

Untersuchungen der Lokalstruktur organischer Verbindungen mittels Analyse der Paarverteilungsfunktion

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

von
Dragica Prill, geb. Podgorski
aus Zagreb, Kroatien

vorgelegt beim
Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main, 2016
(D30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Michael Karas

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

Datum der Disputation: 18. 08. 2017

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	vii
Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	ix
Hinweise	xi
1. Einleitung und Themenstellung	1
2. Theoretische Grundlagen	5
2.1. Röntgenpulverdiffraktometrie	7
2.2. Paarverteilungsfunktion	12
2.3. Beschreibung organischer Kristallstrukturen anhand der Molekülstruktur und der Packungsvariablen	16
2.4. Testverbindungen für die Methodenentwicklung	18
2.4.1. Naphthalin	19
2.4.2. Chinacridon	20
2.4.3. Allopurinol	21
2.4.4. Paracetamol	22
2.5. Polymorphie und Polyamorphie	23
2.6. Telmisartan	26
2.7. Pharmazeutische Nanosuspensionen	28
3. Experimenteller Teil	31
3.1. Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Naphthalin, Allo- purinol, β -Chinacridon und Paracetamol	33
3.2. Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Telmisartan	35
3.2.1. Röntgenpulveraufnahmen von Telmisartan am arbeitskreiseigenen Diffraktometer	35
3.2.2. Röntgenpulveraufnahmen von Telmisartan an der Beamline ID11	37

3.3. Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Nanosuspensionen	38
4. Methodenentwicklungen	39
4.1. Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der Paarverteilungsfunktion organischer Verbindungen	41
4.1.1. Stand der Forschung: PDF-Analyse organischer Substanzen	41
4.1.2. Standardmethode zur Simulation der Paarverteilungsfunktion	43
4.1.3. Neu entwickelte Methode zur Simulation der PDF-Kurve organischer Substanzen	47
4.1.4. Verwendete Software und Güte-Kriterien der Simulationsrechnungen	48
4.1.5. Ergebnisse und Diskussion	50
4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF-Kurve	54
4.2.1. Neue Ansätze: Rigid-Body- und Restraint-Ansatz	54
4.2.2. Abbruch- und Güte-Kriterien der Verfeinerung	56
4.2.3. Validierung des Rigid-Body-Ansatzes anhand der Verfeinerung einer bekannten Struktur	58
4.2.4. Strukturlösung mittels PDF-Daten mit vorgegebenen Gitterparametern	59
4.2.5. Strukturlösung aus PDF-Daten mit zufälligen Gitterparametern	66
4.2.6. Beschreibung der Gestalt flexibler Moleküle durch Restraints	70
4.2.7. Validierung des Restraint-Ansatzes ausgehend von verzerrten Molekülstrukturen	73
4.2.8. Diskussion der Ergebnisse	74
5. Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse	79
5.1. Untersuchung des amorphen Telmisartans	81
5.1.1. Experimentelle PDF-Daten der amorphen Telmisartanproben	82
5.1.2. Simulierte PDF-Daten der kristallinen polymorphen Formen des Telmisartans	83
5.1.3. Simulierte PDF-Daten des Telmisartanmoleküls	85
5.1.4. Diskussion der Ergebnisse	87
5.2. Untersuchung einer pharmazeutischen Nanosuspension	89
5.2.1. Vergleich der experimentellen PDF-Daten der Nanosuspensionen	89
5.2.2. Experimentelle PDF-Kurven der beiden polymorphen Formen des Wirkstoffes	90

5.2.3. Vergleich der experimentellen PDF-Daten der Nanosuspension und der beiden polymorphen Formen des Wirkstoffes	91
5.2.4. Diskussion der Ergebnisse	92
6. Zusammenfassung und Ausblick	95
Literaturverzeichnis	98
A. Zusätzliche Daten	109
A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten opti- mierten Strukturen	109
A.1.1. Validierung des Rigid-Body-Ansatzes anhand der Verfeinerung einer bekannten Struktur	109
A.1.2. Strukturlösung mittels PDF-Daten mit vorgegebenen Gitterpara- metern	114
A.1.3. Validierung des Restraint-Ansatzes am Beispiel von Paracetamol .	123
A.1.4. Strukturlösung aus PDF-Daten mit zufälligen Gitterparametern .	125
B. Akademische Lehrer	129
C. Eigene Veröffentlichungen während der Dissertation	131
C.1. Publikationen in begutachteten Fachzeitschriften	131
C.2. Vorträge bei internationalen Konferenzen und Workshops	131
C.3. Vorträge bei nationalen Konferenzen/Workshops	132
C.4. Posterbeiträge	132
D. Sonstige eigene Veröffentlichungen	135
D.1. Posterbeiträge	135
E. Eidesstattliche Erklärung	137

Danksagung

Ich richte hiermit meinen herzlichsten Dank an alle Personen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

- Prof. Dr. Martin U. Schmidt für die spannende Themenstellung, sein stetiges Interesse am Fortschritt meiner Arbeit und für jeden Rat und Hinweis in den Augenblicken der Unsicherheit.
- Prof. Dr. Martin Grininger für die Übernahme der Rolle des Zweitgutachters, zahlreiche Diskussionen über Proteinkristallographie und die hilfreichen Hinweise bezüglich Proteinkristallisation.
- Dr. Pavol Juhás für all seine Unterstützung beim Programmieren.
- Dr. Emil Božin für zahlreiche Gespräche über Analyse der Paarverteilungsfunktion, sein stetiges optimistisches Benehmen, die meine Reisen in die USA wesentlich erleichtert haben.
- Prof. Dr. Ernst Egert für sein stetes Interesse an meiner Arbeit und Person, sowie viele hilfreiche Diskussionen über Kristallographie.
- Dr. Lothar Fink, Dr. Jürgen Glinnemann und Edith Alig die immer für jegliche Art vom Gespräch zur Verfügung standen und jede Frage, egal wie unklug sie gestellt wurde, beantwortet haben.
- allen meinen Korrekturlesern für ihre Geduld beim korrigieren meiner "fast deutsche" Texte.
- allen Mitgliedern des Arbeitskreises Schmidt für das nette Arbeitsklima, ihre Ratschläge, Tipps und Unterstützung und allen meinen Praktikanten, Bacheloranden, Masteranden für die tolle Zusammenarbeit.
- und als letztes, aber nicht weniger wichtig, meiner Familie, die mich auf allen meinen Wegen begleitet und unterstützt haben.

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

h, k, l	Miller-Indices einer Netzebene oder Netzebenenchar
OLED	organische Leuchtdioden (engl. <i>organic light emitting diodes</i>)
PDF	Paarverteilungsfunktion (engl. <i>pair distribution function</i>)
λ	Wellenlänge
n	Beugungsordnung
d_{hkl}	Netzebenenabstand
θ	Glanzwinkel
$\vec{a}^*, \vec{b}^*, \vec{c}^*$	reziproke Gittervektoren
I_{hkl}	Intensität eines Reflexes
F_{hkl}	Strukturfaktor
f_j	Atomformfaktor des Atoms j
x_j, y_j, z_j	fraktionelle Koordinaten des Atoms j
L	Kristallitgröße
K	ein empirischer Formfaktor (beträgt 0.89 für kugelförmige und 0.94 für würfelförmige Kristallite)
β (S. 9)	die Halbhöhenbreite eines Reflexes
r	Abstand
$\rho(r)$	Teilchendichte für den beobachteten Abstand r
ρ_0	gemittelte Teilchendichte
γ_0	charakteristische Autokorrelationsfunktion der Partikelformfunktion
Q	Streuvektor
Q_{\max}	maximal erreichbare Streuvektor
I_{exp}	Gesamtintensität
$I_{\text{C}}(Q)$	kohärente Intensität
$I_{\text{I}}(Q)$	inkohärenten Intensität
$I_{\text{MC}}(Q)$	Intensität der Mehrfachstreuung innerhalb der Probe
$I_{\text{BC}}(Q)$	durch Streuung am Probenbehälter oder an der experimentellen Umgebung verursachte Intensität

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

$S(Q)$	Strukturfunktion
N	Anzahl der Atome
$f(Q)$	Atomformfaktor
$F(Q)$	reduzierte Strukturfunktion
ESR	Elektronenspinresonanz
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
IR	Infrarotspektroskopie
$a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$	Gitterparameter
X_m, Y_m, Z_m	fraktionelle Koordinaten des Molekülschwerpunktes
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
NSLS	<i>National Synchrotron Light Source</i> in Brookhaven, USA
ESRF	<i>European Synchrotron Radiation Facility</i> in Grenoble, Frankreich
SLS	<i>Swiss Light Source</i> in Villigen, Schweiz

Hinweise

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen November 2011 und März 2016 im Institut für Anorganische und Analytische Chemie des Fachbereichs 14, Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität Frankfurt am Main angefertigt. Der Betreuer dieser Arbeit war Prof. Dr. Martin U. Schmidt.

Alle Berechnungen die während dieser Arbeit durchgeführt wurden, erfolgten auf einem Rechner der mit einem AMD FX(tm)-8350 *Eight-Core* Prozessor und mit 16 Gb DDR3 RAM ausgestattet ist, betrieben unter dem System Ubuntu 12.04 LTS. Da nicht für alle Rechnungen die selbe Anzahl an Prozessor-Kernen verwendet werden konnte, wurden die Rechenzeiten auf *One-Core* Prozessor umgerechnet, dem entsprechend bezieht sich der Prozessortag auf einen Kern des AMD FX(tm)-8350 *Eight-Core* Prozessors.

1 Einleitung und Themenstellung

*„The individual is ephemeral, races and nations
come and pass away, but man remains.“*

— N. Tesla

Die Einkristallstrukturanalyse ist gegenwärtig die am häufigsten eingesetzte Methode zur Bestimmung von Kristallstrukturen (Massa, 2002; Giacobazzo *et al.*, 2002; Borchardt-Ott, 2009; Kleber *et al.*, 2010; Allen, 2002). Eine erfolgreiche Kristallstrukturbestimmung aus Einkristalldaten setzt voraus, dass aus Kristallisationsexperimenten ein Kristall ausreichender Größe und Qualität erhalten wurde. Oftmals ist es nicht möglich, geeignete Einkristalle zu erzeugen. In solchen Fällen wird häufig versucht, kristalline Pulver zu gewinnen und die Kristallstruktur aus Röntgenpulverdaten zu bestimmen (David *et al.*, 2002; Allmann und Kern, 2003; Dinnebier und Billinge, 2008). Auch diese Methode setzt zur erfolgreichen Bestimmung einer Kristallstruktur ein sehr gut kristallines Pulver voraus. Sobald sich die Kristallitgröße des zu untersuchenden Materials im niedrigen Nanometerbereich (kleiner als 300 nm) bewegt oder die Substanz stark fehlgeordnet oder amorph ist, scheitern die kristallographischen Standardmethoden und liefern keine Informationen über die Festkörperstruktur (Proffen *et al.*, 2003; Billinge und Kanatzidis, 2004; Billinge und Levin, 2007; Proffen und Kim, 2008).

In allen Fällen besteht eine Beziehung zwischen der Kristallstruktur und vielen Festkörpereigenschaften. Dies verdeutlicht die Signifikanz der Strukturbestimmung von Festkörpern. Bei bekannter Kristallstruktur ist es möglich Eigenschaften - wie z. B. Dichte, Elastizität, Spaltbarkeit, Schmelzpunkt, Lösungsgeschwindigkeit - im Sinne gewünschter Funktionalitäten gezielt zu beeinflussen (*Crystal Engineering*).

In der Industrie finden viele nanokristalline oder amorphe Festkörper Verwendung, u. a. alle Gläser, viele Pigmente und auch diverse Medikamente. Heutzutage verlangen sogar manche industrielle Anwendungen wie organische Leuchtdioden (engl. *organic light emitting diodes*, OLEDs) die Verwendung von Materialien mit einem kontrollierten Maß an Amorphizität oder Fehlordnung im Festkörper.

1. Einleitung und Themenstellung

Um Informationen über die Struktur nanokristalliner, amorpher und/oder stark fehlgeordneter Festkörper zu gewinnen, ist man gezwungen, sich einer anderen Methode als der Einkristallstrukturanalyse oder Röntgenpulverdiffraktometrie zu bedienen. Die Analyse der Paarverteilungsfunktion (engl. *pair distribution function*, PDF) stellt ein solches Werkzeug dar.

Die PDF gibt die Wahrscheinlichkeit an, zwei Atome in einem Abstand r voneinander zu finden (Waser und Schomaker, 1953; Egami und Billinge, 2012). Diese Methode wurde vor etwa 80 Jahren zur Untersuchung von Flüssigkeiten und Gläsern entwickelt (Wagner, 1978; Waseda, 1980; Wright, 1998). Erst in den letzten 20 Jahren erlebt die PDF ihre Renaissance in der Wissenschaft. Mit dieser Methode ist es möglich, Informationen über die Lokalstruktur eines Festkörpers zu gewinnen. Die Anwendung der PDF-Analyse etablierte sich in der Vergangenheit bereits bei der Analyse von nanokristallinen, stark fehlgeordneten oder amorphen anorganischen Stoffe. Die Anwendung für nanokristalline, stark fehlgeordnete oder amorphe organische Substanzen hingegen, befindet sich derzeit erst in der Entwicklungsphase. Bisher wurde die PDF-Analyse organischer Verbindungen lediglich als qualitative Methode eingesetzt, d. h. es wurden Lokalstrukturen kristalliner, nanokristalliner oder amorpher Proben miteinander verglichen (Newman *et al.*, 2008; Nollenberger *et al.*, 2009; Billinge *et al.*, 2010). Eine darüber hinausgehende Auswertung der PDF, insbesondere eine Bestimmung der Kristallstruktur organischer Verbindungen aus PDF-Daten, wurde bisher noch nicht versucht. Die Tatsache, dass zum heutigen Zeitpunkt nahezu ausschließlich anorganische Proben mittels PDF-Analyse untersucht werden, zeigt sich auch am Stand der Methodenentwicklung. Für anorganische Verbindungen gibt es etablierte Verfahren zur Simulation von PDF-Kurven (Proffen und Billinge, 1999; Farrow *et al.*, 2007; Tucker *et al.*, 2007; Neder und Proffen, 2008). Diese Verfahren sind für organische Verbindungen jedoch ungeeignet, da sie eine falsche Signalfrequenz wiedergeben (Rademacher *et al.*, 2012). Des Weiteren gibt es verschiedene Methoden zur Bestimmung der Lokalstruktur anorganischen Verbindungen aus PDF-Daten, bei denen einzelne Atome bewegt werden. Diese Methoden eignen sich allerdings ebenfalls nicht für organische Verbindungen, bei denen die Bindungslängen und -winkel eines Moleküls bekannt sind.

Im Rahmen dieser Dissertation soll zunächst die Methode zur Simulation der PDF-Kurven organischer Verbindungen verbessert werden deren Simulation auf einem vorgegebenen Strukturmodell basiert. Die bisher verwendete Methode zur Simulation der PDF-Kurven ist für anorganische Materialien zugeschnitten. Die neue Methode soll insbesondere eine geeignete Beschreibung der Signalfrequenzen der simulierten PDF organischer Stoffe ermöglichen.

Des Weiteren soll eine Methode entwickelt werden, mit der die Struktur organischer Festkörper durch Anpassung an die PDF-Daten bestimmt werden kann. Diese soll eine Verfeinerung ausgehend von gegebenen Strukturmodellen (analog zu der Rietveldverfeinerung), sowie Strukturlösung aus PDF-Daten, d. h. Anpassung von Molekülorientierung und -position ausgehend von Zufallswerten (analog zu der Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten mit Realraum-Methoden) ermöglichen. Zur Beginn der Dissertation gab es hierfür keine wirklich geeigneten Programme. Selbst das Programm, das noch am geeignetsten erschien (SrFit und dessen Nachfolger DiffPy-CMI) befindet sich derzeit erst in Entwicklung. Daher war eine intensive Kooperation mit den Programmentwicklern (Prof. Simon J. L. Billinge und seine Forschungsgruppe, Brookhaven, USA) erforderlich.

Die beiden neu entwickelten Methoden der verbesserten Simulation der PDF-Kurven und der Strukturbestimmung aus PDF-Daten sollen jeweils anhand bekannter Kristallstrukturen in allen Entwicklungsschritten validiert werden.

Neben der Methodenentwicklung sollen in dieser Arbeit zusätzlich zwei Untersuchungen organischer Substanzen anhand der PDF-Analyse vorgenommen werden.

Es ist hinlänglich bekannt, dass viele Substanzen Polymorphie aufweisen (Bernstein, 2002; Hilfiker, 2006), d. h. in verschiedenen kristallinen Formen vorkommen können. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, ob Substanzen auch in verschiedenen amorphen Formen auftreten können, d. h. Polyamorphie aufweisen (Poole *et al.*, 1995). Diese wissenschaftlich hochinteressante Hypothese der Polyamorphie wird am Beispiel des Wirkstoffes Telmisartan untersucht.

Zusätzlich wird eine pharmazeutische Nanosuspension erforscht, welche den Einsatz von Wirkstoffen ermöglicht, die schlecht wasser- und fettlöslich sind (Rabinow, 2004). Durch die niedrige Partikelgröße ist die Charakterisierung der Nanosuspensionen mittels klassischer kristallographischer Methoden erschwert. Im Gegensatz dazu ist die PDF-Analyse zur Untersuchung nanoskopischer Proben geeignet. Im Rahmen dieser Untersuchung, soll bestimmt werden welche polymorphe Form des Wirkstoffes in der Nanosuspension vorliegt, sowie die Lagerstabilität der Nanosuspension untersucht werden.

2 Theoretische Grundlagen

„If you want to find the secrets of the universe, think in terms of energy, frequency and vibration.“

— N. Tesla

In diesem Kapitel sollen folgende theoretische Grundlagen verdeutlicht werden:

- Röntgenpulverdiffraktometrie:
 - * Grundlagen der Methode
 - * auftretende Probleme bei unzureichender Kristallinität der Probe
- Grundlagen der Paarverteilungsfunktion, PDF
- Beschreibung organischer Kristallstrukturen mittels Molekülgeometrie und Packungsvariablen
- Testverbindungen für die Methodenentwicklung: Auswahl sowie Beschreibung der Kristallstrukturen
- Grundlagen der Polymorphie, bzw. der Polyamorphie
- Beispiele für die qualitative Anwendung der PDF-Analyse:
 - * Telmisartan: Stoffeigenschaften und Beschreibung der bekannten Kristallstrukturen.
 - * Pharmazeutische Nanosuspension: Definition und Anwendung.

2.1 Röntgenpulverdiffraktometrie

Geordnete kristalline Festkörper weisen einen periodischen, dreidimensionalen, gitterartigen Aufbau auf. Die interatomaren Abstände in diesem Aufbau entsprechen etwa der Wellenlänge der Röntgenstrahlung. Deshalb werden Röntgenstrahlen am Kristallgitter gebeugt (Friedrich *et al.*, 1913). Jeder Beugungsvorgang lässt sich durch Reflexion an einer definierten Netzebenenschar beschreiben. Diese Netzebenenschar wird durch *Miller-Indices* h, k, l charakterisiert. Um eine konstruktive Interferenz an einer Netzebenenschar zu beobachten, muss der Gangunterschied der gebeugten Strahlung einem ganzzahligen Vielfachen der eingestrahlten Wellenlänge λ entsprechen (Massa, 2002, S. 7, 24). Die Bragg-Gleichung (Gl. 2.1) verdeutlicht diesen Gangunterschied:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d_{hkl} \cdot \sin \theta \quad (2.1)$$

Dabei ist n die Beugungsordnung, λ die Wellenlänge der verwendeten Strahlung, d_{hkl} der Netzebenenabstand und θ der Glanzwinkel (Massa, 2002, S. 31).

Bei der Röntgenbeugung an einem Einkristall erscheinen die Beugungsreflexe nahezu punktförmig und können einzeln vermessen werden. Bei der Röntgenbeugung an einem kristallinen Pulver werden sehr viele, zufällig orientierte Kristallite gleichzeitig vermessen. Jeder Kristallit ergibt dabei ein eigenes Beugungsbild. Durch die Überlagerung dieser Beugungsbilder entstehen charakteristische Debye-Scherrer-Beugungsringe (Debye und Scherrer, 1916; Allmann und Kern, 2003).

Ein Röntgenpulverdiagramm (Abb. 2.1) liefert folgende Informationen:

1 Reflexposition

Die Reflexpositionen sind abhängig vom Kristallsystem, dem Gittertyp und den Gitterparametern der kristallinen Substanz. Anhand der Reflexpositionen kann die Metrik der Elementarzelle der vermessenen Probe mit Hilfe der quadratischen Form der Bragg-Gleichung (Gl. 2.2) bestimmt werden.

$$\left(\frac{2 \sin \theta}{n\lambda} \right)^2 = \frac{1}{d_{hkl}^2} = (h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^*)^2 \quad (2.2)$$

Dabei sind \vec{a}^* , \vec{b}^* , \vec{c}^* die reziproken Gittervektoren (Massa, 2002, S. 33-36). Die Bestimmung der Metrik der Elementarzelle wird Indizierung genannt. Dieser Schritt wird mit Hilfe von verschiedenen Computerprogrammen durchgeführt, wie z. B.

2. Theoretische Grundlagen

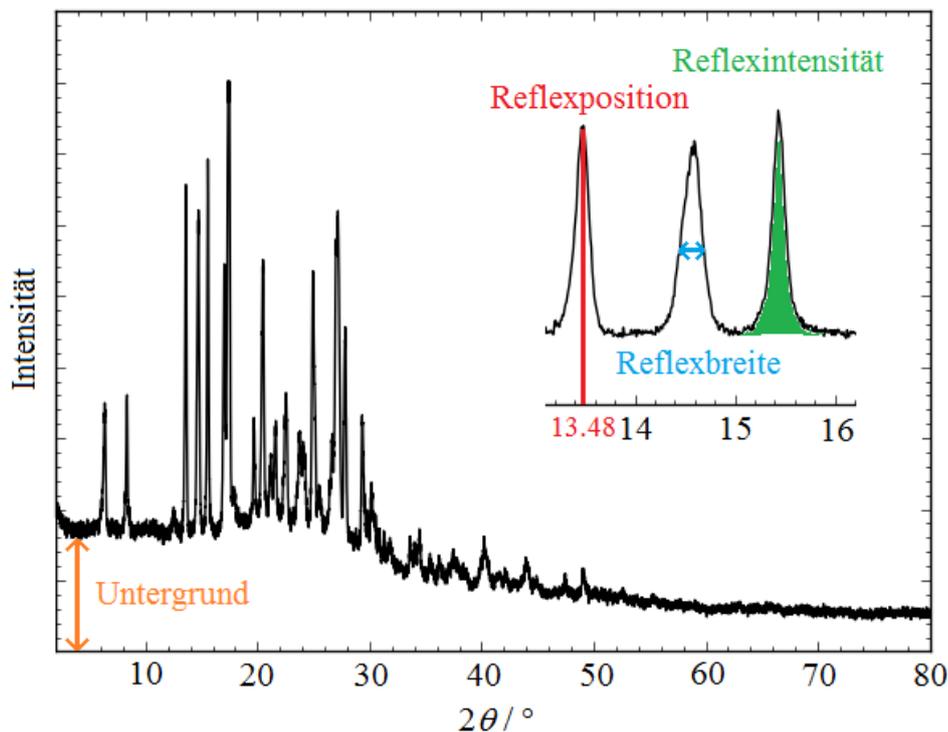


Abb. 2.1.: Typisches Röntgenpulverdiagramm einer organischen Substanz, Hydroxyzin Hydrochlorid, aufgenommen mit Cu-K α_1 -Strahlung. Als Einlage ist ein vergrößerter Bereich des Röntgenpulverdiagramms mit den daraus erhältlichen Informationen dargestellt.

DICVOL (Boultiff und Louër, 1991) und TREOR (Werner, 1985). Die zu vermessende Substanz sollte phasenrein sein und das Röntgenpulverdiagramm sollte erfahrungsgemäß mindestens etwa 20 scharfe Reflexe aufweisen, um die Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche Indizierung zu erhöhen.

2 Reflexintensität

Die Reflexintensitäten werden durch die Positionen und Art der Atome in der Elementarzelle bestimmt. Die Intensität I_{hkl} eines Reflexes ist proportional zum Betragsquadrat des komplexen Strukturformfaktors F_{hkl} . Der Strukturformfaktor ist wie folgt definiert (Gl. 2.3):

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (2.3)$$

Dabei ist f_j der Atomformfaktor des Atoms j und x_j, y_j, z_j seine fraktionelle Koordinaten. Die h, k und l sind die bereits erwähnten Millerschen Indices (Massa, 2002, S. 48-51).

3 Reflexbreite

Die Kristallitgröße (L_{hkl}) wird als das Produkt des Netzebenenabstandes (d_{hkl}) und der Anzahl der Netzebenen (p) im Kristall definiert. Nach der Scherrer-Gleichung (Gl. 2.4) besteht zwischen Kristallitgröße und beobachteter Reflexbreite folgender Zusammenhang:

$$L = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (2.4)$$

Dabei ist K ein empirischer Formfaktor (beträgt 0.89 für kugelförmige und 0.94 für würfelförmige Kristallite), λ die Wellenlänge, β die Halbhöhenbreite des Reflexes und θ der Glanzwinkel (Allmann und Kern, 2003, S. 193-195).

Um ein Röntgenpulverdiagramm ausreichend guter Qualität zur Strukturlösung zu erhalten, sollte die Kristallitgröße mindestens 300 nm betragen (Brüning und Schmidt, 2015). Bei zu kleinen Kristalliten kann immer eine Zunahme der Reflexbreite im Pulverdiffraktogramm beobachtet werden. Diese Reflexverbreiterung führt zur Überlappung von Reflexen und verhindert somit eine eindeutige Zuordnung der Reflexposition zu den Reflexen.

4 Reflexform

Die Verzerrungen des Kristallgitters und/oder Kristallbaufehler beeinflussen die Reflexform.

5 Untergrund

Der Untergrund enthält Informationen über den amorphen Anteil der Probe. Darüber hinaus sind Beiträge enthalten die der Fremdstrahlung, inelastische Streuung, Streuung am Probenträger (Glaskapillare oder Folien) und/oder der Luft zugeordnet werden können.

Die Vorgehensweise bei der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten verläuft im allgemeinen für alle Strukturen nach dem gleichen Schema. Der erste Schritt der Strukturanalyse ist die Aufnahme eines Pulverdiagramms einer möglichst gut kristallinen, phasenreinen Probe. Das Röntgenpulverdiagramm sollte zwischen 20 und 200 Reflexe oder Reflexgruppen aufweisen. Anschließend wird eine Datenreduktion und darauf folgend eine Untergrundkorrektur durchgeführt. Der Untergrund, sowie alle probenfremden, zusätzlichen Reflexe werden entfernt. Anschließend erfolgt die Indizierung des Pulverdiffraktogramms. Hierfür wird bei organischen Substanzen typischerweise der Bereich von 3 bis 30° in 2θ des mit Cu-K α_1 -Strahlung gemessenen Pulverdiffraktogramms verwendet.

2. Theoretische Grundlagen

Die Indizierung stellt den kritischsten Schritt bei der Kristallstrukturbestimmung aus Röntgenpulverdaten dar. Anhand der durch die Indizierung ermittelten Gitterparameter ist es möglich, die wahrscheinlichen Raumgruppen durch systematische Auslöschungen zu ermitteln. Misslingt der Indizierungsschritt, ist es äußerst schwer, Informationen über die Gitterparameter und die Raumgruppe zu erhalten. Die Strukturbestimmung verkompliziert sich dadurch wesentlich (Brüning und Schmidt, 2015).

Die häufigsten Gründe des Scheiterns der Indizierung sind:

- Die gemessene Probe ist nicht phasenrein (Abb. 2.2).

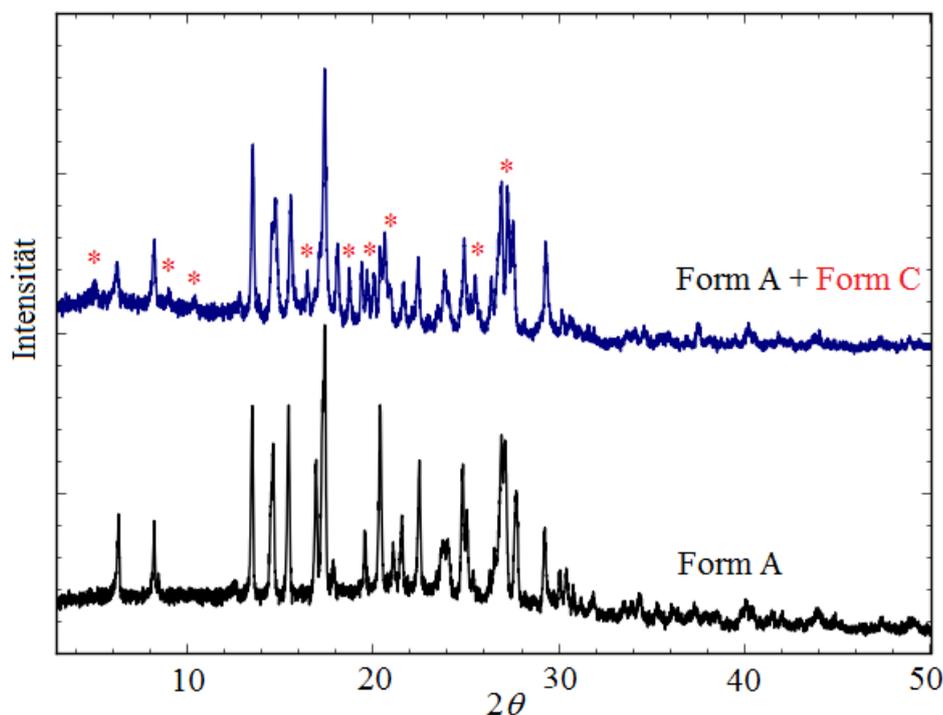


Abb. 2.2.: Röntgenpulverdiagramm der Form A von Hydroxyzin Hydrochlorid (schwarz) und Pulverdiagramm einer Phasenmischung der Formen A und C des Hydroxyzins. Die Reflexe die von der Form C herrühren, sind im Röntgenpulverdiagramm mit einem roten Stern gekennzeichnet.

Die Lösung in diesem Fall ist eine eindeutige Identifizierung der Reflexlagen der Verunreinigungsphase. Hierfür gibt es mehrere Möglichkeiten. Im Idealfall ist die Verunreinigung in der zu untersuchenden Probe bereits bekannt, gut kristallin und die zugehörigen Reflexlagen können eindeutig zugeordnet werden. Bei einer unbekanntem Verunreinigung können weitere Kristallisationsexperimente durchgeführt werden, die eine abweichende Phasenzusammensetzung liefern. Anhand der Unterschiede der Pulverdiffraktogramme können die Reflexe den unterschiedlichen Phasen zugeordnet werden (Dinnebier *et al.*, 1997). Beim Indizieren der gewünschten Phase werden dementsprechend die Reflexe der unerwünschten Phase vernachlässigt. Des Weiteren kann durch Kristallisationsexperimente versucht

werden, die Verunreinigung vollständig zu entfernen.

- Die Kristallitgröße der Probe ist nicht ausreichend.

Für das weitere Vorgehen gibt es in diesem Fall mindestens sechs Möglichkeiten (Brüning und Schmidt, 2015):

- (1) Die Durchführung weiterer Kristallisationsexperimente mit dem Ziel, die Kristallinität der Probe zu verbessern und somit die Überlagerung von Reflexen bzw. die starke Verbreiterung der Reflexe zum größten Teil zu beseitigen.
- (2) Die Gitterparameter werden durch Elektronenbeugung bestimmt (Gorelik *et al.*, 2015).
- (3) Die Indizierung erfolgt anhand einer isostrukturellen Verbindung mit bekannter Kristallstruktur (Schmidt *et al.*, 2006).
- (4) Durchführung einer Kristallstrukturvorhersage mit anschließenden Vergleich der simulierten Pulverdiagramme dieser vorhergesagten Strukturen mit den experimentellen Röntgenpulverdaten (Habermehl *et al.*, 2014; Schmidt *et al.*, 2005).
- (5) Aufstellung einer großen Anzahl an zufälligen Modellen und deren Anpassung an das Pulverdiagramm durch simultane Optimierung der Gitterparameter, der Molekülposition und der Molekülorientierung (Habermehl und Schmidt, 2016).
- (6) Analyse der Paarverteilungsfunktion, um Informationen über die Lokalstruktur zu erhalten.

Es ist wohlgermerkt nicht immer möglich, von jeder Substanz ausreichend kristalline Pulver herzustellen. In diesen Fällen scheitern kristallographischen Standardmethoden zur Kristallstrukturbestimmung. Die Analyse der Paarverteilungsfunktion bietet eine Möglichkeit, Proben auch dann zu untersuchen, wenn sie nanokristallin und/oder amorph sind. Dies wird im folgenden Abschnitt erläutert.

2.2 Paarverteilungsfunktion

Die Analyse der Paarverteilungsfunktion (engl. *pair distribution function*, PDF) wurde als Methode zur Untersuchung von Gläsern und Flüssigkeiten vor etwa 80 Jahren entwickelt (Waseda, 1980; Wagner, 1978; Wright, 1998). In den letzten 20 Jahren zeigte sich, dass diese Methode zur Erforschung nanokristalliner, fehlgeordneter oder auch amorpher Substanzen besonders gut geeignet ist (Neder und Proffen, 2008; Egami und Billinge, 2012). Die PDF-Analyse gehört zu den *Total Scattering*-Methoden. Unter dem Begriff *Total Scattering* wird die Gesamtheit der diffusen, elastischen, inelastischen und der Bragg-Streuung verstanden. Die diffuse Streuung liefert Informationen über die lokale Anordnung der Atome und ist dementsprechend entscheidend für die Untersuchung von nanokristallinen und amorphen Substanzen (Proffen *et al.*, 2003; Billinge und Kanatzidis, 2004; Billinge und Levin, 2007; Young und Goodwin, 2011).

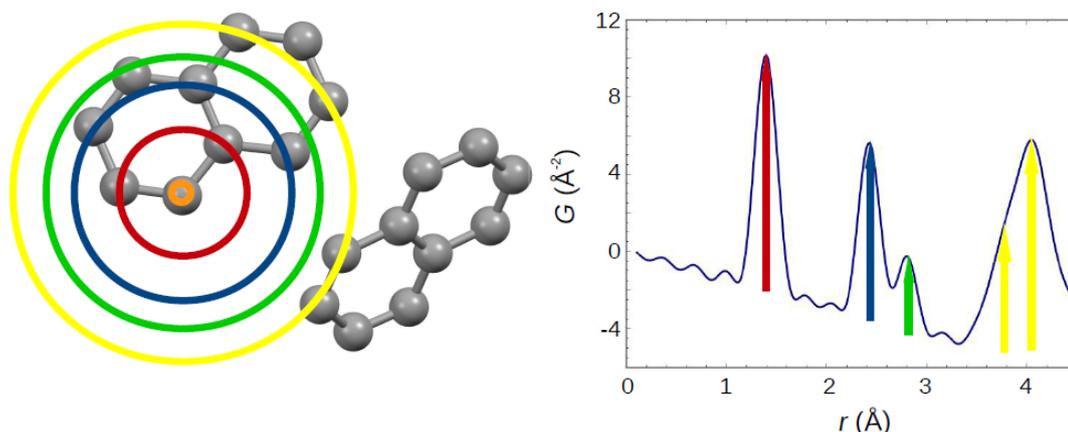


Abb. 2.3.: Links: Segment aus der Kristallstruktur des Naphthalins; rechts: dazugehörige berechnete PDF. Die PDF enthält im gezeigten Bereich von 0-4.5 Å Signale, welche den hervorgehobenen Atom-Atom-Abständen innerhalb dieses Struktursegmentes entsprechen.

Die PDF (Abb. 2.3), die nach Gl. 2.5 definiert ist, gibt die Wahrscheinlichkeit an, zwei Atome in einem Abstand r vorzufinden (Egami und Billinge, 2012, S.56-61).

$$G(r) = 4\pi r [\rho(r) - \rho_0 \gamma_0(r)] \quad (2.5)$$

Dabei ist $\rho(r)$ die Teilchendichte für den beobachteten Abstand r , ρ_0 die gemittelte Teilchendichte und γ_0 die charakteristische Autokorrelationsfunktion (Farrow und Billinge, 2009) der Partikelformfunktion.

Die Vorgehensweise, um eine experimentelle PDF zu erhalten, umfasst vier Arbeitsschritte:

Schritt 1

Analog zu der Röntgenpulverdiffraktometrie ist der erste Schritt die sorgfältige Aufnahme des Röntgenpulverdiagramms der Probe, sowie des unbefüllten Probenbehälters (Leerkapillare oder Leerfolien). Die Intensität der an der Probe gestreuten Strahlung wird in Abhängigkeit des Winkels 2θ aufgenommen. Zur optimalen Erfassung der Daten wird versucht, den Winkelbereich so groß wie möglich zu wählen. Die auf diese Weise erhaltenen Daten werden anschließend aus dem 2θ -Bereich in den Streuvektor-Bereich (Q -Bereich) überführt. Dies erfolgt nach Gl. 2.6.

$$Q = \frac{4\pi \sin \theta}{\lambda} \quad (2.6)$$

Dabei ist λ die Wellenlänge der für das Experiment verwendeten Strahlung und θ der Glanzwinkel. Aus Gl. (2.6) geht hervor, dass der maximal erreichbare Streuvektor Q_{\max} von der Wellenlänge λ und dem erfassten Winkelbereich θ abhängt (Egami und Billinge, 2012, S. 27-31).

Schritt 2

Die gemessene Gesamtintensität I_{exp} (Gl. 2.7) setzt sich aus mehreren Intensitätsbeiträgen zusammen:

$$I_{\text{exp}} = I_C(Q) + I_I(Q) + I_{\text{MC}}(Q) + I_{\text{BC}}(Q) \quad (2.7)$$

Dabei ist $I_C(Q)$ die kohärente Intensität, die die strukturelle Informationen beinhaltet, im Gegensatz zu der inkohärenten Intensität $I_I(Q)$, die keine strukturellen Informationen enthält. $I_{\text{MC}}(Q)$ ist die Intensität der Mehrfachstreuung innerhalb der Probe und $I_{\text{BC}}(Q)$ ist die Intensität, die durch Streuung am Probenbehälter oder an der experimentellen Umgebung verursacht wird. Zur Auftrennung der Intensitätsbeiträge müssen, im zweiten Schritt, verschiedene Korrekturen durchgeführt werden, um ausschließlich die kohärente Intensität $I_C(Q)$ zu erhalten (Egami und Billinge, 2012, S. 27-31). Die Untergrundkorrektur ist am simpelsten durchzuführen. Die Messwerte, die im ersten Schritt gemessenen Leerkapillare, können als $I_{\text{BC}}(Q)$ von der gemessenen Intensität der Probe sorgfältig subtrahiert werden (Abb. 2.4). Weitere Korrekturen berücksichtigen die Polarisation, Absorption, sowie inelastische Streuung und Mehrfachstreuung. Diese Korrekturen werden für gewöhnlich mit Hilfe der Software PDFGetX2 (Qui *et al.*, 2004) oder PDFGetX3 (Juhás *et al.*, 2013) durchgeführt und werden in dieser Arbeit nicht näher beschrieben.

2. Theoretische Grundlagen

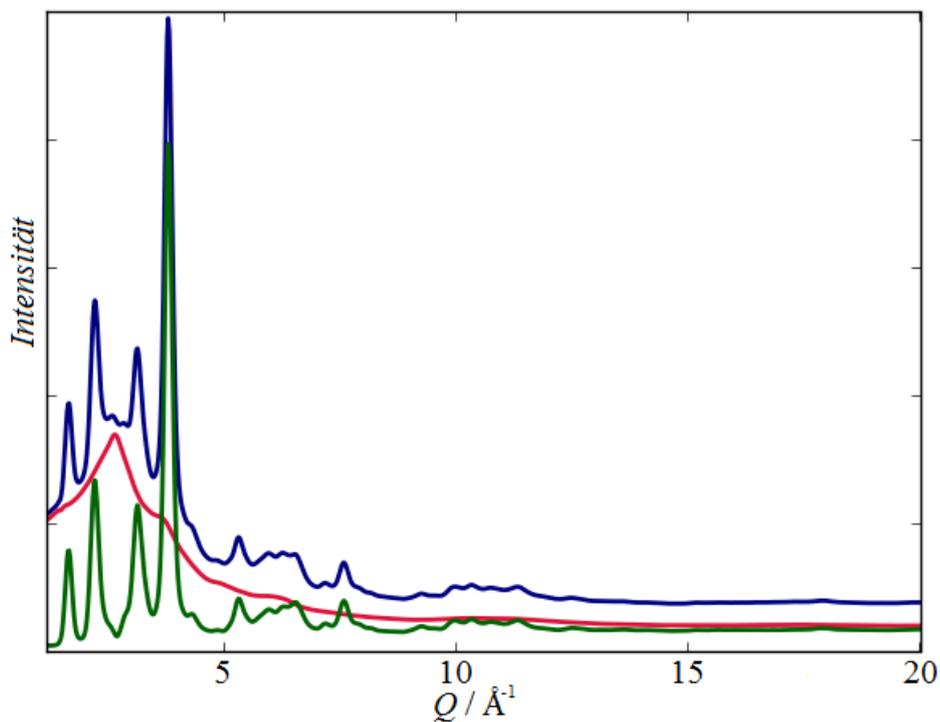


Abb. 2.4.: Blau: Pulverdiffraktogramm von β -Chinacridon (Synchrotron Daten, $\lambda=0.1839 \text{ \AA}$); rot: Leerkapillare; grün: Korrigierte Intensität.

