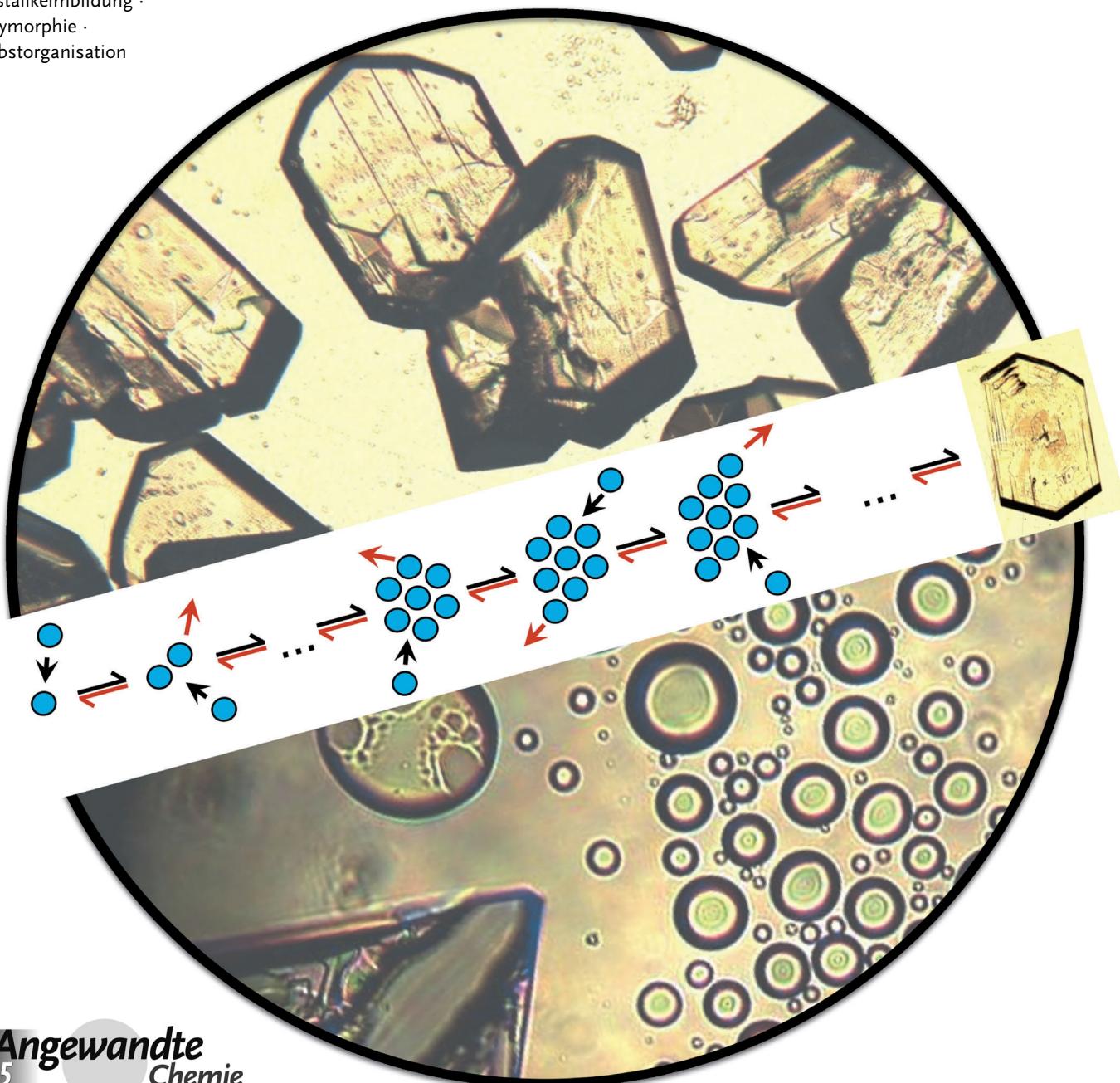


# Keimbildung organischer Kristalle aus molekularer Sichtweise

Roger J. Davey,\* Sven L. M. Schroeder und Joop H. ter Horst

Stichwörter:

Keimbildungskinetik ·  
Kristallisationsprozesse ·  
Kristallkeimbildung ·  
Polymorphie ·  
Selbstorganisation



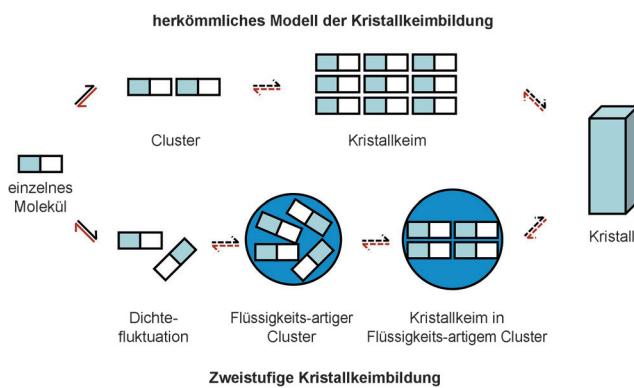
**D**as Produkt der Synthese kristalliner organischer Materialien hängt stark von den ersten Schritten des molekularen Selbstorganisationswegs ab, ein Vorgang, den wir als Keimbildung von Kristallen kennen. Die Entwicklung neuer experimenteller und rechnerischer Verfahren hat zu verstärktem Interesse an der Aufklärung der molekularen Mechanismen geführt, durch die Keime entstehen und sich zu makroskopischen Kristallen entwickeln. Die Kinetik der beteiligten Vorgänge wird gut von der klassischen Keimbildungstheorie („classical nucleation theory“, CNT) beschrieben, neu vorgeschlagene Keimbildungstheorien betrachten zusätzlich die Entwicklung der Struktur und die Konkurrenzsituation bei der Kristallisation polymorpher Systeme. Dieser Aufsatz diskutiert, wie weit die CNT und Messungen der Keimbildungsrate Informationen über diese Vorgänge auf molekularer Ebene liefern können, und fasst das aktuelle Wissen über die molekulare Selbstorganisation in keimbildenden Systemen zusammen.

## 1. Einleitung

Der Vorgang der Phasenumwandlung und damit das Entstehen kristalliner Materialien aus Vorläuferstoffen in flüssiger Phase ist ein zentraler Gesichtspunkt der Materialwissenschaften und der Materialtechnologie im weitesten Sinn.<sup>[1]</sup> So wird in der Materialchemie die Fähigkeit, den molekularen Aggregationsvorgang in Lösung genau zu steuern, entscheidend für die Verwendung von Strukturvorhersagen<sup>[2]</sup> und die zukünftige Entwicklung des Verfahrensdesigns auf molekularer Ebene werden.<sup>[3]</sup> Im Kristall-Engineering sind Verständnis und Kontrolle der wichtigsten intermolekularen Wechselwirkungen und der Synthese, die bei den frühen Stufen der molekularen Selbstorganisation zur

Keimbildung beteiligt sind, von entscheidender Bedeutung, um die physikalischen Eigenschaften von polymorphen, solvatisierten, salzartigen oder cokristallinen Festkörpern lenken zu können.<sup>[4]</sup> Das zunehmende Interesse an den molekularen Mechanismen der Keimbildung zeigt sich in einer Reihe von Übersichtsartikeln, die im letzten Jahrzehnt erschienen sind. So geben Davey et al.<sup>[5]</sup> einen Überblick über die Zusammenhänge von Keimbildung und Chemie in Lösung, während Weissbuch et al.<sup>[6]</sup> die stereochemische Kontrolle der Keimbildung unter Verwendung von Zusatzstoffen und Monoschichten behandeln. Vekilov<sup>[7]</sup> und Gebauer und Cölfen<sup>[8]</sup> diskutieren Mechanismen einer „nichtklassischen“ Keimbildung. Vekilov beschreibt dabei einen zweistufigen Vorgang, bei dem der kristallinen Ordnung die Abtrennung einer dichten, fehlgeordneten flüssigen Phase vorausgeht, wie es oft bei der Kristallisation von Proteinen beobachtet wird,<sup>[9]</sup> während Gebauer und Cölfen Belege für „Keimvorläufer-Cluster“ (pre-nucleation cluster) zusammenfassen, die hauptsächlich in anorganischen Systemen beobachtet werden. Anwar und Zahn<sup>[10]</sup> geben eine Übersicht über rechnerische Ansätze zur Aufklärung der molekularen Ebene der Keimbildung und zeigen dabei auch Schwierigkeiten, die den kleinen zugänglichen Simulationsräumen zueignen sind, und die unangemessene Anwendung der Massen-Thermodynamik auf nanometergroße Cluster auf.

In der Forschung über Kristallkeimbildung sind zwei mechanistische Schulen zu unterscheiden. Abbildung 1 zeigt die entsprechenden „Strukturmodelle“, die für die Beschreibung der Dynamik der Clusterentstehung während des



**Abbildung 1.** Die beiden alternativen Strukturmodelle, die gegenwärtig für die Dynamik der Clusterentstehung bei der Kristallkeimbildung aus übersättigten Lösungen verwendet werden. Oben: Dichtefluktuationen werden von Fluktuationen der Ordnungsparameter begleitet, sodass die Molekülpackungen der Cluster den möglichen Polymorphen des gelösten Stoffs entsprechen. Unten: Dichtefluktuationen sind nicht mit Ordnungsfluktuationen verbunden, sodass die entstehenden Anfangscluster flüssigkeitsartig sind und die kristalline Ordnung erst später entsteht.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2221
2. Die Kristallkeimbildungsrate	2222
3. Molekulare Einblicke	2226
4. Forschungsaufgaben für die Zukunft	2231
5. Zusammenfassung und Ausblick	2232

Keimbildungsvorgangs verwendet werden. Zunächst gibt es die Schule der klassischen Keimbildungstheorie (CNT; Abbildung 1, oberer Weg), der zufolge in einer übersättigten Lösung gleichzeitige Dichte- und Ordnungsfluktuationen zu der Entstehung von Clustern führen, deren Molekülpakungen allen möglichen Polymorphen des gelösten Stoffs entsprechen.<sup>[6]</sup> die Kristallkeime haben die gleiche Struktur wie ein reifer Kristall. Es werden aber auch „nichtklassische“ Keimbildungswege vorgeschlagen (Abbildung 1, unterer Weg), z. B. ein zweistufiger Mechanismus<sup>[7]</sup> bei dem der kristallinen Ordnung die Abtrennung einer dichten, fehlgeordneten flüssigen Phase vorausgeht. Dabei sind die Fluktuationen der Dichte von jenen der Ordnung getrennt, wobei die Anfangscluster flüssigkeitsartig sind und die kristalline Ordnung erst mit der Zeit entsteht.

In dem Zeitraum, der von den genannten Übersichten abgedeckt wird, sind der Forschung über Keimbildung wichtige Fortschritte gelungen, die durch die Anwendung fortgeschrittener Analyseverfahren, Messmethoden und Molekülsimulationen möglich geworden sind. Methoden der *In-situ*-FTIR-, Raman- und UV/Vis-Spektroskopie bieten nunmehr routinemäßigen Zugang zur Untersuchung der Lösungsschemie in konzentrierten und übersättigten Flüssigkeiten, aber auch NMR, Synchrotron-Röntgenspektroskopie und Neutronenstreuung wurden eingesetzt. Zudem sind neue Methoden zum Messen von Kristallkeimbildungsraten verfügbar geworden. Einige basieren auf dem „Double-Super-saturation-Pulse“-Verfahren<sup>[12]</sup> zum direkten Zählen von Kristallen, während andere Entwicklungen der Mikrofluiddik<sup>[13]</sup> und Experimente mit großem Durchsatz<sup>[14]</sup> einsetzen. Die kombinierte Entwicklung von experimentellen Methoden mit hohem Durchsatz und der statistischen Analyse gemessener Induktionszeiten liefert ein vergleichsweise einfaches experimentelles Werkzeug zum Zugang zur Keimbildungskinetik von Kristallen.<sup>[15]</sup>

Angesichts dieser Fortschritte ist zu erwarten, dass für die Kristallkeimbildung kleiner organischer Verbindungen aus Lösung in naher Zukunft immer mehr Daten über die Keimbildungsraten und die damit verbundene Lösungsschemie sowie rechnerische Simulationen verfügbar werden. Die Interpretation solcher Daten hinsichtlich Molekülkinetik und Struktur der Kristallkeime steht aber noch in den Anfängen. Die Zielsetzung unserer Übersicht ist dreifach. Erstens beschreiben wir kurz die kinetische Theorie der Keimbildung

mit einem Schwerpunkt auf den Grenzen der Informationen, die aus Messdaten abgeleitet werden können, auf molekularer Ebene. Zweitens behandeln wir alternative Methoden, durch die Einblicke auf molekularer Ebene gewonnen werden konnten. Dies umfasst Röntgenspektroskopie, Röntgenkristallographie, Molekülsimulationen und Untersuchungen der Lösungsschemie. Drittens schließlich versuchen wir einen Blick in die Zukunft, um zu zeigen, dass zur vollständigen Aufklärung der molekularen Vorgänge, die bei der Keimbildung beteiligt sind, eine ganze Reihe von Methoden erforderlich sein wird, die die thermodynamischen Vorgänge der molekularen Aggregation mit der Clusterentstehung und der Keimbildungskinetik in Verbindung setzen, um so zur Aufklärung des Übergangszustands auf molekularer Ebene beizutragen.

