

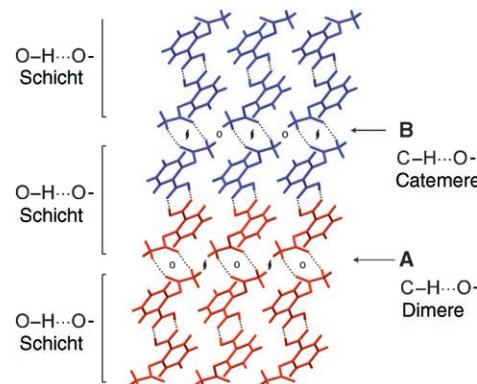
# Zur Polymorphie von Aspirin: kristallines Aspirin als zwei ineinander verwachsene „polymorphe“ Domänen\*\*

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

In der vorhergehenden Zuschrift wurde die unklare Situation verdeutlicht, die in der Literatur bezüglich der Kristallstruktur von Aspirin existiert.<sup>[1]</sup> Im Jahr 2004 zeigten Ouvrard und Price durch Rechnungen, dass die lang bekannte Kristallstruktur von Aspirin<sup>[2-4]</sup> unter den stabilsten Formen zu finden ist, jedoch identifizierten sie eine etwas stabilere Form als das thermodynamische Minimum.<sup>[5]</sup> Zu jenem Zeitpunkt war es unklar, ob die vorhergesagte Struktur mit dem energetischen Minimum auf eine nichtadäquate Energieabschätzung zurückzuführen war,<sup>[6]</sup> oder ob es sich um eine plausible Struktur handelte, die es noch zu entdecken gab. Dies schien geklärt, als 2005 Peterson, Zaworotko und Mitarbeiter (nachfolgend als PZ bezeichnet) in Anspruch nahmen, das vorhergesagte zweite Polymorph erhalten zu haben.<sup>[7]</sup> Aspirinkristalle für ihre Röntgenstrukturanalyse erhielten sie aus einer Lösung in heißem Acetonitril in Gegenwart von Levetiracetam oder Acetamid. Das vorgeschlagene neue Polymorph wurde als Aspirin „Form II“ bezeichnet, und folglich entsprach das lang bekannte Aspirin der „Form I“.

Der Unterschied zwischen den vorgeschlagenen polymorphen Formen des Aspirins ist gering: Beide enthalten

Schichten identischer dimerer Anordnungen mit O–H···O–Wasserstoffbrücken; diese Schichten sind jedoch in den beiden Formen in Bezug aufeinander unterschiedlich angeordnet (Abbildung 1). In Form I stehen die Schichten so, dass



**Abbildung 1.** Die beiden Schichtanordnungen innerhalb eines Aspirinkristalls. Die Schichtanordnung **A** enthält zentrosymmetrische C–H···O–Dimere und existiert zwischen Schichten, die rot gekennzeichnet sind. Die Schichtanordnung **B** enthält C–H···O–Catemere und erstreckt sich entlang einer 2<sub>1</sub>-Schraubenachse zwischen den blau gekennzeichneten Schichten. Der Farbwechsel in der zentralen Schicht dient nur der Illustration, alle durch O–H···O–Wasserstoffbrücken verknüpften Schichten sind identisch.

durch C–H···O–Wechselwirkungen zentrosymmetrische Dimere entstehen (Schichtanordnung **A**, Abbildung 1). In der vorgeschlagenen Form II sind benachbarte Schichten so angeordnet, dass die C–H···O–Wechselwirkungen Catemere bilden (Schichtanordnung **B**, Abbildung 1). Beide Anordnungen, **A** und **B**, sind sinnvoll und vertretbar in Bezug auf die C–H···O–Wechselwirkungen. Oberflächlich betrachtet scheint die PZ-Beschreibung der Polymorphie von Aspirin, zusammen mit den experimentellen<sup>[5]</sup> und berechneten<sup>[7]</sup> Befunden, plausibel zu sein.

Es gibt jedoch ernsthafte Probleme mit der Strukturverfeinerung: Für die vorgeschlagene Form II ist der kristallographische *R*-Wert inakzeptabel hoch ( $R_1 = 0.162$ ,  $wR_2 = 0.327$ ) und einige verfeinerte Temperaturparameter sind Null oder nahe Null, wobei eine anisotrope Verfeinerung offenbar unmöglich ist. Dies veranlasste uns, nicht nur wegen der großen geometrischen Ähnlichkeit der beiden Elementarzellen von Form I und II, die Frage zu stellen, ob die vorgeschlagene Form II ein experimentelles Artefakt ist, das aus einer falschen Behandlung von Daten herrührt, welche eigentlich von einem Kristall der Form I stammen.<sup>[1]</sup> Wir konnten tatsächlich zeigen, dass Aspirin der Form II mit dem gleichem Grad an Exaktheit erhalten werden kann, wie es

[\*] Dr. A. D. Bond  
Department of Physics and Chemistry  
University of Southern Denmark  
5230 Odense (Dänemark)  
Fax: (+45) 6615-8780  
E-Mail: adb@chem.sdu.dk

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

Prof. Dr. G. R. Desiraju  
School of Chemistry  
University of Hyderabad  
Hyderabad 500 046 (Indien)  
Fax: (+91) 40-2301-0567  
E-Mail: gautam\_desiraju@yahoo.com

