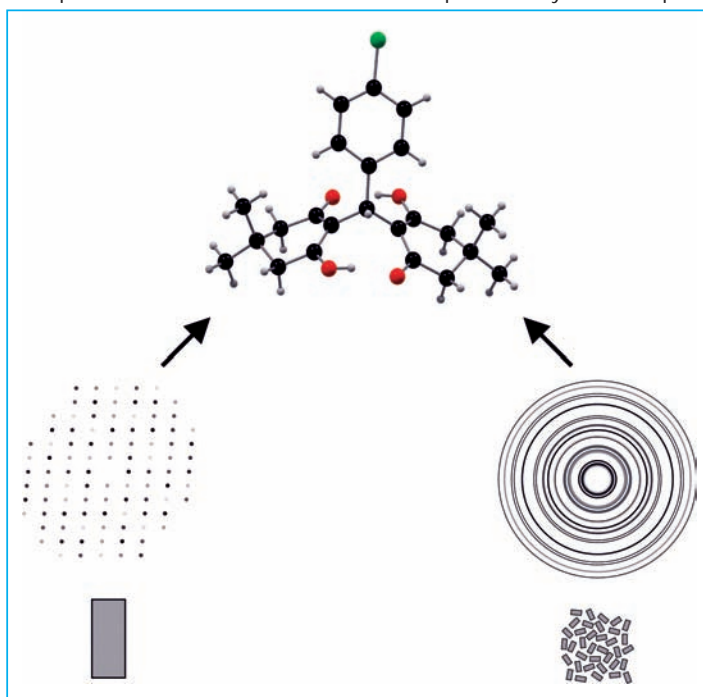


ERNST EGERT, INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE UND CHEMISCHE BIOLOGIE

## Von der Röntgenstrukturanalyse zum Design supramolekularer Komplexe

Die Forschungsziele unserer Arbeitsgruppe haben sich aus der Röntgenstrukturanalyse entwickelt. Trotz ausgereifter Strategien ist die Strukturaufklärung mittels Röntgenbeugung an Kristallen keine Routine-methode; insbesondere große Moleküle und kleine Kristalle führen häufig zu erheblichen Problemen bei der Lösung des kristallographischen „Phasenproblems“. In solchen Fällen stellt die Lokalisierung eines bekannten Strukturfragments in der Elementarzelle eine leistungsfähige Alternative dar, da hier die a priori vorhandene chemische Information optimal ausgenutzt wird. Das von uns entwickelte Programm PATSEE hat nicht nur viele Problemstrukturen gelöst [1], sondern ist auch erfolgreich eingesetzt worden, um Kristallstrukturen aus Pulverdaten zu bestimmen – wenn also keine geeigneten Einkristalle zur Verfügung stehen und damit die Anzahl der Messdaten viel geringer ist (Abb. 1) [2].

*Abb. 1 Einkristalle liefern ein gut aufgelöstes Beugungsdiagramm (links), aus dem die Kristallstruktur leicht zugänglich ist. Ein kristallines Pulver führt nur zu Pulverringen (rechts); die Strukturbestimmung ist viel schwieriger. In diesem Beispiel diente der linke Weg zur Bestätigung des rechten.*



*Fig. 1 Single crystals yield a well resolved diffraction diagram (left), from which the crystal structure is readily available. A crystalline powder gives only powder rings (right); the structure determination is much more difficult. In this example the left route served to confirm the right one.*

Für den Einsatz dieser Methode müssen allerdings wesentliche Teile der dreidimensionalen Molekülstruktur bekannt sein. Neben Datenbanken, in denen experimentell bestimmte Strukturen gespeichert sind, liefern empirische Kraftfeld- oder Molekülmechanik-Rechnungen sehr schnell zuverlässige Molekülgeometrien. Das war für uns der Anstoß, ein eigenes Kraftfeldprogramm (MOMO) zu entwickeln. Wir wollten damit jedoch viel mehr erreichen: MOMO sollte die Basis für zukünftige methodische Entwicklungen sein. In den letzten zehn Jahren haben wir verschiedene Strategien zur Konformationsanalyse flexibler Moleküle getestet, ein verbessertes Punktladungsmodell erarbeitet, Multipolmomente zur genaueren Beschreibung intermolekularer elektrostatischer Wechselwirkungen eingeführt, Algorithmen für die automatische Parametrisierung entwickelt und ein neuartiges Solvatationsmodell in Angriff genommen (Abb. 2).

ERNST EGERT, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND CHEMICAL BIOLOGY

## From X-Ray Structure Analysis to the Design of Supramolecular Complexes

The research goals of our group have developed from crystal structure analysis. In spite of advanced strategies the structure determination by means of X-ray diffraction from crystals is no routine method; especially large molecules and small crystals often lead to severe problems when trying to solve the crystallographic “phase problem”. In such cases the localization of a known structural fragment in the unit cell is a powerful alternative, because the a priori available chemical information is used in an optimum way. The computer program PATSEE developed by us

has not only solved many problem structures [1] but has also been successfully applied to the determination of crystal structures from powder data – if thus no suitable single crystals are available and therefore the number of measured data is very limited (Fig. 1) [2].

However, for the application of this method substantial parts of the three-dimensional molecular structure must be known. Besides data bases, in which experimentally determined structures are stored, empirical force-field (or molecular-mechanics) calculations provide reliable molecular geometries very fast. This led us to the development of our own force-field program (MOMO) but we had much more in mind: MOMO was constructed as a platform for future methodic developments. During the last decade we have tested various strategies for conformation analysis of flexible molecules, obtained an improved point-charge model, introduced multipole moments for an accurate description of intermolecular electrostatic interactions, developed algorithms for an automatic parameterization and worked on a novel solvation model (Fig. 2).