Schritt 3

Im dritten Schritt wird das isolierte $I_C(Q)$ nach Gl. 2.8 normiert, um die Strukturfunktion $S(Q)$ zu erhalten. Die Normierung wird so vollzogen, dass der Mittelwert über den vollständigen Q -Bereich gleich 1 ist. Die erhaltene Strukturfunktion beinhaltet sowohl die Bragg-, als auch die diffuse Streuung (Egami und Billinge, 2012, S. 57-58).

$$S(Q) = \frac{I_C(Q) + \langle f(Q) \rangle^2 - \langle f^2(Q) \rangle}{N \langle f(Q) \rangle^2} \quad (2.8)$$

Hierbei ist N die Anzahl der Atome und $f(Q)$ der Atomformfaktor.

Schritt 4

Zuletzt wird die Strukturfunktion $S(Q)$ nach Gl. 2.9 in die reduzierte Strukturfunktion $F(Q)$ umgewandelt.

$$F(Q) = Q[S(Q) - 1] \quad (2.9)$$

Die reduzierte Strukturfunktion (Abb. 2.5) enthält, genau wie die Strukturfunktion, die Bragg- und die diffuse Streuung (Egami und Billinge, 2012, S. 57-58).

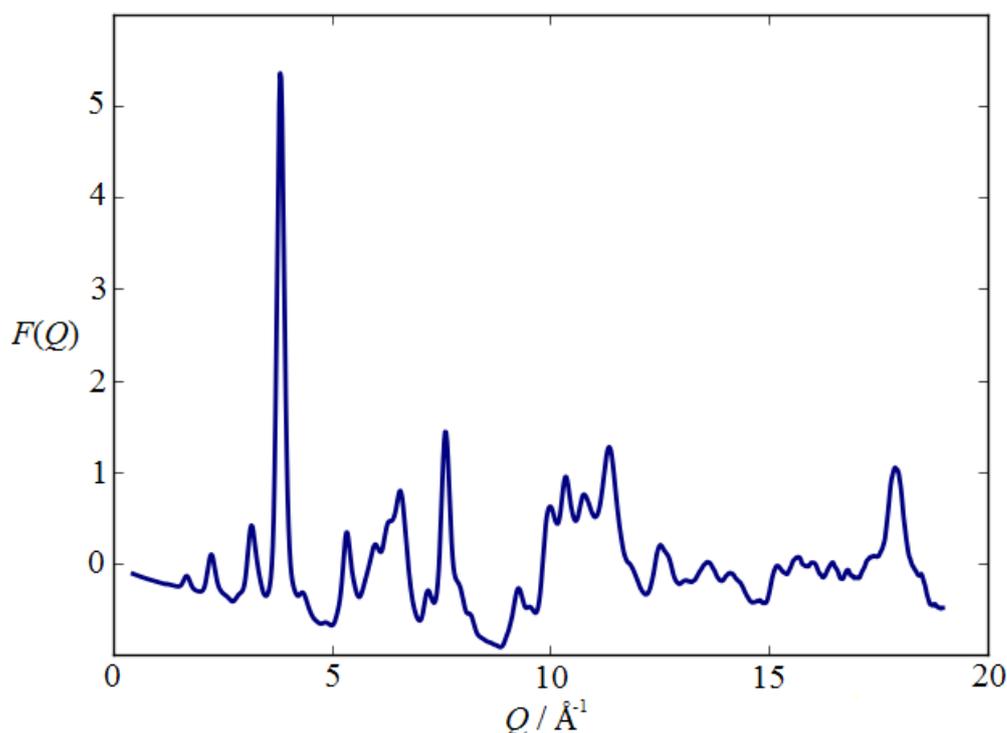


Abb. 2.5.: Beispiel einer typischen reduzierten Strukturfunktion $F(Q)$ einer organischen Substanz, berechnet aus den korrigierten Daten dargestellt in der Abb. 2.4.

Die erhaltene reduzierte Strukturfunktion wird anschließend einer Fourier-Transformation unterworfen (Gl. 2.10, Abb. 2.6), um die Paarverteilungsfunktion zu erhalten (Egami und Billinge, 2012, S. 57-58).

$$G(r) = \frac{2}{\pi} \int_{Q_{\min}}^{Q_{\max}} F(Q) \sin(Qr) dQ \quad (2.10)$$

Unabhängig von einem Strukturmodell können aus der experimentell erhaltenen PDF-Kurve diverse Informationen extrahiert werden (Egami und Billinge, 2012, S. 261-268). Beispielsweise gibt die Signalposition in einer PDF-Kurve den Abstand zweier Atome an. Des Weiteren enthält die Signaltbreite Informationen über die statische und dynamische Fehlordnung der zwei betrachteten Atome. Außerdem lässt sich anhand der Dämpfung der Signale mit zunehmenden r die Domänengröße bestimmen. Durch Integration der Signalintensität können Informationen über die Anzahl der Nachbaratome im entsprechenden Abstand gewonnen werden. Weitere strukturelle Informationen können durch Anpassung eines vorgegebenen Strukturmodells herausgearbeitet werden. Diese Vorgehensweise wird in Kapitel 4 näher erläutert.

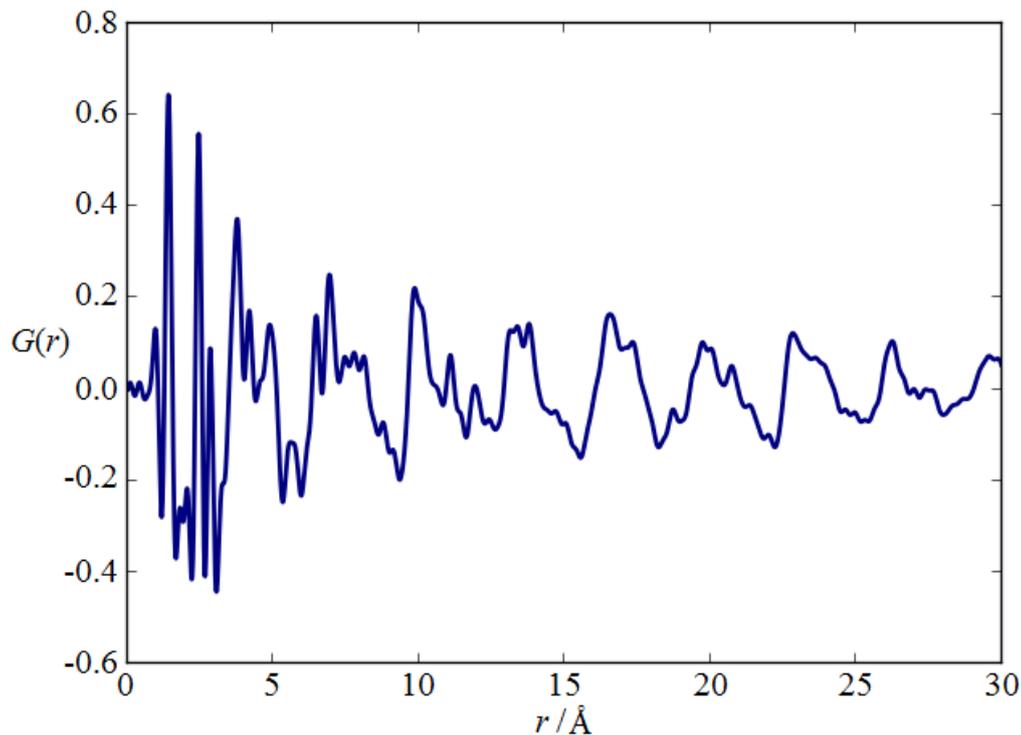


Abb. 2.6.: Beispiel einer typischen PDF einer organischen Substanz (β -Chinacridon), berechnet anhand der in Abb. 2.5 dargestellten Daten. Der verwendete Q_{\max} -Wert für die Berechnung dieser PDF betrug 19 \AA^{-1} .

2.3 Beschreibung organischer Kristallstrukturen anhand der Molekülstruktur und der Packungsvariablen

Kristallstrukturen organischer Verbindungen können durch folgende Parameter beschrieben werden:

- Raumgruppe:

Mit Hilfe der Raumgruppe wird die Information über die Symmetrie im Kristallgitter angegeben. Insgesamt gibt es 230 Raumgruppen, die alle theoretisch möglichen Symmetrieverhältnisse im dreidimensionalen Kristall beschreiben. Aus der Raumgruppe ergeben sich spezielle Lagen auf denen ein Molekül positioniert sein kann, was Symmetrie innerhalb des Moleküls erfordern kann und die Anzahl der unabhängigen Moleküle pro Elementarzelle bestimmt. Um eine unbekannte Struktur mit unbekannter Metrik der Elementarzelle zu lösen, müssten alle möglichen Raumgruppen getestet werden. In der Praxis werden die statistisch am häufigsten auftretenden Raumgruppen zuerst überprüft.

2.3. Beschreibung organischer Kristallstrukturen

Tab. 2.1.: Häufigkeit der Raumgruppen für 95836 untersuchte organische Substanzen (Pidcock *et al.*, 2003, S. 638).

Raumgruppe	Häufigkeit	% des Datensatzes
$P 2_1/c$	38291	39.95
$P \bar{1}$	16662	17.38
$P 2_12_12_1$	11150	11.63
$C 2/c$	6839	7.14
$P 2_1$	5591	5.83
$P bca$	4602	4.80
$P na2_1$	1547	1.61
$P nma$	1197	1.25
$P bcn$	911	0.95
$C 2$	653	0.68
$P 2_1/m$	450	0.47
Total	87893	91.69

Mehr als 90 % der organischen Substanzen kristallisieren in einer der elf am häufigsten vorkommenden Raumgruppen. In Tab. 2.1 sind die häufigsten Raumgruppen für organische Moleküle aufgelistet (Pidcock *et al.*, 2003). Die Kristallstrukturen der in dieser Dissertation untersuchten Verbindungen für die Methodenentwicklung waren bereits bekannt. Dementsprechend wird die richtige Raumgruppe in den ersten Berechnungen vorgegeben. In späteren Entwicklungsschritten sollen dann Berechnungen ohne vorherige Angabe der tatsächlichen Raumgruppe durchgeführt werden.

- Molekülstruktur aller symmetrieunabhängigen Moleküle:

Zur Kristallstrukturlösung organischer Verbindungen aus Pulverdaten mit Realraummethoden oder durch Anpassung an die PDF-Kurve werden zusätzliche Informationen über die Molekülstruktur benötigt, da der Informationsgehalt eines Pulverdiagramms alleine zur Strukturlösung nicht ausreicht. Durch die Angabe der Molekülstruktur wird es möglich, die Strukturen anhand von Pulverdaten zu lösen. Die Molekülstruktur kann wiederum durch experimentelle Methoden wie z. B. ESR, NMR, IR durch Kraftfeldmethoden oder quantenmechanische Rechnungen ermittelt werden.

2. Theoretische Grundlagen

- Packungsvariablen:

Zu den Packungsvariablen gehören:

- (1) Gitterparameter a , b , c , α , β und γ ,
- (2) 3 Translationsparameter für jedes symmetrieunabhängige Molekül zur Beschreibung der Molekülposition in der Elementarzelle,
- (3) 3 Rotationsparameter für jedes symmetrieunabhängige Molekül zur Beschreibung der Molekülorientierung in der Elementarzelle.

In dieser Arbeit werden als Translationsparameter die fraktionellen Koordinaten des Molekülschwerpunktes (X_m , Y_m , Z_m) verwendet. Die Orientierung des Moleküls in der Elementarzelle wird mit Quaternionen (Q_{1-4}) beschrieben (Fritzer, 2001; Karney, 2007).

2.4 Testverbindungen für die Methodenentwicklung

Bei der Entwicklung einer neuen Methode ist es von schwerwiegender Bedeutung, die Testbeispiele sorgfältig auszuwählen, da alle Entwicklungsschritte anhand dieser Verbindungen überprüft werden. Bei der Auswahl der Testbeispiele wurde darauf geachtet, dass diese folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Die Kristallstruktur der Testverbindung ist bereits literaturbekannt (Eintrag in der *Cambridge Structural Database*, CSD (Allen, 2002)).
- Die ausgewählten Verbindungen können ohne großen Aufwand in reiner Form erworben werden, sodass alle gewünschten Experimente beliebig oft wiederholt werden können.
- Die verschiedene Strukturcharakteristika sind vertreten (z. B. Schichtstruktur, Fischgrätmuster, starre oder flexible Moleküle).
- Die unterschiedliche Kristallinitätsgrade sind vertreten (gut kristallin und mäßig kristallin).

Die folgenden vier Testbeispiele erfüllen diese Kriterien: Naphthalin (Banerjee, 1930), β -Chinacridon (Paulus *et al.*, 2007), Allopurinol (Prusiner und Sundaralingam, 1972) und Paracetamol (Bouhmaid *et al.*, 2009). Die Kristallstrukturen aller Testverbindungen wurden anhand von Einkristalldaten bestimmt.

2.4.1 Naphthalin

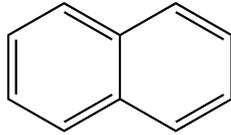


Abb. 2.7.: Vereinfachte Strukturformel von Naphthalin.

Naphthalin ($C_{10}H_8$, Abb. 2.7) ist eine der einfachsten, polyzyklischen Kohlenwasserstoffverbindungen. Die Struktur des Naphthalins wurde 1930 aus Einkristalldaten bestimmt (Banerjee, 1930) und später durch zahlreiche weitere Untersuchungen bestätigt (Oddershede und Larsen, 2004; Abrahams *et al.*, 1949a,b; Cruickshank, 1957; Capelli *et al.*, 2006). In dieser Arbeit wurden die Kristallstrukturdaten von (Cruickshank, 1957) verwendet, da es sich hierbei um eine Raumtemperaturmessung handelte und die Synchrotron-PDF-Messungen ebenfalls bei Raumtemperatur erfolgten. Der farblose und charakteristisch riechende Feststoff Naphthalin kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/a$. Die Moleküle befinden sich auf einer speziellen Lage (Inversionszentrum) und formen ein Fischgrätzmuster (Abb. 2.8). Die Moleküle werden untereinander nur durch Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten, was ein typisches Merkmal der organischen Van-der-Waals-Kristalle ist.

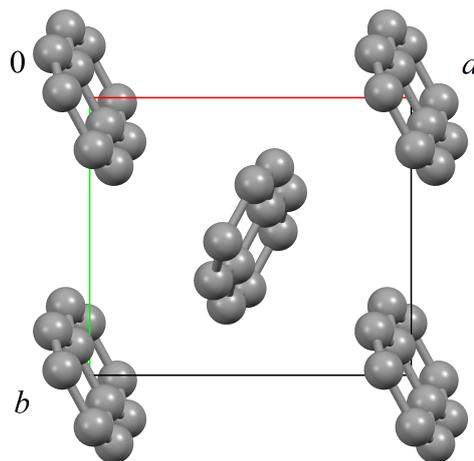


Abb. 2.8.: Kristallstruktur von Naphthalin, Projektion entlang $[001]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

2.4.2 Chinacridon

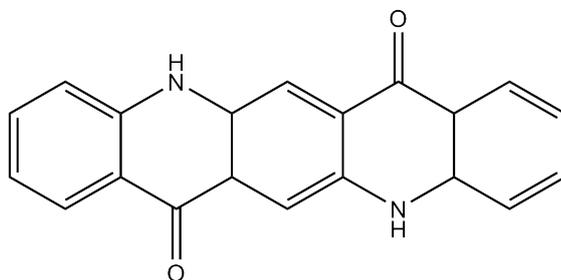


Abb. 2.9.: Vereinfachte Strukturformel von Chinacridon.

Chinacridon ($C_{20}H_{12}N_2O_2$, Pigment Violet 19, Abb. 2.9) ist ein industriell bedeutendes Pigment für rote bis violette Farbtöne. Bisher sind vier Phasen bekannt: α^I , α^{II} , β und γ (Paulus *et al.*, 2007). In dieser Arbeit wurde eine nanokristalline Probe der rötlich-violetten β -Phase untersucht. β -Chinacridon kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$. Das Molekül befindet sich bei diesem Polymorph auf einem Inversionszentrum. In der Kristallstruktur dieser Phase ist jedes Chinacridonmolekül mit zwei Nachbarmolekülen über jeweils zwei N-H \cdots O=C-Wasserstoffbrücken verbunden. Dadurch entstehen unendliche Ketten aus Chinacridonmolekülen, welche sich in $[110]$ - und $[\bar{1}\bar{1}0]$ -Richtung fortsetzen (Abb. 2.10). Entlang $[010]$ stapeln sich die Ketten übereinander. In $[001]$ -Richtung werden die benachbarten Ketten durch schwache Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten (Paulus *et al.*, 2007).

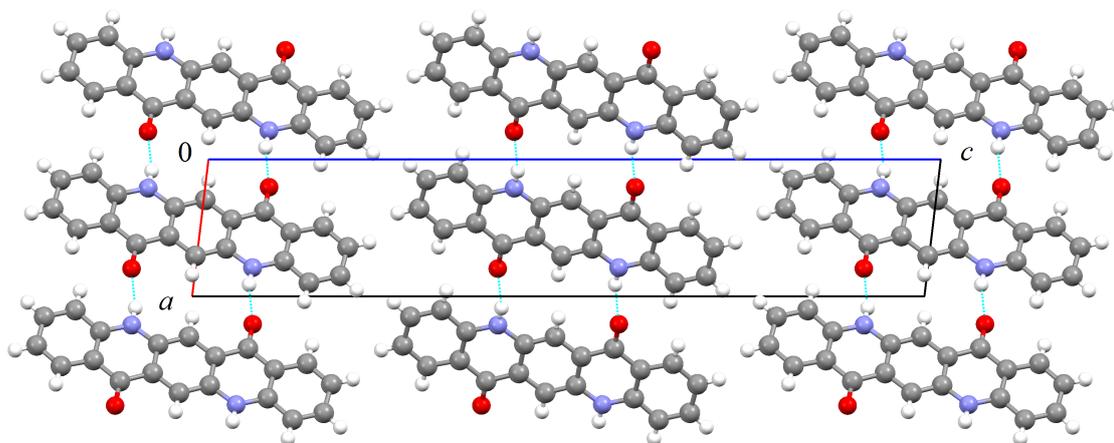


Abb. 2.10.: Kristallstruktur von β -Chinacridon, Projektion entlang $[010]$.

2.4.3 Allopurinol

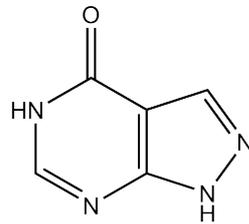
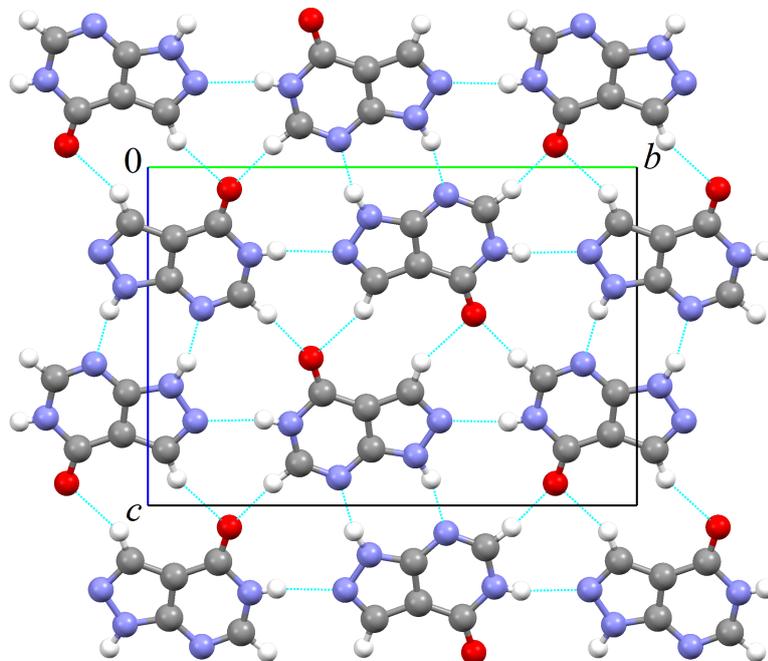


Abb. 2.11.: Vereinfachte Strukturformel von Allopurinol.

Allopurinol ($C_5H_4N_4O$, Abb. 2.11) ist ein Hemmer des Enzyms Xanthinoxidase und gehört zur Gruppe der Urikostatika. Es wird hauptsächlich gegen Hyperurikämie verabreicht. Allopurinol ist ein farbloser Feststoff, der in der Raumgruppe $P2_1/c$ kristallisiert. Im Gegensatz zu den vorherigen Testverbindungen befinden sich die Allopurinolmoleküle auf einer allgemeinen Lage in der Elementarzelle. Jedes Molekül ist über N-H \cdots N- und C-H \cdots O=C-Wasserstoffbrücken mit sechs Nachbarmolekülen verbunden. Dadurch werden Schichten parallel zur $(\bar{1}02)$ -Ebene gebildet (Abb. 2.12). Benachbarte Schichten werden durch eine große Anzahl an Van-der-Waals-Kontakten sowie durch Coulomb-Interaktionen zwischen den partiell geladenen Atomen zusammengehalten (Prusiner und Sundaralingam, 1972).

Abb. 2.12.: Kristallstruktur von Allopurinol, Projektion entlang $[100]$.

2.4.4 Paracetamol

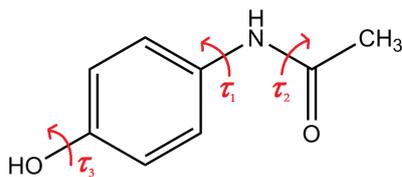


Abb. 2.13.: Vereinfachte Strukturformel von Paracetamol. Die roten Pfeile stellen die intramolekularen Freiheitsgrade dar.

Paracetamol ($C_8H_9NO_2$, Abb. 2.13) ist ein Arzneistoff mit schmerzlindernder und fiebersenkender Wirkung. Dieser farblose Feststoff kommt in mindestens zwei kristallinen Phasen vor. Hier wurde die monokline Phase (Raumgruppe $P2_1/n$) untersucht. Im Unterschied zu den anderen drei bereits vorgestellten Testverbindungen ist das Paracetamolmolekül flexibel und weist 3 Freiheitsgrade (in Abb. 2.13 durch Pfeile dargestellt) auf. Des Weiteren ist das Paracetamolmolekül im Gegensatz zu den anderen Testverbindungen nicht vollständig planar. Die Acetamidgruppe ist um etwa 22.6° um die Ph-N-Bindung rotiert und befindet sich außerhalb der Ebene des Benzolringes. Die Moleküle sind über N-H \cdots O=C-Wasserstoffbrücken zu Ketten parallel zu $[100]$ verknüpft (Abb. 2.14). Diese Ketten sind wiederum durch O-H \cdots O=C-Wasserstoffbrücken miteinander verbunden. Daraus resultieren Zick-Zack Schichten, die sich parallel zur (010) -Ebene ausbreiten (Bouhmaida *et al.*, 2009).

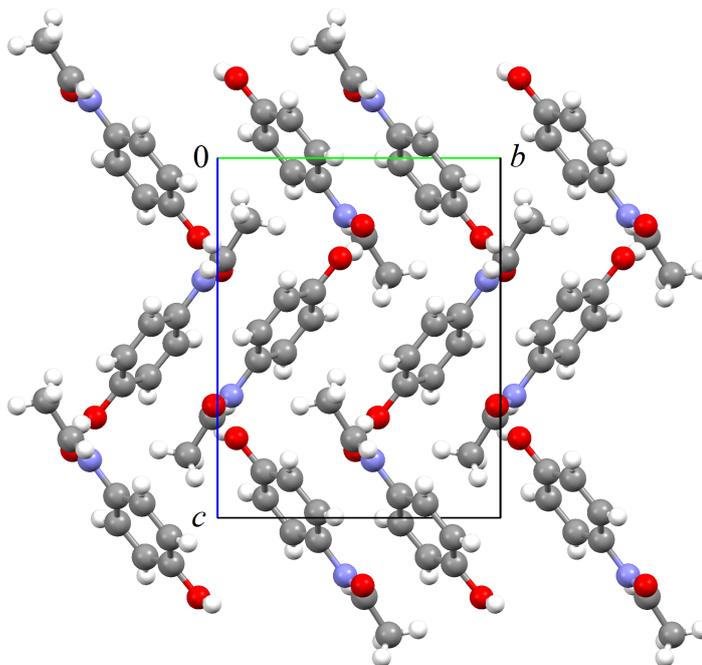


Abb. 2.14.: Kristallstruktur von Paracetamol, Projektion entlang $[100]$.

2.5 Polymorphie und Polyamorphie

Der Ausdruck „Polymorphie“ (griechisch: poly = viel, zahlreich; morphia = Form, Gestalt) beschreibt im Allgemeinen die Vielgestaltigkeit und wird in der Kristallographie für das Vorkommen einer Verbindung in mehreren kristallinen Formen verwendet. Diese kristallinen Formen, auch Polymorphe genannt, haben die gleiche chemische Zusammensetzung, unterscheiden sich aber in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften, sowie in ihrem räumlichen Aufbau. Ein visuelles Beispiel hierfür zeigt sich bei Polymorphieuntersuchungen an Pigmenten, deren unterschiedliche Polymorphe oftmals unter anderem verschieden Farbtöne, Farb- und Lichtechtheit aufweisen (Abb. 2.15).



Abb. 2.15.: Polymorphie von Chinacridon. Von links nach rechts: α^I -, α^{II} -, β - und γ -Form (Paulus *et al.*, 2007).

Die Polymorphe werden in zwei große Klassen unterteilt: „echte“ und „unechte“ Polymorphe. Die „echten“ Polymorphe unterscheiden sich lediglich in der Anordnung ihrer Moleküle, während die „unechten“ Polymorphe zusätzliche Fremdsubstanzen enthalten (Abb. 2.16). Die „unechten“ Polymorphe können in Pseudopolymorphe oder Solvate, Co-Kristalle und Salze unterteilt werden (Hilfiker, 2006; Bernstein, 2002). Wenn es keine oder nur eine lokale räumliche Nahordnung in der festen Form gibt, wird diese als amorphe Form bezeichnet. Pseudopolymorphe, Salze, Co-Kristalle und amorphe Form einer Substanz können jeweils wiederum eigene Polymorphe aufweisen. Das Vorkommen verschiedener Arten von amorphen Formen der gleichen Verbindung wird in der Wissenschaft als amorphe Polymorphie oder Polyamorphie bezeichnet (Poole *et al.*, 1995; Wilding *et al.*, 2006).

Während die Polymorphie in der Forschung bereits eine entscheidende Bedeutung beigegeben wird und unzählige Beispiele in der Literatur bekannt sind, ist das Phänomen der Polyamorphie noch kaum erforscht.

2. Theoretische Grundlagen

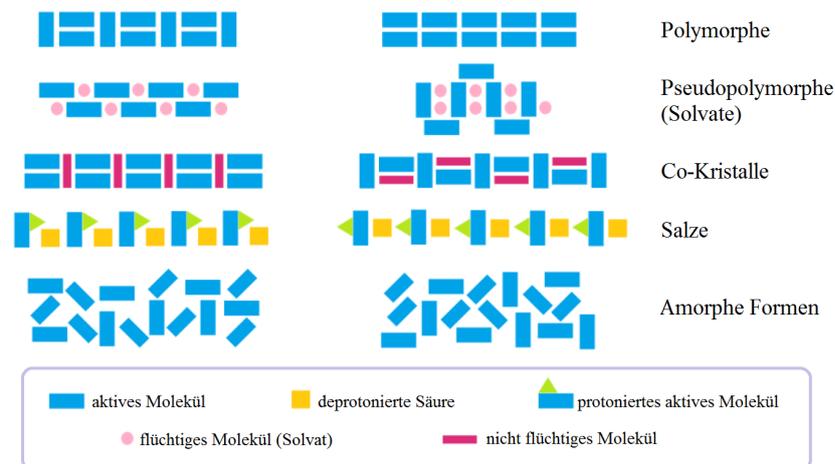


Abb. 2.16.: Schematische Darstellung von verschiedenen „echten“ und „unechten“ Polymorphen. Modifiziert nach (Hilfiker, 2006, S. 2).

Derzeit sind einige wenige Beispiele der Polyamorphie in der Literatur bekannt, welche sich hauptsächlich mit Eis und dessen bekannten, amorphen Formen befasst (Misima *et al.*, 1985; Loerting und Giovambattista, 2006). Neben Eis sind weitere bekannte Beispiele die Polyamorphien von Siliciumdioxid (Grimsditch, 1984) und Calciumcarbonat. Während die Polymorphie des Calciumcarbonats schon längst erforscht worden ist, insbesondere seine kristallinen Polymorphe Calcit, Aragonit und Vaterit (Holleman und Wiberg, 2007) (Abb. 2.17) hinreichend untersucht worden sind, hat sich amorphes Calciumcarbonat aufgrund des Zusammenhanges mit der Biomineralisation zu einem wichtigen Forschungsthema entwickelt (Cartwright *et al.*, 2012).



Abb. 2.17.: Polymorphie von Calciumcarbonat. Links: Calcit, Mitte: Aragonit (Aufnahmen der Mineraliensammlung des Arbeitskreises von Prof. Schmidt), Rechts: Vaterit (Bild dankend erhalten von Prof. Schmidt).

Amorphes Calciumcarbonat konnte in vielen Lebewesen, wie z. B. Seeigeln (Beniash *et al.*, 1997; Politi *et al.*, 2004), Krebstieren (Raz *et al.*, 2002) und Venusmuscheln (Weiss *et al.*, 2002), nachgewiesen werden. In manchen Lebewesen dient es zur Skelettbildung, in anderen als Speicher für den Calciumcarbonat-Bedarf oder als Vorstufe einer der kristallinen Phasen des Calciumcarbonats. Bei den Untersuchungen an diesen unterschiedlichen biogenen, amorphen Calciumcarbonatproben konnten verschiedene Nahordnungen

2.5. Polymorphie und Polyamorphie

beobachtet werden. Zudem konnte dargelegt werden, dass durch unterschiedliche Probenpräparation verschiedene, synthetische Polyamorphe des Calciumcarbonats hergestellt werden können (Lam *et al.*, 2007; Goodwin *et al.*, 2010).

Es ist bekannt, dass in der Medizin und Industrie einige Materialien als amorphe Festkörper eingesetzt werden (Hancock und Parks, 2000; Kesisoglou *et al.*, 2007; Newman *et al.*, 2008), beispielsweise schlecht lösliche Wirkstoffe. Um deren Lösungsgeschwindigkeit und somit ebenfalls deren Bioverfügbarkeit zu erhöhen, wird versucht die Partikelgröße zu erniedrigen. Durch Anwendung verschiedener Prozesse (z. B. Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, Mahlen usw.) können amorphe Formen solcher Wirkstoffe hergestellt werden. Durch DSC, IR und Röntgenpulverdiffraktometrie können solche amorphe Formen nachgewiesen werden (Nollenberger *et al.*, 2009). An dieser Stelle, ergibt sich die Frage, welche amorphe Form diese Materialien aufweisen. Besteht die Möglichkeit, dass durch unterschiedliche Herstellungswege verschiedene Polyamorphe erzeugt werden?

Es wurde die Annahme getroffen, dass jede amorphe Form einem speziellen kristallinen Polymorph zugrunde liegt. Allerdings muss dies nicht notwendigerweise der Fall sein. Die Ausbildung der einzelnen Polymorphe hängt wahrscheinlich von den jeweiligen Nukleations- und Kristallisationsbedingungen ab. Eine der größten Herausforderungen in den Untersuchungen der Polyamorphie ist das Erstellen eines adäquaten Strukturmodells, welches die amorphe Formen ausführlich beschreibt. Außerdem sind die amorphen Formen sehr häufig nicht stabil und gehen schnell in eine andere, teilweise sogar kristalline Form über. Die Methoden, die zur Untersuchung amorpher Zustände zur Verfügung stehen, sind begrenzt, zudem ist die Probenpräparation oftmals aufwendig und mühsam (Cartwright *et al.*, 2012).

Dennoch ist die Betrachtung der Polyamorphie von erheblicher Bedeutung, da diese Einblick erlaubt, wie unterschiedliche Polymorphe aus ihren Vorstufen entstehen können. Die Entstehung von unterschiedlichen Polymorphen wiederum ist von großem medizinischen, pharmazeutischen und industriellen Interesse, um ein besseres Verständnis der Kristallisation der jeweiligen gewünschten Form zu erlangen. Bei exakter Kenntnis des Kristallisationsvorganges wäre ein gezieltes Lenken des Kristallisationsprozesses zu der gewünschten Form denkbar.

In der Kristallstruktur der Form A (Abb. 2.20) sind intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Methyl- und *n*-Propyl-Substituenten der Benzimidazolgruppen vorhanden. Zudem liegen die zentralen Benzimidazolgruppen in der Struktur nahezu parallel zueinander. Dies ermöglicht π - π -Wechselwirkungen zwischen den Benzimidazolgruppen. Neben dieser hydrophoben Wechselwirkung liegt eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten Sauerstoff der Carboxylgruppe und dem N⁴-Atom der endständigen Benzimidazolgruppe des nächsten Moleküls vor. Durch diese Wasserstoffbrückenbindungen sind die Moleküle in einer Helixstruktur entlang [001] angeordnet.

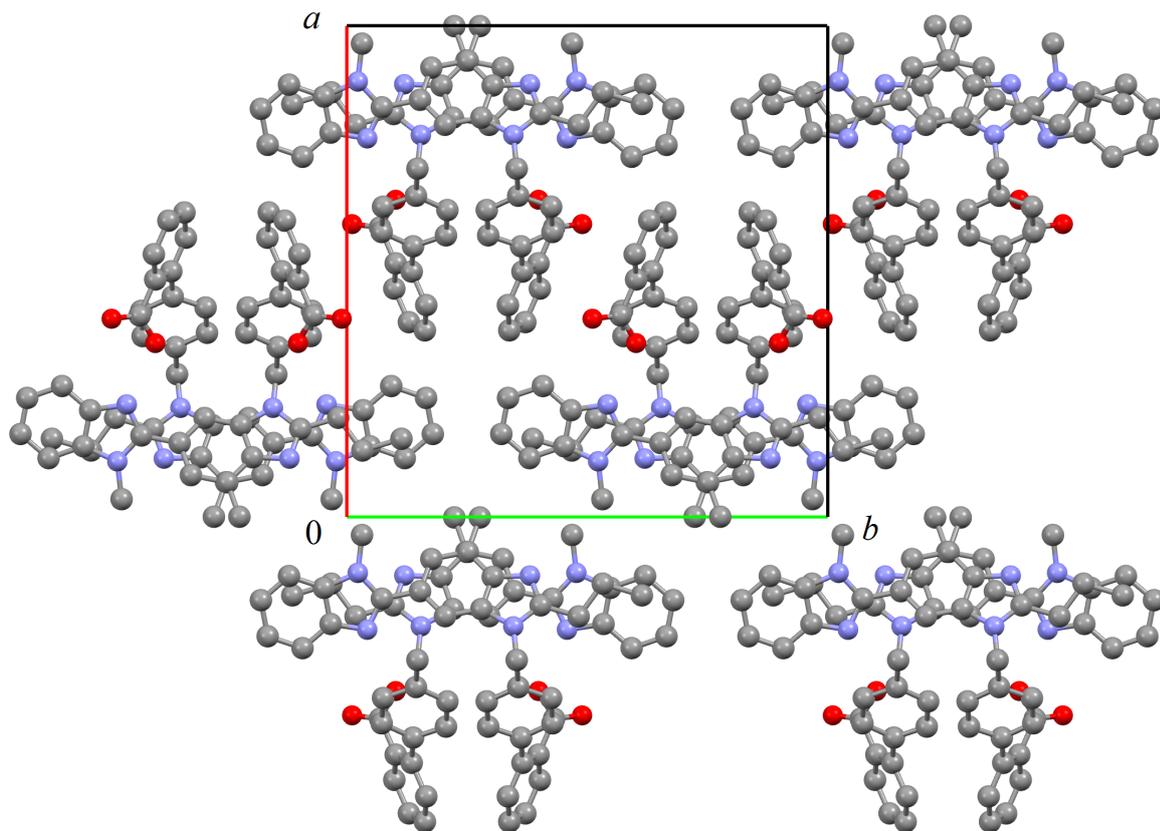


Abb. 2.20.: Kristallstruktur von Telmisartan, Form A, Projektion entlang [001]. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

In der Kristallstruktur der Form B (Abb. 2.21) liegen π - π -Wechselwirkungen zwischen den endständigen Benzimidazolgruppen der Moleküle und den zentralen Benzimidazolgruppen der jeweils nächsten Moleküle, sowie Wechselwirkungen mit Phenylengruppen vor. Neben diesen hydrophoben Wechselwirkungen bildet sich in der Form B eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten Sauerstoff der Carboxylgruppe und dem N⁴-Atom der endständigen Benzimidazolgruppe des nächsten Moleküls aus. Analog zu der Form A sind die Moleküle zu einer Helix entlang [001] verbunden. Die Helixstruktur der Form B weist, im Gegensatz zu Form A, größere Hohlräume auf.

2. Theoretische Grundlagen

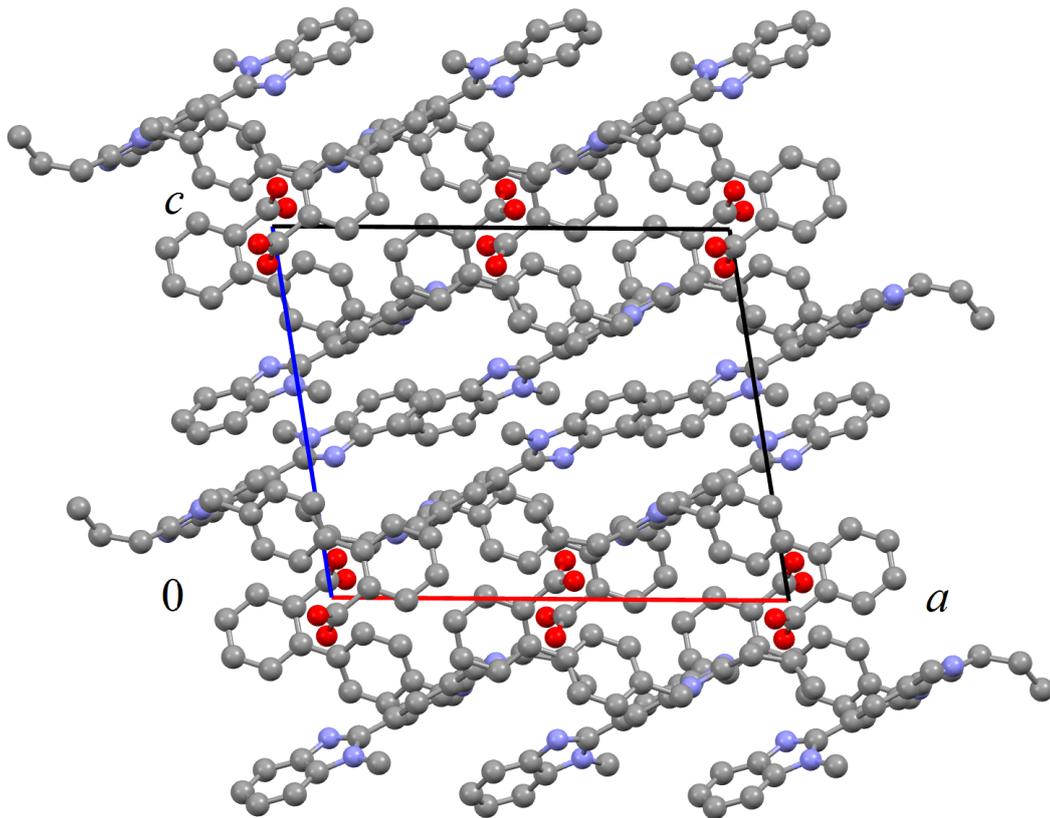


Abb. 2.21.: Kristallstruktur von Telmisartan, Form B, Projektion entlang $[0\ 1\ 0]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

2.7 Pharmazeutische Nanosuspensionen

Der Begriff pharmazeutische Nanosuspension bezeichnet fein dispergierte Wirkstoffpartikel in einer wässrigen oder organischen, flüssigen Phase. Es handelt sich um eine kolloidale Dispersion der Wirkstoffpartikel, wobei die Dispersion durch Tenside und/oder Polymere stabilisiert wird. In einer Nanosuspension werden Wirkstoffe in der jeweils gewünschten kristallinen Phase mit reduzierter Partikelgröße aufbewahrt. Da die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit eines Stoffes von Partikelgröße und Partikelform abhängen (je kleiner die Partikel, desto höher die Lösungsgeschwindigkeit), ermöglichen Nanosuspensionen eine durch schnelleres Auflösen verbesserte Bioverfügbarkeit. Dies ist von besonderem Interesse, da derzeit viele neue Wirkstoffe entwickelt werden, die in Wasser schlecht oder kaum löslich sind. Die schlechte Löslichkeit und niedrige Lösungsgeschwindigkeit führen oftmals zu unzureichender Bioverfügbarkeit (Geetha *et al.*, 2014). Die Formulierung solcher Stoffe ist daher eine sehr anspruchsvolle Aufgabe in der pharmazeutischen Industrie.

2.7. Pharmazeutische Nanosuspensionen

Nanosuspensionen ermöglichen den pharmazeutischen Einsatz von ansonsten nur schlecht oder kaum wasser- und lipidlöslichen Wirkstoffen (Rabinow, 2004). Allerdings ist die Charakterisierung der Wirkstoffe durch die geringe Partikelgröße wesentlich erschwert. Die genannten Eigenschaften der Wirkstoffe erschweren zudem die Synthese gut kristalliner Proben. Im Gegensatz zu klassischen röntgenographischen Methoden ist die Analyse der PDF-Kurven jedoch nicht auf gut kristalline Proben angewiesen, weswegen sie sich für die Untersuchung von nanoskopischen Proben besonders gut eignet.

