

Chirale Co-Kristallisation

und

Kristallstrukturen von Prolin-Enaminen



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

vorgelegt von

Dominique Anna Bock

aus Krefeld-Uerdingen

Wuppertal 2014

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20141110-123421-9

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20141110-123421-9>]

Tag der Disputation: 04.11.2014

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian W. Lehmann
Prof. Dr. Benjamin List
Prof. Dr. Fabian Mohr

**Für meine Mama
Ich werde Dich immer in meinem Herzen tragen!**

*"So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig.
Man muss sie für fertig erklären, wenn
man das Mögliche getan hat." (Goethe)*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2009 bis März 2013 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvätern, Herrn Professor Dr. Christian W. Lehmann und Herrn Professor Dr. Benjamin List, für die herzliche Aufnahme in ihren Arbeitskreisen, die interessanten Themenstellungen, die großzügige fachliche Unterstützung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Fabian Mohr, Universität Wuppertal, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke Prof. Dr. Martin Klußmann für das kritische Korrekturlesen des Manuskripts dieser Arbeit.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lehmann und List danke ich für die gute Zusammenarbeit, die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gemeinsam verbrachte Zeit während und nach der Arbeit.

Besonders danken möchte ich Angelika Dreier, die mir in der Zeit eine wirklich gute Freundin geworden ist und jederzeit für mich da war.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Dr. Richard Goddard, Dr. Claudia Weidenthaler, Axel Dreier, Heike Schucht, Jörg Rust, Ursula Bartsch, Bernd Spliethoff, Elke Dreher, Sylvia Palm und Ulrich Holle für diverse Hilfestellungen und/oder Diskussionen sowie die, durch sie erst möglich gemachte, schöne Zeit am Institut und vor allem an und **in** der Ruhr.

Ich bedanke mich bei Esther Böß, Pascal Walkamp, Marianne Hannappel, Simone Marcus, Arno Döhring, Hendrik van Thienen und Natascha Wippich, deren großes Engagement einen effizienten Laborbetrieb ermöglichte.

Für die sehr gute Zusammenarbeit im letzten Jahr an dem „Enamin-Projekt“ bedanke ich mich bei Markus Leutzsch.

Allen Mitarbeitern der Serviceabteilungen danke ich für die Durchführung zahlreicher Analysen. Insbesondere erwähnen möchte ich Herrn Deege und Frau Hinrichs (HPLC-Abteilung) für die Unterstützung beim Projekt zur Löslichkeitsbestimmung.

Ich danke der Max-Planck-Gesellschaft und der deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Finanzierung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Familie und meinen tollen Freunden für die fortwährende Unterstützung und den Glauben an mich.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	VII
-----------------------------------	-----

Teil 1 Chirale Co-Kristallisation

1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Kristalline Mehrkomponentensysteme	5
2.2 Probenvorbereitung	10
2.2.1 Co-Kristallsynthese	10
2.2.2 Kristallitgröße und Qualität der Messungen	12
2.3 Indizierung	14
2.3.1 Sukzessive Dichotomie mit <i>DICVOL</i>	17
2.3.2 Zonenindizierung mit <i>Runge/Ito</i>	18
2.3.3 Trial and Error mit <i>TREOR</i>	19
2.3.4 Indizierung mit <i>TOPAS</i> oder <i>McMaille</i>	19
2.3.5 Bestimmung der Raumgruppe	20
2.4 Strukturlösung	22
2.4.1 Globale Optimierung	22
2.4.1.1 <i>Simulated-Annealing-Ansatz</i>	23
2.5 Strukturverfeinerung	26
2.5.1 Extraktion der Intensitätsdaten	26
2.5.1.1 <i>Pawley-Methode</i>	26
2.5.1.2 <i>Le Bail-Methode</i>	28
2.5.2 <i>Rietveld</i> -Verfeinerung	30
2.5.2.1 <i>Instrumentelle Fundamentalparameter</i>	30
2.5.2.2 <i>Mathematische Grundlagen</i>	34
2.5.2.3 <i>Verfeinerung mit Hilfe von Restraints</i>	36
2.5.2.4 <i>Gütekriterien</i>	37
3 Experimenteller Teil	39
3.1 Co-Kristallpartner	39
3.2 Allgemeine Versuchsdurchführung	41

3.3 Datensammlung	43
4 Ergebnisse	44
4.1 Säure-Amid-System	45
4.2 Säure-Säure-System	127
4.3 Vermahlungen mit Ibuprofen	140
5 Diskussion zu den Strukturlösungen aus Pulverdaten der synthetisierten Mehrkomponentensysteme im Zusammenhang	154
6 Zusammenfassung und Ausblick	164
<u>Teil 2 Kristallstrukturen von Prolin-Enaminen</u>	
7 Einleitung und Aufgabenstellung	169
8 Stand der Forschung	172
8.1 Asymmetrische Organokatalyse	172
8.1.1 Historischer Hintergrund	172
8.2 Lewis-Base-Katalyse	176
8.3 Enamin- und Iminiumkatalyse	178
8.4 Bekannte Kristallstrukturen von Enaminen und Iminiumsalzen	184
9 Exkurs <i>Hirshfeld</i>-Oberflächen	186
10 Ergebnisdiskussion	188
10.1 Auswahl der zu kristallisierenden Modellverbindungen	188
10.2 Prolin-Enamin(derivate)	191
10.3 Prolin-Enamin abgeleitet von (<i>S</i>)-Prolyl-(<i>S</i>)-Alanin	202
10.4 Prolin-Enamine abgeleitet von Diketonen	205
11 Diskussion der (Prolin)-Enaminonstrukturen im Zusammenhang	209
12 Zusammenfassung	218
13 Ausblick	221
14 Literatur	223
15 Anhang	229
A Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung	229

B Chirale Co-Kristallisation	230
2 <i>Strukturlösung von (R)-Phenylalaninamid</i>	230
3 <i>Detaillierte Informationen zu den verwendeten Substanzen</i>	233
4 <i>Daten zu den Röntgenstrukturanalysen, Packungsausschnitte und sämtliche Pulverdiffraktogramme</i>	236
C Kristallisation von Prolin-Enaminen	260
4 <i>Daten zu den Röntgenstrukturanalysen</i>	261
D Eidesstattliche Erklärung	269
E Veröffentlichung im Rahmen dieser Arbeit	270
F Lebenslauf	271

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
BA	<i>bond angle</i> (Bindungswinkel)
BL	<i>bond length</i> (Bindungslänge)
°C	Grad Celsius
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	<i>Dynamic Scanning Calorimetry</i> (dynamische Differenzkalorimetrie)
ee	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalent(e)
er	Enantiomerenverhältnis
<i>et al.</i>	et alii bzw. et aliae; und andere
FWHM	<i>full width at half maximum</i> (Halbwertsbreite)
FoM	<i>Figure of Merit</i> (Gütekriterium)
GoF	<i>Goodness-of-Fit</i> (Gütekriterium)
Hz	Hertz
kV	Kilovolt
Me	Methyl
mA	Milliampere
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernspinresonanz)
Ph	Phenyl
PXRD	<i>Powder X-ray Diffraction Pattern</i> (Pulverdiffraktogramm)
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PG	<i>planar groups</i> (Planare Gruppen)
rpm	<i>revolutions per minute</i> ; „Umdrehungen pro Minute“: <i>UpM</i>
RT	Raumtemperatur
R_{wp}	gewichteter Profil-R-Wert

R_{exp}	erwarteter R -Wert
SA	<i>Simulated-Annealing</i>
SOF	<i>side occupation factor</i> (Besetzungsfaktor)
TEA	Triethylamin
Å	Ångström
a, b, c	Länge der Basisvektoren
α, β, γ	Winkel zwischen den Basisvektoren
V	Volumen der Elementarzelle
λ	Wellenlänge der verwendeten (Röntgen-)Strahlung
hkl	Indices eines <i>Bragg</i> -Reflexes
(hkl)	<i>Miller</i> -Indices einer Netzebene/Netzebenenschar
d_{hkl}	Netzebenen-Abstände
$[uvw]$	Indices einer Richtung
RG	Raumgruppe
obs	beobachtet (z. B. in $y_{i,\text{obs}}$)
calc	berechnet (z. B. in $y_{i,\text{calc}}$)
bkgnd	Untergrund (z. B. in $y_{i,\text{bkgnd}}$)

Chirale Co-Kristallisation

1 Einleitung und Aufgabenstellung

In der Natur ist die Chiralität eines der wichtigsten Grundprinzipien. Kann ein Objekt oder Molekül mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden, so ist es chiral. Ein Atom, welches aufgrund seiner Substituenten keine Spiegelebene besitzt wird als Chiralitätszentrum bezeichnet. Meist weisen organische chirale Verbindungen ein oder mehr Chiralitätszentren in Form asymmetrischer Kohlenstoffatome auf, an welche vier unterschiedliche Substituenten gebunden sind. Bild und Spiegelbild einer chiralen Verbindung bilden ein Enantiomerenpaar. Enantiomere weisen die gleichen physikalischen Eigenschaften auf.

Die rechte und die linke Hand bilden ein typisches Beispiel für die nicht vorhandene Deckungsgleichheit zweier Objekte und dienen als Namensgeber für das Phänomen der Chiralität (Händigkeit; griech. *ch[e]ir*: Hand).

Seit der bahnbrechenden Arbeit von *Bijvoet* ist die experimentelle Bestimmung der absoluten Struktur von chiralen Molekülen bislang ausschließlich der Einkristall-Strukturanalyse vorbehalten.^[1,2] Die absolute Konfiguration von Molekülen kann auf Grundlage der kleinen Intensitätsdifferenzen der *Friedel*-Paare mit den *Miller*-Indizes *hkl* und *-h-k-l* experimentell bestimmt werden.^[3] In der Regel werden diese Intensitätsunterschiede unter Verwendung von Molybdän-Strahlung erst signifikant, wenn in der Verbindung mindestens ein anomaler Streuer mit $Z > 14$ enthalten ist.

In einer 2008 erschienenen Arbeit von *Desiraju et al.* wurden Co-Kristalle unter Verwendung von Co-Kristallbildnern mit einem oder mehreren Schweratomen ($Z > 16$) gezüchtet und mittels der anomalen Dispersion die absolute Konfiguration der entsprechenden Kristallstrukturen bestimmt.^[4]

Der unmittelbare Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die absolute Konfiguration eines chiralen Moleküls, ohne Synthese eines entsprechenden Schweratomderivats oder korrespondierenden Salzes mit einem Schweratomgegenion, direkt bestimmt werden kann. Der sowohl bei diesem Verfahren als auch bei Schweratomsalzen bzw. Schweratomderivaten inhärente Nachteil besteht darin, dass das anomale Streusignal in der Regel relativ schwach ist und für eine zuverlässige Bestimmung der absoluten Konfiguration, Beugungsdaten mit mindestens guter Genauigkeit erforderlich sind. Bei Verwendung eines Iodhaltigen Co-Kristallbildners haben *Desiraju et al.* zwar durchweg eindeutige –in Bezug auf die Standardabweichung des *Flack*parameters– Ergebnisse erhalten, ein Trichlorphenolhaltiger Co-Kristall hingegen war nach den Kriterien von *Flack* nicht eindeutig zu bestimmen.

Eine weitere Einschränkung dieses Verfahrens besteht darin, Einkristalle von cokrystallinen Systemen zu erhalten. Eine Aufgabe, die häufig nicht sehr trivial ist.^[5,6]

Wesentlich einfacher gestaltet sich die Bildung von polykristallinen Co-Kristallen unter Verwendung der *Solvent-Drop*-Vermahlung. Allerdings ist die polykristalline Natur des resultierenden Produktes ungeeignet für die von *Desiraju et al.* publizierte Methode, weil in jedem Röntgenpulverdiffraktogramm die entsprechenden *Bragg*-Reflexe der *Friedel*-Paare bei exakt gleichem 2θ -Winkel überlagert werden und jede Intensitätsdifferenz ausgemittelt wird.

Der Grundgedanke dieses Projekts ist, durch geschickte Wahl von chiralen Additiven mit bekannter absoluter Konfiguration stereochemische Informationen in molekularen Komplexen zu verankern. Mittels dieser stereochemischen Information können dann auch alle anderen Stereozentren der bislang unbekanntes Verbindung zugeordnet werden. Bei Verwendung von chiralen Co-Kristallbildnern reicht bereits die Bestimmung der Kristallstruktur, um anhand vorher bekannter absoluter Konfiguration des Co-Kristallbildners auch die Konfiguration der anderen Stereozentren in der Kristallstruktur zu bestimmen. Damit entfällt die Notwendigkeit, die *Friedel*- oder *Bijvoet*-Paare auf die in ihnen enthaltene Information über die absolute Struktur zu untersuchen.

Basierend auf den zuvor genannten Vorüberlegungen könnten theoretisch ausgehend von einem enantiomerenreinen Molekül mit unbekannter absoluter Konfiguration unter Verwendung der *Solvent-Drop*-Vermahlung zwei Co-Kristallisationsexperimente durchgeführt werden. In der ersten Vermahlung wird das Molekül A mit unbekannter Chiralität mit einem Molekül mit bekannter Chiralität (Molekül B), beispielsweise dem (*R*)-Enantiomer vermahlen. Im zweiten Experiment wird Molekül A nochmals mit Molekül B, jedoch diesmal dem (*S*)-Enantiomer, vermahlen. Bei erfolgreicher Co-Kristallisation handelt es sich bei den resultierenden polykristallinen Feststoffen folglich um diastereomere Co-Kristalle. Diese weisen unterschiedliche physikalische Eigenschaften sowie unterschiedliche charakteristische Reflexmuster auf. Anhand einer *ab-initio* Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten und anschließender *Rietveld*-Verfeinerung könnte folglich die absolute Konfiguration des Moleküls A bestimmt werden.

Bereits 1992 publizierten *Weber et al.*^[7], ein Beispiel für die Co-Kristallisation unter Verwendung von zwei verschiedenen chiralen Molekülen. Die Motivation war jedoch nicht die Bestimmung der absoluten Konfiguration über die Zuordnung eines Moleküls mit bekannter Chiralität.

Noguchi et al.^[8] berichteten kürzlich von der Kristallstruktur des Clarithromycin Monohydrats, welche sie aus Synchrotron Röntgenpulverdaten erhalten haben. *Jacco van de Streek*^[9] stellte fest, dass Lücken in der berechneten Kristallstruktur die Vermutung zulassen, dass zwei Wassermoleküle in der Kristallstruktur vorhanden sein könnten. Nach der Lokalisierung von zwei weiteren Wassermolekülen wies die *Rietveld*-Verfeinerung jedoch weiterhin Schwierigkeiten auf. Erst nachdem durch die Inversion eines der chiralen Zentren im Molekül alle chiralen Zentren die richtige Konfiguration auswiesen konnten diese Probleme gelöst werden.

Die Aufgabenstellung dieser Dissertation ist daher experimentell zu überprüfen, in welchen Fällen die Co-Kristallisation mit anschließender *ab-initio* Strukturlösung aus Pulverdaten überhaupt erfolgreich ist. Grundsätzlich besteht bei allen Co-Kristallisationsprojekten, egal ob polykristalline Pulver oder Einkristalle erzeugt werden sollen, die Schwierigkeit, geeignete Verbindungspaare auszusuchen, die auch

tatsächlich zusammen kristallisieren. Viel wahrscheinlicher ist es bei willkürlicher Substanzwahl, dass die Kristallisation die beiden Substanzen als Reinstoffe liefert.

Um diese Schwierigkeit zu umgehen und die prinzipielle Durchführbarkeit zu demonstrieren, wird zunächst ein bekanntes und stabiles supramolekulares Hetero-Synthon, wie das Carbonsäure-Säureamid-System, untersucht. Daraufhin werden Vermahlungen auf der Basis eines weniger stabilen supramolekularen Hetero-Synthons, wie dem Carbonsäure-Carbonsäure-System, durchgeführt.^[10]

Die Reste R und R' der funktionellen Gruppen werden dabei derart gewählt, dass R und R' chiral sind. Somit können durch entsprechende Kombination diastereomere Co-Kristalle synthetisiert werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Kristalline Mehrkomponentensysteme

In der Fachliteratur führen Mehrkomponentensysteme zu einer anhaltenden Diskussion, da einzelne Phänomene begrifflich nur schwer voneinander zu trennen sind. Im Gebiet der Festkörperchemie finden neben den gängigen Begriffen, Co-Kristalle, Salze und Solvateⁱ auch immer wieder Bezeichnungen, wie Pseudopolymorphe, Clathrate und molekulare Komplexe Verwendung, die sich teilweise in ihren Bedeutungen überschneiden. In diesem Zusammenhang soll der Begriff des Co-Kristalls kurz beschrieben und in Verbindung mit Solvaten und Salzen diskutiert werden.

Der Begriff des Co-Kristalls wurde 1988 erstmals von *Etter* und *Panunto* verwendet.^[11,12] In Fachkreisen wird ein Co-Kristall als ein Festkörper beschrieben, der aus zwei oder mehreren neutralen, also ungeladenen Komponenten aufgebaut ist.^[13-15]

Jedoch stimmen einzelne Experten wie *Desiraju* der Verwendung des Begriffs in seiner derzeitigen Bedeutung nicht zu. Die Schwierigkeiten einer genaueren Definition zeigen sich bei dem Versuch, Co-Kristalle von anderen kristallinen Mehrkomponentensystemen abzugrenzen. So erweisen sich Solvate und Co-Kristalle in vielerlei Hinsicht als überaus ähnlich. Im Wesentlichen beruht der Unterschied darauf, dass bei Solvaten

ⁱ Unter einem Solvat wird ein kristalliner Festkörper aufgefasst, in den sich Lösungsmittelmoleküle eingelagert haben. Wasser bildet von allen Lösungsmitteln die meisten Solvate. Aufgrund dessen werden sie als Hydrate bezeichnet und nehmen in ihrer Bedeutung eine Sonderstellung ein. Die Tendenz zur Solvatbildung scheint bei größeren Molekülen aufgrund der zunehmenden Wahrscheinlichkeit für „Lücken“ innerhalb der Kristallstruktur, die Raum für den Einbau von Lösemittelmolekülen aufweisen, höher zu sein.^[16]

eine der Komponenten im Kristall als Lösungsmittel bezeichnet wird, bei Co-Kristallen hingegen nicht.

Eine weitere Auffassung ist es, alle kristallinen Mehrkomponentensysteme, mit Ausnahme salzartiger Verbindungen, unter den Begriff der Co-Kristalle zusammenzufassen.^[16-18]

Aakeröy definierte den Unterschied zwischen Solvaten und Co-Kristallen anhand der Schmelzpunkte der sich bildenden Komponenten.^[19] Sind die reinen Komponenten unter Normalbedingungen Feststoffe, handelt es sich um Co-Kristalle. Ist hingegen mindestens eine Komponente flüssig und mindestens eine fest, wird dies als Solvat bezeichnet. In diesem Fall werden sowohl nichtkristalline und nichtstöchiometrische Strukturen als auch Salze ausgeklammert. Es sollte kritisch beachtet werden, dass diese Einteilung zunächst einmal unabhängig von den physikalischen Eigenschaften des Co-Kristalls beziehungsweise des Solvats selbst ist und sich lediglich auf die Eigenschaften der sie aufbauenden Komponenten bezieht. Es gibt eine Reihe an Systemen, in denen beide Verbindungen bei Raumtemperatur flüssig oder sogar gasförmig sind, jedoch gemeinsam Kristalle bilden. Dazu gehört beispielsweise Aceton und Acetylen.^[20] Nach Definition von *Aakeröy* handelt es sich hierbei um keine Co-Kristalle.

Eine weitere Definition stammt von *Zaworotko et al.*^[21] Dabei bestehen Co-Kristalle aus einem Zielmolekül oder Ion und einem neutralen, molekularem Co-Kristallbildner, die in einem stöchiometrischen Verhältnis zueinander vorliegen und bei atmosphärischen Bedingungen in ihrer reinen Form fest sind. Intramolekulare Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen sind die treibenden Kräfte der Co-Kristallisation.^[22]

Eine Vorhersage, ob zwei oder mehr Komponenten innerhalb eines molekularen Komplexes tatsächlich eine ionische Wechselwirkung aufweisen ist, im Grenzbereich schwer möglich. Ein allgemein akzeptiertes Kriterium beruht auf dem Unterschied der Säurestärken, ausgedrückt als Differenz der pK_s -Werte.^[23]

$$\Delta pK_s = pK_s(\text{Base}) - pK_s(\text{Säure}) \quad (1)$$

Ist die Differenz zwischen einer Säure und einer Base größer als drei, kann davon ausgegangen werden, dass diese gemeinsam als Salz kristallisieren. Bei einem Differenzwert kleiner als null bilden die Komponenten im Festkörper mit großer Wahrscheinlichkeit einen Co-Kristall. Zwischen null und drei stellt der ΔpK_s -Wert kein akzeptables Kriterium dar. Es ist zu beachten, dass sich der pK_s -Wert als Maß der Säurestärke vom Dissoziationsgrad in verdünnten wässrigen Lösungen ableitet und nicht bedingungslos auf die Situation im Festkörper übertragbar ist. Daher kann das Kriterium von ΔpK_s größer drei lediglich als grober Näherungswert gewertet werden. Ob ein molekularer Komplex als organisches Salz oder doch als Co-Kristall angesehen werden muss, wird dadurch bestimmt, in welchem Ausmaß ein etwaiger Protonen-transfer innerhalb einer Wasserstoffbrücke im Sinne einer Säure-Base-Reaktion zwischen den Komponenten im Festkörper erfolgt.

Die temperaturabhängigen Messungen eines Einkristalls des 4-Methylpyridin/Pentachlorophenol-Komplexes veranschaulichen beispielsweise, dass die Wasserstoffbrücke zwischen dem phenolischen Sauerstoff und dem Stickstoff im Pyridin sowohl dem Typ O–H•••N als auch O•••H–N entsprechen kann. Die Änderung des Protonenabstands erfolgt dabei kontinuierlich im untersuchten Temperaturbereich (20–200 K).^[24] Eine scharfe Abgrenzung zwischen salzartigem und co-kristallartigem Charakter ist daher nicht möglich.

Unabhängig von der kontrovers geführten Diskussion findet der Begriff des Co-Kristalls vorzugsweise Verwendung für kristalline Addukte mehrerer nichtionischer Komponenten, welche im klassischen Sinn nicht als Lösungsmittel eingesetzt werden. Entscheidend ist, dass sich klassische Solvate und Co-Kristalle in manchen Eigenschaften eben doch signifikant voneinander unterscheiden, auch wenn die Grenzen fließend sind. Die Stabilität spielt dabei eine entscheidende Rolle. Im Verlauf von Stabilitätstests durch Lagerung von Solvaten verlieren diese, ebenso wie Hydrate unter trockenen Bedingungen, ihr Lösungsmittel, und wandeln sich dadurch um. Co-Kristalle weisen unter diesem Gesichtspunkt eine höhere Stabilität auf. Aus demselben Grund sind Schmelzpunkte von Solvaten im Gegensatz zu denen von Co-Kristallen erst unter erhöhtem Druck messbar, wobei der Schmelzpunkt ein häufig zur Charakterisierung einer Substanz herangezogenes Merkmal darstellt. Unter Berücksichtigung, welche Bedeutung die Stoffeigenschaften beispielsweise für die Patentierbarkeit eines

Feststoffs haben, erscheint eine Trennung zwischen Co-Kristallen und Solvaten durchaus berechtigt.

Wie in Abbildung 1 skizziert, kommt es immer zu überlappenden Bereichen innerhalb der Definitionen eines komplexen Systems.

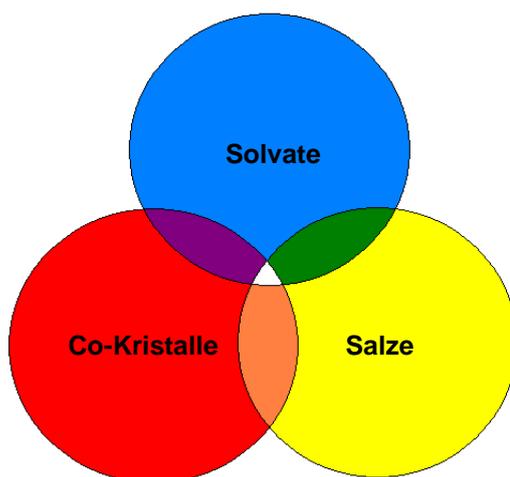


Abbildung 1: Solvate, Salze und Co-Kristalle können als allgemeine Untergruppen kristalliner Mehrkomponentensystem verstanden werden, wobei im Grenzbereich der Definitionen Überschneidungen auftreten, welche keine eindeutige Zuordnung erlauben.

Da keine eindeutige Definition zuvor beschriebener Mehrkomponentensysteme in der Fachliteratur zu finden ist, werden als Arbeitsdefinition Co-Kristalle nachfolgend als stöchiometrische Multikomponentenkristalle definiert, die aus molekularen Komponenten dargestellt werden.

Co-Kristalle basieren auf der Bildung supramolekularer Einheiten, sogenannter Synthone, durch intermolekulare Wechselwirkungenⁱⁱ.^[25] Durch die Bildung von Wasserstoffbrücken werden zwei Grundtypen von Synthonen gebildet. Koordiniert eine funktionelle Gruppe mit sich selbst, wird das als supramolekulares Homosynthon bezeichnet. Wenn eine funktionelle Gruppe mit einer anderen ergänzenden

ⁱⁱ Wasserstoffbrücken sind die wichtigsten Wechselwirkungen, die zwischen verschiedenen Molekülen vorhanden sind, da sie stark und gerichtet sind. In Wasserstoffbrückenbindungen fungiert ein Wasserstoffatom als Brücke zwischen zwei Atomen, $X-H\cdots A$, wobei A als Protonenakzeptor und die X-H-Gruppe als Protonendonator dient.^[21]

funktionellen Gruppe koordiniert, spricht man von einem supramolekularen Heterosynthon.^[26,27]

Bei den supramolekularen Synthonen werden wiederum zwei Hauptmotive ausgebildet, das Dimer- und das Catemermotiv (Abbildung 2). Die Ausbildung verschiedener Motive bietet die Grundlage für die Bildung von Polymorphen und Co-Kristallen.

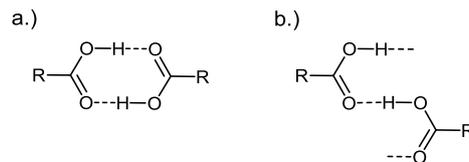


Abbildung 2: Motive bei der Synthonbildung. a.) Dimermotiv; b.) Catemermotiv.

Anhand der Untersuchung auf eine mögliche Synthonbildung durch starke Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen können geeignete Co-Kristallpartner für ein Molekül ausgewählt werden.^[10,23,28] Wenn durch die Co-Kristallisation die resultierenden intramolekularen Wechselwirkungen stärker sind, als die vorhandenen Wechselwirkungen in den Ausgangssubstanzen werden Co-Kristalle gebildet. Sofern keine starken Wasserstoffbrückenbindungen vorherrschen, tragen zur Stabilisierung auch nicht-kovalente Wechselwirkungen einen entscheidenden Beitrag bei. Hierzu zählen neben *van-der-Waals* Wechselwirkungen auch π - π -Wechselwirkungen.^[26] In einem Co-Kristall kristallisieren die Komponenten stets in einem stöchiometrischen Verhältnis miteinander.

2.2 Probenvorbereitung

2.2.1 Co-Kristallsynthese

Im folgenden Abschnitt werden die gängigsten Methoden zur Co-Kristallsynthese vorgestellt.

Die Kristallisation aus Lösungen wird dabei am häufigsten angewendet. Dazu werden die gewählten Komponenten gemeinsam in Lösung gebracht und durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels, Abkühlen einer Lösung oder durch Zugabe geringer Mengen eines Antilösungsmittels zur Co-Kristallisation gebracht.^[29] Das Über- oder Unterschichten der Lösung mit einem nicht mischbaren Lösungsmittel, wobei die Kristalle an der Phasengrenze gebildet werden, kann als Alternative Synthese verwendet werden. Die Methoden der Kristallisationen aus Lösungen bieten sowohl Vor- als auch Nachteile. Beispielsweise müssen die Komponenten eine hinreichend gute Löslichkeit in einem gemeinsamen Lösungsmittel aufweisen. Die Wahl kann mitunter sehr langwierig sein. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Reinsubstanzen auskristallisieren oder sich ein Solvat bildet. Jedoch bietet ein großer Vorteil, im Falle der erfolgreichen Co-Kristallsynthese, den Erhalt von Einkristallen, die sofort Rückschlüsse auf die Kristallstruktur erlauben.^[15] Des Weiteren können Habitus- und Oberflächeneigenschaften der entstehenden Kristalle beurteilt werden.

Eine weitere Methode zur Co-Kristallsynthese stellt das Vermahlen (*Grinding*) der Ausgangssubstanzen dar. Das Vermahlen erfolgt meist mit elektrischen Mühlen, es können aber auch Mörser und Pistill eingesetzt werden. Eine Alternative zur Trockenvermahlung stellt die Nassvermahlung (*Solvent-Drop-Grinding*) dar. Dabei wird zu dem Gemisch der Co-Kristallbildner vor dem Vermahlungsprozess eine minimale Menge Lösungsmittel gegeben.

Die erste Festkörpervermahlung in Verbindung mit der Herstellung von Co-Kristallen wurde 2002 von *Shan et al.* illustriert. Es handelte sich um ein Co-Kristallsystem, bestehend aus 1,3,5-Cyclohexantricarbonsäure und Hexamethylentetramin.^[30]

Erste Arbeiten unter Verwendung des *Solvent-Drop-Grindings* wurden 2003 ebenfalls von *Shan et al.* durchgeführt.^[31] Bei ihren Untersuchungen stellten sie fest, dass der bekannte Co-Kristall, bestehend aus 1,2-Di(4-pyridyl)ethylen und Benzol-1,2,4,5-tetracarbonsäure durch Trockenvermahlung nicht erhalten werden konnte. Durch den Vergleich des Röntgenpulverdiffraktogramms des gemahlene Materials mit dem Pulverdiagramm, abgeleitet von den vorliegenden Einkristalldaten konnte bestätigt werden, dass erst durch die Zugabe von einigen Tropfen Methanol eine Co-Kristallisation innerhalb von 20 Minuten stattgefunden hat.

Die Nützlichkeit der *Solvent-Drop*-Vermahlung, als auch der Einfluss des verwendeten Lösungsmittels wurde an einem Modell, welches die pharmazeutische Verbindung Coffein und Glutarsäure enthält von *Trask et al.* belegt.^[32] Durch das Eindampfen einer Lösung konnten zwei unterschiedliche Co-Kristallsysteme erhalten werden. Zum einen konnten stabförmige Kristalle (monoklin; Form I) als auch blockartige Kristalle (triklin; Form II) nebeneinander gefunden werden. Bei der Trockenvermahlung der Ausgangssubstanzen wurde festgestellt, dass Form I entstanden ist. In Gegenwart eines unpolaren Lösungsmittels (wie Cyclohexan, Hexan und Heptan), in dem beide Komponenten löslich waren, ist ebenfalls Form I entstanden. Bei Experimenten unter Verwendung einiger Tropfen eines polareren Lösungsmittels (wie Chloroform, Dichlormethan, Acetonitril und Wasser) wurde überwiegend Form II erhalten.

Die Popularität der *Solvent-Drop*-Vermahlung ist auf zwei Gründe zurückzuführen. Zum einen ist die Verwendung von nur sehr wenig Lösungsmittel erforderlich, wodurch die Methode als umweltfreundlich anzusehen ist.^[32,33] Des Weiteren besteht die Möglichkeit sie als alternatives *Screening*-Hilfsmittel zu verwenden, um neue co-kristalline Phasen zu erhalten, die mit Hilfe der herkömmlichen Technik, wie der Kristallisation aus einer Lösung, nicht erhalten werden konnten.^[34]

Trotz der offensichtlichen vielfachen Verwendung der Vermahlungsmethoden wurde bislang nur wenig Arbeit investiert, um den Mechanismus beim Mahlvorgang zu verstehen. *Kuroda et al.* stellten durch die Vermahlung von racemischem Bis- β -Naphthol und Benzochinon Co-Kristalle her und postulierten, dass durch molekulare Diffusionsprozesse beim Vermahlen im Vergleich zu Lösungsexperimenten eine andere Addukt-Struktur erzeugt wird.^[35]

In der Arbeit von *Rastogi et al.* in der Pikrinsäure Komplexe hergestellt wurden, wurde die Dampfdiffusion als Mechanismus während der Festkörpervermahlung vorgeschlagen.^[36,37]

Die Bildung von Co-Kristallen scheint beim *Solvent-Drop-Grinding* bevorzugt stattzufinden, da die Reaktionskinetik beeinflusst wird. Das Lösungsmittel spielt demnach eine entscheidende Rolle, da durch partielles in Lösung gehen der Komponenten eine höhere Beweglichkeit der Moleküle erreicht wird.^[32,33] *Shan et al.* erläuterten 2002, dass aufgrund der Erhöhung der molekularen Kollisionen und durch die Bildung von kleinen Co-Kristallkeimen die Bildung von Co-Kristallen begünstigt wird.^[30]

Ein großer Nachteil vom *Grinding* und *Solvent-Drop-Grinding* ist, dass keine Einkristalle erhalten werden können. Die alternative Methode der Strukturlösung aus den erhaltenen Daten der Pulverdiffraktometrie ist nicht trivial. Die entstehenden Pulver sind mikrokristallin, wodurch eine Verbreiterung der Reflexe und eine mögliche Zusammenlagerung mehrerer Reflexe herbeigeführt werden. Zudem können Reflexe geringer Intensität nur schwer vom Untergrundrauschen unterschieden werden. Diese Bedingungen erschweren die Indizierung des Pulverdiffraktogramms. Durch das Herabsetzen der Kristallinität einer Substanz beim *Grinding*, kann eine Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften herbeigeführt werden. Eine Untersuchung mit thermischen Methoden der Produkte wird somit erschwert. *Bladgen et al.* konnten belegen, dass durch Impfung von Lösungen mit Kristallen aus Vermahlungsexperimenten Einkristalle erhalten werden können.^[38]

2.2.2 Kristallitgröße und Qualität der Messungen

Wie bereits kurz beschrieben, können die Reflexe in einem Pulverdiffraktogramm durch kleinere Kristallite, an denen die Beugung des Röntgenstrahls stattfindet, breiter sein. Für eine präzise Bestimmung der Reflexlagen, für die Indizierung, Strukturlösung als auch die Strukturverfeinerung ist jedoch unabdingbar, dass die Reflexe eine geringe Halbwertsbreite (FWHM) aufweisen. Eine Abschätzung über die Domänengrößen der kohärent streuenden Bereiche lässt sich mit der *Scherrer-Formel*^[39] treffen,

$$L_{hkl} = p \cdot d_{hkl} = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos\theta} \quad (2)$$

wobei L_{hkl} die Kristallitdicke, p die Anzahl der Netzebenen, d_{hkl} der Netzebenenabstand, λ die Wellenlänge, β die Reflex-Halbwertsbreite (im Bogenmaß) und θ der halbe Beugungswinkel ist. Der empirische „Formfaktor“ K nimmt bei kugelförmigen Kristalliten einen Wert von ca. 0,89 und bei würfelförmigen Kristalliten einen Wert von ca. 0,94 an. Ist die Kristallitform nicht bekannt, kann für $K \approx 0,9$ angenommen werden. Da es bei den hier durchgeführten Experimenten um Vermahlungen handelt, kann die mechanische Verkleinerung der Proben zu einer schlechten Kristallinität und somit zu einer schlechten Qualität des Pulverdiffraktogramms führen. In diesen Fällen sollten Versuche unternommen werden, die Probe umzukristallisieren, um eine bessere Kristallinität zu erreichen.

Die Qualität der Pulverdiagramme wird ebenfalls dadurch verbessert, in dem eine lange Zählzeit pro Winkelschritt verwendet wird. Zudem sollte über einen großen Winkelbereich gemessen werden, da sich viele wichtige Informationen für die Strukturlösung jenseits von $2\theta = 35^\circ$ verbergen. Treten im Verlauf der Strukturlösung und Verfeinerung beispielsweise nicht anzupassende Reflexe auf, sollte das Pulverdiffraktogramm auf Fremdphasen untersucht werden. Handelt es sich bei den Fremdphasen um eine der Ausgangssubstanzen, sollten die Vermahlung und die Messung wiederholt werden.

2.3 Indizierung

Die erste Hürde bei der Strukturlösung aus Pulverdaten stellt die Indizierung^[40] des Pulverdiffraktogramms dar, da die Kenntnis der Elementarzelle für den weiteren Verlauf unabdingbar ist.

Da theoretisch die Reflexpositionen nur von den Gitterparametern abhängen, wird die Zuordnung der Reflexpositionen Q_h , gegeben durch den Beugungswinkel 2θ , zu den Netzebenen $\{hkl\}$ gesucht, woraus sich die Gitterparameter ableiten lassen. Jedoch ist die Indizierung in der Praxis weitaus schwieriger, da bereits kleinste Fehler in der Reflexposition, wie ein Nullpunktfehler, eine uneinheitliche Probenoberfläche oder eine axiale Divergenz zu falschen Ergebnissen führen oder gar die Indizierung verhindern können.

Die mathematische Beschreibung der Indizierung erfolgt für das reziproke Gitter über die nachfolgend beschriebene Gleichung, die das Ergebnis des Kreuzproduktes eines reziproken Gittervektors mit sich selbst ist.

$$\left(\frac{2\sin\theta}{\lambda}\right)^2 = \frac{1}{d_{hkl}^2} = h^2 \cdot a^{*2} + k^2 \cdot b^{*2} + l^2 \cdot c^{*2} + kl \cdot 2b^*c^* \cos\alpha^* + hk \cdot 2a^*c^* \cos\beta^* + hk \cdot 2a^*b^* \cos\gamma^* \quad (3)$$

Dabei ist d_{hkl} der Netzebenenabstand aus der *Bragg*-Gleichung. Durch Vereinfachung der Faktoren für die reziproken Gitterparameter:

$$a_{11} = a^{*2}$$

$$a_{22} = b^{*2}$$

$$a_{33} = c^{*2}$$

sowie

$$a_{12} = 2a^*b^* \cos\gamma^*$$

$$a_{13} = 2a^*c^* \cos\beta^*$$

$$a_{23} = 2b^*c^* \cos\alpha^*$$

und $Q_{hkl} = \frac{1}{d_{hkl}^2}$ erhält man folgende Gleichung:

$$Q_{hkl} = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33} + hk \cdot a_{12} + kl \cdot a_{23} + hl \cdot a_{13} \quad (4)$$

Die Parameter a_{xy} sind über die reziproken Zellparameter und damit auch über die direkten Gitterparameter definiert.

Für höhere Symmetrien nimmt Gleichung 4 einfachere Formen an. Die Anzahl der zu bestimmenden Zellkonstanten variiert von 1 bis 6 in Abhängigkeit von dem Kristallsystem (Tabelle 1). Die Aufgabe, die Konstanten a_{xy} zu bestimmen, ist nicht trivial. Durch die Verwendung diverser Indizierungsverfahren bestehen jedoch hohe Erfolgsaussichten, die richtigen Gitterkonstanten zu bestimmen.

Tabelle 1: Zu lösende Gleichungen für Q_{hkl} in den verschiedenen Kristallsystemen.

Kristallsystem	Gleichung für Q_h
Kubisch	$Q_{hkl} = (h^2 + k^2 + l^2) \cdot a_{11}$
Tetragonal	$Q_{hkl} = (h^2 + k^2) \cdot a_{11} + l^2 \cdot a_{33}$
Hexagonal	$Q_{hkl} = (h^2 + hk + k^2) \cdot a_{11} + l^2 \cdot a_{33}$
Orthorhombisch	$Q_{hkl} = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33}$
Monoklin	$Q_{hkl} = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33} + hl \cdot a_{13}$
Triklin	$Q_{hkl} = h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33} + hk \cdot a_{12} + kl \cdot a_{23} + hl \cdot a_{13}$

Die Zuordnung der *Miller'schen* Indizes zu jeder beobachteten Reflexposition Q_{hkl} weisen alle Verfahren zur Indizierung auf. Im triklinen Kristallsystem muss nachfolgende Ungleichung für jeden Q_{hkl} -Wert erfüllt sein:

$$Q_{hkl} - \Delta < h^2 \cdot a_{11} + k^2 \cdot a_{22} + l^2 \cdot a_{33} + hk \cdot a_{12} + kl \cdot a_{23} + hl \cdot a_{13} < Q_h + \Delta \quad (5)$$

Δ ist eine Konstante, die die maximal erlaubte Abweichung der berechneten Reflexposition von der beobachteten Position ausdrückt. Das Erfüllen dieser Ungleichung ist für jede Reflexposition eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung zur Bestimmung der korrekten Gitterparameter.

Um die richtig indizierte Zelle von den falschen mathematischen Lösungen zu trennen, definierte *DeWolff* 1968 ein Gütekriterium M_{20} (*Figure of Merit*, FoM)^[41].

$$M_{20} = \frac{Q_{20}}{2 \cdot \langle Q \rangle \cdot N_{20}} \quad (6)$$

Q_{20} steht für den Q_{hkl} -Wert des zwanzigsten beobachteten und indizierten Reflex; $\langle Q \rangle$ ist die durchschnittliche Abweichung der berechneten und beobachteten Position und N_{20} stellt die Zahl der berechneten Reflexe bis zum d -Wert, der Q_{20} entspricht, dar. Je kleiner $\langle Q \rangle$ desto größer ist M_{20} und umso wahrscheinlicher ist es, die „richtige“ Zelle gefunden zu haben. Indizierungen werden als annehmbar angesehen, wenn nicht mehr als zwei Reflexe unindiziert sind und $M_{20} > 10$ ist.

Das von *Snyder* und *Smith* postulierte Kriterium $F_N^{[42]}$ beruht darauf, dass bereits in der Berechnung von M_{20} neben der Übereinstimmung zwischen beobachteten und berechneten d -Werten also mit N_{20} indirekt auch die Größe der Elementarzelle eingeht.

$$F_N = \frac{1}{\langle |\Delta 2\theta| \rangle} \cdot \frac{N}{N(\theta_g)} \quad (7)$$

Wobei $\langle \Delta 2\theta \rangle$ die durchschnittliche absolute Abweichung der berechneten von den beobachteten Reflexpositionen 2θ beschreibt. $N(\theta_g)$ stellt die Zahl der berechneten Q_{hkl} -Werte bis zu θ_g dar.

Ein Vorteil des Kriteriums von *Smith* und *Snyder* gegenüber dem Kriterium von *de Wolff* ist die variable Anzahl an Reflexpositionen, die in die Berechnung eingeht. Obwohl diese Kriterien qualitative Aussagen über die gefundenen möglichen Gitterparameter erlauben, ist es nicht möglich, einen Wert anzugeben, der eine richtige Lösung garantiert. Ähnlich wie für M_{20} gilt bei F_N , das für kleine $\langle \Delta 2\theta \rangle$ ein großer Wert für F_N erhalten wird; je größer F_N , desto wahrscheinlicher ist es, die richtige Zelle erhalten zu haben.

Bei der Strukturaufklärung aus Einkristalldaten gestaltet sich der Vorgang der Indizierung vergleichsweise einfach, da die Reflexe räumlich voneinander getrennt sind und sich ihre Intensitäten verhältnismäßig einfach bestimmen lassen.

Da im Gegensatz dazu die dreidimensionale Information des Einkristallexperiments auf eine Dimension im Pulverexperiment abgebildet wird, kommt es zu starken Reflexüberlappungen. Je höher der Beugungswinkel 2θ ist, desto stärker ist die Überlappung. Nach dem ersten Versuch durch *Runge* 1917^[43] wurden eine Reihe von Verfahren zur Indizierung von Pulverdiffraktogrammen entwickelt. Um Reflexpositionen zu bestimmen und die Pulverdiagramme zu indizieren, können mittlerweile zahlreiche Programme eingesetzt werden. Dazu gehören: *DICVOL*^[44-48], *ito*^[49], *TREOR*^[50], *McMaille*^[51,52], *CRYSFIRE*^[53], *GSAS*^[54,55] und *TOPAS*^[56,57]. Das in dieser Arbeit verwendete *DICVOL* sowie weitere Verfahren die zur Indizierung verwendet werden, sollen in den nachfolgenden Kapiteln kurz beschrieben werden.

Bei den Indizierungen mit den oben genannten Programmen werden meist mehrere Lösungen gefunden. Es gibt zwei Möglichkeiten, um zu entscheiden, welche Indizierung die „richtige“ ist. Nach der Regel von *Kempton* und *Lipson*^[58] wird in grober Näherung für ein Nicht-Wasserstoffatom ein Volumen von 18 \AA^3 angenommen und somit das Zellvolumen abgeschätzt. Eine deutlichere Methode stellt die Abschätzung mit Volumeninkrementen dar. Dabei wird für jeden einzelnen Atomtyp ein eigenes Volumen angenommen.^[59,60] Das errechnete Zellvolumen wird anschließend mit den in der Indizierung errechneten Werten für das erwartete Zellvolumen verglichen und das Zellvolumen mit der geringsten Abweichung entspricht in der Regel der richtigen Zelle.

2.3.1 Sukzessive Dichotomie mit *DICVOL*

Die Funktionsweise von *DICVOL*^[44-48] beruht auf der Methode der sukzessiven Dichotomie. Der Algorithmus von *DICVOL* arbeitet nicht im reziproken, sondern im direkten Raum. Dabei wird der Indexraum in definierten Volumenintervallen abgerastert. Im monoklinen Fall werden beispielsweise innerhalb der einzelnen Intervalle die n Parameter a_{11} , a_{22} , a_{33} und a_{13} in 0.4 \AA Schritten für die Achsen und 5° für die Winkel variiert. Die Reflexpositionen der jeweiligen Domänen werden berechnet und mit den experimentellen Reflexpositionen verglichen. Wenn ein beobachteter Reflex nicht innerhalb des vorher definierten Intervalls um die berechnete Reflexlage liegt, wird diese Domäne verworfen. Andernfalls wird die Domäne in $2n$ Unterdomänen

unterteilt und wiederum Reflexlagen berechnet und verglichen. Der Ansatz wird über maximal 7 Wiederholungen angewendet, sofern eine Lösung existiert.

Nachteil der sukzessiven Dichotomie ist jedoch, dass der Ansatz sehr empfindlich auf vorhandene Reflexe von Verunreinigung reagiert, da eine Lösung verworfen wird, wenn sich mit den Gitterparametern nicht alle vorgegebenen Reflexe indizieren lassen. Kleinere Abweichungen in den Q_{hkl} -Werten der Reflexe haben hingegen keinen großen Einfluss auf ein positives Ergebnis.

DICVOL ist für die Suche von Kristallsystemen von hoher, bis hin zu solchen mit niedriger Symmetrie, ausgelegt. Allerdings kann es bei monoklinen und triklinen Systemen zu sehr langen Rechenzeiten kommen.

2.3.2 Zonenindizierung mit Runge/Ito

Für die Indizierung mit *ito*^[43,49] wird der reziproke Raum in Zonen unterteilt. Basierend auf den Q_{hkl} -Werten einiger vorgegebener Reflexpositionen wird versucht, im reziproken Raum Zonen (Ebenen) zu finden. Die Zonen sind durch zwei nicht-kolineare Punkte und den Ursprung gegeben. Jeweils zwei der nicht-koplanaren Ebenen beschreiben zusammen mit dem Winkel zwischen den Ebenen prinzipiell ein reziprokes Gitter. Die dabei erhaltenen Gitterparameter werden anschließend meist in eine Standardform reduziert oder transformiert. Daraufhin wird versucht mit den Parametern die vorgegebenen Reflexpositionen zu indizieren. Die Genauigkeit der berechneten Reflexpositionen in Abhängigkeit von der Anzahl der indizierten Reflexlagen wird im Gütekriterium M_{20} (Gleichung 6) ermittelt.

Die Leistungsfähigkeit der Zonenindizierung wird bei einer großen Zahl von 30 bis 40 gemessenen Reflexlagen optimal genutzt. Ein Vorteil der Methode ist, dass Verunreinigungen die Indizierung nur minimal beeinflussen, sofern sich die Reflexe nicht unter den ersten fünf Positionen befinden. Die Programme, basierend auf der Zonenindizierung, sind für Kristallsysteme mit niedrigerer Symmetrie ausgelegt. Bei höhersymmetrischen Kristallsystemen wird häufig das orthorhombische System gefunden.

2.3.3 Trial and Error mit TREOR

Das Programm *TREOR*^[50] basiert auf dem *Trial-and-Error-Ansatz*^[61,62]. Bei der Indizierung wird versucht, durch Variation von *Miller*'schen Indizes zu den vorgegebenen Reflexlagen bei kleinen Beugungswinkeln 2θ das System von n linearen Gleichungen gemäß Gleichung 4 zu lösen. In der Regel handelt es sich um die ersten 5-10 Reflexpositionen. Den Reflexen werden vorläufig Indizes zugewiesen und mit einem Satz von Gitterparametern die verbleibenden Reflexe indiziert. Die besten Lösungen werden noch einer Verfeinerung unterzogen, bei der die Abweichungen der indizierten Reflexpositionen minimiert werden. In Form des Gütekriteriums von *de Wolff* wird das erhaltene Ergebnis bewertet.

Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die Programme häufig für alle Kristallsysteme angewandt werden können. Jedoch gilt, wie beim Ansatz der sukzessiven Dichotomie, dass bei Kristallsystemen mit niedriger Symmetrie eine hohe Rechenzeit in Kauf genommen werden muss. Verunreinigungen haben nur einen kleinen Einfluss auf die Indizierung, allerdings kann ein kleiner Fehler in den Reflexlagen eine Indizierung meist verhindern.

2.3.4 Indizierung mit TOPAS oder McMaille

Das Programmpaket *TOPAS*^[56,57] bietet zwei Indizierungsmethoden an. Zum einen die *LSI*-Methode und zum anderen die *LP*-Suche.

Die *LSI*-Methode basiert auf dem bereits 2003 von *Coelho*^[56] beschriebenen *SVD*-Indizierungsalgorithmus und ist mit der im *TREOR* verwendeten Methode vergleichbar. Die Indizierung bei *TOPAS* beruht auf der Variation der *Miller*'schen Indizes der ersten 20-25 Reflexe. Den Reflexen werden vorläufige Indices zugewiesen, um die Elementarzelle zu ermitteln. Grundlage für die Berechnungen ist Gleichung 4. Die *Miller*'schen Indizes hkl , die gesuchten a_{ij} und die bekannten Q_{hkl} lassen sich als Matrizen \mathbf{H} , \mathbf{X} und \mathbf{D} schreiben. Um a_{ij} zu bestimmen, muss folgendes lineares Gleichungssystem gelöst werden:

$$\mathbf{H} \cdot \mathbf{X} = \mathbf{D} \tag{8}$$

Die erhaltenen Lösungen werden in Form des Gütekriteriums *Goodness-of-Fit* (Kapitel 2.5.2.4) bewertet. Der Vorteil dieser Indizierung ist, dass es für alle Kristallsysteme ausgelegt ist und Verunreinigungen die Indizierung nur minimal beeinflussen.

Die *LP*-Suche basiert auf einem neuen Indizierungsalgorithmus, der unabhängig vom Extrahieren der *d*-Abstände ist. Dadurch werden Schwierigkeiten beim Indizieren von komplexen Reflexmustern mit stark überlappenden Reflexen vermieden. Es wird eine neue *Figure of Merit*-Funktion minimiert, die als Maß für die Richtigkeit für einen bestimmten Satz von Gitterparametern dient.

Die *Figure of Merit*-Funktion weist Teilen des Beugungsmusters berechnete Peakpositionen zu und summiert dann die absoluten Werte der Produkte von den Beugungsintensitäten, welche dann mit dem Abstand zu den berechneten Peakpositionen multipliziert werden.

$$FoM = \sum_j \sum_i I(2\theta_i) |2\theta_i - 2\theta_{0,j}| \quad (9)$$

Dieser Ansatz eignet sich besonders für die Indizierung von Pulverdiagrammen von sehr schlechter Qualität, bei welchen die Extraktion der *d*-Abstände schwierig oder sogar unmöglich ist.

Bei der *McMaille*^[51]-Methode handelt es sich um eine so genannte *Brute-Force*-Methode. Dabei wird die Indizierung im direkten Raum durchgeführt. Es wird das gesamte Pulverdiagramm verwendet und die Gitterparameter mit *Monte-Carlo*-Methoden berechnet. Nachdem die Gitterparameter berechnet sind, werden daraus die *Miller*'schen Indizes, die Reflexpositionen und resultierende Fehlerwerte abgeleitet.^[52]

2.3.5 Bestimmung der Raumgruppe

Nachdem durch die Indizierung die richtigen Gitterparameter erhalten werden konnten, ist die Zuordnung der korrekten Raumgruppe nicht immer trivial. Selbst bei Einkristalldaten ist die Bestimmung der richtigen Raumgruppe nicht immer eindeutig, da sich einige Raumgruppen nur durch Symmetrien unterscheiden, die nicht durch systematische Auslöschungen erkennbar sind.

Aufgrund von Reflexüberlappungen bei Röntgenpulverdaten ist die Zuordnung von systematischen Auslöschungen häufig nicht eindeutig. Dadurch kommt es in nur wenigen Fällen zu einer eindeutigen Bestimmung der Raumgruppe, sondern lediglich zu einer Einschränkung auf wenige mögliche Raumgruppen. In diesem Fall muss für jede denkbare Raumgruppe eine Strukturlösung oder gar eine *Rietveld*-Verfeinerung durchgeführt werden.^[63]

In dem hier verwendeten *DASH* wird zur Bestimmung der Raumgruppe ein *probabilistic*-Algorithmus, der auf dem *Bayes*-Theorem basiert, verwendet. Dabei kommt es zur Beurteilung der gemeinsamen Wahrscheinlichkeiten zwischen den Auslöschungssymbolen und den korrelierten Reflexen.

Da es in triklinen Zellen keine Auslöschungsgesetze gibt, wird bei der Raumgruppenbestimmung der *probabilistic*-Algorithmus nicht verwendet. Bei den triklinen Raumgruppen *P1* und *P-1* ist die Überprüfung notwendig, ob die Verbindung auf einem Inversionszentrumⁱⁱⁱ liegt.

ⁱⁱⁱ Es wird überprüft, ob die Verbindung entweder ein Inversionszentrum beinhaltet oder ob sie beispielsweise Dimere bildet (also z. B. über Wasserstoffbrücken verknüpft ist, die in ihrer Mitte ein Inversionszentrum liegen haben).

2.4 Strukturlösung

Nachdem die Elementarzelle bestimmt wurde, muss ermittelt werden, wie die Atome in der Zelle angeordnet sind. Die dabei erlaubte Abweichung von den „tatsächlichen“ Atomlagen wird im Laufe der Verfeinerung minimiert. Zunächst wird jedoch berechnet, wie viele Formeleinheiten in der Elementarzelle enthalten sind. Dazu wird das Volumen der Elementarzelle mit dem (abgeschätzten) Atomvolumina^[64] in Beziehung gesetzt. Neben der *Patterson*-Methode^[65-67] und den direkten Methoden^[68,69] finden die Kraftfeld-Methoden als auch die aktuellen „*Charge Flipping*“^[70,71]- und „Realraum“- (*Simulated-Annealing*-)Methoden^[72] Anwendung zur Kristallstrukturlösungen. In dieser Arbeit wurden alle Strukturlösungen über den *Simulated-Annealing* (SA)-Ansatz durchgeführt.

Im Folgenden wird für den direkten Ansatz zur Strukturlösung aus Pulverdaten eine Übersicht über die Globale Optimierung gegeben und der *Simulated-Annealing*-Ansatz beschrieben.

2.4.1 Globale Optimierung

Verfahren, die auf unterschiedliche Wege Strukturmodelle erzeugen, auf Basis deren die berechneten Pulverdiagramme mit den gemessenen Diffraktogrammen verglichen werden können, werden unter dem Begriff der globalen Optimierung zusammengefasst. Definierte Gütekriterien diskriminieren zwischen Lösungen, die weiter verfolgt werden können und solchen, die verworfen werden. Dadurch werden die Schwierigkeiten der Extraktion akkurater Intensitätsdaten, als auch die richtige Zuordnung von Elektronendichtemaxima zu Atompositionen vermieden.

Zur Erzeugung eines Strukturmodells ist die wesentlichste und am häufigsten verwendete Information die Kenntnis der Verknüpfung der Atome, also die Konstitution. Bei molekularen Verbindungen kann in der Regel eine Fülle an chemischer Information ausgenutzt werden, wodurch Bindungslängen oder -winkel zugänglich gemacht werden. Zu den Analysemethoden gehören *NMR*, *IR* oder die

Elementaranalyse. Es kann auch die statistische Analyse bekannter Daten herangezogen werden.

Die Vorgehensweise der Strukturlösung entspricht im Prinzip der *Rietveld*-Verfeinerung, wobei die klassische *Least-Squares*-Verfeinerung von einer gegebenen Startposition in das nächstgelegene Minimum läuft und dort beendet wird. Wenn das Startmodell nicht hinreichend gut ist kann es passieren, dass die Verfeinerung in einem lokalen Minimum, anstelle des globalen Minimums, endet. Bei den globalen Optimierungsalgorithmen besteht jedoch die Möglichkeit aus einem lokalen Minimum zu entkommen. Sie können somit unter der Voraussetzung von genügend Rechenzeit das globale Minimum finden.

Um geeignete Parameter zur Beschreibung des Reflexprofils zu erhalten, wird eine *Le Bail*- oder *Pawley*-Verfeinerung durchgeführt. Obwohl aus dem Pulverdiagramm keine Intensitätsdaten extrahiert werden, ist die Verfeinerung notwendig, da die Bewertung der Lösungen auf einem Vergleich berechneter und gemessener Diffraktogramme basiert.

Zur Bewertung der Strukturlösung finden die Gütekriterien aus der *Rietveld*-Verfeinerung, wie der Profil-*R*-Wert, der R_p und der χ^2 -Wert, Verwendung. Da die Chancen, das korrekte Strukturmodell in einer systematischen Analyse aller Parameter in definierten Inkrementen zu finden verschwindend gering sind, müssen bessere Algorithmen angewandt werden. Die Grundprinzipien dieser Algorithmen sind aus verschiedenen Bereichen der Physik (*Simulated-Annealing*) oder der Biologie (*Genetische Algorithmen*) entnommen. Üblicherweise werden die Gitterparameter als bekannt vorausgesetzt, um die Rechenzeit zu verkürzen bzw. im Falle der *Monte Carlo*-Ansätze überhaupt erst realisierbar zu gestalten.

2.4.1.1 Simulated-Annealing-Ansatz

Die *Simulated-Annealing*-Methode ist vom Prinzip der *Monte-Carlo*-Methode^[73,74] sehr ähnlich, jedoch ist eine virtuelle Temperatur das Besondere an der *Simulated-Annealing*-Methode. Die Temperatur kann fixiert bzw. variiert werden.

Beim SA wird eine Startgeometrie vorgegeben, beispielsweise von Strukturen die in der *Cambridge Structural Database (CSD)*^[75] hinterlegt sind abgeleitet und basierend

darauf eine neue Testkonfiguration und ein Pulverdiagramm generiert, welches mit dem experimentell erhaltenen Pulverdiagramm verglichen wird. Stimmen das simulierte und das experimentell bestimmte Pulverdiagramm besser überein als das der Startkonfiguration, so wird die Konfiguration als neue Startgeometrie vorgegeben. Andernfalls wird die erhaltene Konfiguration verworfen. Zur Prüfung der Übereinstimmung wird der *Goodness-of-Fit* Wert χ^2 verwendet. Der χ^2 -Wert ist ein Maß für die Güte der erhaltenen Struktur. Ein weiterer Gütefaktor ist das *Metropolis-Kriterium*^[76] (Gleichung 10). Hiermit wird geprüft, ob die Kristallstruktur akzeptiert oder verworfen wird.

$$\exp[-(CF - CF_{alt})/T] \quad (10)$$

Dabei ist CF die *costfunction* und T die Temperatur.

Dieser Prozess wird solange wiederholt, bis ein globales Minimum gefunden wird. Damit das System nicht in einem lokalen Minimum stecken bleibt, sind im *Metropolis*-Gütefaktor abhängig von der virtuellen Temperatur unter bestimmten Voraussetzungen auch Konfigurationen mit höheren *costfunctions* erlaubt.^[63] In dem in dieser Arbeit verwendeten Programm *DASH*^[63] wird für den *Simulated-Annealing*-Ansatz für die *costfunction* folgende Formel zugrunde gelegt,

$$CF = \sum_h \sum_k \left[(I_h - c|F_h|^2)(V_{hk})(I_k - c|F_k|^2) \right] \quad (11)$$

wobei I_h und I_k : die integrierten Intensitäten der Reflexe h und k und V_{hk} die Kovarianz-Matrix aus der *Pawley*-Verfeinerung sind. Zudem ist c ein Skalierungsfaktor und $|F_h|$ und $|F_k|$ sind die Strukturfaktoren.

Der *Simulated-Annealing*-Algorithmus basiert auf einem Vergleich zwischen berechneten Strukturfaktoren der Testkonformationen und den integrierten Intensitäten aus der *Pawley*-Verfeinerung.^[77] Je nach Fluktuationen der *costfunction* wird die Temperatur angepasst. Dadurch wird ein gutes Absuchen des Parameterraumes gewährleistet, so dass das globale Minimum gefunden wird. Besonders für Verbindungen mit internen Freiheitsgraden eignet sich der *Simulated-Annealing*-Ansatz. Bei Verwendung verschiedener Startgeometrien sollte im Idealfall immer die

gleiche Lösung gefunden werden. Um die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Lösung zu erhöhen, werden mehrere Durchläufe gestartet und das Strukturmodell mit geringstem χ^2 -Wert in der *Rietveld*-Verfeinerung^[73,78] verwendet. Um Rechenzeit zu sparen, werden die Optimierungen in den statistisch häufigsten Raumgruppen durchgeführt.

2.5 Strukturverfeinerung

Im nächsten Arbeitsschritt der Kristallstrukturlösung aus Pulverdaten folgt nach der Strukturlösung und einer denkbaren Kristallstruktur die Kristallstrukturverfeinerung. Während die Gitterkonstanten mit Hilfe der Reflexlagen bestimmt werden, lassen sich die Atompositionen innerhalb der Elementarzelle aus den Reflexintensitäten ermitteln. Eine optimale Anpassung des experimentellen Pulverdiffraktogramms an die simulierten Daten wird durch die Anpassung von verschiedenen Parametern, wie Gitterkonstanten, Reflexpositionen, Atompositionen, atomaren Auslenkungsparametern und Weiteren erreicht. Eine Kristallstruktur, die aus Pulverdaten berechnet wurde, gilt am Ende der erfolgreichen Verfeinerung als bestimmt. Die ermittelte Struktur erklärt lediglich das durchgeführte Experiment und sollte nicht als „richtige“ oder „falsche“ Kristallstruktur bezeichnet werden. Die *Rietveld*-Verfeinerungen in dieser Arbeit werden mit *TOPAS*^[79] durchgeführt.

2.5.1 Extraktion der Intensitätsdaten

Die Extraktion von Intensitäten bei Pulvermessungen ist aufgrund von erheblichen Reflexüberlappungen im Gegensatz zu Einkristallmessungen bei weitem keine triviale Aufgabe. Zur Bestimmung der Information der Atompositionen und der Auslenkungsparameter ist es wichtig, die Flächen insbesondere von überlappenden Reflexen zu ermitteln, da sie in den integralen Intensitäten steckt. Um Intensitäten ohne Strukturmodell aus Pulverdaten zu extrahieren, gibt es drei Ansätze. Beispielsweise werden nur lokale Reflexe herausgegriffen oder die Profildfunktion wird durch das komplette Pulverdiagramm angepasst. Ein Ansatz, der heute jedoch kaum noch angewendet wird, ist das *Individual Profile-Fitting*. Die beiden üblichen Verfahren zur Anpassung des gesamten Diagramms sind die hier mit dem Programm *TOPAS* durchgeführte *Pawley*- und die *Le Bail*-Methode, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

2.5.1.1 Pawley-Methode

Die *Pawley*-Methode^[80] wurde bereits 1981 beschrieben, fand jedoch erst sechs Jahre später durch *Lehmann et al.*^[81] ihre ersten Anwendungen. *Pawley* verwendet, wie *Rietveld* einen *Least-Squares*-Algorithmus zur Analyse des Pulverdiagramms. Bei der

Pawley-Methode wird jedoch im Gegensatz zur *Rietveld*-Verfeinerung kein Strukturmodell benötigt, da zunächst alle Parameter, die die Fläche unter den Reflexen beeinflussen, wegfallen. Stattdessen wird die Reflexfläche selbst als verfeinerbarer Parameter behandelt; Reflexlagen sowie Reflexprofilform (also Parameter unabhängig von der Reflexfläche) werden hingegen, wie bei der *Rietveld*-Methode, verfeinert. Jeder Punkt y_i des Diffraktogramms ergibt sich aus der Summe aller Signale, die zu diesem Punkt i , als auch dem Untergrund U_i beitragen,

$$y_i = \sum_{h_i} A_h \cdot q_{i,h} + U_i \quad (12)$$

mit $A_h = j_h \cdot |F_h|^2$ als integrierten Intensitäten und $q_{i,h} = c_{i,h} \cdot H_{i,h}$ (wobei $q_{i,h}$ die Atomladung, $c_{i,h}$ den Korrekturterm für Lorentzfaktor, Polarisation, Absorption und Extinktion und $H_{i,h}$ die Profildfunktion beschreibt). Anschließend wird in dem *Least-Squares*-Verfahren die gewichtete (ω) Differenz zwischen beobachteten $y_{i,obs}$ und berechneten Punkten $y_{i,calc}$ des Diffraktogramms ermittelt:

$$S_y = \sum_{I=1}^N \omega_i \cdot (y_{i,obs} - y_{i,calc})^2 \quad (13)$$

Als gutes Kriterium für die Bestimmung der Intensität dient das Gleichsetzen der Ableitung nach A_h von Gleichung 13 mit Null:

$$\frac{\partial S_y}{\partial A_h} = -2 \sum_{i=1}^N \omega_i \cdot q_{i,h} \left(y_{i,obs} - \sum_{k_i} q_{i,k} \cdot A_k \right) = 0 \quad (14)$$

Durch eine Matrixinversion und -multiplikation erfolgt die Berechnung der Intensitäten:

$$A_h = (K_{kh})^{-1} B_k \quad (15)$$

Mit

$$K_{kh} = \sum_{i=0}^N \omega_i \cdot q_{i,h} \cdot q_{i,k} \quad \text{und} \quad B_k = \sum_{i=0}^N \omega_i \cdot q_{i,k} \cdot y_{i,obs}$$

Eine besondere Bedeutung als Kovarianzmatrix der integrierten Intensitäten wird dem reziproken Wert von K_{kh} zugeschrieben, welcher die Korrelation überlappender Reflexe beschreibt und es theoretisch erlaubt, unter Verwendung raffinierter Strukturlösungsansätze schrittweise bessere Aussagen über die Reflexintensitäten zu treffen, wenn bereits Atompositionen bekannt sind.^[82]

Trotz der einfachen mathematischen Grundlagen treten bei der Anwendung der *Pawley*-Methode häufig Probleme, wie die Integration in bestehende *Rietveld*-Verfeinerungsprogramme, auf. Durch verschiedene mathematische Verfahren können zwar auch sehr große Matrizen, wie die erhaltene Matrix K_{kh} , invertiert werden, aber meist sind diese Algorithmen nicht in den Programmen implementiert, so dass nur eine relativ kleine Zahl von Reflexpositionen gehandhabt werden kann (in der Regel einige wenige Hundert). Im Falle von sehr dicht beieinander liegenden Reflexen weist die Matrix identische Spalten und Zeilen auf, was zu einer instabilen Matrixinversion führen kann. Die Gruppierung von Reflexen unterhalb eines definierten Abstands zueinander kann sich stabilisierend auf die Verfeinerungszyklen auswirken. Hingegen kann es bei sehr ungeschickten Werten für die Separierung zu negativen Intensitäten führen. Verschiedene Autoren^[83-85] schränkten die Verfeinerung auf positive Werte für die Strukturfaktoramplituden ein. *Pawley* verwendete in der ursprünglichen Version seines Verfahrens eine Minimierung der Intensitätsdifferenz überlappender Reflexe.

2.5.1.2 Le Bail-Methode

Der *Le Bail*-Ansatz^[86] wurde erst sieben Jahre nach der *Pawley*-Methode publiziert, findet jedoch seinen Ursprung in den Arbeiten von *Rietveld*. Die Idee von *Rietveld* war eine Summation zur Beschreibung der Strukturfaktoren, sowohl von sich teilweise als auch vollständig überlappenden Reflexen. Dieser Überlegung muss jedoch ein Strukturmodell zu Grunde gelegt werden. Da das Quadrat der Strukturamplitude $|F_{hkl}|$ proportional zur Fläche eines *Bragg*-Reflexes, das heißt zu seiner Intensität I_{hkl} , ist,

reduziert sich der Aufwand hierbei für isolierte Reflexe auf ein Minimum, da alle integralen Intensitäten zu Beginn gleich sind. Bei sich überlappenden Reflexen müssen hingegen alle beteiligten Reflexe k in Erwägung gezogen werden.

$$A_{h,obs} = \sum_i \frac{A_{h,calc} \cdot q_{i,h}}{\sum_{k=1}^N A_{k,obs} \cdot q_{i,k}} (y_{i,obs} - U_i) \quad (16)$$

Dabei sind $A_h = j_h \cdot |F_h|^2$ die integrierten Intensitäten und $q_{i,h} = c_{i,h} \cdot H_{i,h}$ (mit $q_{i,h}$ der Atomladung, $c_{i,h}$ dem Korrekturterm für Lorentzfaktor, Polarisation, Absorption und Extinktion und $H_{i,h}$ der Profildfunktion). Die gemessene Intensität am Punkt i inklusive des Untergrunds U_i ist durch $y_{i,obs}$ gegeben.

In den Bereichen in denen sich Reflexe überlappen, wird eine zusätzliche Bedingung benötigt. Diese besagt, dass die Summe der Intensitäten aller Reflexe der Summe der gemessenen Intensitäten entsprechen muss und ist erforderlich, um negative Intensitäten bzw. Strukturfaktoren zu vermeiden.

$$\sum_h A_{h,obs} = \sum_i (y_{i,obs} - U_i) \quad (17)$$

Le Bail stellte fest, dass das Verfahren ebenfalls auf gemessene Daten angewendet werden kann, ohne ein Strukturmodell zu verwenden. Da die Größen für die Strukturfaktormoduli anfangs nicht bekannt waren, wurden ihnen jeweils die identischen Werte zugeordnet. In Gleichung 17 ist sichergestellt, dass die Werte korrekt skaliert werden und somit der tatsächliche Wert keine Rolle spielt. Die Annäherung an die Strukturfaktormoduli für überlappende Reflexe erfolgt demnach durch iteratives Wiederholen der Berechnung, wobei die gemessene Intensität aus der r -ten Berechnung in die $(r + 1)$ -te Rechnung als berechnete Intensität eingeht. Die folgende Gleichung verdeutlicht das besser:

$$A_{m,obs}^{(r+1)} = \sum_i \frac{A_{m,obs}^{(r)} \cdot q_{i,m}}{\sum_{n=1}^N A_{n,obs}^{(r)} \cdot q_{i,n}} (y_{i,obs} - U_i) \quad (18)$$

Die *Le Bail*-Methode erwies sich in der Praxis als stabil und zuverlässig. Isolierte Reflexe weisen bereits nach einer Iteration konvergierende Flächeninhalte auf. Hingegen sind bei überlappenden Reflexen mehrere Wiederholungen notwendig. Instabilitäten treten beispielsweise auf, wenn der Untergrund zu hoch angesetzt ist und die überlappenden Reflexe vergleichsweise geringe Intensität aufweisen. In diesen Fällen führt die *Le Bail*-Methode zu chaotischen Resultaten ohne Konvergenz. Nichtsdestotrotz ist diese Methode sehr weit verbreitet. Ein Grund dafür liegt in der Leichtigkeit der Integration in bestehende *Rietveld*-Programme, wodurch mit hoher Zuverlässigkeit Strukturamplituden aus einem Diffraktogramm extrahiert werden können.

2.5.2 Rietveld-Verfeinerung

Heute ist die *Rietveld*-Methode^[73,78] als ein Verfeinerungsverfahren für Kristallstrukturen aus Röntgen- und Neutronenbeugungsdaten bekannt. Erstmals wurde sie jedoch nur auf Pulveraufnahmen aus Neutronenbeugungsexperimenten angewendet, da sich die auftretenden Reflexe als einfache *Gauß*-Kurven beschreiben lassen. Erst einige Jahre später erfolgte eine Anpassung an die erhöhten Anforderungen bei Verwendung von Röntgenstrahlung.^[87,88]

Die Voraussetzung für die *Rietveld*-Verfeinerung einer Kristallstruktur aus Pulverdaten ist, dass die ungefähren Atomkoordinaten einer Verbindung bekannt sind. Des Weiteren müssen alle strukturellen Einflüsse, die durch den Kristall selbst wie beispielsweise Vorzugsorientierung, Textur, Domänengröße, Absorption oder instrumentelle Einflüsse bekannt sein. Durch mathematische Funktionen, die nachfolgend kurz gezeigt werden, können diese Einflüsse beschrieben werden und fließen in die *Rietveld*-Verfeinerung ein.

2.5.2.1 Instrumentelle Fundamentalparameter

Im Vergleich zu der Neutronenbeugung treten bei der Röntgenstrahlung stärkere Asymmetrien der Beugungsreflexe auf. Auf Grund dessen sind zur Beschreibung der Reflexprofile neben der einfachen *Gauß*- und *Lorenz*-Funktion, die *Voigt*^[89]-, die pseudo-*Voigt*^[90]- und die *Split-Pearson VII*^[91] als auch daraus abgeleitete Funktionen in den *Rietveld*-Programmen implementiert. Darüber hinaus werden anhand von modernen

Profilfunktionen verschiedene Korrekturen für asymmetrische Profile, die beispielsweise durch Absorptionseffekte oder axiale Divergenz hervorgerufen werden, durchgeführt.

Das Reflexprofil wird im Wesentlichen durch instrumentelle Einflüsse **G**, wozu Blendensysteme und axiale/horizontale Divergenz gehören, durch die Wirkung der spektralen Verteilung der Röntgenröhre **W** (Emissionsspektrum des Anodenmaterials ($K\alpha_1$, $K\alpha_2$ etc.)) und durch intrinsische Probeneffekte **S**, wie Stress, Kristallitgröße und Absorption produziert.

In Abhängigkeit vom instrumentellen Aufbau kann es bis zu fünf Beiträge zum Reflexprofil geben. Die Röntgenquelle, deren inhärentes Profil einer symmetrischen *Gauß*-Funktion mit einem FWHM von etwa $0,02^\circ$ entspricht, bildet dabei den wichtigsten Einfluss. Die Verwendung eines primären oder sekundären Monochromators induziert keine weitere Asymmetrie. Durch die Verwendung von fokussierenden Optiken, wie gekrümmten Kristallmonochromatoren, werden nicht nur deutlich höhere Intensitäten des gebeugten Strahls, sondern auch eine signifikante symmetrische Profilverbreiterung erzeugt.^[92]

Ein Effekt, der insbesondere bei planarer Probenpräparation auftritt, ist die Divergenz des einfallenden Primärstrahls. Hierbei wird zwischen axialer und horizontaler Divergenz unterschieden. Beide Effekte induzieren eine Asymmetrie, die bei kleinen Beugungswinkeln besonders stark ist. Die Verwendung von Soller-Blenden kann Divergenzeffekte einschränken, beziehungsweise beseitigen.

Auch die Verwendung von Blendensystemen bewirkt Änderungen des Reflexprofils. Im Falle der Empfangsblende beispielsweise, wird ein konstanter symmetrischer Term eingeführt.

Zwei spezielle Probleme treten lediglich bei der *Bragg-Brentano*-Geometrie auf. Dadurch, dass die Probe auf einem planen Probenträger vermessen wird, der tangential zum Fokussierungskreis liegt, wird eine Asymmetrie erzeugt, die bei kleinen Beugungswinkeln besonders stark ausfällt. Bei Verwendung einer Kapillare als Probenträger wird dieser Effekt unterdrückt. Der Effekt der Probentransparenz erzeugt

eine Asymmetrie für Verbindungen mit kleinen Absorptionskoeffizienten, da der Primärstrahl sehr tief in die Probe eindringt, so dass die Fokussierungsbedingung für die unterschiedlichen Bereiche der Probe nicht immer gilt.

Edwards et al.^[93] konnten zeigen, dass das inhärente spektrale Profil der $K\alpha_1$ -Linie bei den in Laborgeräten häufig verwendeten Cu-Anode als Röntgenquelle eine Ausdehnung von $0,518 \cdot 10^{-3} \text{ \AA}^3$ aufweist. Diese Ausdehnung kann relativ gut mit Hilfe einer *Lorentz*-Funktion beschrieben werden.^[94] Die inhärente Breite wird häufig durch die zunehmende Ausdehnung der einzelnen Komponenten eines polychromatischen Röntgenstrahls bei größerem Beugungswinkel überdeckt, so dass die Beugungsprofile im hohen Winkelbereich relativ breit werden.

Die Kristallitgröße und Stress sorgen ebenfalls für die Verbreitung der Beugungsreflexe. Die Effekte werden üblicherweise durch symmetrische Funktionen modelliert. Zur Beschreibung des Einflusses der Kristallitgröße auf das Reflexprofil kann folgender Zusammenhang gefunden werden. Dieser gilt jedoch nur für Kristallitgrößen kleiner als $1 \mu\text{m}$:

$$\beta_{\text{Breadth}} = \frac{\lambda}{\tau \cos\theta} \quad (19)$$

Dabei beschreibt β_{Breadth} die integrale Breite^{iv} und τ die Kristallitgröße. Die Profilverbreiterung durch reine Größenunterschiede der Kristallite ist symmetrisch. Dieser Effekt ist von der Domänenform abhängig und kann zu ausgeprägter Anisotropie führen.

Die Profilverbreiterung durch Stress lässt sich durch den in Gleichung 20 gezeigten Zusammenhang beschreiben:

$$\beta_{\text{Breadth}} = k \cdot \varepsilon \cdot \tan\theta \quad (20)$$

^{iv} Die integrale Breite beschreibt die Breite eines Rechtecks mit der gleichen Höhe und Fläche des Reflexes.

Dabei beschreibt ε den Stress. k ist eine Konstante, wodurch die Art des Stresses definiert wird. Auch diese Beschreibung spiegelt eine symmetrische Verbreiterung wider.

Ein weiterer intrinsischer Probeneffekt, der eine inhärente Reflexbreite erzeugt, wird als die sogenannte *Darwin*-Breite bezeichnet. Sie ist das Resultat der *Heisenberg*'schen Unschärferelation.

$$\Delta p \cdot \Delta x \approx h \quad (21)$$

Bei der Beugung an einem perfekten Kristall werden Reflexe erzeugt, deren Ausdehnung in 2θ zwar sehr klein sind, aber nicht völlig verschwinden.

Die Position der Elektronen und damit die Wechselwirkung mit den eingestrahnten Photonen ist auf ein sehr kleines Volumen beschränkt, so dass Ort und Impuls endlich sein müssen, woraus sich mit der *De Broglie*-Beziehung

$$p = \frac{h}{\lambda} \quad (22)$$

ergibt, dass $\Delta\lambda$ ebenfalls endlich sein muss und somit eine endliche Reflexbreite bewirkt.

Diese beschriebenen Faktoren zusammen liefern bei Neutronenbeugung oder Synchrotronstrahlung sehr symmetrische, jedoch bei Messungen in *Bragg-Brentano* Geometrie stark asymmetrische Reflexprofile. In Abbildung 3 werden die wichtigsten Einflüsse der Probe **S**, der Röntgenquelle **W** und die instrumentellen Einflüsse **G** auf das entstehende Reflexprofil **H** gezeigt.

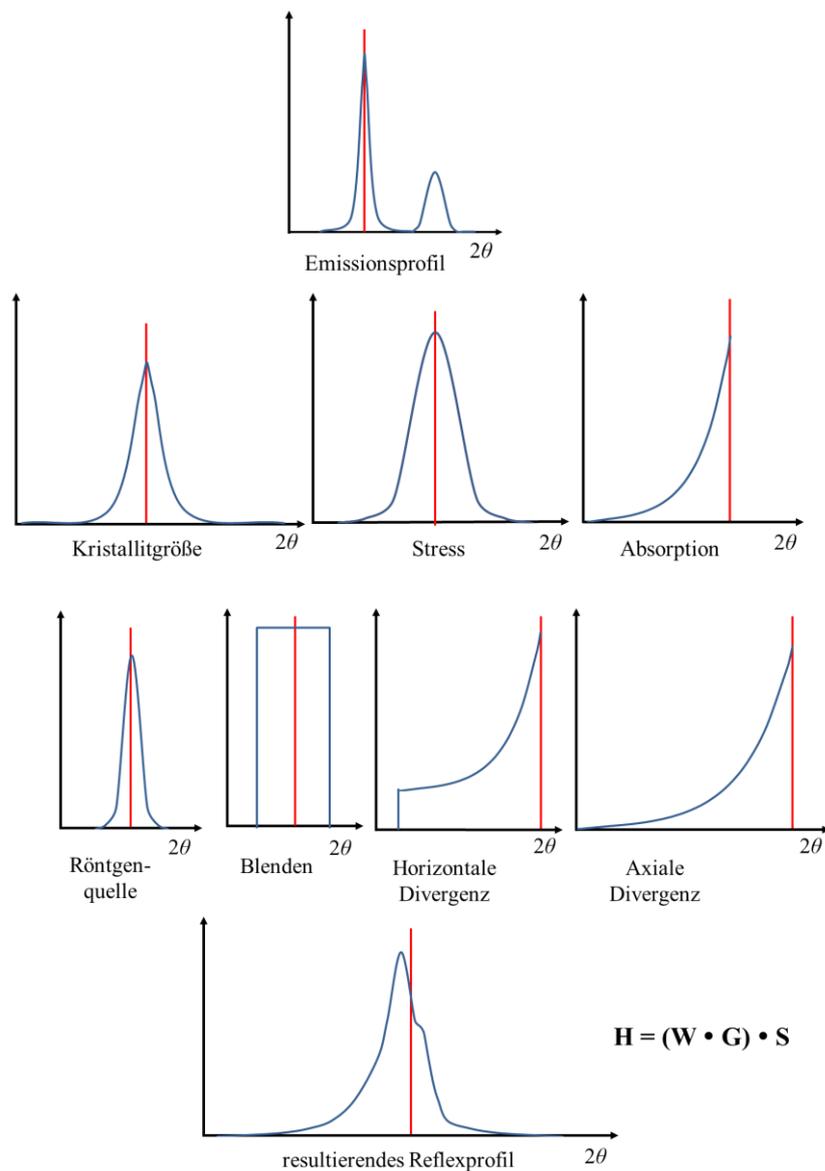


Abbildung 3: Einflüsse auf das Reflexprofil.

2.5.2.2 Mathematische Grundlagen

Das Ziel einer *Rietveld*-Verfeinerung ist die Verfeinerung der Kristallstruktur. Dabei werden die Parameter, die vom Strukturmodell wie den Gitterkonstanten oder Atompositionen oder wie im vorherigen Kapitel beschrieben, von Probeneffekten oder der Messausrüstung abhängen, verfeinert. Jeder Messpunkt wird als Teil eines Reflexes mit bestimmter Intensität aufgefasst. Dadurch wird eine höhere Zahl an Beobachtungen und somit auch ein vergleichbar gutes Beobachtung / Parameter-Verhältnis, wie bei Einkristallmessungen, erhalten. Bei der *Rietveld*-Verfeinerung wird mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate die jeweilige Größe M ,

$$M = \sum \varpi_i (y_{i,\text{obs}} - y_{i,\text{calc}})^2 \quad (23)$$

mit dem Gewichtungsfaktor $\varpi_i = \frac{1}{\sigma_{y_{i,\text{obs}}}^2}$, der gemessenen Intensität $y_{i,\text{obs}}$, der berechneten Intensität $y_{i,\text{calc}}$, immer wieder minimiert, bis die beste Anpassung des simulierten an das gemessene Pulverdiagramm erreicht wird. Durch die Verwendung des Gewichtungsfaktors ϖ_i werden Messpunkte mit größerer Standardabweichung ($\sigma_{y_{i,\text{obs}}}$) weniger stark berücksichtigt als Messpunkte mit kleinerer Standardabweichung. Als Ergebnis der *Least-Squares*-Prozedur wird ein Satz von Gleichungen erhalten, der die partielle Ableitung der berechneten Intensitäten $y_{i,\text{calc}}$ aufweist. Zur Lösung der Gleichungen werden die folgenden Elemente der quadratischen Matrix M benötigt:

$$M_{jk} = -\sum_i 2\varpi_i \left[(y_{i,\text{obs}} - y_{i,\text{calc}}) \frac{\partial^2 y_{i,\text{calc}}}{\partial x_j \partial x_k} - \left(\frac{\partial y_{i,\text{calc}}}{\partial x_j} \right) \left(\frac{\partial y_{i,\text{calc}}}{\partial x_k} \right) \right] \quad (24)$$

Hierbei stehen x_j und x_k für die verfeinerten Parameter, zu denen neben der Beschreibung des Reflexprofils durch die Proben- und Instrumentparameter auch die strukturellen Parameter gehören. Der Term $(y_{i,\text{obs}} - y_{i,\text{calc}})$ wird zur Vereinfachung in der Regel vernachlässigt.^[95] Die Anzahl der Spalten (bzw. Zeilen) der entstandenen Matrix gibt dabei die Anzahl der Parameter an, die verfeinert werden. Da die Funktion nicht-linear ist, kann die Lösung nur über eine iterative Approximation erreicht werden. Hierzu werden kleine Änderungen x_k der Parameter durchgeführt:

$$\Delta x_k = \sum_j M_{jk}^{-1} \frac{\partial M}{\partial x_k} \quad (25)$$

Die berechneten Variationen werden solange auf die Startwerte angewendet, bis die Änderungen nicht mehr signifikant sind. Dadurch wird bei jedem Schritt ein verbessertes Strukturmodell erzeugt. Aufgrund der Nicht-Linearität der Parameter und der gemessenen Intensitäten muss das Ausgangsstrukturmodell bereits von guter Qualität sein. Andernfalls besteht die Gefahr, dass die Verfeinerung nicht das globale Minimum erreicht, sondern lediglich in einem lokalen Minimum endet, oder aber die

Parameteränderungen zu divergieren beginnen. Um die Verfeinerung zu stabilisieren können *Restraints* oder *Constraints* verwendet werden.^[95]

2.5.2.3 Verfeinerung mit Hilfe von Restraints

Eine erfolgreiche Strukturlösung aus Pulverdaten ist im Vergleich zu Strukturlösungen aus Einkristalldaten nicht trivial, da eine Unterbestimmtheit des Verhältnisses von Beobachtungen zu verfeinernden Parametern vorhanden ist. Auf Grund dessen bieten „Pseudo-Beobachtungen“, wie bekannte Bindungslängen oder -winkel, die Möglichkeit, das ungünstige Verhältnis signifikant zu verbessern.

Mathematisch lässt sich das Verfahren analog zu der Minimierung der Modellfunktion M bei der oben aufgeführten *Rietveld*-Methode formulieren:

$$M_{\text{Restrain}} = \sum_{\text{Restrain}} \varpi_i (y_{i,\text{obs}} - y_{i,\text{calc}})^2 \quad (26)$$

wobei $y_{i,\text{obs}}$ den idealen Wert und $y_{i,\text{calc}}$ den berechneten für den jeweiligen *Restraint* beschreibt. Da in der *CSD* sehr zuverlässige Fragmentgeometrien oder Statistiken über Bindungsverhältnisse implementiert sind, lassen sich *Restraints*^v auch für eine Vielzahl organischer Verbindungen aufstellen. Als mögliche *Restraints* stehen folgende Parameter zur Verfügung.

- Bindungslänge: BL
- Bindungswinkel: BA
- Planare Gruppen: PG
- Besetzungsfaktoren: SOF

^v *Restraints* sind strukturelle Beschränkungen bei einer Strukturverfeinerung, die in einer gewissen Varianz die Anpassung der Bindungslängen und -winkel erlauben. Spezielle Restraints sind sogenannte „planare Restraints“ PG. Diese Restraints werden zur Glättung von Molekülfragmenten eingesetzt, deren Geometrie aus chemischer Sicht planar sein sollte.

Die gesamte Minimierungsgröße M_{Ges} ergibt sich aus der Addition der Einzelbeiträge:

$$M_{Ges} = M + f_{BL} \cdot M_{BL} + f_{BA} \cdot M_{BA} + f_{SOF} \cdot M_{SOF} + f_{PG} \cdot M_{PG} \quad (27)$$

Die Koeffizienten f stellen jeweils zusätzliche Gewichtungsfaktoren dar. *Restrains* haben im Gegensatz zu *Constraints*^{vi} den Vorteil, dass die vorgegebenen Beziehungen nur einem idealen Wert, mit einer definierten Abweichung, angenähert werden. Individuelle Einflüsse der *Restrains* werden durch einen zu Beginn hoch angesetzten Gewichtungsfaktor zur Einhaltung des Idealwerts gezwungen. Im weiteren Verlauf kann der Gewichtungsfaktor minimiert werden, sofern die Verfeinerung stabil läuft.

Der Nachteil bei der Verwendung von *Restrains* ist, dass die Anpassung an ein Pulverdiagramm zwar meistens optimal ist, allerdings bei zu großer Beweglichkeit der Kristallstruktur die Verfeinerung chemisch unsinnige Ergebnisse für Bindungslängen und -winkel einer Kristallstruktur errechnet. Daher müssen *Restrains* mit großer Sorgfalt ausgewählt werden, da fehlerhafte Einschränkungen die *Rietveld*-Verfeinerung auch in die falsche Richtung zwingen können.^[96]

2.5.2.4 Gütekriterien

Zur Beurteilung des Verlaufs bzw. der Qualität einer *Rietveld*-Verfeinerung stehen unterschiedliche Gütekriterien zur Verfügung (*R*-Werte, *Goodness-of-Fit* χ^2).

Der R_{wp} -Wert („gewichtete Profil-*R*-Wert“) wird am häufigsten zur Beurteilung des Ergebnisses einer *Rietveld*-Verfeinerung verwendet.

