

Vorhersage von Kristallstrukturen

Auf der Suche nach einem Polymorph: eine zweite Kristallform von 6-Amino-2-phenylsulfonylimino-1,2-dihydropyridin**

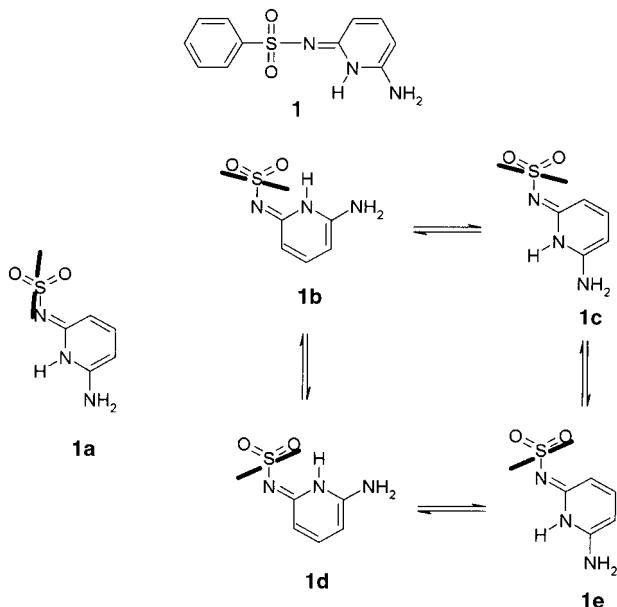
Ram K. R. Jetti, Roland Boese,*

Jagarlapudi A. R. P. Sarma,* L. Sreenivas Reddy,
Peddy Vishweshwar und Gautam R. Desiraju*

Professor Jack D. Dunitz zum 80. Geburtstag gewidmet

Die Vorhersage der Kristallstrukturen kleiner organischer Moleküle, von denen lediglich die Strukturformel bekannt ist (crystal structure prediction, CSP), ist eine Aufgabe von herausragender Bedeutung. Die generelle Lösung des Problems erfordert ein umfassendes Verständnis von den Mechanismen der Kristallisation.^[1] In Anbetracht der überragenden Bedeutung der CSP wurden zwischen 1999 und 2001 Blindtests ausgeführt.^[2-4] Hier beschreiben wir nun unsere weitergehenden Untersuchungen zu 6-Amino-2-phenylsulfonylimino-1,2-dihydropyridin (**1**; Schema 1), das Gegenstand des Blindtests 2001 war.

Schon zu Beginn des Tests zeigte sich, dass die Vorhersage der Kristallstruktur von **1**, einem flexiblen Molekül mit zwei acyclischen Torsionsfreiheitsgraden, nicht trivial sein würde. Neben der zu berücksichtigenden Tautomerie unter Beteiligung der C=N-Bindung muss mit Konformationspolymorphie^[5] durch Drehung um die C-S-Bindung gerechnet werden. Das Vorliegen von mehreren Wasserstoffbrückendonoren und -acceptoren ähnlicher Stärke weist darauf hin, dass strukturelle (auf Synthonen beruhende) Polymorphie^[6] ebenfalls wahrscheinlich ist. Zahlreiche Studien zur Polymorphie und Pseudopolymorphie sulfonhaltiger Wirkstoffe sind beschrieben, wobei Polymorphie in 50% aller Fälle auftritt.^[6-11]



Schema 1. Mögliche Konformere von **1**.

Keiner der Arbeitsgruppen, die an dem Blindtest teilnahmen, gelang die korrekte Vorhersage der Kristallstruktur von **1**. Als die experimentell bestimmte Kristallstruktur (Form I) am Ende des Tests bekannt gegeben wurde, stellte sich heraus, dass das Molekül in Form des ungewöhnlichen Konformers **1a** vorliegt (Schema 1).^[12] Es weist eine selten beobachtete ekliptische Stellung des Phenylrings zur S-N-Bindung auf und ist gegenüber den erwarteten Konformeren **1b-e** bevorzugt, die bei Sulfonimiden häufig angetroffen werden.^[4] Zu diesem Zeitpunkt ließ das Interesse an Molekül **1** nach.

