

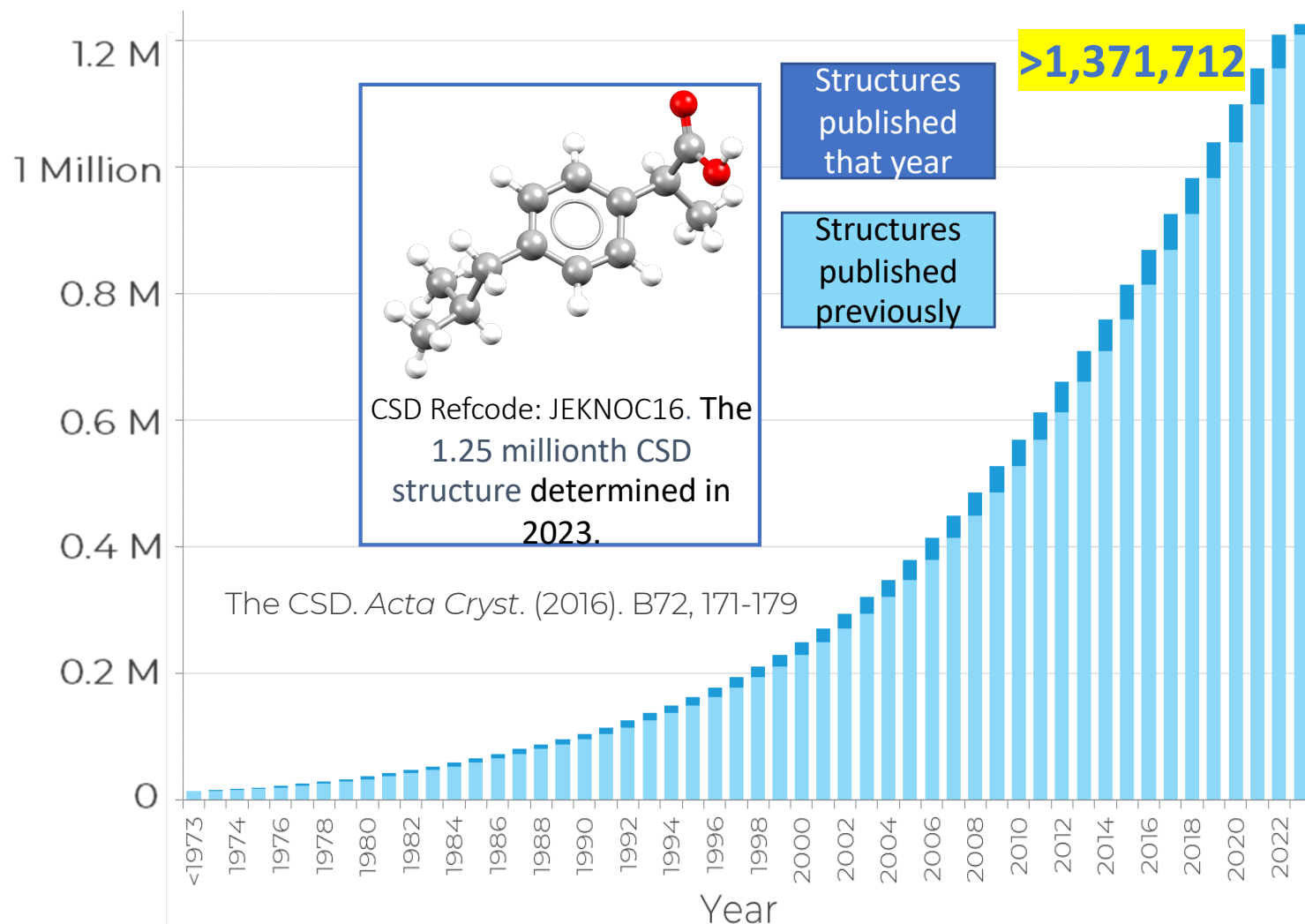
CSD-Materials

東京科学大理学院
植草秀裕

内容や図表はCCDCのWeb siteや資料から引用しています。ご許可いただき感謝いたします。

The Cambridge Structural Database (CSD)

ケンブリッジ結晶構造データベース

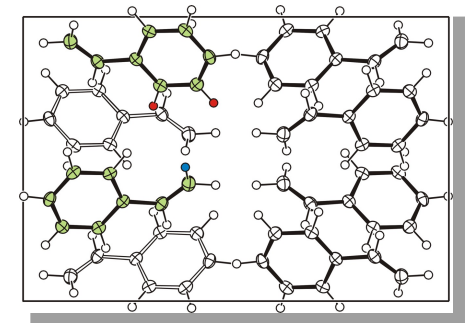


- > 1.35 million structures
 - >94M 3D coordinates
- > 28 million bond lengths
 - >2M unique distributions
- > 40 million valence angles
 - >3M unique distributions
- > 14 million torsion angles
 - >800K unique distributions
- > 2 million rings
 - >400K unique distributions

さらに、結合距離や原子間接触距離（水素結合）のデータベース (Knowledge Base; Mogul, IsoStar) を作成している

結晶構造解析法 ーものを「見る」・ものを「測る」ー

- その状態で測定し回収できる（非破壊分析）
- 少量のサンプル（0.1mm角以下の結晶）
- 三次元構造が精度良くわかる唯一の方法

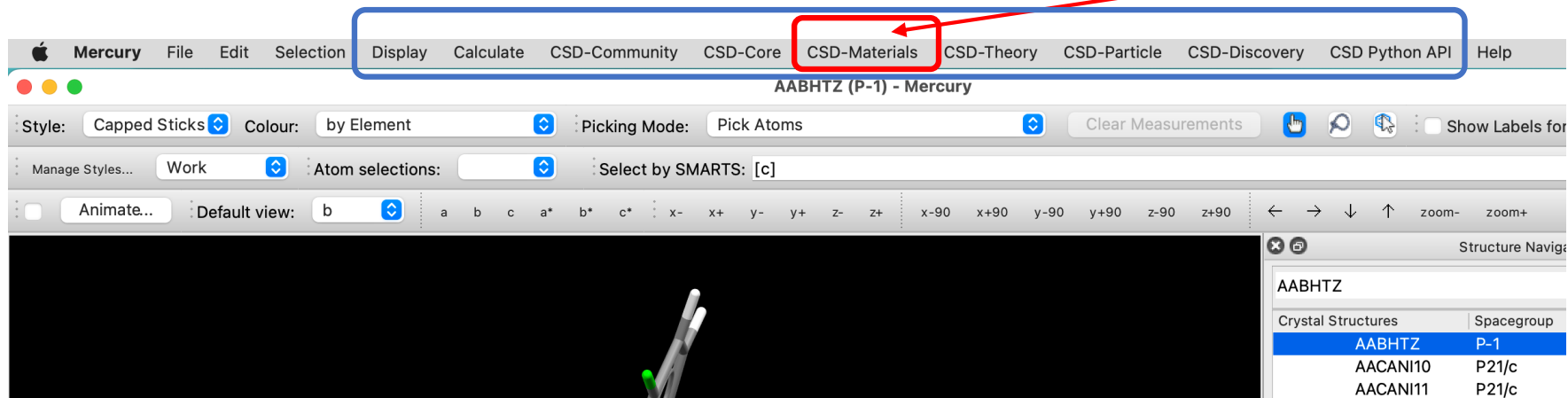


- 得られた個々の結晶構造は絶対的な価値を持つ。
- 結晶構造情報から構造科学を展開するには、データベース化(CSD)、そして結晶構造データベース(CSD)の活用が鍵となる！

CSDを使いこなすツールとしてCSD-Materialsの機能を見ていきたいと思います。

CSD-Materials@ Mercury

分子間相互作用とその利用に関するToolbox



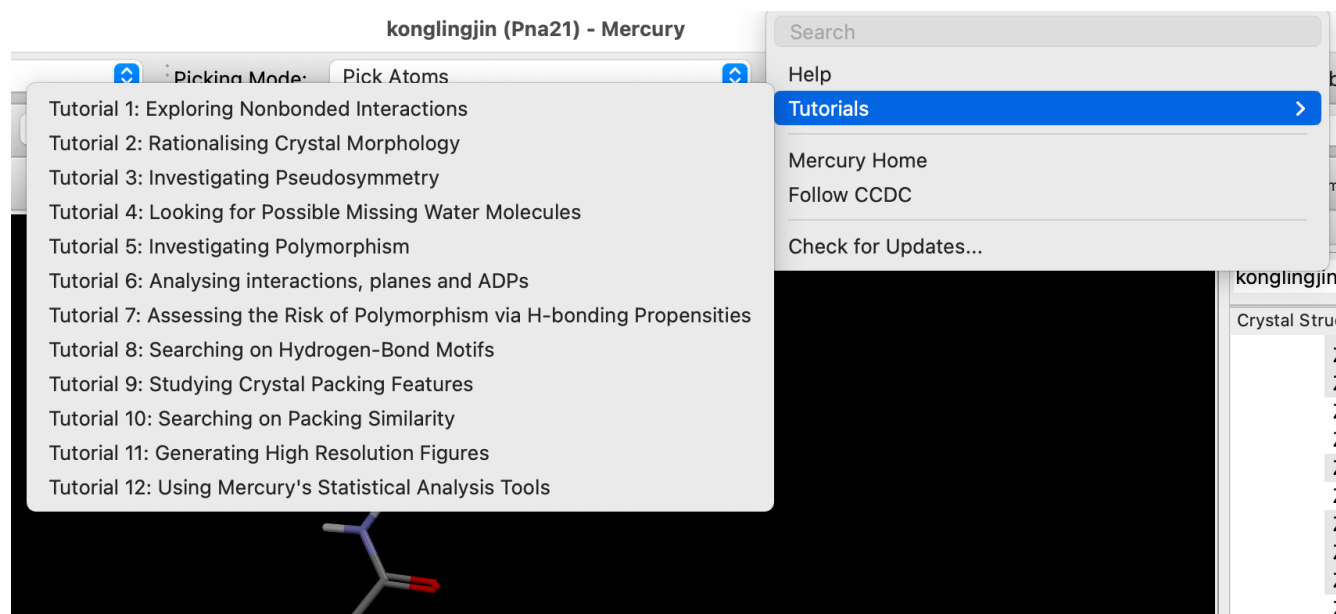
Mercury Menu

- Calculate: Packing, Contacts, Structure overlay (構造の重ね合わせ) など
- CSD-Community: Deposit, encifer, CellCheckなど (無料提供機能) など
- CSD-Core: Mogul(Geometry Check), IsoStarなど
- **CSD-Materials: (本日のトピック) 分子間相互作用の利用に着目**
- CSD-Theory: (新機能) 結晶構造予測・Landscape Generator
- CSD-Particle: (新機能) **結晶の外形**と表面の分析と表示
- CSD-Discovery: タンパク質結晶中の相互作用
- CSD Python API: Python言語で記述した機能 (自作も可能)



参考：MercuryからアクセスできるCSD MaterialsのWebや文書

- CCDC Materials Web page
 - <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/by-use-case/develop-new-materials/>
 - TOP / Support and Resources / Documentation & Resources / <Product = CSD-Materials> その他にYouTubeビデオもある。
- Mercury > Help > Tutorials > 1-12 (Please go through them)



Mercury CSD-Materials メニュー

大雑把に4つに分類する

検索

1. 様々なモチーフを検索する
2. MOPACへのインターフェース、力場計算による分子間相互作用

3. 水素結合の傾向から多形結晶が存在しそうかどうか

4. 分子構造の相補性を利用した共結晶生成可能性

相互作用

5. 分子間相互作用マップ(FIM)の計算と表示

6. 水素結合の統計的評価

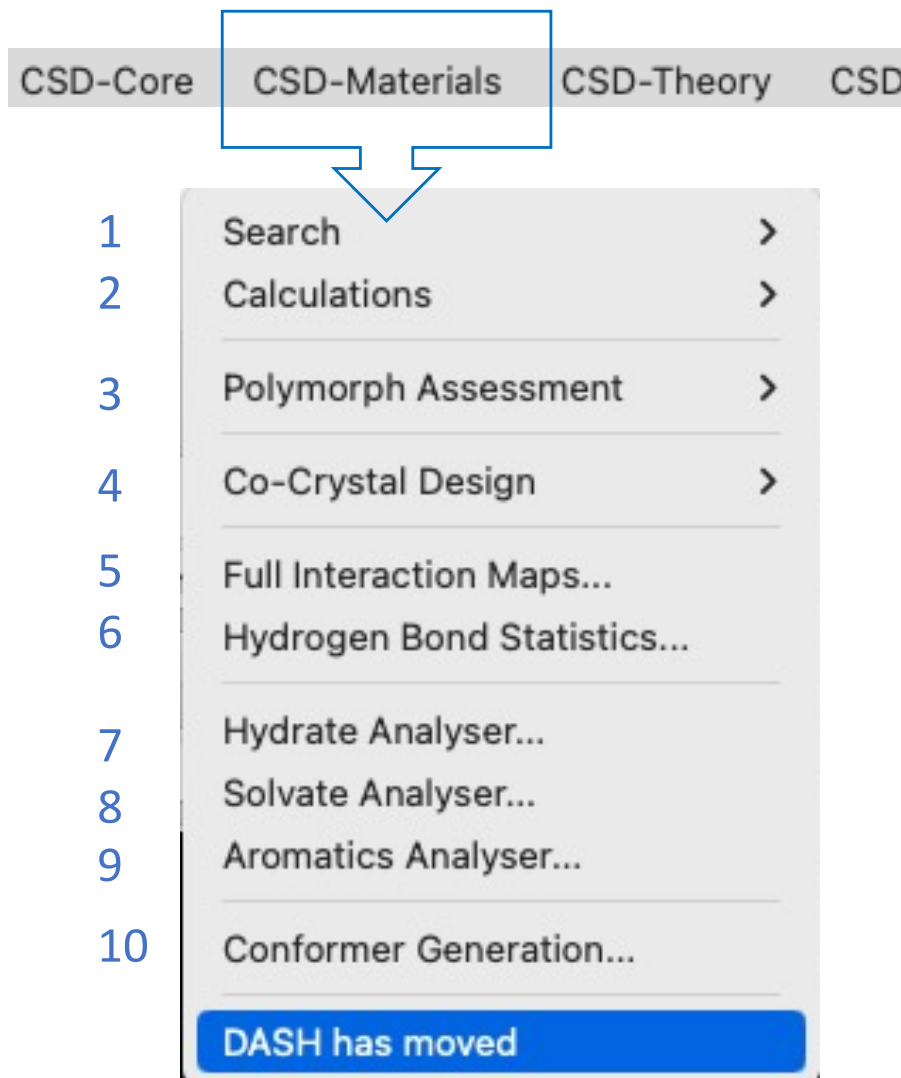
7. 水和物結晶構造の解析

水和物

8. 溶媒和物結晶構造の解析

9. アリール基間の相互作用

10. 可能なコンフォメーションの生成



CSD-Materials 機能を大雑把に 4 分類する

1. 検索

- 水素結合、オリジナル分子配置の検索
- 結晶構造類似性比較

2. 水素結合・相互作用の評価

- 分子間相互作用マップ (Full Interaction Map)
- 水素結合可能性の定量評価 (Polymorph Assessment) & 水素結合統計評価 (Hydrogen Bond Statistics)
- 分子間相互作用エネルギー (Inter-molecular potentials by UNI FF)
- アリアル基間相互作用 (Aromatic Analyser)

3. 水和物・溶媒和物の評価

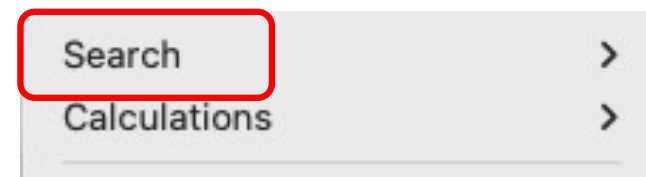
- Hydrate & Solvate Analyser

4. その他 (Co-Crystal Design, Conformer Generation)

CSD-Materials 機能を大雑把に四分類する

1. 検索系

- 水素結合、オリジナル分子配置の検索
- 結晶構造類似性比較



Conquestによる手動検索と比べ、分子間（相互作用）の検索に特化している検索。

- **Motifs** – （水素結合等）モチーフ・synthonを検索する。
自分で条件をすべて入力するより楽（プリセットあり）
- **Crystal Packing Feature** – より大きい構造（複数分子による分子配列など）を指定し類似の構造・配列を検索。
- **Crystal Packing Similarity** – 結晶構造全体の類似性

検索

1. Search – Motifs

特定の結晶構造不要で調べられる

- 特定の部分構造 間の分子間相互作用(synthon)（特徴的な水素結合など原子...原子相互作用）を検索する。
例：異種間COOH – CONH₂

Select the motif(s) you would like to search for

Select one of the following options and then press 'Next' motifs, select the 'Create' option.

Select motif option

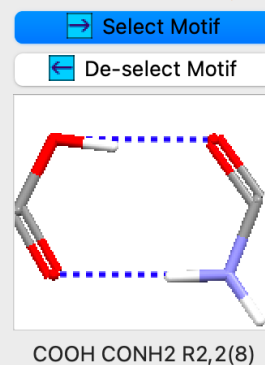
- ☒ Select pre-defined motif(s)
- ☐ Create new motifs
- ☐ Open a motif file (gmxml, mxml)

Select search motifs

Use the 'select' button to select motif search queries from the list of available motifs.

> homomeric
v heteromeric

- COOH CNO...
- COO HNCN...
- COOH CNC...
- COOH OH R...
- COOH CON...
- COOH CNC...
- COO CNHC ...
- COOH CNC...
- COOH CCN...
- NH2CNH SO...
- CONH(cis)...



heteromeric
COOH CON...

