

計算化学的手法による
メキタジン多成分結晶の構造解析

2022 年

大倉 隆平

略号一覧	3
序論	5
1. 第一章 MQZ 多成分結晶の探索	14
1.1. 湿式粉碎による探索	15
1.2. 塩及び共結晶の識別	16
1.3. 熱分析	17
1.4. MQZ 多成分結晶の形成及び結晶多形に関する考察	23
1.5. 小括	25
2. 第二章 結晶構造に基づいた多成分結晶の形成及び結晶多形挙動の評価	26
2.1. 単結晶法による構造解析	26
2.2. 粉末結晶法による構造解析	30
2.3. DFT-D 計算による結晶構造の妥当性評価	34
2.4. コフォーマー構造が MQZ 多成分結晶の形成に及ぼす影響	37
2.5. 小括	44
3. 第三章 水和脱水転移メカニズムの解明	45
3.1. 水和脱水転移挙動	45
3.2. 温度制御 PXRD 測定による MQZ-GLC 無水物の結晶構造解析	48
3.3. 水和脱水転移メカニズムの考察	51
3.4. DFT-D 計算による補完	56
3.5. 小括	64
4. 総括	65
5. 謝辞	67
6. 実験の部	68

6.1. 試料.....	68
6.2. MQZ 多成分結晶の調製.....	68
6.3. 熱分析.....	69
6.4. X線回折 DSC 同時測定.....	69
6.5. 動的水蒸気吸着測定.....	69
6.6. 粉末 X線回折.....	69
6.7. 単結晶調製.....	70
6.8. 単結晶構造解析.....	70
6.9. 粉末結晶構造解析.....	71
6.10.DFT-D 計算.....	71
7. 補足資料.....	74
8. 論文目録.....	77
9. 参考文献.....	78

略号一覧

API	Active Pharmaceutical Ingredient
CCDC	The Cambridge Crystallographic Data Centre
CCF	Co-crystal former
CSD	Cambridge Structural Database
CSP	Crystal Structure Prediction
DFT	Density Functional Theory
DFT-D	Density Functional Theory including Dispersion corrections
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DVS	Dynamic Vapor Sorption
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FUA	Fumaramide
FUM	Fumaric acid
GLA	Glycolamide
GLC	Glycolic acid
GRAS	Generally Recognized as Safe
Iso	Isomorphic structure
MBD	Many-body dispersion
MQZ	Mequitazine
O5R	O5-removed
O6R	O6-removed
O7R	O7-removed
O8R	O8-removed
PXRD	Powder X-ray diffraction
RH	Relative humidity
RMSD	Root Mean Square Deviation
SUA	Succinamide

SUC	Succinic acid
TG	Thermogravimetry
XRD-DSC	X-ray diffraction-DSC
WR	Water-removed

序論

多成分結晶による医薬品開発

低分子医薬品の開発研究では、創薬研究によって見出された候補化合物の物理化学的性質（物性）を把握し、原薬製造、製剤化、品質管理を見据えて最適化研究を行う。経口固形製剤の開発において、候補化合物の原薬（Active Pharmaceutical Ingredient：API）形態の多くは結晶が選ばれている。結晶を対象とした開発形態の選定では同一分子でありながら溶解性、バイオアベイラビリティ、製造性、吸湿性、安定性などの物性が異なる結晶多形の把握とその物性評価が必須である。また、水溶性、吸湿性、結晶多形の制御などに問題がある場合、その原薬形態を変化させることによって物性改善を図ることが求められる。Figure 1 に医薬品原薬の形態を示す。原薬が難水溶性を示す場合、結晶の形態をエネルギー準位の高い結晶多形（準安定形）や非晶質に変化させることでその溶解性を向上させることが可能である。しかしながら、準安定形や非晶質への形態変化は製造工程や保管中の安定な結晶形への結晶転移や非晶質からの結晶化などの懸念がある。また、難水溶性以外の吸湿性や結晶多形の制御の課題も準安定形や非晶質への形態変化は有効な解決手段と成り得ないケースがほとんどである。

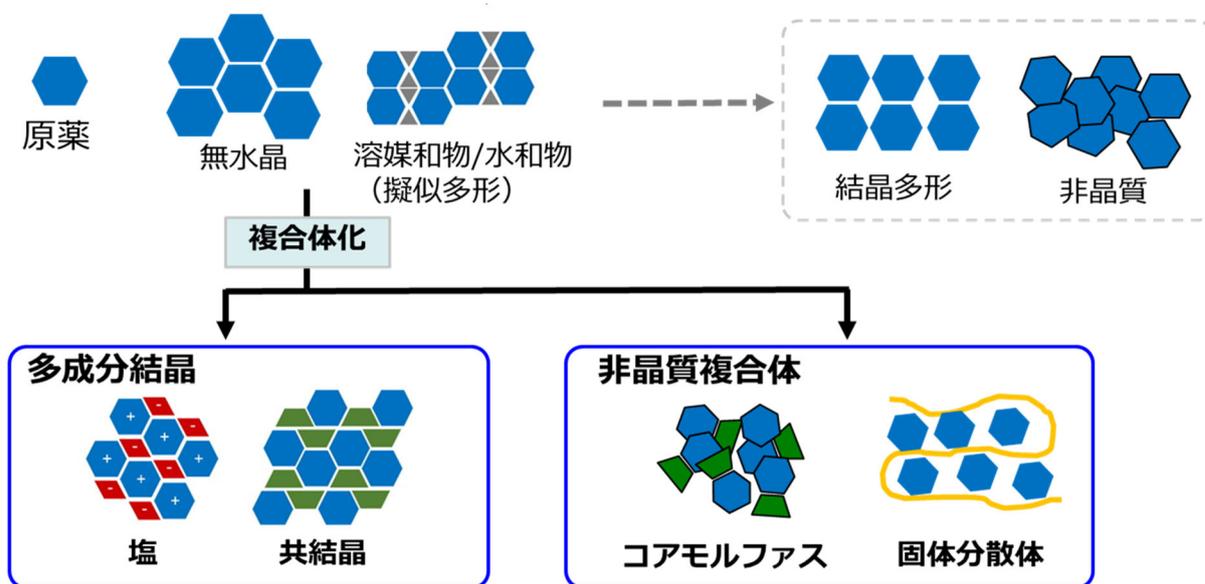


Figure 1. Solid form changes during drug development.

形態の物理的な安定性を担保しつつ、物性を改善する手段として、原薬と異なる成分との単一な固相への複合体化が用いられている。Figure 1 に示す通り、複合体化による形態変化

として、二成分以上の構成分子からなる単一相の結晶性の複合体である多成分結晶と有機低分子や高分子ポリマーとの単一相である非晶質複合体が挙げられ、その中でも多成分結晶は物理的安定性の面で優れているとされている¹。現在、原薬と酸性又は塩基性のカウンターイオンによって構成される単一な結晶相と定義される塩が原薬の溶解性^{2,3}、物理化学的安定性^{3,4}、製造性^{4,6}の改善に広く用いられており、米国 Food and Drug Administration (FDA) で近年承認された医薬品の約半数が塩を採用している⁷。しかしながら、塩の形成に原薬の化学構造にイオン結合が可能な酸性及び塩基性の解離基の存在が必須であるため、解離基を有さない中性の原薬に適用することができなかった。近年、解離基を有さない中性の原薬でも塩と同様の物性改善が期待できる共結晶が注目されている。共結晶はイオン結合以外の分子間相互作用によって二成分以上の構成分子で形成される単一な結晶と定義される。塩のカウンターイオンに相当する構成分子はコフォーマー (coformer) や Co-crystal former (CCF) と呼ばれる有機低分子化合物である。共結晶の承認申請における取り扱いも規制当局のガイドラインが整備されており、European Medicines Agency (EMA) 及び FDA の最新のガイドラインでは共結晶を溶媒和物の一種と定義し、原薬形態として扱われることになった^{8,9}。共結晶の上市医薬品として Entresto[®]、Lexapro[®]、Steglatro[®]そして Suglat[®]が挙げられ¹⁰⁻¹³、共結晶に関連した特許も多数出願¹⁴されていることから、共結晶は既に実用段階にあると言える。医薬品としての共結晶の形成に用いるコフォーマーはヒトに対する安全性が担保されている Generally Recognized as Safe (GRAS)物質リスト¹⁵の収載化合物や医薬品添加物としての使用実績のある化合物を用いるのが一般的であり、その候補数は数十種類以上ある。また、コフォーマーをカウンターイオンとした有機塩による開発が増加傾向にあり、Table 1 に示す通り、これまで約 60 種程度の有機カウンターイオンが上市医薬品に用いられている¹⁶。したがって、有機塩や共結晶で開発を行う場合、試料量及び検討期間の限られる開発初期段階では効率的な探索が必須であり、溶媒懸濁法¹⁷や溶融法¹⁸、湿式粉碎法^{19,20}やマルチウェルプレートを用いた微量探索法²¹、計算化学的な手法^{22,23}による探索法が報告されている。

Table 1. List of compounds available for preparing pharmaceutical salts¹⁶. Inorganic (red) and organic (blue) counter ion.

Cations	Anions		
Aluminum	Acetate	Glutamate	Mucate
Arginine	Aspartate	Glycolate	Napsylate
Benzathine	Benzenesulfonate	Glycolylarsanilate	Nitrate
Calcium	Benzoate	Hexanoate	Octanoate
Chlorprocaine	Besylate	Hexylresorcinate	Oleate
Choline	Bicarbonate	Hydrabamine	Pamoate
Diethanolamine	Bitartrate	Hydroxynaphthoate	Pantothenate
Ethanolamine	Bromide	Iodide	Phosphate
Ethylenediamine	Camsylate	Isethionate	Polygalacturonate
Histidine	Carbonate	Isethionate	Propionate
Lithium	Chloride	Lactate	Salicylate
Lysine	Citrate	Lactobionate	Stearate
Magnesium	Decanoate	Malate	Subacetate
Meglumine	Edetate	Maleate	Succinate
Potassium	Estolate	Mandelate	Sulfate
Procaine	Esylate	Mesylate	Tartrate
Sodium	Fumarate	Methylbromide	Teoate
Triethylamine	Gluceptate	Methylnitrate	Tosylate
Zinc	Gluconate	Methylsulfate	Triethiodide

多成分結晶での開発における現状の問題

塩及び共結晶の物性は構成分子であるカウンターイオン及びコフォーマーとの組み合わせによって大きく異なるため、原薬物性の改善効果だけでなく、開発上望ましい物性を有するか総合的に精査する必要がある。そのため、効率的な手法で塩、共結晶を探索できたとしても、取得した全ての塩及び共結晶の物性評価を行うことが開発速度を抑える可能性がある。

結晶構造は溶解性^{24, 25}、吸湿性²⁶⁻²⁹、化学的安定性^{30, 31}や結晶多形の安定性³²などの様々な物性と密接に関係している。近年では計算化学技術と計算機の処理能力の発達により、分子動力学計算や密度汎関数理論 (Density Functional Theory : DFT) 計算によって、溶解性^{33, 34}、吸湿性³⁵⁻³⁸や結晶多形の安定性³⁹⁻⁴¹の定量的な予測に関する研究が盛んに行われている。したがって、結晶構造を早期に把握することができれば、形態の結晶多形を含めた物性予測が可能となり、塩及び共結晶の形態の選定の効率化が期待できる。近年、*In-silico*による結晶構造予測 (Crystal Structure Prediction : CSP) に関する研究が盛んに行われており、ケンブリッジ結晶学データセンター (The Cambridge Crystallographic Data Centre : CCDC)

が主催した 6th CSP Blind Test⁴²では Drug-like な有機低分子の結晶構造を正しく予測できることが示された。しかしながら、最新の手法をもってしても結晶構造の予測に膨大な計算コストを要するため、開発初期段階での活用は現状では困難であると考えられる。

実験的に結晶構造を同定する方法として単結晶 X 線回折による構造解析（単結晶法）が挙げられるが、解析には測定に適した良質な単結晶を溶媒晶析によって取得する必要がある。特に、共結晶やコフォーマーをカウンターイオンとした有機塩の単結晶化では、Figure 2 に示す通り、原薬やコフォーマーの単一相の結晶が析出せず、共結晶又は有機塩のみが析出する過飽和領域を把握する必要がある⁴³。また、原薬とコフォーマーの溶解度差によって、共結晶の過飽和領域が共結晶の原薬とコフォーマーの化学量論比と異なる領域に存在する場合があるため、再結晶時に溶媒に添加する試料量の最適化が必要な場合もある。しかしながら、適切な過飽和領域での晶析操作を行ったとしても、結晶面の成長速度の違いや晶析に用いる溶媒の種類により、回折測定に適した形状やサイズの単結晶が得られない可能性がある。さらに、加熱や湿度環境の変化によって、固相での結晶転移でしか得られない結晶多形はそもそも単結晶の取得が困難なケースが多い。したがって、単結晶法による有機塩、共結晶の結晶多形を含めた結晶構造の同定にいくつかのハードルがあるのが現状である。

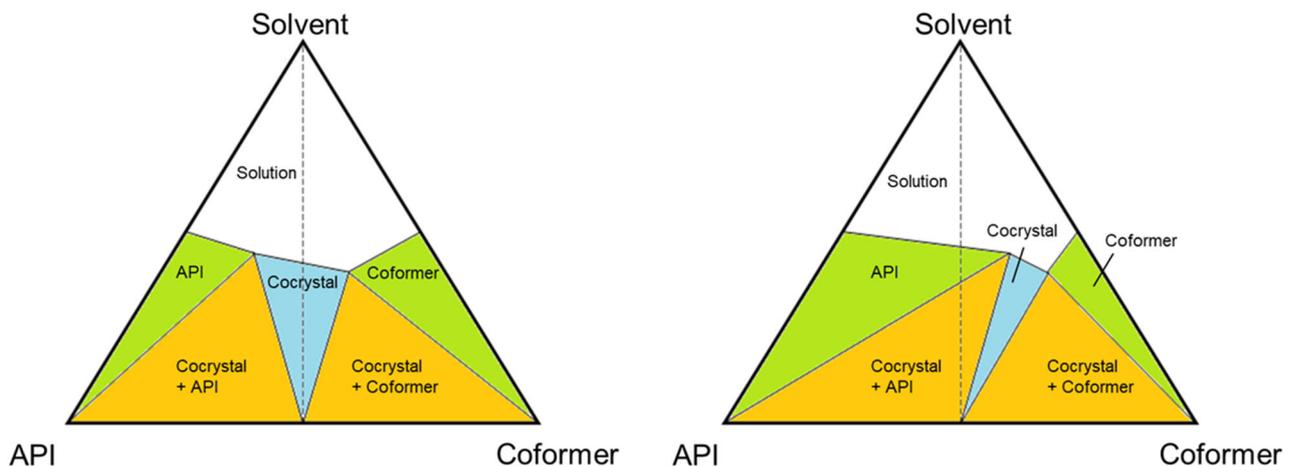


Figure 2. Examples of ternary solid-liquid phase diagram of cocrystal. The dotted lines are stoichiometric ratio of API and coformer in cocrystal. The stoichiometric line of the cocrystal passing through the supersaturation region (left) and outside the supersaturation region (right).

粉末 X 線回折による結晶構造解析

近年、粉末試料の X 線回折パターンを用いた結晶構造解析（粉末結晶法）⁴⁴が注目されている。粉末結晶法のメリットは単結晶化が不要であることや融解や結晶崩壊を伴った結晶転移でしか得られない結晶の構造が同定可能であることが挙げられる。しかしながら、単結晶 X 線回折では二次元の回折データが得られるのに対して、粉末 X 線回折の回折データは一次元に圧縮されているため、個々の結晶面に由来する回折強度を正確に観測することが困難である。そのため、粉末 X 線回折から得られる電子密度の分解能は単結晶法と比較して低く、単結晶法で用いられている直接法での初期構造探索が困難である。有機結晶の粉末結晶法による初期構造探索では構成分子の 3D モデルを用い、単位格子内の分子の座標、方位及びコンフォメーションを探索する実空間法を用いるのが一般的である。また、実空間法による構造探索では結晶構造の構成成分を物性評価や分光分析により、あらかじめ推定する必要があるため、粉末結晶法は単結晶法と比べて客観性に劣る構造解析手法である。したがって、構造の正否を判断するためには固体 NMR⁴⁵⁻⁵⁰ や DFT 計算⁵¹⁻⁵³ により、解析構造が妥当であるか確認することが推奨されている。最もシンプルな妥当性の評価方法として、Jacco van de Streek らの研究^{52, 53} のように、分散力補正密度汎関数理論 (Density Functional Theory including Dispersion corrections : DFT-D) 計算による構造最適化計算が挙げられる。DFT-D 計算による最適化構造と実験構造の非水素原子座標の平均二乗偏差 (Root Mean Square Deviation : RMSD) を用いて最適化前後の構造の変化の程度から構造の正否を判断するため、追加の実験データを取得することなく解析構造の妥当性の評価が可能となっている。

コフォーマー構造に基づいた多成分結晶の設計

所望の物性を有する結晶を設計する結晶工学の観点では多成分結晶の形成の要因となる構成分子同士の分子間相互作用、分子コンフォメーション、パッキング構造を理解することが重要である。Gautam R. Desiraju によって提唱された超分子シントン⁵⁴ (Super molecular synthon) は有機反応における逆合成的なアプローチによって分子間相互作用から結晶を設計する最小単位のモデルとして用いられている。有機塩、共結晶の超分子シントンとして、カルボキシル基、アミド基、アミノ基、水酸基などの構成分子が有する極性官能基のイオン結合又は水素結合の donor 及び acceptor からなるユニットが用いられ、Figure 3 に示す例

のような同一官能基のホモシントン (Homosynthon) と異なる官能基のヘテロシントン (Heterosynthon) に分類される。超分子シントンをケンブリッジ結晶構造データベース (Cambridge Structural Database : CSD) を活用した統計的な形成頻度の算出⁵⁵ や計算化学的手法による相互作用エネルギーの計算⁵⁶ によって、原薬の極性官能基に対する相互作用の親和性を評価することにより、各コフォーマーの多成分結晶の形成の期待値を見積もることが可能である。

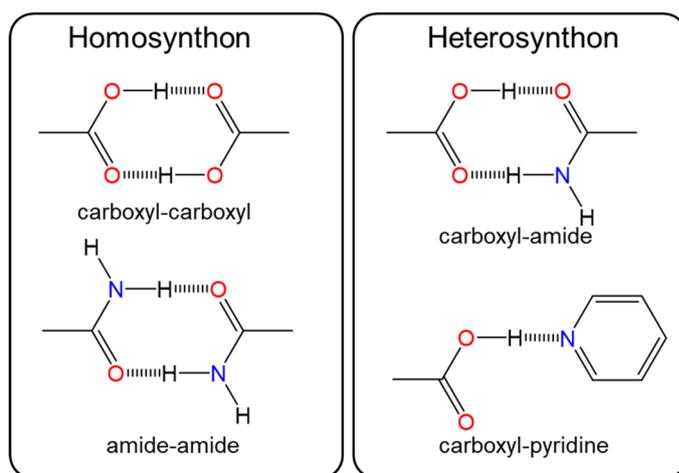


Figure 3. Examples of homosynthon and heterosynthon.

また、既知の結晶構造に基づいた多成分結晶のデザインも有効な手段である。谷田らの研究では既知の溶媒和物の結晶構造に着目し、溶媒和物を形成している溶媒分子と類似した構造のコフォーマーに置換した同形構造の共結晶の取得に成功している⁵⁷。

一方、多成分結晶の結晶多形は超分子シントンの異なる結晶多形だけでなく、パッキング構造⁵⁹ やコフォーマーの分子コンフォメーション⁶⁰ や原薬との化学量論比が異なるものが存在する⁶¹⁻⁶³。そのため、結晶多形の多様性を理解するためには極性官能基に超分子シントンのだけでなく、構成分子の化学構造、分子コンフォメーション及び化学量論比がどのように結晶構造の形成に影響しているか把握する必要がある。したがって、コフォーマー構造の特徴と結晶多形の関連性を見出すことができればコフォーマー構造をデザインすることによる結晶多形の制御にも応用できると考えられる。

原薬形態としての水和物

水分子が構成分子に含まれる結晶を水和物といい、水分子を含まない結晶（無水物）に対する擬似結晶多形に分類される。また、医薬品原薬の約 1/3 が水和物を形成し⁶⁴、水和物の水溶性は一般的に無水物よりも低いことから、水和物の評価は開発研究において非常に重要である。また、結晶多形に水和物が存在する場合、製造工程での水分子の混入、湿度変化や保管容器内の結露などによって無水物から水和物への意図しない結晶転移が引き起こされる可能性があるため、温度及び湿度の変化に対する水和脱水転移挙動を把握しておくことが求められる。

水和物及び無水物の水和脱水転移挙動は両形態の結晶構造によって支配され、一般的に Figure 4 に示す二つのタイプに分類される。結晶格子の変化を伴った脱水転移をする水和物は無水物とは明確に異なる結晶多形となり、化学量論的な水和状態を形成する。さらに、湿度変化に伴った水和脱水転移挙動は水和物/無水物の転移過程のエネルギー障壁や形態間のエネルギー差により、吸着及び脱着過程の水和及び脱水転移が異なる相対湿度で起こるヒステリシスや不可逆的な転移を示すことが多い⁶⁵。一方、脱水転移過程で結晶格子がほとんど変化しない水和物はクラスレート水和物とも呼ばれるが、無水物とパッキング構造が類似した同型構造であるため、粉末 X 線回折パターンが類似しており、結晶多形としての識別が曖昧となる。また、水和脱水転移過程のパッキング構造の再配置のためのエネルギー障壁が存在せず、無水構造は水和物の結晶水が存在した場所に空隙が存在することで水分子の結晶水としての吸脱着を容易にしている⁶⁶。そのため、同型構造の水和物は相対湿度や温度に応じた非化学量論的な吸脱水挙動を示すことが多い。

また、温度及び湿度雰囲気下における水和脱水転移挙動が水和物又は無水物のどちらに優位に進行するかは水和物のタイプによってではなく、形態間の相対的な安定性が大きく関与している²⁷⁻²⁹。したがって、水和脱水転移メカニズムの解明には結晶構造の分子間相互作用、パッキング構造、結晶水の状態、空隙の挙動が水和物及び無水物の安定性に及ぼす影響を評価する必要がある。近年では結晶構造を用いた分子動力学法³⁸や DFT-D 法⁶⁵によるエネルギー計算によって、水和脱水転移挙動を定量的に考察する研究が報告されている。

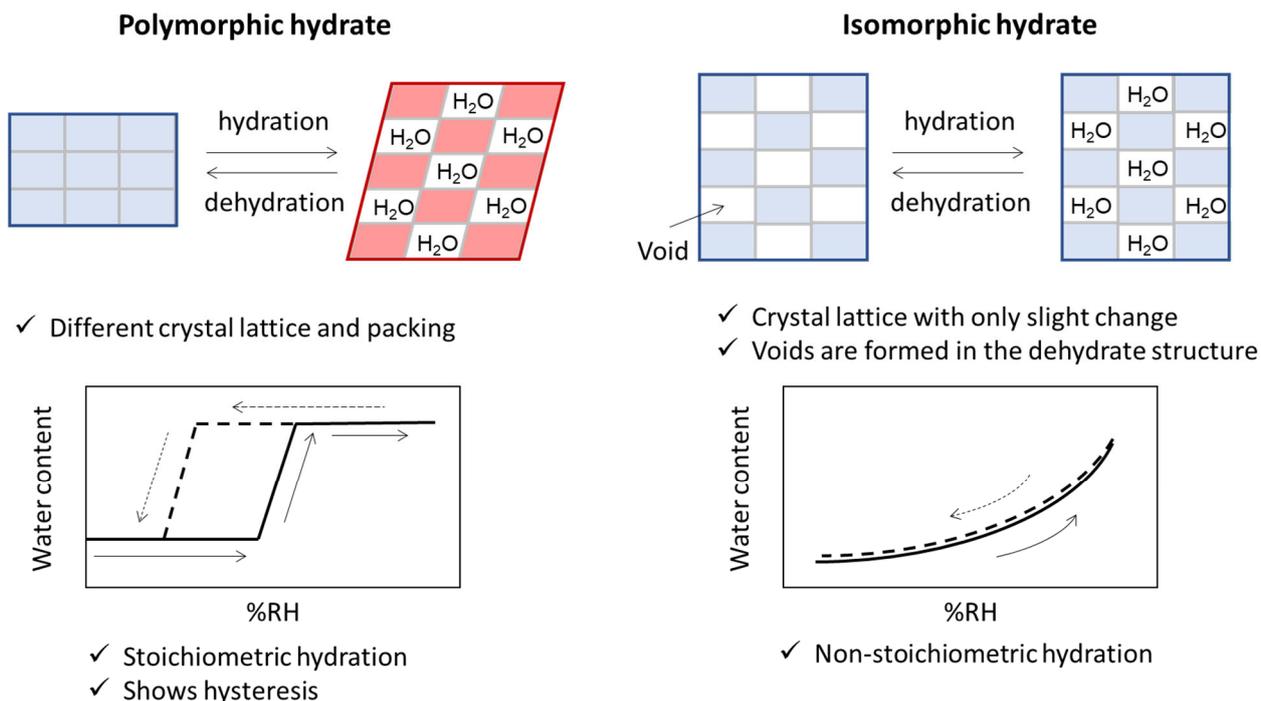


Figure 4. Polymorphic and isomorphous hydrates differ from the moisture isotherm behaviour and structural changes in the adsorption/desorption process.

