



Gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen

Joel Bernstein,* Roger J. Davey und Jan-Olav Henck

Wer als Chemiker zum ersten Mal mit Polymorphie in Berührung kommt, ist sich häufig weder über die Existenz dieses Phänomens noch über die erstaunlichen Auswirkungen im klaren. Zu den experimentellen Problemen gehören z.B. ein veränderlicher oder unscharfer Schmelzpunkt, Kristallchargen mit widersprüchlichen physikalischen Eigenschaften (elektrische oder Wärmeleitfähigkeit, Filter-, Trocken- und Fließeigenschaften, Tabletierungs- und Lösungseigenschaften), zwei (oder mehr) verschiedenfarbige oder verschiedenförmige Kristalle in derselben Charge aus (chemisch) „reinem“ Material. Diese Probleme können auf die spezifischen Kristallisationsbedingungen zurückgeführt werden, die zur Zeit des Sammelns der Kristalle im Kristallisationsmedium oder -gefäß herrschten und die zur Bildung einiger polymorpher Kristalle führten. Daß polymorphe Kristalle einer Substanz nebeneinander entstehen können, war schon vor langer

Zeit erkannt, jedoch selten bewußt wahrgenommen und untersucht worden. Ist das gleichzeitige Auftreten von polymorphen Modifikationen nun aber eine Fluch oder eine Segen? Die Antwort lautet: beides. Ein Fluch ist sie für den Chemiker, der auf reine Substanzen aus ist und auf robuste Verfahren, um diesen reinen Stoff reproduzierbar und in gleicher Qualität herzustellen; ein solches Vorhaben wird durch gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen vereitelt. Andererseits ist sie auch ein Segen, denn das Auftreten von polymorphen Kristallen allgemein und speziell die Existenz von gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen kann zu neuen Erkenntnissen führen, wie man den Kristallisationsprozeß besser kontrolliert und somit in einem robusten Verfahren das gewünschte Produkt erhält. Versteht man die konkurrierenden thermodynamischen und kinetischen Faktoren, die allgemein oder auch nur für eine spezielle Substanz

die Kristallisation von polymorphen Modifikationen steuern, so wird die Herstellung der gewünschten polymorphen Kristalle unter Ausschluß der unerwünschten durch eine bessere Kontrolle der Bedingungen erleichtert. Diese Kontrolle ist wichtig bei einer Vielzahl von industriellen Anwendungen, z.B. bei Produktions- und Formulierungsverfahren in der Pharmaindustrie. Dieser Übersichtsartikel behandelt die Faktoren, welche die konkurrierende Kristallisation polymorpher Modifikationen steuern, und beleuchtet den Hintergrund des Phänomens; danach folgen überblicksartig Beispiele für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen in verschiedenen chemischen Systemen und bei unterschiedlichen Kristallisationsverfahren und -bedingungen.

Stichwörter: Kinetik • Kristallisation • Polymorphie • Thermodynamik

You can observe a lot just by watching.

Yogi Berra

1. Einleitung

Selbst der Titel dieses Aufsatzes^[1] ist eine nähere Betrachtung wert: Beziehen wir uns auf eine Beschreibung des

Phänomens, daß polymorphe Kristalle gleichzeitig kristallisieren können, oder soll es eine Vorschriftensammlung für den Praktiker sein, wie man zwei oder mehr polymorphe Modifikationen gleichzeitig erhält? Ersteres ist unsere Absicht, aber mit der Beschreibung des Phänomens geben wir natürlich auch Hinweise darauf, wie man die Kristallisation von polymorphen Kristallen erreichen kann, sollte dies das Ziel des Experiments sein.

Eine polymorphe Modifikation wurde definiert als feste kristalline Phase einer bestimmten Verbindung, die durch die Möglichkeit von mindestens zwei Anordnungen der Moleküle im Kristall dieser Verbindung im festen Zustand resultiert.^[2] Verschiedene polymorphe Modifikationen haben verschiedene Strukturen, und daher handelt es sich bei jeder um ein einzigartiges Material mit eigenen physikalischen und chemischen Eigenschaften. Schon früh lernt jeder Student, daß das Kristallisieren eines der Hauptverfahren zur Reinigung

[*] Prof. Dr. J. Bernstein
Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev
P.O. Box 653, Beer Sheva, 84105 (Israel)
Fax: (+972) 7-647-2943
E-mail: yoel@bgumail.bgu.ac.il
Prof. Dr. R. J. Davey
Department of Chemical Engineering
UMIST
P.O. Box 88, Manchester M60 1QD (Großbritannien)
Dr. J.-O. Henck
Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
Josef-Moeller-Haus, Innrain 52, A-6020 Innsbruck (Österreich)

ist, und tatsächlich nutzen fast alle industriellen Verfahren, die zu festen Produkten führen, fast ausschließlich diese Methode, um diese Materialien so bereitzustellen, daß sie den Forderungen von Gesetzgeber und Markt nach Reproduzierbarkeit und Reinheit genügen. In einem polymorphen System kann bei der Kristallisation mehr als ein Stoff entstehen, ja, es entsteht ein Stoffgemisch. Die Kenntnis der Prozesse, die die Keimbildung, das Kristallwachstum und die Phasenübergänge in solchen Systemen steuern, ist einerseits wichtig für die Prozeßkontrolle und andererseits auch, um aus den Experimenten ein Maximum sowohl an Daten wie an Einsicht zu gewinnen. Diese Übersicht behandelt ein spezielles Phänomen, das nicht weithin bekannt ist, aber das mit der Kristallisation in polymorphen Systemen zusammenhängt: die gleichzeitige Kristallisation von polymorphen Kristallmodifikationen. Wir werden zeigen, daß dies in zweierlei Hinsicht besonders relevant ist. Zunächst liefern, vom wissen-

schaftlichen Standpunkt aus betrachtet, Experimente, bei denen gleichzeitig Kristalle verschiedener polymorpher Strukturen entstehen, potentiell strukturelle und thermodynamische Informationen, die bei Kristallisation nur einer Phase nicht erhältlich wären. Zweitens sind aus kommerzieller Sicht Prozeßbedingungen, die zu gleichzeitiger Kristallisation führen, unter allen Umständen zu vermeiden, da uneinheitliche Materialien die Folge wären, die keiner vorgeschriebenen Spezifizierung genügen. Wir werden auf eine Reihe von Fragen, die mit diesem Phänomen zusammenhängen, näher eingehen:

- 1) Warum kann es zur gleichzeitigen Kristallisation polymorpher Modifikationen kommen?
- 2) Wie kann man gleichzeitige polymorphe Kristallisation erreichen oder vermeiden?
- 3) Welche Informationen liefert die Untersuchung solcher Systeme?

Joel Bernstein, geboren 1941 in Cleveland, Ohio, erhielt seinen BA-Grad an der Cornell University und promovierte an der Yale University in Physikalischer Chemie mit einer Arbeit über Festkörperspektroskopie organischer Verbindungen. Danach arbeitete er zwei Jahre als Postdoktorand an der UCLA beim inzwischen verstorbenen Ken Trueblood auf dem Gebiet der Röntgenkristallographie sowie am Weizmann Institute of



J. Bernstein



R. Davey



J.-O. Henck

Science in Rehovoth, Israel, beim inzwischen ebenfalls verstorbenen Gerhardt Schmidt auf dem Gebiet der organischen Festkörperchemie; anschließend ging er an die neu gegründete Ben-Gurion University of the Negev, wo er jetzt Professor für Chemie ist. Sein Forschungsinteresse gilt organischen Festkörpern, mit besonderen Schwerpunkten auf Verständnis und Nutzen der Polymorphie, Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften, Wasserstoffbrückenbindungsmustern und Graphensätzen sowie leitenden organischen Materialien. Er war Visiting Professor an der University of Illinois, der Cornell University und der University of Minnesota sowie Gastforscher am Cambridge Crystallographic Data Centre.

Roger Davey studierte Chemie an der Bristol University und promovierte über Veränderungen des Kristallhabitus bei Professor J. W. Mullin am University College, London. Danach verbrachte er vier Jahre an der ETH Zürich (Schweiz) und studierte das Wachstum molekularer Kristalle. Danach war er Company Research Associate bei ICI am Corporate Laboratory in Cheshire, und schloß sich schließlich der ZENECA's Process Studies Group in Huddersfield an. Er ist ordentlicher Professor für Molecular Engineering am Department of Chemical Engineering am UMIST, wo er seit 1995 arbeitet, und leitet dort die Abteilung Kolloide, Kristalle und Grenzflächen. Seine Forschungsinteressen gelten der Festkörper- und der Oberflächenchemie, und sein breitgefächertes Tätigkeitsfeld umfaßt Kristallisation, Ausfällung, Phasenübergänge und Design von oberflächenaktiven Molekülen.

Jan-Olav Henck erhielt 1993 sein Diplom in Chemie an der Universität Essen. Während der experimentellen Arbeiten zu seiner Diplomarbeit über Phasenübergänge in Wirksubstanzen unter Druck in der Pharmaabteilung der Bayer AG in Wuppertal-Elberfeld kam er mit dem Thema Polymorphie bei Wirkstoffen in Berührung. Für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet ging er an die Universität Innsbruck (Österreich), wo er 1996 bei Prof. Dr. Artur Burger am Institut für Pharmakognosie promovierte. Seine Doktorarbeit über die Konformationspolymorphie von n-Butyl-substituierten Wirkstoffen wurde mit dem Wissenschaftspreis der Stadt Innsbruck für wissenschaftliche Forschung an der Universität Innsbruck ausgezeichnet. 1996–1997 war er Postdoktorand (Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Feodor-Lynen-Programm)) bei Prof. Joel Bernstein an der Ben-Gurion University of the Negev in Israel.

- 4) Wozu nützen diese Informationen?
- 5) Welche Beispiele für gleichzeitig entstehende polymorphe Modifikationen liegen derzeit vor?

Wir werden zwar bei der Besprechung obiger Fragen jeweils einige Demonstrationsbeispiele geben, jedoch soll dieser Artikel diese Themen nicht erschöpfend und umfassend abhandeln. Vielmehr wollen wir mit dieser Einführung den Zugang zu einem nicht allgemein erkannten Phänomen erleichtern, dessen Studium nützliche Informationen für eine Vielzahl von Disziplinen liefern kann.

2. Warum kann es zur gleichzeitigen Kristallisation polymorpher Modifikationen kommen? – Das qualitative Bild

Die Kristallisation ist ein bemerkenswerter Prozeß, denn durch sie gelangen etwa 10^{20} Moleküle oder Ionen in eine im wesentlichen geordnete Anordnung; das Ergebnis ist dieselbe Struktur – oder eine begrenzte Anzahl von Strukturen im Fall von Polymorphie – für jeden Kristall, in jedem Labor und im Prinzip bei jeder Ausführung des Experiments. Es gibt zwar Ausnahmen, aber genau diese Charakteristiken des Kristallisationsprozesses machen ihn als Methode zur Reinigung von Stoffen so attraktiv. Wie Generationen von Chemikern gelernt haben, kann man für jeden beliebigen Stoff experimentell das Lösungsmittel, die Temperatur, die Verdampfungs- oder Abkühlgeschwindigkeit und andere Bedingungen bestimmen, unter denen der Stoff kristallisiert.^[6] All das wurde unter dem Namen Existenzbereich (occurrence domain) zusammengefaßt.^[7] Dieser Bereich existiert für jede beliebige Substanz, aber selten, wenn überhaupt, ist er vollständig bekannt. Der Inhalt des Existenzbereiches ist für jeden Stoff – hier, für jede polymorphe Modifikation – nicht notwendigerweise eindeutig gegeben. Dort, wo die Existenzbereiche überlappen, ist zu erwarten, daß zwei oder mehrere polymorphe Modifikationen unter im wesentlichen identischen Bedingungen kristallisieren können, was zu dem in diesem Beitrag diskutierten Phänomen führt.

3. Grundlegendes zur Polymorphie

Wie die meisten chemischen Vorgänge wird auch die Kristallisation in polymorphen Systemen von einer Kombination thermodynamischer und kinetischer Faktoren gesteuert. Wir werden in diesem und im folgenden Abschnitt sehen, daß gerade das Zusammenspiel von Thermodynamik und Kinetik die gleichzeitige Kristallisation ermöglicht. Dieser Abschnitt behandelt die wesentlichen Aspekte der thermodynamischen Prozesse, die dabei eine Rolle spielen. Detailliertere Darstellungen findet man an anderer Stelle.^[8–13]

3.1. Thermodynamische und kinetische Stabilität von polymorphen Modifikationen

Aus der Thermodynamik folgt, daß die Freie Energie des Systems bei der Kristallisation insgesamt abnehmen muß.

D.h., im allgemeinen wird man als Kristallstrukturen diejenigen mit der größten (negativen) (Freien) Gitterenergie erhalten. In polymorphen Systemen gibt es offenbar mehrere mögliche Strukturen mit ähnlichen Gitterenergien.

Wie bei allen chemischen Veränderungen wirken dieser Tendenz zur Energieminimierung kinetische Triebkräfte entgegen, die das System zur schnellstmöglichen Kristallisation bringen, um so der Übersättigung auszuweichen. Vom molekularen Standpunkt aus entspricht der Kristallisationsprozeß einer supermolekularen Organisation, bei der sich die Kristallbausteine durch molekulare Erkennung finden, wobei eine Reihe zwischenmolekularer Wechselwirkungen sowie stereochemisch kontrollierte Packungsbedingungen eine Rolle spielen. Falls sich einige Strukturen schneller als andere bilden können, kann sich das System kurzfristig auch für eine Struktur mit geringerer als der maximalen Energieabnahme entscheiden, vorausgesetzt, daß diese Situation schnell genug erreicht werden kann. Eine zweite Umwandlung zu einem Zustand niedrigerer Energie kann später stattfinden.

Die Unterscheidung zwischen thermodynamischem und kinetischem Einfluß wird häufig am Beispiel der Graphit- und Diamantmodifikation von Kohlenstoff gezeigt. Erstere ist die thermodynamisch bevorzugte Form, jedoch ist die Geschwindigkeit der Umwandlung von Diamant zu Graphit infolge kinetischer Faktoren (insbesondere einer hohen Aktivierungsschwelle) unendlich klein.^[14]

3.1.1. Energie-Temperatur-Diagramme

Energie-Temperatur(E/T)-Diagramme wurden in die Kristallographie 1951 von Buerger^[15] eingeführt, jedoch ohne spezifische Anwendungen. Die theoretische Herleitung und praktische Anwendung dieser Diagramme wurde von Burger und Ramberger^[11, 12] sowie von Grunenberg et al.^[13] beschrieben und diskutiert. Aus Gründen der Einfachheit beschränken wir uns auf zwei polymorphe Festkörper; die Ausdehnung auf eine größere Anzahl beruht auf denselben Prinzipien.

Die relative Stabilität von zwei polymorphen Modifikationen hängt von ihren Freien Energien ab, wobei die stabilere Form die niedrigere Freie Energie hat. Die Gibbs-Energie eines Stoffes ist gegeben durch Gleichung (1); darin sind G und H eindeutig Funktionen der Temperatur, und diese

$$G = H - TS \quad (1)$$

Abhängigkeit kann für eine mögliche Beziehung zwischen den beiden polymorphen Modifikationen und der Schmelze (Flüssigkeit) wie in Abbildung 1 aufgetragen werden. Solche Diagramme enthalten in kompakter Form sehr viel Information und liefern eine visuelle und leicht interpretierbare Zusammenfassung der oft komplexen Beziehungen polymorpher Modifikationen untereinander.

Beim absoluten Nullpunkt verschwindet der Term TS , so daß die Enthalpie gleich der Gibbs-Energie ist. Folglich sollte beim absoluten Nullpunkt die stabilste polymorphe Modifikation die niedrigste Gibbs-Energie haben. Wie oben erwähnt, wird der Entropieterm, abhängig von der jeweiligen polymorphen Modifikation, eine andere Rolle spielen, so daß die Freie Energie als Funktion der Temperatur für die beiden

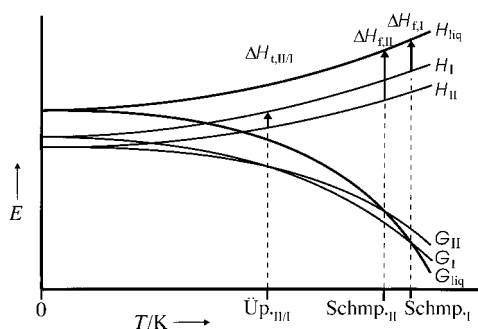


Abbildung 1. Energie-Temperatur (E/T)-Diagramm für ein dimorphes System. G ist die Gibbs-Energie und H die Enthalpie. Die römischen Ziffern bezeichnen die beiden polymorphen Modifikationen. Mit Schmp. sind Schmelzpunkte und mit $\ddot{U}p_{II/I}$ ist der Übergangspunkt zwischen den beiden Modifikationen bezeichnet. Dieses Diagramm zeigt die Situation für ein enantiotropes System, in dem die Form II die stabile Modifikation unterhalb des Übergangspunktes ist. (Aus Lit. [13] mit Genehmigung.)

polymorphen Modifikationen verschieden sein wird, wie die Kurven für G_I und G_{II} in Abbildung 1 zeigen. Die beiden Kurven schneiden sich am thermodynamischen Übergangspunkt $\ddot{U}p_{II/I}$, aber da die Enthalpie von Modifikation II kleiner als die von Modifikation I ist, wird für den Phasenübergang ein Energieaufwand von $\Delta H_{t,II/I}$ benötigt; in der in Abbildung 1 gezeigten Situation muß dieser Übergang oberhalb vom Übergangspunkt endotherm und unterhalb exotherm sein. Der endotherme Übergang fest \rightarrow flüssig am Schmelzpunkt kann genauso verstanden werden, wobei $\Delta H_{t,I}$ und $\Delta H_{t,II}$ die entsprechenden Schmelzenthalpien bezeichnen. Abbildung 1 zeigt eine *enantiotrope* Situation, da $\ddot{U}p_{II/I}$ unterhalb der Schmelzpunkte der beiden polymorphen Formen liegt.

Die *monotrope* Situation ist in Abbildung 2 dargestellt. In diesem Fall gibt es keinen Übergangspunkt unterhalb der Schmelzpunkte der beiden polymorphen Modifikationen. Phänomenologisch zeigt sich die Enantiotropie darin, daß es reversible Umwandlungen der einen Phase in die andere gibt ohne den Umweg über die flüssige oder die Gasphase. Bei

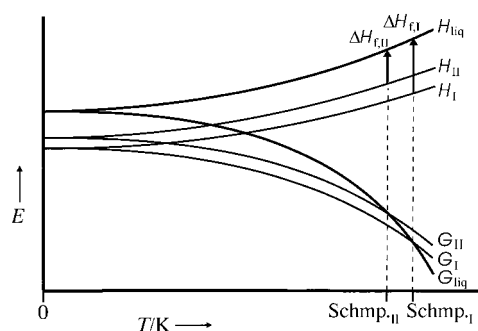


Abbildung 2. E/T -Diagramm eines monotropen dimorphen Systems. Alle Symbole haben dieselbe Bedeutung wie in Abbildung 1. (Aus Lit. [13] mit Genehmigung.)

Monotropie können die beiden Modifikationen nicht direkt ineinander umgewandelt werden.^[16] Im Zusammenhang von zur gleichen Zeit kristallisierenden polymorphen Modifikationen ist die Thermodynamik klar: Erstens können nur an thermodynamischen Übergangspunkten beide Modifikatio-

nen dieselbe Stabilität haben und daher als Gleichgewichtsmischungen koexistieren. Bei jeder anderen Temperatur besteht die thermodynamische Tendenz zum Übergang in die stabilere Struktur. Daraus folgt, daß Mischungen von polymorphen Modifikationen außer an thermodynamischen Übergangspunkten eine beschränkte Lebensdauer haben werden, die von der Umwandlungskinetik maßgeblich bestimmt wird.

