

**Synthese, Kristallisation
und
Kristallstrukturbestimmung
von
organischen Molekülen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich 14
Chemie, Biochemie, Pharmazie
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Silke Dorothea Gumbert *geb.* Thoms
aus Bad Soden am Taunus

Frankfurt 2017

(D 30)

vom Fachbereich 14 Chemie, Biochemie, Pharmazie
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität als Dissertation
angenommen.

Dekan:

Prof. Dr. Michael Karas

Gutachter:

Prof. Dr. Martin U. Schmidt

Prof. Dr. Björn Winkler

Datum der Disputation:

18.05.2017

„Weißt de, wenn ma erst ma son Zebra mit der Hand gefange hat, ne, da bist de fit, ne!“

Gerd Knebel

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung.....	1
1.1 Quantitative Röntgenpulverdiffraktometrie.....	2
1.2 Qualitative Röntgenpulverdiffraktometrie.....	3
1.3 Themenstellung.....	5
2 Grundlagen.....	7
2.1 Übersicht einiger Kristallisationsmethoden.....	7
2.2 Ablauf einer Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten	9
2.3 Verwendete Messgeräte und -parameter.....	12
3 Kristallstruktur eines diradikalischen Azobenzol-Derivates.....	15
3.1 Charakterisierung der Substanz.....	16
3.2 Bestimmung der Kristallstruktur.....	17
3.3 Beschreibung der Kristallstruktur.....	21
3.4 Diskussion.....	22
4 Pigment Yellow 138.....	23
4.1 Charakterisierung der Substanz.....	25
4.2 Kristallisationsexperimente.....	27
4.3 Bestimmung der Kristallstruktur.....	32
4.3.1 Strukturlösung.....	32
4.3.2 Strukturverfeinerungen.....	33
4.4 Beschreibung der Kristallstruktur.....	40
4.5 Diskussion und Ausblick.....	43
5 Flupirtinmaleat.....	45
5.1 Charakterisierung der Phasen A und B.....	48
5.2 Kristallisationsexperimente.....	48
5.3 Neue Festkörperphasen.....	53
5.3.1 Phase C.....	57
5.3.2 Phasen G, H und deren Phasenmischung.....	58
5.3.3 Flupirtinbromid.....	60
5.3.4 Phase F.....	61
5.4 Einkristallstrukturen.....	62
5.4.1 Phase A.....	62

5.4.2 Neues Polymorph von Flupirtin (freie Base).....	65
5.5 Diskussion und Ausblick.....	69
6 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe.....	71
6.1 Kristallisationsexperimente.....	72
6.2 Ergebnisse.....	75
6.2.1 Einkristallstruktur von Flurbiprofen.....	79
6.2.2 Einkristallstruktur des Salzes aus Flurbiprofen und Phenylpropylamin.	81
6.2.3 Einkristallstruktur des Salzes aus Aminoglutethimid und Camphersulfonsäure.....	83
6.3 Diskussion und Ausblick.....	86
7 Zusammenfassung und Ausblick.....	87
7.1 Kristallstruktur eines diradikalischen Azobenzol-Derivates.....	87
7.2 Pigment Yellow 138.....	88
7.3 Flupirtinmaleat.....	89
7.4 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe.....	90
A Literaturverzeichnis.....	93
B Zusätzliche Daten.....	99
B.1 Diradikalisches Azobenzol-Derivat.....	99
B.2 Pigment Yellow 138.....	102
B.3 Flupirtinmaleat.....	107
B.4 Patentanmeldung: Neue Kristallphasen von Flupirtin-Maleat.....	133
B.5 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe.....	143
C Danksagung.....	163
D Lebenslauf.....	165
E Akademische Lehrer.....	169
F Eidesstattliche Erklärung.....	171

1 Einleitung

Eines der ersten Röntgenpulverdiffraktometer, entwickelt zur Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten, wurde von A. W. Hull im Jahre 1917 beschrieben [1]. Seit dieser Zeit hat sich die Röntgenpulverdiffraktometrie zu einer vielseitig anwendbaren und facettenreichen analytischen Methode entwickelt. Grundsätzliche Anwendungsgebiete dieser Methode sind sowohl die Lösung von fundamentalen wissenschaftlichen Frage- und Problemstellungen als auch die standardisierte Untersuchung von Substanzen in Industrie und Forschung.

Prinzipiell lässt sich die Röntgenpulverdiffraktometrie in qualitative und quantitative Phasenanalysen unterteilen. Quantitative Untersuchungen anhand von Röntgenpulverbeugungsdaten werden eingesetzt, um die Massenanteile einer Probensubstanz ermitteln zu können. Dabei kann zwischen verschiedenen kristallinen oder auch amorphen Komponenten unterschieden werden. Die Zusammenstellung der Bestandteile kann von großer Bedeutung für die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Stoffes sein. Daher wird die quantitative Phasenanalyse beispielsweise bei der Untersuchung der Zusammensetzung von großtechnischen Produkten wie Damaskus-Stahl [2], Beton [3], Tonerden und Kohle [4] eingesetzt.

Qualitative Untersuchungen sollen Aufschluss über die Art und/oder den inneren Aufbau des kristallinen oder auch amorphen Zustands geben. Die Zuordnung einer festen Phase zu einem oder mehreren (Pseudo-)Polymorphen¹ kann aus verschiedenen Gründen entscheidend sein, beispielsweise um so mögliche Unterschiede in den physikalisch-chemischen Eigenschaften erklären zu können. Voneinander abweichende Löslichkeiten oder Lösungsgeschwindigkeiten von verschiedenen Festkörperphasen im gleichen Lösungsmedium, Stabilitätsdifferenzen, unterschiedliche Kristallstrukturen, Farbeigenschaften oder andersartige Kristallformen können in die erwähnten Kategorien fallen. Ebenfalls ist es möglich, dass sich die Effizienz von pharmazeutisch

1 Zu den Pseudopolymorphen zählen Solvate und im weiteren Sinne auch Cokristalle.

wirksamen Substanzen ändert, der Rechtsanspruch variiert oder auch die Verarbeitung kostengünstiger und einfacher durchführbar sein kann, wodurch sich hohe wirtschaftliche Vorteile beziehungsweise Nachteile ergeben können.

1.1 Quantitative Röntgenpulverdiffraktometrie

Die quantitative Phasenanalyse hat das Ziel die Zusammensetzung einer Probe in Bezug auf ihre Massenanteile zu ermitteln. Die einfachste Auswertungsart mittels Röntgenpulverdiffraktogrammen ist der Vergleich. Dabei werden Messdaten einer Probe, welche eine Mischung verschiedener Bestandteile sein kann, bekannter Zusammensetzung, aber unbekanntem Massenanteilen, mit zuvor erstellten Vergleichsdiffraktogrammen bekannter Zusammensetzung und Massenanteilen miteinander verglichen.

Weiter gibt es Verfahren, welche auf Zusatz eines internen Standards beruhen. Der zu analysierenden Probe wird ein bekannter Massenanteil eines Standards zugesetzt. Anhand dessen kann nun der Massenanteil einer unbekanntem Phase, durch das Verhältnis der integralen Intensitäten der stärksten Reflexe des Standards und der Probe, angegeben werden [5]. Mittlerweile können auch andere signifikante Reflexe zur Auswertung verwendet werden [6, 7].

Eine weitere Möglichkeit ist es, Anpassungsfunktionen auf Grundlage von Vergleichsmessungen an Strukturparametern – zu erwähnen sind Zellachsen oder -winkel – anzufertigen. Genutzt wird die Änderung von Gitterparametern in Abhängigkeit des Dotierungsgrads zum Beispiel bei Materialien für Solarzellen [8] oder auch beim tomographischen Untersuchen von Katalysatoroberflächen [9].

Eine weitere etablierte Variante ist die Verwendung des sogenannten *ZMV*-Algorithmus (Z = Formeleinheiten pro Elementarzelle, M = Molmasse der Formeleinheit, V = Volumen der Elementarzelle) [10, 11]. Dabei müssen alle vorhandenen Komponenten identifiziert sein sowie kristallin und mit bekannter Kristallstruktur vorliegen. Sind diese Kriterien erfüllt, kann über die Skalierungsfaktoren aus einer *RIETVELD*-Verfeinerung [12, 13] eine Auswertung der Massenanteile in der Gesamtprobe erfolgen. Ein nicht nur

kristallographisch, sondern auch medizinisch interessantes Beispiel für die Anwendung des ZMV-Algorithmus ist die quantitative Untersuchung der Einzelkomponenten in menschlichen Nierensteinen [14].

Ebenso ist die quantitative Analyse des Röntgenpulverdiffraktogramms mittels PONKCS-Phasen (*partial or no known crystal structures*) möglich [15]. Bei dieser Auswertungsart müssen die Kristallstrukturen der anwesenden Phasen nicht bekannt sein. Eine Beschreibung der vorhandenen Komponenten mittels der Zuweisung von MILLERSchen Indizes oder Reflexpositionen und dazugehörigen Intensitäten ist ausreichend; eine sogenannte *hkl*-Phase wird erzeugt. Mit dieser Methode können auch amorphe Phasen in die Berechnung der Massenzusammensetzung mit einbezogen werden.

1.2 Qualitative Röntgenpulverdiffraktometrie

Eine der theoretisch einfachsten Methoden der qualitativen Auswertung ist der Vergleich von Röntgenpulverdiffraktogrammen bekannter und unbekannter Proben. Daraus können Rückschlüsse sowohl auf kristalline Phasen als auch auf amorphe Anteile gezogen werden. Bei einer Polymorphiesuche werden standardisiert Röntgenpulverbeugungsdaten aufgenommen und per Vergleich ausgewertet, um Änderungen der Kristallinität oder des (pseudo-)polymorphen Zustands erkennen zu können.

Eine weitere Möglichkeit der qualitativen Phasenanalyse eines Festkörpers ist die Ermittlung der zugrundeliegenden Kristallstruktur. In diesem Fall stehen meist individuelle wissenschaftliche Frage- oder Problemstellungen im Vordergrund der Untersuchung. Eine leistungsstarke Methode zur Beantwortung und Ausarbeitung einer solchen Problemstellung ist die Kristallstrukturbestimmung mittels Realraummethoden und RIETVELD-Verfeinerung aus Röntgenpulverbeugungsdaten. Der Anwendungsbereich bei dieser Variante erstreckt sich über ein weit ausgedehntes Themengebiet. Einige möglichst divers gewählte Exempel sollen an dieser Stelle aufgeführt werden. Von dem veterinärmedizinisch eingesetzten Sedativum Xylazin-Hydrochlorid konnten mittels Polymorphiesuche und anschließender Bestimmung der Kristallstrukturen aus Röntgenpulverbeugungsdaten drei weitere polymorphe Formen gefunden werden [16]. Weiter ist die Bestimmung der Kristallstruktur von metastabilen Polymorphen möglich, dies

konnte anhand des Pharmazeutikums Nifedipin – ein in der Humanmedizin eingesetztes blutdrucksenkendes Mittel – gezeigt werden [17]. Bei einer bekannten Festkörperstruktur des Antibiotikums Clarithromycin konnten Hohlräume in der Kristallstruktur festgestellt werden. Genauere Untersuchungen auf Grundlage von Röntgenpulverbeugungsdaten zeigten, dass es sich bei erwähnter Struktur nicht um ein eingangs vermutetes Monohydrat, sondern um ein Trihydrat handelt [18].

Auch die Variation grundlegender Messparameter – zu nennen sind beispielsweise Druck, Temperatur, relative Luftfeuchte – eröffnet interessante Anwendungsgebiete. Von $\alpha\text{-Zr}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ konnte die unter erhöhtem Druck vorliegende Kristallmodifikation untersucht werden. Die Auswertung der Röntgenbeugungsdaten zeigt, dass keine Umwandlung in ein weiteres Polymorph stattfindet. Im Gegensatz dazu findet bei L-Alanin unter Druck eine Phasenumwandlung statt [19, 20]. Auch können kristallographisch sehr anspruchsvolle Themen bearbeitet werden. Anhand eines höheren Mangansilicids $\text{MnSi}_{1,73}$ wurde aus Röntgenpulverbeugungsdaten eine fehlgeordnete, inkommensurable Phase bestimmt [21].

Zur Auswertung von Röntgenpulverbeugungsdaten hinsichtlich der Bestimmung der Kristallstruktur der Probesubstanz kann nicht nur die Kombination aus Realraummethoden und RIETVELD-Verfeinerung genutzt werden, sondern auch die Auswertung der Messdaten per Paarverteilungsfunktion. Anwendungsbeispiele sind hierbei die Ermittlung und Untersuchung des inneren Aufbaus von glasartigen, fehlgeordneten oder nanokristallinen Festkörpern [22, 23, 24].

1.3 Themenstellung

Die separaten Projektkapitel sollen den breit aufgestellten Anwendungsbereich der Röntgenpulverdiffraktometrie im Bereich der Klärung von wissenschaftlichen Problemstellungen mit weiteren Beispielen komplementieren. Weiter soll die Nutzung der Synergie aus der kombinierten Anwendung von diversen strukturaufklärenden Methoden an polykristallinen Festkörpern aufgezeigt werden. Verwendet werden dazu Testsubstanzen aus verschiedenen, breit gefächerten Stoffklassen.

Die Grenzen der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten sollen anhand von unterschiedlichen Fragestellungen ausgereizt werden. Zum Einen wird in Kapitel 3 die erfolgreiche Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten an einem diradikalischen Azobenzol-Derivates gezeigt. Die Substanzklasse der diradikalischen Verbindungen ist für die Bestimmung von Radikal-Radikal-Abständen per EPR-Methoden (*electron paramagnetic resonance*) sehr wichtig. Zur Validierung der ermittelten Abstände aus den EPR-Messungen musste der Radikal-Radikal-Abstand vorab bekannt sein. Da es nicht möglich war einen Einkristall zu erhalten, wurde zu diesem Zeitpunkt erstmals eine Kristallstruktur einer diradikalischen Verbindung aus Röntgenpulverbeugungsdaten bestimmt.

Zum Anderen soll die Lokalisierung eines Wasserstoffatoms in direkter Nachbarschaft zu Molekülfragmenten mit einer hohen Anzahl an Chlorsubstituenten untersucht werden. Am Beispiel der Bestimmung des tautomeren Zustands des achtfach chlorierten *Color Index Pigment Yellow 138* (P.Y. 138) kann die Synergie aus quantenchemischen Rechnungen, Festkörper-NMR-Messungen und der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten gezeigt werden. Hierbei wurden unter anderen unterschiedliche Verfeinerungsstrategien zur Ermittlung des tautomeren Zustands entwickelt und angewendet.

Ebenso soll die immer noch hohe Relevanz der Röntgenpulverdiffraktometrie bei einer Polymorphiesuche am Beispiel eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes Flupirtinmaleat gezeigt werden. Flupirtinmaleat ist aufgrund seiner analgetischen Wirkung, ohne typische unerwünschte Eigenschaften von Schmerzmitteln wie beispielsweise opioide

oder herzhrythmusbeeinflussende aufzuweisen, eine höchst interessante Substanz. Neue Polymorphe können bessere Eigenschaften als die Ausgangsphase aufweisen oder auch den wirtschaftlichen Nutzen erhöhen, da diese patentierbar oder kostengünstiger und ressourcenschonender in der Herstellung sein können.

Des Weiteren soll der Beginn einer methodischen Entwicklung zur Konfigurationsbestimmung von chiralen Molekülen aus Röntgenpulverbeugungsdaten veranschaulicht werden. Ziel der Methode ist es, ein schnelles Verfahren zur Ermittlung der absoluten Konfiguration und Strukturaufklärung von neu entwickelten Substanzen beispielsweise für pharmazeutische Wirkstoffe zu haben. Bei der Einkristallstrukturanalyse kann aus dem Reflexbild anhand von Intensitätsunterschieden spezieller Reflexpaare die Konfiguration einer Verbindung direkt bestimmt werden. Da dies bei Röntgenpulverdiffraktogrammen nicht der Fall ist, kann diese Methode nicht angewendet werden. Zur Umsetzung des Leitgedankens sollen daher chirale Salze aus der Zielsubstanz mit unbekannter Konfiguration und einem Salzbildner bekannter Chiralität erzeugt werden. Der Drehsinn des bekannten Salzbildners soll sozusagen als Ankerpunkt für die Bestimmung der absoluten Konfiguration dienen. Da ein Anwendungsschwerpunkt die pharmazeutische Forschung sein könnte, wurden als Grundlage der Methodenentwicklung chirale Testsysteme bestehend aus pharmazeutischen Wirkstoffen und Salzbildnern jeweils mit bekannter Konfiguration.

2 Grundlagen

Sofern im weiteren Verlauf nicht abweichend beschrieben, gelten die in diesem Kapitel aufgeführten Vorgehensweisen, Gerätetypen und Messparameter.

Eine wichtige wissenschaftliche Formalie muss noch erwähnt werden: In dieser Niederschrift werden vereinfachte LEWIS-Formeln zur Erhöhung der Übersichtlichkeit verwendet. Vernachlässigt werden daher unter anderem die korrekte Verwendung von freien Elektronenpaaren, Ionen- und Formalladungen.

2.1 Übersicht einiger Kristallisationsmethoden

Eine Polymorphiesuche soll Aufschluss über mögliche (Pseudo-)Polymorphe einer Substanz bringen. Für diese Suche werden verschiedenartige Kristallisationsexperimente in einem definierten Parameterraum durchgeführt. Zu den verschiedenen Kristallisationsarten gehören unter anderem Verdampfungskristallisationen, langsames Abkühlen von Substanzlösungen, Solvenz-Antisolvenz-Kristallisationen, Ausfällen aus Lösung, Suspensionsversuche, Vermahlungen mit und ohne Lösungsmittelsatz. Die genaue Wahl und Durchführung der Kristallisationsmethoden variiert von Substanz zu Substanz sehr stark und wird daher nicht genau beschrieben. Eine Übersicht der üblichen Kristallisationsmethoden mit Beschreibung der Durchführung ist in Tabelle 2.1 zu finden.

Alle in diesem Abschnitt kurz erwähnten Kristallisationsmethoden, außer den Vermahlungen ohne Lösungsmittelsatz, beruhen auf dem Prinzip der Modifikationsänderung durch vollständiges oder teilweises Lösen der Ausgangsverbindung und anschließendes Auskristallisieren. Bei den trockenen Vermahlungen beruht die Phasenänderung auf der Bereitstellung von mechanischer Energie für den Phasenübergang.

Am Beginn jeglicher Kristallisationen steht die Ermittlung der Substanzlöslichkeit in diversen Lösungsmitteln. Die ermittelten Löslichkeiten sind für die Wahl der Kristallisationsmethode, Art und Volumen des Lösungsmittels entscheidend. Meist wird die einzusetzende Substanzmasse für den Einzelversuch auf etwa 40 mg definiert, da dies erfahrungsgemäß ausreichend zur Charakterisierung ist. Anhand der ermittelten Löslichkeit kann nun das Lösungsmittelvolumen berechnet werden. Die Auswahl der Lösungsmittel erfolgt so, dass ein möglichst breiter Bereich unterschiedlicher Eigenschaften abgedeckt wird. Mitunter werden folgende Lösungsmiteleigenschaften in Betracht gezogen: Siedepunkt, Dampfdruck bei Raumtemperatur, Polarität, Molekülaufbau in Bezug auf funktionelle Gruppen und Mischbarkeit mit anderen Lösungsmitteln.

Liegen hohe Substanzlöslichkeiten (etwa ab 5 mg / ml) vor, können Kristallisationen auf Grundlage von Substanzlösungen durchgeführt werden. Zu diesen gehören die Verdampfungskristallisationen, das langsame Abkühlen von Substanzlösungen, Solvenz-Antisolvenz-Kristallisationen und das Ausfällen der Zielsubstanz aus Lösung. Die Lösungsmittel, welche die Zielsubstanz wenig lösen (etwa unter 5 mg / ml), finden Verwendung als Antisolvenz, bei Suspensionsversuchen und bei Vermahlungen mit Lösungsmittelzugabe.

Tabelle 2.1: Übersicht einiger üblicher Kristallisationsmethoden mit Kurzbeschreibung.

Kristallisationsmethode	Beschreibung
Verdampfungs-kristallisationen	Verdampfen des Lösungsmittels aus einer Substanzlösung; Temperatur bleibt konstant
Langsames Abkühlen	Temperatur einer Substanzlösung wird reduziert; Lösungsmittelvolumen bleibt konstant
Solvenz-Antisolvenz-Kristallisationen	Zugabe/Diffusion eines Lösungsmittel mit geringer Substanzlöslichkeit in Substanzlösung
Ausfällen aus Lösung	Zugabe/Diffusion einer Fremdschubstanz in Substanzlösung
Suspensionsversuche	Rühren einer Substanzsuspensionen über mehrere Tage bei konstanter Temperatur
Vermahlungen	mit oder ohne Verwendung eines Lösungsmittels und/oder weiterer Substanzen; Temperatur, Dauer und Stärke variabel

2.2 Ablauf einer Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten

Kristallstrukturbestimmungen bestehen aus zwei Kernelementen: der Kristallstrukturlösung und der Kristallstrukturverfeinerung. Durch die Kristallstrukturlösung werden eine Elementarzelle mit Symmetrieeinformationen und ein Kristallstrukturmodell mit einem geschätzten Fehler von $0,2 \text{ \AA}$ erzeugt. Aus der Strukturverfeinerung ergeben sich Kristallstrukturen, basierend auf dem vorher ermittelten Strukturmodell, welche bis zur vierten Nachkommastelle im Ångströmbereich genau sein können.

Eine Kristallstrukturlösung aus Röntgenpulverbeugungsdaten beginnt meist mit der Indizierung der Elementarzelle. Verwendet wurde im Rahmen dieser Arbeit das Programm DICVOL91 [25], eingebettet in das Strukturlösungsprogramm DASH [26]. Das entsprechende Röntgenpulverdiffraktogramm wird in 2θ gekürzt, so dass es zu einer Auflösung des Realraums von etwa $2,5$ bis $3,0 \text{ \AA}$ kommt. Dies ist ausreichend genau für die folgende Ermittlung eines Kristallstrukturmodells, da aromatische Molekülfragmente in diesem Auflösungsbereich gut lokalisiert werden können. Die Verwendung des vollständigen Diffraktogramms würde an dieser Stelle zu einem unnötig erhöhtem Rechenaufwand führen. Die Güte der gefundenen Elementarzelle kann durch die Zuverlässigkeitswerte M [27] und F [28] beschrieben werden. Je höher die Absolutwerte der Gütekriterien desto wahrscheinlicher ist die gefundene Elementarzelle die richtige. Jedoch stehen die Absolutwerte nicht in Korrelation zu Fehlern auf Zell- oder sonstigen Parametern und werden daher nicht angegeben. Die Untergrundkorrekturen der Messdaten wurden nach dem BAYESSchen Ansatz, umgesetzt von DAVID und SIVIA [29], durchgeführt. Auf Grundlage der gefundenen Gitterparameter im reduzierten 2θ -Bereich wird eine erste Zellverfeinerung nach PAWLEY [30] durchgeführt. Zur Gütebeurteilung wird an dieser Stelle der *Goodness of Fit*, definiert in Tabelle 2.2, genutzt. Anschließend folgt die Bestimmung des wahrscheinlichsten Auslöschungssymbols nach MARKVARDSEN [31]. Unter Betrachtung der Molekülsymmetrie, des Auslöschungssymbols und des Verhältnisses aus Zellvolumen zu Molekülvolumen kann die mögliche Raumgruppe ermittelt werden. Weiter können Rückschlüsse auf die Lage des Moleküls in der Elementarzelle gezogen werden. Das Molekülvolumen wurde mit den gemittelten Volumeninkrementen nach HOFMANN [32] berechnet. Hofmann

analysierte fast 200 000 Kristallstrukturen und errechnete somit gemittelte Volumina für die Elemente Wasserstoff bis Fermium. Verwendet wurden die Annahmen, dass das Zellvolumen die Summe der Atomeinvolumina ist und die Volumenzunahme für jede Atomsorte linear und mit gleicher Steigung verläuft.

Anhand von Elementarzelle und Raumgruppe kann die Ermittlung eines Kristallstrukturmodells per simuliertem Abkühlen (*simulated annealing*) im Realraum, nicht im reziproken Raum, erfolgen. Sinngemäß wird dabei ein Molekül in der vorgegebenen Elementarzelle unter Berücksichtigung der vorliegenden Kristallsymmetrie bewegt. Das Molekül kann dabei im Raum translatieren, rotieren und vordefinierte intramolekulare Torsionswinkeländerungen eingehen, jedoch ist keine Variation der Bindungslängen erlaubt. Die zugrunde liegende Molekülstruktur kann aus quantenchemischen Rechnungen oder vorhandenen Kristallstrukturen stammen. Zu Beginn eines Strukturlösungsdurchlaufs, von welchen in der Regel 50 bis 75 Stück durchgeführt werden, sind die Molekülbewegungen größer als gegen Ende, welches ein Abkühlen der Kristallumgebung widerspiegelt. Zur Gütebeurteilung werden auch hier wieder *Goodness of Fit*-Werte (Tabelle 2.2) ausgegeben. Die Absolutwerte sind lediglich für die Rangfolge der einzelnen Strukturlösungsdurchläufe entscheidend, daher werden diese nicht angegeben. Zur Gütebeurteilung eines Strukturmodells sind die chemische Glaubwürdigkeit unter Beachtung des Wasserstoffbrückennetzwerkes, intramolekularer Torsionen, Stellung von Molekülen zueinander und viele andere Aspekte ausschlaggebend.

Die Kristallstrukturverfeinerungen wurden per RIETVELD-Methode [12, 13] mit dem Programm TOPAS [33] durchgeführt. Zunächst wurde unter Verwendung des gesamten 2θ -Bereichs von 3,00 bis 79,99° eine PAWLEY-Verfeinerung unter Optimierung von Zellparametern, Nullpunktsfehler, Halbhöhenbreite, Untergrundkorrektur- und Kurvenasymmetrieparametern angewendet. Anschließend erfolgte die Einführung des Strukturmodells und erneute schrittweise Verfeinerung der bereits erwähnten Parameter. Zusätzlich erfolgte die Verfeinerung des Skalierungsfaktors, der Atompositionen und des isotropen Auslenkungsparameters. In der Regel wird ein isotroper Auslenkungsparameter für alle Nicht-Wasserstoffatome gesetzt. Es ist jedoch möglich, weitere Auslenkungsparameter für Atome oder Molekülfragmente mit einer großen räumlichen Ausdehnung zu definieren. Der Auslenkungsparameter für Wasserstoff wird

2.2 Ablauf einer Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten

aus dem 1,2-Fachen des Auslenkungsparameters der Nicht-Wasserstoffatome berechnet. Die Atompositionen werden in ihren x -, y - und z -Koordinaten verfeinert, jedoch unter Verwendung von Sollwerten (*restraints*) für Bindungslängen, -winkel und Planarität definierter Fragmente. Die Gewichtungsfaktoren einzelner Sollwerte können zur Optimierung einzelner Bindungslängen oder -winkel erhöht werden. Zur Beurteilung der chemischen Glaubwürdigkeit des ermittelten Molekülaufbaus dienen Werte von Vergleichsfragmenten aus der CSD (*Cambridge Structural Database*) [34].

Zur Gütebeschreibung der bestimmten Kristallstruktur werden der R'_{wp} -Wert und der *gof*-Wert (Definition in Tabelle 2.2 [33]) angegeben. Für Kristallstrukturen bestimmt aus Röntgenpulverdiffraktogrammen liegen die R'_{wp} -Werte zwischen 10 und 20 %. Der *gof*-Wert sollte nahe Eins sein. Doch auch an dieser Stelle ist die chemische Glaubwürdigkeit einer Kristallstruktur entscheidend.

Tabelle 2.2: Definition der relevanten Fehlerwerte für die Kristallstrukturbestimmungen aus Röntgenpulverbeugungsdaten mit folgenden Variablen: $Y_{o,m}$ gemessene Intensität an Punkt m , $Y_{c,m}$ berechnete Intensität an Punkt m , w_m statistischer Gewichtungsfaktor an Punkt m , bkg_m Untergrundwert an Punkt m , M Anzahl der Datenpunkte, P Anzahl der verwendeten Verfeinerungsparameter und *Goodness of Fit* (*gof*).

$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{\sum w_m Y_{o,m}^2}}$	$R'_{wp} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{\sum w_m (Y_{o,m} - bkg_m)^2}}$
$R_{exp} = \sqrt{\frac{\sum M - P}{\sum w_m Y_{o,m}^2}}$	$\chi^2 = gof = \frac{R_{wp}}{R_{exp}}$

2.3 Verwendete Messgeräte und -parameter

Elementaranalysen wurden auf einem Elementaranalysator Vario MICROcube von Elementar [35] unter Berücksichtigung der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff durchgeführt. Eine Fehlerabschätzung, angegeben von der Serviceabteilung, liegt bei 0,3 % des Messwerts. Die angegebenen berechneten Werte der Massenanteile beziehen sich auf die reine Verbindung ohne Lösungsmitelein schlüsse.

Für die Differenz-Thermo- und Thermogravimetrieanalysen (DTA/TG) wurde ein SETARAM [36] TGA92-Thermoanalysator verwendet. Die Messungen wurden unter Stickstoffatmosphäre bei einer Heizrate von 5 °C / min durchgeführt. Der Temperaturfehler liegt bei 1 °C. Bei den Abbildungen der DTA/TG-Kurven ist eine vermeintliche Massenzunahme zu erkennen. Dies erklärt sich dadurch, dass die Dichte des Schutzgases mit der Temperaturerhöhung geringer wird und keine mathematische Korrektur dieses Phänomens durchgeführt wurde. Die Stärke der Zunahme variiert nur augenscheinlich, da es sich bei der Auftragung um relative und keine absoluten Werte handelt.

Die Messungen der ¹H-NMR-Spektren (*nuclear magnetic resonance*) in Lösung erfolgten auf einem Bruker [37] AV400-Spektrometer. Eine Angabe von Fehlerwerten der chemischen Verschiebung erfolgt nicht, da die aufgenommenen Spektren auf das jeweils verwendete Lösungsmittel kalibriert werden.

Insbesondere bei den Synthese- und Kristallisationsexperimenten für das Flupirtinmaleat-Projekt, aber auch für weitere maschinelle Vermahlungen, wurde eine Kugelmühle PULVERISETTE 23 von FRITSCH [38], im Weiteren nur noch als Kugelmühle bezeichnet, verwendet. Der Aufbau bestand aus einem V4A-Stahl Mahlbecher mit einer V2A-Stahl Mahlkugel mit einem Durchmesser von $\varnothing = 1$ cm.

Zur Kristallstrukturbestimmung wurden Röntgenpulverdiffraktogramme auf einem STOE [39] STADI-P-Diffraktometer mit einem Ge(111)-Monochromator, zur Erzeugung von $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -Strahlung ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), und einem linearen PSD (*position sensitive detector*) im 2θ -Bereich von 2,00 bis 79,99° in Transmission bei einer Temperatur von 293 K aufgenommen. Die Schrittweite des Detektors betrug 0,2° mit einer Messzeit von

150 s pro Schritt und einer Auflösung von $0,01^\circ$. Für diese Messungen wurden die Proben in eine Glaskapillare mit einem Durchmesser von 0,7 mm präpariert. Für einfache Vergleichsmessungen – auch Übersichts- oder Folienmessungen genannt – wurde dasselbe Messinstrument verwendet, aber der Messbereich auf $2,00$ bis $40,00^\circ$ in 2θ und die Messzeit meist auf 60 s pro Schritt beschränkt. Die Proben wurden für die Messvariante zwischen Polycarbonatfolien präpariert.

An dieser Stelle geht mein Dank an Jan W. Bats für die Bestimmung der Einkristallstrukturen, aufgeführt in Kapitel 5, und Michael Bolte für die entsprechenden Einkristalldaten in Kapitel 6.

Die Strukturlösungen erfolgten mit dem Programm SHELXS und die anschließenden Verfeinerungen mit SHELXL [40]. Erzeugt wurden die Beugungsdaten mittels MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Die Einkristalldaten aus Kapitel 5 wurden auf einem Siemens [41] Smart 1K Diffraktometer gemessen. Die in Kapitel 6 aufgeführten Einkristalldaten wurden auf einem STOE IPDSII-Zweikreis-Diffraktometer bei 173 K erzeugt. Die Verfeinerung der Wasserstoffatompositionen erfolgt über ein in SHELXL implementiertes Modell mit definierten Auslenkungsparametern, Bindungslängen und -winkeln in Abhängigkeit der vorliegenden chemischen Funktionalität. Genaue Bedingungen sind der SHELX-Anleitung [42] zu entnehmen. Daraus resultiert, dass diese berechneten Wasserstoffatompositionen keine Fehler tragen. Zur Gütebeschreibung der Einkristalldaten wird nachfolgend definierter R -Wert mit den Variablen $F_{o, hkl}$ (gemessene Intensität des hkl -Reflexes) und $F_{c, hkl}$ (berechnete Intensität des hkl -Reflexes genutzt):

$$R_1 = \frac{\sum \|F_{o, hkl} - F_{c, hkl}\|}{\sum |F_{o, hkl}|}.$$

3 Kristallstruktur eines diradikalischen Azobenzol-Derivates

Die diesem Kapitel zugrundeliegenden Daten und Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Sándor L. Bekö erzeugt und publiziert [43]. Weiterführende kristallographische Daten sind der angegebenen Veröffentlichung zu entnehmen. Ein Dank geht an Szabina Klenik und Thomas Prisner für die Synthese und Bereitstellung der untersuchten Substanz.

Radikalische organische Verbindungen unterliegen großem wissenschaftlichem Interesse, da diese ihre magnetischen Eigenschaften in Abhängigkeit der Temperatur ändern [44] und somit als neue Substanzklassen für elektrisch leitende Materialien Verwendung finden können [45, 46]. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Verwendung als Vergleichssysteme für Abstandsbestimmungen von Molekülfragmenten mittels EPR-Messungen (*electron paramagnetic resonance*), insbesondere die Anwendung von DEER-Methoden (*double electron-electron resonance*) [47]. Bei diesen Methoden werden über spezielle magnetische Pulssequenzen die Elektronenspins von paramagnetischen Zentren in Molekülen angeregt. Die Kopplung der Elektronenspins führt zu einer Änderung des magnetischen Feldes, welches detektiert wird. Anhand der Messdaten kann die Kopplungsstärke der Dipol-Dipol-Interaktion der angeregten Spins bestimmt werden. Aus dieser wird darauf folgend eine Abstandsverteilung der radikalischen Gruppen abgeleitet.

Mit Hilfe organischer diradikalischer Nitroxidverbindungen lassen sich die Grenzen der Messmethode ermitteln und ausweiten, um dann diese Erfahrungen auf biomolekulare Systeme anwenden zu können [48]. In einer Vielzahl von Proteinen, welche beispielsweise Ionentransporterkanäle in Zellmembranen aufbauen, liegen vermehrt radikalische Gruppen im Abstand von 2 nm vor. Das Vorkommen von mehreren radikalischen Zentren kann genutzt werden, um den Abstand zwischen zwei Bereichen eines Makromoleküls mit radikalischen Zentren zu bestimmen. Daraus lassen sich strukturelle Änderungen von Molekülen oder auch Proteinen in Lösung ableiten.

Der Leitgedanke hinter der Verwendung von 4-4'-Diazendiylbis[(1,4-phenyl)-bis-(carbonyloxy)]bis(2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxidanyl) **1** (Abbildung 3.1) für EPR-Messungen besteht darin, dass ein intramolekularer Abstand zwischen den radikalischen Gruppen von etwa 2 nm vorliegt und man möglicherweise eine *cis-trans*-Photoisomerisierung analog des Azobenzols auslösen kann [49, 50]. Somit hat man ein im Verhältnis zu Proteinen kleines Molekül, welches für die DEER-Messungen wichtige Eigenschaften, 2 nm Abstand zwischen den radikalischen Zentren und eine mögliche strukturelle Änderung, besitzt.

Die Validierung der ermittelten Radikal-Radikal-Abstände aus EPR-Messungen soll mit einer unabhängigen analytischen Methode erfolgen. Diese Bestätigung ist für die Verwendung einer neuen Testsubstanz für die EPR-Messungen von grundlegender Bedeutung. Dazu wurde die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten verwendet. Trotz der Anwendung verschiedener Kristallisationsmethoden wie Verdampfungs- und Umkristallisationen aus verschiedenen kurzkettigen Alkoholen konnte kein Einkristall erhalten werden.

Die erstmalige Ermittlung einer Kristallstruktur einer diradikalischen Verbindung aus Röntgenpulverbeugungsdaten ist neben der Validierung der EPR-Ergebnisse eine weitere Besonderheit dieses Projektes. Die neue Kristallstruktur demonstriert eine Ausweitung des bislang bekannten Anwendungsgebiets der Röntgenpulverdiffraktometrie auf neue Bereiche.

3.1 Charakterisierung der Substanz

Die Herstellung von **1** ($C_{32}H_{42}N_4O_6$) erfolgt durch die Zugabe von 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl zu Azobenzol-4,4'-dicarbonyldichlorid. Anschließendes Umkristallisieren des erhaltenen Rohprodukts in Ethanol führte zu einem für eine Strukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten verwendbaren Pulver.

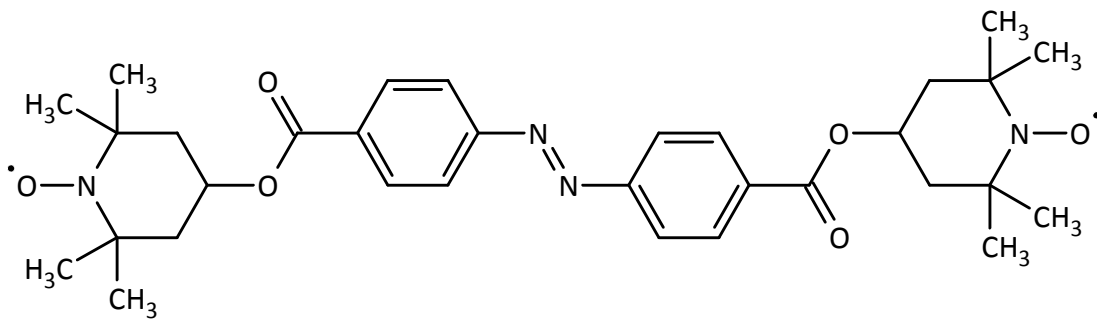


Abbildung 3.1: Vereinfachte LEWIS-Formel von **1**.

Aufgrund der radikalischen Nitroxidgruppen weist **1** paramagnetische Eigenschaften auf; der Paramagnetismus führt zu einer massiven Verbreiterung der Signale im NMR-Spektrum [51], somit sind NMR-Spektren als standardisierte Charakterisierungsmethode bei dieser Substanzklasse ungeeignet.

Zur Bestimmung der Probenreinheit wurde daher eine Elementaranalyse durchgeführt. Anhand der geringen Differenzen der gemessenen und berechneten Massenanteile von **1** (Tabelle B.1), kann von einer hohen Reinheit der Probe ausgegangen werden.

Für die Differenz-Thermo- und Thermogravimetrieanalyse wurde an dieser Stelle eine Heizrate von 3 °C / min in einem Bereich von 20 bis 500 °C genutzt. Zu erkennen ist ein präzises endothermes Signal ohne Massenverlust gefolgt von einem auslaufenden exothermen Signal bei 238 °C (*peak*) mit Massenverlust (Abbildung B.1). Daraus erschließt sich der Schmelzpunkt für **1** bei 238 °C mit anschließender Zersetzung.

3.2 Bestimmung der Kristallstruktur

Für die Indizierung und Strukturlösung wurde das Pulverdiffraktogramm auf einen Bereich von 3,0 bis 34,8° in 2θ gekürzt, welches zu einer Auflösung des Realraums von etwa 2,58 Å führt. Aus der Indizierung ging eine monokline Zelle mit den Gitterparametern $a = 19,34$ Å, $b = 5,93$ Å, $c = 14,53$ Å, $\beta = 109,23^\circ$ hervor. Anhand dieser Parameter wurde eine Zellverfeinerung nach PAWLEY vorgenommen, welche mit einem Fehlerwert $\chi^2 = 1,92$ konvergierte. Die Bestimmung des wahrscheinlichsten Auslöschungssymbols ergab $P 1 2_1/c 1$. Setzt man das Zellvolumen ($V_{\text{Zelle}} = 1574$ Å³) ins Verhältnis zum abgeschätzten Molekülvolumen ($V_{\text{Molekül}} = 773$ Å³), so ergibt sich die

Annahme, dass zwei Moleküle pro Elementarzelle vorkommen. Unter Beachtung des Auslöschungssymbols und des inversionsymmetrischen Moleküls wurde für die Strukturbestimmung die Raumgruppe $P2_1/c$ gewählt mit einem halben Molekül auf einem Inversionszentrum ($Z = 2, Z' = 0,5$). Das Startmodell der Molekülstruktur für die Kristallstrukturlösung wurde mit dem Kraftfeldprogramm CHARMM [52] erzeugt. Per simuliertem Abkühlen (*simulated annealing*) wurden 50 Kristallstrukturmodelle erzeugt. Für die Strukturverfeinerung wurde ein chemisch sinnvolles Kristallstrukturmodell mit guten Gütekriterien gewählt.

Für die Kristallstrukturverfeinerung wurde ein isotroper Auslenkungsparameter für die Elemente Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff eingefügt. Da sich das Molekül auf einer speziellen Lage in der Elementarzelle befindet – auf einem kristallographischen Inversionszentrum –, wurde der Mittelpunkt der N=N-Doppelbindung auf den Ursprung der Zelle fixiert. Die Hälfte der Atome des Moleküls wurden aus der Verfeinerung entnommen, ausgenommen die Stickstoffatome der Azobindung. Bei diesen wurde der Besetzungsfaktor auf 0,5 gesetzt.

Die Glaubwürdigkeit des resultierenden Molekülaufbaus wurde anhand von Mittelwerten für ähnliche Bindungslängen und -winkel aus vergleichbaren Strukturfragmenten überprüft. Die C–H-Bindungslängen wurden auf den Standardmittelwert von 0,96 Å gesetzt. Sowohl die Strukturfragmente als auch der Standardmittelwert für die C–H-Bindungslängen stammen aus Strukturen hinterlegt in der CSD.

Die Ergebnisse der RIETVELD-Verfeinerung der Kristallstruktur von **1** als graphische Darstellung und die entsprechenden kristallographischen Daten sind der Abbildung 3.2 und der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel der Kristallstruktur von **1** sind Tabelle B.2, Tabelle B.3 und Tabelle B.4 zu entnehmen.

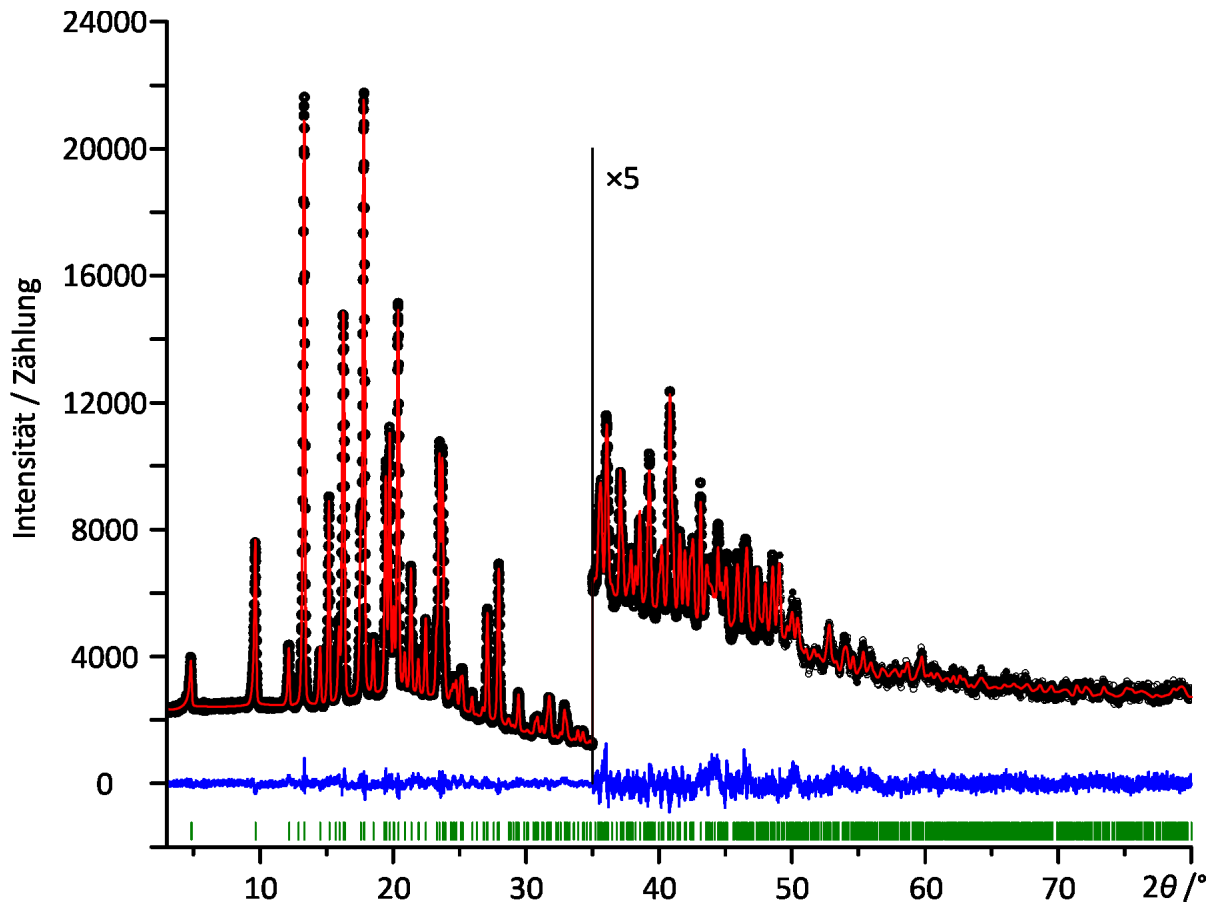


Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der Ergebnisse der RIETVELD-Verfeinerung der Kristallstruktur von 1: gemessene Daten (schwarze Punkte), berechnete Daten (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie) und mögliche Reflexpositionen (grüne Striche). Bei 36° Erhöhung der Skalierung um einen Faktor von fünf.

Tabelle 3.1: Kristallographische Daten der Kristallstruktur von **1**.

	CSD- <i>refcode</i> DINYOQ
Summenformel	C ₃₂ H ₄₂ N ₄ O ₆
Molmasse / g · mol ⁻¹	578,7
Messtemperatur / K	293
Wellenlänge / Å	1,54056
Präparationsart	Glaskapillare Ø = 0,7 mm
Messgerät	STOE STADI-P-Diffraktometer
Monochromator	Ge(111)
Detektor	linearer PSD
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> / Å	19,3355(5)
<i>b</i> / Å	5,9277(2)
<i>c</i> / Å	14,5264(4)
β / °	109,22(1)
<i>V</i> / Å ³	1572,12(8)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	2; 0,5
2 θ -Bereich / °	2,00–79,99
Anzahl der gemessenen Datenpunkte	7700
Anzahl der Parameter	114
Anzahl der <i>restraints</i>	59
<i>R'</i> _{exp} / %	6,774
<i>R'</i> _{wp} / %	8,997
<i>gof</i>	1,328

3.3 Beschreibung der Kristallstruktur

Der Mittelpunkt des Moleküls – genauer: der Mittelpunkt der N=N-Doppelbindung – befindet sich auf einem kristallographischen Inversionszentrum der Elementarzelle, welche der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ zugehörig ist. Aufgrund der Inversionssymmetrie des Moleküls kann es diese spezielle Lage in der Zelle einnehmen. Das mittlere Fragment des Moleküls von Estergruppe zu Estergruppe ist erwartungsgemäß annähernd planar. Es kommt zu einer Ausbildung von Molekülschichten parallel zur bc -Ebene mit der Azobindung als zentrales Element und den Nitroxidgruppen an den Außenseiten (Abbildung 3.3). Zu erkennen ist eine Verdrehung der aromatischen Systeme der Moleküle innerhalb einer Schicht. Dominiert wird die Struktur von VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen, welche die logische Konsequenz aus der fehlenden Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken ist, da keine Wasserstoffatomdonoren vorhanden sind.

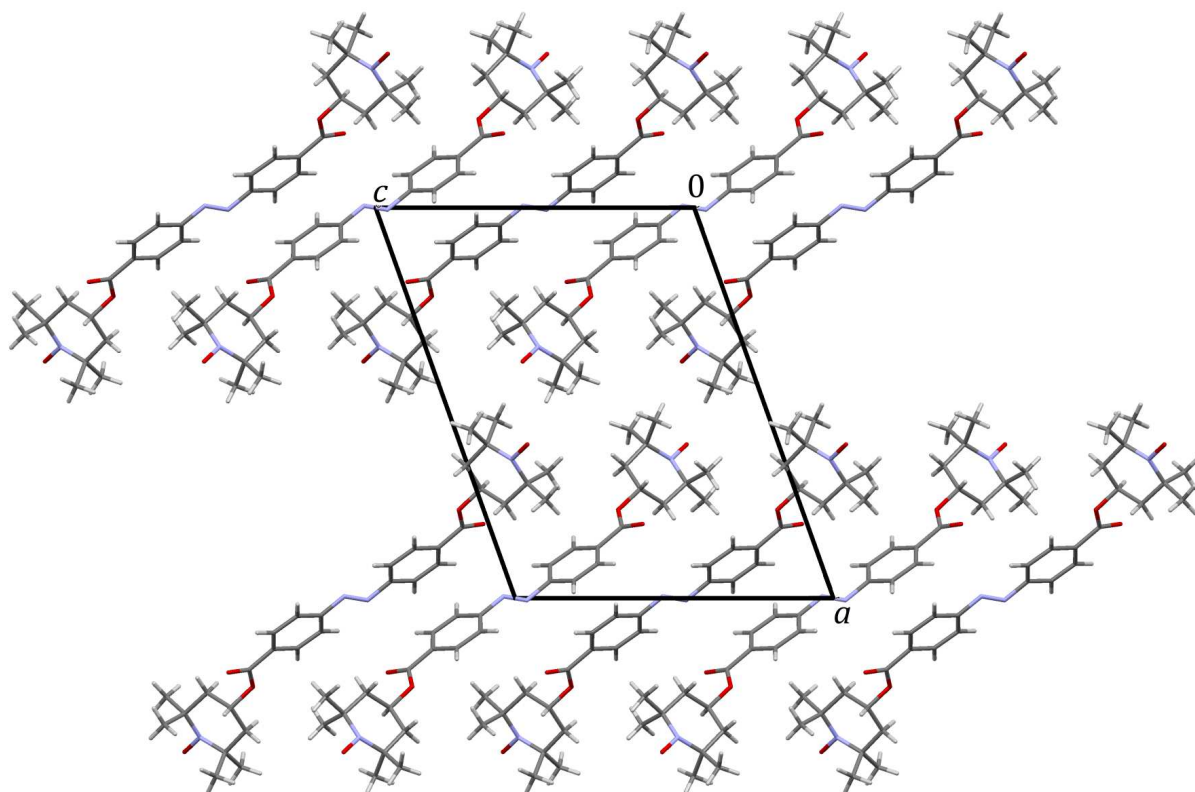


Abbildung 3.3: Ausschnitt der Kristallstruktur von **1**; Blickrichtung entlang der b -Achse.

3.4 Diskussion

Ziel der Kristallstrukturbestimmung von **1** sollte die Ermittlung des Radikal-Radikal-Abstands der Nitroxidgruppen sein, um die synthetisierte Verbindung als Testsubstanz für EPR-Messungen zu bestätigen. Gewünscht für die EPR-Methode ist ein Abstand von etwa 20 Å, da viele Biomoleküle in vergleichbaren Abständen radikalische Gruppen enthalten und Konformationsänderungen in dieser Größenordnung eingehen. Der intramolekulare Radikalabstand von **1** gemessen von Sauerstoff- zu Sauerstoffatom der Nitroxidgruppen beträgt 23,658(6) Å. Anhand dieses Ergebnisses kann die vorliegende Substanz als Testsystem bestätigt werden.

Ebenfalls zeigt dieses Kapitel die erste Kristallstruktur einer diradikalischen Verbindung bestimmt aus Röntgenpulverbeugungsdaten. Neben der bereits beschriebenen Validierung von **1** als Testsubstanz für EPR-Messungen, wird die Ausweitung des Anwendungsbereiches der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten bewiesen.

4 Pigment Yellow 138

Für dieses Kapitel geht ein Dank an Meike Körbitzer, welche im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Betreuung und Anleitung die Kristallisationsexperimente, erste Strukturbestimmungen und analytische Messungen durchgeführt hat. Weiterer Dank geht an Michele Chierotti für die Festkörper-NMR-Analytik und Jacco van de Streek für die DFT-D-Rechnungen (Dichtefunktionaltheorie mit Dispersionskorrektur). Die in diesem Kapitel beschriebenen Daten, NMR-Spektren und Ergebnisse sind veröffentlicht [53].

Color Index Pigment Yellow 138 (P.Y. 138; Abbildung 4.1) wird beispielsweise unter dem Handelsnamen Paliotol® Yellow L 0962 HD von BASF SE [54] hergestellt und vertrieben. P.Y. 138 besitzt einen grünlich-gelben Farbton, gehört zur Klasse der Chinophthalon-Pigmente und weist hohe Qualitätsmerkmale in den Eigenschaften Hitzestabilität, Migration im Dispersionsmedium, Lösungsmittelstabilität, Farbtonreinheit, Deckvermögen sowie Licht- und Wetterechtheit auf. Daher findet es Anwendung zur Einfärbung von Kunststoffen und Beschichtungen [55].

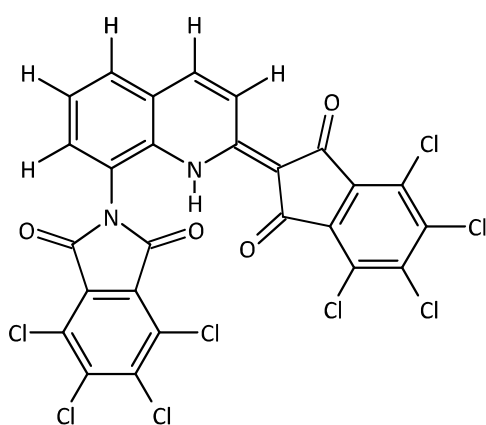


Abbildung 4.1: Links vereinfachte LEWIS-Formel von P.Y. 138; rechts Photographie des Pigmentpulvers von P.Y. 138.

Die Synthese erfolgt in Gegenwart von Zinkchlorid in einem hochsiedenden Lösungsmittel durch die Umsetzung von 8-Aminochinaldin mit der doppelmolaren

Menge Tetrachlorphthalsäureanhydrid bei 130–300 °C (Abbildung 4.2). Als Hochsieder können 1,2-Dichlorbenzol, 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol, Naphthalin, Diphenyl oder auch Diphenylether verwendet werden [56, 57]. Das erhaltene Rohpigment kann zur besseren Verarbeitung nachbehandelt werden. Dazu eignen sich unter anderem das Lösen und Ausfällen aus konzentrierter Schwefelsäure oder das trockene Vermahlen in einer Kugelmühle [58].

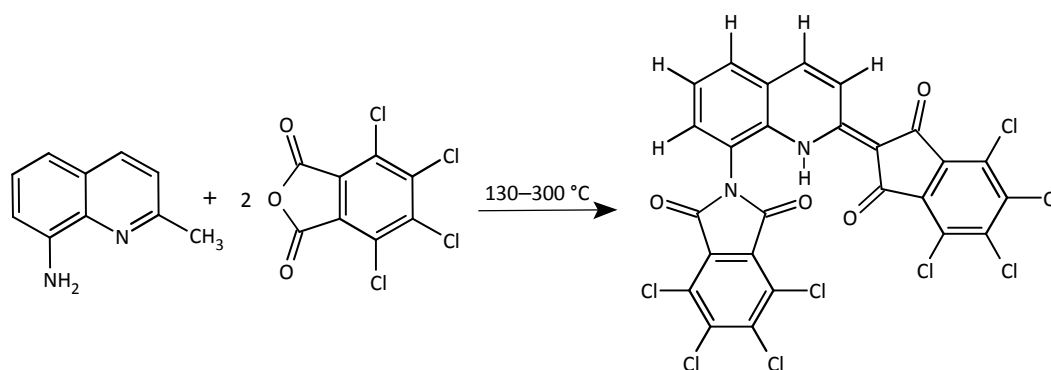


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung der Synthese von P.Y. 138.

Es ist möglich drei unterschiedliche tautomere Formen von P.Y. 138 aufzustellen: das CH-, das NH- oder das OH-Tautomer (Abbildung 4.3).

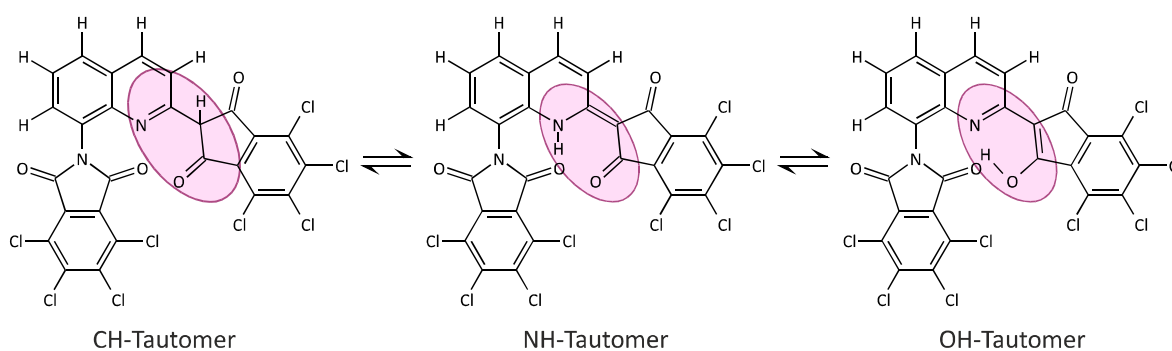


Abbildung 4.3: Vereinfachte LEWIS-Formeln der drei möglichen Tautomeren von P.Y. 138; von links nach rechts: CH-, NH- und OH-Tautomer.