Da das Auftreten von Polymorphie bei **1** als wahrscheinlich angesehen wurde, versuchten wir, eine weitere polymorphe Form zu erhalten. Während die generelle Synthese von **1** relativ einfach war,^[13] erwies sich die Herstellung eines Polymorphs als schwierig. Für die Umkristallisation wurde eine Reihe von Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol, Xylool, Dichlormethan, Chloroform, Aceton, Acetonitril, Ethylacetat, Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, DMF und DMSO verwendet. Zusätzlich wurden Umkristallisationsversuche aus Lösungsmittelgemischen, z.B. aus MeOH/MeCN und Benzol/MeCN, ausgeführt. Wir erhielten ausnahmslos Kristalle der Form I oder Pulver. Weitere Versuche zur Herstellung von Kristallen beruhten auf langsamem Abkühlen gesättigter Lösungen in versiegelten Glasampullen^[14] und langsamem oder schnellem Abkühlen übersättigter Lösungen. Bei diesen Ansätzen wurden entweder Pulver oder Kristalle von unzureichender Qualität erhalten. Flocken mit unterschiedlichem Erscheinungsbild bildeten sich durch Sublimation. Weitere Versuche mit unterschiedlichen Lösungsmitteln führten ebenfalls zu Kristallen der Form I. Insgesamt wurden von ca. 80 Einkristallen aus unterschiedlichen Kristallisationsansätzen die Zelldaten bestimmt. Die Kristalle wiesen zwar häufig unterschiedliche Morphologien auf, stellten sich aber in allen Fällen als Form I oder als verzwilligte Kristalle dieser Form heraus. Pulverdiffraktogramme hatten unterschiedliche Muster aufgrund von Tex-

[*] Prof. Dr. G. R. Desiraju, L. S. Reddy, P. Vishweshwar

School of Chemistry
University of Hyderabad
Hyderabad 500046 (Indien)

Fax: (+91) 40-2301-0567
E-mail: desiraju@uohyd.ernet.in

Prof. Dr. R. Boese, Dr. R. K. R. Jetti
Institut für Anorganische Chemie
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 5-7, 45177 Essen (Deutschland)

Fax: (+49) 201-183-2535
E-mail: roland.boese@uni-essen.de

Dr. J. A. R. P. Sarma
gvk bioSciences
Hyderabad 500016 (Indien)
Fax: (+91) 40-5562-6885
E-mail: sarma@gvkbio.com

[**] L.S.R. und P.V. danken für ein Stipendium der CSIR. G.R.D. wurde mit dem Forschungspreis der Alexander von Humboldt-Stiftung ausgezeichnet. R.K.R.J. und R.B. bedanken sich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Förderung. J.A.R.P.S. dankt G. V. Sanjay Reddy, gvk bioSciences, für seine Unterstützung.

tureffekten, wobei ausgewählte Einkristalle stets die Form I bestätigten.

Die von Hursthouse et al.^[15] beschriebenen Zellparameter der Form I weichen geringfügig von den von uns bestimmten^[16] ab, obwohl beide Messungen bei Raumtemperatur ausgeführt wurden.^[17] Derart kleine Abweichungen als Polymorphie zu bezeichnen, scheint uns bei der derzeitigen Diskussionslage als zu weit hergeholt, sodass wir die Kristallformen als identisch betrachten. Dennoch ist anzumerken, dass in der beschriebenen Struktur möglicherweise eine leichte Fehlordnung des Phenylrings vorliegt und das Auftreten multipler Orientierungen in solchen Fällen bekannt ist (die C-C-Abstände im Phenylring betragen 1.302, 1.324 und 1.328 Å, Standardabweichungen nicht verfügbar). Im Unterschied dazu ist unsere neu bestimmte Struktur ohne Auffälligkeiten.^[16] Anhand beider Strukturlösungen sind keine weiteren Unterschiede zwischen der Konformation oder der Packung der Form I (Abbildung 1, oben) festzustellen, was uns weiter darin bestärkt, dass beide Datensätze die gleiche Struktur repräsentieren.^[18]

In Kristallen der Form I (Abbildung 2a) sind über eine Schraubenachse symmetrieverknüpfte Moleküle miteinander durch das Zweipunkt-Synthon **B** (Schema 2) über N-H···N-Wasserstoffbrücken zwischen einem H-Atom der primären Aminogruppe und einem Imin-N-Atom sowie N-H···O-Wasserstoffbrücken zwischen dem H-Atom der sekundären Aminogruppe und einem Sulfonyl-O-Atom verbunden. Die

