

MARTIN U. SCHMIDT, INSTITUT FÜR ANORGANISCHE UND ANALYTISCHE CHEMIE

## Bestimmung der Kristallstrukturen organischer Verbindungen aus Röntgen-Pulverdiagrammen

Kristallstrukturen von Molekülverbindungen können heutzutage nicht nur durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse, sondern auch aus Röntgenpulverdiagrammen bestimmt werden. Die Kristallstrukturen von etlichen organischen und metallorganischen Verbindungen, Metallkomplexen, organischen Salzen, Hydraten und Solvaten konnten wir so aus Pulverdiagrammen ermitteln. Für nanokristalline und amorphe organische Verbindungen entwickeln wir Methoden, um die Strukturinformation mit Hilfe der Analyse der Paarverteilungsfunktion zu erhalten. Außerdem beschäftigen wir uns mit der Kristallstrukturvorhersage von Molekülverbindungen mittels globaler Optimierung der Gitterenergie.

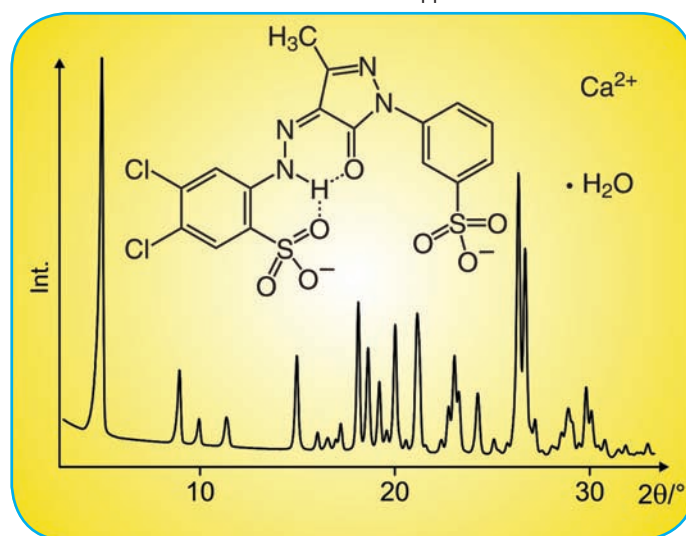


Abb. 1: Pigment Yellow 183: Aus dem abgebildeten Röntgenpulverdiagramm konnte die Kristallstruktur durch Realraummethoden bestimmt werden [2,3]. Das Pigment wird großtechnisch zur Einfärbung von Kunststoffen verwendet.

MARTIN U. SCHMIDT, INSITUTE OF INORGANIC AND ANALYTICAL CHEMISTRY

## Determination of the crystal structures of organic compounds from X-ray powder data

Crystal structures of molecular compounds can be determined not only by single-crystal analysis, but also by X-ray powder diffraction. Using this approach we could determine the crystal structures of organic and organometallic compounds, metal complexes, organic salts, hydrates and solvates from powder data. For nanocrystalline and amorphous organic compounds we are developing methods for investigating their local structures by pair distribution function analysis. We are also working on crystal structure prediction for molecular compounds using global lattice-energy optimisations.

Fig. 1: Pigment Yellow 183: From the shown X-ray powder pattern the crystal structure could be determined by real-space methods [2,3]. The pigment is industrially used for plastics colouration.

Die drei Forschungsschwerpunkte unseres Arbeitskreises sind:

### 1. BESTIMMUNG DER KRISTALLSTRUKTUREN ORGANISCHER VERBINDUNGEN AUS RÖNTGENPULVERDIAGRAMMEN

Kristallstrukturen organischer und metallorganischer Verbindungen lassen sich heutzutage aus Röntgenpulverdiagrammen bestimmen. Hierfür führen wir folgende Schritte durch:

- Synthese der entsprechenden Verbindungen
- Kristallisation und Suche nach polymorphen Formen
- Messung der Röntgenpulverdiagramme
- Indizierung der Pulverdiagramme, d.h. Bestimmung der Gitterkonstanten
- Lösung der Kristallstrukturen, z.B. durch Realraummethoden oder durch Gitterenergieminimierungen
- Verfeinerung der Kristallstrukturen mit Rietveld-Methoden
- Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen
- Crystal Engineering, d.h. gezielte Synthese von Festkörpern mit gewünschten Eigenschaften, ausgehend von bekannten oder vorhergesagten Kristallstrukturen (siehe z.B. [1]).