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_i \omega_i (y_{i,obs} - y_{i,calc})^2}{\sum_i \omega_i y_{i,obs}^2}} \quad (28)$$

^{vi} Unter *Constraints* versteht man die Beschränkungen der Anzahl von Variablen einer Kristallstruktur durch das Fixieren der Bindungslängen und -winkel auf gemittelte Standardwerte (z. B. aus Kristalldatenbanken), die für bestimmte Fragmente, z. B. Phenylringe, sehr exakt bekannt sind, ohne dass diese Werte variieren können. Der Nachteil dieser Methode ist, dass man prinzipiell nicht davon ausgehen kann, dass diese festgehaltenen Werte die bestmögliche Anpassung einer Kristallstruktur an ein Pulverdiagramm ergeben.

Des Weiteren findet der ungewichtete R_p -Wert Verwendung, ist jedoch weniger aussagekräftig, als der gewichtete R_{wp} .

$$R_p = \frac{\sum_i |y_{i,obs} - y_{i,calc}|}{\sum_i y_{i,obs}} \quad (29)$$

Der *Goodness-of-Fit* χ^2 (GoF) ist ein weiteres sehr nützliches Kriterium zur Beurteilung der Verfeinerung und ein Maß dafür, wie gut das Strukturmodell zu den Daten passt. Der GoF ist analog zu dem Einkristallkriterium definiert als Quotient aus der Minimierungsgröße S_y und der Differenz der Anzahl der beobachteten Messpunkte N_{obs} und der Anzahl der verfeinerten Parameter N_{Verf} .

$$\chi^2 = \frac{S_y}{N_{obs} - N_{Verf}} = \left(\frac{R_{wp}}{R_{exp}} \right)^2 = \frac{\sum_i \omega_i (y_{i,obs} - y_{i,calc})^2}{N_{obs} - N_{Verf}} \quad (30)$$

wobei R_{exp} der erwartete R -Wert ist: $R_{exp} = \sqrt{\frac{N_{obs} - N_{Verf}}{\sum_i \omega_i y_{i,obs}^2}}$

Die numerischen Kriterien die vorgestellt wurden, sind zwar bei der Beurteilung der *Rietveld*-Verfeinerung wichtig, jedoch sollte neben den reinen Zahlenwerten als wichtigstes Kriterium überprüft werden, ob das simulierte an das experimentell erhaltene Pulverdiffraktogramm –anhand eines Differenzplots– angepasst werden konnte und die erhaltene Struktur chemisch sinnvoll ist. Des Weiteren sind die untergrundkorrigierten R -Werte größer als die ohne Untergrundkorrektur. In dieser Arbeit werden lediglich R -Werte ohne Untergrundkorrektur angegeben.

3 Experimenteller Teil

3.1 Co-Kristallpartner

Der erste Schritt eines Co-Kristall-*Screenings* ist die Auswahl geeigneter Co-Kristallbildner. Dabei sollte nach funktionellen Gruppen ausgewählt werden die in der Lage sind mit einem Zielmolekül Synthone durch starke Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden, da sie die wichtigsten Wechselwirkungen in Co-Kristallsystemen darstellen.

Um die Schwierigkeit der willkürlichen Substanzauswahl zu umgehen und die prinzipielle Durchführbarkeit zu demonstrieren, wird zunächst ein bekanntes und stabiles supramolekulares Hetero-Synthon, wie das Carbonsäure-Säureamid-System ausgewählt. Dieses Hetero-Synthon ist stabiler als das entsprechende Carbonsäuredimer beziehungsweise das komplementäre Säureamiddimer.^[2] Nichtsdestotrotz wird ebenfalls eine Versuchsreihe durchgeführt, bei welcher das Homo-Synthon Carbonsäuredimer zu Grunde gelegt wird. Die Reste R und R' der Carbonsäure und des Säureamids werden dabei so gewählt, dass R und R' chiral sind.

Basierend auf der Limitierung der Substanzklasse und der Suche nach kleinen chiralen Verbindungen, wird eine Recherche in der *CSD* durchgeführt. Die Kristallstrukturen der Substanzen sollen auf supramolekulare Synthone hin untersucht werden. Dadurch soll ein besseres Verständnis der intermolekularen Wechselwirkungen erhalten werden. Im Folgenden werden die ausgewählten Modellsubstanzen kurz vorgestellt. Die *Refcodes* zu den Kristallstrukturen der jeweiligen Modellsubstanz wird in Klammern angegeben.

Beispielsweise eignen sich kleine chirale Aminosäuren gut als Co-Kristallbildner, da die verschiedenen funktionellen Gruppen in einem Molekül mehrere Kombinationsmöglichkeiten bieten, wodurch die Co-Kristallsynthese interessant wird.

Als Vertreter dieser Substanzklasse wurden jeweils beide Enantiomere von Prolin (PROLIN), Phenylalanin (SIMPEJ), Glutaminsäure^{vii} (LGLUAC11), *tert.*-Leucin und Alanin (ALANIN) ausgewählt. Des Weiteren kommen chirale Dicarbonsäuren als Co-Kristallpartner in Frage, da jede Carbonsäurefunktion mit dem Bildner in Wechselwirkung treten kann. Als chirale Carbonsäuren wurden jeweils beide Enantiomere der Camphersäure (HUSVOG und SOHXUI) und der Phenylbernsteinsäure (GUWCOQ) gewählt. Als letzter Vertreter der Säuren wurde die Mandelsäure aufgegriffen, da in der Literatur einige Multikomponentensysteme mit der Mandelsäure (FEGHAA) bekannt sind^{viii}.

Als mögliche Co-Kristallpartner für die Synthese von Carbonsäure-Säureamid Co-Kristallen wurden unter anderem kleine chirale Aminoamide, wie beide Enantiomere des Prolinamids und des Phenylalaninamids als auch (*S*)-Tyrosinamid gewählt. Die verschiedenen funktionellen Gruppen in einem Molekül bieten auch hier viele Kombinationsmöglichkeiten. Zudem wurden als Säureamide (*R*)-Lactamid, (*S*)-Leucinamid (RONHIL) und (*S*)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid gewählt.

Da die Co-Kristallsynthese in der pharmazeutischen Industrie zunehmend Anklang findet, werden abschließend ausgewählte Carbonsäuren und Säureamide mit dem (*S*)-Enantiomer des Ibuprofens (JEKNOC11) vermahlen.

Bei den verwendeten Verbindungen bei denen keine Informationen zu den Molekülgeometrien in der *CSD* hinterlegt sind, wurde auf Basis der gemessenen Pulverdiffraktogramme der reinen Ausgangssubstanzen versucht die Kristallstruktur dieser zu bestimmen, um ein geeignetes Startmodell vorliegen zu haben. Dies war jedoch nur beim (*R*)-Phenylalaninamid erfolgreich. Die Strukturlösung aus Pulverdaten des (*R*)-Phenylalaninamids wird in Kapitel 14, Anhang B, Punkt 2 beschrieben.

^{vii} (*S*)-Glutaminsäure tritt in zwei Modifikationen, der α -Form (LGLUAC03^[97]) und der β -Form (LGLUAC11^[98]), auf.

^{viii} *Refcode*: NONZUL, NONZOF, IREKAR, RAZPUE, LAWKIE, JUXKIW, HIBVUJ, XUGMER01.

3.2 Allgemeine Versuchsdurchführung

Aufgrund der erwarteten Säure-Amid-Dimer oder Säure-Säure-Dimer Bildung werden die Co-Kristallbildner im stöchiometrischen Verhältnis 1:1 in einem Edelstahlbecher (5 mL) vorgelegt (siehe Abbildung 4). Dabei wird die Gesamtmasse von ~150 mg nicht überschritten. Zu dem Reaktionsgemisch werden neben zwei Tropfen absoluten Ethanol, eine rostfreie Stahlkugel (Ø 10 mm) gegeben. Der Becher wird in einer Mühle der Marke Fritsch "pulverisette 23" eingespannt und die Pulver bei einer Frequenz von 50 Hz 30 Minuten vermahlen. Detaillierte Angaben zu den Substanzen, wie genaue Einwaagen, Schmelzpunkte, pK_a -Werte und den durchgeführten Vermahlungen sind in den Tabelle 22 und 23 in Kapitel 14 Anhang B Punkt 3 hinterlegt.



Abbildung 4: „pulverisette 23“ der Firma FRITSCH

Die Außentemperatur der Mahlbecher überschreitet zu keinem Zeitpunkt 40 °C. Nach dem Vermahlen lagen die Proben als feine leicht feuchte Feststoffe vor. Die festen Phasen wurden dann durch Röntgen-Pulverdiffraktometrie (PXRD) als auch Dynamische Differenzkalorimetrie^{ix} (*Differential Scanning Calorimetry* DSC) charakterisiert. Alle verwendeten Co-Kristallformer als auch das Lösungsmittel Ethanol sind kommerziell erhältlich.

^{ix} Die Charakterisierung der Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie erfolgte soweit nicht anderweitig vermerkt unter Verwendung eines DSC 820 des Herstellers *Mettler Toledo* im Temperaturbereich von 25 °C bis maximal 350 °C. Sämtliche DSC-Messungen wurden mit einer Heizrate von 5 K/min durchgeführt, wobei die jeweilige Probenmasse zwischen 5 mg und 12 mg betrug. Die Messungen erfolgten in einem kalt verschweißten Aluminiumprobentiegel. Diese wurden erst unmittelbar vor Einsetzen in den Ofenraum gelocht.

3.3 Datensammlung

Die Röntgenpulverdaten wurden in Transmissionsgeometrie (*Debye-Scherrer-Geometrie*) unter Verwendung von Cu-K α_1 -Strahlung ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$) bei Raumtemperatur auf einem STOE STADI P Diffraktometer, ausgestattet mit einem Ge(111) Primärmonochromator und einem linearen ortsempfindlichen Detektor, gesammelt. Spannung und Stromstärke des Generators wurden auf 40 kV und 40 mA eingeregelt. Der überwiegende Teil der Messungen erfolgte in einem Winkelbereich von 4° bis $65^\circ 2\theta$.

Das Probenmaterial zur Messung der Pulverdiffraktogramme kann aufgrund der feuchten Proben infolge der *Solvent-Drop*-Vermahlung anstelle der Kapillartechnik, nur zwischen zwei MylarTM-Folien unter Hinzunahme von Silikonfett präpariert werden.

Die Kapillartechnik hat im Vergleich zu der Folientechnik den Vorteil, dass durch das Verschließen der Kapillare instabile Hydrate und Solvate gemessen werden können. Bei der Präparation mit Folien kann mögliches Lösungsmittel, das im Kristall eingebaut ist, entweichen. Ein großer Nachteil der Präparation in Kapillaren ist jedoch, dass das Glas den Untergrund erhöht. Bei Diagrammen, die zur Strukturbestimmung verwendet werden, muss der Untergrund demnach erst korrigiert werden. Ein weiterer Nachteil von Glas ist, dass durch merkliche Absorption die Intensität des Röntgenstrahls abnimmt.

Bei der Verwendung der Folientechnik wird das Pulver zwischen zwei Folien in einem Rahmen fixiert. Um die Vorzugsorientierung der Kristallite sowohl in der Glaskapillare als auch zwischen den Folien auszugleichen und ein über alle Kristallite gemitteltes Röntgenpulverdiagramm zu erhalten, wird der jeweilige Probenhalter rotiert. Die Parameter der Strukturlösungen und -verfeinerungen aus Röntgenpulverdaten sind im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Lehmann^x hinterlegt.

^x Prof. Dr. Christian W. Lehmann, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse nach den *Solvent-Drop*-Vermahlungen beschrieben. Die Proben, die nach der Vermahlung im Diffraktogramm die charakteristischen Reflexmuster beider Ausgangssubstanzen aufwiesen, werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Co-Kristallssysteme, die lediglich über den Vergleich der Pulverdiffraktogramme als auch anhand der DSC-Messungen mit den Ausgangssubstanzen charakterisiert werden konnten, werden kurz beschrieben. Die Co-Kristall-systeme, bei denen *ab-initio* Strukturlösungen mit anschließender *Rietveld*-Verfeinerung möglich gewesen sind und somit die Kristallstruktur bestimmt werden konnte, werden im Detail diskutiert.

Im Fall einer erfolgreichen Synthese von diastereomeren Co-Kristallen wurden Kontrollversuche durchgeführt, bei welchen lediglich die Ausgangsmaterialien einer Vermahlung unterzogen wurden. Bei allen Ausgangsverbindungen konnten keine Veränderungen in den Pulverdiffraktogrammen festgestellt werden, wodurch eine einfache Transformation zu einem anderen Polymorph ausgeschlossen werden kann. Nach Optimierung der Mahlbedingungen (Dauer 30 Minuten, Anzahl der Mahlkugeln: eine Kugel Ø 10 mm, Frequenz 50 Hz) sind die Diffraktogramme der neu gebildeten co-kristallinen Materialien frei von nachweisbaren Spuren des Ausgangsmaterials.

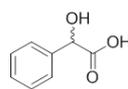
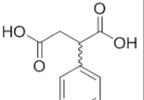
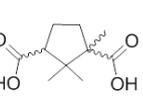
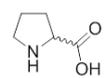
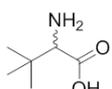
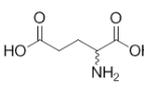
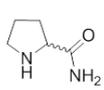
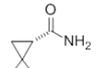
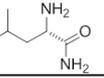
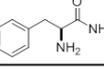
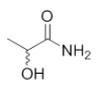
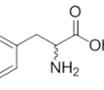
Die nun folgende Ergebnisdiskussion wird in drei Kategorien unterteilt.

- a.) Säure-Amid-Systeme
- b.) Säure-Säure-Systeme
- c.) Vermahlungen mit (*S*)-Ibuprofen

4.1 Säure-Amid-System

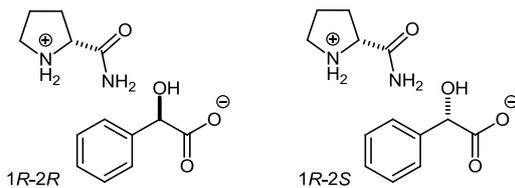
In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der *Grinding*experimente, auf Basis des supra-molekularen Säure-Amid Heterosynthons, zusammengefasst.

Tabelle 2: Resultate der durchgeführten Vermahlungsexperimente.

													
		R	S	R	S	1R,3S	1S,3R	S	R	S	R	S	R
	S	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich			Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Indizierung war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich		Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich
	R	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich			Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich		Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich
	S	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich										
	S	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Indizierung war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich					Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich
	S	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich									Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich
	S							Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich				
	R							Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich				
	S	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Indizierung war erfolgreich					Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich
	R	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Indizierung war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich					Co-Kristallsynthese war erfolgreich	Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich

	Co-Kristallsynthese war erfolgreich		Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich		Indizierung war erfolgreich
---	-------------------------------------	---	--	--	-----------------------------

a.) System: Prolinamid-Mandelsäure



Schema 1: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-Mandelsäure und (*R*)-Prolinamid mit (*S*)-Mandelsäure.

Das erste System, welches zur Co-Kristallsynthese herangezogen wurde, besteht aus jeweils einem Enantiomer der Mandelsäure und (*R*)-Prolinamid (Schema 1).

Die nach dem Vermahlen gemessenen Pulverdiffraktogramme der beiden Proben sind in Abbildung 5 im Vergleich mit den Ausgangsmaterialien dargestellt. Die Pulverdiffraktogramme der gemahlene Proben unterscheiden sich im Reflexmuster signifikant von denen der Ausgangsmaterialien, als auch zueinander. Daraus lässt sich schließen, dass eine Transformation zu zwei unterschiedlichen neuen Phasen stattgefunden hat. Da sich die Diffraktogramme der beiden Proben unterscheiden, wird die ursprüngliche Idee von diastereomeren Co-Kristallen unterstützt.

Die nach dem Vermahlen gemessenen Pulverdiffraktogramme der beiden Proben sind in Abbildung 5 im Vergleich mit den

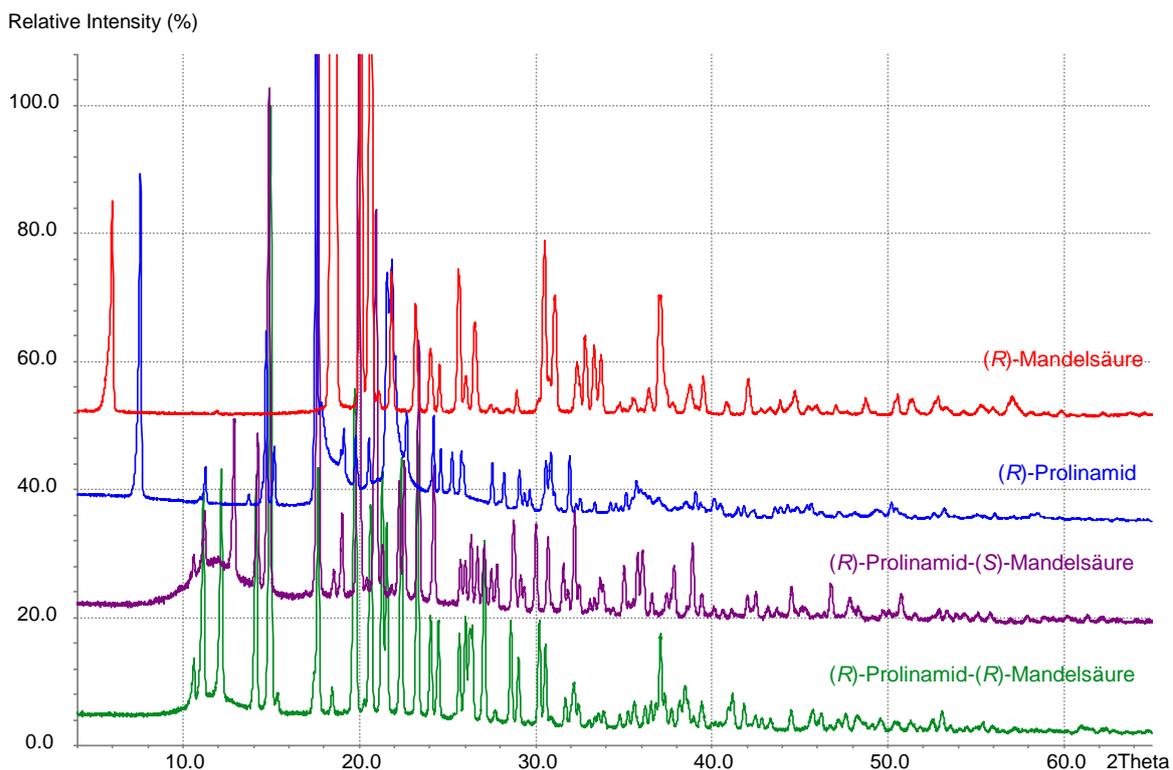


Abbildung 5: PXRD der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*R*)-Prolinamid und (*R*)-Mandelsäure.

Um die entstandenen Co-Kristalle weiter zu charakterisieren, werden DSC-Messungen^{xi} durchgeführt. Abbildung 6 zeigt die Thermogramme der beiden Co-Kristallsysteme im Vergleich zu den verwendeten Co-Kristallformern. Das gemessene Thermogramm des 1*R*-2*R*-Systems weist eine *Onset*-Temperatur^{xii} von 155,08 °C auf. Die Phase, bestehend aus 1*R*-2*S*, weist einen Schmelzpunkt von 196,16 °C auf. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich signifikant von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messungen lassen, ebenso wie die PXRD-Messung, die Schlussfolgerung zu, dass zwei unterschiedliche neue Phasen während der Mahlprozesse entstanden sind. Der Schmelzpunkt des 1*R*-2*S*-Diastereomers liegt ungefähr 40 °C über dem des 1*R*-2*R*-Diastereomers, der somit das thermodynamisch stabilere Diastereomer ist.

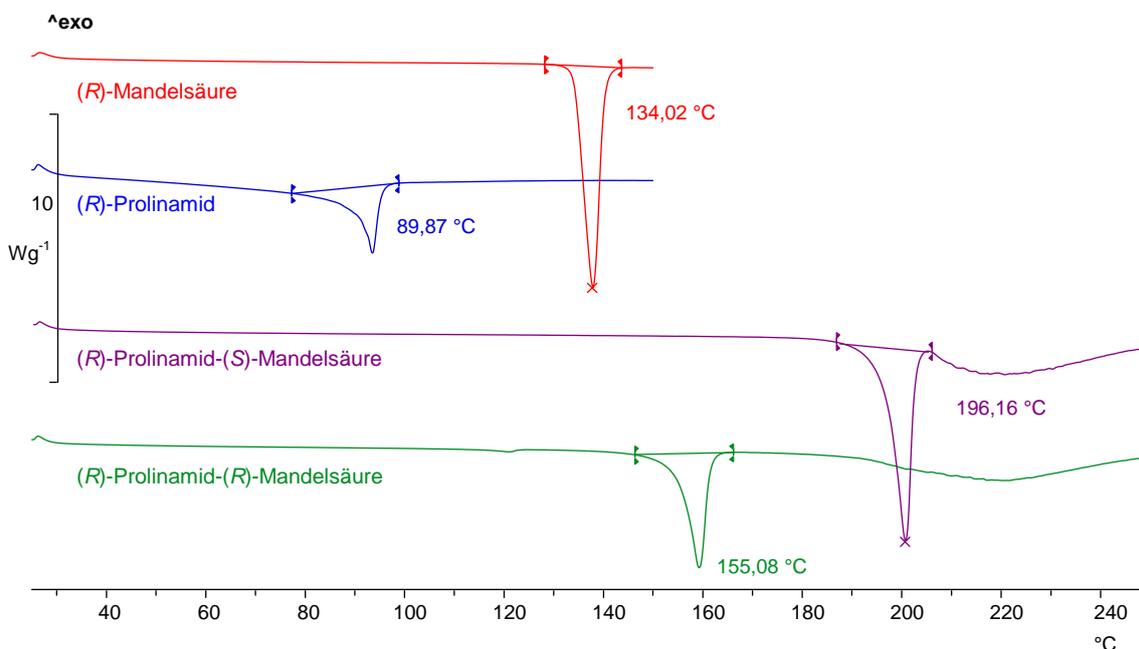


Abbildung 6: DSC-Messung der Proben 1*R*-2*R* und 1*R*-2*S* im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*R*)-Prolinamid und (*R*)-Mandelsäure.

^{xi} Bei den gezeigten Kurven handelt es sich immer um die Aufheizkurve. Die Abkühlkurven wurden entfernt, da keine zur Diskussion notwendigen Ergebnisse auftraten.

^{xii} Die *Onset*-Schmelztemperatur entspricht dem thermodynamisch definierten Schmelzpunkt, bei dem der Feststoff mit der Schmelze im Gleichgewicht steht. Im Folgenden wird, wenn von einem Schmelzpunkt gesprochen wird, immer der *Onset*-Schmelzpunkt herangezogen.

Da alle Versuche, Einkristalle der neuen Verbindungen aus Lösungen zu erhalten, fehlgeschlagen sind, jedoch der endgültige Beweis für die Bildung diastereomerer Co-Kristalle erbracht als auch die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle aufgeklärt werden soll, wird eine *ab-initio* Strukturlösung in Betracht gezogen. Auf Grundlage von 20 ausgewählten Peaklagen konnte mit Hilfe des Programms *DASH*^{xiii} eine Indizierung beider Pulverdiffraktogramme, mit Hilfe des implementierten Programms *DICVOL*, durchgeführt werden.^{xiv}

Die Indizierung ergab für beide Diastereomere orthorhombische Elementarzellen. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Unter Berücksichtigung der Molekülvolumina lässt sich auf das Vorhandensein von vier Molekülen in der Elementarzelle bei beiden Co-Kristallsystemen schließen.

Tabelle 3: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen.

	(<i>R</i>)-Prolinamid-(<i>R</i>)-Mandelsäure	(<i>R</i>)-Prolinamid-(<i>S</i>)-Mandelsäure
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
$a/\text{Å}$	9,47544(10)	9,32272(14)
$b/\text{Å}$	10,175266(87)	10,09959(15)
$c/\text{Å}$	14,53300(13)	14,71594(23)
$V/\text{Å}^3$	1401,202(23)	1385,589(36)
$R_p/\%$	2,755	3,478
$R_{wp}/\%$	3,753	4,677
Gof	1,365	1,444

^{xiii} Alle in dieser Arbeit durchgeführten Indizierungen wurden anhand der Indizierung mit dem Programm *TOPAS* bestätigt.

^{xiv} Als einschränkende Parameter wurden, wie in den nachfolgenden Strukturlösungen, unter den möglichen Raumgruppen zunächst triklinen Systeme ausgeschlossen. Sofern die Indizierung nicht erfolgreich war, wurde eine weitere Indizierung unter Verwendung triklinen Systeme durchgeführt.

Zur Erzeugung möglicher Kristallstrukturen wird nach der Profilanpassung ein *Simulated-Annealing*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Ausgangsgeometrie (Bindungslängen und Winkel) der Mandelsäure konnten Kristallstrukturdaten, die in der *CSD* hinterlegt sind, entnommen werden (FEGHAA und IREKAR) werden.

Das Modell des (*R*)-Prolinamids wurde durch Inversion der in der *CSD* hinterlegten (*S*)-Prolin Kristallstruktur (PROLIN) erzeugt und dann die Carbonsäure durch eine Carbonsäureamidfunktion ersetzt.

Die Verbindungen eines jeweiligen Co-Kristallsystems weisen drei flexible Torsionswinkel (siehe Schema 1), als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade auf. Um eine verbesserte statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurden 25 *SA*-Zyklen durchgeführt. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben für jedes Diastereomer mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurden die Kristallstrukturen mit dem besten χ^2 unter Hinzunahme des *DASH-to-TOPAS* Links einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Die *TOPAS* Eingabedatei wird dabei automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet. Unter anderem werden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet. Mit Hilfe des bei *MERCURY* implementierten *Mogul Geometry Check* konnten sowohl die Bindungslängen als auch die Bindungswinkel auf Richtigkeit überprüft und gegebenenfalls unter Verwendung weiterer *Restraints* neu verfeinert werden. Die *Rietveld*-Verfeinerungen konvergierten für beide Co-Kristallstrukturen mit guten R_{wp} -Werten (3,8% und 4,7%) und sehr glatten Differenzkurven (Abbildung 7).

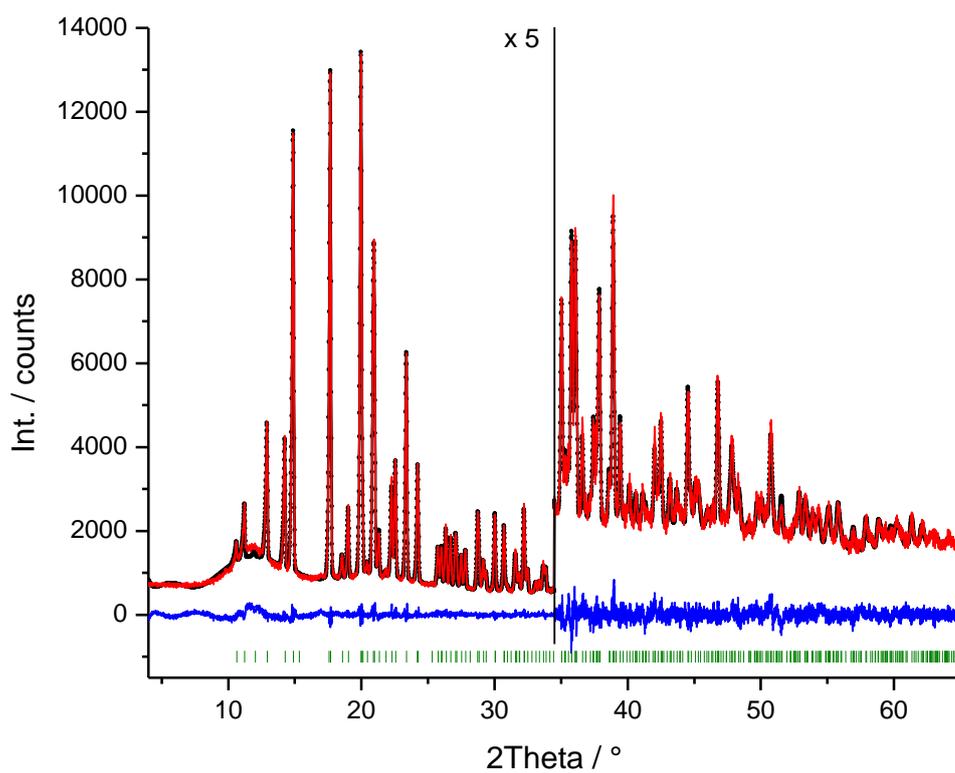
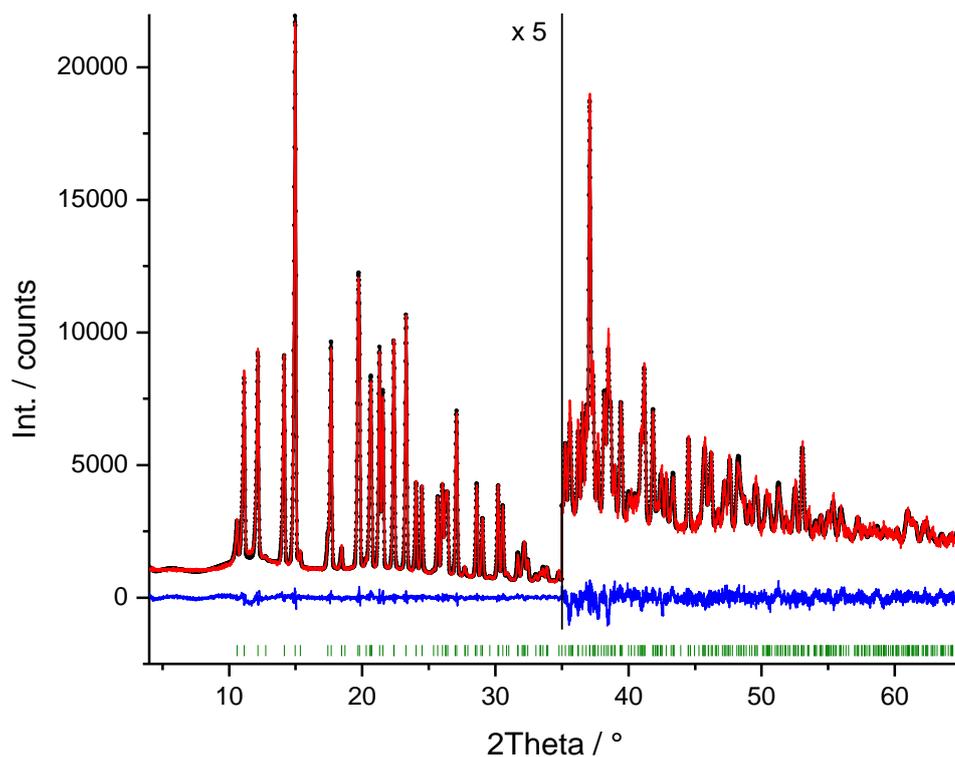


Abbildung 7: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure (oben) und (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristalls (unten).
Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Wie aus der visuellen Betrachtung der Pulverdiffraktogramme erwartet, zeigen die Kristallstrukturen der beiden Diastereomere signifikante Unterschiede auf der Ebene der molekularen Konformation und den intermolekularen Wechselwirkungen. In der enantiomerenreinen Mandelsäure liegen zwei unabhängige Moleküle in der asymmetrischen Einheit vor. Dabei orientiert sich in einem Molekül die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nahezu senkrecht zu dem Phenylring. Die Ebene der Carbonsäure-gruppe selbst ist parallel zur C—OH-Bindung. Die entsprechenden Diederwinkel sind -90.4° und 120.8° . Im zweiten Molekül ist die Ebene der Carbonsäuregruppe nach wie vor parallel zur C—OH-Bindung (122°), jedoch steht die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nicht mehr senkrecht zu dem Phenylring (-42°).

Im 1*R*-2*R*-Co-Kristall ist die Konformation der Mandelsäureeinheit derart verändert, dass nun das Wasserstoffatom an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der Ebene des Phenylrings liegt und die Carboxylgruppe um etwa 8° gedreht wird. Im 1*R*-2*S*-Co-Kristall nimmt die Mandelsäure die gleiche Konformation wie im 1*R*-2*R*-Co-Kristall an, jedoch mit einer größeren Drehung der Carboxylgruppe, um etwa 16° . Im Prolinamid ist die konformative Flexibilität aufgrund des Fünfrings weniger stark ausgeprägt. Im enantiomerenreinen Prolin als auch in beiden Prolinamidmolekülen wird das Kohlenstoffatom C3 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*).

Entgegen des erwarteten Wasserstoffbrückenbindungsmotivs im Säureamid Co-Kristall gibt es keine wasserstoffbrückengebundenen Dimere zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion. Weiterhin werden die Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen unter der Annahme eines Protonentransfers zwischen der Mandelsäure und der Prolinamideinheit realisiert^{xv}. In beiden Diastereomeren der Mandelsäure werden Wasserstoffbrückenbindungen zu vier symmetrieverwandten Prolinamidmolekülen gebildet. Die Hydroxylgruppe wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsdonor zur Carbonylgruppe und als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor für eins der Amidprotonen. Die deprotonierte

^{xv} Sofern nicht erwähnt, erfolgten alle durchgeführten Strukturlösungen aus Pulverdaten unter Annahme des Protonentransfers zwischen den eingesetzten Substanzen.

Carbonsäure akzeptiert eine Wasserstoffbrückenbindung an einem ihrer beiden Sauerstoffatome vom protonierten Ringstickstoffatom des Prolinamids, während das andere Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem protonierten Stickstoffatom vom Prolinamidring und eine Wasserstoffbrücke mit einem Amidproton eingeht.

Das Prolinamid bildet Wasserstoffbrücken zu vier Mandelsäureeinheiten. Die beiden Protonen der Amidgruppe und die beiden Protonen des Stickstoffatoms im Fünfring wirken als Donor, während das Carbonylsauerstoffatom als Akzeptor für die Hydroxylgruppe wirkt. Der wesentliche Unterschied zwischen den H-Brücken der beiden Diastereomere ist das Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe. Während im 1*R*-2*R*-Diastereomer das Amidproton *syn* zum Carbonylsauerstoff steht, ist im 1*R*-2*S*-Diastereomer das antiorientierte Proton gebunden. Dies bewirkt eine Drehung des Prolinamidmoleküls in der Kristallstruktur (Abbildung 8). Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 24 zusammengefasst.

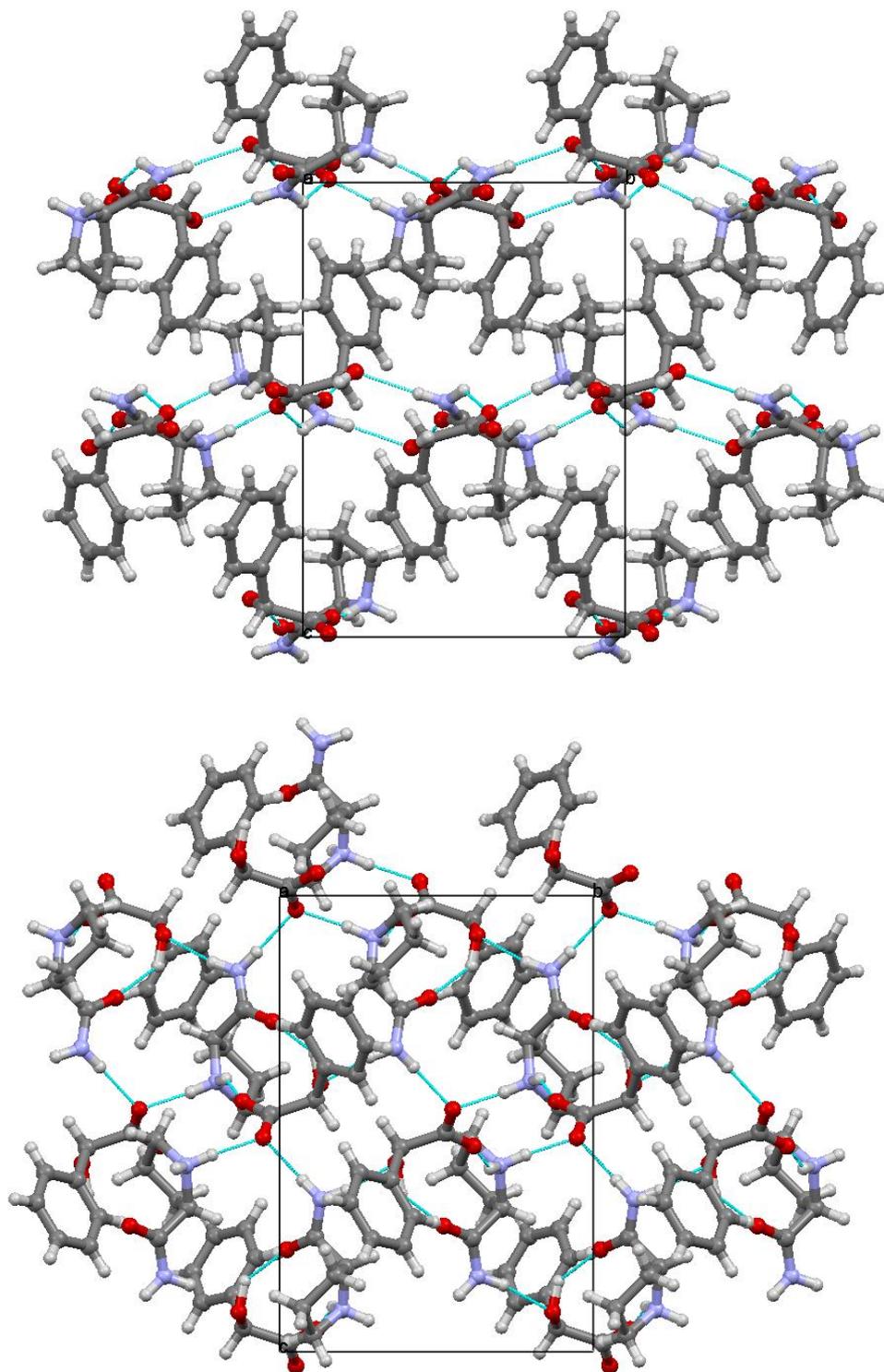


Abbildung 8: Kristallpackungsausschnitt des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls (oben) und (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristalls (unten); Blickrichtung entlang der kristallographischen *a*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens der Strukturlösung aus Pulverdaten zu testen, wurden bei einer erneuten Strukturlösung bei dem Pulverdiffraktogramm des (*R*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolinamid Co-Kristalls zur Berechnung die Modelle der

(*S*)-Mandelsäure und des (*R*)-Prolinamids zu Grunde gelegt. Der daraus resultierende beste χ^2 -Wert nach den 25 SA-Zyklen beträgt 13,8 gegenüber 8,3 für die richtige Zuordnung. Der gleiche Test wurde auch für die anderen Diastereomere durchgeführt. Die falsche Kombination ergab einen χ^2 -Wert von 9,4 im Vergleich zu 6,9 für die richtige Kombination. Dieser Unterschied in den χ^2 -Werten ist ausreichend groß, um zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination ziehen zu können. Außerdem zeigt das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abbildung 9), dass es sich nicht um ein sinnvolles Ergebnis zu dem durchgeführten Experiment handelt.

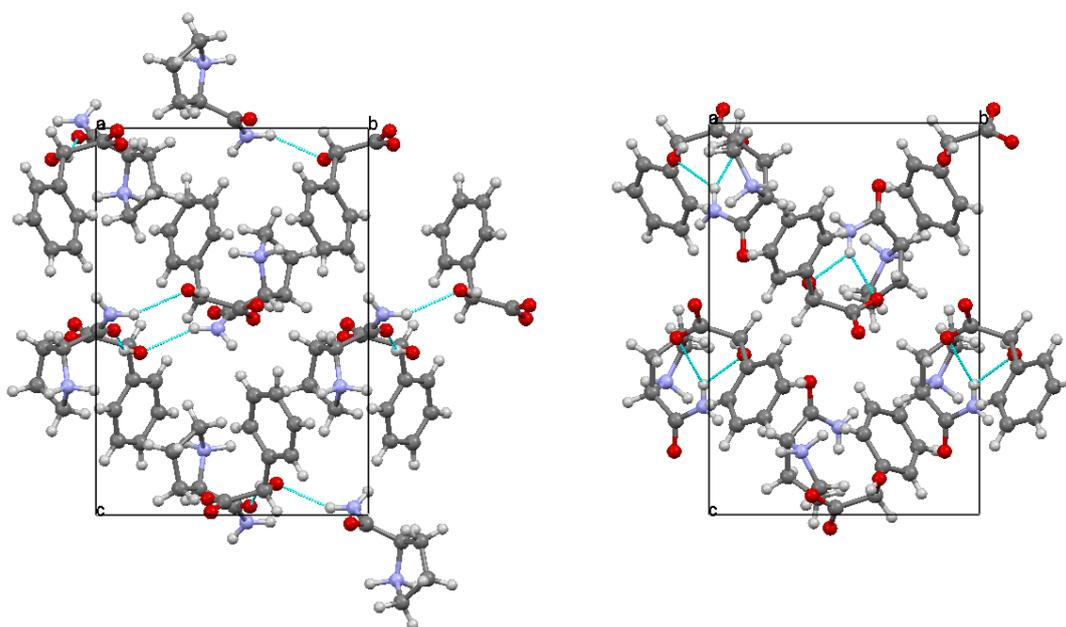


Abbildung 9: Kristallpackung des (*R*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolinamid Co-Kristalls (links) und des (*S*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolinamid Co-Kristalls (rechts) unter Verwendung der falschen Diastereomere; Blickrichtung entlang der *a*-Achse.

Schließlich wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wenn als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Mandelsäure und beide Enantiomere von Prolinamid im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet werden. Überraschenderweise ist, laut Pulverdiffraktogramm, nur das höher schmelzende 1*R*-2*S*-Diastereomer entstanden.

Auf der anderen Seite, lieferte ein Gemisch, in dem ein Konglomerat von (*R*)- und (*S*)-Mandelsäure und lediglich das (*R*)-Prolinamid in einem Verhältnis 1:1:2 vorlag, beide Diastereomere (Abbildung 10). Aufgrund dieser Beobachtung wurde ein weiterer Versuch durchgeführt. Statt der Konglomerate wurde racemische Mandelsäure mit

einem Konglomerat von (*R*)- und (*S*)-Prolinamid vermahlen, was wiederum das 1*R*-2*S*-Diastereomer ergab. Dieses Ergebnis zeigt, dass während des Vermahlens die Kristallstruktur der racemischen Mandelsäure gebrochen wird und wieder das thermodynamisch stabilere Diastereomer entsteht.

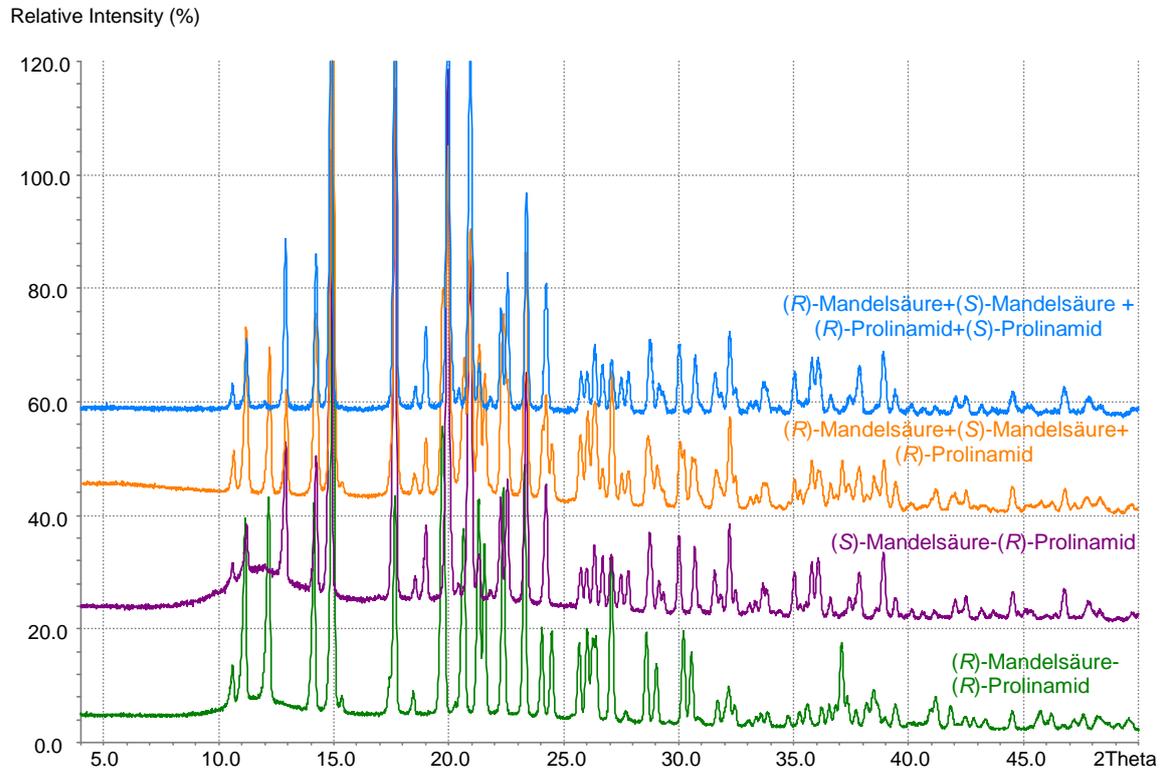
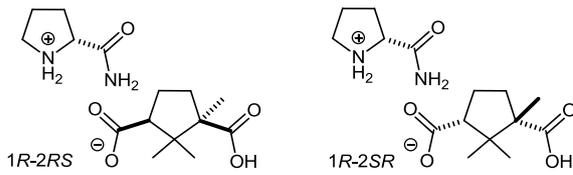


Abbildung 10: Pulverdiffraktogramme nach der Vermahlung des einen Enantiomers von Prolinamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und beiden Enantiomeren des Prolinamids mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) im Vergleich mit den Co-Kristallsystemen.

b.) System: Prolinamid-Camphersäure

Schema 2: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (R)-Prolinamid mit (1R,3S)-Camphersäure und (R)-Prolinamid mit (1S,3R)-Camphersäure.

Die nach der Vermahlung von (R)-Prolinamid mit (1R,3S)-Camphersäure und (R)-Prolinamid mit (1S,3R)-Camphersäure erhaltenen Pulverdiffraktogramme sind in Abbildung 11 im Vergleich mit den Ausgangssubstanzen dargestellt. Die Pulverdiffraktogramme der gemahlene Proben, verglichen mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen des (R)-Prolinamids und der (1R,3S)-Camphersäure, zeigen, dass die Reflexmuster beider Ausgangssubstanzen in den Proben nicht vorhanden sind. Zudem unterscheiden sich auch die Pulverdiffraktogramme der 1R-2RS-Probe im Vergleich zu der 1R-2SR-Probe, woraus sich schließen lässt, dass diastereomere Co-Kristalle entstanden sind.

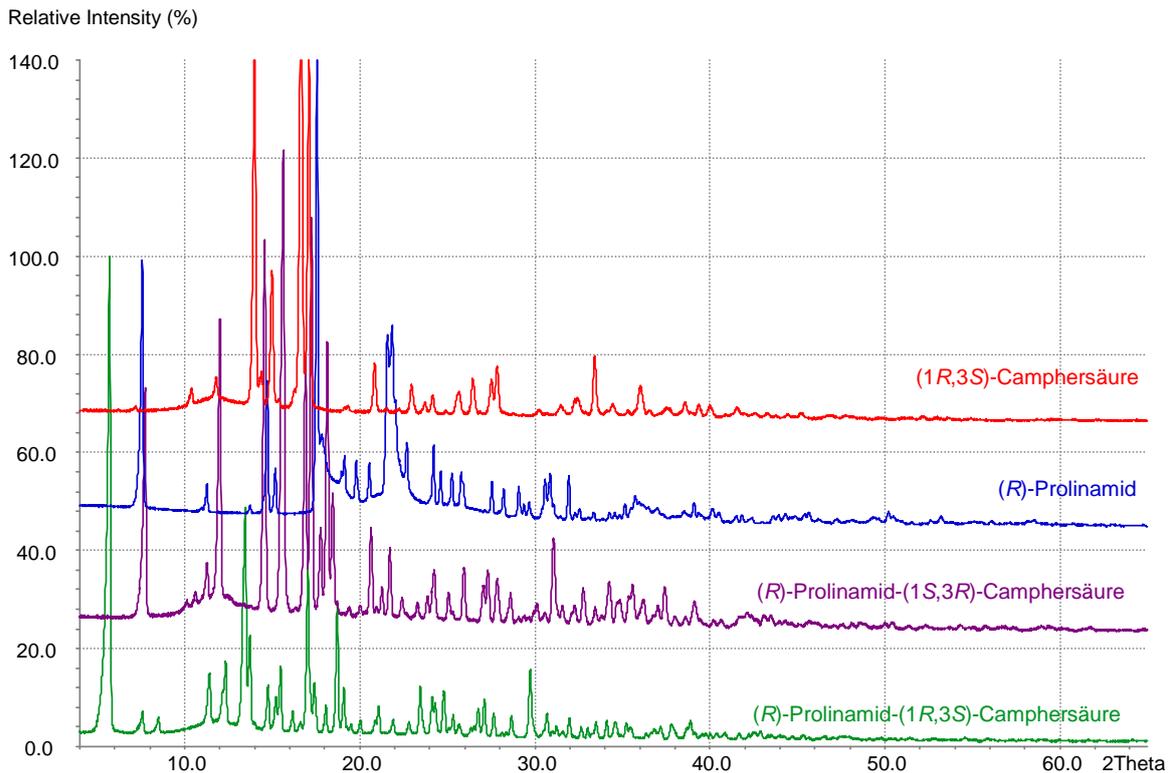


Abbildung 11: PXRD der Proben 1R-2RS und 1R-2SR im Vergleich zu den experimentell aufgenommenen PXRDs von (R)-Prolinamid und (1R,3S)-Camphersäure.

Das zur weiteren Charakterisierung gemessene Thermogramm des 1*R*-2*RS*-Diastereomers weist einen Schmelzpunkt von 171,45 °C auf. Die neue Phase, bestehend aus den Enantiomeren 1*R* und 2*SR*, schmilzt bei 130,90 °C, was wiederum die These der diastereomeren Co-Kristalle stützt. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich zudem signifikant von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messung spricht ebenso wie die PXRD-Messung für die Bildung von zwei unterschiedlichen Phasen.

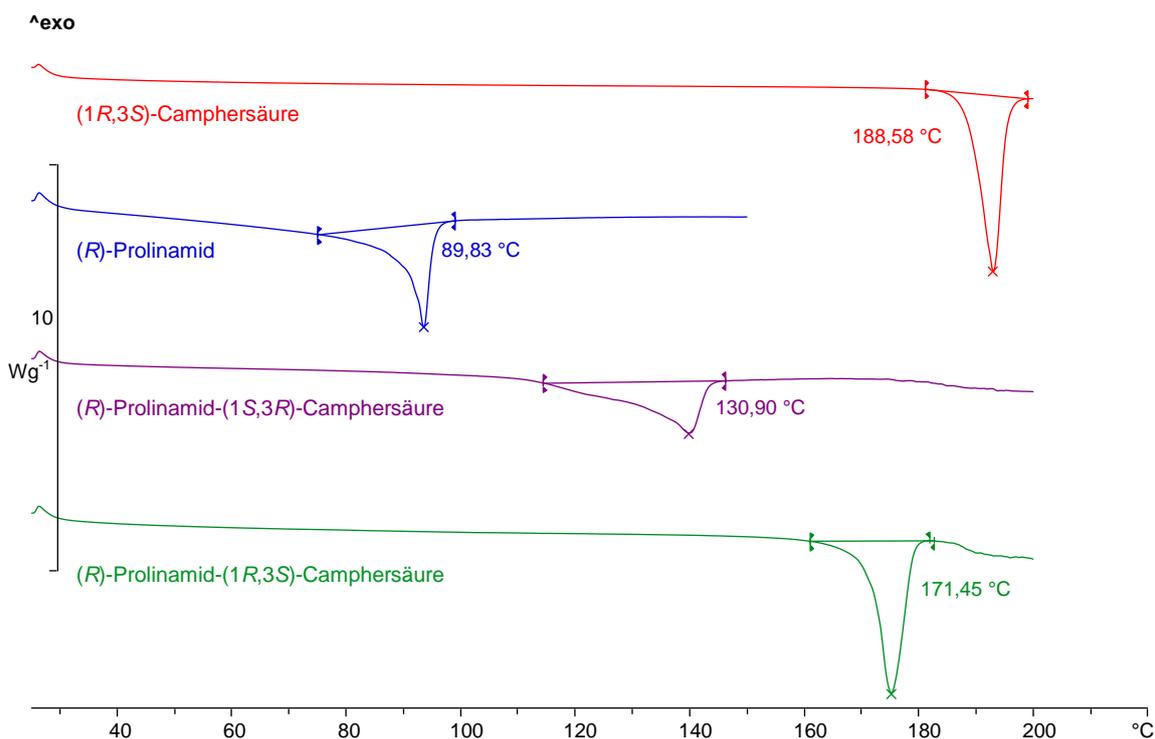


Abbildung 12: DSC-Messung der Proben 1*R*-2*RS* und 1*R*-2*SR* im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*R*)-Prolinamid und (1*R*,3*S*)-Camphersäure.

Da die Kristallisation der Co-Kristalle fehlschlug, wurde auf die Strukturlösung aus Pulverdaten zurückgegriffen. Es konnte ausschließlich das Pulverdiffraktogramm des (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls widerspruchsfrei indiziert werden. Die Indizierung ergab für das System eine orthorhombische Elementarzelle (Tabelle 4). Unter Berücksichtigung der Molekülvolumina lässt sich auf das Vorhandensein von vier Molekülen in der Elementarzelle schließen.

Tabelle 4: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen für den (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristall.

Raumgruppe	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	16,7255(3)
$b/\text{\AA}$	15,6776(3)
$c/\text{\AA}$	6,52055(12)
$V/\text{\AA}^3$	1709,79(5)
$R_p/\%$	2,590
$R_{wp}/\%$	3,638
Gof	1,652

Zur Erzeugung von Kristallstrukturen wurde nach der Profilanpassung ein *Simulated-Annealing*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die zugrunde liegenden Strukturdaten der (1*S*,3*R*)-Camphersäure konnten der *CSD* entnommen werden und sind dort unter dem *Refcode* SOHXUI hinterlegt. Das Modell des (*R*)-Prolinamids wurde vorheriger Strukturlösung entnommen. Das Co-Kristallsystem weist drei flexible Torsionswinkel (Schema 2) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade auf. Die Kristallstruktur mit besonders niedrigem χ^2 -Wert wird mit Hilfe des *DASH*-to-*TOPAS* Links einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Durch die Bearbeitung der Eingabedatei in *TOPAS*, die Einführung von *Restraints* als auch die Überprüfung der Richtigkeit von Bindungslängen und Winkeln in *MERCURY*, wurden sehr glatte Differenzplots als auch ein guter R_{wp} -Wert (3,7 %) erhalten (Abb. 13).

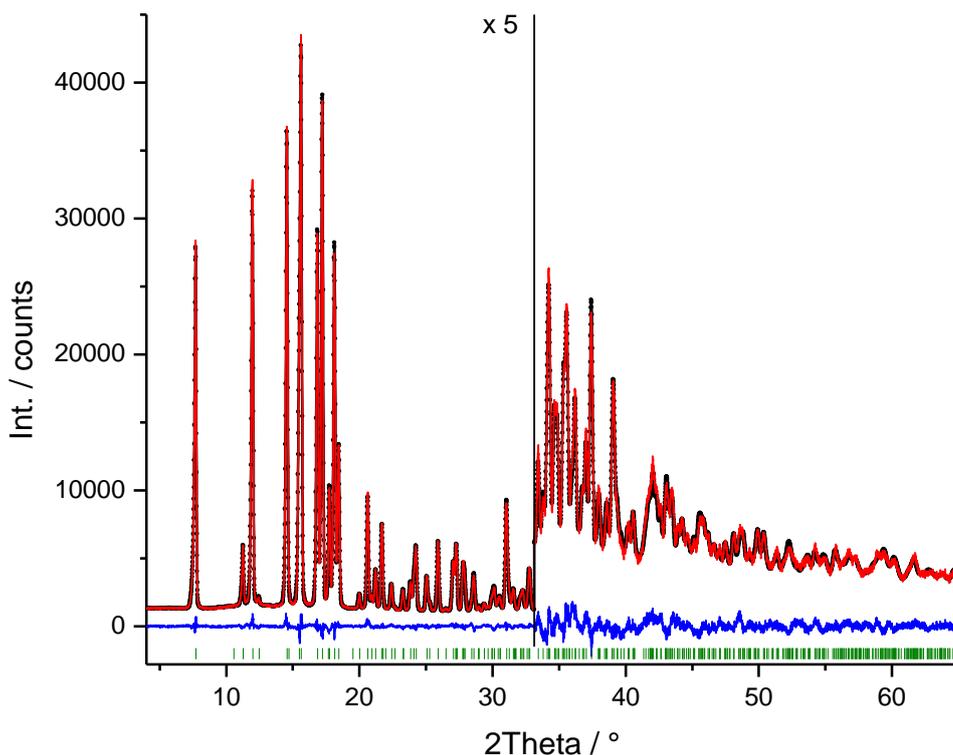


Abbildung 13: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls. Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Ein Packungsausschnitt der resultierenden Kristallstruktur kann Abbildung 14 entnommen werden.

Im 1*R*-2*SR*-Co-Kristall ist die Konformation der Camphersäureeinheit im Wesentlichen vergleichbar mit der enantiomerenreinen Camphersäure. Die Pyrrolidinfünfringe nehmen eine etwas verdrehte Briefumschlag-Konformation ein, wodurch in der enantiomerenreinen Camphersäure das Kohlenstoffatom C1 an dem die zwei Methylgruppen gebunden sind, aus der Ebene gezwungen wird und auf die gleiche Seite (*endo*) der Carboxylgruppen zeigt. In der Camphersäureeinheit der Co-Kristallstruktur wird ebenfalls C1 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppen auf die gleiche Seite (*endo*). Es treten nur kleine konformationelle Variationen der Carboxylatgruppen auf.

Im enantiomerenreinen (*R*)-Prolin wird im Pyrrolidin fünfring das Kohlenstoffatom C3 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*). Im (*R*)-Prolinamid dieser Co-Kristallstruktur zeigt die Klappe des Umschlags ebenfalls auf die gegenüberliegende Seite der Carboxylgruppe (*exo*), jedoch wird die Klappe durch C5 gebildet.

Im Säure-Amid-Co-Kristall werden, entgegen vorheriger Annahme, keine Dimere zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet. Die (1*S*,3*R*)-Camphersäure bildet Wasserstoffbrücken zu zwei Prolinamidmolekülen und zu zwei weiteren Camphersäuremolekülen aus. Die deprotonierte Carbonsäurefunktion wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor, wobei ein Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrücke zu einem Amidprotonen als auch zu der als Donator wirkenden protonierten Carbonsäure ausbildet. Unterdessen akzeptiert das andere Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung von dem protonierten Stickstoffatom vom Prolinamidring.

Das Prolinamid bildet Wasserstoffbrücken zu drei Prolinamideinheiten und zu einem Camphersäuremolekül aus. Die beiden Protonen der Amidgruppe wirken als Donor zur deprotonierten Carbonsäure und zum Carbonylsauerstoffatom, welches als Akzeptor dient. Die beiden Protonen des Stickstoffatoms im Fünfring bilden ebenfalls Wasserstoffbrücken zur deprotonierten Carbonsäure und zum Carbonylsauerstoffatom einer Prolinamideinheit. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 25 zusammengefasst.

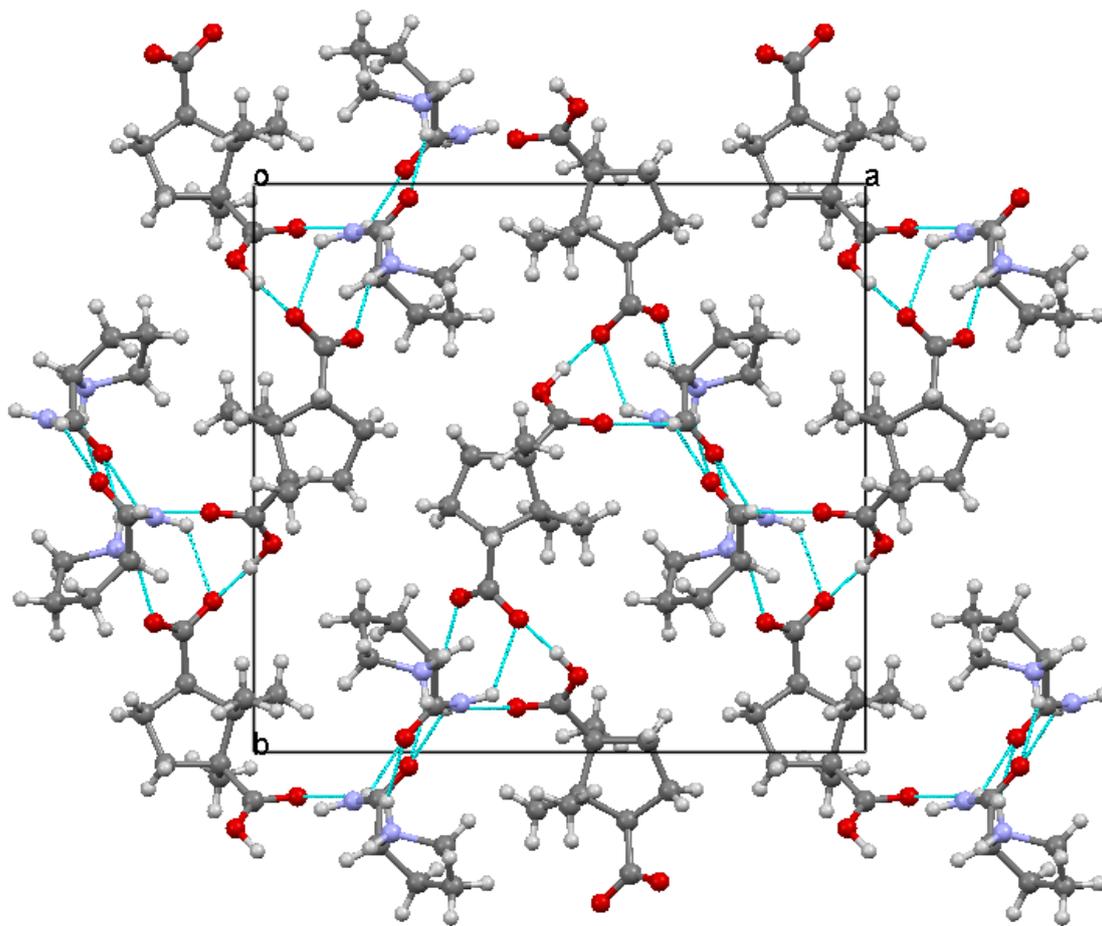
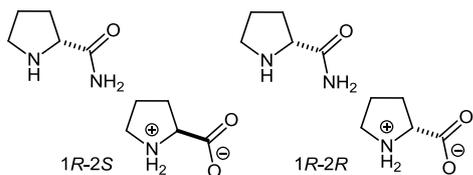


Abbildung 14: Kristallpackungsausschnitt des (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *c*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens für dieses System zu überprüfen, wurde anstelle der (1*S*,3*R*)-Camphersäure, die (1*R*,3*S*)-Camphersäure mit (*R*)-Prolinamid eingelesen und eine Berechnung mit 25 *Simulated-Annealing* Zyklen durchgeführt. Der χ^2 -Wert beträgt 21,7 gegenüber 10,9 für die richtige Zuordnung. Der Unterschied der χ^2 -Werte, als auch das resultierende Wasserstoffbindungsmuster (Abb. 112 im Anhang) belegen, dass die eingesetzte Kombination Voraussetzung für die Aussagekraft der Richtigkeit des Ergebnisses für das durchgeführte Experiment ist.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Camphersäure und beide Enantiomere von Prolinamid im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet. Das resultierende Pulverdiffraktogramm weist keine charakteristischen Reflexe der vorgelegten Substanzen oder der Co-Kristallsysteme auf. Das System wurde nicht

weiter untersucht. Bei Verwendung der Startmaterialien (1*R*,3*S*)- und (1*S*,3*R*)-Camphersäure und (*R*)-Prolinamid in einem Verhältnis 1:1:2 konnte das niedriger schmelzende und somit thermodynamisch weniger stabile 1*R*-2*SR*-Diastereomer gefunden werden. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang in Abbildung 113 hinterlegt. Beim Vermahlen der racemischen Camphersäure mit beiden Enantiomeren des Prolinamids stellte sich heraus, dass die resultierende Substanz röntgenamorph ist.

c.) System: Prolinamid-Prolin

Schema 3: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (R)-Prolinamid mit (S)-Prolin und (R)-Prolinamid mit (R)-Prolin.

Die Ergebnisse der Vermahlungen des (R)- oder (S)-Prolins mit (R)-Prolinamid sind nachfolgend beschrieben. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlene Proben mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen zeigt, dass die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen in der 1R-2R-Probe nicht vorhanden sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Bildung einer neuen kristallinen Phase stattgefunden hat. Das Pulverdiffraktogramm der 1R-2S-Probe hingegen zeigt ein mit den Ausgangssubstanzen vergleichbares Reflexmuster, jedoch sind unter der Annahme einer Addition der beiden Ausgangsmaterialien reproduzierbar starke Unterschiede in den relativen Intensitäten erkennbar. Die Ursache könnten aus Vorzugsorientierungen^{xvi} in der Probe resultieren.

^{xvi} Die richtige Wiedergabe pulverdiffraktometrischer Intensitäten ist gebunden an eine streng statistische Orientierung hinreichend vieler Kristalle im zu analysierenden Pulver. Darauf basierend ist eine gleichmäßige, konstante Intensitätsverteilung entlang der *Debye*-Ringe gewährleistet. Die Detektoren konventioneller Pulverdiffraktometer erfassen jedoch nur einen Ausschnitt. Durch große Kristalle oder Probeninhomogenitäten kann das isotrope Verhalten der präparierten Probe gestört sein. Sogenannte Vorzugsorientierungen der Kristallite bilden die schwerwiegendste Ursache für Anisotropie. Kristallplättchen oder -nadeln verhalten sich im Pulver nicht regellos, sondern ordnen sich entsprechend ihrer Kristallform zueinander in lockeren Schichten oder Stapeln an. Dadurch, dass der Kristallhabitus durch das Kristallgitter bestimmt wird, führt diese Anordnung zu einer Vorzugsorientierung der Beugungsebenen (*hkl*-Gitterebenen). Entlang der *Debye*-Ringe erscheint die Intensitätsverteilung nicht länger homogen, sondern wird durch inversionssymmetrische Bereiche höherer und niedrigerer Intensität geprägt. Aus Sicht des Detektors liegen bestimmte *hkl*-Ebenen häufiger als andere in Beugungsbedingung und tragen damit überproportional zur Intensität bei.

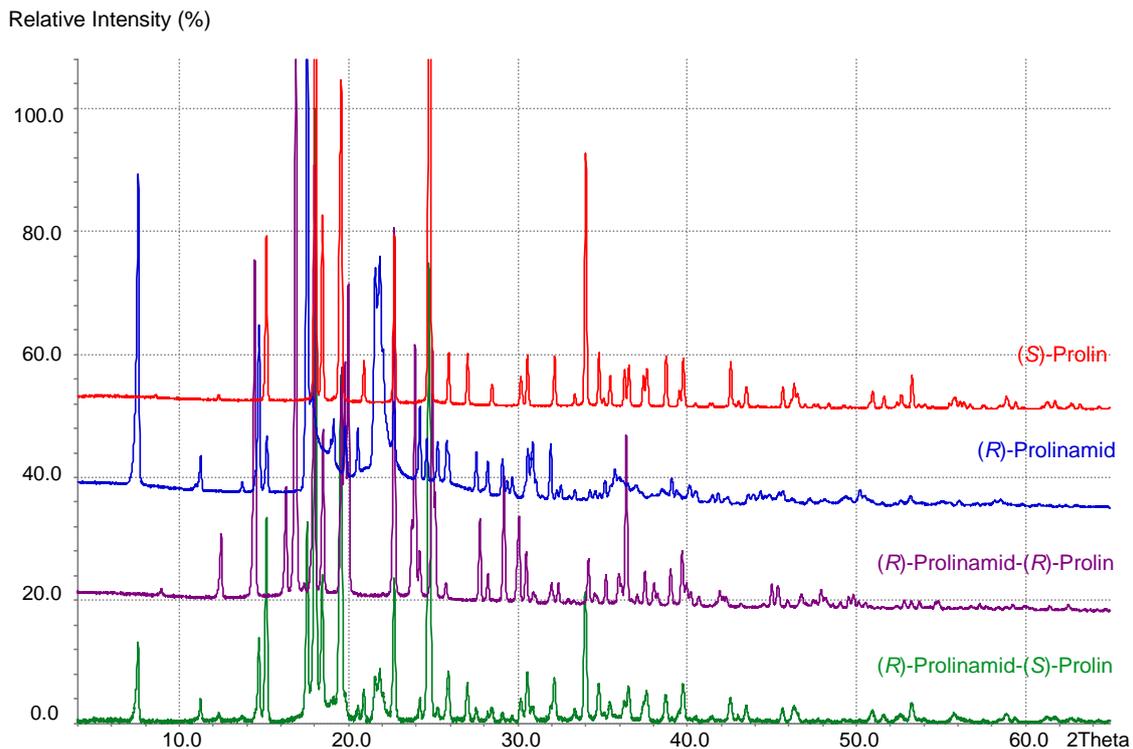


Abbildung 15: PXRD der Proben 1R-2S und 1R-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (R)-Prolinamid und (S)-Prolin.

Zur weiteren Analyse wurden die Thermogramme der Ausgangssubstanzen mit dem der neuen Phase und dem „Additionsprodukt“ verglichen. Der gemessene Schmelzpunkt des nicht co-kristallinen 1R-2S-Systems (120,55 °C) ist nicht vergleichbar mit den Schmelzpunkten der Ausgangssubstanzen. Somit steht das Ergebnis im Widerspruch zu dem Ergebnis der PXRD-Messung. Vermahlungen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit lieferten gleiche Resultate. Somit kann auf Basis der Ergebnisse nicht abschließend aufgeklärt werden, ob es sich um eine Addition oder um ein Co-Kristallsystem handelt. Die 1R-2R-Probe schmilzt bei 144,28 °C. Die DSC-Messung spricht ebenso wie die PXRD-Messung für die Bildung einer neuen co-kristallinen Phase.

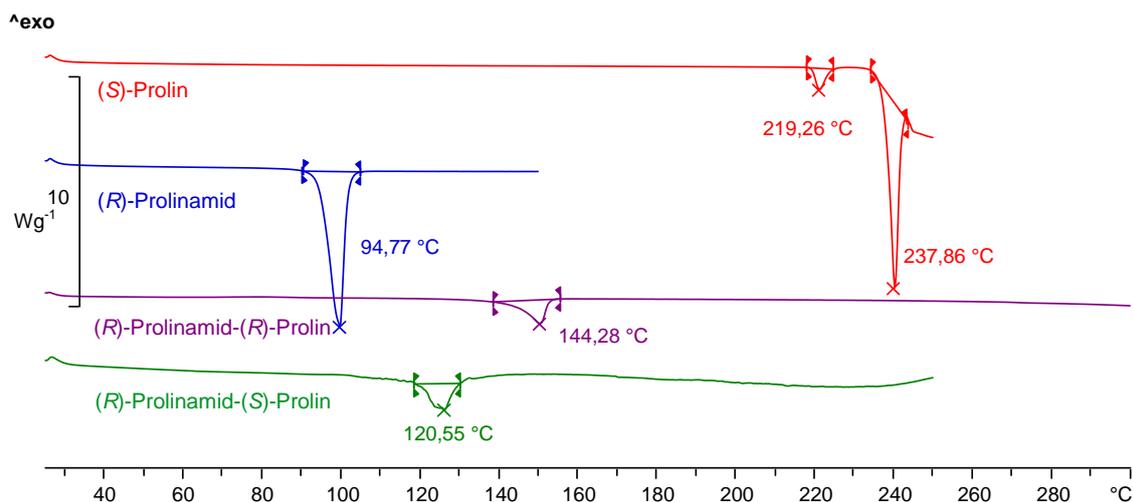


Abbildung 16: DSC Messung der Proben 1R-2S und 1R-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*R*)-Prolinamid und (*S*)-Prolin.

Die Kristallisation der entstandenen Co-Kristalle war erneut nicht erfolgreich. Demnach wurden die Pulverdiffraktogramme mit Hilfe von *DASH* indiziert. Die Indizierung von dem Pulverdiffraktogramm der (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin Probe war erfolgreich und lieferte eine monokline Elementarzelle. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen für den (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin Co-Kristall.

Raumgruppe	$P2_1$
$a/\text{Å}$	11,1506(3)
$b/\text{Å}$	10,1866(2)
$c/\text{Å}$	6,14173(15)
$\beta/^\circ$	117,8766(11)
$V/\text{Å}^3$	616,653)
$R_p/\%$	3,544
$R_{wp}/\%$	5,289
Gof	2,349

Nach der Profilanpassung wurde in *DASH* ein *SA*-Algorithmus angewendet, um mögliche Kristallstrukturen zu generieren. Die Ausgangsstruktur des (*R*)-Prolins wurde durch Inversion der in der *CSD* hinterlegten (*S*)-Prolin Kristallstruktur (PROLIN)

erzeugt und das Modell des (*R*)-Prolinamid vorheriger Strukturlösung entnommen. Die Verbindungen des Co-Kristallsystems haben zwei flexible Torsionswinkel (Schema 3) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade. Um eine bessere statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurden 25 *SA*-Zyklen durchgeführt. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben für jedes Diastereomer mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurde die Kristallstruktur mit dem besten χ^2 einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Die *TOPAS* Eingabedatei wird dabei automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet, wobei unter anderem *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet werden. Durch den abschließend durchgeführten *Mogul Geometry Check* werden die Bindungslängen als auch die Bindungswinkel auf Richtigkeit überprüft und gegebenenfalls nach Eingabe weiterer *Restraints* erneut verfeinert. Die *Rietveld*-Verfeinerung konvergierte mit einem guten R_{wp} -Wert (5,3%) und einer sehr glatten Differenzkurve (Abbildung 17).

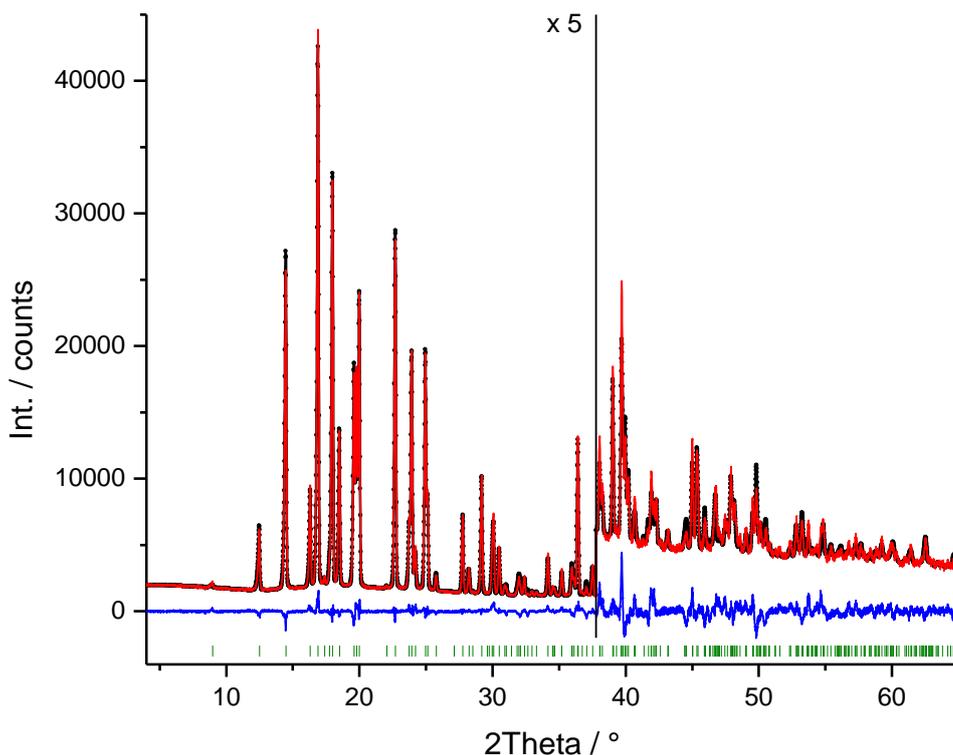


Abbildung 17: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin Co-Kristalls.
Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; **rote Linie:** simuliertes Pulverdiagramm; **blaue Linie:** Differenzkurve, **grüne vertikale Striche:** Reflexposition.

Die Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen werden in diesem Fall nicht unter der Annahme eines Protonentransfers zwischen dem Prolin und der Prolinamideinheit realisiert. Das (*R*)-Prolin liegt als Zwitterion vor.

Die Pyrrolidinfünfringe nehmen in der Verbindung eine verdrehte Briefumschlag-Konformation ein. Dadurch wird entweder das Kohlenstoffatom C3 oder C4 aus der Ebene gezwungen. Im enantiomerenreinen (*R*)-Prolin wird C3 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*). Im Prolin und Prolinamid zeigt die Klappe des Umschlags auf die gleiche Seite der Carboxylgruppe (*endo*), jedoch wird beim Prolin die Klappe durch das Kohlenstoffatom C3 gebildet und beim Prolinamid durch C4.

Eine Darstellung der aus Pulverdaten gelösten Struktur ist in Abbildung 18 wiedergegeben. Wie bereits in den vorherigen Kristallstrukturen, wird kein Dimer zwischen

der Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet. Das (*R*)-Prolin weist Wasserstoffbrücken zu zwei (*R*)-Prolinamidmolekülen und zu zwei weiteren (*R*)-Prolinmolekülen auf. Die beiden Sauerstoffatome der deprotonierten Carbonsäurefunktion dienen als Akzeptoren für intermolekulare Wechselwirkungen mit einem der Amidprotonen als auch mit dem Wasserstoffatom vom Stickstoffatom des Prolinamidrings und einem Wasserstoffatom vom Stickstoffatom des Prolinrings. Das andere Proton des Stickstoffatoms im Fünfring bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoffatom, welches als Akzeptor dient. Die Aminogruppe des Prolinamids wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zur deprotonierten Carbonsäurefunktion und als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor für eins der Amidprotonen. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 26 zusammengefasst.

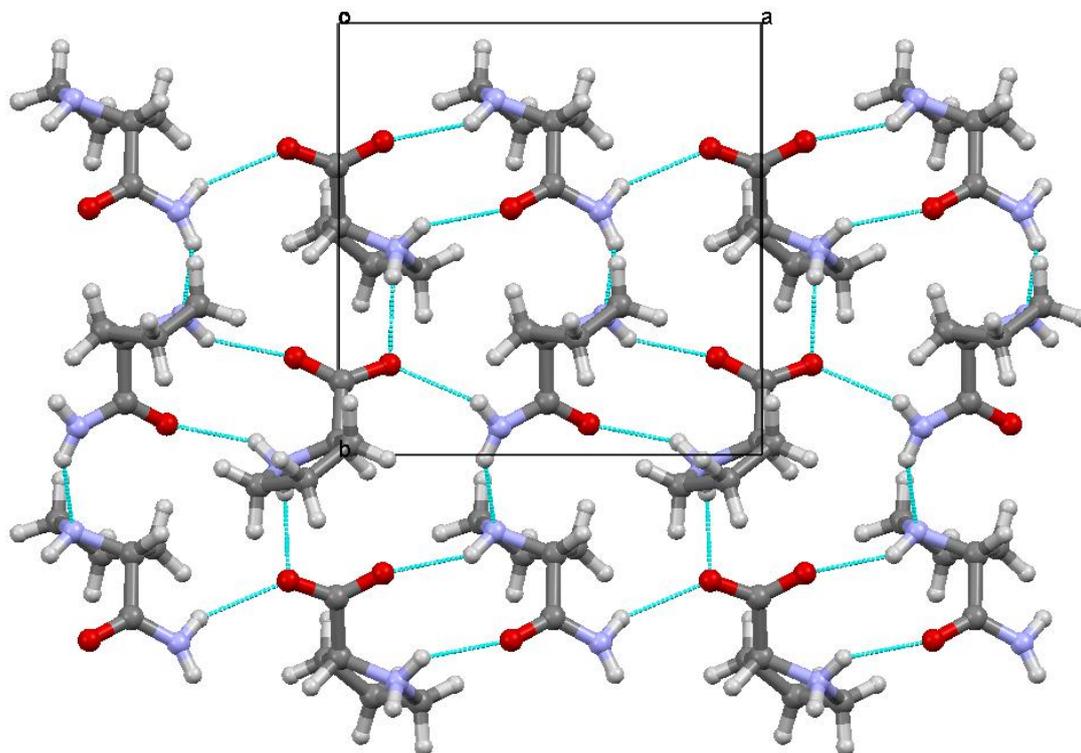
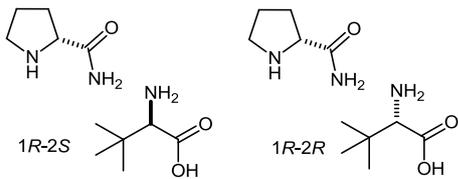


Abbildung 18: Ausschnitt der Kristallpackung des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin Co-Kristalls. Blickrichtung entlang der kristallographischen *c*-Achse.

Bei dem Test zur Überprüfung der Empfindlichkeit des Verfahrens wurde anstelle der Struktur des (*R*)-Prolins das Diastereomer (*S*)-Prolin mit (*R*)-Prolinamid eingelesen und auf Basis des Pulverdiffraktogramms des 1*R*-2*R*-Diastereomers ein SA-Algorithmus angewendet. Der χ^2 -Wert beträgt 34,0 gegenüber 13,0 für die richtige Zuordnung.

Durch den Unterschied in den χ^2 -Werten als auch durch das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abb. 114 im Anhang) können zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination gezogen werden.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere des Prolins und beide Enantiomere von Prolinamid im Verhältnis 1:1 sowie in einem zweiten Ansatz racemisches Prolin mit (*R*)- und (*S*)-Prolinamid vermahlen. In beiden Fällen konnte das höher schmelzende 1*R*-2*R*-Diastereomer gefunden werden. Nach der Vermahlung von (*S*)- und (*R*)-Prolin mit (*R*)-Prolinamid in einem Verhältnis 1:1:2 liegt eine physikalische Mischung bestehend aus dem 1*R*-2*R*-Diastereomer sowie den Ausgangsubstanzen (*S*)-Prolin und (*R*)-Prolinamid vor. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang in Abbildung 115 hinterlegt.

d.) System: Prolinamid-*tert.*-Leucin

Schema 4: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*R*)-Prolinamid mit (*S*)-*tert.*-Leucin und (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-*tert.*-Leucin.

Die nach der Nassvermahlung von (*R*)-Prolinamid mit (*S*)-*tert.*-Leucin und (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-*tert.*-Leucin erhaltenen Pulverdiffraktogramme zeigen weder das Reflexmuster des (*R*)-Prolinamids, noch das des (*S*)-*tert.*-Leucins.

Somit ist die Ausbildung von zwei neuen kristallinen Phasen anzunehmen. Zudem unter-

scheidet sich das Pulverdiffraktogramm der 1*R*-2*S*-Probe im Vergleich zu der 1*R*-2*R*-Probe. Es kann davon ausgegangen werden, dass während des Mahlvorgangs diastereomere Co-Kristalle entstanden sind.

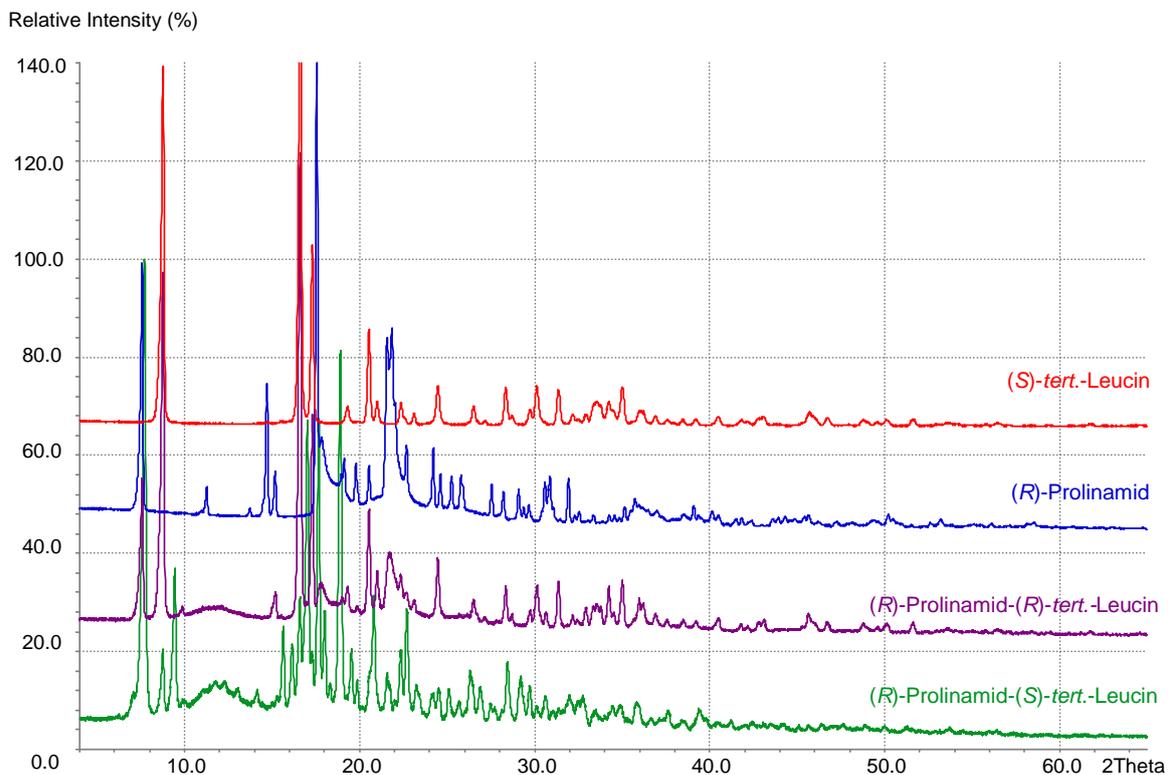


Abbildung 19: PXRD der Proben 1*R*-2*S* und 1*R*-2*R* im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*R*)-Prolinamid und (*S*)-*tert.*-Leucin.

Die weitere Charakterisierung der entstandenen Co-Kristallsysteme unter Verwendung der DSC-Methode zeigt ein Schmelzsignal für den Co-Kristall 1*R*-2*S* bei 257,30 °C und eine Lösungsmittelabgabe zwischen 105-125 °C. Der dazu diastereomere Co-Kristall 1*R*-2*R* weist einen höheren Schmelzpunkt von 273,65 °C auf. Die Schmelzpunkte der

Ausgangssubstanzen liegen bei 90,07 °C und 292,91 °C und unterscheiden sich deutlich von den synthetisierten Feststoffen.

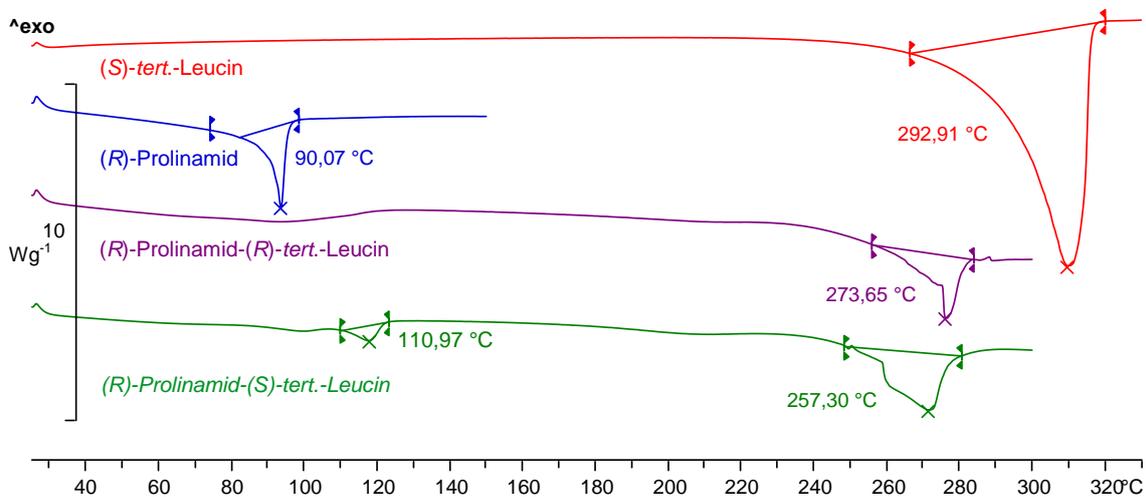
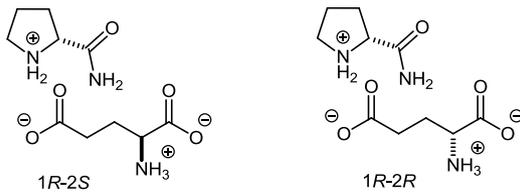


Abbildung 20: DSC-Messung der Proben 1R-2S und 1R-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (R)-Prolinamid und (S)-tert.-Leucin.

Die DSC-Messungen belegen, wie die PXRD-Messungen, die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen. Jedoch war weder die Kristallisation der Mehrkomponentensysteme erfolgreich, noch konnten die Pulverdiffraktogramme indiziert werden. Demnach kann die tatsächliche Kristallstruktur abschließend nicht aufgeklärt werden.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere des *tert*-Leucins und beide Enantiomere von Prolinamid im Verhältnis 1:1 als auch ein Konglomerat von (S)- und (R)-*tert*-Leucin mit (R)-Prolinamid in einem Verhältnis 1:1:2 bei der Vermahlung verwendet. Die Pulverdiffraktogramme zeigen weder das charakteristische Reflexmuster der Ausgangssubstanzen, noch das der Co-Kristallsysteme. Somit liegt die Vermutung nahe, dass neue Phasen entstanden sind, die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter charakterisiert werden. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang in Abbildung 116 hinterlegt.

e.) System: Prolinamid-Glutaminsäure

Schema 5: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*R*)-Prolinamid mit (*S*)-Glutaminsäure und (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-Glutaminsäure.