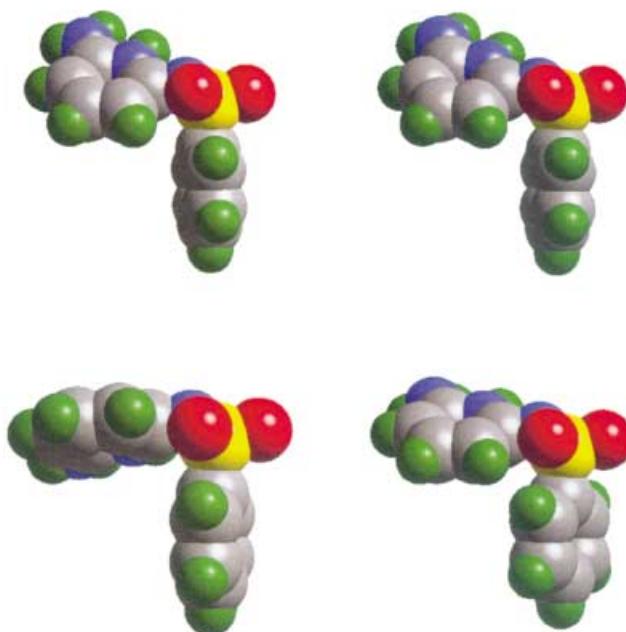


Abbildung 1. Kalottenmodelle von **1**, die die konformativale Flexibilität in den beiden Formen verdeutlichen. Die molekularen Konformationen sind in der früher beschriebenen^[15] (oben links) und hier präsentierten Form I (oben rechts) weitgehend ähnlich ($1.88 \text{ kcal mol}^{-1}$), während sie in den beiden symmetrieeinabhängigen Molekülen in Form II stark unterschiedlich sind (unten links, Molekül 1: $2.70 \text{ kcal mol}^{-1}$; unten rechts, Molekül 2: $0.04 \text{ kcal mol}^{-1}$). Signifikante Unterschiede der C-C-S-N-, C-S-N-C- und S-N-C-N-Torsionswinkel sind erkennbar. Die Energien beziehen sich auf die am wenigsten bevorzugte Konformation **1i** (siehe Schema 3). Farbcode: grau C, blau N, grün H, gelb S, rot O.

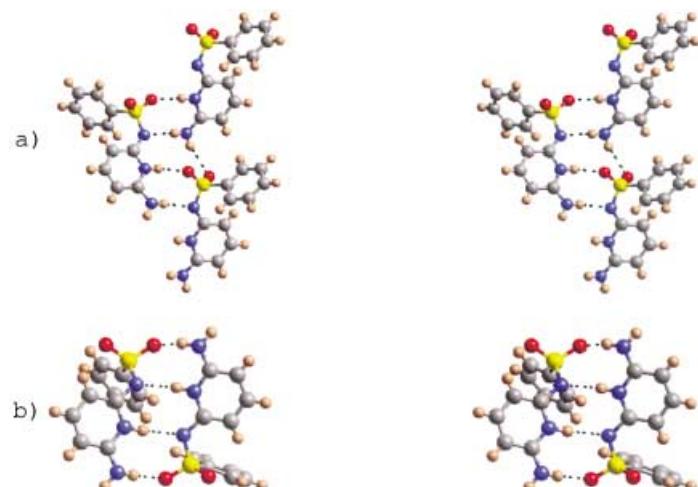
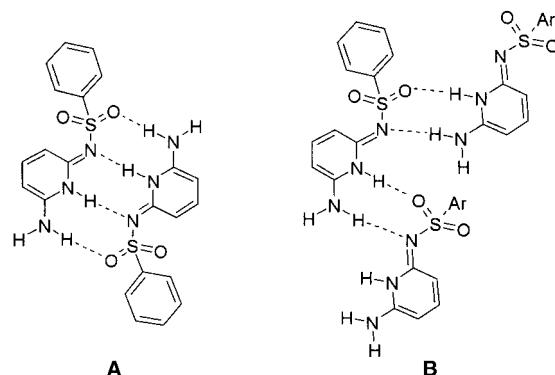


Abbildung 2. Stereobilder der Kristallstruktur von **1**: a) Form I mit Synthon **B**; b) Form II mit Synthon **A**.