3.1.2. Dampfdruck-Temperatur-Diagramme

Eine andere verbreitete Darstellung von Phasenbeziehungen ist das Dampfdruck-Temperatur (p/T)-Diagramm. Abbildung 3 zeigt exemplarische Auftragungen des Dampfdrucks gegen die Temperatur für den enantiotropen und den monotropen Fall. Diese Diagramme versteht man am besten,

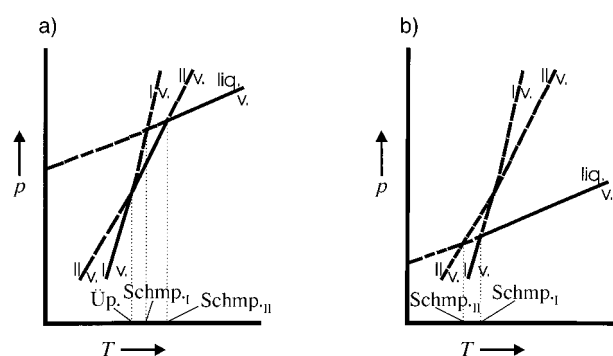


Abbildung 3. Die Druck-Temperatur-Auftragungen: I/v. und II/v. kennzeichnen die Sublimationskurven, liq./v. die Siedekurve und gestrichelte Linien thermodynamisch instabile oder unzugängliche Bereiche. a) Enantiotropes System; b) monotropes System. Die Bezeichnungen entsprechen denen in den Abbildungen 1 und 2; die Modifikation I ist bei Raumtemperatur, die im enantiotropen Fall unterhalb des Übergangspunktes liegt, stabil. (Nach Lit. [2] mit Genehmigung.)

wenn man sich entlang der verschiedenen Kurven bewegt, die Gleichgewichtssituationen zwischen den beiden Phasen darstellen. Die Flüssigkeit-Dampf (liq./v.)-Kurve im Hochtemperaturbereich von Abbildung 3a ist die Siedepunktskurve der (gemeinsamen) Schmelze der beiden polymorphen Formen. Bewegt man sich auf dieser Linie zu niedrigeren Temperaturen, trifft man auf die II/v.-Linie, die Sublimationskurve von Form II. Der Schnittpunkt ist der Schmelzpunkt von Form II. Unter thermodynamischen Bedingungen würde Form II an diesem Punkt auskristallisieren, und der durchgezogene Teil der II/v.-Kurve wäre maßgeblich. Herrschen jedoch kinetische Bedingungen vor (z. B. wenn die Temperatur schnell gesenkt wird), so kann sich das System entlang der gestrichelten liq./v.-Linie zum Schnittpunkt mit der I/v.-Linie bewegen, wo dann Form I auskristallisieren würde. Verfolgt man den durchgezogenen Teil der II/v.-Kurve weiter abwärts, so gelangt man zum Schnittpunkt mit der I/v.-Sublimationskurve, der dem Übergangspunkt zwischen beiden polymorphen Phasen entspricht. Wiederum wird unter thermodynamischen Bedingungen Form II in Form I umgewandelt werden. Unter kinetischen Bedingungen kann Form II entlang der II/v.-Sublimationskurve weiterbestehen (in manchen

Fällen sogar zeitlich unbegrenzt). Abbildung 3a zeigt den enantiotropen Fall, bei dem der Phasenübergangspunkt bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunkts von Form II liegt, während in Abbildung 3b die monotrope Situation dargestellt ist, mit dem Übergangspunkt oberhalb der Schmelzpunkte beider Formen.

3.2. Einige praktische Aspekte der relativen Stabilität polymorpher Modifikationen

Wenn man weiß, ob die Beziehung zwischen polymorphen Modifikationen enantiotroper oder monotroper Natur ist, so kann man den Kristallisationsprozeß in Richtung der gewünschten polymorphen Modifikation unter Ausschluß der unerwünschten Modifikation steuern. Für ein dimorphes System gibt es vier Möglichkeiten:

- 1) Die thermodynamisch stabile Modifikation in einem monotrophen System: Übergänge in eine andere Modifikation sind nicht möglich, und man muß keine Vorkehrungen treffen, um diese Modifikation zu stabilisieren oder Umwandlungen in andere Modifikationen zu verhindern.
- 2) Die thermodynamisch stabile Modifikation in einem enantiotropen System: Man muß Maßnahmen ergreifen, um die thermodynamischen Bedingungen (Temperatur, Druck, relative Feuchtigkeit usw.) einzuhalten, unter denen die *G*-Kurve der erwünschten polymorphen Modifikation unter der der unerwünschten Modifikation liegt.
- 3) Die thermodynamisch metastabile Modifikation in einem monotrophen System: Eine kinetisch kontrollierte Umwandlung in die thermodynamisch stabile, unerwünschte Modifikation ist möglich. Um eine solche Umwandlung zu verhindern, sind mitunter drastische Maßnahmen zur Verminderung der kinetischen Effekte nötig (z.B. sehr niedrige Temperaturen, sehr trockene Bedingungen, Lagerung im Dunklen).
- 4) Die thermodynamisch metastabile Modifikation in einem enantiotropen System: Die nötigen Informationen, um diese Modifikation zu erhalten und zu stabilisieren, findet man im wesentlichen im *E/T*-Diagramm.

Ob ein System gleichzeitig auftretender polymorpher Modifikationen monotrop oder enantiotrop ist, hat daher große praktische Bedeutung (z.B. für Präformulierungsstudien eines Wirkstoffes^[10, 13]), da man erst dann die gewünschte polymorphe Modifikation wählen und gezielt herstellen kann. Durch die Kombination von Erfahrungen mit polymorphen Systemen und die Sammlung von hinreichend vielen thermodynamischen und Strukturdaten gelang es, einige nützliche „Regeln“ zur Bestimmung der relativen Lagen der *G*- und *H*-Isobaren aufzustellen, aber auch darüber, ob die polymorphen Modifikationen in einer enantiotropen oder monotrophen Beziehung zueinander stehen.^[11–13]

3.2.1. Die Umwandlungswärmeregeln^[11]

Beobachtet man bei einer Temperatur einen endothermen Phasenübergang, so liegt die experimentell gemessene Übergangstemperatur oberhalb der thermodynamischen. Ein endothermer Phasenübergang wird erhalten, wenn die beiden

Modifikationen enantiotrop verknüpft sind; im *E/T*-Diagramm wird er durch den Schnittpunkt der *G*-Isobaren der beiden Modifikationen dargestellt. Ist der Phasenübergang exotherm, dann gibt es keinen thermodynamischen Übergangspunkt unterhalb der experimentell bestimmten Übergangstemperatur. Dies gilt allgemein für zwei zueinander monotrope Modifikationen. Ausnahmen von dieser Regel wurden von Burger und Ramberger^[12] diskutiert.

3.2.2. Die Schmelzentropieregel

Die Schmelzentropie erhält man leicht durch differenzkalorimetrische Messungen (differential scanning calorimetry, DSC), da man Schmelzenthalpie und Schmelzpunkt eines Kristalls in einem einzigen Experiment erhält ($\Delta H_f/T_f = \Delta S_f$). Am Schmelzpunkt ist der Unterschied zwischen der Gibbs-Energie einer Modifikation und der ihrer Schmelze gleich Null. Hat die Modifikation mit dem höheren Schmelzpunkt die niedrigere Schmelzentropie, so sind die beiden Modifikationen enantiotrop. Bei Monotropie hat die niedriger schmelzende Modifikation auch die geringere Schmelzentropie.^[13]

3.2.3. Die Sublimationsenthalpieregeln

Die Sublimationsenthalpie einer bestimmten Kristallform ist die Summe ihrer Schmelzenthalpie und ihrer Verdampfungsenthalpie. Letztere ist für alle polymorphen Modifikationen einer Verbindung gleich. Daher ist die Übergangsenthalpie für die Umwandlung einer Modifikation in eine andere gleich der Differenz zwischen ihren Sublimationsenthalpien^[9] und ihren Schmelzenthalpien. Es liegen somit zwei enantiotrope Formen vor, wenn die Modifikation mit dem höheren Schmelzpunkt die niedrigere Sublimationsenthalpie hat. Monotropie liegt vor, wenn die niedriger schmelzende Modifikation auch die niedrigere Schmelzenthalpie hat.

3.2.4. Die Dichteregeln^[11]

Hat eine bestimmte Modifikation bei Raumtemperatur eine geringere Dichte als eine andere, so ist anzunehmen, daß diese Modifikation beim absoluten Nullpunkt thermodynamisch metastabil ist. Die energetisch günstigste Form der Packung von Molekülen in einem Kristall weist die stärksten Wechselwirkungen zwischen den Molekülen und somit auch die größte Dichte auf. Der bestmöglichen Packung entspricht auch die thermodynamische Stabilität. Diese energetisch begünstigte Modifikation benötigt daher zum Schmelzen auch mehr Energie als jede andere Modifikation. Am absoluten Nullpunkt ist die Modifikation mit der größten Dichte thermodynamisch am stabilsten. Bei dieser Näherung nimmt man an, daß die Dichte von Festkörpern sich über einen großen Temperaturbereich kaum ändert. Hat die höher schmelzende Modifikation auch die höhere Dichte, dann stehen diese beiden Modifikationen in einem monotrophen Verhältnis zueinander, andernfalls in einem enantiotropen. Ausnahmen von dieser Regel (z.B. Resorcin^[17] oder Acetazolamid^[18]) wurden von Burger und Ramberger^[11] diskutiert.

3.2.5. Die Wärmekapazitätsregel^[13]

Weist die höher schmelzende Modifikation bei einer bestimmten Temperatur eine höhere Wärmekapazität als eine andere Modifikation auf, dann stehen die beiden Kristallformen in enantiotroper Beziehung zueinander. Andernfalls sind die beiden Modifikationen zueinander monotrop.

3.2.6. Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeiten

Zusätzlich zu Unterschieden in Schmelzpunkt, Schmelzwärme, Schmelzentropie, Dichte, Wärmekapazität und eigentlich jeder anderen chemischen oder physikalischen Eigenschaft können verschiedene Modifikationen auch verschiedene Löslichkeiten und Auflösungsgeschwindigkeiten aufweisen. Da die Löslichkeit direkt proportional zur Freien Energie einer Modifikation ist, hat man in der Bestimmung der Löslichkeitskurven die verlässlichste Methode zur Bestimmung der relativen Freien Energien von polymorphen Modifikationen. Der Löslichkeitsunterschied von zwei polymorphen Modifikationen ist ein direktes Maß für den ΔG -Wert. Dabei ist wichtig festzuhalten, daß die absolute Löslichkeit (und damit auch die Auflösungsgeschwindigkeit) einer polymorphen Modifikation zwar lösungsmittelabhängig ist, jedoch die relative Löslichkeit der verschiedenen Modifikationen unabhängig vom Lösungsmittel ist.

Wie in den Abschnitten 4 und 5 diskutiert wird, sind das Verhältnis zwischen Freier Energie und Temperatur sowie die relativen kinetischen Faktoren maßgebend für die experimentellen Bedingungen, unter denen polymorphe Modifikationen gleichzeitig kristallisieren. Daß solche Situationen existieren, ist entweder auf spezifische thermodynamische Bedingungen zurückzuführen oder darauf, daß die kinetischen Prozesse gleiche Geschwindigkeiten haben. Der Thermodynamik zufolge können polymorphe Modifikationen in echtem Gleichgewicht nur bei der thermodynamischen Phasenübergangstemperatur existieren, wo sich die G -Kurven schneiden. Die Wahrscheinlichkeit dafür, einen Stoff genau bei dieser Temperatur kristallisieren zu lassen, ist recht klein, so daß zwangsläufig auch die Kinetik im Gesamtprozeß wenigstens eine gewisse Rolle spielen muß. Letztlich folgt daraus, daß ein System von gleichzeitig kristallisierenden polymorphen Modifikationen sich in eine Richtung verändern wird, in der die Bildung der stabilsten Struktur begünstigt ist. Bleiben die Kristalle in Kontakt mit der Lösung, aus der sie gewachsen sind, dann führt der wahrscheinlichste Weg für diesen Übergang über die Auflösung und die erneute Kristallisation.^[2, 19] Haben sich die Kristalle aus der Schmelze oder der Dampfphase gebildet oder wurden sie von ihrer Mutterphase isoliert, so sind auch Übergänge im Festkörper möglich.^[20] In jedem Fall kommt es auf genaue Beobachtung an, um das Phänomen richtig zu erkennen (siehe Abschnitt 5).

4. Warum treten polymorphe Modifikationen gemeinsam auf? – Kinetische Faktoren

Der Ausgangspunkt für eine Diskussion der kinetischen Faktoren ist die traditionelle Auftragung der Energie gegen

die Reaktionskoordinate (Abbildung 4). Sie zeigt G_0 , die molare Freie Energie eines gelösten Stoffes in einer übersättigten Lösung, der durch Kristallisation in eines von zwei kristallinen Produkten, I oder II, übergeht, von denen II stabiler sei ($G_I > G_{II}$). Zu jedem Reaktionsweg gehört ein

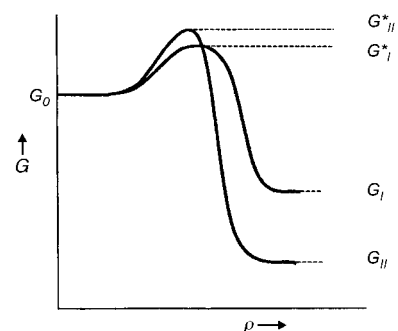


Abbildung 4. Energiediagramm (ρ = Reaktionskoordinate) für die Kristallisation in einem dimorphen System mit den Aktivierungsschwellen für die Bildung der polymorphen Modifikationen I und II.

Übergangszustand und eine Freie Aktivierungsenergie, was in den relativen Bildungsgeschwindigkeiten der beiden Produkte zum Ausdruck kommt. Anders als bei einer chemischen Reaktion ist der aktivierte Zustand bei einer Kristallisation recht kompliziert, da er kein einfacher bi- oder trimolekularer Komplex ist, wie man ihn bei der Bildung einer kovalenten Bindung erwartet. Es handelt sich vielmehr um eine Ansammlung von sich selbst anordnenden Molekülen, die nicht nur eine genau definierte Packungsanordnung haben, sondern zudem eine neue separate feste Phase bilden.

Gerade die Existenz der Phasengrenze macht alles schwieriger, denn damit verbunden ist eine erhöhte Freie Energie des Systems, die durch die insgesamt frei werdende Freie Energie ausgeglichen werden muß. Daher hängen die Höhen der Aktivierungsbarrieren von der Größe (dem Verhältnis Oberfläche zu Volumen der neuen Phase) des supramolekularen Aggregats (des Kristallisationskeimes) ab. Dies wurde schon 1939 von Volmer erkannt, als er die kinetische Theorie der Keimbildung aus homogener Lösung entwickelte, die auch heute noch richtungsweisend ist.^[21]

Eines der Hauptergebnisse dieser Theorie ist der Begriff der kritischen Größe, über die ein Molekülaggregat verfügen muß, um durch Wachstum weiter stabilisiert zu werden. Je höher die Übersättigung, um so geringer ist diese Größe (typischerweise mehrere Dutzend Moleküle). In Abbildung 4 ist die Übersättigung bezüglich der Modifikation I einfach durch die Differenz $G_0 - G_I$ gegeben und somit niedriger als $G_0 - G_{II}$ für die Struktur II. Wenn jedoch für eine bestimmte Lösungszusammensetzung die kritische Größe für I niedriger als für II ist, dann ist auch die Freie Aktivierungsenergie für die Keimbildung kleiner und die Modifikation I wird kinetisch begünstigt. Schließlich wird sich die Modifikation I in die Modifikation II umwandeln müssen; diesen Prozeß werden wir später diskutieren. Die Wahrscheinlichkeit P für eine bestimmte Modifikation i ist gegeben durch Gleichung (2),

$$P(i) = f(\Delta G, R) \quad (2)$$

wobei ΔG die Freie Energie für die Bildung der i -ten polymorphen Modifikation ist und R die Geschwindigkeit eines kinetischen Prozesses, der mit der Bildung eines Kristalls durch molekulare Aggregation zusammenhängt. Gemäß obigen Darlegungen könnten wir z. B. für die Geschwindigkeit des Prozesses die Keimbildungsgeschwindigkeit J der Modifikation nehmen. Hätten alle polymorphen Modifikationen die gleichen Keimbildungsgeschwindigkeiten, dann würde die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens von den relativen Freien Energien der möglichen Kristallstrukturen bestimmt.

Die Keimbildungsgeschwindigkeiten, wie sie im klassischen Ausdruck von Volmer vorkommen, hängen mit verschiedenen thermodynamischen und physikalischen Eigenschaften des Systems zusammen, wie der Freien Energie im Volumen und an der Oberfläche (γ), der Temperatur (T), dem Übersättigungsgrad (σ), der Löslichkeit (die im Präexponentialfaktor A_n versteckt ist); diese Eigenschaften werden nicht für jede Struktur gleich sein, aber sie werden korrekt das Gleichgewicht zwischen der Freien Energie im Innern und an der Oberfläche während der Keimbildung widerspiegeln. Das wird anhand von Gleichung 3 deutlich, welche die Keimbildungsgeschwindigkeit J mit den obigen Parametern verknüpft (v ist das molekulare Volumen).

$$J = A_n \exp(-16\pi\gamma^3 v^2 / 3\kappa^3 T^3 \sigma^2) \quad (3)$$

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß der Ausgleich zwischen Kinetik und Thermodynamik alles andere als offensichtlich ist. Betrachten wir der Einfachheit halber ein monotropes, dimorphes System, dessen Löslichkeitsdiagramm schematisch in Abbildung 5 dargestellt ist. Unter Bedingungen, die durch die Lösungszusammensetzungen und

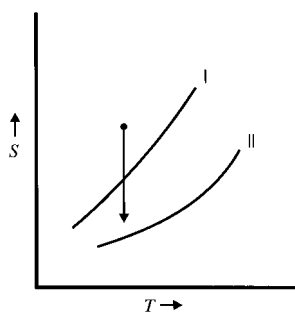


Abbildung 5. Schematisches Löslichkeitsdiagramm für ein dimorphes System (polymorphe Modifikationen I und II) mit einem hypothetischen Kristallisationsweg bei konstanter Temperatur.

die Temperaturen zwischen den Löslichkeitskurven von Form I und II gegeben sind, kann offensichtlich nur die polymorphe Modifikation II auskristallisieren. Jedoch ist das Ergebnis einer isothermen Kristallisation, die dem durch den Vektor angegebenen Kristallisationsweg in Abbildung 5 folgt, keineswegs klar, denn nun ist die anfängliche Lösung bezüglich beider polymorpher Formen übersättigt, wobei Modifikation II thermodynamisch und Modifikation I kinetisch begünstigt ist.

Experimentell war dieses Gesamtszenario von kinetischer und thermodynamischer Kontrolle lange vor der Entwicklung der Keimbildungstheorie bekannt und wurde von Ostwald in seiner Stufenregel von 1897^[22, 23] zusammengefaßt. Die deutschsprachige wissenschaftliche Literatur zwischen 1870 und 1914 enthält viele organische und anorganische Beispiele, bei denen bei der Kristallisation aus Schmelze oder Lösung zuerst eine metastabile Form entsteht, die schließlich durch

eine stabile ersetzt wird, und Ostwald kam zu dem Schluß, daß beim Verlassen eines metastabilen Zustandes nicht der unter den gegebenen Verhältnissen stabilste aufgesucht wird, sondern der nächstliegende metastabile, der ohne Verlust an Freier Energie erreicht werden kann.^[24] Abbildung 6 zeigt ein Beispiel für Ostwalds Regel anhand von Kaliumnitrat. Sie zeigt eine Gruppe rhombischer Kristalle (β -Modifikation) in Kontakt mit ihrer Mutterlauge und ihre durch die Lösung vermittelte Umwandlung in die stabilere Nadelmorphologie der α -Modifikation über Auflösung und erneute Kristallisation.