Ungeklärt ist jedoch, in welcher der drei möglichen tautomeren Formen P.Y. 138 vorliegt. Die Lehrbücher über Farbstoffe von Herbst & Hunger [59] und Faulkner & Schwartz [55] bilden die CH-Form ab; im Lehrbuch von Zollinger [60] hingegen ist die NH-Form zu finden. Die Patente über die Synthese von P.Y. 138 zeigen sowohl die OH- als auch die CH-Form [56, 57, 58]. Aus Einkristalldaten geht hervor, dass das unchlorierte Derivat des P.Y. 138 in der NH-Form existiert [61].

Die Ermittlung des tautomeren Zustandes von P.Y. 138 aus Röntgenpulverbeugungsdaten ist eine anspruchsvolle Herausforderung, welche die Grenzen der Strukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten aufzeigen soll. Vorhergehende Untersuchungen an Barbitursäure [62] und CLT-Säure [63] zeigen, dass Tautomeriefragen anhand von Laborröntgenpulverbeugungsdaten lösbar sind. Im Gegensatz zu den aufgeführten Beispielen ist P.Y. 138 ein wesentlich größeres Molekül mit insgesamt acht Chloratomen. Dies erschwert die Kristallstrukturbestimmung, da die Streukraft jedes Chloratoms etwa 289-mal so hoch ist wie die Streukraft eines Wasserstoffatoms, dies liegt in der Proportionalität des Atomformfaktors zur Anzahl der Elementelektroden begründet [64]. Nichts desto trotz soll über verschiedene Verfeinerungsstrategien dieses grundlegende Problem gelöst werden.

4.1 Charakterisierung der Substanz

Für die Untersuchungen wurde Paliotol® Yellow L 0962 HD von BASF SE verwendet. Zur Charakterisierung und Überprüfung der Probenreinheit wurde zunächst ein ^1H -NMR-Spektrum in deuterierter Schwefelsäure (D_2SO_4) aufgenommen. Die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums zeigt, dass die Probe rein vorlag (Abbildung B.2).

Massenspektrometrische Messungen wurden auf einem Voyager-DE STR von Applied Biosystems [65] durchgeführt. Die Auswertung zeigte keine Verunreinigungen der Probe. Die Messdaten sind nicht in Anhang B aufgeführt, da diese nur in Form eines schlecht digitalisierbaren Ausdruckes im Arbeitskreis von Martin U. Schmidt vorhanden sind.

Die DTA/TG-Kurve (Abbildung B.4), aufgenommen in einem Messbereich von 20 bis 500 °C, zeigt ein präzises endothermes Signal unter Massenverlust bei 479 °C (*onset*). Daraus erschließt sich der Zersetzungspunkt für P.Y. 138.

Zur Klärung des tautomeren Zustands im Festkörper wurde ein Infrarot-Spektrum auf einem FTIR-8300 von Shimadzu [66] aufgenommen. Dazu wurden 2 mg P.Y. 138 mit 300 mg trockenem Kaliumbromid verrieben und ein Pressling hergestellt. N–H-Bindungen, wie sie im NH-Tautomer des P.Y. 138 vorkommen, absorbieren Energie typischerweise bei $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ (Valenzschwingung) und bei $1580\text{--}1490\text{ cm}^{-1}$

(Deformationsschwingung) [51]. Dazugehörig müssten C=O-Schwingungsbanden bei etwa 1750 cm^{-1} zu erkennen sein. Die O–H-Bindung des OH-Tautomers sollte bei $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ (Valenzschwingung) und bei $1400\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (Deformationsschwingung) Schwingungsbanden erzeugen. Die spezifischen Banden für die C–H-Bindung des CH-Tautomers eignen sich nicht zur standardisierten Analyse der tautomeren Form, da in jedem tautomeren Fall C–H-Schwingungsbanden durch die aromatischen Ringe auftreten und die Differenzierung zu den C–H-Banden des CH-Tautomers äußerst schwierig ist. Die Auswertung der Schwingungsbanden des aufgenommenen IR-Spektrums von P.Y. 138 (Abbildung 4.4) lässt keine Rückschlüsse auf eines der möglichen Tautomere zu, da weder signifikant ausschlaggebende N–H- oder C=O-Banden für das NH-Tautomer noch OH-Schwingungsbanden für das OH- oder CH-Tautomer zu erkennen sind.

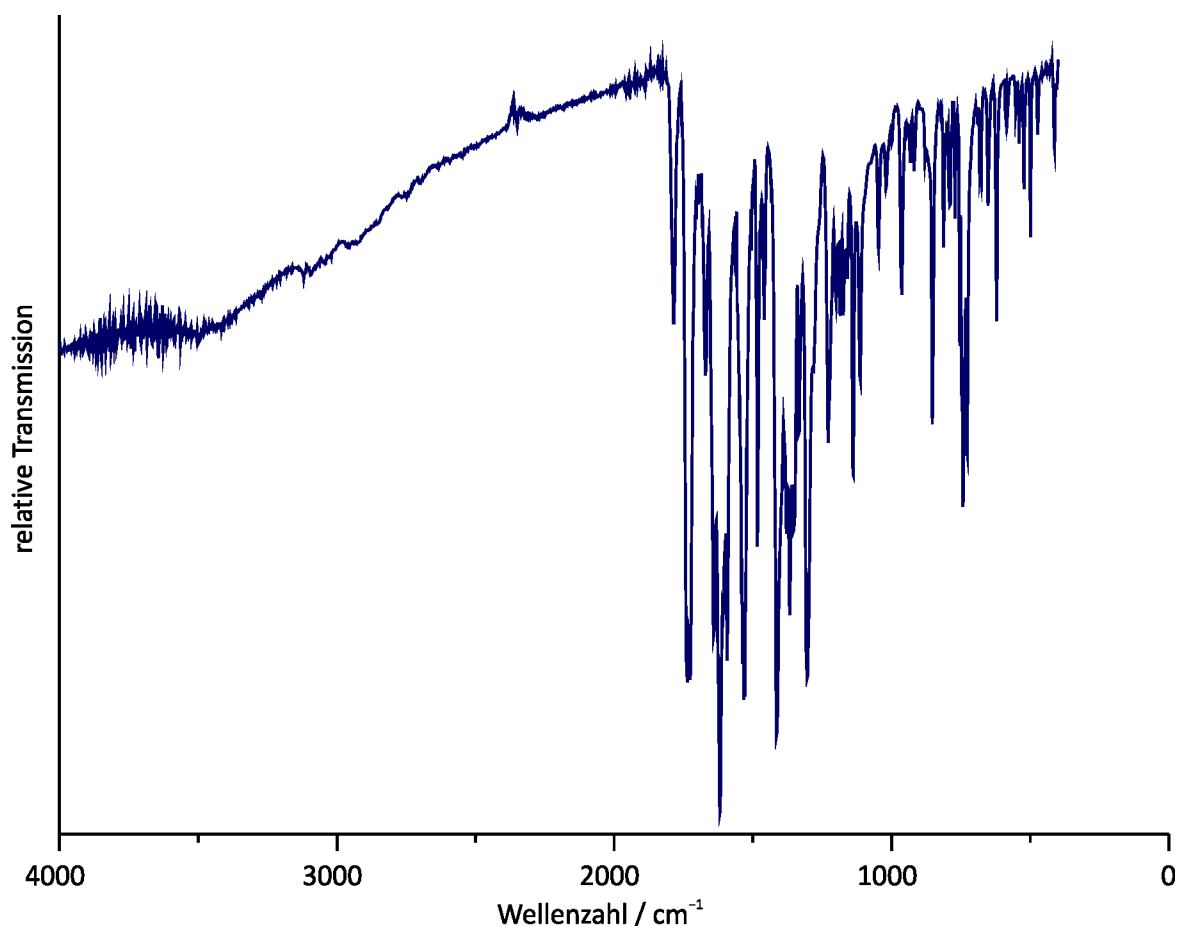


Abbildung 4.4: IR-Spektrum von P.Y. 138; aufgenommen in Transmission als KBr-Pressling.

Festkörper-NMR-Messungen, durchgeführt von Michele Chierotti, deuten auf die NH-Form hin. Die Auswertung des ^{13}C -CPMAS-Spektrums ergibt, dass das CH-Tautomer nicht vorliegt. Ein Vergleich der eindimensionalen ^{13}C -CPMAS-Spektren von P.Y. 138 und dem strukturell verwandten Chinophthalon (Abbildung 4.5), welches eine vergleichbare NH-Gruppe besitzt, zeigt hohe Übereinstimmung und gibt einen weiteren Hinweis auf die NH-Form.

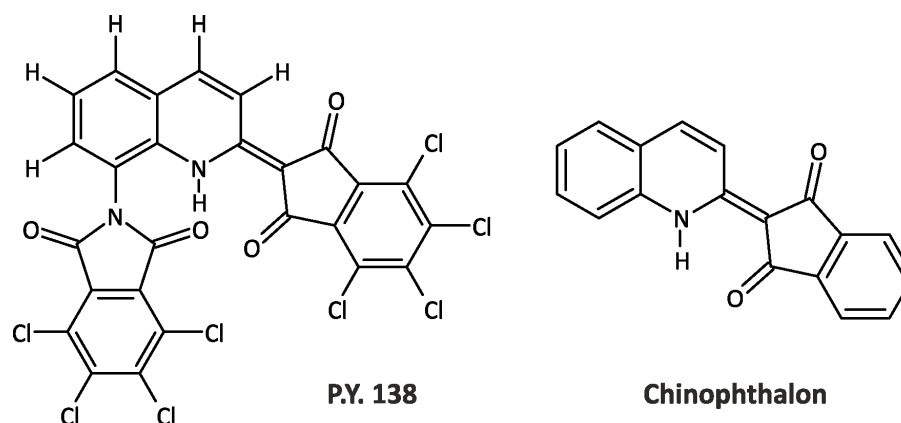


Abbildung 4.5: Vereinfachte LEWIS-Formeln von P.Y. 138 (links) und Chinophthalon (rechts).

Eine Präferenz für das NH-Tautomer kann anhand der chemischen Verschiebung des Stickstoffatoms der NH-Gruppe im ^{15}N -CPMAS-Spektrum getroffen werden. Diese ist annähernd gleich der chemischen Verschiebung des äquivalenten Stickstoffs in Chinophthalon; 115.0 ppm im P.Y. 138 und 113.3 ppm in Chinophthalon. Weiter passt das Signalmuster des zweidimensionalen ^1H - ^{13}C -Spektrums sehr gut zur ermittelten Molekülstruktur der aus Röntgenpulverbeugungsdaten bestimmten Kristallstruktur.

4.2 Kristallisationsexperimente

Pigmente sind per Definition im Anwendungsmedium unlöslich [59]; daher ist es meist äußerst schwierig, gut kristalline Pulver oder gar Einkristalle zu erhalten. Trotz alledem ist es nicht ausgeschlossen, die Kristallinität verbessern zu können oder Einkristalle zu erhalten, daher wurden die im Folgenden beschriebenen Kristallisationsexperimente durchgeführt.

Zunächst wurden die Löslichkeiten von P.Y. 138 in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Tabelle B.5) bei Raumtemperatur ermittelt, welche bei allen Medien unter $2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ liegen. Bei der Auswahl der Testmedien wurde darauf geachtet, dass die unterschiedlichen Lösungsmittel möglichst viele verschiedene chemische Eigenschaftsgruppen abdecken.

Die erwartungsgemäß sehr geringen Löslichkeiten bei Raumtemperatur schränken die Auswahl der anwendbaren Kristallisationsmethoden stark ein. Verdampfungs- oder auch Gasphasendiffusionskristallisationen bei Raumtemperatur sind nicht möglich, da in beiden Fällen eine Substanzlösung von Nöten ist. Aber Kristallisationsmethoden, welche auf Substanzlösungen beruhen, ergeben oftmals sehr gut streuende Einkristalle oder sehr gut kristalline Pulver der Zielverbindung. Aufgrund dieser Erfahrung und der meist einfachen Durchführung waren diese Methoden die anfängliche Wahl. Eine weitere Variante ist die Herstellung einer Lösung durch Wärmezufuhr. Durch langsames Abkühlen einer Lösung mit erhöhter Temperatur können oftmals gut streuende Einkristalle oder Pulver erzeugt werden. Daher wurden mit ausgewählten hochsiedenden Lösungsmitteln die Löslichkeiten in Siedehitze ermittelt (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Löslichkeiten von P.Y. 138 in ausgewählten Lösungsmitteln in Siedehitze.

Lösungsmittel	Löslichkeit / ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
1,2-Dichlorbenzol	<2
1,2,4-Trichlorbenzol	2
Dibutylphthalat (DBP)	10
Diethylphthalat (DEP)	10
Dimethylacetamid (DMAc)	<2
Dimethylformamid (DMF)	<2
Dimethylphthalat (DMP)	10
Dimethylethylenurea (DMEU)	5
Dimethylpropylenurea (DMPU)	10
Dimethylsulfoxid (DMSO)	<2
Mesitylen	<2
<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon (NMP)	<2
<i>N</i> -Methylformamid (NMF)	<2
Nitrobenzol	2

Anhand der ermittelten Löslichkeiten in Siedehitze wurden zunächst Pigment-suspensionen angesetzt. Verwendet wurden Lösungsmittel, welche eine Löslichkeit von P.Y. 138 von $2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ oder höher aufweisen. Diese Suspensionen wurden zum Sieden erhitzt und bei dieser Temperatur einige Zeit, meist etwa eine Stunde, gehalten. Durch dieses Vorgehen soll sicher gestellt werden, dass eine Pigmentlösung entstanden ist. Darauf folgte eine Filtration des siedenden Reaktionsgemisches und anschließendes Abkühlen im Auffangbehälter auf Raumtemperatur ohne weitere Behandlung. Das in den abgekühlten Kristallisationsansätzen enthaltene Pigmentpulver wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck getrocknet. Die verwendeten Lösungsmittel, deren eingesetztes Volumen und die eingesetzte Menge P.Y. 138 sind Tabelle 4.2 zu entnehmen.

Die Auswertung der Experimente erfolgt durch Vergleich der Übersichtsmessungen der Ausgangssubstanz mit denen der Kristallisationsproben. Daraus geht hervor, dass die Proben aus DBP, DEP, DMP und DMPU in der gleichen kristallinen Phase wie die Ausgangssubstanz vorliegen. Das heißt, dass keine Umwandlung in ein weiteres (Pseudo-)Polymorph stattgefunden hat. Jedoch hat sich die Kristallinität bei den Proben aus den Phthalaten verschlechtert (Abbildung 4.6). Dies ist an den geringeren Reflexintensitäten, den leicht erhöhten Halbhöhenbreiten und den schlechter aufgespaltenen Reflexen zu erkennen. Die Röntgenpulverbeugungsdaten der Kristallisationsprodukte aus DMPU sind in Abbildung B.5 im Datenanhang aufgeführt, da diese Proben größtenteils amorph waren.

Tabelle 4.2: Verwendete Lösungsmittel mit Volumenangabe und Einwaagen von P.Y. 138 für die Kristallisationsexperimente durch langsames Abkühlen aus Lösung.

	Volumen / ml	Masse P.Y. 138 / mg	Kristallphase
Nitrobenzol	25	50	neu
1,2,4-Trichlorbenzol	25	50	neu
Dibutylphthalat (DBP)	5	30	Ausgangssubstanz
Diethylphthalat (DEP)	5	40	Ausgangssubstanz
Dimethylphthalat (DMP)	5	30	Ausgangssubstanz
Dimethylmethylenurea (DMEU)	25	100	neu
Dimethylpropylenurea (DMPU)	5	30	Ausgangssubstanz

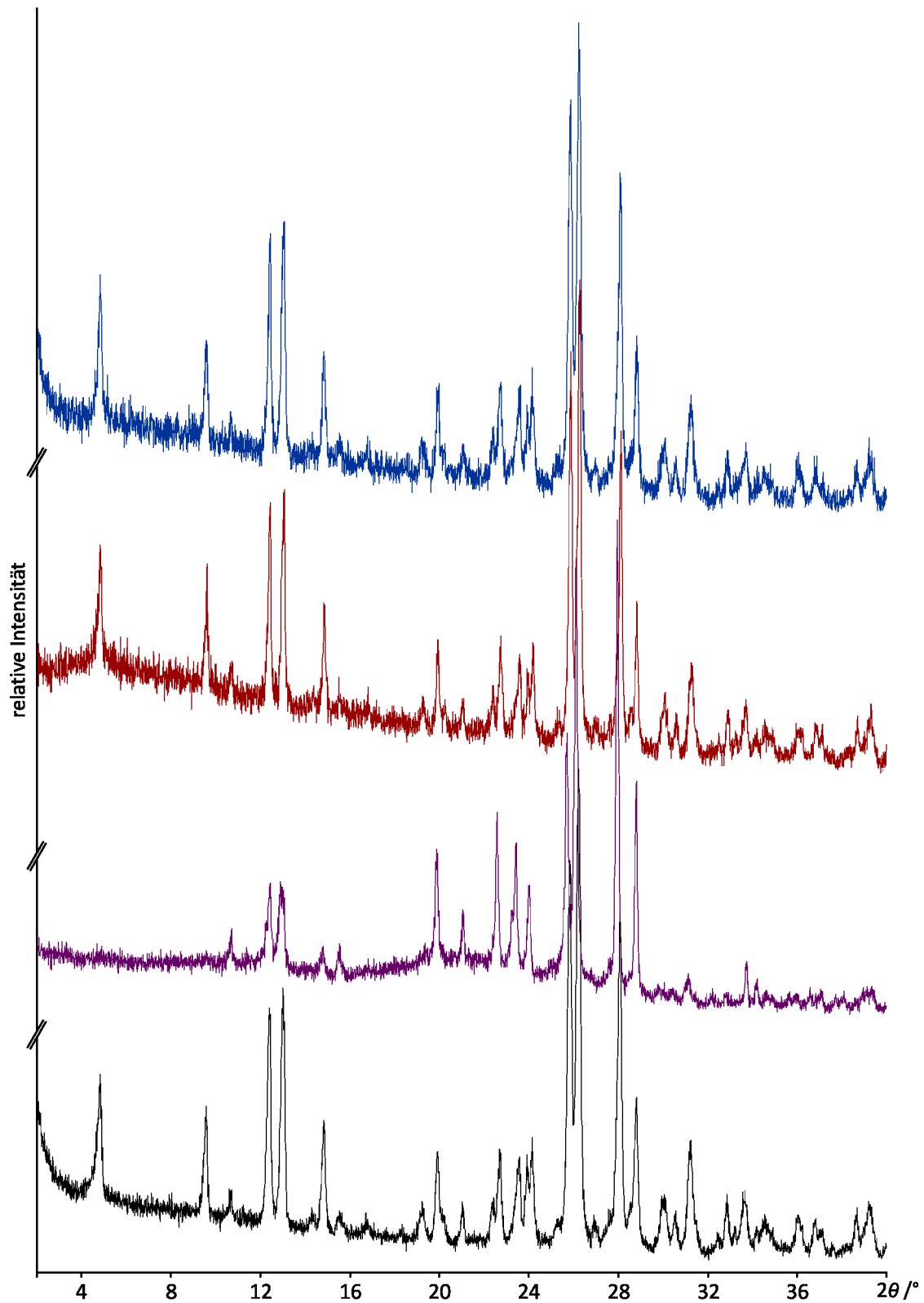


Abbildung 4.6: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Kristallisationen aus DBP (violett), DMP (rot), DEP (blau) und der Ausgangssubstanz (schwarz) von P.Y. 138.

Nach Verwendung von 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol und DMEU kann eine Veränderung der Kristallphase beobachtet werden (Abbildung 4.7), welche sich durch Verschiebung der Reflexpositionen und -intensitäten beschreiben lässt. Diese Änderungen der Beugungsbilder wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht, daher lässt sich keine Aussage über möglicherweise neue (Pseudo-)Polymorphe treffen.

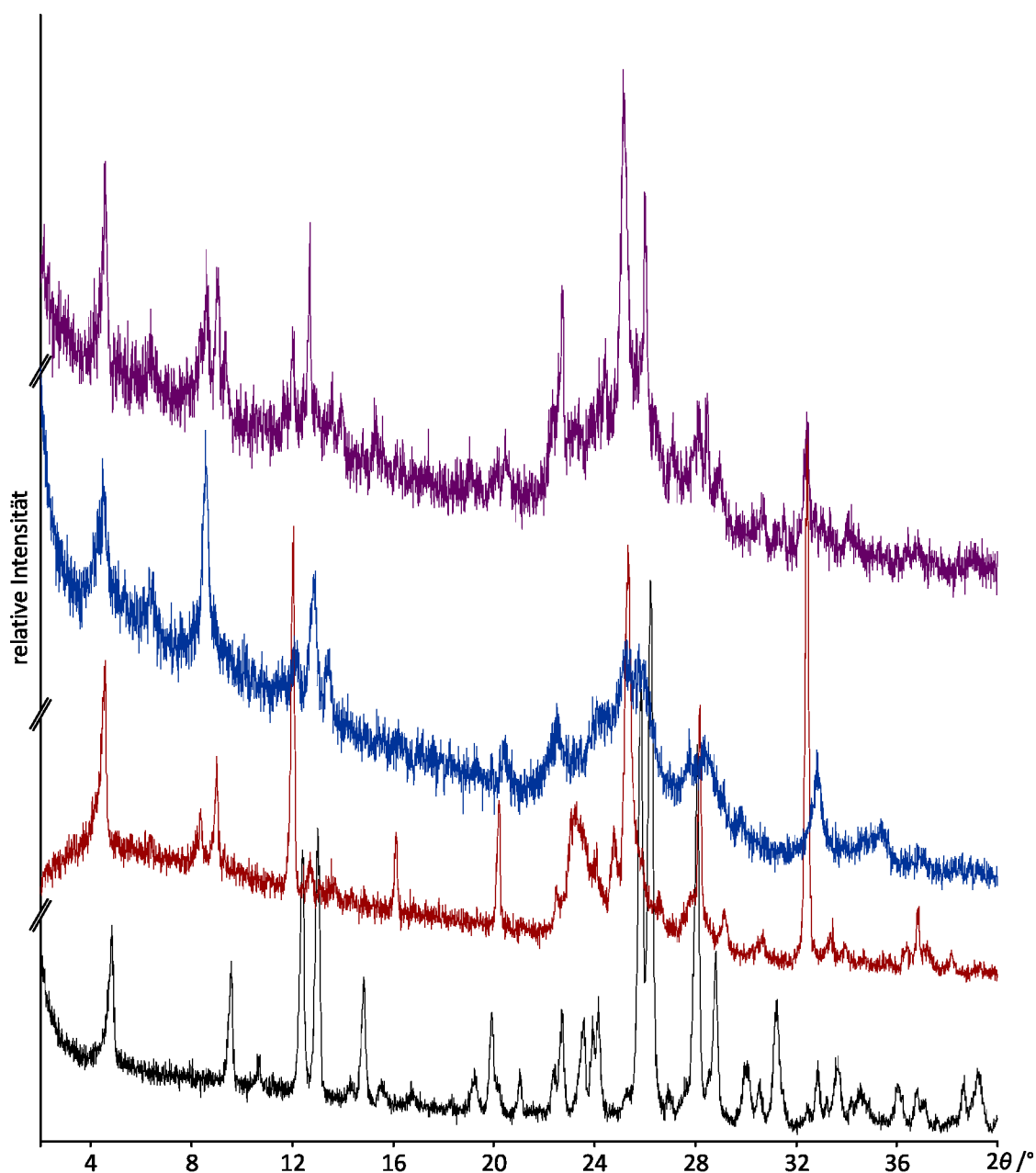


Abbildung 4.7: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Kristallisationen aus Nitrobenzol (rot), 1,2,4-Trichlorbenzol (blau), DMEU (violett) und der Ausgangssubstanz (schwarz) von P.Y. 138.

4.3 Bestimmung der Kristallstruktur

Für die Bestimmung der Kristallstruktur von P.Y. 138 wurde die Ausgangssubstanz vermessen, da die bereits beschriebenen Kristallisationsversuche keine Verbesserung der Kristallinität erzielten.

4.3.1 Strukturlösung

Für die Indizierung wurde das Pulverdiffraktogramm auf den Bereich von $3,8$ bis $31,7^\circ$ in 2θ , mit einer resultierenden Auflösung des Realraums von etwa $2,82 \text{ \AA}$, reduziert. Die PAWLEY-Verfeinerung ergab mit $\chi^2 = 3,01$ eine monokline Zelle $a = 19,40 \text{ \AA}$, $b = 7,86 \text{ \AA}$, $c = 16,98 \text{ \AA}$, $\beta = 105,64^\circ$. $P 1 2_1/c 1$ wurde als wahrscheinlichstes Auslöschungssymbol bestimmt. Aus dem Verhältnis von Zellvolumen ($V_{\text{Zelle}} = 2493 \text{ \AA}^3$) zu Molekülvolumen ($V_{\text{Molekül}} = 667 \text{ \AA}^3$) ergibt sich, dass vier Moleküle in einer Elementarzelle vorkommen. Aus Beachtung der Molekülsymmetrie in Korrelation zum Auslöschungssymbol erschließt sich die Raumgruppe $P2_1/c$ mit $Z = 4$ und $Z' = 1$ und einem Molekül auf allgemeiner Lage.

Für die Bestimmung der Kristallstruktur von P.Y. 138 wurde die Kristallstrukturlösung sowohl mit dem OH- als auch dem NH-Tautomer durchgeführt. Das CH-Tautomer wurde nicht berücksichtigt, da die Existenz chemisch unwahrscheinlich ist. Die Ausbildung des CH-Tautomers würde zu einem Aufbrechen des konjugierten aromatischen Systems des Moleküls führen. Dieses steht im Widerspruch zur intensiv gelben Farbe der Substanz.

Die Startmodelle für die Kristallstrukturlösungen wurden mit dem Kraftfeld DREIDING X6 [67] erzeugt. Per *simulated annealing* wurden jeweils 70 Kristallstrukturmodelle erzeugt, welche grundsätzlich alle die gleiche Kristallstruktur zeigen. Für die jeweilige Strukturverfeinerung wurde das Kristallstrukturmodell mit den besten Gütekriterien gewählt.

4.3.2 Strukturverfeinerungen

Im Falle des P.Y. 138 wurden verschiedene Strategien zur Kristallstrukturverfeinerung, hinsichtlich der Bestimmung des tautomeren Zustandes und der resultierenden Kristallstruktur, angewendet. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit über die angewendeten Verfeinerungen dient das Flussdiagramm des Ablaufs der Kristallstrukturbestimmung (Abbildung 4.8).

Zunächst wurde unabhängig von der Molekülstruktur eine PAWLEY-Verfeinerung, die als Grundlage für alle folgenden Verfeinerungsvarianten dient, durchgeführt.

Anschließend erfolgte die Einführung eines Kristallstrukturmodells, wobei die molekularen Sollwerte (*restraints*) für Bindungslängen und -winkel aus DFT-D-Rechnungen von Jacco van de Streek entnommen wurden. Die Rechnungen wurden mit dem B3LYP-Funktional [68, 69] mit Dispersionskorrektur nach GRIMME 2010 [70] für jeweils das OH- und das NH-Tautomer durchgeführt. Auf Grundlage der Molekülstruktur wurden drei Parameter für die Planarität der drei aromatischen Fragmente (Phthalimid-, Chinolin- und Indandionfragment) eingeführt.

Verfeinerungsvariante 1: Die Grundlage aller weiteren Verfeinerungen und erste Verfeinerungsstrategie zur Ermittlung des tautomeren Zustandes von P.Y. 138 war eine gleichartige Verfeinerung des OH-Tautomers einerseits und des NH-Tautomers andererseits. Gleichartig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass jeweils die gleichen Parameter auf Grundlage eines anderen Kristallstrukturmodells verfeinert wurden. Dazu wurden bei beiden Tautomeren anfangs erneut die bereits erwähnten Parameter der PAWLEY-Verfeinerung optimiert; anschließend erfolgte die Verfeinerung des jeweiligen Skalierungsfaktors, der Atompositionen und der isotropen Auslenkungsparameter. Im Falle des P.Y. 138 wurden ein Auslenkungsparameter für die Chloratome und ein weiterer für Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff eingeführt. Der isotrope Auslenkungsparameter für Wasserstoff berechnet sich zu dem 1,2-Fachen des letzteren Auslenkungsparameters. Für die Struktur des OH-Tautomers ergibt sich ein Fehlerwert von $R'_{wp} = 12,560\%$ und für das NH-Tautomer $R'_{wp} = 12,695\%$. Beide resultierenden Kristall- und Molekülstrukturen der unterschiedlichen Formen sind gleich gut, daher kann anhand dieser Verfeinerungen keine Aussage über den tautomeren Zustand des P.Y. 138 getroffen werden.

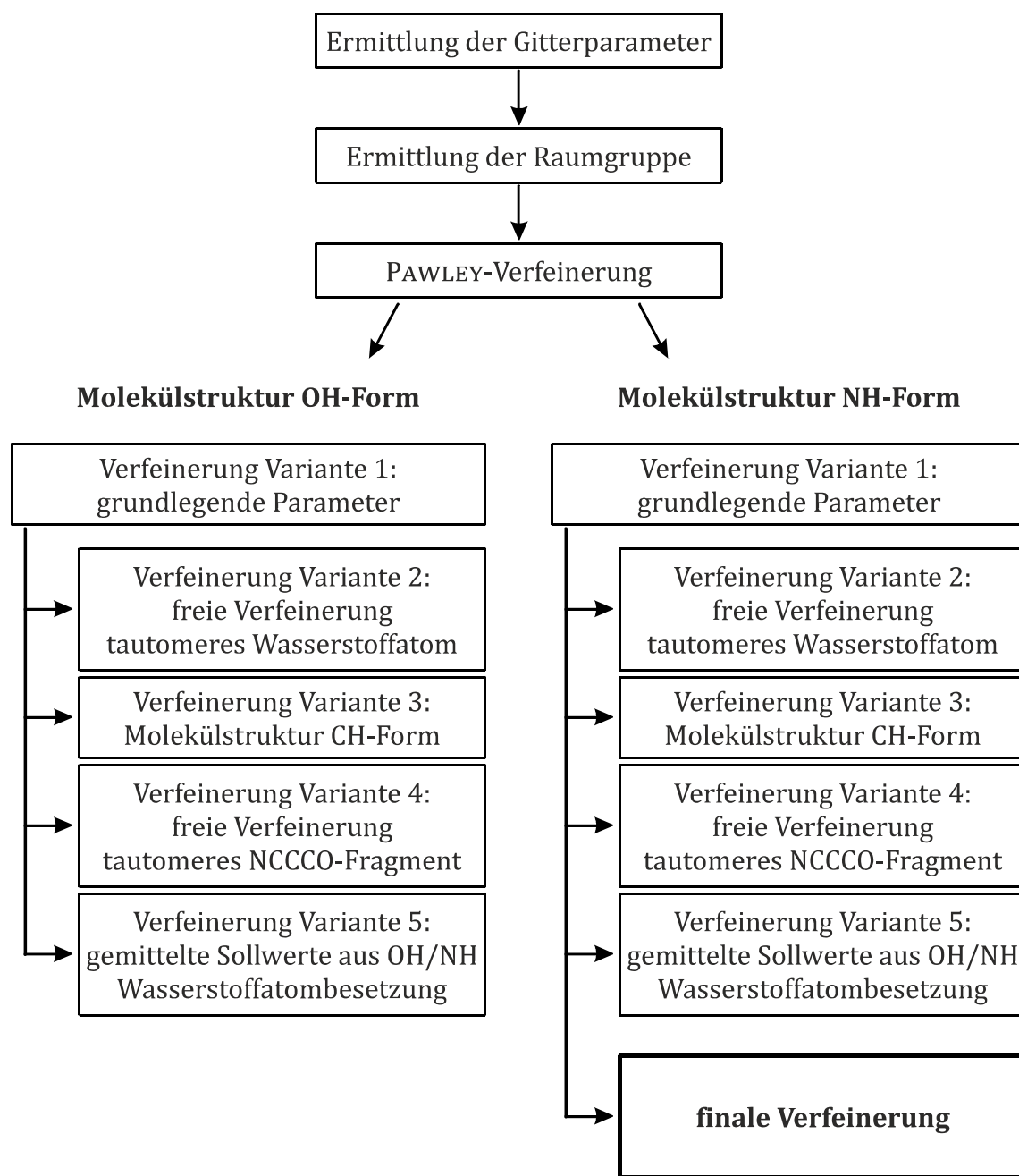


Abbildung 4.8: Flussdiagramm des Ablaufs der Strukturbestimmung mit den verschiedenen Verfeinerungsstrategien von P.Y. 138.

Verfeinerungsvariante 2: Daraufhin wurde eine freie Verfeinerung, das bedeutet ohne Vorgabe von Sollwerten für Bindungslängen und -winkel, des betreffenden Wasserstoffatoms durchgeführt. Dies führte zu chemisch abwegigen Atompositionen, welche sich beispielsweise durch eine Ausbildung von Bindungen zu N22 und gleichzeitig C21 beschreiben lassen.

Verfeinerungsvariante 3: Als nächstes wurde jeweils ausgehend von der Kristallstruktur des OH- und des NH-Tautomers das CH-Tautomer durch Änderung der Molekülstruktur erzeugt. Dafür wurde das Wasserstoffatom an O11 (Abbildung 4.9) beziehungsweise N1 gelöscht, an C12 angefügt und die Sollwerte der Bindungswinkel an C12 auf $109,47^\circ$ gesetzt. Die Verfeinerungen konvergierten mit guten Fehlerwerten ($R'_{wp} = 12,135\%$ bzw. $R'_{wp} = 12,335\%$), jedoch erfolgte keine Änderung des Molekülaufbaus. Das Chinolin- und das Indandionfragment liegen weiterhin in einer Ebene, was gegen das CH-Tautomer spricht.

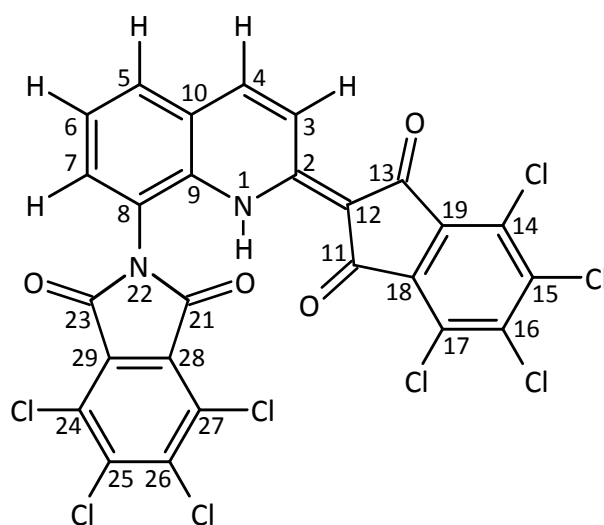


Abbildung 4.9: Vereinfachte LEWIS-Formel von P.Y. 138 mit Atombeschriftung.

Verfeinerungsvariante 4: Nun wurde auf Grundlage der Verfeinerungsvariante 1 des OH- bzw. NH-Tautomers überprüft, ob eine freie Verfeinerung des NCCCO-Fragments zwischen Chinolin- und Indandionfragment $[(H1-)N1-C2-C12-C11-O11(-H11)]$ eindeutig auf eine der beiden Tautomere passenden Bindungslängen führt. Dazu wurden die Sollwerte der Bindungslängen und -winkel der beteiligten Atome entnommen. Beide Verfeinerungen führen nach Vergleich der erhaltenen Bindungslängen mit den entsprechenden CSD-Vergleichswerten (Tabelle 4.3) zu einem ähnlich Molekülaufbau, welcher keine Auskunft über den tautomeren Zustand liefert. Bildet man die resultierenden Bindungslängen als eine Art Strichformel ab, so erhält man sowohl eine N1-C2- und eine C2-C12-Einfachbindung als auch eine C12=C11- und eine C11=O11-Doppelbindung (Abbildung 4.10). Dies spricht weder für die OH- noch für die NH-Form. Die Verfeinerungen konvergierten mit $R'_{wp} = 12,450\%$ für die OH-Struktur und $R'_{wp} = 12,557\%$ für die NH-Struktur.

Tabelle 4.3: Aus der Verfeinerungsvariante 4 erhaltene Bindungslängen für das betrachtete NCCCO-Fragment und CSD-Vergleichswerte.

	OH-Tautomer	NH-Tautomer	Vergleichsbindungslänge
N1C2	1,395 Å	1,438 Å	$d(\text{N}-\text{C}_{\text{aromat}}) = 1,395 \text{ \AA}$
C2C12	1,514 Å	1,452 Å	$d(\text{C}-\text{C}) = 1,489 \text{ \AA}$ $d(\text{C}=\text{C}) = 1,394 \text{ \AA}$
C12C11	1,362 Å	1,352 Å	$d(\text{C}=\text{C}) = 1,359 \text{ \AA}$
C11O11	1,170 Å	1,172 Å	$d(\text{C}-\text{O}) = 1,328 \text{ \AA}$

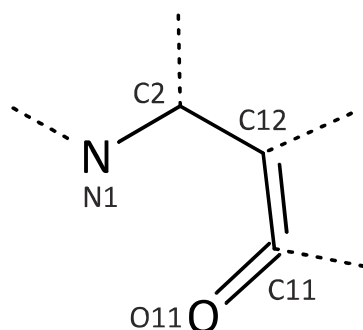


Abbildung 4.10: Strichformelartige Darstellung der Bindungsverhältnisse aus der Anwendung der Verfeinerungsvariante 4 auf jeweils die OH- und NH-Struktur.

Verfeinerungsvariante 5: Als weitere Verfeinerungsvariante wurden die Sollwerte für Bindungslängen und -winkel auf gemittelte Werte aus OH- und NH-Tautomer gesetzt. Auch hier wurde die Methode auf die OH- und die NH-Verfeinerung angewendet, um mögliche Unterschiede durch die vorhergehenden Verfeinerungsschritte auszuschließen. Es wurde ein Wasserstoffatom sowohl an O11 als auch an N1 gesetzt, wobei die Besetzung dieser beiden Positionen zwischen Null und Eins definiert wurde und in Summe Eins ergeben muss. Diese Verfeinerungsart führte bei der CLT-Säure und bei der Barbitursäure zur erfolgreichen Bestimmung der Tautomerie. Die Besetzung des Wasserstoffatoms an N1 liegt bei 0,9(2) bzw. 0,9(1) mit resultierenden Fehlerwerten von $R'_{\text{wp}} = 12,434 \%$ für die OH-Struktur und $R'_{\text{wp}} = 12,492 \%$ für die NH-Struktur. Der Besetzungswert nahe Eins für die NH-Position in beiden Fällen spricht für das Vorhandensein einer NH-Gruppe.

Die finale Verfeinerung der Kristallstruktur von P.Y. 138 wurde mit dem NH-Tautomer durchgeführt, da sowohl die zuletzt aufgeführte Verfeinerungsart darauf hindeutet als auch die Festkörper-NMR-Ergebnisse dieses Tautomer bestätigen. Für die abschließende Verfeinerung wurden, nach Analyse des Molekülaufbaus und Vergleich mit äquivalenten Mittelwerten aus der CSD, der Sollwert der Bindung C25–C29 von 1,5130 Å auf 1,483 Å korrigiert und die Gewichtung der Bindungen C18–C25 und C28–C136 erhöht. Weiter wurden die Parameter zur Beschreibung des Profils, des Untergrunds, der Zellmetrik, der Skalierung, der isotropen Auslenkung und der Atompositionen verfeinert. Die Atompositionen für alle sechs Wasserstoffatome des P.Y. 138 wurden per DREIDING X6 berechnet und auf eine Bindungslänge von 0,96 Å für die C–H-Bindungen und auf 0,87 Å für die N–H-Bindung gesetzt. Auch diese Längenvorgaben stammen aus in der CSD hinterlegten Mittelwerten.

Die Ergebnisse der RIETVELD-Verfeinerung der Kristallstruktur von P.Y. 138 als graphische Darstellung und die entsprechenden kristallographischen Daten sind Abbildung 4.11 und Tabelle 4.4 zu entnehmen.

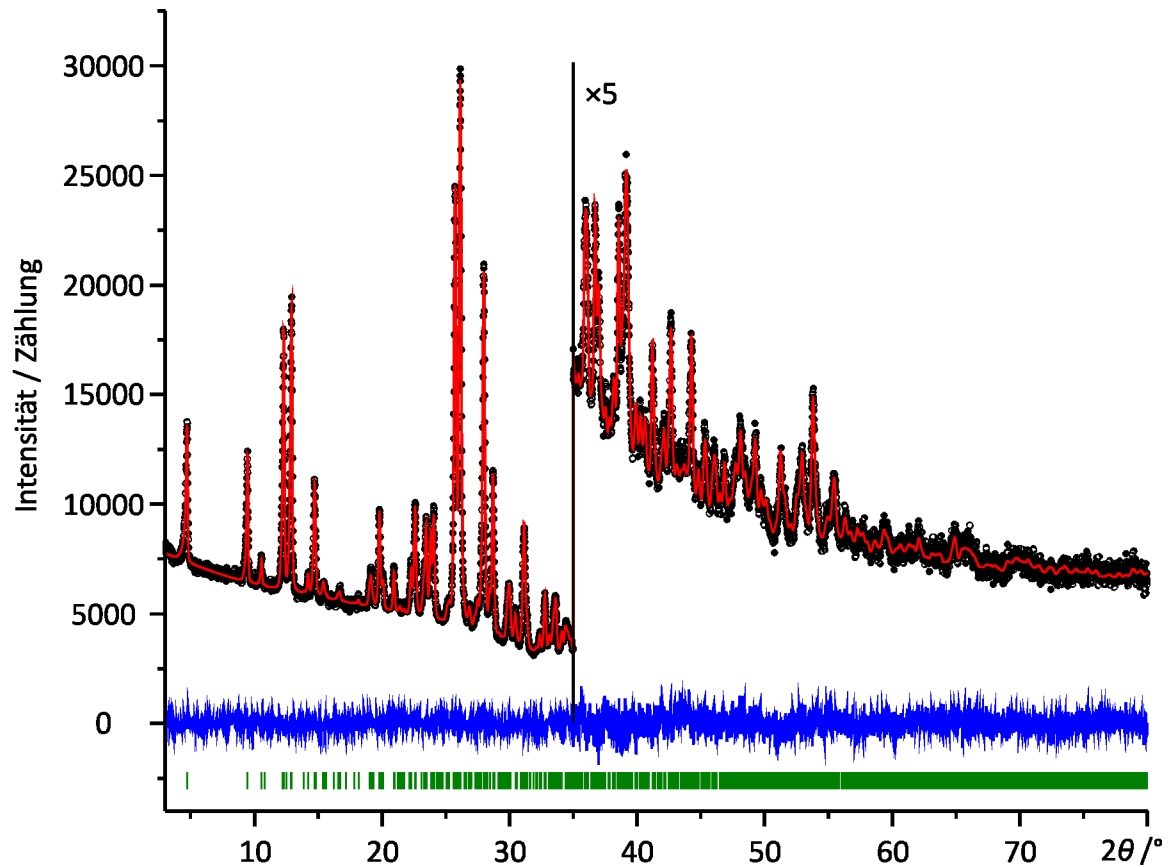


Abbildung 4.11: Graphische Darstellung der Ergebnisse der RIETVELD-Verfeinerung der Kristallstruktur von P.Y. 138: gemessene Daten (schwarze Punkte), berechnete Daten (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie) und mögliche Reflexpositionen (grüne Striche). Bei 36° Erhöhung der Skalierung um einen Faktor von fünf.

Tabelle 4.4: Kristallographische Daten der Kristallstruktur von P.Y. 138.

	CCDC-Nummer 1421397
Summenformel	$C_{26}H_6Cl_8N_2O_4$
Molmasse / $g \cdot mol^{-1}$	693,9
Messtemperatur / K	293
Wellenlänge / Å	1,54056
Präparationsart	Glaskapillare $\varnothing = 0,7$ mm
Messgerät	STOE STADI-P-Diffraktometer
Monochromator	Ge(111)
Detektor	linearer PSD
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a / Å	19,3750(5)
b / Å	7,8516(1)
c / Å	16,9704(4)
β / °	105,649(2)
V / Å ³	2485,9(1)
$Z; Z'$	4; 1
2θ -Bereich / °	2,00–79,99
Anzahl der gemessenen Datenpunkte	7700
Anzahl der Parameter	160
Anzahl der <i>restraints</i>	138
R'_{exp} / %	11,270
R'_{wp} / %	6,257
<i>gof</i>	1,801

4.4 Beschreibung der Kristallstruktur

Die Kristallstruktur von P.Y. 138 wurde in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ mit einem Molekül auf allgemeiner Lage, somit vier Moleküle in der Elementarzelle, bestimmt. Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel sowie die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung der Kristallstruktur von P.Y. 138 sind Tabelle B.6, Tabelle B.7, Tabelle B.8 und Tabelle B.9 zu entnehmen.

Das Chinolinfragment ist annähernd coplanar zum Indandionfragment. Diese beiden Fragmente sind nur etwa 1° gegeneinander verdreht. Im Gegensatz dazu steht das Phthalimidfragment etwa in einem Winkel von 57° zum Chinolinfragment (Abbildung 4.12).

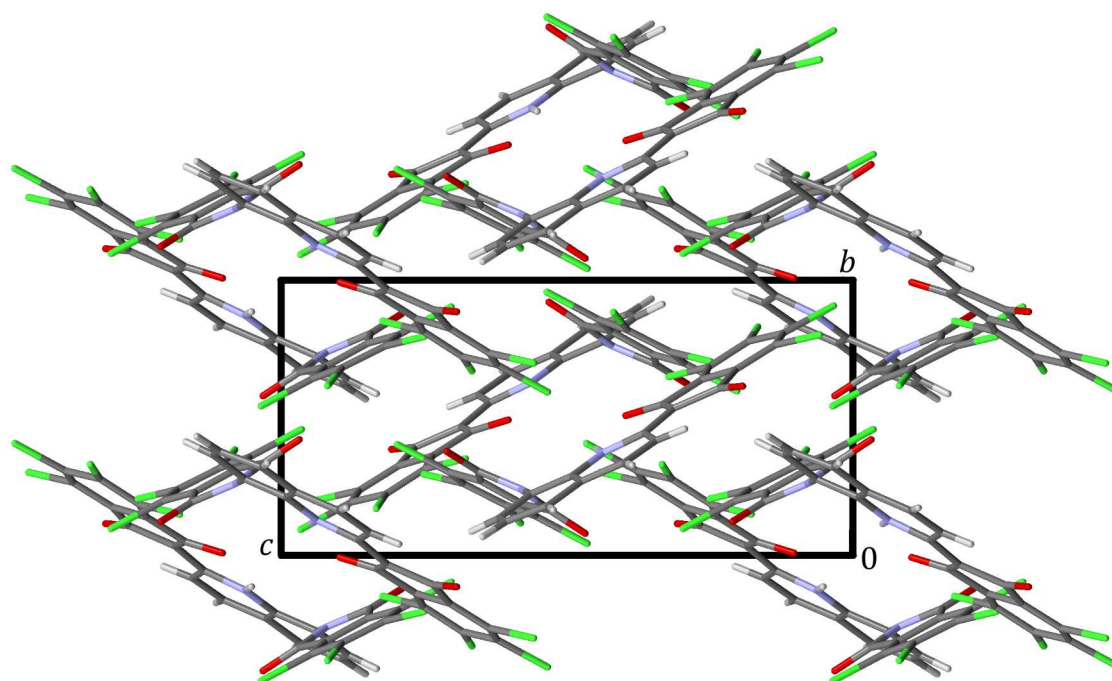


Abbildung 4.12: Kristallstruktur von P.Y. 138; Blickrichtung entlang der a -Achse.

Dieser Wert stimmt mit den analogen Winkeln der Strukturmodelle aus den DFT-D-Rechnungen überein. Das ausgedehnte planare Strukturelement lässt auf ein ausgeprägtes aromatisches System schließen, welches die intensive gelbe Farbe der

Substanz erklärt. In Einklang mit diesem Strukturelement steht die ermittelte LEWIS-Formel von P.Y. 138, anhand derer ebenso das ausgedehnte konjugierte π -System zu erkennen ist.

Die NH-Gruppe des Chinolinfragments bildet eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung (blaue Linie in Abbildung 4.13) zu dem Sauerstoffatom O11 (Indandionfragment) aus. Zwischen den Molekülen herrschen VAN-DER-WAALS- und elektrostatische Wechselwirkungen. Zu diesen gehören intermolekulare Wechselwirkungen der konjugierten π -Systeme und Cl...Cl-Kontakte. Zu erkennen ist eine Ausbildung von Ebenen parallel zur (100)-Ebene in welchen sich die chlorierten aromatischen Fragmente (grüner Bereich in Abbildung 4.13) beziehungsweise Kohlenwasserstofffragmente zueinander ausrichten.

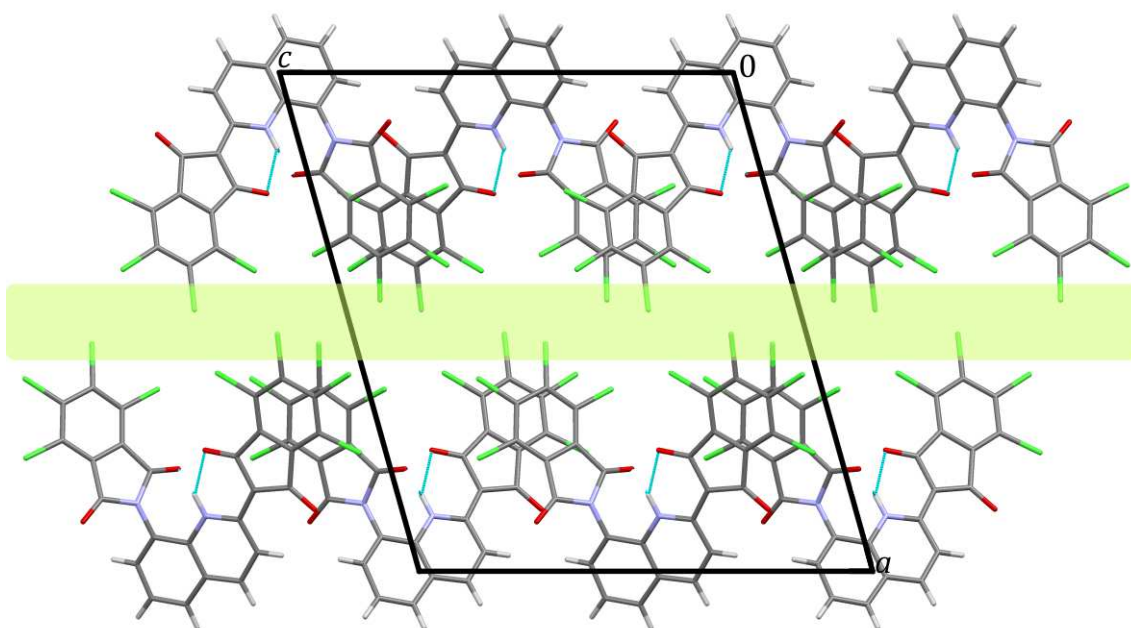


Abbildung 4.13: Kristallstruktur von P.Y. 138 mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue Linie) und Ebenen der chlorierten Fragmente (grün unterlegter Bereich); Blickrichtung entlang der b -Achse.

Die vorhandenen Chlor-Chlor-Kontakte können den Halogen-Halogen-Wechselwirkungen Typ I nach DESIRAJU zugeordnet werden [71, 72]. Typ I ist durch annähernd gleiche C–Cl⋯Cl-Winkel definiert, wobei Typ II einen 180°- und einen 90°-Winkel enthält. Grundlegend wichtig für beide Typen und für die Definition einer Halogen-Halogen-Wechselwirkung ist, dass der Halogen-Halogen-Abstand kürzer ist als die Summe der VAN-DER-WAALS-Radii. Nach DESIRAJU müssen demnach die Cl⋯Cl-Abstände unter 3,52 Å liegen.

Die beiden kürzesten Cl⋯Cl-Abstände in der Kristallstruktur von P.Y. 138 liegen zwischen Cl26⋯Cl26' und Cl25⋯Cl16* (Abbildung 4.14). Ausgegangen wird bei der Atombenennung von dem Molekül ohne zusätzliche Beschriftung auf *xyz*, mit Oberstrich auf 1-*x* 1-*y* 1-*z* und mit Stern auf 1-*x* 2-*y* 1-*z*. In Tabelle 4.5 sind die zur Beurteilung der Kontakte wichtigen Abstände und Winkel aufgeführt. Anhand der Definition von DESIRAJU gehören beide Kontakte aufgrund ihrer C-Cl-Cl-Anordnung zu der Halogen-Halogen-Wechselwirkung Typ I. Zu beachten ist jedoch, dass die Interaktion zwischen Cl25 und Cl16* nicht so eindeutig auf die Definition zutrifft wie die Interaktion zwischen Cl26 und Cl26'. Sowohl der Cl-Cl-Abstand ist nur mit etwa 0,01 Å unter dem Sollwert als auch die C-Cl-Cl-Winkel weichen um etwa 14° voneinander ab.

Tabelle 4.5: Relevante Abstände und Winkel der Cl⋯Cl-Kontakte in der Kristallstruktur von P.Y. 138.

Abstand	Winkel
$d(\text{Cl26 Cl26}') = 3,367(9) \text{ \AA}$	$\sphericalangle(\text{C26 Cl26 Cl26}') = 128,3(4)^\circ$
	$\sphericalangle(\text{C26' Cl26' Cl26}) = 128,3(4)^\circ$
$d(\text{Cl25 Cl16}^*) = 3,506(9) \text{ \AA}$	$\sphericalangle(\text{C25–Cl25}\cdots\text{Cl16}) = 149,4(4)^\circ$
	$\sphericalangle(\text{C16–Cl16}\cdots\text{Cl25}) = 135,4(4)^\circ$

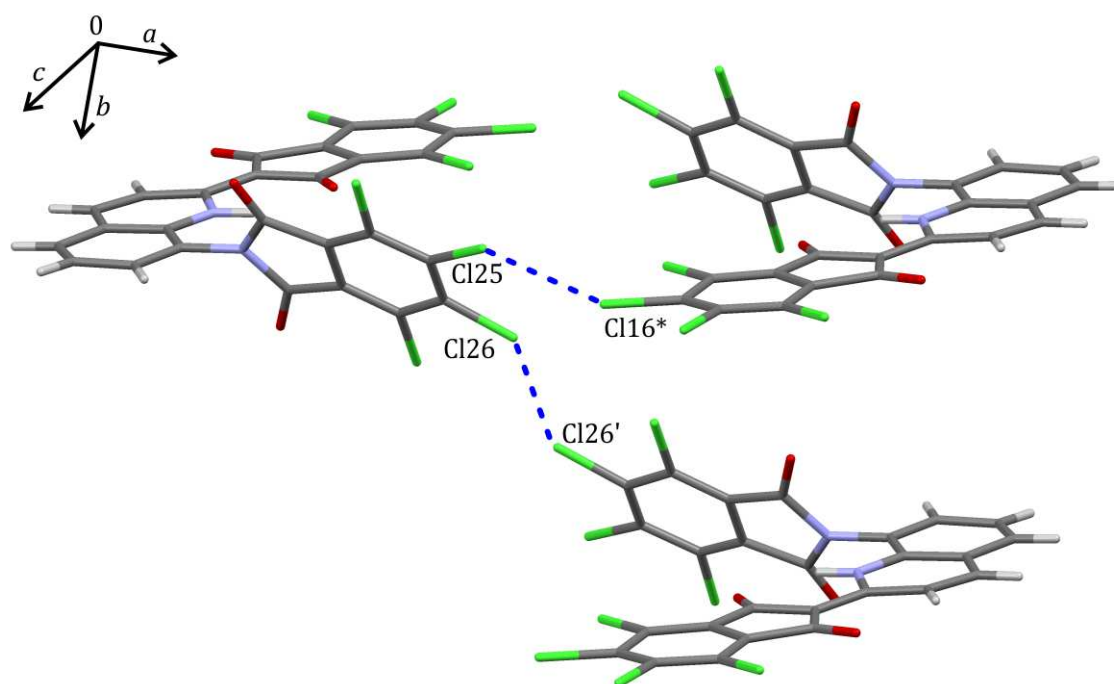


Abbildung 4.14: Ausschnitt der Kristallstruktur von P.Y. 138 mit Chlor-Chlor-Wechselwirkungen (blaue Linie).

4.5 Diskussion und Ausblick

Die Ermittlung des tautomeren Zustandes aus Röntgenpulverbeugungsdaten ist im Fall des P.Y. 138 an ihre Grenzen gestoßen. Anhand der verschiedenen Verfeinerungsstrategien konnten Hinweise auf die NH-Form ermittelt werden, jedoch ist keine eindeutige Aussage wie beispielsweise bei der CLT-Säure [63] möglich. Erst die Kombination der Röntgenpulverdiffraktometrie mit Festkörper-NMR-Messungen und DFT-D-Rechnungen erbrachte die abschließende Bestätigung der NH-Form. Somit konnte durch Synergie der drei aufgeführten Methoden die Kristallstruktur von P.Y. 138 bestimmt werden.

Eine mögliche Erklärung für das Erreichen der eben erwähnten Grenzen ist, dass im Vergleich zu P.Y. 138 die CLT-Säure (Abbildung 4.15) ein etwa sechsmal kleineres Molekül mit lediglich einem Chloratom und einem Schwefelatom ist. Weiter geht eine Änderung der tautomeren Form der CLT-Säure mit einer Änderung des Molekülaufbaus im Sulfonsäurerest und der stickstoffhaltigen Gruppe einher. Diese Änderungen sind bezogen auf das gesamte Molekül ausschlaggebender als die Änderungen einer

Wasserstoffatomposition und die Bindungslängendifferenz des NCCCO-Fragments, wie es im P.Y. 138 der Fall ist. Aus diesen Gründen konnte die tautomere Form der CLT-Säure eindeutig aus Röntgenpulverbeugungsdaten ermittelt werden, die des P.Y. 138 nur in Kombination von weiteren analytischen Methoden. Das Vorliegen der CH-Form konnte durch die Verfeinerungsvariante 3 ausgeschlossen werden. Die strukturelle Änderung zwischen OH-/NH-Form und CH-Form ist ausreichend groß.