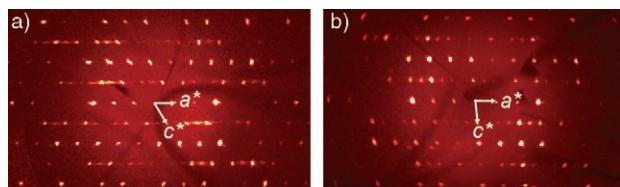
[\*\*] G.R.D. und R.B. danken für die finanzielle Unterstützung des DST und des DAAD in Form eines gemeinsamen Forschungsprojektes Indien-Deutschland. A.D.B. dankt der Danish Natural Science Research Council und der Carlsberg Foundation (Dänemark) für die Bereitstellung der Röntgendiffraktometer in Odense. R.B. dankt Dr. Carsten Schauerte und Anika Szesni für ihre Hilfe. Prof. H.-B. Bürgi (Universität Bern), der sich im letzten Teil des Begutachtungsverfahrens freundlicherweise zu erkennen gab, sind wir zu Dank verpflichtet für seinen Beitrag zu der qualitativen Beschreibung der Beugungsdaten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

von PZ berichtet wurde, wenn man experimentelle Beugungsdaten verwendet, die zweifellos von einem Aspirinkristall der Form I stammen. Daher ist der PZ-Bericht nicht geeignet, die Existenz einer Form II von Aspirin nachzuweisen, wenn man eine strenge wissenschaftliche Überprüfung anlegt.<sup>[1]</sup> Hier können wir die Angelegenheit nun voll aufklären: Aspirin hat die Tendenz, in einer ineinander gewachsenen Struktur zu kristallisieren. Im selben Einkristall gibt es also Schichten von O—H···O-wasserstoffverbrückten Dimeren in Domänen mit der Schichtanordnung **A** sowie in Domänen mit der Schichtanordnung **B**. Die Verteilung und das Verhältnis der Zusammensetzung dieser Domänen sind variabel, aber sie erscheinen eingeschränkt. Aspirin der Form I, das 100% der Schichtanordnung **A** enthält, ist üblich, aber die reine Form II, die zu 100% aus der Schichtanordnung **B** besteht, ist nicht bekannt.

Das entscheidende experimentelle Ergebnis erhielten wir erst, nachdem wir Einkristalle von frisch aus Salicylsäure synthetisiertem Aspirin durch schnelles Abkühlen aus einer Lösung in heißem Acetonitril gewinnen konnten (Tabelle 1). Eine Einkristallstrukturanalyse dieser Kristalle (**1a**, Stäbchen mit typischen Abmessungen  $0.20 \times 0.10 \times 0.05$  mm) ergab, nahezu mit Routinemethoden gelöst, die Struktur der Form II mit  $R1 = 0.071$  und  $wR2 = 0.197$  für Daten bis  $2\theta = 50^\circ$  ( $\text{MoK}\alpha$ ).<sup>[8]</sup> Im Unterschied zum PZ-Bericht nutzten wir bei unserer Verfeinerung anisotrope Versetzungsparameter. Im Ganzen waren die Ergebnisse zufriedenstellend, obwohl unsere  $R$ -Werte etwas höher lagen als erwartet. Die Kristalle wuchsen ohne Zugabe von Levetiracetam oder Acetamid, was bedeutet, dass diese Additive keinen Einfluss haben. Wir erhielten ähnliche Ergebnisse auch beim langsamen Abdampfen von Acetonitril, also ist ein schnelles Abkühlen ebensowenig erforderlich. Röntgenpulverdiffraktogramme schienen zu bestätigen, dass der Einkristall **1a** die gesamte Probe repräsentiert,<sup>[9]</sup> und daher schien die Polymorphie des

Aspirins eindeutig festzustehen. Rekonstruiert man jedoch Präzessionsaufnahmen in den  $a^*c^*$ -Ebenen, basierend auf unseren experimentellen Daten (Abbildung 2a), so erkennt



**Abbildung 2.** Rekonstruierte  $(h-1l)$ -Präzessionsphotos für die Kristalle **1a** und **2**. a) Der Kristall **1a** zeigt scharfe Bragg-Reflexe, die dem Gitter der Form II entsprechen (die reziproken Gittervektoren sind eingezeichnet), breitere Maxima befinden sich in der Mitte zwischen diesen Reflexen in den Reihen mit ungeradem  $l$ -Wert, weitere diffuse Streifen zeigen sich entlang  $a^*$ . Demnach existieren ausgedehnte Domänen der Form II, kleinere Domänen der Form I und Bereiche mit fehlgeordneten Anteilen. b) Bei dem Kristall **2** entsprechen die intensivsten Bragg-Reflexe dem Gitter der Form I (die reziproken Gittervektoren sind eingezeichnet), weitere Bragg-Reflexe vergleichbaren Profils sind für das Gitter der Form II zu erkennen. Dies bedeutet, dass eine stärker geordnete Struktur vorliegt als in **1a** (a), in der die Domänen der Form I und der Form II ausgedehnter sind.

man zahlreiche zusätzliche Reflexe, die jeweils in der Mitte zwischen denen im Gitter der Form II bei den Reihen mit ungeradem  $l$ -Index liegen, sowie diffuse Streifen zwischen den Bragg-Reflexen entlang  $a^*$ . Physikalisch bedeutet dies, dass Aspirinkristalle aus einheitlichen Schichten von O—H···O-wasserstoffverbrückten Dimeren bestehen (Abbildung 1). Allerdings enthalten diese Schichten Domänen mit der Schichtanordnung **A** (Form I) neben Domänen mit der Schichtanordnung **B** (Form II). Die Existenz dieser Domänen wird durch die Bragg-Reflexe belegt, während die Streifen dazwischen auf eine gewisse Stapelfehlordnung hinweisen.

