

# Kristallstrukturvorhersage – Beginn einer neuen Ära

Christian W. Lehmann\*

Dichtefunktionalrechnungen · Kristallstrukturvorhersage · Polymorphie · Strukturaufklärung

Jedes Jahr werden Tausende neuer Kristallstrukturen bestimmt, ein Großteil davon Strukturen von Molekülkristallen. Trotz der bereits enorm großen Zahl an verfügbaren Strukturdaten war es bislang jedoch schwierig, die Struktur von Molekülkristallen allein anhand ihrer Strukturformel vorherzusagen. Wie bei allen chemischen Umwandlungen ist auch bei der Kristallisation eine Änderung der Energie die Triebkraft, die der Kristallbildung zugrunde liegt. Bei dieser Triebkraft sind sowohl kinetische als auch thermodynamische Beiträge zu berücksichtigen. Im Falle von Molekülkristallen sind vor allem Dispersionskräfte für den Zusammenhalt der Kristalle verantwortlich. Diese Kräfte sind jedoch vergleichsweise schwach und bekanntermaßen nur schwer genau zu bestimmen. 1994 erschien ein wegweisender Artikel von Gavezzotti mit dem Titel „Are Crystal Structures Predictable?“, in dem diese Frage mit einem klaren „Nein“ beantwortet wurde. Gavezzotti nennt als limitierenden Faktor die kleinen Energiedifferenzen zwischen den hypothetisch möglichen Kristallstrukturen, die eine zuverlässige Vorhersage der Kristallstruktur unmöglich machen.<sup>[1]</sup>

Seitdem ist dieses Dogma bereits zahlreiche Male infrage gestellt worden. Besonders hervorzuheben ist hierbei eine Reihe von Blindversuchen, die vom Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) organisiert wurden. Bislang sind fünf Testreihen durchgeführt worden, und die Kristallstrukturvorhersagen sind trotz wachsender Herausforderungen vonseiten der Organisatoren immer zuverlässiger geworden.<sup>[2]</sup> Im Rahmen dieser Versuche wurde eine kleine Zahl organischer Verbindungen mit bis dahin unveröffentlichten Kristallstrukturen ausgewählt. Die Versuchsteilnehmer wurden daraufhin aufgefordert, drei Vorschläge für jede Kristallstruktur einzureichen, die dann mit den unveröffentlichten, experimentellen Kristallstrukturen verglichen wurden. Die letzte Testreihe wurde im Jahr 2010 durchgeführt. Diese Testreihe, deren Ergebnisse zwar analysiert, aber noch nicht veröffentlicht sind, umfasste sechs Kategorien mit wachsender Komplexität, und zum ersten Mal wurden auch Systeme mit bekannter Polymorphie sowie deutlich flexiblere Moleküle untersucht.<sup>[3]</sup>

Verschiedene Ansätze werden für die Vorhersage von Kristallstrukturen verfolgt, um hypothetisch mögliche Kris-

tallstrukturen zu erzeugen und vor allem um die wahrscheinlichsten Strukturen zu erkennen und zu ordnen.<sup>[4]</sup> Eine Reihe von Methoden gründet auf der Berechnung der Gesamtenergie bei unterschiedlichen Näherungen. Eine andere, mehr empirische Methode, die von Desiraju et al. eingesetzt wird, nutzt das Konzept von supramolekularen Synthonen. Dabei werden, basierend auf häufig auftretenden Motiven, intermolekulare Wechselwirkungsenergien als implizit berücksichtigt angesehen.<sup>[5]</sup> Während beim Kristall-Engineering chemische Intuition und Erfahrung unabdingbar sind, stützt sich die Nutzung der Cambridge Structural Database stärker auf historische Fakten (z.B. ein Archiv experimenteller Kristallstrukturen) und statistische Hilfsmittel. In Kombination mit „Distributed-multipole“-Modellen zur Beschreibung der Atomladungen kann dieses Methode genutzt werden, um starre, aromatische Moleküle zu beschreiben.<sup>[6]</sup> Die Mehrzahl der Strategien beruht jedoch allein auf intermolekularen Energien. Die Ergebnisse der CCDC-Testreihe von 2007 zeigen in geeigneter Weise die weiterhin bestehenden Schwierigkeiten. Nur drei der teilnehmenden Gruppen haben zwei von vier möglichen Kristallstrukturen korrekt vorhergesagt, und nur eine Gruppe konnte alle vier Strukturen korrekt vorhersagen.<sup>[2d]</sup>