本研究の内容及び目的

本研究では結晶構造に基づいた多成分結晶の効率的な物性評価の可能性を探るため、粉末結晶法による結晶構造解析及び計算化学的手法を活用した結晶多形評価を行うこととした。

フェノチアジン系抗ヒスタミン剤であるメキタジン (Mequitazine : MQZ) は、これまで塩及び共結晶に関する研究がなされていない。また、MQZ の化学構造は Figure 5 に示す通り、極性官能基は水素結合受容体 (acceptor) である第三級アミンしか存在しないため、MQZ 単体ではイオン結合や水素結合等の強固な分子間相互作用を形成できないと考えられる。したがって、MQZ が形成する多成分結晶はコフォーマーの構造に大きく依存した分子間相互作用、パッキング構造を形成し、多様な物性を示すことが期待できる。

第一章では湿式粉碎法による MQZ 多成分結晶の探索及び取得した多成分結晶の熱分析の結果から、超分子シントンの基づいた多成分結晶の形成及び結晶多形について報告する。

第二章では取得した MQZ 多成分結晶の単結晶法及び粉末結晶法による結晶構造解析を行った。さらに、同定した結晶構造及び多成分結晶を形成しなかったコフォーマーに置換し

たモデル構造を用いた構造評価及び DFT-D 法によるエネルギー計算を行い、コフォーマー構造が多成分結晶の形成及び結晶多形の多様性に与える影響について報告する。

第三章では水和物を形成する MQZ 多成分結晶の水和脱水転移挙動の評価、温度制御 X 線回折測定による不安定無水物の結晶構造解析を行った。さらに、結晶構造と DFT-D 法による格子エネルギー計算及び脱水モデルを用いた構造最適化計算による水和脱水転移メカニズムの解明について報告する。

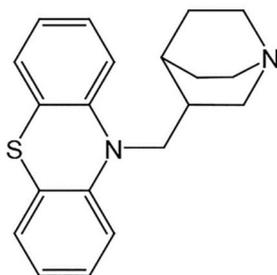


Figure 5. Chemical structures of Mequitazine (MQZ)

1. 第一章 MQZ 多成分結晶の探索

第一章では Mequitazine (MQZ) とコフォーマーとの多成分結晶を湿式粉碎法により探索した。コフォーマーは Figure 6 に示す通り、カルボン酸系化合物であるフマル酸 (Fumaric acid : FUM)、コハク酸 (Succinic acid : SUC)、グリコール酸 (Glycolic acid : GLC) 及びそれぞれのアミド体であるフマルアミド (Fumaramide : FUA)、コハクアミド (Succinamide : SUA) 及びグリコールアミド (Glycolamide : GLA) の計 6 種を探索対象とした。多成分結晶の形成の確認は MQZ 及び各コフォーマーとモル比 1 : 1 の混合物を湿式粉碎した後、新規の粉末 X 線回折 (Powder X-ray diffraction : PXRD) パターンの観測によって行った。多成分結晶の形成が示唆された組み合わせについて、MQZ/コフォーマー混合物のモル比を変化させ、MQZ 及び各コフォーマー由来の回折パターンが観測されない比率を各多成分結晶の化学量論比と推定した。さらに湿式粉碎の際、水及び非水系溶媒を用いることで水和物及び無水物の形成の有無についても確認した。各多成分結晶の単一結晶相と推定される試料を示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry : DSC)、熱重量測定 (Thermogravimetry : TG) 及び X 線回折 DSC 同時測定 (X-ray diffraction-DSC : XRD-DSC) により融点、重量減少及び結晶転移挙動を評価した。さらに MQZ 多成分結晶の探索結果及び結晶多形の多様性を超分子シントン及びコフォーマーの化学構造から考察した。

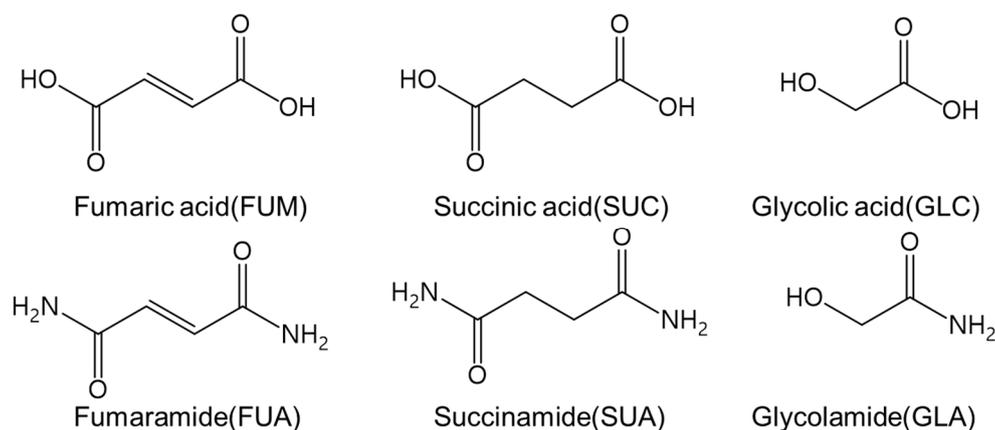


Figure 6. Chemical structures of cofomers.

1.1. 湿式粉碎による探索

アセトン及び水を用いた湿式粉碎の結果、SUC、FUM、GLC 及び GLA の 4 種コフォーマーから新規回折パターンを認めた。新規回折パターンを示した組み合わせについて、MQZ 及び各コフォーマーのモル比 1:2、1:1、2:1 の混合試料での湿式粉碎を実施し、MQZ 及び各コフォーマー由来の回折パターンが観測されないモル比を確認した。その結果、MQZ-SUC、MQZ-FUM、MAZ-GLC の各多成分結晶の化学量論比は 1:1、MQZ-GLA は 2:1 であると推定された。各多成分結晶の結晶多形を含む PXRD パターンを Figure 7 に示す。MQZ-SUC は湿式粉碎時の添加溶媒（アセトン又は水）によって異なる新規回折パターン（アセトン：Figure 7b、水：Figure 7c）を示す一方、MQZ-FUM、MQZ-GLC 及び MQZ-GLA はそれぞれ水及びアセトン添加のいずれも同一の新規回折パターン（Figure 7e, 7f 及び 7g）を示した。

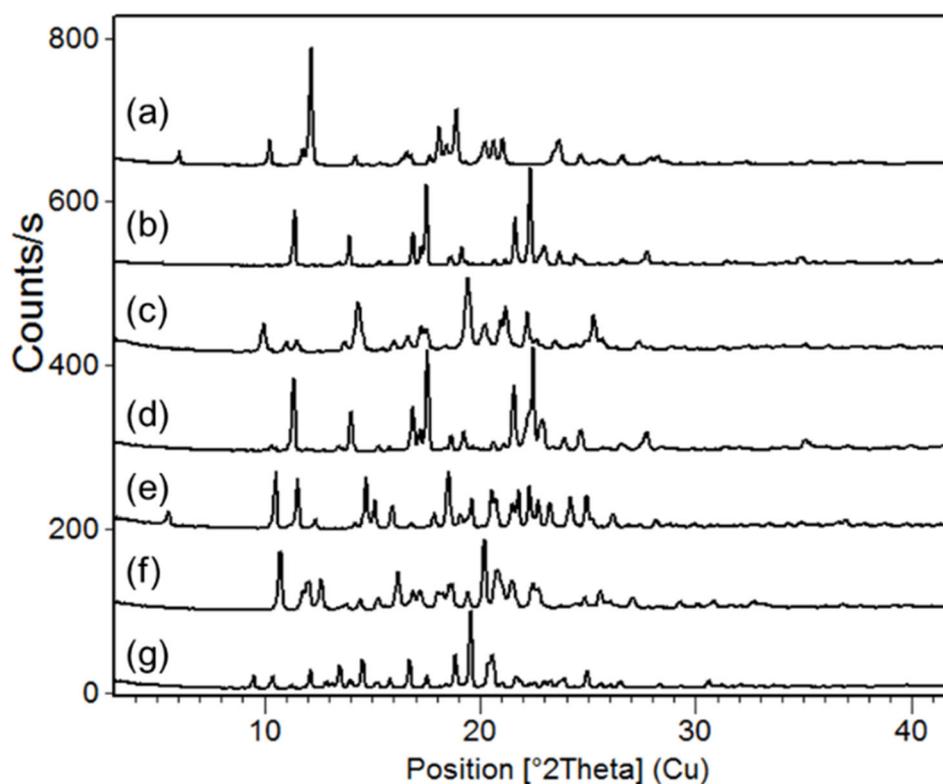


Figure 7. Overlay of PXRD patterns of (a) MQZ, (b) MQZ-SUC anhydrate, (c) MQZ-SUC-hydrate, (d) MQZ-FUM anhydrate form I, (e) MQZ-FUM anhydrate form II, (f) MQZ-GLC hydrate and (g) MQZ-GLA anhydrate.

1.2. 塩及び共結晶の識別

MQZ は三級アミンを有する塩基性化合物であるため、多成分結晶として、酸性コフォーマーからは塩もしくは共結晶が得られることが予想される。有機塩と共結晶を識別する方法として、構成分子間の pKa の差 ($\text{pKa}(\text{base}) - \text{pKa}(\text{acid}) : \Delta\text{pKa}$) に基づく経験的な方法が用いられており、 ΔpKa が 3~4 以上であれば、塩に分類できる^{67,68}。MQZ は三級アミンが塩基性を、SUC 及び FUM、GLC はカルボキシル基が酸性をそれぞれ示す。ADMETpredictor を用いて MQZ と各コフォーマーの pKa 値を計算した結果、MQZ、SUC 及び FUM、GLC の pKa 値はそれぞれ 9.3、3.8、3.0、3.9 であった。したがって、MQZ-SUC、MQZ-FUM、MQZ-GLC の ΔpKa 値はいずれも 4 以上であったため、これらは塩であると考えられた。一方、MQZ-GLA は GLA に解離基が存在しないため、共結晶であると判断した。

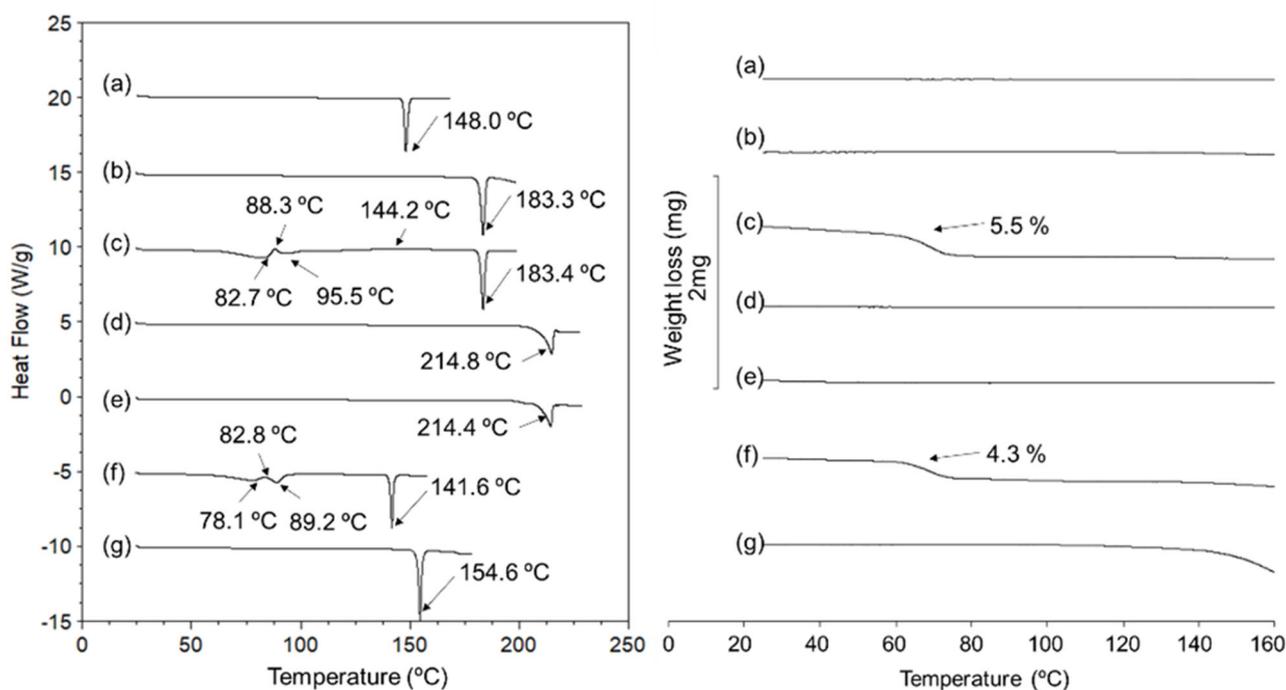


Figure 8. Overlay of DSC (left) and TG (right) patterns of (a) MQZ, (b) MQZ-SUC anhydrate, (c) MQZ-SUC-hydrate, (d) MQZ-FUM anhydrate form I, (e) MQZ-FUM anhydrate form II, (f) MQZ-GLC hydrate and (g) MQZ-GLA anhydrate. Analyzed at a heating rate of 5 ° C/min.

1.3. 熱分析

1.3.1. MQZ-SUC

DSC 及び TG の測定結果を Figure 8 に示す。アセトン湿式粉碎で得られた MQZ-SUC (PXRD パターン Figure 7b) は Figure 8b に示す通り、TG で重量減少が観察されなかったため、無水物であると考えられた。一方、水湿式粉碎で得られた MQZ-SUC (PXRD パターン Figure 7c) は、TG において 25°C から 100°C までの間に 1.4 当量の水分子相当 (5.5%) の重量減少が観察されたため (Figure 8c)、水和物であることが示唆された。また、DSC では MQZ-SUC 無水物は約 183°C に吸熱ピークを示し、XRD-DSC では Figure 9 に示す通り昇温過程での PXRD パターンに変化がないことから結晶転移しないまま約 183°C で融解したと考えられる。一方、MQZ-SUC 水和物は DSC において 80~100°C 付近に吸熱と発熱ピークを示した後、約 144°C 付近にブロードな発熱ピークを認め、最終的に MQZ-SUC 無水物と同じ約 183°C に吸熱ピークが観測された。XRD-DSC では Figure 10 に示す通り、約 80°C 付近で脱水に伴い非晶質化した後、100°C 付近で新たな回折パターンを観測し、最終的に MQZ-SUC 無水物に変化した。MQZ-SUC 水和物は TG により 100°C 付近で完全に脱水することから、100°C 付近の新規回折パターンは MQZ-SUC 無水物の新たな結晶多形であることが示唆された。また、新規無水物は 100°C~130°C にかけて MQZ-SUC 無水物へ徐々に変化していることから、DSC における 144°C 付近の発熱ピークは MQZ-SUC 無水物への結晶転移に由来し、転移が緩やかに進行するためブロードなパターンを示したと考えられた。MQZ-SUC 水和物の加熱による新規無水物の取得を試みたが、新規無水物形成と同時に MQZ-SUC 無水物への転移が進行するため、単一な結晶相の新規無水物の取得及び物性評価は断念した。

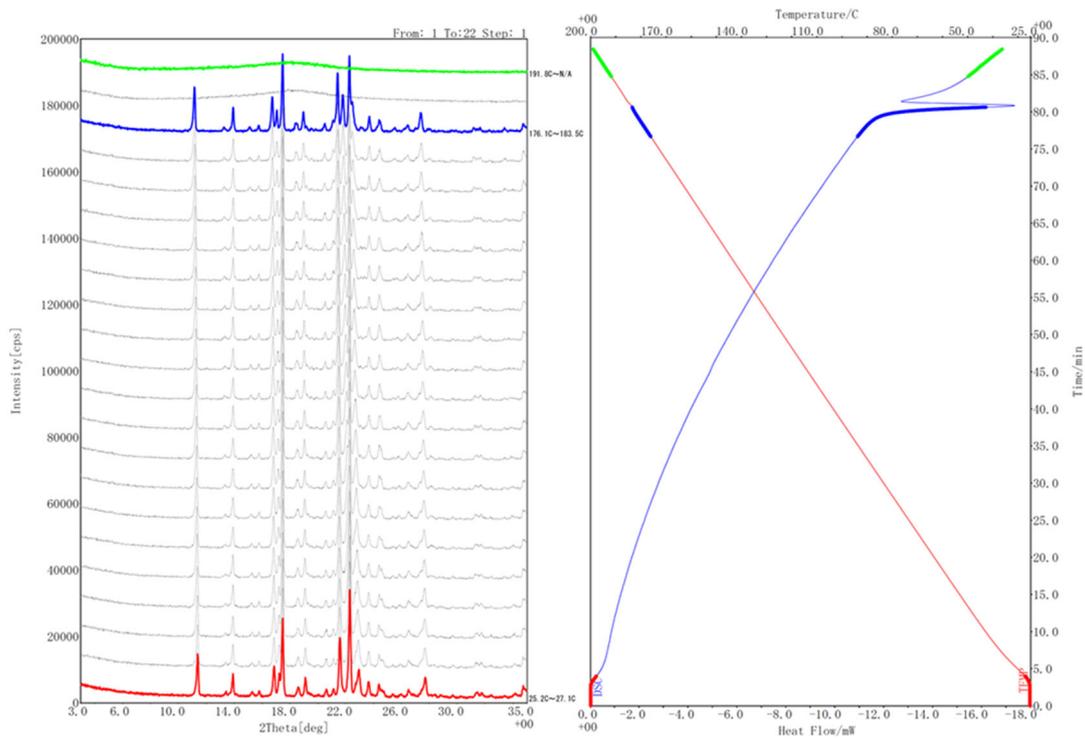


Figure 9. XRD-DSC pattern of MQZ-SUC anhydrate.

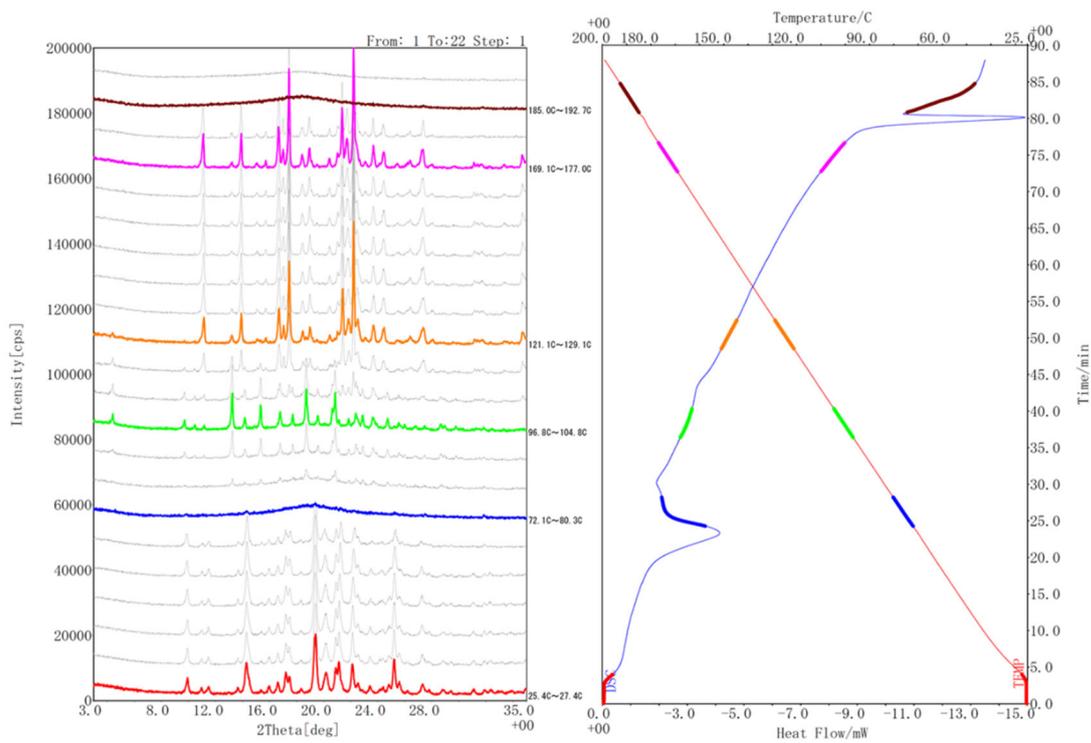


Figure 10. XRD-DSC pattern of MQZ-SUC hydrate.

1.3.2. MQZ-FUM

水及びアセトン湿式粉碎で取得した MQZ-FUM (PXRD パターン Figure 7e) は、Figure 8e に示す通り TG で重量減少が観測されなかったため、無水物であると考えられた。DSC では 214°C 付近に吸熱ピークが認められたが、XRD-DSC では Figure 12 に示す通り 185°C 付近で新規無水物に結晶転移していた。したがって、DSC での 214°C 付近の吸熱ピークは結晶転移によって形成した無水物の融解に由来すると考えられ、加熱による結晶転移で形成した無水物を I 晶 (PXRD パターン Figure 7d)、湿式粉碎で得られた無水物を II 晶 (PXRD パターン Figure 7e) としてそれぞれ帰属した。II 晶の 180°C 加熱による結晶転移操作又は MQZ/SUC 物理混合品の溶融法 (180°C 6hr 静置) によって I 晶の調製を調製し、DSC、TG 及び XRD-DSC を測定した。その結果、DSC パターン (Figure 8d) 及び XRD-DSC (Figure 11) から、I 晶は 214°C 付近で融解するまで結晶転移しないことを確認した。

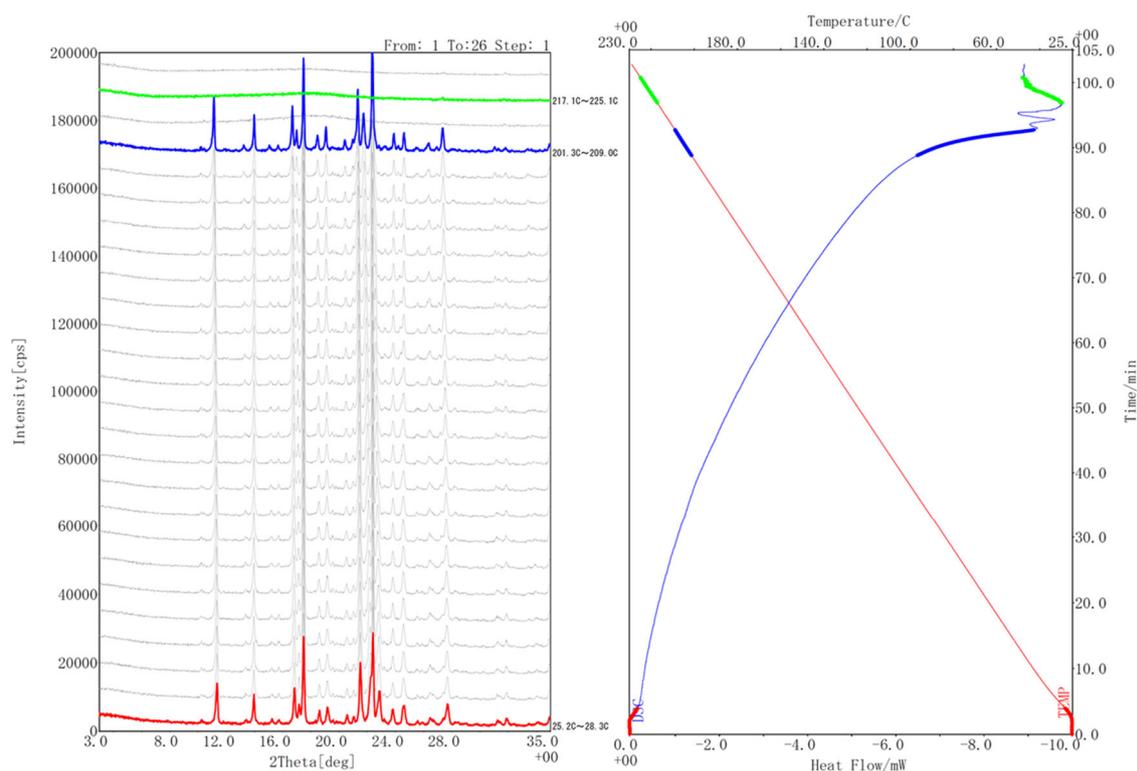


Figure 11. XRD-DSC pattern of MQZ-FUM anhydrate form I.

