

水和水や塩を含んだ有機化合物の高分解能 X線回折測定

実験責任者：大野正司 日産化学工業株式会社

共同実験者：橋爪大輔 理化学研究所

【研究目的と背景】

医薬、農薬および機能材料などの製品開発において、その結晶構造を知ることは物性との相関を把握するために非常に重要である。構造を決定することだけに焦点を絞ると、単結晶構造解析が最も有効な手段と考えられる。しかし通常の製品は粉末状態である場合がほとんどで、構造解析は粉末回折法により行うことが望ましい。これまでも放射光利用による粉末 X線回折データを測定し、*ab initio* 結晶構造解析を試みたが、ピークのブロードニングや不純物などの混在により、ピークの重なりが顕著で格子定数さえ得られず、構造解析に至らないことがあった。また比較的長い格子軸を持つ化合物の場合にもピークの重なりが顕著となり、格子定数・空間群を求めることはできても、抽出した積分強度の精度が悪いため *ab initio* 結晶構造解析までたどりつけないこともあった。また有機化合物では塩（塩酸塩など）や溶媒（水和水など）が含まれることがあり、分子内自由度の大きい化合物の実空間法による *ab initio* 結晶構造解析をおこなう際には、自由度の増大により解析が難しくなることが想定される。本実験ではモデル化合物として塩酸塩（水和水も含む）と 30 Å 程度の比較的長い格子長を持つ化合物の *ab initio* 結晶構造解析を行って、その解析手法を類似化合物の測定・解析の際に活用することを目的として実験をおこなった。

【実験】

粉末 X線回折測定は BL19B2 の大型デバイセラーカメラ（検出器：イメージングプレート）を用いた。粉末試料は φ0.3mm のリンデンマンキャピラリーに封入して、波長 1.3Å、露光時間 10 ~ 20 分、測定温度 100K ~ 300K で測定をおこなった。データの解析にはソフトウェア EXPO2004, FOX, DASH などを用いた。

【結果】

水和水を含む塩酸塩化合物のモデルとして thiamine monophosphate chloride dihydrate ($C_{12}H_{18}N_4O_4PClS \cdot 2H_2O$, Mol. Wt. 416.82) を用いた。(Fig.1)

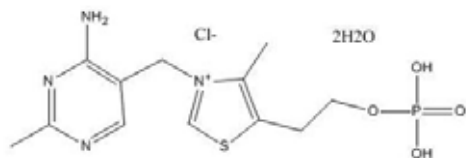


Fig.1 thiamine monophosphate chloride dihydrate の構造式

ソフトウェア EXPO2004 の N-TREOR で指数付けをおこなったところ、 $a=9.56\text{\AA}$, $b=11.57\text{\AA}$, $c=8.72\text{\AA}$, $\alpha=99.52^\circ$, $\beta=100.60^\circ$, $\gamma=102.30^\circ$ FOM=100 という結果が得られた。

同様の指数付けの結果は、ソフトウェア DASH の DICVOL を用いても得られ、Pawley refinement 後の値は、 $R_{wp} = 0.1797$, $R_{exp} = 0.0642$, $\chi^2 = 7.827$ と良好に得られている。(Fig. 2)

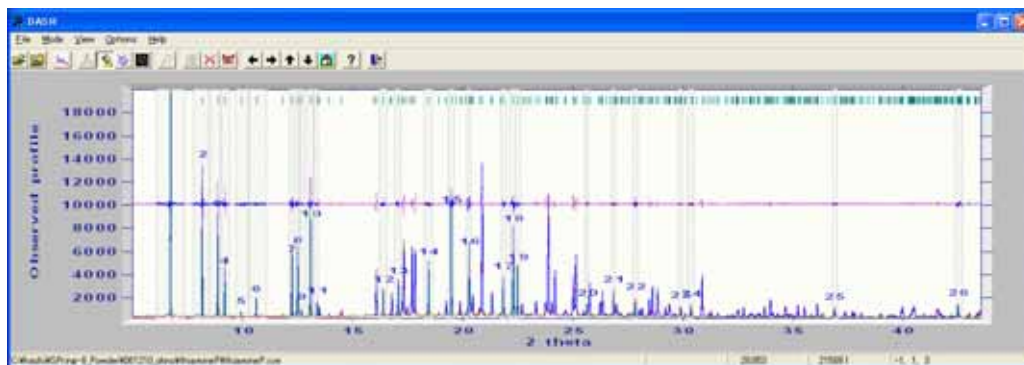


Fig.2 thiamine monophosphate chloride dihydrate 粉末回折データの Pawley refinement 結果

EXPO2004 により直接法で解析した結果、ピリミジン環と水和水以外の構造が得られた。次にその部分構造を利用してプログラム FOX により実空間法を用いて解析した結果、ピリミジン環と水分子が適当な位置に導入された。現在その初期構造をもとにして Rietveld 法により精密化をおこなっている。

