

Eine neue Ära in der quantenchemischen Berechnung der Gitterenergie von Molekülkristallen**

Gregory J. O. Beran*

Ab-initio-Rechnungen · Elektronische Struktur · Festkörperstrukturen · Kristallwachstum · Polymorphie

Die Packung der Moleküle spielt eine entscheidende Rolle für verschiedene Eigenschaften organischer Kristalle. Beispiele hierfür sind die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Medikamenten, die Ladungsträgerbeweglichkeit in organischen Halbleitern oder sogar der Geschmack von Schokolade. Viele organische Verbindungen können in unterschiedlichen Kristallpackungen (Polymorphen) kristallisieren. Die theoretische Chemie könnte eine wichtige Rolle spielen, um die Ursachen der Polymorphie zu verstehen – und sie kann sogar dazu dienen, Kristalle mit gewünschten Eigenschaften vorauszuberechnen. In diesem Zusammenhang stellte Gavezzotti vor 20 Jahren die Frage, ob Kristallstrukturen vorhersagbar sind. Die Antwort war damals nein.^[1]

Der Kern des Problems liegt darin, dass sich die unterschiedlichen Kristallpolymorphen nur um kleine Energiedifferenzen in einer Größenordnung von etwa 1 kJ mol^{-1} unterscheiden. Die Struktur eines Polymorphs wird von der intramolekularen Konformation der Moleküle und intermolekularen Wechselwirkungen bestimmt, darunter Multipolwechselwirkungen, Polarisationen, Wasserstoffbrücken und Van-der-Waals-Kräfte. Eine verlässliche Vorhersage der stabilsten Kristallpackung verlangt ein theoretisches Modell, welches alle diese Wechselwirkungen in der kondensierten Phase mit hoher Genauigkeit beschreibt und dessen Rechenaufwand handhabbar bleibt.

Im Laufe der Jahre wurden enorme Fortschritte bei der Anwendung klassischer molekülmechanischer Kraftfelder erzielt,^[2] allerdings wurde immer mehr deutlich, dass eine verlässlichere, quantenmechanische Beschreibung von Kristallstrukturen benötigt wird. Tatsächlich spielen quantenmechanische Methoden seit etwa fünf Jahren eine zunehmend wichtige Rolle auf diesem Gebiet. Die periodische Dichtefunktionaltheorie (DFT) absolvierte ihren Härtetest 2010, als sie im Blind Test of Crystal Structure Prediction die Kristallstruktur aller vier Moleküle richtig vorhersagte.^[3] Spätere Verbesserungen der DFT, wie die Einbeziehung der Van-der-Waals-Dispersion, haben zu einer Vielzahl erfolgreicher Untersuchungen von Molekülkristallen geführt, in denen die

Gitterenergien oft mit einer Genauigkeit von $4\text{--}5 \text{ kJ mol}^{-1}$ berechnet werden konnten.^[4]

Noch bessere Genauigkeiten können potentiell durch die Anwendung von Elektronenstrukturmethoden erreicht werden, z.B. durch die Møller-Plesset-Störungstheorie oder durch Coupled-Cluster-Methoden. Für die Berechnung von Molekülkristallen kamen diese Methoden aufgrund des hohen Rechenaufwandes früher nicht in Frage, doch wurden in den letzten Jahren entscheidende Verbesserungen erreicht, z.B. periodische Implementierungen dieser Techniken zur Beschreibung infiniter Systeme^[5] oder sogenannte Fragmentierungs- und Einbettungsmethoden, die einen Kristall in kleinere, aus wenigen Molekülen bestehende Elemente zerlegen, die in manchen Fällen in eine kristalline Umgebung eingebettet sind.^[6]

Durch die Kombination eines solchen Fragmentierungsansatzes mit modernen Elektronenstrukturmethoden gelang es nun Yang et al., die Gitterenergie von kristallinem Benzol mit einer Genauigkeit von weniger als 1 kJ mol^{-1} zu berechnen.^[7] Der ermittelte Wert für die Gitterenergie bei 0 K betrug $55.9 \pm 0.9 \text{ kJ mol}^{-1}$, was mit dem experimentellen Wert von $55.3 \pm 2.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ praktisch übereinstimmt (Abbildung 1).

