

分子シミュレーションによる β -コハク酸結晶の形態予測

和泉研二・平田 啓*・福島信弘**

Prediction of Growth Habit of β -Succinic Acid Crystal by Molecular Simulation

WAIZUMI Kenji, HIRATA Hiraku, FUKUSHIMA Nobuhiro

(Received September 27, 2013)

Growth and equilibrium forms of β -succinic acid crystal were successfully calculated by the modern computer simulation technique. The morphology obtained was compared with those predicted by the classical theoretical methods. In this case study, we will demonstrate an advantage of the modern methods to the prediction of the crystal habits.

1. はじめに

結晶の外形は、化学物質の溶解性、医薬品の生体利用効率、結晶製品のパッケージングや保存、種々の工業プロセスにおける凝結や濾過、化粧品などにおける密度やキメの最適化など、様々な工程や用途において、大きな影響を及ぼす重要なファクターである。結晶が本来どのような外形をもつのか、どのような外形をとり得るのかを解明し精度よく予測することは、それ自体が興味深い研究対象であるばかりでなく、応用の観点からも期待が大きい。

結晶の外形の予測は、3つの考え方によるアプローチで行われている。一つは目、網面密度の最も高い結晶面が発達するという Bravais の経験 (Bravais, 1918) や、並進を伴う対称要素を加味した Bravais-Friedel-Donnay-Harker 則 (BFDH 則) など、結晶構造 (格子定数と空間群) のみから結晶のとり得る外形を予測しようとするアプローチ (Donnay ら, 1973) である。それによって予測される形態を構造形 (structure form) という。2つ目のアプローチは、表面エネルギーが最小になる形を求めようとするものである。液体は表面エネルギーが最小となるよう、球形をとろうとする。結晶においても、各面ごとに計算される表面積 \times 表面エネルギーが結晶全体として最小になる外形をとるほうが有利である。この外形を平衡形 (equilibrium form) という。平衡形の予測には、出現可能な結晶面の表面エネルギーを正確に計算する必要がある。しかし、複雑な構造をもつ結晶では、理論計算によって表面エネルギーを求めることは困難であるため、これまでほとんど平衡形の予測はなされてこなかった。3つ目は成長形 (growth form) である。結晶面の成長速度の違いで決まる結晶の外形を、結晶の外形を予測する計算の分野で成長形という。成長形の予測には、結晶面の成長速度をどのような考えをもとに算出するかが課題である。Hartman ら (1980) は、結晶中における周期的な強い結合鎖 (周期的結合鎖、Periodic Bond Chain; PBC) (Hartman, 1955; Bennema ら, 1973; Bennema ら, 1977) に着目して結晶の構造形を予測する PBC 理論を発展させ、結晶表面が一層分積み重なるときに得られる結合エネルギーである付着エネルギー (アタッチメントエネ

* 山口大学教育学部 ** サイエンス・テクノロジー・システムズ株式会社

ルギー)が、その面の成長速度と比例関係にあると仮定することで、いくつかの結晶で成長形の予測を行っている。

近年、成長形(結晶面の成長速度)や平衡形(表面エネルギー)を、量子力学法に基づく計算によって予測する試みが行われるようになり、いくつかの結晶で良い結果が得られるようになってきた。前報において私たちは、高精度の分子力場計算や、結晶における計算では無視できない周期的境界条件を組み入れて計算することが可能である最新の化学計算ソフトを駆使して、ビフェニル結晶の成長形および平衡形を予測した。そして、従来の手法を用いておこなわれたこれまでの結果よりも、より現実の結晶の形態を予測できたことを報告した。

