

結晶多形転移メカニズムの解析法の開発 (豊橋技科大工) 小畑繁昭, 中山尚史, 後藤仁志

【はじめに】

有機分子の多くは、異なる充填様式を示す複数の結晶多形を持ち、またそれら多形間では自由エネルギーの違いや活性化エネルギーの大きさによって、より安定な構造への転移が起こる。さらに、結晶内における分子配列の違いは、色や伝導性、溶解速度、融点などの光学的、物理的性質に影響するため、結晶多形現象や多形転移に関する解析が、機能性材料や医薬品の開発において重要な問題となる。そこで本研究では、我々が開発した結晶計算法 CONFLEX/KESSHOU[1,5]を応用し、多形転移の解析法を開発した。ここでは、医薬品として有名なアスピリンの結晶多形である form I と form II [2-4] を例として、本手法を適用し、多形間転移における活性化エネルギーについて調べた。

【多形転移の解析法】

結晶がある方向に相対的にずれることにより起こる転移を評価するため、結晶をある結晶面で二つの領域に分け、その結晶面に沿って一方の領域を移動させる。その際、層の変化を起こす結晶面を形成する単一分子、あるいは複数の分子に帰属する分子間相互作用エネルギーの推移を調べ、転移に必要な活性化エネルギーを求める。また層の変化において、構造最適化は行わず、転移過程における分子の配座変化や空間配置の変化は考慮しない。

【アスピリンの多形転移解析】

アスピリンの結晶多形は、どちらも空間群 $P2_1/c$, $z=4$ であり、分子の立体構造もほぼ一致する。そのため、分子の充填様式がよく似ているが、積み重なる二量体層が c 軸方向に対して結晶座標で 0.5 だけずれており (図 1)、近接するアセチル基間で形成される分子間相互作用ネットワークが異なっている [2-4]。そこで、CONFLEX/KESSHOU により form I を完全結晶構造最適化した最適化構造を用いて、中央に位置する(100)面 (bc 面) に沿って、 c 軸方向に結晶座標で -0.6 から 0.6 まで 0.01 刻みで、また b 軸方向に -1.2 から 1.2 まで 0.02 刻みで、そして直交座標系で(100)面に対する法線方向に 0.0 から 1.5 まで 0.1Å 刻みで移動させ、得られるすべての位置 (234,256) でアスピリン分子に帰属する分子間相互作用エネルギーの変化について調べた。なお、結晶力場は MMFF94 を用いている。

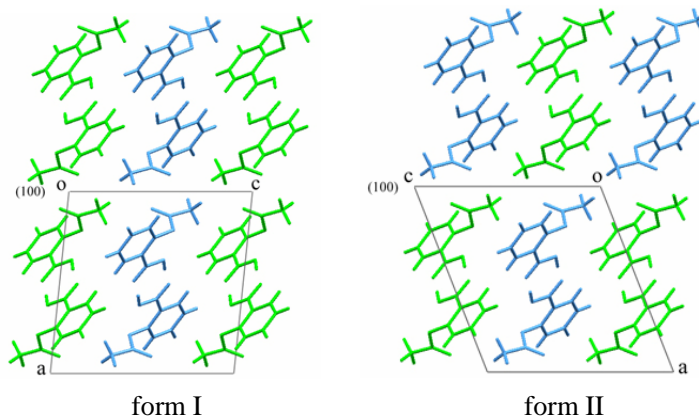


図 1 アスピリン結晶多形, 隣り合う二量体 (青と緑) は b 軸に沿った 2 回らせん軸による対称関係にある。

【結果】

アスピリンの結晶多形転移に関する分子間相互作用エネルギー変化，すなわち c 軸方向へ二量体層をずらしたことによる分子間相互作用エネルギーの変化を図 2 に示す．図 2 からわかるとおり，form I – form II 間の転移における活性化エネルギーは約 5.5 kcal/mol であり，比較的小さいことがわかった．

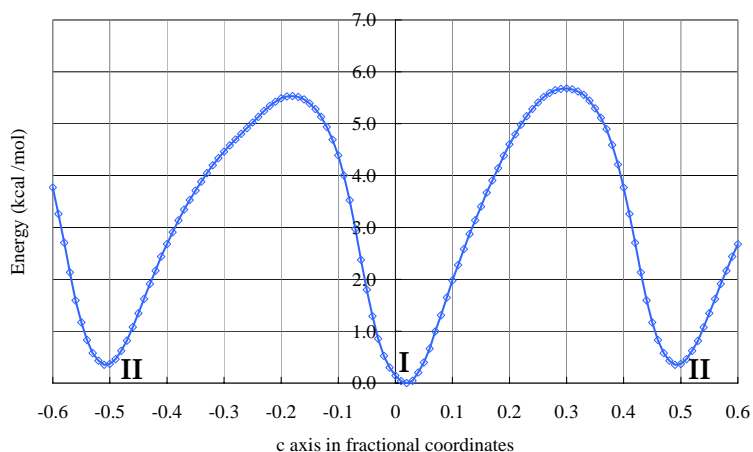


図 2 アスピリンの結晶多形転移における分子間相互作用エネルギーの変化

【参考文献】

- [1] S. Obata, H. Goto, *J. Comput. Aided Chem.*, 9, 8-16, 2008.
- [2] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. Oliveira, M. L. Peterson, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 16802-16803, 2005.
- [3] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 615 –617, 2007.
- [4] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 618 –622, 2007.
- [5] S. Obata, H. Goto, *J. Comput. Chem. Japan*, in press, 2008.