

MolWorks —統合型分子設計支援システム—

田島 澄恵*

概要

MolWorks は、分子設計を統合的に支援することを目的に開発されたソフトウェアである。MolWorks には、分子モデリング、量子化学計算支援、化学工学計算、物性推算などの機能が含まれる。本論文では、これらの機能の詳細について述べる。MolWorks は、科学分野を専攻する学生や研究者向けに作られてきており、全て英語メニューとなっている。MolWorks の日本語版を開発し、小中高生でも、楽しく気軽に分子や物性を学べる教材を提供していきたい。

キーワード: 統合型分子設計支援システム, ソフトウェア開発, 化学教育教材

1. はじめに

新規材料や新薬を探索する場合、化合物に関する様々な情報が必要となる。それらは、化学的、物理的、熱力学のおよび分光学的性質などであり、必要となる情報は探索対象によって異なる。これらの情報を得るための合成実験を行う前に、様々な計算シミュレーションが利用されている。計算シミュレーションによる化合物特性予測により、大量の候補化合物から有望化合物のみに絞り込むためである。計算シミュレーションは、合成実験よりも安価かつ迅速に実行することが可能であるため、経費削減、時間短縮に繋がる。計算シミュレーションには、量子化学計算、化学工学計算、物性推算などが含まれる。量子化学計算は、電子の運動および位置エネルギー情報を含む Schrödinger 方程式を基礎理論とし、ミクロな情報からアプローチする手法である。化学工学計算では、純物質や混合物の熱力学特性を取り扱い、各種物性推算も化学工学計算の一部である。物性推算は、原子の種類や配置などの分子構造情報から、沸点・融点・水溶性・脂溶性など様々な物性を予測する。物性推算手法には、電子状態を考慮

した量子力学的なアプローチ法と、既知物性データを分析するアプローチ法がある。

量子化学計算、化学工学計算、物性推算を実行するために、各種ソフトウェアが開発されている。量子化学計算ソフトウェアには、Gaussian^[1]や GAMESS^[2], Q-Chem^[3], MOPAC^[4]などがある。化学工学計算は、各研究者が Excel やオリジナルプログラムなどに既知の理論式を組み込んで利用することが多い。物性推算ソフトウェアには、量子力学的アプローチ法による COSMOtherm^[5] や、既知物性データ分析アプローチ法による StarDrop^[6] や ACD/Percepta^[7] などがある。

新規材料や新薬探索課程において、ミクロなレベルからのアプローチおよびマクロなレベルからのアプローチ、どちらも重要かつ有効な手段である。すなわち、研究者は、量子化学計算、化学工学計算、物性推算などの全ての計算シミュレーションを有効活用することが望ましい。先に述べたように、各種計算シミュレーションソフトウェアが開発提供されている。しかし、個々に独立したプログラムであるため、ユーザインターフェイスや使い勝手が異なり、全てを相互補完的かつ効果的に利用することは困難である。

MolWorks (モルワークス)^[8] は、分子設計を統合的に支援することを目的に開発されたソフトウェアであり、著者の博士論文「物性予測の統合

2014年11月30日受付

* 江戸川大学 情報文化学科専任講師 情報科学

ネットワークコンピューティングシステムの設計と開発—材料設計支援のため—が基盤となっている。MolWorksには、分子モデリング機能、量子化学計算支援機能、化学工学計算機能、物性推算機能、物性推算式構築機能が含まれている。さらに、データベース機能、データ解析機能、ネットワークコンピューティング支援機能が含まれる。図1に、MolWorks概要図を示す。

