

基準振動解析による分子性結晶の多形転移メカニズムの解析

(1 豊橋技術科学大学, 2 産業技術総合研究所)

○小畑繁昭^{1,2}, 後藤仁志¹

【はじめに】

結晶多形間ではそれぞれ結晶構造が異なるため、溶解性や安定性などの結晶物性に違いが現れる。そのため創薬において、多形転移現象の解析は、新規薬物の有効性や安全性などを考慮する上で非常に重要である。そこで我々は、結晶多形転移による結晶内での分子の構造や空間配置の変化が、分子の熱振動による動的挙動と密接な関係があると考えられることから、基準振動解析に基づいた新しい多形転移メカニズムの解析法の開発を行っている。ここでは、アセチルサリチル酸（アスピリン）の結晶について、結晶学に基づき空間群と非対称単位を変更することで、異なる対称性の制約を持つ複数の結晶モデルを構築し、各結晶モデルの基準振動解析より現れる結晶内分子振動から、多形転移のメカニズムについて考察した。

【アスピリン結晶多形】

アスピリンの結晶多形 form I と form II は、どちらも空間群 $P2_1/c$, $z'=1$ であり、分子の立体構造もほぼ一致する[1,2]。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が異なる [2-4]。すなわち、二量体層が c 軸方向に対して相対的にずれることで、多形転移が起こると考えられる。

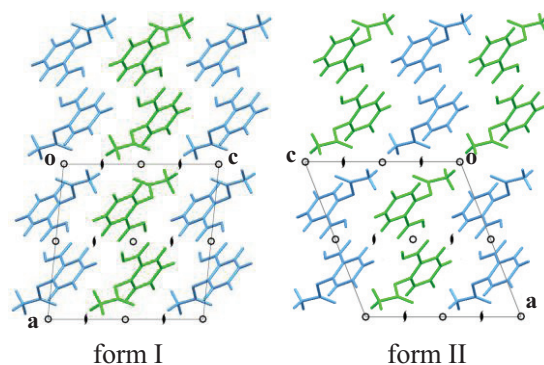


図 1 アスピリン結晶多形；隣り合う二量体（青と緑）は b 軸に沿った 2 回らせん軸による対称関係にある。

【方法】

本研究において、以下の 3 種類の結晶モデルを form I, form II について構築した。

1. アスピリン 1 分子を非対称単位とし ($z'=1$)、空間群 $P2_1/c$ で構築した結晶構造 (X 線結晶構造に相当する)
2. アスピリン二量体 (図 1, 青の二量体 1 つ) を非対称単位とし ($z'=2$)、空間群 $P2_1$ で構築した結晶構造
3. 1 の結晶の単位格子 (図 1, 青と緑の二量体それぞれ 1 つが含まれる) を a 軸方向, b 軸方向に展開して、計 4 つ ($2 \times 2 \times 1$) の単位格子を非対称単位とし ($z'=16$)、空間群 $P1$ で構築した結晶構造

各結晶モデルについて、独自の結晶計算法である CONFLEX/K 法[5]を用いて、MMFF94s ポテンシャルにより結晶構造最適化を行い、得られた最適化構造に対して基準振動解析を行った。ここで、結晶構造最適化および基準振動解析において、それぞれの結晶モデルの空間群は維持する。

【結果と考察】

非対称単位内に二層の二量体層を含む **3** の結晶構造の基準振動解析では、二量体層が相対的に *c* 軸方向にずれる基準振動モードが低波数に現れた (図 2c, f). この結晶内分子振動がアスピリン結晶の多形転移を誘起すると考えられる. 一方, **1** の結晶構造と **2** の結晶構造では, アスピリン分子が *c* 軸方向に空間配置変位をおこす基準振動モードは現れたが, 空間群の対称性の制約のため, 二量体層がずれる振動は現れなかった (図 2a, b, d, e). したがって, この結晶多形転移は, 単分子や二量体の振動の寄与によって起こるのではなく, 結晶空間において欠陥などの部分的に二層の二量体層単位で対称性が低い場所において現れる振動により引き起こされると考えられる.