Bei dem Vergleich der Pulverdiffraktogramme der Proben, die aus der Vermahlung von (*R*)-Prolinamid mit (*S*)-Glutaminsäure und (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-Glutaminsäure entstanden sind, mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen, sind keine Übereinstimmungen zu erkennen. Die charakteristischen Reflexmuster von (*R*)-Prolinamid und der (*S*)-Glutaminsäure sind nicht in den Pulverdiffraktogrammen der beiden Proben vorhanden. Da sich die Pulverdiffraktogramme der beiden Proben ebenfalls unterscheiden, hat demzufolge eine Transformation zu neuen kristallinen Phasen während der Mahlvorgänge stattgefunden.

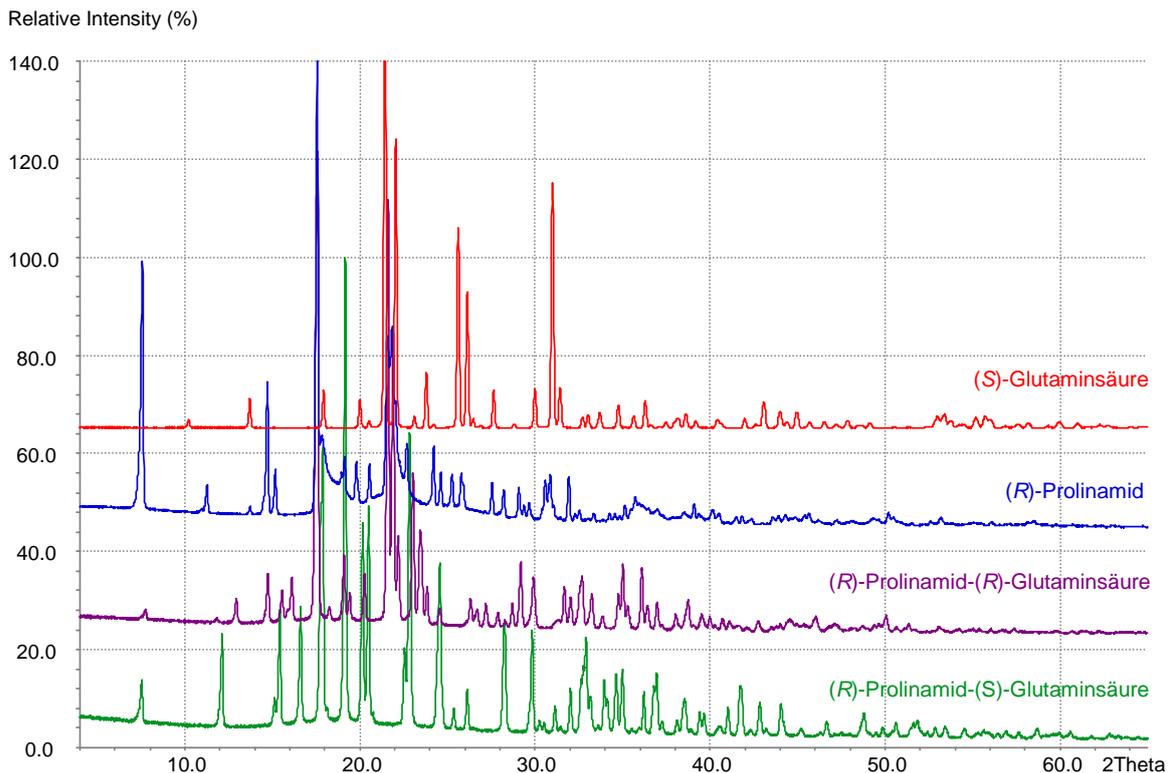


Abbildung 21: PXRD der Proben 1R-2S und 1R-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*R*)-Prolinamid und (*S*)-Glutaminsäure.

Um die neuen kristallinen Phasen weiter charakterisieren zu können, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Der Schmelzpunkt vom (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Diastereomer liegt mit 172,57 °C etwa zehn Grad über dem Schmelzpunkt des

(*R*)-Prolinamid-(*R*)-Glutaminsäure-Systems (162,97 °C). Die enantiomerenreinen Verbindungen weisen Schmelzpunkte von 209,41 °C und 94,76 °C auf. Somit bestätigt die DSC-Messung die Entstehung von diastereomeren Co-Kristallen.

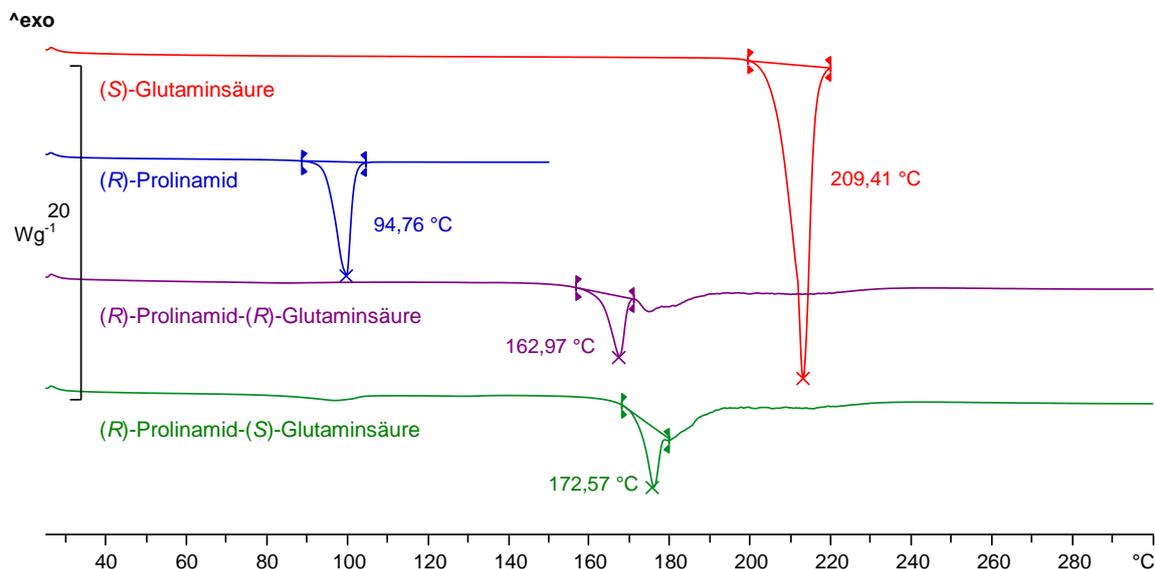


Abbildung 22: DSC-Messung der Proben 1*R*-2*S* und 1*R*-2*R* im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*R*)-Prolinamid und (*S*)-Glutaminsäure.

Da alle Kristallisationsexperimente zu polykristallinen Pulvern führten, wurde versucht, die Kristallstrukturen der Co-Kristalle aus den Pulvermessungen zu bestimmen. Das Pulverdiagramm des (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Diastereomers ließ sich widerspruchsfrei indizieren.

Tabelle 6: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen für den (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristall.

Raumgruppe	$P2_1$
$a/\text{Å}$	11,7409(3)
$b/\text{Å}$	9,31751(19)
$c/\text{Å}$	5,75626(12)
$\beta/^\circ$	94,7274(9)
$V/\text{Å}^3$	627,57(2)
Z	2
$R_p/\%$	2,918
$R_{wp}/\%$	3,932
Gof	1,474

Die Indizierung ergab eine monokline Zelle mit den Zellparametern, die Tabelle 6 zu entnehmen ist. Die Strukturen wurden mit Hilfe der „Realraum“-Methode mit dem Programm *DASH* gelöst. Die dafür notwendigen Ausgangsgeometrien (Bindungslängen und Winkel) der Glutaminsäure konnte der *CSD* (LGLUAC11) und das Modell des Prolinamids vorheriger Strukturlösung entnommen werden. Die Verbindungen des Co-Kristallsystems haben insgesamt fünf flexible Torsionswinkel (siehe Schema 5) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade. Es wurden 25 *SA*-Zyklen durchgeführt, um eine bessere statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen. Anschließend erfolgt eine *Rietveld*-Verfeinerung mit dem Programm *TOPAS*, über den *DASH*-to-*TOPAS* Link, wobei *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet wurden. Die *Rietveld*-Verfeinerung konvergierte mit einem guten R_{wp} -Wert (3,9%) und einer sehr glatten Differenzkurve (Abbildung 23).

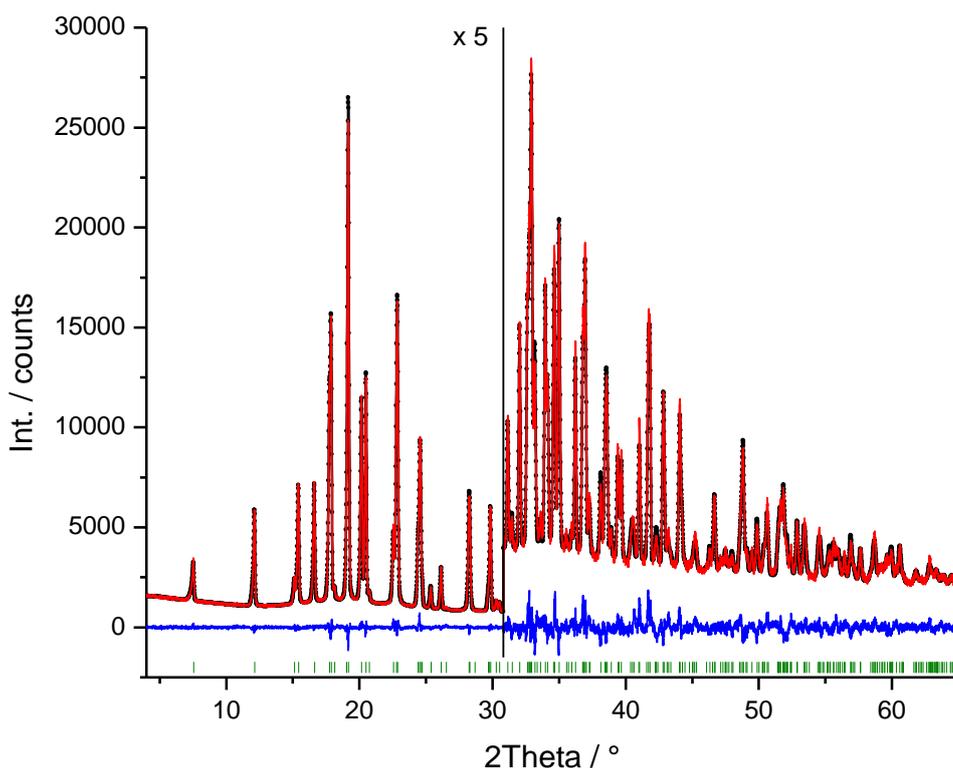


Abbildung 23: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls. Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Im 1*R*-2*S*-Co-Kristall ist die Konformation der Glutaminsäureeinheit im Vergleich zu der enantiomerenreinen Glutaminsäure nicht signifikant verändert. Es treten nur kleine konformationelle Variationen der Carboxylatgruppen auf.

Im enantiomerenreinen (*R*)-Prolin wird das Kohlenstoffatom C3 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*). Im (*R*)-Prolinamid dieser Struktur zeigt die Klappe des Umschlags ebenfalls auf die gegenüberliegende Seite der Carboxylgruppe (*exo*), jedoch wird die Klappe durch das Stickstoffatom gebildet.

Die ermittelte Kristallstruktur des vorangegangenen Experiments zeigt abermals keine Dimerbildung zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion.

Die (*S*)-Glutaminsäure bildet Wasserstoffbrücken zu zwei Prolinamidmolekülen und zu fünf weiteren (*S*)-Glutaminsäuremolekülen aus. Beide deprotonierten Carbonsäurefunktionen wirken als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor, wobei sie Wasserstoffbrücken zum Stickstoffatom vom Prolinamidring, zur Aminogruppe der Glutaminsäure und zu den Protonen der Amidgruppe ausbilden. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 27 zusammengefasst.

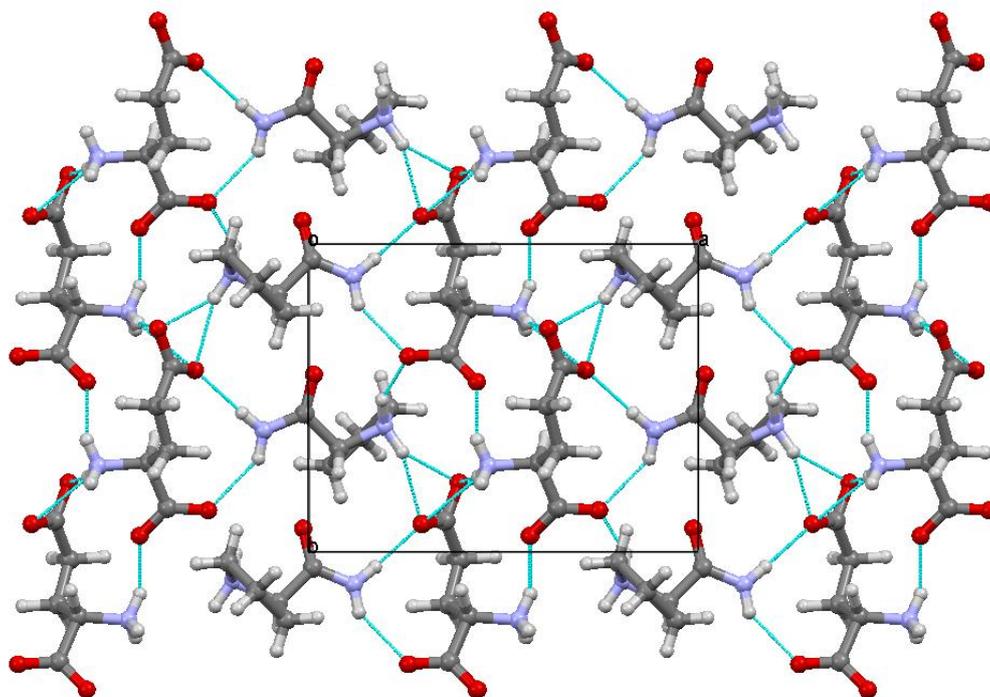
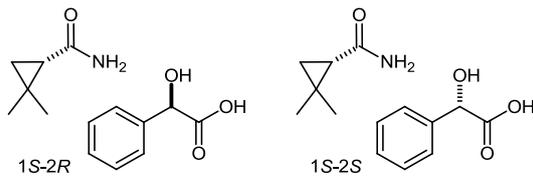


Abbildung 24: Kristallpackungsausschnitt des (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *c*-Achse.

Um zu überprüfen, wie robust das Verfahren ist, wurde eine erneute Strukturlösung durchgeführt. Unter Vorlage des Pulverdiffraktogramms des (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls wurden zur Berechnung die Modelle des (*R*)-Prolinamids und der (*R*)-Glutaminsäure herangezogen. Der daraus resultierende beste χ^2 -Wert beträgt 62,0 gegenüber 13,2 für die richtige Zuordnung. Dieser Unterschied im χ^2 -Wert ist ausreichend groß, um zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination ziehen zu können. Außerdem zeigt das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster, dass es sich nicht um ein sinnvolles Ergebnis zu dem durchgeführten Experiment handelt (siehe Abbildung 117).

Abschließend wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wenn als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Glutaminsäure und beide Enantiomere von Prolinamid im Verhältnis 1:1 als auch ein Konglomerat von (*R*)- und (*S*)-Glutaminsäure und lediglich das (*R*)-Prolinamid in einem Verhältnis 1:1:2 vermahlen wurden. Überraschenderweise sind in beiden Proben weder die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen, noch die der Co-Kristallsysteme zu finden. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 118) hinterlegt.

f.) System: 2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid-Mandelsäure

Schema 6: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-2,2-Dimethylcyclopropancaroxamid mit (R)-Mandelsäure und (S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid mit (S)-Mandelsäure.

Im Reflexmuster deutlich von denen der Ausgangsmaterialien. Daraus lässt sich schließen, dass eine Transformation stattgefunden hat. Des Weiteren unterscheiden sich auch die Diffraktogramme der beiden Proben zueinander, was die Idee von diastereomeren Co-Kristallen stützt.

In Abbildung 25 werden die Pulverdiagramme der Ausgangsmaterialien (R)-Mandelsäure und (S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid sowie die Pulverdiffraktogramme der Produkte nach der Solvent-Drop-Vermahlung gezeigt. Die Pulverdiffraktogramme unterscheiden sich

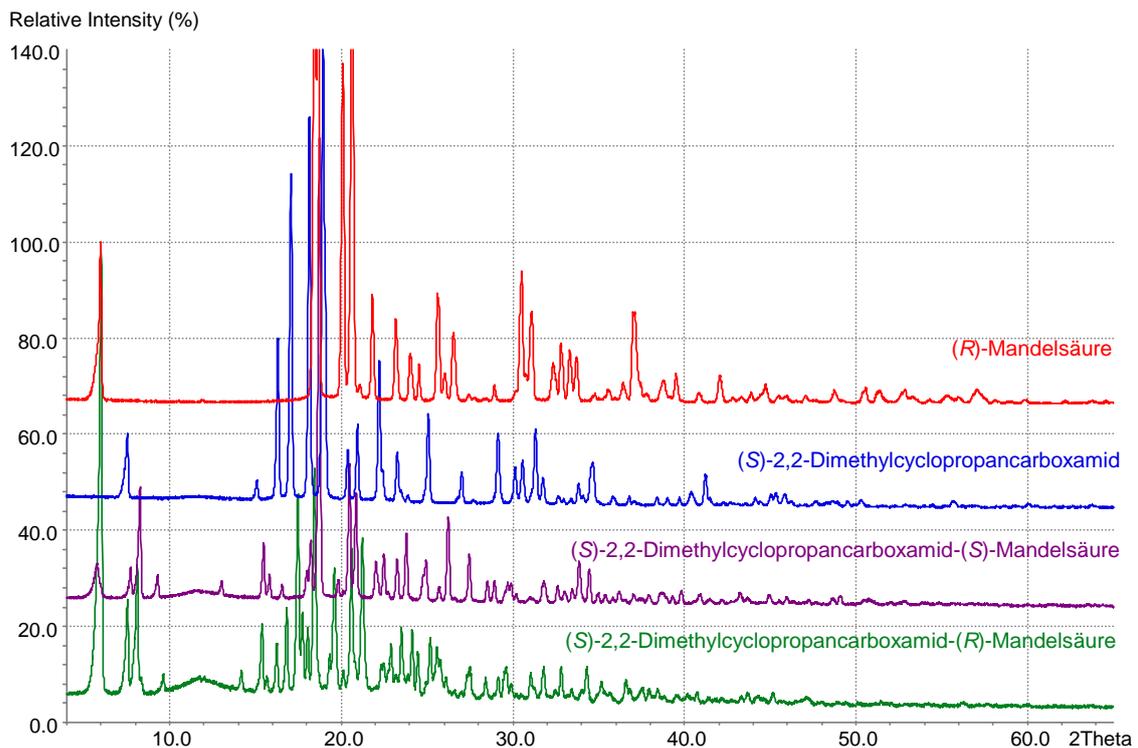


Abbildung 25: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid und (R)-Mandelsäure.

Auf dieser Basis werden zur weiteren Charakterisierung DSC-Messungen herangezogen. Das gemessene Thermogramm des Systems 1S-2R weist einen Schmelzpunkt von 84,78 °C auf. Die andere neue Phase, bestehend aus 1S-2S, schmilzt nur wenige

Grad höher bei 89,71 °C. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich signifikant von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messungen sprechen, ebenso wie die PXRD-Messungen, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen co-kristallinen Phasen.

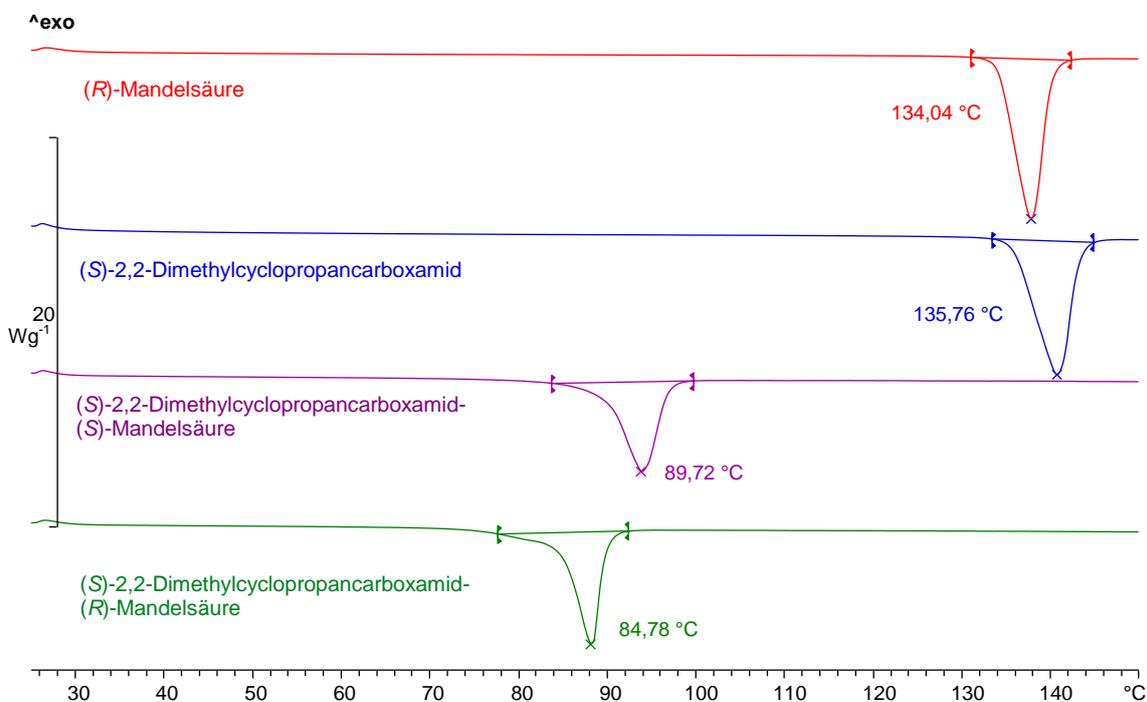
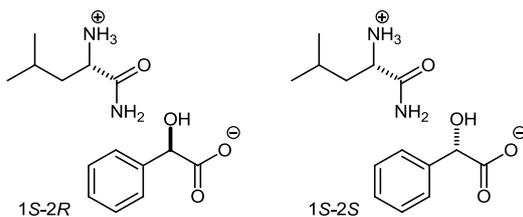


Abbildung 26: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid und (R)-Mandelsäure.

Im weiteren Verlauf waren eine Indizierung und die Kristallisation aus Lösungen nicht erfolgreich, wodurch die Strukturaufklärung der synthetisierten Verbindungen nicht möglich war.

Schließlich wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt. Dazu wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Mandelsäure mit (S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid in einem Verhältnis 1:1:2 vermahlen. Im resultierenden Pulverdiffraktogramm liegt ein Gemisch beider Co-Kristallsysteme nebeneinander vor. Eine bevorzugte Bildung eines der Diastereomere ist somit ausgeschlossen. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 119) hinterlegt.

g.) System: Leucinamid-Mandelsäure

Schema 7: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Leucinamid mit (R)-Mandelsäure und (S)-Leucinamid mit (S)-Mandelsäure.

Bei dem nachfolgend untersuchten System handelt es sich um die Vermahlung von (S)-Leucinamid mit (R)-Mandelsäure oder (S)-Mandelsäure. Die Pulverdiffraktogramme der gemahlten Proben weisen keine signifikanten Reflexe der Ausgangssubstanzen auf. Eine Transformation hat demzufolge stattgefunden. Zudem unterscheiden sich die Diffraktogramme der beiden Proben, was die Idee diastereomerer Co-Kristalle unterstützt.

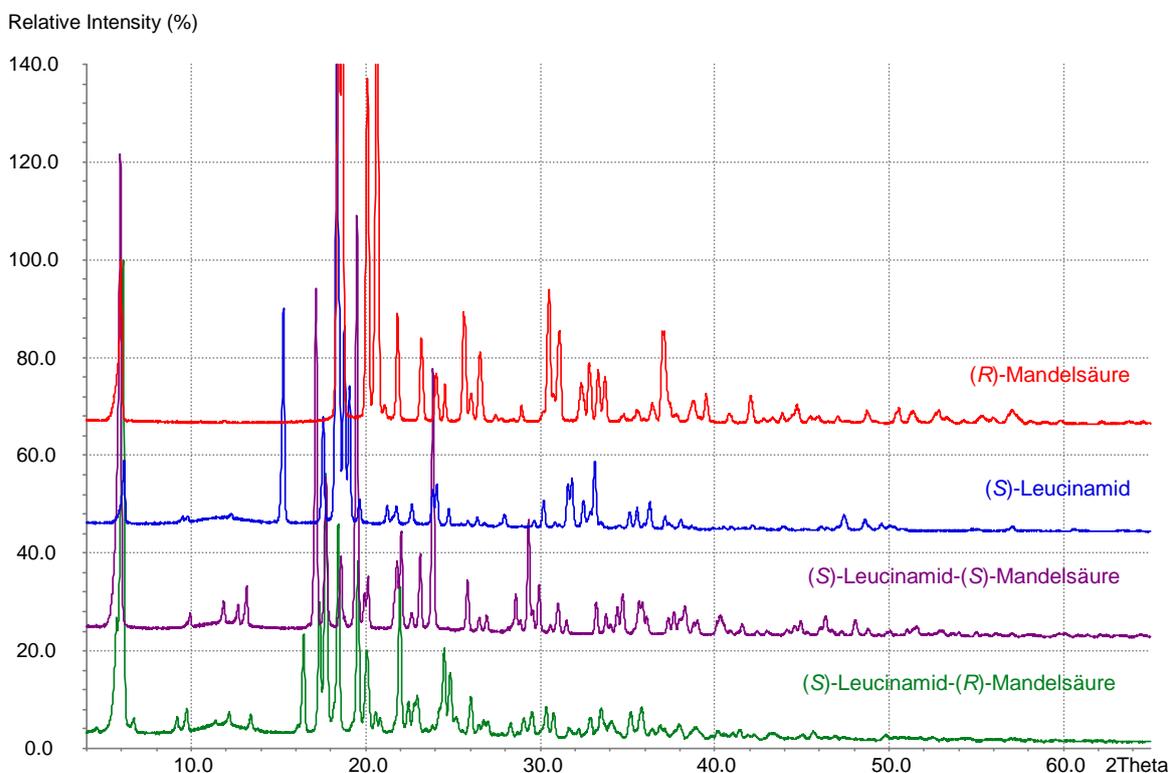


Abbildung 27: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Leucinamid und (R)-Mandelsäure.

Die zur weiteren Charakterisierung aufgenommenen Aufheizkurven der Feststoffe zeigen bei dem 1S-2S-System ein Schmelzsignal bei 188,27 °C. Der dazu diastereomere Co-Kristall 1S-2R weist einen deutlich niedrigeren Schmelzpunkt von 175,91 °C auf. Die Schmelzpunkte der Ausgangssubstanzen liegen mit 134,02 °C und 100,96 °C weit unterhalb der Schmelzpunkte der synthetisierten Verbindungen.

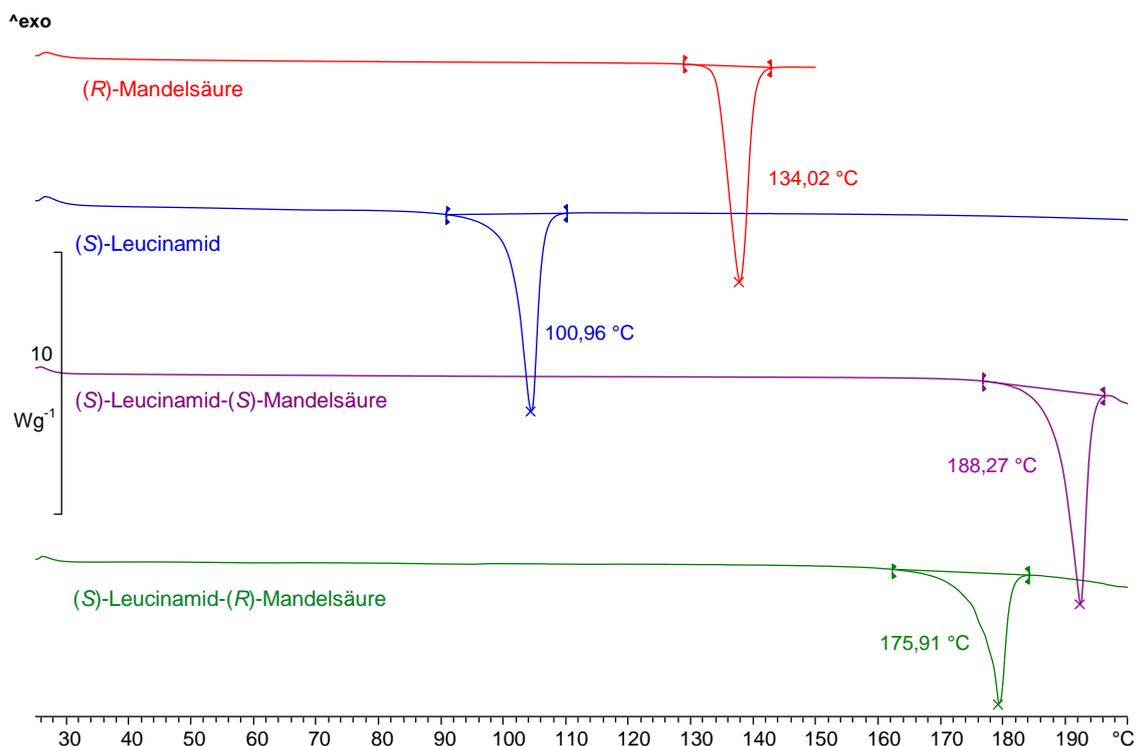


Abbildung 28: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Leucinamid und (R)-Mandelsäure.

Da alle Versuche, Einkristalle der neuen Verbindungen aus Lösungen zu erhalten, fehlgeschlagen sind, jedoch der endgültige Beweis für die Bildung diastereomerer Co-Kristalle erbracht als auch die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle aufgeklärt werden soll, wird eine *ab-initio* Strukturlösung in Betracht gezogen. Dazu werden die beiden Pulverdiffraktogramme mit Hilfe des Programms *DASH* indiziert. Die Indizierung ergab für das 1S-2S-Diastereomere eine monokline Elementarzelle (Tabelle 7). Die Indizierung des anderen Pulverdiffraktogramms war nicht erfolgreich.

Tabelle 7: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerung von (S)-Leucinamid-(S)-Mandelsäure.

Raumgruppe	C2
$a/\text{Å}$	18,9147(3)
$b/\text{Å}$	5,39374(9)
$c/\text{Å}$	15,4921(3)
$\beta/^\circ$	105,5637(14)
$V/\text{Å}^3$	1522,57(5)
$R_p/\%$	3,566
$R_{wp}/\%$	4,981
Gof	1,548

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* verwendet. Die zugrunde liegenden Strukturdaten sind in der *CSD* mit dem *Refcode* RONHIL und FEGHAA hinterlegt.

Die Verbindungen eines jeweiligen Co-Kristallsystems haben fünf flexible Torsionswinkel (Schema 7) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurde die Struktur mit dem niedrigsten χ^2 verfeinert. Die *TOPAS* Eingabedatei wird für die *Rietveld*-Verfeinerung automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet. Unter anderem werden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet. Die *Rietveld*-Verfeinerung konvergierte für die Co-Kristallstruktur mit einem guten R_{wp} -Wert (5,0%) und einer glatten Differenzkurve (Abbildung 29).

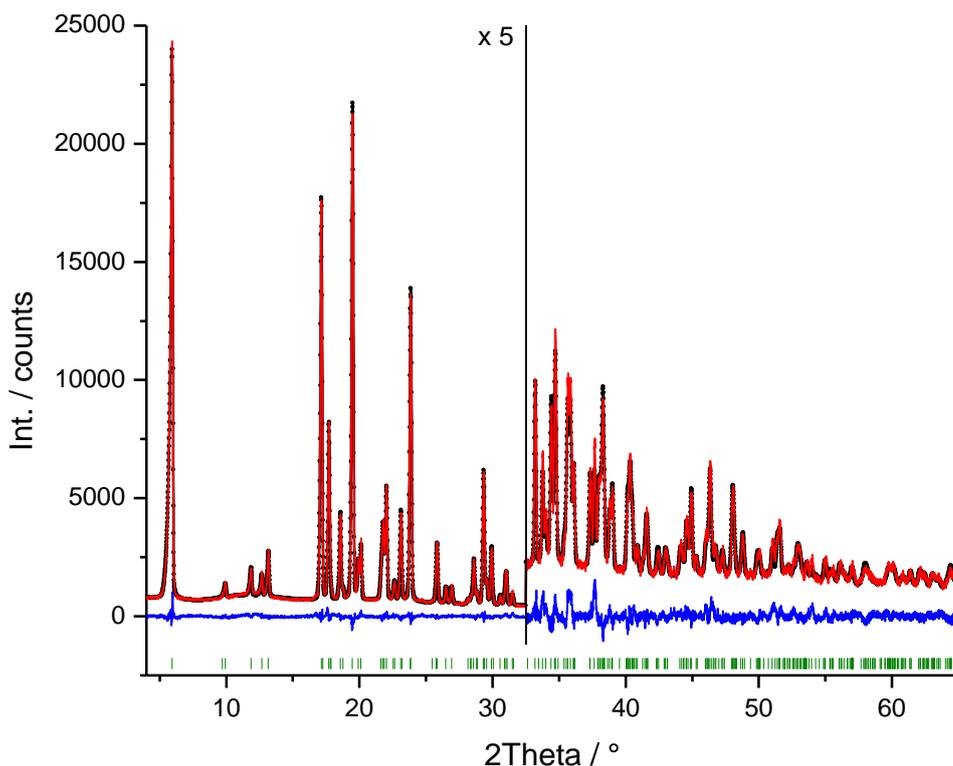


Abbildung 29: *Rietveld*-Verfeinerung des (*S*)-Leucinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristalls. Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

In der enantiomerenreinen Mandelsäure orientiert sich, in einem der zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nahezu senkrecht zu dem Phenylring. Die Ebene der Carbonsäuregruppe selbst ist parallel zur C—OH-Bindung. Die entsprechenden Diederwinkel sind $-90,4^\circ$ und $120,8^\circ$. Im zweiten Molekül ist die Ebene der Carbonsäuregruppe nach wie vor parallel zur C—OH-Bindung (122°), jedoch steht die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nicht senkrecht zu dem Phenylring (-42°).

Im 1*S*-2*S*-Co-Kristall ist die Konformation der Mandelsäureeinheit derart verändert, dass nun das Wasserstoffatom an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der Ebene des Phenylrings liegt und die Carboxylgruppe um etwa 30° gedreht wird.

Beim Leucinamid wird im Vergleich zu dem enantiomerenreinen Leucinamid die Carbonsäureamidgruppe um 180° gedreht. Infolge dieser Drehung wird die Grundlage für das entstehende Wasserstoffbrückenbindungsmuster geschaffen.

In der resultierenden Kristallstruktur des (*S*)-Leucinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristalls werden keine wasserstoffbrückengebundenen Dimere zwischen dem Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet. Die Hydroxylgruppe der Mandelsäure wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zu einem Sauerstoff der deprotonierten Carbonsäurefunktion einer weiteren Mandelsäureeinheit. Darüber hinaus wirkt die Hydroxylgruppe als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor für zwei Protonen der Aminogruppe von zwei symmetrieverwandten Prolinamidmolekülen. Ein Sauerstoffatom der deprotonierten Carbonsäure akzeptiert, neben der bereits genannten Wasserstoffbrücke zu der Hydroxygruppe, eine Wasserstoffbrückenbindung zur Amidgruppe des (*S*)-Leucinamid, während das andere Sauerstoffatom ebenfalls eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Amidproton als auch eine intermolekulare Wechselwirkung zur Aminogruppe ausbildet. Das (*S*)-Leucinamid weist Wasserstoffbrücken zu drei Mandelsäuren und zu zwei (*S*)-Leucinamidmolekülen auf. Die beiden Protonen der Amidgruppe und die beiden Protonen der Aminogruppe wirken als Donatoren, während das Carbonylsauerstoffatom als Akzeptor für ein Proton der Aminogruppe fungiert. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 28 zusammengefasst.

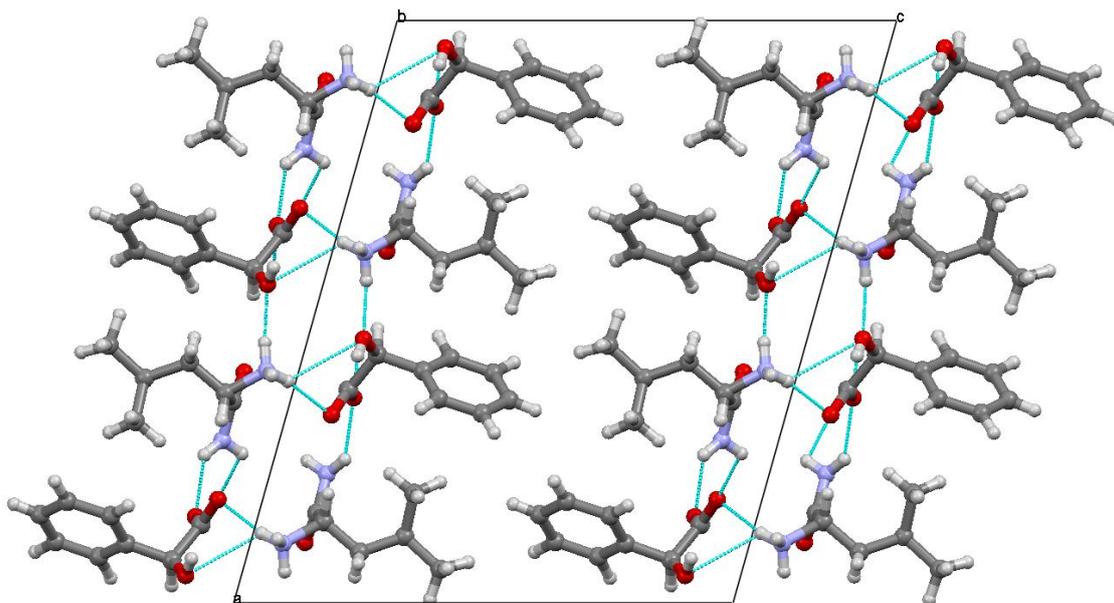
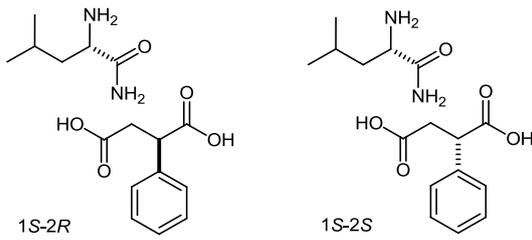


Abbildung 30: Kristallpackung des (S)-Leucinamid-(S)-Mandelsäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *b*-Achse.

Bei dem Test zur Überprüfung der Empfindlichkeit des Verfahrens wurde anstelle des Modells der (S)-Mandelsäure das (R)-Enantiomer mit (S)-Leucinamid eingelesen und auf Basis des Pulverdiffraktogramms des 1*S*-2*S*-Diastereomers der SA-Algorithmus angewendet. Der resultierende χ^2 -Wert beträgt 54,4 gegenüber 23,2 für die richtige Zuordnung. Sowohl der signifikante Unterschied der χ^2 -Werte als auch das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abb. 120 im Anhang) ist ausreichend, um nachzuweisen, dass die eingesetzte Kombination Voraussetzung für die Richtigkeit des Ergebnisses ist.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Mandelsäure mit (S)-Leucinamid im Verhältnis 1:1:2 vermahlen. In dem gemessenen Pulverdiffraktogramm sind keine charakteristischen Reflexe der Co-Kristallsysteme erkennbar. Der Vergleich mit den Ausgangssubstanzen ergab ebenfalls kein vergleichbares Reflexmuster. Somit sind bei den Mahlvorgängen vermutlich neue Phasen entstanden, die nicht weiter charakterisiert werden. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 121) hinterlegt.

h.) System: Leucinamid-Phenylbernsteinsäure

Schema 8: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Leucinamid mit (R)-Phenylbernsteinsäure und (S)-Leucinamid mit (S)-Phenylbernsteinsäure.

Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlten Proben mit den Diffraktogrammen des (S)-Leucinamid und der (R)-Phenylbernsteinsäure zeigt, dass die Reflexmuster beider Ausgangssubstanzen in den Proben nicht zu erkennen sind und die Ausbildung von zwei neuen kristallinen Phasen anzunehmen ist. Das Pulverdiffraktogramm der 1S-2R-Probe unterscheidet sich auch zu dem der 1S-2S-Probe, woraus sich schließen lässt, dass diastereomere Co-Kristalle entstanden sind.

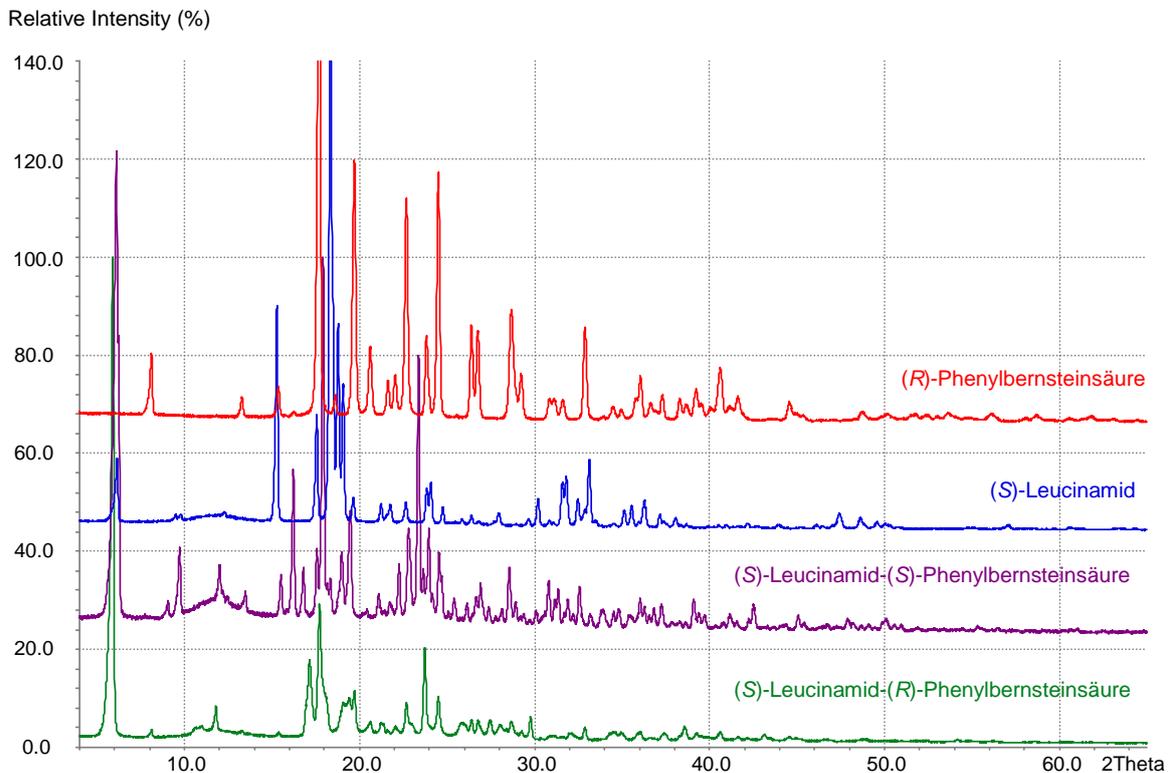


Abbildung 31: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Leucinamid und (R)-Phenylbernsteinsäure.

Die weitere Charakterisierung mittels DSC weist ein Schmelzsignal für das System (S)-Leucinamid-(S)-Phenylbernsteinsäure von 149,10 °C und für das System, bestehend aus (S)-Leucinamid-(R)-Phenylbernsteinsäure, von 134,02 °C auf. Die Schmelzpunkte der Mehrkomponentensysteme unterscheiden sich deutlich voneinander als auch von den Ausgangssubstanzen.

Die Ergebnisse sprechen, wie bereits die PXRD-Messungen, für die Bildung diastereomerer Co-Kristalle durch Nassvermahlung mit Ethanol im stöchiometrischen Verhältnis 1:1.

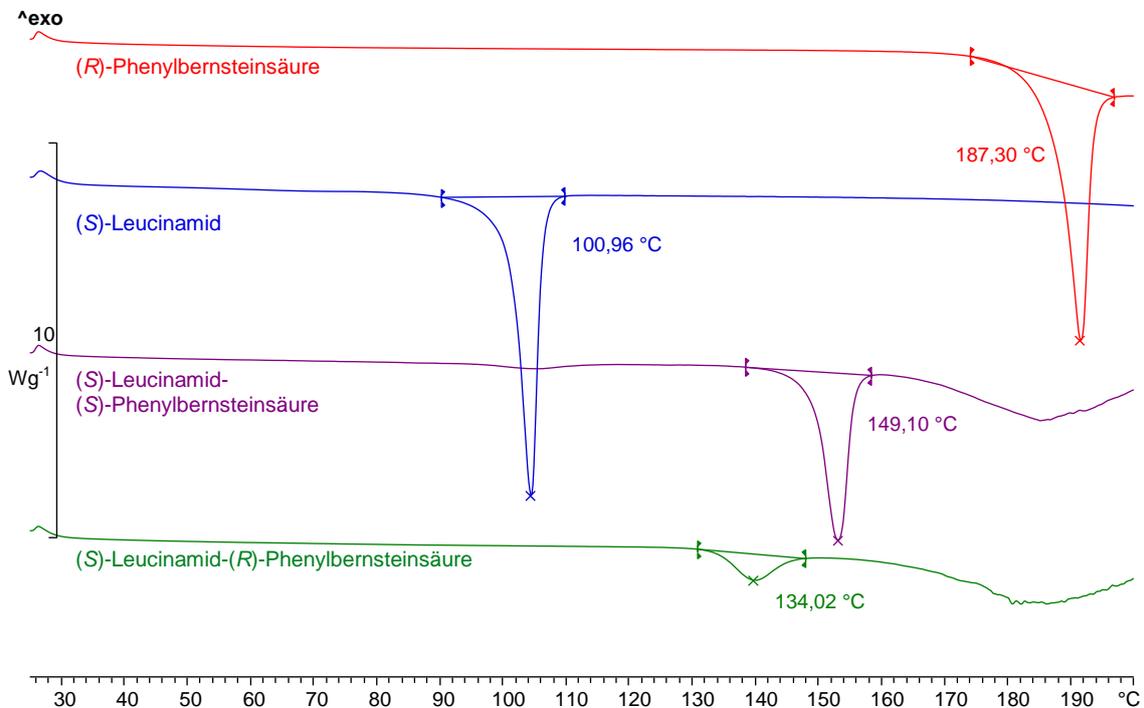
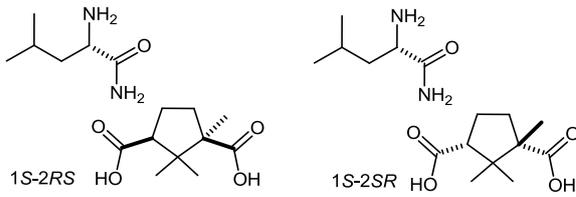


Abbildung 32: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Leucinamid und (R)-Phenylbernsteinsäure.

Um die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle abschließend aufzuklären, wurden Kristallisationen durchgeführt, die jedoch nur zu polykristallinen Pulvern führten. Eine Strukturlösung anhand von Pulverdaten konnte ebenfalls nicht realisiert werden, da beide Pulverdiffraktogramme nicht indiziert werden konnten.

Zur Überprüfung der Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Phenylbernsteinsäure mit (S)-Leucinamid im Verhältnis 1:1:2 vermahlen. Laut gemessenem Pulverdiffraktogramm liegen beide Co-Kristallsysteme nebeneinander vor, wodurch die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass keine bevorzugte Bildung auftritt (Abb. Anhang 122).

i.) System: Leucinamid-Camphersäure

Schema 9: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Leucinamid mit (1R,3S)-Camphersäure und (S)-Leucinamid mit (1S,3R)-Camphersäure.

Durch die Nassvermahlung der (1R,3S)-Camphersäure oder der (1S,3R)-Camphersäure mit (S)-Leucinamid konnten ebenfalls diastereomere Systeme synthetisiert werden. Wie die röntgenographischen Messungen (vgl. Abb. 33) nach den Vermahlungen

belegen, handelt es sich bei den hergestellten Substanzen um zwei unterschiedliche neue Phasen. Die signifikanten Reflexe der synthetisierten Feststoffe stimmen nicht mit denen der Ausgangssubstanzen überein.

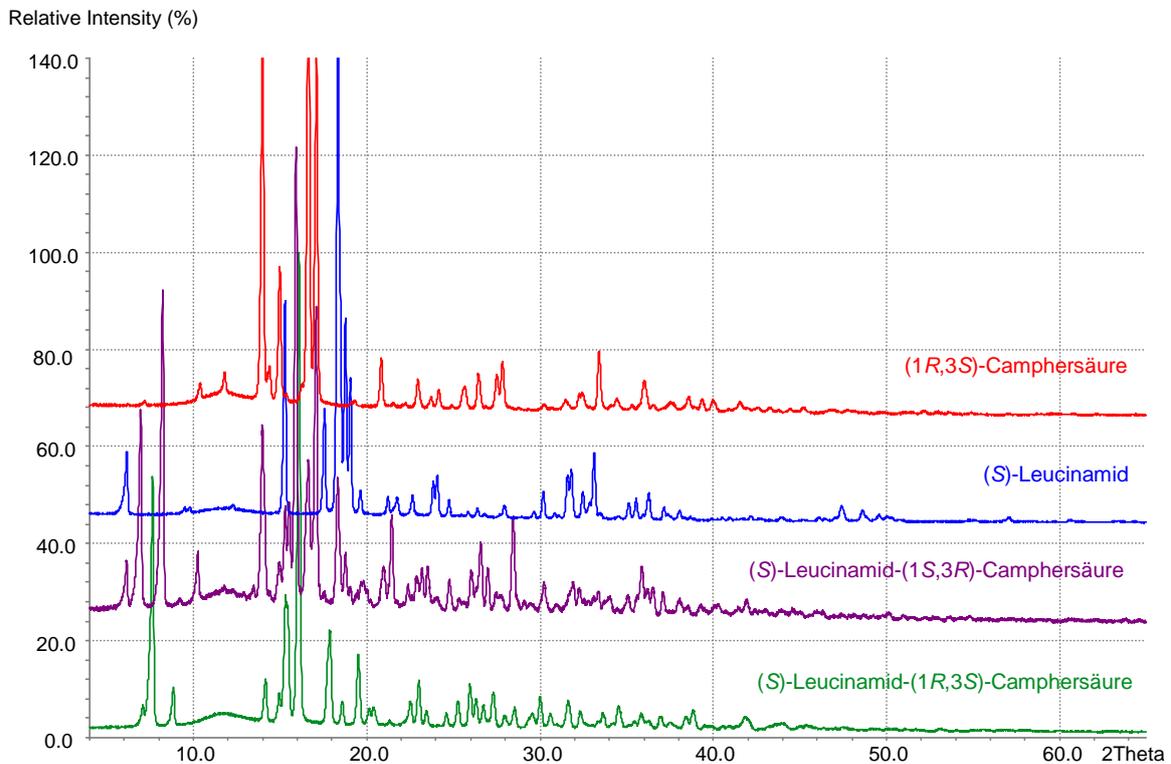


Abbildung 33: PXRD der Proben 1S-2RS und 1S-2SR im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Leucinamid und (1R,3S)-Camphersäure.

Um die neuen kristallinen Phasen weiter charakterisieren zu können, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Die Thermogramme zeigen für beide Mehrkomponentensysteme sehr breite Schmelzbereiche. Der Schmelzpunkt von dem (S)-Leucinamid-(1S,3R)-Camphersäure-System liegt mit 99,73 °C sehr nah an dem Schmelzpunkt des reinen (S)-Leucinamids mit 100,98 °C. Da jedoch in dem Pulverdiffraktogramm der

1S-2SR-Probe keine charakteristischen Reflexe des (S)-Leucinamid zu erkennen sind, handelt es sich eindeutig nicht um die Ausgangssubstanz. Der Schmelzbereich des 1S-2RS-Co-Kristalls liegt bei etwa 127,48 °C.

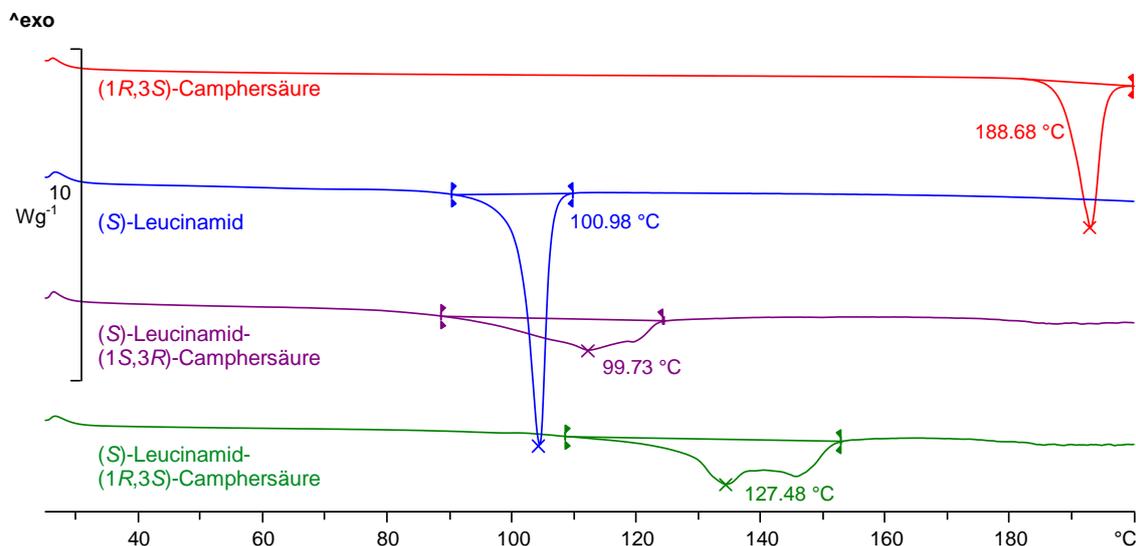
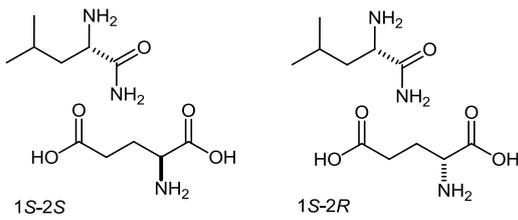


Abbildung 34: DSC-Messung der Proben 1S-2RS und 1S-2SR im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Leucinamid und (1R,3S)-Camphersäure.

Auf Basis der PXRD- und der DSC-Messung kann festgehalten werden, dass bei den Mahlvorgängen diastereomere Co-Kristalle entstanden sind. Um dies zu belegen, wurden zunächst Kristallisationsexperimente durchgeführt, die jedoch zu schlecht-kristallinen Pulvern führten. Daher wurde versucht, die Kristallstrukturen der Feststoffe anhand der Röntgenpulverdiffraktogramme zu bestimmen. Das Pulverdiagramm des (S)-Leucinamid und (1R,3S)-Camphersäure Co-Kristalls ließ sich im Gegensatz zu dem Diastereomer zunächst mit *DASH* indizieren. Die Indizierung ergab eine monokline Zelle mit den Gitterparametern $a=12,05\text{\AA}$, $b=6,60\text{\AA}$, $c=13,01\text{\AA}$, $\beta=106,23^\circ$ und einem Volumen von 992.86\AA^3 . Nach der Profilanpassung wurde ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Es konnte eine Kristallstruktur mit besonders niedrigem χ^2 -Wert berechnet werden. Bei der anschließend durchgeführten *Rietveld*-Verfeinerung konnte jedoch nur ein R_{wp} von ungefähr 16 erreicht werden. Da die DSC-Messung ein breites Schmelzsignal aufweist, was prinzipiell für eine Einlagerung von Lösungsmittelmolekülen in die Zelle spricht, wurde mit Hilfe des Programms *TOPAS* eine Differenzfourieranalyse durchgeführt, um eine mögliche Einlagerung zu überprüfen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden. Weitere Verfeinerungsversuche, das

Umkristallisieren der Probe als auch diverse Neuvermahlungen führten zu keinem anderen Resultat, woraufhin die Strukturlösung abgebrochen werden musste.

Ein Versuch, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomeren gibt, wenn als Ausgangsmaterialien Konglomerate beide Enantiomere der Camphersäure mit dem (*S*)-Leucinamid in einem Verhältnis 1:1:2 vermahlen werden, wurde abschließend durchgeführt. Laut Pulverdiffraktogramm sind charakteristische Reflexe beider Verbindungen zu erkennen, jedoch treten auch Reflexe auf, die weder den neuen Verbindungen selbst, noch den Ausgangssubstanzen zugeordnet werden können. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es eine bevorzugte Bildung eines der beiden Diastereomere gibt. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 123) hinterlegt.

j.) System: Leucinamid-Glutaminsäure

Schema 10: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Leucinamid mit (S)-Glutaminsäure und (S)-Leucinamid mit (R)-Glutaminsäure.

Die Pulverdiagramme der erhaltenen Feststoffe aus den Vermahlungen von (S)-Leucinamid mit der (S)-Glutaminsäure und (S)-Leucinamid mit (R)-Glutaminsäure werden mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen verglichen (vgl. Abb. 35). Es sind keine Übereinstimmungen zu erkennen. Die charakteristischen Reflexmuster von (S)-Leucinamid und der (S)-Glutaminsäure sind im PXRD der beiden Proben nicht zu finden. Die Pulverdiffraktogramme der beiden Proben unterscheiden sich ebenfalls, wodurch die Bildung von zwei unterschiedlichen Phasen anzunehmen ist.

Die Pulverdiagramme der erhaltenen Feststoffe aus den Vermahlungen von (S)-Leucinamid mit der (S)-Glutaminsäure und (S)-Leucinamid mit (R)-Glutaminsäure werden mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen verglichen (vgl. Abb. 35). Es sind keine Übereinstimmungen zu

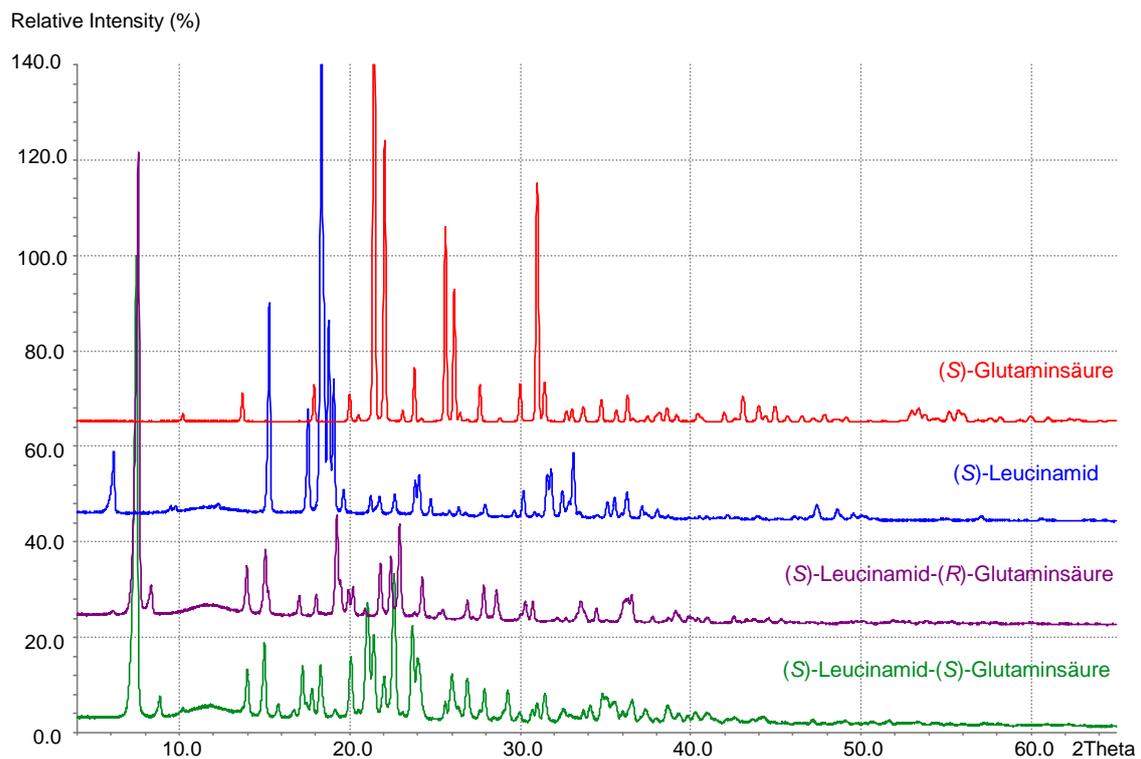


Abbildung 35: PXRD der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Leucinamid und (S)-Glutaminsäure.

Die neuen Phasen werden durch DSC-Messungen weiter charakterisiert. Das Thermogramm der Probe 1S-2R zeigt ein breites endothermes Signal mit einem Schmelzpunkt bei 177,76 °C. Die Probe 1S-2S weist einen Schmelzpunkt bei 197,32 °C auf. Die Schmelzpunkte der Ausgangssubstanzen stimmen mit den gefundenen

Schmelzpunkten nicht überein. Die Ergebnisse sprechen ebenfalls für die Entstehung von neuen kristallinen Formen. Da die reinen Komponenten weder im PXRD, noch im DSC zu erkennen sind, ist von der Bildung von zwei diastereomeren Co-Kristallsystemen im Verhältnis 1:1 auszugehen.

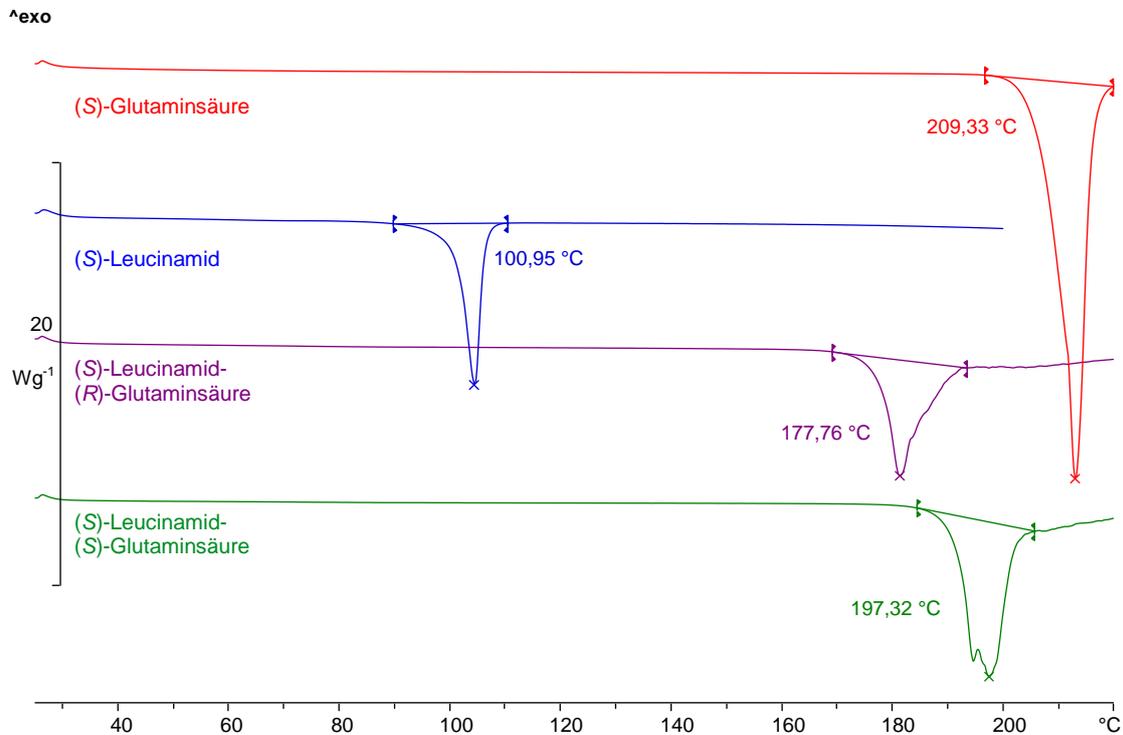
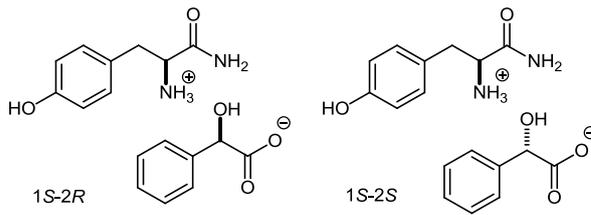


Abbildung 36: DSC-Messung der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Leucinamid und (S)-Glutaminsäure.

Die DSC-Messung spricht, ebenso wie die PXRD-Messung, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen. Jedoch war weder die Kristallisation der diastereomeren Co-Kristalle erfolgreich, noch konnten die Pulverdiffraktogramme indiziert werden. Demnach kann die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle abschließend nicht aufgeklärt werden.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien beide Enantiomere der Glutaminsäure mit dem (S)-Leucinamid im Verhältnis 1:1:2 vorgelegt. Die Vermahlung lieferte ein Pulverdiffraktogramm in denen beide Co-Kristalle nebeneinander vorliegen, wodurch eine bevorzugte Bildung ausgeschlossen werden kann. Die entsprechenden Diffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 124) hinterlegt.

k.) System: Tyrosinamid-Mandelsäure

Schema 11: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Tyrosinamid mit (R)-Mandelsäure und (S)-Tyrosinamid mit (S)-Mandelsäure.

Die Ergebnisse der Vermahlung der (R)- oder (S)-Mandelsäure mit (S)-Tyrosinamid sind nachfolgend beschrieben. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlene Proben mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen der

Ausgangssubstanzen zeigt, dass die signifikanten Reflexe der Ausgangssubstanzen in beiden Proben nicht zu erkennen sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Transformation zu neuen kristallinen Phasen stattgefunden hat.

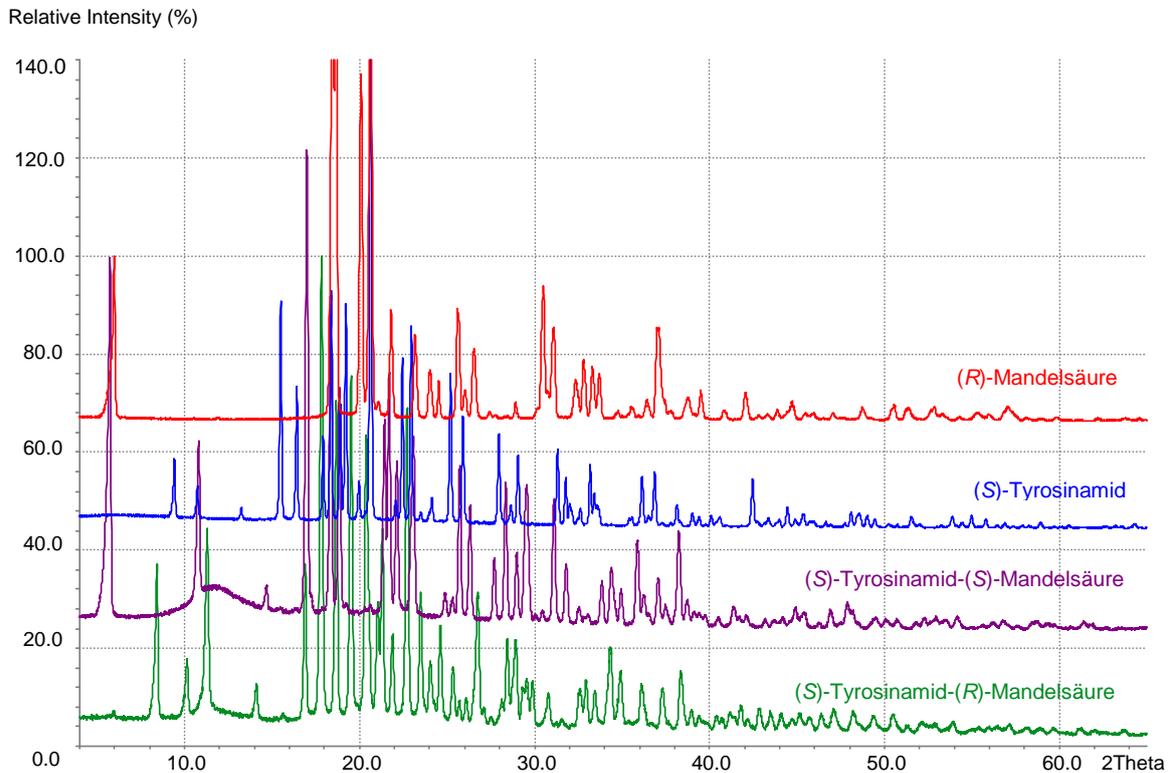


Abbildung 37: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Tyrosinamid und (R)-Mandelsäure.

Das zur weiteren Charakterisierung aufgenommene Thermogramm des 1S-2R-Diastereomers weist einen Schmelzpunkt von 144,25 °C auf. Die andere Phase, bestehend aus 1S-2S, schmilzt bei 92,75 °C, was wiederum die These der diastereomeren Co-Kristalle bestätigt. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich zudem signifikant von den Schmelzpunkten der beiden

Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messungen sprechen, ebenso wie die PXRD-Messungen, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen.

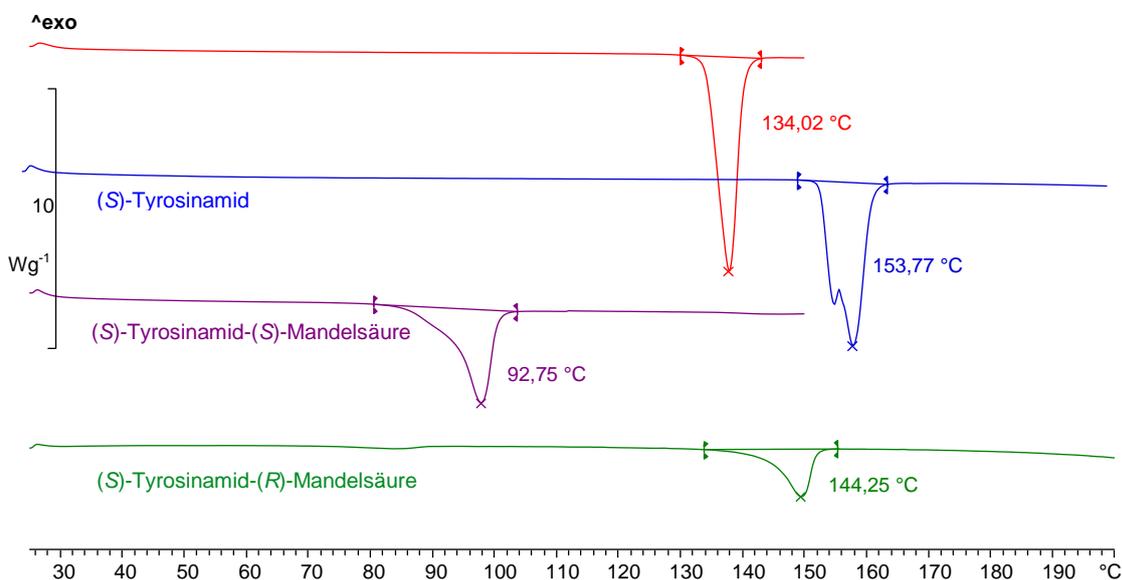


Abbildung 38: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Tyrosinamid und (R)-Mandelsäure.

Da die Synthese von diastereomeren Multikomponentenkristallen somit als erfolgreich angenommen werden kann, wurde eine Reihe von Kristallisationsexperimenten durchgeführt, die jedoch keine einkristallinen Feststoffe hervorbrachten. In Folge dessen wurde auf die Strukturlösung aus Pulverdaten zurückgegriffen. Bei der Indizierung des Pulverdiffraktogramms der 1S-2S-Probe konnten keine Zellparameter bestimmt werden. Hingegen konnte das Pulverdiffraktogramm des 1S-2R-Co-Kristalls widerspruchsfrei indiziert werden. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Jedoch konnten nicht alle einzelnen Peaklagen widerspruchsfrei indiziert werden, weshalb zur nachfolgenden *Rietveld*-Verfeinerung sechs Reflexe^{xvii} exkludiert werden.

^{xvii} { 10,76-10,97 }; { 15,52-15,68 }; { 19,75-19,96 }; { 27,00-27,22 }; { 27,43-27,60 }; { 27,97-28,23 }

Tabelle 8: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerung von (S)-Tyrosinamid-(R)-Mandelsäure.

Raumgruppe	$P2_1$
$a/\text{\AA}$	10,5610(5)
$b/\text{\AA}$	15,6446(7)
$c/\text{\AA}$	5,0454(2)
$\beta/^\circ$	96,9076(18)
$V/\text{\AA}^3$	827,56(6)
Z	2
$R_p/\%$	4,392
$R_{wp}/\%$	6,090
<i>Gof</i>	2,729

Zur Erzeugung von Kristallstrukturen mit niedrigen χ^2 -Werten wurde nach der Profilanpassung ein SA-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Startgeometrien (Bindungslängen und Bindungswinkel) der Moleküle konnten von in der *CSD* hinterlegten Kristallstrukturen abgeleitet werden (*JAYDAP* und *IREKAR*). Das Co-Kristallsystem weist fünf flexible Torsionswinkel (Schema 11), als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade auf. Mit Hilfe des *DASH-to-TOPAS* Links wurde die Kristallstruktur mit dem niedrigsten χ^2 -Wert einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Durch die Bearbeitung der Eingabedatei in *TOPAS*, die Einführung von *Restraints* als auch die Überprüfung der Richtigkeit von Bindungslängen und Winkeln in *MERCURY*, wurde ein sehr glatter Differenzplot als auch ein ausreichend guter R_{wp} -Wert von 6,1 % erhalten.

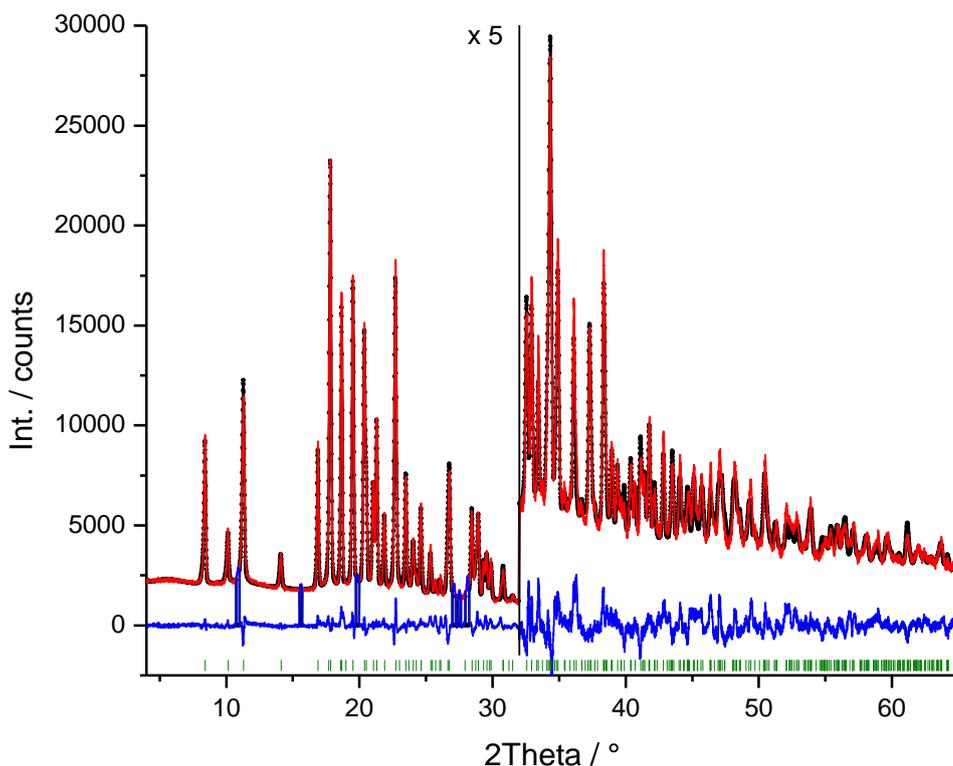


Abbildung 39: *Rietveld*-Verfeinerung des (*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls. Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

In dem enantiomerenreinen Tyrosinamid steht die Aminogruppe nahezu antiperiplanar zu dem Sechsring (Diederwinkel $\text{N}-\text{C}^{\alpha}-\text{C}^{\beta}-\text{C}^{\gamma}$: -170°). Im *1S-2R*-Co-Kristall ist die Konformation des (*S*)-Tyrosinamids derart verändert, dass nun das Wasserstoffatom an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom antiperiplanar zu dem Sechsring (Diederwinkel $\text{H}^{\alpha}-\text{C}^{\alpha}-\text{C}^{\beta}-\text{C}^{\gamma}$: -177°) steht.

In der enantiomerenreinen Mandelsäure orientiert sich, in einem der zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nahezu senkrecht zu dem Phenylring. Die Ebene der Carbonsäuregruppe selbst ist parallel zur C—OH-Bindung. Die entsprechenden Diederwinkel sind $-90,4^{\circ}$ und $120,8^{\circ}$. Im zweiten Molekül ist die Ebene der Carbonsäuregruppe nach wie vor parallel zur C—OH-Bindung (122°), jedoch steht die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem

hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nicht mehr senkrecht zu dem Phenylring (-42°). Im 1*S*-2*R*-Co-Kristall liegt das Wasserstoffatom an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der Ebene des Phenylrings und die Carboxylgruppe ist etwa 5° gedreht.

Ein Packungsausschnitt der erfolgreich bestimmten Kristallstruktur kann Abbildung 40 entnommen werden. Der (*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristall zeigt nicht das erwartete in Dimeren auftretende Wasserstoffbrückenbindungsmuster zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion.

Die Mandelsäure bildet Wasserstoffbrücken zu zwei weiteren Mandelsäuremolekülen und zu drei Tyrosinamidmolekülen aus. Die deprotonierte Carbonsäurefunktion wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor, wobei ein Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrücke zu der Hydroxylgruppe des Tyrosinamids eingeht, während das andere Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung zu der Hydroxylgruppe der Mandelsäure eingeht und ein Proton der protonierten Aminogruppe akzeptiert. Die Hydroxylgruppe der Mandelsäure ist gleichzeitig ein Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor für ein Amidproton. Das andere Amidproton bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoffatom. Die Hydroxylgruppe des Tyrosinamids dient ebenfalls als Akzeptor für zwei Protonen der Aminogruppe. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 29 hinterlegt.

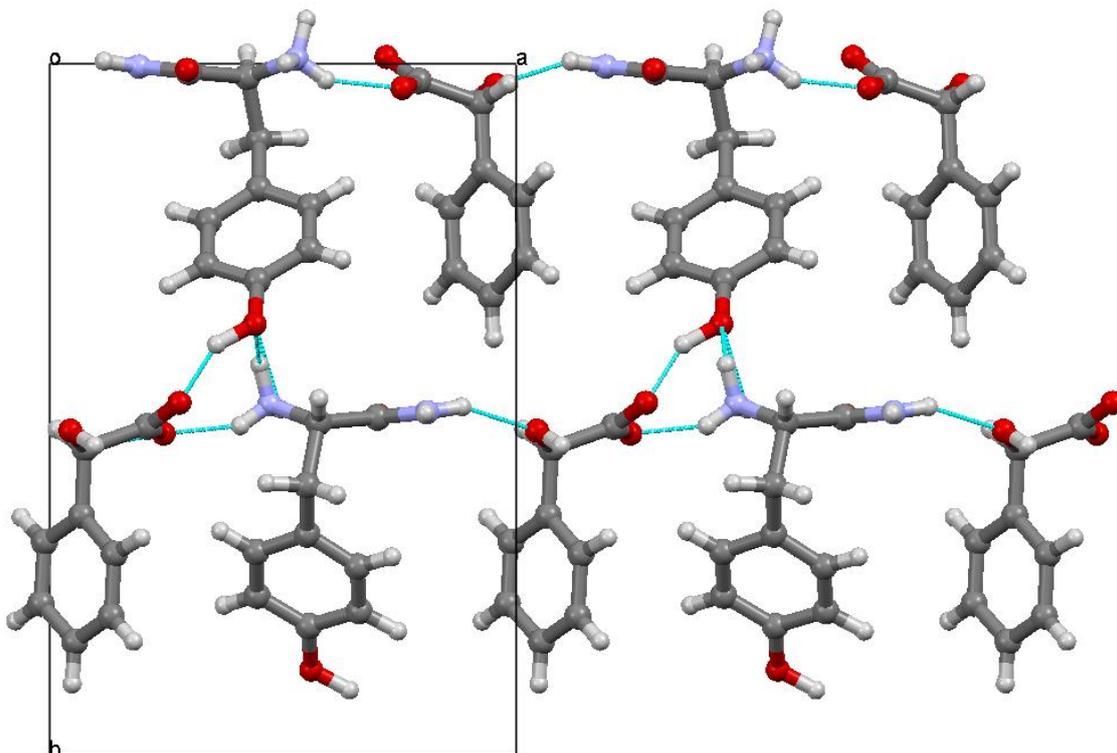
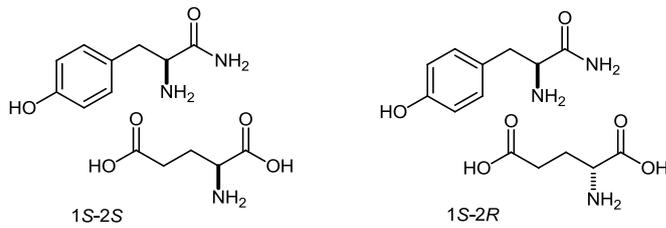


Abbildung 40: Kristallpackungsausschnitt des (*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *c*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens für dieses System zu überprüfen, wurden anstelle der (*R*)-Mandelsäure, die (*S*)-Mandelsäure mit (*S*)-Tyrosinamid eingelesen und auf Basis des PXRDs der 1*S*-2*R*-Probe eine Strukturlösung durchgeführt. Der χ^2 -Wert beträgt 48,4 gegenüber 16,1 für die richtige Zuordnung. Durch den Unterschied der χ^2 -Werte ist zweifelsfrei bewiesen, dass die eingelesenen Konfigurationen grundlegend für die Richtigkeit der Ergebnisse sind. Neben dem signifikanten Unterschied des χ^2 -Werts ist auch das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster bei falscher Konfiguration als fehlerhaft anzusehen (Abb. 125 im Anhang).

Ob eines der Diastereomere bevorzugt gebildet wird, kann anhand eines einfachen Tests bestimmt werden. Dafür werden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Camphersäure mit (*S*)-Tyrosinamid vermahlen. Beide Diastereomere konnten nicht synthetisiert werden. Das Pulverdiffraktogramm weist zudem keine Reflexe der Ausgangssubstanzen auf. Somit ist davon auszugehen, dass eine neue Phase beim Vermahlen entstanden ist, welche jedoch nicht weiter charakterisiert wird. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 126) hinterlegt.

L.) System: Tyrosinamid-Glutaminsäure

Schema 12: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Tyrosinamid und (S)-Glutaminsäure und (S)-Tyrosinamid und (R)-Glutaminsäure.

substanzen dargestellt. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlene Proben mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen des (S)-Tyrosinamid und der (S)-Glutaminsäure belegt, dass die charakteristischen Reflexmuster beider Ausgangssubstanzen in den Proben nicht vorliegen. Somit ist die Ausbildung von zwei neuen kristallinen Phasen anzunehmen. Zudem unterscheidet sich das Pulverdiffraktogramm der 1S-2S-Probe, verglichen zu dem der 1S-2R-Probe.

Die nach der Vermahlung von (S)-Tyrosinamid mit (S)-Glutaminsäure und (S)-Tyrosinamid mit (R)-Glutaminsäure aufgenommenen Pulverdiffraktogramme sind in Abbildung 41 im Vergleich zu den Ausgangs-

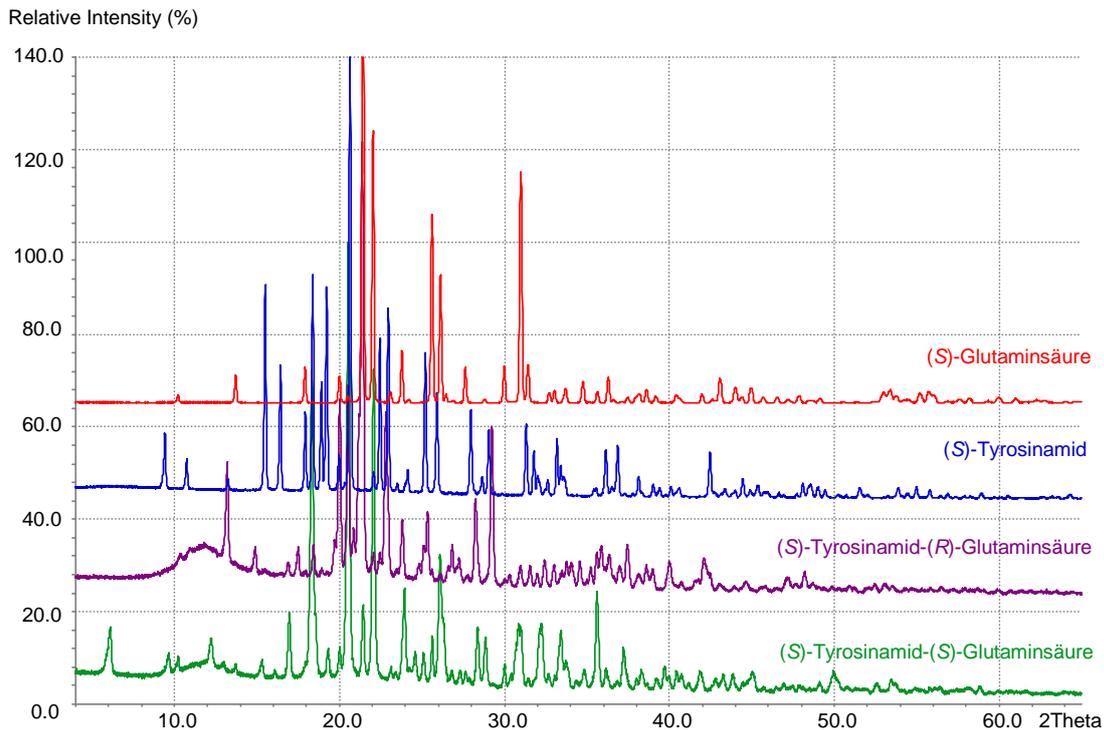


Abbildung 41: PXRD der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Tyrosinamid und (S)-Glutaminsäure.

Das zur weiteren Charakterisierung aufgenommene Thermogramm^{xviii} des 1*S*-2*R*-Diastereomers weist einen Schmelzpunkt von 143,2 °C auf. Die andere Phase bestehend aus 1*S*-2*S* schmilzt bei 188,3 °C. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich signifikant zueinander, als auch von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen, was wiederum die These der diastereomeren Co-Kristalle bestätigt. Die DSC-Messung spricht, ebenso wie die PXRD-Messung, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen.

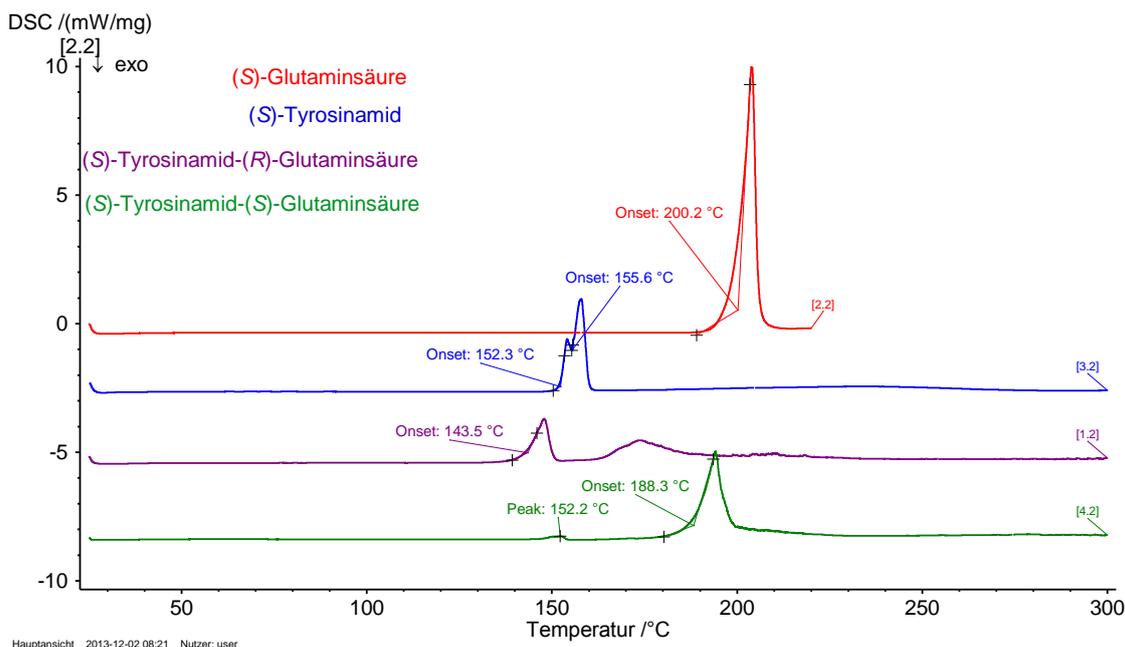
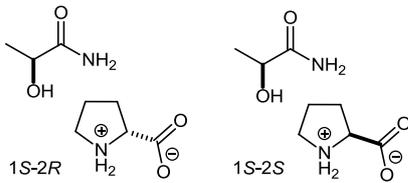


Abbildung 42: DSC-Messung der Proben 1*S*-2*S* und 1*S*-2*R* im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*S*)-Tyrosinamid und (*S*)-Glutaminsäure.

Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Synthese diastereomerer Phasen durch Nassvermahlung erfolgreich ist. Die Pulverdiffraktogramme der neuen Phasen konnten nicht indiziert werden. Die Synthese von Einkristallen war ebenfalls nicht möglich, wodurch die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle nicht aufgeklärt werden kann.