## 2. Die Kristallkeimbildungsraten

### 2.1. Klassische Keimbildungstheorie

Das Modell, dass ein Phasenübergang erster Ordnung mit der Entstehung von Kristallkeimen in einer übersättigten Phase einhergeht, also die „klassische Keimbildungstheorie“ (CNT), wurde ursprünglich von Volmer<sup>[11]</sup> entwickelt und im Lauf der Zeit immer wieder verfeinert.<sup>[16]</sup> Die Kristallkeimbildungsraten  $J$  ist die Anzahl an kristallinen Partikeln, die sich pro Volumen- und Zeiteinheit in einer übersättigten Lösung bilden. Das Übersättigungsverhältnis  $S$  ist ein Maß des Abstands des übersättigten Systems vom Gleichgewichtszustand. Die CNT liefert für die Kristallkeimbildungsraten eine allgemeine Gleichung (1),<sup>[17]</sup> in der  $A$  und  $B$  gewöhnlich als Konstante betrachtet werden und der Exponent  $B/\ln^2 S = W/kT$  die dimensionslose Keimbildungsarbeit darstellt, d. h. die dimensionslose Energiebarriere für die Keimbildung.

$$J = A \exp\left(-\frac{B}{\ln^2 S}\right) \quad (1)$$

Es ist zu sehen, dass die Keimbildungsraten  $J$  nichtlinear von dem Übersättigungsverhältnis  $S$  abhängt: kleine Veränderungen der Übersättigung können Veränderungen der Keimbildungsraten um mehrere Größenordnungen induzieren. Da wir uns für die molekularen Vorgänge interessieren,



Joop H. ter Horst studierte chemische Technologie an der Universität Twente und promovierte an der Technischen Hochschule Delft über experimentelle und rechnerische Untersuchungen von Kristallisationsvorgängen. Nach einem Postdoktorat wurde er Assistenzprofessor an der Technischen Hochschule Delft, wo er an anwendungsorientierten, grundlegenden Gesichtspunkten von Kristallisationsvorgängen arbeitet. Er sucht nach Vorhersage und Steuerung der Synthese organischer Materialien über das Verständnis von Kristallkeimbildung und -wachstum mithilfe experimenteller und rechnerischer Untersuchung von Polymorphie, Chiralität, Cokristallen und Nanopartikeln.



Roger Davey ist Professor für Molecular Engineering an der School of Chemical Engineering and Analytical Science der Universität Manchester. Bekannt sind seine Arbeiten über Kristallpolymorphie, Kristallwachstum und aktuell über Lösungsschemie und ihre Beziehung zur Kristallkeimbildung. Seine Arbeit steht in enger Beziehung zu der Praxis der industriellen Kristallisation und der Formulierungen durch die pharmazeutische Industrie. Er ist Mitglied der Royal Society of Chemistry und der Academy of Pharmaceutical Sciences.

die die Kristallkeimbildungsrate bestimmen, diskutieren wir kurz, wie sie in den präexponentiellen Faktor  $A$  und den thermodynamischen Faktor  $B$  eingebettet sind. Eine umfassende Behandlung der CNT ist in einem Buch von Kashchiev<sup>[16]</sup> zu finden, während in einer neueren Arbeit von Black<sup>[18]</sup> thermodynamische Konzepte verwendet werden, um praxisnähere Anwendungen auf experimenteller Basis zu entwickeln.

### 2.1.1. Die Thermodynamik der Kristallkeimbildung

Für einen Cluster mit  $n$  Baueinheiten wird der Gewinn an Freier Energie der Masse („bulk free energy“) durch die Übersättigung ( $-n\Delta\mu$ ) als Folge der Grenzfläche zwischen Keim und Lösung, die eine spezifische Grenzflächenenergie  $\gamma$  und eine Oberfläche  $a = c(vn)^{2/3}$  aufweist, durch die Gesamt-Grenzflächenenergie  $c(vn)^{2/3}\gamma$  ausgeglichen, wobei  $c$  ein Formfaktor und  $v$  das Molekülvolumen in der kristallinen Phase ist. Im Vergleich zu der Freien Energie der Masse ist die Gesamt-Grenzflächenenergie für kleine Cluster vergleichsweise groß, so dass ihr Beitrag bei kleinen Clustergrößen überwiegt. Bei vergleichsweise großen Clustern wird die Freie Energie der Masse, die mit dem Clustervolumen in Beziehung steht, bestimend. Somit gibt es eine kritische Clustergröße, die Keimgröße  $n^*$  (manchmal „kritische Keimgröße“ genannt), bei der bei inkrementeller Zunahme der Clustergröße der Gewinn an Freier Energie der Masse durch den Verlust an Freier Grenzflächenenergie ausgeglichen wird. Der thermodynamische Parameter  $B$  in Gleichung (1) beschreibt die Barriere der Freien Energie für die Entstehung eines Keims, also die Keimbildungsarbeit, und ist durch Gleichung (2) definiert.

$$B = \frac{4}{27} c^3 v^2 \left( \frac{\gamma}{kT} \right)^3 \quad (2)$$

Dieser Ausdruck gilt für homogene Keimbildung aus klaren Lösungen. Im Fall der heterogenen Keimbildung, die beispielsweise von zufällig eingetragenen Staubpartikeln oder konstruierten Templaten vermittelt wird, sollte die Grenzflächenenergie  $\gamma$  durch eine effektive Grenzflächenenergie  $\gamma_{\text{HEN}} = \psi \gamma$  ersetzt werden, sodass Gleichung (3) gilt.

$$B_{\text{HEN}} = \frac{4}{27} c^3 v^2 \left( \frac{\gamma_{\text{HEN}}}{kT} \right)^3. \quad (3)$$



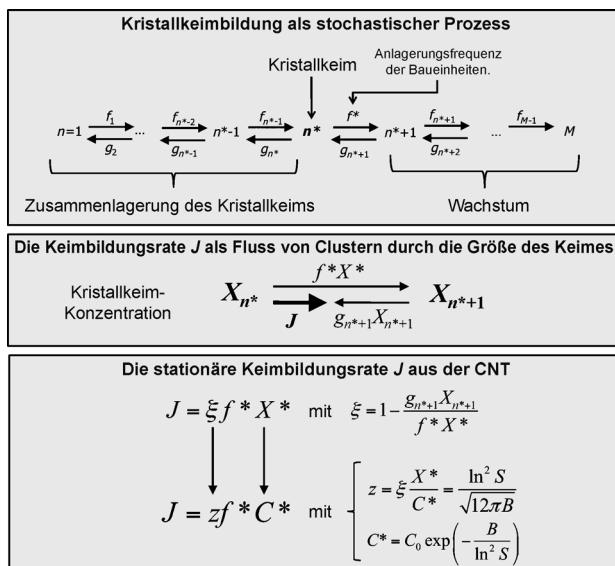
*Sven L. M. Schroeder ist Professor für Angewandte Physikalische Chemie an der School of Chemical Engineering and Analytical Science der Universität Manchester. Er studierte Chemie an der Freien Universität Berlin und promovierte in Chemie an der University of Cambridge. Sein Spezialgebiet ist die Analyse von lokalen chemischen und physikalischen Wechselwirkungen, insbesondere an Grenzflächen, mittels Röntgenspektroskopie. Er arbeitet eng mit der Industrie zusammen. Seine aktuellen Arbeiten drehen sich um die Charakterisierung organischer Kristalle, ihrer Keime und Lösungen mit Röntgenspektroskopie.*

Bei aktiven Templaten liegt der Aktivitätsfaktor im Bereich  $0 < \psi < 1$ , was den Wert von  $B$  und damit auch die Keimbildungsarbeit verringert.

Aus Gleichung (1) wird klar, dass es aufgrund der Keimbildungsarbeit bei der Kristallisation aus Lösung einen metastabilen Konzentrationsbereich gibt, in dem die Kristallkeimbildung trotz Übersättigung vernachlässigbar ist, während das übersättigte System über diesem Bereich labil ist. Diese thermodynamischen Betrachtungen erklären die beobachtete kinetische Erscheinung eines verzögerten Auftretens der Kristallkeimbildung. Das Molekülpackungsmuster im Keim und die Wechselwirkung zwischen Lösung und Keimoberfläche beeinflussen die spezifische Grenzflächenenergie  $\gamma$ , sodass der Parameter  $B$  zu diesem Umfang Informationen über den Keimbildungsvorgang auf molekularer Ebene enthält. In der CNT wird angenommen, dass die Grenzflächenenergie des Keims gleich jener einer unbeschränkt großen Oberfläche in Kontakt mit der Lösung ist.<sup>[16]</sup> Für eine kristalline Verbindung mit anisotropen Grenzflächenenergien, also dem Normalfall bei der Keimbildung von Molekülkristallen, bedeutet dies, dass die entsprechende Grenzflächenenergie einem gewichteten Mittelwert über alle Flächen der Keimoberfläche entspricht. Dies wird in der Arbeit von Hammond et al.<sup>[19]</sup> über Aspirin beleuchtet: anhand von berechneten Grenzflächenenergien zusammen mit Variationen des Kristallhabitus wird gezeigt, dass die effektive Grenzflächenenergie in wasserhaltigem Ethanol mit zunehmendem Anteil der hydrophoben Oberflächen von 6 bis 42 mJ m<sup>-2</sup> variiert kann. Somit hängen der Formfaktor  $c$  und die Grenzflächenenergie  $\gamma$  in Gleichung (3) voneinander ab, und dies wiederum bedeutet einerseits, dass der Wert von  $\gamma$  bei unbekannter Morphologie des Keims nicht berechnet werden kann, und andererseits, dass die Morphologie nicht aus einem einzelnen experimentellen Wert von  $\gamma$  abzuleiten ist. Dieser Punkt wird auch durch den Umstand betont, dass sich für vielfältige Materialien die Versuche zum Korrelieren von  $\gamma$  auf die Löslichkeit<sup>[20–22]</sup> als Masse-Variable konzentrieren, und nicht auf Merkmale der entsprechenden Kristallstrukturen.

