. Den hohen Untergrund bei Verwendung von Glaskapillaren umgeht man durch die Verwendung von z. B. Polyacetatfolien (Mylar™-Folien). Das Pulver wird zwischen zwei Folien in einem Rahmen fixiert. Um die Vorzugsorientierung der Kristallite in der Glaskapillare oder zwischen den Folien auszugleichen und ein über alle Kristallite gemittelt Röntgenpulverdiagramm zu erhalten, wird der jeweilige Probenhalter rotiert. Bei der „Messung auf Probenträgern“ können damit zwar Proben, die Lösungsmittel enthalten oder feucht sind, gemessen werden, aber der Nachteil ist, dass die Proben meist offen auf dem Probenträger liegen und ein Lösungsmittel, das im Kristall enthalten ist, aus den Kristall entweichen kann. Beispiele für Röntgen-Pulverdiffraktometer mit Bragg-Brentano- (Reflexion) und Debye-Scherrer-Geometrie (Transmission) sind in Bild 1 zu sehen.

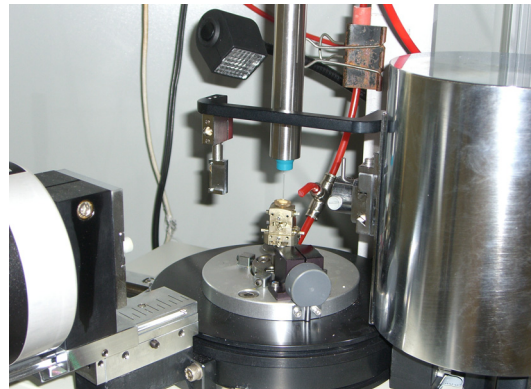
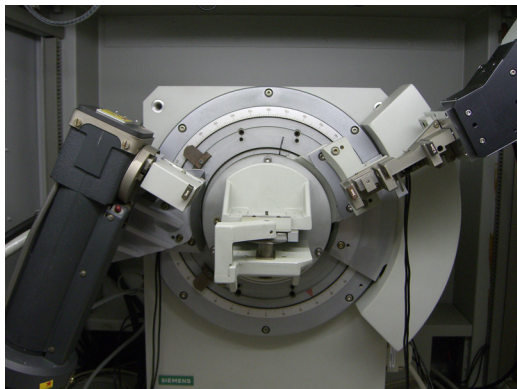


Bild 1: Fotografie eines Siemens-D5000-Pulverdiffraktometers in Bragg-Brentano-Geometrie (links), Fotografie eines STOE-STADI-P-Pulverdiffraktometers in Debye-Scherrer-Geometrie (rechts).

Die Wahl der Mess-Wellenlänge ist ebenso wichtig wie die Wahl des Monochromators oder der Messgeometrie bzw. die Auswahl eines guten Kristallpulvers. Für Röntgen-Pulverdiffraktometer wird meist Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$), monochromatisiert mit Ge(111), verwendet. An einer Synchrotron-Anlage kann grundsätzlich jede Wellenlänge erzeugt werden, da Synchrotronstrahlung auf die gewünschte Wellenlänge eingestellt werden

kann. Man spricht hier von weißer Röntgenstrahlung. Es sind daher auch hier Monochromatoren notwendig. Synchrotron-Strahlung ist um ein Vielfaches stärker als die Strahlung der *in-house*-Diffraktometer ist. Trotz niedriger Bestrahlungszeit kommt es allerdings oft zu Strahlungsschäden. Das ist bei Synchrotron-Messungen von biologischen Proben von Bedeutung. Kurze Messintervalle werden in diesem Fall gewählt, so dass ein Teil der Messdaten zur Strukturbestimmung verwendet werden kann [188-192].

In Röntgen-Pulverdiffraktometern verwendet man lineare und Image-Plate-Detektoren. Die linearen ortsempfindlichen Detektoren haben den Vorteil, dass ihre Ortsauflösung besser ist, die Image-Plate-Detektoren (IPPSD) werden immer dann verwendet, wenn man schnelle Messungen, z. B. zur Phasenanalyse machen möchte.

Nach den oben genannten Vorbereitungen kann die Pulverprobe gemessen werden. Ein Röntgen-Pulverdiffraktometer misst die Intensitäten, die bei einem bestimmten 2θ -Winkel-Bereich auftreten und erzeugt Rohdaten, die mindestens die Intensitäten zu den Beugungswinkeln enthalten.

Nach der Messung eines Pulvers werden die jeweiligen Aufnahmen auf verschiedene Weise korrigiert. Bei Pulveraufnahmen ist die Inspektion des Pulvers sehr wichtig. Wenn ein Pulver mehrphasig ist, kann es grundsätzlich nicht zur Bestimmung von Kristallstrukturen verwendet werden.

Es treten weitere Effekte bei der Messung von Pulverdiagrammen auf, z. B. Untergrund und elektronische Reflexe. Untergrund kann auf zwei Arten korrigiert werden: einerseits durch Messen einer leeren Glaskapillare, deren Diffraktogramm von der eigentlichen Messung abgezogen wird, zum anderen durch Verwendung von Untergrundkorrekturalgorithmen, z. B. der Bayesian Background Estimation [193]. Elektronische Reflexe in einem Pulverdiagramm treten bei instrumentellen Fehlern, z. B. Defekte im Detektor auf. Die Reflexe erkennt man an ihrer völlig anderen Reflexform im Vergleich zu den anderen Reflexen im Pulverdiffraktogramm. Diese Reflexe bereiten bei der Bestimmung von Kristallstrukturen meisten Probleme und können z. B. bei einer Verfeinerung (s. Abschnitt 3.2.5) ausgeschlossen werden. Eine weitere Art der Datenreduktion, die selten verwendet wird, ist das Glätten eines Pulverdiagramms. Dabei wird nur das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis verbessert. Man verwendet dazu die Sliding-Polynomials-Methode [194] oder einen low-pass-Filter [195], um die eigentlich wichtigen Informationen aus einem Pulverdiagramm herauszufiltern, allerdings können dabei kleine Reflexe im Rauschen verschwinden, was im Einzelfall problematisch sein kann. Der letzte Schritt der Datenreduktion ist die Bestimmung der Reflexlagen und der dazugehörigen Intensität. Die Reflexe können von Hand ausgewählt oder durch Algorithmen, die die Reflexformen berücksichtigen, bestimmt werden [196]. Mit diesen Daten kann dann eine Indizierung durchgeführt werden. Die Indizierung wird im Abschnitt 3.2.3 erläutert.

Die Neutronenbeugung wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet und ist daher nicht behandelt worden. Die theoretischen Grundlagen zur Neutronenbeugung sind beispielsweise in [197-199] beschrieben.

3.2.3 Indizierung und Raumgruppenbestimmung

Wenn man die Kristallstruktur einer Verbindung bestimmen will, so muss man nach der Datenaufnahme zunächst die Gitterparameter und die Raumgruppe des Kristalls bestimmen. Sind diese falsch bestimmt, so wird auch die Strukturlösung keine richtige Kristallstruktur ergeben. Daher kommt gerade der Bestimmung der Gitterparameter eine wichtige Rolle zu.

Bestimmt man die Kristallstruktur einer Verbindung aus einem Einkristall, so werden sehr viele Reflexe und deren Intensitäten durch einen Detektor aufgenommen, diese Reflexe und Intensitäten sind ein Abbild der reziproken Gitterpunkte.

$$\mathbf{r}^*(hkl) = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* \quad (\text{Gleichung 7})$$

(\mathbf{r}^* = reziproker Gittervektor; \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* , \mathbf{c}^* = Basis des reziproken Gittervektors; h , k , l = ganzzahlige Koeffizienten des Gittervektors)

Setzt man die Gleichung 7 in Relation zum Bragg'schen Gesetz, folgt, dass ein Beugungsvektor für einen Bragg-Reflex einem reziproken Gitterpunkt entspricht. Durch die dreidimensionale Darstellung ist die Bestimmung der Gittervektoren relativ einfach. So können die Gitterparameter des direkten Raumes a , b und c durch die Formeln

$$\mathbf{a} = \frac{\mathbf{b}^* \times \mathbf{c}^*}{V^*} \quad \mathbf{b} = \frac{\mathbf{c}^* \times \mathbf{a}^*}{V^*} \quad \mathbf{c} = \frac{\mathbf{a}^* \times \mathbf{b}^*}{V^*} \quad (\text{Gleichung 8})$$

bestimmt werden. Aus der Messung der hkl-Reflexe erhält man die Intensitäten der Reflexe. Diese können mithilfe von Korrekturen in die beobachteten Strukturformfaktoren umgewandelt werden und sind die Basis für die Berechnung der genauen Anordnung der Atome im Kristall. Die Zellachsen a , b , c und die Winkel α , β , γ sind der erste Hinweis auf das Kristallsystem. Die Längen der Gitterachsen werden in Angström (10^{-10}m), die Gitterwinkel in Grad angegeben.

Das Ziel einer Indizierung ist die Gewinnung der Gitterparameter und damit gleichzeitig die Rekonstruktion des dreidimensionalen reziproken oder realen Raumes aus der Verteilung der gefundenen d - bzw. hkl-Werte.

Die Raumgruppenbestimmung ist der zweite Schritt bei der Bestimmung einer Kristallstruktur. Es kommt zu systematischen Auslöschungen, die bestimmte Raumgruppen ausschließen. Es können dabei auch chemische Gesichtspunkte, beispielsweise mögliche Punktlagen, die Eigensymmetrie von Molekülen eine Rolle spielen.

Für die Kristallstrukturbestimmung aus Einkristallen sind die Indizierung und die Raumgruppenbestimmung relativ einfach, weil die Reflexe und Intensitäten für einen gut gewachsenen Kristall sehr genau sind. Für Kristallstrukturen, die aus Pulver bestimmt werden, gilt dies im Prinzip auch, aber ein Pulverdiagramm ist nur eine Darstellung des 2θ -Winkels zur gemessenen Intensität, d. h. die räumliche Information ist reduziert. Allerdings kann diese Information aus den Reflexpositionen, den Reflexformen und den Intensitäten rekonstruiert werden.

Bildet man das Skalarprodukt der Gleichung 8, so ergibt sich:

$$\mathbf{r}^*(hkl)^2 = \frac{1}{d^2(hkl)} = h^2\mathbf{a}^{*2} + k^2\mathbf{b}^{*2} + l^2\mathbf{c}^{*2} + 2hk\mathbf{a}^*\mathbf{b}^*\cos\gamma^* + 2kl\mathbf{b}^*\mathbf{c}^*\cos\alpha^* + 2hl\mathbf{a}^*\mathbf{c}^*\cos\beta^*$$

$$(\text{Gleichung 9})$$

$d^2(hkl)$ ist das Quadrat des Netzebenen-Abstand, der über die Bragg-Gleichung in Beziehung zur Wellenlänge gesetzt werden kann. Beim Indizieren von Pulverdiagrammen wird der Wert von $d^2(hkl)$ häufig durch den Wert $Q(hkl)$ ersetzt. $Q(hkl)$ ist dann $10^4/d^2(hkl)$.

Der Quotient zwischen $Q(hkl)$ und $\sin^2 2\theta$ ist $(200/\lambda)^2$, daher kann man die obige Formel auch vereinfachen zu:

$$Q(hkl) = h^2\mathbf{a}_{11} + k^2\mathbf{a}_{22} + l^2\mathbf{a}_{33} + hka_{12} + kla_{23} + hla_{13} \quad (\text{Gleichung 10})$$

$$\text{mit } \mathbf{a}_{11} = 10^4 a^{*2}, \mathbf{a}_{22} = 10^4 b^{*2}, \mathbf{a}_{33} = 10^4 c^{*2}, a_{12} = 10^4 \cdot a^* b^* \cos \gamma^*, a_{13} = 10^4 \cdot a^* c^* \cos \beta^*, \\ a_{23} = 10^4 \cdot b^* c^* \cos \alpha^*.$$

Aus dieser Gleichung ergeben sich die Relationen zu a_{ij} und den reziproken Gitterparametern für kubische, tetragonale, hexagonale, orthorhombische, monokline und trikline Elementarzellen. Bei der Indizierung versucht man die drei Indizes h , k und l zu finden. Ist eine zu untersuchende Substanz gut kristallin, so können die korrekten Reflex-Positionen erhalten werden. Wenn die Substanz allerdings nur von mäßiger Kristallinität ist, dann verbreitern sich die Reflexe aufgrund der geringen Domänengröße, d. h. die Position wird nicht mehr ganz genau wiedergegeben. Gerade bei kleinen Reflexen ist dies von großer Bedeutung, denn in Abhängigkeit vom Signal-zu-Rauschen-Verhältnis verschwinden kleine Reflexe schnell im Untergrund und sind dann nicht mehr wahrnehmbar. Ein zweites gravierendes Problem ist die Reflexasymmetrie. So liegen die „richtigen“ Reflexpositionen oft nicht am Maximalpunkt des Reflexes, sondern sind leicht dazu versetzt. Dieses Positionsproblem löst man dadurch, dass über die gesamte Fläche des Reflexes integriert wird und die Position des Reflexes an die Asymmetrie angepasst wird.

Für die Indizierung gibt es zwei Gütewerte $M(N)$ und $F(N)$ [200, 201] (auch FOM = Figure of Merit genannt), wobei N für die Anzahl der für die Indizierung verwendeten Reflexe steht.

$$M(N) = \frac{Q_N}{2 \cdot \langle Q \rangle \cdot N_N} \quad F(N) = \frac{1}{\langle |\Delta 2\theta| \rangle} \cdot \frac{N}{N_{\text{poss}}} \quad (\text{Gleichung 11})$$

N_N steht für die Zahl der berechneten Q -Werte bis zu Q_N . $\langle Q \rangle$ ist die mittlere Abweichung von Q für die N Reflexe. N_{poss} ist die Zahl der möglichen Reflexlagen bis zur n -ten gefundenen Reflexlage, $\langle |\Delta 2\theta| \rangle$ ist die mittlere Abweichung in 2θ für die gefundenen Reflexlagen.

Da die Indizierung von Hand praktisch nicht möglich ist, weil die Rechnungen dazu sehr viel Zeit benötigen würden, sind derzeit gängige Indizierungsalgorithmen in die Programme *ITO* [202], *TREOR* [203] und *DICVOL* [204] integriert und erlauben eine automatisierte Indizierung. Weiterentwicklungen dieser Programme enthalten Algorithmen zur Nullpunktskorrektur, zur Erkennung von Fremdphasenreflexen und verbesserte Gittersuchmethoden.

ITO basiert auf der Überlegung, dass eine kristallographische Zone im reziproken Raum vom Ursprung bis zu zwei weiteren beliebigen Gitterpunkten gehen kann. Wenn dann Q' und Q'' die quadrierten Abstände der Gitterpunkte zwischen den Gitterpunkten und dem Ursprung sind, kann der Q -Wert mit $Q_{m,n} = m^2Q' + n^2Q'' + mnR$ (m und n sind Integrale, $R = 2\sqrt{Q'Q''} \cos\phi$) bestimmt werden [205-207]. Im zweiten Schritt werden die Zonenpaare getestet, die dann die Parameter der Elementarzelle ergeben. Mit *ITO* können meist nur Pulverdaten mit geringer Symmetrie indiziert werden. *TREOR* benutzt eine „Trial-and-Error“-Technik zur Indizierung. Dazu wählt das Programm „Basislinien“, die im Bereich von niedrigen 2θ -Werten liegen, aus. Diese werden dann als vorläufige Zellparameter mit verschiedenen Raumgruppen-Tests an die tatsächlichen Gitterparameter angepasst [208]. *DICVOL* verwendet zur Indizierung den Dichotomy-Ansatz [209-211]. Die Berechnungen finden im direkten Raum statt. Dabei werden durch die Variation von endlichen Inkrementen für Zellkantenlänge und -winkel im m -dimensionalen Raum die Gitterparameter bestimmt. Die Methode ist für die Bestimmung von Gitterparametern, die eine monokline oder trikline Raumgruppe ergeben, geeignet.

McMaille [212] ist eine so genannte Brut-Force-Methode, die die Indizierung im direkten Raum durchgeführt. Zur Indizierung wird das gesamte Pulverdiagramm verwendet und die Gitterparameter mit *Monte-Carlo*-Methoden berechnet. Sind die Gitterparameter berechnet, werden daraus die Miller'schen Indizes, die Reflexpositionen und daraus resultierende Fehlerwerte berechnet [213].

Wie funktioniert allgemein eine Indizierung? Die Messdaten werden eingeladen und die Reflexpositionen (in einem Pulverdiagramm sollten im Bereich bis 30° in 2θ , für $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, wenigstens 20 Reflexe sein) werden von Hand festgelegt und eine Datei geschrieben, die die Reflexlagen in 2θ und die Intensitäten der Reflexe beinhaltet. Die Programme verarbeiten diese Dateien unter der Verwendung von z. B. Anzahl der Reflexe, Nullpunktsfehler, Raumgruppen, in denen gerechnet werden soll und unter Einbeziehung verschiedener Toleranzen. Die Ausgabe-Dateien enthalten Informationen über die gefundenen Zellen und Zellvolumina sowie die Gütekriterien $M(N)$ und $F(N)$ (R_p -Wert für *McMaille*, R_p ist ein Gütefaktor). Meist ergibt sich aus einer Indizierung nicht nur eine Lösung, sondern eine ganze Reihe von Lösungen. Um zu entscheiden, welche Indizierung die richtige ist, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Nach der Regel von Kempter und Lipson [214] kann man in grober Näherung für ein Nicht-Wasserstoffatom ein Volumen von 18 \AA^3 annehmen und das Zellvolumen abschätzen. Die zweite deutlich genauere Methode ist die Abschätzung mit Volumeninkrementen, bei der für jeden einzelnen Atomtyp ein eigenes Volumen angenommen wird [215, 216]. Dieses errechnete Zellvolumen wird nun mit den in der Indizierung errechneten Werten für das erwartete Zellvolumen verglichen. Das Zellvolumen mit der geringsten Abweichung ist dann meist auch das, welches mit der richtigen Zelle übereinstimmt.

Neben den Gitterparametern, die durch die Indizierung ermittelt werden, muss auch die Raumgruppe bestimmt werden. Dafür gibt es verschiedene Verfahren, z. B. das *DASH*-Verfahren [217] und das *EXPO*-Verfahren [218]. Für die Bestimmung der Raumgruppe im *DASH*-Verfahren verwendet man den probabilistic-algorithm, der auf dem Bayes-Theorem basiert. Dabei werden die gemeinsamen Wahrscheinlichkeiten zwischen den Auslöschungssymbolen und den korrelierten Reflexen beurteilt.

Das *EXPO*-Verfahren wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet und wird hier daher nicht weiter erklärt (für weitere Information siehe [218]).

Bei der Raumgruppenbestimmung von triklinen Zellen wird der probabilistic-algorithm nicht verwendet, denn Auslöschungsgesetze gibt es für triklone Zellen nicht. Für die beiden triklinen Raumgruppen $P1$ und $P-1$ muss überlegt werden, ob die Verbindung auf einem Inversionszentrum liegt, d. h. dass die Verbindung entweder ein Inversionszentrum beinhaltet oder ob sie beispielsweise Dimere bildet (also z. B. über Wasserstoffbrücken verknüpft ist, die in ihrer Mitte ein Inversionszentrum liegen haben). Die Güte der Anpassung der Indizierung und der Raumgruppenbestimmung an die Pulverdaten wird mit der „Pattern decomposition“ bestimmt. Die Methoden der „Pattern decomposition“ sind entweder individuelle Methoden oder werden nach dem jeweiligen Entwickler Pawley- [219] oder LeBail-Methode [220] genannt. Mit den individuellen Profilanpassungsmethoden werden Teile eines Pulverdiffraktogramms mit Parametern, z. B. für die Fläche unter einer Kurve, die Reflexpositionen und die Reflexformen mit Profilanpassungsmodellen auf Basis der Ergebnisse der Indizierung und Raumgruppenbestimmung untersucht. Dabei können Reflexpositionen oder -intensitäten der Bragg-Reflexe gefunden und durch eine Anpassung an das gemessene Pulverdiagramm korrigiert bzw. verfeinert werden. Die Anpassung wird bei der individuellen Profilanpassung unabhängig von Winkeln im Bereich von kleinen 2θ -Werten durchgeführt. Die Pawley- und auch die LeBail-Methode betrachten nicht wie bei den individuellen Methoden Teile des Pulverdiagrammes, sondern das komplette Pulverdiagramm. So wird in der Pawley-Methode die Profilform winkelabhängig angepasst. Man erhält daraus die ungefähren Gitterparameter. Ebenso werden die hkl-Positionen und -werte mit einbezogen. Der LeBail-Fit basiert auf ähnlichen mathematischen Grundlagen. Der Hauptunterschied ist, dass die LeBail-Methode in Bereichen von zu hoch eingeschätztem Untergrund zu negativen Intensitäten führen kann. Die Pawley-Methode ist dagegen weniger effektiv bei der eigentlichen „pattern decomposition“. Trotzdem ist es mit beiden Methoden möglich, Struktur-Amplituden als Vorbereitung für die Strukturlösung zu bestimmen.

Die aus dem Pattern decomposition ermittelten Werte R_{exp} , R_{wp} und χ^2 zeigen, wie gut die Übereinstimmung der experimentellen mit den errechneten Werten ist.

Die Indizierung und die Raumgruppenbestimmung sind die ersten wichtigen Schritte bei der Bestimmung einer Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten. Die meisten Strukturbestimmungsversuche scheitern schon an dieser Stelle. Es ist daher beispielsweise von Vorteil, nicht nur eine Indizierungsmethode für die Indizierung eines Röntgenpulverdiagramms zu verwenden, sondern verschiedene, um mögliche Fehler auszuschließen.

3.2.4 Strukturlösung

3.2.4.1 Allgemeines

Der zentrale Teil im Prozess der Kristallstrukturbestimmung ist die eigentliche Kristallstrukturlösung. Die für Einkristalle am häufigsten verwendeten Methoden sind die Patterson- und die Schweratom-Methode [39, 221], sowie die Direkten Methoden [222-224]. Dabei werden nur die gemessenen Intensitäten der jeweiligen Verbindung zur Strukturlösung verwendet. Man spricht auch von *ab initio*-Methoden. Eine weitere Methode löst die Kristallstruktur unter Verwendung der Intensitäten und von Zusatzinformationen. Die Methode wird als *molecular replacement*-Methode bezeichnet. Bei einer anderen Methode verwendet man bekannte isomorphe Kristallstrukturen der Verbindung, um die Kristallstruktur zu bestimmen, daher wird diese Methode auch Methode des isomorphen Ersatzes genannt (Verwendung hauptsächlich bei Makromolekülen). Weitere Methoden verwenden die anomale Dispersion zur Strukturlösung. Dafür werden Datensätze bei unterschiedlichen Wellenlängen aufgenommen, die dann isomorphe Kristallstrukturen simulieren. Die Mehrfach-Beugungsmethode verwendet die dynamische Theorie, um mithilfe der Dreistrahlbeugung das Phasenproblem zu lösen.

Ganz so zielführend wie für Einkristalldaten ist die Strukturlösung aus Pulverdaten nicht. Nachdem ein Röntgenpulverdiagramm indiziert und die möglichen Raumgruppen bestimmt sind, sowie die integrierten Intensitäten, z. B. mit der Pawley- oder LeBail-Methode extrahiert sind, können schon Aussagen über die Güte der Anpassung an das Röntgenpulverdiagramm getroffen werden.

Auf der Basis der Gitterparameter und der Raumgruppe wird die Kristallstruktur gelöst. Dazu ist ein Vorschlag über die Molekülgeometrie notwendig. Dieser Vorschlag kann beispielsweise schon bekannten Kristallstrukturen in der Cambridge Structural Database (CSD [225]) entnommen oder mit Strukturoptimierungsprogrammen (z. B. Cerius² [226]) modelliert werden. Dabei können Bindungslängen und -winkel auf das eigene Problem erweitert bzw. angepasst werden. Dieser Geometrievorschlag wird in z. B. die Programme *DASH* oder *EXPO* als z-Matrix eingegeben. Das jeweilige Programm variiert nun die Position, die Orientierung und die Konformation der Moleküle und passt das simulierte Pulverdiagramm, z. B. mithilfe des Metropolis-Übereinstimmungskriteriums [227] an das gemessene Pulver an. Man verwendet *grid-search*-, *Monte-Carlo*-, *simulated-annealing*- (s. Abschnitt 3.2.4.2), *genetic algorithm*- oder auch *hybrid*-Methoden. Die *grid-search*-Methode definiert ein Gitter über den gesuchten Parameterraum und untersucht dann systematisch jeden Gitterpunkt. Dabei findet man das globale Minimum, dies hängt jedoch davon ab, wie fein das Gitter definiert ist. Die *grid-search*-Methode beispielsweise funktioniert nur gut für Strukturen die relativ wenige Freiheitsgrade besitzen [60, 228-233]. Die *grid-search*-Methode ist sehr zeitaufwendig und wenn man in einem zeitlich begrenzten Rahmen einen guten Kristallstrukturvorschlag erhalten will, ist diese Methode nicht besonders gut geeignet. Daher werden eher stochastische Methoden anstelle der *grid-search*-Methode verwendet. Die *Monte-Carlo*-Methoden basieren auf der zufälligen Auswahl von Startwerten für den Parameterraum, um das korrekte globale Minimum zu finden. Die *Monte-Carlo*-Methode

[234] benötigt daher eine Konstruktion der so genannten Markovkette der jeweiligen Strukturen [235]. Dabei basieren die Konfigurationen einer Struktur immer auf den zuvor berechneten. Translations- und Rotationsfreiheitsgrade bestimmen die Position und Orientierung der Verbindung, die bei jeder Berechnung leicht variiert werden. Die daraus generierten Röntgenpulverdiagramme werden mit dem alten und dem experimentellen Pulverdiagramm verglichen (für Erklärung des *simulated annealing* s. Abschnitte 3.2.4.2). Die *genetic-algorithm*-Methode [236] basiert auf Darwins Evolutionstheorie. Dabei ermittelt man aus einer großen Anzahl von möglichen Molekülanordnungen die beste, also nach dem Prinzip „survival of the fittest“. Als Auswahlkriterien verwendet man die Molekülposition, -orientierung und intramolekulare Konformation sowie die Freiheitsgrade für Torsionen. *Hybrid*-Methoden sind beispielsweise die Kombination der *Monte-Carlo*-Methode mit Moleküldynamik [237] oder *simulated-annealing* unter Einbeziehung von starken Reflexen mit schlechter Auflösung [238].

Alle genannten Methoden sind Realraum-Methoden (sowie *global-optimisation*-Methoden) und verwenden so genannte *cost-functions* für jede generierte Struktur. Zunächst aber werden willkürliche Startgeometrien gewählt. Diese werden mit anderen errechneten Strukturen verglichen; die günstigere Struktur in Bezug auf die Anpassung auf das Röntgenpulverdiagramm wird weiter verwendet. Diese Prozedur wird so lange durchgeführt, bis man ein lokales oder globales Minimum für die Anpassung an das Pulver gefunden hat. Das niedrigste gefundene Minimum ist die beste Anpassung und in der Regel auch die richtige Kristallstruktur.

Die Strukturlösung mit z. B. Realraum-Methoden ergibt die fast korrekten Atompositionen eines Moleküls in der Elementarzelle. Das Ergebnis der Strukturlösung ist meist sehr nah an der tatsächlichen Kristallstruktur der untersuchten Kristallphase. Das Ergebnis muss im Anschluss noch verfeinert werden (s. Abschnitt 3.2.5).

3.2.4.2 Algorithmus von *DASH* (Realraum-Methode)

Neben den in Abschnitt 3.2.4.1 genannten Realraum-Methoden sind die *DASH*- [239] und die *EXPO*-Methode [240a, b] die derzeit bedeutendsten. Das *DASH*-Verfahren zur Strukturlösung aus Pulver benutzt das *simulated-annealing* [241]. Das Prinzip des *simulated-annealing* ist den *Monte-Carlo*-Methoden sehr ähnlich. Allerdings ist besonders, dass beim *simulated-annealing* eine virtuelle Temperatur in die Rechnungen mit einfließt (s. Gleichung 12). Die Temperatur kann fixiert bzw. variiert werden. Beim *simulated-annealing* geht man von einer Startgeometrie aus, dann werden eine neue Testkonfiguration und ein Pulverdiagramm generiert. Dieses Pulverdiagramm wird mit dem aus den experimentellen Messungen erhaltenen Pulverdiagramm verglichen. Ist die Anpassung des simulierten an das experimentelle Pulverdiagramm besser als das der Startkonfiguration, so gilt diese Konfiguration als neue Startstruktur, wenn nicht, dann wird die Konfiguration verworfen. Zur Prüfung der Übereinstimmung verwendet man einen Profil-gewichteten Index-Wert: R_{wp} . Dieser Wert gibt an, wie gut die Teststruktur ist. Mit dem Metropolis-Gütefaktor [227] (welcher an den Boltzmann-Faktor erinnert, s. Gleichung 12) wird geprüft, ob die Kristallstruktur akzeptiert wird oder nicht.

$$\exp[-(CF - CF_{old})/T] \quad \text{Gleichung 12}$$

(Metropolis Kriterium)

CF = cost function, T = Temperatur.

Dieser Prozess wird solange wiederholt, bis ein globales Minimum auf der *cost-function*-Hyperfläche gefunden wird. Das Metropolis-Kriterium schützt das System davor, in einem lokalen Minimum stehen zu bleiben, indem es auch Konfigurationen mit höheren *cost-*

functions unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt. Damit ist das System in der Lage, über kleine Barrieren zu „springen“ und lokale Minima zu umgehen. Dieser Prozess hängt von der virtuellen Temperatur ab [234]. Es gibt verschiedene *simulated-annealing*-Varianten, deren Unterschied in der Wahl der *cost-functions* besteht. Die *DASH*-Methode verwendet die *cost-function* mit der Formel:

$$CF = \sum_h \sum_k [(I_h - c|F_h|^2) (V^{-1})_{hk} (I_k - c|F_k|^2)] \quad \text{Gleichung 13}$$

mit I_h, I_k : integrierte Intensitäten der Reflexe h und k aus der Pawley Verfeinerung,
 V_{hk} : Kovarianz-Matrix aus der Pawley Verfeinerung,
 c ist ein Skalierungsfaktor; $|F_h|$ und $|F_k|$ Strukturfaktoren.

Die Methode basiert auf einem Vergleich zwischen berechneten Strukturfaktoren der Testkonformationen und den integrierten Intensitäten aus der Pawley Verfeinerung [242]. Die Temperatur wird je nach Fluktuationen der *cost-function* angepasst. Damit wird ein gutes Absuchen des Parameterraumes gewährleistet, so dass das globale Minimum gefunden wird. Auf die *EXPO*-Methode wird hier nicht genauer eingegangen, weil diese Methode im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet wurde. Für weiterführende Informationen zur Methode siehe [243, 244]

3.2.4.3 Charge-Flipping

Die *Charge-Flipping*-Methode [245-248] ist eine seit 2004 bekannte sehr einfache Methode zur Strukturlösung. Die Methode ist (genauso wie die Pattersonmethode oder die direkten Methoden) für die Strukturlösung aus Einkristalldaten entwickelt worden. Beim *Charge-Flipping* handelt es sich im Prinzip um eine *ab-initio*-Strukturlösungsmethode, die in Anlehnung an verschiedene andere Algorithmen aufgestellt wurde [249]. Die Methode verwendet abwechselnd den realen und den reziproken Raum in Kombination mit Fouriertransformationen und fügt währenddessen Beschränkungen für die Realraum-Ladungsdichte hinzu. Das *Charge-Flipping* ist langsamer als gebräuchliche Methoden, allerdings verwendet man für die Berechnung heute deutlich schnellere CPUs, was diesen Nachteil ausgleicht.

Der Algorithmus des Charge-Flipping funktioniert wie in Abbildung 5 gezeigt. Ein Berechnungszyklus besteht aus vier Schritten. Die Strukturfaktoren $|F_{\text{obs}}(h)|$ sind aus den experimentellen Daten bekannt. $|F_{\text{obs}}(h)|$ werden aus willkürlich ausgewählten Phasen und Amplituden experimentell errechnet. Durch inverse Fourier-Transformation wird die Ladungsdichte berechnet und ist damit der Startpunkt für den realen Raum. Beim *Flipping* werden dann alle Ladungen unter einem bestimmten Grenzwert δ invertiert und man erhält eine „flipped“- Elektronendichte. Diese wird dann fouriertransformiert und man erhält temporäre Strukturfaktoren $|G(h)|$. Daraus werden neue Strukturfaktoren $|F(h)|$ konstruiert.

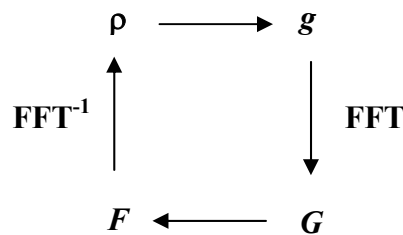


Abbildung 5: Schritte der *Charge-Flipping*-Methode; ρ = Elektronendichte, g = „flipped“-Elektronendichte, F = Strukturfaktor $[|F_{\text{obs}}(h)|]$; G = temporärer Strukturfaktor aus Fast Fourier-Transformation aus der „flipped“-Elektronendichte $[|G(h)|]$.

Die Raumgruppe einer Verbindung spielt für das *Charge-Flipping* zunächst keine Rolle, denn die Strukturlösung wird in der Raumgruppe *P1* durchgeführt und erst nach der Strukturlösung separat bestimmt. Der Nachteil bei der Strukturlösung ist, dass die Struktur aufgrund fehlender Symmetriefestlegung willkürlich im Raum verschoben ist und im Anschluss an die Strukturlösung der Ursprung der Zelle bestimmt werden muss.

Es gibt zwei Voraussetzungen für die Verwendung des *Charge-Flipping*: erstens benötigt man einen Indizierungsvorschlag und zweitens qualitativ hochwertige Beugungsdaten eines Kristalls (Auflösung $< 1 \text{ \AA}$). Der große Vorteil der Methode ist, dass auch Kristallstrukturen von Verbindungen, die eine beachtliche Zahl an Atomen pro Elementarzelle aufweisen (z. B. bei Zeolithen bis zu 2000 Atome pro Elementarzelle), gelöst werden können.

Der Algorithmus ist in den Programmen *Superflip* [250], *TOPAS* [251] und *Platon* [252] integriert und mittlerweile für die Strukturlösung einer ganzen Reihe von Verbindungen verwendet worden [253, 254]. Da der Algorithmus nicht nur für Einkristallbeugungsdaten, sondern auch für gute Röntgen-Pulverdiffraktionsmessungen (bis heute sind allerdings nur Kristallstrukturen aus Röntgen-Synchrotronmessdaten gelöst worden) anwendbar ist [255-257], können auch Kristallstrukturen von Verbindungen, aus denen nicht ohne weiteres Kristalle gezüchtet werden können, bestimmt werden [258]. Zukünftig sollte es auch möglich sein, von guten *in-house*-Messungen die Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdaten zu bestimmen.

3.2.5 Rietveld-Verfeinerung

Die sowohl mit den Verfahren der Einkristallstrukturanalyse als auch der Kristallstrukturbestimmung aus Pulvern ermittelten Kristallstrukturen sind meist noch ungenau, d. h. die Bindungswinkel, -längen sowie die Torsionswinkel, aber auch die Gitterparameter können möglicherweise noch nicht den optimalen Wert haben, weil es in der Regel nicht gelingt, alle Phasen der Strukturparameter genau genug zu bestimmen.

Für die Einkristallstrukturanalyse hat die Verfeinerung der Struktur eine wichtige Bedeutung, aber im Vergleich zur Pulverstrukturanalyse werden symmetrische äquivalente Reflexe mehrfach bestimmt und daher ist die Verfeinerung vergleichsweise einfach. Für die Strukturverfeinerung von Einkristalldaten verwendet man die Methode der kleinsten Fehlerquadrate und die Differenz-Fouriersynthesen. Bei der Methode der kleinsten Fehlerquadrate optimiert man für beobachtete Strukturparameter die Ortsparameter und die Temperaturfaktoren. Die Differenz-Fouriersynthese berechnet mit Fourierreihen und den Differenzen aus beobachteten und berechneten Strukturparametern die Fourierkoeffizienten. Abweichungen der Atompositionen bzw. der Temperaturfaktoren können dann in Differenz-Fourier-Elektronendichtekarten dargestellt werden. Diese zeigen die Restelektronendichte [259-261].

Die Richtigkeit einer Struktur wird durch Übereinstimmungsfaktoren bestimmt, die man als *R*-Werte bezeichnet. Die *R*-Werte sind ein Maß für die Güte einer Kristallstruktur. Bei der Einkristallstrukturanalyse werden zur Bestimmung der *R*-Werte die beobachteten Strukturparameter mit den berechneten verglichen. Je niedriger ein *R*-Wert ist, desto besser bestimmt ist in aller Regel auch eine Kristallstruktur. So werden beispielsweise Kristallstrukturen, die *R*-Werte unter 10% haben, als gut eingestuft. Solche, die darüber liegen, werden als mäßig und diejenigen Kristallstrukturen, die über 30% liegen, werden als schlecht bzw. falsch eingestuft. *R*-Werte haben für die Kristallstrukturverfeinerung aus Einkristallen bzw. aus Pulverdaten unterschiedliche Definitionen. So unterscheidet man bei der Kristallstrukturverfeinerung zwischen *R*- und gewichteten *R*-Werten. Allerdings sagen diese Werte nicht unbedingt etwas über die Richtigkeit einer Kristallstruktur aus, denn die Verfeinerung einer chemisch korrekten Kristallstruktur kann auch vergleichsweise hohe Werte aufweisen, wohingegen Kristallstrukturen mit einem niedrigen *R*-Wert aus chemischer

oder kristallographischer Sicht unsinnig sein können, weil beispielsweise Atome fehlen oder Molekülfragmente falsch orientiert sind. Für Einkristallstrukturen ist der R -Wert als

$$R = \frac{\sum || F_o | - | F_c ||}{\sum | F_o |} \quad \text{Gleichung 14}$$

definiert ($|F_o|$ = beobachtete Strukturamplitude; $|F_c|$ = berechnete Strukturamplitude).

Der GOF (Goodness of Fit) ist eine Größe, die eine Abschätzung für das Maß der Übereinstimmung der berechneten und der gemessenen Werte wiedergibt. Im Idealfall ist dieser Wert = 1.

Für die Strukturverfeinerung aus Pulverdaten gibt es verschiedene Methoden. Man verwendet die Rigid-Body- und die Restraint-Verfeinerung (s. unten). Die Rigid-Body-Verfeinerung [262, 263] bietet sich zur Strukturverfeinerung von Kristallstrukturen an, die ein bis mehrere Phenylringe in der asymmetrischen Einheit enthalten. Die Methode kann für starre Moleküle mit wenigen Torsionsfreiheitsgraden verwendet werden. Die Restraint-Verfeinerung verwendet flexible Restriktionen für die Anpassung der Kristallstruktur und ist daher auch für große Moleküle mit vielen Freiheitsgraden geeignet.

Die Rietveld-Verfeinerung [264-266] wurde 1967 von H. Rietveld vorgestellt und ist die Standard-Methode zur Strukturverfeinerung von Kristallstrukturen, die aus Pulverdaten bestimmt werden [267, 268]. Es ist eine Methode, die ursprünglich zur Strukturverfeinerung von Beugungsdaten aus Neutronenbeugungsexperimenten diente. Allerdings wurde die Methode schon bald auf die Strukturverfeinerung aus Röntgenbeugungsdaten übertragen.

Die Verfeinerung ist für die Kristallstrukturbestimmung aus Pulverdaten enorm wichtig. So versteht man unter der Rietveld-Verfeinerung die Anpassung der Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkeln einer Kristallstruktur unter Berücksichtigung instrumenteller Parameter und Messbedingungen.

In der Vorbereitung zur Rietveld-Verfeinerung wird zunächst der Untergrund einer Messung korrigiert. Untergrund entsteht immer dann, wenn ein Pulver neben den kristallinen auch amorphe Anteile enthält. Dies wird deshalb durchgeführt, weil ein Pulverdiagramm einer Verbindung zur Bestimmung der Kristallstruktur aus Pulverdaten möglichst einphasig sein muss [269-271]. Die Untergrundkorrektur wird meist schon vor der Indizierung durchgeführt und kann daher auch direkt für die Rietveld-Verfeinerung verwendet werden. Die Korrektur wird für das gesamte Pulverdiagramm durchgeführt.

Ein weiterer Schritt ist das Reduzieren der Pulverdaten vor der Rietveld-Verfeinerung. Für die Rietveld-Verfeinerung werden so viele Daten wie möglich verwendet. Daher ist ein Reduzieren von Daten unter 40° in 2θ wenig sinnvoll, denn die Feinheiten einer Kristallstruktur findet man nur über 40° in 2θ , und für diese Feinheiten einer Kristallstruktur wird die Rietveld-Verfeinerung durchgeführt. Insofern sollten keine Daten vernachlässigt werden. Bereiche, in denen bekannte Fremdphasen oder Messfehler, z. B. elektronische Signale sind, können während der Verfeinerung ausgelassen werden.

Die eigentliche Rietveld-Verfeinerung besteht aus mehreren Teilen: der Pawley- oder LeBail-Anpassung, einer Skalierung, Korrektur der anisotropen Reflexverbreiterung, Berücksichtigung des Untergrunds und der thermischen Faktoren (B_{iso}), der Verfeinerung der Gitterparameter sowie der Verfeinerung der Atomkoordinaten (unter Verwendung von Restraints und Constraints).

Im Prozess der Rietveld-Verfeinerung ist eine Pawley- oder LeBail-Verfeinerung der Startpunkt. Durch die sehr flexible Anpassung an das Pulverdiagramm ist die Pawley- oder LeBail-Verfeinerung auch gleichzeitig die beste Anpassung an ein Pulverdiagramm, die im Verlauf der Rietveld-Verfeinerung erhalten werden kann.

Während der Rietveld-Verfeinerung wird dieser Vorgang nur wiederholt, denn der Pawley- oder LeBail-Fit wurde in der Regel schon für die Anpassungen der Indizierung verwendet. Die Skalierung eines Pulverdiagrammes wird im Anschluss an die Pawley- oder LeBail-Verfeinerung durchgeführt. Während Zellkonstanten, Reflex-Asymmetrie, Halbwertsbreiten, Untergrund und Reflexformen schon vor der Verfeinerung bestimmt werden können, ist der Skalierungsparameter der einzige Parameter, der nicht bestimmt werden kann. Dieser Faktor wird separat für das jeweilige Pulverdiagramm mit einer linearen Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmt. Allerdings hat der Skalierungsfaktor keinen Effekt auf das Kristallstrukturmodell [272-274].

Die Voraussetzung für die Rietveld-Verfeinerung einer Kristallstruktur aus Pulverdaten ist, dass man die ungefähren Atomkoordinaten einer Verbindung kennt. Darüber hinaus müssen alle strukturellen Einflüsse, die durch den Kristall selbst, z. B. Domänengröße, Vorzugsorientierung, Textur, Absorption oder instrumentelle Einflüsse, also z. B. durch das Messgerät oder -geometrie bedingte Besonderheiten bekannt sein. Diese können durch mathematische Funktionen beschrieben werden und fließen in die Rietveld-Verfeinerung der Kristallstruktur ein. Mikrostrukturelle Veränderungen beispielsweise haben einen starken Einfluss auf die Form des Linienprofils eines Pulverdiagramms. Diese Faktoren werden gewöhnlich mit anderen Parametern als den fraktionellen Koordinaten der Kristallstruktur bestimmt. So gehen isotrope „Size-strain“-Reflexverbreiterungen bedingt durch instrumentelle, strukturelle oder gemessene Fehler entweder als Gauß-, Lorentz-, Caglioti-, Split-Pearson VII-, Pseudo-Voigt-, Fourier-Funktion oder numerisch in das Modell zur Verfeinerung mit ein [219, 275-283]. Die Vorzugsorientierung wird separat verfeinert.

Die thermischen Bewegungen B_{iso} eines Atoms um die exakte Position des jeweiligen Atoms werden daher als Kugeln dargestellt und mit einem Parameter verfeinert. Wären wie bei der Einkristallstrukturanalyse die anisotropen Temperaturfaktoren verfeinerbar, könnte man die thermische Bewegung als Ellipsoide darstellen.

Der eigentliche „Kern“ der Rietveld-Methode ist die Verfeinerung der Atomkoordinaten. Dafür verwendet man (neben den Temperatur- und Besetzungsfaktoren), um die Anzahl veränderlicher Parameter einer Kristallstruktur während der Verfeinerung so gering wie möglich zu halten, „starre“ Constraints und „flexible“ Restraints zur Beschreibung von intramolekularen Größen wie Bindungslängen und -winkel, Torsionswinkel, sowie der Flachheit eines Moleküls oder Molekülfragments [284-286]. Man benutzt Con- und Restraints, damit nur chemisch weitgehend sinnvolle Strukturmodelle verfeinert werden. Unter Constraints versteht man die Beschränkungen der Anzahl von Variablen einer Kristallstruktur durch das Fixieren der Bindungslängen und -winkel auf gemittelte Standardwerte (z. B. aus Kristalldatenbanken), die für bestimmte Fragmente, z. B. Phenylringe, sehr exakt bekannt sind, ohne dass diese Werte variieren können. Der Nachteil dieser Methode ist, dass man prinzipiell nicht davon ausgehen kann, dass diese festgehaltenen Werte die bestmögliche Anpassung einer Kristallstruktur an ein Pulverdiagramm ergeben. Restraints sind strukturelle Beschränkungen bei einer Strukturverfeinerung, die in einer gewissen Varianz die Anpassung der Bindungslängen und -winkel erlauben. Der Nachteil bei der Verwendung von Restraints ist, dass die Anpassung an ein Pulverdiagramm zwar meistens optimal ist, allerdings bei zu großer Beweglichkeit der Kristallstruktur die Verfeinerung chemisch unsinnige Ergebnisse für Bindungslängen und -winkel einer Kristallstruktur errechnet. Spezielle Restraints sind sogenannte „planare Restraints“. Diese Restraints werden zur Glättung von Molekülfragmenten eingesetzt, deren Geometrie aus chemischer Sicht planar sein sollte.

Die Validierung der Kristallstruktur, die aus Röntgenpulverdaten bestimmt wurde, erfolgt durch verschiedene R -Werte und durch die Betrachtung der Geometrie der Kristallstruktur. Durch die Sichtung entscheidet man, ob das verfeinerte Kristallstrukturmodell aus rein chemischen Gesichtspunkten sinnvoll ist. Dazu werden die errechneten Bindungslängen und

-winkel mit Mittelwerten für Bindungslängen und -winkel, die in der CSD [225] zu finden sind, verglichen.

Die R -Werte geben an, wie groß die Übereinstimmung der errechneten mit den bestimmten Kristallstrukturen ist. Diese Übereinstimmung wird in den R_{exp} , R_{Bragg} , R_p , R_{wp} , GOF-Werten ausgedrückt. Der GOF-Wert ist dabei das stärkste Argument für die Richtigkeit einer Kristallstruktur (speziell im verwendeten Programm *DASH* werden Untergrund-korrigierte R_p - und R_{wp} -Werte errechnet). Der Durbin-Watson-Parameter [287] wird ebenfalls errechnet. Bei der Betrachtung der Kristallstruktur wird auch die Richtigkeit der Wasserstoffpositionen kontrolliert. Allerdings sind die Wasserstoffpositionen aufgrund der geringen Streukraft des Wasserstoffes oft an unsinnige Positionen bestimmt. Daher ist bei der Bestimmung einer Kristallstruktur aus Pulverdaten für den Fall, dass die Wasserstoffatome an chemisch falsche Positionen errechnet wurden, die Korrektur ausschließlich der Positionen der Wasserstoffe an chemisch sinnvolle Positionen möglich. Diese Positionen werden durch Berechnung mit Kraftfeld-Methoden [288, 289] bestimmt und ersetzen die chemisch unsinnigen Wasserstoffpositionen. Die Wasserstoffatompositionen haben daher keinen angegebenen Positionsfehler, denn die Positionen werden nur optimiert.

3.2.6 Kristallstrukturvorhersage

Für eine Kristallstrukturvorhersage (im Englischen crystal structure prediction, CSP) müssen zunächst keine Experimente durchgeführt worden sein. Die Kristallstrukturvorhersage verwendet man immer dann, wenn man von einer zu untersuchenden Substanz weder Einkristalle zur Einkristallstrukturanalyse noch ein gut kristallines Pulver zur Strukturbestimmung aus Pulverdaten (also wenn z. B. die Indizierung aufgrund stark verbreiteter Reflexe scheitert) erhalten kann [290-296]. CSP-Methoden berechnen unter speziellen Randbedingungen, z. B. Molekülgeometrie oder/und Raumgruppe energetisch günstige Kristallstrukturen. Entscheidend ist, dass man bei der Kristallstrukturvorhersage auf keine Informationen über Zellparameter oder Raumgruppe einer zu untersuchenden Verbindung zurückgreift. Daher galt die Strukturbestimmung mäßig-kristalliner Verbindungen bis vor wenigen Jahren als ein nahezu unlösbares Problem, welches erst durch die CSP gelöst werden konnte [297, 298].

Die Kristallstrukturbestimmung aus Pulverdaten durch Kristallstrukturvorhersage beinhaltet, z. B. wie im Programm CRYSCA, drei Teile: die Vorooptimierung (Generierung einer Molekülgeometrie), die CSP und die Verfeinerung (Verfeinerung s. Abschnitt 3.2.5). Es werden verschiedene Verfahren verwendet. Diese lassen sowohl starre als auch flexible Molekülmodelle zu. Der Vorooptimierung der Geometrie einer Moleküls kommt eine besondere Rolle zu, denn dadurch werden die Rohdaten, die in der CSP verwendet werden, z. B. durch *Monte-Carlo*-Methoden, durch Verwendung von CSD-Daten für Bindungslängen und -winkel oder aus Moleküldynamikberechnungen, generiert [72, 78, 299-306]. Für die eigentliche CSP werden Derivate- und Simplex-Verfahren, Newtonverfahren, „simulated annealing“ oder „genetic algorithms“ zur Gitterenergieminimierung benutzt [82-84, 307]. Während der Berechnung werden thermodynamisch-günstige (optimierte) Kristallpackungen in verschiedenen Raumgruppen berechnet. Da weder die Gitterparameter noch die Raumgruppe bekannt sind, kann dies nur im „trial-and-error“-Prinzip ausprobiert werden. Bei der Berechnung werden sehr viele mögliche Kristallpackungen generiert, die nach der Energie sortiert werden. Im Anschluss werden aus den besten (energetisch niedrigsten) berechneten Kristallstrukturvorschlägen Pulverdiagramme simuliert. Diese Simulationen werden mit dem experimentell gemessenen Pulverdiagramm verglichen. Stimmen das experimentelle und ein berechnetes (simuliertes) Pulverdiagramm nahezu überein, gilt die Kristallstruktur als gelöst. Die optimierte Kristallstruktur wird im Anschluss Rietveld-verfeinert. Wenn die

Kristallstruktur nach der Verfeinerung chemisch sinnvoll ist und die R -Werte eine gute Anpassung der Kristallstruktur zeigen, so gilt die Kristallstruktur als bestimmt.

Alle Kristallstrukturvorhersageverfahren sind deutlich aufwendiger als beispielsweise die Realraum-Methoden zur Strukturbestimmung aus Pulverdaten. Dabei kann das Ergebnis einer Kristallstrukturvorhersage, so korrekt es auch ist, im speziellen Fall die experimentell gefundene Kristallphase nicht bestätigen. Dies liegt daran, dass eine experimentell gefundene Kristallphase nicht zwangsläufig der energetisch günstigsten Kristallpackung entsprechen muss und daher zu den ungünstigeren Kristallpackungen gehört. Ein weiterer Grund kann allerdings auch ein ungeeignetes Kraftfeld sein.

Daraus folgernd kann die Kristallstrukturvorhersage zur Kristallstrukturbestimmung und/oder Polymorphensuche bei bekannten oder unbekanntem Kristallstrukturen von Verbindungen verwendet werden. Durch die Berechnung erhält man energetisch günstige Kristallstrukturen, die als Polymorphe von Verbindungen erwartet werden können. Allerdings sind hierfür grundsätzlich immer der experimentelle Beweis und eine Verfeinerung notwendig, denn die Vorhersage allein sagt nichts über die Richtigkeit der vorhergesagten Kristallstruktur aus.

Die Kristallstrukturvorhersage-Methoden sind meist nur für kleine starre Moleküle mit $Z' = 1$ gut geeignet (im Prinzip ist es aber auch möglich Co-Kristalle zu bestimmen [81]). Die Begründung dafür ist, dass mehr Flexibilität in einem Molekül gleichzeitig auch mehr Freiheitsgrade bedeutet, die berechnet werden müssen und das bedeutet, dass die Rechenzeiten länger werden.

Trotzdem ist es mit der Kristallstrukturvorhersage möglich, wertvolle Informationen zur Begründung von Eigenschaften von Verbindungen, z. B. zur Stabilität von Polymorphen zu erhalten. Sie gibt daher direkt Auskunft über Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der entsprechenden Verbindung. Die Strukturen von amorphen Verbindungen können aufgrund der fehlenden Fernordnung nicht bestimmt werden. Zur Bestimmung einer Lokalstruktur einer amorphen Verbindung verwendet man andere Methoden beispielsweise die Paarverteilungsfunktion (PDF) [308, 309, E5].

4 Ergebnisse und Diskussion der Einzelprojekte

4.1 Pigment Yellow 101 und dessen Derivate ^[E1-3]

4.1.1 Allgemeines, Synthesen, Eigenschaften und Verwendung

Pigment Yellow 101 (P.Y. 101) ist das derzeit einzige kommerziell produzierte Fluoreszenzpigment, das sowohl im kristallinen als auch im gelösten Zustand fluoresziert. P.Y. 101 ist seit 1899 [310] bekannt. Das Pigment wurde zunächst als Fluoreszenzfarbstoff patentiert und erst später als Pigment für die Einfärbung von Viskose verwendet. P.Y. 101 ist ein Azomethin-Pigment, das ungewöhnlich brillante Farbschattierung im gelb-grünen Farbbereich zeigt. Alle anderen Fluoreszenz-Farbmittel sind keine Pigmente, sondern fluoreszente Farbstoffe, die im Gegensatz zu den Pigmenten in ihren Anwendungsmedien nicht dispergiert, sondern gelöst vorliegen. In organischen Lösungsmitteln (z. B. DMSO, NMP, DMAC und DMF) ist P.Y. 101 im Vergleich zu heutigen „high-performance“-Pigmenten mäßig gut löslich, was die Verwendung als Pigment stark einschränkt. Auch die Lichtechtheit des Pigments ist recht gut. Somit kann das P.Y. 101 für spezielle Anwendungen in Druckfarben verwendet werden, wenn z. B. nicht-fluoreszente Druckfarben durch das Vermischen mit P.Y. 101 verbessert werden sollen. Das P.Y. 101 wird in Farbstiften, in Kreide, Malfarben auf Wasserbasis und auch für Fahrbahnmarkierungen verwendet. Allerdings wird das Pigment nicht, wie viele andere Pigmente, für Anwendungen auf Harz-Pigment-Basis benutzt.

Die Synthese des P.Y. 101 ist eine einfache Kondensationsreaktion zwischen 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyd und Hydrazin im Verhältnis 2:1. Die Synthese der sieben in dieser Arbeit untersuchten Derivate (s. Abb. 6) geschieht in analoger Weise mit den Derivaten des 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyds.

Die Ursache der Fluoreszenz des P.Y. 101 war bis vor wenigen Jahren unklar [E1, 310]. Mithilfe von Femtosekunden-Spektroskopie und quantenchemischen Rechnungen konnte eine Begründung für die Fluoreszenz gefunden werden [E1-3].

Die quantenmechanischen Rechnungen für den Grund- und den angeregten Zustand zeigen, dass Fluoreszenz immer dann auftritt, wenn sich eine Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxy-Gruppe in β -Position und dem benachbarten Stickstoff des Bisazomethin-Fragmentes bildet (Details siehe E1). Zwei der Derivate des P.Y. 101 (Abbildung 6, Derivate **2** und **4**) tragen in β -Position keine Hydroxy-Gruppe und zeigen auch keine Fluoreszenz. Dies verdeutlicht, dass die theoretischen Berechnungen und die beobachteten Eigenschaften übereinstimmen.

Zur Verbesserung der Eigenschaften als Pigment wurden vier weitere Derivate (Abbildung 6, Derivate **5-8**) von P.Y. 101 synthetisiert. Pigmente sollen möglichst in jedem Lösungsmittel praktisch nicht löslich sein, damit sie auch in ihren Anwendungsmedien nicht löslich sind. Um die Löslichkeit zu reduzieren, wurden Derivate des P.Y. 101 hergestellt, die an der γ -Position eine Amid-Funktion tragen, denn Verbindungen mit Amid-Funktionen sind im Allgemeinen sehr schlecht löslich. Alle Derivate (**5-8**) des P.Y. 101 sind in organischen Lösungsmitteln auch tatsächlich deutlich schlechter löslich als P.Y. 101 und die Derivate **2-4**. Die Verbindungen **5-8** sind alle fluoreszent. Allerdings zeigt sich je nach Substitutionsmuster, eine deutliche Farbvertiefung von der gelb-grünen Farbe des P.Y. 101 bis hin zur orange-roten Farbtönen. Auch diese Verbindungen könnten als Fluoreszenzpigmente verwendet werden, allerdings erfüllen sie die Qualitätsanforderungen der derzeit kommerziellen Pigmente nicht.

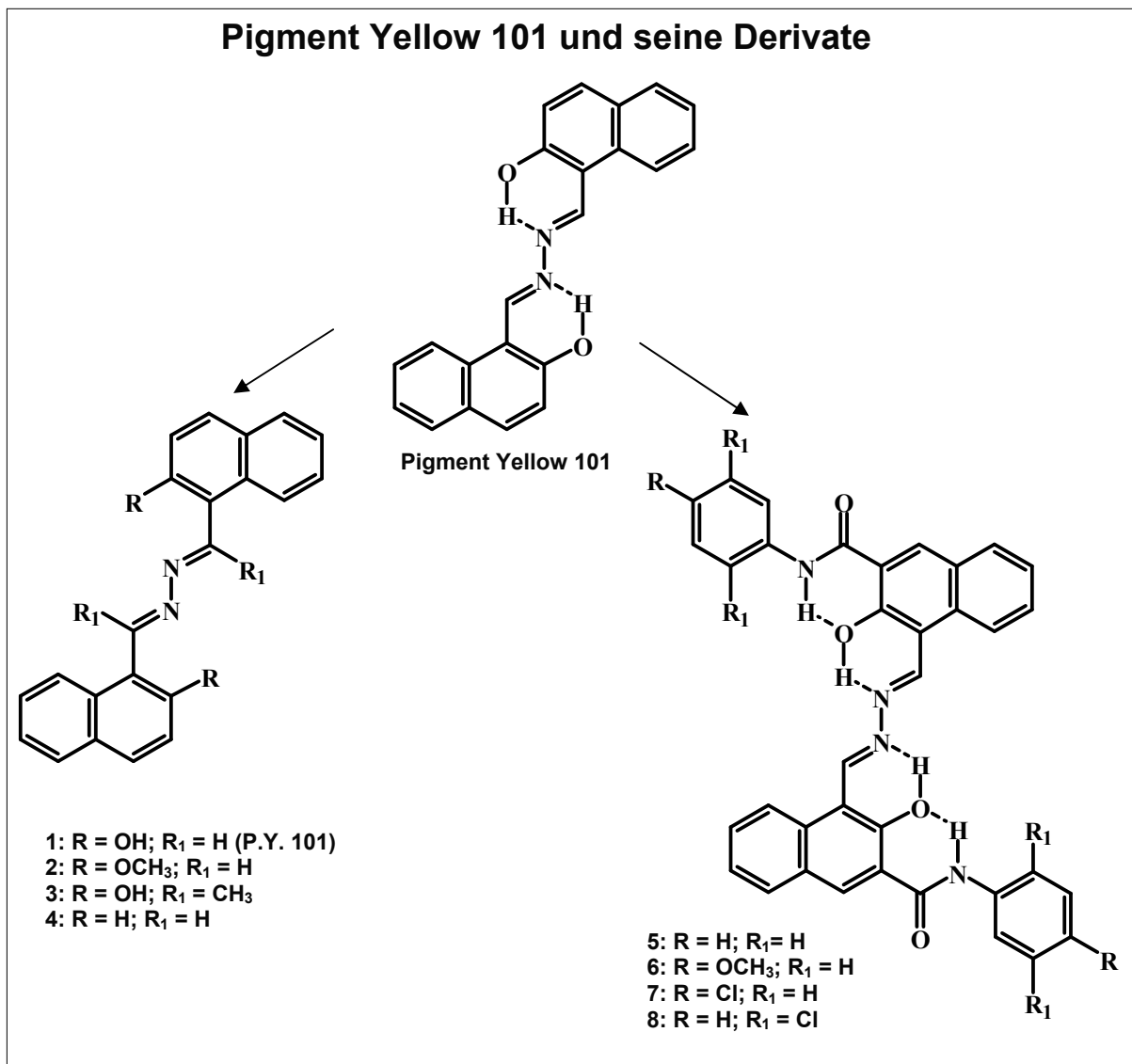


Abbildung 6: Formel von Pigment Yellow 101 und seiner Derivate 2-8. Wasserstoffbrückenbindungen sind als gestrichelte Linie gezeigt.

4.1.2 Polymorphieuntersuchungen

Die Polymorphieuntersuchungen zu P.Y. 101 und drei seiner Derivate (1-4) sind schon beschrieben [311] und werden im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt.

Für die Derivate 5-8 wurden sehr umfangreiche Polymorphieuntersuchungen durchgeführt. Es wurden insgesamt mehr als 800 Kristallisationsexperimente durchgeführt. Dabei wurde versucht, Einkristalle der jeweiligen solvat-freien Verbindung zu erzeugen und gleichzeitig neue Kristallphasen zu finden. Als Ausgangssubstanz wurde jeweils das in größerem Maßstab von der Firma Clariant hergestellte Pigment verwendet. Es wurden Kristallisationsexperimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Morpholin, Alkoholen, Estern, Säuren, Basen und Ethern durchgeführt. Hierbei wurde versucht, das P.Y. 101 und seine Derivate mittels Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuchen zu röntgenographisch messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich durch z. B. Suspensions-Finishes neue Kristallphasen zu finden.

Zunächst wurde ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K_α-Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern und deren Röntgen-Pulveraufnahmen verglichen.

Das best-kristalline Pulver des Derivats **5** wurde wie folgt hergestellt: 13.2 g des Derivats **5** wurden in 500 mL *N,N'*-Dimethylformamid 30 min. unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, mit *N,N'*-Dimethylformamid gewaschen und bei 80°C im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten. Für die Verbindung **5** konnte eine amorphe Form erhalten werden. Dazu wurden zu 10 mg des Pigments 2 mL *N*-Methylpyrrolidon gegeben und die Mischung bis zur Siedehitze erwärmt, dabei gelöst und im Anschluss abgekühlt. Das Gefäß wurde verschlossen und für mehrere Wochen zur Kristallisation stehengelassen. Das ausgefallene Pulver wurde abfiltriert und bei 120°C getrocknet. Es wurde ein rot-braunes amorphes Pulver erhalten.

Zur Einkristallerzeugung von Derivat **6** wurden 10 mg des Derivates in 2.5 mL *N*-Methylpyrrolidon in einem Gefäß auf 150°C erhitzt, gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Gefäß wurde in ein größeres Gefäß gestellt und neben das kleine Gefäß mit der Lösung wurde 3 mL 1-Butanol gegeben. Das große Gefäß wurde verschlossen und zur Kristallbildung stehen gelassen. Nach mehreren Monaten bildeten sich sehr kleine orange-gelbe Kristalle. Diese wurden mit Einkristallstrukturanalyse charakterisiert (s. Abschnitt 4.1.3). Die Kristallinität eines Pulvers des Derivats **6** konnte ebenfalls verbessert werden. Dafür gab man zu 10 mg des Derivates 1 mL *N*-Methylpyrrolidon. Die Suspension wurde auf 150°C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, abfiltriert und getrocknet. Für die Verbindung **6** wurde eine amorphe Phase gefunden. Diese wurde dadurch erhalten, dass man zu 10 mg des Pigments 2 mL *N*-Methylpyrrolidon zugab und bis zur Siedehitze erwärmte, dabei löste und im Anschluss abkühlte. Das Gefäß wurde verschlossen und für mehrere Wochen zur Kristallisation stehengelassen. Das ausgefallene Pulver wurde abfiltriert und bei 120°C getrocknet. Es wurde ein rot-braunes amorphes Pulver erhalten.

Für das Derivat **7** konnte durch ein Suspensions-Finish ein Pulver erhalten werden, dessen Röntgenbeugungsdiagramm im Bereich von hohen 2θ -Winkeln besser war als das Startmaterial. Dazu wurden 10 mg des Derivats **7** in 10 mL kochendem *N,N'*-Dimethylformamid suspendiert, auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und getrocknet und ein Röntgenpulverdiagramm aufgenommen. Beim Vergleich mit dem Röntgenpulverdiagramm des Pulvers, das aus der Synthese erhalten worden war, zeigte sich, dass die Kristallinität diese Pulvers nur leicht besser war, daher wurde das Diagramm des aus der Synthese erhaltenen Pulvers für die Strukturbestimmung aus Pulverdaten verwendet. Es wurden für die Verbindung **7** amorphe Pulver erhalten. Diese wurden z. B. durch die Zugabe von 10 mL *N,N*-Dimethylformamid zu 10 mg Pigment erhalten. Die Mischung wurde bis zum Sieden erhitzt. Das Pulver löste sich nicht vollständig im Lösungsmittel. Danach wurde die Mischung abgekühlt. Das ausgefallene Pulver wurde abfiltriert und bei 120°C getrocknet. Es wurde ein oranges Pulver erhalten.

Die Kristallinität des P.Y. 101-Derivates **8** konnte durch die Kristallisationsexperimente nicht verbessert werden. Daher wurde für die Strukturbestimmung das Röntgenpulverdiagramm des Derivats **8** verwendet, welches von dem Pulver, das aus der Synthese entsteht, aufgenommen wurde. Für die Verbindung **8** wurde eine amorphe Form gefunden. Diese wurde dadurch erhalten, dass man zu 10 mg Pigment 20 mL Dimethylsulfoxid in ein Schnappdeckelglas gab. Die Mischung wurde bis zur Siedehitze erwärmt und das Pigment gelöst. Das Glas wurde in ein größeres Gefäß gestellt und neben das kleinere in das größere Gefäß 2 mL 2-Propanol gegeben. Das große Gefäß wurde verschlossen. Nach einigen Tagen fiel ein orange-rotes Pulver aus. Dieses wurde abfiltriert und bei 120°C getrocknet.

In allen Kristallisationsexperimenten wurden für die vier Verbindungen nur für Verbindung **6** ein Polymorph gefunden. Es zeigt sich auch, dass in vielen Kristallisationsexperimenten teilmorphe bis amorphe Pulver entstanden sind.

Die XRPD-Messungen für **5-8** zeigten, dass es sich um gut kristalline Pulver handelte. Daher wurde versucht, die Kristallstrukturen aus den Röntgenpulverdaten zu bestimmen. Dazu wurden die besten Pulver erneut auf einem STOE-STADI-P-Pulverdiffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und linearem ortsempfindlichen Detektor mit höherer Ortsauflösung (im Vergleich zu Flächendetektoren) gemessen. Diese Röntgenpulverdiagramme wurden zur Bestimmung der Strukturen aus den Pulverdaten verwendet (siehe Abschnitt 4.1.4)

4.1.3 Einkristallstrukturbestimmung

Die Einkristalle der Verbindung **6**, die aus den Gasdiffusionsexperimenten aus *N*-Methylpyrrolidon und 1-Butanol erhalten wurden, hatten eine Größe von 10 x 2 x 1 μm^3 . Die Kristalle sind damit deutlich zu klein, um mit *in-house*-Einkristalldiffraktionsmethoden gemessen zu werden. Diese Kristalle wurden daher von Dr. Alke Meents an der Swiss Light Source in Villigen (Schweiz) an der X10SA - beamline (Proteinbeamline) mit Synchrotron-Strahlung gemessen.

Dazu wurde einer der Kristalle unter einem Mikroskop mit Mikromanipulator auf einen Glassfaden befestigt. Der Kristall wurde bei einer Wellenlänge von 0.7084 Å bei 100 K vermessen. Die Beugungsdaten wurden mit einem MAR225 CCD Detektor aufgenommen und mit dem Programmpaket *XDS* [312] ausgewertet.

