

分子性結晶における多形現象の予測

○小畑繁昭, 中山尚史, 後藤仁志
豊橋技術科学大学

【はじめに】

分子シミュレーションによる結晶構造予測, あるいは結晶多形予測は, 結晶化過程や多形現象の解析, また結晶の物性予測など分子性結晶に関する研究において有用な知見を与える. しかしながら, フレキシブルな有機化合物は異なる結晶充填モデルおよび分子配座を持つ複数の結晶構造, つまり配座多形が存在することが多く予測を困難にしている. そこで, 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]を用いて, 複数の配座異性体から生成した結晶構造における最適化構造の結晶エネルギーに基づき配座多形を評価する手法を開発した. ここでは, 結晶多形問題として有名なアセチルサリチル酸分子 (以下, アスピリン分子) に対して本手法を適用する. 分子シミュレーションによるアスピリン分子の配座多形に関する研究は既に先行研究が知られており, アスピリン分子の非平面配座異性体と平面配座異性体における結晶構造の安定性などが論議された^[4,5]. 本研究では, 我々が開発した手法を用いてアスピリン分子における配座異性体と結晶構造の安定性, またアスピリン分子に関する配座多形の予測について検討し, これまでの研究の結果と比較する.

【方法】

結晶充填解析法 KESSHOU では, 結晶エネルギーを非対称単位に含まれる分子 (以下, オリジナル分子) における分子内相互作用および, オリジナル分子内の原子 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).

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

式 1 において, E_{crystal} は結晶エネルギー, E_{intra} は分子内相互作用エネルギー, E_{inter} は分子間相互作用エネルギーを示し, N はオリジナル分子の構成原子数, M は結晶に含まれる総分子数を示す. また, 式 1 の右辺第 2 項は格子エネルギーとして定義している. なお, 分子内ポテンシャルには MMFF94s (式 2) ^[6]を, 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 (式 3, また式 2 の右辺第 6 および第 7 項に相当する) ^[6]を用いている.

$$E_{\text{intra}} = \sum EB_{ij} + \sum EA_{ijk} + \sum EBA_{ijk} + \sum EOOP_{ijk,l} + \sum ET_{ijkl} + \sum EvdW_{ij} + \sum EQ_{ij} \quad (\text{式 2})$$

$$E_{ij}^{\text{inter}} = \varepsilon_{ij} \left(\frac{1.07R_{ij}^*}{R_{ij} + 0.07R_{ij}^*} \right)^7 \left(\frac{1.12R_{ij}^{*7}}{R_{ij}^7 + 0.12R_{ij}^{*7}} - 2 \right) + \frac{Kq_i q_j}{D(R_{ij} + \delta)^n} \quad (\text{式 3})$$

仮想分子の展開範囲はオリジナル分子との最近接原子間距離が D_{max} 以内として定めており, そのため計算機内には半径 D_{max} の超微小な球状結晶が形成される (図 1). 本研究では D_{max} を 20

Åとして定義した^[3]. 結晶構造の最適化では、オリジナル分子の立体構造と配向、および格子定数の最適化を結晶エネルギーと結晶エネルギーに対する勾配が自己無撞着状態に至るまで繰り返し行っている。

検討する結晶構造は、アスピリン分子に対して気相中における配座探索を MMFF94s ポテンシャルで行い、創出した配座異性体を用いて Cambridge Structural Database より抽出したアスピリン分子の X 線結晶構造データ (図 1) ^[7]から得られる空間群と格子定数、および非対称単位中の分子の空間配置に基づいて生成した。

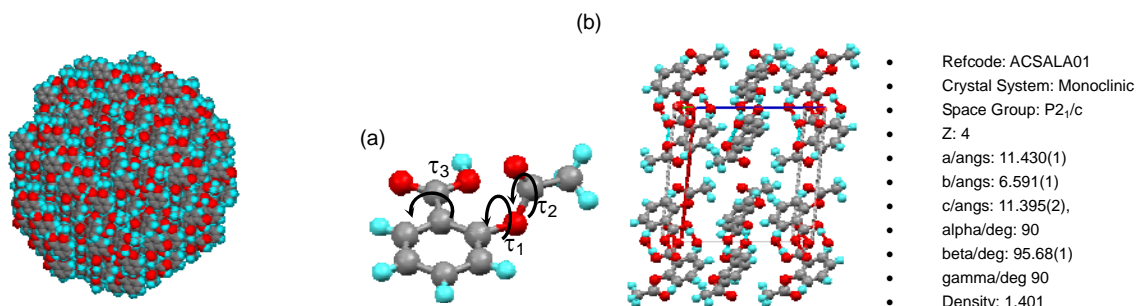


図 1 Nano-spherical crystal model

図 2 Crystal structure of aspirin, (a) Molecule in asymmetric unit. τ_1 , τ_2 and τ_3 are torsion angles for aspirin., (b) Crystal structure

【結果と考察】

アスピリン分子の配座探索を行った結果、7つの配座異性体が創出されそのどれもが非平面構造を示していた。つまり、MMFF94s ポテンシャルにおいてアスピリン分子の平面配座異性体 ($\tau_1, \tau_2, \tau_3 \cong 180^\circ$ or 0°) は局所安定構造を示さないといえる。また、配座探索により創出した7つの配座異性体を元に生成した結晶構造を初期構造としてそれぞれ構造最適化を行った結果も、最適化結晶構造において平面構造を示すアスピリン分子の配座は見られなかった。そのため、アスピリン分子が平面構造を示す配座多形が存在する可能性は低いと考えられる。また、X線結晶構造に見られるアスピリン分子の立体構造と非常に酷似した配座を用いて生成した結晶構造の最適化構造はX線結晶構造をよく再現していた。

【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
- [4] R. S. Payne, R. C. Rowe, R. J. Roberts, M. H. Charlton, R. Docherty, *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 262-273
- [5] C. Ouvrard, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.*, 2004, 4, 1119-1127
- [6] Merck Molecular Force Field. I. II. III. IV. V., T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 490; 520; 553; 587; 615;
- [7] Y. Kim, K. Machida, T. Taga, K. Osaki, *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 2641-2647