### 2.1.2. Die Kristallkeimbildungskinetik

Während der thermodynamische Faktor  $B$  die Struktur des Keims wiedergibt, beschreibt der präexponentielle Faktor  $A$  in Gleichung (1) die molekulare Kinetik des Keimbildungsvorgangs. Im Szilard-Farkas-Modell wird angenommen, dass die Keimbildung eine aufeinanderfolgende Reihe von Anlagerungs- und Ablösungsvorgängen darstellt, die verschiedene große Cluster der keimbildenden Phase in der übersättigten Lösung bilden (Abbildung 2).<sup>[16, 22]</sup> Für einen stationären Zustand mit konstanter Clusterkonzentration kann die Keimbildungsrate als Produkt der tatsächlichen Keimkonzentration  $X^*$ , der Anlagerungsfrequenz  $f^*$  von Baueinheiten an den Keim und eines Faktors  $\xi$ ,<sup>[23, 24]</sup> der den Anteil an Clustern mit der Größe  $(n^* + 1)$  angibt, die letztlich zerfallen und nicht weiterwachsen, beschrieben werden. Auf diese Weise wird der präexponentielle Faktor  $A$  schließlich durch Gleichung (4) definiert (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Modell der Keimbildungsrate als Fluss durch die Größe  $n^*$  des Keims. Dabei wird die Keimbildungsrate als Produkt des Zeldovich-Faktors  $z$ , der Anlagerungsfrequenz  $f^*$  der Baueinheiten an den Keim und der Keimkonzentration  $C^*$ , die im Gleichgewicht zwischen den Keimen und der übersättigten Lösung vorliegen würde, ausgedrückt. Der Zeldovich-Faktor berücksichtigt die Verwendung von  $C^*$  anstelle der tatsächlichen Keimkonzentration  $X^*$  und von Clustern, die größer sind als der Keim und wieder zerfallen und nicht auf makroskopische Größe wachsen.

$$A = z f^* C_0 \quad (4)$$

Hier stellt  $f^*$  den kinetischen Beitrag der molekularen Ebene zu der Keimbildungsrate dar, der nicht nur wiedergibt, wie sich die Baueinheiten an den Keim anlagern, sondern für den auch angenommen werden kann, dass er den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Kristallkeimbildung aus Lösung darstellt.<sup>[16]</sup> Dieser stochastische Vorgang von zufälligen Anlagerungen und Ablösungen in Richtung auf Wachstum oder Zerfall eines Clusters mit einer bestimmten Größe kann gut mithilfe von Monte-Carlo-Molekülsimulationen beschrieben werden, die simulierte Keimbildungsraten liefern.<sup>[25,26]</sup>

Während der Anlagerung müssen die Baueinheiten von einem gelösten, solvatisierten Zustand in einen adsorbierten, teilweise desolvatisierten Zustand an der Oberfläche des Keims übergehen. Unter der Annahme einer Grenzflächen-transfer-kontrollierten Anlagerungsfrequenz ist die Rate, mit der die Baueinheiten in diesen adsorbierten Zustand eintreten, eine Funktion der Keimoberfläche  $A^*$ , die in Kontakt mit der Lösung steht, eines Diffusionskoeffizienten  $D$ , der die Wanderung der Baueinheiten aus der Umgebung des Keims an die dem Keim einverleibten Positionen beschreibt, und der Konzentration  $X_1$  der Baueinheiten in der Lösung. Sie kann daher durch Gleichung (5) dargestellt werden,<sup>[16]</sup> wobei  $d$  die Einheit einer Länge hat und als Durchmesser  $d = (6v/\pi)^{1/3}$  der Baueinheit angesehen werden könnte, der grob aus dem Molekülvolumen  $v$  abgeschätzt werden kann.

$$f^* = \lambda A^* D \frac{X_1}{d} \quad (5)$$

Der „Haftkoeffizient“  $\lambda$  stellt dar, dass es Baueinheiten in der Umgebung des Keims gibt, die den Übergang zu dem adsorbierten Zustand nicht durchführen. Die Gleichung (5) gilt für die homogene Keimbildung ( $C_0 = v^{-1}$ ), zu einem gewissen Maß aber auch für heterogene Keimbildung auf Template ( $C_0 = C_a$ ).<sup>[22]</sup> Üblicherweise wird der Diffusionskoeffizient  $D$  als Energiebarriere ausgedrückt ( $D = D_0 \exp(-E/RT)$ ), wobei die Aktivierungsenergie  $E$  mit einem Teilverlust der Lösungsmittelhülle und/oder einer Konformationsänderung des Moleküls bei der Aufnahme in einen Cluster in Verbindung gebracht werden kann.<sup>[22]</sup> Das führt dazu, dass ein Exponentialterm in den präexponentiellen Faktor  $A$  von Gleichung (1) eingeht. Dieser Umstand wurde bereits 1954 von Dunning und Shipman in ihrer Arbeit über Sucrose festgestellt,<sup>[27]</sup> bei der die Temperaturabhängigkeit des präexponentiellen Faktors eine Aktivierungsbarriere  $E$  von 66 kJ mol<sup>-1</sup> ergab und wie erwartet auf einen großen Entropienachteil des aktivierten Zustands des anlagernden Moleküls hinwies. Früher wurde die Energiebarriere  $E$  aufgrund der übermäßigen Arbeit, die zum Messen der Keimbildungsrate als Funktion von sowohl der Übersättigung als auch der Temperatur erforderlich ist, oft vernachlässigt.

Wenn wir also den präexponentiellen Faktor aus Daten der heterogenen Keimbildungsrate erhalten können, können wir mithilfe von Gleichung (4) und eines Ausdrucks für den übersättigungsabhängigen Zeldovich-Faktor  $z$  das Produkt  $f^* C_0$  der Anlagerungsfrequenz und der Konzentration von Keimbildungsstellen bestimmen.<sup>[15]</sup> Es wird oft behauptet, dass  $C_0$  mit heterogenen Staubpartikeln in Verbindung gebracht werden kann. Allerdings ist für diese weder die Konzentration noch die Wirksamkeit zum Fördern der Keimbildung bekannt, und es können viele verschiedene Arten von Staubpartikel vorhanden sein. Ohne diese Informationen stellt das Produkt  $f^* C_0$  die engste Annäherung an die molekulare Kinetik dar, die wir erreichen können. Wenn wir willkürlich annehmen, dass  $C_0$  in einem gegebenen Labor in etwa konstant ist, können wir tendenzielle Zusammenhänge von  $f^*$  mit gelöstem Stoff, Lösungsmittel und Temperatur erfassen.

Andererseits wäre es möglich, definierte heterogene Designtemplate mit spezifischer Größe und spezifischen Grenzflächenenergien<sup>[28–30]</sup> einzusetzen, sodass die Konzentration  $C_a$  der Keimbildungsstellen und  $\psi$  jeweils bekannt sind. Dann kann die Anlagerungsfrequenz  $f^*$  bestimmt und der Einfluss beispielsweise des Lösungsmittels auf die Anlagerungsfrequenz  $f^*$  analysiert werden. Alternativ dazu kann versucht werden, heterogene Keimbildung insgesamt zu vermeiden, was in ausreichend kleinen Volumen unter Verwendung von Emulsionen,<sup>[31]</sup> in Mikrofluidikvorrichtungen<sup>[32]</sup> und möglicherweise an planaren Flüssig-flüssig-Grenzflächen<sup>[33,34]</sup> und in frei schwebenden Tröpfchen<sup>[35,36]</sup> möglich sein könnte. Dabei ist aber anzumerken, dass die Grenzfläche eines kleinen Volumens ebenfalls als heterogene Grenzfläche wirken kann, die heterogene Keimbildung fördert.

Tabelle 1 zeigt typische Messwerte von  $A$ ,  $B$  und  $\gamma$  für einige Kleinmoleküle und das Protein Lysozym. Während die Werte von  $\gamma$ , die aus Werten von  $B$  abgeleitet sind, in Einklang mit Berechnungen stehen, sind die experimentell bestimmten Werte von  $A$  viel kleiner als die besten Schätzwerte.

**Tabelle 1:** Gemessene Werte für A und B von Gleichung (1).

	A [ $\text{m}^{-3} \text{s}^{-1}$ ]	B	$\gamma_{\text{eff}}$ [ $\text{m}$ ] $\text{m}^{-2}$	$\psi$
Benzoesäure in Toluol <sup>[10]</sup>	$17.9 \times 10^3$	0.67	4.95	0.25
m-Aminobenzoësäure in Ethanol <sup>[15]</sup>	$87 \times 10^6$	3.6	8.7	0.27
L-Histidin in Wasser <sup>[15]</sup>	$36.3 \times 10^3$	1.1	5.1	0.22
RDX in Aceton/Wasser <sup>[38]</sup>	$10^6$		9.6–5.2	
Lysozym in wässriger Natriumchloridlösung (3 %) <sup>[102]</sup>	etwa $10^8$	33	0.51	
H <sub>4</sub> EDTA in Wasser <sup>[103]</sup>	$5.7 \times 10^{15}$	330	21	
Paracetamol in Wasser <sup>[40]</sup>	$1–2.9 \times 10^3$	0.001–0.029	0.48–1.47	

So schlagen Kashchiev und van Rosmalen<sup>[22]</sup> für ein wenig lösliches anorganisches Salz Werte von  $10^{32} \text{ m}^{-3} \text{s}^{-1}$  für die homogene Keimbildung und  $10^{15}$  bis  $10^{25} \text{ m}^{-3} \text{s}^{-1}$  für die heterogene Keimbildung vor. Für die homogene Keimbildung von Benzoesäure aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch erhalten wir mit  $\gamma = 3 \text{ mJ m}^{-2}$  und  $S = 1.4$  einen Schätzwert von  $10^{34} \text{ m}^{-3} \text{s}^{-1}$ .<sup>[37]</sup> Nach Vekilov<sup>[7]</sup> stellt  $10^{26} \text{ m}^{-3} \text{s}^{-1}$  einen vernünftigen Schätzwert für die homogene Keimbildung von Lysozym dar. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Abschätzungen des präexponentiellen Werts immer wesentlich höher als die gemessenen Werte liegen. Dies wurde bereits 1957 bei einer Untersuchung von Cyclotrimethylentrinitramin (das energiereiche organische Material RDX) festgestellt,<sup>[38]</sup> wobei der Unterschied mit einer hohen Energiebarriere für die Anlagerung von Molekülen an den Keim in Verbindung gebracht wurde. Die niedrigen Werte könnten aber auch durch eine niedrige Konzentration von Keimbildungsstellen erklärt werden. Ein weiterer Faktor, der mit diesem Unterschied von Theorie und Experiment verbunden sein könnte, ist das beobachtete Auftreten eines Einzelkeim-Mechanismus<sup>[39,40]</sup> bei Kristallisation aus Lösung. Dabei entsteht in einer gerührten Lösung anscheinend anfangs ein einzelner Keim, der nach Wachstum zu einer erheblichen Größe sekundäre Keimbildung durchläuft, vermutlich durch Zusammenstöße mit dem Rührer, um eine Suspension zu bilden. Dieser Mechanismus wird sehr schön durch den Symmetriebrech bezüglich der Chiralität veranschaulicht, der bei der Kristallisation von Natriumchlorat in gerührter Lösung beobachtet wird.<sup>[41]</sup> Dabei kann spontane Keimbildung eine Suspension von Kristallen mit einer einzelnen Chiralität ergeben – ein Ergebnis, das darauf hinweist, dass alle Kristalle in der fertigen Suspension einen gemeinsamen Vorläufer haben müssen.

Im Zusammenhang der molekularen Vorgänge, die bei der Keimbildung beteiligt sind, sind also zwei Punkte zu betonen. Zum einen genügt der einzelne Wert der Grenzflächenenergie  $\gamma$ , der aus einer Korrelation von Daten unter Verwendung von Gleichung (1) erhalten wird, nicht, um ein zuverlässiges Bild der Packung des Keims zu erhalten. Wir würden getrennte Messungen der Struktur von Clustern in Lösung benötigen, um die Frage: „Was ist die Struktur des Keims?“ zu beantworten. Zum anderen werden ermittelte Werte von A die Abschätzung von  $f^* C_0$  ermöglichen, mit der Ausnahme von speziellen Sonderfällen wird aber die Molekulanlagerungsrate  $f^*$  auch weiterhin nur schwer zu fassen sein.

Es liegt also auf der Hand, dass zwar die Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden zum Messen von Keimbildungsraten

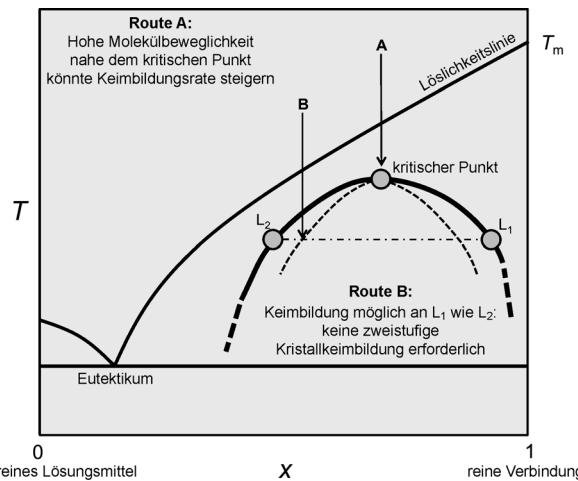
zu mehr kinetischen Daten führen kann, die Frage der Eignung dieser Daten für die Interpretation des Keimbildungsvorgangs auf molekularer Ebene aber bestehen bleibt. Anwar und Zahn<sup>[10]</sup> gehen noch weiter, indem sie betonen, es werde aus Modellrechnungen klar, dass die Behandlung von Keimen als winzige Kristalliten mit Masseigenschaften nicht korrekt ist und dass die Herausforderung für die Forschung über Kristallkeimbildung aus Lösung darin liegt, die tatsächliche Struktur des Keims und seine physikalischen Eigenschaften aufzuklären, verbunden mit der Entwicklung realitätsnaher theoretischer Modelle, die sich weniger auf die traditionellen Vereinfachungen stützen.