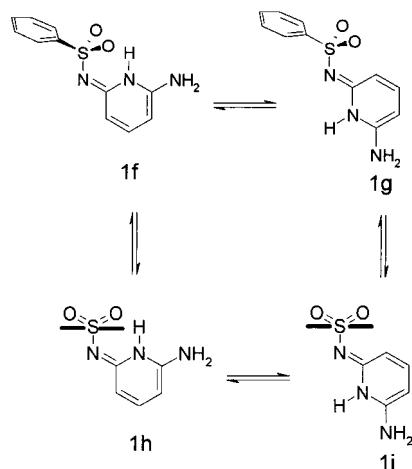


Schema 2. Zweipunkt-Synthon **B** und Vierpunkt-Synthon **A**, die in den Kristallformen I bzw. II vorliegen.

beiden Moleküle, zu denen ein Referenzmolekül diese Synthone ausbildet, sind untereinander über eine Translation entlang [010] und eine weitere, schwache N-H···O-Brücke verbunden. Diese eindimensionalen Motive sind wiederum über C-H···O-Wasserstoffbrücken verknüpft (nicht gezeigt).

Bei der Umkristallisation von **1** aus Nitromethan enthielt die erste Charge ausschließlich Kristallzwillinge. Aus der zweiten Charge kristallisierten geringfügig bessere, wenn auch sehr dünne Kristalle, die wenige Reflexe geringer Intensität ergaben. Sehr gute Kristalle wurden aus einer dritten Charge erhalten, die sich von den zuvor beobachteten unterschieden und einem neuen Polymorph, der Form II, entsprachen. Diese Strategie der sukzessiven Kristallisation aus Nitromethan^[19] wurde mehrfach mit frischem Material wiederholt, wobei stets das gleiche Verhalten beobachtet werden konnte. Das neue Polymorph kristallisiert ebenfalls in der Raumgruppe $P2_1/c$, allerdings befinden sich nun zwei Moleküle mit unterschiedlichen molekularen Konformationen in der asymmetrischen Einheit (Abbildung 1, unten). Beide Konformationen unterscheiden sich von der in Form I (Abbildung 1, oben). Die Unterschiede spiegeln sich nicht nur in C-C-S-N-Torsionswinkelwinkeln, sondern auch im S-N-C-N-

Diederwinkel wider.^[20] Durch Berücksichtigung der konformativen Flexibilität von **1** um die drei Torsionswinkel C-C-S-N, C-S-N-C und S-N-C-N ergab die Konformationsanalyse vier sinnvolle Energieminima (Schema 3). Überraschend ist, dass die Konformere der Form I und Form II dem berechneten Konformer mit der geringsten Stabilität ähneln (**1i**, $-40.03 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die Energiedifferenzen zwischen dem lokalen Minimum und den experimentell bestimmten Konformationen betragen $1.88 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Form I) sowie 2.70 und $0.04 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Form II, 1. Molekül bzw. 2. Molekül; Abbildung 1, unten).^[21]



Schema 3. Vier berechnete Konformationen von **1** (**1f** -43.15 , **1g** -42.03 , **1h** -42.65 , **1i** $-40.03 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Das wichtigste strukturelle Merkmal der Form II ist das Vierpunkt-wasserstoffverbrückte Synthon **A** (Schema 2). Dieses ist zwischen den symmetrieunabhängigen Molekülen lokalisiert, die durch zwei N-H···O-Wasserstoffbrücken zwischen jeweils einem O-Atom der Sulfonylgruppe und einem H-Atom der primären Aminogruppe charakterisiert sind. Die beiden in der Mitte gelegenen N-H···N-Wasserstoffbrücken werden zwischen den H-Atomen der sekundären Aminogruppen und den Imin-N-Atomen ausgebildet. Die an diesem Dimer beteiligten Moleküle bilden weitere N-H···O-Wasserstoffbrücken zwischen dem zweiten Sulfonyl-O-Atom und dem H-Atom einer primären Aminogruppe des entlang [100] durch Translation erzeugten Moleküls. Aus den geometrischen Parametern der Wasserstoffbrücken des Synthons **A** (Tabelle 1) geht hervor, dass es sich um relativ starke Wechselwirkungen handelt. Es gibt deutliche Unterschiede zwischen der Metrik dieser Wasserstoffbrücken und denen von Synthon **B** (Form I). Die Wasserstoffbrücken der Form II sind kürzer und stumpfer gewinkelt. Festzustellen ist, dass Synthon **A** ein Bestandteil unseres Strukturvorschlag für **1** anlässlich des CSP2001-Projektes war,^[4] und dass die berechneten Strukturvorschläge auch als die thermodynamisch bevorzugten Kristallstrukturen angesehen werden können.^[22]

