

結晶構造予測 現在から未来へ

コンフレックス株式会社 小畑繁昭, 中山尚史
豊橋技術科学大学 情報メディア基盤センター 後藤仁志

Shigeaki OBATA, Naofumi NAKAYAMA and Hitoshi GOTO: Crystal Structure Prediction; From the Present to the Future

Crystal structure prediction (CSP) is one of the important studies what are expected of computational chemistry and CSP methods have steadily advanced against a background of an improvement computational performance, many academic interests, and needs from industry. The goal of CSP is to propose the possible crystal structures of a target molecule based only on its structural formula. In this article, a short introduction of current computational methods and discussions on remaining obstacles in the CSP are described. We also present our prediction method including crystal calculation and crystal structure search methods. Our search method has been applied to some organic molecules and found crystal structures matching observed them starting from their structural formulae in all cases. Furthermore, we show our results and post analysis in the 6th CSP blind test hosted by the Cambridge Crystallographic Data Centre.

1. はじめに

結晶構造予測は、計算化学に期待されている重要な研究課題の1つであり、計算機の性能向上や学術的な興味、産業界からのニーズなどを背景に急速な進歩が続いている。¹⁾ 結晶構造予測の目標は、標的分子の構造式の情報のみから、その分子の安定に存在する結晶構造を提案することである。また、結晶化条件を示唆できるようになることも期待されている。提案された構造に対して第1原理計算を適用すれば、その結晶構造が示す物性を予測することもできる。これらの予測技術が確立され一連の予測をシームレスに実行するシステムを構築することができれば、機能性材料や医薬品など結晶を扱う開発分野へのインパクトは非常に大きい。われわれは構造式を描くだけで、その分子の結晶構造や結晶化条件、多形性、物理的・光学的・電磁気学的特性などの情報を得られることになる。効率的で合理的な材料開発の実現にとどまらず、学術的・産業的にさまざまな恩恵をもたらすことであろう。しかしながら、最も重要な結晶構造を正確に予測することがいまだ難しい。

ケンブリッジ結晶学データセンター(CCDC)では、結晶構造予測の研究に注目を集め、計算手法の開発や改善を推進するため、構造予測に関するブラインドテストを定期的実施している。^{2) - 7)} CCDCは結晶構造が未発表である分子を出題し、参加者は自らの予測技術を駆使して、その結晶構造を予測する。参加者に与えられる情報は構造式と結晶化条件のみである。予測された結晶構

造が期日までに提出されると、CCDCは伏せていた結晶構造が予測構造と一致するかどうかを判定し、正答結果を参加者に知らせる。2015年に実施された第6回ブラインドテスト⁷⁾では、CCDCから提示された共結晶や塩水和物、配座柔軟性の高い分子など5種類の分子の結晶構造予測が行われ、Neumannらの研究グループが多形を含む9つの結晶構造のうち8つの構造に正答したと判定された。

この分野の先駆者であるA. Gavezzotti博士は、1994年の論文「Are crystal structure predictable?」の冒頭で「No」と答えている。⁸⁾ 以来、約20年の間で結晶構造予測の計算手法は重要な進歩を遂げ、ブラインドテストでは高い正答率を示すまでに至った。^{1), 7)} 本稿では、現在の結晶構造予測の手法を包括的に概説し、いまだ解決していない予測技術の課題について述べる。また、われわれの結晶構造予測における取り組みも紹介する。

2. 結晶構造予測の計算手法

計算機シミュレーションによる結晶構造予測は、分子が熱力学的に最も安定した構造で結晶化するという考えに基づいており、結晶化プロセスにおける速度論的な効果や溶媒の影響などは今のところ考慮していない。⁷⁾ そのため結晶構造予測は、標的となる分子について、(1) 可能な結晶構造の生成、(2) 結晶の相対エネルギーの精密計算、(3) 適切な予測構造の選別、という戦略で実行される(図1)。結晶多形の存在は、最も安定な結晶構造からのエネルギー差で評価される。実際に観測される結

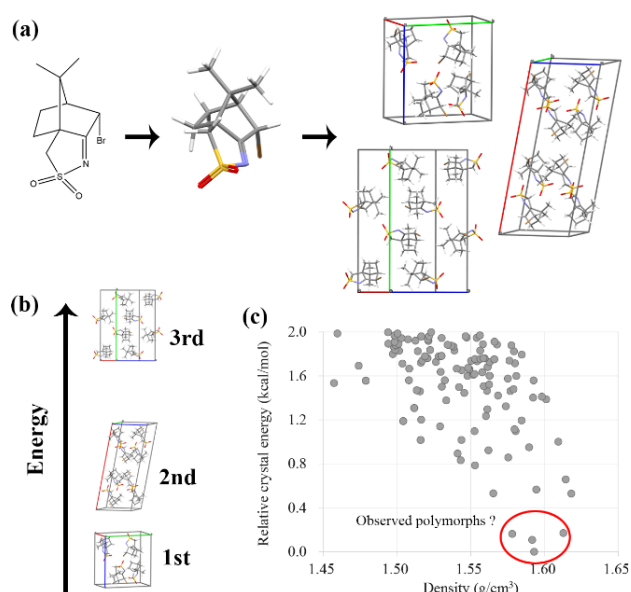


図1 結晶構造予測のアルゴリズム：(a) 可能な結晶構造を生成し，(b) 結晶の相対エネルギーの精密計算を行い，(c) エネルギーに基づいて予測構造を選別する。(Crystal structure prediction algorithm: (a) Generate possible crystal structures, (b) calculate accurate relative crystal energies, and (c) select the predicted structure based on their energies.)