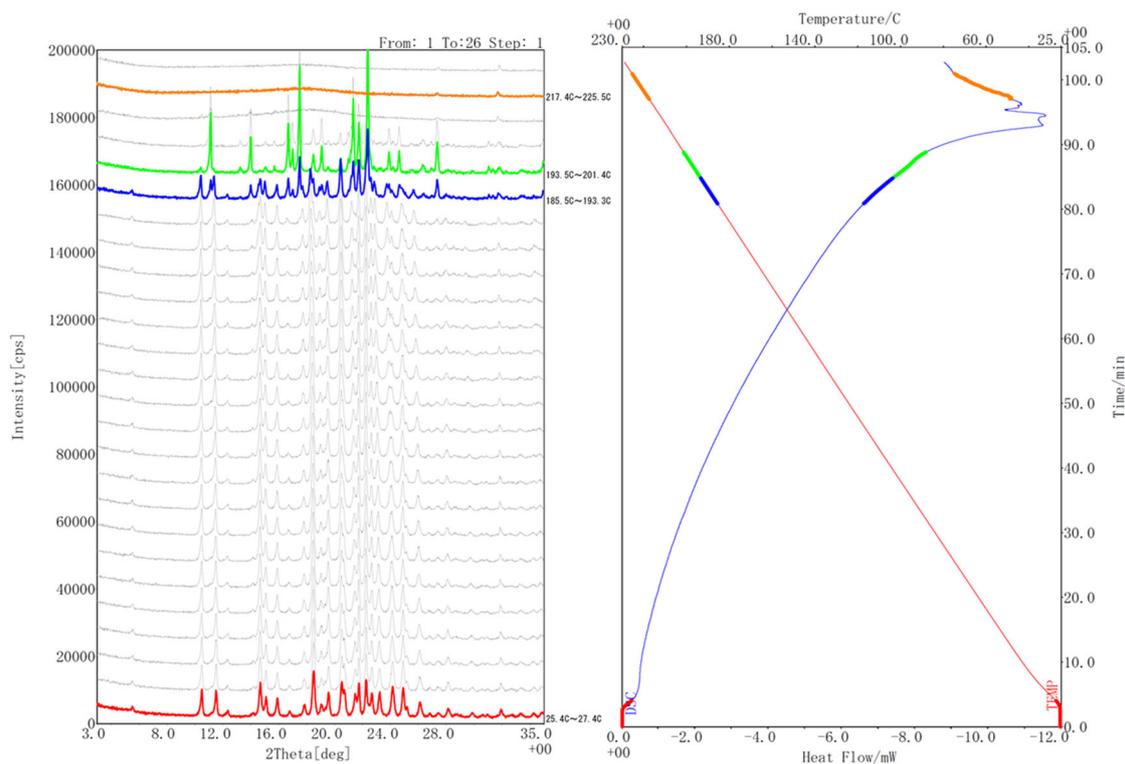


Figure 12. XRD-DSC pattern of MQZ-FUM anhydrate form II.

1.3.3. MQZ-GLC

水及びアセトン湿式粉碎で取得した MQZ-GLC (PXRD パターン Figure 7f) は TG で Figure 8f に示す通り 25~100°C の間に 1 当量の水分子相当 (4.3%) の重量減少が見られたことから、水和物であると考えられた。また、XRD-DSC (Figure 13) では、80~100°C 付近で脱水に伴う新たな無水物への結晶転移が認められたため、DSC での 142°C 付近の吸熱ピークは脱水転移で形成した無水物の融解に伴って観測されたと考えられた。MQZ-GLC 無水物は MQZ-GLC 水和物の 110°C 加熱によって調製可能であったが、Figure 14 に示す通り、実験室環境で元の水和物に直ちに固相転移することから不安定な形態であることが示唆された。

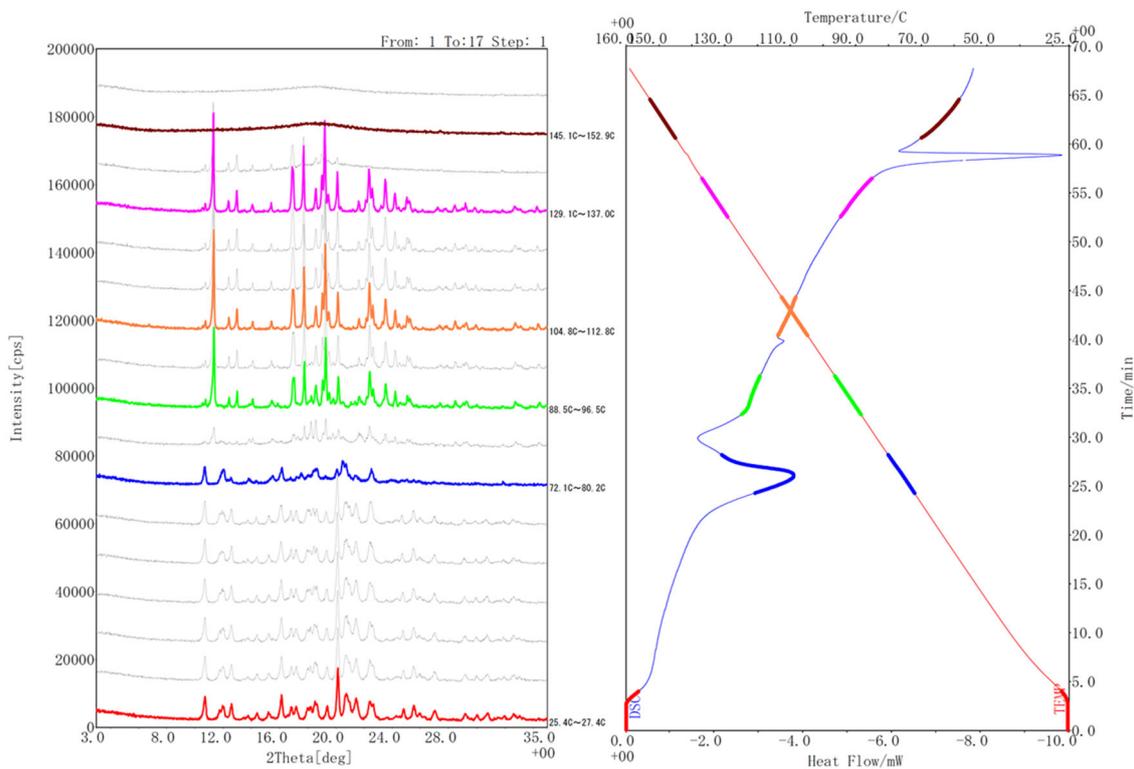


Figure 13. XRD-DSC pattern of MQZ-GLC hydrate.

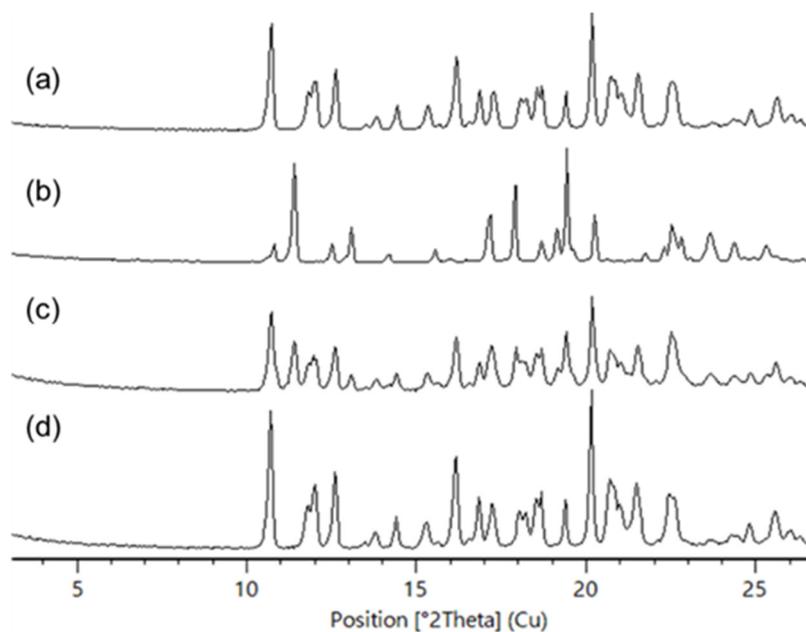


Figure 14. Overlay of the PXRD of (a) MQZ-GLC hydrate, (b) MQZ-GLC anhydrate immediately after taking it out from the oven at 110 ° C, and MQZ-GLC anhydrate exposed to laboratory environment for (c) 8 h and (d) 48 h.

1.3.4. MQZ-GLA

水及びアセトン湿式粉碎で取得した MQZ-GLA (PXRD パターン Figure 7g) は TG で Figure 8g に示す通り、重量減少が観測されなかったことから無水物であると考えられた。また、XRD-DSC (Figure 15) では、結晶転移は認められなかったため、DSC での 142°C 付近の吸熱ピークは無水物の融解に伴って観測されたと考えられる。

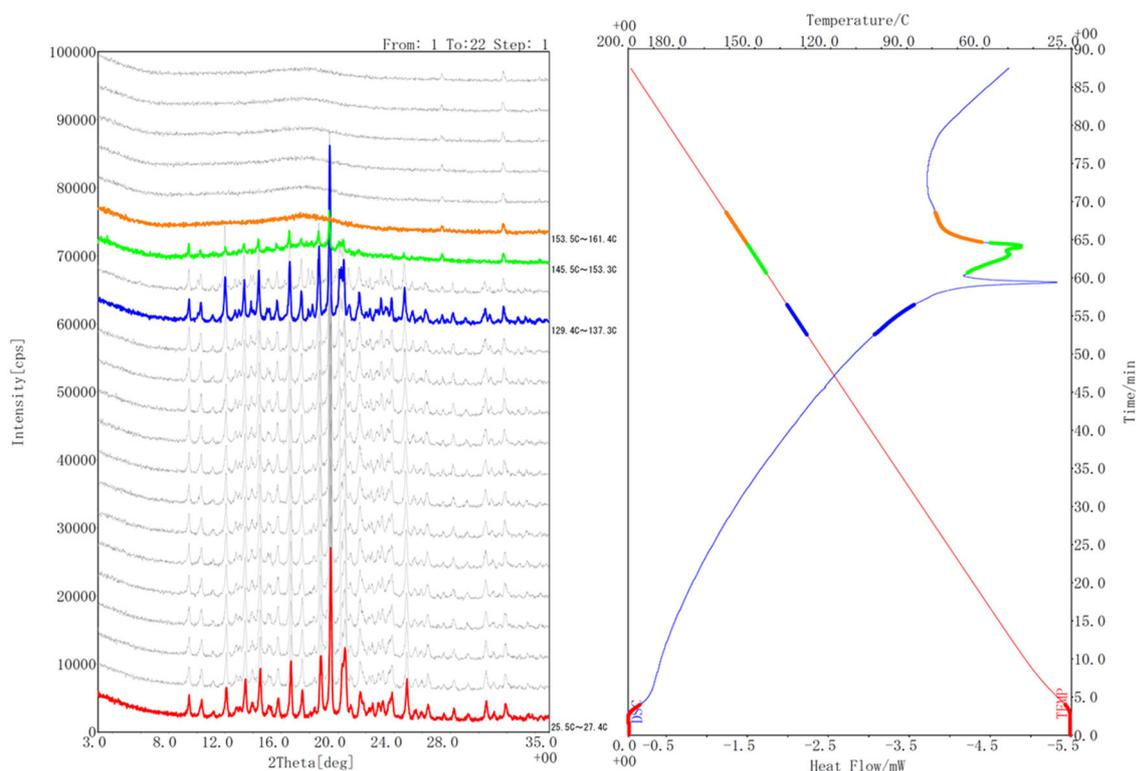


Figure 15. XRD-DSC pattern of MQZ-GLA anhydrate.

1.4. MQZ 多成分結晶の形成及び結晶多形に関する考察

湿式粉碎による探索の結果、同一の分子骨格を有するコフォーマーであるにもかかわらず、極性官能基によって MQZ 多成分結晶の形成に違いが認められた。結晶の形成は構成分子の自己集合をきっかけとした結晶核の形成によるパッキング構造の構築によってなされる⁶⁹。特に多成分結晶ではイオン結合や水素結合等の構成分子間の相互作用が自己集合を特徴づける要素として挙げられる。そこで、MQZ 及び各コフォーマーの超分子シントンやコフォーマーの化学構造の特徴から MQZ 多成分結晶の形成及び結晶多形について考察した。

1.4.1. MQZ-FUM 及び MQZ-SUC

MQZ はジカルボン酸系コフォーマーである SUC 及び FUM と塩形成したが、アミド体である SUA 及び FUA から共結晶を取得することができなかった。MQZ の極性官能基は三級アミンのみであり、SUC 及び FUM はカルボキシル基を SUA 及び FUA はアミド基を有しているため、Figure 16 に示す超分子シントンの内、amine、carboxyl 及び amide で構成される組み合わせが自己集合体の分子間相互作用を特徴づけていると考えられる。SUC 及び FUM のカルボキシル基は heterosynthon として MQZ アミン基とのイオン結合による amine-carboxylate、homosynthon としてカルボキシル基同士のリング状及び鎖状の carboxyl-carboxyl を形成し、SUA 及び FUA は SUC 及び FUM と同様のモチーフの hetero/homosynthon をアミド基によって形成すると考えられる。カルボキシル基及びアミド基がそれぞれ形成する超分子シントンを比較すると、カルボキシル基はアミド基より水素結合供与体 (donor) の数が一つ少ないため、amine-carboxylate 及び carboxyl-carboxyl (ring) では枝分かれとして残存する donor が存在せず、carboxyl-carboxyl (chain) だけ枝分かれした donor が残存している。一方、SUA 及び FUA の超分子シントンではいずれのモチーフのシントンも枝分かれした donor が残存している。したがって、SUA 及び FUA の MQZ との自己集合体は余分に存在する donor によって新たな分子間相互作用を形成することで、SUC 及び FUM と異なる構造の自己集合体となっていると考えられる。自己集合体からの核形成は安定なパッキング構造の構築が不可欠であるため、多成分結晶の形成に自己集合体の構造の違いが影響することで多成分結晶の取得性に違いが現れたと考えられる。

また、MQZ-SUC 無水物と MQZ-FUM 無水物 I 晶は Figure 7b 及び 4d に示す通り、PXRD

パターンが類似しており、単位格子の形状及び原子配置が類似した同型結晶であることが示唆された。一方、水湿式粉碎では MQZ-SUC は水和物を形成したが、MQZ-FUM は無水物 II 晶を形成し多形形成に違いが認められた。SUC 及び FUM は炭化水素鎖の不飽和度が異なり、SUC は炭化水素鎖が自由回転できるため、コフォーマーの形成できるコンフォメーションが水湿式粉碎における水和物及び無水物の形成に影響していることが示唆された。

1.4.2. MQZ-GLC 及び MQZ-GLA

水及びアセトン湿式粉碎で GLC からは MQZ-GLC 水和物が、GLA からは MQZ-GLA 無水物が得られ、MQZ に対する GLC と GLA の化学量論比はそれぞれ 1 と 0.5 であった。GLC はヒドロキシカルボン酸系コフォーマーであり、GLA はそのアミド体であるため、MQZ の amine とのシントンとして、Figure 16 に示す通り、GLC の carboxylate、GLA の amide に加えて各コフォーマーの hydroxyl との heterosynthon が候補に挙げられる。分子間相互作用の強さは一般的に水素結合よりもイオン結合が強固であることから、MQZ と GLC のシントンは amine-carboxylate の形成が amine-hydroxyl よりも優先されると考えられる。一方 GLA では amine-amide 及び amine-hydroxyl のいずれも水素結合で形成されるため、結合力に大きな差はないと考えられる。さらに、カルボン酸とアミドの donor 数の違いも影響することで、安定して存在できるパッキング構造が MQZ-GLC と MQZ-GLA とで大きく異なった結果、コフォーマーとの化学量論比及び水和物、無水物の取得性に差が生じたと考えられる。

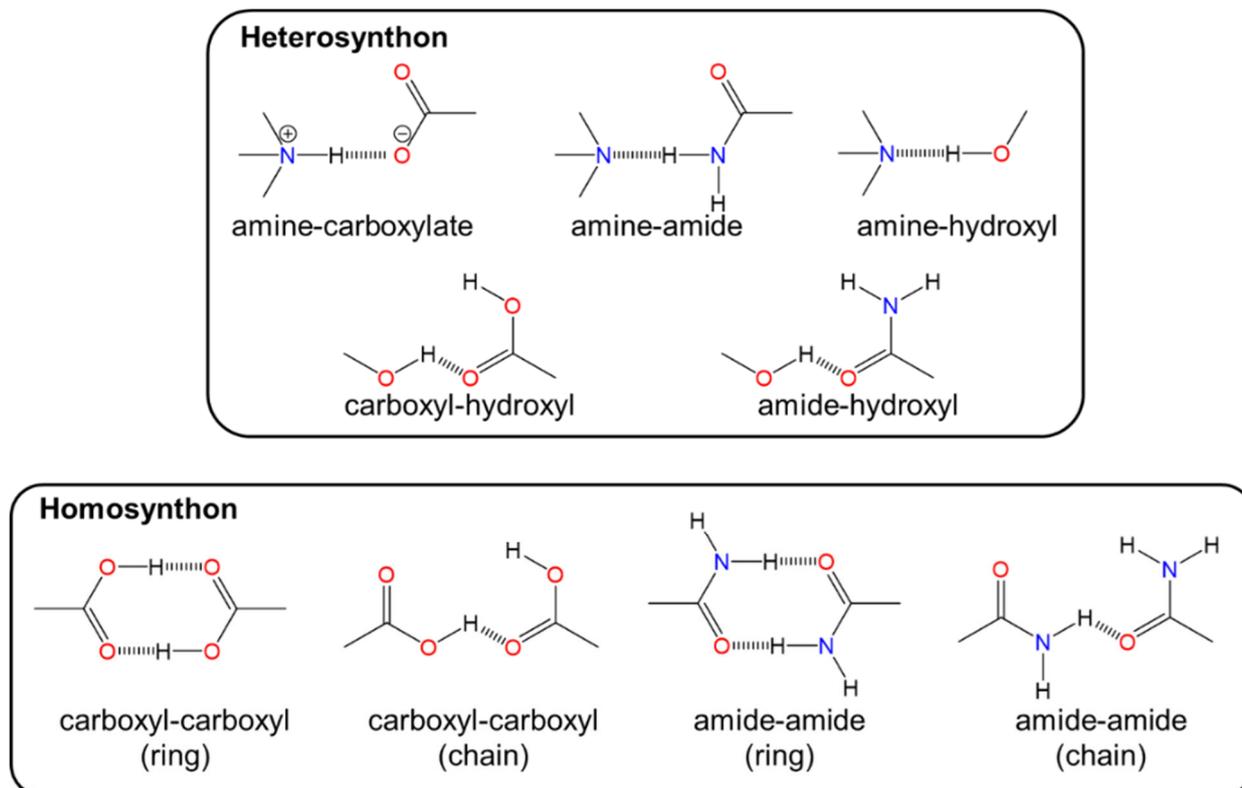


Figure 16. Possible supermolecular synthons of carboxylic acid, amide, hydroxyl and amine.

1.5. 小括

MQZ と 6 種コフォーマー (SUC、SUA、FUM、FUA、GLC 及び GLA) との多成分結晶を湿式粉碎法によって探索し、熱分析及び XRD-DSC により結晶多形を評価した。その結果、塩として MQZ-SUC 無水物及び水和物、MQZ-FUM 無水物 I 晶及び II 晶、MQZ-GLC 水和物を共結晶として MQZ-GLA 無水物をそれぞれ取得した。また、MQZ-GLC 水和物の加熱により実験室環境で不安定な無水物へ転移することが明らかとなった。超分子シントンやコフォーマーの不飽和度の比較から、MQZ 多成分結晶の形成の有無及び結晶多形は同一の分子骨格のコフォーマーであっても水素結合 donor の数及びコンフォメーションに影響されることが示唆された。しかしながら、詳細な考察には結晶構造解析により実際の分子間相互作用や構成分子のコンフォメーションを同定する必要がある。

2. 第二章 結晶構造に基づいた多成分結晶の形成及び結晶多形挙動の評価

第一章で取得した MQZ 多成分結晶について単結晶法による結晶構造解析を行った。単結晶化が困難であった形態は粉末結晶法による結晶構造解析を実施した。粉末結晶法による解析構造は分散力補正密度汎関数理論(Density Functional Theory including Dispersion corrections : DFT-D)計算による最適化構造との非水素原子位置の二乗平均平方根偏差(Root Mean Square Deviation : RMSD)を算出し、その妥当性を評価した。また、粉末結晶法で分子コンフォメーションを同定できなかった MQZ-SUC 水和物は候補構造を DFT-D 計算で最適化し、RMSD 及び収束エネルギーから結晶構造を同定した。取得した結晶構造及び同一骨格のコフォーマー置換によるモデル構造を用い、第一章での湿式粉碎の探索結果及び結晶多形の形成について、分子間相互作用、分子コンフォメーション、DFT-D 法による格子エネルギー計算及び生成熱計算から考察した。

2.1. 単結晶法による構造解析

エタノール溶媒晶析により MQZ-FUM 無水物 II 晶及び MQZ、アセトン溶媒晶析により MQZ-GLA 無水物の X 線回折測定に適した単結晶をそれぞれ取得し、単結晶法による構造解析を実施した。各結晶の構造と結晶パラメータをそれぞれ Figure 17 と Table 2 に示す。本研究で用いた MQZ はラセミ混合物であるため、すべての空間群は対称中心を含んでいた。MQZ-FUM 無水物 II 晶及び MQZ-GLA 無水物の MQZ と各コフォーマーの化学量論比は、第一章での物性評価により推定した量論比と一致していた。また、結晶構造からシミュレーションした PXRD パターンは、Figure 18 に示す通り、MQZ、MQZ-FUM 無水物 II 晶、MQZ-GLA 無水物のいずれも実測パターンと一致していた。

2.1.1. MQZ

MQZ の極性官能基は水素結合の acceptor として機能する三級アミンが 1 つ有しているが、donor となる官能基が存在しないため、結晶構造は Figure 17a に示す通り水素結合を形成していなかった。

2.1.2. MQZ-FUM 無水物 II 晶

MQZ-FUM 無水物 II 晶の結晶構造は、Figure 17b に示す通り、MQZ の三級アミンと FUM の 1 つのカルボキシル基の間にイオン結合 (N2-O1) を形成しており、N2 の H 原子との距離は 0.920 Å に対して、O1 の H 原子との距離は 1.762 Å であったことから、MQZ-FUM 無水物 II 晶は有機塩であると考えられる。また、FUM のカルボキシル基同士 (O2-O3) の水素結合を形成していた。これらの分子間相互作用は第一章で考察した超分子シントソ (Figure 16) の、amine-carboxylate、carboxyl-carboxyl (chain) に相当し、carboxyl-carboxyl (chain) による連続的な水素結合ネットワークが構築されていた。

2.1.3. MQZ-GLA 無水物

MQZ-GLA 無水物の結晶構造は Figure 17c に示す通り、MQZ の三級アミン (N2A 及び N2C) と GLA の水酸基 (N2A-O1)、アミド基 (N2C-N5) 及びアミド基同士の水素結合 (N5-O4) が分子間相互作用として存在し、Figure 16 に示す amine-amide、amine-hydroxyl 及び amide-amide(ring) の超分子シントソで結晶構造が構成されていた。また、GLA の amide-amide(ring) から枝分かれしている donor の全てが MQZ 三級アミンとの amine-amide 及び amine-hydroxyl に関与しているため、連続的な水素結合ネットワークは形成していなかった。また、MQZ の非対称な 2 分子のいずれもアザビシクロ基が静的に disorder しており、メジャーな原子占有率のアザビシクロ基は、N2A を有する MQZ では 0.56、N2C を有する MQZ では 0.66 であった。

Table 2. Single-Crystal Structure Parameters of MQZ, MQZ-FUM Anhydrate Form II, and MQZ-GLA Anhydrate.

Crystal data	MQZ	MQZ-FUM anhydrate form II	MQZ-GLA anhydrate
CCDC ID	SACLAN	SACKEQ01	SACLIV
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ S	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S·C ₄ H ₃ O ₄	2(C ₂₀ H ₂₂ N ₂ S)·C ₂ H ₅ NO ₂
Formula weight	322.45	438.53	719.98
Temperature/K	298	298	298
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	15.0083(5)	8.1455(1)	11.6915(3)
<i>b</i> /Å	10.6822(3)	9.2981(1)	37.1316(7)
<i>c</i> /Å	10.8943(3)	16.1289(2)	8.6996(2)
α /°	90	81.204(1)	90
β /°	104.674(3)	77.614(1)	90.211(2)
γ /°	90	64.552(1)	90
Volume/Å ³	1689.62(9)	1074.81(2)	3776.68(15)
<i>Z</i>	4	2	4
ρ calcg/cm ³	1.268	1.355	1.266
Reflections collected	9245	41192	13020
Independent reflections	3275	4281	6905
R _{int}	0.0232	0.0486	0.0522
<i>S</i>	1.074	1.071	1.045
R ₁	0.0619	0.0543	0.0422
wR ₂	0.1934	0.1637	0.1260

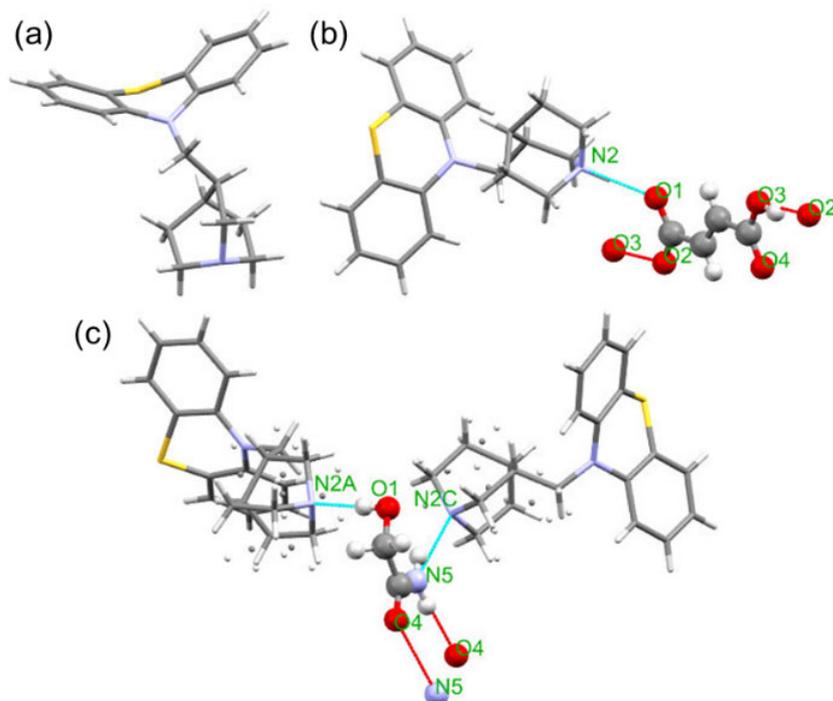


Figure 17. Single-crystal structures of (a) MQZ, (b) MQZ-FUM anhydrate form II and (c) MQZ-GLA anhydrate. Hydrogen bonds are indicated by a blue dotted line, and hanging contacts are indicated by a red dotted line.