Für den gemessenen Einkristall wurde eine monokline Raumgruppe ($P2_1/c$) mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 4.9170(10)$ Å, $b = 27.672(6)$ Å, $c = 11.101(2)$ Å, $\beta = 105.05(3)^\circ$

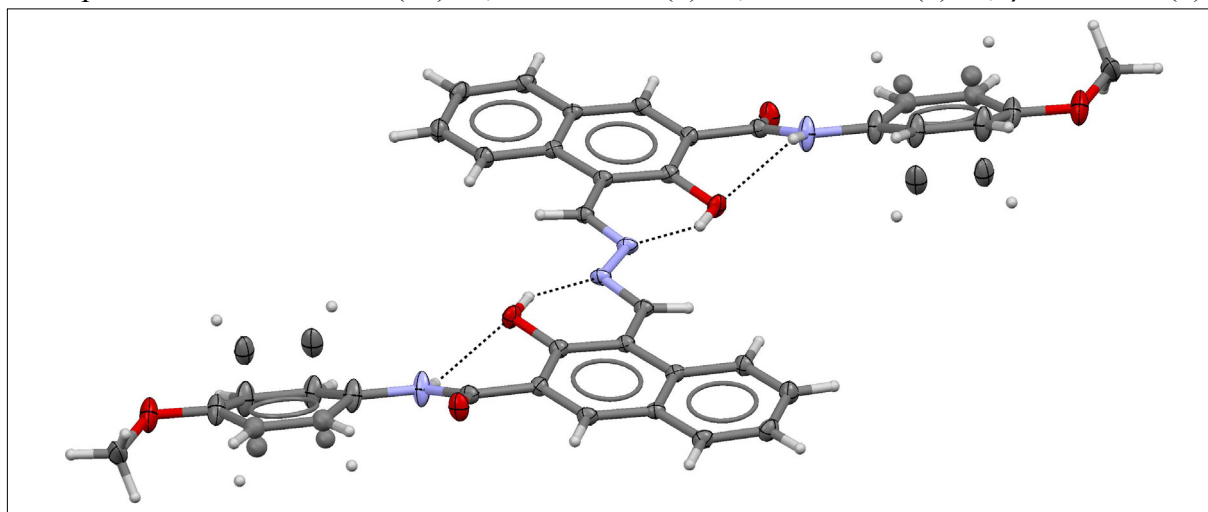


Abbildung 7a: Ellipsoid-Darstellung des Derivates **6**; die Phenylringe sind fehlgeordnet.

bestimmt. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit dem Programm *SHELXS97* [313] durchgeführt. Die Kristallstrukturanalyse zeigt, dass es sich um die solvat-freie Struktur handelt.

Im Kristall ordnen sich die Moleküle zu Säulen und bilden eine Fischgrät-Anordnung. Der endständige Phenylring ist auf zwei Positionen fehlgeordnet. Die Besetzung der fehlgeordneten Positionen ist 0.498(4) zu 0.502(4). Die Positionen der Nichtwasserstoffatome konnten, bis auf die der fehlgeordneten Atome, alle anisotrop verfeinert werden (s. Abbildung 7a). Der $R1$ -Wert beträgt 5.78. Dieser Wert erscheint etwas hoch, resultiert aber vermutlich aus der Größe des Kristalls. Eine Darstellung der Kristallpackung ist in Abbildung 7b zu sehen. Aus den Einkristalldaten wurde ein Röntgenpulverdiagramm simuliert. Der Vergleich mit den experimentellen Pulverdiagrammen der übrigen Proben von **6** zeigt, dass die

Einkristalle eine andere polymorphe Form darstellen als das Pulver. Die polymorphe Form des Einkristalles wurde als α -Phase, die polymorphe Form des Pulvers als β -Phase bezeichnet. Die Kristallstruktur der β -Phase wurde aus Röntgenpulverdiagrammen bestimmt.

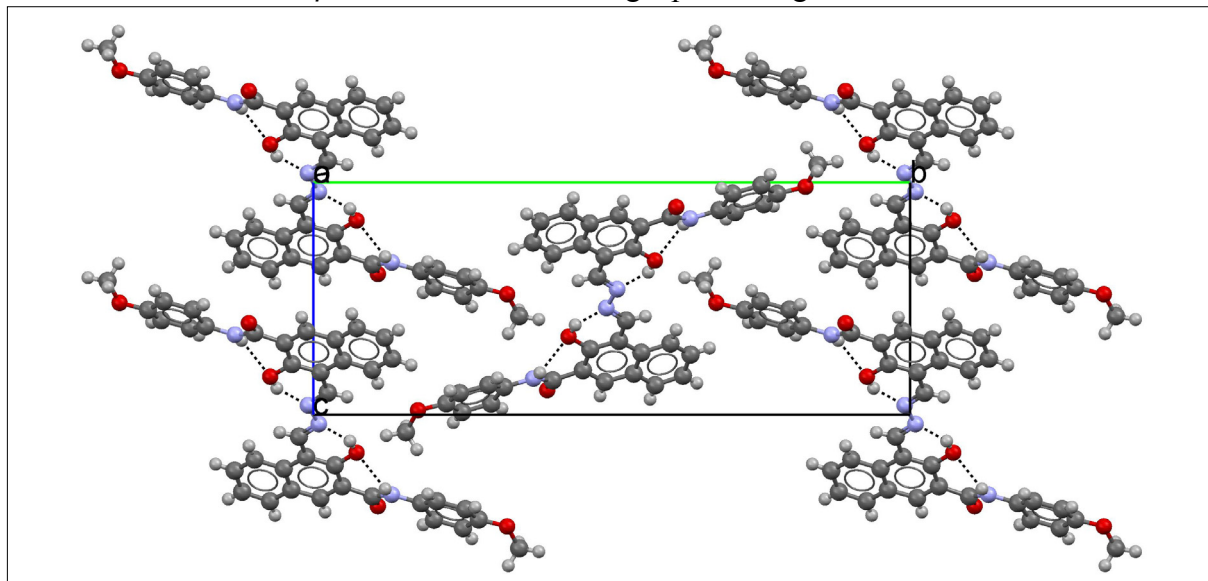


Abbildung 7b: Kristallstruktur des P.Y. 101 - Derivats **6** (α -Phase), Blickrichtung [100].

4.1.4 Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten

Die Kristallstrukturen der P.Y. 101-Derivate **5-8** wurden auf unterschiedliche Weise gelöst. Die Kristallstruktur des Derivats **5** wurde mit Kristallstrukturvorsage-Methoden (mittels Gitterenergie-Minimierung [314]) bestimmt, wohingegen die Kristallstrukturen der Derivate **6-8** mit Realraum-Methoden (mittels *simulated-annealing*) ermittelt wurden.

Zur Bestimmung der Kristallstruktur des Derivates **5** wurde zunächst das Röntgenpulverdiagramm mit dem Indizierungsprogrammen *ITO*, *TREOR* und *DICVOL* indiziert. Im zweiten Schritt wurde ein Modell der Verbindung mithilfe von CSD-Daten für Bindungslängen und -winkel aufgebaut. Danach wurden die möglichen Kristallstrukturen mit dem Programm *CRYSCA* [325] berechnet. Zunächst erfolgten die Rechnungen mit den aus den Indizierungen ermittelten Gitterkonstanten, in verschiedenen Raumgruppen. Zusätzlich wurden auch Rechnungen mit freien Gitterparametern in verschiedenen Raumgruppen durchgeführt.

Für alle energetisch günstigen Strukturen wurden Pulverdiagramme simuliert und mit dem Pulverdiagramm des experimentellen Pulvers des Derivats **5** verglichen. Die beste Übereinstimmung ergab eine Kristallstrukturvorhersage in der orthorhombischen Raumgruppe *Pbcn*. Diese Kristallstruktur wurde zur Verfeinerung verwendet. Dazu wurde zunächst der Untergrund des Röntgenpulverdiagramms mit einem Chebyshev-Polynom korrigiert. Die Gitterparameter aus der Indizierung wurden nach der LeBail-Methode (implementiert im Programm *GSAS* [220, 316, 317]) verfeinert (Pseudo-Voigt-Funktion mit Reflexasymmetrie). Die Gitterparameter änderten sich dadurch nur leicht. Im Anschluss wurde die Rietveld-Verfeinerung mit Restraints für Bindungslängen und -winkel sowie für die planaren Gruppen durchgeführt (Rietveld-Plot, siehe Abschnitt 7.4.1).

Für das Derivat **5** wurde die orthorhombische Raumgruppe *Pbcn* mit $Z = 4$ und den Gitterparametern $a = 30.1335(8)$ Å, $b = 9.7397(3)$ Å und $c = 9.5125(3)$ Å bestimmt. Die Verfeinerung ergab für $R_p = 3.39\%$, für $R_{wp} = 4.34\%$ und für $\text{red. } \chi^2 = 8.845$.

Die Kristallstruktur zeigt, dass die Moleküle auf Inversionszentren liegen. Die zentralen Teile des Moleküls, das Bisazomethin-Fragment und die Naphthyl-Fragmente, sind praktisch planar. Der endständige Phenylring ist um 77.5° aus der Naphthyl-Ebene gedreht. Jedes der

Moleküle zeigt vier intramolekulare Wasserstoffbrücken, die sich zwischen den Amid- und den Hydroxy-Gruppen sowie den Hydroxygruppen und den Stickstoffen des Bisazomethin-Fragments bilden. Die Moleküle bilden keine intermolekularen Wasserstoffbrücken aus und sind also über schwache van der Waals-Kräfte miteinander verbunden. Die Moleküle ordnen sich in einem Fischgrätmuster an. Der intermolekulare Ebenenabstand ist 3.741 Å.

Die Kristallstrukturen der P.Y. 101-Derivate **6-8** wurden durch Realraum-Methoden gelöst. Für die Kristallstrukturbestimmung waren – ebenso wie bei **5** – gute *in-house*-Röntgenpulvermessungen ausreichend. Die Röntgenpulverdaten wurden zur Vorbereitung für die Strukturlösung auf einen kleineren 2θ -Bereich reduziert, da für die Strukturlösung nicht das gesamte Pulverdiagramm notwendig ist. Dann wurde der Untergrund korrigiert und die Peakpositionen bestimmt. Im Anschluss wurden Indizierungsversuche mit den Programmen *DICVOL91* und *McMaille* durchgeführt. Mit Volumeninkrementen wurde für jede einzelne Struktur ein erwartetes Volumen berechnet, welches als Orientierungshilfe für die Richtigkeit der Indizierungsvorschläge diente. Mithilfe von Pawley-Verfeinerungen und der Bayes'schen statistischen Analyse wurden die Raumgruppen bestimmt. Zur Strukturlösung wurde das jeweilige Molekül mit aus anderen Kristallstrukturen bekannten Daten für Bindungslängen und -winkeln aufgebaut und zur Strukturlösung im Programm *DASH* verwendet. Die erhaltenen Strukturlösungen wurden zur Rietveld-Verfeinerung mit dem Programm *TOPAS* verwendet. In *TOPAS* wurde nach einem nochmaligen Pawley-Fit auch eine Anpassung der anisotropen Peakverbreiterung, eine Skalierung und eine Untergrundanpassung durchgeführt. Zur Rietveld-Verfeinerung wurden für Bindungslängen und -winkel sowie planare Gruppen flexible Restraints verwendet. Die Vorzugsorientierung wurde ebenfalls berücksichtigt. Bei allen Verbindungen passt sich das berechnete gut an das experimentelle Profil an.

Alle drei bestimmten Kristallstrukturen sind solvat-frei.

Das Derivat **6** kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 5.17967(21)$ Å, $b = 25.8359(16)$ Å, $c = 12.1566(4)$ Å und $\beta = 110.6950(18)^\circ$. Die Verfeinerung ergab $R_p = 10.767\%$, $R_{wp} = 13.879\%$ und GOF = 2.915.

Die Moleküle des P.Y. 101 - Derivates **6** sind größtenteils planar. Nur die Phenylringe sind aus der Molekülebene um 15.7° herausgedreht. Die Moleküle liegen auf Inversionszentren. Pro Molekül gibt es vier intramolekulare Wasserstoffbrücken, die sich vom NH der Amid-Gruppe zur β -Hydroxy-Gruppe und von der β -Hydroxy-Gruppe bis zum Stickstoff des Bisazomethin-Fragments ausbilden. Die Moleküle zeigen keine intermolekularen Wasserstoffbrücken und sind somit nur über schwache van der Waals-Wechselwirkungen miteinander verbunden. Die Moleküle ordnen sich in Säulen an und bilden ein Fischgrätmuster. Die Molekülebenen haben einen Abstand von 3.28 Å. Eine Darstellung der Kristallstruktur ist in Abbildung 8 zu sehen.

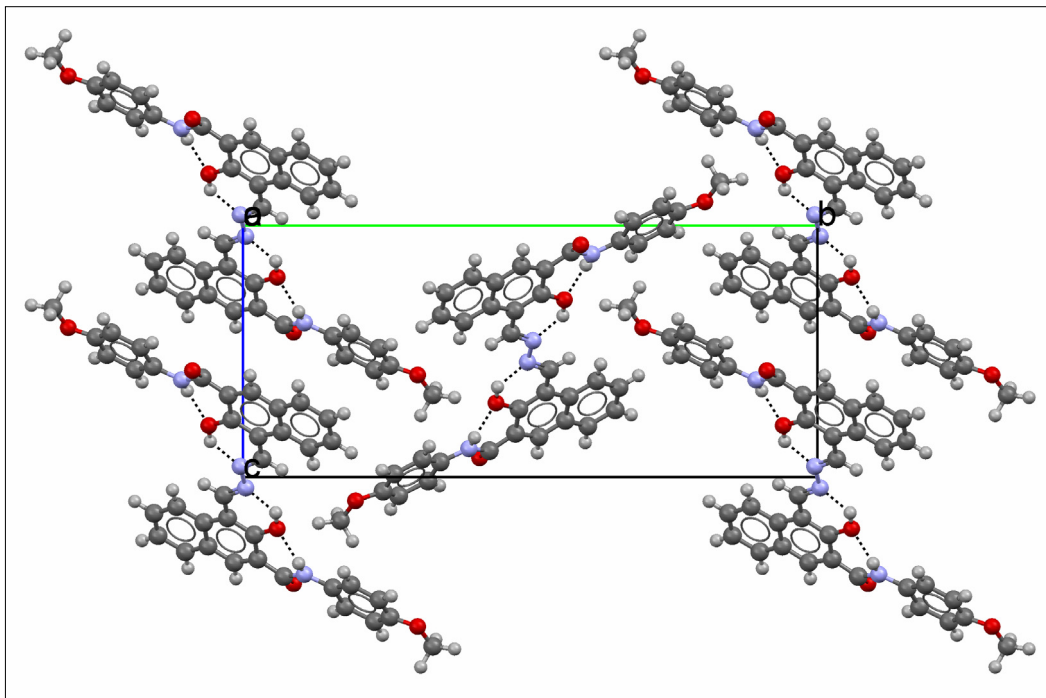


Abbildung 8: Kristallstruktur des Derivats **6** (β -Phase), Blickrichtung [100].
 Eine Darstellung des Rietveld-Plots des Derivats **6** zeigt Abbildung 9.

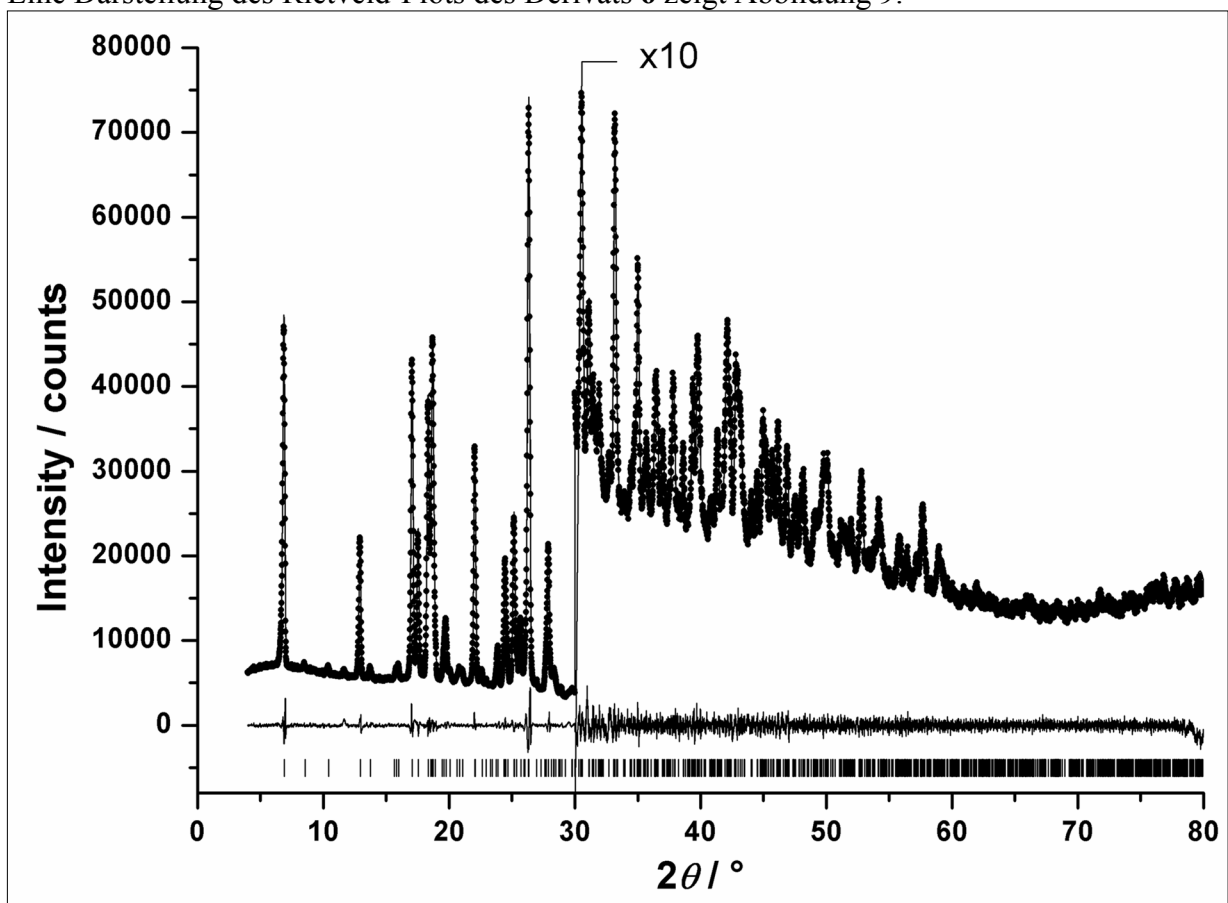


Abbildung 9: Rietveld-Plot des P.Y. 101 - Derivats **6**. Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem Pulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Linie und die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Für das Derivat **7** wurde die Raumgruppe $P2_1/c$ mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 5.52645(15) \text{ \AA}$, $b = 23.9612(8) \text{ \AA}$, $c = 12.0056(3) \text{ \AA}$ und $\beta = 114.0575(11)^\circ$ bestimmt. Die Verfeinerung ergab $R_p = 5.795\%$, $R_{wp} = 7.706\%$ und $\text{GOF} = 2.050$.

Die Moleküle des Derivates **7** sind fast planar. Jedoch sind die Phenylringe um 7.1° aus der Molekülebene herausgedreht. Die Moleküle befinden sich auf Inversionszentren. Die Kristallstruktur enthält pro Molekül vier intramolekulare Wasserstoffbrücken, die sich vom NH der Amid-Gruppe zur β -Hydroxy-Gruppe und von der β -Hydroxy-Gruppe bis zum Stickstoff des Bisazomethin-Fragmentes ausbilden. Die Moleküle zeigen keine intermolekularen Wasserstoffbrücken und sind somit nur über schwache van der Waals-Wechselwirkungen miteinander verbunden. Die Moleküle ordnen sich genau wie die Moleküle des Derivats **6** in Säulen an und bilden ein Fischgrätmuster. Beim P.Y. 101 - Derivat **7** haben die Molekülebenen einen Abstand von 3.23 \AA . Eine Darstellung der Kristallstruktur sowie eine Darstellung des Rietveld-Plots sind in Abbildungen 10 und 11 zu sehen.

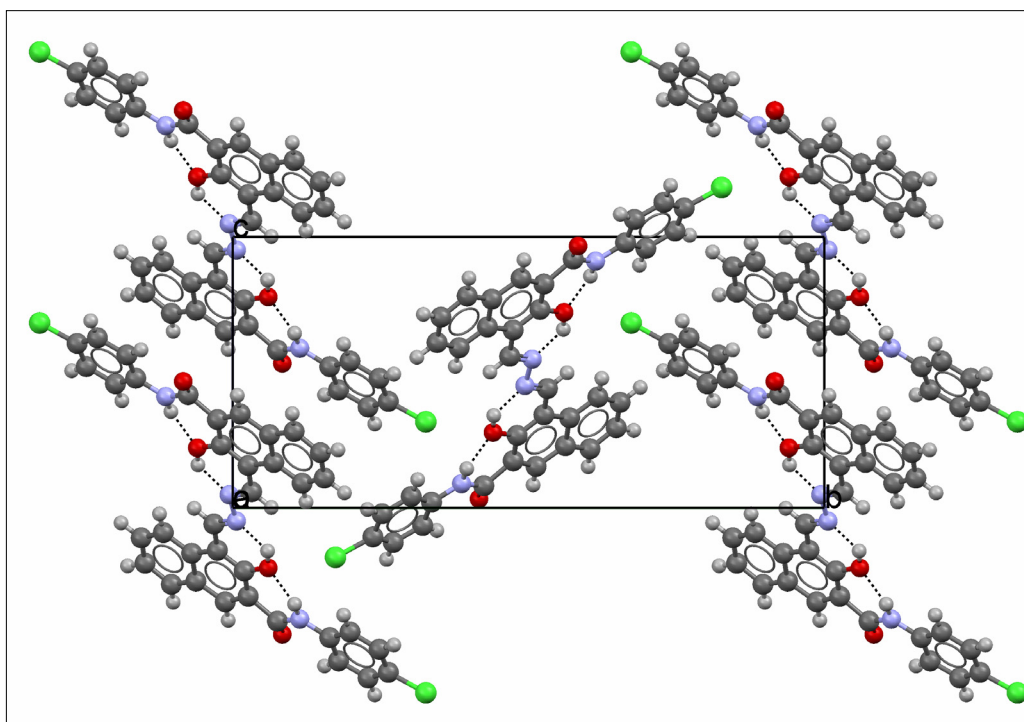


Abbildung 10: Kristallstruktur des P.Y. 101 - Derivats **7**, Blickrichtung [100].

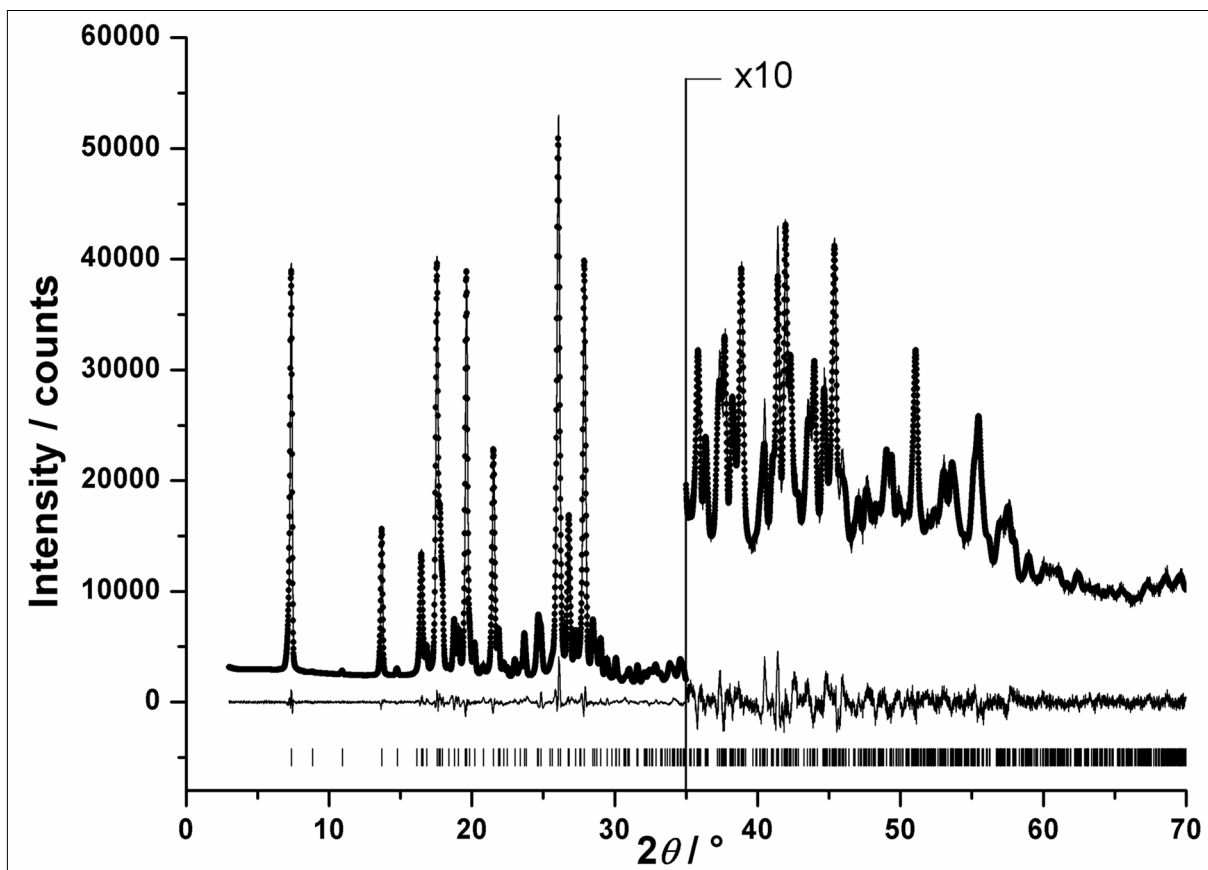


Abbildung 11: Rietveld-Plot des Derivats **7**. Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem Pulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Linie, die berechneten als Punkte und die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Für das Derivat **8** wurde die Raumgruppe $P-1$ mit $Z = 1$ und den Gitterparametern $a = 8.01295(12) \text{ \AA}$, $b = 8.39874(15) \text{ \AA}$, $c = 12.21218(21) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.7426(9)^\circ$, $\beta = 83.2444(11)^\circ$ und $\gamma = 82.0158(9)^\circ$ bestimmt. Die Verfeinerung ergab $R_p = 5.104\%$, $R_{wp} = 6.452\%$ und $GOF = 1.619$.

Die Moleküle des P.Y. 101 - Derivates **8** sind praktisch planar. Die Phenylringe sind aus der Molekülebene um 3.1° herausgedreht. Die Moleküle liegen auf Inversionszentren. Jedes Molekül zeigt vier intramolekulare Wasserstoffbrücken, die sich vom NH der Amid-Gruppe zur β -Hydroxy-Gruppe und von der β -Hydroxy-Gruppe bis zum Stickstoff des Bisazomethin-Fragmentes ausbilden. Die Moleküle zeigen keine intermolekularen Wasserstoffbrücken und sind somit nur über schwache van der Waals-Wechselwirkungen miteinander verbunden. Die Moleküle ordnen sich in Ebenen an und bilden eine Schichtstruktur. Die Molekülebenen haben einen Abstand von 3.403 \AA . Eine Darstellung der Kristallstruktur ist in Abbildung 12 zu sehen.

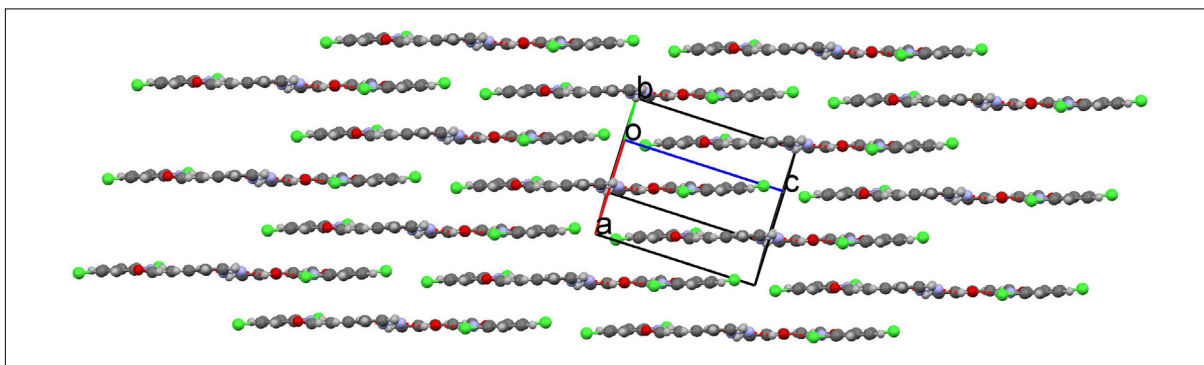


Abbildung 12: Kristallstruktur des Derivats **8**, Blickrichtung [120].

Eine Darstellung des Rietveld-Plots der Kristallstruktur des P.Y. 101 - Derivats **8** zeigt Abbildung 13.

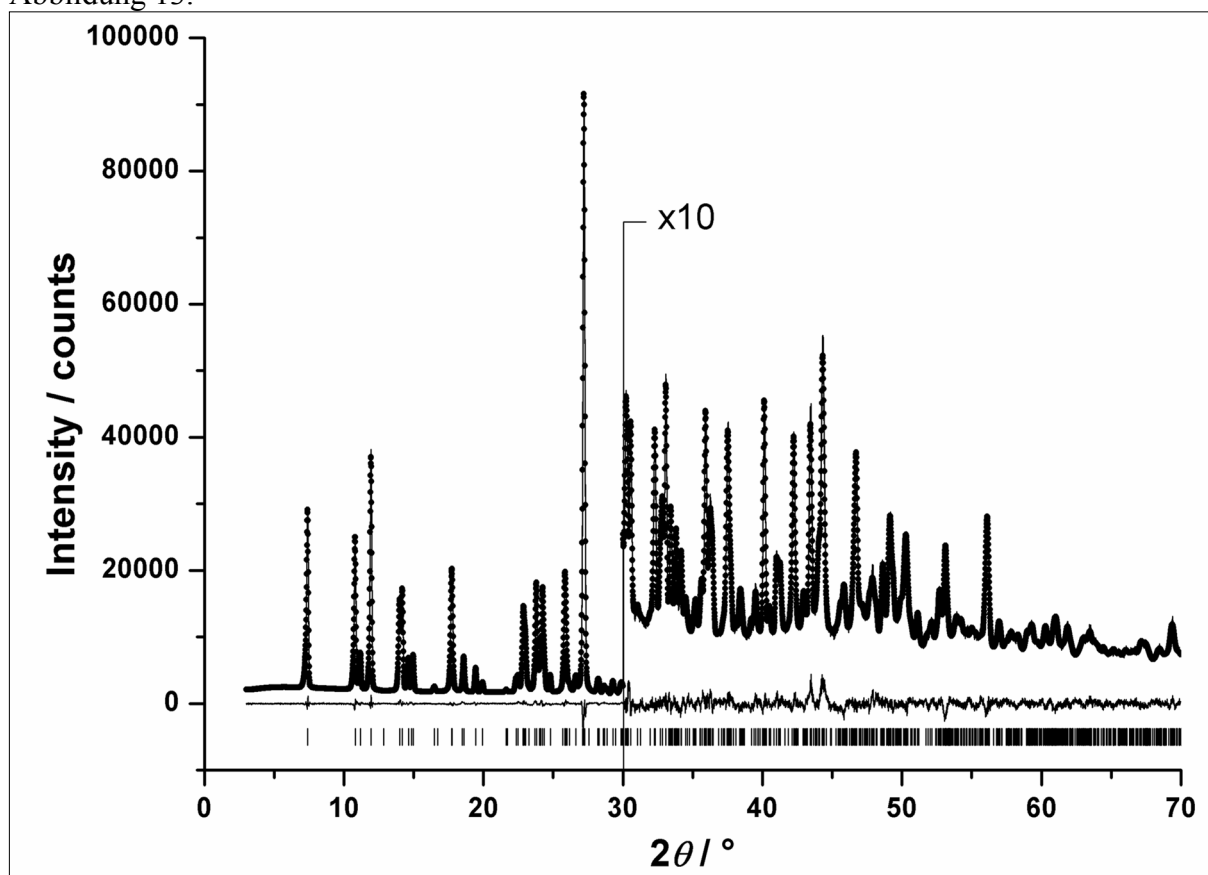


Abbildung 13: Rietveld-Plot des Derivats **8**. Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem Pulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Linie, die berechneten als Punkte und die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können den Veröffentlichungen E1-E3 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.2 Pigment Yellow 183 und Pigment Yellow 191 [E4]

4.2.1 Allgemeines, Synthesen, Eigenschaften und Verwendung

Monoazo-Gelbpigmente sind kommerzielle Pigmente und seit 1909 [318] bekannt. Monoazo-Pigmente decken eine ganze Reihe von verschiedenen Farbschattierungen von gelb über orange und rot bis braun ab. Monoazo-Pigmente, die auf Basis von Pyrazolon als Kupplungskomponente hergestellt werden, sind meist rot-gelb. Eine spezielle Klasse der Monoazo-Gelbpigmente ist die Gruppe der verlackten Monoazo-Gelbpigmente. Die Verlackung erhält man dadurch, dass an die Grundstruktur saure Substituenten addiert werden. Die Säuregruppen erlauben es, durch Umsetzung mit Metallsalzen, insbesondere Ca^{2+} und Ba^{2+} , unlösliche Farblacke zu erhalten. Typische Vertreter dieser Pigmentklasse sind die hier untersuchten Pigmente – Pigment Yellow 183 (P.Y. 183, **9**) und Pigmente Yellow 191 (P.Y. 191, **10**) [318]. Die Formeln der Strukturen des P.Y. 183 und des P.Y. 191 sind Abbildung 14 zu sehen.

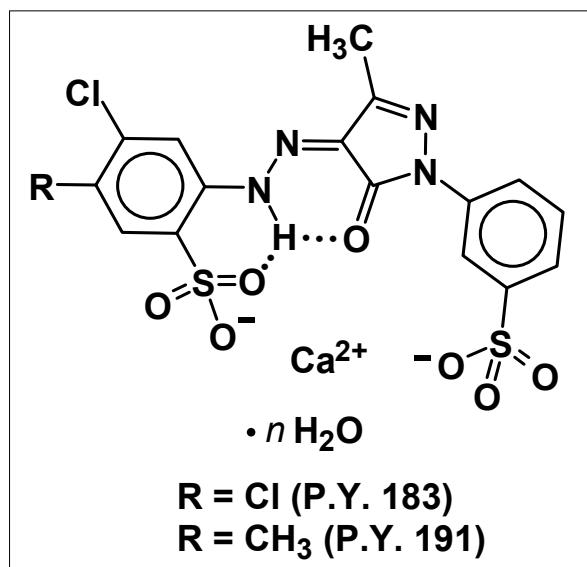


Abbildung 14: Formeln der Verbindungen P.Y. 183 (**9**) und P.Y. 191 (**10**).

Monoazo-Pigmente werden zur Einfärbung von Kunststoffen verwendet, allerdings haben die Substanzen für die Verwendung als Pigment einen großen Nachteil, denn sie besitzen im Allgemeinen keine gute Lösungsmittelechtheit. Die Monoazo-Pigmente sind beispielsweise wesentlich weniger lösungsmittelstabil als Diarylid-Pigmente. Monoazo-Pigmente zeigen sehr gute Lichtstabilität und Farbstärke im Vollton und sind vergleichsweise günstige Pigmente. Zur Optimierung der Eigenschaften dieser Pigmente wurden Partikelgrößen und Kristallinität an verschiedene Anwendungen angepasst, die aber die generellen Eigenschaften nicht beeinflussen. Aufgrund der Tatsache, dass diese Pigmente in organischen Lösungsmitteln teilweise löslich sind und daher in vielen Anwendungen nicht verwendet werden können, also dass diese Pigmente beispielsweise aus Anwendungsmedien ausbluten und ausblühen, führte zur Entwicklung der verlackten Monoazo-Pigmente.

P.Y. 183 (**9**) ist ein relativ neues Pigment, das speziell für die Einfärbung von Kunststoffen entwickelt wurde. Die Verbindung **9** ist ein Calcium-verlacktes Pigment, das leicht rotstichig-gelbe Schattierungen zeigt. **9** zeigt mäßige Lösungsmittelechtheiten. Das Pigment ist temperaturstabil bis 300°C und zeigt hervorragende Lichtechtheit. In PVC blutet das Pigment nicht aus. Ebenso zeigt es in Mischungen mit TiO_2 nur geringe Änderung der Farbechtheit.

Das P.Y. 191 (**10**) ist ebenfalls eine Neu- bzw. Weiterentwicklung eines alten vergleichsweise gut löslichen Monoazo-Pigments. Das Pigment ist genauso wie P.Y. 183 ein Calcium-

verlacktes Pigment. Der Farbton von P.Y. 191 ist ähnlich wie der von P.Y. 183. Ebenso wie Verbindung **9**, zeigt **10** mäßige Beständigkeit gegenüber üblichen Lösungsmitteln, so ist es in aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Estern und Ketonen praktisch nicht löslich. Das Pigment ist in HDPE mit 1% TiO₂ bis 300°C und in Polycarbonat sogar bis 330°C temperaturstabil. Als Beimischung in PVC ist P.Y. 191 migrationsecht. In der Synthese der Pigmente P.Y. 183 und P.Y. 191 werden Pyrazolonphenylsulfonsäuren mit einem entsprechenden Phenyldiazoniumsalz zu den Vorläuferprodukten umgesetzt. Die Vorläuferprodukte werden mit CaCl₂ umgesalzt und daraus entstehen die verlackten Pigmente **9** und **10**. Das Syntheschema der Synthese ist in Abbildung 15 zu sehen.

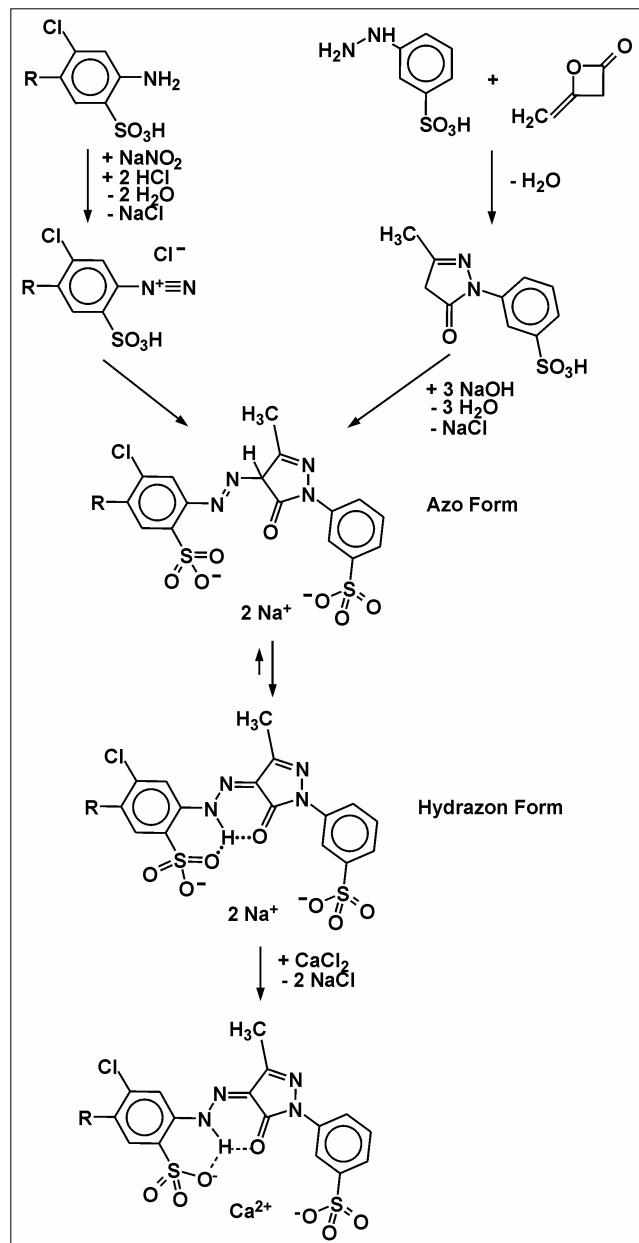


Abbildung 15: Darstellung der Synthesen von P.Y. 183 (R = Cl) und P.Y. 191 (R = CH₃). (Zur Azo-Hydrizontautomerie vergleiche Kap. 4.6.1)

4.2.2 Polymorphieuntersuchungen

Zur Untersuchung der Polymorphie der Pigmente **9** und **10** wurden umfangreiche Versuche zur Kristallisation der beiden Substanzen durchgeführt. Darin wurde versucht, Einkristalle der

jeweiligen solvat-freien Verbindung zu erzeugen. Gleichzeitig wurde versucht, neue Kristallphasen herzustellen. Als Ausgangssubstanzen wurden die jeweils großtechnisch von den Firmen BASF (P.Y. 183) und Clariant (P.Y. 191) hergestellten Pigmente verwendet. Es wurden Experimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Morpholin, Alkoholen, Estern und Ethern sowie Säuren und Laugen durchgeführt. Hierbei wurde versucht, die beiden Pigmente mittels Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuchen zu röntgenographisch messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich neue Kristallphasen zu finden.

Die erhaltenen Einkristalle wurden zur Röntgenstrukturanalyse an Dr. M. Bolte weitergegeben. Die erhaltenen Pulver wurden mit Röntgen-Pulverdiffraktometrischen Methoden gemessen. Es wurde zunächst die jeweilige Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern verglichen. Für das P.Y. 183 gelang es, Einkristalle von zwei unterschiedlichen Solvat-Phasen (DMF- (**9a**) und DMAC-Solvat (**9b**)) zu erhalten. Für das P.Y. 191 wurde während den Kristallisationsexperimenten nur eine Solvat-Phase (DMF-Solvat) als Einkristall gefunden. Im Rahmen dieser Arbeit konnten keine solvat-freien Einkristalle, weder für **9** noch für **10** erhalten werden. In vorangegangenen Untersuchungen wurden jedoch jeweils mehrere solvat-freie Kristallphasen gefunden. Die aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulver entsprachen der α - oder β -Phase des jeweiligen Ausgangsmaterials. Die besten Pulver für die α - und β -Phasen der Verbindungen **9** und **10** wurden erneut mit demselben Setup gemessen mit dem Unterschied, dass nicht der Image-Plate-Detektor, sondern ein linearer ortsempfindlicher Detektor verwendet wurde, um ein besseres Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu erhalten.

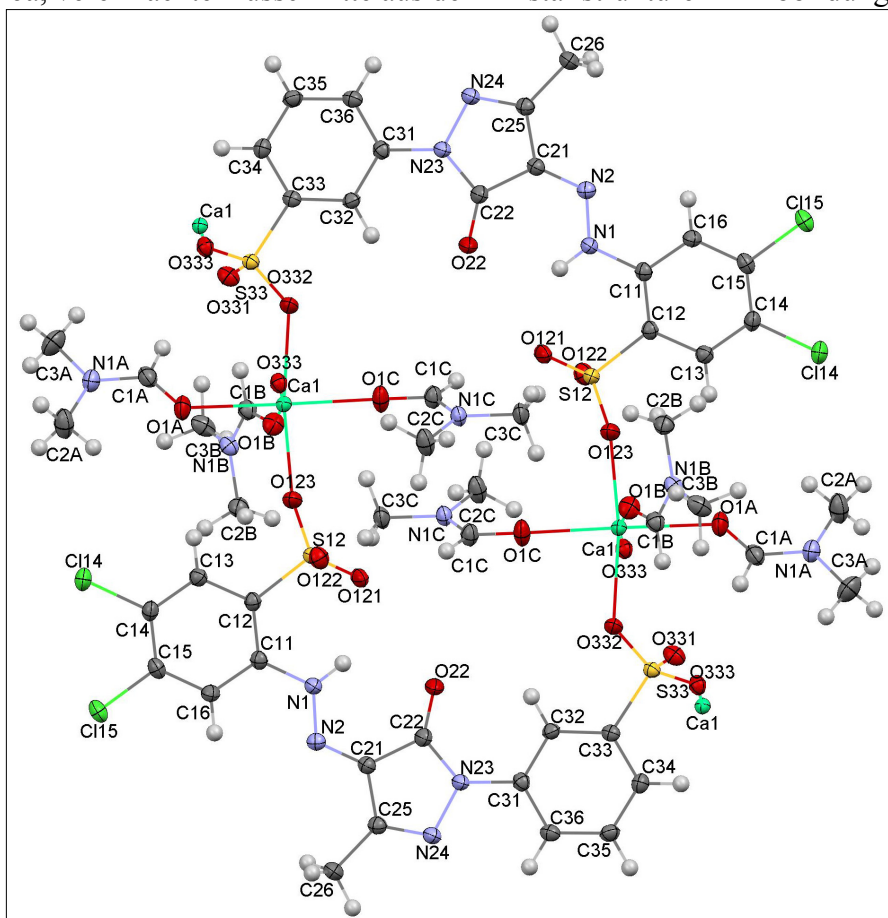
4.2.3 Einkristallstrukturbestimmungen

Für das P.Y. 183 und für das P.Y. 191 konnten Kristalle gezüchtet werden, die groß genug für die Einkristall-Strukturanalyse waren. Dabei konnten für **9** zwei Kristallarten erhalten werden. Durch die Kristallstrukturanalyse stellte sich heraus, dass es sich um Solvate des P.Y. 183 handelte. Kristalle für **9a** wurden durch Umkristallisation erhalten. Dazu wurden 0.14 mg des Pigmentes in 1.5 mL *N,N'*-Dimethylformamid (DMF) erhitzt, gelöst und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach ca. drei Stunden wurden gelbe Kristalle der Verbindung erhalten. Die Kristallstrukturanalyse wurde von Dr. Michael Bolte mit einem STOE-IPDSII Flächendetektor Einkristall-Diffraktometer mit graphit-monochromatisierter Mo-K α -Strahlung bei 173 K durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass es sich dabei um das DMF-Solvat des P.Y. 183 handelte. **9a** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 10.5951(10) \text{ \AA}$, $b = 11.4600(11) \text{ \AA}$, $c = 15.2829(15) \text{ \AA}$, $\alpha = 82.876(8)^\circ$, $\beta = 70.639(8)^\circ$, $\gamma = 70.015(7)^\circ$. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit dem Programm *SHELXS97* durchgeführt. Die Kristallstrukturanalyse zeigte, dass es sich um ein DMF-Trisolvat handelte.

Auf dieselbe Weise wurden aus *N,N'*-Dimethylacetamid (DMAC) Kristalle der Verbindung **9b** erhalten. Durch die Einkristallstrukturanalyse wurde bestimmt, dass die Kristallstruktur vier DMAC-Moleküle pro Pigmentmolekül enthält. Für **9b** wurde die monokline Raumgruppe *P* $2_1/c$ mit $Z = 4$ und den Gitterparametern $a = 10.5951(10) \text{ \AA}$, $b = 11.4600(11) \text{ \AA}$, $c = 15.2829(15) \text{ \AA}$, $\beta = 70.639(8)^\circ$ ermittelt.

Ähnlich der Vorgehensweise für das P.Y. 183 konnten Kristalle von P.Y. 191 durch Umkristallisation aus *N,N'*-Dimethylformamid gezüchtet werden. Die Kristallstruktur des Solvats wurde auf dieselbe Weise wie die Solvate des P.Y. 183 bestimmt. Pro P.Y. 191-Molekül sind vier DMF-Moleküle in der Struktur enthalten. Für das DMF-Tetrasolvat wurde

die triklinen Raumgruppe $P-1$ mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 8.1479(5) \text{ \AA}$, $b = 13.1042(8) \text{ \AA}$, $c = 18.1233(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.134(5)^\circ$, $\beta = 99.765(5)^\circ$, $\gamma = 104.181(5)^\circ$ ermittelt. Die Ellipsoid-Darstellungen der Solvate der Verbindungen P.Y. 183 und P.Y. 191 sind in der Abbildung 16a, vereinfachte Ausschnitte aus den Kristallstrukturen in Abbildung 16b gezeigt.



1

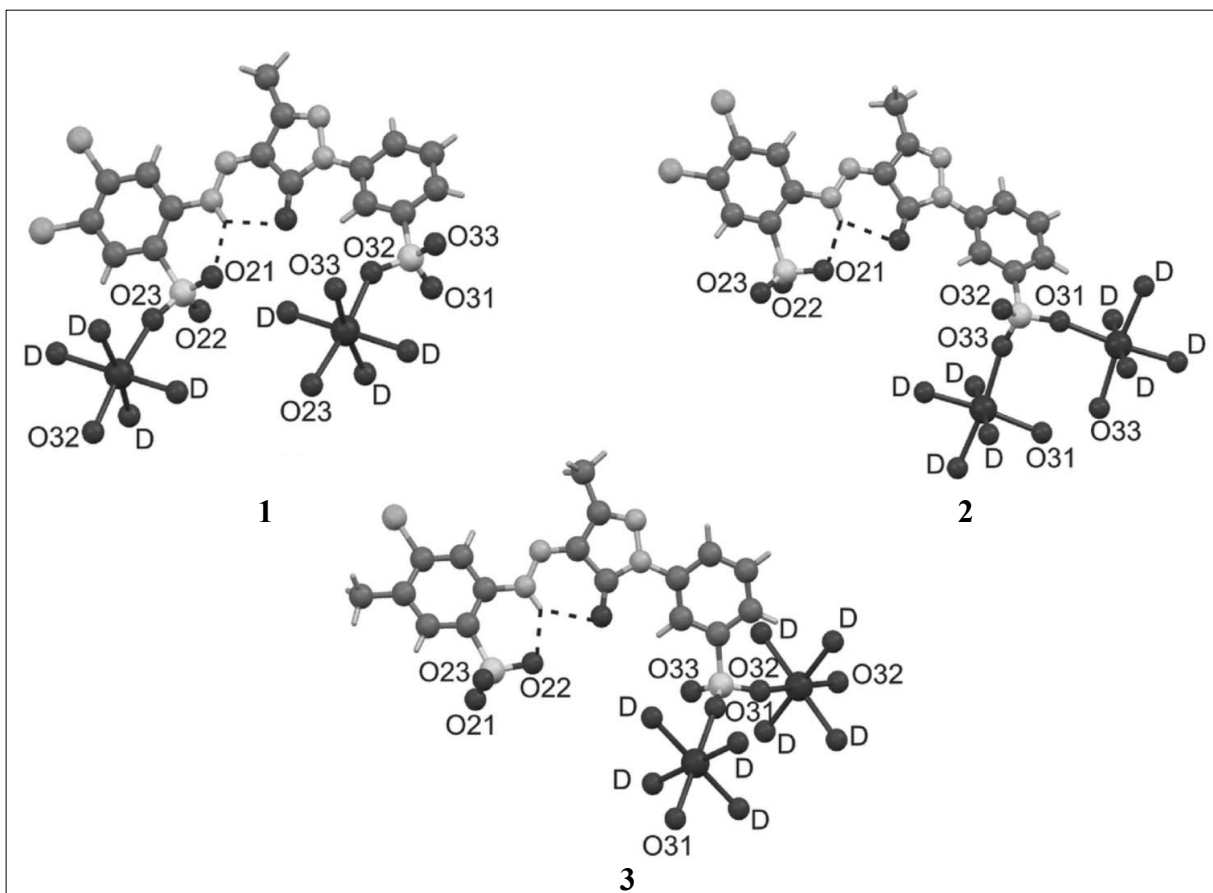


Abbildung 16b: Ausschnitte aus den Kristallstrukturen von P.Y. 183 · 3 DMF (1), P.Y. 183 · 4 DMAC (2) und P.Y. 191 · 4 DMF (3); D: DMF / DMAC.

Die DMF-Solvat-Struktur des P.Y. 183 zeigt, dass sich die Pigment-Moleküle und das Calcium-Kation in Ketten anordnen. Dabei koordiniert das Calcium-Kation gleichzeitig an drei DMF-Moleküle und drei Sauerstoffatome der Sulfonatgruppen der Pigment-Moleküle. Die Sulfonatgruppe am Dichlorophenylring bindet ein Calcium, während die zweite Sulfonatgruppe an zwei Calcium-Kationen koordiniert. Zwischen dem Proton des Hydrazons und dem Sauerstoff des Pyrazolon-Fragments sowie der Sulfonat-Gruppe, die neben dem Hydrazon-Fragment liegt, bildet sich eine gegabelte Wasserstoffbrücke aus. Das DMAC-Tetrasolvat von **9** bildet Dimere. Zwei Calcium-Kationen sind von zwei Sulfonatgruppen verbrückt. Die Calcium-Kationen sind sechsfach koordiniert. Daher sind an die Calcium-Kationen zusätzlich zur Koordination an die Sulfonatgruppen jeweils vier DMAC-Moleküle gebunden, die an kein weiteres Calciumion koordinieren. Die Kristallstruktur ordnet sich in einer Art von doppeltem Fischgrätzmuster in Richtung der [010] Achse an. Auch in der Kristallstruktur des DMF-Tetrasolvats von **10** wird das Calcium von vier DMF-Molekülen koordiniert, die keine Bindungen zu den Pigmentmolekülen eingehen. Die Calcium-Kationen sind gleichzeitig von zwei Sulfonatgruppen der Pigmentmoleküle gebunden. Die Pigmentmoleküle ordnen sich in Dimeren mit den Calcium-Kationen an und bilden eine Kette in Richtung der [010]-Achse.

4.2.4 Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten

Die Strukturbestimmung aus Pulverdaten für die Verbindungen P.Y. 183 und P.Y. 191 ist nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden und wird hier daher nicht behandelt, die Durchführung kann jedoch dem Artikel E4 im Anhang dieser Arbeit entnommen werden.

Für die Verbindung P.Y. 183 wurde die Kristallstruktur nur für die α -Phase bestimmt, für P.Y. 191 wurden sowohl die α - als auch die β -Phase aus den Röntgenpulverdaten bestimmt.

Alle weiteren kristallographischen und technischen Details können der Veröffentlichung E4 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.3 Pigment Yellow 213 ^[E5]

4.3.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung

Das Pigment Yellow 213 (P.Y. 213, **11**, 2-[[2-oxo-1-[[1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,3-dioxo-6-chinoxaliny]amino]carbonyl]propyl]azo]-dimethylester, s. Abbildung 17) ist seit dem Jahr 2000 [319-321] bekannt, zeigt einen grünstichig gelben Farbton und kann sowohl für wässrige als auch für Lösungsmittel-basierte Lacke verwendet werden. Dies ist in sofern wichtig, denn seit einigen Jahren ist die Automobil-Industrie von Lösungsmittel- auf wasserbasierte Lacke gewechselt und es gab zunächst keine für wasserbasierte Autolacke geeignete Pigmente mit grünstichig-gelben Farbtönen. Das Pigment zeichnet sich durch seine hohe Licht- und Wetterechtheit (selbst bei starker Verdünnung), durch Temperatur- (Smp. 642K) und Lagerstabilität und auch hervorragende Lösungsmittel- (gegenüber den üblicherweise großtechnisch verwendeten Lösungsmitteln) und Migrationsechtheit aus. Das Pigment ist in Säure und Laugen praktisch nicht löslich. Andere Pigmente (z. B. die Pigmente P.Y. 151 und P.Y. 154, s. Abschnitt 4.4.), die ebenfalls als Lackpigmente verwendet werden, zeigen bei weitem nicht diese herausragenden Eigenschaften. Darüber hinaus sind Pigmente mit brillantem grünstichig-gelben Farbton verhältnismäßig selten. Pigmentmischungen aus grünen und gelben Pigmenten sind meist trüb und zeigen daher nicht die Brillanz, die das Pigment Yellow 213 auszeichnet. Die Verbindung **11** schließt daher gewissermaßen diese „Farblücke“. Aufgrund seiner Eigenschaften wird **11** praktisch ausschließlich für wasserbasierte Automobil-Lacke verwendet.

Zur Synthese des Pigment Yellow 213 wird zunächst Dimethyl-2-Aminoterephthalat mit Salzsäure und Natriumnitrit zum Diazoniumsalz umgesetzt. Darauf wird *N*-(7-Methoxy-2,3-Dioxo-1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin-6-yl)-3-oxobutanamid gekuppelt. Das entstehende Produkt ist ein braunes Pulver. Dieses Rohprodukt des P.Y. 213 wird als β -Phase bezeichnet. Durch das Erhitzen des Rohproduktes in *N*-Methylpyrrolidon auf 150°C wandelt sich die β -Phase in die α -Phase um. Die α -Phase ist das grünlich-gelbe Handelsprodukt P.Y. 213. Die Synthese des Pigment Yellow 213 ist in Abbildung 17 dargestellt.

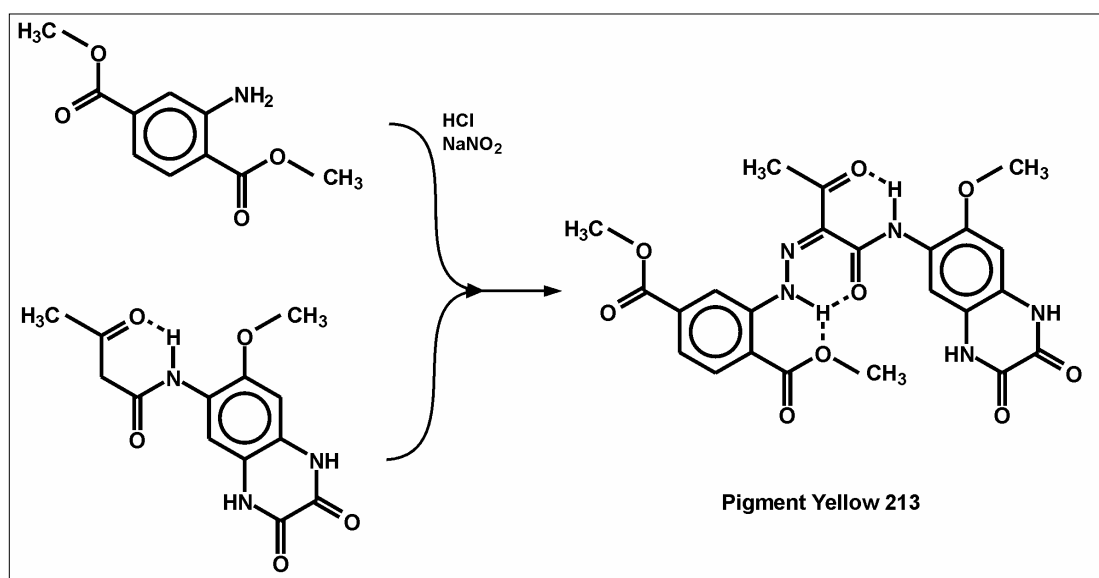


Abbildung 17: Synthese des Pigment Yellow 213 (**11**) aus Dimethyl-2-Aminoterephthalat und *N*-(7-Methoxy-2,3-Dioxo-1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin-6-yl)-3-oxobutanamid.

4.3.2 Polymorphieuntersuchung

Wie aus Abschnitt 4.3.1 hervorgeht, sind derzeit zwei Phasen für das Pigment Yellow 213 bekannt. Die gelbe α -Phase ist mäßig kristallin und die braune β -Phase eine nanokristalline Phase. Um die Kristallstrukturen der beiden Phasen zu bestimmen, wurde zunächst ein umfangreiches Polymorphiescreening durchgeführt. Dabei wurde versucht, Einkristalle der jeweiligen solvat-freien Phasen zu züchten oder die Kristallinität des jeweiligen Pulvers zu verbessern. Gleichzeitig wurde versucht, neue Kristallphasen (Polymorphe und Pseudopolymorphe) herzustellen. Als Ausgangssubstanzen wurden die großtechnisch von der Firma Clariant hergestellten Pulver der α - und β -Phase des P.Y. 213 verwendet. Es wurden Experimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Morpholin, Alkoholen, Ethern, Säure und Basen durchgeführt. Hierbei wurde versucht, die beiden Pigmente mittels Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuchen zu röntgenographisch messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich durch z. B. Suspensions-Finishes neue Kristallphasen zu erzeugen.

Zu Beginn des Polymorphiescreenings wurde ein Röntgenpulverdiagramm der jeweiligen Ausgangsphase auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit $\text{Cu-K}\alpha$ -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisations-experimenten erhaltenen Pulvern verglichen. Ausgehend von der α -Phase wurde in 80 Kristallisationsversuchen immer nur dieselbe Kristallphase (α -Phase) gefunden. Die Kristallinität der α -Phase konnte durch Erhitzen in siedendem Dimethylsulfoxid deutlich verbessert werden. Darüber hinaus ist es gelungen, sehr kleine Einkristalle des Pigments Yellow 213 aus DMSO zu erzeugen. Diese Einkristalle haben eine Größe von bis zu $1 \times 2 \times 10 \mu\text{m}^3$ und sind im Prinzip groß genug, um deren Kristallstruktur mit Synchrotronstrahlung zu bestimmen. Abbildung 18 zeigt ein Bild des Einkristalls.

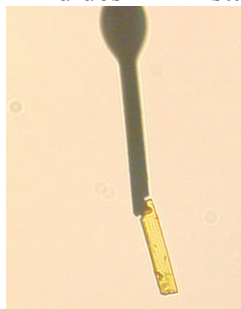


Abbildung 18: Bild eines Einkristalls von P.Y. 213 (vermutlich ein DMSO-Solvat).

Dieser Einkristall wurde von Dr. Alke Meents am SLS (Swiss Light Source, Villigen, Schweiz) an der Beamline PX (Protein-Beamline) gemessen. Die Anzahl der gemessenen Bragg-Reflexe reichten jedoch nicht für eine Einkristallstrukturanalyse aus. Allerdings konnte ein Indizierungs- und Raumgruppenvorschlag gemacht werden, der für die gefundene Zelle ein Volumen von ca. 1500 \AA^3 ergab. Durch Volumeninkremente [215] konnte die Zusammensetzung in der Elementarzelle abgeschätzt werden. In dem Einkristall liegt vermutlich ein Verhältnis von Pigment- zu Lösungsmittelmolekül von 1:2 bei $Z = 2$ vor. Also handelt es sich nicht um die solvat-freie Phase von **11**, sondern um das DMSO-Disolvat. Selbstverständlich ist dies nur eine Abschätzung und muss noch durch die Einkristallstrukturanalyse bestätigt werden.

Für die β -Phase wurde in 50 Kristallisationsversuchen immer nur dieselbe schlecht- kristalline β -Phase oder beim Erhitzen auf mehr als 150°C in Lösungsmitteln die α -Phase gefunden. Daraus kann man folgern, dass es sich bei der β -Phase um eine metastabile Phase handelt,

denn die α -Phase ist auch bei Raumtemperatur stabil. Trotz vieler Bemühungen ist es nicht gelungen, die Kristallinität der β -Phase zu verbessern.

4.3.3 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

Durch Umkristallisation des P.Y. 213 aus DMSO während des Polymorphiescreenings wurde die Kristallinität des Pulvers der α -Phase verbessert. Das Pulver wurde mit röntgenpulverdiffraktometrischen Methoden (XRPD) vermessen. Zusätzlich wurden hochauflösende Synchrotron-Pulverdiffraktogramme am ESRF (ID31, Grenoble, Frankreich) und SLS (PSI, Villigen, Schweiz) gemessen. Diese Röntgenpulverdiagramme konnten zur Bestimmung der Kristallstruktur aus dem Pulverdiagramm verwendet werden. Zunächst wurde der Untergrund korrigiert und die Reflexe für die Indizierung ausgewählt. Die Indizierung wurde mit verschiedenen Indizierungsprogrammen, z. B. *DICVOL91*, *DICVOL04*, *McMaille*, *N-Treor* und *Ito* versucht. Die mögliche Raumgruppe der erhaltenen Zelle wurde bestimmt und die Anpassung des Pulvers an die Gitterparameter mit Pawley-Fits getestet. Mit keiner Indizierungsroutine konnte eine verlässliche Indizierung erhalten werden. Daher wurden die Gitterkonstanten mit Elektronenbeugungsexperimenten bestimmt. Die Kristallstruktur wurde schließlich mit Realraum-Methoden mit dem Programm *TOPAS* gelöst. Zur Kristallstrukturverfeinerung wurde die Rietveld-Methode (ebenfalls in *TOPAS* implementiert) verwendet.

Die Verbindung **11** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit den Gitterparametern $a = 6.9006(3) \text{ \AA}$, $b = 11.8347(6) \text{ \AA}$, $c = 14.0592(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 81.811(4)^\circ$, $\beta = 81.032(9)^\circ$, $\gamma = 87.542(1)^\circ$ mit $Z = 2$. Die Struktur ist solvat-frei.

Die Kristallstruktur zeigt, dass die Moleküle praktisch planar sind. Es bilden sich eine intramolekulare gegabelte Wasserstoffbrücke und drei intermolekulare Wasserstoffbrücken aus. Eine intramolekulare gegabelte Wasserstoffbrücke zeigt sich zwischen der NH-Gruppe des Acetoacetyl-Fragmentes und einerseits dem „zweiten“ Keton des Acetoacetyl-Fragmentes und andererseits dem Sauerstoff der Methoxy-Gruppe des Chinoxalindion-Fragmentes. Die zweite gegabelte Wasserstoffbrücke entsteht zwischen dem NH des Azofragmentes und dem „ersten“ Keton des Acetoacetylfragmentes sowie dem Sauerstoff des OCH₃-Fragmentes einer Estergruppe des Dimethyl-2-amino-terephthalat-Fragmentes. Zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken bilden sich zwischen zwei Chinoxalindion-Fragmenten und ordnen sich in 8-gliedrigen Ringen an. Im Zentrum dieser 8-gliedrigen Ringe liegen Inversionszentren. Die dritte intermolekulare Wasserstoffbrücke bildet sich zwischen dem anderen NH des Chinoxalindion-Fragmentes und der Ketogruppe des zweiten Esters am Dimethyl-2-aminoterephthalat aus. Durch die intermolekularen Wasserstoffbrücken ordnen sich die Moleküle in Doppelketten in Richtung der [01-1]-Richtung an. Die Ketten bilden Schichten, die in Richtung der (221)-Ebene ausgerichtet sind. Die einzelnen Moleküle sind übereinander gestapelt, wobei die Dimere in Richtung der [100]-Richtung in Säulen angeordnet sind. Der intermolekulare Ebenenabstand ist 3.36 Å.

Eine Darstellung der Ketten und des Wasserstoffbrückenmusters ist in Abbildung 19a zu sehen.

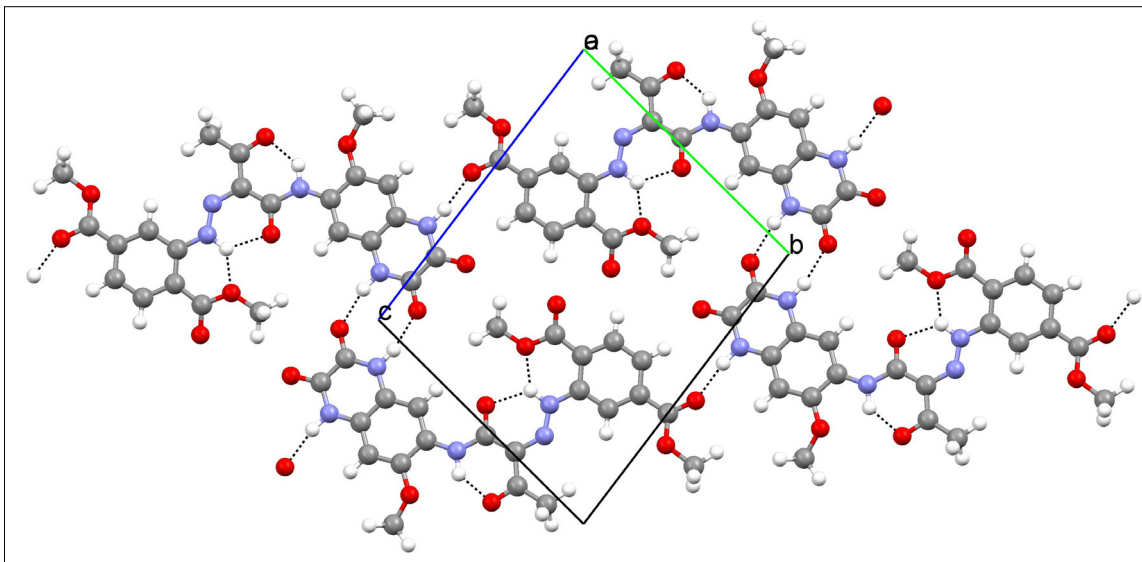


Abbildung 19a: Kristallstruktur der α -Phase von **11**, Blickrichtung [100].