Go Back

Continue

- 著名な相互作用（水素結合）は予めセットしており複数選べる。
- #2 Create new motifs では官能基リスト利用や描画も可能

Select search structures

Use the buttons to select/deselect items you wish to use

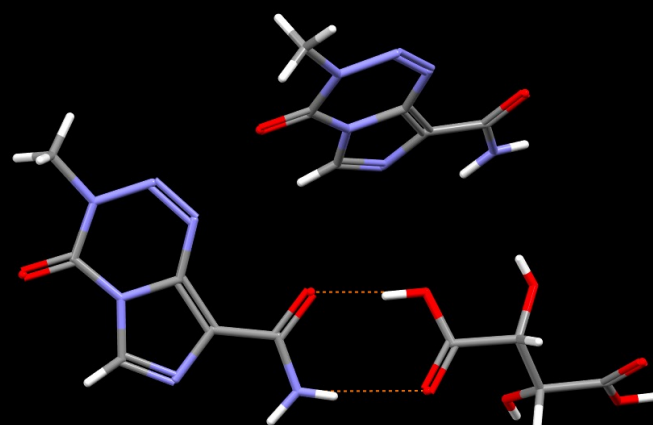
Available Structures

- > Structures
- > ConQuest Hits
- > Databases
- > Searches

Selected Structures (1241941)

▼ Databases

CSD 5.44



検索結果
サーチを編集、さらに条件を追加（フィルターもできる。

使用するデータベース
を選択して検索する。
例：CSD全体

Searches

motif_search_3 Options

motif	# structures	% frequency
COOH CO...	549	46.4
ACEQUW		
ACESAE		
ACESEI		
ACESOS		
ACESUY		
ACETAF		
ACOMUC		
ACOMU...		
AFIGOO		
AJAKIF		
AJAKUR		
AJALAY		
AJALEC		
AMIIAH		

View Options

View results: by motif

☐ List all matches ☐ Multi-view mode

☐ Show negative results

Structure Navigator Searches

Post Search Options

motif_search_3 complete

Would you like to:

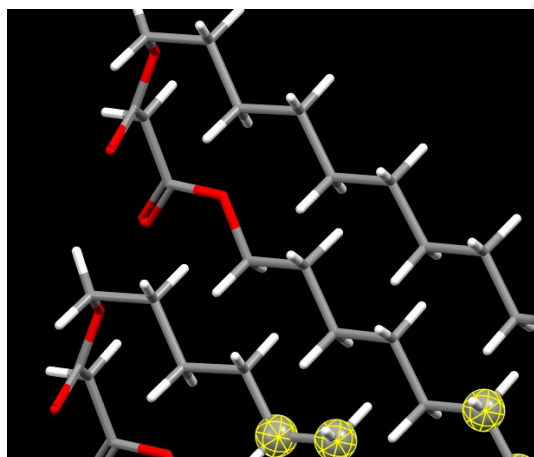
Save Results...

Edit Search...

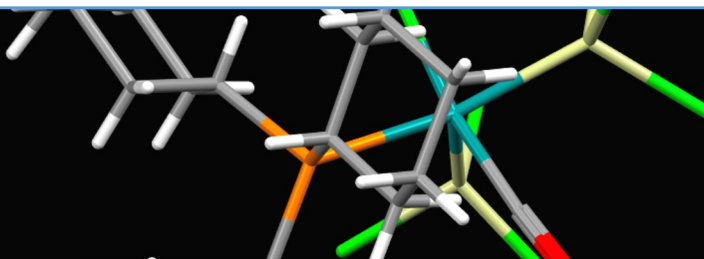
Filter Results...

検索

1- Crystal packing feature 任意の分子配置の 検索を簡単に (パッキングモチーフ検索)



類似性が低い環状構造の例



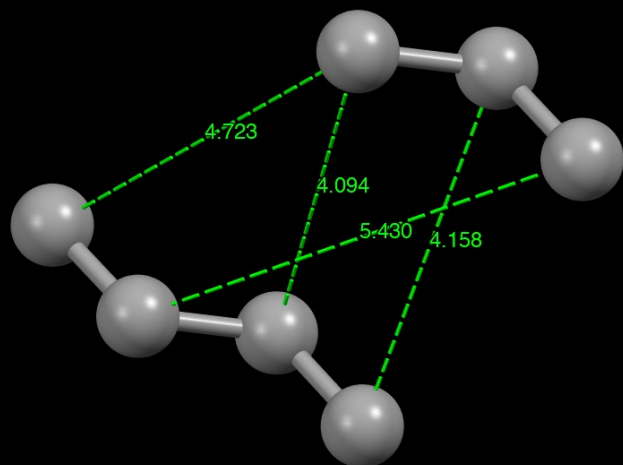
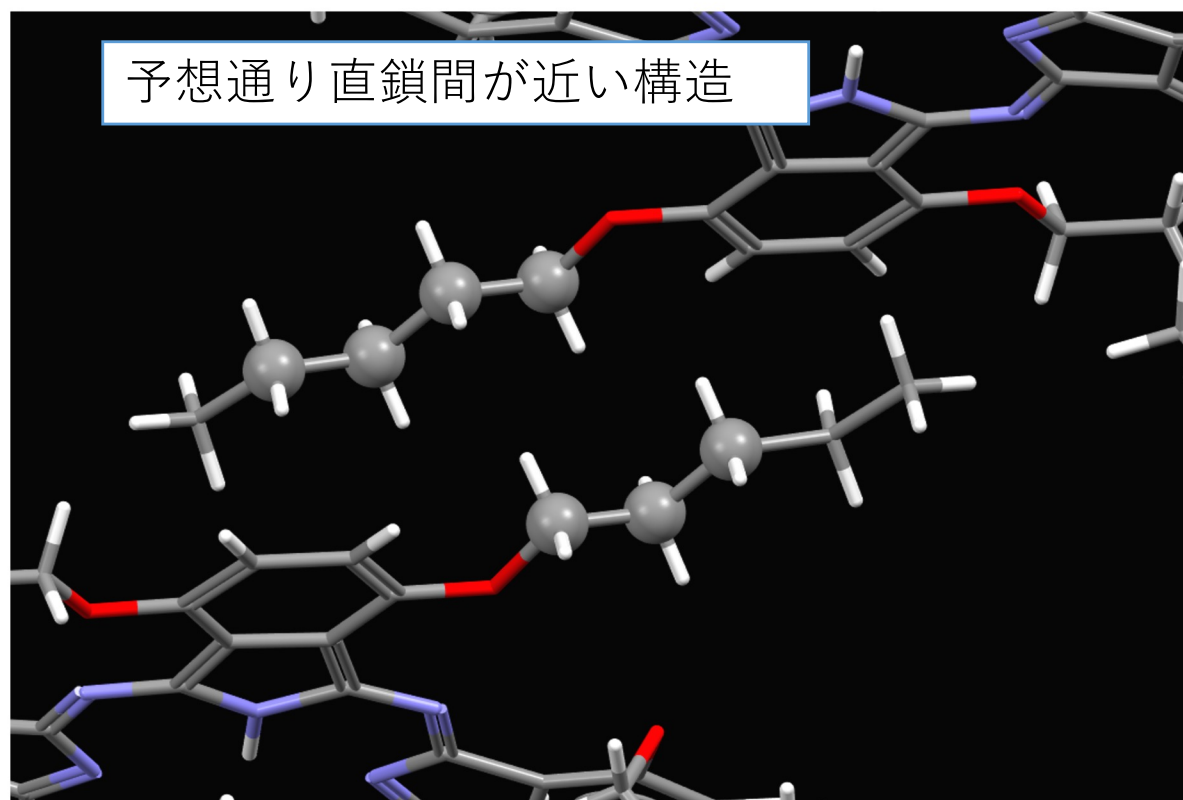
ng feature

select the spatial arrangement

ect feature>



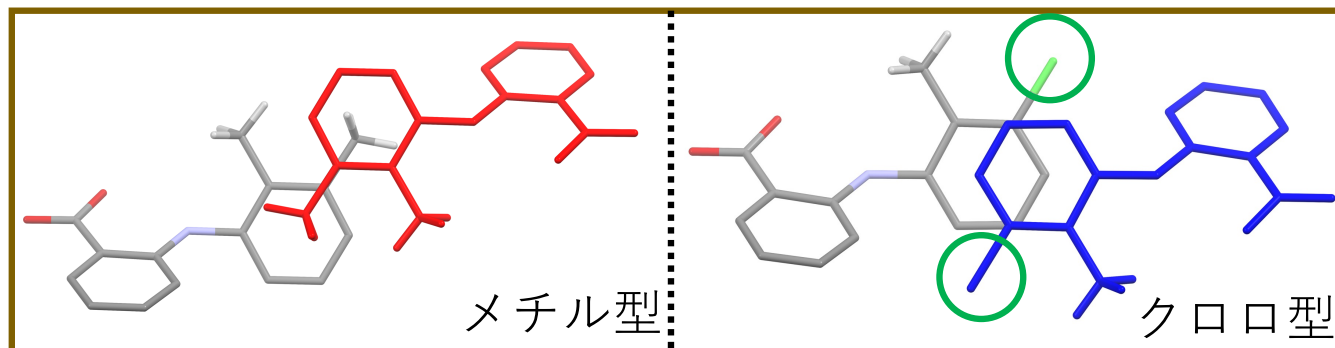
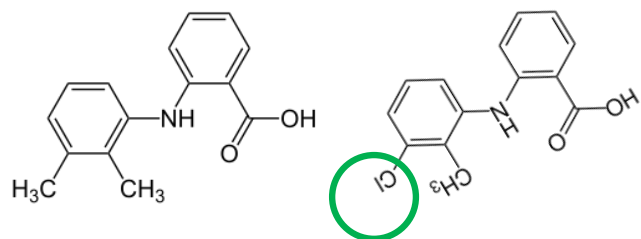
予想通り直鎖間が近い構造



検索 1- Packing feature 実例2

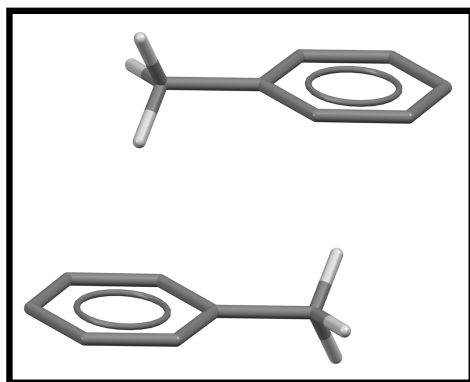
メフェナム酸とトルフェナム酸の配列の違い？

メチル基とクロロ基だけ違うが、Me-Cl交換則で同じパッキングになる？

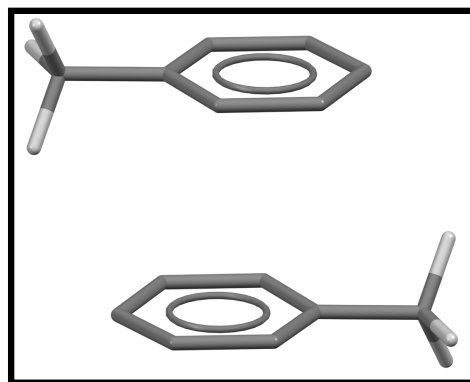


多成分結晶中のMFA-MFA(左)とTFA-TFA(右)のパッキングの違い：どちらが多いのか？

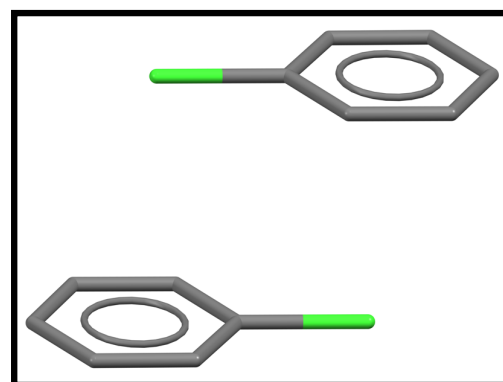
●これらの構造がCSDに含まれる件数を調べた



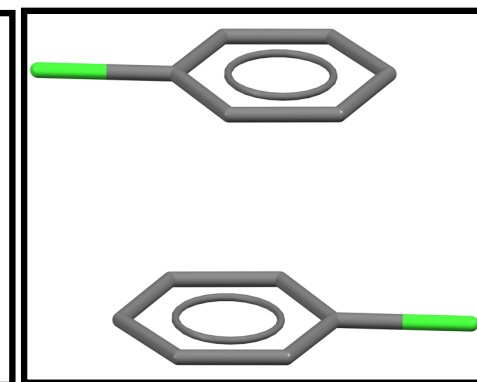
メチル型
208/295



クロロ型
87/295



メチル型
47/204



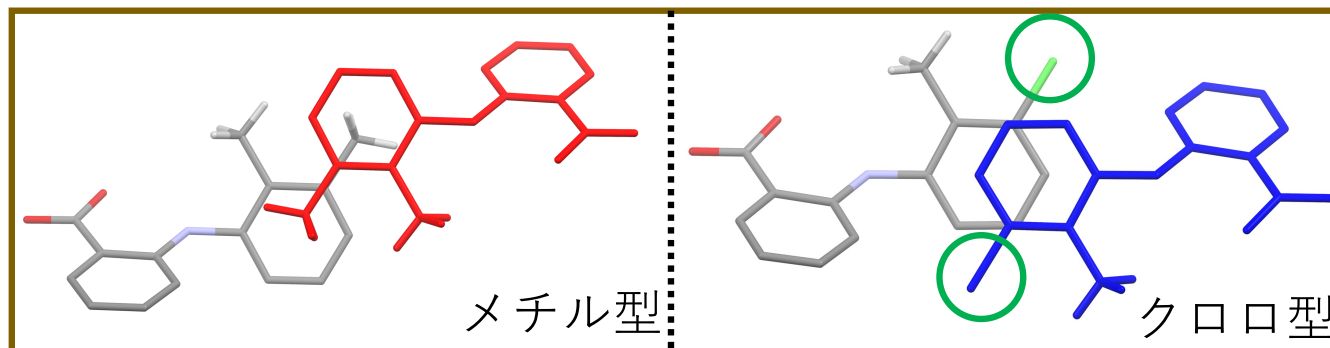
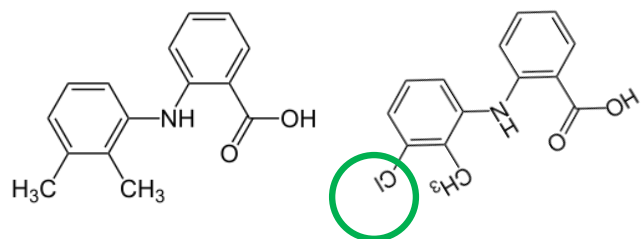
クロロ型
157/204

●実際の結晶構造中の構造は多く見られ、安定であった。

検索 1- Packing feature 実例 2

メフェナム酸とトルフェナム酸の配列の違い？

メチル基とクロロ基だけ違うが、Me-Cl交換則で同じパッキングになる？



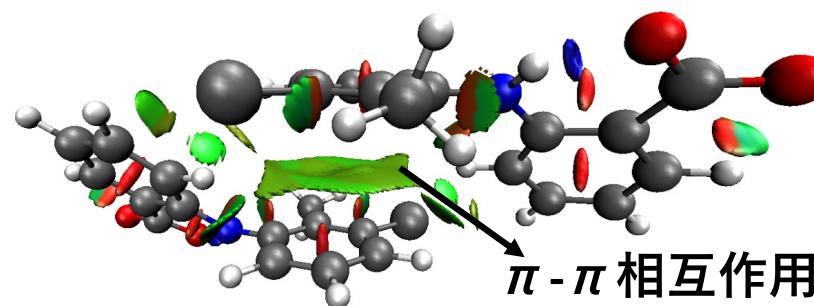
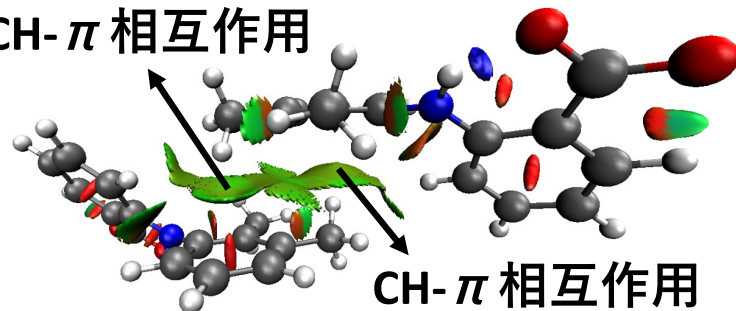
多成分結晶中のMFA-MFA(左)とTFA-TFA(右)のパッキングの違い：どちらが多いのか？

分子間相互作用(NCI plot) Mercury外の理論計算

NCI plot B3LYP/def2tzvp

*NCI : Non-Covalent Interaction(非共有結合相互作用)