晶多形間で見積もられるエネルギー差は数kcal/mol以内である。⁹⁾ この方法論において結晶構造予測の正確性や信頼性は、可能な結晶構造をもれなくすべて生成できるかどうか、そして生成した結晶構造の熱力学的安定性を正しく評価できるかどうかで決まると言ってもよい。

2.1 可能な結晶構造の生成

結晶の並進対称性を考慮すれば、単位格子内の原子座標と格子定数が結晶構造を記述するための独立したパラメーターである。これらを変数として描かれるポテンシャルエネルギー面上の極小点に対応する原子座標と格子定数を見つけることが、可能な結晶構造を生成することに相当する。このプロセスは主に結晶構造探索と呼ばれる。分子性結晶の場合、結晶の構成要素は分子であり、結晶のポテンシャルエネルギー面を定義する自由度は、分子を構成する原子数を N とすると、分子の構造、空間位置、配向の自由度 $3N$ 、単位格子に含まれる分子数 Z 、および単位格子の構造自由度 6 であるから、 $18NZ$ になる。よって、探索しなければならない超空間は実に広大で、かつとても複雑である。そのため多くの手法は、分子に対して剛体近似を用いる、あるいは、Cambridge Structural Database (CSD)¹⁰⁾ に基づく Space Group Frequency Ordering¹¹⁾ に従って上位の空間群のみを適用し、自由度を減らす工夫をしている。分子を剛体とみなすと $3N$ の自由度を 6 (空間位置と配向)に、また、空間群を適用すれば、単位格子内の自由度 Z を非対称単

位内の分子数 Z' に減らすことができる。すべての自由度を考慮した完全な探索は分子が大きくなると現実的に不可能であることから、重要な結晶構造を見逃さずに、いかに効率的に探索できるかが、予測結果の信頼性の要となる。

結晶構造探索は、分子のさまざまな充填様式をもつ試行結晶構造の生成と、それら試行結晶構造の構造最適化により行われる。まず、分子の構造式から任意の立体構造を作成し、孤立状態で構造最適化を行い、エネルギー極小構造を得る(図1a)。孤立分子の構造最適化には、分子力場計算や量子化学計算が用いられ、通常、高精度分子軌道法で最適化された構造の信頼性は高い。一方、配座柔軟性をもつ分子の場合、結晶構造探索を行う前に、十分な立体配座解析を行う必要がある。後述するように、生成したすべての試行結晶構造は構造最適化を受けるが、その際に結晶内分子の立体配座が別の異性体に変換するようなエネルギー障壁を超えることは減多になく、最適化前の試行結晶構造に依存した局所的エネルギー極小点にある結晶構造しか得ることができない。このため、事前に適切な立体配座解析を行い、孤立系で最も安定な立体配座を得ること、また、最安定配座から数kcal/mol程度の範囲内にどのような配座異性体が存在するかを明らかにしておくことが重要である。分子間相互作用ネットワークを形成できるような配座異性体が複数存在する場合、それぞれについて試行結晶構造の生成を行う必要がある。

試行結晶構造の生成は、結晶のポテンシャルエネルギー面上をいかに網羅的かつ効率的に探索できるかが重要である。例えば、Monte Carlo (MC) Simulated Annealing法¹²⁾は結晶構造における分子の充填様式を高速かつ効率的に生成する手法として挙げられ、加熱と冷却を繰り返して、エネルギー障壁を超えて結晶エネルギーのより低い領域を探索しながら試行結晶構造を生成することができる。ほかにも、試行結晶構造の生成には、グリッド法、¹³⁾⁻¹⁵⁾ ランダム法、¹⁵⁾⁻¹⁷⁾ 準ランダム法、¹⁸⁾⁻²⁰⁾ Conformation-family Monte Carlo法、²¹⁾ 遺伝的アルゴリズム法、²²⁾⁻²⁴⁾ Evolutionary Algorithm法、²⁵⁾ またCSDに収められた結晶構造情報を利用した方法²⁶⁾など、多くの手法が考案されている。第6回ブラインドテストで好成績を残したNeumannらは、MC Parallel Tempering法を採用している。⁷⁾ この手法は、温度の異なる複数のレプリカを同時にシミュレーションし、定期的にレプリカを交換することで、MC Simulated Annealing法のように深いポテンシャル井戸に捕まることなく効率よくエネルギー空間を探索することができる。

Neumannらの成功は、Tailor-Made Force Field²⁷⁾の存在によるところが非常に大きい。⁵⁾⁻⁷⁾ 通常、試行結晶構造の生成には分子力場計算を用いるが、探索手法が優れていたとしても結晶構造やエネルギーの再現性能が低けれ

ばよい結果を期待できない。²⁸⁾ Neumann らが開発する結晶構造予測プログラム GRACE²⁹⁾ には、分散力補正 DFT 法に基づいた力場構築機能²⁷⁾ が組み込まれており、標的分子の結晶構造やエネルギーの評価に対して、分散力補正 DFT 法の結果に合わせた結晶力場を一時的に構築し、利用している。^{7), 29)} 第4回のブラインドテストの結果から明らかであるが、分散力補正 DFT 法の適用は予測精度を著しく改善させる。⁵⁾

生成される試行結晶構造は数万～数百万もの数になり、そのすべてに対して構造最適化によるエネルギー極小化を行う。これによって得られたユニークな結晶多形が、標的分子の可能な結晶構造として得られることになる (図 1a)。

2.2 相対エネルギーの精密計算

結晶構造予測の最終段階では、生成した結晶構造を相対エネルギーに従ってランク付けを行う (図 1b)。ランキング1位となる、つまり最も結晶エネルギーの低い結晶構造が、実際に観測される結晶構造と一致すれば、予測成功である (ほかに多形が観測されていない場合)。結晶構造予測における試行結晶構造の最適化は段階的に行われる。まず、計算コストの低い力場計算で行い、結晶エネルギーに基づいて最適化構造を選別する。選択された構造は、周期境界条件を用いた分散力補正 DFT 法を用いて再び構造最適化を行い、最終的な結晶構造とエネルギーを得る。初期のブラインドテストでは力場計算のみが利用されていたが、^{2, 4)} 第4回のブラインドテストにおいて、Neumann, Leusen, Kendrick のグループが初めて周期境界条件を用いた分散力補正 DFT 法³⁰⁾ を適用し、4つの課題すべての予測に成功した。⁵⁾ この新しい試みが結晶構造予測における大きなブレークスルーとなり、ブラインドテストにおける予測精度を飛躍的に向上させた。^{2) - 5)} しかし、第5回、第6回のブラインドテストでは、分散力補正 DFT 法による評価は、実測の結晶構造と一致する構造を見つけられるものの、結晶多形のランキングを正確に予測するまでには至らなかった。結晶エネルギーを適切に評価することの難しさや、方法論をさらに改善する必要性を示唆している。