Eine Darstellung des Rietveld-Plots der bestimmten Kristallstruktur von **11** zeigt Abbildung 19b.

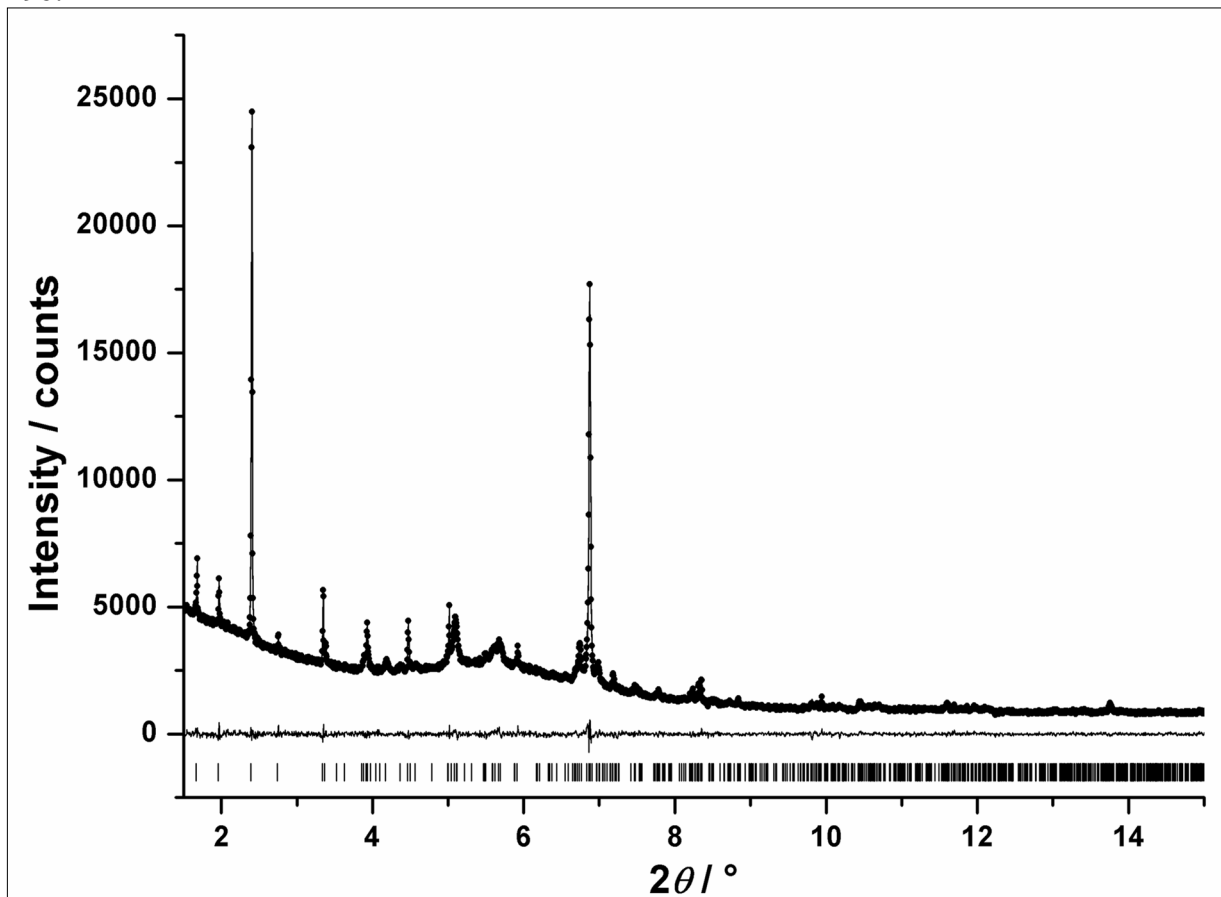


Abbildung 19b: Rietveld-Plot der α -Phase von P.Y. 213. Vergleich zwischen experimentellen und berechnetem Röntgenpulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Line, die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Zur Bestimmung der Kristallstrukturen der α - und β -Phase wurden Kristallstrukturvorhersageberechnungen durchgeführt. Hierfür wurde das Programm *CRYSCA* [315] verwendet. Dazu wurden die aus Elektronenbeugungsexperimenten [322-325] ermittelten

Gitterkonstanten als Basis für die Berechnungen verwendet. Allerdings wurden auch Berechnungen mit freien Gitterparametern in verschiedenen Raumgruppen durchgeführt. Keine Rechnung ergab eine sinnvolle Lösung. Das lag daran, dass für die Anordnung der Kristallstruktur von einer falschen Grundannahme ausgegangen wurde. In allen derzeit bekannten Strukturen mit ähnlicher Konstitution (32 Kristallstrukturen) zeigen sich ausschließlich N-H...O=C-Wasserstoffbrücken von einer NH-Gruppe an das Carbonyl-Sauerstoffatom. Speziell in dieser Kristallstruktur zeigt sich jedoch, dass sich eine ungewöhnliche N-H...(CH₃)O-C(-R)=O-Wasserstoffbrücke, also mit dem Sauerstoff des O-CH₃-Fragmentes eines Esters ausbildet. Wäre die COOCH₃-Gruppe, die diese Wasserstoffbrücke ausbildet, gedreht, so würde ein Loch in der Kristallstruktur bleiben. Durch die Ausbildung dieser speziellen Wasserstoffbrücke wird dies verhindert und erklärt vermutlich die ungewöhnlichen Eigenschaften dieses Pigments.

Die Kristallstruktur der β -Phase konnte aufgrund der schlechten Kristallinität nicht bestimmt werden. Allerdings konnte aus dem gemessenen Synchrotron-Pulverdiagramm die Paar-Verteilungsfunktion (PDF) [85, 326-329] dieser Phase bestimmt werden. Zum Vergleich wurde auch für die α -Phase die PDF bestimmt und mit der β -Phase verglichen. Der Vergleich zeigt, dass die PDFs der α - und β -Phase bis $r = 13 \text{ \AA}$ ($r = \text{Abstand}$) praktisch gleich sind. Daraus folgt, dass die Lokalstrukturen der beiden Phasen gleich sind. Dies wird auch dadurch begründet, dass der Molekülebenenabstand mit 3.3 \AA für beide Phasen identisch ist. Ab 13 \AA weichen die PDFs der Phasen stärker voneinander ab. Dies zeigt, dass die Fernordnung der Phasen unterschiedlich ist. Strukturverfeinerungen der β -Phase mit dem Strukturmodell der α -Phase gelangen bis $r = 10 \text{ \AA}$ mit $R_{PDF} = 0.469$ (R_{PDF} ist nicht mit dem R-Wert einer Rietveld-Verfeinerung vergleichbar).

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E5 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

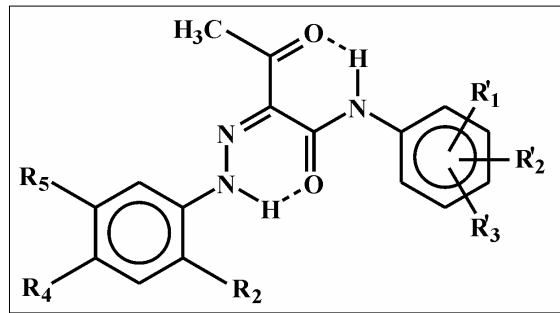
4.4 Benzimidazol-Pigmente ^[E6]

4.4.1 Allgemeines, Synthesen, Eigenschaften und Verwendung

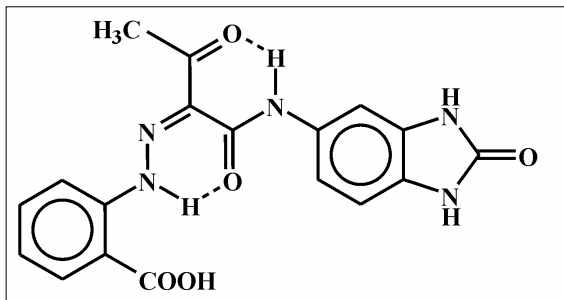
Die Benzimidazol-Azo-Pigmente sind kommerzielle Pigmente und haben ihren Namen von dem Molekülfragment 5-Aminobenzimidazol. Dieses Fragment ist in jeder Verbindung dieser Pigmentklasse enthalten. Zunächst wurden Hansagelbpigmente (siehe Abbildung 20) für gelbe Farbnuancen verwendet. Jedoch haben Hansagelbpigmente den großen Nachteil, dass sie nicht besonders gute Lösungsmittlechtheiten zeigen. Sie sind in üblichen Lösungsmitteln etwas löslich.

Als Verbesserung der Hansagelbpigmente wurden die Benzimidazol-Pigmente (siehe Abbildung 20) hergestellt. Sie sind deutlich Lösungsmittel-beständiger, aber auch diese Pigmente sind nicht völlig unlöslich; jedoch erfüllen diese Pigmente die Anforderungen für die Verwendung in Lacken und Kunststoffen.

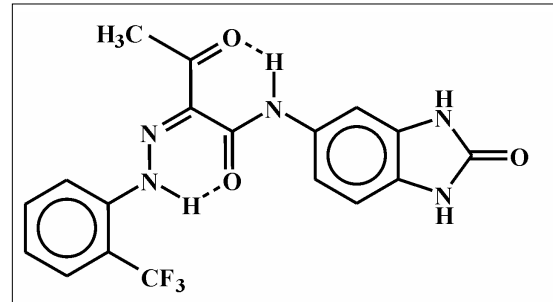
Zur Herstellung der Benzimidazol-Pigmente werden als Kupplungskomponenten das 5-(Acetacetylamino)benzimidazol (siehe Abschnitt 4.8.1) und das 5-(2'-hydroxy-3'-naphthoylamino)-benzimidazol verwendet. Für die hier untersuchten Benzimidazol-Pigmente, Pigment Yellow 151 (P.Y. 151, **12**) und Pigment Yellow 154 (P.Y. 154, **13**), wird auf 5-(Acetoacetylamino)benzimidazol 2-carboxybenzoldiazonium (für P.Y. 151) oder 2-(Trifluoromethyl)benzoldiazonium (für P.Y. 154) gekuppelt. Die Pigmente sind grünstichig-gelb, wobei das P.Y. 154 einige Nuancen röter ist. P.Y. 151 wird für die Einfärbung von PVC und Polyolefinen verwendet und ist bis zu 300°C temperaturstabil. P.Y. 154 zeigt exzellente Lösungsmittelstabilität; es wird aufgrund seiner sehr guten Licht- und Wetterbeständigkeit für



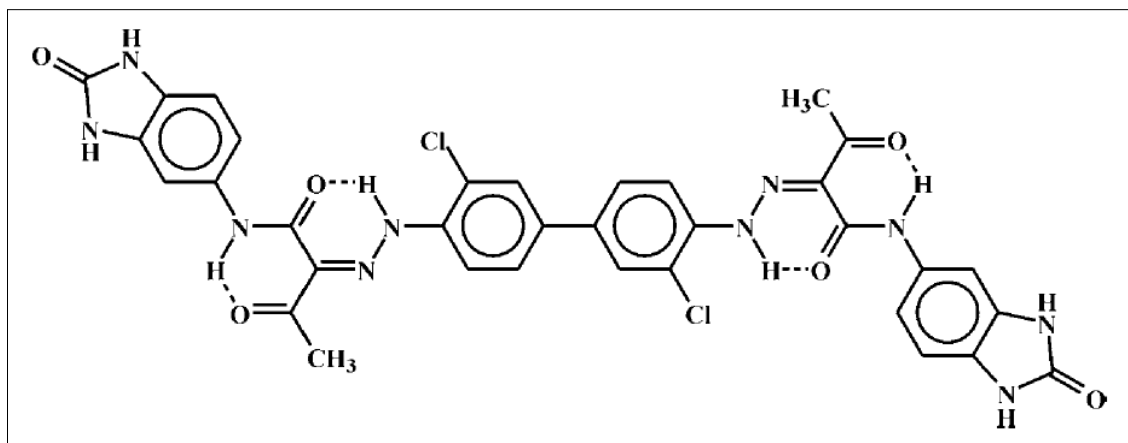
1



2



3



4

Abbildung 20: Formeln der Hansagelbpigmente (1), R'_1 , R'_2 , R'_3 = -H, -Cl, -OCH₃, -CH₃ und R_2 , R_4 , R_5 = -Cl, -H, -NO₂, -COOH, -CF₃, -OCH₃; Pigment Yellow 151 (P.Y. 151, 2); Pigment Yellow 154 (P.Y. 154, 3); Pigment Orange 72 (P.O. 72, 4).

Künstlerfarben, für die Einfärbung von PVC und HDPE oder auch für spezielle Kunststoffe, die für die Versiegelung von Stahl verwendet werden, eingesetzt.

Benzimidazolone-Pigmente werden in der Literatur immer als Azo-Verbindungen dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.6.1). Jedoch zeigen die Kristallstrukturbestimmungen, dass die Benzimidazolone-Pigmente im Festkörper nicht in der Azo-tautomeren Form, sondern nur in der Hydrazone-tautomeren Form vorliegen. Daher dürfte die Pigmentklasse nicht als Benzimidazolone-Azo-Pigmente, sondern müsste als Benzimidazolone-Hydrazone-Pigmente bezeichnet werden. dasselbe gilt auch für anderen kommerziellen Azopigmente (siehe Kap. 4.6.1)

Unsere Publikation über die Benzimidazolone-Pigmente umfasst acht Verbindungen; davon wurden drei im Rahmen dieser Arbeit untersucht: P.Y. 151, P.Y. 154 und P.O. 72 (14).

4.4.2 Polymorphieuntersuchungen

Für die Pigmente P.Y. 151 und P.Y. 154 wurde jeweils ein Polymorphiescreening durchgeführt. Dabei wurde versucht, Einkristalle zu erhalten. Gleichzeitig wurde versucht, neue Kristallphasen zu erzeugen. Als Ausgangssubstanz wurden die großtechnisch von der Firma Clariant hergestellten Pigmente verwendet. Es wurden Experimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Morpholin, Alkoholen und Ethern durchgeführt. Hierbei wurden Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuche eingesetzt.

Zunächst wurde ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern verglichen. Für die Verbindung **12** wurde in 25 Kristallisationsversuchen nur eine Kristallphase gefunden; nach den Kristallisationsexperimenten waren die meisten Pulver amorph. Die best-kristalline Probe wurde durch Umkristallisation erhalten. Dazu wurden 10mg P.Y. 151 in 4 mL DMSO auf 189°C erhitzt, dabei gelöst und anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das ausgefallene gelbe Pulver wurde filtriert und bei 100°C getrocknet. Für die Verbindung **13** wurde ein Einkristall durch Umkristallisation erhalten. Dazu wurden 10mg P.Y. 154 in 4 mL DMSO in einem Thermostat auf 150°C erhitzt, dabei gelöst und anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach etwa zwei Stunden fielen gelbe Nadeln mit einer Länge von bis zu 2.5mm an. Die Kristallstruktur der Nadeln wurden mit Röntgen-Einkristallstrukturanalyse bestimmt (s. Abschnitt 4.4.3). Die während der Polymorphensuche erhaltenen Pulver wurden röntgendiffraktometrisch vermessen. Alle gemessenen Pulver zeigten dieselbe Kristallphase. Das beste Pulverdiagramm wurde ebenfalls aus einem Umkristallisationsversuch erhalten. Man gab zu 10mg P.Y. 154 1 mL DMSO. Die Suspension wurde bis zum Sieden erhitzt, das P.Y. 154 gelöst und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, danach filtriert und getrocknet. Das Röntgenpulverdiagramm dieser Phase wurde mit einem simulierten Röntgenpulverdiagramm aus der Einkristallstruktur verglichen; die Phasen waren verschieden. Durch die Einkristallstrukturbestimmung und die Strukturbestimmung aus dem Röntgenpulverdaten konnte geklärt werden, dass die Einkristalle das DMSO-Solvat der Verbindung **13** waren und das getrocknete Pulver die solvat-freie Verbindung war (s. Abschnitt 4.4.4). Die solvat-freie Kristallstruktur des P.Y. 154 wurde als α -Phase, das DMSO-Solvat als β -Phase bezeichnet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch für **14** Polymorphieuntersuchungen durchgeführt. Mit den Experimenten konnten weder messbar große Einkristalle erzeugt, noch die Kristallinität des Pulvers von P.O. 72 verbessert werden. Es wurden auch keine weiteren Kristallphasen gefunden, daher werden diese Untersuchungen hier nicht weiter diskutiert.

4.4.3 Einkristallstrukturbestimmung

Der Einkristall von P.Y. 154, der durch Umkristallisation aus DMSO erhalten worden ist, wurde von Dr. Michael Bolte mit einem STOE-IPDS II Flächendetektor Einkristalldiffraktometer mit graphit-monochromatisierter Mo-K α -Strahlung bei 173 K vermessen. Die Einkristallstrukturanalyse zeigt, dass es sich bei dem Kristall, um ein DMSO-Solvat des P.Y. 154 handelt. Für das DMSO-Solvat wurde die triklone Raumgruppe *P*-1 mit den Gitterparametern $a = 7.5478(14) \text{ \AA}$, $b = 11.941(2) \text{ \AA}$, $c = 13.530(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 103.996(14)^\circ$, $\beta = 101.670(15)^\circ$, $\gamma = 104.491(14)^\circ$ und $Z = 2$ bestimmt. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit dem Programm *SHELXS97* durchgeführt. Die Positionen der Wasserstoffe wurden aus der Differenz-Fourier-Synthese-Karte bestimmt und mit isotropen thermischen Parametern verfeinert. Abbildung 21 zeigt eine Ellipsoid-Darstellung des DMSO-Solvats von

13. Die Kristallstruktur zeigt, dass das Benzimidazol-Fragment großenteils planar ist. Das P.Y. 154 - Molekül bildet fünf Wasserstoffbrücken (drei intermolekulare und zwei intramolekulare) aus. Zwei Benzimidazol-Fragmente sind über zwei N-H...O=C-Wasserstoffbrücken miteinander verbunden. In der Mitte der 8-gliedrigen Ringe liegen Inversionszentren. Das DMSO koordiniert über eine Wasserstoffbrücke an das andere Stickstoffatom des Imidazol-Fragments. Daraus resultiert ein P.Y. 154-Dimer mit zwei P.Y. 154 - Molekülen und den koordinierten DMSO - Molekülen.

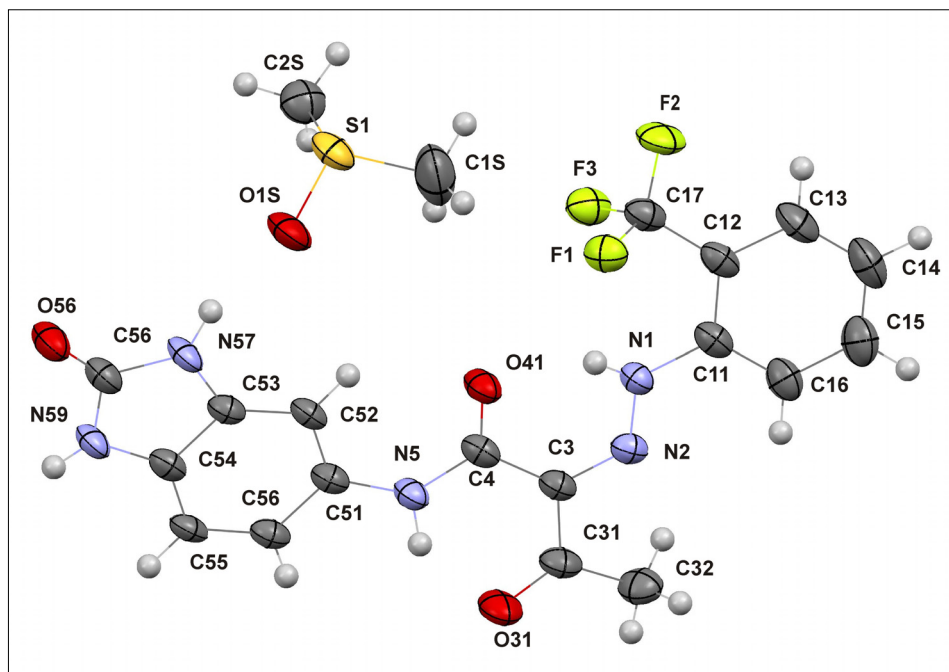


Abbildung 21: Ellipsoid-Darstellung des DMSO-Solvats von P.Y. 154.

4.4.4 Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten

Während der Polymorphensuche konnte für P.Y. 151 und für P.Y. 154 durch Umkristallisation aus DMSO jeweils die Kristallinität der Pulver im Vergleich zu den Pulvern der technischen Herstellung verbessert werden. Da die durch XRPD gemessenen Reflexlagen der technischen P.Y. 151- und des P.Y. 154 - Pulver mit den Reflexlagen, der umkristallisierten Pulver übereinstimmen und beide Pulver getrocknet wurden, ist davon auszugehen, dass es sich um die solvat-freien Pulver der Pigmente P.Y. 151 und P.Y. 154 handelt. Da die Röntgen-Pulverdiffraktogramme von guter Qualität waren, wurde versucht, die Kristallstrukturen der solvatfreien Verbindungen **12** und **13** aus deren Röntgen-Pulverdiffraktogramm zu bestimmen. Dazu wurden die Pulver auf einem STOE-STADI-P-Pulverdiffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und einen linearen ortsempfindlichen Detektor mit höherer Ortsauflösung (im Vergleich zu Flächendetektoren) vermessen. Zur Indizierung wurde jeweils der Untergrund korrigiert und die Reflexe für die Indizierung ausgewählt. Die Indizierung wurde mit dem Programm *DICVOL91* durchgeführt. Die mögliche Raumgruppe der erhaltenen Zelle wurde bestimmt (für das P.Y. 151 wurde eine trikline Zelle gefunden; da man für Imidazole oft Dimere findet, konnte man davon ausgehen, dass die Raumgruppe *P*-1 ist). Mit dem Programm *DASH* wurde mit Simulated Annealing-Rechnungen die Kristallstruktur gelöst und anschließend mit *TOPAS* mit der Rietveld-Methode verfeinert. Das solvat-freie P.Y. 151 kristallisiert in *P*-1 mit $a = 5.12970(14)$ Å, $b = 9.2292(3)$ Å, $c = 17.4094(6)$ Å, $\alpha = 95.857(2)^\circ$, $\beta = 95.5056(17)^\circ$, $\gamma = 91.7980(13)^\circ$ mit $Z = 2$. Die Struktur zeigt, dass sich zwischen den Imidazol-Gruppen der Benzimidazol-Fragmenten nicht wie erwartet 8-gliedrige Ringe bilden, sondern ein Imidazol-Fragment bildet zwei

Wasserstoffbrücken zu der Carbonsäure eines zweiten Moleküls aus, diese benachbarten Moleküle bilden ein Dimer. Die Benzimidazolone-Fragmente des einzelnen Moleküls sind praktisch planar. P.Y. 151 zeigt drei intramolekulare und sechs intermolekulare Wasserstoffbrücken. Die Moleküle bilden Ketten aus und die Ketten ordnen sich zu einer Schichtstruktur an. Eine Darstellung der Ketten und der Wasserstoffbrückenmusters ist in Abbildung 22 zu sehen.

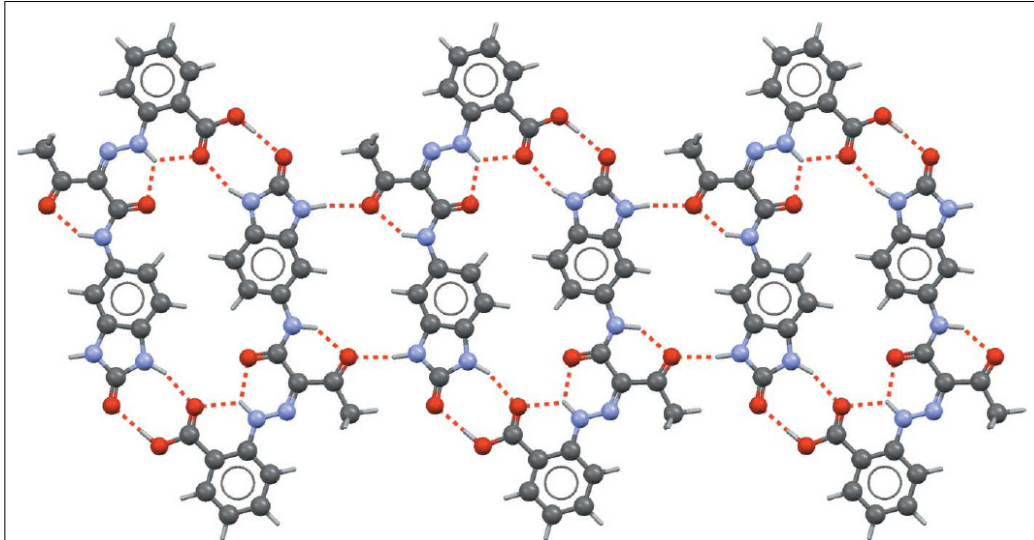


Abbildung 22: Darstellung der Kristallstruktur von P.Y. 151. Die Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien eingezeichnet.

Eine Darstellung des Rietveld-Plots der bestimmten Kristallstruktur von P.Y. 151 zeigt Abbildung 23.

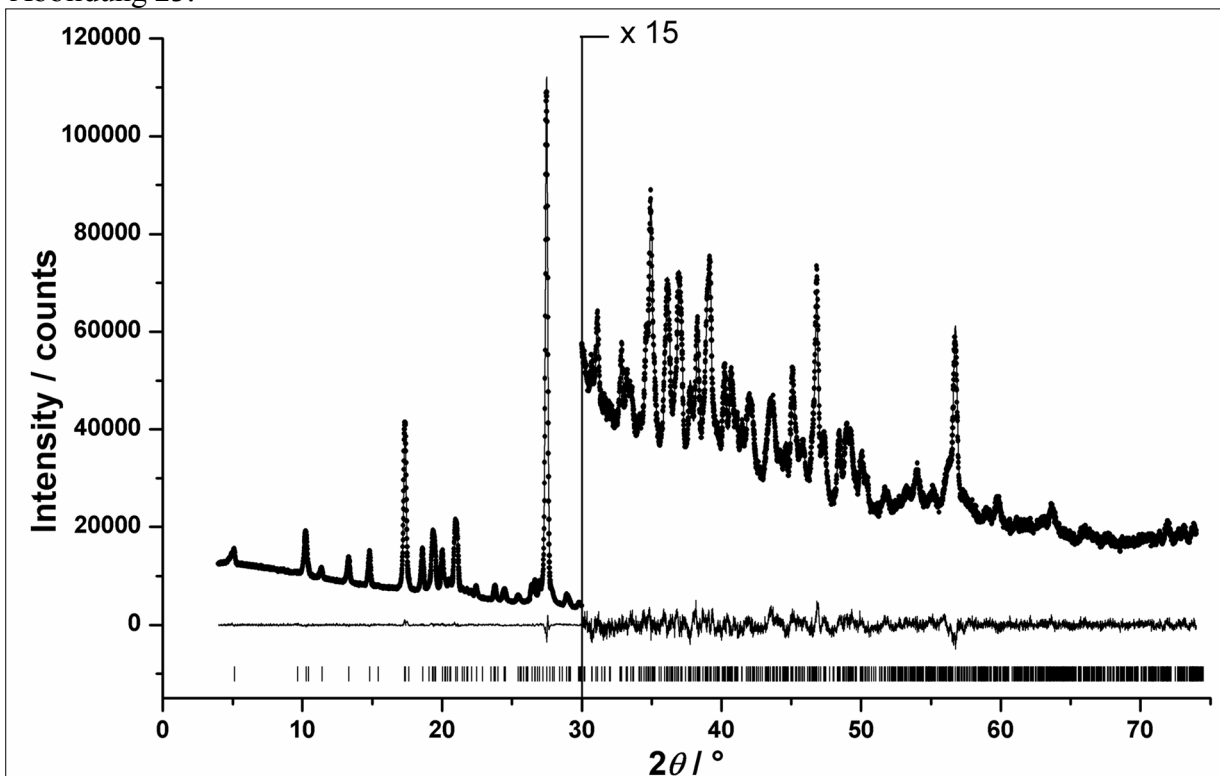


Abbildung 23: Rietveld-Plot des P.Y. 151. Vergleich zwischen experimentellen und berechnetem Röntgenpulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Linie, die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Die Indizierung des Pulvers der solvat-freien Kristallstruktur des P.Y. 154 ergab die Raumgruppe $P2_1/c$ mit den Gitterparametern $a = 14.5848(5) \text{ \AA}$, $b = 8.5448(2) \text{ \AA}$, $c = 13.7794(4) \text{ \AA}$, $\beta = 96.0670(19)^\circ$ und $Z = 4$. Die P.Y. 154 - Moleküle sind praktisch planar. P.Y. 154 bildet zwei intramolekulare und vier intermolekulare Wasserstoffbrücken aus. Die Struktur zeigt, dass sich zwischen einer Imidazol-Gruppe der Benzimidazol-Fragmente und einem Benzimidazol eines benachbarten Moleküls wie erwartet 8-gliedrige Ringe ausbilden. Zwei benachbarte Moleküle bilden daher ein Dimer. Das zwei N-H des Imidazols koordiniert allerdings an die Acetyl-Gruppe eines anderen benachbarten Moleküls. Die Moleküle ordnen sich in einer Schichtstruktur an. Eine Darstellung ist in Abbildung 24 zu sehen.

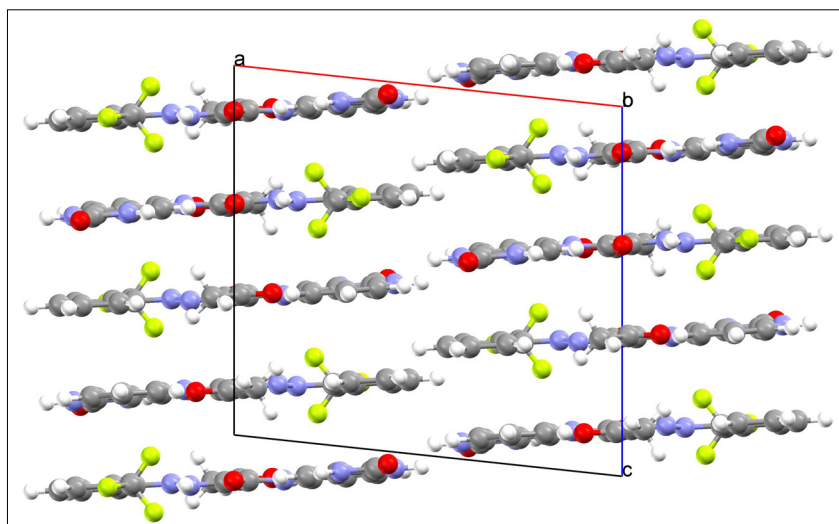


Abbildung 24: Schichtstruktur von P.Y. 154, Blickrichtung [010].

Eine Darstellung des Rietveld-Plots von P.Y. 154 zeigt Abbildung 25.

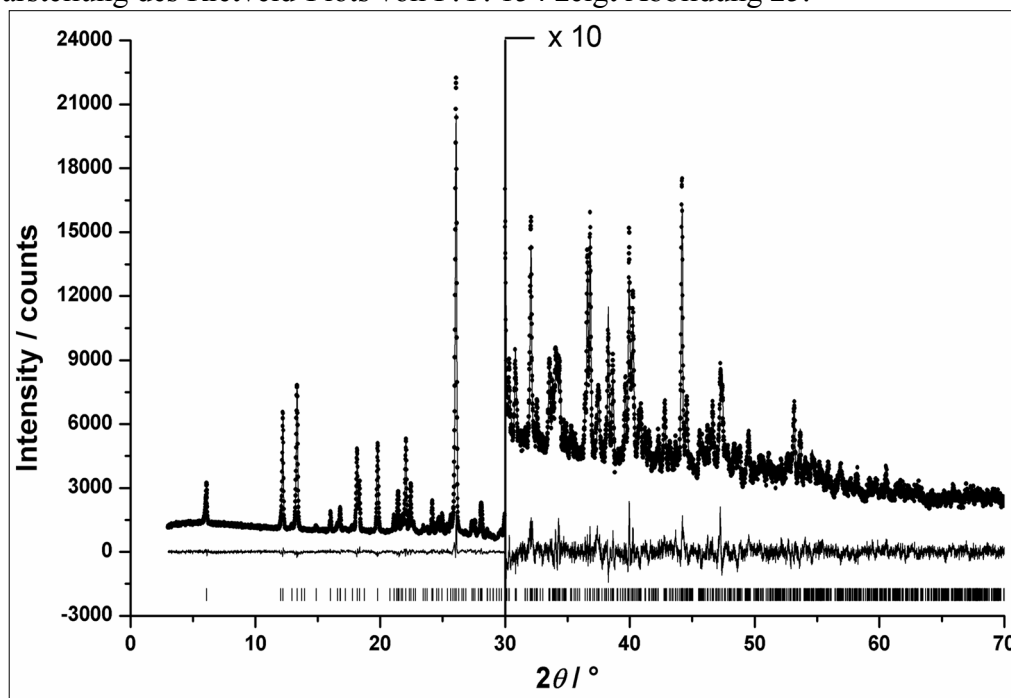


Abbildung 25: Rietveld-Plot des P.Y. 154. Vergleich zwischen experimentellen und berechnetem Röntgenpulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Linie, die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E6 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.5 Mesoionische Pigmente ^[E7]

4.5.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung

Mesoionische Verbindungen sind nach der IUPAC-Definition Verbindungen, die dipolar sind, fünf oder sechsgliedrige heterocyclische Ringe enthalten, deren negative und positive Ladung delokalisiert ist, und für die man keine ausreichend kovalente Darstellung finden kann, die „monopolar“ beschreibbar ist. Die Verbindung Phenylen-*p*-bis(2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydropyrido[1,2-*a*]pyrimidin-5-ium-4-olate) (**15**, s. Abbildung 26, ein Chichabin-Analogon) ist eine solche Verbindung. Die Verbindung **15** ist gelb und fluoresziert im ultravioletten Licht. Der Grund für die Fluoreszenz-Eigenschaft der Verbindung ist derzeit noch nicht bekannt. Mithilfe der Kristallstruktur der solvatenfreien Verbindung könnte diese Frage mit quantenmechanischen Berechnungen möglicherweise beantwortet werden.

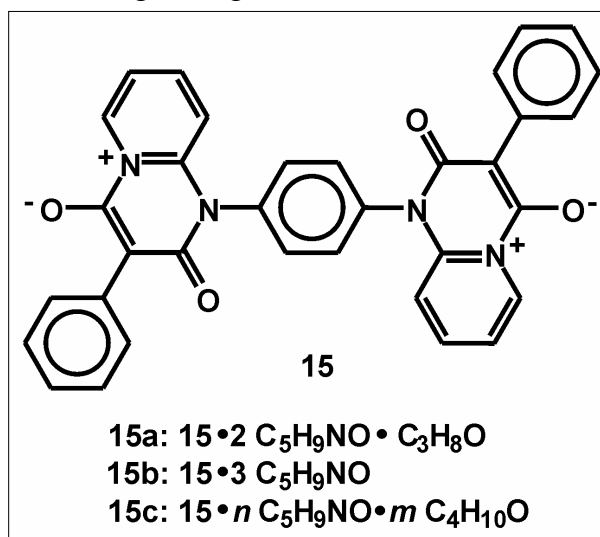


Abbildung 26: Strukturformel des mesoionischen Pigments **15** und seinen Solvaten **15a-c**.

Zur technischen Darstellung des mesoionischen Pigments **15** werden in einen Rundkolben 2.2 mol *N,N'*-Di(pyridin-2-yl)benzol-1,4-diamin und 4.5 mol Triethylamin in 50 mL CH_2Cl_2 gegeben und unter Rückfluss gekocht. Der Lösung werden innerhalb von einer Stunde tropfenweise 0.022 mol Phenylmalonyldichlorid hinzugegeben. Unter Rückfluss wurde die Lösung für 18 Stunden gekocht. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur heruntergekühlt, filtriert und in CH_2Cl_2 gewaschen. Das erhaltene Pulver wurde in *N,N'*-Dimethylformamid für eine Stunde gerührt, erneut abfiltriert und bei 100°C getrocknet. Eine Darstellung der Synthese ist in Abbildung 27 gezeigt. Die Synthese von **15** wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

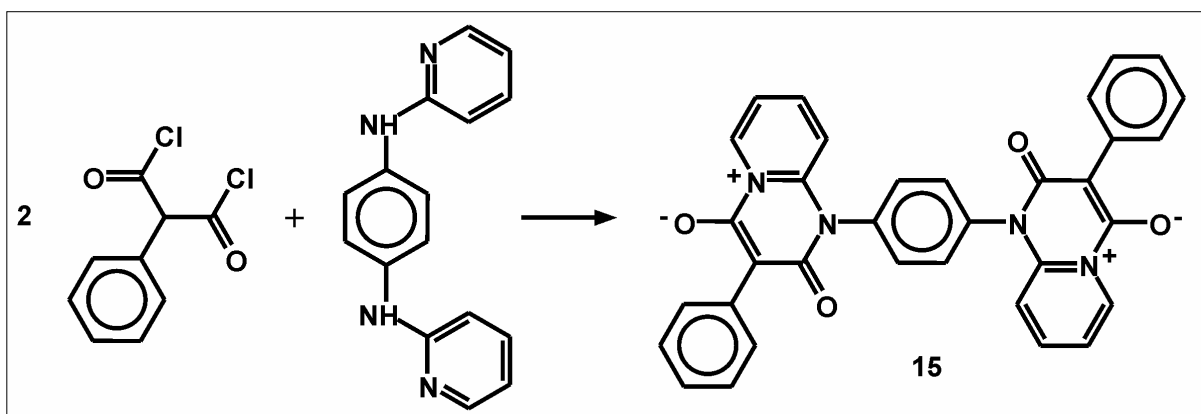


Abbildung 27: Synthese des mesoionischen Pigments **15**.

Festkörper-fluoreszente Pigmente sind sehr rar. Das einzige kommerzielle Festkörper-fluoreszente Gelbpigment ist P.Y. 101 [E1-3].

Die Verbindung **15** fluoresziert nicht nur in Lösung, sondern auch im Festkörper. Die Verbindung zeigt darüber hinaus einen hohen Schmelzpunkt von ca. 250°C, ist lichtecht und farbstark. Das mesoionische Pigment **15** kann zum Pigmentieren von hochmolekularen organischen Materialien, Harzen, Lacken, Saatgut, Tinten, Inkjet-Tinten, Druckfarb- und Anstrichfarben sowie in elektrophotographischen Tonern und Entwicklern, Farbfiltern und Elektret-materialien verwendet werden. Die Eigenschaften der Verbindung **15** erfüllen jedoch nicht die Anforderungen an heutige Hochleistungspigmente, weshalb das Pigment nicht großtechnisch hergestellt wird.

4.5.2 Polymorphieuntersuchung

Für das mesoionische Fluoreszenz-Pigment **15** wurde ein intensives Polymorphiescreening durchgeführt. Dabei wurde versucht, Einkristalle der solvat-freien Verbindung zu erzeugen bzw. ein Pulver mit verbesserter Kristallinität herzustellen. Darüber hinaus wurde versucht, neue Kristallphasen zu finden. Als Ausgangssubstanz wurde das von der Firma Clariant hergestellte Fluoreszenz-Pigment **15** verwendet. Während des Polymorphie-screenings wurden Kristallisationsexperimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Nitrilen, Estern, Alkoholen und Ethern durchgeführt. Hierbei wurde versucht, das Fluoreszenz-Pigment mit Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuchen zu röntgenographisch messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich durch z. B. Suspensions-Finishes neue Kristallphasen zu finden. Die Substanz zeigt für ein Pigment recht hohe Löslichkeit.

Aus verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelmischungen konnten Einkristalle erhalten werden. Die Einkristalle hatten teilweise eine Größe von mehr als einem Millimeter und waren für die Einkristallstrukturanalyse bestens geeignet (s. Abschnitt 4.5.3). Bilder der Einkristalle sind in Abbildung 28 zu sehen.

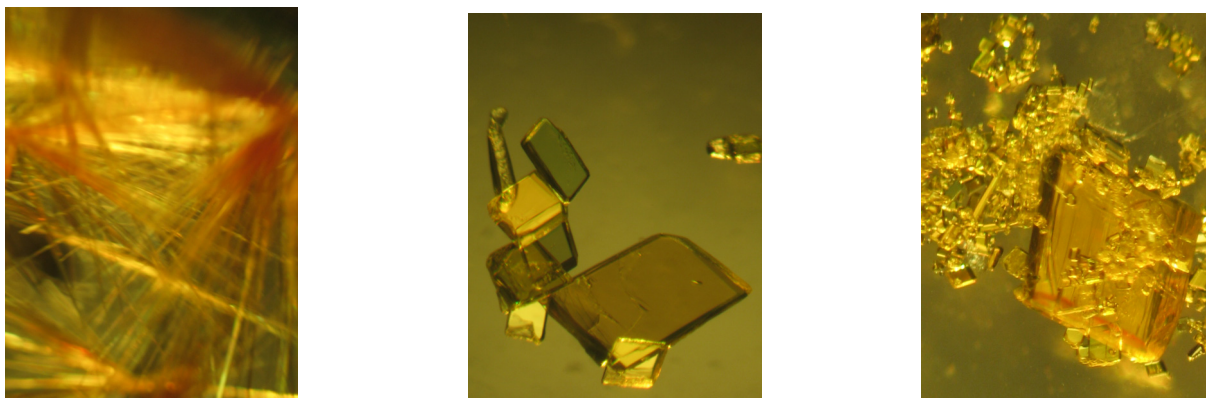


Abbildung 28: Bilder der Kristalle des mesoionischen Pigments **15**; die Kristalle, die in dem linken und mittleren Bild zu sehen sind, wurden durch Gasdiffusionsexperimente aus NMP/1-Butanol, die Kristall auf dem rechten Bild durch Gasdiffusionsexperimente aus NMP/2-Propanol erhalten.

Für die Phasenanalyse wurde zunächst ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den Röntgenpulverdiagrammen der aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulver verglichen. Insgesamt wurden 77 Kristallisationsversuche durchgeführt und dabei verschiedene Phasen (nur Solvate) gefunden. Alle Proben außer den Einkristallen wurden vor der Röntgen-Pulvermessung getrocknet. Zur Messung wurden sie zwischen zwei Polyacetat-Folien präpariert. Die Messung der meisten Pulver (inkl. der Ausgangssubstanz) zeigte, dass es sich hauptsächlich um mäßig kristalline bis amorphe Pulver handelte, deren Röntgenpulverdiagramme für die Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten nicht geeignet sind. Es wurde jedoch trotzdem versucht, gemessene Röntgenpulverdiagramme zu indizieren. Diese Versuche scheiterten jedoch aufgrund der schlechten Kristallinität. Daher konnte für die Verbindung **15** keine solvat-freie Kristallstruktur bestimmt werden.

Durch Gasdiffusionsexperimente konnten Einkristalle von drei verschiedenen Solvaten (**15a**, **15b**, **15c**) erhalten werden. Zur Herstellung von **15a** wurden 10mg der Verbindung **15** in 2 mL *N*-Methylpyrrolidon auf 204°C erhitzt und dabei gelöst und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Das Gefäß mit der Lösung von **15** wurde in ein größeres Gefäß gestellt und neben das kleine Gefäß wurden 4 mL 2-Propanol gegeben. Das große Gefäß wurde geschlossen und drei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach der Zeit bildeten sich fluoreszente gelbe Kristalle.

Kristalle eines zweiten Solvates (**15b**) wurden mit derselben Vorgehensweise hergestellt. Allerdings wurde anstelle des 2-Propanols als Anti-Solvent 2 mL 1-Butanol eingesetzt. Nach zwei Tagen bildeten sich ebenfalls fluoreszente gelbe Kristalle, deren Kristallstruktur mit Einkristallstrukturanalyse bestimmt wurde.

Eine dritte Form von Solvat-Kristallen (**15c**) wurde ebenfalls durch Gasdiffusion erhalten. Die Vorgehensweise war dieselbe wie für die beiden erstgenannten, allerdings wurde anstelle der 2 mL 1-Butanol 4 mL 1-Butanol eingesetzt. Es bilden sich gelbe fluoreszente Kristalle.

Die Kristallstrukturen der drei Solvate wurden mit Einkristallstrukturanalyse bestimmt (s. Abschnitt 4.5.3).

Solvatfreie Kristalle oder ein gut kristallines Pulver einer solvatfreien Phase konnten nicht erhalten werden. In dem Bemühen, ein gutkristallines Pulver zu erzeugen, wurden die oben genannten Experimente wiederholt, die Solvat-Kristalle wurden getrocknet, danach gemörsert

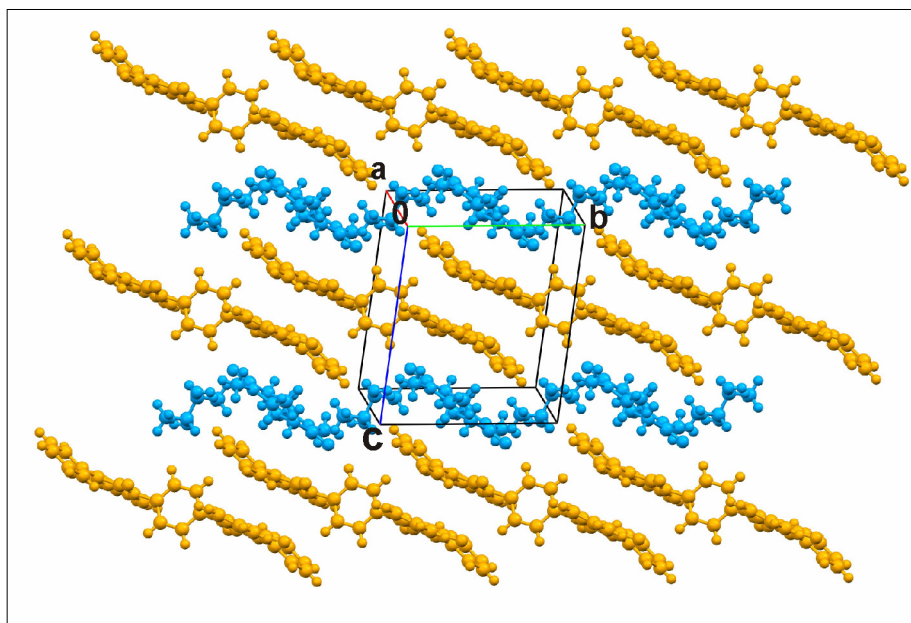


Abbildung 29b: Darstellung der Schichtstruktur von **15a**.

Die Elementarzelle des zweiten Solvats (**15b**) des mesoionischen Pigments enthält ein Pigmentmolekül und drei *N*-Methylpyrrolidon-Moleküle. **15b** kristallisiert in *P*-1 mit $Z = 1$ und den Gitterparametern $a = 8.8137(8) \text{ \AA}$, $b = 10.1565(9) \text{ \AA}$, $c = 12.7399(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 99.212(7)^\circ$, $\beta = 99.567(7)^\circ$ und $\gamma = 105.102(7)^\circ$. Die Pigmentmoleküle liegen auf den Inversionszentren. Das mesoionische System ist planar. Der verbrückende Phenylring ist um $79.51(8)^\circ$ aus der Ebene herausgedreht. Der endständige Phenylring ist $28.76(10)^\circ$ aus der Ebene gedreht. Alle drei *N*-Methylpyrrolidon-Moleküle sind fehlgeordnet; eines der NMP-Moleküle ist nur orientierungsfehlgeordnet, aber die Position des Moleküles ist nahezu immer dieselbe. Die Kristallstruktur zeigt keine Wasserstoffbrücken und stabilisiert sich nur über schwache intermolekulare Wechselwirkungen. **15a** und **15b** sind isostrukturell. Die Kristallstruktur von **15b** ist ebenso wie Kristallstruktur **15a** eine Schichtstruktur, in der abwechselnd eine Schicht Lösungsmittel und eine Schicht Pigment aufeinander stapelt. Eine Ellipsoid-Darstellung von **15b** ist in Abbildung 30a, eine Darstellung der Schichtstruktur von **15b** ist in Abbildung 30b zu sehen.

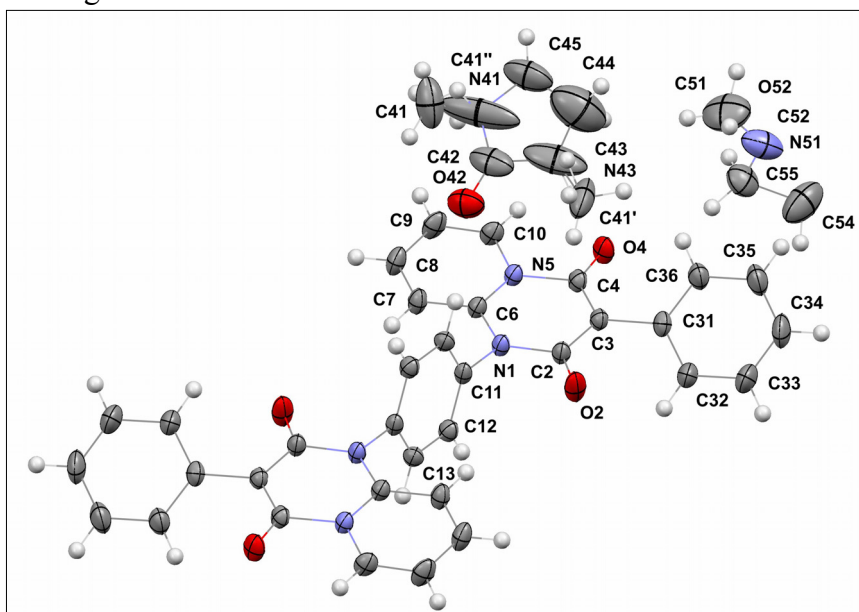


Abbildung 30a: Ellipsoid-Darstellung der Solvat-Struktur **15b**.

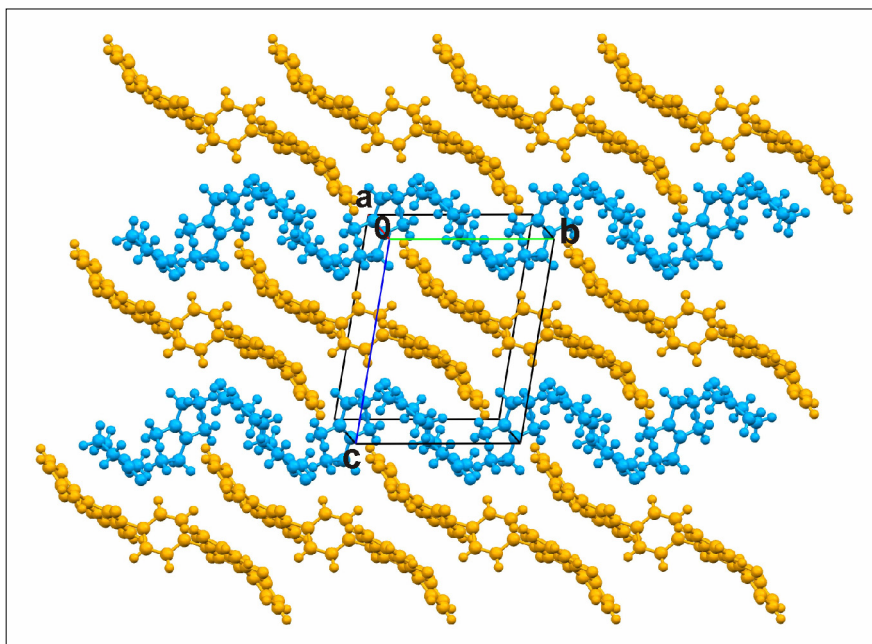


Abbildung 30b: Darstellung der Schichtstruktur von **15b**.

Es konnte auch eine dritte Solvat-Phase (**15c**) erzeugt werden. Die Kristallstruktur dieses Solvats setzt sich aus einem Pigmentmolekül und vermutlich einer Mischung aus *N*-Methylpyrrolidon- und 1-Butanol-Molekülen zusammen. Die Atompositionen der Pigment-Moleküle konnten gut bestimmt werden, allerdings sind die Lösungsmittel-Moleküle derart fehlgeordnet, dass ihre Anordnung nicht genau ermittelt werden konnte. **15c** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit $Z = 2$ und den Gitterparametern $a = 5.7853(6) \text{ \AA}$, $b = 15.2219(17) \text{ \AA}$, $c = 19.198(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 75.321(9)^\circ$, $\beta = 87.393(8)^\circ$ und $\gamma = 84.740(9)^\circ$. Die Elementarzelle beinhaltet zwei symmetrie-unabhängige Pigment-Moleküle und mehrere Lösungsmittel-Moleküle. Die Pigmentmoleküle liegen auf den Inversionszentren; die fehlgeordneten Lösungsmittel liegen auf einer allgemeinen Position. Auch in dieser Kristallstruktur sind die mesoionischen Systeme planar. Die verbrückenden Phenylringe sind um $88.16(12)^\circ$ und $79.07(10)^\circ$ aus der Ebene herausgedreht. Die endständigen Phenylringe sind um $44.79(15)^\circ$ und $35.68(15)^\circ$ aus der Ebene gedreht. Die Kristallstruktur zeigt keine Wasserstoffbrücken und stabilisiert sich daher nur über schwache intermolekulare Wechselwirkungen. Die Pigment-Moleküle im Solvat **15c** ordnen sich in Säulen in Richtung der $[100]$ Richtung an; das Lösungsmittel liegt dazwischen. Es bildet sich eine Kanalstruktur. Eine Ellipsoid-Darstellung von **15c** ist in Abbildung 31a, eine Darstellung der Packung ist in Abbildung 31b zu sehen.

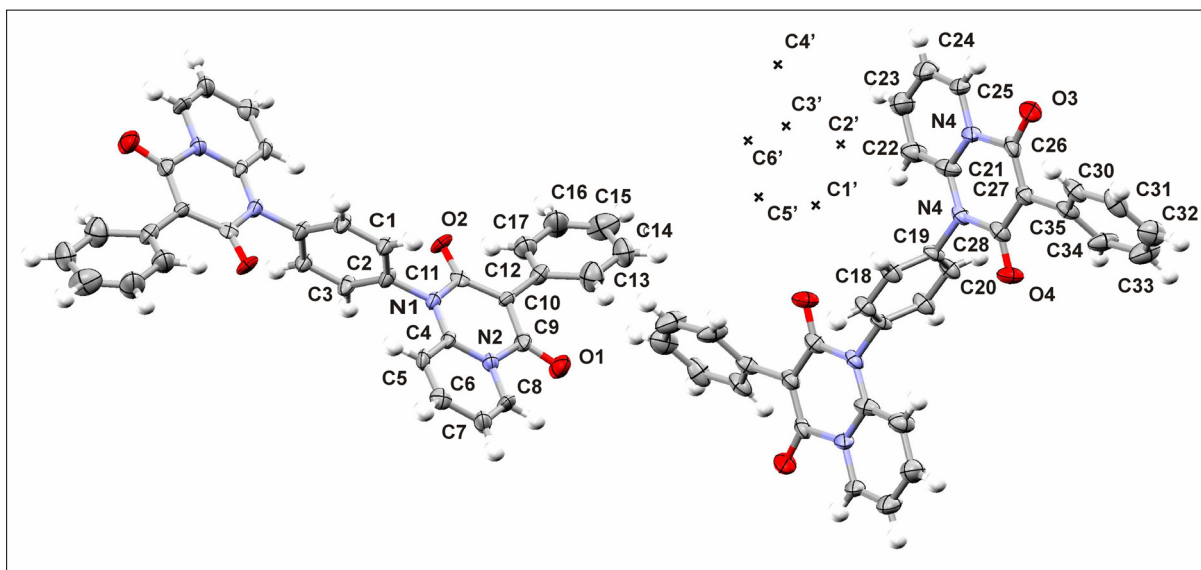


Abbildung 31a: Ellipsoid-Darstellung der Solvat-Struktur **15c**.

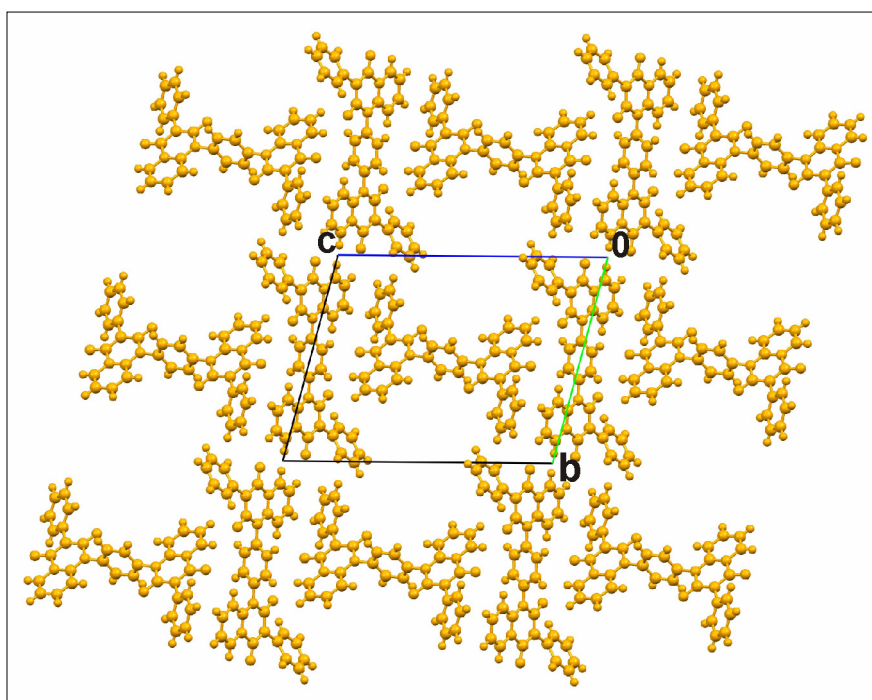


Abbildung 31b: Darstellung der Kanalstruktur von **15c**, Blickrichtung $[100]$; in den Kanälen befinden sich fehlgeordnete Lösungsmittelmoleküle (nicht gezeichnet).

Während der Verfeinerung wurden für alle drei Solvate die Positionen der Wasserstoffe aus den Differenz-Fourier-Synthese-Karten bestimmt. Alle Wasserstoffe wurden gefunden, aber dann geometrisch mit festgelegten Längen mit dem Reitermodell an die Kristallstruktur herangerechnet.

Bei allen Kristallstrukturen ist der verbrückende Phenylring fast um 90° gedreht. Dies verhindert offensichtlich eine dichtere Molekülpackung und könnte die Begründung sein, warum das Pigment-Molekül nur in Verbindung mit Lösungsmittel-Molekülen kristallisiert. In allen drei Strukturen zeigen die Bindungslängen, dass es sich um mesoionische Verbindungen handelt. Die positive Ladung ist über die Atome N1-C6-N5, die negative Ladung über die Atome O2-C2-C3-C4-O4 verteilt (s. Abbildung 32).

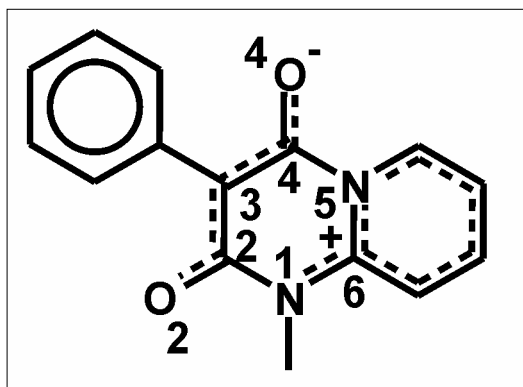


Abbildung 32: Darstellung der Ladungsverteilung im heterocyclischen Ring der Verbindung **15**.

Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen, die Kristallstruktur der solvatfreien mesoionischen Verbindung **15** zu bestimmen. Daher können Aussagen zum Fluoreszenz-Verhalten des mesoionischen Pigments nicht getroffen werden, d. h. die Frage, warum die Verbindung **15** im Festkörper fluoresziert, bleibt vorerst offen.

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E7 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.6 Azo-Pigmente auf β -Naphthol-Basis ^[E8]

4.6.1 Synthese und Azo-Hydrason-Tautomerie

Die Azo-Kupplung zur Herstellung von Azo-Pigmenten ist bekannt, seitdem Peter Griess (1858) die Diazotierung (siehe Abbildung 33a) entdeckte. Die Azo-Kupplung hat zahllose Anwendungen und ist eine in vielerlei Hinsicht, nicht nur zur Herstellung von Pigmenten, geschätzte und oft verwendete Reaktion.

Bei der Diazotierung werden ein meist aromatisches Amin und Natriumnitrit zusammen mit einer Säure zur Reaktion gebracht. Dabei entsteht als Intermediat unter Wasserabspaltung ein Nitrosyl-Kation, das dann mit dem Amin weiterreagiert. Das Nitroso-Kation lagert sich zur Isonitroso-Form um und gibt im sauren Milieu Wasser ab, sodass ein Diazonium-Kation entsteht. Dieses sehr reaktive Intermediat kann mit C,H-aciden Verbindungen, z. B. β -Naphtholen, Acetoacetyl-verbindungen oder Pyrazolonen gekuppelt werden. Das Produkt ist ein Azo-Pigment [330, 331]. Die Chemie der Azopigmente wird z. B. von Zollinger [332], Pütter et al. [333], Herbst und Hunger [334] und Chudgar [335] diskutiert.

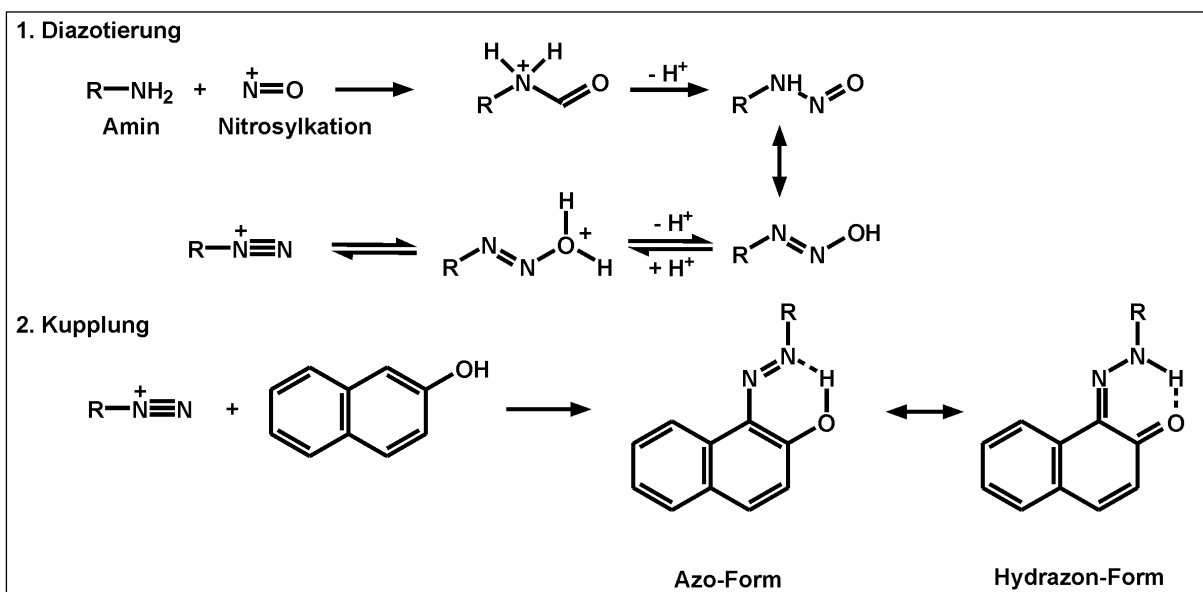


Abbildung 33a (nach [336]): Reaktionsschema einer Azo-Kupplung.

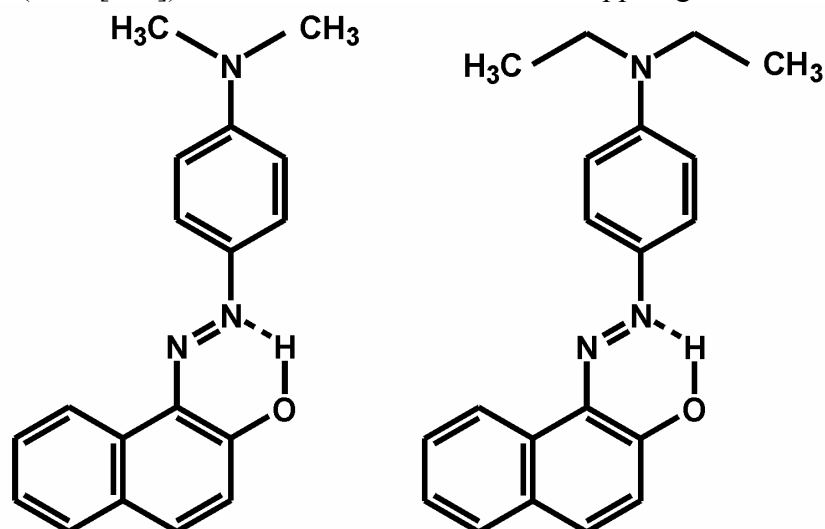


Abbildung 33b: Strukturformeln der Verbindungen 16 und 17.

Die Azo-Hydrazon-Tautomerie ist ein viel diskutiertes Phänomen bei Azo-Pigmenten. Azopigmente enthalten formal die Azogruppe (-N=N-). In vielen Lehrbüchern werden die Begriffe „Azo-Pigmente“ und „Azogruppe“ kommentarlos übernommen. Jedoch zeigt sich bei der Bestimmung der Kristallstrukturen, dass im Festkörper die azo-tautomere Form nur sehr selten auftritt (die exakte Position des Protons kann mithilfe von Elektronendichtekarten bestimmt werden). Die überwiegende Mehrheit der „Azo-Pigmente“ liegt im Festkörper in der hydrazon-tautomeren Form (-NH-N=) vor (z. B. die Benzimidazoln-Pigmente [E6] sowie das P.Y. 183, das P.Y. 191 [E4] und das P.Y. 213 [E5], die in dieser Arbeit diskutiert werden). Die Favorisierung der hydrazon-tautomeren Form kann damit erklärt werden, dass im Allgemeinen die C=N-Doppelbindung energetisch günstiger ist, als eine N=N-Doppelbindung. Bei β -Naphthol- und Naphthol-AS-Pigmenten führt die Bildung der hydrazon-tautomeren Form zu einer Veränderung der Aromatizität des Naphthalin-Fragmentes, jedoch hat diese Änderung kaum Einfluss auf die Energie der Verbindung. Bei Pigmenten, die Acetoacetyl- oder Pyrazolonverbindungen als Kupplungskomponenten haben, kommt hinzu, dass das Hydrazontautomer im Gegensatz zum Azotautomer planar ist, und Verbindungen, die eine planare Anordnung haben, können dichter gepackt werden; dies hat eine hohe Gitterenergie zur Folge.

Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Azo-Pigmente in der hydrazon-tautomeren Form vorliegen, sollten diese Pigmente nicht Azo-Pigmente, sondern Hydrazon-Pigmente genannt werden.

Trotzdem liegen manche Azo-Pigmente auf β -Naphthol-Basis tatsächlich im Festkörper wenigstens teilweise in der Azo-Form vor [337].

4.6.2 Synthesen, Eigenschaften und Verwendung

Die Verbindungen 1-[4-(Dimethylamino)-phenyldiazenyl]-2-naphthol (**16**) und 1-[4-(Diethylamino)-phenyldiazenyl]-2-naphthol (**17**) (siehe Abbildung 33b), die auf Basis von β -Naphthol hergestellt werden, findet man als Mischung aus azo- und hydrazon-tautomeren Formen [338, 339]. Beide Verbindungen zeichnen sich durch ihre rote Farbe aus, sind jedoch industriell nicht relevant, weil sie nicht gewünschte Pigmenteigenschaften besitzen; sie sind z. B. nicht genügend schwerlöslich in organischen Lösungsmittel. Daher ist es beispielsweise verhältnismäßig einfach, Einkristalle beider Verbindungen zu erhalten. Verbindung **16** konnte durch Diazotierung von 4-(Dimethylamino)anilin mit NaNO_3 und HCl und anschließender Kupplung auf β -Naphthol erhalten werden. Verbindung **17** wurde durch dieselbe Prozedur synthetisiert, nur dass als Kupplungsverbindung die Diethylamino-Verbindung verwendet wurde. Ebenfalls rote Kristalle wurden durch Lösen des Produktes in siedendem Aceton erhalten, das anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Die Kristalle von **16** und **17** wurden zur Einkristallstrukturanalyse verwendet.