**Tabelle 1:** Kristallisationsbedingungen und Verfeinerung der Einkristallbeugungsdaten.

Kristallisationsbedingungen	Nr.	Konventionelle Verfeinerungen von Einkristallbeugungsdaten <sup>[b]</sup>			Einkristallverfeinerungen mit Batch-Skalierungsfaktoren			Verfeinerte Batch-Skalierungsfaktoren <sup>[c]</sup>
		Form	R1	wR2	Form	R1	wR2	
Schnelles Abkühlen einer Lösung in heißem MeCN	<b>1a<sup>[a]</sup></b>	I	0.344	0.658	I	0.075	0.202	0.132(1)
		II	0.071	0.197	II	0.054	0.132	0.747(2)
Schnelles Abkühlen einer Lösung in heißem MeCN in Gegenwart von 1 Äquiv. Acetamid	<b>1b<sup>[a]</sup></b>	I	0.544	0.846	I	0.076	0.220	0.038(1)
		II	0.041	0.116	II	0.034	0.080	0.858(2)
Frisch synthetisiert (siehe Hintergrundinformationen)	<b>2</b>	I	0.059	0.175	I	0.056	0.140	0.803(3)
		II	0.305	0.631	II	0.076	0.288	0.146(1)
Frisch synthetisiert (siehe Hintergrundinformationen)	<b>3<sup>[d]</sup></b>	I	0.033	0.089	I	0.033	0.089	0.982(4)
		II	instabil		II	0.076	0.141	0.003(1)

[a] **1a** und **1b** sind verschiedene Einkristalle aus demselben Kristallisationsansatz. [b] Auf der Grundlage von Datensätzen, die aus zwei getrennten Standardintegrationen der CCD-„Frames“ stammen, bei denen die Bragg-Reflexe ausgewertet werden. Die Verfeinerungen wurden mit allen Daten gegen  $F^2$  bis  $2\theta_{\max} = 50^\circ$  ( $\text{MoK}\alpha$ ) durchgeführt. R1 wird für Daten mit  $l > 2\sigma(l)$  genannt, wR2 für alle Daten. [c] Die hohe Genauigkeit bezieht sich auf die Daten, die aus den Kleinste-Quadrat-Verfeinerungen stammen. Näherungen und Grenzen der Vorgehensweise sind im Text beschrieben. [d] Ein Kristall der reinen Form I. Für die Verfeinerung der Form I muss der Batch-Skalierungsfaktor etwa eins ergeben. Die Verfeinerung als Form II gegen alle  $F^2$ -Daten ist instabil. Die Verfeinerung des Batch-Skalierungsfaktors ergibt null. Dadurch werden alle Reflexe mit ungeradem  $l$ -Wert weggelassen und ein Datensatz emuliert, der nur die Reflexe mit geradem  $l$ -Wert enthält. Dies ist genau die Situation, die wir im vorherigen Manuscript beschrieben haben.<sup>[1]</sup>

Aus den Analysen zahlreicher Kristalle, die unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, einschließlich der Gegenwart von Acetamid,<sup>[10]</sup> (Tabelle 1) erhalten wurden, ist zu erkennen, dass sowohl die relativen Intensitäten der beiden Sätze von Bragg-Reflexen als auch das Ausmaß der Streifenbildung variabel ist. Bei Kristall **2** (Abbildung 2b) sind beispielsweise alle Bragg-Reflexe relativ scharf, und es ist keine Streifenbildung erkennbar, was auf ausgedehnte geordnete Domänen der Form I und Form II schließen lässt. Bei den Kristallen **1a** und **1b** deuten die scharfen Bragg-Reflexe für die Form II auf ausgedehnte Domänen der Form II hin, während die verbreiterten Bragg-Reflexe zwischen diesen Gitterpunkten auf kleinere Domänen der Form I hinweisen. Die diffusen Streifen lassen auch auf Bereiche mit weniger geordneten Mustern der Schichtanordnungen **A** und **B** schließen. Daher sind sowohl die Größe als auch die Verteilung der Form I und Form II in den Domänen variabel.

