

Kristallstrukturbestimmung organischer Verbindungen mittels Röntgenbeugungsmethoden: Vergleich, Grenzen und Kombination

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

vorgelegt dem Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

von Carina Schlesinger

aus Fürth, Bayern

Frankfurt am Main 2021

(D30)

dem Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität
als Dissertation vorgelegt.

Dekan: Prof. Dr. Clemens Glaubitz

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin U. Schmidt

2. Gutachter: Prof. Dr. Martin Grininger

Datum der Disputation: 27.10. 2021

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abkürzungs- und Symbolverzeichnis.....	viii
Anmerkungen	x
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten	3
2.1.1 Grundlagen der Röntgenbeugung	4
2.1.2 Indizierung	5
2.1.3 Strukturlösung	5
2.1.4 Strukturverfeinerung: Rietveld-Methode.....	8
2.2 Paarverteilungsfunktion	10
2.3 Kraftfeldrechnungen und Gitterenergieminimierung	14
3. Bestimmung von Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdaten	16
3.1 Kristallstrukturbestimmung nach Lehrbuch ohne Komplikationen: Carmustin.....	17
3.2 Ausloten der Grenzen der Strukturbestimmung aus Pulverdaten.....	21
3.2.1 Herausfordernde Kristallstrukturlösungen mit $Z' = 2$: Zwei pharmazeutische Salze	21
3.2.2 Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie.....	31
4. Kombination von Methoden zur Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten	36
4.1 Neues Programm FIDEL, kombiniert mit Rietveld-Verfeinerung und PDF-Analyse: 4,11- Difluorchinacridon	36
4.2 Bestimmung der Fehlordnung durch Kombination von Rietveld-Verfeinerung, Gitterenergieminimierung, Elektronenbeugung und PDF Analyse: Monomethylchinacridon	44

5.	Methodenentwicklung zur Kristallstrukturbestimmung organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF.....	49
5.1	Strukturlösung ohne vorherige Indizierung durch Anpassung an die PDF: PDF-Globalfit	50
5.1.1	Allgemeiner Ablauf des PDF-Globalfits	50
5.1.2	Voruntersuchungen	53
5.1.3	Vorbereitung: Suchraum-Setup	57
5.1.4	Details der Strukturlösung	58
5.1.5	Details der Strukturverfeinerung	60
5.2	Validierung und Testung des Globalfits: Barbitursäure als Beispiel	61
5.2.1	Setup des PDF-Globalfits.....	62
5.2.2	Ergebnisse und Diskussion	65
6.	Zusammenfassung	71
7.	Literatur	73
7.1	Eigene Veröffentlichungen.....	73
7.2	Literaturverzeichnis.....	74
8.	Anhang	81
8.1	Experimentelles Vorgehen	81
8.1.1	Carmustin	81
8.1.2	Lamivudin-Camphersulfonat (LC).....	81
8.1.3	Aminogluthethimid-Camphersulfonat (AC)	82
8.1.4	Flurbiprofen-Chinin (FQ)	84
8.1.5	4,11-Difluorchinacridon (DFC).....	84
8.1.6	2-Monomethylchinacridon (MMC)	86
8.1.7	Barbitursäure	88
8.2	Vorarbeiten	89
8.2.1	Zu Chiralitätsbestimmung	89
8.2.2	Zu Monomethylchinacridon.....	89

8.3	Eigenanteil an den Veröffentlichungen	90
11.	Eidesstattliche Erklärung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Schematische Übersicht der unterschiedlichen Bereiche eines Röntgenpulverdiagramms.....	5
Abbildung 2-2: Darstellung der Schritte bei einer PDF-Berechnung anhand von Monomethylchinacridon.....	12
Abbildung 2-3: Schematische Übersicht der unterschiedlichen Bereiche einer Paarverteilungsfunktion	12
Abbildung 3-1: Schematische Formel von Carmustin.....	17
Abbildung 3-2: Rietveld-Plot der Verfeinerung von Carmustin	19
Abbildung 3-3: Kristallstruktur von Carmustin	20
Abbildung 3-4: Vereinfachte Strukturformeln der beiden pharmazeutischen Salze: Lamivudin-Camphersulfonat (LC) und Aminogluthethimid-Camphersulfonat-Hemihydrat (AC)	23
Abbildung 3-5: Drei verschiedene Strukturlösungen von LC	26
Abbildung 3-6: Rietveld-Verfeinerung von LC	26
Abbildung 3-7: Rietveld-Verfeinerung von AC	29
Abbildung 3-8: Kristallstruktur von AC	29
Abbildung 3-9: Strukturformeln der verwendeten chiralen pharmazeutischen Wirkstoffe und chiralen Salzbildner.	32
Abbildung 4-1: Röntgenpulverdiagramm der α -Phase von 4,11-Difluorchinacridon mit Strichformel.....	37
Abbildung 4-2: Darstellung der Packungsmuster der Strukturmodelle A-D von DFC	39
Abbildung 4-3: Rietveld-Diagramme der Strukturmodelle A-D von DFC	42
Abbildung 4-4: Vereinfachte Strukturformel von 2-Monomethylchinacridon.....	44
Abbildung 4-5: Ungünstiges Strukturmodell der Lokalstruktur von MMC	46
Abbildung 4-6: Repräsentatives Strukturmodell zur Beschreibung der Fehlordnung von MMC . 46	
Abbildung 4-7: PDF-Plot von MMC	47
Abbildung 5-1: Schema eines PDF-Globalfits.....	52
Abbildung 5-2: Vergleich von zwei berechneten PDF-Kurven der gleichen Kristallstruktur	56
Abbildung 5-3: PDF des Polymorphes IV von Barbitursäure mit inserierter Strukturformel	62
Abbildung 5-4: Die drei besten gefunden Strukturkandidaten des PDF-Global-Fits	68
Abbildung 5-5: PDF-Kurven der besten gefunden Strukturkandidaten des PDF-Global-Fits	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Kristallographische Daten von Carmustin.....	18
Tabelle 3-2: Kristallographische Daten der Kristallstrukturen von LC und AC	24
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Rietveld-Verfeinerung..	34
Tabelle 4-1: Gitterparameter der 4 Strukturmodelle von DFC aus dem FIDEL-Globalfit.	39
Tabelle 4-2: Ergebnisse der automatischen Rietveld-Verfeinerung mittels FIDEL, der manuellen Rietveld-Verfeinerung und der Anpassung an die PDF.....	40
Tabelle 4-3: Kristallographische Daten der α -Phase von DFC (entsprechend Strukturmodell A) aus der Rietveld-Verfeinerung.	43
Tabelle 4-4: Kristallographische Daten von MMC	48
Tabelle 5-1: Suchraum-Set-up des PDF-Globalfits für Barbitursäure	64
Tabelle 5-2: Evaluation der Anzahl an Strukturkandidaten in den untersuchten Raumgruppen nach jedem Aussortierungsschritt.	66
Tabelle 5-3: Die besten Strukturmodelle nach dem SA-Fit an die experimentelle PDF	67
Tabelle 5-4: Gitterparameter der Strukturkandidaten nach der benutzerkontrollierten Verfeinerung.	68

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

θ	Glanzwinkel
Φ_x, Φ_y, Φ_z	Molekülorientierung in x-, y-, z-Richtung
λ	Wellenlänge
$a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$	Gitterparameter
ρ	Dichte
σ	Standardabweichung
AC	Aminogluthethimid-Camphersulfonat
BG	Untergrund
c_{12}	Kreuzkorrelationsfunktion
d	Netzebenenabstand
D	Anzahl an Datenpunkten
DFC	4,11-Difluorchinacridon
E	Energie
FQ	Flurbiprofen-Chinin
$f(Q)$	Atomformfaktor
$F(Q)$	reduzierte totale Struktur-Streufunktion
l	Länge
GOF	<i>Goodness of Fit</i>
$G(r)$	PDF, Wahrscheinlichkeit
I_c	kohärenten Intensität
I_{BG}	Intensität der Hintergrundstreuung
I_{ic}	inkohärenten Intensität
I_{exp}	gemessene Intensität
I_m	Intensität der Mehrfachstreuung

LC	Lamivudin-Camphersulfonat
MM	Molekülmechanik
MMC	Monomethylchinacridon
N	Anzahl der Atome
n	Beugungsordnung
P	Parameteranzahl
PDF	Paarverteilungsfunktion
Q	Streuvektor
QM	Quantenmechanik
r	Radius, Abstand
$R_{\text{exp}}, R_{\text{p}}, R_{\text{wp}}$	erwarteter, Profil-, gewichteter Profil- R -Wert
$R'_{\text{exp}}, R'_{\text{p}}, R'_{\text{wp}}$	untergrundkorrigierter erwarteter, Profil-, gewichteter Profil- R -Wert
$R_{\text{wp}}^{\text{PDF}}$	gewichteter Profil- R -Wert der PDF-Anpassung
S_{12}^{PDF}	Ähnlichkeitsindex
SA	<i>simulated annealing</i>
SDPD	Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten
$S(Q)$	totale Struktur-Streufunktion
$w(a)$	Dreiecksfunktion des Abstandes a
w_i	Gewichtung am Punkt i
x, y, z	Fraktionelle Koordinaten
$y_{\text{calc},i}$	berechnete Intensität am Punkt i
$y_{\text{obs},i}$	beobachtete Intensität am Punkt i
Z	Anzahl der Moleküle in der Elementarzelle
Z'	Anzahl der Moleküle in der asymmetrischen Einheit

Anmerkungen

Alle experimentellen Details – verwendete Edukte, Kristallisationsexperimente, Details zu den jeweiligen Messungen und Rechnungen – finden sich im Anhang (8.1). Die Angabe meines Eigenbeitrags zu den jeweiligen Projekten und den Veröffentlichungen ist ebenfalls im Anhang gelistet (8.3). Die Veröffentlichungen unter 8.4 wurden formatiert zur Einfügen im Anhang dieser Doktorarbeit, jedoch nicht inhaltlich verändert.

Teile der abgebildeten Veröffentlichung unter Kapitel 8.4 wurden bereits veröffentlicht, ersichtlich an der jeweiligen Literaturangabe.

Bei Literaturangaben der Form [CS (Zahl)] handelt es sich um eigene Publikationen, die dementsprechend als solche separat im Literaturverzeichnis gekennzeichnet wurden.

Der Farbcode bei Abbildungen nach Elementen entspricht den Vorgaben der *Cambridge Structural Database* (CSD). Für die in dieser Arbeit vorkommenden Elemente bedeutet dies: Stickstoffatom (blau), Kohlenstoffatom (dunkelgrau), Schwefelatom (gelb), Wasserstoffatom (hellgrau), Fluoratom (hellgrün), Chloratom (grün), Sauerstoffatom (rot).

1. Einleitung

Die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenbeugungsdaten erlangte vor allem in den letzten 40 Jahren zunehmend, als eine der wichtigsten analytischen Methoden, an Bedeutung bei der Untersuchung, Forschung und Entwicklung von organischen Festkörpern und deren Eigenschaften.^[1] Dies zeigt sich insbesondere in der steigenden Zahl an publizierten Kristallstrukturen – gelöst aus Pulverbeugungsdaten – in der *Cambridge Structural Database* (CSD)^[2,3]. Diese Zunahme an bekannten Kristallstrukturen ist einerseits begründet durch die steigende Verfügbarkeit von immer effizienterer Hard- und Software (z. B. Diffraktometer^[4], Detektoren^[5], innovative Computerprogramme^[6]), andererseits durch die Korrelation der Kristallstruktur mit den physikalischen und chemischen Eigenschaften (wie beispielsweise Dichte, Löslichkeit, Magnetismus, Leitfähigkeit, Bioverfügbarkeit, Farbigkeit)^[7–9]. Durch Kenntnis der Anordnung der Moleküle im Festkörper (Kristallstruktur) können diese Eigenschaften erklärt, vorausgesagt oder gezielt beeinflusst werden (*crystal engineering*)^[10]. Die Bestimmung der Molekülstruktur und Molekülanordnung ist somit von entscheidender Bedeutung. Durch Röntgenbeugung am Einkristall (Einkristallstrukturanalyse^[11]) kann die Kristallstruktur erhalten werden. Dies beinhaltet das zeitaufwendige Züchten eines Einkristalls ausreichender Größe und Qualität. Besonders bei organischen Verbindungen ist aufgrund deren teilweise mangelnder Löslichkeit eine Einkristallzüchtung nicht immer möglich. Außerdem kann aufgrund einer möglichen Anwendung (z.B. Pharmazeutika in Tabletten^[12]) die Anordnung der Moleküle in der Pulverform oder der jeweiligen Applikationsform von Interesse sein.^[13,14] Für solche Fälle wird die Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten (*Structure determination from powder data*, SDPD)^[15] durchgeführt. Im Falle von stark fehlgeordneten, nanokristallinen oder nicht kristallinen (amorphen) Proben - entsprechend Proben ohne eine regelmäßige Fernanordnung der Moleküle - liefert die Paarverteilungsfunktionsanalyse (*Pair distribution function*, PDF)^[16] die lokale Anordnung benachbarter Moleküle (Lokalstruktur). Die Methoden der SDPD und PDF-Analyse können sich zur Beantwortung vieler Fragestellungen ergänzen. Obwohl die Einkristallstrukturanalyse als ‚Goldstandard‘ gilt^[11], etablierte sich SDPD als Standardmethode^[17,18], während die PDF-Analyse organischer Verbindungen hingegen erst in den letzten 20 Jahren zunehmend an Bedeutung erlangt hat.^[19,20]

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wichtigkeit der SDPD aufzuzeigen, allerdings auch ihre Grenzen darzustellen, sowie Perspektiven oder neue Methoden zur Erweiterung dieser zu finden. Zudem soll im Rahmen dieser Doktorarbeit eine neue Methode zur Bestimmung der Lokalstruktur

schlecht kristalliner, organischer Verbindungen entwickelt werden: der PDF-Globalfit. Hierbei soll zur Bestimmung der Lokalstruktur lediglich von der Molekülstruktur und von den gemessenen PDF-Daten ausgegangen werden. Damit soll ein entscheidender Beitrag geleistet werden, um die Entwicklung der PDF-Analyse weiter voran zu treiben. Denn bei der Strukturbestimmung an Organika steckt die PDF-Analyse trotz wachsendem Interesse derzeit noch ,in den Kinderschuhen'^[21].

2. Theoretische Grundlagen

Im folgenden Kapitel werden die Methoden, welche im Rahmen dieser Forschungsarbeit verwendet wurden, kurz vorgestellt: Beginnend mit der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten, gefolgt von der Analyse der Paarverteilungsfunktion (PDF). Abschließend wird ein kurzer Einblick in eine kraftfeldbasierte Gitterenergieminimierung gegeben.

2.1 Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverbeugungsdaten

Die genaue Kenntnis der Kristallstruktur ist essenziell, um physikalische und chemische Eigenschaften, wie beispielsweise Löslichkeit, Stabilität, Magnetismus etc. zu verstehen oder diese gezielt zu beeinflussen.^[8-10,22] Verlässliche Kristallstrukturbestimmungen werden aus Einkristallstrukturanalysen mittels Röntgenbeugung erhalten. Voraussetzung für diese Methode ist ein Einkristall ausreichender Größe (mindesten 10-100 μm) und Qualität (keine oder wenigstens eine beschreibbare Verzwilligung, geeignete Morphologie, keine Einschlüsse).^[11] Die Züchtung von Einkristallen ist jedoch nicht immer möglich, beispielweise bei organischen Pigmenten aufgrund deren schlechter Löslichkeit^[23], oder eine Einkristallzüchtung kann sehr zeitaufwendig sein^[24]. Darüber hinaus ist eine Einkristallzüchtung oftmals keine Option, wenn zu wenig Substanz vorhanden ist, wie es bei *Research Candidates*^[25] in der Medikamentenforschung oft der Fall ist. Oder da die Kristallstruktur der (Anwendungs-/) Pulverform von Interesse ist, wie bei Arzneistoffen, die als Pulver, Injektion oder Tablette verabreicht werden^[12,26] oder wie es bei pharmazeutischen Formulierungen aus einem 3D Drucker der Fall sein kann^[27]. Hierbei kann die Kristallstruktur des Pulvers von der Einkristallstruktur abweichen. Die Methode der Wahl zur Strukturbestimmung ist hierbei die Pulverdiffraktometrie: Unter anderem liefert diese die Kristallstruktur der Verbindungen aus Pulverproben mittels Neutronen-^[28] oder (in seltenen Fällen) Elektronenstrahlung^[29]. Die am häufigsten verwendete Strahlung zur Kristallstrukturbestimmung aus Pulverproben ist allerdings die Röntgenstrahlung.^[17]

Dieses Kapitel stellt eine knappe Übersicht der dieser Arbeit zugrundeliegenden Theorie der Röntgenpulverdiffraktometrie dar. Das Prinzip der Röntgenbeugung an Kristallen, sowie die daraus mögliche Kristallstrukturlösung und -verfeinerung werden erläutert.

2.1.1 Grundlagen der Röntgenbeugung

Ein Röntgenstrahl der Wellenlänge λ wird an den Netzebenen eines Kristalls gebeugt, wenn die Größenordnung der Wellenlänge dem Netzebenenabstand entspricht. Hierbei entstehen zwei Arten von kohärenter elastischer Streuung: Zum einen die Bragg Streuung und zum anderen die elastische diffuse Streuung. Die Bragg-Streuung wird durch die Bragg-Gleichung beschrieben (1.1):^[30]

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (1.1)$$

Hierbei ist d der Netzebenenabstand und θ der ein- und ausfallende Winkel des Röntgenstrahls. Der Beugungsordnung n kann in den meisten Experimenten als 1 angenommen werden. Der gebeugte Röntgenstrahl wird detektiert.

Im Falle von Einkristallen werden räumlich abgetrennte Punkte mit definierter Intensität erhalten, welche durch Änderung der Reflexionsbedingungen ein dreidimensionales Bild ergeben. Bei einer Pulverprobe erhält man aufgrund statistisch orientierter Kristallite Beugungsringe: Dies stellt einen Verlust der Dreidimensionalität dar, da das 3D-Experiment in einem 2D-Pulverdiagramm abgebildet wird. Die Auftragung des Beugungswinkels 2θ gegen die Reflexintensität führt zu einer starken Reflexüberlagerung.^[1] Auf Grund der reduzierten Datenpunktzahl wird bei der SDPD in der Regel ein Modell der Molekülstruktur zur Lösung der Kristallstruktur benötigt. Dennoch ist die Röntgenpulverdiffraktometrie ein Standardverfahren zur qualitativen und quantitativen Phasenanalyse und die Methode der Wahl zur Kristallstrukturbestimmung, sofern kein Einkristall gezüchtet werden kann.^[30] Welche Informationen aus welchen Bereichen des Röntgenpulverdiagramms erhalten werden können, ist schematisch in Abbildung 2-1 abgebildet.

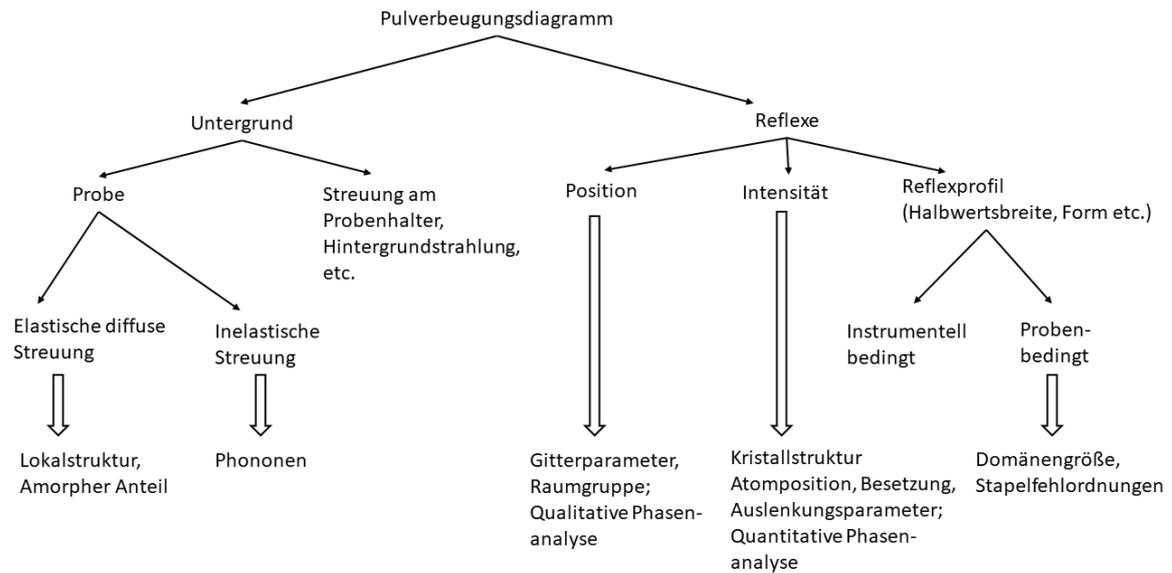


Abbildung 2-1: Schematische Übersicht der unterschiedlichen Bereiche eines Röntgenpulverdiagramms und der darin erhaltenen physikalischen Bedeutung und/oder Information, nach Vorbild von Dinnebier & Billinge^[31].

2.1.2 Indizierung

Zur Durchführung einer Kristallstrukturbestimmung aus Pulverdaten (*Structure determination from powder data*, SDPD) ist die Kenntnis der Elementarzelle vonnöten. Die Elementarzelle ist die kleinste, sich periodisch wiederholende Einheit, welche durch Translation in alle Raumrichtungen den Kristall beschreibt. Anhand der Reflexpositionen können die Gitterparameter, welche die Elementarzelle aufspannen, bestimmt werden. Basierend auf systematisch abwesenden Reflexen können die möglichen Raumgruppen der Kristallstruktur bestimmt werden.^[32] Dieser Schritt wird Indizierung genannt. Hierfür stehen verschiedene Algorithmen zur Verfügung wie beispielsweise SVD^[33], ITO^[34], TREOR^[35] oder DICVOL^[36], implementiert in die Programme TOPAS^[37], WinXPOW^[38] oder DASH^[39]. Nach erfolgreicher Indizierung folgt die Strukturlösung.

2.1.3 Strukturlösung

Bei der Strukturlösung erhält man aus den Reflexintensitäten des Röntgenpulverbeugungsdiagramms die Atompositionen innerhalb der Elementarzelle. Hierfür unterscheidet man

hauptsächlich zwischen zwei Vorgehensweisen: Strukturlösung im reziproken Raum, wie zum Beispiel direkte Methoden^[40], Patterson-Methode^[41], oder der Strukturlösung im direkten (kristallinen) Raum, bspw. Gitterenergieminimierung^[42] oder *simulated annealing* (SA)^[43].

Bei dem *simulated annealing*, welches überwiegend in dieser Arbeit verwendet wurde, wird die Molekülstruktur als Input zur Strukturlösung benötigt. Ausgehend von dem indizierten Pulverbeugungsdiagramm, d. h. vorgegebenen Gitterparametern und Raumgruppe, wird mit der angegebenen Molekülstruktur eine zufällige Kristallstruktur nach dem Monte-Carlo Ansatz erzeugt. Durch Translation und Rotation des Moleküls in der Elementarzelle, sowie Änderung der intramolekularen Freiheitsgrade (Torsionswinkel) wird das Kristallstrukturmodell abgeändert. Ausgehend von dem Kristallstrukturmodell wird ein Pulverdiagramm simuliert. Das simulierte Beugungsdiagramm wird mit dem experimentelle Beugungsdiagramm verglichen und daraufhin wird das Modell weiter an die experimentellen Daten angepasst. Ein virtueller Temperaturgradient sorgt anfänglich für eine große Bewegungsmöglichkeit der Moleküle in der Elementarzelle, welche zum Ende eines SA-Laufes, aufgrund der sinkenden virtuellen Temperatur, abnimmt. Dies soll das Auffinden eines globalen Minimums - passend zu den Beugungsdaten - gewährleisten, anstelle nur ein lokales Minimum als potenzielle Strukturlösung zu liefern. Für eine verlässliche Strukturlösung hoher Reproduzierbarkeit müssen mehrere Durchläufe (*runs*), entsprechend mehreren Zufallsstartstrukturen, erzeugt werden. Mehrere *runs* sollten in ähnlichen Kristallstrukturen mit akzeptablen Güterkriterien resultieren. Die SA-Methode ist in den Programmen DASH^[39] und TOPAS^[37] implementiert.

Der SA-Ansatz für SDPD erreicht seine Grenzen, wenn die zu bestimmende Kristallstruktur eine zu große Anzahl an symmetrieunabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit ($Z' \geq 2$) und/oder flexible Moleküle mit großer Atomanzahl aufweist.^[44,45] Hierbei ist der Informationsgehalt des Pulverdiagramms zu gering zur Bestimmung aller benötigten Parameter (intramolekulare Freiheitsgrade, Molekülposition, Molekülorientierung).

Eine Strukturlösung nach der hier vorgestellten Methode ist nur zielführend, sofern das Pulverdiagramm indizierbar ist oder sinnvolle Gitterparameter, z. B. aus isotypen Verbindungen, gefunden werden können. Nach eigener Erfahrung scheitert die Indizierung in 70% der Fälle bei organischen Molekülen. Die Gründe hierfür sind zahlreich: Zu den zwei häufigsten zählt einerseits, dass die vermessene Probe mit chemischen Fremdphasen verunreinigt ist (Zwischen- oder Abbauprodukte) oder nicht phasenrein ist (mehrere Polymorphe).^[18] Der zweithäufigste Grund bei organischen Verbindungen sind Kristallite mit mangelnder Qualität: Zu klein (≤ 50 nm), mit starker Vorzugsorientierung oder Kristallbaufehlern. In beiden Fällen ist es ratsam, die Probe aufzureinigen und umzukristallisieren, um phasenreine Kristallite mit ausreichender Qualität zu

erhalten.^[1] Bei einigen organischen Verbindungen ist dies aufgrund geringer Löslichkeit oder Instabilität eine Herausforderung und nicht immer möglich.

Um dennoch die Gitterparameter für eine Strukturlösung aus einem nicht indizierbaren Pulverdiagramm zu bestimmen, bieten sich folgende Möglichkeiten an:

- eine Kristallstrukturvorhersage basierend auf quantenchemischen oder Kraftfeld-basierten Rechnungen. Die Pulverdiagramme der resultierenden Strukturmodellen werden anschließend mit dem experimentellen Diagramm verglichen. Der hohe Zeitaufwand und große benötigte Computerrechenkapazität sind Nachteile dieses Vorgehens.^[46,47]
- Gitterparameterbestimmung mittels Elektronenbeugung. Diese Methode eignet sich nur für vakuum- und elektronenstrahl-beständige Verbindungen. Zudem besteht die Gefahr einer thermisch induzierten Phasenumwandlung zum thermodynamisch stabilsten Polymorph auf dem Elektronenmikroskop (welches als Diffraktometer genutzt wird).^[48-50]
- eine *ab initio* Strukturlösung: Eine große Anzahl an Startmodellen mit zufälligen Gitterparametern, zufälligen Molekülpositionen und -orientierungen und deren paralleler Optimierung auf das experimentelle Pulverdiagramm. Auch hier ist der vergleichsweise hohe Zeitaufwand und die große benötigte Computerrechenkapazität nachteilig.

Ein geeignetes Programm für den letztgenannten Punkt ist FIDEL^[51] (*Fit with deviating lattice parameters*). Der implementierte ‚Globalfit‘ ähnelt der Strukturlösung im realen Raum (siehe *simulated annealing*), jedoch werden zusätzlich die Werte der Gitterparameter zufällig erzeugt. Als Input werden lediglich das Pulverdiagramm und die Molekülstruktur benötigt. Um die korrekte Raumgruppe zu ermitteln, wird die Raumgruppenstatistik von Pidcock *et al.*^[52] herangezogen: Über 90% der organischen Verbindungen kristallisieren in 11 Raumgruppen. Unter Einbeziehung der Molekülsymmetrie (z.B. Inversionszentrum) kann sich die Anzahl an möglichen Raumgruppen reduzieren und die Wahrscheinlichkeit für einzelne Raumgruppen erhöhen (z.B. chirale Verbindungen kristallisieren nur in chiralen Raumgruppen).^[53,54] Die Schritte des FIDEL-Globalfit sind automatisiert und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen^[CS05]:

- 1) Erzeugung einer großen Anzahl an Zufallsstrukturen in den häufigsten Raumgruppen^[52] (über 1 Millionen Strukturen)
- 2) Simulation eines Pulverdiagrammes jeder Zufallsstruktur und Vergleich mit dem experimentellen Pulverdiagramm
- 3) Anpassung des simulierten Pulverdiagramms an das experimentelle Pulverdiagramm durch gleichzeitige Veränderung von Gitterparametern, Molekülposition, Molekülorientierung und intramolekularen Freiheitsgraden einer Zufallsstruktur

- 4) Ranking der angepassten Zufallsstrukturen nach einem Ähnlichkeitsindex, basierend auf der Kreuzkorrelationsfunktion
- 5) Automatische Rietveld-Verfeinerung, siehe Kapitel 2.1.4 (~ 100 besten Strukturen)

Nach jedem Schritt werden durch geeignete Evaluierungen/Rankings nur die vielversprechendsten Strukturkandidaten in den jeweiligen folgenden Schritt übernommen. Die resultierende Kristallstruktur ist demnach ohne vorherige Indizierung aus Röntgenpulverdaten gelöst worden. Das Ranking und die anschließende, selektive Verfeinerung sind entscheidend für die Geschwindigkeit des Verfahrens.

2.1.4 Strukturverfeinerung: Rietveld-Methode

Das gefundene Strukturmodell aus der Strukturlösung bietet meist nur eine grobe Anpassung an das experimentelle Pulverdiagramm und wird anschließend verfeinert. Der geläufige Name ‚Rietveld-Methode‘ wurde nach Einem der Erfinder, Hugo Rietveld, benannt. In der Rietveld-Methode wird durch eine *Least-squares*-Verfeinerung des Strukturmodells die bestmögliche Anpassung des simulierten Pulverdiagramms an das experimentelle Pulverdiagramm erzielt. ^[55]

Mittels Rietveld-Verfeinerung können spezifische Fragen zur Kristallstruktur geklärt werden, wie beispielsweise: Genaue Bestimmung der Torsionswinkel; Liegt eine Vorzugsorientierung vor? Besitzt das System Fehlordnung? Gibt es eine Überstruktur? Bei Solvaten oder Hydraten kann bei Untersuchung der Restelektronendichte die (genaue) Position und Orientierung des Solventmoleküls bestimmt werden. Zudem kann die Qualität der Rietveld-Verfeinerung zur Identifizierung der korrekten (durchschnittlichen) Kristallstruktur dienen, wenn mehrere potenziell korrekte Strukturlösungen erhalten wurden.

Um die Qualität einer Rietveld-Verfeinerung zu beurteilen, betrachtet man die statistischen Übereinstimmungsfaktoren von berechneten und experimentellen Beugungsdiagrammen, die sogenannten *R*-Werte. Hierbei wird unterschieden zwischen dem erwarteten *R*-Wert R_{exp} (1.2), dem Profil-*R*-Wert R_p (1.3) und dem gewichteten Profil-*R*-Wert R_{wp} (1.4) der Gewichtung w_i (abhängig von der Standardabweichung σ der beobachteten Intensitäten (1.5)). Diese werden unter Einbeziehung der beobachteten Intensitäten $y_{obs,i}$ und der berechneten Intensitäten $y_{calc,i}$ am Punkt i , der Anzahl an Datenpunkten D und der Anzahl an Parametern P berechnet. ^[56]

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{D - P}{\sum_{i=1}^N w_i y_{obs,i}^2}} \quad (1.2)$$

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^N |y_{obs,i} - y_{calc,i}|}{\sum_{i=1}^N y_{obs,i}} \quad (1.3)$$

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w_i (y_{obs,i} - y_{calc,i})^2}{\sum_{i=1}^N w_i y_{obs,i}^2}} \quad (1.4)$$

$$w_i = \frac{1}{\sigma(y_{obs,i})^2} \quad (1.5)$$

Wenn das Reflex-zu-Untergrund-Verhältnis gering ist, ist es ratsam, die untergrundkorrigierten R' -Werte zu betrachten. Durch Subtraktion des Untergrundes BG von den beobachteten Intensitäten wird verhindert, dass die R -Werte von den gut angepassten Untergrundpunkten und den relativen Intensitäten des Strukturmodells dominiert werden. Dies würde zu ungerechtfertigt geringen R -Werten führen. Die Formel zu Berechnung von R' ist exemplarisch an R'_{exp} gezeigt (1.6):

$$R'_{exp} = \sqrt{\frac{D - P}{\sum_{i=1}^N w_i (y_{obs,i} - BG_i)^2}} \quad (1.6)$$

Der *Goodness of fit (GOF)*-Wert setzt den erwarteten und den gewichteten Profil- R -Wert in ein Verhältnis (1.7). Ein *GOF* -Wert von 1 entspricht somit der idealen Rietveld-Verfeinerung, bei der sich experimentelles und simuliertes Pulverdiagramm entsprechen.

$$GOF = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (1.7)$$

Anhand folgender drei Kriterien kann meist von einer erfolgreich verfeinerten Kristallstruktur und somit von einer erfolgreichen Kristallstrukturbestimmung ausgegangen werden:^[57]

- 1) Akzeptable Werte der Gütekriterien, entsprechend kleine R -Werte.
- 2) Glatte Differenzkurve zwischen experimentellen und simulierten Beugungsdaten.
- 3) Eine chemisch sinnvolle Kristallstruktur: Keine unsinnigen Löcher im Kristall, maximal mögliche Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen, keine zu nahen intermolekularen Kontakte, sinnvolle Werte für Bindungslängen und -winkel, sowie für planare Einheiten.

2.2 Paarverteilungsfunktion

In den letzten 20 Jahren entwickelte sich die Paarverteilungsfunktion (PDF) zu der mächtigsten Methode, um die bevorzugte Anordnung von benachbarten Atomen oder Moleküle (Lokalstruktur) in fehlgeordneten, schlecht kristallinen, nanokristallinen und amorphen Proben zu untersuchen.^[19] Obwohl die PDF Analyse seit 100 Jahren bekannt ist, um anorganische Gläser und Flüssigkeiten zu studieren, erlebt die Methode derzeit einen enormen Aufschwung.^[58] Der Grund hierfür ist der Wunsch, die Kristallstruktur in Nanobereich zu verstehen und somit zunehmend rationale Strategien zur Verbesserung der Materialeigenschaften abzuleiten, besonders im Hinblick auf die Rolle der Struktur-Eigenschaft-Beziehungen. Dieser Trend liegt begründet an der zunehmenden Entwicklung von technischen und strukturell designten Materialien mit wachsender Komplexität, wie metallorganische Gerüstverbindungen (MOF)^[59], Katalysatoren, Pharmazeutika^[60], Batterien^[61] oder Speichermedien^[62]. Diese fortgeschrittenen funktionalen Materialien weisen Fehlorderungen^[63], wie Punktdefekte oder verzerrte Nahordnung auf, zeigen Oberflächeneffekte, Heterogenität oder unterschiedliche Morphologie.^[19,64] Die Lokalstruktur dieser komplexen, aperiodischen Strukturen unterscheidet sich mitunter fundamental von der (durchschnittlichen) Kristallstruktur. Dementsprechend wird in der Materialchemie eine verlässliche Methode zur Untersuchung der Lokalstruktur benötigt. Dies ist die Stärke der PDF, welche die Wahrscheinlichkeit $G(r)$ angibt, zwei Atome in einem Abstand r zu finden. Die PDF wird durch eine Fouriertransformation der gesamten gestreuten Intensitäten des Diffraktogramms berechnet und zählt somit zu den *total scattering* Methoden.^[65] Die Stärke zur Lokalstrukturbestimmung der PDF in Kombination mit dem wachsenden Fortschritt der kristallographischen Techniken^[66], Software^[67,68] und des Equipments, führte zu der zunehmenden Popularität und Anwendung der PDF Methode.

