

有機低分子の結晶構造予測 - 第二次ブラインドテスト

ケンブリッジ結晶学データセンター(CCDC) 開催の、3種類の有機低分子の結晶構造を予測する第二次ブラインドテストで Polymorph Predictor が使われました。

これは、1999年に行われた第一次 CCDC ブラインドテストのフォローアップとして行われたものです。

1999年春 CCDC により、有機化合物の原子間の結合情報だけが与えられた場合の結晶構造予測の性能評価を目的に、当時利用可能であった幾つかの手法のブラインドテストが開催されました。この第一次テストの結果は公表されています。

2001年5月、CCDCで開かれた共同研究会の一環として第二次ブラインドテストが開催されることになりました¹。その分野で活躍していることで知られている25名の研究者が招待され、そのうち18名が参加に同意しました。公表されていない低分子の構造のリストが作成され、以下の基準によりブラインドテストの参加者に渡す3種類の分子が選ばれました。

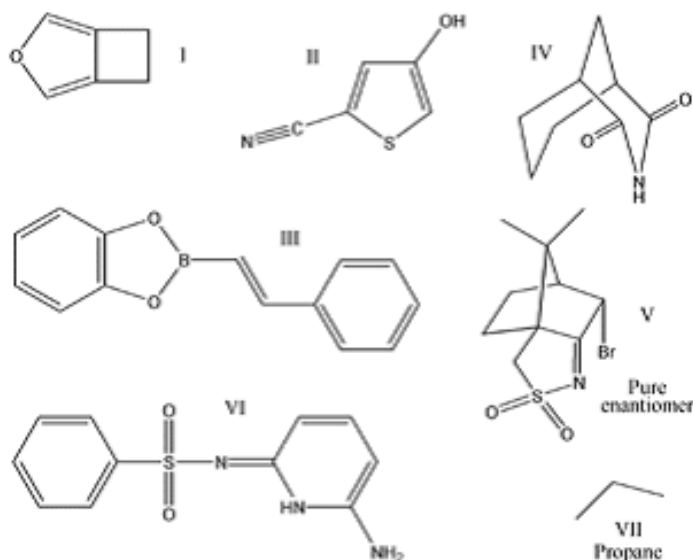


図1 化合物 I-VI の分子構造 (化合物 I-III, VII は第1次のテストで、IV-VI 第2次のテストで使用された)。

- 原子数は最大で 40 までとする
- 空間群は、ケンブリッジ結晶構造データベース(CSD)中に最頻出の 10 種類のいずれかであること
- 非対称単位中には1分子
- 溶媒分子なし
- 共結晶なし

三種類の分子が選ばれ(図1.参照, 分子IV-VI), 参加者には, 乱れ(disorder)はないこと, 及び全ての水素原子の位置は実験に従って決められなければならない旨, 伝えられました。

予測の難度については, 次の3つのカテゴリーが想定されました。

- C, H, N および O 原子のみが含まれる剛体分子で 25 原子未満
- いくつかの一般的でない元素(例えば, Br)を含む剛体分子で 30 原子未満
- 非環式で, ねじれ自由度が2つある 40 原子未満の柔軟性のある分子

化学構造を示す3つの図 (IV-VI, 図 1) が参加者に電子メールで送られ, 参加者は分子ごとに最大3つの予測構造を提出するよう依頼されました。さらに追加テストもオプションとして実施され, 参加者には各分子のシミュレーションによるX線粉末パターンが提供されました。

回答の提出期限が過ぎた後, 2001年5月にCCDCにてワークショップが開かれ, 議論と解析のために実験による結晶構造が明らかにされました。

結果

分子IVの結晶構造は15エントリー中2例で正しく予測されていました。正しい予測のうちの一つが, オランダの Nijmegen 大学とイギリスのアクセルリスの研究者がアクセルリスの Polymorph Predictor² を使って作成したものでした。

分子Vの結晶構造は15エントリー中4例で正しく予測されていました。そのうちアクセルリスの Polymorph Predictor を使って予測された2例で, 空間群が正しく予測されていました。

柔軟性と cis-trans の可能性, および多くの水素結合の可能性を含む分子VIの結晶構造は, 11例が提出されましたが正しく予測されたものはありませんでした。この分子における難しさは, 経験的水素結合ポテンシャルが NH の距離のわずかな動きに対して敏感であることと, 静電力が分子のコンフォメーションによって変化することにあると考えられます。

これらの結果は、最も可能性のある多形体として一連の構造を提案するアクセルリス社の Polymorph Predictor の性能を確固としました。多くの安定エネルギー状態の結晶構造が、相対エネルギーで数十分の一 kcal/mol の範囲内に見つかりました。多形体の明確な予測のためには、結晶化の過程において重要な役割を担う速度論的な影響を考慮する新しい方法だけでなく、力場の改善が必要であると思われます。

References

1. W. D. Sam Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S.L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, and D. E. Williams, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 2002, 58, 647-661.
2. P. Verwer and F. J. J. Leusen, in: *Reviews in Computational Chemistry*, Volume 12, edited by K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, Wiley-VCH, New York, pp. 327 - 365, 1998.