メチル基の水素と芳香環による
CH- π 相互作用



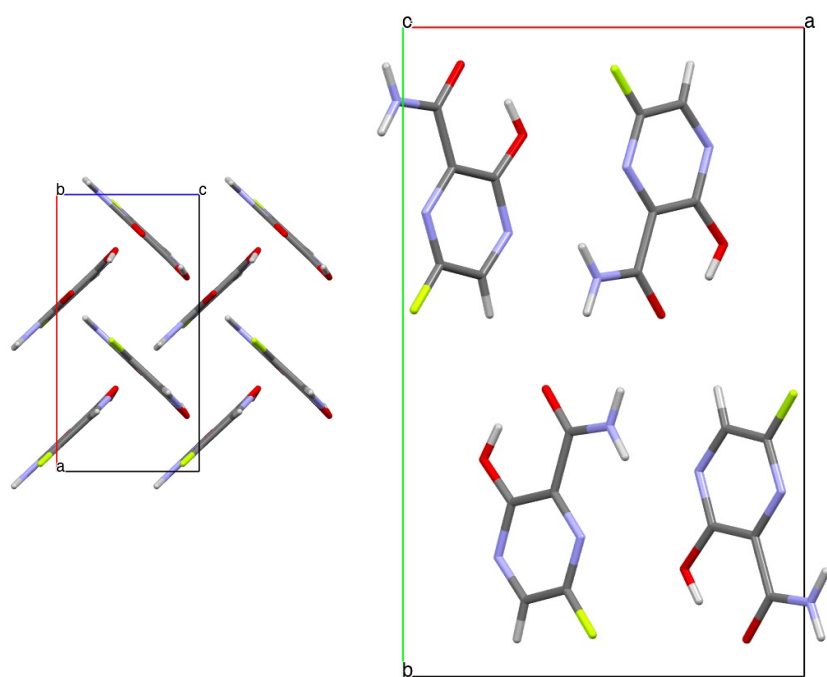
MFA-MFA(左：メチル型)とTFA-TFA(右：クロロ型)のNCI plot

1 - Crystal Packing Similarity

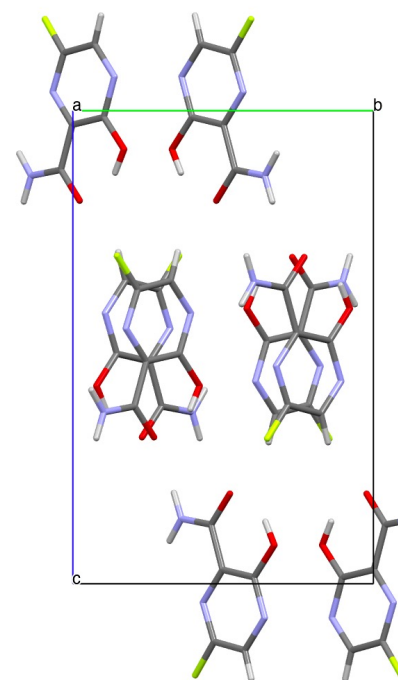
参照元となる結晶構造と、比較先の結晶構造を指定して類似性（同一性）を調べることができる。

- 多数の多形がデータベースに存在する場合、独立な多形の数を知る
- 溶媒和物や塩、共結晶の間の結晶構造類似性を調べる
- 結晶構造予測の結果から、実測の結晶構造と類似している構造を探す。
- 多形、溶媒和物、塩、水和物、共結晶など多成分結晶の構造類似性を定量化する

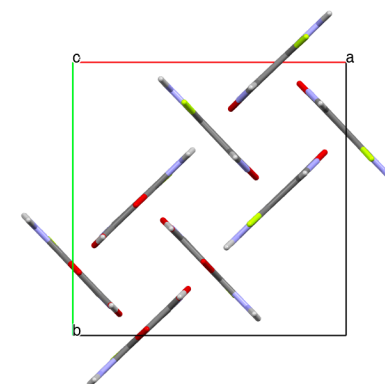
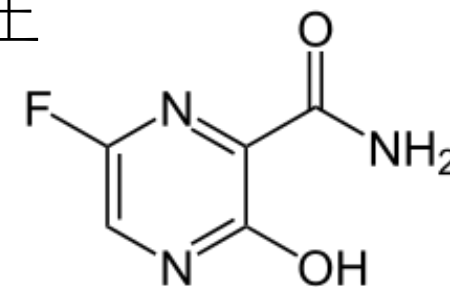
例：2つの多形結晶構造の類似性



$Pna2_1$ (左) b 軸 (右) c 軸投影



$P4_2/n$ (左) a 軸 (右) c 軸投影



Favipiravirの多形構造を比較する。ヘリンボーン配置は似ているが、別の方向から見ると少し違う？

2つの多形結晶構造の類似性

Select structures to compare

This tool allows you to identify similarity in crystal packing between structures containing the same compound. All structures added to the 'reference' list will be compared with all structures added to the 'comparison' list.

Reference Structures	Comparison Structures
konglingjin	x
Select...	Select...
Add Refcode...	Add Refcode...
Remove	Remove

Compare Go Back **Continue**

Select Options

Packing shell size

Size of molecular cluster to compare: molecules

☐ Filter comparisons that do not have all 15 molecules in common

Geometric tolerances

Distance tolerance: %

Angle tolerance: degrees

Select Options

When comparing crystals

☐ Allow molecular differences ☒ Allow structure inversion

☒ Ignore hydrogen positions ☐ Ignore each atom's hydrogen count

☒ Ignore bond types ☐ Ignore each atom's bond count

When comparing multi-component crystals

☐ Ignore smallest molecular components

When comparing Z' > 1 crystals

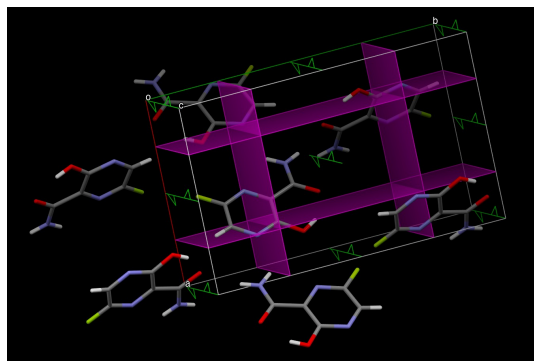
☒ Show only the highest similarity result

2つの構造を選んで、Compare=デフォルト条件で比較。
相手を複数（CSD全体も可能）選ぶこともできる。

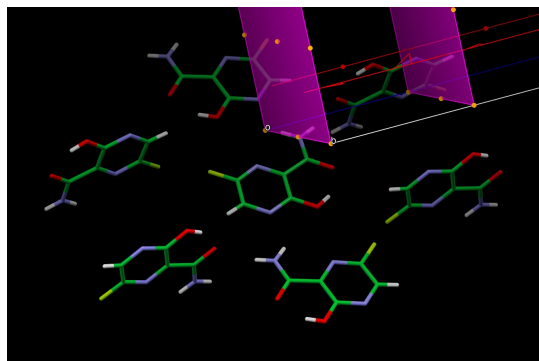
Continueでは比較条件を設定できる。
使用する分子数や類似度でフィルターをかける。

Compareによりデフォルト条件で比較

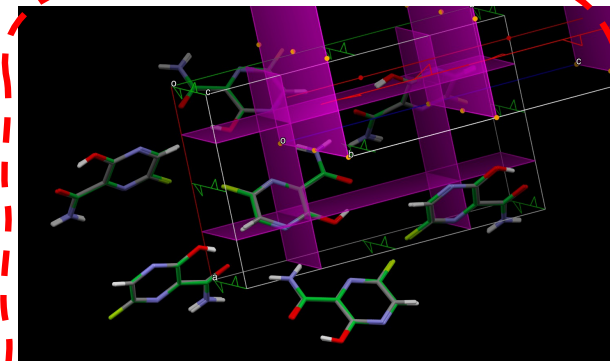
今回は対称要素も表示



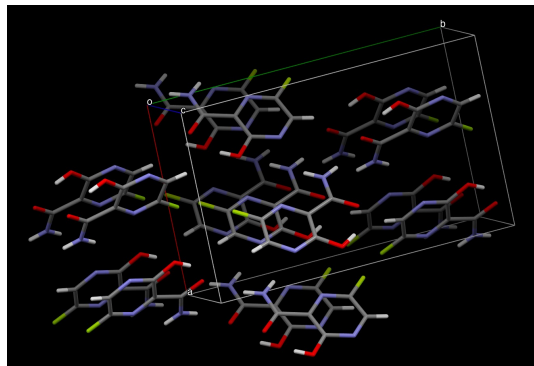
リファレンス構造で
類似構造部分のみ



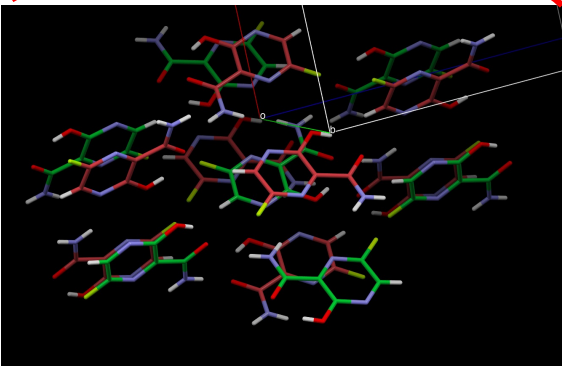
比較相手構造で
類似構造部分のみ



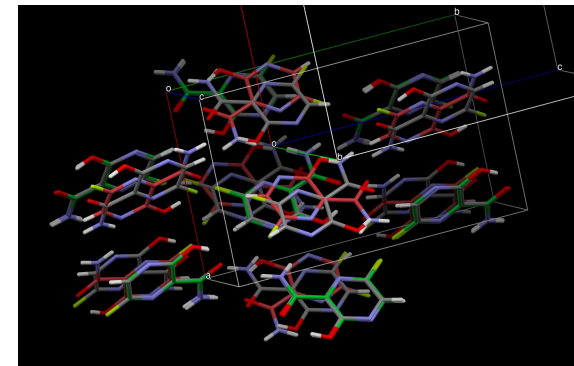
類似部分を重ねて表
示した。



「重ならない(missed)」
分子も加えた全構造



「重ならない(missed)」
分子(赤色)を含め全構造



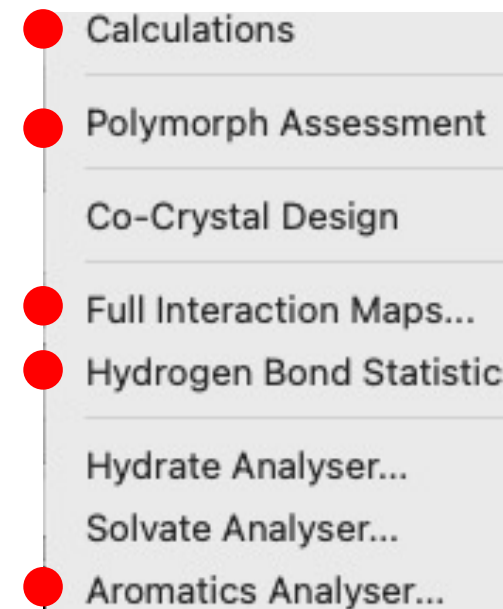
molecules in com	RMS
7 out of 15	0.094

$Pna2_1$ と $P4_2/n$ の類似性の高い部分がある多形結晶。7/15個の分子が共通。残りは分子の長軸周りで反転していた。

CSD-Materials 機能を大雑把に 4 分類する

2. 水素結合・相互作用の評価

- 分子間相互作用マップ (Full Interaction Map)
 - 置換基間の相互作用ライブラリ (IsoStar) による分子周囲の相互作用点を表示することで分子間相互作用の全体像を見る
- 水素結合可能性の定量評価 (Polymorph Assessment) & 水素結合統計評価 (Hydrogen Bond Statistics)
 - 分子が水素結合を持つ可能性の評価、既存の水素結合の評価
- 分子間相互作用エネルギー (Inter-molecular potentials by UNI FF)
- アリアル基間相互作用 (Aromatic Analyser)

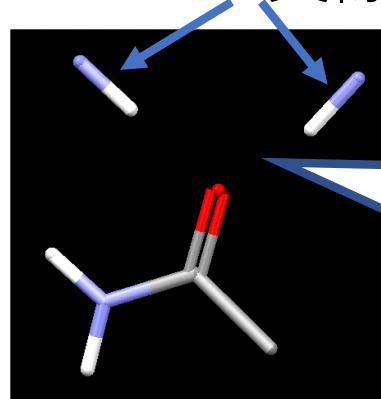


2 - Full Interaction Map (FIM)

供与体、受容体の**あるべき場所**を示す

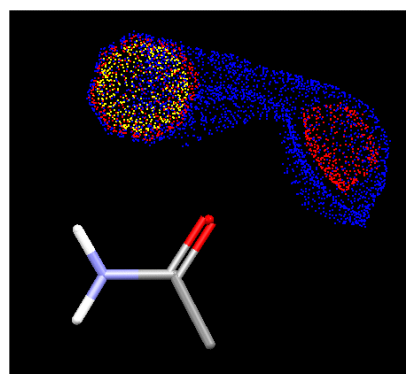
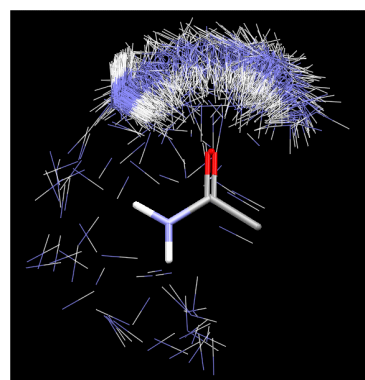
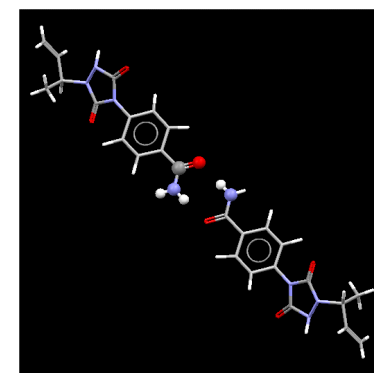
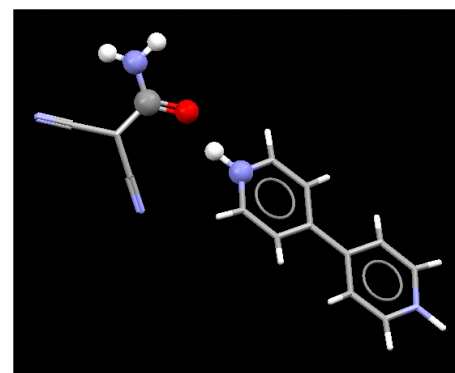
FIMの元になっているのはIsoStar相互作用データベース

1つ1つが実際の結晶構造

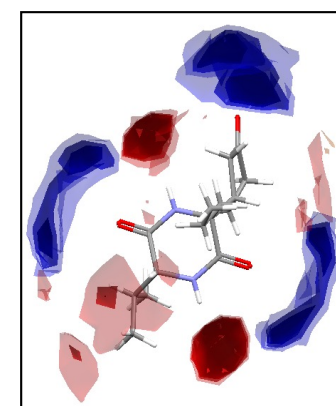
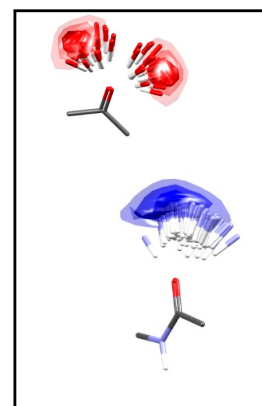


アミドのカルボニル酸素がNHから水素結合受容する例

→ 実際の構造から編集した



DBを分布図として示す



→ これを実際の分子構造に当てはめるとFIMになる
FIM（右図）の赤は受容体、青は供与体がいるはずの位置

Options

Maps

Hotspots

Log Files

Map Contour Levels

☒ Display first contour with initial level of

2.0

☒ Display second contour with initial level of

4.0

☒ Display third contour with initial level of

6.0

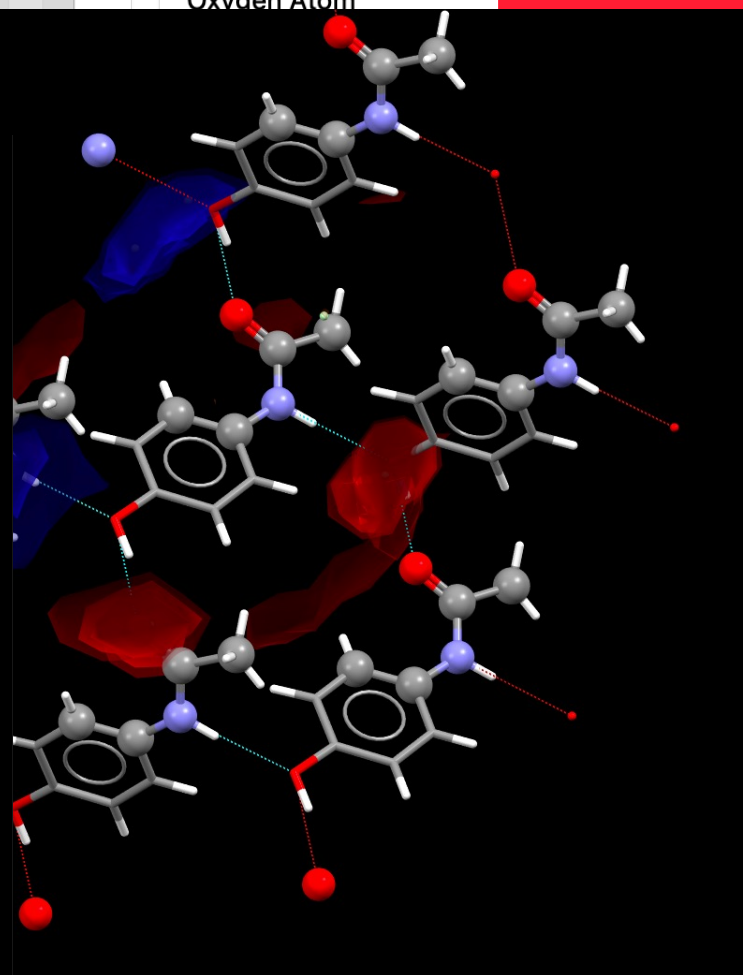
Hotspots

☒ Generate hotspots in the m

Probe

☐ Charged NH Nitrogen☐ RNH3 Nitrogen☐ Alcohol Oxygen☒ Carbonyl Oxygen☐ Water Oxygen☐ Oxygen Atom

