

Kristallisation aus wässrigen Lösungen

Kristallhabitusvorhersage mittels Molekular Modelling

1. Abstract

Während des Kristallwachstums kann die Form, die Morphologie eines Kristalls, unter anderem durch Zugabe von Fremdstoffen gezielt beeinflusst werden. Änderungen der Kristallmorphologie die durch Zusatzstoffe hervorgerufen werden, können mit experimentellen Screening identifiziert werden. Mittels computergestützter Morphologievorhersagen kann diese Laborarbeit umgangen werden.

Mit den verfügbaren Methoden war es bislang nicht möglich den Stoff Wasser einzusetzen: Darüber hinaus mangelt es in der Morphologievorhersage an einer expliziten Berücksichtigung einer flüssigen Phase beim Kristallisationsprozess. Dementsprechend konnte die Konzentrationen der Stoffe nicht berücksichtigt werden.

Im Rahmen dieses Projektes wurde zunächst die Verwendung von Wasser in der Morphologievorhersage untersucht. Anschließend wurde eine computergestützte Methode erarbeitet, mit der die Kristallmorphologie eines aus der Lösung gewachsenen Kristalls vorhergesagt werden kann. Mit dieser Methode ist es möglich verlässliche Vorhersagen zu treffen, die an eine bestimmte Konzentration von Lösungsmittel und gelöstem Stoff gebunden sind.

2. Einleitung

In industriellen Kristallisationsprozessen ist das Ziel kontrolliert eine gewünschte Kristallmorphologie zu erzeugen. Es ist bekannt, dass die Anwesenheit von Additiven oder auch Lösungsmitteln im Produktionsprozess die Morphologie des Kristalls verändern kann. Unerwünschte Kristallformen, wie Nadeln oder Plättchen, können jedoch in nachfolgenden Trennschritten des Prozesses zur Blockade von Filtern und Sieben führen. Der Betrieb der Anlage müsste zur Reinigung unterbrochen werden und die Effektivität der Produktion wäre durch die Ausfallzeit gefährdet.

Um unerwünschte Änderungen der Kristallform zu vermeiden, wird gegenwärtig mithilfe experimenteller Methoden der Einfluss verschiedener Fremdstoffe auf die Kristallformen untersucht. Mittels computergestützter Morphologievorhersagen kann diese Laborarbeit umgangen werden. In den vergangenen Jahren wurden in diesem Zusammenhang Methoden entwickelt, mit denen man sowohl den Additiv- als auch den Lösungsmiteleinfluss auf die Kristallform vorhersagen kann.

Diese gegenwärtig verfügbaren Methoden mangelt es jedoch an einer expliziten Berücksichtigung einer flüssigen Phase beim Kristallisationsprozess, insbesondere die Konzentration der in einer Lösung enthaltenen Komponenten wurde bisher vernachlässigt. Eine detaillierte Beschreibung gängiger Modellierungsmethoden ist in [Sch12a] zu finden. Darüber hinaus sind die bekannten Berechnungsmethoden unzureichend auf die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel spezialisiert.

Mit der vorliegenden Arbeit wurden diese offenen Punkte bearbeitet. Eine computergestützte Methode zur Vorhersage eines aus der Lösung gewachsenen Kristalls wurde entwickelt. In diesem Zusammenhang wurde das Lösungsmittel Wasser untersucht. Mit dieser Methode ist es möglich verlässliche Vorhersagen zu treffen, die an eine bestimmte Konzentration von Lösungsmittel und gelöstem Stoff gebunden sind.

Unter Nutzung der vorangestellten Erkenntnisse zur Modellierung des Additiveinflusses auf den Kristallhabitus wird im vorgestellten Projekt für diese Arbeit erstmalig eine vollständige Einbindung von Wassermodellen in die Molekular Modelling Software angestrebt.

3. Material und Methoden

Die Modellsubstanzen im vorliegenden Projekt sind der kristallinen Feststoffe Benzoesäure und das Lösungsmittel Wasser. Benzoesäure wird insbesondere als Konservierungsstoff in der Lebensmittelindustrie eingesetzt. Wasser als Lösungsmittel ist für den menschlichen Organismus ungiftig und daher auch im Hinblick auf die Anwendung eine interessante Kombination mit dem gewählten Feststoff.