3 Experimenteller Teil

„They say that I am one of the most persistent workers, maybe I am, if thought is equivalent to work, because I dedicated to it nearly all my time. But if work is interpreted as a finite activity in a finite time by specially determined rules, than maybe I am the worst sloth.“

— N. Tesla

In diesem Kapitel werden kurz die Experimente und die Datenauswertung beschrieben:

- * Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Naphthalin, Allopurinol, β -Chinacridon und Paracetamol.
- * Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Telmisartan.
- * Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von einer Nanosuspension.

3.1 Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Naphthalin, Allopurinol, β -Chinacridon und Paracetamol

Naphthalin, Allopurinol und Paracetamol wurden bei Sigma Aldrich käuflich erworben (Reinheitsgrad 99 %). Die β -Chinacridon-Probe wurde von der Clariant GmbH erhalten (Handelsname Hostaperm®Rotviolett ER02). Alle Stoffe wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Röntgenpulverdiagramme dieser Verbindungen wurden bei Raumtemperatur an der Beamline X17A (Abb. 3.1) der *National Synchrotron Light Source* (NSLS) in Brookhaven aufgenommen.

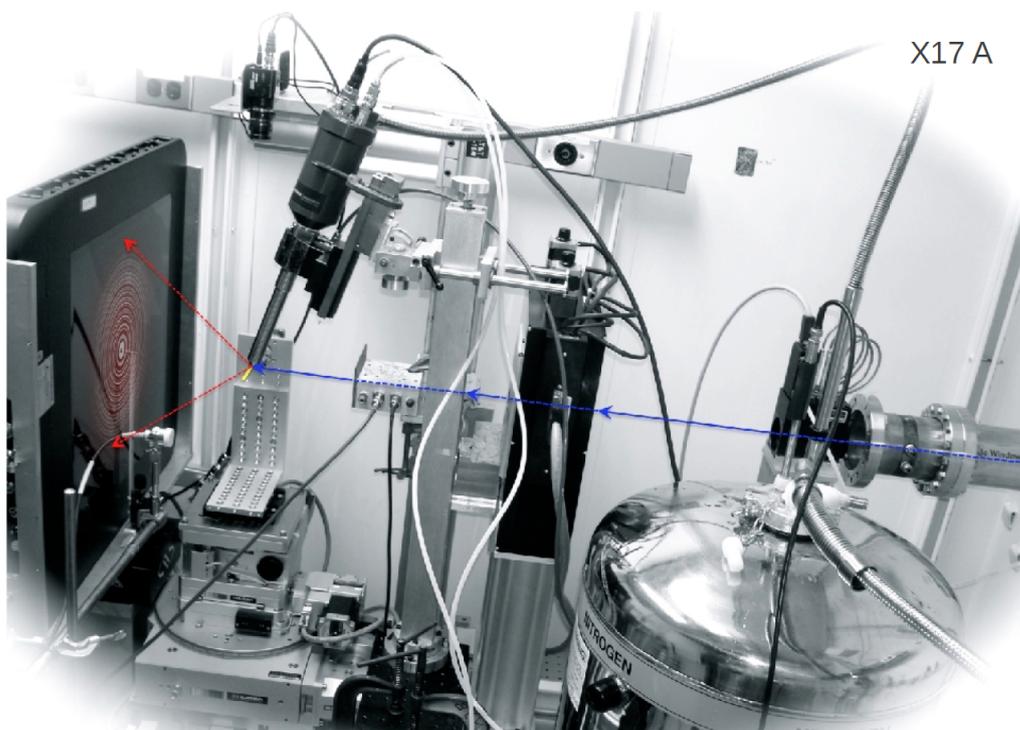


Abb. 3.1.: Experimentaufbau der Beamline X17A. Blau: einfallender Strahl; gelb: zu messende Probe; rot: gebeugte Strahlen. Auf dem Detektor ist eine Simulation der charakteristischen Debye-Scherrer-Ringe abgebildet (Bild dankend erhalten von Dr. Milinda Abeykoon, NSLS Brookhaven).

Zur Messung wurden die Proben sorgfältig in einem Mörser zerkleinert und jeweils in eine Kapton-Kapillare mit 1 mm Durchmesser gefüllt. Die Kapillaren wurden an beiden Enden luftdicht verschlossen. Zur Messung wurde monochromatische Strahlung verwendet, die mit Hilfe eines Si (3 1 1)-Monochromators auf eine Energie von 67.42 keV, entsprechend der Wellenlänge 0.1839 Å eingestellt wurde. Zur Detektion wurde ein zweidimensionaler, orthogonal zum Strahl angebrachter Perkin-Elmer-Detektor verwendet. Mit einer Standardprobe (LaB_6) wurde die Probe-Detektor-Distanz auf 204.2 mm

3. Experimenteller Teil

kalibriert und für alle Experimente beibehalten. Mehrere Scans wurden aufgenommen, sodass für jede Substanz eine Belichtungszeit von insgesamt 30 min erreicht wurde. Die Diffraktogramme wurden mit Hilfe der Software FIT2D (Hammersley *et al.*, 1996) aufsummiert, integriert und im Format $I(Q)$ dargestellt (Abb. 3.2).

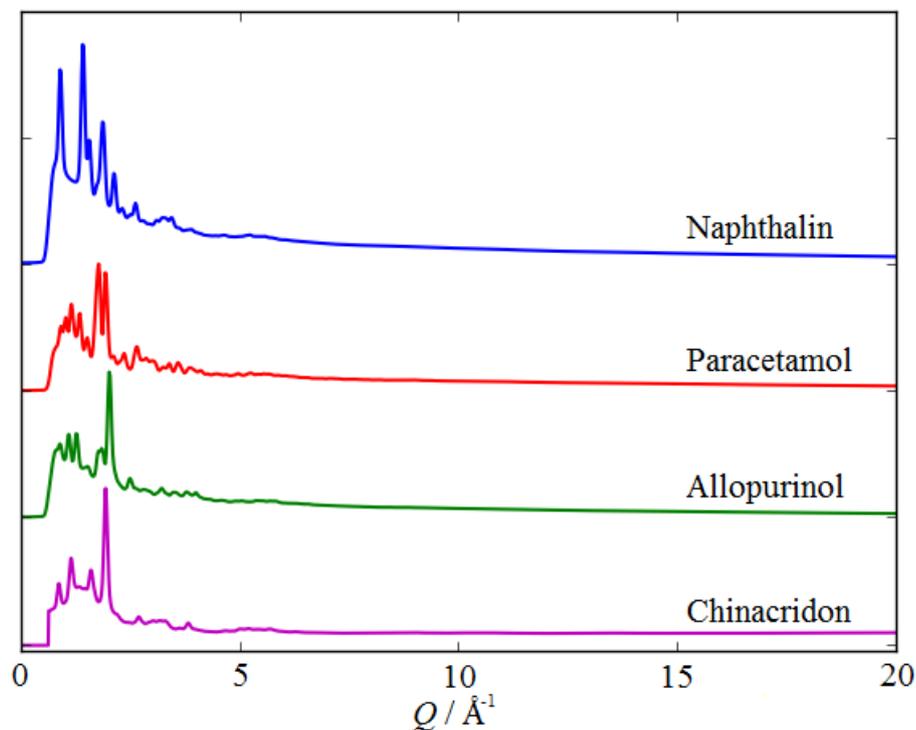


Abb. 3.2.: Röntgenpulveraufnahmen der Testverbindungen.

Für die PDF-Analyse wurden diese Daten anschließend mit dem Programm PDFgetX3 (Juhás *et al.*, 2013) untergrundkorrigiert und normiert, um die totale Streufunktion $F(Q)$ zu erhalten und daraus die PDF, $G(r)$, zu berechnen. Dafür wurden die Daten bei maximalen Q -Werten abgeschnitten, sodass starke Abbrucheffekte vermieden wurden und gleichzeitig ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis erreicht wurde. Die Q_{\max} -Werte von 19.5\AA^{-1} für Naphthalin, 19.0\AA^{-1} für β -Chinacridon, 18.5\AA^{-1} für Allopurinol und 18.7\AA^{-1} für Paracetamol erwiesen sich als optimal.

3.2 Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Telmisartan

3.2.1 Röntgenpulveraufnahmen von Telmisartan am arbeitskreiseigenen Diffraktometer

Die Probenpräparation des Telmisartans erfolgte durch die Boehringer Ingelheim GmbH auf drei unterschiedliche Weisen (Tab. 3.1).

Tab. 3.1.: Telmisartanproben und deren Herstellungsprozesse.

Probenbezeichnung	Herstellungsprozess
(1)	gemahlen (Kugelmühle)
(2)	gefriergetrocknet
(3)	sprühgetrocknet

Diese Proben wurden ohne weitere Bearbeitung jeweils in eine Glaskapillare (Durchmesser 1.0 mm) eingefüllt und von Edith Alig auf einem Stoe-Stadi-P-Diffraktometer-Typ sowohl mit $\text{Cu-}K\alpha_1$ -, als auch mit $\text{Mo-}K\alpha_1$ -Strahlung (Ge 111 Monochromator, Transmissionsgeometrie) vermessen. Als Detektor wurde jeweils ein linearer PSD verwendet. Die Messeinstellungen sind in Tab. 3.2 angegeben. Um ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen, wurden pro Probe jeweils acht Messwiederholungen durchgeführt.

Tab. 3.2.: Messeinstellungen des Stoe-Stadi-P-Diffraktometers für die Telmisartanproben.

	Cu- $K\alpha_1$ -Strahlung		Mo- $K\alpha_1$ -Strahlung	
PSD-Step	0.2		0.2	
Messzeit/Step	15 s		15 s	
Messwiederholungen	4	4	4	4
2θ -Bereich /°	1 bis 128	60 bis 128	1 bis 100	50 bis 100

Die gemessenen Daten wurden mit der Software *WinX^{POW}* (Stoe und Cie, 2014) bearbeitet, um jeweils eine Messdatei pro Probe und Wellenlänge zu erhalten (Abb. 3.3 und 3.4). Um die PDFs zu erhalten, wurden die Daten anschließend mit der Software PDFgetX3 (Juhás *et al.*, 2013) sorgfältig untergrundkorrigiert, normiert und letztlich Fourier transformiert. Die Q_{\max} -Werte von 6.4 \AA^{-1} für $\text{Cu-}K\alpha_1$ -Strahlung und 10.0 \AA^{-1} für $\text{Mo-}K\alpha_1$ -Strahlung wurden bei der Berechnung der PDFs für optimal befunden.

3. Experimenteller Teil

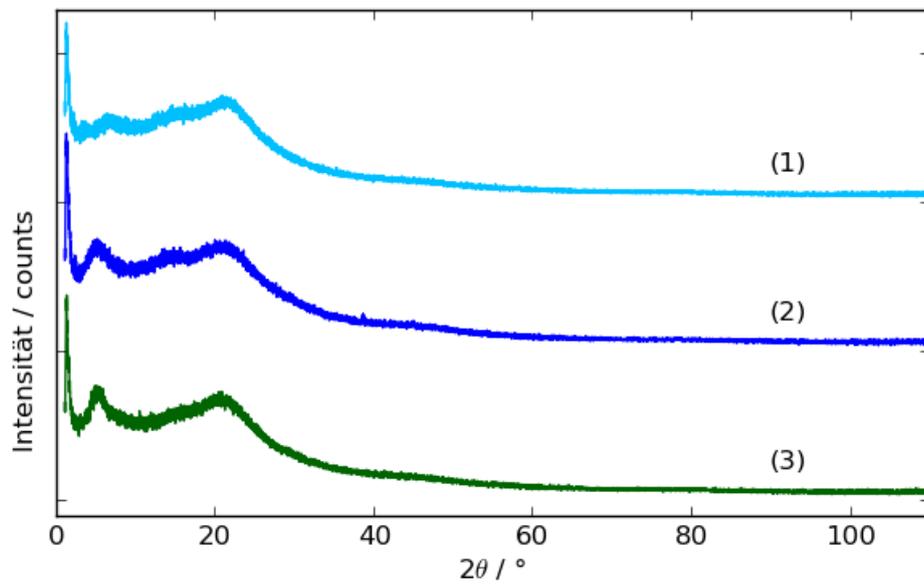


Abb. 3.3.: Cu- $K\alpha_1$ -Röntgenpulveraufnahmen der Telmisartanproben. Nomenklatur (1), (2) und (3) bezieht sich auf den Herstellungsprozess nach Tab. 3.1.

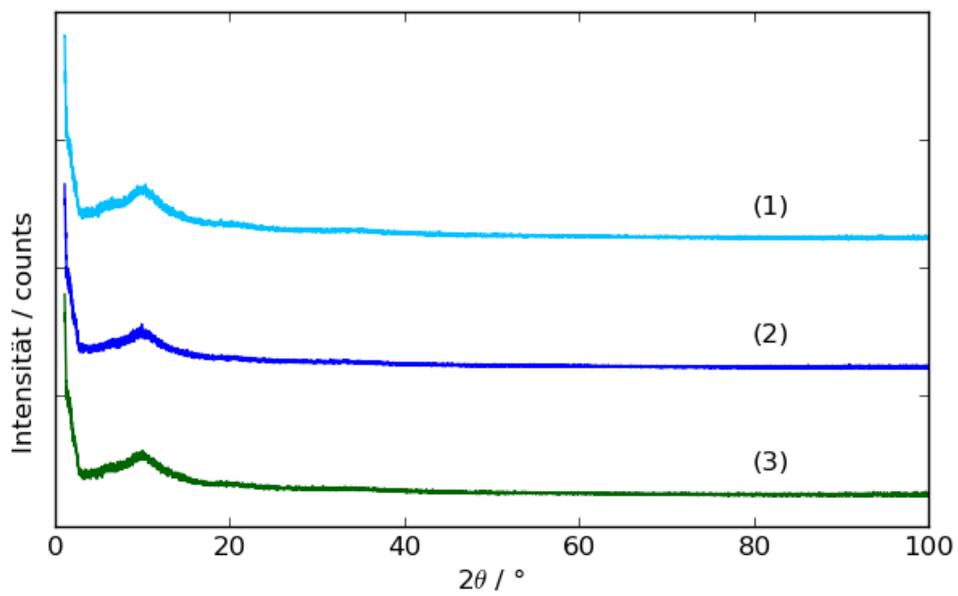


Abb. 3.4.: Mo- $K\alpha_1$ -Röntgenpulveraufnahmen der Telmisartanproben. Nomenklatur (1), (2) und (3) bezieht sich auf den Herstellungsprozess nach Tab. 3.1.

3.2.2 Röntgenpulveraufnahmen von Telmisartan an der Beamline ID11

Nach dem selben Herstellungsprozess (Tab. 3.1) wurden die drei Proben von Telmisartan ohne weitere Verarbeitung in Glaskapillaren mit einem Durchmesser von 0.7 mm abgefüllt und an der Beamline ID11 der *European Synchrotron Radiation Facility* (ESRF) vermessen. Zur Messung wurde monochromatische Strahlung verwendet, welche auf eine Energie von 89.95 keV, entsprechend einer Wellenlänge von 0.1378 Å, eingestellt wurde. Zur Detektion wurde ein zweidimensionaler Perkin-Elmer-Detektor verwendet, der orthogonal zum Strahl angebracht wurde. Mit einer Standardprobe (LaB₆) wurde die Probe-Detektor-Distanz auf 379.8 mm kalibriert und während der Experimente festgehalten. Es wurden jeweils 20 Scans mit einer Messzeit von 4 s pro Scan aufgenommen. Die Diffraktogramme wurden mit Hilfe der Software FIT2D (Hammersley *et al.*, 1996) aufsummiert, integriert und anschließend im Format $I(Q)$ dargestellt (Abb. 3.5). Zur Erhaltung der PDF-Kurve für die Analyse wurden die Daten mit dem Programm PDFgetX3 (Juhás *et al.*, 2013) bearbeitet. Dafür wurden die gemessenen Röntgenpulverdiagramme sorgfältig untergrundkorrigiert, normiert und Fourier transformiert. Dabei erwies sich ein Q_{\max} -Wert von 18.3 Å⁻¹ als optimal.

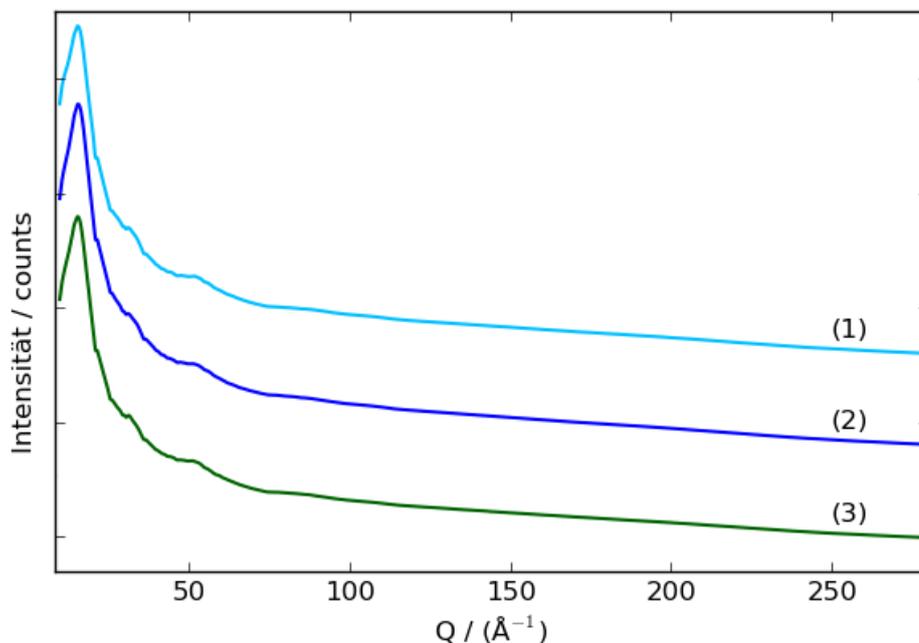


Abb. 3.5.: Röntgenpulveraufnahmen der Telmisartanproben, aufgenommen an der Beamline ID11, ESRF. Nomenklatur (1), (2) und (3) bezieht sich auf den Herstellungsprozess nach Tab. 3.1.

3.3 Röntgenpulveraufnahmen und Datenverarbeitung von Nanosuspensionen

Von einem Kooperationspartner aus der Industrie wurden vier Proben eines bisher unveröffentlichten Wirkstoffes erhalten: frisch zubereitete Nanosuspension, eine über sechs Monate gelagerte Nanosuspension, sowie gut kristalline Pulver der bekannten Polymorphe A und B. Die Proben wurden ohne weitere Verarbeitung in Glaskapillaren mit einem Durchmesser von 1.0 mm gefüllt und von Dr. Fabia Gozzo an der Beamline für Materialwissenschaften der *Swiss Light Source* (SLS) vermessen. Zur Messung wurde monochromatische Strahlung verwendet, welche auf eine Energie von 25 keV, entsprechend einer Wellenlänge von 0.496 \AA , eingestellt wurde. Zur Detektion wurde ein 1-D-microstrip-MYTHEN-II-Detektor verwendet. Die Messzeit betrug je Probe etwa eine Stunde. Die erhaltenen Röntgenpulverdiagramme wurden für die PDF-Analyse anschließend mit dem Programm PDFgetX3 (Juhás *et al.*, 2013) bearbeitet. Der Q_{\max} -Wert von 15.0 \AA^{-1} erwies sich als optimal. Die Pulverdiagramme können in dieser Arbeit aus Geheimhaltungsgründen nur als Ausschnitt gezeigt werden (Abb. 3.6).

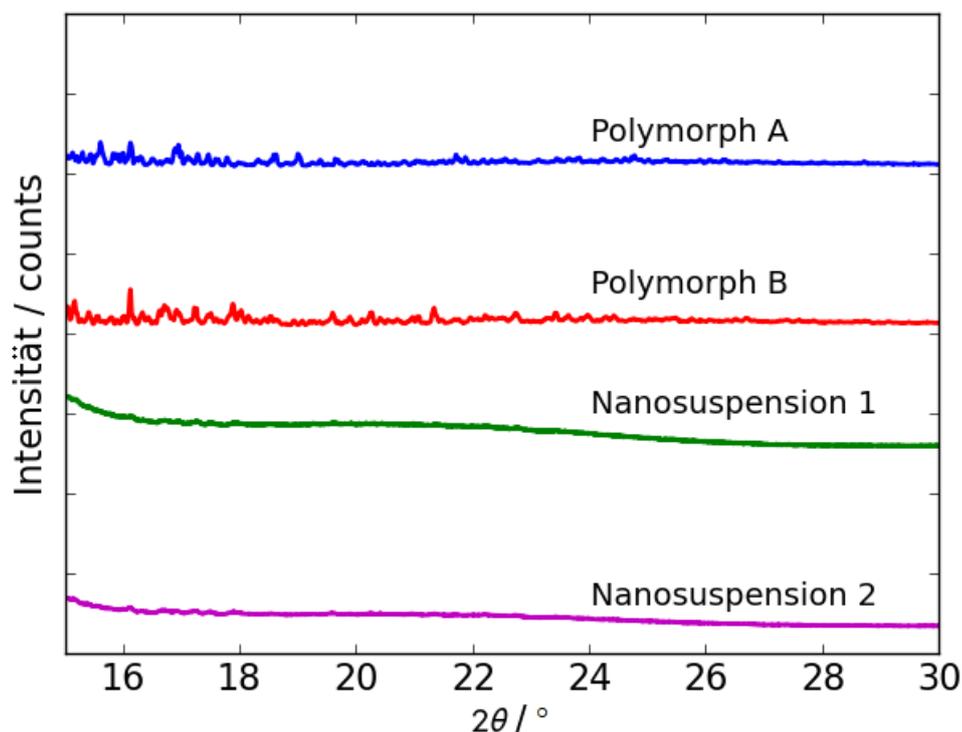


Abb. 3.6.: Röntgenpulveraufnahmen der Nanosuspensionen und kristallinen Wirkstoffe, aufgenommen an der Beamline für Materialwissenschaften der SLS. Aus Geheimhaltungsgründen ist nur ein Ausschnitt von $15\text{-}30^\circ$ in 2θ dargestellt.

4 Methodenentwicklungen

*„All that was great in the past was ridiculed,
condemned, combated, suppressed — only to emerge
all the more powerfully, all the more triumphantly
from the struggle.“*

N. Tesla

In diesem Kapitel werden folgende Themen behandelt:

- Entwicklung einer Methode zur Simulation der PDF organischer Verbindungen: Der bisherige Stand der Forschung, ein neuer Ansatz und Testläufe werden detailliert erläutert.
- Entwicklung einer Methode zur Bestimmung der Kristallstruktur organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF-Kurve: Der bisherige Stand der Forschung, der neue Ansatz und dazugehörige Testläufe werden ausführlich verdeutlicht.

4.1 Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der Paarverteilungsfunktion organischer Verbindungen

In den letzten zwanzig Jahren erlebte die PDF-Methode eine wahre Renaissance. Es werden immer mehr wissenschaftliche Artikel, welche die Forschung mit Hilfe der PDF-Methode vorantreiben, publiziert. Wie bereits erwähnt, behandeln die publizierten Arbeiten meist Untersuchungen an anorganischen Substanzen (siehe z. B. Young und Goodwin, 2011; Malavasi *et al.*, 2011; Jensen *et al.*, 2015). Erst neuerdings wuchs das Interesse an der Anwendung der PDF-Methode zur Untersuchung von kristallinen, nanokristallinen oder amorphen organischen Substanzen (Sheth *et al.*, 2005; Petkov *et al.*, 2005 a,b; Bates *et al.*, 2006; Juhás *et al.*, 2006; Bates *et al.*, 2007; Newman *et al.*, 2008; Rumondor *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2009; Nollenberger *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2010; Dykne *et al.*, 2011; Boetker *et al.*, 2012; Wolf *et al.*, 2012; Rademacher *et al.*, 2012; Davis *et al.*, 2013; Terban *et al.*, 2015). Es ist sogar zu erwarten, dass diese Methode in den kommenden Jahren einen essentiellen Platz in den Untersuchungen von schlecht kristallinen oder amorphen organischen Substanzen einnimmt, aufgrund der steigenden Anzahl organischer Stoffe in nanokristalliner oder amorpher Form in der Technik (Brulatti *et al.*, 2013), sowie in der pharmazeutischen Industrie (Geetha *et al.*, 2014; Hancock und Zografi, 1997; Rabinow, 2004). Daher ist es von großer Bedeutung, die PDF anhand eines Strukturmodells einer organischen Verbindung akkurat simulieren zu können. Genau diese Problematik wird in diesem Kapitel näher erläutert.

4.1.1 Stand der Forschung: PDF-Analyse organischer Substanzen

Die PDF-Analyse organischer Substanzen ist zurzeit auf qualitative und quantitative Vergleiche unterschiedlicher Proben begrenzt. Dabei wird die PDF-Kurve als „Fingerabdruck“ zum Vergleich der kristallinen, nanokristallinen und amorphen Formen verwendet (Billinge *et al.*, 2010). Hierfür wird die PDF der untersuchten Probe mit einer gemessenen Referenz-PDF oder mit einer berechneten Referenz-PDF verglichen. Während der visuelle Vergleich der Pulverdaten einer nanokristallinen und einer kristallinen Probe (Abb. 4.1) keine wesentliche Informationen über die Lokalstruktur liefert, ist es anhand des visuellen Vergleichs der PDF-Datensätze dieser Proben möglich, qualitative Informationen über lokale Anordnung der Moleküle in der nanokristallinen Probe (Abb. 4.2), das Packungsmuster, sowie die Domänengröße zu erhalten (Schmidt *et al.*, 2009).

4. Methodenentwicklungen

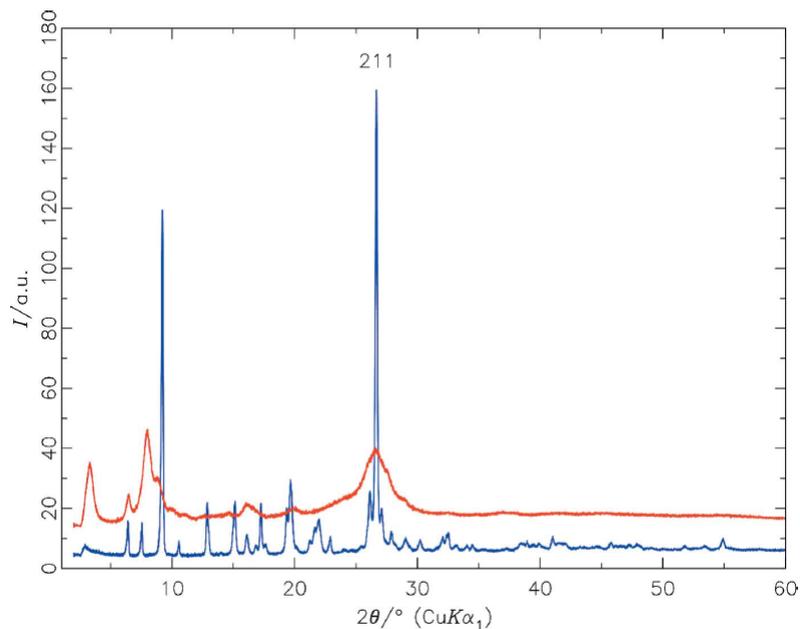


Abb. 4.1.: Röntgenpulverdiagramme von Pigment Gelb 213 aufgenommen mit $\text{Cu-K}\alpha_1$ -Strahlung, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$. Blau: α -Phase; rot: β -Phase (Schmidt *et al.*, 2009).

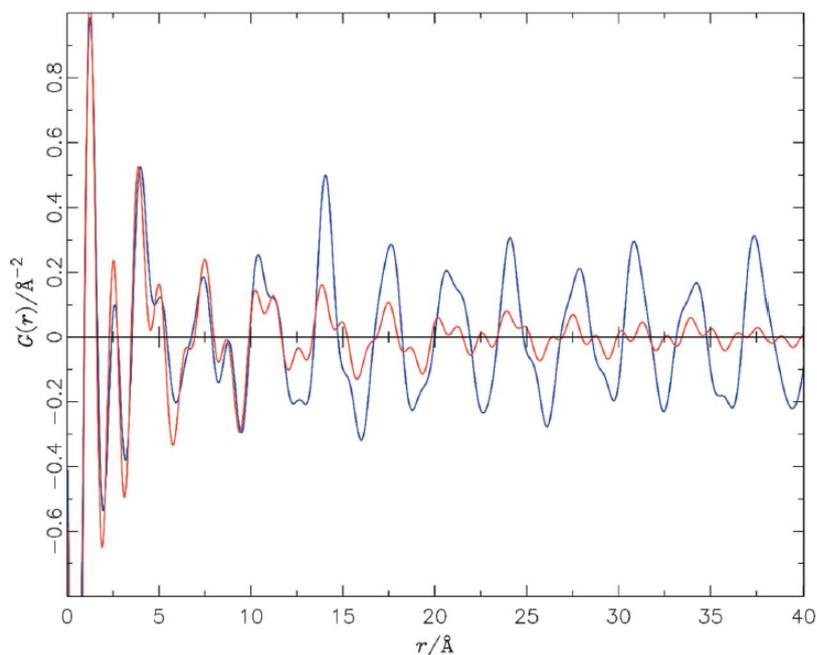


Abb. 4.2.: Vergleich der PDF-Kurven von Pigment Gelb 213 ($Q_{\text{max}} = 15 \text{ \AA}^{-1}$). Blau: α -Phase; rot: β -Phase (Schmidt *et al.*, 2009).

Zudem wird mittels PDF-Analyse zwischen Cokristallen und physikalischen Mischungen unterschieden. Auch eine qualitative Phasenbestimmung mit Hilfe der PDF-Methode ist möglich (Davis *et al.*, 2013). Eine darüber hinausgehende Auswertung der PDF organischer Stoffe ist allerdings bisher weitgehend unerforscht (Rademacher *et al.*, 2012).

4.1.2 Standardmethode zur Simulation der Paarverteilungsfunktion

Die PDF kann anhand eines vorgegebenen Strukturmodells auf folgende Weise berechnet werden (Farrow *et al.*, 2007), Gl. 4.1 :

$$G_c(r) = \frac{1}{Nr} \sum_i \sum_{j \neq i} \left[\frac{f_i f_j}{\langle f \rangle^2} \delta(r - r_{ij}) \right] - 4\pi r \rho_0 \quad (4.1)$$

Die Summation der Abstände r_{ij} wird für jedes Atompaar i und j im Strukturmodell durchgeführt und mit der Streukraft f_i und f_j der beiden Atome gewichtet. Die Anzahl der Atome im Strukturmodell ist mit N , die durchschnittliche Streukraft mit $\langle f \rangle$ und die gemittelte Teilchendichte mit ρ_0 angegeben. δ steht dabei für Diracsche Delta-Funktion (Dirac, 1947).

Für jeden im Strukturmodell auftretenden Atom-Atom-Abstand wird ein Signal an der Stelle r_{ij} erzeugt. Neben der Summation über den Beitrag aller Atom-Atom-Abstände im Strukturmodell müssen bei der Simulation der PDF-Kurve auch folgende experimentelle Faktoren berücksichtigt werden: thermische Bewegung der Atome, die Auflösung der gemessenen Daten und die Zugänglichkeit des Q -Bereiches (Proffen und Billinge, 1999). Um die thermische Bewegung der Atome zu berücksichtigen, wird der Beitrag $\delta(r - r_{ij})$ mit einer Gauss-Funktion gefaltet. Durch die Begrenzung des Diagramms auf einen Q_{\max} -Wert können Abbrucheffekte entstehen. Um in den berechneten PDF-Kurven diese Abbrucheffekte zu simulieren, wird $G_c(r)$ mit einer Fourier-Transformation der Funktion $S(r)$ gefaltet, Gl. 4.2.

$$S(r) = \frac{\sin(Q_{\max} \cdot r)}{r} \quad (4.2)$$

Die begrenzte Auflösung des Pulverdiagramms führt zu einer Dämpfung in der PDF-Kurve. Diese Dämpfung (Q_{damp}) der Intensitäten wird mit Hilfe einer Hüllfunktion $D(r)$ simuliert, Gl. 4.3.

$$D(r) = \exp \left[-\frac{(r \cdot Q_{\text{damp}})^2}{2} \right] \quad (4.3)$$

In der experimentellen PDF-Kurve haben die Signale eine gewisse Breite; zum einen als Folge der Bewegungen der Atome um ihre mittlere Position und zum anderen als Folge der Begrenzung des Q -Bereiches, welcher zur Berechnung der PDF-Daten verwendet wurde. Die PDF-Untersuchungen an anorganischen Stoffen zeigten schon vor längerer Zeit, dass

4. Methodenentwicklungen

die Signale im niedrigen r -Bereich der PDF-Kurve systematisch schmäler sind als die Signale im hohen r -Bereich. Diese Beobachtung kann durch die korrelierte Bewegung der Atome erklärt werden (Jeong *et al.*, 1999, 2003): Atome, die in geringem Abstand zueinander stehen, neigen dazu, sich korreliert zu bewegen. Die Stärke der Korrelation nimmt ungefähr proportional zum Abstand der betrachteten Atome ab. Die Atome, die einen größeren Abstand voneinander aufweisen, bewegen sich unabhängig voneinander (Abb. 4.3). Aus diesem Grund wird die Signalverbreiterung in einer PDF-Kurve in Abhängigkeit vom Abstand r simuliert. Zur Untersuchung anorganischer Stoffe hat sich diese Standardmethode zur Simulation der PDF-Kurve bewährt und ist in der PDFfit- (Proffen und Billinge, 1999), sowie PDFgui- (Farrow *et al.*, 2007)-Software implementiert.

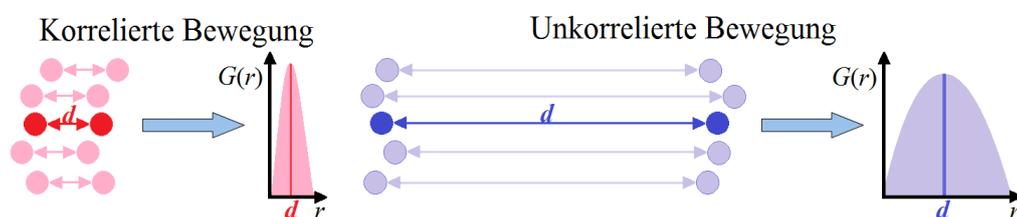


Abb. 4.3.: Schematische Darstellung der Bewegung der Atome und daraus resultierende Signalbreiten in der PDF-Kurve.

Dieser Standardansatz ist jedoch zur Untersuchung von organischen Stoffen nicht geeignet, da in diesem Falle nicht einzelne Atome, sondern Moleküle betrachtet werden.

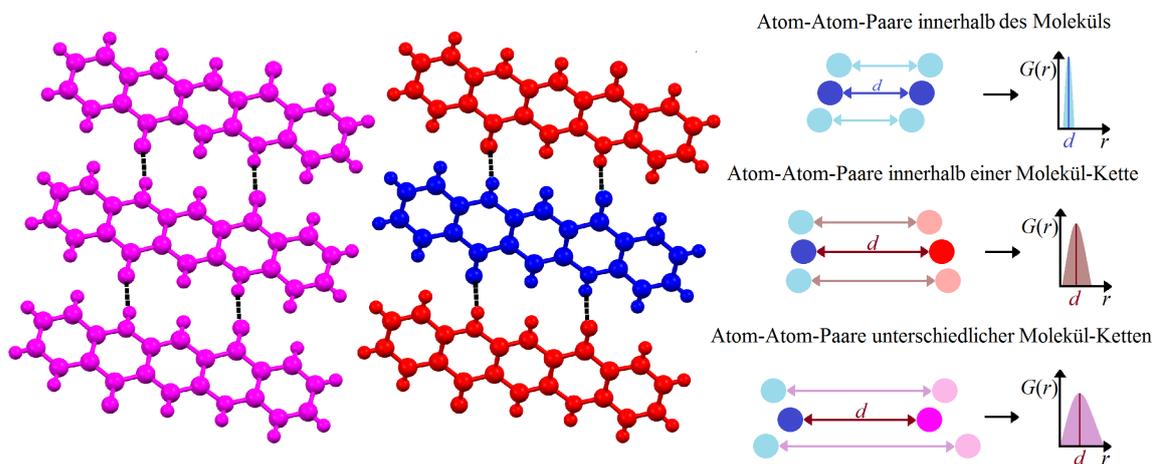


Abb. 4.4.: Schematische Darstellung der Bewegung der Atome in organischen Festkörpern und daraus resultierende Signale in der PDF-Kurve. Eine Auswahl an Wechselwirkungen innerhalb organischer Festkörper ist anhand eines Segmentes aus der β -Chinacridon-Struktur dargestellt.

In den Festkörpern organischer Stoffe gibt es mehrere Arten von unterschiedlich starken Wechselwirkungen: kovalente Bindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Wechselwirkungen. Die Atome innerhalb

4.1. Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der PDF org. Verbindungen

eines Moleküls sind durch starke kovalente Bindungen gebunden und bewegen sich daher stark korreliert. In manchen Fällen sind einige Moleküle im Festkörper durch Wasserstoffbrückenbindungen zu Schichten oder Ketten verbunden. Dadurch wird die Korrelation der Bewegung innerhalb der Schicht, bzw. entlang der Kette verstärkt. Die meisten Moleküle im Festkörper sind dagegen durch schwächere elektrostatische und Van-der-Waals-Wechselwirkungen lose verbunden und bewegen sich daher kaum korreliert zueinander (Abb. 4.4).

Demzufolge ist die Signalbreite in einer PDF-Kurve sehr unterschiedlich für Atom-Atom-Paare innerhalb eines Moleküls und Atom-Atom-Paare unterschiedlicher Moleküle. Die experimentelle PDF-Kurve einer organischen Probe kann dementsprechend in drei Bereiche unterteilt werden (Abb. 4.5).

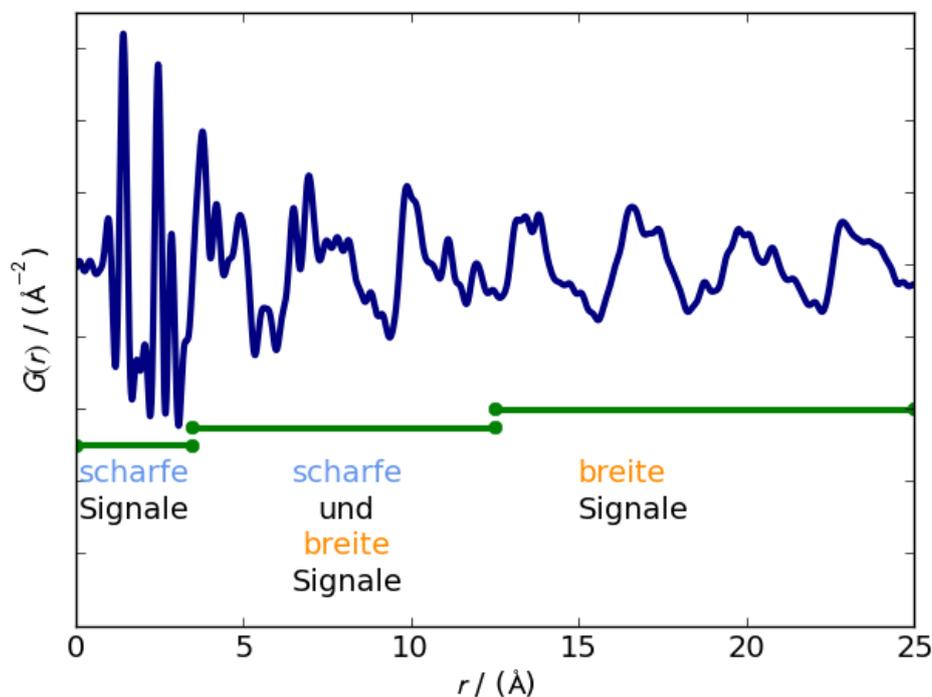


Abb. 4.5.: Experimentelle PDF-Kurve von β -Chinacridon: r -Bereich bis 3.5 \AA - scharfe Signale; r -Bereich von $3.5 - 12.5 \text{ \AA}$ - Überlagerung breiter und scharfer Signale; r -Bereich über 12.5 \AA - breite Signale.

Zur Erklärung dieser Beobachtung wird im Folgenden der längste intramolekulare Atom-Atom-Abstand mit l abgekürzt und der kürzeste intermolekulare Atom-Atom-Abstand mit k . Im Bereich $r < k$ werden scharfe Signale in der PDF-Kurve beobachtet. Diese Signale entsprechen nur den intramolekularen Atom-Atom-Abständen. Im Bereich $r > l$ werden breite Signale in der PDF-Kurve beobachtet, die nur den intermolekularen Atom-Atom-Abständen zugeordnet werden können.

4. Methodenentwicklungen

Der interessanteste Bereich der PDF-Kurve ist jedoch im Bereich $r = \{k, l\}$. In diesem r -Bereich wird eine Überlagerung der breiten und scharfen Signale beobachtet. Es ist besonders schwierig, diesen r -Bereich mit der Standardmethode zu beschreiben, da eine Signalverbreiterung in Abhängigkeit vom Abstand r die Überlagerung der scharfen und breiten Signale nicht ausreichend gut beschreibt. Es wird entweder der vordere r -Bereich (scharfe Signale) oder der hintere r -Bereich ausreichend gut beschrieben, aber nicht beide Bereiche gleichzeitig (Abb. 4.6). Eine neue Methode wird benötigt, in welcher zwischen intra- und intermolekularen Atom-Atom-Abständen unterschieden wird.

