

粉末X線回折データによる準安定性多形の結晶構造解析

大鵬薬品工業株式会社および京都大学の研究者達は、MS-Reflex Plusを用いてracemic sulfonium p-toluene sulfonateの準安定性多形の結晶構造を決定しました。

この研究は、準安定性多形の結晶構造を、研究室のX線源を用いて測定した粉末X線回折データによって決定できることを明らかにしました。

この研究結果は特に医薬産業において、有機材料の結晶工学に役立つでしょう。

多形の制御は、特に医薬産業において重要な課題です。というのは、電気伝導率や熱伝導率、色、磁気、熱的安定性、溶解性、解離速度などの結晶多形の性質が多様であるからです。結晶材料製品の配合に携わっている研究者達には、必要な性質を持つ多形の選択を間違いなくでき、他の不要な多形の結晶化などの問題を予測し回避することが非常に重要です。また、多形の制御によって、多段階の多形転移のメカニズム、すなわち溶媒から結晶化が開始する際の核形成または結晶成長のプロセスに関する知見を得ることもなります。

このような背景下、大鵬薬品工業株式会社および京都大学では(+/-)-[2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenyl]carbamoyl]ethyl] di-methylsulfonium p-toluenesulfonate (1)の1つの準安定性多形の研究についてモデリング手法を活用しました。研究者らが化合物1を選択したのは、ラセミ混合物結晶の結晶化中に、多形転移によって引き起こされる珍しい鏡像異性転移（優先富化と呼ばれるプロセス）が見られるからです。

目的とした(+/-)-1の δ -形結晶は、選択的な結晶化によって得られました。1の過飽和溶液は、類似化合物の δ -形種結晶によって擬似的に結晶化を誘起されました。(+/-)-1の δ -形結晶は単相の粉末試料として得られました。

得られた δ -形結晶の粉末X線回折パターンは記録され、MS-Reflex Plusを用いた結晶構造の決定に利用されました。

この研究によって、(+/-)-1の準安定性 δ -多形体の存在が確認されました。 δ -形結晶の準安定性はその結晶構造に基づいて理論的に説明されています。ここで用いられた方法論は、結晶化中に準安定型から安定型への多形転移が生じる他のシステムにも適用できるため、用いられた技術は結晶工学の分野で応用できます。

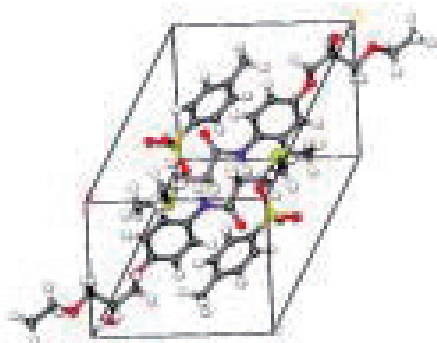


図1 化合物 I-VIの分子構造 (化合物 I-III, VII は第1次のテストで、IV-VI 第2次のテストで使用された)。

Industry Sector

医薬

Organization

大鵬薬品工業株式会社
京都大学

Products

BIOVIA Materials Studio Reflex Plus

同様の技術を用いて彼らは、溶媒アシスト型固相多形転移の新しい形、すなわち(+/-)-[2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-phenyl]carbamoyl]ethyl]trimethylammonium benzenesulfonate[(+/-)-2]の過飽和エタノール溶液からの結晶化中に生じる、最初に生成された最も不安定な γ -形から最も安定な ϵ -形への転移についても報告しました²。また、ここでも優先富化と呼ばれる珍しい鏡像異性転移現象が確認されました。新しく生成された ϵ -形の結晶構造は、ここでも再度Reflex Plusを用いて決定されました。多形転移のメカニズムは、 γ -形と ϵ -形の結晶構造を比較することによって解明されました。

京都大学の田村類教授によると「現在では、準安定多形体や、完全に多形転移が起こった後の安定多形体の結晶構造を容易に解明することが出来ます。通常これらの結晶は粉末試料で得ることが出来ます。」さらに、「Reflex Plusの活用により、2つの鏡像異性体から成るある種のラセミ混合物結晶（擬似ラセミ化合物または固溶体）の結晶化過程での多形転移によって起こる、優先富化のメカニズムの研究が可能になりました。このソフトウェアがなければ、このような研究を成し得ることはできませんでした」と語っています。

References

1. H. Miura, T. Ushio, K. Nagai, D. Fujimoto, Z. Lepp, H. Takahashi, and R. Tamura, *Cryst. Growth & Design*, 2003, 3(6), 959-965.
2. D. Fujimoto, R. Tamura, Z. Lepp, H. Takahashi, and T. Ushio, *Cryst. Growth & Design*, 2003, 3(6), 973-979.

Crystal Structure Solution of a Metastable Polymorph from Powder X-Ray Diffraction Data