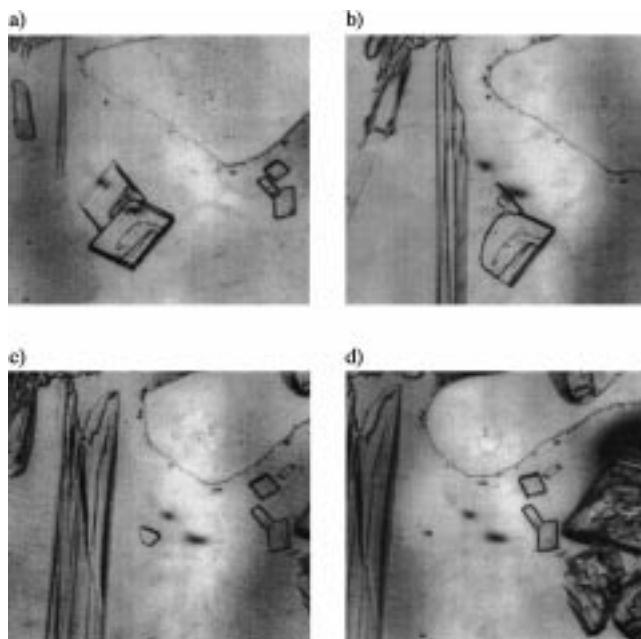


Abbildung 6. Mikrographische Momentaufnahmen ($\times 50$) der Kristallisation von Kaliumnitrat aus wäßriger Lösung bei Raumtemperatur. a) Nach 1 min: gut ausgebildete Rhomben und eine einzelne Nadel (oberer linker Quadrant); b) nach 5 min: die Kanten der Rhomben sind infolge der Auflösung abgerundet und die Nadel vergrößert; c) und d) nach 10 bzw. 15 min: die Rhomben haben sich weiter aufgelöst, und die Nadel ist weiter gewachsen.

Natürlich ist diese Schlußfolgerung alles andere als eindeutig: Liefert ein Kristallisationsexperiment nur eine einzige Modifikation, so kann man nicht entscheiden, ob es der Regel widerspricht oder ob das Material ganz einfach nicht polymorph ist. Diese Frage kann dann nicht beantwortet werden. Jedoch hat man eine genügend große Zahl von Fällen mit nacheinander kristallisierenden polymorphen Formen beobachtet, so daß die Prinzipien hinter der Ostwald-Regel sehr wohl als Leitlinien zum Verständnis des Phänomens dienen können.

Becker und Doering, Stranski und Totomanov sowie Davey haben versucht, anhand von Volmers Gleichungen die Regel kinetisch zu deuten.^[25] Dabei wurde deutlich, daß die Situation keineswegs so einfach ist, wie uns Ostwald glauben machen möchte. Abbildung 7 zeigt drei mögliche gleichzeitige Lösungen der Keimbildungsgleichungen, die erkennen lassen, daß bei sorgfältiger Kontrolle des Existenzbereiches Bedingungen vorliegen können, unter denen die Keimbil-

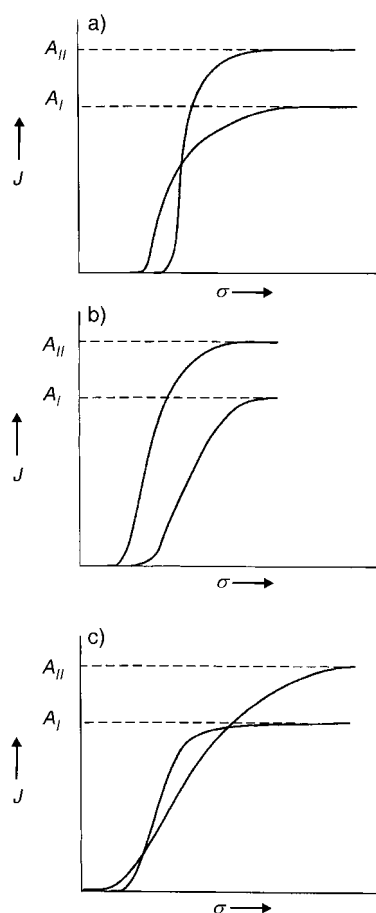


Abbildung 7. Die Keimbildungsgeschwindigkeiten als Funktionen der Übersättigung für das in Abbildung 5 definierte dimorphe System. Die drei Diagramme a–c stellen die drei möglichen Lösungen für die gleichzeitige Keimbildung von zwei polymorphen Modifikationen dar, von denen jede einem Geschwindigkeitsgesetz der Form von Gleichung (3) folgt. Man beachte, daß die Lösungen a und c beide die gleichzeitige Keimbildung der Modifikationen erlauben, und zwar bei Übersättigungen, die dem Kreuzungspunkt der Kurven entsprechen.

dingungsgeschwindigkeiten beider Modifikationen gleich sind und diese somit auch mit nahezu gleicher Wahrscheinlichkeit gebildet werden. Unter solchen Bedingungen ist zu erwarten, daß die polymorphen Modifikationen gleichzeitig kristallisieren.

5. Wie kann man gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen erkennen?

In den meisten Fällen wurden gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen visuell erkannt, wobei experimentelle Neugier, gründliches Arbeiten und genaue Beobachtung zusammenkamen. In den ersten Jahren nach der Entdeckung der Polymorphie durch Mitscherlich im Jahre 1822^[26] studierte man Kristalle vor allem durch Betrachtung und Ausmessen unter dem Mikroskop, besonders dem Polarisationsmikroskop, sowie durch Messung der Winkel zwischen den Kristallflächen mit einem geeigneten Goniometer. Unterschiede im Habitus deuten (wenn auch nicht schlüssig) auf Polymorphie hin, die durch physikalische

Messungen wie die des Brechungsindex, des Schmelzverhaltens (und natürlich des Schmelzpunktes selbst) und anderer Eigenschaften erhärtet werden konnte. Groths Zusammenstellung solcher Daten stellt einen Meilenstein in der Entwicklung dar und enthält viele Beispiele für Polymorphie.^[27] Offensichtlich war auch er tief beeindruckt von dem Phänomen der gleichzeitigen Kristallisation polymorpher Modifikationen und stellte in seinem 1904 erschienenen Buch über chemische Kristallographie^[28] eine Liste mit Beispielen zusammen.

Mit dem Aufkommen der Röntgenbeugung und der Entwicklung verfeinerter Untersuchungsmethoden hätte man eigentlich gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen häufiger finden sollen – vorausgesetzt, man ist sich des Phänomens bewußt. Selbst ein veränderlicher Schmelzpunkt kann ein Zeichen für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen sein, da die jeweilige Zusammensetzung bei der Kristallisation verschieden ausfallen kann, aber auch ein Peak bei einer DSC-Messung, eine Linienverbreiterung oder -verdopplung im Festkörper-IR-Spektrum oder im Festkörper-NMR-Spektrum können auf das Vorliegen von gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen hinweisen. Die beste Methode jedoch, diese zu entdecken, ist wohl eine sorgfältige thermomikroskopische Untersuchung auf dem Heiztisch eines Polarisationslichtmikroskops,^[29, 30] und in Abbildung 8 zeigen wir drei Beispiele, in denen man gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen auf dem Heiztisch eines Polarisationslichtmikroskops beobachtet hat.

6. Über den Nutzen gleichzeitig auftretender polymorpher Modifikationen

Das allgemeine Interesse an polymorphen Modifikationen rührt daher, daß ihr Auftreten besonderen Situationen entspricht, in denen man Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften in Systemen mit einer begrenzten Anzahl von Variablen untersuchen kann. Darüber hinaus liefern sie in einzigartiger Weise Daten über die Faktoren, welche das Packen von Molekülen steuern. Schließlich sind sie, wie bereits erwähnt, äußerst interessant für alle, die sich mit der Produktion von festen Feinchemikalien und pharmazeutischen Chemikalien in großem Maßstab befassen.

So gibt die gleichzeitige Kristallisation dem Kristallographen die Möglichkeit, eine möglichst große Zahl Daten aus einem einzigen Kristallisationsexperiment zu gewinnen. Der Formulierungschemiker erhält die Möglichkeit, physikalische Eigenschaften zu messen und dann die Struktur zu wählen, die am ehesten den Anforderungen an sein Produkt entspricht. Verfahrenschemiker und Chemieingenieure können wählen, welche Morphologie die besseren Trenneigenschaften hat, jedoch müssen sich auch darauf achten, robuste Verfahren zu entwickeln, wenn eine bestimmte polymorphe Modifikation beständig isoliert werden soll. Aus diesen Gründen sollten sich Chemiker dieses Phänomens bewußt sein und möglichst viele Informationen aus dessen Untersuchung ableiten.

Schließlich möchten wir noch anmerken, daß gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen energetisch nahezu

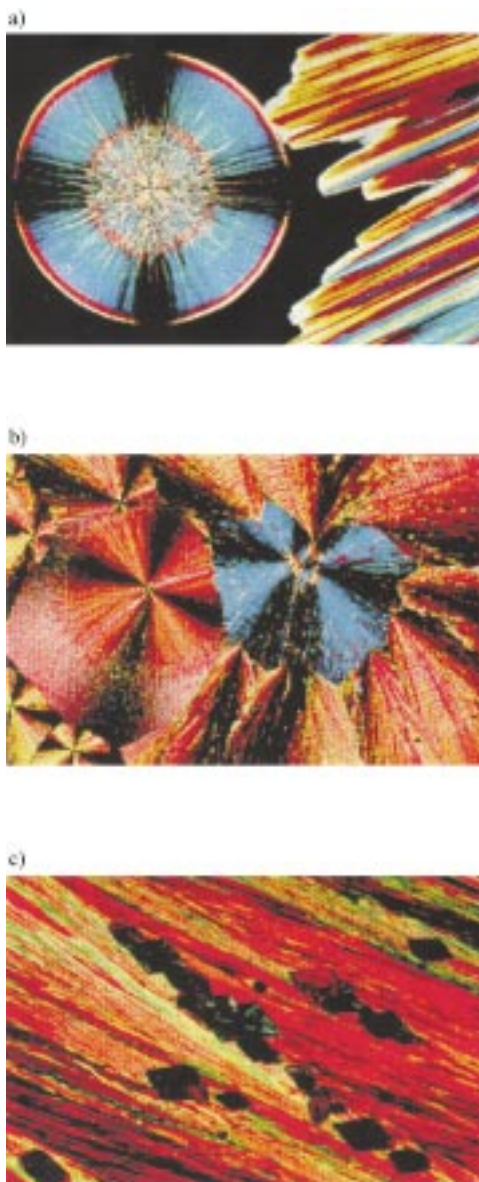


Abbildung 8. Cokristallisierende polymorphe Modifikationen, wie sie auf dem Heiztischmikroskop beobachtet werden können. a) Zwei Kristallmodifikationen von Phenobarbital; b) drei Kristallmodifikationen von Nicotinamid; c) Wachstum der stabilen (diamantförmigen) Kristalle von Sulfethidol aus der instabilen Modifikation. (Aus Lit. [30] mit Genehmigung.)

äquivalente Strukturen haben und sich daher hervorragend dazu eignen, Gitterenergieprogramme^[31] und Programme zur Voraussage der Polymorphie^[32, 33] zu testen. Die Programme und die darin verwendeten Kraftfelder müssen ergeben, daß die Kristallenergien nahezu äquivalent sind, selbst wenn die absolute Gitterenergie nicht reproduziert wird oder sogar unbekannt ist.^[34]

7. Beispiele für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen

Abgesehen von dem oben genannten Abschnitt in dem Buch von Groth wissen wir von keinem anderen Versuch,

Beispiele für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen zu sammeln und zu dokumentieren. Weitere Fälle aus der Literatur zu extrahieren, ist eine herausfordernde, wenn nicht gar unmögliche Aufgabe.^[35] Die meisten hier angeführten Beispiele stammen aus unserer eigenen Arbeit, aus Zufallsfunden wie Beschreibungen von Kristallwachstumsverfahren in den experimentellen Abschnitten von Arbeiten in der Literatur^[24] oder von Kollegen, die auf unsere auf Konferenzen geäußerten Bitten nach eindeutigen Fällen geantwortet haben. Mit diesem Artikel verfolgen wir unter anderem die Absicht, das Phänomen bewußter zu machen, so daß es als Stichwort für Verzeichnisse und Zusammenfassungen dienen kann, damit in Zukunft allen die nützliche Information zur Verfügung steht, die man aus Situationen mit gleichzeitiger Kristallisation polymorpher Modifikationen gewinnen kann.

7.1. Der erste Fall von gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen

Das erste als solches erkannte Beispiel einer polymorphen organischen Substanz war auch ein Beispiel für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen. 1832 beschrieben Wöhler und Liebig den Dimorphismus von Benzamid.^[36] Sie synthetisierten den Stoff zum ersten Mal und fanden anfangs einen Schmelzpunkt von 115 °C (später Modifikation II genannt).^[37] Eine erneute Untersuchung ergab einen Schmelzpunkt von 128 °C (Modifikation I). Die niedriger schmelzende Modifikation kristallisiert in federartigen Nadeln, während die höher schmelzende in Form von Blöcken auftritt (Abbildung 9). In unserem Zusammenhang ist folgendes interessant: Läßt man eine heiße gesättigte wäßrige Lösung von Benzamid schnell abkühlen, kann man mit dem Mikroskop beobachten, daß die beiden Modifikationen gleichzeitig kristallisieren, in Einklang mit Ostwalds Regel. Mit der Zeit wachsen die Blöcke von Modifikation I auf Kosten der federartigen Nadeln.

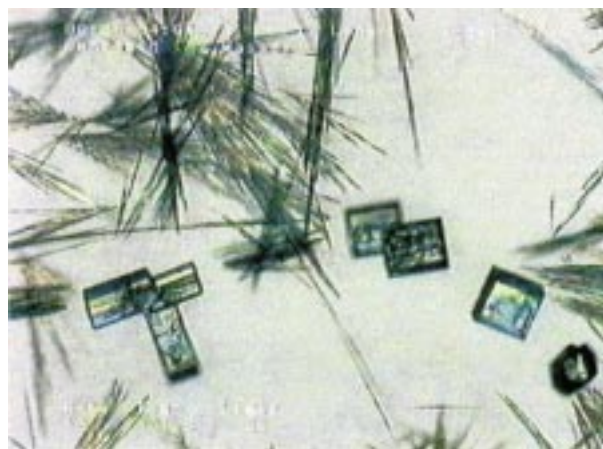
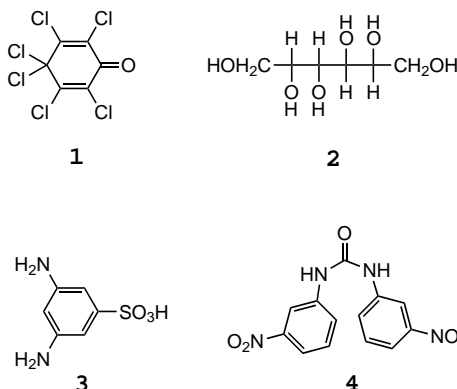


Abbildung 9. Photographie der beiden Modifikationen von Benzamid, die in wäßriger Lösung wachsen. Modifikation I besteht aus blockartigen Kristallen, die auf Kosten der federähnlichen Nadeln der weniger stabilen Modifikation II wachsen.

7.2. Groths Beispielsammlung

Groth trug offenbar als erster eine große Anzahl der Fälle gleichzeitig auftretender polymorpher Modifikationen zusammen, die sich in der Literatur etwa bis zur Jahrhundertwende angesammelt hatten.^[28] Er stellte fest, daß die gleichzeitige Kristallisation bei enantiotropen Systemen, wie Schwefel, vorkommen kann, aber auch bei monotropen dimorphen Stoffen wie „Hexachlorketodihydrobenzol“ C_6Cl_6O **1**. Er charakterisierte das Phänomen als „Eigenart“, die „analogous to the ... indifference towards direct transformation“ zwischen polymorphen Modifikation sei.



Groth gibt Beispiele aus einer breiten Palette von Stofftypen, aber was alle diese Stoffe gemeinsam haben, ist, daß ihre Untersuchung und Charakterisierung durch präzise Beobachtung unter beträchtlichem Zeitaufwand gelang. Zu den anorganischen Beispielen, die Groth anführt, gehören Tellursäure ($H_6Te_6O_6$),^[38] Ammoniumfluorsilicat ($(NH_4)_2SiF_6$),^[39] Natriumberylliumfluorid (Na_2BeF_4),^[40] Rubidiumdichromat ($Rb_2Cr_2O_7$)^[41] und Ammoniumparawolframat ($(NH_4)_{10}W_{12}O_{41} \cdot H_2O$)^[42] während die organischen Beispiele Mannit ($C_6H_{14}O_6$) **2**,^[43, 44] *m*-Diaminobenzolsulfonsäure ($C_6H_3(NH_2)_2SO_3H$) **3**^[45] und Di-*m*-nitro-*s*-diphenylcarbamid ($CO(NHC_6H_4NO_2)_2$) **4**^[46] umfassen. Ein polymorph auftretendes metallorganisches Salz ist Dimethylammoniumchloroplatinat $[(NH_2(CH_3)_2)_2PtCl_6]$.^[47]

7.3. *m*-Nitrophenol: 120 Jahre Geschichte

Die Größen der chemischen Mikroskopie und Morphologie des 19. und des frühen 20. Jahrhunderts hätten trotz ihrer im allgemeinen hervorragenden Beobachtungsgabe sicher von modernen Methoden bei der Entdeckung gleichzeitig auftretender polymorpher Modifikationen profitieren können. *m*-Nitrophenol ist ein solcher Fall. Die Substanz ist im Buch von Groth^[48] beschrieben. Gemäß den von Groth angegebenen Schmelzpunkten von 96^[49] und 93 °C^[50] und der Beschreibung der Kristalle hätte man annehmen können, daß die Phase nicht rein ist, wobei jedoch die Temperaturdifferenz im Rahmen dessen liegt, was man für verschiedene Messungen erwarten kann. Groth selbst bestimmte 1875 die Winkel zwischenden Kristallflächen, und Barker^[51, 52] sowie

Steinmetz^[50] erhielten ähnliche Resultate, ohne einen Hinweis auf Polymorphie.

Im Jahr 1934 bestimmten Davis und Hartshorne^[53, 54] Brechungsindizes von organischen Festkörpern, um sie auf diese Weise zu charakterisieren, darunter auch den von *m*-Nitrophenol. Sie fanden „occasional individuals (of crystals) with more or less rhombic outlines“ unter den monoklinen prismatischen Kristallen (Schmp. 96 °C), die aus Wasser und Benzol kristallisiert waren.

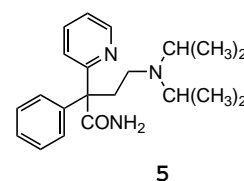
Im Jahr 1972 berichteten Shigorin und Shipulo,^[55] daß die Verbindung in hohem Maß die Zweite Harmonische liefert (second harmonic generation, SHG); dieser Effekt verlangt eine nichtzentrosymmetrische Raumgruppe,^[56] während Groths morphologische Beschreibung auf eine zentrosymmetrische Raumgruppe hindeutete. Zur Auflösung dieser Diskrepanz führten Pandarese et al. die Kristallstrukturbestimmung der von Groth und anderen beschriebenen Substanz durch, und zwar an Kristallen, die aus der Schmelze und aus Benzol gewachsen waren.^[57] Die Kristalle waren in der Tat zentrosymmetrisch (Raumgruppe $P2_1/n$).