本論文では、MolWorksに含まれる分子モデリング機能、量子化学計算支援機能、化学工学計算機能、物性推算機能の詳細について述べる。

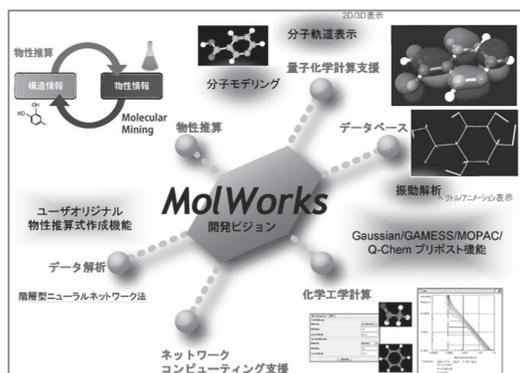


図1 MolWorks概要図

2. 分子モデリング機能

計算シミュレーションを実行するためには、原子の種類や配置などの分子構造情報が必要不可欠である。化学工学計算や物性推算では、原子の種類および原子間の結合情報、例えば、エタノールであれば $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$ のような情報だけで計算可能な場合が多い。しかし、量子化学計算では、3次元空間での座標情報が必須である。立体的な分子構造のXYZ座標データを、手作業で作出すことは非常に困難である。結合距離、結合角、二面角の情報のみから3次元分子構造の指定を可能とするZ-matrix座標形式があるが、計算化学の専門家以外が利用するのは困難である。そこで、簡便な分子モデリング機能が必要となる。図2に、MolWorksを利用したエタノール分子構築手順を示す。まず、分子構築用画面内をクリックし、

C-C分子を描画する。続いて、原子種を酸素原子に変更し、C-C-O分子を描画した後、Add Hydrogensボタンをクリックすることにより、適切な数の水素原子を自動付加することが出来る。さらに、Cleanボタンをクリックすることにより、エタノール分子として安定な構造を生成することができる。ここでは、簡易的な手法による構造最適化計算を実行している。このように、マウス操作だけで簡単に3次元分子構造を生成することができる。

MolWorks上で分子を構築したり、定義済みの分子構造ファイルを読み込むことにより3次元の分子構造を表示することが可能である。さらに、分子を拡大、縮小、回転することにより分子構造を様々な方向から検証することが可能である。また、各原子間の距離や結合角を測定する機能を有しており、分子構造の詳細情報を得ることも可能である。

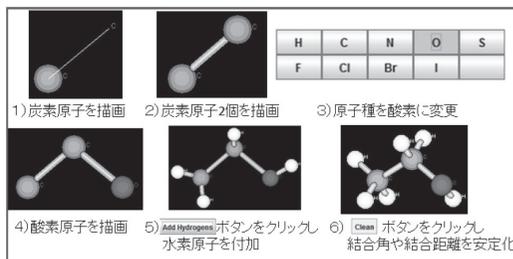


図2 エタノール分子構築手順

3. 量子化学計算支援機能

量子化学計算では、3次元分子構造情報および電子分布状態を求めるために、Schrödinger方程式を近似的に解いていく。近似的にSchrödinger方程式を解くにあたり、様々な手法が開発されており、どの手法を利用するかを決定する必要がある。また、分子の基底状態を求めるのか、励起状態を求めるのか、気相中の分子を取り扱うのか、液相中の分子を取り扱うのかによって、様々な設定が必要となる。

量子化学計算ソフトウェアを利用するにあたり、様々な計算条件を設定しなければならないが、

ソフトウェアが異なれば、入力キーワードも入力ファイル形式も異なる。全ての研究者が、各ソフトウェアのキーワードや形式を習得することは、非常に煩雑な作業である。MolWorksでは、各ソフトウェアに対応した入力ファイル作成用画面にて、各種計算条件をプルダウンメニューから設定することが可能である。図3に Gaussian 入力ファイル作成用画面を示す。Gaussian は、量子化学計算ソフトウェアの業界標準的な存在である。図4に、エタノール分子の構造最適化計算用入力ファイルを示す。“%chk” や “#”, “HF” などの各種キーワードを、図3の設定画面で簡単に設定することが可能となる。

入力ファイル作成後、図3の Run ボタンをクリックすると、同一マシン上の Gaussian プログラムが自動的に実行される。実行後は、出力ファイルを解析し、その結果を表示することが可能である。図5に、エタノール分子の構造最適化計算解析結果を示す。初期構造から最適化構造までのエネルギー変化や、分子軌道エネルギー単位図などを確認することが出来る。分子軌道とは、分子中に存在する電子の空間分布を記述するための関数のことである。例えば、エタノール分子には26個の電子が存在し、エネルギー単位の低い分子軌道から2個ずつ詰まっていき、13番目までの軌道に電子が詰まる。電子が詰まっている軌道は占有軌道と呼ばれ、電子が詰まっていない軌道は非占有軌道と呼ばれる。占有軌道中の最もエネルギーの高い軌道を HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital)、非占有軌道の最もエネルギーの低い軌道を LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) と呼ぶ。HOMO と LUMO のエネルギー差や形状は、化学反応に大きな影響を与える。この理論は、1981年にノーベル化学賞を受賞した福井謙一の「フロンティア軌道理論」によって提唱されたものである。HOMO や LUMO に限らず、分子軌道のエネルギーや形状は、分子の特性を知る上で重要な情報である。MolWorks には、分子軌道の3次元形状を描画する機能が含まれており、様々な方向から確認することが可能である。図6にエチレン分子 ($\text{CH}_2=$