4.6.3 Polymorphieuntersuchungen

Die Polymorphie spielte bei diesen Untersuchungen nur eine untergeordnete Rolle, aber die verschiedenen aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulver wurden zur Kontrolle mittels Röntgen-Pulverbeugung auf mögliche Polymorphe oder Pseudopolymorphe untersucht. Die Röntgen-Pulver-Beugungsexperimente wurden auf einem STOE-STADI-P-Pulver-Diffraktometer mit $\text{Cu-K}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.5406\text{\AA}$) in Transmissionsgeometrie durchgeführt. Für die Detektion wurde ein Image-Plate-PSD-Detektor verwendet. Die erhaltenen Röntgenpulverdiagramme wurden mit dem simulierten Röntgenpulverdiagramm der Einkristallstruktur verglichen. Bei den Röntgen-Pulverbeugungsexperimenten wurde nur die eine Kristallphase der Einkristalle gefunden.

4.6.4 Einkristallstrukturbestimmungen

Mit verschiedenen Kristallisationstechniken (z. B. Verdampfung und Umkristallisation) versucht, möglichst große Einkristalle der Verbindungen zu züchten. Das Ziel dabei war, die Technik so zu optimieren, um in einem zweiten Schritt die Kristallzucht mit den deuterierten Verbindungen durchführen zu können. Dafür sollten die Kristalle so groß gezüchtet werden, dass daran Neutronenbeugungsexperimente möglich wären. Mit der Neutronenbeugung sollten die exakten Positionen der Deuteronen bestimmt werden, um Rückschlüsse auf die Lage des Azo-Hydrazon-Gleichgewichts ziehen zu können. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellt sich jedoch heraus, dass die Deuterierung der Probe nicht notwendig war, denn die Positionen der Protonen konnten mithilfe der Einkristallstrukturanalyse und der Auswertung der Differenz-Elektronen-Dichtekarten ausreichend gut bestimmt werden.

Durch Lösen von **16** in siedendem Benzol und anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur konnten rote Kristalle erzeugt werden. Durch Lösen von **17** in siedendem Aceton, das anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, konnten rote Kristalle von **17** erhalten werden.

Die Kristalle beider Verbindungen wurden von Dr. Michael Bolte auf einem STOE-IPDS II-Einkristalldiffraktometer mit Mo-K α -Strahlung (graphit-monochromatisiert) bei 173K gemessen. Die Einkristallstrukturanalyse zeigte, dass es sich bei den Kristallen um die solvatfreien Kristallstrukturen der Verbindungen handelte. Für die Dimethylaminoverbindung wurde die monokline Raumgruppe $P2_1/n$ mit den Gitterparametern $a = 7.6443(6)$ Å, $b = 8.0127(6)$ Å, $c = 24.512(2)$ Å, $\beta = 98.640(6)^\circ$ und $Z = 4$ gefunden, für die Diethylamino-Verbindungen wurde ebenfalls eine monokline Raumgruppe ($C2/c$) mit dem Gitterparametern $a = 24.813(3)$ Å, $b = 10.7144(10)$ Å, $c = 13.8806(19)$ Å, $\beta = 114.150(9)^\circ$ und $Z = 8$ bestimmt. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit dem Programm *SHELXS97* und *SHELXL97* [313] durchgeführt. Die Positionen der Wasserstoffe wurden aus den Differenz-Fourier-Synthese-Karten bestimmt. Die Ellipsoid-Darstellungen sind in Abbildung 34 zu sehen.

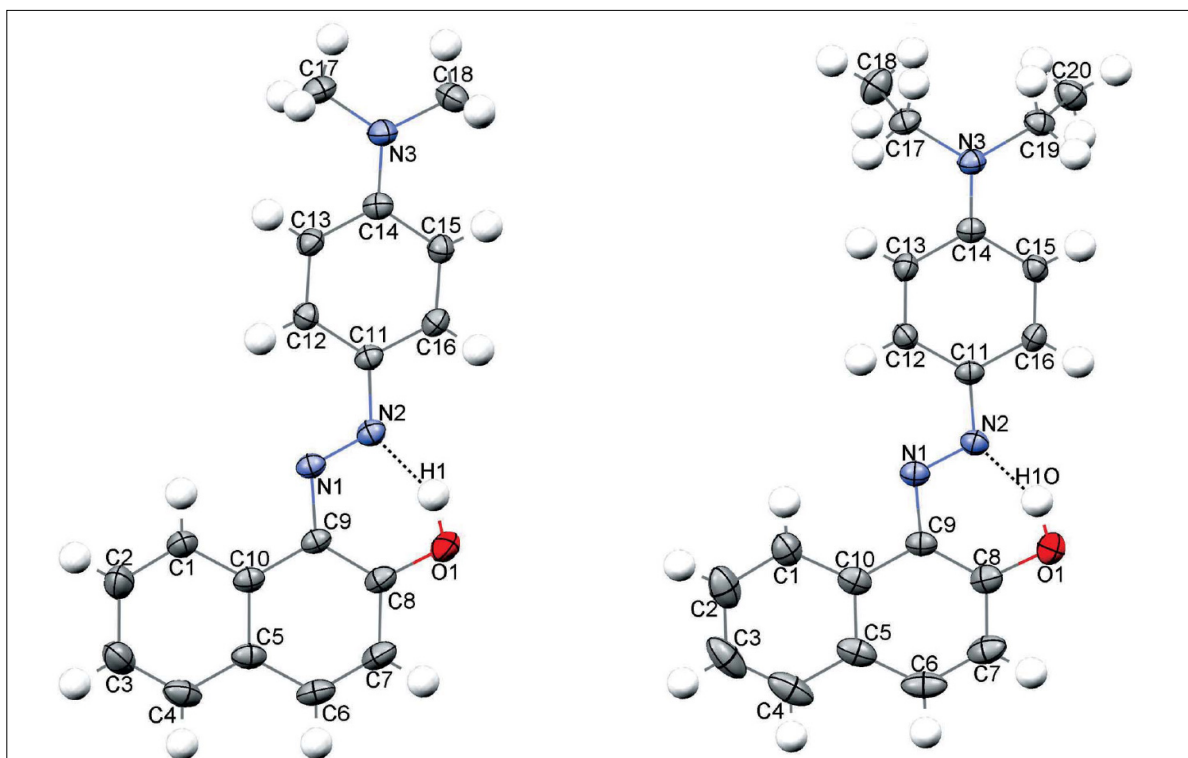


Abbildung 34: Ellipsoid-Darstellung der Verbindungen **16** (links) und **17** (rechts). Die Ellipsoide sind auf 50% der Wahrscheinlichkeiten eingezeichnet. Die Größe der Wasserstoffatome ist mit einem beliebigen Wert dargestellt.

Die beiden Kristallstrukturen sind nicht isotyp. Die Dimethylamino-Verbindung zeigt eine weitgehend planare Anordnung der Moleküle. Diese sind in Säulen in Richtung der [010]-Richtung ausgerichtet. Die Säulen sind antiparallel ausgerichtet und durch Inversionszentren verbunden. Die Kristallstruktur zeigt ein Fischgrätzmuster. Die Diethylamino-Verbindung zeigt ebenfalls eine hauptsächlich planare Anordnung. Die endständigen Methylgruppen der Diethylgruppen stehen jedoch fast 90° aus der Ebene heraus. Die Kristallstruktur zeigt Paare mit antiparallel angeordneten Molekülen, bei denen die endständigen Methylgruppen nach außen zeigen. Diese Molekül-Paare bilden Säulen in die [001]-Richtung und ordnen sich in einer Art von doppeltem Fischgrätzmuster an.

Die Elektronendichtekarten beider Verbindungen zeigen, dass im Festkörper hauptsächlich die azo-tautomeren Formen vorliegen (Abbildung 35). Dies ist in der Elektronendichtekarte daran zu sehen, dass sich deutlich mehr Elektronendichte (hier muss also ein Proton liegen) an dem Sauerstoff (O1) als am Stickstoff (N1) zeigt. Es zeigt aber auch wenig Elektronendichte am Stickstoff, was bedeutet, dass die Verbindungen keine ganz reinen Azo-Verbindungen sind, sondern auch geringe Anteile der hydrazon-tautomeren Form beinhalten.

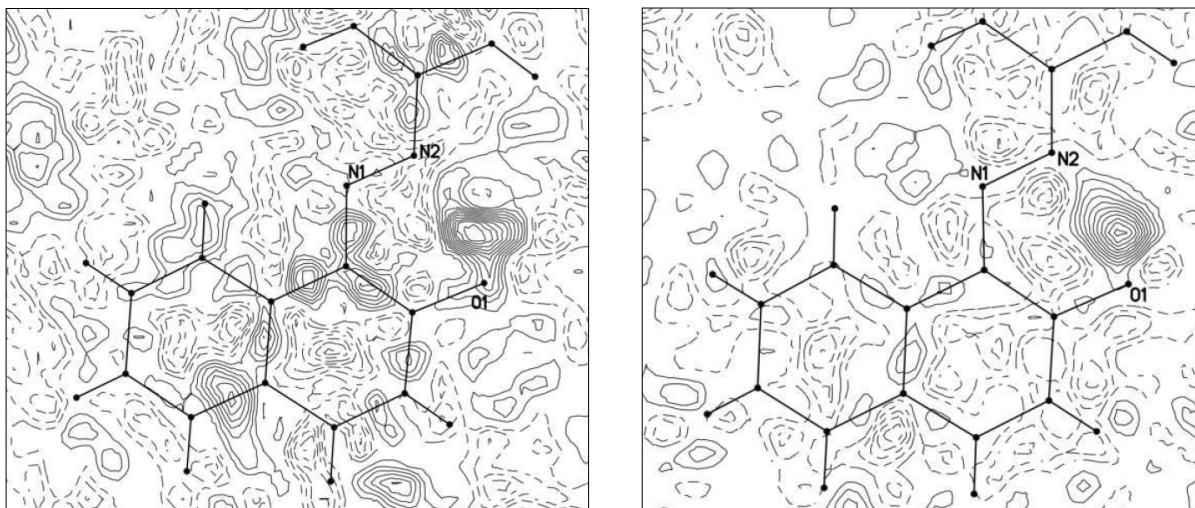


Abbildung 35: Elektronendichtekarten der Verbindungen **16** (links) und **17** (rechts)

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E8 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.7 Bis(acetoacetyl)-*p*-phenylendiamin (DAEP) ^[E9]

4.7.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung

Die Bis(acetoacet)arylid-Pigmente (Abbildung 36) sind eine kleine Klasse von Pigmenten, von der nur wenige Pigmente von industriellem Interesse sind [340]. Allerdings haben diese Pigmente exzellente Eigenschaften z. B. Farbstärke, Überlackierbarkeit, Licht- und Wetterbeständigkeit. Diese Bis(acetoacet)arylid-Pigmente zeigen Farbnuancen zwischen gelb und gelborange. Die Pigmente finden Verwendung bei der Einfärbung von Kunststoffen und in Maler- und Druckfarben. Die Hauptvertreter dieser Pigmentgruppe sind die Pigmente P.Y. 16, P.Y. 155 und P.Y. 198. Die Pigmente P.Y. 16 und P.Y. 198 haben als Kupplungskomponente die Verbindung 4,4'-bis(acetoacetyl)aminodiphenylen.

Die Basisverbindung für die Herstellung der DAEP-Pigmente ist die Verbindung Bis(acetoacetyl)-*p*-phenylendiamin (DAEP von Di(acetessig)-*p*-phenylendiamin). DAEP ist ein weißes Pulver. Dieses wird durch Synthese aus *p*-Phenylendiamin und zwei Teilen Diketen oder Acetessigester gewonnen. An den C,H-aciden Positionen der Acetoacetyl-Fragmente kann die Diazo-Komponente angreifen und sich das DAEP-Pigment z. B. P.Y. 155 (siehe Abbildung 36) bilden.

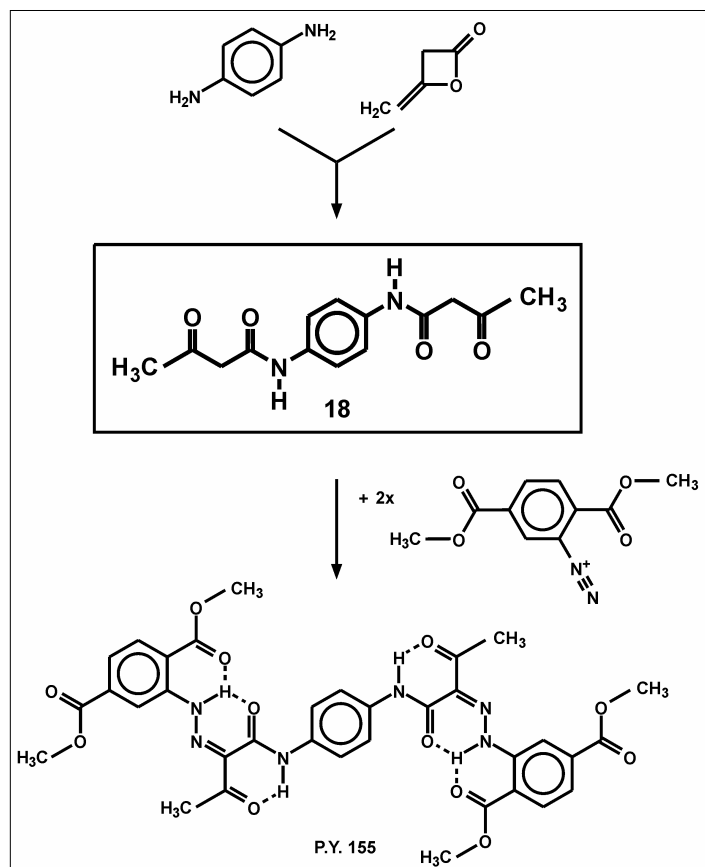


Abbildung 36: Synthese der Kupplungskomponente DAEP (**18**) und eines seiner Folgeprodukte (P.Y. 155).

4.7.2 Polymorphieuntersuchung

Für das DAEP wurde ein Polymorphiescreening durchgeführt. Als Ausgangssubstanz wurde das großtechnisch von der Firma Clariant hergestellte DAEP verwendet. Es wurden Experimente in verschiedensten gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, Alkoholen und Wasser durchgeführt. Hierbei wurde versucht, das DAEP mittels Umkristallisationen und Verdampfungsversuchen zu röntgenographisch messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich durch z. B. Suspensions-Finishes neue Kristallphasen zu finden.

Zunächst wurde ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STAPI-P-Diffraktometer mit Cu-K_α-Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern verglichen. Dabei wurden drei verschiedene Kristallphasen von **18** gefunden. Während der Polymorphensuche konnten Einkristalle erhalten werden. Dazu wurden 30 mg DAEP in 5 mL 1-Butanol suspendiert und auf 100°C erhitzt, abfiltriert und zu dem Filtrat 0.4 mL 1-Butanol hinzu gegeben. Nach einem Tag waren Kristallplättchen entstanden. Die Kristallstruktur der Einkristalle wurde mittels Einkristallstrukturanalyse bestimmt (s. Abschnitt 4.7.3). Die Einkristallstrukturbestimmung ergab, dass es sich bei den Kristallen um Dihydrat-Kristalle des DAEP handelte. Ein simuliertes Pulver der Einkristallstruktur wurde mit dem Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz verglichen und ergab, dass es sich bei der Ausgangssubstanz um eine Kristallmischung aus verschiedenen Phasen des DAEP handeln musste. Eine Thermogravimetrie-Differenz-Thermoanalyse zeigte bei ca. 70°C und 106°C einen Gewichtsverlust von insgesamt zwei Wassermolekülen der Verbindung. Daher wurde DAEP bei 70°C und 120°C getrocknet und es wurden erneut Pulverdiagramme

aufgenommen. Das Pulverdiagramm, der bei 120°C getrockneten Probe, zeigte, dass es sich um ein kristallines Pulver handelte. Dieses Röntgenpulverdiagramm wurde zur Strukturbestimmung (s. Abschnitt 4.7.4). Das Pulverdiagramm, der bei 70°C getrockneten Probe, zeigte eine Mischung aus dem Dihydrat und dem Anhydrat, außerdem konnten acht Reflexe gefunden werden, die zu der dritten Phase gehören, jedoch konnte deren Kristallstruktur, aufgrund der wenigen gefundenen bzw. der Phase zugehörigen Reflexe, nicht bestimmt werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass das von Clariant erhaltene Ausgangsmaterial aus einem Phasengemisch aus Anhydrat und Dihydrat besteht.

4.7.3 Einkristallstrukturbestimmung

Ein Einkristall des DAEP wurde von Dr. Jan Bats mit einem SIEMENS SMART 1K CCD Diffraktometer mit Mo-K α -Strahlung (graphit-monochromatisiert) bei 166K vermessen. Die Einkristallstrukturanalyse zeigte, dass es sich bei dem Kristall um das Dihydrat des DAEP (**18a**) handelt. Für **18a** wurde die triklinische Raumgruppe *P*-1 mit den Gitterparametern $a = 5.0116(1) \text{ \AA}$, $b = 5.2199(2) \text{ \AA}$, $c = 14.7803(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 88.396(1)^\circ$, $\beta = 80.250(1)^\circ$, $\gamma = 81.439(1)^\circ$ bestimmt. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit dem Programm *SHELXS97* und *SHELXL97* [313] durchgeführt. Die Positionen der Wasserstoffe wurden aus der Differenz-Fourier-Synthese-Karte bestimmt und mit isotropen thermischen Parametern verfeinert. Die Kristallstruktur zeigt, dass die Phenylen-Ringe des Hydrats **18a** auf Inversionszentren liegen. Die Acetoacetylamo-Fragmente sind nicht planar. Die CO-NH-Fragmente bilden intermolekulare Wasserstoffbrücken zu den Wassermolekülen, die Brücken zu den benachbarten DAEP-Molekülen bilden. Es bildet sich ein 2-dimensionales Netzwerk parallel zur (001)-Ebene aus. Eine Ellipsoid-Darstellung von **18a** ist in Abbildung 37a und eine Darstellung der Kristallpackung in Abbildung 37b zu sehen.

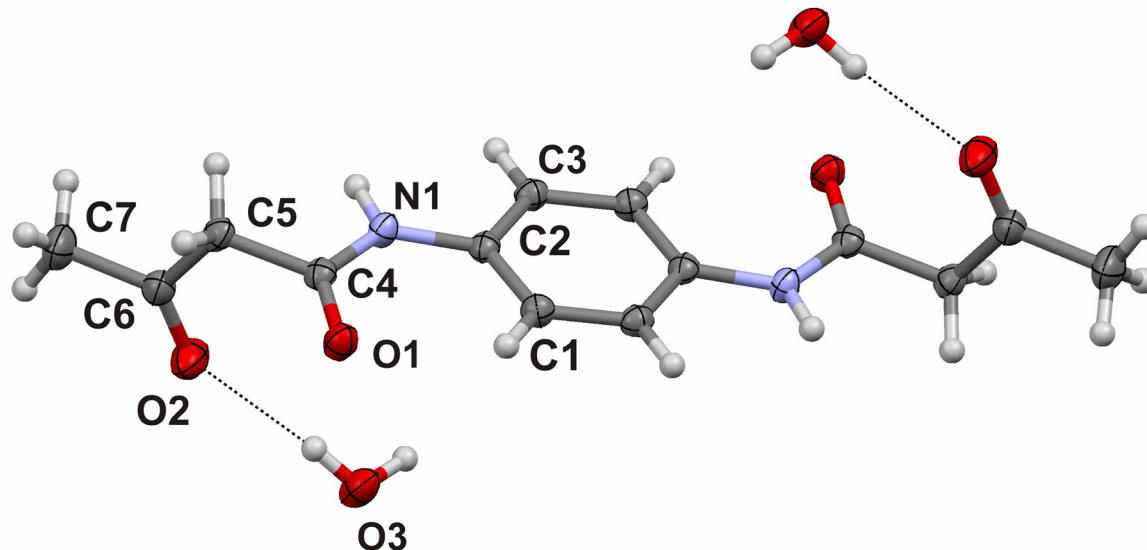


Abbildung 37a: Ellipsoid-Darstellung von **18a**. Die Ellipsoide sind auf 50% der Wahrscheinlichkeiten gezeichnet.

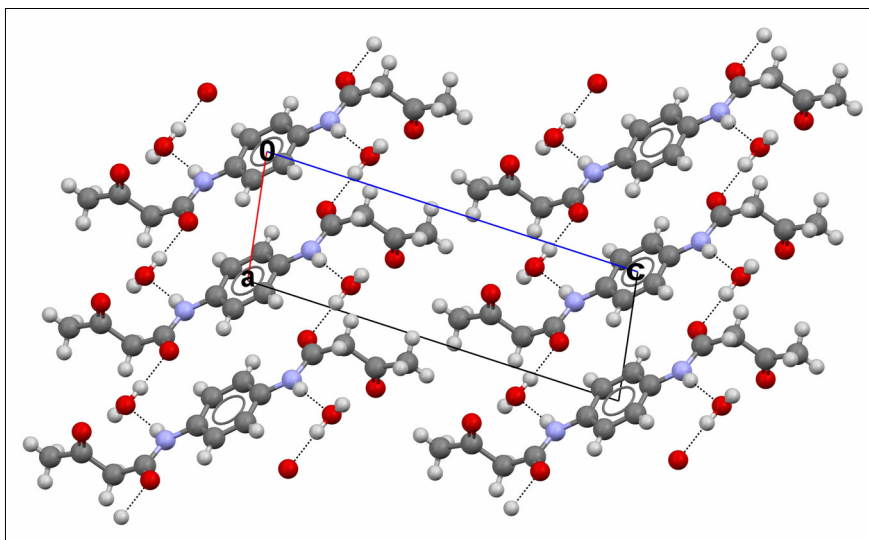


Abbildung 37b: Darstellung der Packung von **18a**. Blickrichtung [010]. Die Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linie eingezeichnet.

4.7.4 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

Während der Polymorphensuche wurde das Ausgangsprodukt bei 120°C getrocknet. Das daraus resultierende Pulver wurde mit röntgen-pulverdiffraktometrischen Methoden vermessen. Beim Vergleich mit der Ausgangsphase zeigte sich, dass die Reflexe der neuen Phase mit dem Reflexlagen des Pulvers der Ausgangssubstanz übereinstimmten, allerdings beinhaltete das Röntgen-Pulverdiffraktogramm der Ausgangssubstanz sehr viel mehr Reflexe. Daraus folgte, dass die Ausgangssubstanz eine Mischung aus dieser und anderen Phasen sein musste. Aus TG-DTA-Experimenten konnte bestimmt werden, dass aus der Ausgangssubstanz bis 120°C zwei Wassermoleküle entweichen. Das ließ die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei der getrockneten Probe dabei um das Anhydrat des DAEP (**18**) handelt, für das es nicht gelungen war, Einkristalle zu züchten. Die XRPD-Messungen zeigten, dass es sich um ein gut kristallines Pulver handelte. Daher wurde die Kristallstruktur aus den Röntgenpulverdaten bestimmt. Dazu wurde das Pulver erneut auf einem STOE-STADI-P-Pulverdiffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und linearem ortsempfindlichen Detektor vermessen. Dieses Röntgen-pulverdiagramm wurde zur Bestimmung der Struktur verwendet. Zunächst wurde dazu der Untergrund korrigiert und die Reflexe für die Indizierung ausgewählt. Die Indizierung wurde mit dem Programm *DICVOL91* durchgeführt. Die mögliche Raumgruppe der erhaltenen Zelle wurde bestimmt. Mit dem Programm *DASH* wurde mit *simulated-annealing*-Rechnungen die Kristallstruktur gelöst und mit *TOPAS* mit der Rietveld-Methode verfeinert.

Für die Kristallstruktur von **18** wurde die Raumgruppe $P2_1/c$ mit den Gitterparametern $a = 16.9749(5)$ Å, $b = 4.8648(1)$ Å, $c = 8.5372(2)$ Å, $\beta = 93.3962(24)^\circ$ bestimmt. Die Kristallstruktur **18** zeigt, dass auch hier die Phenylringe auf speziellen Lagen liegen. Die Acetoacetylamo-Fragmente sind ebenfalls in planar. Die CO-NH-Gruppen bilden vier intermolekulare Wasserstoffbrücken zu den benachbarten Molekülen und bilden Schichten in (001)-Richtung. Die endständigen CO-CH $_3$ -Gruppen an beiden Acetoacetylamo-Fragmenten bilden nur schwache van-der-Waals-Wechselwirkungen aus. Wenn man die Protonen (aufgrund ihrer geringen Streukraft) nicht berücksichtigt, kann man zunächst nicht bestimmen, an welcher Position sich der Kohlenstoff oder der Sauerstoff befindet, also ob z. B. der C-C-C-O-Torsionswinkel 0° oder 180° beträgt. Daher wurden dispersions-korrigierte Dichte-Funktional-Rechnungen (DFT) durchgeführt. Für die Rechnungen wurden alle Werte für Gitterparameter und Atompositionen, der mit der Rietveld-Methode bestimmt wurden,

verwendet. Die Ergebnisse dieser DFT-Rechnungen wurden mit den Ergebnissen aus der Rietveld-Methode verglichen. Für den Fall, dass das CO-CH₃-Fragment die falsche Orientierung hat, sollte sich das Fragment um 180° drehen oder die Struktur würde deutlich verzerrt werden. Für das DAEP ergab sich, dass die berechnete Kristallstruktur aus der Rietveld-Verfeinerung mit der aus den DFT-Rechnungen praktisch identisch war, d. h. durch die Verfeinerung war schon die richtige Kristallstruktur gefunden worden. Allerdings verkleinerte sich die Zelle durch die DFT-Rechnungen. Diese Methode könnte in Zukunft zur Kontrolle von Kristallstrukturen, die end-ständige CO-CH₃-Gruppen beinhalten, verwendet werden.

Eine Darstellung der Kristallstruktur von **18** mit dem Wasserstoffbrückenmuster ist in Abbildung 38 zu sehen.

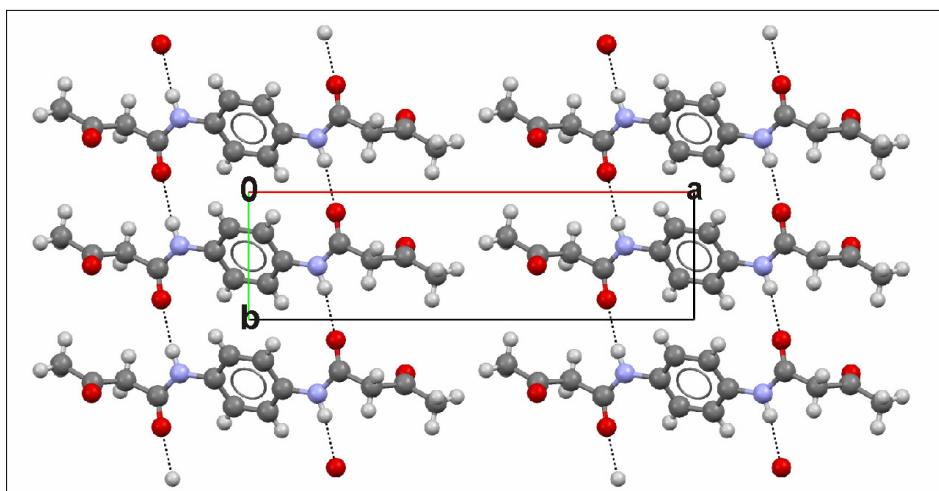


Abbildung 38: Packungsbild von **18**; Blickrichtung [001]. Die Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien dargestellt.

Der Rietveld-Plot von **18** ist in Abbildung 39 dargestellt.

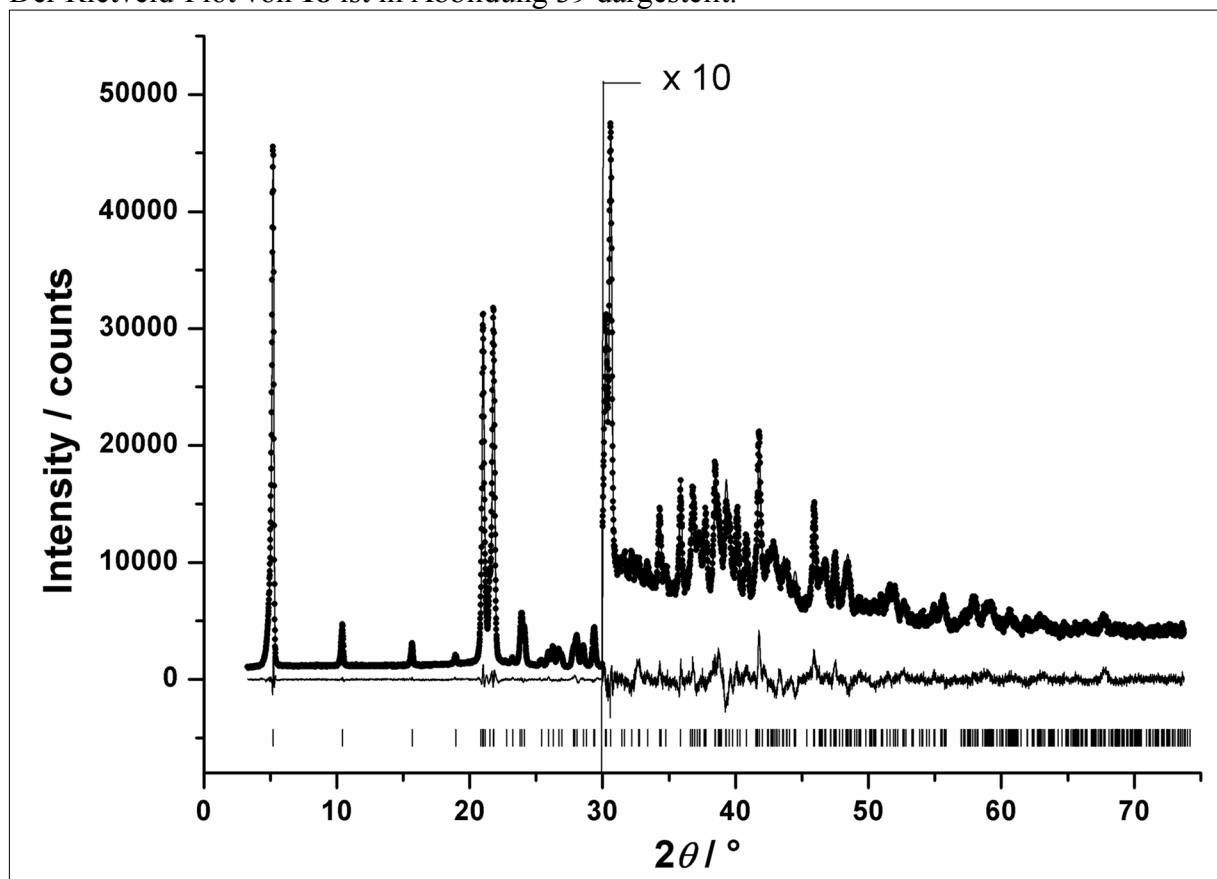


Abbildung 39: Rietveld-Plot von **18**. Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem Röntgenpulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Linie, die Differenzkurve als Linie unter der Kurve dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E9 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.8 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolon (Acetolon)

4.8.1 Allgemeines, Synthese, Eigenschaften und Verwendung

Die Gruppe der Benzimidazolon-Pigmente (s. Abschnitt 4.4.1) beinhaltet einige wichtige industriell-produzierten Pigmente, wie z. B. Pigment Yellow 151 und Pigment Yellow 154, die in den 1970er Jahren entwickelt worden sind. Alle diese Pigmente basieren auf einer Grundverbindung, dem 5-Aminobenzimidazolon. Gelbe Benzimidazolonazopigmente basieren auf dem Derivat 5-Acetoacetylaminobenzimidazolon (**19**, Acetolon, s. Abbildung 40). Die Azokupplung erfolgt dabei auf die C₄H-aciden Position des Acetoacetyl-Fragments. Pigmente sollen per se schwerlöslich sein, damit sie in ihrem Anwendungsmedium nicht gelöst werden können. Will man die Löslichkeit einer Substanz verringern, so empfiehlt es sich [341], Substituenten wie lange Alkyl-, Alkoxy-, Alkylamino- oder Sulfonsäuregruppen zu vermeiden und anstelle derer Amid-Gruppen oder heterocyclische Fünf- oder Sechsering in eine Verbindung zu integrieren, um beispielsweise auch die Migration einer Verbindung aus dessen Anwendungsmedium zu verschlechtern. Dementsprechend ist auch Acetolon in vielen

üblichen Lösungsmitteln schlecht löslich. Das ist vermutlich die Begründung, warum für das Acetolon noch keine Kristalle, die ausreichend groß für die Einkristallstrukturanalyse sind, gezüchtet werden konnten.

Zur Herstellung der Verbindung **19** wird 5-Aminobenzimidazolone mit Diketen umgesetzt (s. Abbildung 40). Das Acetolon entsteht in einem Schritt und man erhält ein weißes, mäßig kristallines Pulver.

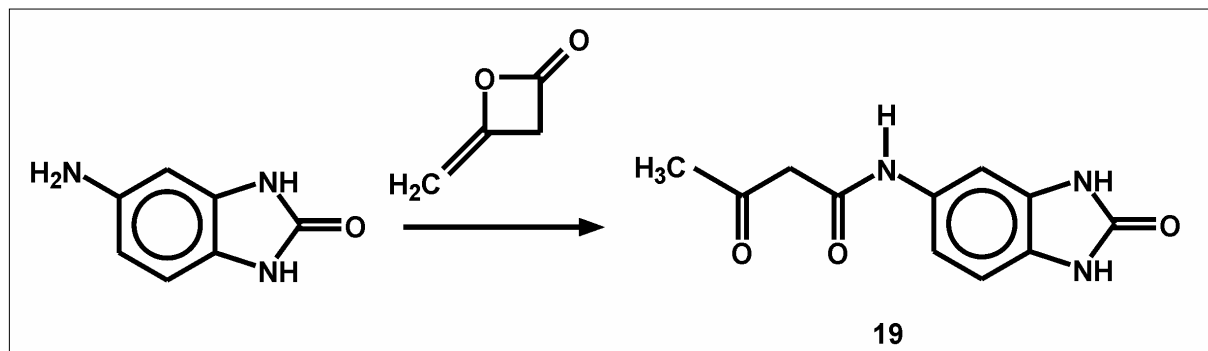


Abbildung 40: Synthese des 5-Acetoacetyl-Aminobenzimidazolone aus Diketen.

Die Schwerlöslichkeit vieler Benzimidazolone-Pigmente, und auch das Acetolon selbst, erklärt sich dadurch, dass die Verbindungen an sechs Positionen Wasserstoffbrücken ausbilden und damit ein struktur-stabilisierendes, inter- und intramolekulares Netzwerk aufbauen können. Speziell die intermolekularen Wasserstoffbrücken sind von Bedeutung; so können sich beispielsweise die Imidazolone zu 8- oder 16-gliedrigen Ringen über Wasserstoffbrücken verbinden. Dies findet man auch bei einigen Benzimidazolone-Pigmenten [E6] und es ist eine Begründung für die hohe Stabilität dieser Verbindungsklasse.

4.8.2 Polymorphieuntersuchung

Für **19** wurde ein Polymorphiescreening durchgeführt. Es wurde darin versucht, Einkristalle der solvat-freien Verbindung zu erzeugen bzw. ein Pulver mit verbesserter Kristallinität herzustellen. Darüber hinaus wurde versucht, neue Kristallphasen der Verbindung zu finden. Als Ausgangssubstanz wurde das technisch von der Firma Clariant hergestellte Acetolon (leicht graues Pulver) verwendet. Während des Polymorphiescreenings wurden Umkristallisations-, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuche, sowie Suspensionsfinishes in gängigen protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, 1,2,4-Trichlorbenzol, H₂O, Estern, Alkoholen und Ethern durchgeführt.

Für die Phasenanalyse wurde zunächst ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K_α-Strahlung und Image-Plate-Detektor (IPPSD) in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern bzw. den daraus gemessenen Röntgenpulverdiagrammen verglichen. Insgesamt wurden 80 Kristallisationsversuche durchgeführt. Zur Messung wurden die Pulver zwischen zwei Polyacetat-Folien präpariert und gemessen. Die Messung der meisten Pulver (inkl. der Ausgangssubstanz) zeigte, dass es hauptsächlich um kristalline bis teilkristalline Pulver handelte. Das best-kristalline Röntgenpulverdiagramm wurde für die Struktur-bestimmung aus Röntgenpulverdaten verwendet (s. Abschnitt 4.8.3).

Das best-kristalline Pulver konnte durch Gasdiffusionsexperimente hergestellt werden. Dazu wurden 50mg von **19** in 1 mL DMSO bei Raumtemperatur gelöst. Das Reaktionsgefäß mit der Lösung wurde in ein größeres Gefäß gestellt und neben das kleinere Gefäß mit der Lösung 1 mL H₂O gegeben. Das größere Gefäß wurde zur Kristallisation verschlossen. Nach

wenigen Tagen bildeten sich sehr dünne, farblose Nadeln (Kristalle konnten auch durch Gasdiffusion mit 1 mL DMSO und 5 mL H₂O erhalten werden).

Allerdings waren die erhaltenen Kristalle für *in-house*-Messmethoden nicht groß genug. Daher wurden die Kristalle gemörsert und mit Röntgen-Pulvermethoden vermessen. Es wurde beobachtet, dass die Pulver, obwohl sie intensiv gemörsert worden waren, starke Vorzugsorientierung zeigten.

Für die Strukturbestimmung aus Pulverdaten wurde das beste Pulver mit einem STOE-STADI-P-Pulverdiffraktometer gemessen. Die Detektion wurde mit einem linearen ortsempfindlichen Detektor durchgeführt.

4.8.3 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

Für die Probe, die durch Gasdiffusion aus DMSO/H₂O hergestellt wurde, zeigt das DSC, dass das Pulver kein Lösungsmittel beinhaltet. Daher wurde die solvatfreie Kristallstruktur des Acetolons aus dem Röntgenpulverdiagramm bestimmt. Zunächst wurde für das zuvor gemessene Röntgendiffraktogramm der Untergrund korrigiert und Reflexe für die Indizierung ausgewählt. Die Indizierung wurde mit den Programmen *DICVOL04* und *McMaille v.4* durchgeführt. Die mögliche Raumgruppe der erhaltenen Zelle wurde bestimmt. Es wurde eine triklinische Zelle gefunden. Da man für Imidazolone oft Dimere findet, konnte man davon ausgehen, dass die Raumgruppe *P*-1 ist. Durch Volumenabschätzung [215] konnte die Anzahl der in einer Elementarzelle enthaltenen Moleküle auf zwei bestimmt werden. Mit dem Programm *DASH* wurde mit *simulated-annealing*-Rechnungen die Kristallstruktur gelöst. Dafür wurde als Startgeometrie ein Molekül verwendet, das auf Basis der in der CSD enthaltenen Kristallstrukturinformation für typische Bindungslängen und -winkel konstruiert worden ist. Mit der Rietveld-Methode wurde die Struktur verfeinert. Dafür wurde das Programm *TOPAS* verwendet.

Bei der Strukturlösung trat ein Problem: Das Acetoacetylfragment des Acetolons ist relativ flexibel. Beim ersten Versuch der Strukturlösung wurden nur 10 *simulated-annealing*-Läufe durchgeführt. Die Ergebnisse sowohl der Strukturlösung als auch der Strukturverfeinerung waren passabel und die erhaltene Struktur schien sinnvoll zu sein (abgesehen von der sehr starken Vorzugsorientierung trotz intensiven Mörserns). Jedoch war diese Kristallstruktur nicht korrekt. Das Programm *DASH* kann beim Strukturlösen kaum zwischen einer C=O- und einer C-CH₃-Gruppe unterscheiden, da der Kohlenstoff und der Sauerstoff ein ähnliches Atomvolumen haben und eine ähnliche Streukraft besitzen. In dem Fall, dass eine C(=O)-CH₃-Gruppe nicht z. B. durch eine Wasserstoffbrückenbindung in eine bestimmte Richtung gezwungen wird, kann in die Strukturlösung die C(=O)-CH₃-Gruppe in die falsche Richtung stehen. In dem speziellen Fall von **19** war diese Gruppe um 180° gedreht. Für dieses spezielle Problem gibt es verschiedene Problemlösungsstrategien. Zum einen kann man mehr *simulated-annealing*-Runs laufen lassen, die richtige Kristallstruktur konnte damit tatsächlich gefunden werden. Zum anderen können bei der Rietveld-Verfeinerung die beiden fraglichen Geometrien getestet werden, diejenige mit den besseren Fehlerwerten ist mit großer Sicherheit auch die richtige Kristallstruktur.

Eine dritte Möglichkeit wurde für den Fall des Acetolons verwendet. Mit dispersionskorrigierten Dichte-Funktional-Theorie-Rechnungen [81] wurden die beiden möglichen Kristallstrukturen nachoptimiert und mit der verfeinerten Struktur verglichen. Stimmen diese gut überein, so ist die durch *simulated-annealing* ermittelte Kristallstruktur korrekt; andernfalls kommt es zu größeren Abweichungen.

Die zweite und dritte Methode können für den Fall, dass mehr als nur ein C(=O)-CH₃-Fragment im Molekül vorhanden ist, recht aufwendig werden. Unabhängig davon kann die letztgenannte Methode zusätzlich zur Validierung (wie hier angewendet) jeder organischen Kristallstruktur, die aus dem Pulverdiagramm bestimmt wurde, verwendet werden.

Für die Kristallstruktur von **19** wurde die triklin Raumgruppe *P*-1 mit den Gitterparametern $a = 23.1720(12) \text{ \AA}$, $b = 5.02384(20) \text{ \AA}$, $c = 4.80194(17) \text{ \AA}$, $\alpha = 84.0819(21)^\circ$, $\beta = 92.1469(27)^\circ$, $\gamma = 93.7223(34)^\circ$ mit $Z = 2$ bestimmt. Die Kristallstruktur zeigt, dass sich zwischen den Imidazolone-Gruppen der Benzimidazolone-Fragmente wie erwartet 8-gliedrige Ringe bilden. Die Imidazolone bilden diese Ringe in beide Richtungen aus, wodurch eine ebene Kette entsteht (Abbildung 41). Die Benzimidazolonefragmente sind praktisch planar, nur die Acetoacetylamin-Fragmente sind aus der Molekülebene herausgedreht. Die Amid-Gruppe ist so angeordnet, dass sie zu den nächstgelegenen Molekülebenen Wasserstoffbrücken ausbildet. Die Verbindung **19** bildet insgesamt sechs intermolekulare Wasserstoffbrücken aus. Diese Anordnung ist vermutlich auch die Begründung für die Schwerlöslichkeit der Verbindung. Eine Darstellung der Ketten und des Wasserstoffbrückenmusters ist in Abbildung 41 zu sehen.

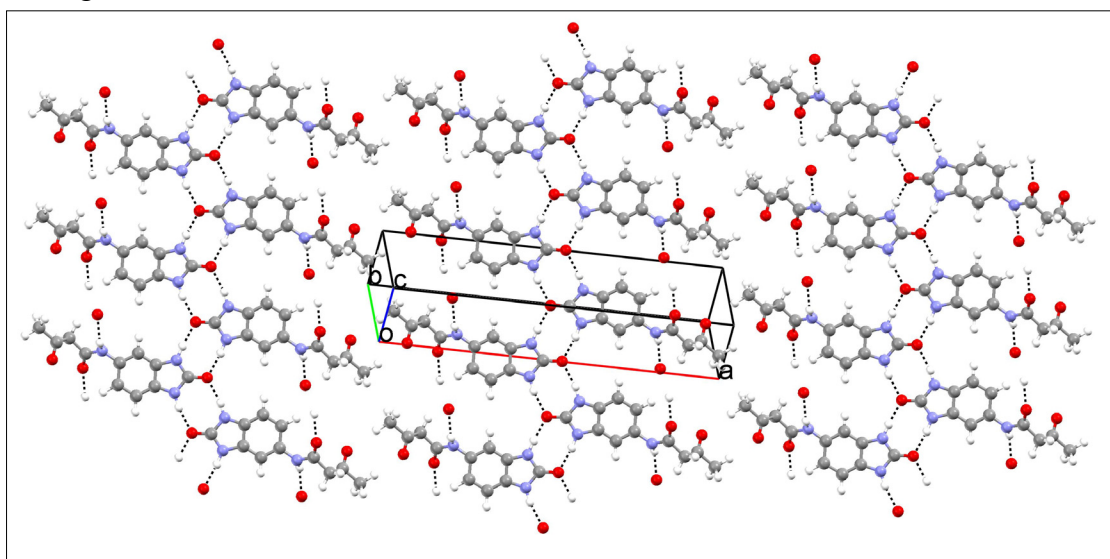


Abbildung 41: Darstellung der Kristallstruktur des Acetolons. Die Wasserstoffbrücken sind als gestrichelte Linien eingezeichnet.

Eine Darstellung des Rietveld-Plots der Kristallstruktur von Acetolon zeigt Abbildung 42.

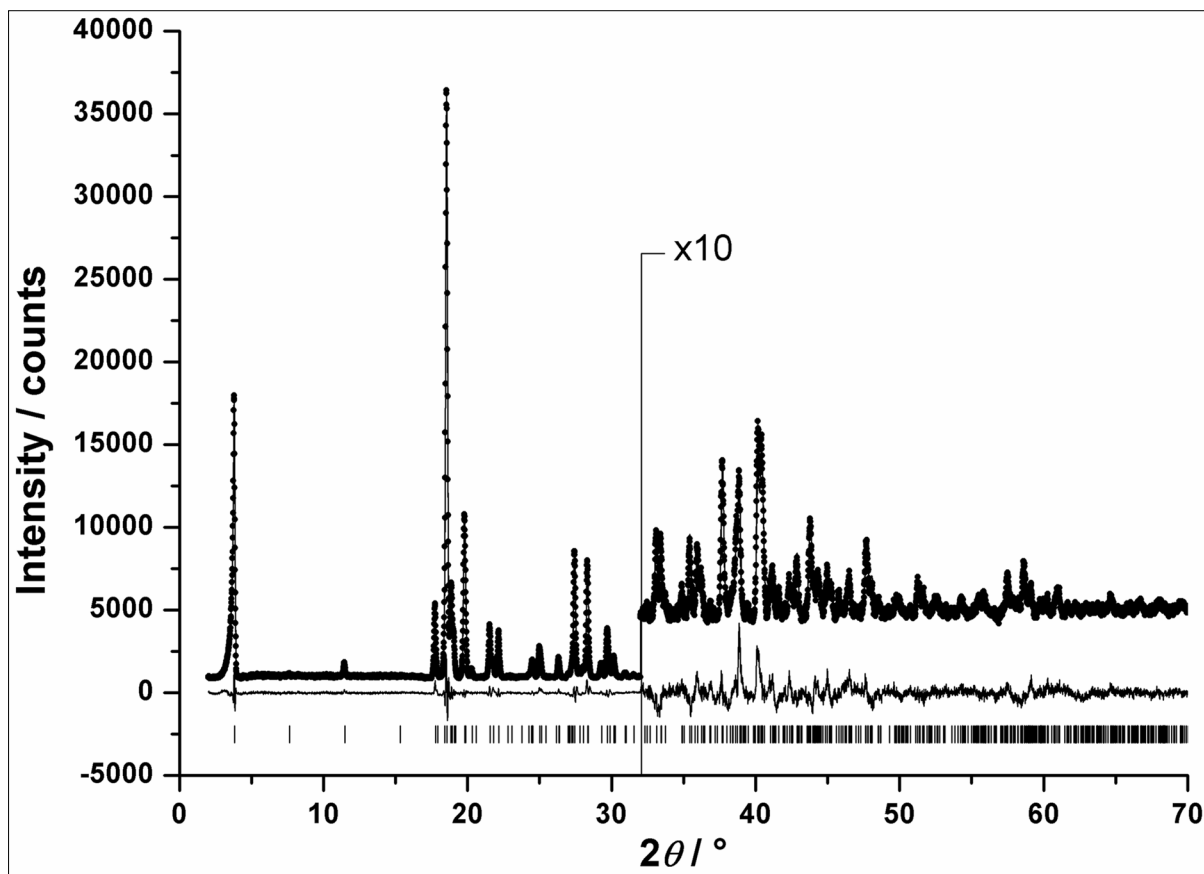


Abbildung 42: Rietveld-Plot des Acetolons. Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem Röntgenpulverdiagramm. Die experimentellen Datenpunkte sind als Punkte, die berechneten als Linie, die Differenzkurve als Linie unter dem Profil dargestellt. Die Reflexpositionen sind als vertikale Striche unter der Differenzkurve gezeigt.

4.9 Piperazinium-Esomeprazolol ^[E10]

4.9.1 Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung

Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung ist eine in der westlichen Welt häufig auftretende Erkrankung, die durch Stress, spezielle Essgewohnheiten, Übergewicht oder auch das Rauchen hervorgerufen wird. Die Symptome dieser Erkrankung sind beispielsweise Sodbrennen oder saures Aufstoßen. In der Folge kommt es oft zur Ösophagitis oder in späteren Stadien zur Bildung von Magen- oder Zwölffingerdarm-Geschwüren, sowie zur Verätzung des Magenpförtners, die zu Schluck- und Oberbauchbeschwerden führen können. Die Mechanismen zur Bildung von Magensäure oder im Erkrankungsfall Überproduktion ist recht gut verstanden. So wirken PGE₂-, Somatostatin- und H₂-Rezeptoren auf die Bildung von cAMP, CCK₂- und M₃-Rezeptoren. Die Anwesenheit von cAMP und Ca²⁺ bewirkt die Aktivierung der H⁺/K⁺-ATPase und damit die Ausschüttung von Protonen in das Canaliculus-Lumen des Magens. Für die Blockade der H⁺/K⁺-ATPase gibt es verschiedene Ansätze, so wirken Gastrin- oder Acetylcholin-Antagonisten auf die Unterdrückung der Bildung eines Ca²⁺-Komplexes. Die Bildung von cAMP kann man durch die Gabe von Antihistaminika, sowie der Hemmung des PGE₂-Rezeptors und des Somatostatin-Rezeptors erreichen [342-345]. Der Nachteil bei diesen therapeutischen Ansätzen ist, dass immer nur Teilbereiche in der Bildung von Magensäure blockiert werden, d. h. die Produktion von Magensäure wird nicht vollständig unterbrochen. Ein neuerer Ansatz der seit Anfang der 1990er Jahre verfolgt

wird, lag in der Verwendung von Prazolen, die aus der Behandlung von Tuberkulose schon bekannt waren [346]. Das Ziel war die H^+/K^+ -ATPase direkt zu blockieren. Man synthetisierte eine ganze Reihe an Benzimidazolanaloga, z. B. Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol, die derzeit als Medikamente zur Protonenpumpenhemmung eingesetzt werden. Das derzeit beste Medikament gegen die Refluxkrankheit ist Omeprazol (s. Abbildung 43; Piperazinium-Esomeprazol, **20**), das seit 1988 auf dem Markt ist. Zunächst wurde ein racemisches Gemisch aus R(+)- und S(-)-Omeprazol eingesetzt. Durch Studien wurde jedoch festgestellt, dass das R(+)-Isomer keine physiologische Wirksamkeit besitzt. Das S(-)-Omeprazol ist also der eigentliche Wirkstoff, der neben Kopfschmerzen, Durchfall, Bauchschmerzen, Brechreiz/Erbrechen nur geringe Nebenwirkung aufweist und daher sehr gut verträglich ist.

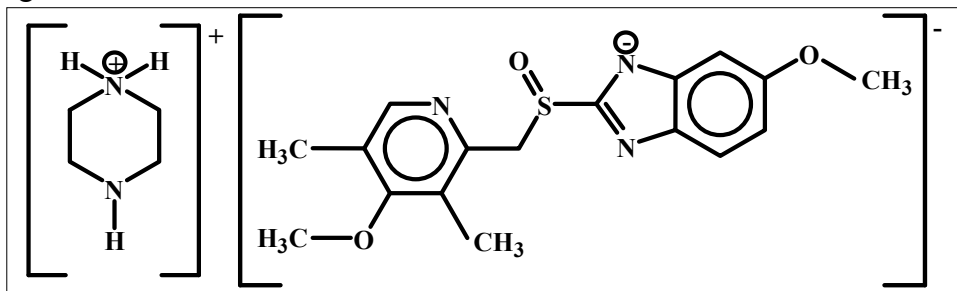


Abbildung 43: Strukturformel des Piperazinium-Esomeprazolates (**20**).

S-Omeprazol, auch Esomeprazol genannt, ist ein „Prodrug“, das, nachdem es vom Dünndarm resorbiert ist, in den Belegzellen des Magens metabolisiert wird. Dabei wird Esomeprazol protoniert und dann zu einer Sulfensäure umgewandelt. Durch Wasserabspaltung entsteht ein zyklisches Sulfenamid, welches an die H^+/K^+ -ATPase binden kann und diese damit blockiert. Esomeprazol wird aus dem racemischen Gemisch, z. B. durch Enantiomeren-Trennung mit BINOL, gewonnen. Die Kristallstruktur des Esomeprazols ist bekannt. Inzwischen ist man dazu übergegangen, nicht nur verschiedene Derivate, sondern auch deren Salze zu synthetisieren. Eine Neuentwicklung der Firma ratiopharm ist das Piperazinium-Esomeprazol (**20**). Von Salzen des Esomeprazol gibt es noch keine bekannten Kristallstrukturen und die Kenntnis der Kristallstruktur dieser Verbindungen ist daher von großem Interesse. Die hier vorgestellte Struktur ist ein Solvat des Piperazinium-Salzes des Esomeprazol. Darüber hinaus wurden vier weitere Kristallphasen der Verbindung während einer Polymorphieuntersuchung gefunden und charakterisiert.

4.9.2 Polymorphieuntersuchung

Für die Verbindung **20** wurde ein Polymorphiescreening durchgeführt. Dabei wurde versucht, Einkristalle der Verbindung zu erzeugen. Ebenso wurde versucht, neue Kristallphasen zu finden mit dem Ziel, dass diese möglicherweise eine größere Wirksamkeit bzw. verbesserte Eigenschaften gegenüber den auf dem Markt befindlichen Formen haben. Es wurden dazu 50 Experimente in verschiedensten gängigen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Estern, Ethern, Säuren und Laugen durchgeführt. Hierbei wurde versucht, **20** mittels Umkristallisation, Gasdiffusions- und Überschichtungsexperimenten zu messbar großen Einkristallen zu kristallisieren. Während der Experimente wurden Einkristalle durch ein Gasdiffusionsexperiment mit Toluol und Diethylether (als Antisolvent) erhalten. Die Struktur des Toluol-Solvates wurde mit Einkristallstrukturanalyse bestimmt (s. Abschnitt 4.9.3). Für alle während der Kristallisationsexperimente erhaltenen Pulver wurde mit einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit $Cu-K_{\alpha}$ -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission ein Röntgenpulverdiagramm aufgenommen und mit dem Röntgenpulverdiagramm der Ausgangs-

substanz verglichen. Neben der Phase der Ausgangssubstanz (Phase A) wurden zwei weitere Kristallphasen und eine amorphe Phase erhalten. Die Phase B konnte aus einer Suspension von 50 mg von **20** mit 4 mL Ethylacetat erhalten werden. Die Mischung wurde für fünf Minuten auf 70°C erhitzt und dann im verschlossenen Reaktionsgefäß für 24 Stunden stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel bei geöffnetem Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur verdampft. Um die Phase C zu erzeugen, wurden 50 mg von **20** in 2 mL 2-Ethyl-1-Hexanol auf 100°C erhitzt, das Reaktionsgefäß direkt verschlossen und 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Kristallisation stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel bei 100°C im Trockenschrank verdampft. Um die amorphe Phase zu erhalten, wurde 50 mg der Ausgangssubstanz in 3 mL Ethanol (techn.) gelöst und auf 70°C erwärmt, das Reaktionsgefäß verschlossen und für 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgefäß geöffnet und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur verdampft. Ein Vergleich der fünf verschiedenen gefundenen Phasen ist in Abbildung 44 zu sehen.

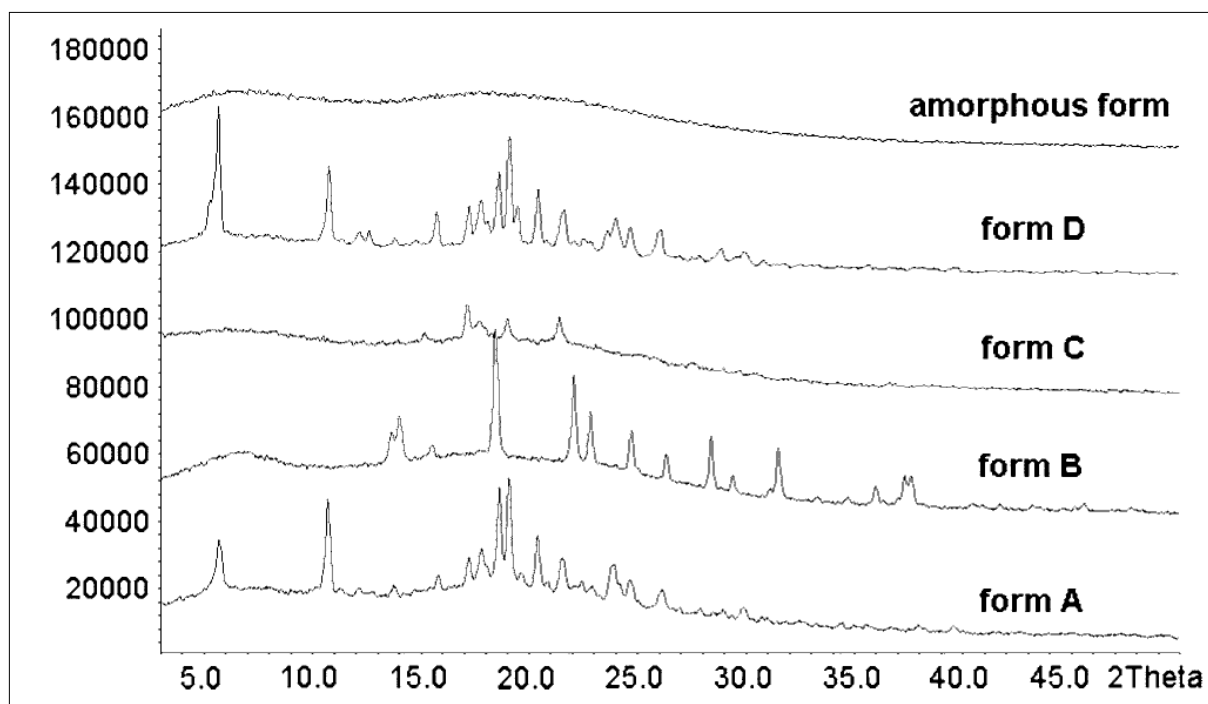


Abbildung 44: Röntgenpulverdiagramm der drei gefundenen Phasen (Phase B, C und der amorphen Phase), der Phase der Ausgangssubstanz und der Einkristallstruktur D (s. Abschnitt 4.9.3).

4.9.3 Einkristallstrukturbestimmung

Um Einkristalle der Verbindung **20** zu erhalten, wurden 50 mg **20** in 2 mL Toluol gelöst und die Lösung 5 Minuten auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 2 mL Diethylether langsam auf die Lösung gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen. Nach zwei Stunden bildeten sich farblose Kristalle. Die erhaltenen Einkristalle wurden von Dr. Michael Bolte auf einen STOE-IPSD II Einkristall-Diffraktometer mit monochromatischer Mo-K α -Strahlung bei 173 K vermessen.

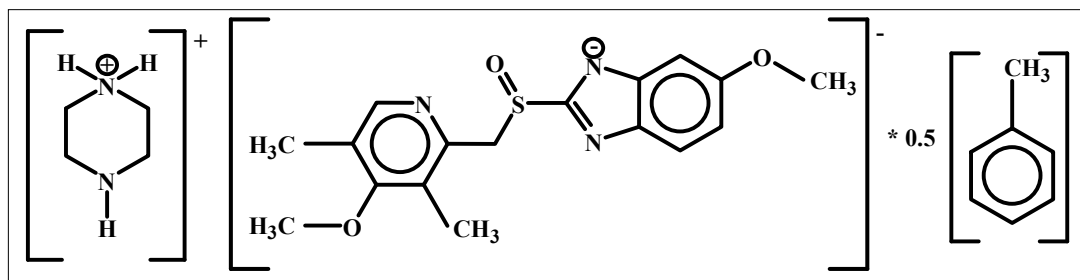
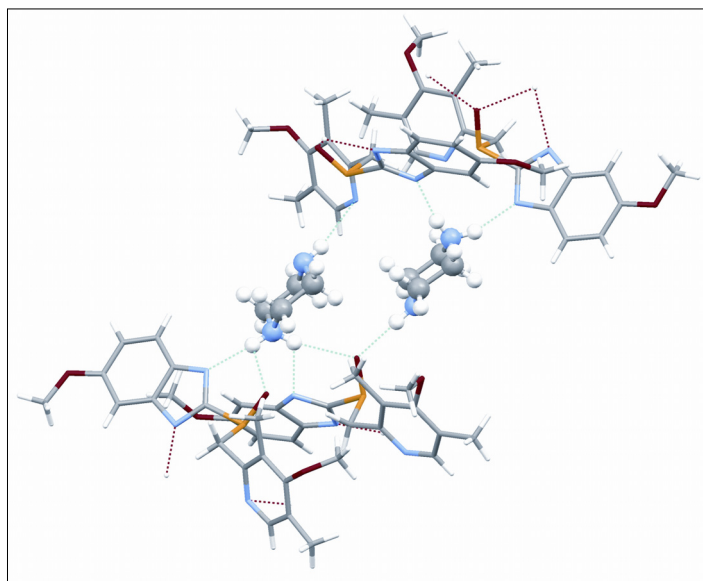


Abbildung 45: Piperazinium-Esomeprazol-Toluol-Hemisolvates (**20a**).

Die Verfeinerung ergab die monokline Raumgruppe $P2_1$ mit den Zellparametern $a = 10.0903(16)$ Å, $b = 16.234(3)$ Å, $c = 15.316(12)$ Å, $\beta = 92.746(12)^\circ$ und $Z = 4$. Die Elementarzelle enthält vier Esomeprazol-, vier Piperazin- und zwei Toluol-Moleküle. Es handelt sich also um ein Toluol-Hemisolvat (**20a**) (Abbildung 45). Es gibt zwei symmetrie-unabhängige Piperazinium-Kationen und zwei symmetrie-unabhängige Esomeprazol-Anionen. Die Piperazinium-Kationen sind über ein ausgeprägtes Wasserstoffbrückenmuster mit den Esomeprazol-Anionen verknüpft. Ein Piperazinium-Kation bildet drei, das andere Piperazinium-Kation fünf Wasserstoffbrücken aus (Abbildung 46a). Somit bildet sich ein zweidimensionales Wasserstoffbrückennetzwerk in der (001)-Ebene aus. Das Toluol-Molekül hat nur schwache intramolekulare Wechselwirkungen zu den Piperazinium- und den Esomeprazol-Ionen (Abbildung 46b). Eine Ellipsoid-Darstellung ist in der Abbildung 46c gezeigt.



Figur 46a: Darstellung des Wasserstoffbrückenmusters von **20a**.

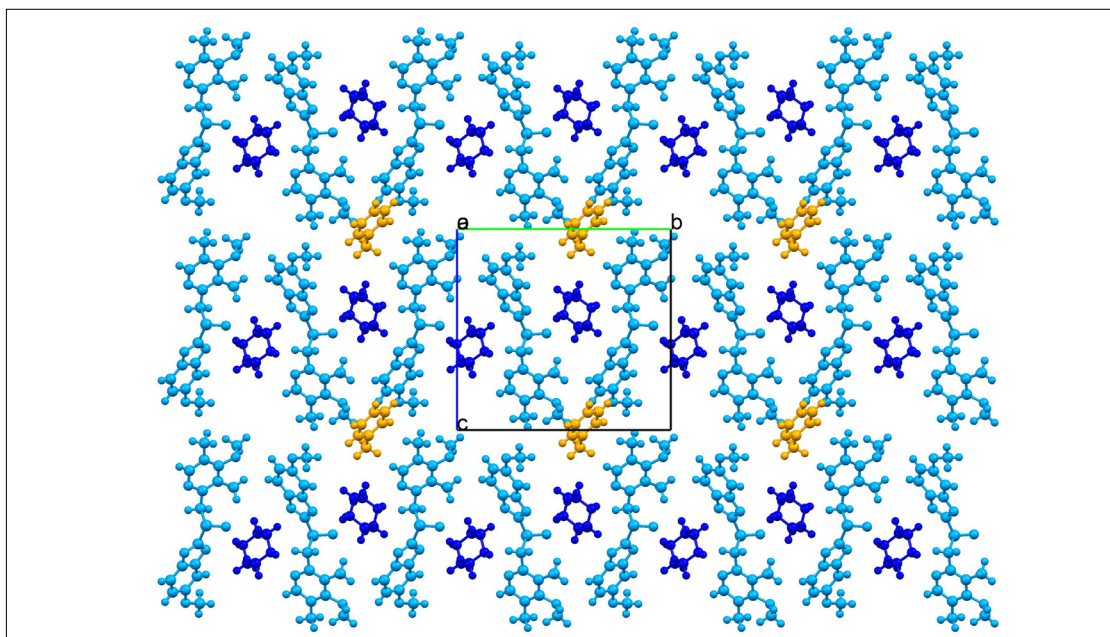


Abbildung 46b: Darstellung der Kristallstruktur von Hemisolvat **20a**; Blickrichtung [100]; Omeprazol (hellblau), Piperazin (dunkelblau) und Toluol (orange).

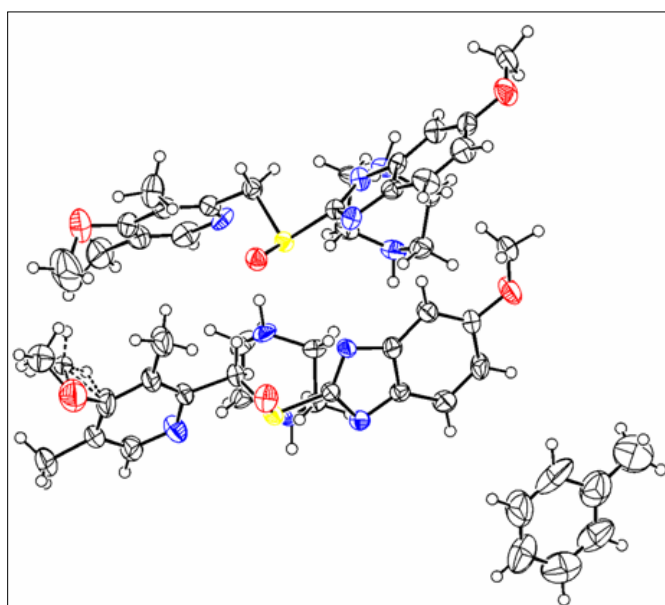


Abbildung 46c: Ellipsoid-Darstellung von **20a**.

Die Einlagerung des unpolaren Toluols in diese ionische Struktur erscheint etwas ungewöhnlich; aber der Toluol-Gehalt konnte durch NMR-Messungen des Toluol-Hemisolvats im Vergleich mit der solvat-freien Form und einer Mischung der solvatfreien Form mit Toluol bestätigt werden.

Auf Basis der Toluol-Hemisolvat-Struktur wurde darüber hinaus versucht, die Kristallstruktur der solvat-freien Verbindung aus den Pulverdaten zu bestimmen. Dies erwies sich jedoch aufgrund der schlechten Kristallinität der solvat-freien Verbindungen als nicht möglich.

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E10 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.10 Rasagilin-Ethandisulfonat ^[E11]

4.10.1 Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung

Die Parkinson'sche Krankheit ist eine degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. Das Neurotoxin 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin scheint zumindest eine Ursache für die Bildung der Parkinson'schen Krankheit als auch Parkinsonismus zu sein [347]. In der Entstehung der Erkrankung spielen genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle. Die Symptome sind vielfältig. So sind Steifheit, Schüttellähmung, Bewegungsarmut und Gleichgewichtsstörungen nur einige der Ausfallerscheinungen des Körpers. Die Monoaminoxidase B (MAO-B) ist in diesem Mechanismus verwickelt. Wenn man die MAO-B inhibiert, ist zumindest dieser Weg zur Entstehung der Parkinson'schen Krankheit blockiert. Die dafür entwickelten Medikamente z. B. Selegilin weisen trotz ihrer Wirksamkeit verschiedene Nachteile, wie beispielsweise eine Wechselwirkung zu Tryaminen, auf. Neuere Medikament wie Rasagilin [(1*R*)-*N*-prop-2ynyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-aminium, **21**] sind ebenso sehr potente, selektive und irreversible MAO-B-Inhibitoren. Patienten, die diese Medikamente einnehmen, zeigen Verbesserungen der Gedächtnisleistung und verbesserte Lernfähigkeit. Für **21** konnten noch keine problematischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden, die beispielsweise eine Diät bedingen oder die Gabe weiterer Medikamente erfordern. Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Medikamenten dieser Art wurden jedoch vorsorglich Untersuchungen angestellt, die z. B. die Bildung von Hautkrebs durch **21** ausschließen [348-350].

