

Zur Polymorphie von Aspirin**

Andrew D. Bond, Roland Boese* und Gautam R. Desiraju*

Kürzlich berichteten Peterson, Zaworotko und Mitarbeiter (nachfolgend als PZ bezeichnet) über ein zweites Polymorph von Aspirin (*o*-Acetylsalicylsäure, Form II).^[1] Diese neue Form wurde durch Kristallisation von Aspirin in Gegenwart entweder von Levetiracetam oder von Acetamid aus Acetonitril erhalten und anschließend durch eine Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Form II wurde „weiterhin durch den Schmelzpunkt, IR-Spektroskopie, Differentialthermoanalyse und HPLC charakterisiert“. Festgestellt wurde außerdem, dass „es eindeutige Unterschiede zwischen den Zellparametern“ der Formen I und II gibt und dass auch die „molekulare Geometrie von Aspirin-Molekülen in Form II sich leicht in Bezug auf den Torsionswinkel unterscheidet, der durch die Carbonsäure- und Acetylgruppen definiert ist, obwohl die zentrosymmetrischen Carbonsäuredimere erhalten bleiben“. Die Kristallpackung des neuen, von PZ vorgeschlagenen Polymorphs unterscheidet sich von derjenigen der Form I insbesondere darin, dass in Form II „die Methylgruppen catemere C-H...O-Wasserstoffbrücken mit dem Carbonyl-Sauerstoff der Acetylgruppe bilden, versus zentrosymmetrischen Dimeren in der Form I“.

Es werden ständig neue Polymorphe älterer Verbindungen entdeckt.^[2] Besonders wegen der patentrechtlichen Situation besteht ein großes Interesse der pharmazeutischen Industrie an diesem Phänomen sowie daran, neue Polymor-

phe und Pseudopolymorphe oder Solvate von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs)^[3] zu untersuchen. Deshalb wollen wir hier klarstellen, dass die Form II von Aspirin, wie sie von PZ beschrieben wurde, einfach aus experimentellen Beugungsdaten von Einkristallen der wohlbekannten Form I mit der gleichen Genauigkeit abgeleitet werden kann. Während wir die Gründe für dieses ungewöhnliche Verhalten noch weiter untersuchen, erachten wir die ersten Resultate als wichtig genug, sie in einer vorläufigen Publikation mitzuteilen, nicht zuletzt wegen der besonderen patentrechtlichen Bedeutung der Polymorphie in der pharmazeutischen Industrie und der großen Bedeutung der Titelverbindung.

Die erste Kristallstruktur von Aspirin (Form I) wurde von Wheatley^[4] beschrieben, der in seiner Veröffentlichung von 1964 schildert, dass „eine Anzahl von [vergeblichen] Experimenten“ vor jener Arbeit durchgeführt wurde. Die Raumgruppe ist $P2_1/c$ und der konventionelle R -Wert war 0.108. Große R -Werte wie dieser waren zu jenen Zeiten nicht ungewöhnlich. 1984 berichteten Kim et al. über dieselbe Struktur mit einem R -Wert von 0.046,^[5] und 2002 führte Wilson eine Neubestimmung derselben Kristallstruktur mit Neutronenbeugung bei sieben Temperaturen zwischen 20 und 300 K durch;^[6] die R -Werte (basierend auf F) dieser Bestimmungen liegen im Bereich von 0.080 bis 0.090. Wir waren der Auffassung, dass diese R -Werte definitiv zu hoch liegen und bestimmten deshalb die Kristallstruktur neu. Zu diesem Zweck wählten wir einen wohlgeformten Kristall aus einer kommerziellen Probe (Merck Art. 85, DAB 7). Die Elementarzelle [$a = 11.2776(2)$, $b = 6.5517(1)$, $c = 11.2741(2)$ Å, $\beta = 95.837(1)^\circ$, $V = 828.70(2)$ Å³] entspricht derjenigen, die von Wheatley,^[4] Kim^[5] und Wilson beschrieben wurde.^[6] Die Strukturverfeinerung, basierend auf Daten bis $2\theta = 56^\circ$ ($\text{MoK}\alpha$ -Strahlung) ist akzeptabel ($R1[I > 2\sigma(I)] = 0.0330$); dies ist die bislang beste Strukturbestimmung von Aspirin der Form I,^[7] weshalb wir sie hier als Referenz verwenden.