The research activities of our group are focussed to three topics:

### 1. DETERMINATION OF ORGANIC CRYSTAL STRUCTURES FROM X-RAY POWDER DATA

Crystal structures of organic and organometallic compounds can nowadays be determined by X-ray powder diffraction. This includes the following steps:

- Syntheses of the corresponding compounds
- Crystallisation and search for polymorphs
- Measurement of the X-ray powder diffractograms
- Indexing, i.e. determination of the lattice parameters
- Structure solution, e.g. by real-space methods or by lattice-energy minimisation
- Structure refinement by the Rietveld method
- Determination of structure – property relationships
- Crystal Engineering, i.e. targeted syntheses of materials with improved properties, based on known or predicted crystal structures (see e.g. [1])

All these steps are performed in our group.



Abb. 2: Kristallstruktur von Pigment Yellow 183, Blickrichtung [100]. Doppelschichtstruktur aus unpolaren Schichten (organische Fragmente) und polaren Schichten (Sulfonatgruppen,  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und Wassermoleküle). [2,3]

Die Kristallstrukturen von etlichen organischen und metallorganischen Verbindungen, Metallkomplexen, organischen Salzen, Hydraten und Solvaten konnten wir so aus Röntgenpulverdiagrammen bestimmen (siehe z.B. Abb. 1 + 2) [1-5]. Für die Indizierung und Strukturlösung sind Labor-Pulverdiagramme vollkommen ausreichend; für die Rietveldverfeinerungen hingegen sind Synchrotrondaten von Vorteil, da sie genauere Ergebnisse liefern.

Im Falle von nicht-indizierbaren Pulverdiagrammen versuchen wir, die möglichen Kristallstrukturen durch globale Gitterenergieminimierungen vorherzusagen (siehe unten); um zu entscheiden, welche der vorhergesagten Kristallstrukturen in der Probe vorliegt, werden die Röntgenpulverdiagramme simuliert und mit dem experimentellen Pulverdiagramm verglichen; anschließend erfolgt die Rietveldverfeinerung. Dieses Strukturbestimmungsverfahren funktioniert bei mittelgroßen Molekülen auch dann noch, wenn das Material sehr schlechtkristallin ist und das Pulverdiagramm nur aus wenigen, breiten Linien besteht. [6]