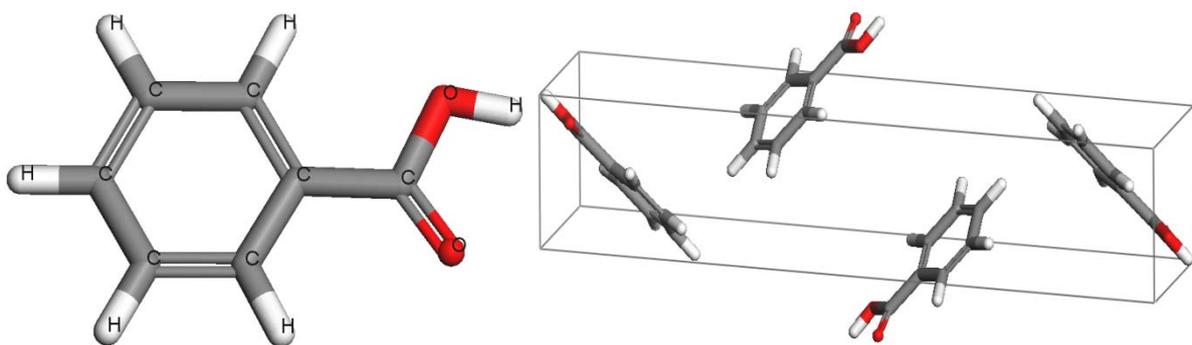


Abbildung 1: Links: Molekül der Benzoesäure. Rechts: Elementarzelle der Benzoesäure.

Problematisch war in diesem Zusammenhang, dass es in der Literatur eine Vielzahl von Wassermodellen gibt, aus denen nur eines für die computergestützte Morphologievorhersage verwendet werden kann. Die bekannten Wassermodelle unterscheiden sich beispielsweise in der Geometrie (OH-Bindungslängen und HOH-Bindungswinkel) aber auch in den Partialladungen der Atome. Eine Auswahl der Wassermodell, die in dieser Arbeit betrachtet

wurden, findet sich in Tabelle 1. Diese Wassermodelle sind SPC/E [Ber81], TIP3P [Jorg83], TIP4P [Jorg83] und TIP5P [Mah01] aus der Literatur, sowie ein speziell für diese Arbeit mit der Software modelliertes Molekül [Sch11a].

Tabelle 1: Geometrische und elektrostatische Eigenschaften der Wassermodelle.

Model	SPC/E [Ber81]	TIP3P [Jor83]	TIP4P/E [Jor83]	TIP5P/E [Mah01]	Eigenes [Sch11a]
$r(\text{OH})$ [Å]	1	0,9572	0,9572	0,9572	0,973
$\alpha(\text{HOH})$ [deg]	109,28	104,52	104,52	104,52	108,65
$q(\text{H})$ [e]	0,41	0,417	0,52422	0,241	0,371

Zunächst wurde der Einfluss ausgewählter Wassermodelle auf die Morphologievorhersage geklärt. Dies geschah unter Nutzung der Surface-Docking-Methode [Lu03]. Diese Methode ist besonders geeignet für eine solche Betrachtung, denn es wird lediglich ein Molekül des Fremdstoffes verwendet für die Morphologievorhersage verwendet. Eine schematische Darstellung dieser Methode ist der Abbildung 2 zu entnehmen.

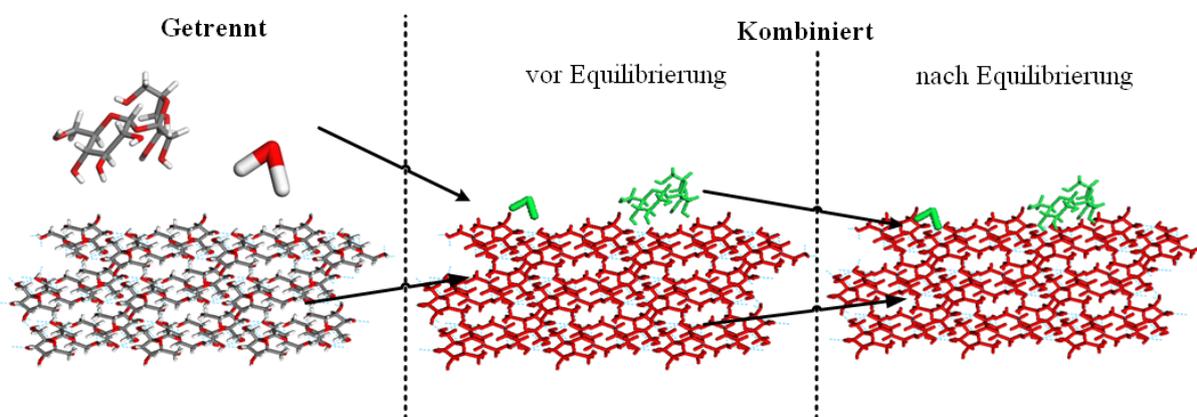


Abbildung 2: Modellierungsprinzip der Surface Docking Methode.