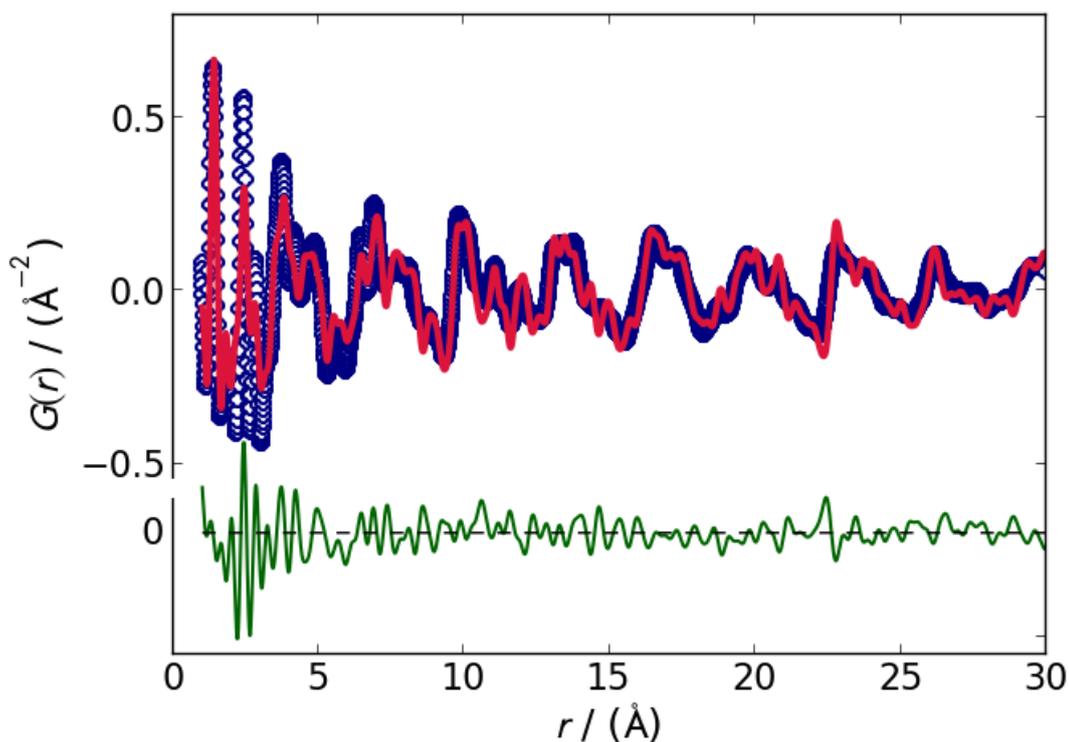


Abb. 4.6.: Standardmethode zur Simulation der PDF-Kurve von β -Chinacridon. Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve; grün: Differenz-Kurve.

4.1.3 Neu entwickelte Methode zur Simulation der PDF-Kurven organischer Substanzen

Um scharfe intramolekulare und breite intermolekulare Signale in einer PDF-Kurve angemessen beschreiben zu können, werden zwei unterschiedliche Werte für isotrope Auslenkungsparameter verwendet: B_{intra} für intramolekulare Atom-Atom-Abstände und B_{inter} für intermolekulare Atom-Atom-Abstände. B_{intra} hat einen entsprechend kleinen, B_{inter} einen entsprechend großen Wert (Verhältnis etwa 1:10). In der Praxis wird dazu die simulierte PDF-Kurve als Summe von drei PDF-Kurven berechnet:

- (1) Einzelmolekül-PDF-Kurve (G_{Mol}), berechnet mit dem kleinen Wert des isotropen Auslenkungsparameters (B_{intra}) für starke Korrelation, betrifft ausschließlich intramolekulare Atom-Atom-Abstände.
- (2) PDF-Kurve des gesamten Kristalls (G_{Cryst}), berechnet mit dem großen Wert des isotropen Auslenkungsparameters (B_{inter}) für schwache Korrelation. Diese Kurve enthält intramolekulare und intermolekulare Atom-Atom-Abstände.
- (3) Einzelmolekül-PDF-Kurve (G'_{Mol}), berechnet für schwache Korrelation mit dem großen Wert des isotropen Auslenkungsparameters (B_{inter}). Diese Kurve beschreibt die intramolekularen Atom-Atom-Abstände, die bereits innerhalb G_{Cryst} enthalten sind.
- (4) Korrigierte Gesamt-PDF-Kurve wird nach Gl. 4.4 wie folgt berechnet:

$$G_{\text{Total}} = G_{\text{Cryst}} - G'_{\text{Mol}} + G_{\text{Mol}}. \quad (4.4)$$

Damit werden intramolekulare Signale schwacher Korrelation (G'_{Mol}), welche in G_{Cryst} enthalten sind, durch die korrekten intramolekularen Signale starker Korrelation (G_{Mol}) ersetzt.

Die Einzelschritte dieses Ansatzes sind in Abb. 4.7 dargestellt. Auf diese Art können Beiträge der intra- und intermolekularen Atom-Atom-Abstände korrekt behandelt werden.

4. Methodenentwicklungen

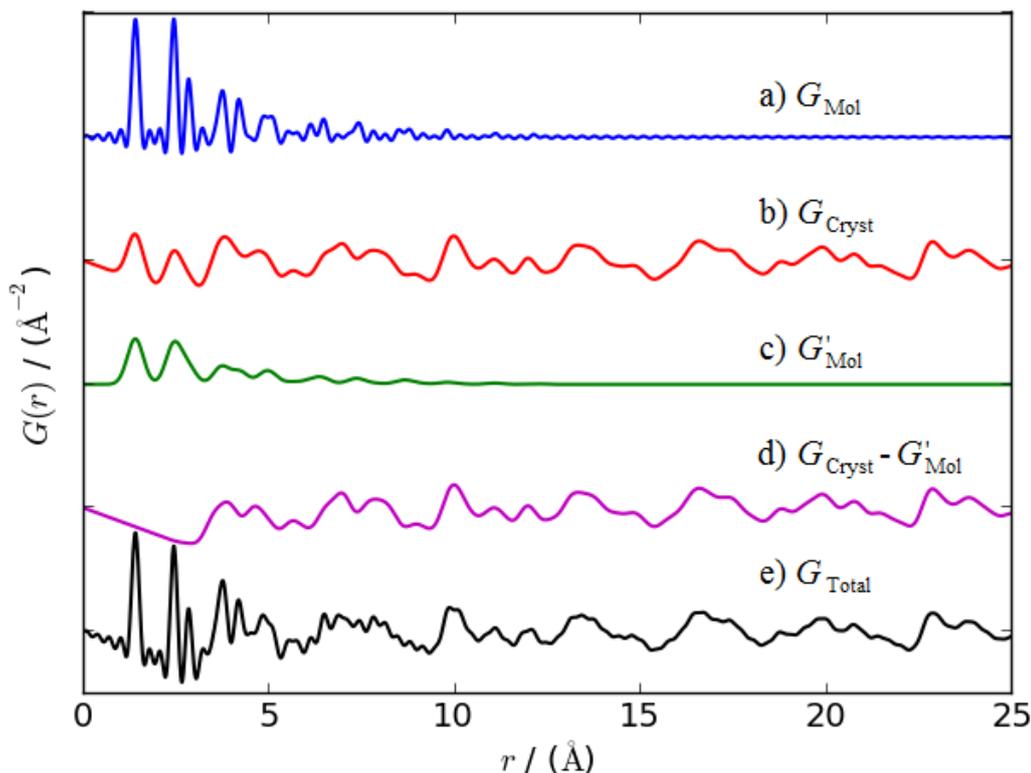


Abb. 4.7.: Neue Methode zur Simulation der PDF-Kurven am Beispiel von β -Chinacridon: a) G_{Mol} , PDF-Kurve des Einzelmoleküls, berechnet mit B_{intra} , b) G_{Cryst} , PDF-Kurve des Kristalls, berechnet mit B_{inter} , c) G'_{Mol} , PDF-Kurve des Einzelmoleküls berechnet mit B_{inter} , d) PDF des Kristalls ohne den Beitrag intramolekularer Atom-Atom-Abstände ($G_{\text{Cryst}} - G'_{\text{Mol}}$), e) Den experimentellen Daten angemessen simulierte PDF-Kurve (G_{Total}) des β -Chinacridons.

4.1.4 Verwendete Software und Güte-Kriterien der Simulationsrechnungen

Zur Evaluation der neuen Methode, wurde zuerst die Standardmethode zur Simulation der PDF-Kurven und anschließend die neue Methode zur Simulation der PDF-Kurven anhand von β -Chinacridon, Naphthalin und Paracetamol getestet. Als Strukturmodelle für die Rechnungen wurden die im Abschnitt 2.4 beschriebenen Strukturen verwendet, deren Atomkoordinaten bei allen Rechnungen fixiert wurden.

Für die Berechnungen mit der Standardmethode wurde die Software PDFgui (Farrow *et al.*, 2007) verwendet. Während der Rechnungen mit der Standardmethode wurden für alle Testverbindungen der Skalierungsfaktor, die Gitterparameter (a , b , c , β), der isotrope Auslenkungsparameter B_{iso} und der r -abhängige Signalverbreiterungsparameter δ_2 nacheinander verfeinert.

Für die Berechnungen mit der neuen Methode zur Simulation der PDF-Kurven wurde die

4.1. Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der PDF org. Verbindungen

Software DiffPy-CMI verwendet (Juhás *et al.*, 2015). Bei Rechnungen mit der neuen Methode wurden für alle Testverbindungen äquivalent zur Standardmethode nacheinander der Skalierungsfaktor, die Gitterparameter (a , b , c , β) und isotrope Auslenkungsparameter (B_{intra} und B_{inter}) verfeinert.

Die Güte einer Anpassung wird visuell anhand einer Differenzkurve und rechnerisch basierend auf dem R_w^{PDF} -Wert bewertet. Der R_w^{PDF} -Wert ist wie folgt beschrieben, Gl. 4.5, 4.6:

$$R_w^{\text{PDF}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w(r_i)[G_{\text{obs}}(r_i) - G_{\text{calc}}(r_i; \mathbf{p})]^2}{\sum_{i=1}^N w(r_i)G_{\text{obs}}^2(r_i)}} \quad (4.5)$$

$$w(r_i) = \frac{1}{\sigma^2(r_i)} \quad (4.6)$$

Dabei ist w der Gewichtungsfaktor, σ die Standardabweichung des i -ten Datenpunktes an der Position r_i und \mathbf{p} die Anzahl der verfeinerten Parameter (Egami und Billinge, 2012, S. 276).

4. Methodenentwicklungen

4.1.5 Ergebnisse und Diskussion

In den Tab. 4.1, 4.2 und 4.3 sind die Ergebnisse der Anwendung beider Methoden zur Simulation der PDF-Kurve am Beispiel von β -Chinacridon, Naphthalin und Paracetamol eingetragen. Der Vergleich beider Methoden anhand eines vorgegebenen Strukturmodells zeigte deutlich, dass die neue Methode eine wesentlich bessere Simulation der PDF-Kurve liefert, als die Standardmethode. Dies wurde für alle drei Testverbindungen bestätigt und ist anhand den R_w^{PDF} -Werte, sowie an den Differenzkurven (Abb. 4.8 –4.10) deutlich erkennbar.

Tab. 4.1.: Ergebnisse der Simulationen der PDF-Kurven für β -Chinacridon.

	Einkristalldaten	Standardmethode	Neue Methode
Raumgruppe	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
$a / \text{Å}$	5.692(1)	5.731(9)	5.709(13)
$b / \text{Å}$	3.975(1)	3.917(6)	3.929(7)
$c / \text{Å}$	30.02(4)	30.05(5)	30.108(40)
$\beta / ^\circ$	96.76(6)	96.78(16)	96.33
δ_2	–	1.62(14)	–
$B_{\text{iso}} / \text{Å}^2$	–	0.76(10)	–
$B_{\text{intra}} / \text{Å}^2$	–	–	0.112(13)
$B_{\text{inter}} / \text{Å}^2$	–	–	1.79(19)
R_w^{PDF}	–	0.405	0.281
GoF	0.908	–	–

Tab. 4.2.: Ergebnisse der Simulationen der PDF-Kurven für Naphthalin.

	Einkristalldaten	Standardmethode	Neue Methode
Raumgruppe	$P2_1/a$	$P2_1/a$	$P2_1/a$
$a / \text{Å}$	8.235(5)	8.25(3)	8.25(3)
$b / \text{Å}$	6.003(10)	5.95(2)	5.98(2)
$c / \text{Å}$	8.658(10)	8.67(4)	8.71(2)
$\beta / ^\circ$	122.92(8)	122.91(37)	122.83(30)
δ_2	–	1.731(9)	–
$B_{\text{iso}} / \text{Å}^2$	–	2.56(13)	–
$B_{\text{intra}} / \text{Å}^2$	–	–	0.232(16)
$B_{\text{inter}} / \text{Å}^2$	–	–	3.72(32)
R_w^{PDF}	–	0.428	0.179
GoF	0.952	–	–

4.1. Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der PDF org. Verbindungen

Tab. 4.3.: Ergebnisse der Simulationen der PDF-Kurven für Paracetamol.

	Einkristalldaten	Standardmethode	Neue Methode
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
$a / \text{\AA}$	7.0915(3)	7.090(10)	7.091(11)
$b / \text{\AA}$	9.2149(4)	9.226(13)	9.233(13)
$c / \text{\AA}$	11.6015(5)	11.630(16)	11.624(16)
$\beta / ^\circ$	97.8650(10)	97.91(15)	97.74(14)
δ_2	–	1.53(6)	–
$B_{\text{iso}} / \text{\AA}^2$	–	0.95(8)	–
$B_{\text{intra}} / \text{\AA}^2$	–	–	0.205(25)
$B_{\text{inter}} / \text{\AA}^2$	–	–	1.34(11)
R_w^{PDF}	–	0.307	0.197
GoF	0.887	–	–

Zur weiteren Überprüfung der neuen Methode wurden Testdurchläufe am Beispiel von β -Chinacridon durchgeführt in denen der Parameter δ_2 , welcher in der Standardmethode für die r -abhängige Verbreiterung der Signale in der PDF-Kurve sorgte, zusätzlich zu den isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} verfeinert wurde. In diesen Testläufen ergab sich für den Parameter δ_2 korrekterweise immer ein Wert nahezu Null. Dies ist eine weitere Bestätigung dafür, dass mit der Einführung der beiden verwendeten isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} die Breiten der Signale in der PDF-Kurve mit hinreichender Genauigkeit simuliert werden, so dass der Parameter δ_2 nicht mehr benötigt wird.

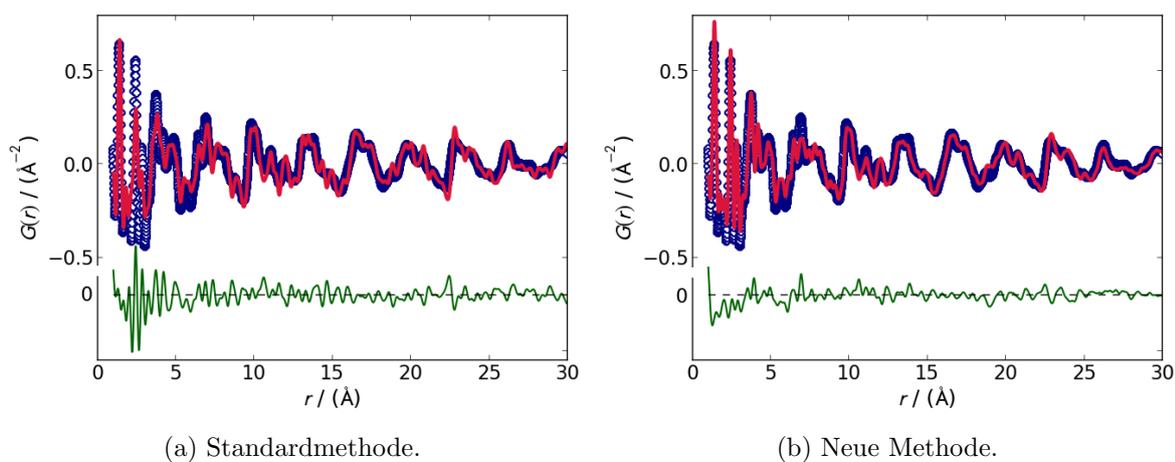


Abb. 4.8.: Simulation der PDF-Kurve von β -Chinacridon anhand des vorgegebenen Strukturmodells, Q_{max} -Wert = 19.0 \AA^{-1} . Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve.

4. Methodenentwicklungen

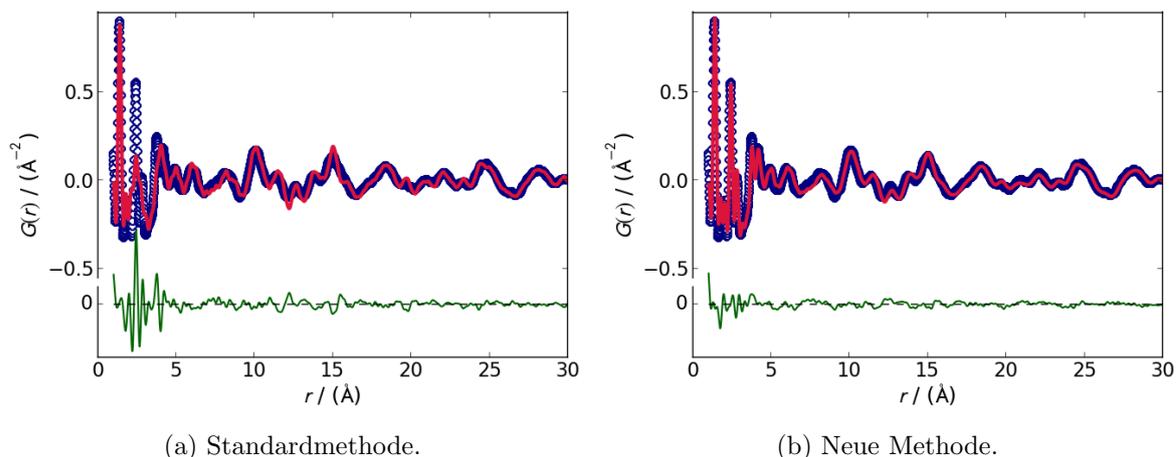


Abb. 4.9.: Simulation der PDF-Kurve von Naphthalin anhand des vorgegebenen Strukturmodells, Q_{\max} -Wert = 19.5 \AA^{-1} . Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des Strukturmodells; grün: Differenzkurve.

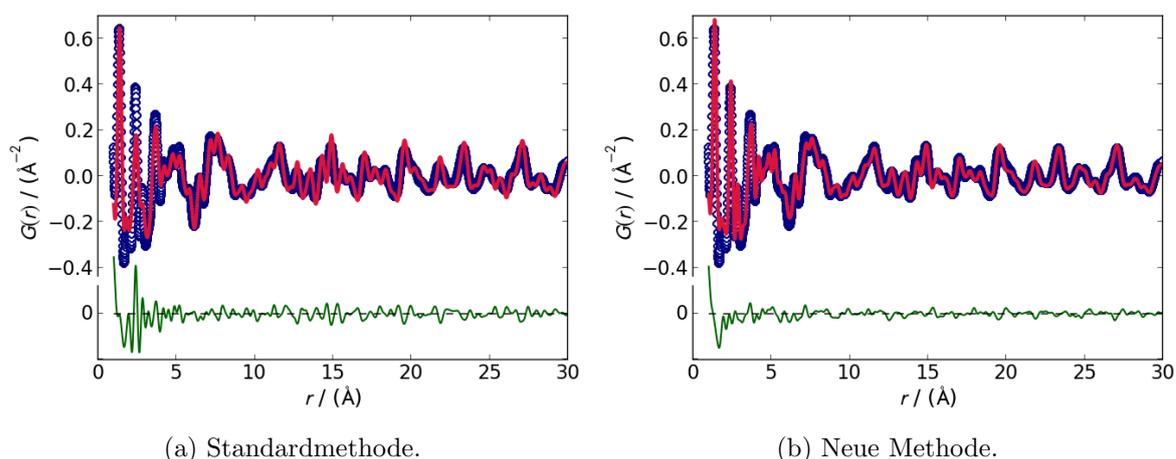


Abb. 4.10.: Simulation der PDF-Kurve von Paracetamol anhand des vorgegebenen Strukturmodells, Q_{\max} -Wert = 18.7 \AA^{-1} . Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des Strukturmodells; grün: Differenzkurve.

Der isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} ist, wie erwartet, wesentlich kleiner als der isotrope Auslenkungsparameter B_{inter} (Faktor 6-16). Die beachtliche Verbesserung der Simulation mit der neuen Methode ist sowohl basierend auf den $R_{\text{w}}^{\text{PDF}}$ -Werten als auch visuell anhand der Differenzkurven (Abb. 4.8 –4.10) erkennbar.

Besonders auffällig ist die Verbesserung der Beschreibung der experimentellen Daten im niedrigen r -Bereich der PDF-Kurve (bis 3.5 \AA), welcher ausschließlich von den intramolekularen Beiträgen zum PDF-Signal herrührt. Der intermediäre r -Bereich der PDF-Kurve, in dem eine Überlappung der intra- und intermolekularen Beiträge zum PDF-Signal auftritt, wird mit der neuen Methode ebenfalls deutlich besser beschrieben.

4.1. Entwicklung einer Methode zur verbesserten Simulation der PDF org. Verbindungen

In Anbetracht dessen, dass die Atomkoordinaten nicht verfeinert wurden, sind die Anpassungen für Naphthalin und Paracetamol überraschend gut.

Die Anpassung für Chinacridon, bei Verwendung der neuen Methode, ist jedoch etwas schlechter, als die für Naphthalin, obwohl es sich bei beiden um starre Moleküle handelt. Im r -Bereich von etwa 6 bis 8 Å und etwa 22 bis 24 Å (Abb. 4.8) sind einige Unterschiede zu den experimentellen Daten gut erkennbar. Diese Beobachtung lässt sich durch Vergleich der untersuchten Kristallstrukturen erklären. Naphthalinmoleküle werden im Kristall ausschließlich durch elektrostatische und Van-der-Waals-Wechselwirkungen zusammen gehalten. Dagegen sind die Chinacridonmoleküle in einer Richtung durch Wasserstoffbrückenbindungen zu Ketten verknüpft, in anderen Richtungen wirken elektrostatische, sowie Van-der-Waals-Wechselwirkungen. Diese Unterschiede könnten eine Anisotropie der Schwingungsamplituden der Chinacridonmoleküle gegeneinander bewirken, die jedoch in dem hier gezeigten Ansatz noch nicht berücksichtigt wird. Demzufolge sollte in nachfolgenden Forschungsarbeiten ebenfalls ein neuer Ansatz mit anisotropen Auslenkungsparameter $B(aniso)_{inter}$ entwickelt werden.

4.2 Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung organischer Verbindungen durch Anpassung an die PDF-Kurve

Im vorherigen Abschnitt wurde eine Methode beschrieben, mit der sich ausgehend von einem Strukturmodell, die PDF-Kurven organischer Verbindungen verbessert simulieren lassen. Die Entwicklung dieser Methode war der erste Schritt zur Strukturverfeinerung und -lösung für organische Verbindungen anhand von PDF-Daten. Die Beschreibung der Molekülstruktur bzw. das Beibehalten der Molekülgestalt während der Verfeinerung stellt die zweite große Schwierigkeit dar. Die bisher verfügbare PDF-Software ist für die Strukturlösung und Verfeinerung anorganischer Substanzen entwickelt und optimiert worden. Für organische Substanzen ist die bisherige Herangehensweise, falls überhaupt, nur in sehr speziellen Fällen sinnvoll. Genau diese Problematik und die im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Lösung, werden in diesem Kapitel näher erläutert.

4.2.1 Neue Ansätze: Rigid-Body- und Restraint-Ansatz

Die Kristallstruktur einer anorganischen Verbindung wird z. B. in der PDFgui-Software mit Hilfe der Raumgruppe, der Gitterparameter und der fraktionellen Koordinaten aller Atome beschrieben. Diese Beschreibung ermöglicht die Verfeinerung einer Struktur mittels der Bewegung der einzelnen Atome innerhalb der Elementarzelle. Diese Herangehensweise ist für organische Substanzen ungeeignet, da in diesem Fall mehrere Atome mit kovalenten Bindungen zu Molekülen verbunden sind. Die Bewegung einzelner Atome würde bei organischen Strukturen zu Molekülverzerrungen oder sogar zum Bindungsbruch führen. Deshalb werden zusätzlich Informationen zur Molekülstruktur benötigt, um molekulare Strukturen sinnvoll mit Hilfe der jeweiligen moleküleentsprechenden *Restraints*, *Constraints* oder starren Körpern (*rigid bodies*) zu beschreiben. Zur Methodenentwicklung wurde in dieser Arbeit die Software DiffPy-CMI verwendet (Juhás *et al.*, 2015). Diese als *open source* verfügbare Software beinhaltet eine große Zahl von Funktionen zur PDF-Analyse und Strukturverfeinerung. Die DiffPy-CMI Software war am Anfang dieser Dissertation die einzige Software in der Änderungen und Anpassungen (in Absprache und Zusammenarbeit mit den Softwareentwicklern) vorgenommen werden konnten. Allerdings gibt es dafür keine grafische Benutzeroberfläche. Die Software wird durch Python-Skripte gesteuert. Diese Skripte mussten für jede Aufgabe und Struktur manuell erstellt werden.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei Ansätze entwickelt. Im ersten Ansatz werden

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

die Moleküle als starre Körper (*rigid bodies*) betrachtet. Dabei wird die Molekülposition durch die Koordinaten (X_m, Y_m, Z_m) des Molekülschwerpunkts und die Orientierung des Moleküls mit Hilfe von Quaternionen (Q_{1-4}) beschrieben. Dieser *Rigid-Body*-Ansatz wurde zur Untersuchung dreier unterschiedlicher Fällen angewandt:

- 1) Verfeinerung einer Struktur, ausgehend vom Strukturmodell der richtigen Struktur (*proof of principle*, s. Abschnitt 4.2.2).
- 2) Strukturlösung, ausgehend von einem Strukturmodell mit zufällig ausgewählter Startorientierung und -position des Moleküls in einer vorgegebenen Elementarzelle (s. Abschnitt 4.2.3).
- 3) Strukturlösung, ausgehend von einem Strukturmodell mit zufälliger Startorientierung und Startposition des Moleküls in einer Elementarzelle mit Gitterparametern, die innerhalb vorgegebener Bereiche zufällig ausgewählt wurden (s. Abschnitt 4.2.4).

Der *Rigid-Body*-Ansatz wurde anhand von drei Beispiele getestet: β -Chinacridon, Naphthalin und Allopurinol. Die benötigte Molekülstrukturen für die Rechnungen wurden den Einkristalldaten entnommen, welche im Abschnitt 2.4 bereits beschrieben wurden.

Es ist offensichtlich, dass durch die Behandlung der Moleküle als starre Körper einige organische Strukturen nicht ausreichend gut beschrieben werden. Deshalb wurde der zweite Ansatz unter Einbeziehung der Molekülflexibilität entwickelt (*Restraint*-Ansatz). In diesem Ansatz werden Moleküle mit Hilfe von *Restraints* („weiche *Constraints*“) für Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel beschrieben. Dazu wurde in die DiffPy-CMI-Software die *ObjCryst::Restraint*-Klasse implementiert. In dieser Klasse sind *Restraints* für Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel eingeschlossen. Dieser *Restraint*-Ansatz wurde zur Untersuchung von zwei unterschiedlichen Fällen angewendet:

- 1) Verfeinerung einer Struktur, ausgehend vom Strukturmodell der richtigen Struktur (*proof of principle*, s. Abschnitt 4.2.5).
- 2) Verfeinerung einer Struktur, ausgehend von einem Strukturmodell mit gezielt verzerrter Molekülgeometrie (s. Abschnitt 4.2.6).

Der *Restraint*-Ansatz wurde am Beispiel des Paracetamols getestet. Dabei wurden alle Atome einzeln verfeinert. Die genauen Einstellungen der verwendeten *Restraints* werden in dem Abschnitt 4.2.5 näher erläutert.

4.2.2 Abbruch- und Güte-Kriterien der Verfeinerung

Die in beiden Ansätzen verwendete DiffPy-CMI Software variiert die Startstruktur solange, bis deren simulierte Paarverteilungsfunktion eine hohe Übereinstimmung mit der experimentellen Paarverteilungsfunktion aufweist oder bis die Abbruchkriterien der Verfeinerung erfüllt werden. Die variablen Parameter (u. a. Gitterparameter, Molekülorientierung und -position) im Strukturmodell werden vom Benutzer ausgewählt. Als Art der Regression wurde in dieser Arbeit die Methode der kleinsten Fehler-Quadrate verwendet. Dafür wird die Klasse *leastsq* des Algorithmuspakets *scipy optimize* verwendet. Das *scipy optimize*-Paket ist ein in der Programmiersprache Python geschriebenes *open source* Paket und wurde in die DiffPy-CMI inkludiert.

Der Optimierungsprozess wird abgebrochen wenn eins oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- 1) Die maximale Anzahl der Verfeinerungszyklen (N_Z) ist erreicht. Diese maximale Anzahl der Verfeinerungszyklen (N_Z) wird durch den Anzahl an zu verfeinernden Parametern (N_p) wie folgt ermittelt (Gl. 4.7):

$$N_Z = 200 \cdot (N_p + 1) \quad (4.7)$$

- 2) Die Änderung der *cost function* F erfüllt folgende Gleichung:

$$dF < f_{\text{tol}} \cdot F \quad (4.8)$$

Der Standardwert von f_{tol} , der hier verwendet wurde, beträgt $1.49 \cdot 10^{-8}$.

- 3) Die minimale Änderung der unabhängigen Variablen (x_{tol} -Wert) ist erreicht, das bedeutet keine weitere Verbesserung in der Näherungslösung ist möglich. Der Standardwert von x_{tol} , der hierfür verwendet wurde, beträgt $1.49 \cdot 10^{-8}$.
- 4) Der maximale Absolutwert des Kosinus von Winkeln zwischen den Spalten der Jacobi-Matrix und dem Funktionsvektor ist kleiner als 10^{-8} (g_{tol} -Wert), bzw. die Orthogonalität ist erfüllt.

Die Güte einer Anpassung wird visuell anhand einer Differenzkurve und anhand des Vergleiches der berechneten Struktur mit der entsprechenden Einkristallstruktur bewertet. Die rechnerische Bewertung erfolgt basierend auf dem R_w^{PDF} -Wert, welcher wie folgt beschrieben wird:

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

$$R_w^{\text{PDF}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w(r_i) [G_{\text{obs}}(r_i) - G_{\text{calc}}(r_i; \mathbf{p})]^2}{\sum_{i=1}^N w(r_i) G_{\text{obs}}^2(r_i)}} \quad (4.9)$$

$$w(r_i) = \frac{1}{\sigma^2(r_i)} \quad (4.10)$$

Dabei ist w der Gewichtungsfaktor und σ die Standardabweichung des i -ten Datenpunktes an der Position r_i und \mathbf{p} ist die Anzahl der verfeinerten Parameter (Egami und Billinge, 2012, S. 276).

4.2.3 Validierung des Rigid-Body-Ansatzes anhand der Verfeinerung einer bekannten Struktur

Zur Validation des neuentwickelten *Rigid-Body*-Ansatzes wurden β -Chinacridon (Eintrag in der CSD: QNACRD07) und Naphthalin (Eintrag in der CSD: NAPHTA11) ausgewählt. Die jeweiligen Gitterparameter und Molekülstrukturen wurden den Einkristalldaten entnommen und als Eingabe für die Berechnungen verwendet. Die Molekülposition wurde dabei nicht verfeinert, weil sich das Chinacridonmolekül, sowie das Naphthalinmolekül auf einem kristallographischen Inversionszentrum der jeweiligen Raumgruppe befinden. Während der Rechnungen wurden die Gitterparameter (a , b , c und β), der Skalierungsfaktor, die Molekülorientierung und die in Abschnitt 4.1 beschriebenen isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} verfeinert. Mit sehr kurzer Rechenzeit konnte eine hervorragende Übereinstimmung mit den experimentellen PDF-Daten erzielt werden (Abb. 4.11).

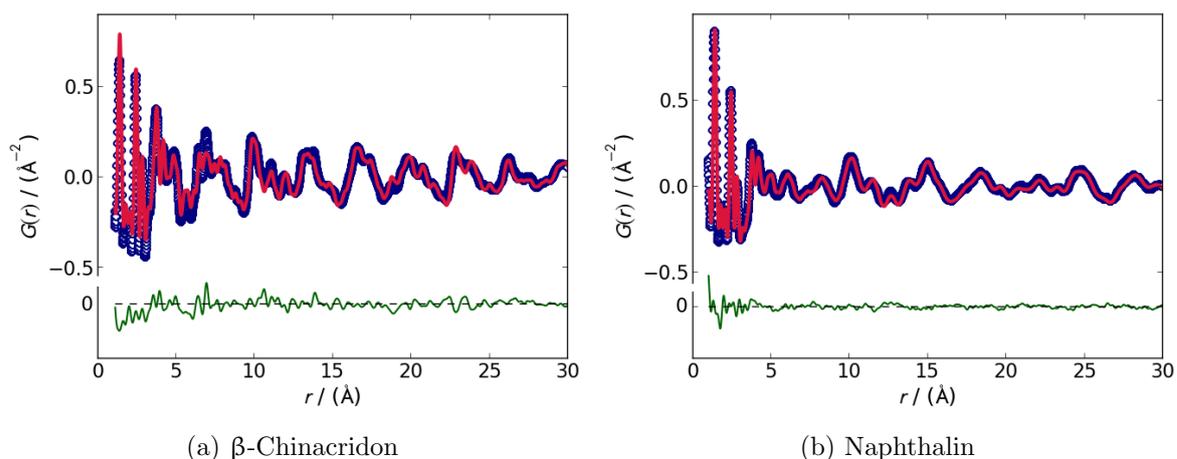


Abb. 4.11.: Verfeinerung der Strukturmodelle anhand der PDF-Daten. Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve.

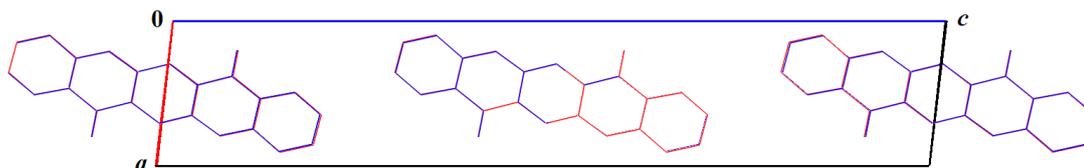


Abb. 4.12.: Überlagerung der durch Anpassung an PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau) von β -Chinacridon. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

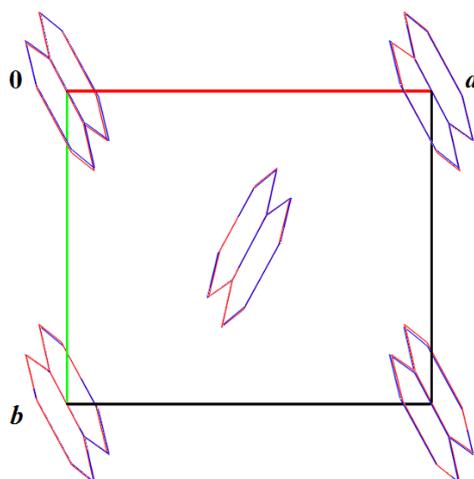


Abb. 4.13.: Überlagerung der durch Anpassung an PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau) von Naphthalin. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Dies ist anhand der Differenzkurven, sowie anhand der kleinen R_w^{PDF} -Werte (0.26 für β -Chinacridon und 0.17 für Naphthalin) erkennbar. Die gegen die PDF-Daten verfeinerten Strukturen zeigen eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den Einkristalldaten (Abb. 4.12 und 4.13).

Damit ist bestätigt, dass eine Verfeinerung der Strukturen organischer Verbindungen basierend auf PDF-Daten und ausgehend von einem nahezu richtigen Strukturmodell durchführbar ist, sofern die simulierte PDF-Kurve akkurat berechnet wird und die Beschreibung der Molekülstruktur korrekt ist.

4.2.4 Strukturlösung mittels PDF-Daten mit vorgegebenen Gitterparametern

Hierbei handelt es sich um eine Methode zur Strukturlösung bei gegebener Raumgruppe, Gitterparametern und Molekülstruktur, aber unbekannter Molekülposition und -orientierung in der Elementarzelle. Diese Herangehensweise entspricht der Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten mit vorgegebenen Gitterparametern mit Realraum-Methoden. Die Position der Wasserstoffatome wurde in allen Kalkulationen nicht berücksichtigt. Die Methode wurde am Beispiel von β -Chinacridon, Naphthalin und Allopurinol getestet.

Um Startmodelle für die Berechnungen zu erzeugen, wurden folgende Parameter ausgewählt:

- 1) Die Raumgruppe, Gitterparameter und Molekülstruktur wurden aus den Einkristallstrukturen übernommen.

4. Methodenentwicklungen

- 2) Für die Orientierung der symmetrieunabhängigen Moleküle wurden Zufallsstartwerte erzeugt.
- 3) Für die Position der symmetrieunabhängigen Moleküle wurden ebenfalls Zufallsstartwerte erzeugt, außer in den Fällen, in denen bekannt war, dass sich Moleküle auf einer speziellen Lage in der Elementarzelle befinden. Die Molekülpositionen der symmetrieunabhängigen Moleküle wurden in solchen Fällen auf der speziellen Lage fixiert.

Zur Strukturlösung wurde der *Rigid-Body*-Ansatz verwendet. Während der Berechnungen wurden die Gitterparameter der entsprechenden Raumgruppe (a , b , c und β in den monoklinen Raumgruppen), Skalierungsfaktor, Molekülorientierung, Molekülposition und isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} verfeinert.

Strukturlösung von β -Chinacridon in $P 2_1/c$, $Z = 1/2$

Die Strukturlösung von β -Chinacridon durch Anpassung an PDF-Daten wurde in der experimentellen Raumgruppe $P 2_1/c$ durchgeführt. Während dieser Berechnungen wurde die Molekülposition nicht verfeinert, da sich die Moleküle auf einer speziellen Lage (Inversionszentrum) befinden. Es wurden 220 unterschiedliche Startstrukturen mit zufällig ausgewählten Molekülorientierungen verfeinert. Die korrekte Struktur konnte 14 mal reproduziert werden. Die Rechenzeit betrug 6 Prozessortage. Der entsprechend beste R_w^{PDF} -Wert betrug 0.26. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war exzellent, die maximale Differenz der R_w^{PDF} -Werte der 14 korrekten Strukturen war 0.000001. Der R_w^{PDF} -Wert der besten falschen Struktur betrug 0.29 und war dementsprechend um 0.03 schlechter (Abb. 4.15 (a)) als der R_w^{PDF} -Wert der korrekten Struktur. Die Übereinstimmung des Strukturmodells mit den PDF-Daten ist sehr hoch (Abb. 4.15 (b)).

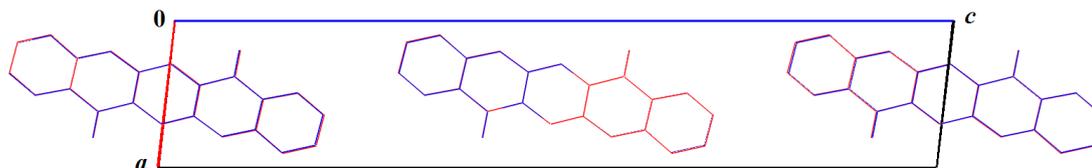


Abb. 4.14.: Strukturanpassung von β -Chinacridon in $P 2_1/c$, $Z' = 1/2$. Überlagerung der anhand PDF-Daten angepassten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau). Projektion entlang $[0 1 0]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

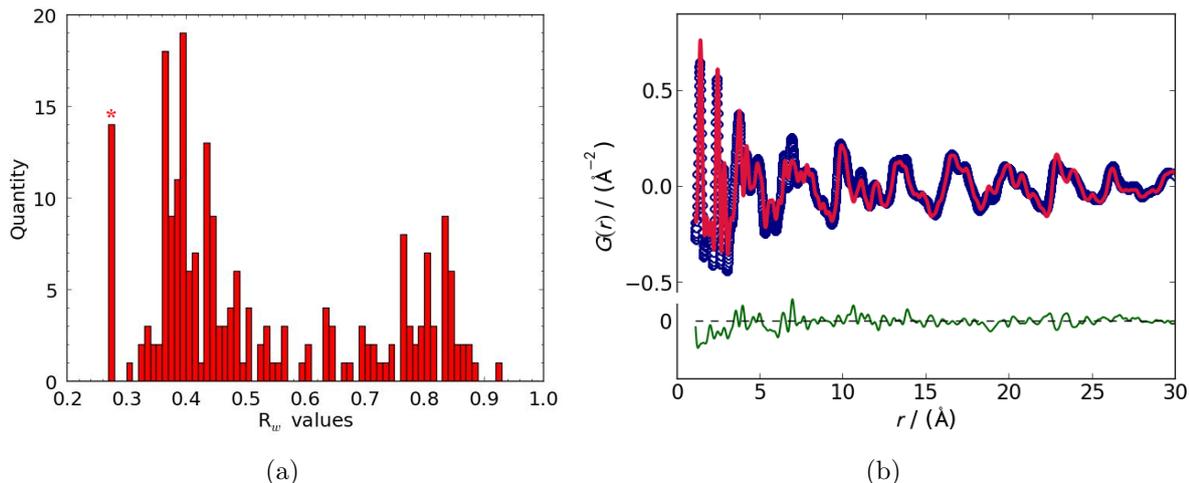


Abb. 4.15.: (a) Verteilung der R_w^{PDF} -Werte für β -Chinacridon. Die korrekte Lösung ist mit einem Stern gekennzeichnet. (b) Strukturanpassung von β -Chinacridon in $P2_1/c$, $Z' = 1/2$. Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve.

Mit bloßem Auge ist kein Unterschied der Anpassung des Startmodells der richtigen Struktur aus dem Abschnitt 4.2.2 zu der Anpassung des zufällig erzeugten Startmodells zu erkennen (vergl. Abb. 4.15 (b) und Abb. 4.11 (a)). Die mittels PDF-Daten verfeinerte Struktur, ausgehend von einem zufälligen Startmodell, zeigt eine hervorragende Übereinstimmung mit der Einkristallstruktur (Abb. 4.14).

