

ŘEŠENÍ KRYSTALOVÉ STRUKTURY Z RTG PRÁŠKOVÝCH DIFRAKČNÍCH DAT – NESPLNITELNÝ SEN NEBO KAŽDODENNÍ PRAXE ?

MICHAL HUŠÁK, JAN ROHLÍČEK,
JAN ČEJKA a BOHUMIL KRATOCHVÍL

Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
michal.husak@vscht.cz

Došlo 17.5.07, přijato 12.7.07.

Klíčová slova: krystalová struktura, RTG difrakce, prášková data, polymorfismus, difrakce na mikrokrystalech

Obsah

1. Úvod
2. Řešení struktury z práškových dat
 - 2.1. Specifické problémy práškové difrakce
 - 2.2. Fáze řešení
 - 2.2.1. Příprava vzorků
 - 2.2.2. Přístrojová technika a měření
 - 2.2.3. Určení mřížkových parametrů a prostorové grupy
 - 2.2.4. Vyřešení struktury
 - 2.2.5. Upřesnění struktury
 - 2.2.6. Validace správného řešení
 - 2.3. Nové přístupy k řešení problému
 - 2.3.1. Predikce krystalové struktury
 - 2.3.2. NMR pevné fáze
 - 2.3.3. Separace reflexí z dat změřených za různých teplot
 - 2.3.4. Distribuované výpočty
 - 2.3.5. Difrakce na mikrokrystalech
3. Příklady řešení struktury z prášku

1. Úvod

Určení krystalové struktury látky znamená kompletní popis parametrů jejího vnitřního uspořádání, což zahrnuje především rozměry elementární buňky, prostorovou grupu a pozice všech atomů v buňce včetně jejich teplotně-vibračních parametrů. Vedle toho nám vyřešená krystalová struktura potvrdí, příp. doplní informaci o chemickém složení zkoumané látky. Kromě chemického složení získáme ze strukturních parametrů představu o prostorovém uspořádání molekul, jejich konformaci, intra a intermolekulárních vazbách, úhlech a rovinách, chiralitě, polymorfni modifikaci nebo o příp. solvataci látky v krystalu. Existuje

několik metod, které nám mohou poskytnout všechny tyto informace (RTG strukturní analýza, neutronová strukturní analýza a další). V současné době nejrozšířenější z nich je monokrystalová RTG strukturní analýza.

Zásadní limit rutinní RTG strukturní analýzy na monokrystalu je zmíněn již v názvu této metody – pro určení struktury potřebujeme mít k dispozici monokrystal. Monokrystalem rozumíme homogenní část krystalu o velikosti alespoň několik desetin mm se zanedbatelným množstvím poruch, který jsme schopni umístit orientovaně na goniometrickou hlavičku monokrystalového difraktometru.

Často se bohužel stává, že monokrystaly dostatečné kvality nebo velikosti nejsme schopni vypěstovat. Tato situace je velice nepříjemná v případech, kdy je znalost krystalové struktury látky nezbytná – např. při právních sporech farmaceutických firem týkající se polymorfismu aktivních substancí¹. Pro takovéto situace mají velký význam techniky řešení struktury látek pouze z práškových difrakčních dat. To znamená, že výchozím materiálem je práškový vzorek o velikosti zrna okolo 10^{-3} – 10^{-5} mm.

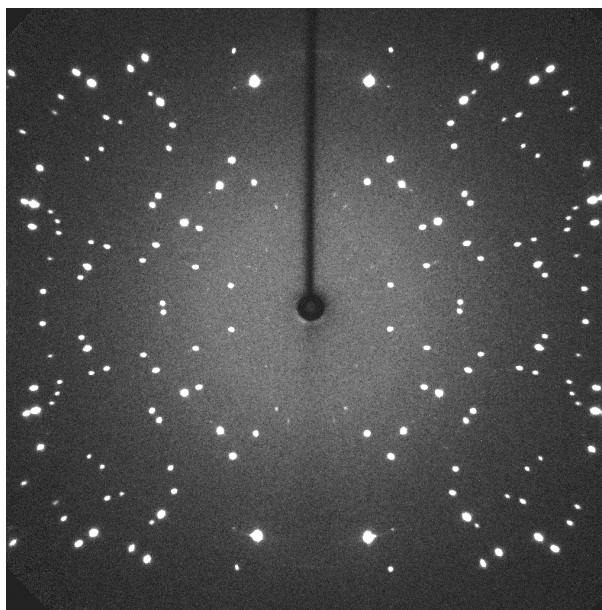
2. Řešení struktury z práškových dat

2.1. Specifické problémy práškové difrakce

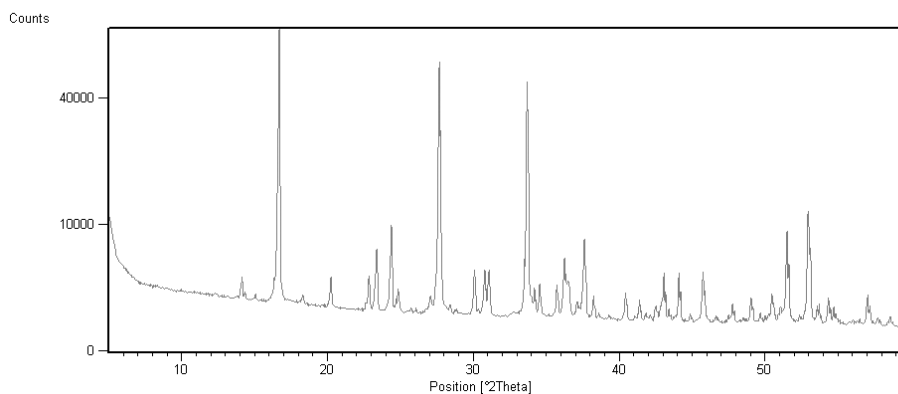
Problém určení krystalové struktury z práškového materiálu je nesrovnatelně složitější než řešení struktury z monokrystalu. Následující souhrn komplikací svádí k pocitu, že problém je skoro neřešitelný:

- Práškový záznam (difraktogram) vzniká současnou RTG difrakcí na velkém počtu mikrokryсталů (zrn, krystalitů). Orientace jednotlivých zrn vůči geometrii difraktometru není známa – pro každou difrakční linii máme tedy k dispozici jen jeden poziční údaj, meziorovinnou vzdálenost d . Oproti difrakci na monokrystalu, která je trojrozměrná, se tím minimálně trojnásobně redukuje počet informací nutných k určení mřížkových parametrů.
- Pro stanovení vnitřní struktury krystalu jsou důležité hodnoty intenzit difrakcí (difrakčních píků). Při práškové difrakci dochází k překryvu difrakcí s podobnou meziorovinnou vzdáleností d , protože difraktují ve stejné pozici. Dokonce při některých symetriích krystalové struktury mají dvě různé difrakce zcela identickou pozici a jejich intenzity pak nelze od sebe vůbec oddělit.
- Problém s překryvem je navíc ještě komplikován šířkou difrakcí. Malé mikrokrystaly mají většinou více poruch a větší vnitřní pnutí než monokrystaly. Tyto efekty způsobují rozšíření difrakčních linií a následně komplikují získání přesné informace o jejich intenzi-

a



b



Obr. 1. Srovnání informace obsažené v difrakčním záznamu z monokrystalu (a) a z prášku (b); jasně oddělené reflexe viditelné na plošném detektoru monokrystalového difraktometru se slévají do méně přehledného práškového difrakčního záznamu

tách. Problém s překryvem difrakcí a ztrátou informace o jejich pozici ilustruje obr. 1.

- Dalším problémem, který se u měření monokrystalu vůbec nevyskytuje, je přednostní orientace (textura) zkoumaného práškového materiálu. Při práškové difrakci se předpokládá, že mikrokrystalky jsou ve vzorku náhodně orientované. To ovšem neplatí např. v případě destičkovitých nebo jehlicovitých krystalů, které se mikrostrukturně orientují podle své přednostní orientace a dochází tak k zesílení difrakcí od rovin, které leží ve směru prodloužení mikrokrystalků. Tímto efektem jsou výrazně zkresleny intenzity difrakcí. Efekt přednostní orientace je nutno pro potřeby řešení struktury z prášku buď eliminovat použitou experimentální technikou, nebo poměrně složitě korigovat při vyhodnocení dat.

- Práškové vzorky mají většinou nižší schopnost difraktovat než monokrystaly. Počet pozorovaných difrakcí se tím snižuje oproti monokrystalu řádově. Nízký počet difrakcí získaných z práškového difrakčního záznamu pak neumožňuje použít standardní metody pro vyřešení struktury (např. přímé metody) ani standardní metody upřesňování strukturních parametrů (plné upřesňování všech parametrů strukturního modelu).
- Posledním problémem, který je nutno zmínit, je fázová (fyzikální) čistota vzorku. Přestože máme k dispozici chemickou analýzu, nemůžeme si být nikdy jisti, že práškový vzorek neobsahuje dvě a více polymorfních modifikací o zcela identickém chemickém složení. Řešit strukturu práškové směsi je možné jen v některých případech, prvotní separace polymorfů je nutností.

2.2. Fáze řešení

2.2.1. Příprava vzorků

Příprava vzorku pro řešení struktury z prášku vyžaduje podstatně jiný přístup, než standardní příprava vzorků pro rutinní RTG kvalitativní nebo kvantitativní fázovou analýzu. Snahou je upravit vzorek tak, aby se podařilo maximálně eliminovat komplikace zmíněné v předchozí kapitole.

Vzorek je nutné v první řadě rozemlít tak, abychom se co nejvíce přiblížili k předpokladu nekonečně velkého počtu náhodně orientovaných mikrokystalů ve vzorku. Tato operace je ovšem při dlouhém mletí limitována vznikem rentgenamorfní fáze (velikost zrna okolo 1 nm), která je pro řešení struktury nepoužitelná.

V průběhu přípravy vzorku se snažíme maximálně potlačit přednostní orientaci materiálu. Toho dosáhneme nasypaním vzorku do skleněné kapiláry, přičemž dbáme, aby samotný způsob plnění (sklepávání) nevedl k textuře. Tento požadavek je v rozporu, s požadavkem na maximální směštnání materiálu, aby byla při měření získána maximálně dosažitelná intenzita difrakcí. V praxi je tak nutné volit kompromis mezi pěchováním vzorku a jeho tendencí se přednostně uspořádat.

Průměr kapiláry volíme tak, aby vzhledem k absorpčnímu koeficientu vzorku a použitému záření, byla intenzita difrakce maximální. V praxi to znamená okolo 0,3 mm pro látky s velkou absorpcí RTG záření a až 1,5 mm pro čistě organické látky s nízkou absorpcí.

Před finálním měřením je vhodné difrakční parametry vzorku zkontrolovat měřením práškového záznamu na plošném detektoru monokrystalového difraktometru, obr. 2. Tímto způsobem se můžeme přesvědčit, zda je vzorek dostatečně homogenní a zda se přednostní orientaci podařilo potlačit.

2.2.2. Přístrojová technika a měření

Použitá přístrojová technika pro řešení struktury z prášku musí odpovídat extrémním nárokům na kvalitu dat. Data naměřená na běžném laboratorním práškovém RTG difraktometru lze použít pouze v triviálních případech. Zásadní rozdíl v kvalitě dat mezi laboratorním zdrojem a synchrotronovým difraktometrem ukazuje obr. 3.