Ein Aspekt, der die Tücken bei der Vorhersage von Kristallstrukturen besonders gut verdeutlicht, ist die Polymorphie.<sup>[7]</sup> Die Beobachtung, dass ein und dieselbe chemische Einheit (Molekül) in der Lage ist, in mehr als einer räumlichen Anordnung der Atome zu kristallisieren (resultierend aus häufig nur geringfügigen Änderungen der Kristallisationsbedingungen) zeigt, dass verschiedene lokale Minima auf der Energiehyperfläche existieren können. Leusen et al. berichteten kürzlich über die erfolgreiche Berechnung aller drei bekannten Kristallformen von Molekül VI (6-Amino-2-phenylsulfonylimino-1,2-dihydropyridin).<sup>[8]</sup> Die bedeutenden Fortschritte sind dabei die erfolgreiche Einordnung dieser Kristallstrukturen auf einer Energieskala und die klare Trennung der Energie dieser bekannten Kristallformen (Polymorphe) von anderen, hypothetischen Kristallstrukturen. Der rechnerische Ansatz von Leusen et al. beruht auf einer Kombination von dispersionskorrigierten Dichtefunktionaltheorie(DFT(d))-Rechnungen und Molekülmechanik. Um den Parameterraum effektiv zu nutzen und einen Satz von möglichen Strukturen zu erhalten, wird ein maßgeschneidertes Kraftfeld angewendet. Die resultierenden Strukturvorschläge werden anschließend auf dem DFT(d)-Niveau minimiert. Die Effektivität dieser Methode wurde auf beeindruckende Weise gezeigt,<sup>[9]</sup> leider ist die Methode computer-

[\*] Prof. C. W. Lehmann

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2989  
E-Mail: lehmann@kofo.mpg.de

technisch aber sehr teuer. Die Gesamt-CPU-Zeit, die für die DFT(d)-Methode in der Testreihe von 2007 benötigt wurde, betrug etwa 280000 Stunden, während andere Methoden nur 5000 Stunden benötigten. Diese Rechenzeitkosten mögen immens erscheinen, vielleicht sogar als für ein akademisches Umfeld nicht zu rechtfertigen – zieht man jedoch die Entwicklungskosten für ein Pharmazeutikum bis hin zu einem vermarktbaren Medikament zum Vergleich heran, sind diese Kosten jedoch sicherlich nicht mehr der limitierende Faktor.

Polymorphie demonstriert nicht nur die Feinabstimmung der Energetik von Kristallstrukturen, sondern ist auch von größerer Bedeutung bei der tatsächlichen Herstellung von molekularen Feststoffen, wie organischen Pigmenten und pharmazeutisch aktiven Substanzen. Besonders im letzten Fall können oftmals unerwartete Effekte bei der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen auftreten (z. B. Ritonavir), und es kann zu gerichtlichen Streitigkeiten um das geistige Eigentum kommen (z. B. Ranitidin-Hydrochlorid).<sup>[10]</sup> Die Möglichkeit, abschließend alle möglichen Polymorphe eines gegebenen Moleküls vorhersagen zu können, unabhängig davon, wie eines oder alle hergestellt werden können, würde den pharmazeutischen Firmen die benötigte Sicherheit geben, um zuverlässige und sichere Produkte zu entwickeln.

Leusen et al. weisen auch darauf hin, dass die erfolgreiche Vorhersage aller wahrscheinlichen Polymorphe eines gegebenen Moleküls weder eine Garantie dafür ist, dass diese Polymorphe auch kristallisiert werden können, noch ist sie eine Anleitung, wie man die Kristallisation durchführen sollte. Gegenwärtig mag es zwar nicht praktikabel sein, Kristallisationsexperimente im Computer durchzuführen, aber dasselbe wurde vor nicht allzu langer Zeit über das Berechnen von Reaktionswegen gesagt.

Eingegangen am 2. März 2011  
Online veröffentlicht am 5. Mai 2011

[1] A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 309–314.

- [2] a) J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, 56, 697–714; b) W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, 58, 647–661; c) G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, P. Verwer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2005**, 61, 511–527; d) G. M. Day, T. G. Cooper, A. J. Cruz-Cabeza, K. E. Hejczyk, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, J. S. Tan, R. G. Della Valle, E. Venuti, J. Jose, S. R. Gadre, G. R. Desiraju, T. S. Thakur, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, S. L. Price, A. J. Misquitta, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, J. van de Streek, A. K. Wolf, B. Schweizer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2009**, 65, 107–125.
- [3] D. Bardwell, *Crystalline – CCDC Newsletter*, November **2010**, [http://www.ccdc.cam.ac.uk/news/newsletter/nov\\_10.pdf](http://www.ccdc.cam.ac.uk/news/newsletter/nov_10.pdf).
- [4] G. M. Day, *Crystallogr. Rev.* **2011**, 17, 3–52.
- [5] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2002**, 2, 93–100.
- [6] S. L. Price, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 117–126.
- [7] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon, Oxford, **2002**.
- [8] H. C. S. Chan, J. Kendrick, F. J. J. Leusen, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3035–3037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2979–2981.
- [9] M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2461–2464; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2427–2430.
- [10] *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: R. Hilfiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.