

ANALÝZA KAVIT VE STRUKTURÁCH MULTIKOMPONENTNÍCH KRYSTALICKÝCH LÁTEK

RADKA ZAJÍCOVÁ a JAN ČEJKA

Ústav chemie pevných látek, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6

radka.zajicova@vscht.cz, jan.cejka@vscht.cz

Došlo 29.4.15, přijato 3.6.15.

Klíčová slova: rtg. strukturní analýza, analýza kavit, multikomponentní krystaly, solváty

Úvod

Analýzu strukturních kavit lze provádět řadou postupů, které se často liší nejen použitým matematickým aparátem, ale zcela odlišným přístupem k problému. Přehled principů metod, porovnání a především vhodnost pro konkrétní aplikace jsou motivací i těžištěm tohoto příspěvku. Pod strukturní kavitou si většinou představujeme periodicky se opakující defekt – volný prostor v krystalické struktuře. Kavita však není nutně jen prázdnou vadou na kráse krystalické mikrostruktury. Volný prostor může být obsazen ionty (sůl), molekulami pevné látky (kokrystal), rozpouštědla (solvát), v případech fyzického „uvěznění“ molekul hovoříme o klatrátech¹. Tvar a velikost kavity často závisí na konformaci a velikosti „hostitelské“ molekuly a vzájemné orientaci sousedních molekul. Obsazení volného prostoru může být stechiometrické, neúplné nebo částečně až zcela neuspořádané.

V posledních desetiletích je analýza kavit nedílnou součástí studia biologických makromolekul, organokovových sítí nebo např. zeolitů². Při analýze kavit v krystalech malých organických molekul vyhodnocujeme jejich velikost, tvar a umístění v základní buňce, případně jejich propojení do větších útvarů (v rámci několika základních buněk). Uplatnění nachází také při screeningu multikomponentních fází jedné látky, známe-li aspoň jednu krystalickou formu. Z velikosti známé kavity a molekulárních objemů rozpouštědel je možné vytipovat např. vhodná rozpouštědla nebo koformery pro obsazení kavity, obecně tedy vhodné hosty pro vznik multikomponentní fáze. Přesnost odhadu klesá s flexibilitou molekul.

K samotnému výpočtu se přistupuje jako ke geometrickému problému nebo lze vycházet z kvantové mechaniky. Nejstarší metody pracují s modely atomů a molekul, které předpokládají reprezentaci atomů pomocí pevných koulí o přesně definovaném poloměru a molekuly zobrazují jako jejich průnik³. Kulové modely (CPK – modely Corey-Pauling-Koltun, reprezentace pomocí van der Waalových – vdW – poloměrů) jsou špatně matematicky po-

psatelné a objevuje se v nich mnoho ostrých přechodů. Hladší povrchy se počítají pomocí kulové sondy (probe sphere) o určitém poloměru, která se valí po van der Waalově povrchu atomů. Střed sondy vykresluje rozpouštědlný přístupný povrch studované molekuly (solvent accessible surface) a povrch sondy definuje molekulární povrch (molecular surface, někdy označovaný jako kontaktní povrch). Jiné geometrické metody místo koulí využívají různě konstruované mnohostěny (například Voronjův-Dirichletův mnohostěn)².

Druhá skupina metod pro analýzu kavit vychází z kvantové mechaniky. Je založena na vlnové funkci elektronové hustoty⁴. Povrch molekuly (izo-povrch) je definován fixní hodnotou elektronové hustoty $\rho(r)$. Výsledné povrchy (tudíž i objemy) molekul i děr se liší v závislosti na metodě, jakou byla vlnová funkce elektronové hustoty vytvořena. Další kvantově-mechanické metody jsou založeny na Hirshfeldově rozdělení elektronové hustoty krystalu mezi jednotlivé atomy⁵.