^{xviii} Die Charakterisierung der Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie erfolgte unter Verwendung eines DSC 204 *FI Phoenix*® des Herstellers *Netzsch* im Temperaturbereich von 25 °C bis maximal 250 °C. Die DSC-Messungen wurden mit einer Heizrate von 5 K/min durchgeführt, wobei die jeweilige Probenmasse zwischen 5 mg und 12 mg betrug. Die Messungen erfolgten in einem kalt verschweißten Aluminiumprobentiegel. Diese wurden erst unmittelbar vor Einsetzen in den Ofenraum gelocht.

Um eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu untersuchen, werden beide Enantiomere der Glutaminsäure und (*S*)-Tyrosinamid im Verhältnis 1:1:2 vermahlen. In dem gemessenen Pulverdiffraktogramm sind überwiegend charakteristische Reflexe des höher schmelzenden und somit thermodynamisch stabileren Co-Kristalls als auch Reflexe einer nicht identifizierbaren Fremdphase vorhanden. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 127) hinterlegt.

m.) System: Lactamid-Prolin

Schema 13: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Lactamid mit (R)-Prolin und (S)-Lactamid mit (S)-Prolin.

Die Pulverdiffraktogramme der aus den Vermahlungen von (S)-Lactamid mit (S)- oder (R)-Prolin erhaltenen Probenmaterialien lassen deutliche Abweichungen zueinander erkennen (vgl. Abb. 43). Bei dem Vergleich der Pulverdiffraktogramme der Feststoffe mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen kann festgestellt werden, dass die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen nicht vorhanden sind. Die Bildung zweier neuer kristalliner Phasen ist somit anzunehmen. Zur weiteren Charakterisierung wird die DSC-Methode hinzugezogen.

Die Pulverdiffraktogramme der aus den Vermahlungen von (S)-Lactamid mit (S)- oder (R)-Prolin erhaltenen Probenmaterialien lassen deutliche Abweichungen zueinander erkennen (vgl. Abb. 43).

Bei dem Vergleich der Pulverdiffraktogramme der Feststoffe mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen kann festgestellt werden, dass die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen nicht vorhanden sind. Die Bildung zweier neuer kristalliner Phasen ist somit anzunehmen. Zur weiteren Charakterisierung wird die DSC-Methode hinzugezogen.

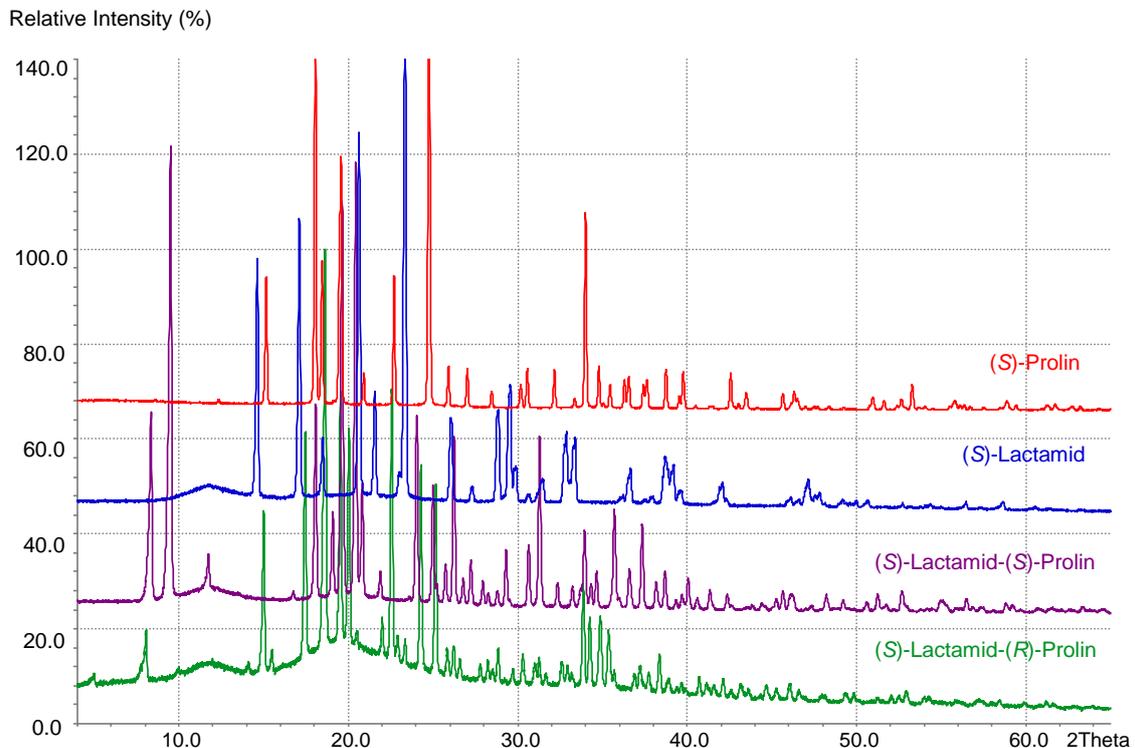


Abbildung 43: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Lactamid und (S)-Prolin.

Um die neuen kristallinen Phasen weiter zu charakterisieren, wurden DSC-Messungen^{xix} durchgeführt. Der Schmelzpunkt des 1S-2S-Systems liegt bei 145,7 °C. Zudem kann ab 190 °C die Zersetzung des Produkts beobachtet werden. Die DSC-Messung des 1S-2S-Systems spricht ebenso wie die PXRD-Messung für die Bildung einer neuen Phase. Das Thermogramm des 1S-2R-Systems weist zwei breite Schmelzsignale bei 66,7 °C und 143,9 °C, als auch einen Zersetzungsprozess ab 190 °C auf. Die Schmelzpunkte unterscheiden sich jedoch signifikant von den Thermogrammen der Ausgangssubstanzen. Es ist somit davon auszugehen, dass zwei Phasen nebeneinander vorliegen. Mit Hilfe einer Strukturlösung soll nun untersucht werden, ob bei dem Multikomponentensysteme 1S-2R tatsächlich zwei neue Entitäten nebeneinander entstanden sind und darüber hinaus die Kristallstruktur des 1S-2S-Systems aufgeklärt werden.

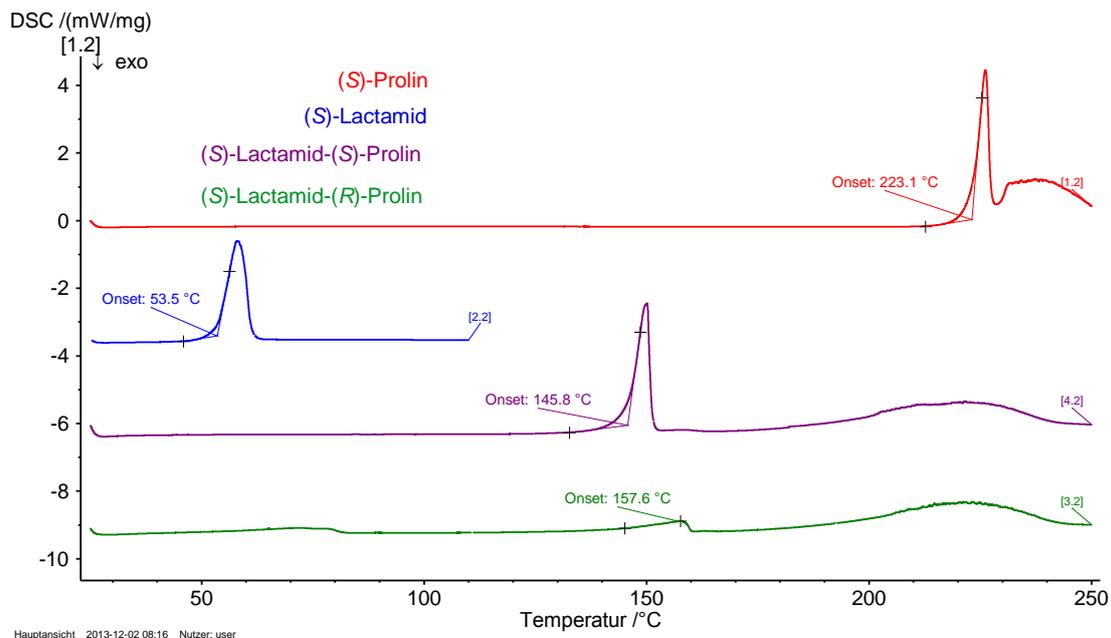


Abbildung 44: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Lactamid und (S)-Prolin.

^{xix} Die Charakterisierung der Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie erfolgte unter Verwendung eines DSC 204 FI Phoenix® des Herstellers Netzsch im Temperaturbereich von 25 °C bis maximal 250 °C. Die DSC-Messungen wurden mit einer Heizrate von 5 K/min durchgeführt, wobei die jeweilige Probenmasse zwischen 5 mg und 12 mg betrug. Die Messungen erfolgten in einem kalt verschweißten Aluminiumprobentiegel. Diese wurden erst unmittelbar vor Einsetzen in den Ofenraum gelocht.

Da alle Versuche, Einkristalle der neuen Verbindungen aus Lösungen zu erhalten, fehlgeschlagen sind, jedoch der endgültige Beweis für die Bildung eines Co-Kristallsystems bzw. die Bildung zweier Entitäten nebeneinander erbracht werden soll, wird eine *ab-initio* Strukturlösung durchgeführt. Dazu werden die Pulverdiffraktogramme mit Hilfe des Programms *TOPAS* indiziert. Eine widerspruchsfreie Indizierung ist jedoch ausschließlich bei dem (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin Diastereomer mit monokliner Elementarzelle erfolgreich. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Unter Berücksichtigung der Molekülvolumina lässt sich auf das Vorhandensein von zwei Molekülen in der Elementarzelle bei dem vorhandenen Co-Kristallsystem schließen.

Tabelle 9: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerung von (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin.

Raumgruppe	$P2_1$
$a/\text{Å}$	10,69961(16)
$b/\text{Å}$	5,17714(6)
$c/\text{Å}$	9,40005(13)
$\beta/^\circ$	98,0895(8)
$V/\text{Å}^3$	515,519(12)
Z	2
$R_p/\%$	3,534
$R_{wp}/\%$	4,593
Gof	1,614

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Das Ausgangsmodell des (*S*)-Prolins konnte der *CSD* entnommen werden. Die zugrunde liegenden Strukturdaten sind in der *CSD* mit dem *Refcode* PROLIN hinterlegt. Die Struktur von (*S*)-Lactamid musste von einer vorhandenen Struktur (QANCEO) abgeleitet werden. Das Co-Kristallsystem weist zwei flexible Torsionswinkel (siehe Schema 13) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade auf. Eine *Rietveld*-Verfeinerung der Kristallstruktur mit dem niedrigsten χ^2 -Wert nach dem *SA*-Algorithmus wurde unter Verwendung des *DASH*-to-*TOPAS* Links durchgeführt. Die *TOPAS* Eingabedatei wird dabei automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet, wobei

unter anderem *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet werden. Die *Rietveld*-Verfeinerung konvergierte für die Co-Kristallstruktur mit einem guten R_{wp} -Wert (4,6%) und einer sehr glatten Differenzkurve (Abbildung 45).

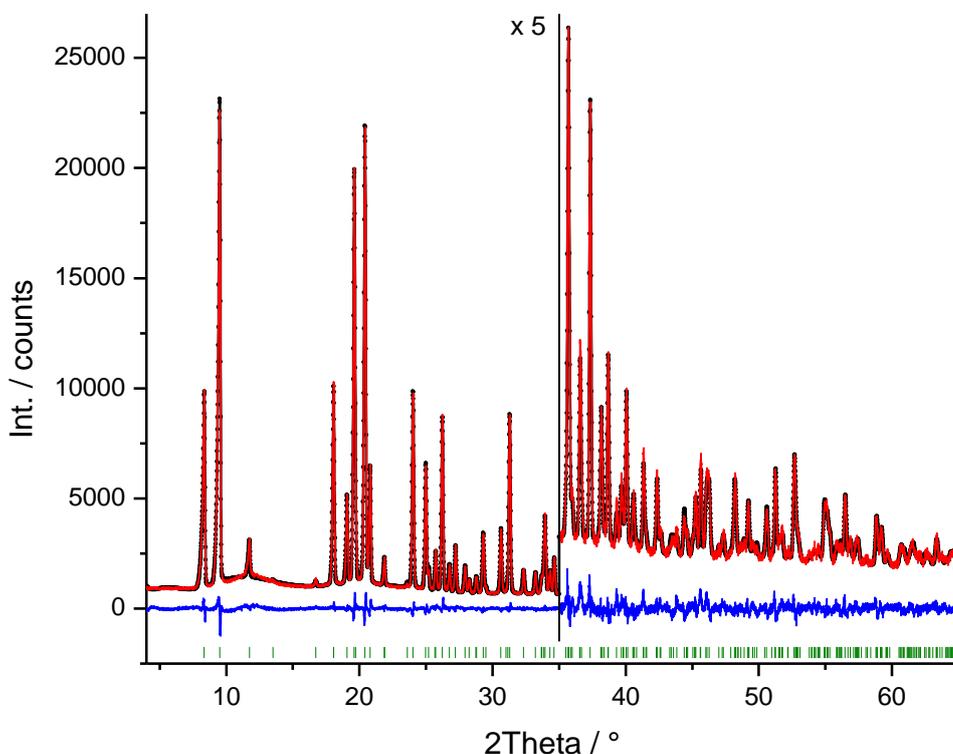


Abbildung 45: *Rietveld*-Verfeinerung des (S)-Lactamid-(S)-Prolin Co-Kristalls.
 Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Die Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen werden in diesem Fall nicht unter der Annahme eines Protonentransfers zwischen dem Prolin und der Lactamideinheit realisiert

Im Vergleich zu dem enantiomerenreinen Prolin wird anstelle von C3 das Kohlenstoffatom C4 aus der Ebene gedrückt. In beiden Fällen zeigt das Kohlenstoffatom in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*). Des Weiteren treten kleine konformationelle Variationen der Carboxylatgruppen auf. Eine Darstellung der aus Pulverdaten gelösten Struktur ist in Abbildung 46 gezeigt.

Wie bereits in den vorherigen Kristallstrukturen, wird kein Dimer zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet. Das (*S*)-Prolin bildet Wasserstoffbrücken zu zwei (*S*)-Lactamidmolekülen und zu zwei weiteren (*S*)-Prolinmolekülen aus. Die beiden Sauerstoffatome der deprotonierten Carbonsäurefunktion dienen als Akzeptoren für intermolekulare Wechselwirkungen mit der Hydroxygruppe des Amids als auch für ein Proton vom Stickstoffatom des Prolinrings. Das andere Proton vom protonierten Stickstoff im Fünfring bildet eine Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoffatom. Die Carbonylsauerstoffatome von zwei symmetrieverwandten Lactamidmolekülen dienen ebenso als Akzeptor für die Protonen der Amidgruppe einer weiteren Lactamideinheit. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 30 zusammen-gefasst.

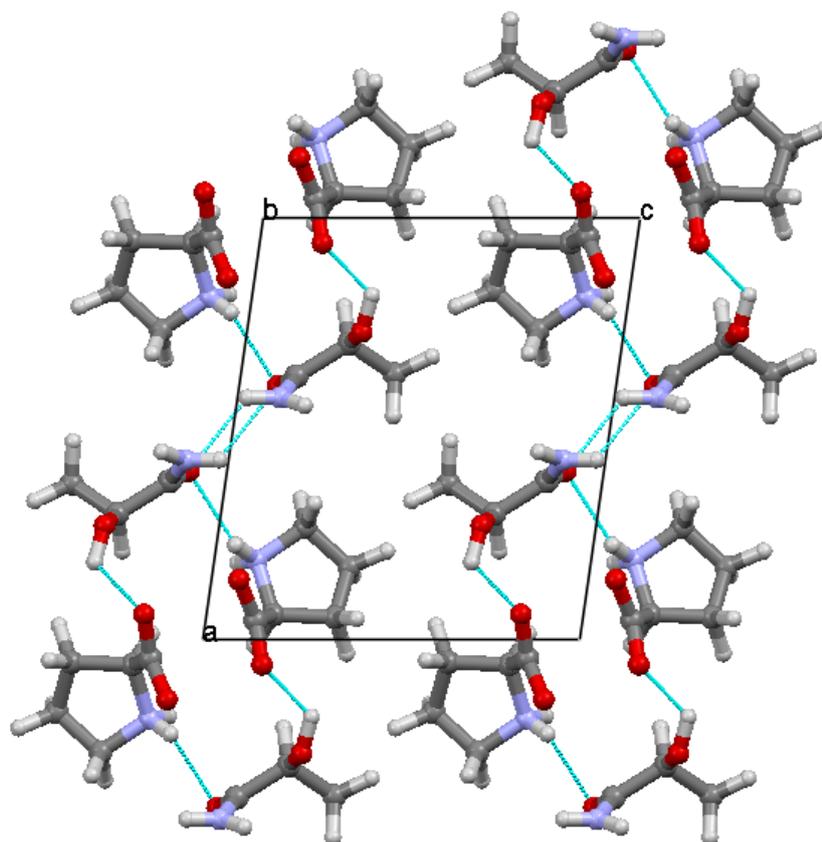


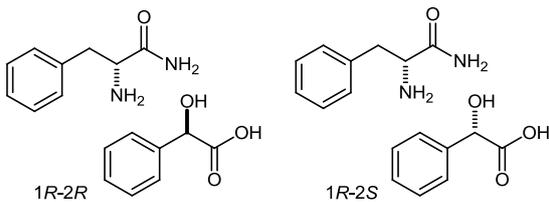
Abbildung 46: Kristallpackung des (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *b*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens zu testen, wurde bei der Strukturlösung das Pulverdiffraktogramm des (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin Co-Kristalls zur Berechnung zu Grunde gelegt und die Modelle des (*S*)-Lactamids und des (*R*)-Prolins verwendet. Der daraus resultierende beste χ^2 -Wert beträgt 32,6 gegenüber 14,0 für die richtige

Zuordnung. Dieser Unterschied im χ^2 -Wert ist ausreichend groß, um zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination ziehen zu können. Außerdem handelt es sich um ein chemisch nicht sinnvolles Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abb. Anhang 128).

Schließlich wurde untersucht, ob eines der beiden Diastereomere bevorzugt beim Mahlvorgang gebildet wird. Dazu werden als Ausgangsmaterialien ein Konglomerat beider Enantiomere des Prolins und (*S*)-Lactamid im Verhältnis 1:1:2 vorgelegt und vermahlen. Laut Pulverdiffraktogramm lieferte das Gemisch beide Diastereomere, wodurch eine bevorzugte Bildung ausgeschlossen werden kann. Die Pulverdiffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 129) hinterlegt.

n.) System: Phenylalaninamid-Mandelsäure



Schema 14: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (R)-Phenylalaninamid mit (R)-Mandelsäure und (R)-Phenylalaninamid mit (S)-Mandelsäure.

Wie die röntgenographischen Messungen der Proben nach den Vermahlungen von (R)-Phenylalaninamid mit (R)-Mandelsäure und (R)-Phenylalaninamid mit (S)-Mandelsäure im Vergleich zu den Pulverdiffraktogrammen der Ausgangssubstanzen belegt, handelt es sich bei den Proben um neue kristalline Phasen. Die signifikanten Reflexe stimmen nicht mit den Pulverdiffraktogrammen der Ausgangssubstanzen überein. Daraus lässt sich schließen, dass eine Transformation stattgefunden hat. Zudem unterscheiden sich die Diffraktogramme der beiden Proben zueinander, was die Idee diastereomerer Co-Kristalle unterstützt.

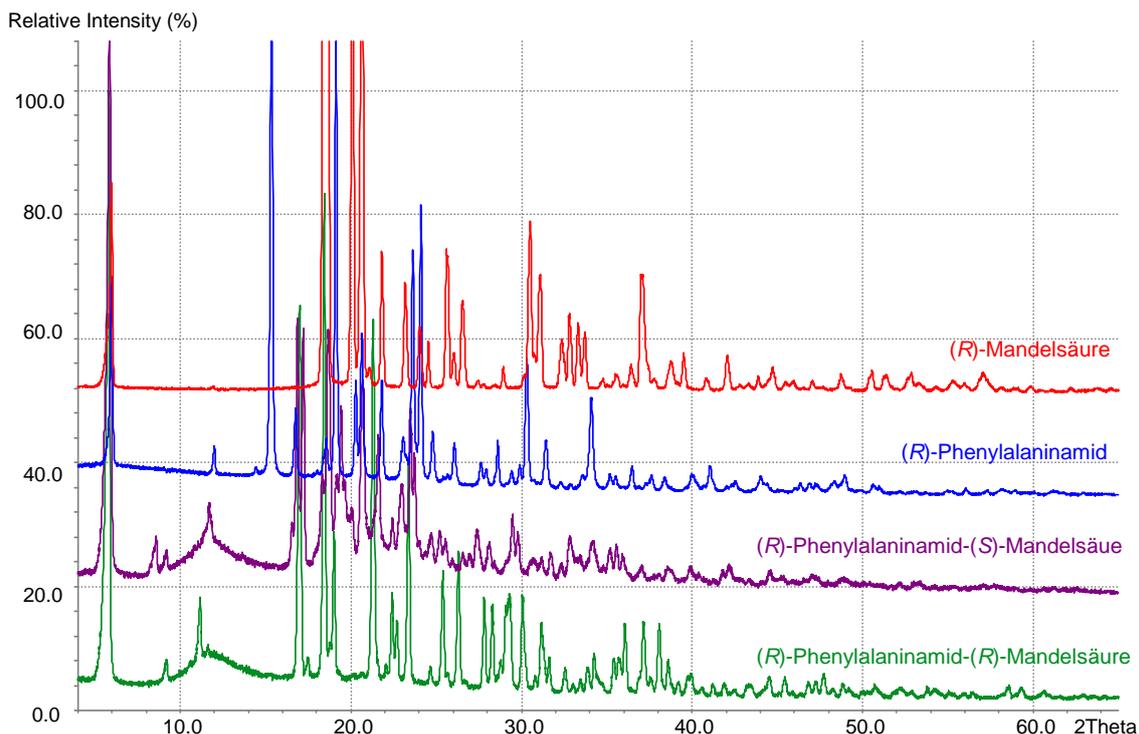


Abbildung 47: PXRD der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (R)-Phenylalaninamid und (R)-Mandelsäure.

Die zur weiteren Charakterisierung gemessenen Thermogramme weisen für das System, bestehend aus 1R-2S, einen Schmelzpunkt von 187,66 °C und für die andere Phase, bestehend aus 1S-2S, einen Schmelzpunkt von 154,61 °C auf, was wiederum die These

von diastereomeren Co-Kristallen stützt. Zudem ist ein breiter Schmelzbereich von ungefähr 110-135 °C vorhanden, was auf die Einlagerung von Lösungsmittelmolekülen in der Kristallpackung zurückzuführen ist. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden sich signifikant von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messungen sprechen, neben den PXRD-Messungen, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen.

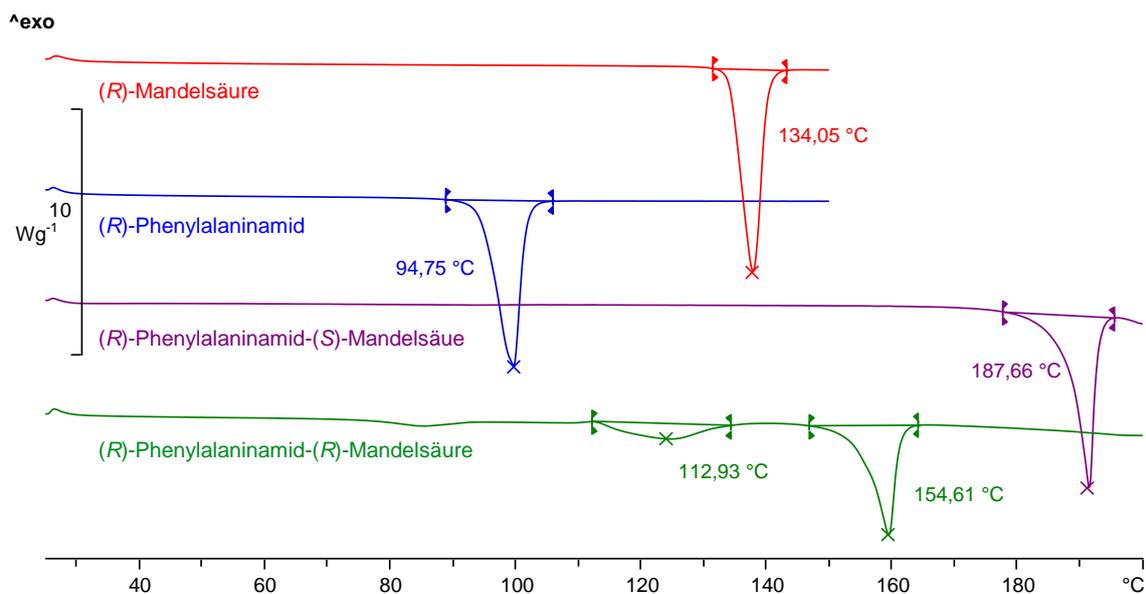


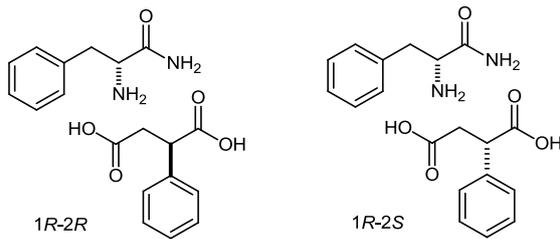
Abbildung 48: DSC-Messung der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (R)-Phenylalaninamid und (R)-Mandelsäure.

Da die Struktur des (R)-Phenylalaninamid-(R)-Mandelsäure Hemihydrat Co-Kristalls in der CSD (TALBIT) hinterlegt ist und alle Kristallisationsexperimente der anderen Probe nur zu schlechtkristallinen Pulvern führten, wurde versucht, die Kristallstruktur anhand der Strukturlösung aus Pulverdaten zu bestimmen. Das Pulverdiagramm des (R)-Phenylalaninamid-(S)-Mandelsäure-Systems ließ sich jedoch nicht indizieren. Demnach kann die tatsächliche Kristallstruktur des in der Literatur nicht bekannten Diastereomers nicht aufgeklärt werden.

Um zu testen, ob es eine bevorzugte Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Mandelsäure und beide Enantiomere von Phenylalaninamid im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet. Darüber hinaus wurden Vermahlungen unter Verwendung des Konglomerats aus (R)- und (S)-Mandelsäure und (R)-Phenylalaninamid in einem

Verhältnis 1:1:2 und racemische Mandelsäure mit (*R*)- und (*S*)-Phenylalaninamid durchgeführt. Die gemessenen Pulverdiffraktogramme aller Proben weisen teils das charakteristische Reflexmuster des 1*R*-2*S*-Diastereomers auf. Ab $18^\circ 2\theta$ treten Reflexe mit hohen Peakhalbwertsbreiten auf, die den entsprechenden Signalen des 1*R*-2*S*-Diastereomers jedoch nicht zugeordnet werden können. Somit kann eine bevorzugte Bildung nicht genau bestimmt werden. Die dazugehörigen Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 130) hinterlegt.

o.) System: Phenylalaninamid-Phenylbernsteinsäure



Schema 15: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*R*)-Phenylalaninamid mit (*R*)-Phenylbernsteinsäure und (*R*)-Phenylalaninamid mit (*S*)-Phenylbernsteinsäure.

Die Ergebnisse nach den Vermahlungen von (*R*)-Phenylalaninamid mit der (*R*)-Mandelsäure oder (*S*)-Mandelsäure werden nachfolgend diskutiert. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der Feststoffe nach dem Mahlvorgang mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen zeigt, dass die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen nicht vorhanden sind. Die Transformation zu neuen kristallinen Phasen hat folglich stattgefunden. Die Diffraktogramme beider Feststoffe sind nicht vergleichbar, was die Idee diastereomerer Co-Kristalle unterstützt.

Die Ergebnisse nach den Vermahlungen von (*R*)-Phenylalaninamid mit der (*R*)-Mandelsäure oder (*S*)-Mandelsäure werden nachfolgend diskutiert. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der Feststoffe nach dem Mahlvorgang mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen zeigt,

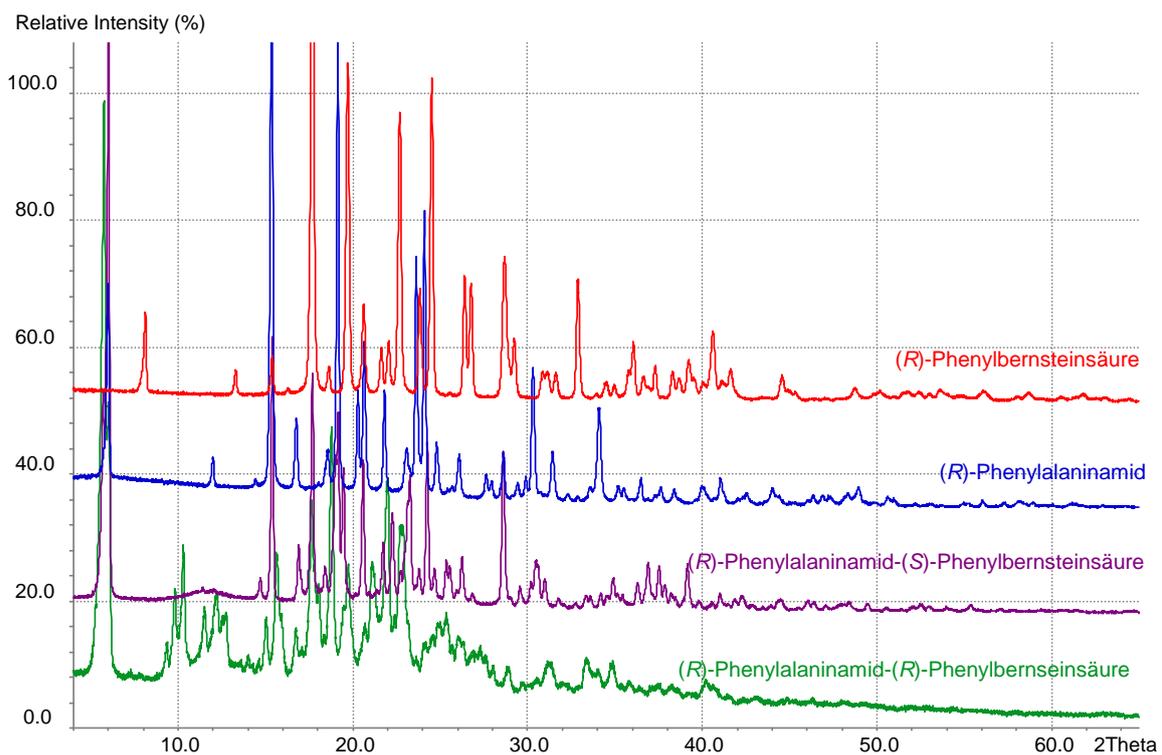


Abbildung 49: PXRD der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*R*)-Phenylalaninamid und (*R*)-Phenylbernsteinsäure.

Die neuen Phasen werden durch DSC-Messungen weiter charakterisiert. Das Thermogramm der Probe 1R-2R zeigt ein breites endothermes Signal bei 133,98 °C. Da

die reinen Komponenten weder im PXRD noch im DSC zu erkennen sind, ist von der Bildung eines neuen kristallinen Systems auszugehen.

Die Probe 1R-2S weist überraschenderweise zwei Schmelzbereiche bei 126,78 °C und 141,37 °C auf. Dieses Ergebnis spricht gegen die Bildung einer reinen neuen kristallinen Phase. Die Schmelzpunkte der Ausgangssubstanzen stimmen mit den gefundenen Schmelzpunkten jedoch nicht überein. Vermahlungen und Messungen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit lieferten vergleichbare Ergebnisse. Infolgedessen liegt die Vermutung nahe, dass zwei neue Phasen nebeneinander vorliegen. Mit Hilfe einer Röntgenstrukturlösung soll diese Annahme weiter untersucht werden.

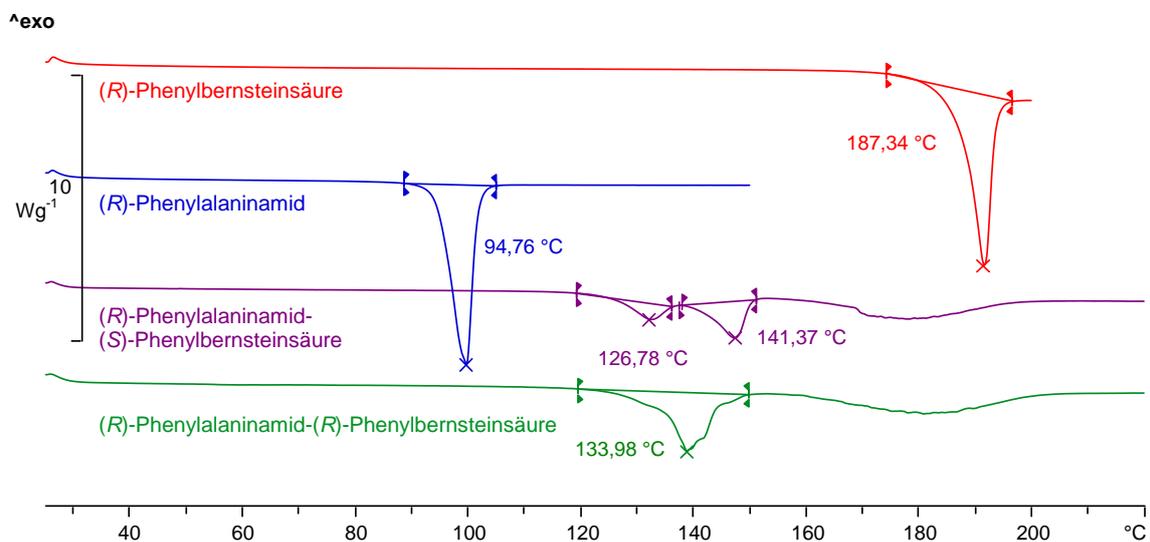


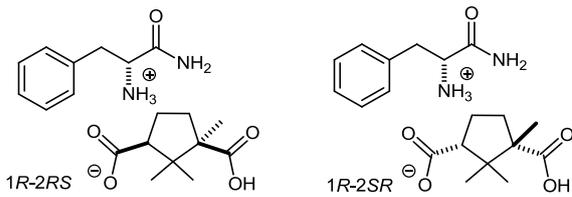
Abbildung 50: DSC-Messung der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (R)-Phenylalaninamid und (R)-Phenylbernsteinsäure.

Alle Kristallisationen aus Lösungen als auch die Indizierung der Pulverdiffraktogramme waren allerdings nicht erfolgreich, wodurch die tatsächliche Kristallstruktur der neuen Phasen nicht aufgeklärt werden kann.

Um zu überprüfen, ob eines der beiden Diastereomere bevorzugt gebildet wird, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Phenylbernsteinsäure und beide Enantiomere von Phenylalaninamid im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet. Überraschenderweise konnten laut Pulverdiffraktogramm weder die Diastereomere, noch eine der Ausgangssubstanzen gefunden werden. Auf der anderen Seite lieferte ein Gemisch, das ein Konglomerat von (R)- und (S)-Phenylbernsteinsäure

und (*R*)-Phenylalaninamid in einem Verhältnis 1:1:2 beinhaltet, beide Diastereomere. Somit kann eine bevorzugte Bildung eines der Diastereomere nicht festgestellt werden. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 131) hinterlegt.

p.) System: Phenylalaninamid-Camphersäure



Schema 16: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*R*)-Phenylalaninamid mit (*1R,3S*)-Camphersäure und (*R*)-Phenylalaninamid mit (*1S,3R*)-Camphersäure.

Beim Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlten Proben mit den experimentell aufgenommenen Diffraktogrammen des (*R*)-Phenylalaninamids und der (*1R,3S*)-Camphersäure wird deutlich, dass die Reflexmuster beider Ausgangssubstanzen in den synthetisierten Proben nicht zu finden sind.

Zudem unterscheidet sich das Pulverdiffraktogramm der *1R-2RS*-Probe im Vergleich zu der *1R-2SR*-Probe, was zur Folge hat, dass diastereomere Co-Kristalle entstanden sind.

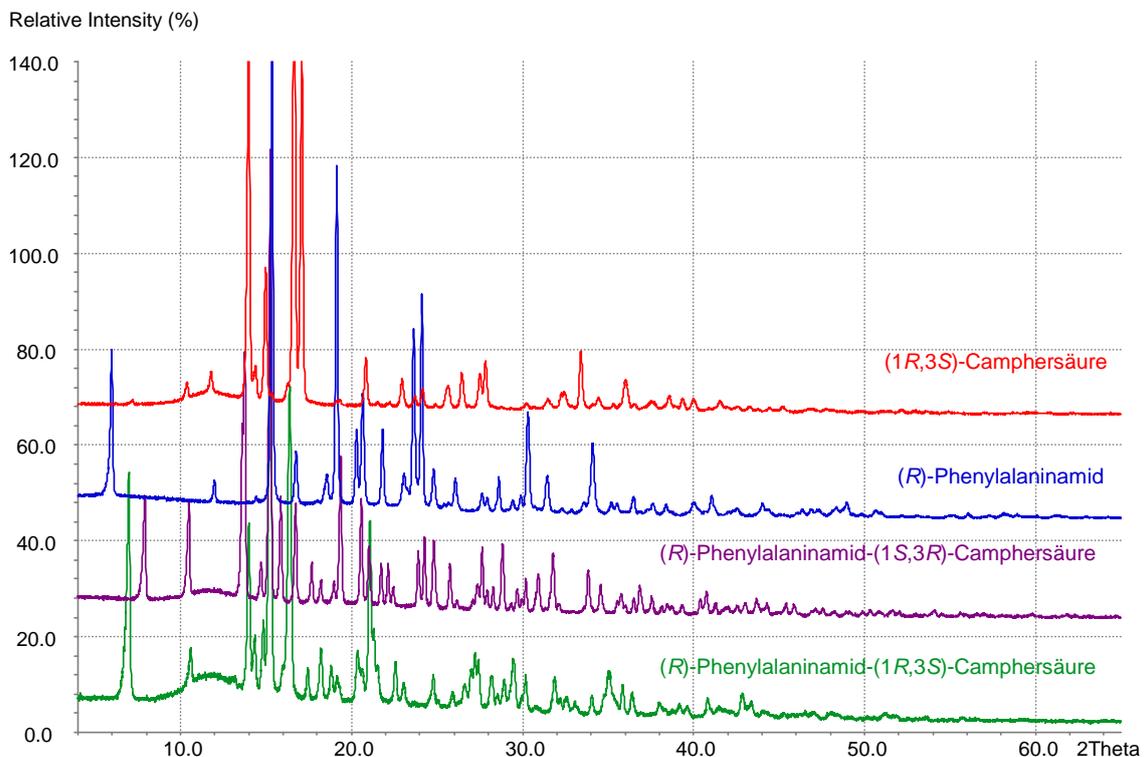


Abbildung 51: PXRD der Proben *1R-2RS* und *1R-2SR* im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*R*)-Phenylalaninamid und (*1R,3S*)-Camphersäure.

Um die neuen kristallinen Phasen weiter zu charakterisieren, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Die Schmelzpunkte der diastereomeren Co-Kristalle liegen bei 154,41 °C für das *1R-2RS*-System, welcher nahezu vergleichbar mit dem Schmelzpunkt des *1R-2SR*-Systems mit 156,25 °C ist. Die Thermogramme der Verbindungen unterscheiden sich signifikant von den Thermogrammen der Ausgangssubstanzen.

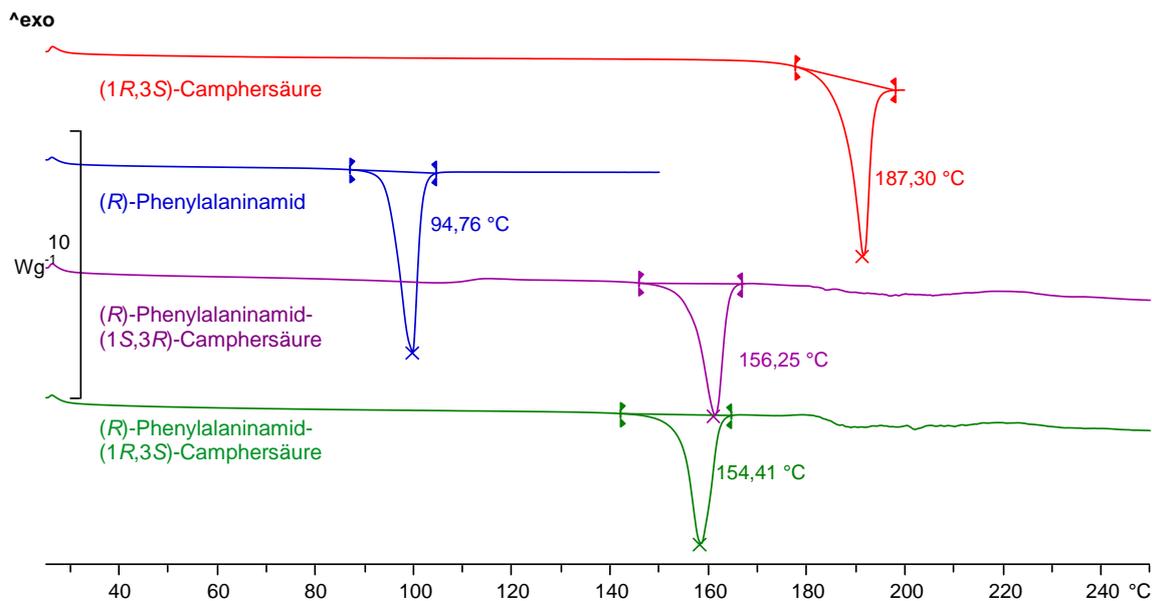


Abbildung 52: DSC-Messung der Proben 1R-2RS und 1R-2SR im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (R)-Phenylalaninamid und (1R,3S)-Camphersäure.

Die Charakterisierung der Proben mittels PXRD und DSC belegen, dass diastereomere Mehrkomponentensysteme entstanden sind. Den endgültigen Beweis sollen Kristallstrukturaufklärungen der synthetisierten Verbindungen liefern. Alle durchgeführten Kristallisationsexperimente führten jedoch nur zu schlechtkristallinen Pulvern. Daher wurde versucht, die Kristallstrukturen anhand der Strukturlösung aus Pulverdaten zu bestimmen. Beide Pulverdiagramme ließen sich mit *DASH* widerspruchsfrei indizieren. Die Indizierung ergab für beide Feststoffe orthorhombische Elementarzellen. Die kristallographischen Zellen als Resultat der Indizierungen, pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Ergebnisse der Rietveld-Verfeinerungen.

	(<i>R</i>)-Phenylalaninamid-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-Camphersäure	(<i>R</i>)-Phenylalaninamid-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-Camphersäure
RG	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
$a/\text{Å}$	25,2453(17)	22,2508(5)
$b/\text{Å}$	11,0876(10)	12,8990(2)
$c/\text{Å}$	7,0657(6)	6,79807(12)
$V/\text{Å}^3$	1977,8(3)	1951,13(6)
$R_p/\%$	7,273	2,710
$R_{wp}/\%$	10,717	3,546
Gof	3,868	1,182

Die Strukturen wurden mit Hilfe der „Realraum“-Methode mit dem Programm *DASH* gelöst. Die notwendigen Ausgangsgeometrien (Bindungslängen und Winkel) beider Enantiomere der Camphersäure konnten der *CSD* (HUSVOG und SOHXUI) entnommen werden, während das Modell des (*R*)-Phenylalaninamids der aus Pulverdaten gelösten Struktur (Anhang B2) zur Strukturlösung der unbekannt Phase zu Grunde gelegt wurde. Die Co-Kristallsysteme haben insgesamt fünf flexible Torsionswinkel (siehe Schema 16) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade.

Die *Rietveld*-Verfeinerung, die im Anschluss an die *SA*-Berechnung durchgeführt wurde, führte bei dem 1*R*-2*RS*-Co-Kristall zu einem schlechten R_{wp} -Wert (10,7%), zu einem nicht schlüssigen Wasserstoffbrückenbindungsmuster als auch zu teils sehr kurzen intramolekularen Abständen (siehe Abb. 53).

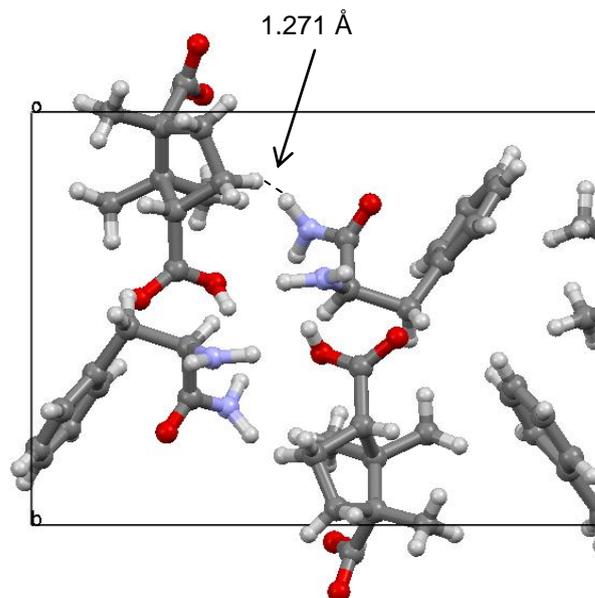


Abbildung 53: Kristallpackung des (*R*)-Phenylalaninamid-(1*R*,3*S*)-Camphersäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *c*-Achse.

Ein möglicher Grund für den schlechten R_{wp} -Wert könnte auf die Datenqualität zurückzuführen sein. Versuche durch, Umkristallisation eine verbesserte Kristallinität und somit eine bessere Datenqualität zu erzielen, scheiterten. Das Vorhandensein von Lösungsmittelmolekülen in der Zelle kann ebenfalls zu schlechten Werten in der *Rietveld*-Verfeinerung führen. Jedoch steht dies nicht im Einklang mit den DSC-Messungen, da dort keine Solvensabgabe detektiert wurde. Erneute Vermahlungen mit Variation der Lösungsmittelmenge sowie eine Trockenvermahlung brachten ebenfalls keinen Erfolg. Eine in *TOPAS* durchgeführte Differenzfourieranalyse bestätigte zudem, dass sich keine Lösungsmittelmoleküle in der Zelle befinden. Somit kann die genaue Kristallstruktur anhand des Pulverdiffraktogramms nicht aufgeklärt werden.

Im Gegensatz dazu konvergierte die *Rietveld*-Verfeinerung für den 1*R*-2*SR*-Co-Kristall mit einem guten R_{wp} -Wert (3,5%) und einer sehr glatten Differenzkurve (Abbildung 54).

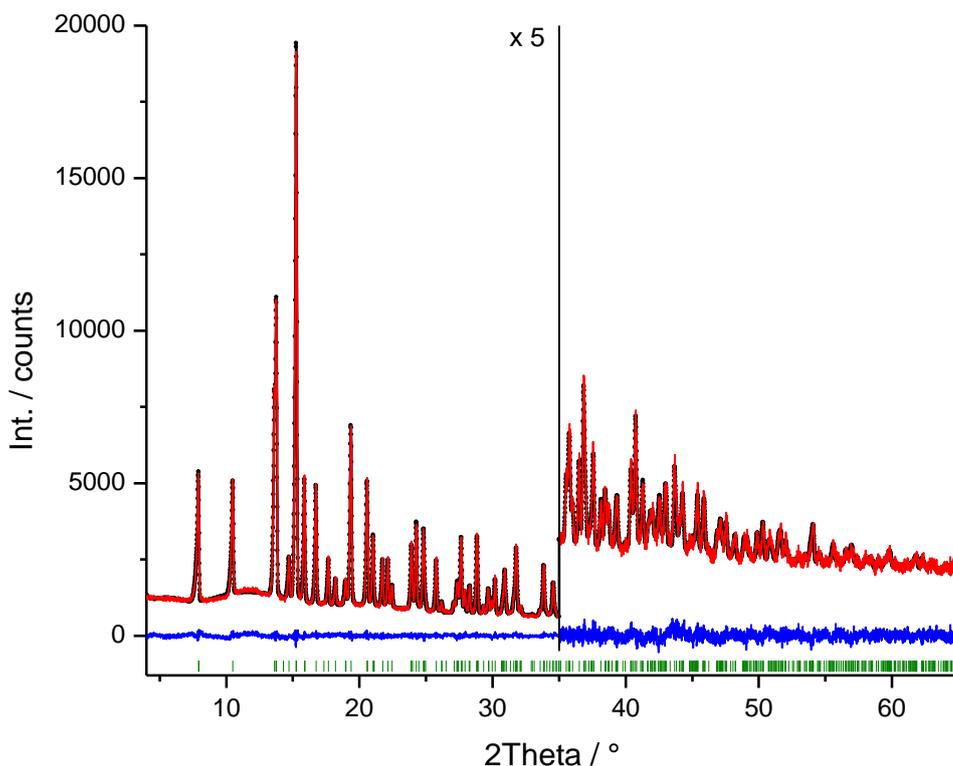


Abbildung 54: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Phenylalaninamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls.
Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; **rote Linie:** simuliertes Pulverdiagramm; **blaue Linie:** Differenzkurve, **grüne vertikale Striche:** Reflexposition.

Im 1*R*-2*SR*-Co-Kristall ist die Konformation der Camphersäureeinheit im Wesentlichen vergleichbar mit der enantiomerenreinen Camphersäure. Die Pyrrolidinfünfringe nehmen eine etwas verdrehte Briefumschlag-Konformation ein, wodurch in der enantiomerenreinen Camphersäure das Kohlenstoffatom C1 an dem die zwei Methylgruppen gebunden sind, aus der Ebene gezwungen wird und auf die gleiche Seite (*endo*) der Carboxylgruppen zeigt. In der Camphersäureeinheit der Co-Kristallstruktur wird hingegen C4 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppen ebenfalls auf die gleiche Seite (*endo*).

Im Co-Kristall nimmt das Phenylalaninamid die gleiche Konformation wie in dem enantiomerenreinen Phenylalaninamid an. Es treten lediglich kleine konformationelle Variationen der Carboxyamidgruppen auf.

Ein Kristallpackungsausschnitt der aus Pulverdaten gelösten Struktur der (*R*)-Phenylalaninamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Verbindung ist in Abbildung 55 wiedergegeben. Wie bereits in den vorherigen Kristallstrukturen, wird kein Dimer zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet. Das (*R*)-Phenylalaninamid weist Wasserstoffbrücken zu drei (1*S*,3*R*)-Camphersäureeinheiten und zu zwei weiteren (*R*)-Phenylalaninmolekülen aus. Die deprotonierte Carbonsäurefunktion akzeptiert zwei Wasserstoffbrücken zur protonierten Carbonsäure und eine zur Aminogruppe. Die protonierte Carbonsäure weist neben der bereits genannten Wasserstoffbrücke zu beiden Sauerstoffen der deprotonierten Carbonsäure eine Wasserstoffbrücke zur Aminogruppe und zu einem Proton der Amidgruppe auf, wobei sie hier als Akzeptor fungiert. Die Amidgruppe wirkt des Weiteren als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zur Carbonylgruppe. Die drei Protonen der Aminogruppe wirken als Donor zur deprotonierten und zur protonierten Carbonsäure und zum Carbonylsauerstoffatom des Phenylalaninamids. Die inter-molekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 31 hinterlegt.

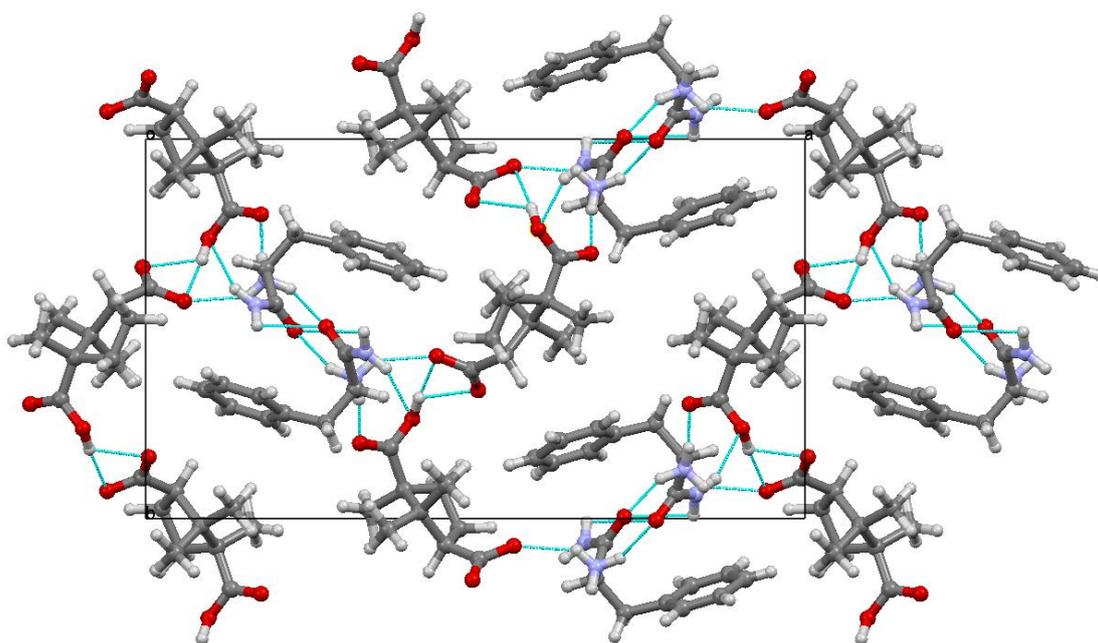


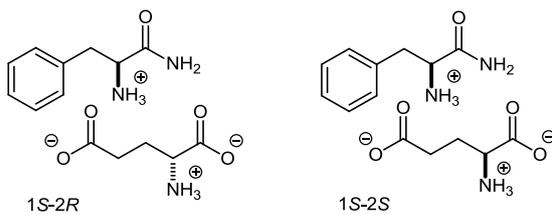
Abbildung 55: Kristallpackung des (*R*)-Phenylalaninamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *c*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens für dieses System zu überprüfen, wurde anstelle der (1*S*,3*R*)-Camphersäure, das (1*R*,3*S*)-Enantiomer mit (*R*)-Phenylalaninamid eingelesen und eine *SA*-Berechnung durchgeführt. Der χ^2 -Wert beträgt 111,4 gegenüber 25,1 für

die richtige Zuordnung. Das unstimmmige Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abb. 132 im Anhang) als auch die signifikante Differenz des χ^2 -Wertes belegen, dass die eingesetzte Kombination Voraussetzung für die Richtigkeit des Ergebnisses ist.

Um zu analysieren, ob die Bildung eines der beiden Diastereomere bevorzugt stattfindet, werden beide Enantiomere der Camphersäure mit beiden Enantiomeren des Phenylalaninamids, ebenso wie beide Enantiomere der Camphersäure mit (*R*)-Phenylalaninamid vermahlen. Die Pulverdiffraktogramme der Feststoffe sind weder den Co-Kristallsystemen, noch Reflexen der Ausgangssubstanzen zuzuordnen. Eine bevorzugte Bildung ist somit nicht nachweisbar. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 133) hinterlegt.

q.) System: Phenylalaninamid-Glutaminsäure



Schema 17: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Phenylalaninamid mit (R)-Glutaminsäure und (S)-Phenylalaninamid mit (S)-Glutaminsäure.

Bei dem nun nachfolgend untersuchten System handelt es sich um die Vermahlung von (S)-Phenylalaninamid mit (R)-Glutaminsäure oder (S)-Glutaminsäure. Die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen sind in den Pulverdiagrammen beider Proben nicht zu erkennen. Die Pulverdiffraktogramme der beiden Proben unterscheiden sich ebenfalls. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist die Transformation zu zwei unterschiedlichen Phasen anzunehmen.

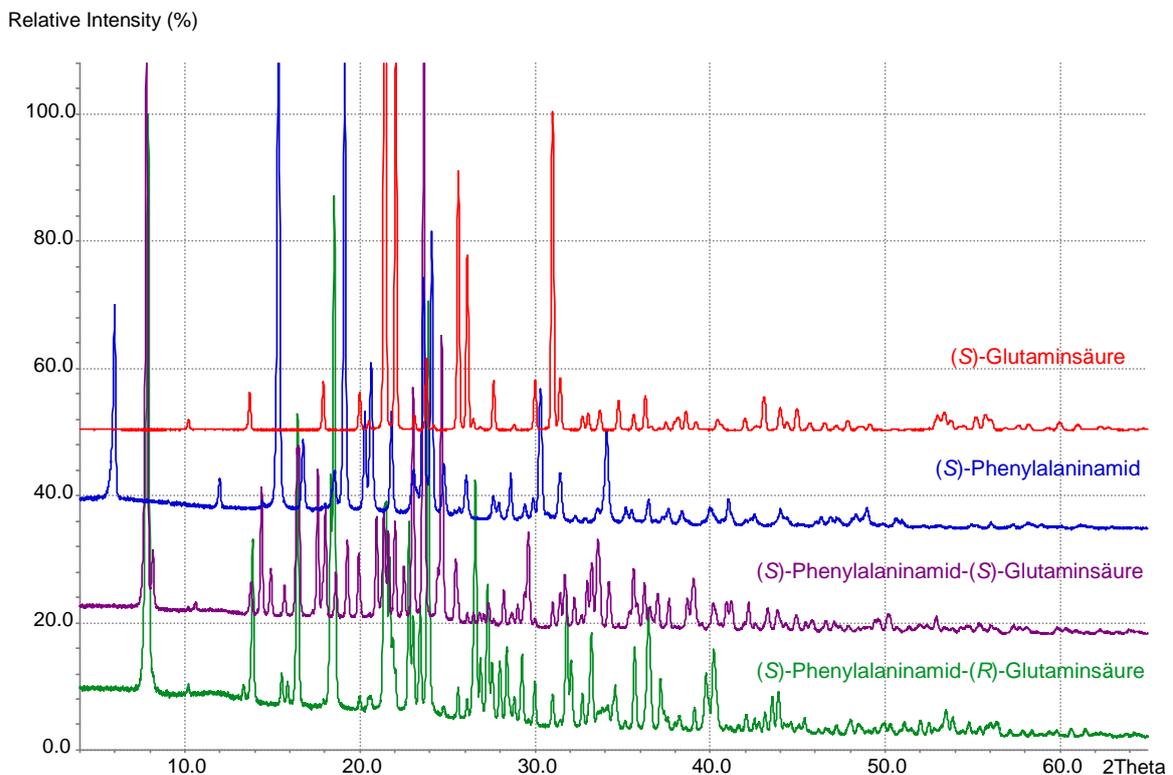


Abbildung 56: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Phenylalaninamid und (S)-Glutaminsäure.

Um die erste Annahme der Bildung von diastereomeren Verbindungen, basierend auf den PXRD-Messungen zu stützen, wurde zur weiteren Analyse die DSC-Methode hinzugezogen. Das gemessene Thermogramm des Systems 1S-2S weist einen Schmelzpunkt von 173,60 °C auf. Der Feststoff, bestehend aus 1S-2R, schmilzt etwa zwanzig Grad höher bei 195,90 °C. Die Schmelzpunkte der Co-Kristallsysteme unterscheiden

sich signifikant von den Schmelzpunkten der Ausgangssubstanzen. Der Unterschied der Schmelzpunkte zueinander unterstützt wiederum die These der Transformation zu diastereomeren Co-Kristallen.

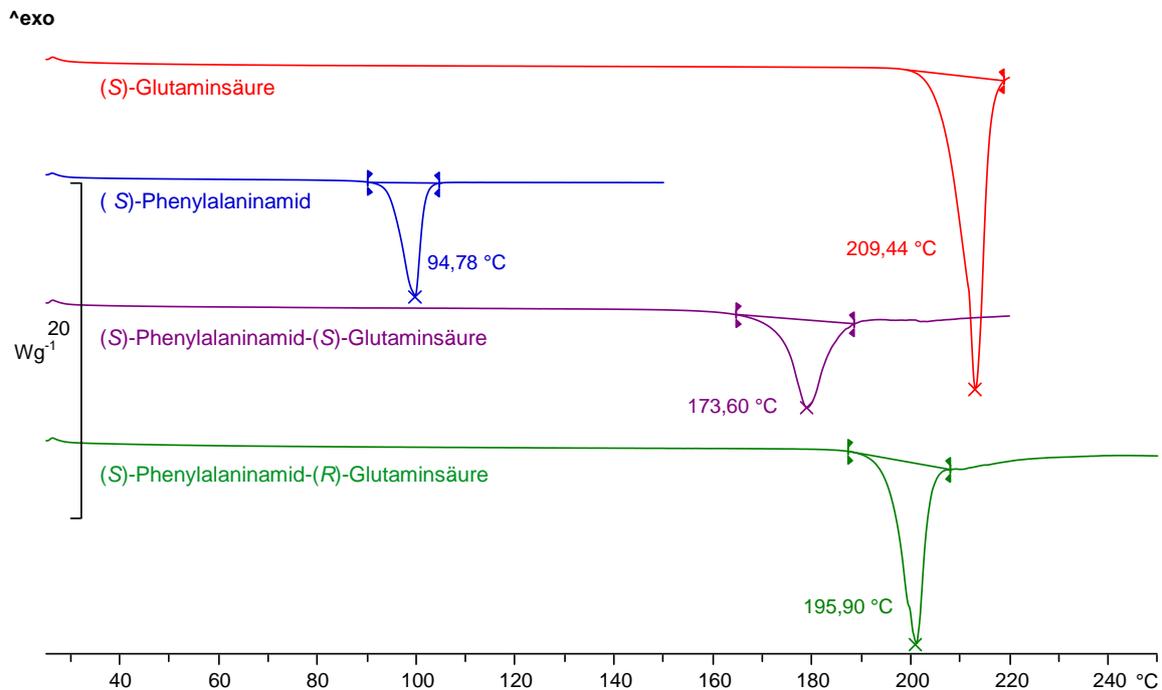


Abbildung 57: DSC-Messung der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (R)-Phenylalaninamid und (S)-Glutaminsäure.

Da die DSC-Messungen, ebenso wie die PXRD-Messungen, für die Bildung von diastereomeren Co-Kristallen sprechen, soll die tatsächliche Kristallstruktur aufgeklärt werden, um den endgültigen Beweis zu erbringen. Es wurden diverse Kristallisationen durchgeführt, die jedoch nur zu polykristallinen Materialien führten. Auf Grund dessen wurde eine *ab-initio* Strukturlösung in Betracht gezogen. Auf Grundlage von zwanzig ausgewählten Peaklagen konnte mit Hilfe des Programms *DASH* eine Indizierung des Pulverdiffraktogramms für das 1S-2S-Diastereomer mit Hilfe des implementierten Programms *DICVOL* durchgeführt werden. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die Indizierung des 1S-2R-Diastereomers war nicht erfolgreich.

Tabelle 11: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerung des (*S*)-Phenylalaninamid-
(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls.

Raumgruppe	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	22,5469(4)
$b/\text{\AA}$	12,2934(3)
$c/\text{\AA}$	5,51811(10)
$V/\text{\AA}^3$	1529,50(5)
$R_p/\%$	3,087
$R_{wp}/\%$	4,497
Gof	2,173

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Ausgangsgeometrie (Bindungslängen und Winkel) der (*S*)-Glutaminsäure ist in der *CSD* (LGLUAC11) hinterlegt. Für das Modell des (*S*)-Phenylalaninamids wurde die aus Pulverdaten gelöste Struktur (Anhang B2) verwendet.

Das Co-Kristallsystem weist sieben flexible Torsionswinkel (siehe Schema 17) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade auf. Es wurden 25 *SA*-Zyklen durchgeführt, um eine bessere statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben für das Diastereomer mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurde die Kristallstruktur mit dem besten χ^2 über den *DASH*-to-*TOPAS* Link einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Die *TOPAS* Eingabedatei wird dabei automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet. Nach der Überprüfung auf Richtigkeit der Bindungslängen und Bindungswinkel mit Hilfe des *Mogul Geometry Check* wurden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel als auch *Restraints* für planare Gruppen verwendet und die Struktur erneut mehrmals verfeinert. Die *Rietveld*-Verfeinerung konvergierte für die Co-Kristallstruktur mit einem guten R_{wp} -Wert (4,5%) und einer glatten Differenzkurve (Abbildung 58).

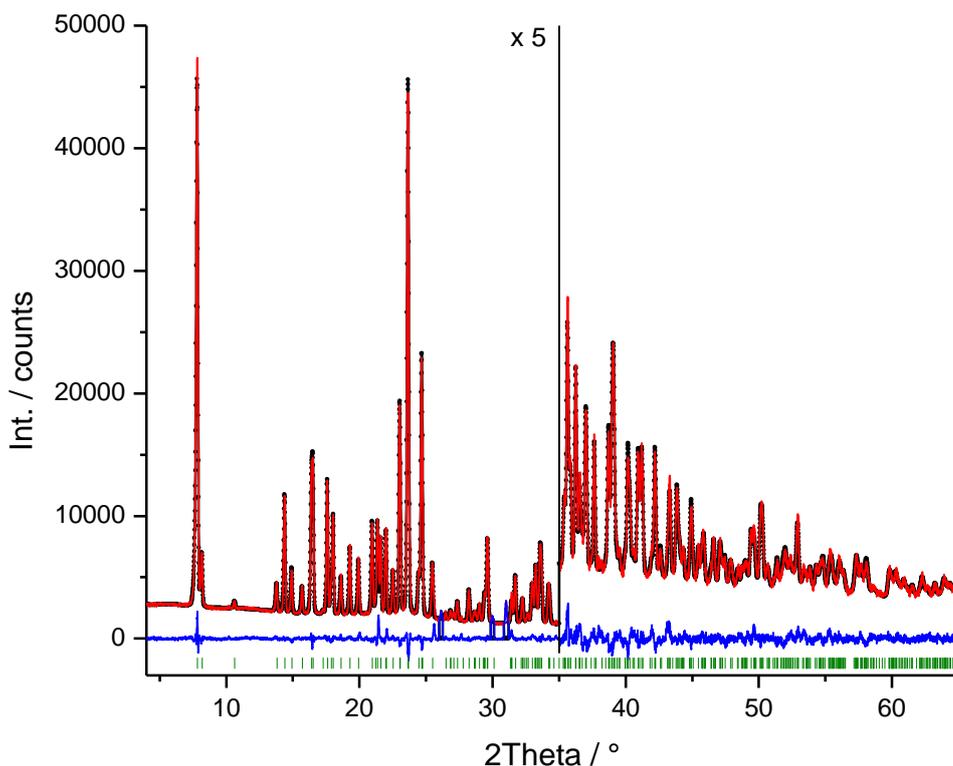


Abbildung 58: Rietveld-Verfeinerung des (*S*)-Phenylalaninamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls. Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Der Hauptunterschied in den beiden Strukturen der enantiomerenreinen Glutaminsäure im Vergleich zu der Glutaminsäure aus der Co-Kristallstruktur ist in der Konformation der Seitenkette verankert. In der enantiomerenreinen Glutaminsäure verbiegt sich die Seitenkette mit C^δ *gauche* zu C^α . Der resultierende Diederwinkel beträgt -73° .

Im 1*S*-2*S*-Co-Kristall erstreckt sich die Seitenkette mit C^δ nahezu antiperiplanar zu C^α in Bezug auf die $C^\beta-C^\gamma$ -Bindung (Diederwinkel $C^\alpha-C^\beta-C^\gamma-C^\delta$: 170°). Dadurch unterscheidet sich auch die Ausrichtung der Amino- und der Carboxylgruppe.

Im 1*S*-2*S*-Co-Kristall ist die Konformation der (*S*)-Phenylalaninamideinheit im Vergleich zu dem enantiomerenreinen Phenylalaninamid nicht signifikant verändert. Es treten nur kleine konformationelle Variationen der Carbonsäureamidgruppen auf. In beiden Strukturen steht das Wasserstoffatom an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom

antiperiplanar zu dem Phenylring (Diederwinkel $H^{\alpha}-C^{\alpha}-C^{\beta}-C^{\gamma}$: $179,6^{\circ}$ und $179,5^{\circ}$).

In der resultierenden Kristallstruktur des (*S*)-Phenylalaninamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls werden ebenfalls keine wasserstoffbrückengebundenen Dimere zwischen dem Amid- und der Carbonsäurefunktion ausgebildet.

Die Aminogruppe der Glutaminsäure wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zu den Sauerstoffatomen der deprotonierten Carbonsäurefunktionen weiterer Glutaminsäureeinheiten.

Die deprotonierte Carbonsäure an der Aminogruppe akzeptiert zwei Protonen der Aminogruppe von zwei symmetrieverwandten Glutaminsäuremolekülen und zwei Protonen von der Aminogruppe des Phenylalaninamids. Die andere deprotonierte Carbonsäure akzeptiert ebenfalls zwei Protonen der Aminogruppe der Glutaminsäure als auch zwei Protonen der Amidgruppe des Phenylalaninamids.

Das Carbonylsauerstoffatom des Phenylalaninamids dient als Akzeptor für ein Proton der Aminogruppe des Phenylalaninamids. Neben dieser intermolekularen Wechselwirkung bilden die Aminogruppe und die Amidfunktion, Wasserstoffbrücken zu den Carbonsäuren aus. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 32 zusammengefasst.

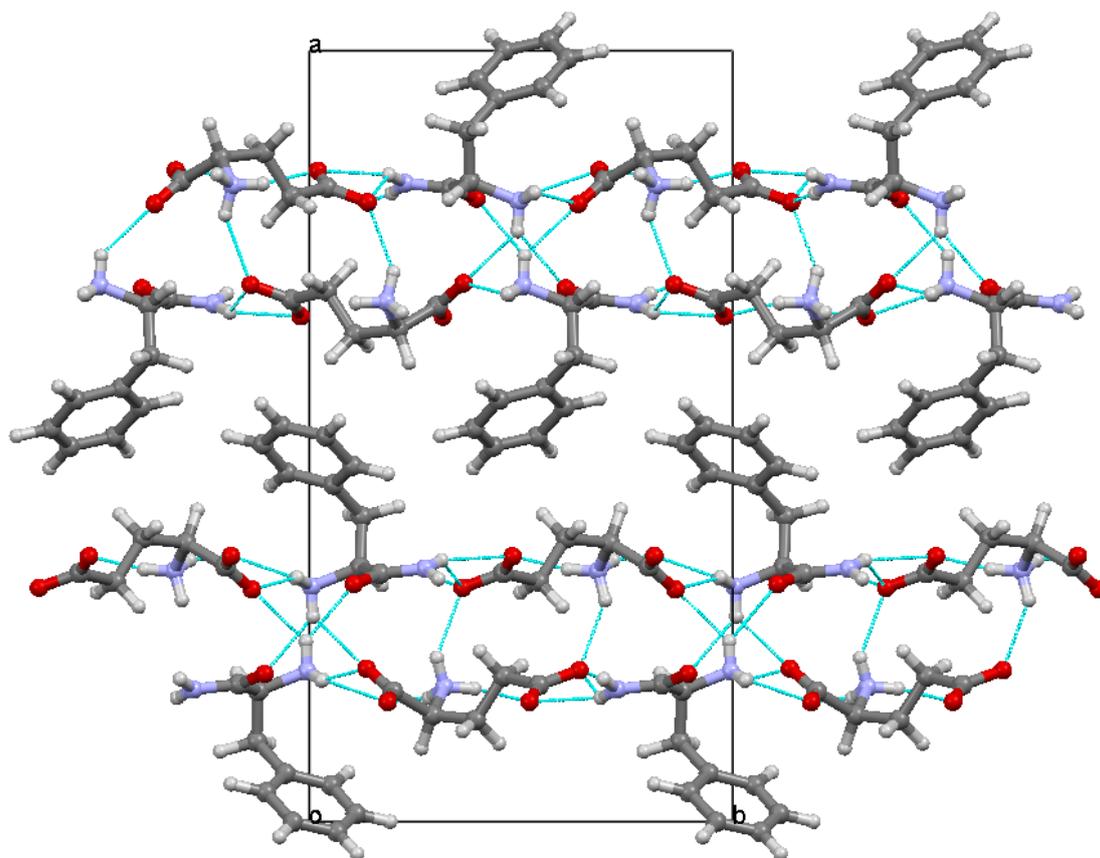


Abbildung 59: Kristallpackungsausschnitt des (*S*)-Phenylalaninamid-(*S*)-Glutaminsäure Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der kristallographischen *c*-Achse.

Bei dem Test zur Überprüfung der Empfindlichkeit des Verfahrens wurde anstelle der Struktur der (*S*)-Glutaminsäure das Enantiomer (*R*)-Glutaminsäure mit (*S*)-Phenylalaninamid eingelesen und auf Basis des Pulverdiffraktogramms des 1*S*-2*S*-Diastereomers ein SA-Algorithmus angewendet. Der χ^2 -Wert beträgt 134,2 gegenüber 44,0 für die richtige Zuordnung. Durch den Unterschied in den χ^2 -Werten als auch durch das resultierende Wasserstoffbrückenbindungsmuster (Abb. 134 im Anhang) können zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination gezogen werden.

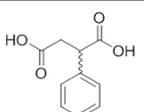
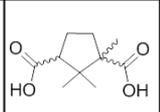
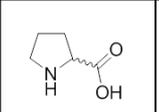
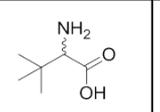
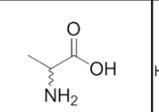
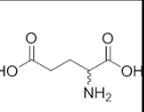
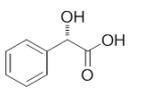
Schließlich wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wenn als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Glutaminsäure und beide Enantiomere vom Phenylalaninamid im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet werden. Des Weiteren wurde ein Konglomerat von (*R*)- und (*S*)-Glutaminsäure und das (*R*)-Phenylalaninamid in einem Verhältnis 1:1:2 als auch

racemische Glutaminsäure mit (*R*)- und (*S*)-Phenylalaninamid vermahlen. In allen durchgeführten Experimenten entstand das höher schmelzende und somit thermodynamisch stabilere Diastereomer 1*S*-2*R*. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 135) hinterlegt.

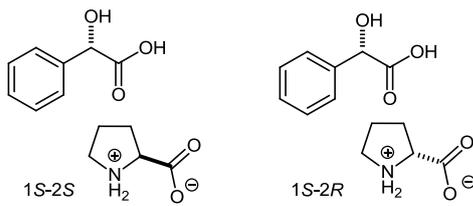
4.2 Säure-Säure-System

Tabelle 12 beinhaltet die Ergebnisse der *Grinding*experimente auf Basis des supramolekularen Säure-Säure Homosynthons.

Tabelle 12: Resultate der durchgeführten Vermahlungsexperimente.

												
	R	S	1R,3S	1S,3R	S	R	S	R	S	R	S	R
	S											

	Co-Kristallsynthese war erfolgreich		Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich
--	-------------------------------------	--	--

a.) System: Mandelsäure-Prolin

Schema 18: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Mandelsäure und (S)-Prolin und (S)-Mandelsäure und (R)-Prolin.

Wie die röntgenographischen Messungen (vgl. Abb. 60) nach der Vermahlung von (S)-Mandelsäure mit (S)-Prolin und (S)-Mandelsäure und mit (R)-Prolin im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen belegt, handelt es sich bei den hergestellten Substanzen um neue Verbindungen.

Die signifikanten Reflexe stimmen nicht mit den Pulverdiffraktogrammen der Ausgangssubstanzen überein. Zudem unterscheidet sich auch das Pulverdiffraktogramm der 1S-2R-Probe im Vergleich zu der 1S-2S-Probe. Basierend auf diesen Ergebnissen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass diastereomere Co-Kristalle entstanden sind.



Abbildung 60: PXRD der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Mandelsäure und (S)-Prolin.

Zur weiteren Charakterisierung der Co-Kristalle wurde die DSC-Methode hinzugezogen. Das gemessene Thermogramm des Systems 1S-2S weist einen Schmelzpunkt von 107,03 °C auf. Die Phase, bestehend aus 1S-2R, schmilzt bei 117,89 °C, was wiederum die These des diastereomeren Co-Kristalls stützt. Die Schmelzpunkte der

Co-Kristallsysteme unterscheiden sich signifikant von den Schmelzpunkten der beiden Ausgangssubstanzen. Die DSC-Messung spricht ebenso wie die PXRD-Messung für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen.

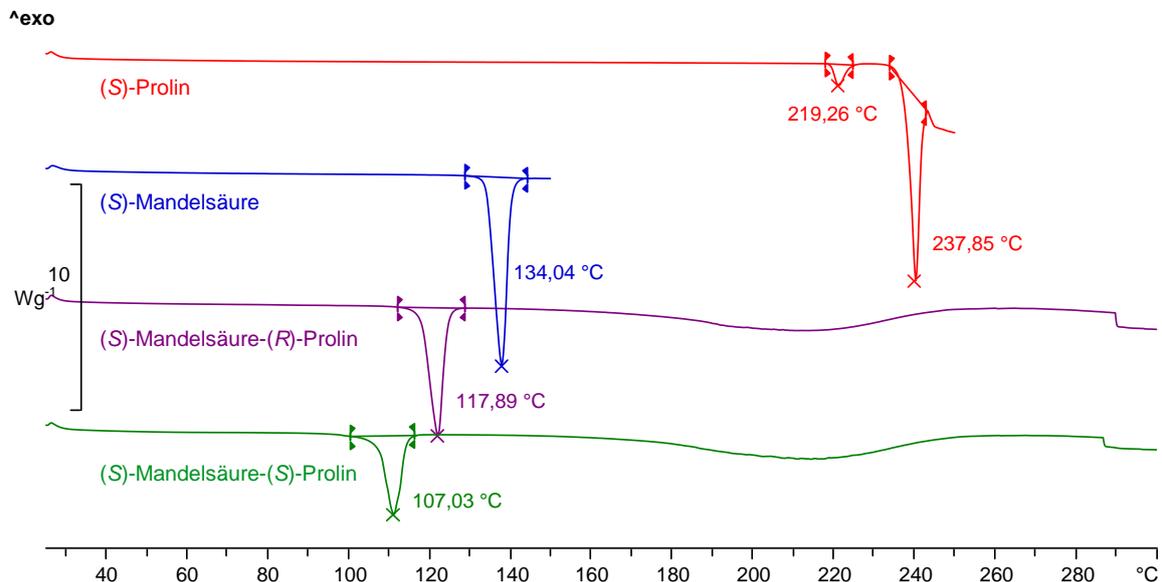


Abbildung 61: DSC-Messung der Proben 1R-2R und 1R-2S im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Mandelsäure und (S)-Prolin.

Da die Kristallisation der synthetisierten Verbindungen fehlschlug, wurde auf die Strukturlösung aus Pulverdaten zurückgegriffen. Das Pulverdiffraktogramm des (S)-Mandelsäure-(R)-Prolin-Systems konnte mit Ausnahme von zwei sehr schwachen Reflexen^{xx}, die zur *Rietveld*-Verfeinerung exkludiert wurden, widerspruchsfrei indiziert werden. Die Indizierung ergab für das System eine orthorhombische Elementarzelle (Tabelle 13).

^{xx} {19,37-19,65}; {24,64-24,88},

Tabelle 13: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen des (S)-Mandelsäure-(R)-Prolin Co-Kristalls.

Raumgruppe	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	21,0067(6)
$b/\text{\AA}$	7,9744(2)
$c/\text{\AA}$	7,84095(18)
$V/\text{\AA}^3$	1313,48(6)
$R_p/\%$	3,116
$R_{wp}/\%$	4,267
Gof	1,376

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Startgeometrien (Bindungslängen und Winkel) der Moleküle wurden der *CSD* entnommen, beziehungsweise von einer hinterlegten Struktur abgeleitet (FEGHAA und (PROLIN (invertiert))).

Die Verbindungen eines jeweiligen Co-Kristallsystems haben drei flexible Torsionswinkel (Schema 18), als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade. Die nach dem *Simulated-Annealing* durchgeführte *Rietveld*-Verfeinerung lieferte unter Verwendung von Restraints für planare Gruppen und Bindungswinkel und -längen einen glatten Differenzplot (Abbildung 62) als auch einen ausreichend guten R_{wp} -Wert von 4,3 %.

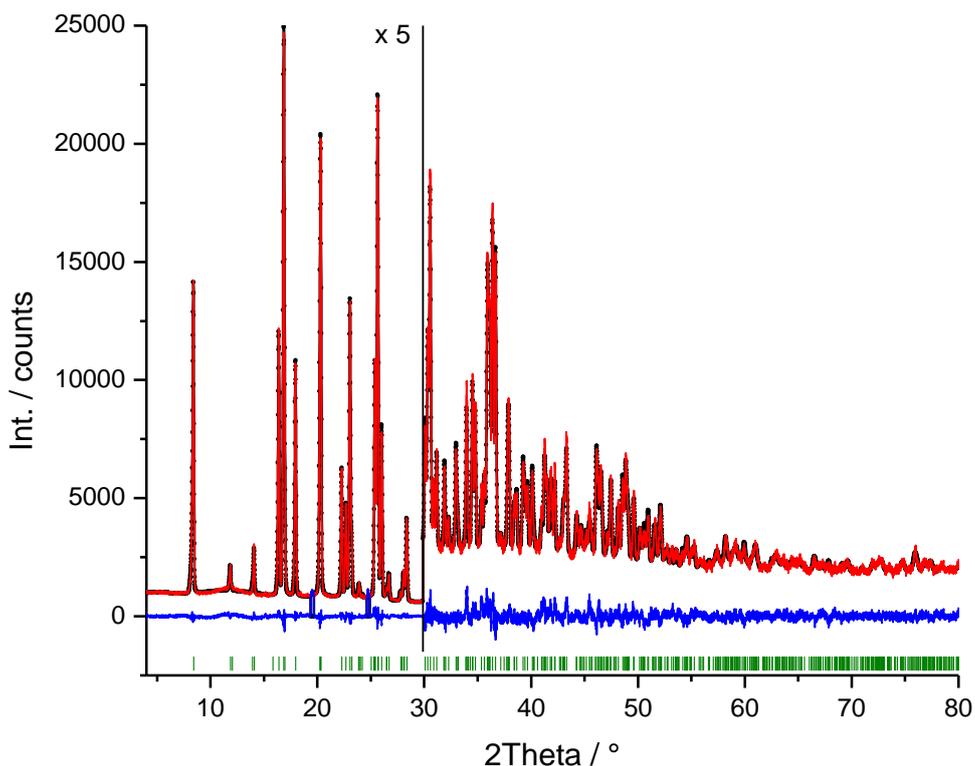


Abbildung 62: *Rietveld*-Verfeinerung des (*S*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin Co-Kristalls.
 Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Die Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen werden in diesem Fall nicht unter der Annahme eines Protonentransfers zwischen dem Prolin und der Mandelsäureeinheit realisiert. Das (*R*)-Prolin liegt als Zwitterion vor.

Im enantiomerenreinen (*R*)-Prolin als auch im (*R*)-Prolin als Teil der Co-Kristallstruktur, werden die Kohlenstoffatome C3 aus der Ebene gedrückt und zeigen in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*).

In der enantiomerenreinen Mandelsäure orientiert sich, in einem der zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nahezu senkrecht zu dem Phenylring. Die Ebene der Carbonsäuregruppe selbst ist parallel zur C—OH-Bindung. Die entsprechenden Diederwinkel sind $-90,4^\circ$ und $120,8^\circ$. Im zweiten Molekül ist die

Ebene der Carbonsäuregruppe nach wie vor parallel zur C—OH-Bindung (122°), jedoch steht die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem hydroxylsubstituierten Kohlenstoffatom nicht senkrecht zu dem Phenylring (-42°).

Im 1*S*-2*R*-Co-Kristall nimmt die Mandelsäure die gleiche Konformation wie der enantiomerenreinen Mandelsäure an, jedoch mit einer größeren Drehung der Carboxylgruppe. Die entscheidenden Diederwinkel sind $-87,45^\circ$ und $109,9^\circ$. Das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe dreht sich zudem aus der Ebene heraus, um eine Wasserstoffbrücke zu der Carbonsäuregruppe einer weiteren Mandelsäureeinheit auszubilden.

Die Kristallstruktur des (*S*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin Co-Kristalls (Abbildung 63) weist keine wasserstoffbrückengebundenen Dimere zwischen dem Amid- und der Carbonsäurefunktion auf. Die Hydroxylgruppe der Mandelsäure wirkt als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zu einem Sauerstoff der deprotonierten Carbonsäurefunktion des Prolins. Des Weiteren wirkt die protonierte Carbonsäure als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor für ein Proton der Amidgruppe und als Wasserstoffbrückenbindungsdonator für die deprotonierte Carbonsäure des Prolins. Die deprotonierte Carbonsäure des Prolins akzeptiert weiterhin eine Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom im Prolinfünfring. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 33 zusammengefasst.

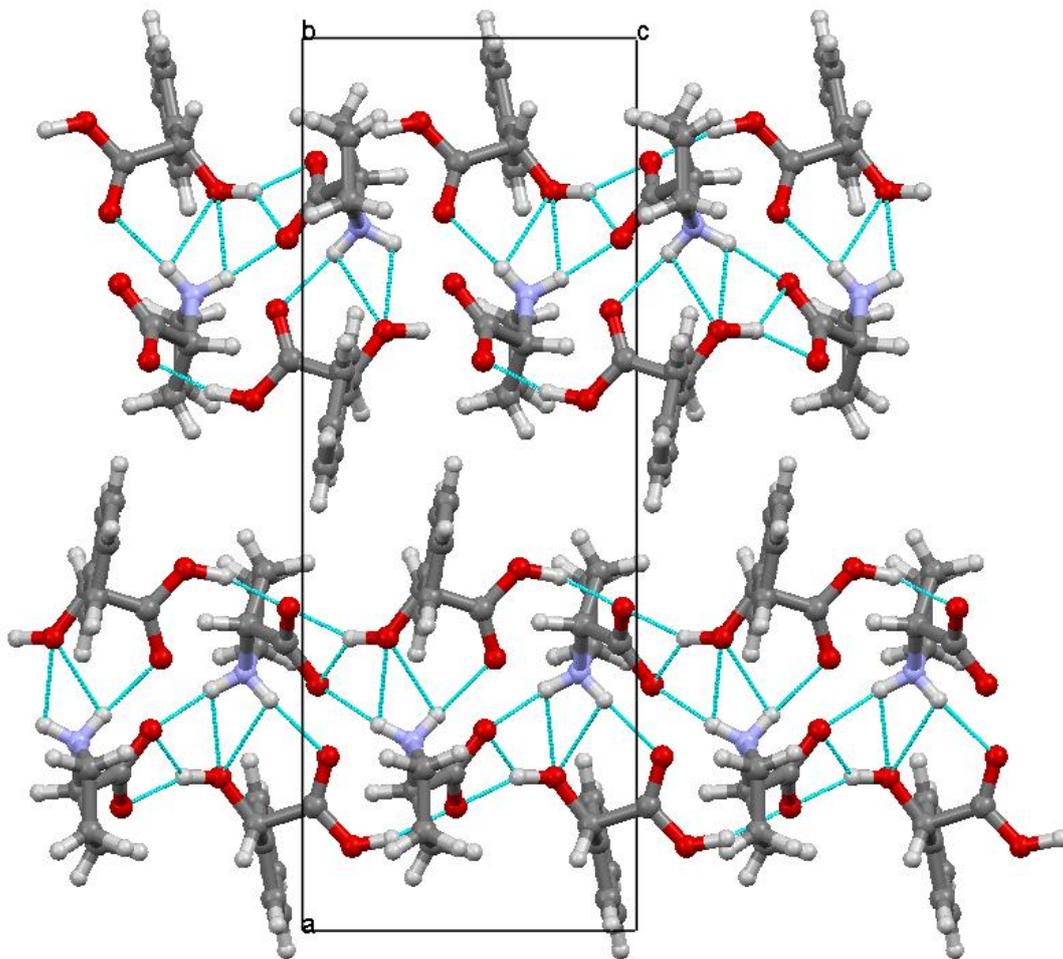
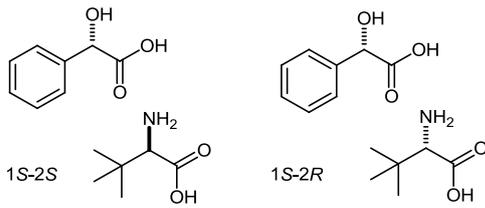


Abbildung 63: Kristallpackung des (*S*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin Co-Kristalls; Blickrichtung entlang der *b*-Achse.

Um die Robustheit des Verfahrens für dieses System zu überprüfen, wurden anstelle des (*R*)-Prolins, das (*S*)-Prolin mit (*S*)-Mandelsäure eingelesen und eine Strukturlösung auf Basis des Pulverdiffraktogramms vom 1*S*-2*R*-Co-Kristallsystem durchgeführt. Der χ^2 -Wert beträgt 42,1 gegenüber 29,1 für die richtige Zuordnung. Die Differenz der χ^2 -Werte, als auch das resultierende Wasserstoffbindungsmuster (Abb. 136 im Anhang) belegt, dass die eingesetzte Kombination Voraussetzung für die Richtigkeit des Ergebnisses ist.

Schließlich wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wenn als Ausgangsmaterialien beide Enantiomere des Prolins und beide Enantiomere der Mandelsäure im Verhältnis 1:1 bei der Vermahlung verwendet werden. Laut Pulverdiffraktogramm handelt es sich um eine weitere neue Phase, da weder die signifikanten Reflexe der Co-Kristalle, noch der Ausgangssubstanzen

auftreten. Auf der anderen Seite lieferte ein Gemisch, in dem ein Konglomerat von (*R*)- und (*S*)-Prolin und lediglich die (*S*)-Mandelsäure in einem Verhältnis 1:1:2 vorgelegt wurde, wiederum ein anderes Pulverdiffraktogramm. Beide Phasen konnten aufgrund ihrer schlechten Kristallinität nicht weiter charakterisiert werden. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 137) hinterlegt.

b.) System: Mandelsäure-*tert.*-Leucin

Schema 19: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (*S*)-Mandelsäure mit (*S*)-*tert.*-Leucin und (*S*)-Mandelsäure mit (*R*)-*tert.*-Leucin.

unterschiedliche neue Reflexmuster beobachtet, wodurch die Bildung von zwei neuen kristallinen Phasen bestätigt wird.