Die Verbindung **21** schützt das Nervensystem auf verschiedene Art und Weise, allerdings sind die Mechanismen dazu nur wenig verstanden. Das Propargyl-Fragment scheint eher noch als die eigentliche Inhibition des MAO-B eine entscheidende Rolle zu spielen. Das *S*-Isomer ist in seiner Wirkung 1000mal schwächer als das *R*-Isomer, aber trotzdem noch wirksam. Rasagilin blockiert die Aktivierung der Apoptose, die durch dopaminerge Neurotoxine und oxidative Neurotoxine hervorgerufen wird und schützt Nervenzellen somit vor dem „programmierten“ Zelltod [351-353].

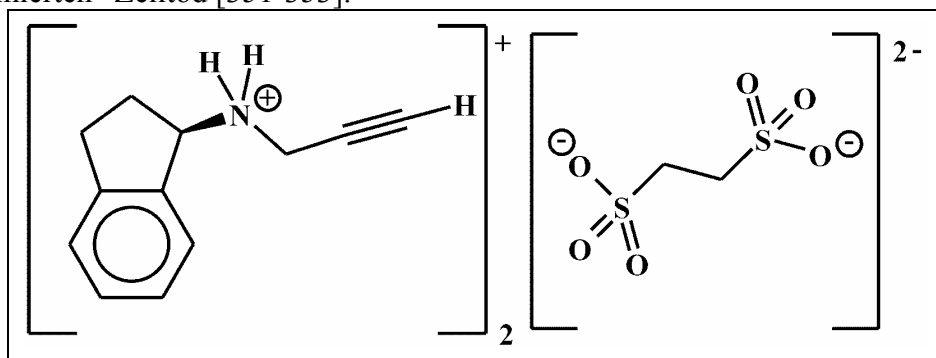


Abbildung 47: Strukturformel der Verbindung Rasagiline-Ethandisulfonat (**21a**) .

Es gibt eine sehr große Anzahl von Rasagilin-Salzen, z. B. Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate. Die meisten Salze sind durch Patente geschützt und werden als Medikamente eingesetzt [354]. Eine Neuentwicklung der Firma ratiopharm ist das Rasagilin Ethandisulfonat (**21a**, Abbildung 47), welches eine Weiterentwicklung des Methansulfonat-Salzes ist. Das Salz **21a** ist im Gegensatz zu anderen Rasagilin-Salzen nicht, wie beispielsweise das Oxalat, das Mesylat, das Methansulfonat oder das Phosphat nicht hygroskopisch [355]. Nach der Herstellung bleibt es über längere Zeit ein Pulver und ist damit bei der Verpressung zu Tabletten gut zu verarbeiten. Durch die Kristallstrukturbestimmung konnte eine Begründung dieser Eigenschaften des Ethandisulfonat-Salzes gefunden werden.

4.10.2 Polymorphieuntersuchung

Um einen Einkristall mit messbarer Größe für die Einkristallstrukturbestimmung oder ein gut kristallines Pulver von **21a** erhalten, wurden 50 Kristallisationsexperimente durchgeführt. Es wurde mit Umkristallisationen aus verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelmischungen, mit Gasdiffusionstechniken und mit Überschichtungsexperimenten gearbeitet.

Von einer Pulverprobe der Ausgangssubstanz wurde zunächst ein Röntgenpulverdiagramm auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K α -Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission aufgenommen. So wurde auch für alle anderen Proben verfahren. Die erhaltenen Röntgenpulverdiagramme wurden mit dem Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz verglichen. Dabei wurden für **21a** nur eine kristalline und eine amorphe Phase gefunden (s. Abbildung 48).

Von der Ausgangssubstanz wurde eine TG-DTA-Messung durchgeführt, die bei 203°C einen endothermen Peak zeigte, der der Schmelzpunkt des Rasagilin-Ethandisulfonates ist.

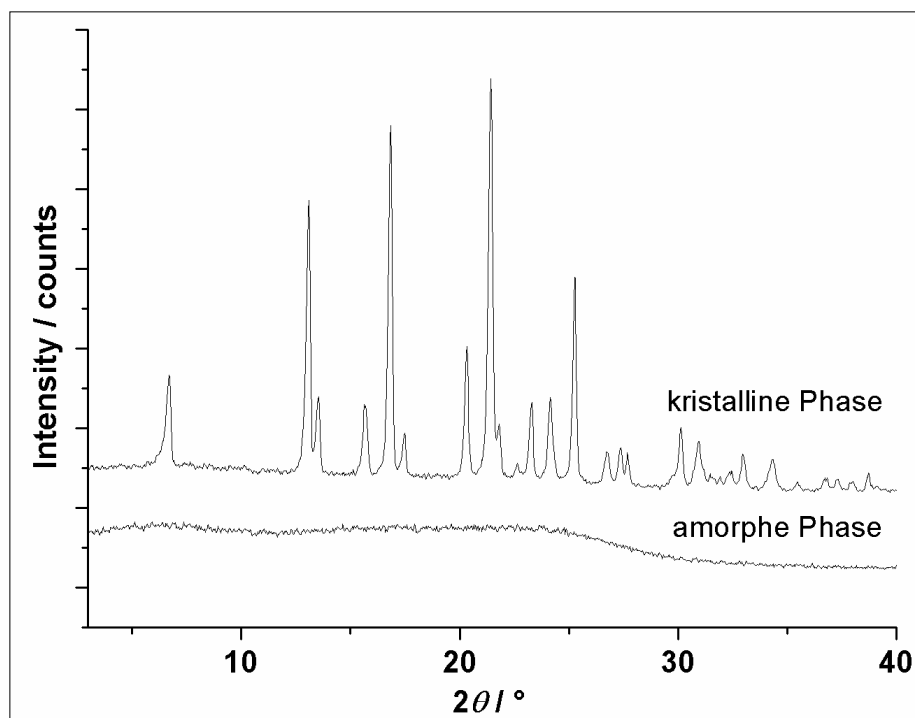


Abbildung 48: Darstellung der Pulverdiagramme der kristallinen und amorphen Phase der Verbindung **21a**.

Kristalle konnten durch Gasdiffusion erhalten werden, indem man die Ausgangssubstanz in 1 mL Dimethylsulfoxid in einem Gefäß auflöste, das Gefäß in ein größeres Gefäß stellte und in das größere neben das kleinere Gefäß 5 mL Aceton gab. Das größere Gefäß wurde dann verschlossen und einen Tag stehen gelassen. Es bildeten sich farblose Kristalle. Zur Herstellung der amorphen Phase wurde zu 50mg Rasagilin-Ethandisulfonat 3 mL Chinolin gegeben, die Mischung auf 90°C erhitzt, abfiltriert und getrocknet. Es wurde ein weißes Pulver erhalten.

4.10.3 Einkristallstrukturbestimmung

Die Messung eines Einkristalls wurde von Dr. Jan Bats auf einem SIEMENS SMART 1K CCD Diffraktometer mit Mo-K α -Strahlung (graphit-monochromatisiert) bei 166K durchgeführt. Die Messung ergab für **21a** eine monokline Raumgruppe (C2) mit den

Zellparametern $a = 17.483(3) \text{ \AA}$, $b = 5.8363(9) \text{ \AA}$, $c = 13.086(2) \text{ \AA}$, $\beta = 99.033(6)^\circ$ und $Z = 2$. Das Ethanfragment des Ethandisulfonates ist über drei Orientierungen fehlgeordnet. Jeweils zwei Rasagilin-Kationen koordinieren an das Ethandisulfonat-Dianion. **21a** bildet ein ausgedehntes Wasserstoffbrückenmuster aus, das den Kristall stabilisiert. Dieses Muster könnte die Erklärung sein, warum speziell dieses Rasagiline-Salz kein Wasser in den Kristall einlagert und dadurch rieselfähig bleibt. Für das Methylsulfonat würde man beispielsweise erwarten, dass es eher Ketten ausbildet. Aus den Daten der Einkristallstrukturbestimmung wurde ein Röntgenpulverdiagramm simuliert und mit der besten Pulvermessung verglichen. Die Pulverdiagramme sind bis auf die Linienlagenverschiebung durch die unterschiedlichen Messtemperaturen identisch. Eine Ellipsoid-Darstellung des Rasagiline Ethandisulfonats ist in Abbildung 49a zu sehen, Abbildung 49b zeigt eine Packungsdarstellung des Rasagiline-Ethandisulfonates.

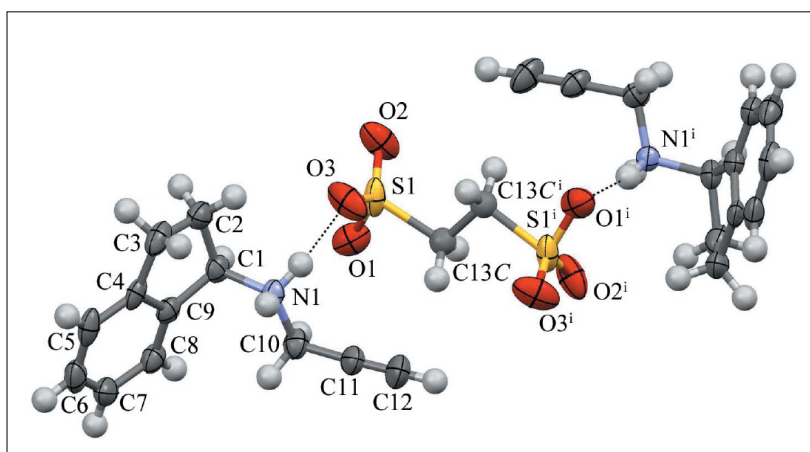


Abbildung 49a: Ellipsoid-Darstellung von **21a** (Ellipsoide auf 50% der Wahrscheinlichkeiten); die Fehlordnung des Ethylfragmentes ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt.

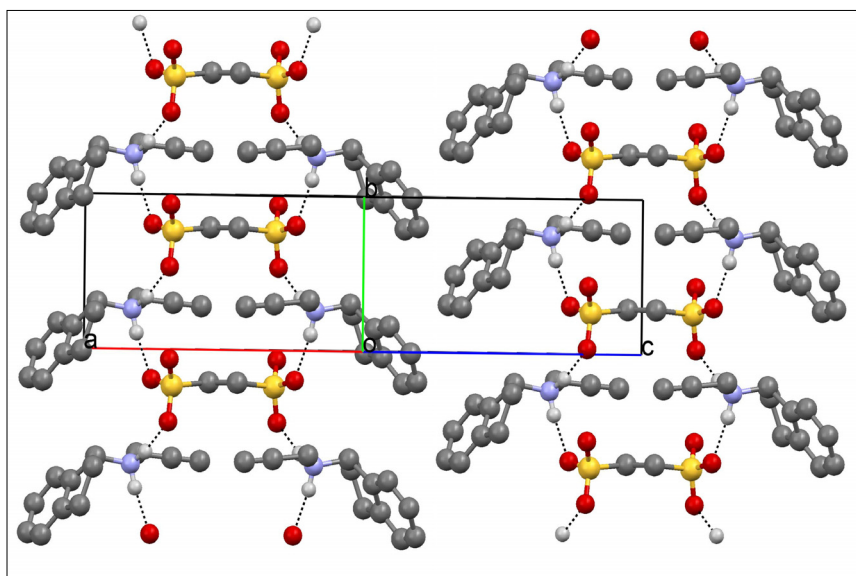


Abbildung 49b: Wasserstoffbrückenmuster von **21a**. Alle Wasserstoffe bis auf die der Stickstoffe wurden weggelassen. Die Darstellung der Fehlordnung des Ethan-Fragmentes ist auf die Atomlagen reduziert, die die größte Besetzung zeigen. Die Wasserstoffbrücken sind mit gestrichelten Linien dargestellt.

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E11 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

4.11 Risedronat [E12, E13]

4.11.1 Allgemeines, Eigenschaften und Verwendung

Die Osteoporose ist eine Erkrankung des Skelettsystems mit dem Verlust bzw. der Verminderung der Knochensubstanz. Durch die daraus folgende verminderte Stabilität eines Knochens erhöht sich die Anfälligkeit gegenüber Knochenbrüchen enorm. Osteoporose ist eine Erkrankung, die meist bei älteren Menschen auftritt. Es sind mehr Frauen als Männer von der Erkrankung betroffen. Die Osteoporose entsteht aufgrund vieler verschiedener Faktoren. So resultiert die Erkrankung aus einem Ungleichgewicht zwischen der Bildung und -rückbildung der Knochenmikrostruktur. Dieses Ungleichgewicht führt man auf verschiedene Ursachen zurück.

Man unterscheidet die primäre und die sekundäre Osteoporose. Die Entstehung der primären Osteoporose ist weitgehend unbekannt, also idiopathisch. So tritt diese Form der Osteoporose postmenopausal oder auch altersbedingt auf. Die sekundäre Osteoporose tritt aufgrund metabolischer bzw. endokriner Störungen (durch Drüsensekrete bedingt), durch medikamentöse Gabe von Hormonen, bedingt durch die Störung des Knochenmarks (onkologisch), immunogen, durch Immobilisation begründet, durch Knochenbindegewebschwäche oder in Form renaler bzw. intestinaler Osteoporose auf.

Man führt die Bildung der Osteoporose neben den durch pathogenetisch verursachten Störungen des Körpers auf eine Calcium-Mangelversorgung bzw. Vitamin D-Mangel zurück. Neuere Studien wollen beweisen, das Rauchen und Alkohol-Konsum das Fortschreiten der Erkrankung begünstigen [356, 357].

Es gibt verschiedene Therapieansätze zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Die derzeit am erfolgversprechendste ist die Gabe von Bisphosphonaten. Bisphosphonate hemmen die osteoklastäre Knochenresorption und „rekrutieren“ neue Osteoklasten. Die Bisphosphonate haben eine strukturelle Ähnlichkeit mit Pyrophosphaten, allerdings können Bisphosphonate nicht enzymatisch abgebaut werden und ihre Verweildauer im Körper ist dadurch deutlich länger [358-362].

Man unterscheidet derzeit zwei verschiedene Klassen von Bisphosphonaten: solche die stickstoffhaltig und solche die nicht-stickstoffhaltig sind. Zu den stickstoffhaltigen Bisphosphonaten gehört das in dieser Arbeit untersuchte Risedronat (Natrium-(1-Hydroxy-1-Phosphono-2-Pyridin-3-ylethyl)phosphonat, **22**, s. Abbildung 50).

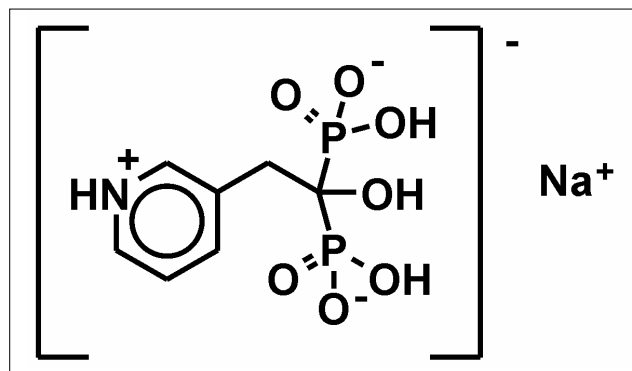


Abbildung 50: Natrium-Risedronat.

Das Risedronat inhibiert die Farnesyl-pyrophosphat-Synthase, die die Anlagerung von Guanintriphsphat an Proteine der Osteoklasten blockiert und damit gleichzeitig ein Absterben der Osteoklasten begünstigt. Risedronat wird derzeit von der Firma Proctor & Gamble Pharmaceuticals unter der Handelsmarke Actonel® als Natrium-Risedronat Hemipentahydrat (**22a**) vermarktet und ist das derzeit effektivste Medikament gegen Osteoporose.

Bis heute konnten elf Phasen bzw. Solvate und Hydrate [363, 364] gefunden werden. Ein Nachteil der Risedronat-Formen ist, dass die Resorption (beispielsweise beim Hemipentahydrat) vergleichsweise langsam ist, allerdings den Regeln der WHO (World Health Organisation) und der FDA (U.S. Food and Drug Administration) genügt. Trotzdem wäre es wünschenswert, wenn die Resorption deutlich schneller wäre, also z. B. eine Form gefunden würde, die im Gastro-Intestinal-Trakt schneller als das bisherige Handelsprodukt aufgenommen würde. Dazu wurden auch schon einige Vergleichsstudien durchgeführt. So testet man intravenöse bzw. nasale Applikationsformen sowie „Prodrug“-Formen, die allerdings keine positiven Ergebnisse ergeben. In dieser Untersuchung soll erneut nach polymorphen bzw. pseudopolymorphen Formen des Risedronats gesucht werden, die vom Menschen schneller aufgenommen werden.

4.11.2 Polymorphieuntersuchung

Für **22** wurde ein Polymorphiescreening durchgeführt. Darin wurde versucht, Einkristalle der solvat-freien Verbindung zu erzeugen bzw. Pulver mit guter Kristallinität herzustellen. Darüber hinaus wurde versucht, neue Kristallphasen der Verbindung zu finden. Als Ausgangssubstanz wurde das technisch hergestellte Natrium-Risedronat-Hemipentahydrat verwendet. Während des Polymorphiescreenings wurden Kristallisationsexperimente in gängigen aromatischen, protischen und aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylsulfoxid, *N*-Methylpyrrolidon, *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid, Morpholin, Estern, Alkoholen, H₂O, Säuren, Laugen und Ethern durchgeführt. Es wurde versucht, **22a** mittels Umkristallisationen, Überschichtungs- und Gasdiffusionsversuchen zu messbar großen Einkristallen zu kristallisieren und zusätzlich durch z. B. Suspensions-Finishes neue Kristallphasen und -mischungen zu erzeugen.

Für die Phasenanalyse wurde zunächst ein Röntgenpulverdiagramm der Ausgangssubstanz auf einem STOE-STADI-P-Diffraktometer mit Cu-K_α-Strahlung und Image-Plate-Detektor in Transmission gemessen. Dieses wurde (als Referenz) mit den Pulverdiagrammen, die aus den Kristallisationsexperimenten erhaltenen Pulvern, verglichen. Insgesamt wurden 50 Kristallisationsversuche durchgeführt. Zur Messung wurden die Pulver zwischen zwei Polyacetat-Folien präpariert und gemessen. Die meisten Pulver (inkl. der Ausgangssubstanz) waren kristalline bis teilkristalline Pulver. Aus einigen Experimenten konnten Einkristalle erhalten werden, die mit Methoden der Röntgen-Einkristallstrukturanalyse untersucht wurden (s. Abschnitt 4.11.3).

Die Herstellungsvorschriften des für die jeweilige Phase erhaltenen besten Pulvers sind der Veröffentlichung E12 zu entnehmen (die Herstellungsvorschrift der Form J ist weiter unten angegeben, weil sie eine neue phasereine Form ist).

Aus der Literatur und Patenten sind eine ganze Reihe von Phasen der Risedronsäure und des Natrium-Risedronats bekannt. Es werden insgesamt elf Phasen diskutiert.

Bei der Überprüfung aller Phasen fiel auf, dass es sich bei einigen Phasen um Mischungen aus verschiedenen Phasen handelt, diese also keine Reinphasen sind. So konnte festgestellt werden, dass es sich bei den Phasen A, B, C, D, E, F sowie einem Dihydrat [363, 364] um Reinphasen handelt. Die in der Literatur beschriebenen (und auch von uns erhaltenen) Phasen BB, G und H sind Phasenmischungen aus den Reinphasen. Die Linienlagen der Form B1 sind zu anderen Phasen systematisch verschoben. Während der Kristallisationsexperimente konnten alle Phasen bis auf das Dihydrat gefunden werden. Darüber hinaus konnten zwei neue Phasen J und M und zwei Phasenmischungen F1 und K erzeugt werden. Die Phase M ist eine solvat-freie Phase. Sie ist nur mäßig kristallin, sodass die Strukturbestimmung aus dem Röntgenpulverdiagramm nicht gelungen ist.

Für die Form J konnten durch Umkristallisation Einkristalle erhalten werden. Dazu wurden 50 mg Natrium-Risedronat Hemipentahydrat in 2.5 mL konzentrierter Essigsäure gelöst und auf

80°C erhitzt, anschließend abgekühlt und das Reaktionsgefäß verschlossen. Nach etwa 2 Stunden bilden sich farblose Kristalle (für die Kristallstrukturbestimmung der Form J siehe Abschnitt 4.11.3). Es handelt sich um ein Essigsäure-Disolvat (**22b**). Das Essigsäure-Disolvat wurde aufgrund seiner vielversprechenden Eigenschaften patentiert [E13].

Für dieses Risedronat Essigsäure-Disolvat (**22b**, Form J) wurden Löslichkeitstests durchgeführt. Dabei wurde zunächst herausgefunden, dass sich **22b** sehr viel schneller in stark alkalischen Medium (pH = 13) löst als das Natrium-Risedronat Hemipentahydrat. Da **22** als Medikament verwendet wird und damit das **22b** ebenfalls möglicherweise als Medikament verwendet werden kann, ist dieser Löslichkeitstest von nur geringer Bedeutung, da die Bedingungen unphysiologisch sind. Im Körper findet man hauptsächlich pH 1.2 bis pH 6.8 im Gastro-Intestinal-Trakt. Daher wurden von Christine Petereit Löslichkeitstests für **22b** in den pH-Bereichen 1.2, 4.5 und 6.8 in simulierten Magen-Darm-Medien (SGFsp [365], Acetat-Puffer, FassiF-V2 [366, 367]) durchgeführt. Die Löslichkeitsexperimente ergaben, dass das Risedronate Essigsäure-Disolvat die Mindest-Löslichkeitsbedingungen der WHO (World Health Organisation) bzw. FDA (U.S. Food and Drug Administration) erfüllt. Darüber hinaus ist durch die etwas verringerte Löslichkeit auch die Aufnahme im Körper verringert. Das Medikament könnte dann verabreicht werden, wenn durch zu schnelles Anfluten des handelsüblichen Wirkstoffs Nebenwirkungen bei Patienten auftreten sollten.

4.11.3 Einkristallstrukturbestimmung

Aus den Kristallisationsexperimenten wurden Einkristalle von drei unterschiedlichen Kristallphasen erhalten. Die Einkristalle wurden auf Glasfäden mit einem Inertöl fixiert und dieser auf einem Goniometerkopf befestigt. Die Messung des Einkristalls erfolgte auf einem STOE IPDS II-Einkristalldiffraktometer bei 170 K und wurde von Dr. Michael Bolte durchgeführt. Es wurde mit Mo-K_α-Strahlung gemessen. Die Bestimmung der Kristallstruktur und die Verfeinerung wurden mit den Programmen *SHELXS* und *SHLEXTL* [314] durchgeführt.

Es wurden die Kristallstrukturen für die Form A, C und die neue Form J bestimmt. Die Messungen der Form A und C bestätigten die schon in der CSD vorhandenen Kristallstrukturdaten (für Form A: CSD Ref.-code WURPUU und für Form C: CSD Ref.-code MOFVOS). Form A ist das Hemipentahydrat und Form C ist das Monohydrat. Für die Form C wurden bessere Fehlerwerte erhalten.

Die Messung der Form J ergab die Kristallstruktur von **22b**. Für die Kristalle des Solvats wurde die monokline Raumgruppe $P2_1/n$ mit $Z = 12$ und den Zellparametern $a = 12.7831(6)$ Å, $b = 24.0579(12)$ Å, $c = 17.5170(9)$ Å, $\beta = 96.716(4)^\circ$ bestimmt. Die asymmetrische Einheit enthält drei kristallographisch voneinander unabhängige Formeleinheiten. Die Geometrie der drei Formeleinheiten unterscheidet sich nur gering. Der Hauptunterschied liegt in der Orientierung einer P=O bzw. P-OH-Gruppe eines Phosphonat-Restes und des daraus resultierenden unterschiedlichen Wasserstoffbrücken-musters. Da die drei Formeleinheiten sehr ähnlich sind, könnte man vermuten, dass es sich um eine Überstruktur handelt. Daher wurde versucht, die Zelle zu verkleinern. Allerdings zeigte sich, dass dies nicht möglich war. Die Natrium-Kationen zeigen alle eine leicht verzerrte oktaedrische Koordination. Dabei bindet ein Natrium an jeweils ein Sauerstoffatom der beiden Phosphonatgruppen und gleichzeitig an die Hydroxygruppe des zentralen Kohlenstoffatoms desselben Moleküls. Weiterhin sind an das Natrium die zwei Essigsäure-Moleküle über jeweils eine C=O-Gruppe gebunden. Die oktaedrische Koordination wird dadurch vervollständigt, dass ein benachbartes Risedronat-Molekül über ein Sauerstoff eines Phosphonats an das Natrium koordiniert. Diese Verbrückungsmuster wird in die [010]-Richtung fortgeführt und es bildet sich eine Kette. Jede Kette ist von sechs anderen Ketten in einer pseudohexagonalen Anordnung umgeben. Die Ketten sind über Wasserstoffbrücken zwischen den Phosphonat-Gruppen miteinander

verbunden und bilden eine Schicht in Richtung der (10-1) Ebene. Die Pyridin-Ringe und die Methylgruppen der Essigsäure-Moleküle zeigen von der Kette nach außen. Zwischen den Schichten bilden sich keine Wasserstoffbrücken aus; diese werden durch schwache intermolekulare Wechselwirkungen stabilisiert. Eine Darstellung der Kristallstruktur ist in Abbildung 51 zu sehen.

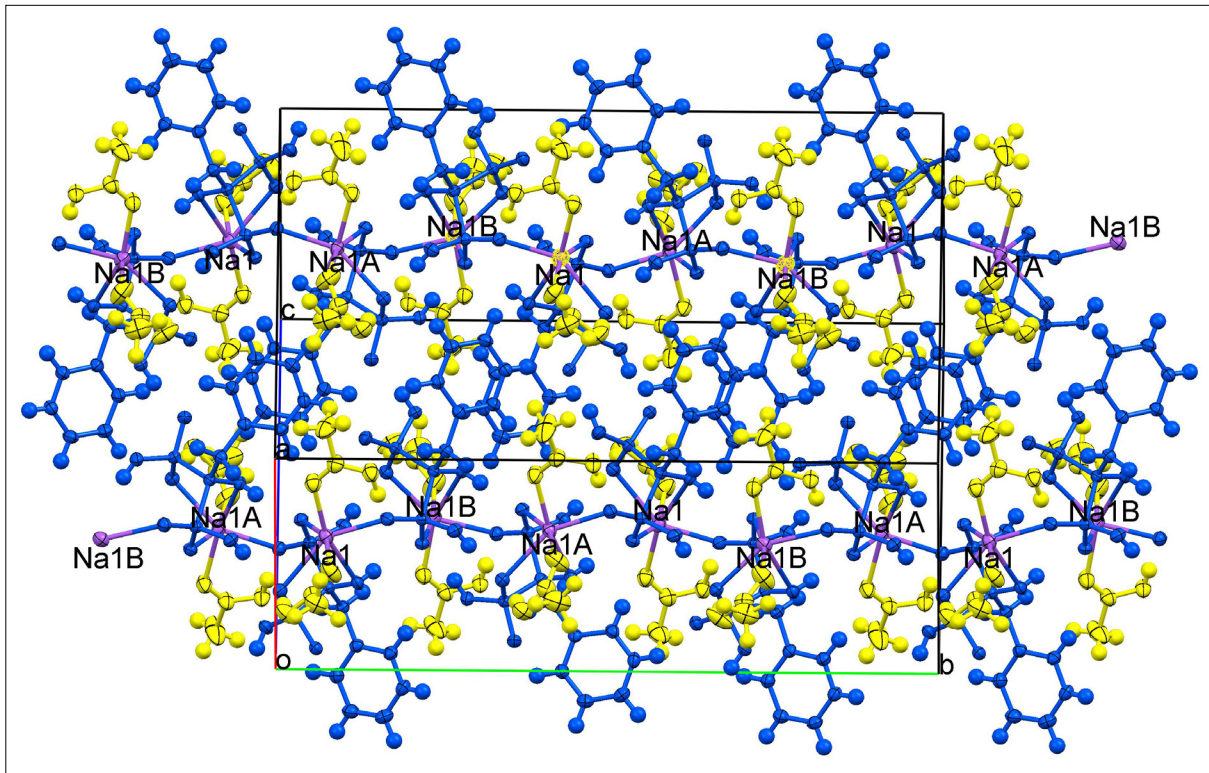


Abbildung 51: Darstellung der Packung der Form J (Essigsäure-Disolvat) des Natrium-Risedronats. Man sieht die Wachstumsrichtung der Ketten (gelb: Essigsäure-Moleküle, blau Risedronat-Moleküle, violett: Natrium-Atome); Die thermische Auslenkung (Ellipsoid-Plot) ist ebenfalls dargestellt (Ellipsoide auf 50% der Wahrscheinlichkeiten).

Die Kristallstrukturen der Formen A und C werden hier nicht diskutiert. Beschreibungen der Kristallstrukturen von Form A und C finden sich in den Veröffentlichungen von Gossman et al. und Redman-Furey et al. [364, 365].

Alle weiteren technischen und kristallographischen Details können der Veröffentlichung E12 und E13 sowie den kristallographischen Datenanhängen entnommen werden.

5 Zusammenfassung

Die Röntgenstrukturanalyse ist eine der wichtigsten analytischen Methoden zur Bestimmung der Kristallstrukturen und zur Aufklärung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen. Voraussetzung für eine Röntgenstrukturanalyse ist ein Einkristall mit einer Größe von ca. 1-10µm. Jedoch gibt es eine Vielzahl an Verbindungen, bei denen es aufgrund ihrer geringen Löslichkeit nicht gelingt, hinreichend große Kristalle zu erzeugen. In dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass die Kristallstrukturen solcher schwerlöslichen Verbindungen aus Röntgenpulverdaten bestimmt werden können.

Organische Pigmente haben eine geringe Löslichkeit. Sie werden daher im Anwendungsmedium nicht gelöst, sondern fein dispergiert. Die Teilchengrößen liegen typischerweise im Bereich von 50-500nm. Bedingt durch die Schwerlöslichkeit lassen sich nur selten Einkristalle züchten. Jedoch kann die Kristallinität häufig durch Lösungsmittelbehandlung verbessert werden. Dies ermöglicht die Strukturbestimmung aus den Röntgenpulverdaten.

Die untersuchten organischen Pigmente haben allesamt ungewöhnliche Eigenschaften: So zeigen beispielsweise Pigment Yellow 101 und einige seiner Derivate sowie einige mesoionischen Pigmente Fluoreszenz im Festkörper. Die Fluoreszenz-Eigenschaften dieser Verbindungen waren bisher nur begrenzt verstanden. In dieser Arbeit konnten sieben Kristallstrukturen von festkörperfluoreszenten Pigmenten bestimmt und so ein Beitrag zum Verständnis der Festkörper-Fluoreszenz geleistet werden. Pigment Yellow 183 und Pigment Yellow 191 sind gelbe verlackte Azopigmente, die großtechnisch zur Einfärbung von Kunststoffen verwendet werden. Hier konnten erstmals Einkristalle erhalten werden, und drei Kristallstrukturen bestimmt werden. Alle drei Kristallstrukturen weisen ungewöhnliche Strukturmerkmale auf: eine der beiden Sulfonatgruppen koordiniert nicht an das Ca^{2+} -Ion oder an ein Lösungsmittelmolekül, sondern bildet nur intermolekulare van der Waals-Wechselwirkungen. Wodurch elektrostatisch ungünstige Separation von Kation (Ca^{2+}) und Anion (RSO_3^-) verursacht wird, bleibt unklar. Die Benzimidazolone-Pigmente sind industriell sehr wichtige Azo-Pigmente mit exzellenter Lichtstabilität und hervorragender thermischer Stabilität. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es erstmals, Einkristalle eines Solvates eines kommerziellen Benzimidazolone-Pigmentes zu züchten und die Struktur durch Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen. Bei zwei weiteren kommerziellen Benzimidazolone-Pigmenten wurden die Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdiagrammen bestimmt, wobei die Strukturlösung mit simulated-annealing-Methoden (Programm *DASH*) erfolgte.

Das Pigment Yellow 213 ist ein neu entwickeltes Pigment für Wasserbasislacke, welches sich durch seine hohe Lichtechtheit auszeichnet. Mithilfe der Kristallstruktur konnten Eigenschaften dieser Verbindungen erklärt werden.

Alle kommerziellen Azo-Pigmente liegen im Festkörper nicht in der Azoform, sondern in der hydrazon-tautomeren Form vor. Die Pigmente sind daher, streng genommen, keine Azo-Pigmente, sondern Hydrazon-Pigmente. Es gibt jedoch Ausnahmen: Für zwei *p*-dialkylamino-substituierte Azopigmente auf β -Naphthol-Basis konnte durch Einkristallstrukturanalysen aufgezeigt werden, dass die Azoform im Festkörper überwiegt. Es handelt sich hierbei also um den seltenen Fall „wirklicher Azo-Pigmente“.

Die in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen Bis-(acetoacetyl)-*p*-phenylen-diamin (DAEP) und 5-(Acetoacetylamin)benzimidazolone sind Vorprodukte für die Synthesen verschiedener industrieller Azo-Pigmente. Bei beiden Verbindungen gelang es, die Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdiagrammen zu lösen. Die Orientierung der endständigen $-\text{COCH}_3$ -Gruppen lässt sich allerdings nicht mit Sicherheit feststellen (weil ein O-Atom fast die gleiche Streukraft besitzt wie eine CH_3 -Gruppe). Die Pulverstrukturösungen wurden daher mit Gitterenergieberechnungen mittels dispersion-korrigierten Dichtefunktionalrechnungen kombiniert. Derartige dispersions-korrigierte DFT-Rechnungen im Festkörper

könnten zukünftig auch in anderen Fällen zur Validierung von Kristallstrukturen, die aus Röntgenpulverdaten bestimmt wurden, dienen.

Die Verbindungen Omeprazol, Rasagilin und Risedronat sind pharmazeutische Wirkstoffe. An verschiedenen Salzen dieser pharmazeutischen Wirkstoffe wurden Polymorphieuntersuchungen durchgeführt.

Dabei wurden für Omeprazol vier, für Rasagilin eine und für Risedronat vier neue Phasen gefunden. Zudem konnten für Rasagilin und Omeprazol jeweils eine und für Risedronat drei Kristallstrukturen bestimmt werden, die es erlauben Eigenschaften wie außergewöhnliche Feuchtigkeitsbeständigkeit oder Bioverfügbarkeiten zu erklären. Für Risedronat wurde ein bisher unbekanntes Solvat gefunden (Essigsäure Disolvat), das patentiert wurde. Auch hier konnte die Kristallstruktur aufgeklärt werden.

In dieser Arbeit wird aufgezeigt, dass es bei schwerlöslichen Pigmenten, deren Vorprodukten sowie von pharmazeutischen Wirkstoffen in etlichen Fällen möglich ist, Einkristalle zu züchten (wenn auch mit großem Aufwand), sodass man die Kristallstrukturen durch Röntgenstrukturanalyse ermitteln kann. Für die Verbindungen, bei denen keine hinreichend großen Einkristalle erhalten werden konnten, gelang es in den meisten Fällen, die Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdiagrammen zu bestimmen, und anschließend Struktur-Eigenschaftsbeziehungen abzuleiten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] A. Kann, H. Ogawa, Atsushi Yokoi & Yoshifumi Nakamura, *J. Eur. Cer. Soc.*, 2007, **27**, 2977-2981.
- [2] H. Wu, W. Zhou & T. Yildirim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 4995-5000.
- [3] S. Baudry, P. Vogel & F. Lindner, Deutsche Patentanmeldung, DE 102007016854 A1, 2007.
- [4] D.A. Carr, M. Lach-Hab, S. Yang, I.I. Vaisman & E. Blaisten-Barojas, *J. Micromeso.*, 2009, **117**, 339-349.
- [5] C.C. Sun & H. Hou, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 1575-1579.
- [6] A.B.N. Brito & M. Giuliatti, *Cryst. Res. Tech.*, 2007, **42**, 583-588.
- [7] J. Chen, J. Wang, J. Ulrich, Q. Yin & L. Xue, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 1490-1494.
- [8] A.P. Martin-Islan, M.C. Cruzado, R. Asensio & C.I. Sainz-Diaz, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 26148-26159.
- [9] H. Yang, J.-M. Chen, J.-J. Sun, S.-P. Yang, J.Y., H. Tan & W. Li, *J. Chem Soc. Dalton Trans.*, 2009, **14**, 2540-2551.
- [10] A.D. Bond, *New J. Chem.*, 2004, **28**, 104-114.
- [11] M. Fleck, P. Becker, L. Bayarjargal, R. Ochrombel & L. Bohatý, *Cryst. Res. Tech.*, 2008, **43**, 127-134.
- [12] Y. Haga, A. Oyamada, T.D. Matsuda, S. Ikeda & Y. Ounki, *Physica B: Condens. Matter*, 2008, **403**, 900-902.
- [13] S. Selvakumar, S.M. Ravi Kumar, K. Rajarajan, A.J. Arul Pragasam, S.A. Rajasekar, K. Thamizharasan & P. Sagayaraj, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 2607-2610.
- [14] T. Mallik, T. Kar, G. Bocelli & A. Musatti, *Sci. Tech. Adv. Mat.*, 2005, **6**, 508-512.
- [15] D.G. Golovanov, K.A. Lyssenko, Y.S. Vygodskii, E.I. Lozinskaya, A.S. Shaplov & M.Y. Antipin, *Russ. Chem. Bull.*, 2006, **55**, 1989-1999.
- [16] R.V. Wandekar, B.N. Wani & S.R. Bharadwaj, *Solid State Sci.*, 2009, **11**, 240-250.
- [17] T. Friscic & W. Jones, *Faraday Discuss.*, 2007, **136**, 167-178.
- [18] Z. Wang, K. Kutsukake, H. Kodama, N. Usami, K. Fujiwara, Y. Nose & K. Nakajima, *J. Cryst. Growth*, 2008, **310**, 5248-5251.
- [19] M. Diaz-Dosque, P. Aranda, M. Darder, J. Retuert, M. Yazdani-Pedram, J.L. Arias & E. Ruiz-Hitzky, *J. Cryst. Growth*, 2008, **310**, 5331-5340.
- [20] D.J. Good & N. Rodriguez-Hornedo, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2252-2264.
- [21] C.V. Krishnamohan Sharma, *Cryst. Growth Des.*, 2002, **2**, 465-474.
- [22] W. Jiang, X. Wang, Y. Chang, S. Yu, C. Ma, K. Ye, C. Cheng & G. Du, *J. Cryst. Growth*, 2006, **290**, 544-547.
- [23] N. Kubota, Y. Fujisawa, M. Yokota & J.W. Mullin, *J. Cryst. Growth*, 1999, **197**, 388-392.
- [24] P. Fernandes, K. Shankland, A.J. Florence, N. Shankland & A. Johnston, *J. Pharm. Sci.*, 2007, **96**, 1192-1202.
- [25] G. Bettinetti, M. Sorrenti, L. Catenacci, F. Ferrari & S. Rossi, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2006, **41**, 1205-1211.
- [26] N. Sandler, J. Rantanen, J. Heinämäki, M. Römer, M. Marvola & J. Yliruusi, *AAPS PharmSciTech*, 2005, **6**, 174-183.
- [27] A.K. Salameh & L.S. Taylor, *J. Pharm. Sci.*, 2006, **95**, 446-461.
- [28] G.W. Stowell, R.J. Behme, S.M. Denton, I. Pfeiffer, F.D. Sancilio, L.B. Whittall & R.R. Whittle, *J. Pharm. Sci.*, 2002, **91**, 2481-2488.
- [29] P. Espeau, R. Ceolin, J.-L. Tamarit, M.-A. Perrin, J.-P. Gauchi & F.J. Leveiller, *J. Pharm. Sci.*, 2005, **94**, 524-539.
- [30] R.V. Manek & W.M. Kolling, *AAPS PharmSciTech*, 2004, **5**, 1-8.

- [31] B. Cetina-Cizmek, M. Tudja, E. Mestrovic, M. Zovko, B. Zorc & P. Tudja, *Acta Pharm.*, 2003, **53**, 165-173.
- [32] P.H. Karpinski, *Chem. Eng. & Tech.*, 2006, **29**, 233-237.
- [33] R.J. Terblanche, W. Liebenberg, M.M. de Villiers & A.P. Lötter, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, **26**, 531-537.
- [34] S. Pfeffer-Hennig, P. Piechon, M. Bellus, C. Goldbronn & E. Tedesco, *J. Therm. Anal. Calori.*, 2004, **77**, 663-679.
- [35] B.C. Hancock, E.Y. Shalaev & S.L. Shamblin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2002, **54**, 1151-1152.
- [36] M. Savolainen, A. Heinz, C. Strachan, K. C. Gordon, J. Yliruusi, N. Sandler & T. Rades, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2007, **30**, 113-123.
- [37] C. Giacovacco, *The diffraction of X-rays by crystals*, in: *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovacco, H.L. Monaco, G. Artioli, D. Viterbo, G. Ferraris, G. Gilli, G. Zanotti & M. Catti, 2nd ed., Oxford Science Publications, New York, 2006, 153-223.
- [38] W. Kleber, H.J. Bautsch, J. Bohm & I. Kleber, *Einführung in die Kristallographie*, 18th ed., Verlag Technik, Berlin, 1998, 329-371.
- [39] A.L. Patterson, *Phys. Rev.*, 1934, **46**, 372-376.
- [40] A.L. Patterson, *Z. Krist.*, 1935, **90**, 517-542.
- [41] G.N. Ramachandran & R. Srinivasan, *Nature*, 1961, **90**, 159-161 .
- [42] J. Karle & H. Hauptmann, *Acta Cryst.*, 1950, **3**, 181-187.
- [43] D. Rogers, *Acta Cryst.*, 1981, **A37**, 734-741.
- [44] G. Bernadinelli & H.D. Flack, *Acta Cryst.*, 1985, **A41**, 500-511.
- [45] G.A. Petsko, *Acta Cryst.*, 1976, **A32**, 473-476.
- [46] R. Henderson & J.K. Moffat, *Acta Cryst.*, 1971, **B27**, 1414-1420.
- [47] D. Viterbo, *Solution and refinement of crystal structures*, in: *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovacco, H.L. Monaco, G. Artioli, D. Viterbo, G. Ferraris, G. Gilli, G. Zanotti & M. Catti, 2nd ed., Oxford Science Publications, New York, 2006, 467-475.
- [48] F.H. Beijer, H. Kooijman, A.L. Spek, R.P. Sijbesma & E.W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 75-78.
- [49] IUPAC, *Compendium of Chem. Term.*, 1994, **66**, S. 1123.
- [50] J. Bernstein, R.E. Davis, L. Shimoni & N.L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 1555-1573.
- [51] G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **3**, 565-573.
- [52] J.D. Watson & F.H.C. Crick, *Nature*, 1953, **171**, 737-738.
- [53] B. Marciniak, *Acta Cryst.*, 2007, **E63**, o3183.
- [54] H.Y. Lee, H.-J. Kim, K.J. Lee, M.S. Lah and J.-I. Hong *Cryst. Eng. Comm.*, 2007, **9**, 78-83.
- [55] Y.P. Tong, *Acta Cryst.*, 2005, **E61**, o2978-2980.
- [56] J. Lokaj, V. Kettmann, V. Milata & M. Marko, *Acta Cryst.*, 2005, **E61**, o808-810.
- [57] R.S. Payne, R.J. Roberts, R.C. Rowe, M. McPartlin & A. Bashal, *Int. J. Pharm.*, 1996, **145**, 165-173.
- [58] M.X. Fernandes, A. Ortega, M. C. López Martínez, and J. García de la Torre, *Nucleic Acid Res.*, 2002, **30**, 1782-1788.
- [59] M. Ormö, A.B. Cubitt, K. Kallio, L.A. Gross, R.Y. Tsien, S.J. Remington, *Science, New series*, 1996, **273**, 1392-1395.
- [60] M. Tremayne & C. Glidewell, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2000, 2425-2426.
- [61] K.D.M. Harris, *Mat. Manu. Proc.*, 2009, **24**, 293-302.
- [62] K. Shankland, W.I.F. David, T. Csoka & L. McBride, *Int. J. Pharm.*, 1998, **165**, 117-126.
- [63] B.M. Kariuki, D.M.S. Zin, M. Tremayne & K.D.M. Harris, *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 565-569.

- [64] E.M. Dyatlova, N.M. Bobkova, T.N. Yurevich & E.M. Kurpan, *Glass & Ceramics*, 1992, **49**, 435-437.
- [65] C. Nunes, A. Mahendrasingam & R. Suryanarayanan, *Pharm. Res.*, 2005, **22**, 1942-1953.
- [66] T.D. Davis, G.E. Peck, J.G. Stowell, K.R. Morris & S.R. Byrn, *Pharm. Res.*, 2004, **21**, 860-866.
- [67] D. Giron, S. Monnier, M. Mutz, P. Piechon, T. Buser, F. Stowasser, K. Schulze & M. Bellus, *J. Therm. Anal. Calori.*, 2007, **89**, 729-743.
- [68] A.M.T. Bell, J.N.B. Smith, J.P. Attfield, J.M. Rawson, F. Shankland & W.I.F. David, *New J. Chem.*, 1999, **23**, 565-567.
- [69] K.D.M. Harris, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 887-895.
- [70] W.I.F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W.D.S. Motherwell & J.C. Cole, *J. Appl. Cryst.*, 2006, **39**, 910-915.
- [71] A. Altomare, C. Giacovazzo, A. Grazia, G. Moliterni & R. Rizzi, *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.*, 2004, **109**, 125-132.
- [72] M.U. Schmidt & U. Englert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1996, 2077-2082.
- [73] G. Ozslanji & A. Süto, *Acta Cryst.*, 2004, **A60**, 134-141.
- [74] H. Gies, *Science*, 2007, **315**, 1087-1088.
- [75] T.R. Schneider & G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2002, **D58**, 1772-1779.
- [76] C. Dumas & A. Van der Lee, *Acta Cryst.*, 2008, **D64**, 864-873.
- [77] R.A. Young, *The Rietveld Method*, Oxford Science Publications, Altanta, 1991, 21-24.
- [78] D.W.M. Hofmann & T. Lengauer, *J. Mol. Mod.*, 1998, **4**, 132-144.
- [79] C.C. Fischer, K.J. Tibbetts, D. Morgan & G. Ceder, *Nature Mat.*, 2006, **5**, 641-646.
- [80] Y.A. Arnautova, A. Jagielska, J. Pillardy & H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 2003, **107**, 7143-7154.
- [81] M.A. Neumann, F.J.J. Leusen & J. Kendrick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 2427-2430.
- [82] J.P.M. Lommerse, W.D.S. Motherwell, H.L. Ammon, J.D. Dunitz, A. Gavezzotti, D.W. M. Hofmann, F.J.J. Leusen, W.T.M. Mooij, S.L. Price, B. Schweizer, M.U. Schmidt, B.P. van Eijck, P. Verwer & D.E. Williams, *Acta Cryst.*, 2000, **B56**, 697-714.
- [83] W.D.S. Motherwell, H.L. Ammon, J.D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D.W.M. Hofmann, F.J.J. Leusen, J.P.M. Lommerse, W.T.M. Mooij, S.L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M.U. Schmidt, B.P. van Eijck, P. Verwer & D.E. Williams, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 647-661.
- [84] G.M. Day, W.D.S. Motherwell, H.L. Ammon, S.X.M. Boerrigter, R.G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J.D. Dunitz, B. Schweizer, B.P. van Eijck, P. Erk, J.C. Facelli, V.E. Bazterra, M.B. Ferraro, D.W.M. Hofmann, F.J.J. Leusen, C. Liang, C.C. Pantelides, P.G. Karamertzanis, S.L. Price, T.C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H.A. Scheraga, Y.A. Arnautova, M.U. Schmidt & P. Verwer, *Acta Cryst.*, 2005, **B61**, 511-527.
- [85] S.J.L. Billinge & M.G. Kanatzidis, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2004, 749-760.
- [86] B.H. Toby & S.J.L. Billinge, *Acta Cryst.*, 2004, **A60**, 315-317.
- [87] T. Proffen, V. Petkov, S.J.L. Billinge & T. Vogt, *Z. Krist.*, 2001, **216**, 1-4.
- [88] T. Proffen, *Rev. Miner. Geochem.*, 2006, **63**, 255-274.
- [89] C.L. Farrow, P. Juhas, J.W. Liu, D. Bryndin, E.S. Bozin, J. Bloch, T. Proffen & S.J.L. Billinge, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2007, **19**, 335219 (7pp).
- [90] M.G. Tucker, D.A. Keen, M.T. Dove, A.L. Goodwin & Q. Hui, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2007, **19**, 335218 (16pp).
- [91] H. Walbott, N. Leulliot, H. Grosjean & B. Golinelli-Pimpaneau, *Nucl. Acids Res.*, 2008, **36**, 4929-4940.
- [92] C. Qian, L. Lagacé, M.-J. Massariol, C. Chabot, C. Yoakim, R. Déziel & L. Tong, *Acta Cryst.*, 2000, **D56**, 175-180.

- [93] M.U. Schmidt & G. Mehlretter, Deutsches Patent, DE 102004033287 A1, eingereicht 09.07.2004, veröffentlicht 02.02.2006.
- [94] M.U. Schmidt, A. Wacker & H.J. Metz, Deutsches Patent, DE 10224279 A1, eingereicht 28.05.2002, veröffentlicht 11.12.2003.
- [95] M.U. Schmidt, P. Kempfer, C. Plüg & R. Born, Deutsches Patent, DE 10052858 A1, eingereicht 24.10.2000, veröffentlicht 25.04.2002.
- [96] M.U. Schmidt, J. Brüning, E. Alig, M. Bolte & B. Nachtsheim, Deutsches Patent, DE 102007030370 A1, eingereicht 29.06.2007, veröffentlicht 01.01.2009 (E13).
- [97] M.H. Klaproth, *Bermännisches J. I.*, 1798, 294-299 (zitiert in J.R. Partington, 1964, *A history of chemistry*, Vol. 4, S. 203, MacMillan & Co., London).
- [98] E.M. Mitscherlich, *Über die Körper, welche in zwei verschiedenen Formen krystallisieren*, Abhl. Akad. Berlin, 1823, 43-48.
- [99] W. Ostwald, *Grundriss der allgemeinen Chemie*, 6th ed., Theodor Steinkopff Verlag, Dresden & Leipzig, 1920, 113-118.
- [100] W. Ostwald, *Grundriss der allgemeinen Chemie*, 6th ed., Theodor Steinkopff Verlag, Dresden & Leipzig, 1920, 341-342.
- [101] P. Niggli, *Lehrbuch der Mineralogie*, 2nd ed., Verlag von Gebrüder Bornträger, Berlin, 1924, 51-65.
- [102] W. C. McCrone, *Anal. Chem.*, 1957, **21**, 436-441
- [103] L. Yu, G.A. Stephenson, C.A. Mitchell, C.A. Bunnell, S.V. Snorek, J.J. Bowyer, T.B. Borchardt, J.G. Stowell & S.R. Byrn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 585-591.
- [104] S.V. Sychev, S.V. Sukhanov, L.I. Barsukov & V.T. Ivanov, *J. Peptide Sci.*, 1996, **2**, 141-156.
- [105] G.K. Anagnostopoulos, S. Tsiakos, G. Margantinis, P. Kostopoulos & D. Arvanitidis, *J. Clin. Gastroent.*, 2004, **38**, 503-506.
- [106] A.F. Fioritto, S.N. Bhattachar & J.A. Wesley, *Int. J. Pharm.*, 2007, **330**, 105-113.
- [107] A. Kristl, S. Srčić, F. Vrečer, B. Šuštar & D. Vojnovic, *Int. J. Pharm.*, 1996, **139**, 231-235.
- [108] M. Otsuka, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1993, **19**, 2241-2269.
- [109] M. Sacchetti, *Int. J. Pharm.*, 2004, **273**, 195-202.
- [110] R.R. Schartman, *Int. J. Pharm.*, 2009, 365, 77-80.
- [111] A.R. Verma & P. Krishna, *Polytypism and polymorphism in crystals*, Wiley, New York, 1966.
- [112] A.F. Wells, *Structural inorganic chemistry*, 5th ed., Clarendon Press, Oxford, 1989, 294-315.
- [113] M.N. Liebman, *Correlation of structure and function in biologically active small molecules and macromolecules by distance matrix partitioning*, in: J.F. Griffin & W.L. Duax. *Mol. Struct. Biol. Act. Proc. Mewt*, Elsevier, New York, 1982, 193-212.
- [114] H.-B. Bürgi & J.D. Dunitz, *Structure correlation; the chemical point of view*, VCH, Weinheim, 1994, 163-204.
- [115] J. Bernstein, *Conformational Polymorphism*, in: *Organic Solid State Chemistry* (Vol. 32), Elsevier, Amsterdam, 1987.
- [116] P. Corradini, *Chem. Ind. (Milan)*, 1973, **55**, 122-129.
- [117] G.R. Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, **5**, 466-467.
- [118] T.S. Thakur & G.R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 4031-4044.
- [119] J.D. Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.*, 2003, **5**, S.506.
- [120] Ö. Almarsson & M.J. Zaworotko, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2004, 1889-1896.
- [121] a) S. Aasland & P.F. McMillan, *Nature*, 1994, **369**, 633-636. b) O. Mishima & H.E. Stanley, *Nature*, 1998, **396**, 329-335. c) H.W. Sheng, H.Z. Liu, Y.Q. Cheng, J. Wen, P.L. Lee, W.K. Luo, S.D. Shastri & E. Ma, *Nature Materials*, 2007, **6**, 192-197.
- [122] J. Bernstein, R.J. Davey & J.-O. Henck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **38**, 3440-3461.

- [123] A.D. Bond, R. Boese & G.R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 615-617.
- [124] R. Davey & J. Garside, *From Molecules to Crystallizers*, Oxford Chemistry Primers, New York, 2000, S.46.
- [125] J. Bernstein, *Polymorphism in molecular crystals*, Oxford Science Publications, 1st ed., 2002, 94-111.
- [126] R. Davey & J. Garside, *From Molecules to Crystallizers*, Oxford Chemistry Primers, New York, 2000, 6-9.
- [127] S. Finnie, K.V.R. Prasad, R.I. Ristic, D.B. Sheen & J.N. Sherwood, *Trans. I. Chem. E.*, 1996, **74**, 835-838.
- [128] J.W. Mullin, *Crystallization*, 2004, Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, 86-135.
- [129] N. Kubota, J. Fukuzawa, H. Yashiro & J.W. Mullin, *J. Cryst. Growth*, 1994, **143**, 287-293.
- [130] S.N. Black, R. J. Davey & M. Halcrow, *J. Cryst. Growth*, 1986, **79**, 765-774.
- [131] N. Kubota, M. Yokota & J.W. Mullin, *J. Cryst. Growth*, 1997, **182**, 86-94.
- [132] S.W. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 1911, **33**, 148-162.
- [133] The Earl of Berkeley, *Philosophical Magazine*, 1912, **24**, 254-268.
- [134] E.V. Khamskii, *Crystallization from solution*, Consultants Bureau, New York, 1969.
- [135] J.D. Hunt & K.A. Jackson, *J. Appl. Phys.*, 1966, **37**, 254-257.
- [136] G. Tammann, H. Elsner & H.E. von Gronow, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1931, **200**, 57-73.
- [137] M. Volmer, *Kinetik der Phasenbildung*. Steinkopf Verlag [sic!], Leipzig, 1939.
- [138] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press Oxford, 2002, S.68.
- [139] J.W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford, UK, 2004, S.182.
- [140] M.C. Etter, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 4601-4610.
- [141] A.F. Wells, *Annual Report on the Progress of Chemistry*, The Chemical Society, London, 1946, **43**, 62-87.
- [142] H.E. Buckley, *Crystal Growth*, Chapman & Hall, London, 1952.
- [143] R.F. Strickland-Constable, *Kinetics and Mechanism of Crystallization*, Academic Press, London, 1968.
- [144] B. Lewis, *Nucleation and Growth Theory*. in: B.R. Pamplin, *Crystal Growth*, 2nd ed., Pergamon Press, Oxford, 1980, 23-63.
- [145] A.A. Chernov, *Modern Crystallography III: Crystal Growth*, Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- [146] A.A. Chernov, *Contemporary Physics*, 1989, **30**, 251-276.
- [147] J. Nývlt, O. Söhnel, M. Matuchová, M. Broul, *The Kinetics of Industrial Crystallization*, Academia, Prague, 1985.
- [148] O. Lehmann, *Z. Krist.*, 1877, **1**, 97-131.
- [149] L. Kofler & A. Kofler, *Monatshefte Chem.*, 1948, **74**, 13-22.
- [150] S. Pfeffer-Hennig, P. Piechon, M. Bellus, C. Goldbronn & E. Tedesco, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2004, **77**, 663-679.
- [151] J. Wouters, S. Vandevoorde, C. Culot, F. Docquir & D. M. Lambert, *Chem. Phys. Lipids*, 2002, **119**, 13-21.
- [152] K.R. Morris, U.J. Griesser, C.J. Eckhardt & J.G. Stowell, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, **48**, 91-114.
- [153] R. Panchagnula, S. Prakash, O. Pillai, S. Agrawal & Y. Ashokraj, *J. Pharm. Sci.*, 2004, **93**, 1019-1029.
- [154] J. Mizuguchi, A.C. Rochat & G. Rihs, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 19-28.
- [155] E. Suzuki, K. Shirotani, Y. Tsuda & K. Sekiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 5028-5035.
- [156] U.J. Griesser, M.E. Auer & A. Burger, *Microchem. J.*, 2000, **65**, 283-292.
- [157] T. Norris, P.K. Aldridge & S.S. Sekulic, *Analyst*, 1997, **122**, 549-552.
- [158] J. Bernstein, *Acta Cryst.*, 1979, **B35**, 360-366.

- [159] M. Hesse, H. Meier & B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5th ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, 179-184.
- [160] R.K. Harris, *Analyst*, 1985, **110**, 649-655.
- [161] L.B. Alemany, D.M. Grant, R.J. Pugmire, T.D. Alger & Kurt W. Zilm, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 2142-2147.
- [162] S. Puttipipatkachorn, J. Nunthanid, K. Yamamoto & G.E. Peck, *J. Controlled Release*, 2001, **75**, 143-153.
- [163] M.G. Vachon & J.G. Nairn, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, **45**, 9-21.
- [164] C. McGregor, M.H. Saunders, G. Buckton & R.D. Saklatvala, *Thermochim. Acta*, 2004, **417**, 231-237.
- [165] D. Giron, *J. Therm. Anal. Calori.*, 2002, **68**, 335-357.
- [166] D. Giron, *J. Therm. Anal. Calori.*, 2001, **64**, 37-60.
- [167] J.R. Murphy, C.S. Andrews & D.Q.M. Craig, *Pharm. Res.*, 2003, **20**, 500-507.
- [168] J.B. Brubach, M. Ollivon, V. Jannin & B. Mahler, *Bull. Tech. Gattefosse*, 2004, **97**, 41-50.
- [169] I.M. Vitez, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2004, **78**, 33-45.
- [170] A.C. Schmidt, V. Niederwanger & U.J. Griesser, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2004, **77**, 639-652.
- [171] M. Ramakrishna, V. Sheeba, S.S. Komath & M.J. Swamy, *Biochim. Biophys. Acta*, 1997, **1329**, 302-310.
- [172] G.G.Z. Zhang, C. Gu, M.T. Zell, R.T. Burkhardt, E.J. Munson & D.J.W. Grant, *J. Pharm. Sci.*, 2002, **91**, 1089-1100.
- [173] M.R. Caira, K.A. Alkhamis & R.M. Obaidat, *J. Pharm. Sci.*, 2004, **93**, 601-611.
- [174] T. Mukuta, A.Y. Lee, T. Kawakami & A.S. Myerson, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 1429-1436.
- [175] F.G. Vogt, P.C. Dell'Orco, A.M. Diederich, Q. Su, J.L. Wood, G.E. Zuber, L.M. Katrincic, R.L. Mueller, D.J. Busby & C.W. DeBrosse, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2006, **40**, 1080-1088.
- [176] S. Basavoju, D. Boström & S.P. Velaga, *Pharm Res.*, 2008, **25**, 530-541.
- [177] H.-U. Gremlich & H. Günzler, *IR-Spektroskopie – Eine Einführung*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [178] M.H. Levitt, *Spin Dynamics - Basis of Nuclear Magnetic Resonance*, Wiley & Sons, New York, 2007.
- [179] Y.V. Kazakevich & R. LoBrutto, *HPLC for Pharmaceutical Scientist*, Wiley & Sons, New York, 2007.
- [180] M.E. Brown & P.K. Gallagher, *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Recent Advances, Techniques and Applications*, Elsevier Science Technology, 2007.
- [181] C. Kammann, *Instrumentelle Analytische Chemie: Verfahren, Anwendungen und Qualitätssicherung*, Spektrum Verlag, Berlin, 2000.
- [182] B.H. Toby & T. Egami, *Acta Cryst.*, 1992, **A48**, 336-346.
- [183] W. Massa, *Kristallstrukturbestimmung*, B.G. Teubner Verlag, Stuttgart, 1994.
- [184] R. Allmann, *Röntgen-Pulverdiffraktometrie*, 2nd ed., Springer Verlag, Berlin, 2003.
- [185] L. Spieß, R. Schwarzer, H. Behnken & G. Teichert, *Moderne Röntgenbeugung*, B.G. Teubner Verlag, Wiesbaden, 2005.
- [186] W.I.F. David, K. Shankland, L.B. McCusker & C. Baerlocher, *Structure Determination from Powder Data*, Oxford University Press, New York, 2006.
- [187] R. Dinnebier & S.J.L. Billinge, *Powder Diffraction – Theory and Practice*, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2008.
- [188] A. Meents, A. Wagner, R. Schneider, C. Pradervand, E. Pohl & C. Schulze-Briese, *Acta Cryst.*, 2007, **D63**, 302-309.
- [189] E. Garman, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2003, **13**, 545-551.

- [190] W.H. Massover, *J. Synchrotron Rad.*, 2007, **14**, 116-127.
- [191] R.B.G. Ravelli, H.-K. Schröder Leiros, B. Pan, M. Caffrey & S. McSweeney, *Structure*, 2003, **11**, 217-224.
- [192] R.L. Owen, E. Rudiño-Piñera & E.F. Garman, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, **103**, 4912-4917.
- [193] W.I.F. David & D.S. Sivia, *J. Appl. Cryst.*, 2001, **34**, 318-324.
- [194] A. Savitzky & M.J.E. Golay, *Analyt. Chem.*, 1964, **36**, 1627-1639.
- [195] R.W. Hamming, *Digital filters*, 3rd ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1989.
- [196] S.V.N. Naidu & C.R. Houska, *J. Appl. Cryst.*, 1982, **15**, 190-198.
- [197] E.H. Kisi & C.J. Howard, *Application of Neutron Powder Diffraction*, Oxford University Press, 2008.
- [198] Y.A. Izyumov, V.E. Naish & R.P. Ozerov, *Neutron diffraction of magnetic material*, Plenum Pub. Co., 1991.
- [199] J.P. Eberhart, *Structural and chemical analysis of materials: X-ray, electron and neutron diffraction, X-ray, electron and ion spectroscopy, electron microscopy*, John Wiley & Sons Ltd, 1991.
- [200] P.M. de Wolff, *Acta Cryst.*, 1957, **10**, 590-595.
- [201] G.S. Smith & R.L. Schneider, *J. Appl. Cryst.*, 1979, **12**, 60-65.
- [202] J.W. Visser, *J. Appl. Cryst.*, 1969, **2**, 89-95.
- [203] P.-E. Werner, L. Eriksson & M. Westdahl, *J. Appl. Cryst.*, 1985, **18**, 367-370.
- [204] A. Boulouf & D. Louer, *J. Appl. Cryst.*, 1991, **24**, 987-993.
- [205] C. Runge, *Phys. Z.*, 1917, **18**, 509-515.
- [206] T. Ito, *Nature*, 1949, **64**, 755-756.
- [207] T. Ito, in: *X-ray studies on polymorphism*, Maruzen, Tokio, 1950, S.187.
- [208] R. Shirley, *NBS Spec. Publ.*, 1980, **567**, 362-370.
- [209] D. Louer & M. Louer, *J. Appl. Cryst.*, 1972, **5**, 271-275.
- [210] D. Louer & R. Vergas, *J. Appl. Cryst.*, 1982, **15**, 542-545.
- [211] A. Boulouf & D. Louer, *J. Appl. Cryst.*, 2004, **37**, 724-731.
- [212] A. LeBail, *Powder Diffr.*, 2004, **19**, 249-254.
- [213] B.M. Kariuki, S.A. Belmonte, M.I. McMahon, R.L. Johnston, K.D.M. Harris & R.J. Nelmes, *J. Synchrotron Rad.*, 1999, **6**, 87-92.
- [214] C.J.E. Kempter & H. Lipson, *Acta Cryst.*, 1972, **B28**, S.3674.
- [215] D.W.M. Hofmann, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 489-493.
- [216] A.D. Mighell & A. Santoro, *J. Appl. Cryst.*, 1975, **8**, 372-374.
- [217] A.J. Markvardsen, W.I.F. David, J.C. Johnson & K. Shankland, *Acta Cryst.*, 2001, **A57**, 47-54.
- [218] A. Altomare, M. Camalli, C. Cuocci, I. da Silva, C. Giacovazzo, A.G.G. Moliterni & R. Rizzi, *J. Appl. Cryst.*, 2005, **38**, 760-767.
- [219] G.S. Pawley, *J. Appl. Cryst.*, 1981, **14**, 357-361.
- [220] A. LeBail, H. Duroy, J.L. Fourquet, *Mat. Res. Bull.*, 1988, **23**, 447-452.
- [221] D. Harker, *J. Chem. Phys.*, 1936, **4**, 381-390.
- [222] D. Sayre, *Acta Cryst.*, 1952, **5**, 60-65.
- [223] A.J.C. Wilson, *Acta Cryst.*, 1949, **2**, 318-321.
- [224] P. Debye, *Ann. Phys. Lpz.*, 1915, **46**, 809-823.
- [225] F. H. Allen, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 380-388.
- [226] Accelrys Molecular Simulations, CERIU2, Accelrys Molecular Simulations Inc., Burlington, MA, USA, 2002.
- [227] N. Metropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller & E. Teller, *J. Chem. Phys.*, 1953, **21**, 1087-1092.
- [228] V.V. Chernyshev & H. Schenk, *Z. Krist.*, 1998, **213**, 1-3.