Zu Beginn fielen uns bei der PZ-Struktur einige Merkwürdigkeiten auf: 1) Die Daten wurden bei $2\theta = 40^\circ$ ($\text{MoK}\alpha$) abgeschnitten; 2) die R -Werte sind inakzeptabel groß ($R1[I > 2\sigma(I)] = 0.162$, $wR2(\text{alle Daten}) = 0.308$); 3) sämtliche Atome wurden isotrop verfeinert, was impliziert, dass eine anisotrope Verfeinerung nicht möglich war; 4) einige der verfeinerten U_{iso} -Werte sind null oder ungewöhnlich nahe bei null. Am wichtigsten ist jedoch, dass die Elementarzelle [$a = 12.095(7)$, $b = 6.491(4)$, $c = 11.323(6)$ Å, $\beta = 111.509(9)^\circ$, $V = 827.1(8)$ Å³] durch eine Transformation erzeugt werden kann, wenn man auf die von uns erhaltene Zelle für die Form I die geometrische Transformation $[1 \ 0 \ 1/2 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0 \ 0 \ -1]$ anwendet [$a = 12.084$, $b = 6.552$, $c = 11.274$ Å, $\beta = 111.81^\circ$, $V = 828.7$ Å³]. Umgekehrt kann unsere Elementarzelle für Form I dadurch erhalten werden, dass man die Transformationsmatrix auf die PZ-Zelle anwendet. Dies ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Als nächstes nahmen wir unsere expe-

[*] Prof. Dr. R. Boese
Institut für Anorganische Chemie
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 5, Essen 45117 (Deutschland)
Fax: (+49) 201-183-2535
E-Mail: roland.boese@uni-essen.de

Prof. Dr. G. R. Desiraju
School of Chemistry
University of Hyderabad
Hyderabad 500 046 (Indien)
Fax: (+91) 402-313-4828
E-Mail: gautam_desiraju@yahoo.com

Dr. A. D. Bond
Department of Physics and Chemistry
University of Southern Denmark
5230 Odense (Dänemark)

[**] Wir danken für die finanzielle Unterstützung des DST und des DAAD in Form eines gemeinsamen indisch-deutschen Forschungsprojektes.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden: Detaillierter Vergleich der Form-I- und Form-II-Strukturen, Beschreibung der Transformation zwischen den beiden Strukturen/Kristallgittern im realen und reziproken Raum, alle Details der Prozedur, um aus Form I die Form II aus simulierten Daten und aus unseren experimentellen Daten zu erzeugen, elektronische Daten (CIF, HKL, RES), um die Diskussion zu vervollständigen.

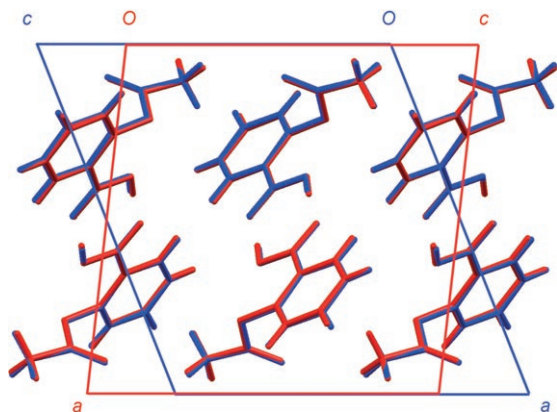


Abbildung 1. Überlagerung der Form-I-Struktur (rot) und der PZ-Struktur (blau), um die metrische Beziehung der Elementarzellen zu zeigen. Für die Zelle der Form I zeigt die *b*-Achse in die Projektionsebene. Für die PZ-Zelle zeigt die *b*-Richtung aus der Ebene.

rimentellen Beugungsdaten und verwendeten dieselbe Transformation, um unsere Zelle auf die von PZ umzuindizieren.^[8] Der anschließenden Integration und Datenreduktion folgte eine einfache Strukturlösung mit Direkten Methoden,^[9] unter Verwendung voreingestellter Parameter in der Raumgruppe $P2_1/c$, wie sie automatisch durch die Programme erhalten wurde. Die resultierende Struktur (Abbildung 1) ließ sich vollständig mit der Struktur von PZ zur Deckung bringen! Die isotrope Verfeinerung mit Daten bis $2\theta = 50^\circ$ erbrachte $R1 = 0.081$ mit vernünftigen molekularen und intermolekularen Geometrien und U_{iso} -Werten im Bereich von $0.019(1)–0.027(1) \text{ \AA}^2$. Allerdings versagte die anisotrope Verfeinerung vollständig. Kurz gesagt, dieselben Einkristalldaten können auf der Basis zweier verschiedener Elementarzellen reduziert werden, und beide ergeben Strukturlösungen, die anscheinend verschieden, jedoch in sich chemisch vernünftig sind. Während sich allerdings die eine Struktur (Form I) befriedigend verfeinern lässt, widersetzt sich die andere Struktur (Form II) einer vollständigen Verfeinerung. Es ist klar, dass die erste Struktur richtig ist. Ist die zweite Struktur nun falsch?