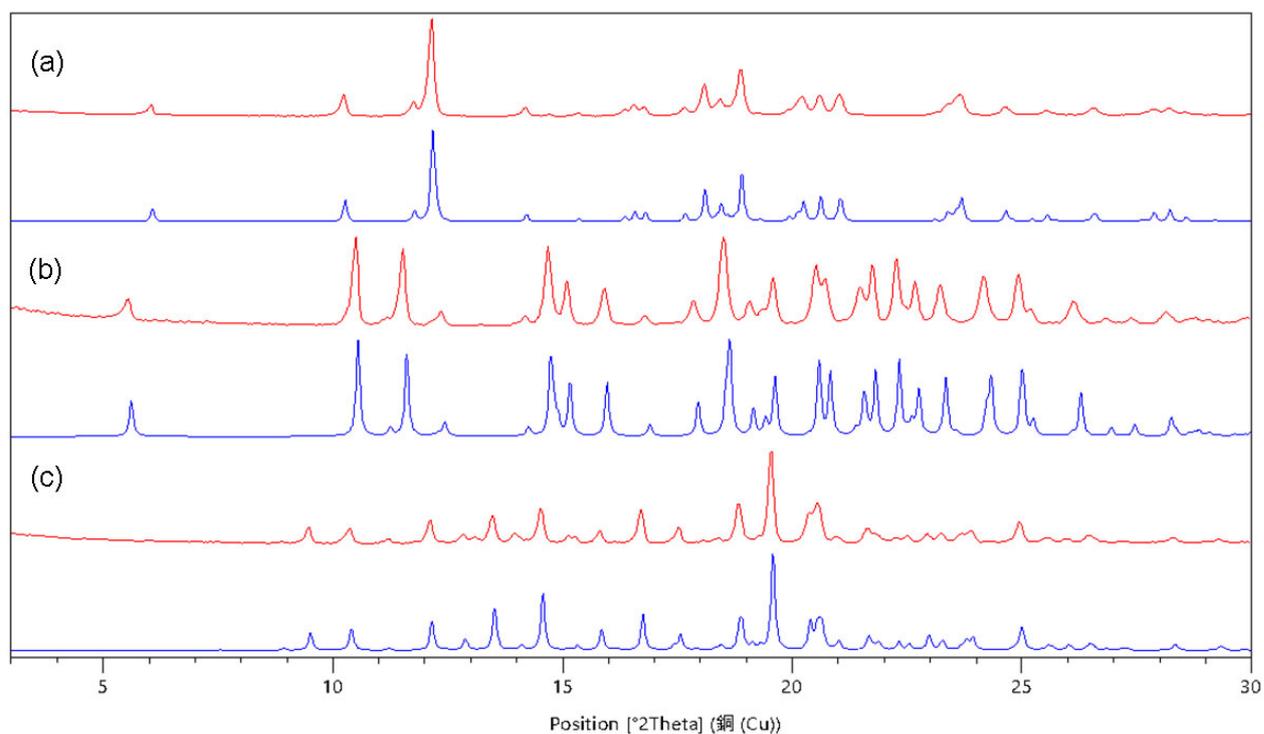


Figure 18. Experimental (red) and simulated (blue) PXRD patterns of MQZ (a), MQZ-FUM anhydrate form II (b) and MQZ-GLA anhydrate (c).

2.2. 粉末結晶法による構造解析

X 線回折測定に適した単結晶が得られなかった MQZ-SUC 無水物、MQZ-SUC 水和物、MQZ-FUM 無水物 I 晶及び MQZ-GLC 水和物について、粉末 X 線回折パターンによる結晶構造の解析を行った。実空間法による構造探索に用いた MQZ の 3D モデルは、単結晶構造解析で同定した MQZ の結晶構造を用いた。各コフォーマーの 3D モデルはケンブリッジ結晶構造データベース (Cambridge Structural Database : CSD) 収載の結晶構造 (SUC : SUCACB01、FUM : FUMAAC01、GLC : GLICAC01) を使用し、水分子は理想的な構造を用いた。単位格子に存在する非対称分子数は、第一章での物性評価から推定した化学量論比に基づいて設定した。また、 ΔpK_a により、塩であると推定した MQZ-FUM 無水物 II 晶は単結晶構造の H 原子位置により塩であることが確認できたため (Figure 17b)、MQZ-FUM、MQZ-SUC 及び MQZ-GLC も同様に塩であると考えられる。したがって、MQZ の三級アミンをカチオンとし、三級アミンに隣接するカルボキシル基はアニオンとした。リートベルト精密化により得られた MQZ-FUM 無水物 I 晶、MQZ-SUC 無水物、MQZ-GLC 水和物、MQZ-SUC 水和物の結晶構造及び結晶パラメータをそれぞれ Figure 19 と Table 3 に示す。また、PXRD パターンのリートベルト精密化結果を補足資料の Figure S1~S3 に示す。

2.2.1. MQZ-FUM 無水物 I 晶

MQZ-SUC 無水物 I 晶の結晶構造を Figure 19b に示す。分子間相互作用は II 晶と同様にイオン結合 (N2-O1) による amine-carboxylate 及び水素結合 (O2-O3) による carboxyl-carboxyl(chain) の連続的なネットワークを形成していた。一方、I 晶の空間群は $P2_1/c$ であり、II 晶の空間群 $P-1$ とは異なっていた。また、FUM に対する MQZ の相対位置は Figure 20 に示す通り、II 晶と比べて異なっていた。

2.2.2. MQZ-SUC 無水物

MQZ-SUC 無水物の結晶構造を Figure 19a に示す。空間群は MQZ-FUM 無水物 I 晶と同じ $P2_1/c$ で格子定数も同様であった。また、SUC のアルキル直鎖の二面角は約 177° とほぼ平面で MQZ-FUM 無水物 I 晶と同様の分子間相互作用を形成していた。さらに、MQZ に対する FUM と SUC の原子位置は Figure 17 に示す通りほぼ同じであった。以上の類似性

から MQZ-SUC 無水物は MQZ-FUM 無水物 I 晶と同一のパッキング構造を形成した同型構造であると考えられた。

2.2.3. MQZ-GLC 水和物

MQZ-GLC 水和物の結晶構造を Figure 19c に示す。空間群は $P-1$ で MQZ、GLC、および結晶水のいずれも 2 つの非対称分子からなる結晶構造であった。分子間相互作用として MQZ-GLC 間のイオン結合 (N2-O1、N4-O5) による amine-carboxylate、GLC 間の水素結合 (O2-O6) による carboxyl-hydroxyl が形成されていた。さらに 2 つの結晶水は GLC 分子を架橋するように連続的な水素結合ネットワークを形成していた。

2.2.4. MQZ-SUC 水和物

MQZ-SUC 水和物の結晶構造を Figure 19d に示す。結晶構造中の SUC は炭化水素鎖の二面角が 52° に折れ曲がったコンフォメーションで存在し、MQZ 及び SUC の 1 つの非対称分子及び 2 つの非対称な結晶水からなる結晶構造を形成していた。第一章で測定した TG の結果から結晶水の含量は約 1.4 当量と推定されるため、2 つの結晶水のうち少なくとも 1 つの結晶水の占有率は 1 未満であると考えられた。そこで、結晶水の占有率の合計が 1.4 となるような拘束条件下でリートベルト法による精密化を行ったところ、結晶水 O6 の占有率は約 0.9、結晶水 O5 の占有率は約 0.5 であったが、結晶水 O6 の占有率を 1 に固定した場合では、 R_{wp} 値が良好に収束したため、結晶水 O6 の占有率が 1 であることが示唆された。しかしながら、リートベルト法では単結晶法のように構造パラメータだけでなく、格子定数、回折プロファイル及びバックグラウンドも精密化されるため、得られた原子占有率の誤差はかなり大きいと考えられる。したがって、実際の占有率は解析結果と異なる可能性がある。

水和物構造の分子間相互作用は、MQZ-SUC 間のイオン結合 (N2-O1) による amine-carboxylate を形成していたが、もう一方のカルボキシル基は、2 つの結晶水との水素結合 (O4-O5、O3-O6) を形成していた。結晶水は水素結合 donor 及び acceptor のいずれにも機能するため、分子間相互作用の観点からカルボキシル基のコンフォメーションが Figure 19d-i 及び d-ii のどちらであるか判別することができなかった。また、 R_{wp} 値は Table 3 に示す通り、d-i が 2.39%、d-ii が 2.30% とほぼ同じであったためリートベルト精密化の結果か

らもどちらが正しい構造であるか同定することができなかった。

Table 3. Powder-Crystal structure parameters of MQZ-FUM anhydrate form I and form II, MQZ-SUC anhydrate, MQZ-SUC hydrate, and MQZ-GLC hydrate.

Crystal data	MQZ-FUM anhydrate form I	MQZ-FUM anhydrate form II ^a	MQZ-SUC anhydrate	MQZ-SUC hydrate (i) ^b	MQZ-SUC hydrate (ii) ^b	MQZ-GLC hydrate
CSD code	SACKEQ	—	SACKOA	SACLER	—	SACKIU
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S ·C ₄ H ₃ O ₄	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S ·C ₄ H ₃ O ₄	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S ·C ₄ H ₅ O ₄	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S ·C ₄ H ₅ O ₄ ·1.4H ₂ O	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S ·C ₄ H ₅ O ₄ ·1.4H ₂ O	2(C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S) ·2(C ₂ H ₃ O ₃) ·2H ₂ O
Formula weight	438.53	438.53	440.56	465.78	465.78	833.04
Temperature/K	298	298	298	298	298	298
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	8.0614(5)	8.1460(4)	8.1273(8)	27.421(2)	27.412(2)	8.6865(16)
<i>b</i> /Å	33.605(3)	9.3045(6)	33.552(4)	8.3559(6)	8.3530(6)	8.8479(12)
<i>c</i> /Å	8.4119(6)	16.1985(12)	8.401(1)	20.7531(14)	20.7456(14)	28.691(5)
α /°	90	80.954(2)	90	90	90	89.404(2)
β /°	108.8632(15)	77.629(3)	108.6706(16)	98.4680(11)	98.4684(11)	85.560(3)
γ /°	90	64.4671(19)	90	90	90	74.893(3)
Volume/Å ³	2156.4(3)	1079.19(12)	2170.3(4)	4703.3(6)	4698.3(6)	2122.4(6)
<i>Z</i>	4	2	4	8	8	2
ρ _{calc} g/cm ³	1.350	1.350	1.350	1.320	1.320	1.304
R _{wp}	0.0474	0.0516	0.0509	0.0239	0.0230	0.0468
Unique reflections	1746	1760	1757	1902	1902	3425
Refinement parameters	213	218	215	236	236	386

^a The powder crystal structure was obtained from Rietveld refinement of PXRD using the single crystal structure of MQZ-FUM form II.

^b (i) and (ii) indicate the structure parameters of the MQZ-SUC hydrate described in Figure 4 (d-i) and (d-ii).

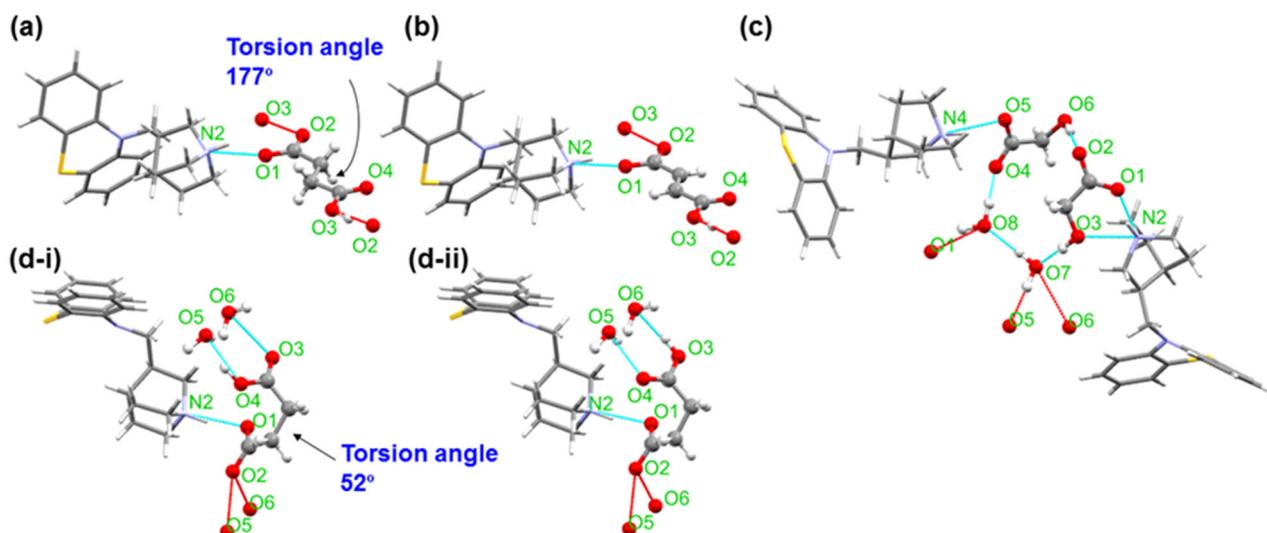


Figure 19. Powder crystal structures of (a) MQZ-SUC anhydrate, (b) MQZ-FUM anhydrate form I, (c) MQZ-GLC hydrate, and (d-i, and d-ii) MQZ-SUC-hydrate. The difference between the (d-i) and (d-ii) structures is that the hydroxyl group of the carboxyl group is O3 or O4. The angle value is the twist angle of the alkyl side chain of the SUC. Hydrogen bonds are indicated by a blue dotted line, and hanging contacts are indicated by a red dotted line.

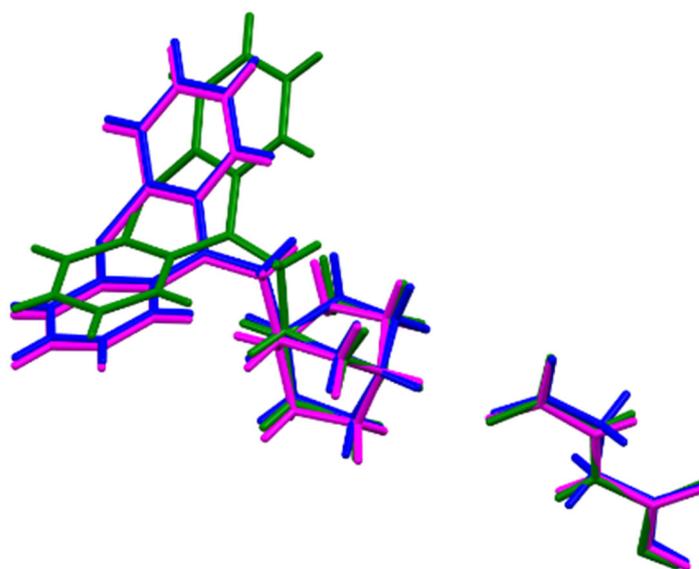


Figure 20. Overlay of crystal structures based on the SUC and FUM non-hydrogen atoms. MQZ-FUM anhydrate form I (magenta), MQZ-FUM anhydrate form II (green), and MQZ-SUC anhydrate (blue).

2.3. DFT-D 計算による結晶構造の妥当性評価

DFT-D 計算による結晶構造の構造最適化を行い、実験構造との非水素原子座標の RMSD によって粉末構造解析で得られた結晶構造の妥当性評価を行った。Jacco van de Streek らの研究によれば、正しい構造の RMSD は粉末結晶構造では 0.35 \AA 以下、単結晶構造では 0.25 \AA 以下に収まるとされている^{52,53}。また、粉末構造解析で同定できない互変異構造も DFT-D 法によって判別可能であるため⁷⁰、カルボキシル基のコンフォメーションが同定できなかった MQZ-SUC 水和物の構造決定にも応用した。

2.3.1. 単結晶構造を用いた検証

本研究では、DFT-D 計算に Jacco van de Streek ら^{52,53} が用いた CASTEP⁷¹ ではなく Quantum ESPRESSO⁷² を用いている。そのため、単結晶法で同定した MQZ、MQZ-FUM 無水物 II 晶、MQZ-GLA 無水物の結晶構造を正しい構造として構造最適化を行い、RMSD から適切な妥当性評価が可能であるか検証した。さらに、正しい粉末結晶構造として、PXRD パターンを用いて単結晶構造をリートベルト法により精密化した MQZ-FUM 無水物 II 晶 (Table 3) も同様に評価した。DFT-D 計算によって得られた最適化構造と実験構造の重ね書きを Figure 21 に示す。いずれの最適化構造も実験構造の空間群を維持していた。MQZ および MQZ-FUM 無水物 II 晶の単結晶構造の RMSD は Table 4 に示す通りそれぞれ 0.114 \AA 及び 0.099 \AA と基準の 0.25 \AA を満たしていた。MQZ-GLA 無水物は、アザビシクロ基が静的に disorder しているため、原子占有率が 0.56 と 0.66 の major な構造 (Figure 21d-i) と、占有率が 0.44 と 0.34 のマイナーな構造 (Figure 21d-ii) に分割して最適化計算を行った。その結果、メジャーな構造の RMSD は 0.157 \AA であった一方、minor な構造は、 0.250 \AA と基準値付近の RMSD を示した。Jacco van de Streek らの研究⁵²によれば静的な disorder 構造の最適化計算では、少なくともひとつの disorder 構造の RMSD が基準を満たしていれば実験構造は妥当であると判断できる。したがって、MQZ-GLA 無水物の単結晶は妥当であることが示された。また、MQZ-FUM 無水物 II 晶の正しい粉末結晶構造の RMSD は 0.137 \AA であり、単結晶構造の RMSD (0.099 \AA) より若干ずれが大きくなっていたが、基準となる 0.35 \AA を満たしていた (Table 3)。以上、単結晶構造、静的な disorder 構造、正しい粉末結晶構造の構造最適化の結果から、本研究での計算条件で粉末結晶法により解析し

た未知結晶構造の妥当性評価が可能であることを確認した。

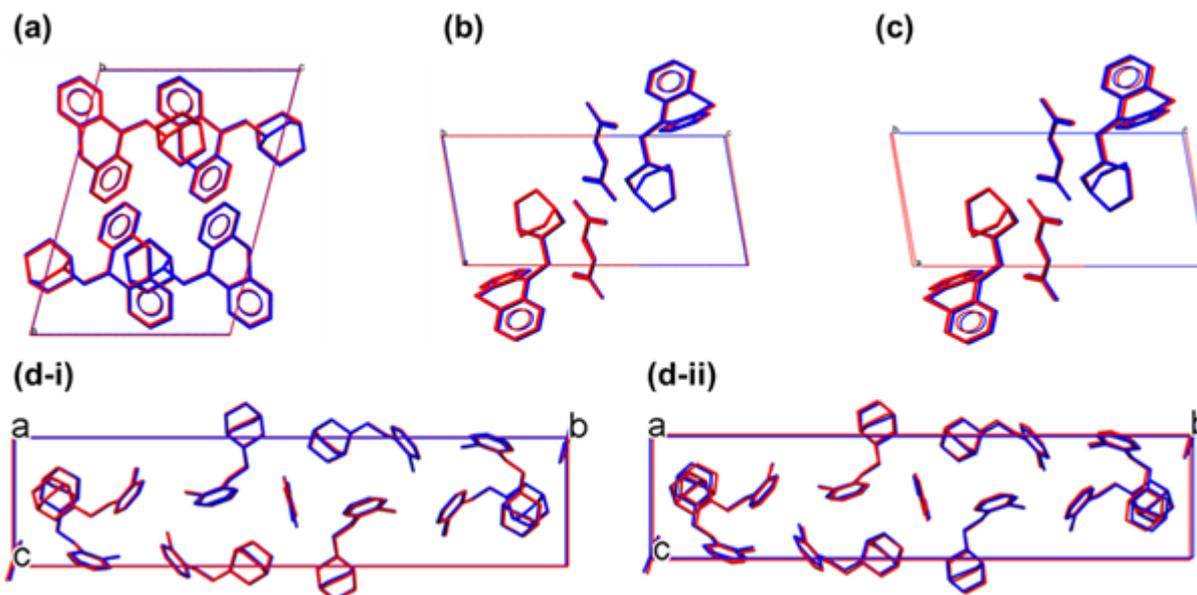


Figure 21. Overlay of experimental structures (red) and unit cell optimized structures (blue). MQZ single crystal structure (a). Single crystal structure (b) and powder crystal structure (c) of MQZ-FUM anhydrate form II. Single crystal structures of MQZ-GLA anhydrate major disorder structure with occupancy rates of 0.56 and 0.66 (d-i) and minor disorder structure with occupancy rates of 0.44 and 0.34 (d-ii).

2.3.2. 粉末結晶法による未知構造解析の妥当性評価

粉末結晶法の解析構造と DFT-D 計算による最適化構造の重ね書きを Figure 22 に非水素原子座標の RMSD を Table 4 に示す。MQZ-FUM 無水物 I 晶、MQZ-SUC 無水物及び MQZ-GLC 水和物の RMSD はいずれも基準である 0.35 \AA 以下であったことから、いずれも妥当な構造であると考えられる。粉末結晶法でカルボキシル基のコンフォメーションを同定できなかった MQZ-SUC 水和物は、Figure 19d-i に示す構造の最適化構造との RMSD が 0.301 \AA であったことから基準を満たしていた。一方、Figure 19d-ii の構造の RMSD は 0.696 \AA で基準を満たしておらず、最適化構造の空間群は $C2/c$ を維持できていなかった。また、最適化構造のエネルギーを比較したところ、Figure 19d-i 構造が 10.5 kcal/mol も安定であった。以上の結果から、RMSD 値、空間群の維持、エネルギー的な安定性の観点から、MQZ-SUC 水和物は Figure 19d-i のコンフォメーションの結晶構造を形成していると考えられる。MQZ-SUC 水和物の RMSD はその他の粉末結晶構造よりも若干高い傾向が見られた。MQZ-SUC 水和物の結晶水の当量は 1.4 と原子占有率が 1 でない結晶水が存在するが、

DFT-D 計算では原子の占有率が全て 1 に固定された 2 水和物として扱われるため、最適化構造との実験構造の乖離が大きくなったと考えられる。

Table 4. RMSD of experimental and optimized structure.

Crystal Structure	Method of structure determination (RMSD (Å) criteria)	RMSD (Å) without H atom	
		Unit cell fixed	Unit cell optimized
MQZ	single crystal diffraction (< 0.25)	0.076	0.114
MQZ-FUM anhydrate form II		0.064	0.099
MQZ-GLA anhydrate		0.106 (0.195) ^a	0.157 (0.250) ^a
MQZ-FUM anhydrate form I	powder crystal diffraction (< 0.35)	0.108	0.136
MQZ-FUM anhydrate form II ^b		0.092	0.137
MQZ-SUC anhydrate		0.076	0.094
MQZ-SUC hydrate		0.226 (0.608) ^c	0.301 (0.696) ^c
MQZ-GLC hydrate		0.239	0.260

^a The value between brackets indicates RMSD of minor disorder structure (Figure 21d-ii).

^b Crystal structure obtained by Rietveld refinement from MQZ-FUM form II single crystal structure.

^c The value between brackets indicates RMSD of an incorrect structure (Figure 22d-ii).

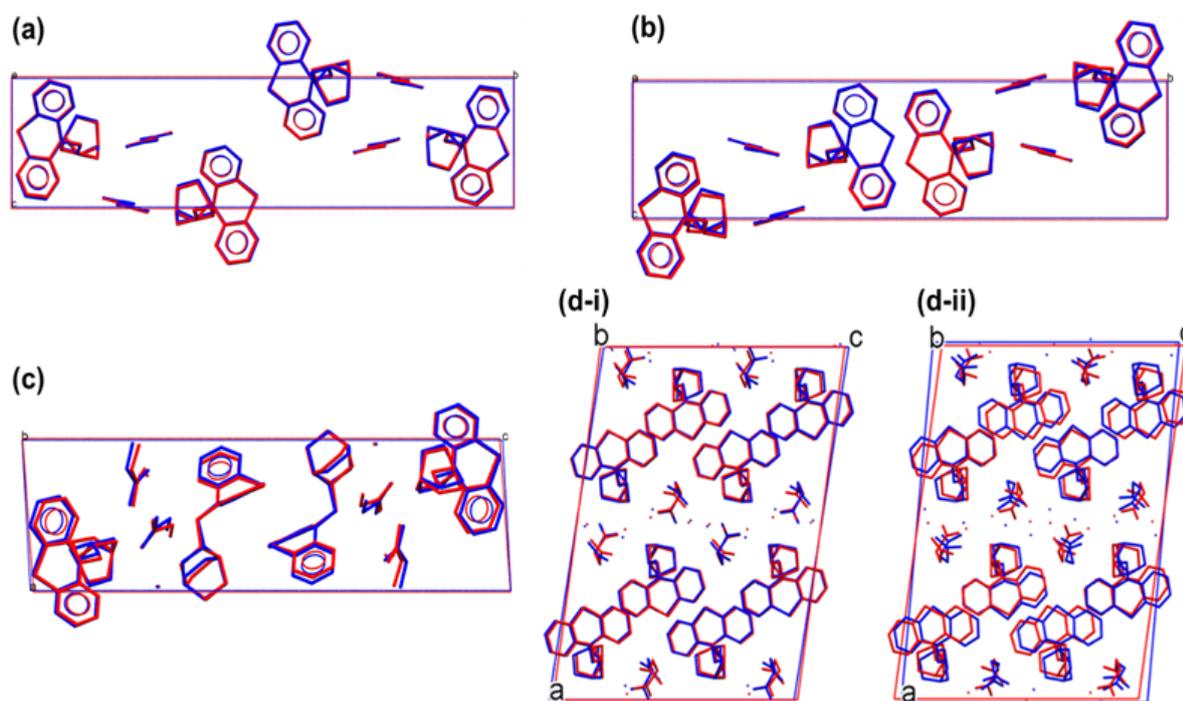


Figure 22. Overlay of Powder crystal structures (red) and unit cell optimized structures (blue). MQZ-SUC anhydrate (a), MQZ-FUM anhydrate form I (b), MQZ-GLC hydrate (c), MQZ-SUC hydrate (d-i) and (d-ii).