## 2.2. Nichtklassische Keimbildung

Vekilov<sup>[7]</sup> und Gebauer und Cölfen<sup>[8]</sup> arbeiteten über Mechanismen einer „nichtklassischen“ Keimbildung. Vekilov beschreibt einen zweistufigen Vorgang, bei dem der kristallinen Ordnung die Abtrennung einer dichten, fehlgeordneten flüssigen Phase vorausgeht (Abbildung 1). Dieser zweistufige Vorgang, der zuerst bei Modellrechnungen beobachtet wurde,<sup>[42]</sup> wurde experimentell hauptsächlich für Proteinsysteme beschrieben,<sup>[7,43]</sup> ist aber auch bei der Kristallisation kleiner Moleküle zu beobachten.<sup>[44]</sup> Gebauer und Cölfen geben eine Übersicht über Belege für „Keimvorläufer-Cluster“ (pre-nucleation cluster), die hauptsächlich in anorganischen Systemen beobachtet werden.

Der zweistufige Mechanismus ist zwar plausibel, wir befürchten aber, dass einige Verwirrung darüber besteht. Einerseits ist es gut möglich, dass ein Keim wie bei der Lennard-Jones-Simulation von Anwar und Boateng<sup>[45]</sup> und der rechnerischen Clathrathydrat-Studie von Jacobsen et al<sup>[46]</sup> seine Existenz als amorphe Einheit beginnt, die sich über Fest-fest-Übergänge verdichtet und ordnet, um schließlich zu einem kritischen oder überkritischen Keim mit der makroskopischen Kristallstruktur zu werden. Es ist auch vorstellbar, dass ein derartiger Cluster durch die Zusammenlagerung thermodynamisch stabiler Keimvorläufer-Cluster entsteht.<sup>[8]</sup> Diesen Vorgang sehen wir aber nicht als das Gleiche an wie die Flüssig-flüssig-Phasentrennung („Ausölen“), die manchmal bei der Kristallisation von Proteinen und Kleinstmolekülen beobachtet wird<sup>[44]</sup> und die zu einer Dispersion konzentrierter Lösungstropfen in einer kontinuierlichen Phase von weniger konzentrierter Lösung führt. Diese dispergierte Phase, die typischerweise unter dem Mikroskop sichtbar ist und Abmessungen von über einem Mikrometer aufweist, entsteht, weil die übersättigte homogene flüssige Phase metastabil

bezüglich zweier flüssiger Phasen ist, eine reich und eine arm an gelöstem Stoff (eine submerse Flüssig-flüssig-Mischbarkeitslücke).<sup>[47]</sup> Somit trennt sich die anfangs einzelne homogene Flüssigkeit in zwei homogene übersättigte Flüssigkeiten im Gleichgewicht auf (in Abbildung 3 schematisch darge-



**Abbildung 3.** Binäres Phasendiagramm mit einer Löslichkeitslinie und einem submersen Bereich der metastabilen Flüssig-flüssig-Auf trennung. Bei Abkühlen einer Lösung wird die Löslichkeitslinie ohne Auftreten von Keimbildung überschritten. Bei Weg A erfolgt die Annäherung an den Flüssig-flüssig-Bereich über den kritischen Punkt, an dem sich die Flüssigkeit in zwei Flüssigkeiten mit gleicher Zusammensetzung auf trennt. Die Molekülbeweglichkeit ist um den kritischen Punkt höher, was zu einer höheren Keimbildungsrate führen könnte. Weg B tritt in den Flüssig-flüssig-Bereich ein, und es kommt zum Auslösen: Es entstehen flüssige Phasen mit den Zusammensetzungen  $L_1$  (vergleichsweise reich an der zu kristallisierenden Verbindung) und  $L_2$  (vergleichsweise arm an der zu kristallisierenden Verbindung). Beide flüssigen Phasen sind gleichermaßen übersättigt bezüglich der zu kristallisi erenden Verbindung, sodass beide Keimbildung erfahren können. Die Kristallkeimbildung über diese Wege kann nach einem klassischen oder einem nichtklassischen Mechanismus erfolgen.

stellt). Die Kristallkeimbildung kann grundsätzlich in beiden Phasen fortschreiten. Der Keimbildungsmechanismus bleibt dabei der gleiche, sei er nun klassisch oder nichtklassisch: Der Vorgang der Flüssig-flüssig-Phasentrennung hat keine Auswirkung auf den Keimbildungsmechanismus, außer dass zwei Umgebungen mit unterschiedlicher Zusammensetzung angeboten werden. Die Flüssig-flüssig-Phasentrennung hat also nichts mit dem Keimbildungsmechanismus an sich zu tun, denn die Tröpfchen von konzentrierter flüssiger Phase sind keine Keimvorläufer sondern eine gesonderte Massenphase. Wenn die Zusammensetzung der Lösung und das Abkühlungsprofil derartig sind, dass die Flüssig-flüssig-Phasengrenze am kritischen Punkt gekreuzt wird (der Punkt, an dem sich die Flüssigkeit in zwei Flüssigkeiten mit gleicher Zusammensetzung trennen würde), wird der Flüssig-flüssig-Spinodalbereich erreicht, in dem die Molekülbeweglichkeit hoch ist und die Flüssig-flüssig-Phasentrennung spontan verläuft. Die erhöhte Molekülbeweglichkeit kann die Wahrscheinlichkeit des Erscheinen von Kristallkeimen erhöhen, sodass die Keimbildungsrate höher als erwartet sein kann.<sup>[7]</sup>

Insgesamt schließen wir, dass das Auftreten einer submersen Flüssig-flüssig-Mischbarkeitslücke nicht mit grundlegenden Mechanismen der Keimbildung verwechselt werden darf. Und wie Gebauer und Cölfen<sup>[8]</sup> betonen, sollte der zweistufige Mechanismus nicht mit dem Vorliegen von Keimvorläufer-Clustern verwechselt werden, da die letzteren keine Keime sind und keine eigene Phase darstellen, sondern thermodynamisch stabile Assoziate im Gleichgewicht mit gelösten Monomeren.

Zusammengefasst bietet die CNT nur wenig Einblick in die Struktur der Keime, und die neueren nichtklassischen Alternativen sind in dieser Hinsicht kaum besser.

### 3. Molekulare Einblicke

Da Keimbildungsstudien allein nicht die Informationen liefern können, die für Einblicke in die molekularen Vorgänge bei der Keimbildung erforderlich sind, werden in diesem Abschnitt andere Methoden und Ansichten behandelt.

#### 3.1. Wachstum oder Keimbildung?

Polymorphie wird schon lange untersucht, insbesondere die Art und Weise, wie Lösungsmittel das Auftreten polymorpher Kristallstrukturen lenken können. Ein interessanter Fall ist 2,6-Dihydroxybenzoësäure, die aus Toluol als Wasserstoffbrücken-gebundene Dimerstruktur kristallisiert, aus Chloroform dagegen als Katemer. Die Kombination von UV/Vis-Lösungsspektroskopie, Kristallstruktur- und Morphologieuntersuchungen stützte die Vorstellung, dass Toluollösungen, die dimerreich sind, das eine Polymorph begünstigen, während das stärker polare Lösungsmittel Chloroform die Dimerbildung hemmt und die Katemerstruktur begünstigt.<sup>[48]</sup>

Selbstverständlich besteht hier die Gefahr der Vermutung, dass makroskopische Aussehen einer Kristallform könne direkt mit Vorgängen verknüpft werden, die während der Keimbildung stattfinden, obwohl doch in Wirklichkeit die relativen Kristallwachstumsraten verfügbarer Polymorphe eine wichtige Rolle spielen können.<sup>[20,49]</sup> Diese Gefahr ist vielen Versuchen zueigen, das empirische „Stufengesetz“ von Ostwald zu erklären. Dies wird von Hammond et al.<sup>[50]</sup> in ihrer aktuellen Arbeit über Glutaminsäurecluster diskutiert und sowohl in der rechnerischen Studie von Desgranges und Delhommele<sup>[51]</sup> über den Mechanismus der Polymorph-Selektion bei der Kristallisation einer ladungsstabilisierten kolloidalen Suspension als auch den kürzlich beschriebenen Experimenten über die Kristallisation der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Polymorphe von Glycin aus wässriger Lösung<sup>[52]</sup> beleuchtet. Im letzteren Fall wurde das einfach mögliche Erzielen der metastabilen Dimerform  $\alpha$  dem Vorliegen von Dimeren in wässrigen Lösungen zugeschrieben. Es wurde angenommen, dass der Einfluss einer pH-Veränderung und verschiedener Zusatzstoffe beim Umschalten zu der  $\gamma$ -Form entweder in einer Verringerung der Anzahl von Dimeren oder selektiver Hemmung der  $\alpha$ -Keimbildung gegenüber  $\gamma$  begründet ist.<sup>[53]</sup> Aktuelle Kristallwachstumsstudien<sup>[52]</sup> haben aber Zweifel an

dieser Interpretation aufkommen lassen, denn tatsächlich erhöhen Zusatzstoffe und der pH-Wert die Wachstumsrate von  $\gamma$  im Vergleich jener von  $\alpha$ , sodass  $\gamma$  das Ergebnis der Kristallisation dominiert. Das Ergebnis hat also nichts mit Keimbildung sondern mit Wachstum zu tun.

Von theoretischem Standpunkt aus gesehen kann die Keimbildung nicht durch kleine Konzentrationen von Verunreinigungen oder Zusatzstoffen gehemmt werden: Aufgrund ihrer niedrigen Konzentration beeinflussen sie nur einen kleinen Teil des Gesamtvolumens, sodass die Keimbildung im Hauptteil der Lösung ungestört stattfindet. Die Keimbildung kann dagegen erhöht werden, wenn Verunreinigungen oder Zusatzstoffe als wirkungsvolle heterogene Partikel wirken. Umgekehrt können natürlich kleine Mengen an Verunreinigungen oder Zusatzstoffen einen starken Einfluss auf das Kristallwachstum zeigen, da sie, sobald sie auf der wachsenden Oberfläche vorhanden sind, nur schwer zu entfernen sind und bereits in sehr geringen Mengen das Wachstum an der Kristalloberfläche blockieren.

### 3.2. Röntgenmethoden – die Struktur des Keims

Da nur ein kleiner Prozentsatz der Moleküle in Clustern gebunden ist und diese nur nanometergroß sind, ist die experimentelle Aufklärung der Keimentwicklung und -struktur sehr schwierig. Es wurde versucht, zum Nachweisen und zur Strukturaufklärung einer keimbildenden Phase gleichzeitig SAXS und WAXS zu verwenden.<sup>[54–56]</sup> Für 2,6-Dibrom-4-nitroanilin weisen diese Daten auf eine amorphe Anfangsphase hin, die innerhalb weniger Zehntelsekunden kristallin wird.<sup>[55]</sup> Für mehrere anorganische Systeme wurde gezeigt, dass bei Kombination dieser Methoden mit Kurzbereich-Strukturbestimmung über Rumpfelektronen-Röntgenspektroskopie weitere Informationen über lokale Ordnungerscheinungen um die Röntgenstrahlung absorbierenden Atome erhalten werden können.<sup>[56–58]</sup> Die bisher veröffentlichten Studien weisen darauf hin, dass bei einem Zn-dotierten Molekularsieb,<sup>[56]</sup> der Gold-Nanopartikelbildung<sup>[57]</sup> und der Kristallisation von Eisenoxid<sup>[58]</sup> die zuerst erscheinende Phase nicht kristallin ist. Andererseits zeigten Experimente zur Röntgenbeugung mit streifendem Einfall über das Verhalten von Molekülschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche,<sup>[6]</sup> dass sogar einige wenige Molekülschichten die Packung eines reifen Kristalls aufweisen und von der Beschaffenheit der darunterliegenden Phase und dem Vorhandensein von Zusatzstoffen beeinflusst werden können.

Trotz dieser experimentellen Beschränkungen wurde versucht, aus Ergebnissen der Masse-Strukturchemie von Einkristall- und Pulver-Röntgendiffraktion Informationen über den Keim abzuleiten. Die Vorstellung eines Kristalls als supramolekulare Einheit und des Keims als Übergangszustand bei dessen Entstehung diente als Begründung zur Verwendung derartiger Daten, um Packungsmerkmale des Keims aufzuklären. Dabei besteht allerdings das inhärente Problem, dass gewöhnliche kristallographische Methoden die makroskopische Welt periodischer Strukturen behandeln und keine Untersuchung von Vorgängen auf der Ebene von

Keimen ermöglichen. Extrapolationen sind daher mit Vorsicht zu betrachten.