Gewiss waren Yang et al. nicht die Ersten, die eine hochgenaue Berechnung der Gitterenergie des Benzols anstreben.^[8] Die Art und Weise aber, wie sie die große Zahl von kleinen Energiebeiträgen, die zur Beschreibung der Kristall-

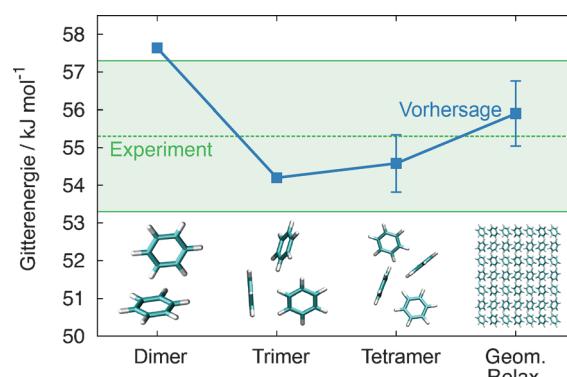


Abbildung 1. Konvergenz der berechneten Gitterenergie von Benzol als Funktion der angesetzten Mehrkörperwechselwirkung (Dimer, Trimer usw.) und Geometrierelaxation bei 0 K. Der experimentelle Wert von $55.3 \pm 2.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ist zum Vergleich eingezeichnet.^[7]

[*] Prof. G. J. O. Beran

Department of Chemistry, University of California at Riverside
Riverside, CA 92521 (USA)
E-Mail: gregory.beran@ucr.edu

[**] Der Autor dankt der National Science Foundation (CHE-1362465) für die Unterstützung.

struktur nötig sind, mit höchster Genauigkeit erfassen können, ist beeindruckend. Sie berechneten mit Coupled-Cluster-Methoden die intermolekularen Wechselwirkungen in Fragmenten aus bis zu vier Benzolmolekülen, beschrieben die Elektronenkorrelation von bis zu vier Elektronen gleichzeitig, und sie verwendeten eine Reihe von Strategien, um die durch die Vernachlässigung der verbleibenden Beiträge entstehenden Fehler zu bestimmen.

Dass man heute in der Lage ist, hochgenaue Coupled-Cluster-Rechnungen von Benzoldimeren, -trimeren und -tetrameren in großen Basissätzen durchzuführen, ist jahrelangen Forschungsanstrengungen vieler Arbeitsgruppen zu verdanken. Die erzielten Fortschritte betreffen 1) Coupled-Cluster-Methoden mit lokaler Korrelation und arbiträrer Ordnung, 2) explizit korrelierte Techniken, mit denen sich die zur Darstellung der Molekülorbitale genutzten Basissatzlimits konvergieren lassen, und 3) die ständige Verbesserung der Hardware. Da die Fragmentierungsmethoden ein komplexes System in viele kleine Teilsysteme zerlegen, skalieren sie auf natürliche Art mit der Zahl der zur Verfügung stehenden Prozessoren und eignen sich somit bestens für viulkernige Supercomputer.

Die Studie von Yang et al. zur Gitterenergie des Benzols verdeutlicht einen weiteren Aspekt, der bei der Berechnung von Molekülkristallen immer stärker zu Tage tritt: Da die Energiedifferenzen zwischen den polymorphen Strukturen so winzig sind, ist es unerlässlich, die inhärenten Fehlerbalken der berechneten Energetiken eines Polymorphen zu ermitteln. Die Autoren unternahmen große Anstrengungen, um die Beiträge kleiner Abweichungen in der Kristallgeometrie, langreichweiterer Wechselwirkungen, höherer Elektronenkorrelationsterme und des finiten Basissatzes zu bestimmen. Eine solche Fehleranalyse ist der einzige Weg, um zu ermitteln, ob eine zwischen unterschiedlichen Polymorphen berechnete Energiedifferenz von ca. 1 kJ mol^{-1} im Rahmen der zur Berechnung nötigen Näherungen Aussagekraft besitzt.