分散力補正 DFT 法は、主に経験的な2体ポテンシャルによる分散力補正を用いる DFT-D 法³⁰⁾ と、Many-body dispersion (MBD) 法による多体効果を考慮した分散力補正を用いる DFT-MBD 法^{31), 32)} がある。Reilly と Tkatchenko は、アスピリンの結晶多形 I と II の安定性を正確に評価するためには第4回、第5回ブラインドテストで採用された DFT-D 法ではなく、DFT-MBD 法が必要であること³³⁾ や、分子性結晶のエネルギー評価に対して DFT-MBD 法が有効であることを示した。³⁴⁾ また、Tkatchenko らの研究では、DFT-D 法である Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) 汎関数³⁵⁾ と Tkatchenko-Scheffler (TS) 分

散力補正 (PBE+TS)³⁶⁾ を用いて最適化した結晶構造に対して、DFT-MBD 法である PBE0 ハイブリッド汎関数³⁷⁾ と MBD 法の分散力補正^{31), 32)} に基づく結晶エネルギーと PBE+TS 法で計算した振動の寄与 (F_{vib}) からヘルムホルツ自由エネルギーを求めることによって、予測構造の相対エネルギーを高精度に評価できることが報告されている。³⁸⁾ このように、理論レベルを上げてより精密な計算を行うことで、より正確な評価が可能になると考えられるが、一方で、計算コストが上がれば、評価できる結晶構造数が制限され、予測精度に重大な影響を及ぼすことになる。計算コストの問題を解決するため、例えば Day らは、機械学習を用いて PBE0 計算と同等レベルの評価を高速に行うことができる方法を報告している。³⁹⁾ 機械学習や量子コンピューティングは、今後、結晶構造探索を含む結晶構造予測に応用され、新たなブレークスルーをもたらすかもしれない。

2.3 予測構造の選別

結晶構造予測の結果は、図 1c や図 2 に示すような、横軸を結晶密度、縦軸を (相対) 結晶エネルギーとして予測構造をプロットした結晶エネルギーのランドスケープを用いて解析することが多い。⁴⁰⁾ このエネルギーランドスケープにはいくつかのタイプが存在する。図 2a のように大きなエネルギーギャップを介して1つの結晶構造が突出して安定な場合、計算手法や各種計算設定の違いによる差は小さく、似たようなランドスケープになることが多い。そのため、これを標的分子の観測される結晶構造として、迷いなく選択することができる。しかし、このようなケースは稀である。多くの場合、わずか 1 kcal/mol 程度のエネルギー幅に多くの結晶多形が見つかり (図 2b と c)、この中から観測される結晶構造を特定しなければならない。

前述した分散力補正 DFT 法におけるさまざまな工夫に

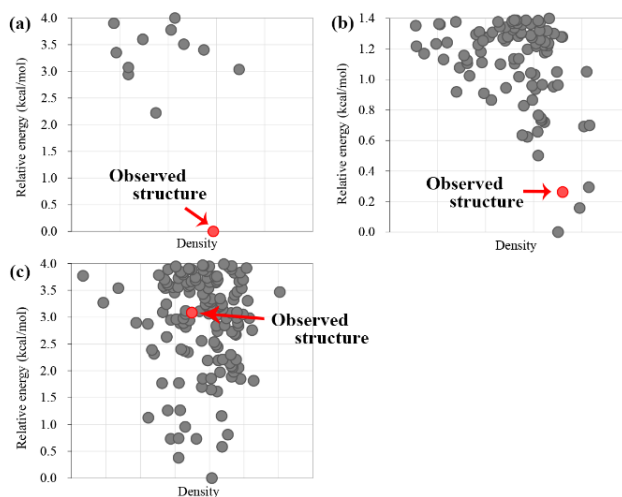


図2 エネルギーランドスケープの例。(Examples of energy landscape.)

よる結晶エネルギーの精度は、昇華エンタルピーに基づく実験値と比較して ± 1 kcal/mol程度まで迫っている。³⁴⁾しかし、結晶多形間の相対エネルギーの正確な評価には1 kJ/mol以下の精度が必要になる。⁴¹⁾残念ながら、現在の計算手法では、結晶多形間のわずかなエネルギー差は、計算設定や近似手法の違いによって異なり、ランキングも大きく変わってしまう。誤差範囲内にある多数の結晶構造の中から、本来、熱力学的に最安定であるはずの実験構造を特定することは難しく、予測構造を選別する方法論の確立が、いまだ結晶構造予測における課題として残っている。また、図2cのように、観測される結晶構造が高いエネルギー領域にランク付けされる場合、結晶エネルギーの計算手法の問題が考えられる。しかし、比較的高精度な計算手法を用いている場合、速度論的效果を考慮していないことが原因として議論されることが多い。結晶構造予測において、核形成、結晶成長性、結晶成長速度、多形転移、分子振動、溶媒効果など結晶化プロセスにおける速度論的效果や、相転移にかかわるエネルギー障壁を考慮した熱力学的効果など、いくつもある多形構造を淘汰する自然界の仕組みをさらに精密にモデル化し、考慮しなければ、多形現象を含めて正確な結晶構造予測の実現は難しいのかもしれない。

3. 結晶構造予測に関するわれわれの取り組み

ここでは、これまでわれわれが開発してきた結晶計算法や結晶構造探索法⁴²⁾⁻⁴⁵⁾とそれらの性能、および第6回ブラインドテスト⁷⁾に参加した結果について紹介する。

3.1 結晶エネルギーの定義

結晶のエネルギー E_{crystal} は非対称単位当たりのエネルギーとして式(1)により定義する。⁴⁵⁾

$$E_{\text{crystal}} = E_{\text{intra}} + E_{\text{lattice}} \quad (1)$$

ここで、 E_{intra} は非対称単位内の分子内相互作用エネルギーの和であり、 E_{lattice} は式(2)で定義する。

$$E_{\text{lattice}} = E_{\text{inter}}^{\text{AU}} + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_S^M \sum_J^N E_{\text{inter}}(i; S, J) \quad (2)$$