Durch die Nassvermahlung der (*S*)-Mandelsäure mit (*R*)-*tert.*-Leucin oder mit (*S*)-*tert.*-Leucin konnten ebenfalls diastereomere Co-Kristalle synthetisiert werden. In den resultierenden Pulverdiffraktogrammen sind die charakteristischen Reflexmuster der Ausgangssubstanzen nicht zu erkennen. Es werden zwei

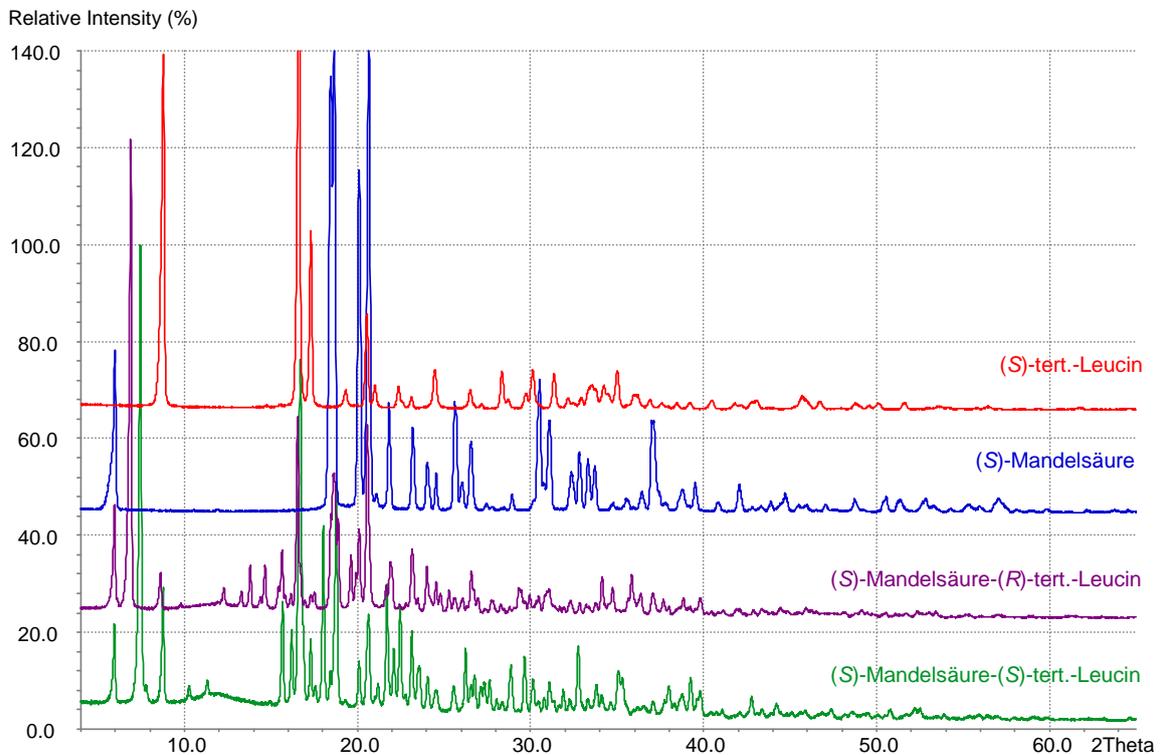


Abbildung 64: PXRD der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (*S*)-Mandelsäure und (*S*)-*tert.*-Leucin.

Die neuen Phasen werden durch DSC-Messungen weiter charakterisiert. Das Thermogramm der Probe 1S-2S zeigt ein breites endothermes Signal bei 83,73 °C. Die Probe 1S-2R hat einen Schmelzpunkt bei 133,48 °C, welcher vergleichbar mit dem Schmelzpunkt der Mandelsäure ist. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme belegt jedoch, dass keine charakteristischen Reflexe der Mandelsäure in dem gemessenen PXRD der

Probe zu finden sind. Die Ergebnisse sprechen somit ebenfalls für die Bildung neuer kristalliner Phasen.

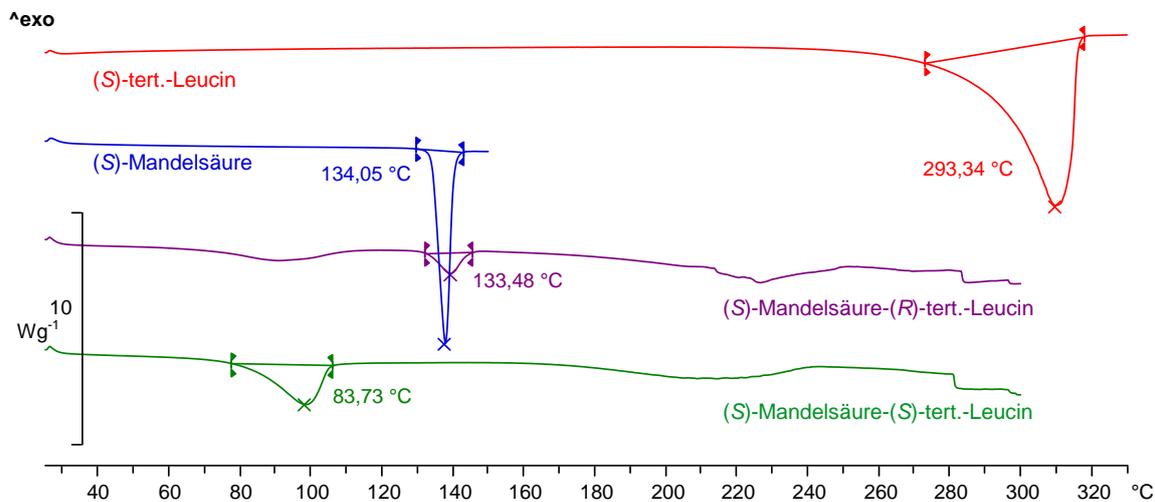
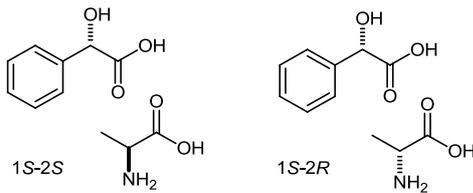


Abbildung 65: DSC-Messung der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Mandelsäure und (S)-tert.-Leucin.

Allerdings waren weder die Kristallisationen aus Lösungen erfolgreich, noch konnten die Pulverdiffraktogramme indiziert werden. Demnach kann die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle nicht abschließend aufgeklärt werden.

Der Test zur Überprüfung einer bevorzugten Bildung eines der beiden Diastereomere führte zu einem Pulverdiffraktogramm, welches weder einem der Co-Kristalle, noch den verwendeten Ausgangsmaterialien zuzuordnen ist. Die entsprechenden Pulverdiffraktogramme sind im Anhang (Abbildung 138) hinterlegt.

c.) System: Mandelsäure-Alanin

Schema 20: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Mandelsäure mit (S)-Alanin und (S)-Mandelsäure mit (R)-Alanin.

Die Ergebnisse nach der Vermahlung von (S)- oder (R)-Alanin mit (S)-Mandelsäure werden nachfolgend beschrieben. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme der gemahlene Feststoffe mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen zeigt, dass keine Übereinstimmungen mit den charakteristischen Reflexmustern der Ausgangssubstanzen zu erkennen sind. Die Pulverdiffraktogramme der beiden Proben unterscheiden sich ebenfalls, woraus die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass diastereomere Co-Addukte entstanden sind.

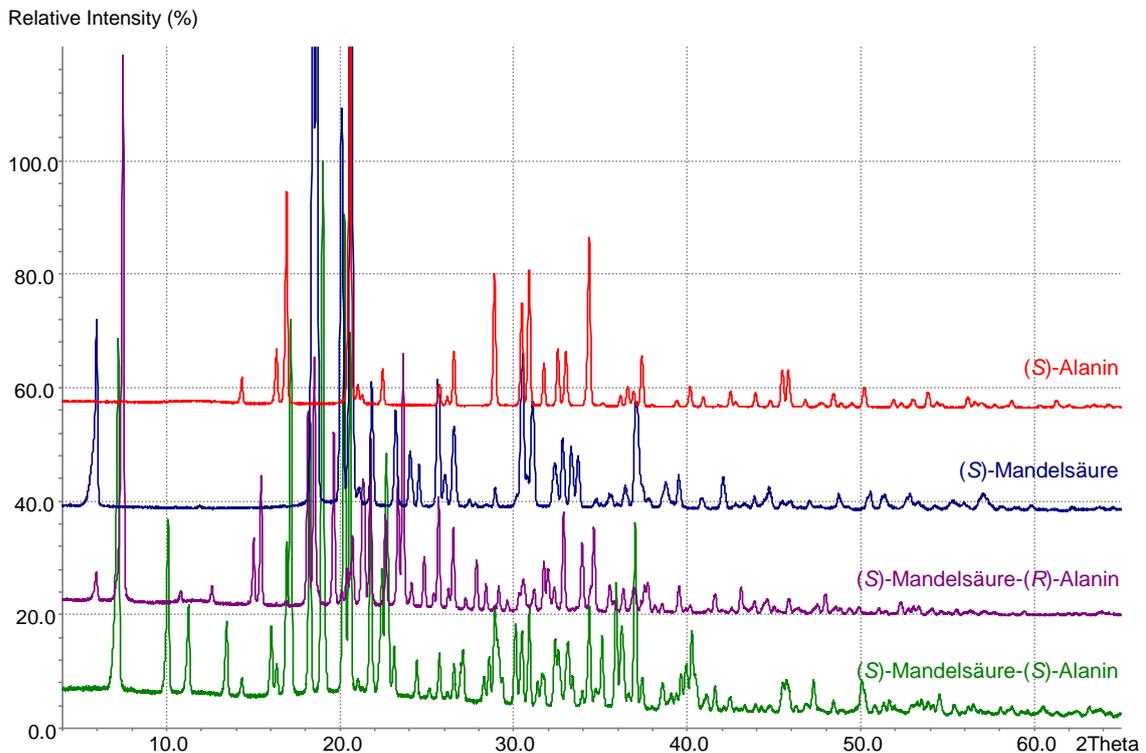


Abbildung 66: PXRD der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Mandelsäure und (S)-Alanin.

Die neuen Phasen werden durch DSC-Messungen^{xxi} weiter charakterisiert. Das Thermogramm der Probe 1S-2S zeigt ein endothermes Signal bei 150,4 °C. Die Probe 1S-2R hat einen Schmelzpunkt bei 168,8 °C. Der Vergleich der Pulverdiffraktogramme als auch der Vergleich der DSC-Messungen der Diastereomere zu den Ausgangssubstanzen belegen die Bildung neuer kristalliner Phasen.

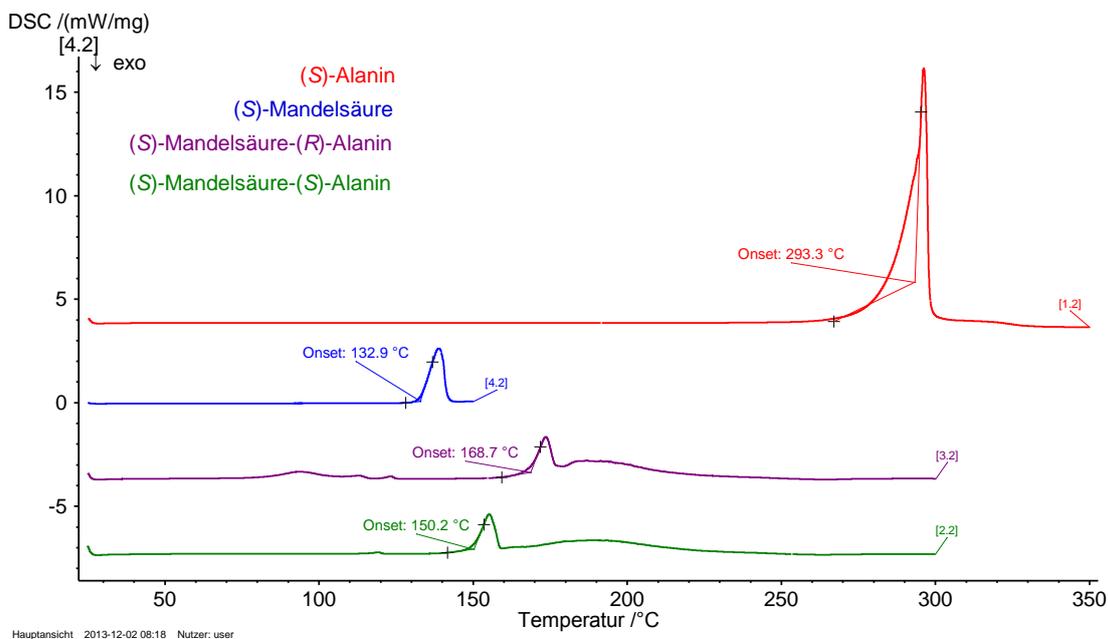


Abbildung 67: DSC-Messungen der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen von (S)-Mandelsäure und (S)-Alanin.

Die Kristallisationen aus Lösungen, als auch die Indizierung der gemessenen Pulverdiffraktogramme war nicht erfolgreich, wodurch eine Strukturaufklärung nicht umgesetzt werden konnte.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien Konglomerate beider Enantiomere der Mandelsäure und beide Enantiomere des Alanins in einem Verhältnis 1:1 und ein Konglomerat von (S)- und (R)-Alanin mit (S)-Mandelsäure in einem Verhältnis 1:1:2 bei den Vermahlungen

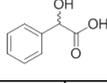
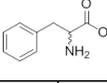
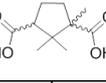
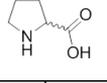
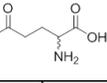
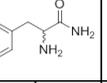
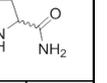
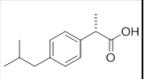
^{xxi} Die Charakterisierung der Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie erfolgte unter Verwendung eines DSC 204 FI Phoenix® des Herstellers Netzsch im Temperaturbereich von 25 °C bis maximal 350 °C. Die DSC-Messungen wurden mit einer Heizrate von 5 K/min durchgeführt, wobei die jeweilige Probenmasse zwischen 5 mg und 12 mg betrug. Die Messungen erfolgten in einem kalt verschweißten Aluminiumprobentiegel. Diese wurden erst unmittelbar vor Einsetzen in den Ofenraum gelocht.

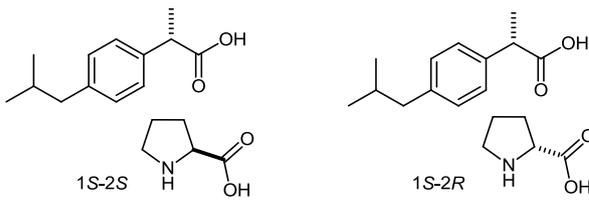
verwendet. Laut Pulverdiffraktogramm sind beide diastereomere Co-Kristallsysteme bei den Vermahlprozessen entstanden, wodurch eine bevorzugte Bildung eines Diastereomers ausgeschlossen werden kann. Bei der Vermahlung der (*S*)- und (*R*)-Mandelsäure mit racemischem Alanin sind weder charakteristische Reflexmuster der Ausgangssubstanzen, noch der Co-Kristallsysteme im Pulverdiagramm zu erkennen. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 139) hinterlegt.

4.3 Vermahlungen mit (S)-Ibuprofen

Tabelle 14 beinhaltet die Ergebnisse der durchgeführten *Grinding*experimente von (S)-Ibuprofen mit verschiedenen Amiden und Säuren.

Tabelle 14: Resultate der durchgeführten Vermahlungsexperimente.

														
	R	S	R	S	1R,3S	1S,3R	S	R	S	R	S	R	S	R
 S														
	Co-Kristallsynthese war erfolgreich			Strukturlösung aus XRD-Daten war erfolgreich										

a.) System: Ibuprofen-Prolin

Schema 21: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Ibuprofen mit (S)-Prolin und (S)-Ibuprofen mit (R)-Prolin.

In Abbildung 68 sind die Pulverdiffraktogramme der Ausgangsmaterialien (S)-Ibuprofen und (R)-Prolin, sowie die Pulverdiffraktogramme der Produkte nach der *Solvent-Drop*-Vermahlung dargestellt. Bei dem Vergleich der Pulverdiffraktogramme

der synthetisierten Proben mit den Diffraktogrammen der Ausgangssubstanzen sind die charakteristischen Reflexmuster von (S)-Ibuprofen und (S)-Prolin nicht in den PXRDs der beiden Proben zu erkennen. Die Pulverdiffraktogramme der beiden Proben unterscheiden sich ebenfalls, was die Theorie von diastereomeren Co-Kristallen unterstützt.

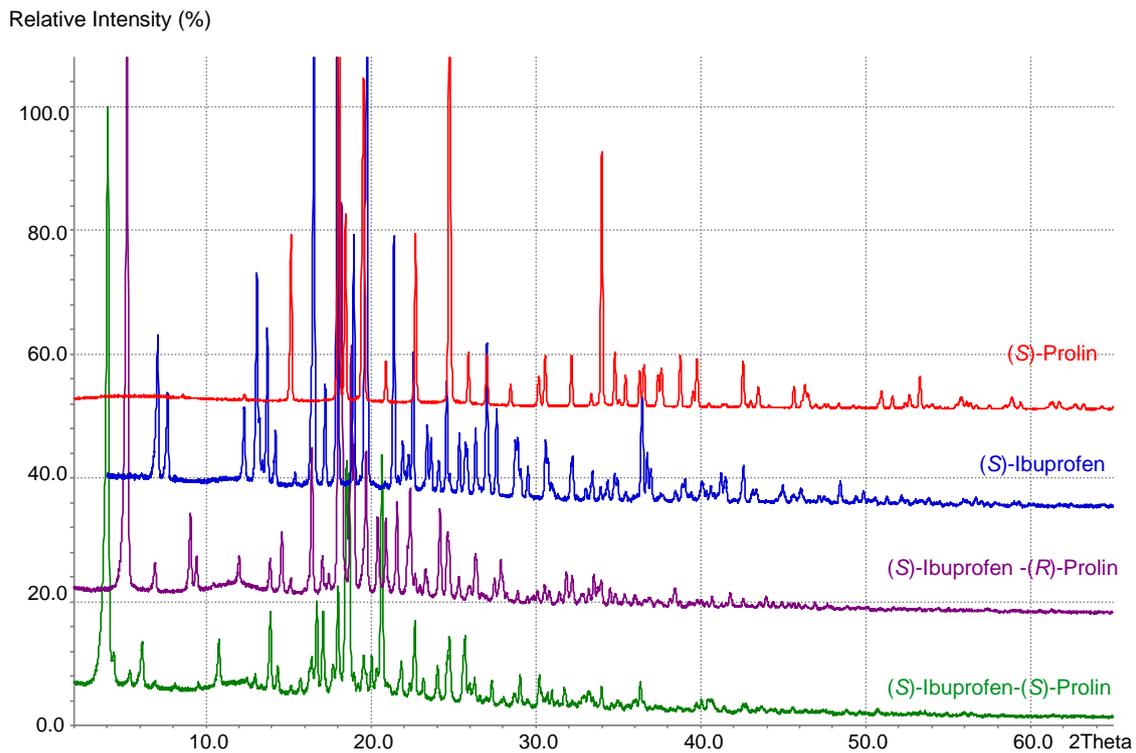


Abbildung 68: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Ibuprofen und (S)-Prolin.

Zur weiteren Charakterisierung wurde die DSC-Methode hinzugezogen. Die Aufheizkurve der DSC-Messung zeigt ein Schmelzsignal für den Co-Kristall 1S-2S bei 126,05 °C. Der Co-Kristall, bestehend aus 1S-2R, weist einen niedrigeren Schmelzpunkt

von 121,30 °C auf. Die Schmelzpunkte der Ausgangssubstanzen liegen bei 53,75 °C und 237,84 °C und unterscheiden sich deutlich von den Co-Kristallen, die beim Zermahlprozess entstanden sind.

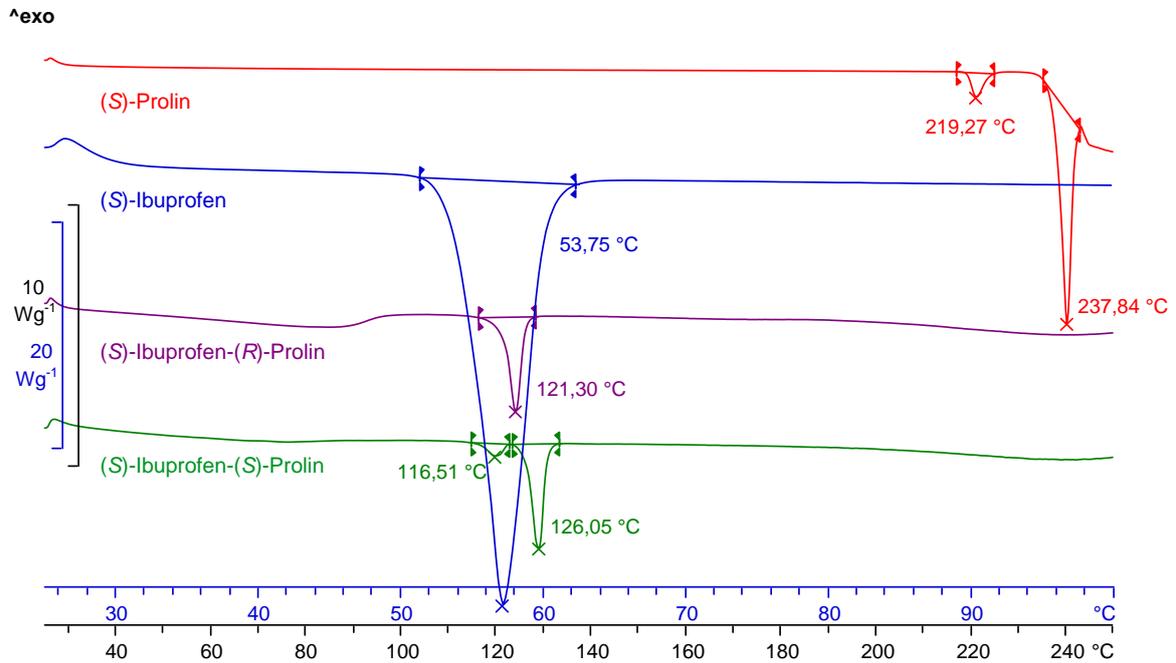
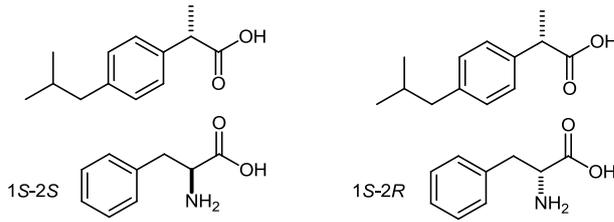


Abbildung 69: DSC-Messung der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Ibuprofen und (S)-Prolin.

Die DSC-Messungen sprechen, ebenso wie die PXRD-Messungen, für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen. Jedoch war weder die Kristallisation erfolgreich, noch konnten die Pulverdiffraktogramme indiziert werden, demnach kann die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle nicht aufgeklärt werden.

Um die Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere zu testen, wurden als Ausgangsmaterialien beide Enantiomere des Prolins mit (S)-Ibuprofen im Verhältnis 1:1 vermahlen. Das Pulverdiffraktogramm zeigt weder das charakteristische Reflexmuster der Ausgangssubstanzen, noch das der synthetisierten Feststoffe. Somit konnte eine Präferenz zur Bildung eines der beiden Diastereomere nicht nachgewiesen werden. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 140) hinterlegt.

b.) System: Ibuprofen-Phenylalaninamid

Schema 22: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Ibuprofen mit (S)-Phenylalaninamid und (S)-Ibuprofen mit (R)-Phenylalaninamid.

Die Transformation zu neuen kristallinen Phasen kann angenommen werden, da sich das Pulverdiffraktogramm der 1S-2S-Probe von dem Pulverdiagramm der 1S-2R-Probe signifikant unterscheidet.

Die nach der Nassvermahlung von (S)-Ibuprofen mit (S)-Phenylalaninamid oder mit (R)-Phenylalaninamid erhaltenen Pulverdiffraktogramme zeigen weder das Reflexmuster des (S)-Ibuprofens, noch das des (S)-Phenylalaninamids.

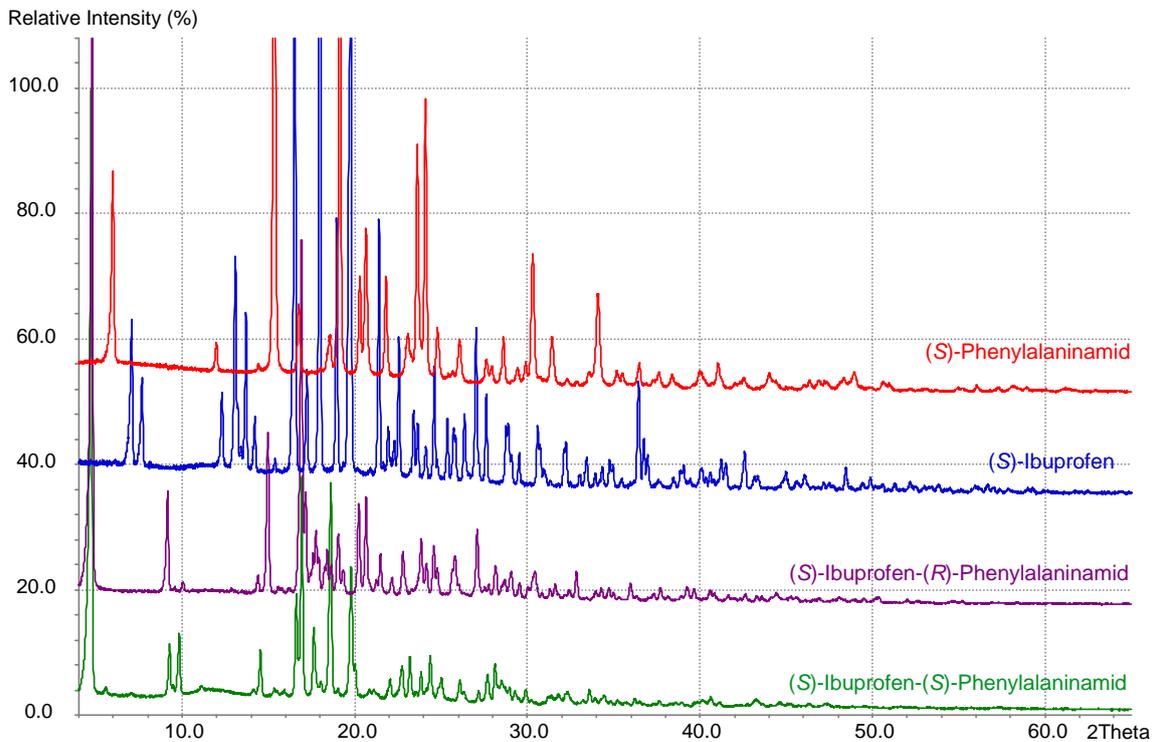


Abbildung 70: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Ibuprofen und (S)-Phenylalaninamid.

Um die neuen kristallinen Phasen weiter charakterisieren zu können, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Die Thermogramme weisen ein Schmelzsignal für das System (S)-Ibuprofen-(S)-Phenylalaninamid von 84,40 °C und für das System (S)-Ibuprofen-(R)-Phenylalaninamid von 97,16 °C auf. Die Schmelzpunkte der neuen Systeme sind folglich nicht vergleichbar. Zusätzlich unterscheiden sie sich von den Schmelzpunkten

der Ausgangssubstanzen. Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Transformationen zu neuen Phasen während der Mahlprozesse stattgefunden haben.

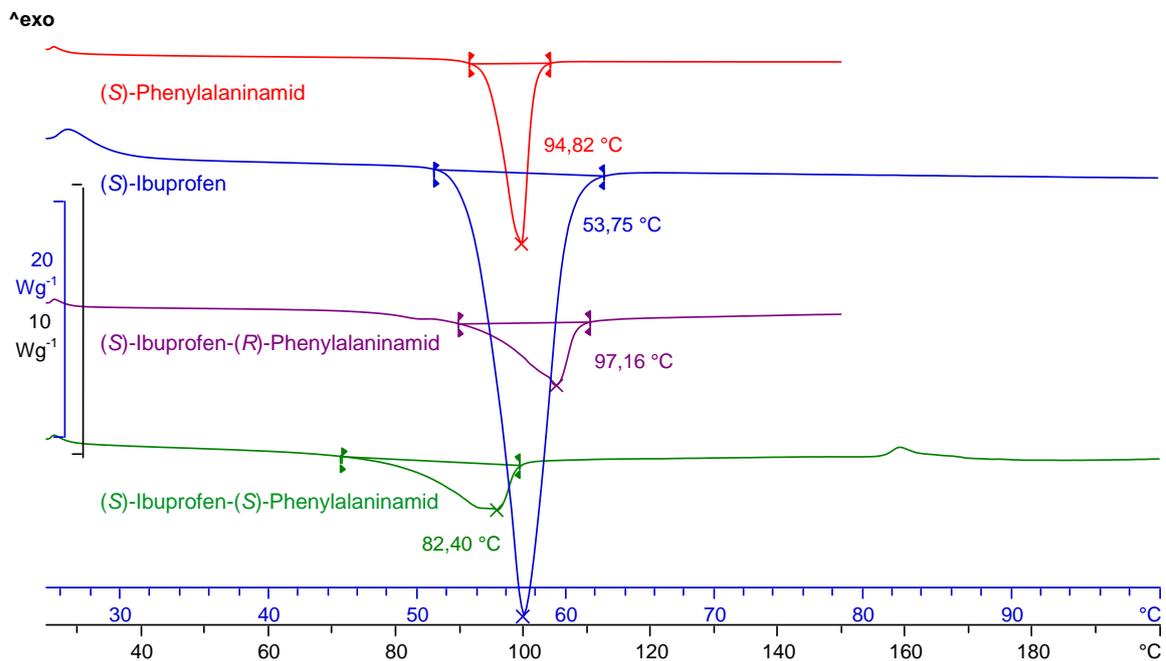
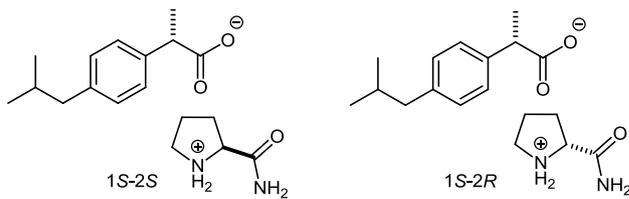


Abbildung 71: DSC Messung der Proben 1S-2S und 1S-2R im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (S)-Ibuprofen und (S)-Phenylalaninamid.

Um die Kristallstrukturen der Co-Kristalle abschließend aufzuklären, wurden Kristallisationen durchgeführt, die jedoch nur zu polykristallinen Pulvern führten. Eine Strukturlösung anhand von Pulverdaten konnte ebenfalls nicht realisiert werden, da beide Pulverdiffraktogramme nicht indiziert werden konnten.

Zur Überprüfung, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wurden als Ausgangsmaterialien beide Enantiomere des Phenylalaninamids mit (S)-Ibuprofen im Verhältnis 1:1 vermahlen. Das Pulverdiffraktogramm zeigte jedoch weder das charakteristische Reflexmuster der Ausgangssubstanzen, noch das der Co-Kristallsysteme. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 141) hinterlegt.

c.) System: Ibuprofen-Prolinamid

Schema 23: Diastereomere Co-Kristalle gebildet aus (S)-Ibuprofen mit (S)-Prolinamid und (S)-Ibuprofen mit (R)-Prolinamid.

Das letzte System, welches zur Co-Kristallsynthese herangezogen wurde, besteht aus jeweils einem Enantiomer des Prolinamids, welches 1:1 mit (S)-Ibuprofen vermahlen wurde (Schema 23). Die

nach dem Vermahlen gemessenen Pulverdiffraktogramme beider Proben sind in Abbildung 72 im Vergleich mit den Ausgangsmaterialien dargestellt. Die Pulverdiffraktogramme der gemahlenen Proben unterscheiden sich im Reflexmuster deutlich von denen der Ausgangsmaterialien. Der Vergleich der Pulverdiagramme der gemahlenen Proben zueinander zeigt, dass die Reflexlagen bei kleinen 2θ -Werten teils vergleichbar sind, die relativen Intensitäten jedoch voneinander abweichen. Bei höheren 2θ -Werten unterscheiden sich die charakteristischen Reflexmuster der beiden Feststoffe. Daraus lässt sich schließen, dass eine Transformation zu zwei unterschiedlichen neuen Phasen stattgefunden hat. Die Tatsache, dass sich Diffraktogramme der beiden Proben voneinander unterscheiden, unterstützt die ursprüngliche Idee von diastereomeren Co-Kristallen.

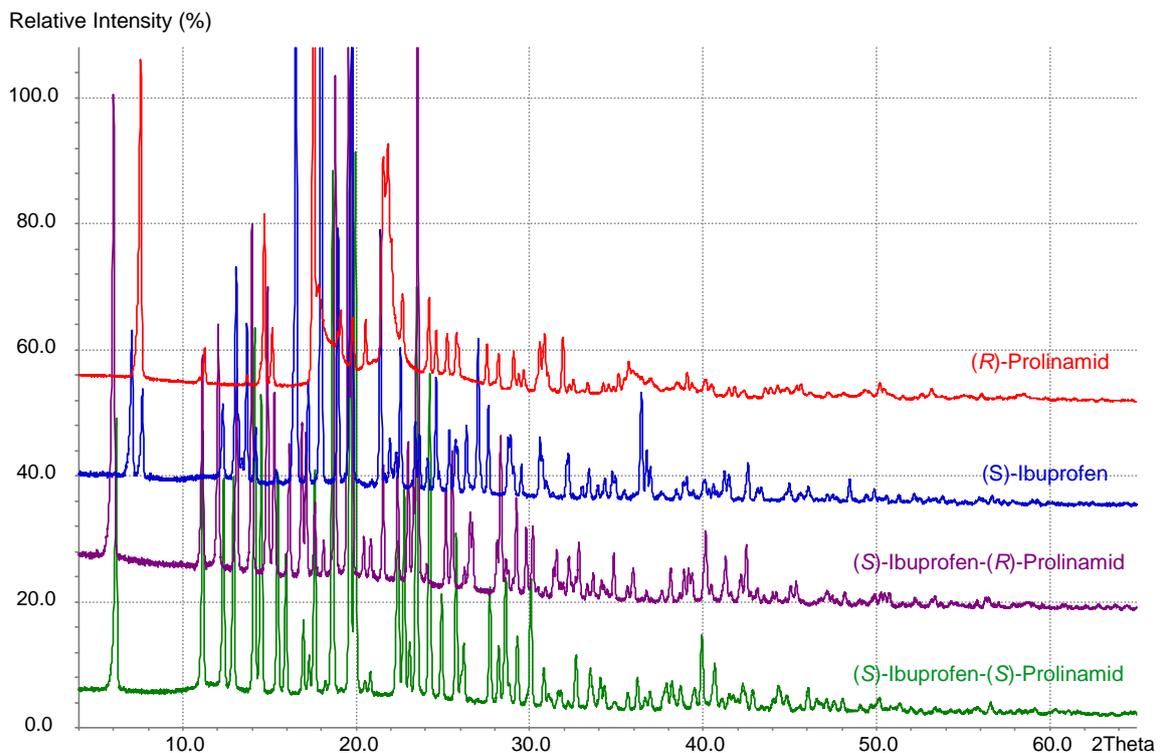


Abbildung 72: PXRD der Proben 1S-2R und 1S-2S im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (S)-Ibuprofen und (R)-Prolinamid.

Um die entstandenen Verbindungen weiter charakterisieren zu können, werden DSC-Messungen^{xxii} durchgeführt. Abbildung 73 zeigt die Thermogramme der beiden Co-Kristallsysteme im Vergleich zu den verwendeten Co-Kristallformern. Das gemessene Thermogramm des Systems 1*S*-2*R* weist einen Schmelzpunkt von 154,3 °C auf. Die andere neue Phase, bestehend aus 1*S*-2*S*, schmilzt bei 153,1 °C. In dem Thermogramm der 1*S*-2*R*-Probe treten weitere kleine Schmelzvorgänge zwischen 48-53 °C auf, die Resten des Ibuprofen zuzuordnen sein. Diese Annahme steht jedoch im völligen Widerspruch zu den röntgenographischen Untersuchungen, da in dem Pulverdiffraktogramm keine signifikanten Reflexe vom (*S*)-Ibuprofen identifiziert werden konnten. Des Weiteren tritt ein Schmelzprozess bei 69,8 °C auf, der keiner der Ausgangssubstanzen zugeordnet werden kann. Die Betrachtung der PXRD-Messung spricht für die Bildung von zwei unterschiedlichen neuen Phasen. Um den Beweis zu erbringen, wird im weiteren Verlauf versucht die Kristallstrukturen beider Verbindungen aufzuklären.

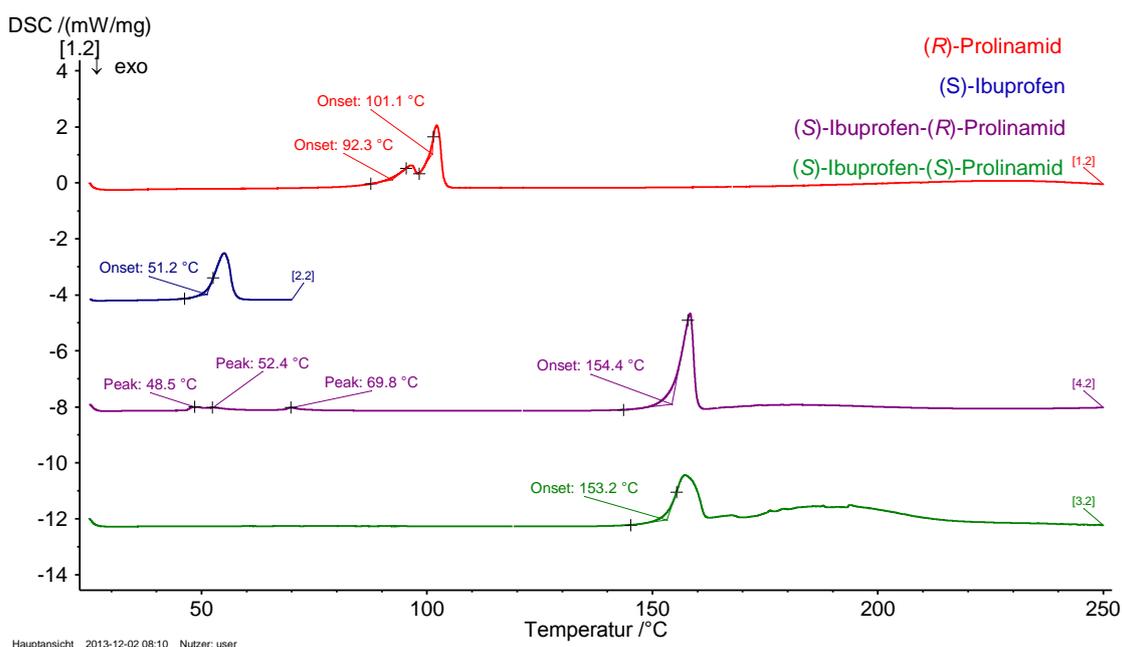


Abbildung 73: DSC-Messung der Proben 1*S*-2*R* und 1*S*-2*S* im Vergleich zu den DSC-Messungen der Ausgangssubstanzen von (*S*)-Ibuprofen und (*R*)-Prolinamid.

^{xxii} Die Charakterisierung der Proben mittels dynamischer Differenzkalorimetrie erfolgte unter Verwendung eines DSC 204 *FI Phoenix*® des Herstellers *Netzsch* im Temperaturbereich von 25 °C bis maximal 250 °C. Die DSC-Messungen wurden mit einer Heizrate von 5 K/min durchgeführt, wobei die jeweilige Probenmasse zwischen 5 mg und 12 mg betrug. Die Messungen erfolgten in einem kalt verschweißten Aluminiumprobentiegel. Diese wurden erst unmittelbar vor Einsetzen in den Ofenraum gelocht.

Da jedoch alle Versuche Einkristalle zu züchten fehlgeschlagen sind, der endgültige Beweis für die Bildung diastereomerer Verbindungen erbracht werden als auch die tatsächliche Kristallstruktur der Co-Kristalle aufgeklärt werden soll, wird eine *ab-initio* Strukturlösung in Betracht gezogen. Dazu werden die beiden Pulverdiffraktogramme mit Hilfe des Programms *DASH* widerspruchsfrei indiziert. Die Indizierung ergab für beide Diastereomere monokline Elementarzellen (Tabelle 15). Unter Berücksichtigung der Molekülvolumina lässt sich auf das Vorhandensein von zwei Molekülen in den Elementarzellen schließen.

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein *SA*-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Ausgangsgeometrie (Bindungslängen und Winkel) des (*S*)-Ibuprofen konnte der *CSD* (JEKNOC11) entnommen werden. Die Modelle des Prolinamids wurden einer vorherigen Strukturlösung entnommen, beziehungsweise in das (*S*)-Enantiomer invertiert. Die Verbindungen eines jeweiligen Co-Kristallsystems haben fünf flexible Torsionswinkel (siehe Schema 23) als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade.

Tabelle 15: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerungen.

	(<i>S</i>)-Ibuprofen-(<i>S</i>)-Prolinamid	(<i>S</i>)-Ibuprofen-(<i>R</i>)-Prolinamid
Raumgruppe	$P2_1$	$P2_1$
$a/\text{Å}$	14,3123(3)	14,7049(3)
$b/\text{Å}$	9,50119(15)	9,42701(18)
$c/\text{Å}$	6,83657(14)	6,75536(13)
$\beta/^\circ$	91,9737(9)	94,6395(8)
$V/\text{Å}^3$	929,11(3)	933,38(3)
$R_p/\%$	3,780	2,970
$R_{wp}/\%$	5,005	3,997
Gof	1,900	1,311

Um eine bessere statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurden 25 *SA*-Zyklen durchgeführt. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben für jedes Diastereomer mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurden die Kristallstrukturen mit den besten χ^2 mit Hilfe des *DASH*-to-*TOPAS* Links einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Die *TOPAS* Eingabedateien werden dabei

automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet. Unter anderem werden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet. Die *Rietveld*-Verfeinerungen konvergierten für beide Co-Kristallstrukturen mit guten R_{wp} -Werten (5,0 und 4,0%) und sehr glatten Differenzkurven (Abbildung 74).

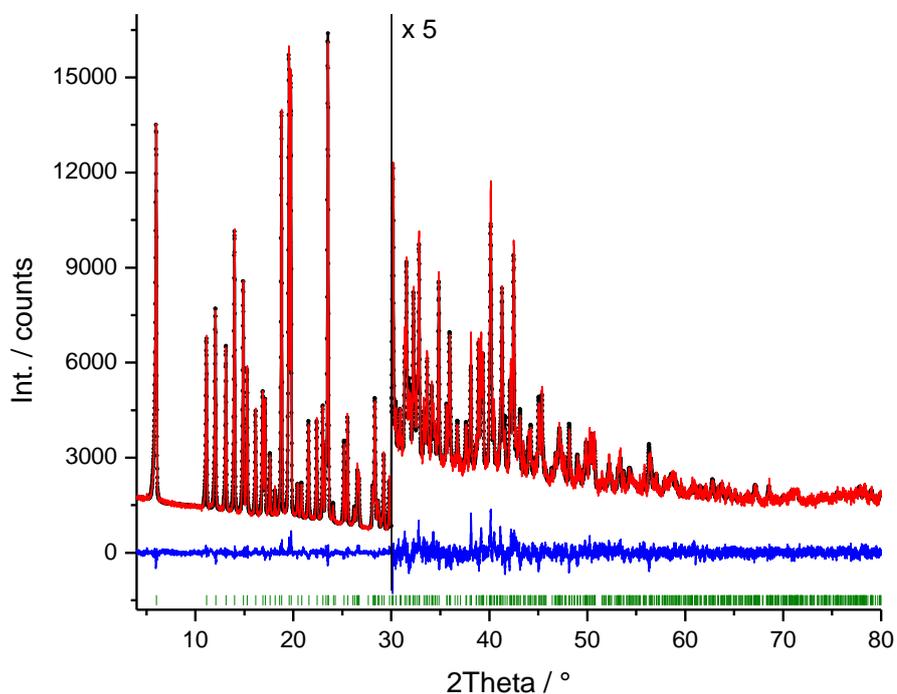
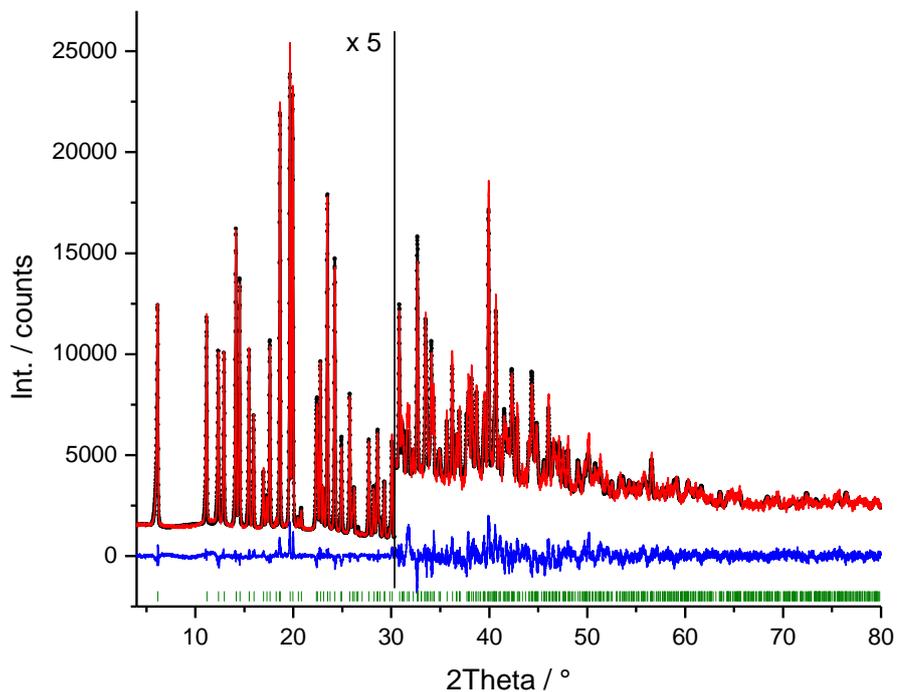


Abbildung 74: *Rietveld*-Verfeinerung der (S)-Ibuprofen-(S)-Prolinamid (oben) und der (S)-Ibuprofen-(R)-Prolinamid (unten) Co-Kristalle.
Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

Die Kristallstrukturen der beiden Diastereomere zeigen signifikante Unterschiede auf der Ebene der molekularen Konformation, jedoch kaum Unterschiede in Bezug auf die intermolekularen Wechselwirkungen. Die Kristallpackungsausschnitte sind im Anhang hinterlegt (siehe Abbildung 142). Bei dem Vergleich der beiden Co-Kristallsysteme stellte sich heraus, dass sich die Isopropylgruppen des (*S*)-Ibuprofens und wie erwartet, die Enantiomere des Prolinamids wie Bild und Spiegelbild verhalten (siehe Abbildung 75).

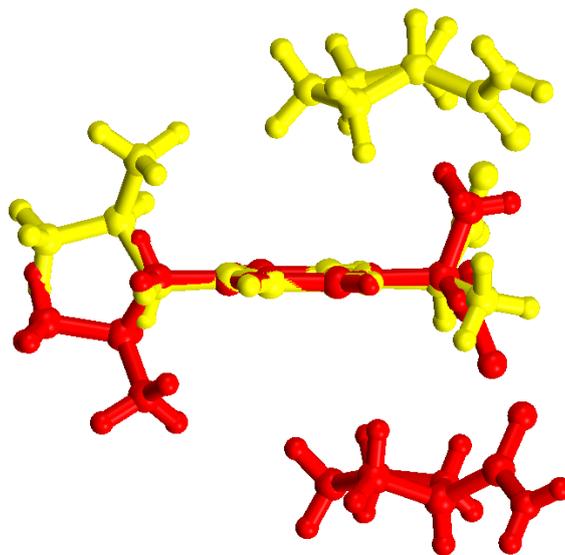


Abbildung 75: Überlagerung der 1*S*-2*S* (gelb) und 1*S*-2*R* (rot) Co-Kristalle.

Da die Änderung der Konformation des Ibuprofens für diese Co-Kristallsysteme folglich ausschlaggebend ist, wird aus dem 1*S*-2*S*-Co-Kristall das Enantiomer 1*R*-2*R* erzeugt, um die (*R*)-Prolinamidmoleküle übereinander zu legen und die Änderung der Konformation des Ibuprofens vereinfacht darzustellen. Dadurch sind folglich die Isopropylgruppen nahezu deckungsgleich und die 2-Propionsäuregruppe verhält sich auf Grund der Konfigurationsisomerie wie Bild und Spiegelbild (Abbildung 76).

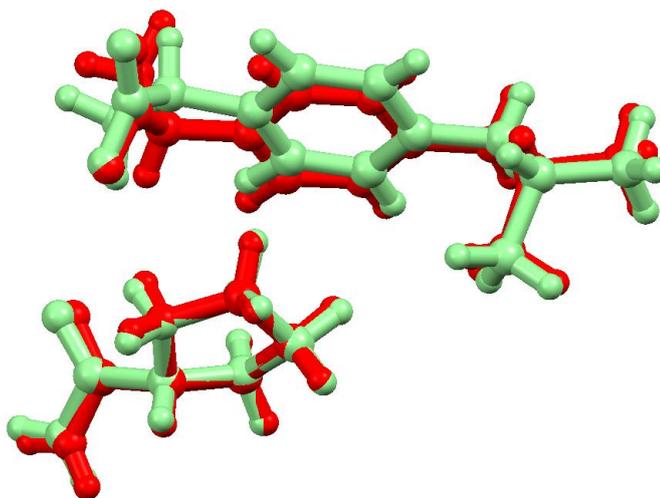


Abbildung 76: Überlagerung der 1*R*-2*R* (grün) und 1*S*-2*R* (rot) Co-Kristalle.

Beim Vergleich des enantiomerenreinen (*S*)-Ibuprofens mit den (*S*)-Ibuprofenmolekülen der Co-Kristallsysteme wird deutlich, dass sich die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem methylsubstituierten Kohlenstoffatom nahezu senkrecht zu dem Sechsring orientiert. Die Ebene der Carbonsäuregruppe selbst ist ebenfalls annähernd senkrecht zum Sechsring. Die entsprechenden Diederwinkel betragen $91,4^\circ$ und $95,8^\circ$.

In den beiden Co-Kristallsystemen orientiert sich die Ebene der Carbonsäuregruppe nach wie vor senkrecht zum Sechsring, jedoch wird die C—C-Bindung zwischen dem Kohlenstoff der Carbonsäure und dem methylsubstituierten Kohlenstoffatom stark gedreht. Die entsprechenden Diederwinkel sind ($89,9^\circ$; $53,3^\circ$ für 1*S*-2*S* und $82,8^\circ$; $152,0^\circ$ für 1*S*-2*R*).

Entgegen des erwarteten Wasserstoffbrückenbindungsmotivs von Dimeren zwischen der Amid- und der Carbonsäurefunktion treten andere intermolekulare Wechselwirkungen auf, die im Folgenden kurz diskutiert werden. Das Wasserstoffbrückenbindungsmuster beider Co-Kristallsysteme zeigt keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 77). In beiden Co-Kristallen bildet das Prolinamid Wasserstoffbrücken zu vier symmetrieverwandten Ibuprofenmolekülen. Dabei wirkt die Amidgruppe als Wasserstoffbrückenbindungsdonator zur deprotonierten Carbonsäure. Die Protonen am Ringstickstoffatom gehen ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen mit den Sauerstoffatomen der deprotonierten Carbonsäure ein. Die Ibuprofeinheit bildet Wasserstoffbrücken zu vier Prolinamidmolekülen. Die deprotonierte Carbonsäure wirkt dabei als

Akzeptor. Darüber hinaus kommt es zu *van-der-Waals*-Wechselwirkungen zwischen dem Sechs- und dem Fünfring. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen sind im Anhang in Tabelle 34 zusammengefasst.

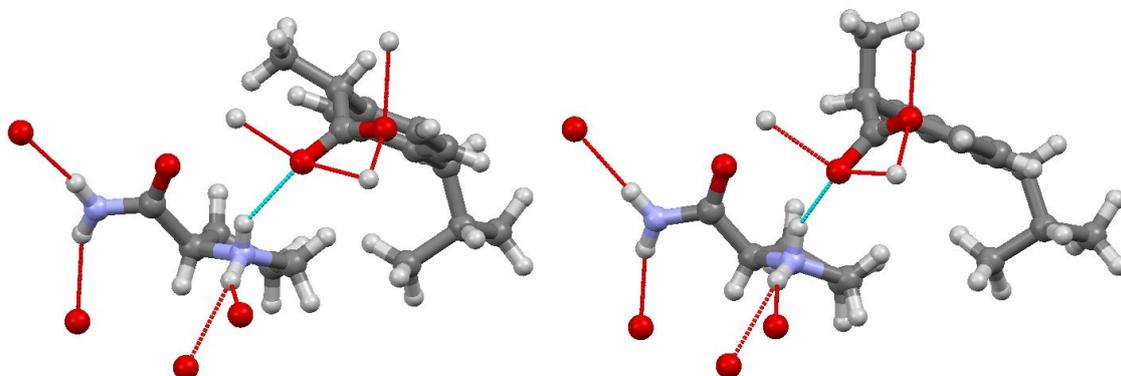


Abbildung 77: Wasserstoffbrückenbindungsmuster in den Co-Kristallsystemen *1R-2R* (links) und *1S-2R* (rechts).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wird der Eindruck gewonnen, dass das Prolinamid als Wirtsmolekül dient und die konformative Anordnung des Ibuprofens erzwingt (siehe Abbildung 78). Es ist erstaunlich, dass trotz lediglich nur kleiner Unterschiede in den Packungen und den intermolekularen Wechselwirkungen beide Strukturen aus den vorliegenden Pulverdaten aufgeklärt werden konnten.

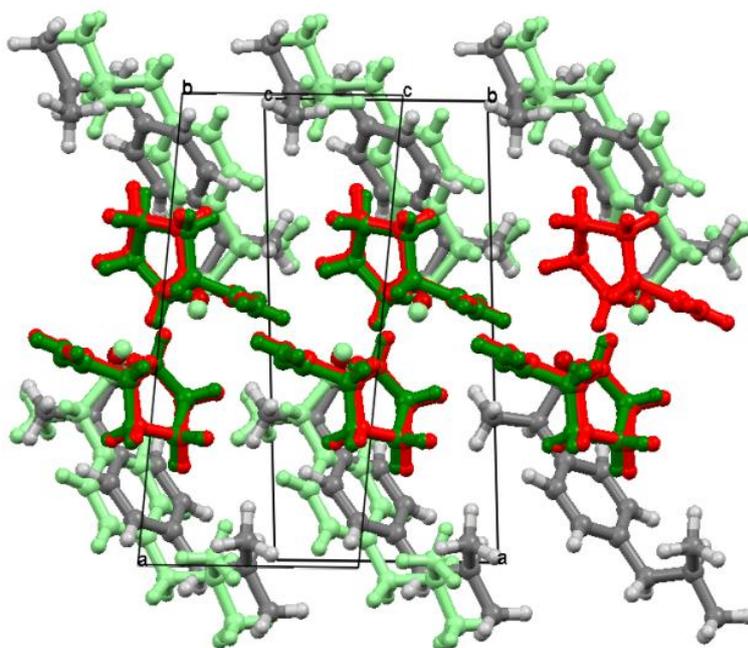


Abbildung 78: Überlagerung der Kristallstrukturen *1R-2R* und *1S-2R*.

Um die Robustheit des Verfahrens zu testen, wurden bei der Strukturlösung bei dem Pulverdiffraktogramm des (*S*)-Ibuprofen-(*S*)-Prolinamid Co-Kristalls zur Berechnung die Modelle des (*S*)-Ibuprofens und des (*R*)-Prolinamids zu Grunde gelegt. Der daraus resultierende beste χ^2 -Wert nach den 25 SA-Zyklen beträgt 14,5 gegenüber 6,9 für die richtige Zuordnung. Der gleiche Test wurde auch für das andere Diastereomer durchgeführt. Die falsche Kombination ergab einen χ^2 -Wert von 31,4 im Vergleich zu 4,5 für die richtige Zuordnung. Dieser Unterschied der χ^2 -Werte ist ausreichend groß, um zuverlässig Rückschlüsse auf die Richtigkeit der eingesetzten Kombination ziehen zu können. Außerdem zeigen die resultierenden Wasserstoffbrückenbindungsmuster, dass es sich nicht um ein sinnvolles Ergebnis zu dem durchgeführten Experiment handelt (Abbildung 143 im Anhang).

Schließlich wurde untersucht, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, wenn als Ausgangsmaterialien beide Enantiomere des Prolinamids und (*S*)-Ibuprofen im Verhältnis 1:1:2 bei der Vermahlung verwendet werden. Laut Pulverdiffraktogramm lieferte dieses ein Gemisch beider Diastereomere, was eine bevorzugte Bildung eines der Diastereomere ausschließt. Die entsprechenden Pulverdiagramme sind im Anhang (Abbildung 144) hinterlegt.

5 Diskussion der Strukturlösungen aus Pulverdaten

der synthetisierten Mehrkomponentensysteme im

Zusammenhang

In dem vorausgegangenen Kapitel wurden die Synthese und die Strukturlösung aus Pulverdaten diastereomerer Co-Kristalle diskutiert und gezeigt.

Bei der Co-Kristallsynthese durch Vermahlexperimente spielt, wie aus der Literatur hervorgeht, die Mobilität der Moleküle eine große Rolle. Die in dieser Arbeit verwendete *Solvent-Drop*-Vermahlung ist eine effektive Methode, um durch den Einsatz geringer Mengen an Lösungsmittel die Beweglichkeit der Moleküle zu erhöhen und polykristalline Mehrkomponentensysteme herzustellen.

Mit Hilfe der Nassvermahlung konnten insgesamt 22 diastereomere Co-Kristallpaare synthetisiert werden. Zudem konnte bei einem System ausschließlich ein Diastereomer synthetisiert werden. Anstelle des entsprechenden Diastereomers lagen nach der Vermahlung die Ausgangssubstanzen vor. Dabei handelt es sich um das Prolin-Prolinamid-System. Lediglich eine Transformation zu einer neuen Phase, bestehend aus (*S*)-Prolinamid und (*S*)-Prolin, konnte anhand der Röntgenpulvermessung nachgewiesen sowie die Kristallstruktur aus Pulverdaten bestimmt werden.

Neben der größeren Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Co-Kristallsynthese durch den Einsatz geringer Mengen Lösungsmittel bei der Vermahlung zeigte sich eine deutlich bessere Kristallinität der Feststoffe nach dem Vermahlen. Basierend auf dieser Erkenntnis wird demzufolge nicht nur die Beweglichkeit der Moleküle gefördert, sondern auch die Rekristallisation aus dem amorphen Zustand beschleunigt. Diese Beobachtung wurde bevorzugt bei den Vermahlungen mit Prolinamid festgestellt. Exemplarisch werden dazu die Diffraktogramme der Produkte von Prolinamid mit Glutaminsäure im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen gezeigt. Bei der Betrachtung

von Abbildung 79 wird deutlich, dass in den Co-Kristallsystemen die Kristallinität im Vergleich zum enantiomerenreinen Prolinamid deutlich erhöht wird.

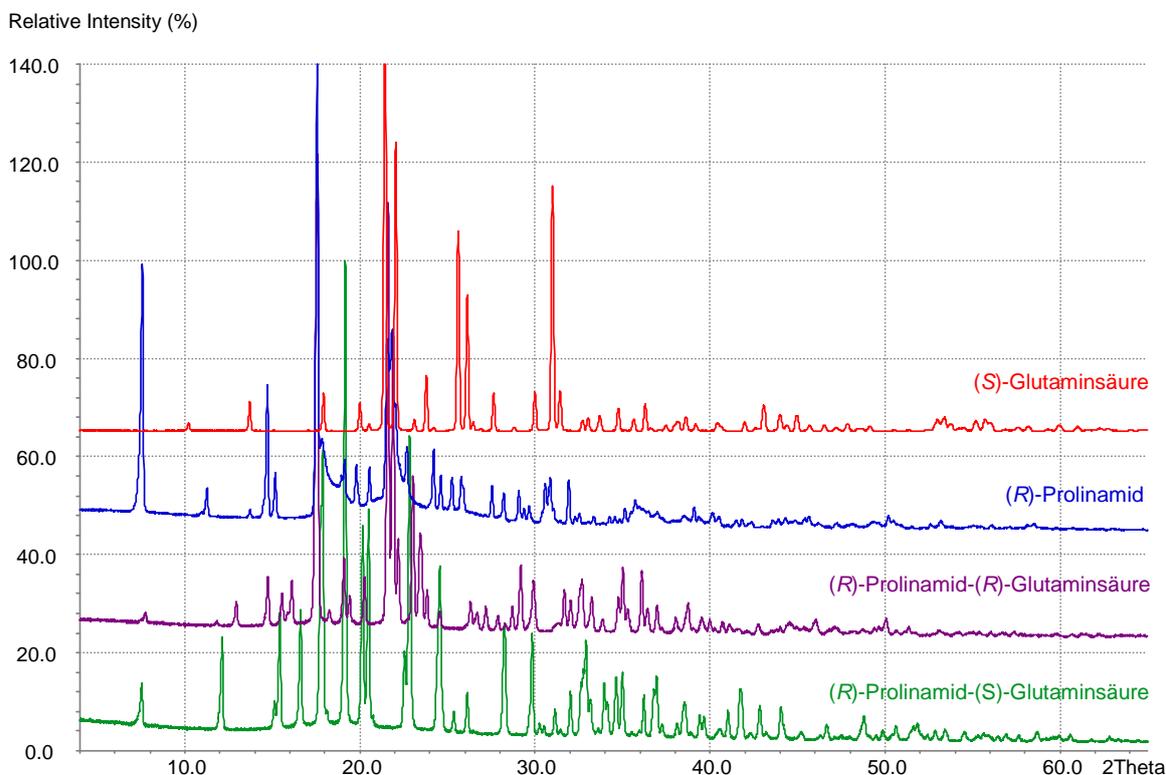


Abbildung 79: PXRD der Proben 1R-2S und 1R-2R im Vergleich zu den experimentellen aufgenommenen PXRDs von (R)-Prolinamid und (S)-Glutaminsäure.

Da das *Solvent-Drop-Grinding* eine Methode zur Zerkleinerung der verwendeten Materialien darstellt, ist zur Bestimmung von Kristallstrukturen und Aufklärung der intermolekularen Wechselwirkungen entweder die Kristallisation aus Lösungen oder eine *ab-initio* Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten und anschließender *Rietveld*-Verfeinerung notwendig. Nachdem alle Versuche, Einkristalle aus Lösungen zu erhalten fehlgeschlagen sind (selbst nach Impfen mit den Mahlprodukten), wurde zunächst versucht, die Pulverdiffraktogramme zu indizieren und bei erfolgreicher Indizierung eine *ab-initio* Strukturlösung vorgenommen. Die Aufklärung von dreizehn Kristallstrukturen war erfolgreich. Dabei handelt es sich bei neun Strukturen um die Bestimmung eines der beiden Diastereomere^{xxiii}. In zwei Fällen konnten die Strukturen beider Diastereomere eines Co-Kristallpaares bestimmt werden^{xxiv}.

^{xxiii} Es handelt sich dabei um folgende Co-Kristalle: (R)-Prolinamid-(1S,3R)-Camphersäure, (R)-Prolinamid-(R)-Prolin, (R)-Prolinamid-(S)-Glutaminsäure, (S)-2,4-Dimethylpentanamid-(S)-Mandelsäure,

Ein Großteil der Strukturlösungen aus Pulverdaten wurde unter der Annahme des Protonentransfers realisiert. Eine Vorhersage, ob zwei Komponenten innerhalb eines molekularen Komplexes tatsächlich eine ionische Wechselwirkung aufweisen ist im Allgemeinen nur schwer möglich. Es gibt jedoch ein generell akzeptiertes Kriterium, welches auf dem Unterschied der Säurestärken, ausgedrückt als Differenz der pK_s -Werte, beruht.^[23] Es ist jedoch zu beachten, dass sich der pK_s -Wert als Maß der Säurestärke vom Dissoziationsgrad in verdünnten wässrigen Lösungen ableitet und nicht bedingungslos auf die Situation im Festkörper übertragbar ist. Dennoch wurde die Berechnung auf die Strukturen angewendet, bei denen im ersten Schritt eine Indizierung möglich gewesen ist. Die berechneten ΔpK_s -Werte sind in Tabelle 35 im Anhang hinterlegt.

Dabei stellte sich heraus, dass mit Ausnahme des Mehrkomponentensystems bestehend aus Mandelsäure und Prolin theoretisch alle Strukturlösungen aus Pulverdaten unter Annahme des Protonentransfers umgesetzt werden müssten. Bei den daraufhin durchgeführten Strukturlösungen konnte jedoch festgestellt werden, dass die Systeme (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin und (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin ebenfalls keinen Protonentransfer zwischen den jeweiligen Komponenten aufweisen. Die resultierenden χ^2 -Werte sind in diesen Fällen signifikant kleiner. Darüber hinaus ist das erhaltene Wasserstoffbrückenbindungsmuster nicht sinnvoll, wenn ein Protonentransfer angenommen wird. Prolin liegt in beiden berechneten Co-Kristallstrukturen als Zwitterion vor.

Auf Basis der durchgeführten Experimente und Strukturlösungen aus Röntgenpulverdaten einer Vielzahl von Mehrkomponentenkristallen stellte sich nachfolgend die Frage, ob der grundlegende Gedanke der Verankerung von stereochemischen Informationen durch geschickte Wahl von chiralen Additiven mit bekannter absoluter Konfiguration in molekularen Komplexen prinzipiell anwendbar ist.

(*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure, (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin, (*R*)-Phenylalaninamid-(1*R*,3*S*)-Campher-säure, (*S*)-Phenylalaninamid-(*S*)-Glutaminsäure, (*R*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin.

^{xxiv} Hierbei handelt es sich um die Co-Kristallsysteme (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure / (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure und (*S*)-Ibuprofen-(*S*)-Prolinamid / (*S*)-Ibuprofen-(*R*)-Prolinamid.

Zur Überprüfung der ursprünglichen Idee wurde die Robustheit des entwickelten Verfahrens anhand der erhaltenen Kristallstrukturen überprüft und weitere Strukturlösungen durchgeführt. Dabei wurde anstelle der zu dem beobachteten Pulverdiffraktogramm gehörenden Enantiomere mit den richtigen stereochemischen Informationen die Ausgangsgeometrien der falschen Kombination eingelesen und eine *Simulated-Annealing*-Berechnung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Überprüfung der Robustheit des entwickelten Verfahrens.

Verwendetes Pulverdiagramm	richtige Kombination [χ^2]	falsche Kombination [χ^2]
(R)-Prolinamid-(R)-Mandelsäure	8,3	13,8
(R)-Prolinamid-(S)-Mandelsäure	6,9	9,4
(R)-Prolinamid-(1S,3R)-Camphersäure	10,9	21,7
(R)-Prolinamid-(R)-Prolin	13,0	34,0
(R)-Prolinamid-(S)-Glutaminsäure	13,2	62,0
(S)-Leucinamid-(S)-Mandelsäure	23,2	54,4
(S)-Tyrosinamid-(R)-Mandelsäure	16,1	48,4
(S)-Lactamid-(S)-Prolin	14,0	32,6
(R)-Phenylalaninamid-(1S,3R)-Camphersäure	25,1	111,4
(S)-Phenylalaninamid-(S)-Glutaminsäure	44,0	134,2
(S)-Mandelsäure-(R)-Prolin	29,1	42,1
(S)-Ibuprofen-(S)-Prolinamid	6,9	14,5
(S)-Ibuprofen-(R)-Prolinamid	4,5	31,4

Der χ^2 -Wert ist bei allen gelösten Kristallstrukturen für die richtige Zuordnung signifikant kleiner als für die inkorrekte Kombination. Darüber hinaus zeigen alle resultierenden Wasserstoffbrückenbindungsmuster, dass es sich nicht um ein sinnvolles Ergebnis zu dem durchgeführten Experiment handelt.

Somit reicht bei Verwendung von chiralen Co-Kristallbildnern bereits die Bestimmung der Kristallstruktur, um anhand vorher bekannter absoluter Konfiguration des Co-Kristallbildners auch die Konfiguration der anderen Stereozentren in der Kristallstruktur zu bestimmen.

Die *ab-initio* Bestimmung von Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdaten ist und bleibt vorerst eine große Herausforderung. Jedoch öffnet die Bestimmung der chiralen

Information -abgeleitet von diastereomeren Mehrkomponentensystemen- eine neue Route in Fällen, wo die Kristallisation von Einkristallen verwehrt bleibt.

Bei den Untersuchungen, zur Prüfung, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, können insgesamt keinerlei Gesetzmäßigkeiten festgestellt werden. In einigen der durchgeführten Experimente sind laut Pulverdiagramm neue Phasen entstanden, die aufgrund der schlechten Datenqualität nicht weiter untersucht wurden.

Bei einigen Vermahlungen konnte hingegen eine Präferenz festgestellt werden. Bei sieben Experimenten konnte das höherschmelzende Diastereomer synthetisiert werden. Lediglich in einem Versuch wurde das Diastereomer gefunden, welches den niedrigeren Schmelzpunkt aufweist. Somit scheint in den Fällen einer bevorzugten Bildung begünstigt das thermodynamisch stabilere Diastereomer zu entstehen.

Aufschlussreich sind die Ergebnisse der Vermahlungen, bei denen anstatt der Konglomerate, die racemischen Verbindungen verwendet werden konnten. Sofern keine neue Phase entstanden ist oder der Feststoff röntgenamorph war, konnte bei den Vermahlungen die höher schmelzenden Diastereomere identifiziert werden. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass während des Vermahlens die Kristallstrukturen der racemischen Verbindungen gebrochen werden und daraufhin die thermodynamisch stabileren Diastereomere entstehen.

Bei einer Vielzahl aller durchgeführten Vermahlungen zur Prüfung, ob es eine Präferenz für die Bildung eines der beiden Diastereomere gibt, konnte eine physikalische Mischung bestehend aus beiden Diastereomeren synthetisiert werden und somit keine Präferenz festgestellt werden.

In Folge dieser Feststellung ist die Frage aufgekommen, ob sofern die Diastereomere in ihren reinen Formen signifikant unterschiedliche Löslichkeitskinetiken aufweisen, die Möglichkeit besteht, die vorhandene Mischung, bestehend aus beiden Diastereomeren, anhand einer kontrollierten Auflösung zu trennen.

Um die prinzipielle Durchführbarkeit zu überprüfen, wird als Modellsystem exemplarisch das Prolinamid-Mandelsäure-System herangezogen.

Zur Detektion wird die Änderung der Leitfähigkeit der Lösung verwendet. Die entsprechend entwickelte Apparatur kann Abbildung 80 entnommen werden.

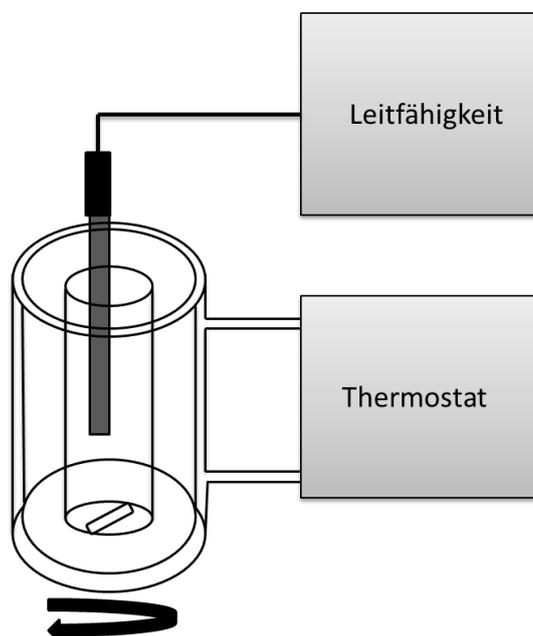


Abbildung 80: Schematischer Aufbau der entwickelten Apparatur zur Messung der Löslichkeitskinetik.

Zunächst ist es notwendig, ein geeignetes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch zu finden, in welchem sich die Substanzen möglichst langsam lösen, als auch eine signifikant unterschiedliche Löslichkeitsgeschwindigkeit der Diastereomere zueinander vorliegt. Für das vorliegende System kristallisierte sich das Lösungsmittelgemisch aus Isopropanol und Wasser (95:5) als Lösungsmittel der Wahl heraus.

Bei der Durchführung der Versuche werden in den Reaktor (Länge 200 mm/ Durchmesser 35 mm) 100 mL des Lösungsmittelgemischs (Isopropanol / destilliertes Wasser) vorgelegt und ein zylindrisches Magnetrührstäbchen der Länge 30 mm eingebracht. Die Rührplatte wird auf 500 rpm eingestellt und der Reaktor anschließend in ein doppelwandiges Gefäß eingebracht, welches mit Hilfe eines Thermostaten auf 25 °C temperiert wird. Die Dauer der Temperierung beträgt dabei etwa 30 Minuten. Daraufhin wird die Elektrode in die Lösung eingetaucht, die Messung gestartet und die zu untersuchende Substanz (jeweils 100 mg) in die Lösung gegeben und sekundlich die Leitfähigkeit der Lösung gemessen.

Es wird nach den *Non-Sink*-Bedingungen gearbeitet. Die Konzentration des zu untersuchenden Feststoffs steigt im Medium entsprechend seiner Auflösung bis zu einem Maximalwert an. Außerdem steht während des Lösungsvorgangs der Feststoff mit der gesamten Menge an Lösungsmittel in Kontakt und es findet kein Flüssigkeitsaustausch statt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Löslichkeitsmessungen kurz beschrieben.

Zunächst wurden für jede Probe drei Einzelmessungen durchgeführt. Aus den Abbildungen 81-83 wird deutlich, dass die drei Einzelmessungen nahezu vergleichbare und reproduzierbare Löslichkeitskinetiken für die jeweilige Substanz aufweisen.

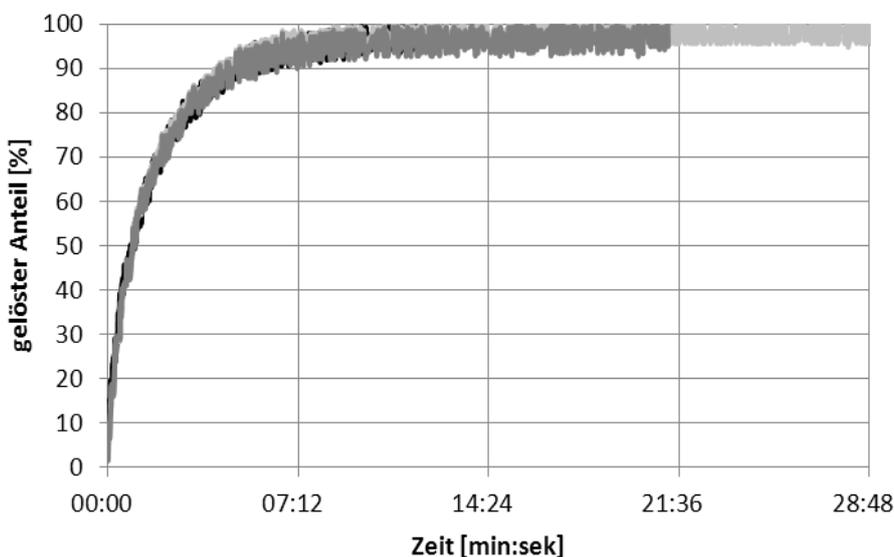


Abbildung 81: Vergleich der Löslichkeitskinetiken des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls.

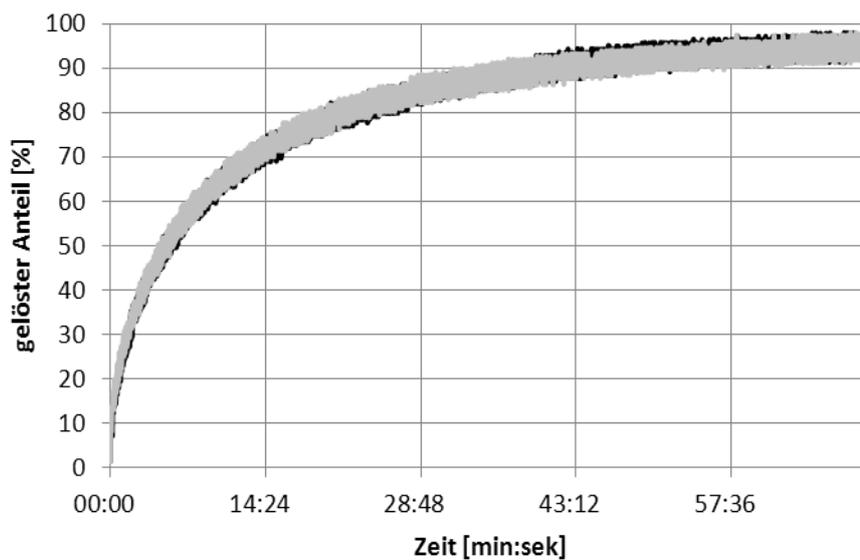


Abbildung 82: Vergleich der Löslichkeitskinetiken des (R)-Prolinamid-(S)-Mandelsäure Co-Kristalls.

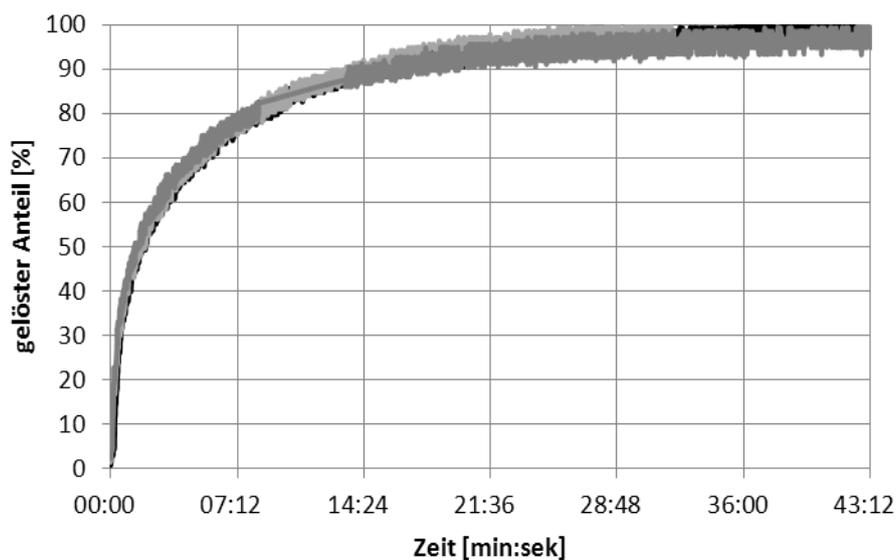


Abbildung 83: Vergleich der Löslichkeitskinetiken der Probe nach der Vermahlung von (R)-Prolinamid mit (R)-Mandelsäure und (S)-Mandelsäure im Verhältnis 2:1:1.

Die Löslichkeitskurven der (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure und der (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Messungen werden mit der Löslichkeitskurve der Mischung, bestehend aus beiden Co-Kristallsystemen in Abbildung 84 vergleichend dargestellt.

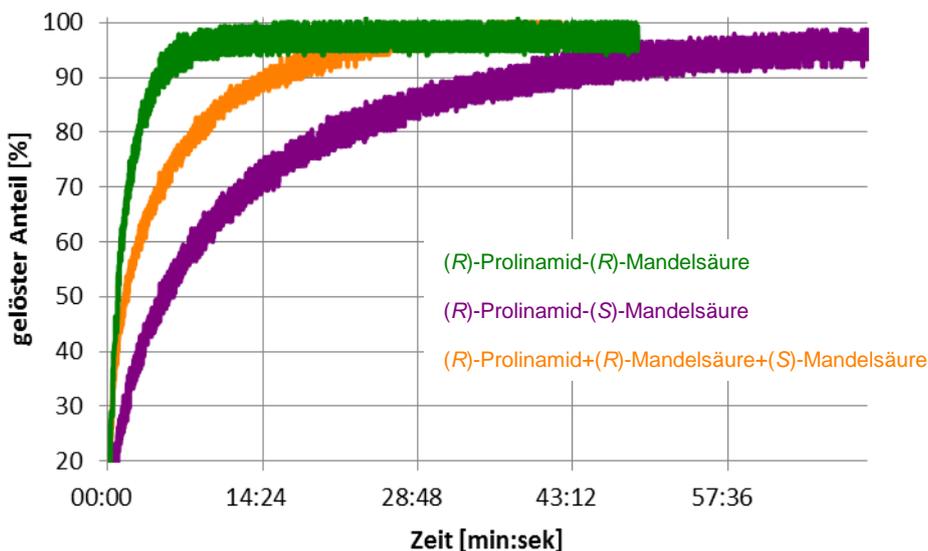


Abbildung 84: Vergleich der Löslichkeitskurve der Prolinamid-Mandelsäuresysteme.

Die Probe (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure weist im Vergleich zu (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristall die schnellere Löslichkeitsrate auf. Die Mischung aus beiden Co-Kristallen liegt folgerichtig nahezu in der Mitte der beiden Löslichkeitskurven von den reinen Diastereomeren.

Die maximale Löslichkeit des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls ist bereits nach etwa sieben Minuten erreicht. Hingegen beim (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristall erst nach mehr als einer Stunde.

Somit ist der Grundstein für eine erfolgreiche Trennung der beiden Diastereomere prinzipiell gelegt, da die Löslichkeitskinetiken der beiden Co-Kristallsysteme signifikant unterschiedlich sind.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in einem weiteren Experiment erneut die Mischung, bestehend aus beiden Co-Kristallsystemen, in die Lösung eingebracht. Jedoch wurde der Lösungsvorgang nach zehn Minuten unterbrochen und die Lösung filtriert. Der Filterkuchen wurde anschließend getrocknet und mit Hilfe der Röntgen-Pulverdiffraktometrie charakterisiert.

In Abbildung 85 werden die Pulverdiffraktogramme der Co-Kristallsysteme (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure, (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure als auch das Pulverdiagramm nach der Vermahlung von (*R*)-Prolinamid mit (*R*)-Mandelsäure und (*S*)-Mandelsäure im Verhältnis 2:1:1 im Vergleich mit dem Diffraktogramm des Filterkuchens gezeigt. Das Pulverdiffraktogramm zeigt vorwiegend die signifikanten Reflexe des weniger löslichen (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristalls und lediglich schwache Reflexe des (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls. Somit handelt es sich bei dem nach zehn Minuten nicht gelösten Feststoff vorwiegend um den (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure Co-Kristall. Basierend auf diesem Ergebnis ist es prinzipiell möglich, das schwer lösliche Diastereomer selektiv vom leichter löslichen zu trennen.

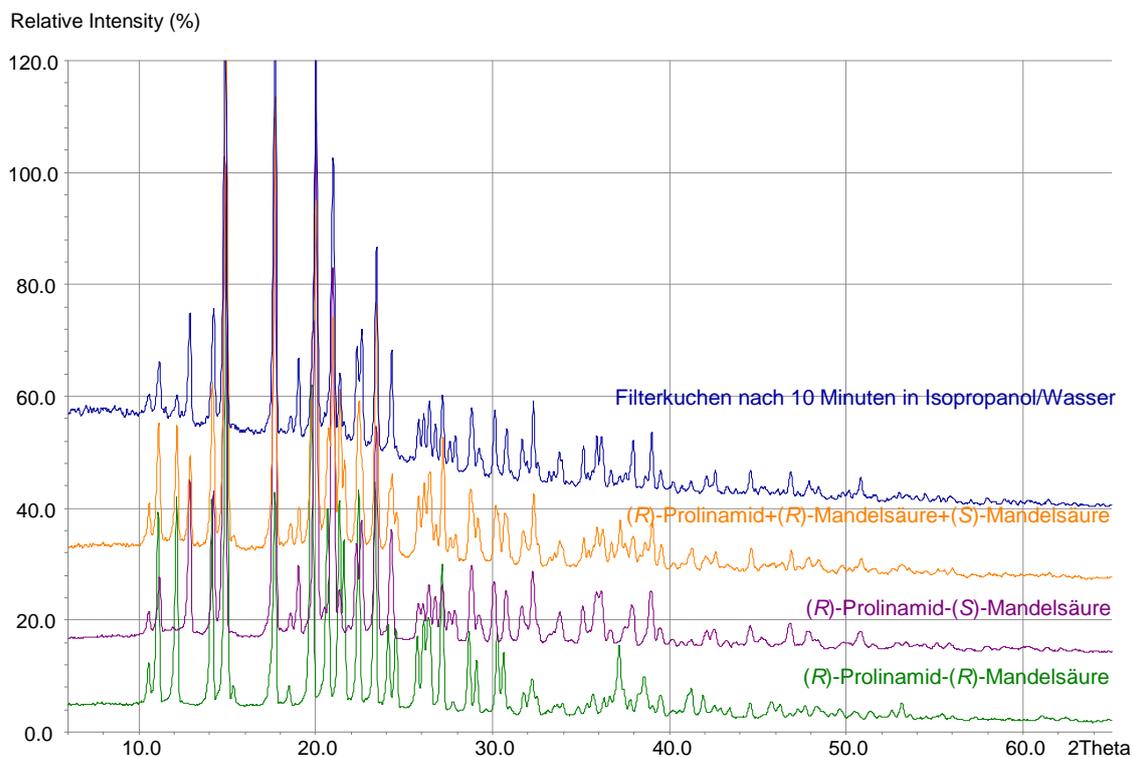


Abbildung 85: Vergleich der PXRD-Messungen (*R*)-Prolinamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und dem Filterkuchen (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*R*-2*R* und 1*R*-2*S*.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden, ausgehend von verschiedenen enantiomerenreinen Substanzen mit bekannter absoluter Konfiguration unter Verwendung der *Solvent-Drop*-Vermahlung, jeweils zwei Co-Kristallisationsexperimente durchgeführt. Dadurch sollte herausgefunden werden, ob die Möglichkeit besteht durch geschickte Wahl von chiralen Additiven mit bekannter absoluter Konfiguration stereochemische Informationen in molekularen Komplexen verankern zu können. Mittels dieser stereochemischen Information könnten dadurch theoretisch auch alle anderen bislang unbekanntes Stereozentren dieser Verbindung zugeordnet werden.

Die prinzipielle Durchführbarkeit konnte anhand der Vermahlungen verschiedener Modellsubstanzen demonstriert werden. Um die Schwierigkeit geeignete Verbindungspaare zu finden zu umgehen, wurde zunächst das stabile supramolekulare Hetero-Synthon Carbonsäure-Säureamid-System als auch das weniger stabile supramolekulare Hetero-Synthon Carbonsäure-Carbonsäure-System ausgewählt. Die Reste R und R' der funktionellen Gruppen werden dabei so gewählt, dass R und R' chiral sind und auf dieser Basis geeignete Co-Kristallformer ausgewählt.

In der experimentellen Durchführung wurde Molekül A mit bekannter Chiralität mit Molekül B ebenfalls mit bekannter Chiralität, beispielsweise dem (*R*)-Enantiomer, und Molekül A nochmals mit Molekül B, jedoch diesmal dem (*S*)-Enantiomer, vermahlen. Bei erfolgreicher Co-Kristallisation handelt es sich bei den resultierenden polykristallinen Feststoffen um diastereomere Co-Kristalle, die unterschiedliche physikalische Eigenschaften sowie unterschiedliche charakteristische Reflexmuster aufweisen. Als Lösungsmittel für das *Solvent-Drop-Grinding* wurde Ethanol verwendet.

Das Co-Kristall-Screening durch die *Solvent-Drop*-Vermahlung brachte insgesamt 22 diastereomere Co-Kristallpaare hervor. Darüber hinaus wurde ein Co-Kristall erhalten, bei welchem anstelle des zweiten Diastereomers nach der Vermahlung lediglich die Ausgangssubstanzen vorlagen.

Verschiedenste Versuche zur Kristallisation aus Lösungen schlugen fehl. Bei den resultierenden Feststoffen handelte es sich folglich immer um die Ausgangssubstanzen. Selbst durch Impfung von Lösungen mit Kristallen aus Vermahlungsexperimenten konnten keine Einkristalle der Co-Kristallverbindungen erhalten werden.

Nach der Charakterisierung der neuen kristallinen Phasen über die Röntgenbeugung und mittels der DSC-Methode wurde versucht, die Kristallstrukturen anhand einer *ab-initio* Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten und anschließender *Rietveld*-Verfeinerung zu identifizieren.

Insgesamt war die Aufklärung der Kristallstruktur aus Pulverdaten von dreizehn Co-Kristallen^{xxv} erfolgreich. Dabei handelt es sich bei neun Strukturen um die Bestimmung eines der beiden Diastereomere. In zwei Fällen konnten die Strukturen beide Diastereomere eines Co-Kristallpaares bestimmt werden.

Auf Basis der durchgeführten Experimente und Strukturlösungen aus Röntgenpulverdaten einer Vielzahl von Verbindungen stellte sich nachfolgend die entscheidende Frage, ob der Grundgedanke der Verankerung von stereochemischen Informationen durch geschickte Wahl von chiralen Additiven mit bekannter absoluter Konfiguration in molekularen Komplexen grundsätzlich durchführbar ist.

^{xxv} (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure, (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Prolin, (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Glutaminsäure, (*S*)-2,4-Dimethylpentanamid-(*S*)-Mandelsäure, (*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure, (*S*)-Lactamid-(*S*)-Prolin, (*R*)-Phenylalaninamid-(1*R*,3*S*)-Camphersäure, (*S*)-Phenylalaninamid-(*S*)-Glutaminsäure, (*R*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin, (*R*)-Prolinamid-(*R*)-Mandelsäure / (*R*)-Prolinamid-(*S*)-Mandelsäure und (*S*)-Ibuprofen-(*S*)-Prolinamid / (*S*)-Ibuprofen-(*R*)-Prolinamid.

Unter diesem Aspekt wurde die Robustheit des entwickelten Verfahrens anhand der erhaltenen Kristallstrukturen überprüft, indem weitere Strukturlösungen durchgeführt wurden. Dazu wurden anstelle der zu dem beobachteten Pulverdiffraktogramm gehörenden Enantiomeren mit den richtigen stereochemischen Informationen als Ausgangsgeometrien die falsche Kombination der Enantiomere eingelesen und eine *Simulated-Annealing*-Berechnung durchgeführt.

Die resultierenden besten χ^2 -Werte waren für die richtige Zuordnung immer deutlich niedriger. Neben den signifikanten Unterschieden in den χ^2 -Werten zeigen die resultierenden Wasserstoffbrückenbindungsmuster, dass es sich nicht um sinnvolle Ergebnisse zu den durchgeführten Experimenten handeln kann. Dadurch kann die Grundidee zur Verankerung stereochemischer Informationen in molekularen Komplexen durch chirale Additive mit bekannter absoluter Konfiguration prinzipiell bestätigt werden.