Sind in Anbetracht der Ergebnisse von Yang et al. Kristallstrukturen nun vorhersagbar? Die Antwort geht in Richtung ja, aber noch sind wir nicht am Ziel. Dass Benzoltrimere und -tetramere auf Coupled-Cluster-Niveau berechnet werden können, ist bemerkenswert, analoge Rechnungen für polymorphe Wirkstoffe wie Lipitor ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5$) bleiben aber noch für viele Jahre undurchführbar. Zwar sind derzeit Elektronenstrukturmethoden in der Entwicklung, die in ihrer Genauigkeit den Coupled-Cluster-Methoden nahekommen und dabei deutlich billiger sind,^[9] aber auch hier müssen noch diverse Hindernisse überwunden werden.

Ebenso problematisch ist die Konvergenz der Mehrkörpersysteme (mit Zwei-, Drei-, Vierkörpertermen usw.), die bei Termen höherer Ordnung oft versagt oder oszilliert.^[10] Eine vergleichbar schnelle Konvergenz wie beim Benzol, bei welchem man nur bis zum Vierkörperterm gehen musste, wird man in anderen Fällen nicht notwendigerweise beobachten können, beispielsweise nicht für die kooperativen Wasserstoffbrücken in Eis. Der Beitrag von Termen höherer Ordnung kann durch Einbettung in ein elektrostatisches Gitter reduziert werden; oder man summiert die Mehrkörperterme in einem vereinfachten Modell zu einem Term infiniter Ordnung auf.^[6]

Darüber hinaus besteht das Problem der Kristallstrukturvorhersage aus mehr als der einfachen Berechnung der Gitterenergien mutmaßlicher Strukturen. Als erstes ist die engere Auswahl möglicher Strukturen bereits eine Herausforderung an sich, obgleich Fortschritte bei hierarchischen Monte-Carlo-Suchen^[2,11] und globalen Optimierungsalgorithmen^[12] inzwischen die Möglichkeit bieten, Moleküle mit einer geringen Zahl an Freiheitsgraden zu berechnen. Allerdings weisen moderne Pharmazeutika häufig zehn oder mehr Torsionsfreiheitsgrade auf und übersteigen damit das Leistungsvermögen der heutigen Vorhersagetechniken.

Ein zweites Problem ist, dass die klassische Kristallstrukturvorhersage bei 0 K vorgenommen wird, während wir es in der wirklichen Welt mit endlichen Temperaturen und Drücken zu tun haben. Faktoren wie Gitterausdehnung, thermische Energiebeiträge und Entropie spielen eine wichtige Rolle für das Erscheinungsbild des Phasendiagramms und der Hyperfläche der freien Energie. Zudem kann die Kinetik der Kristallisation für die Bildung einer Kristallstruktur mindestens ebenso wichtig sein wie die Thermodynamik. Mit verbesserten Rare-Event-Moleküldynamikmethoden wurden zwar beeindruckende Fortschritte bei der Untersuchung von Hyperflächen und Kristallisationsprozessen erzielt,^[13] allerdings bedeutet die Vielzahl der benötigten Simulationen oftmals, dass vergleichsweise einfache Kraftfelder verwendet werden müssen. Es müssen daher Strategien entwickelt werden, die hochwertige Energiemodelle mit diesen verbesserten Methoden der statistischen Mechanik kombinieren.

Was wir vor allem benötigen, ist ein stärkeres Wechselspiel zwischen Theorie und Experiment. Auf der einen Seite erkennt man zunehmend den Wert von Vorhersagen mechanischer, elektronischer und spektroskopischer Eigenschaften als Ergänzung zu experimentellen Messungen (Schwingungsspektroskopie, NMR-Kristallographie usw.) oder als Hilfsmittel zum gezielten Entwurf organischer Materialien. Auf der anderen Seite ist der Aufwand, den Yang et al. betrieben mussten, um einen verlässlichen Wert für die Gitterenergie des Benzols zu erhalten, symptomatisch für den relativen Mangel an modernen thermochemischen Messungen an Molekülkristallen. Theoretiker benötigen dringend mehr experimentelle thermochemische Daten zu Kristallpolymorphen, um ihre Modelle zu testen und die effektivsten Näherungen zu finden. Die Fähigkeit, die experimentell beobachtete Struktur vorherzusagen, ist ein wertvoller, aber unzureichender Gradmesser für die Verlässlichkeit eines Modells!