Experimentální část

Jako model byla použita struktura multikomponentní fáze dihydroergokornin mandelátu monohydrátu butan-2-on solvátu, vyřešená rtg. strukturní analýzou monokrystalu. Aktivní farmaceutická látka dihydroergokornin se používá ve formě soli s kyselinou methansulfonovou v terapeutické směsi zvané ergoloid mesylát jako periferní vazodilatans, akutní antimigrenikum a slabé nootropikum⁶.

Metody výpočtu a zobrazení kavit

Modelové látky byly studovány v následujících počítačových programech:

PLATON⁷: PLATON je nástroj pro komplexní krystalografickou analýzu dat vyvíjený od osmdesátých let Anthonyem L. Spekem. Pro nekomerční účely je volně dostupný.

K analýze kavit lze využít hned několik funkcí. CALC SOLV a CALC VOID (CALC K.P.I.) slouží k vyhledání volného prostoru, do kterého lze teoreticky umístit rozpouštědlo. Základní buňka známé struktury je vyplněna atomy o tabelovaných vdW poloměrech a poté je proložena imaginární 3D sítí bodů (gridpoints). Podle algoritmu založeného na kulové sondě se vytvoří množina bodů ležících mimo vdW poloměry, která je omezena kontaktním povrchem. Tato množina odpovídá velikosti rozpouštědlného objemu – tedy velikosti kavity. CALC SOLV se používá při rutinní validaci struktury. V případě CALC VOID je vypočten i koeficient zaplnění (packing faktor) podle Kitajgorodského (neplatí pro neuspořádané struktury).

Výsledkem jsou uzavřené oblasti volného prostoru, jejich velikost ohraničená kontaktním povrchem v gridpointech a v kubických angströmech. V závorkách jsou uvedeny hodnoty Ohašihovo objemu vymezené roz-

pouštědly přístupným povrchem.

Nastavitelnými parametry jsou zde vdW poloměry, jejichž tabelované hodnoty lze změnit, velikost kulové sondy (probe radius) a velikost kroku (grid step). Základní nastavení kulové sondy 1,2 Å určuje doporučenou minimální velikost hledané kavity. Zmenšením tohoto parametru nalezneme pravděpodobně větší množství děr, které ale nemusí být pro umístění rozpouštědla vhodné. Velikost kroku, v základním nastavení 0,2 Å, udává rozlišení, v jakém je prohledáván prostor základní buňky. Při zmenšení kroku jsou kavity vykresleny s větší přesností a vypočtený objem volného prostoru vychází větší. Objevují se i kavity, které při větším kroku nalezeny nebyly.

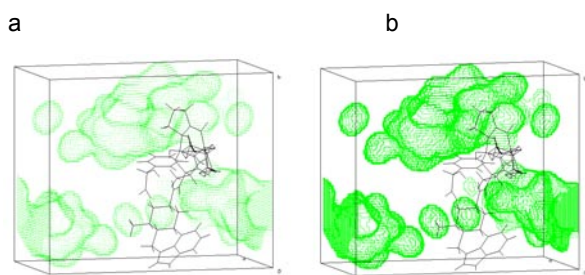
SOLV PLOT graficky zobrazuje prázdné oblasti. Zvolit lze rozpouštědlo přístupný objem (solvent accessible volume) vymezený kontaktním povrchem nebo Ohašihovo objem ve formě shluků bodů nebo obrysů jednotlivých krychliček, vytvořených spojením gridpointů odpovídajících kavitě (obr. 1).

CAVITY PLOT nabízí poněkud zjednodušující přístup. Hledá a zobrazuje volný prostor o minimální velikosti koule o zadaném poloměru.