Colour



Defaults

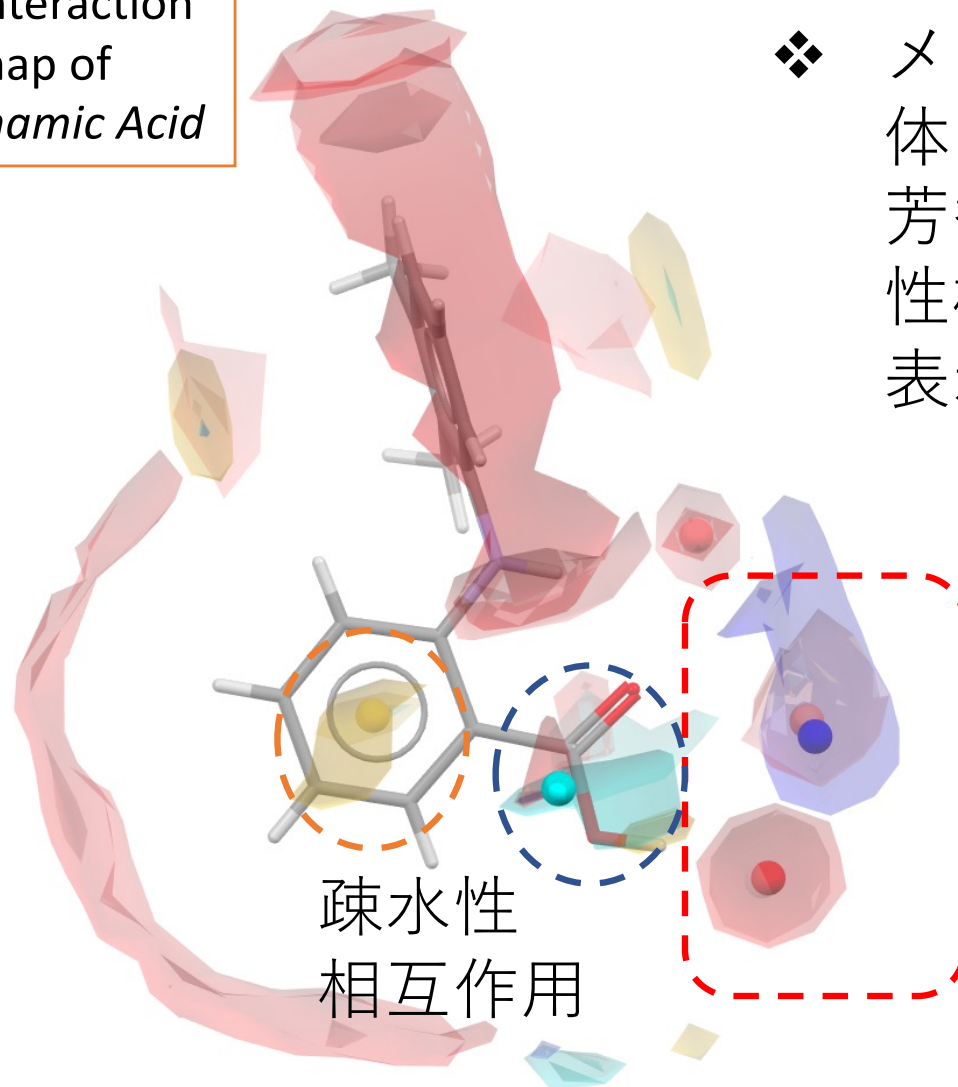
aps...

Save Maps...

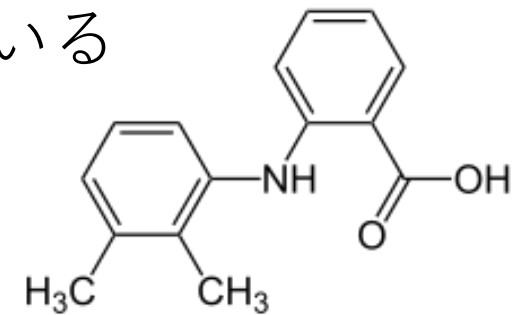
Clos

メフェナム酸のFull Interaction Map

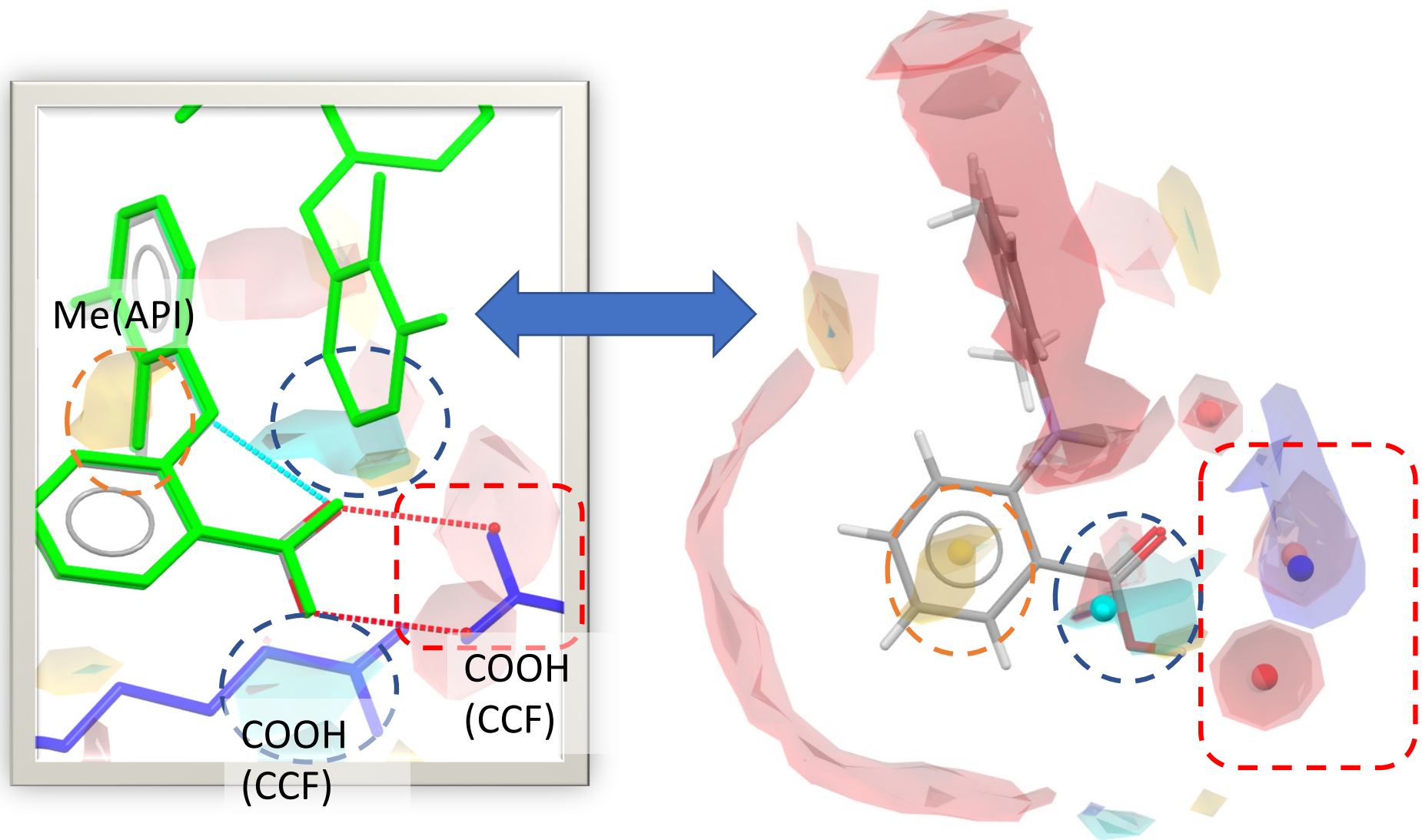
Full Interaction
map of
Mefenamic Acid



❖ メフェナム酸のFIMでHB受容体が赤色、供与体が青色、芳香環、二重結合への疎水性相互作用が黄色、水色で表示されている

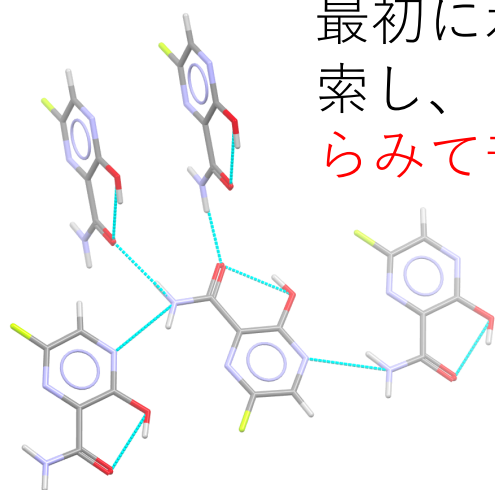


O...O 水素結合で
実際はCOOHの水
素結合二量体



実際に生成した共結晶(左図)もFIMで検討したところ、予測された位置にCCF, APIの官能基が位置していた。このような**CCF(共結晶相手)**を選択するとよい。

2 - Hydrogen Bond Statistics... 分子の水素結合に関する統計情報



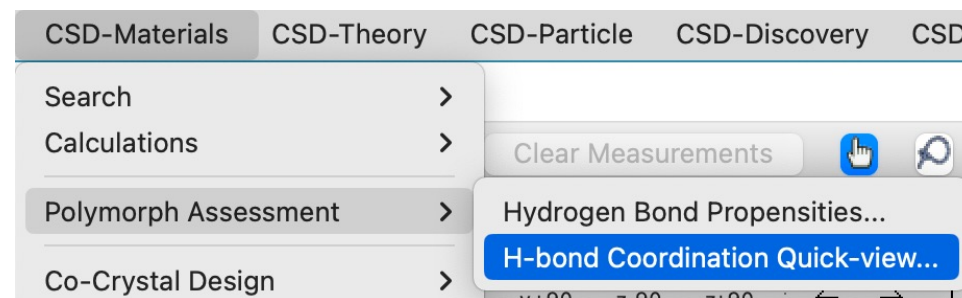
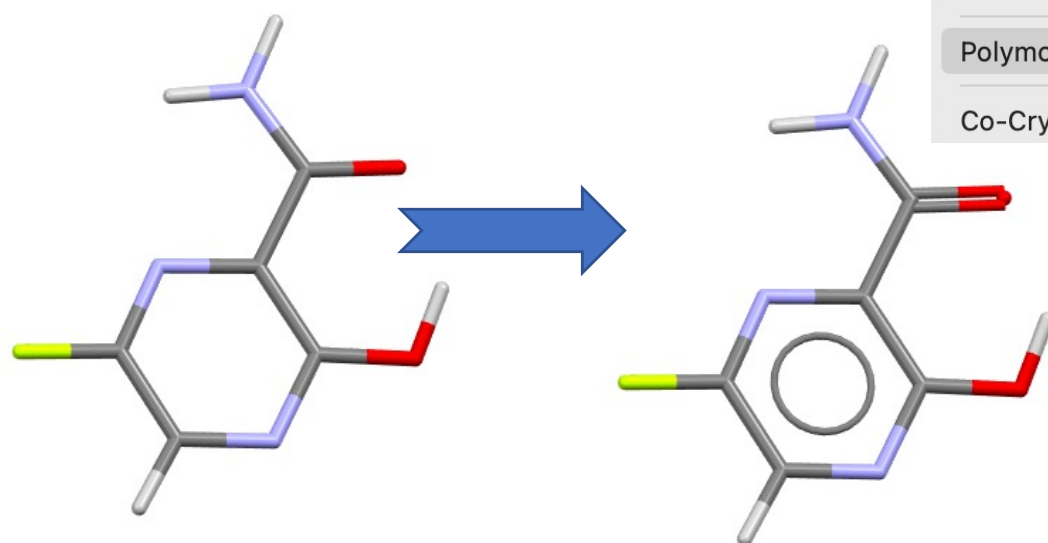
最初に水素結合の定義を指定し（デフォルトでOK）検索し、この構造中の水素結合の距離、角度が統計情報からみて普通か、普通でないかを判断します。

この例では、N(3)H₂...N(2)arの距離がやや短いためUnusual赤文字で示されました。角度には問題ありませんした。

	Donor	Acceptor	Distance D-A	Distance classification	Distance threshold	Distance hits	Distance mean	Distance std.dev.	Distance min.	Distance max.
1	N3 (carbamoyl_2)	N2 (ar_N_2)	2.96	Unusual	(2.99,3.36)	50	3.12	0.11	2.95	3.50
2	N3 (carbamoyl_2)	O2 (carbamoyl_2)	2.88	Not Unusual	(2.82,3.06)	2137	2.94	0.09	2.29	3.58
3	O1 (ar_oh)	O2 (carbamoyl_2)	2.59	Not Unusual	(2.50,2.62)	38	2.54	0.04	2.47	2.62
			Angle D-H...A	Angle classification	Angle threshold	Angle hits	Angle mean	Angle std.dev.	Angle min.	Angle max.
			136.18	Not Unusual	129.59	50	152.18	15.70	121.69	173.25
			167.78	Not Unusual	160.54	2137	173.61	7.31	120.03	179.91
			145.23	Not Unusual	141.44	38	149.29	5.45	130.07	157.31

2 - Polymorph assessment –結晶中の水素結合を評価して検討する

- CSD-Materials > *Polymorph Assessment* > **H-bond Coordination Quick-view...** (分子の水素結合供与体D・受容体Aについて、一般論でHBの評価)
- *Tips:* 最初に *Edit > Auto Edit Structure...* で結合タイプを決める。忘れると誤った結果となる。この操作は多くの機能で使うため、計算前にやっておくべき。



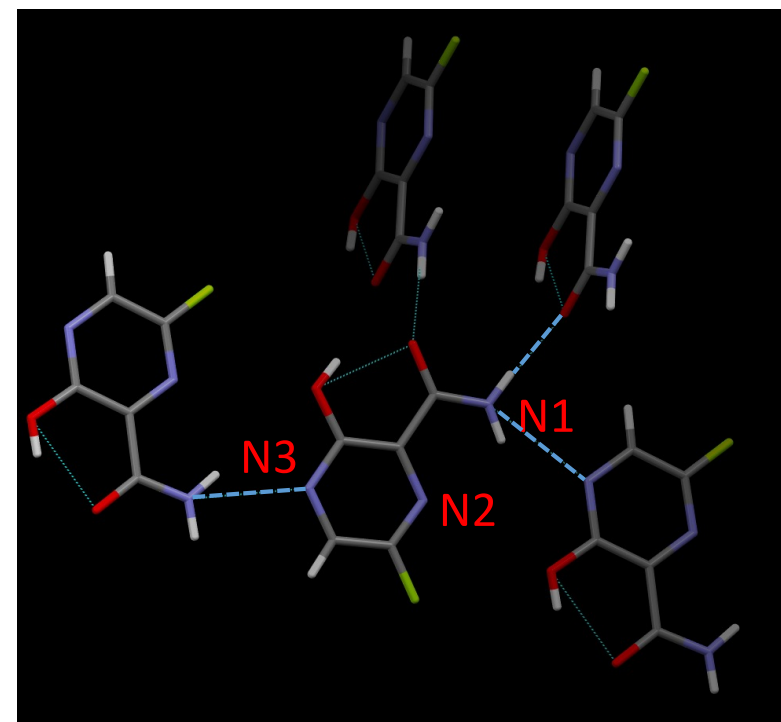
$Pna2_1$ の多形

	Atom (D/A)	= 0	= 1	= 2	= 3
1	N1 of carbamoyl (d)	0.006	0.075	0.849	0.070
2	O2 of ar_oh (d)	0.838	0.161	0.002	0.000
3	N2 of ar_n (a)	0.517	0.442	0.041	0.000
4	N3 of ar_n (a)	0.186	0.750	0.064	0.000
5	O1 of carbamoyl (a)	0.116	0.841	0.044	0.000
6	O2 of ar_oh (a)	0.763	0.225	0.012	0.000