Um eine PDF zu erhalten, muss zunächst ein sorgfältig gemessenes Pulverdiagramm über einen großen 2θ -Winkelbereich mit möglichst hochenergetischer Strahlung (z.B. Synchrotronstrahlung mit einer Energie von 60-75 keV), aufgenommen werden. Die erhaltenen Daten werden nach Gleichung (1.8) in den Streuvektorbereich Q überführt.

$$Q = \frac{4\pi \sin \theta}{\lambda} \quad (1.8)$$

Die gemessene Intensität I_{exp} der Probe setzt sich aus der kohärenten Intensität I_c , der inkohärenten Intensität I_{ic} , der Intensität der Mehrfachstreuung innerhalb der Probe I_m und der Hintergrundstreuung I_{BG} zusammen (1.9).^[16]

$$I_{\text{exp}}(Q) = I_c(Q) + I_{ic}(Q) + I_m(Q) + I_{BG}(Q) \quad (1.9)$$

Um eine adäquate Untergrundkorrektur durchzuführen wird der leere Probenhalter (z. B. eine Glas- oder Kaptonkapillare) unter den gleichen Messbedingungen wie die zu untersuchende Probe vermessen. Dieses $I_{BG}(Q)$ wird von der gemessenen Probenintensität mit einer geeigneten Skalierung abgezogen. Mithilfe geeigneter Software, wie beispielsweise PDFgetX3^[67] werden unter anderem die Absorption, Polarisation und Mehrfachstreuung I_m korrigiert, um I_c zu extrahieren, welche die strukturellen Informationen beinhaltet.^[16]

Die erhaltene kohärente Intensität $I_c(Q)$ wird durch Gleichung (1.10) unter Verwendung des quadrierten Atomformfaktors $\langle f^2(Q) \rangle$ in die dimensionslose totale Struktur-Streufunktion $S(Q)$ überführt, normiert auf das Quadrat des durchschnittlichen atomaren Formfaktors $\langle f(Q) \rangle^2$.^[16,67]

$$S(Q) = \frac{I_c(Q) - \langle f^2(Q) \rangle}{\langle f(Q) \rangle^2} + 1 \quad (1.10)$$

Die reduzierte totale Struktur-Streufunktion $F(Q)$ wird berechnet durch (1.11).^[16]

$$F(Q) = Q[S(Q) - 1] \quad (1.11)$$

Über eine Fouriertransformation des maximalen Streubereich von Q_{\min} bis Q_{\max} wird die PDF $G(r)$ erhalten (1.12). Der maximale Streubereich $Q_{\max, \text{inst}}$ ist instrumentell limitiert. Der maximal mögliche Streuvektor Q_{\max} gibt die Qualität der PDF an. Der $Q_{\max, \text{inst}}$ des experimentellen Setups wird auf einen kleineren Q_{\max} -Wert reduziert, um das Untergrundrauschen im hohen Q -Bereich und Artefakte aus der Fouriertransformation zu minimieren.^[19]

$$G(r) = \frac{2}{\pi} \int_{Q_{\min}}^{Q_{\max}} F(Q) \sin(Q r) dQ \quad (1.12)$$

Die Daten der einzelnen Schritte zur Berechnung der PDF sind in Abbildung 2-2 exemplarisch dargestellt. Ein Auszug der enthaltenen Information der betrachteten Bereiche der PDF wird in Abbildung 2-3 aufgeführt.

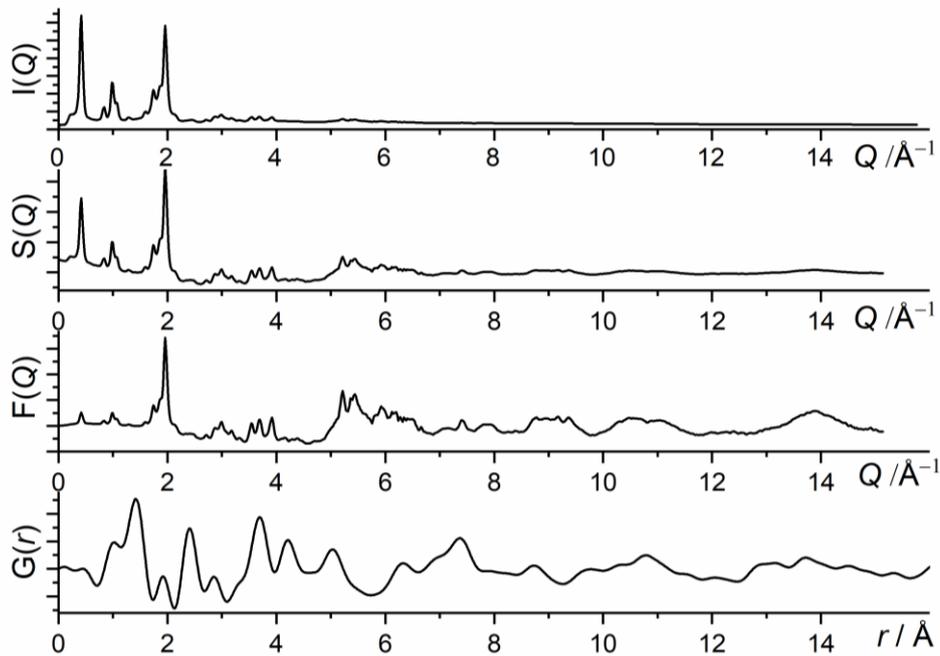


Abbildung 2-2: Darstellung der Schritte bei einer PDF-Berechnung anhand von Monomethylchinacridon mit einem Q_{max} -Wert von $15,14 \text{ \AA}^{-1}$ (Siehe Kapitel 4.2); Von oben nach unten: 1) Untergrundkorrigiertes Pulverdiagramm $I(Q)$; 2) Totale Struktur-Streufunktion $S(Q)$; 3) Normalisierte reduzierte totale Struktur-Streufunktion $F(Q)$; 4) Paarverteilungsfunktion $G(r)$.

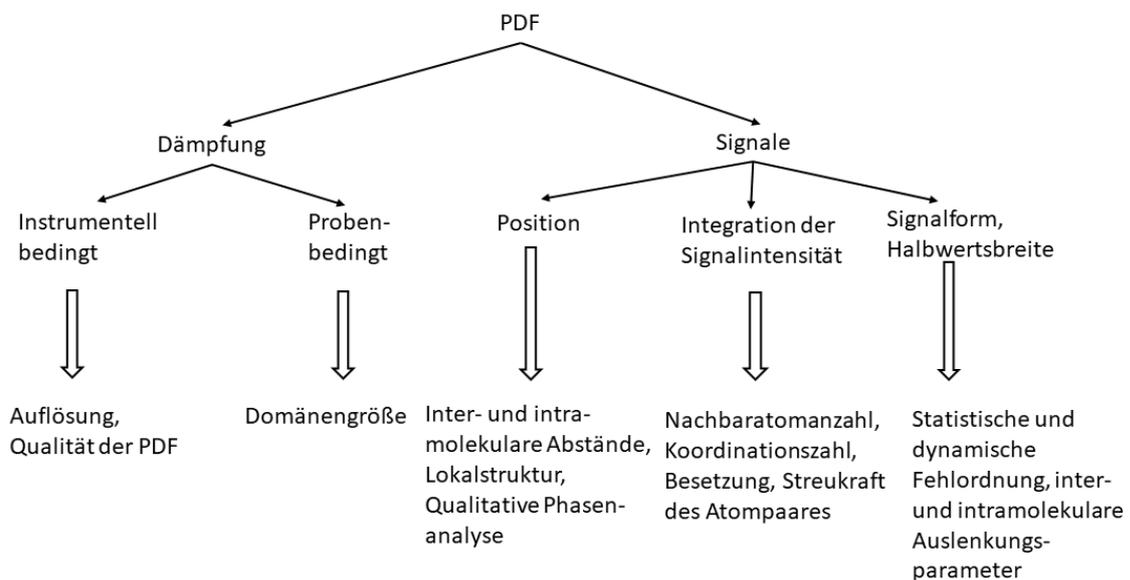


Abbildung 2-3: Schematische Übersicht der unterschiedlichen Bereiche einer Paarverteilungsfunktion (PDF) und der darin erhaltenen physikalischen Bedeutung und/oder Information.

Die häufigste Methode strukturelle Informationen aus der PDF zu erhalten, ist der Vergleich mit oder die Anpassung einer simulierten PDF-Kurve eines Strukturmodells an die experimentelle PDF

nach Gleichung (1.13) unter Einbeziehung der Streukraft f_i, f_j der Atome i, j , der Dirac delta Funktion δ und der atomaren Dichte ρ_0 , sowie der Dichtefunktion $\rho(r)$ des Abstandes r .^[16]

$$G(r) = 4\pi r [\rho(r) - \rho_0] = \frac{1}{Nr} \sum_i \sum_{j \neq i} \left[\frac{f_i f_j}{(f(Q))^2} \delta(r - r_{ij}) \right] - 4\pi r \rho_0 \quad (1.13)$$

Qualitative und quantitative Phasenanalyse von amorphen und nanokristallinen Proben ist analog zu einem Pulverdiagramm möglich.^[69] Die Übereinstimmung der berechneten PDF $G_{calc}(r_i)$ eines Strukturmodells an die experimentelle PDF $G_{obs}(r_i)$ wird ähnlich der Rietveld-Verfeinerung durch den gewichteten Profil- R -Wert der PDF R_{wp}^{PDF} nach Gleichung (1.14) mit dem geschätzten statistischen Fehler jedes Datenpunktes auf Niveau der Standardabweichung $\sigma(G_{obs}(r_i))$ ausgedrückt.^[16]

$$R_{wp}^{PDF} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma(G_{obs}(r_i))} [G_{obs}(r_i) - G_{calc}(r_i)]^2}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma(G_{obs}(r_i))} G_{obs}^2(r_i)}} \quad (1.14)$$

Gleichung (1.13) beschreibt zudem, dass die Signalverbreiterung mit wachsendem Abstand r zunimmt, aber der atomare Auslenkungsparameter nicht zwischen Atompaaeren innerhalb eines Moleküls und zwischen benachbarten Molekülen unterscheidet.^[70] Für anorganische Verbindungen ist dies eine adäquate PDF-Berechnung, jedoch nicht für organische Strukturen. Für organische Verbindungen ist die PDF-Berechnung aufgrund der unterschiedlichen inter- und intramolekularen Bindungsverhältnisse aufwendiger als bei anorganischen Verbindungen: Kovalente Bindungen führen zu korrelierten Bewegungen der Atome, entsprechend einer korrelierten Schwingung der Atome innerhalb eines Moleküls. Dies zeigt sich in der PDF in scharfen Signalen mit geringer Halbwertsbreite (*full width half maximum*, FWHM). Schwache intermolekulare Wechselwirkungen, wie van-der-Waals-Wechselwirkungen, sorgen für schwach zusammenhängende Bewegungen der Moleküle zueinander. Hieraus resultieren in der PDF-Kurve breite Signale mit größerer FWHM.^[71] Um die unterschiedlichen FWHM zu simulieren, ist die Berechnung eines inter- (B_{inter}) und eines intramolekularen (B_{intra}) Auslenkungsparameters nötig.^[70]

Für die PDF-Berechnung aus einem Strukturmodell steht eine wachsende Zahl an diversen Programmen wie PDFgui^[72], DiffPy-CMI^[73], TOPAS^[37] oder DISCUS^[74] zur Verfügung. Die Verwendung von B_{inter} und B_{intra} ist bereits in TOPAS implementiert.

2.3 Kraftfeldrechnungen und Gitterenergieminimierung

Kraftfeldrechnungen zählen zu den Methoden der klassischen Molekülmechanik (MM) des *molecular modelling*. Generell ist das Bestreben bei molekularen Modellierungen die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Systems auf molekularer Ebene zu berechnen, hervorzusagen und darauf basierend ggf. zu optimieren.

Molecular modelling wird in zwei Methodenbereiche unterteilt: Zum einen die klassische Molekülmechanik (MM, Kraftfeld-Methoden wie bspw. Dreiding^[75]) und zum anderen die Quantenmechanik (QM, z.B. *ab initio*, Dichtefunktionaltheorie, semiempirische Ansätze^[76]). Der empirische Kraftfeld-Ansatz bietet einen Geschwindigkeitsvorteil und eignet sich besonders für Systeme mit einer großen Anzahl an Molekülen, beziehungsweise Atomen. Allerdings bietet er dafür nur eine mittlere Genauigkeit, die stark von der Eignung des Kraftfelds für den Untersuchungsgegenstand abhängig ist.^[77] Dieser Geschwindigkeitsvorteil von MM resultiert daraus, dass Elektronen nicht explizit, sondern die elektronische Energie als empirisch parametrisierte Funktion der Kernkoordinaten betrachtet werden. QM Methoden hingegen betrachten die Lösung der elektronischen Schrödinger-Gleichung. Dadurch zeichnen QM Methoden sich durch hohe Genauigkeit aus, benötigen aber lange Rechenzeiten.^[78,79] Eine Kombination aus QM und MM kann die Stärken der beiden Methoden vereinigen.^[80]

Kraftfelder dienen der Berechnung intramolekularer Energiebeiträge, mit Hilfe parametrisierter Terme, die eine Abweichung von Bindungslängen und -winkeln von einem lokalen Minimum widerspiegeln. Ergänzt werden diese durch intermolekulare Energiebeiträge, basierend auf parametrisierten Termen von relevanten physikalischen Zusammenhängen (z. B. abstandsabhängige Anziehung zwischen ungleichnamigen Ionenladungen).^[42] Demnach bestimmt die jeweilige empirisch ermittelte Parametrisierung, für welche Verbindungen oder Verbindungsklassen ein Kraftfeld geeignet ist: Beispielsweise ist das AMBER^[81] Kraftfeld für die Berechnung von Proteinen und Aminosäuren geeignet, aber das MOMECE^[82] Kraftfeld zur Betrachtung von Metallkoordination. Je mehr Systeme von einem Kraftfeld, z. B. Universal-Kraftfeld^[83] abgedeckt werden, desto ungenauer werden die Berechnungen.^[78] Für organische Kristallstrukturen hat sich das DREIDING^[75] Kraftfeld bewährt. Hierbei setzt sich die berechnete gesamte Energie E_{ges} des betrachteten Systems aus bindenden Wechselwirkungen E_{val} und nicht-bindenden Wechselwirkungen E_{nb} zusammen (1.15).

$$E_{\text{ges}} = E_{\text{val}} + E_{\text{nb}} \quad (1.15)$$

Die Energie der bindenden Wechselwirkungen E_{val} (1.16) wird aus der Summe der Teilenergiebeiträge der Bindungswinkel E_A , Bindungslängen E_B , Torsionswinkel E_T und des Inversionwinkels E_I berechnet.

$$E_{\text{val}} = E_A + E_B + E_T + E_I \quad (1.16)$$

Der nichtbindende Energiebetrag E_{nb} (1.17) ergibt sich aus den Energien für die van-der-Waals-Wechselwirkungen E_{vdW} , die Coulomb-Wechselwirkungen E_Q und die Wasserstoffbrückenbindungen E_{Hb} .

$$E_{\text{nb}} = E_{\text{vdW}} + E_Q + E_{\text{Hb}} \quad (1.17)$$

Gitterenergie ist definiert als die Energieänderung, die sich ergibt, wenn sich statistisch verteilte, separierte Moleküle (entsprechend einzelnen Molekülen in der Gasphase) in ihrer energetisch günstigsten Konformation zu einem statischen Gitter eines idealen Kristalls aneinander lagern.^[42,84] Experimentell ist die Gitterenergie ein Teil der Sublimationsenthalpie. Die Kristallstruktur eines Systems mit der kleinsten Gitterenergie entspricht einem globalen Minimum auf der von allen Parametern der Kristallstruktur aufgespannten Hyperfläche der Gitterenergie. Diese Struktur repräsentiert die thermodynamisch stabilste Form, d.h. das thermodynamisch stabilste Polymorph.^[85] Die Bestimmung der Gitterenergie, sowie ein Algorithmus zur Minimierung dieser, ist dementsprechend von großem Interesse.^[84] Die Gitterenergie E_{LA} kann sowohl mittels MM, als auch mit QM Methoden für Einkomponentensysteme nach Gleichung (1.18) berechnet werden. E_c steht für die Energie der Elementarzelle, dividiert durch die Anzahl der Moleküle in der Elementarzelle Z und der Energie E_g pro Mol eines isolierten Moleküls in der Gas-Phase.

$$E_{\text{LA}} = \frac{E_c}{Z} - E_g \quad (1.18)$$

Die Anwendungsmöglichkeiten der Gitterenergieberechnung sind vielseitig: Als eigenständige Methode oder als Teil der Strukturlösung, Strukturverfeinerung oder zur Validierung von gelösten Strukturen. Um das thermodynamisch stabilste Polymorph zu identifizieren, werden die E_{LA} von unterschiedlichen Kristallstrukturen oder Strukturmodellen einer Verbindung miteinander verglichen.^[86] Eine Strukturlösung im Rahmen der Kristallstrukturvorhersage berechnet und optimiert ebenfalls die E_{LA} .^[87]

3. Bestimmung von Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdaten

Die Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten erfolgt idealerweise an einer gut kristallinen Probe, gemäß dem in 2.1 beschriebenen Verlauf. Der pharmazeutische Wirkstoff Carmustin (Kapitel 3.1) stellte sich als solch ein Lehrbuchbeispiel dar, bei welchem eine Kristallstrukturbestimmung, angefangen von der Messung über die Indizierung bis zu einer verfeinerten Struktur, problemlos möglich war. Carmustin ist hierbei ein Paradebeispiel der erfolgreichen Kristallstrukturbestimmung aus Pulverbeugungsdaten und verdeutlicht den Wert dieser Methode.

Demgegenüber werden in Kapitel 3.2 die Grenzen der Methode SDPD ausgelotet und neue methodische Ansätze entwickelt, um diese zu erweitern: Nach derzeitigem Stand ist eine erfolgreiche Strukturlösung mittels Realraum-Methoden problematisch, wenn die Anzahl an zu bestimmenden Freiheitsgraden 20 – 25 übersteigt.^[88] In dieser Arbeit werden Strukturlösungen zweier pharmazeutischer Salze vorgestellt mit jeweils $Z' = 2$ (Kapitel 3.2.1). Bei einem Salz mit vier symmetrieunabhängigen Ionen in der asymmetrischen Einheit stellt dies einen Grenzfall für Pulverdaten dar, da die Grenze von 25 zu bestimmenden Parameter deutlich überschritten wird. Die jeweils herausfordernde SDPD war bei diesen beiden Verbindungen erfolgreich, trotz der hohen Anzahl an Freiheitsgraden über 30.

Zudem kann bei SDPD, im Gegensatz zur Einkristallstrukturanalyse, bisher nicht zwischen Enantiomeren einer reinen chiralen Substanz unterschieden werden. Der Verlust der Dreidimensionalität bei Aufnahme eines Röntgenbeugungsdiagramm sorgt dafür, dass alle Reflexe eines Netzebenenabstandes auf denselben Beugungsring projiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methode entwickelt (Kapitel 3.2.2) um Enantiomere korrekt aus Pulverbeugungsdaten zu bestimmen. Das Enantiomer wird mit einer bekannten chiralen Säure oder Base in ein Diastereomer überführt. Die absolute Konformation einer chiralen Substanz kann identifiziert werden durch Bestimmung des Diastereomers. Mittels dieser Umsetzung kann diese bisherige Grenze der SDPD verschoben werden.

3.1 Kristallstrukturbestimmung nach Lehrbuch ohne Komplikationen:

Carmustin

Carmustin (1,3-Bis-2-chlorethyl-1-nitrosoharnstoff, $C_5H_9Cl_2N_3O_2$) ist ein zytostatisch wirkender Arzneistoff zur Behandlung von Tumoren, insbesondere Glioblastomen. Allerdings ruft es aufgrund seiner zyto-, pulmo-, hepato- und nephrotoxischen Wirkung starke Nebenwirkungen hervor und findet daher hauptsächlich in der Therapie schwerwiegender Krankheitsverläufe Einsatz.^[89] Die Applikation dieses Wirkstoffs erfolgt per Injektion in alkoholischer Lösung mit Natriumchlorid und Dextrose als Additiven.^[90] Carmustin ist schlecht wasserlöslich und der Schmelzpunkt liegt bei 31 °C: Bereits bei Raumtemperatur beginnt Carmustin zu schmelzen und liegt als zähflüssiges Öl vor, daher ist eine Züchtung von Einkristallen äußerst schwierig.

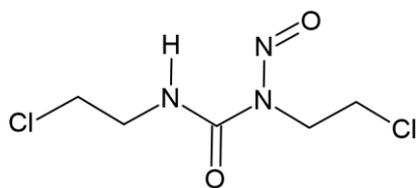


Abbildung 3-1: Schematische Formel von Carmustin. Carmustin weist 7 intramolekulare Freiheitsgrade auf. Die Kristallstruktur von Carmustin (Abbildung 3-1) konnte erfolgreich aus einem bei -120 °C aufgenommenen Röntgenbeugungsdiagramm gelöst werden. Die Indizierung mittels DICVOL^[36] führte zu einer orthorhombischen Elementarzelle mit vier Molekülen in der Elementarzelle. Anhand der Auslöschungen konnte die Raumgruppe $P 2_1 2_1 2_1$ ermittelt werden. Ein Pawley-Fit^[91] mit akzeptablen Gütekriterien bestätigte die gefundene Elementarzelle. Die Strukturlösung anhand von *simulated annealing* innerhalb des Programmes DASH^[39] mit insgesamt 13 Freiheitsgraden (7 intramolekulare und jeweils 3 für die molekulare Position und Orientierung) wurde ausgehend von einem CHARM^[92]-kraftfeldoptimierten Molekül durchgeführt und zeigte nach nur 25 Durchläufen ein reproduzierbares Strukturmodell (nahezu 20 von 25 Durchläufen können durch visuelle Inspektion als gleiches Strukturmodell identifiziert werden). Das Modell mit den besten Anpassungskriterien wurde einer anschließenden Rietveld-Verfeinerung mit dem Programm TOPAS^[37] unterzogen. Die Rietveld-Verfeinerung konvergierte mit ausgezeichneten Gütekriterien, beispielsweise einem *GOF*-Wert von 1,069 - nahezu dem Idealwert von 1,0 - und einer glatten Differenzkurve des Rietveld-Diagrammes (Abbildung 3-2). Die kristallographischen Daten sind in Tabelle 3-1 aufgeführt. Analog konnte die Kristallstruktur von Carmustin gelöst und verfeinert werden aus einem Röntgenbeugungsdiagramm aufgenommen bei 5 °C. Die kristallographischen Daten sind ebenfalls in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: Kristallographische Daten von Carmustin.

Formel	C ₅ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	
M /g·mol ⁻¹	214,05	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe (Nr.)	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
T /K	153	278
CCDC-Code	2059041	2070329
a /Å	19,6935(2)	19,8522(2)
b /Å	9,8338(14)	9,8843(15)
c /Å	4,63542(6)	4,69793(6)
α /°	90	90
β /°	90	90
γ /°	90	90
V /Å ³	897,71(2)	921,85(2)
Z; Z'	4; 1	
D _{calc} /Mg·m ⁻³	1,584	1,542
Strahlung	Cu-Kα ₁	
λ /Å	1,5406	
2θ-Bereich /°	3-99	
GOF	1,069	1,053
R' _p /%	10,550	13,106
R' _{wp} /%	10,229	11,476
R' _{exp} /%	9,567	10,901

Die resultierende Kristallstruktur ist chemisch sinnvoll: Das bedeutet, es befinden sich keine Löcher im Kristall und keine zu nahen intermolekularen Abstände. Darüber hinaus zeigt die Molekülstruktur von Carmustin eine sehr gute Übereinstimmung von Bindungslängen, Bindungswinkeln und Torsionswinkeln mit Mogul-Durchschnittswerten^[93,94]. Ein sinnvolles eindimensionales Wasserstoffbrückennetzwerk entlang der kristallographischen *b*-Achse verbindet ein Carmustinmolekül mit zwei benachbarten Molekülen mit je einer Wasserstoffbrückenbindung (Abbildung 3-3 a) zu Ketten. Diese Carmustinketten sind bei -120 °C zu benachbarten Ketten entlang der *a*-Achse durch schwache Halogenbrücken mit einem Cl-H-Abstand von 2,945 Å, sowie Halogenwechselwirkungen mit einem Cl···Cl-Abstand von 3,683 Å stabilisiert. Die Kristallpackung zeigt ein Zick-Zack-Muster (Abbildung 3-3 b), bei welchem die Chloratome auf Lücke stehen, bedingt durch den Versatz der Carmustinketten um ± 0.374 Å entlang der *a*-Achse. Die Kristallstruktur bei 5 °C ist ähnlich der Struktur bei -120 °C.

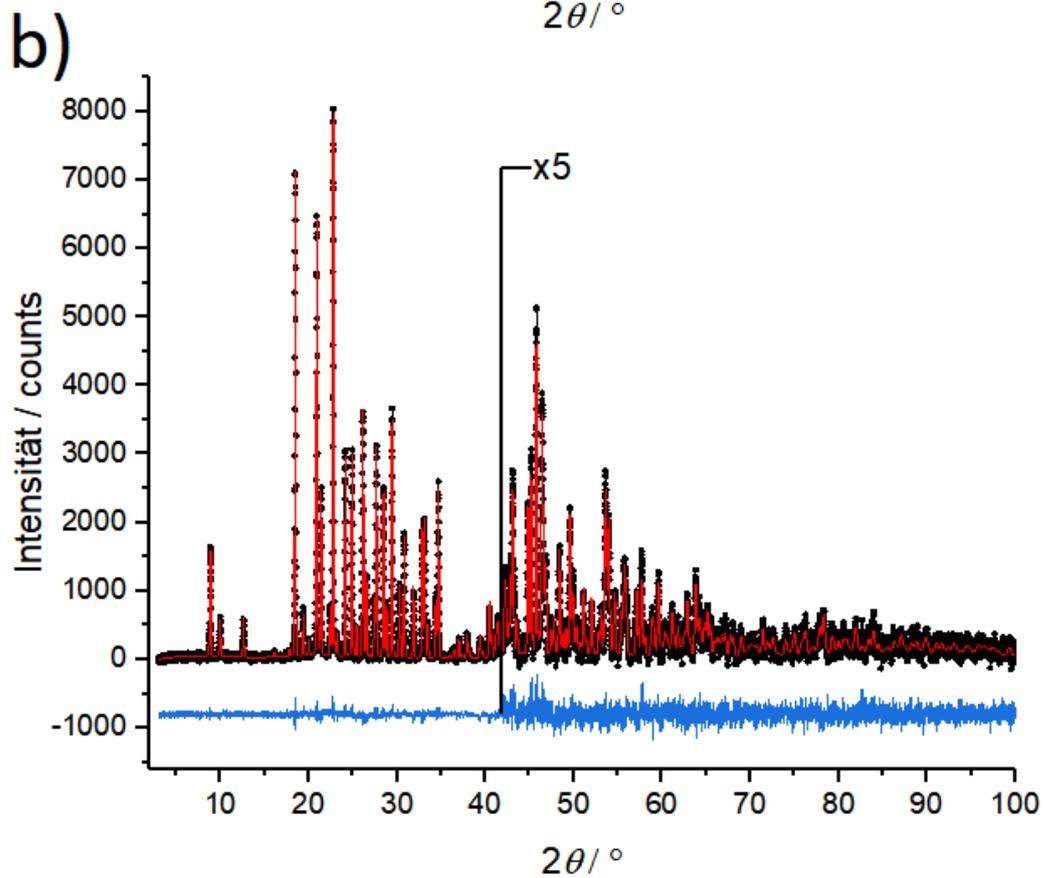
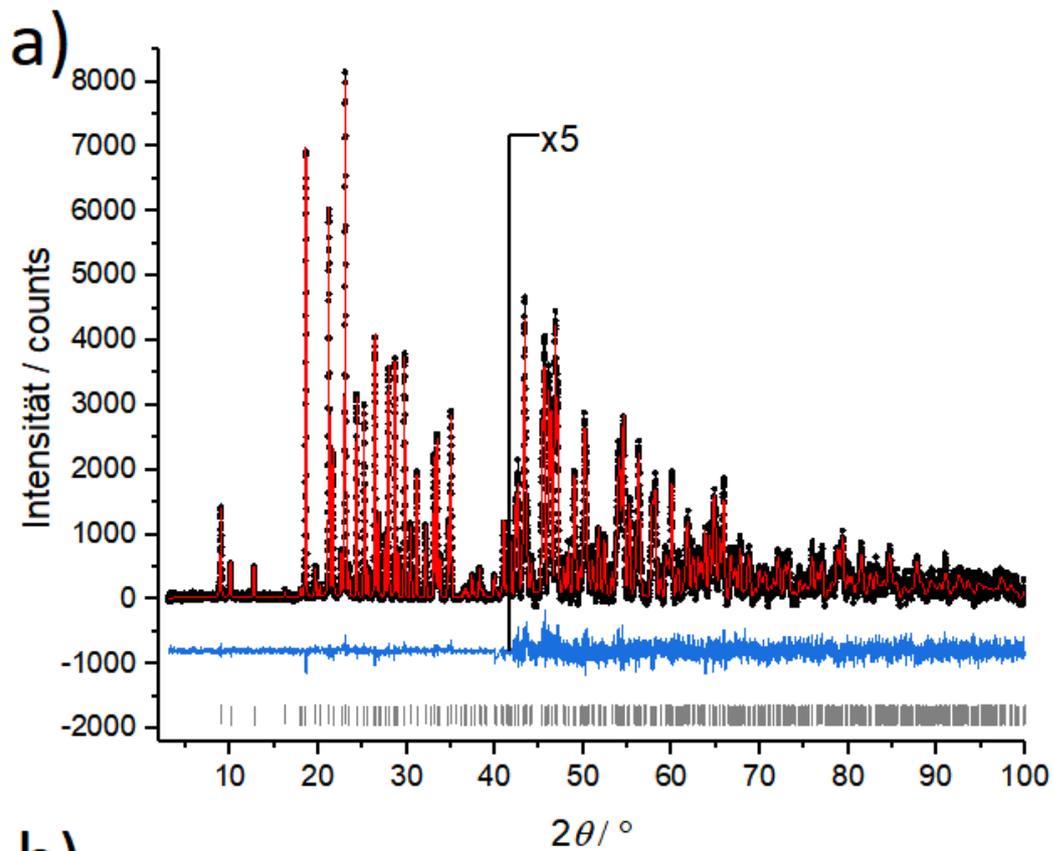


Abbildung 3-2: Rietveld-Plot der Verfeinerung von Carmustin: a) Daten bei $-120\text{ }^\circ\text{C}$ aufgenommen b) Daten bei $5\text{ }^\circ\text{C}$ aufgenommen; experimentelles Pulverdiagramm (schwarze Punkte), berechnetes Pulverdiagramm (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie, unten), Reflexpositionen (graue senkrechte Striche).

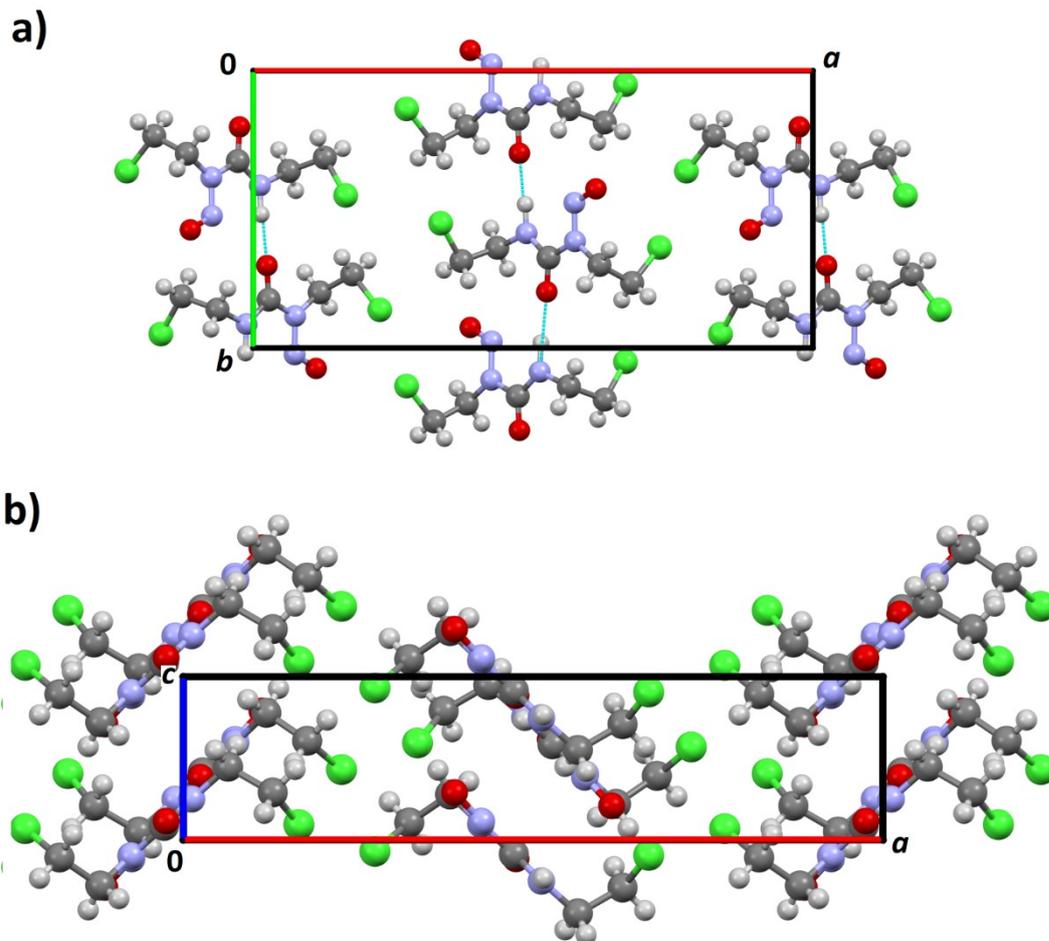


Abbildung 3-3: Kristallstruktur von Carmustin; a) Blick entlang $[0\ 0\ 1]$; Wasserstoffbrückenbindungen (blau, gestrichelt); b) Blick entlang $[0\ 1\ 0]$.