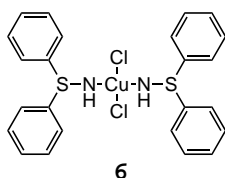
Damit war das Dilemma nicht gelöst, und sie untersuchten erneut sorgfältig viele einzelne Kristalle aus der aus Benzol erhaltenen Charge; dabei entdeckten sie, daß etwa 20 % zur nichtzentrosymmetrischen orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ gehörten, womit erklärt war, woher die SHG stammte. Eine Methode zur Reinigung von *m*-Nitrophenol und zur Züchtung von Einkristallen wurde 1989 von Wojack and Marqueton^[58] entwickelt, und die Struktur der orthorhombischen Form wurde 1996 veröffentlicht.^[59]

7.4. Ähnliche und unähnliche Löslichkeiten

Ein Beispiel aus unserer eigenen Sammlung gleichzeitig aus einer Lösung kristallisierender polymorpher Modifikationen ist der dimorphe Wirkstoff Disopyramid **5**. Kristallisiert man ihn aus *n*-Hexan bei 25 °C, so erhält man beide Modifikationen gleichzeitig. Gunning et al.^[60] haben das Löslichkeitsverhalten und die Auflösungsgeschwindigkeiten zweier Modifikationen des Stoffes beschrieben. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede in den Löslichkeiten und Auflösungsgeschwindigkeiten der beiden Kristallformen bei 37 °C. Bisher wurden keine thermodynamischen oder Strukturuntersuchungen veröffentlicht.

Wir haben Einkristalle der beiden Modifikationen hergestellt, ihre thermodynamischen Eigenschaften bestimmt und die Strukturen aufgeklärt, was als separater Beitrag erscheinen wird. Die beiden Kristallmodifikationen sind enantiotrop zueinander mit einem Übergangspunkt von ca. 40 °C. Modifikation II (Schmp. 86 °C) kristallisiert in groben Blöcken, während Modifikation I (Schmp. 96 °C) einen nadelähnlichen Habitus aufweist. Dieses Beispiel zeigt, daß ähnliche Löslichkeiten und Auflösungsgeschwindigkeiten die gleichzeitige Kristallisation von verschiedenen Modifikationen begünstigen.





Ein kürzlich erschienener Bericht über einen neutralen Kupferkomplex zeigt ein paar zusätzliche Besonderheiten gleichzeitiger Kristallisation. Kelly et al.^[61] stellten blaue Kristalle von **6** her, die aus „reasonably concentrated (acetonitrile) solutions“ mit quadratisch-

planarer Koordinationsgeometrie um das Kupferzentrum ausfallen (Abbildung 10). Filtriert man den Niederschlag ab und versetzt die Mutterlauge mit Diethylether, so tritt bei Kühlen im Kühlschrank die gleichzeitige Kristallisation der blauen Kristalle und grüner Kristalle auf, deren Molekülstruktur eine pseudotetraedrische Koordinationsgeometrie um das Kupferzentrum aufweist (Abbildung 10).

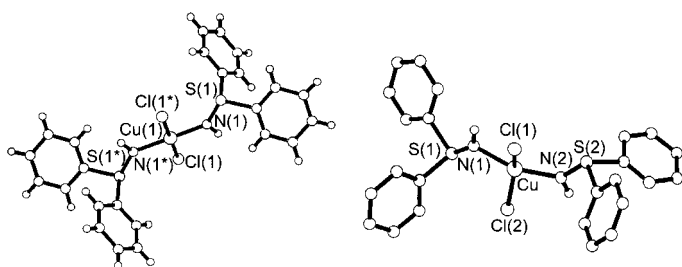


Abbildung 10. Molekülstruktur der gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen von **6**. Links: die quadratisch-planare Geometrie der blauen Kristalle; rechts: die pseudotetraedrische Geometrie der grünen Kristalle. (Aus Lit. [61] mit Genehmigung.)

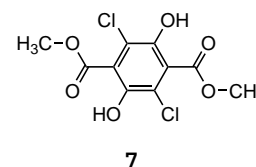
Alles deutet darauf hin, daß auch dies ein Fall von echter Polymorphie ist. Man kann die blaue, quadratisch-planare Form auflösen und daraus die grüne, tetraedrische erhalten; die Autoren geben an, daß die beiden Formen Verwachsungen bilden, die offenbar gleichzeitig wachsen. Die grüne Modifikation erhält man nur aus verdünnten Lösungen, und aus ihr läßt sich die blaue Form nicht wiedergewinnen. Die Abfolge und die experimentellen Bedingungen sind vereinbar mit Ostwalds Stufenregel, sowie mit der Tatsache, daß die grüne Modifikation gegenüber der blauen thermodynamisch leicht bevorzugt ist (zumindest in verdünnten Lösungen – die Schmelzpunkte sind im wesentlichen identisch) und mit dem Phänomen der „verschwindenden polymorphen Modifikationen“.^[62] Sind einmal Keime der (wenn auch nur minimal) bevorzugten grünen Modifikation vorhanden, so kann sich in der unmittelbaren Umgebung die blaue Modifikation nicht bilden.

7.5. Trimorphe gleichzeitige Kristallisation

Das Diphenylcarbamid **4** ist eigentlich ein Harnstoffderivat und wurde von Etter et al. aus ganz anderen Gründen untersucht.^[63] Als symmetrisch substituiertes Harnstoffderivat sollte es polare Ketten bilden,^[64] während die Substituenten als Derivate von *m*-Nitroanilin angesehen werden können und als solche eine zentrosymmetrische Struktur verhindern.^[56, 65] Was hier von besonderem Interesse ist, wurde vor fast einem Jahrhundert ausführlich untersucht: die trimorphe gleichzeitige Kristallisation dieser Verbindung.

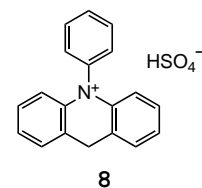
Bei den drei Modifikationen handelt es sich um gelbe prismenförmige Nadeln (α), weiße Nadeln (β) und gelbe Tafeln (γ). Bei der Kristallisation aus 95proz. Ethanol im Bereich 30–75 °C kristallisieren die α - und die β -Form immer zusammen aus, selbst in Gegenwart von Keimen nur einer Modifikation. Die relativen Mengen können über die Temperatur variiert werden, wobei die α -Modifikation bei höheren Temperaturen bevorzugt wird. Beim Verdampfen der Mutterlauge bei „ordinary temperature (13 °C)“ kristallisiert allein die γ -Modifikation aus; Erwärmen der Mutterlauge führt zu einigen Kristallen der β -Modifikation; bei 40 °C bleibt die γ -Modifikation aus und es treten kleine Mengen der α -Modifikation auf. Die Autoren schließen daraus, daß gemäß Experimenten mit 95proz. alkoholischen Lösungen die γ -Modifikation die stabile Form bei Raumtemperatur (13 °C) ist, und daß mit steigender Temperatur erst die β - und dann die α -Modifikation die stabilen Modifikationen sind. Jedoch kann sich dieses Verhalten mit anderen Lösungsmitteln ändern. Es handelt sich offenbar um ein sehr reichhaltiges System mit einer sehr delikaten Balance zwischen den relativen Stabilitäten der drei Modifikationen; hinzukommen die kinetischen Faktoren, die die Kristallisation der jeweiligen Modifikation steuern.

Es gibt andere Beispiele trimorpher gleichzeitiger Kristallisation, die man im allgemeinen an Farbunterschieden erkennt. Eines, das ebenfalls aus der frühen Literatur^[66] stammt, aber das in der Folge noch sehr viel bearbeitet wurde, ist 2,5-Hydroxy-3,6-dichlorterephthalsäuremethylester **7**. Über die weiße und die gelbe Modifikation berichtete Hantzsch im Jahr 1916^[66], und sie wurden von Byrn et al. 1972 untersucht,^[67] aber erst 1989 wurde in einer eingehenden Untersuchung von Dunitz und Mitarbeitern^[68] eine dritte, hellgelbe Modifikation entdeckt. Die letztgenannten Autoren weisen auch darauf hin, daß visuell während des Erwärmens oft Änderungen wahrgenommen werden, die mit instrumenteller Analytik nicht entdeckt werden, und genau diese Beobachtung führte zur Entdeckung der bislang verborgenen Modifikation.



Kristallisation des Dibromderivats von **7** aus konzentrierten Ethanolösungen führt zuerst zur polymorphen Modifikation I, die sich während des Zeitraums von einer Woche in die Modifikation II umwandelt, an der kleine Kristalle der ersten Modifikation haften. Die Kristalle der beiden Modifikationen lassen sich anhand ihrer Morphologie und Farbe unterscheiden und trennen: die erste Modifikation besteht aus farblosen Blöcken oder Platten, während die zweite auf manchen Flächen farblos und auf anderen hellviolett ist.^[69]

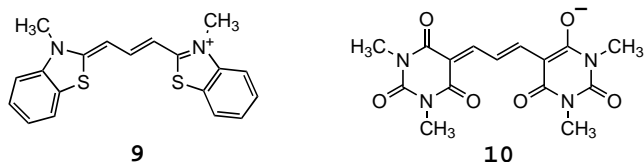
Der Begriff, den Hantzsch^[70] für polymorphe Modifikationen mit verschiedenen Farben prägte, ist „Chromoisomerie“, deren Geschichte von Kahr et al.^[71] beschrieben wurde. Ein von Kahr gegebenes Beispiel, ebenfalls eines für gleichzeitige Polymorphie, ist 9-Phenylacridiniumhydrogensulfat **8**, das bei Kristallisation aus Acetonitril/DMSO (10/1) gleiche Anteile ei-



ner roten und einer grünen Modifikation liefert. Der physikalische Grund hinter dem Farbunterschied bleibt rätselhaft.

7.6. Gleichzeitige Kristallisation von Mehrkomponentensystemen

Gleichzeitige Kristallisation ist nicht auf Einkomponentensysteme beschränkt. In dem bemerkenswerten Cyanin/Oxonol(9/10)-System wurden mindestens 14 polymorphe Modifikationen oder Solvate identifiziert.^[72] Zwei davon, eine



goldene und eine rote Form (jede mit einem Lösungsmittelmolekül CH_3Cl pro 1:1-Komplex, und somit wahre polymorphe Modifikationen) kristallisieren gleichzeitig und wurden strukturell charakterisiert.^[72] Drei dieser polymorphen Modifikationen sind in Abbildung 11 gezeigt. Obwohl von

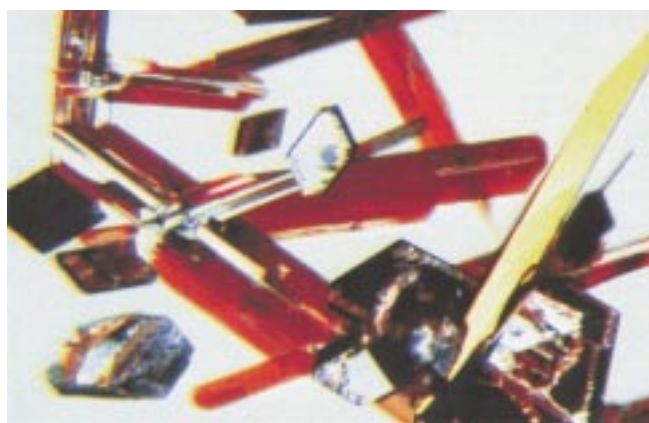


Abbildung 11. Drei der gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen der Cyanin/Oxonol-Farbstoffe **9** und **10**. Die im Text erwähnte (durch Reflexion) goldfarbene (sonst durch Transmission rote) und die rote Modifikation sind leicht zu unterscheiden. Die dritte Modifikation ist purpurfarben und gewöhnlich diamantförmig wie rechts in der Mitte, jedoch wandeln sich viele dieser Kristalle gerade um, wie anhand der verschieden gefleckten Oberflächen deutlich wird.

diesen Farbstoffen bekannt ist, daß sie sich einzeln selbst aggregieren,^[73] weisen die beiden Strukturen gemischte Stapel auf, wobei sehr signifikante Unterschiede in der relativen Orientierung benachbarter Moleküle entlang des Stapels bestehen (Abbildung 12): Im Fall der Struktur der goldenen Modifikation sind die langen molekularen Achsen fast senkrecht zueinander orientiert, während sie bei der roten Modifikation nahezu parallel sind. Kürzlich haben Bonafede und Ward gezeigt, wie man kantengerichtete Epitaxie auf einkristallinen Bernsteinsäure-Substraten zur selektiven Keimbildung und zum Wachstum der weniger stabilen roten Modifikation nutzen kann.^[74]

Daß zur Entdeckung gleichzeitig kristallisierender polymorpher Modifikationen eine glückliche Hand nötig ist, zeigt

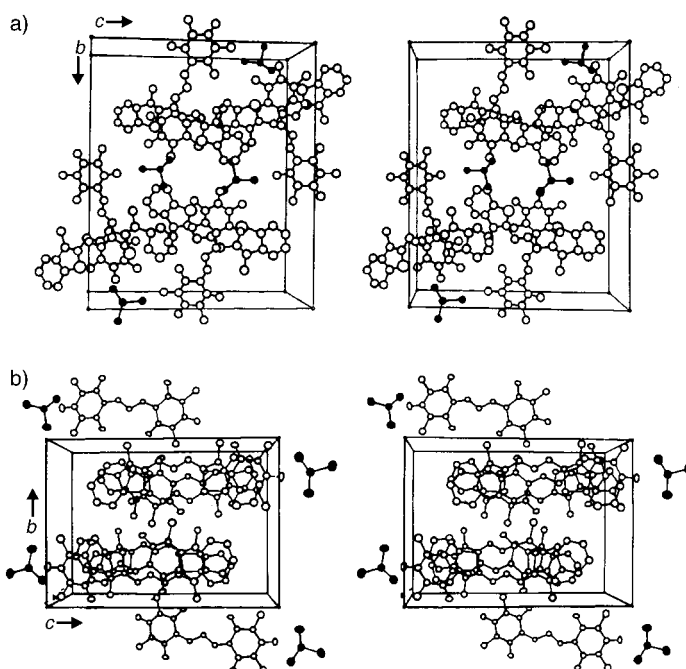
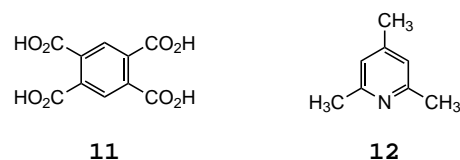


Abbildung 12. Stereodarstellung der Elementarzellen der goldenen (a) und der roten (b) Modifikation des Salzes aus **9** und **10**. a) Blickrichtung entlang $[100]$ der gesamten Zelle. Chloroformmoleküle (schwarz schattiert) füllen die (010)-Ebenen der Struktur und stabilisieren diese durch eine Wasserstoffbrückenwechselwirkung mit dem Oxonol-Farbstoff. b) $[100]$ -Ansicht der gesamten Zelle der roten Modifikation. Die Chloroformmoleküle sind ähnlich dargestellt. Bei beiden Abbildungen ist die Blickrichtung entlang der Stapelachse; gezeigt ist die relative Orientierung von Kation und Anion, die ein Charakteristikum der Packung insgesamt ist. (Aus Lit. [72] mit Genehmigung.)

anschaulich ein anderes, jüngst entdecktes Beispiel eines Zweikomponentensystems: Pyromellitsäure **11** und 2,4,6-Trimethylpyridin **12**.^[75] Die erste polymorphe Modifikation (A) erhielt man aus der Reaktion von **11** mit vier Äquivalenten **12** in Methanollösung. Mit **12** als Lösungsmittel erhielt

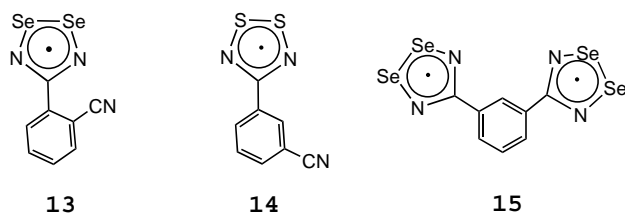


man innerhalb von 15 Minuten eine zweite Modifikation (B). Nach etwa 24 Stunden fand man in demselben Reaktionsgefäß ebenfalls die kristallisierte Modifikation A. Beide Modifikationen können aufgrund ihrer Morphologie nicht leicht unterschieden werden. Jedoch gibt es, wie die Autoren angeben, experimentelle Hinweise darauf, daß die Modifikation B kinetisch kontrolliert entsteht, während die Modifikation A die thermodynamisch bevorzugte Form ist.

7.7. Gleichzeitige Kristallisation durch Sublimation

Die gleichzeitige Kristallisation ist keineswegs auf Kristallisationen aus Lösungen beschränkt, auch braucht die molekulare Konformation nicht erhalten zu bleiben. Wie in

Abschnitt 3.1.2 erwähnt, weist das klassische p/T -Phasendiagramm für zwei feste Phasen (siehe Abbildung 3) eines Stoffes für jede der beiden polymorphen Modifikationen zwei Kurven für das Feststoff-Dampf-Gleichgewicht auf. Bei jedem einzelnen Temperaturwert müßte man daher erwarten, daß die beiden Modifikationen verschiedene Dampfdrücke haben. Das ist in der Tat die Grundlage für die Reinigung von Festkörpern durch Sublimation. Trotzdem gibt es Beispiele dafür, daß die beiden Modifikationen bei einer bestimmten Temperatur nahezu gleiche Dampfdrücke haben und zusammen sublimieren. So liefern die beiden Verbindungen **13** und **14** jeweils zwei Phasen bei Vakuumsublimation.^[76] Für **13** führte eine langsame Sublimation bei 140 °C und 0.1 Torr zu



einer Mischung aus wenigen federartigen Nadeln (Schmp. 192–193 °C) und glänzenden, kupferfarbigen Blöcken als Hauptprodukt (Schmp. 220–223 °C), die manuell zur weiteren Charakterisierung getrennt werden konnten. Auch **14** wurde durch Vakuumsublimation (120 °C/10⁻² Torr) gereinigt/kristallisiert und gab manuell separierbare tiefrote Nadeln (α -Phase, Schmp. 157–160 °C) und Blöcke (β -Phase, 165–168 °C). Die Kristallstrukturbestimmung der beiden Phasen von **14** führte zu signifikant verschiedenen molekularen Geometrien (Abbildung 13): zu einem cofacialen Dimer in der α -Phase und zu einem *trans*-antarafacialen Dimer in der β -Phase.^[77]

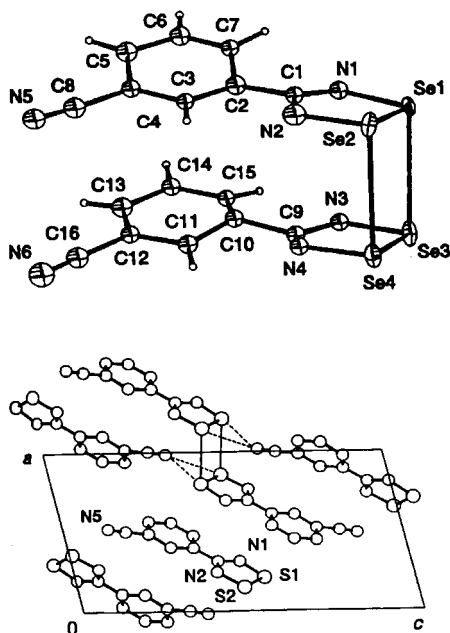
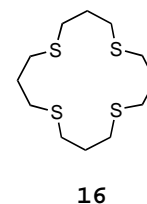


Abbildung 13. Molekülgeometrie der beiden polymorphen Modifikationen des Dimers von **14**, die durch Sublimation erhalten wurden. Oben: α -Phase, cofaciales Dimer; unten: β -Phase, antarafaciales Dimer. (Aus Lit. [76] mit Genehmigung.)

