

β -カルボリン類における結晶多形の探索と制御

日大生産工(院)
千葉大共セ
日大生産工

○北澤 大
榊 飛雄真
中釜 達朗

【緒言】

医薬品においては、効能を持つ化合物の結晶状態における物性が非常に重要であり、同じ化合物でも異なる物性を持つ結晶多形現象の制御方法が検討されている。

そこで本研究では、医薬品分子の部分骨格などに用いられ、その効能が調査されている β -カルボリン類(図1)の結晶多形に着目した。

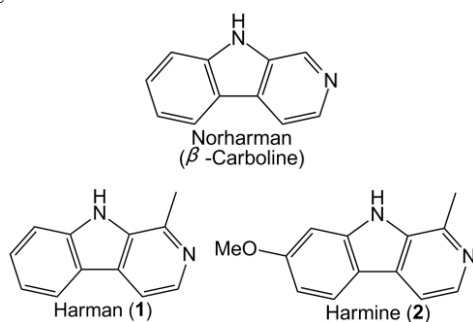


図1. β -カルボリンとその誘導体

これらの化合物においては、結晶中で水素結合によるらせん状の連鎖構造を形成し、不斉結晶化を起こすことが報告されている^{1,2)}。

今回、水素結合様式が異なる新規の結晶多形が得られたので、その物性および発現条件について報告する。

【実験】

<結晶化条件のスクリーニング>

市販の Harman および Harmine について、各種溶媒を2種類組み合わせさせた結晶化条件のスクリーニングにより結晶多形の探索を行った。得られた結晶に関して、単結晶 X 線構造

解析を行い結晶構造を調査した。

<結晶多形の発現条件の検討>

結晶多形が確認された Harman について溶媒の混合比による、結晶多形の発現条件を検討した。

エタノールに溶解させた Harman に水を加え、エタノール：水=1:1~1:100の比率になるように調製し、溶けきらなかった固体をろ過した。このろ液を氷水で冷やし、析出した結晶を採取した。

また、同様の方法で、温度による影響、粉碎による結晶形の転移などを調査した。

上記の方法で得られた結晶構造を確認する手段として、粉末 X 線回折による同定を行った。得られるサンプルの量が数 mg と少ないため、キャピラリー透過法による測定を行った。内径 0.5 mm のガラスキャピラリーに微結晶のサンプルをつめて、高輝度 X 線が得られる CCD 型単結晶 X 線構造解析装置 (Bruker, ApexII Ultra) で X 線回折像を測定した。得られた回折像を1次元データとして切り取り、粉末の回折パターンを得た。

【結果と考察】

Harman は、メタノールなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 (**1a**, 空間群 $P2_12_12_1$) が得られる。しかし、水とエタノールを 1:1 に混合した溶媒を用いた蒸発濃縮により再結晶を行うと、新規の結晶構造 (**1b**, 空間群 $P2_12_12$) が得られた。(図2)

Search and Control of Polymorphism for β -Carboline Derivatives

Masaru KITAZAWA, Hyuma MASU and Tatsuro NAKAGAMA

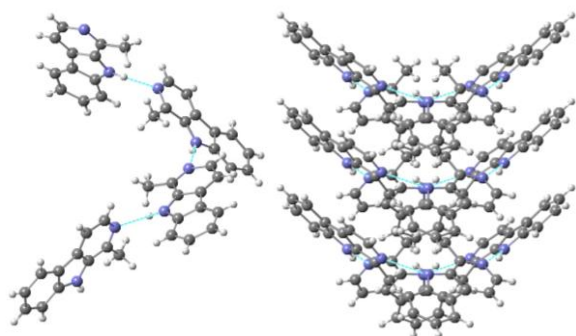


図 2. Harman(1)の結晶構造 (左 : **1a**、右 : **1b**)

2 種類の結晶多形はどちらもキラル結晶であるが、結晶中でそれぞれ水素結合によるらせん構造と四量体構造を形成しており、異なる水素結合様式をとっていた。

次に、Harman の結晶多形が発現する条件を溶媒比の観点から調査した。その結果、飽和溶液の冷却による結晶化においては、エタノール : 水 = 1:1 ~ 1:5 程度では、**1a** しか析出しないが 1:10 ~ 1:40 まで水の比率を高くすると **1b** も析出し始めた。さらに水の比率を 1:50 ~ 1:100 程度まで高くすると **1b** のみが析出することが分かった。一方、蒸発濃縮においてはエタノールと水が等量の混合溶媒でも **1b** が析出した。これは、蒸発濃縮においては水よりもエタノールの方が先に蒸発するので、結晶が析出する段階ではより水の比率が高い状況になっているためと考えられる。また、溶媒が蒸発しないように密閉し、50 °C で暖めた後に、溶液をろ過し、氷水で冷やした場合、エタノール : 水 = 1:100 においても **1a** が析出していた。これは、より温度の高い時点で析出した **1a** の微結晶が種となり、**1b** よりも優先して成長してしまったためと考えられる。

さらに、これまでの実験で得られた **1b** をメノウ乳鉢でよくすりつぶすことで、**1a** に結晶構造が転移することが明らかとなった。これらのことから **1b** よりも **1a** の結晶構造の方が安定であることが考えられた。

一方、Harmine は、クロロホルムなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 (**2a**, 空間群 $P2_12_12_1$) が得られる。しかし、良溶媒としてメタノール、貧溶媒として水を用いた蒸気拡散法による結晶化では、新規の結晶構造 (**2b**, 空間群 $P2_1/c$) が得られた。(図 3)

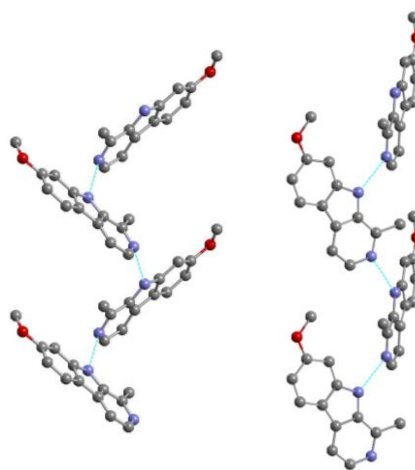


図 3. Harmine(2)の結晶構造 (左 : **2a**、右 : **2b**)

2a はキラル結晶であったが、**2b** はアキラル結晶となっていた。このため Harmine に関しては、結晶化条件を変えることで不斉結晶化の有無が変化することが明らかとなった。

【参考文献】

- 1) J. Hardiman; H. L. Carrell; D. E. Zacharias; J. P. Glusker, *Bioorg. Chem.* **1987**, *15*, 213
- 2) P. R. Maulik; B. S. Basak, *Cryst.Struct. Commun.* **1982**, *11*, 19