コハク酸($C_4H_6O_4$; $HOOC-(CH_2)_2-COOH$)は、貝類などの含まれるうまみ成分を構成する物質の一つとして、またクエン酸回路を構成する酸の一つとして知られている酸である。 β -コハク酸の結晶構造は、Broadleyら(1959)およびLevielら(1981)によって決定された。比較的簡単な構造の分子性結晶を形成することから(図1)、結晶形態予測の対象としていくつかの研究が行われてきた結晶でもある。Daveyら(1982)は、水およびイソプロパノールから成長する β -コハク酸結晶の形態を分析するとともに、PBC理論を用いていくつかの出現可能性のある結晶面の相対的な形態学的重要性(Morphological Importance; M.I.)を求めることにより、実際の結晶の形と予測された成長形との比較を行った。その結果、水溶液から成長する結晶は板状になる一方、2-プロパノールから成長する結晶は針状になること、また、PBC理論によって予測したM.I.は、両者の結晶面の発達の順序とは異なることが判明した。彼らはこれらの結果を、溶媒分子の結晶面への吸着の観点から解釈した。つまり、溶液側面する構造が各々異なる結晶面へ、溶媒分子が吸着する場合、溶媒分子の種類によってその吸着の強さの程度が異なるため、異なる溶媒から成長させると形態が異なってくること、またPBC理論による解析にはそれが全く考慮されていないため、実験で得られた結晶形態と一致しなかったと解釈した。

Berkovitch(1985)は、溶媒として水、2-プロパノール、エタノールを用いた場合、昇華によって気相から成長させた場合の β -コハク酸の結晶形態を観察・分析するとともに、付着エネルギーの計算にvan der Waals力および静電力を導入して成長形を予測した。その結果、水およびエタノールから成長させた結晶では(100)面が、プロパノールから結晶化させた場合および昇華によって成長させた場合の結晶は(010)面が最も発達することなど、それぞれの場合で結晶形態が大きく大別されること、また、理論的に予測された成長形は後者の形態と似たものとなったと報告した。彼は、極性の比較的大きな水とエタノールは(100)面により吸着しやすいのに対し、比較的極性の2-プロパノールは結晶面への吸着が弱いために、前者では(100)面が発達し、後者では昇華およ

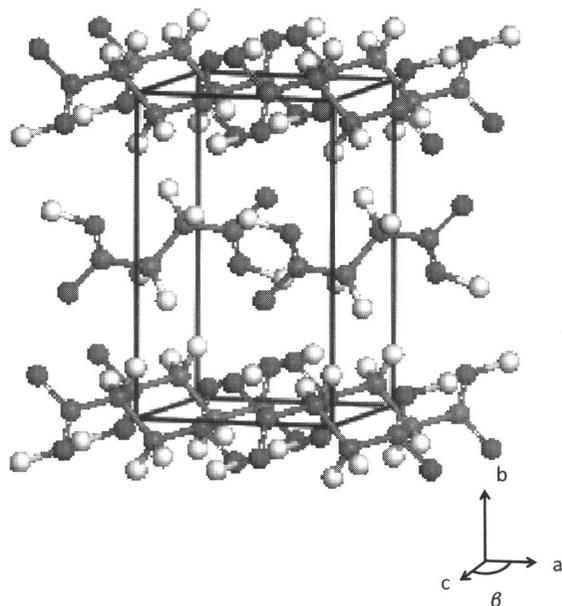


図1 β -コハク酸の結晶構造

び理論的に予想される形態に近いものになると解釈している。

その後、Docherty (1988) らは、付着エネルギーの計算に必要な原子間ポテンシャルのパラメーターを古典的な量子力場計算である MNDO 法 (Modified Neglect of Differential Overlap 法) による計算で求めるとともに、いくつかのパターンの原子間ポテンシャルパラメーターによって付着エネルギーを計算し、 β -コハク酸の成長形を求めた。その結果は、Berkovich ら (1985) が報告した結果とほぼ同様であった。しかし、Docherty ら (1988) は溶媒の影響については取り扱っていない。溶媒の影響による成長形の違いについては、Berkovitch ら (1985) の定性的な解釈以降、研究がなされていない。また、これまで β -コハク酸結晶の平衡形予測は報告されていない。

