

1. はじめに

分子力学法は古典力学関数で構成された分子力場ポテンシャルを用いるため、比較的少ない計算量で対象となる分子の平衡構造や物性を速やかに求めることができる。そのため、生体高分子や機能性材料などの巨大分子や分子複合体、あるいは分子集合体系の動的構造解析などにも利用されることが多い。しかし、現在広く利用されている分子力場は単一分子の構造とエネルギーを再現するように最適化されているため、例えば分子性結晶の結晶構造を再現することは難しい。

そこで我々は、単一分子から分子集合体までを精密に扱うことのできる高精度分子力場ポテンシャルを目指し、その第一段階として、生体高分子を含む有機化合物の結晶構造を再現することができる結晶力場の開発に取り組んできた。従来の分子力場が結晶構造を再現できない第一の理由は、分子内の構造を再現するために最適化された非結合相互作用を分子間相互作用の評価に流用していることにある。第二に、水素結合に代表されるように原子間が近接することによって誘起される化学効果を正確に評価することは難しいことである。

そこで本研究では、これまで困難であった非結合相互作用を、誘起相互作用を考慮しながら独立に評価するため、まず、ケンブリッジ構造データベース (CSD) から強い近距離相互作用を示す原子ペアを抽出し、以前から水素結合相互作用関数として知られている Lippincott-Schröder 関数の改良式を用いて表現する。次に、この改良式を従来の分子力場における非結合相互作用 ($v d W$ と静電相互作用) 関数と合わせて分子間ポテンシャル関数として、CSD から注意深く選択した 150 種類の結晶構造を再現するようにパラメータの最適化を行う。そして、最適化したパラメータを用いて格子定数の最適化を行い、実験値 (CSD) との比較から結晶力場を評価する。

2. 分子力場ポテンシャルの構築

2.1 近距離相互作用の抽出

様々な近距離相互作用について詳細に調べるため、多くの原子タイプを定義した。本研究で扱う原子タイプを以下に示す。

炭素… $sp^3(C_{sp^3}), sp^2(C_{sp^2})$, カルボニル基($C_{carbonyl}$),
芳香環($C_{aromatic}$)
酸素…カルボニル基($O_{carbonyl}$), アルコール($O_{alcohol}$),
エーテル(O_{ether})
窒素…アミン(N_{amine}), イミン(N_{imine}), アミド(N_{amide})
水素… $C_{sp^3}H, C_{sp^2}H, C_{carbonyl}H$ (アルデヒド),
 $C_{aromatic}H, O_{alcohol}H, O_{carboxylic\ acid}H,$
 $O_{enol, phenol}H, N_{amine}H, N_{imine}H, N_{amide}H$

それぞれの組み合わせについて相互作用を考え、実際に我々が考慮した近距離相互作用は、 $CH...O/N$ 相互作用、 $OH...O/N$ 相互作用、 $NH...O/N$ 相互作用、 $CH...π$ 相互作用である。これらの相互作用を評価するため、それぞれの相互作用が関与すると思われる結晶構造を、以下の条件のもと CSD から抽出した。

- 構成元素は、C, H, O, N を含む化合物
- R 値が 5% 以下
- 測定温度は室温
- CH 基、OH 基、NH 基と O, N 間の距離、CH 基と C 間の距離が 5 Å 以下

2.2 結晶構造内の近距離相互作用

抽出した結晶構造から、各相互作用対の距離情報を用い、距離分布ヒストグラムを作成し、比較検討した。ここでは典型的な水素結合である $O_{alcohol}H...O_{alcohol}$ の例を示す(図 1)。

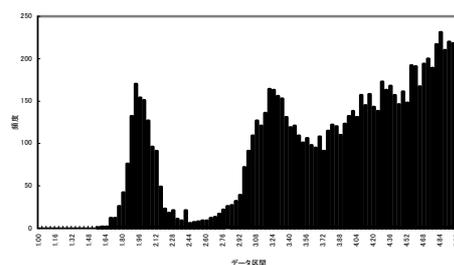


図 1 $O_{alcohol}H...O_{alcohol}$ 間の距離分布ヒストグラム
 $O_{alcohol}H...O_{alcohol}$ 距離分布ヒストグラムに関して、およそ 1.9 Å 部分にピークが存在することから、この付近に強い水素結合が存在していることがわかる。また、3.3 Å 付近のピークは、一般的な力場において $OH...O$ 間の $v d W$ 距離がおよそ 3.2 Å であることから考えても、 $v d W$ 相互作用に帰属するものと思われる。このように、すべての相互作用に関して検討を行ったところ、結晶中において、 $OH...N_{amide}$ 、 $N_{imine}H...N$ 、 $N_{amine}H...N$ 間に