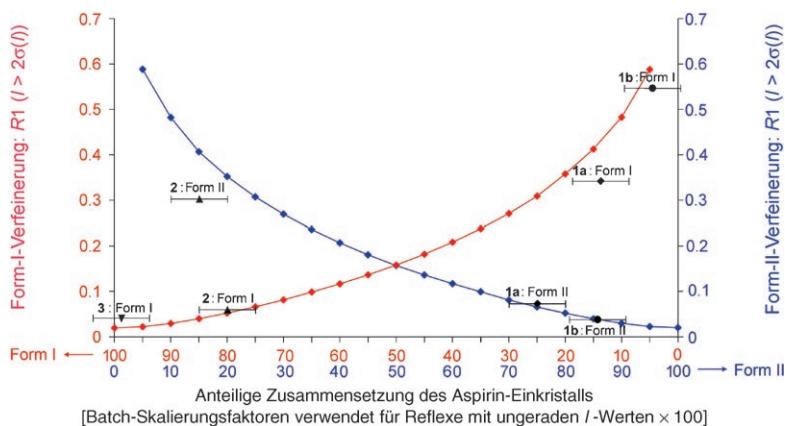
Die Interpretation eindimensionaler diffuser Beugungsdaten hat eine lange Geschichte,<sup>[11]</sup> sie wurde kürzlich für Molekülkristalle zusammenfassend dargestellt.<sup>[12]</sup> In der Literatur sind Fälle beschrieben, in denen Schichtstrukturen nur eine Art der Schichtanordnung enthalten. In diesen Strukturen existieren alternative Positionen benachbarter Schichten, die genau die gleichen interatomaren/intermolekularen Kontakte aufweisen (wie in dichtesten Kugelpackungen).<sup>[13]</sup> Das Aspirin ist der erste Fall seiner Art, bei dem es zwei eindeutig verschiedene Schichtanordnungen (**A** und **B**) gibt, die beide physikalisch und chemisch plausibel sind. Die zufällige energetische Entartung der beiden Möglichkeiten<sup>[5,6]</sup> und die spezifische Verwandtschaft der Gitterabmessungen für die Form I und II sind die Gründe für diese ungewöhnlichen kristallographischen Befunde. Es ist möglich, die Beugungsmuster von Aspirin auf zwei verschiedene Arten zu prozessieren. Dabei werden zwei verschiedene Strukturalternativen erhalten. Die geometrische Transformation  $[1\ 0\ 1/2\ 0\ -1\ 0\ 0\ 0\ -1]$ , welche die Elementarzellen der Form I und Form II verknüpft, bewirkt, dass alle Bragg-Reflexe  $hkl$  mit geradem  $l$ -Wert sich gegenseitig überlagern, während die Reflexe der Form II mit ungeradem  $l$ -Wert in der Mitte zwischen denjenigen der Form I liegen.<sup>[14]</sup> Daher sind die Bragg-Reflexe, die auf Domänen der beiden Formen zurückgehen, in erster Näherung wie eine gewichtete Überlagerung der Beugungsmuster der Form I und Form II zu verstehen, wobei die Verteilung auf den relativen Beiträgen der Anteile der Domänen beruht. Wenn solch ein Beugungsmuster in der üblichen Weise mit der einen oder der anderen Elementarzelle jeweils der Form I und der Form II indiziert und eine standardmäßige Integration durchgeführt wird, die nur Bragg-Reflexe berücksichtigt und alle Besonderheiten vernachlässigt,<sup>[15]</sup> so erhält man einen Datensatz, in dem die Reflexe mit geradem  $l$ -Wert die korrekte Intensität besitzen, die Reflexe mit ungeradem  $l$ -Wert jedoch systematisch zu schwach sind. Diesem Weg folgten PZ.<sup>[7]</sup> Aus dem Ausmaß der Abweichung für die Reflexe mit ungeradem  $l$ -Wert ergibt sich das Verhältnis der Domänen von Form I und II.

Diese Beschreibung führt zu einem praktischen Verfahren, das eine Abschätzung des gesamten Domänenanteils mithilfe eines Batch-Skalierungsfaktors in der kristallographischen Verfeinerung ermöglicht, der nur auf die Reflexe

mit ungeradem  $l$ -Wert angewendet wird. Der verfeinerte Wert dieses Batch-Skalierungsfaktors ergibt die relativen Gewichtungen der reziproken Gitter von Form I und Form II und damit eine direkte Aussage über die Zusammensetzung im Kristall. Diese Abschätzung ist für Kristalle geeignet, die scharfe Bragg-Reflexe und keine diffusen Streifen aufweisen, sie wird ungenauer, wenn die Streifen ausgeprägter sind. Der Ansatz ist also nur exakt für perfekt geordnete Domänen mit einer Phasengrenze, wird aber mit zunehmender Domänenfehlordnung ungenauer. Das Verfahren liefert auch nur ein Maß für die gesamte Zusammensetzung, jedoch keine Information über die Größe der beiden Domänen und über deren Verteilung. Bei dem Kristall **1a** ergibt solch eine Verfeinerung gegen den Datensatz der Form II<sup>[16]</sup>  $R1 = 0.054$  und  $wR2 = 0.132$ , was eine signifikante Verbesserung gegenüber der Standardverfeinerungsmethode darstellt; der verfeinerte Batch-Skalierungsfaktor lässt darauf schließen, dass der Kristall ungefähr 75 % Domänen der Form II enthält. Das praktische Ergebnis des Vorgehens wird bei der Verfeinerung des Batch-Skalierungsfaktors der Form I desselben Kristalls sehr viel deutlicher: Es liefert für die Standardverfeinerung  $R1 = 0.344$ ,  $wR2 = 0.658$ , wobei eine anisotrope Verfeinerung nicht möglich ist, während die Einführung des Batch-Skalierungsfaktors bei einer Routineverfeinerung mit allen Atomen anisotrop außer Wasserstoff  $R1 = 0.075$ ,  $wR2 = 0.202$  ergibt. In diesem Fall deutet die Verfeinerung des Batch-Skalierungsfaktors auf ca. 15 % Domänen der Form I hin. Dass sich die beiden Anteile nicht zu 100 % ergänzen, lässt auf nicht berücksichtigte Anteile diffuser Streuung im Reflexionsmuster schließen.<sup>[17]</sup> Mit dieser Methode erhält man jeweils entweder reine Form I (100 % Schichtanordnung **A**) oder reine Form II (Schichtanordnung **B**), wenn die Batch-Skalierungsfaktoren jeweils eins ergeben. Dies trifft für den Kristall **3** (Tabelle 1) zu, der in reiner Form I vorliegt. In allen anderen Fällen finden wir eine verwachsene Struktur, und eine aufwändige Analyse des gesamten Beugungsmusters einschließlich der diffusen Anteile wäre nötig, um zuverlässige Werte für die Domänengrößen und Verteilungen zu erhalten.