Durch die Vermahlung von chiralen Co-Kristallformern mit bekannter absoluter Konfiguration mit einer Verbindung mit unbekannter Chiralität könnte zukünftig versucht werden, die stereochemische Information dieser Verbindung mit Hilfe des hier entwickelten Verfahrens aufzuklären.

Darüber hinaus können zur weiteren Untersuchung der Kristallstrukturen der synthetisierten Co-Kristalle durch Variation des Lösungsmittels weitere Versuche unternommen werden, um Einkristalle aus Lösungsmittlexperimenten zu züchten.

Weiterhin kann durch Änderung der Versuchsbedingungen versucht werden, weitere Systeme zu co-kristallisieren. Entscheidende Faktoren können die Dauer des Vermahlungsprozesses und der Einsatz von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität sein.

Auf Basis des am Beispiel Prolinamid-Mandelsäure exemplarisch erfolgreich durchgeführten Tests zur selektiven Trennung der beiden Diastereomere müssen weitere Experimente erfolgen, um die Methode zu optimieren und etablieren. Dazu können zunächst alle in dieser Arbeit hergestellten Systeme zur Trennung der Diastereomere über einen kontrollierten Auflösungsprozess herangezogen werden.

Obwohl die *ab-initio* Bestimmung von Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdaten eine Herausforderung bleibt, öffnet die Bestimmung der chiralen Information, abgeleitet von diastereomeren Co-Kristallen, eine neue Route in Fällen, wo die Kristallisation von Einkristallen verwehrt bleibt.

Kristallstrukturen von Prolin-Enaminen

7 Einleitung und Aufgabenstellung

Die Bestimmung von Kristallstrukturen mittels Röntgenbeugung ist in den verschiedenen Disziplinen der Chemie von essentieller Bedeutung. Sie ist die Methode der Wahl, um zerstörungsfrei Informationen über den inneren Aufbau von Festkörpern zu erhalten. Kristallstrukturen sowie daraus abgeleitete Bindungsverhältnisse gewinnen in Wissenschaft und Technik zunehmend an Bedeutung. Aufgrund der engen Korrelation zwischen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit der Molekül- bzw. Kristallstruktur ist deren Kenntnis für das Verstehen und Vorhersagen von Eigenschaften einer Verbindung unabdingbar. So kann ein Chemiker auf der Basis der dreidimensionalen Anordnung in vielen Fällen Rückschlüsse auf das Reaktionsverhalten oder auch einen Reaktionsverlauf ziehen.

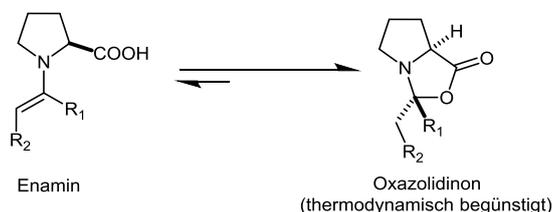
Der Zugang zu kristallographischen Informationen von nur schwer zugänglichen Verbindungen, wie beispielsweise wichtigen Zwischenstufen bei katalytischen Zyklen verschiedenster Reaktionen in der Organokatalyse ist auf Grund der hohen Reaktivität der Intermediate jedoch nahezu unmöglich.

Nach der Entdeckung der direkten asymmetrischen Aldol-Reaktion von *List et al.*^[99], ist das Interesse an Prolin-katalysierten Reaktionen, der sogenannten Enamin-Katalyse, innerhalb der letzten 13 Jahre rapide gewachsen und zudem zu einem leistungsfähigen Ansatz in der organischen Synthese geworden. Bei den katalytischen Zyklen sind die von Prolin abgeleiteten Enamine der Aldehyde und Ketone die wichtigsten Zwischenstufen.

Die von Prolin abgeleiteten Enamine wurden über viele Jahre ausschließlich theoretisch beschrieben ^[100,101]. Zu Beginn dieser Dissertation war der Zugang zu sämtlichen strukturellen Informationen von Prolin-Enaminen komplett verwehrt geblieben. Erst im Laufe meiner Studien wurden erstmals vom Propionaldehyd abgeleitete Prolin-Enamine anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen charakterisiert. Dabei handelt es sich um die von *Gschwind et al.*^[102] 2010 publizierte Arbeit.

Bei einer Suche in der *Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.31, Nov. 2009)* konnte festgestellt werden, dass kristallographische Information zu von Prolin abgeleiteten Enaminen gänzlich fehlen.

Neben der bereits erwähnten allgemeinen Problematik der Kristallisation von hochreaktiven Verbindungen stellt sich speziell in Bezug auf die Charakterisierung von Prolin-Enaminen eine weitere Schwierigkeit heraus. Dabei handelt es sich um die Tendenz von Carbonylverbindungen reversibel mit Prolin zu Oxazolidinonen, statt zu Enaminen, zu reagieren (Schema 24).

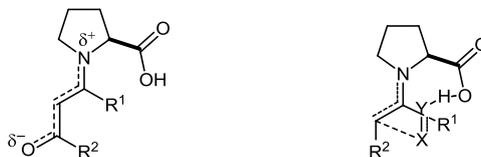


Schema 24: Enamin vs. Oxazolidinon.

Um die zuvor genannten Schwierigkeiten zu umgehen ist der Grundgedanke dieser Dissertation ein Designelement eines stabilisierten Prolin-Enamins zu entwickeln und dieses zu kristallisieren.

Als Designelement wird ein vinyloges Amid (Enaminon) herangezogen. Der Vorteil eines Enaminons ist darin verankert, dass durch die Konjugation des vinylogenen Amidsystems die Cyclisierung verhindert wird, da diese Strukturen vermutlich stabiler als die entsprechenden Oxazolidinone sind. Darüber hinaus könnte das Modell des Enaminons als Übergangszustand eines Prolin-Enamin in einer Reaktion mit einem Elektrophil betrachtet werden. Es wird erwartet, dass sowohl die Bindungslängensituation als auch die Pyramidalisierung am N-Atom im Enaminon vergleichbar

mit denen im Übergangszustand ist. In Schema 25 wird das entwickelte Designmodell des vinylogenen Amidsystems im Vergleich mit dem *Houk-List* Übergangszustand gezeigt.



Schema 25: Strukturen des entwickelten Designelements im Vergleich mit dem *Houk-List* Übergangszustand.

Nach der Synthese und der strukturellen Aufklärung des entwickelten Modells soll überprüft werden, ob die erhaltenen Kristallstrukturen im Einklang mit den bisher vorgeschlagenen Übergangszuständen von Prolinkatalysierten Aldol-, Mannich-, α -Aminierung- und Aminoxylierung-Reaktionen stehen.

8 Stand der Forschung

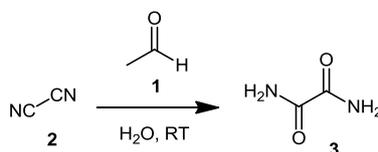
8.1 Asymmetrische Organokatalyse

Unter Organokatalyse wird die Beschleunigung von chemischen Reaktionen unter Zusatz von kleinen, metallfreien, organischen Verbindungen verstanden.^[99] In der Regel sind Organokatalysatoren preiswert, leicht zugänglich, stabil und ungiftig.^[103] Auf Grund ihrer hohen Beständigkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff kann oft auf eine inerte Reaktionsatmosphäre, tiefe Temperaturen und trockene Lösungsmittel verzichtet werden.

Im Folgenden wird kurz die historische Entwicklung der (asymmetrischen) Organokatalyse beschrieben.

8.1.1 Historischer Hintergrund

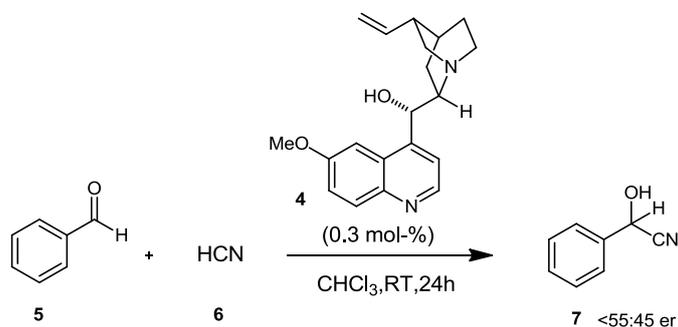
Die erste organokatalysierte Reaktion (Schema 26) wurde 1860 von *Justus von Liebig* beschrieben.^[104] Dabei handelte es sich um die Oxamid-Synthese aus Dicyan (**2**) und Wasser in Gegenwart von Acetaldehyd (**1**). *Liebig* beschrieb, dass der Acetaldehyd als Katalysator fungiert. Spätere Untersuchungen bestätigten die katalytische Wirkung von Acetaldehyd.^[105]



Schema 26: Die erste organokatalytische Reaktion.

Erst 53 Jahre später wurde die erste asymmetrische organokatalytische Reaktion von *Bredig* und *Fiske* beschrieben.^[106] In Gegenwart eines Cinchona-Alkaloids (**4**) wird

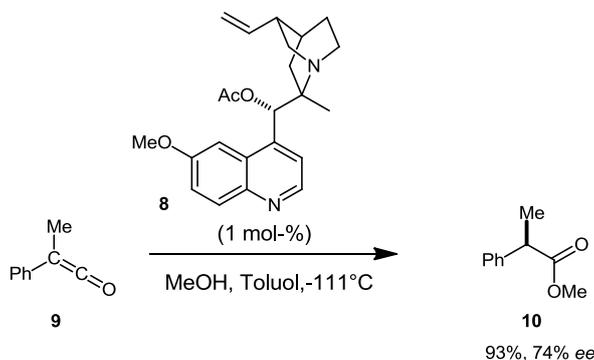
Cyanwasserstoff an Benzaldehyd (**5**) addiert. Das entsprechende Cyanhydrin wird mit einem Enantiomerenüberschuss von <10% erhalten (Schema 27).



Schema 27: Die erste asymmetrische organokatalytische Reaktion.

In den folgenden Jahren wurde dem Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse keine große Aufmerksamkeit geschenkt. Eher vereinzelt wurden gut zugängliche Katalysatoren, wie beispielweise Alkaloide und Aminosäuren, untersucht.

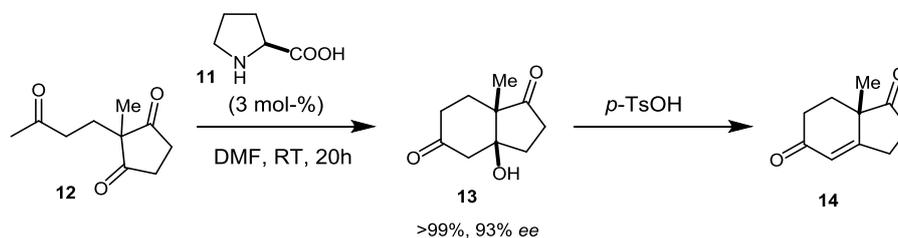
Pracejus entdeckte 1960, dass *O*-Acetylchinin (**8**) die asymmetrische Addition von Methanol an Phenylmethylketen (**9**) mit hoher Stereoselektivität katalysiert (Schema 28).^[107] Der Enantiomerenüberschuss von Methylester **10** betrug 74%.



Schema 28: *O*-Acetylchinin als Katalysator für die asymmetrische Addition von Methanol an Phenylmethylketen.

Im Jahre 1971 beschrieben *Hajos, Parrish, Eder, Sauer und Wiechert* die erste hochenantioselektive organokatalytische Reaktion.^[108-111] Als Katalysator fungierte die Aminosäure (*S*)-Prolin (**11**) in einer *Robinson*-Anellierung. β -Hydroxyketon (**13**) wurde mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% isoliert. Unter Verwendung von *para*-

Toluolsulfonsäure führte die Dehydratisierung zur Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **14** (Schema 29).



Schema 29: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

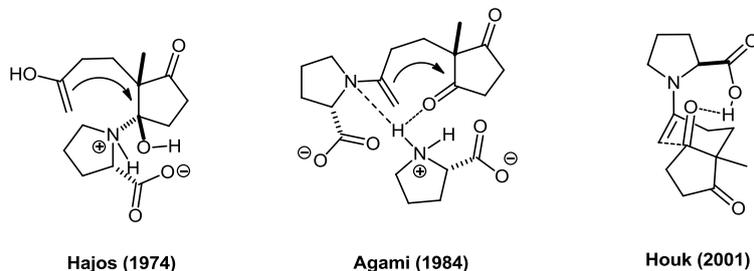
Es gab bislang eine Reihe von Vorschlägen, um den Mechanismus dieser Reaktion aufzuklären. Obwohl *Hajos* und *Parrish* bereits erkannten, dass ihre Ergebnisse möglicherweise ein Beispiel für ein vereinfachtes Modell eines biologischen Systems darstellen, in dem (*S*)-Prolin die Rolle eines Enzyms übernimmt, lehnten sie den Aldolase-Enaminmechanismus in ihrer Arbeit zunächst ab.^[109,111] Sie schlugen 1974 einen Mechanismus vor, in dem ein kaum nucleophiles Enol mit einem wenig elektrophilen und sterisch gehinderten Halbaminal reagiert (Schema 30, links). Dieses Modell war im Einklang mit dem Ergebnis der Reaktion, welche in Gegenwart von ^{18}O -markiertem Wasser durchgeführt wurde.

Allerdings wurde der *Hajos*-Mechanismus, durch *Jung* 1976 abgelehnt.^[112] *Jung* und später *Eschenmoser et al.*^[113] waren die Ersten, die einen Prolin-Mechanismus mit einem „side-chain enamine intermediate“ diskutierten.

Agami et al. schlugen im Jahre 1984 ebenfalls ein Enamin als Intermediat vor. Bei dem vorgeschlagenen Modell (Schema 30, mitte) sind zwei Prolinmoleküle beteiligt.^[114-116] Weitere Untersuchungen im Jahre 1986 unterstützten die Beteiligung von zwei Prolinmolekülen im enantioselektivitätsbestimmenden Schritt.^[117]

Der von *Agami* postulierte Mechanismus, unter Hinzunahme von zwei Prolinmolekülen, wurde 2000 von *List et al.*^[99] sowie 2001 von *Houk et al.*^[100,101] in Frage gestellt. Unter Verwendung quantenmechanischer Berechnungen fanden *Houk et al.* ein neues Modell, welches die beobachtete Enantioselektivität erklärt.^[100,101] Im Gegensatz zu dem veralteten Modell von *Agami et al.* wird mit einem einzelnen Prolinmolekül der

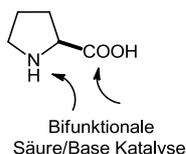
Übergangszustand ausgebildet (Schema 30, rechts). Neben den theoretischen Studien, konnten die von *List et al.* durchgeführten experimentelle Studien den Mechanismus bestätigen.^[118]



Schema 30: **Vorgeschlagene Mechanismen für die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.**

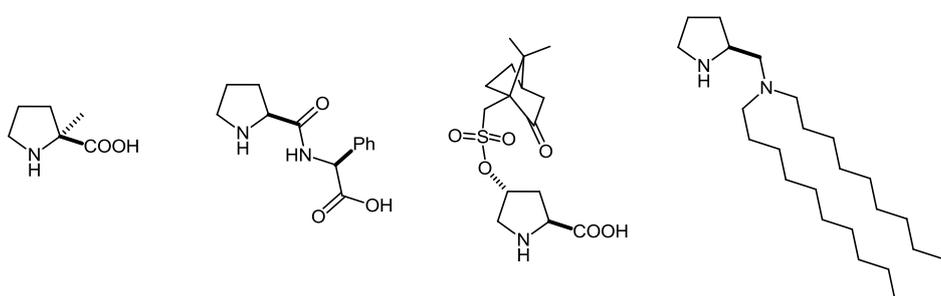
Weitere Meilensteine der asymmetrischen Organokatalyse wurden im Jahre 2000 beschrieben. Hierbei handelt es sich um die Arbeiten von *List et al.*^[99] und *MacMillan et al.*^[119], welche in Kapitel 8.3 vorgestellt werden.

8.2 Lewis-Base-Katalyse



Schema 31:
Prolin.

Die Verwendung des kostengünstigen und in beiden enantiomeren Formen erhältlichen Prolins setzte den Startpunkt für eine große Aufmerksamkeit im Hinblick auf die asymmetrische Organokatalyse und die Entwicklung neuer Katalysatoren.^[120,121] Durch einfache und teils auch komplexe Modifikation des Prolins konnten viele Arbeitsgruppen dessen katalytische Eigenschaften deutlich verbessern und den Einsatzbereich erweitern (Schema 32).



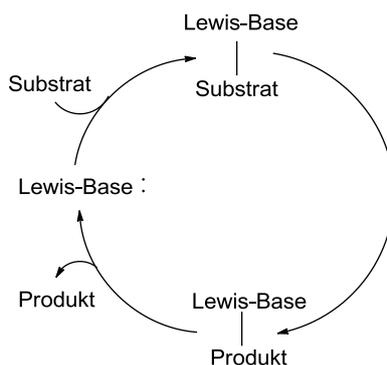
Schema 32: Prolin-Modifikationen von List^[122], Barbas^[123] und Kokotos^[124].

Die Bifunktionalität und Chiralität der Aminosäuren im Allgemeinen bieten eine gute Voraussetzung für den Einsatz in der asymmetrischen Organokatalyse. Im Gegensatz zu ihren metallorganischen Gegenstücken weisen Aminosäuren äußerst attraktive Eigenschaften auf. Sie sind beispielsweise robust gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit, wodurch die Verwendung einer Schutzgasatmosphäre und trockener Lösungsmittel überflüssig wird. Zudem ist es nicht erforderlich, die Reaktionen bei niedrigen Temperaturen durchzuführen. Innerhalb der letzten Jahre wurde eine Vielzahl neuer Organokatalysatorsysteme entwickelt, die sich in vier Gruppen einteilen lassen.

Die Gliederung erfolgt nach dem mechanistischen Wirkprinzip des Katalysators: Lewis-Base-Katalyse, Lewis-Säure-Katalyse, Brønsted-Base-Katalyse und Brønsted-Säure-Katalyse.^[125] Nicht in allen Fällen ist eine eindeutige Zuordnung möglich. Die wichtigste dieser Kategorien ist die Lewis-Base-Katalyse, denn die Mehrheit der Katalysatoren besitzt eine N-, S-, P-, O-, oder C-basierte Lewis-Base, die es ihnen erlaubt, das Substrat über eine Addition zu aktivieren.^[125-127] Da (*S*)-Prolin, Derivate von Prolin, als auch ein Peptid im Rahmen dieser Arbeit die Grundlage der

durchgeführten Experimente darstellen und sie in die Gruppe der Lewis-Basen fallen, werden diese kurz beschrieben.

Lewis-Basen sind Atome oder Moleküle, die ein freies Elektronenpaar besitzen. Der Zyklus einer Lewis-Base-katalysierten Transformation (Schema 33) wird durch eine nukleophile Addition der Lewis-Base an das Substrat unter Ausbildung einer kovalenten Bindung initiiert.

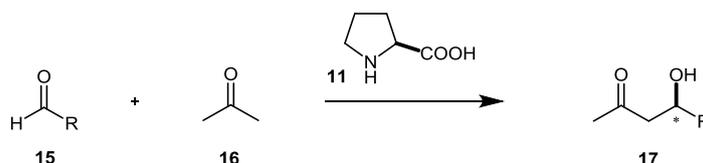


Schema 33: Lewis-Base-Katalyse.

Das aktivierte Substrat kann sowohl nukleophile als auch elektrophile Eigenschaften besitzen und vielfältig umgesetzt werden. Nach der Reaktion entsteht aus dem Lewis-Base/Substrat-Komplex zunächst ein Addukt aus Lewis-Base und Produkt, aus dem das Produkt und der Katalysator freigesetzt werden. Vor allem die Enamin- und die Iminiumionkatalyse spielen hier eine große Rolle, die nachfolgend diskutiert werden sollen.

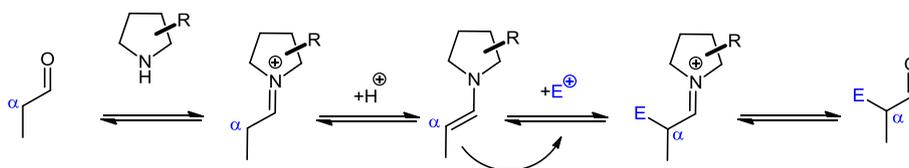
8.3 Enamin- und Iminiumionkatalyse

List *et al.* evaluierten im Jahre 2000 Aminosäuren als Katalysator für die Aldol-Reaktion.^[99] Dabei demonstrierten sie, dass (*S*)-Prolin (**11**) die asymmetrische intermolekulare Aldolreaktion von Aldehyden (**15**) mit Aceton (**16**) katalysiert.



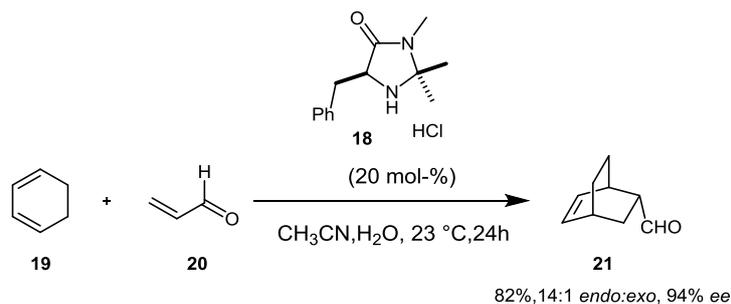
Schema 34: Prolin-katalysierte direkt asymmetrische Aldol-Reaktion.

Die Autoren schlugen einen Enamin-basierten Mechanismus vor. Dies geschah in Analogie zum anerkannten Mechanismus der Typ-I-Aldolasen. Im Falle eines gesättigten Aldehyds befindet sich kein π -System in Konjugation mit dem Iminiumion. Die LUMO-Aktivierung durch den Amin-Katalysator führt hier zu einer erhöhten Acidität des α -Protons, so dass es zur raschen Bildung des Enamins kommt. Dieses erfährt als Enolat-Äquivalent eine HOMO-Aktivierung und zeigt ein Nucleophil an der α -Position (Schema 35).



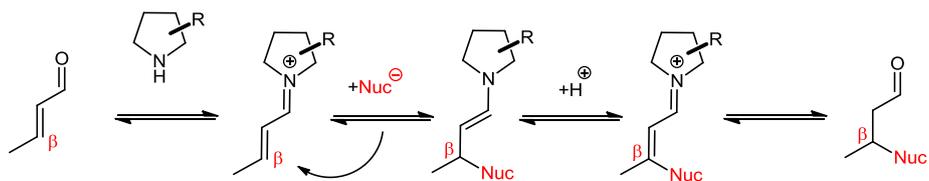
Schema 35: Enamin-Aktivierung.

MacMillan *et al.* beschrieben im gleichen Jahr eine enantioselective Diels-Alder-Reaktion zwischen α,β -ungesättigten Aldehyden und Dienen.^[119] In Anwesenheit des chiralen Imidazolidinons **18** wurden Enantiomerenverhältnisse bis zu 97:3 erzielt (Schema 36). Die Autoren schlugen einen Iminiumion-basierten Mechanismus vor.



Schema 36: Imidazolidinon-katalysierte enantioselektive Diels-Alder-Reaktion.

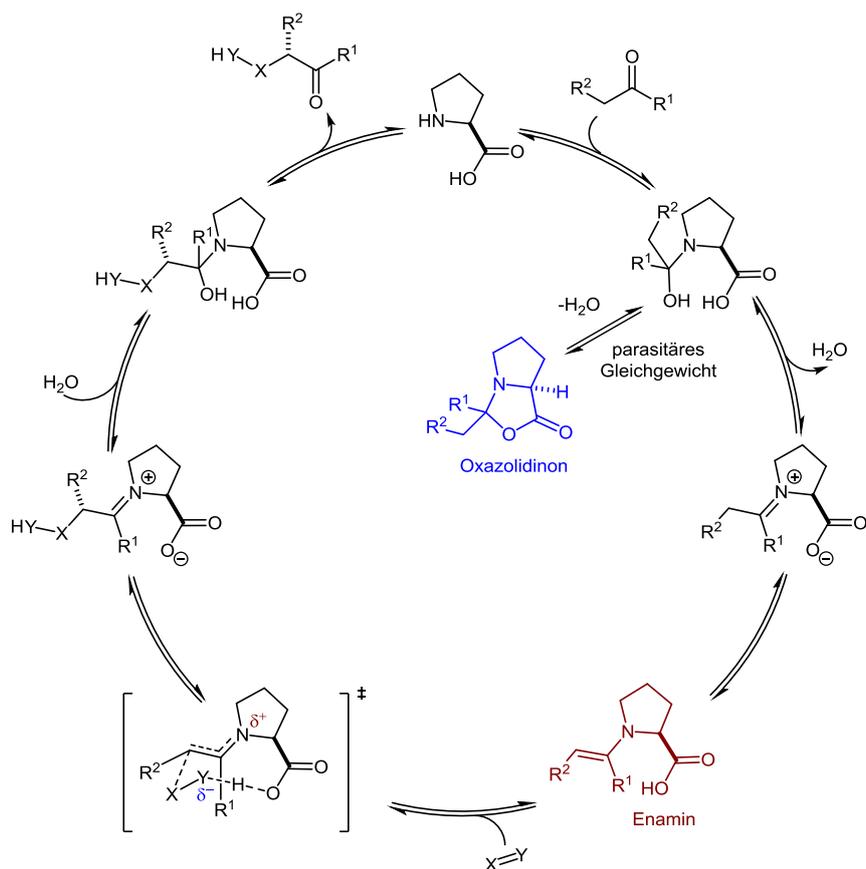
Bei der Iminium-Aktivierung führt die positive Ladung am Stickstoffatom zur Erniedrigung der Energie des niedrigsten, unbesetzten Molekülorbitals (LUMO-Aktivierung). Befindet sich ein π -System in Konjugation mit dem Iminiumion, wird durch dessen Verschiebung der Elektronendichte die Elektrophilie der β -Position erhöht. Dadurch werden Additionsreaktionen und pericyclische Reaktionen von α,β -ungesättigten Aldehyden erleichtert.



Schema 37: Iminium-Aktivierung.

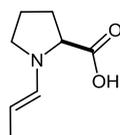
Es ist offensichtlich, dass die Enamin- und Iminiumkatalyse auf demselben Ursprung basieren. Die Enamin-Katalyse verläuft über die Iminiumionbildung und führt fast immer in die Iminiumionbildung. Auf der anderen Seite resultiert die Iminiumkatalyse typischerweise in der Bildung eines Enamins (siehe Schema 35 und 37). Die beiden katalytischen Zwischenstufen sind prinzipiell gegensätzlich, jedoch auch voneinander abhängig.

Auf Grund der von *List et al.* entdeckten Prolin-katalysierten Reaktion, ist das Interesse an der Enamin-Katalyse, also der katalytischen Aktivierung von Carbonylverbindungen mittels Enaminzwischenprodukten, innerhalb der letzten 13 Jahren rapide gewachsen und zudem zu einem leistungsfähigen Ansatz in der organischen Synthese geworden.^[122,126,128,129] Die von Prolin abgeleiteten Enamine der Aldehyde und Ketone sind bei den katalytischen Zyklen dieser Reaktionen die wichtigsten Zwischenstufen (Schema 38).^[99-101,118, 130-133]



Schema 38: Allgemeiner Katalysezyklus der Prolin-katalysierten Addition von Carbonylverbindungen zu Elektrophilen $X = Y$.

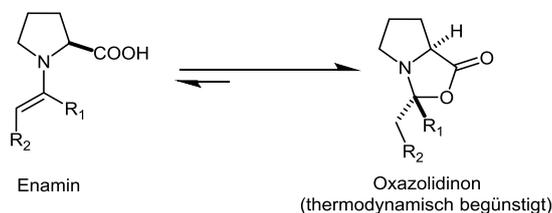
Über einen langen Zeitraum wurden Prolin-Enamine nur theoretisch beschrieben, da der Zugang zu einer strukturellen Charakterisierung bis zu der Publikation von *Gschwind et al.*^[102] verwehrt geblieben ist. Ihnen gelang, parallel zu den hier durchgeführten Experimenten, im Jahre 2010 ein von Propanal abgeleitetes Prolin-Enamin anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen zu detektieren. Bei den durchgeführten Experimenten konnte ausschließlich das *anti-(E)*-Konformer beobachtet werden (siehe Schema 39).



Schema 39: Prolin-Enamin anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen detektiert.

Die Aufklärung der Kristallstruktur von Prolin-Enaminen könnte jedoch zusätzliche Informationen zum Verständnis der mechanistischen Details liefern. Die größte Schwierigkeit bei früheren Versuchen Prolin-Enamine zu charakterisieren, ist die Tendenz von Carbonylverbindungen reversibel mit Prolin zu Oxazolidinonen statt zu

Enaminen, zu reagieren (Schema 40). Das thermodynamisch bevorzugte Oxazolidinon-konstitutionsisomer entsteht, da eine C–O und eine C–H- σ -Bindung auf Kosten einer C–C- π - Bindung und einer O–H- σ -Bindung gewonnen wird:



Schema 40: Enamin vs. Oxazolidinon.

Im Hinblick auf die katalytische Wirkung von Prolin mit Aldehyd- oder Ketonsubstraten wird die Bildung von Oxazolidinon als „*parasitic equilibrium*“ beschrieben, weil sie nicht zum Produkt führen, sondern stattdessen die Bildung hemmen.^[134] Die vom Aldehyd abgeleiteten „*Seebach Oxazolidinone*“^[135-1138] sind seit langem bekannt. Im Jahre 1983 gelang ihnen die Aufklärung einer Oxazolidinon-kristallstruktur aus einem Benzaldehydaddukt (Abbildung 86).^[137]

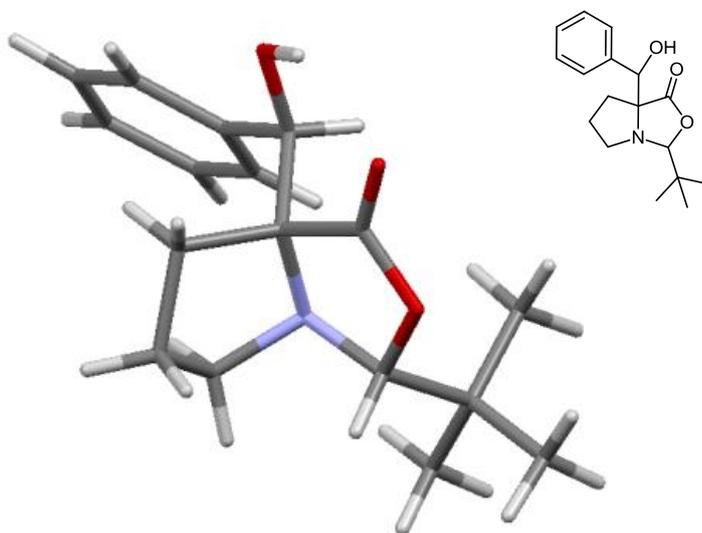
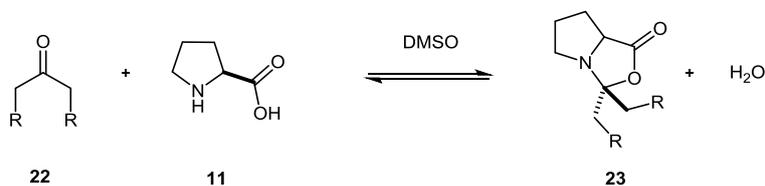


Abbildung 86: „Seebach Oxazolidinon“ (1983; Refcode CALJOO).^[137]

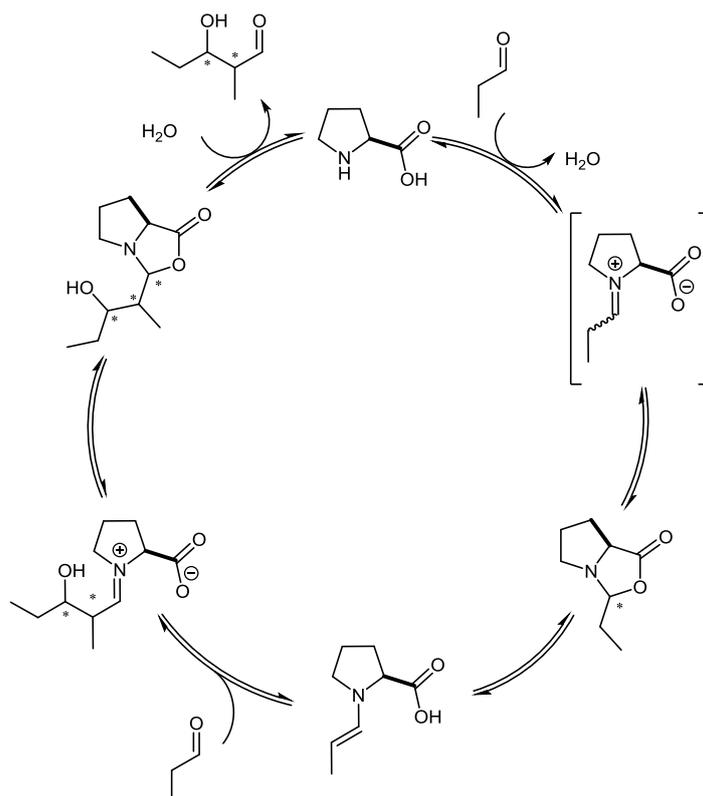
Die vom Keton abgeleiteten Analoga wurden erst 2004 von *List et al.*^[134] charakterisiert (Schema 41) und später von *Seebach et al.* isoliert.^[138]



Schema 41: “Seebach-Oxazolidinone“ reversibel gebildet aus Ketonen und (*S*)-Prolin.^[134]

Darüber hinaus wurde das Kondensationsprodukt von Aceton und Prolin 2006 durch *Marquez und Metzger* mittels Massenspektrometrie erkannt.^[139]

Basierend auf den zuvor kurz erwähnten NMR-spektroskopischen Untersuchungen von *Gschwind et al.* und den in der Studie detektierten und charakterisierten Reaktionsintermediaten schlagen sie einen leicht modifizierten Mechanismus (Schema 42) der prolinkatalysierten Aldolreaktion in polaren aprotischen Lösungsmitteln vor. Dabei wird zunächst das Oxazolidinon aus Propionaldehyd und (*S*)-Prolin gebildet, wahrscheinlich über das vorgeschlagene Iminiumintermediat, welches auch die schnelle Isomerisierung der Oxazolidinone ermöglicht. Daraufhin wird das *anti*-(*E*)-Enamin aus den Oxazolidinonen gebildet. Der weitere Reaktionsverlauf stimmt laut *Gschwind et al.* im Wesentlichen mit dem allgemein akzeptierten Mechanismus der Enamin-Katalyse überein. Die Resultate von *Gschwind et al.* stützen zum einen die zentrale Rolle der Enamine in prolinkatalysierten Aldolreaktionen. Darüber hinaus weisen sie den Oxazolidinonen eine neue Rolle als Verbindungsglied, zwischen Aldehyden und Enaminen in polaren aprotischen Lösungsmitteln zu.^[102]



Schema 42: Vorschlag von *Gschwind et al.* für den Ablauf der prolinkatalysierten Aldolreaktion in polaren aprotischen Lösungsmitteln (Basis: NMR-spektroskopische Untersuchungen).

8.4 Bekannte Kristallstrukturen von Enaminen und Iminiumsalzen

Basierend auf einer Suche in der *Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.31, Nov. 2009)* wurde festgestellt, dass kristallographische Daten zu von Prolin abgeleiteten Enaminen völlig fehlen. Es wurden lediglich Enamine oder Iminiumsalze abgeleitet von anderen Katalysatoren beschrieben.

Im Folgenden werden exemplarisch die Arbeiten von *Seebach et al.*^[140] und *Brown et al.*^[113] kurz diskutiert. Ausgewählte Kristallstrukturen sind in Abbildung 87 zusammengefasst.

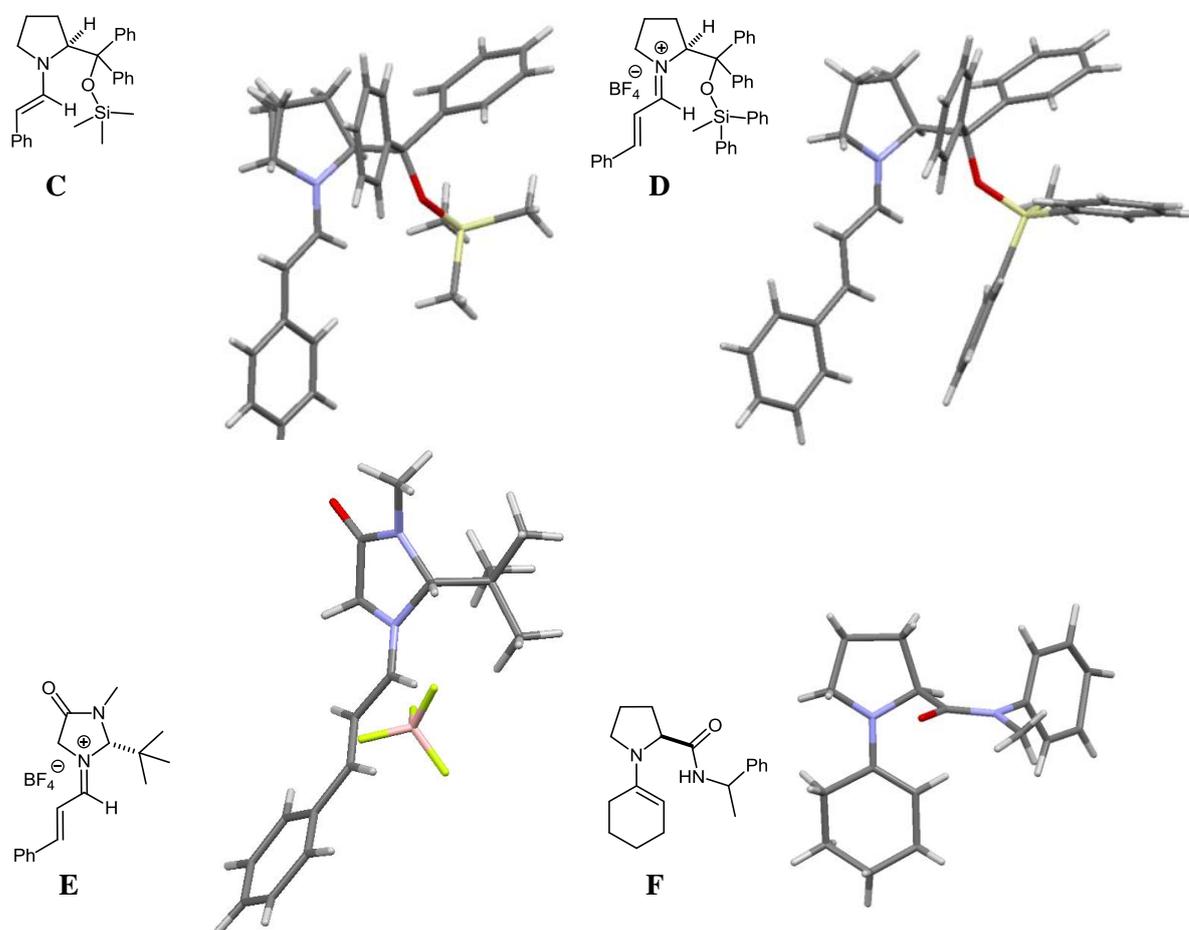


Abbildung 87: Exemplarische Kristallstrukturen von Enaminen (C/F) und Iminiumsalzen (D/E)^{xxvi} basierend auf einer Suche in der CSD.

Das Enamin **C** (Refcode: TONXOK) wurde durch die Kondensation unter Entfernung von Wasser aus einem Diarylprolinolderivat mit 2-Phenylacetaldehyd in einem Wasserabscheider hergestellt. Die C=C-Doppelbindung im Enamin weist eine (*E*)-

^{xxvi} Da das Lösungsmittel in den Strukturen **C** und **D** fehlgeordnet ist, wird es in den Abbildungen nicht berücksichtigt.

Konfiguration auf. Die Konformation zwischen dem Stickstoffatom und dem sp^2 -Kohlenstoffatom ist *s-trans*, so dass die Styrylgruppe von dem C-Atom, welches die sperrige (Silyloxy)(Diphenyl)methylgruppe trägt, weg zeigt. Es gibt eine leichte Torsion um die N—C-Bindung (C—C—N—C(2): 175° ; C—C—N—C(5): -11°). Das Stickstoffatom ist minimal pyramidalisiert (0,037 Å) und das konjugierte π -System, einschließlich des Stickstoffatoms, der Kohlenstoffdoppelbindung und des Phenylrings ist nahezu perfekt planar.

Die Iminiumsalze **D** (*Refcode*: TONXUQ) und **E** wurden angelehnt an das durch *Leonard* und *Paukstelis* zum ersten Mal dargelegte Verfahren hergestellt, wobei Aldehyde oder Ketone und BF_4 -Salze der sekundären Amide in einem angemessenen Lösungsmittel vermischt werden.

Die Kristallstruktur des Iminiumsalzes **D** weist zwei unabhängige Moleküle in der asymmetrischen Zelle auf. Wie in der Enaminstruktur, ist das π -System des Iminiumsalzes nahezu planar mit einer geringen Pyramidalisierung am N-Atom (0,022 Å; 0,027 Å) und nur einer leichten Torsion um die N=C-Bindung ($2-5^\circ$). Sowohl die N=C-Bindung als auch die C=C-Bindung sind (*E*)-konfiguriert und die Konformation der verbindenden C—C-Einfachbindung ist *s-trans*.

Das π -System des Iminiumsalzes **E** (*Refcode*: TONYEB), hergestellt aus einem Zimtaldehydderivat, weist eine (*E*)-Konfiguration um die C=N- und die C=C-Bindungen und *s-trans*-Konformation um die C—C-Einfachbindung auf. Die Ebene des π -Systems ist leicht gebeugt, die Phenylgruppe ist um 12° aus der Ebene gedreht. Die Torsionen um die C=N-Bindung betragen C—C—N—C(2): 177° und C—C—N—C(5): 8° . Zudem ist das Iminiumstickstoffatom (0,07 Å) leicht pyramidalisiert.

Brown et al. veröffentlichten bereits 1978 Kristallstrukturen von Enaminen. Das in Abbildung 87 exemplarisch aus der Publikation von *Brown et al.* herangezogene Enamin **F** ist unter dem *Refcode* CHMPXP in der *CSD* hinterlegt und wurde durch die Reaktion von racemischen (2*S*)-N-(1-phenylethyl)pyrrolidin-2-carboxamid mit Cyclohexanon unter Entfernung von Wasser hergestellt. Im Festkörper des Enamins **F** liegt die *syn*-Konformation vor und das Stickstoffatom ist pyramidalisiert (0,179 Å),.

9 Exkurs Hirshfeld-Oberflächen

Hirshfeld-Oberflächen wurden 1997 von *M. Spackman* eingeführt.^[141-144] Sie sind ein Unterteilungsschema für kristalline Elektronendichteverteilungen. Die Bestimmung der molekularen *Hirshfeld*-Oberflächen beruht auf dem Verhältnis der summierten, sphärischen Elektronendichteverteilung der Atome eines Moleküls (des *Promoleküls*) zur korrespondierenden Summierung der Elektronendichte des gesamten Kristalls (des *Prokristalls*). Durch die Wichtungsfunktion $w(r)$ erfolgt unter Berücksichtigung des *Hirshfeld*-Konzeptes die Normierung der Oberfläche. Dabei wird das Verhältnis der Elektronendichte des Moleküls zu der Elektronendichte des Kristalls auf einen Wert von 0,5 festgesetzt. Auf formale Weise wird eine *Hirshfeld*-Oberfläche wie in Gleichung 31 beschrieben, wobei $\rho_i(r)$ die sphärische Elektronendichte, bezogen auf einen Atomkern i , charakterisiert.

$$w(r) = \frac{\sum_{i \in \text{Molekül}} \rho_i(r)}{\sum_{i \in \text{Kristall}} \rho_i(r)} \quad (31)$$

Die *Hirshfeld*-Oberfläche umschließt den Teil der an das Molekül angrenzenden Raumsegmente, in denen der Beitrag des *Promoleküls* zur Elektronendichte den Wert jeder anderen Komponente übersteigt ($w(r) \geq 0,5$).

Typischerweise werden *Hirshfeld*-Oberflächen in der praktischen Berechnung durch tausende separate Oberflächenpunkte oder Segmente repräsentiert, in denen die *Hirshfeld*-Bedingung erfüllt ist. Es werden dabei zwei zusätzliche Parameter d_i und d_e eingeführt. Sie liefern für jeden dieser Punkte Informationen über relevante Kontaktdistanzen.

d_i ist definiert als der Abstand von der Oberfläche zum nächsten Atom(kern) *innerhalb* des durch die Oberfläche begrenzten Raums.

d_e ist definiert als der Abstand von der Oberfläche zum nächsten Atom(kern) *außerhalb* des durch die Oberfläche begrenzten Raums.

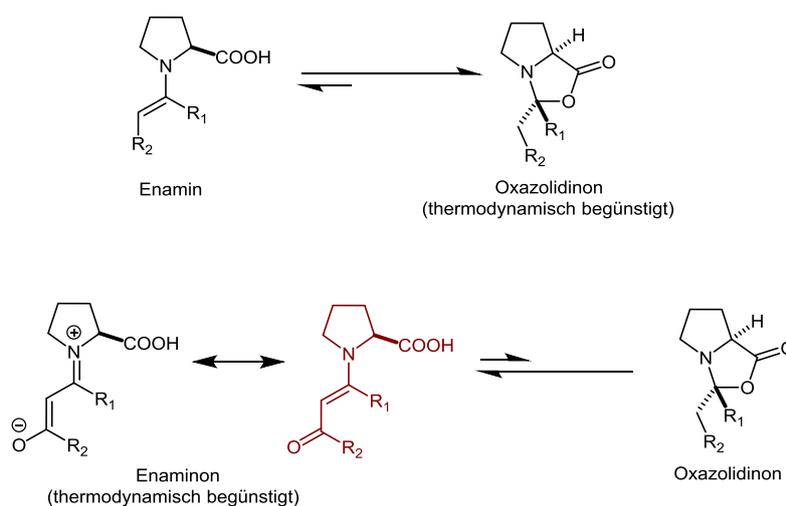
Durch die Auftragung von d_i gegen d_e in einem x - y -Diagramm wird eine zweidimensionale Darstellung der auf diese Weise definierten Kontaktdistanzen ermöglicht. Diese Darstellungen werden als sogenannte *fingerprint plots* bezeichnet. Dabei werden die für jeden Oberflächenpunkt berechneten Wertepaare, welche innerhalb eines gemeinsamen Distanzintervalls von 0,01 Å liegen, zu gemeinsamen Datenpunkten zusammengefasst und sind durch separate Kästchen im Raster gekennzeichnet. Der Anteil der Oberflächenpunkte an den jeweiligen Datenpunkten wird farbcodiert wiedergegeben und nimmt im RGB-Farbkreis folgend in Intervallen von rot über grün nach blau ab. Die Berechnung der *Hirshfeld-Oberflächen* und 2D *fingerprint plots* erfolgte mit Hilfe des Programmpakets *Crystal Explorer 2.1*.

10 Ergebnisdiskussion

10.1 Auswahl der zu kristallisierenden Modellverbindungen

Der Grundgedanke dieser Arbeit war die Frage nach der Möglichkeit, ein geeignetes Modell zu entwickeln, welches eine Analogie zu dem postulierten *Houk-List* Übergangszustand darstellt und die Kristallstruktur aufzuklären.

Als Designelement wurde ein vinyloges Amid (Enaminon) herangezogen (Schema 43; rot markiert). Es sollte überprüft werden, ob Prolin-Enaminone abgeleitet von 1,3-Dicarbonylverbindungen kristallisiert werden können, da die Hypothese aufgestellt wurde, dass im Gegensatz zu der Situation des übergeordneten unkonjugierten Systems diese Strukturen in der Tat stabiler als die entsprechenden Oxazolidinone sein können, weil die Cyclisierung durch die Konjugation des vinylogen Amidsystems unterbrochen wird (Schema 43).



Schema 43: Enamin(on) vs. Oxazolidinon.

Tatsächlich wurden von Prolin abgeleitete Enaminone bereits als Enamine beschrieben und NMR-spektroskopisch charakterisiert.^[145-148] Jedoch ist für die gegenwärtige Diskussion richtungweisender, dass solche Enaminone als Modell für den

Übergangszustand eines Prolin-Enamin in einer Reaktion mit einem Elektrophil betrachtet werden können (Abb. 88). Die Elektronendichte wird in beiden Fällen aus dem elektronenreichen Enamin- π -System entfernt. Diese elektronische Umverteilung sollte einen starken Einfluss auf die Enamingeometrie haben. Aufgrund beispielsweise des teilweise vorhandenen Iminiumioncharakters des vinylogenen Amids wird der sp^3 -Charakter und damit die Pyramidalisierung am Stickstoff reduziert.

Des Weiteren wird die Enaminonkonjugation die Bindungslängen des Systems beeinflussen, so dass die Enamin-Doppelbindung länger wird als die analoge Bindungslänge im unkonjugierten Prolin-Enamin. Die C–N-Bindung im Enamin-System wird aufgrund des π -Charakters dieser Bindung wiederum kürzer erwartet.

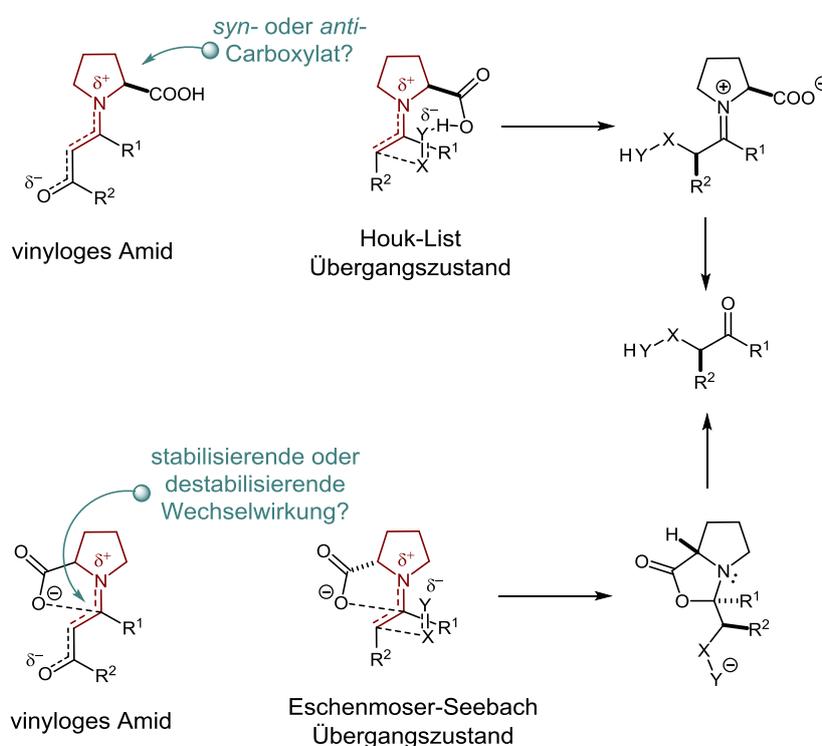


Abbildung 88: Mögliche Verbindungen zwischen den von Prolin abgeleiteten vinylogenen Amiden und dem Prolin-Enamin im Übergangszustand.

Basierend auf diesen Hypothesen wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die Kristallstrukturen solcher Enaminone zusätzlich wertvolle Informationen über stereochemische Aspekte der Enamine liefern könnten. Dazu gehören unter anderem die Information der Konfiguration der Doppelbindung als auch eine Information über die *syn*- vs. *anti*-Positionierung des Carboxylats in Relation zu der Enamin-Doppelbindung, welche einer (*E*)- vs. (*Z*)-Konfiguration eines gebildeten Iminiumions entspricht.

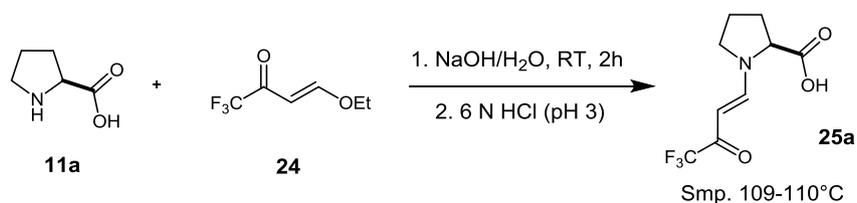
Darüber hinaus könnten strukturelle Untersuchungen eine Aussage über den Grad des Oxazolidinoncharakters in Prolin-Enaminonen treffen. Nach einem aktuellen Vorschlag von *Seebach et al.* beinhaltet die Reaktion des Prolin-Enamin mit einem Elektrophil eine anionische Cyclisierung eines *syn*-konfigurierten Carboxylat zu einem Enamin- α -Kohlenstoff unter gleichzeitiger Bindungsbildung an seinem β -Kohlenstoff im Sinne einer elektrophil induzierten Lactonisierung.^[138] Dieser Mechanismus wurde bereits 1974 durch *Hajos* und *Parrish* diskutiert und führt direkt zu einem Oxazolidinon.^[111]

Auf Basis dieser Ideen wurden Experimente zur Herstellung von Prolin abgeleiteten Enaminonen durchgeführt und versucht, deren Strukturen aufzuklären.

10.2 Prolin-Enamin(derivate)

Das erste als Designelement zur Untersuchung der Übergangszustand / Enaminon Analogie entwickelte Enaminon von Prolin wurde bereits von *Mellor et al.* NMR-spektroskopisch untersucht. Anhand der Untersuchungen des Enamins **25a** stellten sie fest, dass in Lösung eine Mischung von *anti* und *syn*-Konformeren vorliegt.^[145]

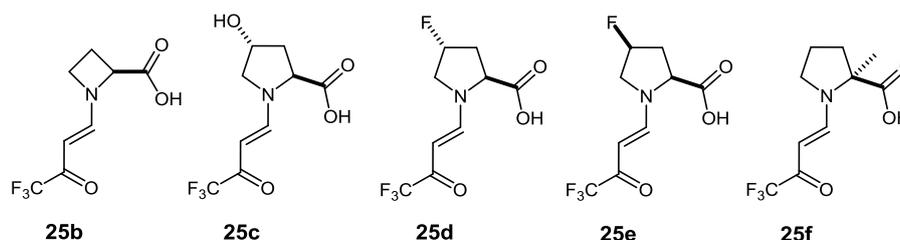
Zur Herstellung des Enaminons **25a** wurde die Synthese von *Kukhar et al.* herangezogen.^[149] Jedoch wurden erst durch die anschließende Kristallisation des Produkts aus Diethylether geeignete Einkristalle zur Bestimmung der Kristallstruktur erhalten^{xxvii} (Schema 44).



Schema 44: Synthese des Prolin-Enamins **25a**.

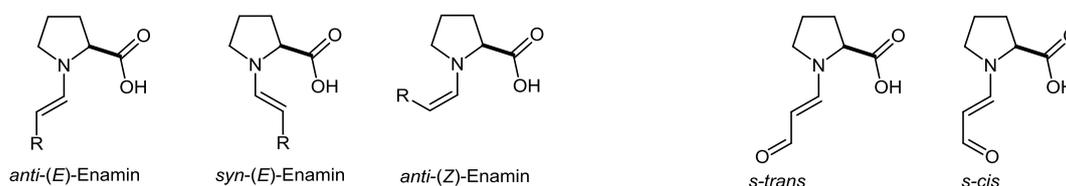
Die Syntheseroute nach *Kukhar et al.* und die anschließende Kristallisation der Produkte aus Diethylether erwies sich als generell für weitere Prolin-Derivate und Analoga. Insgesamt konnten neben dem Prolin-Enaminon fünf weitere Enaminone synthetisiert und kristallisiert werden.

^{xxvii} **Synthesevorschrift:** Zu einer Lösung der Aminosäuren **11a-f** (1 mmol) in 1N NaOH (1 ml) wird 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-buten-1-on **24** (168,177 mg, 1 mmol) gegeben und die Mischung für 1-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bis die Lösung homogen ist. Die Mischung wird dann unter Verwendung von 6N aq. HCl bis zu einem pH-Wert von 3 angesäuert und mit Et₂O (3 x 1 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Kristallisation aus Et₂O ergeben die Enamine **25a-25f**.



Schema 45: Enaminderivate 25b-25f.

Die Kristallstrukturen der Enamine werden anschließend hinsichtlich (I) der Konfiguration der C—C-Doppelbindung (*E* vs. *Z*), (II) der Konformation des Enamins (*syn*- oder *anti*-Stellung zu der Carboxygruppe) und (III) der Konformation der Ketogruppe, die entweder *s-cis* oder *s-trans* zur Doppelbindung steht, untersucht (siehe Schema 46).



Schema 46: Mögliche Konformationen des Enamins.

In den resultierenden Kristallstrukturen der Enamine ist das Stickstoffatom nicht signifikant pyramidalisiert. Weiterhin liegt die Kohlenstoffdoppelbindung zusammen mit der Carbonylgruppe und dem Stickstoffatom in einer Ebene. Die beobachteten Bindungslängen in den Enaminstrukturen zeigen nur kleine und unsystematische Veränderungen. Die C=C-Abstände variieren von 1,3817(7) Å bis 1,3964(10) Å. Die Enamin N—C-Abstände reichen von 1,3034(9) bis 1,3144(9) Å.

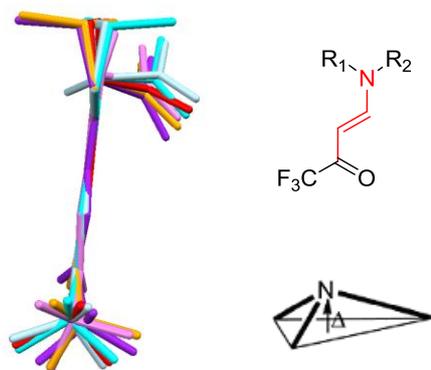


Abbildung 89: Überlagerung der Enaminstrukturen 25a-25f. Die rot gefärbten Atome sind überlagert. Pyramidalisierung Δ .

Aus Abbildung 90 können die Kristallstrukturen der zuvor beschriebenen Verbindungen entnommen werden.

Im festen Zustand nehmen alle synthetisierten Enamine die (*E*)-Konfiguration an. Obwohl Mellor *et al.*^[145] festgestellt haben, dass in Lösung ein Gleichgewicht zwischen *syn*-und *anti*-Konformeren von Enamin **25a** vorliegt, nehmen die Enamine **25a-25f** im festen Zustand ausschließlich die *anti*-Konformation an. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Gschwind *et al.*^[102] Gleichzeitig weisen alle Strukturen, die in dieser Versuchsreihe kristallisiert werden konnten, eine *s-cis*-Konformation auf.

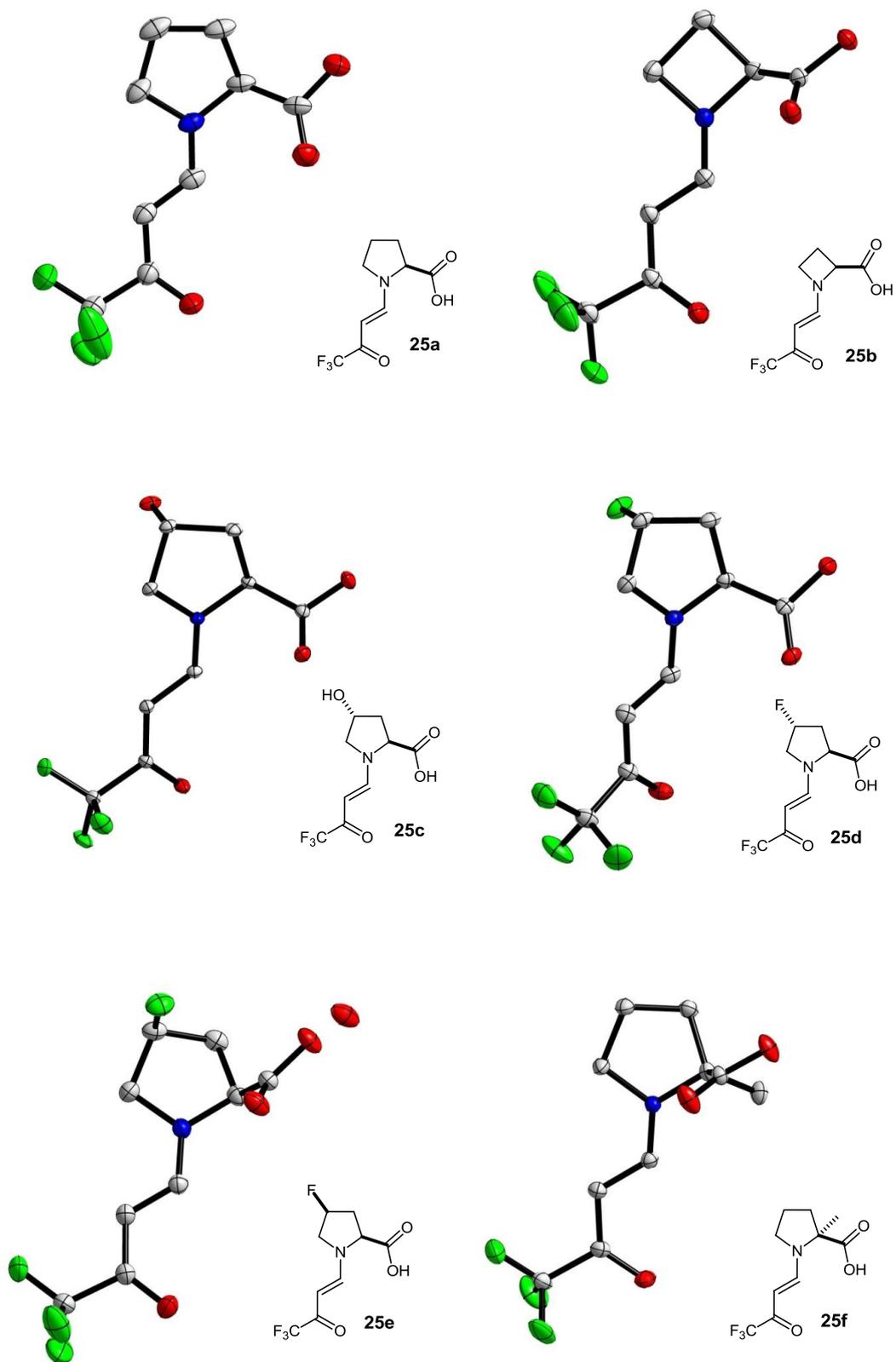
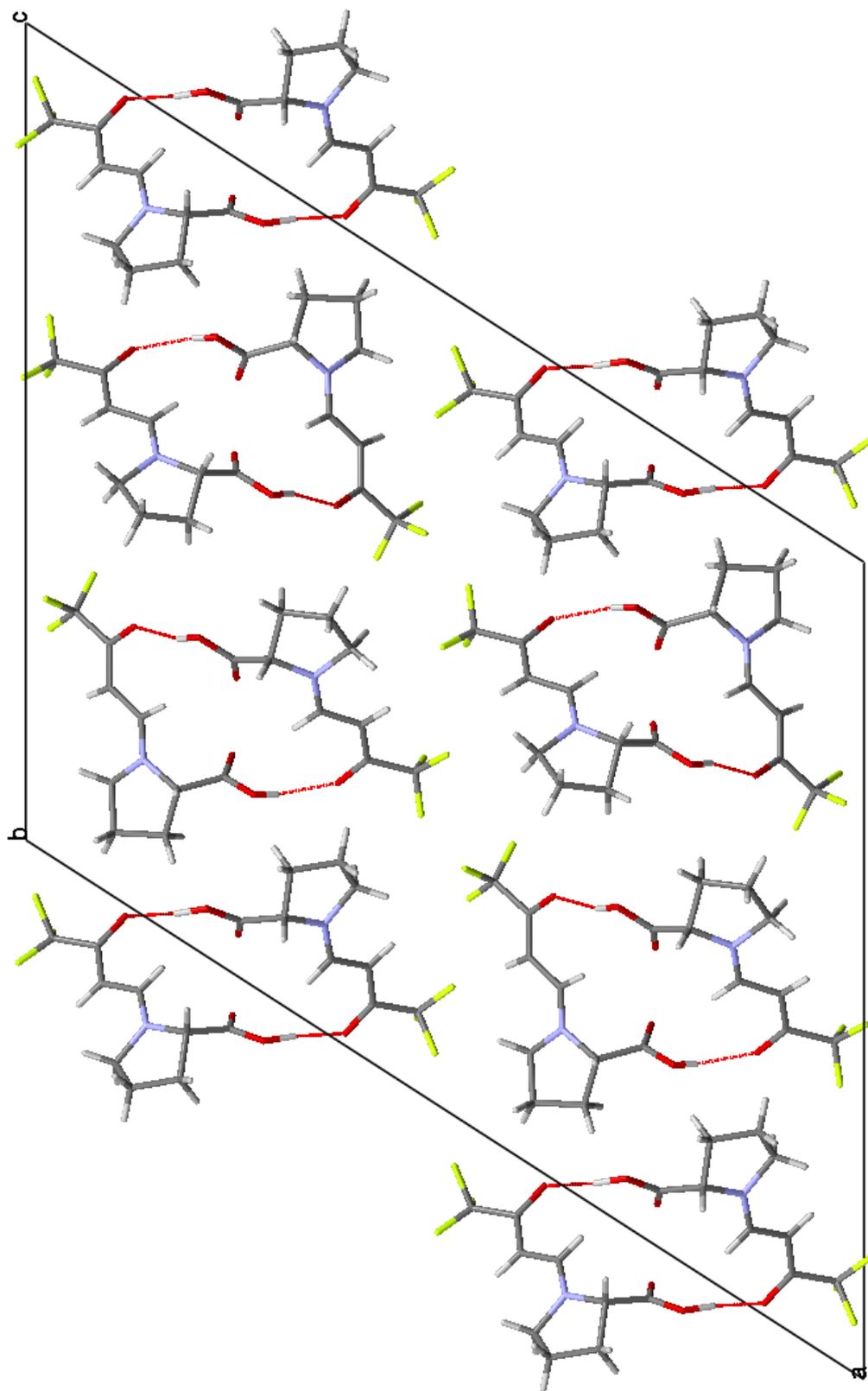


Abbildung 90: Kristallstrukturen der Enamine 25a-25f.

Neben der Bildung von Dimeren wird die Bildung von Helices und Catemeren beobachtet. In allen Kristallstrukturen dieser Untersuchung wird eine $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ Wasserstoffbrücke zwischen der Carboxygruppe als Wasserstoffbrückenbindungsdonor und der $(\text{CF}_3)-\text{C}=\text{O}$ -Gruppe als Akzeptor gebildet. Die Wasserstoffbrücke ist beispielsweise die Grundlage des Dimers zwischen den zwei kristallographisch unabhängigen Molekülen in Enamin **25a**. Die asymmetrische Einheit bei Kristallstruktur **25a** enthält ein drittes unabhängiges Molekül, das durch eine 2_1 -Schraubenachse über die gleiche Art von Wasserstoffbrückenbindung in einer *head-to-tail*-Anordnung zu dem nächsten Enamin-Molekül verbunden ist (siehe Abbildung 91).

Die dominierenden Wechselwirkungen zwischen der Carboxygruppe und dem Carbonylsauerstoffatom können als Alternative zu traditionelleren Methoden mit Hilfe von sogenannten *Hirshfeld*-Oberflächen einer eingehenderen Betrachtung unterzogen werden (siehe Kapitel 9). In Abbildung 92 ist exemplarisch für die Strukturen der ersten Versuchsreihe, die *Hirshfeld*-Oberfläche, als auch der *fingerprint plot* des Enamins **25a** abgebildet. Bei den rot markierten Bereichen handelt es sich um die dominierenden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxygruppe und dem Carbonylsauerstoffatom. Die $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ intermolekularen Wechselwirkungen werden als zwei unterschiedliche Spikes in dem *2D-fingerprint Plot* angezeigt. Der obere Spike entspricht dabei dem Wasserstoffbrückenbindungsdonor (Carboxywasserstoffatom in Interaktion mit dem Sauerstoffatom von der Carbonylgruppe). Der untere Spike kennzeichnet den Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor (Sauerstoffatom aus der Carbonylfunktion in Wechselwirkung mit dem Carboxywasserstoffatom). Andere sichtbare Bereiche in der *Hirshfeld* Oberfläche basieren auf $\text{H}\cdots\text{H}$ -Kontakten und Interaktionen mit Fluor.

Abbildung 91: Kristallstruktur von Prolin-Enamin 25a; Blickrichtung entlang der kristallographischen *b*-Achse.



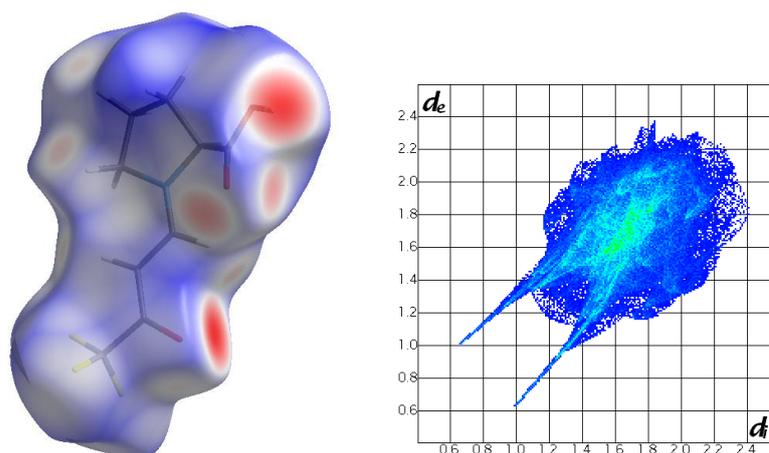


Abbildung 92: *Hirshfeld-Oberfläche* (unten links) und *fingerprint plot* (unten rechts) von der Enaminstruktur **25a**.

Das Enamin **25b**, welches aus der Reaktion zwischen 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-buten-1-on und der (*S*)-Azetidin-2-carbonsäure, ein zum (*S*)-Prolin analoges Molekül, erhalten werden konnte, weist ebenfalls eine O—H...O=C Wasserstoffbrücke zwischen der Carboxygruppe als Wasserstoffbrückenbindungsdonor und der (CF₃)—C=O-Gruppe als Akzeptor auf. In diesem Fall bildet die Wasserstoffbrücke die Basis in dem zentrosymmetrischen (Inversionssymmetrie) Dimer, welches bei Enamin **25b** beobachtet wird (siehe Abbildung 93).

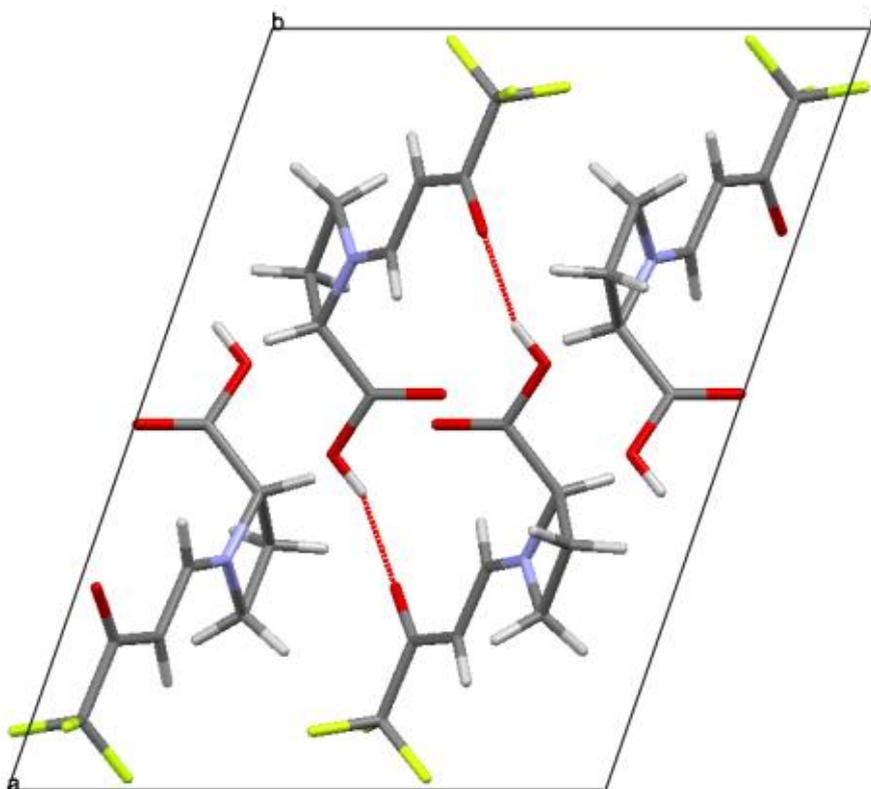


Abbildung 93: Kristallstruktur des Prolin-Enamin **25b**; Blickrichtung entlang der kristallographischen *b*-Achse.

Das Wasserstoffbrückenmotiv zwischen der Carboxygruppe als Wasserstoffbrückenbindungsdonor und der $(\text{CF}_3)\text{—C=O}$ -Gruppe als Akzeptor ist auch die Basis in den Kristallstrukturen von **25c**, **25d** und **25e** (Abb. 94 und 95).

In der Kristallstruktur des Enamins **25c** liegt eine weitere stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung vor. Diese wird zwischen dem Hydroxylsubstituenten des Pyrrolidinrings und der Trifluormethylcarbonylgruppe ausgebildet (Abbildung 94).

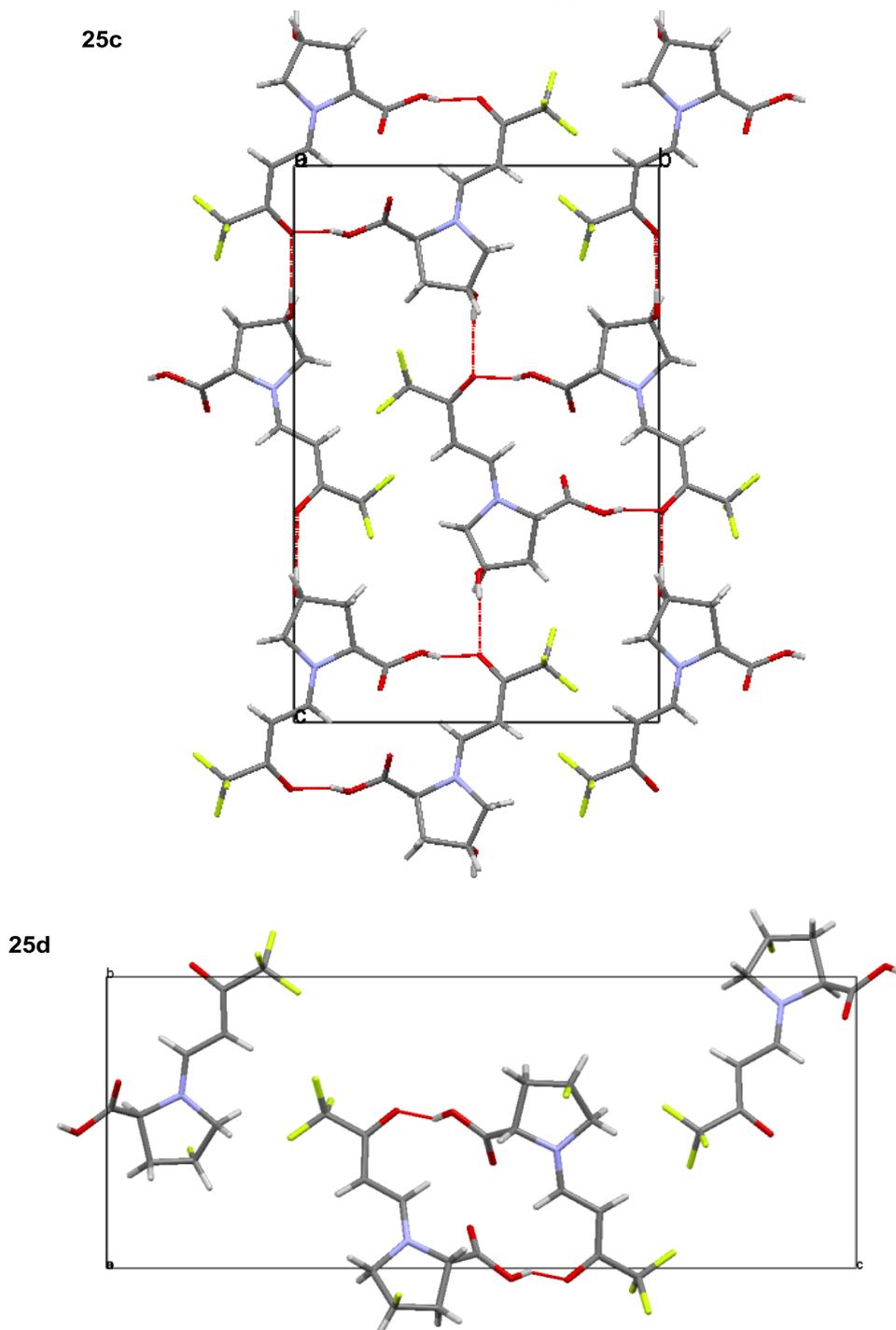


Abbildung 94: Kristallpackungen der Enaminstrukturen **25c** und **25d**; Blickrichtung entlang der kristallographischen a -Achse .

Bei dem Monohydrat **25e** wird zusätzlich ein Wassermolekül zwischen der als Donor fungierenden Carboxygruppe und dem Carbonyl-Akzeptor eingeschoben, wodurch eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zwischen einem der Protonen vom Wasser und dem C=O-Sauerstoffatom der Carboxygruppe entsteht. Bemerkenswerterweise tritt eine solche Wasserstoffbrücke in keiner der anderen Strukturen auf.

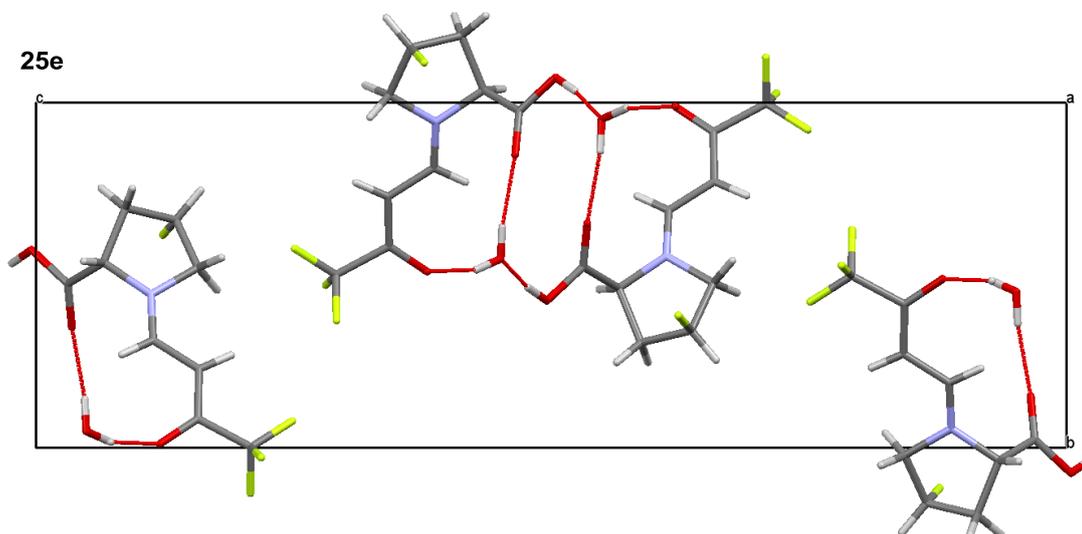


Abbildung 95: Kristallpackung des Enamins **25e**; Blickrichtung entlang der kristallographischen *a*-Achse.

In der Enaminstruktur **25f**, abgeleitet vom α -Methylprolin, werden ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxygruppe und der $(\text{CF}_3)\text{-C=O}$ -Gruppe ausgebildet. Im Gegensatz zu den bereits diskutierten Kristallstrukturen werden in diesem Fall Helices unter Verwendung der kristallographischen 4_3 -Schraubenachse gebildet. Über eine zweite 4_3 -Symmetrieoperation sind die Helices miteinander verflochten. In Abbildung 96 wird nur ein Strang von Helices gezeigt. Die zentralen Poren sind durch aufeinanderfolgende Stränge gefüllt.

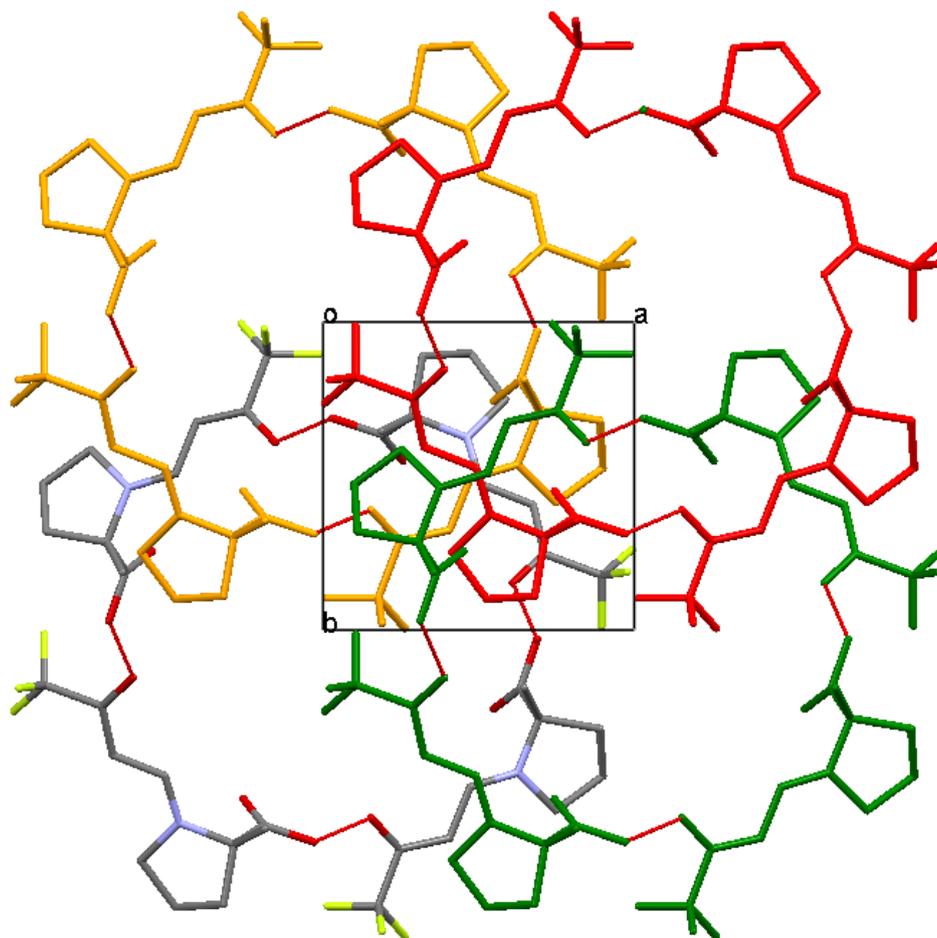


Abbildung 96: Kristallpackung des Enamins 25f; Blickrichtung entlang der kristallographischen *c*-Achse.

Die Überlagerung eines zuvor definierten Teilstücks der Molekülstrukturen der Enamine **25a-25f** zeigt die erwartete flexible Konformation der CF₃-Gruppe. Kleine konformationelle Variationen der fünfgliedrigen Ringe sind in den entsprechenden Carboxylaten verstärkt (Abbildung 97).

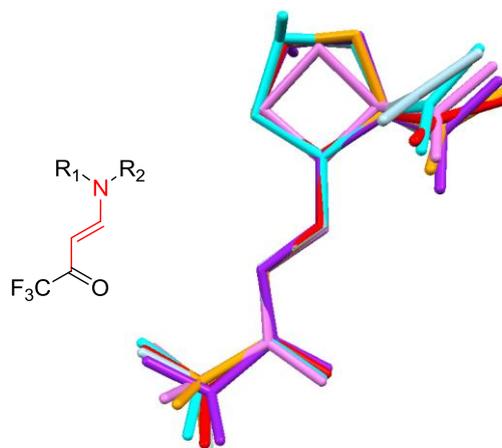


Abbildung 97: Überlagerung der Enaminstrukturen 25a-25f. Die rot gefärbten Atome sind überlagert.

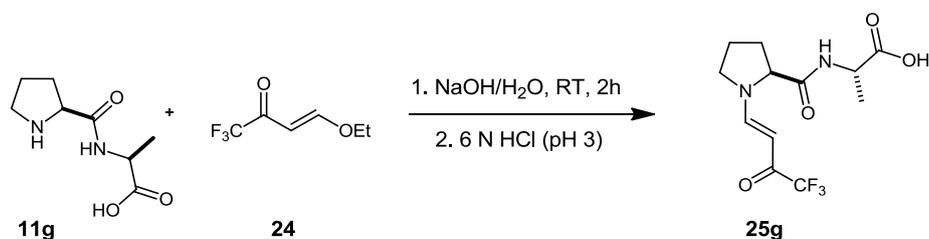
Die Pyrrolidinfünfringe nehmen eine etwas verdrehte Briefumschlag-Konformation ein. Die Größenordnung der Torsionswinkel von den endocyclischen C—N-Bindungen liegt zwischen $4,04^\circ$ und $8,5^\circ$, wodurch entweder das Kohlenstoffatom C3 oder C4 aus der Ebene gezwungen wird. Bei den Kristallstrukturen **25c** und **25d** mit einem Substituenten an C4, welcher *trans* zu der Carboxygruppe steht, wird C4 aus der Ebene gedrückt und zeigt in Bezug auf die Carboxylgruppe auf die gegenüberliegende Seite (*exo*) der Ringebene (siehe Abbildung 98). Das gilt auch für zwei der drei unabhängigen Moleküle in Kristallstruktur **25a**, während für das dritte Molekül von **25a** die Klappe durch C3 gebildet wird, welches auf die gleiche Seite (*endo*) der Carboxygruppe zeigt. Die Klappe des Umschlags wird auch bei den Enaminen **25f** und **25e** durch C3 gebildet, jedoch weist in diesen Fällen die Klappe wieder zur gegenüberliegenden Seite (*exo*) der Ebene (siehe Abbildung 98).



Abbildung 98: Konformation des Fünfrings am Beispiel von **25d** und **25e** (links: *exo*; rechts: *endo*).

10.3 Enaminstruktur abgeleitet von (*S*)-Prolyl-(*S*)-Alanin

Neben den zuvor beschriebenen Kristallstrukturen konnten auch geeignete Kristalle des Enamins (**25g**) durch die Reaktion von (*S*)-Prolyl-(*S*)-Alanin mit 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-buten-1-on in Natriumhydroxid und Kristallisation aus Diethylether zur Bestimmung der Kristallstruktur erhalten werden (Schema 47)^{xxviii}.



Schema 47: Synthese des Enamins **25g** abgeleitet von (*S*)-Prolyl-(*S*)-Alanin.

Im Gegensatz zu den zuvor diskutierten Kristallstrukturen liegt im Festkörper des Enamins **25g** die *syn*-Konformation vor (Abb. 99). Die Bindungslänge der N—C-Bindung beträgt 1,309(3) Å und die C=C-Doppelbindungslänge liegt bei 1,386(3) Å. Die Bindungslängen als auch die Pyramidalität (Δ : 0,020 Å) und Planarität des konjugierten π -Elektronensystems sind einvernehmlich mit den Resultaten bei den Enaminen **25a-25f**.

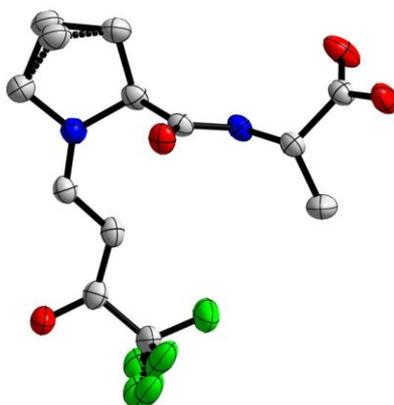


Abbildung 99: Kristallstruktur des vom Peptid abgeleiteten Enamins **25g**.

^{xxviii} **Synthesevorschrift:** Zu einer Lösung von (*S*)-Prolyl-(*S*)-Alanin (1 mmol) in 1N NaOH (1 ml) wird 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-buten-1-on **24** (168,177 mg, 1 mmol) gegeben und die Mischung für 1-3 h bei RT gerührt, bis die Lösung homogen ist. Die Mischung wird dann unter Verwendung von 6N aq. HCl bis zu einem pH-Wert von 3 angesäuert und mit Et₂O (3 x 1 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Kristallisation aus Et₂O ergibt Enamin **25g**.

Die intermolekularen Wechselwirkungen in dieser Kristallstruktur werden, wie aus der in Abbildung 100 gezeigten dreidimensionalen *Hirshfeld*-Oberfläche hervorgeht, durch die $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ Wasserstoffbrücken zwischen der Carboxygruppe als Donor und der $(\text{CF}_3)-\text{C}=\text{O}$ -Gruppe als Akzeptor dominiert. Das Wasserstoffbrückenbindungsmotiv dehnt sich durch die 6₅-Schraubenachse in vier Helices aus. Darüber hinaus wird eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem N-H und dem Amidsauerstoffatom ausgebildet. Diese Wasserstoffbindungen verbinden benachbarte Helices.

Die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ werden als zwei unterschiedliche Spikes in dem *2D-fingerprint plot* angezeigt. Der obere Spike entspricht dem Wasserstoffbrückenbindungsdonor. Hierbei treten die Wasserstoffatome in Interaktion mit den Sauerstoffatomen der Carbonylgruppen. Der untere Spike kennzeichnet den Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor. Dabei handelt es sich um die Sauerstoffatome aus den Carbonylfunktionen, die in Wechselwirkung mit den Wasserstoffatomen treten. Der kleine Spike in der Mitte resultiert aus H-H-Wechselwirkungen.