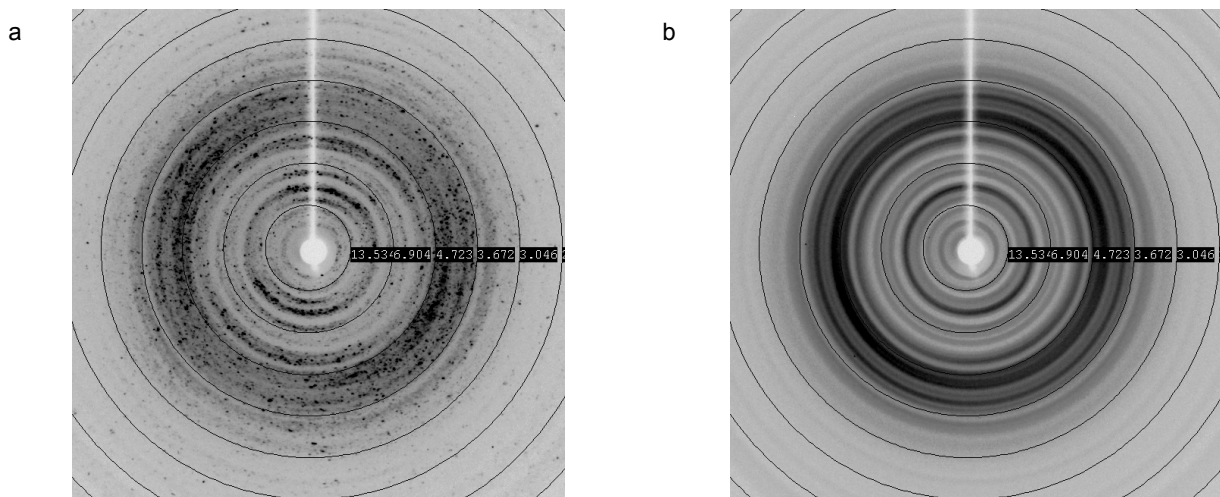
Pro určení mřížkových parametrů potřebujeme kvalitní informace o pozicích difrakcí. To znamená, že musíme mít k dispozici dokonale monochromatický a paralelní RTG svazek. Jeho nejvhodnějším zdrojem je synchrotron s dvoukystalovým monochromátorem. Ke zjištění přesné pozice difrakce je vhodný bodový detektor se sekundárním monochromátorem, umístěný co nejdále od vzorku.

Pro určení pozic atomů potřebujeme znát přesné informace o intenzitách difrakcí. Nejlepší informaci o intenzitě záření je možné získat na plošném detektoru, ale ten má problémy s určením pozice difrakce. V praxi se tudíž místo plošných detektorů používají banky bodových detektorů se sekundárními monochromátory, jejichž signály se ve výsledku sčítají.

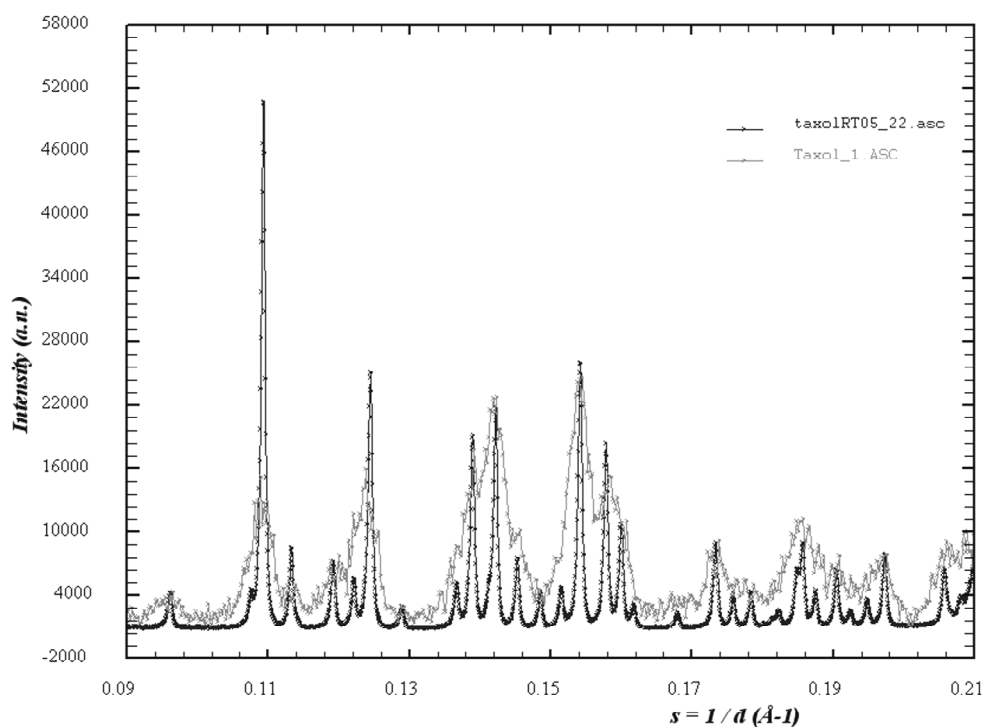
Z hlediska odstranění přednostní orientace se osvědčilo použití transmisní Debyeovy-Scherrerovy metody s rotující kapilárou se vzorkem. Pokud vzorek neprochází teplotně závislými (enantiotropními) fázovými přeměnami, je vhodné ho při měření chladit a tak potlačit teplotní kmitání atomů a jejich vliv na intenzity a tím získat více vysokohlohových difrakcí. Obr. 4 ilustruje měření na difraktometru připojeném na synchrotron, na kterém lze získat nejkvalitnější data pro řešení struktury z prášku.

2.2.3. Určení mřížkových parametrů a prostorové grupy

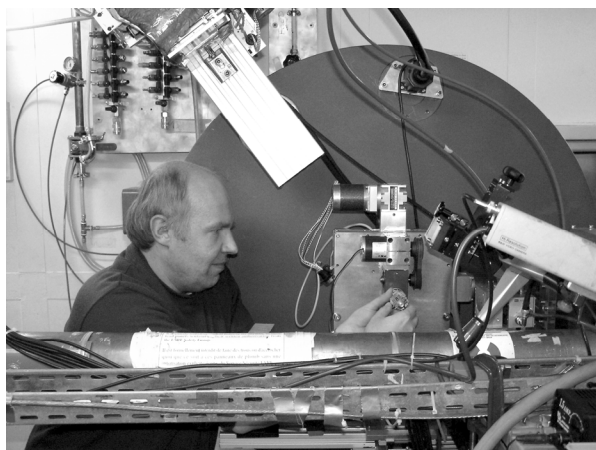
Základem indexace je najít takové mřížkové parametry látky, které by v rámci chyby měření předpověděly pozici všech difrakcí v záznamu. Zároveň je třeba dodržet



Obr. 2. Rozdíl v práškovém záznamu mezi špatně (a) a správně (b) připraveným vzorkem pro řešení struktury z prášku (plošný detektor Onyx na čtyřkruhovém monokrystalovém difraktometru Xcalibur PX). Záznam (a) je zrnitý, což ukazuje na nerovnoměrné rozložení mikrokystalů a přednostní orientaci