そこで本研究では、高精度の分子力場計算や結晶における計算では無視できない周期的境界条件を組み入れて計算することが可能である最新の化学計算ソフトを駆使して、 β -コハク酸結晶の構造形、成長形および平衡形を計算し、これまでの結果とともにそれらの妥当性を検討するとともに、水、エタノール、プロパノール分子のコハク酸結晶面への吸着エネルギーの計算し、その結果に基づいて、異なる溶媒から得られるコハク酸結晶の成長形の違いについて考察する。

2. 計算方法

2-1 結晶内における分子構造の最適化

結晶形態の予測計算は、化学計算ソフトのパッケージである accelrys 社の Material Studio 2.0 中に複数のソフトを用いて行った。計算に用いるコハク酸結晶の構造は、X線回折法によって Leviel (1981) が決定した構造 (空間群 $P2_1/c$ 、 $a=5.519\text{\AA}$ 、 $b=8.862\text{\AA}$ 、 $c=5.101\text{\AA}$ 、 $\beta=91.59^\circ$) を用いた。

その結晶構造をもつコハク酸結晶に対して、分子構造の構造最適化が可能なソフトである MS-Discover を用いた分子力場計算を実行し、結晶構造中におけるコハク酸分子の構造、電荷分布ならびに結晶格子エネルギーを最適化した。分子力場としては、高精度汎用力場である compass を用いた。クーロン力の長距離相互作用の効果は、3次元の Ewald 法によって計算に取り込んだ。また、Van der Waals の寄与は Atom-based とし、カットオフ 9.5\AA として計算した。

Discover によって最適化された結晶を用いて、MS-Morphology によって、構造形、成長形および平衡系を計算した。成長形および平衡形における分子フラグメント間の相互作用は forcite を用いて計算した。計算のカットオフは 12.5\AA とした。なお、今回の計算では、結晶表面はバルク結晶の完全な終点であるとし、表面緩和による結晶面の構造変化はないと仮定した。

2-2 結晶形態予測

BFDH 則による構造形は、結晶格子定数と空間群のみに依存し、結晶の化学組成や分子構造は無関係である。BFDH 則に基づいて、結晶の中心から結晶面 (hkl) までの距離 D が面間距離 d_{hkl} に比例するとして、距離 D の相対値から、結晶の外形を決定した。

成長形の予測では、まず最初に Donny - Harker 法によって幾つかの結晶面を生成させ、それらの結晶面に対して、次式から付着エネルギー ($E_{att hkl}$) を計算した。

$$E_{att}hkl = E_{latt} - E_{slice}hkl \quad (1)$$

ここで、 E_{latt} は格子エネルギー、 $E_{slice}hkl$ はスライスエネルギーである。

付着エネルギー計算におけるクーロン力の長距離効果は、2次元の Ewald 法を用いることによって取り入れた。ある面の成長速度 (R_{hkl}) は、その面の付着エネルギーと比例するという仮定のもと、計算された付着エネルギーの相対値を結晶中心から各々の面までの距離に割当て、成長形を決定した。

平衡形の予測では、成長形の計算と同様、Donny - Harker 法によって抽出したいいくつかの結晶面に対して、次式から表面エネルギー (E_{surf}) を計算した。

$$E_{surf}hkl = 1/2 \times \lim_{M \rightarrow \infty} [E_{latt}(M) - E_{slice}hkl(M)] / A_{hkl} \quad (2)$$

ここで、 A_{hkl} は表面積であり、着目した結晶面の層の数である。クーロン力の長距離効果は、2次元の Ewald 法を用いることによって取り入れた。平衡形の予測は、結晶面の表面エネルギーが結晶中心からその面への法線距離に比例するという Wulff (1901) の定理を用い、結晶中心から各々の面までの距離に割当てることによって行った。