$E_{\text{inter}}^{\text{AU}}$ は、非対称単位内の分子間相互作用エネルギーの和であり、非対称単位が1分子である場合、値はゼロとなる。また、式(2)の第2項は非対称単位内の分子と、対称操作の適用により複製される結晶内の分子との分子間相互作用エネルギーの和を示す。結晶構造の最適化では、結晶の対称性を維持しながら、非対称単位内の原子の座標と格子定数をパラメータとして構造最適化し、エネルギー極小構造を得る。結晶内の分子内、分子間相互作用の評価には、既存の力場である MMFF94s^{46),47)} を採用している。

分子性結晶の平衡構造は、結晶内の分子内相互作用と分子間相互作用のバランスで保たれており、結晶エネ

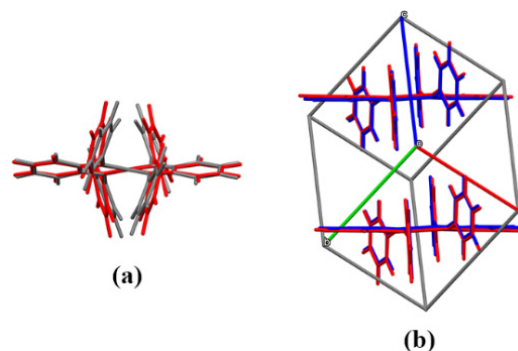


図3 ルブレンの孤立分子の (a) 立体構造と (b) 結晶構造。灰色：MP2/6-31G*, 赤色：MMFF94s, 青色：X線構造。⁴⁹⁾ ((a) Isolated-molecular geometry and (b) crystal structure of rubrene. Gray : MP2/6-31G*, Red : MMFF94s, Blue : X-ray structure.) 編集部注：カラーの図は電子版を参照下さい。

ルギーがより低くなる分子構造と分子配置をとる。結晶構造の最適化手法によっては、分子を剛体として扱い、立体配座の変化に伴う結晶エネルギーの緩和を無視する場合がある。例えば、有機半導体分子として有名なルブレンは、孤立状態で構造最適化を行うと、テトラセン骨格がねじれた配座を示すのに対して、結晶中では平面配座を示す(図3)。⁴⁸⁾ このように、孤立状態と結晶状態では分子の立体配座が異なることも多いので、注意が必要である。式(1)で定義する結晶エネルギーでは、分子内相互作用を考慮するので、分子間相互作用による配座変化も適切に取り入れることができる。^{45),48)}

3.2 結晶構造探索法とその性能

われわれの結晶構造探索法⁴⁵⁾のアルゴリズムは、基本的に他の手法と同じである(図1)。まず、構造式に基づき分子を構築し、孤立分子の構造最適化を行う。標的分子に配座柔軟性があれば、Corner flap, Edge flip, Stepwise rotationによる分子構造の局所変形法と貯水池注水アルゴリズムを用いた配座探索^{60),61)}を行い安定な配座異性体を得る。ここで得られた配座異性体から立体構造と立体エネルギーを考慮して、1つ、または複数を選択し、それぞれについて次のように試行結晶構造を生成する。選択した配座異性体を x , y , z 軸まわりに回転することでさまざまな分子配向の非対称単位を生成し、指定した空間群の対称操作に基づいて結晶構造を構築する。CSDのSpace Group Frequency Ordering¹¹⁾によれば、10種類の空間群($P2_1/c$, $P\bar{1}$, $C2/c$, $P2_12_12_1$, $P2_1$, $Pbca$, $Pna2_1$, Cc , $Pnma$, $P1$)でCSDに登録された有機結晶の約90%を占めていることがわかっている。空間群の選択は、最終的に得られる結晶構造を決めることから、標的分子の対称性などを加味して柔軟に選択するのがよい。^{45),48)} 生成した試行結晶構造は、すべて結晶エネルギーの極小化を行い、得られたユニークな最適化構造が、標的分子の可

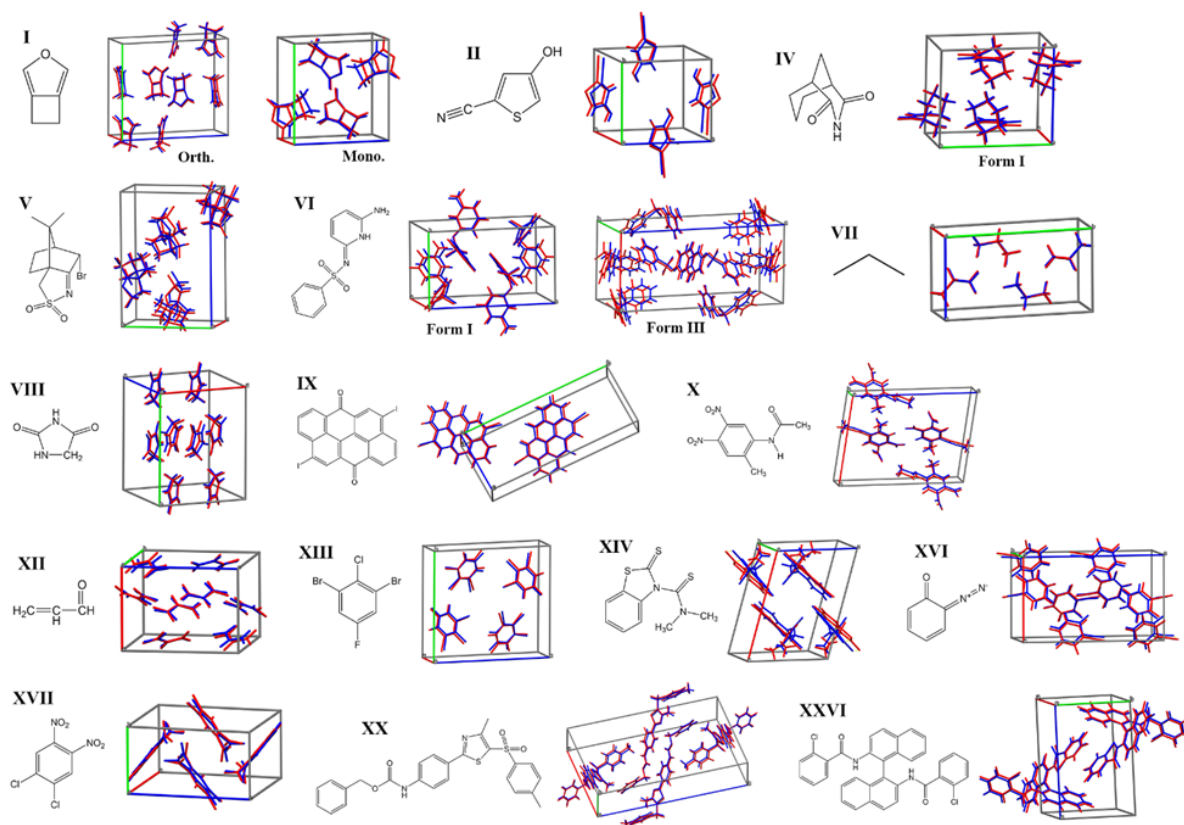


図4 結晶構造探索により得られた構造 (赤) と実験構造^{2),4)-7),50)-57)} (青) との重ね合わせ。(Superimpose of structures obtained by crystal structure searches (red) and experimental structures (blue).) 編集部注: カラーの図は電子版を参照下さい。