← $-(C=O)-NH_2$ の NH_2 水素結合
 供与体(d)は2つのHBを持
 つが、そのようなHB構造
 はCSDでよく見られるとわ
 かる。

観測された各ドナーおよびアク
 セプターが許容する、各配位数
 での尤度(like hood)を、CSD由来
 のモデルを用いて計算したもの。

緑色太字：最尤度が観測された。
赤色太字：もっと可能性の高い
配位数がある。尤度の低い配位
 数が観測された

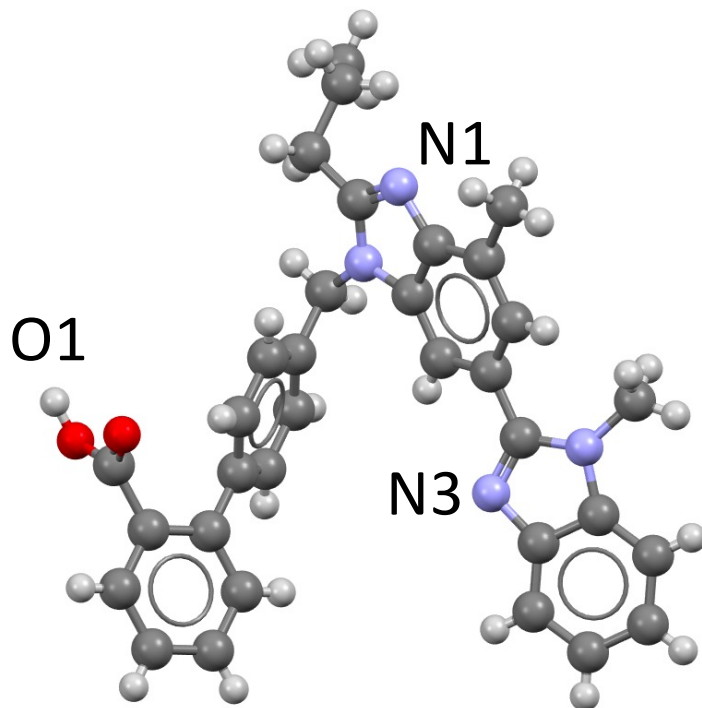
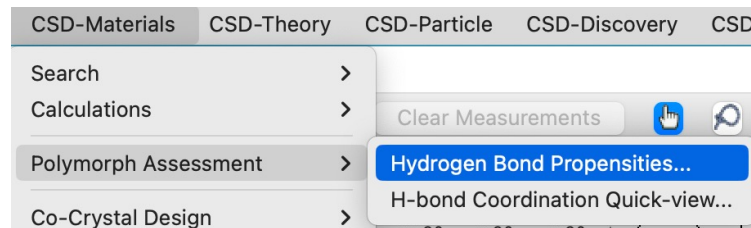


実際の水素結合

存在する可能性

2 - Hydrogen Bond Propensity (類似した結晶構造と比較して水素結合様式を評価)

- Mercury > CSD-Materials > *Polymorph Assessment* > **Hydrogen Bond Propensities...**



Telmisartan

CCDC example

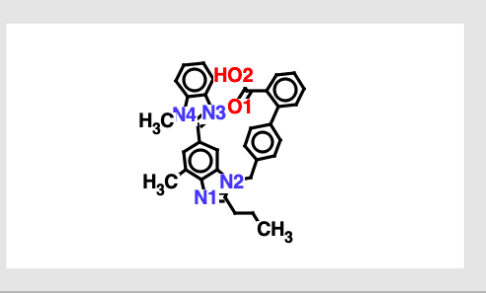
XUYHOO($P2_1/a$) 多形B,

XUYHOO01($P2_1/c$) 多形A

水素結合供与体はO(1)Hで受容体は2つあるイミダゾール環のN1, N3である。

(両方の多形でOH...Nが観測されているが、N3, N1の違いがある)

Donors and acceptors



Donors: O2

Acceptors: N1, O1, O2, N3

Functional groups

Matched from libr...
ar_cooH_1
imidazole_4

Add...
Sketch...
Load...
Edit...
Remove
Remove All

✓ All donors and acceptors matched

水素結合の供与体と受容体、官能基が認識されている

Generate Fitting Data

Auto generate fitting data structures

Generate Stop

☒ Truncate data generation at #items 2000

☐ Start analysis automatically

Use the slider to obtain sufficient and even group representation

Group	Count	Advice
1 ar_cooH_1	344	good number
2 imidazole_4	344	good number

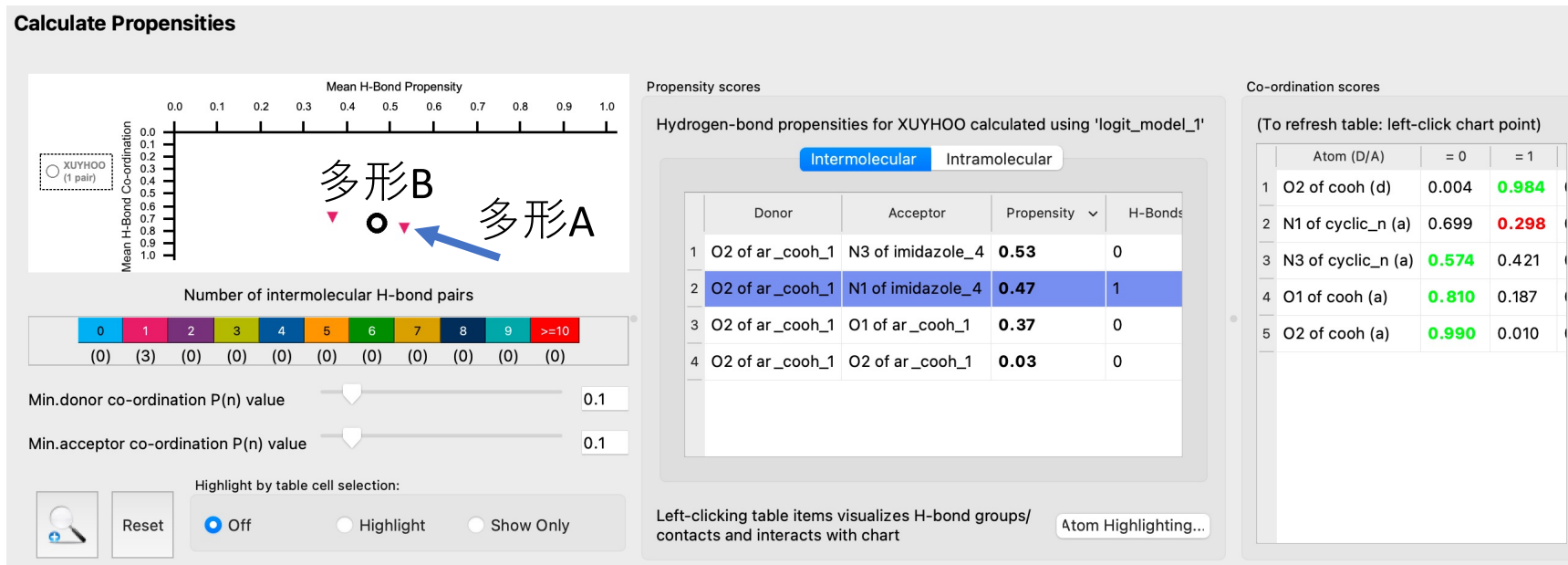
666 structures in fitting data (good size)

Analyse Cancel

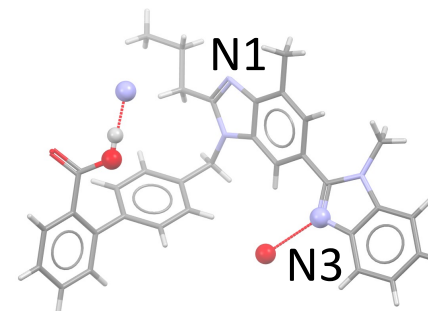
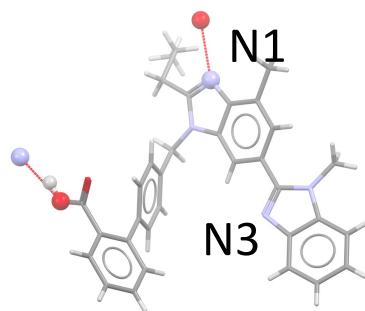
Analysis complete. Press 'Fit Model'.

	Category	Label	# True	# False	Ignore?
1	Donor(s)	atom_2_of_ar_cooH_1 (matches O2)	483	631	☐
2	Acceptor(s)	atom_0_of_ar_cooH_1 (matches O1)	386	262	☐
3		atom_0_of_imidazole_4 (matches N1,N3)	280	88	☐
4		atom_2_of_ar_cooH_1 (matches O2)	31	502	☐
5		atom_3_of_imidazole_4	0	5	☒

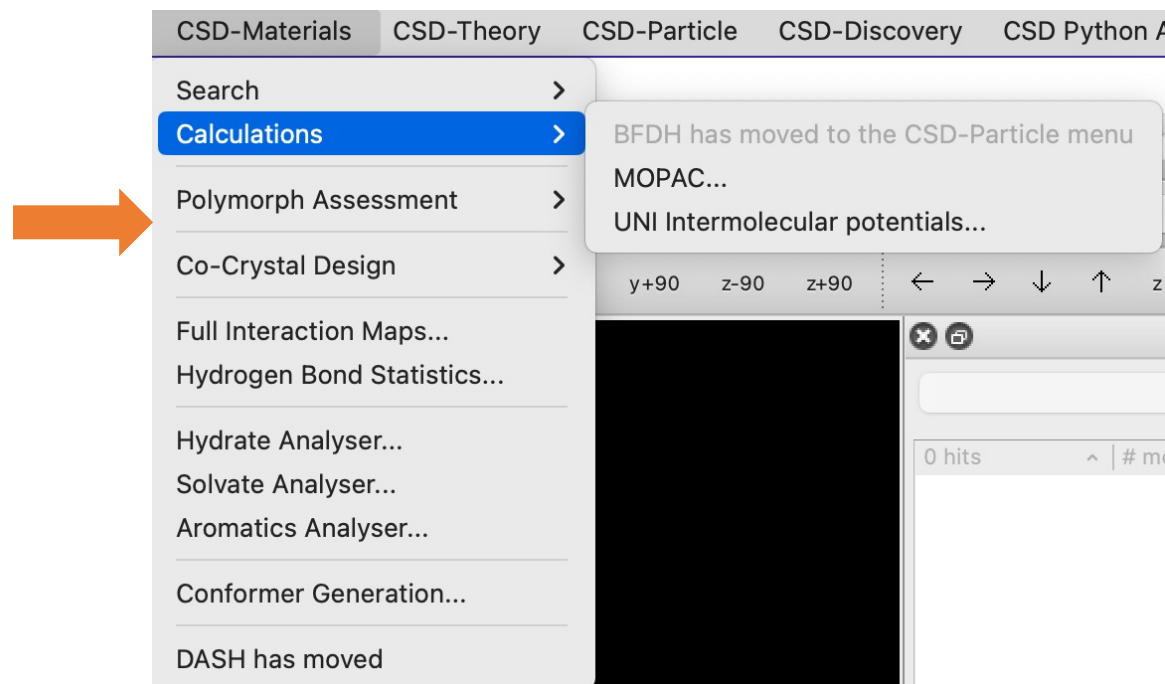
Generateにより類似した構造を探し、官能基をGood number含む数の構造があればstopしてよい（or Truncate）。
Analyseにより水素結合の成否を数える。



- X軸横軸が水素結合の可能性の値、 Y軸縦軸は出来やすい組み合わせか？
- グラフ: 右下側がより安定と言える。○がこの多形Bである。多形Aはグラフで右下の▼であり、水素結合様式はより安定。
- 中央の表: 多形Bで観測された芳香環-COOH(O2)からイミダゾール環(N1)への水素結合は0.47のスコアで、N3への水素結合なら0.53で少しスコアが高い。多形Bで最も確率が高いものが観測されたわけではない



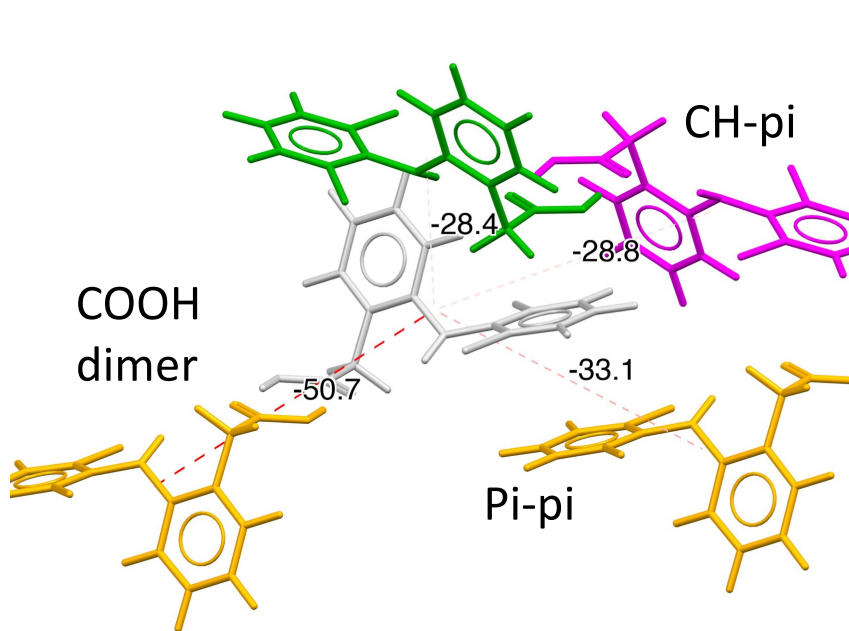
2. - Calculation



MOPACはオープンアクセスになった。
Openmopac.net
MercuryはMOPACの入力ファイルを生成して実行するインターフェースを提供しており、構造最適化を簡単に行うことができる。結果の表示は正常に機能していないようだ。

- (Bravais, Friedel, Donnay and Harker (BFDH) Crystal Morphologyは、結晶外形を推定する。CSD-Particle~~×~~ニューに移動した。Particleは医薬品原薬などの結晶粒の評価（力場計算を含む）に特化した新しい機能)
- MOPACはMOPAC（半経験的分子軌道法）へのインターフェース
- UNI Intermolecular potentialsはGavezzottiによる経験的なUNI原子間ポテンシャルによる分子間ポテンシャルの計算を行う。一般的な有機物（元素）のみ計算できる。

2 - UNI intermolecular potential (力場計算による相互作用エネルギー)



COOH dimer

CH-pi

Pi-pi

-50.7

-28.4

-28.8

-33.1

Use this tool to calculate inter-molecular potentials using the 'UNI' force field.
Please cite: [article1](#), [article2](#)

Calculate Highlighting Output

Show strongest interactions:
4 interactions include symmetry related interactions

Molecular packing shell:
15 molecules

Show interactions between selected molecules:
0 molecules selected Calculate

Calculation options

- ☒ Normalise hydrogens
- ☐ Allow unknown atom types
- ☐ Retain molecules when switching options

注意 (H)

Calculate Highlighting Output

☒ Label interaction lines

☒ KJ/mol ☐ kCal/mol ☐ Symmetry

Line width

☐ Single line width 2 ☐ Set width by interaction strength

Line color

☐ Single line color ☐ Color lines by interaction strength

SIKLIH02

Please cite:
Gavezzotti, A., Acc. Chem. Res. 1994, 27, 309-314
Gavezzotti, A., Filippini, G., J. Phys. Chem., 1994, 98

Notes:
close contact of 1.63634 found between O1 and H11
close contact of 1.63634 found between H11 and O1

Calculated inter-molecular potentials:

mol1	mol2	distance	energy (kJ/mol)
0	1	9.43287	-50.7333
0	2	7.97715	-33.1059
0	3	7.72831	-28.8376
0	4	6.3613	-28.4338

Hydrogen normalisation: On

Cluster Energy:

PE = -147.69 kJ/mol 40 interactions
PE = -149.94 kJ/mol 120 interactions
PE = -150.19 kJ/mol 160 interactions
PE = -150.27 kJ/mol 180 interactions
PE = -150.30 kJ/mol 190 interactions
PE = -150.33 kJ/mol 200 interactions

Total packing energy = -150.3 kJ/mol

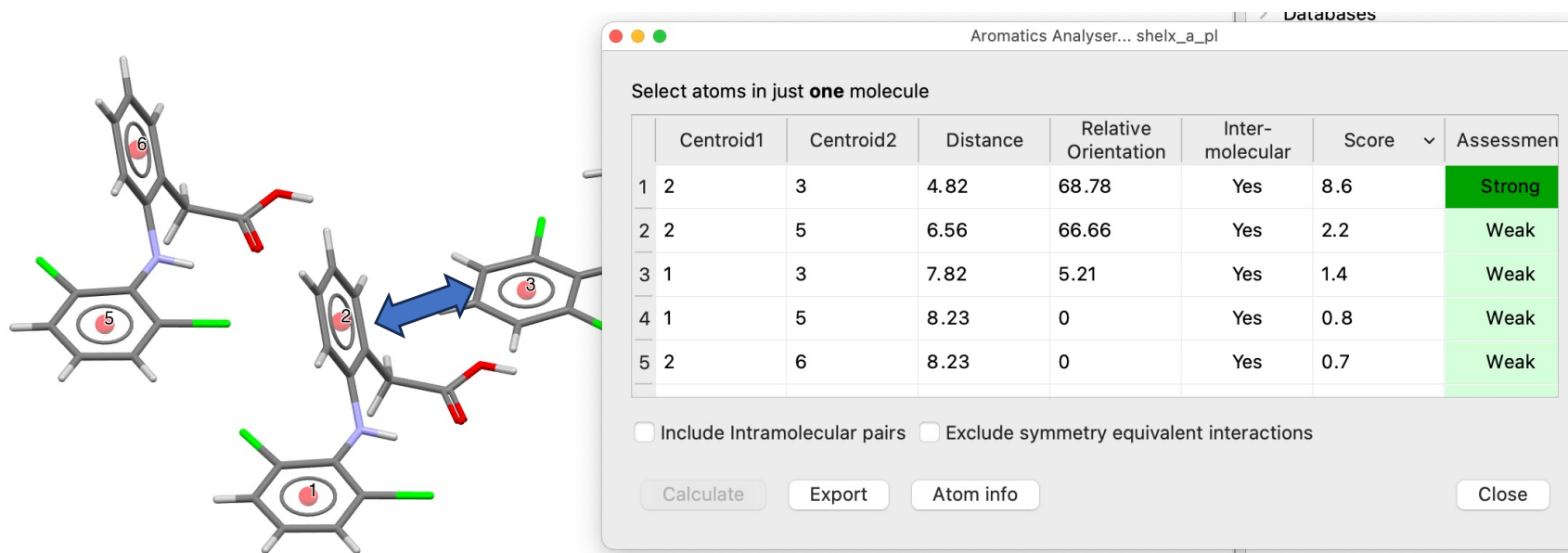
Potential = A*exp(-Br) - Cr(-6)

相互作用が強い分子ペアがわかって便利なので、よく使う。重なりのある大きな分子が有利で必ずしも水素結合では決まらない。

元素の種類に制限。金属元素はNG。計算が高速（1秒）な特徴がある。より新しい力場はCSD-Particlesにある。本格的なDFT等計算に劣る。

2 - Aromatic Analyserはアリアル環どうしの相互作用とその強さを調べる

- 複素環には使えないことに注意！
- **Edit > Auto Edit Structure**で結合情報を生成しておく。
- 1分子を選んで**Calculate**する。
- 距離、角度、スコア（7以上が**Strong**）が表示
- その行をクリックすると相互作用する環構造が表示
- **Atom info**は原子毎の距離など



CSD-Materials 機能を大雑把に四分類する

3. 水和物・溶媒和物の評価

○Hydrate & Solvate Analyser

● Hydrate Analyser...