Ein weiteres Beispiel für cosublimierende Phasen ist die Verbindung **15**; die Sublimationsbedingungen scheinen systematisch variiert worden zu sein, um eine zweite polymorphe Modifikation zu finden.^[78] Zu Anfang wurde die α -Modifikation als einzelne Phase aus goldenen Nadeln hergestellt, und zwar durch langsame Sublimation über mehrere Wochen bei 10⁻⁶ Torr, wobei die Probe auf 180 °C erhitzt wurde und die Kühlfläche auf 100 °C gehalten wurde. Eine Erhöhung des Drucks auf 10⁻¹–10⁻² Torr, der Proben temperatur auf 220 °C und der Kühlt temperature auf 120–140 °C führte zu den gleichen Nadeln der α -Phase, jedoch begleitet von den Blöcken einer zusätzlichen β -Phase. Beide Phasen lassen sich manuell trennen. Offensichtlich veränderten die Autoren die Bedingungen entlang der Festkörper/Dampf-Kurve der α -Phase in Richtung des Schnittpunkts mit der Festkörper/Dampf-Kurve der β -Phase (siehe Abbildung 3).

7.8. Gleichzeitige Kristallisation durch Lösungsmitteldiffusion

Gleichzeitige Kristallisation wurde auch bei der Kristallisation durch Lösungsmitteldiffusion gefunden, was bedeutet, daß die beiden gleichzeitig auftretenden Modifikationen sehr ähnliche Löslichkeiten in demselben Lösungsmittelgemisch haben, und zwar unter denselben thermodynamischen und kinetischen Bedingungen. Das ist z.B. der Fall für 1,5,9,13-Tetrathiacyclohexadecan **16**.^[79] Laut Literatur ist die Substanz trimorph, und alle drei Modifikationen kristallisieren in polaren Raumgruppen [Nadeln, $Pbc2_1$ (α); Plättchen, $P2_1$ (β); Zwillingkristalle, vermutlich $Fdd2$ (γ)]. Die α - und die β -Modifikation wurden bei Raumtemperatur durch Diffusion von Hexan in Dichlormethanolösungen von **16** gleichzeitig erhalten. Senkt man bei diesem Diffusionsprozeß die Temperatur auf –130 °C, so erhält man ausschließlich die γ -Modifikation. Die zusammen kristallisierenden Modifikationen haben ungewöhnliche, jedoch ähnliche Molekülkonformationen. Es überrascht daher nicht (besonders bezüglich der α - und der β -Modifikation), daß die drei Schmelzpunkte sehr ähnlich sind (59.5–60.2 °C (α), 57.8–59.0 °C (β), 60.0–60.9 °C (γ)), und die Autoren verifizierten anhand der Bestimmung von Mischschmelzpunkten die Existenz der drei polymorphen Modifikationen.

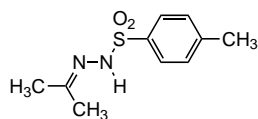


7.9. Gleichzeitige Kristallisation konformativ polymorpher Modifikationen

Eine der Definitionen von Polymorphie^[2, 5, 80] fordert, daß alle polymorphen Formen eines Stoffes, wenn sie gelöst werden, schmelzen oder verdampfen, dieselbe Spezies oder Gleichgewichtsmischung von Spezies geben. Damit werden dann aber die Zeit bis zum Erreichen des Gleichgewichts sowie die Temperatur des Auflösungs-, Schmelz- oder Verdampfungsvorgangs zum Problem. Jahre sind offensichtlich zu lang, um darauf zu warten, aber sind Stunden und Tage

auch bereits zu lang? – Eine offene Frage. Trotzdem lassen sich an einer Reihe von Fällen gleichzeitiger polymorpher Modifikationen die Prinzipien aufzeigen.

Gleason et al.^[81] berichteten kürzlich über die Kristallisation zweier *konformativ polymorpher* Modifikationen^[82] von Acetontosylhydrazon **17**. Aus wasserfreiem Ethanol erhält

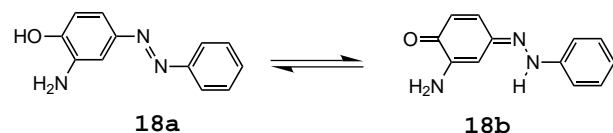


17

man sowohl eine trikline als auch eine monokline Modifikation – bisweilen sogar gleichzeitig. Läßt man die Kristallisationslösung vollständig eindampfen, erhält man nur die monokline Modifikation, was nahelegt, daß es sich hierbei um

die bei Raumtemperatur thermodynamisch bevorzugte Form handelt. Dies ist in Übereinstimmung mit Ostwalds Stufenregel^[22] und McCrones Test der relativen Stabilität von polymorphen Modifikationen:^[2] Die stabilere Modifikation wird auf Kosten der weniger stabilen wachsen. Die Kristallstrukturbestimmung zeigt, daß die beiden Konformationen sich durch einen Winkel von ca. 15° um die exocyclische S-C-Bindung unterscheiden. In diesem Fall enthält die Lösung eine Gleichgewichtsmischung aus (mindestens) diesen beiden molekularen Konformationen. Gitterenergierechnungen (Cerius2)^[83] sind in Einklang mit diesem Befund; demnach ist die trikline Modifikation um etwa 1 kcal mol⁻¹ stabiler als die monokline.

Ein weiteres Problem bei der Definition polymorpher Modifikationen stellt die Tautomerie dar. Desiraju^[84] beschreibt als Beispiel für die Kristallisation tautomerer Strukturen die von 2-Amino-3-hydroxy-6-phenylazopyridin **18**, wobei **18a** als „Niedrigtemperaturform“ in glänzenden, blauen Nadeln kristallisiert und rotes **18b** die „Hochtemperaturform“ ist; beide schmelzen bei 181–182 °C. Sie wurden



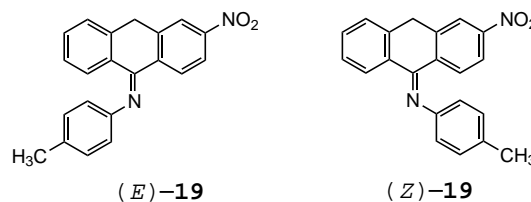
18a

18b

gleichzeitig durch Umkristallisieren des Syntheserohprodukts aus Ethanol gewonnen; die relativen Anteile variierten jedoch von Charge zu Charge, wenn man bei den jeweiligen Kristallisationen Konzentration und Temperatur änderte: Die Hochtemperaturform kristallisierte immer aus; der Anteil der Niedrigtemperaturform änderte sich mit den Bedingungen. Die Trennung der Tautomere findet offensichtlich bei der Kristallisation statt. Um das Bild abzurunden und zu zeigen, daß es sich tatsächlich um einen Fall von Polymorphie handelt, muß gezeigt werden, daß die blauen und roten Kristalle beim Lösen die gleiche Gleichgewichtsmischung geben.

Matthews et al.^[85] berichteten über einen Fall gleichzeitiger Kristallisation mit Konfigurationsisomerie, wobei wiederum die Definition von Polymorphie in Frage gestellt wird. Das Benzophenonanil **19** kann in Form zweier Konformationsisomere existieren, die mit *E* und *Z* bezeichnet werden. Die Substanz ist trimorph: Eine gelbe Modifikation (triklin, *P* $\bar{1}$,

Z = 6, Schmp. 91 °C) und eine orangefarbene (triklin, *P* $\bar{1}$, *Z* = 4, Schmelzp. 78–80 °C) kristallisieren oft bei 0 °C aus Ethanol oder Benzol/Diethylether aus. Die dritte Modifikation (monoklin, *P*₂/c, *Z* = 4, Schmp. 91 °C) erhält man bei Raumtemperatur aus Ethanol.



(*E*)–**19**

(*Z*)–**19**

In der ersten polymorphen Modifikation sind alle Moleküle *Z*-konfiguriert; in der zweiten, gleichzeitig auftretenden Modifikation *E*-konfiguriert. Die dritte polymorphe Modifikation enthält ebenfalls Moleküle in der *E*-Konfiguration, jedoch unterscheiden sich die Molekülkonformationen in der zweiten und der dritten Modifikation leicht, so daß sie als konformativ polymorphe Modifikationen gelten könnten.^[82]

Sollten die ersten beiden Strukturen aber als polymorphen System gelten? Kommen wir noch einmal auf McCrones Tests zurück.^[2] Matthews et al. weisen darauf hin, daß die Umwandlungsgeschwindigkeiten von Konfigurationsisomeren um Faktoren bis 10¹⁴ variieren können. Bei schneller Umwandlung ineinander (d.h. in der Größenordnung von Stunden) werden sie die gleiche Gleichgewichtsmischung geben und können im Sinne von McCrone zu Recht als polymorphe Modifikationen bezeichnet werden.

McCrone schlägt einige zusätzliche Tests vor.^[2] Zwei Kristalle derselben Verbindung, von denen man vermutet, sie seien polymorph, werden nebeneinander in einem für beide geeigneten Lösungsmittel auf den Objektträger eines Mikroskops gebracht. Handelt es sich um polymorphe Modifikationen mit unterschiedlicher thermodynamischer Stabilität, dann wird die stabilere auf Kosten der weniger stabilen wachsen. Es ist zwar nicht klar, wie gut löslich die polymorphen Modifikationen von **19** in Nujol sind, ließ man jedoch die *E*-haltigen Modifikationen einige Tage in Nujol stehen, so wandelten sie sich in die *Z*-enthaltende um. So deuten alle Anzeichen darauf hin, daß es sich in der Tat um einen Fall von Polymorphie handelt, obwohl die Originalautoren es vorziehen, den Begriff zu vermeiden.

7.10. Gleichzeitige Kristallisation von Racematen und Enantiomeren

Eine weitere Frage bezüglich der Definition von Polymorphie hängt mit racemischen Mischungen im Unterschied zu enantiomerenreinen Kristallen oder Konglomeraten zusammen.^[2, 5, 80] Im Prinzip unterscheiden sich enantiomerenreine Kristalle von racemischen, wenn sie jedoch in Lösung schnell racemisieren und/oder sich bei Kristallisation spontan trennen, dann ist immer noch zu diskutieren, ob man von polymorphen Substanzen sprechen soll. Sironi et al.^[86] haben kürzlich ein gleichzeitig kristallisierendes System charakterisiert, das viele der genannten Punkte aufweist. Zudem ist die

Substanz ein Beispiel dafür, daß durch den jeweils verwendeten Syntheseweg offensichtlich auch bestimmt wird, welche polymorphe Modifikation als erste erhalten wird.

Die untersuchte Verbindung war $[\text{Pd}(\text{dmpz})_2(\text{Hdmpz})_2]$ **20** ($\text{Hdmpz} = 3,5$ -Dimethylpyrazol). Sie ist trimorph. Das Reaktionsgemisch gibt hauptsächlich (zu 90 %) die monokline α -Phase ($C2/c$, racemisch), der Rest besteht aus der triklinen γ -Phase ($P\bar{1}$, racemisch). Diese kann durch Umkristallisieren aus 1,2-Dichlorethan entfernt werden, was nahelegt, daß es in diesem Lösungsmittel die leichter lösliche und daher weniger stabile Modifikation ist. Sironi et al. fanden, daß man Mischungen mit unterschiedlichen Mengen der α - und der γ -Modifikation erhalten konnte, indem man Lösungsmittel und Ausfälltemperatur (-70°C bis $+50^\circ\text{C}$) variierte. Die α -Modifikation ist die bei höheren Temperaturen bevorzugte, in Übereinstimmung mit den früher bestimmten relativen Stabilitäten. Die reine γ -Modifikation kann man über einen anderen Syntheseweg erhalten, der bei Verwendung von 3,5-Dimethylpyrazol im Überschuß zu einer 1:1-Mischung aus den polymorphen Modifikationen α und γ führt. Dieses System ist auch ein Beispiel für den Fall, daß die erhaltene Modifikation oder die erhaltene Mischung polymorpher Modifikationen vom Syntheseweg zu dem gewünschten Stoff abhängt. Wahrscheinlich ist aber die Aussage korrekter, daß die Bildung einer polymorphen Modifikation oder eines Gemisches wie üblich von den Kristallisationsbedingungen abhängt, und diese werden sich selbstverständlich in den Lösungsmittel/Edukt/Produkt-Zusammensetzungen des jeweiligen Synthesewegs und der angewendeten Synthesebedingungen unterscheiden.^[87]

Die tetragonale „polymorphe“ β -Modifikation ($I422$, chiral) erhält man quantitativ durch eine Fest-Flüssig-Synthese. Das Produkt ist ein Konglomerat aus enantiomeren Kristallen, die, so behaupten die Autoren, sich nicht in die α -Phase umwandeln, da die entsprechende Festkörper-Reaktion nicht stattfindet. Lösen der β -Phase in 1,2-Dichlorethan und anschließendes Verdampfen liefert quantitativ eine Mischung aus der α - und der γ -Form. Trotz verschiedener Raumgruppen sind die Packungen der Moleküle einander im großen und ganzen sehr ähnlich, denn die Moleküle sind bei der α - und der γ -Phase um eine pseudo-vierzählige Achse und bei der β -Phase um eine echte vierzählige Achse angeordnet (Abbildung 14). Diese Kristallstruktur wird

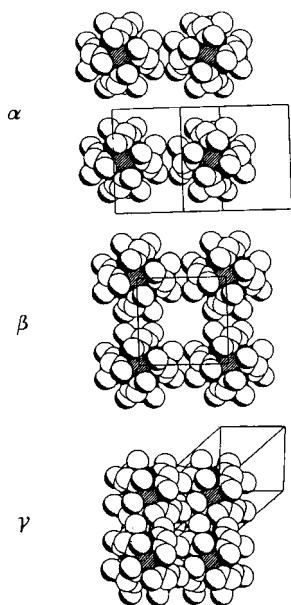
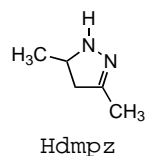


Abbildung 14. Kristallpackung von $[\text{Pd}(\text{dmpz})_2(\text{Hdmpz})_2]$ **20** in den drei polymorphen Modifikationen, Blickrichtung etwa entlang der pseudo-vierzähligen Achse. (Aus Lit. [86] mit Genehmigung.)

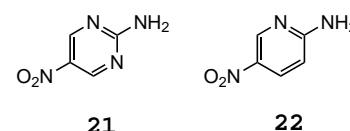
gestützt durch Beobachtungen von Gavezzotti und Desiraju^[91] sowie von Braga und Grepioni^[92] bezüglich der allgemeinen Ähnlichkeiten von Packungsarten und Koordinationszahlen organischer und metallorganischer Verbindungen.

7.11. Gleichzeitige Kristallisation und Kristall-Engineering

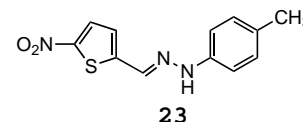
Das wachsende Interesse am Kristall-Engineering wird weitere Beispiele für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen zutage fördern. Steht beim Kristall-Engineering die Planung und Herstellung von erwünschten Kristallstrukturen im Vordergrund, so ist das Phänomen der Polymorphie – und das der gleichzeitig kristallisierenden polymorphen Modifikationen – die Antithese dazu.^[93] Eine verbreitete Strategie beim Kristall-Engineering besteht darin, die Struktur aus einem System aus zwei molekularen Komponenten aufzubauen, deren intermolekulare Wechselwirkungen wohldefiniert sind; in den meisten Fällen ist dies durch die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden, gegeben.^[94]

Ein relativ neues Beispiel aus diesem Gebiet der Chemie, wo wiederum der Syntheseweg bestimmt, welche polymorphe Struktur gebildet wird, stammt aus der Arbeit von Biradha und Zawarotko über **11** und **12** (siehe Abschnitt 7.6).

Ein anderer Versuch auf dem Gebiet des Kristall-Engineering führte zu einer bemerkenswerten Anzahl von gleichzeitig kristallisierenden Materialien. Aakeröy et al. lösten **21** und **22** im Verhältnis 1:1 in Butanol. Bei langsamer Verdampfung erhielten sie *fünf* kristalline Stoffe, drei polymorphe Modifikationen von **21** (dicke, diamantförmige Platten, weiße Nadeln und farblose Blöcke)^[95] sowie gelbe, plättchenartige Kristalle von **22** und gelbe bis farblose dichroitische Blöcke eines Monohydrats von **22**. Zur Entdeckung und Charakterisierung aller fünf kristallinen Materialien in diesem Gemisch konnte nur genaueste Beobachtung führen.



Zu den erklärten Zielen des Kristall-Engineering gehört die Herstellung von nichtlinearen optischen Materialien. Auf der Suche nach potentiellen SHG-Materialien variierte man die Kristallisationsbedingungen, was zur Entdeckung von polymorphen Systemen führte^[96] sowie zur Entwicklung mehrerer Strategien, um Strukturen mit den geforderten Symmetrieeigenschaften zu erhalten.^[97] Kürzlich berichteten Pan et al. über eine Anzahl von Kristallisationsuntersuchungen an **23**, das mindestens trimorph ist, wobei die drei Modifikationen leicht an Habitus und Farbe unterschieden werden können: Form I: rotgrünliche Plättchen ($P2_1/n$), Form II: rotorangefarbene



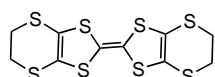
Prismen ($Pna2_1$), Form III: schwarze Nadeln ($P2_1/n$). Daher ist nur Form II SHG-aktiv. Verdampfen des Lösungsmittels oder kontrolliertes Senken der Temperatur führte aus allen verwendeten Lösungsmitteln zu Form I, jedoch führte ein schnelles Abkühlen stark übersättigter Lösungen in protischen Lösungsmitteln (z.B. Methanol oder Ethanol) bisweilen zur gleichzeitigen Kristallisation von Form II und Form III. Auch die Kristallstrukturen der drei Modifikationen konnten unterschieden werden, und zwar auf Grund der jeweils herrschenden zwischenmolekularen Kräfte.^[98]

7.12. Organische Leiter und magnetische Werkstoffe

Es kann nicht überraschen, daß eine Reihe von Beispielen für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen unter den Verbindungen und Salzen gefunden wurden, die potentiell als organische Leiter oder magnetische Werkstoffe interessant sind. Beim Kristallwachstum und der folgenden Feinabstimmung der Bedingungen gibt man sich große Mühe, um Kristalle hinreichender Qualität für die weitere strukturelle und physikalische Charakterisierung zu erhalten. So wurden unterschiedlichste Kristallisationsbedingungen untersucht und viele individuelle Kristalle aus einzelnen Kristallisationen weiter strukturell und physikalisch charakterisiert.^[99] Auf diese Weise können gleichzeitig kristallisierende polymorphe Modifikationen leicht hergestellt und erkannt werden.

7.12.1. Organische Leiter durch Elektrokristallisation

Die größte Rolle unter diesen Werkstoffen spielen wohl organische leitende und supraleitende Salze, die auf Ethylenedithio(„ET“)-Verbindungen beruhen, in denen Bis(ethylenedithio)tetrathiafulvalen (BEDT-TTF) **24** der Donor ist (und damit das Kation im Salz), und zwar üblicherweise im Verhältnis 2:1 mit dem Acceptor (dem Anion im Salz).^[100a]



24

Eines dieser Salze, das sehr eingehend untersucht wurde, ist $(ET)_2I_3$, von dem über mindestens 14 verschiedene Phasen berichtet wurde,^[100] wenngleich die α - und die β -Phase dominieren.^[101] Die meisten der 2:1-Salze wurden durch elektrochemische Kristallisation gewonnen, die im Unterschied zur herkömmlichen Kristallisation zusätzliche Freiheitsgrade liefert: Spannung, Stromdichte, Gegenion (für das Anion des Salzes), Leitelektrolyt, Elektrodenmaterial usw. So wurde für $(ET)_2I_3$ gezeigt, daß unter Bedingungen hoher Stromdichte und mit ein wenig Wasser oder Oxidationsmittel im Kristallisationsmedium die α -Form das kinetisch begünstigte Produkt ($> 90\%$) ist. Bei Bedingungen viel näher am Gleichgewicht (d.h. bei niedrigerer Stromdichte) und in wasserfreiem Lösungsmittel (Tetrahydrofuran) kann man die reine β -Phase erhalten, die offensichtlich die thermodynamisch bevorzugte Phase ist. Dazwischen liegende Bedingungen führen offenbar zur gleichzeitigen Kristallisation beider Modifikationen.^[100]

Wird die Kristallisation als Oxidation von ET in Tetrahydrofuran mit einer Mischung aus $(n-C_4H_9)_4NI_3$ und $(n-C_4H_9)_4NAuI_2$ (Massenverhältnis 16:1) und mit einer Stromdichte durchgeführt, die zwischen den oben genannten Werten liegt, so erhält man als Hauptprodukt die α -Modifikation, wobei gleichzeitig auch kleine Mengen der θ - und der κ -Modifikation auskristallisieren.^[102] Wie die Autoren erwähnen, war es schwierig, alle drei Formen allein auf Grund der Kristallform zu identifizieren, sie wurden daher durch eine Kombination von Röntgenbeugung und anderen physikalischen Messungen charakterisiert.