Obr. 3. Rozdíl v kvalitě práškových dat naměřených na laboratorním zdroji, Cu lampa (šedá linka) a na synchrotronu (linie BM01B synchrotronu ESRF v Grenoblu, černá linka). V obou případech byl měřen stejný vzorek – taxol



Obr. 4. Práškový difraktometr na linii BM01B synchrotronu ESRF v Grenoblu; metrové rozměry tohoto difraktometru (na rozdíl od decimetrových laboratorních difraktometrů) vedou k přesnějším datům

podmínku celočíselnosti Millerových indexů hkl , které pozice difrakcí generují. Toto zadání ovšem obsahuje značnou dávku nejednoznačnosti – v rámci přístrojové chyby je možné jakýkoliv difrakční záznam indexovat jako dostatečně velkou ($a \approx 10^5$ Å) kubickou buňku. Shoda s experimentem může být perfektní, výsledek je ovšem

zcela nesmyslný.

Pro vlastní indexaci existuje celá řada algoritmů. Nejsnáze lze pochopit práci algoritmů pracujících metodou pokus-omyl. Typickým zástupcem je program TREOR (cit.²). Software prohledává systematicky všechny možné hodnoty Millerových indexů a vybírá smysluplné kombinace. Jiné programy (DICVOL91, cit.³) naopak systematicky prohledávají možné mřížkové parametry a zkoumají, zda vedou k celočíselné indexaci. Zajímavý je software CRISFIRE (cit.⁴), který slouží jako uživatelské rozhraní pro spuštění indexace řadou různých alternativních algoritmů (včetně dvou výše zmíněných) a pak provede srovnání výsledků na základě výpočtu FOM (figure of merit). Čím je hodnota FOM vyšší, tím je zvolené řešení pravděpodobnější.

Identifikaci správné indexace zcela zásadně ovlivňuje přesnost určení pozic difrakcí. V podstatě lze říci, že čím větší je velikost základní buňky, tím větší jsou nároky na přesné určení pozic. Buňky do objemu cca 2000 Å³ mají šanci na správnou indexaci dat získaných z laboratorního RTG zdroje, větší buňky vyžadují měření na synchrotronu.

Výsledkem indexačního procesu je velmi často celá řada možných řešení, které mají podobné FOM. V této situaci musí místo počítače a softwaru nastoupit člověk, aby na základě úvah o velikosti základní buňky, prostorové grupě, pravděpodobné krystalové soustavě, předpokládaném počtu molekul v buňce nebo případné analogii

s podobnou látkou, vybral vhodné řešení jako výchozí pro určení struktury.

S indexací úzce souvisí i určení prostorové grupy. Systematické vyhasínání zvolené prostorové grupy by mělo vysvětlit absenci některých difrakcí předpovězených indexací, ale chybějících v záznamu. Při určování struktury organických látek, je situace zjednodušena jejich preferencí krystalizovat pouze v určitých prostorových grupách (triklinických, monoklinických a orthorombických). Výběr je navíc omezen chiralitou molekuly. Většina chirálních organických molekul krystaluje v grupách $P 2_1$, $P 1$ nebo $P 2_12_12_1$. Achirální látky obvykle krystalizují v grupách $P 2_1/c$, $P \bar{1}$, $P na 2_1$ a $C 2/c$, směsi enantiomerů v grupách $P 2_1/c$, $P \bar{1}$, $C 2/c$ nebo $P bca$. Tyto předpoklady o symetrii splňuje přibližně 78 % látek obsažených v databázi CSD.

2.2.4. Vyřešení struktury

V případě, že se podařilo správně určit mřížkové parametry a prostorovou grupu, je šance strukturu vyřešit. Zmíníme zde pouze dvě metody, vhodné k řešení struktur středně velkých organických molekul, které v současné době ve farmaceutickém průmyslu převažují.

Stejně jako při řešení struktury z monokrystalu, je možné se pokusit o použití přímých metod. Na základě statistik intenzit difrakcí lze odvodit hodnoty jejich fází a spočítat první model struktury. Jak bylo již zmíněno, difrakcí máme k dispozici ale mnohem méně než u monokrystalu a navíc intenzity, které jsou ovlivněny přednostní orientací, lze obtížně separovat. Vlastnímu řešení tedy předchází krok separace intenzit z práškového záznamu. K tomu se používá metoda nazývaná Le Bailovo fitování⁵. Na základě znalosti pozic difrakcí se upřesňuje jejich intenzita a tvarové parametry profilových funkcí. Ale ani tak zpravidla od sebe nelze oddělit intenzity vysokoúhlových difrakcí. Speciálně modifikované programy pro řešení struktury přímými metodami z prášku – SirPow (cit.⁶) jsou pak nucené operovat se sumami intenzit skupiny difrakcí místo s jednotlivými intenzitami. Výhodou přímých metod je, že není nutné znát žádný výchozí model tvaru molekuly. Nevýhodou jsou extrémní nároky na kvalitu dat.

U většiny organických látek však máme určitou představu, jaký by měla mít molekula tvar. Odhad lze udělat buď na základě analogie s existujícími podobnými molekulami, nebo pomocí metod molekulárního modelování. Čím více je molekula rigidní, tím větší je šance, že odhad bude správný. Při řešení struktury pak v prvé řadě určujeme jen šest parametrů (tři polohové a tři úhlové) popisující pozici a orientaci molekuly v elementární buňce. Počet parametrů se zvyšuje s každým vnitřním stupněm volnosti molekuly (zpravidla se jedná o rotující vazby a hledají se torzní úhly). Jako hodnotící funkce správnosti parametrů modelu se používá shoda naměřeného a vypočteného práškového záznamu. Pro optimalizaci modelu existuje několik algoritmů (metoda simulovaného žihání, metoda paralelního temperování, genetické algoritmy a další). Všechny tyto algoritmy určitým způsobem procházejí prostor proměn-

ných a snaží se najít minimum. Celý postup je implementován např. v programech FOX (cit.⁷), v komerčním programu DASH (cit.⁸) nebo TOPAS (cit.⁹). Výpočetní náročnost řešení rychle stoupá s počtem parametrů modelu. V případě, že se jako součást řešení snažíme určit i přednostní orientaci nebo je řešení komplikováno výskytem více symetricky nezávislých molekul v elementární buňce, může výpočet trvat i na moderních PC řádově týdny. Hlavním rizikem tohoto typu určení struktury je možnost vnutit programu nesprávné řešení použitím nesprávného výchozího modelu molekuly.