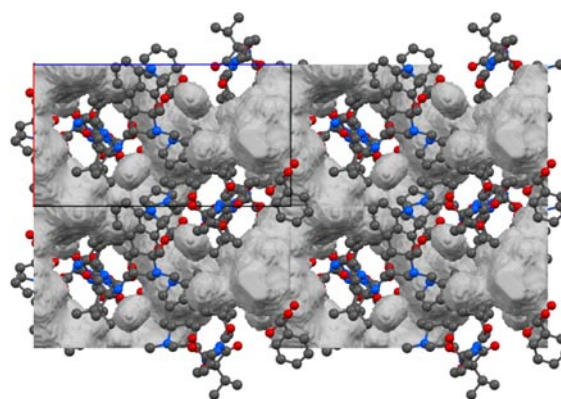
MERCURY⁸: Mercury je software z dílny CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) sloužící především k 3D zobrazování krystalových struktur a analýze výsledků hledání v CSD (Cambridge Structural Database)⁹. Funkce pro výpočet a zobrazení kavit je dostupná pouze v placené verzi programu.

Tento software poskytuje především grafické zobrazení volného prostoru, nevyepisuje však velikosti jednotlivých kavit. Dokáže spočítat pouze celkový objem volného prostoru v základní buňce a jeho procentuální zastoupení. Stejně jako PLATON využívá pro výpočet a zobrazení kavit geometrický přístup založený na vdW poloměrech. Mercury, na rozdíl od programu PLATON, vykresluje povrchy pomocí trojúhelníků vypočtených algoritmem „kráčející krychle“ (Marching cube). Takové řešení je přesnější než pouhé zobrazení a výpočet pomocí celých krychlí.

Velkou výhodou Mercury je možnost zobrazit kavity ve větším prostoru (v několika základních buňkách; obr. 2)



Obr. 1. PLATON - SOLV PLOT: zobrazení rozpouštědla přístupného objemu v základní buňce; a) pomocí bodů, b) pomocí krychlí

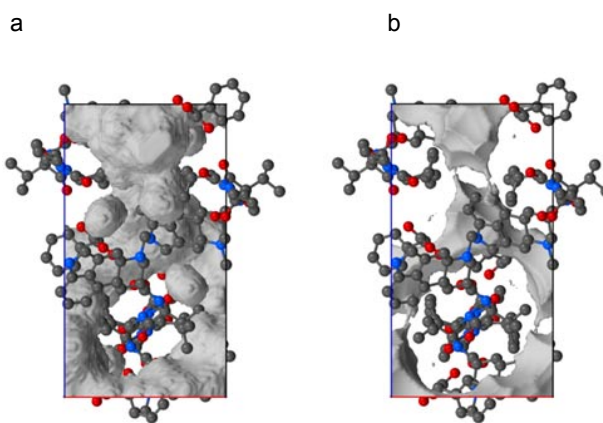


Obr. 2. Mercury - Voids: Propojené kavity ve čtyřech sousedních základních buňkách

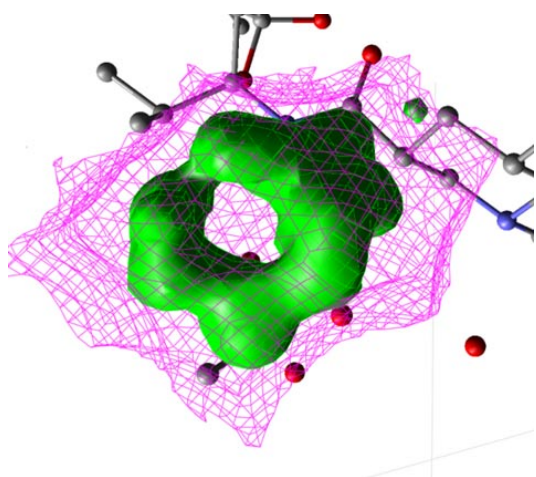
a – v porovnání s programem PLATON – přívětivé uživatelské prostředí.

K dispozici jsou pouze dva parametry Probe radius a Grid spacing. Oba parametry mají stejný význam jako v programu PLATON. Zobrazit a vypočítat lze objem definovaný kontaktním povrchem (contact surface) nebo rozpouštědlo přístupným povrchem (solvent accessible surface), jak je znázorněno na obr. 3.