Es ist aufschlussreich zu untersuchen, wie und warum es zu dieser Situation gekommen sein kann. Mit einem R -Wert von 0.033 haben wir eindeutig einen Kristall in der Form I vorliegen. Es ist zurzeit nicht ganz klar (zumindest mit den von PZ veröffentlichten Daten^[1]) ob: 1) PZ einen Kristall der Form II untersuchten und aus bislang unbekannten Gründen keine vernünftige Verfeinerung zustande brachten oder 2) sie einen Kristall der Form I vorliegen hatten, aus dem sich auch ein Kristall der Form II ableiten lässt, was wir oben als Möglichkeit entwickelt haben. Auf jeden Fall ist es jetzt für uns unmöglich, die Indizierung von PZ nachzuvollziehen und zu verstehen, weshalb diese Elementarzelle erhalten wurde. Falsche Elementarzellen werden normalerweise entweder dadurch eliminiert, dass sie nicht zu vernünftigen Raumgruppen führen, dass sich die Struktur nicht lösen lässt oder dass – wenn sie lösbar ist – die molekulare Geometrie und/oder intermolekulare Geometrien nicht sinnvoll sind. Keiner dieser Fälle trifft auf die PZ-Struktur zu. Die nähere Be-

trachtung von Abbildung 1 zeigt, dass die Folgen der Anwendung der PZ-Zelle ausgehend von Form I nur geringfügig sind.^[10] Der grundlegende Unterschied zwischen Form I und Form II liegt in der Position der Symmetrieelemente in Bezug auf die Moleküle. In jeder Elementarzelle sind zwei eindeutige Gruppen von Inversionszentren erkennbar: Eine liegt in den (100)-Ebenen und eine in den (200)-Ebenen (Abbildung 2). Wählt man den Ursprung so, dass in beiden Strukturen die Carbonsäuredimere um das Inversionszentrum in

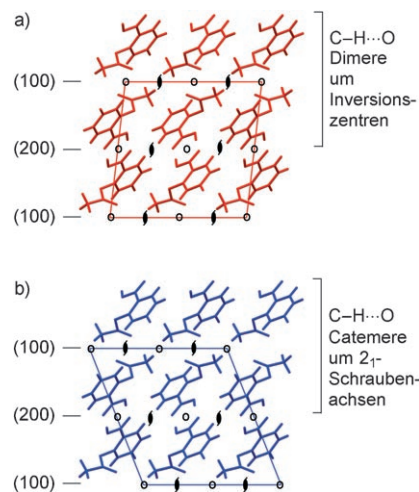


Abbildung 2. Positionen der Symmetrieelemente in der Form-I- (a, rot) und Form-II-Kristallstruktur (b, blau) von Aspirin. In beiden Fällen liegen die zentrosymmetrischen O-H...O-Dimere um die Inversionszentren in der (200)-Ebene der Elementarzelle. In Form I (a) sind zentrosymmetrische C-H...O-Dimere um die Inversionszentren in den (100)-Ebenen angeordnet. In Form II (b) sind die Symmetrieelemente in den (100)-Ebenen durch Translationen um $\frac{1}{4}c$ verschoben, sodass C-H...O-Cateme um die 2_1 -Schraubenachse, die entlang *b* verläuft, entstehen.

(200) liegen, dann sind die Inversionszentren in (100) in der Form I in Einklang mit den C-H...O-Dimeren. Für die Form II hingegen ist die Elementarzelle entlang der [001]-Richtung verschoben, was die (100)-Inversionszentren in Bezug auf die Moleküle verschiebt. Jetzt liegen die 2_1 -Schraubenachsen auf halber Strecke zwischen den Inversionszentren und in der Raumgruppe $P2_1/c$ und erzeugen C-H...O-Cateme in der *b*-Richtung. Normalerweise würde solch eine Situation physikalisch unsinnige intermolekulare Kontakte erzeugen. In diesem Fall haben jedoch die metrischen Gegebenheiten so zusammengewirkt, dass sich die neuen Positionen der Symmetrieelemente zur Bildung anscheinend normaler catemerer Strukturen eignen.