表1 結晶構造探索の結果と計算時間。(Results and computational time of crystal structure searches.)

Target	Crystal structure matching the observed one			Elapsed time (h) ^d
	Rank on MMFF94s ^a	$\Delta E_{\text{crystal}}$ (kcal/mol) ^b	RMSD ₂₀ (Ang.) ^c	
I (Orth.)	3	0.262	0.347	3.97
I (Mono.)	269	1.913	0.601	
II	1	0.0	0.393	4.21
IV (Form I)	55	1.014	0.299	9.43
V	56	1.637	0.617	15.03
VI (Form I)	70	3.084	0.401	24.40
VI (Form III)	107	3.606	0.674	
VII	22	0.164	0.155	1.94
VIII	9	0.965	0.398	4.34
IX	54	1.875	0.507	21.34
X	2350	6.053	0.442	19.90
XII	8	0.254	0.302	2.66
XIII	104	1.232	0.673	3.55
XIV	216	1.801	1.245	15.93
XVI	454	2.292	0.510	6.61
XVII	83	2.464	0.559	7.39
XX	39	2.387	0.361	154.31
XXVI	2	0.862	0.550	91.17

a MMFF94s力場による結晶エネルギーランキング。b 最安定構造からの結晶エネルギー差。c 実験構造^{2),4)-7),50)-57)}と20分子で重ね合わせを行った際の重原子位置の根平均二乗差。^{58),59)} d Intel Xeon Gold 6154 3.00 GHz CPU, 64コアを使用して, MPI/OpenMPハイブリッド並列計算を実行した場合の計算時間。

能な結晶構造となる。

過去のブラインドテスト²⁾⁻⁷⁾で対象となったI, II, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XVI,

XVII, XX, XXVIに対して, われわれの探索法を適用した結果を図4と表1に示した。ここでは, 分子回転角度を20度とし, 先に挙げた10種類の空間群を適用した。

配座探索により複数の配座異性体が得られた場合は、実験構造を参考に1つの配座異性体を選択した。作成した試行結晶構造数はそれぞれの標的分子に対して約10万構造である。また、静電相互作用の計算にはEwald法を用いた。なお、非対称単位が1分子である結晶のみを取り上げたが、複数分子であっても結晶構造探索法を適用することができる。

図4に示したように、本探索法を用いることで、すべての標的分子について、実験構造と一致する構造を得ることができた。本探索法は、多次元探索空間のグリッド上に試行結晶構造を系統的に生成するSystematic-grid法である。したがって、グリッドの分子回転角度を細かく刻み、すべての空間群を適用すれば、原理的に、すべての結晶多形を探索することができるが、それに伴って計算量が急激に増加する問題を抱えている。現在は、計算量の増加に対して大規模計算機環境を考慮した並列分散処理技術⁴⁴⁾で対応しているが、新しい方法論を考案し、より低コストで行えるような工夫が必要であると考えている。

3.3 ブラインドテストへの挑戦

われわれは、第6回ブラインドテストに参加し、3種の分子(XXII, XXIII, XXV)の結晶構造予測を行い、XXIIの結晶構造とXXIIIの結晶多形Bを正答したと判定された。⁷⁾ XXIIIの多形Dはカルボキシル基の水素原子位置が一致せず、また、XXVも判定基準を満たせず、誤答となった。後から考えれば、カルボキシル基の2量体構造などのプロトン移動が考えられる系では、探索で得られた結晶構造の水素原子を交換して結晶エネルギーの再評価を行うなどの工夫が必要であった。XXIIIの多形Aは探索グリッドの設定が不十分であったため、提出した予測構造リストに実験構造と一致する構造はなかった。XXIIIの多形CとEは予測の標的に含めなかった。これらは $Z > 1$ であり、より多くの結晶構造探索を行う必要があることから、計算機設備と人的要因を勘案して標的分子を絞り込んだためである。

CCDCから実験構造が公開された後、分子回転角度を小さくして探索グリッドを細かく取り(XXIII多形A: 20度, XXIII多形D: 10度, XXV: 30度)再探索を行ったところ、それぞれ実測と一致する構造を得ることができた(図5)。探索精度と計算時間はトレードオフの関係にあるため、グリッドを細かくして探索精度を上げると、より多くの計算時間が必要となる。次期ブラインドテストに向けて、できるだけ計算コストを抑えたいため、結晶構造最適化法や分子間相互作用計算法の改良を行っている。すでに、計算時間が大幅に削減できることを確認している。

MMFF94s力場による最適化構造は、実験による解析で決定された結晶構造と比べて格子体積が大きくなる傾向にあるが、結晶構造探索では高い精度を示す(図4)。

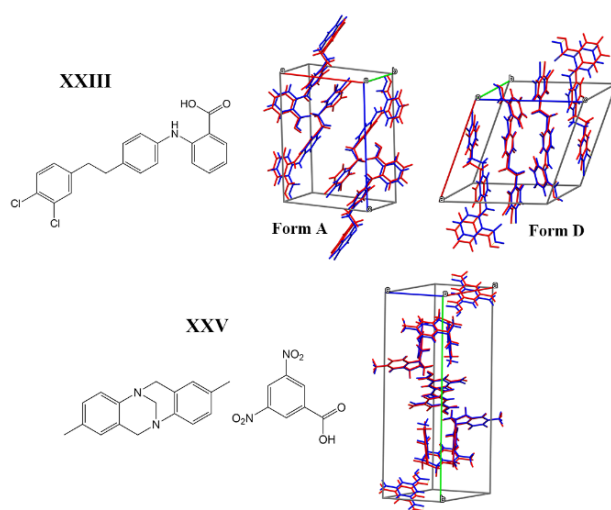


図5 CSP6の事後解析結果: XXIIIとXXVの予測構造(赤)と実験構造(青)の重ね合わせ。(Results of post analysis for CSP6: superimpose of predicted (red) and experimental (blue) structures for XXIII and XXV.) 編集部注: カラーの図は電子版を参照下さい。

