

## 医薬化合物および機能性有機材料の結晶多形探索

○小畑繁昭<sup>1,2</sup>, 本田一匡<sup>2</sup>, 後藤義人<sup>2</sup>, 後藤仁志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>豊橋技術科学大学, <sup>2</sup>産業技術総合研究所

### 【はじめに】

複雑な化学構造を持つ有機化合物には、複数の結晶形が存在することが多く、医薬品原薬や機能性有機材料に目的とする結晶形以外の多形が含まれることで、薬の有効性や材料の機能性に影響を及ぼすことがある。そのため、新規医薬品開発や新規機能性有機材料開発において、候補化合物における結晶多形のスクリーニングや制御が、極めて重要な研究課題となっている。そこで本研究では、ある有機化合物の優位に存在する結晶構造をシミュレーションにより導き出し、結晶多形スクリーニングを実現する計算化学手法を開発した。ここでは、本手法を医薬化合物であるマレイン酸ヒドラジド (MH, Figure 1) に適用し、その結晶多形スクリーニングを行った結果について考察した。

### 【MH の結晶多形】

MH は、プリン類似体、あるいはピリミジン類似体として振る舞うことができる物質である[1]。また、MH には 3 種類の結晶多形[1]MH1 (空間群:  $P\bar{1}$ ,  $z$ : 1), MH2 (空間群:  $P2_1/c$ ,  $z$ : 1), MH3 (空間群:  $P2_1/n$ ,  $z$ : 1) が存在することが分かっている。

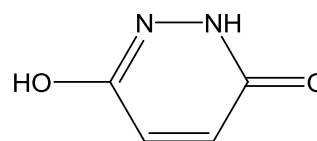


Figure 1. Structural formula of maleic hydrazide.

### 【方法】

結晶多形スクリーニングは、単位格子内の全分子、あるいは任意の分子をランダムに回転させ試行結晶構造を生成し、これらすべてを自動的かつ並列分散処理によって高速に結晶構造最適化する[2]。ここでは MH3 の X 線結晶構造を用いて、これを空間群  $P1$  の結晶へと変換し、単位格子内の 1 分子を  $x$  軸,  $y$  軸,  $z$  軸それぞれで  $30^\circ$  刻みにより回転させ、744 の試行結晶構造を生成し、単位格子内の分子の空間配置と向き、および格子定数を最適化した。その後、得られた全最適化結晶構造において、最安定結晶エネルギーから 10 kcal/mol 以内の構造について、PLATON[3]により空間群を再定義し、それぞれ単位格子内の分子の空間配置、向き、構造、および格子定数を最適化した。分子内、および分子間ポテンシャルの評価には、Merck Molecular Force Field (以下、MMFF94s) を用いた。

### 【結果と考察】

MMFF94s 力場により MH の 3 種類の X 線結晶構造を最適化し得られた構造について、結晶エネルギーと格子定数、および X 線結晶構造との格子定数の平均二乗差を Table 1 に示した。MH1, MH3 に関する格子定数の平均二乗差は、それぞれ 2.5 %, 3.2 % であり (Table 1), 最適化結晶構造が X 線結晶構造を良く再現していることが分かる。一方、MH2 に関する格子定数の平均二

乗差は 24.9 % であり, MMFF94s 力場では MH2 結晶構造を再現することはできなかった。

Table 1. Experimental and optimized crystal structures of maleic hydrazide

Crystal	Method	$E_{\text{crystal}}$ (kcal·mol <sup>-1</sup> )	Lattice parameters						RMSD (%)
			$a(\text{Å})$	$b(\text{Å})$	$c(\text{Å})$	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	
MH1	Exp.	--	5.818	5.800	7.309	78.80	99.36	107.13	--
	MMFF94s	-46.99	6.121	5.845	7.404	79.73	102.14	107.52	2.5
MH2	Exp.	--	6.891	9.674	6.946	90.00	100.07	90.00	--
	MMFF94s	-45.78	7.093	10.477	9.424	90.00	133.76	90.00	24.9
MH3	Exp.	--	6.607	6.907	10.539	90.00	104.00	90.00	--
	MMFF94s	-46.11	6.880	7.067	10.775	90.00	107.81	90.00	3.2

結晶多形スクリーニングにより創出された結晶構造の空間群,  $z$ , 結晶エネルギー, 格子定数を Table 2 に示した. ここで予測結晶構造と MH1, MH2, MH3 の最適化結晶構造 (Table 1) とを比較したところ, **2** は MH1, **5** は MH2, **4**, **6** は MH3 の最適化結晶構造と一致した. つまり, 今回の多形スクリーニング試験において, 試行結晶構造を生成するために利用した MH3 だけでなく, MH のすべての既知の結晶構造を得ることができた. また, 既知の結晶構造とは異なり, かつ最安定結晶エネルギーを示す空間群  $P2_1/c$  の結晶構造 **1**, さらに **4**, **5**, **6** よりも低い結晶エネルギーを示す空間群  $P\bar{1}$  の結晶構造 **3** が得られた.

Table 2. Predicted crystal structures of maleic hydrazide

Crystal			Energy (kcal·mol <sup>-1</sup> )		Lattice parameters					
No.	Space group	$z'$	$E_{\text{crystal}}$	$E_{\text{crystal}}/z'$	$a(\text{Å})$	$b(\text{Å})$	$c(\text{Å})$	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
<b>1</b>	<b><math>P2_1/c</math></b>	<b>1</b>	<b>-47.82</b>	<b>-47.82</b>	<b>7.542</b>	<b>9.587</b>	<b>7.824</b>	<b>90</b>	<b>116.59</b>	<b>90</b>
<i>2</i>	<i><math>P\bar{1}</math></i>	<i>1</i>	<i>-46.99</i>	<i>-46.99</i>	<i>5.844</i>	<i>6.121</i>	<i>7.404</i>	<i>77.85</i>	<i>79.74</i>	<i>72.48</i>
<b>3</b>	<b><math>P\bar{1}</math></b>	<b>1</b>	<b>-46.85</b>	<b>-46.85</b>	<b>5.965</b>	<b>6.309</b>	<b>7.441</b>	<b>89.64</b>	<b>70.43</b>	<b>71.29</b>
<i>4</i>	<i><math>P2_1/c</math></i>	<i>1</i>	<i>-46.11</i>	<i>-46.11</i>	<i>6.880</i>	<i>7.067</i>	<i>10.866</i>	<i>90</i>	<i>109.26</i>	<i>90</i>
<i>5</i>	<i><math>P2_1/c</math></i>	<i>1</i>	<i>-45.78</i>	<i>-45.78</i>	<i>7.093</i>	<i>10.477</i>	<i>9.423</i>	<i>90</i>	<i>133.75</i>	<i>90</i>
<i>6</i>	<i><math>P\bar{1}</math></i>	<i>2</i>	<i>-89.65</i>	<i>-44.83</i>	<i>6.921</i>	<i>7.067</i>	<i>10.806</i>	<i>88.02</i>	<i>71.08</i>	<i>86.67</i>

【文献】

- [1] Katrusiak, A., *Acta Cryst.*, 1993, C49, 36-39., *Acta Cryst.*, 2001, B57, 697-704.  
 [2] 小畑 繁昭, 後藤 仁志, *J. Comput. Aided Chem.*, 2008, 9, 8-16.  
 [3] Spek, A.L., PLATON: A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2010.