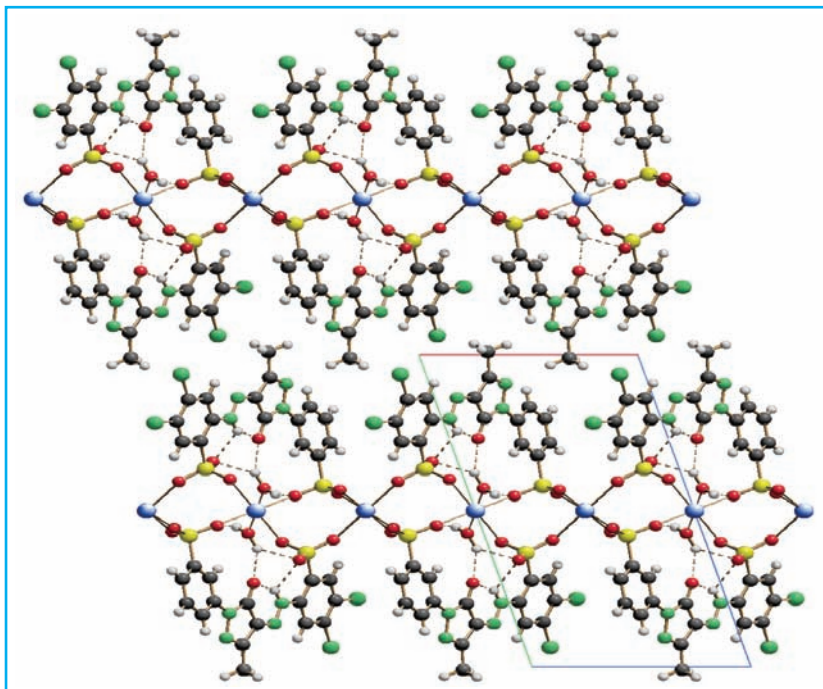


Fig. 2: Crystal structure of Pigment Yellow 183, view direction [100]. Double-layer structure consisting of non-polar layers built from organic fragments, alternating with polar layers containing the sulfonate groups,  $\text{Ca}^{2+}$  ions and water molecules. [2,3]

We determined the crystal structures of a series of organic and organometallic compounds, metal complexes, organic salts, hydrates and solvates from X-ray powder data (see e.g. Fig. 1 + 2) [1-5]. For the indexing and structure solution steps laboratory X-ray powder data turned out to be fully sufficient. For Rietveld refinements synchrotron

data are preferred, since they generally lead to more accurate results. If the X-ray powder patterns could not be indexed, we predict the possible crystal structures from scratch using global lattice energy minimisations (see below). In order to select which of the predicted structures corresponds to the actual sample, X-ray powder diagrams are simulated and compared with the experimental powder data. Finally, a Rietveld refinement is carried out. This procedure can be applied for medium-sized molecules even if the material is of poor crystallinity causing the X-ray powder diagram to consist of only a few broad peaks. [6]

Abb. 3: Röntgenpulverdiagramme von Pigment Yellow 213. Das Pulverdiagramm der  $\alpha$ -Phase (blaue Kurve) war zwar nicht indizierbar; es reichte aber aus, um die Kristallstruktur zu lösen, nachdem die Gitterkonstanten durch Elektronenbeugung bestimmt wurden. Das Pulverdiagramm der nanokristallinen  $\beta$ -Phase (rote Kurve) enthält noch Information über die Lokalstruktur im Festkörper; diese Informationen kann man durch Berechnung der Paarverteilungsfunktion gewinnen. [5]

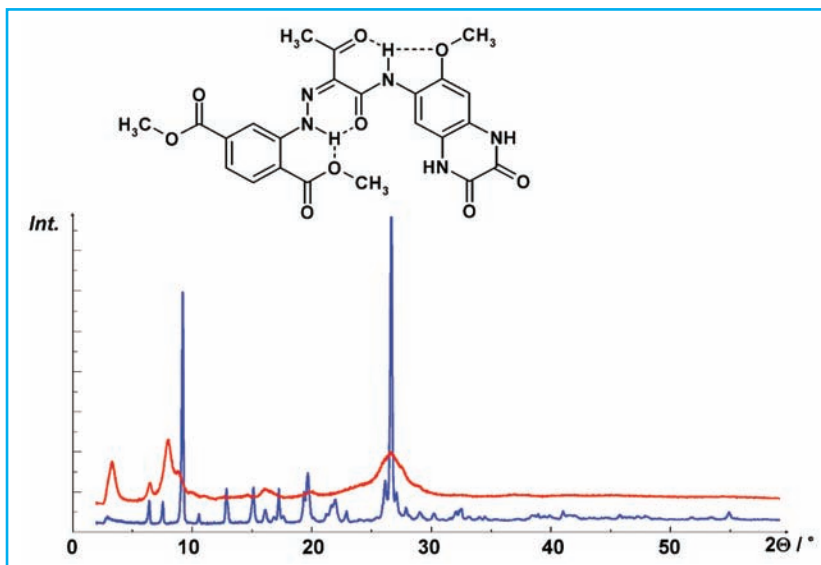


Fig. 3: X-ray powder patterns of Pigment Yellow 213. The powder diagram of the  $\alpha$ -phase (blue line) could not be indexed; but it was sufficient for solving the crystal structure after the lattice parameters had been determined by electron diffraction. The powder pattern of the nanocrystalline  $\beta$ -phase (red line) contains still information on the local structure in the solid state; this information can be obtained using pair distribution function analysis. [5]