2.4. コフォーマー構造が MQZ 多成分結晶の形成に及ぼす影響

第一章では超分子シントンとコフォーマーの化学構造に基づいた多成分結晶及びその結晶多形の形成について考察したが、本章では、同定した結晶構造及び湿式粉碎で共結晶を形成しなかったコフォーマーを同一の分子骨格のコフォーマーに置換したモデル構造を用い、分子間相互作用、コンフォメーション、DFT-D 法によるエネルギー計算によって改めてその詳細を考察した。

2.4.1. SUA 及び FUA の同型構造モデルとコンフォメーション障壁

湿式粉碎による探索では MQZ-SUC 及び MQZ-FUM はお互いに同型構造の無水物を形成したが、アミド系コフォーマーである SUA 及び FUA は共結晶を形成しなかった。MQZ-FUM 無水物 I 晶を SUA 及び FUA の同型構造に置き換えると、Figure 23 に示す通り、アミド由来の枝分かれ donor が一部残存しているが、水素結合様式や donor 同士の衝突による構造上の矛盾は見られなかった。一方、三級アミンと水素結合しているアミド基のコンフォメーションは *cis* 型となっており、CSD の Mogul モジュールにより SUA 及び FUA と同一構造のアミド基を有する結晶構造の二面角の分布を検索したところ、Figure 24 に示す通り、*cis* 型の SUA 及び FUA はいずれも統計的に起こりにくいコンフォメーションであることが示唆された。また、Gaussian を用いた二面角のポテンシャルエネルギー曲面を B3LYP-D3/6-311+G(d,p) で計算したところ、SUA 及び FUA の *cis* 型はアミド基と β 位の H 原子と隣接しているため、*trans* 型と比較してそれぞれ 14.9 kJ/mol 及び 15.7 kJ/mol も不安定であった。一方、MQZ-SUC 及び MQZ-FUM は MQZ の三級アミンとのイオン結合によってアニオンとなっており、SUC 及び FUM のカルボキシレートのポテンシャルエネルギー曲面はエネルギー障壁が SUA 及び FUM と比較して小さく、*cis* 型及び *trans* 型の間にエネルギー差は無かった。この要因として、カルボキシレートの負電荷が非局在化することで C-O 原子間距離の差がほとんどなくなっていること、アミド基のように β 位の H 原子と立体反発する H 原子がカルボキシレートに存在しないことが挙げられる。以上より、FUA、SUA はアミド基のコンフォメーション障壁によって MQZ-SUC 及び MQZ-FUM の同型構造の無水物は形成できないことが示唆された。

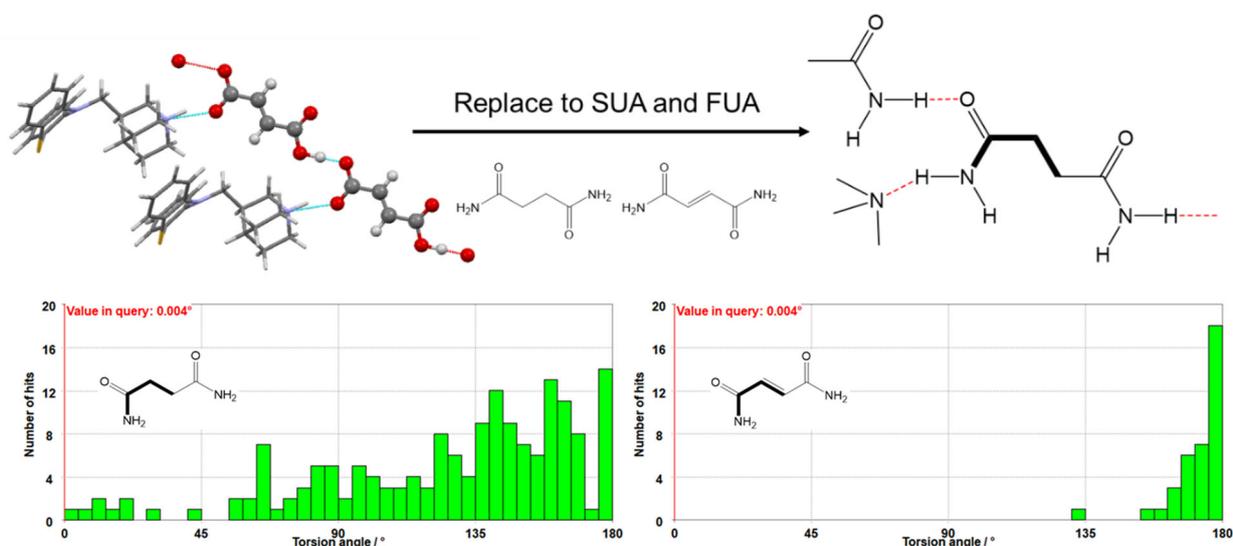


Figure 23. Hydrogen bonding diagram in SUA and FUA isomorphous structures of MQZ-FUM form I. The bold line in the 2D-structure indicates that the conformation of the amide is *cis* (top). CSD-Mogul torsion angle histogram, showing *cis* conformation (0 deg.) is unusual (bottom).

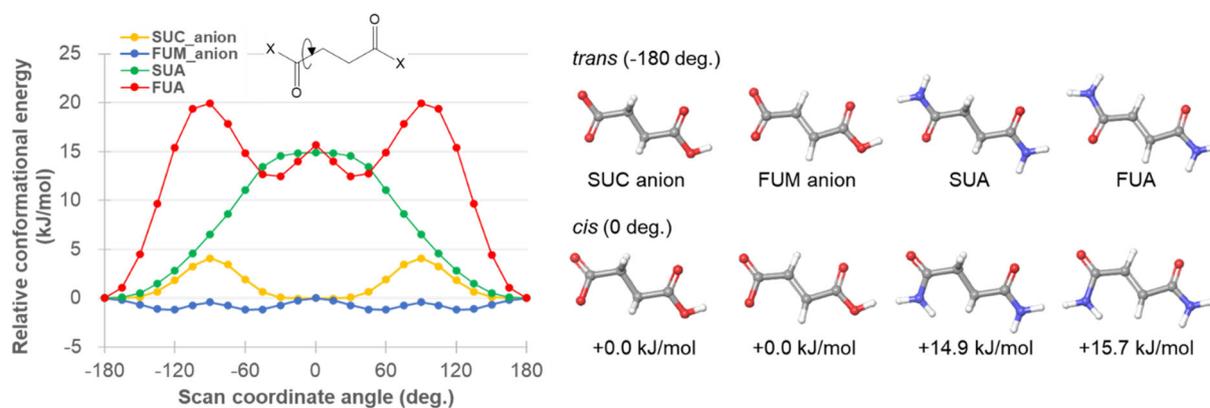


Figure 24. Potential energy surface scan of SUC anion, FUM anion, SUA and FUA for the dihedral angle of carboxylate or amide at the B3LYP-D3/6-311+G(d,p) level of theory (left). Molecular structure of each conformer at *trans* (-180 deg.) and *cis* (0 deg.) dihedral angles and relative energy to *trans* conformation (right).

2.4.2. MQZ-SUC 及び MQZ-FUM の結晶多形及び同型構造

湿式粉碎による MQZ-SUC 及び MQZ-FUM の多形形成とその転移挙動を Figure 25 に示す。水湿式で得られる MQZ-SUC 水和物はアルキル鎖の二面角が 52° と FUM で形成できないコンフォメーションとなっている。一方、加熱による脱水転移で得られる MQZ-SUC 無水物は SUC のアルキル鎖がほぼ平面の 177° となることで MQZ-FUM 無水物 I 晶と同型構造を形成していた。したがって、MQZ-SUC の水和物形成に SUC コンフォメーションの柔軟性が大きく寄与しており、MQZ-FUM は同型水和物を形成できない代わりに、無水物 II 晶を形成したと考えられる。同様に、MQZ-SUC も MQZ-FUM 無水物 II 晶の同型構造を形成する可能性があるが、湿式粉碎では熱力学的に安定な結晶が得られやすい傾向にあるため^{73,74}、水和物が優先的に形成したと思われる。また、MQZ-SUC の水和物及び無水物中の SUC のコンフォメーションエネルギー(B3LYP-D3/6-311+G(d,p))を比較すると水和物構造中の屈折したコンフォメーションが 1.25 kJ/mol 安定であったことから、水和物形成に SUC のコンフォメーション障壁は存在しなかった。おそらく、結晶水との水素結合ネットワークの形成によって水和物構造が無水物構造と比較して安定化していることが主要因と考えられる。

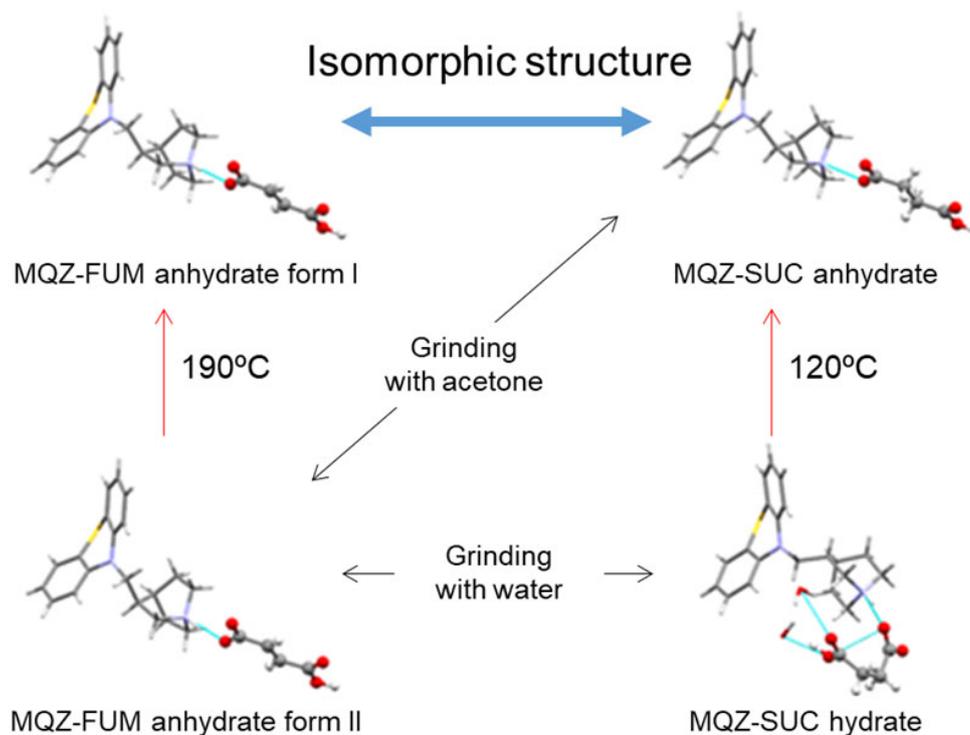


Figure 25. An overview of LAG reactions and transformations of MQZ-SUC and MQZ-FUM.

2.4.3. MQZ-GLC 及び MQZ-GLA の同型構造と結晶多形

MQZ-GLA は水湿式粉碎で無水物を形成するのに対して MQZ-GLC は実験室環境で安定して存在できるのは水和物のみである。GLA 及び GLC 構造の水素結合 donor 数を比較すると、GLC は水酸基とカルボキシル基の 2 つしか存在しない。Figure 26 に示すように、MQZ-GLA 無水物の GLA を GLC に置き換えた同型構造を想定すると、MQZ の三級アミンとの分子間相互作用に GLC のカルボキシレート及びヒドロキシル基が割り当てられる。しかしながら、GLC の水素結合 donor 数が不足しているため、カルボキシル基同士の水素結合を形成できず、パッキング構造が不安定化するため MQZ-GLC は MQZ-GLA 無水物の同型構造を形成できないと考えられた。一方、MQZ-GLC 水和物の GLC を GLA に置き換えると、アミド基周辺の水素結合 donor 数が過剰になり、H 原子同士が衝突してしまう。結晶水は水素結合 donor 及び acceptor のいずれにもなりうるが、アミド基 NH₂ と隣接している結晶水の向きを donor の衝突を避ける方向に変えても、他の官能基の donor との衝突が避けられない構造であった。したがって、MQZ-GLA は donor 同士の立体反発により MQZ-GLC と同型構造の水和物を形成できないと考えられた。

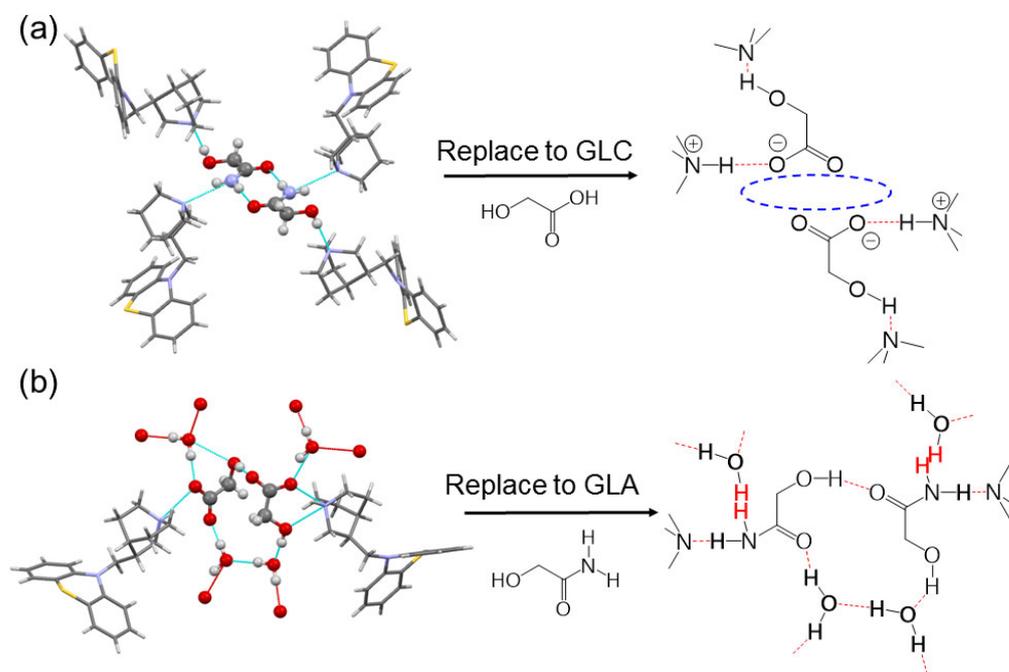


Figure 26. Comparison of hydrogen bonding interactions of (a) MQZ-GLA and (b) MQZ-GLC. Differences in the number of donors greatly hinder the formation of isomorphous structures. The blue dotted line shows the lack of hydrogen bonds, and the red H atom shows the collision due to the influence of excess hydrogen bonding donors.

2.4.4. 生成熱による MQZ 多成分結晶の形成評価

固体の有機低分子同士の固相での多成分結晶化は発熱的に進行するため¹⁸、構成成分が単体で存在している場合よりエネルギー的に安定化していると解釈できる。また、DFT-D 計算による格子エネルギー計算によって多成分結晶の生成熱を理論的に予測することができる⁷⁵。したがって、理論上の結晶構造についても生成熱計算によって潜在的に形成しうる結晶構造であるか予測することが可能であると考えられる。そこで、実験的に得られた MQZ 多成分結晶及び多成分結晶を形成しなかった同一骨格のコフォーマーに置換した同型構造モデルについて、生成熱の観点から形成の可能性を評価した。格子エネルギー (E_{latt}) とは、温度 0 K の結晶構造の構成分子が気体状態として解離するのに必要なエネルギーである。分子性結晶の E_{latt} は式 1 で定義され、 E_{solid} は単位格子あたりの全エネルギー、 Z は単位格子内の分子数、 E_{gas} は気相における個々の分子の安定配座のエネルギーである。

$$E_{\text{latt}} = \frac{E_{\text{solid}}}{Z} - E_{\text{gas}} \quad (1)$$

構成成分 A、B 及び化学量論比 $x:y$ の多成分結晶 AB の格子エネルギー (E_{latt}) による生成熱 ($\Delta H_{\text{formation}}$) の計算式を式 2 に示す。

$$\Delta H_{\text{formation}} = E_{\text{latt(AB)}} - (xE_{\text{latt(A)}} + yE_{\text{latt(B)}}) \quad (2)$$

MQZ 多成分結晶の実験的に得られた結晶構造及び同一骨格のコフォーマーに置換した同型のモデル構造の格子エネルギーを Table 5 に示す。格子エネルギーは FHI-aims⁷⁶ の計算条件 PBE-MBD^{77,78} によって計算した。実験構造とモデル構造の格子エネルギーを比較すると、アミド系コフォーマーである SUA 及び FUA 及び GLA によるモデル構造は実験構造と比較して約 50~90 kJ/mol ほど不安定であり、GLC による MQZ-GLA 無水物のモデル構造も約 20kJ/mol ほど不安定であった。いずれのモデル構造もコフォーマーのコンフォメーション障壁、水素結合 donor の衝突又は不足によって実験的に取得できなかったと考察した構造であり、格子エネルギー計算においても実験構造と比較して不安定な構造であることが示された。一方、SUC による MQZ-FUM 無水物 II 晶のモデル構造はコンフォメーション

ン障壁、水素結合 donor の過不足による障壁は存在せず、潜在的に形成しうる構造であると考察していたが、MQZ-FUM 無水物 II 晶との格子エネルギー差は 9.4 kJ/mol であり、顕著な構造の不安定化を示さなかった。また、実験構造である MQZ-SUC 無水物との格子エネルギー差は 0.4 kJ/mol と安定性に有意な差を認めなかった。

生成熱計算のため、構成分子である MQZ 及び各コフォーマー単体の結晶構造の格子エネルギーを計算した。なお、氷 Ih 相の格子エネルギーは実験値である -59 kJ/mol^{79,80} を用いた (Table 5)。式 2 に従って計算した各形態の生成熱を Figure 27 に示す。湿式粉碎で得られた多成分結晶の生成熱はいずれも負の値、すなわち発熱的であったことから、構成成分が単体で存在する場合より安定化していると考えられた。塩に分類される MQZ-SUC 水和物及び無水物、MQZ-FUM 無水物 I 晶及び II 晶、MQZ-GLC 水和物の生成熱は約 -30~-12 kJ/mol であったのに対して、共結晶である MQZ-GLA 無水物の生成熱は -1.6 kJ/mol であった。共結晶、MQZ 及び各コフォーマーの結晶構造は非イオン結合で形成されているが、有機塩である MQZ-SUC、MQZ-FUM 及び MQZ-GLC は相互作用の強いイオン結合を形成している。そのため、塩の生成熱は MQZ-GLA 共結晶と比較して大きくなったと考えられた。一方、SUA 及び FUA 及び GLA によるモデル構造の生成熱は 55~112 kJ/mol の正の値、すなわち吸熱的であり、実験的に得られなかった結果を支持していた。吸熱的となった要因として、コンフォメーション障壁 (Figure 24)、水素結合 donor の衝突 (Figure 26b) に加えてイオン結合が分子間相互作用の弱い水素結合に置き換わったことによる構造の不安定化が考えられる。一方、GLC による MQZ-GLA 無水物のモデル構造の生成熱は 6 kJ/mol であり、実験的に得られない結果を同様に支持していたが、FUA、SUA 及び GLA のモデル構造より吸熱量が小さかった。その要因として、GLC の水素結合 donor の不足 (Figure 26a) による不安定化が相互作用の強いイオン結合の形成によって相殺されたことが挙げられる。また、コンフォメーション障壁や水素結合 donor の観点では潜在的な形成が示唆された SUC による MQZ-FUM 無水物 II 晶の同型構造は、30 kJ/mol の発熱を示し、生成熱の観点でも形成しうる結晶多形であることが示された。以上の結果から、格子エネルギー計算による生成熱計算は仮定した結晶構造が潜在的に形成しうるか評価できる可能性が示された。

Table 5. Lattice energies of Experimental and Isomorphical theoretical structures.

Experimental structure				Isomorphical theoretical structure	
Single component (CSDcode)	E_{latt} (kJ/mol)	Multi component	E_{latt} (kJ/mol)	Replaced coformer	E_{latt} (ΔE_{latt}) (kJ/mol)
MQZ	-85.8	MQZ-SUC hydrate	-354.9	SUA	-283.4 (71.5)
SUA (SUCCAM10)	-171.3	MQZ-SUC anhydrate	-235.0	SUA	-160.2 (74.8)
SUC (SUCACB01)	-118.8	MQZ-FUM form I	-245.1	FUA	-160.0 (85.1)
FUA	-149.9			SUC	-234.6 (9.4)
FUM (FUMAAC01)	-135.8	MQZ-FUM form II	-244.0	FUA	-152.0 (92.0)
GLA (QEFFAL)	-117.2			SUA	-149.3 (94.7)
GLC (GLICAC01)	-89.0	MQZ-GLC hydrate	-271.5	GLA	-216.9 (54.6)
Ice Ih	-59.0 ^{79, 80}	MQZ-GLA anhydrate	-146.0	GLC	-124.1 (21.9)

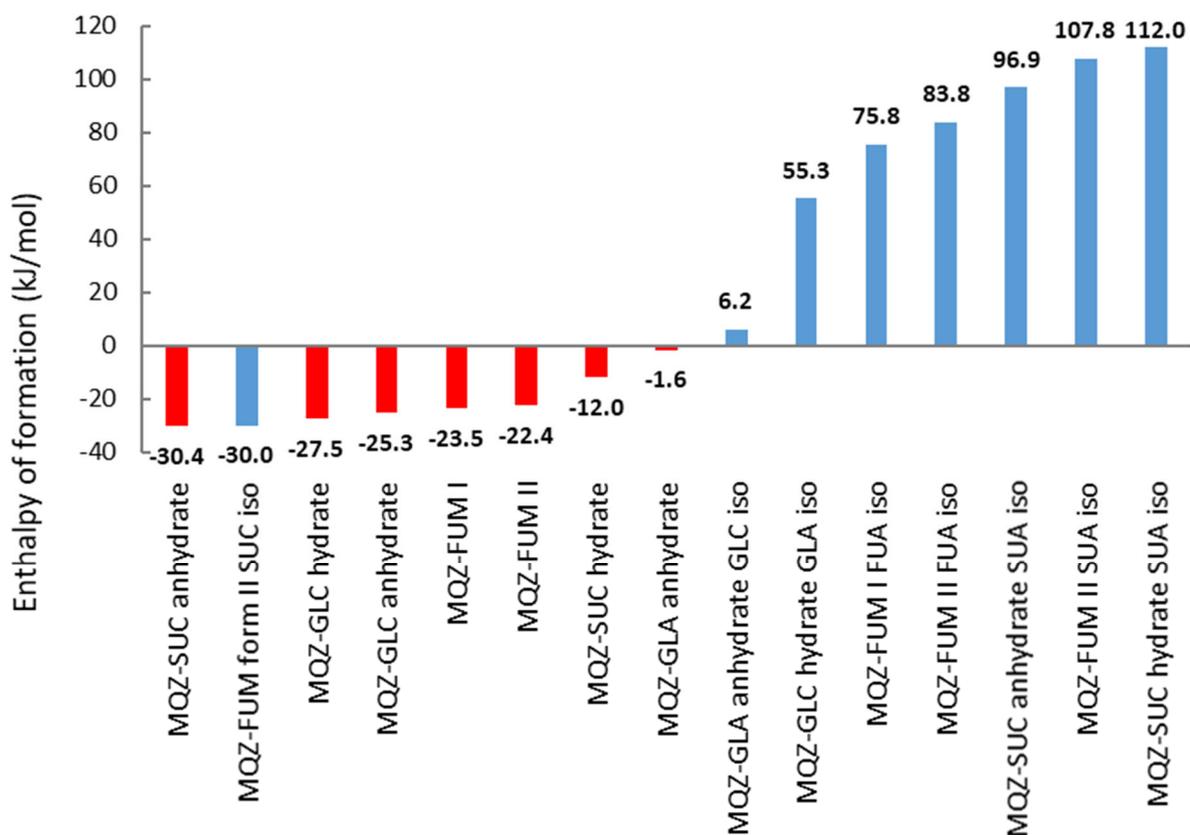


Figure 27. Calculated enthalpy of formations of MQZ multicomponent crystals. Experimentally obtained (red) and Isomorphical theoretical (blue) structures.

