

分子性結晶における配座多形の評価法 (豊橋技科大) 小畑繁昭, 後藤仁志, 中山尚史

【はじめに】 結晶成長過程や多形現象などの分子性結晶に関する研究において、分子シミュレーションによる結晶構造予測に対する期待は大きい。また、フレキシブルな有機化合物の配座異性体と結晶構造の安定性は密接な関係にあると考えられるが、現在の分子シミュレーション技術でこの問題を扱うことは難しい。そこで本研究では、我々がこれまで開発してきた配座探索法 CONFLEX^[1]と結晶充填解析法 KESSHOU^[2,3]を用い、複数の配座異性体から構築した結晶構造をそれぞれ最適化し、各結晶構造の結晶エネルギーに基づいて配座多形を評価する手法を開発した。そして、Cambridge Structural Database (CSD) に収録される X 線結晶構造が既知である有機化合物について、その結晶構造を予測した結果について検討を行った。

【分子性結晶における配座多形の構築】 CSD より図 1 に挙げた有機化合物の X 線結晶構造データを取得し、これらを検証データセットとした。

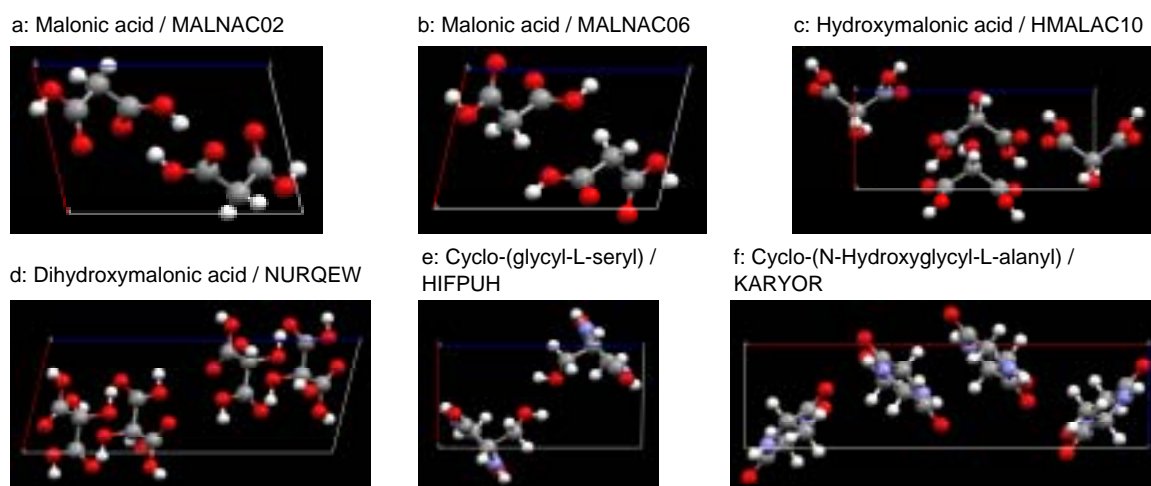


図 1 検証データセット: a,b,c,d,e,f : Molecular name / CSD entry identifier

まず検証する有機分子に対して、配座探索法 CONFLEX を用いて真空中における配座探索を行った。その際分子力場には MMFF94s ポテンシャルを利用した。次に CONFLEX より創出した配座異性体を用いて X 線結晶構造データから得られる空間群と格子定数、および単位格子内の基準分子の空間配置に基づいて結晶構造を構築した。結晶充填解析法 KESSHOU では、結晶構造の結晶エネルギーを単位格子の基準分子における分子内相互作用および、基準分子内の原子 i と、予め指定された格子定数と空間群の対称操作に従って展開される仮想分子内の原子 j との間に働く分子間相互作用の総和として記述する(式 1)。分子内ポテンシャルは MMFF94s ポテンシャルを用い、また分子間ポテンシャルには MMFF94s で定義される非結合相互作用ポテンシャル関数および力場パラメータを用いている。仮想分子の展開範囲は D_{\max} として予め指定され、基準分子との最近接原子が D_{\max} 以内にある仮想分子に含まれる全原子は、結晶エネルギーの計算対象に含まれる。したがって、計算機内に形成される結晶は、半径 D_{\max} の超微小な球状結晶となる(図 2)。本研究では D_{\max} の値を 20 として定義している。

$$E^{\text{crystal}} = E^{\text{intra}} + \sum_i^N \sum_j^{N(M-1)} E_{ij}^{\text{inter}} \quad (\text{式 1})$$