*gotoh@cochem2.tutkie.tut.ac.jp

よる近距離相互作用は見られなかった。

2.3 近距離相互作用ポテンシャルの導出

導き出した距離分布ヒストグラムから、確率密度分布を求め、式1より確率密度分布をエネルギー分布に変換する。得られたエネルギー分布を再現するためのポテンシャル関数としては、これまでの研究で、水素結合ポテンシャルを最もよく表現することがわかっている、Modified Lippincott-Schröder 関数 (以下 MLS 関数) を用いる (式2)。

$$E'_{hb} = -kT \log_e \rho(r, T) \cdots \text{式1}$$

$$E(r) = -D \exp\{-\alpha(r - r_e)^2\} \cdots \text{式2}$$

MLS 関数に用いられる関数パラメータ、原子間平衡距離 r_e 、その分布の広がり α 、そしてポテンシャル井戸の深さ D は、エネルギー分布の近距離相互作用が影響していると思われる範囲とうまく MLS 関数のカーブが一致するように調整することにより決定している (図2)。この作業により、それぞれの相互作用における最適 MLS 関数パラメータを導いた。その一部を表1にまとめている。

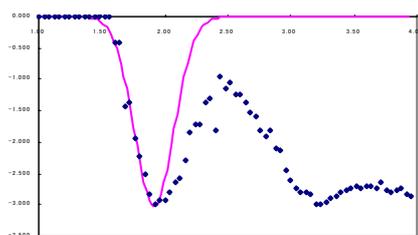


図2 ポテンシャルの導出 ($O_{\text{alcohol}}H \cdots O_{\text{alcohol}}$)

表1 CSDから導き出したMLS関数のパラメータ

Type of Interaction	D	α	r_e
	kcal·mol ⁻¹	Å ⁻¹	Å
$O_{\text{alcohol}}H \cdots O_{\text{carbonyl}}$	2.25	18.00	2.04
$O_{\text{alcohol}}H \cdots O_{\text{ether}}$	1.67	25.91	2.01
$O_{\text{alcohol}}H \cdots O_{\text{alcohol}}$	3.06	20.00	1.92

2.4 分子間ポテンシャルの決定

分子間ポテンシャルは、v d W相互作用と静電相互作用に、新たに近距離相互作用を加え、それぞれ独立かつ精密に表現できるポテンシャル関数を与えた (式3, 式4および式2)。

- vdW 相互作用 (Buffered-14-7 型関数)

$$E_{vdW} = \sum_{i,j} \epsilon_{ij} \left(\frac{1.07R_{ij}^*}{r_{ij} + 0.07R_{ij}^*} \right)^7 \left(\frac{1.12R_{ij}^{*7}}{r_{ij}^7 + 0.12R_{ij}^{*7}} - 2 \right) \cdots \text{式3}$$

- 静電相互作用

$$EQ_{ij} = Kq_i q_j / (D(R_{ij} + \delta)^n) \cdots \text{式4}$$

- 近距離相互作用 (MLS 関数)

$$E(r) = -D \exp\{-\alpha(r - r_e)^2\} \cdots \text{式2}$$

MLS 関数は本研究で近距離相互作用を適切に

評価するために新たに加えたポテンシャル関数であり、構築する新しい分子間ポテンシャルを特徴付けている。

関数パラメータは、Buffered-14-7 型関数、静電相互作用関数では MMFF94 力場パラメータに固定しており、MLS 関数の三種類のパラメータは遺伝的アルゴリズムによる分子力場ポテンシャルパラメータ最適化プログラム KGA99 を用いて CSD より厳選した 150 種類の結晶構造をよく再現するように最適化した。但し、ポテンシャル井戸の深さを示すパラメータ D に関しては、他の相互作用、つまり v d W 相互作用と静電相互作用とのバランスを取る必要があるため、あらかじめ調整した上で最適化を行っている。

3. 結果及び考察

以上のように決定した分子間ポテンシャルと KGA99 により最適化された MLS 関数パラメータを用いて、パラメータ最適化の際に用いた 150 種類の結晶構造に対して格子定数の最適化を行った。そして、最適化後の格子定数の値と実験値との平均二乗誤差を求め表2に示している。また比較のため、分子間ポテンシャルに MLS 関数を導入しない場合 (表上段) と、導入した場合 (表下段) それぞれについて求めている。

表2 格子定数の変化量

	ΔA	ΔB	ΔC	$\Delta \alpha$	$\Delta \beta$	$\Delta \gamma$
RMS	0.393	0.375	0.388	0.301	1.656	0.309
	0.274	0.287	0.334	0.307	1.535	0.289

(上段: Buffered-14-7 下段: Buffered-14-7+MLS)

結果、MLS 関数により近距離相互作用を適切に評価した分子間ポテンシャルの方が格子定数をよく再現することがわかる。さらに、格子定数の再現性を向上させるため、最適化後の結晶構造と CSD 内の結晶構造とを詳細に比較検討を行ったところ、MLS 関数で表現された近距離相互作用による効果の多くが、過小評価されていることがわかった。これをもとに、適切に近距離相互作用が評価されるように、MLS 関数のパラメータを慎重に修正したところ非常に高い再現性を実現することができた (表3)。

表3 格子定数の変化量 (MLS 関数パラメータ修正後)

	ΔA	ΔB	ΔC	$\Delta \alpha$	$\Delta \beta$	$\Delta \gamma$
RMS	0.393	0.375	0.388	0.301	1.656	0.309
	0.173	0.162	0.157	0.033	0.993	0.162

(上段: Buffered-14-7 下段: Buffered-14-7+MLS)

これらの結果から、本研究で構築した結晶力場は、分子間相互作用をより厳密に評価することが可能であり、そのため結晶構造を高い精度で再現することができると思われる。