So zeigte eine Untersuchung der Kristallisation von *p*-Azoxyanisol aus der Schmelze unter Verwendung einer Kombination von SAXS/WAXS, FTIR-Spektroskopie und Röntgenkristallographie, dass die erste Phase, die sich aus einer hexagonal gepackten nematischen Flüssigkeit bildet, nicht der stabilen Kristallform entspricht, sondern einem metastabilen kristallinen Polymorph mit einer Packung,<sup>[59]</sup> die mit der Orientierungsordnung der nematischen Phase in Beziehung steht. Nimmt man dieses makroskopische Verhalten als Modell für die Keimbildung in einer übersättigten Lösung, so wird deutlich, dass der Keimbildungsweg Cluster umfasst, in denen die Moleküle zuerst eine schwach geordnete nematische Packung annehmen, bevor sie einen Phasenübergang zu einer vollständig geordneten Kristallform durchlaufen. Die Vororganisation durch die flüssigkristalline Phase kann die Struktur des Produkts lenken, es gibt aber keine Hinweise darauf, dass sie den Keimbildungsvorgang umgeht: Es besteht weiterhin eine erhebliche Keimbildungsbarriere.

Bei einer Strukturuntersuchung von Natriumsaccharinat-Dihydrat fanden Desiraju et al.<sup>[60]</sup> eine Elementarzelle mit 64 Na<sup>+</sup>-Kationen, 64 sac<sup>-</sup>-Anionen und 120 Wassermolekülen, ungewöhnlich groß und komplex für so kleine Ionen und Moleküle. Zudem wurde festgestellt, dass ein Teil der Zelle, der sechs Saccharinat-Ionen mit den dazu gehörenden Natriumionen und Wasser enthält, fehlgeordnet ist. Die Autoren argumentierten, auch hier mit dem Massezustand als Modell für die Nanometergröße, dass hier die an einem makroskopischen Kristall bestimmte Fehlordnung der Elementarzelle den fehlgeordneten Keim widerspiegeln und eine gute Vorstellung davon geben könne, wie ein derartiger Übergangszustand aussehen könnte. Der Umstand, dass die Fehlordnung bei makroskopischen Kristallgrößen beobachtet wird, bedeutet allerdings, dass sie während des gesamten Wachstumsvorgangs des Kristalls kontinuierlich in jede Elementarzelle eingebaut worden ist und somit nichts mit Keimbildung zu tun hat, sondern mit Wachstum. In anderen Fällen<sup>[61]</sup> wurde argumentiert, dass Solvatbildung aus einem Unwillen zum Ausstoßen von Lösungsmittel aus einem Keim folge, einer so genannten „unterbrochenen Kristallisation“. Dies ist aus den gleichen Gründen ein fehlerhaftes Argument, das zusätzlich durch den Umstand geschwächt wird, dass die makroskopische Entstehung stabiler Solvate auch thermodynamisch diktiert wird.

Ein Fall, bei dem Kristallographie hilfreich sein kann, ist Zwillingsbildung, bei der während der Keimbildung eine einzelne Zwillingsebene entsteht. Ein Beispiel ist für Saccharin<sup>[62]</sup> bekannt, bei dem die Entstehung von Spiegelzwillingen lösungsmittelabhängig ist und nur während der Keimbildung stattfindet. In Modellrechnungen wurde gezeigt, dass in der bekannten Kristallstruktur nur Wasserstoffbrücken innerhalb von Amiddimeren vorkommen, während die Zwillingsebene ein Bindungsmuster mit einer Dreizentren-Wasserstoffbrücke (einer neuen C=O···H-Wechselwirkung) aufweist, die in dem reifen Kristall nicht beobachtet wird und daher tatsächlich eine Alternativpackung darstellen kann, die nur auf der Größenebene von Keimen möglich ist –

und auch nur dann, wenn die richtige Baueinheit in der Lösung zur Verfügung steht. Dies stützt die Vorstellung, dass ein Cluster eine Packung annehmen kann, die für einen reifen Kristall ungünstig ist.

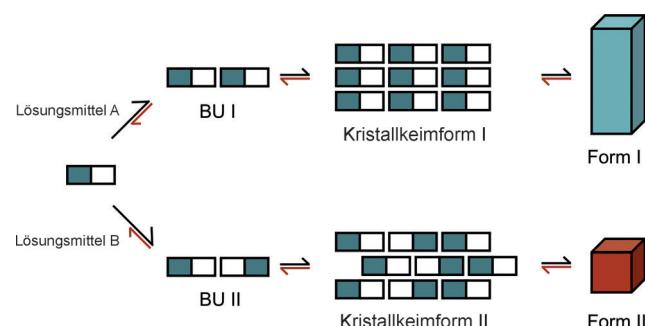
Insgesamt stellen wir fest, dass herkömmliche kristallographische Methoden eine wichtige Rolle bei der Interpretation von Keimbildungsexperimenten spielen, beispielsweise indem sie über die CSD<sup>[63]</sup> wichtige Aussagen über Konformationen, Packungen und Motive liefern, die von kristallisierten Molekülen angenommen werden können. Die Beschränkungen bei der Verwendung solcher kristallographischer Methoden bei der Ableitung von Informationen über die Struktur von Keimen sind aber sorgfältig zu beachten.

### 3.3. Chemie in Lösung und molekulare Selbstorganisation

Eine Alternative zu der Vorstellung der Keimbildung als nanometergroße Version der makroskopischen Festkörperchemie ist die Ansicht, sie sei eine „hochskalierte“ Form der Chemie in Lösung. In Lösungen, ob nun unter- oder übersättigt, treten intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff auf, die üblicherweise durch Messung der Assoziationskonstanten thermodynamisch quantifiziert werden.<sup>[64]</sup> Während die Beschaffenheit der molekularen Wechselwirkungen und der Packung in Keimen, die aus vielen Molekülen aufgebaut sind, unbekannt ist, ist die Bindung in diesen thermodynamisch getriebenen Aggregaten einer Untersuchung zugänglich. Zusammensetzung, Größe und intermolekulare Wechselwirkungen der Assoziate werden Funktionen von Lösungsmittel, Temperatur und Lösungszusammensetzung sein, und sie können als die Baueinheiten angesehen werden, aus denen Cluster entstehen und durch die sie auf Keimgröße und darüber hinaus wachsen. Sie könnten einzelne (solvatisierte) Moleküle, selbstorganisierte Gruppen von Molekülen (Dimere oder Trimere) oder größere Keimvorläufer-Cluster sein, wobei sich hier eine direkte Verknüpfung mit der Arbeit von Gebauer und Cölfen<sup>[8]</sup> anbietet. In einer Reihe von Veröffentlichungen über Citronensäuremonohydrat-Lösungen identifizierten Ohgaki und Mitarbeiter<sup>[65–67]</sup> bereits 1991 sowohl in über- als auch in untersättigten Lösungen 20 nm große Cluster des gelösten Stoffs und zeigten, dass diese Größenordnung mit der Kristallitgröße in den erhaltenen makroskopischen Kristallen korreliert. Ginde und Myerson analysierten 1992 frühere Daten über Konzentrationsgradienten in Säulen von übersättigten wässrigen Lösungen von Glycin, Citronensäure und Harnstoff und vermuteten das Vorhandensein von Clustern im Größenbereich von 1–3 nm.<sup>[68]</sup>

Später wurde eine ähnliche Entsprechung bei mesoskopischen D,L-Alanin-Kristallen beobachtet, die aus Lösungen, die 20–50 nm große Aggregate enthalten, zu Kristallen mit einer Kristallitgröße von 50 nm wachsen.<sup>[69,70]</sup> Bislang ist die genaue Beziehung zwischen Assoziaten von gelöstem Stoff (Cluster, Aggregate) und Keim unklar, klar ist aber, dass wenigstens auf der Dimer-Ebene die Beschaffenheit des Assoziats und seiner intermolekularen Bindungen einen wichtigen Faktor für den Vorgang der Kristallkeimbildung dar-

stellen kann. Dies wird schematisch in Abbildung 4 dargestellt, in der zwei verschiedene Dimere zu zwei verschiedenen, polymorphen Kristallstrukturen führen.



**Abbildung 4.** Selbstorganisation in verschiedenen Lösungsmitteln könnte zu der Entstehung verschiedener Baueinheiten BU führen (BU I in Lösungsmittel A, BU II in Lösungsmittel B). Diese Baueinheiten bilden die verschieden gepackten Keime und damit die kristallinen Phasen Form I und Form II.

Durch die neuen In-situ-ATR-spektroskopischen Sonden (ATR = abgeschwächte Totalreflexion), leistungsstarke Röntgen- und Neutronenquellen und ausgefeilte Modellrechnungen ist es möglich geworden, die Chemie konzentrierter und übersättigter Lösungen zu untersuchen. Wie bei kristallographischen Methoden handelt es sich dabei um Masse-Messungen, die also nicht sehr empfindlich auf die vergleichsweise wenigen Moleküle ansprechen, die tatsächlich in Keimen gebunden sind. Dennoch können sie die Beschaffenheit der hauptsächlich vorliegenden kleinen Assoziate in Lösung identifizieren und Aussicht auf die Beantwortung einiger, wenn auch vergleichsweise einfacher, Fragen bieten. Wenn beispielsweise die Zusammenlagerung zu Dimeren oder Trimeren in Lösung erfolgt, ist die gleiche Baueinheit auch in dem beobachteten makroskopischen Kristall vorhanden? Wenn ja, kann dann vernünftigerweise angenommen werden, dass keimbildende Cluster ebenfalls derartige Assoziate enthalten und dass der CNT-Ansatz gültig ist? Falls es keine Eins-zu-eins-Korrelation zwischen Lösungsassoziat und Kristallsynthon gibt, sind es möglicherweise die Cluster, die als Ort der molekularen Neuordnung wirken, um die in dem fertigen Kristall beobachtete Organisation zu ergeben. Dies könnte mit dem zweistufigen Mechanismus in Einklang stehen.

Bisher wurden verschiedene Arten der Lösungsspektroskopie, einschließlich NMR-, FTIR-, Raman-, UV/Vis-, Röntgenabsorptions- und Photoelektronenspektroskopie, sowie Neutronenstreuung eingesetzt, um Informationen über Assoziate von gelöstem Stoff mit gelöstem Stoff und von gelöstem Stoff mit Lösungsmittel in konzentrierten Lösungen zu gewinnen. UV/Vis-Spektroskopie liefert Informationen über die Dimerisierung des gelösten Stoffs im Vergleich zu Aggregation höherer Ordnung, wie für Imidazollösungen gezeigt wurde.<sup>[71]</sup> Rumpfelektronen-Spektroskopie zur noch genaueren Untersuchung lokaler chemischer Wechselwirkungen, insbesondere bei Vorhandensein von Wasserstoffbrücken und Protonierung,<sup>[72–75]</sup> wurde bei Untersuchungen

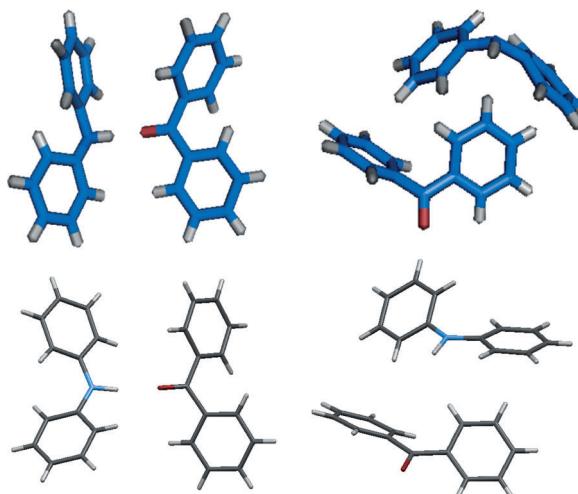
von Imidazollösungen mit Röntgen-Photoelektronenspektroskopie eingesetzt.<sup>[76–78]</sup> Die nachgewiesenen chemischen Verschiebungen der Rumpfelektronen-Energieniveaus können über grundlegende rechnerische Studien von Clustern mit Strukturmodellen korreliert werden und ermöglichen den Nachweis lokaler Bindung zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel sowie von Fernstrukturierung, Koordination und Polarisation des Lösungsmittels.<sup>[76–78]</sup> NMR-Spektroskopie kann nicht nur Assoziationskonstanten liefern,<sup>[79]</sup> sondern bei Kombination mit Modellrechnungen eine Visualisierung des betreffenden Assoziats, die mit den Synthonen in einem reifen Kristall verglichen werden kann.<sup>[80]</sup> FTIR-Spektroskopie kann verwendet werden, um die Beschaffenheit der verantwortlichen Wechselwirkungen aufzuklären, insbesondere, wenn Wasserstoffbrücken beteiligt sind.<sup>[81]</sup> Neutronenstreuung mit empirischer Modellrechnung mit Potentialstrukturverfeinerung (EPSR) liefert eine umfassende Beschreibung der Lösungsstruktur<sup>[82]</sup> und ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung der radialen Verteilungsfunktionen von Lösungsmittel und gelöstem Stoff – eine Art von Kristallographie des flüssigen Zustands.