Bei der Elektrokristallisation des Salzes von ET mit dem Anion $[Cu(CF_3)_4]^-$ in 1,1,2-Trichlorethan wurden gleichzeitig zwei supraleitende κ -Phasen erhalten (κ_H und κ_L).^[103] Nach vier Tagen traten an der Anode schwarze Nadeln der κ_H -Modifikation auf, und innerhalb einer Woche zeigten sich unter den Nadeln schwarze Plättchen der κ_L -Modifikation (Abbildung 15). Beide Salze sind in der Tat Solvate von $(ET)Cu(CF_3)_4$, κ_L enthält ein Molekül pro Formeleinheit und κ_H etwas weniger als eines. Die Autoren merken an, daß das Wachstum der Plättchen offensichtlich das Wachstum der Nadeln verhindert, die nach 14 Tagen etwa 5 Gew.-% des Produkts ausmachten. Diese Resultate waren reproduzierbar. Bei einigen Experimenten führte die Zugabe von 10% Ethanol zu einer leichten Verbesserung der Kristallqualität, ohne jedoch sonst die Ergebnisse zu verändern. ET bildet auch mit $Pt(CN)_4$ ein dimorphes, gleichzeitig kristallisierendes Salz der Stöchiometrie $(ET)_4Pt(CN)_4$; die beiden Modifikationen werden mit α und β bezeichnet.^[104, 105]

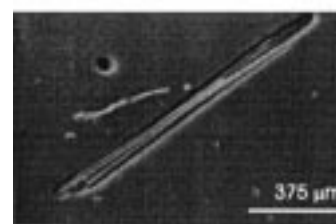
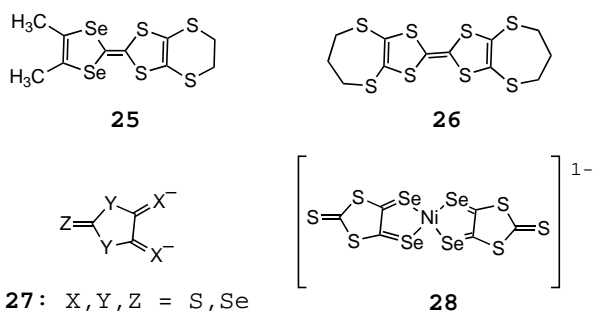


Abbildung 15. Photographie der beiden κ -Phasen von $(ET)_2Cu(CF_3)_4$. (Aus Lit. [103] mit Genehmigung.)

Bei einem weiteren Beispiel mit ähnlichen Stoffen ist der Dimethyl-Ethylenedithio-Donor DMET **25** und der Acceptor $AuBr_2$, wobei sich sowohl Rhomben wie auch plättchenartige Kristalle von $(DMET)_2AuBr_2$ bilden;^[106, 107] über Kristallisationsbedingungen, Farbe, Habitus usw. wurden keine weiteren Angaben gemacht. Die Kristallstrukturen und die temperaturabhängigen spezifischen Widerstände der beiden polymorphen Modifikationen unterscheiden sich allerdings beträchtlich.

Montgomery et al.^[108] haben gezeigt, daß bei dem Versuch, Legierungen aus β -(ET)₂I₃ und β -(PT)₂I₃ (PT = **26**, ein Propylenthio-Donor) herzustellen, scheinbar „Einkristalle“ von $(ET)_2I_3$ erhalten wurden, bei denen es sich tatsächlich um Mischungen aus der α - und der β -Form handelte. Dieses Phänomen wurde in diesem System ursprünglich durch ESR-Messungen entdeckt und auch bestätigt; daraus wurde in der Folge ein quantitatives Verfahren zur Bestimmung der polymorphen Zusammensetzung solcher „gemischter Ein-

Montgomery et al.^[108] haben gezeigt, daß bei dem Versuch, Legierungen aus β -(ET)₂I₃ und β -(PT)₂I₃ (PT = **26**, ein Propylenthio-Donor) herzustellen, scheinbar „Einkristalle“ von $(ET)_2I_3$ erhalten wurden, bei denen es sich tatsächlich um Mischungen aus der α - und der β -Form handelte. Dieses Phänomen wurde in diesem System ursprünglich durch ESR-Messungen entdeckt und auch bestätigt; daraus wurde in der Folge ein quantitatives Verfahren zur Bestimmung der polymorphen Zusammensetzung solcher „gemischter Ein-



kristalle“ entwickelt. In der Literatur verstreut findet man noch weitere Berichte für dieses Phänomen;^[109] man spricht diesbezüglich von „Kompositkristallen“, das Thema wurde von Coppens et al.^[110] ausführlich behandelt.

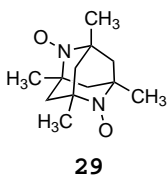
Eine andere eingehend untersuchte Serie leitender organischer Salze basiert auf dem Liganden **27**. Im Fall X = Se und Y = Z = S, bekannt als dsit, entsteht mit Ni^{III}-Ionen das metallorganische monovalente Anion **28**, und man erhält ein dimorphes Salz mit der Zusammensetzung (Bu₄N)₂·[Ni(dsit)₂].^[111] Beim Umkristallisieren des Rohprodukts stellte man fest, daß die α - und die β -Modifikation gleichzeitig kristallisierten, die α -Form in klobigen Blöcken und die β -Form in Nadeln. Langsames Verdampfen einer Lösung, in der beide Modifikationen aufgelöst wurden, führt zur α -Modifikation, der demzufolge stabileren Modifikation.

7.12.2. Organische Leiter durch Ineinanderdiffundieren

Das Ineinanderdiffundieren gesättigter Lösungen (im Unterschied zur Elektrodifffusion) ist eine weitere Methode, um Kristalle von potentiell leitenden organischen Salzen zu erhalten. Bei der Herstellung von TTF[Pd(dmit)₂]₂ (dmit = **27** mit X = Y = Z = S) durch Diffusion einer Lösung von (TTF)₃(BF₄)₂ in eine solche von (nBu₄N)[Pd(dmit)₂] wurden in den meisten Fällen die schwarzen, glänzenden Kristalle der α -Phase erhalten. Einige Experimente gaben allerdings zusätzlich die α' -Phase (die strukturell der α -Phase ähnelt, aber anderes elektrisches Verhalten aufweist), und gelegentlich konnte auch eine δ -Phase mit plättchenförmigen Kristallen aus der Charge isoliert werden.^[112–114]

7.12.3. Magnetische organische Materialien

Das erheblich gestiegene Interesse am Design und an der gezielten Herstellung magnetischer organischer Materialien und die damit verbundenen erhöhten Forschungsaktivitäten führten zur Entdeckung mehrerer polymorpher Systeme.^[116, 117] Das Azaadamantan-Derivat **29** ist einer der wenigen rein organischen Stoffe, die einen gut charakterisierten ferromagnetischen Übergang aufweisen.^[118] Das Material



ist dimorph, und beide Modifikationen erscheinen gleichzeitig beim Verdampfen einer Diethyletherlösung bei Raumtemperatur. Wie die Autoren schreiben, gelang es ihnen nicht, Bedingungen für die selektive Kristallisation einer der beiden Formen zu finden.

Die α - und die β -Modifikation sind in Abbildung 16 gezeigt. In der Tat kann man einen sehr subtilen Unterschied in der Umgebung des Sauerstoffatoms entdecken, auf dem die ungepaarten Elektronen formal lokalisiert sind; außerdem gibt es auch Unterschiede bei anderen intermolekularen Wechselwirkungen, jedoch legt die gleichzeitige Kristallisation nahe, daß die energetischen Konsequenzen insgesamt sehr gering sind.

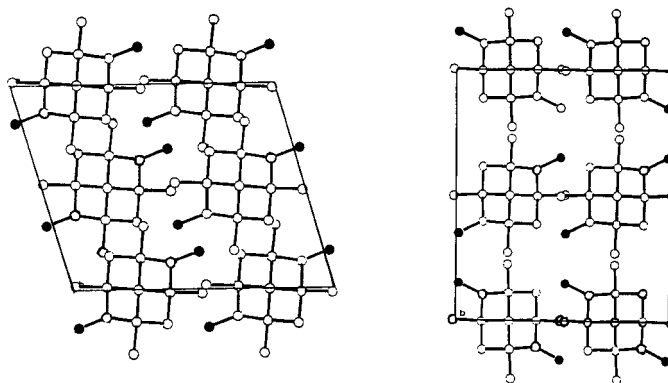
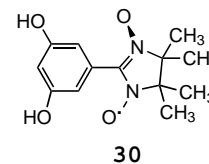
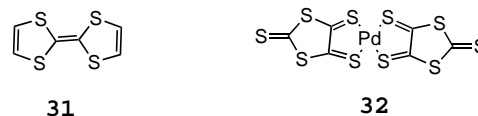


Abbildung 16. Darstellung der Kristallpackung der beiden Modifikationen von **29**. Die ausgefüllten Kreise bedeuten Sauerstoffatome. Links: die monokline α -Modifikation; rechts: die orthorhombische β -Modifikation. (Aus Lit. [118] mit Genehmigung.)

Bei dem dimorphen System **30** (HQNN) verhält es mit der Kontrolle darüber, welche polymorphe Modifikation man erhält, ganz anders. Sugawara und Kollegen berichteten in einer vorläufigen Mitteilung,^[119] daß die bläulich-purpurfarbenen Blöcke der α -Phase oberhalb von 4 °C erhalten werden konnten und daß die nadelförmige β -Phase unterhalb von 0 °C kristallisiert. Sie fügen hinzu, daß eine Kristallsorte selektiv bei Raumtemperatur mit einem entsprechenden Kristallkeim erhalten werden kann. In einer späteren Publikation^[120] bemerkten sie, daß die α -Modifikation bei ca. 4 °C unter Stickstoff und die β -Modifikation aus einer bei ca. –10 °C aufbewahrten Lösung erhalten werden konnte.



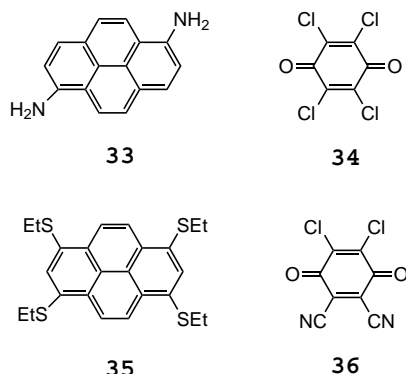
Legros und Valade berichteten über die gleichzeitig kristallisierenden (α - und β -) Modifikationen von **31** und **32**.^[112] Die Kristalle wurden durch langsames Ineinanderdiffundieren gesättigter Lösungen von (TTF)₃(BF₄)₂ und



(nBu₄N)[Pd(dmit)₂] erhalten.^[112] Das Hauptprodukt sind die glänzenden, schwarzen Nadeln der α -Form, wobei gewöhnlich auch einige Plättchen der γ -Phase vorhanden sind. Gelegentlich erhält man bei diesem Kristallisationsverfahren daneben eine α' -Phase. Die α - und die γ -Phase haben sehr unterschiedliche Kristallstrukturen und weisen ein entsprechend unterschiedliches elektrisches Verhalten auf. Erstere ist

aus getrennten Stapeln von Donor- und Aczeptormolekülen aufgebaut und weist einen Metall-Halbleiterübergang auf. Letztere besteht aus Dimerstapeln von **32** und ist zwischen 120 und 300 K metallisch.

Eine Untersuchung am System 1,6-Diaminopyren **33** und Chloranil **34** ist aufschlußreich, was den Zusammenhang zwischen Struktur und elektrischer Leitfähigkeit angeht. **33** ist ein relativ starker Donor und wurde schon früh auf seine

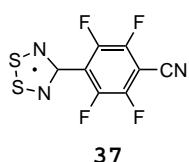


Eignung als Komponente in potentiell elektrisch leitenden Komplexen untersucht,^[121, 122] und es wurden auch einige Komplexe mit diesem Donor hergestellt.^[123, 124] Eine mit dem Komplex aus **33** und **34** durchgeführte detaillierte Studie^[124, 125] zeigt die Brauchbarkeit als auch einige Grenzen der Untersuchung von polymorphen Systemen auf. Der 1:1-Komplex ist polymorph, mit einer dunkelbraunen α - und einer grünen β -Modifikation. Beide erhält man gleichzeitig aus einer Benzollösung sowohl durch langsames Abkühlen als auch durch besonders langsames Verdampfen.^[124] Beim Kühlen oder Mahlen sinkt der spezifische Widerstand der α -Modifikation um acht Größenordnungen, ohne daß röntgenkristallographisch Strukturänderungen erkennbar wären.

Aus dem modifizierten Pyren-Donor **35** und dem Benzochinon-Acceptor **36** erhält man einen 1:1-Komplex, der von Lee et al.^[126] untersucht wurde. Langsames Verdampfen einer äquimolaren Mischung der Verbindungen in Dichlormethan lieferte ein Gemisch aus schwarzen Kristallen, wobei die α -Phase in verzweigten Mikrokristallen und die β -Phase in großen Plättchen auskristallisierte.

7.12.4. Freie Radikale durch Sublimation

Das 1,2,3,5-Dithiadiazolyl-Radikal **37** ist das erste Radikal, das auch in festem Zustand paramagnetisch bleibt.^[127, 128] Zudem ist es ein weiteres Beispiel für gleichzeitige Kristallisation durch Sublimation.



Durch sehr schnelle Vakuumsublimation bei 120 °C und 10^{-2} Torr lassen sich große schwarze Blöcke der α -Phase in Reinform gewinnen. Die langen, plastisch verformbaren Nadeln oder kleinen, roten Böcke der β -Phase lassen sich bei demselben Druck und 80–100 °C herstellen, wobei sich die Kristalle knapp über dem Ölbadspiegel oder dem Heizband des Sublimationsgefäßes ansammeln (d.h. dort, wo der Temperaturgradient klein ist).^[129] Beide Phasen treten bei

der Vakuumsublimation gleichzeitig auf, wenn man an die Sublimationsröhre einen Temperaturgradienten anlegt. Der Farbunterschied der beiden Kristallarten der β -Phase ist sehr wahrscheinlich ein Größeneffekt; die größeren Kristalle sind undurchsichtig und daher reflektierend.

7.13. Gleichzeitige Kristallisation von Proteinen

Angeichts der Zahl der Experimente zur Kristallisation von Proteinen und der anschließenden Verfeinerung der Bedingungen, um Kristalle maximaler Größe und Qualität für die Röntgenstrukturbestimmung zu erhalten, ist es nicht verwunderlich, daß man auch hier Beispiele für gleichzeitige Kristallisation findet. Wang et al. berichteten über die gleichzeitige Kristallisation von drei polymorphen Modifikationen einer m-Klasse-Glutathion-S-Transferase aus Rattenleber^[130] (Abbildung 17). Day und McPherson beschrieben die stufen-

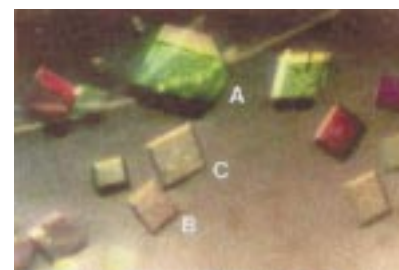


Abbildung 17. Photographie der kokristallisierenden Modifikationen der Glutathion-S-Transferase aus Rattenleber. Die drei Modifikationen sind bezeichnet. (Aus Lit. [130] mit Genehmigung.)

weise Kristallisation gemäß Ostwalds Regel von zwei kristallinen Formen für Cytochrom c aus *Valida membranaefaciens*^[131] (Abbildung 18). In beiden Fällen wurden bei der Kristallisation Gruppen von dünnen, triklinen Plättchen erhalten (Abbildung 18a), von denen manche Durchmesser von bis zu 0,5 mm aufwiesen (Abbildung 18b). Bisweilen lösten sich einige von diesen Plättchen auf (gemäß Ostwalds Stufenregel) und gaben rechteckige, orthorhombische Prismen (Abbildung 18c).

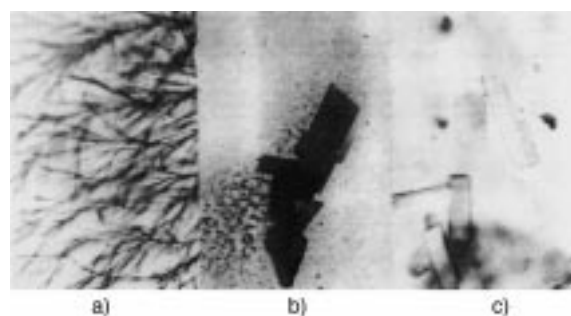


Abbildung 18. Beispiel für stufenartiges Wachstum in Cytochrom c aus *Valida membranaefaciens*. a) Baumartige Anordnungen kleiner trikliner Kristalle; b) trikline Kristalle, die sich häufig auf Kosten des orthorhombischen Prismas (c) auflösen. (Aus Lit. [131] mit Genehmigung.)

8. Ein struktureller Zugang zur gleichzeitigen Kristallisation

Bisher sind wir in unserem Beitrag über Fälle gleichzeitiger Polymorphie phänomenologisch vorgegangen. Wir haben die thermodynamische und kinetische Kristallisation von polymorphen Modifikationen diskutiert. Die Frage ist noch offen, ob man aus der Untersuchung der Kristallstrukturen gleichzeitig kristallisierender polymorpher Modifikationen neue Einsichten gewinnt. Es wurde versucht, qualitative Hinweise auf die Gründe für die gleichzeitige Kristallisation aus den detaillierten Kristallstrukturen zu erhalten. Der Squarylium-Farbstoff (ein Derivat der Quadratsäure) **38** kristallisiert aus Dichlormethan in einer triklinen, violetten und einer monoklinen, grünen Modifikation.^[132] Den Zellkonstanten zufolge (Tabelle 1) ist keine strukturelle Ähnlichkeit zwischen den beiden Modifikationen zu erwarten. Jedoch zeigt eine Pro-

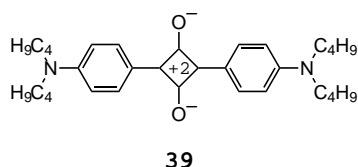
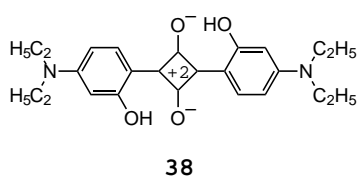


Tabelle 1. Kristallographische Zellkonstanten für die beiden polymorphen Modifikationen von **38**.

	triklin	monoklin
a [Å]	11.911	15.72
b [Å]	7.401	7.283
c [Å]	6.501	9.591
α [°]	92.78	90
β [°]	111.9	106.11
γ [°]	98.08	90
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P2_1/c$

jektion auf die Ebene, in der zwei benachbarte Moleküle liegen (Abbildung 19), daß die Stapelung der planaren Moleküle in beiden Strukturen nahezu identisch ist. In beiden Fällen sind die beiden Moleküle durch eine Gittertranslation verknüpft: in der triklinen Struktur entlang der c -Achse und in der monoklinen Struktur entlang der b -Achse. Obwohl beide Ansichten für das Auge gleich erscheinen, unterscheidet sich der vertikale Abstand zwischen den Ebenen (3.40 bzw. 3.86 Å), was eine Folge der verschiedenen Achsenlängen ist. Die Ähnlichkeit der Darstellungen weist stark darauf hin, daß die Stapelung für beide Modifikationen der dominierende Faktor beim Kristallwachstum ist – daher die gleichzeitige Kristallisation. Natürlich unterscheiden sich die Kristallstrukturen darin, daß die Stapel bei der triklinen Struktur durch Translation und bei der monoklinen Struktur durch eine Schraubenachse verknüpft sind (Abbildung 20); allerdings ist

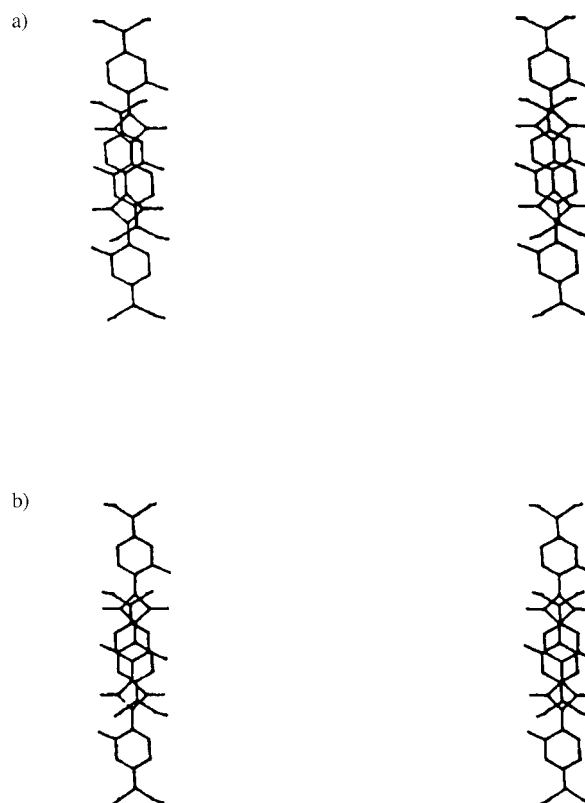


Abbildung 19. Stereodarstellungen der Überlappung translatorisch verknüpfter Moleküle in den beiden Strukturen von **38**. In beiden Fällen sieht man auf die Ebene des Bezugsmoleküls. a) Triklin Struktur, Translation entlang der c -Achse; b) monokline Struktur, Translation entlang der b -Achse. (Aus Lit. [132] mit Genehmigung.)