Jedes Wassermolekül wurde für die Morphologievorhersagen zum einen als flexibler Körper und zum Vergleich als starrer Körper in die Modellierung implementiert. Das flexible Molekül konnte uneingeschränkte innermolekulare Bewegungen durchführen (z.B. die Änderung der OH-Bindungslängen und HOH-Bindungswinkel). Das starre Molekül dagegen ist in seiner Fähigkeit Bindungslängen und -winkel zu ändern eingeschränkt. Anhand der Ergebnisse wurde ein Wassermolekül ausgewählt, das für die Modellierung einer Lösung verwendet wurde.

Die Berücksichtigung des Wassermoleküls in einer wässrigen Lösung wurde mit der Layer Docking Methode [Sch12b] realisiert. Hierbei wird eine Schicht der Lösung auf eine Kristallfläche aufgebracht. Deutlich wird die Komplexität der Lösungsmittelproblematik beim Blick auf die Abbildung 3.

Die beiden verwendeten Modellierungsmethoden werden in der Dissertation Schmidt 2012 [Sch12c] ausführlich beschrieben.

Die experimentellen Arbeiten wurden parallel zu den computergestützten Berechnungen durchgeführt. Diese Arbeiten dienen als Bestätigung für die modellierten Ergebnisse.

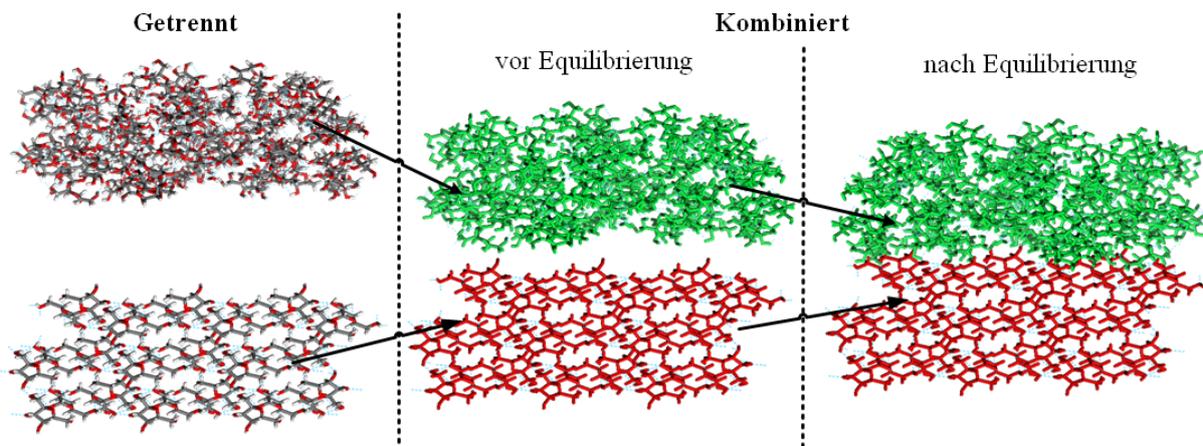


Abbildung 3: Modellierungsprinzip der Layer Docking Methode.

4. Ergebnisse und Diskussion

Die Morphologie des Benzoesäurekristalls in seiner Reinform wurde zunächst mittels Computer-Routine berechnet (Abbildung 4). Hier werden die Einflüsse durch Fremdstoffe vollständig vernachlässigt.

Die Kristallmorphologien, die unter Einfluss der verschiedenen Wassermoleküle berechnet wurden, sind von den Reinstoffmorphologien deutlich zu unterscheiden, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist. Um die Ursache für diese Abweichungen aufzuklären, wurden unter anderem Untersuchungen zu Geometrieabhängigkeit durchgeführt.

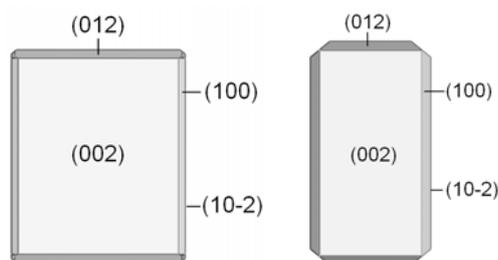


Abbildung 4: Morphologie des Benzoesäurekristalls. Ohne Einfluss von Lösungsmittel und Fremdstoff. Links: BFDH-Methode. Rechts: Attachment-Energy-Methode.