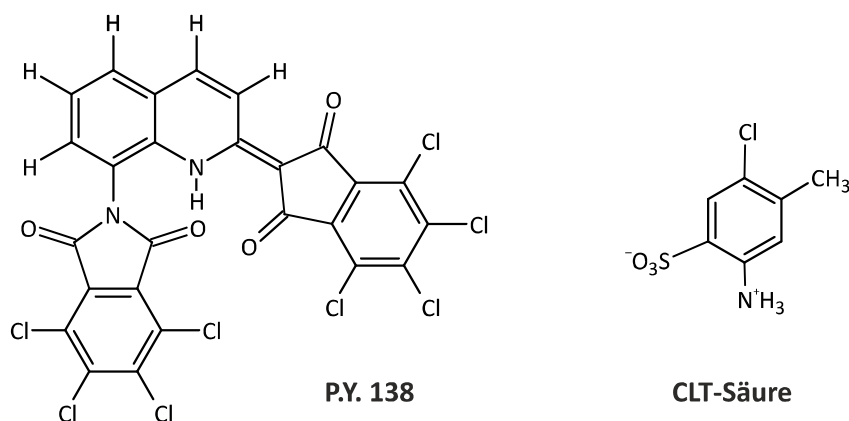


Abbildung 4.15: Vereinfachte LEWIS-Formeln von P.Y. 138 (links) und CLT-Säure (rechts).

Ein noch offener Punkt sind die wahrscheinlich neuen Kristallphasen entstanden aus den Kristallisationsexperimenten in 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol und DMEU. Die Röntgenpulverdiffraktogramme der erwähnten Kristallisationsprodukte unterscheiden sich von dem der Ausgangssubstanz. Jedoch konnten noch keine weiteren analytischen Untersuchungen an den vermeintlich neuen Phasen wie beispielsweise Thermo- oder Elementaranalysen zur Bestimmung des Solvatisierungsgrades oder sonstiger elementarer und molekularer Zusammensetzung durchgeführt werden. Ebenfalls sollten die Kristallisationsversuche wiederholt werden, um die Reproduzierbarkeit der Phasen zu bestätigen. In diesem Zug sollte gleichzeitig versucht werden die Kristallinität zu verbessern, damit anschließend eventuell eine Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten durchgeführt werden kann.

5 Flupirtinmaleat

Flupirtinmaleat (Abbildung 5.1) gehört in die Klasse der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe. Eine analgetische Wirkung ist bestätigt jedoch ohne gleichzeitig entzündungshemmende, sedative, opioide oder betäubende Eigenschaften zu besitzen. Das breite Anwendungsfeld erstreckt sich über die Linderung von postoperativen bis zu chronischen Schmerzen jeglicher Art. Da kein negativer Einfluss von Flupirtinmaleat auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck zu erkennen ist, wird es bevorzugt bei älteren Patienten eingesetzt [73].

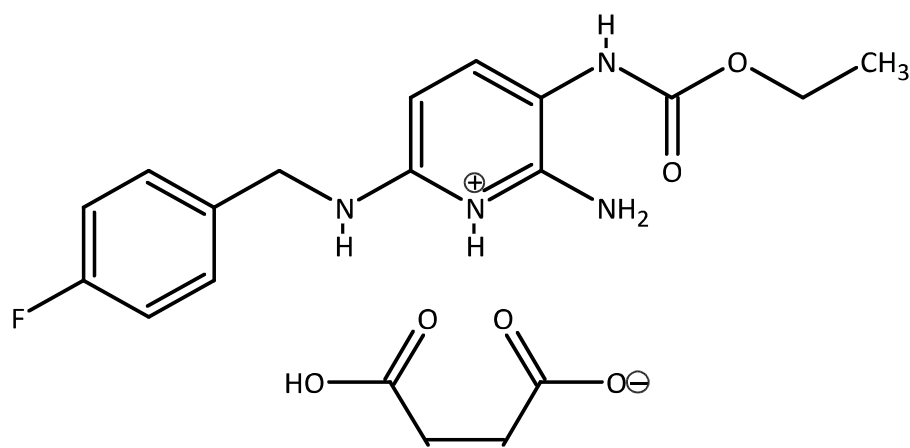


Abbildung 5.1: Vereinfachte LEWIS-Formel von Flupirtinmaleat; Protonierung nach der Einkristallstruktur gesetzt.

Flupirtin, die sogenannte freie Base von Flupirtinmaleat, kann ausgehend von 2,6-Dichlor-3-nitropyridin hergestellt werden (Abbildung 5.2) [74, 75]. Im ersten Schritt erfolgt die Herstellung von 2-Amino-6-chlor-3-nitropyridin durch Substituentenaustausch am aromatischen Ring per Einleiten von gasförmigem Ammoniak in die Reaktionsmischung. Mittels äquimolarer Zugabe von 4-Fluorbenzylamin erfolgt die Bildung von 2-Amino-3-nitro-6-(4-fluorbenzylamino)-pyridin. Der entstehende Niederschlag wird isoliert, aufgereinigt und unter Schutzgasatmosphäre über frisch erzeugtem RANEY-Nickel (RaNi) hydriert. Durch die Acylierung mittels Chlorameisensäureethylester wird Flupirtin als Rohbase erhalten. Diese wird aufgereinigt und mit Maleinsäure in Isopropanol zu Flupirtinmaleat versalzt. Die Aufreinigungsphase ist

durch mehrfaches Versalzen und wieder Verbasen sehr aufwendig und äußerst kostenintensiv. Bei neueren Verfahren wird die in Lösung sauerstoffempfindliche Rohbase wesentlich schneller umgesetzt, welches zu einer drastischen Senkung des Aufwands, der resultierenden Umweltbelastung und Kosten führt [76, 77].

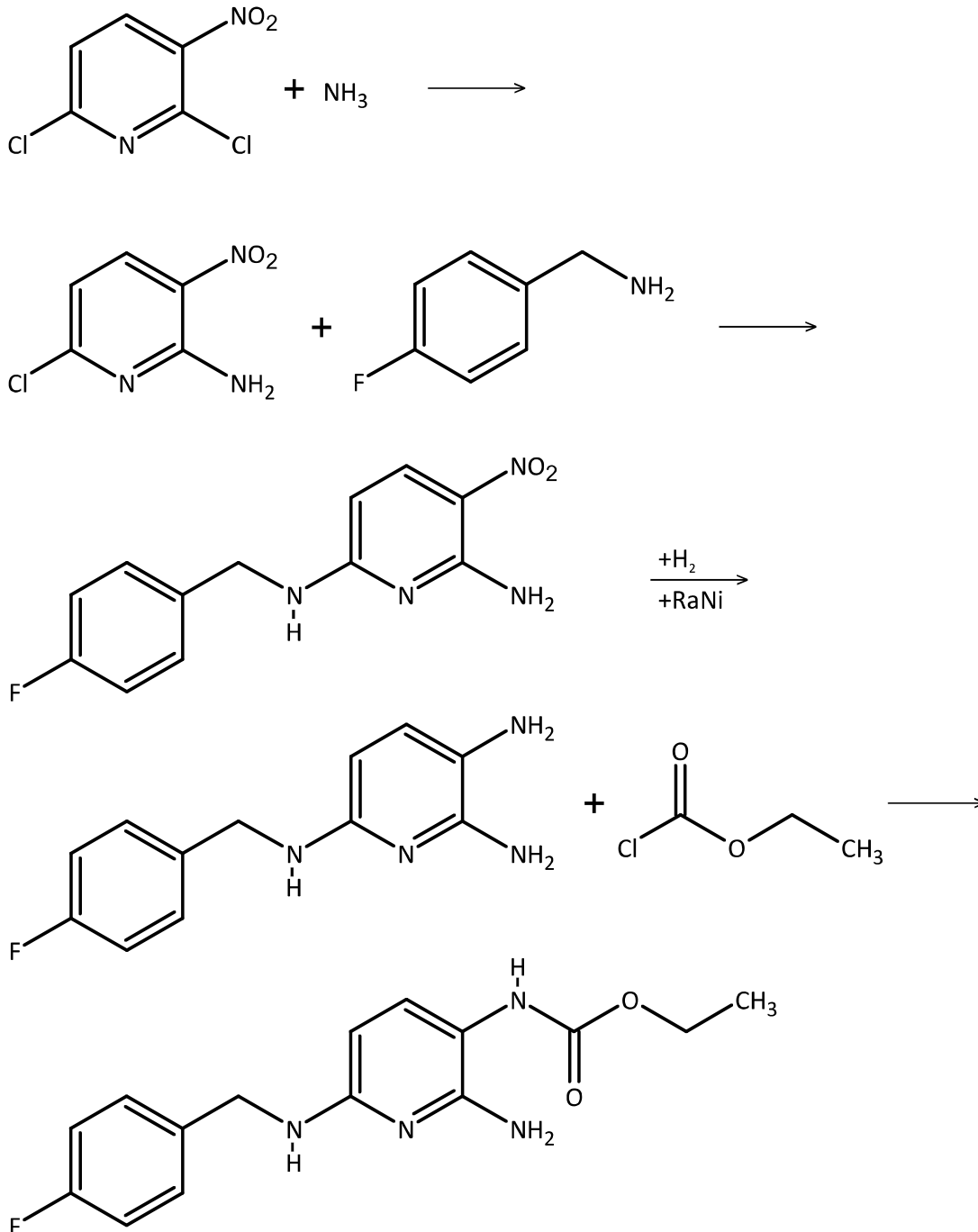


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung der Synthese von Flupirtin.

Bereits mit der Patentierung des ersten Synthesewegs [74] wurde schon vom Polymorphismus von Flupirtinmaleat berichtet; sieben Polymorphe (A, B, V, W, X, Y, Z) [74, 78, 79] und zwei Pseudopolymorphe sind literaturbekannt. Zu den zwei Pseudopolymorphen zählen das Ethanol- und das Isopropanol-Solvat [76, 80, 77]. Anhand thermogravimetrischer Messungen konnte die Umwandlung des Isopropanol-Solvats in die lösungsmittelfreie Modifikation A bewiesen werden. Sowohl vom Ethanol- als auch vom Isopropanol-Solvat sind Röntgenpulverbeugungsdaten veröffentlicht [76, 77].

Die bereits erwähnte Phase A entsteht größtenteils direkt aus der beschriebenen Synthese, ebenso die ebenfalls lösungsmittelfreie Phase B. Zu beiden Phasen liegen Röntgenpulverdiffraktogramme, IR-Spektren und thermogravimetrische Messdaten vor; aus letzteren geht hervor, dass ab etwa 150 °C eine Phasenumwandlung von A nach B stattfindet. Fünf weitere Festkörperphasen V, W, X, Y und Z wurden aus Kristallisationsexperimenten erhalten. Dabei wurden Flupirtinmaleatlösungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen unter verschiedenen Kristallisationsabläufen hergestellt [79]. Die erhaltenen Niederschläge wurden getrocknet und mittels Röntgenpulverdiffraktometrie und DSC-Messungen (*differential scanning calorimetry*) charakterisiert [79, 78]. Eine weitere bekannte kristalline Phase des Flupirtins ist ein Flupirtinhydrochlorid-Maleinsäure-Cokristall [81].

Erstaunlicherweise liegen von allen aufgeführten Kristallphasen Röntgenpulverbeugungsdaten vor, jedoch gibt es keine veröffentlichte Kristallstruktur.

Neue Festkörperphasen, insbesondere von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen, können eine hohe medizinische und wirtschaftliche Relevanz haben. Unterschiedliche Phasen können voneinander abweichende Eigenschaften besitzen. Dadurch kann beispielsweise die Wirksamkeit eines Medikamentes durch eine höhere Löslichkeit oder Löslichkeitsgeschwindigkeit verbessert werden. Aus wirtschaftlicher Sicht können sich durch neue Festkörperphasen Rechtsansprüche ändern, indem sich beispielsweise die neuen Phasen patentieren lassen. Unter anderem können sich auch durch eine andere Morphologie Strömungsverhältnisse im Reaktor oder Filtrationseigenschaften ändern, so dass die großtechnische Produktion der Zielsubstanz signifikant kostengünstiger wird.

5.1 Charakterisierung der Phasen A und B

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die literaturbekannten Festkörperphasen A und B hergestellt und charakterisiert. Die Kristallisationsexperimente wurden aufgrund der benötigten Menge mit käuflich erwerbbaarem Ausgangsmaterial durchgeführt, nicht mit dem Produkt aus der eigenen Synthese, welches analog der Beschreibung aus der Einleitung zu Kapitel 5 hergestellt wurde. Genauere Ausführungen der Synthese werden nicht dargestellt, da diese im Rahmen eines Industrieauftrags durchgeführt wurden und die Informationen vertraulich sind.

Das Ausgangsmaterial der Untersuchungen liegt rein als Phase A vor. Die Phase B wurde durch Heizen mit einer Heizrate von 5 °C / min in einer geschlossenen Glaskapillare ($\varnothing = 1$ mm) auf einem Diffraktometer bis auf 155 °C erhalten. Eine weitere Herstellungsart ist das offene Erwärmen mit den gleichen Parametern.

Zur Bestimmung der Probenreinheit des Ausgangsmaterials Flupirtinmaleat als Phase A wurde eine Elementaranalyse unter Berücksichtigung der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff durchgeführt. Anhand der geringen Differenzen zwischen den gemessenen und berechneten prozentualen Massenanteilen (Tabelle B.10), konnte von einer hohen Reinheit der Probe ausgegangen werden. Ebenfalls wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommen. Die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zeigt, dass die Probe ohne Verunreinigungen vorlag (Abbildung B.6).

5.2 Kristallisationsexperimente

Wie es bei jeder Polymorphiesuche üblich ist, wurde auch bei den Untersuchungen an Flupirtinmaleat mit der Bestimmung der Löslichkeiten in ausgewählten Lösungsmitteln begonnen. Im Gegensatz zu Pigmenten sind qualitativ hochwertige pharmazeutisch aktive Substanzen per Definition im Anwendungsmedium gut löslich. Daher ist ein deutlicher Unterschied bei der Wahl der Kristallisationsmethoden und der Lösungsmittel erkennbar. Eine Auflistung der ermittelten Löslichkeiten bei Raumtemperatur ist Tabelle 5.1 zu entnehmen.

Tabelle 5.1: Auflistung der verwendeten Lösungsmittel und zugehörige Löslichkeiten von Flupirtinmaleat bei Raumtemperatur.

Lösungsmittel	Löslichkeit / (mg · ml ⁻¹)	Lösungsmittel	Löslichkeit / (mg · ml ⁻¹)
1-Butanol	<2	Dimethylacetamid	>300
1-Propanol	2	Dimethylformamid	>300
1,2-Dichlorbenzol	<2	Dimethylsulfoxid	>300
1,2-Dichlorethan	<2	Essigsäureethylester	<2
1,2,4-Trichlorbenzol	<2	Ethanol	2,5
1,4-Dioxan	3,3	Mesitylen	<2
2-Butanon	2	Methanol	10
2-Picolin	75	Morpholin	<2
2-Propanol	<2	<i>n</i> -Hexan	<2
Aceton	5	Nitrobenzol	<2
Acetonitril	2	<i>N</i> -Methylformamid	150
Chinolin	50	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	>300
Chlorbenzol	<2	<i>p</i> -Xylol	<2
Chloroform	<2	THF	5
Diethylether	<2	Toluol	<2
Diisopropylether	<2	Wasser	<2

Aus Tabelle 5.1 ist zu erkennen, dass Flupirtinmaleat in polaren, aprotischen Lösungsmitteln mit einer Amidgruppe beziehungsweise in DMSO eine hohe Löslichkeit (ab 150 mg · ml⁻¹) aufweist. Dazu im Einklang stehen die sehr geringen Löslichkeiten (unter 10 mg · ml⁻¹) in den unpolaren, aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise den chlorierten aromatischen Substanzen, den Alkanen und den Ethern

Ausgehend von den ermittelten Löslichkeiten wurden Verdampfungskristallisationen und Suspensionsversuche bei Raumtemperatur durchgeführt. Für die Verdampfungen wurden eingesetzt: 2-Butanon, Aceton, Acetonitril, Diethylether, Methanol und THF. Die einzusetzende Menge Flupirtinmaleat wurde vorgegeben und davon ausgehend das Lösungsmittelvolumen beruhend auf den ermittelten Werten errechnet. Aus dieser Versuchsreihe geht die Phase C (Abschnitt 5.3.1) hervor.

Für die Suspensionsversuche wurden 23 verschiedene Lösungsmittel (Tabelle B.11), welche einen breiten Eigenschaftsraum bezüglich des Siedepunkts, des Dampfdrucks, der Polarität und anderer Eigenschaften abdecken, verwendet. Im Fall von Flupirtinmaleat war diese Kristallisationsvariante sehr ergiebig: es konnten drei neue Festkörperphasen Phase F, G, H und eine Phasenmischung aus den Phasen G und H gefunden werden.

Die Erzeugung der Phase B beruht auf der durch Wärme hervorgerufenen Phasenumwandlung von Phase A in Phase B, daher wurden thermische Kristallisationsexperimente, beschrieben in Abschnitt 5.1 (Seite 48), durchgeführt. In diesem Zug wurde ein Versuchsaufbau zur Herstellung von Phase B im Gramm-Maßstab etabliert (Abbildung 5.3). In ein horizontal eingespanntes Reagenzglas wurde Flupirtinmaleat Phase A, welches vorher per Hand in einem Mörser oder in der beschriebenen Kugelmühle (Abschnitt 2.3) vermahlen wurde, eingefüllt. Unter ständiger Rotation, erzeugt durch einen horizontal angebrachten Rührer, wurde die Probe von außen mit einem Heißluftgebläse auf 150 °C für etwa 30 Minuten erwärmt. Die Vollständigkeit der Umwandlung wurde mittels Röntgenpulverdiffraktometrie überprüft.

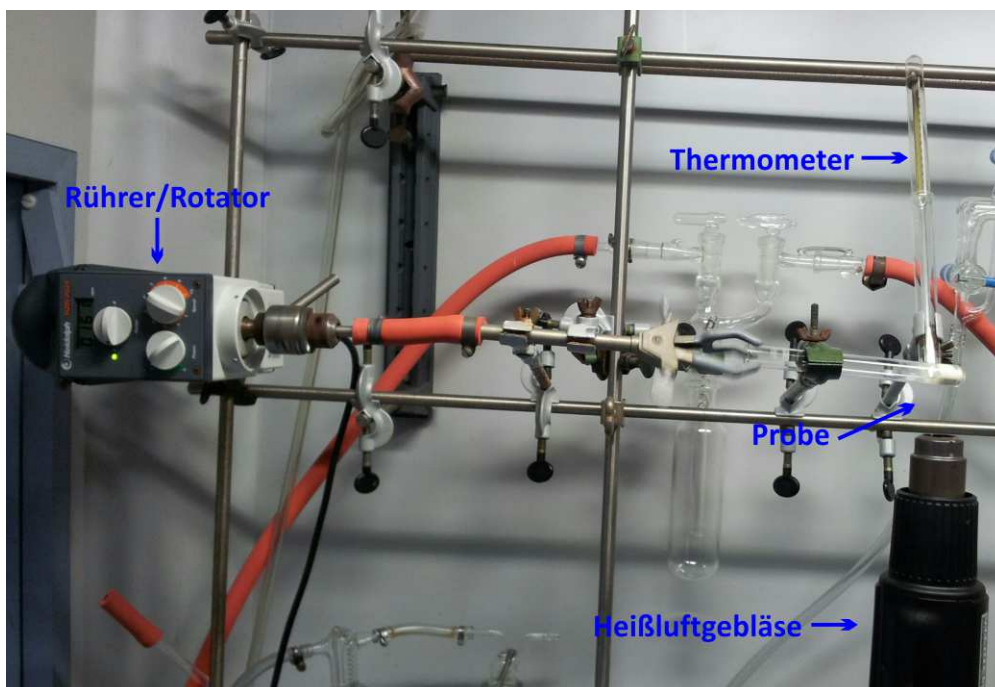


Abbildung 5.3: Entwickelte Apparatur mit Beschriftung der Einzelkomponenten zur Herstellung von Flupirtinmaleat Phase B im Gramm-Maßstab.

Des Weiteren ist es gelungen sehr gut kristalline Pulver der Flupirtinmaleat Phase B zu erzeugen. Jedoch konnte bislang trotz diverser Bemühungen keine Kristallstruktur bestimmt werden; sogar die Ermittlung der Elementarzelle scheiterte.

Zur Klärung, ob bei der Vermahlung von Flupirtinmaleat Phase A mit KBr eine Phasenumwandlung zur Phase B stattfindet, wurden Vermahlungen mit unterschiedlicher Intensität und unter Einfluss beziehungsweise Ausschluss von KBr durchgeführt. Die Proben wurden in einer Pulverisette (Kugelmühle) unter den in Tabelle 5.1 aufgeführten Bedingungen vermahlen. Die zuerst aufgeführte Probe mit KBr wurde nicht in der Kugelmühle, sondern nur sehr vorsichtig mit einem Spatel, vermengt, um einen Einfluss der Vermahlungen erkennen zu können. Das verwendete KBr wurde nur in diesem Fall vorab separat vermahlen. Im Anschluss wurden IR-Spektren auf einem Nicolet™ iS™10 FT-IR-Spektrometer von Thermo Fisher Scientific [82] aufgenommen. Anhand der IR-Spektren in Abbildung 5.4 ist zu erkennen, dass sich Banden bei etwa 1160 cm^{-1} und 1095 cm^{-1} ausbilden. Diese Banden sind signifikant für die Phase B und zeigen die Umwandlung der Phase A in die Phase B bei intensiven Vermahlungen mit KBr.

Tabelle 5.2: Versuchsbedingungen und erhaltene Flupirtinmaleatphase der durchgeführten Vermahlungen zur Ermittlung der Phasenumwandlung von Phase A zu Phase B.

Versuch	Verwendung KBr	Vermahldauer / s	Oszillationen / Hz	Phase
1	Nein	10	30	A
2	Nein	15	50	A
3	Ja	vorsichtige Verreibung		A
4	Ja	10	30	A
5	Ja	15	30	A
6	Ja	10	50	A + B
7	Ja	15	50	A + B

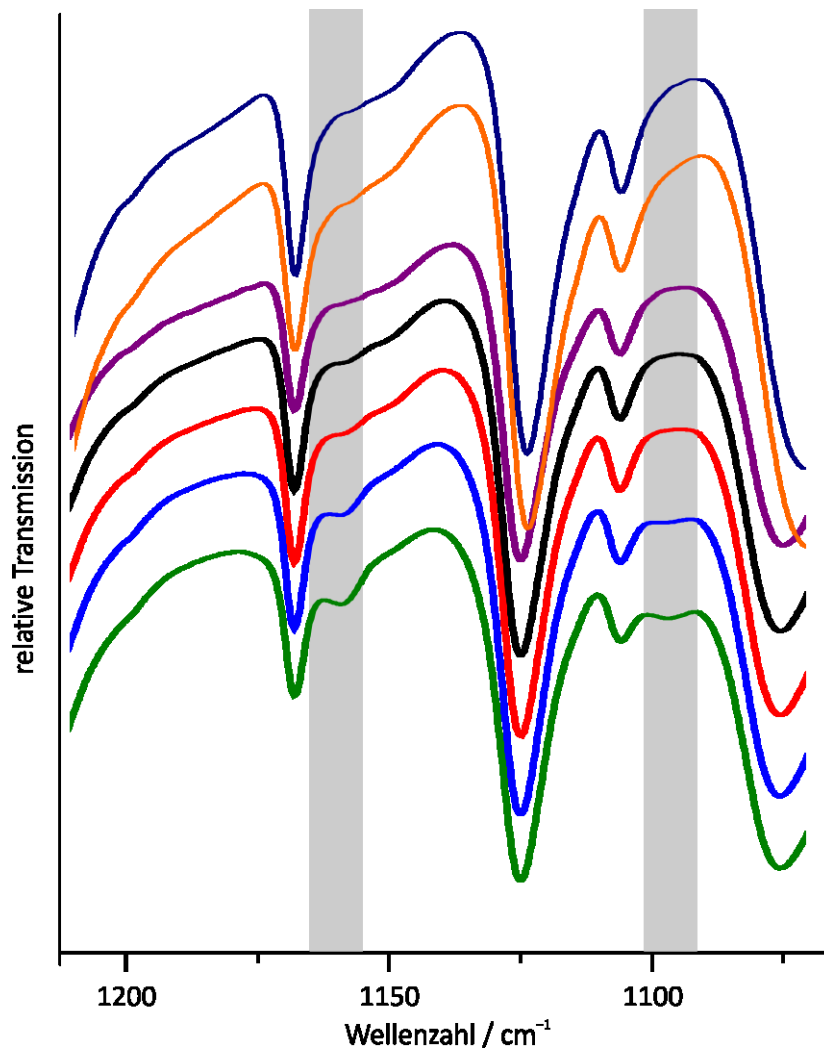


Abbildung 5.4: Ausschnitte der IR-Spektren der beschriebenen Vermahlungen. Von oben nach unten sind die Spektren der Versuche 1 bis 9 aus Tabelle 5.2 aufgeführt. Die grau unterlegten Bereiche dienen zur besseren Erkennung der Banden um 1160 cm^{-1} und 1095 cm^{-1} .

Zur fundierten Beschreibung dieser Phasenumwandlung wurde eine weitere Versuchsreihe mit Vermahlungen von Flupirtinmaleat Phase A mit gut wasserlöslichen Salzen des NaCl-Strukturtyps (KBr, KCl und NaCl) angefertigt. Nach der Vermahlung konnte das verwendete Salz per Lösen in Wasser abgetrennt und die verbleibende Substanz nach Trocknung untersucht werden. Die Verwendung von KBr bei dieser Kristallisationsmethode führte zur Entdeckung von Flupirtinbromid (Abschnitt 5.3.3). Die Verwendung der Chloride führte zu keiner Phasenumwandlung.

Im Fall von Flupirtinmaleat konnten auch Solvenz-Antisolvenz-Kristallisationen durchgeführt werden. Dazu werden ein Lösungsmittel, in dem sich die Zielsubstanz löst (Solvenz), und ein Lösungsmittel, in dem die Zielsubstanz unlöslich ist (Antisolvenz),

benötigt. Weiter muss die Bedingung erfüllt sein, dass Solvenz und Antisolvenz miteinander mischbar sind. Daraufhin wurden folgende Solvenz-Antisolvenz-Paare gewählt: Acetonitril/Diisopropylether, Methanol/THF, THF/Diethylether und Ethanol/Isopropanol. Keiner der gewählten Ansätze ergab innerhalb von etwa zwei Monaten einen kristallinen Niederschlag.

5.3 Neue Festkörperphasen

Während meiner Forschungsphase konnten unter Mithilfe meiner Studenten Lukas Tapmeyer und René Mayer weitere kristalline Festkörperphasen von Flupirtinmaleat charakterisiert werden, jedoch war es nicht möglich, von diesen Kristallstrukturen zu erhalten. Ebenfalls konnten Einkristalle eines neuen Polymorphs der freien Base Flupirtin erhalten werden.

In Abbildung 5.5 und Abbildung 5.6 sind Photographien der gefundenen Flupirtinmaleatphasen und der Flupirtinbromidphase zu sehen. Alle aufgelisteten Phasen sind farblos und kristallisieren nadelförmig. Durch die länglichen und dünnen Kristalle hat man makroskopisch den Eindruck von watteartigen Feststoffen mit einer geringen Schüttdichte. Bei den Flupirtinmaleatphasen B und G ist diese Eigenschaft weniger stark ausgeprägt, da diese bei der Herstellung einer stärkeren mechanischen Behandlung ausgesetzt sind als die restlichen Formen.

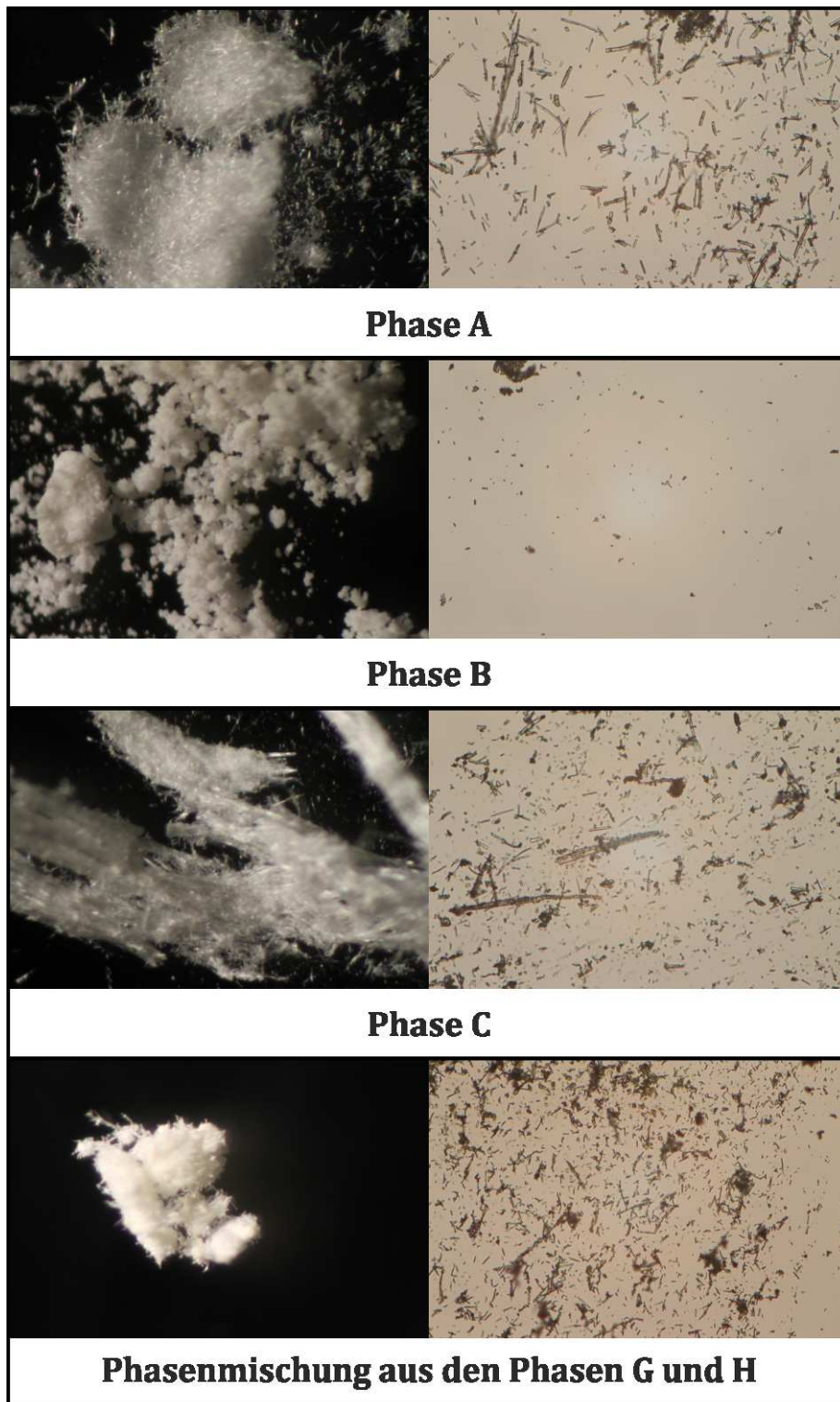


Abbildung 5.5: Photographien der Flupirtinmaleatphasen A, B, C und der Phasenmischung aus den Flupirtinmaleatphasen G und H. Links: Aufnahmen mit Auflicht und einer Bildbreite von etwa 5 mm; Rechts: Aufnahmen mit Auf- und Durchlicht und einer Bildbreite von etwa 0,5 mm.

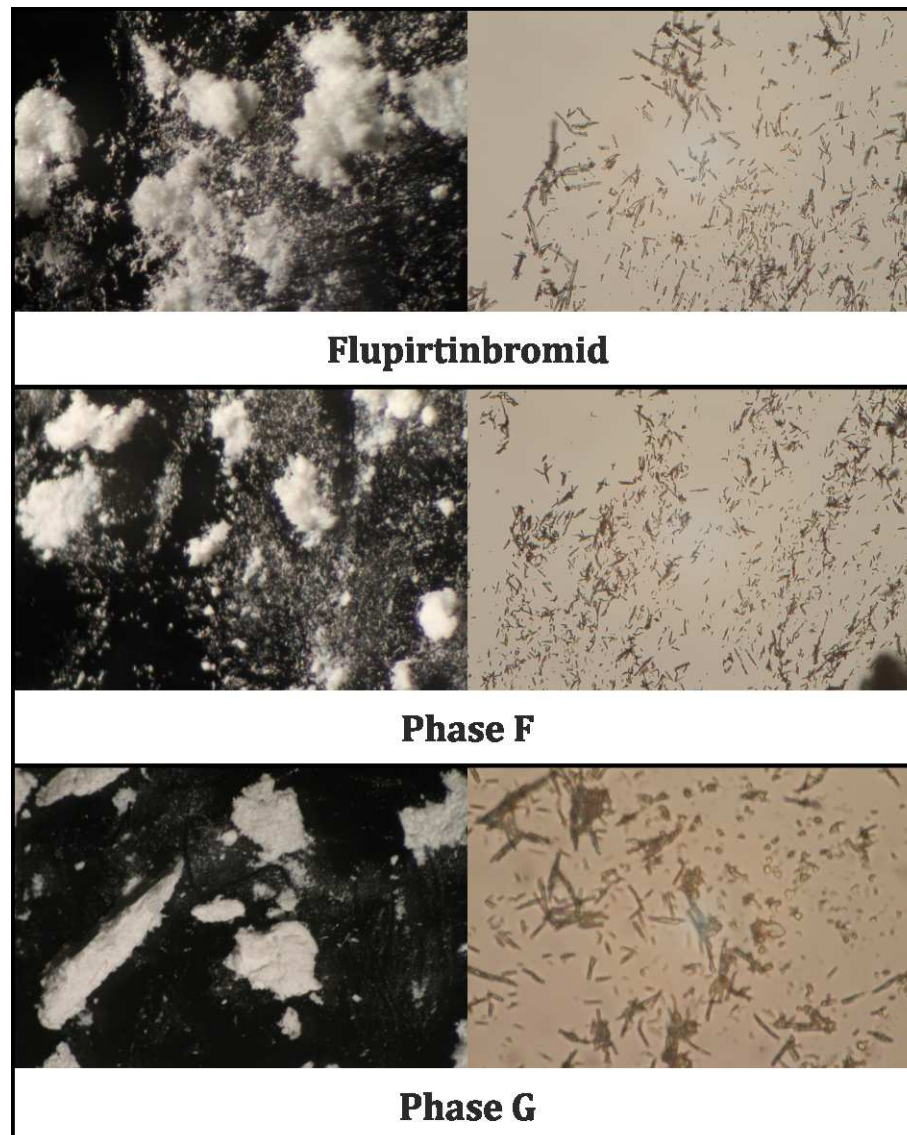


Abbildung 5.6: Photographien von Flupirtinbromid und der Flupirtinmaleatphasen F und G. Links: Aufnahmen mit Auflicht und einer Bildbreite von etwa 5 mm; Rechts: Aufnahmen mit Auf- und Durchlicht und einer Bildbreite von etwa 0,5 mm.

Abbildung 5.7 zeigt den Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Phasen A, B, C, F, G, der Phasenmischung aus den Phasen G und H und der gefundenen Flupirtinbromid-Phase. Zum Vergleich der neuen Festkörperphasen sind in Abbildung 5.8 die Röntgenpulverdiffraktogramme der wichtigen bekannten Phasen A und B gezeigt.

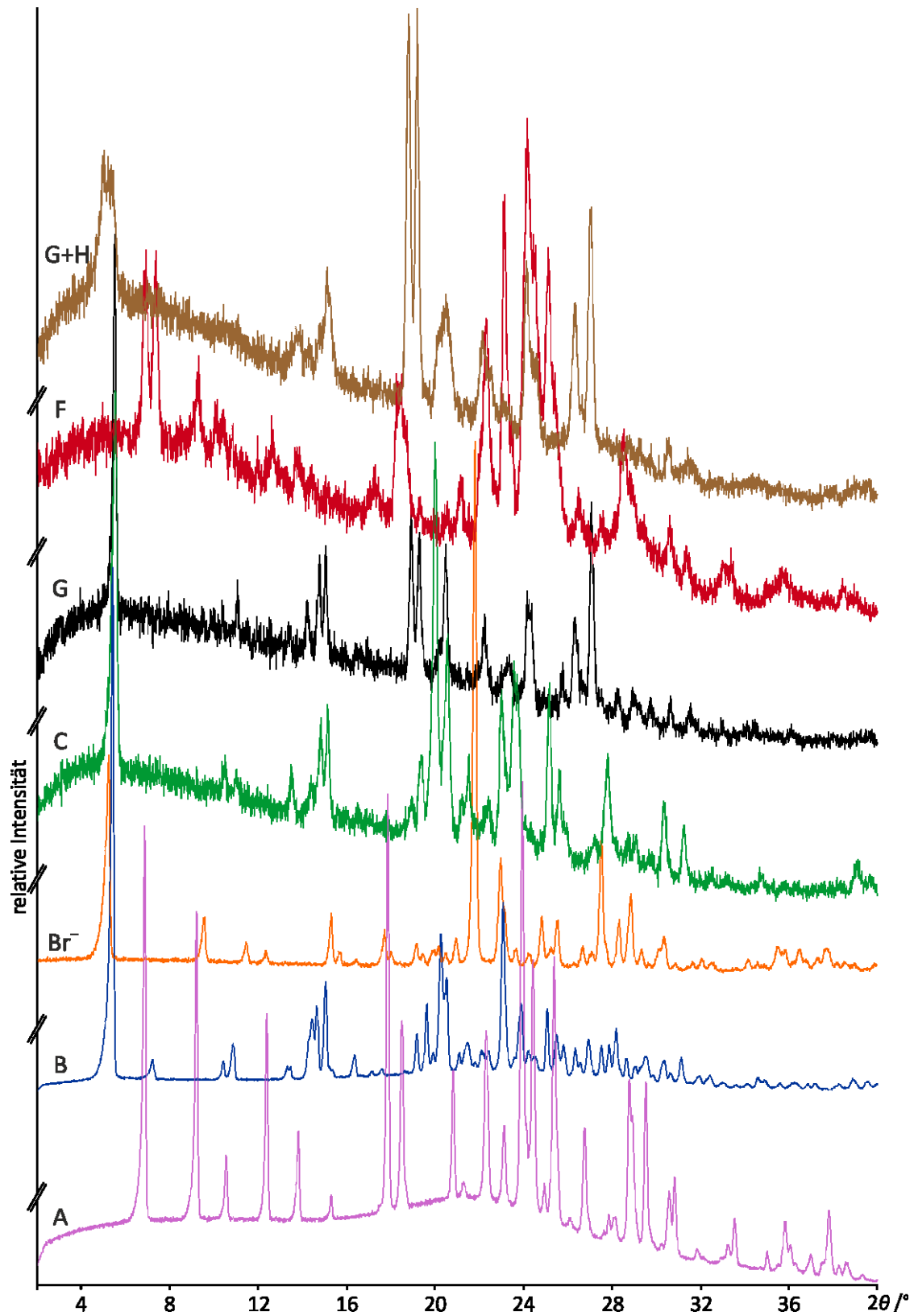


Abbildung 5.7: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Phase A (violett), Phase B (blau), Phase C (grün), Phasenmischung aus den Phasen G und H (braun), Flupirtinbromid (orange), Phase F (rot) und Phase G (schwarz) von Flupirtinmaleat.

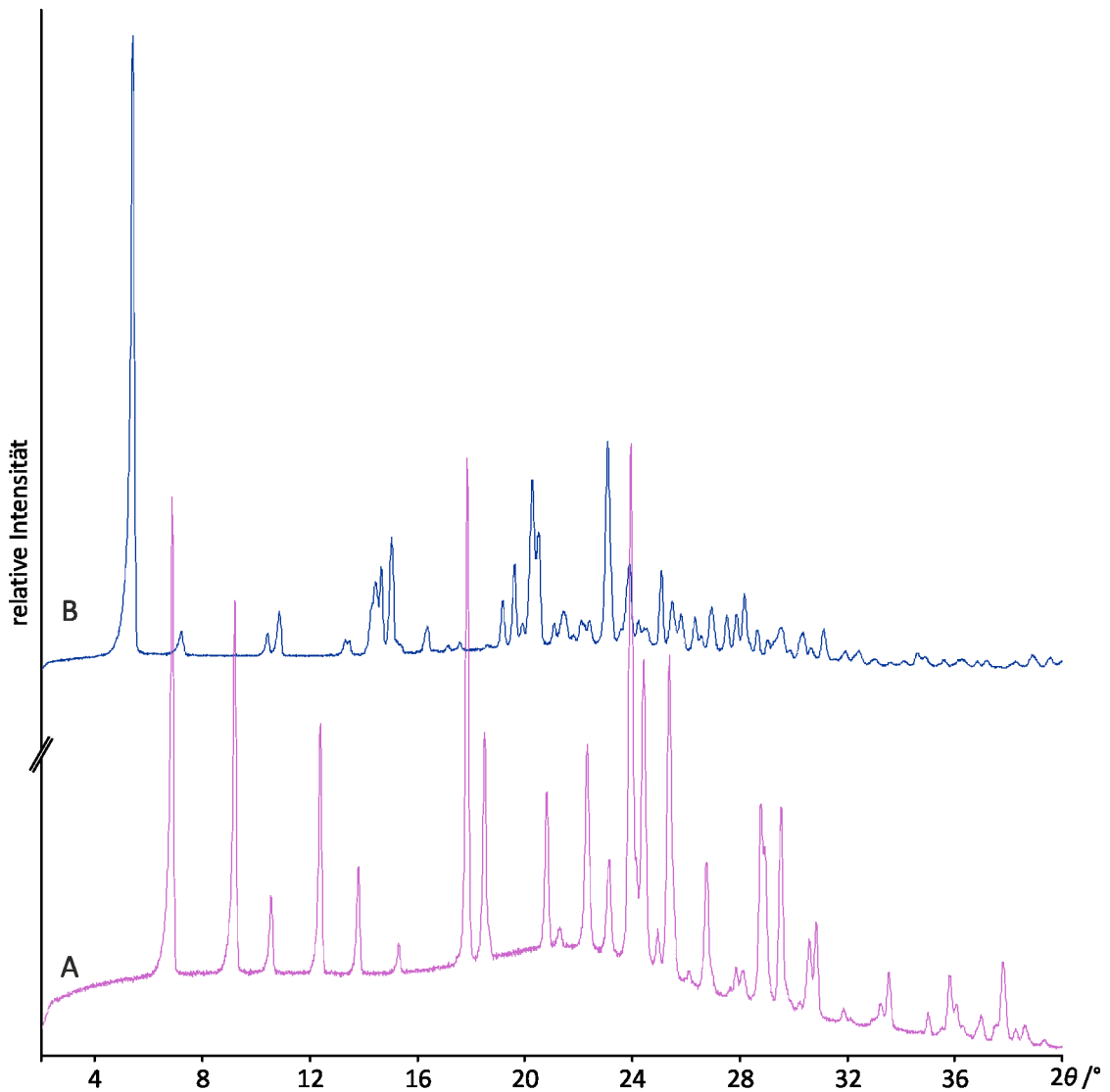


Abbildung 5.8: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Phase A (violett) und Phase B von Flupirtinmaleat.

5.3.1 Phase C

Die voneinander abweichenden Röntgenpulverdiffraktogramme der Phasen A, B und C bestätigen das Vorkommen der neuen Form C (Abbildung 5.9). Bei dieser handelt es sich um eine metastabile Phase, welche sich innerhalb weniger Monate im trockenen Zustand in Form A umwandelt.

Phase C lässt sich durch schnelle Verdampfungskristallisation aus THF erhalten. Eine detaillierte Versuchsdurchführung sei exemplarisch angegeben: 10 mg Flupirtinmaleat Form A werden in 6 ml THF in einem 10 ml-Rollrandglas gelöst und bei Raum-

temperatur/-druck im Digestorium bis zur Trockne stehen gelassen. Ebenfalls entstand die Phase C unter beschriebenen Bedingungen, jedoch unter Verwendung von 4, 8 und 10 ml THF und bei Einsatz von 20 mg Flupirtinmaleat mit 16 ml THF.

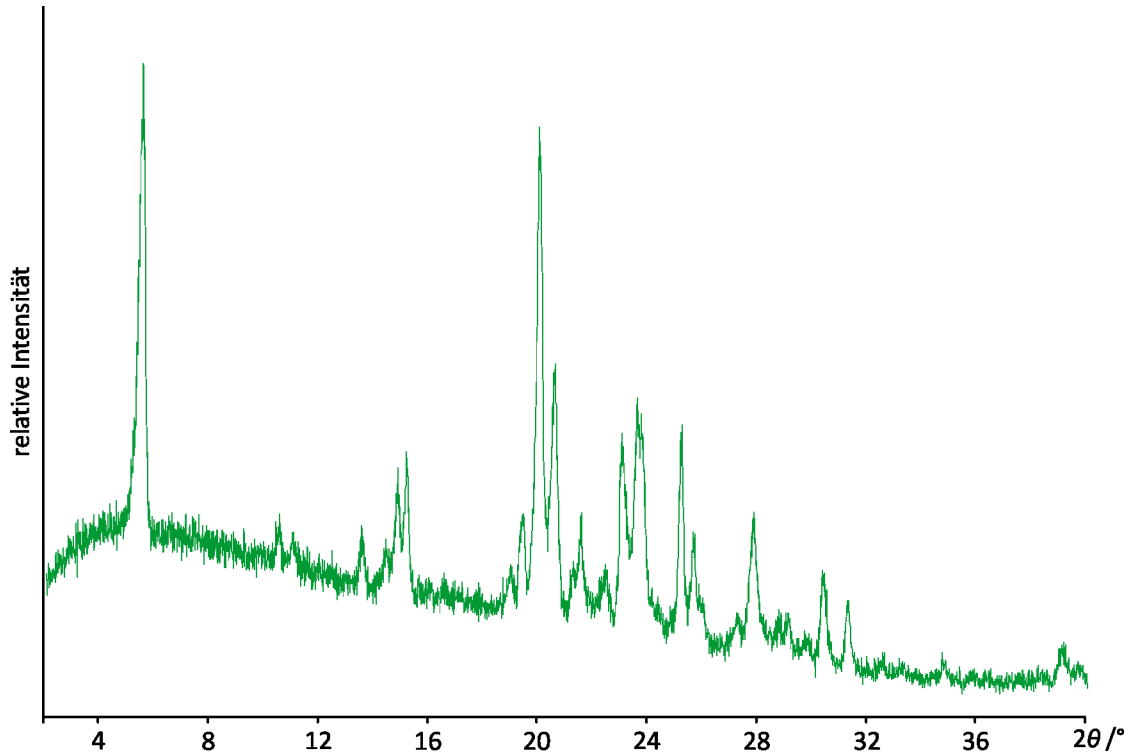


Abbildung 5.9: Röntgenpulverdiffraktogramm der Phase C (grün) von Flupirtinmaleat.

Die Auswertung der Messergebnisse der Elementaranalyse (Tabelle B.12) und des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung B.9) zeigen eine chemisch reine Probe ohne Einschlüsse von Lösungsmittel.

Bei 177 °C (*onset*) liegt der Zersetzungspunkt der Phase C, eindeutig zu erkennen an einem präzisen endothermen Signal mit Massenverlust in der DTA/TG-Kurve (Abbildung B.10).

5.3.2 Phasen G, H und deren Phasenmischung

Eine Phasenmischung aus den Phasen G und H, konnte aus Suspensionsversuchen von Flupirtinmaleat der Phase A in 1,4-Dioxan erzeugt werden. Eine mögliche Versuchsdurchführung: 75 mg Flupirtinmaleat Form A werden in 6 ml 1,4-Dioxan in einem 10 ml-Rollrandglas für 16 Tage gerührt, weitere 7 Tage stehen gelassen und anschließend filtriert. Die Trocknung erfolgt bei Raumtemperatur/-druck. Ebenfalls entsteht diese

Phasenmischung, wenn unter sonst gleichen Bedingungen nur für 1 Tag beziehungsweise für 7 Tage gerührt wird. Auch das alleinige Rühren von 100 mg Flupirtinmaleat Phase A in 10 ml 1,4-Dioxan bei 50 °C für 1 Tag ergibt die Phasenmischung aus den Phasen G und H.

Phase G entsteht aus der Phasenmischung mit der Phase H bei Lagerung bei Raumtemperatur/-druck oder durch Trocknung bei 80 °C/Raumdruck (Abbildung 5.10). Phase H konnte nicht rein isoliert werden.

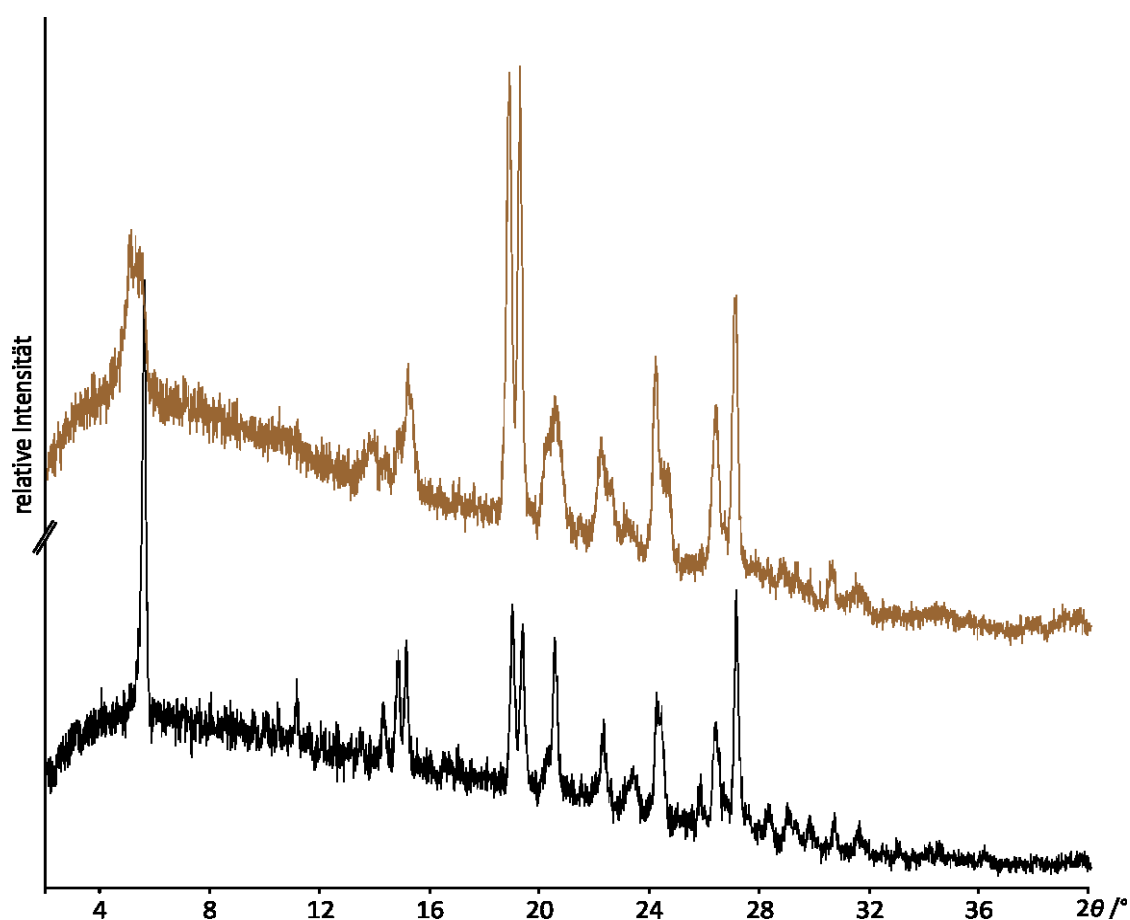


Abbildung 5.10: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme der Phasenmischung aus den Phasen G und H (braun) und Phase G (schwarz) von Flupirtinmaleat.

Im ^1H -NMR-Spektrum der Phasenmischung aus den Phasen G und H (Abbildung B.11) ist ein zusätzliches Signal passend zu 1,4-Dioxan erkennbar, welches nach der Trocknung der Probe – Umwandlung der Phasenmischung in die Phase G – nicht mehr vorhanden ist. Weitere Signale, welche auf Fremdstoffen hindeuten, sind nicht vorhanden. Daraus ergibt sich, dass die Phase H 1,4-Dioxan enthält und Phase G ein Ansoivat ist.

5.3.3 Flupirtinbromid

Aus den Vermahlungen mit anorganischen Salzen des NaCl-Strukturtyps kam Flupirtinbromid (Abbildung 5.11) hervor. Bei dieser Phase war der Einsatz von Röntgenpulverdiffraktogrammen nicht nur zur Überprüfung der Art des kristallinen Zustands, sondern auch zur Ermittlung der Anwesenheit des verwendeten anorganischen Salzes entscheidend. Anhand der Diffraktogramme konnte entschieden werden, ob der Waschvorgang der Probe beendet war. Zum Vergleich sind in Abbildung 5.11 zwei Reflexpositionen von KBr (ICSD-Nummer 18015 [83]) bei $23,3^\circ$ und $27,0^\circ$ eingezeichnet.

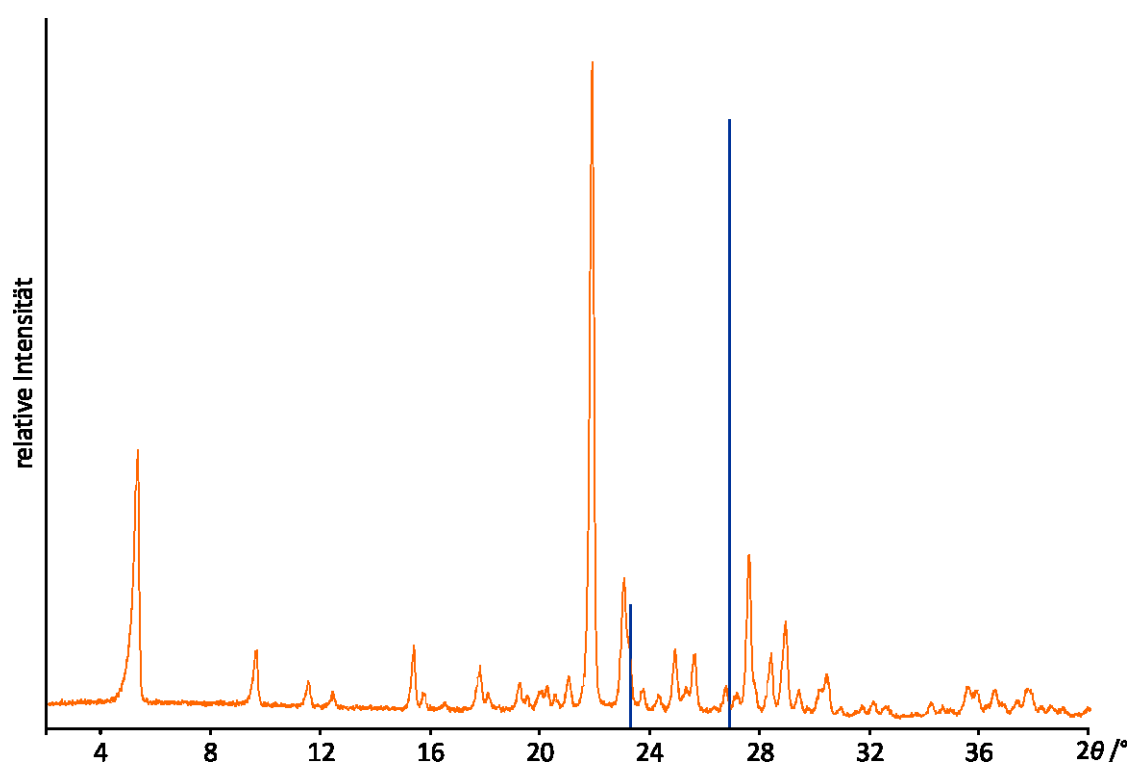


Abbildung 5.11: Röntgenpulverdiffraktogramm von Flupirtinbromid (orange) mit Reflexpositionen von KBr (blau).

Hergestellt werden kann Flupirtinbromid mittels Vermahlung, 15 Sekunden bei 50 Hz, in einer Kugelmühle (Abschnitt 2.3) von 1 g KBr und 50 mg Flupirtinmaleat Phase A, folgendem Auswaschen von KBr mit Wasser und Trocknung bei Raumtemperatur/-druck.

Die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abbildung B.12) zeigte die Anwesenheit von Flupirtin in der Probe, das Fehlen von Maleat und eine Veränderung der breiten Signale der NH-Gruppen. Weiter liegt der ermittelte Zersetzungspunkt der Probe bei 210°C

(*onset*), welcher etwa 30 °C höher im Vergleich zu den Flupirtinmaleatphasen liegt (Abbildung B.13). Die Messergebnisse der Elementaranalyse (Tabelle B.13) widersprechen dem Vorhandensein von wasserfreiem Flupirtinmaleat, jedoch passen alle angegebenen Messdaten zu einem wasserfreien Bromid im Verhältnis Anion zu Kation 1:1. Die Vermahlung von Flupirtinmaleat mit KBr führt zu einem Anionenaustausch und somit zum Erhalt eines wasserfreien Flupirtinbromid.

5.3.4 Phase F

Phase F (Abbildung 5.12) lässt sich wie folgt herstellen: 75 mg Flupirtinmaleat Form A werden in 10 ml Acetonitril in einem 10 ml-Rollrandglas suspendiert, für 16 Tage gerührt, weitere 7 Tage stehen gelassen und anschließend filtriert. Die Trocknung erfolgt bei Raumtemperatur/-druck. Ebenfalls ist es möglich, Phase F schon nach 7 Tagen Rühren zu erhalten.