4. Methodenentwicklungen

Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$, $Z = 2$

Die Strukturlösung von Naphthalin durch Anpassung an PDF-Daten wurde in der experimentellen Raumgruppe $P2_1/a$ durchgeführt. Die Position des Naphthalinmoleküls wurde während der Strukturlösung nicht verfeinert, da es sich auf einer speziellen Lage (Inversionszentrum) in der Elementarzelle befindet. Die Berechnungen wurden in der Untergruppe $P2_1$ mit $Z' = 1$ durchgeführt. Insgesamt wurden 240 unterschiedliche Startstrukturen mit zufällig ausgewählter Molekülorientierung verfeinert, wobei die korrekte Struktur 79 mal gefunden wurde. Die Rechenzeit betrug 6.3 Prozessortage. Die besten R_w^{PDF} -Werte befanden sich im Wertebereich von 0.159 bis 0.160. Mit einem R_w^{PDF} -Wert von 0.24 war die beste falsche Struktur um 0.08 schlechter als die 79 korrekten Strukturen. In Abb. 4.16 (a) ist die Anpassung an PDF-Daten dargestellt. Abbildung 4.16 (b) verdeutlicht die hervorragende Übereinstimmung der anhand von PDF-Daten verfeinerten Struktur mit der Einkristallstruktur.

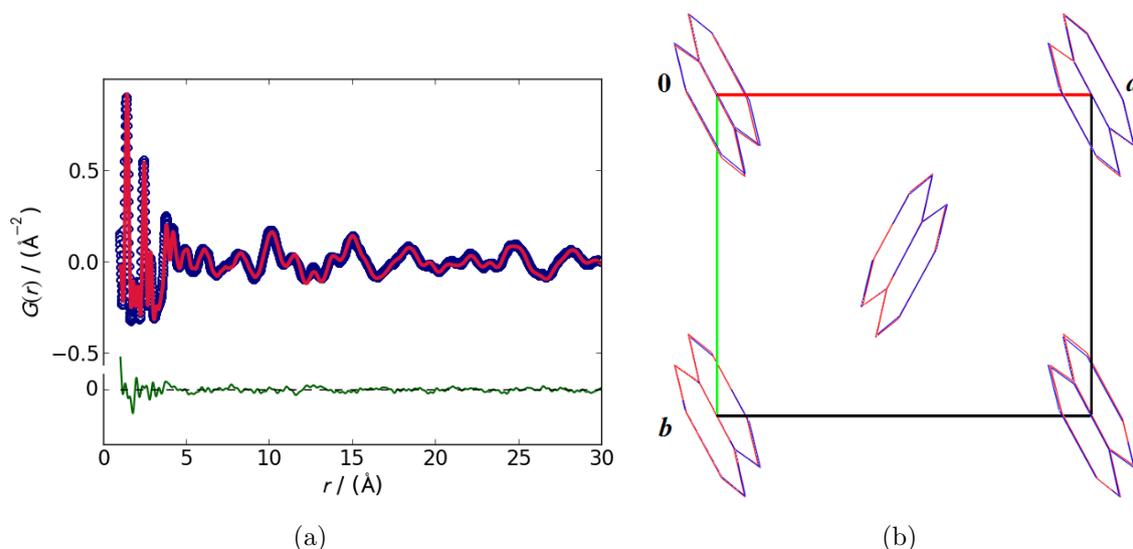


Abb. 4.16.: Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$, $Z' = 1/2$. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a , b , c , β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung und der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der angepassten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau). Projektion entlang $[001]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Strukturlösung von Naphthalin in $P1$, $Z' = 2$

Um den Schwierigkeitsgrad der Berechnungen zu erhöhen und damit die Grenzen der Methode zu testen, wurde die Struktur von Naphthalin zusätzlich in der Raumgruppe $P1$ mit $Z' = 2$ gelöst. Ausgehend von 280 unterschiedlichen Startstrukturen mit zufällig

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

gewählten Molekülorientierungen und -positionen für beide symmetrieunabhängigen Moleküle konnte die korrekte Struktur insgesamt 7 mal reproduziert werden. Die Rechenzeit hierfür betrug etwa 24 Prozessortage. In Abb. 4.17 (a) ist die Anpassung grafisch dargestellt. Der entsprechend beste R_w^{PDF} -Wert war mit 0.17 geringfügig schlechter als bei der vorherigen Strukturlösung in $P2_1/a$. Der R_w^{PDF} -Wert der besten falschen Struktur betrug 0.20, dies entspricht einer Verschlechterung um 0.03. Die gegen die PDF-Daten verfeinerte Struktur stimmt ebenfalls sehr gut mit der Einkristallstruktur überein (Abb. 4.17 (b)), obwohl die Strukturlösung in einer niedrig-symmetrischen Raumgruppe mit zwei symmetrieunabhängigen Moleküle erfolgte.

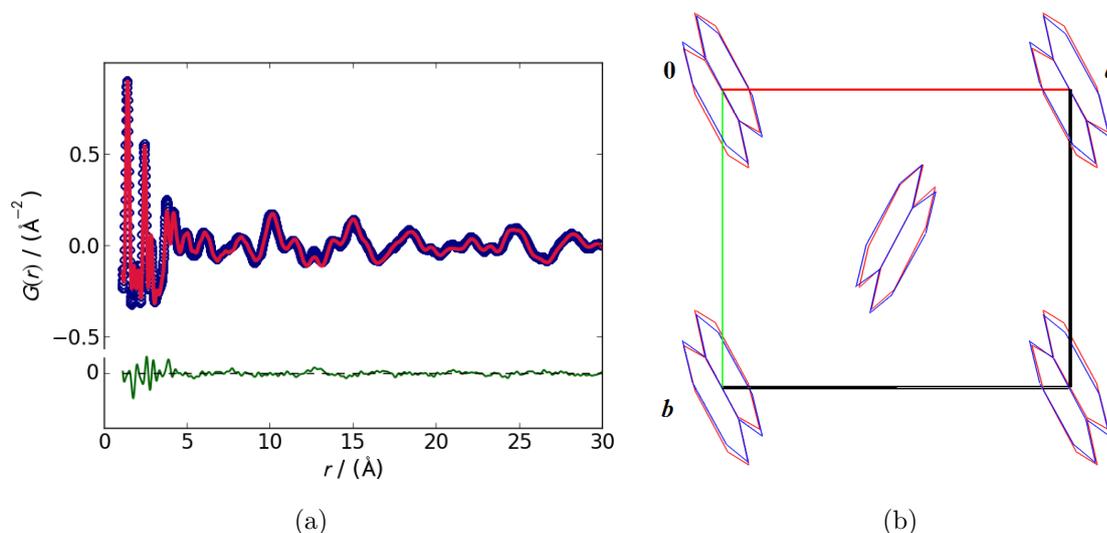


Abb. 4.17.: Strukturlösung von Naphthalin in Raumgruppe $P1$, $Z' = 2$. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a , b , c , β), isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung und Molekülposition der symmetrieunabhängigen Moleküle sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten angepassten Struktur (rot) und der aus Einkristalldaten bestimmten Struktur (blau). Projektion entlang $[001]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Strukturlösung von Allopurinol in $P2_1/c$, $Z' = 1$

Die Strukturlösung von Allopurinol durch Anpassung an die PDF-Daten wurde in der experimentellen Raumgruppe $P2_1/c$ durchgeführt. Es wurden 329 unterschiedliche Startstrukturen mit zufällig ausgewählten Molekülorientierungen und -positionen verfeinert, da sich das Allopurinolmolekül auf einer allgemeinen Lage in der Elementarzelle befindet. Bei einer Rechenzeit von 48 Prozessortage erfolgte 12 mal die Reproduktion der korrekten Struktur. Die Anpassung der simulierten PDF-Kurve an die experimentellen Daten ist sehr gut (Abb. 4.18 (a)). Der beste R_w^{PDF} -Wert betrug 0.18. Die maximale Differenz der R_w^{PDF} -Werte der 12 korrekten Strukturen betrug 0.0001. Der R_w^{PDF} -Wert der besten

4. Methodenentwicklungen

falschen Struktur war mit 0.26 um 0.08 schlechter als der R_w^{PDF} -Wert der korrekten Struktur. Die erhaltene, korrekte Struktur weist eine perfekte Übereinstimmung mit der Einkristallstruktur auf (Abb. 4.18 (b)).

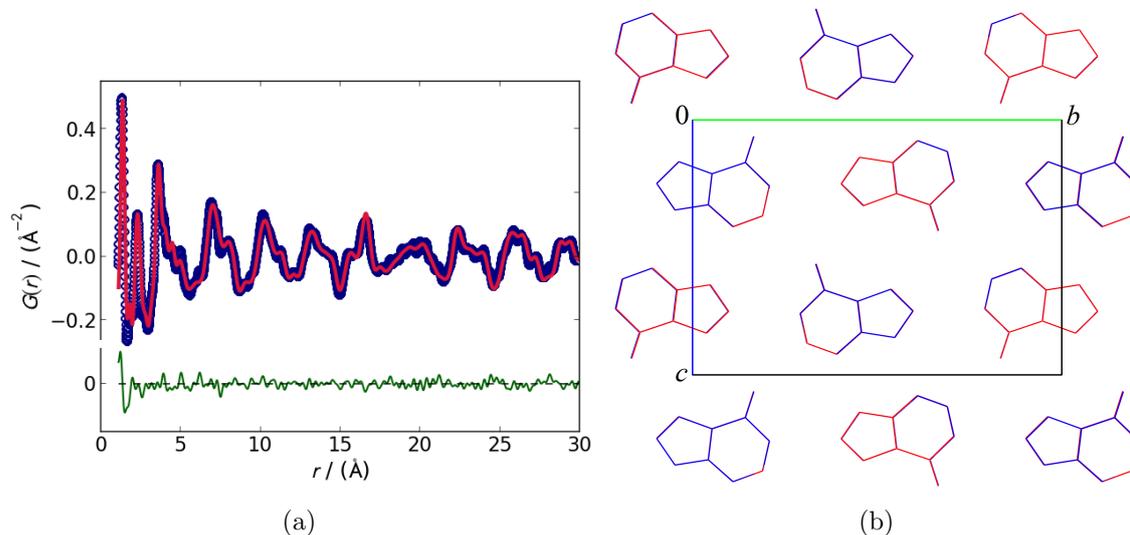


Abb. 4.18.: Strukturlösung von Allopurinol in $P2_1/c$, $Z' = 1$. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a , b , c , β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung, Molekülposition sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau). Projektion entlang $[100]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Strukturlösung von Allopurinol in $P1$, $Z' = 4$

Nachdem die Strukturlösung von Naphthalin in der Raumgruppe $P1$ erfolgreich war, wurde ein weiterer anspruchsvoller Test der Methode gewagt. Dafür wurde die Struktur von Allopurinol zusätzlich in der Raumgruppe $P1$ mit $Z' = 4$ gelöst. Dieses Test ist ein guter Grenzfall für die Möglichkeiten der Methode. Es wurden 534 unterschiedliche Startstrukturen mit zufällig ausgewählten Molekülorientierungen und Molekülpositionen für alle vier symmetrieunabhängigen Molekülen verfeinert. Die beiden Anpassungen mit den niedrigsten R_w^{PDF} -Werte (0.1933 und 0.1947) entsprechen der korrekten Struktur. Die Rechenzeit betrug allerdings bereits etwas über 220 Prozessortage. Die Anpassung der berechneten PDF-Kurve an die experimentellen Daten ist etwas schlechter als bei der Strukturlösung in $P2_1/c$ (Abb. 4.19 (a)). Obwohl die Anzahl der symmetrieunabhängigen Moleküle vier ist, besitzt die verfeinerte Struktur nahezu $P2_1/c$ Symmetrie und stimmt sehr gut mit der Einkristallstruktur überein (Abb. 4.19 (b)). Es wurden ebenfalls Strukturen mit ähnlichen Molekülpackungen, jedoch etwas schlechteren R_w^{PDF} -Werten ($R_w^{\text{PDF}} = 0.22$) gefunden, in denen allerdings ein oder mehrere Moleküle um 180° gedreht waren. Ein ähnliches Phänomen wird bei der Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten,

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

oftmals aufgrund ähnlicher Streukraft der Atome, für Strukturen mit mehreren symmetrieunabhängigen Molekülen beobachtet.

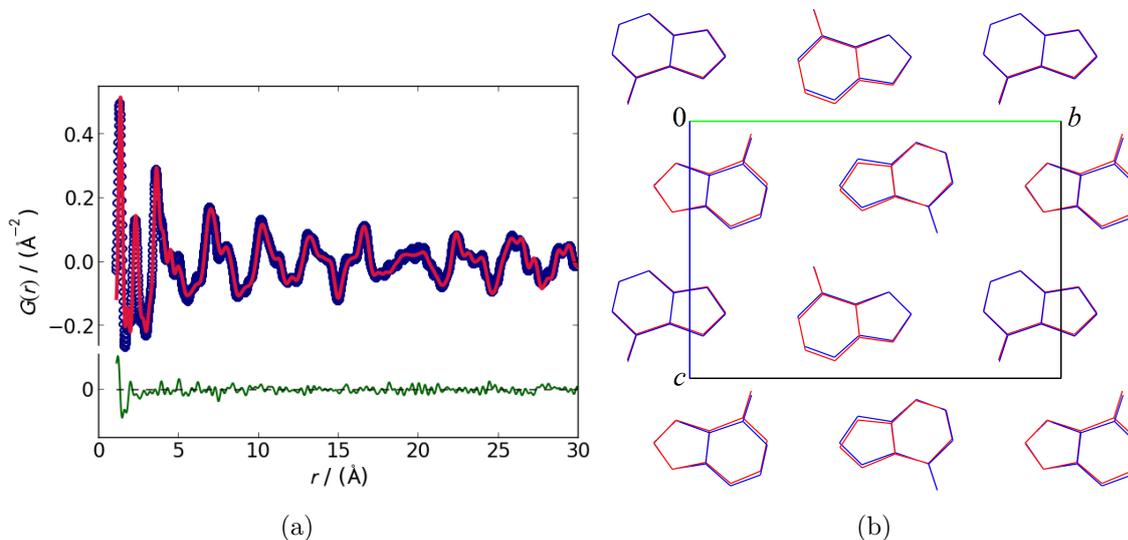


Abb. 4.19.: Strukturlösung von Allopurinol in Raumgruppe $P1$, $Z' = 4$. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a , b , c , β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung und Molekülposition der symmetrieunabhängigen Moleküle sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau). Projektion entlang $[100]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

4.2.5 Strukturlösung aus PDF-Daten mit zufälligen Gitterparametern

Für schlecht kristalline Substanzen ist es üblicherweise nicht möglich das Röntgenpulverdiagramm zu indizieren, bzw. die Miller-Indizes dem jeweiligen Reflex zuzuordnen. Dementsprechend ist es nicht möglich, auf diese Weise die Gitterparameter zu bestimmen. Daher müssen alternative Methoden verwendet werden, um die Gitterparameter zu erhalten. Eine dieser Methoden ist die Elektronendiffraktometrie, welche allerdings sehr aufwändig und nicht immer erfolgreich ist, da organische Substanzen eine hohe Strahlenempfindlichkeit aufweisen. Die PDF-Methode könnte diese Schwierigkeit überwinden. Zu diesem Zweck werden die bisher gezeigten Möglichkeiten der Strukturlösung aus PDF-Daten über die Anpassung von Positionen und Orientierungen der Moleküle hinaus erweitert. Zur Validierung der Methode für die Strukturbestimmung von Naphthalin wurden Startmodelle mit zufällig ausgewählten Gitterparametern erzeugt und an die PDF-Daten angepasst. Dabei wurden folgende Parameter ausgewählt:

- 1) Die Raumgruppe $P2_1/a$ wurde vorgegeben (entspricht den bereits im Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Einkristalldaten).
- 2) Die Molekülstruktur wurde ebenfalls den im Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Einkristalldaten entnommen (Eintrag in der CSD: NAPHTA11).
- 3) Die Auswahlbereiche der zufälligen Gitterparameterstartwerte wurden sinnvoll eingegrenzt.
- 4) Die Molekülposition wurde auf der bekannten speziellen Lage (Inversionszentrum in $P2_1/a$) festgehalten.
- 5) Die Molekülorientierung wurde stets erneut zufällig vorgegeben.

Zur Überprüfung, wie weit die Gitterparameter von den tatsächlichen Werten abweichen dürfen, wurde der Wertebereich zur Auswahl der Gitterparameter schrittweise erweitert. Hierzu wurden zwei Wertebereiche definiert (Tab. 4.4). Der Wertebereich 1 entspricht den Einkristallwerten mit einer Abweichung der Gitterparameter von $\pm 20\%$. Der Wertebereich 2 entspricht dem größtmöglichen Bereich der Gitterparameter für eine beliebige (hypothetische) Struktur von Naphthalin in $P2_1/a$. Für die Festlegung des Wertebereiches 2 wurden die Größe des Moleküls, der Van-der-Waals-Radius des C-Atoms und der $p_\pi-p_\pi$ -Abstand der Moleküle betrachtet. Der $p_\pi-p_\pi$ -Abstand beträgt 3 \AA und wurde als untere Grenze für den Wertebereich der Gitterparameter a , b und c angenommen. Der längste Atom-Atom-Abstand im Naphthalinmolekül beträgt etwa 5 \AA . Zu diesem Wert wurden zwei Van-der-Waals-Radien der C-Atomen addiert ($2 \times 1.7 \text{ \AA}$),

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

sodass sich 8.4 Å ergeben. Dieser Wert wurde großzügig auf 10 Å aufgerundet. Es ist möglich, anhand der gegebenen Symmetrie in der Raumgruppe $P2_1/a$ zu bestimmen, wie häufig ein Molekül entlang der räumlichen Richtungen vorkommen kann. Diese Überlegungen ergaben für Naphthalin, dass in Richtung $[1\ 0\ 0]$ nur ein Molekül und in Richtung $[0\ 1\ 0]$ und $[0\ 0\ 1]$ jeweils zwei Moleküle vorkommen können. Damit ergeben sich die oberen Grenzen des Wertebereichs 2 der Gitterparameter von 10 Å für den Gitterparameter a und jeweils 20 Å für die Gitterparameter b und c . Um die Auswahl der Startelementarzellen für die Berechnungen auf einen sinnvollen Volumenbereich einzugrenzen, wurde stets überprüft, ob sich die zufällig erzeugten Elementarzellen im Volumenbereich von 320 - 400 Å³ befinden. Diese Werte entsprechen dem experimentell bestimmten Volumen der Elementarzelle für Naphthalin in der Raumgruppe $P2_1/a \pm$ etwa 10 %.

Tab. 4.4.: Wertebereiche der Gitterparameter für das Erstellen der zufälligen Startelementarzelle zur Strukturlösung von Naphthalin in der Raumgruppe $P2_1/a$ anhand von PDF-Daten.

Gitterparameter	Wertebereich 1	Wertebereich 2
$a / \text{Å}$	7.0 - 9.7	3.0 - 10.0
$b / \text{Å}$	5.4 - 6.6	3.0 - 20.0
$c / \text{Å}$	7.8 - 9.5	3.0 - 20.0
$\alpha / ^\circ$	90	90
$\beta / ^\circ$	110 - 125	90 - 125
$\gamma / ^\circ$	90	90
$V / \text{Å}^3$	320 - 400	320 - 400

Zum Aufbau des Startmodells, wurde zuerst eine zufällige Elementarzelle erzeugt. Danach wurde das Molekül in einer zufälligen Orientierung auf dem kristallographischen Inversionszentrum in der Elementarzelle positioniert. Die auf diese Art erzeugte Struktur wurde als Startmodell für die Rechnungen eingesetzt. Während der Rechnungen wurden die Gitterparameter (a , b , c und β), der Skalierungsfaktor, die Molekülorientierung und die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} verfeinert. Wasserstoffatome wurden in allen Berechnungen nicht berücksichtigt. Nachdem ein Strukturmodell optimiert wurde, wurde das nächste zufällige Startmodell zur Strukturlösung erzeugt. Dieses Vorgehen wurde fortgesetzt bis die Rechnungen vom Benutzer angehalten werden.

Strukturlösung von Naphthalin mit Vorgabe der Gitterparameter im Wertebereich 1

Zur Strukturlösung von Naphthalin mit Vorgabe der Gitterparameter wurden 105 unterschiedliche Startstrukturen innerhalb des im vorherigem Abschnitt beschriebenen Wertebereiches 1 erzeugt. Eine große Anzahl an Berechnungen (mehr als 70 %) endete mit einer Fehlermeldung. Von den 105 Berechnungen betrug der beste R_w^{PDF} -Wert 0.26. Dieser Wert konnte zwei mal reproduziert werden. Diese beiden Rechnungen endeten ebenfalls mit einer Fehlermeldung bezüglich der maximalen Anzahl der Zyklen der Verfeinerung, die durchgeführt werden. Trotz dieser Fehlermeldung weißt die entsprechende, berechnete Struktur und deren Molekülpackung eine sehr große Ähnlichkeit zur Einkristallstruktur auf (Abb. 4.20). Die Rechenzeit hierfür betrug etwa 58 Prozessortage.

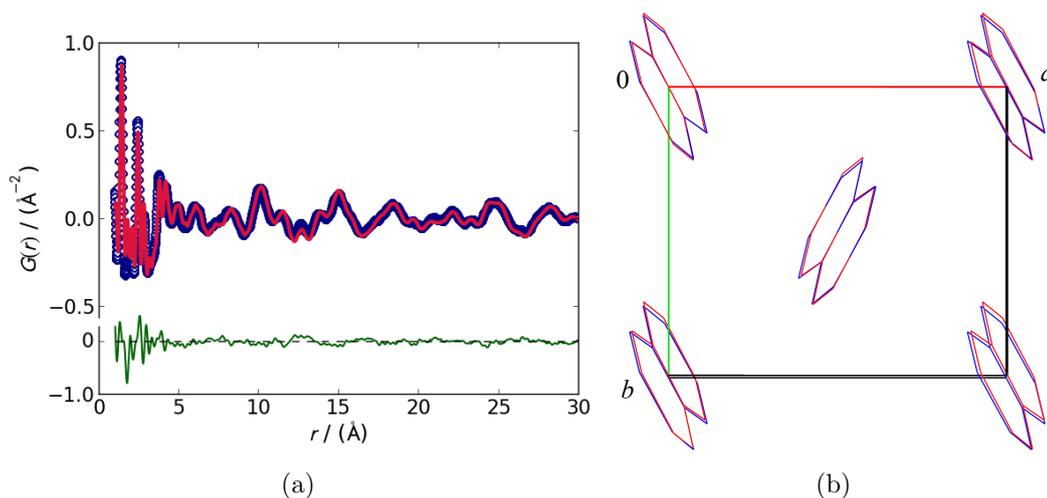


Abb. 4.20.: Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$ ($Z' = 1/2$) innerhalb des Wertebereichs 1 für die Gitterparameterauswahl. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a , b , c , β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der anhand Einkristalldaten bestimmten Struktur (blau). Projektion entlang $[001]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Dieses Strukturmodell wurde als Startmodell für eine erneute Verfeinerung verwendet. Die Rechenzeit betrug etwa 30 Prozessorminuten und die Anpassung an die experimentellen Daten konnte weiter verbessert werden (Abb. 4.21 (a)). Die Rechnung endete ohne eine Fehlermeldung. Der neu berechneter R_w^{PDF} -Wert betrug 0.16. Dieser Wert entspricht den vorherigen Verfeinerungen mit korrekten Startwerten der Gitterparameter. Die Übereinstimmung der berechneten und aus Einkristalldaten bestimmten Struktur ist ebenfalls verbessert worden (Abb. 4.21 (b)).

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

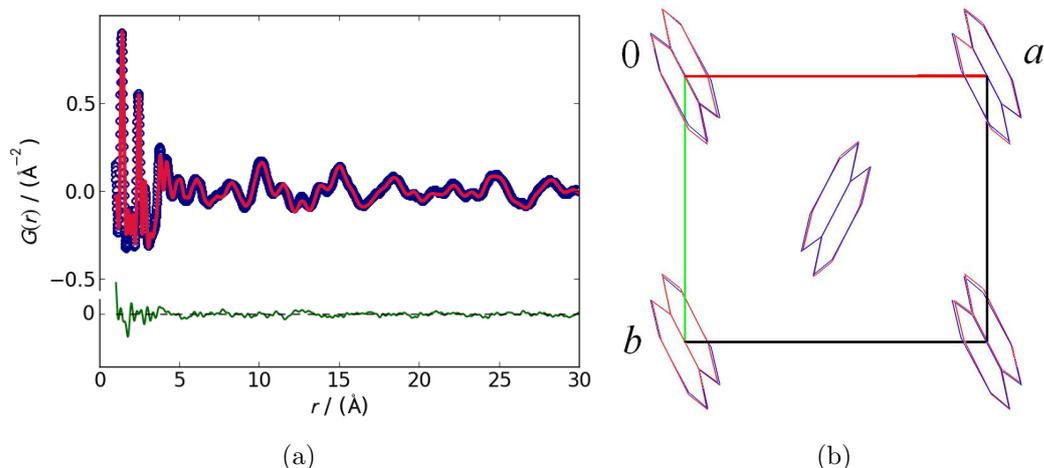


Abb. 4.21.: Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$ ($Z' = 1/2$) innerhalb des Wertebereichs 1 für die Gitterparameterauswahl. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. Während der Kalkulation wurden Gitterparameter (a, b, c, β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , Molekülorientierung sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der anhand Einkristalldaten bestimmten Struktur (blau). Projektion entlang $[100]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

Strukturlösung von Naphthalin ohne Vorgabe der Gitterparameter

Es wurden 965 unterschiedliche Strukturen innerhalb des bereits beschriebenen Wertebereiches 2 erzeugt, welche zur Strukturlösung von Naphthalin ohne Vorgabe der Gitterparameter als Startmodelle verwendet wurden. Die Rechenzeit für diese Berechnungen betrug etwa 550 Prozessortage. Die richtige Struktur konnte bisher nicht reproduziert werden. Der bislang bester R_w^{PDF} -Wert beträgt 0.36. Dieser Wert konnte 10 mal gefunden werden. Entsprechende Gitterparameter konnten in drei Gruppen sortiert werden und zeigen eine große Diskrepanz zu der gesuchten Elementarzelle. Die entsprechenden Strukturen weisen eine unzureichende Übereinstimmung mit der Einkristallstruktur auf. Eine annähernd richtige Packung der Moleküle wurde nicht erhalten.

4.2.6 Beschreibung der Gestalt flexibler Moleküle durch Restraints

Der *Restraint*-Ansatz wurde am Beispiel von Paracetamol validiert. Hierfür wurde jede Atomposition im Molekül mit der jeweiligen x , y , z Koordinate beschrieben. Um die Konnektivität der Atome zu beschreiben wurden *Restraints* für Bindungslängen, Bindungs- und Torsionswinkel verwendet. Dafür wurde die *ObjCryst::Restraint*-Klasse (Favre-Nicolin und Černý, 2004) in die DiffPy-CMI Software implementiert.

Zur Beschreibung der *Restraints* werden drei Parameter benötigt: der erwartete Wert d_0 für Bindungslängen, Bindungs- und Torsionswinkel, ein Parameter δ_{d_0} , um eine Änderung des erwarteten Wertes ohne Zuwachs der *cost function* zu ermöglichen und ein Parameter σ , welcher definiert um wie viel die *cost function*, $\chi_{\text{restraint}}^2$ ansteigt, wenn sich die Bindungslängen, Bindungs- und Torsionswinkel außerhalb des erwarteten Bereiches befinden. Die Strafterme der *Restraints* sind wie folgt beschrieben:

- a) falls $d \in [d_0 - \delta; d_0 + \delta]$, dann $\chi_{\text{restraint}}^2 = 0$
- b) falls $d \leq d_0 - \delta$, dann $\chi_{\text{restraint}}^2 = \left(\frac{d - (d_0 - \delta)}{\sigma}\right)^2$
- c) falls $d \geq d_0 + \delta$, dann $\chi_{\text{restraint}}^2 = \left(\frac{d - (d_0 + \delta)}{\sigma}\right)^2$

Die erwarteten Werte für Bindungslängen innerhalb des Paracetamolmoleküls konnten der Publikation (Allen *et. al.*, 1987) entnommen werden. Für Parameter δ_{d_0} und σ wurden die Standardwerte übernommen, welche in der *ObjCryst::Restraint*-Klasse beschrieben sind. Dementsprechend betrug der δ_{d_0} -Wert 0.02 Å und der σ -Wert 0.01 Å für Bindungslängen.

Um die erwarteten Werte für Bindungs- und Torsionswinkel des Paracetamolmoleküls korrekt zu beschreiben, wurde eine Recherche in der CSD durchgeführt, mit dem in Abb. 4.22 dargestellten Suchfragment.

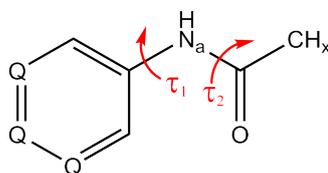


Abb. 4.22.: Verwendetes Suchfragment in der CSD-Recherche für Paracetamol. Q steht entweder für ein N- oder C-Atom, x steht entweder für 2 oder 3 und a bedeutet, dass es sich um ein acyclisches, d. h. nicht an einem Ring beteiligtes N-Atom handelt.

Die erwarteten Werte für Bindungswinkel wurden entsprechend den Ergebnissen der Recherche gesetzt. Die Standardwerte für Parameter δ_{d_0} und σ wurden ebenfalls der Beschreibung der *ObjCryst::Restraint*-Klasse entnommen. Demgemäß betrug der δ_{d_0} -Wert 1.2° und der σ -Wert 0.6° für Bindungswinkel.

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

Weiterhin zeigte die Recherche, dass die Amid-Gruppe stark aus der Ringebene ausgelenkt sein kann; τ_1 , (C-C-N-C) zeigt Schwankungen von $\pm 60^\circ$ um 0° oder um 180° (Abb. 4.23 links). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, wurde der Betrag des erwarteten Wert d_0 des Torsionswinkels τ_1 auf 0° gesetzt. Der Betrag des Parameters δ_{d_0} wird auf 60° festgelegt, womit der Bereich von -60° bis $+60^\circ$, in dem es keinen Straffterm für Torsionswinkeländerung gibt, beschrieben wird. Für den Betrag des Parameters σ wurde der in der *ObjCryst::Restraint*-Klasse beschriebene Standardwert von 0.6° beibehalten.

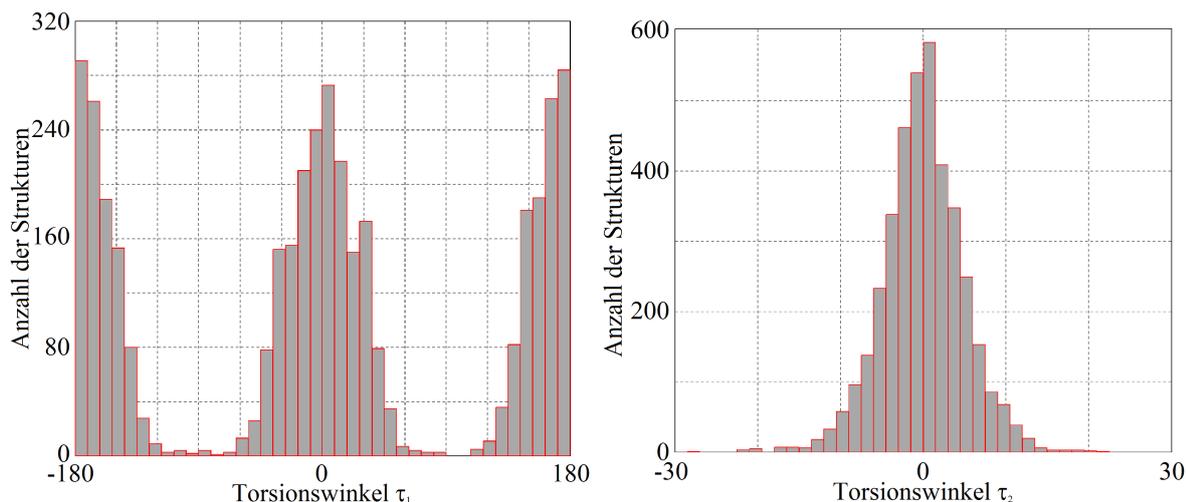


Abb. 4.23.: Ergebnis der CSD-Recherche für die Torsionswinkel τ_1 und τ_2 .

Die Amid-Gruppe selbst zeigt dagegen eine sehr stark bevorzugte nahezu planare trans-Konfiguration. Der Diederwinkel τ_2 (C-N-C-C) liegt meist in einem Bereich von -10° bis $+10^\circ$ (Abb. 4.23 rechts). Dementsprechend wurde der Betrag des erwarteten Wert d_0 des Torsionswinkels τ_2 auf 0° gesetzt. Der Betrag des Parameters δ_{d_0} wird auf 10° festgelegt, womit ein Bereich von -10° bis $+10^\circ$ beschrieben wird, in dem es keinen Straffterm für eine Torsionswinkeländerung gibt. Der Betrag des Parameters σ wurde ebenfalls auf dem in der *ObjCryst::Restraint*-Klasse beschriebenen Standardwert von 0.6° belassen.

Um die Planarität des Phenylrings zu beschreiben, wurden ebenfalls Torsionswinkel-*Restraints* verwendet. Hierfür wurde der erwartete Wert stets auf 180° gesetzt und für die Parameter δ_{d_0} und σ wurden die Standardwerte von 1.2° bzw. 0.6° eingesetzt.

Während dieser Berechnungen wurden Wasserstoffatome nicht berücksichtigt. Daher konnten Rotationsstellung der OH-Gruppe und die Rotation der Methyl-Gruppe ebenfalls vernachlässigt werden.

Zur Validation der Methode, wurde zuerst die Einkristallstruktur (Eintrag in der CSD: HXACAN27) als Startmodell für die Verfeinerung verwendet. Die Berechnung wurde in der experimentell bestimmten Raumgruppe $P2_1/n$, $Z = 4$ mit einem Molekül auf

4. Methodenentwicklungen

allgemeiner Lage durchgeführt. Es wurden alle Atompositionen, Gitterparameter (a , b , c , β), isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , sowie der Skalierungsfaktor verfeinert.

Die Verfeinerung konvergierte reproduzierbar mit einer Rechenzeit von etwa 40 Prozessorminuten und mit einem R_w^{PDF} -Wert von 0.17. Die Ergebnisse der Verfeinerung sind in Abb. 4.24 dargestellt. Auch die flexible Molekülgeometrie wurde korrekt wiedergegeben. Es konnte eine sehr gute Anpassung an die experimentellen PDF-Daten erzielt werden.

Die Übereinstimmung zwischen der verfeinerten Struktur und der Einkristallstruktur ist exzellent. Dies zeigt, dass eine Verfeinerung Strukturen flexibler organischer Verbindungen anhand von PDF-Daten durchaus möglich ist, sofern die Beschreibung der Molekülstruktur mit Hilfe der *Restraints* für Bindungslängen, Bindungs- und Torsionswinkel korrekt ist.

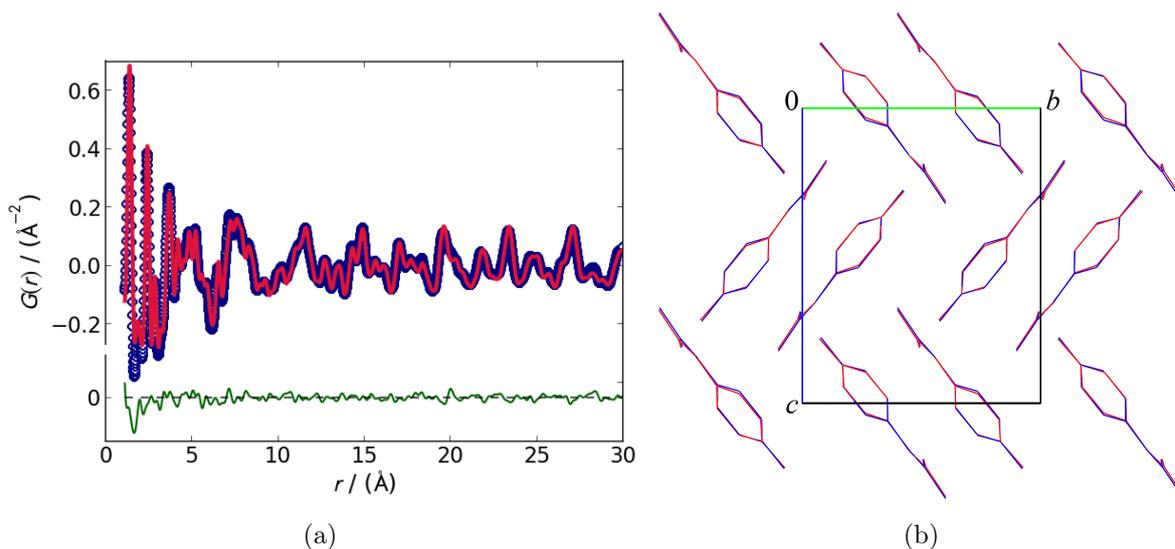


Abb. 4.24.: Strukturverfeinerung von Paracetamol in $P2_1/n$. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der anhand Einkristalldaten bestimmten Struktur (blau). Projektion entlang $[100]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

4.2.7 Validierung des Restraint-Ansatzes ausgehend von verzerrten Molekülstrukturen

Zur weiteren Validierung des *Restraint*-Ansatzes wurden Paracetamolstrukturmodelle mit verzerrten Molekülgestalten erzeugt. Hiermit sollten die Empfindlichkeit dieses Ansatzes, sowie die *restraints*-Einstellungen überprüft werden.

Um Startstrukturmodelle für diese Berechnungen zu erzeugen, wurden folgende Schritte durchgeführt:

- 1) Die Raumgruppe $P 2_1/n$ und die Gitterparameter wurden aus den Einkristalldaten (CSD-Code: HXACAN27) übernommen.
- 2) Die Paracetamol-Molekülstruktur wurde auf verschiedene Arten manuell verzerrt (Bindungslängen wurden um 0.1-0.3 Å verkürzt oder verlängert, Bindungs- und Torsionswinkel wurden um 5-10° vergrößert oder verkleinert oder die Phenylring-planarität verzerrt).
- 3) Verzerrte Paracetamol-Moleküle wurden stets auf der richtigen, allgemeinen Lage (entsprechend den Einkristalldaten) positioniert.

Während dieser Berechnungen mit der Software DiffPy-CMI wurden ebenfalls alle Atompositionen, Gitterparameter (a , b , c , β), die isotropen Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , sowie der Skalierungsfaktor verfeinert. Es wurden 10 unterschiedliche Startmodelle angepasst. Die Ergebnisse für eine ausgewählte Verfeinerung sind in Abb. 4.25 dargestellt.

Alle Verfeinerungen konvergierten schnell und reproduzierbar mit einer Rechenzeit von etwa einer Prozessorstunde und mit einem R_w^{PDF} -Wert von 0.17. Bei allen Verfeinerungen konnte eine sehr gute Anpassung an die experimentellen Daten erzielt werden. Die entsprechenden Strukturen stimmen sehr gut mit der Einkristallstruktur überein (Abb. 4.25). Diese Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, organische Strukturen anhand von PDF-Daten zu verfeinern, selbst wenn zur Wiedergabe der Flexibilität der Moleküle intramolekulare Freiheitsgrade angepasst werden.

Weitere Berechnungen mit zufälligen Startwerten für Molekülposition und Molekülorientierung wurden ebenfalls gestartet. Auf der verfügbaren Hardware konnten die Anpassungen leider bisher nicht bis zu hinreichender Konvergenz abgeschlossen werden, so dass für Paracetamol noch keine Daten zur Validierung der Anpassungen der Molekülpositionen und Orientierungen vorliegen.

4. Methodenentwicklungen

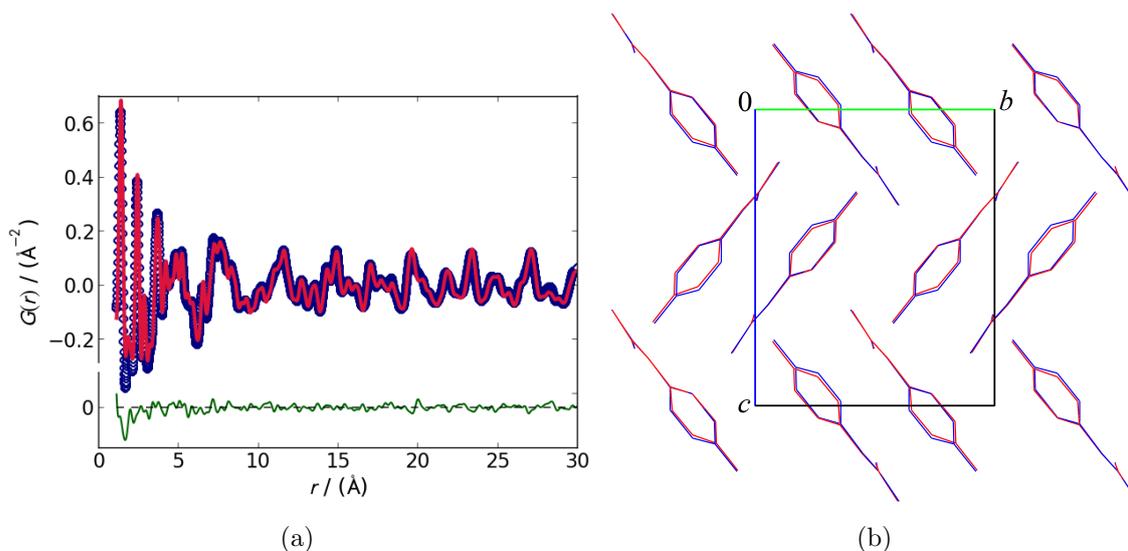


Abb. 4.25.: Strukturverfeinerung von Paracetamol in $P2_1/n$ ausgehend von einer verzerrten Molekülgeometrie. (a) Blau: experimentelle PDF-Kurve; rot: simulierte PDF-Kurve des angepassten Modells; grün: Differenzkurve. (b) Überlagerung der anhand PDF-Daten berechneten Struktur (rot) und der Einkristallstruktur (blau). Projektion entlang $[100]$. Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

4.2.8 Diskussion der Ergebnisse

Zur Strukturverfeinerung und -lösung organischer Verbindungen anhand PDF-Daten wurden zwei Ansätze entwickelt: der *Rigid-Body*-Ansatz zur Behandlung starrer organischer Moleküle und der *Restraint*-Ansatz zur Behandlung flexibler organischer Moleküle. Bei der Anwendung beider Ansätze zur Strukturverfeinerung anhand PDF-Daten wurden sehr gute Ergebnisse erzielt. Dabei gingen die einfachsten Verfeinerungen, zwecks Validierung der Ansätze, von der bekannten Kristallstruktur aus.