- [229] R.B. Hammond, K.J. Roberts, R. Docherty, M. Edmondson & R. Gairns, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 1527-1528.
- [230] N. Masciocchi, M. Moret, P. Cairati, A. Sironi, G.A. Ardizzoia & G. LaMonica, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 7668-7676.
- [231] A.A. Coelho, *J. Appl. Cryst.*, 2000, **33**, 899-908.
- [232] H. Putz, J.C. Schön & M. Jansen, *J. Appl. Cryst.*, 1999, **32**, 864-870.
- [233] M. Tremayne & C. Glidewell, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2000, 2425-2426.
- [234] K.D.M. Harris, M. Tremayne, P. Lightfoot & P.G. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 3543-3547.
- [235] A. Markov, *Extension of the limit theorems of probability theory to a sum of variables connected in a chain*, Neuauflage in Appendix B of: R. Howard. *Dynamic Probabilistic Systems*, vol. 1: *Markov Chains*. John Wiley and Sons, 1971.
- [236] Z. Michalewicz, *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*, 3rd ed., Springer-Verlag, Berlin, 1996.
- [237] W.I.F. David, K. Shankland & N. Shankland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1998, 931-932.
- [238] J.C. Johnston, W.I.F. David, A.J. Markvardsen & K. Shankland, *Acta Cryst.*, 2002, **A58**, 441-447.
- [239] W.I.F. David, K. Shankland, J. Cole, S. Maginn, W.D.S. Motherwell & R. Taylor, *DASH User Manual*, Cambridge Crystallographic Data Center, Cambridge, UK, 2001.
- [240] a) A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G.G. Moliterni, G. Polidori & R. Rizzi, *J. Appl. Cryst.*, 1999, **32**, 339-340; b) A. Altomare, R. Caliendo, M. Camalli, C. Cuocci, C. Giacovazzo, A.G.G. Moliterni & R. Rizzi, *J. Appl. Cryst.*, 2004, **37**, 1025-1028.
- [241] S. Kirkpatrick, C.D. Gelatt, Jr. and M.P. Vecchi, *Science*, 1983, **220**, 671-680.
- [242] A.J. Markvardsen, W.I.F. David & K. Shankland, *Acta Cryst.*, 2002, **A58**, 316-326.
- [243] A. Altomare, C. Giacovazzo & A. Moliterni, in: *Powder Diffraction – Theory and Practice*, ed. R.E. Dinnebier, S.J.L. Billinge, *RSC Publishing*, Cambridge, UK, 2008, 222-224.
- [244] A. Altomare, R. Caliendo, M. Camalli, C. Cuocci, I. da Silva, C. Giacovazzo, A.G.G. Moliterni & R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, 2004, **37**, 957-966.
- [245] G. Oslanyi & A. Süto, *Acta Cryst.*, 2005, **A61**, 147-152.
- [246] G. Oslanyi & A. Süto, *Acta Cryst.*, 2007, **A63**, 156-163.
- [247] G. Oslanyi & A. Süto, *Acta Cryst.*, 2008, **A64**, 123-134.
- [248] J.S. Wu, J.C.H. Spence, M. O'Keeffe & T.L. Groy, *Acta Cryst.*, 2004, **A60**, 326-330.
- [249] R.W. Gerchberg & W.O. Saxton, *Optik*, 1972, **35**, 237-246.
- [250] L. Palatinus & G. Chapuis, *J. Appl. Cryst.*, 2007, **40**, 786-790.
- [251] A.A. Coelho, TOPAS Academic, Version 4.1, 2008.
- [252] A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.*, 2003, **36**, 7-13.
- [253] C. Baerlocher, F. Gramm, L. Massüger, L.B. McCusker, Z. He, S. Hovmöller & X. Zou, *Science*, 2007, **315**, 1113-1116.
- [254] C. Baerlocher, D. Xie, L.B. McCusker, S.-J. Hwang, I.Y. Chan, K. Ong, A.W. Burton & S.I. Zones, *Nature Mater.*, 2008, **7**, 631-635.
- [255] B. McCusker & C. Baerlocher, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2009, 1439-1451.
- [256] J. Wu, K. Leinenweber, J.C.H. Spence & M. O'Keeffe, *Nature*, 2006, **5**, 647-652.
- [257] Z. Zhou & K.D.M. Harris, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 4863-4868.
- [258] C. Baerlocher, L.B. McCusker & L. Palatinus, *Z. Krist.*, 2007, **222**, 47-53.
- [259] W. Cochran, *Acta Cryst.*, 1951, **4**, 408-411.
- [260] P. Coppens, *Int. Rev. of Science*, 1975, **2/11**, 21.
- [261] F.L. Hirshfeld, *Acta Cryst.*, 1968, **24**, 301.
- [262] A. Domenicano & A. Vaciago, *Acta Cryst.*, 1975, **B31**, 2553.

- [263] E.E. Castellano & G. Oliva, *J. Appl. Cryst.*, 1992, **25**, 281-284.
- [264] W.H. Zachariasen & F.H. Ellinger, *Acta Cryst.*, 1963, **16**, 369-375.
- [265] P.D. Battle, A.K. Cheetham, W.T.A. Harrison, N.J. Pollard & J. Faber, Jr., *J. Solid State Chem.*, 1985, **58**, 221-225.
- [266] A.L. Morris, W.M. MacArthur, E.G. Hutchinson & J.M. Thornton, *Proteins*, 1992, **12**, 345-364.
- [267] H.M. Rietveld, *Acta Cryst.*, 1967, **22**, 151-152.
- [268] H.M. Rietveld, *J. Appl. Cryst.*, 1969, **2**, 65-71.
- [269] E.J. Sonneveld & J.W. Visser, *J. Appl. Cryst.*, 1975, **8**, 1-7.
- [270] R.P. Goehner, *Anal. Chem.*, 1964, **36**, 1627-1639.
- [271] N.P. Pyrrros & C.R. Hubbard, *J. Appl. Cryst.*, 1983, **16**, 289-294.
- [272] A.J.C. Wilson, *Nature*, 1942, **150**, 151-152.
- [273] A.J.C. Wilson, *Acta Cryst.*, 1949, **2**, 318-321.
- [274] C. Giacovazzo, *Acta Cryst.*, 1996, **A52**, 331-339.
- [275] G. Cagliotti, A. Paoletti & F.P. Ricci, *Nucl. Instr.*, 1958, **3**, 223-228.
- [276] S.A. Howard & R.L. Snyder, *Acta Cryst.*, 1984, **A40S**, C369.
- [277] W.I.F. David & J.C. Matthewman, *J. Appl. Cryst.*, 1985, **18**, 461-466.
- [278] P. Thompson, D.E. Cox & J.B. Hastings, *J. Appl. Cryst.*, 1987, **20**, 79-83.
- [279] P. Thompson, J.J. Reilly & J.M. Hastings, *J. Less Com. Met.*, 1987, **129**, 105-114.
- [280] C. Greaves, *J. Appl. Cryst.*, 1985, **18**, 48-50.
- [281] A. LeBail, *Acta Cryst.*, 1984, **A40S**, C369.
- [282] C. Lartigue, A. Le Bail & A. Percheron-Guegan, *J. Less Com. Met.*, 1987, **129**, 65-76.
- [283] R.A. Young & P. Desai, *Arch. Nauk. Mater.*, 1988, **10**, 71-90.
- [284] C. Baerlocher, in R.A. Young, *The Rietveld Method*, Oxford University Press, New York, USA, 1993, 186-196.
- [285] R.B. von Dreele, in: *Powder Diffraction – Theory and Practice*, ed. R.E. Dinnebier, S.J.L. Billinge, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2008, S.271.
- [286] P.G. Bruce & Y.G. Andreev, in *Structure Determination from Powder Diffraction Data*, ed. W.I.F. David, K. Shankland, L.B. McCusker & C. Baerlocher, Oxford University Press, New York, USA, 2002, 289-291.
- [287] J. Durbin & G.S. Watson, *Biometrika*, 1971, **58**, 1-19
- [288] S.L. Mayo, D. Olafson & W.A. Goddard III, *J. Phys. Chem.* 1990, **94**, 8897-8909.
- [289] J.T. Sprague, J.C. Tai, Y. Yuh & N.L. Allinger, *J. Comput. Chem.*, 1987, **8**, 581-603.
- [290] B.P. van Eijck, *J. Comput. Chem.*, 2002, **23**, 456-462.
- [291] A.R. Oganov & C.W. Glass, *J. Phys. B: Condens. Matter*, 2008, **20**, 64210-64216.
- [292] A.J. Cruz-Cabeza, G.M. Day & W. Jones, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 8830-8836.
- [293] G.M. Day, A.V. Trask, W.D.S. Motherwell & W. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2006, 54-56.
- [294] T. Beyer, G.M. Day & S.L. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5086-5094.
- [295] A. Dey, M.T. Kirchner, V.R. Vangala, G.R. Desiraju, R. Mondal & J.A.K. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10545-10559.
- [296] T.S. Thakur & G.R. Desiraju, *Crystal Growth & Design*, 2008, **8**, 4031-4044.
- [297] G.R. Desiraju, *Nature Materials*, 2002, **10**, 77-79.
- [298] A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.*, 1994, **27**, 309-314.
- [299] D.J. Willock, S.L. Price, M. Leslie & C.R.A. Catlow, *J. Comput. Chem.*, 1995, **16**, 628-647.
- [300] J.R. Holden, Z.Y. Du & H.L.J. Ammon, *J. Comput. Chem.*, 1993, **14**, 422-437.
- [301] a) D.E. Williams, *J. Mol. Struct.*, 1999, 321-347. b) D.E. Williams, *J. Mol. Struct.*, 1999, 485-486.
- [302] H.R. Karfunkel, F.J.J. Leusen & R.J. Gdanitz, *J. Comput. Aided Mater. Des.*, 1993, **1**, 177-185.

- [303] P. Verwer & F.J.J. Leusen, *Review in Computational Chemistry*, 1998, 327-365.
- [304] B.P. van Eijck & J. Kroon, *J. Comput. Chem.*, 1999, **20**, 193-200.
- [305] W.T.M. Mooij, F.B. van Duijneveldt, J.G.C.M. van Duijneveldt-van de Rijdt & B.P. van Eijck, *J. Phy. Chem. A*, 1999, **103**, 9872-9882.
- [306] A. Gavezzotti, *Zip-Promet with Minospec.*, University of Milan, Italy, 1999.
- [307] W.D.S. Motherwell, *Nova Acta Leopoldina*, 1999, **NF79**, 89-98
- [308] T. Egami & S.J.L. Billinge, *Underneath the Bragg peaks – Structural analysis of complex materials*, Pergamon Material Series, 2003.
- [309] S. Billinge, in: S. Billinge, R. Dinnebier, *Powder Diffraction – Theory and Practice*, RSC Publishing, Cambridge, 2008, 464-491.
- [310] W. Herbst & K. Hunger, *Industrial Organic Pigments*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1997, 570-572.
- [311] J. Brüning, *Polymorphiescreening, Kristallisation und Kristallstrukturbestimmung von industriellen organischen Gelbpigmenten und Flammenschutzmitteln*, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, 2006, 57-86.
- [312] W. Kabsch, *J. Appl. Cryst.*, 1993, **26**, 795-800.
- [313] G. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2008, **A64**, 112-122.
- [314] M.U. Schmidt, Dissertation, Shaker Verlag, ISBN 3-8265-0588-3, 1995.
- [315] M.U. Schmidt, H. Kalkhof, *CRYSCA*, Program for crystal structure calculations of flexible molecules; Frankfurt am Main, 1997.
- [316] A.C. Larson & R.B. Von Dreele, *GSAS - Report LAUR*, 1994, 86-748.
- [317] B. Toby, *Appl. Cryst.*, 2001, **34**, 210-213.
- [318] a) N.N., Deutsches Reichspatent DRP 145908, 1902. b) C. Schirmacher, US Patent, US 724743, 1903.
- [319] B. Stengel-Rutkowski & H.J. Metz, *Eur. Coat. J.*, 2001, **3**, 126-129.
- [320] W. Herbst & K. Hunger, *Industrial Organic Pigments*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1997, 573-575.
- [321] E.B. Faulkner & R.J. Schwartz, *High Performance Pigments*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2009, 139-164.
- [322] U. Kolb & T. Gorelik, *Elec. Cryst.*, 2005, **211**, 421-433.
- [323] U. Kolb, T. Gorelik & M.T. Otten, *Ultramicroscopy*, 2008, **108**, 763-772.
- [324] U. Kolb, T. Gorelik, C. Kübel, M.T. Otten & D. Hubert, *Ultramicroscopy*, 2007, **107**, 507-513.
- [325] U. Kolb & G. Matveeva, *Z. Krist.*, 2003, **218**, 259-268.
- [326] S. Brühne, E. Uhrig, G. Kreiner & W. Assmus, *Philos. Mag.*, 2006, **86**, 463-468.
- [327] P. Juhas, D.M. Cherba, P.M. Duxbury, W.F. Punch & S.J.L. Billinge, *Nature*, 2006, **440**, 655-658.
- [328] S. Bates & I. Ivanisevic, Internationale Patentanmeldung, WO 2005082012 A2, 2005.
- [329] K. Nollenberger, A. Gryczke, C. Meier, J. Dressman, M.U. Schmidt, S. Brühne, *J. Pharm. Sci.*, 2009, **98**, 1476-1486.
- [330] K. Hunger, P. Mischke & W. Rieper, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th ed., Vol. A3, Wiley-VCH, Weinheim, 1985, S.245.
- [331] R.J. Chudgar, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th ed., Vol. 3, Wiley & Sons, 1992, S.821.
- [332] H.G.O. Becker, W. Berger & G. Domschke, *Organikum*, 21th ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 642-646.
- [333] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren & P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 1st ed., 2001, 596-600.
- [334] H. Zollinger, *Diazo Chemistry II – Aromatic and Heteroaromatic Compounds*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 1-10.

- [335] R. Pütter, K.H. Schünderhütte, E. Enders, *Methoden der organischen Chemie*, Thieme Verlag, 4th ed., 1965, S.1 (R.P), S.213 (K.S.), S.467 (E.E.).
- [336] H.G.O. Becker, W. Berger & G. Domschke, *Organikum*, 21th ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 630-631.
- [337] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti & G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13554–13567
- [338] V.F. Traven, N.F. Men'shikova, M.M. Oreshin & B.I. Stepanov, *Zh. Org. Khim.*, 1980, **16**, 1047–1056.
- [339] P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, L. Antonov & G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4943–4953.
- [340] W. Herbst & K. Hunger, *Industrial Organic Pigments*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1997, 262-265.
- [341] W. Herbst & K. Hunger, *Industrial Organic Pigments*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1997, 22-23.
- [342] N.J.V. Bell, D. Burget, C.W. Howden, J. Wilkinson & R.H. Hunt, *Digestion*, 1992, **51** (Suppl. 1), 59-67.
- [343] C. Howden, D. Burget & R. Hunt, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1993, **29** (Suppl. 201), 79-82.
- [344] H. Stark, Y. Syha, L.N. Popescu & M. Schubert-Zsilavec, *Pharm. Unserer Zeit*, 2005, **34**, 224-227.
- [345] N. Vakil, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2004, **19**, 1041-1049.
- [346] L. Olbe, E. Carlsson & P. Lindberg, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, **2**, 132-139.
- [347] A. Kupsch, *Curr. Opinion in Investigational Drugs*, 2002, **3**, 794-797.
- [348] Parkinson Study Group, *Arch. Neurol.*, 2002, **59**, 1937-1943.
- [349] Parkinson Study Group, *Arch. Neurol.*, 2005, **62**, 241-248.
- [350] N.N., *Med. Letter on Drugs Therapeutics*, 2006, **48**, 97-99.
- [351] M.B.H. Youdim, *Curr. Alzheimer Res.*, 2006, **3**, 541-550.
- [352] A. Kupsch, J. Sautter, M.E. Götz, W. Breithaupt, J. Schwarz & M.B.H. Youdim, *J. Neural Transm.*, 2001, **108**, 985-1009.
- [353] L. Nayak & C. Henchcliffe, *Neuropsych. Dis. Treat.*, 2008, **4**, 11-20.
- [354] A. Frenkel, R. Lidor-Hadas, E. Gurevich & G. Attili, US Patent Application, US 2007/0112217A1, 2007.
- [355] H.P. Stahl, World Patent Application, WO 2008/019871A2, 2008.
- [356] P.M. Cawthon, S.L. Litwack, E. Barrett-Connor, J. Cauley, C. Lewis, H. Fink, E. Orwoll, S.R. Cummings, World Congress on Osteoporosis, 2006, P115SA, s24.
- [357] K.L. Tucker, K. Morita, N. Qiao, M.T. Hannan, L. A. Cupples & D. P. Kiel, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, **84**, 936-942.
- [358] S.P. Luckman, F.P. Coxon, F.H. Ebetino, R.G. Russell & M.J. Rogers, *J. Bone Miner. Res.*, 1998, **13**, 581-589.
- [359] E. van Beek, C. Löwik, G. van der Pluijm & S. Papapoulos, *J. Bone Miner. Res.*, 1999, **14**, 722-729.
- [360] J.E. Fisher, M.J. Rogers, J.M. Halasy, S.P. Luckman, D.E. Hughes, P.J. Masarachia, G. Wesolowski, R.G.G. Russell, G.A. Rodan & A.A. Reszka, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, **96**, 133-138.
- [361] M. Sato & W. Gasser, *J. Bone. Miner. Res.*, 1990, **5**, 31-40.
- [362] M. Ito, N. Amizuka, T. Nakajima & H. Ozawa, *Bone*, 1999, **25**, 447-452.
- [363] N.L. Redman-Furey, M. Dicks, A. Bigalow-Kern, R.T. Cambron, G. Lubey, C. Lester & D. Vaughn, *J. Pharm. Sci.*, 2005, **94**, 893-911.
- [364] W.L. Gossman, S.R. Wilson & E. Oldfield, *Acta Cryst.*, 2003, **C59**, m33-m36.
- [365] United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 26-NF 21. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2003.

- [366] J.B. Dressman, K. Thelen & E. Jantratid, *Clin. Pharmacokin.*, 2008, **47**, 655-667.
- [367] E. Jantratid, N. Janssen, C. Reppas & J.B. Dressman, *Pharm. Res.*, 2008, **25**, 1663-1676.

7 Anhang

7.1 Eigener Beitrag zu den Veröffentlichungen

1. Pigment Yellow 101-Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
2. Pigment Yellow 101-Derivat $C_{38}H_{30}N_4O_6$
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
3. Pigment Yellow 101-Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
4. Pigment Yellow 101-Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
5. Pigment Yellow 183 / Pigment Yellow 191
Kristallisation, Polymorphiesuche
6. Pigment Yellow 213
Kristallisation (ca. 180 Experimente), Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Indizierungsversuche
7. Pigment Yellow 151
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
8. Pigment Yellow 154
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
9. Pigment Orange 72
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
10. Mesoionische Pigmente
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
11. Azo-Pigmente auf β -Naphthol-Basis
Synthese, Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
12. Bis(acetoacetyl)-*p*-phenylendiamin (DAEP)
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
13. 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolone (Acetolon)
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche, Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

14. Piperazinium-Esomeprazol
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
15. Rasagiline-Ethandisulfonat
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche
16. Risedronat
Kristallisation, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Polymorphiesuche

Die Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverdaten umfasste in allen Fällen:
Indizierung, Raumgruppenbestimmung, Kristallstrukturlösung und Rietveld-Verfeinerung

7.2 Veröffentlichungen

7.2.1 E1-E3: Publikationen zu Kapitel 4.1

E1: “Molecular Mechanism of the Solid-State Fluorescence Behavior of the Organic Pigment 101 and Its Derivatives”

Andreas Dreuw*, Jürgen Plötner, Lisa Lorenz, Josef Wachtveitl, Juste E. Djanhan, Jürgen Brüning, Thomas Metz, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt

Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 7783 –7786.

DOI: 10.1002/anie.200501781

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

E2: “Crystal structure determination of the fluorescent bisazomethine pigment C₃₆H₂₆N₄O₄ from X-ray powder data”

Martin U. Schmidt*, Jürgen Brüning, Christian Buchsbaum, Edith Alig, and Lothar Fink

Z. Kristallogr., 2007, 222, 539–545.

DOI: 10.1524/zkri.2007.222.10.539

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

E3: “Structure determinations of three fluorescent organic pigments by powder diffraction and micro-crystal structure analysis”

Jürgen Brüning, Edith Alig, Alke Meents, Jacco van de Streek, and Martin U. Schmidt*

Z. Kristallogr., 2009, 244, 556–562.

DOI: 10.1524/zkri.2009.1190

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.2 E4: Publikation zu Kapitel 4.2

“Crystal structure determination of seven phases and solvates of Pigment Yellow 183 and Pigment Yellow 191 from X-ray powder and single-crystal data”

Svetlana N. Ivashevskaya, Jacco van de Streek, Juste E. Djanhan, Jürgen Brüning, Edith Alig, Michael Bolte, Martin U. Schmidt*, Peter Blaschka, Hans Wolfgang Höffken, and Peter Erk

Acta Cryst., 2009, B65, 212–222.

DOI: 10.1107/S0108768109001827

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.3 E5: Publikation zu Kapitel 4.3

“Electron diffraction, X-ray powder diffraction and pair-distribution-function analyses to determine the crystal structure of Pigment Yellow 213, C₃H₂₁N₅O₉”

Martin U. Schmidt*, Stefan Brühne, Alexandra K. Wolf, Anette Rech, Jürgen Brüning, Edith Alig, Lothar Fink, Christian Buchsbaum, Jürgen Glinnemann, Jacco van de Streek, Fabia Gozzo, Michela Brunelli, Frank Stowasser, Tatiana Gorelik, Enrico Mugnaioli, and Ute Kolb*

Acta Cryst., 2009, B65, 189–199.

DOI: 10.1107/S0108768109003759

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.4 E6: Publikation zu Kapitel 4.4

“Structures of six industrial benzimidazolone pigments from laboratory powder diffraction data”

Jacco van de Streek, Jürgen Brüning, Svetlana N. Ivashevskaya, Martin Ermrich, Erich F. Paulus, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt*

Acta Cryst., 2009, B65, 200–211.

DOI: 10.1107/S0108768108041529

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.5 E7: Publikation zu Kapitel 4.5

“Three solvates of a bis-mesoionic fluorescent yellow pigment”

Jürgen Brüning, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt*

Acta Cryst., 2009, C65, o352–o356.

DOI: 10.1107/S0108270109018952

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

**7.2.6 E8: Publikation zu Kapitel 4.6
“Two azo pigments based on β -naphthol”**

Martin U. Schmidt*, Jürgen Brüning, Daniela Wirth, and Michael Bolte

Acta Cryst., 2008, C64, o474–o477.

DOI: 10.1107/S0108270108023421

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.7 E9: Publikation zu Kapitel 4.7

“Crystal structure determination of *N,N'*-1,4-phenylene-bis(3-oxobutanamide) from laboratory powder diffraction data”

Jürgen Brüning, Edith Alig, Jan W. Bats, Jacco van de Streek, and Martin U Schmidt*

Z. Kristallogr., 2009, 224, 593–597.

DOI: 10.1524/zkri.2009.1180

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.8 E10: Publikation zu Kapitel 4.9

“New Toluene Hemi Solvate of the Proton Pump Inhibitor Piperazinium Esomprazole”

Jürgen Brüning, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt*

J. Chem. Cryst., 2009, 39, 256–260.

DOI: 10.1007/s10870-008-9464-1

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

7.2.9 E11: Publikation zu Kapitel 4.10

“Rasagiline ethanedisulfonate: an inhibitor for monoamine oxygenase B (MAO_B)”

Jürgen Brüning*, Jan W. Bats, and Martin U. Schmidt

Acta Cryst., 2008, C64, o613–o615.

DOI:10.1107/S0108270108032526

Aus Copyright-Gründen ist der Artikel nicht enthalten. Sonderdrucke des Artikels können bei Prof. Dr. Martin U. Schmidt, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 7, D-60348 Frankfurt, m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de erhalten werden.

**7.2.10 E12: Manuskript zur Publikation zu Kapitel 4.11
“Characterization of a new solvate of risedronate”**

**Jürgen Brüning, Anna Christine Petereit, Edith Alig, Michael Bolte,
Jennifer Dressman*, and Martin U. Schmidt***

eingereicht in J. Pharm. Sci. (2010)

**7.2.11 E13: Patent über Risedronat Essigsäure Disolvat (DE102007030370)
“Acetat solvate von Risedronat, stabiler Polymorphe hiervon, dessen
Herstellung und Verwendung sowie pharmazeutische Zusammensetzung,
enthaltend diese.”**

**Martin U. Schmidt, Jürgen Brüning, Edith Alig, Michael Bolte, Boris
Nachtsheim**

Offenlegungsschrift, Offenlegung am 02.01.2009

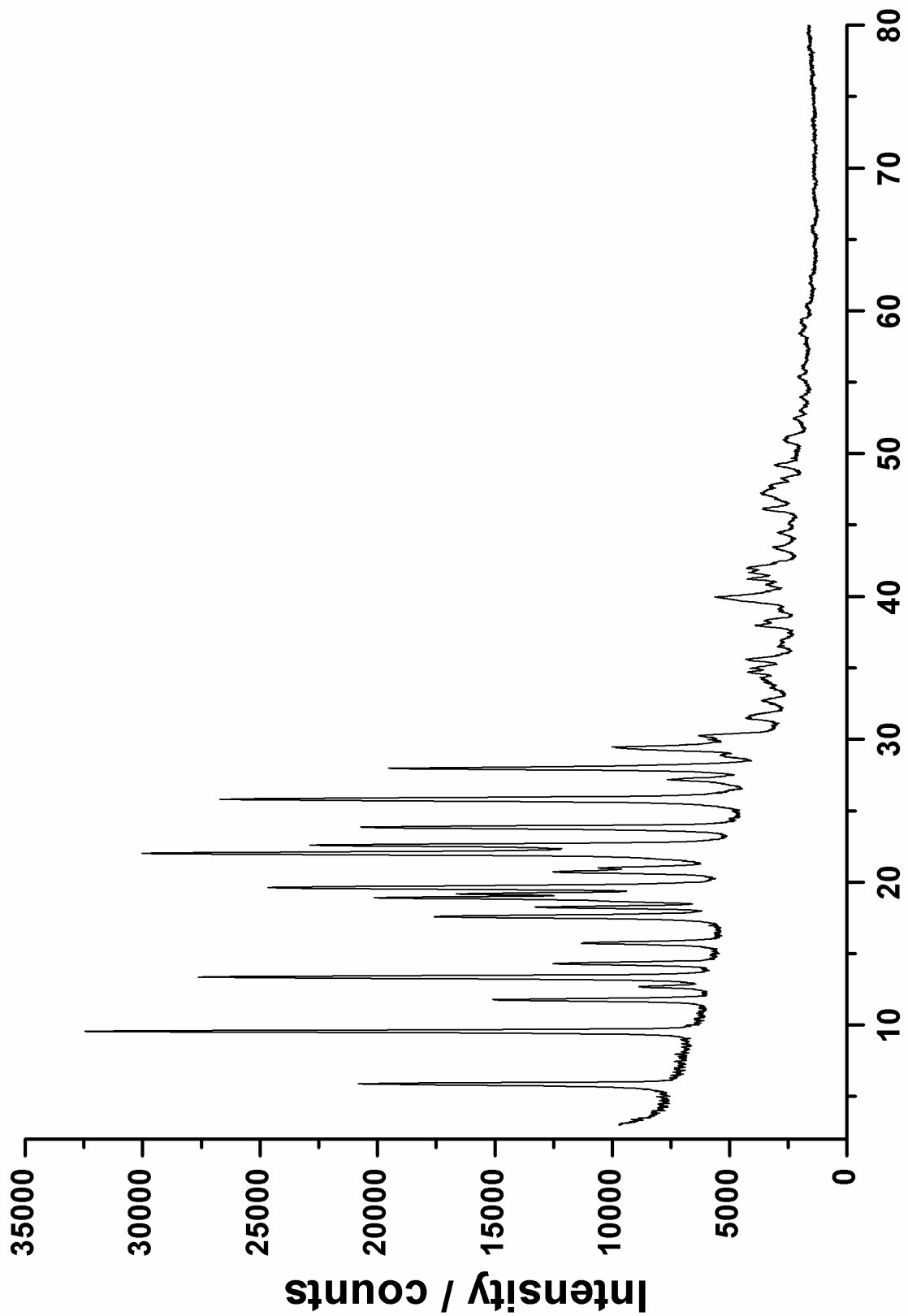
7.3 Pulverdiagramme der polymorphen Formen jeder Einzelverbindung

7.3.1 Pulverdiffraktogramme der Derivate von Pigment Yellow 101

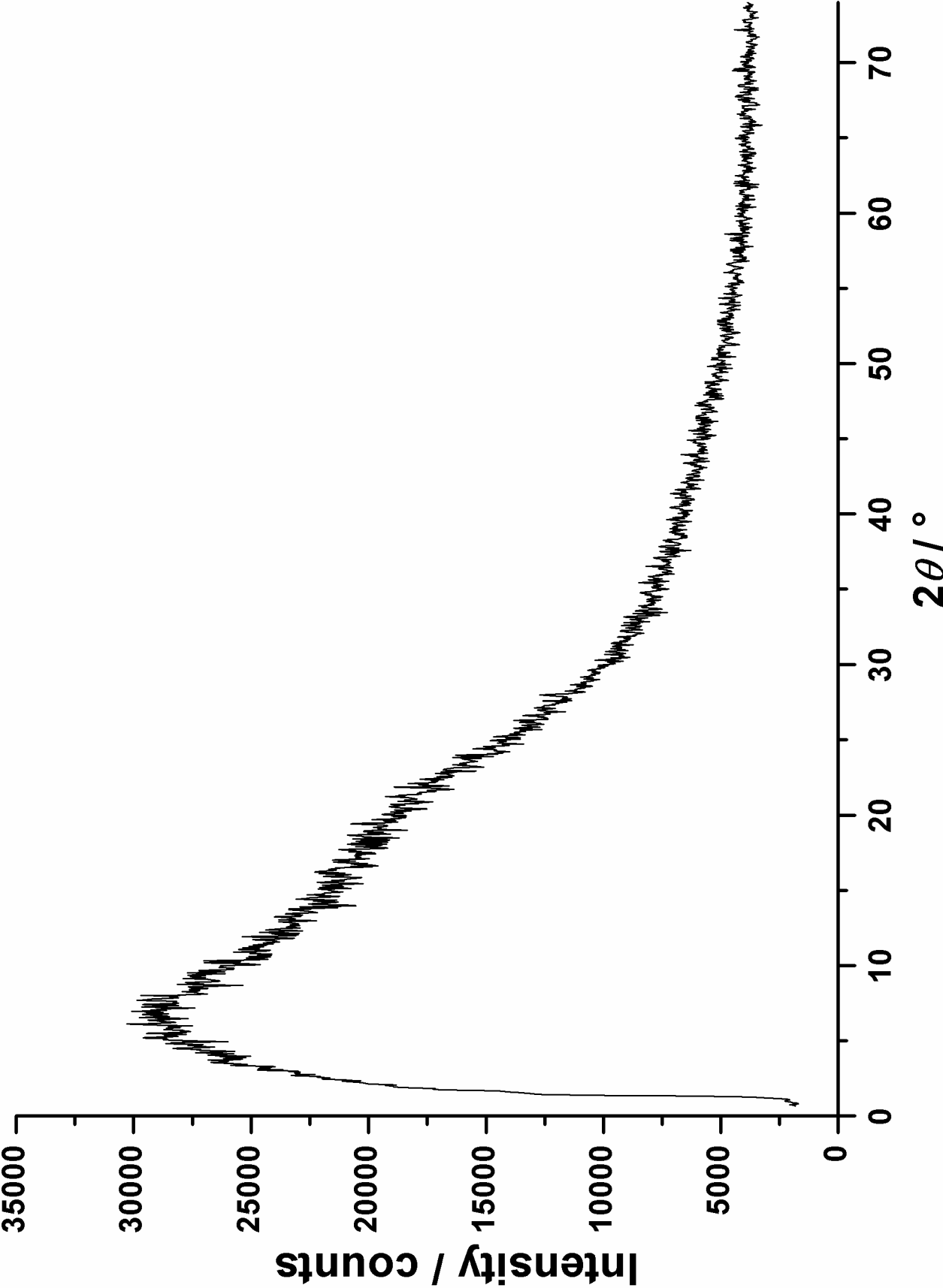
7.3.1.1 Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$

Kristalline Phase (linearer PSD, Kapillare)

(UJ37_JB1_r1-24.raw)

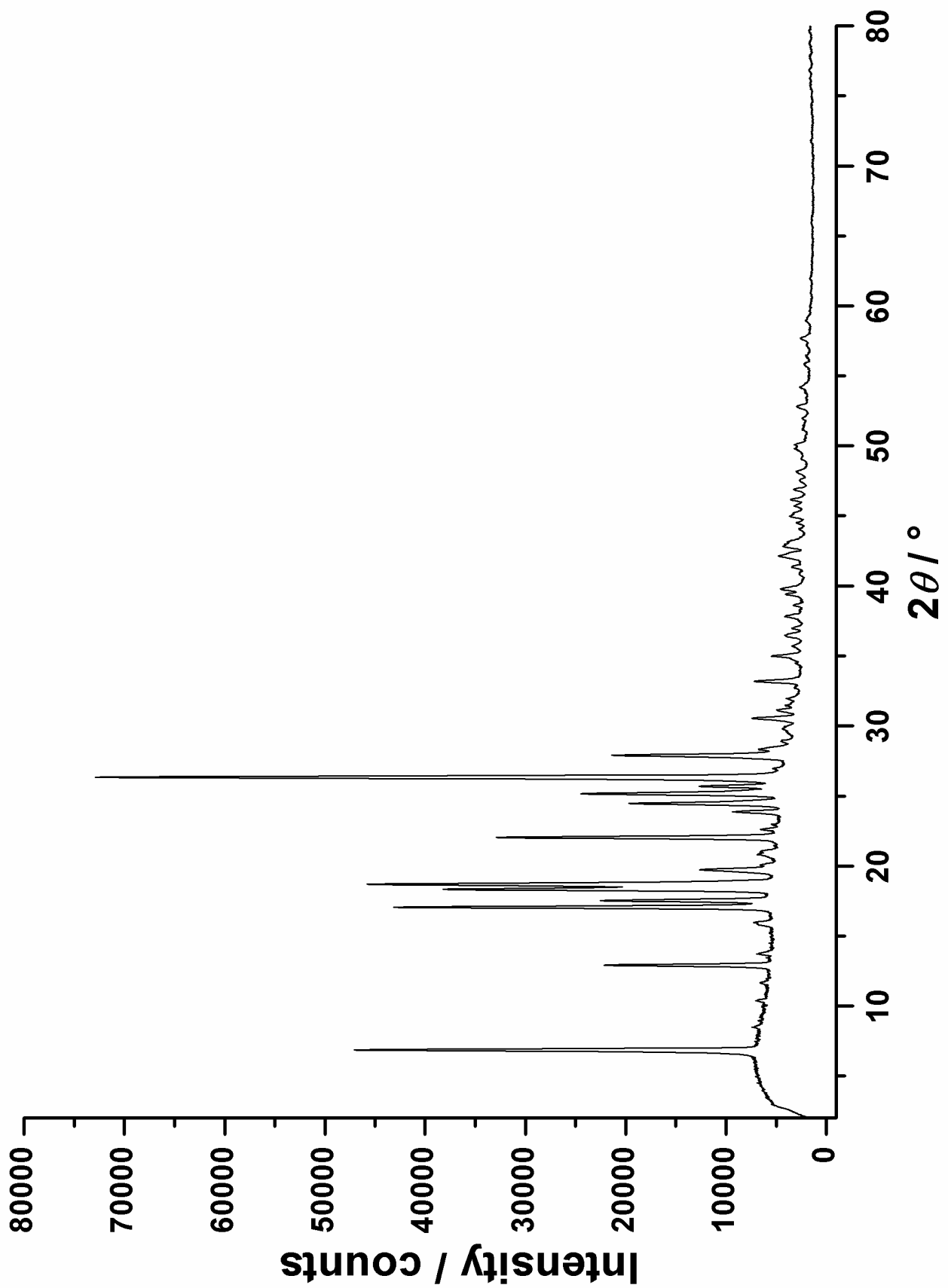


Amorphe Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(JB1-1_r1-8)

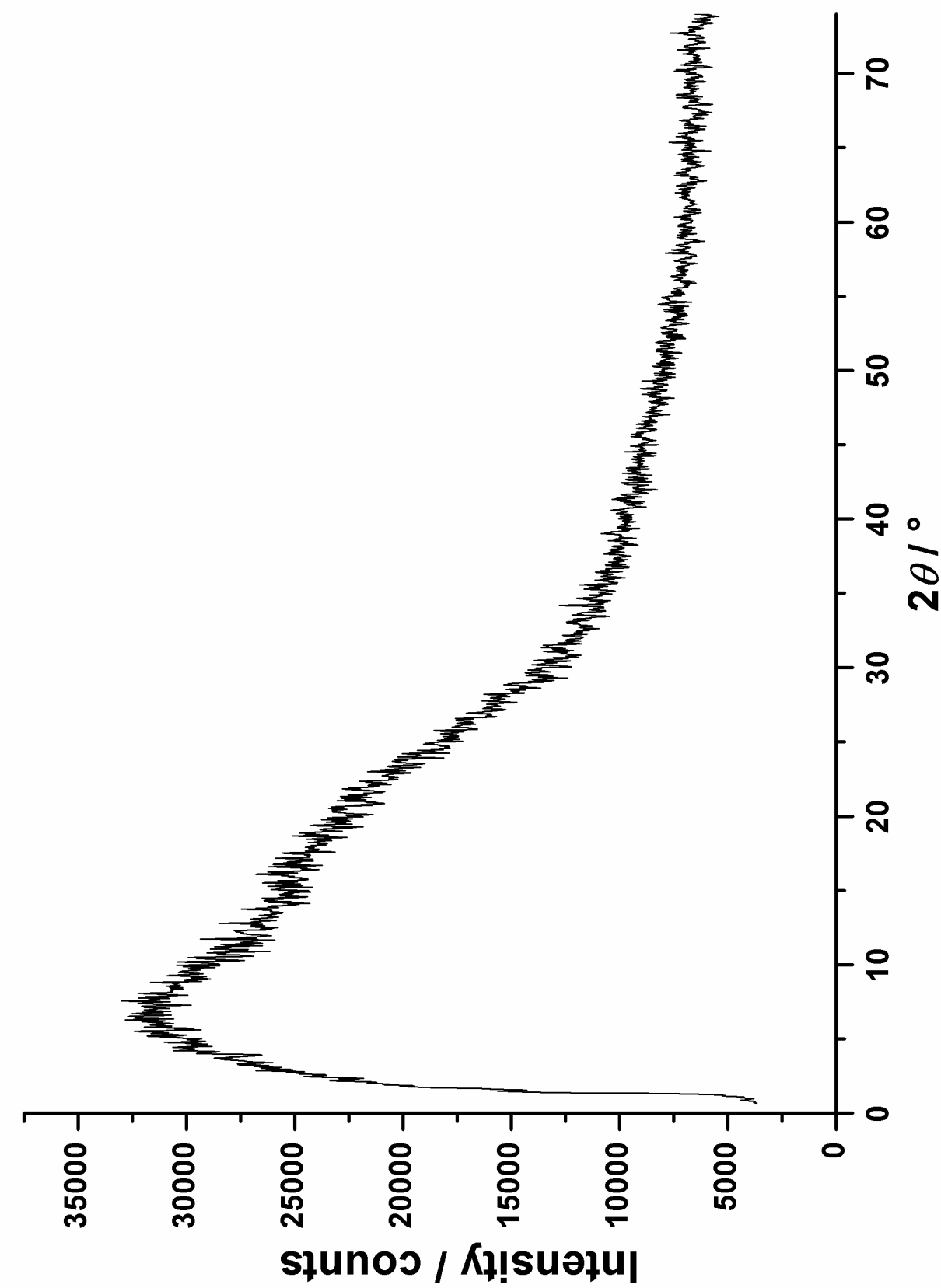


7.3.1.2 Derivat $C_{38}H_{30}N_4O_6$

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(JB2_std_r1-24.raw)



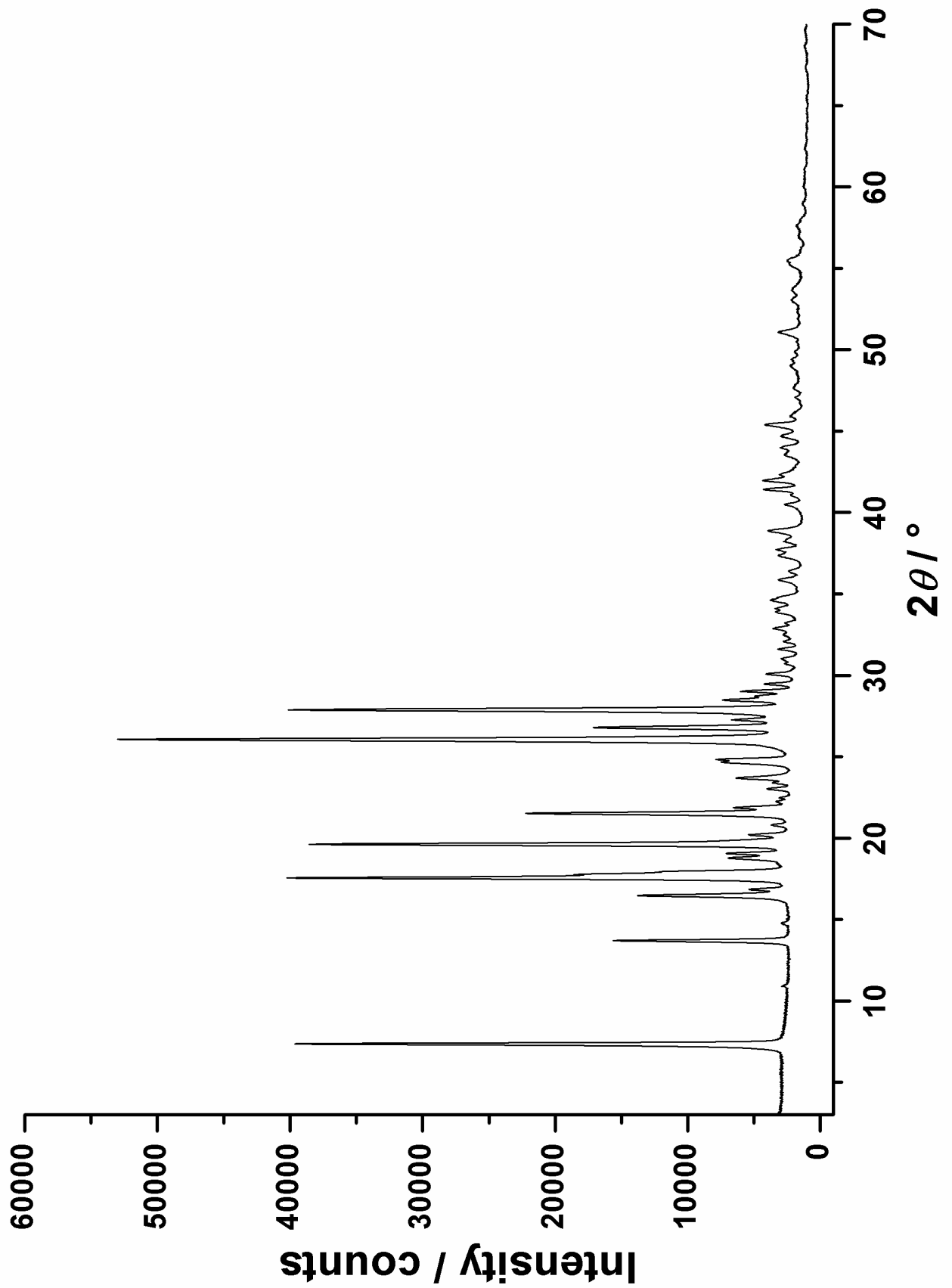
Amorphe Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(JB2-1_r1-8.raw)



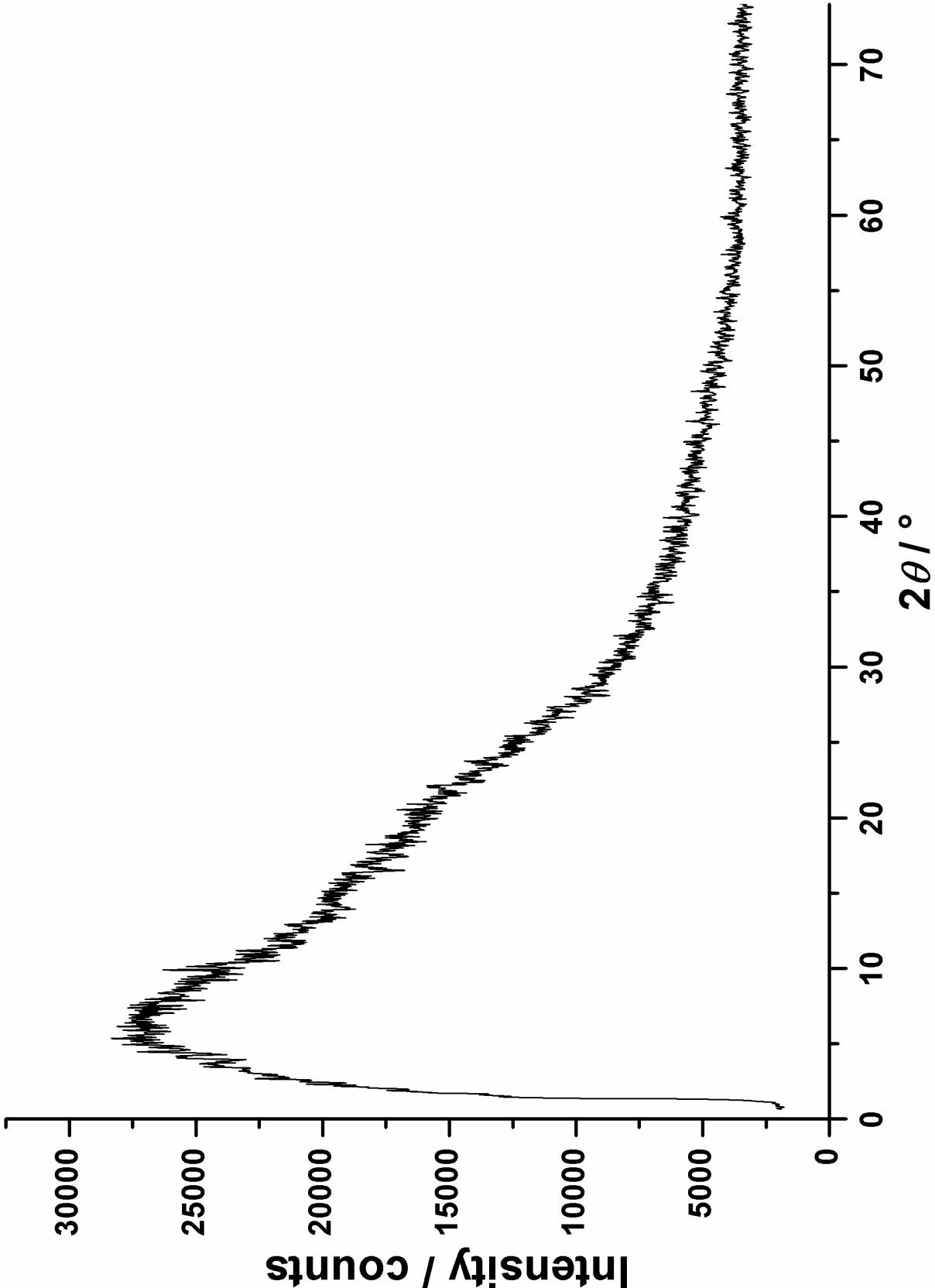
7.3.1.3 Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)

UJ39_2-am-FL.raw

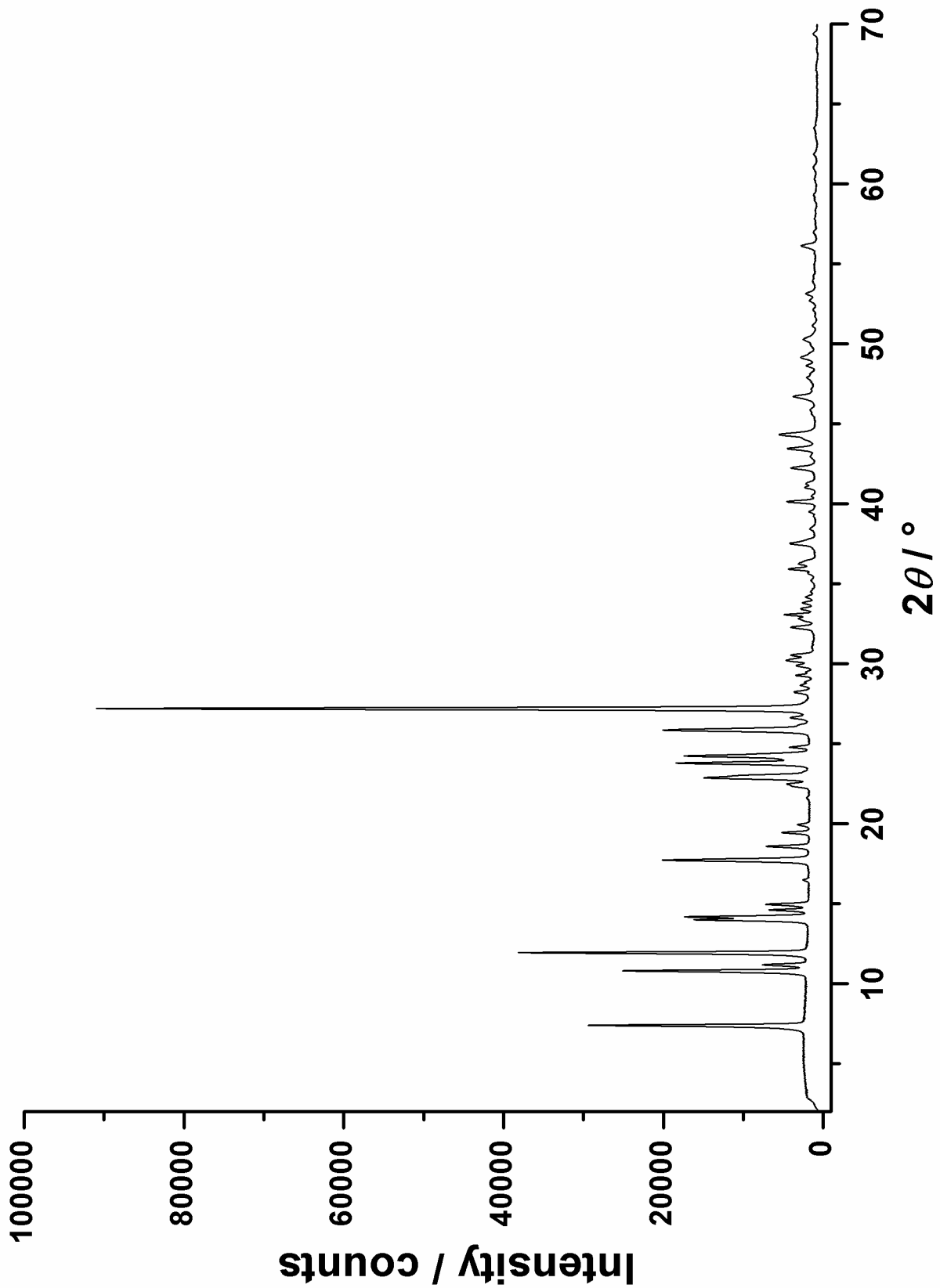


Amorphe Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(JB3_26-r1-8.raw)

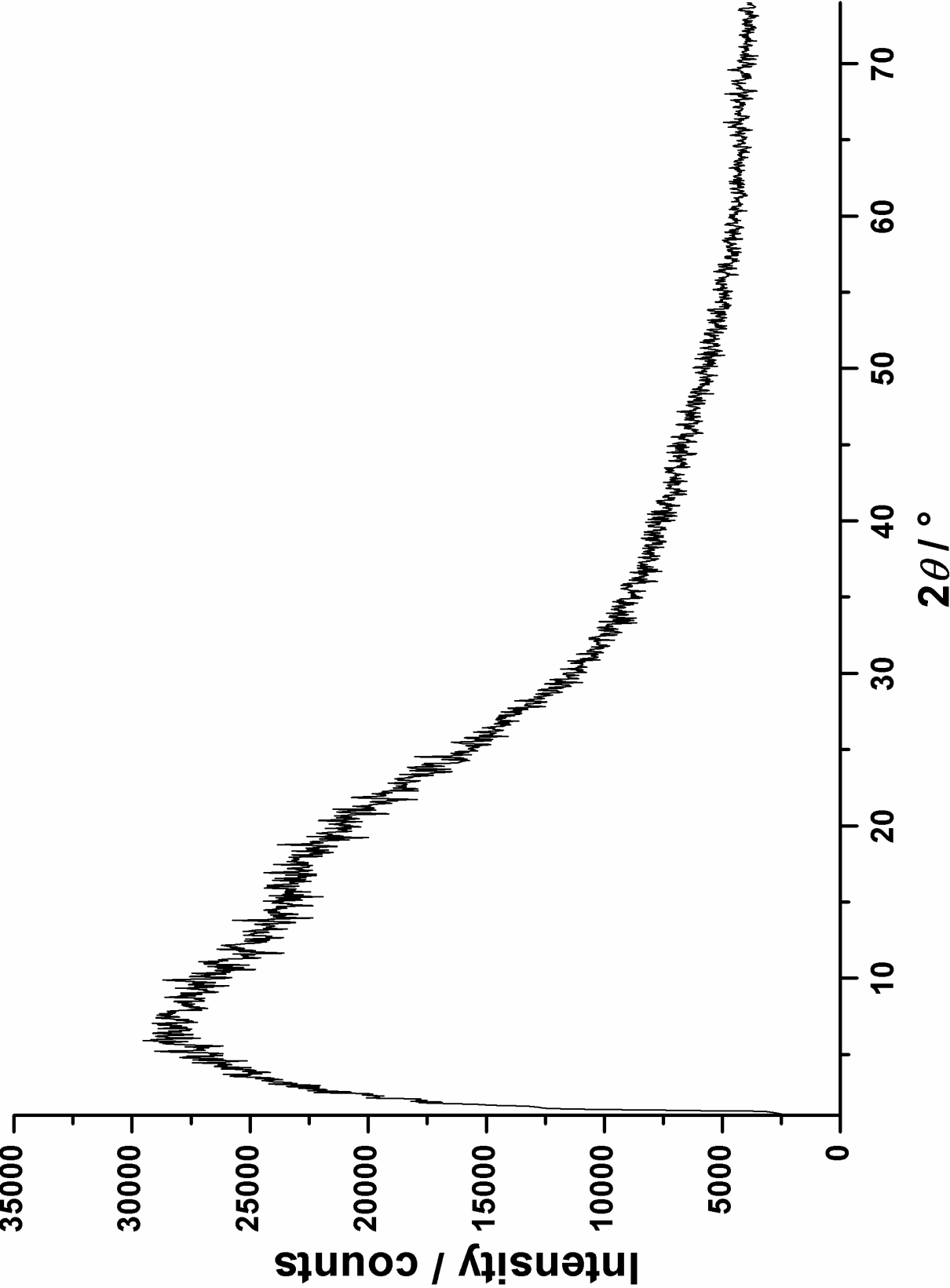


7.3.1.4 Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(UJ40_2-am-FL.raw)

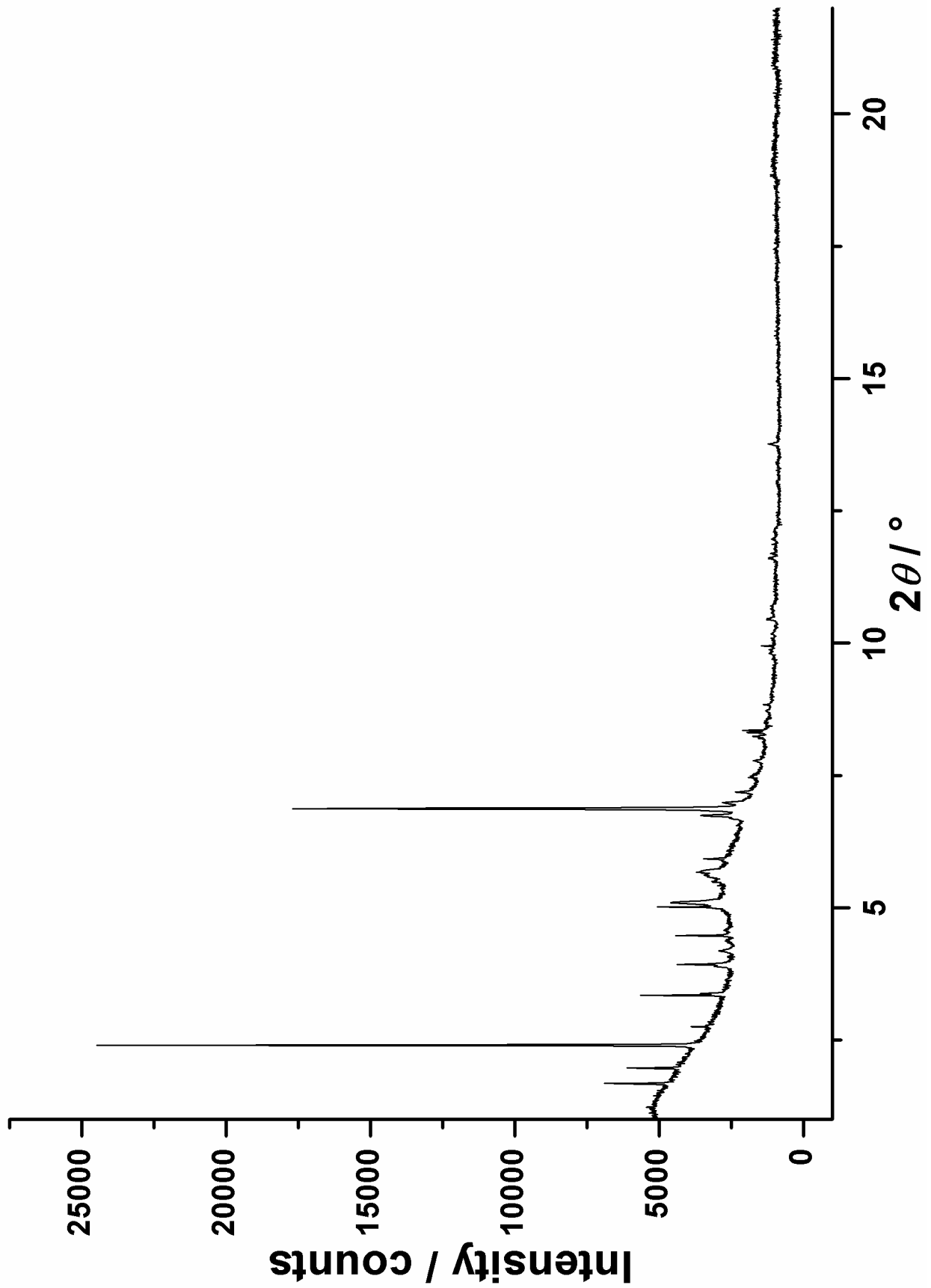


**Amorphe Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(UJ40-42-r1-8.raw)**

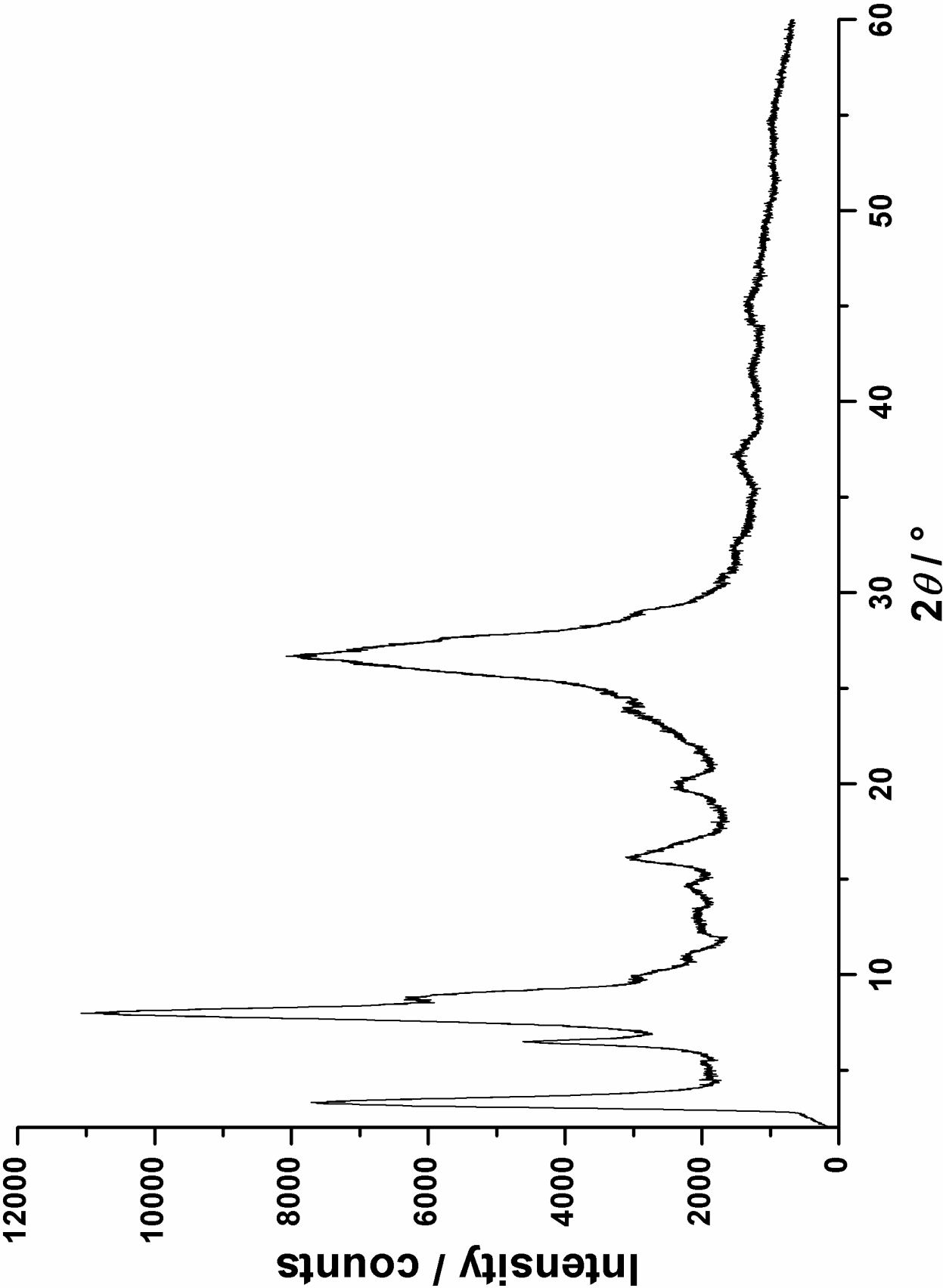


7.3.2 Pulverdiffraktogramme von Pigment Yellow 213

P.Y. 213 (α -Phase), Synchrotron-Messung, Kapillare

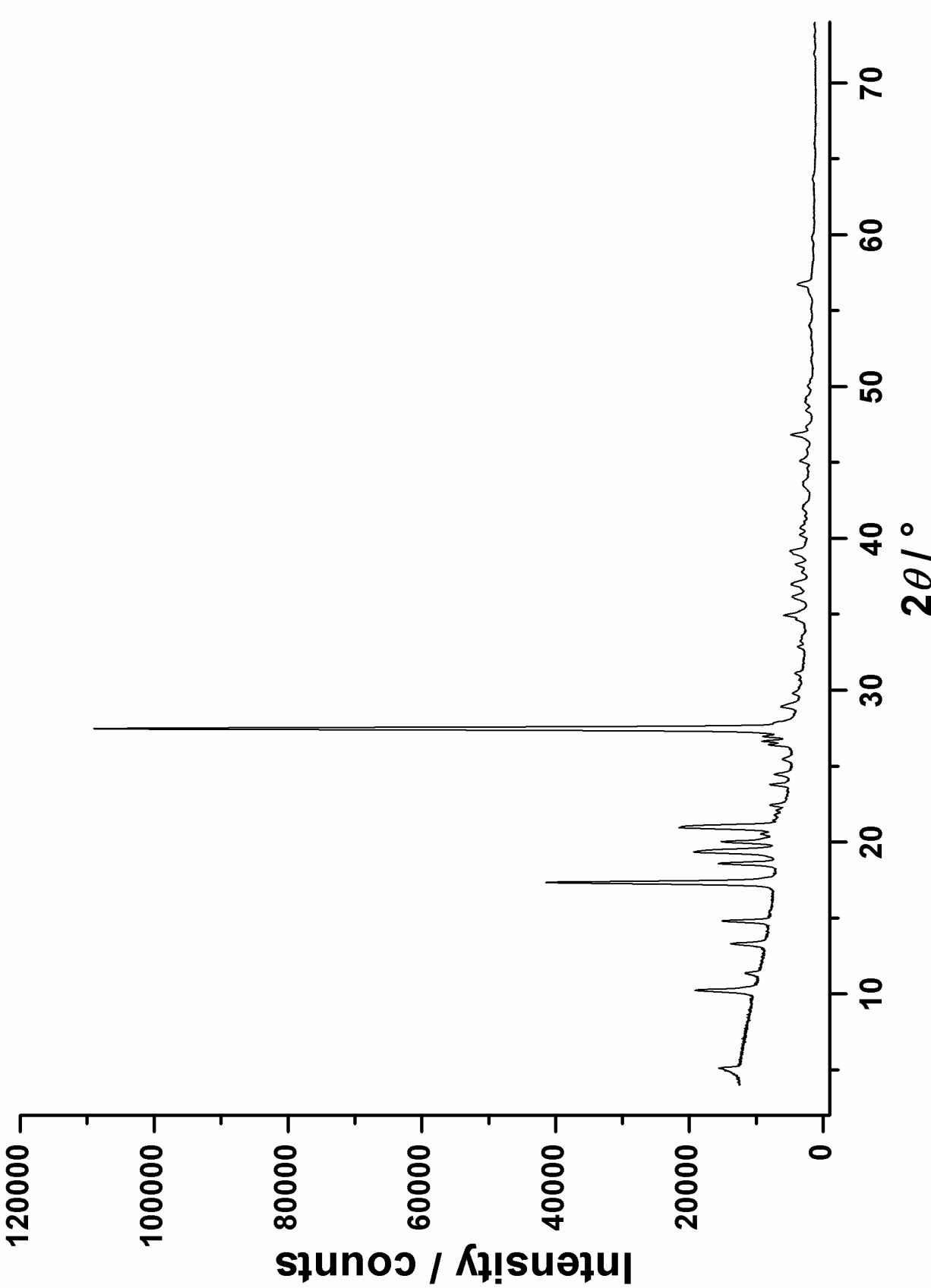


P.Y. 213 (β -Phase), Synchrotron-Messung, Kapillare



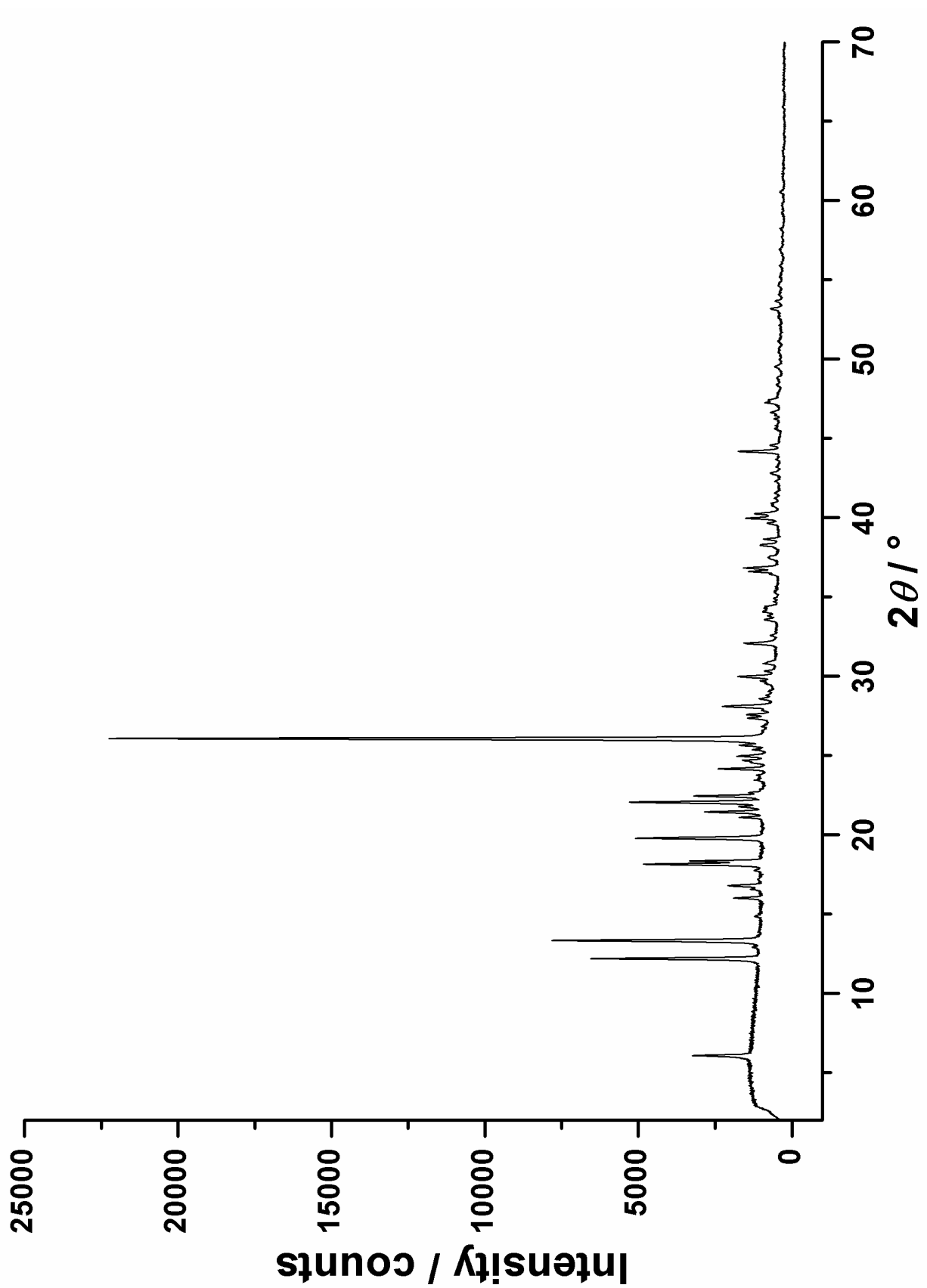
7.3.3 Pulverdiffraktogramm von Pigment Yellow 151