4.1 Einfluss des Wassermoleküls

Die Surface-Docking-Methode wurde ausgewählt um den Einfluss eines einzelnen Wassermoleküls auf die Morphologievorhersage zu klären. Diese Methode erlaubt es, das Wassermolekül als starren Körper zu betrachten. Damit konnte eine Aussage zum Einfluss der Ladungen und der Start-Geometrie des Moleküls auf die Modellierung getroffen werden.

Es wurde ersichtlich, dass sich die Ladungen unter anderem in den Wechselwirkungen der Moleküle mit den Kristallflächen niederschlagen. Es fiel auf, dass jedes Wassermodell unterschiedliche Wechselwirkungen mit den einzelnen Kristalloberflächen einging. Abbildung 5 zeigt die Bewegungen (in x-, y- und z-Richtung) von verschiedenen Wassermolekülen auf einer Kristalloberfläche. Das TIP5P Wassermodell weist nur schwache Wechselwirkung mit der Kristalloberfläche auf. Dagegen behält TIP3P Modell seine anfängliche Position nahezu unverändert bei. Dies lässt auf starke Wechselwirkungen schließen.

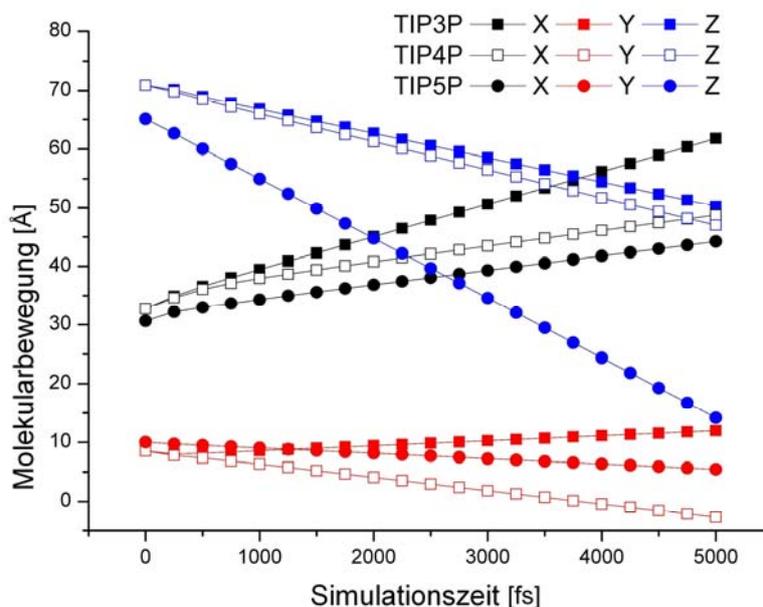


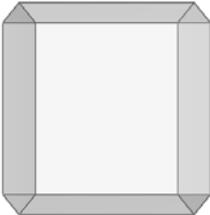
Abbildung 5: Molekularbewegung der Wassermodelle TIP3P, TIP4P und TIP5P auf einer Kristalloberfläche in x-, y- und z-Richtung.

Die starken Unterschiede in den Morphologien (siehe Tabelle 2) deuten auf einen signifikanten Einfluss des gewählten Wassermoleküls hin. Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere die Ladungen des gewählten Wassermodells ausschlaggebend für die Kristallform sind. Besonders polare Flächen des Kristalls weisen starke Wechselwirkungen mit den Wassermodellen TIP3P, SPC und DFT auf.

Das Wasser adsorbiert auf diesen Oberflächen und behindert die Anlagerung einer neuen Kristallwachstumsschicht. Wassermoleküle die in der Modellierung dieses

Adsorptionsverhalten zeigten, bildeten eine gute Vorhersage für die experimentellen Kristalle ab.

Tabelle 2: Vorhergesagte Morphologien des Benzoesäurekristalls unter Anwesenheit eines Wassermoleküls [Sch11a].