Mit unserem einfachen Ansatz kann man eine allgemeine Beziehung zwischen der ungefähren Zusammensetzung der Domänen und den erwarteten kristallographischen  $R$ -Werten herstellen, wobei die Röntgenstrukturdaten konventionell behandelt werden.<sup>[18]</sup> Abbildung 3 gibt eine Anleitung zur Abschätzung des gesamten Anteils der Domänen für jeden Aspirinkristall anhand der  $R$ -Werte, die aus  $F^2$ -Verfeinerungen resultieren. Die Grundlage hierfür sind Daten für die reine Form I und die hypothetische reine Form II. Unter Verwendung der Korrelation in Abbildung 3 und der  $R$ -Werte, die von PZ berichtet wurden,<sup>[7]</sup> zeigte sich, dass ihr Kristall aus ungefähr gleichen Anteilen der Domänen mit den Schichtanordnungen **A** und **B** bestand.

Unter chemischen Aspekten scheint es nachträglich betrachtet logisch, dass Aspirin aus derartigen Domänenkristallen besteht. Die stärksten Wechselwirkungen ( $O-H\cdots O$ , Fischgrätenmuster) sind innerhalb der Schichten parallel zur (100)-Ebene zu finden, die den stabilen Baustein innerhalb der Aspirinkristalle bilden. Diese sind vermutlich die robustesten Wachstumseinheiten<sup>[19]</sup> in dem System. Eine Ver-



**Abbildung 3.** Korrelation zwischen der Zusammensetzung des Kristalls und dem erwarteten kristallographischen  $R1$ -Wert, ermittelt durch eine konventionelle Verfeinerung gegen alle  $F^2$ -Daten. Die Korrelation wurde anhand der experimentellen Daten des Kristalls **3** erstellt (siehe die Hintergrundinformationen für Details). Die rote und die blaue Kurve beziehen sich auf Standarddatenreduktion und Verfeinerung auf der Basis der Form-I- bzw. der Form-II-Strukturen, die für einen Aspirinkristall gelten, dessen Zusammensetzung auf der horizontalen Achse verzeichnet ist. Die experimentellen Datenpunkte repräsentieren die  $R$ -Werte für die Kristalle in Tabelle 1. Die Abschätzung der Zusammensetzung dafür stammt aus der Verfeinerung der Batch-Skalierungsfaktoren (Fehlerbalken  $\pm 5\%$ ). Beispielsweise ergibt die konventionelle Verfeinerung des Kristalls **1a** als Form II  $R1 = 0.071$ , wobei der getrennt davon verfeinerte Batch-Skalierungsfaktor 75 % Form II ergibt. Derselbe Kristall **1a** wird konventionell als Form II verfeinert (mit  $R1 = 0.344$ ), der getrennt davon verfeinerte Batch-Skalierungsfaktor deutet auf 15 % Domänen der Form I.

schiebung dieser Schichten relativ zueinander entlang [001], was der Transformation von Schichtanordnung **A** in Schichtanordnung **B** entspricht, verlangt den Bruch und die Neubildung schwacher C—H···O-Wechselwirkungen. Die Energiedifferenz zwischen den Schichtanordnungen **A** und **B** ist selbstverständlich sehr klein,<sup>[5,6]</sup> und zusammen mit der dazu passenden Oberflächenschicht in (100) ist eine problemloser Übergang zwischen den beiden Strukturen in einem gemischten Kristall möglich. Wäre die Energiedifferenz erheblich größer, wären auch individuelle Kristalle des einen oder anderen Polymorphs (entweder Form I oder Form II) entsprechend stabiler. Ouvrard und Price<sup>[5]</sup> bemerkten, dass Form II einen geringen „elastischen Schermodul besitzen sollte, was bedeutet, dass sie leicht deformiert werden kann, wodurch Probleme beim Kristallwachstum auftreten.“ Im Verlauf unserer Untersuchungen erhielten wir viele Kristalle der Form I (zumindest innerhalb der Detektionsgrenzen mit Einkristall- und Röntgenpulverdaten<sup>[20]</sup>). Der maximale Anteil an Form-II-Domänen betrug dagegen etwa 85 %, eine reine Form II wurde also bislang nicht dokumentiert. Ob dies bedeutet, dass die Schichtanordnung **A** an sich stabiler ist als die Schichtanordnung **B**, was den Rechnungen widerspricht,<sup>[5]</sup> wäre noch eindeutig zu beweisen. Ist dies der Fall, dann könnte Form II ein metastabiles, kinetisches Produkt sein,<sup>[21]</sup> das sich allerdings in die stabilere Form I umwandelt. Zumindest bei Einkristallen haben wir keine solche Umwandlung beobachten können, sie waren über zwei Monate stabil.<sup>[22]</sup> Es ist auch denkbar, dass die Schichtanordnung **B** stabiler als die Schichtanordnung **A** ist,<sup>[5]</sup> dann aber die Probleme beim Wachstum der Schichtanordnung **B** eine Isolie-