MCE¹⁰: MCE (Marching cube electron density map) je program českých autorů, který byl vyvinut pro 2D a 3D zobrazování map elektronové hustoty především u malých molekul. Je součástí programového balíku pro upřesňování struktur z rtg. difrakčních dat (např. Crystals¹¹). Jeho velkou výhodou je možnost překládat přes sebe několik různých map – například několik izopovrchů elektronové



Obr. 3. Mercury - Voids: a) kontaktní povrch b) rozpouštědla přístupný povrch



Obr. 4. MCE: Proložení mapy zbytkové elektronové hustoty dioxanu (plný objekt) a volného prostoru kavity (sít') v dihydroergokorniniu mesylátu monohydrátu seskvi(dioxan) solvátu

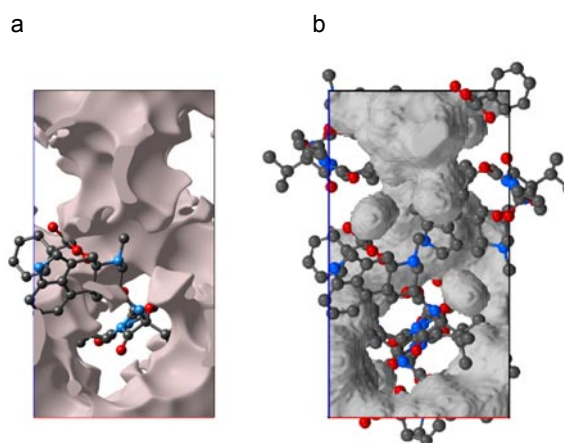
hustoty a zároveň mapy volného prostoru (obr. 4). Kavity jsou modelovány stejně jako v předchozích programech na základě vdW poloměrů a poloměru kulové sondy. Měnitelnými parametry jsou pouze hodnoty nutné pro vykreslení povrchu – tzn. nastavuje se zobrazovaná hodnota elektronové hustoty a v případě kavit poloměr kulové sondy.

MCE je především grafický nástroj, neudává hodnoty velikostí zobrazovaných prostor.

CrystalExplorer¹²: CrystalExplorer je software pro zobrazování interakcí v molekulárním krystalu za použití Hirshfeldových nástrojů a výstupu *ab initio* kvantově-mechanických výpočtů. Software je volně dostupný pro nekomerční účely. Základem výpočtu volného prostoru je předpoklad Hirshfeldovy prokrystalové elektronové hustoty – tedy hustoty, která je kulově zprůměrovaná okolo pozic jader atomů. Povrchy jsou vykreslovány modifikovaným algoritmem „krácející krychle“.

Parametrem je hladina elektronové hustoty, v programu označená jako „isovalue“, která je použita k vybudování zobrazovaného povrchu kavity a velikost klastru, ve kterém je elektronová hustota počítána. Se snižující se hodnotou elektronové hustoty roste velikost atomů a klesá velikost kavity. Ačkoli se jedná pouze o jeden parametr, jeho škálování je složitější. Pro každý typ molekuly je vhodná jiná hodnota. Základní nastavení, $\rho(r) = 0,002$ au (atomová jednotka elektronové hustoty) podle Badera¹³, téměř odpovídá velikosti molekuly podle CPK modelu. Pro porézní materiály např. organokovové sítě a zeolity je vhodnější hodnota 0,0003 au. Pro běžné multikomponentní fáze malých organických molekul je hodnota isovalue přibližně $\rho(r) = 0,001$ au.

Výstupem programu je grafické znázornění celkového volného objemu (obr. 5), výpočet velikosti volného objemu, povrchu a jeho vlastností. Velikosti kavit vychází větší než u předchozích programů, protože algoritmus



Obr. 5. Srovnání programu a) CrystalExplorer a b) Mercury (CrystalExplorer - isovalue 0,0011 au; Mercury Probe sphere 1,2 Å a Grid spacing 0,2 Å)

počítá všechny oblasti mimo atomy. Počítá a zobrazuje i kavity, které pro obsazení rozpouštědlem nejsou vhodné.