Die Kristallstrukturbestimmung von Carmustin dauerte von der Indizierung bis zur finalen Struktur einen halben Arbeitstag (circa 4 Stunden), vergleichbar mit der Dauer einer Einkristallstrukturanalyse. Eine solch problemlose Strukturlösung in dieser kurzen Zeit ist ein Paradebeispiel einer erfolgreichen Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten und der anschließenden Verfeinerung. Carmustin dient hierbei als Repräsentant der Effizienz und Stärke der Methode der SDPD. Weitere Details siehe [CS01].

3.2 Ausloten der Grenzen der Strukturbestimmung aus Pulverdaten

SDPD ist eine verlässliche Methode zur Kristallstrukturbestimmung, hat jedoch auch ihre Anwendungsgrenzen. Die Methode kann nicht erfolgreich angewendet werden, wenn das aufgenommene Röntgenbeugungsdiagramm von mangelnder Qualität ist, durch beispielsweise einem zu kleinem Winkelbereich, zu kurze Messzeiten oder geringe Auflösung. Zudem scheitert SDPD auf klassischem Weg, wenn der erste Schritt, die Indizierung, fehlschlägt^[18]: Beispielsweise bei Vorkommen von Fremdphasen oder Vorliegen eines Phasengemisches. Zu schlechte und kleine Kristallite erschweren oftmals ebenfalls eine problemlose SDPD.

In den beiden folgenden Kapitel werden speziell zwei Grenzen der SDPD betrachtet: Zum einen ist eine erfolgreiche Strukturlösung bei zu vielen und zu flexiblen Molekülen in der asymmetrischen Einheit selten erfolgreich. Hier werden zwei pharmazeutische Salze aufgezeigt, die trotz hoher Anzahl an Freiheitsgraden mittels *simulated annealing* gelöst werden konnten.

Zum anderen wird eine neue Methode entwickelt, um die bisherige Grenze, dass eine Enantiomerenbestimmung aus Pulverdaten nicht möglich ist, außer Kraft zu setzen.

3.2.1 Herausfordernde Kristallstrukturösungen mit $Z' = 2$: Zwei pharmazeutische Salze

Bei organischen Verbindungen scheitert eine erfolgreiche Kristallstrukturbestimmung meist an der Indizierung^[18]: Schlechte Kristallinität führt zu breiten überlagernden Reflexen, oftmals mit hohem Untergrund, sodass circa 70 % aller Pulverdiagramme nicht eindeutig indizierbar sind. Sofern jedoch eine sinnvolle Indizierung erhalten wurde, ist die Strukturlösung und -verfeinerung in 98-99 % der Fälle durchführbar. Bei den beiden pharmazeutischen Salzen Lamivudin-Camphersulfonat (**LC**) und Aminogluthethimid-Camphersulfonat (**AC**) (Abbildung 3-4) war die Indizierung problemlos möglich, die Strukturlösung stellte jedoch eine Herausforderung dar. Eine der gängigsten Methoden zur Strukturlösung ist die Realraummethode. Diese gerät jedoch an ihre rechnerische Belastungsgrenze, wenn die Summe der Freiheitsgrade aus molekularer Rotation und Translation, sowie intramolekulare Freiheitsgrade, 20 übersteigt^[44,95]. Durch deutliche Erhöhung der Rechenkapazität kann SDPD bei einem gut kristallinen Pulverdiagramm auch bei mehr als 20 Parametern zielführend sein: Beispielsweise durch eine verbesserte *multi-core*

Auslastung (MDASH^[96]), *distributing computing* Systeme (GDASH^[97]) oder unter Verwendung von Cloud-Speicherung (CDASH^[98]).

Sowohl bei **LC**, als auch bei **AC** lieferte die Indizierung mit DICVOL jeweils eine monokline Zelle in $P 2_1$ mit zwei Formeleinheiten in der asymmetrischen Einheit ($Z' = 2$). Bei einem 1:1-Salz entspricht $Z' = 2$ vier symmetrieunabhängigen Molekülen. Demzufolge ergeben sich für die Molekülpositionen und die -orientierung bereits $4 \times 3 + 4 \times 3 = 24$ Freiheitsgrade. In $P 2_1$ ist die y -Koordinate des Ursprungs unabhängig, hierdurch reduziert sich die Anzahl an Freiheitsgraden auf 23. Hinzu kommen noch die intramolekularen Freiheitsgrade: In **LC** hat sowohl das Kation als auch das Anion je zwei nicht-vernachlässigbare Torsionswinkel (Torsionswinkel dargestellt als Pfeile in Abbildung 3-4). **LC** hat demzufolge insgesamt $23 + 4 \times 2 = 31$ Freiheitsgrade. Eine Differenz-Thermoanalyse zeigte, dass es sich bei **AC** um ein Hemihydrat handelt. Somit ergibt sich für die Freiheitsgrade der Translation: 2×3 der beiden Anionen, 2×3 der beiden Kationen und 1×3 für das Wasser gleich 14 Freiheitsgrade in $P 2_1$. Für die Freiheitsgrade der Rotation mit 5×3 erhöht sich die Gesamtzahl der Freiheitsgrade auf 29. Betrachtet man die intramolekularen Freiheitsgrade mit jeweils zwei pro Anion und zwei pro Kation beläuft sich die Gesamtzahl der Freiheitsgrade auf 37. Trotz dieser enormen Anzahl an Freiheitsgraden von 31 für **LC** und 37 für **AC**, konnte die Strukturlösung durch einige Näherungen und Einschränkungen erfolgreich mittels der *simulated annealing*-Methode des Programms DASH und anschließender Rietveld-Verfeinerung bestimmt werden. Die Kristallstrukturbestimmung war in beiden Fällen durchführbar, ohne auf leistungsfähigere Computer-Hardware oder Cloud-Speicherungssystem zurückzugreifen (siehe MDASH^[96], CDASH^[98], GDASH^[97]). Die kristallographischen Daten von **LC** und **AC** finden sich in Tabelle 3-2.

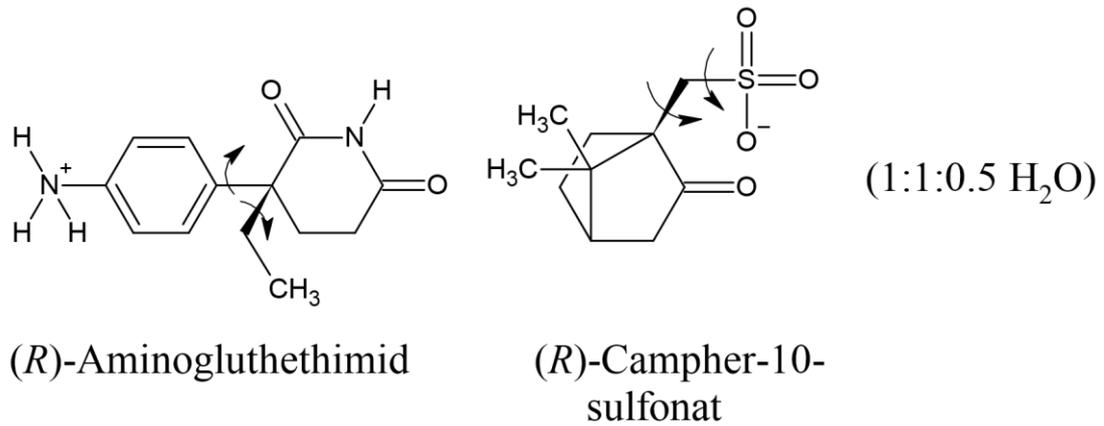
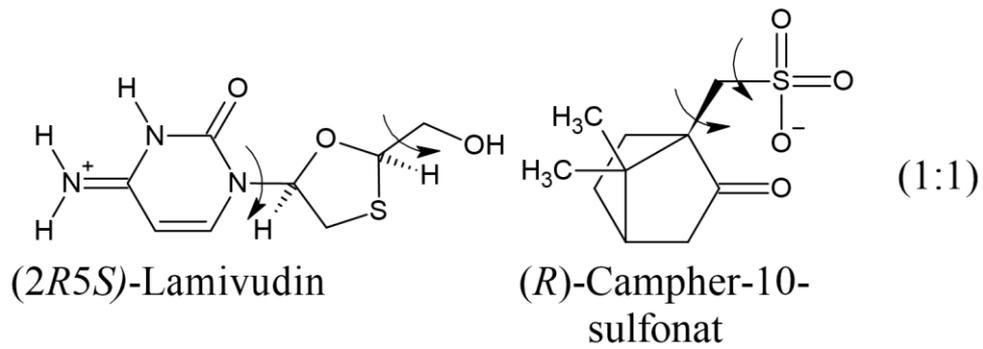


Abbildung 3-4: Vereinfachte Darstellung der beiden pharmazeutischen Salze: Lamivudin-Camphersulfonat (**LC**) und Aminogluthethimid-Camphersulfonat-Hemihydrat (**AC**); die Pfeile verdeutlichen die intramolekularen Freiheitsgrade.

Tabelle 3-2: Kristallographische Daten der Kristallstrukturen von **LC** und **AC**.

	LC	AC
Formel	$C_8H_{12}N_3O_3S^+ C_{10}H_{15}O_4S^-$	$C_{13}H_{17}N_2O_2^+ C_{10}H_{15}O_4S^-$
Summenformel	$C_{18}H_{27}N_3O_7S_2$	$C_{23}H_{33}N_2O_{6,5}S$
CCDC-Code	1812942	1812941
$M / g \cdot mol^{-1}$	461,34	473,57
Kristallsystem	Monoklin	Monoklin
Raumgruppe (Nr.)	$P 2_1 (4)$	$P 2_1 (4)$
$a / \text{\AA}$	24,1840(4)	6,99192(7)
$b / \text{\AA}$	6,93942(10)	33,9372(3)
$c / \text{\AA}$	12,40609(15)	10,06152(8)
$\alpha / ^\circ$	90	90
$\beta / ^\circ$	99,7462(17)	9,52(10)
$\gamma / ^\circ$	90	90
$V / \text{\AA}^3$	2051,97(5)	2350,1(3)
$Z; Z'$	4; 2	4; 2
$D_{calc} / Mg \cdot m^{-3}$	1,495	1,338
T / K	153	294
Strahlung	Cu- $K\alpha_1$	Cu- $K\alpha_1$
$\lambda / \text{\AA}$	1,5406	1,5406
2θ -Bereich / $^\circ$	3-80	3-80
$R_p / \%$	3,88	1,90
$R_{wp} / \%$	5,13	2,51
$R_{exp} / \%$	3,50	1,80
<i>GOF</i>	1,47	1,40
$R'_p / \%$	11,71	6,12
$R'_{wp} / \%$	12,38	7,03
$R'_{exp} / \%$	8,43	5,04

3.2.1.1 Strukturlösung und -verfeinerung von Lamivudin-Camphersulfonat

Die Strukturlösung von **LC** war überraschenderweise, bei Anwendung des virtuellen Temperaturgradienten von Kabova *et al.*^[95] problemlos möglich. Durch Erhöhung der Anzahl der SA-Läufe von 25 auf 100 und einer erhöhten Zyklenzahl innerhalb eines *runs* von 10^7 auf 10^9 , wurde mit 4%iger Häufigkeit ein reproduzierbares Packungsmuster gefunden. Die beste gefundene Strukturlösung wies mit einem χ^2 -Profilwert von 24,14 ebenfalls ein gutes Gütekriterium der Anpassung auf. Bei Vergleich der einzelnen Strukturlösungen zeigte sich, dass die Molekülposition eindeutig bestimmt war, es aber Abweichung der Molekülorientierung von einem der beiden symmetrieunabhängigen Camphersulfonsäureanionen gab (Abbildung 3-5). Durch mehrere Rietveld-Verfeinerungen der unterschiedlichen Kristallstrukturlösungen konnte die richtige Orientierung der Camphersulfonsäureanionen bestimmt werden. Die Strukturmodelle der SA-Läufe mit unterschiedlicher Orientierung des Anions wurden unter den gleichen Bedingungen Rietveld-verfeinert. Die Struktur mit den geringsten *R*-Werte, sowie einer glatten Differenzkurve (Abbildung 3-6, Tabelle 3-2) wurden als korrekte Kristallstruktur ermittelt und somit die korrekte Orientierung des Camphersulfonsäureanions bestimmt (entsprechend in Abbildung 3-5, blaues Strukturmodell). Diese Struktur war zudem die einzige Untersuchte, welche keine zu nahen intermolekularen Atomkontakte aufwies.

Zusammenfassend konnte also die Struktur von **LC** mit 31 Freiheitsgraden erfolgreich gelöst werden: Die Position aller vier symmetrieunabhängigen Moleküle wurde korrekt bestimmt, sowie die Orientierung von drei der vier Moleküle. Dies konnte durch Erhöhung der Anzahl der generierten Zufallsstrukturen, begleitet von einer deutlichen Erhöhung der Rechenzeit, erzielt werden. Die Strukturbestimmung wurden auf einem Standard-Desktop PC durchgeführt mit einem 64 bit Windows Betriebssystem, ausgestattet mit einem Intel Core i7-3770 Prozessor und 32 GB RAM Arbeitsspeicher. Die Gesamtrechenzeit der Strukturlösung für **LC** betrug drei Wochen unter Benutzung aller vier Kerne.

Obwohl die korrekte Kristallpackung in nur 4 % der Fälle gefunden wurde, was für eine schlechte Reproduzierbarkeit spricht, zeigt sich, dass mit heutigen Rechenleistungen die bisherige Grenze einer erfolgreichen Strukturlösung mit 20 - 25 Freiheitsgraden, überschritten werden kann.

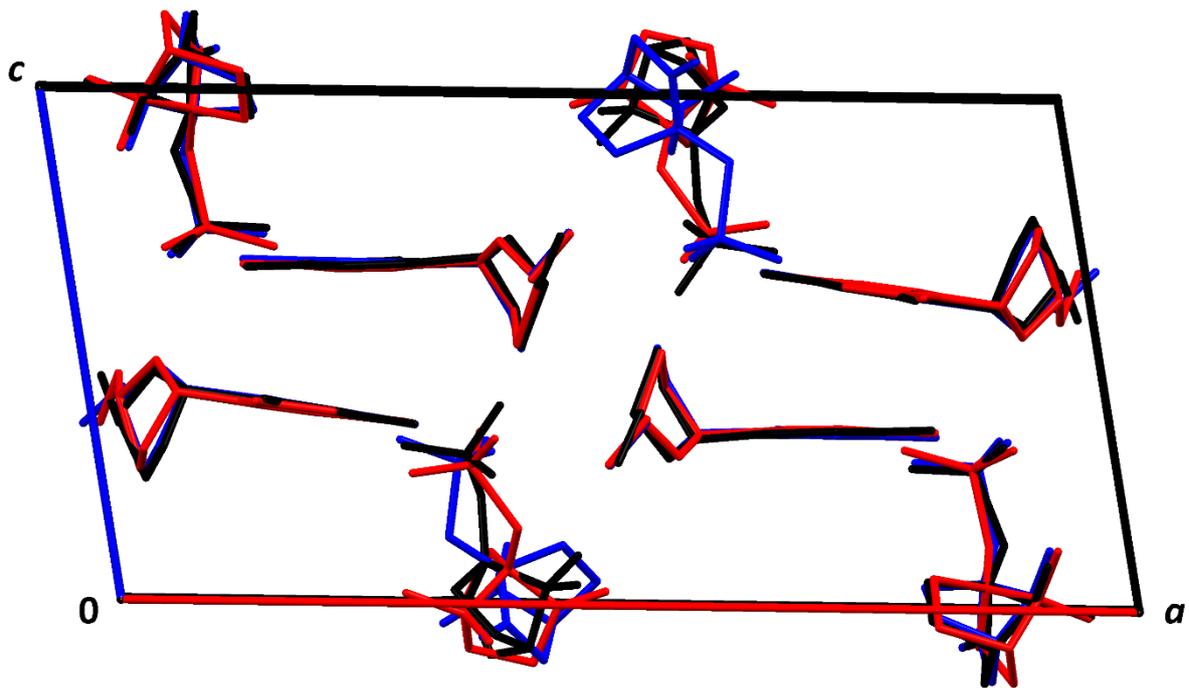


Abbildung 3-5: Drei verschiedene Strukturlösungen (blau, schwarz rot) von LC ($P 2_1$, $Z = 4$, $Z' = 2$): Die Position und Orientierung des Lamivudinkations stimmt überein, während die Orientierung eines der beiden symmetrieunabhängigen Camphersulfonatanions variiert. Blick entlang $[0\ 1\ 0]$; Zur übersichtlichen Darstellung sind Wasserstoffatome sind nicht gezeigt.

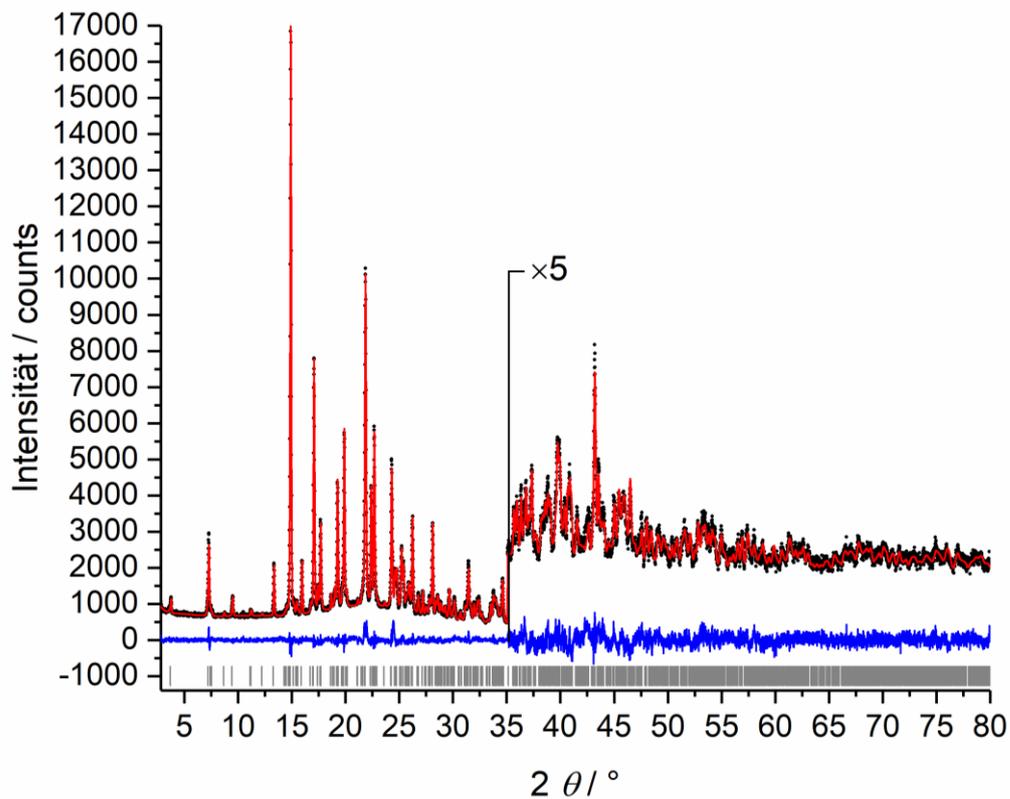


Abbildung 3-6: Rietveld-Verfeinerung von LC (entsprechend dem blauen Strukturmodell in Abbildung 3-5); experimentelles Pulverdiagramm (schwarze Punkte), berechnetes Pulverdiagramm (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie, unten), Reflexpositionen (graue senkrechte Striche).

3.2.1.2 Strukturlösung von Aminogluthethimid-Camphersulfonat

Die Indizierung des Pulverdiagramms einer gut kristallinen Probe des Salzes **AC** führte zu einer monoklinen Elementarzelle in $P 2_1$ mit einem Zellvolumen von $V = 2350,1(3) \text{ \AA}^3$, folglich $Z = 4$, $Z' = 2$. Eine Thermo-Gravimetrie identifizierte **AC** als Hemihydrat, also eine Struktur mit fünf Molekülen in der asymmetrischen Einheit: Zwei Lamivudinkationen, zwei Camphersulfonat-anionen und ein Wassermolekül, folglich 34 Freiheitsgrade. Da dem Wassermolekül nur 1,9 % der gesamten Streukraft der asymmetrischen Einheit zugesprochen werden kann, ist es ein gängiges Verfahren, dieses in der Strukturlösung zu ignorieren und die Position des Wassers erst in der anschließenden Rietveld-Verfeinerung zu bestimmen, zum Beispiel durch Betrachtung der Restelektronendichte. Hierdurch kann die Gesamtzahl der Freiheitsgrade in der Strukturlösung auf 31 reduziert werden, genau wie bei **LC**. Die Strukturlösung von **AC** stellte sich als deutlich herausfordernder dar, als die von **LC**, obwohl beide Strukturen die gleiche Anzahl an Freiheitsgraden, die gleiche Raumgruppe und die gleiche Anzahl an Molekülen in der asymmetrischen Einheit besitzen. Bei einer sehr großen Zahl von 3000 SA-Läufen mit dem Programm DASH und den Parametern für den virtuellen Temperaturgradienten von Kabova *et al.*^[95] konnte keine reproduzierbare Strukturlösung mit annehmbaren Gütekriterien der Anpassung gefunden werden. Bei den nächsten 1500 SA-Läufen wurden die intramolekularen Freiheitsgrade auf MOGUL^[93,94] Durchschnittsbereiche eingeschränkt^[88], jedoch scheiterte auch diese Strukturlösung. Bei weiteren 1500 SA-Läufen wurde die Anzahl an Freiheitsgraden von 31 auf 23 weiter reduzieren durch Fixierung der intramolekularen Freiheitsgrade auf MOGUL-Durchschnittswerte für die Torsionswinkel der entsprechenden Fragmente. Die einzelnen Moleküle wurden dementsprechend als *Rigid Body* behandelt. Auch dieser Versuch führte zu keiner verlässlichen Strukturlösung. Diese Strukturlösungsversuche benötigten vier Wochen CPU Rechenzeit auf einem Standard-Desktop PC mit einem 64 bit Windows Betriebssystem, ausgestattet mit einem Intel Core i7-3770 Prozessor und 32 GB RAM Arbeitsspeicher unter Verwendung aller vier Kerne.

Obwohl zwischenzeitlich die Kristallstruktur von **AC** aus Einkristalldaten gelöst werden konnte, stellte sich weiterhin die Frage, warum die Strukturlösung selbst bei 23 Freiheitsgraden scheiterte. Durch eine intensive Fehleranalyse konnten mögliche Fehlerquellen systematisch ausgeschlossen werden und die Ursache der fehlerhaften Strukturlösung mit freundlicher Unterstützung und im Austausch mit J. van de Streek identifiziert werden: Die Extraktion der integrierten Intensitäten und deren Korrelation war fehlerhaft.

Dies bedeutet, dass das Scheitern der Strukturlösung nicht an der Realraummethode an sich liegt, sondern durch die extrahierten Intensitäten begründet ist. Nach erfolgreicher Indizierung werden in einem Pawley-Fit^[91] die überlappenden Reflexe aufgeteilt und deren Intensitäten extrahiert. Bei der Strukturlösung werden die Atompositionen in der Elementarzelle anhand der Reflexintensitäten, bzw. der extrahierten Intensitäten bestimmt. Die Extraktion der Intensitäten ist abhängig von der Behandlung des Untergrundes, dem betrachteten 2θ -Bereich und der Auswahl der Reflexe. Die Extraktion der Intensitäten wird mit zunehmendem Zellvolumen, steigender Anzahl an Freiheitsgraden und bei niedriger Symmetrie unspezifischer. Das liegt daran, dass mehrere Reflexe innerhalb des gleichen 2θ -Bereichs liegen und damit stark überlappen. Aufgrund der Reflexverbreiterung bei einer schlecht kristallinen Probe überlagern noch mehr Reflexe, was eine eindeutige Extraktion der Intensitäten weiter erschwert.^[99] Dieses Problem ist jedoch bekannt, daher wurde der Pawley-Fit exemplarisch zwei Mal durchgeführt mit abweichendem 2θ -Bereich und unterschiedlicher Auswahl an Reflexen. Die resultierenden extrahierten Reflexe (Positionen und Intensität) wurden miteinander verglichen und zeigten eine gute Übereinstimmung, weswegen diese mögliche Fehlerquelle zunächst nicht weiter beachtet wurde. Ausgehend von dem besseren der beiden Pawley-Fits wurden die Strukturlösungsdurchläufe aufgesetzt. Erst im Rahmen der ausgiebigen Fehleranalyse widmete man sich wieder der Extraktion der Intensitäten und erhielt (zufällig) ein abweichendes Intensitätsprofil. Der 2θ -Bereich des Pawley-Fits wurde von 4° - 25° auf $2,5$ - $33,7^\circ$ vergrößert, mit abweichender Untergrundbehandlung und Reflexauswahl. In dem niedrigen 2θ -Bereich stimmen die Reflexe der unterschiedlichen Pawley-Fits, aufgrund ihrer Separation, sehr gut überein. Bei zunehmenden größeren 2θ -Bereich überlagern die Reflexe stark und weisen deutliche Unterschiede der extrahierten Reflexintensitäten auf.

Mithilfe der neu extrahierten Intensitäten war die Strukturlösung von **AC** mittels Realraummethode mit 31 Freiheitsgraden problemlos möglich. Die korrekte Kristallstruktur wurde drei Mal innerhalb von 50 SA-Läufe gefunden, also mit einer 6%igen Häufigkeit mit dem niedrigsten χ^2 -Profilwerte von 37,10. In einer anschließenden Rietveld-Verfeinerung konnte die Position des Wassermoleküls durch die Verfeinerung der Position eines Sauerstoffatoms bestimmt werden. Die entsprechenden Wasserstoffatome wurden so ausgerichtet, dass sich ein sinnvolles Wasserstoffbrückennetzwerk ergibt. Der resultierende Rietveld-Plot der Verfeinerung ist in Abbildung 3-7 gezeigt. Die Rietveld-verfeinerte Kristallstruktur stimmt mit der Struktur aus Einkristalldaten überein (Abbildung 3-8). Weitere Details können [CS02] und den zugehörigen *Supporting Information* entnommen werden.

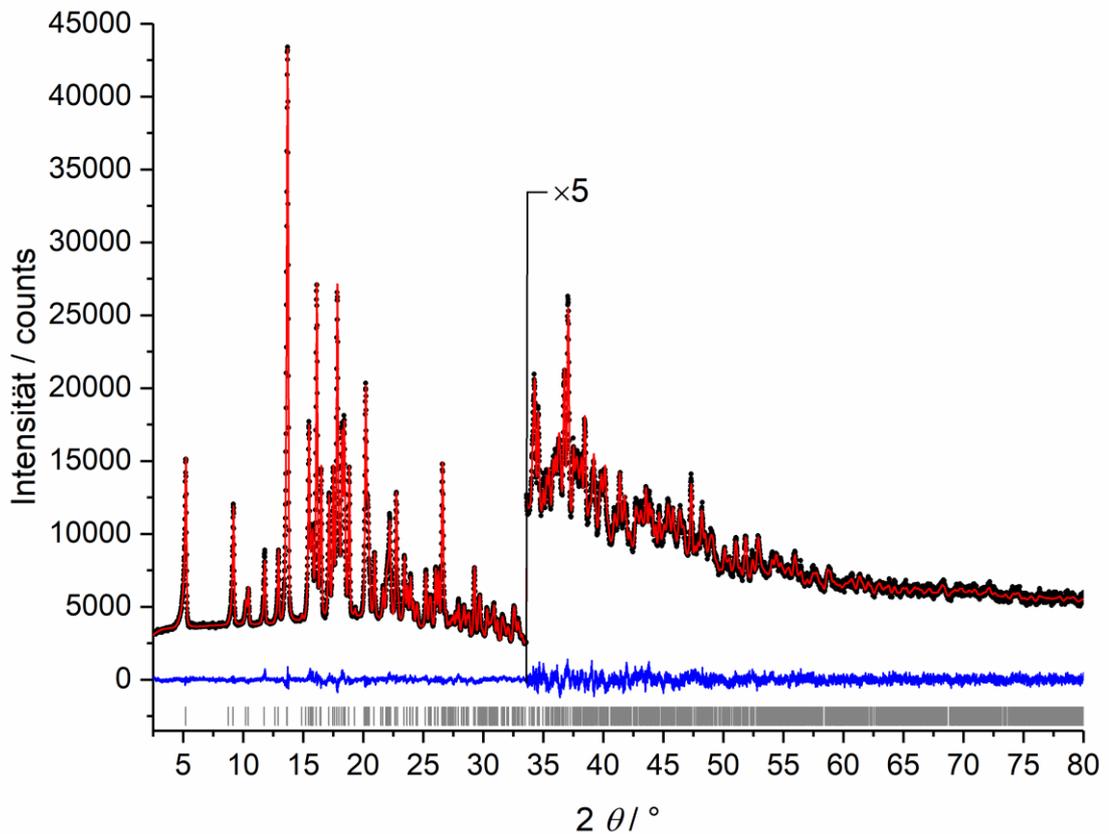


Abbildung 3-7: Rietveld-Verfeinerung von **AC**; experimentelles Pulverdiagramm (schwarze Punkte), berechnetes Pulverdiagramm (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie, unten), Reflexpositionen (graue senkrechte Striche).

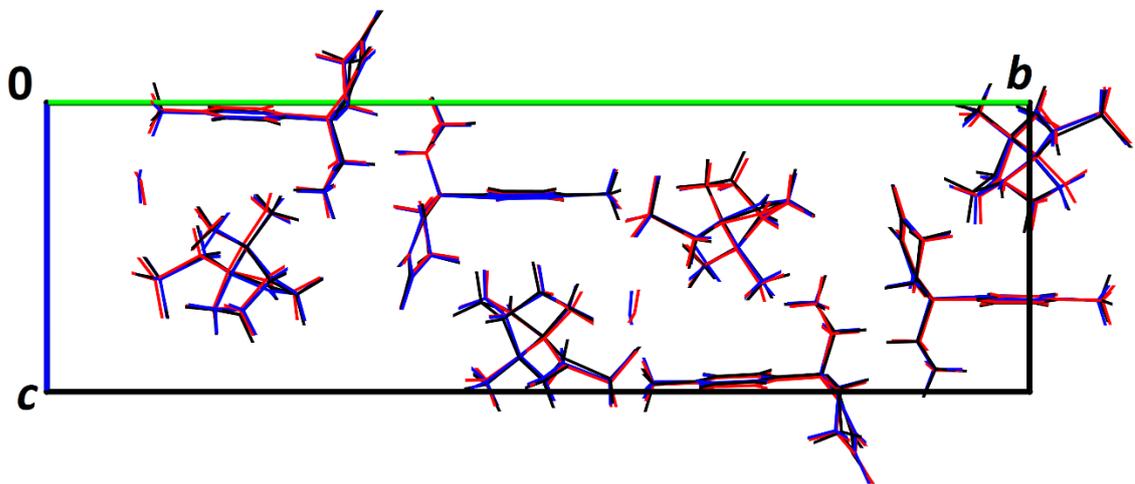


Abbildung 3-8: Kristallstruktur von **AC**; Einkristallstruktur (blau), Beispiel einer Strukturlösung aus dem Programm *DASH* (schwarz) ohne Beachtung des Wassermoleküls, Rietveld-verfeinerte Struktur (rot). Blick entlang $[1\ 0\ 0]$.

Am Beispiel von **AC** konnte gezeigt werden wie mächtig die Strukturlösung mittels *simulated annealing* Ansatzes ist und dass ein mögliches Scheitern der Strukturlösung nicht unbedingt auf

die Methode selbst zurückzuführen ist. Darüber hinaus konnte anhand von zwei Beispielen (**AC** und **LC**) bewiesen werden, dass eine erfolgreiche Strukturlösung auch mit über 30 Freiheitsgraden reproduzierbar möglich ist. Die in kristallographischen Kreisen weitläufige Meinung, dass eine Strukturlösung nur bei maximal 25 Freiheitsgraden möglich ist, gilt somit als überholt. ^[100]

3.2.2 Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie

Die absolute Konfiguration einer Verbindung lässt sich mittels Einkristallstrukturanalyse bestimmen.^[101] Dies setzt allerdings die aufwendige und langwierige Züchtung von ausreichend guten Einkristallen voraus. Besonders bei neueren pharmazeutischen Wirkstoffen (*active pharmaceutical ingredient*, API) gestaltet sich die Züchtung von guten Einkristallen aufgrund ihrer geringen Löslichkeiten und hohen Molekülmasse herausfordernd.^[12,14] Die Stereochemie muss jedoch bereits in einem frühen Stadium der Arzneimittelentwicklung bekannt sein^[102], da die Bioverfügbarkeit oder medikamentöse Wirksamkeit äußerst stereoselektiv ist.^[103] Ein Enantiomer eines API kann gegen eine bestimmte Krankheit wirken, während hingegen - im schlimmsten Fall - das andere Enantiomer des gleichen API toxisch ist.^[104]

Erschwerend kommt hinzu, dass meist wenig (einige Mikrogramm) API für Analysen zur Verfügung stehen. Somit besteht die Nachfrage nach einer neuen Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration aus Röntgenpulverdaten als Alternative zur Einkristallstrukturanalyse, für deren Einkristallzüchtung mehrere Milligramm Substanz benötigt werden. Zudem werden immer häufiger pharmazeutische Formulierungen mit spezifisch wirkenden chiralen Inhaltsstoffen entwickelt^[26,105], deren Konfiguration eindeutig und effizient bestimmt werden muss.

Enantiomere können in einem Röntgenpulverbeugungsdiagramm nicht voneinander unterschieden werden, eine direkte Strukturbestimmung aus Pulverdaten ist damit nicht möglich. Das Friedel'sche Gesetz besagt, dass die Intensität I der Netzebenen, beschrieben durch die Millerschen Indices h, k und l nicht von den Reflexen der Netzebene mit den Indices $-h, -k$ und $-l$ unterschieden werden kann.^[101,106] Diastereomere hingegen zeigen generell unterschiedliche Beugungsdiagramme. Daher war die Überlegung, den chiralen API in eine diastereomere Verbindung zu überführen. Da die meisten API eine Säure- oder Basengruppe besitzen, können diese mit einer entsprechenden Base oder Säure zu Salzen umgesetzt werden. Sofern die basischen oder sauren Salzbildner chiral sind, wird ein diastereomeres Salz erhalten. Durch SDPD wird die Kristallstruktur des Salzes mit den relativen Konfigurationen des API und des Salzbildners erhalten. Durch die genaue Kenntnis der absoluten Konfiguration des chiralen Salzbildners, lässt sich die absolute Konfiguration des API bestimmen. Der Erfolg und die Validierung dieser neuen Methode wurde in dieser Arbeit anhand von drei pharmazeutischen Salzen untersucht: Die basischen API (2R5S)-Lamivudin (**L**) und (*R*)-Aminogluthethimid (**A**) wurden mit dem sauren chiralen Salzbildner (*R*)-Camphersulfonsäure (**C**) umgesetzt, um **LC** und **AC** zu erhalten. Der saure

Wirkstoff (*R*)-Flurbiprofen (**F**) wurde mit dem basischen Salzbildner (*R*)-Chinin (Quinine, **Q**) zu **FQ** umgesetzt (Abbildung 3-9).