一方、結晶の安定性を評価するには十分な精度があるとは言い難い(表1)。第6回ブラインドテストでは、周期境界条件を用いたPBE+TS法を利用し、XXIIの結晶構造はエネルギーランキングで2位、XXIIIの多形Bは13位であった。力場の修正や分散力補正DFT法などの活用は、適切な結晶の安定性評価を行うためには欠かせない。また、ポテンシャルエネルギーではなく、調和/非調和格子振動などを考慮した自由エネルギーを求め、予測構造の熱力学的安定性をより精密に評価する計算手法の開発を進めている。

4. 実験データを活用した結晶構造予測

ブラインドテストの対象となる結晶構造は、当然、未発表である。もろく崩れやすい特性をもつ分子性結晶の場合、解析可能な単結晶を常に得られるとは限らず、さまざまな苦労を経てようやく構造決定に至ることも多い。その貴重な成果を一年以上もの間、発表を留保していただいた実験研究者の方々に対して、一参加者の立場ではあるがこの場をお借りして感謝したい。そこで、構造決定が困難な粉末結晶の構造解析に適用できて、実験研究者の手助けとなる手法として、われわれが開発した粉末X線回折パターンを活用した結晶構造予測を紹介する。^{45), 62)}

本手法では、最安定構造からのエネルギー差($\Delta E_{\text{crystal}}$)、および実測と探索で得られた結晶構造の回折パターンの類似度(S_{PXRD})から評価値(A_{crystal})を求め、それに基づいて結晶構造をランク付けしている(式(3))。

$$A_{\text{crystal}} = \Delta E_{\text{crystal}} + \alpha(1 - S_{\text{PXRD}}) \quad (3)$$

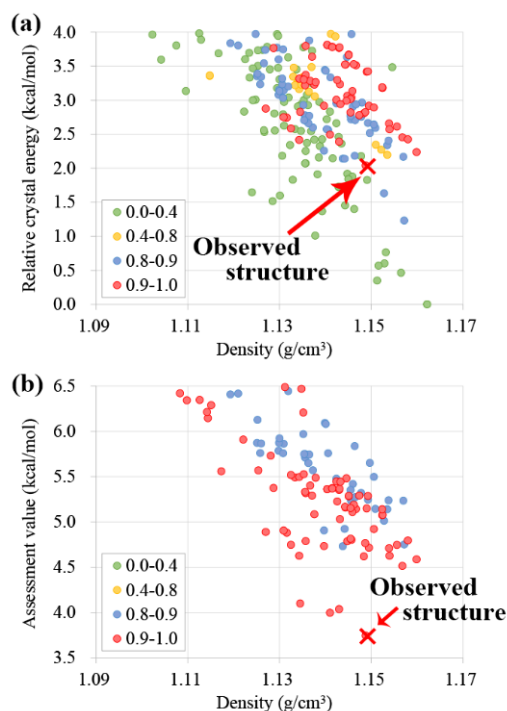


図6 C_{10} -DNBDTの(a)エネルギーランドスケープと(b)評価値ランドスケープ。(a) Energy and (b) assessment value landscapes of C_{10} -DNBDT.)

この手法を高性能有機半導体分子 C_{10} -DNBDTに適用した結果として、エネルギーと評価値のランドスケープを図6に示す。各点の色分けは、 S_{PXRD} 値に従って行っており、 S_{PXRD} が1に近い構造ほど実測の回折パターンをよく再現する。 A_{crystal} を用いて予測構造を評価することによって、エネルギーランドスケープに埋もれている実測の構造を見つけ出すことに成功している。

5. おわりに

本稿では、現在の結晶構造予測の計算手法と現状について概説した。また、われわれが開発してきた結晶計算法や結晶構造探索法を紹介し、それらの性能や改善点、第6回ブラインドテストに参加した結果についても取り上げた。

正確に結晶構造を予測するためには、予測手法のさらなる進歩が必要であるものの、周期境界条件を用いた分散力補正DFT法を活用した分子力場の改善や精密な結晶エネルギー算出など、現在の予測手法は急速に洗練されてきており成功例も増えている。小さな剛体分子であれば、比較的高い信頼性のもと、予測結果を活用できる状況にあるように思われる。一方、配座柔軟性の高い分子や水和物、共結晶などの構造予測は、非常に複雑で広大な探索空間をもつため十分な構造のサンプリングは難しく、加えて、現在の相対エネルギーの計算精度も十分であるとは言い難い。また、いまだ解決策のない結晶構造予測における問題は、実際に観測される結晶多形間で

見積もられる相対エネルギー幅に、多くの予測される結晶構造が存在することである。この実際に観測される結晶多形数と計算から導き出される結晶多形数の不一致は、相対エネルギーの評価方法の問題や改善への示唆というよりは、結晶化プロセスにおける核形成や結晶成長、溶媒効果など、いまだ結晶構造予測で考慮されていないが、結晶形成における重要なプロセスに解決策が眠っているのだと思う。

2020年の秋より第7回のブラインドテストが始まっている。⁶³⁾ 今回もまた、多くの参加者による結晶構造予測研究に関する貴重な議論や新規手法が、さらなる結晶構造予測の発展に寄与するものと期待している。