Sowohl die Messergebnisse der ¹H-NMR-Messung (Abbildung B.14) als auch die der Elementaranalyse (Tabelle B.14) lassen auf ein wasserfreies Flupirtinmaleat schließen. Die DTA/TG-Kurven (Abbildung B.15) jedoch zeigen ein noch ungeklärtes endothermes Signal bei 153 °C (*onset*) ohne Massenverlust und die Zersetzung der Probe bei 179 °C (*onset*). Weitere temperaturabhängige Röntgenpulveraufnahmen sollten noch zur Klärung des Signals erstellt werden. Diese wurden jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert.

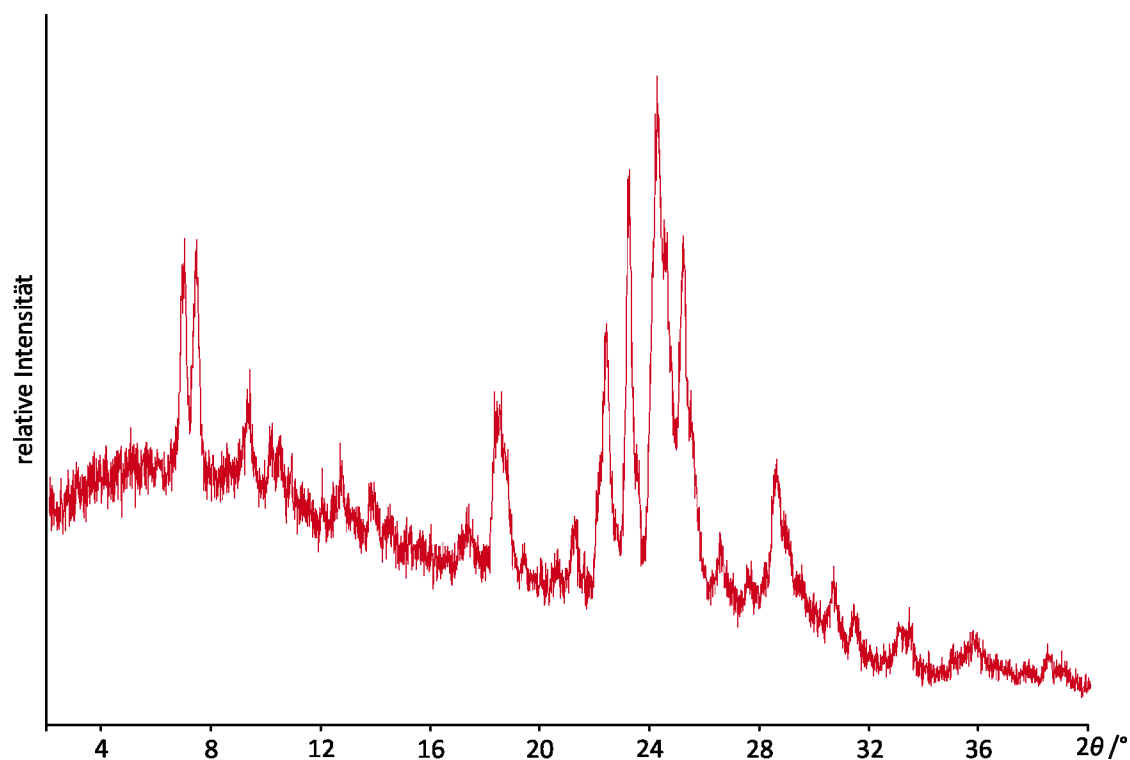


Abbildung 5.12: Röntgenpulverdiffraktogramm der Phase F (rot) von Flupirtinmaleat.

5.4 Einkristallstrukturen

5.4.1 Phase A

Der zu Grunde liegende Einkristall für die Strukturbestimmung der Phase A entstand bei einer Verdampfungskristallisation über etwa einen Monat bei Raumtemperatur/-druck von 10 mg Flupirtinmaleat der Form A, gelöst in 5 ml Acetonitril, in einem 10 ml-Rollrandglas mit einem gelochten Deckel (Lochgröße $\varnothing = 2$ mm).

Kristallographische Daten der Struktur sind Tabelle 5.3 zu entnehmen. Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel, die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung und die Parameter der anisotropen Auslenkung der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A sind Tabelle B.15,

Tabelle B.16, Tabelle B.17, Tabelle B.18 und Tabelle B.19 zu entnehmen. Folgende Wasserstoffatome wurden frei verfeinert: H1A, H3B, H3C, H2B, H4A und H6B (Beschriftung siehe Abbildung 5.13).

Tabelle 5.3: Kristallographische Daten der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Phase A.

	Flupirtinmaleat Form A
Summenformel	C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O ₆
Molmasse / g · mol ⁻¹	420.4
Messtemperatur / K	187(2)
Wellenlänge / Å	0,71073
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>Pc</i>
<i>a</i> / Å	9,739(1)
<i>b</i> / Å	3,9325(4)
<i>c</i> / Å	25,920(3)
β / °	99,329(2)
<i>V</i> / Å ³	979,6(2)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	2; 1
berechnete Dichte / mg · m ⁻³	1,425
μ / mm ⁻¹	0,114
F(000)	440
Kristallgröße × / mm ³	0,7 x 0,3 x 0,1
2 θ -Bereich / °	1,59–26,48
<i>hkl</i> -Bereich	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -4 ≤ <i>k</i> ≤ 4 -30 ≤ <i>l</i> ≤ 31
Anzahl der gemessenen Reflexe	1937
Anzahl der unabhängigen Reflexe	1416
Anzahl der Parameter	290
Fehlerwert R ₁ / %	12,49
Restelektronendichte min/max / e · Å ⁻³	0,569 / -0,585

Anhand der asymmetrischen Einheit (Abbildung 5.13) ist zu erkennen, dass das Flupirtinmolekül am Stickstoffatom des Pyridinrings einfach protoniert vorliegt. Innerhalb des Maleats wird eine Wasserstoffbrücke, zwischen Flupirtinkation und

Maleat werden drei Wasserstoffbrücken ausgebildet. Die Kristallstruktur (Abbildung 5.14) baut sich aus Molekülschichten parallel zur *ac*-Ebene auf, in welcher sich Ketten alternierend aus Maleat und Flupirtinkation entlang der *c*-Achse befinden. Diese Ketten sind über Wasserstoffbrückenbindungen, welche aus der asymmetrischen Einheit stammen und eine weitere zwischen dem Stickstoffatom N4 und einem Maleatsauerstoffatom, verknüpft. Der hohe R_1 -Wert resultiert aus einem mäßig gut streuenden Einkristall.

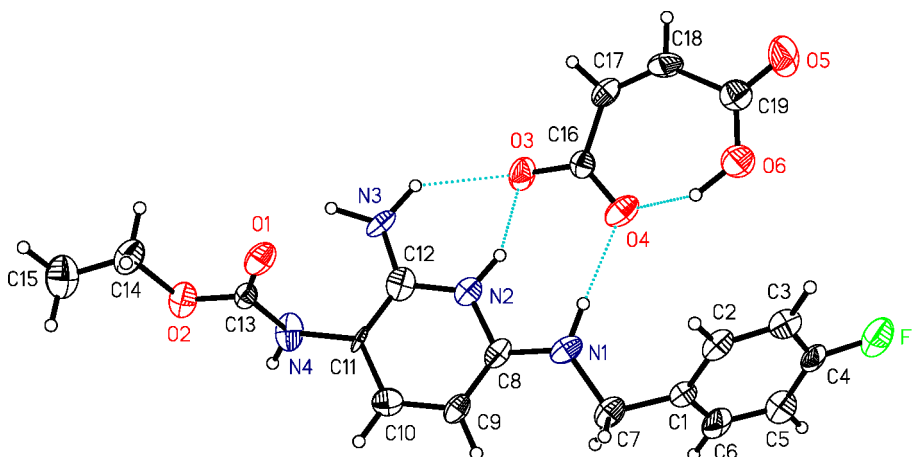


Abbildung 5.13: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Phase A mit Auslenkungsellipsoiden und Atombeschriftung.

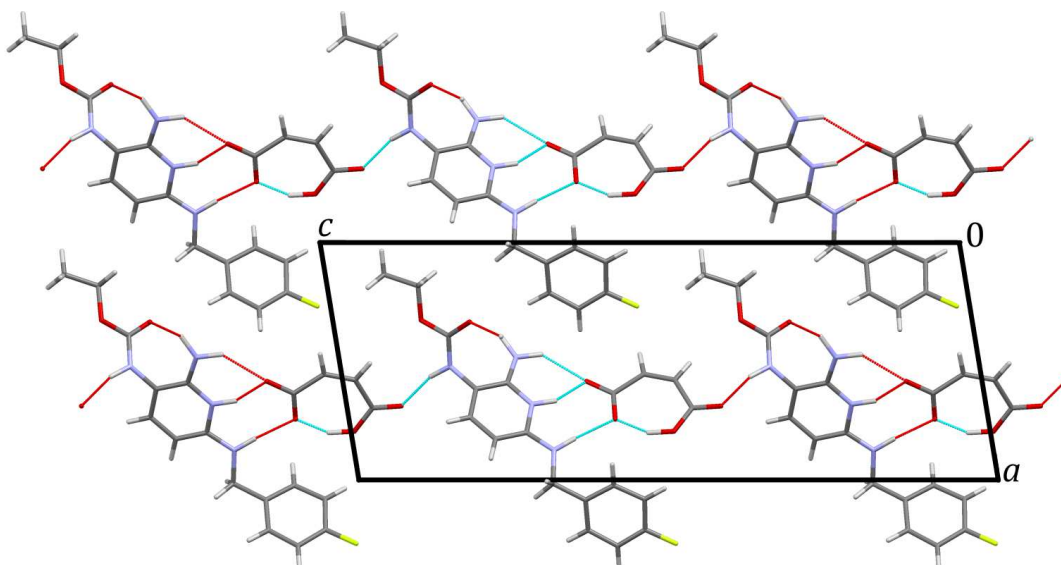


Abbildung 5.14: Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Phase A mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue und rote Linien); Blickrichtung entlang der *b*-Achse.

5.4.2 Neues Polymorph von Flupirtin (freie Base)

Der vermessene Einkristall wurde aus einer Verdampfungskristallisation über etwa 10 Tage bei Raumtemperatur/-druck von 20 mg Flupirtin, gelöst in 1 ml Methanol, in einem 10 ml-Rollrandglas mit einem gelochten Deckel (Lochgröße $\varnothing = 2$ mm) erhalten.

Von der freien Base des Flupirtins gibt es eine bekannte Phase, zu finden unter dem CSD-Identifikator BEDLUR. Bei -82 °C findet eine Phasenumwandlung der bekannten in die hier aufgeführte neue Form, im Weiteren Flupirtin Phase B genannt, statt. Die kristallographischen Daten des neuen Polymorphs von Flupirtin sind Tabelle 5.4 zu entnehmen.

Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel, die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung und die Parameter der anisotropen Auslenkung der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur von Flupirtin Phase B sind Tabelle B.20, Tabelle B.21, Tabelle B.22, Tabelle B.23 und Tabelle B.24 zu entnehmen. Folgende Wasserstoffatome wurden frei verfeinert: H1BC, H1CC, H3AB, H3AC, H3BB, H3BC, H3CB, H3CC, H3DB, H3DC, H3EB, H3EC, H4AB, H4BB, H4CB, H4DB und H4EB.

Tabelle 5.4: Kristallographische Daten der Kristallstruktur von Flupirtin Form B.

Summenformel	$C_{15}H_{17}FN_4O_2$
Molmasse / $g \cdot mol^{-1}$	304.3
Messtemperatur / K	191(2)
Wellenlänge / Å	0,71073
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a / Å	14,590(1)
b / Å	17,739(2)
c / Å	18,900(2)
α / °	104,261(1)
β / °	103,022(1)
γ / °	99,856(1)
V / Å ³	4483,9(6)
$Z; Z'$	12; 6
berechnete Dichte / $mg \cdot m^{-3}$	1,352

μ / mm^{-1}	0,101
F(000)	1920
Kristallgröße \times / mm^3	0,8 x 0,4 x 0,2
2θ -Bereich / °	1,16–25,00
hkl -Bereich	$-17 \leq h \leq 17$ $-21 \leq k \leq 21$ $-22 \leq l \leq 22$
Anzahl der gemessenen Reflexe	15690
Anzahl der unabhängigen Reflexe	8490
Anzahl der Parameter	1262
Fehlerwert $R_1 / \%$	9,75
Restelektronendichte min/max / $e \cdot \text{Å}^{-3}$	0,385 / -0,332

Die asymmetrische Einheit (Abbildung 5.15) besteht aus sechs unabhängigen Flupirtin-Molekülen, welche sich in ihren Konformationen unterscheiden. Die Moleküle mit der Beschriftung A, B und F unterscheiden sich in der Drehung zwischen Pyridin- und Fluorbenzolfragment. Bei C, D und E kommt zusätzlich eine Änderung der Rotation des Alkylrestes hinzu.

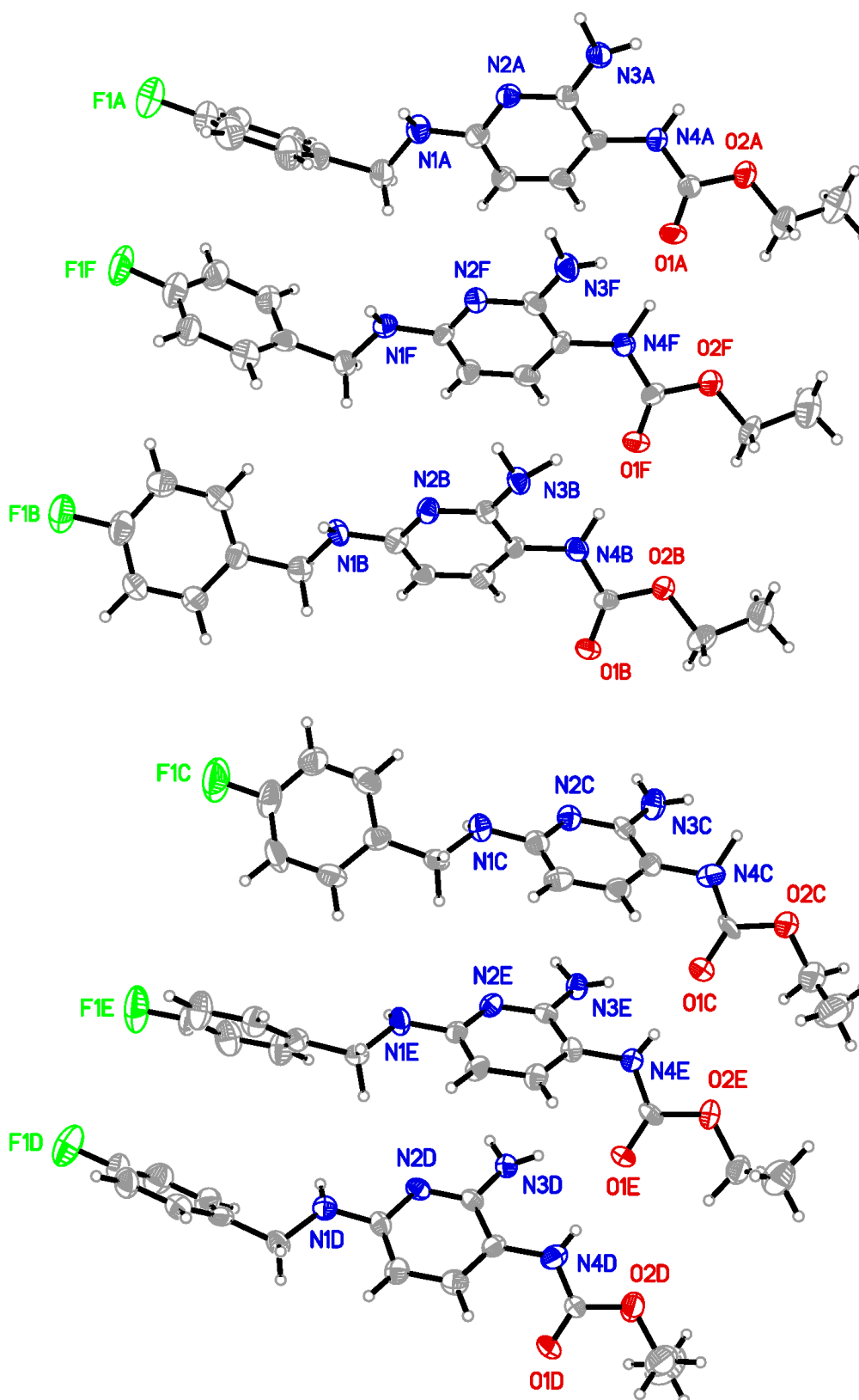


Abbildung 5.15: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von Flupirtin Form B mit Auslenkungsellipsoiden und Atombeschriftung.

In der Kristallstruktur (Abbildung 5.16) lagern sich die Pyridinfragmente in Schichten versetzt übereinander an. Innerhalb dieser Schichten drehen sich je zwei benachbarte Moleküle mit den Stickstoffatomen des Pyridinrings zueinander, so dass es zur Ausbildung einer intermolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Pyridinstickstoffatom und der NH_2 -Gruppe kommt. Die Schichten untereinander sind über verschiedene Wasserstoffbrücken ausgehend von der Estergruppe verknüpft.

Das neue Polymorph Flupirtin Phase B weist im Gegensatz zur Phase A keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen auf. Des Weiteren entsteht die Phase A bei Raumtemperatur und es konnte ebenfalls bei Raumtemperatur die Kristallstruktur bestimmt werden. Daher kann darauf geschlossen werden, dass die Phase A die stabilere Kristallform ist.

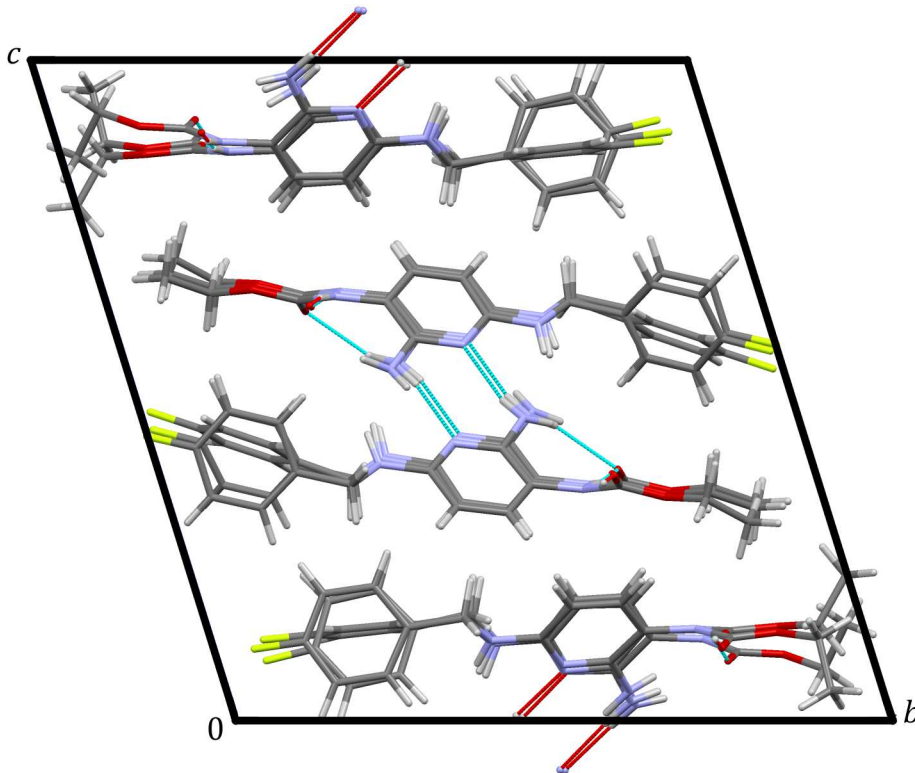


Abbildung 5.16: Kristallstruktur von Flupirtin Form B mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue und rote Linien); Blickrichtung entlang der a -Achse.

5.5 Diskussion und Ausblick

Über die vier neuen Phasen des Flupirtinmaleats wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Patentanmeldung erstellt und eingereicht, welche in Kapitel B.4 einzusehen ist und voraussichtlich am 20.04.2017 veröffentlicht wird. Des Weiteren konnte die Kristallstruktur des Flupirtinmaleat Phase A aus Einkristallbeugungsdaten bestimmt werden.

Die neuen Flupirtinmaleatphasen als auch das Flupirtinbromid könnten weiterführend auf ihre pharmazeutische und wirtschaftliche Relevanz untersucht werden. Entscheidend könnten dabei Löslichkeit und der Löslichkeitsgeschwindigkeit unter physiologischen Bedingungen sein. Ebenfalls könnten Untersuchungen der Morphologie von großem Interesse sein, da die äußere Gestalt eines Festkörpers Auswirkungen auf Strömungsdynamiken oder Filtrationsgeschwindigkeiten haben kann. Die Verbesserung dieser Faktoren kann die Effizienz des Produktionsprozesses erhöhen. Eine Prüfung auf wirtschaftliche Relevanz in Bezug auf die Patentierbarkeit der neuen Phasen sollte auch in Betracht gezogen werden.

Die Phasenmischung aus den Flupirtinmaleatphasen G und H sollte nochmals genauer mittels thermischer Analyseverfahren untersucht werden. Dies soll zur Ermittlung des Phasenübergangs der Phase H in die Phase G dienen. Ebenfalls sollte die Phase F im Bereich um 153 °C genauer analysiert werden. Bei dieser Temperatur ist ein endothermes Signal in der DTA/TG-Kurve erkennbar, dessen Ursprung noch geklärt werden sollte.

Die Entstehung des Flupirtinbromids aus einer Vermahlung mit Kaliumbromid zeigt, dass die Möglichkeit zur Etablierung von Vermahlungen mit binären anorganischen Salzen des NaCl-Strukturtyps als neue Kristallisationsmethode besteht. Weiter sollte untersucht werden, ob der Strukturtyp, das Anion oder die Kombination der beiden Optionen der entscheidende Faktor bei der Umsalzung ist.

Zur Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten sollten Langzeitmessungen der neuen Polymorphe durchgeführt werden. Falls keine Strukturbestimmungen oder gar die Anfänge deren möglich sind, wie es beispielsweise im Fall

des Flupirtinmaleats Phase B ist, sollten weitere Reproduktion der Phasen zur Verbesserung der Kristallqualität stattfinden. Dies kann unter anderem verwirklicht werden durch eine Verlängerung der Verdampfungszeit bei den Verdampfungskristallisationen oder durch das Auffinden anderer Kristallisationsmethoden.

Das neue Polymorph der freien Base Flupirtin (Flupirtin Phase B) weist kristallographisch äußerst interessante Aspekte auf, da es mit $Z' = 6$ und $Z = 12$ in eine sehr seltene Gruppe von Kristallstrukturen fällt. Von 717 876 Kristallstrukturen hinterlegt in der CSD im März 2016 (Version 5.36 inklusive drei Aktualisierungen) erfüllen 159 Kristallstrukturen ebenfalls diese Bedingung. Dieser Anteil entspricht lediglich 0,02 % der gesamten hinterlegten Kristallstrukturen.

6 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe

Für dieses Kapitel geht ein Dank an Christoph Saal, der den Anstoß für dieses Projekt brachte und immer zu wissenschaftlichen Diskussionen bereit war.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration einer Zielsubstanz ist in der chemischen Analytik ein besonderes Feld. Viele Messergebnisse aus diversen analytischen Verfahren sind bei Konfigurationsisomeren gleich, beispielsweise die elementare Zusammensetzung oder das Zerfallsproduktmuster aus einer massenspektrometrischen Untersuchung. Konfigurationsisomere können unter anderem über chirale Trennsäulen oder auch nach PASTEUR per Hand unter einem Lichtmikroskop separiert werden. Zur Anwendung dieser und auch weiterer Verfahren sind meist große Probenmengen erforderlich, welche bei modernen Polymorphiesuchen oder auch Kreuzsynthesen im Pharmabereich nicht anfallen. Auch die zeitintensive Züchtung von Einkristallen wird aufgrund der hohen Kosten nur in speziellen Fällen durchgeführt. Daher wäre die Aufnahme eines Röntgenpulverdiffraktogramms der Zielsubstanz direkt auf der Probensammelplatte mit direkter Konfigurationsbestimmung ein gewünschter, wenn auch nicht trivialer, Lösungsansatz.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration aus Röntgenbeugung, insbesondere Pulverdaten, ist nicht trivial. Dazu eine kurze theoretische Einführung: Das FRIEDELsche Gesetz sagt aus, dass die Intensitäten der Reflexe hkl und $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$ gleich sind [64]. Dies ist aber nur bei „normaler“ Streuung gegeben. Anomale Streuung beschreibt das Phänomen, dass die eingestrahlte Röntgenstrahlung eine Atomsorte der Probensubstanz zur Ionisation anregt. Dies passiert, wenn die Energie der einfallenden Strahlung nahe einer Absorptionskante ist. Die anomale Streuung führt zu einer erhöhten Untergrundstrahlung und einem zusätzlichen Beitrag des Atomformfaktors, bei dem der Imaginärteil nun ungleich Null ist. Bei nicht-zentrosymmetrischen Kristallstrukturen mit anomal streuenden Atomen kommt es zu einem Intensitätsunterschied zwischen den Reflexen hkl und $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$, sogenannte BIJVOET-Differenzen [84]. Diese nehmen bei unterschiedlichen Konfigurationsisomeren unterschiedliche Absolutwerte an und somit kann anhand dieser BIJVOET-Paare die absolute Konfiguration einer chiralen Verbindung

bestimmt werden. Bei Röntgenpulverdiffraktogrammen ist der Informationsgehalt geringer als im Einkristallfall; die Reflexe hkl und $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$ fallen auf die gleiche Position in 2θ [85] und es können keine Intensitätsunterschiede der BIJVOET-Paare ausgewertet werden.

Bis zu diesem Punkt scheint die Verwirklichung des Gedankens, die Konfiguration einer Zielsubstanz aus Röntgenpulverbeugungsdaten zu ermitteln, unmöglich. Die physikalischen Grundlagen der Röntgenbeugung zu umgehen, ist eine schwierige bis nicht umsetzbare Möglichkeit zur Lösung des Problems. Die Änderung der Proben-substanzen unter Erhalt der grundlegend wichtigen Parameter ist jedoch machbar. Anhand von ausgesuchten Testsystemen soll geprüft werden, ob die Versalzung von chiralen pharmazeutischen Wirkstoffen mit chiralen Salzbildnern zu Kristallstrukturen aus Röntgenpulverbeugungsdaten führt, welche eindeutige Aussagen über die Konfiguration des Wirkstoffes zulassen. Durch die bekannte Konfiguration des Salzbildners soll die unbekanntete Konfiguration des Wirkstoffes ermittelt werden können. Dazu sollen Verfeinerungen von Kristallstrukturmodellen mit jeweils dem Salzbildner und mit je einer der beiden Wirkstoffkonfigurationen auf die Röntgenpulverbeugungsdaten des Kristallisationsproduktes durchgeführt werden. Anhand der mathematischen Fehlerwerte und des chemischen Aufbaus der resultierenden Kristallstruktur kann somit auf die richtige Wirkstoffkonfiguration geschlossen werden. Vorerst muss durch bekannte Wirkstoff-Salzbildner-Paare diese Theorie bestätigt werden.

6.1 Kristallisationsexperimente

Für die Kristallisationsexperimente wurden verschiedene Salzbildner (Abbildung 6.1) und Wirkstoffe (Abbildung 6.2) mit basisch oder sauer reagierenden Gruppen gewählt. Ein weiteres Kriterium für die Wahl der Testsubstanzen ist die Streukraft der Substituenten am stereogenen Kohlenstoffatom. Diese sollte ausreichend für einen Unterschied zwischen den Konfigurationsisomeren sein, das heißt, dass möglichst zwei oder besser drei Substituenten eine höhere Streukraft als eine Methylgruppe aufweisen.

Im Weiteren wird auf die Verwendung der vollständigen Substanznamen zu Gunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet.

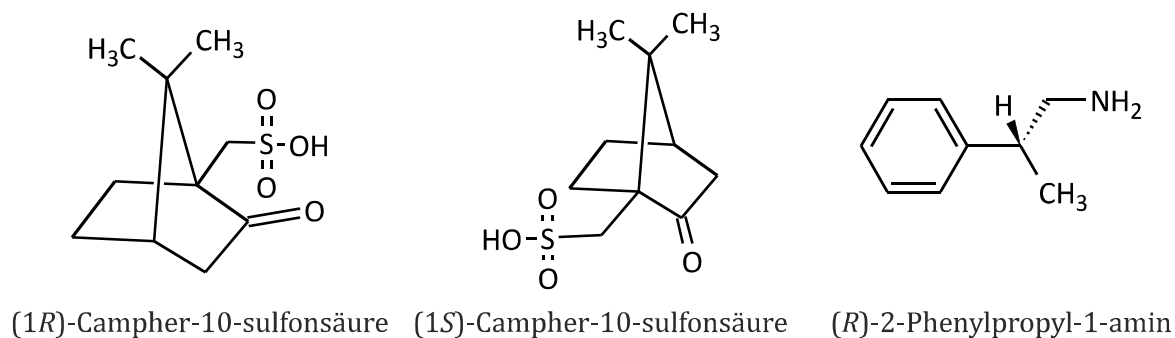


Abbildung 6.1: Vereinfachte LEWIS-Formeln und Namen der verwendeten Salzbildner.

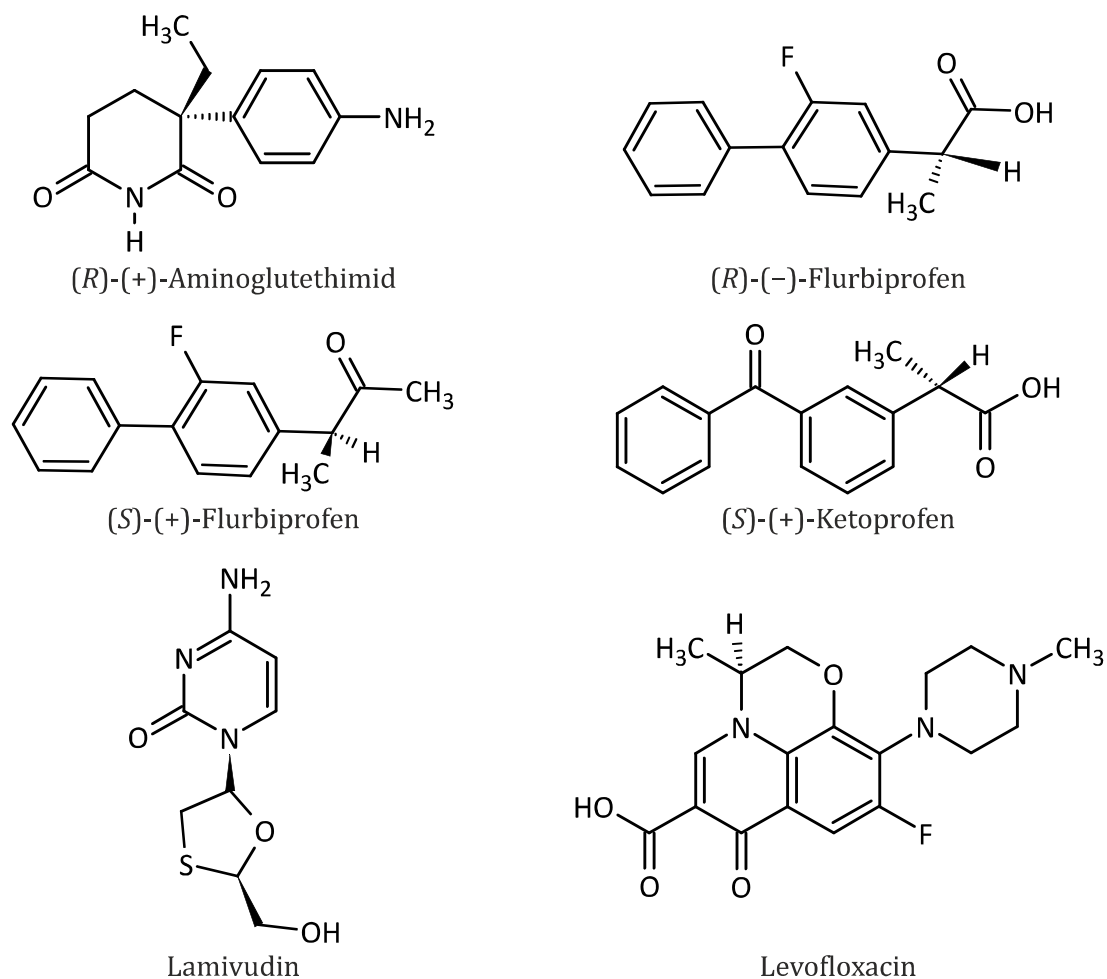


Abbildung 6.2: Vereinfachte LEWIS-Formeln und Namen der verwendeten Wirkstoffe.

Die Zusammenstellung der Wirkstoff-Salzbildner-Paare (Tabelle 6.1) erfolgte durch Kombinationen eines Wirkstoffes mit einer sauren funktionellen Gruppe und eines Salzbildners mit einer basisch reagierenden Gruppe und umgekehrt. Die Löslichkeiten der Einzelkomponenten bei Raumtemperatur/-druck wurden in 1,4-Dioxan, Aceton, DCM, THF und Wasser bestimmt (Tabelle 6.2).

Tabelle 6.1: Zur Kristallisation eingesetzte Wirkstoff-Salzbildner-Paare mit entsprechend verwendetem Lösungsmittel.

Wirkstoff	Salzbildner	Lösungsmittel
<i>R</i> -Aminoglutethimid	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	Aceton
<i>R</i> -Aminoglutethimid	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	Aceton
<i>R</i> -Flurbiprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	THF, 1,4-Dioxan, Aceton, DCM
<i>S</i> -Flurbiprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	THF, 1,4-Dioxan, Aceton, DCM
<i>S</i> -Ketoprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	THF, 1,4-Dioxan, Aceton, DCM
Lamivudin	<i>R</i> -Phenylpropylamin	Wasser
Lamivudin	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	Wasser
Lamivudin	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	Wasser
Levofloxacin	<i>R</i> -Phenylpropylamin	THF, Aceton, DCM
Levofloxacin	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	Aceton
Levofloxacin	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	Aceton

Tabelle 6.2: Löslichkeiten (Angabe in mg / ml) der eingesetzten Wirkstoffe und Salzbildner in ausgewählten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur/-druck.

	THF	1,4-Dioxan	Aceton	DCM	Wasser
<i>R</i> -Aminoglutethimid	>10	>10	>10	>10	2
<i>S</i> -Ketoprofen	>10	>10	>10	>10	<2
<i>R</i> -Flurbiprofen	>10	>10	>10	>10	<2
<i>S</i> -Flurbiprofen	>10	>10	>10	>10	<2
Lamivudin	<2	<2	<2	<2	5
Levofloxacin	>10	2	>10	>10	2
<i>R</i> -Camphersulfonsäure	2	2	5	2	>10
<i>S</i> -Camphersulfonsäure	3,3	3,3	>10	2,5	2
<i>R</i> -Phenylpropylamin	>10	>10	>10	>10	>10

Auf Grundlage der ermittelten Löslichkeiten und möglichen Wirkstoff-Salzbildner-Kombinationen wurden Verdampfungskristallisationen bei Raumtemperatur/-druck durchgeführt. Die eingesetzten Mengen wurden unter Annahme von äquimolaren Salzen gewählt. Neben den Verdampfungskristallisationen, zum Erhalt der gewünschten Salze, wurden entsprechende Blindproben der Ausgangsverbindungen angefertigt, um Phasenumwandlungen der reinen Komponenten zu erkennen.

6.2 Ergebnisse

Die Kristallisationen von Lamivudin und Levofloxacin mit *R*-Phenylpropylamin ergaben keine Salzbildung. Die Kombination von *S*-Ketoprofen mit *R*-Phenylpropylamin führte lediglich zu amorphen Festkörpern.

Im Rahmen dieses Projektes konnten drei gut streuende Einkristalle von folgenden Verbindungen und Salzen erhalten werden: *R*-Flurbiprofen, *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin und *R*-Aminoglutethimid mit *R*-Camphersulfonsäure. Aus diesen konnten drei neue Kristallstrukturen bestimmt werden. Genauer aufgeführt sind diese in den Abschnitten 6.2.1, 6.2.2 und 6.2.3

Die Einkristallstrukturen der chiralen Salze sind nützlich für den Vergleich mit den kommenden Kristallstrukturen aus Röntgenpulverbeugungsdaten. Anhand dieser kann eine Validierung der neuen Methode stattfinden.

Die Vergleiche der Röntgenpulverdiffraktogramme² der Ausgangssubstanzen mit denen der resultierenden Kristallisationsprodukte zeigen, dass acht neue Entitäten erzeugt werden konnten. Die Kombinationen aus *R*-Aminoglutethimid, Lamivudin und Levofloxacin mit den beiden Isomeren der Camphersulfonsäure, und beide Isomere des Flurbiprofens mit *R*-Phenylpropylamin führten zu neuen Festkörperphasen.

Eine Ergebnisübersicht mit entsprechendem Verweis zu den abgebildeten Röntgenpulverdiffraktogrammen ist Tabelle 6.3 zu entnehmen.

² Hinweis: *R*-Phenylpropylamin liegt bei Raumtemperatur/-druck flüssig vor, daher sind keine Röntgenpulverbeugungsdaten vorhanden.

Tabelle 6.3: Übersicht der eingesetzten Wirkstoff-Salzbildner-Paare mit Auswertung.

Wirkstoff	Salzbildner	Ergebnis	Auswertung
<i>R</i> -Aminoglutethimid	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.17
<i>R</i> -Aminoglutethimid	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.18
<i>R</i> -Flurbiprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	neue Entität	Abbildung 6.3
<i>S</i> -Flurbiprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	neue Entität	Abbildung 6.3
<i>S</i> -Ketoprofen	<i>R</i> -Phenylpropylamin	amorphe Festkörper	Abbildung B.16
Lamivudin	<i>R</i> -Phenylpropylamin	keine Salzbildung	—
Lamivudin	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.19
Lamivudin	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.20
Levofloxacin	<i>R</i> -Phenylpropylamin	keine Salzbildung	—
Levofloxacin	<i>R</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.21
Levofloxacin	<i>S</i> -Camphersulfonsäure	neue Entität	Abbildung B.22

Die Röntgenpulverbeugungsdaten der Produkte aus *R*-Camphersulfonsäure mit *R*-Aminoglutethimid und Lamivudin, *S*-Camphersulfonsäure mit Levofloxacin und *R*-Phenylpropylamin mit *R*- und *S*-Flurbiprofen zeigen, dass sehr gut kristalline Festkörper mit neuen Entitäten vorliegen. Doch im Rahmen meiner Forschungsarbeiten ist es noch nicht gelungen, eine Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten ohne Probleme oder Zweifel an der resultierenden Richtigkeit durchzuführen. Gründe dafür können sein, dass die entstandenen Verbindungen nicht rein in Bezug auf ihre kristalline Phase oder auch mit Verunreinigungen durch Fremdstoffen vorliegen. Zur Klärung sollten die erfolgversprechenden Versuche wiederholt werden. Aus der Einkristallstruktur von *R*-Aminoglutethimid mit *R*-Camphersulfonsäure geht hervor, dass in der asymmetrischen Einheit zwei Kationen des Wirkstoffes, zwei Anionen des Salzbildners und ein zusätzliches Wassermolekül vorhanden sind. Dies sind allein 15 Freiheitsgrade nur für die Position im Raum, dazu kommen noch weitere Freiheitsgrade für die Orientierung im Raum und spezielle Torsionen für die beteiligten Moleküle. Bei solch großen Systemen stößt die Methode der Strukturlösung aus Röntgenpulverbeugungsdaten im Realraum an ihre Grenzen.

Unter den neuen Entitäten sind die beiden aus *S*-Flurbiprofen und *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin hervorzuheben. Die Röntgenpulverdiffraktogramme der enantiomeren Wirkstoffe sind theoretisch identisch; in der Praxis aufgrund von Effekten resultierend aus der Kristallgröße und -gestalt sehr ähnlich. Eine Unterscheidbarkeit der Enantiomere ist somit nicht möglich. Die Röntgenpulverdiffraktogramme der Kristallisationsprodukte von *S*-Flurbiprofen und *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin sind zueinander und zu denen der Ausgangsstoffe jedoch unterschiedlich (Abbildung 6.3). Dies zeigt, dass die chemische Modifikation – die Kristallisation mit einem chiralen Salzbildner – zu einer Bestimmung der Konfiguration des Wirkstoffes oder einer anderen chiralen Zielsubstanz verwendet werden könnte. Dieses Wirkstoff-Salzbildner-Paar sollte hervorgehoben werden, da nur in diesem Fall enantiomere Wirkstoffe eingesetzt wurden.

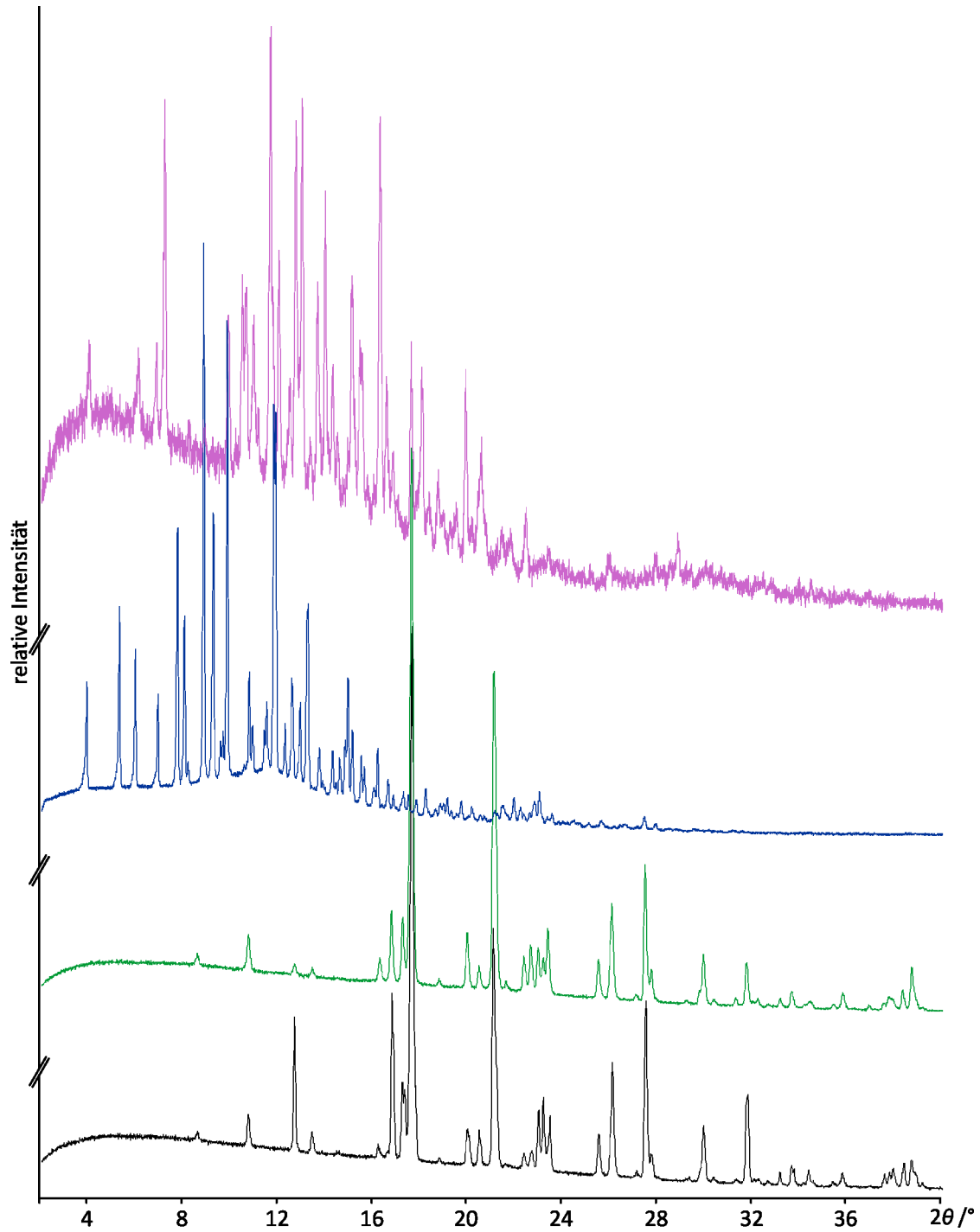


Abbildung 6.3: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von *S*-Flurbiprofen (schwarz), *R*-Flurbiprofen (grün), dem Kristallisationsprodukt aus *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin (blau) und dem Kristallisationsprodukt aus *S*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin (violett).

6.2.1 Einkristallstruktur von Flurbiprofen

Der vermessene Einkristall für die Strukturbestimmung entstand bei einer Verdampfungskristallisation bei Raumtemperatur/-druck von 30 mg *R*-Flurbiprofen gelöst in 3 ml Aceton in einem 10 ml-Rollrandglas mit einem gelochten Deckel (Lochgröße 2 mm).

Die Wasserstoffatompositionen wurden unter Verwendung des in Abschnitt 2.3 beschriebenen Modells verfeinert, ausgenommen davon ist das Wasserstoffatom H1 der OH-Gruppe, dieses wurde frei verfeinert. In dieser Struktur ist *R*-Flurbiprofen über das Fluoratom mit einer Besetzung von 0,930(4) fehlgeordnet. Die absolute Konfiguration wurde anhand des Strukturvorschlags gesetzt, da aufgrund der mäßigen Qualität der Beugungsdaten diese nicht ermittelt werden konnte. Daher sind auch die angegebenen Fehler keine glaubwürdige Angabe. Diese resultieren aus der reinen mathematischen Auswertung.

Die *R*-Flurbiprofen-Moleküle sind über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Säuregruppen zu Ketten entlang der *a*-Achse verbunden. Die aromatischen Reste ordnen sich schräg versetzt zueinander an und bilden somit unpolare Bereiche zwischen den Wasserstoffbrückenbindungen aus (Abbildung 6.4).

Kristallographische Daten der Struktur sind Tabelle 6.4 zu entnehmen. Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel, die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung und die Parameter der anisotropen Auslenkung der Nicht-Wasserstoffatome sind Tabelle B.25, Tabelle B.26, Tabelle B.27, Tabelle B.28 und Tabelle B.29 zu entnehmen.

Tabelle 6.4: Kristallographische Daten der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen.

Summenformel	$C_{15}H_{13}FO_2$
Molmasse / $g \cdot mol^{-1}$	244,25
Messtemperatur / K	173(2)
Wellenlänge / \AA	0,71073
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a / \AA	5,6640(5)
b / \AA	13,1883(8)
c / \AA	16,109(1)
V / \AA^3	1203,3(2)
$Z; Z'$	4; 1
berechnete Dichte / $mg \cdot m^{-3}$	1,348
μ / mm^{-1}	0,099
F(000)	512
Kristallgröße \times / mm^3	0,210 x 0,140 x 0,130
2θ -Bereich / $^\circ$	3,813–27,570
hkl -Bereich	$-7 \leq h \leq 7$ $-17 \leq k \leq 14$ $-20 \leq l \leq 20$
Anzahl der gemessenen Reflexe	14879
Anzahl der unabhängigen Reflexe	2772
Anzahl der Parameter	177
Fehlerwert R_1 / %	3,45
Restelektronendichte min/max / $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0,213 / -0,170

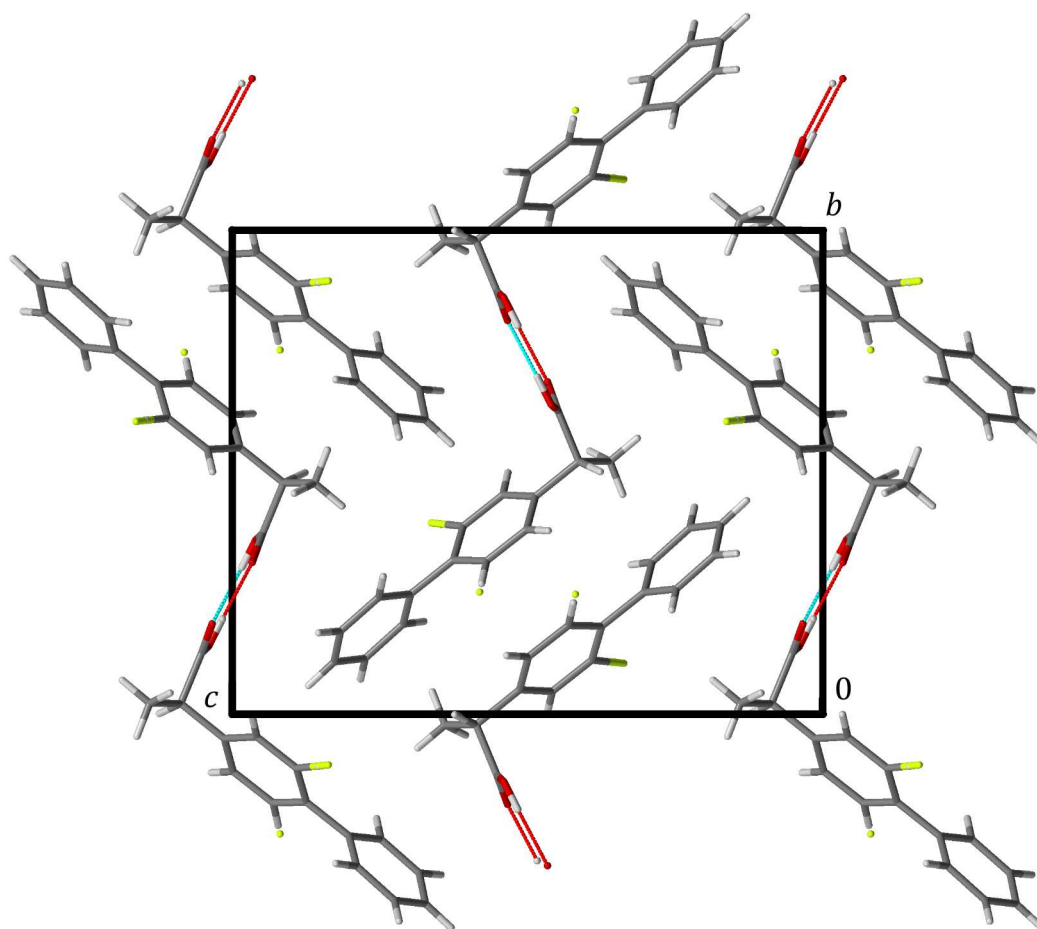


Abbildung 6.4: Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue und rote Linien); Blickrichtung entlang der *a*-Achse.

6.2.2 Einkristallstruktur des Salzes aus Flurbiprofen und Phenylpropylamin

In diesem Fall stammte der vermessene Einkristall aus einer Verdampfungskristallisation. Dazu wurden Lösungen aus 30 mg *R*-Flurbiprofen gelöst in 3 ml Aceton und 17 mg *R*-Phenylpropylamin gelöst in 1,7 ml Aceton separat hergestellt und in einem 10 ml-Rollrandglas vereint. Die Lagerung fand bei Raumtemperatur/-druck mit einem gelochten Deckel (Lochgröße 2 mm) im Digestorium statt. Die eingewogenen Mengen von Wirkstoff und Salzbildner wurden so gewählt, dass ein Salz mit einem Kation-Anion-Verhältnis von 1:1 entstehen sollte.

Alle Wasserstoffatompositionen wurden unter Verwendung des beschriebenen Modells verfeinert. Die Einkristallstruktur beweist die Salzbildung, genauer das Vorhandensein von *R*-Flurbiprofen-Anionen und *R*-Phenylpropylamin-Kationen. Auch in diesem Fall

zeigt *R*-Flurbiprofen eine Fehlordnung analog zur vorher beschriebenen Struktur mit einer Besetzung von 0,81(1). Ebenfalls konnte bei dieser Struktur die absolute Konfiguration nicht ermittelt werden und wurde daher nach dem Strukturvorschlag gesetzt. Daher sind auch in diesem Fall die Fehlerangaben rein mathematisch und nicht realistisch zu betrachten.

Die Kristallstruktur baut sich entlang der *a*-Achse aus Ketten bestehend aus *R*-Flurbiprofen-Anionen und *R*-Phenylpropylamin-Kationen auf, welche sich über intermolekulare Wasserstoffbrücken vernetzen. Die aromatischen Fragmente der Ionen formieren sich zu unpolaren Sektionen zwischen den polaren Wasserstoffbrücken (Abbildung 6.5).

Kristallographische Daten der Struktur sind Tabelle 6.5 zu entnehmen. Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel, die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung und die Parameter der anisotropen Auslenkung der Nicht-Wasserstoffatome sind Tabelle B.30, Tabelle B.31, Tabelle B.32, Tabelle B.33 und Tabelle B.34 zu entnehmen.

Tabelle 6.5: Kristallographische Daten der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin.

Summenformel	C ₂₄ H ₂₆ FNO ₂
Molmasse / g · mol ⁻¹	379,46
Messtemperatur / K	173(2)
Wellenlänge / Å	0,71073
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> / Å	6,617(2)
<i>b</i> / Å	10,645(2)
<i>c</i> / Å	29,665(6)
<i>V</i> / Å ³	2089,5(7)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	4; 1
berechnete Dichte / mg · m ⁻³	1,206
μ / mm ⁻¹	0,082
F(000)	808

Kristallgröße \times / mm^3	0,170 x 0,030 x 0,030
2θ -Bereich / $^\circ$	2,032–25,020
hkl -Bereich	$-7 \leq h \leq 7$ $-12 \leq k \leq 12$ $-31 \leq l \leq 35$
Anzahl der gemessenen Reflexe	7046
Anzahl der unabhängigen Reflexe	3606
Anzahl der Parameter	267
Fehlerwert R_1 / %	8,43
Restelektronendichte min/max / $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0,284 / -0,363

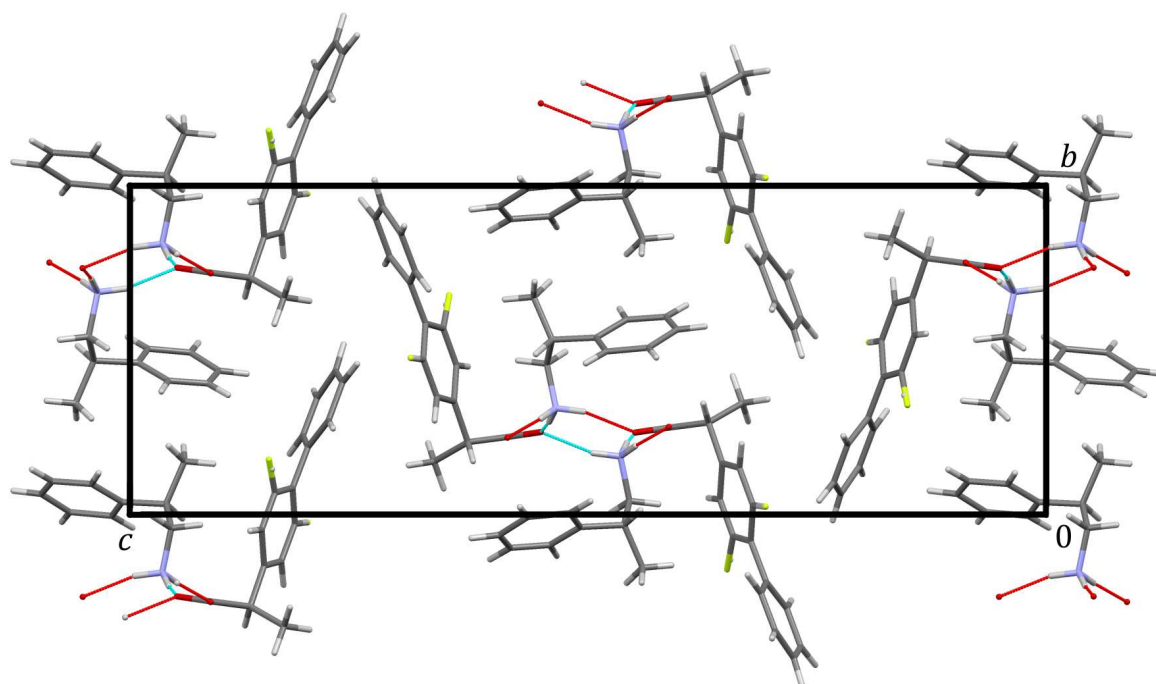


Abbildung 6.5: Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue und rote Linien); Blickrichtung entlang der *a*-Achse.

6.2.3 Einkristallstruktur des Salzes aus Aminoglutethimid und Camphersulfonsäure

Analog der Durchführung aus Abschnitt 6.2.2 konnte auch in diesem Fall der vermessene Einkristall aus einer Verdampfungskristallisation gewonnen werden. Dazu wurden Lösungen aus 30 mg *R*-Aminoglutethimid gelöst in 3 ml Aceton und 30 mg *R*-Campher-

sulfonsäure gelöst in 15 ml Aceton separat hergestellt und in einem 40 ml-Rollrandglas vereint. Die Lagerung fand bei Raumtemperatur/-druck mit einem gelochten Deckel (Lochgröße 2 mm) im Digestorium statt. Auch hier wurden die eingewogenen Mengen von Wirkstoff und Salzbildner so gewählt, dass ein Salz mit einem Kation-Anion-Verhältnis von 1:1 entstehen sollte.

Die Wasserstoffatompositionen, ausgenommen die an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligten Wasserstoffatome H1 und H1A, wurden unter Verwendung des anfangs beschriebenen Modells verfeinert. Die asymmetrische Einheit besteht aus *R*-Aminoglutethimid-Kationen, *R*-Camphersulfonsäure-Anionen und, da es sich an dieser Stelle um ein Hemihydrat handelt, einem halben Wassermolekül. Die Kristallstruktur ist geprägt von zwei Domänen, gebildet aus Strängen, verknüpft mittels Wasserstoffbrücken. Beide Stränge verlaufen entlang der *a*-Achse. Der eine wird aus den Wassermolekülen, den Sulfonsäure- und Ammoniumgruppen aufgebaut, der andere aus den Sauerstoffatomen der Ketogruppe und den Wasserstoffatomen der NH-Gruppe der Kationen (Abbildung 6.6).