Die Verfeinerungen mit Hilfe des *Rigid-Body*-Ansatzes von Naphthalin und Allopurinol und die Verfeinerung mit Hilfe des *Restraint*-Ansatzes von Paracetamol lieferten exzellente Anpassungen an die experimentellen PDF-Daten. Die entsprechenden R_w^{PDF} -Werte betragen 0.16 für Naphthalin, 0.18 für Allopurinol und 0.17 für Paracetamol. Die angepassten Strukturen stimmten exzellent mit der jeweils entsprechenden Einkristallstruktur überein.

Die Verfeinerung von β -Chinacridon mit Hilfe des *Rigid-Body*-Ansatzes lieferte eine gute Anpassung an die experimentellen Daten, der entsprechende R_w^{PDF} -Wert betrug 0.26. Die verfeinerte Struktur stimmte ebenfalls gut mit den Einkristalldaten überein. Die geringfügig schlechtere Anpassung (R_w^{PDF} -Wert = 0.26 statt < 0.2) für β -Chinacridon lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften des Festkörpers erklären. Für Naph-

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

thalin und Allopurinol wurden die PDF-Kurven aus Messungen von sehr gut kristallinen Proben berechnet, bei β -Chinacridon hingegen handelte es sich um ein nanokristallines Pigment. Die Chinacridonmoleküle werden im β -Chinacridonfestkörper in einer Richtung durch Wasserstoffbrückenbindungen zu Ketten verknüpft; in den anderen Richtungen wirken nur schwächere elektrostatische, sowie Van-der-Waals-Wechselwirkungen. Diese Unterschiede können anisotrope Schwingungsamplituden der Moleküle des Festkörpers bewirken. Des Weiteren weist β -Chinacridon eine Schichtstruktur auf. Es ist ebenfalls möglich, dass es eine Stapelfehlordnung oder andere Kristallbaufehler in der Struktur gibt. Ein etwas höherer amorpher Anteil oder auch Reste der nanokristallinen α -Phase des Chinacridons stellen zudem mögliche Gründe für Unterschiede in der Anpassung dar. Die Anisotropie und mögliche Fehlordnung in der Struktur wurden in dem *Rigid-Body*-Ansatz bisher nicht beschrieben.

Weiterhin wurden mit dem *Restraint*-Ansatz zehn unterschiedlich verzerrte Strukturmodelle des Paracetamols verfeinert. Diese Verfeinerungen lieferten ebenfalls exzellente Anpassungen an die experimentellen Daten. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war sehr gut. Der errechnete R_w^{PDF} -Wert für diese Verfeinerungen betrug 0.17, wie bei der Validierung des *Restraint*-Ansatzes. Die anhand der PDF-Daten berechneten Strukturen stimmten hervorragend mit den Einkristalldaten überein.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, gute Strukturanpassungen für organische Verbindungen anhand von PDF-Daten zu erzielen. Dafür sind drei Voraussetzungen entscheidend:

- 1) Die experimentellen PDF-Daten müssen zuverlässig und artefaktfrei sein. Eine sorgfältige Proben- sowie Untergrundmessung sind dafür besonders wichtig. Darüber hinaus muss die Untergrundkorrektur präzise durchgeführt werden.
- 2) Um akkurate PDF-Kurven organischer Verbindungen simulieren zu können, muss eine Unterscheidung zwischen intra- und intermolekularen Beiträgen zum PDF-Signal getroffen werden. Anderenfalls können die PDF-Signaltbreiten nicht angemessen anhand des Strukturmodells berechnet werden.
- 3) Die Molekülgeometrie (entweder als starre oder flexible Körper) muss berücksichtigt werden.

Darüber hinaus war es möglich, durch die Anwendung des *Rigid-Body*-Ansatzes die Strukturen organischer Verbindungen, ausgehend von Strukturmodellen mit gegebenen Gitterparametern und zufälligen Molekülorientierungen und -positionen, zu lösen.

Die Struktur des Naphthalins wurde zuerst in der experimentellen Raumgruppe $P 2_1/a$

4. Methodenentwicklungen

und anschließend in der Raumgruppe $P 1$ gelöst. In der Raumgruppe $P 2_1/a$ wurden 240 Verfeinerungen von Strukturmodellen mit zufällig ausgewählten Molekülorientierungen durchgeführt. Die richtige Orientierung des Naphthalinmoleküls konnte 79 mal reproduziert werden. Die R_w^{PDF} -Werte der 79 richtigen Strukturen befanden sich im Wertebereich von 0.159 bis 0.160. Die Rechenzeit hierfür betrug etwa 6.3 Prozessortage. In Raumgruppe $P 1$ wurden 280 Verfeinerungen von Strukturmodellen mit zufällig ausgewählten Orientierungen und Positionen für zwei symmetrieunabhängige Moleküle durchgeführt. Für Naphthalin wurden dabei insgesamt 16 Parameter (2×3 Molekülorientierung, 2×3 Molekülposition, abzüglich 3 für freie Ursprungswahl, Gitterparameter a , b , c und β , isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} , sowie Skalierungsfaktor) verfeinert. Die richtige Position und Orientierung der Naphthalinmoleküle konnte 7 mal gefunden werden. Die R_w^{PDF} -Werte der 7 richtigen Strukturen befanden sich im Bereich von 0.171 bis 0.178. Diese Werte sind ebenfalls die besten erzielten R_w^{PDF} -Werte. Die Rechenzeit betrug etwa 24 Prozessortage.

Analog wurde die Struktur des Allopurinols im ersten Schritt in der experimentellen Raumgruppe $P 2_1/c$ gelöst, im zweiten Schritt erfolgte die Strukturlösung in der Raumgruppe $P 1$. In der Raumgruppe $P 2_1/c$ wurden 329 Verfeinerungen von Strukturmodellen mit zufällig ausgewählten Orientierungen und Positionen durchgeführt. Die richtige Orientierung und Position des Allopurinolmoleküls konnte 12 mal gefunden werden. Der maximale Unterschied zwischen R_w^{PDF} -Werten der 12 richtigen Strukturen betrug 0.0001. Die Rechenzeit betrug 48 Prozessortage. In der Raumgruppe $P 1$ wurden 534 Verfeinerungen von Strukturmodellen mit zufällig ausgewählten Orientierungen und Positionen für vier symmetrieunabhängige Moleküle durchgeführt. Für Allopurinol wurden dabei insgesamt 28 Parameter (4×3 Molekülorientierung, 4×3 Molekülposition, abzüglich 3 für freie Ursprungswahl, Gitterparameter a , b , c und β , isotrope Auslenkungsparameter B_{intra} und B_{inter} sowie Skalierungsfaktor) verfeinert. Die richtige Position und Orientierung der Allopurinolmoleküle konnte zweimal gefunden werden. Die R_w^{PDF} -Werte der beiden richtigen Strukturen unterschieden sich erst in der 4. Nachkommastelle. Die Rechenzeit betrug allerdings bereits über 220 Prozessortage.

Die Struktur des β -Chinacridons wurde in der Raumgruppe $P 2_1/c$ gelöst. Hierfür wurden 220 Berechnungen von Startstrukturmodellen mit zufällig ausgewählten Molekülorientierungen durchgeführt, wobei insgesamt 14 mal die richtige Orientierung des Moleküls gefunden wurde bei einer Rechenzeit von 6 Prozessortagen. Die entsprechenden R_w^{PDF} -Werte der richtigen Strukturen unterschieden sich erst in der sechsten Nachkommastelle.

Die Vorgehensweise bei der Strukturlösung anhand PDF-Daten mittels des *Rigid-Body*-

4.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Strukturbestimmung org. Verb.

Ansatzes ähnelt den Realraum-Methoden zur Strukturlösung aus Röntgenpulverdaten. Dafür müssen ebenfalls die Raumgruppe und die Gitterparameter vorgegeben werden; Molekülorientierungen und Molekülpositionen werden verändert, bis das simulierte Pulverdiagramm optimal an das experimentelle angepasst ist.

Grundsätzlich hat das Röntgenpulverdiagramm den gleichen Informationsgehalt wie dessen fouriertransformierter Datensatz (PDF-Kurve). Folglich sollte die Strukturlösung durch Anpassung an PDF-Daten für kristalline Substanzen vergleichbar gut erfolgen können, wie die Strukturlösung anhand von Röntgenpulverdaten. Diese Annahme wurde in dieser Arbeit bestätigt. Bei gegebener Molekülstruktur ist die Genauigkeit der Verfeinerung fast so gut wie aus Einkristallen.

Der Rechenaufwand steigt exponentiell mit der Anzahl der verfeinerten Parameter, sodass für Systeme mit vielen Freiheitsgraden die richtige Struktur nur mit großen Zeitaufwand gefunden wird. Dies entspricht den Erfahrungen mit Realraum-Methoden. Umso mehr ist es ein beachtlicher Erfolg, dass Modelle von Naphthalin und Allopurinol in Raumgruppe $P 1$ mit $Z' = 2$, bzw. $Z' = 4$, angepasst werden konnten. Für Naphthalin wurden dabei insgesamt 16 Parameter und für Allopurinol insgesamt 28 Parameter verfeinert.

Allerdings stellt die Strukturlösung anhand von PDF-Daten keine Alternative zu Realraum-Methoden und anschließender Rietveldverfeinerung dar. Sofern das Röntgenpulverdiagramm indizierbar ist und somit die Gitterparameter bekannt sind, ist es einfacher und schneller, die Struktur mit Realraum-Methoden zu lösen, denn für Realraum-Methoden sind in der Regel Labormessungen mit $\text{Cu-}K_{\alpha 1}$ -Strahlung ausreichend. Außerdem sind derzeit die Realraumprogramme (z. B. DASH) benutzerfreundlicher als die PDF-Programme.

Der Vorteil der PDF-Methode liegt nicht in der Untersuchung kristalliner Substanzen, sondern in der Untersuchung der schlecht kristallinen, stark fehlgeordneten und amorphen Substanzen. Auf Grund dessen ist das Ziel die Methode zur Strukturlösung anhand der PDF-Daten weiter zu entwickeln, sodass solche Fälle, bei denen keine Gitterparameter bekannt sind, untersucht werden können.

Aus diesem Grund wurden am Beispiel von Naphthalin zusätzliche Rechnungen mit zufällig gewählten Gitterparametern und Molekülorientierungen in der experimentellen Raumgruppe $P 2_1/a$ durchgeführt. Es wurden zwei Wertebereiche zur Auswahl der Gitterparameter bestimmt. Der Wertebereich 1 entspricht den um $\pm 20\%$ erweiterten Einkristallgitterparametern und der Wertebereich 2 entspricht dem maximalen sinnvollen Gitterparameterbereich und wurde ausgehend von Molekülgröße und Raumgruppe abgeschätzt. Dementsprechend wurden zwei Reihen der Berechnungen durchgeführt.

Die erste Reihe der Berechnungen erfolgte innerhalb des Wertebereiches 1 für die Git-

4. Methodenentwicklungen

terparameterauswahl und der Raumgruppe $P2_1/a$. Hierfür wurden 105 Verfeinerungen berechnet. Die Verfeinerungen mit den niedrigsten R_w^{PDF} -Werten endeten häufig mit einer Fehlermeldung bezüglich der maximalen Anzahl der Verfeinerungszyklen. Der niedrigste R_w^{PDF} -Wert betrug 0.26 und konnte zweimal reproduziert werden. Die entsprechenden Strukturen weisen große Ähnlichkeit mit der Einkristallstruktur auf. Nachdem diese Struktur als Startmodell für eine erneute Verfeinerung verwendet wurde, konnte der R_w^{PDF} -Wert auf 0.16 verbessert werden. Die berechnete Struktur stimmt exzellent mit den Einkristalldaten überein.

Die zweite Reihe der Berechnungen wurde innerhalb des Wertebereiches 2 für die Gitterparameterauswahl und der Raumgruppe $P2_1/a$ durchgeführt. Nach knapp 1000 durchgeführten Verfeinerungen konnte keine korrekte Struktur gefunden werden.

Daher sollte in der Zukunft, neben der Implementierung einer schnelleren Regressionsmethode, die Möglichkeit einer automatischen Vorsortierung der Startmodelle untersucht werden. Hierdurch sollten Startmodelle, in denen die zufällige Wahl der Parameter (Gitterparameter, Freiheitsgrade, Positionen und Orientierungen der Moleküle) welche zu einer sehr schlechten Übereinstimmung von experimentellen und simulierten PDF-Daten führt, nach wenigen Verfeinerungsschritten verworfen werden. Diese Modelle führen erfahrungsgemäß nicht zu sinnvollen Anpassungen, sondern erhöhen drastisch die Rechenzeit. Im Idealfall sollte diese automatische Vorsortierung mit der Erzeugung der zufälligen Startmodelle gekoppelt sein, sodass für jede Anpassung eine gewünschte Zahl plausibler Startmodelle erzeugt wird.

Um diese Methode zur Untersuchung von schlecht kristallinen Substanzen verwenden zu können, sollten möglichst viele unterschiedliche Startmodelle getestet werden. Es sollten ebenfalls Rechnungen in mehreren Raumgruppen mit sinnvoll berechneten Gitterparameterbereichen durchgeführt werden. Die Probleme der Auswahl zu untersuchender Raumgruppen, der Abschätzung der Gitterparameterbereiche und der Vorsortierung der Modelle ähneln jenen in der Kristallstrukturvorhersage. Eine Implementierung der dort bereits etablierten Methoden befindet sich allerdings noch in der frühen Entwicklungsphase.

5 Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse

„The day science begins to study non-physical phenomena, it will make more progress in one decade than in all the previous centuries of its existence.“

N. Tesla

In diesem Kapitel werden folgende Anwendungen der PDF-Analyse behandelt:

- Untersuchungen verschiedener amorpher Telmisartanproben.
- Untersuchung der Lagerungsstabilität einer Nanosuspension, sowie der in der Nanosuspension vorliegenden polymorphen Form eines Wirkstoffes.

In diesen Untersuchungen wurden PDF-Kurven anhand von Strukturmodellen mit der PDFgui-Software simuliert Atomkoordinaten wurden bei allen Simulationen fixiert.

5.1 Untersuchung des amorphen Telmisartans

Von Boehringer Ingelheim GmbH wurden drei unterschiedlich hergestellte amorphe Proben des Wirkstoffes Telmisartan erhalten. Während dieser Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob in den amorphen Proben eine Nahordnung der Moleküle existiert und welchem der bekannten Polymorphe diese Nahordnung ähnelt. Es sind, wie im Abschnitt 2.5 beschrieben, bereits zwei polymorphe Formen des Telmisartans bekannt. Während der Herstellung der amorphen Proben aus kristallinen Proben können andere, bevorzugte lokale Strukturen entstehen. Dementsprechend kann eine amorphe Probe noch eine Lokalstruktur besitzen, welche einer der beiden bekannten polymorphen kristallinen Formen ähnelt. In Analogie zum Begriff der Polymorphie kristalliner Festkörper könnte hierfür von der tendenziellen lokalen Polymorphie amorpher Festkörper gesprochen werden. In Tab. 5.1 sind Probennummern und der dazugehörige Herstellungsprozesse aufgeführt. Als Ausgangssubstanz zur Herstellung aller amorphen Proben wurde Polymorph A des Telmisartans verwendet.

Tab. 5.1.: Telmisartanproben und deren Herstellungsprozesse.

Probennummer	Herstellungsprozess
(1)	gemahlen (Kugelmühle)
(2)	gefriergetrocknet
(3)	sprühgetrocknet

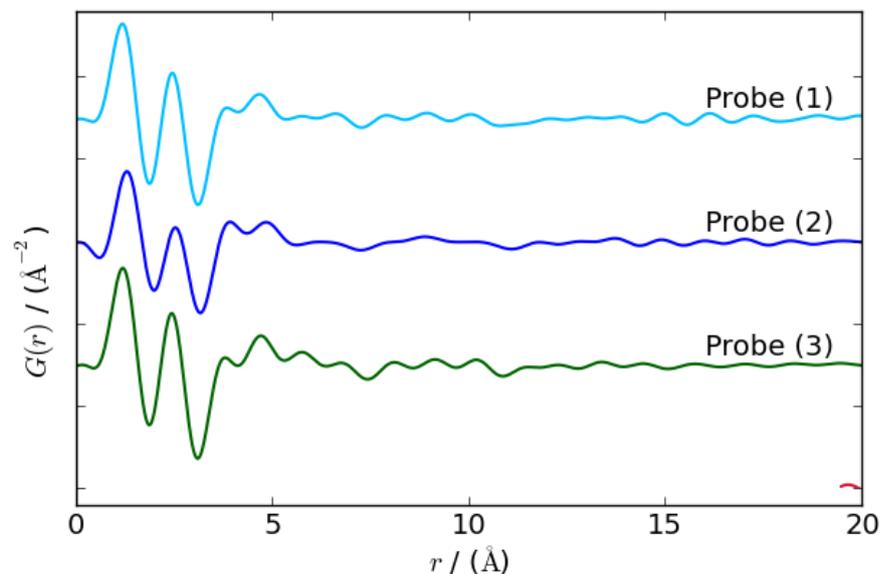
Zur Untersuchung dieser amorphen Proben wurden Labor- (Cu- und Mo- $K_{\alpha 1}$ -Strahlung) und Synchrotrondaten gemessen (s. Abschnitt 3.2). Diese Messdaten wurden zur weiteren Untersuchung mit der PDFgetX3-Software bearbeitet, um die PDF-Kurven zu erhalten.

Zudem wurden anhand der Strukturmodelle die simulierten PDF-Kurven der beiden Polymorphe, sowie des Telmisartanmoleküls in beiden bekannten Konformationen mit der PDFgui-Software berechnet. Dies erfolgte, zwecks Vergleichbarkeit der Daten, mit den Q_{\max} -Werten, welche für die experimentell erhaltenen PDF-Daten als optimal gefunden wurden.

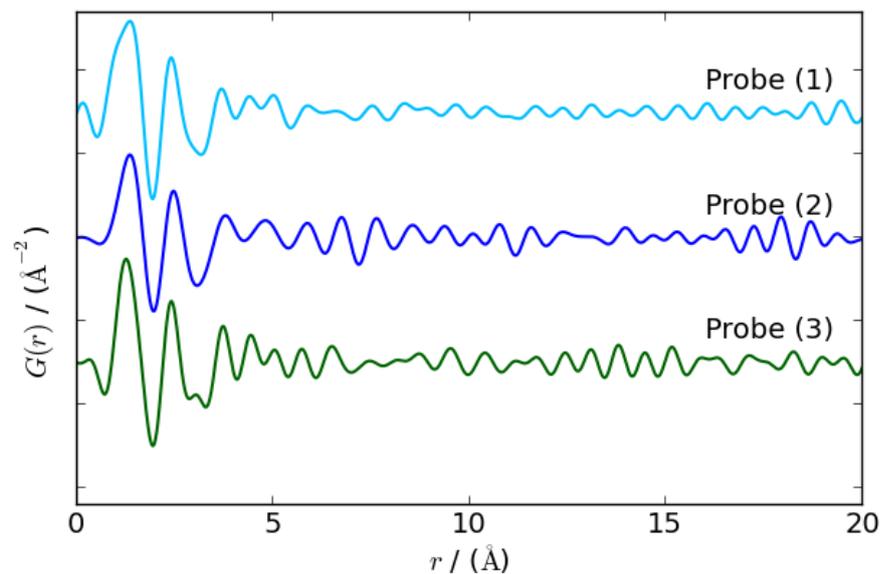
Die experimentellen und simulierten Daten werden miteinander verglichen, um weitere Informationen über die lokale Struktur in den amorphen Proben zu erhalten.

5.1.1 Experimentelle PDF-Daten der amorphen Telmisartanproben

Die experimentellen PDF-Kurven der drei amorphen Telmisartanproben wurden zuerst ausgehend von den im Abschnitt 3.2.1 aufgeführten Cu- $K_{\alpha 1}$ - und Mo- $K_{\alpha 1}$ -Pulverdaten berechnet. Der optimale Q_{\max} -Wert für Cu- $K_{\alpha 1}$ -Daten betrug 6.4 \AA^{-1} und für Mo- $K_{\alpha 1}$ -Daten 10.0 \AA^{-1} . In Abb. 5.1 (a) sind kleine Unterschiede zwischen den PDF-Kurven im r -Bereich von 5-12 \AA erkennbar. Diese Unterschiede sind in Abb. 5.1 (b) durch Artefakte verdeckt.



(a) Cu- $K_{\alpha 1}$ -Strahlung



(b) Mo- $K_{\alpha 1}$ -Strahlung

Abb. 5.1.: PDF-Kurven von amorphen Telmisartanproben berechnet aus Labordaten. Q_{\max} -Wert betrug 6.4 \AA^{-1} für Cu- $K_{\alpha 1}$ Daten, bzw. 10.0 \AA^{-1} für Mo- $K_{\alpha 1}$ -Daten. Die Benennung der Kurven bezieht sich auf die Daten in der Tab. 5.1

Zur Verbesserung der Signalqualität wurden die amorphen Proben daher an einer Synchrotron-Strahlungsquelle erneut vermessen und daraus neue PDF-Daten berechnet. Der optimale Q_{\max} -Wert hierfür betrug 18.3 \AA^{-1} . Diese PDF-Daten sind in Abb. 5.2 dargestellt. Die Synchrotron-PDF-Daten zeigen, dass sich die Lokalstrukturen aller amorphen Proben sehr ähnlich sind. Im r -Bereich ab 7 \AA ist die Wahrscheinlichkeit einen bevorzugten Atom-Atom-Abstand zu finden in allen drei Kurven gleich der durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit. Dies bedeutet, dass ab etwa 7 \AA kein bevorzugter Atom-Atom-Abstand vorliegt.

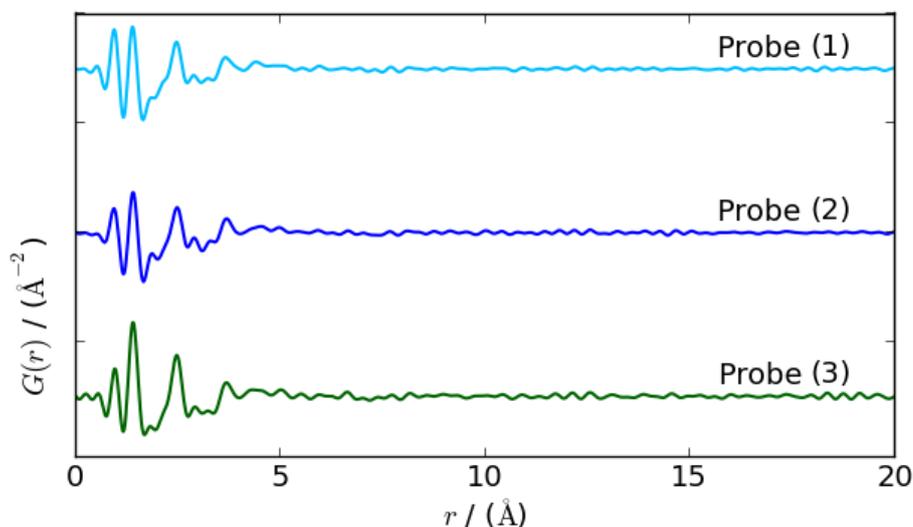


Abb. 5.2.: PDF-Kurven von amorphen Telmisartanproben, berechnet aus Synchrotron-Aufnahmen mit einem Q_{\max} -Wert von 18.3 \AA^{-1} . Die Benennung der Kurven bezieht sich auf die Daten in der Tab. 5.1

5.1.2 Simulierte PDF-Daten der kristallinen polymorphen Formen des Telmisartans

Wie im Abschnitt 4.1.2 bereits beschrieben, ist es möglich ausgehend von einem Strukturmodell die entsprechende PDF-Kurve zu simulieren. Dies wurde für beide bekannte polymorphe Strukturen des Telmisartans, die im Abschnitt 2.5 ausführlich erläutert wurden, durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit mit den experimentellen Daten der amorphen Telmisartanproben zu gewährleisten, wurden die PDF-Kurven mit den gleichen Q_{\max} -Werten simuliert, welche für die experimentellen PDF-Daten verwendet wurden. In Abb. 5.3 - 5.5 sind die simulierten PDF-Kurven der beiden Polymorphe dargestellt.

5. Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse

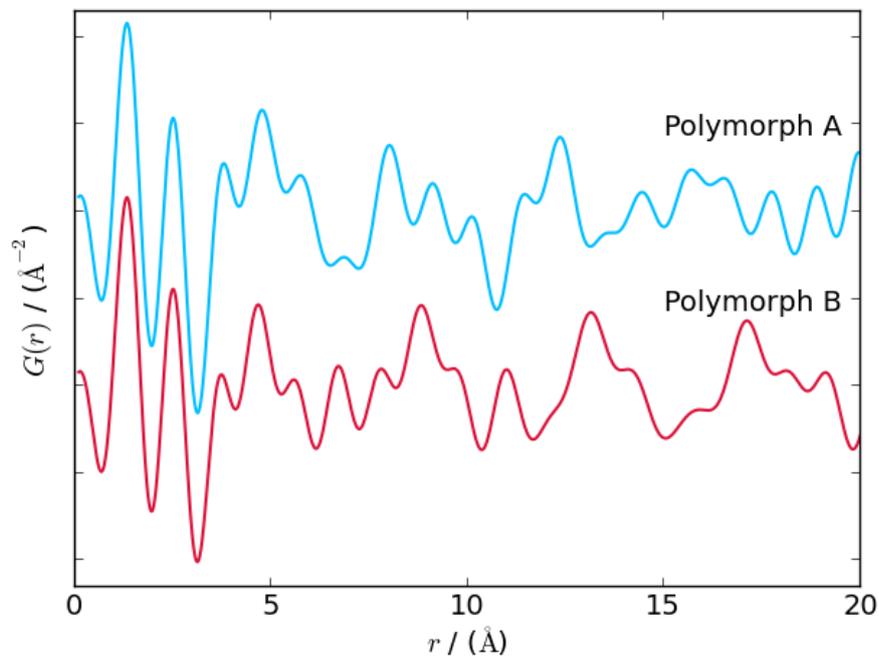


Abb. 5.3.: Simulierte PDF-Kurve der Polymorphe A und B des Telmisartans, berechnet mit einem Q_{\max} -Wert von 6.4 Å^{-1} (entspricht Cu- $K_{\alpha 1}$ -Strahlung).

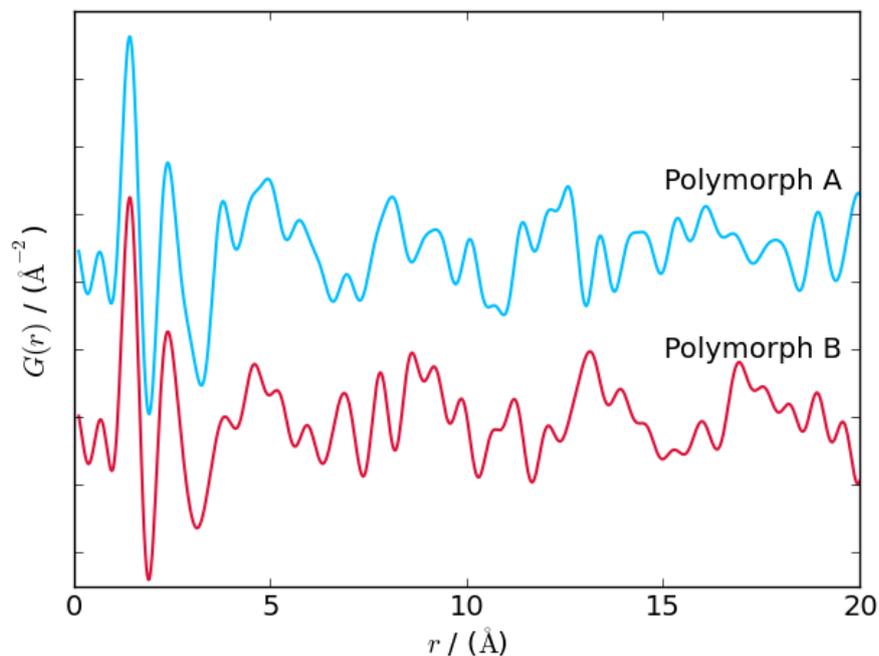


Abb. 5.4.: Simulierte PDF-Kurve der Polymorphe A und B des Telmisartans, berechnet mit einem Q_{\max} -Wert von 10.0 Å^{-1} (entspricht Mo- $K_{\alpha 1}$ -Strahlung).

Anhand dieser Abbildungen ist erkennbar, dass sich die Strukturen der beiden Polymorphe des Telmisartans deutlich voneinander unterscheiden. Diese Unterschiede sind bereits in den simulierten PDF-Daten mit einem Q_{\max} -Wert von 6.4 Å^{-1} erkennbar,

entsprechend Berechnungen aus Labor-üblichen Pulverdiagrammen (Aufnahmen mit $\lambda (\text{Cu-K}_{\alpha 1}) = 1.54 \text{ \AA}$).

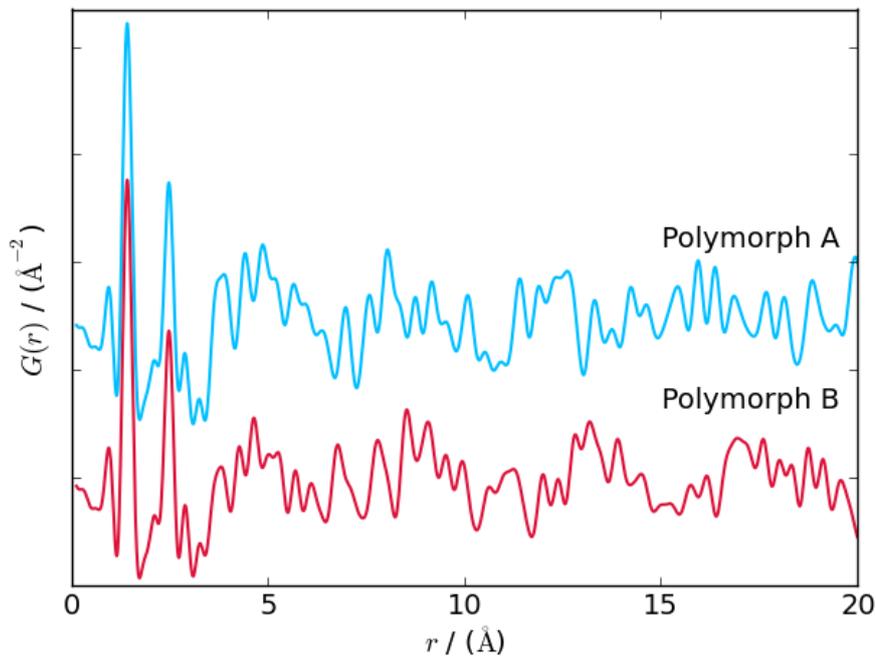


Abb. 5.5.: Simulierte PDF-Kurve der Polymorphe A und B des Telmisartans, berechnet mit einem Q_{max} -Wert von 18.3 \AA^{-1} (entspricht Synchrotron-PDF-Daten).

Die PDF-Kurven der beiden Polymorphe sind sich im Bereich bis etwa 5 \AA sehr ähnlich. Dies ist durch den dominierenden Beitrag der intramolekularen Atom-Atom-Abstände in diesem r -Bereich zu erklären. Im r -Bereich ab etwa 8 \AA unterscheiden sich die PDF-Kurven der beiden Polymorphe deutlich, womit ersichtlich ist, dass die Molekülpackungen in den Strukturen stark voneinander abweichen.

5.1.3 Simulierte PDF-Daten des Telmisartanmoleküls

Die amorphen Proben können, wie bereits erwähnt, eine bevorzugte Lokalstruktur aufweisen. Häufig bestehen diese signalgebenden Domänen aus nur wenigen geordneten Molekülen. Um sicher sein zu können, dass die Signale in einer PDF-Kurve aufgrund einer Lokalstruktur entstanden sind, ist ein Vergleich der experimentellen PDF-Daten mit den simulierten PDF-Daten des Einzelmoleküls nötig. Die Simulation der PDF-Kurve des Telmisartanmoleküls wurde für beide bekannte Konformationen A und B, die in Abschnitt 2.5 beschrieben wurden, durchgeführt (Abb. 5.6). Die Konformation A entspricht der Molekülkonformation im Polymorph A und die Konformation B der Molekülkonformation im Polymorph B des Telmisartans. Um den späteren Vergleich der

5. Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse

simulierten mit den experimentellen Daten zu erleichtern, wurden diese Kurven mit einem Q_{\max} -Wert von 18.3 \AA^{-1} simuliert, welcher den experimentellen Synchrotron-PDF-Daten entspricht.

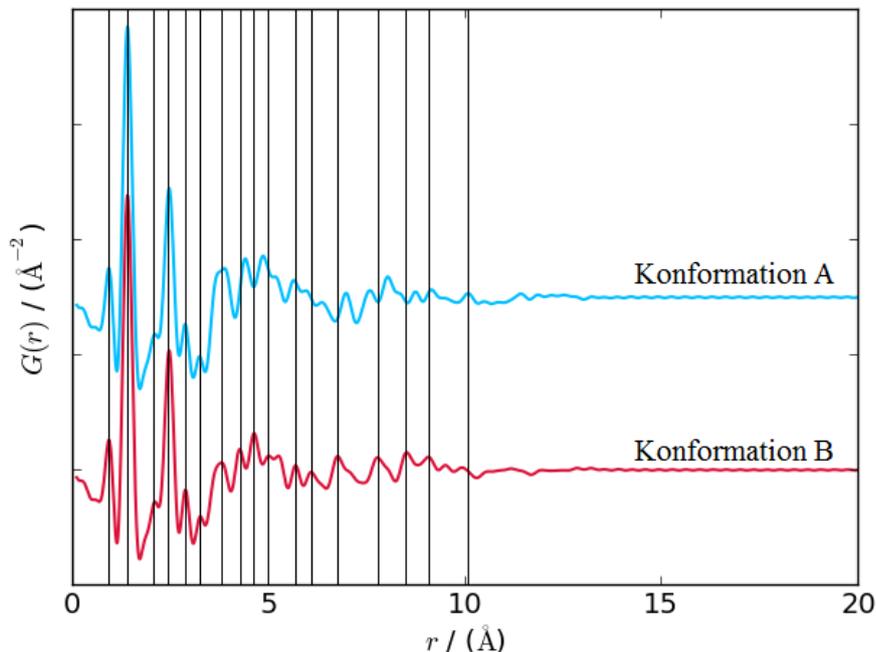


Abb. 5.6.: Simulierte PDF-Daten des Telmisartanmoleküls, berechnet mit einem Q_{\max} -Wert von 18.3 \AA^{-1} (entspricht Synchrotron-PDF-Daten). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden senkrechte Striche für Maxima in der PDF-Kurve der Konformation B gezeichnet.

Anhand dieser Abbildung ist erkennbar, dass sich die beiden PDF-Kurven im r -Bereich von etwa 5 bis etwa 12 \AA unterscheiden. Dies liegt daran, dass bis etwa 5 \AA die Atom-Atom-Abstände innerhalb der aromatischen Ringe vorkommen das PDF-Signal dominieren. Über etwa 5 \AA dominieren die größere Atom-Atom-Abstände, welche stärker von der Molekülkonformation abhängen (Abb. 5.7).

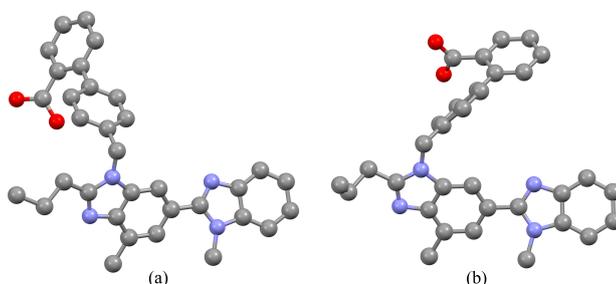


Abb. 5.7.: Molekülkonformationen von Telmisartan: (a) Konformation A im Polymorph A und (b) Konformation B im Polymorph B.

5.1.4 Diskussion der Ergebnisse

Um festzustellen, ob eine bevorzugte Nahordnung der Moleküle in den amorphen Telmisartanproben vorhanden ist, wurden experimentelle PDF-Kurven der amorphen Telmisartanproben und simulierte PDF-Kurven der beiden Konformationen des Telmisartanmoleküls, eine gemittelte PDF-Kurve der beiden Konformationen des Telmisartanmoleküls, sowie simulierte PDF-Kurven der beiden Polymorphe visuell miteinander verglichen (Abb. 5.8).

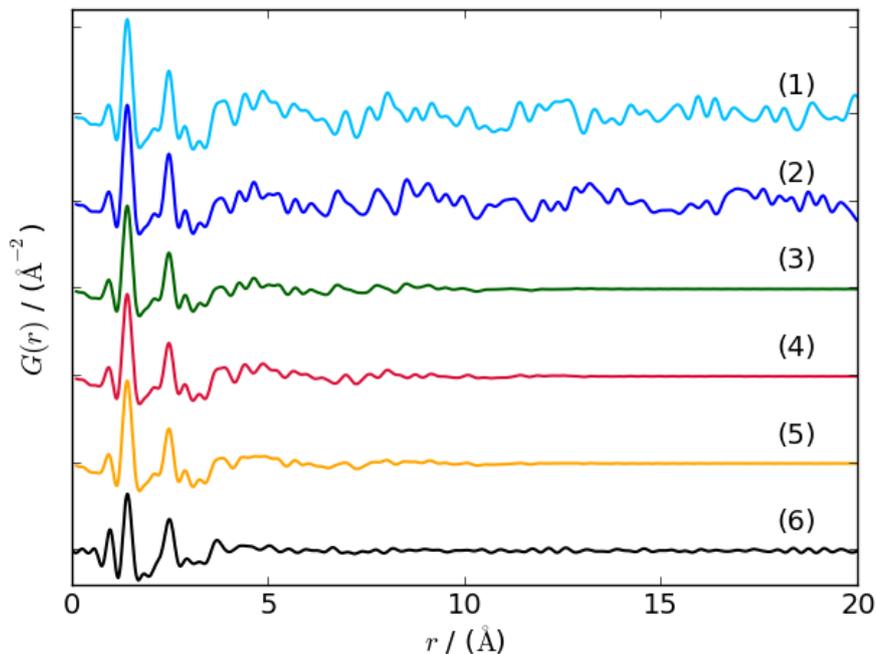


Abb. 5.8.: Vergleich der Telmisartandaten. Simulierte PDF-Kurven von: (1) Polymorph A; (2) Polymorph B; (3) Einzelmolekül in Konformation A; (4) Einzelmolekül in Konformation B; (5) gemittelte PDF-Kurve der beiden Konformationen des Einzelmoleküls. (6) Experimentelle PDF-Kurve der amorphen Telmisartanprobe Nr. 3.

Aus diesen Daten ist sehr gut erkennbar, dass die Telmisartanproben vollständig amorph sind. Im r -Bereich ab 7 \AA ist die Wahrscheinlichkeit, einen bevorzugten Atom-Atom-Abstand zu finden, gleich der durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit, d. h. dass dem PDF-Signal zufolge keine bevorzugte Nahordnung der Moleküle vorliegt. Daraus ist sogar zu schließen, dass auch keine der beiden bekannten Konformationen des Moleküls bevorzugt ist, da die Signale nach 7 \AA kaum vorhanden sind und keiner der beiden Konformationen des Moleküls eindeutig zugeordnet werden können. Aus diesem Grund wurde noch eine gemittelte PDF-Kurve der beiden Konformationen des Telmisartanmoleküls erzeugt. Anhand diesen Vergleichs ist sichtbar, dass sich die PDF-Signale der beiden Konformationen heraus mitteln. Darüber hinaus ist sogar anzunehmen, dass in den amorphen Zuständen zusätzlich einige weitere Konformationen vertreten sind. Dies

5. Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse

verdeutlicht, dass sich die PDF-Signale, die stark von der Konformation des Moleküls abhängig sind, nahezu vollständig heraus mitteln können.

Da alle amorphen Proben kaum Unterschiede untereinander aufweisen, ist zu schließen, dass alle Proben vollständig amorph sind. Die vorhandenen Signale im r -Bereich bis 7 Å in der PDF-Kurve stammen ausschließlich von intramolekularen Atom-Atom-Abständen des Telmisartanmoleküls.

5.2 Untersuchung einer pharmazeutischen Nanosuspension

Da die PDF-Analyse auch zur Untersuchung von Nanosuspensionen geeignet ist (Terban *et al.*, 2015), wurden von einem Kooperationspartner Proben eines pharmazeutischen Wirkstoffes, welcher als Nanosuspension verabreicht werden soll, erhalten. Zur Untersuchung der Lagerungsbeständigkeit der Nanosuspension bestand die Probenauswahl aus einer frisch angesetzten Nanosuspension und der gleichen Nanosuspension nach sechsmonatiger Lagerung. Um festzustellen welche polymorphe Form in der Nanosuspension vorliegt, wurden zudem pulverförmige Proben der zwei bekannten polymorphen Formen des Wirkstoffes untersucht.