● Solvate Analyser...

多成分結晶(Multi-component Crystal; MCC)の結晶構造をわかりやすく表示する。CCF (Co-Crystal Former)がどこに入っているか？

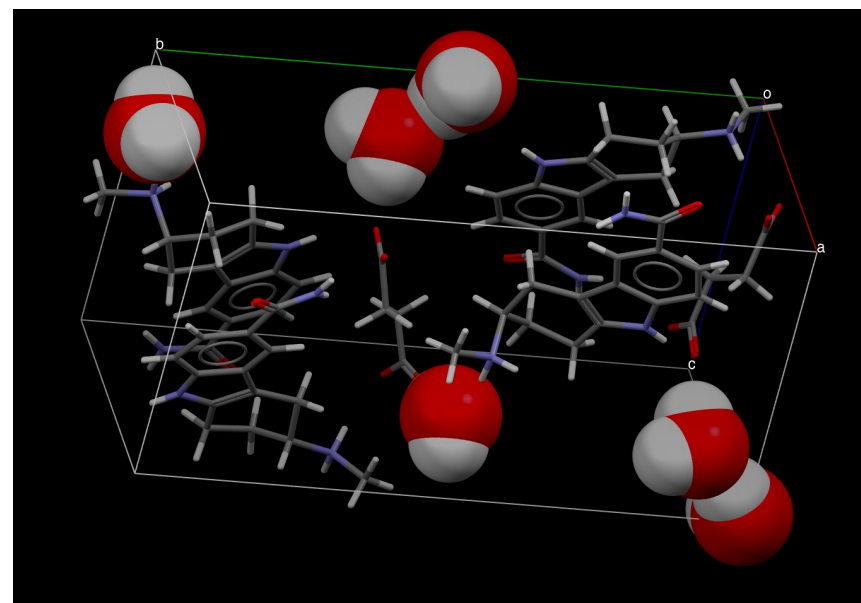
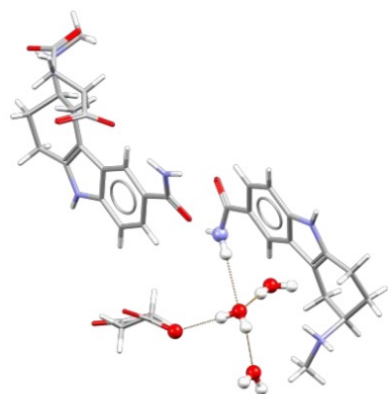
水和物結晶ならCCFは水分子、それ以外の溶媒和物結晶や共結晶、塩結晶など一般にも使うことができる。

3 - Hydrate Analyser – 水和物結晶構造の理解

- 水和物結晶は複雑な相互作用を持つが、医薬品・農薬品として重要
- 水和物結晶の安定性などに関する構造情報を視覚的にも得ることで、構造に関する考察を深めることができる。

◎このソフトを使うと・・・

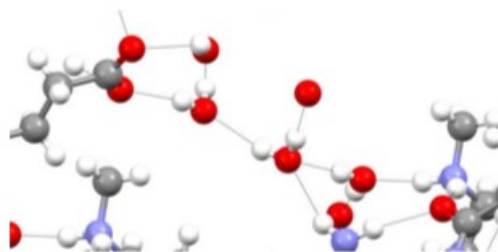
- 水和物結晶の特長を簡単にまとめる
- 水素結合モチーフの理解
- 水が占める領域の解釈
- 水分子を含む配位高分子の理解



MEXSEP (CCDC example)

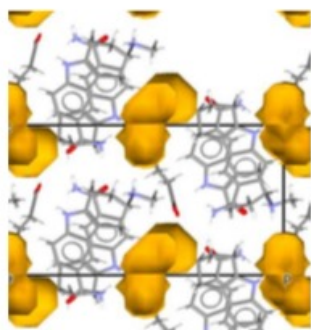
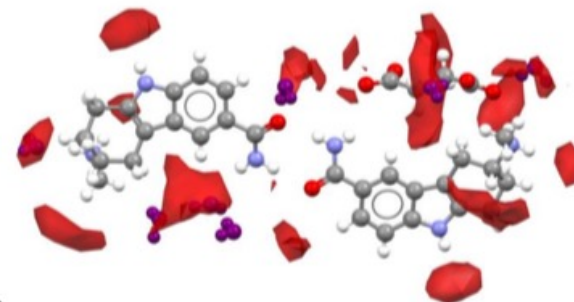
水和物結晶についての理解 Hydrate Analyserを使ってわかること

Water H-bond motif

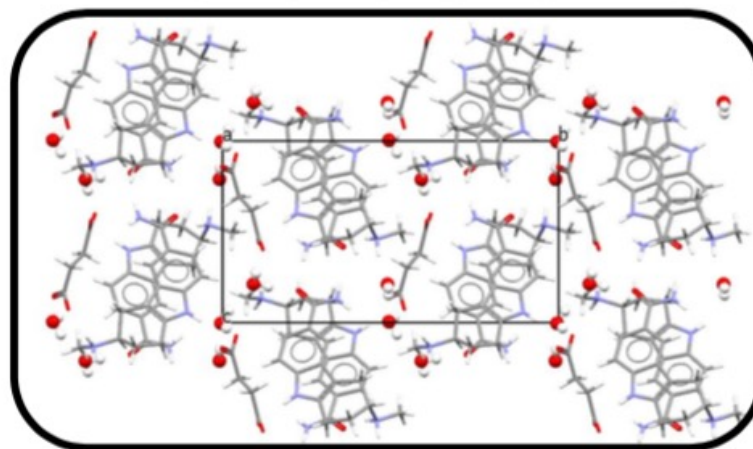


D	H	A	d (Å)	VdW-d
O9	H46	O2	1.975	-0.745
O8	H44	O3	1.821	-0.899
O7	H41	O4	1.937	-0.783
O8	H43	O7	1.916	-0.804
O7	H42	O9	2.013	-0.707
N5	H33	O8	1.794	-0.926
O9	H45	O5	1.953	-0.767
N6	H35	O7	2.365	-0.355

Water H-bond geometry

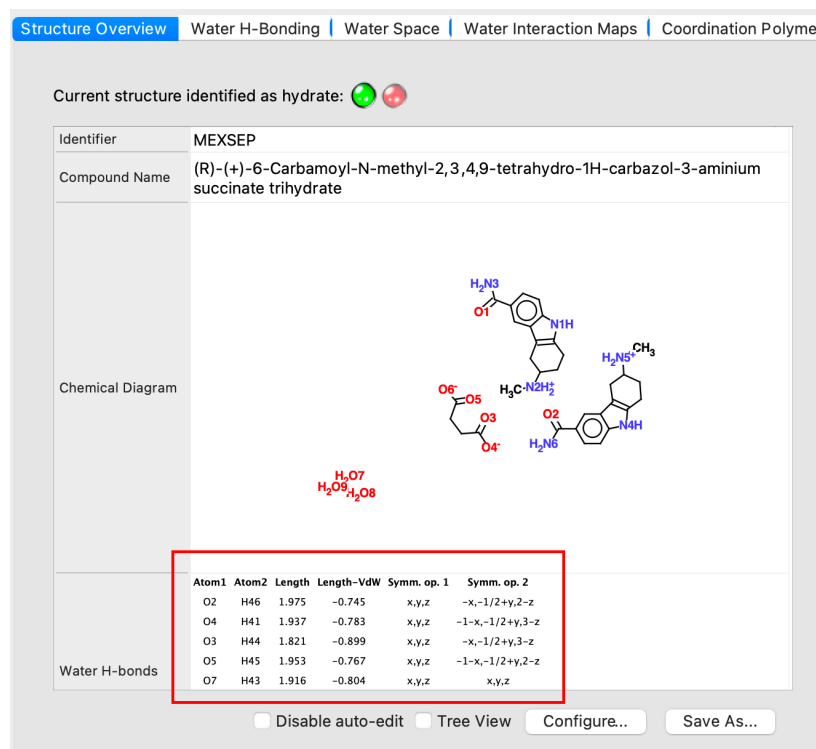


Voids Space



Water probe interaction map

MEXSEP (CCDC material)



	H33	O8	1.794	-0.926	x,y,z	x,y,-1+z
Motif #		Hits	Water labels			
Water motifs	five_dda	2				
	six_ddaa	1				

Water Environments	Contacts	Water Environments	Contacts
2. one_dd	0	3. two_dd	0
4. three_a	0	5. four_aa	0
6. five_dda	2	7. six_ddaa	1
8. seven_da	0	9. eight_daa	0
10. nine_ddaaa	0		

Row selection shows 3D search hits

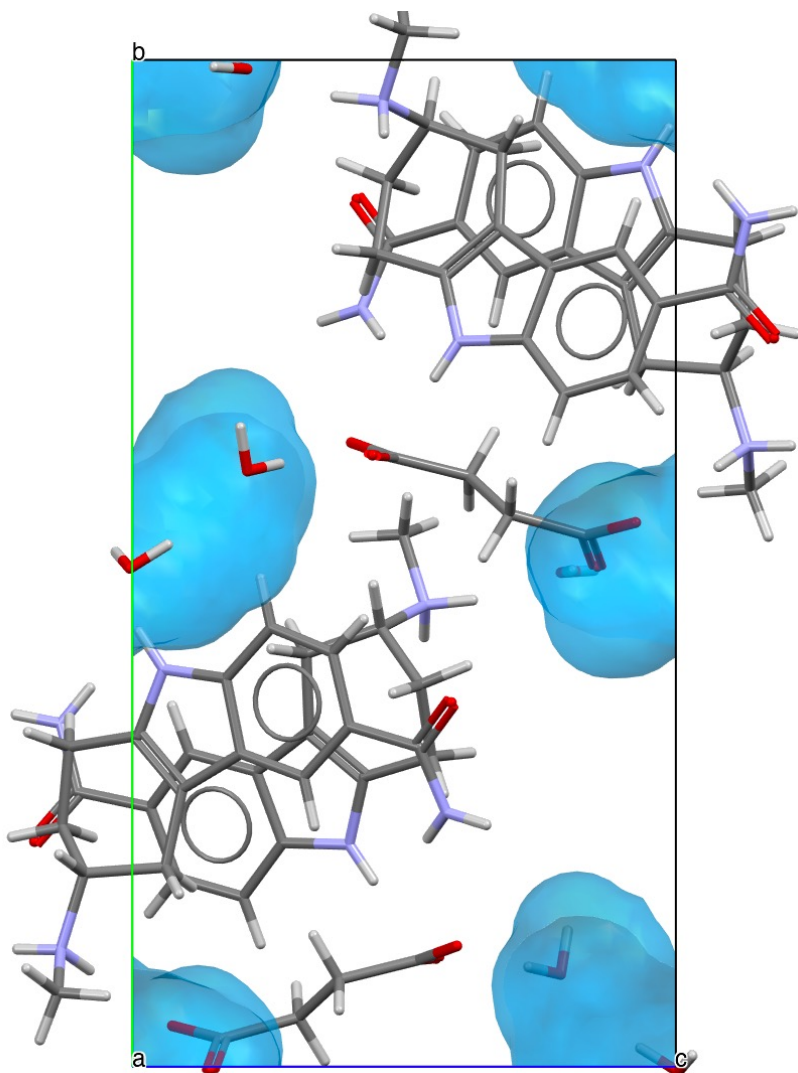
Browse multiple hits (of 1):

6 (DDAA)

Structure Overviewでは、分子構造と水素結合を作る官能基の認識、**水分子が作る水素結合の表**、水分子が作る**HBモチーフの分類**番号などが表示される。

Six_ddaaは、**#6分類**で、2本のHBを受容、2本を供与している。

Water Space tabでcalculate... 水を除いた時のVoidを表示する



Structure Overview | Water H-Bonding | **Water Space** | Water Interaction Maps | Coordination Polymer

☐ Hide waters (1) ☐ Select waters

☐ Hide all molecules (3)

