

## 実験粉末データからの結晶構造の決定

BIOVIA社Reflex Plusに実装されているPowder Solve法は、高品質の実測粉末回折データから複雑な分子固体の結晶構造を直接決定することを可能にします。

シメチジンに関するPowder Solveの結果をここに挙げます。左に粉末回折パターンの比較、右にその構造が示されています。より詳細な画像を見るにはどちらかをクリックしてください。結晶構造を解明する理想的な方法は単結晶X線回折です。しかし、単結晶分析のための高品質の結晶体を成長させる試みが困難であると分かることがあります。これらの結晶化実験ではしばしば粉末が生成し、それらはX線粉末回折を使用して分析されます。したがって、粉末データから結晶構造を決定する機能が強く望まれます。

近年、実験粉末データから直接結晶構造を決定するいろいろな方法が開発されてきました。これらの方法の包括的レビューが発表されています[1]。このアプリケーションノートは、BIOVIAのPowder Solve (粉末パターンから構造を決定する最初の市販ソフトウェアパッケージ) について検討します[2~4]。間接的な方法、Powder Solveは、BIOVIAのInsight IIの中で利用できるStructure Solveアルゴリズムに部分的に基づいたモンテ・カルロ・シミュレーテッド・アニーリング・アプローチを適用します[5]。初期の妥当性検証研究には、複雑さの異なった14種の有機化合物にPowder Solveを適用して成功した例が含まれています。

### 粉末データからの構造決定

指数付け可能な高品質の粉末パターンおよび不斉ユニットを含む分子的フラグメントが与えられると、Powder Solveは構造解明のために3段階法を使用します。

- (1)粉末パターンに指数を付ける
- (2)格子パラメータ、バックグラウンド係数およびピーク強度を精密化する
- (3)結晶構造を解明する。

第1段階は、格子パラメータおよび結晶格子クラスを決定するために粉末パターンの指数付けを含みます。通常最も興味ある段階であって、実測粉末回折パターンが単一相を示し、優先的な配向をほとんど、ないし全く示さず、隣接ピークとの重複部分がほとんどない細かいピークを含むことが重要です。

第2段階には、Powder Fitと呼ばれる新しい技術、すなわち、格子パラメータ、ピークプロファイル、積分したブラッグ強度およびバックグラウンド係数を最適化する改良Pawley法が含まれます。これらのパラメータは、加重R因子 (Rwp) を最小にするために精密化され、シミュレーションされた粉末回折パターンと実測粉末回折パターンの間の類似性を測るために使用されます。Rwp値が小さくなればなるほど、一致はよくなります。

第3段階は、Powder Solveそれ自体です。この段階を始める前に、ユーザーは、不斉ユニットの内容を、剛体間の接合が柔軟なねじれ回転を表現する様な一連の非重なり剛体として定義しなければなりません。ついで、Powder Solveは、系におけるすべての自由度 (すなわち、ねじれ、並進、回転) に関して、モンテ・カルロ・シミュレーテッド・アニーリング手順を剛体リートベルト精密化と連携させます。各々のモンテカルロ段階の間、粉末パターンをシミュレーションし、実測粉末回折データとの一致を、Rwpを使用して計算します。粉末パターン間の一致を最適化するために自由度のうちの一つを変えることによって、次の構造が生み出されます。10

## Industry Sector

医薬, 色素, 爆薬, 精密化学

## Products

BIOVIA Materials Studio Reflex Plus

個の自由度をもつ問題に対して、シミュレーションは通常300,000回のモンテカルロ段階を取ります。

### 結果

最初の検証研究として、Powder Solveは、14種の異なる有機化合物の結晶構造を成功裏に決定しました。これらの例は、ねじれの柔軟性のない簡単な構造体 (1-メチルフルオレン、6自由度) から12個の柔軟なねじれ結合をもつ複雑な構造体 (ヘプタメチレン-ビス (ジフェニルホスフィンオキシド))、18自由度) まで、複雑さが異なりました

シンクロトロン粉末データは、3例 (フルオレセイン、クロロ酢酸ナトリウムおよびシメチジン) に関してだけ入手できました。残りの試料の粉末回折データは、従来の研究室用回折計を使用して収集しました。Rwp値は、結晶構造が各々の事例で決定されたことを示しています。時間の欄は、R5000 180MHzプロセッサ1個をもつSGI O2ワークステーションの上で、1回のPower Solve実行に要した時間を示します。最も難しい2例を除いて、構造は数分で決定されました。結果を確認するためにPowder Solveの実行を多数回行う必要があります。

Structure	Total DOF	Rwp (%)	Time (min)
1-methylfluorene	6	12.9	3.9
p-methoxybenzoic acid	8	9.4	3.9
red fluorescein	7	14.8	7.3
o-thymotic acid	8	11.7	6.2
formylurea	7	10.3	1.4
4-toluenesulfonylhydrazine	8	9.5	4.2
3-chloro-trans-cinnamic acid	9	22.5	6.0
L-glutamic acid (alpha phase)	10	15.9	9.3
L-glutamic acid (beta phase)	10	15.4	8.9
AlGH (alpha phase)	10	21.8	10.3
AlGH (beta phase)	10	20.6	13.8
sodium chloroacetate	10	18.3	4.5
cimetidine	14	12.3	220
heptamethylene-bis (diphenylphosphine oxide): $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})_7(\text{CH}_2)_7\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	18	4.4	11400

### 結論

高品質の粉末回折データが入手できる場合、Powder Solveは、結晶構造を決定するための先進的な方法を提供します。この方法は、力場に依存しないので、塩、溶媒と化合物および弾力的な分子を含む、広範囲の化合物に適用できます。一旦結晶構造が知られると、更なる特性を検討することができます。そのような情報は、研究者が研究している化合物のより良い情報を集めるのに役立ちます。

## References

1. K.D.M. Harris and M. Tremayne, *Chemistry of Materials*, 1996, 8:2554.
2. F.J.J. Leusen and G.E. Engel, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1999, Suppl. 51:1.
3. F.J.J. Leusen, S. Wilke and G.E. Engel, *Proceedings of the 14th International Symposium on Industrial Crystallization*, Cambridge, UK, paper 249, pp. 1-6 (1999).
4. G.E. Engel, S. Wilke, O. Konig, K.D.M. Harris, F.J.J. Leusen, *Journal of Applied Crystallography*, 1999, in press.
5. J.M. Newsam, M.W. Deem, C.M. Freeman, *Accuracy in Powder Diffraction II: NIST Special Publication*, 1992, 846:80-91.

Crystal Structure Determination from Experimental Powder Data