5.2.1 Vergleich der experimentellen PDF-Daten der Nanosuspensionen

Die Nanosuspension 1 wurde im Anschluss an die Herstellung der Probe vermessen. Die Nanosuspension 2 hingegen wurde erst für sechs Monate bei Raumtemperatur gelagert und anschließend vermessen. Aus diesen Pulverdaten, welche bereits im Abschnitt 3.3 beschrieben sind, konnten die experimentellen PDF-Daten berechnet werden. Hierfür wurde ein Q_{\max} -Wert von 15.0 \AA^{-1} für optimal befunden.

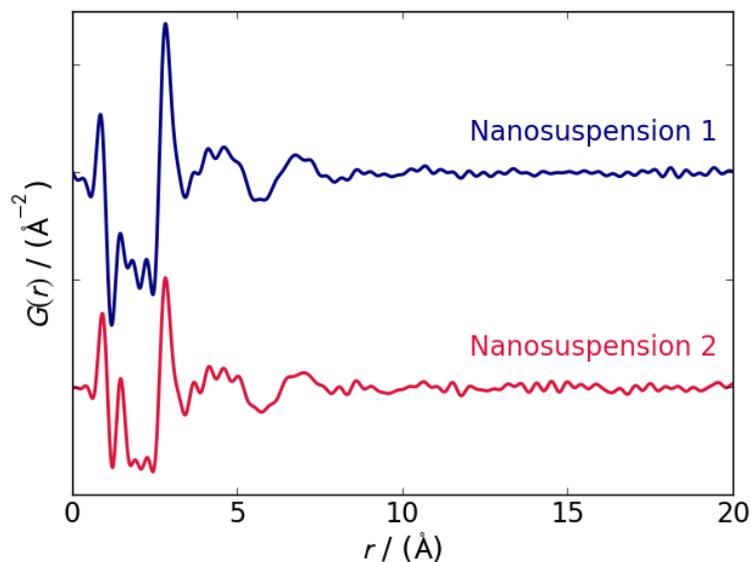


Abb. 5.9.: Vergleich der experimentellen PDF-Kurven der beiden Nanosuspensionsproben. Die PDF-Daten wurden mit einem Q_{\max} -Wert von 15.0 \AA^{-1} berechnet.

5. Sonstige Anwendungen der PDF-Analyse

In Abb. 5.9 sind die PDF-Kurven der beiden untersuchten Nanosuspensionen dargestellt. Der Beitrag zum PDF-Signal stammt dabei nicht nur vom Wirkstoff, sondern auch von den in der Nanosuspension eingesetzten Hilfsmitteln und Wasser.

Anhand Abb. 5.9 ist ersichtlich, dass sich beide PDF-Kurven der Nanosuspensionen bis etwa 10 Å sehr ähnlich sind. Ab 10 Å werden strukturelle PDF-Signale in beiden PDF-Kurven gedämpft und geringfügig durch Artefakte verfälscht. Trotzdem konnte festgestellt werden, dass keine signifikanten Unterschiede in den PDF-Kurven sichtbar sind. Die längere Lagerungszeit führt nicht zur Vergrößerung der kristallinen Domänen oder zur Änderung der eingesetzten polymorphen Form. Damit erscheint die Nanosuspension bei Lagerung bei Raumtemperatur für mindestens sechs Monate stabil.

5.2.2 Experimentelle PDF-Kurven der beiden polymorphen Formen des Wirkstoffes

Zwei gut kristalline Polymorphe des Wirkstoffes wurden am Synchrotron vermessen. Aus diesen Pulverdaten wurden die experimentellen PDF-Daten berechnet, welche in Abb. 5.10 dargestellt sind. Diese PDF-Kurven wurden mit einem Q_{\max} -Wert von 15.0 \AA^{-1} berechnet um einen späteren Vergleich mit den experimentellen PDF-Daten der Nanosuspensionen zu erleichtern.

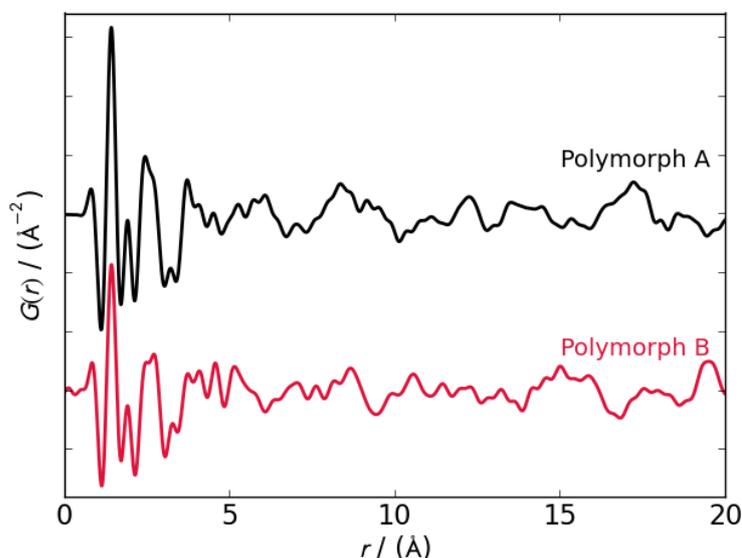


Abb. 5.10.: Vergleich der experimentellen PDF-Kurven der beiden Polymorphe des Wirkstoffes. Die PDF-Daten wurden mit einem Q_{\max} -Wert von 15.0 \AA^{-1} berechnet.

Beide PDF-Kurven sind sich im r -Bereich bis etwa 5 \AA sehr ähnlich. Da die PDF-Signale im niedrigen r -Bereich der Kurve nur die intramolekularen Atom-Atom-Abstände

widerspiegeln, ist diese Ähnlichkeit für zwei Polymorphe nicht sehr überraschend. Im r -Bereich ab etwa 7 Å unterscheiden sich die beiden PDF-Kurven deutlich. Diese Signale beschreiben die Packung der Moleküle im Festkörper. Folglich sind die Strukturen der beiden Polymorphe A und B deutlich verschieden und ergeben klar unterscheidbare PDF-Kurven.

5.2.3 Vergleich der experimentellen PDF-Daten der Nanosuspension und der beiden polymorphen Formen des Wirkstoffes

Um feststellen zu können, welche polymorphe Form in der Nanosuspension vorhanden ist, wurden die polymorphen Formen des Wirkstoffes mit einer PDF-Kurve der Nanosuspension verglichen (Abb. 5.11 und 5.12).

Anhand diesen einfachen, visuellen Vergleiches dieser PDF-Daten ist es nicht möglich die PDF-Signale, die in der Nanosuspension vorhanden sind, eindeutig einem der beide Polymorphe zuzuweisen. Die PDF-Signale im r -Bereich der Kurve bis etwa 5 Å stammen zum größten Teil von den Atom-Atom-Abständen innerhalb des Moleküls. Tendenziell weist die Nanosuspension eine geringfügig größere Ähnlichkeit zum Polymorph B als zum Polymorph A (r -Bereich von 7 bis 10 Å) auf. Allerdings, solange die PDF-Signale der Nanosuspension die Beiträge von Wasser und Hilfsmittel beinhalten, ist so eine Zuordnung der Signale nicht aussagekräftig.

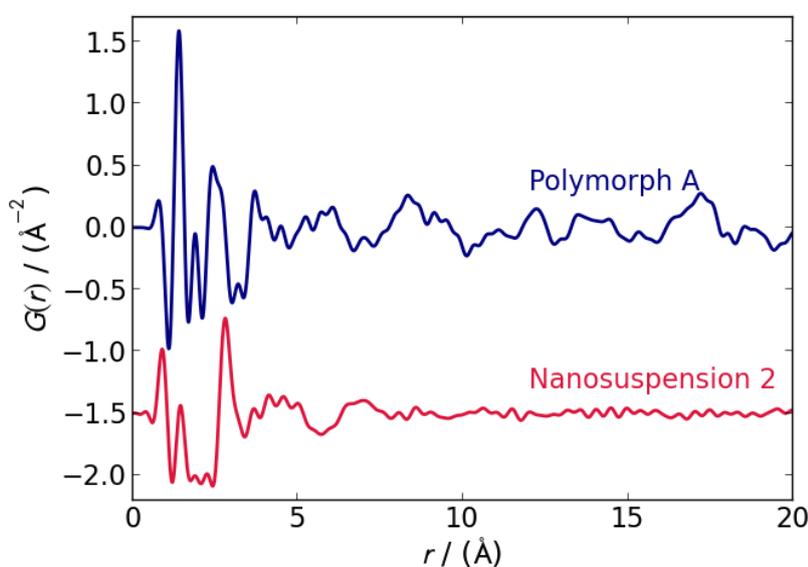


Abb. 5.11.: Vergleich der experimentellen PDF-Kurven der Nanosuspension 2 und des Polymorphs A, $Q_{\max} = 15.0 \text{ \AA}^{-1}$

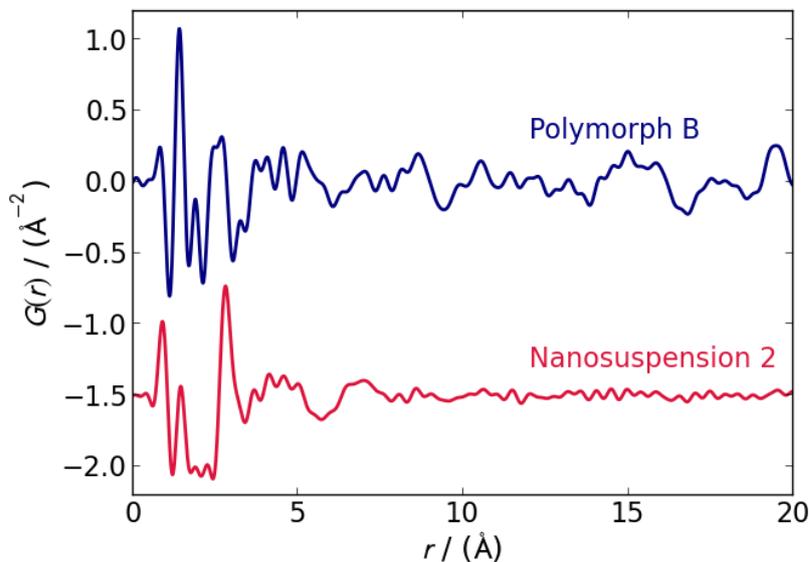


Abb. 5.12.: Vergleich der experimentellen PDF-Kurven der Nanosuspension 2 und des Polymorphs B, $Q_{\max} = 15.0 \text{ \AA}^{-1}$

5.2.4 Diskussion der Ergebnisse

In diesem Abschnitt wurde die Lagerungsstabilität einer Nanosuspension, sowie die Identifizierung der polymorphen Form des Wirkstoffes in der Nanosuspension untersucht.

Zur Untersuchung der Lagerungsstabilität wurden zwei Nanosuspension, mit unterschiedlichen Lagerungszeiten am Synchrotron vermessen und daraus wurden PDF-Daten berechnet. Anhand dieser Daten konnte festgestellt werden, dass nach einer sechsmonatiger Lagerung kein signifikanter Unterschied sichtbar ist. Eine längere Lagerung beeinflusst weder die Größe der kristallinen Domänen, noch die polymorphe Phase.

Um untersuchen zu können, welcher der beiden polymorphen Formen in der Nanosuspension vorhanden ist, wurden zusätzlich die beiden kristallinen, polymorphen Formen des Wirkstoffes vermessen. Anhand diesen Pulverdaten wurden PDF-Daten der Polymorphe berechnet. Die PDF-Daten der Polymorphe wurden anschließend mit den PDF-Daten der Nanosuspension verglichen. Dabei konnte anhand dieser PDF-Daten nicht eindeutig bestimmt werden, welches Polymorph in der Nanosuspension vorhanden ist. Eine Tendenz zum Polymorph B ist geringfügig erkennbar. Die Tatsache, dass in der Nanosuspension unterschiedliche Hilfsmittel, sowie Wasser enthalten sind, erschwert die Zuordnung der PDF-Signale. Die beiden Polymorphe weisen signifikante Unterschiede in der PDF-Kurve erst ab etwa 7 \AA auf. Darüber hinaus werden die PDF-Signale in der Nanosuspension bereits ab etwa 10 \AA geringfügig durch Artefakte verfälscht. Es ist anhand eines Bereiches von nur 3 \AA sehr schwer, die polymorphe Form zu zuordnen. Um diese Aufgabe zu

5.2. *Untersuchung einer pharmazeutischen Nanosuspension*

erleichtern, wäre eine weitere Messung der Nanosuspension ohne Wirkstoffes sehr hilfreich. Dadurch könnten die Signale, die vom Wasser und vom Hilfsmitteln stammen von der PDF-Kurve der Nanosuspension subtrahiert werden. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Zuordnung der Signale zu einem der beidem Polymorphe.

6 Zusammenfassung und Ausblick

„Life is and will ever remain an equation incapable of solution, but it contains certain known factors.“

— N. Tesla

Die Paarverteilungsfunktion (PDF) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, zwei Atome eines Materials in einem Abstand r voneinander zu finden. Diese Methode bewährt sich seit längerer Zeit zur Untersuchung von Gläsern, Flüssigkeiten, amorphen, stark fehlgeordneten und nanokristallinen anorganischen Substanzen. Die Anwendung für organische Substanzen ist jedoch relativ neu, mit etwa 20 Veröffentlichungen und Patenten insgesamt. In den meisten Fällen wurde die PDF schlichtweg als *Fingerprint* der Lokalstruktur verwendet. Bisher wurde eine Verfeinerung einer organischen Struktur anhand von PDF-Daten (in Analogie zur Rietveldverfeinerung) oder auch eine Strukturlösung organischer Verbindungen aus PDF-Daten (in Analogie zur Strukturlösung aus Pulverdaten mit Realraum-Methoden), erstaunlicherweise noch nicht versucht.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei Methoden zur Strukturverfeinerung und Strukturlösung organischer Substanzen anhand von PDF-Daten erfolgreich entwickelt und an diversen Beispielen validiert. Als erster Schritt hierzu wurde eine Methodenverbesserung vorgenommen. Hierbei handelte es sich um eine Verbesserung der Simulation der PDF-Kurven organischer Verbindungen anhand eines gegebenen Strukturmodells. Mit Hilfe der bisherigen Methoden können die PDF-Kurven anorganischer Substanzen erfolgreich simuliert werden. Für organische Substanzen werden bei Anwendung der bisherigen Methode die Signalbreiten der intramolekularen und intermolekularen Beiträge zu der PDF-Kurve falsch wiedergegeben, dies führt zu einer schlechten Anpassung der simulierten PDF-Daten an die experimentellen PDF-Daten. Deshalb wurde ein neuer Ansatz entwickelt, in welchem für die Berechnung der intramolekularen Beiträge zum PDF-Signal ein anderer isotroper Auslenkungsparameter verwendet wurde, als bei der Berechnung der intermolekularen Beiträge zum PDF-Signal. Mit diesem Ansatz konnte eine sehr gute Simulation der PDF-Kurve für alle Testbeispiele erzielt werden.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Zur Strukturverfeinerung organischer Substanzen anhand von PDF-Daten wurden zwei Ansätze entwickelt: der *Rigid-Body*-Ansatz zur Behandlung starrer organischer Moleküle und der *Restraint*-Ansatz zur Behandlung flexibler organischer Moleküle. Der *Rigid-Body*-Ansatz wurde am Beispiel von Naphthalin, Allopurinol und β -Chinacridon und der *Restraint*-Ansatz am Beispiel von Paracetamol validiert. Bei der Anwendung beider Ansätze zur Strukturverfeinerung konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die erhaltenen, verfeinerten Strukturen zeigten in allen Fällen eine exzellente Übereinstimmung mit Einkristalldaten.

Für die Strukturlösung organischer Substanzen anhand PDF-Daten wurde der *Rigid-Body*-Ansatz verwendet. Eine große Anzahl an zufälligen Startstrukturen (zufällige Position und Orientierung der Moleküle in der Elementarzelle) wurde hierfür erzeugt und anschließend gegen die PDF-Kurve optimiert. Auch hierfür wurde die Validierung am Beispiel von Naphthalin, Allopurinol und β -Chinacridon durchgeführt. Die Strukturen aller Testbeispiele konnten erfolgreich gelöst werden. Im Falle von Naphthalin und Allopurinol gelang sogar die Strukturlösung in der Raumgruppe $P1$ mit zwei bzw. vier symmetrieunabhängigen Moleküle pro Elementarzelle. Dies beweist, dass die Methode auch ohne Vorgaben der Raumgruppe oder der speziellen Lagen erfolgreich ist. Selbst bei diesem Ansatz stimmten alle anhand PDF-Daten berechneten Strukturen exzellent mit den Einkristalldaten überein. Die niedrigsten R_w^{PDF} -Werte entsprachen den richtigen Strukturen und waren wesentlich besser als die R_w^{PDF} -Werte der übrigen Strukturen.

Die Strukturlösung anhand PDF-Daten ist jedoch insbesondere zur Untersuchung schlecht kristalliner, fehlgeordneter oder amorpher Substanzen geeignet. In solchen Fällen sind meist keine Gitterparameter bekannt. Auf Grund dessen wurden am Beispiel von Naphthalin weitere Rechnungen mit zufällig gewählten Gitterparametern und Molekülorientierungen in der Raumgruppe $P2_1/a$ durchgeführt. Es erfolgten zwei Reihen von Berechnungen. Die erste Reihe der Berechnungen entspricht der Auswahl der Gitterparameter, mit einer Abweichung von $\pm 20\%$ der Einkristallgitterparametern von Naphthalin. Die korrekte Struktur konnte hierfür reproduzierbar gefunden werden und stimmte sehr gut mit den Einkristallstruktur überein. Die R_w^{PDF} -Werte der besten Strukturen waren ebenfalls die niedrigsten R_w^{PDF} -Werte. Die zweite Reihe der Berechnungen erfolgte ohne Vorgabe der Gitterparameter. Hierfür konnte bisher noch keine korrekte Struktur gefunden werden, trotz einer großen Anzahl von Startmodellen. Daher sollte in der Zukunft die Option einer automatischen Evaluierung der Startmodelle nach den ersten Verfeinerungszyklen untersucht werden. Diese Evaluierung soll Modelle automatisch verwerfen, in welchen der R_w^{PDF} -Wert nach einer bestimmten Anzahl der Verfeinerungszyklen einen festgelegten Wert nicht unterschreitet. Solche Modelle führen erfahrungsgemäß zu keinen sinnvollen Anpassungen bei drastisch erhöhter Rechenzeit.

Neben methodischen Entwicklungen wurden in dieser Arbeit zwei weitere Untersuchungen organischer Verbindungen mittels PDF-Analyse durchgeführt.

Es wurden drei, auf unterschiedliche Weise hergestellte, amorphe Proben des Wirkstoffes Telmisartan untersucht. Die vorhandenen Signale in den PDF-Kurven stammen jeweils von intramolekularen Atom-Atom-Abständen des Telmisartanmoleküls. Damit sind die Proben tatsächlich vollständig amorph und weisen eine völlig zufällige Anordnung der Nachbarmoleküle ohne bevorzugten Nahordnung auf.

Des Weiteren wurde mittels PDF-Analyse eine pharmazeutische Nanosuspension untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass nach sechsmonatiger Lagerung keine strukturellen Änderungen der Nanosuspension erkennbar sind, sowie dass die Lokalstruktur der Nanosuspension mit einer der zwei bekannten polymorphen Phasen eine geringfügig größere Ähnlichkeit aufweist als unter der anderen.

Damit wurden in dieser Dissertation die Methoden zur Untersuchung der Lokalstruktur organischer Verbindungen mittels Analyse der PDF entscheidend weiterentwickelt.

Literaturverzeichnis

- Abrahams, S. C., Montheat Robertson, J. und White, J. G.: *The Crystal and Molecular Structure of Naphthalene. I. X-ray Measurements*, *Acta Cryst.*, 2, 233–238, 1949a.
- Abrahams, S. C., Montheat Robertson, J. und White, J. G.: *The Crystal and Molecular Structure of Naphthalene. II. Structure Investigation by the Triple Fourier Series Method*, *Acta Cryst.*, 2, 238–244, 1949b.
- Allen, F. H., Kennrad, O., Watson, D. G., Bramme, L., Orpen, A. G. und Taylor, R.: *Tables of Bond Lengths determined by X-ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds*, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II*, 1–19, 1987.
- Allen, F. H.: *The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising*, *Acta Cryst. B*, 58, 380–388, 2002.
- Allmann, R. und Kern, A.: *Röntgenpulverdiffraktometrie: Rechnergestützte Auswertung, Phasenanalyse und Strukturbestimmung*, Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2. korr. und erw. Aufl., 2003.
- Banerjee, K.: *Structure of naphthalene and anthracene*, *Nature*, 125, 456–457, 1930.
- Bates, S., Zografi, G., Engers, D., Morris, K., Crowley, K., Newmann, A.: *Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns*, *Pharm. Res.*, 23, 2333–2349, 2006.
- Bates, S., Kelly, R. C., Ivanisevic, I., Schields, P., Zografi, G. und Newman, A.: *Assessment of defects and amorphous structure produced in raffinose pentahydrate upon dehydration*, *J. Pharm. Sci.*, 96, 1418–1433, 2007.
- Beniash, E., Aizenberg, J., Addadi, L., Weiner, S.: *Amorphous calcium carbonate transforms into calcite during sea urchin larval spicule growth*, *Proc. R. Soc. Lond. B*, 264, 461–465, 1997.
- Bernstein, J.: *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 1. Aufl., 2002.

Literaturverzeichnis

- Billinge, S. J. L. und Kanatzidis, M. G.: *Beyond crystallography: the study of disorder, nanocrystallinity and crystallographically challenged materials*, *Chem. Commun.*, 7, 749–760, 2004.
- Billinge, S. J. L. und Levin, I.: *The problem with determining atomic structure at the nanoscale*, *Science*, 316, 561–565, 2007.
- Billinge, S. J. L., Dykhne, T., Juhás, P., Božin, E., Taylor, R., Florence, A. J. und Shankland, K.: *Characterisation of amorphous and nanocrystalline molecular materials by total scattering*, *CrystEngComm*, 12, 1366–1368, 2010.
- Boetker, J. P., Koradia, V., Rades, T., Rantanen, J. und Savolainen, M.: *Atomic Pairwise Distribution Function Analysis of the Amorphous Phase Prepared by Different manufacturing Routes*, *Pharmaceutics*, 4, 93–103, 2012.
- Borchardt-Ott, W.: *Kristallographie: Eine Einführung für die Naturwissenschaftler*, Springer, Berlin, Heidelberg, 7. Aufl., 2009.
- Bouhmaida, N., Bonhomme, F., Guillot, B., Jelsch, C. und Ghermani N.-E.: *Charge density and electrostatic potential analyses in paracetamol*, *Acta Cryst. B*, 65, 363–374, 2009.
- Boulton, A. und Louër, D.: *Indexing of Powder Diffraction Patterns for Low-Symmetry Lattices by the Successive Dichotomy Method*, *J. Appl. Cryst.*, 24, 987–993, 1991.
- Brulatti, P., Fattori, V., Muzzioli, S., Stagni, S., Mazzeo, P. P., Braga, D., Maini, L., Milita, S. und Cocchi, M.: *Tuning the colour and efficiency in OLEDs by using amorphous or polycrystalline emitting layers*, *J. Mater. Chem.*, 1, 1823–1831, 2013.
- Brüning, J. und Schmidt, M. U.: *The determination of crystal structures of active pharmaceutical ingredients from x-ray powder diffraction data: a brief, practical introduction, with fexofenadine hydrochloride as example*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 67, 773–781, 2015.
- Capelli, S. C., Albinati, A., Mason, S. A. und Willis, B. T. M.: *Molecular Motion in Crystalline Naphthalene: Analysis of Multi-Temperature X-Ray and Neutron Diffraction Data*, *J. Phys. Chem.*, 110, 11695–11703, 2006.
- Cartwright, J. H. E., Checa, A. G., Gale, J. D., Gebauer, D. und Sainz-Diaz, C. I.: *Die Polyamorphie von Calciumcarbonat und ihre Bedeutung für die Biomineralisation: Wie viele amorphe Calciumcarbonat-Phasen gibt es?*, *Angew. Chem.*, 124, 12126–12137, 2012.
- Cruickshank, D. W. J.: *A Detailed Refinement of the Crystal and Molecular Structure of Naphthalene*, *Acta Crystallogr.*, 10, 504–508, 1957.

- David, W. I. F., Shankland, K., McCusker, L. B. und Bärlocher, C: *Structure Determination from Powder Diffraction Data*, Oxford University Press, New York, 1. Aufl., 2002.
- Davis, T., Johnson, M. und Billinge, S. J. L.: *Toward Phase Quantification at the Nanoscale Using the Total Scattering Pair Distribution Function (TSPDF) Method: Recrystallization of Cryomilled Sulfamerazine*, *Cryst. Growth Des.*, 13, 4239–4244, 2013.
- Debye, P. und Scherrer, P.: *Interferenz an regellos orientierten Teilchen im Röntgenlicht*, *Phys. Z.*, 17, 277–288, 1916.
- Dinnebier, R. E., Olbrich, F., Van Smaalen, S. und Stephens, P. W.: *Ab Initio Structure Determination of two Polymorphs of Cyclopentadienylrubidium in a Single Powder Pattern*, *Acta. Cryst. B*, 53, 153–158, 1997.
- Dinnebier, R. E., Sieger, P., Nar, H., Shankland, K. und David, W. I. F.: *Structural Characterization of three Crystalline Modifications of Telmisartan by Single Crystal and High-Resolution X-ray Powder Diffraction*, *J. Pharm. Sci.*, 89, 1465–1479, 2000.
- Dinnebier, R. und Billinge, S. J. L.: *Powder Diffraction: Theory and Practice*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1. Aufl., 2008.
- Dirac, P. A. M.: *The Principles of Quantum Mechanics*, Oxford University Press, London, 3. Aufl., 1947.
- Dykhne, T., Taylor, R., Florence, A. und Billinge, S. J. L.: *Data Requirements for the Reliable Use of Atomic Pair Distribution Functions in Amorphous Pharmaceutical Fingerprinting*, *Pharm. Res.*, 28, 1041–1048, 2011.
- Egami, T und Billinge, S. J. L.: *Underneath the Bragg Peaks: Structural Analysis of Complex Materials*, Elsevier, Amsterdam, 2. Aufl., 2012.
- Farrow, C. L., Juhás, P., Liu, J. W., Bryndin, D., Bozin, E. S., Bloch, J., Proffen, Th. und Billinge, S. J. L.: *PDFfit2 and PDFgui: computer programs for studying nanostructure in crystals*, *J. Phys.: Condens. Mat.*, 19, 335219, 2007.
- Farrow, C. L. und Billinge, S. J. L.: *Relationship between the atomic pair distribution function and small angle scattering: implications for modelling of nanoparticles*, *Acta Cryst. A*, 65, 232–239, 2009.
- Favre-Nicolin, V. und Černý, R.: *A better FOX: using flexible modelling and maximum likelihood to improve direct-space ab initio structure determination from powder diffraction*, *Z. Kristallogr.*, 219, 847–856, 2004.

Literaturverzeichnis

- Friedrich, W., Knipping, P. und Laue, M.: *Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen*, *Ann. Phys.*, 346, 971–988, 1913.
- Fritzer, H. P.: *Molecular symmetry with quaternions*, *Spectrochim. Acta A*, 57, 1919–1930, 2001.
- Geetha, G., Poojitha, U. und Khan, K. A. A.: *Various Techniques for Preparation of Nanosuspension - A Review*, *IJPRR*, 3, 30–37, 2014.
- Giacovazzo, G., Monaco, H. L., Artioli, G., Viterbo, D., Ferraris, G., Gilli, G., Zanotti, G. und Catti, M.: *Fundamentals of Crystallography*, *Oxford University Press, New York*, 2. Aufl., 2002.
- Goodwin, A. L., Michel, F. M., Phillips, B. L., Keen, D. A., Dove, M. T., Reeder, R. J.: *Nanoporous Structure and Medium-Range Order in Synthetic Amorphous Calcium Carbonate*, *Chem. Mater.*, 22, 3197–3205, 2010.
- Gorelik, T. E., Czech, C., Hammer, S. M. und Schmidt, M. U.: *Crystal structure of disordered nanocrystalline α^{II} -quinacridone determined by electron diffraction*, *Cryst-EngComm*, 18, 529–535, 2016.
- Grimsditch, M.: *Polymorphism in Amorphous SiO_2* , *Phys. Rev. Lett.*, 52, 2379–2381, 1984.
- Habermehl, S., Mörschel, P., Eisenbrandt, P., Hammer, S. M. und Schmidt, M. U.: *Structure determination from powder data without prior indexing, using a similarity measure based on cross-correlation functions*, *Acta Cryst. B*, 70, 347–359, 2014.
- Habermehl, S. und Schmidt, M. U.: *Structure solution of nanocrystalline organic compounds from non-indexed powder data using cross-correlation functions*, in *Vorbereitung*, 2016.
- Hammersley, A. P., Svenson, S. O., Hanfland, M., Fitch, A. N. und Häusermann, D.: *Two-Dimensional Detector Software: From Real Detector to Idealised Image or Two-Theta Scan*, *High Pressure Res.*, 14, 235–248, 1996.
- Hancock, B. C. und Parks, M.: *What is the solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?*, *Pharm. Res.*, 17, 397–404, 2000.
- Hancock, B. C. und Zografi, G.: *Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems*, *J. Pharm. Sci.*, 86, 1–12, 1997.
- Hilfiker, R.: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, *Wiley-VCH, Weinheim*, 1. Aufl., 2006.

- Holleman, A. F. und Wiberg, N.: *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, 102. Aufl., 2007.
- Jensen, K. M. Ø., Blichfeld, A. B., Bauers, S. B., Wood, S. R., Dooryhée, E., Johnson, D. C., Iversen, B. B. und S. J. L. Billinge: *Demonstration of thin film pair distribution function analysis (tfPDF) for the study of local structure in amorphous and crystalline thin films*, *IUCrJ.*, 2, 481–489, 2015.
- Jeong, I. K., Proffen, Th., Mohiuddin-Jacobs, F. und Billinge, S. J. L.: *Measuring Correlated Atomic Motion Using X-ray Diffraction*, *J. Phys. Chem. A*, 103, 921–924, 1999.
- Jeong, I. K., Heffner, R. H., Graf, M. J. und Billinge, S. J. L.: *Lattice dynamics and correlated atomic motion from the atomic pair distribution function*, *Phys. Rev. B*, 67, 104301, 2003.
- Juhás, P., Davis, T., Farrow, C. L. und Billinge, S. J. L.: *PDFgetX3: A rapid and highly automatable program for processing powder diffraction data into total scattering pair distribution functions*, *J. Appl. Cryst.*, 46, 560–566, 2013.
- Juhás, P., Farrow, C. L., Yang, X., Knox, K. R. und Billinge, S. J. L.: *Complex Modeling: a strategy and software program for combining multiple information sources to solve ill-posed structure and nanostructure inverse problems*, *Acta Cryst. A*, 71, 562–568, 2015.
- Juhás, P., Cherba, D. M., Duxburg, P. M., Punch, W. F. und Billinge, S. J. L.: *Ab initio determination of solid-state nanostructure*, *Nature*, 440, 655–658, 2006.
- Karney, C. F. F.: *Quaternions in molecular modeling*, *J. Mol. Graph. Model.*, 25, 595–604, 2007.
- Kesisoglou, F., Panmai, S. und Wu, Y.: *Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59, 631–644, 2007.
- Kleber, W., Bautsch, H.-J. und Bohm, J.: *Einführung in die Kristallographie*, Oldenburg, München, 19. Aufl., 2010.
- Lam, R. S. K., Charnock, J. M., Lennie, A. und Meldrum, F. C.: *Synthesis-dependant structural variations in amorphous calcium carbonate*, *CrystEngComm*, 9, 1226–1236, 2007.
- Loerting, T. und Giovambattista, N.: *Amorphous ice: experiments and numerical simulations*, *J. Phys. Condens. Matter*, 18, R919–R977, 2006.

- Malavasi, L., Artioli, G. A., Kim, H., Maroni, B., Joseph, B., Ren, Y., Proffen, Th. und Billinge, S. J. L.: *Local structural investigation of $\text{SmFeAsO}_{1-x}\text{F}_x$ high temperature superconductors*, *J. Phys. Condens. Matter*, 23, 272201, 2011.
- Massa, W.: *Kristallstrukturbestimmung*, B. G. Teubner, Wiesbaden, 3. Aufl., 2002.
- Mishima, O., Calvert, L. D. und Whalley, E.: *An apparently first-order transition between two amorphous phases of ice induces by pressure*, *Nature*, 314, 76–78, 1985.
- Moore, M. D., Steinbach, A. M., Buckner, I. S. und Wildfong, P. L. D.: *A Structural Investigation into the Compaction Behavior of Pharmaceutical Composites Using Powder X-ray Diffraction and Total Scattering Analysis*, *Pharm. Res.*, 26, 2429–2437, 2009.
- Moore, M. D., Shi, Z. und Wildfong, P. L. D.: *Structural Interpretation in Composite Systems Using Powder X-ray Diffraction: Applications of Error Propagation to the Pair Distribution Function*, *Pharm. Res.*, 27, 2624–2632, 2010.
- Mörschel, P. und Schmidt, M. U.: *Prediction of molecular crystal structures by a crystallographic QM/MM model with full space-group symmetry*, *Acta Cryst. A*, 71, 26–35, 2015.
- Neder, R. B. und Proffen, Th.: *Diffuse Scattering and Defect Structure Simulations: A cook book using the program DISCUS*, Oxford University Press, New York, 2009.
- Newman, A., Engers, D., Bates, S., Ivanisevic, I., Kelly, R. G. und Zografi, G.: *Characterisation of amorphous API: polymer mixtures using X-ray powder diffraction*, *J. Pharm. Sci.*, 97, 4840–4856, 2008.
- Nollenberger, K., Gryczke, A., Meier, Ch., Dressman, J., Schmidt, M. U. und Brühne, S.: *Pair Distribution Function X-Ray Analysis Explains Dissolution Characteristics of Felodipine Melt Extrusion Products* *J. Pharm. Sci.*, 98, 1476–1486, 2009.
- Oddershede, J. und Larsen, S.: *Charge Density Study of Naphthalene Based on X-ray Diffraction Data at Four Different Temperatures and Theoretical Calculations*, *J. Phys. Chem.*, 108, 1057–1063, 2004.
- Paulus, E. F., Leusen, F. J. J. und Schmidt, M. U.: *Crystal structures of quinacridones*, *CrystEngComm*, 9, 131–143, 2007.
- Petkov, V., Parvanov, V., Trikalitis, P., Malliakas, C., Vogt, T. und Kanatzidis, M. G.: *Three-Dimensional Structure of Nanocomposites from Atomic Pair Distribution Function Analysis: Study of Polyaniline and $(\text{Polyaniline})_{0.5}\text{V}_2\text{O}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$* , *J. Am. Chem. Soc.* 127, 8805–8812, 2005.

- Petkov, V., Parvanov, V., Tomalia, D., Swanson, D., Bergstrom, D. und Vogt, T.: *3D Structure of dendritic and hyper-branched macromolecules by X-ray diffraction*, *Solid State Commun.*, 134, 671–675, 2005.
- Pidcock, E., Motherwell, W. D. S. und Cole, J. C.: *A database survey of molecular and crystallographic symmetry*, *Acta Cryst. B*, 59, 634–640, 2003.
- Politi, Y., Talmon, A., Klein, E., Weiner, S. und Addadi, L.: *Sea Urchin Spine Calcite Forms via a Transient Amorphous Calcium Carbonate Phase*, *Science*, 306, 1161–1164, 2004.
- Poole, P. H., Grande, T., Sciortino, F., Stanley, H. E. und Austen Angell, C.: *Amorphous polymorphism*, *Comp. Mat. Sci.*, 4, 373–382, 1995.
- Proffen, Th. und Billinge, S. J. L.: *PDFFIT, a program for full profile structural refinement of the atomic pair distribution function*, *J. Appl. Cryst.*, 32, 572–575, 1999.
- Proffen, Th. und Hyunjeong K.: *Advances in total scattering analysis*, *J. Mater. Chem.*, 19, 5078–5088, 2009.
- Proffen, Th., Billinge, S. J. L., Egami, T. und Louca, D.: *Structural analysis of complex materials using the atomic pair distribution function – a practical guide*, *Z. Kristallogr.*, 218, 132–143, 2003.
- Prusiner, P. und Sundaralingam, M.: *Stereochemistry of nucleic acids and their constituents. XXIX. crystal and molecular structure of allopurinol, a potent inhibitor of xanthine oxidase*, *Acta Cryst. B*, 28, 2148–2152, 1972.
- Qiu, X., Thompson, J. W. und Billinge, S. J. L.: *PDFgetX2: a GUI-driven program to obtain the pair distribution function from X-ray powder diffraction data*, *J. Appl. Cryst.*, 37, 678, 2004.
- Rabinow, B. E.: *Nanosuspensions in drug delivery*, *Nature Rev.*, 3, 785–795, 2004.
- Rademacher, N., Daemen, L. L., Chronister, E. L. und Proffen, Th.: *Pair distribution function analysis of molecular compounds: significance and modeling approach discussed using the example of p-terphenyl*, *J. Appl. Cryst.*, 45, 482–488, 2012.
- Raz, S., Testeniere, O., Hecker A., Weiner, S. und Luquet, G.: *Stable Amorphous Calcium Carbonate Is the Main Component of the Calcium Storage Structures of the Crustacean *Orchestia cavimana**, *Biol. Bull.*, 203, 269–274, 2002.
- Ries, U. J., Mihm, G., Narr, B., Hasselbach, K. M., Wittneben, H., Entzeroth, M., van Meel, J. C. A., Wienen, W. und Huel, N. H.: *6-Substituted benzimidazoles as*

Literaturverzeichnis

- new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships*, *J. Med. Chem.*, 36, 4040–4051, 1993.
- Rumondor, A. C. F., Ivanisevic, I., Bates, S., Alonzo, D. E. und Taylor, L. S.: *Evaluation of Drug-Polymer Miscibility in Amorphous Solid Dispersion Systems*, *Pharm. Res.*, 26, 2523–2534, 2009.
- Schmidt, M. U., Ermrich, M. und Dinnebier, M. E.: *Determination of the structure of the violet pigment $C_{22}H_{12}Cl_2N_6O_4$ from a non-indexed X-ray powder diagram*, *Acta Cryst., Sect. B*, 61, 37–45, 2005.
- Schmidt, M. U., Hofmann, D. W. M., Buchsbaum, C. und Metz, H. J.: *Crystal structures of Pigment Red 170 and derivatives, as determined by X-ray powder diffraction*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 1313–1317, 2006.
- Schmidt, M. U., Brühne, S., Wolf, A. K., Rech, A., Brüning, J., Alig, E., Fink, L., Buchsbaum, C., Glinnemann, J., van de Streek, J., Gozzo, F., Brunelli, M., Stowasser, F., Gorelik, T., Mugnaioli, E. und Kolb, U.: *Electron diffraction, X-ray powder diffraction and pair-distribution-function analyses to determine the crystal structures of Pigment Yellow 213, $C_{23}H_{21}N_5O_9$* , *Acta Cryst. B*, 65, 189–199, 2009.
- Sheth, A. R., Bates, S., Muller, F. X. und Grant, D. J. W.: *Local Structure in Amorphous Phases of Piroxicam from Powder X-ray Diffractometry*, *Cryst. Growth Des.*, 5, 571–578, 2005.
- Stoe und Cie: *Software WinX^{POW}*, Darmstadt, Germany, 2014.
- Terban, M. W., Johnson, M., Di Michiel, M. und Billinge, S. J. L.: *Detection and characterisation of nanoparticles in suspension at low concentrations using the X-ray total scattering pair distribution function technique*, *Nanoscale*, 7, 5480–5487, 2015.
- Tucker, M. G., Keen, D. A., Dove, M.T., Goodwin, A. L. und Hui, Q.: *RMCPProfile: reverse Monte Carlo for polycrystalline material*, *J. Phys. Condens. Matter*, 19, 335218, 2007.
- Young, C. A. und Goodwin, A. L.: *Applications of pair distribution function methods to contemporary problems in materials chemistry*, *J. Mater. Chem.*, 21, 6464–6476, 2011.
- Wagner, C. N. J.: *Direct methods for the determination of atomic-scale structure of amorphous solids (X-ray, electron, and neutron scattering)*, *J. Non-Cryst. Solids*, 31, 1–40, 1978.
- Waseda, Y.: *The structure of non-crystalline materials: liquids and amorphous solids*, McGraw-Hill, New York, 1980.

- Waser, J. und Schomaker, V.: *The Fourier Inversion of Diffraction Data*, *Rev. Mod. Phys.*, 25, 671–690, 1953.
- Weiss, I. M., Tuross, N., Addadi, L. und Weiner, S.: *Mollusc larval shell formation: Amorphous calcium carbonate is a precursor phase for aragonite*, *J. Exp. Zool.*, 293, 478–491, 2002.
- Werner, P. E., Eriksson, L. und Westdahl, M.: *Treor, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries*, *J. Appl. Cryst.*, 18, 367–370, 1985.
- Wilding, M. C., Wilson, M. und McMillan, P. F.: *Structural studies and polymorphism in amorphous solids and liquids at high pressure*, *Chem. Soc. Rev.*, 26, 964–986, 2006.
- Wolf, A. K., Brühne, S., Glinnemann, J., Hu, C., Kirchner, M. T. und Schmidt, M. U.: *Local atomic order in sodium p-chlorobenzenesulfonate monohydrate studied by pair distribution function analysis and lattice -energy minimisations*, *Z. Krist.*, 127, 113–121, 2012.
- Wright, A. C.: *Diffraction studies of glass structure: the first 70 years*, *Glass Phys. Chem.*, 24, 148–179, 1998.
- Zobel, M., Neder, R. B. und Kimber, S. A. J.: *Universal solvent restructuring induced by colloidal nanoparticles*, *Science*, 347, 292–294, 2015.