Um die relative Stärke der Wasserstoffbrücken in beiden Strukturen abschätzen zu können, gingen wir bei jedem Polymorph von einem repräsentativen Cluster aus, der sich aus drei Molekülen zusammensetzt. Die Auswahl der Verknüpfung der Moleküle erfolgte derart, dass diese durch die

Tabelle 1: Parameter der H-Brücken der Formen I und II von **1**.

Wechselwirkung	Form I			Form II		
	<i>d</i> [Å] ^[a]	<i>D</i> [Å]	θ [°]	<i>d</i> [Å] ^[a]	<i>D</i> [Å]	θ [°]
N-H···O	1.784 ^[b]	2.772(2)	165.40	1.798 ^[c]	2.795(4)	168.53
	2.179 ^[d]	3.116(2)	153.60	1.839 ^[c]	2.821(3)	163.26
				2.019 ^[d]	3.025(3)	174.32
				2.075 ^[d]	3.061(3)	165.03
N-H···N	2.242 ^[b]	3.250(2)	176.89	1.952 ^[c]	2.951(3)	170.12
				2.064 ^[c]	3.050(3)	164.76
C-H···O	2.499	3.504(3)	153.91	2.549	3.454(4)	140.50
	2.736	3.771(2)	159.76	2.578	3.523(4)	145.23
	2.739	3.540(2)	130.51	2.636	3.605(4)	148.58
				2.464	3.441(4)	149.31
				2.631	3.348(4)	123.08

[a] Sämtliche N-H- und C-H-Abstände wurden auf Abstände in Neutronenbeugungen normalisiert. [b] Wasserstoffbrücken in Synthon **B**. [c] Wasserstoffbrücken in Synthon **A**. [d] Wasserstoffbrücken zwischen durch Translation erzeugten Molekülen.

stärksten Wasserstoffbrücken innerhalb dieses Systems miteinander verbunden sind und diese in Bezug auf die Fortsetzung des Clusters die größte Bedeutung haben. Für die Form I sind die drei betreffenden Moleküle in Abbildung 2a wiedergegeben. Die für Form II ausgewählten Moleküle sind in Abbildung 2b dargestellt, zuzüglich eines weiteren translationssymmetrischen Moleküls, das mit dem Dimer über eine N-H···O-Wasserstoffbrücke wechselwirkt (nicht gezeigt). Die (absolute) Energie des Clusters aus drei Molekülen der Form I beträgt $22.25 \text{ kcal mol}^{-1}$, und die des Clusters von Form II $22.36 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[23] Diese Werte schließen Beiträge von intra- und intermolekularen Energien ein. Die Energie-differenz von lediglich $0.11 \text{ kcal mol}^{-1}$ zwischen den beiden Clustertypen deutet auf das Vorliegen von Polymorphie hin. Die geringfügig höhere Stabilität des Form-I-Clusters weist darauf hin, dass es sich um die kinetisch kontrollierte Modifikation handelt. Unter Vernachlässigung der intramolekularen Beiträge ist Synthon **A** (Schema 2) um $4.83 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler, was unsere Beobachtungen untermauert, dass die Wasserstoffbrücken in der Form II stärker begünstigt sind als in der Form I.