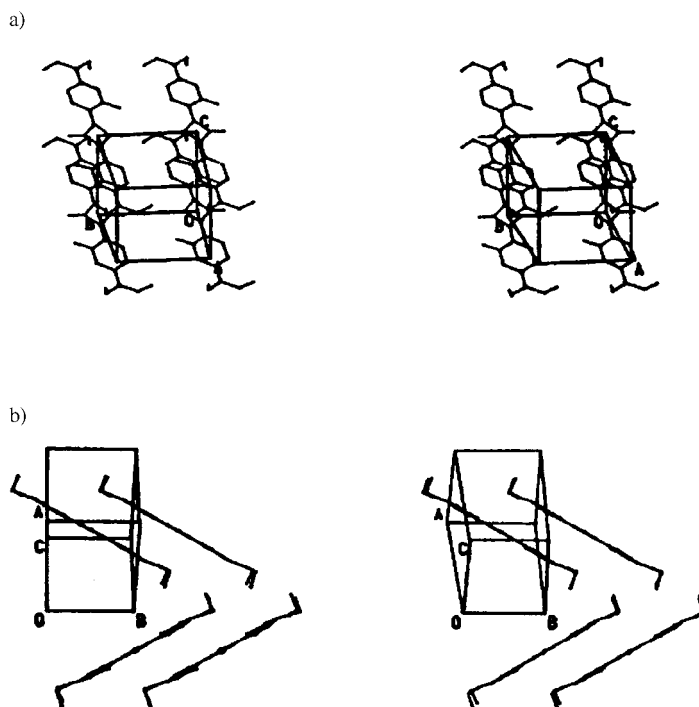


Abbildung 20. Stereodarstellungen mit den Beziehungen zwischen den in Abbildung 19 gezeigten Stapeln von **38**. a) Triklin Struktur, translatorische Beziehung; b) monokline Struktur, Schraubenachsenbeziehung. (Aus Lit. [132] mit Genehmigung.)

die Tatsache, daß sie zusammen kristallisieren, vereinbar mit der Annahme, daß diese Wechselwirkungen zwischen den Stapeln zumindest energetisch weniger bedeutsam sind als jene innerhalb der Stapel.

Von Interesse ist auch, daß ein weiterer Squarylium-Farbstoff (**39**) gleichzeitig in einer grünen, monoklinen und einer purpurfarbenen, triklinen Phase kristallisiert.^[133] Von der ersten Modifikation wurde auch die Struktur angegeben, aber die Kristalle der anderen Modifikation waren für eine Strukturbestimmung von zu schlechter Qualität. Die monokline Phase kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$, mit den Gitterkonstanten $a = 9.046$, $b = 19.615$, $c = 9.055$ Å und $\beta = 116.1^\circ$, was jegliche molekulare Überlappung ähnlich der in Abbildung 19 für **38** gezeigten ausschließt. Die Kristallstrukturen von **38** und **39** unterscheiden sich beträchtlich, so daß die Ähnlichkeit in den Farben der polymorphen Modifikationen beider Verbindungen als reiner, wenn auch ungewöhnlicher Zufall erscheint.^[115]

9. Zusammenfassung und Ausblick

Sironi et al. haben die Situation zur Entdeckung von polymorphen Modifikationen im allgemeinen und gleichzeitig kristallisierender polymorpher Modifikationen im besonderen wie folgt beschrieben:^[86] Üblicherweise nimmt man einen guten Einkristall aus einer Ansammlung von Kristallen oder häufiger noch aus einem komplexen Gemisch, das auch (morphologisch) amorphes, mikrokristallines oder pulverförmiges Material enthält; von diesem übrigbleibenden Gemisch werden routinemäßig keine Streumessungen zur weiteren Charakterisierung gemacht, so daß man sich die Möglichkeit nimmt, die Koexistenz von verschiedenen kristallinen Phasen derselben Zusammensetzung in derselben Probe zu finden.

Sironi et al. treten für die Verwendung schneller Beugungsmessungen (ca. 30 min) zur Routinekontrolle von Reaktionsprodukten ein. Wir halten dies für einen guten Vorschlag – jede geeignete Methode kann und sollte verwendet werden. Wir ziehen allerdings eine sorgfältige optische Untersuchung mit einem Polarisationsmikroskop, am besten mit Heitzisch, vor. Man benötigt sehr wenig Material, die Methode ist gewöhnlich zerstörungsfrei, und man kann bei minimalem Aufwand an Zeit und Geld sehr viel lernen.

Wir haben ein Phänomen beschrieben, das bei der Untersuchung von festen Stoffen nützlich ist und zum Verständnis der relativen Kristallenergetik polymorpher Stoffe beitragen kann. In der Regel braucht man zur Entdeckung gleichzeitig auftretender polymorpher Modifikationen keine ausgeklügelte instrumentelle Technik. Man muß nur bereit sein, die kristallinen Proben genau zu betrachten, in dem Bewußtsein, daß solche Proben mehr als eine polymorphe Modifikation enthalten können, und man muß sich klarmachen, daß man bei einer solchen Situation wesentlich mehr Informationen gewinnen kann als beim Vorliegen nur einer polymorphen Modifikation. Dieses Bewußtsein wird hoffentlich alle, die mit Kristallisation und Kristallen zu tun haben, anregen, ihre Kristallchargen vor weiteren Untersuchungen oder vor der Lagerung etwas genauer zu betrachten und die entsprechenden Kristallisationsverfahren, den Kristallhabitus, die auf-

tretenden Farben usw. detaillierter als heute üblich zu beschreiben.^[134]

In dem Maß, wie die Polymorphie stärker ins Bewußtsein der Chemiker drang, bemühte man sich auch intensiver, das Phänomen zu verstehen und den Kristallisationsprozeß zu kontrollieren, um die gewünschte Modifikation zu erhalten und die unerwünschte zu unterdrücken. Historisch geschah dies durch eine Mischung von Versuch und Irrtum, Intuition, glückliche Zufälle sowie Variation des Lösungsmittels und der Temperatur^[2, 18] und gelegentlich durch die Verwendung von Zusätzen.^[135] Die Verfügbarkeit von detaillierten Strukturdaten führte zusammen mit dem gezielten Design von Substraten und Zusätzen zu bedeutenden Fortschritten bei der Kontrolle der polymorphen Modifikationen, die in einem bestimmten Kristallisationsexperiment erhalten werden.^[136–139]

Das Phänomen der gleichzeitigen Kristallisation hat zwar schon eine lange Geschichte, doch stammen viele unserer Beispiele aus der jüngsten Literatur. Das ist nicht von ungefähr so. Heutzutage kann man Kristallstrukturen viel leichter bestimmen als noch vor einer Generation, und das an sich erleichtert schon die strukturelle Charakterisierung von Kristallen. Jedoch gehören die Autoren eines großen Teils der zitierten Arbeiten zur Zunft der Praktiker, die sich mit organischen Festkörpern befassen und angesichts ihrer Ausbildung und Erfahrung deutlich davon profitieren, daß man sich allgemein der Polymorphie bewußter ist und sich zunehmend für polymorphe Modifikationen interessiert. Wir hoffen, daß dieser Überblick dazu beitragen wird, dieses Bewußtsein in der ganzen chemischen Gemeinschaft zu vertiefen.

Wir danken vielen enthusiastischen Kollegen, die unserer Bitte um Beispiele für gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen nachkamen und uns auch in der Folge weitere Details mitteilten. Viele der hier vorgestellten Beispiele haben dadurch noch an Aussagekraft gewonnen. Dr. Nick Blagden danken wir für hilfreiche Diskussionen. Besonders danken wir R. Goddard für die Erlaubnis, seine unabhängigen Resultate zur Herstellung der zweiten Modifikation von Tetrathiofulvalen zu beschreiben. Wir möchten auch der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Postdoktoranden-Stipendium für J.-O.H. danken, der Academic Study Group, London, für die Übernahme der Kosten der Reise von R.J.D. nach Israel und einem österreichisch-israelischen Programm zur Förderung des kulturellen und wissenschaftlichen Austausches für die Übernahme der Kosten der Reisen von J.B. nach Innsbruck und von J.-O.H. nach Beer Sheva. J.B. dankt dem Cambridge Crystallographic Data Centre für die Gastfreundschaft und die Möglichkeit zu Messungen während eines Freisemesters.

Eingegangen am 21. September 1998 [A 302]

Übersetzt von Dr. W. Gans, Berlin

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3440–3461

[1] Im Englischen wurde für die Formulierung „gleichzeitig auftretend“ der Begriff „concomitant“ verwendet, der aus einer Vielzahl von Möglichkeiten gewählt wurde. Die Autoren beschreiben hiermit polymorphe Modifikationen, die im Kristallisationsmedium übli-

cherweise gleichzeitig (simultaneously) auftreten, wenngleich nicht ausgeschlossen werden soll, daß diese nacheinander entstehen können, wobei eine später sich bildende eine früher entstandene ersetzt. Dies soll mit dem Begriff „concomitant“ gemeint sein, der definiert ist als „accompanying, or happening together“. Ein anderer Begriff wäre „cocrystallizing“, der allerdings bereits für die Bildung von festen Lösungen von Enantiomeren sowie für die Bildung von kristallinen Komplexen zweier oder mehrerer Moleküle (meist durch die Knüpfung von Wasserstoffbrückenbindungen) vergeben ist. Weitere Möglichkeiten waren: „included concurrent“ (happening together), „conrescent“ (the growing together of related parts), „convergent“ (becoming similar or identical), „simultaneously crystallizing“ (crystallizing at the same time), doch gab nach Meinung der Autoren keiner dieser Begriffe das Phänomen, das hier beschrieben wird, adäquater wieder als der Begriff „concomitant“.

- [2] W. C. McCrone in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. 2 (Hrsg.: D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger), Interscience, New York, **1965**, S. 725–767.^[3]
- [3] Dies ist wahrscheinlich die am weitesten verbreitete und akzeptierte Definition. Es gibt jedoch andere Aspekte der Polymorphie, die weitere Betrachtungen und möglicherweise eine Einschränkung der Definition erfordern. Siehe z. B. Lit. [4, 5].
- [4] J. D. Dunitz, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 177–185.
- [5] T. Threlfall, *Analyst* **1995**, 120, 2435–2460.
- [6] J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 151–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 143–162.
- [7] K. Sato, R. Boistelle, *J. Cryst. Growth* **1984**, 66, 441–450.
- [8] A. F. Findlay, *The Phase Rule and Its Applications*, 9. Aufl., überarbeitet von A. N. Campbell und N. O. Smith, Dover Publications, New York, **1963**.
- [9] E. F. Westrum, J. P. McCullough in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. 1 (Hrsg.: D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger), Interscience, New York, **1963**, S. 1–178.
- [10] A. Burger, *Pharm. Int.* **1982**, 3, 158–163.
- [11] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **1979**, 2, 259–271.
- [12] A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **1979**, 2, 273–316.
- [13] A. Grunenberg, J.-O. Henck, H. W. Siesler, *Int. J. Pharm.* **1996**, 129, 147–158.
- [14] S. Elliot, *The Physics and Chemistry of Solids*, Wiley, Chichester, **1998**, S. 37.
- [15] M. J. Buerger in *Phase Transformations in Solids* (Hrsg.: R. Smoluchowski, J. E. Mayer, W. A. Weyl), Wiley, New York, **1951**, S. 183–211.
- [16] W. Ostwald, *Lehrbuch der allgemeinen Chemie II*, Engelmann, Leipzig, **1885**, S. 440.
- [17] J.-O. Henck, Diplomarbeit, Fachbereich Chemie, Universität-GH Essen, **1993**.
- [18] U. J. Griesser, A. Burger, K. Mereiter, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 352–358.
- [19] P. T. Cardew, R. J. Davey, *Proc. R. Soc. London* **1985**, A298, 415–428.
- [20] P. T. Cardew, R. J. Davey, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1984**, 80, 659–668.
- [21] M. Volmer, *Kinetik der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig, **1939**.
- [22] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1897**, 22, 289–330.
- [23] Siehe auch a) R. Davey, *Faraday Discuss.* **1993**, 95, 160–162; b) P. T. Cardew, R. Davey, *Tailoring of Crystal Growth*, Symposium Papers, Number 2, Institute of Chemical Engineers, North Western Branch, **1982**, S. 1.1–1.8.
- [24] Ein moderneres, typisches Beispiel findet man im experimentellen Teil in M. Ciechanowicz, A. C. Skapski, P. G. H. Troughton, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, 32, 1673–1679.
- [25] a) R. Becker, W. Doering, *Ann. Phys.* **1935**, 5, 719–752; b) I. N. Stranski, D. Totomanov, *Z. Phys. Chem. A* **1933**, 163, 399–408; c) R. J. Davey, *Faraday Discuss.* **1993**, 95, 160–162.
- [26] E. Mitscherlich, *Ann. Chim. Phys.* **1822**, 19, 350–419.
- [27] P. H. R. von Groth, *Chemische Kristallographie*, 5 Bände, Engelmann, Leipzig, **1906–1919**.
- [28] P. H. R. von Groth, *An Introduction to Chemical Crystallography*, übersetzt von H. Marshall, Gurnery & Jackson, London, **1906**, S. 28–31.
- [29] a) L. Kofler, A. Kofler, *Thermo-mikro-methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Wagner, Innsbruck, **1954**; b) W. C. McCrone, *Fusion Methods in Chemical Microscopy*, Interscience, New York, **1957**.
- [30] M. Kuhnert-Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon, Oxford, **1971**.
- [31] a) W. T. M. Mooij, B. P. van Eijck, S. L. Price, P. Verwer, J. Kroon, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 459–474; b) R. S. Payne, R. J. Roberts, R. C. Rowe, R. Docherty, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 1–20; c) D. W. M. Hofmann, T. Lengauer, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1997**, 53, 225–235; d) M. U. Schmidt, U. Englert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 2077–2082; e) D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1996**, 52, 326–328; f) A. Gavezzotti, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, 52, 201–208.
- [32] a) F. J. J. Leusen, *J. Cryst. Growth* **1996**, 166, 900–903; b) H. R. Karfunkel, Z. J. Wu, A. Burkhard, G. Rihs, D. Sinnreich, H. M. Bürger, J. Stanek, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, 52, 555–561.
- [33] G. R. Desiraju, *Science* **1997**, 278, 404–405.
- [34] Eine kritische Bewertung dieser Verfahren findet man in S. L. Price in *Implication of Molecular and Materials Structure for New Technologies* (Hrsg.: J. A. K. Howard, F. H. Allen, G. P. Shields), NATO Science Series E: Applied Sciences, Kluwer Academic, Dordrecht, **1999**, S. 315–320.
- [35] Ein Teil der Schwierigkeiten bei der Suche und Interpretation von Literaturdaten bezüglich des polymorphen Verhaltens von Materialien ist die uneinheitliche Bezeichnung der Modifikationen. Vielfach entsteht diese Inkonsistenz durch einen Mangel an akzeptierter Notation. Häufiger noch kennen manche Autoren frühere Arbeiten nicht, oder sie lassen es daran fehlen, ihre Arbeit in Einklang mit früheren Untersuchungen zu bringen. Während viele polymorphe Mineralien und anorganische Verbindungen verschiedene Namen haben (z. B. Calcit, Aragonit und Vaterit für Calciumcarbonat oder Rutil, Brookit und Anatas für Titanoxid), verfuhr man im Fall molekularer Kristalle ganz anders und bezeichnete sie mit arabischen (1, 2, 3...) oder römischen (I, II, III...) Ziffern, kleinen oder großen lateinischen (a, b, c..., A, B, C...) oder kleinen griechischen Buchstaben (α , β , γ ...) Buchstaben oder aber mit Namen, die gewisse Eigenschaften beschreiben (rote Form, Niedrigtemperaturmodifikation, metastabile Modifikation usw.). Nach Threlfall sollten willkürliche Systeme zur Benennung von polymorphen Modifikationen nicht angewendet werden, um jegliche Verwirrung bezüglich Zahl und Identität der Modifikationen zu vermeiden.^[5] Systeme, die auf der relativen Stabilität oder der Reihenfolge der Schmelzpunkte beruhen, lassen keine Modifikationen mit Zwischenwerten zu; zudem können kleine Unterschiede in der Stabilität oder beim Schmelzpunkt zu einer jeweils anderen Reihenfolge oder Indizierung durch verschiedene Autoren führen. McCrone^[2] schlug vor, römische Zahlen für die polymorphen Modifikationen in der Reihenfolge ihrer Entdeckung zu verwenden, wobei die Zahl I die bei Raumtemperatur stabilste Modifikation bezeichnen soll. Ostwalds Regel^[22, 23] entsprechend sollte die Reihenfolge der Entdeckung der Stabilitätsreihe folgen. McCrone unterstützte auch den Vorschlag von L. und A. Kofler, daß nach der römischen Zahl der Schmelzpunkt in Klammern folgen sollte. In der Tat haben die Nachfolger von L. und A. Kofler an der Innsbrucker Schule versucht, dieser Praxis zu folgen,^[11, 30] ohne daß diese jedoch allgemein akzeptiert worden wäre. Angesichts der schon existierenden Literatur und der offenen Fragen bezüglich der Definition einer polymorphen Modifikation ist es sicher nicht angebracht, strenge Regeln für die Indizierung von polymorphen Modifikationen festzulegen. Die Kofler-Methode hat einige offensichtliche Vorteile, da der Schmelzpunkt die Identität eindeutig beschreibt; daher wird diese Notation empfohlen. Der wichtige Punkt für alle, die polymorphe Systeme untersuchen, ist, daß sie Kenntnis von früheren Arbeiten haben, eine Verbindung zwischen ihren und früheren Entdeckungen polymorpher Modifikationen herstellen und bezüglich der Nomenklatur für tatsächlich neue polymorphe Modifikationen eine einheitliche Linie verfolgen. In diesem Übersichtsartikel haben wir jeweils die Nomenklatur der Originalarbeiten übernommen.
- [36] F. Wöhler, J. Liebig, *Annal. Pharm.* **1832**, 3, 249–282.
- [37] Nach unserer eigenen Erfahrung mit Benzamid erschwert die schnelle Umwandlung der metastabilen Modifikation in die stabile

die Isolierung der metastabilen Form und die Bestimmung ihres Schmelzpunktes. Daher sind Zweifel an dem zur Zeit angegebenen Wert von 115 °C angebracht.