Kristallographische Daten der Struktur sind Tabelle 6.6 zu entnehmen. Die Atomkoordinaten, die resultierenden Bindungslängen und -winkel, die Auflistung der Wasserstoffbrückenbindung und die Parameter der anisotropen Auslenkung der Nicht-Wasserstoffatome sind Tabelle B.35, Tabelle B.36, Tabelle B.37, Tabelle B.38 und Tabelle B.39 zu entnehmen.

Tabelle 6.6: Kristallographische Daten der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure.

Summenformel	C ₂₃ H ₃₃ N ₂ O _{6,5} S
Molmasse / g · mol ⁻¹	473,57
Messtemperatur / K	173(2)
Wellenlänge / Å	0,71073
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> / Å	6,9683(5)
<i>b</i> / Å	33,750(2)
<i>c</i> / Å	9,9965(7)

6.2.3 Einkristallstruktur des Salzes aus Aminoglutethimid und Camphersulfonsäure

$\beta / ^\circ$	91,561(6)
$V / \text{\AA}^3$	2350,1(3)
$Z; Z'$	4; 2
berechnete Dichte / $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$	1,338
μ / mm^{-1}	0,182
F(000)	1012
Kristallgröße \times / mm^3	0,320 x 0,270 x 0,130
2θ -Bereich / $^\circ$	2,038–25,379
hkl -Bereich	$-8 \leq h \leq 8$ $-40 \leq k \leq 40$ $-12 \leq l \leq 12$
Anzahl der gemessenen Reflexe	19390
Anzahl der unabhängigen Reflexe	8536
Anzahl der Parameter	596
Fehlerwert $R_1 / \%$	5,59
Restelektronendichte min/max / $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0,377 / -0,439

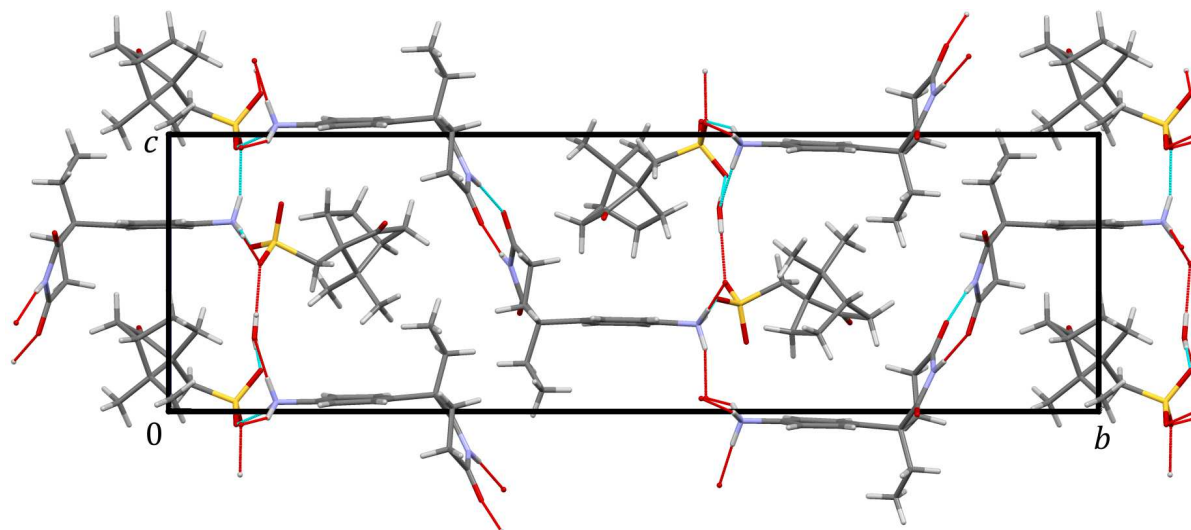


Abbildung 6.6: Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure mit Wasserstoffbrückenbindungen (blaue und rote Linien); Blick entlang der *a*-Achse.

6.3 Diskussion und Ausblick

Im Rahmen dieses Projekts konnten acht neue Entitäten durch gezielte Kombination von chiralem Wirkstoff und chiralem Salzbildner erzeugt werden. Somit konnte aufgezeigt werden, dass der Grundgedanke durch Kristallisation, wahrscheinlich durch Salzbildung, neue Entitäten mit einem Ankerpunkt zur späteren Konfigurationsbestimmung umsetzbar ist. Insbesondere zu erwähnen ist, dass die vermeintlichen Salze aus *S*-Flurbiprofen bzw. *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin unterschiedliche Röntgenpulverdiffraktogramme aufweisen. Die enantiomeren Wirkstoffe *S*- und *R*-Flurbiprofen sind anhand ihrer Röntgenpulverbeugungsdaten nicht unterscheidbar; die resultierenden Kristallisationsprodukte mit *R*-Phenylpropylamin jedoch schon. Hiermit wurde gezeigt, dass eine chemische Modifikation der chiralen Wirkstoffe durch Kristallisation in vorliegender Art möglich ist und die resultierenden Röntgenpulverbeugungsdaten der Kristallisationsprodukte der enantiomeren Wirkstoffe unterschiedlich sein können. Daher besteht grundsätzlich die Möglichkeit zur Verwirklichung der Konfigurationsbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten.

Ebenfalls konnten drei Kristallstrukturen von *R*-Flurbiprofen, dem Salz aus *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin und dem Salz aus *R*-Aminoglutethimid mit *R*-Camphersulfonsäure aus Einkristalldaten bestimmt werden. Diese Kristallstrukturen, ganz speziell die der Salze, können im weiteren Verlauf zum Vergleich und/oder zur Validierung mit den Kristallstrukturen aus Röntgenpulverbeugungsdaten dienen.

Weitere Kristallstrukturbestimmungen aus den vorhandenen Röntgenpulverbeugungsdaten oder auch an erneuten Messungen mit einer längeren Messdauer stehen noch aus. Daraufhin können dann Kristallstrukturverfeinerungen der Strukturmodelle mit den enantiomeren Wirkstoff auf Grundlage der Röntgenpulverbeugungsdaten der Kristallisationsprodukte durchgeführt werden. Ein darauf folgender Vergleich mit den zugehörigen Einkristallstrukturen sollte abschließend die Methode validieren. Neben dem kristallographischen Nutzen der neuen Entitäten sollte auch die chemische Charakterisierung beispielsweise durch Thermo- und Elementaranalysen durchgeführt werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Einzelkapitel dieser Arbeit zeigen, dass der Anwendungsbereich der Röntgenpulverdiffraktometrie allein auf der wissenschaftlichen Ebene äußerst breit aufgestellt ist. Auch beeindruckend ist das Spektrum der Substanzklassen, welches sich von diradikalischen Verbindungen über Pigmente und Pharmazeutika bis hin zu Salzen chiraler Wirkstoffe mit chiralen Salzbildnern erstreckt.

7.1 Kristallstruktur eines diradikalischen Azobenzol-Derivates

Bis zu dem Zeitpunkt der Veröffentlichung der Kristallstruktur von **1** war noch keine Kristallstruktur eines diradikalischen Moleküls aus Röntgenpulverbeugungsdaten bestimmt worden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Bestimmung der Kristallstruktur von **1** abgeschlossen und damit erstmals eine Kristallstruktur dieser Molekülklasse publiziert werden.

Eine weitere Erkenntnis aus der Kristallstruktur von **1** ist der intramolekulare Radikal-Radikal-Abstand von 23,658(6) Å. Dieser Abstand liegt im gewünschten Radikal-Radikal-Abstandsbereich für EPR-Messungen, somit konnte **1** als Testsubstanz für Abstandsbestimmungen mittels EPR validiert werden.

Die vorliegende Kristallstruktur wurde in der Raumgruppe $P2_1/c$ ($Z = 2$, $Z' = 0,5$) mit $a = 19,3355(5)$ Å, $b = 5,9277(2)$ Å, $c = 14,5264(4)$ Å, $\beta = 109,22(1)^\circ$ und einem Volumen $V = 1572,12(8)$ Å³ ermittelt. Der Molekülmittelpunkt von **1** liegt auf einem kristallographischen Inversionszentrum und das aromatische Fragment von Estergruppe zu Estergruppe bildet annähernd eine Ebene.

7.2 Pigment Yellow 138

Die Strukturbestimmung von P.Y. 138 ist ein aussagekräftiges Beispiel für den Einsatz der Röntgenpulverdiffraktometrie in Kombination mit analytischen Verfahren zur Festkörperstrukturbestimmung zur Klärung des tautomeren Zustands einer Verbindung. Zum einen konnte die zielgerichtete Nutzung der Synergie aus Festkörper-NMR-Messungen, DFT-D-Rechnungen und Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten und zum anderen die Nachweisgrenze zur Ermittlung von tautomeren Zuständen gezeigt werden.

Die Kristallstruktur von P.Y. 138 konnte unter Verwendung von Realraummethoden zur Strukturlösung und anschließender Rietveld-Verfeinerung aus Röntgenpulverbeugungsdaten bestimmt werden. Diese Kristallstrukturbestimmung zeigt die Grenzen der Bestimmung des tautomeren Zustands einer Verbindung.

P.Y. 138 liegt in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ ($Z = 4$, $Z' = 1$) mit $a = 19,3750(5)$ Å, $b = 7,8516(1)$ Å, $c = 16,9704(4)$ Å, $\beta = 105,649(2)^\circ$ und $V = 2485,9(1)$ Å³ als NH-Tautomer vor. Es bilden sich Molekülschichten parallel zur (100)-Ebene aus. Innerhalb der Schichten wirken VAN-DER-WAALS-Kräfte; zwischen den Schichten dominieren Typ I Cl \cdots Cl-Wechselwirkungen.

Ebenfalls wurden vermeintlich neuen Kristallphasen, entstanden aus den Kristallisationsexperimenten in 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol und DMEU, gefunden. Diese sollten noch eingehend auf ihre chemische Zusammensetzung und Reproduzierbarkeit untersucht werden. Des Weiteren sollte versucht werden die Kristallinität zu verbessern, damit anschließend eventuell eine Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten durchgeführt werden kann.

7.3 Flupirtinmaleat

Für das Flupirtinmaleat-Projekt wurden Aufnahme und Auswertung von Röntgenpulverdiffraktogrammen als standardisierte analytische Methoden zur Bestimmung von neuen kristallinen Phasen bei einer sehr großen Probenanzahl von über 500 Einzelversuchen, welche bei Polymorphiesuchen aufkommt, genutzt.

Von der pharmazeutisch aktiven Substanz Flupirtinmaleat ist es gelungen, die neuen Festkörperphasen C, F, G und H zu entdecken. Unter den gefundenen Formen sind die Phasen C, F und G bestätigte Reinphasen, wobei eine Phasenmischung aus den Phasen G und H gefunden wurde. Über die vier neuen Phasen des Flupirtinmaleats wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Patentanmeldung erstellt und eingereicht, welche in Kapitel B.4 einzusehen ist und voraussichtlich am 20.04.2017 veröffentlicht wird. Ebenfalls konnte aus Flupirtinmaleat Form A Flupirtinbromid erzeugt werden, welches durch den Austausch des Anions per Vermahlung entsteht.

Neben den per Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisierten Formen konnten auch Einkristalle von Flupirtinmaleat der Form A und der freien Base Flupirtin (Flupirtin Phase B) erhalten werden. Daraus wurden die Einkristallstrukturen von Flupirtinmaleat Form A und Flupirtin Phase B bestimmt. Dabei ist zu erwähnen, dass Flupirtin Phase B in die äußerst seltene Kategorie der Kristallstrukturen mit $Z' = 6$ und $Z = 12$ fällt. Lediglich 0,02 % der in der CSD hinterlegten Kristallstrukturen erfüllen ebenfalls diese Bedingungen.

Folgen sollten noch Messungen pharmazeutisch ausschlaggebender Eigenschaften der neuen Festkörperphasen. Dazu können beispielsweise die Löslichkeitsgeschwindigkeit in physiologisch relevanten Medien gehören. Ebenfalls ungeklärt ist ein endothermes Signal ohne Massenverlust in den DTA/TG-Kurven der Phase F, welches auf eine Phasenumwandlung hindeuten kann. Eine Reihe von temperaturabhängigen Röntgenpulverdiffraktogrammen kann Aufschluss über diese Beobachtung bringen. Weiter stehen noch Kristallstrukturbestimmungen aus den vorhandenen Röntgenpulverbeugungsdaten aus. Dazu sollten Langzeitmessungen der neuen Polymorphe erstellt werden. Sollten trotz der verbesserten Datengrundlage weiterhin keine Strukturbestimmungen möglich sein, so sollten weitere Versuche sowohl zur Reproduktion der

Phasen als auch zur Verbesserung der Kristallqualität stattfinden. Dies kann unter anderem verwirklicht werden durch eine Verlängerung der Verdampfungszeit bei den Verdampfungskristallisationen oder durch das Auffinden anderer Kristallisationsmethoden. Ebenfalls sollte untersucht werden, ob bei den Vermahlungen zur Umwandlung von Flupirtinmaleat zum Bromid der Strukturtyp, das Anion oder die Kombination der beiden Optionen der entscheidende Faktor bei der Umsalzung ist.

7.4 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe

Das letzte Projektkapitel zeigt die Anfänge der Entwicklung einer Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Substanzen aus Röntgenpulverbeugungsdaten mittels Kristallisation mit Gegenionen bekannter Konfiguration. Zur Entwicklung wurden jedoch nur Substanzen mit bekannter Konfiguration eingesetzt. Da diese Methode auf neu entwickelte pharmazeutische Wirkstoffe angewendet werden soll, wurden ebenfalls pharmazeutische Wirkstoffe verwendet. Die zugehörigen Salzbildner, welche als Ankerpunkt für die spätere Konfigurationsbestimmung dienen sollen, besitzen am stereogenen Zentrum möglichst zwei oder besser drei Substituenten mit einer höheren Streukraft als eine Methylgruppe.

Acht neue Entitäten von verschiedenen Wirkstoff-Salzbildner-Paaren konnten erzeugt und mittels Röntgenpulverbeugungsdaten bestätigt werden. Dies zeigt, dass durch Kristallisation, wahrscheinlich durch Salzbildung, neue Entitäten mit einem Ankerpunkten zur späteren Konfigurationsbestimmung erzeugbar sind.

Ebenfalls konnten aus Einkristallbeugungsdaten die Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen und Kristallstrukturen der Salze aus *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin und *R*-Aminoglutethimid mit *R*-Camphersulfonsäure bestimmt werden. Diese Kristallstrukturen, ganz speziell die der Salze, können im weiteren Verlauf zum Vergleich und/oder zur Validierung mit den Kristallstrukturen aus Röntgenpulverbeugungsdaten dienen.

Hervorzuheben sind die Kristallisationsprodukte aus *S*-Flurbiprofen bzw. *R*-Flurbiprofen mit *R*-Phenylpropylamin, da diese voneinander unterscheidbare Röntgenpulverdiffraktogramme aufweisen, die enantiomeren Ausgangsstoffe *S*- und *R*-Flurbiprofen jedoch nicht. Dies legt nahe, dass es grundsätzlich möglich sein sollte eine Konfigurationsbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten durchzuführen. Dieses Wirkstoff-Salzbildner-Paar sollte hervorgehoben werden, da nur in diesem Fall enantiomere Wirkstoffe eingesetzt wurden.

Die Kristallisationsprodukte, welche per röntgenographischem Nachweis unterschiedlich zu ihren Ausgangsstoffen sind, sollten überdies chemisch charakterisiert werden, beispielsweise durch Thermo- und Elementaranalysen.

Trotz der stellenweise sehr hohen Qualität der Röntgenpulverbeugungsdaten, war es noch nicht möglich, Kristallstrukturen aus diesen zu bestimmen. Eine mögliche Ursache ist die hohe Anzahl an freien Parametern bei der Strukturlösung im Realraum. Weitere Kristallstrukturbestimmungen aus den vorhandenen Röntgenpulverbeugungsdaten oder auch an erneuten Messungen, mit einer längeren Messdauer, stehen noch aus. Diese stellen die Grundlage für die eigentliche Konfigurationsbestimmung mittels Kristallstrukturverfeinerungen von Strukturmodelle mit den enantiomeren Wirkstoff dar.

A Literaturverzeichnis

- [1] A. W. Hull; A New Method of X-Ray Crystal Analysis; *Phys. Rev.*; **1917**; 10; 661–696.
- [2] A. A. Levin, D. C. Meyer, M. Reibold, W. Kochmann, N. Pätzke, P. Paufler; Microstructure of a genuine Damascus sabre; *Cryst. Res. Technol.*; **2005**; 40; 905–916.
- [3] P. E. Stutzman; Guide for X-Ray Powder Diffraction Analysis of Portland Cement and Clinker; *NIST*; **1996**; March; NISTIR 5755.
- [4] C.-D. Ruan, C. R. Ward; Quantitative X-ray powder diffraction analysis of clay minerals in Australian coals using Rietveld methods; *Appl. Clay Sci.*; **2002**; 21; 227–240.
- [5] C. R. Hubbard, E. H. Evans; The Reference Intensity Ratio, I/I_c , for Computer Simulated Powder Patterns; *J. Appl. Cryst.*; **1976**; 9; 169–174.
- [6] R. E. Dinnebier, S. J. L. Billinge; Powder Diffraction Theory and Practice; The Royal Society of Chemistry; Cambridge; First Edition; 2008.
- [7] C. R. Hubbard, R. L. Snyder; Reference intensity ratio measurement and use in quantitative XRD; *Powder Diffr.*; **1988**; 3; 74–77.
- [8] M. Paris, G. Larramona, P. Bais, S. Bourdais, A. Lafond, C. Choné, C. Guillot-Deudon, B. Delatouche, C. Moisan, G. Dennler; ^{119}Sn MAS NMR to Assess the Cationic Disorder and the Anionic Distribution in Sulfoselenide $\text{Cu}_2\text{ZnSn}(\text{S}_x\text{Se}_{1-x})_4$ Compounds Prepared from Colloidal and Ceramic Routes; *J. Phys. Chem. C*; **2015**; 119; 26849–26857.
- [9] D. S. Wragg, M. G. O'Brien, M. Di Michiel, F. Lønstad-Bleken; Rietveld analysis of computed tomography and its application to methanol to olefin reactor beds; *J. Appl. Cryst.*; **2015**; 48; 1719–1728.
- [10] R. J. Hill, C. J. Howard; Quantitative Phase Analysis from Neutron Powder Diffraction Data Using the Rietveld Method; *J. Appl. Cryst.*; **1987**; 20; 467–474.
- [11] B. L. Bish, S. A. Howard; Quantitative Phase Analysis Using the Rietveld Method; *J. Appl. Cryst.*; **1988**; 21; 86–91.
- [12] H. M. Rietveld; Line profiles of neutron powder-diffraction peaks for structure refinement; *Acta Cryst.*; **1967**; 22; 151–152.
- [13] H. M. Rietveld; A profile refinement method for nuclear and magnetic structures; *J. Appl. Cryst.*; **1969**; 2; 65–71.
- [14] S. Ghosh, S. Basu, S. Chakraborty, A. K. Mukherjee; Structural and microstructural characterization of human kidney stones from eastern India using IR spectroscopy, scanning electron microscopy, thermal study and X-ray Rietveld analysis; *J. Appl. Cryst.*; **2009**; 42; 629–635.
- [15] N.V. Y. Scarlett, I. C. Madsen; Quantification of phases with partial or no known crystal

- structures; *Powder Diffr.*; **2006**; 21; 278–284.
- [16] A. Zvirgzdins, A. Mishnev, A. Actinsa; Structure determination of three polymorphs of xylazine from laboratory powder diffraction data; *Acta Cryst.*; **2014**; B70; 342–346.
- [17] M. Bortolotti, I. Lonardelli, G. Pepponia; Determination of the crystal structure of nifedipine form C by synchrotron powder diffraction; *Acta Cryst.*; **2011**; B67; 357–364.
- [18] J. van de Streek; Reinterpretation of the monohydrate of clarithromycin from X-ray powder diffraction data as a trihydrate; *Acta Cryst.*; **2012**; C68; o369–o372.
- [19] J. E. Readman, A. Lennie, J. A. Hriljac; In-situ high-pressure powder X-ray diffraction study of α -zirconium phosphate; *Acta Cryst.*; **2014**; B70; 510–516.
- [20] N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, B. A. Kolesov, A. V. Kurnosov, R. Quesada Cabrera; Pressure-induced phase transitions in L-alanine, revisited; *Acta Cryst.*; **2010**; B66; 458–471.
- [21] L. Akselrud, R. Cardoso Gil, M. Wagner-Reetz, Y. Grin; Disorder in the composite crystal structure of the manganese ‘disilicide’ MnSi_{1.73} from powder X-ray diffraction data; *Acta Cryst.*; **2015**; B71; 707–712.
- [22] N. Rademacher, L. L. Daemen, E. L. Chronisterc, T. Proffen; Pair distribution function analysis of molecular compounds: significance and modeling approach discussed using the example of p-terphenyl; *J. Appl. Cryst.*; **2012**; 45; 482–488.
- [23] S. J. L. Billinge, M. G. Kanatzidis; Beyond crystallography: the study of disorder, nanocrystallinity and crystallographically challenged materials with pair distribution functions; *Chem. Comm.*; **2004**; 7; 707–712.
- [24] T. Proffen, H. Kim; Advances in total scattering analysis; *J. Mater. Chem.*; **2009**; 19; 5078–5088.
- [25] A. Boultif, D. Louër; Indexing of Powder Diffraction Patterns for Low-Symmetry Lattices by the Successive Dichotomy Method; *J. Appl. Cryst.*; **1991**; 24; 987–993.
- [26] W. I. F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W. D. S. Motherwell, J. C. Cole; DASH: a program for crystal structure determination from powder diffraction data; *J. Appl. Cryst.*; **2006**; 39; 910–915.
- [27] P. M. de Wolff; A Simplified Criterion for the Reliability of a Powder Pattern Indexing; *J. Appl. Cryst.*; **1968**; 1; 108–113.
- [28] G. S. Smith, R. L. Snyder; FN: A Criterion for Rating Powder Diffraction Patterns and Evaluating the Reliability of Powder-Pattern Indexing; *J. Appl. Cryst.*; **1979**; 12; 60–65.
- [29] W. I. F. David, D. S. Sivia; Background estimation using a robust Bayesian analysis; *J. Appl. Cryst.*; **2001**; 34; 318–324.
- [30] G. S. Pawley; Unit-Cell Refinement From powder Diffraction Scans; *J. Appl. Cryst.*; **1981**; 14; 357–361.
- [31] A. J. Markvardsen, W. I. F. David, J. C. Johnson, K. Shankland; A probabilistic approach to space-group determination from powder diffraction data; *Acta Cryst.*; **2001**; A57; 47–54.

- [32] D. W. M. Hofmann; Fast estimation of crystal densities; *Acta Cryst.*; **2001**; A57; 47–54.
- [33] Coelho Software; Brisbane, Australia; www.topas-academic.net.
- [34] F. H. Allen; The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising; *Acta Cryst.*; **2002**; B58; 380–388.
- [35] Elementar Analysensysteme GmbH; Hanau, Deutschland; www.elementar.de.
- [36] SETARAM Techn. Büro Deutschland; Frankfurt am Main, Deutschland; www.setaram.com.
- [37] Bruker Corporation; Billerica, U. S. A.; www.bruker.com.
- [38] FRITSCH GmbH - Mahlen und Messen; Idar-Oberstein, Deutschland; www.fritsch.de.
- [39] STOE & Cie GmbH; Darmstadt, Deutschland; www.stoe.com.
- [40] G. M. Sheldrick; A short history of SHELX; *Acta Cryst.*; **2008**; A64; 112–122.
- [41] Siemens AG; München, Deutschland; www.siemens.de.
- [42] G. M. Sheldrick; Göttingen, Deutschland; <http://shelx.uni-ac.gwdg.de/SHELX/index.php>.
- [43] S. L. Bekö, S. D. Thoms, M. U. Schmidt; 4,4'-{Diazenediylbis[(1,4-phenylene)bis(carbonyloxy)]}bis(2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxidanyl): the first crystal structure determination from powder data of a nitroxide radical; *Acta Cryst.*; **2013**; C69; 1513–1515.
- [44] A. J. Banister, N. Bricklebank, I. Lavender, J. M. Rawson, C. I. Gregory, B. K. Tanner, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, F. Palacio; Spontaneous Magnetization in a Sulfur-Nitrogen Radical at 36 K; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1996**; 35; 2533–2535.
- [45] A. W. Cordes, R. C. Haddon, R. T. Oakley; Molecular Conductors from Neutral Heterocyclic π -Radicals; *Adv. Mater.*; **1994**; 6; 798–802.
- [46] T. M. Barclay, A. W. Cordes, N. A. George, R. C. Haddon, M. E. Itkis, R. T. Oakley; A bimodal dithiadiazolyl diradical: crystal structure and magnetic properties of the 2,2'-dimethylbiphenylene bridged derivative; *Chem. Comm.*; **1999**; 22; 2269–2270.
- [47] G. Jeschke; DEER Distance Measurements on Proteins; *Annu. Rev. Phys. Chem.*; **2012**; 63; 419–446.
- [48] B. E. Bode, D. Margraf, J. Plackmeyer, G. Dürner, T. F. Prisner, O. Schiemann; Counting the Monomers in Nanometer-Sized Oligomers by Pulsed Electron-Electron Double Resonance; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**; 129; 6736–6745.
- [49] G. S. Hartley; The Cis-form of Azobenzene; *Nature*; **1937**; 140; 281.
- [50] E. Wei-Guang Diau; A New Trans-to-Cis Photoisomerization Mechanism of Azobenzene on the S1(n, π^*) Surface; *J. Phys. Chem. A*; **2004**; 108; 950–956.
- [51] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh; Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie; Georg Thieme Verlag KG; Stuttgart; 8. Auflage; 2011.
- [52] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States; S. Swaminathan, M. Karplus; CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamic Calculations; *J. Comp. Chem.*; **1983**; 4; 187–217.
- [53] S. D. Gumbert, M. Körbitzer, E. Alig, M. U. Schmidt, M. R. Chierotti, R. Gobetto, X. Li, J. van de Streek; Crystal structure and tautomerism of Pigment Yellow 138 determined by X-ray

- powder diffraction and solid-state NMR; *Dyes and Pigments*; **2016**; 131; 364–372.
- [54] BASF SE; Ludwigshafen, Deutschland; www.dispersions-pigments.basf.com.
- [55] B. Faulkner, R. J. Schwartz; High Performance Pigments; WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA; Weinheim; Second Edition; 2009.
- [56] J. Dehnert; BASF AG; Gelbe Farbstoffe der Phthalimidochinophthalonreihe, deren Herstellung und deren Verwendung; 1968; DE1770960.
- [57] B. Ort, G. Kuth; BASF AG; Verfahren zur Herstellung von Chinophthalonen; 1990; DE4020423.
- [58] F. Graser; BASF AG; Verfahren zur Überführung von schwerlöslichen Chinolinderivaten in eine Pigmentform; 1977; DE2746164.
- [59] W. Herbst, K. Hunger; Industrial Organic Pigments; WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA; Weinheim; Third Edition; 2004.
- [60] H. Zollinger; Color Chemistry; WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA; Weinheim; Third Edition; 2003.
- [61] I. Fujii, T. Kodama, N. Yanagihara, N. Hirayama; Crystal Structure of Pigment Yellow 138 Derivative; *Anal. Sci.*; **2004**; 20; x35–x36.
- [62] M. U. Schmidt, J. Brüning, J. Glinnemann, M. W. Hützler, P. Mörschel, S. N. Ivashevskaya, J. van de Streek, D. Braga, L. Maini, M. R. Chierotti, R. Gobetto; The Thermodynamically Stable Form of Solid Barbituric Acid: The Enol Tautomer; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**; 50; 7924–7926.
- [63] S. L. Bekö, S. D. Thoms, J. Brüning, E. Alig, J. van de Streek, A. Lakatos, C. Glaubitz, M. U. Schmidt; X-ray powder diffraction, solid-state NMR and dispersion-corrected DFT calculations to investigate the crystal structure of 2-ammonio-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate; *Z. Kristallogr.*; **2010**; 225; 382–387.
- [64] W. Massa; Kristallstrukturbestimmung; Vieweg+Teubner Verlag; Wiesbaden; 7. Auflage; 2011.
- [65] Thermo Fisher Scientific Incorporation; Waltham, U. S. A.; www.thermofisher.com.
- [66] Shimadzu Europa GmbH; Duisburg, Deutschland; www.shimadzu.de.
- [67] S. L. Mayo, B. D. Olafson, W. A. Goddard III; DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulations; *J. Phys. Chem.*; **1990**; 94; 8897–8909.
- [68] A. D. Becke; Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior; *Phys. Rev. A*; **1988**; 38; 3098–3100.
- [69] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr; Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density; *Phys. Rev. B*; **1988**; 37; 785–789.
- [70] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg; A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu; *J. Chem. Phys.*; **2010**; 132; 154104.
- [71] N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust; Angular Preferences of Intermolecular

- Forces around Halogen Centers: Preferred Directions of Approach of Electrophiles and Nucleophiles around the Carbon-Halogen Bond; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**; 108; 4308–4314.
- [72] G. R. Desiraju, R. Parthasarathy; The Nature of Halogen-Halogen Interactions: Are Short Halogen Contacts Due to Specific Attractive Forces or Due to Close Packing of Nonspherical Atoms?; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**; 111; 8725–8726.
- [73] S. M. L. Abrams, L. R. I. Baker, P. Crome, A. S. T. White, A. Johnston, S. I. Anker, S. J. Warrington, P. Turner, G. Niebch; Pharmacokinetics of flupirtine in elderly volunteers and in patients with moderate renal impairment; *Postgrad. Med. J.*; **1988**; 64; 361–363.
- [74] W. von Bebenburg; Degussa AG; 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(p-fluor-benzylamino)-piridin-maleat; 1981; DE3133519.
- [75] W. von Bebenburg, S. Pauluhn; Degussa AG; 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(p-fluorobenzylamino)-piridine-maleate; 1981; US4481205.
- [76] A. Olbrich, P. Emig, B. Kutscher, K.-F. Landgraf, S. Pauluhn, H. Stange; ASTA MEDICA AG; Verfahren zur Herstellung von reinem Flupirtin-Maleat und dessen Modifikation A; 1997; DE19716984.
- [77] A. Olbrich, P. Emig, B. Kutscher, K.-F. Landgraf, S. Pauluhn, H. Stange; AWD.pharma GmbH & Co.KG; Verfahren zur Herstellung von reinem Flupirtin-Maleat und dessen Modifikation A; 1998; EP977736.
- [78] A. Danilovski, M. Devcic, M. Marinkovic, E. Mestrovic, T. Mundofer, I. Tunjic; PLIVA; Pharmaceutically acceptable salt and polymorphic forms of flupirtine maleate; 2007; WO2008007117.
- [79] Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler; PLIVA; Polymorphe Formen von Flupirtinmaleat; 2007; DE202007011042.
- [80] K.-F. Landgraf, A. Olbrich, S. Pauluhn, P. Emig, B. Kutscher, H. Stange; Polymorphism and desolvation of flupirtine maleate; *Europ. J. Pharm. Biopharm.*; **1998**; 46; 329–337.
- [81] I. Kalofonos, G. Stahly, W. Martin-Doyle, D. Kalofonos, J. S. Stults, J. A. Hanko, R. A. Shipplett; BIONEVA PHARMACEUTICALS INC.; Flupirtine hydrochloride maleic acid cocrystal; 2009; WO2010017343.
- [82] Thermo Fisher Scientific GmbH; Dreieich, Deutschland; www.thermoscientific.com.
- [83] FIZ Karlsruhe – Leibniz-Institut für Informationsinfrastruktur GmbH; Eggenstein-Leopoldshafen, Deutschland; www.fiz-karlsruhe.de.
- [84] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel; Determination of the absolute configuration of optically active compounds by mean of X-rays; *Nature*; **1951**; 168; 271–272.
- [85] R. Allmann; Röntgenpulverdiffraktometrie; Springer Science+Business Media GmbH; Heidelberg; 2. Auflage; 2003.

B Zusätzliche Daten

B.1 Diradikalisches Azobenzol-Derivat

Tabelle B.1: Gemessene und berechnete Massenanteile von **1**.

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Stickstoff
Gemessen	66,2 %	7,4 %	9,5 %
Berechnet	66,4 %	7,3 %	9,7 %

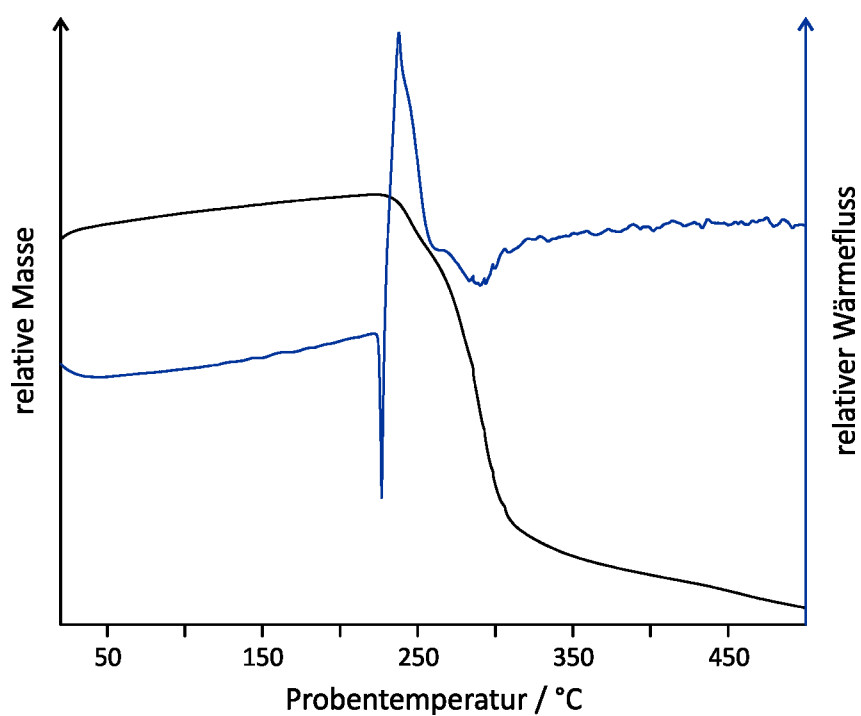
Abbildung B.1: DTA/TG-Kurven von **1**. Aufgenommen mit einer Heizrate von 3 °C / min. Ein exothermes Signal liegt bei 238 °C (*onset*).

Tabelle B.2: Atomkoordinaten der Kristallstruktur von **1**.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
N1	0,0050(2)	0,0500(6)	-0,0341(2)	C10	-0,2951(2)	-0,6202(6)	-0,6673(2)
N2	-0,3561(2)	-0,7331(7)	-0,6456(2)	C11	-0,2521(2)	-0,7833(5)	-0,7061(2)
O1	-0,1901(3)	-0,0374(8)	-0,4832(3)	H8	-0,22538	-0,88483	-0,65532
O2	-0,2265(2)	-0,3401(7)	-0,4226(3)	H9	-0,28686	-0,86555	-0,75776
O3	-0,3938(2)	-0,8778(8)	-0,7109(3)	H10	-0,21824	-0,70368	-0,72997
C1	-0,0437(1)	-0,0071(5)	-0,1288(2)	C12	-0,3237(2)	-0,4347(5)	-0,7437(2)
C2	-0,0451(1)	0,1392(4)	-0,2037(2)	H11	-0,34730	-0,31583	-0,72027
H1	-0,01623	0,27453	-0,19060	H12	-0,28204	-0,37746	-0,75818
C3	-0,0882(1)	0,0846(4)	-0,2969(2)	H13	-0,35837	-0,49861	-0,80118
H2	-0,08844	0,18696	-0,34826	C13	-0,3947(2)	-0,6343(5)	-0,5841(2)
C4	-0,1297(1)	-0,1144(5)	-0,3158(2)	C14	-0,3393(2)	-0,5283(5)	-0,4945(2)
C5	-0,1275(1)	-0,2574(5)	-0,2397(2)	H14	-0,31642	-0,64853	-0,45082
H3	-0,15538	-0,39466	-0,25133	H15	-0,36672	-0,42988	-0,46700
C6	-0,0845(1)	-0,2057(4)	-0,1460(2)	C15	-0,4320(2)	-0,8275(5)	-0,5501(2)
H4	-0,08368	-0,30835	-0,09450	H16	-0,44832	-0,77513	-0,49812
C7	-0,1826(3)	-0,1614(7)	-0,4152(3)	H17	-0,47411	-0,87580	-0,60293
C8	-0,2802(2)	-0,3874(5)	-0,5158(2)	H18	-0,39774	-0,94899	-0,52777
H5	-0,29762	-0,24241	-0,54313	C16	-0,4558(2)	-0,4722(5)	-0,6396(2)
C9	-0,2419(2)	-0,5243(5)	-0,5733(2)	H19	-0,47228	-0,39490	-0,59254
H6	-0,20477	-0,43766	-0,58765	H20	-0,43934	-0,36480	-0,67726
H7	-0,21789	-0,64859	-0,53296	H21	-0,49556	-0,56058	-0,68083

Tabelle B.3: Bindungslängen d der Kristallstruktur von **1**.

		$d / \text{Å}$			$d / \text{Å}$
N1	C1	1,429(3)	C4	C5	1,382(4)
N1	N1B	1,223(5)	C4	C7	1,495(4)
N2	O3	1,308(5)	C5	C6	1,376(3)
N2	C10	1,478(5)	C8	C9	1,521(5)
N2	C13	1,462(5)	C8	C14	1,526(5)
O1	C7	1,201(6)	C9	C10	1,523(4)
O2	C7	1,339(6)	C10	C11	1,500(5)
O2	C8	1,437(4)	C10	C12	1,531(4)
C1	C2	1,384(4)	C13	C14	1,523(3)
C1	C6	1,393(4)	C13	C15	1,521(5)
C2	C3	1,375(4)	C13	C16	1,530(4)
C3	C4	1,403(4)			

Tabelle B.4: Bindungswinkel α der Kristallstruktur von **1**.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
O3	N2	C10	115,9(3)	O2	C8	C9	106,9(3)
O3	N2	C13	115,5(3)	O2	C8	C14	105,8(3)
C10	N2	C13	123,6(3)	C9	C8	C14	110,6(2)
C7	O2	C8	118,1(4)	C8	C9	C10	112,6(3)
N1	C1	C2	116,4(3)	N2	C10	C9	109,2(3)
N1	C1	C6	121,8(3)	N2	C10	C11	111,6(3)
C2	C1	C6	121,7(2)	N2	C10	C12	110,8(3)
C1	C2	C3	118,4(2)	C9	C10	C11	106,4(3)
C2	C3	C4	120,8(2)	C9	C10	C12	111,0(3)
C3	C4	C5	119,6(3)	C11	C10	C12	107,7(3)
C3	C4	C7	120,7(3)	N2	C13	C14	109,3(3)
C5	C4	C7	119,3(3)	N2	C13	C15	106,8(3)
C4	C5	C6	120,3(2)	N2	C13	C16	113,0(3)
C1	C6	C5	119,2(2)	C14	C13	C15	108,0(2)
O1	C7	O2	121,1(4)	C14	C13	C16	113,3(2)
O1	C7	C4	122,6(4)	C15	C13	C16	106,1(2)
O2	C7	C4	116,0(4)	C8	C14	C13	114,6(2)

B.2 Pigment Yellow 138

Abbildung B.2 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum von P.Y. 138 in D_2SO_4 mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.3): δ / ppm: 9.67 (d; $^3J = 9,2$ Hz; 1 H; H3/H4); 9.20 (d; $^3J = 9,0$ Hz; 1 H; H3/H4); 9.04 (d; $^3J = 8,4$ Hz; 1 H; H5/H7); 8.84 (d; $^3J = 7,6$ Hz; 1 H; H5/H7); 8.74 (t; $^3J = 7,9$ Hz; 1 H; H6).

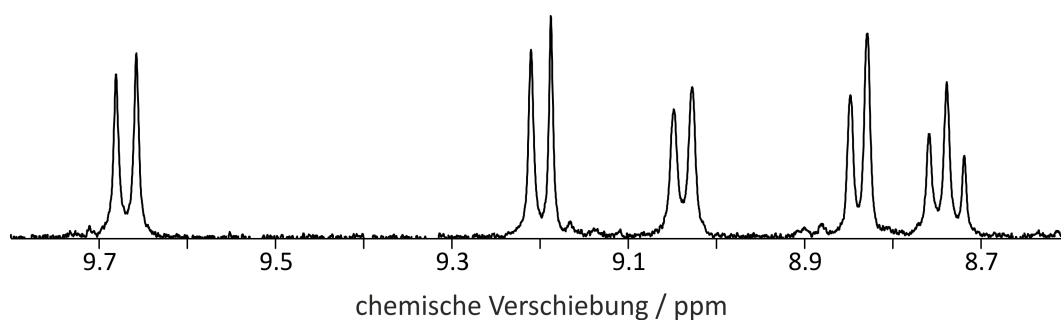


Abbildung B.2: ^1H -NMR-Spektrum von P.Y. 138 in D_2SO_4 .

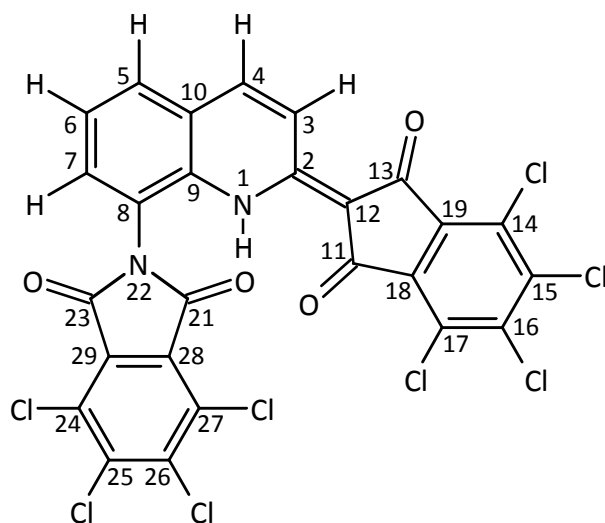


Abbildung B.3: Vereinfachte LEWIS-Formel von P.Y. 138 mit Atombeschriftung.

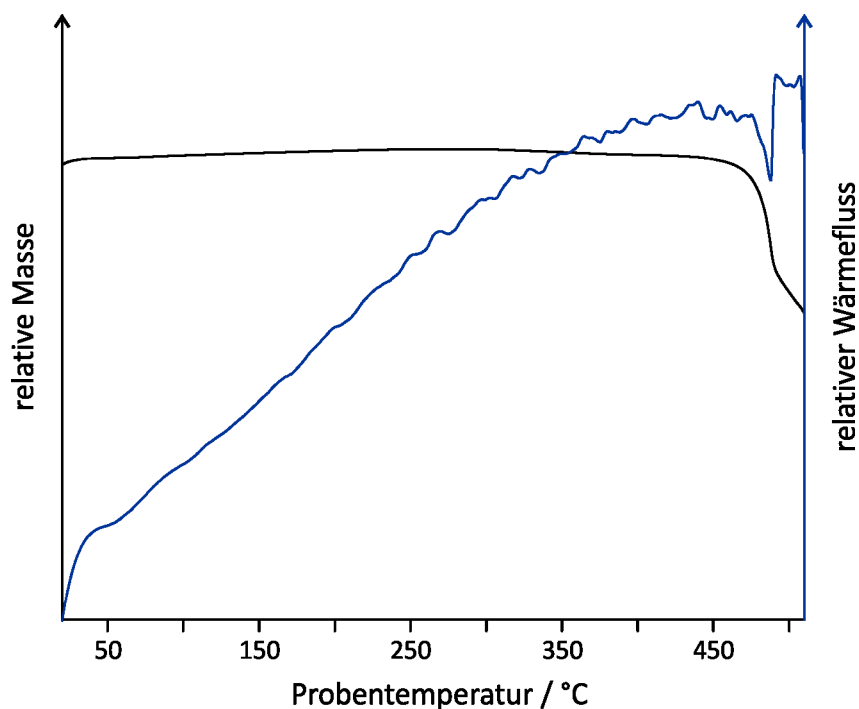


Abbildung B.4: DTA/TG-Kurven von P.Y. 138. Ein endothermes Signal unter Massenverlust liegt bei 479 °C (*onset*).

Tabelle B.5: Auflistung der verwendeten Lösungsmittel zur Bestimmung der Löslichkeiten von P.Y. 138 bei Raumtemperatur.

1,2-Dichlorbenzol	Dimethylpropylenurea (DMPU)
1,2,4-Trichlorbenzol	Dimethylsulfoxid (DMSO)
1,4-Dioxan	Eisessig
2-Butanon	Essigsäureethylester
2-Picolin	Mesitylen
2-Propanol	Methanol
4-Picolin	Morpholin
Aceton	<i>n</i> -Hexan
Acetonitril	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon (NMP)
Benzol	<i>N</i> -Methylformamid (NMF)
Chinolin	Nitrobenzol
Chlorbenzol	<i>p</i> -Xylol
Chloroform	Pyridin
Diethylphthalat (DEP)	Salzsäure, konzentriert
Diisopropylether	Schwefelsäure, konzentriert

B ZUSÄTZLICHE DATEN

Dimethylacetamid (DMAc)	THF
Dimethylformamid (DMF)	Wasser
Dimethylmethylenurea (DMEU)	

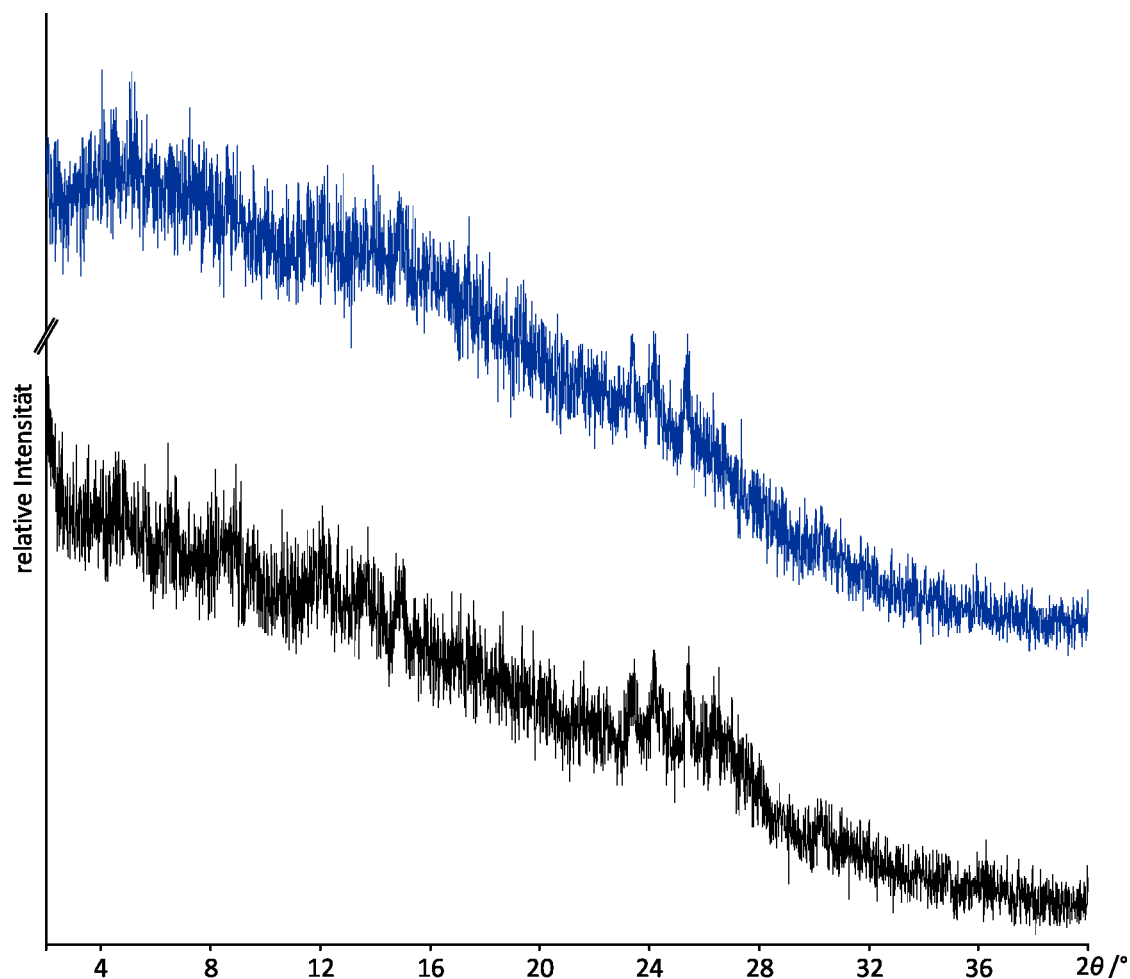


Abbildung B.5: Röntgenpulverdiffraktogramme der Kristallisationsprodukte von P.Y. 138 aus DMPU.

Tabelle B.6: Atomkoordinaten der Kristallstruktur von P.Y. 138.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
N1	0,1108(2)	0,627(1)	0,5633(3)	C15	0,3503(3)	0,193(1)	0,8775(3)
H1	0,15175	0,6147	0,5521	Cl15	0,3945(3)	0,0934(8)	0,9660(4)
C2	0,1036(2)	0,556(1)	0,6351(3)	C16	0,3863(3)	0,222(1)	0,8173(3)
C3	0,0385(3)	0,583(1)	0,6553(3)	Cl16	0,4753(3)	0,1697(8)	0,8338(4)
H3	0,03198	0,54068	0,7059	C17	0,3518(3)	0,315(1)	0,7480(3)
C4	-0,0198(3)	0,662(1)	0,6007(3)	Cl17	0,3973(3)	0,3512(9)	0,6777(3)
H4	-0,06469	0,6724	0,6141	C18	0,2805(3)	0,3611(7)	0,7358(3)

C5	-0,0663(3)	0,819(1)	0,4667(3)	C19	0,2436(3)	0,3249(8)	0,7949(3)
H5	-0,11249	0,8355	0,4761	C21	0,2003(3)	0,836(1)	0,4698(3)
C6	-0,0537(2)	0,877(1)	0,3934(3)	O21	0,2051(5)	0,921(1)	0,5317(5)
H6	-0,09120	0,9322	0,3527	N22	0,1359(2)	0,760(1)	0,4196(3)
C7	0,0148(3)	0,864(1)	0,3820(3)	C23	0,1449(3)	0,694(1)	0,3440(3)
H7	0,02349	0,9127	0,3336	O23	0,0993(4)	0,623(2)	0,2896(5)
C8	0,0683(3)	0,777(1)	0,4365(3)	C24	0,2627(2)	0,6978(6)	0,2941(3)
C9	0,0565(3)	0,7110(8)	0,5093(3)	Cl24	0,2270(3)	0,5971(5)	0,2028(2)
C10	-0,0113(3)	0,7303(8)	0,5255(3)	C25	0,3365(3)	0,739(1)	0,3184(3)
C11	0,2305(2)	0,4509(9)	0,6676(3)	Cl25	0,3858(3)	0,7049(8)	0,2499(3)
O11	0,2428(5)	0,4922(13)	0,6029(4)	C26	0,3678(3)	0,818(1)	0,3935(3)
C12	0,1624(2)	0,4662(9)	0,6860(3)	Cl26	0,4557(3)	0,8835(9)	0,4188(4)
C13	0,1679(3)	0,393(1)	0,7662(3)	Cl27	0,3648(3)	0,9574(8)	0,5353(3)
O13	0,1244(4)	0,3853(14)	0,8071(5)	C27	0,3265(3)	0,858(1)	0,4454(3)
C14	0,2771(3)	0,235(1)	0,8642(3)	C28	0,2549(3)	0,8152(7)	0,4235(3)
Cl14	0,2380(3)	0,1985(9)	0,9416(3)	C29	0,2226(3)	0,7296(7)	0,3489(3)

Tabelle B.7: Bindungslängen d der Kristallstruktur von P.Y. 138.

		$d / \text{Å}$			$d / \text{Å}$
N1	C2	1,383(8)	C15	C16	1,402(9)
N1	C9	1,363(7)	C16	Cl16	1,720(8)
C2	C3	1,410(8)	C16	C17	1,392(9)
C2	C12	1,416(7)	C17	Cl17	1,688(9)
C3	C4	1,399(8)	C17	C18	1,389(8)
C4	C10	1,434(8)	C18	C19	1,409(9)
C5	C6	1,406(8)	C21	O21	1,22(1)
C5	C10	1,430(8)	C21	N22	1,439(8)
C6	C7	1,396(8)	C21	C28	1,487(9)
C7	C8	1,369(8)	N22	C23	1,438(8)
C8	C9	1,415(8)	C23	O23	1,23(1)
C8	N22	1,421(8)	C23	C29	1,512(8)
C9	C10	1,421(9)	C24	Cl24	1,711(6)
C11	O11	1,23(1)	C24	C25	1,415(7)
C11	C12	1,441(6)	C24	C29	1,386(8)
C11	C18	1,473(7)	C25	Cl25	1,713(9)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C12	C13	1,455(8)	C25	C26	1,399(8)
C13	O13	1,23(1)	C26	Cl26	1,719(8)
C13	C19	1,512(8)	C26	C27	1,377(9)
C14	Cl14	1,708(9)	Cl27	C27	1,696(8)
C14	C15	1,414(8)	C27	C28	1,378(8)
C14	C19	1,375(8)	C28	C29	1,421(7)
C15	Cl15	1,705(8)			

Tabelle B.8: Bindungswinkel α der Kristallstruktur von P.Y. 138.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
C2	N1	C9	123,1(5)	C16	C17	Cl17	117,6(5)
N1	C2	C3	117,5(5)	C16	C17	C18	119,7(6)
N1	C2	C12	118,9(5)	Cl17	C17	C18	122,6(5)
C3	C2	C12	123,5(5)	C11	C18	C17	131,2(5)
C2	C3	C4	121,5(6)	C11	C18	C19	107,7(5)
C3	C4	C10	119,3(6)	C17	C18	C19	121,1(5)
C6	C5	C10	120,0(6)	C13	C19	C14	130,5(6)
C5	C6	C7	119,8(6)	C13	C19	C18	109,5(5)
C6	C7	C8	121,2(6)	C14	C19	C18	120,0(5)
C7	C8	C9	120,1(6)	O21	C21	N22	126,0(7)
C7	C8	N22	118,9(6)	O21	C21	C28	127,8(7)
C9	C8	N22	121,0(6)	N22	C21	C28	105,5(5)
N1	C9	C8	119,2(5)	C8	N22	C21	122,6(5)
N1	C9	C10	120,5(5)	C8	N22	C23	123,8(6)
C8	C9	C10	120,3(5)	C21	N22	C23	112,6(5)
C4	C10	C5	124,1(5)	N22	C23	O23	126,9(7)
C4	C10	C9	117,8(5)	N22	C23	C29	104,0(5)
C5	C10	C9	118,1(5)	O23	C23	C29	129,1(7)
O11	C11	C12	125,6(6)	Cl24	C24	C25	120,0(4)
O11	C11	C18	125,7(6)	Cl24	C24	C29	121,9(4)
C12	C11	C18	108,4(5)	C25	C24	C29	117,9(5)
C2	C12	C11	122,8(5)	C24	C25	Cl25	118,1(5)
C2	C12	C13	127,6(5)	C24	C25	C26	121,5(6)
C11	C12	C13	109,2(5)	Cl25	C25	C26	120,2(6)
C12	C13	O13	131,2(7)	C25	C26	Cl26	121,1(6)

C12	C13	C19	105,1(5)	C25	C26	C27	120,0(6)
O13	C13	C19	123,7(7)	Cl26	C26	C27	118,6(6)
Cl14	C14	C15	118,1(5)	C26	C27	Cl27	119,5(5)
Cl14	C14	C19	122,6(5)	C26	C27	C28	119,2(6)
C15	C14	C19	118,6(6)	Cl27	C27	C28	121,3(5)
C14	C15	Cl15	119,5(5)	C21	C28	C27	129,7(5)
C14	C15	C16	121,4(6)	C21	C28	C29	108,5(5)
Cl15	C15	C16	119,1(5)	C27	C28	C29	121,7(5)
C15	C16	Cl16	121,1(6)	C23	C29	C24	131,3(5)
C15	C16	C17	118,7(6)	C23	C29	C28	109,3(5)
Cl16	C16	C17	119,6(6)	C24	C29	C28	119,4(5)

Tabelle B.9: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur von P.Y. 138 mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\alpha / ^\circ$
N1	H1	O11	0,87	1,99	2,68(1)	135,6

B.3 Flupirtinmaleat

Tabelle B.10: Gemessene und berechnete prozentuale Massenanteile von Flupirtinmaleat Phase A (Ausgangssubstanz) als Ansolvat.

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Stickstoff
Gemessen	54,4 %	5,1 %	13,5 %
Berechnet	54,3 %	5,0 %	13,3 %

Abbildung B.6 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form A in DMSO- d_6 -Lösung mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.7):

δ / ppm: 8.31 (s, 1 H; H3); 7.38 (m, 2 H, H9); 7.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,7$ Hz, 1 H, H4); 7.16 (m, 2 H, H8); 6.16 (s, 2 H, H11); 5.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, 1 H, H5); 4.39 (s, 2 H, H7); 4.04 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 2 H, H2); 1.20 (t, 3 H, H1). Bei 6.02 ppm und 3.36 ppm gibt es zwei breite auslaufende Signale; unter diesen liegen die austauschenden NH-Gruppen (H6 und H10) und in der Lösung befindliches Wasser.

Die weiteren Signale bei 3.31 ppm, 2.7 ppm, 2.50 ppm, 2.33 ppm, 1.99 ppm, 1.46 ppm, 1.24 ppm und 0.85 ppm können der DMSO- d_6 -Lösung und deren Verunreinigungen zugeordnet werden (Abbildung B.8).