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(PY151_s5l.raw)



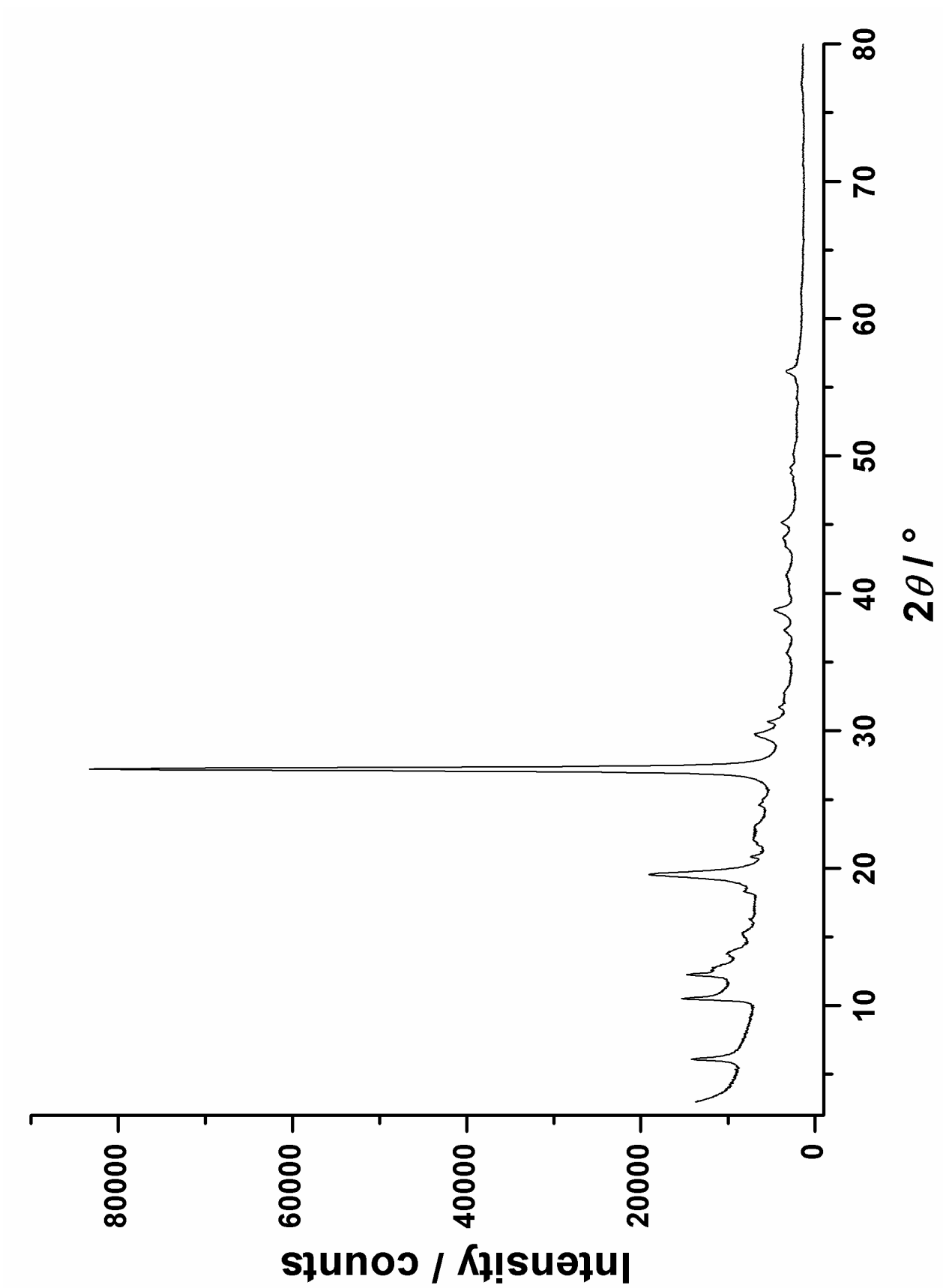
7.3.4 Pulverdiffraktogramm von Pigment Yellow 154

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(PY154-14-l.raw)



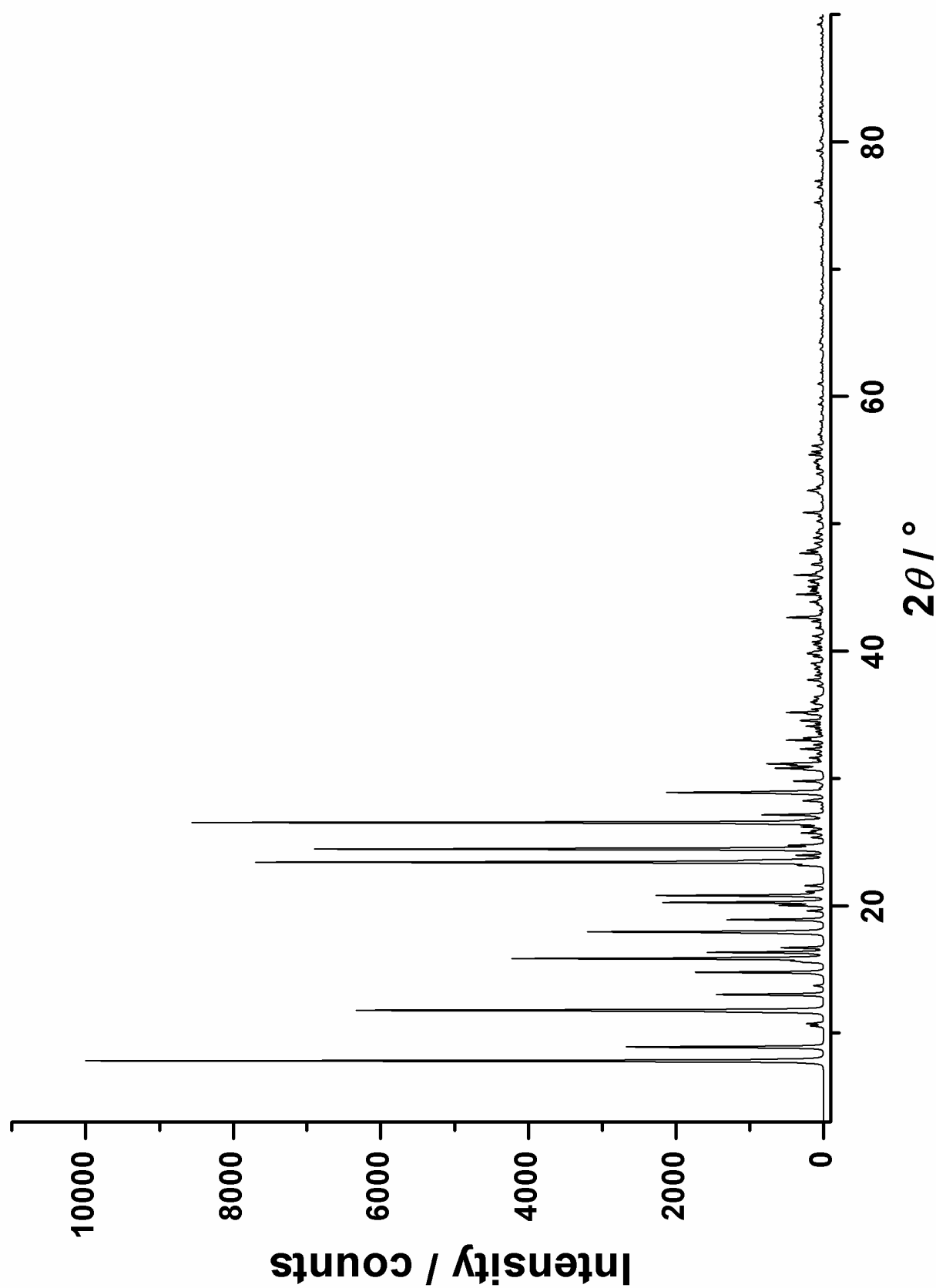
7.3.5 Pulverdiffraktogramm von Pigment Orange 72

Teilkristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(PV-Echtorange H4GL-AM-FL.raw)

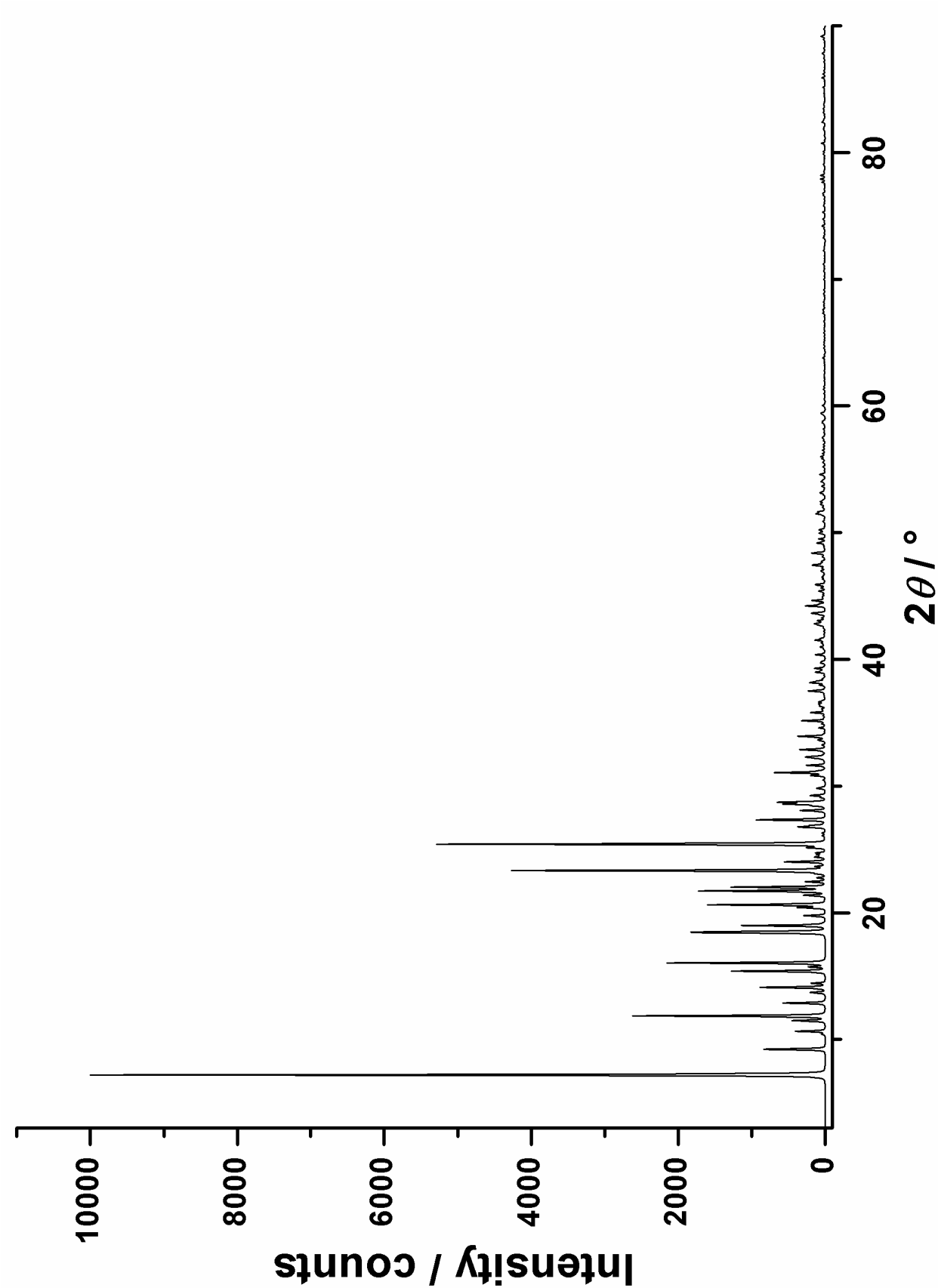


7.3.6 Pulverdiagramme des mesoionischen Pigments $C_{34}H_{22}N_4O_4$

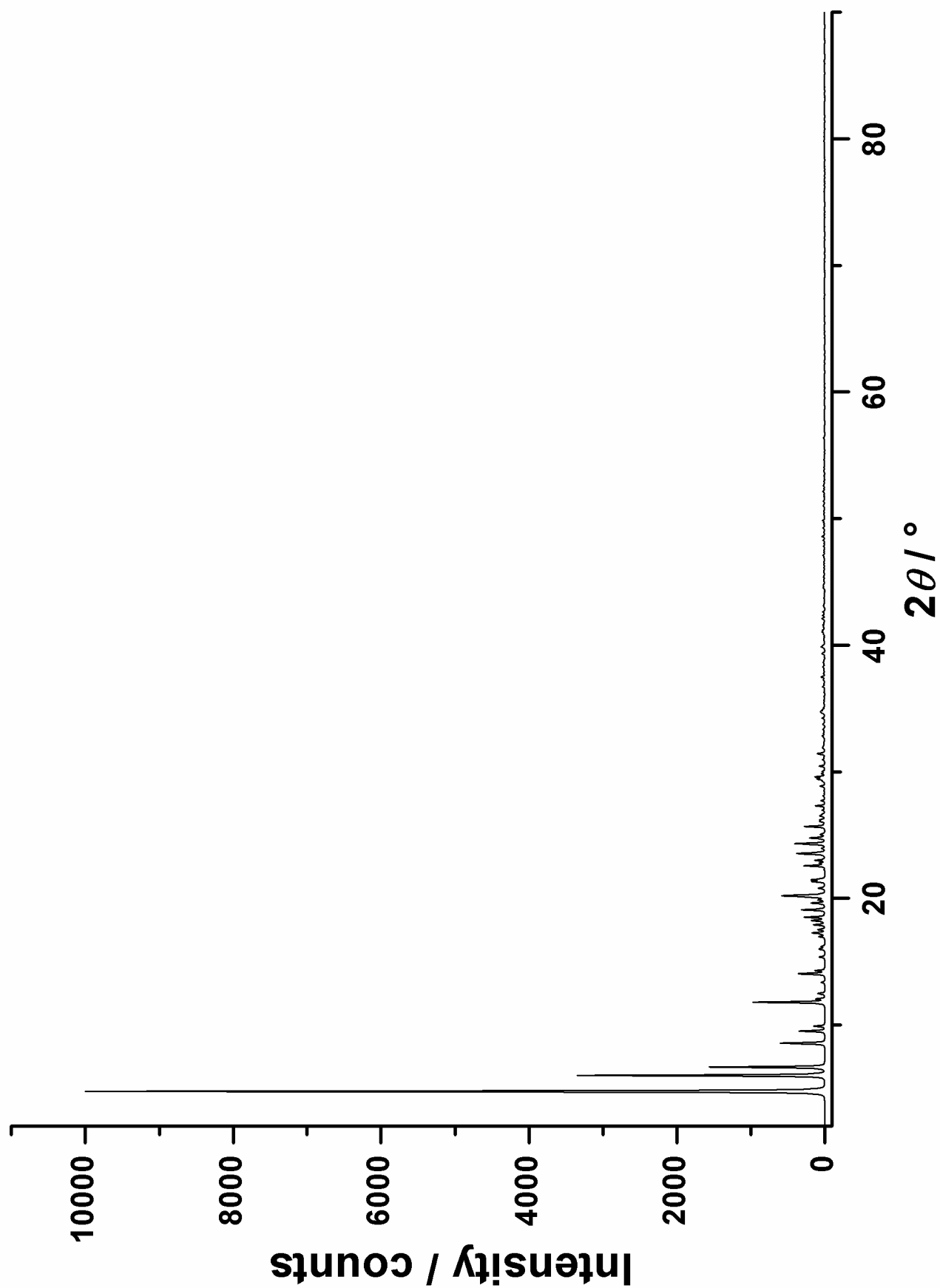
$C_{34}H_{22}N_4O_4$ - Solvat 1a (Simulation aus Einkristalldaten)



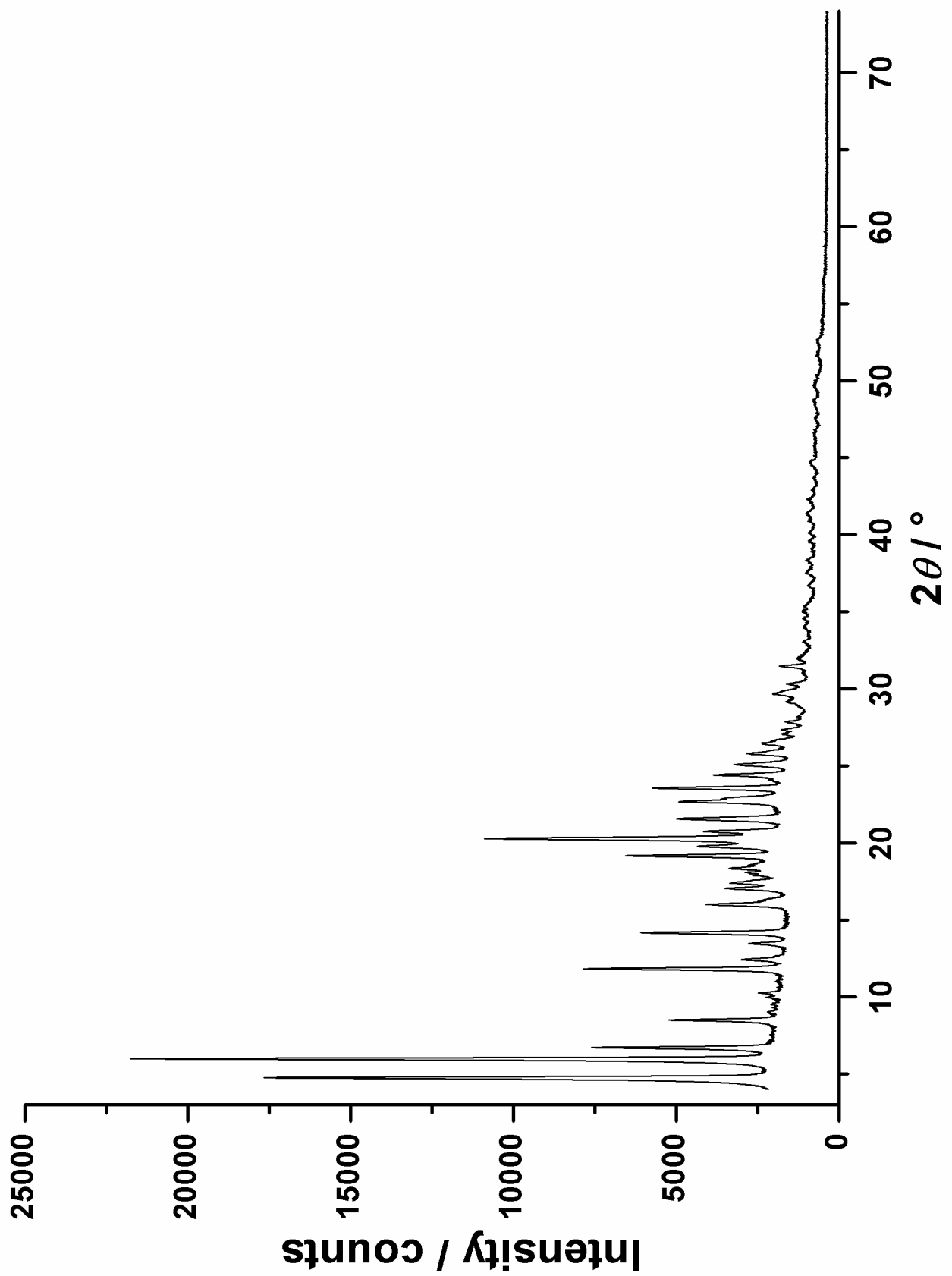
C₃₄H₂₂N₄O₄ - Solvat 1b (Simulation aus Einkristalldaten)



C₃₄H₂₂N₄O₄ - Solvat 1c (Simulation aus Einkristalldaten)



C₃₄H₂₂N₄O₄ - solvatreie Phase
Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(mg7_5-standard_r1-8.raw)

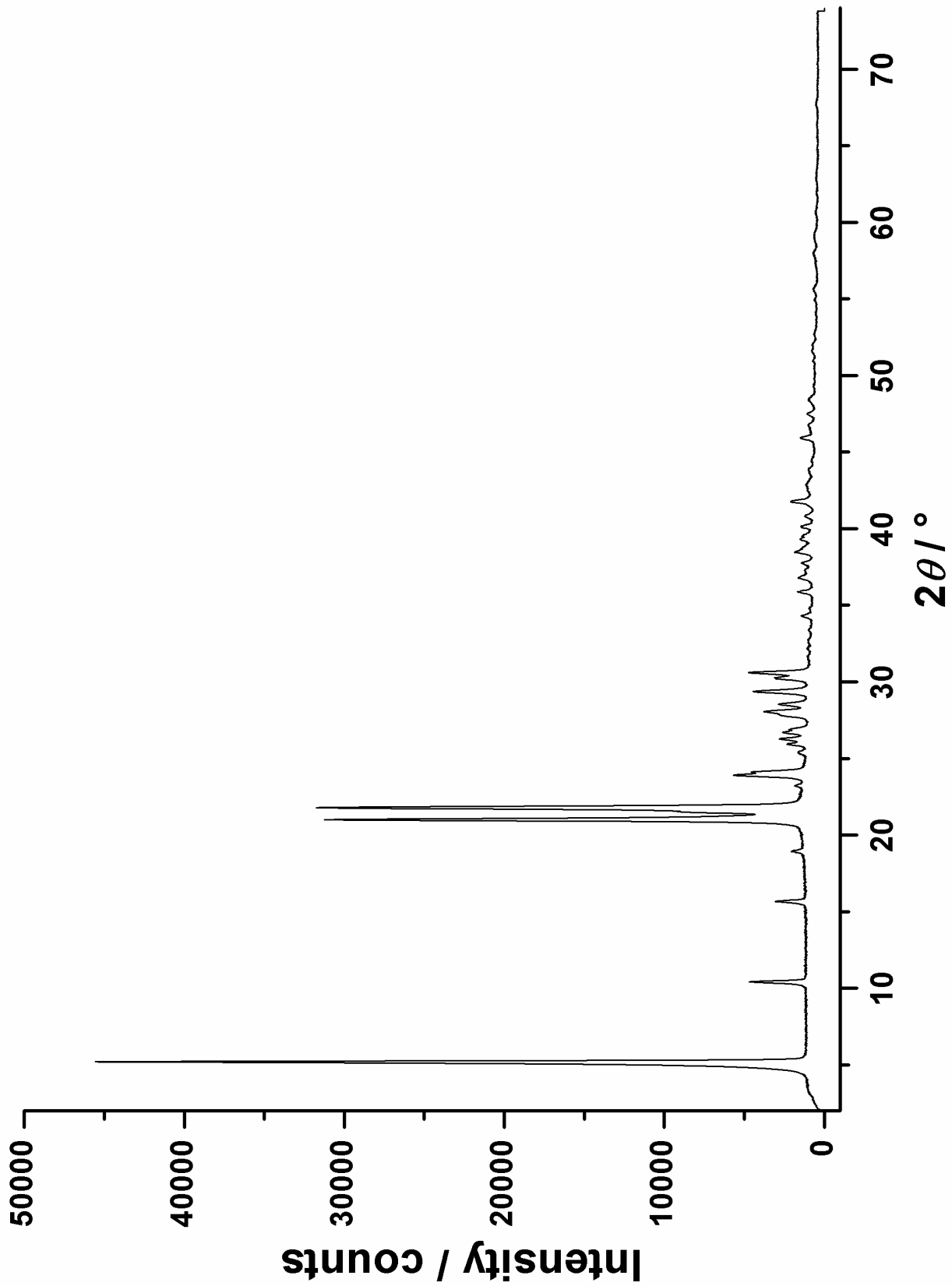


7.3.7 Pulverdiffraktogramm von Bis(acetoacetyl)-*p*-phenylenamin (DAEP)

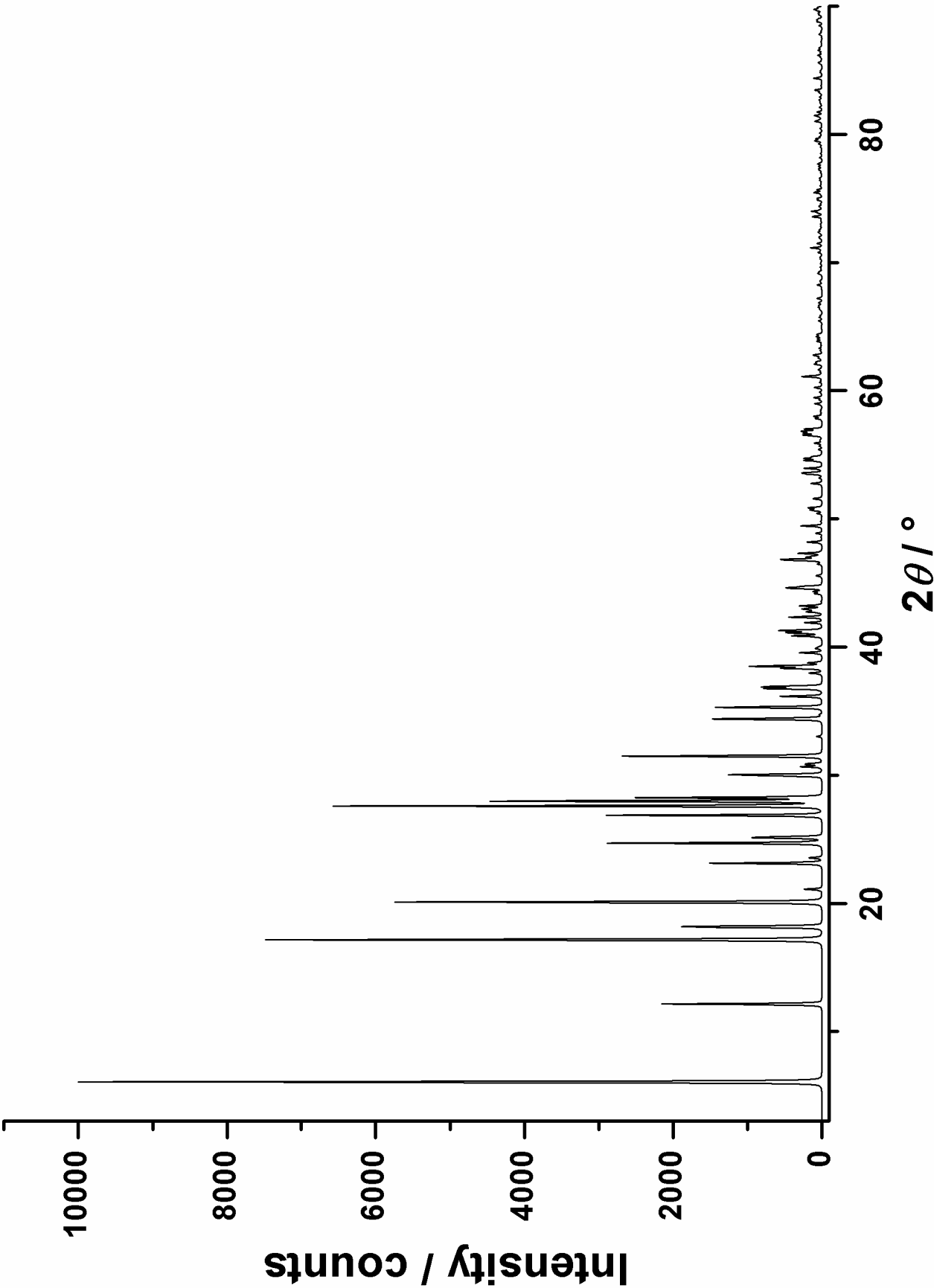
DAEP Anhydrat

Kristalline Phase (linearer PSD, Kapillare)

(DAEP-120-KL.raw)

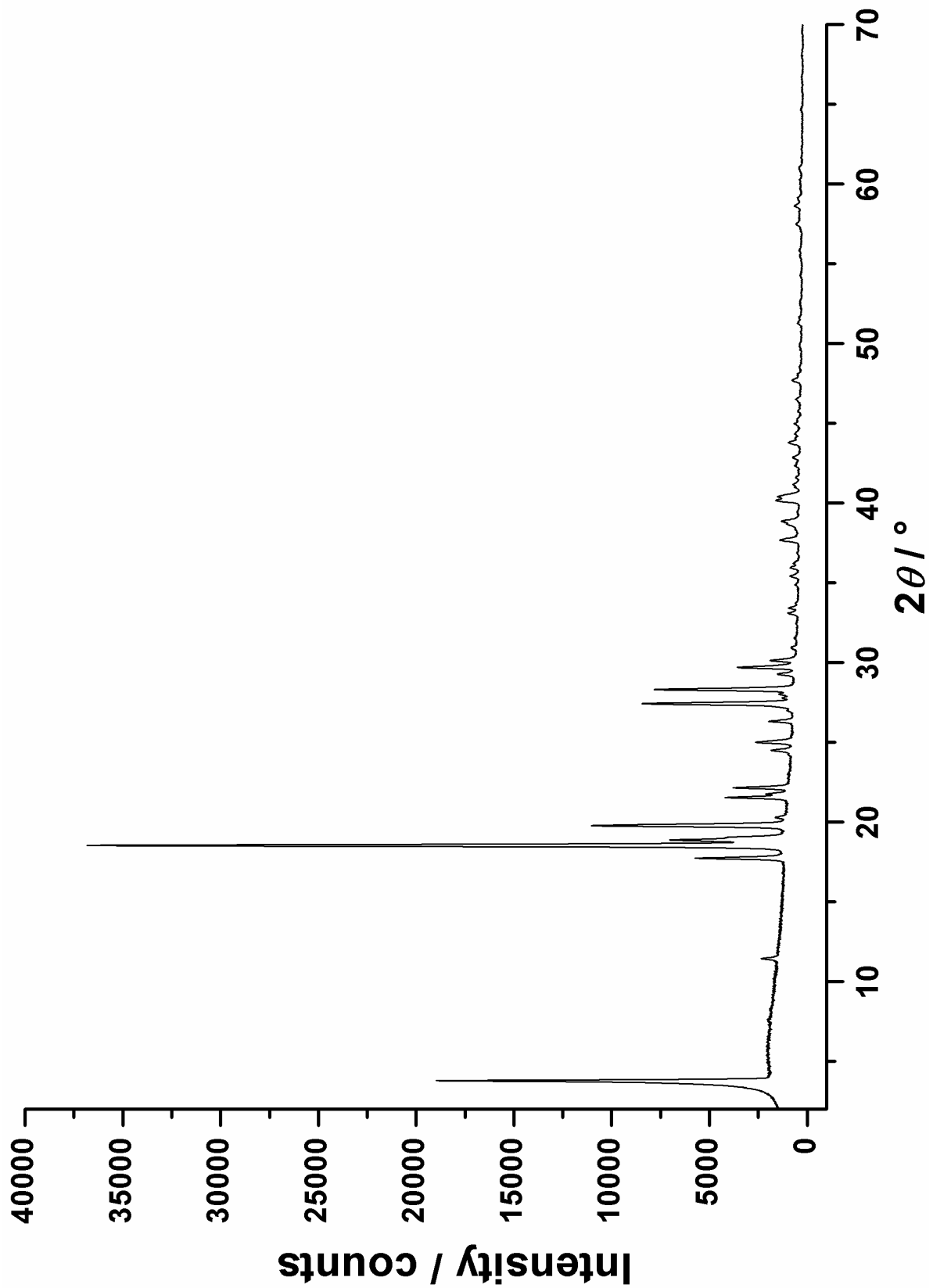


DAEP Dihydrat (Simulation aus Einkristalldaten)



7.3.8 Pulverdiffraktogramm von 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolon (Acetolon)

Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(Acetolon_14-FL.raw)

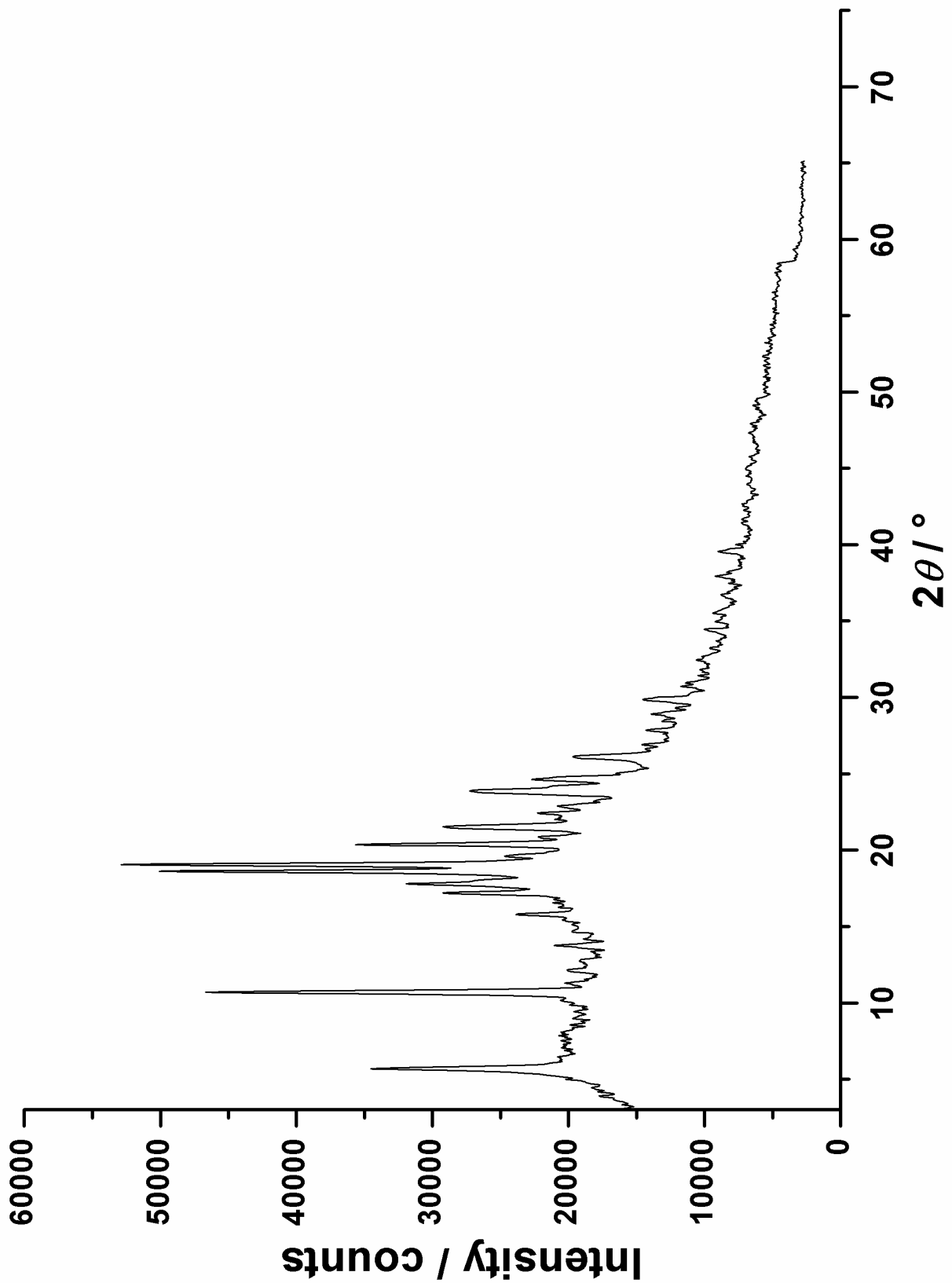


7.3.9 Pulverdiffraktogramme von Piperazinium-Esomeprazol

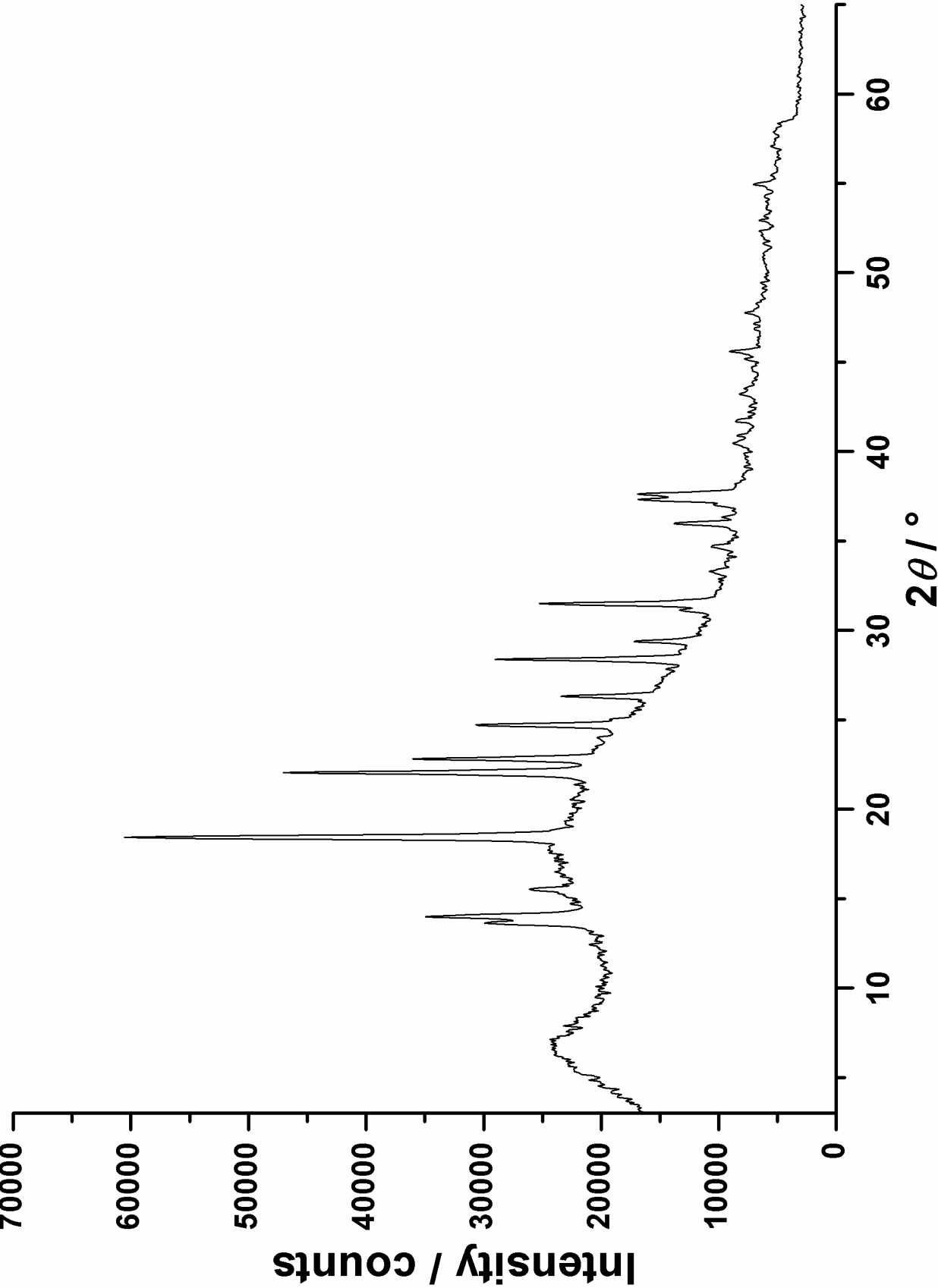
Form A

Kristalline Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)

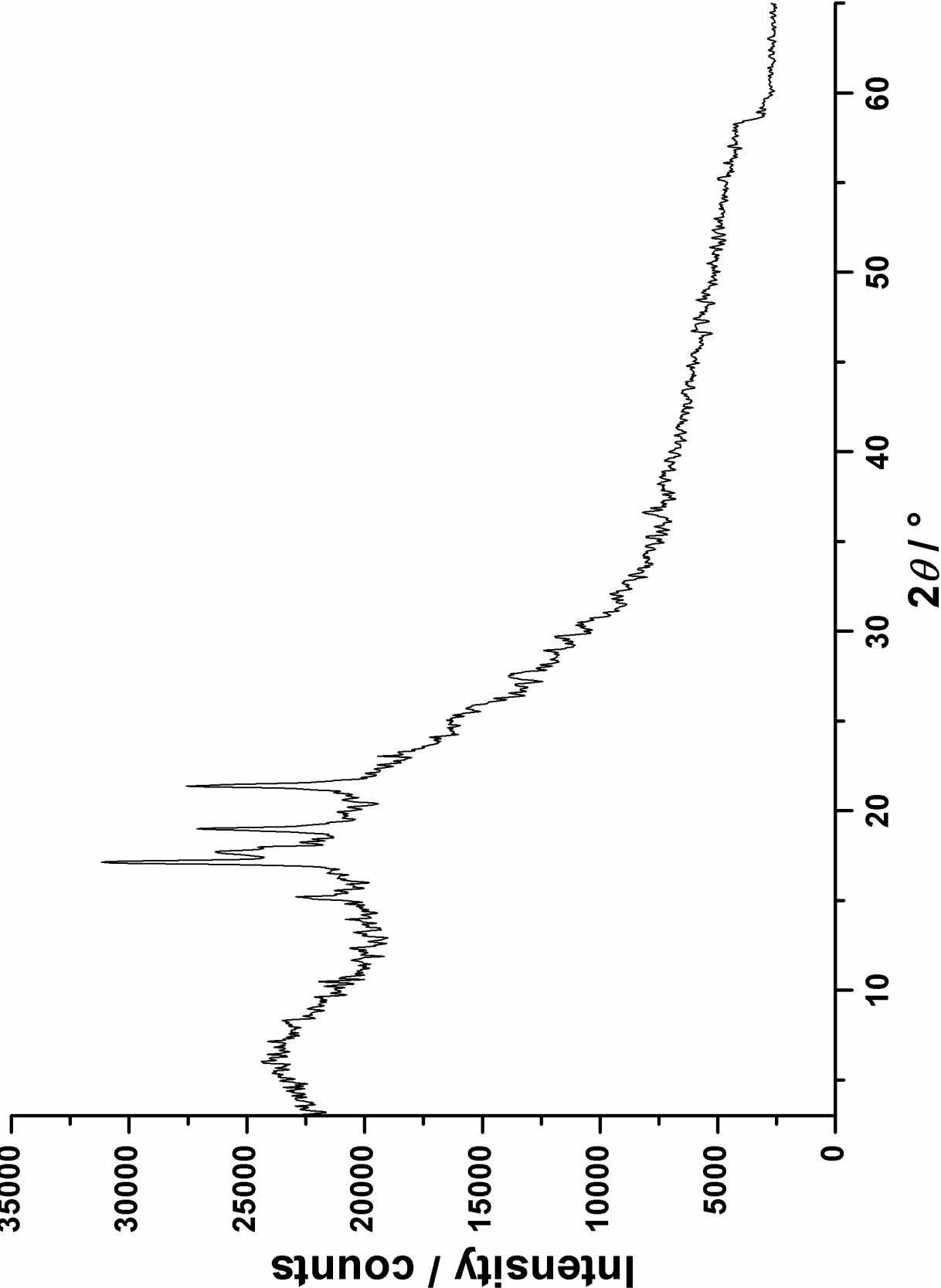
(P.S.1.1_std)



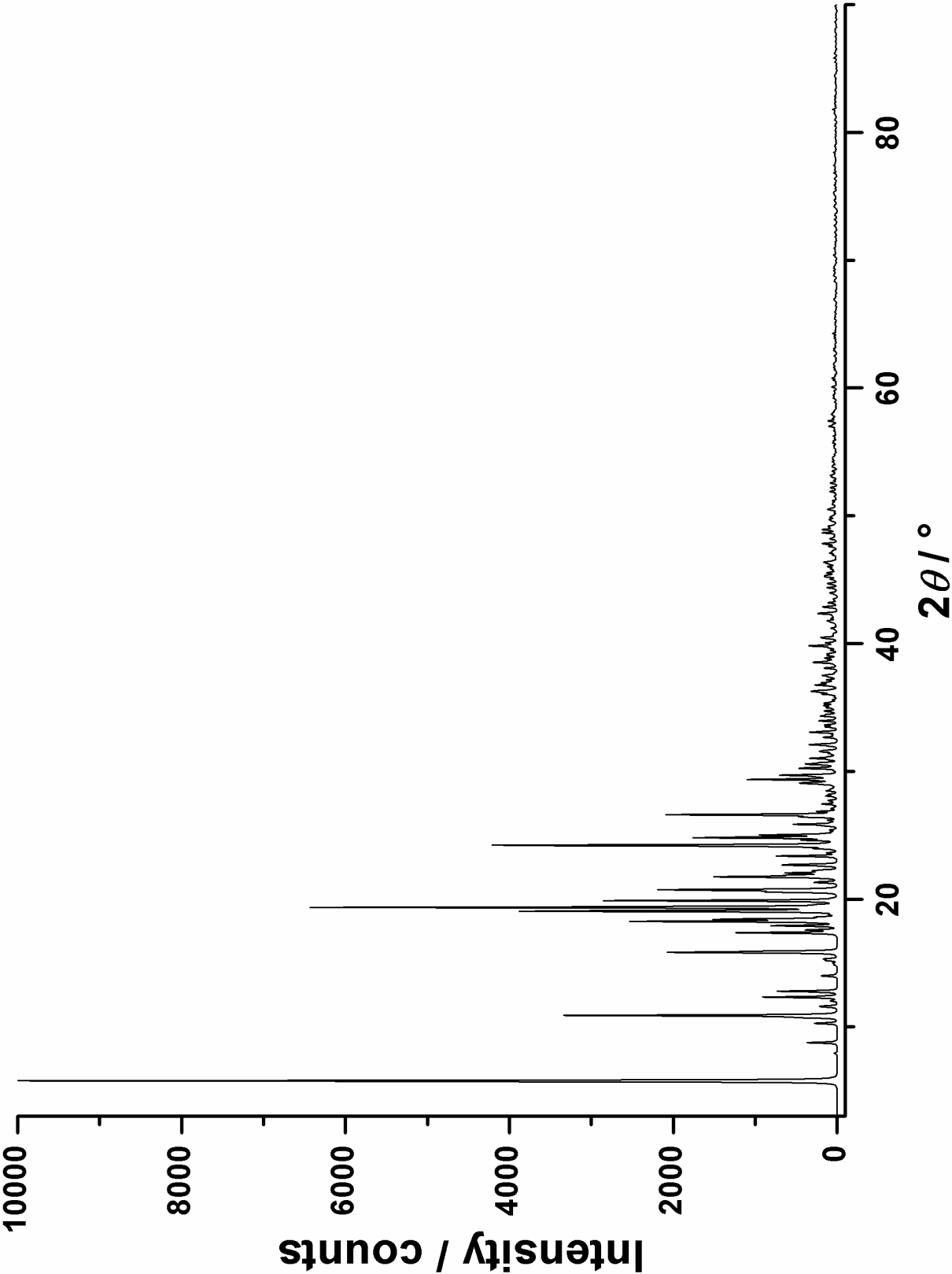
Form B
Kristalline Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.S.1.1_07)



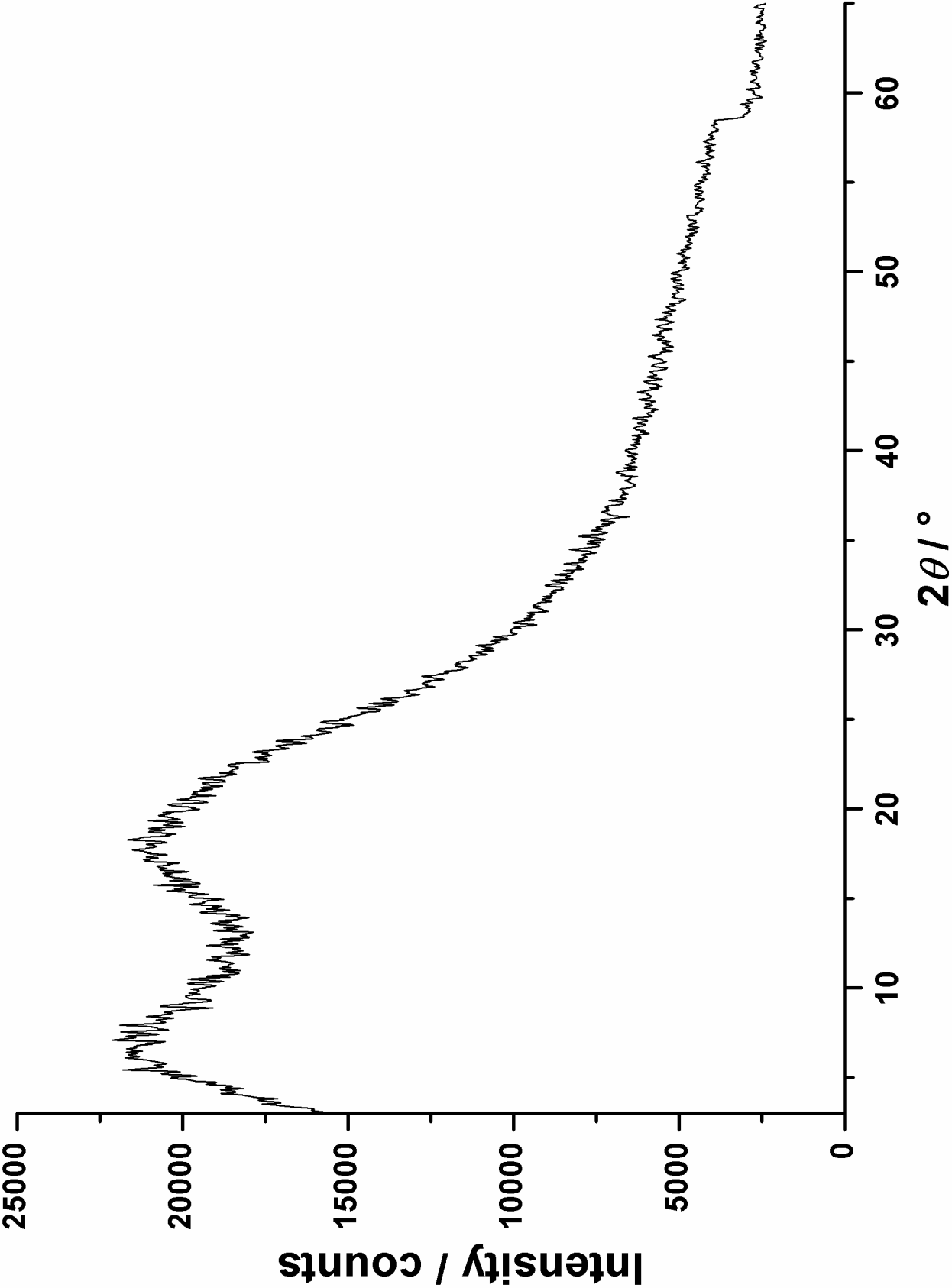
Form C
Teil-kristalline Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.S.1.1-11)



Form D, Toluol-Hemisolvat (Simulation aus Einkristalldaten)

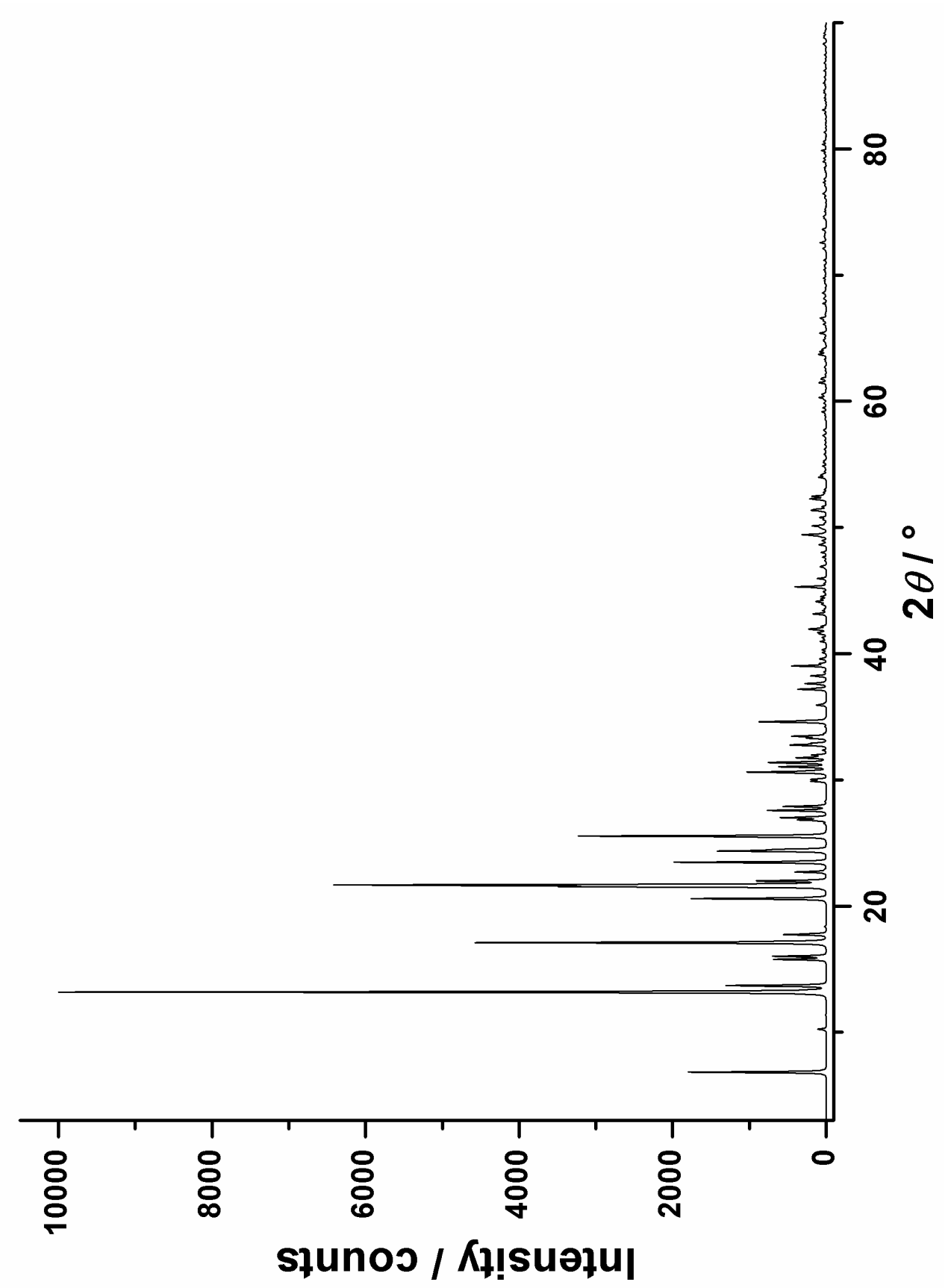


Amorphe Form (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.S.1.1_10)



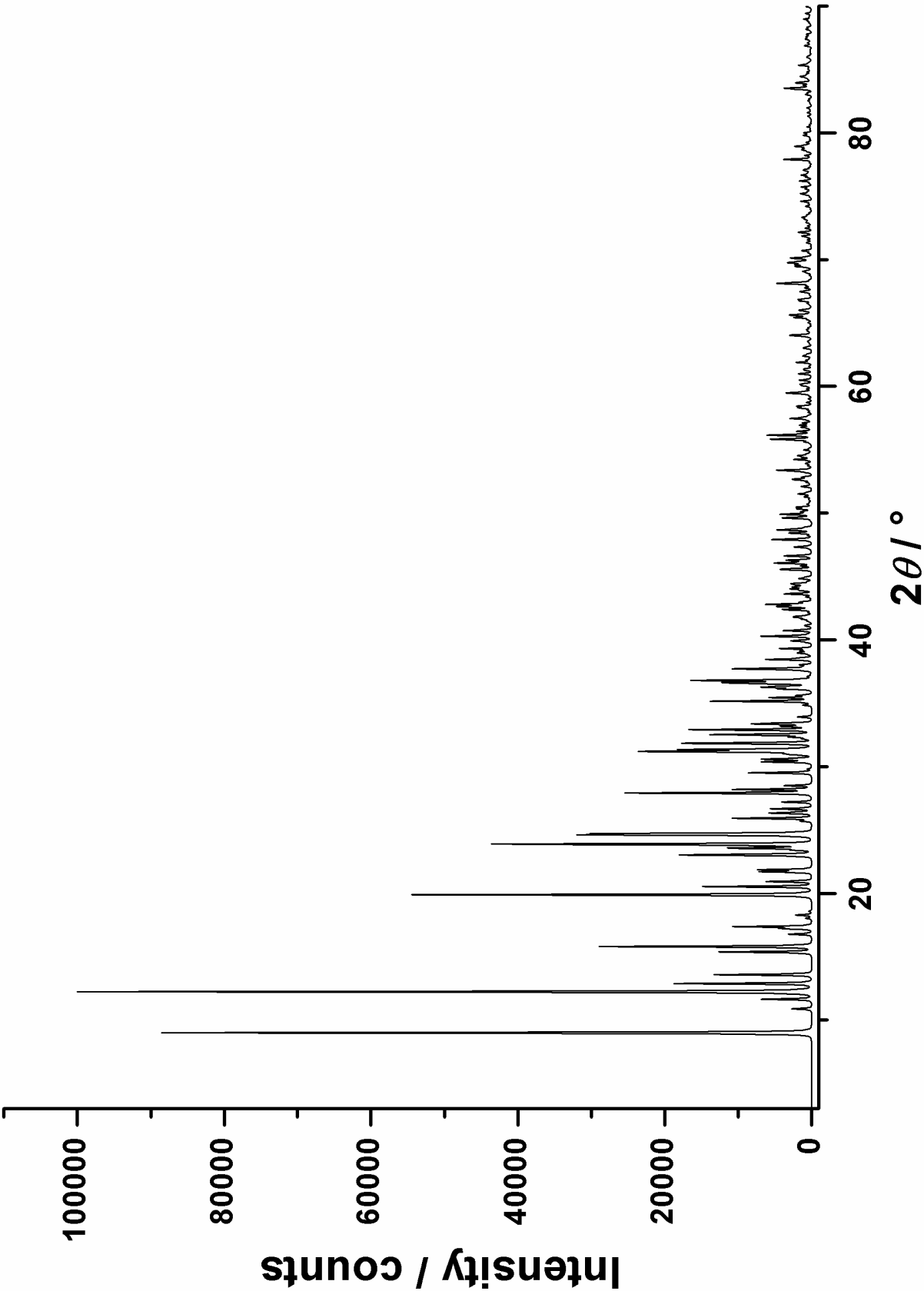
7.3.10 Pulverdiffraktogramm von Rasagilin-Ethandisulfonat

Kristalline Phase (Simulation aus Einkristalldaten)

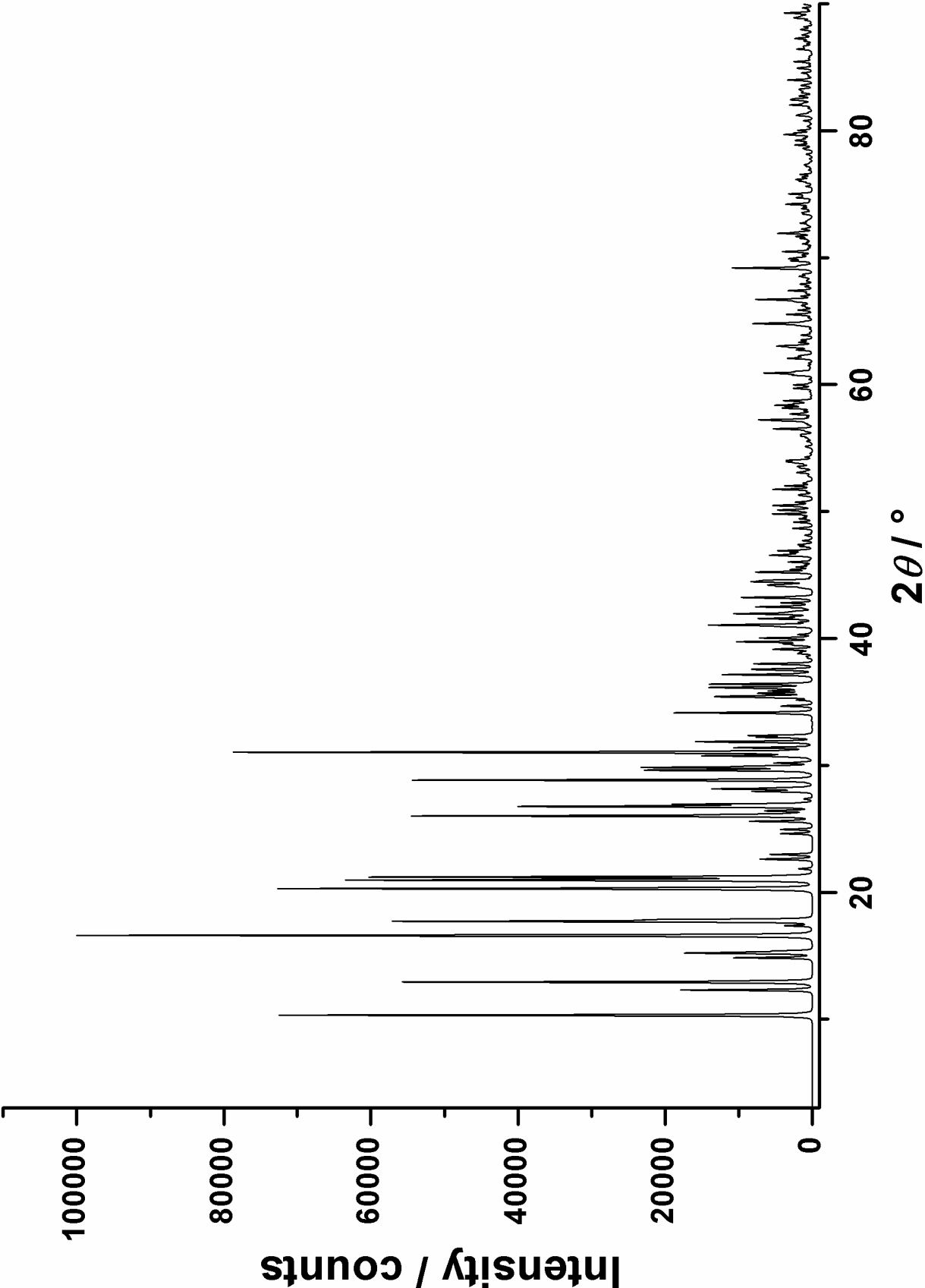


7.3.11 Pulverdiagramme von Risedronat

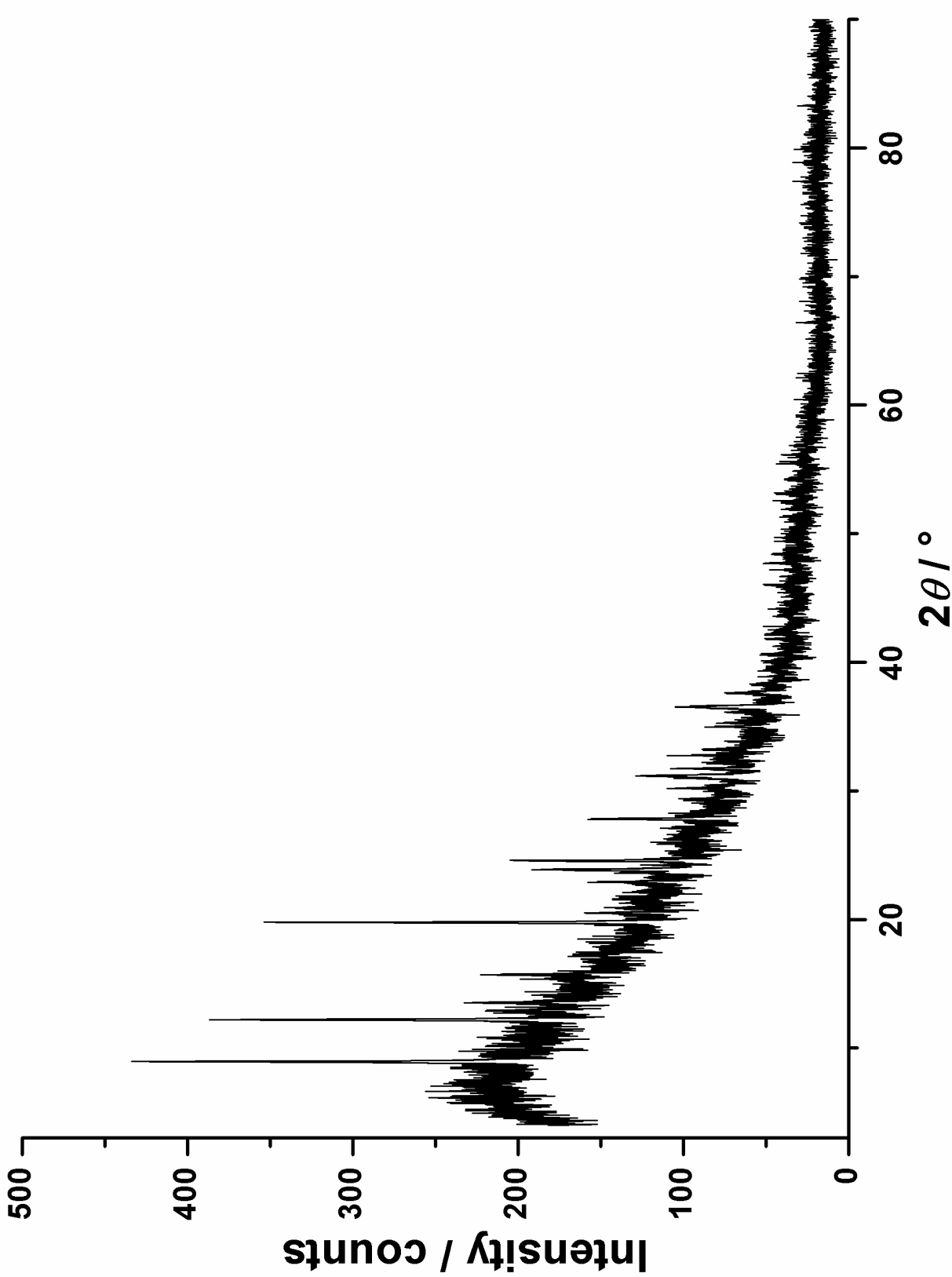
Form A, Hemipentahydrat (Simulation aus Einkristalldaten)