CH_2) の HOMO 軌道を、図7に LUMO 軌道を示す。HOMO 軌道は C=C 間の π 結合性軌道、LUMO 軌道は C=C 間の π^* 反結合性軌道を示している。これらの情報から、例えば、エチレン分子から一電子が取り除かれてカチオン分子になったり、逆に、一電子が取り込まれてアニオン分子となると、C=C 結合距離が伸びることが分かる。

MolWorks を利用することにより、3次元分子構造構築から量子化学計算の実行および解析までの大部分が、マウス操作のみで実行することが可能となる。MolWorks は、Gaussian だけではなく、その他の量子化学計算プログラムである Q-Chem, GAMESS, MOPAC にも対応している。

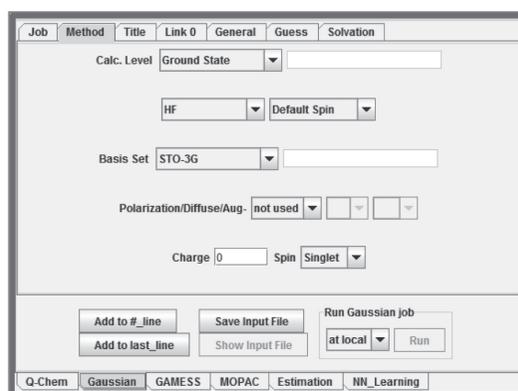


図3 Gaussian 入力ファイル作成用画面

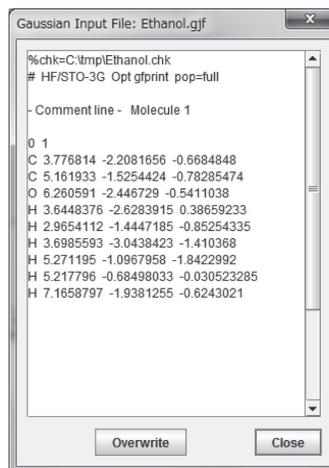


図4 Gaussian 入力ファイル

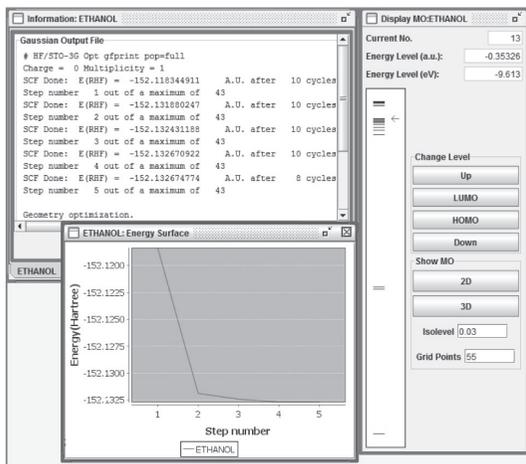


図5 Gaussian出力ファイル解析結果

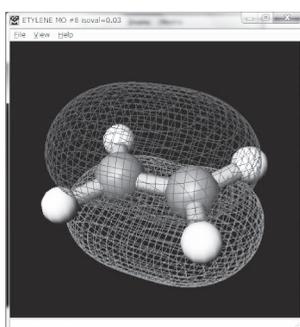


図6 エチレン分子のHOMO

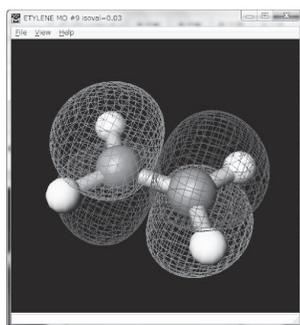


図7 エチレン分子のLUMO

4. 物性推算機能

物性推算は、分子構造情報から様々な物性を予測することであり、大きく量子力学的アプローチ法と既知物性データ分析アプローチ法に分けられ

る。MolWorksでは、既知物性データ分析アプローチ法に分類されるJoback法^[8]を利用することが可能である。Joback法は、分子中に含まれるフラグメントの種類と数の情報を元に、沸点、融点、臨界定数などの物性を予測する手法である。例えば、エタノール分子であれば、CH₃フラグメントが1つ、CH₂フラグメントが1つ、OHフラグメントが1つとなり、フラグメント毎に定義されたパラメータを用いて物性を予測する。表1に、沸点、融点、臨界定数を求めるJoback法推算式を示す。Δ_bやΔ_fは、各物性に定義されたフラグメントパラメータである。図8に、Joback法で利用可能なフラグメントを示す。有機分子の代表的なフラグメントが含まれている。MolWorksは、分子構造情報から自動的にフラグメント情報を生成し、Joback法推算式に従って物性を予測することが可能である。推算結果は、図9に示す表形式で出力され、分子名や物性値の見出しをクリックすると、昇順・降順で並べ替えることが可能である。

表1 Joback法での沸点、融点、臨界定数の推算式

沸点	$T_b = 198 + \sum \Delta_b$
融点	$T_f = 122 + \sum \Delta_f$
臨界温度	$T_c = T_b [0.584 + 0.965 \sum \Delta_T - (\sum \Delta_T)^2]^{-1}$
臨界圧力	$P_c = (0.113 + 0.0032n_A - \sum \Delta_p)^{-2}$ ※nA=原子数
臨界体積	$V_c = 17.5 + \sum \Delta_v$

Joback: Functional Groups for tetralin												
	-CH3	-CH2-	>CH-	>C<	=CH2	=CH-	=C<	=C=	=OCH	=O-	-C<	-C<