2.2.5. Upřesnění struktury

Proces řešení poskytne pouze výchozí orientační model struktury. Další zlepšení modelu se provádí standardním způsobem pro zpřesnění struktury z prášku – Rietveldovou metodou. Rietveldova metoda upřesňuje metodou nejmenších čtverců parametry popisující matematický model práškového záznamu (tvarové profily difrakcí, korekce na chyby přístrojové techniky, vlastní parametry struktury) tak, aby se minimalizoval rozdíl mezi naměřeným a vypočteným záznamem.

U většiny složitějších struktur vyřešených z prášku ale narážíme na zásadní problém – počet upřesňovaných parametrů je vyšší než počet skutečně pozorovaných difrakcí. Z tohoto důvodu je nutné experimentální data „rozšířit“ o další informace. Jako doplňkové informace se používají nejčastěji známé délky vazeb, vazebné úhly, případně i rigidní torzní úhly. Tyto informace o geometrii molekuly jsou pak formou tzv. „restrain“ parametrů zahrnuté do výpočtu. Pro dosažení správného výsledku je nutné optimálně volit váhu omezení typu „restrain“ a experimentálních difrakčních dat. Při špatné volbě si buď vynutíme řešení odpovídající zadané geometrii nebo výpočet molekulu „roztrhá“ a dospěje k řešení, které je fyzikálně nereálné. Systém na geometrii založených „restrain“ omezeních je implementován jen v některých programech pro Rietveldovu analýzu – nám se osvědčil systém GSAS (cit.¹⁰).

2.2.6. Validace správného řešení

Výsledek upřesnění struktury z prášku poskytují podobné verifikační parametry pro posouzení správnosti získaného strukturálního modelu jako data z monokrystalu (R -faktory). R -faktory získané z práškového záznamu jsou definovány podobně jako R -faktory získané z monokrystalu, mají tedy stejný smysl. Vzájemné srovnání je ale značně zkresleno tím, že práškové R -faktory jsou ovlivněny rozkladem intenzit z překrývajícími se píků na základě znalosti modelu. Díky nízkému počtu experimentálních dat na jeden parametr modelu je zde velké riziko zcela nesprávného výsledku i při nízkém R -faktoru. Model je tudíž nutné posoudit na základě parametrů nevnutených „restrainem“ a dalšími omezeními. Jsou v elementární buňce kolize mezi molekulami, které jsou z hlediska VdW interakcí nepřipustné? Dává výsledek smysl z hlediska tvorby intermolekulárních interakcí (zejména systém vodíkových vazeb)? Nejspolehlivější je ovšem potvrzení správn-

nosti modelu konfrontací s výsledky jiné, nezávislé metody. Nejlépe z analýzy mezimolekulárních kontaktů získaných pomocí NMR v pevné fázi.

2.3. Nové přístupy k řešení problému

Popsané řešení struktury z prášku je natolik komplikované, že je snahou vyvinout jak nové experimentální, tak matematické metody, které by problém zjednodušily. Přehled některých nových možností přístupu k problému je uveden v následujících podkapitolách.

2.3.1. Predikce krystalové struktury

Na základě energetických výpočtů by bylo teoreticky možné předpovědět krystalovou strukturu látky čistě na základě znalosti jejího chemického složení. Již v roce 1988 John Maddox konstatoval, že: „Je skandální, že teoretická fyzika stále neumí předpovědět krystalovou strukturu látky pouze z jejího vzorce.“ Nicméně i dnes vedou podobné pokusy bohužel ke správnému výsledku pouze výjimečně¹¹. Problém je v tom, že predikce generuje velký počet možných řešení, které se podobají svojí energií a je těžké rozhodnout, který polymorf se skutečně vyskytne.

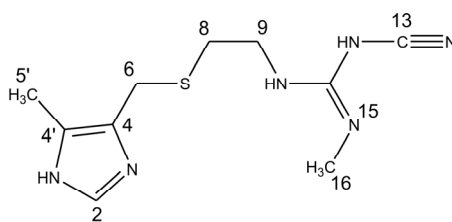
Z každé predikované struktury lze snadno spočítat teoretický práškový záznam. Vybrat správnou předpověď na základě srovnání se skutečným vzorkem je pak jednoduché.

2.3.2. Využití dat z NMR pevné fáze

NMR pevné fáze poskytuje při řešení struktury velmi cenné informace o intra a inter molekulárních kontaktech, o chemické čistotě látky a o počtu molekul v asymetrické části buňky. Na základě těchto skutečností je možné vygenerovat sadu omezení ohledně konformace molekuly ve struktuře a její možné pozice vůči sousedům. Tato omezení se pak využívají jak ve fázi řešení struktury metodou simulovaného žihání, tak později při upřesňování a verifikaci výsledků. Navíc je NMR nedestruktivní metoda, měření proto můžeme provádět na stejném vzorku, jaký jsme měřili na RTG difraktometru (a získat tím jistotu, že stále měříme stejný polymorf).

Využití informací z NMR pevné fáze zmiňují např. následující práce. Práce¹² ukazuje, jak veliký vliv mají informace získané z NMR na celkovou rychlost a spolehlivost nalezení řešení. V tomto článku byla pro názornost vybrána již vyřešená struktura – forma A polymorfního cimetidinu (obr. 5). Z NMR byly získány informace o vzdálenostech dusíku N15 jedné molekuly s uhlíkovými atomy C6, C8, C9 a C2 sousední molekuly. Hodnoty jednotlivých vzdáleností jsou uvedeny v tabulce I. Tyto informace pak byly využity ve fázi řešení struktury. Tímto způsobem byla zkrácen výpočetní čas a zároveň bylo dosaženo mnohem vyšší úspěšnosti nalezení správného řešení.