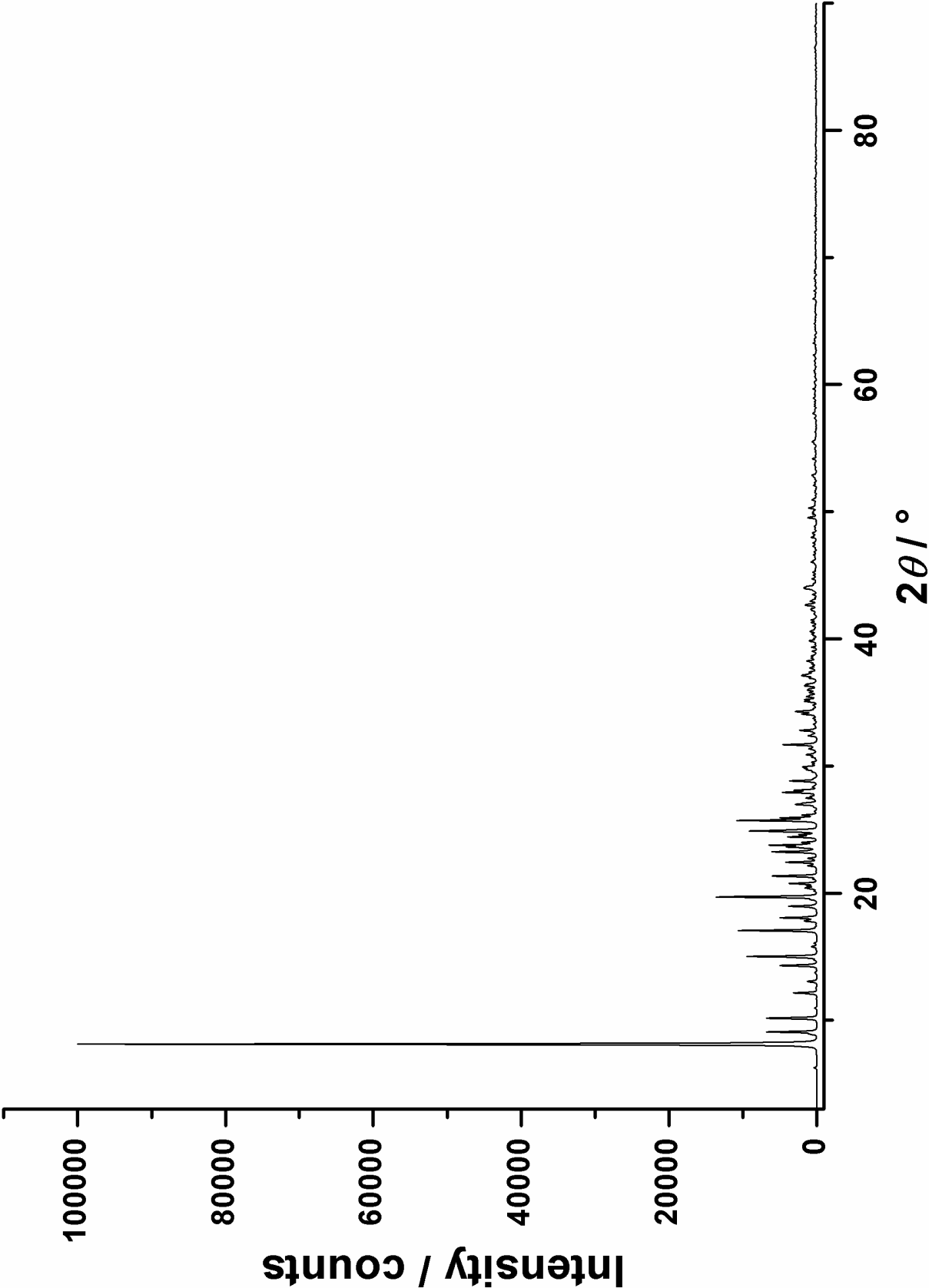
Form C, Monohydrate (Simulation aus Einkristalldaten)



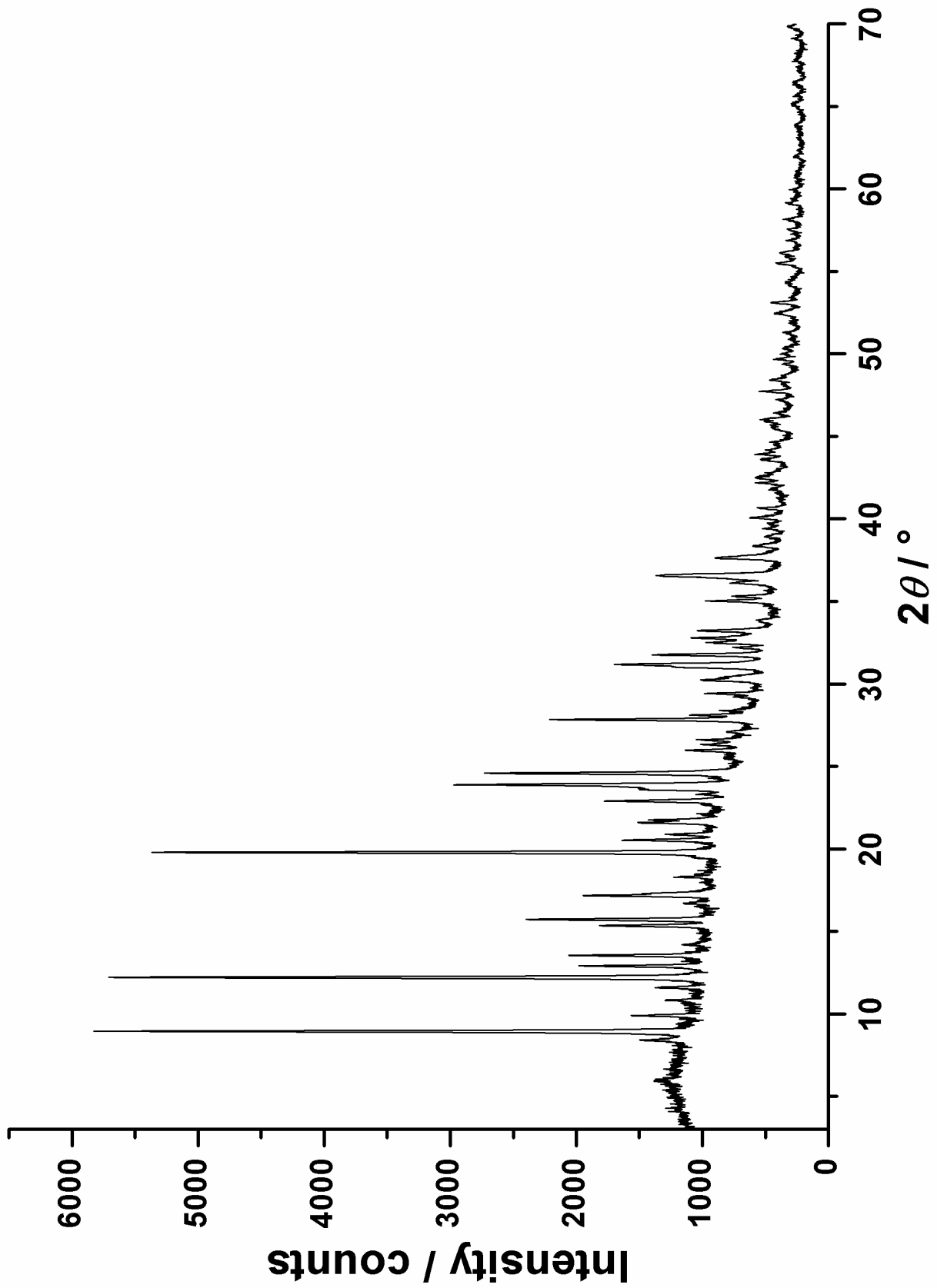
Form F1 (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.N.1-28.raw)



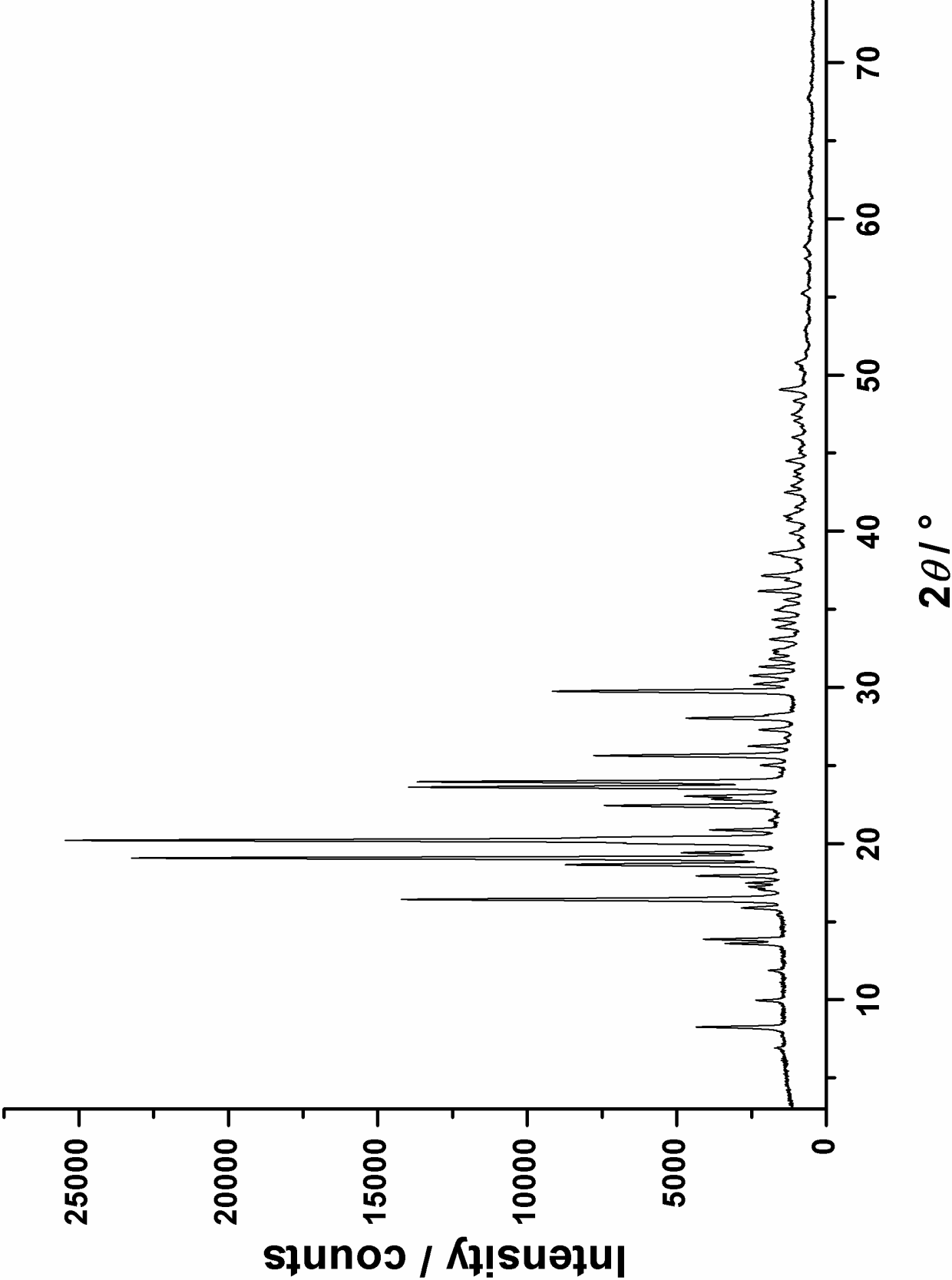
Form J, Essigsäure-Disolvat (Simulation aus Einkristalldaten)



Form K
Kristalline Phase (IPPSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.N.1-9.raw)



Form M (Anhydrat-Phase)
Kristalline Phase (linearer PSD, Probe zwischen zwei Folien)
(P.N.1-51)

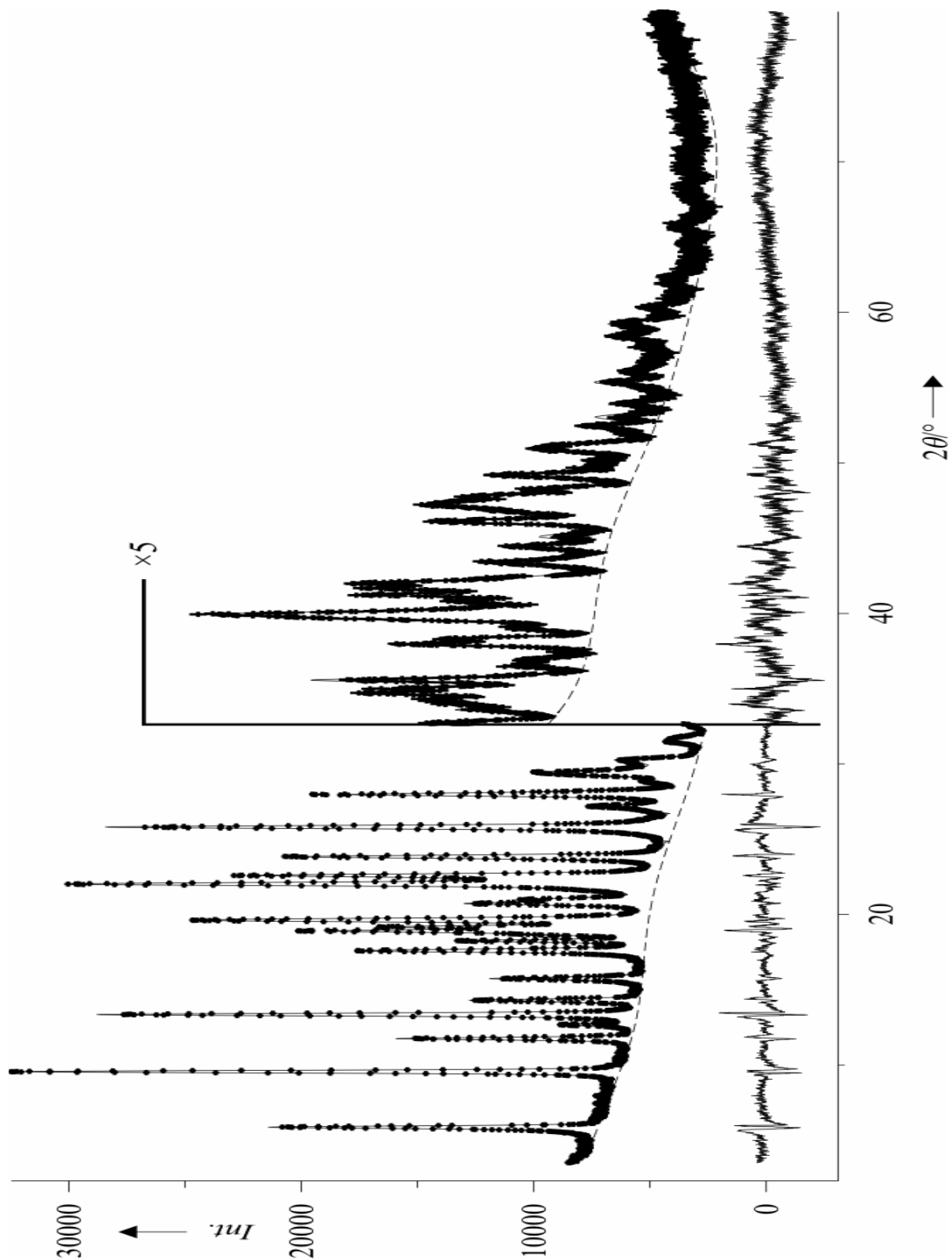


7.4 Rietveld-Diagramme

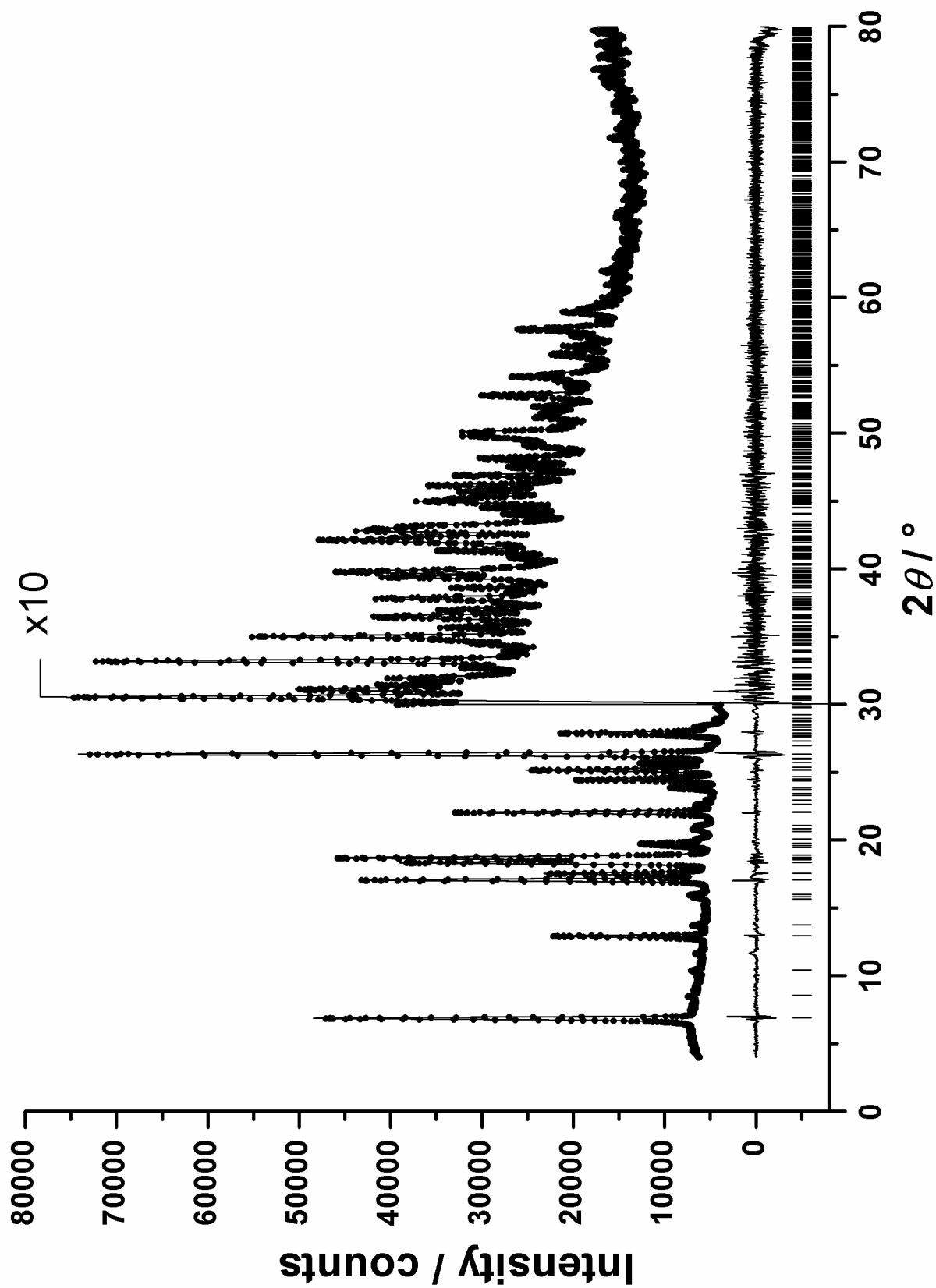
7.4.1 Rietveld-Diagramme der Derivate von Pigment Yellow 101

7.4.1.1 Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$

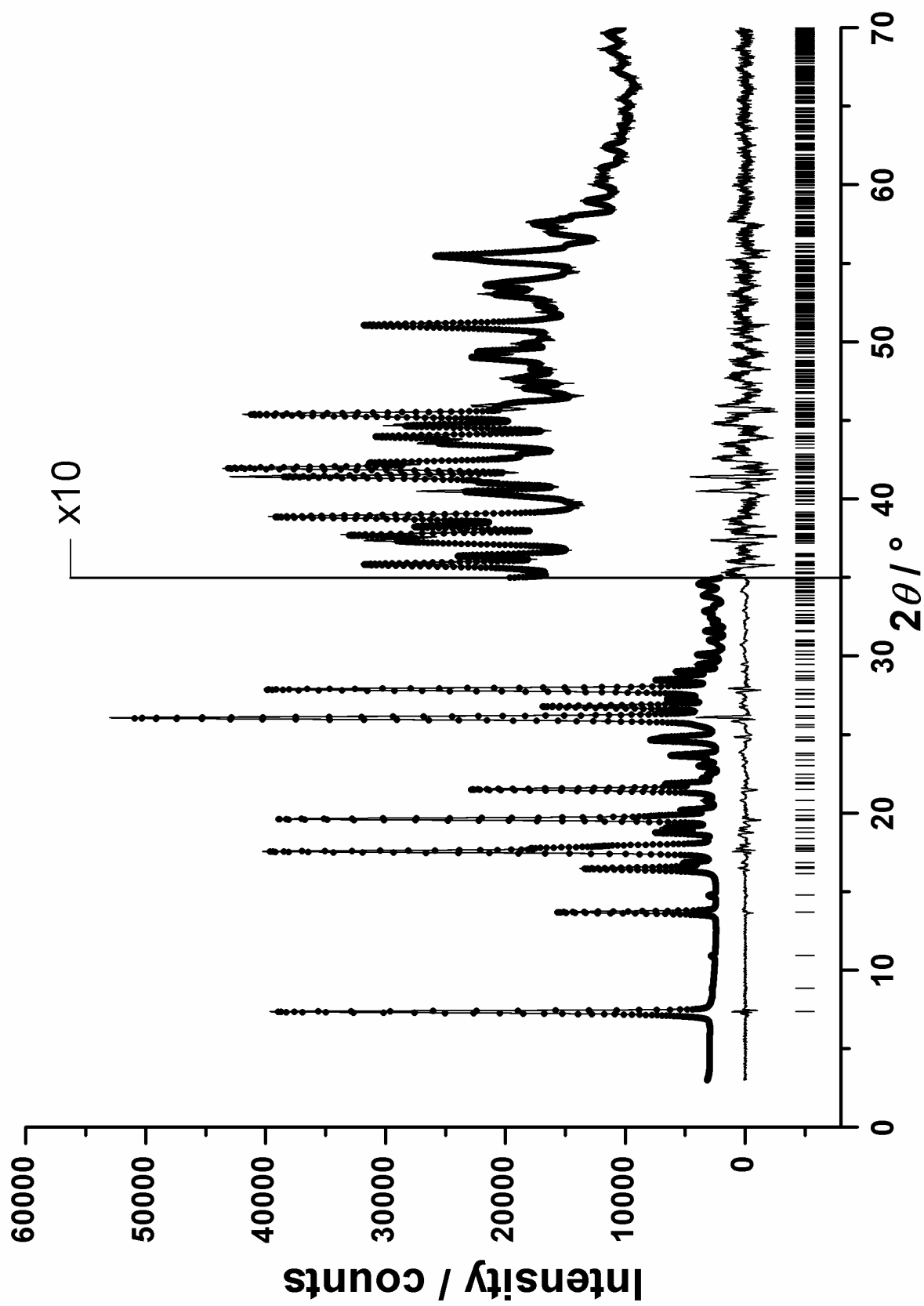
(Verfeinerung mit GSAS statt TOPAS)



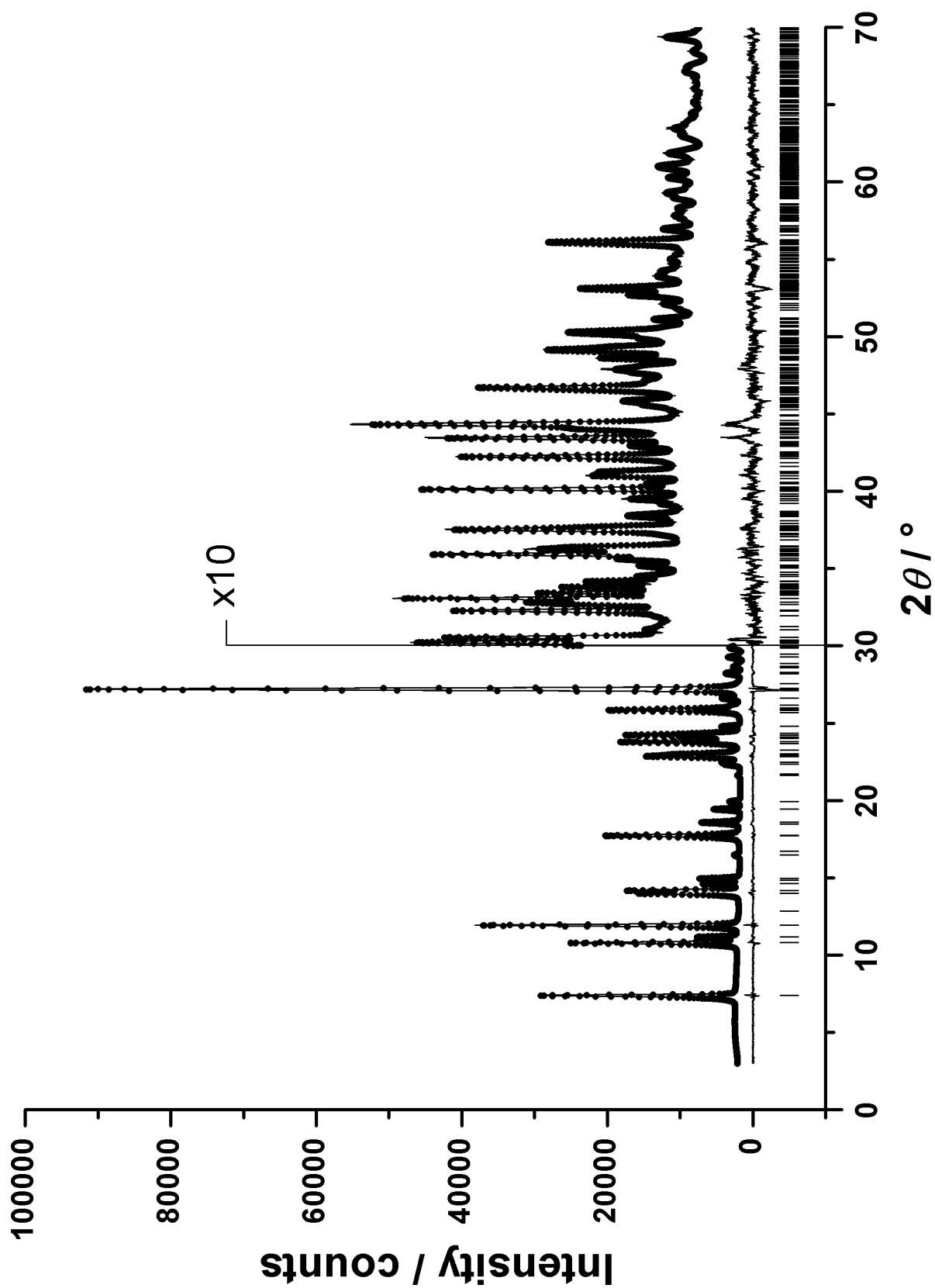
7.4.1.2 Derivat $C_{38}H_{30}N_4O_6$ (β -Phase)



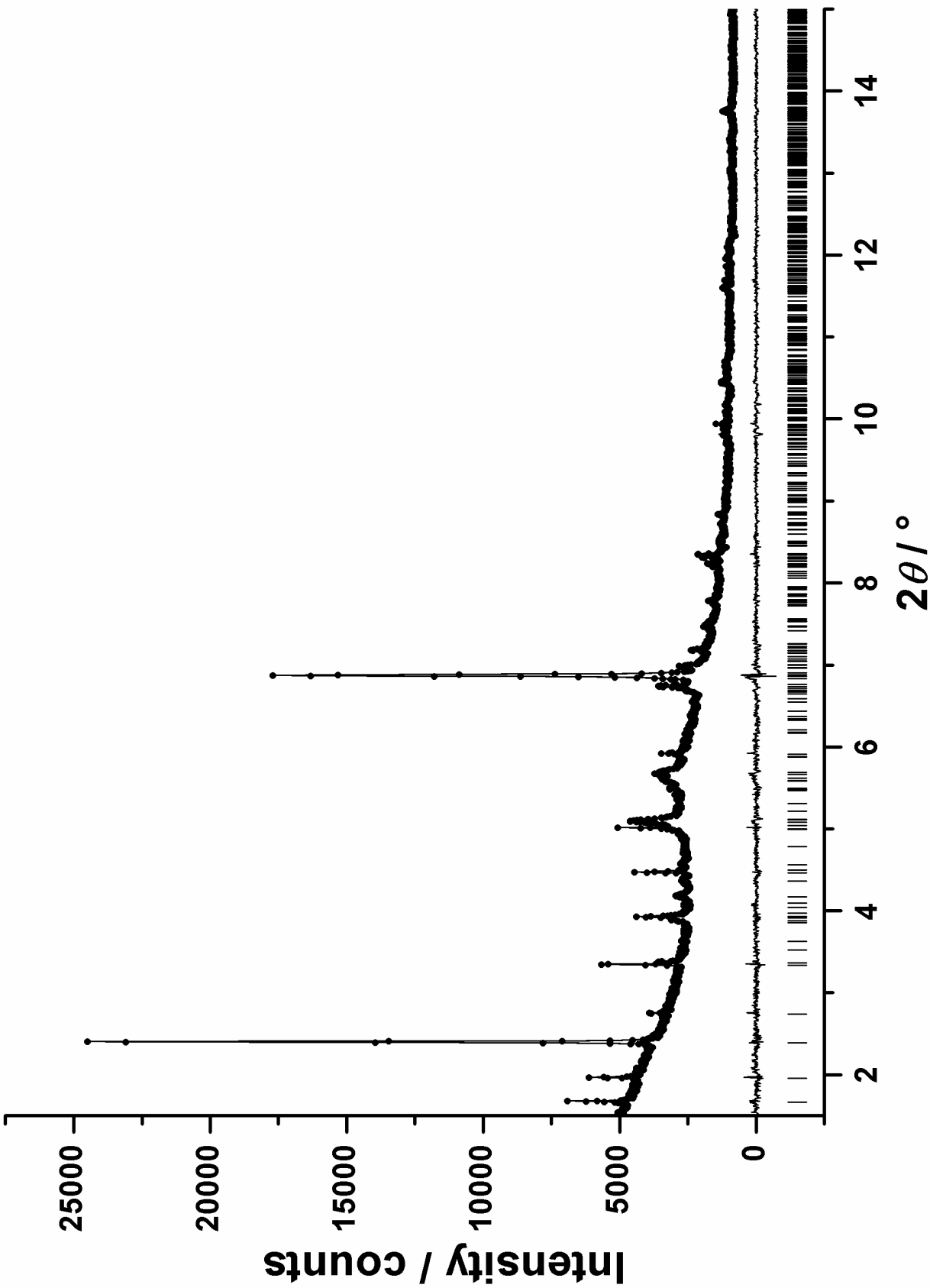
7.4.1.3 Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$



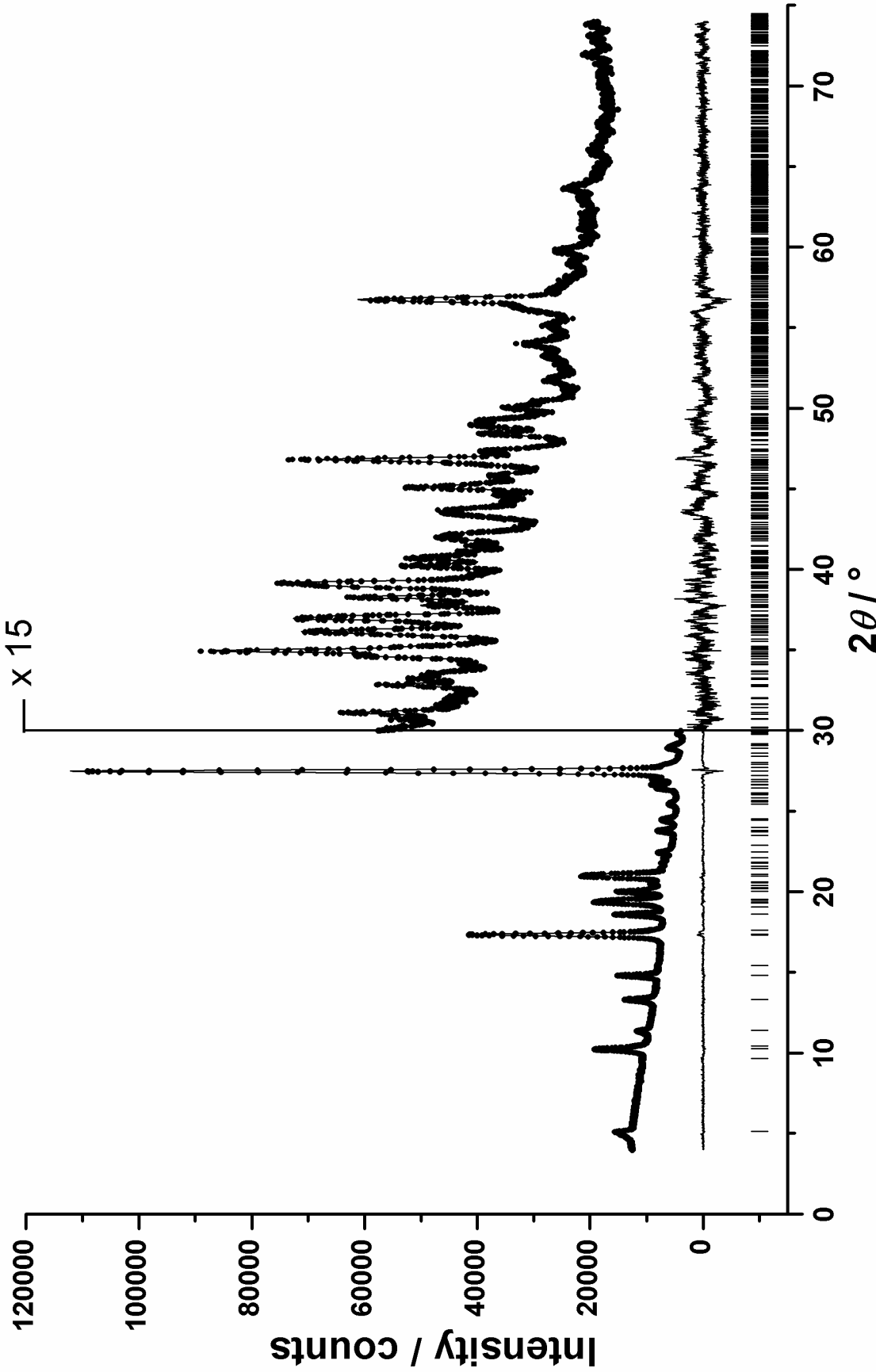
7.4.1.4 Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$



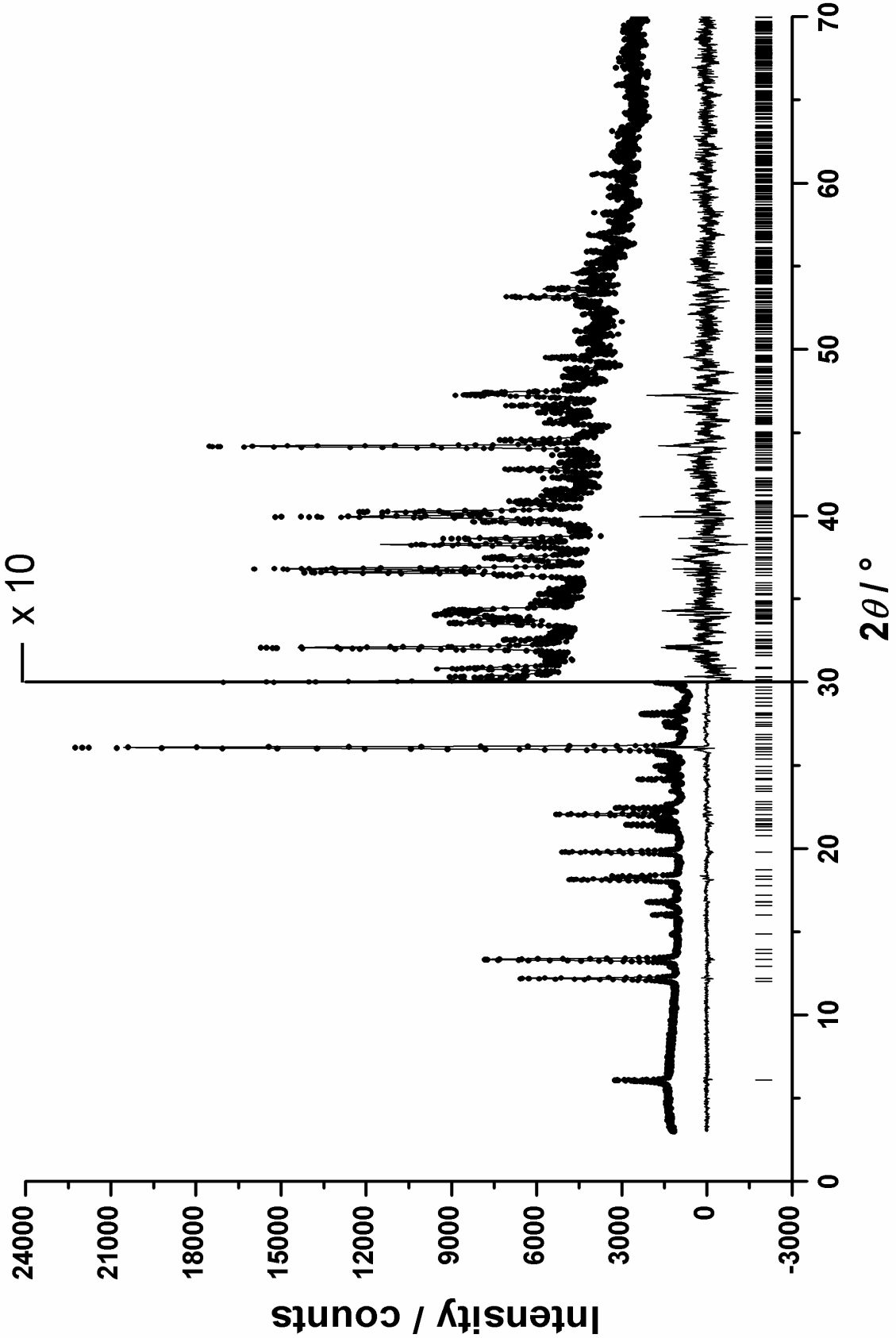
7.4.2 Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 213 (α -Phase)



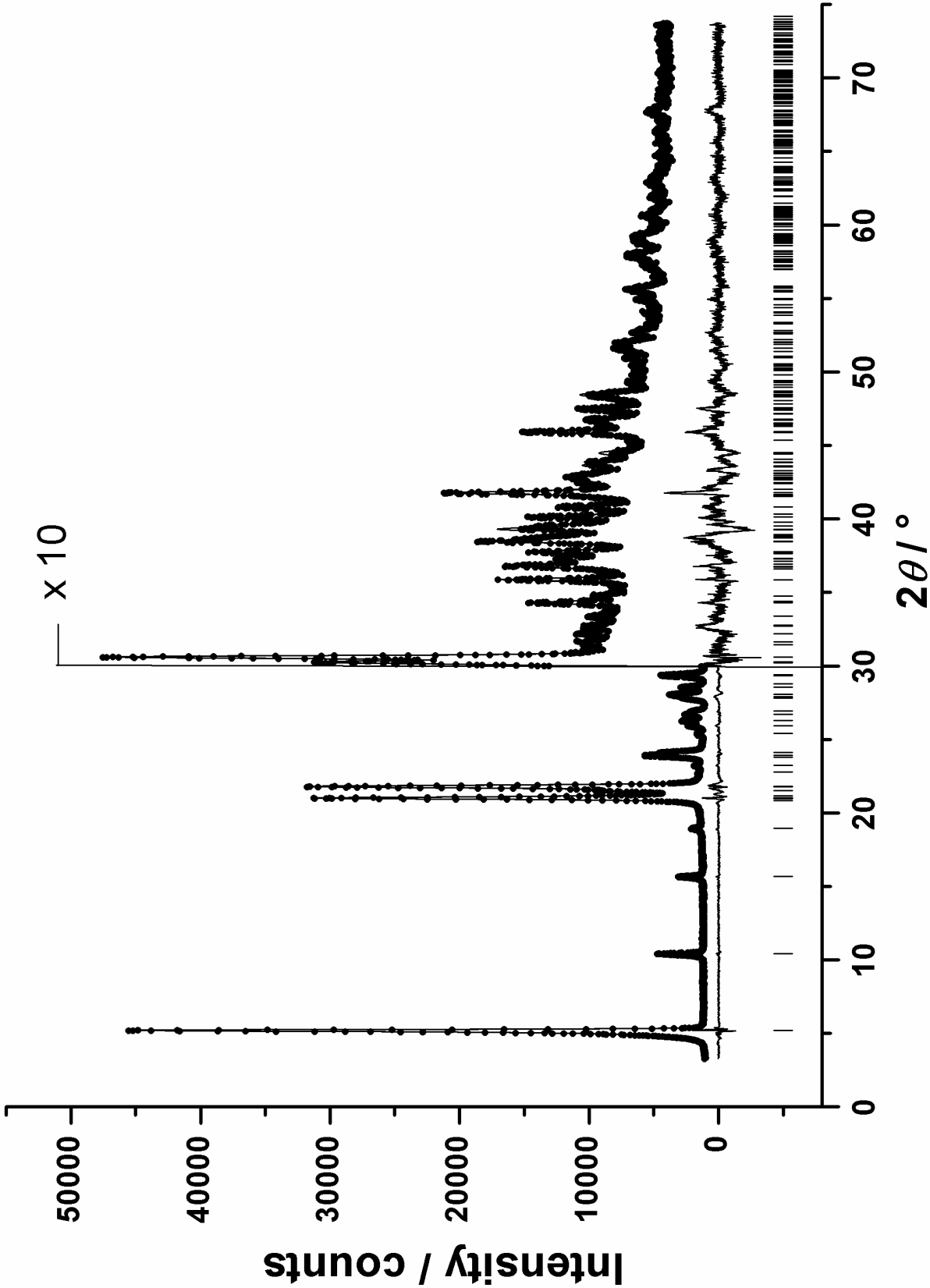
7.4.3 Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 151



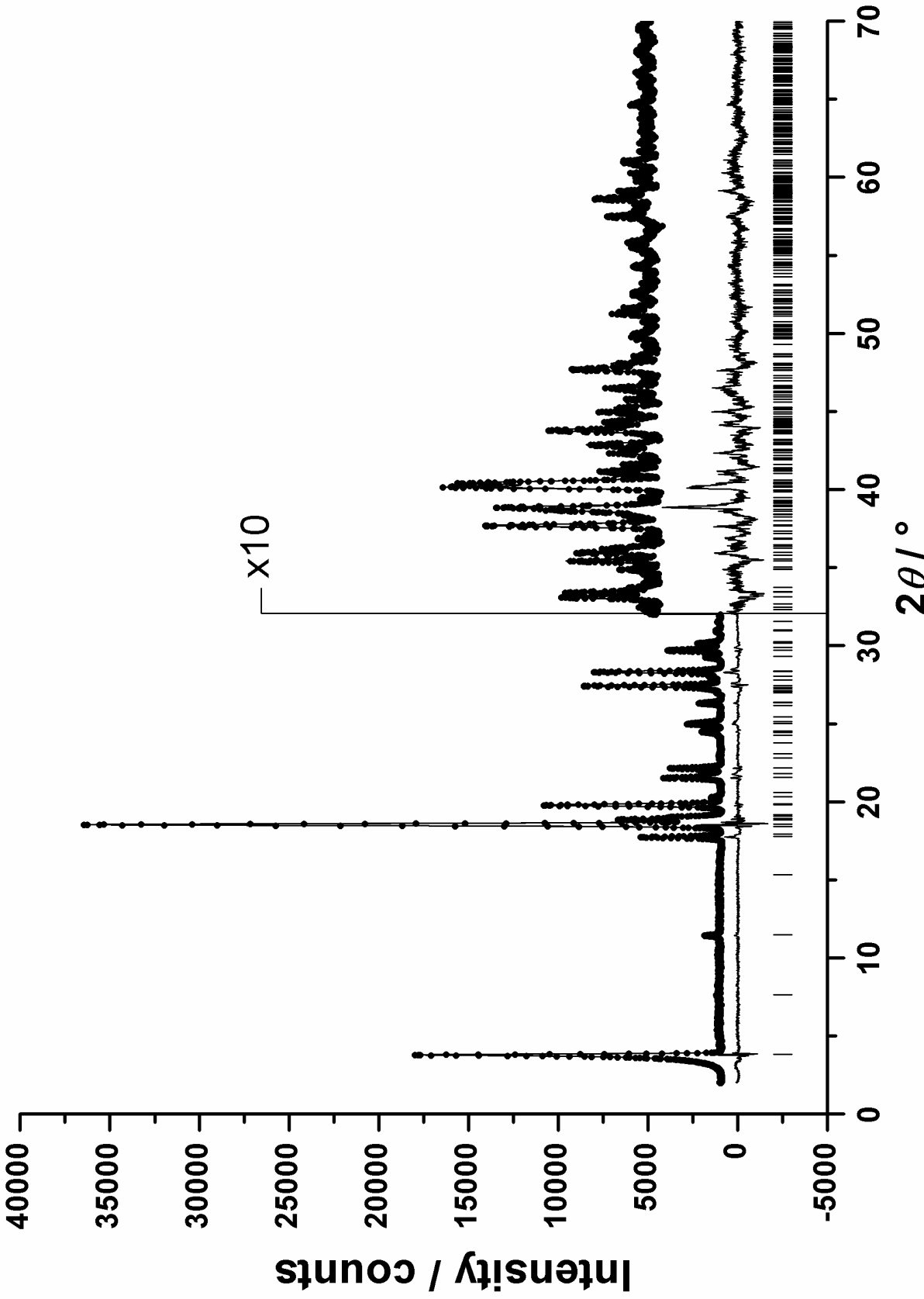
7.4.4 Rietveld-Diagramm von Pigment Yellow 154 (α -Phase)



7.4.5 Rietveld-Diagramm von Bis(acetoacetyl)-*p*-phenylenamin (DAEP)



7.4.6 Rietveld-Diagramm von 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolone (Acetolon)



7.5 Kristallographische Daten

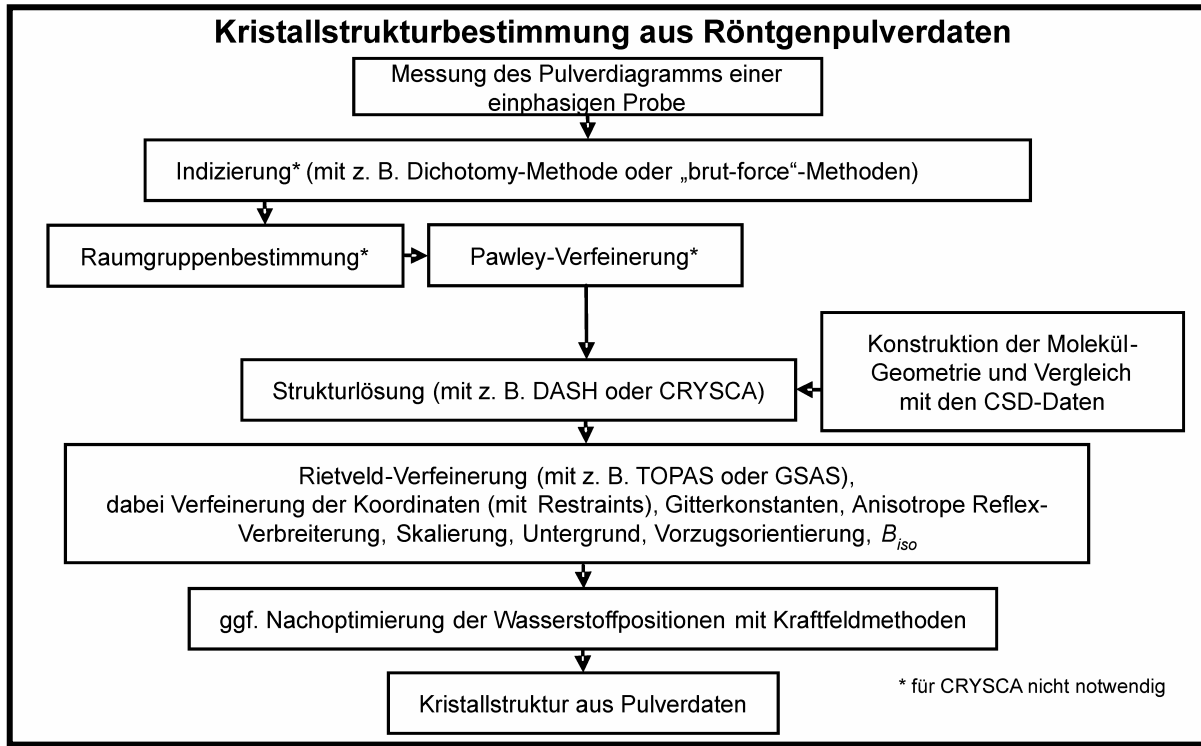
Die kristallographischen Daten zu den Einzelverbindungen sind auf einer CD im Einband dieser Arbeit zu finden. Die Daten wurden im üblichen Format als .cif-File in der vom CCDC (Cambridge Crystallographic Data Center) vorgegebenen Form auf der CD abgelegt. Die Daten können z. B. mit dem Programm *Mercury* (Version 2.2) dargestellt und mit dem Programm *publif* in einer gut lesbaren Form tabellarisch angesehen werden (Diese Programme befinden sich ebenfalls auf der CD; es ist möglich die Programme als kostenfreien Download von CCDC-Webseite zu erhalten).

Auf der CD befinden sich folgende kristallographische Daten:

- 1 Pigment Yellow 101 - Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_4$ (Derivat 5)
- 2 Pigment Yellow 101 - Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_6$ α -Phase (Derivat 6)
- 3 Pigment Yellow 101 - Derivat $C_{36}H_{26}N_4O_6$ β -Phase (Derivat 6)
- 4 Pigment Yellow 101 - Derivat $C_{36}H_{24}N_4O_4Cl_2$ (Derivat 7)
- 5 Pigment Yellow 101 - Derivat $C_{36}H_{22}N_4O_4Cl_4$ (Derivat 8)
- 6 Pigment Yellow 183 • 3 DMF
- 7 Pigment Yellow 183 • 4 DMAC
- 8 Pigment Yellow 191 • 4 DMF
- 9 Pigment Yellow 213 α -Phase
- 10 Pigment Yellow 151
- 11 Pigment Yellow 154 α -Phase
- 12 Pigment Yellow 154 β -Phase
- 13 Mesoionisches Pigment $C_{34}H_{22}N_4O_4$ • 2 C_5H_9NO • C_3H_8O (Meso 1)
- 14 Mesoionisches Pigment $C_{34}H_{22}N_4O_4$ • 3 C_5H_9NO (Meso 2)
- 15 Mesoionisches Pigment $C_{34}H_{22}N_4O_4$ • n C_5H_9NO • m $C_4H_{10}O$ (Meso 3)
- 16 1-[4-(dimethylamino)phenyldiazenyl]-2-naphthol (Azo-Hydrazon 1)
- 17 1-[4-(diethylamino)phenyldiazenyl]-2-naphthol (Azo-Hydrazon 2)
- 18 *N,N'*-1,4-phenylene-bis(3-oxobutan-amide); DAEP
- 19 *N,N'*-1,4-phenylene-bis(3-oxobutan-amide) • 2H₂O; DAEP_dihydrat
- 20 5-(Acetoacetylamino)benzimidazolone, Acetolon
- 21 Piperazinium Esomeprazolol-Toluol-Hemi-solvat
- 22 Rasagilin Ethandisulfonat
- 23 Natrium-Risedronat • 2.5 H₂O (Natrium-Risedronat Hemipentahydrat)
- 24 Risedronsäure • H₂O (Risedronsäure Monohydrat)
- 25 Natrium-Risedronat • 2 CH₃COOH

7.6 Ablaufschema „Strukturlösung aus Pulverdiagrammen“

Beispiel für den Ablauf einer Strukturbestimmung aus einem Röntgenpulverdiagramm wie es in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde.



7.7 Abkürzungsverzeichnis und Trivialnamen

- ATP = Adenosintriphosphat
- CPMAS = Cross polarization magic angle spinning
- CSD = Cambridge Structural Database
- CSP = Crystal structure prediction
- DFT = Dichte Funktional Theorie
- DMAC = *N,N'*-Dimethylacetamid
- DMF = *N,N'*-Dimethylformamid
- DMSO = Dimethylsulfoxid
- DSC = dynamische Differenzkalorimetrie
- DVS = Differential Vapour Desorption
- FDA = Food and Drug Administration (U.S.)
- FOM = Figure of Merit
- GOF = goodness of fit
- HDPE = High-Density Polyethylen
- IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry
- IPPSD = Image Plate-Position-Sensitiv-Detektor
- MAO-B = Monoaminoxxygenase B
- NMP = *N*-Methylpyrrolidion
- OED = ortsempfindlicher Detektor
- PDF = Pair distribution function (Paar-Verteilungsfunktion)
- P.O. = Pigment Orange
- PSD = Position-Sensitive-Detektor
- PVC = Polyvinylchlorid
- P.Y. = Pigment Yellow
- TG-DTA = Thermogravimetrie-Differentielle Thermoanalyse
- Vis = visible
- XRPD = X-ray powder diffraction

7.8 Verwendete Chemikalien und Geräte

Chemikalien

Aceton, p.A., Fluka
Acetonitril, HPLC-Gradient, Appl. Fisher Chemicals
Ameisensäure, >99%, Fluka
2-Aminoethanol, >99%, Fluka
1-Butanol, >99.7%, p.A., Fluka
iso-Butanol, > 99%, Sigma-Aldrich
Chinolin, zur Synthese, Merck Schuchardt
Chlorbenzol, 99+%, Acros Organics
Chloroform, 99%, Grüssing GmbH
Cyclohexan, >99.5%, Roth
Dichlorethan, >99%, p.A., Fluka
Dichlormethan, >99.5%, Grüssing GmbH
Diethylether, p.A., Fluka
N,N'-Dimethylacetamid, 99%, Lancaster Synthesis
N,N'-Dimethylformamid, p.A., Merck KGaA
Dimethylsulfoxid, 99,7%, Acros Organics
1,4-Dioxan, >99%, p.A., Fluka
Essigsäure, p.A. wasserfrei, Merck KGaA
Essigsäureethylester, p.A., Fluka
Ethanol, p.A., Fluka
Ethylenglykol >99.5%, Fluka
2-Ethyl-1-hexanol, 99% Riedel de Haen
n-Hexan, >99%, p.A., Acros Organics
Mesitylen, >98%, Merck-Schuchardt
Methanol, p.A., Fisher Chemicals
N-Methylmorpholin, >99%, TCI
N-Methylmorpholin-*N*-oxid, 50% in Wasser, TCI
N-Methylpyrrolidon, 99+%, Lancaster Synthesis
Morpholin, >99%, TCI
Natriumhydroxid (Plätzchen), Grüssing GmbH
Phthalsäuredibutylester, > 98%, Fluka
Phthalsäurediethylester, >96%, Fluka
2-Picolin, >98% (GC), Fluka
4-Picolin, >98%, Fluka
Piperidin, p.A., Fluka
1-Propanol, >99.5%, Grüssing GmbH
2-Propanol, >99%, p.A., Fluka
Propionsäure, >99%, Fluka
Tetrahydrofuran, > 99.5% Fluka
Toluol, p.A., Acros Organics
Trifluoressigsäure, > 99.5% Fluka
Salzsäure, >32%, Fluka
Schwefelsäure, p.A., Fluka
Valeriansäure, >99%, Fluka
Wasser (technisch demineralisiert)
p-Xylol, >98%, p.A., Merck

Geräte

Flüssig- NMR

- Bruker DPX 250 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer (250Mhz), Bruker GmbH, Karlsruhe, Germany.

Festkörper-NMR

- Bruker 400 MHz WB + Cryo-MAS (90K), Analytische Meßtechnik GmbH, Rheinstetten, Germany.

IR

- FTIR Spectrophotometer, FTIR 8300, Shimadzu, Duisburg, Germany.

DSC

- DSC 131 (Differential Scanning Calorimeter), Setaram, Caluire, France.

TG-DTA

- TGA 92 (Thermal Gravimetical Analysis), Setaram, Caluire, France.

Röntgenpulverdiffraktometer

- STOE Stadi-P Pulverdiffraktometer mit linearem PSD bzw. IPPSD, STOE, Darmstadt, Germany.

Einkristall-Strukturanalyse

- STOE IPDS II Einkristalldiffraktometer, STOE, Darmstadt, Germany.
- Bruker SMART 1K CCD-Flächendetektions-Einkristall-Diffraktometer, Bruker AXS, Madison, USA.

Synchrotron-Messungen

- ID31 - The High-resolution Powder-Diffraction Beamline, ESRF, France.
- PXII (X10SA), Macromolecular Crystallography Beamline, SLS Villigen, Switzerland.
- MS (X04SA), Materials Science Beamline, SLS, Villigen, Switzerland.

7.9 Lebenslauf

Name: Karl Jürgen Brüning
Geburtstag: 14 April 1977
Geburtsort: Frankfurt am Main
Eltern: Ursula Schulze-Brüning, geb. Schulze
Ekkehard Freiherr Fellner von Feldegg-Brüning



Schulbildung:

Sommer 1983 – Sommer 1986 Stadtschule Bad Vilbel
Sommer 1986 – Sommer 1993 Anna-Schmidt-Gymnasium in Nieder-Erlenbach
Sommer 1993 – Sommer 1996 Anna-Schmidt-Gymnasium in Frankfurt am Main

Gesetzlicher Grundwehrdienst

Studium:

Okt. 1997 Studium der Chemie an der Goethe-Universität Frankfurt am Main

2001 Diplom-Vorprüfung Chemie

Nov. 2003 bis Okt. 2005 Freiwillige studentische Hilfskraft im Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin U. Schmidt

30.03.2006 Diplomarbeit im Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Goethe – Universität Frankfurt am Main in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin U. Schmidt
Diplomarbeitsthema: „Polymorphiescreening, Kristallisation und Kristallstrukturbestimmung von industriellen organischen Gelbpigmenten“

29.09.2006 Chemie-Diplom

seit 29.09.2006 Durchführung der vorliegenden Dissertation am Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Goethe – Universität Frankfurt am Main in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin U. Schmidt

Akademische Lehrer

Physik:

Prof. Dr. H. Roskos, Prof. Dr. W. Asmus, Dr. H. Deitinghoff

Mathematik:

Prof. Dr. G. Kohlmaier

Anorganische Chemie:

Prof. Dr. F. Schüth, Prof. Dr. B. O. Kolbesen, Prof. Dr. M. Trömel, Prof. Dr. M. Wagner, Prof. Dr. M. U. Schmidt, Prof. Dr. N. Auner

Organische Chemie:

Prof. Dr. C. Griesinger, Prof. Dr. M. Göbel, Prof. Dr. J. Engels, Prof. Dr. G. Schneider, Prof. Dr. H. Schwalbe, Prof. Dr. E. Egert

Physikalische Chemie:

Prof. Dr. T. Prisner, Prof. Dr. K. Hensen, Prof. Dr. B. Brutschy, Prof. Dr. J. Wachtveitl

Forensische Toxikologie:

Prof. Dr. G. Kauert, PD Dr. S. Toennes

eingeschränkte Sachkunde nach § 5 der ChemVO:

Prof. Dr. C. Jochum, Prof. Dr. A. Eckert

Liste der Veröffentlichungen, Patente und Tagungsbeiträge

Artikel

2005

1) [E1] **A. Dreuw, J. Plötner, L. Lorenz, J. Wachtveitl, J. E. Djanhan, J. Brüning, T. Metz, M. Bolte, M. U. Schmidt:** “Molekularer Mechanismus der Festkörperfluoreszenz des organischen Pigments Yellow 101 und seiner Derivate”, *Angew. Chem.* **117** (2005), 7961-7964.

2) [E1] **A. Dreuw, J. Plötner, L. Lorenz, J. Wachtveitl, J. E. Djanhan, J. Brüning, T. Metz, M. Bolte, M. U. Schmidt:** “Molecular Mechanism of the Solid-State Fluorescence Behavior of the Organic Pigment Yellow 101 and Its Derivatives”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005), 7783-7786.

2007

3) [E2] **Martin U. Schmidt, Jürgen Brüning, Christian Buchsbaum, Edith Alig, Lothar Fink:** “Crystal-structure determination of the fluorescent bisazomethine pigment $C_{36}H_{26}N_4O_4$ from X-ray powder data”, *Z. Kristallogr.* **222** (2007), 539-545.

2008

4) [E8] **Martin U. Schmidt, Jürgen Brüning, Daniela Wirth, Michael Bolte:** “Two azo pigments based on beta-naphthol”, *Acta Cryst.* **C64** (2008), o474-o477.

5) [E11] **Jürgen Brüning, Michael Bolte, Martin U. Schmidt:** “Rasagiline ethanedisulfonate: an inhibitor for monoamine oxygenase B (MAO_b)”, *Acta Cryst.* **C64** (2008), o613-o615.

2009

6) [E10] **Jürgen Brüning, Michael Bolte, Martin U. Schmidt:** “New Toluene Hemi Solvate of the Proton Pump Inhibitor Piperazinium Esomprazolate”, *J. Chem. Cryst.* **39** (2009), 256-260.

7) [E5] **Martin U. Schmidt, Stefan Brühne, Alexandra K. Wolf, Anette Rech, Jürgen Brüning, Edith Alig, Lothar Fink, Christian Buchsbaum, Jürgen Glinnemann, Jacco van de Streek, Fabia Gozzo, Michela Brunelli, Frank Stowasser, Tatiana Gorelik, Enrico Mugnaioli, and Ute Kolb:** “Electron diffraction, X-ray powder diffraction and pair distribution function analyses to determine the crystal structures of Pigment Yellow 213, $C_{23}H_{21}N_5O_9$ ”, *Acta Cryst.* **B65** (2009), 189-199.

8) [E6] **Jacco Van de Streek, Jürgen Brüning, Svetlana N. Ivashevskaya, Martin Ermrich, Erich F. Paulus, Michael Bolte and Martin U. Schmidt:** “The crystal structures of six industrial benzimidazolone pigments from laboratory powder diffraction data”, *Acta Cryst.* **B65** (2009), 200-211.

9) [E4] Svetlana N. Ivashevskaya, Jacco Van der Streek, Juste. E. Djanhan, Jürgen Brüning, Michael Bolte, Martin U. Schmidt, Peter Blaschka, Hans W. Hoffken and Peter Erk:

“Crystal structure determination of seven polymorphs and solvates of Pigment Yellow 183 and Pigment 191 from X-ray powder and single crystal data”, *Acta Cryst.* **B65** (2009), 212-222.

10) Tatijana Gorelik, Martin U. Schmidt, Jürgen Brüning, Sandor Bekö, and Ute Kolb:

“Using electron diffraction to solve the crystal structure of a laked azo pigment”, *Cryst. Growth & Des.* **9** (2009), 3898-3903.

11) [E7] Jürgen Brüning, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt:

“Three solvates of a bis-mesoionic fluorescent yellow pigment”, *Acta Cryst.* **C65** (2009), o352-o356.

12) [E3] Jürgen Brüning, Edith Alig, Alke Meents, Jacco Van de Streek, and Martin U. Schmidt: “Structure determinations of three fluorescent organic pigments by powder diffraction and micro-crystal structure analysis”, *Z. Kristallogr.* **224** (2009), 556-562.

13) [E9] Jürgen Brüning, Edith Alig, Jan W. Bats, Jacco Van de Streek, and Martin U. Schmidt: “Crystal structure determination of *N,N'*-1,4-phenylen-bis(3-oxobutanamide) from laboratory powder data”, *Z. Kristallogr.* **224** (2009), 593-597.

14) Jürgen Brüning, Jan W. Bats, and Martin U. Schmidt:

“2-Aminoterephthalic acid dimethyl ester”, *Acta Cryst.* **E65** (2009), o2468-o2469.

2010

15) Jürgen Brüning, Alexander Peters, Jan W. Bats, and Martin U. Schmidt:

“7-Methoxy-2,3-dioxo-1,4-dihydroquinoxalin-6-aminium chloride monohydrate”, *Acta Cryst.* **C66** (2010), o1-o4.

Patente

2007

1) Jürgen Brüning, Edith Alig, Boris Nachtsheim, Michael Bolte und Martin U. Schmidt

“Acetat solvate von Risedronat, stabiler Polymorphe hiervon, dessen Herstellung und Verwendung sowie pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend diese.”

DE102007030370, german patent application, published 02.01.2009.

Tagungsbeiträge

2004

1) DGK 2004, Jena (15.03. - 19.03.2004)

“Organische Verbindung mit Festkörperfluoreszenz trotz kleiner Chromophor-Chromophorebenen”

Juste E. Djanhan, Jürgen Brüning, Michael Bolte, Thomas Metz, Martin U. Schmidt

Z. Kristallogr. Supplement-Band **21** (2004), 68.

2005

2) IUCr (XX. Congress), Florence, Italy (23.08 - 31.08.2005)

“Crystal structure of bisazomethine pigments”

Jürgen Brüning, Juste E. Djanhan, Michael Bolte, Martin U. Schmidt

Acta Cryst. (2005). A61, C280-C281.

3) International symposium on spin- and charge-correlation in molecule-based materials, Königstein (17.10. - 19.10.2005)

“Structure Investigation on One-Dimensional Triazole Complexes of Fe(II)”

Chunhua Hu, Jürgen Brüning, Jens Kühne, Kibrom Arefe and Martin U. Schmidt

2006

4) DGK 2006, Freiburg (03.04. - 06.04.2006)

“Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten: Das gelbe Fluoreszenzpigment $C_{36}H_{26}N_4O_4$ ”

J. Brüning, C. Buchsbaum, E. Alig, L. Fink, M. U. Schmidt

Acta Cryst. (2006), A62, s215.

5) 23. European Crystallographic Meeting, Leuven, Belgium (06.08. - 11.08.2006)

“Mesoionic fluorescent organic yellow pigment”

Jürgen Brüning, Michael Bolte, Carsten Plüg, Thomas Metz, Martin U. Schmidt

2007

6) DGK 2007, Bremen (05.03. - 09.03.2007)

“Fehlordnung in Natrium-p-chloro-phenylsulfonat-monohydrat”

Alexandra K. Wolf, Stefan Brühne, Jens Kühne, Jürgen Brüning, Chunhua Hu, Michael Bolte, J. W. Bats, Trixie Wagner, Hans-Beat Brügi, Jürgen Glinnemann, Martin U. Schmidt

Poster Programm: 089-11

7) DGK 2007, Bremen (05.03. - 09.03.2007)

“Kristallstrukturbestimmung von Flammschutzmitteln: die Verbindungen Aluminium- und Zinkdiethylphosphinat”

Jürgen Brüning, Quoc Cuong Ton, Michael Bolte, Werner Krause und Martin U. Schmidt

Poster Programm: 079-46

8) 24. European Crystallographic Meeting, Marrakech, Morocco (22.08. – 27.08.2007)

“Crystal structure of osteoporosis drug risedronate”

Jürgen Brüning, Edith Alig, Boris Nachtsheim, Michael Bolte, and Martin U. Schmidt

Acta Cryst (2006), A63, s167

2008

9) DGK 2008, Erlangen (03.03.-06.03.2008)

“Strukturlösung von Pigment Yellow 213, $C_{23}H_{21}O_9N_5$, mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie”

L. Fink, M. U. Schmidt, S. Brühne, J. Glinnemann, C. Buchsbaum, J. Brüning, J. Van de Streek, A. Rech, E. Alig, A. K. Wolf, F. Stowasser, T. Gorelik, U. Kolb, M. Brunelli
Poster Programm: 1F-11

10) DGK 2008, Erlangen (03.03.-06.03.2008)

“Atompaarverteilungsfunktion, PDF, von Pigment Yellow 213, $C_{23}H_{21}O_9N_5$ ”

S. Brühne, L. Fink, J. Van de Streek, M. Brunelli, J. Brüning, F. Stowasser, C. Buchsbaum, E. Alig, M. U. Schmidt
Mikrosymposium: MS 2 Theorie & Computing

11) DGK 2008, Erlangen (03.03.-06.03.2008)

“Kristallstrukturbestimmung von fluoreszenten Gelbpigmenten aus Röntgenpulverdiffraktogrammen und Mikrokristallen”

J. Brüning, E. Alig, A. Meents, J. Van de Streek, M. U. Schmidt
Poster Programm: 1B-01

12) IUCr 2008 (XXI. Congress), Osaka, Japan (23.08.-31.08.2008)

“Polymorphism and structure solution from powder data of *N,N'*-1,4-phenylenebis(3oxobutanamide)”

Jürgen Brüning, Edith Alig, Jan W. Bats, Jacco Van de Streek, Martin U. Schmidt
Acta Cryst. (2008), A64, C391-392.

13) EPDIC 2008 (11. Congress), Warsaw, Poland (19.09.-22.09.2008)

“Crystal structure determinations of fluorescent organic pigments from X-ray powder data”

Jürgen Brüning, Edith Alig, Christian Buchsbaum, Jacco Van de Streek, and Martin U. Schmidt
Book of Abstract, p.86, ISBN 83-89585-22-7, pielaszek research, 2008.

14) EPDIC 2008 (11. Congress), Warsaw, Poland (19.09.-22.09.2008)

“Electron diffraction, X-ray powder diffraction, lattice energy minimisation, and pair distribution function analysis to determine the crystal structures of Pigment Yellow 213, $C_{23}H_{21}O_9N_5$ ”

Martin U. Schmidt, Stefan Brühne, Anette Rech, Jürgen Brüning, Edith Alig, Lothar Fink, Christian Buchsbaum, Alexandra Wolf, Jürgen Glinnemann, Jacco Van de Streek, Fabia Gozzo, Micheal Brunelli, Frank Stowasser, Tatiana Gorelik, Ute Kolb
Book of Abstract, p.31, ISBN 83-89585-22-7, pielaszek research, 2008.

2009

15) 25. European Crystallographic Meeting, Istanbul, Turkey (16.08. – 21.08.2009)

“Crystal Structures of Six Industrial Benzimidazolone Pigments from X-ray Powder Data”

Svetlana N. Ivashevskaya, Jacco van de Streek, Martin U. Schmidt, Jürgen Brüning, Martin Ermerich
Book of Abstract FA5.MS01.P04, 2009.

7.10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der genannten Literatur und der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Frankfurt am Main, den

.....
Karl Jürgen Brüning