2.5. 小括

第一章で取得した MQZ 多成分結晶の結晶構造を単結晶法によって同定し、単結晶取得が困難であった形態は粉末結晶法による構造解析を試みた。DFT-D 計算による構造最適化は追加の実験データを取得することなく粉末結晶法の解析構造の絞り込み及び構造の妥当性評価が可能であることが示された。MQZ 多成分結晶の結晶多形の多様性を実験的に得られた結晶構造から考察した結果、FUM 及び SUC のような不飽和度の異なるコフォーマーは互いに同様な結晶構造を形成しつつ、コンフォメーションの柔軟性によって異なるパッキング構造を形成することが明らかとなった。一方、GLC 及び GLA のような水素結合 donor 及び acceptor の変化は同型構造の形成を困難にし、パッキング構造に大きな変化をもたらすことが明らかとなった。したがって、コフォーマーの分子コンフォメーションが異なる結晶多形が存在する場合、分子コンフォメーションを拘束するような化学修飾をコフォーマーに施せば結晶多形の制御に応用できると考えられる。一方、水素結合 donor や acceptor の異なる官能基は異なる超分子シントンを形成する可能性が大きく、多形制御の観点では実用的でないと考えられる。

また、コフォーマーのコンフォメーションのエネルギー障壁や水素結合 donor の過不足は同型構造の形成の有無を左右し、実験構造のコフォーマーを置換した同型モデル構造によって多成分結晶の探索結果を解釈できることが示された。格子エネルギーによる生成熱計算はコフォーマーの置換による同型構造の形成についての分子間相互作用、コンフォメーションやパッキング構造からの多成分結晶の形成に関する考察を補強するアプローチであり、仮定した結晶構造が潜在的に形成しうるか否かを分類できる可能性が示された。本研究での生成熱計算はコフォーマー置換した同形構造の形成予測に限定されるが、結晶構造予測 (CSP) 技術と組み合わせることで網羅的に発生させた多成分結晶の構造の実験的な取得性評価への応用が期待できる。

3. 第三章 水和脱水転移メカニズムの解明

第一章で取得した MQZ 多成分結晶の中で MQZ-GLC 及び MQZ-SUC は水和物を形成する。MQZ-GLC 水和物は加熱によって無水物に脱水転移するが、実験室環境で不安定なため、直ちに元の水和物に結晶転移する。一方、MQZ-SUC 水和物の加熱による脱水転移で形成する無水物は実験室環境で安定であった。本章では、未解明であった MQZ-GLC 無水物の結晶構造を温度制御下での粉末 X 線回折測定を用いた粉末結晶法により同定した。さらに、相対湿度に対する水和脱水転移の挙動を動的蒸気吸着 (Dynamic Vapor Sorption : DVS) 測定により評価した。さらに、結晶構造及び脱水モデル構造を用いた DFT-D 計算により各形態の結晶水及び空隙の挙動、転移エンタルピー計算を行い、水和脱水転移メカニズムの解明を試みた。

3.1. 水和脱水転移挙動

3.1.1. MQZ-GLC 水和物

DVS 測定による MQZ-GLC 水和物と MQZ-GLC 無水物の 25°C における水分吸脱着挙動を Figure 28 に示す。水和物は、5~80 %相対湿度 (Relative humidity : RH) においてほとんど重量変化しなかったが、85%RH 以降では潮解性を示した。無水物は水和物を 110°C で予備乾燥することで脱水転移させた後、25°C で吸湿性を評価した。5~80%RH の吸着過程では、40%RH まではほとんど重量変化が見られなかったが、45%RH 以降で重量増加を認め、55%RH 付近で MQZ-GLC に対して結晶水 1 当量である 4.3%に達した後、80%RH 付近までほとんど重量変化しなかった。その後、80~5%RH への相対湿度変化では吸着した結晶水が強く保持されており、5%RH に至るまでほとんど重量減少は認められなかった。続く 5~80%RH にかけても同様に重量変化は認められず、最終的に 85%RH で潮解性を示した。以上の結果から、水和物は 85%RH 以下の相対湿度では無水物へ脱水転移せず、常に化学量論的な水和状態を維持して存在することが示唆され、加熱操作によってしか脱水転移しないことが明らかとなった。また、無水物は低湿度環境下では安定しているが、50~55%RH で水和物転移に変化することが示唆され、実験室環境 (約 25°C 50%RH) における水和物への固相転移 (Figure 14) を支持していた。

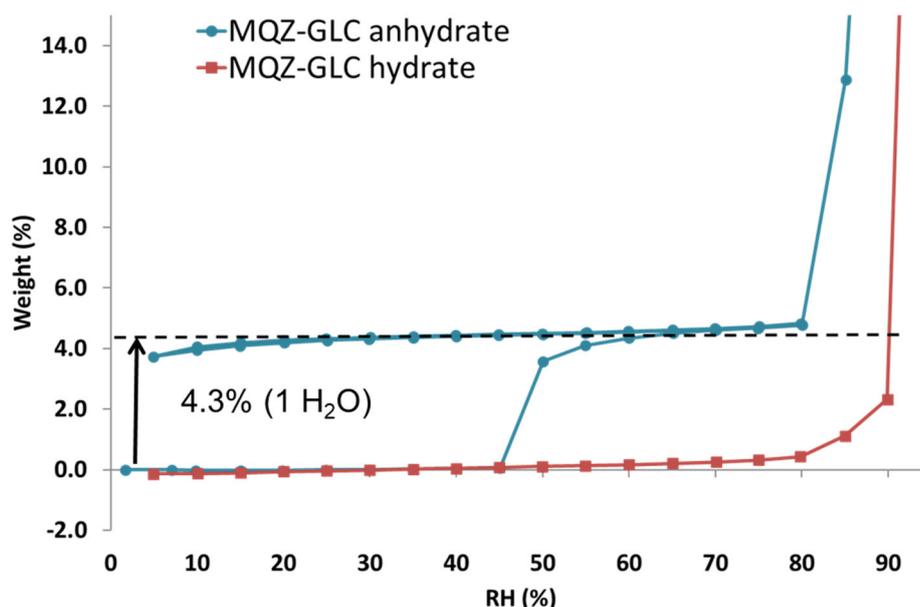


Figure 28. Overlay of Adsorption/Desorption Isotherm at 25 °C of MQZ-GLC anhydrate (blue) and hydrate (red).

3.1.2. MQZ-SUC 水和物

DVS 測定による MQZ-SUC 水和物と MQZ-SUC 無水物の 25°C における水分吸脱着挙動を Figure 29 に示す。無水物は 5~95%にかけて顕著な重量変化を示さなかったため、固相での水和転移は起こらないと考えられた。一方、水和物は 5~95%RH にかけて非化学量論的な吸脱着挙動を示し、測定開始時の重量と比較して 5%RH では約 1.0%の結晶水 0.25 当量相当の重量減少を認め、95%RH では約 1.1%の結晶水 0.28 当量相当の重量増加を認めた。水和物は 25°C付近の実験室環境において 1.4 当量の非化学量論的な水和状態を形成しているため、DVS によって観測された重量変化は結晶水の吸脱着に由来すると考えられた。したがって、水和物は昇温操作によってのみ無水物へと脱水転移することが明らかとなった。また、Figure 30 に示す TG では、昇温に伴う重量減少が約 50°C 付近を境に 2 段階で進行しており、約 0.4 当量の結晶水の脱離温度とほぼ一致していた。また XRD-DSC では 25~50 °C にかけての脱水過程で XRD パターンがほとんど変化していないことから非化学量論的な水和物の特徴である結晶格子を維持した脱水挙動を示していた。よって、水和物の結晶水は非化学量論的な脱離しやすい結晶水と化学量論的な脱離しにくい結晶水に分類され、DVS 測定で観測された吸脱着挙動は非化学量論的な結晶水の水和及び脱水に由来すると考

えられた。DVS 測定開始時に 1.4 当量の水和状態であると仮定すると 5%RH 及び 95%RH ではそれぞれ 1.15 当量及び 1.68 当量の水和状態であることが示唆された。

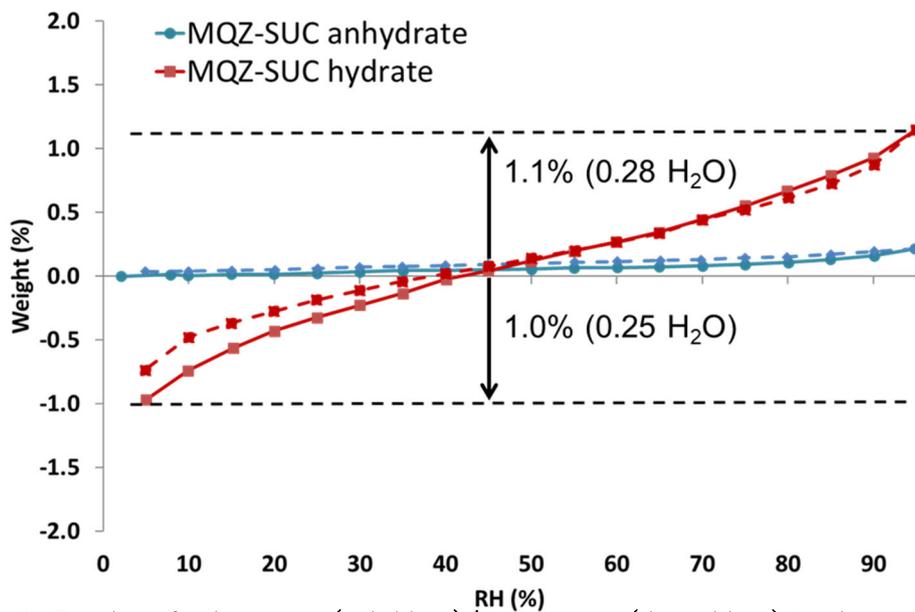


Figure 29. Overlay of Adsorption (solid line)/Desorption (dotted line) Isotherm at 25 ° C of MQZ-SUC anhydrate (blue) and hydrate (red).

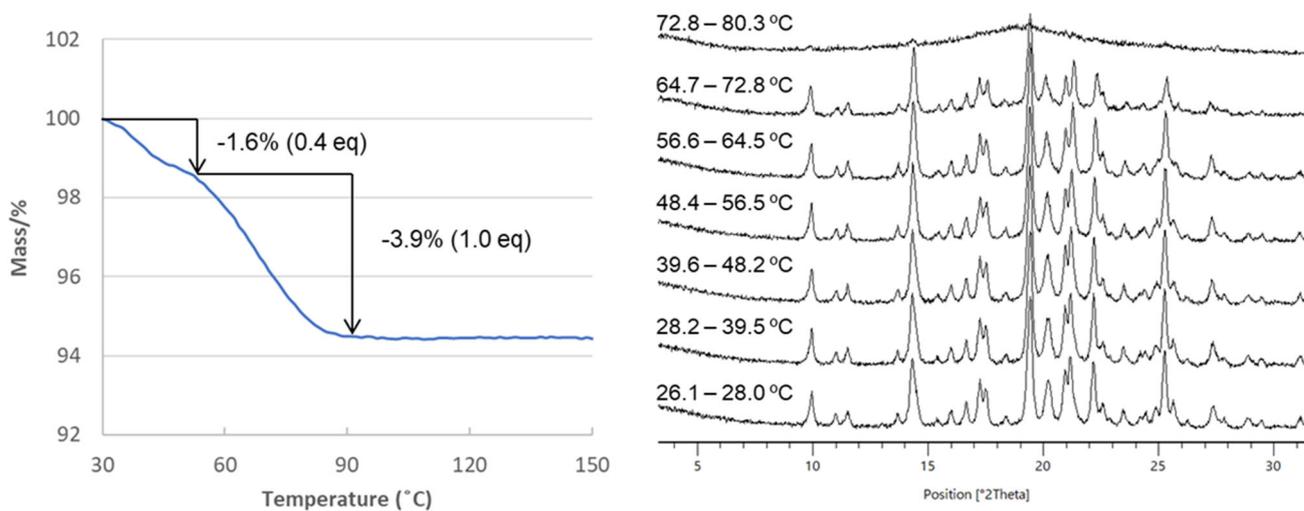


Figure 30. TG curve (left) and variable temperature PXRD (right) of MQZ-SUC hydrate.

3.2. 温度制御 PXRD 測定による MQZ-GLC 無水物の結晶構造解析

MQZ-GLC 無水物の単結晶調製を試みたが実験室環境で容易に水和物へ転移するため、測定に適した単結晶を得ることができなかった。不安定な脱水転移形態の構造解析法として、水和物の単結晶を用いた昇温回折測定が挙げられるが、転移過程で結晶崩壊が起こらない形態にしか適用できない⁶⁶。脱水転移形態の構造解析には、昇温粉末 X 線回折測定が有効であり、不安定な脱水形態の構造解析に関する研究が数多く報告されている²⁷⁻²⁹。そこで、MQZ-GLC 水和物を用い温度制御アタッチメントを用いたキャピラリー X 線回折測定による無水物の結晶構造解析を試みた。Figure 31 に示すように、水和物を 25°C から 120°C に昇温することで無水物の回折パターンを取得した。また、温度制御に乾燥窒素ガスを用いているため水和転移が起こりやすい 25°C における無水物の回折パターンを取得することができた。

取得した 25°C と 120°C の無水物の高分解能 X 線回折パターンを用いた粉末結晶法による構造解析を実施した。リートベルト精密化及び DFT-D 計算による妥当性評価の結果を Figure 32 及び Table 6 に示す。いずれの温度も良好に収束した同様の構造が得られ、無水物の空間群は P21/c であり、非対称単位は MQZ と GLC がそれぞれ 1 分子ずつで構成されていた。DFT-D 計算による最適化構造との RMSD はいずれも基準である 0.35 Å を下回っており、解析構造は妥当であると考えられた。120°C での RMSD は、25°C での RMSD よりも高い値を示したが、測定温度における実験構造の熱膨張が要因であると考えられる。120°C は 25°C よりも熱膨張効果が強いため格子体積が約 45Å³大きくなっているが、DFT-D 計算での構造最適化は 0K での計算になるため、熱膨張を再現することができず、ほぼ同じ格子体積に収束していた (Table 6)。そのため、実験構造の測定温度によって最適化構造の原子位置のずれに差が生じることで異なった RMSD を示したと考えられる。

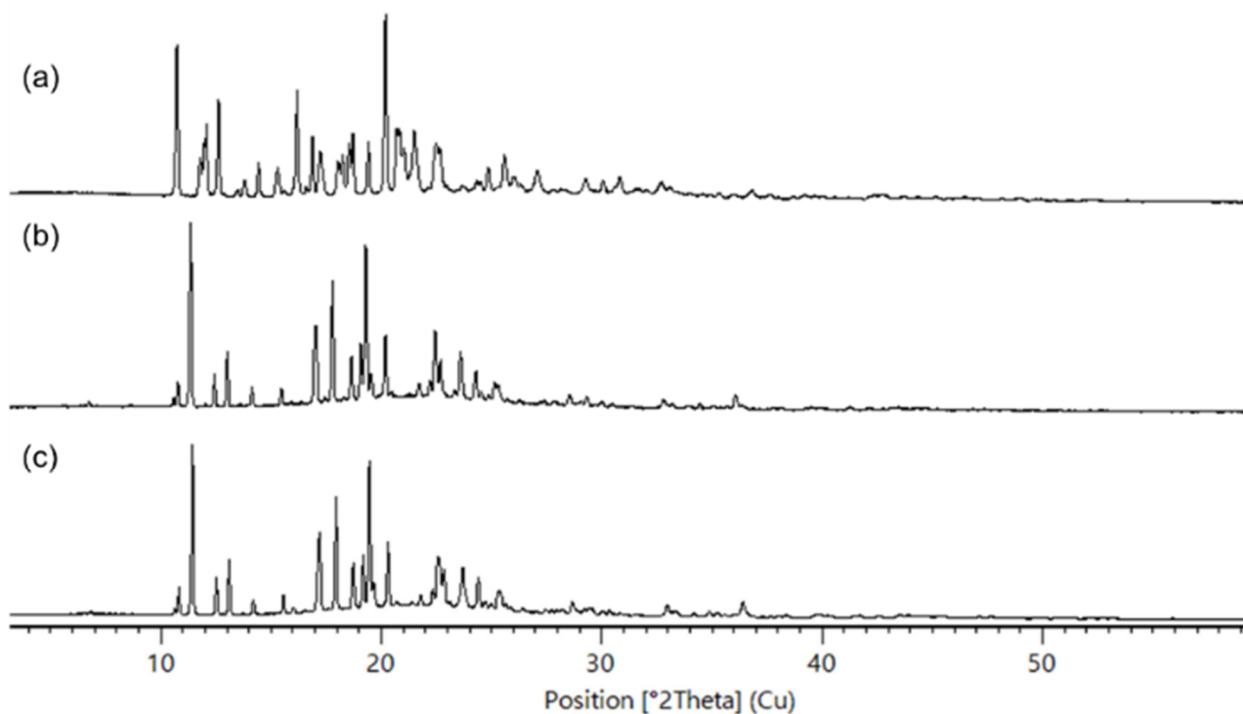


Figure 31. Overlay of the temperature-controlled high-resolution PXR of the (a) MQZ-GLC hydrate, (b) MQZ-GLC anhydrate at 120 ° C, and (c) MQZ-GLC anhydrate at 25 ° C.

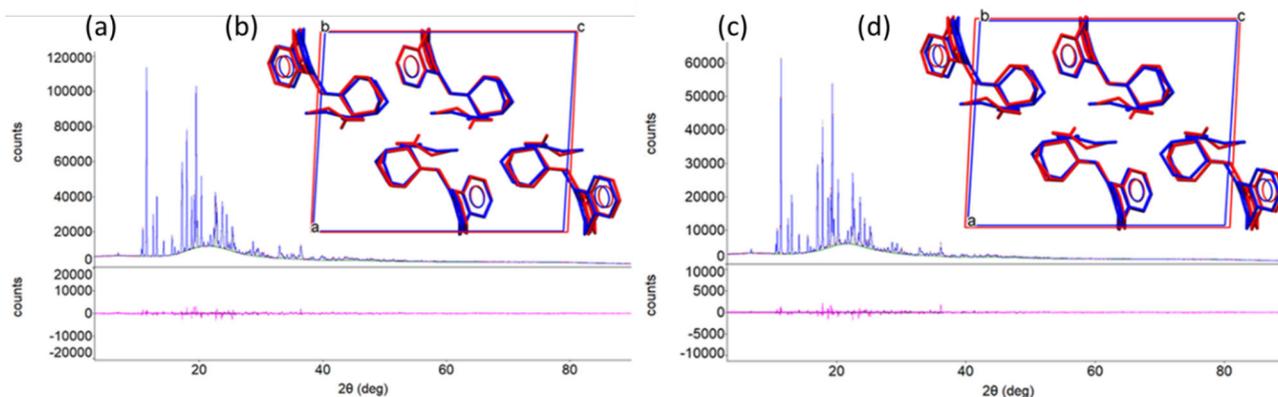


Figure 32. Rietveld refinement of the PXR of MQZ-GLC anhydrate at 25 ° C (a) and 120 ° C (c). Experimental pattern (red), calculated pattern (blue), background (green), and residual difference pattern between the experimental and calculated patterns (magenta). Overlay of the experimental structure (red) and DFT-D unit cell optimized structure (blue) of MQZ-GLC anhydrate at 25 ° C (b) and 120 ° C (d).

Table 6. Parameters of the powder crystal structures and DFT-D-optimized structures of the MQZ-GLC hydrate and anhydrate.

Parameter	MQZ-GLC hydrate	MQZ-GLC anhydrate			
empirical formula	2(C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S) ·2(C ₂ H ₃ O ₃)·2H ₂ O	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ S·C ₂ H ₃ O ₃			
formula wt	833.04	398.52			
temp (K)	298	298	–	418	–
crystal structure	experimental	experimental	DFT-D Unit cell optimized	experimental	DFT-D Unit cell optimized
CSD code	SACKIU	EWALIA	–	EWALIA01	–
cryst syst	triclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	8.6865(16)	12.8677(14)	12.7603	13.0245(19)	12.76466
<i>b</i> (Å)	8.8479(12)	9.6306(10)	9.52701	9.6841(14)	9.52648
<i>c</i> (Å)	28.691(5)	16.3003(16)	15.9076	16.368(2)	15.89984
α (deg)	89.404(2)	90	90	90	90
β (deg)	85.560(3)	92.7196(8)	93.42354	92.7266(9)	93.43271
γ (deg)	74.893(3)	90	90	90	90
volume (Å ³)	2122.4(6)	2017.7(4)	1930.4	2062.2(5)	1929.99
Z	2	4	4	4	4
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.304	1.310	1.375	1.280	1.375
<i>R</i> _w	0.0468	0.0309	–	0.0388	–
no. of unique rflns	3425	1631	–	1672	–
no. of refinement params	386	202	–	206	–
RMSD(Å) without H atom	–	–	0.280	–	0.345

3.3. 水和脱水転移メカニズムの考察

3.3.1. 水和物タイプの結晶構造による分類

MQZ-GLC 水和物は 25°C における相対湿度変化に対して常に一定の化学量論比を維持しており、加熱による脱水転移に伴って単位格子が変化していることから明確に結晶多形としての水和物に分類できる。一方、MQZ-SUC 水和物は 25°C に相対湿度変化によって結晶水が非化学量論的に推移しており、加熱によって PXRD パターンを維持したまま一部の結晶水が脱離するため、同型水和物の特徴を示している。しかしながら、さらなる加熱によって 1 当量付近の水和状態に達した後の脱水挙動は PXRD パターンの変化を伴っているため、結晶多形としての水和物の特徴も有している。MQZ-SUC 水和物は非対称単位に 2 分子の結晶水を有していることから、どちらかの結晶水が同型水和物としての特徴を示し、もう一方の結晶水が結晶多形としての水和物の役割を担っていると考えられる。

3.3.2. 結晶構造の比較による水和脱水転移メカニズムの考察

湿度環境における水和脱水転移挙動が水和物又は無水物のどちらに優位に進行するかは結晶構造の安定性が関与している²⁷⁻²⁹。MQZ-GLC 無水物は湿度環境で自発的な固相での水和転移を起こすのに対して、MQZ-SUC 無水物は湿度環境で形態を維持していたため、水和物及び無水物間の相対的な安定性がそれぞれ異なっていることが示唆される。そこで、MQZ-GLC 及び MQZ-SUC の水和物及び無水物の結晶構造をそれぞれ比較することで構造の安定性から脱水転移メカニズムを考察した。

3.3.2.1. MQZ-GLC

MQZ-GLC 水和物及び無水物のパッキング構造および分子間相互作用の比較を Figure 33 に示す。描画ソフト Mercury によって空隙体積を計算した結果、無水物と水和物のいずれも空隙の存在は認められなかった。また、Table 6 に示すように、25°C での両形態の結晶密度はほぼ同じであった。水和物と無水物の分子構造を比較したところ、Figure 34 に示す通り、無水物と水和物の MQZ のコンフォメーションは類似していた。MQZ とイオン結合している GLC 分子の位置を比較したところ、水和物の 2 つの非対称な GLC 分子はカルボキシル基の水酸基を中心にほぼ 180° 反転して存在しており、GLC 分子からの枝分かれした

水素結合の方向はどちらも同様であった。一方、無水物では、MQZ に対する GLC 分子の位置や GLC からの枝分かれ水素結合の向きが、水和物と異なっていた。以上より、水和物の脱水過程で生じる空隙は GLC 分子と MQZ との相対的な位置関係が変化することで、密なパッキング構造を形成することで消失したと考えられた。したがって、無水物からの水和物への固相転移に空隙は関与していないことが示唆された。

両形態のパッキング構造は、Figure 33 に示すとおり MQZ 三級アミン、GLC の極性官能基及び結晶水からなる親水層が存在している。親水層の分子間相互作用を比較したところ、無水物構造は GLC 分子の対称操作によってヒドロキシル基及びカルボニル基との環状 (R2,2(8)⁸¹) の水素結合を形成していた(Figure 33a)。一方、水和物構造は非対称な結晶水 2 分子及び GLC 2 分子によって無水物と同様に環状 (R4,4(14)) の水素結合に加えて、結晶水の架橋による鎖状 (C3,3(8)及び C3,3(9)) の連続的な水素結合ネットワークを形成しており、パッキング構造の形成に結晶水が深く関与していた(Figure 33b)。また、環状の水素結合ユニットが孤立している無水物よりも、結晶水によって架橋された水素結合ネットワークを形成している水和物が相対的に親水層を安定化していると考えられた。

以上より、無水物よりも水和物が相対的に安定であることが水和転移の駆動力となり、湿度環境下で空気中の水分を取り込むことで、水和物に不可逆的に固相転移したと考えられた。また、水和物の結晶水は GLC 分子間を水素結合で架橋することで水和物の構造安定性に寄与しているため、脱水過程では水素結合ネットワークが断絶し、構造を維持することができないため、水和物と同型構造の無水物を形成できなかつたと考えられた。

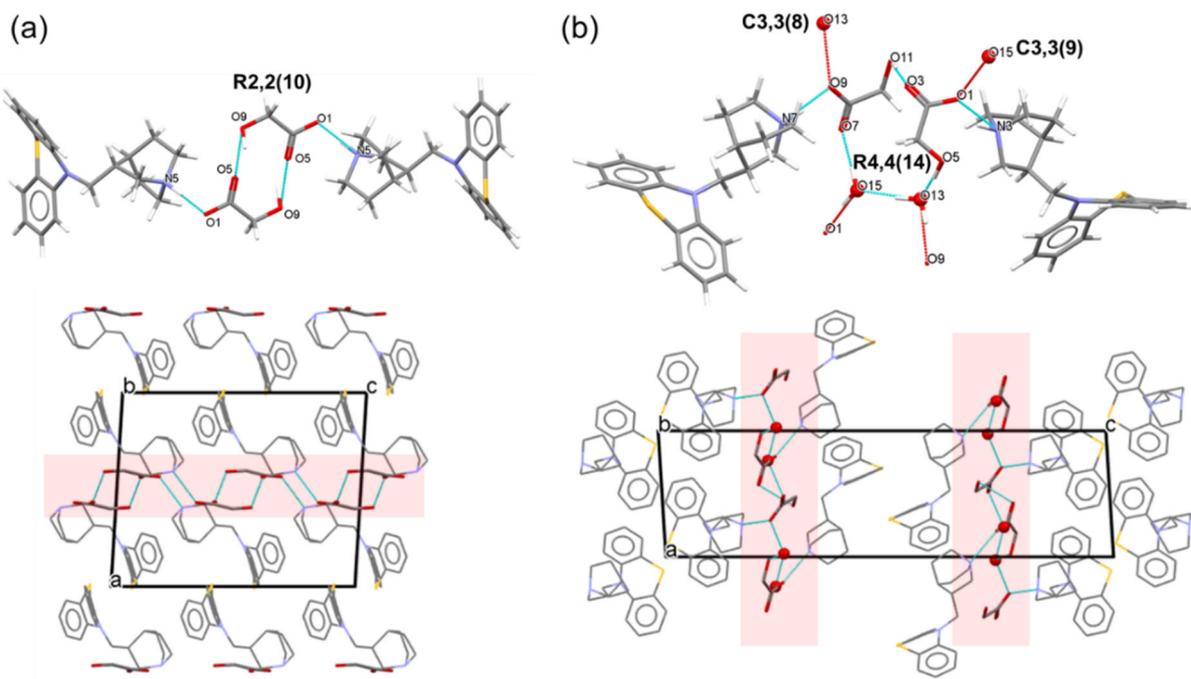


Figure 33. Crystal structures of (a) MQZ-GLC anhydrate and (b) MQZ-GLC hydrate. (top) Hydrogen bonding interaction and graph-set motif and (bottom) packing diagram. The areas highlighted in red are hydrophilic layers composed of water molecules, GLC, and the amino groups of MQZ.