Ein umfassenderes Bild wird bei Berücksichtigung der Gitterenergien der beiden Polymorphe anstelle der Cluster bestehend aus drei Molekülen erhalten.^[24] Die Packungsenergien, die sowohl inter- als auch intramolekulare Beiträge umfassen, betragen $-28.96 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro Molekül (Form I) und $-29.82 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro Molekül (Form II). Demzufolge ist Form II die thermodynamisch stabile Modifikation. Form II konnte jedoch nur selten beobachtet werden, weshalb kinetische und entropische Faktoren einen bedeutenden Einfluss auf den Kristallisationsprozess, d. h. auf die Bildung stabiler Cluster, ausüben. Synthon **B** (Schema 2) führt über eine Zweipunkt-Erkennung zu einer eindimensionalen Fortpflanzung und wird in der leichter zugänglichen, kinetischen Form wiedergefunden. Synthon **A** weist eine niedrigere Dimensionalität auf,^[25] sodass die Kristallisation erschwert ist. Die entsprechende thermodynamische Form wird somit erwartungsgemäß seltener beobachtet.^[26] Die Tatsache, dass durch schwächere C-H···O-Wasserstoffbrücken das mit Form I aufgebaute eindimensionale Muster zu einer Struktur höherer Dimensionalität erweitert wird, liefert ferner einen Hinweis

auf die vermutlich entropische Begünstigung dieser Modifikation und bestätigt wiederum, dass Form I die kinetisch kontrollierte Kristallstruktur bildet.^[27]

Was bedeuten diese Ergebnisse hinsichtlich der CSP? Es wurde bereits ausgeführt, dass generell sowohl kinetische als auch thermodynamische Aspekte des Kristallwachstums bei der CSP berücksichtigt werden müssen, und dass die Gültigkeit des Curtin-Hammett-Prinzips zum Auftreten von Polymorphie führt.^[4] Wegen der möglichen Existenz mehrerer Kristallstrukturen war vorauszusehen, dass sich die Vorhersage der Kristallstruktur von **1** als ein schwer lösbares Problem erweisen würde. In der Tat war die Vorhersage sehr schwierig (und nicht erfolgreich), jedoch nicht aus dem angenommenen Grund. Obwohl **1** polymorphes Verhalten zeigt, ist die zweite Modifikation nicht ohne Weiteres zugänglich.^[28] Der entscheidende Punkt ist, dass die am häufigsten gebildete Modifikation die kinetische Form ist, wohingegen die in der CSP verwendeten Kraftfeldmethoden auf die Berechnung der thermodynamischen Form abzielen. Die thermodynamische Modifikation konnte jedoch im Verlauf des CSP2001-Projekts nicht identifiziert werden, weil die Kristallstruktur zwei symmetrieeunabhängige Moleküle in der asymmetrischen Einheit aufweist, was gegenwärtig außerhalb des Anwendungsbereichs von CSP-Methoden liegt.^[2,3]

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass Polymorphe auch dann gefunden werden können, wenn vorangehende Studien darauf hindeuten, dass keine polymorphen Formen zugänglich sind. Auch wenn die Vorhersage unbekannter Polymorphe zurzeit noch nicht möglich ist, stimmen die vorliegenden Ergebnisse dahingehend zuversichtlich, dass ein Polymorph einer Verbindung isoliert werden konnte, bei der Polymorphie vermutet worden war.

Die Vorhersage von Kristallstrukturen ist fraglos ein faszinierendes Aufgabengebiet. Allerdings sollten Erfolg und Misserfolg auf der Grundlage begleitender oder anschließender experimenteller Untersuchungen der Testverbindungen bewertet werden. So kann im Rückblick auf das CSP2001-Projekt festgestellt werden, dass keiner der teilnehmenden Arbeitsgruppen ihr Scheitern zur Last gelegt werden kann. Im Gegensatz dazu gelang im CSP1999 sogar die korrekte Vorhersage einer polymorphen Form, die im Anschluss an ihre Entdeckung jedoch „verschwand“^[29] und seitdem nicht reproduziert werden konnte. Zusammenfassend wird darauf hingewiesen, dass der Strukturvorhersage generell umfassende Studien zum Kristallisierungsverhalten folgen sollten – oder sogar im Vorfeld ausgeführt werden –, um Aussagen in Hinblick auf eine Eignung als Testverbindungen treffen zu können.

Eingegangen am 11. November 2003 [Z50660]

Stichwörter: Kristallwachstum · Polymorphie · Strukturaufklärung · Supramolekulare Chemie · Wasserstoffbrücken

[1] G. R. Desiraju, *Nat. Mater.* **2002**, *1*, 77–79.

[2] W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J.

Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 647–661.