zung der reinen Form II verhindern – in diesem Fall wäre bei etwa 85 % der Schichtanordnung **B** eine Obergrenze. Auf jeden Fall verbleibt noch viel Arbeit, um die thermodynamischen und kinetischen Aspekte der Aspirinstrukturen komplett aufzuklären.

Schließlich entstehen durch das Aspirin noch Fragen bezüglich der Nomenklatur. Wie für jedes in der Entwicklung befindliche Forschungsgebiet gibt es gegenwärtig auch auf dem Gebiet der Kristallkonstruktion (Crystal Engineering) eine lebhafte Debatte bezüglich der Benennung von Konzepten und Phänomenen. Begriffe wie „Cokristalle“ und „Pseudopolymerne“ wurden in diesem Zusammenhang diskutiert.<sup>[23]</sup> Der Begriff „Polymorph“ stand bislang außerhalb solcher Kontroversen und wurde verwendet, um eine Situation zu kennzeichnen, in der dieselbe Substanz unterschiedliche Anordnungen in der Kristallpackung aufweist.<sup>[24]</sup> Auf dem Gebiet der Kristallographie könnte diese Definition nur für Kristalle Verwendung finden, bei denen vorrangig eine weitreichende Translationsordnung existiert, – sie wäre nur für ein Ende eines Kontinuums anzuwenden, das von einem perfekten Kristall bis zu Systemen ohne weitreichende Translationsordnung reicht.

Für Chemiker ist die Unterscheidung eindeutiger: Polymorphie bedeutet, dass ein Molekül die eine oder andere Packungsanordnung im kristallinen Zustand annehmen kann, und verschiedene Polymorphe sind unterschiedliche Erscheinungsformen, die verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen. Ein Einkristall einer bestimmten chemischen Substanz ist entweder das eine Polymorph oder das andere. In diesem Zusammenhang mag man sich fragen, wie viele Polymorphe von Aspirin tatsächlich existieren. Die Domänen mit unterschiedlichen Schichtanordnungen **A** (Form I) und **B** (Form II) repräsentieren definitiv zwei verschiedene Kristallstrukturen, die als Bezugspunkte gelten. Bedenkt man jedoch, dass in einem Einkristall beide Schichtanordnungen existieren, so fragt sich, ob unter diesen Umständen Aspirin als polymorph bezeichnet werden kann. Auf jeden Fall ist es nicht gerechtfertigt, dass PZ ihren Aspirinkristall der Form II als von Form I unterscheidbares Polymorph beschrieben. Der PZ-Kristall besteht, ebenso wie einige weitere Aspirinkristalle in dieser Veröffentlichung, aus ineinander gewachsenen Formen der beiden „polymorphen“ Domänen **A** und **B**. Wir konstatieren, dass die ineinander gewachsenen Kristalle keine einfachen Mischformen von Form I und II sind, und ebenso sind sie auch keine Zwillinge. Jeder Aspirinkristall ist ein einheitliches Ganzes, in dem die Domänen innerlich verbunden sind, wobei viele Domänenübergänge innerhalb eines Kristalls möglich sind. Weiterhin scheint das Verhältnis der Domänen **A** und **B** innerhalb der Kristalle von Chargen konstant zu sein, die unter den gleichen Bedingungen hergestellt wurden. Diese Tatsachen haben Auswirkungen, die über die bloße Nomenklatur hinausgehen. Es fragt sich, ob jede einzelne

Zusammensetzung Form I/Form II einen eigenen Patentschutz rechtfertigt? Oder sollte es Patente nur für Bereiche der Zusammensetzung Form I/Form II geben und nicht für spezielle Zusammensetzungen?<sup>[25]</sup> Wäre es gerechtfertigt, für die (reine) Form II einen Patentschutz zu vergeben, wenn man bedenkt, dass sie bislang nicht hergestellt werden konnte? Könnte man das Problem lösen, indem man diese Kristalle als Polytyp bezeichnet (unter der Berücksichtigung der umfangreichen Literatur dazu in der Anorganischen Festkörperchemie)?<sup>[26]</sup> Würden demnach verschiedene Polytypen jeweils einen Patentschutz rechtfertigen? Diese und andere Fragen legen nahe, dass man mit Definitionen auf dem Gebiet der Kristallkonstruktion unvoreingenommen sein sollte, und dies schließt den Begriff „Polymorph“ mit ein.<sup>[27]</sup> In einem dynamischen Gebiet sollte keine Definition in Stein gemeißelt sein.