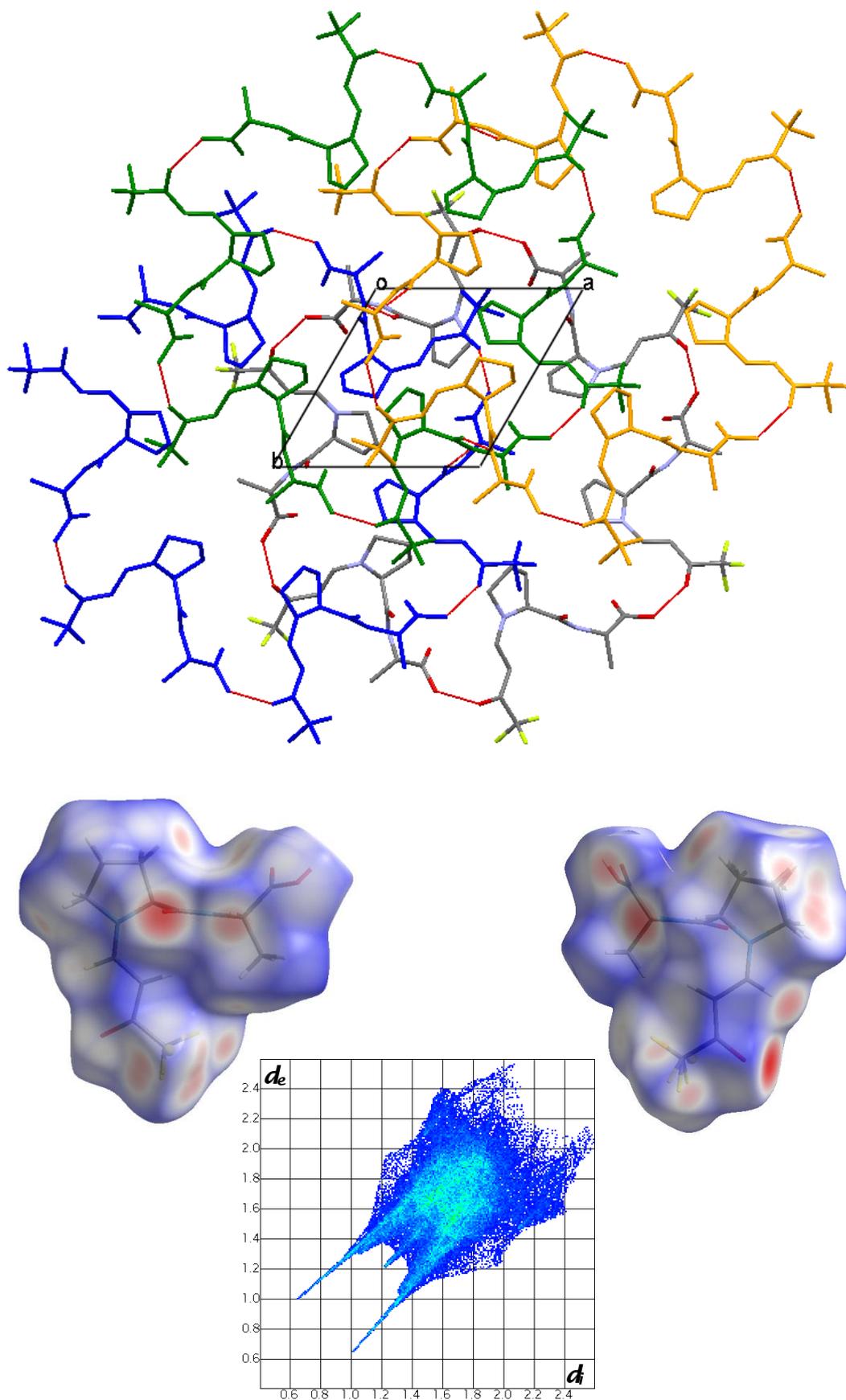
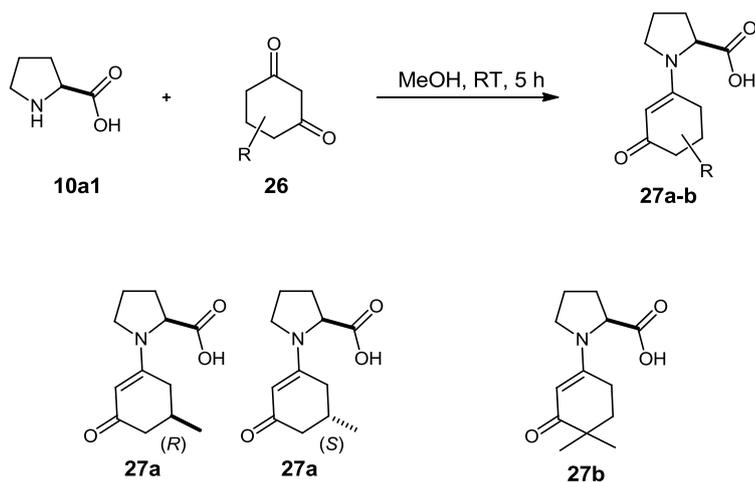


Abbildung 100: Kristallstruktur (Blickrichtung entlang der [010]-Achse), Hirshfeld-Oberfläche und fingerprint plot von der Enaminstruktur 25g.

10.4 Prolin-Enamine abgeleitet von Diketonen

Durch die Umsetzung von Prolin mit 1,3-Diketonen in Methanol konnten zusätzlich vom Keton abgeleitete Prolin-Enaminone erhalten und kristallisiert werden (Schema 48)^{xxix}.



Schema 48: Synthese der Prolin-Enamine 27a und 27b.

In den untersuchten Kristallstrukturen **27a** und **27b** (vgl. Abbildung 101) weisen die Enaminone in der festen Form, vergleichbar zu den vom Aldehyd abgeleiteten Enaminonen **25a-25f**, eine (*E*)-Geometrie auf. Des Weiteren kristallisieren beide Verbindungen in der *anti*-Konformation. In der Kristallstruktur von **27a** ist das chirale Zentrum im Cyclohexanonring aufgrund der Kristallisation der beiden Diastereomere an der gleichen Stelle fehlgeordnet.

In den Strukturen ist das Stickstoffatom nicht signifikant pyramidalisiert [N-Pyramidalität Δ : 0,057 Å (**27a**) und 0,017 Å (**27b**)]. Weiterhin sind die fünf- und die sechsgliedrigen Ringe nahezu koplanar. Die beobachteten Bindungslängen in den beiden Enaminstrukturen zeigen nur kleine und unsystematische Variationen.

Der C=C-Doppelbindungsabstand beträgt 1,3886(11) Å in der Enaminstruktur **27a** und 1,3828(8) Å in der Enaminstruktur **27b**. Der Enamin N—C-Bindungsabstand bei der

^{xxix} **Synthesevorschrift:** Zu einer Lösung von (*S*)-Prolin (5 mmol) in Methanol (5 ml) wird das Diketon **26a** oder **26b** (5 mmol) gegeben und das Gemisch fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe werden aus Methanol kristallisiert.

Kristallstruktur von **27a** liegt bei 1,3358(10) Å und bei 1,3388(7) Å für die Struktur **27b**.

In beiden vom Keton abgeleiteten Enaminstrukturen dieser Untersuchung wird, wie in den Strukturen **25a-25f**, eine O—H•••O=C Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonsäure als Wasserstoffbrückenbindungsdonor und dem Cyclohexenon-Carbonylsauerstoffatom als Akzeptor gebildet.

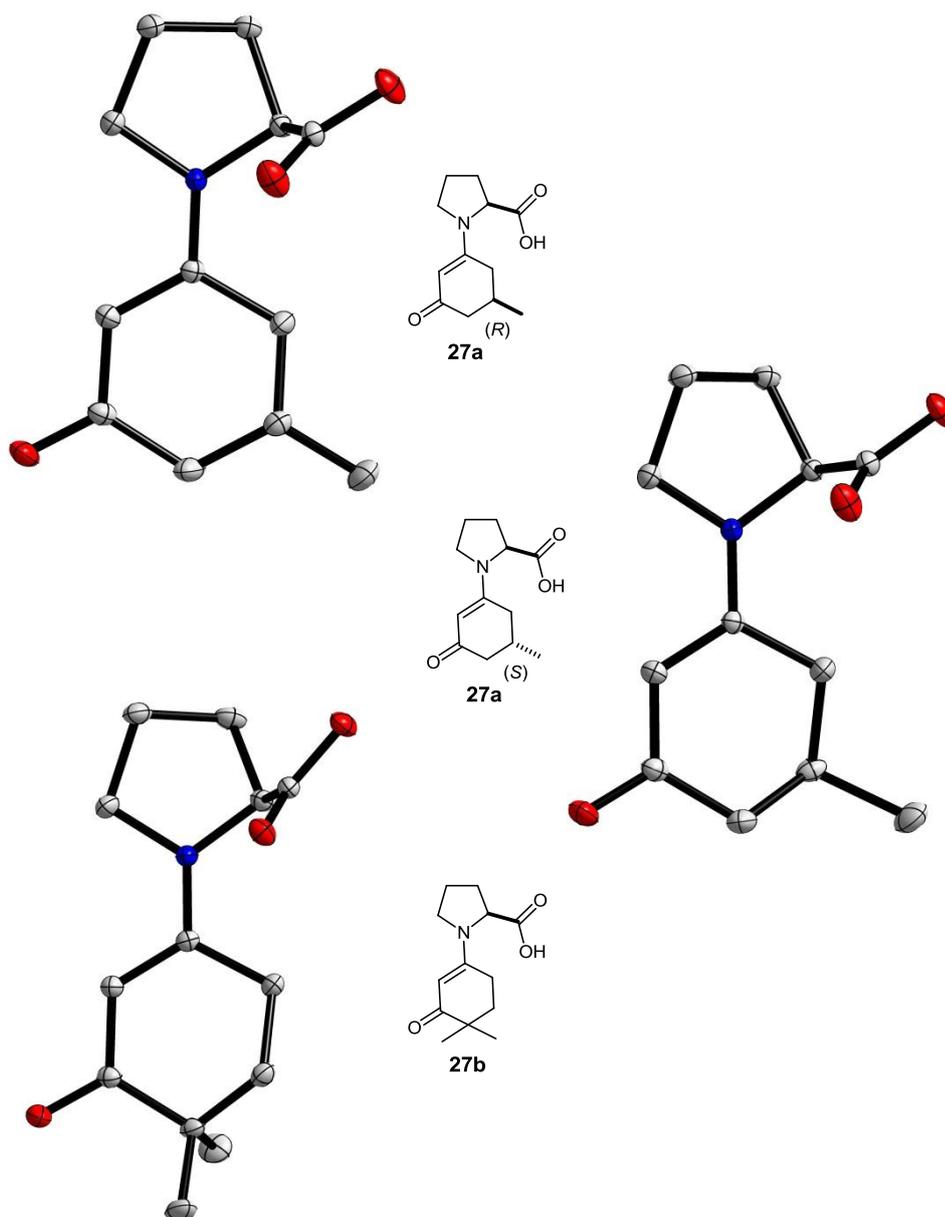
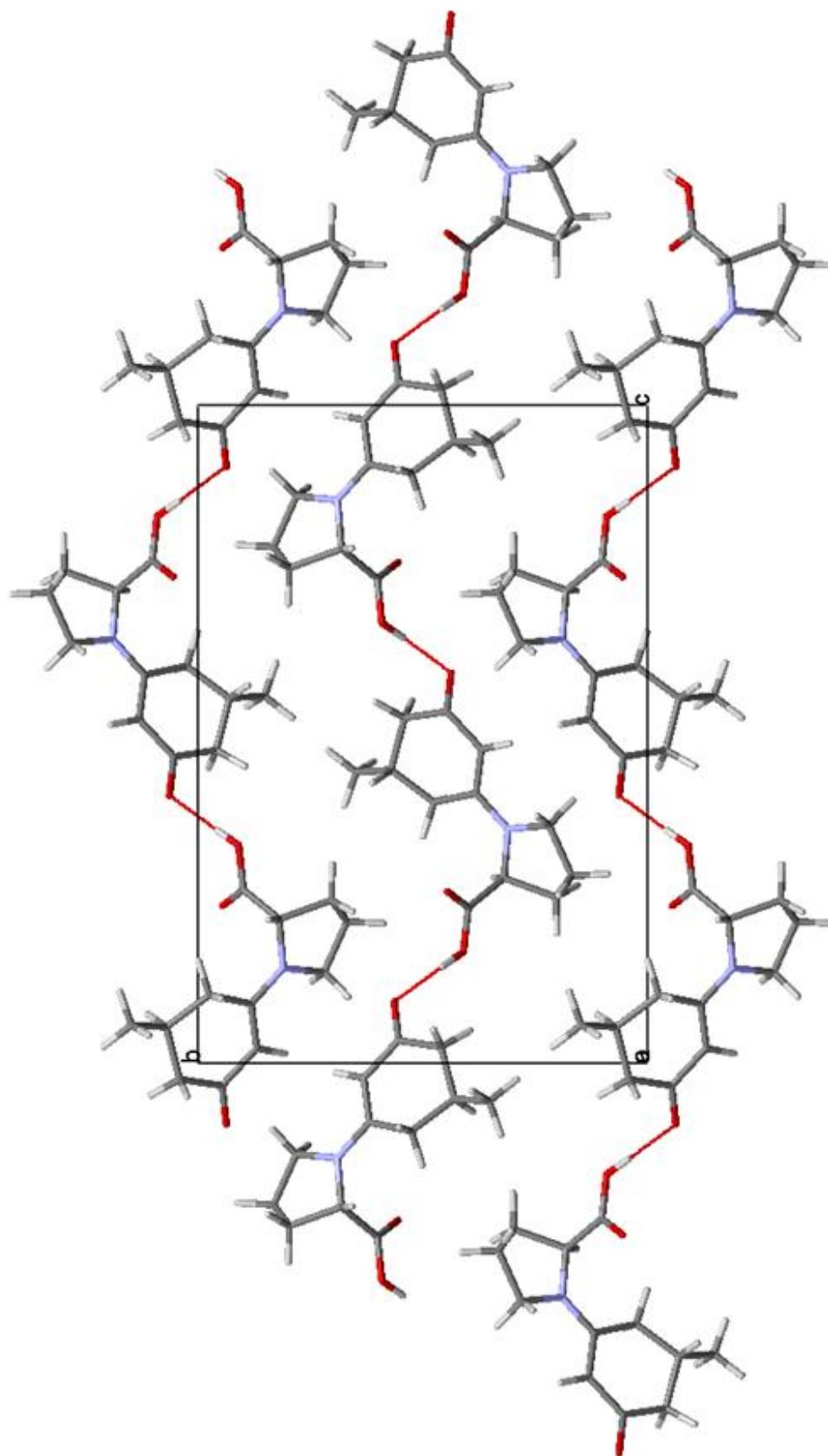


Abbildung 101: Kristallstruktur der Enamine **27a** und **27b**.

Abbildung 102: Kristallpackungsanschnitt des Enamins 27a; Blickrichtung entlang der kristallographischen *b*-Achse.



Aus der Betrachtung der Kristallpackung der synthetisierten Verbindungen geht hervor, dass die Moleküle in Ketten in einer *head-to-tail* Anordnung arrangiert sind. Sie verlaufen kollinear zu einer der 2_1 -Schraubenachsen (Parallel zur *c*-Achse bei $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ für **27a** (Abb. 102) und $\frac{1}{4}$ und 0 für **27b** (Abb. 103)).

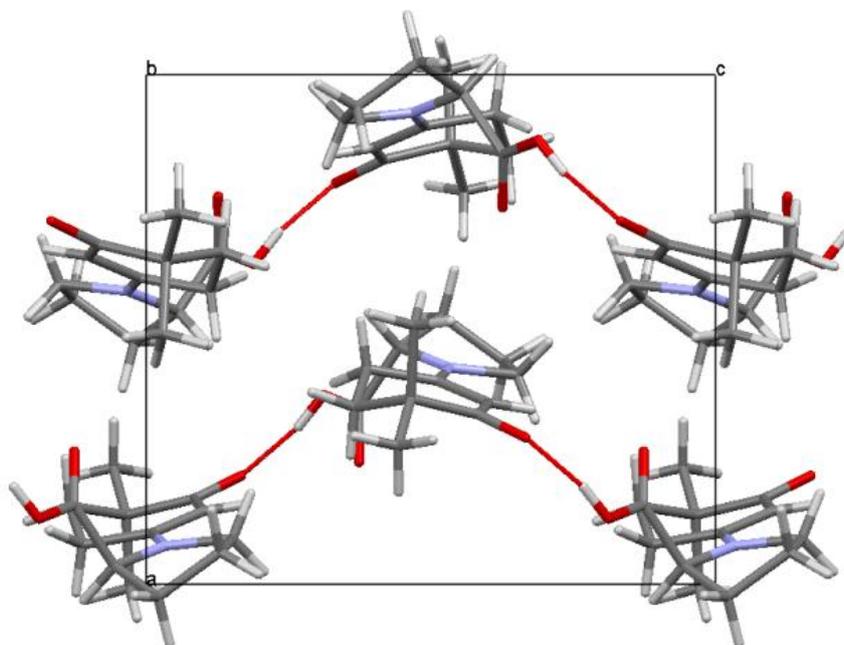


Abbildung 103: Kristallpackung von Enamin **27b**; Blickrichtung entlang der kristallographischen *b*-Achse.

Die Überlagerung der Molekülstrukturen der Enamine **27a** und **27b** zeigt, dass bis auf geringfügige Variationen in den Diederwinkeln der Carboxygruppe die Kristallstrukturen nahezu deckungsgleich sind (Abb. 104).

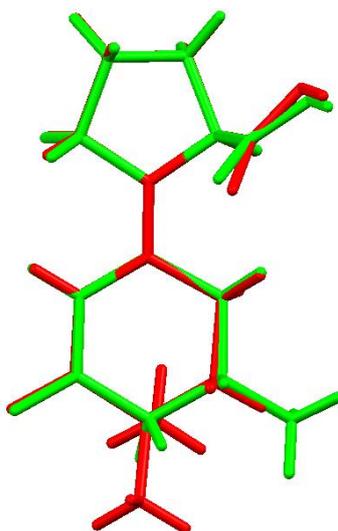


Abbildung 104: Überlagerung der Enaminstrukturen **27a** und **27b**.

11 Diskussion der (Prolin)-Enaminonstrukturen im Zusammenhang

In diesem Kapitel dienen die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Ergebnisse als Grundlage zur Diskussion der Kristallstrukturen der Prolin-Enaminone.

Zunächst sei festgestellt, dass alle untersuchten Enamine in der festen Form eine (*E*)-Geometrie aufweisen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass neun der zehn kristallisierten Enamine ausschließlich in der *anti*-Konformation vorliegen. Nur im Falle der Enaminstruktur **25g**, die von einem Peptid abgeleitet wurde, wird die entsprechende *syn*-Konformation beobachtet. Alle im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Enaminstrukturen zeigen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Carbonsäure und der Carbonylgruppe (Abbildung 105).

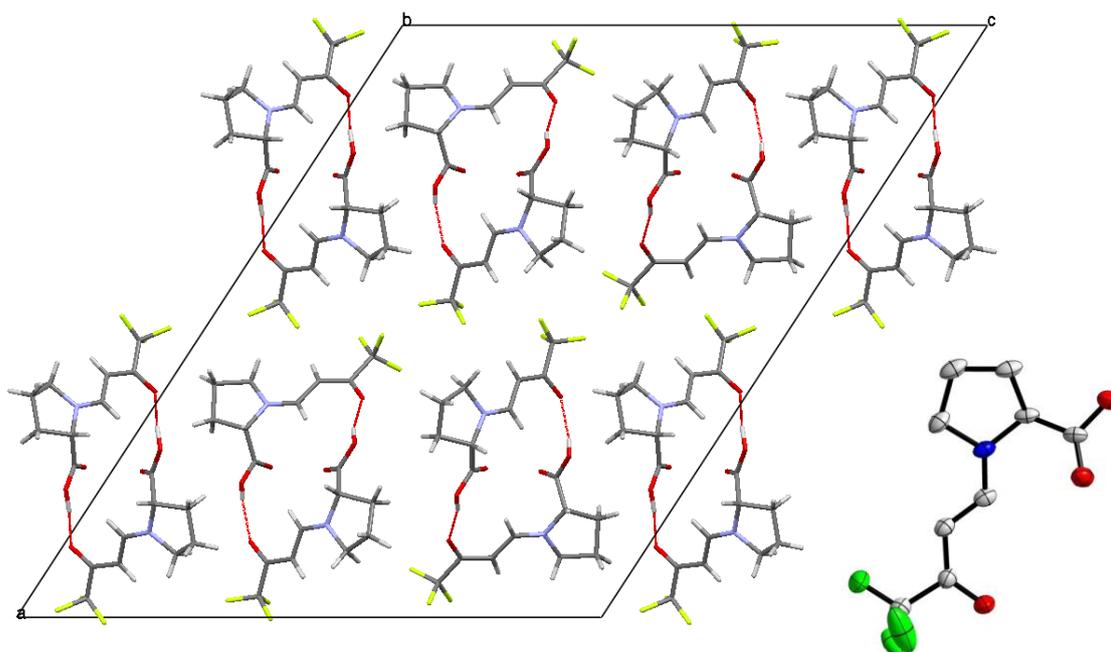


Abbildung 105: Exemplarischer Kristallpackungsausschnitt und Kristallstruktur des Prolinenaminons 25a.

Des Weiteren sei festgehalten, dass im Gegensatz zum unkonjugierten System durch die Konjugation des vinylogenen Amidsystems das Enaminon tatsächlich thermodynamisch begünstigt ist, wodurch die zu Beginn aufgestellte Hypothese bestätigt werden konnte. Die Enaminonstrukturen sind stabiler als die entsprechenden Oxazolidinone, weil durch die Konjugation des vinylogenen Amidsystems die Cyclisierung unterbrochen würde. Das entsprechende Oxazolidinon wurde in keinem der zehn Fälle gefunden.

Ein potentieller Angriff des Sauerstoffatoms der Carboxygruppe an das α' -Kohlenstoffatom des Enamins konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Die erforderliche Orbitalüberlappung kann wegen geometrischer Einschränkungen in den Strukturen nicht erreicht werden. Wie aus Tabelle 17 entnommen werden kann, variieren die intramolekularen Kohlenstoff-Sauerstoff-Abstände zwischen dem Carbonylsauerstoffatom der Carboxygruppe und dem α' -Kohlenstoffatom der Doppelbindung von 2,829 bis 3,394 Å. Der gemittelte Abstand der neun *anti*-Konformere beträgt 3,0534 Å. Der Abstand zwischen der Doppelbindung und dem Carbonylsauerstoff ist in allen Strukturen im Vergleich zu dem Hydroxylsauerstoff kürzer. Darüber hinaus tritt, wie Abbildung 106 zu entnehmen ist, eine starke Korrelation zwischen der Summe zweier Diederwinkel und dem intramolekularen Kohlenstoff-Sauerstoff-Abstand ($C2=O1 \cdots C\alpha'=C5$) auf. Der erste dieser Diederwinkel wird durch die Atome $N^4-C^3-C^2=O^1$ definiert, während der zweite Diederwinkel durch das exocyclische sp^2 -Kohlenstoffatom, N^4 , C^3 und das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe C^2 definiert wird. Wenn die Summe der Diederwinkel kleiner wird, wird der intramolekulare Kohlenstoff-Sauerstoff-Abstand ($C2=O1 \cdots C\alpha'=C5$) größer.

Tabelle 17: Abstand zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem α' -Kohlenstoffatom der Doppelbindung zusammen mit den Diederwinkeln und eine allgemeine Struktur mit Atomnummerierung.

Verbindung	$C2=O1 \cdots C\alpha'=C5$	$\tau_1 = O1=C2-C3-N4$	$\tau_2 = C2-C3-N4-C\alpha'$	$\tau_1 + \tau_2$
25a	3,184	-22,12	-64,61	-86,73
25a	2,890	10,73	-55,11	-44,38
25a	2,829	11,32	-41,4	-30,08
25b	3,126	-10,26	-56,11	-66,37
25c	2,972	-12,39	-52,42	-64,81
25d	2,866	13,3	-55,13	-41,83
25e	3,127	15,13	-75,81	-60,68
25f	3,229	-2,42	-85,65	-88,07
25g	3,394	-43,93	-63,38	-107,31
27a	3,188	-0,52	-78,95	-79,47
27b	3,123	14,75	-78,46	-63,71

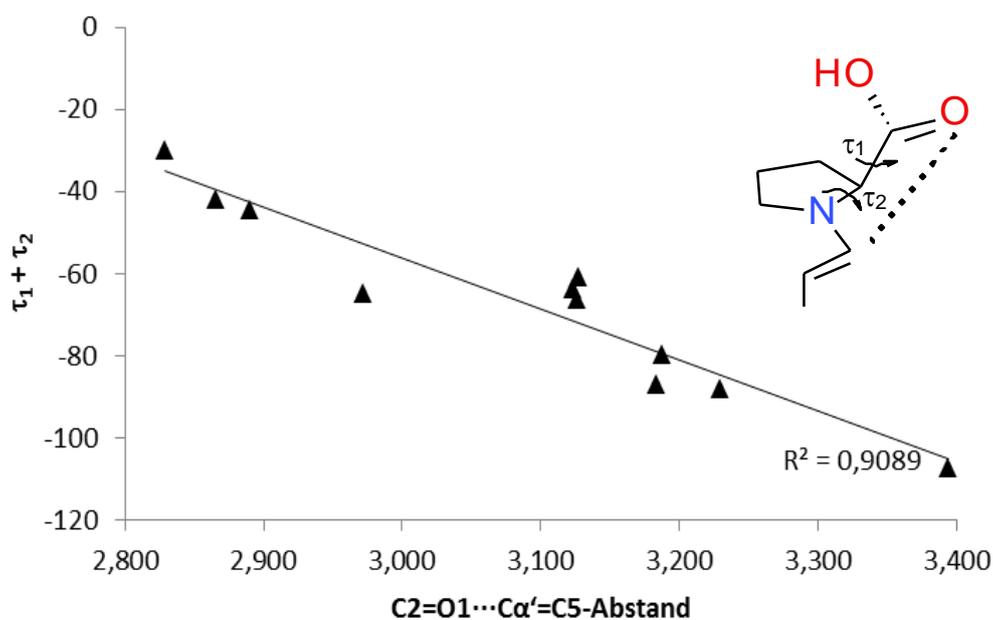
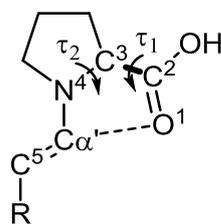


Abbildung 106: Diagramm der Korrelation zwischen den beiden Diederwinkel (τ_1 und τ_2) und dem intramolekularen Kohlenstoff-Sauerstoff-Abstand. Die x-Achse stellt den Abstand in Å zwischen O und C dar, während die y-Achse die Summe der τ_1 und τ_2 darstellt.

Um zu überprüfen, ob im Falle des anionischen Carboxylatsauerstoffs, wie es im *Eschenmoscher-Seebach* Übergangszustand postuliert wurde, eine Reaktion mit dem Enamin am α' -Kohlenstoff zum entsprechenden Oxazolidinon stattfindet, wurde exemplarisch das Enaminon **25d** mit Triethylamin (1 eq.) umgesetzt und $^1\text{H-NMR}$ -

spektroskopisch untersucht (Abbildung 107). Dabei konnten ebenfalls keine strukturellen Veränderungen festgestellt werden.

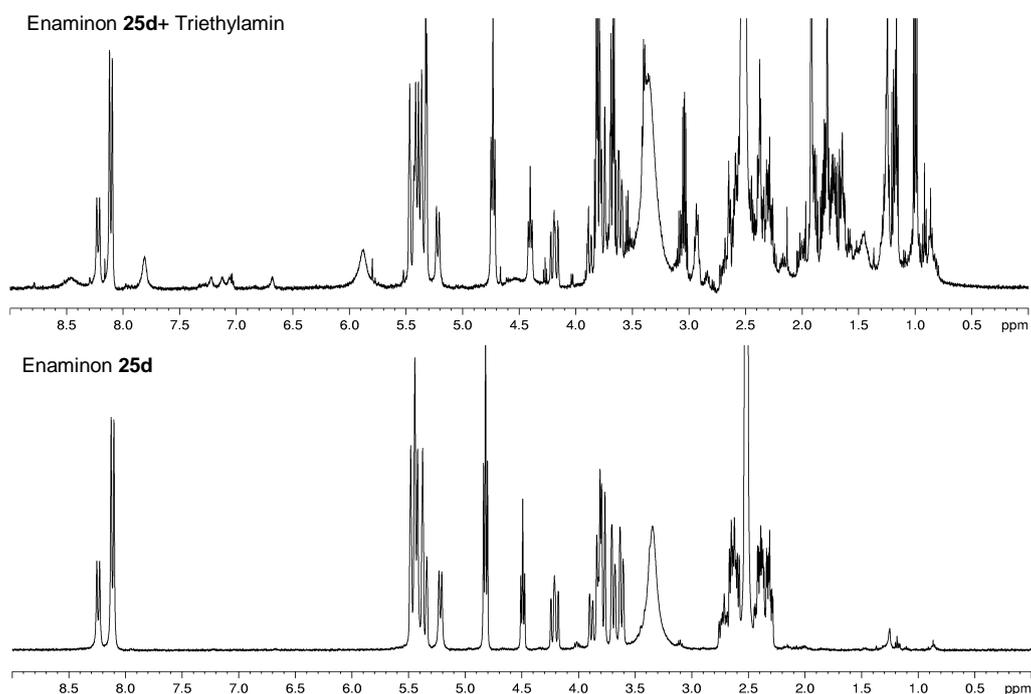


Abbildung 107: ^1H -NMR-Messung (in DMSO) des Prolin-Enaminons **25d** mit Triethylamin (1 eq.) (oben) und ohne Triethylamin (unten).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden die erhaltenen Kristallstrukturen hinsichtlich der Bindungslängen (C–N und C=C) und der Pyramidalität mit Strukturen des Grund- und Übergangszustands aus DFT-Berechnungen verglichen. Die Ergebnisse sind in Abb. 108 zusammengefasst.

Exemplarisch wurde im Falle der Aldehyd abgeleiteten Enamine die Struktur von **25a** hinzugezogen. Dazu wurde der Mittelwert der jeweiligen Bindung aus den drei unabhängigen Molekülen in der Zelle gebildet.

In der Kristallstruktur des Enaminons **25a** ist die Doppelbindungslänge (1,382 Å), wie erwartet, länger als die Doppelbindung im berechneten Grundzustand des Enamins aus Prolin und Propionaldehyd (1,341 Å). Hingegen ist sie aber vergleichbar mit der Doppelbindungslänge in dem entsprechenden Übergangszustand (1,385 Å).^[133]

Darüber hinaus ist die C–N-Bindungslänge des Enaminons **25a** (1,314 Å) ebenfalls mit der Bindungslänge im Übergangszustand (1,336 Å) zu vergleichen. Im entsprechenden Grundzustand ist die Bindungslänge (1,406 Å) signifikant länger. Die Pyramidalität am

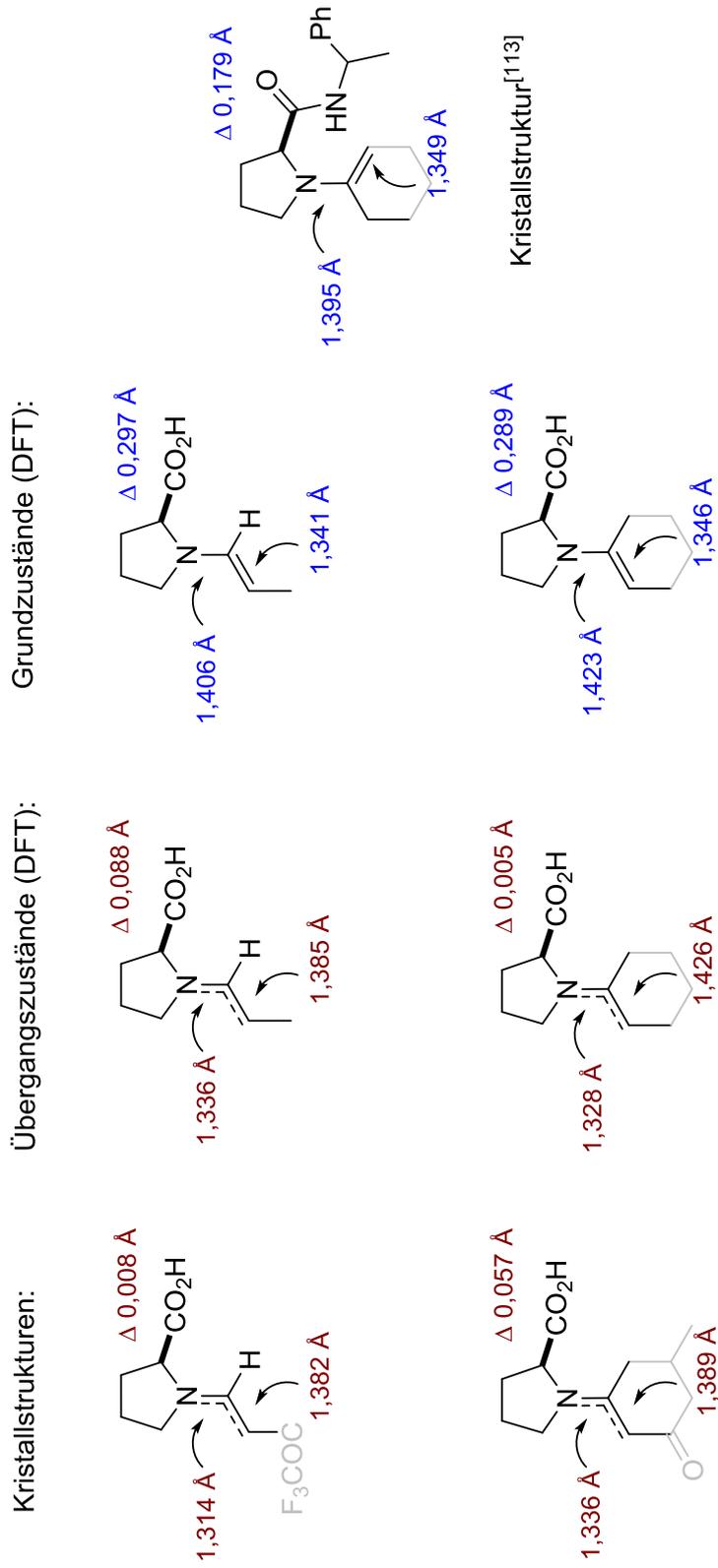
Stickstoffatom ist im berechneten Übergangszustand und dem kristallisierten Enaminon vergleichbar (0,008 Å / 0,088 Å). Im Grundzustand ist das Stickstoffatom hingegen stärker pyramidalisiert (0,297 Å).

Diese Erkenntnisse stehen ebenso wie die zuvor beschriebenen Eigenschaften zur Konformation, Konfiguration und den intermolekularen Wasserstoffbrücken im Einklang mit der Hypothese, dass das gewählte Modell des Enaminons vergleichbar mit dem postulierten Übergangszustand ist.

Diese strukturellen Ähnlichkeiten sind auch bei den von Ketonen abgeleiteten Enaminen zu beobachten. Dazu wurde das Enamin **27a** als Referenz herangezogen. Die Bindungslängen der C=C-Bindung sind in der Verbindung **27a** (1,389 Å) und in dem *Houk*-Übergangszustand des Enamins aus Prolin und Cyclohexanon (1,426 Å) im Vergleich zu der Bindungslänge des betreffenden berechneten Grundzustands (1,346 Å) als auch zu der von *Brown et al.* gefundenen Kristallstruktur^[113] (1,349 Å) deutlich länger. Darüber hinaus ist die Enamin C–N-Bindungslänge in der Struktur von **27a** (1,336 Å) im Vergleich zu der Struktur des entsprechenden Übergangszustands nicht signifikant unterschiedlich, was ebenfalls für eine Übergangszustands-Enaminon Analogie spricht.

Die Bindungslängen und die Pyramidalität der Prolin-Enamine **25a** und **27a** im Vergleich mit den DFT-berechneten Übergangs- und Grundzuständen, als auch der von *Brown et al.* publizierte Kristallstruktur sind in Abbildung 108 hinterlegt.

Abbildung 108: Vergleich der Bindungslängen und der Pyramidalität der Prolin-Enamine 25a und 27a mit den DFT-berechneten Übergangs- und Grundzuständen, als auch der von *Brown et al.* publizierten Kristallstruktur.



Um die Bindungslängen und die Pyramidalisierung des Stickstoffatoms der in dieser Dissertation kristallisierten Enamin-Verbindungen (Tabelle 41 im Anhang) mit bereits bekannten Kristallstrukturen vergleichen zu können, wurde eine CSD-Recherche durchgeführt. Dabei wurde als Referenz ein fünfgliedriger gesättigter N-Heterocyclus mit einem acyclischen Alken zu Grunde gelegt.

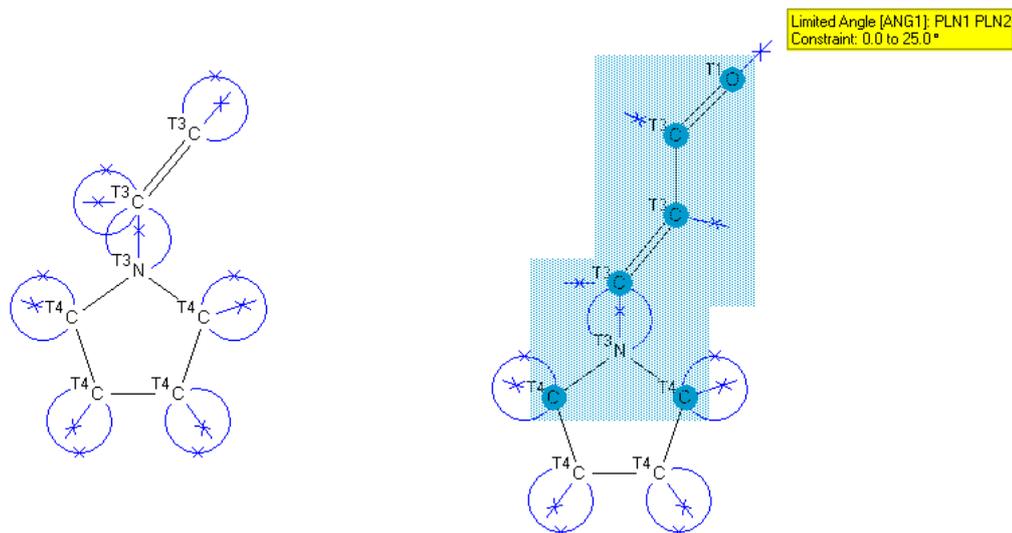


Abbildung 109: Suchmasken für eine CSD-Recherche: Motiv 1: Suche 1 (links) und Motiv 2: Suche 2 (rechts).

Bei der Suche nach dem Motiv Suche 1 (links in Abbildung 109) konnten 30 *Refcodes* erhalten werden (Tabelle 18). Mit Ausnahme der beiden Strukturen mit den *Refcodes* UHASEB und UHASIF ist in allen erhaltenen Strukturen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung Teil eines größeren konjugierten Elektronensystems. Die C=C-Bindung liegt im Durchschnitt bei 1,38(3) Å und die C–N-Bindung im Durchschnitt bei 1,336(16) Å. Darüber hinaus liefert die Pyramidalisierung am Stickstoffatom Werte im Bereich von 0,0 bis 0,1 Å. Der durchschnittliche Wert beträgt 0,03(2) Å. Die genauen Daten zu den Bindungslängen und der Pyramidalisierung sind in Tabelle 42 im Anhang hinterlegt.

Tabelle 18: Liste der erhaltenen 30 Refcodes.

CCDC Refcode			
ACUPET	JALCUU	QECKUE	TITKUC
AKIQAM	KAXLOK	QECLAL	TONXOK
DPYPMC10	KOTNEM	QUSKEU	UHASEB
FAZNOJ	NIGQOK	QUSKIY	UHASIF
FUDYUY	NOCVEH	ROGFUP	UHASUR
GAWPAV	NURXIH	SAFPEU	WAPHEB
HIHCIL	ODOTIK	SIPBIC	
HOFBAG	QAGLIU	SIPBUO	

Eine alternative Suche (Suche 2) für konjugierte Keto-Enamine ergab 56 Treffer (Tabelle 19; Daten zu den genauen Bindungslängen und der Pyramidalisierung sind in Tabelle 43 im Anhang hinterlegt). Als Suchkriterien wird eine planares π -System benötigt. Die durchschnittlichen Bindungslängen betragen: C–N: 1,337(11) Å, C=C: 1,38(3) Å, C–C 1,44(2) Å und C=O 1,225(16) Å. Der gemittelte Wert für die Pyramidalität vom Stickstoffatom beträgt 0,06(4) Å.

Tabelle 19: Liste der erhaltenen 55 Refcodes.

CCDC Refcode				
ACULOZ	DOYHUU	GAWPAV	PAQWAG	SAFPEU
AHIMIN	DOYJAC	GEFVET	PEBWAU	SIPBUO
AHIMOT	DPYBTX	GEFVIX	PUNXEB	TADTOI
AJIXEW	DUCKUH	ICOWUS	PYAZPC	UHASEB
ATOYOX	FAZNOJ	IJULEE	PYRBZR	UHASIF
ATOYUD	FEYMOM	JALCUU	QAKXOQ	UHASUR
ATOZAK	FISJAT	LUSWOL	QAKXUW	UNOFEI
BIDSEM	FIVTUZ	NEPTUY	QAKYAD	WIRWEZ
BOSMAX	FUDYUY	OBICIL	QORQEU	XEGWIP
BOSMAX10	GAHMEH	OCIPEV	QORQIY	YEYTUR
BPYRRM	GAMMAI	OCIPIZ	RUGFOO	YEYVAZ
CETZAC				

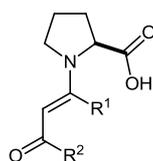
Es kann festgehalten werden, dass die Bindungslängen und die Pyramidalisierung des Stickstoffatoms der Enamin-Verbindungen mit den durchschnittlichen Werten von den bereits bekannten Kristallstrukturen vergleichbar sind.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Interpretation der vom Aldehyd und Keton abgeleiteten Prolin-Enaminone sehr sorgfältig geschehen sollte. Es ist nicht trivial, Rückschlüsse auf mögliche Übergangszustände, basierend auf den in dieser Arbeit charakterisierten Kristallstrukturen ziehen zu können.

Dennoch sollte festgehalten werden, dass der Großteil der zehn erhaltenen Kristallstrukturen im Einklang mit den bisher vorgeschlagenen Übergangszuständen von Prolin-katalysierten Aldol-, Mannich-, α -Aminierung- und Aminoxylierung-Reaktionen steht. Somit kann das entwickelte Designmodell und die erhaltenen Kristallstrukturen als gutes Übergangszustandmodell angesehen werden.

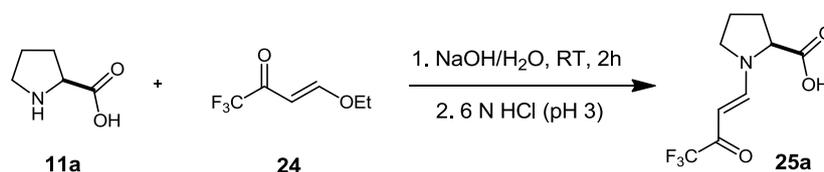
12 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten Modellstrukturen für den Übergangszustand in der Prolin-Enamin-Katalyse hergestellt und mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse untersucht werden. Auf Basis einiger Vorüberlegungen um Strukturen von stabilisierten Prolin-Enaminen herzustellen, die eine Analogie zum postulierten Übergangszustand aufweisen wurde das Designelement eines vinylogenen Amids (Enaminons) herangezogen und verwendet (siehe Abbildung 49).



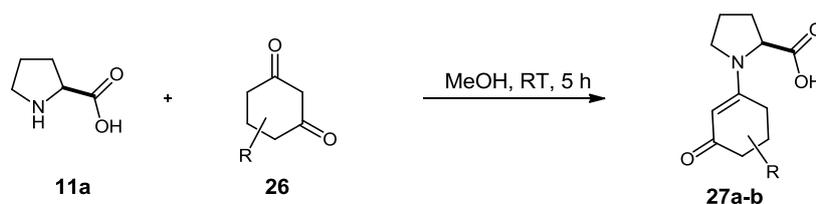
Schema 49: Designmodell Prolin-Enaminon.

Dabei stellte sich die Reaktion von (*S*)-Prolin, sowie Derivaten und Analoga von Prolin mit 4-Ethoxy-1,1,1-trifluor-3-buten-1-on in wässriger Natriumhydroxidlösung und anschließender Kristallisation aus Diethylether als die Methode der Wahl heraus, um eine Vielzahl von Enaminonen herzustellen, als auch geeignete Einkristalle zur Bestimmung der Kristallstruktur zu erhalten. Die Synthese wird exemplarisch für Verbindung **25a** im Schema 50 gezeigt.



Schema 50: Synthese des Prolin-Enamins **25a**.

Darüber hinaus konnte ein weiterer Syntheseweg gefunden werden, um von Ketonen abgeleitete Enamine zu erhalten (Schema 51). Durch die Umsetzung von Prolin mit 1,3-Diketonen in Methanol konnten vom Keton abgeleitete Prolin-Enaminone erhalten und kristallisiert werden.



Schema 51: Synthese der Prolin-Enamine 27a und 27b.

Durch die zuvor beschriebenen Synthesewege gelang es, zehn Prolin-Enaminone abgeleitet von Aldehyden und Ketonen zu isolieren und die Kristallstrukturen aufzuklären. Dadurch konnten Kenntnisse über stereochemische Aspekte, wie die Doppelbindungskonfiguration und die *syn*- vs. *anti*-Positionierung der Carboxylatgruppe, relativ zu der Enamin-Doppelbindung erlangt werden.

In allen untersuchten Kristallstrukturen weisen die Enamine in der festen Form eine (*E*)-Geometrie auf. Des Weiteren kristallisieren mit Ausnahme der Enaminstruktur, die von dem Peptid (*S*)-Prolyl-(*S*)-Alanin abgeleitet wurde, alle Verbindungen in der *anti*-Konformation.

Alle hier dargelegten Enaminstrukturen zeigen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Carbonsäure und der Ketoncarbonylgruppe. Dabei sind die Kristallstrukturen der von Diketonen abgeleiteten Enamine **27a** und **27b** den entsprechenden vom Aldehyd abgeleiteten Enaminen **25a-25f** sehr ähnlich.

Es konnte zudem festgestellt werden, dass durch die Konjugation des vinylogenen Amidsystems das Enamin tatsächlich thermodynamisch stabiler ist als die übergeordneten unkonjugierten Systeme, da das entsprechende Oxazolidinon in keiner der zehn Strukturen gefunden wurde.

Darüber hinaus wurden die erhaltenen Kristallstrukturen mit den DFT-berechneten Strukturen des Grund- und Übergangszustands und dem *Seebach-Eschenmoser* Übergangszustand verglichen. Die Bindungslängen der C=C-Bindung sind in den als Referenz herangezogenen Verbindungen **25a** und **27a** und in den berechneten *Houk*-Übergangszuständen ähnlich. Im Vergleich dazu sind die Bindungslängen in den berechneten Grundzuständen als auch in der von *Brown et al.* publizierten Kristallstruktur^[113] deutlich länger. Die Enamin C–N-Bindungslängen in den

Strukturen von **25a** und **27a** gleichen ebenfalls den der entsprechenden Übergangszustände. In den entsprechenden Grundzuständen sind die Bindungslängen signifikant kürzer. Des Weiteren ist die Pyramidalität am Stickstoffatom in den berechneten Übergangszuständen und den kristallisierten Enaminonen vergleichbar. Hingegen ist das Stickstoffatom in den Grundzuständen jeweils leicht pyramidalisiert.

Diese Erkenntnisse stehen ebenso wie die Eigenschaften zur Konformation, Konfiguration und den intermolekularen Wasserstoffbrücken im Einklang mit den bisher vorgeschlagenen Übergangszuständen von Prolin-katalysierten Aldol-, Mannich-, α -Aminierung- und Aminoxylierung-Reaktionen.

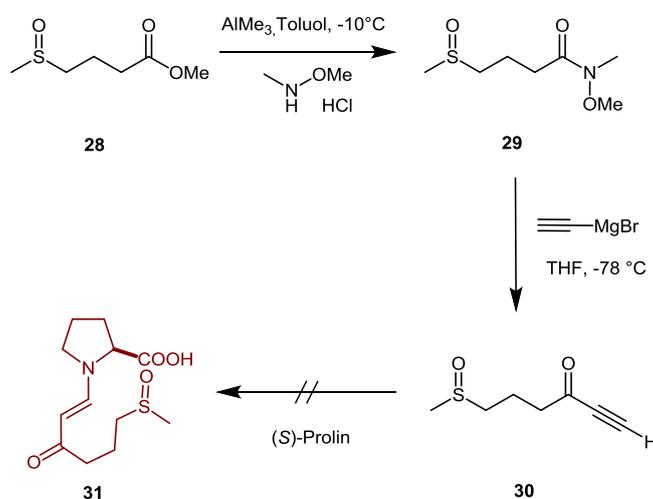
Das gewählte Modell weist schlussfolgernd eine Enaminon / *Houk-List*-Übergangszustand Analogie auf und kann als gutes Übergangszustandsmodell angesehen werden.

13 Ausblick

Aus der Betrachtung der im Rahmen dieser Arbeit kristallisierten Enaminone geht hervor, dass in allen Strukturen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Carbonsäure und der Carbonylgruppe ausgebildet werden.

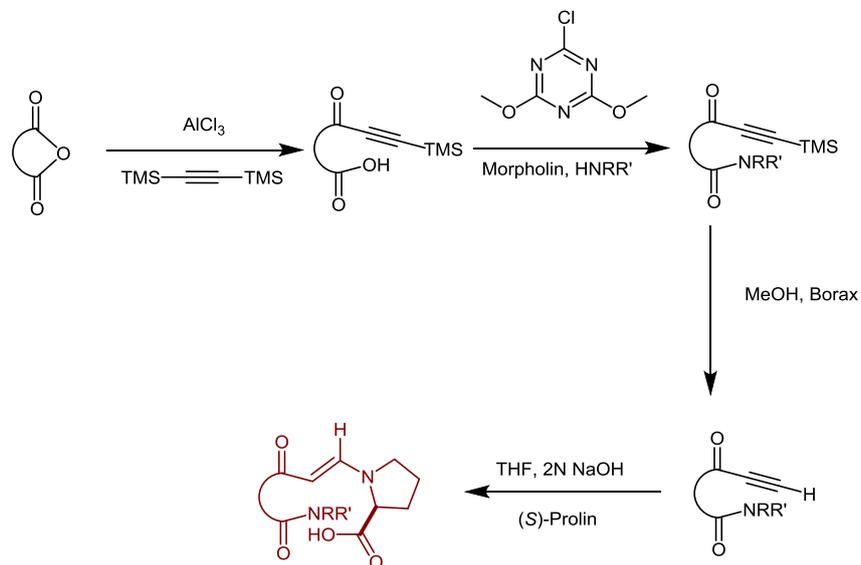
Eine Fragestellung, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte ist, ob anstelle der intermolekularen Wasserstoffbrücken unter Verwendung anderer stabilisierter Modelle eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann, die dem publizierten Übergangszustand der Prolin-katalysierten Aldolreaktion ebenfalls nahe kommen würde.

Als allgemeine Syntheseroute (Schema 52) wäre die Reaktion von (*S*)-Prolin mit diversen Alkinen zum jeweiligen Enamin denkbar. Bei ersten Reaktionen unter diesem Gesichtspunkt wurde eine Reaktion von 4-(Methyl-sulfinyl)-methylbutyrat über das Weinreb-Amid zum Alkin und schließlich zum Enamin herangezogen. Es gelang bisher jedoch nicht, das Alkin sauber herzustellen, wodurch eine Reaktion mit (*S*)-Prolin bislang nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine Optimierung der Reaktion ist demnach zunächst notwendig.



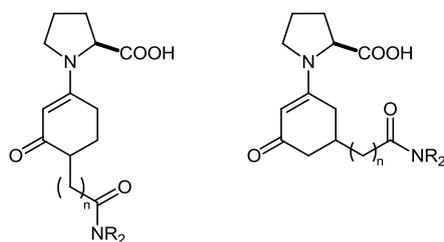
Schema 52: Syntheseweg zur Herstellung eines Prolin-Enamins ausgehend von 4-(Methylsulfinyl)-methylbutyrat.

Ein weiteres Modellsystem eines Prolin-Enamins als auch eine mögliche Syntheseroute, ausgehend von einem Anhydrid, kann Schema 53 entnommen werden.^[150] Anhydride sind kommerziell erhältlich oder durch einfache Synthesen aus Dicarbonsäuren herzustellen, was neben der kurzen Syntheseroute ein großer Vorteil ist.



Schema 53: Alternative Syntheseroute zur Herstellung eines Prolin-Enamins mit einer möglichen intramolekularen Wasserstoffbrücke.

Neben den bisher beschriebenen offenkettigen Systemen sind geschlossene Systeme denkbar. Dabei könnte die in dieser Arbeit beschriebene Reaktion von (*S*)-Prolin mit Diketonen zu Grunde gelegt werden und die Diketone derart modifiziert werden, dass eine beliebig lange Kette eingebracht wird, die einen Wasserstoffbindungsakzeptor aufweist. Mögliche Verbindungen werden in Schema 54 gezeigt.



Schema 54: Mögliche Enaminverbindung zur Darstellung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung.

14 Literatur

- [1] H. D. Flack, *Acta Chimica Slovenica* **2008**, 55, 689.
- [2] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, 20, 681.
- [3] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Vanbommel, *Nature* **1951**, 168, 271.
- [4] P. M. Bhatt, G. R. Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, 10, 1747.
- [5] D. Braga, F. Grepioni and L. Maini, *Chem. Comm.*, **2010**, 46, 6232.
- [6] E. Gagniere, D. Mangin, F. Puel, C. Bebon, J. P. Klein, O. Monnier and E. Garcia, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 3376.
- [7] E. Weber, C. Wimmer, A. L. Llamassaiz, C. Focesfoces, *Chem. Comm.* **1992**, 733.
- [8] S. Noguchi, F. Sadahiro, I. Yasunori, M. Keiko, I. Shigeru, *Acta Cryst. E* **2012**, 68, o667.
- [9] J. van de Streek, *Acta Cryst. C* **2012**, 68, o369.
- [10] N. Rodriguez-Hornedo, *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 299.
- [11] M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 4.
- [12] M.C. Etter, T.W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896.
- [13] G. R. Desiraju, *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, 5, 466.
- [14] J. D. Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, 5, 506.
- [15] A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, N. Rodriguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2381.
- [16] U. Griesser, in *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.:R. Hilfiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 211.
- [17] G. P. Stahly, *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 1007.
- [18] J. D. Dunitz, *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, 5, 506.
- [19] C. B. Aakeröy, D. J. Salmon, *Cryst. Eng. Comm.* **2005**, 7, 439.
- [20] R. Boese, M. T. Kirchner, W. E. Billups, L. R. Norman, *Angew.Chem. Int.Ed.* **2003**, 42, 1961.
- [21] S. Subramanian, M. J. Zaworotko, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 137, 357.
- [22] J. Zukerman-Schpector, E. R. T. Tiekink, *Z. Kristallogr.* **2008**, 223, 233.

- [23] S. L. Childs, G. P. Stahly, A. Park, *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 323.
- [24] T. Steiner, I. Majerz, C. C. Wilson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2651.
- [25] G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2311.
- [26] R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman, L. A. Morales, B. Moulton, N. Rodriguez-Hornedo, M. J. Zaworotko, *Chem. Comm.* **2003**, 186.
- [27] O. Almarsson, M. J. Zaworotko, *Chem. Comm.* **2004**, 1889.
- [28] C. B. Aakeroy, M. E. Fasulo, J. Desper, *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 317.
- [29] E. Lu, N. Rodriguez-Hornedo, R. Suryanarayanan, *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, *10*, 665.
- [30] N. Shan, F. Toda, W. Jones, *Chem. Commun.* **2002**, 2372.
- [31] N. Shan, W. Jones, *Green Chem.* **2003**, *5*, 728.
- [32] A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Chem. Comm.* **2004**, 890.
- [33] A. V. Trask, W. Jones, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 41.
- [34] A. V. Trask, D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, W. J. Jones, *Chem. Commun.* **2006**, 51.
- [35] R. Kuroda, Y. Imai, N. Tajima, *Chem. Commun.* **2002**, 2848.
- [36] R. P. Rastogi, P. S. Bassi, S. L. Chadha, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2707.
- [37] R. P. Rastogi, P. S. Bassi, S. L. Chadha, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2569.
- [38] D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg, R. W. Harrington, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R. Storey, W. Jones, T. Friscic, N. Blagden, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1697.
- [39] P. Knipping, *Naturwissenschaften* **1922**, *39*, 366.
- [40] R. R. P. Singh, P. A. Fleury, K. B. Lyons, P.E. Sulewski, *Phys. Rev. Lett.* **1989**, *62*, 2736.
- [41] W. J. Visser, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 89.
- [42] G. S. Smith, R. L. Snyder, *J. Appl. Crystallogr.* **1979**, *12*, 60.
- [43] C. Runge, *Phys. Z.* **1917**, *18*, 509.
- [44] D. Louër, M. Louër, *J. Appl. Crystallogr.* **1972**, *5*, 271.
- [45] D. Louër, R. Vargas, *J. Appl. Crystallogr.* **1982**, *15*, 542.
- [46] A. Boultif, D. Louër, *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, *24*, 987.
- [47] W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. A. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Cryst. B* **2002**, *58*, 647.

- [48] G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, P. Erk, C. Liang, J. C. Facelli, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, C. C. Pantelides, T. C. Lewis, Y. A. Arnautova, P. G. Karamertzanis, W. T. M. Mooij, S. L. Price, V. E. Bazterra, H. A. Scheraga, H. M. B. Ferraro, Nowell, A. Torrisi, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Cryst. B* **2005**, *61*, 511.
- [49] T. Ito, *Nature* **1949**, *164*, 755.
- [50] P.-E. Werner, L. Eriksson, M. Westdahl, *J. Appl. Crystallogr.* **1985**, *18*, 367.
- [51] A. Le Bail, *Powder Diffraction* **2004**, *19*, 249.
- [52] J. Bergmann, A. Le Bail, R. Shirley, V. Zlokazov, *Zeitschrift für Kristallographie* **2004**, *219*, 783.
- [53] R. Shirley in *The CRYSFIRE System for Automatic Powder Indexing: User's Manual*, The Lattice Press, Surrey, **2000**.
- [54] A. C. Larson, R. B. von Dreele, *Los Alamos National Laboratory Report* **1994**, 86.
- [55] B. H. Toby, *J. Appl. Crystallogr.* **2001**, *34*, 210.
- [56] A.A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 86.
- [57] A.A. Coelho, A. Kern, *CPD Newsletter* **2005**, *32*, 43.
- [58] C.J.E. Kempter & H. Lipson, *Acta Cryst.* **1972**, *B28*, S.3674.
- [59] D.W.M. Hofmann, *Acta Cryst.* **2002**, *B58*, 489-493.
- [60] A.D. Mighell & A. Santoro, *J. Appl. Cryst.* **1975**, *8*, 372-374.
- [61] D. Taupin, *J. Appl. Crystallogr.* **1973**, *6*, 380.
- [62] F. Kohlbeck, M. Hörl, *J. Appl. Crystallogr.* **1976**, *9*, 28.
- [63] W.I.F. David, K. Shankland, J. Cole, S. Maginn, W.D.S. Motherwell, R. Taylor, *DASH User Manual*, Cambridge Crystallographic Data Center, Cambridge, UK, **2001**.
- [64] J. C. Schön, M. Jansen, *Z. Krist.* **2001**, *216*, 361.
- [65] A. L. Patterson, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 372.
- [66] E. Egert, *Acta Crystallogr.* **1983**, *A39*, 936.
- [67] P. Blaha, K. Schwarz, G. K. H. Madsen, D. Kvasnicka, J. Luitz in *An Augmented Plane Wave + Local Orbitals Program for Calculating Crystal Properties* (Hrsg.: K Schwarz), Wien, Austria: Techn. University ISBN 3-9501031-1-2, **2001**.
- [68] J. P. Perdew, S. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- [69] V. I. Anisimov, J. Zaanen, O. K. Andersen, *Phys. Rev. B* **1991**, *44*, 943.
- [70] A. G. Petukhov, I. I. Mazin, L. Chioncel, A. I. Lichtenstein *Phys. Rev. B* **2003**, *67*, 153106

- [71] E. Pavarini, A. Yamasaki, J. Nuss, O. K. Andersen, *New J. Phys.* **2005**, 7, 188.
- [72] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt Jr., M. P. Vecchi, *Science* **1983**, 220, 671.
- [73] H. M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, 2, 65.
- [74] K. D. M. Harris, M. Tremayne, P. Lightfoot, P. G. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3543.
- [75] CSD, Version 5.33, Nov **2011**.
- [76] N. Metropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 1087.
- [77] A.J. Markvardsen, W.I.F. David & K. Shankland, *Acta Cryst.A*, **2002**, 58, 316.
- [78] H. M. Rietveld, *J. Appl. Cryst.* **1967**, 22, 151.
- [79] A.A. Coelho, TOPAS, Version 4.2, **2009**.
- [80] G. S. Pawley, *J. Appl. Cryst.* **1981**, 14, 357.
- [81] M. S. Lehmann, A. Nørlund Christensen, H. Fjellvåg, I. R. Feidenhans, M. Nielsen, *J. Appl. Cryst.* **1987**, 20, 123.
- [82] W. I. F. David, D. S. Sivia in *Structure Determination from Powder Diffraction Data*, (Hrsg.: W. I. F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, Ch. Baerlocher), Oxford University Press, New York, USA, **2002**, 136.
- [83] D. S. Sivia, W. I. F. David, *Acta Crystallogr. A* **1994**, 50, 703.
- [84] G. E. Engel, S. Wilke, O. König, K. D. M. Harris, F. J. J. Leusen, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 1169.
- [85] A.A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 33, 899.
- [86] A. Le Bail, H. Duroy, J. L. Fourquet; *Mat. Res. Bull.* **1988**, 23, 447.
- [87] P. E. Mackie, R. A. Young, *J. Appl. Crystallogr.* **1973**, 6, 26.
- [88] R. A. Young, P. E. Mackie, R. B. Von Dreele, *J. Appl. Crystallogr.* **1977**, 10, 262.
- [89] J. I. Langford, *J. Appl. Crystallogr.* **1978**, 11, 10.
- [90] R. A. Young, D. B. Wiles, *J. Appl. Crystallogr.* **1982**, 15, 430.
- [91] A. Brown, J. W. Edmonds, *Adv. X-Ray Anal.* **1980**, 23, 361.
- [92] W. Parrish, M. Hart, T. C. Huang, *J. Appl. Crystallogr.* **1986**, 20, 79.
- [93] H. J. Edwards, J. I. Langford, *J. Appl. Crystallogr.* **1971**, 4, 43.
- [94] L. K. Frevel, *Powder Diffract.* **1987**, 2, 237.
- [95] R. A. Young in *The Rietveld Method*, Oxford University Press, USA, **1995**.
- [96] R. B. Von Dreele, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 1084.
- [97] M. S. Lehmann, A. C. Nunes *Acta Crystallogr. B* **1980**, 36, 1621.
- [98] M. S. Lehmann, T. F. Koetzle, W. C. Hamilton *J. Cryst. Mol. Struct.* **1972**, 2, 225.

- [99] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [100] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911.
- [101] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273.
- [102] M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997.
- [103] A. Berkessel, H. Gröger in *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [104] J. v. Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246.
- [105] G. Bredig, K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 752
- [106] G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem Z.* **1913**, *46*, 7.
- [107] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- [108] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- [109] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**.
- [110] U. Eder, G. R. Sauer, R. Wiechert, Deutsches Patent DE 2014757, **1971**.
- [111] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [112] M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3.
- [113] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 3108.
- [114] C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.
- [115] C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501.
- [116] C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *3*, 499.
- [117] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
- [118] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- [119] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [120] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [121] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- [122] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*.
- [123] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
- [124] E. Bellis, G. Kokotos, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8669.
- [125] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.

- [126] B. List, *Chem. Comm.* **2006**, 8, 819.
- [127] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596.
- [128] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 37, 548.
- [129] B. List, *Synlett* **2001**, 11, 1675.
- [130] F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766.
- [131] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.
- [132] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.
- [133] P. H. Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13912.
- [134] B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5839.
- [135] E. Dane, R. Heiss, H. Schafer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 339.
- [136] Orsini F, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, G. Bombieri, F. Benetollo, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 837.
- [137] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983** 10, 5390.
- [138] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.
- [139] C. Marquez, J. O. Metzger, *Chem. Comm.* **2006**, 1539.
- [140] D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999.
- [141] F. L. Hirshfeld, *Theoret. Claim. Acta* **1977**, 44, 129.
- [142] J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr.* **2004**, B60, 627.
- [143] M. A. Spackman, J. J. McKinnon, *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, 4, 378.
- [144] M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, 11, 19.
- [145] R. J. Andrew, J. M. Mellor, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7267.
- [146] L. E. Luna, G. Seoane, R. M. Cravero, *Eur. J. Org. Chem* **2008**, 7, 1271.
- [147] R. J. Friary, J. M. Gilligan, R. P. Szajewski, K. J. Falci, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3487.
- [148] P. B. Shreshta-Dawadi, S. Bittner, M. Fridkin, S. Rahimipour, *Synthesis* **1996**, 12, 1468.
- [149] M. G. Gorbunova, I. I. Gerus, S. V. Galushko, V. P. Kukhar, *Synthesis* **1991**, 3, 207.
- [150] N. K. Nayyar, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 982.

15 Anhang

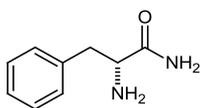
A Zusammenfassung im Sinne der Promotionsordnung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden, ausgehend von enantiomerenreinen Substanzen mit bekannter absoluter Konfiguration, *Solvent-Drop*-Vermahlungen durchgeführt, um zu prüfen, ob durch die Wahl von chiralen Additiven mit bekannter absoluter Konfiguration stereochemische Informationen in molekularen Komplexen verankern werden können. Die resultierenden diastereomeren Co-Kristalle weisen dabei unterschiedliche Reflexmuster auf. In 13 Fällen konnten die Kristallstrukturen aus Pulverdaten bestimmt werden. Dabei handelt es sich bei neun Strukturen um die Bestimmung eines der beiden Diastereomere und in zwei Fällen um beide Diastereomere eines Co-Kristallpaares. Auf Basis der Resultate kann die Grundidee zur Verankerung stereochemischer Informationen in molekularen Komplexen durch chirale Additive mit bekannter absoluter Konfiguration bestätigt werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde auf Basis von Modellstrukturen, vinyloge Amide (Enaminone) hergestellt. Diese weisen eine Analogie zum postulierten Übergangszustand in der Prolin-Enamin-Katalyse auf. Die mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse untersuchten Enamine weisen in der festen Form eine (*E*)-Geometrie auf und kristallisieren mit Ausnahme einer Enaminstruktur in der *anti*-Konformation. Alle Enaminstrukturen zeigen intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der Carbonsäure und der Ketoncarbonylgruppe. Die erlangten Erkenntnisse stehen im Einklang mit den bisher vorgeschlagenen Übergangszuständen von Prolin-katalysierten Aldol-, Mannich-, α -Aminierung- und Aminoxylierung-Reaktionen. Das gewählte Modell weist schlussfolgernd eine Enaminon / Houk-List-Übergangszustand Analogie auf und kann als gutes Übergangszustandsmodell angesehen werden.

B Chirale Co-Kristallisation

2 Strukturlösung von (R)-Phenylalaninamid



Schema 55:
(R)-Phenylalaninamid.

Um die Kristallstruktur des (R)-Phenylalaninamids aufzuklären, wurde auf Grundlage von 20 ausgewählten Peaklagen mit Hilfe des Programms *DASH* eine Indizierung des Pulverdiffraktogramms unter Verwendung des implementierten Programms *DICVOL* durchgeführt. Als einschränkende Parameter wurden unter den möglichen Raumgruppen trikline Systeme ausgeschlossen. Die Indizierung ergab eine orthorhombische Elementarzelle. Die kristallographische Zelle als Resultat der Indizierung pulverdiffraktometrischer Daten und die Ergebnisse nach der *Rietveld*-Verfeinerung sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Unter Berücksichtigung des Molekülvolumen lässt sich auf das Vorhandensein von vier Molekülen in der Elementarzelle schließen.

Tabelle 20: Ergebnisse der *Rietveld*-Verfeinerung.

Raumgruppe	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	29,5202(3)
$b/\text{\AA}$	6,27017(8)
$c/\text{\AA}$	4,88318(6)
$V/\text{\AA}^3$	903,861(18)
$R_p/\%$	2,589
$R_{wp}/\%$	3,506
Gof	1,264

Um mögliche Kristallstrukturen zu erzeugen wird nach der Profilanpassung ein SA-Algorithmus im Programm *DASH* angewendet. Die Ausgangsgeometrie (Bindungslängen und Winkel) des (R)-Phenylalaninamids konnte der von einer in der *CSD* hinterlegten Struktur abgeleitet werden (VUYDEY). Die Verbindung hat drei flexible Torsionswinkel (siehe Schema 55), als auch sechs translationale (drei von jeder Verbindung) und sechs orientierungsbezogene (drei von jeder Verbindung) Freiheitsgrade.

Um eine verbesserte statistische Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurden 25 SA-Zyklen durchgeführt. Die sich wiederholenden Zyklen ergaben für die Verbindung mehrere Kristallstrukturen mit besonders niedrigen χ^2 -Werten. Anschließend wurden die Kristallstruktur mit dem besten χ^2 -Wert mit Hilfe des *DASH-to-TOPAS* Links einer *Rietveld*-Verfeinerung unterzogen. Die *TOPAS* Eingabedatei wird dabei automatisch in *DASH* generiert und per Hand nach den verschiedenen Verfeinerungszyklen bearbeitet. Unter anderem werden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Gruppen verwendet. Mit Hilfe des bei *MERCURY* implementierten *Mogul Geometry Check* konnten sowohl die Bindungslängen, als auch die Bindungswinkel auf Richtigkeit überprüft und gegebenenfalls unter Verwendung weiterer *Restraints* neu verfeinert werden. Die *Rietveld*-Verfeinerungen konvergierten für das (*R*)-Phenylalaninamid mit einem guten R_{wp} -Wert (3,5%) und einer sehr glatten Differenzkurve (Abbildung 110). Ein Kristallpackungsausschnitt ist in Abbildung 111 gezeigt. Die Informationen zu Wasserstoffbrückenbindungen sind in Tabelle 21 hinterlegt.

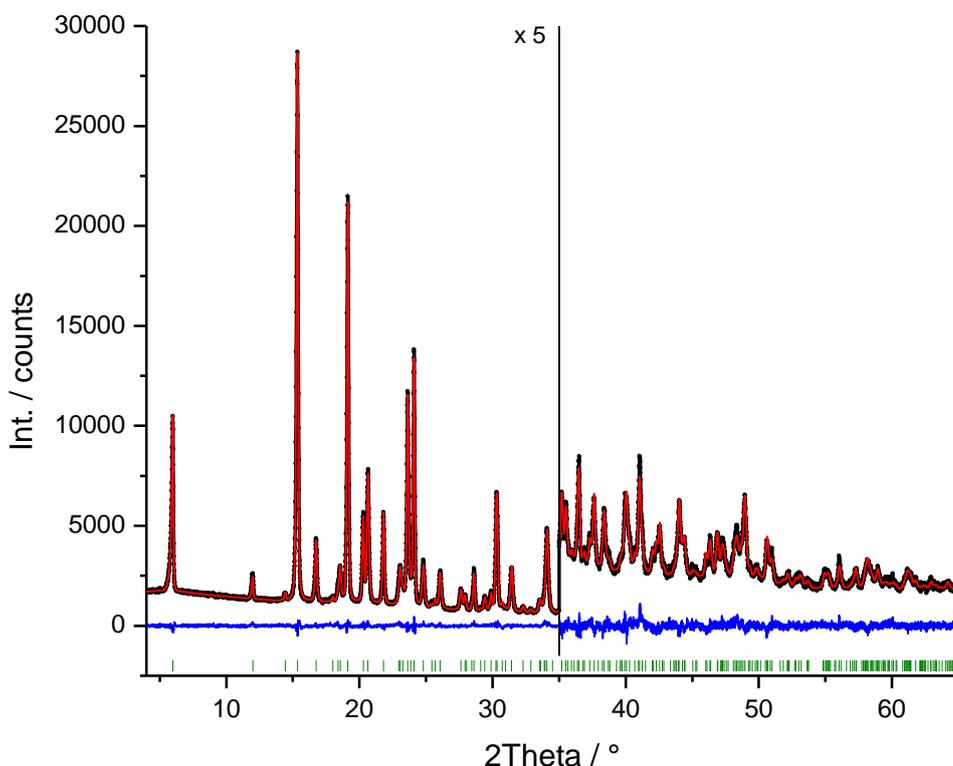


Abbildung 110: *Rietveld*-Verfeinerung des (*R*)-Phenylalaninamids.

Schwarze Punkte: Experimentelles Pulverdiagramm; rote Linie: simuliertes Pulverdiagramm; blaue Linie: Differenzkurve, grüne vertikale Striche: Reflexposition.

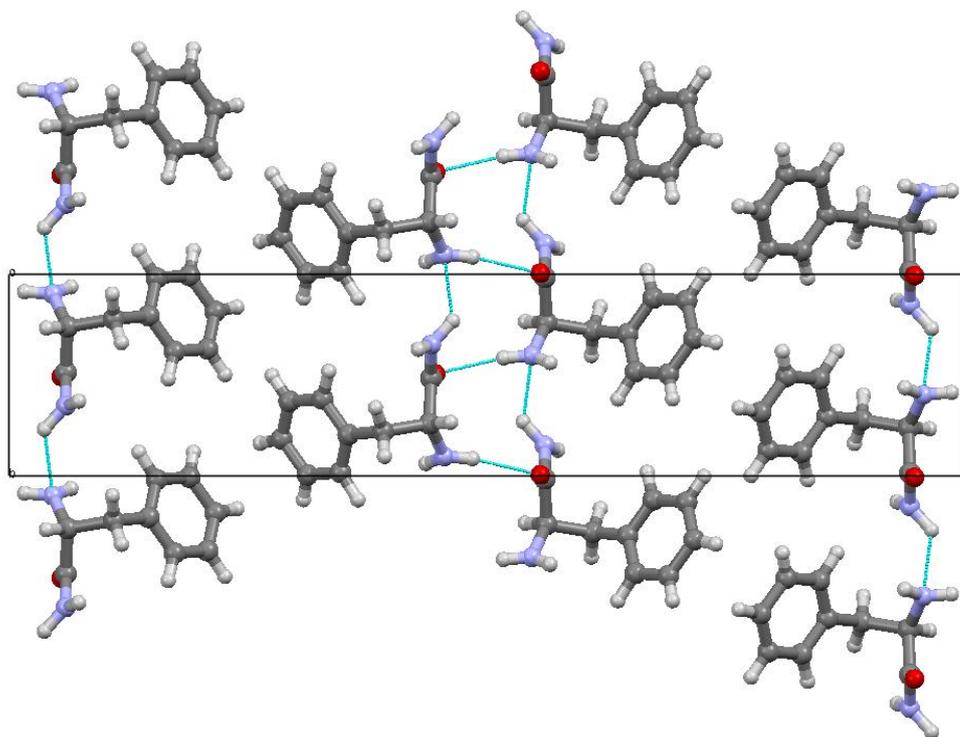


Abbildung 111: Kristallpackungsausschnitt des (*R*)-Phenylalaninamids; Blickrichtung entlang der kristallographischen *c*-Achse.

Tabelle 21: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H..A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H...A	d(D—H)/Å	d(H...A) /Å	d(D...A) /Å	Angle DHA/°	symm
N1—H20...N2	0,865	2,375	3,026	132,33	[x,-1+y,z]
O1—H11...N2	0,880	2,285	3,126	165,73	[-x,1/2+y,1,5-z]
O1—H19...N1	0,872	2,187	2,959	147,34	[x,y,1+z]

3 Detaillierte Informationen zu den verwendeten Substanzen

Tabelle 22: Übersicht der verwendeten Substanzen, sowie die Einwaagen, Schmelzpunkte und pK_s -Werte der Säuren und Basen (basierend auf einer Suche im SciFinder).

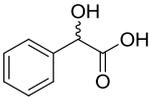
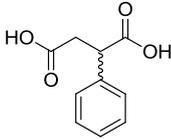
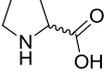
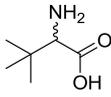
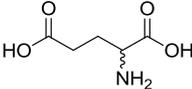
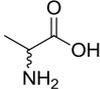
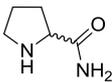
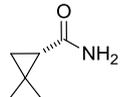
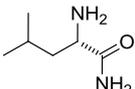
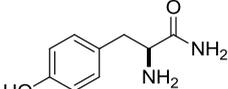
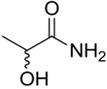
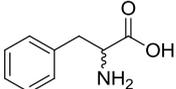
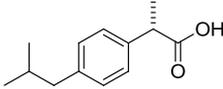
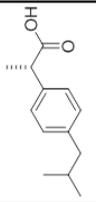
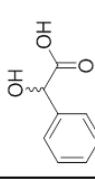
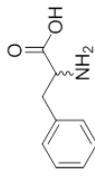
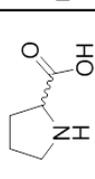
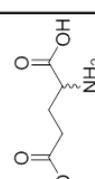
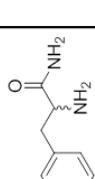
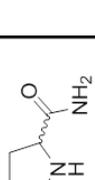
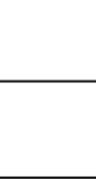
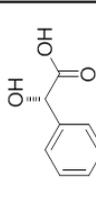
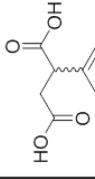
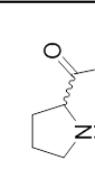
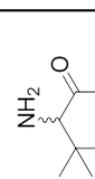
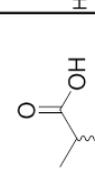
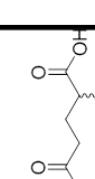
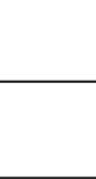
				
Name	Mandelsäure	Phenylbernsteinsäure	Camphersäure	Prolin
Einwaage	60 mg	78 mg	80 mg	46 mg
Smp,	143,02 °C	153-157 °C	188,58 °C	237,86 °C
pK_a	3,41±0,25 (25 °C)	3,6±0,1 (25°C)	4,57±0,6 (25°C)	2,35±0,2 (25°C)
pK_a				11,11±0,1 (25°C)
				
Name	tert,-Leucin	Glutaminsäure	Alanin	
Einwaage	52 mg	59 mg	36 mg	
Smp,	292,91 °C	209,41 °C	312,21 °C	
pK_a	2,39±0,12 (25°C)	2,17±0,1 (25°C)	2,31±0,1 (25°C)	
pK_a	10,52±0,38 (25°C)	4,25±0,11 (25°C)	9,61±0,13 (25°C)	
pK_a		9,76±0,16 (25°C)		
				
Name	Prolinamid	(S)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid	(S)-Leucinamid	(S)-Tyrosinamid
Einwaage	46 mg	45 mg	52 mg	72 mg
Smp,	89,87 °C	135,76 °C	100,96 °C	153,77 °C
pK_a	16,21±0,2 (25 °C)	16,1±0,4 (25°C)	16,08±0,5 (25°C)	9,15±0,15 (25°C)
pK_a	8,78±0,1 (25 °C)		8,32±0,42 (25°C)	7,65±0,1 (25°C)
				
Name	Lactamid	Phenylalaninamid	(S)-Ibuprofen	
Einwaage	36 mg	66 mg	82mg	
Smp,	53,42 °C	94,75 °C	53,75 °C	
pK_a	13,34±0,2 (25°C)	15,85±0,5 (25°C)	4,41±0,1 (25°C)	
pK_a		7,2±0,1 (25°C)		

Tabelle 24: Übersicht der durchgeführten Vermahlungen (Fortsetzung).

		R	S		R	S		S	R		S	R		S	R		S	R		S	R
		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S
		R	S		R	S		S	R		S	R		S	R		S	R		S	R
		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S		R	S

4 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen, Packungsausschnitte und sämtliche Pulverdiffraktogramme

Teil 1

a.) Prolinamid-Mandelsäure

Tabelle 25: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

Verbindung	D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
<i>(R/R)</i>	N1—H18 \cdots O2	0,885	2,164	2,821	130,60	[1,5-x,-y,-1/2+z]
	N1—H19 \cdots O4	0,888	2,137	3,023	176,87	[1-x,1/2+y,1,5-z]
	N2—H7 \cdots O2	0,900	1,717	2,614	173,95	[1-x,-1/2+y,1,5-z]
	N2—H8 \cdots O3	0,894	2,084	2,873	146,56	[1/2-x,-y,-1/2+z]
	O4—H34 \cdots O1	0,812	2,089	2,824	150,32	[1/2-x,-y,1/2+z]
<i>(S/R)</i>	N1—H36 \cdots O4	0,869	2,034	2,912	166,39	[x,y,z]
	N1—H37 \cdots O2	0,884	2,022	2,904	175,29	[-1/2+x,1/2-y,1-z]
	N2—H25 \cdots O2	0,900	1,785	2,675	169,92	[1,5-x,1-y,-1/2+z]
	N2—H26 \cdots O3	0,897	1,942	2,770	152,81	[2-x,1/2+y,1,5-z]
	O4—H34 \cdots O1	0,994	2,027	2,768	129,51	[2-x,-1/2+y,1,5-z]

b.) Prolinamid-Camphersäure

Tabelle 26: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 108 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H1 \cdots O4	0,901	2,260	2,859	123,57	[x,y,z]
N1—H19 \cdots O2	0,930	2,711	3,139	108,98	[2-x,1/2+y,1/2-z]
N1—H19 \cdots O5	0,930	2,126	2,878	137,15	[1,5-x,1-y,1/2+z]
N2—H10 \cdots O5	0,881	2,194	2,963	145,61	[1,5-x,1-y,-1/2+z]
N2—H11 \cdots O3	0,873	1,878	2,648	146,05	[x,y,-1+z]
O1—H48 \cdots O4	0,992	1,555	2,545	174,97	[2-x,-1/2+y,1/2-z]

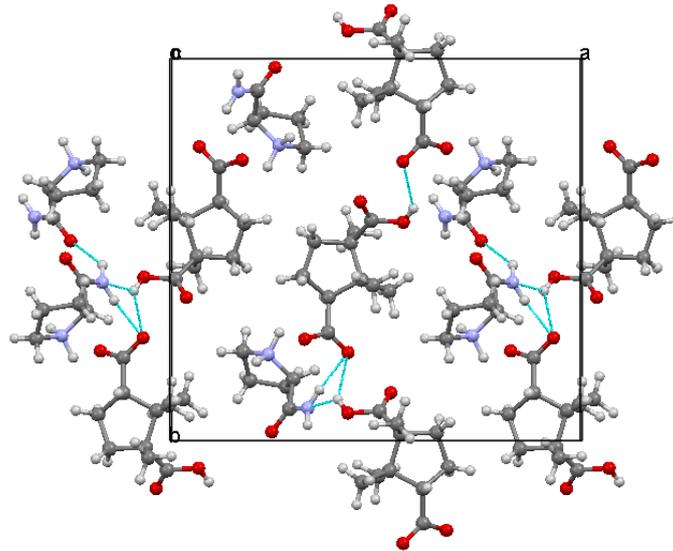


Abbildung 112: Packungsausschnitt des (*R*)-Prolinamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

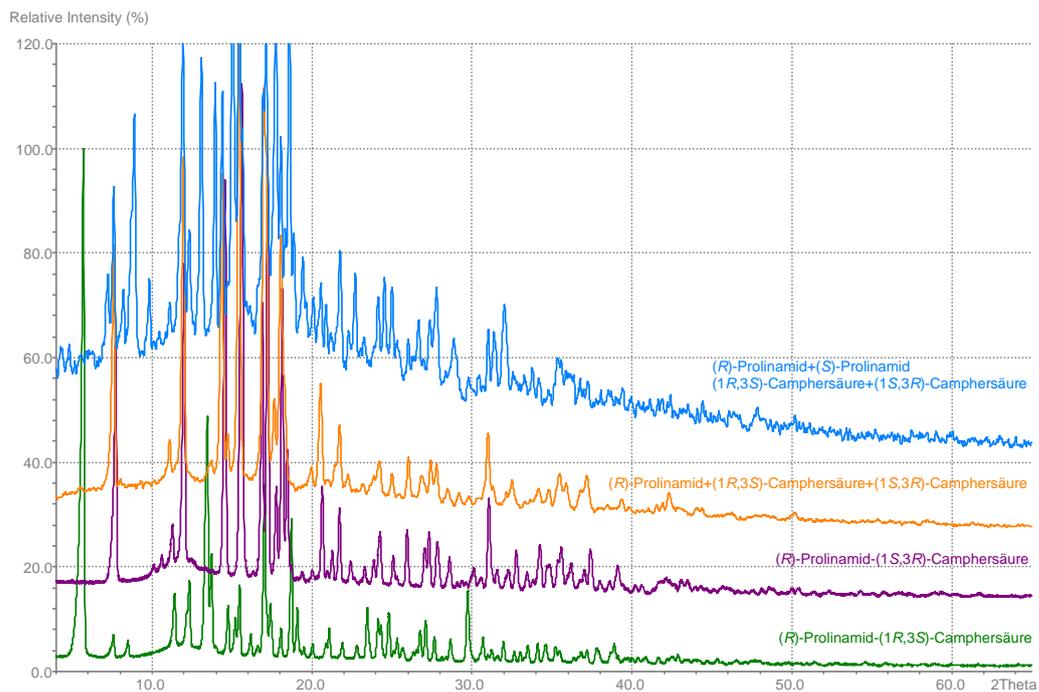
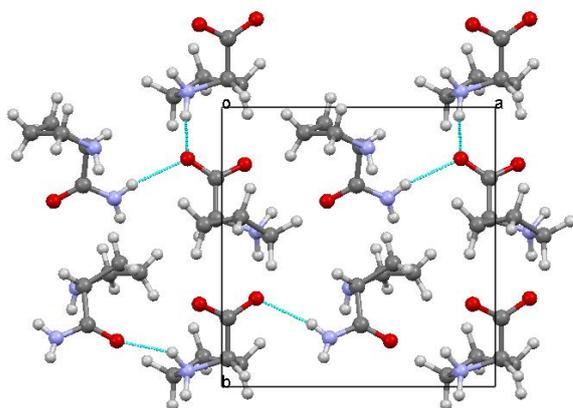
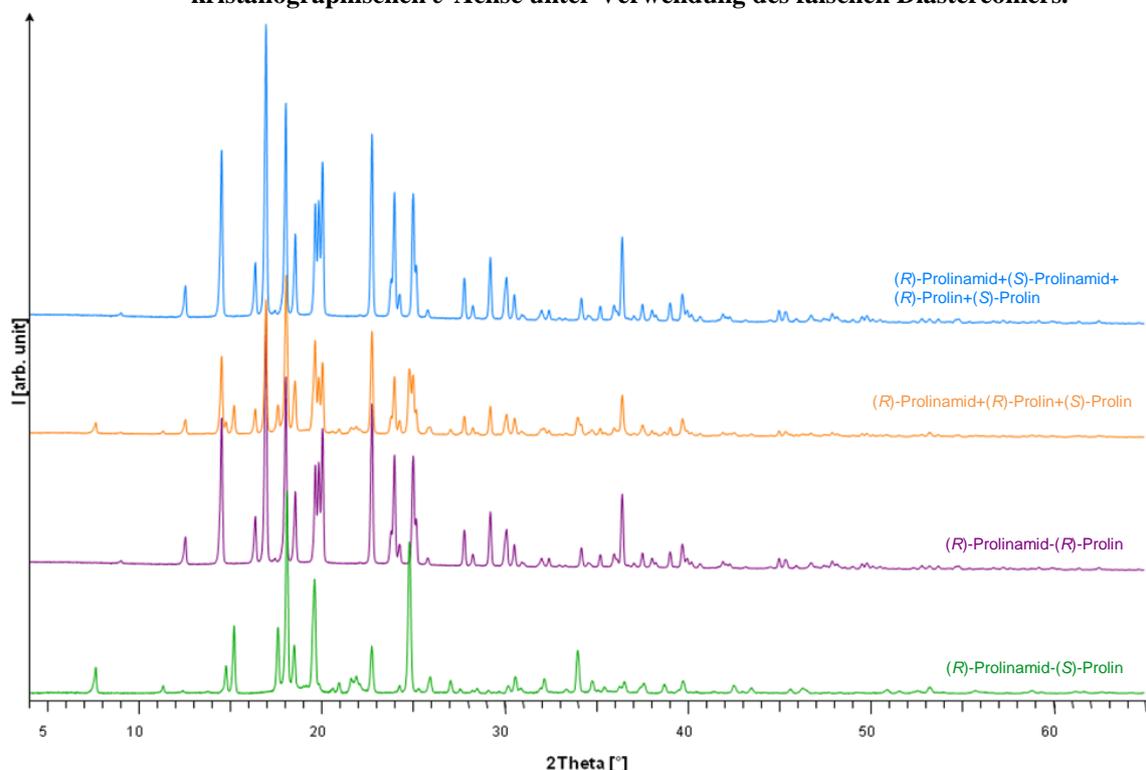


Abbildung 113: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (*R*)-Prolinamid mit beiden Enantiomeren der Camphersäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Prolinamids mit beiden Enantiomeren der Camphersäure in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*R*-2*RS* und 1*R*-2*SR*.

c.) Prolinamid-Prolin**Tabelle 27: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.**

D-H \cdots A	d(D-H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1-H34 \cdots N2	0,817	2,039	2,712	139,44	[1-x,-1/2+y,1-z]
N1-H35 \cdots O2	0,824	2,283	2,970	141,10	[2-x,1/2+y,2-z]
N2-H27 \cdots O3	0,834	2,173	2,907	146,65	[1-x,1/2+y,1-z]
N3-H10 \cdots O2	0,843	2,143	2,912	151,57	[2-x,-1/2+y,2-z]
N3-H11 \cdots O1	0,857	2,183	2,936	146,93	[1-x,-1/2+y,1-z]

**Abbildung 114: Packungsausschnitt des (R)-Prolinamid-(R)-Prolinamid Co-Kristalls entlang der kristallographischen c-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.****Abbildung 115: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (R)-Prolinamid mit beiden Enantiomeren des Prolins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Prolinamids mit beiden Enantiomeren des Prolins in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1R-2R und 1R-2S.**

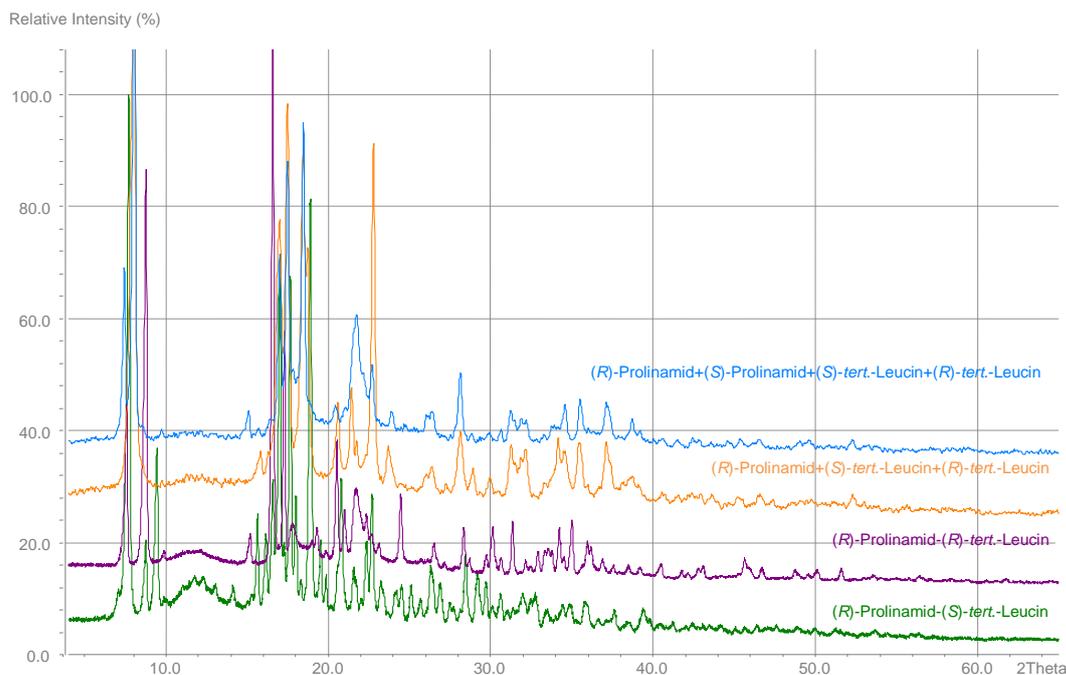


Abbildung 116: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (*R*)-Prolinamid mit beiden Enantiomeren des *tert.*-Leucins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Prolinamids mit beiden Enantiomeren des *tert.*-Leucins in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*R*-2*R* und 1*R*-2*S*.

e.) Prolinamid-Glutaminsäure

Tabelle 28: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1-H31 \cdots O3	0,860	2,207	2,947	143,96	[2-x,1/2+y,2-z]
N1-H31 \cdots O4	0,855	2,083	2,930	170,38	[2-x,1/2+y,2-z]
N2-H36 \cdots O4	0,937	2,381	3,250	154,12	[x,y,z]
N2-H36 \cdots O5	0,937	2,050	2,880	146,62	[x,y,z]
N2-H37 \cdots O3	0,987	1,785	2,684	149,80	[x,1+y,z]
N2-H33 \cdots O2	0,869	1,999	2,697	136,56	[1-x,1/2+y,2-z]
N2-H34 \cdots O5	0,857	2,095	2,820	141,88	[1-x,-1/2+y,1-z]
N3-H35 \cdots O4	0,880	2,415	3,156	142,05	[1-x,-1/2+y,2-z]
N3-H35 \cdots O5	0,880	2,455	3,302	161,66	[1-x,-1/2+y,2-z]

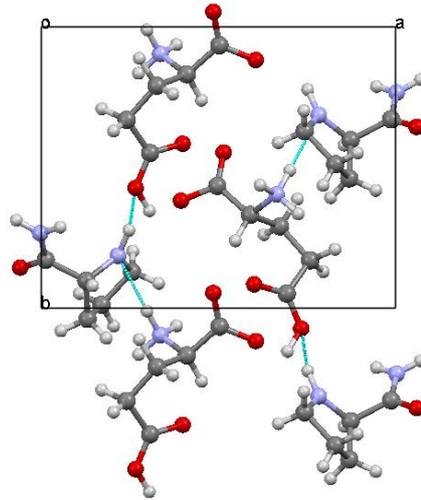


Abbildung 117: Packungsausschnitt des *(R)*-Prolinamid-*(S)*-Glutaminsäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

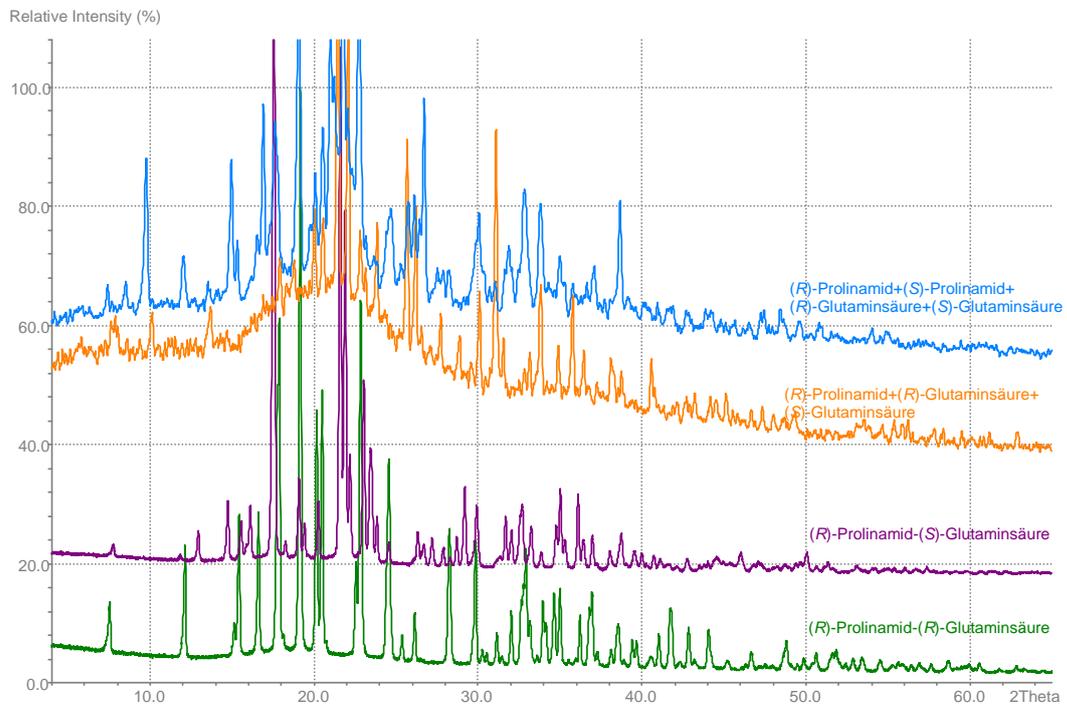


Abbildung 118: Vergleich der PXRD-Messungen a.) *(R)*-Prolinamid mit beiden Enantiomeren der Glutaminsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Prolinamids mit beiden Enantiomeren Glutaminsäure in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen *1R-2R* und *1R-2S*.