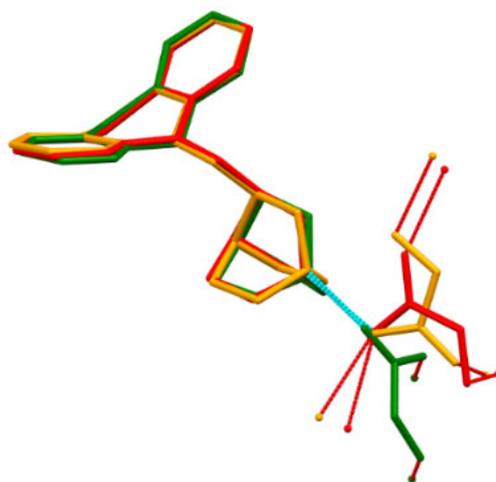


Figure 34. Overlay of asymmetric units based on the MQZ non-hydrogen atoms: MQZ-GLC anhydrate (green) and MQZ-GLC hydrate (red and orange). Ionic bonds are indicated by a blue dotted line and hanging hydrogen bonds are indicated by a red dotted line.

3.3.2.2. MQZ-SUC

MQZ-SUC 水和物及び無水物のパッキング構造および分子間相互作用の比較を Figure 35 に示す。両形態とも構造中の空隙の存在は認められなかった。また、MQZ-GLC と同様に MQZ-SUC 水和物及び無水物も MQZ 及び SUC の極性官能基及び結晶水で構成される親水層がパッキング構造にそれぞれ存在していた。無水物構造の SUC は炭素鎖がほぼ平面のコンフォメーションとなっており、SUC 同士の鎖状 (C1,1(7)) の水素結合ネットワークを形成していた (Figure 35a)。一方、水和物構造の SUC は炭素鎖が屈折したコンフォメーションを形成し、非対称な 2 分子の結晶水 (O5 及び O6) との水素結合によって架橋されていた (Figure 35b)。また、結晶水 O5 はカルボキシル基との回転対称による環状 (R2,4(8)) 及び鎖状 (C2,2(9)) の連続的な水素結合を形成しており、結晶水 O6 は O5 と同様の鎖状 (C2,2(9)) の水素結合のみ形成していた。

MQZ-SUC 無水物は 25°C における湿度変化で水和物に転移しなかったため、水和転移の駆動力が MQZ-GLC と比較して弱いと考えられる。無水物構造の水素結合様式が MQZ-GLC 無水物のように孤立した水素結合ではなく、連続的なネットワークによって安定化しているため、水和物とのエネルギー差が小さくなったことが要因として考えられる。

また、水和物の結晶水 2 分子のうち 1 つは 25°C における湿度変化で非化学量論的に当量が増えるが、結晶水 O6 は O5 の環状の水素結合を形成していないため、O5 と比べてパッキング構造の安定化への寄与が小さいため、結晶水 O5 より吸脱着しやすい結晶水であると考えられた。しかしながら、第二章の粉末構造解析では 1.4 水和物の結晶水の原子占有率は O5 が O6 よりも低いと推定しており、構造解析結果と矛盾している。また、非化学量論的な結晶水が脱離した 1 水和物の結晶構造が未同定であることから、空隙位置によって結晶水を識別することもできなかった。以上より、水和物構造の非化学量論的及び化学量論的な結晶水の識別は別のアプローチによって確認する必要があると考えられた。

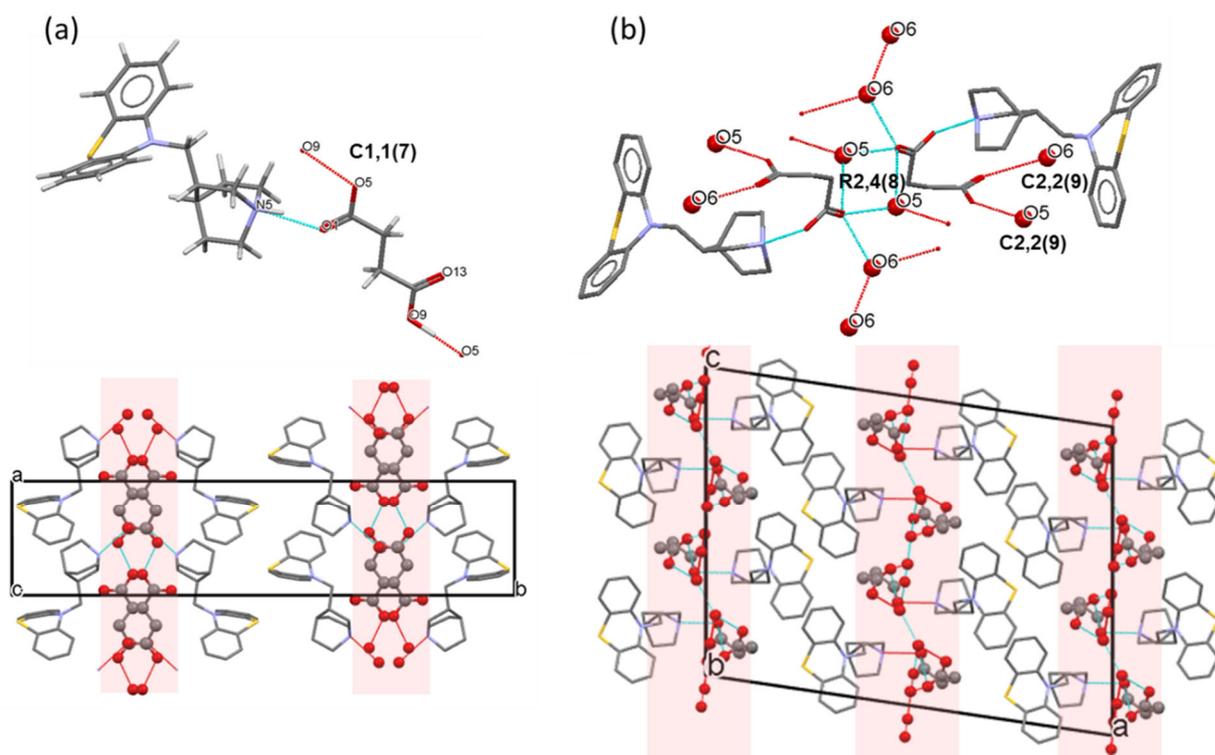


Figure 35. Crystal structures of (a) MQZ-SUC anhydrate and (b) MQZ-SUC hydrate. (top) Hydrogen bonding interaction and graph-set motif and (bottom) packing diagram.

3.4. DFT-D 計算による補完

実験構造の分子間相互作用の比較から考察した水和脱水転移メカニズムを補完するため、水和物の結晶水を除いた脱水モデルの最適化計算による脱水経路の評価及び実験構造の格子エネルギーを用いた水和物及び無水物間の転移エンタルピー計算を実施した。

3.4.1. モデル構造を用いた脱水経路の評価

3.4.1.1. MQZ-GLC

MQZ-GLC 水和物の結晶水は MQZ-GLC に対して 1 当量であり、非対称単位に 2 分子の結晶水 (O7 及び O8) を有していることから、1 水和物構造から結晶水 O7 を除いた O7-removed (O7R) 及び結晶水 O8 を除いた O8-removed (O8R) の 0.5 水和物モデルをそれぞれ作成し、Quantum ESPRESSO による構造最適化計算を実施した。得られた O7R 及び O8R の最適化構造は Figure 36 に示す通り、いずれも残存している結晶水による鎖状の水素結合ネットワークを維持していた。続いて、残存している結晶水を除いた無水モデル (Water-removed : WR) を作成し構造最適化したところ、どちらの経路も同じコンフォメーションの構造に収束した。O7R 及び O8R の最適化構造のエネルギー差は 0.4 kJ/mol であることから、理論上の 0.5 水和物の安定性に違いはほとんどないと考えられる。また、実験構造の水和物から結晶水 O7 及び O8 を同時に除去した脱水モデルの最適化計算も同じ WR 構造に収束した。したがって、水和物構造の非対称な二つの結晶水は加熱によって同時に脱水すると考えられ、どちらかの結晶水が残存した 0.5 水和物が実験的に得られないことを支持していた。また、いずれの経路の最適化構造 (O7R、O8R 及び WR) にも結晶水が収まる空隙が存在しなかったため、脱水過程で一時的に生じる空隙は不安定であり、水和物と同型構造の無水物を MQZ-GLC は形成できないと考えられた。WR 構造は結晶水による水素結合の架橋が消失した結果、GLC 分子のうち一つのヒドロキシル基が水素結合を形成していなかった。MQZ-GLC 無水物の実験構造と結晶密度を比較すると、WR では 1.330 g/cm³ であるのに対して MQZ-GLC 無水物の最適化構造は 1.375 g/cm³ となっており、無水物の実験構造がより密なパッキングを形成していた。したがって、実際の脱水過程では結晶水の消失に伴って、より安定な無水構造を形成するために分子コンフォメーションが変化したと考えられた。

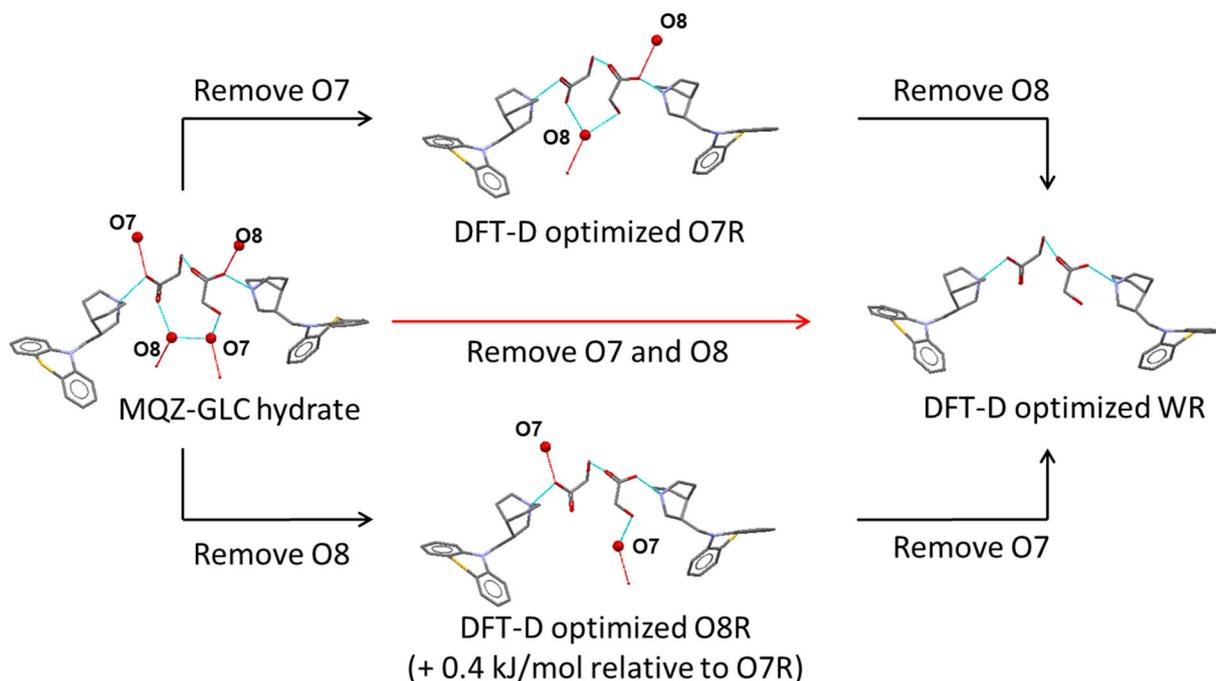


Figure 36. Computed dehydration pathways of MQZ-GLC hydrate. Step-by-step (black) and simultaneous (red) crystal water removal model. O7R: Crystal water O7-removed. O8R: Crystal water O8-removed. WR: Crystal water-removed.

3.4.1.2. MQZ-SUC

MQZ-SUC 水和物の結晶水は MQZ-SUC に対して 1.4 当量であり、二つの非対称な結晶水 (O5 及び O6) を有しているが、DFT-D 計算に用いる結晶構造の原子占有率は 1 に固定されるため、1.4 水和物は 2 水和物構造として計算した。2 水和物構造から結晶水 O7 及び O8 を除いた 1 水和モデル (O5R 及び O6R) の構造最適化計算を実施した。Figure 37 に示す通り、1 水和モデルの最適化構造の水素結合は O6R では環状及び鎖状の水素結合が維持されていたが、O5R では環状の水素結合が消失していた。いずれの最適化構造も空隙の存在が確認されたが、O6R の空隙サイズが大きかったことから、O6R の空隙は結晶水が容易に吸脱着しやすいと考えられた。さらに、構造最適化前後の結晶構造の非水素原子位置の RMSD を比較すると O6R は O5R よりも原子位置のずれが小さかった。PXRD のシミュレーションパターンは Figure 38 に示す通り、O6R が水和物と類似していたことから、O6R は水和物の同型構造の特徴を示していることが示唆された。また、O5R 及び O6R の収束構

造のエネルギーを比較したところ、O6RはO5Rよりも21.8 kJ/molも安定であり、脱水経路として結晶水O6の脱離がエネルギー的に優先されると考えられた。

以上の結果から、水和物構造において非化学量論的な吸脱水挙動を示す結晶水は空隙サイズ、最適化前後の構造変化及びエネルギー的な安定性のいずれの観点でもO6であることが強く示唆され、結晶水O5が化学量論的な結晶水であると考えられた。したがって、第二章の粉末結晶法での占有率の精密化によって、非化学量論的な結晶水はO5であると推定していたが、これは誤りであると考えられる。リートベルト法での有機結晶の構造精密化は原子間距及び角度を強く拘束し、温度因子についても全原子を同一の等方性温度因子に拘束している。また、バックグラウンドや格子定数も同時に精密化されるため、系統誤差の蓄積によって誤った占有率に収束したと考えられた。したがって、実験室系の粉末回折装置を用いた原子占有率の精密化は間違った結果に収束する可能性に注意すべきである。

また、O6Rの結晶水を除いた脱水モデルの最適化構造WRはMQZ三級アミンとカルボキシル基のイオン結合しか存在せず、水素結合のネットワークが完全に消失していることから、不安定な構造であることが示唆された。そのため、実際の1水和物から無水物への脱水過程においてSUC水和物のコンフォメーションの変化に伴ったパッキング構造の再配置が起こったと考えられた。

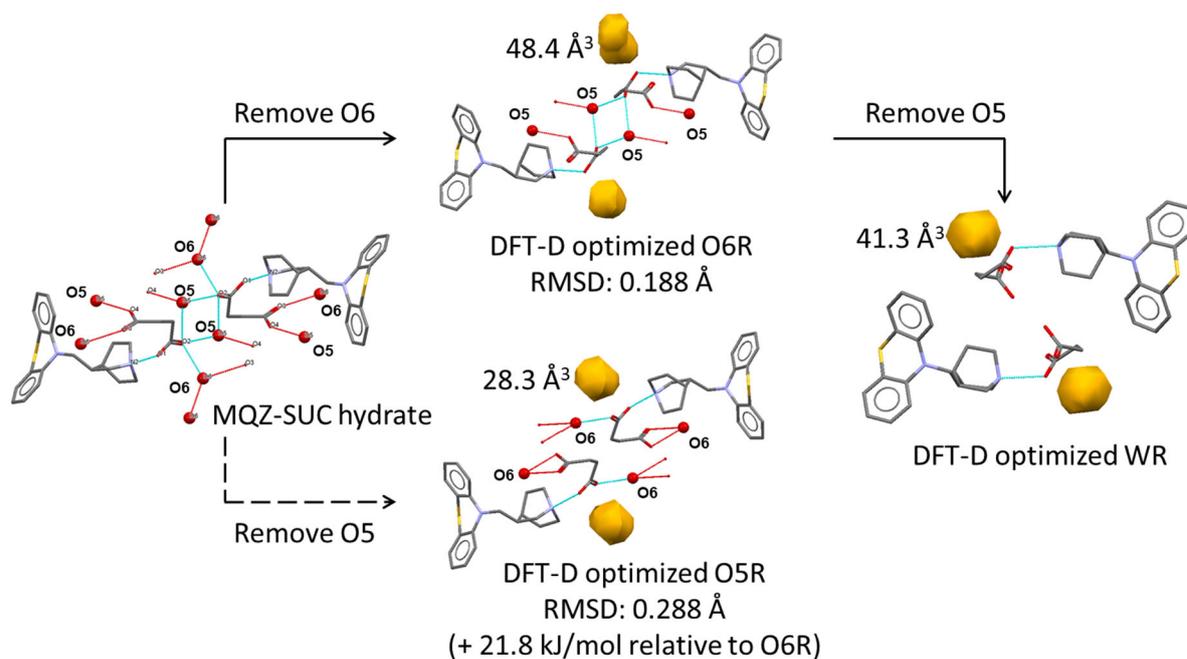


Figure 37. Computed dehydration pathways of MQZ-GLC hydrate. Void spaces are shown in ochre with the volume value. The solid pathway is energetically more ideal than the dashed one. The RMSD values indicate the shift in the position of non-hydrogen atoms before and after optimization of the dehydration model. O5R: Crystal water O5-removed. O6R: Crystal water O6-removed.

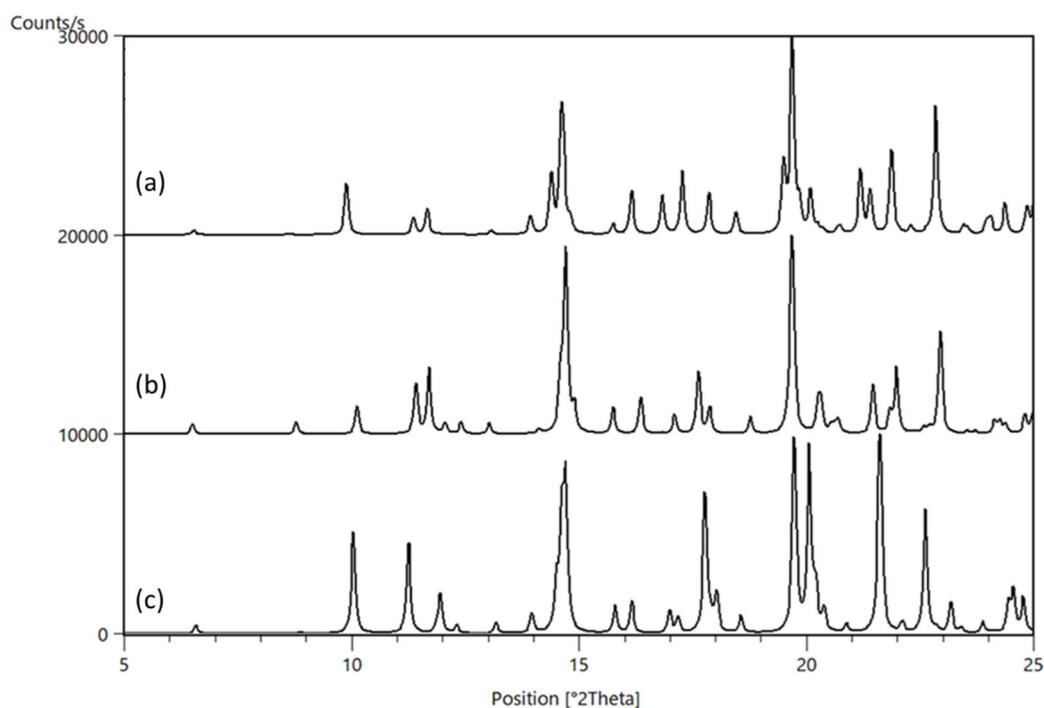


Figure 38. Simulated PXRD patterns of DFT-D optimized structures. MQZ-SUC hydrate (a), MQZ-SUC O6R (b) and MQZ-SUC O5R (c).

3.4.2. 転移エンタルピーの算出

結晶多形の転移挙動を定量的に解釈する方法として転移エンタルピー (ΔH_{trs}) の算出が挙げられる。不安定な結晶多形への転移過程の ΔH_{trs} は吸熱的であり、安定な結晶多形への転移は発熱的に進行する。また、実験的に ΔH_{trs} を得る方法の一つとして DSC 測定が挙げられる。水和物から無水物への転移過程では、水の蒸発熱を含んだ脱水エンタルピー (ΔH_{dehyd}) として観測されるため、式 3 に示す通り、結晶水の当量に乗じた水の蒸発熱 ($\Delta H_{\text{vap(water)}}$) を ΔH_{dehyd} から差し引くことで ΔH_{trs} に変換が可能である。

$$\Delta H_{\text{trs}} = \Delta H_{\text{dehyd}} - n\Delta H_{\text{vap(water)}} \quad (3)$$

また、結晶構造の格子エネルギー (E_{latt}) 計算によって ΔH_{trs} を理論的に得ることも可能である。格子エネルギーは温度 0K の結晶の昇華熱と解釈できるため、無水物への脱水転移における ΔH_{trs} は式 4 に示す通り、水和物及び無水物の格子エネルギー (E_{latt}) の差から結晶水の当量に乗じた氷の昇華熱を差し引くことで計算できる^{37, 65, 82}。

$$\Delta H_{\text{trs}} = -E_{\text{latt(Hydrate)}} - (-E_{\text{latt(Anhydrate)}} - nE_{\text{latt(Ice)}}) \quad (4)$$

3.4.2.1. MQZ-GLC

水和物及び無水物の格子エネルギーを TURBOMOLE⁸³ による PBE-D3 及び FHI-aims による PBE-MBD によってそれぞれ計算した。Table 7 に格子エネルギー差である脱水エンタルピー (ΔH_{dehyd}) 及び氷の格子エネルギー (59 kJ/mol^{79, 80}) を ΔH_{dehyd} から差し引いた ΔH_{trs} を示す。格子エネルギーの計算条件によって ΔH_{trs} に差が認められ、PBE-MBD では 12.3 kJ/mol、PBE-D3 では 23.8 kJ/mol であった。一方、昇温速度を変化させた DSC 測定 (Figure 39) から、脱水転移に伴った吸熱量 (ΔH_{dehyd}) は 54.2~56.6 kJ/mol であり、水の 25 °C における蒸発熱 44.0 kJ/mol⁸⁴ を差し引いた ΔH_{trs} の実測値は 10.2~12.6 kJ/mol であり、PBE-MBD が実測値とほぼ一致していた。X23 ベンチマーク化合物⁸⁵ を用いた格子エネルギーの計算精度に関する研究では PBE-D3 では実験値との平均絶対誤差が 9.5 kJ/mol⁸⁶ であるのに対して、PBE-MBD では 5.9 kJ/mol⁸⁵ と報告されており、PBE-MBD が精度よく格子エネ

ルギーを計算できていることから、MQZ-GLC 水和物の ΔH_{trs} 計算においても PBE-MBD が実験値を良好に再現できたと考えられた。以上の結果から、水和物から無水物への脱水転移過程は実測及び理論計算のいずれにおいても明確に吸熱的に進行することが示された。また、Doris E. Braun らの脱水転移エンタルピーの研究^{37, 65, 82}によれば、約 10 kJ/mol 以上の ΔH_{trs} を示す場合、湿度変化によって固相での水和転移が起こると報告されており、MQZ-GLC でも同様に固相での水和転移が湿度雰囲気下においてエネルギー的に駆動されたと考えられる。

脱水モデルの最適化構造 (O7R、O8R 及び WR) を含めた脱水経路及び ΔH_{trs} を Figure 41 に示す。1 水和物から 0.5 水和モデル O7R 及び O8R への ΔH_{trs} はいずれも約 23 kJ/mol であった。結晶水の脱離には実験構造の無水物への経路と比べて高いエネルギー障壁が存在すると考えられ、1 水和物と分子コンフォメーションがほとんど変化しない同型構造の形成は困難であることが示唆された。また、脱水モデル構造 WR は無水物と比べて 23.9 kJ/mol も不安定な構造であり、脱水過程においてコンフォメーション変化を伴ったパッキング構造の再配置がエネルギー的にも合理的であることが示された。

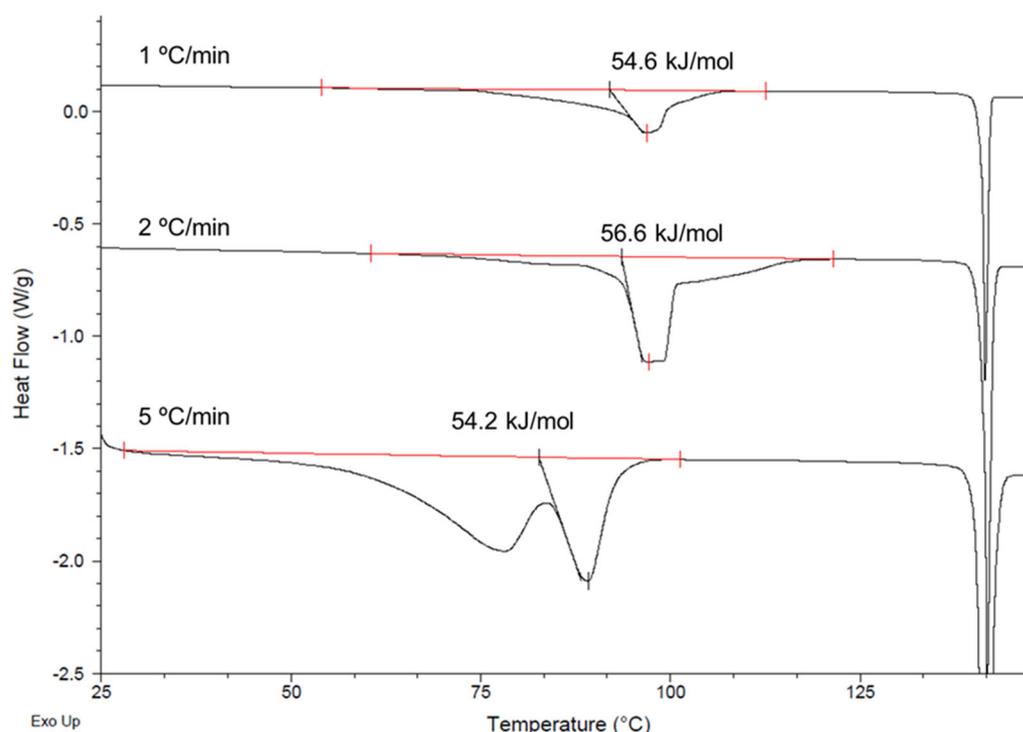


Figure 39. DSC curve of MQZ-GLC hydrate at various heating rates (1, 2 and 5 °C/min)

Table 7. Thermo dynamic parameters of MQZ-GLC.