本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金(JP17H06373)より支援されました。

文 献

- 1) T. S. Thakur, R. Dubey and G. R. Desiraju: *Annu. Rev. Phys. Chem.* **66**, 21 (2015).
- 2) J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer and D. E. Williams: *Acta Cryst.* **B56**, 697 (2000).
- 3) W. D. S. 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 Cryst.* **B58**, 647 (2002).
- 4) G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. D. Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt and P. Verwer: *Acta Cryst.* **B61**, 511 (2005).
- 5) G. M. Day, T. G. Cooper, A. J. Cruz-Cabeza, K. E. Hejczyk, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, J. S. Tan, R. G. D. Valle, E. Venuti, J. Jose, S. R. Gadre, G. R. Desiraju, T. S. Thakur, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, S. L. Price, A. J. Misquitta, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, J. van de Streek, A. K. Wolf and B. Schweizer: *Acta Cryst.* **B65**, 107 (2009).
- 6) D. Bardwell, C. S. Adjiman, Y. A. Arnautova, E. Bartashevich, S. X. M. Boerrigter, D. E. Braun, A. J. Cruz-Cabeza, G. M. Day, R. G. D. Valle, G. R. Desiraju, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, M. B. Ferraro, D. Grillo, M. Habgood, D. W. M. Hofmann, F. Hofmann, K. V. J. Jose, P. G. Karamertzanis, A. V. Kazantsev, J. Kendrick, L. N. Kuleshova, F. J. J. Leusen, A. V. Maleev, A. J. Misquitta, S. Mohamed, R. J. Needs, M. A. Neumann, D. Nikylov, A. M. Orendt, R. Pal, C. C. Pantelides, C. J. Pickard, L. S. Price, S. L. Price, H. A. Scheraga, J. van de Streek, T. S. Thakur, S. Tiwari, E. Venuti and I. K. Zhitkov: *Acta Cryst.* **B67**, 535 (2011).
- 7) A. M. Reilly, R. I. Cooper, C. S. Adjiman, S. Bhattacharya, A. D. Boese, J. G. Brandenburg, P. J. Bygrave, R. Bylsma, J. E. Campbell, R. Car, D. H. Case, R. Chadha, J. C. Cole, K. Cosburn, H. M. Cuppen, F. Curtis, G. M. Day, R. A. DiStasio Jr, A. Dzyabchenko, B.