結晶表面への溶媒分子の吸着エネルギー計算は、単独で存在する結晶面と溶媒分子1つのそれぞれエネルギーの総和と、溶媒分子が結晶表面と最も安定に結合した場合の全エネルギーとの差から求めた。

3. 結果と考察

構造形予測の際に必要な β -コハク酸結晶の主な結晶面間距離とともに、成長形および平衡形予測のために計算した各種エネルギーおよび関連する各種の値を表1に示す。面間距離、付着エネルギー、表面エネルギーの値のそれぞれを用いて、構造形、成長形および平衡形の各面への法線距離の相対値を計算した。また、それに基づいて、各結晶形態の結晶面の相対的な面積をファセットごとに求めた。得られた法線距離、ファセット面積の相対値、形態学的重要性 (Morphological Importance) の順序を、これまでに報告されたものとともに表2に示す。また、結晶形態描画ソフト SHAPE によって描いた各々の結晶形態を図2に、各々の結晶のファセット面積の割合の比較を図3に示す。

今回の理論計算によって予測された形態では、結晶面の形態学的重要性の順序はそれぞれ異なった順序になった。最も発達すると予想される面は、平衡形および成長形の予測では {010} 面であるが、構造形では {100} 面であった。成長形における結晶面の形態学的重要性は、1番目と2番目は、Berkovitch (1985) および Docherty ら (1988) の順序と同じで、{010} 面と {100} 面となったが、3番目以降は彼らのいずれの報告とも異なった。実験によって報告された成長形の形態学的重要性 (Morphological Importance) の順序を理論的に予測された順序とともに、表3に示す。また、表4に各結晶表面への溶媒分子の吸着エネルギーの値を示す。表3には、表4に示した各結晶表面への溶媒分子の吸着エネルギーの値に基づいて予想される、結晶面の発達の大小関係も併記した。

Berkovitch (1985) は、水とエタノールから成長させた結晶で {100} 面が発達する一方、2-プロパノールでは昇華によって成長した結晶や予測計算によって得られる結晶と同様、{010} 面が発達するのは、極性の比較的大きな水とエタノールは {100} 面により吸着しやすいのに

対し、比較的極性の2-プロパノールは結晶面への吸着が弱いために、前者では溶質分子が結晶に取込まれ難くなって{100}面が発達し、後者ではその影響が小さく、昇華および理論的に予想される形態に近いものになると解釈した。今回、吸着エネルギーを計算した結果、溶媒分子の{100}面への吸着エネルギーは、水、エタノール、2-プロパノールのそれぞれで、-7.4230、-7.5460、-6.3956 kcal/molとなった。この結果から、確かに水とエタノールの吸着の方が2-プロパノールの吸着よりも強いことがわかる。

一方、{010}面への吸着エネルギーは、水、エタノール、2-プロパノールのそれぞれで、-5.2484、-3.9224、-3.9209 kcal/molであり、{100}面への吸着と同様、いずれの分子も{010}面に吸着することがわかる。分子の吸着のみを考えると、2-プロパノールの場合も、{100}面の成長がより強く抑制されている。また、水、エタノール、2-プロパノールのそれぞれの分子の{100}面への吸着エネルギーと{010}面への吸着エネルギーの値の差は、それぞれ2.1846、3.01であり、溶媒分子の吸着による{100}面と{010}面の成長に対する相対的な抑制効果は、水、2-プロパノール、エタノールの順に大きくなっている。この順序も、これらの3つの溶媒から成長した結晶の形の違いとは調和的ではない。以上のことから、本研究により、水とエタノールから成長させた場合、理論的に予測される{010}面よりも{100}面が発達するのは、やはり水とエタノール分子の{100}面への吸着が大きな要因であると結論づけることができる。

また、理論計算するためには多くの数値計算が必要であることから、これまで計算されていなかった平衡形を今回初めて予測することができた。その結果、最も発達する面は成長形と同じ{010}面であるが、2番目に重要な面は成長形の場合の{100}面とは異なり、{111}面であることがわかった。