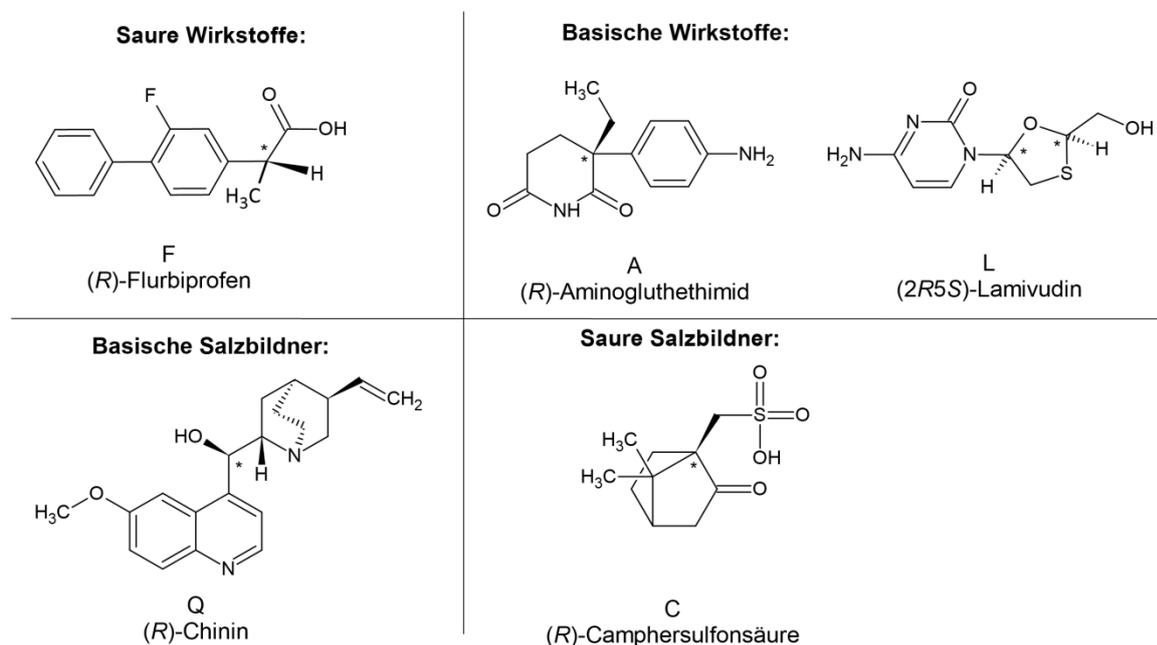


Abbildung 3-9: Strukturformeln der verwendeten chiralen pharmazeutischen Wirkstoffe und chiralen Salzbildner. Das in dieser Studie untersuchte chirale Kohlenstoffatom ist jeweils mit einem Stern gekennzeichnet. Weitere chirale Zentren wurden ggf. vernachlässigt.

Von allen erhaltenen Salzen wurde ein Röntgenbeugungsdiagramm aufgenommen, welches in allen drei Fällen (**LC**, **AC**, **FQ**) erfolgreich indiziert wurde. Für die Strukturlösung mittels Realraummethode wurden für jedes Salz jeweils zwei Strukturlösungsdurchläufe durchgeführt. Die Konfiguration des chiralen Salzbildners wurde in beiden Ansätzen vorgegeben; für den API wurden beide Enantiomere verwendet: Eine Strukturlösung erfolgte mit der richtige Konfiguration des API und die zweite Strukturlösung mit der falschen Konfiguration des API.

Die Strukturlösung von **FQ** war problemlos möglich, sowohl mit dem ‚richtigen‘ Enantiomer, als auch mit dem ‚falschen‘ Enantiomer von **F**.

Eine genaue Beschreibung der Strukturlösung von **AC** und **LC** findet sich im vorherigen Kapitel (Kapitel 3.2.1). Zum damaligen Stand war eine Strukturlösung von **AC** noch nicht möglich, daher wurde zur Validierung der Methode mit den Einkristalldaten von **AC** gearbeitet: Die Einkristallstruktur wurde als richtige ‚Strukturlösung‘ angenommen und diente als Startstruktur für die Rietfeld-Verfeinerung. Für die Strukturlösung des Salzes **AC** mit dem falschen Enantiomer wurden drei mögliche Strukturen ausgehend von der Einkristallstruktur erzeugt. Die jeweiligen Strukturlösungen mit der richtigen und der falschen Konfiguration des API aller drei Salze wurden unter exakt den gleichen Bedingungen einer Rietveld-Verfeinerung unterzogen. Die Molekülstrukturen wurden durch Restraints für Bindungslängen, -winkel und planare Einheiten

beschrieben. Die Verfeinerungen konvergierten alle mit annehmbaren *R*-Werten und einer chemisch sinnvollen Geometrie der entsprechenden Moleküle. Die resultierenden Kristallstrukturen, auch jene mit den ‚falschen‘ Enantiomeren, erschienen mit dem jeweiligen Wasserstoffbrückennetzwerk und ohne Lücken in der Kristallpackung sinnvoll. Lediglich eine der drei konstruierten falschen Strukturen von **AC** wies eine zu geringe Anzahl an Wasserstoffbrücken auf, sodass Wasserstoffbrückenbindungsdonatoren nicht abgesättigt waren. Die *R*-Werte der jeweils richtigen und falschen Strukturen wurden miteinander verglichen (Tabelle 3-3).

Bei **AC** und **LC** zeigten sich deutlich bessere *R*-Werte für das richtige Enantiomer, die *R*-Werte von **FQ** sind nahezu gleich oder sogar geringfügig schlechter. Für eine eindeutige Identifizierung des korrekten Enantiomers wurden weitere Kriterien untersucht und somit weitere Verfeinerungsstrategien entwickelt:

- 1) Konfigurationsfreigabe: Welches Enantiomer des API wird erhalten, wenn bei der Rietveld-Verfeinerung keine Sollwerte (*Restraints*) für Bindungslängen und -winkel am chiralen Kohlenstoffatom vorgegeben werden (Kriterium 1).
- 2) Fehlordnungsmodell: Ein fehlgeordnetes Modell mit zu verfeinernden Besetzungsfaktoren für das ‚richtige‘ und das ‚falsche‘ Enantiomer innerhalb einer Rietveld-Verfeinerung (Kriterium 2).
- 3) Geometriebetrachtung: Welches Enantiomer zeigt eine sinnvollere Molekülgeometrie nach der Rietveld-Verfeinerung mit *Restraints*. Die quantitative Bestimmung hiervon erfolgte über den durchschnittlichen *z*-Wert des Mogul-Checks^[93,94], welcher die Abweichungen der Bindungslängen, -winkel und planaren Formationen von den Durchschnittswerten aller in der CSD hinterlegten Kristallstrukturen angibt (Kriterium 3).
- 4) Freiverfeinerung: Die Atompositionen aller Nicht-Wasserstoffatome wurden ohne Sollwerte oder Vorgaben für Bindungslängen und -winkel verfeinert. Korrekte Kristallstrukturen sind in solch einer Verfeinerung stabil, während falsche Strukturmodelle häufig starke Verschiebungen oder molekulare Verzerrungen und oft sogar Bindungsbrüche aufweisen. Die atomare Verschiebung aller Nicht-Wasserstoffatome wird quantifiziert über den *root mean square cartesian deviation* (RMSCD)^[107]-Wert, berechnet aus der Rietveld-verfeinerten Struktur und der verfeinerten Struktur ohne *Restraints*. Hierfür wurden alle Wasserstoffatome der Strukturmodelle entfernt. Die fehlende Streukraft wurde über die Besetzung der korrespondierenden Bindungsatome angepasst. Entsprechend besitzt beispielsweise ein Kohlenstoffatom einer C-H-Bindung hier eine zusätzliche Streukraft von 1/6: Dargestellt über die Besetzung des Kohlenstoffs von 1,16 (Kriterium 4).

Kriterium 1, 2 und 3 liefern bei allen drei Salzen das korrekte Enantiomer (Tabelle 3-3). Lediglich **FQ** weist uneindeutige Ergebnisse auf: Die *R*-Werte, sowie Kriterium 4 favorisieren geringfügig das falsche Enantiomer. Möglicherweise steckte die Rietveld-Verfeinerung des ‚richtigen‘ Enantiomers von **FQ** in einem lokalen Minimum fest. Für **AC** und **LC** hingegen resultiert auch Kriterium 4 in dem ‚korrekten‘ Enantiomer.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Rietveld-Verfeinerung. R_{wp} -Wert der Rietveld-Verfeinerung mit dem ‚richtigen‘ und mit dem ‚falschen‘ Enantiomer nach exakt gleicher Verfeinerungsstrategie als Repräsentant aller *R*-Werte. Die besseren Ergebnisse sind unterstrichen hervorgehoben.

Salz	R_{wp} / % (richtiges / falsches Enantiomer)	Kriterium 1 Konfigurationsfreigabe	Kriterium 2 Fehlordnungsmode Besetzungsfaktoren / % (richtiges / falsches Enantiomer)	Kriterium 3 Geometriebetrachtung: z-Werte (richtiges / falsches Enantiomer)	Kriterium 4 Freiverfeinerung: RMSCD / Å (richtiges / falsches Enantiomer)
FQ	3,889 / <u>3,860</u>	(<i>R</i>)-F (richtig)	<u>0,920(7)</u> / 0,080(7)	<u>3,082</u> / 3,166	0,217 / <u>0,179</u>
AC	<u>2,513</u> / 3,847	(R)-A (richtig)	<u>0,976(3)</u> / 0,024(3)	<u>1,030</u> / 1,847	<u>0,055</u> / 0,176
	3,492		<u>0,824(7)</u> / 0,176(7)	2,162	0,219
	3,843		<u>0,901(3)</u> / 0,099(3)	2,266	0,241
LC	<u>5,132</u> / 6,417	(2 <i>R</i> 5 <i>S</i>)-L (richtig)	<u>0,842(6)</u> / 0,158(6)	<u>1,005</u> / 2,805	<u>0,130</u> / 0,231

Kriterium 1 und Kriterium 2 lieferten bei den drei Salzen am zuverlässigsten das richtige Enantiomer und sollten für zukünftige Untersuchungen bevorzugt verwendet werden. Details können [CS03] und [CS04], sowie deren *Supporting Information* entnommen werden. Diese neue Methode zeigt, dass über eine chirale Salzbildung die absolute Konfiguration aus Röntgenpulverdaten zuverlässig und eindeutig bestimmt werden kann. Ihr Vorteil gegenüber der Stereochemiebestimmung aus Einkristalldaten liegt an dem geringen Substanzeinsatz von nur wenigen Mikrogramm.

Die Zuverlässigkeit und Praktikabilität der Methode der Enantiomerenbestimmung durch Salzbildung mit einem chiralen Salzbildner wurde durch zwei weitere pharmazeutische Salze von meinem Kollegen L. Tapmeyer bestätigt.

Die Testbeispiele beinhalteten jeweils einen pharmazeutischen Wirkstoff mit saurer oder basischer Gruppe. Dies ist keine generelle Limitation der Methode. Die Enantiomerenbestimmung kann für jegliche andere Verbindungsklasse mit Chiralität eingesetzt werden, bei der ein geeigneter chiraler Hilfsstoff hinzugegeben werden kann. Sollten keine sauren oder basischen Gruppen an der zu untersuchenden Verbindung vorhanden sein, ist eine Cokristallbildung mit

einer chiralen Co-Substanz denkbar. Dies erweitert die potenziellen Einsatzgebiete dieser Methode. Auch ist eine Substitution mit einem Substituenten bekannter Chiralität zu erwägen (z.B. ^[108]).

Eine Voraussetzung für den Erfolg der Enantiomerenbestimmung aus Röntgenpulverdaten ist ein gut kristallines, indizierbares Pulverdiagramm. Diese Voraussetzung zeigt bereits die Grenzen dieser Methode auf: Zu kleine Kristallite führen zu breiten Reflexen in Pulverdiagrammen, welche nicht eindeutig indiziert werden können. Eine SDPD ist dementsprechend nicht direkt möglich, somit keine Bestimmung der absoluten Konfiguration. Aufgrund zu vieler Freiheitsgrade des API oder einer zu hohen Anzahl an Molekülen in der asymmetrischen Einheit kann sich eine Strukturlösung schwierig gestalten, wie beispielsweise bei **AC**.

Sofern eine SDPD möglich ist, entsprechend einer erfolgreichen Indizierung und Strukturlösung, kann mittels eines diastereomeren Co-Formers die absolute Konfiguration anhand der *R*-Werte der Rietveld-Verfeinerung, sowie Kriterium 1 und 2 eindeutig bestimmt werden.

4. Kombination von Methoden zur Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

SDPD ist eine geeignete Methode zur Strukturbestimmung, jedoch nicht immer zielführend, insbesondere wenn keine sinnvolle Indizierung vorliegt. Können Gitterparameter nicht aus den Reflexlagen bestimmt werden, beispielweise aufgrund nicht ausreichender Kristallqualität und Domänengröße, müssen zusätzliche Methoden herangezogen werden. In diesem Kapitel werden zwei organische Pigmente vorgestellt, welche nicht indizierbare Pulverdiagramme aufwiesen. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Pigmente scheiterten Rekristallisationsversuche, um Proben besserer Kristallinität zu erhalten. Dennoch war in beiden Fällen eine Strukturbestimmung aus Pulverdaten möglich, indem verschiedene methodische Ansätze kombiniert wurden.

4.1 Neues Programm FIDEL, kombiniert mit Rietveld-Verfeinerung und PDF-Analyse: 4,11-Difluorchinacridon

4,11-Difluorchinacridon, $C_{20}H_{10}N_2O_2F_2$ (**DFC**, Abbildung 4-1), ist ein zweifach fluoriertes Derivat des linearen *trans*-Chinacridons. Die Pigmentklasse der Chinacridone und deren Derivate haben seit 1955 eine wichtige Rolle in der Pigmentindustrie im Farbspektrum von orange über rot bis violett. Die Pigmentklasse findet aufgrund ihrer Wetter- und Lichtehtheit Einsatz bei Autolacken, Hausfarben, Plastik, Außentextilien und Druckfarben (z.B. *Pigment Violet 19*, *Pigment Red 122*, *Pigment Red 202*). Das hier untersuchte violette **DFC** wird nicht als Pigment kommerziell vermarktet. Die Chinacridone neigen zu ausgeprägtem Polymorphismus. Von **DFC** sind derzeit 2 Polymorphe (α - und β -Phase) beschrieben, jedoch ist keine Kristallstruktur dieser Polymorphe bekannt.^[109]

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Kristallstruktur der α -Phase von **DFC** aus Röntgenpulverdaten erfolgreich gelöst werden. Im Röntgenpulverdiagramm von **DFC** sind nur ~ 18 Reflexe erkennbar (Abbildung 4-1). Eine sinnvolle Indizierung war nicht möglich, da für diese mindestens 20-30 scharfe und möglichst separierte bzw. möglichst wenig überlagernde Reflexe nötig werden. Ohne vorherige Indizierung wurde ein Globalfit mit dem Programm FIDEL durchgeführt, nach der unter Kapitel 2.1.3 beschriebenen Vorgehensweise. Es wurden 21 159 231 Zufallsstrukturen in den neun, nach Häufigkeitsüberlegungen ausgewählten Raumgruppen $P\bar{1}$, $P1$, $P2_1$, $C2/m$, $P2_1/c$ ($Z' = 0,5$), $P2_1/c$ ($Z' = 1$), $C2/c$, $P2_12_12_1$ und $Pbca$ erzeugt. Nach einer groben automatischen

Anpassung an das experimentelle Pulverdiagramm konnte mithilfe des Ähnlichkeitsindex diese Anzahl auf 13 794 Strukturkandidaten reduziert werden. Weitere automatisierte Feinoptimierungen und Evaluationen dieser Strukturen reduzierten die Anzahl an möglichen Strukturen auf 400 potenzielle Kristallstrukturlösungen.

Von diesen 400 Lösungsvorschlägen erreichten nur noch 19 Strukturen das benutzerdefinierte geforderte Anpassungskriterium einer erfolgreichen Strukturlösung. Diese 19 Strukturen wurden in der automatisierten Rietveld-Verfeinerung weiter an das experimentelle Pulverdiagramm angepasst. Hieraus resultierten fünf Kristallstrukturen in zwei unterschiedlichen Raumgruppen mit unterschiedlichem Packungsmuster, welche, basierend auf den *R*-Werten der automatisierten Rietveld-Verfeinerung, eine vergleichbar gute Anpassung an das Röntgenpulverdiagramm lieferten. Das genaue Vorgehen der Strukturlösung ist in [CS05] beschreiben.

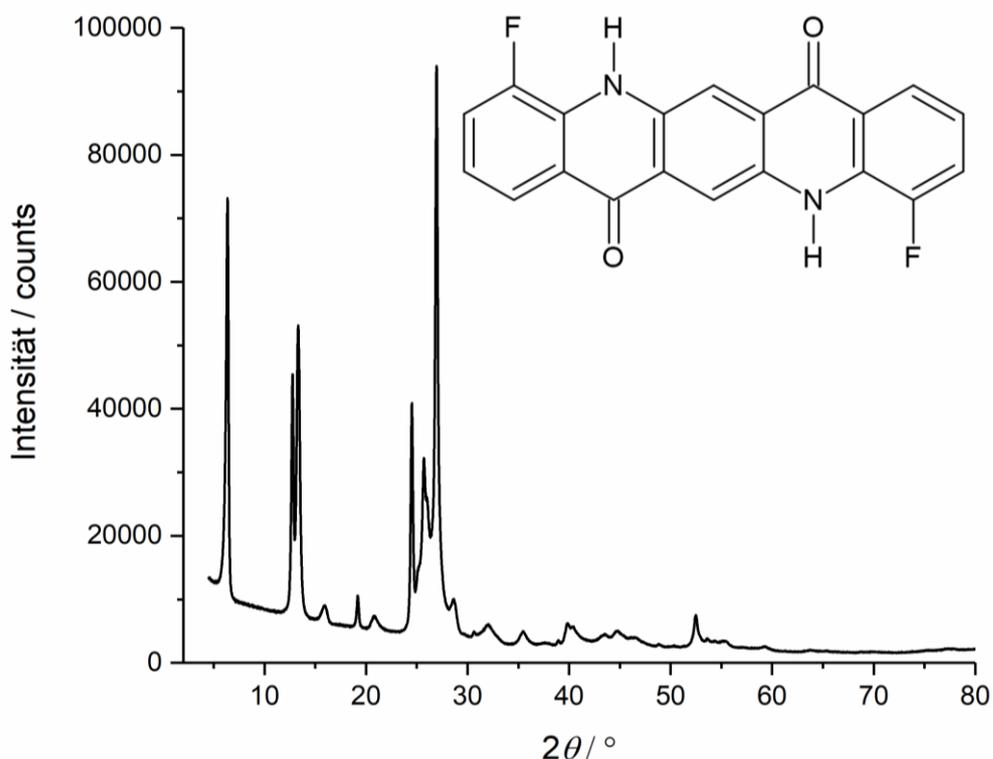


Abbildung 4-1: Röntgenpulverdiagramm der α -Phase von 4,11-Difluorchinacridon mit Strichformel.

Eine anschließende, benutzerkontrollierte Rietveld-Verfeinerung sollte zwischen den gefundenen fünf Strukturlösungen aus dem FIDEL-Globalfit diskriminieren und die korrekte durchschnittliche Kristallstruktur von **DFC** identifizieren. Zudem diente die manuelle Rietveld-Verfeinerung der Verbesserung der Optimierungssequenz der automatisierten Rietveld-Verfeinerung, um die Methode des Globalfits des Programms FIDEL weiter zu verbessern und bei zukünftigen, ähnlichen

Problemen (mehrere Strukturmodelle unterschiedlicher Packungsmuster liefern vergleichbar gute Anpassungen an das experimentelle Pulverdiagramm) zu unterscheiden. Das Ziel - nur eine korrekte Kristallstruktur aus dem FIDEL-Globalfit eines nicht indizierbaren Pulverdiagramms zu erhalten - konnte hierbei weiter vorangetrieben werden.

Neben der Rietveld-Verfeinerung wurden die PDF-Analyse und die Gitterenergieminimierung als weitere Methoden hinzugezogen, um eine eindeutige Diskriminierung der gefundenen Strukturmodelle zu gewährleisten. Die ausgewählten Methoden stellen aufgrund ihrer unterschiedlichen Stärken eine hervorragende Kombination für die Fragestellung dar: Die Rietveld-Verfeinerung sagt aus, welches gemittelte Strukturmodell am ehesten die Kristallstruktur beschreibt, während die PDF-Analyse die bevorzugte Nahordnung der benachbarten **DFC**-Moleküle liefert. In Einbeziehung der Gitterenergie, ergibt sich eine Beschreibung ob die experimentellen Strukturen energetisch sinnvoll sind.

Eine genaue Betrachtung der fünf Strukturmodelle offenbarte, dass zwei der fünf Strukturmodelle identisch sind und sich durch eine Zelltransformation ineinander überführen lassen. Die Gitterparameter der verbleibenden vier Strukturmodelle sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Strukturmodell A und B zeigen in der Raumgruppe $P 2_1/c$ eine Jägerzaunstruktur (Abbildung 4-2), ähnlich dem γ -Polymorph des unsubstituierten Chinacridons. In Strukturmodell A befinden sich die Moleküle auf allgemeiner Lage ($Z' = 1$), im Gegensatz zu Strukturmodell B, in welchem die Moleküle auf spezieller Lage (Inversionszentrum, $Z' = 0,5$) platziert sind. Dadurch weist Modell A eine doppelt so große c -Achse wie Modell B auf. Zudem zeigen die einzelnen Jägerzaun-Ketten in Modell A einen kleinen Versatz in b -Richtung, während sich die Jägerzaun-Ketten in Modell B aufgrund der angewendeten Symmetrieoperationen auf einer Höhe befinden. Modell C zeigt eine Schichtstruktur in einer triklinen Zelle der Raumgruppe $P \bar{1}$, analog zu der α -Phase des 2,9-Dimethylchinacridones und der α^I -Phase von unsubstituierten Chinacridon. Hierbei befindet sich das Molekül auf spezieller Lage und bildet jeweils zwei Wasserstoffbrücken zu zwei benachbarten Molekülen aus, die zu einem eindimensionalen Wasserstoffbrückennetzwerk führen. Bei Modell D handelt es sich um einen Mischtyp aus Jägerzaun- und Schichtstruktur in einer monoklinen Elementarzelle der Raumgruppe $P 2_1/c$ mit **DFC** auf allgemeiner Lage, wodurch sich eine Art Doppelter-Jägerzaun ergibt (Abbildung 4-2). Ein **DFC**-Molekül bildet dadurch ein zweidimensionales Wasserstoffbrückennetzwerk mit gegabelten Wasserstoffbrücken zu vier benachbarten Molekülen.

Tabelle 4-1: Gitterparameter der vier Strukturmodelle von **DFC** aus dem FIDEL-Globalfit.

Struktur	Raumgruppe	Z; Z'	a / Å	b / Å	c / Å	$\alpha / ^\circ$	$\beta / ^\circ$	$\gamma / ^\circ$
A	$P 2_1/c$	4; 1	13,687	3,770	28,687	90	104,54	90
B	$P 2_1/c$	2; 0,5	14,391	3,763	13,603	90	105,33	90
C	$P \bar{1}$	1; 0,5	3,896	7,043	14,201	102,26	86,80	105,06
D	$P 2_1/c$	4; 1	14,148	3,764	27,144	90	101,66	90

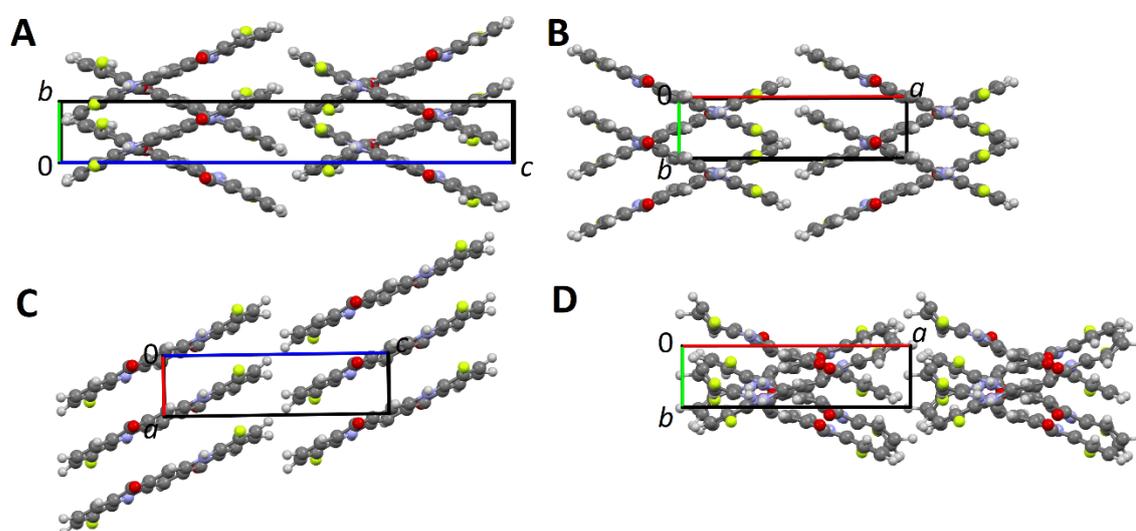


Abbildung 4-2: Darstellung der Packungsmuster der Strukturmodelle A-D von **DFC**; Modell A Blick entlang [1 0 0]; Modell B Blick entlang [0 0 1]; Modell C Blick entlang [0 1 0]; Modell D Blick entlang [0 0 1].

Bei der manuellen Rietveld-Verfeinerung und der Anpassung an die PDF wurde strikt darauf geachtet, für alle Modelle eine exakt gleiche Verfeinerungsstrategie einzuhalten, d.h. gleiche Reihenfolge an zu verfeinernden Parametern und eine identische Molekülbeschreibung. Das Molekül wurde bei der Rietveld-Verfeinerung mit *Restraints* (Sollwerte mit implementierter Straffunktion bei Abweichungen) für Bindungslängen, Bindungswinkel und planare Einheiten beschreiben. Die Werte für die *Restraints* entstammen einer quantenmechanischen Geometrieoptimierung auf dem HF/6-31G** Level mit dem Programm Gaussian 09^[110]. Bei der PDF-Anpassung wurde die Molekülstruktur als *Rigid Body* durch eine z-Matrix beschrieben, welche einer Geometrieoptimierung mit dem DREIDING Kraftfeld entstammt. Im Pawley-Fit der Strukturmodelle A-D konnte mittels TOPAS keine bevorzugte Elementarzelle und/oder Raumgruppe bestätigt werden. Die anschließende Rietveld-Verfeinerungen der vier Strukturmodelle konvergierte mit annehmbaren *R*-Werten.

Für die PDF-Analyse mussten die vorhandene Strukturmodelle geringfügig modifiziert werden: Um die inter- und intramolekularen Auslenkungsparameter bei der PDF-Berechnung adäquat zu berechnen, muss ein ganzes Molekül in der asymmetrischen Einheit ($Z' = 1$) vorliegen. Dementsprechend wurden Modell B und C in der jeweiligen Untergruppe an die PDF angepasst: Bei Modell B in $P 2_1$ mit $Z' = 1$ und Modell C in $P 1$ mit $Z' = 1$. Analog zur Rietveld-Verfeinerung wiesen alle vier Modelle akzeptable Gütekriterien bei der PDF-Anpassung auf.

Unterstützend zu den experimentellen Methoden der Rietveld-Verfeinerung und der Verfeinerung an die PDF, sollte eine theoretische Methode zur Diskriminierung der Strukturmodelle hinzugezogen werden: Die Gitterenergieminimierung mittels Kraftfeldmethoden. Hierfür wurden die Gitterenergie der Modelle der Rietveld-verfeinerten Strukturen mit den Dreiding-Kraftfeld mit dem Programm MatStudio^[111] optimiert.

Die Ergebnisse der manuellen und der automatisierten Rietveld-Verfeinerung, die PDF-Anpassung, sowie der Gitterenergieminimierung mit Kraftfeldmethoden sind in Tabelle 4-2 aufgeführt.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der automatischen Rietveld-Verfeinerung mittels FIDEL, der benutzerkontrollierten Rietveld-Verfeinerung, der Anpassung an die PDF und der Gitterenergieminimierung.

Struktur	Automatische Rietveld-Verfeinerung		Manuelle Rietveld-Verfeinerung		PDF-Anpassung		Gitterenergieminimierung	
	Rang	$R_{wp} / \%$	Rang	$R_{wp} / \%$	Rang	$R_{wp}^{PDF} / \%$	Rang	$\Delta E / \frac{kcal}{mol}$
A	2	10,88	1	5,015	1	28,10	1	0,00
B	1	7,484	2	6,759	2	28,07	1	0,00
C	3	11,966	4	9,946	3	28,09	2	+1,35
D	4	12,822	3	8,569	4	29,01	3	+1,70

In Anbetracht der schlechten Kristallinität von **DFC** konvergierten alle vier Modelle mit annehmbaren R -Werten und einer glatten Differenzkurve nach der manuellen Rietveld-Verfeinerung (Abbildung 4-3). Modell B zeigte die besten R -Werte nach der automatisierten Rietveld-Verfeinerung. Nach der manuellen Rietveld-Verfeinerung hingegen, erreichte das Modell B noch den zweiten Platz, abgelöst von Strukturmodell A als neue bevorzugte gemittelte Struktur. Modell C und D konvergierten mit geringfügig schlechteren R -Werten. Alle Modelle wiesen die maximal mögliche Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen auf und zeigten keine Lücken im

Kristall. Eine genaue Betrachtung der Moleküle der Modelle C und D zeigte im Gegensatz zu Modellen A und B eine starke Verzerrung der Molekülgeometrie. Die **DFC**-Moleküle wiesen chemisch unsinnige Bindungswinkel und Bindungslängen auf. Das Molekül aus Strukturmodell C zeigte eine starke Abweichung der Planarität.

Die Molekülverzerrung wird durch den RMSCD^[107] im Vergleich zu dem QM geometrieoptimierten Molekül quantifiziert: Der RMSCD-Wert aller Nicht-Wasserstoffatome bei Model C beträgt 0,208 Å, während der RMSCD-Wert von Model B lediglich 0,057 Å beträgt. Strukturmodelle C und D sind demnach keine adäquate Kristallstrukturbeschreibung des **DFC**, trotz akzeptabler *R*-Werte. Demzufolge scheint eine Schichtstruktur, wie in Model C, nicht das bevorzugte Packungsmuster von **DFC** zu sein. Darüber hinaus kann ebenfalls die Kombination des Schicht- und Jägerzaunstruktur, wie in Model D als Packungsmotiv der durchschnittlichen Kristallstruktur von **DFC** ausgeschlossen werden.

Nach den *R*-Werten ist Model A die günstigste Strukturbeschreibung von **DFC**, jedoch sind die *R*-Werte von Model B nur geringfügig höher. Eine genaue Betrachtung der Rietveld-Plots liefert den gleichen Trend. Bei Model A und Model B handelt es sich um adäquate Beschreibungen der durchschnittlichen Kristallstruktur und eine eindeutige Unterscheidung zwischen diesen beiden Modellen kann nicht getroffen werden. Allerdings muss beachtet werden, dass die *R*-Werte von Model A und Model B nicht direkt miteinander verglichen werden können. Model A mit $Z' = 1$ weist niedrigere Gütekriterien auf, aufgrund der doppelt so großen Anzahl an verfeinerten Strukturparametern (Atomkoordinaten) im Gegensatz zu Model B mit $Z' = 0,5$.

Beide Strukturmodelle weisen eine Jägerzaun-Struktur in $P 2_1/c$ auf. Dies scheint ein repräsentatives Packungsmuster der durchschnittlichen Kristallstruktur von **DFC** zu sein.

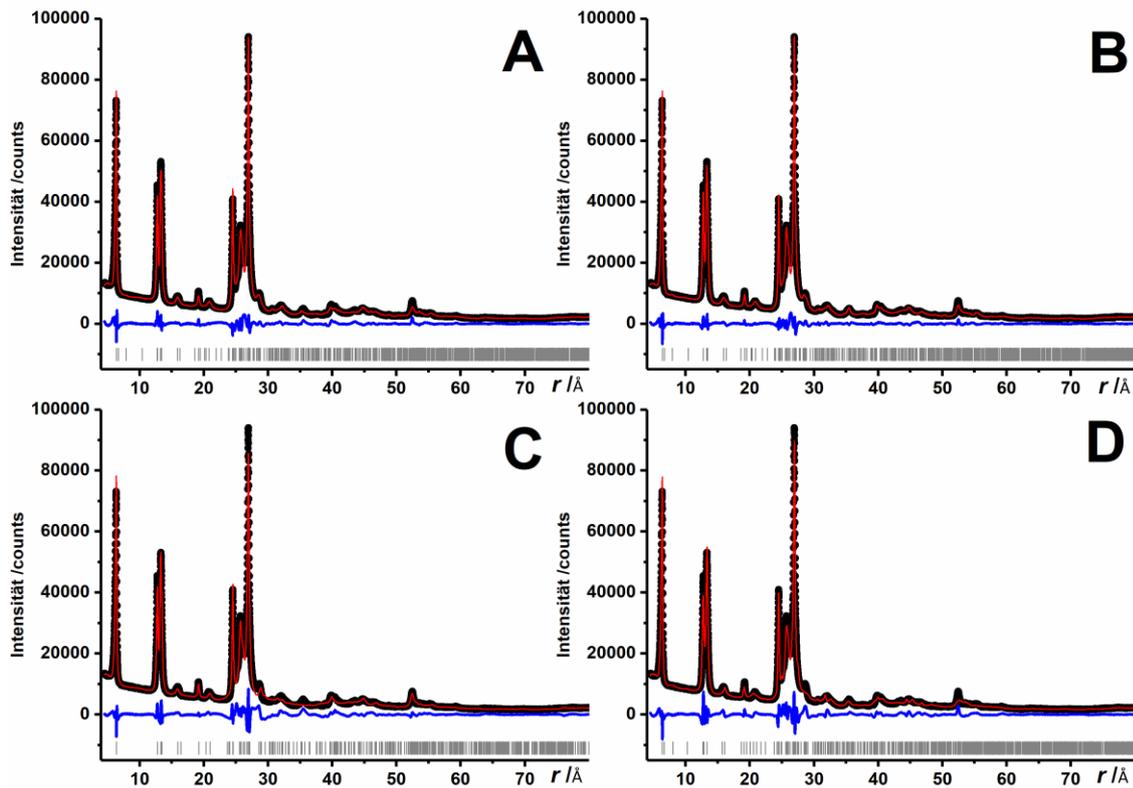


Abbildung 4-3: Rietveld-Diagramme der Strukturmodelle A-D von **DFC**; experimentelles Pulverdiagramm (schwarze Punkte), berechnetes Pulverdiagramm (rote Linie), Differenzkurve (blaue Linie, unten), Reflexpositionen (graue senkrechte Striche).