- P. van Eijck, D. M. Elking, J. A. van den Ende, J. C. Facelli, M. B. Ferraro, L. Fusti-Molnar, C. -A. Gatsiou, T. S. Gee, R. de Gelder, L. M. Ghiringhelli, H. Goto, S. Grimme, R. Guo, D. W. M. Hofmann, J. Hoja, R. K. Hylton, L. Iuzzolino, W. Jankiewicz, D. T. de Jong, J. Kendrick, N. J. J. de Klerk, H. -Y. Ko, L. N. Kuleshova, X. Li, S. Lohani, F. J. J. Leusen, A. M. Lund, J. Lv, Y. Ma, N. Marom, A. E. Masunov, P. McCabe, D. P. McMahon, H. Meekes, M. P. Metz, A. J. Misquitta, S. Mohamed, B. Monserrat, R. J. Needs, M. A. Neumann, J. Nyman, S. Obata, H. Oberhofer, A. R. Oganov, A. M. Orendt, G. I. Pagola, C. C. Pantelides, C. J. Pickard, R. Podeszwa, L. S. Price, S. L. Price, A. Pulido, M. G. Read, K. Reuter, E. Schneider, C. Schober, G. P. Shields, P. Singh, I. J. Sugden, K. Szalewicz, C. R. Taylor, A. Tkatchenko, M. E. Tuckerman, F. Vacarro, M. Vasileiadis, A. Vazquez-Mayagoitia, L. Vogt, Y. Wang, R. E. Watson, G. A. de Wijs, J. Yang, Q. Zhu and C. R. Groom: *Acta Cryst.* **B72**, 439 (2016).
- 8) A. Gavezzotti: *Acc. Chem. Res.* **27**, 309 (1994).
- 9) A. J. Cruz-Cabeza, S. M. Reutzel-Edens and J. Bernstein: *Chem. Soc. Rev.* **44**, 8619 (2015).
- 10) C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward: *Acta Cryst.* **B72**, 171 (2016).
- 11) CSD Space Group Statistics, The Cambridge Crystallographic Data Centre, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/ccdcresources/?ResourceType=df54ec48-4914-4d32-846c-76fe7c15370d> (2020).
- 12) P. Verwer and F. J. J. Leusen: *Rev. Comput. Chem.* **12**, 327 (1998).
- 13) J. R. Holden, Z. Du and H. L. Ammon: *J. Comput. Chem.* **14**, 422 (1993).
- 14) A. V. Dzyabchenko, V. Agafonov and V. A. Davydov: *J. Phys. Chem. A* **103**, 2812 (1999).
- 15) B. P. van Eijck and J. Kroon: *J. Comput. Chem.* **20**, 799 (1999).
- 16) M. U. Schmidt and U. Englert: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **10**, 2077 (1996).
- 17) D. E. Williams: *Acta Cryst.* **A52**, 326 (1996).
- 18) R. G. Della Valle, E. Venuti and A. Brillante: *J. Chem. Phys.* **118**, 807 (2003).
- 19) P. G. Karamertzanis and C. C. Pantelides: *J. Comput. Chem.* **26**, 304 (2005).
- 20) D. H. Case, J. E. Campbell, P. J. Bygrave and G. M. Day: *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 910 (2016).
- 21) J. Pillardy, Y. A. Arnautova, C. Czaplowski, K. D. Gibson and H. A. Scheraga: *PNAS* **98**, 12351 (2001).
- 22) V. E. Bazterra, M. B. Ferraro and J. C. Facelli: *J. Chem. Phys.* **116**, 5984 (2002).
- 23) A. M. Lund, G. I. Pagola, A. M. Orendt, M. B. Ferraro and J. C. Facelli: *Chem. Phys. Lett.* **626**, 20 (2015).
- 24) F. Curtis, T. Rose and N. Marom: *Faraday Discuss.* **211**, 61 (2018).
- 25) Q. Zhu, A. R. Oganov, C. W. Glass and H. T. Stokes: *Acta Cryst.* **B68**, 215 (2012).
- 26) J. C. Cole, C. R. Groom, M. G. Read, I. Giangreco, P. McCabe, A. M. Reilly and G. P. Shields: *Acta Cryst.* **B72**, 530 (2016).
- 27) M. A. Neumann: *J. Phys. Chem. B* **112**, 9810 (2008).
- 28) G. M. Day, J. Chisholm, N. Shan, W. D. S. Motherwell and W. Jones: *Crystal Growth & Design* **4**, 1327 (2004).
- 29) M. A. Neumann: GRACE. Avant-garde Materials Simulation GmbH, Germany, <http://www.avmatsim.eu>.
- 30) M. A. Neumann and M. -A. Perrin: *J. Phys. Chem. B* **109**, 15531 (2005).
- 31) A. Tkatchenko, R. A. DiStasio, Jr., R. Car and M. Scheffler: *Phys. Rev. Lett.* **108**, 236402 (2012).
- 32) A. Ambrosetti, A. M. Reilly, R. A. DiStasio, Jr. and A. Tkatchenko: *J. Chem. Phys.* **140**, 18A508 (2014).
- 33) A. M. Reilly and A. Tkatchenko: *Phys. Rev. Lett.* **113**, 055701 (2014).
- 34) A. M. Reilly and A. Tkatchenko: *J. Chem. Phys.* **139**, 024705 (2013).
- 35) J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof: *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3865 (1996).
- 36) A. Tkatchenko and M. Scheffler: *Phys. Rev. Lett.* **102**, 073005 (2009).
- 37) C. Adamo and V. Barone: *J. Chem. Phys.* **110**, 6158 (1999).
- 38) J. Hoja, H. -Y. Ko, M. A. Neumann, R. Car, R. A. DiStasio Jr. and A. Tkatchenko: *Sci. Adv.* **5**, eaau3338 (2019).
- 39) O. Egorova, R. Hafizi, D. C. Woods and G. M. Day: *J. Phys. Chem. A* **124**, 8065 (2020).
- 40) S. L. Price: *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 1996 (2008).
- 41) J. Yang, W. Hu, D. Usvyat, D. Matthews, M. Schutz and G. K. -L. Chan: *Science* **345**, 640 (2014).
- 42) S. Obata and H. Goto: *J. Comput. Chem. Jpn.* **7**, 151 (2008).
- 43) S. Obata and H. Goto: *J. Comput. Aided Chem.* **9**, 8 (2008).
- 44) S. Obata and H. Goto: *AIP Confer. Proceed.* **1649**, 130 (2015).
- 45) H. Ishii, S. Obata, N. Niitsu, S. Watanabe, H. Goto, K. Hirose, N. Kobayashi, T. Okamoto and J. Takeya: *Sci. Rep.* **10**, 2524 (2020).
- 46) T. A. Halgren: *J. Comput. Chem.* **17**, 490 (1996).
- 47) T. A. Halgren: *J. Comput. Chem.* **20**, 720 (1999).
- 48) S. Obata, T. Miura and Y. Shimoi: *Jpn. J. Appl. Phys.* **53**, 01AD02-1 (2014).
- 49) L. Huang, Q. Liao, Q. Shi, H. Fu, J. Mab and J. Yao: *J. Mater. Chem.* **20**, 159 (2010).
- 50) A. J. Blake, B. A. J. Clark, H. Gierens, R. O. Gould, G. A. Hunter, H. McNab, M. Morrow and C. C. Somerville: *Acta Cryst.* **B55**, 963 (1999).
- 51) R. Boese, H. -C. Weiss and D. Bläser: *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 988 (1999).
- 52) R. A. Howie and J. M. S. Skakle: *Acta Cryst.* **E57**, o822 (2001).
- 53) F. R. Fronczek and J. G. Garcia: *Acta Cryst.* **E57**, o886 (2001).
- 54) R. K. R. Jetti, R. Boese, J. A. R. P. Sarma, L. S. Reddy, P. Vishweshwar and G. R. Desiraju: *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 1963 (2003).
- 55) F. -L. Yu, C. H. Schwalbe and D. J. Watkin: *Acta Cryst.* **C60**, o714 (2004).
- 56) S. Roy and A. Matzger: *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 8505 (2009).
- 57) T. S. Thakur, M. T. Kirchner, D. Bläser, R. Boese and G. R. Desiraju: *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 14076 (2011).
- 58) J. A. Chisholm and S. Motherwell: *J. Appl. Cryst.* **38**, 228 (2005).
- 59) C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek and P. A. Wood: *J. Appl. Cryst.* **41**, 466 (2008).
- 60) H. Goto and E. Osawa: *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 8950 (1989).
- 61) H. Goto and E. Osawa: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2**, 187 (1993).
- 62) 中山尚史, 小畑繁昭, 後藤仁志: 日本画像学会誌 **59**, 308 (2020).
- 63) CSP Blind Tests, The Cambridge Crystallographic Data Centre, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/initiatives/CSPBlindTests/> (2020).

プロフィール



小畑繁昭 Shigeaki OBATA
コンフレックス株式会社
CONFLEX Corporation
〒108-0074 東京都港区高輪3-23-17 品川センタービルディング6F
Shinagawa Center Bldg. 6F, 3-23-17, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074, Japan
e-mail: obata@conflex.co.jp
最終学歴: 豊橋技術科学大学 工学研究科 博士後期課程 機能材料工学専攻修了, 博士(工学)
専門分野: 計算化学, 結晶計算, 並列コンピューティング
現在の研究テーマ: 計算機シミュレーションによる結晶構造予測や結晶構造解析, 多形転移メカニズム解析



中山尚史 Naofumi NAKAYAMA
コンフレックス株式会社
CONFLEX Corporation
〒108-0074 東京都港区高輪3-23-17 品川センタービルディング6F
Shinagawa Center Bldg. 6F, 3-23-17, Takanawa, Minato-ku, Tokyo 108-0074, Japan
e-mail: nakayama@conflex.co.jp
最終学歴: 筑波大学大学院化学研究科修了 博士(理学)
専門分野: 計算化学, 量子化学
現在の研究テーマ: 有機金属錯体の分子力場の構築



後藤仁志 Hitoshi GOTO
豊橋技術科学大学
Toyohashi University of Technology
〒441-8580 豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1
Hibarigaoka 1-1, Tempaku-cho, Toyohashi, 441-8580, Japan
e-mail: gotoh@tut.jp
最終学歴: 北海道大学大学院理学研究科修了 博士(理学)
専門分野: 計算化学, ケモインフォマティクス
現在の研究テーマ: ソフトクリスタルの学理解明