Wassermodell	Geometrierestriktion	
	flexibel	starr
DFT		
SPC		
TIP3P		
TIP4P		
TIP5P		

4.2 Modellierung des Kristallwachstums auf der Lösung

Die Modellierung des Wachstums eines Kristalls aus der Lösung wurde durch Berücksichtigung einer Lösungsschicht erreicht. In dieser Lösungsschicht wurden die enthaltenen Stoffe in den Konzentrationen berücksichtigt, wie sie auch in den experimentellen Arbeiten verwendet wurden.

Die sichtbaren Kristallflächen wurden in der Modellierung mit einer Lösungsmittelschicht benetzt. In der anschließenden computergestützten Morphologievorhersage mit dieser Lösungsseite in der Kristallisation, wurde es möglich den Diffusionskoeffizienten näherungsweise zu berechnen.

In Abbildung 6 ist der Verlauf eines Diffusionskoeffizienten von Benzoessäuremolekülen in einer wässrigen Lösung dargestellt. Die abgebildeten Diffusionskoeffizienten wurden unter Verwendung zweier verschiedener Algorithmen (Velocity Scale und Nosé) berechnet. Man kann erkennen, dass die Wahl des Algorithmus eine wichtige Rolle für die Genauigkeit des Diffusionskoeffizienten spielt. Der Referenzwert wird mit dem Nosé-Algorithmus am besten angenähert. Allerdings wird der Gleichgewichtsdiffusionskoeffizient mit dem Algorithmus Velocity Scale schneller erreicht.

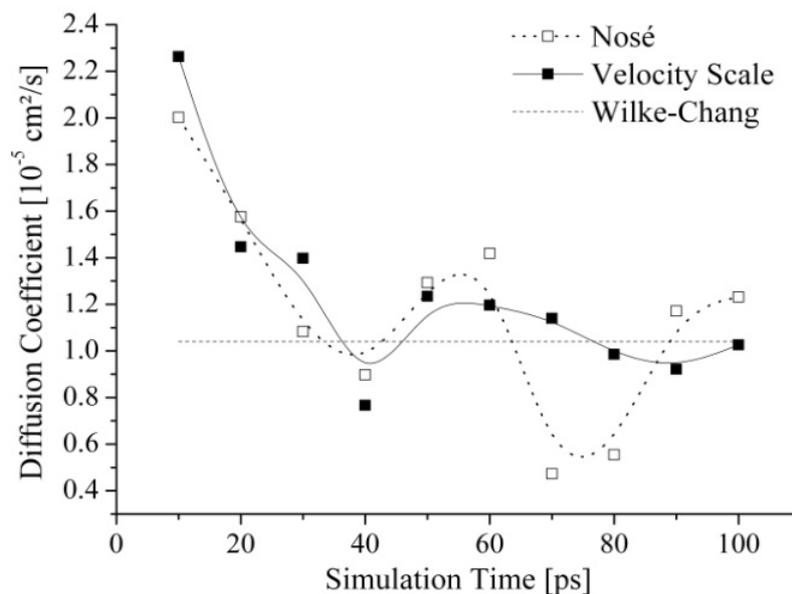


Abbildung 6: Diffusionskoeffizient einer Kristallfläche. Simulationszeit: 100 ps. Algorithmen: Velocity Scale und Nosé.

In Abbildung 7 sind die Morphologien des Benzoessäurekristalls dargestellt. Die experimentellen Kristalle (links) sind in der gleichen Konzentration von Lösungsmittel und gelöstem Stoff gewachsen, wie sie auch in der Modellierung (rechts) verwendet wurde. Es ist eine deutliche Übereinstimmung zu sehen.