Altogether this progress led to a still more reliable calculation of molecular structures. Another procedure introduced into MOMO makes

Abb. 2 MOMO kann Moleküleigenschaften zuverlässig vorhersagen; dabei helfen die methodischen Verbesserungen erheblich.

Diese Fortschritte führten insgesamt zu einer noch zuverlässigeren Berechnung von Molekülstrukturen. Eine ebenfalls in MOMO neu eingeführte Prozedur gibt uns die Möglichkeit, die Strukturen supramolekularer Komplexe vorherzusagen, auch wenn die einzelnen Komponenten mehrere Torsionsfreiheitsgrade besitzen. Nach der erfolgreichen Reproduzierung bekannter Beispiele (wie dem Paarungsmuster von Nucleobasen) beschäftigen wir uns nun mit dem Design neuer Komplexe, die durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden. Die Strukturen, die nach einem „Screening“ mit MOMO vielversprechend aussehen, werden synthetisiert, kristallisiert und durch

Abb. 3 Die bevorzugten Konformationen von Acetylhydrazonen führen zu verschiedenen Wechselwirkungsmustern.

Röntgenstrukturanalyse experimentell verifiziert. Uns interessieren dabei besonders Moleküle, die bei der Komplexbildung ihre Konformation ändern. Ein einfaches Beispiel dafür sind Acetylhydrazone, die in Abhängigkeit von der Größe der Substituenten bevorzugt Dimere oder Polymere bilden (Abb. 3) [3]. Wir haben diese Untersuchungen erfolgreich auf Systeme ausgedehnt, die aus verschiedenen Komponenten bestehen, und uns seit kurzem Wirkstoff/Rezeptor-Komplexen zugewandt.

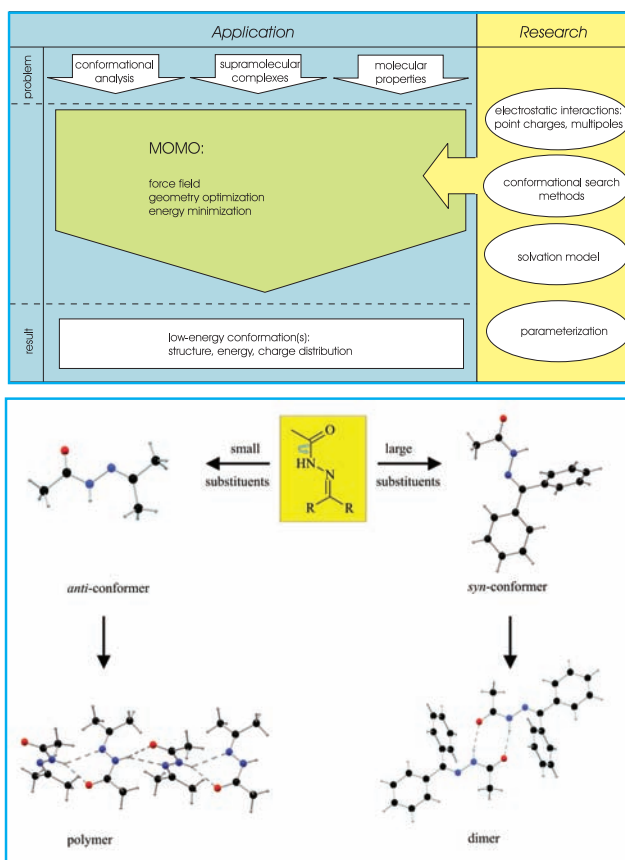


Fig. 2 MOMO is able to predict molecular properties reliably; thereby the methodic improvements help considerably.

it possible to predict the structures of supramolecular complexes even when the single components possess several torsional degrees of freedom. After the successful reproduction of well-known examples (like the pairing schemes of nucleobases) we work on the design of new complexes connected by hydrogen bonds. Structures which look promising after a „screening“ with MOMO are synthesized, crystallized and experimentally verified by X-ray diffraction. We are especially interested in molecules which undergo a conformational change during complex formation. A simple example are acetyl hydrazones, which tend to form dimers or polymers depending on the size of

Fig. 3 The preferred conformations of acetyl hydrazones give rise to different interaction patterns.

the substituents (Fig. 3) [3]. We have extended these investigations to systems consisting of different components. Since we succeeded in predicting those structures reliably as well, we have begun to study drug/receptor complexes intensively.

## LITERATUR / REFERENCES

- [1] K. Wagner, J. Hirschler, E. Egert, Structure solution with PATSEE. Z. Kristallogr. 216, 565 (2001).
- [2] S. Rühl, E. Egert, Crystal Structure Determination from Powder Data with PATSEE. Z. Kristallogr., submitted.
- [3] Quoc Cuong Ton, M. Bolte, E. Egert, Structural Similarities between eight Benzoylhydrazones. Acta Crystallogr., submitted.

## KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Ernst Egert

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
 Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie  
 Max-von-Laue-Str. 7  
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29230  
 Fax: ++49 (0)69 798-29239  
 E-Mail: [egert@chemie.uni-frankfurt.de](mailto:egert@chemie.uni-frankfurt.de)  
[http://www.web.uni-frankfurt.de/fb14/ak\\_egert/](http://www.web.uni-frankfurt.de/fb14/ak_egert/)