Die ersten relevanten Studien, die uns bekannt sind, erschienen zwischen 2000 und 2005. Sie setzten NMR- und FTIR-Spektroskopie sowie Neutronenstreuung ein und gingen weit über die zuvor diskutierten Arbeiten an 2,6-Dihydroxybenzoësäure<sup>[48]</sup> hinaus. Neutronenstreuungsuntersuchungen der Bildung von Methanhydrat zeigten sowohl eine Abnahme der Ordnung der Hydrathülle um das Methan als auch eine zunehmende Ordnung des Methans bei der Kristallisation.<sup>[83]</sup> Bei den ersten Lösungs-NMR-Untersuchungen<sup>[84]</sup> an *p*-Acetanisidid wurde aus chemischen Protonenverschiebungen geschlossen, dass Moleküle von gelöstem Stoff in Chloroformlösungen durch intermolekulare N–H···O=C–Wasserstoffbrücken gebunden sind, die mit jenen in der Kristallstruktur identisch sind. Daten aus dem Kern-Overhauser-Effekt wiesen darauf hin, dass diese Wasserstoffbrücken-gebundenen Einheiten zu Keimvorläufer-Aggregaten gepackt sind, die sowohl in unter- als auch in übersättigten Lösungen vorhanden sind, aber auf diesem Maßstab nicht die Packung der Kristallstruktur aufweisen. Dieses Ergebnis entspricht viel früheren NMR-Arbeiten an unterkühlten 2-Cyclooctylamino-5-nitropyridin-Schmelzen, bei denen Cluster mit 2 bis 6 Molekülen beobachtet wurden.<sup>[85]</sup> Bei einer Erweiterung derartiger Messungen wurden konzentrationsabhängige chemische Protonenverschiebungen berechnet, um die Visualisierung von Dimeren eines gelösten aromatischen Amids in Chloroform- und eines Sulfamerazins in Acetonitril- und Acetonlösungen zu ermöglichen.<sup>[79]</sup> In beiden Fällen wiesen die Daten auf Dimere in Lösung hin, die mit jenen in der Kristallstruktur identisch sind. Bei Sulfamerazin war das Ergebnis vom Lösungsmittel unabhängig. Dies war bei einer FTIR-Studie nicht der Fall, die Tetrosäure in verschiedenen Lösungsmitteln behandelte und die Carbonyl- und Hydroxy-Streckschwingungen verwendete, um Carbonsäuredimere in Lösung zu identifizieren.<sup>[86]</sup> Solche Tetrosäure-Dimere wurden in Chloroformlösungen gefunden, in Ethanol dagegen bildete der gelöste Stoff zwar Wasserstoffbrücken, aber keine Dimere. Dieses Ergebnis entsprach genau dem bekannten Kristallisationsverhalten, bei dem ein

Dimer-Polymorph aus nichtpolaren Lösungsmitteln kristallisiert und eine katemere Form aus polaren Lösungsmitteln. Ferner zeigten die FTIR-Daten, dass Tetrosäure in Dioxanlösungen höchst wahrscheinlich solvatisiert ist, und tatsächlich lieferte Kristallisation eine bisher nicht beschriebene Solvatform. Diese Ergebnisse standen in Einklang mit früheren Moleküldynamikstudien von Tetrosäurelösungen von Gavezzotti et al.<sup>[87]</sup> und werden gut von einer neueren eingehenden Modellstudie von Chen und Trout<sup>[88]</sup> gestützt.

Insgesamt zeigen die beiden Beispiele die wesentlichen Elemente, mit denen das Problem in Lösung behandelt wird – spektroskopisch abgeleitete Lösungsphasenassoziate können durch Modellrechnungen bestätigt und visualisiert und anschließend mit den in den entsprechenden Kristallstrukturen gefundenen Synthonen verglichen werden. Auf der Basis dieser frühen Beispiele wird der Zusammenhang klar: ein Lösungsphasen-Dimer überträgt seine Information auf einen Cluster, der dann zu einem Kristall wächst. Verändern des Lösungsmittels kann die Beschaffenheit des Assoziats in Lösungsphase verändern und damit eine andere Kristallform kinetisch begünstigen. Sowohl die NMR- als auch die FTIR-Methode wurde auch an Inosin, Benzophenon, Diphenylamin, Benzophenon-Diphenylamin-Cokristall, Benzoesäure und Mandelsäure angewendet. Unter Verwendung von Raman- und FTIR-Spektroskopie zeigten Kulkarni et al. kürzlich die reproduzierbare Wirkung von Lösungsmitteln auf die Entstehung von Isonicotinamid(INA)-Polymorphen.<sup>[89]</sup> In Lösungsmitteln mit starken Wasserstoffbrücken-Akzeptoren zeigt die vorherrschende Konfiguration der INA-Moleküle Amid-Pyridin-Heterosynthone (Kopf-zu-Schwanz-Ketten). Lösungsmittel mit starken Wasserstoffbrücken-Donoren führen dagegen vorwiegend zu Amid-Amid-Heterosynthonen (Kopf-zu-Kopf-Dimere). Es wurde der Schluss gezogen, dass diese Selbstorganisation in Lösung die Polymorph-Keimbildung von INA steuert, indem sie die Baueinheit bestimmt, die sich an den Keim anlagert. Die Reihenuntersuchung der Selbstorganisation von INA in verschiedenen Lösungsmitteln lieferte Hinweise auf nicht assoziierte INA in Chloroform. Wie oben für Tetrosäure in Dioxan diskutiert, wurde bei Kristallisation ein Produkt mit bisher unbekanntem XRPD-Muster erhalten. Diese Beispiele weisen darauf hin, dass in die Suche nach neuen Polymorphen Assoziationsstudien in Lösung eingeschlossen werden sollten.

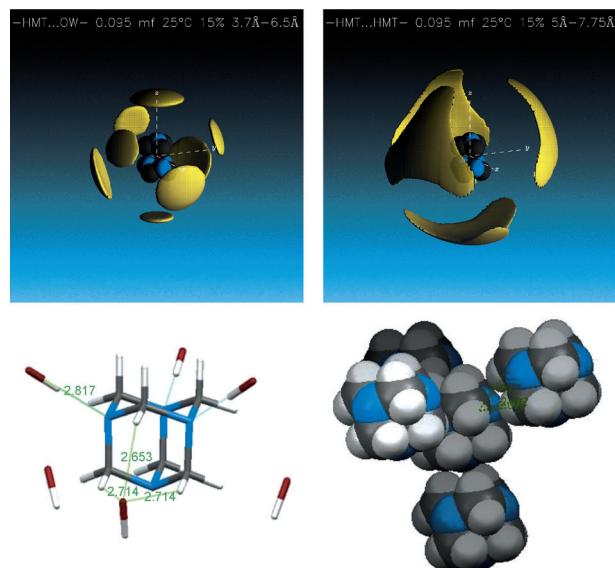
Kürzlich wurden diese Untersuchungen durch Neutronenstreuung mit Isotopenersatz und EPSR ergänzt.<sup>[90]</sup> Die Abbildungen 5 und 6 stellen die Informationen aus der kombinierten Verwendung von NMR-Spektroskopie und Modellrechnung<sup>[91]</sup> jenen aus Neutronenstreuung und Modellrechnung<sup>[92]</sup> gegenüber. Abbildung 5 vergleicht die Zusammenlagerung von Benzophenon und Diphenylamin in Toluol- und Methanollösungen mit jener im festen Zustand. Es besteht eine klare Lösungsmittelabhängigkeit der Wechselwirkung zum Stabilisieren des Lösungsdimers, und beide Dimere sind dem im Kristall gefundenen sehr ähnlich. Während in Toluollösungen eine C=O···H–N-Wasserstoffbrücke auftritt, sind diese polaren Gruppen in Methanol solvatisiert und das Dimer entsteht durch aromatische Ring–Ring-Kontakte. Neutronenstreuung erlaubt die Bestimmung der radialen Verteilungsfunktionen sowohl des Lösungsmittels als



**Abbildung 5.** NMR-spektroskopisch abgeleitete Zusammenlagerung von Benzophenon (BZP) und Diphenylamin (DPA) in äquimolaren Toluol- (oben links) und Methanolösungen (oben rechts) im Vergleich zu den Wasserstoffbrücken in den Kristallstrukturen des BZP-DPA-Cokristalls (1:1, unten links), dem Wasserstoffbrücken gebundenen Dimer (unten rechts) und dem Seite-Kante-Dimer.<sup>[91]</sup> Die genaue Dimerstruktur hängt von dem verwendeten Lösungsmittel ab, die Kristallstruktur des Cokristalls kann aber aus beiden Dimeren aufgebaut werden.

auch des gelösten Stoffs, wie in Abbildung 6 für wässrige Lösungen von Hexamethylentetramin (HMT) gezeigt wird.<sup>[92]</sup> Hier entsprechen die HMT-HMT-Korrelationen Eigenschaften des innenzentrierten kubischen Gitters von festem HMT, während die HMT-Wasser-Wechselwirkungen Ähnlichkeit mit der Kristallstruktur des kristallinen Hexahydrats aufweisen. Insgesamt erinnern uns diese Daten daran, dass vor dem Entstehen des wasserfreien Kristalls eine erhebliche Desolvatisierung erfolgen muss. Dieser Schluss wird durch ähnliche Untersuchungen an übersättigten Lösungen von Benzoesäure in Methanol<sup>[93]</sup> und von Harnstoff in Wasser<sup>[90]</sup> gestützt, bei denen die Antwort der Lösung auf Übersättigung die Erhöhung der Solvatisierung bestimmter Gruppen ist – im Fall von Harnstoff eine erhöhte Hydratisierung der Amingruppen und bei Benzoesäure erhöhte Solvatisierung der Carbonylgruppe durch Methanol. Die intermolekularen Wechselwirkungen in diesen Systemen geben tatsächlich jene in den bekannten Kristallstrukturen wieder (beispielsweise werden bei Benzoesäure sowohl Ring-Ring- als auch C-H···O-Kontakte beobachtet), und insgesamt sind die lokalen Koordinationszahlen so, dass die Moleküle des gelösten Stoffs nach der erforderlichen Desolvatisierung leicht die bekannte Kristallpackung annehmen können. Hinsichtlich der Keimbildungskinetik stützt dies die Ansicht, dass der kinetische Faktor *A* hauptsächlich von der Desolvatisierung bestimmt werden kann, was tatsächlich zu viel kleineren Werten als aus der CNT erwartet führen würde.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst, aus der klar wird, dass Dimere in Lösung oft tatsächlich Dimeren im festen Zustand entsprechen. Tabelle 2 enthält aber auch Beispiele, bei denen das Assoziat in der Lösungssphäre nicht mit dem Synthon in der Kristallstruktur übereinstimmt. Das chirale Molekül Mandelsäure ist ein interessantes Beispiel für



**Abbildung 6.** Ergebnisse einer Neutronenstreuungsstudie einer 0.095 M wässrigen Lösung von Hexamethylentetramin bei 25 °C mit räumlichen Dichtefunktionen der Lösungssphäre für HMT-Wasser-Korrelationen (oben links) und HMT-HMT-Korrelationen (oben rechts) im Vergleich zu der HMT-Wasser-Koordination in dem kristallinen Hexahydrat (unten links) und Anhydrat (unten rechts).<sup>[92]</sup> Die räumlichen Dichtefunktionen sind dreidimensionale Karten, die die Bereiche des Raums um ein Zentralmolekül zeigen, die am wahrscheinlichsten von den Molekülzentren der Nachbarmoleküle besetzt werden. Für Wasser um HMT ist eine wesentliche Orientierungsordnung zu sehen, wobei HMT das Wasser durch Wechselwirkungen mit den Stickstoffatomen und den Seiten des zentralen HMT-Moleküls effektiv „nachahmt“. Dies zeigt sich in der Kristallstruktur des Hexahydrats und weist auf eine starke Verknüpfung zwischen der Strukturierung in der Lösung und dem Auftreten eines kristallinen Hexahydrats hin, wobei nur zwei Wassermoleküle von einem zentralen HMT-Molekül entfernt werden müssen, um die Koordination im Kristall zu erreichen. Bei den HMT-HMT-Wechselwirkungen zeigen die Keulen über den Seiten des zentralen HMT-Moleküls die Häufigkeit von Seite-Seite-Wechselwirkungen, die der Kristallstruktur der wasserfreien Phase entsprechen.