Na obr. 6 je znázorněn celkový postup při řešení struktury, pokud jsou k dispozici data z RTG práškové difrakce a NMR pevné fáze. Tento postup byl publikován v práci¹³.



Obr. 5. Molekula cimetidinu

Tabulka I

Vzdálenosti dusíku N(15) s uhlíkovými atomy sousední molekuly. Převzato z cit.¹²

Uhlík	Vzdálenost C-N15 [Å]
C6	4,1 (±0,2)
C8	3,3 (±0,1)
C9	2,9 (±0,1)
C2	3,6 (±0,1)

2.3.3. Separace difrakcí z dat změřených za různých teplot

Jak již bylo zmíněno, překryv difrakcí komplikuje jak určení pozice difrakce, tak i určení její intenzity. Z tohoto důvodu nemůžeme ve většině případů použít přímé metody, protože neznáme příspěvky jednotlivých difrakcí. Prvotním předpokladem je tedy separace intenzit překrývajících se difrakcí.

Pozice difrakcí závisí na mřížkových parametrech, které jsou přímo úměrnou funkcí teploty. V důsledku teplotní roztažnosti materiálu v určitém směru se změní i příslušný mřížkový parametr a tím se dosáhne separace původně se překrývajících difrakcí. Zkoumanou fází lze tedy měřit vícekrát za různých teplot a tak dosáhnout lepší separace (obr. 7).

V optimálním případě jsme tímto způsobem schopni identifikovat několik překrývajících se difrakcí a následně pak celý problém řešit pomocí přímých metod^{14–16}.

Závislost mřížkových parametrů na teplotě může být navíc využita pro verifikaci indexace. Celý postup ovšem předpokládá, že zkoumaná fáze nevykazuje enantiotropní polymorfní chování a že je v celém rozmezí teplot stálá.

2.3.4. Distribuované výpočty

Čím větší počet parametrů modelu struktury se snažíme metodou simulovaného žihání určit, tím časově náročnější je výpočet modelu struktury. Další komplikací výpočtu může být nejednoznačnost určení prostorové grupy nebo mřížkových parametrů. Komplikace lze řešit zdoluhavou metodou pokus-omyl: tzn. vypočítat řešení pro

všechny možné prostorové grupy s různými velikostmi mřížkových parametrů. Touto metodou lze rovněž testovat různé modely korekce na přednostní orientaci ve vzorku.

Výše zmíněný přístup vyžaduje značný výpočetní výkon. Řešením může být optimalizace algoritmů pro moderní vícejaderné procesory a vývoj software, který distribuuje výpočet mezi větší počet jinak nevyužitých počítačů. Prvním programem tohoto typu je systém FOX-grid založený na modifikaci standardní verze programu FOX.

2.3.5. Difrakce na mikrokrystalech

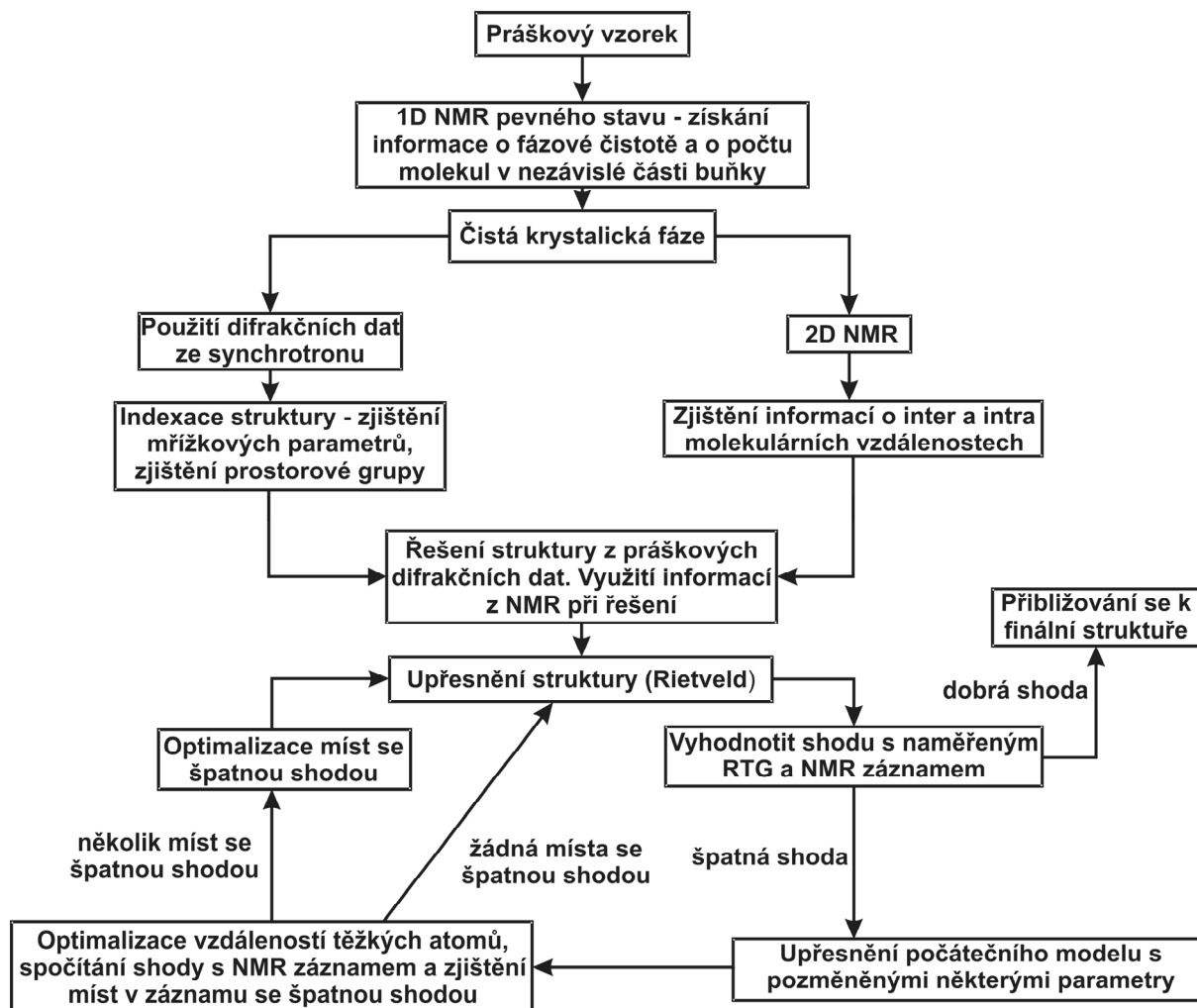
Snaha použít pro řešení struktury práškových vzorků standardní monokrystalové techniky se opírá o následující předpoklad: „pokud práškový vzorek vůbec difrakuje, musí se v něm nacházet monokrystalové dostatečně velké na měření monokrystalovými technikami“. Tento předpoklad je v podstatě správný, ovšem je nutné mít k dispozici experimentální techniku umožňující měření velice malých