A Zusätzliche Daten

A.1 cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

A.1.1 Validierung des Rigid-Body-Ansatzes anhand der Verfeinerung einer bekannten Struktur

Strukturverfeinerung von β -Chinacridon

```
.computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
```

```
loop_
```

```
.atom_type_symbol
```

```
.atom_type_description
```

```
.atom_type_scatter_source
```

```
O1 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
N1 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C01 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C02 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C03 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C04 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C05 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C06 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C07 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C08 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C09 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C10 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
.symmetry_space_group_name_H-M 'P 1'
```

```
.symmetry_space_group_name_Hall 'P 1'
```

```
.cell_length_a 5.70010
```

```
.cell_length_b 3.93132
```

A. Zusätzliche Daten

```
.cell_length_c 29.95589
.cell_angle_alpha 90.000
.cell_angle_beta 96.307
.cell_angle_gamma 90.000

loop_
  .atom_site_label
  .atom_site_type_symbol
  .atom_site_fract_x
  .atom_site_fract_y
  .atom_site_fract_z
  .atom_site_U_iso_or_equiv
  .atom_site_occupancy
  .atom_site_adp_type
O0 O 0.202379 0.422046 0.088317 0.019204 1.0000 Uiso
O2 O 0.797621 -0.422046 -0.088317 0.019204 1.0000 Uiso
N4 N 0.792252 -0.156584 0.077827 0.019204 1.0000 Uiso
N6 N 0.207748 0.156584 -0.077827 0.019204 1.0000 Uiso
C8 C 0.493400 0.227624 0.168779 0.019204 1.0000 Uiso
C10 C 0.506600 -0.227624 -0.168779 0.019204 1.0000 Uiso
C12 C 0.644960 0.131856 0.205358 0.019204 1.0000 Uiso
C14 C 0.355040 -0.131856 -0.205358 0.019204 1.0000 Uiso
C16 C 0.853943 -0.044568 0.199258 0.019204 1.0000 Uiso
C18 C 0.146057 0.044568 -0.199258 0.019204 1.0000 Uiso
C20 C 0.903716 -0.139477 0.157507 0.019204 1.0000 Uiso
C22 C 0.096284 0.139477 -0.157507 0.019204 1.0000 Uiso
C24 C 0.745483 -0.059005 0.120043 0.019204 1.0000 Uiso
C26 C 0.254517 0.059005 -0.120043 0.019204 1.0000 Uiso
C28 C 0.536812 0.137709 0.124926 0.019204 1.0000 Uiso
C30 C 0.463188 -0.137709 -0.124926 0.019204 1.0000 Uiso
C32 C 0.650818 -0.075425 0.038485 0.019204 1.0000 Uiso
C34 C 0.349182 0.075425 -0.038485 0.019204 1.0000 Uiso
C36 C 0.440752 0.112110 0.041763 0.019204 1.0000 Uiso
C38 C 0.559248 -0.112110 -0.041763 0.019204 1.0000 Uiso
C40 C 0.380803 0.232375 0.085437 0.019204 1.0000 Uiso
C42 C 0.619197 -0.232375 -0.085437 0.019204 1.0000 Uiso
C44 C 0.294547 0.182472 0.002465 0.019204 1.0000 Uiso
C46 C 0.705453 -0.182472 -0.002465 0.019204 1.0000 Uiso
O1 O 0.202379 0.077954 0.588317 0.019204 1.0000 Uiso
O3 O 0.797621 0.922046 0.411683 0.019204 1.0000 Uiso
N5 N 0.792252 0.656584 0.577827 0.019204 1.0000 Uiso
N7 N 0.207748 0.343416 0.422173 0.019204 1.0000 Uiso
C9 C 0.493400 0.272376 0.668779 0.019204 1.0000 Uiso
C11 C 0.506600 0.727624 0.331221 0.019204 1.0000 Uiso
C13 C 0.644960 0.368144 0.705358 0.019204 1.0000 Uiso
C15 C 0.355040 0.631856 0.294642 0.019204 1.0000 Uiso
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
C17 C 0.853943 0.544568 0.699258 0.019204 1.0000 Uiso
C19 C 0.146057 0.455432 0.300742 0.019204 1.0000 Uiso
C21 C 0.903716 0.639477 0.657507 0.019204 1.0000 Uiso
C23 C 0.096284 0.360523 0.342493 0.019204 1.0000 Uiso
C25 C 0.745483 0.559005 0.620043 0.019204 1.0000 Uiso
C27 C 0.254517 0.440995 0.379957 0.019204 1.0000 Uiso
C29 C 0.536812 0.362291 0.624926 0.019204 1.0000 Uiso
C31 C 0.463188 0.637709 0.375074 0.019204 1.0000 Uiso
C33 C 0.650818 0.575425 0.538485 0.019204 1.0000 Uiso
C35 C 0.349182 0.424575 0.461515 0.019204 1.0000 Uiso
C37 C 0.440752 0.387890 0.541763 0.019204 1.0000 Uiso
C39 C 0.559248 0.612110 0.458237 0.019204 1.0000 Uiso
C41 C 0.380803 0.267625 0.585437 0.019204 1.0000 Uiso
C43 C 0.619197 0.732375 0.414563 0.019204 1.0000 Uiso
C45 C 0.294547 0.317528 0.502465 0.019204 1.0000 Uiso
C47 C 0.705453 0.682472 0.497535 0.019204 1.0000 Uiso
```

```
# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
```

```
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
```

```
# or that it is overlapping with another identical atom.
```

```
# O0 : 1.0000
```

```
# O2 : 1.0000
```

```
# N4 : 1.0000
```

```
# N6 : 1.0000
```

```
# C8 : 1.0000
```

```
# C10 : 1.0000
```

```
# C12 : 1.0000
```

```
# C14 : 1.0000
```

```
# C16 : 1.0000
```

```
# C18 : 1.0000
```

```
# C20 : 1.0000
```

```
# C22 : 1.0000
```

```
# C24 : 1.0000
```

```
# C26 : 1.0000
```

```
# C28 : 1.0000
```

```
# C30 : 1.0000
```

```
# C32 : 1.0000
```

```
# C34 : 1.0000
```

```
# C36 : 1.0000
```

```
# C38 : 1.0000
```

```
# C40 : 1.0000
```

```
# C42 : 1.0000
```

```
# C44 : 1.0000
```

```
# C46 : 1.0000
```

```
# O1 : 1.0000
```

```
# O3 : 1.0000
```

A. Zusätzliche Daten

```
# N5 : 1.0000
# N7 : 1.0000
# C9 : 1.0000
# C11 : 1.0000
# C13 : 1.0000
# C15 : 1.0000
# C17 : 1.0000
# C19 : 1.0000
# C21 : 1.0000
# C23 : 1.0000
# C25 : 1.0000
# C27 : 1.0000
# C29 : 1.0000
# C31 : 1.0000
# C33 : 1.0000
# C35 : 1.0000
# C37 : 1.0000
# C39 : 1.0000
# C41 : 1.0000
# C43 : 1.0000
# C45 : 1.0000
# C47 : 1.0000
```

Strukturverfeinerung von Naphthalin

```
_computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
```

```
loop_
```

```
_atom_type_symbol
```

```
_atom_type_description
```

```
_atom_type_scatter_source
```

```
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 1'
```

```
_symmetry_space_group_name_Hall 'P 1'
```

```
_cell_length_a 8.22971
```

```
_cell_length_b 5.96711
```

```
_cell_length_c 8.63607
```

```
_cell_angle_alpha 90.000
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
.cell_angle_beta 122.495
.cell_angle_gamma 90.000

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_adp_type
C0 C 0.080909 0.010462 0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C2 C -0.080909 -0.010462 -0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C4 C -0.014667 -0.197510 0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C6 C 0.014667 0.197510 -0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C8 C 0.111190 0.156374 0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C10 C -0.111190 -0.156374 -0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C12 C -0.075258 -0.254306 0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C14 C 0.075258 0.254306 -0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C16 C 0.046383 0.103710 0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C18 C -0.046383 -0.103710 -0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C1 C 0.419091 0.510462 -0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C3 C 0.580909 0.489538 0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C5 C 0.514667 0.302490 -0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C7 C 0.485333 0.697510 0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C9 C 0.388810 0.656374 -0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C11 C 0.611190 0.343626 0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C13 C 0.575258 0.245694 -0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C15 C 0.424742 0.754306 0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C17 C 0.453617 0.603710 -0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C19 C 0.546383 0.396290 0.036621 0.045808 1.0000 Uiso

# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
# or that it is overlapping with another identical atom.
# C0 : 1.0000
# C2 : 1.0000
# C4 : 1.0000
# C6 : 1.0000
# C8 : 1.0000
# C10 : 1.0000
# C12 : 1.0000
# C14 : 1.0000
# C16 : 1.0000
# C18 : 1.0000
```

A. Zusätzliche Daten

```
# C1 : 1.0000
# C3 : 1.0000
# C5 : 1.0000
# C7 : 1.0000
# C9 : 1.0000
# C11 : 1.0000
# C13 : 1.0000
# C15 : 1.0000
# C17 : 1.0000
# C19 : 1.0000
```

A.1.2 Strukturlösung mittels PDF-Daten mit vorgegebenen Gitterparametern

Strukturlösung von β -Chinacridon in $P2_1/c$

```
_computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
```

```
loop_
```

```
_atom_type_symbol
```

```
_atom_type_description
```

```
_atom_type_scatter_source
```

```
O1 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N1 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C01 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C02 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C03 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C04 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C05 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C06 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C07 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C08 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C09 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C10 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 1'
```

```
_symmetry_space_group_name_Hall 'P 1'
```

```
_cell_length_a 5.70046
```

```
_cell_length_b 3.93110
```

```
_cell_length_c 29.95749
```

```
_cell_angle_alpha 90.000
```

```
_cell_angle_beta 96.309
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
.cell_angle_gamma 90.000

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_occupancy
_atom_site_adp_type
O0 O 0.202495 0.422094 0.088328 0.019170 1.0000 Uiso
O2 O 0.797505 -0.422094 -0.088328 0.019170 1.0000 Uiso
N4 N 0.792314 -0.156628 0.077817 0.019170 1.0000 Uiso
N6 N 0.207686 0.156628 -0.077817 0.019170 1.0000 Uiso
C8 C 0.493579 0.227623 0.168781 0.019170 1.0000 Uiso
C10 C 0.506421 -0.227623 -0.168781 0.019170 1.0000 Uiso
C12 C 0.645166 0.131831 0.205355 0.019170 1.0000 Uiso
C14 C 0.354834 -0.131831 -0.205355 0.019170 1.0000 Uiso
C16 C 0.854128 -0.044622 0.199248 0.019170 1.0000 Uiso
C18 C 0.145872 0.044622 -0.199248 0.019170 1.0000 Uiso
C20 C 0.903853 -0.139538 0.157495 0.019170 1.0000 Uiso
C22 C 0.096147 0.139538 -0.157495 0.019170 1.0000 Uiso
C24 C 0.745592 -0.059043 0.120036 0.019170 1.0000 Uiso
C26 C 0.254408 0.059043 -0.120036 0.019170 1.0000 Uiso
C28 C 0.536941 0.137703 0.124926 0.019170 1.0000 Uiso
C30 C 0.463059 -0.137703 -0.124926 0.019170 1.0000 Uiso
C32 C 0.650848 -0.075447 0.038480 0.019170 1.0000 Uiso
C34 C 0.349152 0.075447 -0.038480 0.019170 1.0000 Uiso
C36 C 0.440800 0.112119 0.041765 0.019170 1.0000 Uiso
C38 C 0.559200 -0.112119 -0.041765 0.019170 1.0000 Uiso
C40 C 0.380902 0.232394 0.085442 0.019170 1.0000 Uiso
C42 C 0.619098 -0.232394 -0.085442 0.019170 1.0000 Uiso
C44 C 0.294564 0.182503 0.002472 0.019170 1.0000 Uiso
C46 C 0.705436 -0.182503 -0.002472 0.019170 1.0000 Uiso
O1 O 0.202495 0.077906 0.588328 0.019170 1.0000 Uiso
O3 O 0.797505 0.922094 0.411672 0.019170 1.0000 Uiso
N5 N 0.792314 0.656628 0.577817 0.019170 1.0000 Uiso
N7 N 0.207686 0.343372 0.422183 0.019170 1.0000 Uiso
C9 C 0.493579 0.272377 0.668781 0.019170 1.0000 Uiso
C11 C 0.506421 0.727623 0.331219 0.019170 1.0000 Uiso
C13 C 0.645166 0.368169 0.705355 0.019170 1.0000 Uiso
C15 C 0.354834 0.631831 0.294645 0.019170 1.0000 Uiso
C17 C 0.854128 0.544622 0.699248 0.019170 1.0000 Uiso
C19 C 0.145872 0.455378 0.300752 0.019170 1.0000 Uiso
C21 C 0.903853 0.639538 0.657495 0.019170 1.0000 Uiso
```

A. Zusätzliche Daten

```
C23 C 0.096147 0.360462 0.342505 0.019170 1.0000 Uiso
C25 C 0.745592 0.559043 0.620036 0.019170 1.0000 Uiso
C27 C 0.254408 0.440957 0.379964 0.019170 1.0000 Uiso
C29 C 0.536941 0.362297 0.624926 0.019170 1.0000 Uiso
C31 C 0.463059 0.637703 0.375074 0.019170 1.0000 Uiso
C33 C 0.650848 0.575447 0.538480 0.019170 1.0000 Uiso
C35 C 0.349152 0.424553 0.461520 0.019170 1.0000 Uiso
C37 C 0.440800 0.387881 0.541765 0.019170 1.0000 Uiso
C39 C 0.559200 0.612119 0.458235 0.019170 1.0000 Uiso
C41 C 0.380902 0.267606 0.585442 0.019170 1.0000 Uiso
C43 C 0.619098 0.732394 0.414558 0.019170 1.0000 Uiso
C45 C 0.294564 0.317497 0.502472 0.019170 1.0000 Uiso
C47 C 0.705436 0.682503 0.497528 0.019170 1.0000 Uiso
```

```
# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
# or that it is overlapping with another identical atom.
# O0 : 1.0000
# O2 : 1.0000
# N4 : 1.0000
# N6 : 1.0000
# C8 : 1.0000
# C10 : 1.0000
# C12 : 1.0000
# C14 : 1.0000
# C16 : 1.0000
# C18 : 1.0000
# C20 : 1.0000
# C22 : 1.0000
# C24 : 1.0000
# C26 : 1.0000
# C28 : 1.0000
# C30 : 1.0000
# C32 : 1.0000
# C34 : 1.0000
# C36 : 1.0000
# C38 : 1.0000
# C40 : 1.0000
# C42 : 1.0000
# C44 : 1.0000
# C46 : 1.0000
# O1 : 1.0000
# O3 : 1.0000
# N5 : 1.0000
# N7 : 1.0000
# C9 : 1.0000
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
# C11 : 1.0000
# C13 : 1.0000
# C15 : 1.0000
# C17 : 1.0000
# C19 : 1.0000
# C21 : 1.0000
# C23 : 1.0000
# C25 : 1.0000
# C27 : 1.0000
# C29 : 1.0000
# C31 : 1.0000
# C33 : 1.0000
# C35 : 1.0000
# C37 : 1.0000
# C39 : 1.0000
# C41 : 1.0000
# C43 : 1.0000
# C45 : 1.0000
# C47 : 1.0000
```

Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$

```
.computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
```

```
loop_
```

```
.atom_type_symbol
```

```
.atom_type_description
```

```
.atom_type_scat_source
```

```
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
.symmetry_space_group_name_H-M 'P 1'
```

```
.symmetry_space_group_name_Hall 'P 1'
```

```
.cell_length_a 8.22971
```

```
.cell_length_b 5.96711
```

```
.cell_length_c 8.63607
```

```
.cell_angle_alpha 90.000
```

```
.cell_angle_beta 122.495
```

```
.cell_angle_gamma 90.000
```

A. Zusätzliche Daten

```
loop_
  .atom_site_label
  .atom_site_type_symbol
  .atom_site_fract_x
  .atom_site_fract_y
  .atom_site_fract_z
  .atom_site_U_iso_or_equiv
  .atom_site_occupancy
  .atom_site_adp_type
C0 C 0.080909 0.010462 0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C2 C -0.080909 -0.010462 -0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C4 C -0.014667 -0.197510 0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C6 C 0.014667 0.197510 -0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C8 C 0.111190 0.156374 0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C10 C -0.111190 -0.156374 -0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C12 C -0.075258 -0.254306 0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C14 C 0.075258 0.254306 -0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C16 C 0.046383 0.103710 0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C18 C -0.046383 -0.103710 -0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C1 C 0.419091 0.510462 -0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C3 C 0.580909 0.489538 0.325624 0.045808 1.0000 Uiso
C5 C 0.514667 0.302490 -0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C7 C 0.485333 0.697510 0.251559 0.045808 1.0000 Uiso
C9 C 0.388810 0.656374 -0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C11 C 0.611190 0.343626 0.222496 0.045808 1.0000 Uiso
C13 C 0.575258 0.245694 -0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C15 C 0.424742 0.754306 0.074858 0.045808 1.0000 Uiso
C17 C 0.453617 0.603710 -0.036621 0.045808 1.0000 Uiso
C19 C 0.546383 0.396290 0.036621 0.045808 1.0000 Uiso

# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
# or that it is overlapping with another identical atom.
# C0 : 1.0000
# C2 : 1.0000
# C4 : 1.0000
# C6 : 1.0000
# C8 : 1.0000
# C10 : 1.0000
# C12 : 1.0000
# C14 : 1.0000
# C16 : 1.0000
# C18 : 1.0000
# C1 : 1.0000
# C3 : 1.0000
# C5 : 1.0000
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
# C7 : 1.0000
# C9 : 1.0000
# C11 : 1.0000
# C13 : 1.0000
# C15 : 1.0000
# C17 : 1.0000
# C19 : 1.0000
```

Strukturlösung von Allopurinol in $P2_1/c$

```
.computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'

loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_description
_atom_type_scat_source
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N1 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N2 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N3 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N4 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
O1 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'

_symmetry_space_group_name_H-M 'P 1 21/c 1'
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 2ybc'

.cell_length_a 3.67327
.cell_length_b 14.66799
.cell_length_c 10.30874
.cell_angle_alpha 90.000
.cell_angle_beta 97.448
.cell_angle_gamma 90.000

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_occupancy
_atom_site_adp_type
C1 C 0.284052 0.189304 0.123094 0.024749 1.0000 Uiso
C2 C 0.319074 0.041987 0.166943 0.024749 1.0000 Uiso
C3 C 0.528284 0.052011 0.288833 0.024749 1.0000 Uiso
C4 C 0.627116 0.142235 0.332938 0.024749 1.0000 Uiso
C5 C 0.590270 -0.037786 0.336596 0.024749 1.0000 Uiso
N1 N 0.487761 0.207436 0.240424 0.024749 1.0000 Uiso
N2 N 0.186913 0.108893 0.080646 0.024749 1.0000 Uiso
N3 N 0.432625 -0.097772 0.251036 0.024749 1.0000 Uiso
N4 N 0.266896 -0.048268 0.146506 0.024749 1.0000 Uiso
O1 O 0.811263 0.165171 0.435676 0.024749 1.0000 Uiso

# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
# or that it is overlapping with another identical atom.
# C1 : 1.0000
# C2 : 1.0000
```

A. Zusätzliche Daten

```
# C3 : 1.0000
# C4 : 1.0000
# C5 : 1.0000
# N1 : 1.0000
# N2 : 1.0000
# N3 : 1.0000
# N4 : 1.0000
# O1 : 1.0000
```

Strukturlösung von Naphthalin in $P1$

```
data_found_Naph_P1_best
.audit_creation_date 2015-03-24
.audit_creation_method 'Materials Studio'
.symmetry_space_group_name_H-M 'P1'
.symmetry_Int_Tables_number 1
.symmetry_cell_setting triclinic
loop_
.symmetry_equiv_pos_as_xyz
x,y,z
.cell_length_a 8.2363
.cell_length_b 5.9615
.cell_length_c 8.6480
.cell_angle_alpha 90.0000
.cell_angle_beta 122.5350
.cell_angle_gamma 90.0000
loop_
.atom_site_label
.atom_site_type_symbol
.atom_site_fract_x
.atom_site_fract_y
.atom_site_fract_z
.atom_site_U_iso_or_equiv
.atom_site_adp_type
.atom_site_occupancy
C0 C 353.58400 0.46468 92.31721 0.03996 Uiso 1.00
C2 C 353.41969 0.52910 91.67068 0.03996 Uiso 1.00
C4 C 353.49220 0.67529 92.25271 0.03996 Uiso 1.00
C6 C 353.51149 0.31849 91.73518 0.03996 Uiso 1.00
C8 C 353.61113 0.32744 92.20835 0.03996 Uiso 1.00
C10 C 353.39256 0.66634 91.77955 0.03996 Uiso 1.00
C12 C 353.42750 0.74086 92.07796 0.03996 Uiso 1.00
C14 C 353.57618 0.25292 91.90994 0.03996 Uiso 1.00
C16 C 353.54847 0.39306 92.02656 0.03996 Uiso 1.00
C18 C 353.45521 0.60071 91.96133 0.03996 Uiso 1.00
C1 C 354.01603 0.22055 91.76774 0.03996 Uiso 1.00
C3 C 353.98030 -0.21432 92.24436 0.03996 Uiso 1.00
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
C5 C 353.92234 0.01648 91.68273 0.03996 Uiso 1.00
C7 C 354.07399 -0.01026 92.32937 0.03996 Uiso 1.00
C9 C 354.07548 0.26383 91.94423 0.03996 Uiso 1.00
C11 C 353.92082 -0.25760 92.06787 0.03996 Uiso 1.00
C13 C 353.88868 -0.13826 91.77814 0.03996 Uiso 1.00
C15 C 354.10762 0.14448 92.23397 0.03996 Uiso 1.00
C17 C 354.04566 0.10386 92.04835 0.03996 Uiso 1.00
C19 C 353.95066 -0.09763 91.96376 0.03996 Uiso 1.00
loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _ccdc_geom_bond_type
C0 C4 1.416 . S
C0 C8 1.353 . T
C2 C6 1.416 . D
C2 C10 1.353 . D
C4 C12 1.362 . T
C6 C14 1.362 . D
C8 C16 1.421 . S
C10 C18 1.421 . D
C12 C18 1.419 . S
C14 C16 1.419 . D
C16 C18 1.405 . S
C1 C5 1.416 . S
C1 C9 1.354 . T
C3 C7 1.416 . D
C3 C11 1.353 . D
C5 C13 1.362 . T
C7 C15 1.362 . D
C9 C17 1.421 . S
C11 C19 1.421 . D
C13 C19 1.419 . S
C15 C17 1.419 . D
C17 C19 1.405 . S
```

Strukturlösung von Allopurinol in $P1$

```
_computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scat_source
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

A. Zusätzliche Daten

```
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N1 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N2 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N3 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
N4 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
O1 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

```
._symmetry_space_group_name_H-M 'P 1'
._symmetry_space_group_name_Hall ' P 1'
```

```
._cell_length_a 3.67392
._cell_length_b 14.67252
._cell_length_c 10.31309
._cell_angle_alpha 90.000
._cell_angle_beta 97.518
._cell_angle_gamma 90.000
```

loop-

```
._atom_site_label
._atom_site_type_symbol
._atom_site_fract_x
._atom_site_fract_y
._atom_site_fract_z
._atom_site_U_iso_or_equiv
._atom_site_occupancy
._atom_site_adp_type
C0 C 0.286169 0.688179 0.121605 0.019480 1.0000 Uiso
C4 C 0.281110 0.542623 0.175676 0.019480 1.0000 Uiso
C8 C 0.505363 0.553089 0.294535 0.019480 1.0000 Uiso
C12 C 0.635739 0.642553 0.331052 0.019480 1.0000 Uiso
C16 C 0.544947 0.464355 0.348072 0.019480 1.0000 Uiso
N20 N 0.506913 0.706645 0.235381 0.019480 1.0000 Uiso
N24 N 0.160640 0.608511 0.086024 0.019480 1.0000 Uiso
N28 N 0.360754 0.404551 0.268566 0.019480 1.0000 Uiso
N32 N 0.199654 0.453097 0.162304 0.019480 1.0000 Uiso
O36 O 0.836896 0.665624 0.430101 0.019480 1.0000 Uiso
C1 C 0.771448 0.190635 0.360932 0.019480 1.0000 Uiso
C5 C 0.688537 0.043057 0.327152 0.019480 1.0000 Uiso
C9 C 0.484292 0.052573 0.204231 0.019480 1.0000 Uiso
C13 C 0.415760 0.142659 0.153763 0.019480 1.0000 Uiso
C17 C 0.393418 -0.037361 0.162532 0.019480 1.0000 Uiso
N21 N 0.575312 0.208284 0.242023 0.019480 1.0000 Uiso
N25 N 0.841529 0.110278 0.409072 0.019480 1.0000 Uiso
N29 N 0.530158 -0.096944 0.252469 0.019480 1.0000 Uiso
N33 N 0.710747 -0.047015 0.353869 0.019480 1.0000 Uiso
O37 O 0.240578 0.165261 0.049141 0.019480 1.0000 Uiso
C2 C 0.643017 0.311194 0.890298 0.019480 1.0000 Uiso
C6 C 0.649017 0.457595 0.841096 0.019480 1.0000 Uiso
C10 C 0.457378 0.447685 0.716117 0.019480 1.0000 Uiso
C14 C 0.344994 0.358052 0.673327 0.019480 1.0000 Uiso
C18 C 0.423806 0.537006 0.664396 0.019480 1.0000 Uiso
N22 N 0.454272 0.293227 0.770231 0.019480 1.0000 Uiso
N26 N 0.751739 0.391022 0.931746 0.019480 1.0000 Uiso
N30 N 0.581275 0.596624 0.750561 0.019480 1.0000 Uiso
N34 N 0.718584 0.547365 0.859414 0.019480 1.0000 Uiso
O38 O 0.172310 0.335363 0.568302 0.019480 1.0000 Uiso
C3 C 0.284609 0.810127 0.623390 0.019480 1.0000 Uiso
C7 C 0.348159 0.957327 0.664743 0.019480 1.0000 Uiso
C11 C 0.569950 0.946326 0.784010 0.019480 1.0000 Uiso
C15 C 0.659560 0.855613 0.828057 0.019480 1.0000 Uiso
C19 C 0.651732 1.035835 0.829702 0.019480 1.0000 Uiso
N23 N 0.499077 0.791040 0.738283 0.019480 1.0000 Uiso
N27 N 0.195352 0.891036 0.581123 0.019480 1.0000 Uiso
N31 N 0.493652 1.096555 0.745385 0.019480 1.0000 Uiso
N35 N 0.307909 1.047817 0.643730 0.019480 1.0000 Uiso
O39 O 0.851976 0.831791 0.928672 0.019480 1.0000 Uiso
```

```
# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,  
# or that it is overlapping with another identical atom.  
# C0 : 1.0000  
# C4 : 1.0000  
# C8 : 1.0000  
# C12 : 1.0000  
# C16 : 1.0000  
# N20 : 1.0000  
# N24 : 1.0000  
# N28 : 1.0000  
# N32 : 1.0000  
# O36 : 1.0000  
# C1 : 1.0000  
# C5 : 1.0000  
# C9 : 1.0000  
# C13 : 1.0000  
# C17 : 1.0000  
# N21 : 1.0000  
# N25 : 1.0000  
# N29 : 1.0000  
# N33 : 1.0000  
# O37 : 1.0000  
# C2 : 1.0000  
# C6 : 1.0000  
# C10 : 1.0000  
# C14 : 1.0000  
# C18 : 1.0000  
# N22 : 1.0000  
# N26 : 1.0000  
# N30 : 1.0000  
# N34 : 1.0000  
# O38 : 1.0000  
# C3 : 1.0000  
# C7 : 1.0000  
# C11 : 1.0000  
# C15 : 1.0000  
# C19 : 1.0000  
# N23 : 1.0000  
# N27 : 1.0000  
# N31 : 1.0000  
# N35 : 1.0000  
# O39 : 1.0000
```

A.1.3 Validierung des Restraint-Ansatzes am Beispiel von Paracetamol

Validierung des Restraint-Ansatzes anhand von Paracetamolstrukturmodell

```
.computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'
```

```
loop_  
_atom_type_symbol  
_atom_type_description  
_atom_type_scatter_source  
O4 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
O8 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
N7 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

A. Zusätzliche Daten

```
C6 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C8 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C9 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
  
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 1 21/n 1'  
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 2yn'  
  
_cell_length_a 7.08752  
_cell_length_b 9.23293  
_cell_length_c 11.62728  
_cell_angle_alpha 90.000  
_cell_angle_beta 97.838  
_cell_angle_gamma 90.000  
  
loop_  
_atom_site_label  
_atom_site_type_symbol  
_atom_site_fract_x  
_atom_site_fract_y  
_atom_site_fract_z  
_atom_site_U_iso_or_equiv  
_atom_site_occupancy  
_atom_site_adp_type  
O4 O 0.833635 0.427184 0.283068 0.016672 1.0000 Uiso  
O8 O 0.650813 -0.007386 0.690112 0.016672 1.0000 Uiso  
N7 N 0.949628 0.052827 0.661075 0.016672 1.0000 Uiso  
C1 C 0.916895 0.142152 0.560777 0.016672 1.0000 Uiso  
C4 C 0.866118 0.332069 0.371259 0.016672 1.0000 Uiso  
C5 C 0.714608 0.233637 0.397279 0.016672 1.0000 Uiso  
C3 C 1.037387 0.327219 0.446075 0.016672 1.0000 Uiso  
C2 C 1.060228 0.236188 0.535034 0.016672 1.0000 Uiso  
C6 C 0.739361 0.145649 0.484163 0.016672 1.0000 Uiso  
C8 C 0.818890 -0.018997 0.718617 0.016672 1.0000 Uiso  
C9 C 0.908268 -0.100613 0.818219 0.016672 1.0000 Uiso  
  
# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:  
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,  
# or that it is overlapping with another identical atom.  
# O4 : 1.0000  
# O8 : 1.0000  
# N7 : 1.0000  
# C1 : 1.0000  
# C4 : 1.0000  
# C5 : 1.0000  
# C3 : 1.0000  
# C2 : 1.0000  
# C6 : 1.0000  
# C8 : 1.0000  
# C9 : 1.0000
```

Validierung des Restraint-Ansatzes ausgehend von verzerrten Paracetamolstrukturmodell

```
_computing_structure_solution 'FOX http://objcryst.sourceforge.net'  
  
loop_  
_atom_type_symbol  
_atom_type_description  
_atom_type_scatter_source  
O4 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
O8 O 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
N7 N 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C1 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C4 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'  
C5 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

```
C3 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C2 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C6 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C8 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'
C9 C 'International Tables for Crystallography (Vol. IV)'

_symmetry_space_group_name_H-M 'P 1 21/n 1'
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 2yn'

_cell_length_a 7.08658
_cell_length_b 9.23330
_cell_length_c 11.62510
_cell_angle_alpha 90.000
_cell_angle_beta 97.820
_cell_angle_gamma 90.000

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_occupancy
_atom_site_adp_type
O4 O 0.833386 0.427122 0.281808 0.016691 1.0000 Uiso
O8 O 0.649114 -0.008109 0.688167 0.016691 1.0000 Uiso
N7 N 0.947878 0.052467 0.660104 0.016691 1.0000 Uiso
C1 C 0.916112 0.141106 0.559081 0.016691 1.0000 Uiso
C4 C 0.865878 0.331418 0.370121 0.016691 1.0000 Uiso
C5 C 0.714306 0.232953 0.394833 0.016691 1.0000 Uiso
C3 C 1.035701 0.325401 0.445023 0.016691 1.0000 Uiso
C2 C 1.059039 0.235901 0.532812 0.016691 1.0000 Uiso
C6 C 0.737382 0.143511 0.482456 0.016691 1.0000 Uiso
C8 C 0.816603 -0.019373 0.716729 0.016691 1.0000 Uiso
C9 C 0.905861 -0.101407 0.816565 0.016691 1.0000 Uiso

# Dynamical occupancy corrections found by ObjCryst++:
# values below 1. (100# which means either that the atom is on a special position,
# or that it is overlapping with another identical atom.
# O4 : 1.0000
# O8 : 1.0000
# N7 : 1.0000
# C1 : 1.0000
# C4 : 1.0000
# C5 : 1.0000
# C3 : 1.0000
# C2 : 1.0000
# C6 : 1.0000
# C8 : 1.0000
# C9 : 1.0000
```

A.1.4 Strukturlösung aus PDF-Daten mit zufälligen Gitterparametern

Strukturlösung von Naphthalin in $P2_1/a$

```
data_NaphFreieGitterpar_P21a
_audit_creation_date 2015-06-10
_audit_creation_method 'Materials Studio'
```

A. Zusätzliche Daten

```
.symmetry_space_group_name H-M 'P1'  
.symmetry_Int_Tables_number 1  
.symmetry_cell_setting triclinic  
loop_  
.symmetry_equiv_pos_as_xyz  
x,y,z  
.cell_length_a 8.2177  
.cell_length_b 5.9609  
.cell_length_c 8.6491  
.cell_angle_alpha 90.0000  
.cell_angle_beta 122.3690  
.cell_angle_gamma 90.0000  
loop_  
.atom_site_label  
.atom_site_type_symbol  
.atom_site_fract_x  
.atom_site_fract_y  
.atom_site_fract_z  
.atom_site_U_iso_or_equiv  
.atom_site_adp_type  
.atom_site_occupancy  
C1 C 0.07880 0.00843 1.32267 0.04812 Uiso 1.00  
C2 C -0.01461 -0.19932 1.24888 0.04812 Uiso 1.00  
C3 C 0.10853 0.15516 1.22076 0.04812 Uiso 1.00  
C4 C -0.07365 -0.25503 1.07369 0.04812 Uiso 1.00  
C5 C 0.04531 0.10358 1.03648 0.04812 Uiso 1.00  
C6 C 0.42120 0.50843 0.67733 0.04812 Uiso 1.00  
C7 C 0.51461 0.30068 0.75112 0.04812 Uiso 1.00  
C8 C 0.39147 0.65516 0.77924 0.04812 Uiso 1.00  
C9 C 0.57365 0.24497 0.92631 0.04812 Uiso 1.00  
C10 C 0.45469 0.60358 0.96352 0.04812 Uiso 1.00  
C11 C -0.07880 -0.00843 0.67733 0.04812 Uiso 1.00  
C12 C 0.01461 0.19932 0.75112 0.04812 Uiso 1.00  
C13 C -0.10853 -0.15516 0.77924 0.04812 Uiso 1.00  
C14 C 0.07365 0.25503 0.92631 0.04812 Uiso 1.00  
C15 C -0.04531 -0.10358 0.96352 0.04812 Uiso 1.00  
C16 C 0.57880 0.49157 1.32267 0.04812 Uiso 1.00  
C17 C 0.48539 0.69932 1.24888 0.04812 Uiso 1.00  
C18 C 0.60853 0.34484 1.22076 0.04812 Uiso 1.00  
C19 C 0.42635 0.75503 1.07369 0.04812 Uiso 1.00  
C20 C 0.54531 0.39642 1.03648 0.04812 Uiso 1.00  
loop_  
.geom_bond_atom_site_label_1  
.geom_bond_atom_site_label_2  
.geom_bond_distance  
.geom_bond_site_symmetry_2
```

A.1. cif-Files aller in der Dissertation abgebildeten, anhand PDF-Daten optimierten Strukturen

`..ccdc_geom_bond.type`

C1 C2 1.416 . S
C1 C3 1.354 . T
C2 C4 1.362 . T
C3 C5 1.421 . S
C4 C15 1.419 . S
C5 C14 1.419 . S
C5 C15 1.405 . D
C6 C7 1.416 . S
C6 C8 1.354 . T
C7 C9 1.362 . T
C8 C10 1.421 . S
C9 C20 1.419 . S
C10 C19 1.419 . S
C10 C20 1.405 . D
C11 C12 1.416 . S
C11 C13 1.354 . T
C12 C14 1.362 . T
C13 C15 1.421 . S
C16 C17 1.416 . S
C16 C18 1.354 . T
C17 C19 1.362 . T
C18 C20 1.421 . S

B Akademische Lehrer

Physik

Prof. Dr. K. Zadro, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Mathematik

Prof. Dr. G. Muić, Prof. Dr. D. Babić, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Allgemeine Chemie

Prof. Dr. V. Vrdoljak, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Analytische Chemie

Prof. Dr. A. Gojmerac-Ivšić, Prof. Dr. Z. Meić, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Anorganische Chemie

Prof. Dr. M. Cindrić, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Prof. Dr. M. Wagner, Prof. Dr. A. Terfort, Prof. Dr. M. U. Schmidt, Dr. L. Fink, Goethe-Universität Frankfurt am Main

B. Akademische Lehrer

Organische Chemie

Prof. Dr. I. Bregovec, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Prof. Dr. E. Egert, Prof. Dr. H. Schwalbe, Prof. Dr. A. Heckel, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Physikalische Chemie

Prof. Dr. V. Simeon, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

Prof. Dr. T. Prisner, Prof. Dr. B. Brutschy, Prof. Dr. J. Wachtveitl, Goethe-Universität Frankfurt am Main

Biochemie

Prof. Dr. I. Weygand-Durašević, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität in Zagreb

C Eigene Veröffentlichungen während der Dissertation

* Namensänderung in 2014; Prill, geb. Podgorski

C.1 Publikationen in begutachteten Fachzeitschriften

- (1) Prill, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Towards solution and refinement of organic crystal structures by fitting to the atomic pair distribution function*, *Acta Cryst. A, Foundations and Advances*, 72, 62–72, 2016.
- (2) Prill, D., Juhás, P., Schmidt, M. U. und Billinge, S. J. L.: *Modelling pair distribution functions (PDFs) of organic compounds: describing both intra- and intermolecular correlation functions in calculated PDFs*, *J. Appl. Cryst.*, 48, 171–178, 2015.
- (3) Brüning, J., Podgorski*, D., Alig, E., Bats, J. W. und Schmidt, M. U.: *Antidiarrhetic loperamide hydrochloride*, *Acta Cryst. C, Cryst. Struct. Commun.*, 68, 111–113, 2012.

C.2 Vorträge bei internationalen Konferenzen und Workshops

- (1) Prill, D. und Schmidt, M. U.: *Fit of Organic Crystal Structures to the Pair Distribution Function (PDF)*, *13th TOPAS User's Meeting, Bari, Italien*, 9.–11. Juni, 2016.
- (2) Prill, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Towards solution and refinement of organic crystal structures by fitting to the Pair Distribution Function*

C. Eigene Veröffentlichungen während der Dissertation

(PDF), *School and Conference on Analysis of Diffraction Data in Real Space, Grenoble, Frankreich*, 7.–11. März, 2016.

- (3) Prill, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Fit of organic crystal structures to PDF data, 29th European Crystallographic Meeting, Rovinj, Kroatien*, 23.–28. August, 2015.
- (4) Podgorski*, D., Schmidt, M. U., Juhás, P. und Billinge, S. J. L.: *Fit of Organic Crystal Structures to the Pair Distribution Function (PDF) Data, 14th European Powder Diffraction Conference, Aarhus, Dänemark*, 12.–15. Juni, 2014.

C.3 Vorträge bei nationalen Konferenzen/Workshops

- (1) Prill, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Fit of organic crystal structures to PDF data, ChemKrist Workshop, Frankfurt am Main, Deutschland*, 6.–8. Oktober, 2015.
- (2) Podgorski*, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Pair distribution function analysis of organic compounds: improving the modelling of the atomic vibrations, 22nd Annual Conference of the German Crystallographic Society, Berlin, Deutschland*, 17.–20. März, 2014.
- (3) Podgorski*, D. und Schmidt, M. U.: *Investigation of local structures using pair distribution function analysis, Stoe X-ray powder diffraction users meeting, Darmstadt, Deutschland*, 5.–13. September, 2013.

C.4 Posterbeiträge

- (1) Prill, D., Juhás, P., Billinge, S. J. L. und Schmidt, M. U.: *Crystal structure refinement of flexible organic molecules by fitting to the atomic pair distribution function, 15th European Powder Diffraction Conference, Bari, Italien*, 11.–16. Juni, 2016.
- (2) Podgorski*, D., Alig, E., Fink, L. und Schmidt, M. U.: *Untersuchungen der Lokalstruktur pharmazeutischer Verbindungen mittels Analyse der Paarverteilungsfunktion (PDF), Industrietreffen Kristallographie, Aachen, Germany*, 20.–21. June, 2013.

- (3) Fink, L., Podgorski*, D., Krysiak, Y., Schmidt, M. U., Corell, S. und Hartmann, T.: *Recent results in PDF calculations using a Stoe Stadi P with Ag-K α_1 -radiation and a Dectris MYTHEN 1K Detector, 28th European Crystallographic Meeting, Warwick, England, 25.–29. August, 2013.*
- (4) Podgorski*, D., Alig, E., Fink, L. und Schmidt, M. U.: *Local Structure Investigations by Analysis of the Pair Distribution Function (PDF), The 6th Bologna Convention on Crystal Forms, Bologna, Italy, June, 2013.*

D Sonstige eigene Veröffentlichungen

D.1 Posterbeiträge

- (1) Podgorski*, D., Brüning, J., Alig, E. und Schmidt, M. U.: *Antidiarrhetic loperamide hydrochloride*, Joint Meeting of German Crystallographic Society, German Mineralogical Society, Austrian Mineralogical Society, Salzburg, Österreich, 20.–24. September, 2011.

* Namensänderung in 2014; Prill, geb. Podgorski

E Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet und sämtliche Stellen, die benutzten Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, mit Quellen- bzw. Herkunftsangaben kenntlich gemacht habe.

Nidderau, den

.....
(Dragica Prill)