Abb. 4: Paarverteilungsfunktion von Pigment Yellow 213 ( $\alpha$ -Phase blau,  $\beta$ -Phase rot, rechts oben eine Ausschnittsvergrößerung). Die Regelmäßigkeit der Kurve spiegelt die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung der Moleküle wider. Die Lokalstrukturen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Phase sind ähnlich. Die  $\beta$ -Phase zeigt keine Korrelationen über ca. 40 Å, d.h. die Domänengröße beträgt ca. 40 Å. [5]

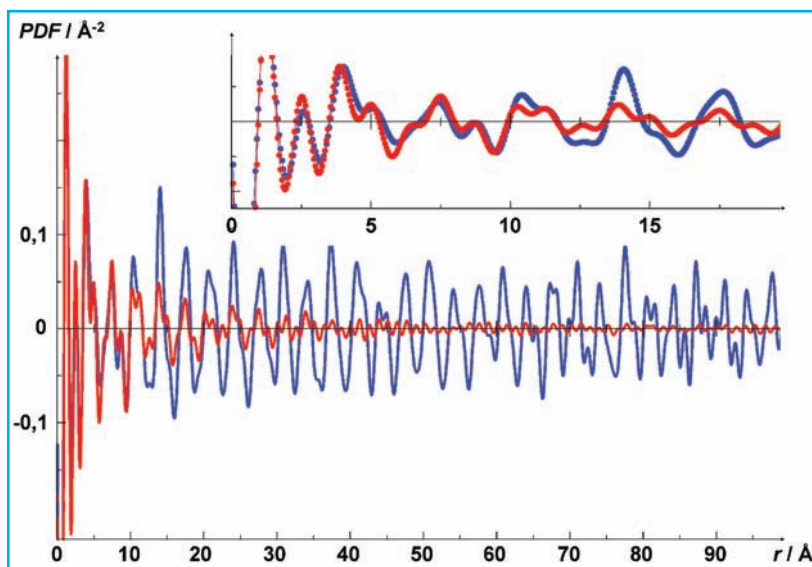


Fig. 4: Pair distribution function of Pigment Yellow 213 ( $\alpha$ -phase in blue,  $\beta$ -phase in red, enlargement as inset). The periodicity of the PDF is caused by the  $\pi$ -stacking of molecules. The local structures of both phases are similar. The PDF of the  $\beta$ -phase dies out at about 40Å indicating a domain size of about 40Å. [5]

## 2. VORHERSAGE DER KRISTALLSTRUKTUREN ORGANISCHER UND METALLOORGANISCHER VERBINDUNGEN

Wir entwickeln Methoden zur Kristallstrukturvorhersage durch globale Optimierung der Gitterenergie unter Verwendung einer Kombination von Kraftfeld- und quantenmechanischen Methoden. [7] Gitterenergieminimierungen werden auch verwendet, um Fehlorderungen und Lokalstrukturen in organischen Verbindungen zu untersuchen. Auch berechnen wir die Adsorption organischer Spurenstoffe auf Eisoberflächen und den Einschluss solcher Verbindungen in Eiskristallen; hierbei werden auch Kristalldefekte wie z.B. Kleinwinkelkorngrenzen berücksichtigt (SFB 641 „Die troposphärische Eisphase“). [8]

## 3. UNTERSUCHUNG DER STRUKTUREN NANOKRISTALLINER UND AMORPHER ORGANISCHER VERBINDUNGEN DURCH ANALYSE DER ATOMPAARVERTEILUNGSFUNKTION

Die Atompaarverteilungsfunktion (Pair distribution function, PDF), auch „Radialverteilungsfunktion“ genannt, gibt die Wahrscheinlichkeit an, ausgehend von einem Atom weitere Atome im Abstand  $r$  zu finden. Dabei wird über alle Atome summiert. Die PDF enthält sowohl intramolekulare, als auch intermolekulare Atom-Atom-Abstände. Die PDF ist (bei Messung mit Röntgenstrahlen) mit der Ordnungszahl der Atome gewichtet. Man erhält die PDF durch Fouriertransformation aus einem sorgfältig gemessenen Röntgenpulverdiagramm – und zwar auch dann, wenn das Pulverdiagramm keine scharfen Peaks zeigt, weil die Verbindung nanokristallin oder amorph ist.