Bei Anpassung der Strukturmodelle an die PDF erwiesen sich die Modelle A-C als eine günstige Beschreibung der Lokalstruktur. Die optimierten Strukturmodelle sind chemisch sinnvoll und weisen die maximal mögliche Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen auf.

Die PDF-Anpassung zeigt die Lokalstruktur der Verbindung auf, während hingegen die Rietveld-Verfeinerung die durchschnittliche Kristallstruktur liefert. Besonders bei Fehlordnung oder schlechtkristallinen Proben kann die durchschnittliche Kristallstruktur von der lokalen Anordnung der Moleküle abweichen. Im Fall von **DFC** scheint sowohl das Jägerzaunpackungsmuster (Modell A und B), als auch die Schichtstruktur (Modell C) eine adäquate Beschreibung der Lokalstruktur zu sein.

Die Optimierung der Gitterenergie mittels Kraftfeldmethoden bestätigt, dass es sich bei Modell A und Modell B um das gleiche Strukturmodell mit unterschiedlicher Zellaufstellung handelt. Beide Modelle resultieren in der gleichen Gitterenergie. Die Gitterenergien der Modelle C und D sind deutlich schlechter gegenüber denen von A und B. Modelle C und D somit energetisch ungünstigere Strukturbeschreibungen von **DFC**.

Jede Methode für sich selbst genommen (Rietveld-Verfeinerung, PDF-Analyse und Gitterenergie-minimierung) favorisiert nicht eindeutig eins der vier Strukturmodelle von **DFC**. In Kombination

der Methoden zeichnet sich ein Gesamtbild ab und ein deutlicher Trend zu Model A und Model B ist deutlich. Da es sich bei Model A und Model B um äquivalente Kristallstrukturmodelle handelt, wird gemäß kristallographischer Norm das höher symmetrische Modell B als geeigneter Strukturrepräsentant von **DFC** bestimmt (Tabelle 4-3). ^[CS06]

Tabelle 4-3: Kristallographische Daten der α -Phase von **DFC** (entsprechend Strukturmodell B) aus der Rietveld-Verfeinerung.

	DFC
Formel	C ₂₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ F ₂
M /g·mol ⁻¹	348,32
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe (Nr.)	<i>P</i> 2 ₁ /c (14)
<i>a</i> /Å	14,2172(15)
<i>b</i> /Å	3,76778(16)
<i>c</i> /Å	13,7038(13)
α /°	90
β /°	102,504(12)
γ /°	90
<i>V</i> /Å ³	716,67(11)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	2; 0,5
<i>D</i> _{calc} /Mg·m ⁻³	1,611
<i>T</i> /K	294
Strahlung	Cu-K α ₁
λ /Å	1,5406
2 θ -Bereich /°	4-79,99
<i>R</i> _p /%	4,915
<i>R</i> _{wp} /%	6,759
<i>R</i> _{exp} /%	1,280
<i>GOF</i>	5,279
<i>R'</i> _p /%	10,926
<i>R'</i> _{wp} /%	12,249
<i>R'</i> _{exp} /%	2,320

4.2 Bestimmung der Fehlordnung durch Kombination von Rietveld-Verfeinerung, Gitterenergieminimierung, Elektronenbeugung und PDF Analyse: Monomethylchinacridon

Die Kristallstruktur des organischen Violett-Pigments *Pigment Red 192*, 2-Monomethylchinacridon, $C_{21}H_{14}N_2O_2$ (**MMC**)^[109] konnte erfolgreich aus Röntgenpulverdaten gelöst werden. Die resultierende Durchschnittskristallstruktur führte zu einem Molekül auf dem Inversionszentrum in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit $Z = 1$ mit den Gitterparametern $a = 3,8256(3) \text{ \AA}$, $b = 6,5084(8) \text{ \AA}$, $c = 15,214(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 89,52(2)^\circ$, $\beta = 91,94(4)^\circ$ und $\gamma = 101,22(5)^\circ$. Da **MMC** selbst nicht inversionssymmetrisch ist (Abbildung 4-4) wurde die Durchschnittsstruktur als fehlgeordnet beschrieben, mit einer Methylgruppe die gegen ein Wasserstoffatom mit jeweils einer Besetzung von 50 % fehlgeordnet ist (CSD-Code 1968407, Abbildung 4-4: H an Kohlenstoffatom C9 gegen CH_3 an Kohlenstoffatom C2). In diesem Fall entsprechend einer Kopf-Schwanz-Orientierungsfehlordnung.

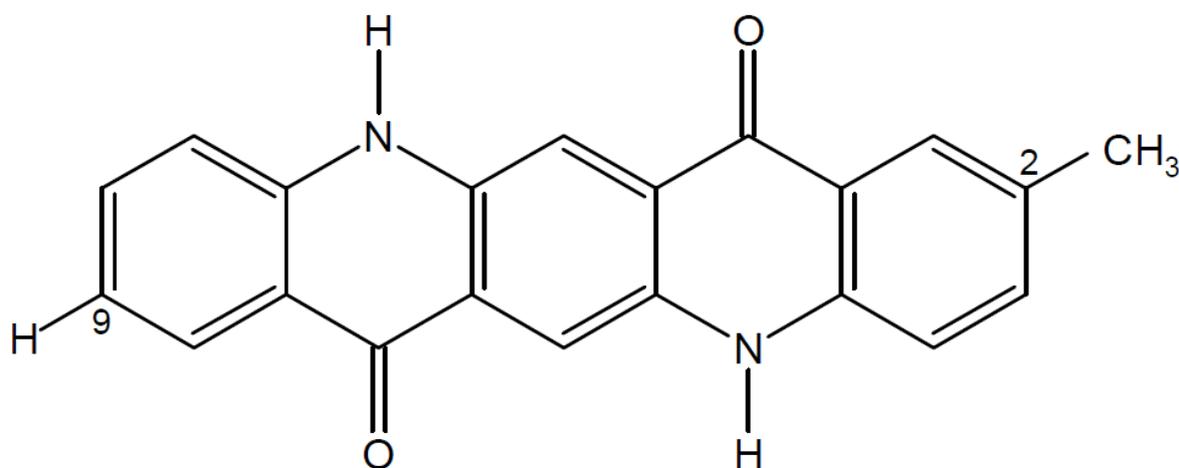


Abbildung 4-4: Vereinfachte Strukturformel von 2-Monomethylchinacridon.

Da die Fehlordnung einen entscheidenden Einfluss auf physikalische Eigenschaften haben kann, im Falle von Pigmenten unter anderem auf die Farbigkeit, Lichtehttheit oder Löslichkeit im Anwendungsmedium, wurde die Fehlordnung, sowie die Lokalstruktur von **MMC** genauer untersucht. Diverse geordnete Kristallstrukturmodelle zur Beschreibung der möglichen Fehlordnung wurden aufgebaut und mittels Rietveld-Methode, PDF-Analyse und Gitterenergieminimierung analysiert. Eine genaue Beschreibung der untersuchten, ausgeordneten Fehlordnungsmodelle findet sich in [CS07]. Analog zu den vorherigen Kapitel 4.1 stellen die drei ausgewählten Methoden aufgrund ihrer unterschiedlichen Stärken eine

hervorragende Kombination für die Fragestellung der möglichen Fehlordnung von **MMC** dar. Die Rietveld-Verfeinerung zeigt die durchschnittliche Kristallstruktur, sowie potenzielle Überstrukturen. Die PDF-Analyse liefert die Lokalstruktur und die Gitterenergieminimierung bestätigt, ob die energetisch günstigste Struktur der experimentell beobachteten Fehlordnungen entspricht.

Alle Verfeinerungen der Strukturmodelle mittels der Rietveld-Methode konvergierten mit sehr guten *R*-Werten und glatter Differenzkurve zwischen experimentellem und berechnetem Pulverdiagramm. Somit kann eine Überstruktur ausgeschlossen werden und eine statistische Fehlordnung als bestätigt angenommen werden. Als bevorzugte Lokalstruktur erwies sich durch die PDF-Analyse eine abwechselnde Anordnung der Methylgruppen in Kettenrichtung und zu benachbarten Ketten innerhalb eines Stapels. Im Gegensatz dazu zeigten sich gleiche Anordnungen der Methylgruppe entlang einer Schicht als ungünstiges Motiv, da hierbei sowohl Löcher, als auch zu nahe intermolekulare Kontakte entstanden (Abbildung 4-5). Die Gitterenergieminimierung zeigt eine bevorzugte Anordnung entlang der $[0 \bar{1} 1]$ -Richtung. Durch Untersuchung mittels dieser Methodenkombination konnte ein repräsentatives Modell der Fehlordnung bestimmt werden (Abbildung 4-6, CSD-Code 1967011): Das finale Strukturmodell lieferte eine gute Übereinstimmung von Gitterparametern, als auch Molekülposition und -orientierung der Rietveld-verfeinerten Struktur mit der PDF-analysierten Struktur. Zudem zeigte die PDF-angepasste Struktur mit einem RMSCD aller Nicht-Wasserstoffatome von 0,0669 Å kaum Abweichungen zu der gitterenergieminimierten Struktur. Der RMSCD-Wert der anderen Strukturmodelle bei Untersuchung mit diesen drei Methoden war deutlich größer, als bei dem final ausgewählten Modell. Darüber hinaus zeigt das finale Strukturordnungsmodell die beste Anpassung an die PDF (Abbildung 4-7), welche äußerst sensitiv bei kleinen Abweichungen in der Lokalstruktur ist. Die kristallographischen Daten des besten Motives für die Lokalstruktur, sowie die Daten der durchschnittlichen Kristallstruktur mit einer Besetzungswahrscheinlichkeit der Methylgruppe und des Wasserstoffatoms von 50 % sind in Tabelle 4-4 gegeben.

Diese Ergebnisse konnten durch Elektronenbeugung bestätigt werden: Die Kristallite zeigten eine starke Verzwillingung und Stapelfehlordnung, sichtbar durch leichte diffuse Streuung.

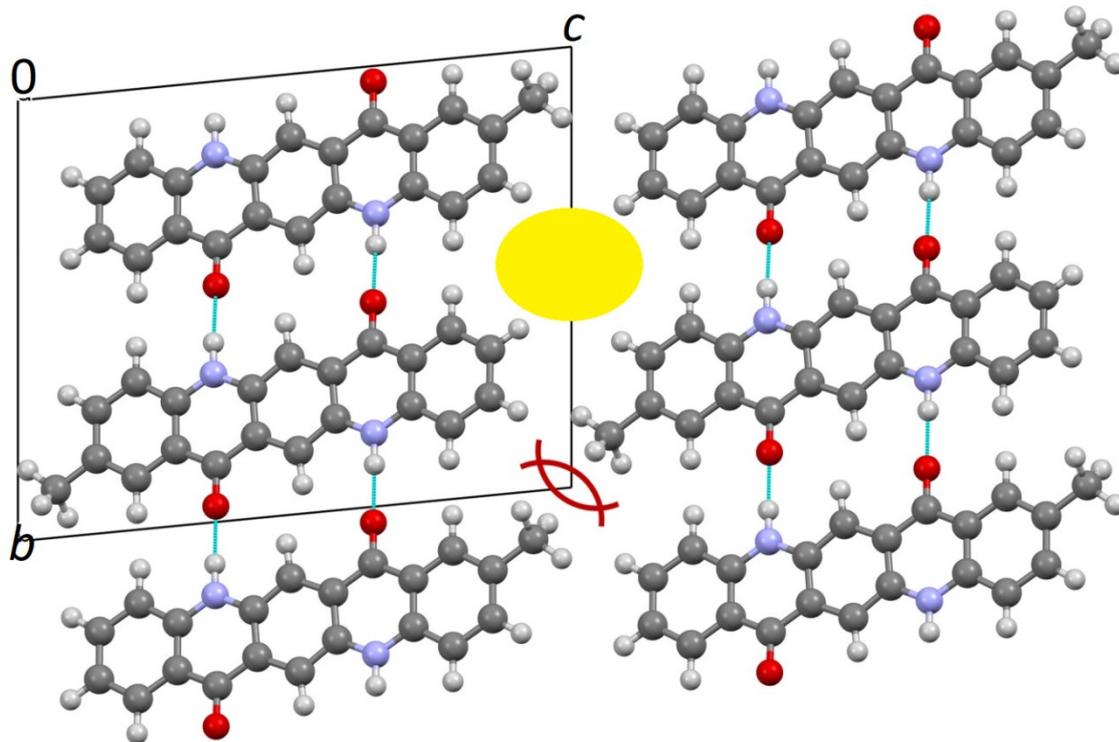


Abbildung 4-5: Ungünstiges Strukturmodell der Lokalstruktur von **MMC**: Die Methylgruppen sind innerhalb einer Kette in *b*-Richtung (entlang den Wasserstoffbrückennetzwerks) alternierend und in einer Schicht, entsprechend entlang *c*, in die gleiche Richtung angeordnet; es entstehen Löcher (gelb) und sterische Hinderung (rote Halbkreise); Blick entlang $[1\ 0\ 0]$.

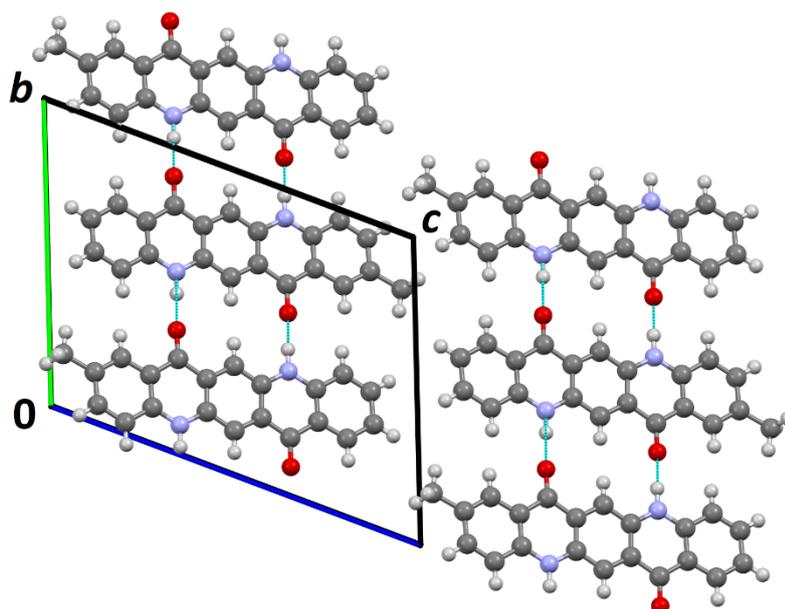


Abbildung 4-6: Repräsentatives Strukturmodell zur Beschreibung der Fehlordnung von **MMC**: Alternierende Anordnung der Methylgruppe innerhalb einer Kette, zwischen zwei Ketten zu benachbarten **MMC**-Molekülen gleichartig orientiert (Methylgruppe zu Methylgruppe oder Wasserstoffatom zu Wasserstoffatom an 2-Position), Blick entlang $[1\ 0\ 0]$.

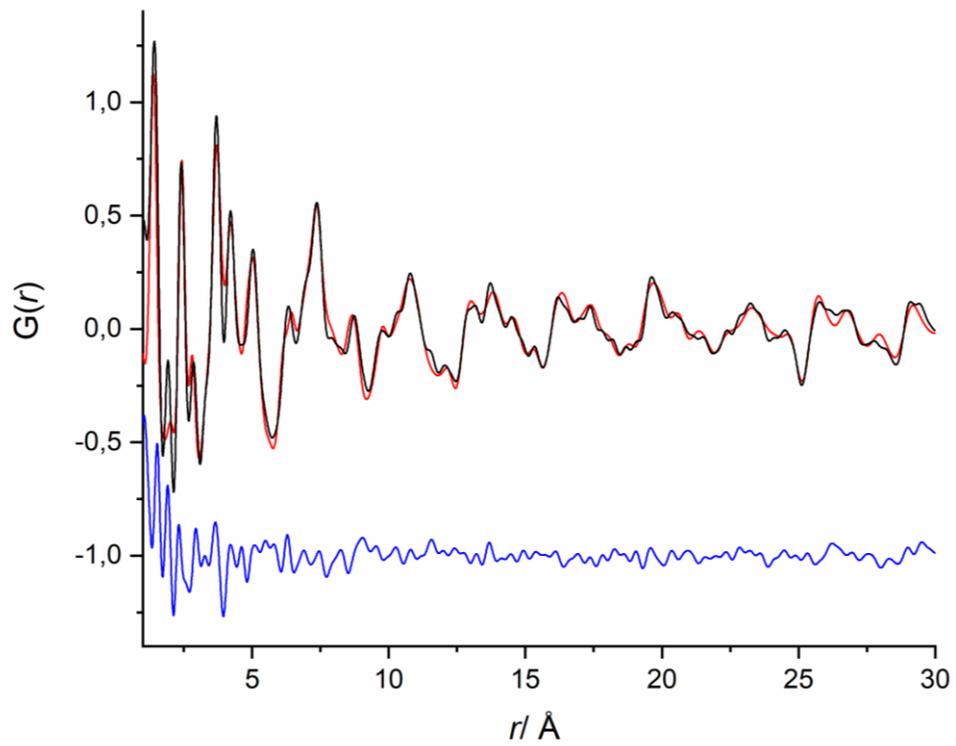


Abbildung 4-7: PDF-Plot von **MMC** des unter 4-6 abgebildeten Strukturmodells mit einem R_{wp}^{PDF} -Wert von 34,05%; experimentelle PDF (schwarz), berechnete PDF (rot), Differenzkurve (blau); $Q_{\max} = 15,14 \text{ \AA}^{-1}$.

Tabelle 4-4: Kristallographische Daten der durchschnittlichen Kristallstruktur von **MMC** mit einer Fehlorderungsbesetzung der Methylgruppen vs. Wasserstoffatom von 50% aus der Rietveld-Verfeinerung und dem besten Motiv der Lokalstruktur aus der Anpassung an die PDF; (die mit * markierten Werte entstammen der Rietveld-Verfeinerung der Lokalstruktur an das Röntgenpulverdiagramm der Raumtemperaturmessung, vergleichbar mit den *R*-Werten der durchschnittlichen Kristallstruktur)

	Durchschnittliche Kristallstruktur	Lokalstruktur
Formel		$C_{21}H_{14}N_2O_2$
CCDC-Code	1968407	1967011
M /g·mol ⁻¹		326,36
Kristallsystem	Triklin	Triklin
Raumgruppe (Nr.)	$P\bar{1}$ (2)	$P\bar{1}$ (2)
<i>a</i> /Å	3,82563(22)	3,828(5)
<i>b</i> /Å	6,50848(20)	12,850(15)
<i>c</i> /Å	15,21480(51)	16,294(17)
α /°	89,5220(77)	111,78(12)
β /°	91,9447(85)	87,66(16)
γ /°	101,2255(54)	83,93(16)
<i>V</i> /Å ³	371,371(28)	737,2(17)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	1; 0,5	2; 1
<i>D</i> _{calc} /Mg·m ⁻³	1,459	1,470
<i>T</i> /K	293	100
Strahlung	Cu-K α_1	Synchrotron
λ /Å	1,5406	0,1631
<i>R</i> _p /%	2,898	2,772*
<i>R</i> _{wp} /%	3,889	3,706*
<i>R</i> _{exp} /%	3,655	3,640*
<i>GOF</i>	1,061	1,018*
<i>R'</i> _p /%	13,025	12,112*
<i>R'</i> _{wp} /%	11,401	10,748*
<i>R'</i> _{exp} /%	10,746	10,557*
<i>R</i> _{wp} ^{PDF} / %	-	34,05

5. Methodenentwicklung zur Kristallstrukturbestimmung organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnt, besteht eine Korrelation zwischen der Kristallstruktur und den Festkörpereigenschaften. Im Sinne des *Crystal Engineering* ist die Kenntnis der Kristallstruktur nötig, um gezielt Festkörpereigenschaften erklären, voraussagen oder optimieren zu können.^[7,10] Dies gilt nicht nur für kristalline, sondern auch für nanokristalline^[112] oder amorphe Proben^[113]. Das Bestreben, die Lokalstruktur von amorphen organischen oder metallorganischen Verbindungen zu bestimmen, wächst zunehmend aufgrund der steigenden Zahl an designten komplexen Materialien. Beispiele hierfür sind unter anderem Pharmazeutika^[60,114], MOFs^[59,115], Batterien^[61,62], Katalysatoren^[116] oder Pigmente^[109].

Die durchschnittliche Kristallstruktur kann durch SDPD (siehe Kapitel 3.1) oder durch Kombination von SDPD mit anderen Methoden erhalten werden (siehe Kapitel 4.1 & 4.2). Die Lokalstruktur kann von der durchschnittlichen Kristallstruktur abweichen^[117]: Fehlordnung, Gitterdefekte oder Oberflächeneffekte sorgen für eine Abweichung der Lokalstruktur von der durchschnittlichen Struktur, bestimmt durch SDPD.^[64,65] Zudem beeinflusst eine Fehlordnung meist stark die Festkörpereigenschaften.^[50,63] Daher ist die Bestimmung der Lokalstruktur wichtig bei der Entwicklung neuer Materialien und Werkstoffen.

Die Bestimmung der Lokalstruktur ist durch Röntgenpulverdiffraktometrie im klassischen Sinne nicht möglich und kann durch PDF-Analyse erfolgen. Diverse Forschungsarbeiten^[118] beschäftigen sich mit der Lokalstrukturlösung organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF und erhebliche Fortschritte konnten publiziert werden^[71], insbesondere von Prill *et al.*^[21,70] Jedoch setzen diese Methoden die Kenntnis der Elementarzelle und Raumgruppe, entsprechend einer Indizierung voraus. Wie in den vorherigen Kapiteln aufgezeigt, ist die Indizierung der kritische Schritt der Kristallstrukturbestimmung. Besonders bei nanokristallinen oder amorphen Verbindungen ist es meist unmöglich, eine sinnvolle Indizierung aufgrund der geringen Kristallinität und zu kleiner Domänengröße zu erhalten. Gitterparameter können lediglich durch andere Methoden wie der Elektronenbeugung^[49] oder durch zeitintensive Kristallstrukturvorhersagen^[47] gewonnen werden. Eine Methode zur Lokalstrukturbestimmung organischer Substanzen ohne vorherige Indizierung wäre eine wünschenswerte und deutliche Vereinfachung.

In diesem Kapitel wird die neue entwickelte, automatisierte Methode PDF-Globalfit vorgestellt, um die Lokalstruktur organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF von Anfang an zu bestimmen, ohne vorherige Kenntnis von Gitterparametern oder Raumgruppe.

5.1 Strukturlösung ohne vorherige Indizierung durch Anpassung an die PDF:

PDF-Globalfit

Für die neue Methode ‚PDF-Globalfit‘ zur *ab initio* Kristallstrukturbestimmung durch Anpassung an die PDF, werden lediglich die Molekülstruktur und die PDF-Kurve als Eingabedaten benötigt. Der PDF-Globalfit ist durch eine Erweiterung des kommerziellen Programms FIDEL implementiert^[51]. Der generelle Ablauf des PDF-Globalfits wird vorgestellt, anschließend wird auf die nötigen Voruntersuchungen zur Realisierung dieser neuen Methode eingegangen, bevor die Details der automatisierten Strukturlösung und Strukturverfeinerung folgen. Der Erfolg der Methode wird anhand des Beispiels der Barbitursäure (Polymorph IV) demonstriert und diskutiert (Kapitel 5.2).

5.1.1 Allgemeiner Ablauf des PDF-Globalfits

Der generelle Ablauf des PDF-Globalfits ist schematisch in Abbildung 5-1 gezeigt. Zur Vorbereitung des PDF-Globalfits wird als Input lediglich die sorgfältig berechnete PDF, sowie die Molekülstruktur benötigt.

Die Strukturlösung erfolgt nach einem globalen Optimierungs-Ansatz ausgehend von Zufallsstrukturen in ausgewählten Raumgruppen. Eine vorherige Indizierung ist nicht nötig. Nach einem Monte-Carlo-Ansatz generiert FIDEL Zufallsstrukturen innerhalb des benutzerdefinierten Suchraumes: Zufällige Werte für die Gitterparameter a , b , c , α , β , γ , die Molekülposition x_m , y_m , z_m und für die Molekülorientierung Φ_x , Φ_y , Φ_z , sowie für vorhandene intramolekulare Freiheitsgrade. Nur Zufallsstrukturen ohne Molekülüberlagerung werden weiter beachtet.

Der PDF-Globalfit ist in fünf Schritte unterteilt: Die generierten Zufallsstrukturen (Schritt 1) werden einer zweistufigen Strukturlösung unterzogen. Dem Vergleich der simulierten PDF der Zufallsstruktur mit der experimentellen PDF (Schritt 2) folgt die Anpassung des Strukturmodells an die experimentelle PDF (Schritt 3).

Im Schritt 2 wird aus der Zufallsstruktur eine PDF-Kurve simuliert und mit der experimentellen PDF verglichen. Die Ähnlichkeit zwischen simulierter und experimenteller PDF wird mit Hilfe des Ähnlichkeitsindex S_{12}^{PDF} durch Anwendung der Kreuzkorrelationsfunktion^[119] berechnet. Die Zufallsstrukturen werden entsprechend ihrem Ähnlichkeitsindex sortiert (der höchste Wert entspricht hierbei der größten Ähnlichkeit). Alle qualifizierten Zufallsstrukturen, welche den geforderten Grenzwert ($S_{12}^{PDF} \geq S_{12,Grenzwert}^{PDF}$; z.B. ≥ 0.8) nicht erreichen, werden verworfen. Die vielversprechenden Strukturkandidaten werden an die experimentelle PDF in einer fünfstufigen Optimierungssequenz angepasst (Schritt 3): Ausgehend von jeder Zufallsstruktur werden in einem eingeschränkten *simulated annealing*-(SA)-Ansatz^[120] Werte für Gitterparameter, Molekülposition und Orientierung nochmals zufällig erzeugt. Der SA-Fit wird von dem Programm TOPAS^[37] durchgeführt, überwacht und kontrolliert durch FIDEL mit einem automatisierten FIDEL-TOPAS-Aufruf. Nur die Strukturmodelle, welche den geforderten R_{wp}^{PDF} -Grenzwert erzielen oder unterschreiten ($R_{wp}^{PDF} \leq R_{wp,Grenzwert}^{PDF}$; z.B. $\leq 35\%$), werden in einer Strukturverfeinerung weiter an die experimentelle PDF angepasst (Schritt 4). Sollten aus dem Global-PDF-Fit mehrere unterschiedliche Strukturkandidaten eine vergleichbar gute Anpassung an die PDF-Daten liefern kann der Global-PDF-Fit durch eine anschließende, benutzerkontrollierte Verfeinerung ergänzt werden (Schritt 5).

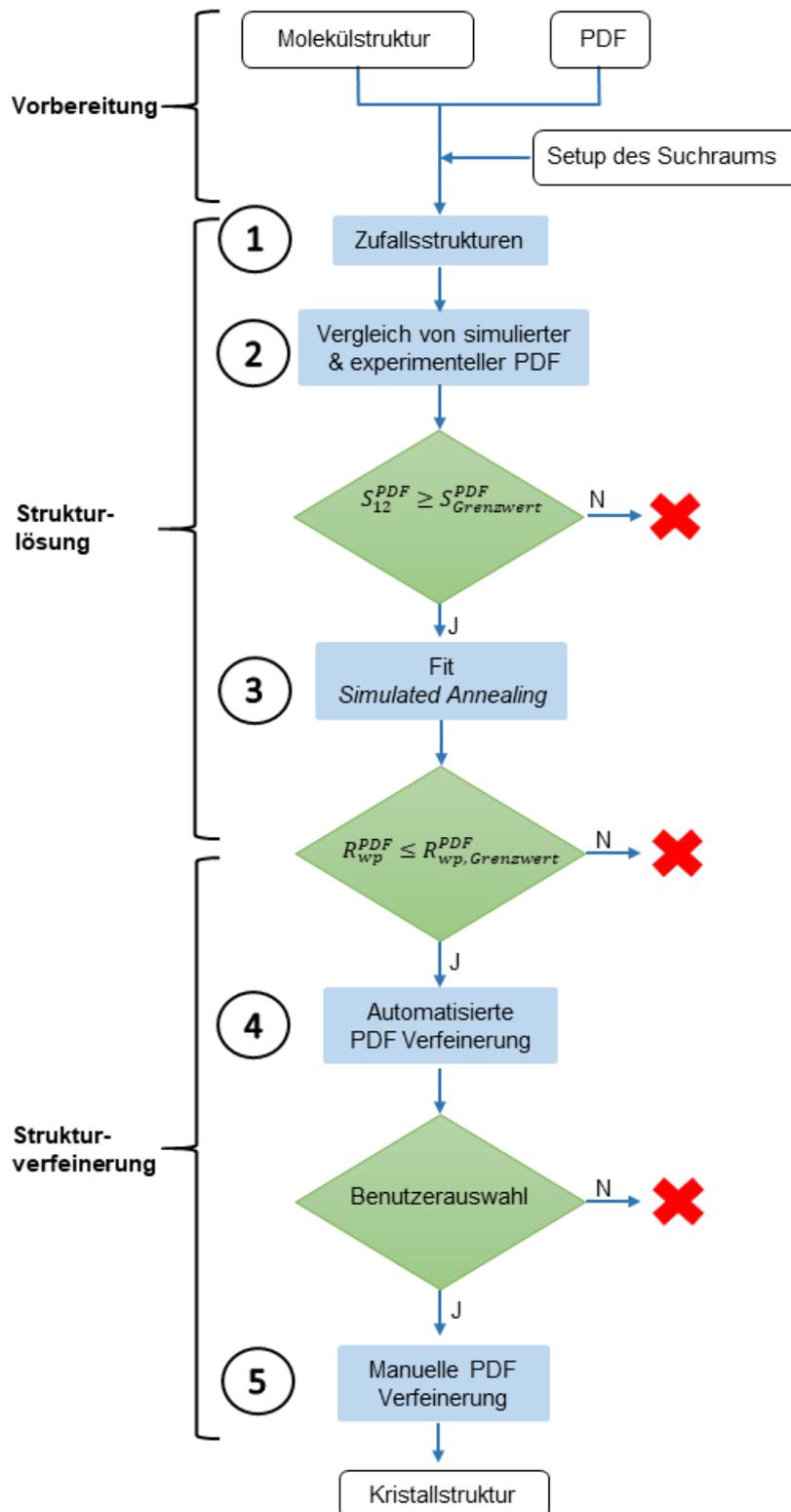


Abbildung 5-1: Schema eines PDF-Globalfits mit dem Programm FIDEL. Die Strukturlösung ist bereits vollständig automatisiert durch FIDEL möglich; die Raute signalisiert jeweils einen Auswahlprozess: Kriterium erfüllt: Ja (J), andernfalls Nein (N). Ein rotes x symbolisiert das Verwerfen der aktuellen Struktur. Die eingekreisten Zahlen definieren die Schritte 1-5 des PDF-Globalfits.

5.1.2 Voruntersuchungen

Vor Realisierung des PDF-Globalfits mussten diverse Voruntersuchungen erfolgen: Die Parameter für die adäquate Simulation der PDF aus einem Strukturmodell mit dem Programm TOPAS mussten bestimmt werden (Teil von Schritt 2), sowie ein geeignetes Kriterium für die Evaluation und das Ranking der Strukturmodelle (Auswahlprozess nach Schritt 2). Zudem musste eine geeignete Optimierungssequenz für die automatisierte Strukturlösung (Schritt 3) und die automatisierte Strukturverfeinerung (Schritt 4) durch Anpassung an die PDF mit dem Programm TOPAS entwickelt werden. Auch die Fragen, wie groß der Einfangradius der Gitterparameter, der Molekülposition und -orientierung des in TOPAS implementierten Algorithmus des *simulated annealing* ist, mussten geklärt werden (Teil der Strukturlösung von Schritt 3). Hierfür wurden jeweils organische Testsubstanzen geringer atomarer Masse mit bekannter Kristallstruktur verwendet: Naphthalin^[121], Allopurinol^[122], 2,9-Dimethylchinacridon^[123], Paracetamol^[124] und Barbitursäure^[125]. Die gefundenen Lösungen der aufgeführten Fragen werden kurz vorgestellt:

- Simulation der PDF aus einem Strukturmodell mittels TOPAS

Die Simulation der PDF-Kurve aus einem Strukturmodell erfolgt anhand von Gleichung 1.13 (Kapitel 2.2). Zur Simulation benötigt TOPAS neben den Angaben der Gitterparametern, der Raumgruppe und der fraktionellen Atomkoordinaten (erhalten aus der Zufallsstruktur), sinnvolle Werte für die Dämpfung (Abnahme der Signalintensität mit zunehmenden Radii), sowie die inter- und intramolekularen Auslenkungsparameter B_{inter} und B_{intra} . Welche Werte sollten für die zur Simulation nötigen Parameter sinnvollerweise vorgegeben werden, um eine geeignete PDF-Kurve aus einem Strukturmodell zu simulieren?

Die Dämpfung setzt sich aus instrumentellen und probenspezifischen Faktoren zusammen. Die instrumentelle Dämpfung kann durch eine Referenzsubstanz mit bekannter Kristallstruktur ermittelt werden, welche unter exakt den gleichen Messbedingungen vermessen wurden. Die Kristallitgröße trägt zu dem probenspezifischen Teil der Dämpfung bei. Diverse Test zeigten für den Fall, dass die Kristallitgröße (z.B. 100 Å) deutlich größer ist als der Bereich der simulierten PDF (0-30 Å), der probenspezifische Anteil der Dämpfung in erster Näherung vernachlässigbar ist. Die Dämpfung wird in diesen Fällen hauptsächlich durch den instrumentellen Anteil bestimmt, der mit Hilfe einer Referenzsubstanz ermittelt werden kann.

Der intramolekulare Auslenkungsparameter B_{intra} kann durch Berechnung der PDF aus einem Einzelmolekül erhalten werden. Anhand der Testverbindungen konnte ein Verhältnis von B_{intra} zu B_{inter} von 1 zu ~3-4 ermittelt werden. Durch diesen simplen Zusammenhang kann aus B_{intra} ein

sinnvoller Wert für B_{inter} gemäß $B_{\text{inter}} = 3 \times B_{\text{intra}}$ berechnet werden. Das Verhältnis von B_{intra} zu B_{inter} ist systemabhängig. Basierend auf den untersuchten Testverbindungen liefert das dargestellte Verhältnis eine gute Näherung für sinnvolle PDF-Simulationen von kristallinen Systemen planarer organischer Moleküle mit geringer Molekülmasse.