☒ Show

Probe Radius: 1.2 Å

Approx. Grid Spacing: 0.3 Å

Calculate using the Contact Surface

Display Options

Outside Colour: 0.45

Inside Colour: 0.45

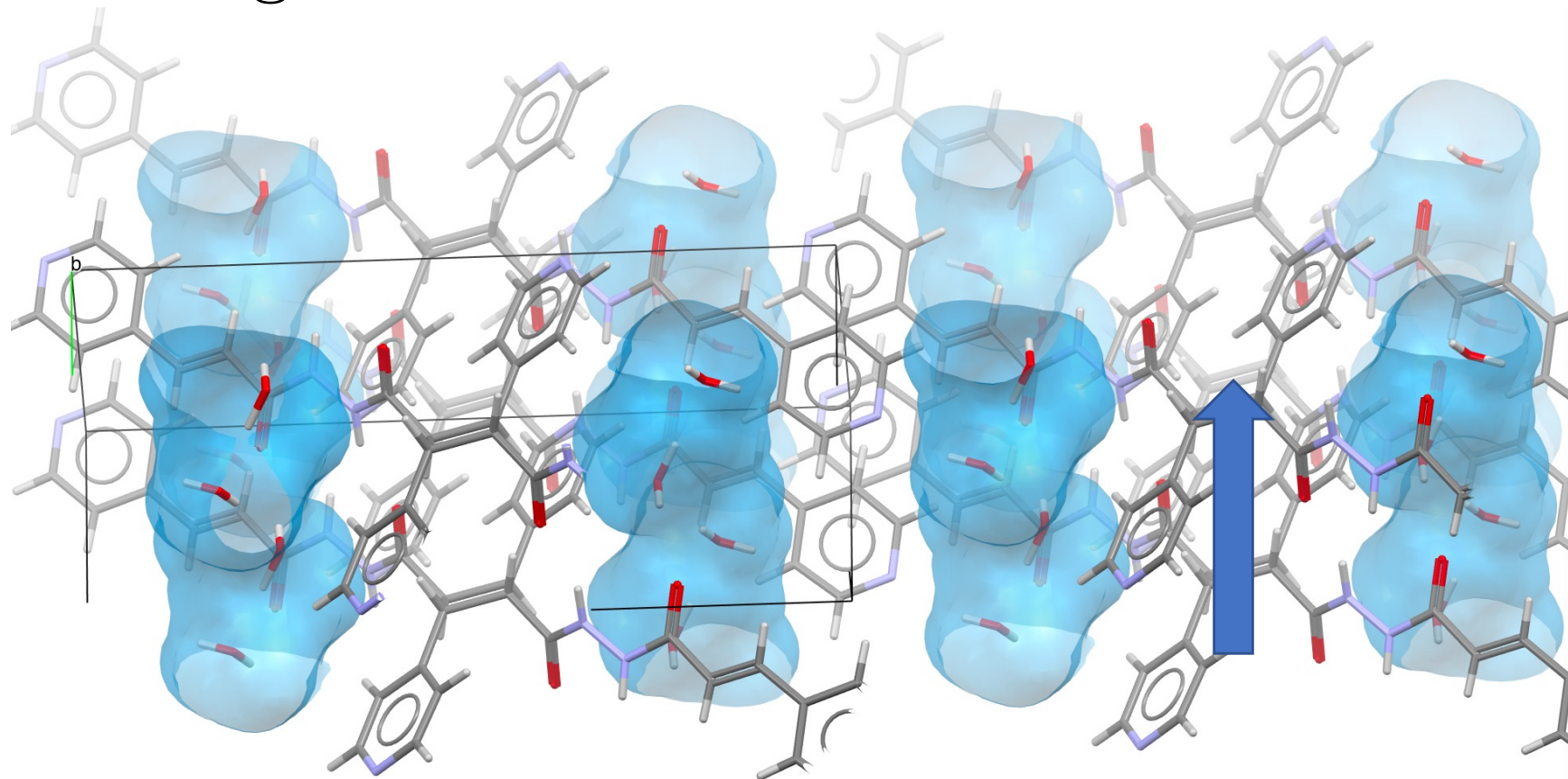
Results

Volume (2) 8.9 % of unit cell volume

146.41 Å³

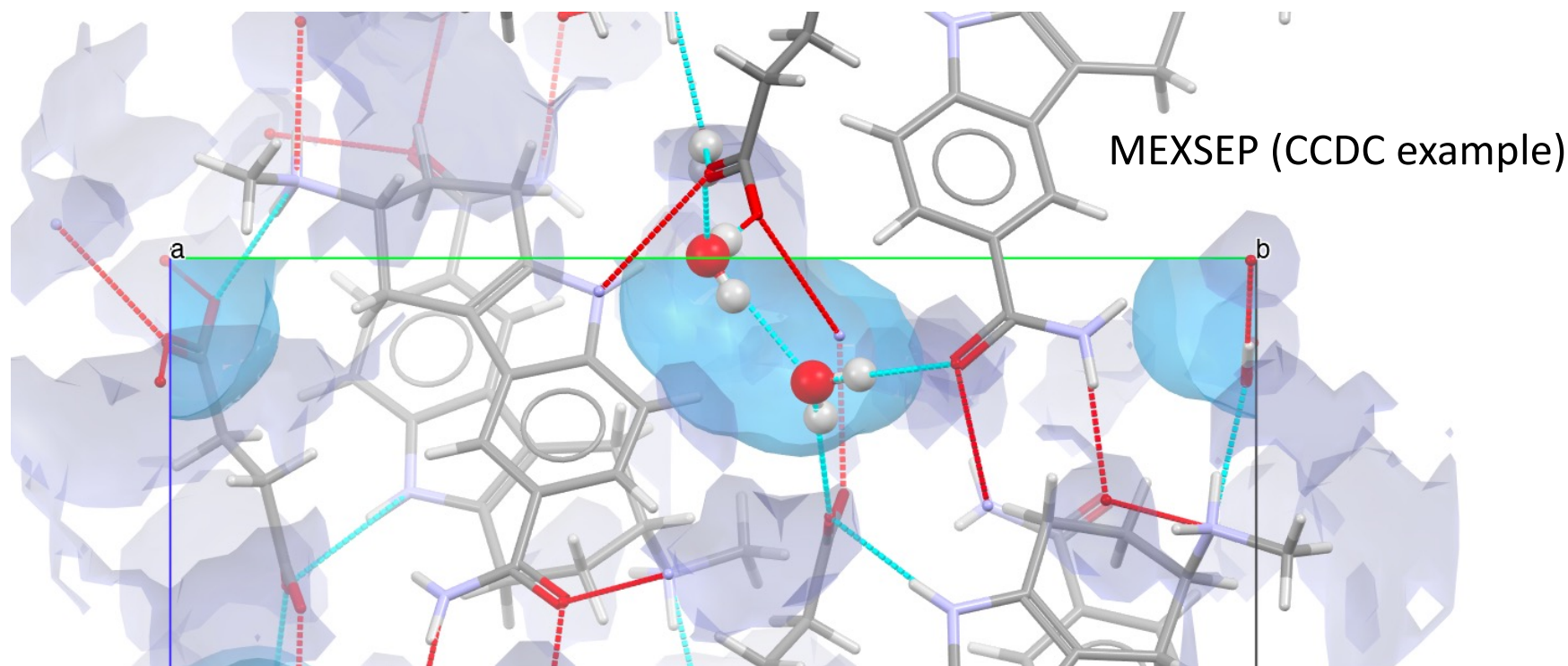
- (1) 水分子は隠すことも書くこともできる
- (2) 水分子の領域の体積を表示
- (3) パッキングの範囲を指定できる。

Packして単位格子を書く Water Space tabの
Packing...から格子の数(2x2x2)を指定



ABENIGの例では、チャンネル水構造が見え、軸方向に水が脱離する可能性を示唆

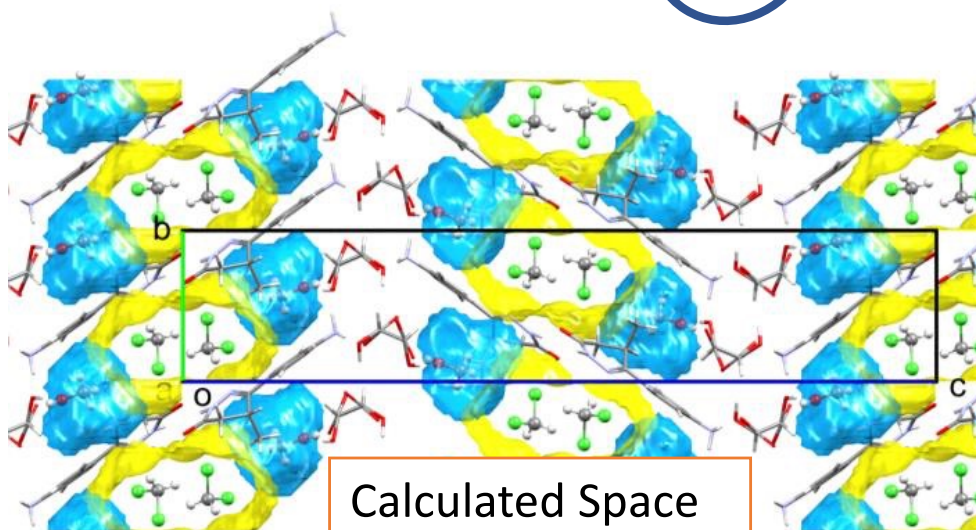
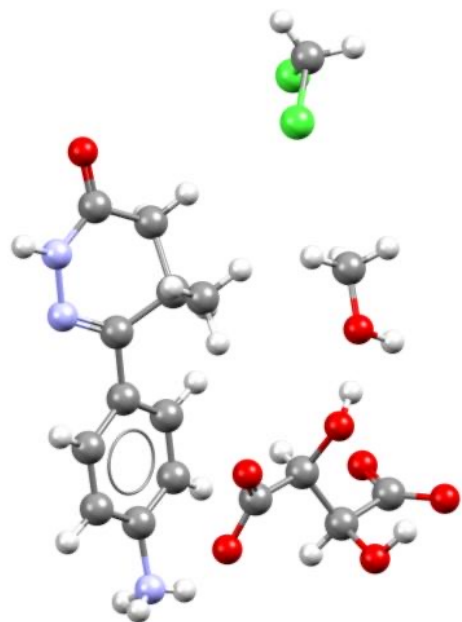
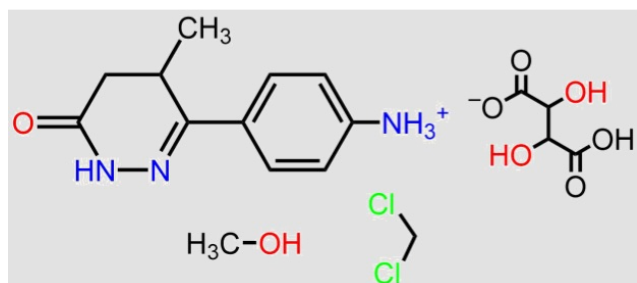
Water Interaction Map tab 水分子が水素結合するであろう受容体の位置を示すFIM



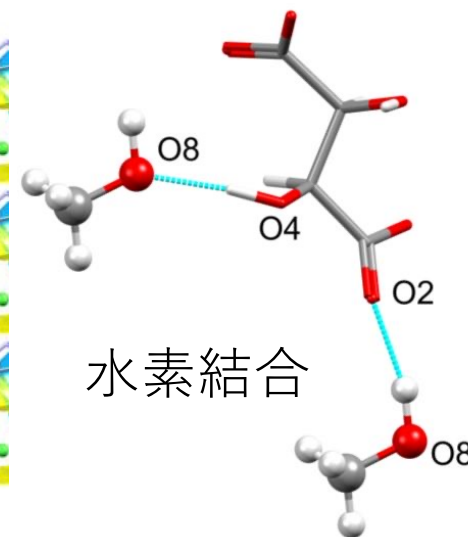
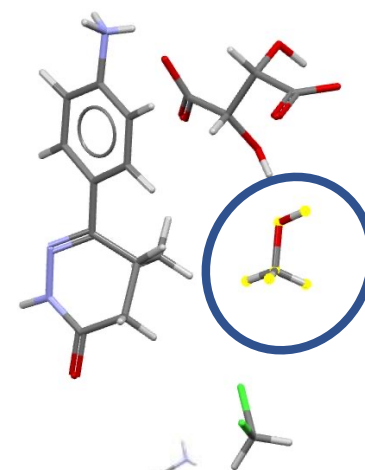
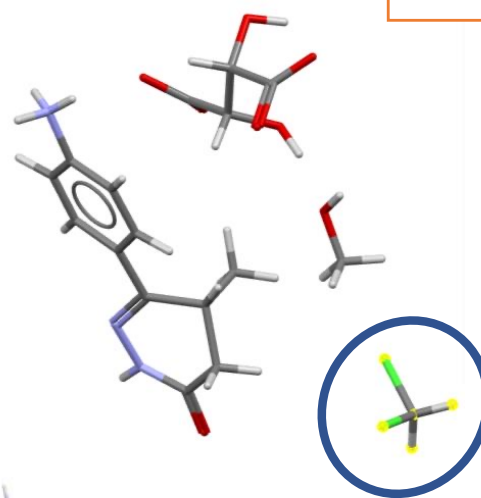
分子の水素結合受容体の位置を計算し紫色で表示。実際にその位置に水分子との間の水素結合が生じており、安定な構造であると言える

3 - Solvate Analyserは水以外や多種の溶媒分子がある構造に使う

最初に溶媒とみなす分子を選択しておく（溶媒でなくてもよい）



Calculated Space



CSD-Materials 機能を大雑把に四分類する

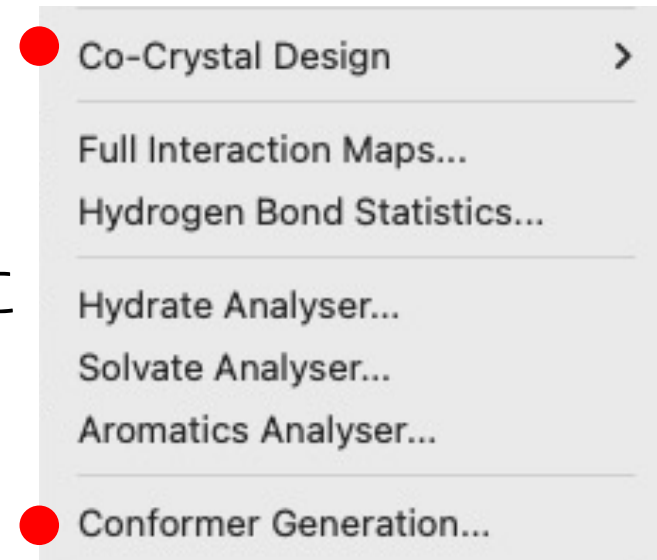
4. その他 (Co-Crystal Design, Conformer Generation)

Co-Crystal Design

- ヘテロ原子、分子形状やサイズ、水素結合性、分極、双極子などを総合的に検討し、ある分子に対して、どの分子（共結晶相手、CCF）が共結晶を作るか検討する。塩は対象外。MW>300の分子も対象外。
- *Cryst. Growth Des.* 2009, 9, 3, 1436-1443

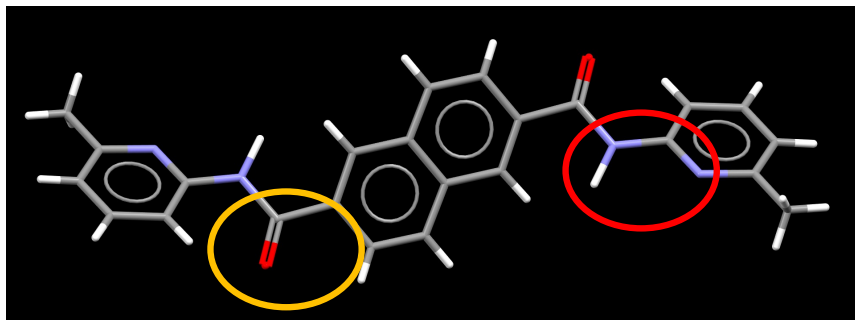
Conformer Generation

- 分子中のねじれ角をCSD中の分布に当てはめ、エネルギーの低いコンフォーマーを作る。



4. Co-Crystal Design > Screen by Molecular Complementarity...

分子形状やサイズ、水素結合性、分極、双極子などを総合的に検討し、ある分子に対して、どの分子（共結晶相手、**coformer**）が共結晶を作るか検討する。塩は対象外
Cryst. Growth Des. 2009, 9, 3, 1436-1443

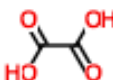


- 2,6-Bis(((6-methylpyrid-2-yl)amino)carbonyl)-naphthaleneの例（JOHPUR;論文から引用）を紹介する。
- オレンジ色（カルボニル）、赤色（NH, pyがHBのD, A）は水素結合の可能性はある。
- 共結晶相手は、ライブラリーが予め用意してあるが自分で分子を追加できるが、コンフォメーションに依存することに注意。
- ライブラリーのカルボン酸について計算すると、アジピン酸のみ可能性があった。

Select Active(s) Select Coformer(s)

Selected components

- ▼ adipic_acid.mol2
adipic_acid
- ▼ benzoic_acid.mol2
benzoic_acid
- ▼ fumaric_acid.mol2
fumaric_acid
- ▼ oxalic_acid.mol2
oxalic_acid



Use Current
Load...
Remove
Remove All

▼ JOHPUR

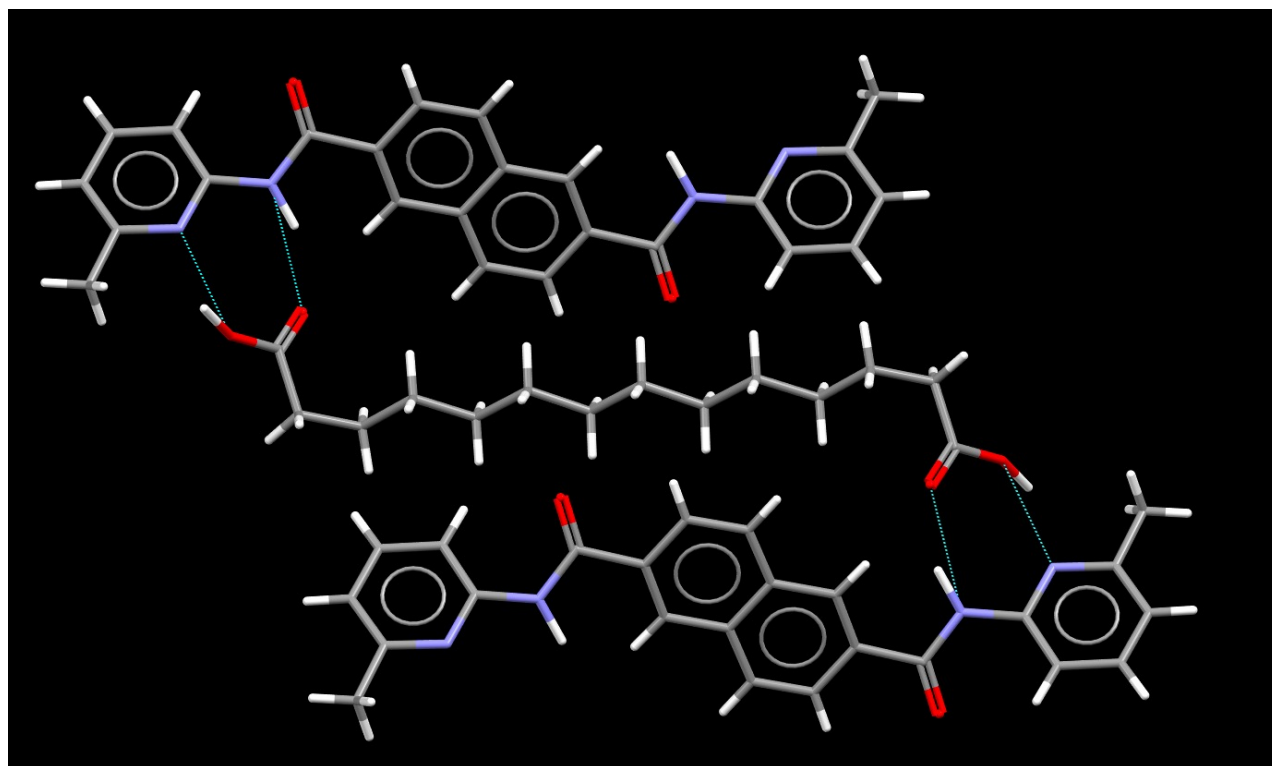
adipic_acid	100
benzoic_acid	0
fumaric_acid	0
oxalic_acid	0

JOHPUR

* 分子コンフォメーション依存なので、場合によって Conformer Generationで複数のコンフォメーションを生成する必要があることに注意。

アジピン酸ではないがジカルボン酸との共結晶が報告されている。

ライブラリを総当りした結果の一部



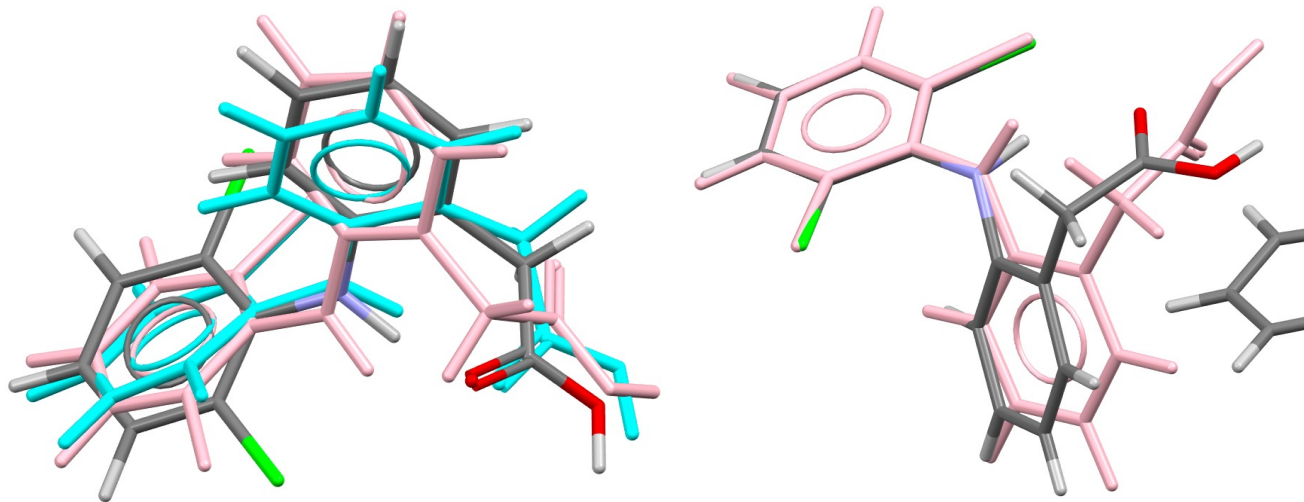
カルボン酸のようなDAを持つ分子と相性がよさそうと思われるが、分子形状や双極子などにも依存する。