Wir finden hier offenbar ein ungewöhnliches Zusammentreffen von Umständen vor,^[11] unter denen eine „unrichtige“ Kristallstruktur nicht von inakzeptablen intermolekularen Kontakten beeinträchtigt wird. Tatsächlich beschreiben PZ die Packung der Form II absolut akzeptabel mithilfe geläufiger Vorstellungen über schwache Wasserstoffbrücken.^[12] Die Gitterenergien der beiden Formen, eine davon sicherlich real und die andere nicht ausreichend klassifiziert,

liegen nach Dreiding-Kraftfeldrechnungen 0.45 kJ mol^{-1} auseinander, wobei die Form II die stabilere ist.

Es gibt zahlreiche Ursachen für mögliche Fehler in Kristallstrukturbestimmungen, wie schlechte Kristallqualität, Verlust von Lösungsmitteln, das Vorhandensein von Verunreinigungen, Fehlordnung, versteckte Zwillingsstrukturen etc. Unsere prinzipielle Erkenntnis ist die, dass es vor allem in schwierigen und unklaren Fällen keine Alternative zu einer vollständig akzeptablen, einwandfreien sowie nach strengen Regeln durchgeführten Strukturbestimmung, zusammen mit einer korrekten Modellierung der Struktur, gibt – dies trifft besonders in der gegenwärtigen Situation zu, in der derart viel Wert auf die Entdeckung neuer polymorpher Formen pharmazeutischer Wirkstoffe gelegt wird. Das vorliegende Beispiel mahnt zur Vorsicht, und wir appellieren an Strukturchemiker, die kristallographischen Resultate, die zunehmend mit automatisierten Methoden erzeugt werden, angemessen zu bewerten.^[13] Es geschieht einfach zu oft, dass kristallographische Ergebnisse, die strukturechemische Studien untermauern sollen, nicht ausreichend hinterfragt werden und mehr oder weniger als Routineangelegenheit erachtet werden.

Hier wird gezeigt, dass Daten, die mit einer eindeutigen Form I des Aspirins erzeugt wurden, so behandelt werden können, dass sie die Struktur der Form II ergeben, und zwar auf demselben Genauigkeitsniveau, wie es von PZ berichtet wurde. Da der experimentelle Beweis für die Existenz der Form II von Aspirin in erster Linie auf der Einkristallstrukturbestimmung basiert, müssen alle Behauptungen von PZ nochmals mit geeigneten zusätzlichen Experimenten unterlegt werden. Schließlich ist es nicht klar, ob die angebliche Form II nur ein Artefakt unsachgemäßer Handhabung von Daten ist oder in der Tat eine schlechte Kristallstruktur eines nicht optimalen Kristalls. Die Publikation liefert keine Anhaltspunkte,^[1] die helfen könnten, zwischen diesen Möglichkeiten zu unterscheiden.

Wir sind uns zweier möglicher Einwände zu dieser Publikation bewusst: 1) Wir haben Daten verwendet und analysiert, die einer kommerziellen Probe entstammen, anstatt in Gegenwart von Levetiracetam oder Acetamid aus Acetonitril zu kristallisieren, d.h., wir haben nicht die experimentellen Bedingungen von PZ eingehalten. Ob dies relevant ist, kann nur durch weitere Experimente nachgewiesen werden. 2) Unsere Berechnungen simulieren nicht den vollständigen Datensatz von PZ, da sie auf 437 Reflexen beruhen, die alle in l gerade sind und keine ungeraden l -Werte enthalten. PZ verwendeten 748 Reflexe mit dem gleichen maximalen 2θ -Wert von 40° ; von den Reflexen haben 648 eine Intensität $> 2\sigma(I)$, also muss es einige beobachtete Reflexe mit ungeraden l -Werten geben.^[10] Diese beiden Punkte werden derzeit untersucht.

Wir können festhalten, dass es mit den derzeit vorhandenen Informationen nicht möglich ist zu entscheiden, ob die Proben von PZ eine Form II enthalten. Auch wissen wir noch nicht, ob Levetiracetam oder Acetamid nötig sind, um irgendeine derartige Form zu produzieren. Wir können auch nicht darüber befinden, ob Cokristallisation einer Verbindung mit einer anderen die Wahrscheinlichkeit erhöht, Polymorphe zu erhalten. All diese Fragestellungen müssen mit weiteren

Experimenten und/oder Rechnungen geprüft werden. Gegenwärtig untersuchen wir diese Aspekte vor allem mit dem Ziel, eine vollständigere „strukturelle Landkarte“ des Systems Aspirin zu erhalten.