表1 βコハク酸結晶の成長形および平衡形予測のためにそれぞれ計算した、付着エネルギー E_{att} (kcal/mol) および表面エネルギー E_{surf} (kcal/mol) ^{a)}

結晶面	面間隔	成長形 (付着エネルギー、 E_{att} (kcal/mol))			平衡形 (表面エネルギー、 E_{surf} (kcal/mol))			
		hkl	d_{hkl} (Å)	E_{att} (Total)	E_{att} (vdW)	E_{att} (Elec.)	E_{surf} (Total)	E_{surf} (vdW)
{ 1 0 0 }	5.4285		-33.4448	-6.9857	-26.4591	0.4029	0.0877	0.3152
{ 1 1 0 }	4.6350		-39.2157	-9.9386	-29.2771	0.4128	0.1184	0.2944
{ 0 2 0 }	4.4519		-17.9129	-13.5278	-4.3851	0.1805	0.1391	0.0414
{ 0 1 1 }	4.1983		-43.3725	-9.7402	-33.6324	0.4238	0.1017	0.3221
{ 1 2 0 }	3.4423		-44.8759	-12.8371	-32.0388	0.3610	0.1232	0.2377
{ 1 1 - 1 }	3.4121		-46.5721	-15.5021	-31.0700	0.5783	0.1110	0.4673
{ 0 2 1 }	3.2517		-46.1196	-12.3504	-33.7692	0.3821	0.1240	0.2581
{ 1 1 1 }	3.2369		-22.6336	-19.7455	-2.8882	0.1819	0.1599	0.0220
{ 1 2 - 1 }	2.8429		-49.7902	-16.9460	-32.8442	0.5259	0.1234	0.4024
{ 1 2 1 }	2.7391		-25.6611	-21.8382	-3.8229	0.2003	0.1697	0.0306

a) Total: 全エネルギー、vdW: van der Waals エネルギー項、Elec.: 静電エネルギー項

表2 予測されたβ-コハク酸結晶形態における主な結晶面の結晶中心からの法線距離(相対値)、ファセット面積(相対値)および形態学的重要性の順序

構造形 (BFDH法, this work)				平衡形 (this work)				成長形 (this work)			
結晶面 (hkl)	結晶中心からの 法線距離 (相対値)	ファセット 面積 (相対値)	形態学的 重要性の 順序	結晶面 (hkl)	結晶中心からの 法線距離 (相対値)	ファセット 面積 (相対値)	形態学的 重要性の 順序	結晶面 (hkl)	結晶中心からの 法線距離 (相対値)	ファセット 面積 (相対値)	形態学的 重要性の 順序
{100}	1.00	1.00	1	{100}	2.23	0.36	3	{100}	1.87	0.52	2
{110}	1.17	0.43	4	{110}	2.29	0.05	5	{110}	2.19	0.00	5
{020}*	1.22	0.61	3	{020}*	1.00	1.00	1	{020}*	1.00	1.00	1
{011}	1.29	0.79	2	{011}	2.35	0.15	4	{011}	2.42	0.11	4
{111}	1.65	0.00	5	{111}	1.01	0.74	2	{111}	1.26	0.47	3

成長形 ^{a)} (Berkovitch, 1985)				成長形 ^{b)} (Dochertyら, 1988)			
結晶面 (hkl)	結晶中心からの 法線距離 (相対値)	ファセット 面積 (相対値)	形態学的 重要性の 順序	結晶面 (hkl)	結晶中心からの 法線距離 (相対値)	ファセット 面積 (相対値)	形態学的 重要性の 順序
{100}	1.13	0.89	2	{100}	2.26	0.31	2
{110}	1.42	0.05	5	{110}	2.28	0.07	4
{020}*	1.00	1.00	1	{020}*	1.00	1.00	1
{011}	1.40	0.42	3	{011}	2.60	0.13	3
{111}	1.22	0.36	4	{111}	4.63	0.00	5