Hintergrundinformationen: Details der Synthese und der Kristallisierungsprozeduren, Pulverdiffraktogramme, rekonstruierte Präzessionsphotos für die Einkristalle **1a**, **1b**, **2** und **3**, Beschreibung der Lage und der Intensitäten der Bragg-Reflexe in den Beugungsmustern der Aspirinkristalle, Details bezüglich der Korrelation zwischen *R*-Werten und des Verhältnisses der Domänen. Die Resultate aller Verfeinerungen, auf die sich Tabelle 1 bezieht, sind im CIF-Format verfügbar (mit den entsprechenden *hkl*-Daten im SHELXL-HKLF-4-Format). Alle CCD-Aufnahmen (Bruker-APEX2-Format) sind von den Autoren auf Anfrage erhältlich.

Eingegangen am 17. August 2006,  
veränderte Fassung am 3. Oktober 2006  
Online veröffentlicht am 1. Dezember 2006

**Stichwörter:** Aspirin · Polymorphie · Polytypie · Röntgenkristallographie · Stapelfehlordnung

- [1] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, DOI: 10.1002/ange.200602378; *Angew. Chem.* **2006**, DOI: 10.1002/anie.200602378.
- [2] P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc.* **1964**, 6036.
- [3] Y. Kim, K. Machida, T. Taga, K. Osaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2641.
- [4] C. C. Wilson, *New J. Chem.* **2002**, 26, 1733.
- [5] C. Ouvrard, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, 4, 1119.
- [6] Die Minimumenergiestruktur war nur um 0.2 kJ mol<sup>-1</sup> stabiler als die bekannte Kristallstruktur. Nach unserer Auffassung ist dieser Wert so klein, dass sich die Reihenfolge ohne Weiteres umkehren kann.
- [7] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. Oliveira, M. L. Peterson, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16802.
- [8] Unter 15 Kristallen, für die Datensätze gesammelt wurden, hatte der Kristall **1b** den höchsten Anteil an Domänen der Form II. Für diesen Kristall ergibt die konventionelle Verfeinerung in der Form II: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, *M<sub>r</sub>* = 180.15, monoklin, Raumgruppe *P2<sub>1</sub>/c*, *a* = 12.1515(10), *b* = 6.5064(5), *c* = 11.3677(9) Å,  $\beta$  = 111.574(3)°, *V* = 835.79(12) Å<sup>3</sup>, *T* = 180(2) K,  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  = 0.114 mm<sup>-1</sup>,  $2\theta_{\max}$  = 50°, 9778 Reflexe vermessen, 1474 gemittelte Reflexe (*R*<sub>int</sub> = 0.029), 1149 beobachtete Reflexe, *R*(*I*>2σ(*I*)) = 0.041, *wR*<sub>2</sub>(alle Daten) = 0.116, *S* = 1.02. CCDC-617840 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.

- [9] Verglichen mit dem Pulverdiffraktogramm der Form I zeigen Anteile der Form II in Domänen als Hauptmerkmal Signale bei  $2\theta$  = 20.9 und 26.0° (bei 295 K, siehe die Hintergrundinformationen).
- [10] Beim sehr schnellen Abkühlen einer äquimolaren Mischung von Aspirin/Acetamid in heißem Acetonitril (z. B. Eintauchen des Kolbens direkt in flüssigen Stickstoff oder in Trockeneis/2-Propanol) erhielten wir einen molekularen 1:1-Komplex (Cokristall) von Aspirin und Acetamid, der das erwartete Säure-Amid-Heterosynthet enthält. Dies spricht dafür, dass Acetamid als Wachstumsinhibitor an den (200)-Flächen der Aspirinkristalle wirkt, welche aus plättchenförmigen Kristallen bestehen, die nicht leicht entlang [100] wachsen können. Es ist wahrscheinlich, dass Levetiracetam ähnlich wirkt, denn dies entspricht der Morphologie, die PZ für ihren Aspirinkristall berichtet haben. Kristallographische Daten für den Aspirin/Acetamid(1:1)-Cokristall: (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO), *M<sub>r</sub>* = 239.22, orthorhombisch, Raumgruppe *Pbca*, *a* = 9.5268(4), *b* = 8.7495(3), *c* = 28.4520(11) Å, *V* = 2371.61(16) Å<sup>3</sup>, *T* = 203(2) K,  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  = 0.107 mm<sup>-1</sup>, 68487 gemessene Reflexe, 3074 gemittelte Reflexe (*R*<sub>int</sub> = 0.059), 2586 beobachtete Reflexe, *R*(*I*>2σ(*I*)) = 0.042, *wR*<sub>2</sub>(alle Daten) = 0.119, *S* = 1.04. CCDC-618012 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [11] a) H. Jagodzinski, *Acta Crystallogr.* **1949**, 2, 201; b) H. Jagodzinski, *Acta Crystallogr.* **1949**, 2, 208; c) „Disorder Diffuse Scattering of X-rays and Neutrons“: H. Jagodzinski, F. Frey in *International Tables for Crystallography, Vol. B* (Hrsg.: U. Shmueli), International Union of Crystallography and Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**.
- [12] H.-B. Bürgi, M. Hostettler, H. Birkedal, D. Schwarzenbach, *Z. Kristallogr.* **2005**, 220, 1066.
- [13] a) K. Dornberger-Schiff, H. Grell-Niemann, *Acta Crystallogr.* **1961**, 14, 167; b) K. Dornberger-Schiff, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr.* **1965**, 19, 471; c) K. Dornberger-Schiff, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1982**, 38, 483; d) D. Schwarzenbach, K. Kirschbaum, A. A. Pinkerton, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2006**, 62, 944.
- [14] In der Sprache der Kristallographie heißen die Bragg-Reflexe mit geraden *l*-Indices „Reflexfamilien“, sie sind für die Strukturen der Form I und Form II zusammengefasst. Die Reflexfamilien für sich definieren eine „überlagerte Struktur“, die im Fall von Aspirin zwei O—H···O-Dimere umfasst, welche in einer Elementarzelle in der *c*-Achse mit der Hälfte der ursprünglichen *c*-Achse überlagert ist. Die Verteilung der Intensitäten entlang der Reihen mit ungeraden *l*-Indices enthält die Informationen, um die überlagerten Strukturen in Schichtanordnungen zu zerlegen (die Information zur besonderen Abfolge der O—H···O-Schichten). Siehe Lit. [12].
- [15] Das Vernachlässigen jeglicher diffuser Streuung ist sicherlich eine Vereinfachung. Unser Verfahren hat aber den Vorteil, dass es ein Standardverfahren ist (d. h. es beruht auf Prozeduren, die für routinemäßige Kristallanalysen verwendet werden), keiner Spezialistenkenntnisse bedarf und in jedem kristallographischen Labor angewendet werden kann.
- [16] Der Begriff „Form-II-Datensatz“ bezieht sich auf die Liste der Intensitäten (den *hkl*-Datensatz), die erhalten wird, wenn man die Beugungsdaten auf der Basis der Elementarzelle der Form II indiziert und mit Standardmethoden integriert. Die zusätzlichen Bragg-Reflexe, die man auf der Grundlage der Elementarzelle der Form I beschreiben könnte, sowie alle diffusen Streuanteile werden nicht berücksichtigt. Der Begriff „Form-I-Datensatz“ bezieht sich auf die ungekehrte Situation.