- Untersuchung der Effizienz des in TOPAS implementierten *simulated annealing* Strukturlösungsalgorithmus bei PDF-Analysen

Die Effizienz des PDF-Globalfits ist beschränkt durch die Effizienz des in TOPAS enthaltenen Strukturlösungsalgorithmus. Es wurde untersucht, wie groß die maximale Abweichung der Gitterparameter von den tatsächlichen Werten liegen kann, um dennoch eine korrekte Kristallstruktur (annähernd korrekte Molekülorientierung und -position) zu erhalten, entsprechend wann die Strukturlösung ‚greift‘. Bei gegebenen B_{intra} , B_{inter} , Dämpfung und den korrekten Gitterparametern konnte bei ausreichend großer Anzahl an Iterationen eines SA Laufes von 100 000 Zyklen in 100 % der Fälle die korrekte Molekülposition und Orientierung gefunden werden (evaluiert durch visuelle Inspektion, geringe Abweichungen der Molekülorientierung wurden als korrekte Struktur gewertet). Bei korrekten Gitterparametern ist die SA-Routine von TOPAS äußerst effizient. Diese hohe Trefferquote reduziert sich drastisch bei leichter Verzerrung der Gitterparameter. Dies ist begründet durch die zugrunde liegende Mathematik des SA, welche auf die Optimierung der Position und Orientierung der Moleküle an experimentellen Daten entwickelt wurde, jedoch nicht für die Generierung von Zufallswerten der Gitterparameter. Um vergleichbare Trefferquoten zur Bestimmung der korrekten Struktur (Position, Orientierung, Gitterparameter) zu erhalten, darf die Summe der Abweichung der Gitterparameter von den richtigen Werten maximal 5 % betragen, evaluiert anhand der Verbindungen Allopurinol, Paracetamol und Barbitursäure. Bei Dimethylchinacridon zeigte sich eine zulässige Abweichung von nur 4 %. Bei Naphthalin hingegen wurde noch bei einer 10 %-igen Abweichung der Gitterparameter von den Idealwerten die korrekte Kristallstruktur gefunden. Die Effizienz des SA-Algorithmus ist demnach stark system- und probenabhängig. Für den PDF-Globalfit mit FIDEL bedeutet dies, dass die Zufallsstrukturen in Schritt 1 mit nahezu korrekten Gitterparametern (Summe der Abweichung bestenfalls $\leq 4\%$) erzeugt werden müssen. Die Molekülposition und Orientierung können dagegen stark von den korrekten Werten der Kristallstruktur abweichen, diese sind oftmals in frühen Vergleichen sogar vernachlässigbar.

- Kriterium für den Vergleich von simulierter PDF mit experimenteller PDF:
Ähnlichkeitsindex S_{12}^{PDF}

Um die Vielzahl an simulierten PDF mit der experimentellen PDF vergleichen zu können und entsprechend für weitere Schritte abzulehnen oder beizubehalten, muss ein geeignetes Evaluationskriterium gefunden werden. Auf Basis des Evaluationskriteriums sollen die Zufallsstrukturen sinnvoll sortiert und damit qualifiziert werden können.

Da die PDF äußerst sensitiv auf Abweichungen der Lokalstruktur ist, können geringe Veränderungen der Struktur drastische Auswirkungen auf die PDF-Kurve haben. Zwei zu vergleichenden PDF können stark abweichen, wenn beispielsweise eine geringe Abweichung in der Molekülposition der Strukturmodelle vorliegt, trotz gleicher Gitterparameter. Oder zwei PDF-Kurven zweier Strukturmodelle können keinerlei Ähnlichkeit suggerieren, wenn eine der beiden Molekülorientierungen verändert wurde, trotz gleicher Kristallpackung. Die aus einem Strukturmodell berechnete PDF ist dementsprechend stark beeinflusst von den Gitterparametern, Molekülposition und -orientierung, sowie den Torsionswinkeln, aber auch den angewendeten Parameter zur PDF-Berechnung, wie beispielsweise der Skalierung oder der instrumentell bedingten Dämpfung. Daher ist ein Punkt-zu-Punkt-Vergleich, wie bei einer Analyse der Differenzkurve der PDF-Kurven oder dem R_{wp}^{PDF} -Wert oftmals nicht sinnvoll. Der punktweise Vergleich würde den Eindruck von keiner Ähnlichkeit vermitteln, während bereits durch eine visuelle Inspektion eine deutliche Ähnlichkeit erkennbar ist

(Abbildung 5-2).

Dementsprechend ist zu Beginn des PDF-Globalfits, bei welchem die Zufallsstrukturen mit der experimentellen PDF verglichen werden (Schritt 2), ein Punkt-zu-Punkt-Vergleich nicht zielführend. Ein punktweises Gütekriterium wie die R -Werte ist sinnvoll für die Quantifizierung einer Übereinstimmung von simulierten mit experimentellen PDF-Kurven, sofern das Strukturmodell bereits nahezu korrekt ist. Die R -Werte für modifizierte Strukturmodelle hingegen werden sehr groß (über 80 %), selbst bei moderaten Modifikationen im Vergleich zu der korrekten Struktur. Dies führt zu der falschen Annahme, dass das Modell keinerlei Übereinstimmung mit der korrekten Struktur hätte. Ein alternatives Kriterium für den Vergleich einer Vielzahl an PDF-Kurven der Zufallsstrukturen musste gefunden werden.

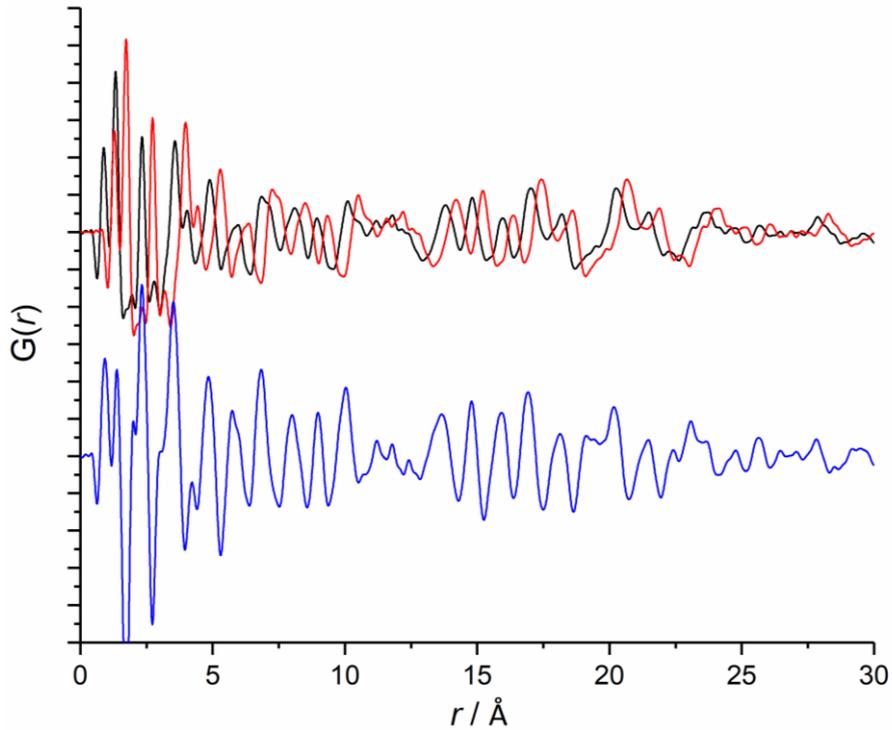


Abbildung 5-2: Vergleich von zwei berechneten PDF-Kurven (rot, schwarz) der gleichen Kristallstruktur mit unterschiedlicher Skalierung und unterschiedlichem Nullpunkt (entsprechend dem Startwert); Visuell ist eine deutliche Übereinstimmung trotz Verschiebung der Signale und unterschiedlichen Skalierungen erkennbar. Der Punkt-zu-Punkt-Vergleich ohne vorherige Anpassung der PDF-Daten aneinander (Differenzkurve blau) würde keine Übereinstimmung erkennen lassen.

Für derartige Fälle hat sich der von de Gelder^[119] entwickelte Ähnlichkeitsindex (*similarity measure*) etabliert, welcher bereits in FIDEL für den Vergleich von Pulverbeugungsdiagrammen implementiert wurde^[51]: Der Ähnlichkeitsindex eignet sich bei dem Vergleich, der Evaluation und dem Clustering von Röntgenpulverdiagrammen unterschiedlicher Verbindungen oder von simulierten Pulverdiagrammen. Der generalisierte Ähnlichkeitsindex S_{12} basiert auf den Auto- und Kreuzkorrelationen von zwei zu vergleichenden Diagrammen. Es werden die Datenpunkte innerhalb eines definierten Nachbarschaftsbereiches korreliert. Dieses Konzept des Ähnlichkeitsindexes wurde auf den Vergleich zweier PDF-Kurven übertragen. $c_{12}^{w,PDF}$, das normierte Integral einer gewichteten Kreuzkorrelationsfunktion der beiden PDF-Diagramme $G_1(r)$ und $G_2(r)$ am jeweiligen Punkt r ist gegeben durch Gleichung (5.19) mit den Abstand s der beiden Datenpunkte der zu vergleichenden PDF.

$$c_{12}^{w,PDF} = \int w^T(s) \left[\int G_1^{LT}(r) G_2^{LT}(r+s) dr \right] ds \quad (5.19)$$

Die Korrelation von Datenpunkten ist eingeschränkt auf einen definierten Nachbarschaftsbereich der Breite $\pm l$ durch Einführung einer gewichteten Dreiecksfunktion $w^T(s)$ (5.20).

$$w^T(s) = \begin{cases} 1 - \frac{|s|}{l}, & |s| < l \\ 0, & |s| \geq l \end{cases} \quad (5.20)$$

Der Ähnlichkeitsindex S_{12}^{PDF} berechnet sich gemäß Gleichung (5.21) aus dem Integral der gewichteten Kreuzkorrelationen $c_{12}^{w,PDF}$ zweier PDFs, normiert mit dem Integral der jeweiligen gewichteten Autokorrelationsfunktion, $c_{11}^{w,PDF}$, welche analog zu Gleichung 5.19 definiert sind. S_{12}^{PDF} quantifiziert die Übereinstimmung zweier PDF-Kurven mit einem Wert zwischen 0 und 1. Ein Wert von 1 bedeutet, dass die PDF-Kurven identisch sind.

$$S_{12}^{PDF} = \frac{c_{12}^{w,PDF}}{\sqrt{c_{11}^{w,PDF} c_{22}^{w,PDF}}} \quad (5.21)$$

Die mathematische Grundlage eines Integrals impliziert, dass nur Flächen einer Kurve zwischen zwei Punkte vergleichbar sind, welche nicht die x-Achse schneiden. Andernfalls würde sich das positive Integral (Fläche oberhalb der x-Achse) mit dem negativen Integral (Fläche unterhalb der x-Achse) bei gleichem Betrag aufheben. Da die PDF-Kurve per Definition auf eine durchschnittliche Aufenthaltswahrscheinlichkeit von Null normiert wurde, kann die Berechnung des Ähnlichkeitsindex nicht direkt erfolgen. Eine lineare Transformation der PDF-Kurven ausschließlich in den positiven y-Werte-Bereich (entsprechend nur positive Wahrscheinlichkeiten $G(r)$), löst diese Problematik. Diese linear transformierten PDF-Kurven sind mit dem Akronym LT der entsprechenden PDF $G_1^{LT}(r)$ gekennzeichnet (siehe Gleichung 5.19). Weitere tiefergreifende mathematische Erläuterungen, Details zur Implementierung in FIDEL und Anwendungsbeispiele finden sich in [CS08] und [CS09].

Durch Anwendung des Ähnlichkeitsindex auf den Vergleich zweier PDF-Kurven bei organischen Verbindungen erwies sich der Nachbarschaftsbereich der Breite l zwischen 0,5 bis 0,6 Å als optimal.

Anhand der aufgeführten Voruntersuchungen konnte die Methode des PDF-Globalfits realisiert und einige etwaige Probleme bereits von Beginn an umgangen werden.

5.1.3 Vorbereitung: Suchraum-Setup

Im ersten Schritt des PDF-Globalfit findet die Zufallsstrukturierung statt. Der Suchraum an möglichen Zufallsstrukturen sollte sinnvoll durch ein benutzerdefiniertes *Setup* eingegrenzt werden, um Computerrechenzeit einzusparen. Eine Auswahl an möglichen Raumgruppen wird getroffen, sowie sinnvolle Bereiche für die Gitterparameter und Zellvolumina je Raumgruppe festgesetzt. Die Auswahl an zu untersuchenden Raumgruppen kann auf Grundlage von Raumgruppenstatistiken ^[52,54] basierend auf der Molekülsymmetrie erfolgen. Innerhalb jeder

ausgewählten Raumgruppe wird eine große Anzahl an Zufallsstrukturen generiert, mit zufälligen Werten für Gitterparameter, Molekülposition x_m, y_m, z_m und Molekülorientierung Φ_x, Φ_y, Φ_z , sowie für vorhandene intramolekulare Freiheitsgrade. Die vorgegebenen Gitterparameterbereiche basieren auf der Molekülgröße^[53] und sind beschränkt durch die jeweiligen Symmetrieoperatoren der betrachteten Raumgruppe. Die Molekülposition und -orientierung der Zufallsstrukturen ist uneingeschränkt, allerdings werden Zufallsstrukturen, die chemisch unsinnige intermolekulare Abstände aufweisen, wie eine Molekülüberlagerung, verworfen. Des Weiteren ist das mögliche Zellvolumen eingeschränkt, um beispielsweise unrealistische Lücken im Kristall oder zu nahe intermolekulare Kontakte zu vermeiden. Sinnvolle Bereiche für das Zellvolumen können durch Inkrementsysteme, wie das Hofman-Inkrementsystem^[126] oder durch bekannte Kristallstrukturen von isomorphen Verbindungen, Polymorphen oder Derivaten, extrahiert aus geeigneten Datenbanken^[2], abgeschätzt werden.

5.1.4 Details der Strukturlösung

Die Strukturlösung ist unterteilt in: 1) Der Vergleich der experimentellen PDF mit der simulierten PDF der Zufallsstruktur (Schritt 2) und 2) SA-Fit der Strukturkandidaten an die experimentellen Daten (Schritt 3).

Nach diesen beiden Schritten wird die große Zahl an Zufallsstrukturen jeder Raumgruppe ausgeschrieben, bevor die Anzahl auf vielversprechende Strukturkandidaten reduziert wird. Ungeeignete Zufallsstrukturen werden durch Anwendung von geforderten Grenzwerten aussortiert: Im ersten Schritt handelt es sich um den S_{12}^{PDF} -Wert, im zweiten Schritt erfolgt die Ablehnung anhand des R_{wp}^{PDF} -Werts.

In Schritt 2 des PDF-Globalfits wird ausgehend von der erzeugten Zufallsstruktur eine PDF-Kurve nach Gleichung 1.13 (Kapitel 2.2) simuliert. Die Simulation kann sowohl mit dem Programm TOPAS^[37], automatisch aufgerufen von FIDEL, oder mit der in FIDEL implementierten *libdiffpy* Bibliothek von Diffpy-CMI^[127] erfolgen. Jede dieser simulierten PDF-Kurven wird mit der experimentellen PDF-Kurve verglichen. Die Ähnlichkeit der beiden Kurven wird mit dem Ähnlichkeitsindex S_{12}^{PDF} nach Gleichung 5.21 (Kapitel 5.1.2) von FIDEL berechnet und entsprechend ihres S_{12}^{PDF} -Wertes sortiert. Alle Strukturen deren Wert unter dem geforderten $S_{12,Grenzwert}^{PDF}$ liegen, werden verworfen. Der $S_{12,Grenzwert}^{PDF}$ ist ein benutzerdefinierter Wert, welcher in Abhängigkeit der untersuchten Fragestellung variieren kann.

Vielversprechende Kandidaten, die den geforderten Grenzwert S_{12}^{PDF} erzielt haben, werden einer nachfolgenden, robusten vierstufigen Anpassung an die experimentellen Daten unterzogen (Schritt 3). Die Anpassung erfolgt basierend auf der SA-Methode des Programmes TOPAS (SA-Fit).

Die Molekülstruktur wird durch eine z-Matrix beschrieben, welche variierende interne Freiheitsgrade beinhalten kann. Entsprechend der SA-Methode werden zufällige Werte für Molekülposition und -orientierung erzeugt, basierend auf der jeweiligen Zufallsstruktur, welche bisher noch keinerlei Anpassung an die experimentellen Daten erfahren hat. Innerhalb eines SA-Laufes können die Gitterparameter in einem kleinen benutzerdefinierten Bereich variieren, z.B. $\pm 3\%$ der Gitterparameter der Zufallsstruktur.

Der SA-Fit wird von FIDEL gesteuert und durch einen automatischen Programmaufruf von TOPAS überwacht. Eine robuste vierstufige Sequenz zur Anpassung an die experimentellen PDF-Daten wurde entwickelt: Der Nullpunkt der PDF, sowie der Skalierungsfaktor werden in jedem Schritt angepasst. Zuerst werden B_{intra} , B_{inter} , Dämpfung, Molekülposition x_m , y_m , z_m und Molekülorientierung Φ_x , Φ_y , Φ_z gefittet. Anschließend werden die angepassten Werte fixiert und die Gitterparameter im eingeschränkten Bereich (z. B. $\pm 5\%$) angepasst. Bei dem dritten Anpassungsschritt findet eine gleichzeitige Anpassung von x_m , y_m , z_m , Φ_x , Φ_y , Φ_z und den Gitterparametern statt. Im letzten Schritt werden alle genannten Variablen simultan an die experimentellen PDF-Daten gefittet. Die gefitteten Strukturkandidaten werden mittels FIDEL nach ihrem R_{wp}^{PDF} -Wert (siehe Gleichung 1.14, Kapitel 2.2) sortiert. Diese einzelnen Schritte der Strukturlösung sind automatisiert und werden von FIDEL, durch einen automatischen FIDEL-TOPAS-Aufruf, gesteuert.

Wie bereits unter Kapitel 5.1.2 aufgezeigt ist TOPAS sehr effizient in der Bestimmung von Molekülposition und Orientierung, sofern annähernd korrekten Gitterparameter vorgegeben sind. Andererseits ist die Robustheit gegenüber abweichenden Gitterparametern die Stärke von FIDEL. Durch diese hierarchische Suchstrategie des Globalfits von FIDEL in Kombination mit dem Programm TOPAS werden die Stärken der beiden Programme vereint.

5.1.5 Details der Strukturverfeinerung

Die Strukturkandidaten, welche den benutzerdefinierten $R_{wp, Grenzwert}^{PDF}$ -Werte unterschreiten, werden an die experimentelle PDF mittels TOPAS automatisiert angepasst (Schritt 4). Zunächst werden simultan die Gitterparameter, der Skalierungsfaktor, der Nullpunkt, die Dämpfung, sowie B_{intra} und B_{inter} verfeinert. Anschließend werden x_m , y_m , z_m und Φ_x , Φ_y , Φ_z verfeinert. Die Molekülstruktur kann hierbei als starrer Körper mittels z-Matrix oder mit Sollwerten für Bindungen, Winkel und planaren Gruppen beschrieben werden.

Sollten mehrere unterschiedliche Strukturkandidaten eine vielversprechende Anpassung an die experimentellen Daten nach dem PDF-Global-Fit-Durchlauf liefern, kann anschließend eine benutzerkontrollierte Verfeinerung erfolgen (Schritt 5). Die Auswahl an möglichen Kandidaten hierfür sollte durch den erfahrenen Benutzer erfolgen, anhand möglicher Auswahlkriterien wie dem R_{wp}^{PDF} -Wert, der Differenzkurve zwischen berechneter und experimenteller PDF, dem Wasserstoffbrückennetzwerk und der Kristallpackung.

5.2 Validierung und Testung des Globalfits: Barbitursäure als Beispiel

Als *Proof-of-Concept* wird für die Testung und die Validierung dieser neuen Methode der Strukturbestimmung durch Anpassung an die PDF mit dem Programm FIDEL zunächst eine organische, gut kristalline Verbindung ohne intramolekulare Freiheitsgrade mit bekannter Kristallstruktur benötigt. Barbitursäure wurde aufgrund der geringen Atomanzahl, geringen Toxizität und guten Verfügbarkeit ausgewählt. Bei positiver Validierung wird die Methode auf schlecht kristalline oder nanokristalline Proben übertragen.

Barbitursäure ($C_4H_4N_2O_3$, Abbildung 5-3) unterliegt der Keto-Enol-Tautomerie und bildet unterschiedliche Polymorphe aus. Bei Raumtemperatur erwies sich das Enol-Tautomer im Polymorph IV als thermodynamisch stabilste Festkörperform. Die Kristallstruktur dieses Polymorphes wurde aus Röntgenpulverbeugungs-, Neutronenpulverbeugungs-^[125], sowie aus Einkristallröntgenbeugungsdaten^[128] gelöst. Barbitursäure kristallisiert in $P 2_1/n$ mit $Z' = 4$ in einer Elementarzelle mit den Gitterparametern $a = 11,87614(6) \text{ \AA}$, $b = 8,91533(4) \text{ \AA}$, $c = 4,83457(3) \text{ \AA}$ und $\beta = 95,0854(4)^\circ$.^[125] Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde diese Elementarzelle in die Standardaufstellung in die Raumgruppe $P 2_1/c$ mit den Gitterparametern $a = 4,83457 \text{ \AA}$, $b = 8,91533 \text{ \AA}$, $c = 12,4192 \text{ \AA}$ und $\beta = 107,729^\circ$ transformiert. Die durch den PDF-Globalfit erzeugten Strukturmodelle von Barbitursäure werden mit dieser transformierten Zelle verglichen.

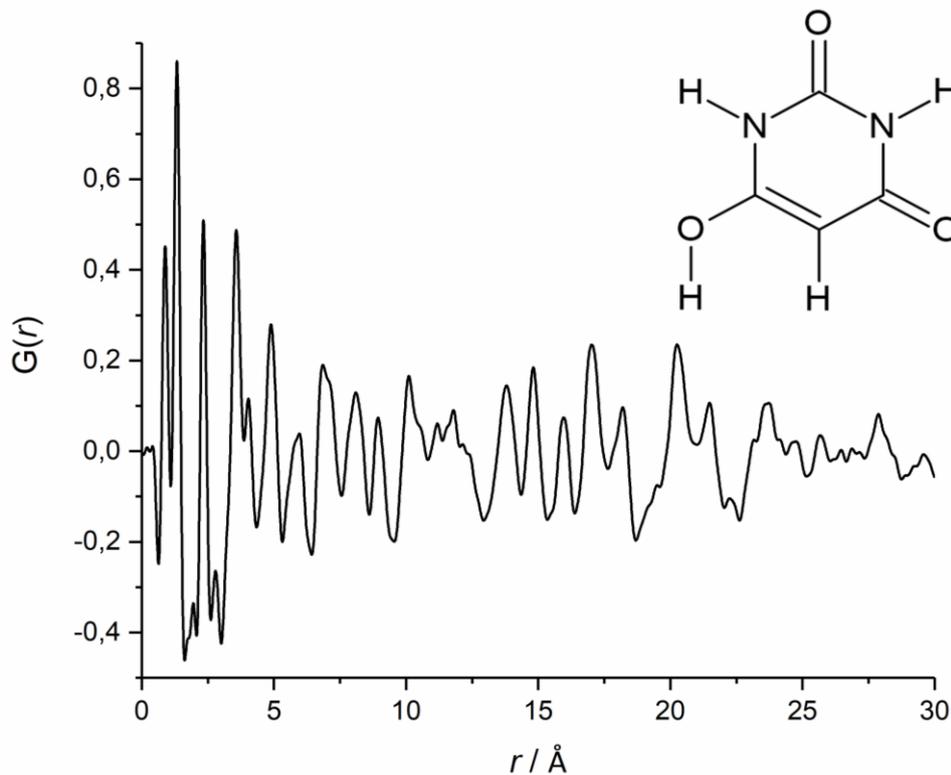


Abbildung 5-3: PDF des Polymorphes IV von Barbitursäure mit inserierter Strukturformel in der Enol-Form. PDF mit einem Q_{\max} - Wert von $21,9 \text{ \AA}^{-1}$.

5.2.1 Setup des PDF-Globalfits

- *Input*

Als *Input* wird die experimentelle PDF und die Molekülstruktur benötigt. Für die experimentelle PDF wurde bei 300 K ein Pulverbeugungsdiagramm an der Synchrotron *Beamline* X17A der *National Synchrotron Light Source* in Brookhaven bei einer Wellenlänge von $\lambda = 0,1839 \text{ \AA}$ aufgenommen (experimentelle Details siehe Anhang). Hieraus wurde die PDF mit dem Programm PDFgetX3^[67] mit einem Q_{\max} -Wert von $21,9 \text{ \AA}^{-1}$ berechnet (Abbildung 5-3). Die Molekülstruktur wurde aus einer QM-Rechnung auf B3LYP/6-31G* Niveau mit dem Programm Gaussian^[110] berechnet und als starrer Körper mittels z-Matrix definiert.

- Parameter des Suchraumes für die Zufallsstrukturierung

Anschließend werden sinnvolle Einschränkungen bei der Zufallsstrukturierung (Schritt 1) gewählt (Tabelle 5-1):

- 1) Mögliche Raumgruppen ausgewählt
- 2) die Bereiche für die Gitterparameter gewählt

3) sinnvolle Bereiche für das Zellvolumen definiert

Zu 1): Die Punktgruppe von Barbitursäure wird als C_s angenommen. Die zu untersuchenden Raumgruppen wurden auf Grundlage der Raumgruppenstatistik dieser Molekülsymmetrie von Pidcock *et al.*^[52] ausgewählt. Für Testzwecke und zur Einsparung von Computerrechenzeit wurde nur in den zwei häufigsten Raumgruppen $P 2_1/c$ und $P \bar{1}$ gerechnet, welche jedoch statistisch über 75 % der möglichen Kristallaufbauten abdecken. Darüber hinaus wurde als Negativbeispiel in der statistisch eher unwahrscheinlichen Raumgruppe $P 1$ gerechnet, welche aufgrund fehlender Symmetrieoperationen (lediglich die Identität ist vorhanden) im Hinblick auf die nötige Rechenleistung die herausforderndste Raumgruppe ist. Zudem decken die ausgewählten Raumgruppen als Untergruppen diverse höher symmetrische Raumgruppen (Obergruppen) ab. Beispielsweise werden bei Berechnungen in $P 1, Z = 1$ auch Strukturen in $P m, Z = 1$ und $C m, Z = 2$ erfasst, sowie bei Berechnungen in $P 2_1/c, Z = 4$ unter anderem Strukturen der Raumgruppen $P nma, Z = 4$ und $P 2_1/m, Z = 2$.

Zu 2): Der minimale Wert einer Zellachse ist bestimmt durch den Abstand der π - π -Wechselwirkung, welcher bei aromatischen organischen Systemen bei circa 3,3 - 3,5 Å liegt. Im Falle von Barbitursäure wurde er auf 3 Å festgesetzt. Der maximale Wert der Zellachse wird durch die Raumgruppe und die Moleküllänge bestimmt. Barbitursäure zeigt eine Moleküllänge von 5,535 Å. Zusätzlich wurde der Van-der-Waals-Radius der Atome addiert, sowie zusätzliche 0,3 Å, um zu nahe intermolekulare Kontakte zu vermeiden. Der Raumbedarf eines Barbitursäuremoleküls ergibt sich demnach zu 8,5 Å. Die Anzahl an maximal möglichen Molekülen entlang einer Elementarzellenachse wird durch die anzuwendenden Symmetrieoperationen der ausgewählten Raumgruppen bestimmt. Beispielsweise können in $P 2_1/c$ entlang der c -Achse maximal vier Moleküle vorkommen, die maximal mögliche Länge dieser Achse ist damit $4 \times 8,5 \text{ \AA} = 34 \text{ \AA}$. In der Raumgruppe $P 1$ kann das Barbitursäuremolekül in jeder Zellrichtung maximal einmal vorkommen. Die Gitterparametereinschränkungen sind in Tabelle 5-1 gegeben.

Zu 3): Das Molekülvolumen von Barbitursäure ist anhand des Hofmann-Inkrementensystems $133,57 \text{ \AA}^3$. In $P 1$ und $P \bar{1}$ mit $Z = 1$ wurde ein Zellvolumenbereich von $\pm 15 \%$ angegeben. Für $P 2_1/c$ mit $Z = 4$ wurde die untere Volumengrenze ebenfalls mit $- 15 \%$ festgesetzt. Es ist bekannt, dass aufgrund von Packungseffekten das Volumen von Hoffman-Inkrementen bei planaren, aromatischen Verbindungen überschätzt wird. Daher wurde das maximale Volumen mit $+ 5 \%$ des Hofmann-Volumen angegeben.

Tabelle 5-1: Suchraum-Setup des PDF-Globalfits für Barbitursäure. Die getroffenen Einschränkungen der Zufallsstrukturzeugung in den ausgewählten Raumgruppen $P 1$, $P \bar{1}$ und $P 2_1/c$, sowie der vorgegebene Bereich des Zellvolumens.

	$P 1$	$P 2_1/c$	$P \bar{1}$
Z'	1	1	1
Einschränkung der Zufallsstrukturzeugung			
$a_{\min} / \text{Å}$	3,0	3,0	3,0
$a_{\max} / \text{Å}$	8,5	17,1	17,1
$b_{\min} / \text{Å}$	3,0	3,0	3,0
$b_{\max} / \text{Å}$	8,5	34,1	17,1
$c_{\min} / \text{Å}$	3,0	3,0	3,0
$c_{\max} / \text{Å}$	8,5	34,1	17,1
$\alpha_{\min} / ^\circ$	90	90	90
$\alpha_{\max} / ^\circ$	120	90	120
$\beta_{\min} / ^\circ$	90	90	90
$\beta_{\max} / ^\circ$	120	120	120
$\gamma_{\min} / ^\circ$	60	90	60
$\gamma_{\max} / ^\circ$	120	90	120
Einschränkung der Zellvolumenbereiches			
$V_{\min} / \text{Å}^3$	114	458	227
$V_{\max} / \text{Å}^3$	154	561	307

- Simulation der PDF-Kurve

Um eine Vergleichbarkeit der simulierten PDF-Kurven der Zufallsstrukturen im Schritt 2 des PDF-Globalfits zu gewährleisten, müssen zu Beginn die benötigten Werte für die PDF-Simulation vorgegeben werden. Die Werte der Gitterparameter, Molekülorientierung und Molekülposition liefert die Zufallsstruktur. Die Dämpfung und die inter- und intramolekularen Auslenkungsparameter müssen für alle Simulationen jedoch fest vorgegeben werden. Für die instrumentelle Dämpfung wurde der Wert $48,0 \text{ Å}^{-2}$ festgesetzt, ermittelt anhand einer Referenzstruktur. Anhand der Simulation der PDF eines Einzelmoleküls von Barbitursäure wurde für B_{intra} ein Wert von $0,16 \text{ Å}^2$ bestimmt. Gemäß dem Verhältnis von B_{intra} zu B_{inter} ergibt sich ein B_{inter} -Wert von $0,48 \text{ Å}^2$. Der r -Vergleichsbereich von simulierter und experimenteller PDF ist $1 - 20 \text{ Å}$.

- Grenzwert-Kriterien zur Ablehnung von Strukturkandidaten

Der geforderte Ähnlichkeitsindex S_{12}^{PDF} in Schritt 2 bestimmt, ob eine Zufallsstruktur weiter als potenzieller Strukturkandidat an die experimentelle PDF angepasst oder verworfen wird. Bei Barbitursäure wurde dieser auf $S_{12}^{PDF} = 0,985$ festgelegt, bei einem Maximalabstand der Datenpunkte zweier PDF von $l = 0,53 \text{ \AA}$. Diverse Vortest zeigten, dass diese Werte ein optimales Suchergebnis liefern, um möglichst viele potenziell ‚gute‘ Strukturmodelle weiter zu verfolgen und dennoch nicht die Speicherkapazitäten des Computers zu überlasten. Der Bereich der zu vergleichenden PDF wurde auf $1 - 20 \text{ \AA}$ festgesetzt. Die Anzahl an erzeugten Zufallsstrukturen wurde auf 100 000 je Raumgruppe festgesetzt.¹

Der zweite Ablehnungsschritt erfolgt in der Strukturlösung nach dem SA-Fit durch den R_{wp}^{PDF} -Wert (Schritt 3 des PDF-Globalfits). Dieser Grenzwert wurde auf 35 % festgesetzt, da erfahrungsgemäß bei Anpassung organischer Kristallstrukturen an die PDF bei einem R_{wp}^{PDF} -Wert unter 30 % die Beschreibung der Lokalstruktur als korrekt angenommen werden kann.

5.2.2 Ergebnisse und Diskussion

In den drei untersuchten Raumgruppen wurden jeweils 100 000 Zufallsstrukturen erzeugt (Schritt 1). Die Anzahl der Strukturkandidaten, welche den geforderten Ähnlichkeitsindex erreichten (Schritt 2), unterscheiden sich stark, abhängig von der betrachteten Raumgruppe (Tabelle 5-2): In $P 2_1/c$ erreichten 439 Zufallsstrukturen einen S_{12}^{PDF} -Wert über 0,985, in der triklinen Raumgruppe $P 1$ hingegen keine. Die drei besten qualifizierten Zufallsstrukturen in $P 1$ weisen einen S_{12}^{PDF} -Wert von 0,9810, 0,9799, beziehungsweise 0,9798 auf. Diese Werte liegen deutlich niedriger als in den beiden anderen untersuchten Raumgruppen. Dementsprechend wird kein Strukturmodell der Raumgruppe $P 1$ weiter in der Strukturlösung des PDF-Globalfits betrachtet. Hieraus lässt sich schließen, dass eine Schichtstruktur mit paralleler Molekülanordnung, welches in diesem Fall das einzig mögliche Packungsmuster in $P 1$ ist, kein bevorzugtes lokales Packungsmuster von Barbitursäure ist. Bei visueller Inspektion der besten Strukturkandidaten aller untersuchten Raumgruppen zeigt sich, dass eine Zick-Zack Anordnung der Moleküle häufiger auftritt als ein anderes Packungsmuster, wie z. B. eine Schichtstruktur.

¹ Basierend auf dem momentanen Entwicklungsstand ist eine größere Anzahl an Zufallsstrukturen sowohl von Seiten der genutzten Hardware, als auch aufgrund des Speichermanagements des verwendeten Programms nicht mit vertretbarem Aufwand möglich. Nach Optimierung dieser Aspekte ist die Generierung von ~ 1 Mio. qualifizierten Zufallsstrukturen angedacht.

Tabelle 5-2: Evaluation der Anzahl an Strukturkandidaten in den untersuchten Raumgruppen nach jedem Aussortierungsschritt.

	$P \bar{1}$	$P 2_1/c$	$P 1$	Gesamt
Anzahl an Zufallsstrukturen (Schritt 1)	100 000	100 000	100 000	300 000
Vergleich: Ähnlichkeitsindex $S_{12}^{PDF} \geq 0.985$ (Nach Schritt 2)	223	439	0	662
SA-Fit: $R_{wp}^{PDF} \leq 35\%$ (Nach Schritt 3)	6	5	0	11
Korrekte Kristallstruktur (Nach Schritt 5)	0	3	0	3

Nach dem SA-Fit der Strukturklärung zeigt sich bei einem Vergleich der R_{wp}^{PDF} -Werte (Schritt 3), dass diese in der untersuchten Raumgruppe $P 2_1/c$ tendenziell kleiner sind, als jene der Strukturkandidaten in $P \bar{1}$ (Tabelle 5-3). Der kleinste R_{wp}^{PDF} -Wert von 26,6 % ist deutlich kleiner als die Übrigen. Die Gitterparameter der korrespondierenden Struktur sind bereits in guter Übereinstimmung mit den publizierten Daten der Barbitursäure. Selbst die Molekülposition bei dieser Struktur konnte schon in der Strukturklärung korrekt bestimmt werden, während die Molekülorientierung noch deutliche Abweichungen von der korrekten Kristallstruktur zeigte.