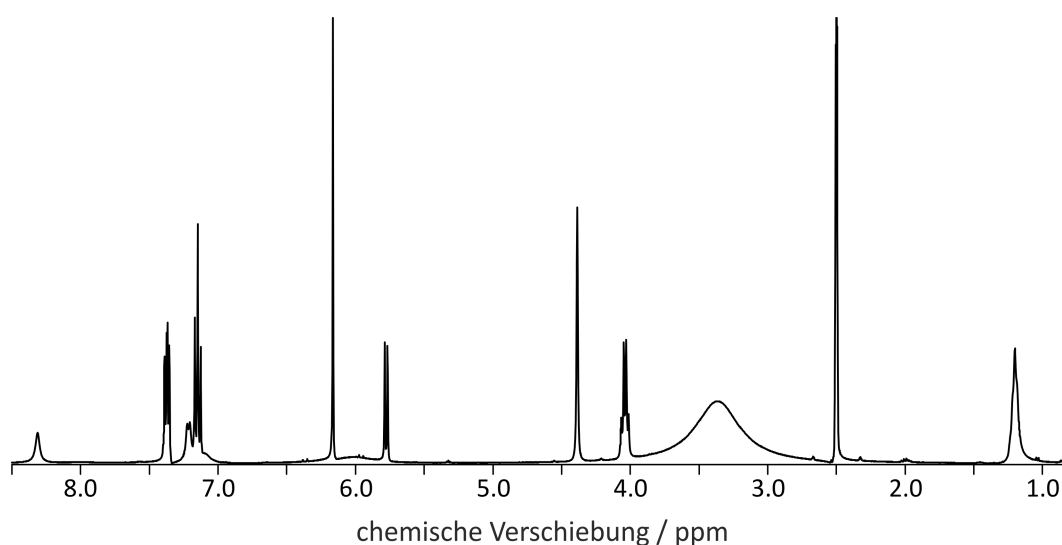


Abbildung B.6: ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form A in DMSO- d_6 .

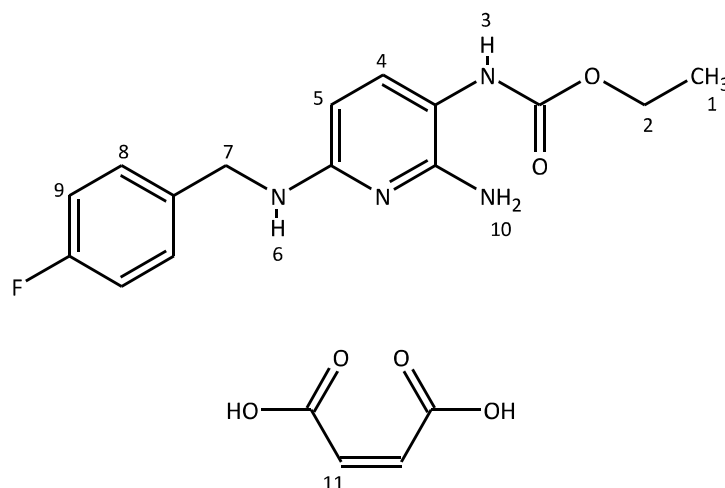


Abbildung B.7: Vereinfachte LEWIS-Formel von Flupirtinmaleat ohne exakte Darstellung des Protonierungsgrades mit Atombeschriftung.

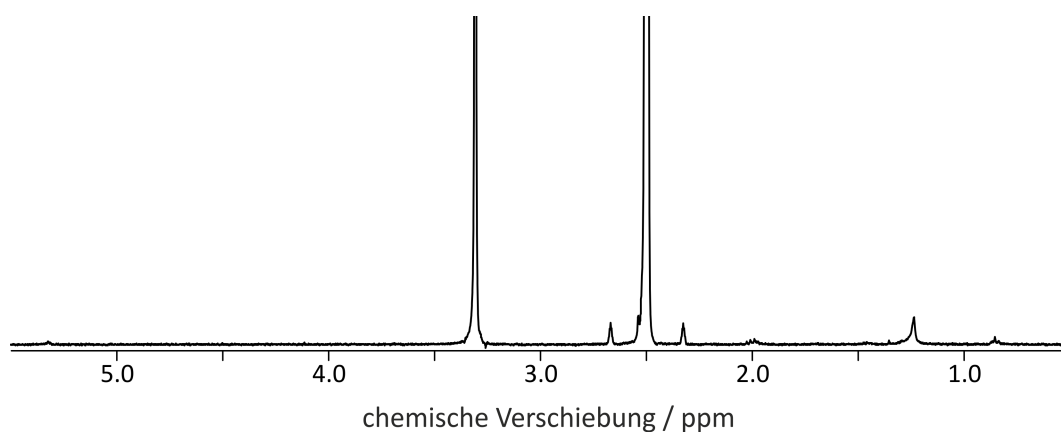
Abbildung B.8: ^1H -NMR-Spektrum von $\text{DMSO-}d_6$.

Tabelle B.11: Auflistung der verwendeten Lösungsmittel für die Suspensionsversuche an Flupirtinmaleat bei Raumtemperatur.

1-Butanol	Acetonitril	Morpholin
1-Propanol	Chlorbenzol	<i>n</i> -Hexan
1,2-Dichlorbenzol	Chloroform	Nitrobenzol
1,2,4-Trichlorbenzol	Diisopropylether	<i>p</i> -Xylol
1,4-Dioxan	Essigsäureethylester	THF
2-Butanon	Ethanol	Toluol
2-Propanol	Mesitylen	Wasser
Aceton	Methanol	

Tabelle B.12: Gemessene und berechnete prozentuale Massenanteile von Flupirtinmaleat Form C als Ansolvat.

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Stickstoff
Gemessen	54,0 %	5,0 %	13,7 %
	54,2 %	5,6 %	13,6 %
Berechnet	54,3 %	5,0 %	13,3 %

Abbildung B.9 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form C in DMSO- d_6 -Lösung mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.7):

δ / ppm: 8.30 (s, 1 H; H3); 7.37 (m, 2 H, H9); 7.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 1 H, H4); 7.15 (m, 2 H, H8); 6.17 (s, 2 H, H11); 5.77 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 1 H, H5); 4.38 (s, 2 H, H7); 4.04 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 2 H, H2); 1.20 (m, 3 H, H1). Bei 6.02 ppm und 3.36 ppm gibt es zwei breite auslaufende Signale; unter diesen liegen die austauschenden NH-Gruppen (H6 und H10) und in der Lösung befindliches Wasser.

Die weiteren Signale bei 3.31 ppm, 2.7 ppm, 2.50 ppm, 2.33 ppm, 1.99 ppm, 1.46 ppm, 1.24 ppm und 0.85 ppm können der DMSO- d_6 -Lösung und deren Verunreinigungen zugeordnet werden (Abbildung B.8).

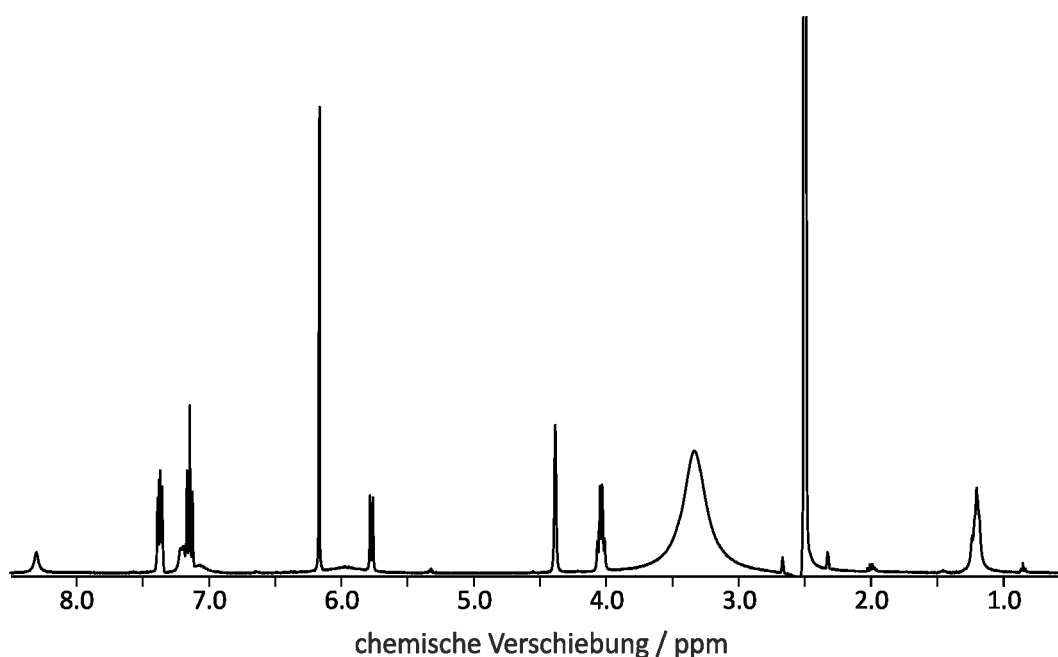


Abbildung B.9: ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form C in DMSO- d_6 .

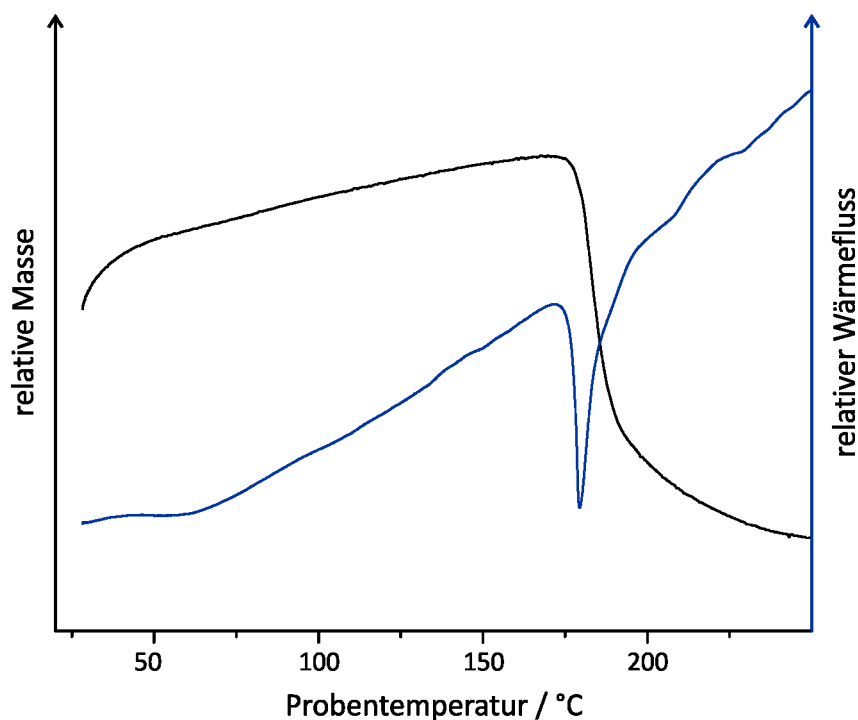


Abbildung B.10: DTA/TG-Kurven von Flupirtinmaleat Form C. Ein endothermes Signal unter Massenverlust liegt bei 177 °C (*onset*).

Abbildung B.11 zeigt ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Phasenmischung der Flupirtinmaleatphasen G und H in $\text{DMSO-}d_6$ -Lösung mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.7):

δ / ppm: 8.30 (s, 1 H; H3); 7.37 (m, 2 H, H9); 7.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 1 H, H4); 7.14 (m, 2 H, H8); 6.17 (s, 2 H, H11); 5.77 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 1 H, H5); 4.38 (s, 2 H, H7); 4.04 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 2 H, H2); 1.20 (m, 3 H, H1). Bei 6.02 ppm und 3.36 ppm gibt es zwei breite auslaufende Signale; unter diesen liegen die austauschenden NH-Gruppen (H6 und H10) und in der Lösung befindliches Wasser.

Weiter ist bei 3.75 ppm ein Signal, vermutlich erzeugt durch 1,4-Dioxan, zu erkennen.

Die weiteren Signale bei 3.31 ppm, 2.7 ppm, 2.50 ppm, 2.33 ppm, 1.99 ppm, 1.46 ppm, 1.24 ppm und 0.85 ppm können der $\text{DMSO-}d_6$ -Lösung und deren Verunreinigungen zugeordnet werden (Abbildung B.8).

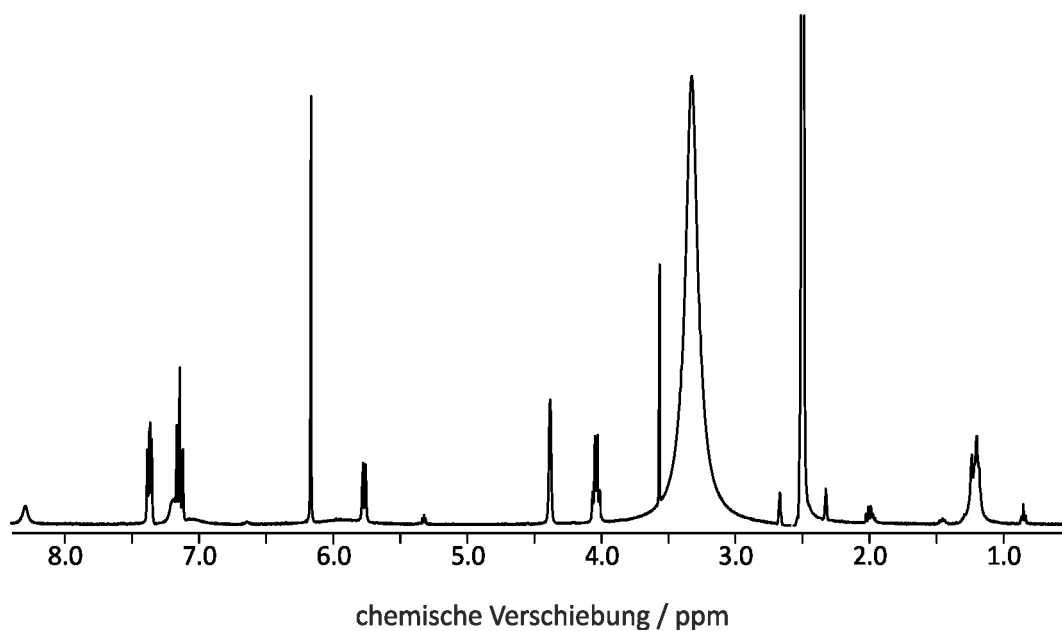


Abbildung B.11: ^1H -NMR-Spektrum der Phasenmischung aus den Flupirtinmaleatphasen G und H in $\text{DMSO-}d_6$.

Abbildung B.12 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinbromid in $\text{DMSO-}d_6$ -Lösung mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.7):

δ / ppm: 8.49 (s, 1 H; H3); 7.84 (s, 1 H, H9); 7.45 (s, 1 H, H9); 7.40 (m, 1 H, H4); 7.20 (m, 2 H, H8); 5.90 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, 1 H, H5); 4.43 (s, 2 H, H7); 4.04 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 2 H, H2); 1.21 (m, 3 H, H1). Bei 7.04 ppm und 3.33 ppm gibt es zwei breite auslaufende Signale; unter diesen liegen die austauschenden NH-Gruppen (H6 und H10) und in der Lösung befindliches Wasser.

Die weiteren Signale bei 3.31 ppm, 2.7 ppm, 2.50 ppm, 2.33 ppm, 1.99 ppm, 1.46 ppm, 1.24 ppm und 0.85 ppm können der $\text{DMSO-}d_6$ -Lösung und deren Verunreinigungen zugeordnet werden (Abbildung B.8).

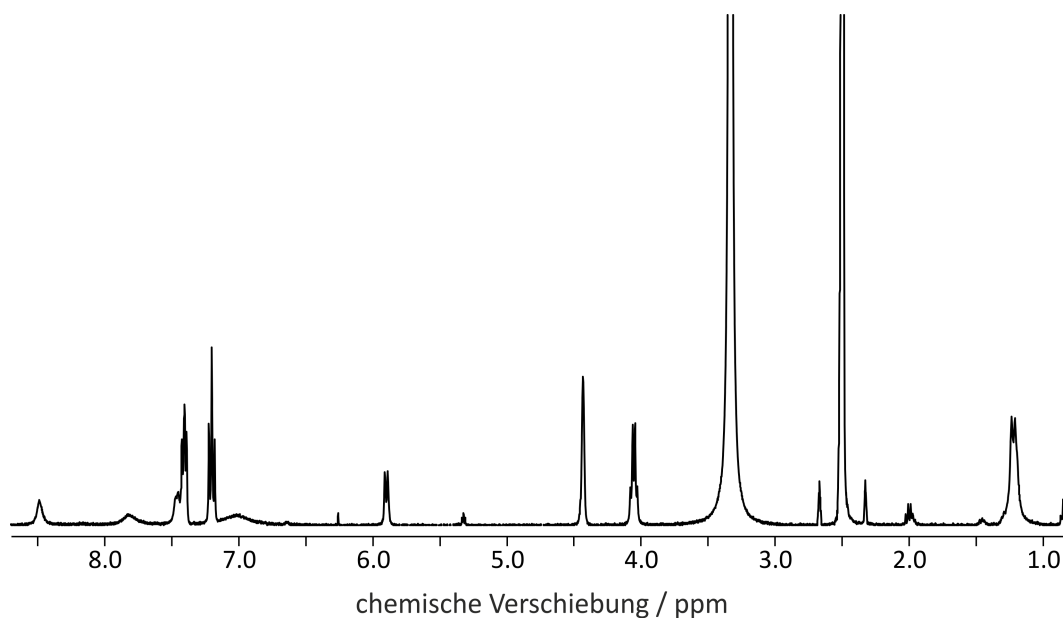


Abbildung B.12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Flupirtinbromid in $\text{DMSO-}d_6$.

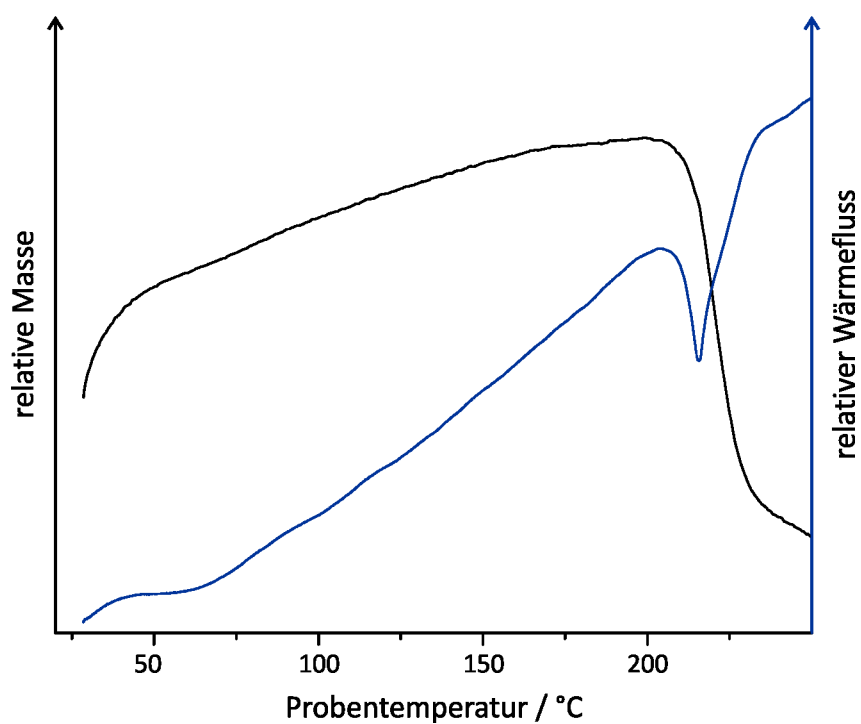


Abbildung B.13: DTA/TG-Kurven von Flupirtinbromid. Ein endothermes Signal unter Massenverlust liegt bei 210 °C (*onset*).

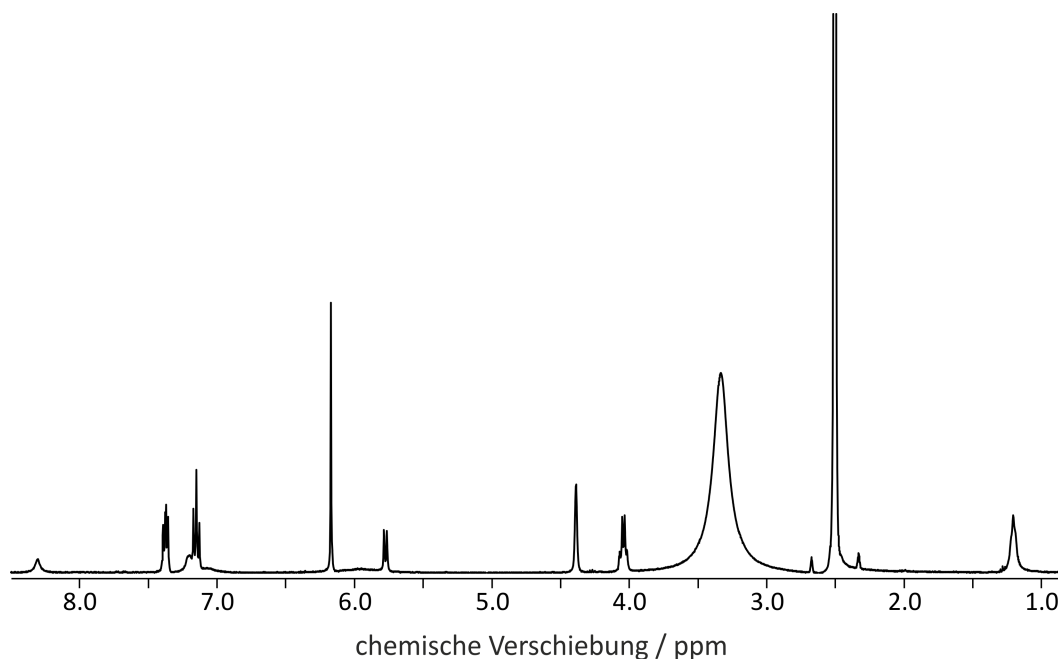
Tabelle B.13: Gemessene und berechnete prozentuale Massenanteile von Flupirtinbromid als Flupirtinmaleat-Ansolvat und als Flupirtinbromid.

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Stickstoff
Gemessen	46,5 %	4,8 %	14,5 %
	46,6 %	4,8 %	14,7 %
Berechnet Ansolvat	54,3 %	5,0 %	13,3 %
Berechnet Bromid	46,9 %	4,5 %	14,6 %

Abbildung B.14 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form F in DMSO- d_6 -Lösung mit folgender möglicher Signalzuordnung (Atombeschriftung siehe Abbildung B.7):

δ / ppm: 8.31 (s, 1 H; H3); 7.38 (m, 2 H, H9); 7.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 1 H, H4); 7.15 (m, 2 H, H8); 6.17 (s, 2 H, H11); 5.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 1 H, H5); 4.39 (s, 2 H, H7); 4.04 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 2 H, H2); 1.21 (m, 3 H, H1). Bei 6.02 ppm und 3.36 ppm gibt es zwei breite auslaufende Signale; unter diesen liegen die austauschenden NH-Gruppen (H6 und H10) und in der Lösung befindliches Wasser.

Die weiteren Signale bei 3.31 ppm, 2.67 ppm, 2.50 ppm, 2.33 ppm, 1.99 ppm, 1.24 ppm und 0.85 ppm können der DMSO- d_6 -Lösung zugeordnet werden (Abbildung B.8).

Abbildung B.14: ^1H -NMR-Spektrum von Flupirtinmaleat Form F in DMSO- d_6 .

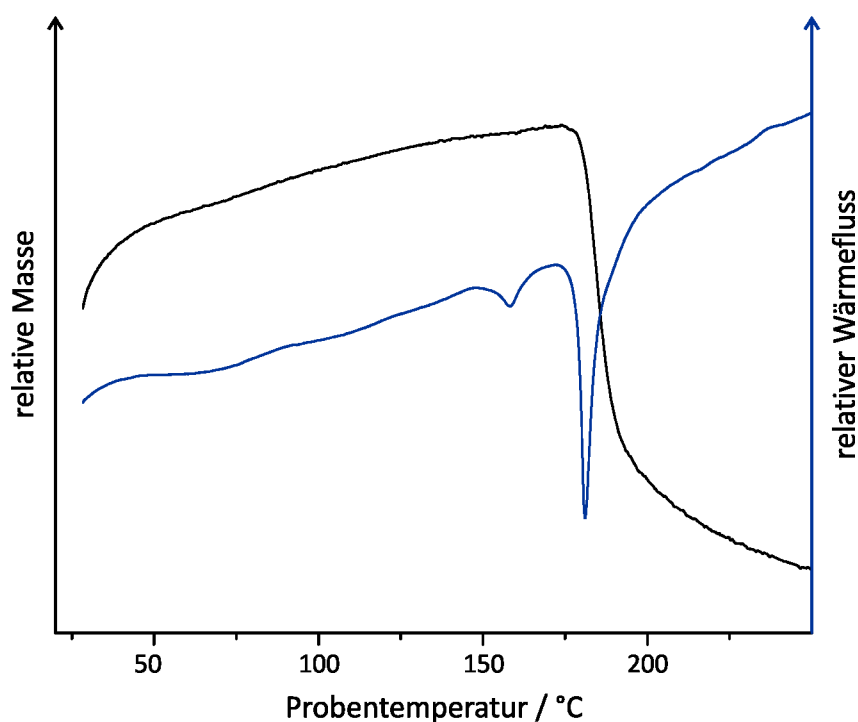


Abbildung B.15: DTA/TG-Kurven von Flupirtinmaleat Form F. Ein endothermes Signal ohne Massenverlust liegt bei 153 °C (*onset*) ein weiteres endothermes Signal unter Massenverlust liegt bei 179 °C (*onset*).

Tabelle B.14: Gemessene und berechnete prozentuale Massenanteile von Flupirtinmaleat Form F als Ansolvat.

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Stickstoff
Gemessen	54,2 %	5,1 %	13,4 %
Berechnet	54,3 %	5,0 %	13,3 %

Tabelle B.15: Atomkoordinaten der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
N1	0,875(1)	0,662(3)	0,6872(4)	C12	0,591(1)	0,327(3)	0,7428(5)
H1A	0,83(1)	0,60(4)	0,653(5)	N4	0,522(1)	0,360(3)	0,8284(5)
C5	1,278(1)	0,581(3)	0,6122(5)	H4A	0,56(1)	0,26(4)	0,861(5)
H5A	1,3663	0,4744	0,6154	C2	1,023(1)	0,906(3)	0,6026(5)
C7	1,015(1)	0,819(3)	0,6974(5)	H2A	0,9363	1,0233	0,5999
H7A	1,0719	0,7041	0,7275	C13	0,392(1)	0,481(3)	0,8229(4)
H7B	1,0065	1,0618	0,7065	C3	1,081(1)	0,860(3)	0,5579(5)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C6	1,211(1)	0,626(3)	0,6543(5)	H3A	1,0364	0,9345	0,5245
H6A	1,2542	0,5430	0,6874	O4	0,7440(9)	0,426(2)	0,5836(4)
O3	0,5845(9)	0,139(2)	0,6185(3)	O6	0,795(1)	0,528(3)	0,4949(4)
C8	0,800(1)	0,605(3)	0,7256(5)	H6B	0,80(1)	0,50(5)	0,535(8)
N3	0,4830(9)	0,127(3)	0,7227(4)	C18	0,578(1)	0,224(3)	0,4803(5)
H3B	0,47(1)	0,06(3)	0,683(5)	H18A	0,5100	0,1354	0,4533
H3C	0,40(1)	0,07(3)	0,741(5)	O5	0,689(1)	0,448(3)	0,4149(4)
C1	1,084(1)	0,789(3)	0,6507(4)	C17	0,554(1)	0,157(3)	0,5272(5)
N2	0,681(1)	0,417(2)	0,7098(4)	H17A	0,4716	0,0314	0,5284
H2B	0,67(1)	0,37(3)	0,673(5)	C16	0,636(1)	0,245(3)	0,5798(4)
C9	0,827(1)	0,710(3)	0,7759(5)	C19	0,697(1)	0,418(3)	0,4602(5)
H9A	0,9090	0,8366	0,7879	C15	0,135(2)	0,378(4)	0,9080(6)
O1	0,3345(8)	0,656(2)	0,7863(4)	H15A	0,0360	0,4357	0,9058
F1	1,2675(8)	0,642(2)	0,5207(3)	H15B	0,1893	0,5059	0,9367
O2	0,3271(9)	0,378(2)	0,8617(3)	H15C	0,1476	0,1340	0,9145
C10	0,736(1)	0,633(3)	0,8099(5)	C14	0,182(1)	0,469(3)	0,8578(6)
H10A	0,7550	0,7118	0,8450	H14A	0,1260	0,3449	0,8285
C11	0,617(1)	0,443(3)	0,7935(4)	H14B	0,1701	0,7160	0,8512
C4	1,209(1)	0,698(3)	0,5650(5)				

Tabelle B.16: Bindungslängen d der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A.

		$d / \text{Å}$			$d / \text{Å}$
N1	C8	1,34(2)	O2	C13	1,34(1)
N1	C7	1,48(2)	O2	C14	1,45(2)
N1	H1A	1,0(1)	C10	C11	1,39(2)
C5	C6	1,37(2)	C11	C12	1,38(2)
C5	C4	1,38(2)	C11	N4	1,43(2)
C7	C1	1,49(2)	C4	C3	1,39(2)
C6	C1	1,38(2)	N4	C13	1,33(2)
O3	C16	1,26(1)	N4	H4A	1,0(1)
C8	C9	1,35(2)	C2	C3	1,38(2)
C8	N2	1,38(1)	O4	C16	1,26(1)
N3	C12	1,35(2)	O4	H6B	1,5(2)
N3	H3B	1,0(1)	O6	C19	1,28(2)
N3	H3C	1,1(1)	O6	H6B	1,0(2)

C1	C2	1,37(2)	C18	C17	1,30(2)
N2	C12	1,37(2)	C18	C19	1,54(2)
N2	H2B	1,0(1)	O5	C19	1,17(2)
C9	C10	1,38(2)	C17	C16	1,50(2)
O1	C13	1,23(1)	C15	C14	1,49(2)

Tabelle B.17: Bindungswinkel \angle der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A.

			$\angle / ^\circ$				$\angle / ^\circ$
C8	N1	C7	122(1)	C5	C4	C3	125(1)
C8	N1	H1A	114(8)	F1	C4	C3	117(1)
C7	N1	H1A	124(8)	N3	C12	N2	117(1)
C6	C5	C4	116(1)	N3	C12	C11	125(1)
N1	C7	C1	110(1)	N2	C12	C11	118(1)
C5	C6	C1	123(1)	C13	N4	C11	123(1)
N1	C8	C9	128(1)	C13	N4	H4A	120(8)
N1	C8	N2	114(1)	C11	N4	H4A	115(8)
C9	C8	N2	118(1)	C1	C2	C3	122(1)
C12	N3	H3B	119(8)	O1	C13	N4	126(1)
C12	N3	H3C	125(7)	O1	C13	O2	122(1)
H3B	N3	H3C	114(10)	N4	C13	O2	112(1)
C2	C1	C6	118(1)	C2	C3	C4	116(1)
C2	C1	C7	122(1)	C16	O4	H6B	118(7)
C6	C1	C7	120(1)	C19	O6	H6B	126(10)
C12	N2	C8	123(1)	C17	C18	C19	132(1)
C12	N2	H2B	124(8)	C18	C17	C16	131(1)
C8	N2	H2B	112(8)	O3	C16	O4	124(1)
C8	C9	C10	120(1)	O3	C16	C17	115(1)
C13	O2	C14	117(1)	O4	C16	C17	121(1)
C9	C10	C11	121(1)	O5	C19	O6	126(1)
C12	C11	C10	119(1)	O5	C19	C18	117(1)
C12	C11	N4	119(1)	O6	C19	C18	117(1)
C10	C11	N4	122(1)	O2	C14	C15	108(1)

Tabelle B.18: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\alpha / ^\circ$
N1	H1A	O4	1,0(1)	2,0(1)	2,93(1)	173(12)
N2	H2B	O3	1,0(1)	1,8(1)	2,64(1)	150(11)
N3	H3B	O3	1,0(1)	2,2(1)	3,02(1)	137(10)
N3	H3C	O1	1,1(1)	2,2(1)	3,00(1)	136(10)
N4	H4A	O5	1,0(1)	1,9(2)	2,82(2)	164(13)
O6	H6B	O4	1,0(1)	1,5(2)	2,46(1)	155(18)

Tabelle B.19: Anisotrope Auslenkungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur von Flupirtinmaleat Form A.

	$U_{11} / \text{Å}^2$	$U_{22} / \text{Å}^2$	$U_{33} / \text{Å}^2$	$U_{23} / \text{Å}^2$	$U_{13} / \text{Å}^2$	$U_{12} / \text{Å}^2$
N1	0,022(5)	0,022(5)	0,047(6)	0,001(5)	0,001(5)	0,001(4)
C5	0,035(6)	0,030(6)	0,050(6)	0,001(5)	0,010(5)	0,004(5)
C7	0,028(5)	0,027(6)	0,049(6)	0,001(5)	0,008(5)	-0,001(5)
C6	0,041(6)	0,022(5)	0,048(6)	0,008(5)	0,008(5)	-0,014(5)
O3	0,041(5)	0,033(5)	0,045(5)	-0,001(4)	0,017(4)	-0,013(4)
C8	0,022(5)	0,010(5)	0,041(6)	0,008(4)	0,007(5)	0,001(4)
N3	0,014(4)	0,025(5)	0,049(7)	0,002(5)	0,003(4)	-0,001(4)
C1	0,021(4)	0,019(4)	0,032(4)	0,001(3)	0,003(3)	0,002(3)
N2	0,024(5)	0,018(5)	0,037(6)	0,003(4)	0,005(4)	0,004(4)
C9	0,019(5)	0,023(5)	0,040(6)	0,005(5)	0,007(4)	0,003(4)
O1	0,030(4)	0,025(4)	0,052(5)	0,002(4)	0,010(4)	-0,006(4)
F1	0,048(5)	0,048(5)	0,073(6)	-0,006(4)	0,025(4)	-0,014(4)
O2	0,041(5)	0,022(4)	0,051(5)	-0,004(4)	0,020(4)	-0,002(4)
C10	0,036(6)	0,020(5)	0,037(6)	-0,002(5)	0,004(5)	-0,003(5)
C11	0,011(4)	0,019(5)	0,033(5)	0,003(4)	0,012(4)	-0,005(4)
C4	0,035(6)	0,027(5)	0,040(6)	-0,006(5)	0,013(5)	-0,019(5)
C12	0,038(6)	0,019(5)	0,045(6)	0,005(5)	0,012(5)	0,004(5)
N4	0,037(6)	0,028(6)	0,051(7)	0,003(5)	0,017(5)	0,023(5)
C2	0,025(5)	0,027(6)	0,050(6)	0,000(5)	0,008(5)	-0,002(5)
C13	0,021(5)	0,017(5)	0,030(5)	-0,004(4)	0,008(4)	0,001(4)
C3	0,029(5)	0,023(5)	0,042(6)	0,003(5)	0,001(5)	0,003(5)
O4	0,033(5)	0,021(4)	0,060(6)	-0,001(4)	0,007(4)	-0,010(4)
O6	0,054(6)	0,043(6)	0,044(6)	-0,002(5)	0,006(5)	-0,019(5)

C18	0,035(6)	0,034(6)	0,040(6)	-0,013(5)	-0,004(5)	-0,008(5)
O5	0,092(9)	0,067(8)	0,044(6)	-0,005(5)	0,022(6)	-0,053(7)
C17	0,024(5)	0,024(5)	0,045(6)	0,003(5)	0,006(5)	-0,003(5)
C16	0,027(3)	0,023(3)	0,030(3)	-0,002(3)	0,008(3)	0,004(3)
C19	0,039(6)	0,031(6)	0,039(6)	-0,007(5)	0,006(5)	0,000(5)
C15	0,060(7)	0,052(7)	0,065(8)	0,000(6)	0,025(6)	0,006(7)
C14	0,031(6)	0,027(5)	0,055(6)	0,003(5)	0,012(5)	0,004(5)

Tabelle B.20: Atomkoordinaten der Kristallstruktur von Flupirtin Form B.

	x	y	z		x	y	z
O1B	0,7656(3)	0,6898(2)	0,3735(2)	N3B	0,5263(4)	0,5892(3)	0,4616(3)
N2B	0,5667(3)	0,4675(3)	0,4252(2)	H3BB	0,495(4)	0,567(3)	0,490(3)
O2B	0,6575(3)	0,7621(2)	0,3425(2)	H3BC	0,489(4)	0,625(3)	0,447(3)
C13B	0,6818(4)	0,6970(3)	0,3581(3)	N1B	0,6005(3)	0,3438(3)	0,3957(3)
N4B	0,6020(3)	0,6421(3)	0,3530(3)	H1BC	0,601(4)	0,349(3)	0,446(3)
H4BB	0,551(4)	0,667(3)	0,359(3)	C11B	0,6040(4)	0,5645(3)	0,3605(3)
C10B	0,6434(4)	0,5127(3)	0,3167(3)	C15B	0,6903(5)	0,8891(4)	0,3232(4)
H10A	0,6696	0,5282	0,2793	H15A	0,7409	0,9341	0,3248
C12B	0,5641(4)	0,5392(3)	0,4154(3)	H15B	0,6530	0,9080	0,3582
C1B	0,6542(4)	0,2884(3)	0,3637(3)	H15C	0,6470	0,8663	0,2714
H1BA	0,7238	0,3155	0,3786	C9B	0,6453(4)	0,4380(3)	0,3263(3)
H1BB	0,6302	0,2712	0,3075	H9BA	0,6726	0,4021	0,2961
C8B	0,6056(4)	0,4168(3)	0,3822(3)	F1B	0,6031(3)	0,0156(2)	0,4672(2)
C14B	0,7361(4)	0,8262(3)	0,3464(3)	C3B	0,7197(5)	0,1832(4)	0,4163(4)
H14A	0,7739	0,8064	0,3115	H3BA	0,7824	0,2076	0,4151
H14B	0,7800	0,8483	0,3987	C7B	0,5513(4)	0,1787(3)	0,3960(3)
C2B	0,6413(4)	0,2160(3)	0,3925(3)	H7BA	0,4973	0,2001	0,3808
C6B	0,5375(5)	0,1121(4)	0,4208(4)	C5B	0,6168(5)	0,0828(4)	0,4424(4)
H6BA	0,4754	0,0874	0,4228	N1E	0,3617(3)	0,4277(3)	0,1169(3)
N2E	0,2909(3)	0,5225(3)	0,0756(2)	H1EC	0,335(4)	0,394(3)	0,075(3)
N4E	0,3581(3)	0,7451(3)	0,1379(3)	N3E	0,2141(3)	0,6103(3)	0,0288(3)
H4EB	0,305(4)	0,763(3)	0,134(3)	H3EB	0,166(4)	0,562(3)	-0,004(3)
C8E	0,3638(4)	0,5073(3)	0,1248(3)	H3EC	0,199(4)	0,656(3)	0,044(3)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C12E	0,2888(4)	0,5985(3)	0,0815(3)	C10E	0,4306(4)	0,6468(3)	0,1871(3)
C11E	0,3588(4)	0,6642(3)	0,1364(3)	H10C	0,4779	0,6893	0,2258
C1E	0,4445(4)	0,4064(3)	0,1613(3)	C13E	0,4366(4)	0,7958(3)	0,1357(3)
H1EA	0,4511	0,4284	0,2162	C5E	0,4246(5)	0,1546(4)	0,1091(4)
H1EB	0,5046	0,4312	0,1513	F1E	0,4195(3)	0,0746(2)	0,0908(3)
C9E	0,4345(4)	0,5690(3)	0,1822(3)	C3E	0,4353(4)	0,2779(4)	0,1975(3)
H9EA	0,4839	0,5573	0,2170	H3EA	0,4404	0,3076	0,2480
O1E	0,5125(3)	0,7791(2)	0,1291(2)	C4E	0,4302(5)	0,1971(4)	0,1804(4)
C2E	0,4331(4)	0,3166(3)	0,1417(3)	H4EA	0,4308	0,1711	0,2188
O2E	0,4215(3)	0,8697(2)	0,1425(2)	C7E	0,4276(5)	0,2712(4)	0,0692(3)
C6E	0,4235(5)	0,1902(4)	0,0524(4)	H7EA	0,4267	0,2963	0,0302
H6EA	0,4201	0,1598	0,0025	O2A	-0,0161(3)	0,7588(2)	0,3385(2)
C14E	0,5014(4)	0,9333(3)	0,1462(4)	O1A	0,0964(3)	0,6915(2)	0,3718(2)
H14E	0,4837	0,9552	0,1030	N4A	-0,0655(3)	0,6383(3)	0,3503(3)
H14F	0,5594	0,9122	0,1433	H4AB	-0,117(4)	0,663(3)	0,359(3)
C13A	0,0115(4)	0,6952(3)	0,3560(3)	N1A	-0,0564(3)	0,3394(3)	0,3882(3)
C11A	-0,0594(4)	0,5611(3)	0,3576(3)	H1AC	-0,058(4)	0,336(3)	0,433(3)
C9A	-0,0107(4)	0,4378(3)	0,3238(3)	C10A	-0,0167(4)	0,5121(3)	0,3150(3)
H9AA	0,0200	0,4042	0,2946	H10D	0,0094	0,5294	0,2783
N2A	-0,0952(3)	0,4611(3)	0,4200(2)	C12A	-0,0976(4)	0,5337(3)	0,4119(3)
C8A	-0,0521(4)	0,4137(3)	0,3783(3)	C14A	0,0597(5)	0,8211(4)	0,3358(4)
N3A	-0,1388(4)	0,5811(3)	0,4582(3)	H14G	0,1001	0,7978	0,3049
H3AB	-0,174(4)	0,558(3)	0,484(3)	H14H	0,1018	0,8508	0,3877
H3AC	-0,163(4)	0,619(3)	0,450(3)	F1A	-0,0779(3)	-0,0013(2)	0,4304(2)
C2A	-0,0168(4)	0,2094(3)	0,3762(3)	C7A	0,0177(5)	0,2068(4)	0,4508(4)
C5A	-0,0559(5)	0,0683(4)	0,4133(4)	H7AA	0,0551	0,2543	0,4895
C1A	0,0017(4)	0,2880(3)	0,3576(4)	C4A	-0,0893(5)	0,0683(4)	0,3388(4)
H1AA	0,0713	0,3155	0,3794	H4AA	-0,1248	0,0202	0,3000
H1AB	-0,0144	0,2774	0,3018	C3A	-0,0697(4)	0,1398(3)	0,3219(4)
C15A	0,0117(6)	0,8752(4)	0,3011(4)	H3AA	-0,0939	0,1406	0,2711
H15G	0,0609	0,9190	0,2987	N2D	0,6192(3)	0,5222(3)	0,0844(2)
H15H	-0,0286	0,8974	0,3319	C8D	0,6975(4)	0,5045(3)	0,1260(3)
H15I	-0,0291	0,8452	0,2496	C11D	0,6997(4)	0,6620(3)	0,1361(3)
C6A	-0,0023(5)	0,1357(4)	0,4685(4)	N3D	0,5413(3)	0,6132(3)	0,0447(3)
H6AA	0,0214	0,1343	0,5192	H3DB	0,493(4)	0,568(3)	0,012(3)
C12D	0,6207(4)	0,5984(3)	0,0901(3)	H3DC	0,522(4)	0,656(3)	0,066(3)

O1D	0,8413(3)	0,7743(2)	0,1101(3)	N1D	0,6890(4)	0,4247(3)	0,1211(3)
N4D	0,6987(4)	0,7435(3)	0,1392(3)	H1DC	0,648(4)	0,395(4)	0,087(3)
H4DB	0,648(4)	0,761(3)	0,136(3)	C1D	0,7698(4)	0,3957(3)	0,1552(3)
C9D	0,7787(4)	0,5639(3)	0,1732(3)	H1DA	0,7927	0,4231	0,2106
H9DA	0,8328	0,5503	0,2013	H1DB	0,8239	0,4087	0,1332
O2D	0,7530(3)	0,8655(2)	0,1339(2)	C2D	0,7412(4)	0,3059(3)	0,1415(3)
C10D	0,7787(4)	0,6421(3)	0,1781(3)	C13D	0,7697(4)	0,7922(3)	0,1254(3)
H10E	0,8332	0,6833	0,2104	F1D	0,6694(3)	0,0620(2)	0,1085(3)
C14D	0,8286(5)	0,9265(4)	0,1257(4)	C4D	0,7277(5)	0,1933(4)	0,1920(4)
H14I	0,8230	0,9803	0,1522	H4DA	0,7346	0,1728	0,2343
H14J	0,8930	0,9200	0,1505	C7D	0,7062(4)	0,2516(4)	0,0694(3)
C3D	0,7523(4)	0,2740(4)	0,2031(3)	H7DA	0,6988	0,2714	0,0266
H3DA	0,7773	0,3093	0,2534	C5D	0,6932(5)	0,1423(4)	0,1196(4)
C15D	0,8219(7)	0,9209(5)	0,0465(5)	O2C	0,0755(3)	0,8653(2)	0,1002(3)
H15J	0,8738	0,9624	0,0440	N4C	0,0311(3)	0,7506(3)	0,1238(3)
H15K	0,7589	0,9287	0,0221	H4CB	-0,023(2)	0,768(3)	0,123(3)
H15L	0,8284	0,8680	0,0202	C13C	0,0984(4)	0,7959(3)	0,1037(4)
C6D	0,6817(5)	0,1697(4)	0,0571(4)	C2C	0,0859(4)	0,3222(3)	0,1453(3)
H6DA	0,6576	0,1336	0,0071	C8C	0,0325(4)	0,5162(3)	0,1235(3)
N1C	0,0245(3)	0,4359(3)	0,1179(3)	O1C	0,1713(3)	0,7778(2)	0,0903(3)
H1CC	-0,004(4)	0,402(3)	0,069(3)	C11C	0,0328(4)	0,6711(3)	0,1263(3)
N2C	-0,0414(3)	0,5298(3)	0,0748(2)	C10C	0,1073(4)	0,6553(3)	0,1760(3)
C12C	-0,0418(4)	0,6050(3)	0,0760(3)	H10F	0,1581	0,6982	0,2108
N3C	-0,1170(4)	0,6164(3)	0,0237(3)	C1C	0,1081(4)	0,4113(3)	0,1580(3)
H3CB	-0,168(4)	0,571(4)	-0,007(3)	H1CA	0,1252	0,4391	0,2132
H3CC	-0,130(4)	0,662(4)	0,033(3)	H1CB	0,1646	0,4273	0,1396
C3C	0,1603(4)	0,2816(4)	0,1447(3)	C9C	0,1081(4)	0,5776(3)	0,1753(3)
H3CA	0,2238	0,3100	0,1494	H9CA	0,1589	0,5662	0,2092
C4C	0,1422(5)	0,2006(4)	0,1376(4)	C14C	0,1411(5)	0,9204(4)	0,0782(5)
H4CA	0,1930	0,1735	0,1379	H14K	0,1043	0,9522	0,0516
C7C	-0,0069(4)	0,2773(4)	0,1375(3)	H14L	0,1716	0,8898	0,0427
H7CA	-0,0583	0,3036	0,1383	C6C	-0,0256(5)	0,1969(4)	0,1288(4)
C5C	0,0504(5)	0,1601(4)	0,1300(4)	H6CA	-0,0892	0,1672	0,1221
C15E	0,5226(5)	0,9982(4)	0,2203(4)	F1C	0,0336(3)	0,0801(2)	0,1224(3)
H15M	0,5771	1,0413	0,2241	O1F	0,4349(3)	0,7006(2)	0,3804(2)
H15N	0,5394	0,9759	0,2627	O2F	0,3252(3)	0,7709(2)	0,3475(2)
H15O	0,4653	1,0195	0,2222	N2F	0,2355(3)	0,4769(3)	0,4307(2)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C4B	0,7078(5)	0,1166(4)	0,4414(4)	C12F	0,2350(4)	0,5487(3)	0,4216(3)
H4BA	0,7611	0,0947	0,4575	C9F	0,3118(4)	0,4461(3)	0,3306(3)
C15C	0,2171(6)	0,9748(5)	0,1460(5)	H9FA	0,3379	0,4094	0,3000
H15P	0,2612	1,0112	0,1302	N4F	0,2713(3)	0,6510(3)	0,3575(3)
H15Q	0,2535	0,9432	0,1721	H4FB	0,220(3)	0,672(3)	0,360(3)
H15R	0,1869	1,0060	0,1805	N1F	0,2678(3)	0,3532(3)	0,4002(3)
C8F	0,2735(4)	0,4260(3)	0,3874(3)	H1FC	0,261(4)	0,356(3)	0,441(3)
N3F	0,1977(4)	0,5988(3)	0,4686(3)	C11F	0,2731(4)	0,5730(3)	0,3657(3)
H3FB	0,161(4)	0,582(3)	0,495(3)	C13F	0,3508(4)	0,7058(3)	0,3638(3)
H3FC	0,174(4)	0,635(3)	0,453(3)	C1F	0,3161(4)	0,2948(3)	0,3660(3)
C6F	0,3078(5)	0,1337(4)	0,4681(4)	H1FA	0,3872	0,3161	0,3857
H6FA	0,3429	0,1247	0,5129	H1FB	0,2977	0,2846	0,3101
C15F	0,3547(6)	0,8983(4)	0,3294(4)	C10F	0,3106(4)	0,5204(3)	0,3208(3)
H15D	0,4046	0,9444	0,3321	H10B	0,3358	0,5353	0,2827
H15E	0,3156	0,9156	0,3634	C4F	0,1728(5)	0,0913(4)	0,3569(4)
H15F	0,3128	0,8753	0,2770	H4FA	0,1152	0,0528	0,3254
C2F	0,2871(4)	0,2171(3)	0,3848(3)	C5F	0,2270(5)	0,0792(4)	0,4213(4)
C14F	0,4020(4)	0,8364(3)	0,3531(4)	C7F	0,3385(4)	0,2030(4)	0,4498(3)
H14C	0,4418	0,8183	0,3192	H7FA	0,3955	0,2415	0,4822
H14D	0,4444	0,8587	0,4059	C3F	0,2042(5)	0,1606(4)	0,3396(4)
F1F	0,1960(3)	0,0114(2)	0,4402(3)	H3FA	0,1677	0,1696	0,2954

Tabelle B.21: Bindungslängen d der Kristallstruktur von Flupirtin Form B.