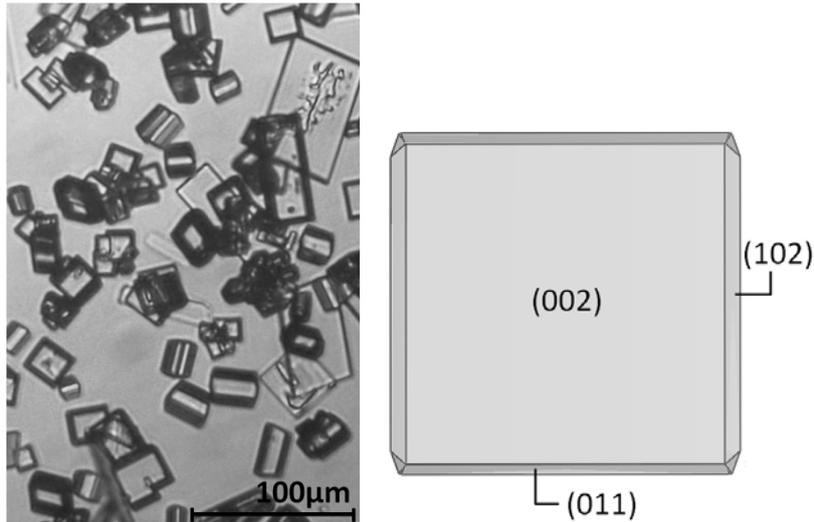


Abbildung 7: Links: Experimentelle Benzoesäurekristalle in wässriger Lösung. Rechts: Vorhergesagte Benzoesäurekristalle unter Berücksichtigung der Wachstums Umgebung durch den Diffusionskoeffizienten.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Zunächst wurden unterschiedliche Wassermodelle im Zusammenhang mit Morphologievorhersagen von Kristallen untersucht. Es wurde festgestellt, dass jedes verwendete WassermodeLL zu einem anderen Ergebnis in der Morphologievorhersage führt.

Die beste Übereinstimmung der Vorhersage mit dem experimentellen Kristall wurde mit dem TIP3P und einem einfachen, optimierten Wassermolekül erreicht. Diese Erkenntnisse wurden für die weiteren Modellierungen in diesem Projekt genutzt.

Anschließend wurde eine Methode verwendet, mit der die Kristallmorphologie eines aus der Lösung gewachsenen Kristalls vorhergesagt werden kann. In dieser Methode kam ausschließlich ein einfaches, optimiertes Wassermolekül (DFT) zum Einsatz. Die in der Lösung enthaltenen Komponenten wurden für die Morphologievorhersage in ihrer exakten experimentellen Konzentration eingesetzt. Mit dieser Methode ist es möglich verlässliche Vorhersagen zu treffen, die an eine bestimmte Konzentration von Lösungsmittel und gelöstem Stoff gebunden sind.

Künftig kann in der Morphologievorhersage die Konzentration der beteiligten Stoffe genau in die Modellierung einfließen. Es kann weiterhin nun mit einem WassermodeLL eine Simulation der Lösungsschicht und damit der Wachstums Umgebung eines Kristalles durchgeführt werden. Die Morphologievorhersage kann damit den hohen Ansprüchen an die Genauigkeit und Vergleichbarkeit mit Laborexperimenten genügen.

6. Literatur

- [Ber81] H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunstern, J. Hermans, „Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration“, *Intermol. Forces*, (1981) 331-342.
- [Jorg83] W.L. Jorgenson, J. Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, M.L. Klein, „Comparison of simple potential functions for simulating liquid water“, *J. Chem. Phys.*, 79 (1983) 2, 926-935.
- [Lu03] J.J. Lu, „Predicting Crystal Morphology in the Presence of Additives by Molecular Modelling“, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, *Dissertation*, Shaker Verlag, Aachen 2003.
- [Mah01] M.W. Mahoney, W.L. Jorgenson, „Diffusion Constant of the TIP5P Model of Liquid Water“, *J. Chem. Phys.*, **114** (2001) 1, 363-366.
- [Sch11a] C. Schmidt, C. Yürüdü, A. Wachsmuth, J. Ulrich, „Modeling the morphology of benzoic acid crystals grown from aqueous solution“, *CrystEngComm*, **13** (2011) 1159-1169.
- [Sch11b] C. Schmidt, J. Ulrich, „Morphology Prediction of Benzoic Acid Crystals – Thermostats“, *Chem. Eng. Technol.*, **34** (2011) 563-570.
- [Sch12a] C. Schmidt, J. Ulrich, „Morphology prediction of crystals grown in the presence of impurities and solvents - An Evaluation of the State of the Art -“, *J. Cryst. Growth*, (2012), DOI 10.1016/j.jcrysgro.2012.05.001.
- [Sch12b] C. Schmidt, J. Ulrich, „Crystal Morphology Prediction – Including the Solid as well as the Liquid Side“, *Cryst. Res. Technol.*, (2012), DOI 10.1002/crat201100609.
- [Sch12c] C. Schmidt, „Predicting the Crystal Morphology Grown from Aqueous Solution“, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, *Dissertation*, (2012), urn:nbn:de:gbv:3:4-741.

Anmerkung

In den Arbeiten [Sch11a-b] und [Sch12b] ist auf die Förderung dieses Projektes durch die Max-Buchner-Forschungstiftung hingewiesen worden.

Das gesamte Projekt ist ein wichtiger Bestandteil der Dissertation der Stipendiatin Christiane Schmidt [Sch12c].