Die Varianz der Gitterparameter untereinander ist nach dem SA-Fit von Schritt 3 bereits deutlich geringer als nach dem Vergleich (Schritt 2). Die Gitterparameter zeigen einen deutlichen Trend zu einer kleinen a -Achse (3,4 – 7,5 Å) und einer größeren c -Achse (11,5 – 13,5 Å).

Alle Strukturen in $P 2_1/c$ weisen die richtige Zick-Zack-Anordnung der Moleküle auf, jedoch zeigen alle Strukturkandidaten zu nahe intermolekulare Kontakte bei einem zu kleinen Zellvolumen.

Diese elf Strukturkandidaten des SA-Fits wurden der nachfolgenden Strukturverfeinerung gegen die experimentellen PDF-Daten unterzogen, in einem Anpassungsbereich von 1-30 Å (Schritt 4). Der einheitlichen Verfeinerung folgte eine benutzerkontrollierte, individuelle Verfeinerung der Strukturmodelle (Schritt 5).

Nach der Verfeinerung weisen drei Strukturen (Modell 1, 2, 3) einen geringen R_{wp}^{PDF} -Wert um 20 % auf (Tabelle 5-4). Die Gitterparameter sind in hervorragender Übereinstimmung mit den publizierten Pulverdaten^[125]. Die resultierenden Strukturen sind chemisch sinnvoll ohne Lücken in der Kristallpackung, dicht gepackt mit einem sinnvollen, dreidimensionalen Wasserstoffbrückennetzwerk.

Tabelle 5-3: Die besten Strukturmodelle nach dem SA-Fit (Schritt 3) an die experimentelle PDF mit dem Ausschlusskriterium $R_{wp}^{PDF} \leq 35\%$ (5 Modelle in $P 2_1/c$ und 6 in $P \bar{1}$). Die Strukturmodelle sind entsprechend ihrer Zufallsgenerierung zur eindeutigen Zuordenbarkeit durchnummeriert (Nr.). Die Modelle wurden auf die Standardaufstellung transformiert, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Nr.	Raum- gruppe	$R_{wp}^{PDF}/\%$	$V/\text{\AA}^3$	$a/\text{\AA}$	$b/\text{\AA}$	$c/\text{\AA}$	$\alpha/^\circ$	$\beta/^\circ$	$\gamma/^\circ$
54845	$P 2_1/c$	26,603	508,33	4,9460	8,9646	12,0907	90	108,527	90
54100	$P 2_1/c$	31,317	449,46	6,8661	5,6619	11,8345	90	102,340	90
81533	$P 2_1/c$	31,857	498,82	7,5264	5,0621	13,5931	90	105,581	90
4150	$P \bar{1}$	32,315	230,65	4,0937	4,9067	11,6193	94,177	88,769	97,750
76224	$P 2_1/c$	32,962	490,84	4,0256	6,0210	20,5214	90	99,331	90
54062	$P \bar{1}$	33,614	231,80	3,3653	6,0213	11,5356	95,017	95,211	90,957
68229	$P \bar{1}$	33,727	243,66	4,0585	4,9878	12,2882	98,708	90,295	97,621
51118	$P \bar{1}$	34,002	220,70	3,4546	5,6754	11,7294	98,876	91,947	103,134
86558	$P 2_1/c$	34,097	480,24	6,9655	11,8597	5,9876	90	103,892	90
15782	$P \bar{1}$	34,252	244,00	4,0438	5,0017	12,2898	82,221	89,913	82,205
19486	$P \bar{1}$	34,625	230,04	3,9995	4,9812	11,7673	94,753	95,834	97,585

Die Molekülposition wurde in allen drei Fällen korrekt ermittelt (Abbildung 5-4). Eines der drei Modelle (Modell 3, gelbes Modell in Abbildung 5-4) zeigt eine Abweichung der Molekülorientierung von den publizierten Daten: Die Position eines der Wasserstoffatome der H–O-Bindung ist nicht exakt, während die Positionen der Sauerstoff-, Stickstoff- und Kohlenstoffatome korrekt sind. Aufgrund des verwendeten z-Matrizen-Formalismus entspricht dies einer Molekülrotation um 180° . Die ‚falsch‘ bestimmte Wasserstoffposition ist begründet durch die geringe Streukraft eines Wasserstoffatoms ($\sim 0,008\%$ des Barbitursäuremoleküls). Daher ist generell die Wasserstoffpositionsbestimmung aus Röntgenbeugungsdaten herausfordernd und oftmals werden die Wasserstoffpositionen erst nach erfolgter SDPD mittels quantenchemischer Methoden berechnet. Da allerdings auch dieses Strukturmodell das korrekte Wasserstoffbrückennetzwerk beschreibt, eine glatte Differenzkurve zwischen der berechneten und experimentellen PDF liefert (Abbildung 5-5) und der R_{wp}^{PDF} -Wert vergleichbar gering ist, wird dieses Strukturmodell als korrekt gefundene Kristallstruktur des PFD-Globalfits von Barbitursäure gewertet.

Tabelle 5-4: Gitterparameter der Strukturkandidaten nach der benutzerkontrollierten Verfeinerung (Schritt 5) im Vergleich mit der publizierten Struktur (pbl.) von Barbitursäure ^[125].

Modell	Raum-	S_{12}^{PDF}	R_{wp}^{PDF}	R_{wp}^{PDF}	$a / \text{\AA}$	$b / \text{\AA}$	$c / \text{\AA}$	$\beta / ^\circ$
1	$P 2_1/c, 4$	0,98616	31,857	19,57	4,8439(16)	8,929(3)	12,423(3)	107,634(19)
2	$P 2_1/c, 4$	0,98695	32,962	19,68	4,8439(15)	8,929(3)	12,429(3)	107,627(19)
3	$P 2_1/c, 4$	0,98678	26,603	20,12	4,8405(15)	8,931(3)	12,417(4)	107,66(2)
pbl.	$P 2_1/c, 4$	-	-	-	4,83457	8,91533	12,4192	107,729

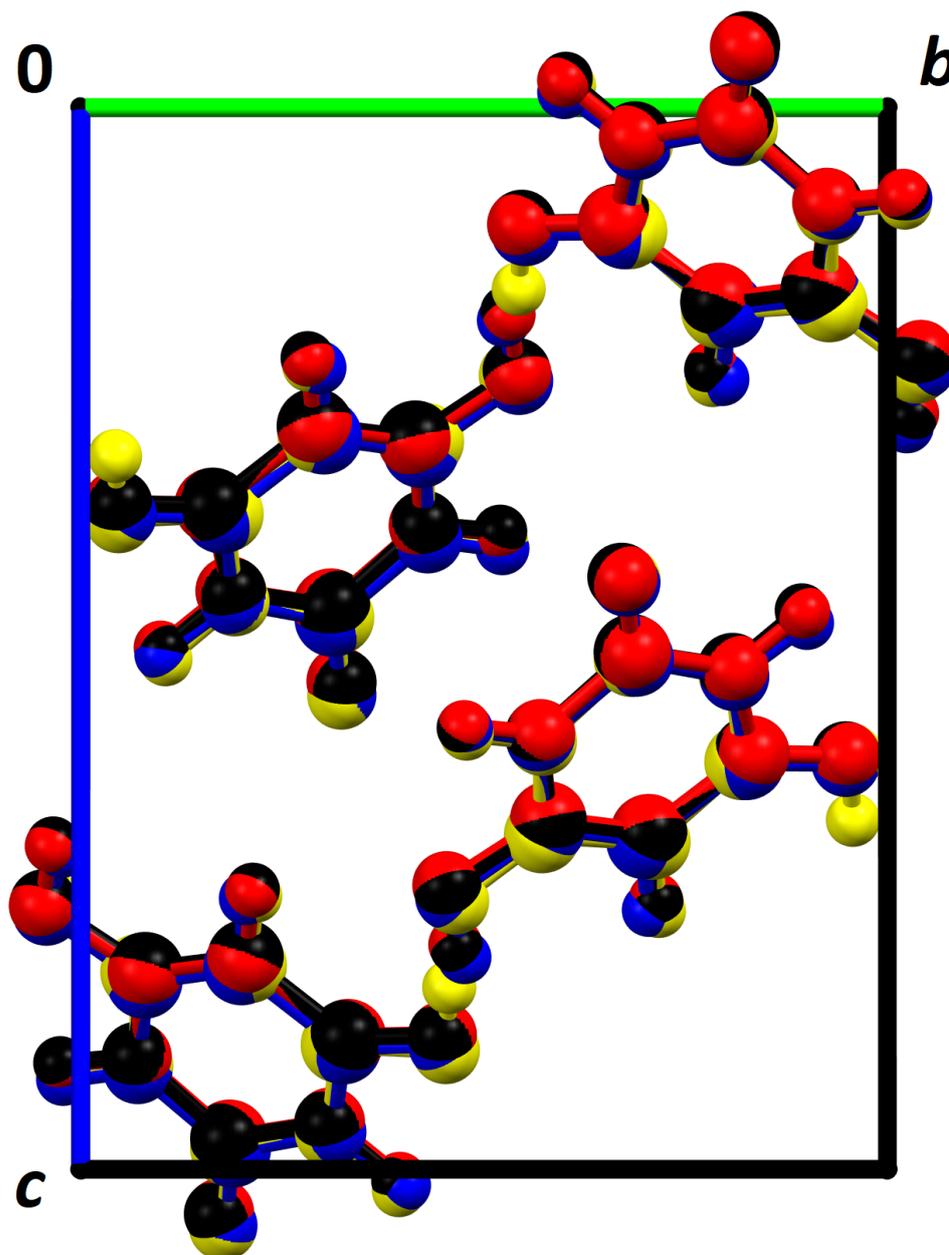


Abbildung 5-4: Die drei besten gefunden Strukturkandidaten des PDF-Global-Fits nach Schritt 5 (Modell 1 rot; Modell 2 schwarz, Modell 3 gelb) im Vergleich zu der publizierten Struktur^[125] (blau). Blickrichtung entlang der a -Achse.

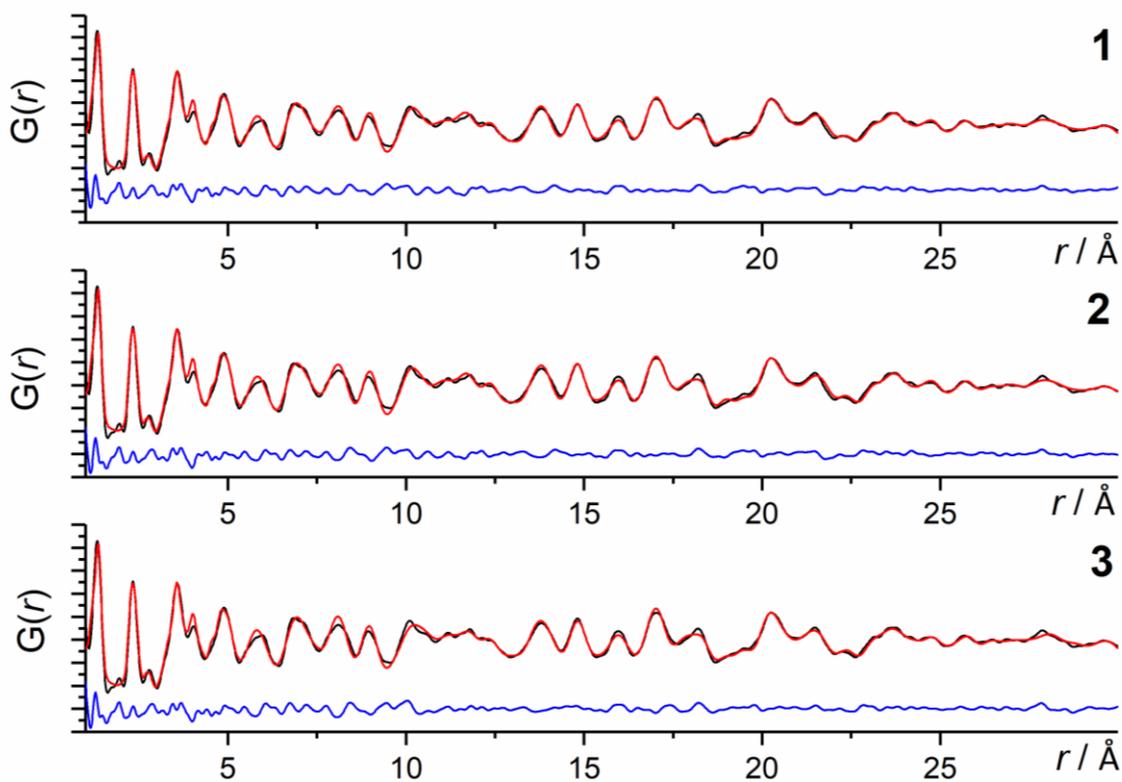


Abbildung 5-5: PDF Kurven von Modell 1 (1), Modell 2 (2) und Modell 3 (3). Experimentelle PDF (schwarz), simulierte PDF (rot), Differenzkurve (blau).

Der Anwendbarkeit des PDF-Globalfits konnte erfolgreich anhand des Testbeispiels Barbitursäure aufgezeigt werden. Ausgehend von insgesamt nur 300 000 Zufallsstrukturen in drei Raumgruppen, konnte die korrekte Kristallstruktur dreimal gefunden werden. Dies ist das erste Mal, dass die Lokalstruktur einer organischen Verbindung durch Anpassung an die PDF gelöst wurde, ohne Input oder Vorgabe der Gitterparametern oder Raumgruppe.

Die Berechnungen des PDF-Globalfits wurden auf einem Standard-Desktop PC durchgeführt mit einem 64 bit Windows Betriebssystem, ausgestattet mit einem Intel Core i7-3770 Prozessor und 32 GB RAM Arbeitsspeicher. Die Zufallsstrukturzeugung (Schritt 1) und der Vergleich mit den experimentellen PDF Daten (Schritt 2) dauert je Raumgruppe circa eine Woche, die Strukturlösung (Schritt 3), als geschwindigkeitsbestimmender Schritt dauert circa 3 Wochen je Raumgruppe. Die Strukturverfeinerung (Schritt 4 und Schritt 5) benötigt nochmals circa 1 Woche Arbeitszeit.

Diese neue, fast vollständig automatisierte Methode ist sehr vielversprechend. Dennoch handelt es sich bei Barbitursäure um ein gut kristallines, kleines organisches Molekül ohne intramolekulare Freiheitsgrade. Weitere Testbeispiele müssen die Methode erfolgreich validieren, bevor der PDF-Globalfit problemlos anwendbar ist bzw. eventuell vermarktet werden kann. Die Methode muss für ihr ursprünglich beabsichtigtes Anwendungsgebiet getestet werden: Die Kristallstruktur-

bestimmung nanokristalliner oder schlecht kristalliner organische Moleküle. Zudem muss die Optimierung intramolekularer Freiheitsgrade in FIDEL validiert werden, um Kristallstrukturen flexiblerer Moleküle bestimmen zu können. Zudem muss die benötigte Rechenzeit optimiert werden, um diese Methode effizienter und benutzerfreundlicher zu gestalten.

Darüber hinaus wäre bei optimierter Rechenzeit die Kristallstrukturbestimmung von Molekülen mit größerer Atomanzahl und/oder von Mehrkomponentensystemen wie Solvaten, Hydraten, Salzen oder Cokristallen zu ermöglichen. Eine detaillierte Diskussion findet sich in [CS10]. Dennoch konnten entscheidende Erfolge in der Entwicklung der Strukturbestimmung organischer Moleküle durch Anpassung an die PDF ohne vorheriges Indizieren erzielt werden: Die Lokalstrukturbestimmung aus nicht indizierbaren Pulverdiagrammen ist ‚in Reichweite‘.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, die Bedeutung der Kristallstrukturbestimmung aus Pulverdaten (SDPD) herauszuarbeiten und etwaige Grenzen durch neue Methodenentwicklungen zu erweitern, insbesondere bei Analyse der Paarverteilungsfunktion (PDF).

Die Effizienz der SDPD konnte anhand der erfolgreich gelösten Kristallstruktur von Carmustin (1,3-Bis-2-chlorethyl-1-nitrosoharnstoff, $C_5H_9Cl_2N_3O_2$) aufgezeigt werden. ^[CS01]

Die Grenzen der SDPD wurden ausgelotet und erfolgreich erweitert. Nach weit verbreiteter kristallographischer Meinung ist die Strukturlösung mittels des simulierten Temperns (*simulated annealing*, SA) bei mehr als 25 zu bestimmenden Parametern problematisch oder unmöglich. Die pharmazeutischen Salze Lamivudin-Camphersulfonat (**LC**) und Aminogluthethimid-Camphersulfonat (**AC**) konnten, trotz ihrer hohen Anzahl an Freiheitsgraden von 31 für **LC** bzw. 37 für **AC** erfolgreich bestimmt werden. Die Strukturlösung von **AC** war herausfordernd und nicht direkt bei Anwendung der SA-Methode möglich. Nach einer intensiven Fehleranalyse stellte sich heraus, dass nicht die Grenzen der SA-Methode ausschlaggebend für das anfängliche Scheitern der Strukturlösung waren, sondern falsch extrahierte Intensitäten des vorangegangenen Pawley-Fits. Nach Behebung dieser Fehlerquelle war die Strukturlösung von **AC** problemlos. ^[CS02]

Mittels SDPD kann die absolute Konfiguration chiraler Verbindungen nicht direkt bestimmt werden. Durch Kristallisation der zu bestimmenden chiralen Verbindung mit einem chiralen Gegenion bekannter Konformation in einer simplen Säure-Base-Reaktion zu einem diastereomeren Salz und nachfolgender SDPD konnte eine neue Methode entwickelt werden, um die Konfigurationsbestimmung aus Pulverdaten zu ermöglichen. Diese Methode wurde anhand der drei pharmazeutischen Salze (*R*)-Flurbiprofen-(*R*)-Chinin (**FQ**), (2*R*5*S*)-Lamivudin-(*R*)-Camphersulfonat (**LC**) und (*R*)-Aminogluthethimid-(*R*)-Camphersulfonat (**AC**) aufgezeigt: In allen drei Fällen konnte die korrekte Konfiguration des pharmazeutischen Wirkstoffes mit den hierfür entwickelten Kriterien erfolgreich bestimmt werden. ^[CS03, CS04]

Durch Kombination der klassischen SDPD mit neuen methodischen Ansätzen konnten die Kristallstrukturen der schlecht kristallinen organischen Pigmente 2-Monomethylchinacridon (**MMC**, $C_{21}H_{14}N_2O_2$) und 4,11-Difluorchinacridon (**DFC**, $C_{20}H_{10}N_2O_2F_2$) bestimmt werden, obwohl aufgrund ihrer geringen Kristallqualität keine sinnvolle Indizierung möglich war.

Für die Kristallstrukturbestimmung von **DFC** lieferte der neu entwickelte Global-Fit des Programms FIDEL mögliche Strukturmodelle mit ähnlich guter Übereinstimmung an das experimentelle

Pulverdiagramm. Die Rietveld-Verfeinerung der Strukturmodelle in Kombination mit der Anpassung der Kristallstruktur an die PDF-Daten und kraftfeldbasierter Gitterenergieminimierung konnte einen geeigneten Strukturrepräsentanten von **DFC** liefern. ^[CS05, CS06]

Im Fall von **MMC** war eine Kombination der Methoden von Rietveld-Verfeinerung, Verfeinerung an die PDF-Daten und Gitterenergieminimierung zielführend zur Bestimmung der Orientierungsfehlordnung von **MMC** im Kristall. **MMC** ist hierbei die erste organische Verbindung, deren Fehlordnung durch Anpassung an die PDF bestimmt werden konnte. ^[CS07]

Große Erfolge konnten bei der Methodenentwicklung der PDF-Analyse erzielt werden. Die Bestimmung von Kristallstruktur organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF ohne vorherige Kenntnis der Gitterparameter oder Raumgruppe wurde durch die Entwicklung des PDF-Global-Fits erreicht. Lediglich die PDF-Kurve und eine Molekülstruktur werden als Input benötigt. Die Strukturlösung beruht auf einem globalen Optimierungs-Ansatz, bei welchem in ausgewählten Raumgruppen Zufallsstrukturen erzeugt werden. Die Zufallsstrukturen werden mit den experimentellen Daten verglichen und entsprechend ihres Ähnlichkeitsindex, basierend auf der Kreuz-Korrelation, sortiert. ^[CS08, CS09] Die vielversprechendsten Kandidaten werden in einem eingeschränkten *simulierten annealing*-Ansatz an die experimentelle PDF angepasst. Eine nachfolgende Strukturverfeinerung der besten Strukturmodelle liefert die korrekte Kristallstruktur. Der Erfolg des PDF-Global-Fits wurde am Beispiel der Barbitursäure aufgezeigt: Ausgehend von 300 000 Zufallsstrukturen konnte die korrekte Kristallstruktur von Barbitursäure bestimmt werden. Barbitursäure ist hierdurch die erste organische Verbindung, deren Lokalstruktur durch Anpassung an die PDF bestimmt wurde, ohne Input oder Vorgabe von Gitterparametern oder Raumgruppe. ^[CS10]

7. Literatur

7.1 Eigene Veröffentlichungen

- [CS01] Carina Schlesinger, Edith Alig und Martin U. Schmidt: Crystal structure of the anticancer drug Carmustine determined by X-ray Powder Diffraction, *Powder Diffraction*, **2021**, 36 (3), 148-150.
- [CS02] Carina Schlesinger, Michael Bolte und Martin U. Schmidt: Challenging structure determination from powder diffraction data: two pharmaceutical salts and one cocrystal with $Z' = 2$, *Z. krist.* **2019**, 234, 257-268.
- [CS03] Carina Schlesinger, Lukas Tapmeyer, Silke D. Gumbert, Dragica Prill, Michael Bolte, Martin U. Schmidt und Christoph Saal: Absolute Configuration of Pharmaceutical Research Compounds Determined by X-ray Powder Diffraction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9150–9153.
- [CS04] Carina Schlesinger, Lukas Tapmeyer, Silke D. Gumbert, Dragica Prill, Michael Bolte, Martin U. Schmidt und Christoph Saal: Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie, *Angew. Chem.* **2018**, 130, 9289–9293.
- [CS05] Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Martin U. Schmidt: Structure determination from unindexed powder patterns from scratch by a new global optimization approach using pattern comparison based on cross-correlation functions, *Acta Cryst. B*, Manuskript eingereicht 10/**2021**.
- [CS06] Carina Schlesinger, Christian Buchsbaum, Arnd Fitterer, Stefan Habermehl und Martin U. Schmidt: Ambiguous structure determination from powder data: Four possible crystal structures for 4,11-difluoroquinacridone exhibiting similar X-ray powder patterns, pair distribution functions and lattice energies, *Acta Cryst. B*, Manuskript in Arbeit.
- [CS07] Carina Schlesinger, Sonja M. Hammer, Tatiana E. Gorelik und Martin U. Schmidt: Orientational disorder of monomethyl-quinacridone investigated by Rietveld refinement, structure refinement to the pair-distribution function, and lattice-energy minimizations, *Acta Cryst. B*, **2020**, B76, 353-365.
- [CS08] Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Dragica Prill: Application of a similarity measure based on cross-correlation functions to the comparison of pair distribution functions, *J. Appl. Cryst.*, **2021**, 54, 612-623.
- [CS09] Patent: Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Dragica Prill und Martin U. Schmidt: Vergleich von Atompaar-Verteilungsfunktionen mittels Kreuzkorrelationsfunktionen, Deutsche Patentanmeldung Nr. 102020004292.9, eingereicht 07/2020, wird im Januar **2022** veröffentlicht.
- [CS10] Carina Schlesinger, Stefan Habermehl, Dragica Prill: Structure determination of organic compounds by fit to the pair distribution function from scratch without prior indexing, *J. Appl. Cryst.*, **2021**, 54, 776-786.

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] W. Massa, *Crystal Structure Determination*, 2nd ed., Springer, Berlin Heidelberg **2004**.
- [2] F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2002**, 407–422.
- [3] C. H. Görbitz, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2016**, 72, 167–168.
- [4] I. Stefanescu, M. Christensen, R. Hall-Wilton, S. Holm-Dahlin, K. Iversen, M. Klein, D. Mannix, J. Schefer, C. J. Schmidt, W. Schweika et al., *J. Instrum.* **2019**, 14, P10020/1-P10020/26.
- [5] L. Krause, K. Tolborg, T. B. E. Grønbech, K. Sugimoto, B. B. Iversen, J. Overgaard, *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, 53, 635–649.
- [6] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, 71, 3–8; b) V. Favre-Nicolin, R. Černý, *J. Appl. Crystallogr.* **2002**, 734–743; c) A. Altomare, C. Cuocci, C. Giacovazzo, A. Moliterni, R. Rizzi, N. Corriero, A. Falcicchio, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, 46, 1231–1235.
- [7] N. Hata, T. Furuishi, M. I. Tamboli, M. Ishizaki, D. Umeda, K. Fukuzawa, E. Yonemochi, *Crystals* **2020**, 10, 53.
- [8] I. Fujii, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2018**, 74, 1531–1539.
- [9] S. Saha, M. K. Mishra, C. M. Reddy, G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 2957–2967.
- [10] G. R. Desiraju, *J. Mol. Struct.* **2003**, 656, 5–15.
- [11] P. Luger, *Modern X-Ray Analysis on Single Crystals. A Practical Guide*, De Gruyter, Berlin, Boston **2014**.
- [12] B.Y. Shekunov, P. York, *J. Cryst. Growth* **2000**, 211, 122–136.
- [13] J. L. Ferreira da Silva, M. F. Minas da Piedade, V. André, S. Domingos, I. C. B. Martins, M. T. Duarte, *Molecules* **2020**, 25.
- [14] K. Shankland, M. J. Spillman, E. A. Kabova, D. S. Edgeley, N. Shankland, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2013**, 69, 1251–1259.
- [15] W.I.F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, C. Baerlocher, *Structure Determination from Powder Diffraction Data. International Union of Crystallography Monographs on Crystallography*, Oxford University Press, Oxford **2002**.
- [16] T. Egami, S. Billinge, *Underneath the Bragg Peaks. Structural Analysis of Complex Materials*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam **2012**.
- [17] D. Schwarzenbach, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **2012**, 227, 52–62.
- [18] A. Meden, I. Radosavljevic Evans, *Cryst. Res. Technol.* **2015**, 50, 747–758.
- [19] S. J. L. Billinge, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* **2019**, 377, 20180413.
- [20] S. J.L. Billinge, *J. Solid State Chem.* **2008**, 181, 1695–1700.

- [21] D. Prill, P. Juhás, S. J. L. Billinge, M. U. Schmidt, *Acta Crystallogr. A Found. Crystallogr.* **2016**, *72*, 62–72.
- [22] H. Jiang, P. Hu, J. Ye, K. K. Zhang, Y. Long, W. Hu, C. Kloc, *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 1884–1902.
- [23] a) E. F. Paulus, F. J. J. Leusen, M. U. Schmidt, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 131–143; b) S. N. Ivashevskaya, J. van de Streek, J. E. Djanhan, J. Brüning, E. Alig, M. Bolte, M. U. Schmidt, P. Blaschka, H. W. Höffken, P. Erk, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2009**, *65*, 212–222.
- [24] T. Ma, E. A. Kapustin, S. X. Yin, L. Liang, Z. Zhou, J. Niu, L.-H. Li, Y. Wang, J. Su, J. Li et al., *Science* **2018**, *361*, 48–52.
- [25] S. Balbach, C. Korn, *Int. J. Pharm.* **2004**, *275*, 1–12.
- [26] K. Edueng, D. Mahlin, C. A. S. Bergström, *Pharm. Res.* **2017**, *34*, 1754–1772.
- [27] A. J. Capel, R. P. Rimington, M. P. Lewis, S. D. R. Christie, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 422–436.
- [28] a) A. Nakamura, T. Ishida, M. Samejima, K. Igarashi, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2016**, *40*, 54–61; b) E. Oksanen, J. C.-H. Chen, S. Z. Fisher, *Molecules* **2017**, *22*.
- [29] M. Gemmi, E. Mugnaioli, T. E. Gorelik, U. Kolb, L. Palatinus, P. Boullay, S. Hovmöller, J. P. Abrahams, *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1315–1329.
- [30] R. Allmann, A. Kern, *Röntgen-Pulverdiffraktometrie. Rechnergestützte Auswertung, Phasenanalyse und Strukturbestimmung*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **2003**.
- [31] R. E. Dinnebier, S. J. L. Billinge (Eds.) *Powder Diffraction: Theory and Practice*, Royal Society of Chemistry **2008**.
- [32] A. Looijenga-Vos, M. J. Buerger (Eds.) *Space-group determination and diffraction symbols. In: International Tables for Crystallography Volume A*, Springer; Dordrecht **2001-2005**.
- [33] A. A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 86–95.
- [34] P. M. de Wolff, *Acta Crystallogr.* **1957**, *10*, 590–595.
- [35] P. E. Werner, L. Eriksson, M. Westdahl, *J. Appl. Crystallogr.* **1985**, *18*, 367–370.
- [36] A. Boultif, D. Louer, *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, *24*, 987–993.
- [37] A. A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2018**, *51*, 210–218.
- [38] Stoe & Cie, *WinXPow*, Darmstadt **2005**.
- [39] W. I. F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W. D. S. Motherwell, J. C. Cole, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 910–915.
- [40] R. Černý, V. Favre-Nicolin, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **2007**, *222*.
- [41] J. Rius, *IUCrJ* **2014**, *1*, 291–304.

- [42] R. L. Marchese Robinson, D. Geatches, C. Morris, R. Mackenzie, A. G. P. Maloney, K. J. Roberts, A. Moldovan, E. Chow, K. Pencheva, D. R. M. Vatvani, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* **2019**, *59*, 4778–4792.
- [43] K. Shankland, L. McBride, W.I.F. David, N. Shankland, G. Steele, *J. Appl. Crystallogr.* **2002**, *35*, 443–454.
- [44] A. J. Florence, N. Shankland, K. Shankland, W. I. F. David, E. Pidcock, X. Xu, A. Johnston, A. R. Kennedy, P. J. Cox, J. S. O. Evans et al., *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 249–259.
- [45] P. Fernandes, K. Shankland, A. J. Florence, N. Shankland, A. Johnston, *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1192–1202.
- [46] a) D. A. Bardwell, C. S. Adjiman, Y. A. Arnautova, E. Bartashevich, S. X. M. Boerrigter, D. E. Braun, A. J. Cruz-Cabeza, G. M. Day, R. G. Della Valle, G. R. Desiraju et al., *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2011**, *67*, 535–551; b) M. A. Neumann, J. van de Streek, F. P. A. Fabbiani, P. Hidber, O. Grassmann, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7793.
- [47] P. Mörschel, M. U. Schmidt, *Acta Cryst. A* **2015**, *71*, 26–35.
- [48] U. Kolb, E. Mugnaioli, T. E. Gorelik, *Cryst. Res. Technol.* **2011**, *46*, 542–554.
- [49] T. E. Gorelik, A. A. Stewart, U. Kolb, *J. Microsc.* **2011**, *244*, 325–331.
- [50] T. E. Gorelik, C. Czech, S. M. Hammer, M. U. Schmidt, *CrystEngComm* **2016**, *18*, 529–535.
- [51] S. Habermehl, P. Mörschel, P. Eisenbrandt, S. M. Hammer, M. U. Schmidt, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2014**, *70*, 347–359.
- [52] E. Pidcock, W.D.S. Motherwell, J. C. Cole, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2003**, *B59*, 634–640.
- [53] E. Pidcock, W. D. S. Motherwell, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2004**, *60*, 539–546.
- [54] E. Pidcock, W. D. S. Motherwell, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2004**, *60*, 725–733.
- [55] H. M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 65–71.
- [56] R. E. Dinnebier, A. Leineweber, J. S.O. Evans, *Rietveld Refinement. Practical Powder Diffraction Pattern Analysis using TOPAS*, De Gruyter, Berlin, Boston **2019**.
- [57] C. Buchsbaum, M. U. Schmidt, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2007**, *63*, 926–932.
- [58] L. Gelisio, P. Scardi, *Acta Cryst. A* **2016**, *72*, 608–620.
- [59] M. Mazaj, V. Kaučič, N. Zabukovec Logar, *Acta Chim. Slov.* **2016**, *63*, 440–458.
- [60] M. D. Moore, A. M. Steinbach, I. S. Buckner, P. L. D. Wildfeng, *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 2429–2437.
- [61] X. Zhang, H. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 368–379.
- [62] S. Fleischmann, J. B. Mitchell, R. Wang, C. Zhan, D.-E. Jiang, V. Presser, V. Augustyn, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 6738–6782.

- [63] T. Lindahl Christiansen, E. T. S. Kjær, A. Kovyakh, M. L. Röderen, M. Høj, T. Vosch, K. M. Ø. Jensen, *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 148–158.
- [64] C. A. Young, A. L. Goodwin, *J. Mater. Chem. C* **2011**, *21*, 6464.
- [65] T. Proffen, S. J. L. Billinge, E. Egamil, D. Louca, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **2003**, *218*, 132–143.
- [66] A. Leonardi, M. Leoni, P. Scardi, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 63–75.
- [67] P. Juhás, T. Davis, C. L. Farrow, S. J. L. Billinge, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 560–566.
- [68] A. A. Coelho, P. A. Chater, A. Kern, *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 869–875.
- [69] J. Peterson, J. TenCate, T. Proffen, T. Darling, H. Nakotte, K. Page, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 332–336.
- [70] D. Prill, P. Juhás, M. U. Schmidt, S. J. L. Billinge, *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 171–178.
- [71] N. Rademacher, L. L. Daemen, E. L. Chronister, T. Proffen, *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 482–488.
- [72] C. L. Farrow, P. Juhás, J. W. Liu, D. Bryndin, E. S. Božin, J. Bloch, T. Proffen, S. J. L. Billinge, *J. Phys. Condens. Matter.* **2007**, *19*, 335219.
- [73] P. Juhás, C. L. Farrow, X. Yang, K. R. Knox, S. J. L. Billinge, *Acta Cryst. A* **2015**, *71*, 562–568.
- [74] R. B. Neder, T. Proffen, *Diffuse Scattering and Defect Structure Simulations: A cook book using the program DISCUS*, Oxford University Press, Oxford **2008**.
- [75] S. L. Mayo, B. D. Olafson, W. A. Goddard III, *Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94*, 8897–8909.
- [76] a) J. L. Teteruk, J. Glinemann, W. Heyse, K. E. Johansson, J. van de Streek, M. U. Schmidt, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2016**, *72*, 416–433; b) R. K. Raju, A. Ramraj, I. H. Hillier, M. A. Vincent, N. A. Burton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 3411–3416.
- [77] a) X. Li, M. A. Neumann, J. van de Streek, *IUCrJ* **2017**, *4*, 175–184; b) M. A. Neumann, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9810–9829.
- [78] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd, New Jersey **2006**.
- [79] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed., Wiley, Weinheim **2004**.
- [80] J. Řezáč, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1835–1840.
- [81] A. Pérez, I. Marchán, D. Svozil, J. Sponer, T. E. Cheatham, C. A. Loughton, M. Orozco, *Biophys. J.* **2007**, *92*, 3817–3829.
- [82] P. Comba, A. Daubinet, B. Martin, H.-J. Pietzsch, H. Stephan, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2495–2502.