4-acetamidobenzoic_acid	100
4-aminobenzoic_acid	100
4-hydroxybenzoic_acid	100
D-alanine	0
D-glucuronic_acid	0
L-methionine	100
L-phenylalanine	100
L-proline	0
L-serine	0
L-tartaric_acid	0
L-tryptophan	100
L-tyrosine	0
N-ethylacetamide	100
adipic_acid	100
alitame	0
apigenin	100
azelaic_acid	100
benzoic_acid	0
biotin	100
caprolactam	0
capsaicin	100
cholic_acid	100
citric_acid	0
ethylparaben	100
folic_acid	100

4 - Conformer Generation

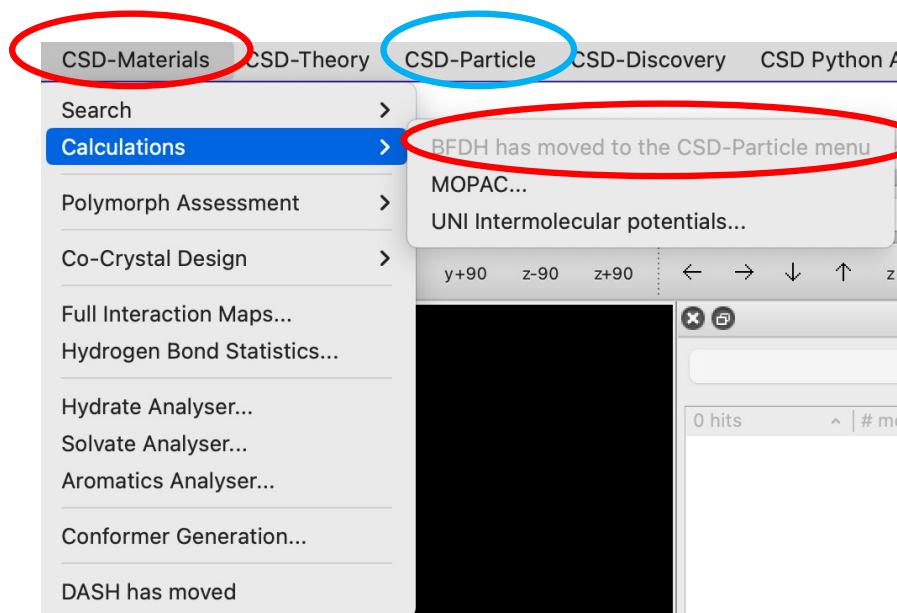
-conformerの生成（結晶構造でなくてもOK）

- CSDを使った結合回転 (**torsional**) データセットから可能性のある **conformer** を生成する。より安定な **conformer** も得られる可能性。
- 分子を表示してデフォルトの条件で計算を行うと、**Mercury** の右側（ナビゲーター）に **conformer** が並ぶ（デフォルトで200件）。
- **Multiple Structures...** を利用すると重ねることができる。



- 結晶構造解析より前に、期待される分子のコンフォメーションを知ることができる。

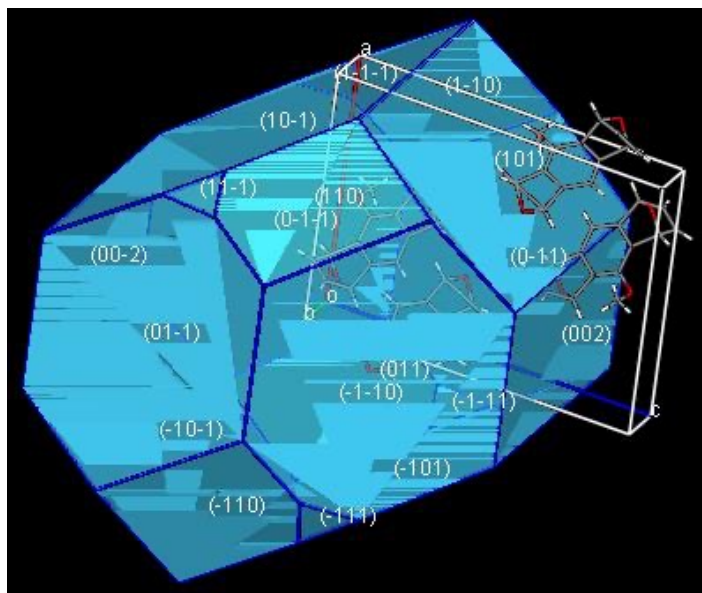
CSD-Particlesについて少し . . .



Calculation > BFDH (結晶形状の計算)は
CSD-Particlesに移動されました。

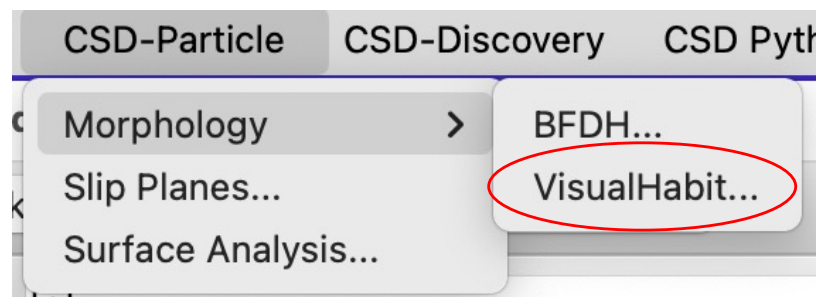
Bravais, Friedel, Donnay and Harker
(BFDH) Crystal Morphologyは、結晶面の
面間隔（格子定数）だけから単純に単
結晶の外形（晶癖）を予測します。
例：最も短い軸方向（面間隔大）に結
晶が伸びることが知られている。

左下の図のような結晶形状がすぐに表
示され、単位胞との関係、分子配列と
の関係が理解できる。



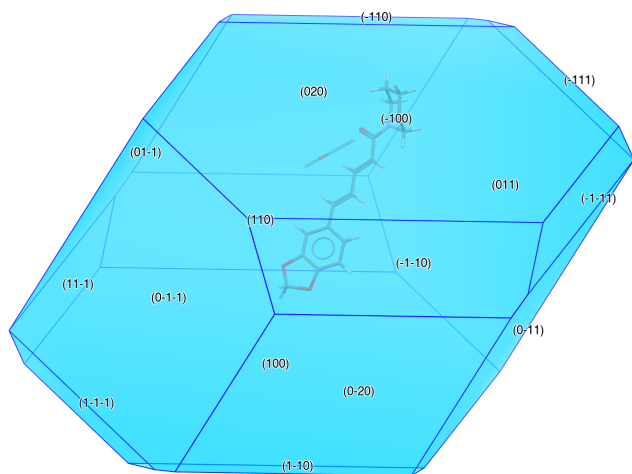
結晶粒の物性はしばしば、面指数(hkl)
やそれに対する分子の配列、結晶面に
露出する分子の置換基（親水性、疎水
性）に依存するため、結晶粒（単結
晶）の性質を理解する上で、この機能
は重要。（近年、Particlesには新しい手
法が追加された！）

CSD-Particlesの中を少し見ましょう！



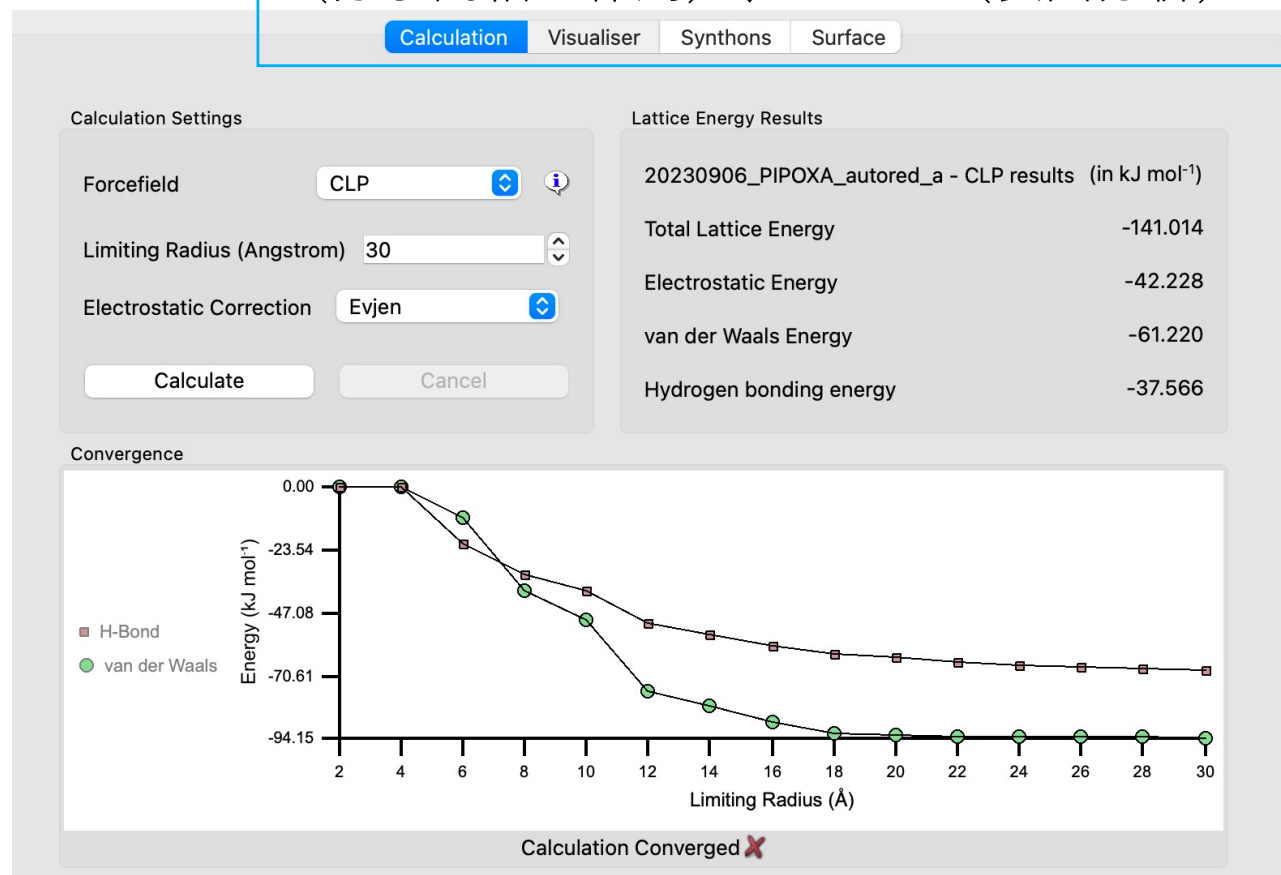
Visual Habitは、結晶表面の付着エネルギーを最小にすることで結晶形状を予測する。エネルギー計算では力場計算を使い、格子エネルギーが計算される。

下図Visualiser（描画パラメータ）、Synthons（分子間相互作用）、Surface（表面分析）



上：結晶形状

* Edit > auto editにより結合の種別を決めておくこと。



CSD-Particlesとは（医薬品原薬結晶を意識している）

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/by-use-case/understand-particle-behaviour/>

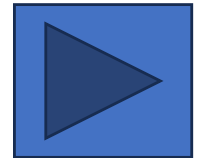
- CSD-Particleは、**粒子の挙動を理解**し、製造上のボトルネックを予測することで、調合の決定を支援するソフトウェアスイートです。
 - 視覚的なツールと統計的なツールを組み合わせ、**結晶粒子の力学的・化学的特性**を迅速に分析します。
 - 粒子の形状と表面を分析することで、**付着性、濡れ性、打錠性**などの製造上の問題を予測します。
- 世界最大の実験的に決定された低分子有機結晶構造データベースから得られる**ビッグデータ**と、**強力な分子分析アルゴリズム**を活用しています。シンプルなデスクトップインターフェースで、最小限の計算能力で迅速に結果を得られます。

 Predict particle facets. Predict the particle shape by predicting which facets are available.	 Evaluate particle surface interactions. Gain insights into wettability, tabletability, flow, and sticking by understanding interactions at the particle surface.	 Determine H-bond dimensionality. Assess hydrogen bonding dimensionality, and how discreet, 3D, or sheet hydrogen bonding impacts the mechanical properties of your product.
 Visualize surface chemistry and charge. Communicate the distribution of H-bond donors and acceptors on the surface using colour-coded graphics. See the potential causes of wettability, stickiness, flow, and electrostatic issues easily.	 Visually map surface interactions. Calculate and visualize full interaction maps (FIMs) on the surface, showing the given probe is most likely to interact. Change probes to explore interaction types. For example, assess hydrophilicity with the water oxygen probe, or hydrophobicity with carbon.	 Visualize surface topology. See surface roughness in clear, 3D graphics.
 Identify potential slip planes, fast. Determine mechanical properties and guide formulation choices to support tabletting, flow, and milling.	 Understand interactions within the crystal lattice. Explore system shape and stability and see how internal bonding impacts surface termination and exposed groups on a given facet.	 Quantify surface chemistry and topology. Compare facets, particles, or structures easily by quantifying the density of H-bond donors, acceptors, aromatic bonds, unsatisfied H-bond donors, RMSD, surface area, rugosity, kurtosis, and skewness.

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/by-use-case/understand-particle-behaviour/>

CSD-Particles (YouTube 少し古い 約2分)

<https://youtu.be/E6xNmxHdJOI>

A video thumbnail for a 2-minute preview of CSD-Particle. The background features a 3D molecular model with red and cyan isosurfaces. On the left, there is a blue circular logo with a white 'C' and a list of bullet points. The text 'CSD-Particle' is prominently displayed in large black font, with '2-minute preview.' in blue below it. A red YouTube play button is centered over the molecular model. In the top right corner, there is a 'Share' button with a white arrow icon. At the bottom left, a dark grey bar contains the text 'Watch on YouTube' with the YouTube logo. The CCDC logo is also visible in the bottom left corner.

CSD-Particle — analyse particle behaviour, anticipa...

CSD-Particle

2-minute preview.

- Anticipate manufacturing bottlenecks and guide formulation decisions.

Watch on  YouTube

CCDC

まとめ

CSD-Materialsの機能

1. 分子間に拡張した検索
2. 分子間相互作用の可視化や評価
3. 多成分結晶の表示
4. 独立した機能（共結晶デザインなど）

注目したいのは、実際の結晶構造がなくても（結晶を作る前に）使える機能が豊富であること。結晶構造解析の前と後に有効活用できます！

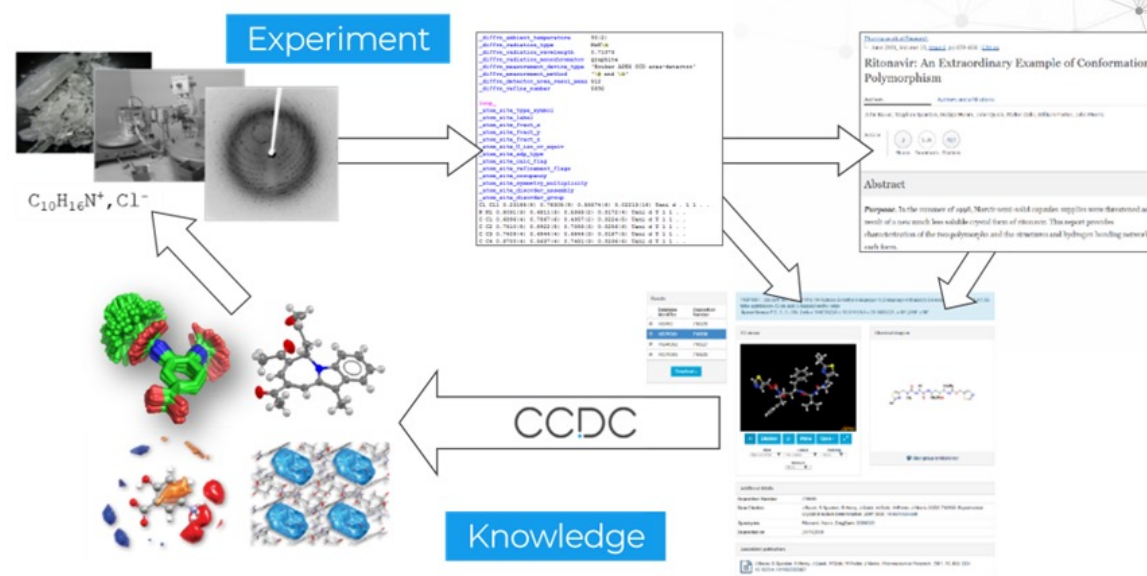
（例：対象分子のconformer generation, FIM, Motif, Co-crystal design, 水素結合、データベース参照など）

謝辞

CCDCの資料を参考にいたしました。ご快諾いただきありがとうございました。
化学情報協会 桜井尋海様から貴重な資料・情報をいただき感謝いたします。

データから構造へ、構造から知識へ

From data to knowledge



CCDC

正しい構造を得て、様々なツールを使いこなし、構造科学を展開しよう！ (Figures courtesy of CCDC)