a slabě difraktujících monokrystalů a techniku, která umožňuje manipulaci s nepatrnými objekty (10^{-1} až 10^{-2} mm). Problém je navíc komplikován tím, že mikrokrystalové vzorky bývají zpravidla srostlice nebo vícečetné krystalové.

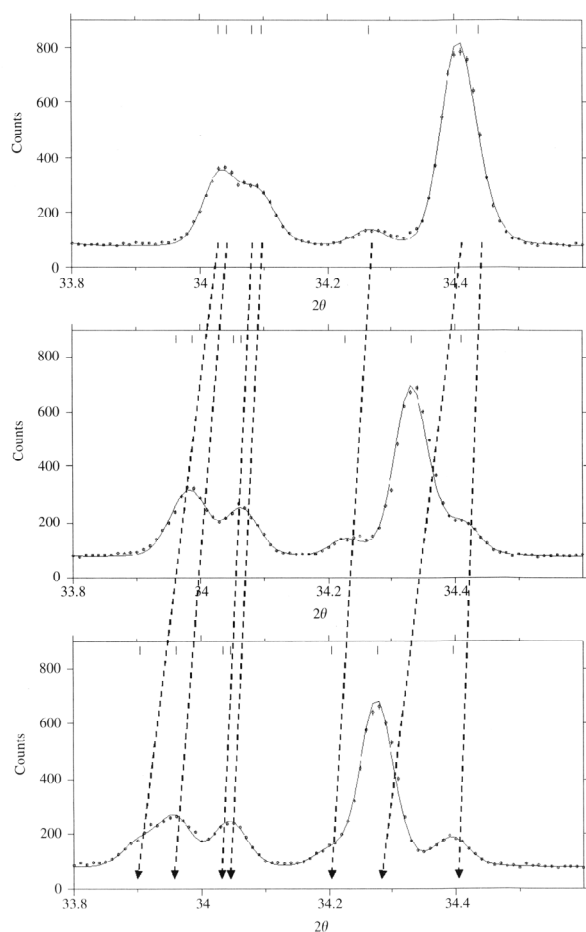
V praxi se ukázalo, že monokrystalový difraktometr s plošným detektorem využívající synchrotronové RTG radiace je schopný měřit mikrokrystalové vzorky (obr. 8). Náročný je zejména proces výběru monokrystalu, který se musí často opakovat a výsledek ověřit, dokud se nenajde vyhovující jedinec.

3. Příklady řešení struktury z prášku

Přes veškeré komplikace je v dnešní době možné z práškových dat vyřešit i značně složitou strukturu. Příkladem je struktura nové fáze námelového alkaloidu metergolinu II (cit.¹⁷). Řešení struktury bylo komplikováno



Obr. 6. Postup při řešení struktury z práškových difrakčních dat a z dat získaných z NMR; převzato z cit.¹³



Obr. 7. Difrakční záznam chlorothiazidu při různých teplotách; (shora: 90 K, 130 K a 160 K), převzato z cit.¹³

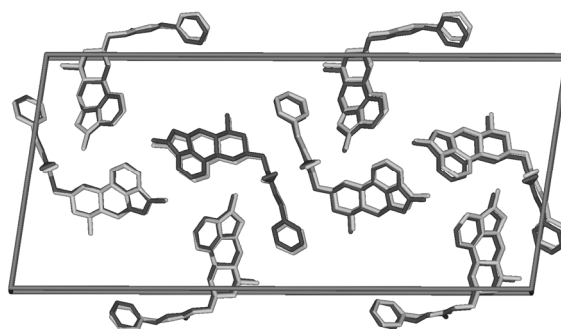
jak výskytem dvou flexibilních molekul v elementární buňce, tak tím, že se jehličkovité krystaly látky při měření v kapiláře uspořádaly orientovaně. Po vyřešení struktury z prášku se strukturu podařilo vyřešit i z mikrokrystalu. Shodu obou výsledků dokladuje obr. 9.

Dalším příkladem velké molekuly vyřešené s prášku je struktura cytostatika taxoteru trihydrátu, formy A (cit.¹⁸, obr. 10). Řešení této struktury bylo komplikováno přítomností tří molekul vody v nezávislé části buňky a velkou flexibilitou molekuly (14 torzních úhlů na jednu molekulu). Pro vyřešení struktury byla použita data s vysokým rozlišením ze synchrotronu. Struktura byla řešena algoritmem simulovaného žihání. Následně byla struktura upřesněna k hodnotě $R_{wp} = 0,093$.

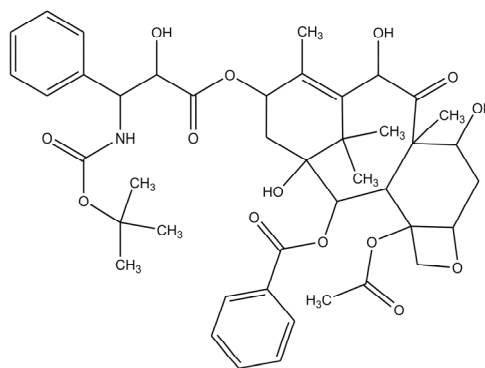
Oba výše zmíněné příklady dokladují současné hranice metodiky. Pokusy řešit strukturu složitějších molekul (např. velkých biomolekul – proteinů), lze již těžko označit za řešení struktury z práškových difrakčních dat. Počet omezujících parametrů získaných nedifrakčními technikami (molekulární modelování, homologie s existujícími strukturami, NMR) při těchto řešeních převyšuje několikanásobně difrakční informace. Např. v práci¹⁹ bylo oproti