Eingegangen am 13. Juni 2006

Online veröffentlicht am 28. November 2006

Stichwörter: Aspirin · Polymorphie · Röntgenbeugung · Strukturaufklärung

- [1] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. Oliveira, M. L. Peterson, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16802.
- [2] a) R. K. R. Jetti, P. K. Thallapally, A. K. Katz, H. L. Carrell, K. Singh, K. Lahiri, S. Kotha, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1149; b) K. Shankland, W. I. F. David, C. R. Pulham, N. Blagden, R. J. Davey, M. Song, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7032; c) A. V. Trask, G. M. Day, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Chem. Commun.* **2006**, 54.
- [3] a) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Hrsg.: H. G. Brittain), Marcel Dekker, New York, **1999**; b) A. Nangia, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1, zit. Lit.
- [4] P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc.* **1964**, 6036.
- [5] Y. Kim, K. Machida, T. Taga, K. Osaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2641.
- [6] C. C. Wilson, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1733.
- [7] Kristalldaten der Form I von Aspirin: $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, $M_r = 180.15$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 11.2776(2)$, $b = 6.5517(1)$, $c = 11.2741(2)$ Å, $\beta = 95.837(1)^\circ$, $V = 828.70(2)$ Å³, $T = 123(2)$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.115 \text{ mm}^{-1}$, 24706 Reflexe gemessen, 2043 gemittelte Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.0255$), 1756 davon beobachtet, $R1[I > 2\sigma(I)] = 0.0330$, $wR2(\text{alle Daten}) = 0.0925$, $S = 1.08$. CCDC 610952 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [8] Weitere Details unserer experimentellen Prozeduren sind als Hintergrundinformationen verfügbar. Um Fragen nach den experimentellen Gegebenheiten wie Kristallqualität etc. vorwegzunehmen, stellen wir zusätzlich fest, dass die PZ-Struktur auch ausschließlich durch Manipulation der Strukturfaktoren erhalten werden kann, die aus der Form-I-Struktur (Zelle, Atomkoordinaten) zu berechnen sind. Unterwirft man die simulierten Daten der Transformation $[1 \ 0 \ 1/2 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0 \ 0 \ -1]$, kann die von PZ beschriebene Form II mit den transformierten Daten verfeinert werden.
- [9] G. M. Sheldrick, *SHELXS-97*, Universität Göttingen, **1997**.
- [10] Die vollständigen Details der Beziehung zwischen den Strukturen sind als Hintergrundinformationen verfügbar. Der Erhalt der Form-II-Struktur aus den Daten der Form I ist nicht auf eine falsche Strukturlösung mit Direkten Methoden zurückzuführen. Es ist die falsche Wahl der Elementarzelle (und damit des falschen Kristallgitters), was zu der falschen Anordnung von Symmetrieelementen führt. Wir bemerken weiterhin, dass die Transformation $[1 \ 0 \ 1/2 \ 0 \ -1 \ 0 \ 0 \ 0 \ -1]$ keine eigentliche kristallographische Transformation ist; die resultierende Form II berücksichtigt nicht alle Reflexe aus dem Beugungsmuster der Form I. Speziell werden alle Reflexe hkl mit ungeraden l -Werten weggelassen, und daher ist der simulierte und transformierte Datensatz nur zu 50 % vollständig. Für die experimentellen Daten erscheinen alle Reflexe mit ungeraden l -Werten unbeobachtet. Bemerkenswert ist, dass selbst dies nicht die stabile (isotrope) Verfeinerung der Form-II-Struktur verhindert, d.h., eine Standard- F^2 -Verfeinerung gegen alle Daten ergibt ein

Modell mit vernünftiger Geometrie und vernünftigen U_{iso} -Werten, wobei natürlich die R -Werte hoch sind. Akzeptable R -Werte erhält man, indem die Daten mit einer $2\sigma(I)$ -Grenze abgeschnitten werden. Dass PZ nicht über diese Tatsache berichteten, ist ein Hinweis darauf, dass einige der ungeraden I -Reflexe basierend auf dem $2\sigma(I)$ -Kriterium beobachtet worden sein müssen.

- [11] Es ist schwierig zu beurteilen, wie ungewöhnlich dies ist. Wir können lediglich feststellen, dass dies der erste entsprechende Fall ist, der uns je begegnete.

- [12] G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **2005**, 2995.

- [13] Die Probleme in der PZ-Struktur liegen in den hohen R -Werten, den sprunghaften U_{iso} -Werten und der (vermutlichen) Notwendigkeit, eine ungewöhnlich niedrige 2θ -Grenze einzuführen. All diese Indikatoren werden als nicht akzeptabel und suspekt in automatischen Überprüfungssystemen wie checkCIF/PLATON eingestuft.