E^{crystal} : 結晶エネルギー
 E^{intra} : 分子内相互作用エネルギー
 E^{inter} : 分子間相互作用エネルギー
 N : 分子の構成原子数
 M : 結晶に含まれる総分子数

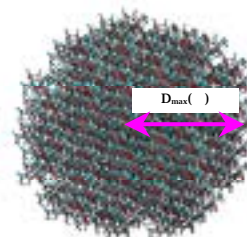


図2 超微小球状結晶

以上のように複数の配座異性体を用いて超微小球状結晶をそれぞれ構築した。

【結果と考察】 構築した超微小球状結晶に対して、KESSHOU で定義される結晶構造パラメータ（単位格子内の基準分子構造および分子配向，格子定数）の最適化を行った。最適化の際は結晶系を固定している。各有機化合物の X 線結晶構造と最適化構造とを比較検討したところ，X 線結晶構造で示される基準分子の分子構造と最も似ている配座異性体を用いて構築した結晶構造が，結晶内分子配置や分子間相互作用の形成方法が最も良く X 線結晶構造と一致しており，また X 線結晶構造からの格子定数とオイラー角の変化量が小さいことがわかった（表 1）。

表 1 X 線結晶構造と最適化構造における格子定数とオイラー角の変化量および最適化構造の結晶エネルギー値

Refcode ^a	Conf. No. ^b (Num. of Conf. ^c)	Lattice Constants ^d						Euler Angles ^d (deg)			Crystal Energy (kcal/mol)		
		$\Delta A/$	$\Delta B/$	$\Delta C/$	$\Delta\alpha/\text{deg}$	$\Delta\beta/\text{deg}$	$\Delta\gamma/\text{deg}$	ΔX	ΔY	ΔZ	intra. ^e	inter. ^f	sum.
MALNAC02	1(1)	0.322	-0.022	-0.127	-3.109	-0.046	-1.102	0.346	14.114	-1.703	-58.05	-52.06	-110.11
MALNAC06	1(1)	0.246	-0.595	1.363	0.401	-4.365	3.708	6.256	7.047	5.622	-58.31	-51.86	-110.17
HMALAC10	5(9)	0.039	-0.037	0.158				0.193	0.684	-8.783	18.33	-61.87	-43.54
NURQEW	3(8)	0.038	1.004	-0.765		8.617		3.800	-7.309	0.496	61.60	-63.77	-2.17
HIFPUH	5(13)	0.098	0.131	0.187		4.896		1.901	-0.390	1.295	70.90	-59.01	11.89
KARYOR	4(4)	0.557	-0.269	0.480				4.339	-0.901	-3.020	92.48	-39.39	53.09

a: CSD entry identifier b: Index number in the order of steric energy c: Number of conformers d: Difference between exp. and calcd. crystal structures e: Intramolecular interaction energy f: Intermolecular interaction energy

また，MALNAC02/06，HIFPUH に関しては構築した結晶構造のうち最安定構造が X 線結晶構造をよく再現しており，HMALAC10 では 2 番目に安定な結晶構造が，NURQEW では 6 番目に安定な結晶構造が，KARYOR では構築した結晶の中で最も不安定な結晶構造が X 線結晶構造をよく再現した。以上のことから，今回の手法を用いることで X 線結晶構造の再現や検証有機化合物に対してより安定な配座多形を創出することが可能であるといえる。

今後この評価方法を改良することで，未知の有機化合物における結晶多形予測や結晶構造予測を可能にする手法として発展させてゆく。

【謝辞】 本研究の一部は，科学研究費補助金（基盤研究（B）：課題番号 17300094）の支援を受けて行われています。

【参考文献】

- [1] CONFLEX5, Revision B: H. Goto, S. Obata, T. Kamakura, N. Nakayama, and K. Ohta; Conflex Corp., Tokyo, 2005.
- [2] BS/KESSHOU, JCPE, P111.
- [3] 小畑繁昭，分子性結晶における構造最適化手法の開発，豊橋技術科学大学修士論文，2005