diesen Fall. Die Kristallisation von Mandelsäure aus racemischen Lösungen liefert eines von zwei Polymorphen einer racemischen Verbindung. In beiden Strukturen sind die *R*- und *S*-konfigurierten Moleküle als zentrosymmetrisches Dimer über die Hydroxy- und die Carbonylgruppen miteinander verbunden. Für gesättigte Lösungen mit verschiedenen Lösungsmitteln gibt aber FTIR<sup>[81]</sup> keinen Hinweis auf ein solches Dimer; tatsächlich sind die Spektren von racemischen Lösungen identisch mit jenen von Lösungen der reinen Enantiomere. Ein Schluss aus diesem Ergebnis ist, dass das in der Kristallstruktur beobachtete Dimer (eines von zwei möglichen Dimeren) in Lösung nicht existiert, so dass die Keime aus Monomeren entstehen, während das Dimer später entlang des Keimbildungswegs erscheint, möglicherweise durch Umordnen der Cluster. Zu einem ähnlichen Schluss gelangt man für 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion,<sup>[94]</sup> für das die erfolglose Suche nach einer Dimerstruktur dem Fehlen von Dimeren in Lösung (wie durch FTIR beurteilt) zugeschrieben wurde, und dem Umstand, dass Modellrechnungen der Cluster das schnelle Zerfallen von Wasserstoffbrücken-

**Tabelle 2:** Vergleich von experimentell bestimmten und rechnerisch abgeleiteten Lösungs-Assoziiaten mit Synthonen in den entsprechenden Kristallstrukturen.

Gelöster Stoff (Lösungsmittel)	Methode	Entsprechung zwischen Lösungsassoziat und Kristallsynthon?	Lit.
Tetrolsäure (Ethanol, Chloroform, Dioxan)	FTIR	Ja (exp. und Rechnung), Polymorph und Solvat	[86, 88]
5-Fluoruracil (Nitromethan/Wasser)	Molecular Modeling	Ja (exp. und Rechnung), Polymorph	[104]
Sulfonamid (Aceton)	NMR	Ja	[79]
BZP-DPA-Cokristall (Methanol, Toluol)	NMR	Ja	[91]
$\alpha$ -Inosin (Wasser)	NMR	Ja	[80]
Inosindehydrat (Wasser)	NMR	Nein	[80]
(R,S)-Mandelsäure (Nitromethan, Acetonitril)	FTIR	Nein	[81]
Benzoesäure (Methanol)	Neutronenstreuung	Nein	[93]
3-Azabicyclo-[3.3.1]nonan-2,4-dion	FTIR	Ja, Monomere in Lösung, Katemer im Festkörper	[94]
Benzophenon (Methanol, Toluol)	NMR	Ja	[91]
Diphenylamin (Methanol, Toluol)	NMR	Ja	[91]
p-Acetanisidid (Chloroform)	NMR	Ja	[84]
Isonicotinamid (Methanol, Nitromethan)	FTIR, Raman	Ja	[89]
Carbamazepin (Methanol, Chloroform)	NMR	Ja	[105, 106]

gebundenen Dimeren zeigte, wenn die Cluster an Größe zunahmen.

Insgesamt ist also klar, dass es bei Fällen wie Benzoesäure in Methanol, Mandelsäure in Nitromethan, Acetonitril oder Methanol, und von Inosinhydrat in Wasser keine Eins-zu-eins-Entsprechung zwischen Spezies in Lösung und Struktursynthonen gibt, so dass ein nichtklassischer Mechanismus beteiligt sein könnte. Andererseits gibt es für die restlichen Materialien in Tabelle 2 eine direkte Entsprechung zwischen der Zusammenlagerung des gelösten Stoffs und dem Struktursynthon, ein Hinweis darauf, dass die Anwendung der CNT gerechtfertigt ist. Untersuchungen wie diese sind wertvoll als Teil eines konzertierten Versuchs, die bei der Keimbildung beteiligten molekularen Vorgänge aufzuklären.

#### 4. Forschungsaufgaben für die Zukunft

Als Folge der zunehmenden Komplexität der industriell wichtigen Feststoffprodukte muss sich die Wissenschaft der Kristallisation hin zu wirklich rationalem Zusammenfügen von Materialien mit gewünschten Eigenschaften entwickeln. Dies führt zu einem erheblichen Bedarf an der Fähigkeit, Kristallisationsvorgänge zu steuern, insbesondere den Vorgang der Kristallkeimbildung, wofür ein gutes Vorhersagevermögen auf der Grundlage eines tiefgehenden Verständnisses der Keimbildung erforderlich ist. Wie wir gesehen haben, sind neue Verfahren verfügbar geworden, um Kristallkeimbildungsraten zu messen, aber allein die Messung weiterer Keimbildungsraten wird nicht notwendigerweise unser Verständnis auf molekularer Ebene verbessern. Insbesondere ist auf folgenden Gebieten weitere Forschung notwendig:

**Heterogene Partikel:** Im Allgemeinen wird angenommen, dass heterogene Keimbildung in Kristallisationsvorgängen bei geringer bis mäßiger Übersättigung stattfindet. Aufgrund des Mangels an gut definierten heterogenen Partikeln, die in den gemessenen Systemen verwendet werden, wurde bisher auf diesem Gebiet für kleine organische Verbindungen kein wesentlicher Fortschritt erzielt. Ein tieferes Verständnis der heterogenen Keimbildung ist erforderlich, das zu der Verwendung definierter Template für die Verstärkung der Kristallkeimbildung führen könnte. Unter dem Gesichtspunkt der CNT würde sich diese Forschungsrichtung auf die Konzentration von Keimbildungsstellen und den Aktivitätsfaktor konzentrieren und zu der Validierung (neuer) Theorien der heterogenen Keimbildung führen, die es ermöglichen könnten, aus gemessenen kinetischen Daten tiefere Einblicke in die molekulare Ebene zu gewinnen.

**Die Baueinheit:** Es gibt starke Hinweise darauf, dass in vielen Fällen die Selbstorganisation in Lösung die Systeme zur Keimbildung als spezifische Polymorphe treibt. Diese Selbstorganisation kann oft mit einfach verfügbaren analytischen Verfahren bestimmt werden und ist zudem für Modellrechnungen zugänglich. Dies ermöglicht ein immer besseres Verständnis und die routinemäßige Untersuchung der Beziehung zwischen Selbstorganisation und den für die Keimbildung erhaltenen kinetischen Daten. Wenn diese Beziehung verstanden wird, könnte sich daraus entsprechende Vorhersagekraft entwickeln. Aus der Sichtweise der CNT klärt diese Forschungsrichtung die Beschaffenheit der Baueinheiten des Keims auf, die mit der Anlagerungsfrequenz der Moleküle in Beziehung steht.

**Der Keim:** Die größte Herausforderung liegt in der Aufklärung der Struktur von niederkonzentrierten, nanometergroßen, dynamischen Molekülclustern. Zwar gibt es einige erfolgversprechende experimentelle Methoden, nach unserem Wissen sind aber noch keine relevanten Ergebnisse für kleine organische Moleküle beschrieben worden. Auf diesem Gebiet ist ein allgemeiner Durchbruch notwendig, um neue Gebiete für die Forschung über die Kristallkeimbildung zu erschließen. Ein Teil davon werden Modellrechnungen sein,<sup>[9]</sup> vor allem aber ist experimentelle Validierung erforderlich. Es gibt eine gute Grundlage für den Einsatz von Neutronenstreuung und Lichtstreuung zusammen mit Kryo-Elektronen-

nenmikroskopie, um die Existenz von Keimvorläufer-Clustern in konzentrierten Lösungen organischer Moleküle weiter zu untersuchen – die bereits vorliegenden Ergebnisse für Citronensäure, *p*-Acetanisidid und D,L-Alanin weisen auf ein fruchtbare Gebiet hin. Dielektrische Spektroskopie ist ein neues Verfahren, um Informationen über die Molekülbewegung während der Kristallisation aus dem amorphen Zustand zu gewinnen,<sup>[95,96]</sup> während Spektroskopie mit weichen Röntgenstrahlen, beispielsweise XPS und NEXAFS, empfindlich für Bindungsabstände, Koordinationszahlen und die geometrische Anordnung von koordinierenden Spezies ist, ebenso wie für den Oxidations- und Ladungszustand der gelösten Spezies. XPS-Untersuchungen von Rumpfelektronen-Bindungsenergien in Verbindung mit Wasserstoffbrücken und Protonierung<sup>[72–78,97]</sup> und früheren Untersuchungen von Verschiebungen der Rumpfelektronen-Energieniveaus durch Van-der-Waals- und Dipol-Wechselwirkungen<sup>[98–100]</sup> bilden die Grundlage für ausführlichere Strukturuntersuchungen von Wechselwirkungen zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel, Selbstorganisation und Clusterentstehung.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Es ist zwar insgesamt klar, dass auf dem Gebiet der Keimbildung weitere nützliche Daten gewonnen werden können, alleiniges Durchführen weiterer Geschwindigkeitsmessungen wird aber nicht unbedingt das Verständnis auf molekularer Ebene verbessern, sofern nicht gut entworfene heterogene Template zum Erfassen der molekularen Kinetik verwendet werden. Die kombinierte Verwendung von Analysemethoden für „Masse“-Festkörpern und die Lösungsphase könnte einige strukturelle Aspekte des Problems beleuchten. Aus der kleinen Menge an verfügbaren Daten kann geschlossen werden, dass die Lösungsassoziate in manchen Fällen direkt in Cluster eingebaut werden können, um Keime mit der Packung eines reifen Kristalls zu ergeben. Diese würden dem CNT-Mechanismus folgen. In anderen Fällen können Cluster Assoziate enthalten, die sich noch zu stabilen Packungen umordnen müssen und die stark gebundenes Lösungsmittel enthalten können, das noch entfernt werden muss, bevor die stabile Packung angenommen werden kann. Solche Cluster können als amorph, „flüssigkeitsartig“ oder als „Keimvorläufer“ angesehen werden, wobei die Keimbildung dann über einen nichtklassischen Mechanismus erfolgt. Letztlich benötigen wir aber neue Ansätze zum Nachweisen und Analysieren geringer Konzentrationen von Molekülclustern in Lösung. Diese werden sich vermutlich aus aktuellen Röntgenstreuungs- und spektroskopischen Methoden in Kombination mit ausgefeilten Modellrechnungen der Eigenschaften potenzieller Cluster entwickeln.