- [38] B. O. Geissner, *Z. Kristallogr.* **1904**, 38, 499–501.
- [39] B. O. Geissner, *Z. Kristallogr.* **1904**, 38, 110–168.
- [40] M. C. Marignac, *Arch. Sci. Phys. Nat.* **1873**, 46, 193–217.
- [41] a) M. Wyruboff, *Bull. Soc. Fr. Mineral.* **1881**, 4, 120–135; b) M. Wyruboff, *Z. Kristallogr.* **1884**, 8, 639–6.
- [42] M. C. Marignac, *Ann. Chim. Phys.* **1863**, 69, 5–86.
- [43] V. von Zepharovich, *Z. Kristallogr.* **1888**, 13, 145–149.
- [44] Eine neuere Arbeit zeigt, daß in der Tat drei polymorphe Modifikationen von D-Mannit gleichzeitig aus einer wäßrigen Lösung kristallisieren, die man auf einem Uhrglas bis zur Trockene eindampfen ließ. L. Walter-Levy, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1968**, 267, 1779–1782.
- [45] W. Levin, *Z. Kristallogr.* **1883**, 7, 518–522.
- [46] a) A. Offret, H. Vittenet, *Bull. Soc. Fr. Mineral.* **1899**, 22, 69–83; b) A. Offret, H. Vittenet, *Z. Kristallogr.* **1901**, 34, 627–638.
- [47] A. Ries, *Z. Kristallogr.* **1902**, 36, 324–385.
- [48] Lit. [27], Vol. 4, S. 104–105.
- [49] A. Bantlin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, 11, 2099–2107.
- [50] H. Steinmetz, *Z. Kristallogr.* **1915**, 54, 467–497.
- [51] T. V. Barker, *Z. Kristallogr.* **1908**, 44, 154–161.
- [52] T. V. Barker war Kristallograph in Oxford und Student von Fedorov, dem großen russischen Kristallographen. 1930 schlug er die Erstellung eines Kristallindex vor, der auf den Winkeln zwischen den Kristallflächen beruht. Ursprünglich sollten alle der etwa 8000 Verbindungen in Groths fünfbandigem Kompendium^[27] aufgenommen werden. Barker starb 1931, bevor der Plan in Angriff genommen wurde, was dann M. W. Porter und R. C. Spiller taten. Die Erstellung des Index stellte sich als sehr zeitaufwendig heraus. Sie wurde durch den Zweiten Weltkrieg unterbrochen und erst 1956 fertiggestellt. Zu dieser Zeit war der siebenbändige *Barker Index* im wesentlichen als Nachschlagewerk veraltet, dank der Fortschritte bei der Röntgenbeugung und anderen analytischen Verfahren.
- [53] E. S. Davies, N. H. Hartshorne, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1830–1836.
- [54] Hartshorne ist auch Mitautor eines der klassischen Bücher über die Polarisationsmikroskopie: N. H. Hartshorne, A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope: A Handbook for Chemists and Others*, 4. Aufl., Arnold, London, **1970**.
- [55] V. D. Shigorin, G. P. Shipolo, *Kvantovaya Elektron. (Moscow)* **1972**, 4, 116–118.
- [56] D. Y. Curtin, I. C. Paul, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 525–541.
- [57] F. Pandarese, L. Ungaretti, A. Coda, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, 31, 2671–2675.
- [58] G. Wojcik, Y. Marqueton, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1989**, 168, 247–254.
- [59] F. Hamzaoui, F. Baert, G. Wojcik, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, 52, 159–164.
- [60] S. R. Gunning, M. Freeman, J. A. Stead, *J. Pharm. Pharmacol.* **1976**, 28, 758–761.
- [61] P. F. Kelly, A. M. Z. Slawin, K. W. Waring, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 2853–2854.
- [62] J. D. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 193–200.
- [63] a) M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. T. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415–8426; b) K.-S. Huang, D. Britton, M. C. Etter, S. R. Byrn, *J. Mater. Chem.* **1995**, 5, 379–383.
- [64] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120–126.
- [65] T. W. Panunto, Z. Urbanczyk-Lipkowska, R. B. Johnson, M. C. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7786–7797.
- [66] A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1915**, 48, 797–816.
- [67] S. R. Byrn, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 890–898.
- [68] Q.-C. Yang, M. F. Richardson, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1989**, 45, 312–323.
- [69] C. Näther, N. Nagel, H. Bock, W. Seitz, Z. Havlas, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, 52, 697–706.
- [70] a) A. Hantzsch, *Angew. Chem.* **1907**, 20, 1889–1892; b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 1533–1555.
- [71] P. H. Toma, M. P. Keley, T. B. Borchardt, S. R. Byrn, B. Kahr, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1317–1324.
- [72] M. C. Etter, R. B. Kress, J. Bernstein, D. J. Cash, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6921–6927.
- [73] D. J. Cash, *J. Chromatogr.* **1981**, 209, 405–412.
- [74] S. J. Bonafede, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7853–7861.
- [75] K. Biradha, M. Zaworotko, *Mater. Res. Bull. Cryst. Eng.* **1998**, 1, 67–78.
- [76] A. W. Cordes, R. C. Haddon, R. G. Hicks, R. Y. Oakley, T. M. M. Palstra, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 1802–1808.
- [77] Man könnte argumentieren, daß es sich dabei nicht um polymorphe Modifikationen handelt, da die Molekülkonfigurationen offensichtlich verschieden sind. McCrone's weithin akzeptierte Bedingung lautet, daß zwei Stoffe polymorphe Modifikationen sind, wenn sie bei Auflösung dieselbe Lösung geben.^[2] Die Beschreibung der Synthese deutet darauf hin, daß die beiden „polymorphen“ Modifikationen aus derselben Reaktionsmischung kamen. Einer der Autoren von Lit. [76] schrieb an J.B. bezüglich dieser Frage: „...the two forms of the [13] dimer, grow from the same pot. In the vapor the dimers dissociate into radicals, and both crystalline forms (face to face dimers and centrocymmetric dimers) come from—and go to—the same radical in the vapor. The crystals decompose (>200 °C) before melting, but to the extent that they dissolve in organic media (sparingly), there is a single species involved.“ Dies scheint nicht den Bedingungen zu widersprechen, auf Grund derer man die beiden kokristallisierten Modifikationen als Polymorphe bezeichnen könnte.
- [78] A. W. Cordes, R. C. Haddon, R. G. Hicks, R. T. Oakley, T. T. M. Palstra, L. F. Schneemeyer, J. V. Waszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1729–1732.
- [79] A. J. Blake, R. O. Gould, M. A. Halcrow, M. Schröder, M. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1993**, 49, 773–779.
- [80] J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, 51, 619–631.
- [81] C. R. Ojala, W. H. Ojala, S. Y. Pennamon, W. B. Gleason, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1998**, 54, 57–60.
- [82] J. Bernstein in *Organic Solid State Chemistry* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, **1978**, S. 471–518.
- [83] Cerius2 Molecular Modeling Package, MSI Inc. San Diego, CA, USA.
- [84] G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1025–1030.
- [85] J. H. Matthews, I. C. Paul, D. Y. Curtin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 113–118.
- [86] N. Masciocchi, G. A. Ardizzoia, G. La Monica, M. Moret, A. Sironi, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 449–454.
- [87] Ein interessantes Beispiel für einen ungewöhnlichen Zusammenhang zwischen der erhaltenen polymorphen Modifikation und den „Reaktionsbedingungen“ ist die des als Prototyp geltenden starken Elektronendonors Tetrathiafulvalen (TTF). Dieser wurde 1971 erstmals von Wudl^[88] hergestellt und in den folgenden 20 Jahren unzählige Male untersucht und kristallisiert, ohne daß es irgendeinen Hinweis auf die Existenz von mehr als einer kristallinen Form gegeben hätte. Ein Einkristall einer zweiten Modifikation wurde per Zufall beim Aufarbeiten einer Reaktionsmischung gefunden, mit der man (erfolglos) versucht hatte, ein Tellurderivat von TTF herzustellen,^[89] und zwar unter Bedingungen, die unvorhersagbar waren und wahrscheinlich schwierig zu reproduzieren. Die Kristallstrukturbestimmung lieferte den endgültigen Beweis für die Existenz dieser zweiten Modifikation. Kürzlich erfuhren wir, daß die zweite Modifikation fast gleichzeitig von R. Goddard am Max Planck Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr hergestellt wurde,^[90] und zwar mit einem völlig anderen und etwas unkonventionellen Verfahren: „Crystals of [Form 2 TTF] were grown as yellowish brown metallic prisms from hot acetonitrile solutions following slow addition of SnCl₄ dissolved in acetonitrile.“ Die Kristallstruktur stellte sich als identisch mit der von uns bestimmten heraus.^[89]
- [88] a) W. F. Cooper, N. C. Kenny, J. W. Edmonds, A. Nagel, F. Wudl, P. Coppens, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 889–890; b) W. F. Cooper, J. W. Edmonds, F. Wudl, P. Coppens, *Cryst. Struct. Commun.* **1974**, 3, 23–26.
- [89] A. Ellern, J. Bernstein, J. Y. Becker, S. Zamir, L. Shahal, S. Cohen, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1378–1385.
- [90] R. J. Goddard, persönliche Mitteilung.
- [91] A. Gavezzotti, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1988**, 44, 427–434.

- [92] D. Braga, F. Grepioni, *Organometallics* **1991**, 10, 2563–2569.
- [93] J. Bernstein, J.-O. Henck, *Mat. Res. Bull. Cryst. Eng.* **1998**, 1, 119–128.
- [94] J. A. Zerkowski, J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 1933–1941, zit. Lit.
- [95] C. B. Aakeröy, M. Nieuwenhuyzen, S. L. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8986–8993.
- [96] S. R. Hall, P. V. Kolinsky, R. Jones, S. Allen, P. Gordon, B. Bothwell, D. Bloor, P. A. Norman, M. Hursthouse, A. Karaulov, J. Baldwin, M. Goodyear, D. Bishop, *J. Cryst. Growth* **1986**, 79, 745–751.
- [97] M. C. Etter, K. S. Huang, G. M. Frankenbach, D. Adson in *Materials for Nonlinear Optics, Chemical Perspectives* (Hrsg.: S. R. Marder, J. E. Sohn, G. C. Stucky), *ACS Symp. Ser.* **1991**, 455, 446–455.
- [98] F. Pan, C. Bosshard, M. S. Wong, C. Serbutoviez, K. Schenk, V. Gramlich, P. Günter, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 1328–1334.
- [99] Siehe z. B.: H. H. Wong, J. K. Ferraro, K. D. Carlson, L. K. Montgomery, U. Geiser, J. M. Williams, J. R. Whitworth, J. A. Schlueter, S. Hill, M.-H. Whangbo, M. Evain, J. J. Novoa, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2267–2271.
- [100] a) J. M. Williams, A. J. Schultz, U. Geiser, K. D. Carlson, A. M. Kini, H. H. Wang, W.-K. Kwok, M.-H. Whangbo, J. E. R. Schirber, *Science* **1991**, 252, 1501–1508; b) K. D. Carlson, H. H. Wang, M. A. Beno, A. M. Kini, J. M. Williams, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, 181, 91–104.
- [101] a) R. P. Shibaeva, E. B. Yagubskii, E. E. Laukhina, V. N. Laukhin in *The Physics and Chemistry of Organic Superconductors* (Hrsg.: G. Saito, S. Kagoshima), Springer, Berlin, **1990**, S. 342–348; b) K. D. Carlson, H. H. Wang, M. A. Beno, A. M. Kini, J. M. Williams, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, 181, 91–104.
- [102] R. Kato, H. Kobayashi, A. Kobayashi, S. Moriyama, Y. Nishio, K. Kajita, W. Sasaki, *Chem. Lett.* **1987**, 507–510.
- [103] J. Schlueter, K. D. Carlson, J. M. Williams, U. Geiser, H. H. Wang, U. Welp, W.-K. Kwok, J. A. Fendrich, J. D. Dudek, C. A. Achenbach, P. M. Keane, A. S. Komosa, D. Naumann, T. Roy, J. E. Schirber, W. R. Bayles, *Physica C* **1994**, 230, 378–384.
- [104] M. Fétouhi, L. Ouahab, D. Grandjean, L. Ducasse, J. Amiel, R. Canet, P. Delhaès, *Chem. Mater.* **1995**, 7, 461–471.
- [105] J. M. Williams, J. R. Ferraro, R. J. Thorn, K. D. Carlson, U. Geiser, H. H. Wang, A. M. Kini, M.-H. Whangbo, *Superconductors*, Prentice-Hall, New York, **1992**.
- [106] K. Kikuchi, Y. Honda, Y. Ishikawa, K. Saito, I. Ikemoto, K. Murata, H. Anzai, T. Ishiguro, I. Ikemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **1988**, 66, 405–408.
- [107] K. Kikuchi, K. Murata, T. Honda, T. Namiki, K. Saito, K. Kobayashi, T. Ishiguro, I. Ikemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **1987**, 56, 2627–2629.
- [108] L. K. Montgomery, U. Geiser, H. H. Wang, M. A. Beno, A. J. Schultz, A. M. Kini, K. D. Carlson, J. M. Williams, J. R. Whitworth, B. D. Gates, C. S. Cariss, C. M. Pipan, K. M. Donega, C. Wenz, W. K. Kwok, G. W. Crabtree, *Synth. Met.* **1988**, 27, A195–A207.
- [109] Siehe z. B.: S. T. Freer, J. Kraut, *Acta Crystallogr.* **1965**, 19, 992–1002.
- [110] P. Coppens, K. Maly, V. Petricek, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1990**, 181, 81–90.
- [111] J. P. Cornelissen, J. G. Haasnoot, J. Reeijk, C. Faulmann, J.-P. Legros, P. Cassoux, P. J. Nigrey, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 202, 131–139.
- [112] J.-P. Legros, L. Valade, *Solid State Commun.* **1988**, 68, 599–604.
- [113] Siehe auch: P. Cassoux, L. Valade, H. Kobayashi, A. Kobayashi, R. A. Clark, A. E. Underhill, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 110, 115–160.
- [114] Die Autoren von Lit. [113] bemerken: „The occurrence of several phases for this compound complicates its study.“ Die Trennung der kokristallisierenden Phasen mag zwar ihre Untersuchung komplizierter gestalten, wir glauben jedoch, daß die Existenz polymorpher Modifikationen die Untersuchung der Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften sehr erleichtert, da alle chemischen Parameter bei den polymorphen Modifikationen einer Substanz dieselben sind und unterschiedliche Eigenschaften direkt auf Unterschiede der Strukturen zurückgeführt werden können. Weitere Beispiele siehe Lit. [115].
- [115] J. Bernstein, *J. Phys. D* **1993**, 26, 66–76.
- [116] M. Kinoshita, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1994**, 33, 5718–5733.
- [117] J. S. Miller, A. Epstein, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 399–429; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 385–415.
- [118] Y. Dromsee, R. Chiarelli, S. Gambarelli, A. Rassat, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1996**, 52, 474–477.
- [119] T. Sugawara, M. M. Matsushita, A. Izuoka, N. Wada, N. Yakeda, M. Ishikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1723–1724.
- [120] M. Matsushita, A. Izuoka, T. Sugawara, T. Kobayashi, N. Wada, N. Takeda, M. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4369–4379.
- [121] P. L. Kronick, M. M. Labes, *J. Chem. Phys.* **1961**, 35, 2016–2019.
- [122] P. L. Kronick, H. Scott, M. M. Labes, *J. Chem. Phys.* **1964**, 40, 890–894.
- [123] a) Y. Matsunaga, *Nature* **1965**, 205, 72–73; b) Y. Matsunaga, *Nature* **1966**, 211, 183–184; c) S. Kozuni, Y. Matsunaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 423–428.
- [124] I. Tamotsu, H. Goto, T. Fujinawa, H. Ashahi, H. Ogata, S. Miyajima, Y. Maruyama, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 284, 283–290.
- [125] H. Goto, T. Fujinawa, H. Ashahi, H. Ogata, S. Miyajima, Y. Naruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 85–93.
- [126] J. S. Lee, K. C. Huang, W. J. Wang, J. L. Wang, *Synth. Met.* **1995**, 70, 1227–1228.
- [127] A. J. Banister, N. Bricklebank, I. Lavender, J. M. Rawson, C. I. Gregory, B. K. Tanner, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, F. Palacia, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2648–2650; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, 35, 2533–2535.
- [128] A. J. Banister, N. Bricklebank, W. Clegg, M. J. R. Elsegood, C. I. Gregory, I. Lavender, J. M. Rawson, B. K. Tanner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 679–680.
- [129] J. M. Rawson, persönliche Mitteilung.
- [130] J.-H. Fu, J. Rose, M. F. Tam, B.-C. Wang, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1994**, 50, 219–224.
- [131] J. Day, A. McPherson, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, 47, 1020–1022.
- [132] J. Bernstein, E. Goldstein, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, 164, 213–229.
- [133] G. J. Ashwell, G. S. Bahra, C. R. Brown, D. G. Hamilton, C. H. L. Kennard, D. E. Lynch, *J. Mater. Chem.* **1996**, 6, 23–26.
- [134] Viele der in diesem Beitrag zitierten Beispiele ergaben sich in Gesprächen auf wissenschaftlichen Tagungen und in Seminaren. Daß man seine Kristallchargen sorgfältig prüfen muß, zeigt folgender Fall, von dem J.B. bei einem Besuch des Department of Crystallography am Birkbeck College, University of London, erfuhr. 1945 beschrieben C. H. Carlisle und D. Crowfoot die Struktur von Cholesteryl iodid B (C. H. Carlisle, D. Crowfoot, *Proc. Roy. Soc. A* **1945**, 184, 64–83). Der Stoff war bereits 1937/1938 hergestellt worden, und inzwischen hatten die farblosen Kristalle eine rötliche Farbe angenommen. Nach der Röntgenstrukturanalyse lagen zwei monokline ($P2_1$) polymorphe Modifikationen vor, deren Verhältnis mit den Kristallisationsbedingungen variierte. Daß die beiden Modifikationen energetisch äquivalent sind, zeigt die Tatsache, daß aus der Schmelze zunächst eine metastabile Form und erst dann die stabile Modifikation auskristallisierte. Kühlen der Schmelze führt zu zwei Modifikationen, die in Kontakt miteinander beliebig lang stabil sind. Carlisle und Crowfoot bestimmten die Struktur der B-Modifikation, vermutlich, weil sie die größeren Kristalle gab. Die Ampulle mit den Kristallen wurde gelagert und 1998 erneut untersucht; beide Modifikationen sind nach mehr als 50 Jahren noch klar zu erkennen. Die Kristallstruktur der Modifikation A wird gegenwärtig untersucht; R. Palmer, persönliche Mitteilung.
- [135] Siehe z. B.: H. E. Buckley, *Crystal Growth*, Wiley, New York, **1951**, S. 339–387.
- [136] I. Weissbuch, R. Popovitz-Biro, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, 51, 115–148.
- [137] P. W. Carter, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 769–770.
- [138] R. J. Davey, N. Blagden, G. D. Potts, R. Docherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1767–1772.
- [139] R. J. Davey, J. Richards, *J. Cryst. Growth* **1985**, 71, 597–601.