- [3] J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, *56*, 697–714.
- [4] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 93–100.
- [5] a) „Conformational Polymorphism“: J. Bernstein in *Organic Solid State Chemistry* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, **1987**, S. 471–518; b) J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon, Oxford, **2002**, S. 151–187.
- [6] „Polymorphism and Pseudopolymorphism in Organic Crystals: A Cambridge Structural Database Study“: J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju in *Crystal Engineering* (Hrsg.: K. R. Seddon, M. Zaworotko), Kluwer, Norwell, **1999**, S. 325–356.
- [7] D. S. Hughes, M. B. Hursthouse, R. W. Lancaster, S. Tavener, T. L. Threlfall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 603–604.
- [8] I. Bar, J. Bernstein, *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 255–263.
- [9] S. R. Bryn, *Solid State Chemistry of Drugs*, Academic Press, New York **1982**, S. 103–116.
- [10] N. Blagden, R. J. Davey, H. F. Lieberman, L. Williams, R. Payne, R. Roberts, R. Rowe, R. Docherty, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1998*, *94*, 1035–1044.
- [11] W. Schaap, Dissertation, Universität Essen, **2001**.
- [12] Der C-C-S-N-Torsionswinkel beträgt 26.0°. Lediglich zwei andere vergleichbare Strukturen in der CSD weisen ähnlich stumpfe Torsionswinkel auf: *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)guanidin (ZZZAYPO3, -12.5°) und 2-Methyl-1-(2-methylphenyl)-3-(*p*-tosyl)-isothioharnstoff (UCISOO; 24.9°). Insgesamt 315 weitere vergleichbare Fragmente haben Torsionswinkel zwischen 60 und 90°.
- [13] Die Titelverbindung wurde durch eine abgewandelte literaturbekannte Synthese von 2-(Aminobenzolsulfonylamino)-6-aminopyridin erhalten (K. Tuda, Z. Iizuka, D. So, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1939**, *59*, 213–215), durch Säulenchromatographie gereinigt und aus MeOH umkristallisiert.
- [14] Hierzu wurden Glasgefäße, die eine gesättigte Lösung von **1** enthielten, zugeschmolzen und mehrere Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt.
- [15] M. Hursthouse, persönliche Mitteilung, **2001**; die genannten Zellparameter sind: $a = 8.251$, $b = 8.964$, $c = 15.087 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 91.21^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.
- [16] Kristalldaten für Form I (Nicolet R3 bei Raumtemperatur): monoklin, $P2_1/c$, $a = 8.5450(13)$, $b = 9.0638(17)$, $c = 15.151(2) \text{ \AA}$, $\beta = 91.492(12)^\circ$, $V = 1173.0(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.412 \text{ g cm}^{-3}$, $T = 293 \text{ K}$, $\mu = 0.269 \text{ mm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$, 3526 gemessene, 3403 unabhängige, 2687 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma_1$), 154 Parameter, $R1 = 0.0406$, $wR2 = 0.1072$ (für $I > 2\sigma_1$), Restelektronendichte + 0.337/–0.296 e \AA^{-3} . Kristalldaten für Form I (SMART bei 183 K): monoklin, $P2_1/c$, $a = 8.479(5)$, $b = 8.958(5)$, $c = 14.894(8) \text{ \AA}$, $\beta = 91.856(10)^\circ$, $V = 1130.7(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.464 \text{ g cm}^{-3}$, $T = 183 \text{ K}$, $\mu = 0.279 \text{ mm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max}} = 56.18^\circ$, 13514 gemessene, 2820 unabhängige, 2002 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma_1$), 154 Parameter, $R1 = 0.0495$, $wR2 = 0.1158$ (für $I > 2\sigma_1$), Restelektronendichte + 0.597/–0.359 e \AA^{-3} . Kristalldaten für Form II: monoklin, $P2_1/c$, $a = 12.1099(15)$, $b = 10.7924(12)$, $c = 17.464(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97.318(2)^\circ$, $V = 2263.9(5) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.463 \text{ g cm}^{-3}$, $T = 203 \text{ K}$, $\mu = 0.279 \text{ mm}^{-1}$, $2\theta_{\text{max}} = 56.6^\circ$, 14219 gemessene, 5443 unabhängige, 2871 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma_1$), 307 Parameter, $R1 = 0.0579$, $wR2 = 0.1200$ (für $I > 2\sigma_1$), Restelektronendichte + 0.496/–0.339 e \AA^{-3} . Die Daten wurden mit einem Nicolet-R3- oder einem SMART-Diffraktometer mit Mo $\text{K}\alpha$ -Strahlung aufgenommen; Strukturbestimmung mit Direk-