* 面指数は空間群 P21/c で統一。

a) Berkovitch (1985)、表11の値を用いた計算。

b) Dochertyら (1988)、表5の SetI の値を用いた計算。

表3 理論計算および実験によって得られたβ-コハク酸結晶の成長形における結晶面の形態学的重要性の順序

成長形 (理論)	本研究	{010} > {100} > {111} > {011} > {110}
	Berkovitch (1985)	{010} > {100} > {011} > {111} > {110}
	Dochertyら (1988)	{010} > {100} > {011} > {110} > {111}
成長形 (実験) Berkovitch (1985)	昇華	{010} > {011} > {100} > {110} > {111}
	水	{100} > {011} ~ {111} > {110} > {010}
	吸着エネルギー (絶対値)の順序	{100} > {111} ~ {010} ~ {011} > {110}
	エタノール	{100} > {010} > {011} > {110}
	吸着エネルギー (絶対値)の順序	{011} > {111} > {100} > {010} ~ {110}
	2-プロパノール	{010} > {011} > {100}
	吸着エネルギー (絶対値)の順序	{110} > {100} > {011} > {010} > {111}

発達大 発達小

表4 β-コハク酸の結晶表面に対する溶媒分子の吸着エネルギー

	結晶面	溶媒分子の吸着 エネルギー (kcal/mol)
水	100	-7.4230
	110	-1.1967
	020	-5.2484
	011	-5.1686
	111	-5.3255
エタノール	100	-7.5460
	110	-3.4410
	020	-3.9224
	011	-8.2449
2-プロパノール	111	-7.8636
	100	-6.3956
	110	-7.9977
	020	-3.9209
	011	-5.8359
	111	-2.7462