		$d / \text{Å}$			$d / \text{Å}$
O1B	C13B	1,228(6)	C4A	C3A	1,381(8)
N2B	C12B	1,335(6)	N2D	C12D	1,326(6)
N2B	C8B	1,347(6)	N2D	C8D	1,364(6)
O2B	C13B	1,345(6)	C12D	N3D	1,383(7)
O2B	C14B	1,445(6)	C12D	C11D	1,406(7)
C13B	N4B	1,352(7)	O1D	C13D	1,217(6)
N4B	C11B	1,423(7)	N4D	C13D	1,347(7)
N4B	H4BB	0,95(6)	N4D	C11D	1,436(7)
N3B	C12B	1,363(7)	N4D	H4DB	0,84(6)
N3B	H3BB	0,90(6)	C8D	N1D	1,378(7)
N3B	H3BC	0,95(6)	C8D	C9D	1,393(8)

N1B	C8B	1,375(7)	C11D	C10D	1,395(7)
N1B	C1B	1,460(7)	N3D	H3DB	0,94(6)
N1B	H1BC	0,93(6)	N3D	H3DC	0,89(6)
C11B	C10B	1,371(7)	N1D	C1D	1,449(7)
C11B	C12B	1,423(7)	N1D	H1DC	0,77(6)
C10B	C9B	1,385(7)	C9D	C10D	1,367(7)
C1B	C2B	1,512(7)	C1D	C2D	1,516(8)
C15B	C14B	1,500(8)	O2D	C13D	1,341(6)
C9B	C8B	1,410(7)	O2D	C14D	1,470(7)
C2B	C7B	1,389(8)	C14D	C15D	1,46(1)
C2B	C3B	1,405(8)	C3D	C4D	1,366(8)
F1B	C5B	1,385(7)	C3D	C2D	1,403(8)
C3B	C4B	1,377(8)	C2D	C7D	1,386(8)
C7B	C6B	1,376(8)	F1D	C5D	1,359(7)
C6B	C5B	1,368(9)	C4D	C5D	1,366(9)
C5B	C4B	1,367(9)	C7D	C6D	1,382(8)
N1E	C8E	1,377(7)	C5D	C6D	1,372(9)
N1E	C1E	1,471(7)	N1C	C8C	1,386(7)
N1E	H1EC	0,83(6)	N1C	C1C	1,476(7)
N2E	C12E	1,332(6)	N1C	H1CC	0,93(6)
N2E	C8E	1,358(6)	N2C	C12C	1,330(7)
N4E	C13E	1,345(7)	N2C	C8C	1,348(7)
N4E	C11E	1,429(7)	C12C	N3C	1,380(7)
N4E	H4EB	0,87(5)	C12C	C11C	1,418(8)
C8E	C9E	1,402(7)	O2C	C13C	1,343(6)
C12E	N3E	1,384(7)	O2C	C14C	1,452(7)
C12E	C11E	1,413(7)	N4C	C13C	1,342(8)
C11E	C10E	1,384(7)	N4C	C11C	1,426(7)
N3E	H3EB	0,97(6)	N4C	H4CB	0,90(1)
N3E	H3EC	0,88(6)	C13C	O1C	1,223(6)
C10E	C9E	1,372(7)	C2C	C3C	1,402(8)
C1E	C2E	1,514(7)	C2C	C7C	1,405(8)
O1E	C13E	1,220(6)	C2C	C1C	1,504(7)
C2E	C7E	1,384(8)	C8C	C9C	1,392(8)
C2E	C3E	1,392(8)	N3C	H3CB	0,95(6)
O2E	C13E	1,345(6)	N3C	H3CC	0,85(6)
O2E	C14E	1,453(7)	C11C	C10C	1,385(8)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C5E	C4E	1,349(9)	C10C	C9C	1,376(8)
C5E	F1E	1,360(7)	C3C	C4C	1,382(8)
C5E	C6E	1,370(9)	C4C	C5C	1,364(9)
C3E	C4E	1,374(8)	C7C	C6C	1,365(8)
C6E	C7E	1,380(8)	C5C	F1C	1,364(7)
C14E	C15E	1,506(9)	C5C	C6C	1,379(9)
O2A	C13A	1,351(6)	C14C	C15C	1,48(1)
O2A	C14A	1,444(7)	O1F	C13F	1,221(6)
O1A	C13A	1,224(6)	O2F	C13F	1,356(6)
N4A	C13A	1,340(7)	O2F	C14F	1,435(6)
N4A	C11A	1,427(7)	N2F	C12F	1,328(6)
N4A	H4AB	0,96(6)	N2F	C8F	1,342(7)
C11A	C10A	1,364(7)	C12F	N3F	1,368(7)
C11A	C12A	1,418(7)	C12F	C11F	1,421(7)
C9A	C10A	1,384(7)	C9F	C10F	1,379(7)
C9A	C8A	1,421(7)	C9F	C8F	1,408(7)
N2A	C12A	1,337(6)	N4F	C13F	1,342(7)
N2A	C8A	1,341(7)	N4F	C11F	1,433(7)
C8A	N1A	1,369(7)	N4F	H4FB	0,90(1)
N3A	C12A	1,372(7)	C8F	N1F	1,363(7)
N3A	H3AB	0,90(6)	N3F	H3FB	0,87(6)
N3A	H3AC	0,84(6)	N3F	H3FC	0,86(6)
N1A	C1A	1,453(7)	N1F	C1F	1,453(7)
N1A	H1AC	0,86(6)	N1F	H1FC	0,80(6)
C14A	C15A	1,475(9)	C11F	C10F	1,372(7)
F1A	C5A	1,356(7)	C1F	C2F	1,521(8)
C2A	C3A	1,366(8)	C6F	C5F	1,351(9)
C2A	C7A	1,401(8)	C6F	C7F	1,387(8)
C2A	C1A	1,515(8)	C15F	C14F	1,499(8)
C5A	C6A	1,353(9)	C2F	C3F	1,377(8)
C5A	C4A	1,383(9)	C2F	C7F	1,391(8)
C7A	C6A	1,384(8)	F1F	C5F	1,370(7)
C4F	C5F	1,379(9)	C3F	C4F	1,380(8)

Tabelle B.22: Bindungswinkel α der Kristallstruktur von Flupirtin Form B.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
C12B	N2B	C8B	120,5(4)	C11D	N4D	H4DB	123(4)
C13B	O2B	C14B	116,6(4)	N2D	C8D	N1D	115,6(5)
O1B	C13B	O2B	123,2(5)	N2D	C8D	C9D	122,0(5)
O1B	C13B	N4B	126,2(5)	N1D	C8D	C9D	122,3(5)
O2B	C13B	N4B	110,6(5)	C10D	C11D	C12D	117,0(5)
C13B	N4B	C11B	123,5(5)	C10D	C11D	N4D	121,8(5)
C13B	N4B	H4BB	110(3)	C12D	C11D	N4D	121,1(5)
C11B	N4B	H4BB	124(3)	C12D	N3D	H3DB	117(3)
C12B	N3B	H3BB	116(3)	C12D	N3D	H3DC	115(4)
C12B	N3B	H3BC	126(3)	H3DB	N3D	H3DC	117(5)
H3BB	N3B	H3BC	104(5)	C8D	N1D	C1D	121,8(5)
C8B	N1B	C1B	121,1(5)	C8D	N1D	H1DC	115(5)
C8B	N1B	H1BC	111(3)	C1D	N1D	H1DC	119(5)
C1B	N1B	H1BC	116(3)	C10D	C9D	C8D	118,5(5)
C10B	C11B	N4B	122,3(5)	N1D	C1D	C2D	111,2(5)
C10B	C11B	C12B	118,4(5)	C13D	O2D	C14D	116,2(5)
N4B	C11B	C12B	119,3(5)	C9D	C10D	C11D	120,8(5)
C11B	C10B	C9B	120,7(5)	C15D	C14D	O2D	112,4(6)
N2B	C12B	N3B	118,3(5)	C4D	C3D	C2D	121,3(6)
N2B	C12B	C11B	121,0(5)	C7D	C2D	C3D	116,8(6)
N3B	C12B	C11B	120,6(5)	C7D	C2D	C1D	122,8(5)
N1B	C1B	C2B	109,8(4)	C3D	C2D	C1D	120,4(5)
C10B	C9B	C8B	118,2(5)	O1D	C13D	O2D	123,9(5)
N2B	C8B	N1B	114,9(5)	O1D	C13D	N4D	125,6(5)
N2B	C8B	C9B	121,2(5)	O2D	C13D	N4D	110,5(5)
N1B	C8B	C9B	123,9(5)	C3D	C4D	C5D	119,5(6)
O2B	C14B	C15B	106,3(5)	C6D	C7D	C2D	122,6(6)
C7B	C2B	C3B	117,1(5)	F1D	C5D	C4D	119,6(6)
C7B	C2B	C1B	121,4(5)	F1D	C5D	C6D	118,4(6)
C3B	C2B	C1B	121,4(5)	C4D	C5D	C6D	122,0(6)
C4B	C3B	C2B	121,5(6)	C5D	C6D	C7D	117,8(6)
C6B	C7B	C2B	122,5(6)	C8C	N1C	C1C	119,0(5)
C5B	C6B	C7B	117,3(6)	C8C	N1C	H1CC	114(3)
C4B	C5B	C6B	123,7(6)	C1C	N1C	H1CC	112(3)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C4B	C5B	F1B	118,8(6)	C12C	N2C	C8C	118,6(5)
C6B	C5B	F1B	117,5(6)	N2C	C12C	N3C	116,9(5)
C8E	N1E	C1E	119,1(5)	N2C	C12C	C11C	122,3(5)
C8E	N1E	H1EC	119(4)	N3C	C12C	C11C	120,7(5)
C1E	N1E	H1EC	113(4)	C13C	O2C	C14C	117,2(5)
C12E	N2E	C8E	118,5(4)	C13C	N4C	C11C	123,0(5)
C13E	N4E	C11E	121,3(5)	C13C	N4C	H4CB	114(4)
C13E	N4E	H4EB	115(4)	C11C	N4C	H4CB	121(4)
C11E	N4E	H4EB	123(4)	O1C	C13C	N4C	125,7(5)
N2E	C8E	N1E	116,0(5)	O1C	C13C	O2C	123,5(6)
N2E	C8E	C9E	121,8(5)	N4C	C13C	O2C	110,8(5)
N1E	C8E	C9E	122,1(5)	C3C	C2C	C7C	117,4(5)
N2E	C12E	N3E	115,8(5)	C3C	C2C	C1C	120,0(5)
N2E	C12E	C11E	123,2(5)	C7C	C2C	C1C	122,5(5)
N3E	C12E	C11E	120,9(5)	N2C	C8C	N1C	113,5(5)
C10E	C11E	C12E	117,0(5)	N2C	C8C	C9C	122,8(5)
C10E	C11E	N4E	121,2(5)	N1C	C8C	C9C	123,6(5)
C12E	C11E	N4E	121,7(5)	C12C	N3C	H3CB	119(4)
C12E	N3E	H3EB	116(3)	C12C	N3C	H3CC	118(4)
C12E	N3E	H3EC	114(4)	H3CB	N3C	H3CC	118(6)
H3EB	N3E	H3EC	122(5)	C10C	C11C	C12C	117,7(5)
C9E	C10E	C11E	120,9(5)	C10C	C11C	N4C	121,9(5)
N1E	C1E	C2E	112,0(5)	C12C	C11C	N4C	120,4(5)
C10E	C9E	C8E	118,5(5)	C9C	C10C	C11C	120,3(5)
C7E	C2E	C3E	117,6(5)	N1C	C1C	C2C	111,4(5)
C7E	C2E	C1E	121,4(5)	C10C	C9C	C8C	118,2(5)
C3E	C2E	C1E	120,9(5)	C4C	C3C	C2C	120,7(6)
C13E	O2E	C14E	118,3(4)	C5C	C4C	C3C	119,2(6)
O1E	C13E	O2E	123,1(5)	C6C	C7C	C2C	122,1(6)
O1E	C13E	N4E	125,9(5)	C4C	C5C	F1C	118,5(6)
O2E	C13E	N4E	111,0(5)	C4C	C5C	C6C	122,4(6)
C4E	C5E	F1E	121,1(6)	F1C	C5C	C6C	119,1(6)
C4E	C5E	C6E	121,4(6)	O2C	C14C	C15C	110,3(6)
F1E	C5E	C6E	117,5(6)	C7C	C6C	C5C	118,2(6)
C4E	C3E	C2E	120,8(6)	C6F	C7F	C2F	121,0(6)
C5E	C6E	C7E	118,7(6)	C13D	N4D	C11D	122,3(5)

O2E	C14E	C15E	108,4(5)	C13D	N4D	H4DB	112(4)
C5E	C4E	C3E	120,0(6)	N2D	C12D	N3D	116,4(5)
C6E	C7E	C2E	121,5(6)	N2D	C12D	C11D	123,2(5)
C13A	O2A	C14A	116,3(4)	N3D	C12D	C11D	120,4(5)
C13A	N4A	C11A	123,5(5)	C5B	C4B	C3B	117,9(6)
C13A	N4A	H4AB	109(3)	C13F	O2F	C14F	117,1(4)
C11A	N4A	H4AB	124(3)	C12F	N2F	C8F	120,2(4)
O1A	C13A	N4A	126,6(5)	N2F	C12F	N3F	117,6(5)
O1A	C13A	O2A	122,4(5)	N2F	C12F	C11F	121,2(5)
N4A	C13A	O2A	110,9(5)	N3F	C12F	C11F	121,2(5)
C10A	C11A	C12A	117,9(5)	C10F	C9F	C8F	118,2(5)
C10A	C11A	N4A	122,6(5)	C13F	N4F	C11F	123,6(5)
C12A	C11A	N4A	119,4(5)	C13F	N4F	H4FB	113(4)
C10A	C9A	C8A	117,4(5)	C11F	N4F	H4FB	122(4)
C12A	N2A	C8A	119,9(5)	N2F	C8F	N1F	115,3(5)
N2A	C8A	N1A	115,9(5)	N2F	C8F	C9F	121,6(5)
N2A	C8A	C9A	121,5(5)	N1F	C8F	C9F	123,1(5)
N1A	C8A	C9A	122,5(5)	C12F	N3F	H3FB	123(4)
C12A	N3A	H3AB	118(4)	C12F	N3F	H3FC	118(4)
C12A	N3A	H3AC	127(4)	H3FB	N3F	H3FC	106(5)
H3AB	N3A	H3AC	107(5)	C8F	N1F	C1F	122,8(5)
C8A	N1A	C1A	121,3(5)	C8F	N1F	H1FC	111(4)
C8A	N1A	H1AC	116(4)	C1F	N1F	H1FC	119(4)
C1A	N1A	H1AC	110(4)	C10F	C11F	C12F	118,5(5)
C11A	C10A	C9A	121,5(5)	C10F	C11F	N4F	121,9(5)
N2A	C12A	N3A	117,6(5)	C12F	C11F	N4F	119,6(5)
N2A	C12A	C11A	121,7(5)	O1F	C13F	N4F	127,5(5)
N3A	C12A	C11A	120,7(5)	O1F	C13F	O2F	122,8(5)
O2A	C14A	C15A	106,8(5)	N4F	C13F	O2F	109,8(5)
C3A	C2A	C7A	118,0(5)	N1F	C1F	C2F	109,7(4)
C3A	C2A	C1A	121,5(5)	C11F	C10F	C9F	120,3(5)
C7A	C2A	C1A	120,4(5)	C5F	C6F	C7F	118,9(6)
C6A	C5A	F1A	120,0(6)	C3F	C2F	C7F	118,0(6)
C6A	C5A	C4A	121,4(6)	C3F	C2F	C1F	120,0(5)
F1A	C5A	C4A	118,6(6)	C7F	C2F	C1F	121,9(5)
N1A	C1A	C2A	110,7(5)	O2F	C14F	C15F	106,5(5)
C6A	C7A	C2A	120,6(6)	C2F	C3F	C4F	121,7(6)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C3A	C4A	C5A	118,5(6)	C3F	C4F	C5F	118,3(6)
C5A	C6A	C7A	119,5(6)	C6F	C5F	F1F	118,7(6)
C2A	C3A	C4A	121,9(6)	C6F	C5F	C4F	122,1(6)
C12D	N2D	C8D	118,5(5)	F1F	C5F	C4F	119,1(6)

Tabelle B.23: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur von Flupirtin Form B mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\alpha / ^\circ$
N3A	H3AB	N2F	0,90(6)	2,18(6)	3,060(6)	167(5)
N3A	H3AC	O1B	0,84(6)	2,33(6)	3,108(6)	154(5)
N3B	H3BB	N2B	0,90(6)	2,16(6)	3,056(6)	170(5)
N3B	H3BC	O1F	0,95(6)	2,19(6)	3,084(6)	157(5)
N3C	H3CB	N2E	0,95(6)	2,12(6)	3,076(7)	175(5)
N3C	H3CC	O1D	0,85(6)	2,32(6)	3,108(7)	154(5)
N3D	H3DB	N2D	0,94(6)	2,21(6)	3,134(7)	167(5)
N3D	H3DC	O1E	0,89(6)	2,26(6)	3,130(6)	165(5)
N3E	H3EB	N2C	0,97(6)	2,13(6)	3,098(7)	169(5)
N3E	H3EC	O1C	0,88(6)	2,26(6)	3,134(6)	175(5)
N3F	H3FB	N2A	0,87(6)	2,27(6)	3,127(6)	168(5)
N3F	H3FC	O1A	0,86(6)	2,23(6)	3,055(6)	159(5)
N4A	H4AB	O1B	0,96(6)	1,91(6)	2,856(6)	168(5)
N4B	H4BB	O1F	0,95(6)	1,97(6)	2,908(6)	168(5)
N4C	H4CB	O1D	0,90(1)	1,96(2)	2,836(6)	163(5)
N4D	H4DB	O1E	0,84(6)	2,04(6)	2,869(6)	168(6)
N4E	H4EB	O1C	0,87(5)	2,03(6)	2,875(6)	161(5)
N4F	H4FB	O1A	0,90(1)	1,94(2)	2,818(6)	164(5)

Tabelle B.24: Anisotrope Auslenkungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur von Flupirtin Form B.

	$U_{11} / \text{\AA}^2$	$U_{22} / \text{\AA}^2$	$U_{33} / \text{\AA}^2$	$U_{23} / \text{\AA}^2$	$U_{13} / \text{\AA}^2$	$U_{12} / \text{\AA}^2$
O1B	0,023(2)	0,039(2)	0,054(3)	0,024(2)	0,014(2)	0,010(2)
N2B	0,022(3)	0,030(3)	0,024(2)	0,011(2)	0,005(2)	0,007(2)
O2B	0,028(2)	0,029(2)	0,044(2)	0,019(2)	0,014(2)	0,009(2)
C13B	0,022(3)	0,030(3)	0,029(3)	0,013(3)	0,012(3)	0,007(3)
N4B	0,022(3)	0,034(3)	0,034(3)	0,017(2)	0,010(2)	0,011(2)
N3B	0,034(3)	0,026(3)	0,032(3)	0,013(2)	0,016(2)	0,014(2)
N1B	0,034(3)	0,036(3)	0,028(3)	0,015(2)	0,013(2)	0,017(2)
C11B	0,018(3)	0,025(3)	0,026(3)	0,011(2)	0,002(2)	0,003(2)
C10B	0,032(3)	0,038(4)	0,025(3)	0,014(3)	0,015(3)	0,013(3)
C12B	0,018(3)	0,026(3)	0,018(3)	0,005(2)	0,002(2)	0,006(2)
C1B	0,035(4)	0,032(3)	0,032(3)	0,007(3)	0,011(3)	0,010(3)
C15B	0,051(4)	0,038(4)	0,050(4)	0,020(3)	0,012(3)	0,006(3)
C9B	0,026(3)	0,031(3)	0,034(3)	0,007(3)	0,015(3)	0,011(3)
C8B	0,027(3)	0,021(3)	0,021(3)	0,002(2)	0,007(2)	0,006(2)
C14B	0,034(4)	0,036(4)	0,041(4)	0,013(3)	0,014(3)	-0,001(3)
C2B	0,037(4)	0,027(3)	0,030(3)	0,007(3)	0,015(3)	0,013(3)
F1B	0,078(3)	0,051(2)	0,087(3)	0,040(2)	0,036(2)	0,028(2)
C3B	0,044(4)	0,035(4)	0,057(4)	0,019(3)	0,018(3)	0,016(3)
C7B	0,034(4)	0,036(4)	0,047(4)	0,015(3)	0,012(3)	0,012(3)
C6B	0,043(4)	0,045(4)	0,059(5)	0,016(3)	0,024(4)	0,009(3)
C5B	0,066(5)	0,027(4)	0,046(4)	0,013(3)	0,020(4)	0,014(3)
N1E	0,030(3)	0,027(3)	0,033(3)	0,009(2)	0,000(2)	0,011(2)
N2E	0,027(3)	0,029(3)	0,024(3)	0,010(2)	0,009(2)	0,008(2)
N4E	0,021(3)	0,028(3)	0,033(3)	0,011(2)	0,007(2)	0,006(2)
C8E	0,025(3)	0,028(3)	0,023(3)	0,011(2)	0,014(3)	0,008(3)
C12E	0,021(3)	0,029(3)	0,017(3)	0,005(2)	0,008(2)	0,005(2)
C11E	0,027(3)	0,026(3)	0,022(3)	0,008(2)	0,007(2)	0,011(3)
N3E	0,030(3)	0,029(3)	0,025(3)	0,008(2)	-0,001(2)	0,010(2)
C10E	0,029(3)	0,029(3)	0,025(3)	0,010(2)	0,009(3)	0,007(3)
C1E	0,028(3)	0,032(3)	0,043(4)	0,017(3)	0,015(3)	0,010(3)
C9E	0,025(3)	0,032(3)	0,024(3)	0,017(3)	0,000(3)	0,004(3)
O1E	0,023(2)	0,037(2)	0,072(3)	0,019(2)	0,019(2)	0,012(2)
C2E	0,022(3)	0,034(3)	0,040(4)	0,019(3)	0,008(3)	0,010(3)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

O2E	0,037(3)	0,025(2)	0,060(3)	0,013(2)	0,015(2)	0,010(2)
C13E	0,024(3)	0,034(3)	0,027(3)	0,009(3)	0,005(3)	0,012(3)
C5E	0,049(4)	0,024(4)	0,060(5)	0,012(3)	0,004(4)	0,011(3)
F1E	0,106(4)	0,038(2)	0,087(3)	0,017(2)	0,004(3)	0,025(2)
C3E	0,041(4)	0,040(4)	0,033(4)	0,013(3)	0,009(3)	0,012(3)
C6E	0,063(5)	0,046(4)	0,043(4)	0,009(3)	0,014(4)	0,021(4)
C14E	0,035(4)	0,032(3)	0,055(4)	0,019(3)	0,007(3)	0,004(3)
C4E	0,074(5)	0,044(4)	0,049(5)	0,028(4)	0,014(4)	0,019(4)
C7E	0,065(5)	0,047(4)	0,032(4)	0,019(3)	0,016(3)	0,019(4)
O2A	0,033(2)	0,030(2)	0,050(3)	0,022(2)	0,011(2)	0,009(2)
O1A	0,019(2)	0,046(3)	0,067(3)	0,033(2)	0,012(2)	0,010(2)
N4A	0,020(3)	0,029(3)	0,037(3)	0,016(2)	0,012(2)	0,007(2)
C13A	0,026(3)	0,035(3)	0,026(3)	0,013(3)	0,012(3)	0,012(3)
C11A	0,019(3)	0,033(3)	0,022(3)	0,010(2)	0,006(2)	0,006(2)
C9A	0,029(3)	0,036(4)	0,032(3)	0,010(3)	0,013(3)	0,012(3)
N2A	0,028(3)	0,028(3)	0,023(2)	0,008(2)	0,010(2)	0,008(2)
C8A	0,023(3)	0,030(3)	0,027(3)	0,008(3)	0,004(3)	0,005(3)
N3A	0,038(3)	0,034(3)	0,035(3)	0,017(2)	0,021(2)	0,016(2)
N1A	0,035(3)	0,033(3)	0,033(3)	0,014(2)	0,012(2)	0,014(2)
C10A	0,030(3)	0,038(4)	0,030(3)	0,010(3)	0,013(3)	0,008(3)
C12A	0,018(3)	0,023(3)	0,023(3)	0,006(2)	0,001(2)	0,006(2)
C14A	0,049(4)	0,034(4)	0,062(5)	0,021(3)	0,014(4)	0,007(3)
F1A	0,082(3)	0,050(2)	0,062(3)	0,031(2)	0,021(2)	0,012(2)
C2A	0,034(4)	0,030(3)	0,037(4)	0,011(3)	0,013(3)	0,015(3)
C5A	0,054(4)	0,033(4)	0,046(4)	0,016(3)	0,015(3)	0,012(3)
C1A	0,036(4)	0,036(4)	0,050(4)	0,018(3)	0,018(3)	0,013(3)
C15A	0,078(6)	0,043(4)	0,069(5)	0,026(4)	0,025(4)	0,006(4)
C7A	0,060(5)	0,034(4)	0,044(4)	0,008(3)	0,014(3)	0,014(3)
C4A	0,039(4)	0,035(4)	0,050(4)	0,005(3)	0,007(3)	0,003(3)
C6A	0,063(5)	0,049(4)	0,040(4)	0,017(3)	0,021(4)	0,021(4)
C3A	0,043(4)	0,035(4)	0,040(4)	0,014(3)	0,013(3)	0,010(3)
N2D	0,018(2)	0,034(3)	0,022(2)	0,005(2)	0,003(2)	0,009(2)
C12D	0,026(3)	0,029(3)	0,024(3)	0,009(2)	0,010(3)	0,012(3)
O1D	0,029(2)	0,041(3)	0,084(3)	0,025(2)	0,027(2)	0,016(2)
N4D	0,025(3)	0,034(3)	0,035(3)	0,010(2)	0,012(2)	0,005(2)
C8D	0,028(3)	0,036(4)	0,022(3)	0,011(3)	0,009(3)	0,013(3)

C11D	0,025(3)	0,030(3)	0,030(3)	0,007(3)	0,012(3)	0,004(3)
N3D	0,027(3)	0,028(3)	0,032(3)	0,008(2)	0,003(2)	0,009(2)
N1D	0,028(3)	0,031(3)	0,036(3)	0,010(2)	0,004(2)	0,007(2)
C9D	0,029(3)	0,038(4)	0,030(3)	0,016(3)	0,010(3)	0,011(3)
C1D	0,026(3)	0,036(4)	0,034(3)	0,015(3)	0,006(3)	0,012(3)
O2D	0,042(3)	0,031(2)	0,060(3)	0,020(2)	0,025(2)	0,013(2)
C10D	0,024(3)	0,036(4)	0,028(3)	0,006(3)	0,004(3)	0,004(3)
C14D	0,053(5)	0,051(4)	0,063(5)	0,023(4)	0,008(4)	0,001(4)
C3D	0,036(4)	0,048(4)	0,030(3)	0,019(3)	0,017(3)	0,020(3)
C2D	0,020(3)	0,040(4)	0,038(4)	0,014(3)	0,009(3)	0,007(3)
C13D	0,026(3)	0,025(3)	0,039(4)	0,008(3)	0,007(3)	0,007(3)
F1D	0,094(3)	0,038(2)	0,093(3)	0,023(2)	0,030(3)	0,007(2)
C4D	0,049(4)	0,044(4)	0,048(4)	0,028(3)	0,019(3)	0,018(3)
C7D	0,042(4)	0,049(4)	0,034(4)	0,017(3)	0,009(3)	0,009(3)
C5D	0,049(4)	0,029(4)	0,056(5)	0,020(3)	0,018(3)	0,012(3)
C15D	0,085(7)	0,092(7)	0,071(6)	0,029(5)	0,012(5)	-0,007(5)
C6D	0,049(4)	0,038(4)	0,045(4)	0,008(3)	0,004(3)	-0,001(3)
N1C	0,031(3)	0,033(3)	0,030(3)	0,008(2)	0,006(2)	0,012(2)
N2C	0,031(3)	0,028(3)	0,028(3)	0,008(2)	0,012(2)	0,010(2)
C12C	0,023(3)	0,035(3)	0,024(3)	0,006(3)	0,010(3)	0,011(3)
O2C	0,036(3)	0,037(3)	0,091(4)	0,030(2)	0,025(3)	0,014(2)
N4C	0,022(3)	0,038(3)	0,054(3)	0,012(3)	0,016(3)	0,007(2)
C13C	0,027(4)	0,031(4)	0,053(4)	0,008(3)	0,009(3)	0,015(3)
C2C	0,033(4)	0,037(4)	0,032(3)	0,014(3)	0,009(3)	0,009(3)
C8C	0,027(3)	0,035(4)	0,024(3)	0,011(3)	0,012(3)	0,010(3)
N3C	0,042(3)	0,033(3)	0,036(3)	0,012(3)	0,005(3)	0,012(3)
O1C	0,031(2)	0,039(3)	0,074(3)	0,023(2)	0,025(2)	0,015(2)
C11C	0,031(3)	0,026(3)	0,032(3)	0,005(3)	0,015(3)	0,009(3)
C10C	0,022(3)	0,036(4)	0,035(3)	0,005(3)	0,007(3)	0,002(3)
C1C	0,022(3)	0,040(4)	0,039(3)	0,019(3)	0,011(3)	0,010(3)
C9C	0,030(3)	0,039(4)	0,026(3)	0,012(3)	0,013(3)	0,009(3)
C3C	0,030(4)	0,045(4)	0,045(4)	0,012(3)	0,010(3)	0,015(3)
C4C	0,050(5)	0,036(4)	0,061(5)	0,008(3)	0,006(4)	0,021(4)
C7C	0,034(4)	0,044(4)	0,040(4)	0,013(3)	0,016(3)	0,014(3)
C5C	0,060(5)	0,028(4)	0,050(4)	0,009(3)	-0,004(4)	0,004(4)
C14C	0,050(5)	0,040(4)	0,093(6)	0,034(4)	0,024(4)	0,013(4)
C6C	0,037(4)	0,042(4)	0,060(5)	0,017(3)	0,008(3)	0,005(3)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

F1C	0,080(3)	0,041(3)	0,133(4)	0,026(3)	0,007(3)	0,014(2)
C15E	0,050(4)	0,043(4)	0,055(5)	0,012(3)	0,005(4)	-0,002(3)
C4B	0,041(4)	0,049(4)	0,076(5)	0,031(4)	0,019(4)	0,024(3)
C15C	0,063(6)	0,061(5)	0,113(7)	0,036(5)	0,014(5)	-0,001(4)
O1F	0,021(2)	0,041(2)	0,049(3)	0,021(2)	0,0113(19)	0,010(2)
O2F	0,028(2)	0,034(2)	0,054(3)	0,024(2)	0,014(2)	0,009(2)
N2F	0,026(3)	0,031(3)	0,026(3)	0,010(2)	0,009(2)	0,009(2)
C12F	0,023(3)	0,033(3)	0,022(3)	0,012(2)	0,008(2)	0,012(3)
C9F	0,031(3)	0,036(3)	0,030(3)	0,014(3)	0,015(3)	0,010(3)
N4F	0,021(3)	0,039(3)	0,044(3)	0,025(2)	0,011(2)	0,010(2)
C8F	0,018(3)	0,026(3)	0,032(3)	0,012(3)	0,005(2)	0,002(2)
N3F	0,037(3)	0,034(3)	0,035(3)	0,021(2)	0,015(2)	0,017(2)
N1F	0,033(3)	0,035(3)	0,035(3)	0,015(2)	0,019(2)	0,010(2)
C11F	0,017(3)	0,026(3)	0,032(3)	0,013(3)	0,003(2)	0,003(2)
C13F	0,026(3)	0,027(3)	0,028(3)	0,010(2)	0,010(3)	0,007(3)
C1F	0,037(4)	0,033(3)	0,034(3)	0,010(3)	0,014(3)	0,013(3)
C10F	0,024(3)	0,036(3)	0,028(3)	0,010(3)	0,011(3)	0,008(3)
C6F	0,056(5)	0,039(4)	0,057(4)	0,025(3)	0,022(4)	0,015(4)
C15F	0,087(6)	0,041(4)	0,074(5)	0,031(4)	0,034(5)	0,018(4)
C2F	0,027(3)	0,030(3)	0,040(4)	0,007(3)	0,015(3)	0,009(3)
C14F	0,043(4)	0,024(3)	0,050(4)	0,014(3)	0,019(3)	0,002(3)
F1F	0,079(3)	0,043(2)	0,099(3)	0,041(2)	0,028(3)	0,006(2)
C3F	0,043(4)	0,035(4)	0,055(4)	0,019(3)	0,007(3)	0,009(3)
C4F	0,043(4)	0,039(4)	0,074(5)	0,018(4)	0,007(4)	0,000(3)
C5F	0,057(5)	0,023(4)	0,059(5)	0,012(3)	0,023(4)	0,006(3)
C7F	0,037(4)	0,042(4)	0,033(4)	0,007(3)	0,006(3)	0,008(3)

B.4 Patentanmeldung: Neue Kristallphasen von Flupirtin-Maleat

Patentanmeldung

Neue Kristallphasen von Flupirtin-Maleat

Erfinder: Silke D. Gumbert, Lukas Tapmeyer, Martin U. Schmidt

Zusammenfassung

Neue Kristallphasen von Flupirtin-Maleat

Flupirtin-Maleat wird in neuen Kristallphasen (C, F, G und H) erhalten, wenn man den Wirkstoff mit bestimmten Lösemitteln behandelt. Die neuen Kristallphasen zeichnen sich durch bessere physikalisch-chemische Eigenschaften aus.

Summary

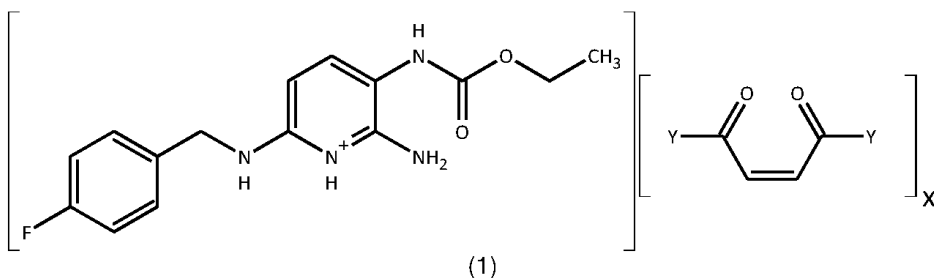
Novel crystal phases of flupirtine-maleate

Novel crystal phases of flupirtine-maleate (C, F, G and H) are obtained by treatment of the substance in specific solvents. The new phases show better physico-chemical properties.

Beschreibung

Neue Kristallphasen eines pharmazeutischen Wirkstoffes

Die vorliegende Erfindung betrifft drei neue Kristallphasen (C, F, G und H) von Flupirtin-Maleat der Formel (1), ihre Herstellung und Verwendung.
Als Flupirtin-Maleat wird die Verbindung der Formel (1) bezeichnet,



wobei $0,4 < x < 2,2$ ist, bevorzugt $0,9 < x < 1,1$ und Y OH oder O⁻ repräsentiert. Im festen Zustand kann die Verbindung (1) auch in einem anderen Protonierungszustand und/oder tautomeren und/oder cis-trans-isomeren Form vorliegen. Weiter können gegebenenfalls zusätzlich Wassermoleküle und/oder Lösungsmittelmoleküle im Kristallgitter enthalten sein, üblicherweise bis zu 50 Gew.-%. Die Verbindung kann als Salz und/oder als Cokristall vorliegen.

Die Kristallphasen A und B sowie ein Ethanol- und ein Isopropanolsolvat von Flupirtin-Maleat sind beschrieben unter anderem in den Patentschriften EP0977736 und DE3133519A1. Fünf weitere Kristallphasen der Verbindung (1) mit den Bezeichnungen V, W, X, Y und Z sind unter anderem in der Patentschrift WO2008/007117 und der Gebrauchsmusterschrift DE202007011042U1 beschrieben.

Viele aktive pharmazeutische Wirkstoffe existieren in mehreren verschiedenen Kristallphasen. Kristallphasen eines Wirkstoffes enthalten dasselbe Wirkstoffmolekül, aber gegebenenfalls eine unterschiedliche Stöchiometrie, eine unterschiedliche Anordnung der Moleküle im Festkörper, sowie gegebenenfalls eine unterschiedliche Anzahl von Wasser- oder Lösungsmittelmolekülen im Festkörper. Die Festkörperstruktur bestimmt die chemischen und physikalischen Eigenschaften, daher unterscheiden sich die einzelnen Kristallphasen oftmals in der Wirksamkeit und anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften. Die unterschiedlichen Kristallphasen können durch Röntgenpulverdiffraktometrie identifiziert werden. Im Folgenden sind jeweils die charakteristischen Linien der Röntgenpulverdiagramme angegeben (Cu-K_{α1}-Strahlung, Messung in Transmissionsgeometrie, doppelte Beugungswinkel 2θ in Grad mit einer Unsicherheit von +/- 0,2 Grad, Intensitäten geschätzt mit folgenden Abkürzungen: ss = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach).

Die bisher bekannten Kristallphasen zeichnen sich durch ungünstige physikalisch-chemische Eigenschaften aus. Phase A hat eine watteartige Morphologie und wandelt sich oberhalb von 150 °C in Phase B um und Phase B (hergestellt nach DE3133519; Beispiel 1) ist schlecht löslich in Wasser. Die Phasen V, Y und Z sind bis weniger als 140 °C stabil. Die Phase X erfährt bereits bei 50-75 °C eine Umwandlung. Die Phase W kann nur aus dem unter ökologisch und pharmakologisch unvertretbaren Bedingungen herstellen (das leber- und nierenschädigende Dichlormethan wird als Lösungsmittel verwendet). Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich Flupirtin-Maleat in vier neuen Kristallphasen herstellen lässt. Herstellungsverfahren sind beispielsweise das Behandeln der Substanz (1) mit bestimmten Lösemitteln oder Lösungsmittelgemischen, wobei sich die Substanz teilweise oder vollständig löst, und anschließend wieder ausfällt.

Die neuen Kristallphasen werden als Phase C, Phase F, Phase G und Phase H bezeichnet.

Die Phase C entsteht beispielsweise, wenn man Flupirtin-Maleat in der Phase A oder B in beispielsweise Tetrahydrofuran löst und das Lösungsmittel verdampfen lässt.

Die Phase F entsteht beispielsweise, wenn man Flupirtin-Maleat in der Phase A in beispielsweise Acetonitril für 16 Tage rührt, sieben Tage stehen lässt und den Feststoff abfiltriert sowie bei Raumtemperatur trocknet.

Die Phase H entsteht zusammen mit Phase G beispielsweise, wenn man Flupirtin-Maleat in der Phase A oder B in beispielsweise 1,4-Dioxan rührt.

Die reine Phase G entsteht beispielsweise, wenn man das Gemisch aus Phase G und Phase H für 14 Tage bei 100 °C hält.

Die neuen Phasen zeichnen sich durch folgende charakteristische Linien im Röntgenpulverdiagramm aus:

Phase C:

2θ	Intensität
5,6	ss
10,5	w
11,1	w
13,6	w
14,4	w
14,9	m
15,2	m
19,4	w
20,0	ss
20,6	m
21,5	w
22,4	w
23,1	m
23,7	m
25,2	m
27,8	w

Phase F:

2 θ	Intensität
7,0	m
7,4	m
9,3	s
18,5	m (breit)
21,2	s
22,3	m
23,2	s
24,3	s (breit)
25,3	s
28,6	m (breit)

Phase G:

2 θ	Intensität
5,5	s
14,3	w
15,1	m
18,9	s
19,3	s
20,4	m (breit)
22,2	m
23,2	w (breit)
24,2	m
26,3	m
27,1	m

Phase H:

2 θ	Intensität
5,2	s
15,3	m
20,2	m
22,5	w
24,6	w

Die Identifikation der Phasen durch Pulverdiffraktometrie erfolgte in Transmission auf einem STOE Stadi P Diffraktometer mit primärem Germanium (111) Monochromator und linearem ortsempfindlichem Detektor mit Cu-K $_{\alpha 1}$ -Strahlung. Die Intensitäten wurden visuell abgeschätzt. Für die Differenz-Thermo- und Thermogravimetrieanalyse (DTA/TGA) wurde ein SETARAM TGA92-Thermoanalysator verwendet. Gemessen wurde mit einer Heizrate von 5 K / min in einem Messbereich von 293 K bis 773 K unter Stickstoffatmosphäre.

Die vier neuen Phasen zeichnen sich durch gute physikalisch-chemische Eigenschaften aus. Phase C ist thermisch stabiler als Phase A und besser in Wasser löslich als Phase B. Phase F kristallisiert weniger wateartig als Phase A. Phase F ist ebenfalls besser in

Wasser löslich als Phase B. Das Gemisch aus Phase G und Phase H ist ebenfalls weniger wateartig als Phase A und somit schüttfähiger.

Die Phasen C, F und G sowie das Gemisch aus Phase G und Phase H sind thermisch stabiler als die Phasen V, X, Y und Z. Gegenüber Phase W besteht der Vorteil, dass keine ökologisch und pharmakologisch unververtretbaren Lösungsmittel zur Herstellung verwendet werden müssen.

Ausgangsprodukt zur Herstellung der neuen Kristallphasen ist vorzugsweise Flupirtin-Maleat in der Phase A oder B, jedoch ist es auch möglich, Phase V, X, Y oder Z oder eine oder mehrere der neuen Kristallphasen mit den beschriebenen Maßnahmen in eine der anderen neuen Kristallphasen umzuwandeln.

Für die Phasen C und F wird das isolierte Flupirtin-Maleat, z.B. in der Phase A oder B, in einem Lösemittel vollständig oder teilweise gelöst und anschließend durch Zugabe von Wasser, Temperaturniedrigung und/oder Verdampfen des Lösemittels wieder ausgefällt oder in Suspension gerührt und anschließend filtriert.

Wenn bei der Behandlung erhitzt wird, so kann das Erhitzen der Verbindung (1) sowohl unter Normaldruck als auch unter erhöhtem Druck durchgeführt werden, wobei der Druck zwischen 1 bar und 200 bar, bevorzugt zwischen 1 bar und 50 bar betragen kann.

Die Dauer der Lösemittelbehandlung kann zweckmäßig 1 Minute bis 15 Tage, bevorzugt 30 Minuten bis 7 Tage, sein.

Für die Phasen G und H wird das isolierte Flupirtin-Maleat, z.B. in der Phase A oder B, beispielsweise in einem Lösemittel wie beispielsweise 1,4-Dioxan teilweise gelöst und anschließend durch Rühren und Temperatur entweder in die Mischung aus G und H oder die Form G überführt.

In Abhängigkeit von der Reinheit der Edukte, den Konzentrationen, den angewandten Temperaturen und Temperaturverläufen, einer eventuellen Nachbehandlung, dem Druck, der Anwesenheit von Verunreinigungen oder Additiven, und der Gegenwart von Impfkristallen können die neuen Kristallphasen in reiner Form oder als Mischungen der neuen Phasen untereinander und/oder mit den bekannten Phasen entstehen.

Die Herstellung einer Mischung aus mehreren der erfindungsgemäßen Phasen, oder aus einer oder mehreren der erfindungsgemäßen Phasen mit den bekannten Phasen kann von Interesse sein, wenn bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften gewünscht werden, insbesondere wenn Eigenschaften gewünscht werden, die zwischen den Eigenschaften der Reinphasen liegen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch eine Flupirtin-Maleat-Mischung, die mindestens 10 %, vorzugsweise mindestens 25 %, insbesondere mindestens 50 %, besonders bevorzugt mindestens 75 %, ganz besonders bevorzugt mindestens 90 % der Phase C, F, G oder H oder einer Mischung der genannten Phasen enthält.

Das Flupirtin-Maleat in den erfindungsgemäßen Modifikationen oder in Mischungen, die die erfindungsgemäßen Phasen enthalten, eignet sich beispielsweise als nicht-opioides, nicht-steroidales Analgetikum, Muskelrelaxans, insbesondere zur Behandlung von postoperativen, akuten oder chronischen Schmerzen.

Beispiele

Die Bestimmung der Kristallphase der erhaltenen Produkte erfolgte durch Röntgenpulverdiffraktometrie.

Beispiel 1: Herstellung der Phase C durch Verdampfungskristallisation aus Tetrahydrofuran

50 mg Flupirtin-Maleat in der Phase A werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das Lösemittel wird bei 50 °C verdampft. Man erhält Flupirtin-Maleat in der Phase C. Die DTA/TGA dieser Probe zeigt Zersetzung ab 177 °C. Phase C ist damit stabiler als Phase A.

Beispiel 2: Herstellung der Phase F durch Rühren in Suspension in Acetonitril

75 mg Flupirtin-Maleat in der Phase A werden zu 10 ml Acetonitril gegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur für 16 Tage gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält Flupirtin-Maleat in der Phase F.

Beispiel 3: Herstellung einer Mischung aus Phase G und Phase H durch Rühren in Suspension in 1,4-Dioxan

100 mg Flupirtin-Maleat in der Phase A werden zu 5 ml 1,4-Dioxan gegeben. Die Suspension wird bei 50 °C für 24 Stunden gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält Flupirtin-Maleat in der Phase G und H.

Beispiel 4: Herstellung der Phase G durch Lagerung der Phasenmischung G + H

50 mg Flupirtin-Maleat in der Mischung der Phasen G und H aus Beispiel 2 werden für 14 Tage bei 100 °C bei Raumdruck an Luft gelagert. Man erhält Flupirtin-Maleat in der Phase G.

Beispiel 5: Herstellung der Phase G durch thermische Behandlung der Phasenmischung G + H

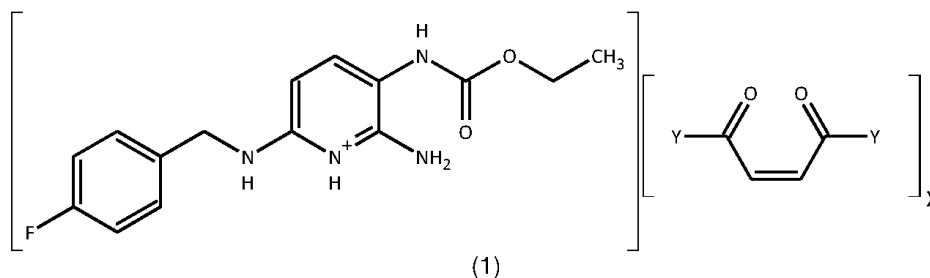
50 mg Flupirtin-Maleat in der Mischung der Phasen G und H aus Beispiel 2 werden für 13 Monate bei Raumtemperatur und Raumdruck an Luft gelagert. Man erhält Flupirtin-Maleat in der Phase G.

Beispiel 6: Löslichkeit

Jeweils 10 mg Flupirtin-Maleat in den beschriebenen Phasen und 10 ml Wasser (dest.) werden bei 37 °C in einem 25 ml Kolben gerührt. Nach 20 Minuten wurden die nicht gelösten Bestandteile untersucht. Die Phasen C, F, G und das Gemisch aus den Phasen G und H sowie die Phase A hatten sich vollständig gelöst. Die Probe der Phase B war auch nach einer Stunde nicht vollständig gelöst.

Patentansprüche

1) Neue Festkörperphase von Flupirtin-Maleat der Formel (1)



mit $0,4 < x < 2,2$, bevorzugt $0,9 < x < 1,1$, wobei Y OH oder O⁻ repräsentiert, wobei die Verbindung (1) im festen Zustand auch in einem anderen Protonierungsgrad und/oder einer anderen tautomeren und/oder cis-trans-isomeren Form vorliegen kann und/oder zusätzlich Wassermoleküle und/oder Lösungsmittelmoleküle enthalten kann und/oder ein Salz und/oder ein Cokristall vorliegen kann, dadurch gekennzeichnet, dass sich das Röntgenpulverdiagramm von den Röntgenpulverdiagrammen der bisher bekannten Phasen und einer Mischung dieser unterscheidet.

2) Neue Kristallphase gemäß Anspruch 1 (Phase C), gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm (Cu-K_{α1}-Strahlung, Messung in Transmissionsgeometrie, doppelte Beugungswinkel 2θ in Grad mit einer Unsicherheit von +/- 0,2 Grad, Intensitäten geschätzt mit folgenden Abkürzungen: ss = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach):

2θ	Intensität
5,6	ss
14,9	m
15,2	m
20,0	ss
25,2	m

insbesondere gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2θ	Intensität
5,6	ss
10,5	w
11,1	w
13,6	w
14,4	w
14,9	m
15,2	m
19,4	w
20,0	ss
20,6	m
21,5	w

22,4	w
23,1	m
23,7	m
25,2	m
27,8	w

3) Neue Kristallphase gemäß Anspruch 1 (Phase F), gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2 θ	Intensität
9,3	s
21,2	s
23,2	s
24,3	s (breit)
25,3	s

insbesondere gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2 θ	Intensität
7,0	m
7,4	m
9,3	s
18,5	m (breit)
21,2	s
22,3	m
23,2	s
24,3	s (breit)
25,3	s
28,6	m (breit)

4) Neue Kristallphase gemäß Anspruch 1 (Phase G), gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2 θ	Intensität
5,5	s
18,9	s
19,3	s
22,2	m
27,1	m

insbesondere gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2 θ	Intensität
5,5	s
14,3	w
15,1	m
18,9	s
19,3	s
20,4	m (breit)
22,2	m

23,2	w (breit)
24,2	m
26,3	m
27,1	m

5) Neue Kristallphase gemäß Anspruch 1 (Phase H), gekennzeichnet durch folgende Linien im Röntgenpulverdiagramm:

2 θ	Intensität
5,2	s
15,3	m
20,2	m
22,5	w
24,6	w

6) Flupirtin-Maleat-Mischungen, die mindestens 10%, vorzugsweise mindestens 25 %, insbesondere mindestens 50 %, besonders bevorzugt mindestens 75 %, ganz besonders bevorzugt mindestens 90%, einer oder mehrerer der in den Ansprüchen 1 bis 5 definierten Phasen enthält.

7) Verfahren zur Herstellung der neuen Phasen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (1) mit einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch behandelt, insbesondere einem Ether, bevorzugt einem zyklischen Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan.

8) Verwendung von Flupirtin-Maleat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff, insbesondere als Analgetikum und/oder Muskelrelaxans, bevorzugt zur Behandlung von postoperativen, akuten oder chronischen Schmerzen.

B.5 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe

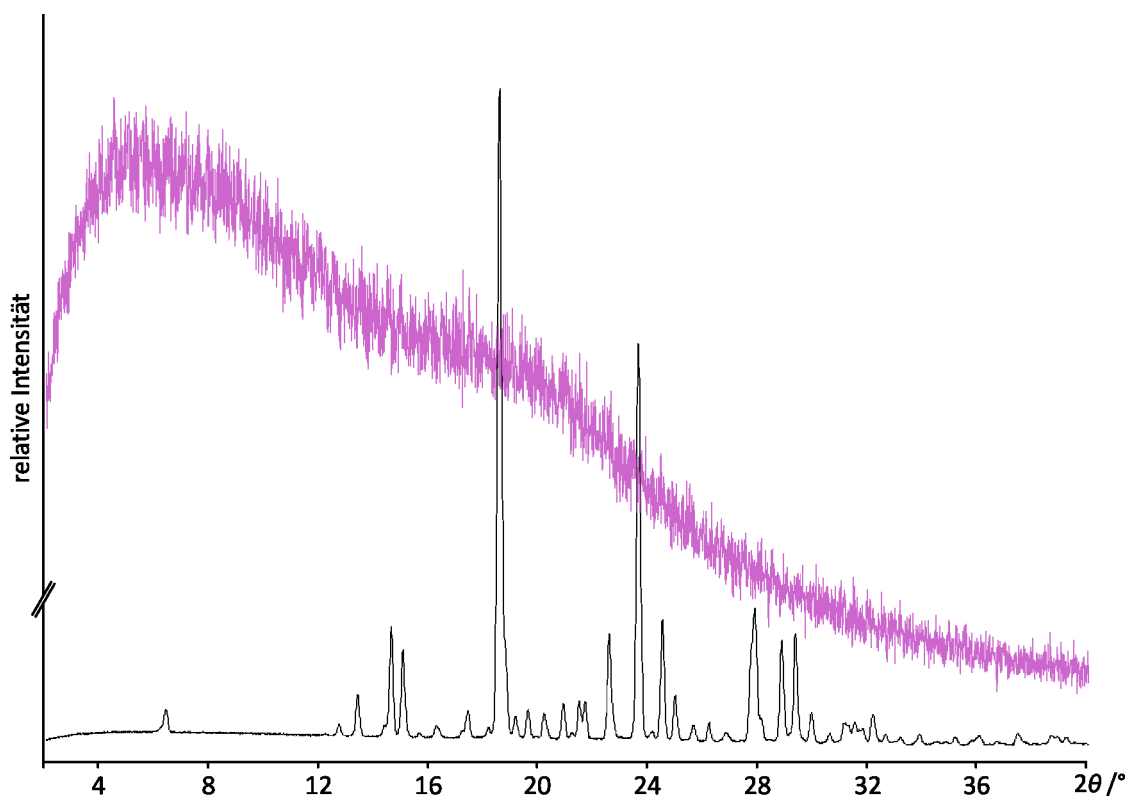


Abbildung B.16: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von *S*-Ketoprofen (schwarz) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt mit *R*-Phenylpropylamin (violett).

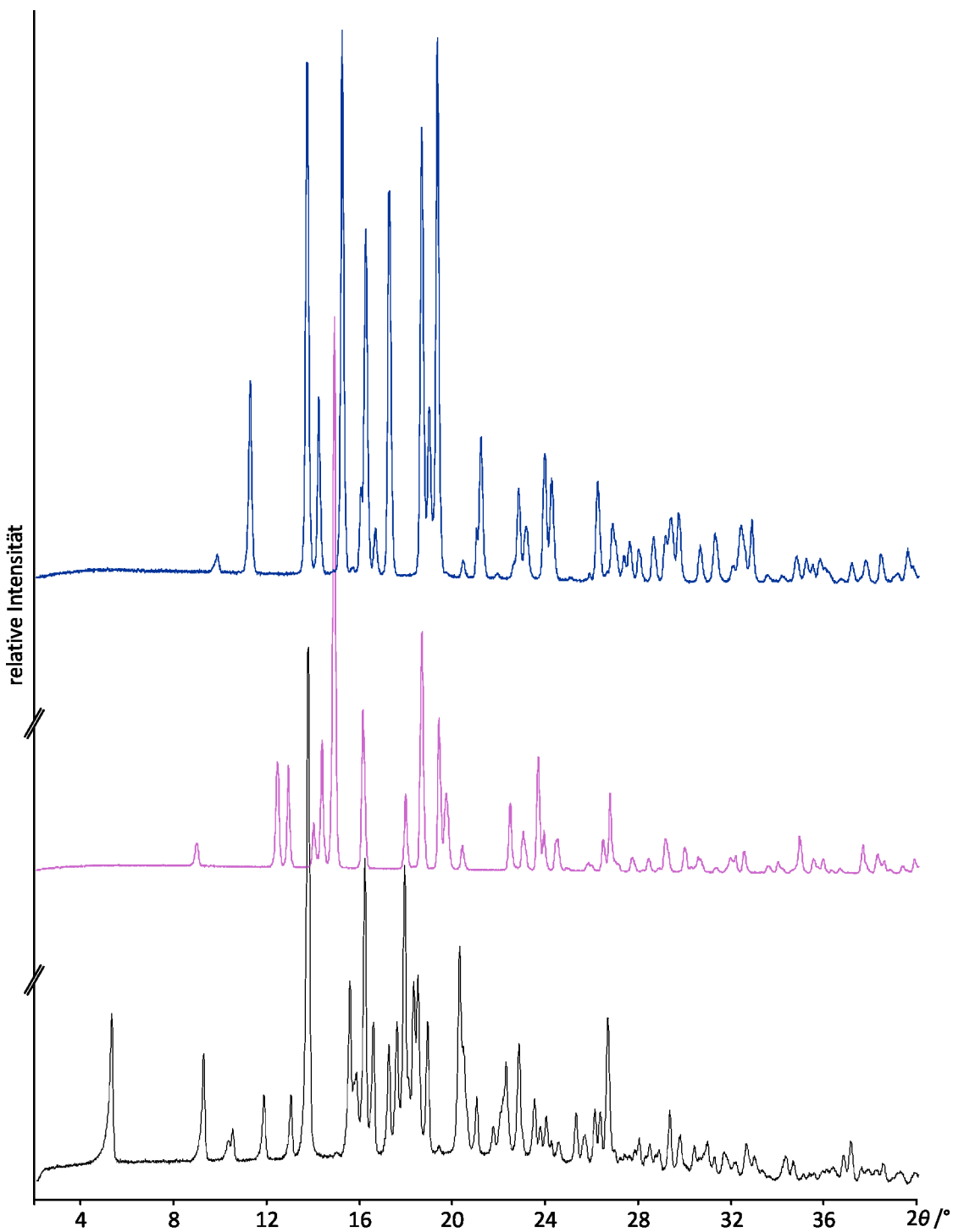


Abbildung B.17: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von *R*-Aminoglutethimid (schwarz), *R*-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

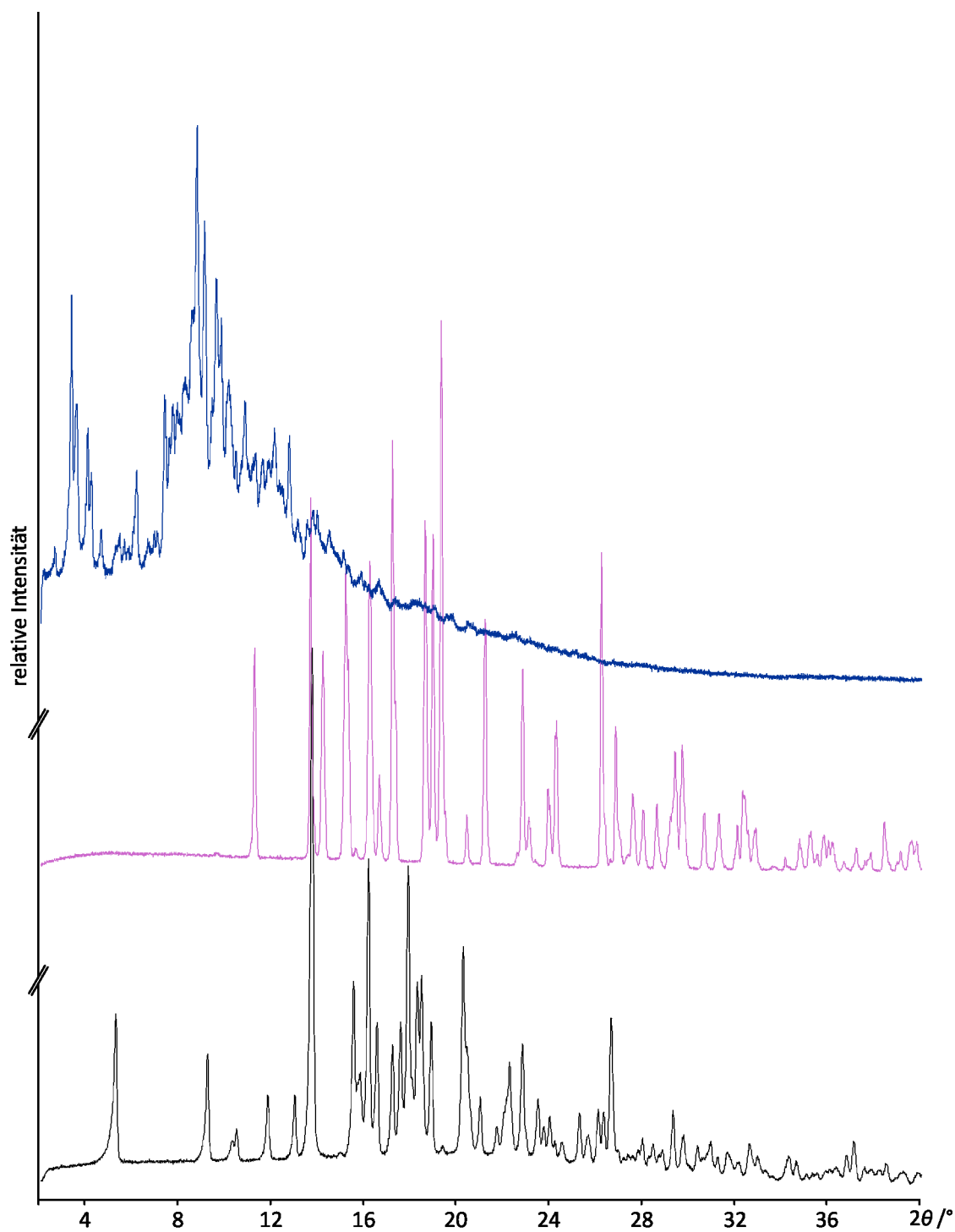


Abbildung B.18: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von *R*-Aminoglutethimid (schwarz), *S*-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

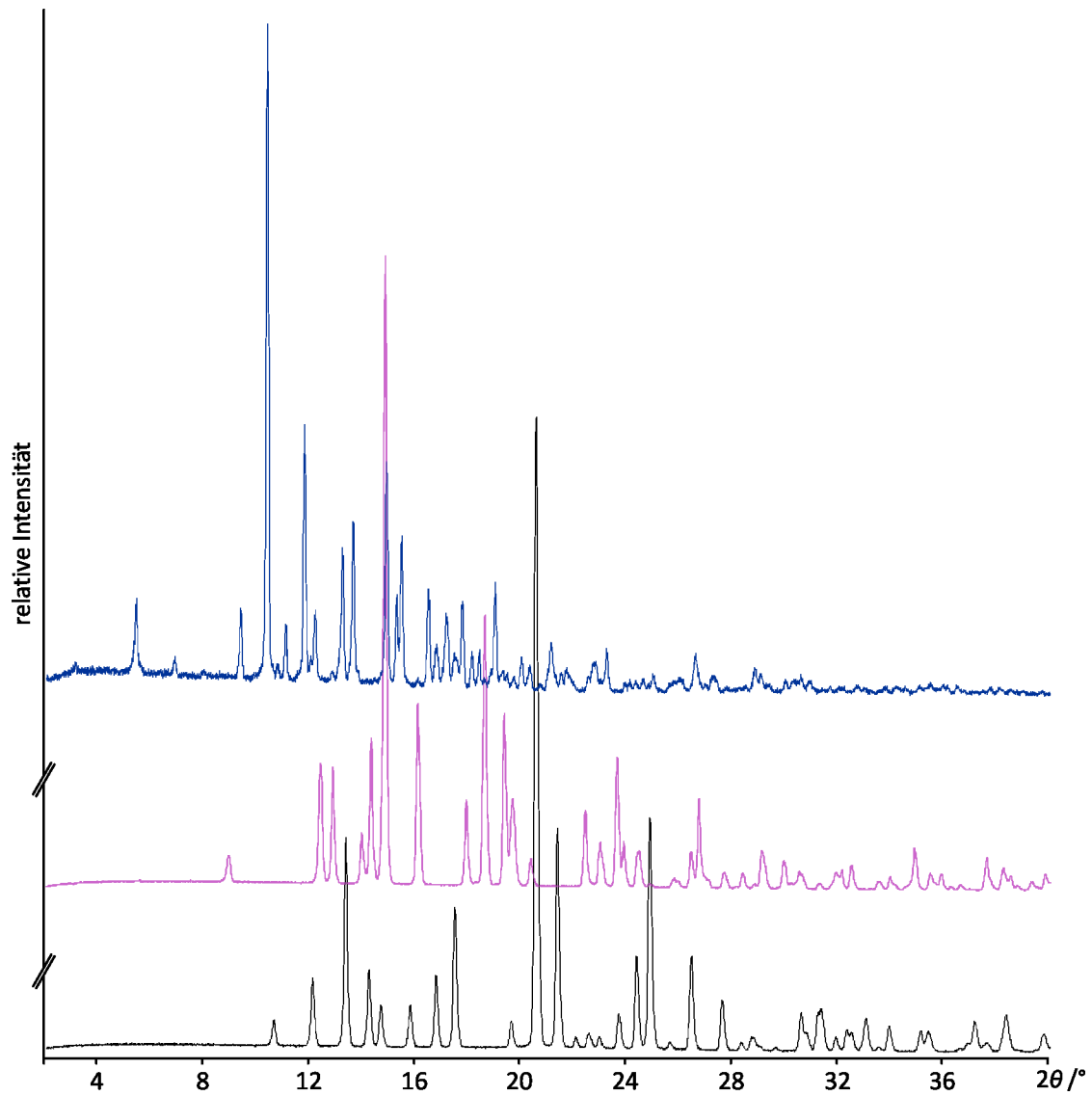


Abbildung B.19: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von Lamivudin (schwarz), *R*-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