- [83] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035.
- [84] S. L. Price, *Faraday Discuss.* **2018**, *211*, 9–30.
- [85] S. L. Price, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2098–2111.
- [86] D. W.M. Hofmann, J. Apostolakis, *J. Mol. Struct.* **2003**, *647*, 17–39.
- [87] a) A. M. Reilly, R. I. Cooper, C. S. Adjiman, S. Bhattacharya, A. D. Boese, J. G. Brandenburg, P. J. Bygrave, R. Bylsma, J. E. Campbell, R. Car et al., *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2016**, *72*, 439–459; b) M. U. Schmidt, R. E. Dinnebier, H. Kalkhof, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9722–9732.
- [88] E. A. Kabova, J. C. Cole, O. Korb, A. C. Williams, K. Shankland, *J. Appl. Crystallogr.* **2017**, *50*, 1421–1427.
- [89] A. Sarkar, S. Karmakar, S. Bhattacharyya, K. Purkait, A. Mukherjee, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2137–2146.
- [90] (S. Pramanick, A. A. Burhan, M. K. Gurjar), PCT/CN2008/000680 [**2020**].
- [91] G. S. Pawley, *J. Appl. Crystallogr.* **1981**, *14*, 357–361.
- [92] F. A. Momany, R. Rone, *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 888–900.
- [93] I. J. Bruno, J. C. Cole, M. Kessler, J. Luo, W. D. S. Motherwell, L. H. Purkis, B. R. Smith, R. Taylor, R. I. Cooper, S. E. Harris et al., *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 2133–2144.
- [94] S. J. Cottrell, T. S. G. Olsson, R. Taylor, J. C. Cole, J. W. Liebeschuetz, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 956–962.
- [95] E. A. Kabova, J. C. Cole, O. Korb, M. López-Ibáñez, A. C. Williams, K. Shankland, *J. Appl. Crystallogr.* **2017**, *50*, 1411–1420.
- [96] T. A. N. Griffin, K. Shankland, J. van de Streek, J. Cole, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 360–361.
- [97] T. A. N. Griffin, K. Shankland, J. van de Streek, J. Cole, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 356–359.
- [98] M. J. Spillman, K. Shankland, A. C. Williams, J. C. Cole, *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 2033–2039.
- [99] W. I. F. David, *J. Appl. Crystallogr.* **2004**, *37*, 621–628.
- [100] a) E. Skorepova, I. Cerna, R. Vlasakova, V. Zvonicek, *Acta Crystallogr. A* **2017**, *73*, C409-C409; b) M. Hušák, A. Jegorov, J. Czernek, J. Rohlíček, S. Žižková, P. Vraspír, P. Kolesa, A. Fitch, J. Brus, *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 4625–4631.
- [101] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, *20*, 681–690.
- [102] B. S. Sekhon, *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 10–36.
- [103] V. L. Campo, L. S. C. Bernardes, I. Carvalho, *Curr. Drug Metab.* **2009**, *10*, 188–205.

- [104] a) I. A. Alshowaier, A. El-Yazigi, A. Ezzat, *J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *39*, 1136–1142; b) M. E. Franks, G. R. Macpherson, W. D. Figg, *Lancet* **2004**, *363*, 1802–1811; c) A. Linden, *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1314–1320.
- [105] a) L. A. Nguyen, H. He, C. Phan-Huy, *Int. J. Biomed. Res.* **2006**, *2(2)*, 85–100; b) N. Chieng, T. Rades, J. Aaltonen, *J. Pharmaceut. Biomed.* **2011**, *55*, 618–644.
- [106] H. D. Flack, *CHIMIA* **2014**, *68*, 26–30.
- [107] J. van de Streek, M. A. Neumann, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2010**, *66*, 544–558.
- [108] D. Dawkins, P. R. Jenkins, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 833–836.
- [109] K. Hunger, M. U. Schmidt, *Industrial Organic Pigments. Production, Crystal Structures, Properties, Applications*, 4th ed., Wiley-VCH., Weinheim **2018**.
- [110] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, *Gaussian 09*, Gaussian, Inc, Wallingford CT **2016**.
- [111] BIOVIA Dassault Systèmes, *Materials Studio*, San Diego **2008**.
- [112] R. B. Neder, V. I. Korsunskiy, *J. Phys. Condens. Matter.* **2005**, *17*, S125-S134.
- [113] A. J. G. Lunt, P. Chater, A. M. Korsunsky, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1574.
- [114] M. W. Terban, L. Russo, T. N. Pham, D. H. Barich, Y. T. Sun, M. D. Burke, J. Brum, S. J. L. Billinge, *Mol. Pharm.* **2020**.
- [115] M. Heine, L. Fink, M. U. Schmidt, *CrystEngComm* **2020**, *22*, 2067–2082.
- [116] T. Chen, I. Ellis, T. J. N. Hooper, E. Liberti, L. Ye, B. T. W. Lo, C. O'Leary, A. A. Sheader, G. T. Martinez, L. Jones et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19616–19624.
- [117] E. Aksel, J. S. Forrester, J. C. Nino, K. Page, D. P. Shoemaker, J. L. Jones, *Phys. Rev. B* **2013**, *87*.
- [118] M. W. Terban, E. Y. Cheung, P. Krolikowski, S. J. L. Billinge, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 210–220.
- [119] R. de Gelder, R. Wehrens, J. A. Hageman, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 273–289.
- [120] A. A. Coelho, *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 899–908.

- [121] K. Banerjee, *Nature* **1930**, *125*, 456.
- [122] P. Prusiner, M. Sundaralingam, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **1972**, *28*, 2148–2152.
- [123] J. Mizuguchi, T. Senju, M. Sakai, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **2002**, *217*, 525–526.
- [124] N. Bouhaida, F. Bonhomme, B. Guillot, C. Jelsch, N. E. Ghermani, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2009**, *65*, 363–374.
- [125] M. U. Schmidt, J. Brüning, J. Glinemann, M. W. Hützler, P. Mörschel, S. N. Ivashevskaya, J. van de Streek, D. Braga, L. Maini, M. R. Chierotti et al., *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, *50*, 7924–7926.
- [126] D. W. M. Hofmann, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst.* **2002**, 489–493.
- [127] P. Juhás, C. L. Farrow, X. Yang, K. R. Knox, S. J. L. Billinge, *Acta Cryst. A* **2015**, *71*, 562–568.
- [128] M. G. Marshall, V. Lopez-Diaz, B. S. Hudson, *Angew. Chem. Int. Ed* **2016**, *55*, 1309–1312.

8. Anhang

8.1 Experimentelles Vorgehen

8.1.1 Carmustin

Experimentelle Details zu Kapitel 3.1 Kristallstrukturbestimmung nach Lehrbuch ohne Komplikationen: Carmustin

Kristallisation

Die Probe wurde von SigmaAldrich kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Röntgenbeugungsdiagramm

Die Probe wurde in einer Glaskapillare mit 0,7 mm Durchmesser überführt und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei -120°C und bei 5°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K_{α1}-Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 3,00° – 99,99° mit einer Schrittweite von 0,01° mit einem linearen positionssensitiven Detektor resultierte in 9600 Datenpunkten. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Strukturbestimmung

Die Daten wurden Untergrund-korrigiert unter Verwendung des Chebyshev polynomial implementiert in dem Programm DASH. Die Indizierung erfolgt mit dem ebenfalls in Dash implementierten DICVOL- Algorithmus. Zur Anpassung der Gitterparameter wurde ein Pawley-Fit durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgt mit der simulated annealing Methode des Programms DASH mit 25 Durchläufen mit jeweils 10^7 Iterationen bei 14 Freiheitsgraden. Die Molekülgeometrie wurde mittels CHARM-kraftfeldoptimierten Molekül erhalten. Der Strukturkandidat mit den besten Anpassungskriterien ($\chi_{prof}^2 = 10,29$, $\chi_{int}^2 = 166,05$ bei -120°C; $\chi_{prof}^2 = 55,34$, $\chi_{int}^2 = 1581,57$ bei 5°C) wurde nach einem zweiten Pawley-Fit mit dem Programm TOPAS verfeinert mit der Rietveld-Methode.

8.1.2 Lamivudin-Camphersulfonat (LC)

Experimentelle Details zu Kapitel 3.2.1 Herausfordernde Kristallstrukturlösung mit $Z' = 2$: Zwei Pharmazeutische Salze und 3.2.2 Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie.

Kristallisation

Die Ausgangsmaterialien wurden von SigmaAldrich ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die vereinigte Lösung aus 30 mg Lamivudin in 6 mL Wasser und 31 mg Champhersulfonat in 3,1 mL Wasser verdampften bei Raumtemperatur und Raumdruck. Die Kristallisation wurde von Lukas Tapmeyer durchgeführt.

Röntgenbeugungsdiagramm

Die Proben wurden in Glaskapillaren mit 0,7 mm Durchmesser überführt und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei -120°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K_{α1}-Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 2,00° – 79,99° mit einer Schrittweite von 0,01° wurde vermessen. Der lineare ortsempfindliche Detektor detektierte jeweils 7800 Datenpunkte. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Strukturbestimmung

Die Indizierung erfolgt mit DICVOL, implementiert in dem Programm DASH. Zur Anpassung der Gitterparameter wurde ein Pawley-Fit durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgt mit der *simulated annealing* Methode des Programms DASH mit 100 Durchläufen mit jeweils 10⁹ Iterationen bei 31 Freiheitsgraden. Die Molekülgeometrie wurde den in der CSD hinterlegten Reinsubstanzen entnommen: Lamivudine LASZAI und Camphorsulfonate SIPTOB. Der Strukturkandidat mit den besten Anpassungskriterien ($\chi^2_{prof} = 24,14$) wurde nach einem zweiten Pawley-Fit mit dem Programm TOPAS verfeinert.

8.1.3 Aminogluthethimid-Camphersulfonat (AC)

Experimentelle Details zu Kapitel 3.2.1 Herausfordernde Kristallstrukturlösung mit $Z' = 2$: Zwei Pharmazeutische Salze und 3.2.2 Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie.

Kristallisation

Die Ausgangsmaterialien wurden von SigmaAldrich ohne weitere Aufreinigung verwendet. In einer Verdampfungskristallisation von 30 mg Aminogluthethimid in 3 mL Aceton und 30 mg Camphersulfonat in 6 mL Aceton wurde das weiße Pulver **AC** erhalten.

Der Einkristall von **AC** wurde aus den vereinigten Lösungen von 30 mg Aminogluthethimid in 3 mL Dichlormethan und 30 mg Camphersulfonat in 15 mL Dichlormethan durch eine

Verdampfungskristallisation erhalten. Das Kristallisationsexperiment wurde von Lukas Tapmeyer durchgeführt.

Röntgenbeugungsdiagramm

Die Proben wurden in Glaskapillaren mit 0,7 mm Durchmesser überführt und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei 25°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K $_{\alpha 1}$ -Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 2,00° – 79,99° mit einer Schrittweite von 0,01° wurde vermessen. Der lineare ortsempfindliche Detektor detektierte jeweils 7800 Datenpunkte. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Strukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten

Die Indizierung erfolgt mit DICVOL, implementiert in dem Programm DASH. Zur Anpassung der Gitterparameter wurde ein Pawley-Fit durchgeführt. Der Pawley-Fit wurde von Dr. Jacco van de Streek durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgt mit der simulated annealing Methode des Programms DASH mit 40 Durchläufen mit jeweils 10^9 Iterationen bei 23 Freiheitsgraden. Die Molekülgeometrien wurde den Reinsubstanzen, hinterlegt in der CSD, entnommen: Aminoglutethimide JIKHIU und Camphorsulfonate SIPTOB, die Torsionwinkel wurde auf Mogul-Durchschnittswerte^[94] fixiert. Der Strukturkandidat mit den besten Anpassungskriterien ($\chi^2_{prof} = 33,9$) wurde nach einem zweiten Pawley-Fit mit dem Programm TOPAS verfeinert. Die Wasserposition des Hemihydrats wurde anhand der Restelektronendichte bestimmt, sodass sich ein sinnvolles Wasserstoffbrückennetzwerk ergab. Die genaue Position der Wasserstoffatome wurde durch eine Dreiding-Kraftfeldrechnung mit dem Programmpaket MatStudio^[111] durchgeführt.

Einkristallstrukturanalyse

Ein Einkristall der Größe 0,32×0,27×0,13 mm³ wurde bei – 100°C auf einem STOE IPDS II Diffraktometer mit einer Genix Mikrofocus Röhre mit Spiegeloptik unter Verwendung von MoK $_{\alpha}$ Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) vermessen. Die Messdaten wurden mit dem Programm X-AREA bearbeitet.

Die Strukturlösung erfolgte mittels direkter Methoden unter Verwendung des Programms SHELXS und verfeinert gegen F^2 mit der *full-matrix least-squares* Technik mit dem Programm SHELXL. Die Einkristallstrukturanalyse wurde von Dr. Michela Bolte durchgeführt.

8.1.4 Flurbiprofen-Chinin (FQ)

Experimentelle Details zu Kapitel 3.2.2 Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie.

Kristallisation

Die Ausgangsmaterialien wurden von SigmaAldrich ohne weitere Aufreinigung verwendet. 30 mg von Flurbiprofen gelöst in 20 mL Ether wurden vereinigt mit der Lösung aus 43 mg Chinin gelöst in 20 mL Ether. Das Lösemittel verdampfte bei Raumdruck und -temperatur. Die Kristallisation wurde von Lukas Tapmeyer durchgeführt.

Röntgenbeugungsdiagramm

Die Proben wurden in Glaskapillaren mit 0,7 mm Durchmesser überführt und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei 25°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K_{α1}-Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 2,00° – 79,99° mit einer Schrittweite von 0,01° wurde vermessen. Der lineare ortsempfindliche Detektor detektierte jeweils 7800 Datenpunkte. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Strukturbestimmung

Die Indizierung erfolgt mit DICVOL, implementiert in dem Programm DASH. Zur Anpassung der Gitterparameter wurde ein Pawley-Fit durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgt mit der simulated annealing Methode des Programms DASH mit 55 Durchläufen mit jeweils 10⁹ Iterationen bei 23 Freiheitsgraden. Die Molekülgeometrie wurde durch eine DFT-D Geometrieoptimierung mit dem Programm CASTEP Academic 6.1 mit dem Perdew-Burke-Ernzerhof-Funktional kombiniert mit der Grimme Dispersions-Korrektur berechnet. Der Strukturkandidat mit den besten Anpassungskriterien wurde nach einem zweiten Pawley-Fit mit dem Programm TOPAS verfeinert. Das Fluoratom ist mit einer Besetzung von 59.0(8) % zu 41 % fehlgeordnet.

8.1.5 4,11-Difluorchinacridon (DFC)

Experimentelle Details zu Kapitel 4.1 Neues Programm FIDEL kombiniert mit Rietveld-Verfeinerung und PDF-Analyse: 4,11-Difluorchinacridon.

Kristallisation

Die Probe wurde von Clariant erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Röntgenbeugungsdiagramm

Für das Röntgenpulverbeugungsdiagramm für die SDPD wurde **DFC** zwischen zwei Folien präpariert und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei 25°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K α_1 - Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 2,00° – 79,99° mit einer Schrittweite von 0,01° wurde vermessen. Der lineare ortssensitive Detektor detektierte jeweils 7800 Datenpunkte. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Die Proben wurden für die PDF-Messungen in eine Glaskapillare mit 1,0 mm Durchmesser überführt und mit Knete verschlossen. Die Röntgenbeugungsexperimente für die PDF-Analyse wurden am *Diamond Light Source* in Didcot, England an der Beamline I15-1 durchgeführt. Die Kapillaren wurden mit einer Frequenz von 10 Hz bei einer Temperatur von 100 K rotiert. Ein einfallender monochromatischer Röntgenstrahl, erzeugt mittels Bent-Laue Monochromator, mit einer Größe von 700 μm x 150 μm lieferte eine Energie von 76 keV ($\lambda = 0,1631 \text{ \AA}$). Die Beugungsdaten wurden mit Hilfe eines Perkin Elmer Detektor aufgenommen. Die 2D Synchrotron Pulverdiagramme wurden automatisch in einen 1D-Datenset mit dem Programm DAWN konvertiert. Für eine adäquate Untergrundkorrektur wurde eine Leerkapillare unter den gleichen Bedingungen vermessen.

Die PDF $G(r)$ wurde durch Untergrundkorrektur, Normalisierung und Fouriertransformation mit dem Programm PDFgetX3 berechnet. Für die PDF-Daten von **DFC** wurde ein optimaler Q_{max} -Wert von 15,02 \AA^{-1} berechnet, um Artefakte und eine schlechte Statistik auszuschließen.

Dawn: Filik J., Ashton A. W., Chang P. C. Y., Chater P. A., Day S. J., Drakopoulos M., Gerring M. W., Hart M. L., Magdysyuk O. V., Michalik S., Smith A., Tang C. C., Terrill N. J., Wharmby M. T., Wilhelm H., (2017), *J. Appl. Cryst.*, **50**, 959–966.

PDFgetX3: Juhás P., Davis T., Farrow C. L. & Billinge S. J. L. (2013), *J. Appl. Cryst.*, **46**, 560–566.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Strukturbestimmung/ Generierung der vier Strukturmodelle

Die Strukturlösung aus dem nicht indizierbaren Pulverdiagramms von **DFC** wurde mit dem Global-Fit des Programms FIDEL durchgeführt. Als Start-Molekülgeometrie diente das geometrieoptimierte Molekül auf HF/6-31G**-Level mit dem Programm Gaussian09. Die Molekülstruktur wurde als starrer Körper vorgegeben. Die untersuchten Raumgruppen waren basierend auf Raumgruppenstatistiken $P \bar{1}$, $P 2_1/c$, $P bca$, $C 2/c$, sowie $C 2/m$ mit dem Molekül auf spezieller $2/m$ Position. Nach einem Monte-Carlo-Ansatz wurden insgesamt circa 21 Millionen Zufallsstrukturen erzeugt und die besten 137 000 Strukturen grob an die experimentellen Pulverdaten angepasst (*coarse fit*). Nach einer weiteren Evaluation wurden die besten 7828

Zufallsstrukturen in einem *fine fit* an das experimentelle Pulver angepasst. 18 Strukturmodelle wurden einer automatisierten robusten Verfeinerung mit dem Programm *TOPAS Academic 6*, aufgerufen durch FIDEL, unterzogen. Hieraus resultieren die verbleibenden unter Kapitel 4.1 beschrieben fünf Strukturmodelle für die anschließende manuelle Rietveld-Verfeinerung und die Anpassung an die PDF-Daten.

Gitterenergieminimierung

Die Rietveld-verfeinerten Strukturmodelle wurde mit dem 6-12-Dreiding-Kraftfeld bezüglich ihrer Gitterenergie mit dem Programmpaket *Materials Studio 4.4* (BIOVIA Dassault Systèmes, 2008) unter Verwendung des Smart-Algorithmus optimiert. Die Atomladung von Gasteiger und Marsili mit der Ewald-Summationsmethode wurden verwendet. Die Gitterenergieoptimierung erfolgt im ersten Schritt mit fixierten Gitterparametern und im anschließenden Schritt mit freier Elementarzelle.

Eigenbeitrag zu dem Projekt

Der Global-Fit wurde von Stefan Habermehl durchgeführt. Die Anpassung der Strukturmodelle an die PDF erfolgt im Rahmen der Bachelorarbeit von Arnd Fitterer, betreut und überprüft von mir. Die Gitterenergieminimierungen wurden von mir durchgeführt, die Auswertung dieser erfolgte teilweise von Arnd Fitterer unter meiner Aufsicht.

8.1.6 2-Monomethylchinacridon (MMC)

Experimentelle Details zu Kapitel 4.2 Bestimmung der Fehlordnung durch Kombination von Rietveld-Verfeinerung, Gitterenergieminimierung, Elektronenbeugung und PDF Analyse: Monomethylchinacridon.

Kristallisation

60 mg des industriellen Produkt Sandorin Brilliantrot 5BL von Clariant wurden mit 25 mL N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) für 30 Minuten bei 189°C unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Die heiße Suspension wurde sofort abfiltriert und der Filterkuchen getrocknet. Die Kristallisation wurde von Dr. Sandor Bekö durchgeführt.

Röntgenbeugungsdiagramm

Für SDPD wurde die Probe in eine Glaskapillare mit 0,7 mm Durchmesser überführt und im Haus auf einem STOE-STADI-P Diffraktometer in Transmissionsgeometrie bei 25°C vermessen. Ein gebogener Ge (111) Monochromator lieferte die verwendete Cu-K α_1 -Strahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Ein 2θ Bereich von 2,00° – 79,99° mit einer Schrittweite von 0,01° wurde vermessen. Der lineare

positionssensitive Detektor detektierte jeweils 7800 Datenpunkte. Datenaufnahme und Reduktion erfolgte mit der Software WinXPow.

Die Probe wurde für die PDF-Messungen in eine Glaskapillare mit 1,0 mm Durchmesser überführt und mit Knete verschlossen. Die Röntgenbeugungsexperimente für die PDF-Analyse wurden am Diamond Light Source in Didcot, England an der Beamline I15-1 durchgeführt. Die Kapillaren wurden mit einer Frequenz von 10 Hz bei einer Temperatur von 100 K rotiert. Ein einfallender monochromatischer Röntgenstrahl, erzeugt mittels Bent-Laue Monochromator, mit einer Größe von 700 μm x 150 μm lieferte eine Energie von 76 keV ($\lambda = 0,1631 \text{ \AA}$). Die Beugungsdaten wurden mit Hilfe eines Perkin Elmer Detektor aufgenommen. Die 2D Synchrotron Pulverdiagramme wurden automatisch in einen 1D-Datensatz mit dem Programm DAWN konvertiert. Für eine adäquate Untergrundkorrektur wurde eine Leerkapillare unter den gleichen Bedingungen vermessen.

Die PDF $G(r)$ wurde durch Untergrundkorrektur, Normalisierung und Fouriertransformation mit dem Programm PDFgetX3 berechnet. Für die PDF-Daten von **MMC** wurde ein optimaler Q_{max} -Wert von 15,14 \AA^{-1} berechnet, um Artefakte und eine schlechte Statistik auszuschließen.

Dawn: Filik J., Ashton A. W., Chang P. C. Y., Chater P. A., Day S. J., Drakopoulos M., Gerring M. W., Hart M. L., Magdysyuk O. V., Michalik S., Smith A., Tang C. C., Terrill N. J., Wharmby M. T., Wilhelm H., (2017), *J. Appl. Cryst.*, **50**, 959–966.

PDFgetX3: Juhás P., Davis T., Farrow C. L. & Billinge S. J. L. (2013), *J. Appl. Cryst.*, **46**, 560–566.

Stoe & Cie: WinXPow (Computer Software), Darmstadt 2005.

Gitterenergieminimierung

Die Rietveld-verfeinerten Strukturmodelle wurde mit dem 6-exp-Dreiding-Kraftfeld bezüglich ihrer Gitterenergie mit dem Programmpaket *Materials Studio 4.4* (BIOVIA Dassault Systèmes, 2008) unter Verwendung des *Conjugated-Gradient*-Algorithmus optimiert. Die Atomladung von Gasteiger und Marsili mit der Ewald-Summationsmethode wurden verwendet. Die Gitterenergieoptimierung erfolgt im ersten Schritt mit fixierten Gitterparametern und im anschließenden Schritt mit freier Elementarzelle.

8.1.7 Barbitursäure

Experimentelle Details zu Kapitel 5.2 Validierung und Testung des Globalfit: Barbitursäure als Beispiel

Kristallisation

Barbitursäure wurde von SigmaAldrich (99% Reinheit) gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Probe wurde gemörsert, um Polymorph IV zu erhalten.

Röntgenbeugungsdiagramm

Die Probe wurde für die PDF-Messungen in Polyamid-Kapillaren (Durchmesser 1,0 mm) gefüllt und mit Knete verschlossen. Die Röntgenbeugungsexperimente für die PDF-Analyse wurden am *National Synchrotron Light Source* at Brookhaven National Laboratory der Beamline X17a bei Raumtemperatur durchgeführt. Der einfallende monochromatische Strahl wurde durch einen Si (311) Monochromator auf eine Energie von 67,42 keV ($\lambda = 0,1839 \text{ \AA}$) eingestellt. Der 2D Perkin Elmer Detektor wurde orthogonal zum Strahl montiert, mit einer Proben-Detektor-Distanz von 204,2 mm, kalibriert mit einer LaB_6 Standardprobe. Mehrere Scans wurden durchgeführt, um eine Gesamtmesszeit von 30 min zu erzielen. Die 2D Daten wurden integriert und mit der Software FIT2D konvertiert. Die PDF $G(r)$ wurde durch Untergrundkorrektur, Normalisierung und Fouriertransformation mit dem Programm PDFgetX3 berechnet. Für die PDF-Daten der Barbitursäure wurde ein optimaler Q_{max} -Wert von $21,9 \text{ \AA}^{-1}$ berechnet, um Artefakte und eine schlechte Statistik auszuschließen.

Fit2D: Hammersley, A. P. (2016). *J Appl Crystallogr.* **49**, 646–652.

PDFgetX3: Juhás P., Davis T., Farrow C. L. & Billinge S. J. L. (2013), *J. Appl. Cryst.*, **46**, 560–566.

Strukturbestimmung

Die Strukturbestimmung erfolgt mit dem PDF-Global-Fit. Die Molekülstruktur wurde aus einer Geometrieoptimierung auf Level von B3LYP/6-31G* mit dem Programm Gaussian durchgeführt.

8.2 Vorarbeiten

Die Projekte „Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie“ (Kapitel 3.2.2) und „Bestimmung der Fehlordnung durch Kombination von Rietveld-Verfeinerung, Gitterenergieminimierung, Elektronenbeugung und PDF Analyse: Monomethylchinacridon“ (Kapitel 4.2) wurden bereits in einer vorangegangenen Bachelor- bzw. Masterarbeit begonnen und im Rahmen dieser Doktorarbeit weitergeführt, bzw. beendet. Entsprechend der zeitlichen Abgrenzung wird hier dargestellt, welche Arbeiten während der Doktorarbeit durchgeführt wurden.

8.2.1 Zu Chiralitätsbestimmung

Das unter Kapitel 3.2.2 vorgestellte Projekt „Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Pulverdiffraktometrie“ wurde bereits in meiner vorrausgehenden Masterarbeit mit dem Titel „Kristallstrukturbestimmung industrieller organischer Pigmente und pharmazeutischer Wirkstoffe mittels Röntgenpulverdiffraktometrie“ im Jahr 2016 begonnen. Die Strukturlösung von **LC** und **FQ**, sowie die Rietveld-Verfeinerung von **LC**, **FQ** und **AC** wurden bereits in der Masterarbeit angefangen, dementsprechend im späteren Verlauf des Projektes als Unterscheidungskriterium des R_{wp} -Wertes und Kriterium 1 bezeichnet. Alle Rietveld-Verfeinerungen wurden jedoch während der Doktorarbeit nochmals durchgeführt oder weitergeführt. Die finalen Rietveld-Verfeinerungen der in der CSD publizierten Strukturen (**LC**, **AC**, **FQ**), Kriterium 2, 3, 4 und die dazugehörige Veröffentlichung wurden im Rahmen der Doktorarbeit angefertigt.

8.2.2 Zu Monomethylchinacridon

Die Strukturlösung der durchschnittlichen Kristallstruktur von Monomethylchinacridon (**MMC**) erfolgte bereits in meiner Bachelorarbeit „Untersuchung der Fehlordnung von Monomethylchinacridon mittels Rietveld-Verfeinerung und Gitterenergieminimierung“ im Jahr 2014 unter der Betreuung von Dr. Sonja Hammer, sowie die Erstellung und Rietveld-Verfeinerung einiger Strukturmodelle. Im Rahmen des PhD-Studiums wurden die bereits durchgeführten Rietveld-Verfeinerungen neu bearbeitet und um einige Strukturmodelle erweitert. Die Gitterenergieminimierungen wurden bereits in der Bachelorarbeit finalisiert. Die PDF-Analyse, Elektronenbeugungsdaten und die Publikation wurden vollständig während des PhD-Studiums durchgeführt.

8.3 Eigenanteil an den Veröffentlichungen

Dieses Kapitel stellt einen Überblick meines persönlichen Beitrags zu den jeweiligen Veröffentlichungen/Manuskripten dar.

- [CS01] Carina Schlesinger, Edith Alig und Martin U. Schmidt: Carmustin 2021, zur Veröffentlichung bei „Powder Diffraction“ eingereicht am 26.02.2021.

Die gesamte wissenschaftliche Arbeit wurde von mir durchgeführt, sowie das Verfassen des Manuskriptes, inklusive der Erstellung aller Abbildungen. Die Messung der Röntgenpulverbeugungsdiagramme wurde von Edith Alig durchgeführt.

- [CS02] Carina Schlesinger, Michael Bolte und Martin U. Schmidt: Challenging structure determination from powder diffraction data: two pharmaceutical salts and one cocrystal with $Z' = 2$, *Z. Krist.* **2019**, 234, 257-268.

Fast die gesamte wissenschaftliche Arbeit von zwei der drei Verbindungen (1 und 3) wurde von mir durchgeführt, sowie das Verfassen des Manuskriptes bezüglich dieser Verbindungen, inklusive der Erstellung aller Abbildungen. Lediglich die Einkristallstrukturanalyse von einer der zwei Verbindungen wurde von Micheal Bolte durchgeführt.

- [CS03] Carina Schlesinger, Lukas Tapmeyer, Silke D. Gumbert, Dragica Prill, Michael Bolte, Martin U. Schmidt and Christoph Saal: Absolute Configuration of Pharmaceutical Research Compounds Determined by X-ray Powder Diffraction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9150–9153.
- [CS04] Carina Schlesinger, Lukas Tapmeyer, Silke D. Gumbert, Dragica Prill, Michael Bolte, Martin U. Schmidt und Christoph Saal: Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie, *Angew. Chem.* **2018**, 130, 9289–9293.

Mein wissenschaftlicher Beitrag zu diesen beiden Veröffentlichungen, war die Strukturbestimmung der Verbindungen R1a, 2c und 3c, sowie Anwendung der vorgestellten Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration pharmazeutischer Wirkstoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie. Zudem wurden die Manuskripte größtenteils von mir verfasst, inklusive der Erstellung aller Abbildungen.

- [CS05] Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Martin U. Schmidt: Structure determination from unindexed powder patterns from scratch by a new global optimization approach using pattern comparison based on cross-correlation functions, *Acta Cryst. B*, Manuskript in Arbeit.

Durchführung der manuellen Rietveld-Verfeinerungen der Verbindungen 4,11-Difluorochinacridon, 2,9-Dichlorochinacridon und 6,13-Dihydro-2,9-dichlorochinacridon. Verfassen des zugehörigen experimentellen Abschnittes (*Rietveld Refinements*).

- [CS06] Carina Schlesinger, Christian Buchsbaum, Arnd Fitterer, Stefan Habermehl und Martin U. Schmidt: Ambiguous structure determination from powder data: Four possible crystal structures for 4,11-difluoroquinacridone exhibiting similar X-ray powder patterns, pair distribution functions and lattice energies, *Acta Cryst. B*, Manuskript in Arbeit.

Mein Beitrag umfasste einen großen Teil der wissenschaftlichen Arbeiten: Durchführung der Rietveld-Verfeinerung und Gitterenergieminimierung mit der Kraftfeld-Methode von 4,11-Difluorochinacridon war mein Beitrag zu diesem Manuskript. Der Fit der Modelle an die PDF wurde von meinem Praktikanten Arnd Fitterer unter meiner Betreuung durchgeführt. Außerdem habe ich folgendende Kapitel des Manuskriptes verfasst: *Synopsis, Abstract, 1.3 Structure solution from powder data without previous indexing (FIDEL method), 1.4 Structure refinement by fit to the pair distribution function, 2.1 X-ray powder diffraction, 2.2 Structure solution by global optimization using FIDEL, 2.3 Rietveld Refinement, 3.1 Structure solution, 3.3 Rietveld refinements, 3.6 Force-field calculation.*

- [CS07] Carina Schlesinger, Sonja M. Hammer, Tatiana E. Gorelik und Martin U. Schmidt: Orientational disorder of monomethyl-quinacridone investigated by Rietveld refinement, structure refinement to the pair-distribution function, and lattice-energy minimizations, *Acta Cryst. B*, **2020**, B76, 353-365.

Die wissenschaftliche Arbeit wurde von mir durchgeführt (teilweise unter der Betreuung durch Sonja M. Hammer), lediglich die Elektronenmikroskopie und Elektronendiffraktometrie wurde von Tatiana E. Gorelik durchgeführt. Das Manuskript wurde von mir verfasst, bis auf die Kapitel 1. *Introduction, 2.8. Electron microscopy, electron diffraction, 3.5. Local deviations from the average structure, 3.7. Superstructure reflections and diffuse scattering, 3.8. Electron microscopy und 3.9. Electron diffraction.*

- [CS08] Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Dragica Prill: Application of a similarity measure based on cross-correlation functions to the comparison of pair distribution functions, *J. Appl. Cryst.*, eingereicht 08/2020, zur Veröffentlichung angenommen 01/2021.

Der wissenschaftliche Anteil an dieser Veröffentlichung beruht hauptsächlich auf notwendigen Vorarbeiten: Test, Anwendung und Validierung der Kreuzkorrelationsfunktion bei dem Vergleich von PDF-Daten. Verfassen von Teilen des Abstracts und der Einleitung, sowie den Kapiteln 3.1. *X-ray powder pattern and experimental PDF, 3.2. Calculation of the PDFs from structural models und 4.1. Crystal structure of barbituric acid.*

- [CS09] Patent: Stefan Habermehl, Carina Schlesinger, Dragica Prill und Martin U. Schmidt: Vergleich von Atompaar-Verteilungsfunktionen mittels Kreuzkorrelationsfunktionen, Deutsche Patentanmeldung Nr. 102020004292.9, eingereicht 07/2020, wird im Januar **2022** veröffentlicht

Wissenschaftliche Anteil analog zu [CS08].

- [CS10] Carina Schlesinger, Stefan Habermehl, Dragica Prill: Structure determination of organic compounds by fit to the pair distribution function from scratch without prior indexing, *J. Appl. Cryst.*, eingereicht 08/2020; Revised Version eingereicht 02/2021.

Das dargestellten Anwendungsbeispiel des PDF-Globalfits – Strukturbestimmung der Barbitursäure aus PDF Daten – wurde von mir durchgeführt, sowie das Verfassen des Manuskriptes, inklusive der Erstellung aller Abbildungen.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit eigenständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt wurde. Die Richtlinien der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten.

Frankfurt am Main, den

.....

Carina Schlesinger