Die Analyse der Atompaarverteilungsfunktion ist ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung der Lokalstrukturen von Flüssigkeiten, Gläsern und anderen amorphen oder nanokristallinen anorganischen Verbindungen. Wir entwickeln Methoden, um die PDF auch für organische Verbindungen messen und auswerten zu können, um so Information über die Lokalstrukturen nanokristalliner und amorpher organischer Verbindungen zu erhalten, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich ist.

Mit PDF-Analysen konnten wir bereits Strukturinformationen u.a. von nanokristallinen organischen Pigmenten [5], von mikronisierten, halba-

## 2. PREDICTION OF CRYSTAL STRUCTURES FOR ORGANIC AND ORGANOMETALLIC COMPOUNDS

We are developing methods for the prediction of crystal structures for molecular compounds. The predictions are based on a global optimisation of the lattice energy, using a combination of force field and quantum mechanical methods. [7] Lattice energy minimisations are also used to investigate disorder and local structures in organic crystals. Additionally we calculate the adsorption of organic pollutants on ice surfaces and the absorption in ice crystals, including the effect of lattice defects like small angle grain boundaries (SFB 641 „The tropospheric ice phase“). [8]

## 3. STRUCTURAL INVESTIGATIONS ON NANOCRYSTALLINE AND AMORPHOUS ORGANIC COMPOUNDS USING PAIR DISTRIBUTION FUNCTION ANALYSIS

The pair distribution function, PDF (also called „radial distribution function“) gives the probability to find two atoms with an interatomic distance  $r$ . The PDF contains intra- as well as inter-molecular distances. If the PDF is generated from X-ray data, it is weighted with the atomic numbers. The PDF is calculated from a carefully measured X-ray powder pattern using a Fourier transformation; this procedure even works for nanocrystalline and amorphous compounds which do not show any sharp reflection peaks in the powder diagram.

In the past, PDF analyses were used to investigate local structures of liquids, glasses and other amorphous or nanocrystalline inorganic compounds. We are developing methods for PDF analyses of organic compounds, in order to investigate their local structures, esp. if the compounds are nanocrystalline or amorphous.

First successful applications of PDF analyses included structural investigations on nanocrystalline organic pigments [5], micronised, semi-amorphous pharmaceutical co-crystals, and amorphous pharmaceutical formulations [9].



morphen pharmazeutischen Co-Kristallen und von amorphen pharmazeutischen Formulierungen [9] erhalten.

Zusätzlich bieten wir als Service für die chemische und pharmazeutische Industrie an:

- Polymorphie-Screening [10]
- Messung und Auswertung von Röntgenpulverdiagrammen (5 Diffraktometer, Temperaturbereich –150 bis +1200°C)
- Bestimmung von Kristallstrukturen aus Röntgenpulverdiagrammen
- Untersuchung der Lokalstrukturen nanokristalliner und amorpher Festkörper mittels Paarverteilungsfunktionen
- Thermische Analysen
- Untersuchung von Lagerstabilitäten bei gegebenen Temperaturen und Feuchtigkeiten
- Hilfe bei Patentierung von Polymorphen und bei Patentstreitigkeiten

Zur Zeit (Mitte 2009) besteht die Arbeitsgruppe aus 1 Professor, 2 Wissenschaftler/-innen, 6 Doktoranden/-innen, einer Chemotechnikerin, und einer Sekretärin (gemeinsam mit Prof. Kolbesen); hinzu kommen Diplomanden, Bachelor/Master-Studierende, studentische Hilfskräfte, sowie ein Geologe (Teilzeit) zur Pflege unserer Mineraliensammlung.