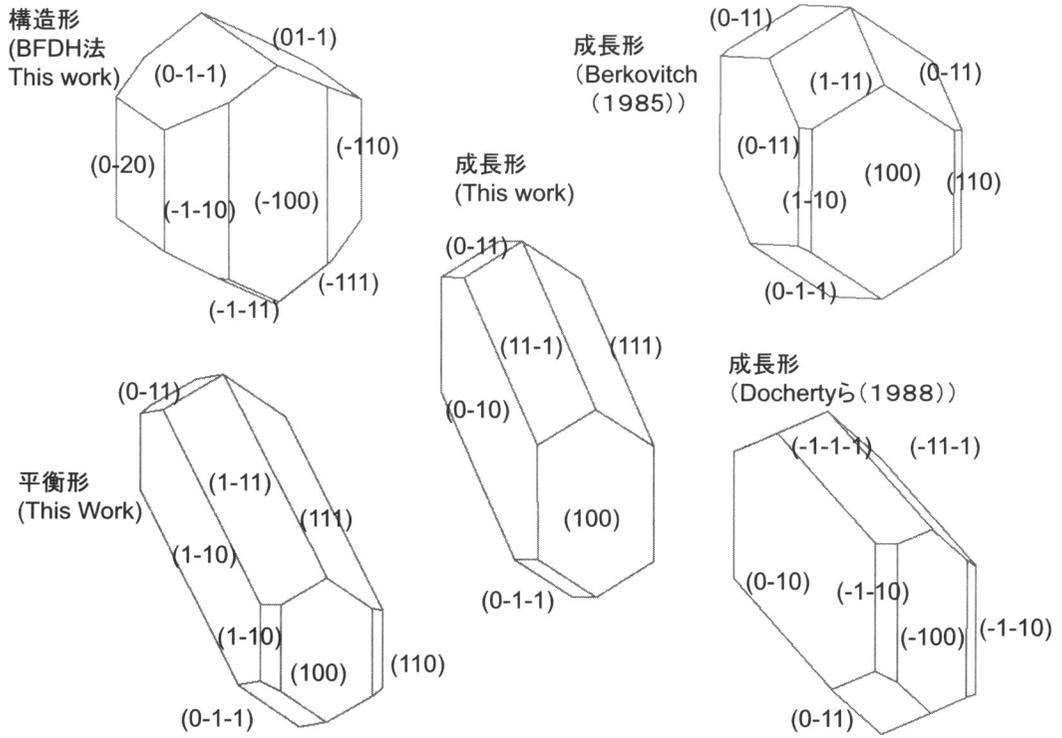


図2 理論計算によって予測されたβ-コハク酸結晶形態の比較

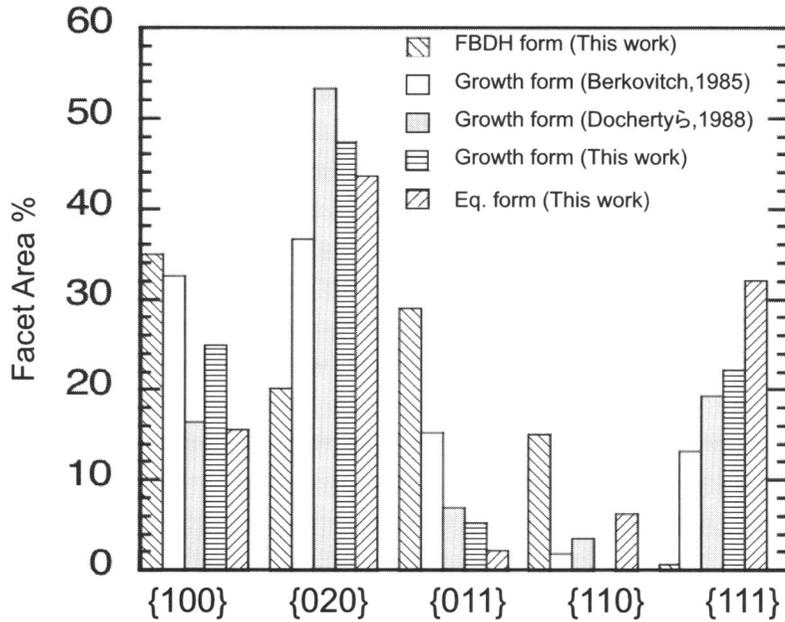


図3 結晶形態予測により得られたβ-コハク酸結晶の結晶面の面積の比較

参考文献

- Bennema, P. and Gilmer, G.H., 1973, in *Crystal Growth: An Introduction*, Ed., Hartman, P., North-Holland, Amsterdam.
- Berkovitch-Yellin, Z., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, pp.8239-8253.
- Bravais, A., 1913, *Etudes Crystallographiques*, Academie des Sciences: Paris.
- Broadley, J.S., Cruickshand, D.W., Morrison, W.J, 1959, *Proc. R. Soc. London*, A1959, pp.251-441.
- Davey, R.J., Mullin, J.W., Whiting, M.J.L., 1982, *J. Cryst. Growth*, 58, pp.304-312.
- Docherty, A. and Roberts, K.J., 1988, *Journal of Crystal Growth*, 88, pp.159-168.
- Donnay, J. D. H. and Harker, D., 1937, *American Mineralogist*, 22, pp.463-467, "A new law of crystal morphology extending the law of Bravais".
- Hartman, P. and Bennema, P., 1980, *Journal of Crystal Growth*, 49, pp.145-156, "The attachment energy as a habit controlling factor. ?I. ?Theoretical considerations"
- Hartman, P. and Perdok, W.G., 1955, *Acta Crystallogr.*, 8, pp.49-52, "Relations between structure and morphology of crystals".
- Leviel, J.P., Auvert, G., and Savariault, J.M., 1981, *Acta Crystallog.*, B37, pp.2185-2189.
- Wulff, G., 1901, *Z. Krystallogr.*, 34, pp.449-530, "Zur fragedergeschwindigkeit des wachsthums und derauflosungderkrystallflachen".