ten Methoden und Verfeinerungen auf F^2 mit SHELXTL (Version 6.10 und 6.12); Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, die H-Atome der Phenylgruppe wurden in idealisierten Geometrien erzeugt und darin isotrop nach dem Reitermodell verfeinert. Die H-Atom-Positionen der NH_2 - und NH-Gruppen wurden einer Differenz-Fourier-Karte entnommen und isotrop verfeinert. CCDC-195422 (Form I), -195423 (Form I) und -195424 (Form II) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [17] Die Differenzen zwischen den Zellparametern in den beiden Experimenten sind signifikant größer als die, die erfahrungsgemäß beim Abkühlen auf 183 K auftreten.
- [18] Um eine „richtige“ Antwort zu erhalten, sollten solche strukturellen Variationen entsprechend dieser Beobachtungen bei der CSP berücksichtigt werden.
- [19] Dass das Lösungsmittel bei der Kristallisation unterschiedlicher polymorpher Formen eine Rolle spielt, ist allgemein anerkannt, systematische Untersuchungen dazu gibt dagegen nur spärlich. Insbesondere wurde darüber berichtet, dass Nitromethan wasserstoffverbrückte Sulfathiazol-Aggregate spaltet.^[10]
- [20] Zu beachten ist, dass wir einen Torsionswinkel an einer formalen C-N-Doppelbindung formulieren. Ein Vergleich der symmetriunabhängigen Moleküle in Form II zeigt jedoch, dass dieser Teil des Moleküls durchaus flexibel ist.
- [21] Energieberechnungen wurden mithilfe des CVFF95-Kraftfeldes im Cerius²-Programm ausgeführt. Cerius², Accelrys, Cambridge (www.accelrys.com).
- [22] T. Beyer, T. Lewis, S. L. Price, *CrysEngComm* **2001**, *4*, 1–35.
- [23] Die Cluster der drei Moleküle sind über N-H···O- und N-H···N-Wechselwirkungen verbrückt. Sie wurden verwendet, um die relativen Energien (jeweils mit CVFF95-Kraftfeld) zu berechnen; sowohl intra- als auch intermolekulare Wechselwirkungen waren explizit ausgeschlossen. Die Geometrien der drei Moleküle entsprechen in jedem Fall den beobachteten Geometrien aus dem Röntgenbeugungsexperiment mit normalisierten H-Atomabständen.
- [24] Die Gitterenergien beider Formen wurden mit normalisierten H-Atomabständen mit dem „Crystal-Packer-Modul“ des Cerius²-Programmpakets berechnet. Es wurden ähnliche Potentiale wie vorstehend verwendet, und weder die Zellparameter noch die Molekülpositionen wurden minimiert.
- [25] Das Synthon **A** ist zwar nicht nulldimensional (wie das Carbonsäuredimer), da es zusätzliche Bindungsstellen für N-H···O-Wasserstoffbrücken aufweist, hat aber zweifellos eine niedrigere Dimensionalität als Synthon **B**.
- [26] Die Synthone **A** und **B** können zu Dimer- und Catemer-Motiven in der Kristallstruktur wie bei Carbonsäuren und Amiden verknüpft sein, was Auswirkungen auf den Mechanismus des Kristallwachstums hat;^[4] siehe auch W. T. M. Mooji, B. P. van Eijck, S. L. Price, P. Verwer, J. Kroon, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 459–474.
- [27] Dass Form II die thermodynamisch stabile Form ist, wird dadurch untermauert, dass die Kristalle durch stärkere verdünnte Lösungen erhalten werden.
- [28] Dies ist eine weitere Bestätigung der Ostwald-Stufenregel: a) W. Ostwald, *Grundriss der Allgemeinen Chemie*, Leipzig, **1899**; b) R. J. Davey, N. Blagden, G. D. Potts, R. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1767–1772.
- [29] J. D. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193–200.