- [17] Im Einzelfall kann es Probleme mit der Auswertung der Untergrundintensitäten in Gegenwart diffuser Streifen in der Nähe von Bragg-Reflexen geben.
- [18] Die Korrelation wurde aus dem experimentellen Datensatz für die Form I (Kristall **3**) entwickelt, wobei ein geeigneter anteiliger Batch-Skalierungsfaktor auf die Reflexe mit ungeradem *l*-Wert Anwendung fand (siehe Hintergrundinformationen für Details). Die Verfeinerung des Batch-Skalierungsfaktors muss auf allen  $F^2$ -Daten beruhen. Der *R*-Wert, mit dem Abbildung 3 erstellt wurde, ist willkürlich gewählt. Die Abbildung liefert einen unmittelbaren und ungefähren Richtwert. Die Verfeinerung der Batch-Skalierungsfaktoren mit den gemessenen Daten ergab ein verbessertes Bild.
- [19] R. J. Davey, K. Allen, N. Blagden, W. I. Cross, H. F. Lieberman, M. J. Quayle, S. Righini, L. Seton, G. J. T. Tiddy, *CrystEngComm* **2002**, *4*, 257.
- [20] Da die Schichtanordnungen **A** und **B** strukturell und energetisch derart fein abgestimmt sind, ist eine Fehlordnung im Aspirinsystem aus thermodynamischen Gründen unvermeidbar. Daher sollten alle Aspirinkristalle bei realen Temperaturen Anteile der Schichtanordnungen **A** und **B** enthalten. Sie sind durch Röntgenbeugung nur dann detektierbar, wenn sie ein signifikantes Maß erreichen.
- [21] Im allgemeinen besteht darüber Konsens, dass bei jedem wasserstoffverbrückten System (O–H···O oder C–H···O), in dem Dimere und Catemere als Alternativen infrage kommen, das Catemer kinetisch bevorzugt ist, da es eine höhere Dimensionalität als das Dimer aufweist: D. Das, G. R. Desiraju, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 231.
- [22] PZ berichteten, dass „Form II“ bei 100 K in Form I übergeht. Unsere Bewertung der Stabilität beruht auf einer Nachvermessung von Einkristalldaten des Kristalls **1b** mit vorrangig Domänen der Form II, der zwei Monate an der Luft gestanden hatte.
- [23] Cokristall: a) G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 466; b) J. D. Dunitz, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 468. Pseudopolymorph: c) K. R. Seddon, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1088; d) G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1089; e) J. Bernstein, *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1661; f) A. Nangia, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1.
- [24] Einer von uns hat in Lit. [23d] allerdings geäußert, dass die Schwierigkeiten mit dem Wort „Pseudopolymorph“ daher röhren, dass die Definition des Begriffs „Polymorph“ zu starr ist in Bezug auf die Identität chemischer Zusammensetzungen, um eine Vorsilbe zum Wort „Polymorph“ zu rechtfertigen.
- [25] Zu einem gewissen Grad gleicht die Situation derjenigen von isomorphen kristallinen Solvaten, wo Patente für Bereiche von Solvatgehalten vergeben wurden. Während allerdings ein variabler Solvatgehalt ein übliches Phänomen ist, ist es unklar, wie allgemein die bei Aspirin beobachtete Situation sein wird.
- [26] A. R. Verma, P. Krishna, *Polymorphism and Polytypism in Crystals*, Wiley, New York, **1966**.
- [27] G. Coquerel, *Chem. Eng. Proc.* **2006**, *45*, 857.