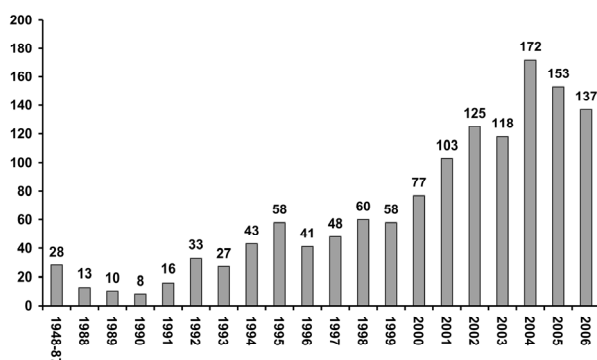
Obr. 8. 7-Kruhový monokrystalový difraktometr na linii BM01B synchrotronu ESRF v Grenoblu vhodný pro měření mikrokrystalů



Obr. 9. Srovnání výsledku určení struktury fáze metergolinu II z monokrystalu (černá) s výsledkem z prášku (šedá)



Obr. 10. Molekula taxoteru; převzato z cit.¹⁸



Obr. 11. Počet článků pojednávajících o vyřešených strukturách z práškových difrakčních dat, které byly v jednotlivých letech přidány do databáze SDDP (cit.²⁰)

4800 bodům práškového difrakčního záznamu použito 7981 omezení daných geometrií molekuly. Hranice možností řešení struktury z prášku jsou tedy spíše dány názorem na to, co ještě za řešení z prášku považujeme a kdy difrakční informace slouží jen jako podpůrný důkaz správnosti řešení získaného jinou metodikou.

Pokud se podíváme do Cambridgeské strukturální databáze (CSD) zjistíme, že celkový počet známých struktur začátkem roku 2007 byl cca 400 000, z toho 1230 struktur bylo vyřešeno z prášku (0,3 %). Tato čísla vypadají pro metodu řešení struktur z práškových dat nepříznivě. Musíme si ovšem uvědomit, že tato metoda přišla na scénu poněkud později, a že teprve v posledních letech zaznamenává veliký rozkvět (viz obr. 11).

Práce byla podpořena grantem GA ČR č. 203/07/0040 a výzkumným záměrem MŠMT ČR č. 6046137302.

LITERATURA

- Kratochvíl B.: Chem. Listy 101, 3 (2007).
- Werner P. E., Eriksson L., Westdahl M.: J. Appl. Crystallogr. 18, 367 (1985).
- Louer D., Boulouf A.: J. Appl. Crystallogr. 37, 724 (2004).
- Shirley R., v knize: *Accuracy in Powder Diffraction*, (Block S., Hubbard C. R., ed.). NBS Spec. Publ. 567, 361–382, 1980.
- Le Bail A.: *Proceedings of the International Conference, May 26–29, 1992* (Prince E., Stalick J. K., ed.), str. 213.
- Cascarano G., Favia L., Giacovazzo C.: J. Appl. Crystallogr. 25, 310 (1992).
- Favre-Nicolin V., Cerny R.: J. Appl. Crystallogr. 35, 734 (2002).
- David W. I. F., Shankland K., van de Streek J., Pidcock E., Motherwell W. D. S., Cole J. C.: J. Appl. Crystallogr. 39, 910 (2006).
- Bruker AXS, TOPAS: *General Profile and Structure Analysis Software for Powder Diffraction Data*. Bruker AXS, Karlsruhe 2005.
- Larson A. C., Von Dreele R. B.: *Los Alamos National Laboratory Report LAUR*, 86, (2000).
- Jos P. M. L.: Acta Crystallogr. B56, 697 (2000).
- Middleton D. A., Peng X., Saunders D., Shankland K., David W. I. F., Markvardsen A. J.: Chem. Commun. 17, 1976 (2002).
- Harper J. K., Grant D. M., Zhang Y., Lee P. L., Von Dreele R.: J. Am. Chem. Soc. 128, 1547 (2006).
- Shankland K., David W. I. F., Sivia D. S.: J. Mater. Chem. 7, 569 (1997).
- Brunelli M., Wright J. P., Vaughan G. B. M., Mora A. J., Fitch A. N.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 42, 2029 (2003).
- David W. I. F., Shankland K., McCusker L. B., Baerlocher Ch. (ed.): *Structure Determination from Powder Diffraction Data*. Oxford University Press Inc., New York 2002.
- Hušák, Jegorov: Struct. Chem., v tisku.
- Zaske L., Perrin M. A., Daigebonne C., Guillou O.: *Proceedings of the 8th EPDIC* (Andersson Y., Mittemeijer E. J., Welzel U., ed.), str. 411. Trans Tech Publ. Ltd, Switzerland 2004.
- Von Dreele R. B.: Acta Crystallogr. D56, 1549 (2000).
- Structure Determination from Powder Diffraction Database, převzato ze stránky <http://sdpd.univ-lemans.fr/iniref.html> dne 14.5.2007.

M. Hušák, J. Rohlíček, J. Čejka, and B. Kratochvíl
(Department of Solid State Chemistry, Faculty of Chemical Technology, Institute of Chemical Technology, Prague): **Structure Determination from Powder Diffraction Data – It Is Unrealizable Dream or Daily Use?**

There are available several methods, which can be used for crystal structure determination (X-ray structure analysis, neutron structure analysis and others). The most common one is single-crystal X-ray diffraction. This method is often inapplicable because it is impossible to prepare single crystal of appropriate size or quality. In these situations we are forced to solve structure from powder diffraction data. However structure determination from powder diffraction data brings a lot of problems (loss of information, peak overlapping, preferred orientation, phase in-purity etc.). In spite of all these problems it is possible to use this method for structure solving. This work aims to highlight all problems presented in structure determination process from powder diffraction data. We describe all steps of the powder-structure determination procedure and we highlights the non-standard experimental and data processing methods used for this task (synchrotron radiation usage, multi PC data processing, utilizing of information obtained from non-diffraction sources ...). The results of structure determinations from powder data are demonstrated on several selected examples from recent time.