*R.J.D. und S.L.M.S. danken der EPSRC für Unterstützung. R.J.D. dankt P. E. Bonnett (Syngenta), S. N. Black, I. Ymèn (AstraZeneca) und G. Coquerel (Universität Rouen) für wertvolle Diskussionen.*

Eingegangen am 20. Juni 2012  
Online veröffentlicht am 10. Januar 2013

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 151–171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 143–162.
- [2] W. I. Cross, N. Blagden, R. J. Davey, R. G. Pritchard, M. A. Neumann, R. J. Roberts, R. C. Rowe, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 151–158.
- [3] H. Freund, K. Sundmacher, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [4] *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms* (Hrsg.: J. T. Carstensen), Technomic Publishing Co., **1993**.
- [5] 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*, 257–264.
- [6] I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 125–150.
- [7] P. G. Vekilov, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 5007–5019.
- [8] D. Gebauer, H. Cölfen, *Nano Today* **2011**, *6*, 564–584.
- [9] G. Tosi, S. Fermani, G. Falini, J. A. Gavira, J. M. G. Ruiz, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 1542–1548.
- [10] J. Anwar, D. Zahn, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2042–2061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1996–2013.
- [11] M. Volmer, *Kinetik der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig, **1939**.
- [12] O. Galkin, P. G. Vekilov, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 10965–10971.
- [13] S. Selimović, Y. Jia, S. Fraden, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1806–1810.
- [14] J. Leng, J. B. Salmon, *Lab Chip* **2009**, *9*, 24–34.
- [15] S. Jiang, J. H. ter Horst, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 256–261.
- [16] D. Kashchiev, *Nucleation: Basic Theory with Applications*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.
- [17] J. W. Mullin, *Crystallization*, 4 Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford, **1997**.
- [18] S. Black, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **2007**, *463*, 2799–2811.
- [19] R. B. Hammond, K. Pencheva, K. J. Roberts, T. Auffret, *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1967–1973.
- [20] S. Jiang, J. H. ter Horst, P. J. Jansens, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 37–43.
- [21] A. E. Nielsen, O. Söhnel, *J. Cryst. Growth* **1971**, *11*, 233–242.
- [22] D. Kashchiev, G. M. van Rosmalen, *Cryst. Res. Technol.* **2003**, *38*, 555–574.
- [23] I. V. Markov, *Crystal Growth for Beginners*, World Scientific, Singapur, **2003**.
- [24] J. B. Zeldovich, *Acta Physicochim. URSS* **1943**, *18*, 1.
- [25] M. A. Deij, J. H. ter Horst, H. Meekes, P. Jansens, E. Vlieg, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 1523–1530.
- [26] J. H. ter Horst, D. Kashchiev, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2241–2246.
- [27] W. J. Dunning, A. J. Shipman, *Proc. Agric. Industry Tenth Intern. Congr. Madrid* **1954**, 1448–1456.
- [28] J. Urbanus, J. Laven, C. Roelands, J. H. ter Horst, D. Verdoes, P. J. Jansens, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2762–2769.
- [29] J. Urbanus, C. Roelands, J. ter Horst, D. Verdoes, P. Jansens, *Food Bioprod. Process.* **2008**, *86*, 116–121.
- [30] A. Y. Lee, I. S. Lee, S. S. Dettet, J. Boerner, A. S. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14982–14983.
- [31] D. Turnbull, J. C. Fisher, *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 71–73.
- [32] J. F. Edd, K. J. Humphry, D. Irimia, D. A. Weitz, M. Toner, *Lab Chip* **2009**, *9*, 1859–1865.
- [33] R. A. W. Dryfe, *Adv. Chem. Phys.* **2009**, *141*, 153–215.
- [34] M. L. Schlossman, A. M. Tikhonov, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 153–177.

- [35] N. D. Draper, S. F. Bakhoum, A. E. Haddrell, G. R. Agnes, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11364–11377.
- [36] S. K. Chung, E. H. Trinh, *J. Cryst. Growth* **1998**, *194*, 384–397.
- [37] R. Montague, K. Back, persönliche Mitteilung **2012**.
- [38] W. J. Dunning, N. T. Notley, *Z. Elektrochem.* **1957**, *61*, 55–59.
- [39] S. S. Kadam, H. J. M. Kramer, J. H. ter Horst, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 1271–1277.
- [40] S. S. Kadam, S. A. Kulkarni, R. Coloma Ribera, A. I. Stankevicius, J. H. ter Horst, H. J. M. Kramer, *Chem. Eng. Sci.* **2012**, *72*, 10–19.
- [41] D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, *250*, 975–976.
- [42] P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Science* **1997**, *277*, 1975–1978.
- [43] D. Erdemir, A. Y. Lee, A. S. Myerson, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 621–629.
- [44] P. E. Bonnett, K. J. Carpenter, S. Dawson, R. J. Davey, *Chem. Commun.* **2003**, 698–699.
- [45] J. Anwar, P. K. Boateng, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9600–9604.
- [46] L. C. Jacobson, W. Hujo, V. Molinero, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11806–11811.
- [47] J. E. Ricci in *The Phase Rule and Heterogeneous Equilibrium*, Van Nostrand, New York, **1951**.
- [48] R. J. Davey, N. Blagden, S. Righini, H. Alison, M. J. Quayle, S. Fuller, *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 59–65.
- [49] J. H. ter Horst, H. J. M. Kramer, P. J. Jansens, *Chem. Eng. Technol.* **2006**, *29*, 175–181.
- [50] R. B. Hammond, K. Pencheva, K. J. Roberts, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19550–19552.
- [51] C. Desgranges, J. Delhomme, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15104–15105.
- [52] R. Dowling, R. J. Davey, R. A. Curtis, G. J. Han, S. K. Pooranachary, P. S. Chow, R. B. H. Tan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5924–5926.
- [53] C. S. Towler, R. J. Davey, R. W. Lancaster, C. J. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13347–13353.
- [54] N. Pienack, W. Bensch, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2062–2083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2014–2034.
- [55] H. G. Alison, R. J. Davey, J. Garside, M. J. Quayle, G. J. T. Tiddy, D. T. Clarke, G. R. Jones, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4998–5000.
- [56] A. M. Beale, A. M. J. van der Eerden, S. D. M. Jacques, O. Leynaud, M. G. O'Brien, F. Meneau, S. Nikitenko, W. Bras, B. M. Weckhuysen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12386–12387.
- [57] J. Polte, R. Kraehnert, M. Radtke, U. Reinholz, H. Riesemeier, A. F. Thünemann, F. Emmerling, *J. Phys. Conf. Ser.* **2010**, *247*, 012051.
- [58] S. Calvin, E. E. Carpenter, V. Cestone, L. K. Kurihara, V. G. Harris, E. C. Brown, *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, *76*, 016103.
- [59] S. Janbon, R. J. Davey, G. Dent, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 15771–15776.
- [60] R. Banerjee, P. M. Bhatt, M. T. Kirchner, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2571–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2515–2520.
- [61] R. Mondal, J. A. K. Howard, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 462–464.
- [62] H. F. Lieberman, L. Williams, R. J. Davey, R. G. Pritchard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 686–691.
- [63] F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 380–388.
- [64] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424–5439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310–5324.
- [65] K. Ohgaki, Y. Makihara, M. Morishita, M. Ueda, N. Hirokawa, *Chem. Eng. Sci.* **1991**, *46*, 3283–3287.
- [66] K. Ohgaki, N. Hirokawa, M. Ueda, *Chem. Eng. Sci.* **1992**, *47*, 1819–1823.
- [67] M. Ueda, N. Hirokawa, Y. Harano, M. Moritoki, K. Ohgaki, *Cryst. Growth* **1995**, *156*, 261–266.
- [68] R. M. Ginde, A. S. Myerson, *J. Cryst. Growth* **1992**, *116*, 41–47.
- [69] D. Schwahn, Y. R. Ma, H. Cölfen, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 3224–3227.
- [70] Y. R. Ma, H. Cölfen, M. Antonietti, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 10822–10828.
- [71] F. Peral, E. Gallego, *J. Mol. Struct.* **1997**, *415*, 187–196.
- [72] J. S. Stevens, S. J. Byard, S. L. M. Schroeder, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1435–1442.
- [73] J. S. Stevens, S. J. Byard, S. L. M. Schroeder, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4453–4457.
- [74] J. S. Stevens, S. J. Byard, C. A. Muryn, S. L. M. Schroeder, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 13961–13969.
- [75] J. S. Stevens, S. J. Byard, C. C. Seaton, G. Sadiq, R. J. Davey, S. L. M. Schroeder, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10090–10092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9916–9918.
- [76] B. Jagoda-Cwiklik, P. Slavíček, D. Nolting, B. Winter, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7355–7358.
- [77] B. Jagoda-Cwiklik, P. Slavíček, L. Cwiklik, D. Nolting, B. Winter, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 3499–3505.
- [78] D. Nolting, N. Ottosson, M. Faubel, I. V. Hertel, B. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8150.
- [79] A. Spitaleri, C. A. Hunter, J. F. McCabe, M. J. Packer, S. L. Cockcroft, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 489–493.
- [80] R. A. Chiarella, A. L. Gillon, R. C. Burton, R. J. Davey, G. Sadiq, A. Aufret, M. Cioffi, C. A. Hunter, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **2007**, *136*, 179–193.
- [81] R. J. Davey, G. Dent, R. K. Mughal, S. Parveen, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1788–1796.
- [82] J. L. Finney, A. K. Soper, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 1–10.
- [83] C. A. Koh, R. P. Wisbey, X. P. Wu, R. E. Westacott, A. K. Soper, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 6390–6397.
- [84] A. Saito, K. Igarashi, M. Azuma, H. Ooshima, *J. Chem. Eng. Jpn.* **2002**, *35*, 1133–1139.
- [85] R. Kind, O. Liechti, N. Korner, J. Hulliger, J. Dolinsek, R. Blinc, *Phys. Rev. B* **1992**, *45*, 7697–7703.
- [86] S. Parveen, R. J. Davey, G. Dent, R. G. Pritchard, *Chem. Commun.* **2005**, 1531–1533.
- [87] A. Gavezzotti, G. Filippini, J. Kroon, B. P. van Eijck, P. Klewinghaus, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 893–899.
- [88] J. Chen, B. L. Trout, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7794–7802.
- [89] S. A. Kulkarni, E. S. McGarrity, H. Meekes, J. H. ter Horst, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4983–4985.
- [90] R. C. Burton, E. S. Ferrari, R. J. Davey, J. Hopwood, M. J. Quayle, J. L. Finney, D. T. Bowron, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1559–1565.
- [91] K. Chadwick, R. J. Davey, G. Dent, R. G. Pritchard, C. A. Hunter, D. Musumeci, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1990–1999.
- [92] R. C. Burton, E. S. Ferrari, R. J. Davey, J. L. Finney, D. T. Bowron, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5967–5977.
- [93] R. C. Burton, E. S. Ferrari, R. J. Davey, J. L. Finney, D. T. Bowron, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 8807–8816.
- [94] A. T. Hulme, A. Johnston, A. J. Florence, P. Fernandes, K. Shankland, C. T. Bedford, G. W. A. Welch, G. Sadiq, D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, D. A. Tocher, S. L. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3649–3657.
- [95] K. Elamin, J. Sjöström, H. Jansson, J. Swenson, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 104508.
- [96] M. Jiménez-Ruiz, A. Sanz, A. Nogales, T. A. Ezquerra, *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, *76*, 043901.
- [97] D. Nolting, E. F. Aziz, N. Ottosson, M. Faubel, I. V. Hertel, B. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14068–14073.
- [98] I. L. Bradeanu, N. Kosugi, R. Flesch, E. Rühl, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 9192–9199.
- [99] I. L. Bradeanu, R. Flesch, N. Kosugi, A. A. Pavlychev, E. Rühl, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1906–1913.
- [100] R. Flesch, N. Kosugi, I. L. Bradeanu, J. J. Neville, E. Rühl, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 8343–8350.
- [101] S. Mensah, MSc Thesis, The University of Manchester, **2011**.

- [102] O. Galkin, P. G. Vekilov, *J. Cryst. Growth* **2001**, 232, 63–76.  
[103] C. P. M. Roelands, R. R. W. Roestenberg, J. H. ter Horst, H. J. M. Kramer, P. J. Jansens, *Cryst. Growth Des.* **2004**, 4, 921–928; H<sub>4</sub>EDTA = Ethylenediamintetraessigsäure.  
[104] S. Hamad, C. Moon, C. R. A. Catlow, A. T. Hulme, S. L. Price, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 3323–3329.  
[105] C. A. Hunter, J. F. McCabe, A. Spitaleri, *CrystEngComm* **2012**, 14, 7115–7117.  
[106] C. A. Hunter, persönliche Mitteilung, **2012**.

## Einstein lässt grüßen



RAY D'INVERNO

### Einführung in die Relativitätstheorie 2., durchgesehene Aufl.

ISBN: 978-3-527-40912-9  
2009 585 S. mit ca. 236 Abb. Broschur  
€ 39,90

Das Buch umfaßt die Spezielle und Allgemeine Relativitätstheorie. Innerhalb der allgemeinen Theorie werden Schwarze Löcher, Gravitationswellen und Kosmologie besonders ausführlich behandelt. Mathematische Hilfsmittel wie der Tensor-Formalismus werden vollständig entwickelt. Eine Vielzahl von Übungsaufgaben mit Lösungen bietet dem Leser die Möglichkeit zur Vertiefung und zur Selbstkontrolle.

Der lebendige Stil, gewürzt mit englischem Humor, erleichtert das Lesen anspruchsvoller

Passagen und öffnet das geistige Auge für die klassische Schönheit dieser grundlegenden Theorie. Durch das exzellente und überaus reichhaltige Bildmaterial werden selbst komplizierte Sachverhalte einsichtig.

**Aus einer aktuellen Buchbesprechung:**  
„... Mit dieser modernen, übersichtlichen und leicht verständlichen Einführung in die Einstein'sche Relativitätstheorie liegt ein didaktisch aufgebautes Lehrbuch vor, das sich gleichermaßen an Studenten der Fachrichtung Physik und Mathematik wendet.“

**Buchkatalog.de**

Besuchen Sie uns unter  
[www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)  
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: November 2012