Die von Yang et al. bei der Berechnung der Gitterenergie von kristallinem Benzol erreichte Genauigkeit von weniger als 1 kJ mol^{-1} ist das Resultat langjähriger Forschung in der Quantenchemie. Tatsächlich sind wir an einem Punkt angekommen, wo für Kristalle aus kleinen, relativ starren Molekülen die thermodynamisch stabilsten Polymorphen recht zuverlässig vorhergesagt werden können. In den nächsten Jahren wird es spannend sein zu sehen, wie diese Erfolge auf breitere Klassen von Molekülkristallen übertragen werden können.

Eingegangen am 7. Oktober 2014
Online veröffentlicht am 31. Oktober 2014

- [1] A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 309–314.
- [2] a) S. L. Price, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2098–2111; b) S. L. Price, M. Leslie, G. W. A. Welch, M. Habgood, L. S. Price, P. G. Karamertzanis, G. M. Day, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 8478–8490.
- [3] M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2427–2430; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2461–2464.
- [4] a) A. Otero-de-la-Roza, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 054103; b) A. M. Reilly, A. Tkatchenko, *J. Chem. Phys. Lett.* **2013**, *4*, 1028–1033; c) J. G. Brandenburg, S. Grimme, *Top. Curr. Chem.* **2014**, *345*, 1–23.
- [5] a) M. Marsman, A. Grueneis, J. Paier, G. Kresse, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 184103; b) L. Maschio, D. Usvyat, B. Civalleri, *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2429–2435; c) M. Del Ben, J. Hutter, J. VandeVondele, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2654–2671.
- [6] a) S. Wen, K. Nanda, Y. Huang, G. J. O. Beran, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 7578–7590; b) P. J. Bygrave, N. L. Allen, F. R. Manby, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 164102; c) S. Hirata, K. Gilliard, X. He, J. Li, O. Sode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2721–2730.
- [7] J. Yang, W. Hu, D. Usvyat, D. Matthews, M. Schutz, G. K.-L. Chan, *Science* **2014**, *345*, 640–643.
- [8] a) W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 288–291; b) A. L. Ringer, C. D. Sherrill, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2542–2547; c) M. R. Kennedy, A. R. McDonald, A. E. De-Prince, M. S. Marshall, R. Podeszwa, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 121104; d) O. Bludsky, M. Rubes, P. Soldan, *Phys. Rev. B* **2008**, *77*, 092103; e) R. Podeszwa, B. M. Rice, K. Szalewicz, *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *101*, 115503; f) S. Wen, G. J. O. Beran, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3733–3742.
- [9] a) M. Pitoňák, A. Heßelmann, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 168–178; b) T. M. Parker, L. A. Burns, R. M. Parrish, A. G. Ryno, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 094106.
- [10] a) R. M. Richard, K. U. Lao, J. M. Herbert, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2828–2836; b) J. F. Ouyang, M. W. Cvitkovic, R. P. A. Bettens, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 3699–3707.
- [11] H. P. G. Thompson, G. M. Day, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3173–3182.
- [12] a) B. C. Revard, W. W. Tipton, R. G. Hennig, *Top. Curr. Chem.* **2014**, *345*, 181–222; b) Q. Zhu, A. R. Oganov, C. W. Glass, H. T. Stokes, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2012**, *68*, 215–226.
- [13] a) P. Raiteri, R. Martonak, M. Parrinello, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3769–3773; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3835–3839; b) T.-Q. Yu, M. E. Tuckerman, *Phys. Rev. Lett.* **2011**, *107*, 3–6; c) J. Anwar, D. Zahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1996–2013; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2042–2061; d) M. Salvalaglio, T. Vetter, F. Giberti, M. Mazzotti, M. Parrinello, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17221–17233.