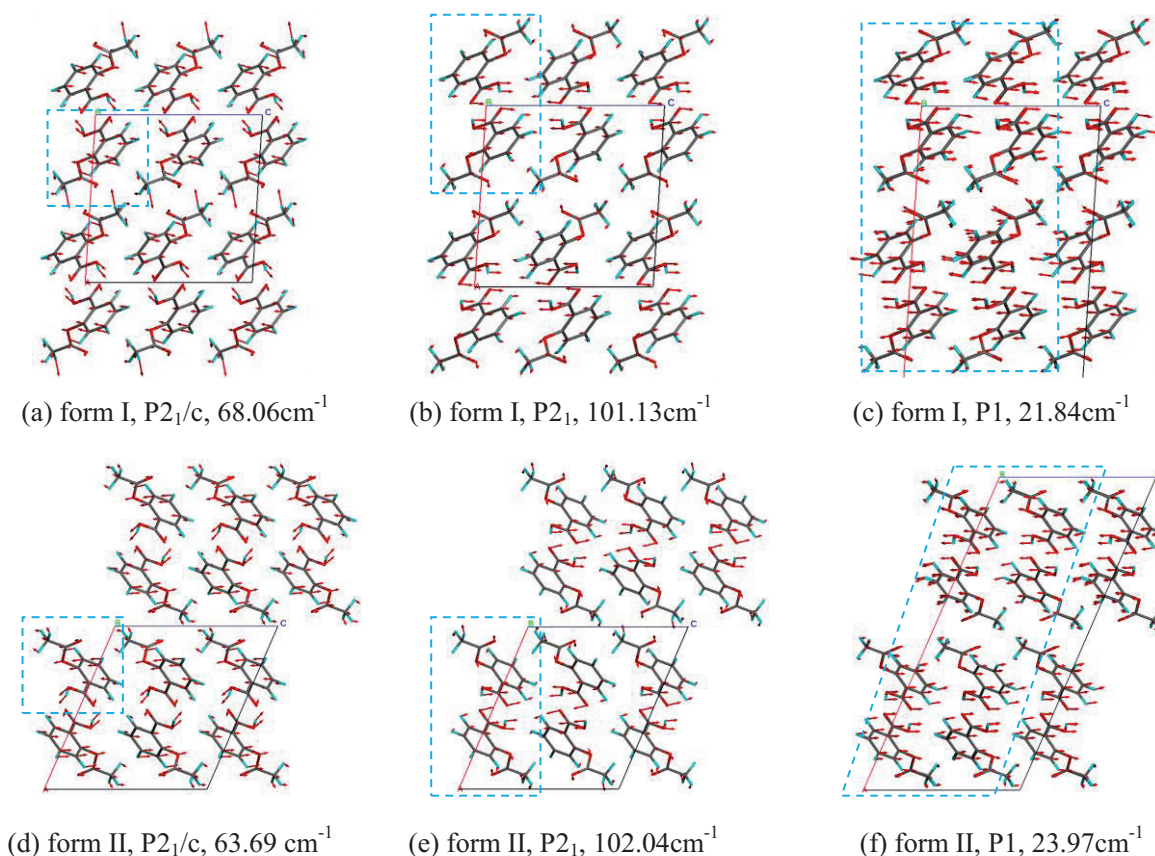


図2 アスピリン結晶の低波数の基準振動モード; (a), (b), (c) は form I を示し, (d), (e), (f) は form II を示す. ベクトルの大きさは常温の, (a), (d) は 1.5 倍, (b), (e) は 2.5 倍, (c), (f) は 4 倍に強調している. 青点線枠は非対称単位を示す.

【文献】

- [1] Y. Kim, K. Machida, T. Taga, K. Osaki, *Chem. Pharm. Bull.* 33, 2641-2647, 1985.
- [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., Jpn*, 7, 151-164, 2008.