Additionally our group provides services for the chemical and pharmaceutical industry:

- Polymorph screening [10]
- X-ray powder diffraction (5 diffractometers, temperature range –150 to +1200°C)
- Crystal structure determination from X-ray powder data
- Investigations of local structures of nanocrystalline and amorphous compounds using pair-distribution function analysis
- Thermal analyses
- Storage stabilities at given temperatures and humidities
- Support on patent applications and patent disputes concerning polymorphs

At present (mid 2009) the group consists of 1 Professor, 2 senior scientists, 5 PhD students, one technician, and a shared secretary; additionally there are Master and Bachelor students, student helpers, and a geologist (part-time) looking after our collection of minerals.

#### LITERATUR / REFERENCES

[1] M. U. Schmidt, D. W. M. Hofmann, C. Buchsbaum, H. J. Metz: "Crystal structures of Pigment Red 170 and derivatives, determined by X-ray powder diffraction", *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1335-1340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1313-1317. [2] M. U. Schmidt, J. van de Streek, S. N. Ivashevskaya: "The first crystal structures of industrial laked yellow pigments determined by X-ray powder diffraction", *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 338-341. [3] S. N. Ivashevskaya, J. van de Streek, J. E. Djanhan, J. Brüning, E. Alig, M. Bolte, M. U. Schmidt, P. Blaschka, H. W. Höffken, P. Erk: "Structure determination of seven phases and solvates of Pigment Yellow 183 and Pigment Yellow 191 from X-ray powder and single-crystal data", *Acta Cryst B* **2009**, 65, 212-222. [4] J. van de Streek, J. Brüning, S. N. Ivashevskaya, M. Ermrich, E. F. Paulus, M. Bolte, M. U. Schmidt: "Structures of six industrial benzimidazolone pigments from laboratory powder diffraction data", *Acta Cryst. B* **2009**, 65, 200-211. [5] M. U. Schmidt, S. Brühne, A. K. Wolf, A. Rech, J. Brüning, E. Alig, L. Fink, C. Buchsbaum, J. Glinnemann, J. van de Streek, F. Gozzo, M. Brunelli, F. Stowasser, T. Gorelik, E. Mugnaioli, U. Kolb: "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* **2009**, 65, 189-199. [6] M. U. Schmidt, M. Ermrich, R. E. Dinnebier: "Determination of the crystal structure of the violet pigment  $C_{22}H_{12}Cl_2N_6O_4$  from a non-indexed X-ray powder diagram", *Acta Cryst. B* **2005**, 61, 37-45. [7] G. M. Day et al.: "Significant progress in predicting the crystal structures of small organic molecules - a report on the fourth blind test", *Acta Cryst. B* **2009**, 65, 107-125. [8] S. M. Hammer, R. Panisch, M. Kobus, J. Glinnemann, M. U. Schmidt: "Simulation of the absorption sites of acetone at ice: (0001) surface, bulk ice and small angle grain boundaries", *CrystEngComm* **2009**, DOI 10.1039/b820918a. [9] K. Nollenberger, A. Gryczke, Ch. Meier, J. Dressman, M. U. Schmidt, S. Brühne: "Pair distribution function X-ray analysis explains dissolution characteristics of felodipine melt extrusion products", *J. Pharm. Sci.* **2009**, 98, 1476-1486. [10] M. U. Schmidt, J. Brüning, E. Alig, M. Bolte, B. Nachtsheim: "Process for preparation of risedronate acetic acid solvate antiresorptive agent in Ac1 polymorphic modification, featuring enhanced water solubility, bioavailability and crystal quality", German Patent Application DE 102007030370 A1 (2009).

#### KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Martin U. Schmidt

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
Max-von-Laue-Str. 7  
D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798 29171  
Fax: ++49 (0)69 798 29235  
E-mail: m.schmidt@chemie.uni-frankfurt.de  
[http://www.anorg.chemie.uni-frankfurt.de/AK\\_Schmidt/](http://www.anorg.chemie.uni-frankfurt.de/AK_Schmidt/)