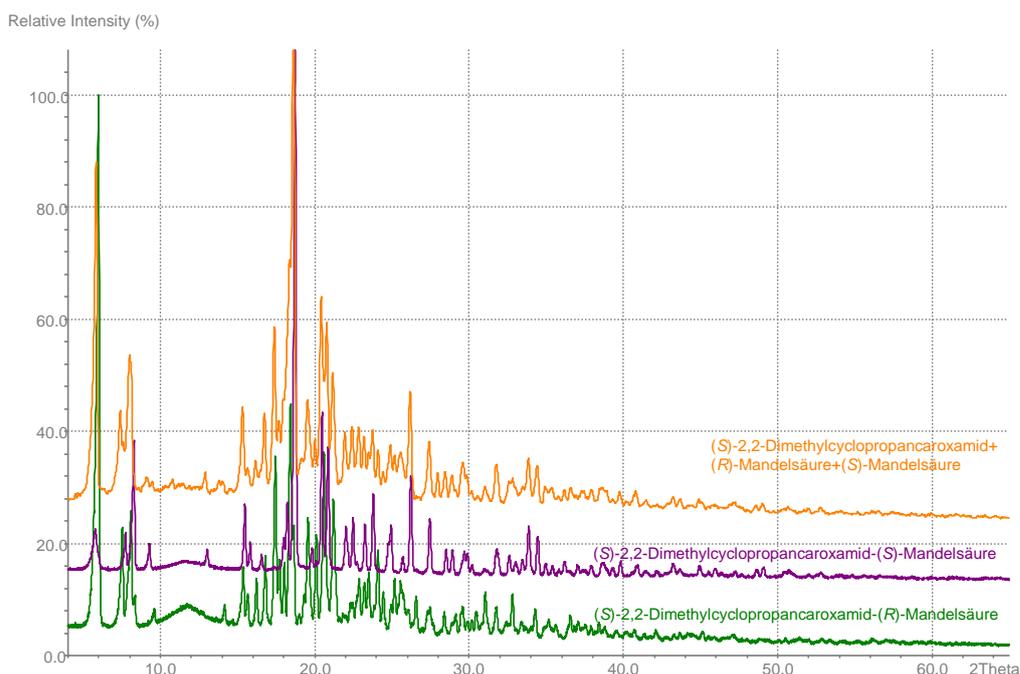
f.) 2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid+Mandelsäure

Abbildung 119: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-2,2-Dimethylpropancarboxamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

g.) Leucinamid-Mandelsäure

Tabelle 29: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H \cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H41 \cdots O3	0,813	2,337	2,762	113,34	[1,5-x,-1/2+y,1-z]
N1—H42 \cdots O2	0,842	2,138	2,849	141,47	[1,5-x,1/2+y,1-z]
N2—H38 \cdots O1	0,838	2,167	2,882	143,24	[x,1+y,z]
N2—H39 \cdots O4	0,884	1,893	2,771	171,96	[1-x,y,1-z]
N2—H40 \cdots O3	0,855	2,078	2,923	169,75	[x,y,-1+z]
N2—H40 \cdots O4	0,855	2,705	3,229	120,98	[x,y,-1+z]
O4—H12 \cdots O2	0,819	2,180	2,989	169,55	[x,1+y,z]

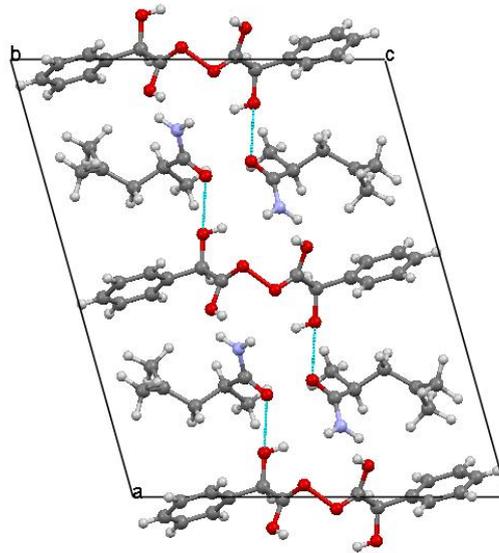


Abbildung 120: Packungsausschnitt des (S)-Leucinamid-(S)-Mandelsäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen *b*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

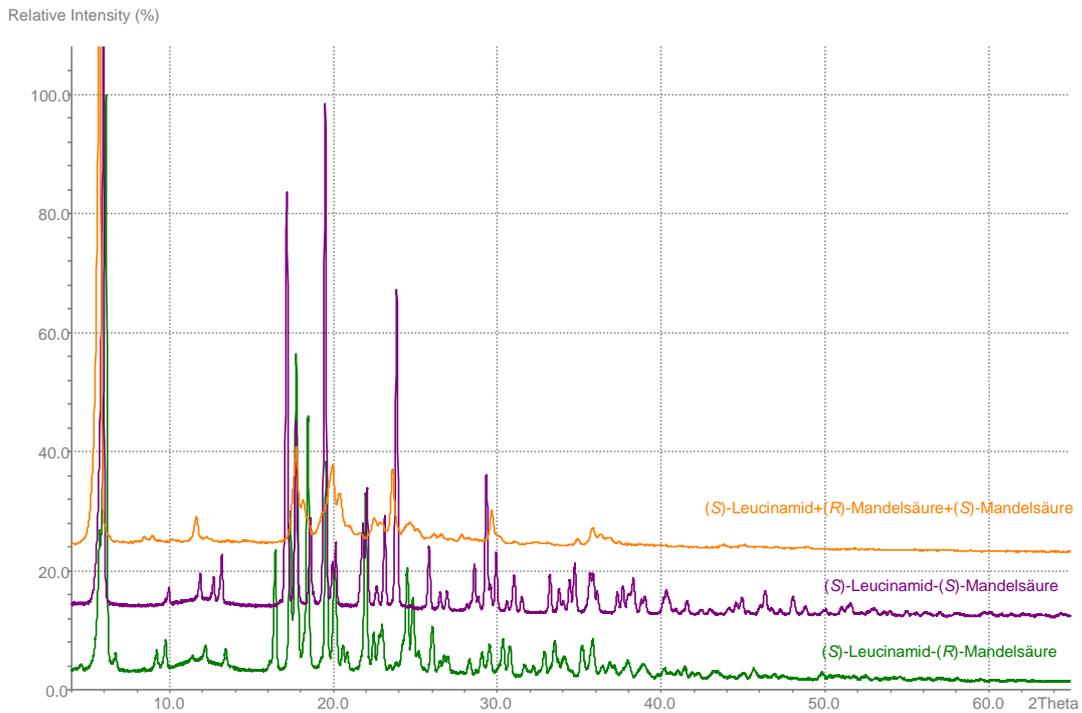


Abbildung 121: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Leucinamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallssystemen 1S-2R und 1S-2S.

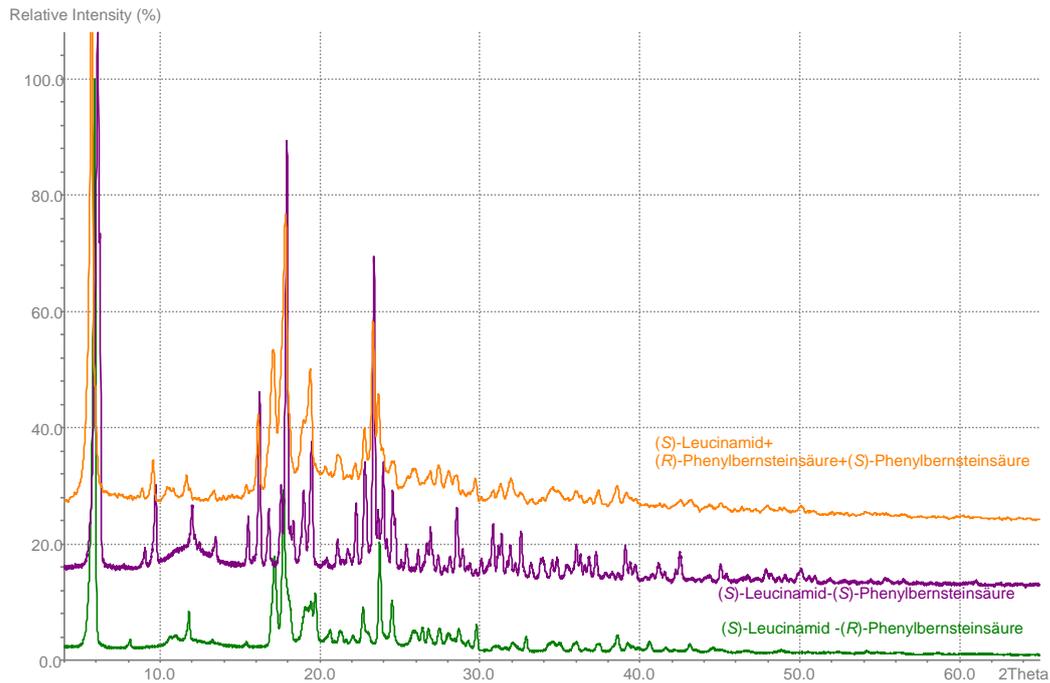
h.) Leucinamid-Phenylbernsteinsäure

Abbildung 122: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Leucinamid mit beiden Enantiomeren der Phenylbernsteinsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

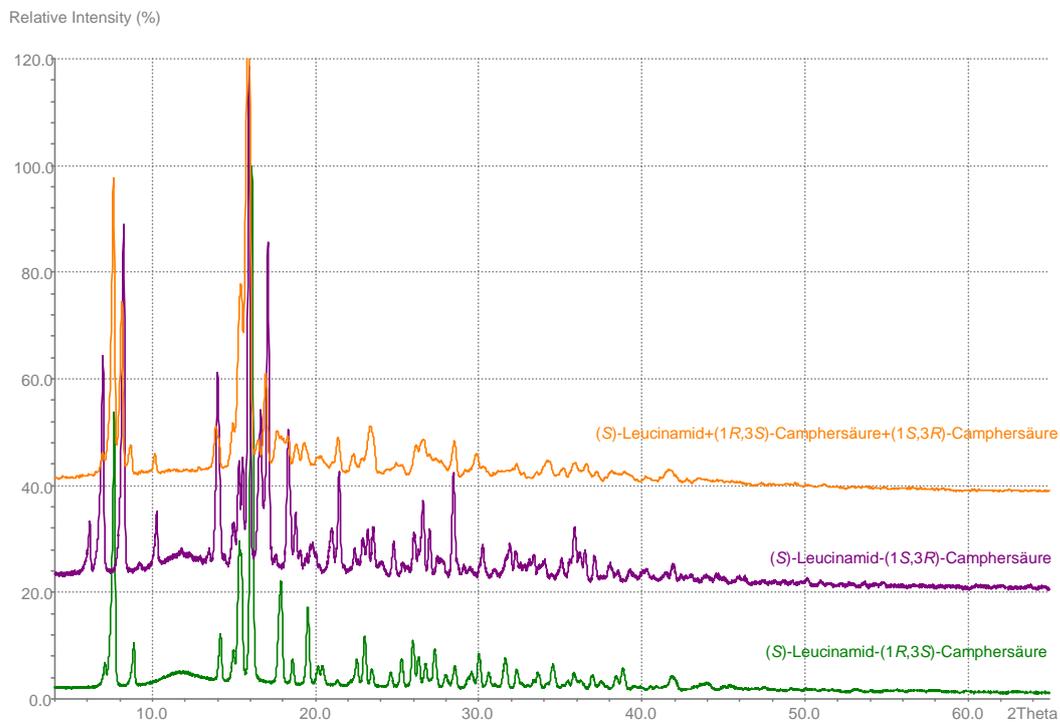
i.) Leucinamid-Camphersäure

Abbildung 123: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Leucinamid mit beiden Enantiomeren der Camphersäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2RS und 1S-2SR.

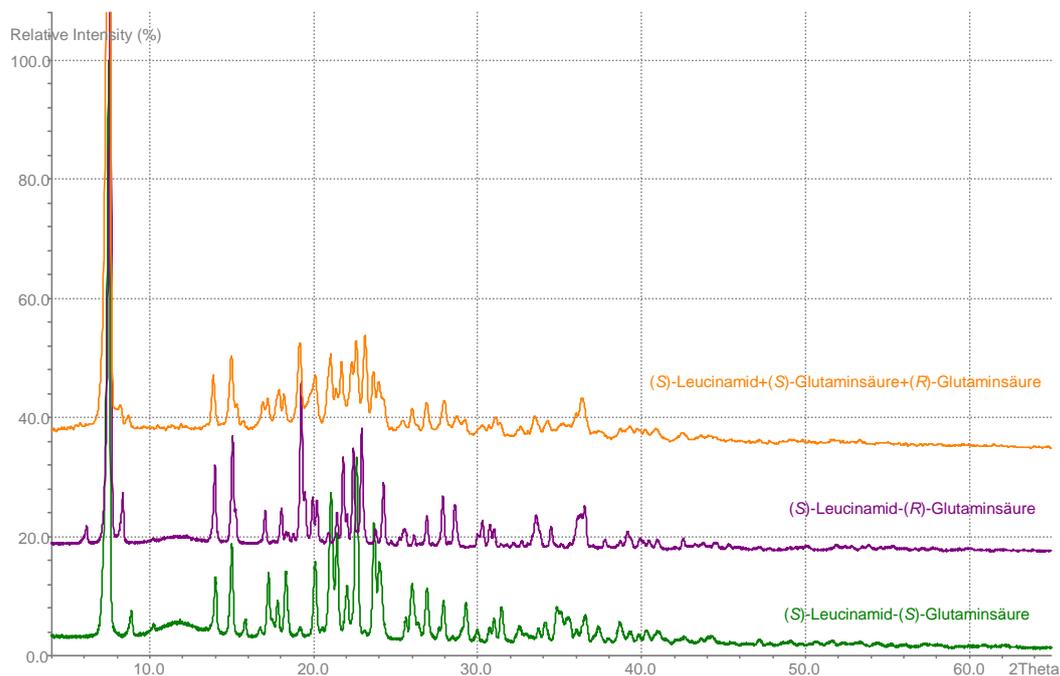
j.) Leucinamid-Glutaminsäure

Abbildung 124: Vergleich der PXR D-Messungen (S)-Leucinamid mit beiden Enantiomeren der Glutaminsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

k.) Tyrosinamid-Mandelsäure

Tabelle 30: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H39 \cdots O5	0,883	1,919	2,748	155,62	[2-x,-1/2+y,2-z]
N1—H40 \cdots O1	0,854	2,526	3,332	157,60	[x,y,1+z]
N2—H41 \cdots O4	0,838	1,774	2,537	150,44	[1-x,-1/2+y,1-z]
N2—H42 \cdots O2	0,851	2,545	3,008	115,24	[1-x,1/2+y,2-z]
N2—H43 \cdots O2	0,936	2,663	3,247	121,09	[1-x,1/2+y,1-z]
O2—H37 \cdots O3	0,984	1,576	2,456	146,17	[x,-1+y,z]
O5—H38 \cdots O4	0,956	2,206	3,076	150,88	[x,y,-1+z]

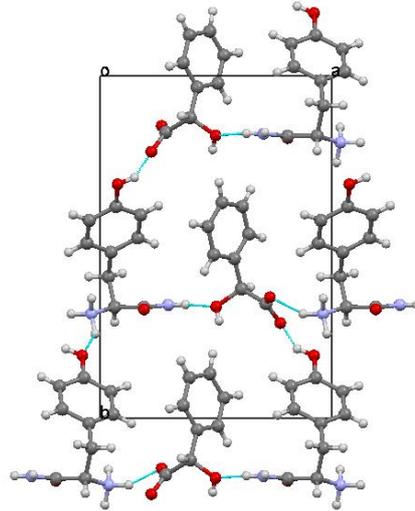


Abbildung 125: Packungsausschnitt der (*S*)-Tyrosinamid-(*R*)-Mandelsäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

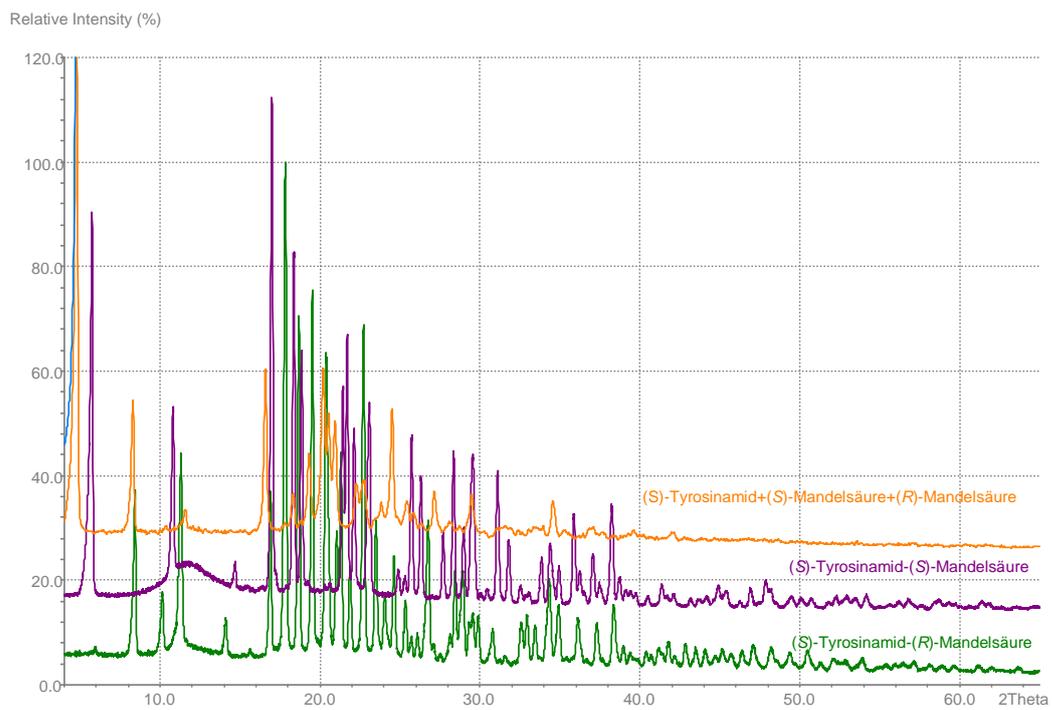


Abbildung 126: Vergleich der PXRD-Messungen (*S*)-Tyrosinamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1*S*-2*R* und 1*S*-2*S*.

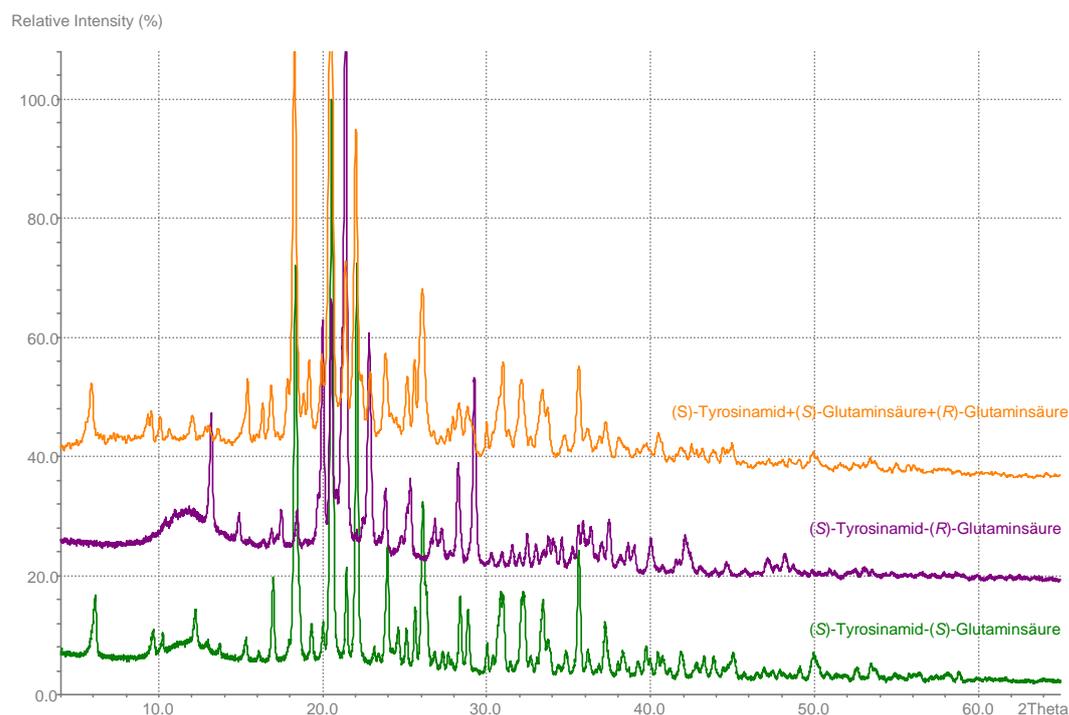
l.) Tyrosinamid-Glutaminsäure

Abbildung 127: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Tyrosinamid mit beiden Enantiomeren der Glutaminsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

m.) Lactamid-Prolin

Tabelle 31: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H12 \cdots O1	0,871	2,478	2,952	114,85	[x,1+y,z]
N1—H13 \cdots O1	0,864	2,359	2,972	128,15	[1-x,1/2+y,2-z]
N2—H25 \cdots O1	0,867	2,327	2,702	151,57	[1-x,-1/2+y,2-z]
N2—H26 \cdots O3	0,866	1,948	3,117	144,75	[x,-1+y,z]
O2—H8 \cdots O4	0,984	2,033	2,717	124,74	[-1+x,1+y,z]

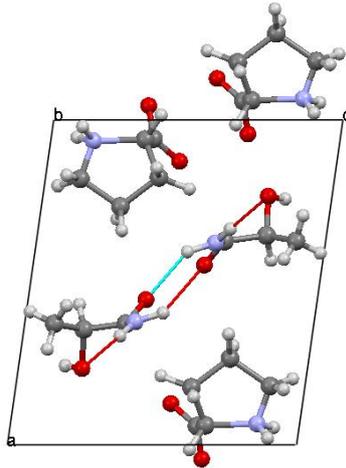


Abbildung 128: Packungsausschnitt des (S)-Lactamid-(S)-Prolin Co-Kristalls entlang der kristallographischen *b*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

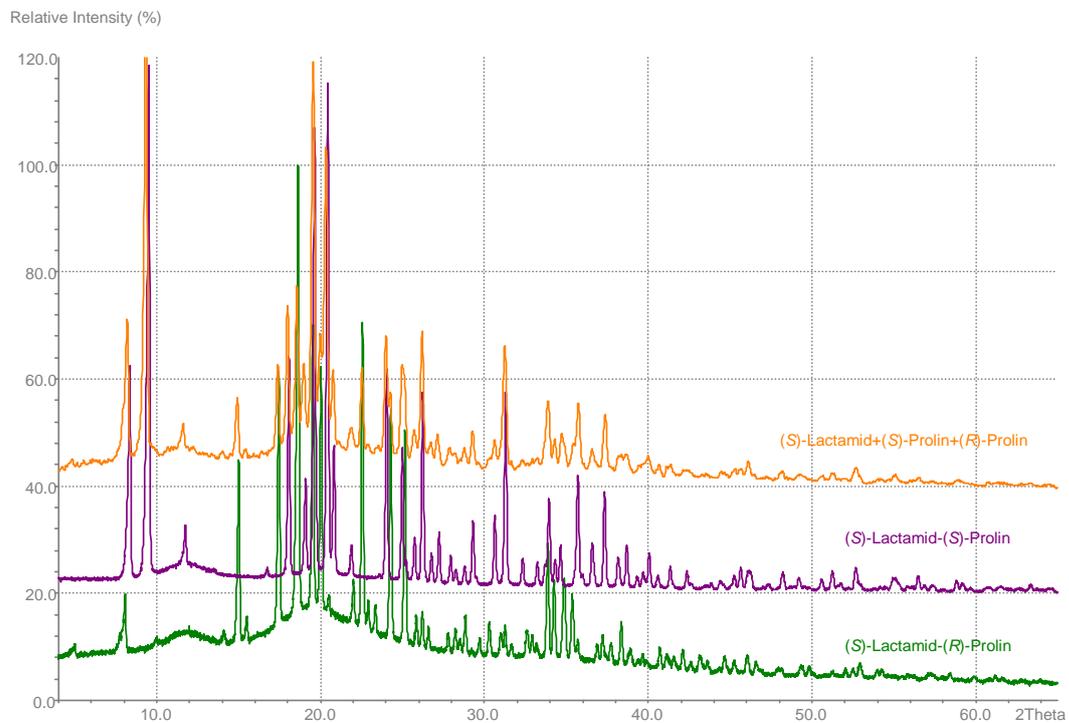


Abbildung 129: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Lactamid mit beiden Enantiomeren des Prolins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

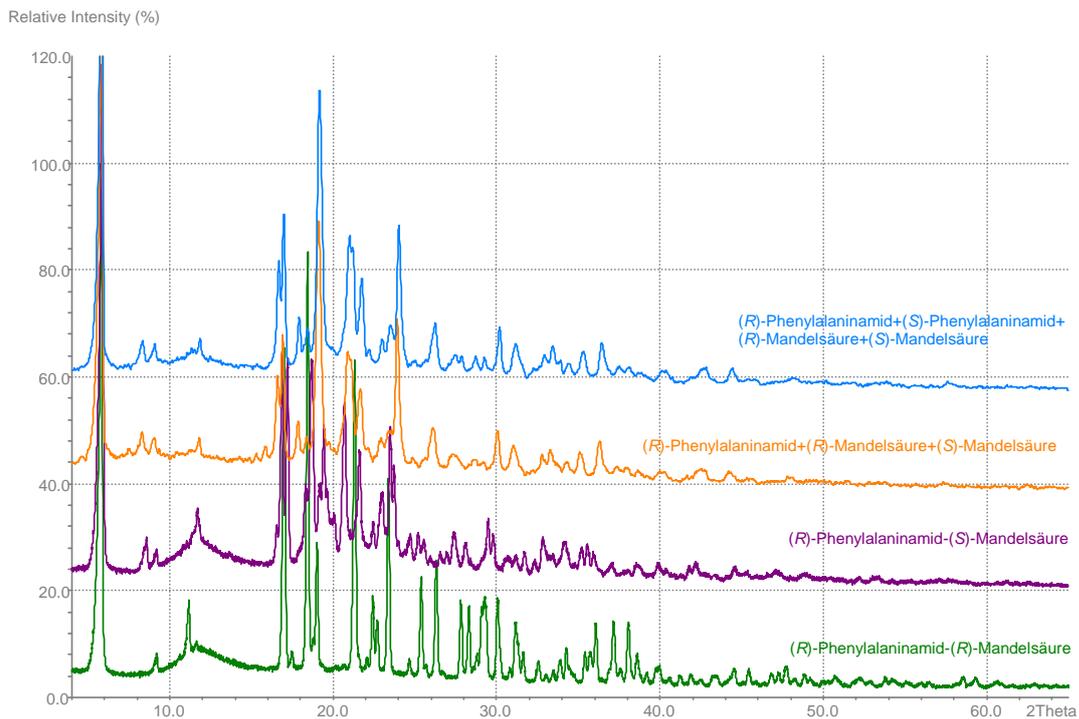
n.) Phenylalaninamid-Mandelsäure

Abbildung 130: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (R)-Phenylalaninamid mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Phenylalaninamids mit beiden Enantiomeren der Mandelsäure in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1R-2R und 1R-2S.

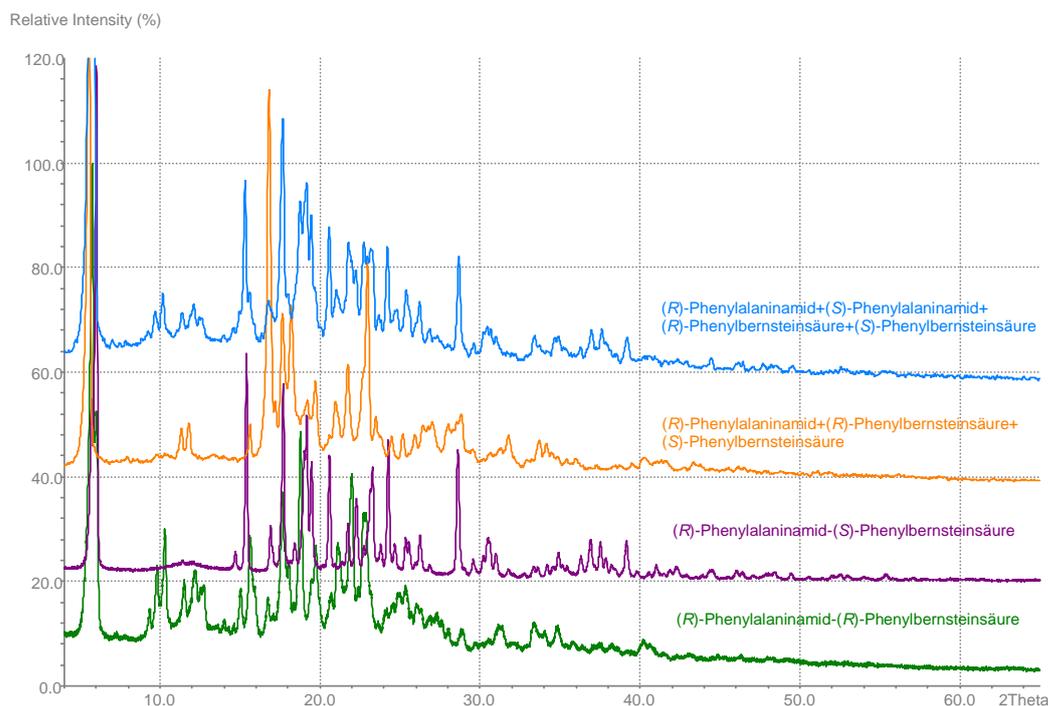
o.) Phenylalaninamid-Phenylbernsteinsäure

Abbildung 131: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (*R*)-Phenylalaninamid mit beiden Enantiomeren der Phenylbernsteinsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Phenylalaninamids mit beiden Enantiomeren der Phenylbernsteinsäure in einem Verhältnis 1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*R*-2*R* und 1*R*-2*S*.

p.) Phenylalaninamid-Camphersäure

Tabelle 32: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H \cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H···A	d(D—H)/Å	d(H···A)/Å	d(D···A)/Å	Angle DHA/°	symm
N1—H20···O1	0,868	2,113	2,896	149,73	[-1/2+x,1,5-y,2-z]
N1—H21···O5	0,870	2,654	3,077	111,18	[1,5-x,2-y,-1/2+z]
N2—H11···O5	0,876	2,220	2,987	146,00	[1,5-x,2-y,1/2+z]
N2—H12···O3	0,872	2,145	2,866	139,68	[1,5-x,2-y,1/2+z]
N2—H13···O2	0,871	1,760	2,626	171,81	[-1/2+x,1,5-y,1-z]
O1—H54···O3	0,975	2,398	3,361	169,48	[1-x,1/2+y,1,5-z]
O1—H54···O4	0,975	2,096	2,705	118,90	[1-x,1/2+y,1,5-z]

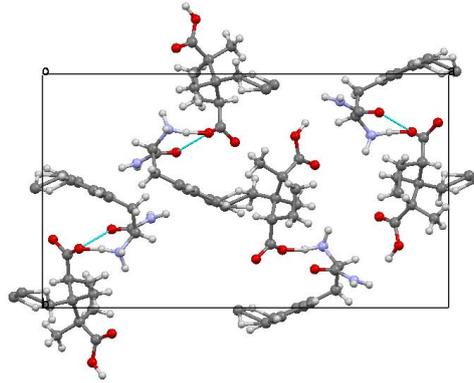


Abbildung 132: Packungsausschnitt des (*R*)-Phenylalaninamid-(1*S*,3*R*)-Camphersäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

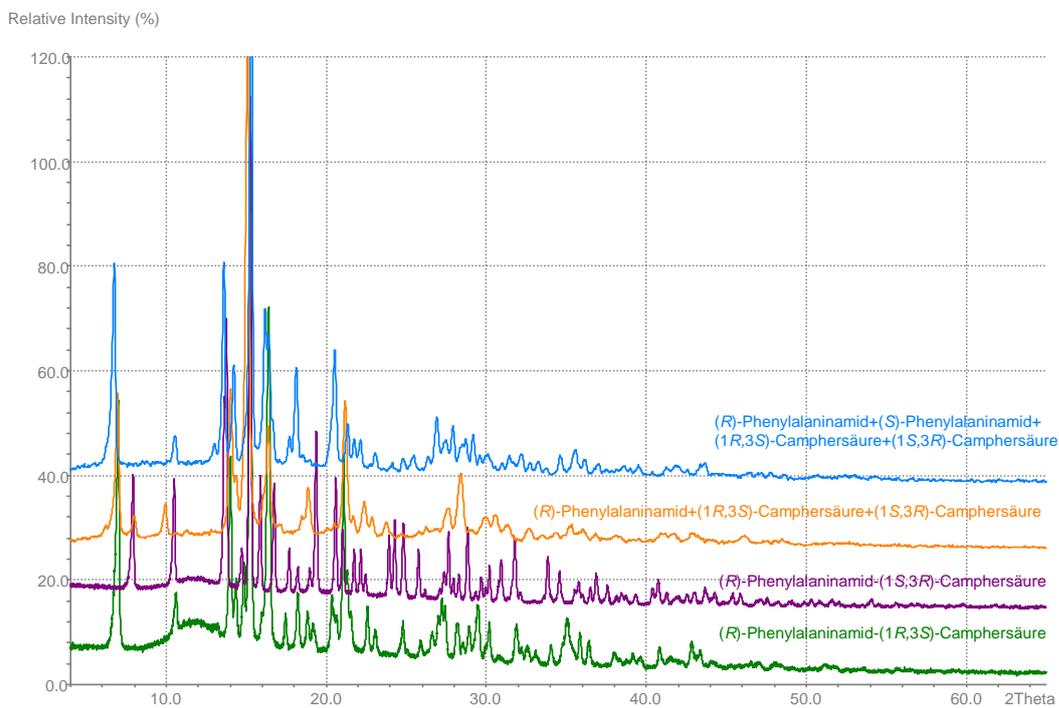
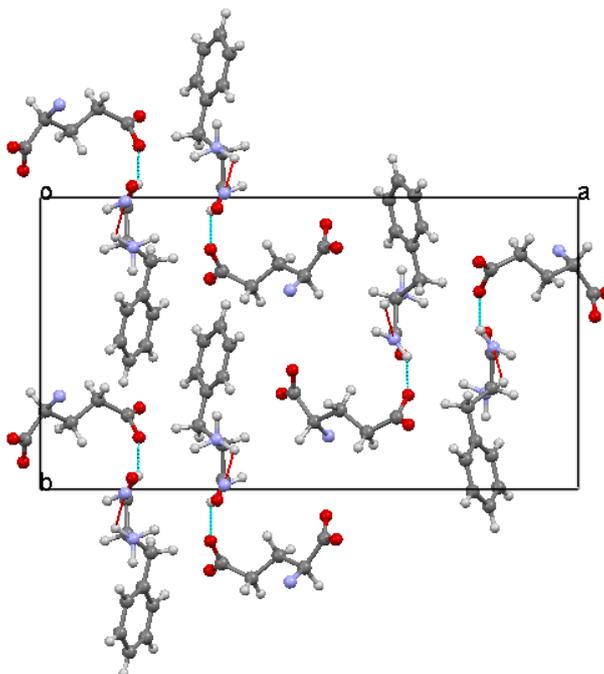


Abbildung 133: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (*R*)-Phenylalaninamid mit beiden Enantiomeren der Camphersäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere des Phenylalaninamids mit beiden Enantiomeren der Camphersäure in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*R*-2*RS* und 1*R*-2*SR*.

q.) Phenylalaninamid-Glutaminsäure**Tabelle 33: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.**

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H36 \cdots O5	0,859	2,050	2,886	163,96	[1,5-x,-y,-1/2+z]
N1—H37 \cdots O4	0,865	2,222	2,970	144,66	[1,5-x,-y,1/2+z]
N1—H37 \cdots O5	0,865	2,445	3,153	139,36	[1,5-x,-y,1/2+z]
N2—H41 \cdots O2	0,872	2,094	2,844	143,70	[1,5-x,1-y,1/2+z]
N2—H42 \cdots O3	0,861	2,088	2,871	150,73	[1,5-x,1-y,-1/2+z]
N2—H43 \cdots O2	0,874	2,229	2,921	135,87	[1,5-x,1-y,1/2+z]
N2—H43 \cdots O3	0,874	2,233	2,916	134,87	[x,y,z]
N3—H38 \cdots O4	0,889	1,821	2,681	162,16	[x,y,1+z]
N3—H39 \cdots O5	0,892	2,020	2,983	145,93	[1,5-x,-y,1/2+z]
N3—H40 \cdots O2	0,899	1,994	2,863	162,01	[x,y,1+z]

**Abbildung 134: Packungsausschnitt des (S)-Phenylalaninamids-(S)-Glutaminsäure Co-Kristalls entlang der kristallographischen c-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.**

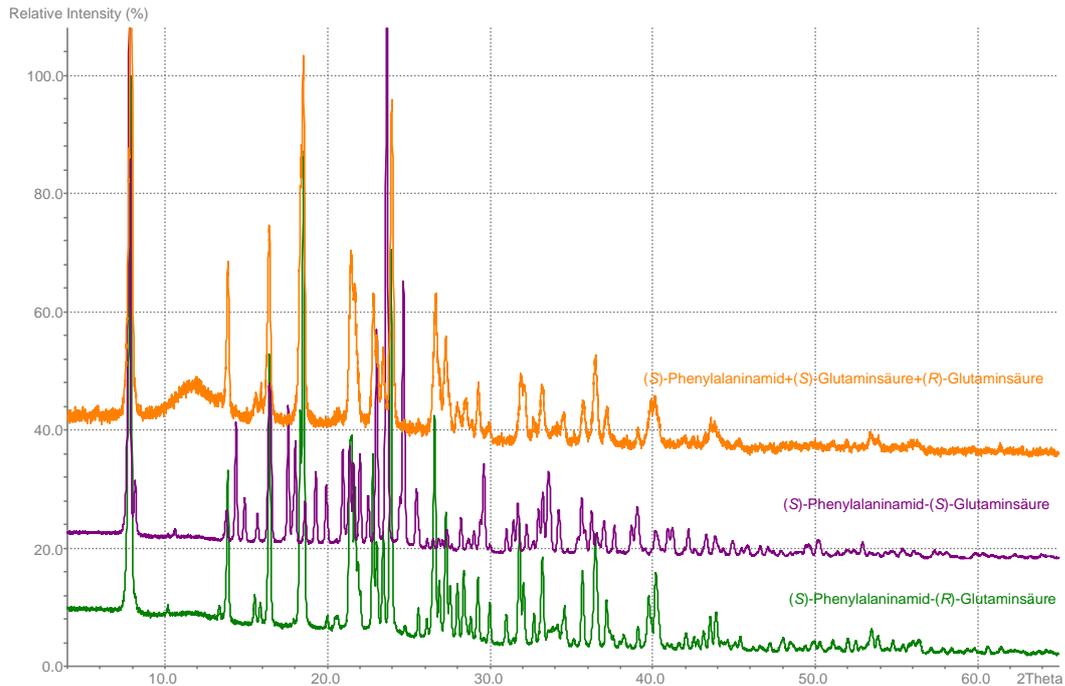


Abbildung 135: Vergleich der PXRD-Messungen (*R*)-Phenylalaninamid mit beiden Enantiomeren der Glutaminsäure in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1*S*-2*R* und 1*S*-2*S*.

Teil2

a.) Mandelsäure-Prolin

Tabelle 34: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H \cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
N1—H35 \cdots O3	0,876	2,151	2,891	141,84	[1/2+x,1,5-y,1-z]
N1—H34 \cdots O2	0,879	1,912	2,734	155,07	[1/2-x,-y,-1/2+z]
O5—H12 \cdots O1	0,990	1,749	2,678	154,62	[1-x,-1,5+y,1/2-z]
O5—H12 \cdots O2	0,990	2,240	3,028	135,62	[1-x,-1,5+y,1/2-z]
O4—H36 \cdots O1	0,990	1,719	2,693	163,80	[1-x,-1,5+y,1,5-z]

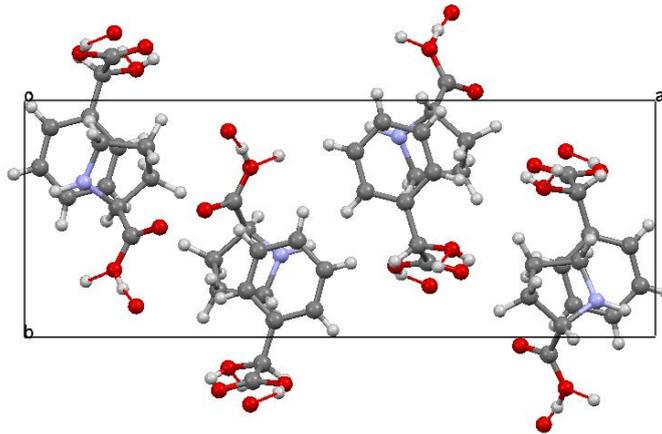


Abbildung 136: Packungsausschnitt des (*S*)-Mandelsäure-(*R*)-Prolin Co-Kristalls entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

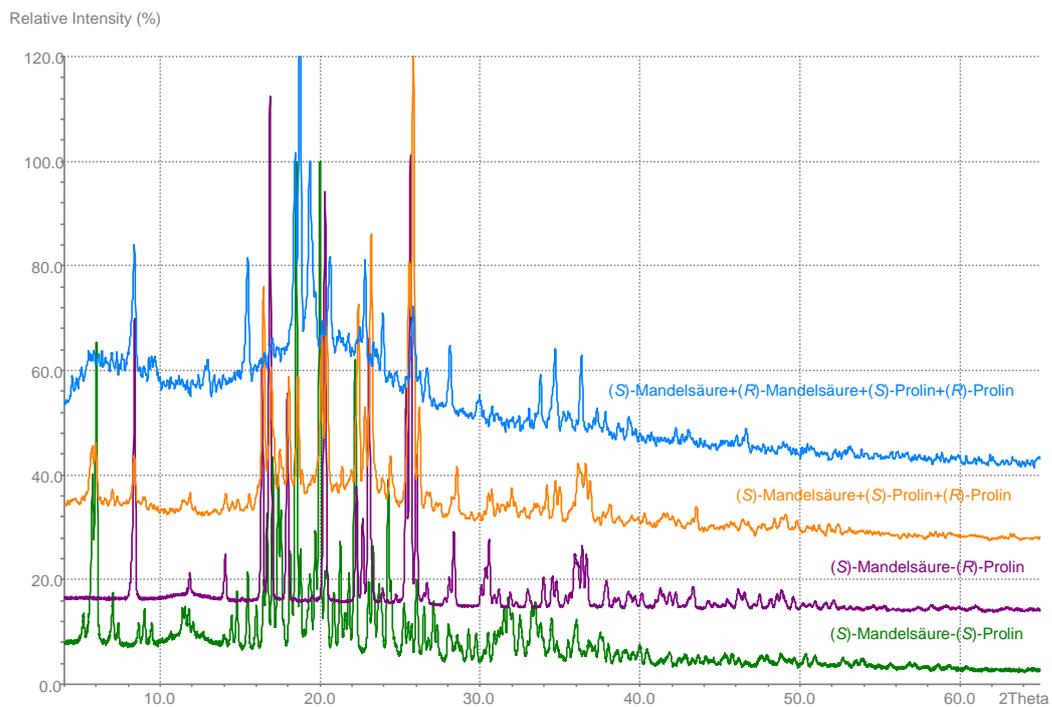


Abbildung 137: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (*R*)-Mandelsäure mit beiden Enantiomeren des Prolins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) beide Enantiomere der Mandelsäure mit beiden Enantiomeren des Prolins in einem Verhältnis 1:1:1:1 (blau) mit den Co-Kristallsystemen 1*S*-2*S* und 1*S*-2*R*.

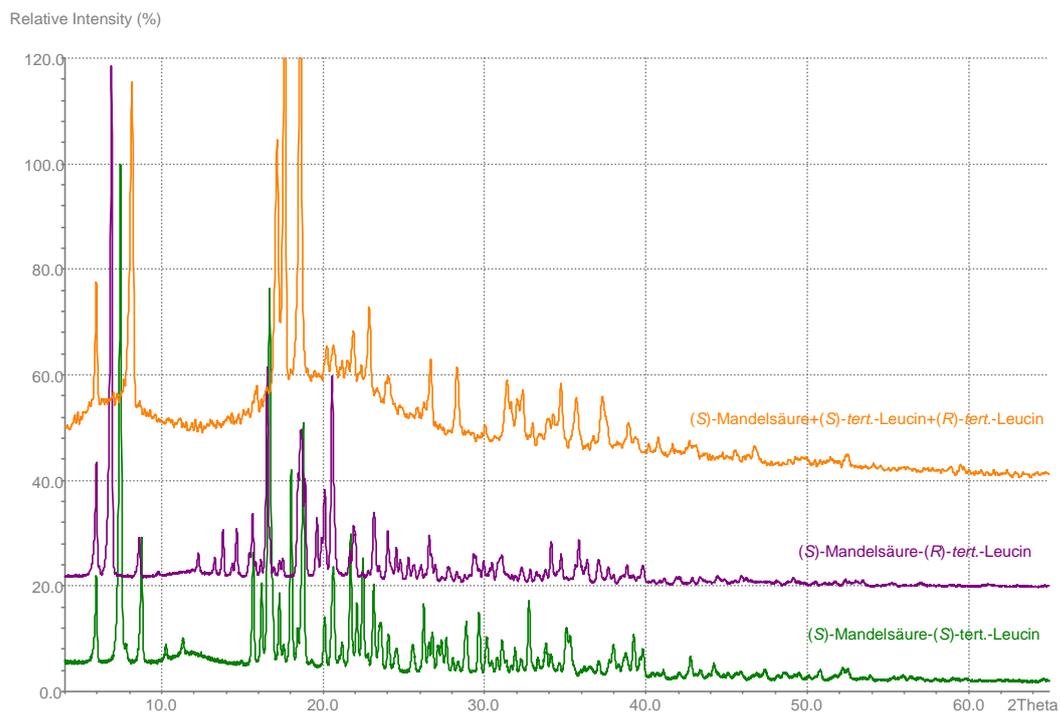
b.) Mandelsäure-tert.-Leucin

Abbildung 138: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Mandelsäure mit beiden Enantiomeren des tert.-Leucins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

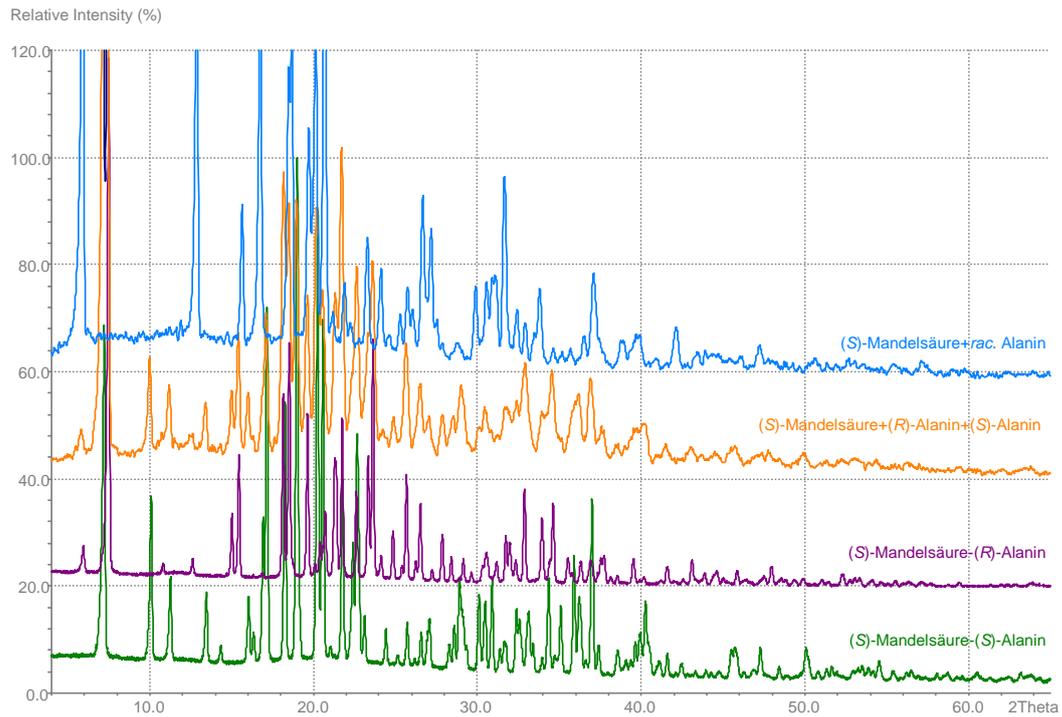
c.) Mandelsäure-Alanin

Abbildung 139: Vergleich der PXRD-Messungen a.) (S)-Mandelsäure mit beiden Enantiomeren des Alanins in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) und b.) (S)-Mandelsäure mit racemischen Alanin in einem Verhältnis 1:1 mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2S.

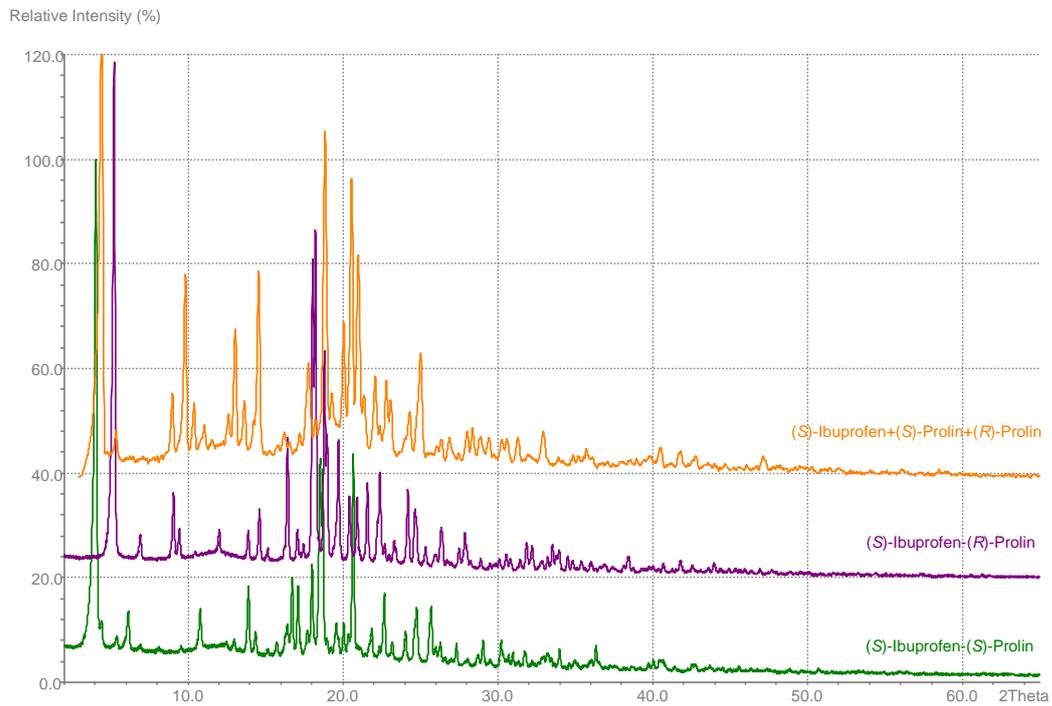
Teil 3**a.) Ibuprofen-Prolin**

Abbildung 140: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Ibuprofen mit beiden Enantiomeren von Prolin in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2R.

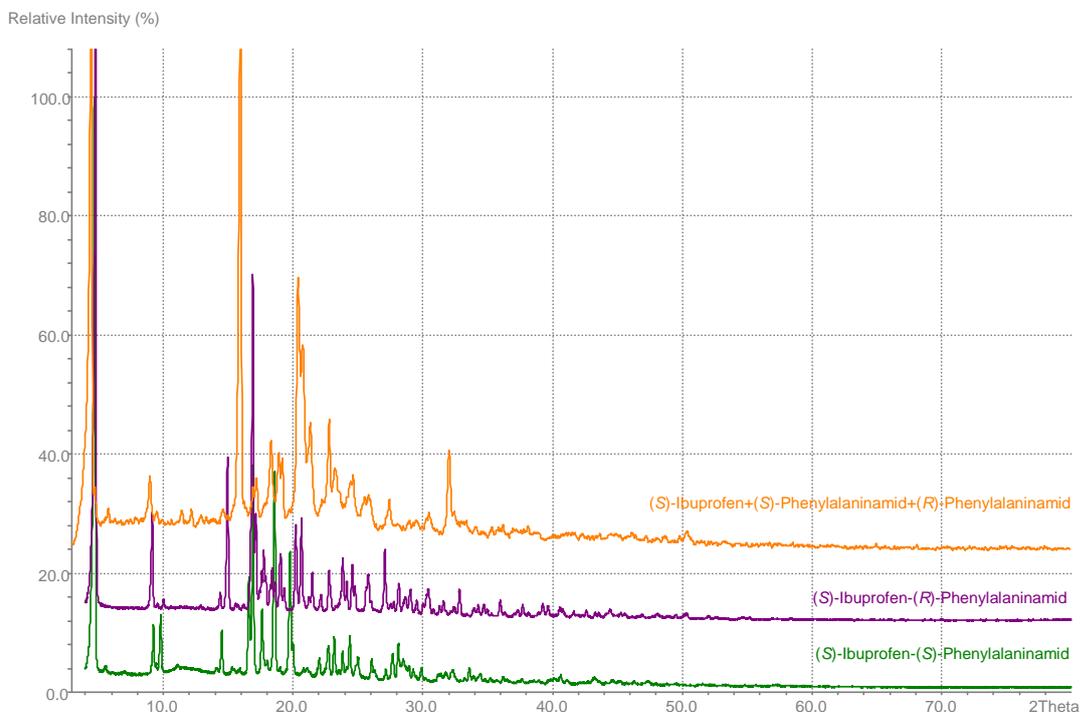
b.) Ibuprofen-Phenylalaninamid

Abbildung 141: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Ibuprofen mit beiden Enantiomeren von Phenylalaninamid in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2R.

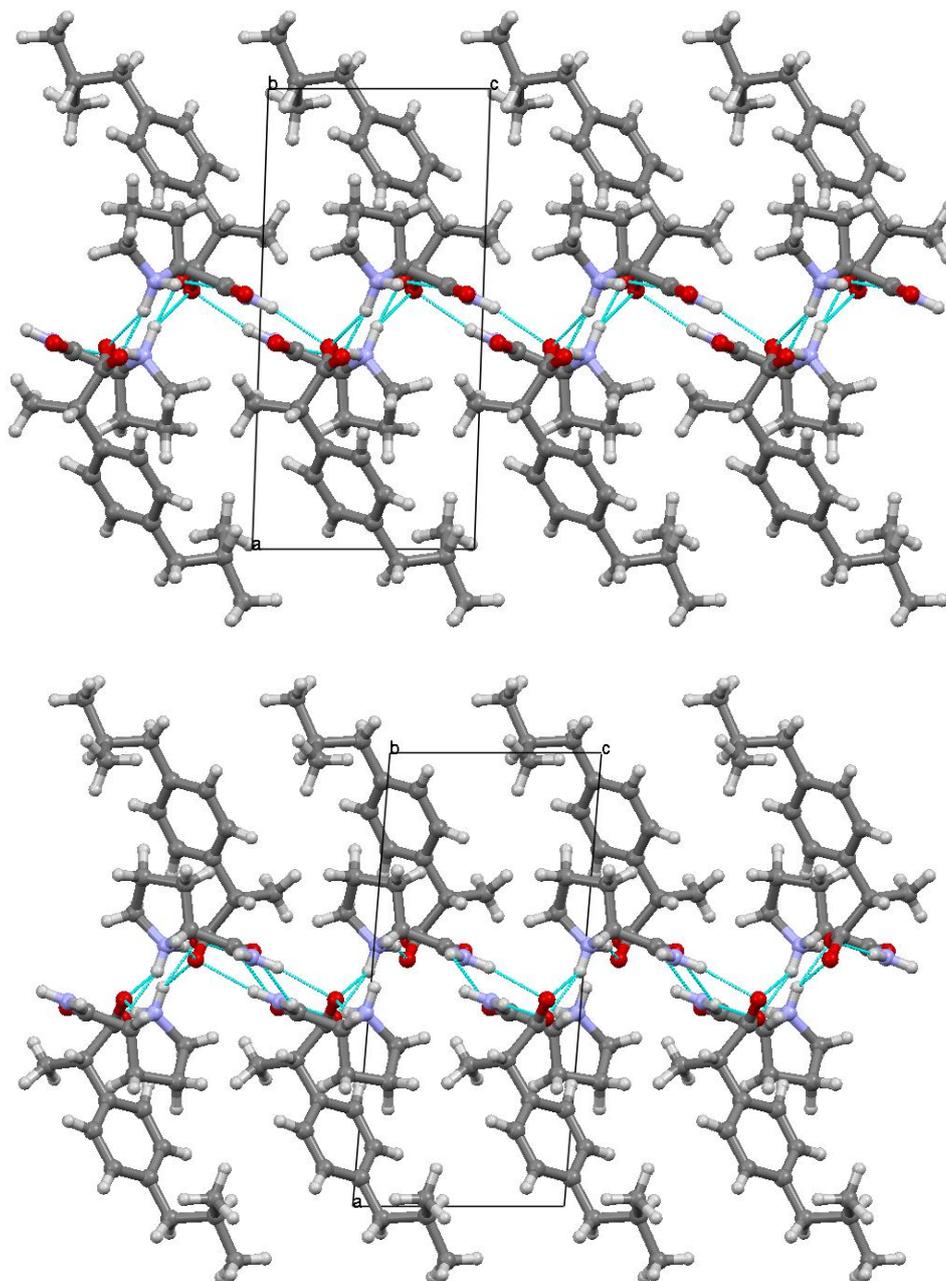
c.) Ibuprofen-Prolinamid

Abbildung 142: Packungsausschnitt der (*S*)-Ibuprofen-(*S*)-Prolinamid (oben) und des (*S*)-Ibuprofen-(*R*)-Prolinamid (unten) Co-Kristalle; Blickrichtung entlang der kristallographischen *b*-Achse.

Tabelle 35: Wasserstoffbrückenbrückenbindungen mit $H\cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

Verbindung	D—H \cdots A	d(D—H)/ \AA	d(H \cdots A) / \AA	d(D \cdots A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
<i>(S/S)</i>	N1—H19 \cdots O3	0,869	2,354	3,167	155,93	[x,-1+y,z]
	N1—H18 \cdots O2	0,872	2,165	3,027	169,84	[1-x,-1/2+y,-z]
	N2—H7 \cdots O2	0,844	2,317	3,069	148,55	[x,y,z]
	N2—H8 \cdots O2	0,882	2,392	3,169	147,19	[1-x,-1/2+y,-1-z]
	N2—H8 \cdots O3	0,882	1,788	2,599	152,00	[1-x,-1/2+y,-1-z]
<i>(S/R)</i>	N1—H19 \cdots O3	0,867	2,124	2,971	165,45	[x,1+y,z]
	N1—H18 \cdots O2	0,878	2,151	3,020	170,12	[1-x,1/2+y,1-z]
	N2—H8 \cdots O2	0,849	2,177	2,926	147,09	[x,y,z]
	N2—H7 \cdots O2	0,871	2,326	2,952	128,88	[1-x,1/2+y,2-z]
	N2—H7 \cdots O3	0,871	1,892	2,717	157,43	[1-x,1/2+y,2-z]

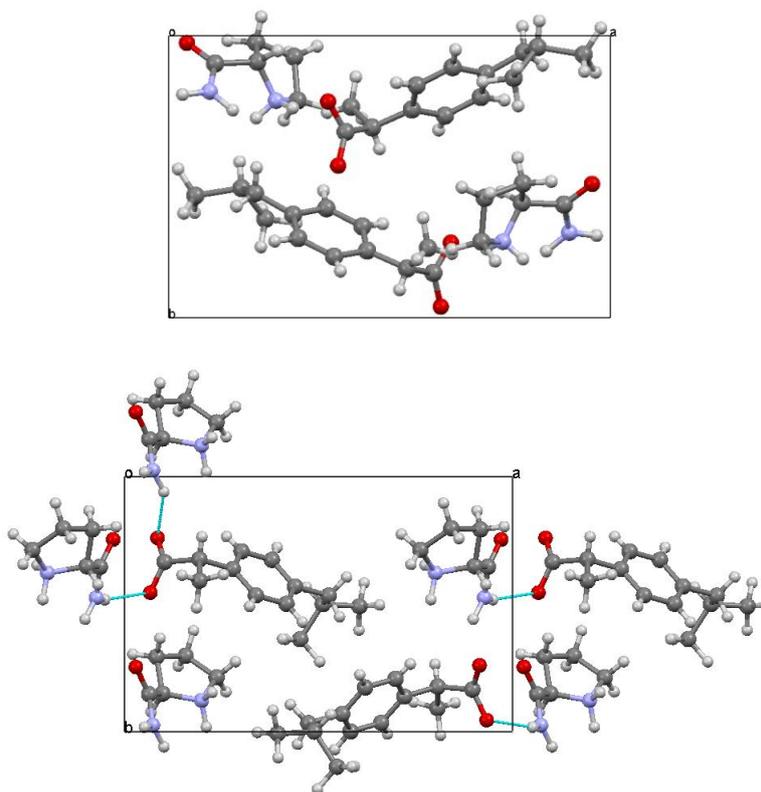


Abbildung 143: Packungsausschnitte der *(S)*-Ibuprofen-*(R)*-Prolinamid (oben) und *(S)*-Ibuprofen-*(S)*-Prolinamid (unten) Co-Kristalle entlang der kristallographischen *c*-Achse unter Verwendung des falschen Diastereomers.

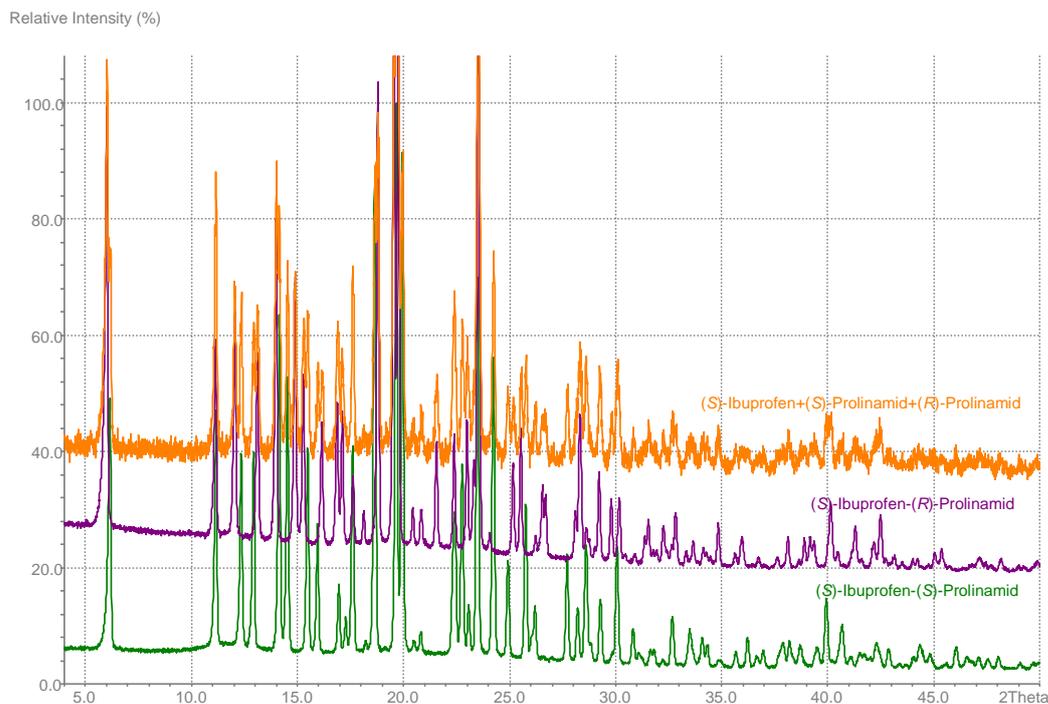


Abbildung 144: Vergleich der PXRD-Messungen (S)-Ibuprofen mit beiden Enantiomeren von Prolinamid in einem Verhältnis 2:1:1 (orange) mit den Co-Kristallsystemen 1S-2R und 1S-2R.

Tabelle 36: Berechnete ΔpK_s -Werte der Mehrkomponentensysteme, bei denen eine *ab-initio* Strukturlösung durchgeführt werden konnte.

Mehrkomponentensystem	ΔpK_s
(R)-Prolinamid-(R)-Mandelsäure	5,37
(R)-Prolinamid-(1S,3R)-Camphersäure	4,21
(R)-Prolinamid-(R)-Prolin	13,86
(R)-Prolinamid-(S)-Glutaminsäure	4,53
(S)-Leucinamid-(S)-Mandelsäure	4,91
(S)-Tyrosinamid-(R)-Mandelsäure	4,24
(S)-Lactamid-(S)-Prolin	10,99
(R)-Phenylalaninamid-(1S,3R)-Camphersäure	11,28
(S)-Phenylalaninamid-(S)-Glutaminsäure	11,6
(S)-Mandelsäure-(R)-Prolin	-1,06
(S)-Ibuprofen-(S)-Prolinamid	4,37

C Kristallisation von Prolin-Enaminen

4 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen

Der Kristall wird auf einem MiTeGen *Loop* mit Perfluorpolyether PFO-XR75 montiert und sofort in einem kalten Stickstoffstrom bei 100 K. eingefroren.

Die Daten wurden auf einem Bruker-AXS-Smart-APEX-II (Bruker AXS Enraf-Nonius KappaCCD für **25b**, **25f** und **25g**) mit Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) unter Verwendung sowohl der Φ und der Ω -Scans gemessen. Die Daten werden mit *SADABS* skaliert. Die Strukturlösungen und Verfeinerungen wurden mit dem Programmpaket *OLEX*² durchgeführt. Verfeinerungsdaten und Tabellen zu den Wasserstoffbrücken sind nachfolgend angegeben. Die Atomkoordinaten und Versetzungsparameter der Kristallstrukturen sind im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Lehmann^{xxx} hinterlegt.

^{xxx} Prof. Dr. Christian W. Lehmann, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr.

Tabelle 37: Daten zur Strukturlösung von 25a-25c.

	25a	25b	25c
Summenformel	C ₉ H ₁₀ F ₃ NO ₃	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃	C ₉ H ₁₀ F ₃ NO ₄
<i>M_r</i> /g * mol ⁻¹	237,18	223,15	253,18
Temperatur/K			100
Wellenlänge/ Å			0,7173
Kristallsystem	Monoklin	Monoklin	Orthorhombisch
Raumgruppe	<i>C</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> /Å	29,760(9)	13,9430(9)	4,6943(5)
<i>b</i> /Å	5,0297(15)	6,8267(5)	12,2402(12)
<i>c</i> /Å	24,504(8)	10,2624(7)	18,8040(19)
<i>α</i> /°	90	90	90
<i>β</i> /°	122,921(9)	109,032(2)	90
<i>γ</i> /°	90	90	90
<i>V</i> /Å ³	3078,8(16)	923,477	1080,46(19)
<i>Z</i>	12	4	4
<i>D_{calc}</i> /g · cm ³	1,535	1,605	1,556
Absorptionskoeffizient/mm ⁻¹	0,149	0,160	0,153
<i>F</i> (000)	1464	456	520
Kristallgröße/mm ³	0,08 x 0,02 x 0,02	0,36 x 0,23 x 0,07	0,11 x 0,04 x 0,02
Gemessener <i>θ</i> -Bereich/°	0,99-27,68	6,17-38,57	1,99-33,24
	-38 ≤ <i>h</i> ≤ 38	-24 ≤ <i>h</i> ≤ 24	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7
Indexbereiche	-6 ≤ <i>k</i> ≤ 6	-11 ≤ <i>k</i> ≤ 11	-18 ≤ <i>k</i> ≤ 18
	-31 ≤ <i>l</i> ≤ 31	-18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-28 ≤ <i>l</i> ≤ 28
Gemessene Reflexe	34216	19309	36090
Symmetrieunabhängige Reflexe	7098	5181	4154
<i>R_{int}</i>	0,1461	0,0448	0,0282
Reflexe mit <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	4234	3603	3936
Vollständigkeit bis <i>θ</i> /%	99,7	99,5	100
Absorptionskorrektur			Gaussian
Max/min Transmission	0,99894/0,99592	0,99894/0,99592	1,00/0,99
Verfeinerungsmethode		Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Daten/Restraints/Parameter	7098/37/464	5181/0/137	4154/0/156
Goodness-of-Fit gegen <i>F</i> ²	1,048	0,998	0,886
<i>F</i> ² to <i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0644	0,0642	0,0279
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1588	0,1688	0,0904
Flackparameter	0,3(12)		0,3(3)
Restelektronendichte (min/max) / e · Å ⁻³	0,770 and -0,605	0,623 and -0,621	0,420 and -0,223

Tabelle 38: Daten zur Strukturlösung von 25d-25f.

	25d	25e	25f
Summenformel	C ₉ H ₉ F ₄ NO ₃	C ₉ H ₁₁ F ₄ NO ₄	C ₁₀ H ₁₂ F ₃ NO ₃
<i>Mr</i> /g * mol ⁻¹	255,17	273,19	251,21
Temperatur/K			
Wellenlänge/ Å			
Kristallsystem	Orthorhombisch	Orthorhombisch	Tetragonal
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 4 ₃
<i>a</i> /Å	5,0081(9)	4,9549(9)	7,75320(10)
<i>b</i> /Å	9,2071(17)	8,8283(16)	7,75320(10)
<i>c</i> /Å	23,483(4)	26,186(5)	19,5272(2)
α /°	90	90	90
β /°	90	90	90
γ /°	90	90	90
<i>V</i> /Å ³	1082,8(3)	1145,45	1173,82(2)
<i>Z</i>	4	4	4
<i>D</i> _{calc} /g · cm ³	1,565	1,584	1,421
Absorptionskoeffizient/mm ⁻¹	0,160	0,163	0,134
<i>F</i> (000)	520	520	520
Kristallgröße/mm ³	0,09 x 0,02 x 0,02	0,06 x 0,03 x 0,02	0,31 x 0,30 x 0,25
Gemessener θ -Bereich/°	1,73-30,50	1,56-33,28	3,36-37,88
	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13
Indexbereiche	-12 ≤ <i>k</i> ≤ 13	-13 ≤ <i>k</i> ≤ 13	-13 ≤ <i>k</i> ≤ 13
	-33 ≤ <i>l</i> ≤ 33	-40 ≤ <i>l</i> ≤ 40	-33 ≤ <i>l</i> ≤ 33
Gemessene Reflexe	29945	37479	125576
Symmetrieunabhängige Reflexe	3289	4411	6298
<i>R</i> _{int}	0,0784	0,1052	0,0404
Reflexe mit <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	2738	3003	5836
Vollständigkeit bis θ /%	99,9	99,4	99,8
Absorptionskorrektur			
Max/min Transmission	1,00/0,99	0,99894/0,99592	1,00/0,99
Verfeinerungsmethode		Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Daten/Restraints/Parameter	3289/0/155	4411/3/170	6298/1/156
Goodness-of-Fit gegen <i>F</i> ²	1,099	1,020	1,101
<i>F</i> ² to <i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0454	0,0505	0,0477
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1287	0,1304	0,1244
Flackparameter	0,1(8)	-0,2(8)	0,1(4)
Restelektronendichte (min/max) / e · Å ⁻³	0,493 and -0,331	0,502 and -0,312	0,531 and -0,624

Tabelle 39: Daten zur Strukturlösung von 25g.

		25g
Summenformel		$C_{12}H_{15}F_3N_2O_4$
$Mr/g \cdot mol^{-1}$		308,25
Temperatur/K		100
Wellenlänge/ Å		0,71073
Kristallsystem		Hexagonal
Raumgruppe		$P6_5$
	$a/\text{Å}$	9,35140(10)
	$b/\text{Å}$	9,35140(10)
	$c/\text{Å}$	27,8697(3)
	$\alpha/^\circ$	90
	$\beta/^\circ$	90
	$\gamma/^\circ$	120
$V/\text{Å}^3$		2110,65(4)
Z		6
$D_{calc}/g \cdot cm^3$		1,455
Absorptionskoeffizient/ mm^{-1}		0,134
$F(000)$		960
Kristallgröße/ mm^3		0,150 x 0,121x 0,052
Gemessener θ -Bereich/ $^\circ$		2,91-29,65
		$-12 \leq h \leq 12$
Indexbereiche		$-12 \leq k \leq 12$
		$-38 \leq l \leq 38$
Gemessene Reflexe		43788
Symmetrieunabhängige Reflexe		3941
R_{int}		0,0550
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$		3291
Vollständigkeit bis $\theta/\%$		99,8
Absorptionskorrektur		Gaussian
Max/min Transmission		0,99/0,98
Verfeinerungsmethode		Full-matrix least- squares on F^2
Daten/Restraints/Parameter		3941/1/203
Goodness-of-Fit gegen F^2		1,079
F^2 to $R_1 [I > 2\sigma(I)]$		0,0497
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$		0,1200
Flackparameter		0,0(8)
Restelektronendichte (min/max) / $e \cdot \text{Å}^{-3}$		0,250 and -0,264

Tabelle 40: Daten zur Strukturlösung von 27a und 27b.

	27a	27b
Summenformel	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃
<i>Mr</i> /g * mol ⁻¹	223,27	237,29
Temperatur/K	100	
Wellenlänge/ Å	0,71073	
Kristallsystem	Orthorhombisch	Orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> /Å	5,0422(6)	10,1374(11)
<i>b</i> /Å	12,3512(15)	10,9893(12)
<i>c</i> /Å	18,194(2)	11,2612(12)
α /°	90	90
β /°	90	90
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	1133,0(2)	1254,5(2)
<i>Z</i>	4	4
<i>D</i> _{calc} /g · cm ³	1,309	1,256
Absorptionskoeffizient/mm ⁻¹	0,094	0,089
<i>F</i> (000)	480	512
Kristallgröße/mm ³	0,04 x 0,02 x 0,02	0,04 x 0,02 x 0,02
Gemessener θ -Bereich/°	1,99-34,96	3,56-31,12
	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8	-26 ≤ <i>h</i> ≤ 26
Indexbereiche	-19 ≤ <i>k</i> ≤ 19	-17 ≤ <i>k</i> ≤ 17
	-29 ≤ <i>l</i> ≤ 28	-27 ≤ <i>l</i> ≤ 27
Gemessene Reflexe	41486	113076
Symmetrieunabhängige Reflexe	4960	6494
<i>R</i> _{int}	0,0338	0,0678
Reflexe mit <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	4651	4531
Vollständigkeit bis θ /%	100	96,6
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max/min Transmission	0,99894/0,99592	0,99894/0,99592
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least- squares on <i>F</i> ²	
Daten/Restraints/Parameter	4960/0/161	5982/0/157
Goodness-of-Fit gegen <i>F</i> ²	1,143	0,966
<i>F</i> ² to <i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0369	0,0298
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1005	0,0971
Flackparameter	-0,6(7)	-0,4(4)
Restelektronendichte (min/max) /e · Å ⁻³	0,428 and -0,261	0,535 and -0,510

Tabelle 41: Bindungslängen und N-Pyramidalisierung der kristallisierten Prolin-Enaminverbindungen

Verbindung	C=C [Å]	N-C [Å]	N-Pyramidalisierung Δ [Å]
25a	1,385	1,314	0,088
25b	1,389	1,304	0,033
25c	1,393	1,314	0,009
25d	1,39	1,312	0,026
25e	1,389	1,313	0,022
25f	1,396	1,303	0,003
25g	1,385	1,309	0,02
27a	1,389	1,336	0,005
27b	1,383	1,339	0,016

Tabelle 42: Liste der erhaltenen 30 Refcodes, als auch die jeweiligen Bindungslängen und die N-Pyramidalisierung.

CCDC Refcode	C=C [Å]	N-C [Å]	N-Pyam, Δ [Å]	CCDC Refcode	C=C [Å]	N-C [Å]	N-Pyam, Δ [Å]
ACUPET	1,460	1,331	0,096	QAGLIU	1,381	1,348	0,024
AKIQAM	1,370	1,309	0,034	QECKUE	1,392	1,333	0,026
DPYTMCI0	1,388	1,314	0,024	QECLAL	1,382	1,339	0,017
FAZNOJ	1,365	1,355	0,011	QUSKEU	1,352	1,349	0,045
FUDYUY	1,387	1,332	0,010	QUSKIY	1,355	1,346	0,011
GAWPAV	1,380	1,349	0,000	ROGFUP	1,405	1,306	0,011
HIHCIL	1,331	1,349	0,003	SAFPEU	1,361	1,341	0,055
HOFBAG	1,399	1,316	0,055	SIPBIC	1,392	1,322	0,009
JALCUU	1,385	1,335	0,001	SIPBUO	1,372	1,322	0,115
KAXLOK	1,368	1,328	0,068	TITKUC	1,368	1,321	0,011
KOTNEM	1,367	1,335	0,008	TONXOK	1,353	1,356	0,037
NIGQOK	1,367	1,368	0,039	UHASEB	1,371	1,347	0,011
NOCVEH	1,369	1,351	0,036	UHASIF	1,372	1,349	0,006
NURXIH	1,380	1,308	0,037	UHASUR	1,371	1,351	0,007
ODOTIK	1,403	1,357	0,099	WAPHEB	1,375	1,360	0,047

Tabelle 43: Liste der erhaltenen 55 Refcodes, als auch die jeweiligen Bindungslängen und die N-Pyramidalisierung.

CCDC Refcode	C=C [Å]	N-C [Å]	C-C [Å]	C=O [Å]	N-Pyramidalisierung Δ [Å]
ACULOZ	1,397	1,315	1,444	1,226	0,034
AHIMIN	1,376	1,340	1,422	1,240	0,008
AHIMOT	1,413	1,340	1,457	1,243	0,103
AJIXEW	1,398	1,337	1,462	1,209	0,073
ATOYOX	1,360	1,327	1,415	1,221	0,055
ATOYUD	1,357	1,334	1,427	1,216	0,119
ATOZAK	1,356	1,330	1,417	1,215	0,063
BIDSEM	1,323	1,344	1,406	1,220	0,048
BOSMAX	1,397	1,339	1,452	1,211	0,092
BOSMAX10	1,400	1,337	1,451	1,212	0,087
BPYRRM	1,334	1,331	1,437	1,234	0,100
CETZAC	1,386	1,351	1,469	1,211	0,044
DOYHUU	1,397	1,342	1,454	1,214	0,113
DOYJAC	1,380	1,346	1,419	1,215	0,081
DPYBTX	1,391	1,345	1,437	1,213	0,143
DUCKUH	1,375	1,337	1,418	1,231	0,015
FAZNOJ	1,365	1,355	1,436	1,197	0,011
FEYMOM	1,401	1,313	1,443	1,226	0,051
FISJAT	1,395	1,357	1,415	1,268	0,110
FIVTUZ	1,394	1,336	1,437	1,238	0,065
FUDYUY	1,387	1,332	1,539	1,230	0,010
GAHMEH	1,425	1,324	1,489	1,222	0,054
GAMMAI	1,376	1,336	1,464	1,206	0,025
GAWPAV	1,380	1,349	1,413	1,230	0,000
GEFVET	1,377	1,314	1,445	1,220	0,002
GEFVIX	1,375	1,319	1,440	1,210	0,006
ICOWUS	1,395	1,326	1,455	1,218	0,030
IJULEE	1,367	1,340	1,398	1,229	0,106
JALCUU	1,385	1,335	1,431	1,240	0,001
LUSWOL	1,380	1,352	1,456	1,226	0,047
NEPTUY	1,389	1,344	1,444	1,230	0,014
OBICIL	1,403	1,344	1,420	1,257	0,086
OCIPEV	1,358	1,345	1,428	1,221	0,143
OCIPIZ	1,355	1,347	1,406	1,235	0,126
PAQWAG	1,362	1,328	1,414	1,224	0,017
PEBWAU	1,353	1,350	1,411	1,253	0,004
PUNXEB	1,377	1,329	1,418	1,245	0,042
PYAZPC	1,448	1,334	1,471	1,194	0,120
PYRBZR	1,373	1,344	1,407	1,245	0,022
QAKXOQ	1,356	1,333	1,416	1,218	0,034
QAKXUW	1,348	1,337	1,446	1,201	0,015
QAKYAD	1,348	1,340	1,429	1,198	0,089

QORQEU	1,412	1,320	1,441	1,239	0,003
QORQIY	1,432	1,329	1,470	1,231	0,102
RUGFOO	1,368	1,331	1,448	1,207	0,006
SAFPEU	1,361	1,341	1,457	1,209	0,055
SIPBUO	1,372	1,322	1,439	1,246	0,115
TADTOI	1,399	1,323	1,412	1,228	0,107
UHASEB	1,371	1,347	1,437	1,221	0,011
UHASIF	1,372	1,349	1,442	1,222	0,006
UHASUR	1,371	1,351	1,436	1,223	0,007
UNOFEI	1,398	1,339	1,479	1,203	0,048
WIRWEZ	1,351	1,341	1,419	1,221	0,013
XEGWIP	1,383	1,348	1,446	1,233	0,044
YEYTUR	1,377	1,356	1,438	1,222	0,088
YEYVAZ	1,323	1,329	1,468	1,234	0,094

Tabelle 44: Wasserstoffbrückenbindungen mit $H..A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ und $DHA > 110 \text{ Grad}$.

Verbindung	D—H...A	d(D—H)/ \AA	d(H...A) / \AA	d(D...A) / \AA	Angle DHA/ $^\circ$	symm
25a	O1A—H1A...O3C	0,820	1,829	2,631	165,24	[x, y+1, z]
	O1C—H1C...O3A	0,709	1,882	2,552	157,78	[x, y-1, z]
	O1B—H1B...O3B	0,950	1,640	2,584	172,20	[-x+1/2, y-1/2, -z]
25b	O2—H2A...O1	0,820	1,775	2,566	161,56	[-x+1, -y, -z+1]
25c	O1—H1...O4	0,820	1,995	2,810	172,43	[-x+3/2, -y+2, z-1/2]
	O2—H2...O4	0,820	1,806	2,609	165,86	[x-1/2, -y+5/2, -z]
25d	O1—H1...O3	0,820	1,833	2,605	156,48	[x-1/2, -y+3/2, -z-2]
25e	O1—H1A...O3	0,817	1,946	2,751	168,25	[x+1/2, -y+3/2, -z+2]
	O1—H1B...O4	0,866	1,913	2,746	160,93	[x+3/2, -y+3/2, -z+2]
25f	O1—H1...O3	0,820	1,788	2,598	169,05	[y, -x+2, z+1/4]
25g	N1—H1...O3	0,860	2,019	2,848	161,50	[y-1, -x+y, z+1/6]
	O1—H1A...O4	0,820	1,828	2,641	170,48	[y, -x+y, z+1/6]
27a	O1—H1...O3	0,840	1,710	2,528	164,21	[-x+5/2, -y+2, z+1/2]
27b	O1—H1...O3	0,820	1,743	2,526	159,11	[-x+1/2, -y-3, z+1/2]

D Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen-, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Professor Dr. Benjamin List und Herrn Professor Dr. Christian W. Lehmann betreut worden.“

Wuppertal, 03.02.2014

.....

Dominique Anna Bock

E Veröffentlichungen im Rahmen dieser Arbeit

(1) Dominique Anna Bock, Christian W. Lehmann, Benjamin List

„Crystal structures of proline-derived enamines.“

PNAS **2010**, *107* (48), 20636-20641.

(2) Dominique Anna Bock, Christian W. Lehmann

„Chirality determination from X-ray powder data – diastereomeric co-crystals of mandelic acid and proline amide.“

CrystEngComm **2012**, *14* (5), 1534-1537.

F Lebenslauf