Výsledky a diskuse

Každý z testovaných programů nabízí výhody i nevýhody v porovnání s ostatními.

Většina používá základní reprezentaci prostoru pomocí pevných koulí, výjimkou je pouze relativně nově vytvořený CrystalExplorer.

PLATON dominuje v numerickém výstupu, grafické prostředí je však nepřehledné a obtížně se ovládá. MERCURY umožňuje zobrazení většího prostoru a má příjemné uživatelské rozhraní. Jeho nevýhodou je omezení na základní výpočty velikosti kavit. Software MCE umožňuje zobrazit jak elektronovou hustotu, tak kavity. Navíc lze současně pracovat např. se zbytkovou elektronovou hustotou a mapou kavit. Neposkytuje však žádné číselné charakteristiky. U CrystalExploreru naráží využití Hirshfeldova rozdělení na několik problémů, z nichž nejzákladnějším jsou odlišné vlastnosti jednotlivých molekul v závislosti na okolí v konkrétním krystalu (např. molekula dihydroergokorninu bude mít jiné vlastnosti v hydrátu a jiné v butan-2-on solvátu).

Výsledky žádného z testovaných programů neposkytují úplnou informaci o velikosti, umístění a tvaru kavity. Ideální je kombinace několika přístupů, podle účelu použití. S výhodou lze využít kombinaci programů PLATON a MCE. PLATON poskytuje číselné údaje a MCE grafické zobrazení studovaných oblastí. V některých případech může být porovnávání či kombinace výsledků ztížena rozdílnou terminologií používanou jednotlivými programy, matoucí je i různorodost terminologie v publikacích.

Financováno z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č.20/2015).

LITERATURA

1. Desiraju G. R. (ed.): *Organic Solid State Chemistry*. Elsevier, Amsterdam 1987.
2. Turner M. J., McKinnon J. J., Jayatilaka D., Spackman M. A.: *CrystEngComm* 13, 1804 (2011).
3. Arteca G. A., Mezey P. G.: *J. Comput. Chem.* 9, 554 (1988).
4. Gavezzotti A.: *J. Am. Chem. Soc.* 105, 5220 (1983).
5. Mitchell A. S., Spackman M. A.: *J. Comput. Chem.* 21, 933 (2000).
6. Křen V., Cvak L. (ed.): *Ergot – The Genus Claviceps*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1999.
7. Spek A. L.: *Acta Crystallogr. D*65, 148 (2009).
8. Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A.: *J. Appl. Crystallogr.* 41, 466 (2008).
9. Allen F. H.: *Acta Crystallogr. B*58, 380 (2002).
10. Rohlíček J., Hušák M.: *J. Appl. Crystallogr.* 40, 600 (2007).
11. Betteridge P. W., Carruthers J. R., Cooper R. I., Prout K., Watkin D. J.: *J. Appl. Crystallogr.* 36, 1487 (2003).
12. Wolff S. K., Grimwood D. J., McKinnon J. J., Turner M. J., Jayatilaka D., Spackman M. A.: *CrystalExplorer (Version 3.1)*. University of Western Australia, Perth 2012.
13. Bader R. F. W., Henneker W. H., Cade P. E.: *J. Chem. Phys.* 46, 3341 (1967).

R. Zajícová and J. Čejka (*Department of Solid State Chemistry, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Cavity Analysis in Structures of Multi-Component Crystalline Compounds**

A number of software applications provide visualization and characterization of voids in structures of multi-component crystalline compounds. A review of selected programs is presented and their usage in cavity analysis is discussed along with theoretical backgrounds and user interface. Although none of them provides full information about cavities, their combination leads to satisfactory results.