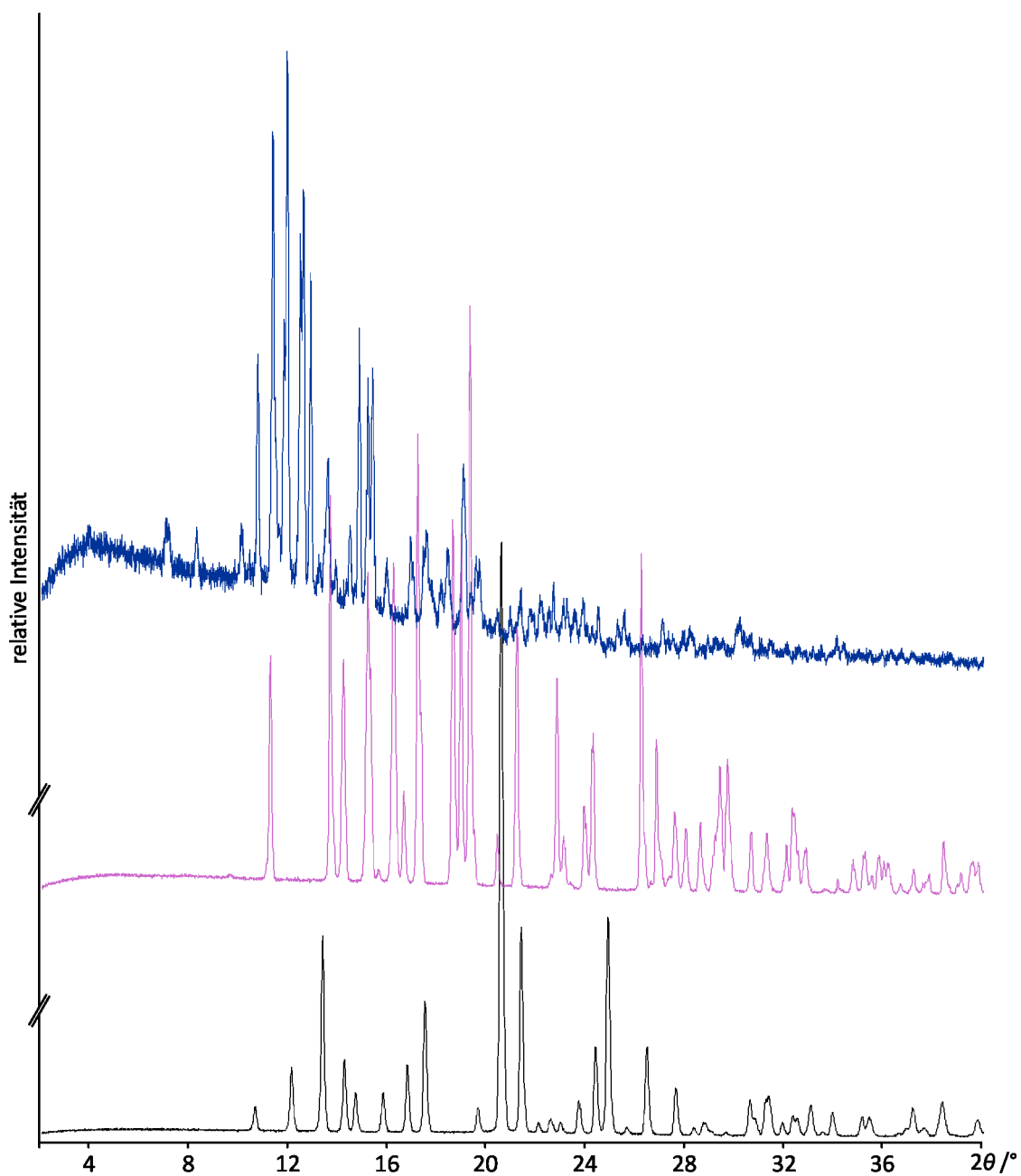


Abbildung B.20: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von Lamivudin (schwarz), S-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

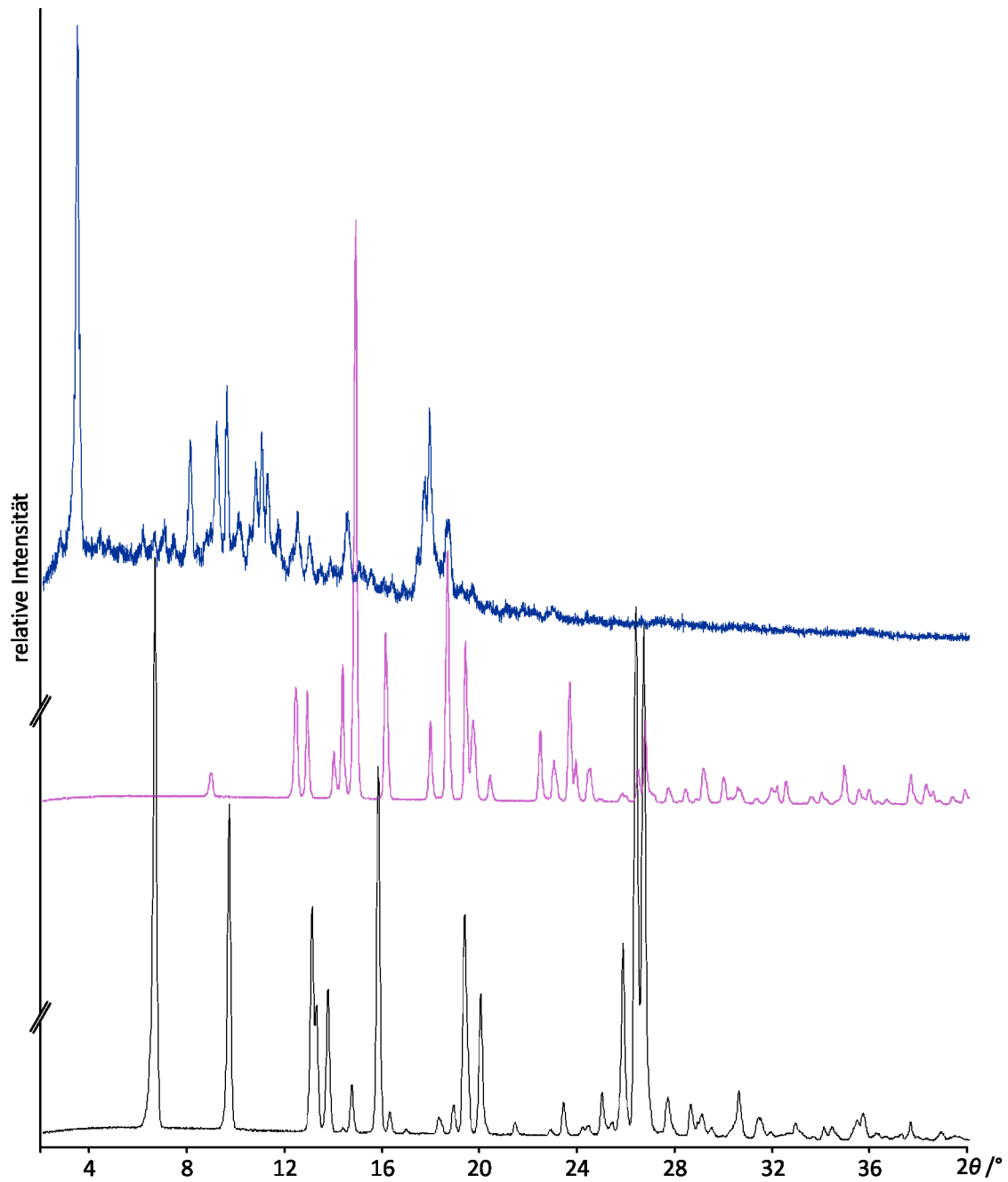


Abbildung B.21: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von Levofloxacin (schwarz), *R*-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

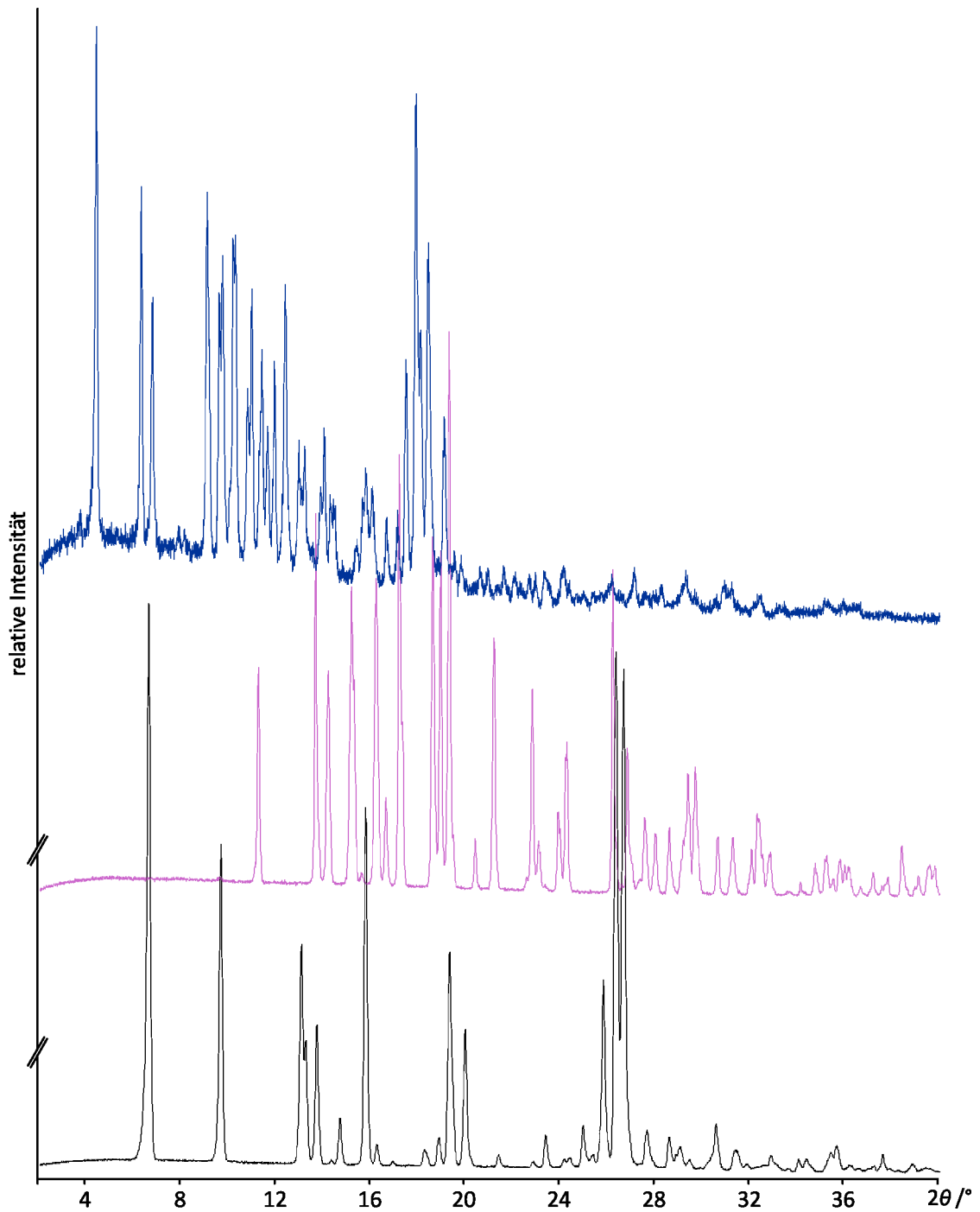


Abbildung B.22: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von Levofloxacin (schwarz), S-Camphersulfonsäure (violett) und dem resultierenden Kristallisationsprodukt (blau).

Tabelle B.25: Atomkoordinaten der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
F1_a	0,0249(2)	0,39509(9)	0,66288(7)	C2	0,2090(3)	0,4530(1)	0,5418(1)
F1'_b	0,732(3)	0,252(2)	0,581(1)	H2	0,0825	0,4992	0,5332
O1	0,6917(3)	0,6401(1)	0,4601(1)	C3	0,2080(3)	0,3883(1)	0,6090(1)
H1	0,724(5)	0,697(3)	0,484(2)	H3_b	0,0782	0,3918	0,6462
O2	0,3117(3)	0,6868(1)	0,4662(1)	C5	0,5729(3)	0,3167(1)	0,5694(1)
C1	0,3988(3)	0,4498(1)	0,4866(1)	H5_a	0,6984	0,2700	0,5778
C4	0,3854(3)	0,3183(1)	0,6255(1)	C6	0,5809(3)	0,3814(1)	0,5016(1)
C7	0,4110(3)	0,5220(1)	0,4130(1)	H6	0,7121	0,3790	0,4649
H7	0,5460	0,5011	0,3768	C11	0,3770(3)	0,2484(1)	0,6978(1)
C8	0,4641(4)	0,6264(1)	0,4483(1)	C12	0,1825(3)	0,1858(1)	0,7108(1)
C9	0,1861(4)	0,5225(2)	0,3606(1)	H12	0,0488	0,1914	0,6755
H9A	0,1570	0,4542	0,3389	C14	0,3755(4)	0,1078(2)	0,8273(1)
H9B	0,2049	0,5699	0,3142	H14	0,3765	0,0588	0,8706
H9C	0,0523	0,5436	0,3950	C15	0,5663(4)	0,1716(2)	0,8166(1)
C13	0,1819(4)	0,1153(2)	0,7748(1)	H15	0,6966	0,1679	0,8536
H13	0,0493	0,0723	0,7826	H16	0,7014	0,2844	0,7444
C16	0,5686(3)	0,2414(2)	0,7519(1)				

Tabelle B.26: Bindungslängen *d* der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen.

		<i>d</i> / Å			<i>d</i> / Å
F1_a	C3	1,356(2)	C4	C11	1,486(2)
F1'_b	C5	1,25(2)	C5	C6	1,387(2)
O1	C8	1,315(3)	C7	C8	1,520(2)
O1	H1	0,85(3)	C7	C9	1,528(3)
O2	C8	1,208(2)	C11	C12	1,393(3)
C1	C6	1,391(2)	C11	C16	1,395(2)
C1	C2	1,396(2)	C12	C13	1,388(3)
C1	C7	1,523(2)	C13	C14	1,389(3)
C2	C3	1,378(2)	C14	C15	1,381(3)
C3	C4	1,391(2)	C15	C16	1,391(3)
C4	C5	1,395(2)			

Tabelle B.27: Bindungswinkel α der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
C8	O1	H1	113(2)	C2	C3	C4	124,0(2)
C6	C1	C2	118,7(2)	C3	C4	C5	115,8(2)
C6	C1	C7	120,4(2)	C3	C4	C11	122,6(2)
C2	C1	C7	120,8(2)	C5	C4	C11	121,5(2)
C3	C2	C1	119,0(2)	F1'_b	C5	C6	120,8(9)
F1_a	C3	C2	117,8(2)	F1'_b	C5	C4	117,5(9)
F1_a	C3	C4	118,3(2)	O2	C8	O1	125,1(2)
C6	C5	C4	121,7(2)	O2	C8	C7	123,0(2)
C5	C6	C1	120,8(2)	O1	C8	C7	111,8(2)
C8	C7	C1	106,5(1)	C13	C12	C11	120,7(2)
C8	C7	C9	111,6(2)	C12	C13	C14	119,9(2)
C1	C7	C9	113,3(2)	C15	C14	C13	119,9(2)
C12	C11	C16	118,8(2)	C14	C15	C16	120,3(2)
C12	C11	C4	120,7(2)	C15	C16	C11	120,3(2)
C16	C11	C4	120,4(2)				

Tabelle B.28: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\alpha / ^\circ$
O1	H1	O2	0,85(3)	1,81(3)	2,662(2)	167(3)

Tabelle B.29: Anisotrope Auslenkungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur von *R*-Flurbiprofen.

	$U_{11} / \text{Å}^2$	$U_{22} / \text{Å}^2$	$U_{33} / \text{Å}^2$	$U_{23} / \text{Å}^2$	$U_{13} / \text{Å}^2$	$U_{12} / \text{Å}^2$
F1_a	0,0244(6)	0,0272(6)	0,0309(6)	0,0022(5)	0,0096(4)	0,0046(5)
F1'_b	0,04(1)	0,03(1)	0,05(1)	0,002(8)	0,003(8)	0,015(8)
O1	0,0398(8)	0,0232(7)	0,0511(9)	-0,0131(7)	0,0080(7)	-0,0086(6)
O2	0,0523(9)	0,0245(7)	0,0518(9)	-0,0122(7)	-0,0069(8)	0,0133(7)
C1	0,0253(8)	0,0139(7)	0,0208(7)	-0,0024(6)	-0,0019(6)	-0,0028(6)
C2	0,0215(8)	0,0165(7)	0,0278(8)	-0,0017(6)	-0,0017(7)	0,0028(7)
C3	0,0193(7)	0,0190(8)	0,0241(7)	-0,0038(6)	0,0032(6)	-0,0012(7)
C4	0,0230(8)	0,0160(7)	0,0221(7)	-0,0021(6)	-0,0023(6)	-0,0014(7)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C5	0,0212(8)	0,0208(8)	0,0257(8)	-0,0009(6)	-0,0004(6)	0,0036(7)
C6	0,0224(7)	0,0194(8)	0,0230(7)	-0,0035(6)	0,0020(7)	0,0000(7)
C7	0,0312(9)	0,0151(7)	0,0205(7)	-0,0010(6)	0,0012(7)	0,0008(7)
C8	0,040(1)	0,0156(8)	0,0201(7)	0,0003(6)	0,0017(7)	0,0007(7)
C9	0,041(1)	0,029(1)	0,0251(8)	-0,0006(7)	-0,0085(8)	0,0031(9)
C11	0,0264(8)	0,0186(8)	0,0195(7)	-0,0021(6)	0,0021(6)	0,0022(7)
C12	0,0264(8)	0,0238(8)	0,0245(8)	-0,0007(7)	-0,0006(7)	-0,0006(8)
C13	0,037(1)	0,0260(9)	0,0302(9)	0,0049(7)	0,0051(8)	-0,0020(8)
C14	0,044(1)	0,0319(9)	0,0214(7)	0,0068(7)	0,0039(8)	0,0079(9)
C15	0,037(1)	0,038(1)	0,0217(8)	-0,0003(7)	-0,0047(7)	0,0073(9)
C16	0,0265(8)	0,0283(9)	0,0251(8)	-0,0023(7)	-0,0024(7)	0,0003(8)

Tabelle B.30: Atomkoordinaten der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
F1_a	0,3261(9)	0,6670(6)	0,6516(2)	C1	0,481(1)	0,3440(8)	0,6464(2)
F1'_b	0,924(3)	0,476(2)	0,6937(8)	C2	0,367(1)	0,4540(8)	0,6437(2)
O1	0,3862(8)	0,2507(5)	0,5516(2)	H2	0,2343	0,4500	0,6313
O2	0,0963(9)	0,2337(6)	0,5881(2)	C6	0,673(1)	0,3580(8)	0,6650(3)
C3	0,4378(12)	0,5661(8)	0,6582(3)	H6	0,7579	0,2861	0,6675
H3_b	0,3539	0,6380	0,6550	C7	0,399(1)	0,2201(8)	0,6313(2)
C4	0,627(1)	0,5813(8)	0,6774(2)	H7	0,5160	0,1626	0,6256
C5	0,745(1)	0,4714(9)	0,6799(3)	C8	0,284(1)	0,2361(7)	0,5872(3)
H5_a	0,8777	0,4760	0,6921	C13	0,642(2)	0,902(1)	0,7320(3)
C9	0,266(2)	0,1611(9)	0,6682(3)	H13	0,5538	0,9575	0,7478
H9A	0,2161	0,0794	0,6578	C14	0,840(2)	0,937(1)	0,7243(3)
H9B	0,1517	0,2167	0,6746	H14	0,8864	1,0174	0,7331
H9C	0,3464	0,1496	0,6957	C15	0,967(2)	0,854(1)	0,7041(3)
C11	0,701(1)	0,7055(8)	0,6943(3)	H15	1,1054	0,8769	0,7006
C12	0,572(1)	0,7855(9)	0,7166(3)	C16	0,904(1)	0,740(0)	0,6886(3)
H12	0,4354	0,7617	0,7215	H16	0,9961	0,6845	0,6741
N1	0,282(1)	0,1766(6)	0,4649(2)	C22	0,715(1)	0,0042(9)	0,5198(4)
H1A	0,3082	0,1869	0,4948	H22	0,8003	0,0401	0,4975
H1B	0,1659	0,2177	0,4577	C23	0,782(2)	-0,007(1)	0,5658(5)
H1C	0,3862	0,2085	0,4485	H23	0,9117	0,0225	0,5745

C21	0,523(1)	-0,0381(8)	0,5087(3)	C25	0,474(2)	-0,101(1)	0,5849(4)
C24	0,655(3)	-0,062(1)	0,5970(4)	H25	0,3872	-0,1365	0,6070
H24	0,6986	-0,0720	0,6273	C26	0,409(2)	-0,0928(9)	0,5419(3)
C27	0,454(1)	-0,0318(8)	0,4607(3)	H26	0,2804	-0,1259	0,5343
H27	0,5616	0,0122	0,4430	C29	0,427(2)	-0,162(1)	0,4405(3)
C28	0,259(2)	0,0413(8)	0,4549(3)	H29A	0,3825	-0,1542	0,4092
H28A	0,2108	0,0314	0,4235	H29B	0,3251	-0,2081	0,4579
H28B	0,1548	0,0054	0,4751	H29C	0,5557	-0,2073	0,4416

Tabelle B.31: Bindungslängen d der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin.

		$d / \text{\AA}$			$d / \text{\AA}$
F1_a	C3	1,32(1)	C1	C6	1,40(1)
F1'_b	C5	1,25(2)	C1	C2	1,40(1)
O1	C8	1,265(9)	C1	C7	1,41(1)
O2	C8	1,240(9)	C2	C3	1,35(1)
C3	C4	1,39(1)	C4	C11	1,50(1)
C4	C5	1,41(1)	C5	C6	1,37(1)
C7	C8	1,52(1)	C11	C12	1,38(1)
C7	C9	1,54(1)	C11	C16	1,40(1)
C13	C14	1,38(2)	C12	C13	1,41(1)
C14	C15	1,36(1)	C21	C26	1,37(1)
C15	C16	1,37(1)	C21	C22	1,39(1)
N1	C28	1,48(1)	C21	C27	1,50(1)
C22	C23	1,44(2)	C25	C26	1,35(2)
C23	C24	1,38(2)	C27	C28	1,52(1)
C24	C25	1,32(2)	C27	C29	1,52(1)

Tabelle B.32: Bindungswinkel α der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
C6	C1	C2	115,3(8)	F1_a	C3	C2	118,4(8)
C6	C1	C7	122,9(8)	F1_a	C3	C4	118,2(8)
C2	C1	C7	121,7(7)	C2	C3	C4	123,2(8)
C3	C2	C1	122,1(7)	C3	C4	C5	115,2(8)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C5	C4	C11	122,3(7)	C3	C4	C11	122,4(8)
F1'_b	C5	C6	118,0(1)	C1	C7	C8	110,0(6)
F1'_b	C5	C4	120,3(1)	C1	C7	C9	110,7(7)
C6	C5	C4	121,5(8)	C8	C7	C9	111,6(7)
C5	C6	C1	122,5(8)	O2	C8	O1	123,7(7)
O2	C8	C7	118,9(7)	O1	C8	C7	117,4(7)
C12	C11	C16	119,5(9)	C16	C11	C4	120,2(8)
C12	C11	C4	120,3(8)	C11	C12	C13	120,0(9)
C14	C13	C12	119,6(1)	C14	C15	C16	122,2(1)
C15	C14	C13	119,6(1)	C15	C16	C11	119,0(9)
C26	C21	C22	118,2(8)	C22	C21	C27	119,3(8)
C26	C21	C27	122,4(8)	C21	C22	C23	118,6(1)
C24	C23	C22	118,9(1)	C21	C27	C28	112,9(7)
C25	C24	C23	120,4(1)	C21	C27	C29	111,7(7)
C24	C25	C26	121,6(1)	C28	C27	C29	108,7(8)
C25	C26	C21	122,2(1)	N1	C28	C27	112,8(7)

Tabelle B.33: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\alpha / ^\circ$
N1	H1A	O1	0,91	1,89	2,777(8)	164,7
N1	H1B	O1	0,91	1,90	2,775(9)	160,3
N1	H1C	O2	0,91	1,87	2,776(9)	176,4

Tabelle B.34: Anisotrope Auslenkungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Flurbiprofen und *R*-Phenylpropylamin.

	$U_{11} / \text{Å}^2$	$U_{22} / \text{Å}^2$	$U_{33} / \text{Å}^2$	$U_{23} / \text{Å}^2$	$U_{13} / \text{Å}^2$	$U_{12} / \text{Å}^2$
F1_a	0,064(4)	0,053(4)	0,090(4)	-0,002(3)	-0,009(3)	0,007(3)
F1'_b	0,02(1)	0,05(2)	0,08(2)	-0,02(1)	-0,01(1)	-0,01(1)
O1	0,067(4)	0,057(4)	0,049(3)	0,003(3)	0,002(3)	-0,006(3)
O2	0,050(4)	0,080(5)	0,071(4)	0,011(3)	-0,004(3)	-0,003(3)
C1	0,055(5)	0,047(5)	0,041(4)	0,007(3)	0,002(3)	0,004(4)
C2	0,054(5)	0,049(5)	0,042(4)	0,003(4)	-0,006(3)	-0,008(4)
C3	0,051(5)	0,055(6)	0,049(4)	0,006(4)	0,010(4)	0,008(5)

C4	0,052(5)	0,054(6)	0,046(4)	0,003(4)	-0,001(4)	0,004(4)
C5	0,054(6)	0,054(6)	0,061(5)	0,001(4)	-0,004(4)	-0,002(5)
C6	0,061(5)	0,054(6)	0,053(4)	0,005(4)	-0,008(4)	0,016(5)
C7	0,063(5)	0,046(5)	0,047(4)	0,007(3)	0,002(4)	0,004(4)
C8	0,064(6)	0,035(5)	0,051(4)	0,002(4)	-0,001(4)	-0,008(4)
C9	0,106(7)	0,053(6)	0,059(5)	0,006(4)	-0,007(5)	-0,018(6)
C11	0,061(5)	0,060(6)	0,048(4)	-0,001(4)	-0,013(4)	0,002(5)
C12	0,068(6)	0,073(7)	0,055(5)	-0,002(5)	0,009(4)	0,004(5)
C13	0,091(8)	0,066(7)	0,051(5)	-0,013(4)	-0,008(5)	0,001(6)
C14	0,11(1)	0,063(7)	0,069(6)	-0,004(5)	-0,034(6)	-0,008(7)
C15	0,061(6)	0,067(7)	0,097(7)	0,002(6)	-0,013(5)	-0,013(6)
C16	0,054(5)	0,064(6)	0,074(6)	-0,006(5)	-0,001(4)	-0,002(5)
N1	0,053(4)	0,050(4)	0,049(4)	0,006(3)	-0,007(3)	0,000(4)
C21	0,065(5)	0,034(5)	0,058(5)	0,002(4)	-0,001(4)	0,000(4)
C22	0,067(6)	0,042(6)	0,102(7)	-0,001(5)	0,002(6)	0,006(5)
C23	0,109(9)	0,046(6)	0,12(1)	-0,019(6)	-0,052(8)	0,017(6)
C24	0,18(2)	0,066(9)	0,076(8)	-0,008(6)	-0,049(9)	0,04(1)
C25	0,16(1)	0,051(7)	0,070(7)	0,012(5)	0,001(8)	0,015(8)
C26	0,099(7)	0,049(6)	0,073(6)	0,011(5)	0,003(6)	-0,009(5)
C27	0,067(6)	0,049(5)	0,063(5)	0,004(4)	0,001(4)	0,005(5)
C28	0,082(6)	0,052(6)	0,052(4)	-0,005(4)	-0,016(4)	0,003(5)
C29	0,166(12)	0,078(8)	0,065(6)	-0,012(6)	-0,037(7)	0,041(8)

Tabelle B.35: Atomkoordinaten der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
N1	1,0410(6)	0,8224(1)	1,1449(4)	O1	1,2502(5)	0,8046(1)	0,9890(4)
H1	1,137(9)	0,833(2)	1,180(6)	O2	0,8591(5)	0,8361(1)	1,3201(4)
N2	0,9445(6)	0,6157(1)	0,9665(4)	C2	1,0841(6)	0,8048(1)	1,0229(5)
H2A	1,0624	0,6073	0,9959	C3	0,9190(7)	0,7865(1)	0,9389(5)
H2B	0,9200	0,6062	0,8825	C7	0,9542(7)	0,7980(2)	0,7915(5)
H2C	0,8536	0,6066	1,0226	H7A	0,9531	0,8273	0,7843
C4	0,7301(6)	0,8050(2)	0,9849(5)	H7B	1,0837	0,7888	0,7677
H4A	0,7272	0,8334	0,9593	C8	0,8096(9)	0,7814(2)	0,6903(5)
H4B	0,6209	0,7917	0,9381	H8A	0,8427	0,7901	0,6002
C5	0,7061(7)	0,8016(2)	1,1351(5)	H8B	0,6809	0,7909	0,7108

B ZUSÄTZLICHE DATEN

H5A	0,5837	0,8141	1,1600	H8C	0,8119	0,7524	0,6942
H5B	0,7010	0,7732	1,1606	C11	0,9265(7)	0,7411(1)	0,9530(4)
C6	0,8693(7)	0,8213(1)	1,2087(5)	C12	1,1003(7)	0,7214(2)	0,9476(5)
C13	1,1072(7)	0,6710(2)	0,9499(5)	H12	1,2160	0,7361	0,9422
H13	1,2260	0,6665	0,9415	C21	0,3030(7)	0,5040(1)	0,8116(5)
C14	0,9403(7)	0,6590(2)	0,9643(5)	C22	0,3903(8)	0,4713(2)	0,7252(5)
C15	0,7656(7)	0,6777(2)	0,9695(5)	O22	0,5561(6)	0,4679(2)	0,6985(5)
H15	0,6506	0,6629	0,9771	C23	0,2250(8)	0,4448(2)	0,6774(6)
C16	0,7605(7)	0,7190(2)	0,9633(6)	H23A	0,2396	0,4175	0,7124
H16	0,6403	0,7322	0,9661	H23B	0,2141	0,4439	0,5785
S1	0,4331(2)	0,57166(3)	0,9645(1)	C24	0,0521(8)	0,4659(2)	0,7379(6)
O11	0,6074(5)	0,5777(1)	1,0479(4)	H24	-0,0656	0,4491	0,7437
O12	0,4201(6)	0,5988(1)	0,8522(4)	C27	0,1359(7)	0,4803(2)	0,8758(5)
O13	0,2649(5)	0,5726(1)	1,0469(4)	C28	0,2091(9)	0,4464(2)	0,9662(6)
C25	0,0225(9)	0,5046(2)	0,6599(6)	H28A	0,3036	0,4307	0,9184
H25A	-0,1011	0,5171	0,6817	H28B	0,1011	0,4294	0,9901
H25B	0,0253	0,4998	0,5622	H28C	0,2692	0,4574	1,0477
C26	0,1946(8)	0,5306(2)	0,7076(6)	C29	-0,0100(8)	0,5045(2)	0,9516(6)
H26A	0,1497	0,5554	0,7495	H29A	-0,0579	0,5262	0,8947
H26B	0,2777	0,5374	0,6322	H29B	0,0512	0,5154	1,0329
C30	0,4609(7)	0,5229(2)	0,9001(5)	H29C	-0,1174	0,4874	0,9760
H30A	0,5799	0,5228	0,8482	N2A	0,5261(6)	0,5688(1)	0,3148(4)
H30B	0,4834	0,5051	0,9776	H2D	0,6203	0,5800	0,3672
N1A	0,4595(6)	0,3673(1)	0,5296(4)	H2E	0,4094	0,5768	0,3436
H1A	0,356(10)	0,358(2)	0,566(6)	H2F	0,5399	0,5767	0,2285
O1A	0,2555(5)	0,3774(1)	0,3553(4)	O2A	0,6380(5)	0,3601(1)	0,7178(4)
C2A	0,4183(6)	0,3806(1)	0,3996(5)	C7A	0,5536(7)	0,3848(2)	0,1736(5)
C3A	0,5830(7)	0,3984(1)	0,3210(5)	H7A1	0,5607	0,3555	0,1705
C4A	0,7727(7)	0,3824(1)	0,3806(5)	H7A2	0,4231	0,3926	0,1420
H4A1	0,7805	0,3535	0,3631	C8A	0,6991(9)	0,4017(2)	0,0777(6)
H4A2	0,8811	0,3953	0,3356	H8A1	0,6713	0,3917	-0,0128
C5A	0,7917(7)	0,3896(2)	0,5301(5)	H8A2	0,8287	0,3936	0,1066
H5A1	0,9144	0,3783	0,5647	H8A3	0,6906	0,4307	0,0776
H5A2	0,7939	0,4185	0,5476	O11A	0,1647(6)	0,5889(1)	0,4069(5)
C6A	0,6285(7)	0,3712(2)	0,6015(5)	O12A	-0,0611(6)	0,6211(1)	0,2511(4)
C11A	0,5692(6)	0,4435(1)	0,3281(4)	O13A	-0,1650(5)	0,5984(1)	0,4654(4)

C12A	0,7320(7)	0,4678(2)	0,3318(6)	C21A	0,2025(7)	0,6863(2)	0,4062(5)
H12A	0,8555	0,4559	0,3364	C22A	0,1219(8)	0,7250(2)	0,3495(7)
C13A	0,7182(7)	0,5085(2)	0,3292(6)	C23A	0,290(1)	0,7537(2)	0,3378(9)
H13A	0,8308	0,5244	0,3317	H23C	0,2704	0,7778	0,3923
C14A	0,5399(7)	0,5258(1)	0,3228(5)	H23D	0,3091	0,7614	0,2436
C15A	0,3754(7)	0,5034(2)	0,3184(5)	C24A	0,4578(8)	0,7285(2)	0,3937(6)
H15A	0,2529	0,5157	0,3140	H24A	0,5725	0,7440	0,4259
C16A	0,3911(7)	0,4623(2)	0,3206(5)	C28A	0,495(1)	0,6711(3)	0,5605(8)
H16A	0,2776	0,4467	0,3169	H28D	0,5918	0,6837	0,6195
S1A	-0,0038(2)	0,61390(3)	0,3883(1)	H28E	0,5591	0,6570	0,4885
O22A	-0,0427(7)	0,7325(2)	0,3209(7)	H28F	0,4196	0,6523	0,6121
C25A	0,4965(9)	0,6983(2)	0,2827(6)	C29A	0,284(1)	0,7263(3)	0,6180(8)
H25C	0,6174	0,6837	0,3016	H29D	0,1962	0,7469	0,5834
H25D	0,5047	0,7116	0,1947	H29E	0,3900	0,7388	0,6686
C26A	0,3209(9)	0,6702(2)	0,2857(6)	H29F	0,2140	0,7085	0,6769
H26C	0,3618	0,6424	0,3014	O1W	0,7790(6)	0,5922(2)	0,7336(4)
H26D	0,2448	0,6715	0,2007	H1WA	0,6722	0,5942	0,7693
C27A	0,3634(7)	0,7026(2)	0,5007(5)	H1WB	0,7969	0,5941	0,6512
C30A	0,0494(8)	0,6599(2)	0,4661(6)	H30D	0,0889	0,6544	0,5602
H30C	-0,0712	0,6754	0,4681				

Tabelle B.36: Bindungslängen d der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure.

		$d / \text{Å}$			$d / \text{Å}$
N1	C6	1,372(6)	O1	C2	1,215(6)
N1	C2	1,396(6)	O2	C6	1,224(6)
N1	H1	0,84(7)	C2	C3	1,535(6)
N2	C14	1,460(6)	C3	C4	1,539(6)
C3	C11	1,539(6)	C5	C6	1,494(7)
C3	C7	1,550(7)	C7	C8	1,516(8)
C4	C5	1,520(7)	C12	C13	1,399(7)
C11	C16	1,383(7)	C13	C14	1,373(7)
C11	C12	1,384(7)	C14	C15	1,375(7)
C15	C16	1,395(7)	C21	C30	1,532(7)
S1	O12	1,451(4)	C21	C22	1,538(7)
S1	O13	1,451(4)	C21	C26	1,554(7)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

S1	O11	1,469(4)	C21	C27	1,565(7)
S1	C30	1,779(5)	C23	C24	1,538(8)
C22	O22	1,198(7)	C24	C25	1,531(8)
C22	C23	1,525(8)	C24	C27	1,559(7)
C25	C26	1,552(8)	N1A	C6A	1,370(7)
C27	C29	1,522(7)	N1A	C2A	1,397(6)
C27	C28	1,536(8)	N2A	C14A	1,458(6)
O1A	C2A	1,211(6)	C2A	C3A	1,531(6)
O2A	C6A	1,221(7)	C3A	C11A	1,527(6)
C3A	C4A	1,534(6)	C4A	C5A	1,517(7)
C3A	C7A	1,552(6)	C5A	C6A	1,494(7)
C7A	C8A	1,525(8)	C13A	C14A	1,373(7)
C11A	C16A	1,395(7)	C14A	C15A	1,373(7)
C11A	C12A	1,400(7)	C15A	C16A	1,391(7)
C12A	C13A	1,376(8)	S1A	O12A	1,439(4)
C21A	C22A	1,525(8)	S1A	O11A	1,455(4)
C21A	C30A	1,524(7)	S1A	O13A	1,475(4)
C21A	C27A	1,548(7)	S1A	C30A	1,771(5)
C21A	C26A	1,576(7)	C24A	C25A	1,536(8)
C22A	O22A	1,201(8)	C24A	C27A	1,543(8)
C22A	C23A	1,525(9)	C25A	C26A	1,551(8)
C23A	C24A	1,541(9)	C27A	C28A	1,515(9)
C27A	C29A	1,537(9)			

Tabelle B.37: Bindungswinkel α der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure.

			$\alpha / ^\circ$				$\alpha / ^\circ$
C6	N1	C2	127,3(4)	C2	C3	C4	107,9(4)
C6	N1	H1	121(4)	C2	C3	C11	109,1(4)
C2	N1	H1	111(4)	C4	C3	C11	113,9(4)
O1	C2	N1	118,4(4)	C2	C3	C7	106,5(4)
O1	C2	C3	123,4(4)	C4	C3	C7	109,9(4)
N1	C2	C3	118,2(4)	C16	C11	C12	118,5(4)
C11	C3	C7	109,3(4)	C16	C11	C3	121,2(4)
C5	C4	C3	112,5(4)	C12	C11	C3	120,2(4)

B.5 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe

C6	C5	C4	110,4(4)	C11	C12	C13	120,6(4)
O2	C6	N1	119,0(5)	C14	C13	C12	119,3(5)
O2	C6	C5	124,6(4)	C13	C14	C15	121,3(5)
N1	C6	C5	116,4(4)	C13	C14	N2	120,1(4)
C8	C7	C3	115,0(4)	C15	C14	N2	118,5(4)
C14	C15	C16	118,7(5)	C11	C16	C15	121,5(5)
O12	S1	O13	113,0(2)	O11	S1	C30	103,7(2)
O12	S1	O11	112,6(2)	C30	C21	C22	109,5(4)
O13	S1	O11	110,1(2)	C30	C21	C26	118,3(4)
O12	S1	C30	108,1(2)	C22	C21	C26	103,4(4)
O13	S1	C30	108,8(2)	C30	C21	C27	120,5(4)
O22	C22	C23	126,8(5)	C22	C21	C27	99,9(4)
O22	C22	C21	126,3(5)	C26	C21	C27	102,5(4)
C23	C22	C21	106,9(4)	C22	C23	C24	101,4(4)
C25	C24	C23	106,9(5)	C25	C24	C27	103,1(4)
C23	C24	C27	102,3(4)	C24	C27	C21	93,6(4)
C24	C25	C26	103,6(4)	C21	C30	S1	120,7(3)
C25	C26	C21	103,6(4)	C6A	N1A	C2A	127,6(4)
C29	C27	C28	108,8(5)	C6A	N1A	H1A	121(4)
C29	C27	C24	111,6(4)	C2A	N1A	H1A	111(4)
C28	C27	C24	113,5(5)	O1A	C2A	N1A	118,5(4)
C29	C27	C21	116,3(4)	O1A	C2A	C3A	123,7(4)
C28	C27	C21	112,5(4)	N1A	C2A	C3A	117,7(4)
C11A	C3A	C2A	108,5(4)	O2A	C6A	N1A	119,6(5)
C11A	C3A	C4A	112,8(4)	O2A	C6A	C5A	124,0(5)
C2A	C3A	C4A	108,3(4)	N1A	C6A	C5A	116,4(4)
C11A	C3A	C7A	109,4(4)	C8A	C7A	C3A	114,4(4)
C2A	C3A	C7A	106,9(4)	C16A	C11A	C12A	117,0(4)
C4A	C3A	C7A	110,8(4)	C16A	C11A	C3A	120,5(4)
C5A	C4A	C3A	112,1(4)	C12A	C11A	C3A	122,3(4)
C6A	C5A	C4A	110,9(4)	C13A	C12A	C11A	121,9(5)
C14A	C13A	C12A	119,2(5)	C13A	C14A	C15A	121,3(4)
C13A	C14A	N2A	119,0(4)	C22A	C21A	C30A	113,1(5)
C15A	C14A	N2A	119,6(4)	C22A	C21A	C27A	100,1(4)
C14A	C15A	C16A	118,9(4)	C30A	C21A	C27A	118,1(4)
C15A	C16A	C11A	121,6(4)	C22A	C21A	C26A	102,0(5)
O12A	S1A	O11A	114,9(3)	C30A	C21A	C26A	119,0(4)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

O12A	S1A	O13A	111,2(2)	C27A	C21A	C26A	101,7(4)
O11A	S1A	O13A	110,5(2)	O22A	C22A	C21A	127,5(6)
O12A	S1A	C30A	108,7(3)	O22A	C22A	C23A	125,1(6)
O11A	S1A	C30A	107,1(3)	C21A	C22A	C23A	107,3(5)
O13A	S1A	C30A	103,6(2)	C22A	C23A	C24A	101,5(5)
C25A	C24A	C23A	104,6(6)	C29A	C27A	C24A	113,8(6)
C25A	C24A	C27A	102,2(4)	C28A	C27A	C21A	114,4(6)
C23A	C24A	C27A	103,3(5)	C29A	C27A	C21A	112,3(5)
C24A	C25A	C26A	103,8(4)	C24A	C27A	C21A	95,4(4)
C25A	C26A	C21A	103,5(5)	C28A	C27A	C24A	114,0(5)
C28A	C27A	C29A	107,0(6)	C21A	C30A	S1A	118,7(4)

Tabelle B.38: Wasserstoffbrückenbindungen der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure mit Donoratom *D*, Wasserstoffatom *H* und Akzeptoratom *A*.

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	$d_{DH} / \text{Å}$	$d_{HA} / \text{Å}$	$d_{DA} / \text{Å}$	$\angle / ^\circ$
N1	H1	O2A	0,84(7)	2,05(7)	2,889(6)	175(6)
N2	H2A	O13	0,91	1,89	2,766(6)	159,9
N2	H2B	O1W	0,91	1,82	2,690(6)	158,1
N2	H2C	O11	0,91	2,00	2,816(5)	149,1
C5	H5A	O2A	0,99	2,53	3,465(6)	157,8
N1A	H1A	O2	0,88(7)	2,04(7)	2,912(6)	171(6)
N2A	H2D	O13A	0,91	1,87	2,778(5)	172,9
N2A	H2E	O11A	0,91	1,88	2,788(5)	175,4
N2A	H2F	O11	0,91	1,88	2,758(5)	162,2
C5A	H5A1	O2	0,99	2,40	3,351(6)	161,5
O1W	H1WA	O12	0,84	1,97	2,806(6)	179,6
O1W	H1WB	O13A	0,84	1,89	2,728(5)	179,5

Tabelle B.39: Anisotrope Auslenkungsparameter der Nicht-Wasserstoffatome der Kristallstruktur des Salzes aus *R*-Aminoglutethimid und *R*-Camphersulfonsäure.

	$U_{11} / \text{Å}^2$	$U_{22} / \text{Å}^2$	$U_{33} / \text{Å}^2$	$U_{23} / \text{Å}^2$	$U_{13} / \text{Å}^2$	$U_{12} / \text{Å}^2$
N1	0,026(2)	0,032(2)	0,035(2)	-0,005(2)	-0,001(2)	-0,001(2)
N2	0,038(2)	0,021(2)	0,035(2)	0,002(2)	0,003(2)	-0,001(2)

B.5 Salze chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe

O1	0,026(2)	0,038(2)	0,045(2)	-0,008(2)	0,005(2)	-0,005(1)
O2	0,036(2)	0,053(2)	0,046(2)	-0,016(2)	0,006(2)	-0,004(2)
C2	0,029(2)	0,023(2)	0,031(2)	0,000(2)	0,003(2)	-0,002(2)
C3	0,030(2)	0,021(2)	0,031(2)	-0,003(2)	0,001(2)	-0,002(2)
C4	0,028(2)	0,025(2)	0,039(3)	-0,002(2)	-0,002(2)	-0,000(2)
C5	0,026(2)	0,030(2)	0,044(3)	-0,008(2)	0,005(2)	-0,001(2)
C6	0,029(2)	0,026(2)	0,039(3)	-0,001(2)	0,000(2)	0,003(2)
C7	0,040(3)	0,025(2)	0,034(2)	0,002(2)	0,000(2)	-0,002(2)
C8	0,056(3)	0,043(3)	0,032(3)	0,003(2)	-0,009(2)	-0,004(3)
C11	0,028(2)	0,025(2)	0,027(2)	-0,001(2)	0,001(2)	-0,003(2)
C12	0,030(2)	0,029(2)	0,034(2)	0,002(2)	0,002(2)	-0,003(2)
C13	0,030(2)	0,028(3)	0,045(3)	0,001(2)	0,000(2)	0,002(2)
C14	0,034(2)	0,027(2)	0,027(2)	0,001(2)	0,002(2)	-0,001(2)
C15	0,032(2)	0,029(3)	0,043(3)	-0,001(2)	0,004(2)	-0,004(2)
C16	0,027(2)	0,029(3)	0,050(3)	-0,003(2)	0,002(2)	0,002(2)
S1	0,0305(6)	0,0288(6)	0,0339(6)	0,0006(5)	-0,0010(4)	-0,0009(5)
O11	0,033(2)	0,037(2)	0,037(2)	0,000(2)	-0,003(1)	-0,007(1)
O12	0,049(2)	0,035(2)	0,037(2)	0,007(2)	-0,003(2)	-0,003(2)
O13	0,033(2)	0,040(2)	0,043(2)	-0,004(2)	0,003(1)	0,001(2)
C21	0,029(2)	0,024(2)	0,034(2)	0,002(2)	0,000(2)	0,000(2)
C22	0,040(3)	0,035(3)	0,038(3)	-0,006(2)	0,003(2)	0,002(2)
O22	0,039(2)	0,055(3)	0,071(3)	-0,020(2)	0,012(2)	0,002(2)
C23	0,045(3)	0,037(3)	0,050(3)	-0,009(2)	0,002(2)	-0,001(2)
C24	0,036(3)	0,038(3)	0,042(3)	-0,009(2)	-0,005(2)	-0,001(2)
C25	0,044(3)	0,045(3)	0,044(3)	-0,002(2)	-0,017(2)	-0,001(2)
C26	0,042(3)	0,037(3)	0,038(3)	0,001(2)	-0,006(2)	0,001(2)
C27	0,030(2)	0,033(3)	0,037(3)	-0,003(2)	-0,002(2)	-0,005(2)
C28	0,049(3)	0,037(3)	0,053(3)	0,005(3)	0,001(3)	-0,007(2)
C29	0,032(2)	0,049(3)	0,047(3)	-0,011(3)	0,008(2)	-0,009(2)
C30	0,028(2)	0,028(2)	0,037(2)	0,001(2)	-0,001(2)	-0,001(2)
N1A	0,027(2)	0,031(2)	0,034(2)	0,005(2)	0,003(2)	-0,001(2)
N2A	0,033(2)	0,019(2)	0,037(2)	0,002(2)	-0,002(2)	-0,001(2)
O1A	0,028(2)	0,031(2)	0,046(2)	0,005(2)	-0,008(1)	-0,005(1)
O2A	0,039(2)	0,051(2)	0,034(2)	0,011(2)	0,000(2)	0,004(2)
C2A	0,031(2)	0,016(2)	0,035(2)	-0,001(2)	-0,001(2)	0,001(2)
C3A	0,029(2)	0,021(2)	0,029(2)	-0,002(2)	-0,001(2)	-0,002(2)
C4A	0,027(2)	0,021(2)	0,042(3)	0,002(2)	0,001(2)	0,003(2)

B ZUSÄTZLICHE DATEN

C5A	0,028(2)	0,031(2)	0,038(3)	0,005(2)	-0,005(2)	0,000(2)
C6A	0,032(2)	0,027(2)	0,041(3)	-0,003(2)	-0,001(2)	0,004(2)
C7A	0,040(3)	0,029(2)	0,031(2)	-0,003(2)	0,001(2)	-0,001(2)
C8A	0,057(3)	0,043(3)	0,035(3)	-0,002(2)	0,008(2)	-0,006(3)
C11A	0,028(2)	0,021(2)	0,027(2)	0,002(2)	0,000(2)	-0,003(2)
C12A	0,024(2)	0,028(3)	0,061(3)	0,001(2)	-0,002(2)	0,000(2)
C13A	0,029(2)	0,029(3)	0,058(3)	0,004(2)	-0,004(2)	-0,006(2)
C14A	0,032(2)	0,021(2)	0,031(2)	-0,001(2)	0,000(2)	-0,002(2)
C15A	0,027(2)	0,029(2)	0,042(3)	0,003(2)	0,001(2)	0,002(2)
C16A	0,027(2)	0,031(2)	0,040(3)	-0,001(2)	0,001(2)	-0,004(2)
S1A	0,0295(5)	0,0282(6)	0,0280(5)	-0,0011(4)	0,0023(4)	-0,0020(4)
O11A	0,039(2)	0,030(2)	0,071(3)	0,012(2)	0,014(2)	0,008(2)
O12A	0,051(2)	0,063(3)	0,027(2)	0,002(2)	-0,005(2)	-0,014(2)
O13A	0,032(2)	0,042(2)	0,035(2)	-0,003(2)	0,004(1)	-0,009(2)
C21A	0,034(2)	0,031(2)	0,034(2)	-0,001(2)	0,003(2)	-0,003(2)
C22A	0,036(3)	0,051(4)	0,065(4)	0,018(3)	-0,008(3)	-0,002(3)
O22A	0,038(2)	0,073(4)	0,108(4)	0,030(3)	-0,010(3)	0,004(2)
C23A	0,049(4)	0,037(3)	0,098(6)	0,012(3)	0,006(3)	0,002(3)
C24A	0,032(2)	0,033(3)	0,052(3)	-0,003(2)	0,001(2)	-0,010(2)
C25A	0,049(3)	0,044(3)	0,050(3)	-0,004(3)	0,016(3)	-0,015(3)
C26A	0,058(3)	0,046(3)	0,047(3)	-0,010(3)	0,022(3)	-0,022(3)
C27A	0,032(2)	0,046(3)	0,037(3)	0,000(2)	-0,001(2)	0,000(2)
C28A	0,044(3)	0,085(5)	0,068(4)	0,039(4)	-0,007(3)	0,004(3)
C29A	0,058(4)	0,099(6)	0,059(4)	-0,042(4)	0,017(3)	-0,035(4)
C30A	0,041(3)	0,035(3)	0,041(3)	-0,006(2)	0,010(2)	-0,009(2)
O1W	0,051(2)	0,065(3)	0,033(2)	-0,004(2)	0,003(2)	0,003(2)

C Danksagung

Im Rahmen dieser Zeilen möchte ich meinen herzlichsten Dank an einige Personen, die mich während meiner Promotionsphase geistig, seelisch, moralisch und auch körperlich mehr oder minder freiwillig begleitet haben, richten:

- Martin U. Schmidt für unsere langjährige wissenschaftliche als auch persönliche Zusammenarbeit,
- Björn Winkler für die andauernde Unterstützung,
- Daniela Hempler, Nadine Schrodt, Theresa Weber und Christian Buchsbaum, meine von mir geschätzten Freunde und Korrektösen dieser Arbeit,
- Denise Schütz und Claudia Rittmeyer für die wissenschaftlichen Kaffeepausen,
- meinen Schaffensgenossen Stephanie Cronjé, Sándor Bekö, Christian Czech, Dominik Reichardt und Lukas Tapmeyer,
- der Besetzung des Röntgenlabors Edith Alig und Lothar Fink,
- den jetzigen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises,
- meinen Seelsorger-Katzen,
- meiner Mutter Doris Thoms und meinem mir angetrauten Ehemann Mischa Gumbert.

D Lebenslauf

Name

Silke Dorothea Gumbert geb. Thoms



Geburtsdatum und -ort

06.06.1987 in Bad Soden am Taunus

Hochschulabschlüsse

2012 *Master of Science*; Studienfach: Chemie; Gesamtnote: sehr gut (1,4)

Titel der Abschlussarbeit: Polymorphieuntersuchung an Alkalimetallsalzen von Radikalanionen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe

2010 *Bachelor of Science*; Studienfach: Chemie; Gesamtnote: sehr gut (1,5)

Titel der Abschlussarbeit: Bestimmung von Kristallstrukturen industrieller organischer Vorprodukte mittels Röntgenpulverdiffraktometrie

Hochschulausbildung

seit 2012 Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. M. U. Schmidt
Arbeitstitel: Synthese, Kristallisation und Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten von organischen Pigmenten und pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen

Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

2011 Externes Praktikum bei Dr. Carsten Schauerte
solid-chem GmbH, Bochum

2010–2012 Masterstudium Chemie
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

2006–2010 Bachelorstudium Chemie
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Wissenschaftliche Anstellungen

2012–2015 Wissenschaftliche Angestellte für Synthese, Kristallisation (Polymorphie-Screening), Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten, Betreuung des Präparativ-Anorganischen Fortgeschrittenenpraktikums für Studenten des Lehramts Chemie und des Anorganisch-chemischen Praktikums für Naturwissenschaftler
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Arbeitskreis von Prof. Dr. M. U. Schmidt

SS 2012 Betreuung des Präparativ-Anorganischen Fortgeschrittenenpraktikums für Studenten des Lehramts Chemie
Unter Leitung von Dr. Lothar Fink

2010–2012 Synthese, Kristallisation und Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten von schwerlöslichen organischen Substanzen
Arbeitskreis Prof. Dr. M. U. Schmidt

WS2009/10 Betreuung des Anorganischen Grundpraktikums für Studenten des Studienfachs Chemie
Unter Leitung von Prof. Dr. A. Terfort

Veröffentlichungen

Sándor L. Bekö, Silke D. Thoms, Jürgen Brüning, Edith Alig, Jacco van de Streek, Andrea Lakatos, Clemens Glaubitz, Martin U. Schmidt; X-ray powder diffraction, solid-state NMR and dispersion-corrected DFT calculations to investigate the solid-state structure of 2-ammonio-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate; *Z. Kristallogr.*; **2010**; 225; 382–387.
Inklusive Posterbeiträge: *European Crystallographic Meeting*, Darmstadt, Deutschland, 2010 und *European Powder Diffraction Conference*, Darmstadt, Deutschland, 2010.

Sándor L. Bekö, Silke D. Thoms, Martin U. Schmidt, Michael Bolte; Tizanidine and tizanidine hydrochloride: on the correct tautomeric form of tizanidine; *Acta Cryst.*; **2012**; C68; o28–o32.

Sándor L. Bekö, Silke D. Thoms, Martin U. Schmidt; 4,4'-{Diazenediylbis[(1,4-phenylene)-bis(carbonyloxy)]}bis(2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxidanyl): the first crystal structure determination from powder data of a nitroxideradical; *Acta Cryst.*; **2013**; C69; 1513–1515.

Silke D. Gumbert, Meike Körbitzer, Edith Alig, Martin U. Schmidt, Michele R. Chierotti, Roberto Gobetto, Xiaozhou Li, Jacco van de Streek; Crystal structure and tautomerism of Pigment Yellow 138 determined by X-ray powder diffraction and solid-state NMR; *Dyes and Pigments*; **2016**; 131; 364–372; <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.03.035>.

Sándor L. Bekö, Silke D. Thoms, Martin U. Schmidt; deutsches Patent; Neue Kristallphasen von Pigment Orange 13; DE 10 2014 015 146 A1; 14.04.2016

Silke D. Gumbert, Lukas Tapmeyer Martin U. Schmidt; deutsches Patent; Neue Kristallphasen von Flupirtin-Maleat; DE 10 2015 013 478.7

Schulbildung

1997–2006 Allgemeine Hochschulreife; Durchschnittsnote: 1,9
 Heinrich-Böll-Schule, Hattersheim am Main
1992–1997 Albert-Schweitzer-Schule, Hattersheim am Main

Sprachkenntnisse

Englisch Regelmäßiger Sprachgebrauch in Wort und Schrift
 Schulische Ausbildung in Wort und Schrift
Französisch Schulische Ausbildung in Wort und Schrift

Führerschein

Klassen B und C

Ehrenämter

Betreuung von Jugendfreizeiten; Evangelische Jugend im Dekanat Kronberg

JungChemikerForum Frankfurt am Main (2009–2013); Ausrichtung von mehreren Frankfurter Jobbörsen für Naturwissenschaftler/-innen

D LEBENSLAUF

Mitglied der Freiwilligen Feuerwehr Okriftel seit 1997; sowohl als aktive Einsatzkraft als auch im Vorstand des Vereins der Feuerwehr

Mitglied der feuerwehrtechnischen Kreisausbildung Main-Taunus seit 2013; zuständig für die Grund- und Truppführerausbildung

E Akademische Lehrer

Anorganische und Analytische Chemie

Prof. Dr. M. Holthausen, Dr. S. Metz, C. Rittmeyer, Prof. Dr. M. U. Schmidt, Prof. Dr. A. Terfort, Prof. Dr. M. Wagner

Organische Chemie

Prof. Dr. E. Egert, Prof. Dr. M. Göbel, Prof. Dr. H. Schwalbe

Physikalische und Theoretische Chemie

Prof. Dr. B. Brutschy, Prof. Dr. A. Dreuw, Dr. P. Pickel, Prof. Dr. T. Prisner

Physik

Prof. Dr. W. Aßmus

Kristallographie

Dr. L. Fink, Dr. J. Glinnemann, Dr. C. Schauerte, Prof. Dr. B. Winkler

F Eidesstattliche Erklärung

Ich, Silke D. Gumbert, versichere hiermit, dass die vorliegende Arbeit selbstständig von mir erarbeitet wurde, nur die aufgeführten Literaturstellen benutzt wurden und diese kenntlich gemacht sind.

Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Ort, Datum

Unterschrift