他に 1 軸の長さが 30\AA 程度の金属塩・水和物の例として、adenosine 5'-diphosphate potassium salt dihydrate ($C_{10}H_{18}KN_5O_{12}P_2$, Mol. Wt.501.32) (Fig.3) についても同様の解析を行った。ソフトウェア DASH を用いた指数付けおよび Pawley refinement の結果は、 $a=28.536\text{\AA}$, $b=10.446\text{\AA}$, $c=6.306\text{\AA}$, $V = 1879.5\text{\AA}^3$ Space group: $P 2_1 2_1 2$, $R_{wp} = 0.1837$, $R_{exp} 0.0693$, $\chi^2 = 7.028$ であった。(Fig.4)

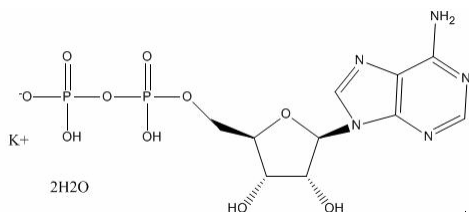


Fig.3 adenosine 5'-diphosphate potassium salt dihydrate の構造式

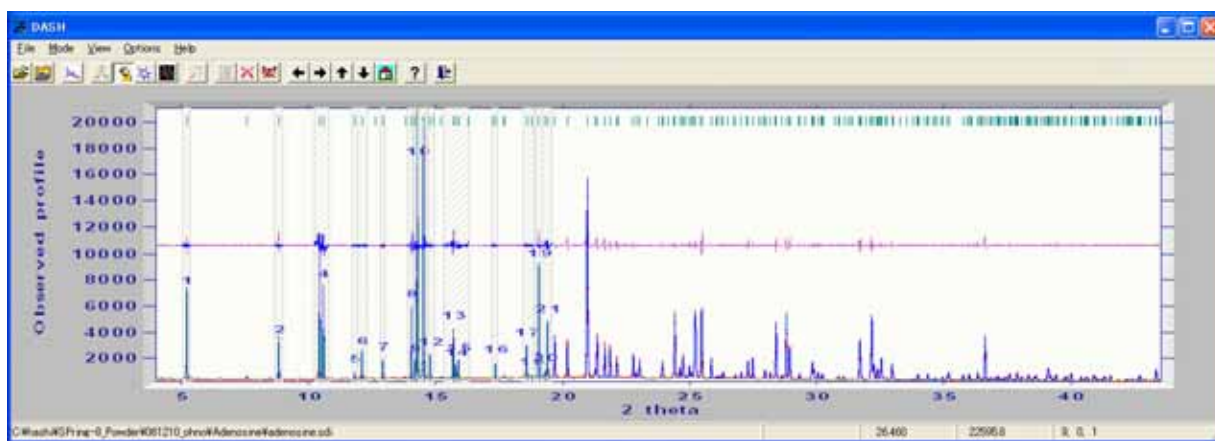


Fig.4. adenosine 5'-diphosphate potassium salt dihydrate 粉末回折データの Pawley refinement 結果

この化合物の場合には EXP02004 から部分構造を得ることはできなかった。現在実空間法による検討を行っており、その解析結果を用いて既に報告済みの単結晶構造パラメーター（CSD 番号：KADPHD02 など）との比較検討を行う予定である。

【考察と今後の展開】

BL19B2 の粉末 X 線回折装置を用いると、塩酸塩や水和水を含んだ有機化合物の *ab initio* 結晶構造解析が可能であることを確認出来た。また、実空間法のみを用いた場合には自由度の増大で解析が難しいような場合にも、直接法と実空間法を組み合わせることで初期構造を得ることができることがわかってきている。

今回のような測定・解析から粉末の状態での結晶構造を明らかにすることで、医薬品化合物などの結晶多形や難単結晶化サンプルの構造化学的解釈が可能となる。本手法によって得られた構造情報を物性と相関づけることで、産業界の製品開発の迅速化と高機能化の飛躍的向上が期待される。