>CH2(ring)	>CH(ring)	>C(ring)	=CH(ring)	=C(ring)	-F	-Cl	-Br	-I	-OH(alcohol)			
OH(phenol)	-O-	-O(ring)	>C<	=C<(ring)	O=CH(ald.)	COOH(acid)	COO-(est.)	=O(except)	NH2			
-NH-	-NH(ring)	>N-	=N-	=N(ring)	-CN	-NO2	-SH	-S-	-S(ring)			

図8 Joback法で利用可能なフラグメント

Joback: Properties Estimation											
Molecule	Bp(K)	Fp(K)	Ct(K)	Cp(b)	Cv	Edmister	Lee-Ke.	Yen-	Vetre		
X acetylene	216.4	99.64	367.28	61.611	109.5	0.0964	0.0996	0.56	4251.6		
X ammonia	198.0	122.0	339.04	78.314	17.5	0.1359	0.1334	5.01	4115.4		
X anthracene	599.34	351.38	843.17	32.4303	555.5	0.4977	0.5167	1.04	1344.3		
X benzene	358.39	170.78	589.70	47.693	263.5	0.2157	0.2187	0.95	7336.6		
X cyclobutane	306.6	153.0	493.71	50.015	209.5	0.1891	0.1900	0.75	6213.8		
X cyclohexa.	360.9	168.5	565.40	41.302	305.5	0.2178	0.2213	0.78	7249.0		
X cyclopent.	333.75	160.75	529.97	45.346	257.5	0.2033	0.2054	0.77	6732.2		
X cycloprop.	279.45	145.25	456.58	55.443	161.5	0.1752	0.1750	0.72	5693.3		
X decalin_cis	458.76	223.76	680.80	30.256	477.5	0.3061	0.3168	0.90	9283.7		
X decalin_tr.	458.76	223.76	680.80	30.256	477.5	0.3061	0.3168	0.90	9283.7		
X fluorene	563.03	342.87	810.67	33.762	521.5	0.4836	0.5004	1.01	12821.		
X formaldeh.	270.24	158.9	436.47	69.909	99.5	0.2810	0.2739	0.80	6040.3		
X formic_acid	367.09	277.5	561.23	71.696	105.5	0.4989	0.4937	1.31	9247.0		
X furan	336.14	177.57	539.29	56.873	194.5	0.2403	0.2378	1.03	7151.3		
X h3p04	476.64	255.35	636.28	102.85	101.5	1.5675	1.6594	3.00	18826.		
X hcl	236.13	135.55	397.51	68.188	75.5	0.1462	0.1448	1.24	4854.1		
X hcn	323.66	181.89	514.23	59.629	108.5	0.2881	0.2840	0.75	7124.7		

図9 物性推算結果

5. 化学工学計算機能

MolWorks には、化学工学計算として PVT 線図予測機能が含まれている。PVT 線図は、圧力 (Pressure)、容積 (Volume)、温度 (Temperature) のうち 2 つの情報から、残る 1 つの変数を計算するために利用される。

MolWorks では、2 成分系までの PVT 線図を予測することが可能である。1 成分とは 1 種類の物質のみからなる系であり、2 成分とは 2 種類の物質からなる系である。PVT 線図予測用画面を、図 10 に示す。2 成分系を取り扱う場合には、2 つの物質を指定するだけでなく、混合比を指定しなければならない。また、PVT 線図の予測には、沸点や臨界定数の値などが必要である。通常は、MolWorks に含まれる Joback 法による沸点推算値を利用するが、実測値が分かっている場合にはその値を利用することにより、予測精度を上げることができる。予測した PVT 線図を、図 11 に示す。各々の線は等温線であり、一番右側から 800K の等温線、その次が 750K の等温線である。気相領域、気相と液相が同時に存在する領域、液相領域により等温線の色が設定されており、赤線、黒線、黄線で表示されている。

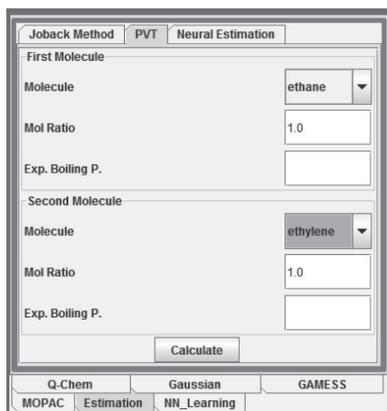


図 10 PVT 線図予測用設定画面

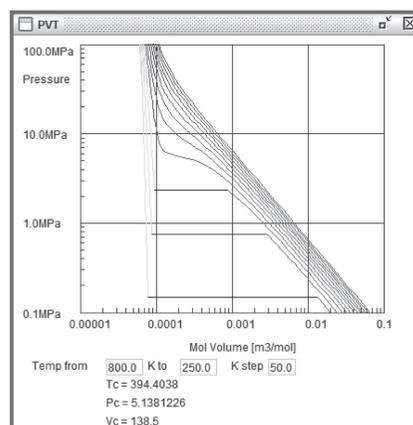


図 11 PVT 線図予測結果

6. まとめと今後の課題

本論文では、分子設計統合支援システムである MolWorks について述べた。特に、分子モデリング機能、量子化学計算支援機能、化学工学計算機能、物性推算機能の詳細について述べた。これらの機能を利用することにより、新規材料や新薬の探索過程における経費削減や時間短縮が見込まれる。MolWorks は、科学分野を専攻する学生や研究者向けに作られてきており、全て英語メニューとなっている。MolWorks の日本語版を開発し、小中高生でも、楽しく気軽に分子や物性を学ぶための教材を提供していきたい。

参考文献

- [1] Gaussian Inc., "Product Info Gaussian09", http://www.gaussian.com/g_prod/g09.htm (参照 2014-11-28)
- [2] Q-Chem Inc., "Q-Chem Program Features", <http://www.q-chem.com/qchem-website/features4.htm>
- [3] Mark Gordon's Quantum Theory Group, "Summary of GAMESS' Capabilities", <http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/capabilities.html>
- [4] Stewart Computational Chemistry, "MOPAC", <http://openmopac.net/>
- [5] COSMOlogic GmbH & Co. KG, "COSMOtherm: Predicting Solutions since 1999", <http://www.cosmologic.de/products/cosmotherm.html>
- [6] Optibrium Ltd., "StarDrop Software that guides you to successful drug discovery", <http://www.optibrium.com/#stardrop>

- [7] Advanced Chemistry Development, Inc., "ACD/Labs Percepta Platform—Insight-driven Decision Support for Teams That Design and Synthesize New Chemical Entities", <http://www.acdlabs.com/products/percepta/>
- [8] Beyond Computing Co. Ltd., "About MolWorks", http://www.molworks.com/features_en.html
- [9] Joback, K. G., Reid, R. C., Chem. Eng. Comm., 57, 233 (1987).