MQZ-GLC		Hydrate	Anhydrate
Lattice energy (E_{latt} , kJ/mol)	PBE-D3	-367.9	-285.1
	PBE-MBD	-271.4	-200.1
Enthalpy of dehydration (ΔH_{dehyd} , kJ/mol)	PBE-D3	82.8	
	PBE-MBD	71.3	
	Experimental (DSC ^a)	54.2 - 56.6	
Enthalpy of transition (ΔH_{trs} , kJ/mol)	PBE-D3	23.8 ^b	
	PBE-MBD	12.3 ^b	
	Experimental	10.2 - 12.6 ^c	

^a Endothermic peaks measured at various heating rates (1, 2 and 5 °C/min).

^b Obtained by subtracting the sublimation enthalpy of ice (59 kJ/mol^{79, 80}) from calculated ΔH_{dehyd} .

^c Obtained by subtracting the vaporization enthalpy of water at 25 °C (44.0 kJ/mol⁸⁴) from experimental ΔH_{dehyd} .

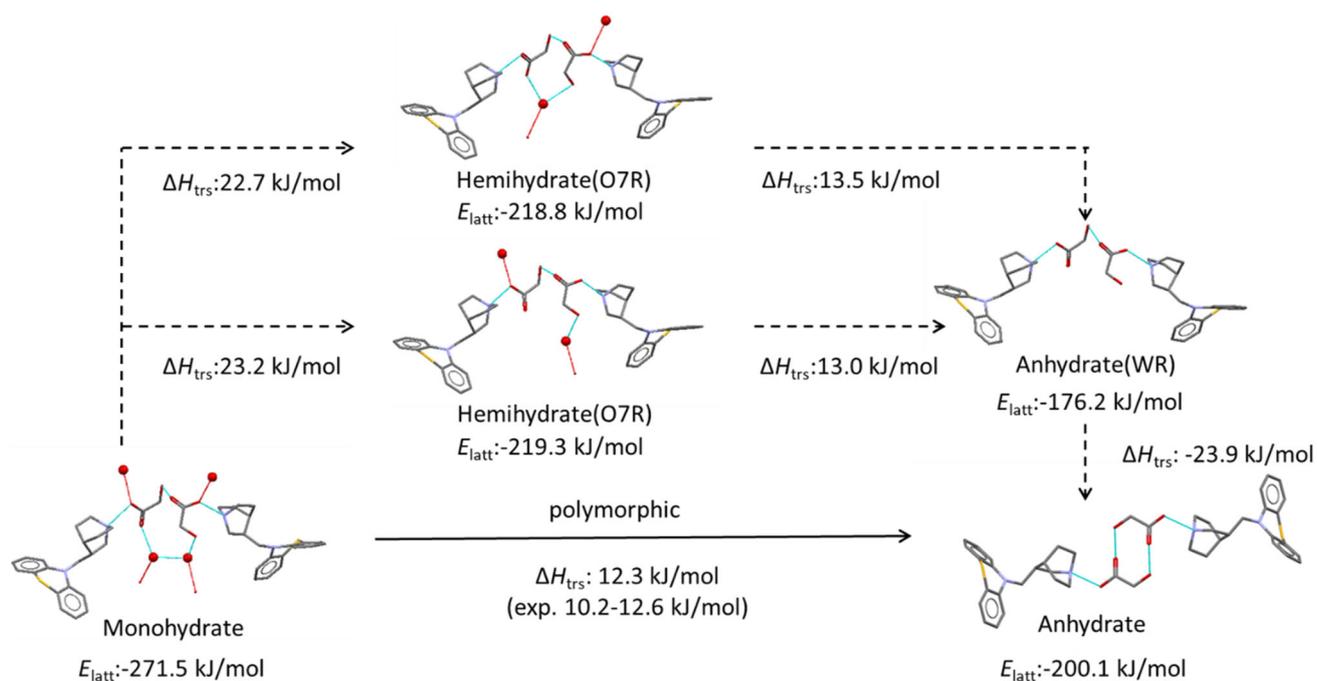


Figure 40. Experimental (solid line) and theoretical (dashed line) dehydration pathways of MQZ-GLC.

E_{latt} : lattice energies (PBE-MBD) of the crystal structure. ΔH_{trs} : transformation enthalpies.

3.4.2.2. MQZ-SUC

MQZ-SUC 水和物の脱水経路及び実験構造と脱水モデル構造 WR の格子エネルギー及び ΔH_{trs} を Figure 41 に示す。なお、MQZ-SUC 水和物の DSC 測定で脱水過程の熱挙動を分離して観測することができなかつたため、実測の ΔH_{trs} を得ることができなかつた。格子エネルギー計算は MQZ-GLC で実測の ΔH_{trs} をよく再現していた PBE-MBD によって計算した。

格子エネルギー計算の結果、2 水和物から 1 水和物への ΔH_{trs} は -2.3 kJ/mol であったことから転移の駆動力はほとんど存在しなかつた。また、1 水和物は 2 水和物と同型構造であり、単位格子の変化やパッキング構造の再配置によるエネルギー障壁が存在しないため、結晶水 O6 は湿度変化に伴って自由に吸脱着しやすいことが示され、水和物の DVS 挙動を支持していた。一方、O6R から WR への ΔH_{trs} は 60.3 kJ/mol であったことから、コンフォメーションを維持した脱水転移に非常に大きなエネルギー障壁が存在し、結晶水 O5 が脱離した同型構造の維持は困難であると考えられた。したがって、実際の脱水転移においては格子変化、SUC のコンフォメーション変化及びパッキング構造の再配置によって安定な無水物構造を形成したと考えられた。一方、1 水和物から無水物への ΔH_{trs} は 4.2 kJ/mol であり、自発的な水和転移の目安となる 10 kJ/mol を下回っており、結晶転移のエネルギー障壁に阻まれたため、固相の水和転移が起こらなかつたと考えられる。したがって、水和物への転移には水添加による溶媒和状態及び粉碎による物理ストレスなどの別の外的要因による駆動力が必要と考えられる。

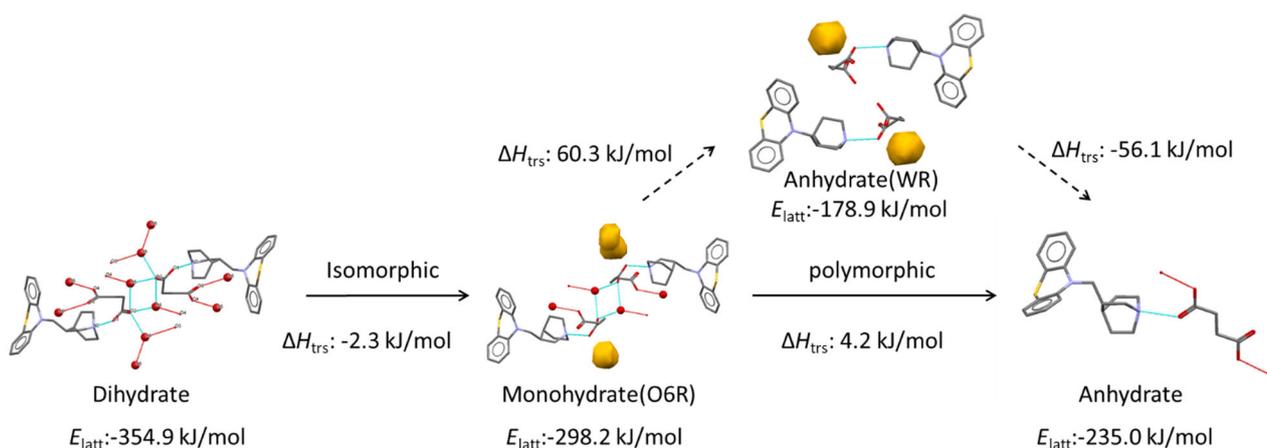


Figure 41. Experimental (solid line) and theoretical (dashed line) dehydration pathways of MQZ-SUC. E_{latt} : lattice energies (PBE-MBD) of the crystal structure. ΔH_{trs} : transformation enthalpies.

3.5. 小括

第三章では MQZ-GLC 及び MQZ-SUC の水和脱水転移挙動を解明するため、水和物及び無水物の水分吸脱着挙動を評価し、実験室環境で不安定な MQZ-GLC 無水物の結晶構造を温度制御下での粉末 X 線回折測定を用いた粉末結晶法により同定した。同定した水和物及び無水物の結晶構造の分子間相互作用の比較、DSC 測定及び格子エネルギー計算による転移エンタルピーの算出によって、水和脱水転移メカニズムについて考察した。また、水和物構造から結晶水を除去した脱水モデル構造を用いた構造最適化計算及び転移エンタルピー計算により、脱水過程における結晶水及び空隙の挙動、パッキング構造の再配置について考察した。

MQZ-GLC 無水物は一定以上の湿度環境で不可逆的に 1 水和物に結晶転移し、加熱によってしか脱水転移できないことが明らかとなった。また、1 水和物は湿度変化に対して結晶水の化学量論比が不変であった。同定した無水物構造は、脱水過程で生じる空隙を埋めるようにパッキング構造が水和物構造から変化しており、その構造は水和物の同形無水物でないことが明らかとなった。また、脱水モデルを用いた構造最適化計算によって、脱水過程の空隙の消失及びパッキング構造の再配置が無水物構造の安定化に寄与していることが示された。DSC 測定により算出した水和物及び無水物間の転移エンタルピーは水和転移が発熱的であり、その熱量から固相での水和転移が駆動されやすいことが示唆された。PBE-MBD による格子エネルギー計算による理論上の転移エンタルピーは実験値を良好に再現していた。

MQZ-SUC 水和物は湿度変化に対して非化学量論的な吸脱着挙動を示す結晶水と加熱によってしか脱着しない化学量論的な結晶水の存在が DVS、TG、PXRD 測定によって示唆された。一方、無水物は湿度変化による水和転移を起こさなかった。水和物の脱水モデルの構造最適化計算及び転移エンタルピー計算によって、空隙形成を伴う自由に吸脱着しやすい結晶水と水和物のパッキング構造の維持に不可欠な化学量論的な結晶水を分類することができた。また、無水物の水和転移エンタルピーは自発的な固相転移を駆動するほど強くないことが格子エネルギー計算から示唆された。

4. 総括

多成分結晶の開発研究では多数の候補カウンターイオン及びコフォーマーの中から、原薬の物性改善だけでなく、開発に適した物性を示す形態を選定する必要がある。本研究では、粉末結晶法及び DFT-D 計算を活用した迅速な結晶構造解析を行い、同定した結晶構造を用いた計算化学的手法により、MQZ 多成分結晶の形成、結晶多形挙動のメカニズムについてパッキング構造、分子間相互作用、コフォーマー構造の観点から考察し、開発研究における形態評価の効率化の可能性を探った。

第一章では MQZ の多成分結晶を 6 種コフォーマー (SUC、FUM、GLC、SUA、FUA 及び GLA) との湿式粉碎により探索し、得られた塩及び共結晶の熱分析による多形評価を行った。その結果、同一の分子骨格のコフォーマーであっても官能基構造や不飽和度の違いによって多成分結晶の形成及び結晶多形の多様性に違いがあることが明らかとなった。

第二章では取得した MQZ 多成分結晶の結晶構造を単結晶法によって同定し、単結晶化が困難であった形態の結晶構造は粉末結晶法及び DFT-D 計算による妥当性評価によって同定した。さらに、同定した結晶構造及び共結晶を形成しなかった同一の分子骨格のコフォーマーに置換したモデル構造から第一章の湿式粉碎による探索結果を分子間相互作用及び DFT-D 計算によって考察した結果、コフォーマーのコンフォメーション障壁、水素結合 donor 及び acceptor が結晶多形や同型構造の形成に大きく影響していることが判明した。また、生成熱の算出によって多成分結晶の任意の構造が潜在的に形成しうる結晶構造であるか評価できる可能性が示された。

第三章では MQZ-GLC 及び MQZ-SUC 水和物の水分吸脱着挙動を評価し、実験室環境で不安定な MQZ-GLC 無水物の結晶構造を温度制御下での粉末 X 線回折測定を用いた粉末結晶法により同定した。さらに、水和物及び無水物の結晶構造を用いた分子間相互作用の比較及び DFT-D 計算により水和脱水転移メカニズムを考察した。その結果、水和脱水転移挙動は結晶水が関与する分子間相互作用、転移過程におけるパッキング構造の変化及び結晶構造の相対的な安定性によって支配されており、転移エンタルピーの算出によって、固相での水和転移が自発的に駆動されるか定量的に予測できることが示された。また、脱水モデルを用いた構造最適化計算は結晶水の脱離のしやすさや脱水過程で生じる空隙の挙動、無水物構造の形成メカニズムの把握に有効であることが示された。

以上の結果から、多成分結晶の形成及び結晶多形挙動の理解に結晶構造の把握が重要であることが示された。パッキング構造、分子間相互作用、コフォーマー構造や結晶水が結晶多形挙動に及ぼす影響は DFT-D 計算を活用することで定量的に予測することが可能であり、多形リスク評価やコフォーマー構造のデザインによる多形制御への応用が期待できる。また、粉末結晶法は単結晶取得が困難な試料や固相での転移操作によってしか取得できない形態の解析に適用することができ、試料量が限られる開発初期において有効な手法であると考えられる。

本研究によって、多成分結晶の形態の選定の効率化という位置づけにおいて粉末 X 線回折法と計算化学技術を活用した構造特性に基づく物性予測の可能性を見出すことができた。また、計算化学に関する本研究の知見は、結晶構造予測 (CSP) 技術と親和性が高く、Wet な実験を必要としない物性研究の発展にも貢献できると考えられる。

物性研究の目的は開発化合物の医薬品としての価値を最大化させるところにある。今後の研究業務においても、日々進歩する分析技術、計算化学的手法を積極的に取り入れることで構造及び物性研究の発展に貢献し、患者さんの元により良い医薬品を提供できるよう邁進したい。

5. 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始熱心なご指導並びに研究の方向性についての的確なアドバイスを頂きました大阪医科薬科大学製剤設計学研究室 戸塚裕一教授に深く感謝の意を表します。

本研究を学位論文として纏めるにあたり、ご指導を賜りました大阪医科薬科大学分子構造化学研究室 土井 光暢教授に深く御礼申し上げます。

また、同製剤設計学研究室 門田和紀准教授並びに同研究室内山博雅講師には研究成果のディスカッション及び論文執筆について丁寧なご指導を頂きました。心より厚く御礼申し上げます。

本研究の機会を与えていただきました日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所生産技術研究所所長 小野木照二氏、同研究所副所長 植原秀人氏並びに同研究所第4グループグループリーダー 小山純一氏に感謝いたします。本研究での分析データの収集を同研究所技術スタッフの植西亜希子氏にご協力いただきました。本当にありがとうございました。

最後に、研究を温かく見守ってくれた両親、後押ししてくれたしてくれた妻 祐希子、そしていつも明るく励ましてくれた息子 遥人、祥真に親愛なる感謝の意を表します。

6. 実験の部

6.1. 試料

メキタジン (MQZ) (ラセミ混合物、純度 >98.0%、CAS 29216-28-2)、フマル酸 (Fumaric acid : FUM) (純度 >99.0%、CAS 110-17-8)、フマルアミド (Fumaramide : FUA) (純度 >96.0%、CAS 627-64-5)、コハク酸 (Succinic acid : SUC) (純度 >99.0%、CAS 110-15-6)、コハクアミド (Succinamide : SUA) (純度 >99.0%、CAS 110-14-5) 及びグリコール酸 (Glycolic acid : GLC) (純度 >98.0%、CAS 79-14-1) は東京化成工業から購入した。グリコールアミド (Glycolamide : GLA) (純度 >98%、CAS 598-42-5) はシグマアルドリッチから購入した。蒸留水、アセトン及びエタノールはナカライテスクから購入した。

6.2. MQZ 多成分結晶の調製

各有機塩及び共結晶はボールミル (MM400、レッチェ社) を用いた湿式粉碎法及び加熱オーブンをを用いた溶融法にて調製した。各形態の調製方法の詳細を以下に示す。

6.2.1. MQZ-FUM 無水物 II 晶、MQZ-SUC 水和物及び無水物、MQZ-GLC 水和物及び MQZ-GLA 無水物

MQZ と GLA 以外の各コフォーマーとのモル比 1 : 1 の混合物 100 mg (MQZ-GLA 無水物のみモル比 2 : 1) を 10 mL ステンレス製容器に秤量し、水又はアセトン 5 μ L 及びステンレス製ボール (5 mm ϕ) 2 個とともに 30 Hz で 10 分ごとにインターバルを設け、計 30 分間粉碎した。MQZ-FUM 無水物 II 晶及び MQZ-SUC 水和物は水添加により、MQZ-SUC 無水物はアセトン添加により得られた。MQZ-GLA 無水物及び MQZ-GLC 水和物は水及びアセトン添加から取得した。

6.2.2. MQZ-FUM 無水物 I 晶

MQZ と FUM のモル比 1 : 1 の混合物 100 mg を 4 mL ガラスバイアルに秤量し、オーブンで 180 $^{\circ}$ C に 6 時間加熱することで取得した。また、MQZ-FUM 無水物 II 晶を 180 $^{\circ}$ C に加熱し、結晶転移を促すことでも取得した。

6.3. 熱分析

示差走査熱量(Differential Scanning Calorimetry:DSC)測定は TA Instruments 社製 Q2000 を用い、約 2 mg の試料を T-zero アルミニウムパンに秤量し、昇温速度 5 °C/min での熱量の変化を測定した。

熱重量 (Thermogravimetry : TG) 測定は Mettler 社製 TG851 を用い、約 2 mg の試料をアルミニウムパンに秤量し、昇温速度 5 °C/min での重量変化を測定した。

6.4. X 線回折 DSC 同時測定

X 線回折 DSC 同時測定 (X-ray diffraction-DSC : XRD-DSC) は Rigaku 社製 X 線回折装置 Smart Lab を用い、線源は Cu K α ($\lambda = 1.5408 \text{ \AA}$)を用いた。X 線発生装置の管電圧は 45 kV、管電流は 40 mA とし、DSC モジュールの昇温速度は 5 °C/min とした。

6.5. 動的水蒸気吸着測定

動的水蒸気吸着 (Dynamic Vapor Sorption : DVS) 測定は TA instruments 社製 VTI-SA を用いて実施した。各試料 10 mg を石英ガラス製容器に量り、相対湿度 (Relative humidity : RH) 範囲 5~95%を 5%ステップで変化させたときの重量変化を観測した。各相対湿度における吸脱着の収束判定は 10 分間の重量変化が 0.003%未満に達した場合とし、最大 1000 分まで継続させた。なお、MQZ-GLC 無水物の分析では MQZ-GLC 水和物を予備感想温度 110°C で加熱し、重量変化が 0.02%未満に達するまで最大 120 分継続させた後、25°C に冷却し本測定を実施した。

6.6. 粉末 X 線回折

粉末 X 線回折測定 (Powder X-ray diffraction : PXRD) は Malvern Panalytical 社製 X 線回折装置 Empyrean を用い、線源は Cu K α ($\lambda = 1.5408 \text{ \AA}$)を用いた。X 線発生装置の管電圧は 45 kV、管電流は 40 mA とし、測定の目的に応じて以下のモジュールを用いた

6.6.1. PXRD プロファイルの取得

各試料約 5 mg を 96 穴アタッチメントに量り、透過法測定モードで 2 θ 測定範囲は 3~42°、

スキャンレートは $10^{\circ} / \text{min}$ で測定した

6.6.2. キャピラリーX線回折測定

各試料をメノウ鉢で軽く粉碎した後、直径 $0.5 \text{ mm } \phi$ のボロシリケートガラスキャピラリーに充てんした。回折測定はキャピラリーステージを用いた透過モードで測定し、選択配向を低減するため、ステージを 120 rpm で回転させた。2 θ 測定範囲は $3\sim 90^{\circ}$ 、スキャンレートは $1^{\circ} / \text{min}$ で測定した。なお、MQZ-GLC 無水物の回折測定では、Oxford Cryosystems 社製 800 シリーズを用い、乾燥窒素ガス気流下にてガラスキャピラリー周辺の温度を 25°C から 120°C まで昇温し、MQZ-GLC 水和物を無水物へ転移させた後、 25°C まで冷却し回折測定した。

6.7. 単結晶調製

6.7.1. MQZ

MQZ を $500 \mu\text{L}$ のアセトンに懸濁させ、 50°C に加熱した後、目開き $0.45 \mu\text{m}$ のポリテトラフルオロエチレンフィルターでろ過した。ろ液は室温 (25°C 前後) で 3 日間静置した。

6.7.2. MQZ-FUM 無水物 II 晶

MQZ 25 mg を FUM エタノール飽和溶液 $500 \mu\text{L}$ に加え、 80°C に加熱した後、目開き $0.45 \mu\text{m}$ のポリテトラフルオロエチレンフィルターでろ過した。ろ液は室温 (25°C 前後) で 3 日間静置した。

6.7.3. MQZ-GLA 無水物

MQZ 20 mg を GLA アセトン飽和溶液 $500 \mu\text{L}$ に加え、 50°C で加熱し、目開き $0.45 \mu\text{m}$ のポリテトラフルオロエチレンフィルターで濾過した。ろ液は室温 (25°C 前後) で 3 日間静置した。

6.8. 単結晶構造解析

単結晶法による結晶構造解析は、リガク社製回折装置 Synergy-S を用い、線源は $\text{Cu K}\alpha$ (λ

= 1.5408 Å)を用いた。回折データは、ハイブリッドフォトンカウンティング検出器 (HyPix-6000HE) を用いて Oxford Cryosystems 社製 Cobra を用い、乾燥窒素ガス気流下にて温度 298 K で取得し、パッケージソフトウェア CrysAlisPro を用いて処理した。結晶構造は、固有位相法 (SHELXT⁸⁷) を用いて初期構造を探索した後、完全行列最小二乗法 (SHELXL⁸⁸) と解析ソフト Olex2⁸⁹ で精密化した。

6.9. 粉末結晶構造解析

粉末結晶法による結晶構造解析は、PDXL2 パッケージプログラム^{90,91}を用いて、キャピラリーX線回折測定により得られた回折データを用いて行った。ピーク検出処理後、ITO13⁹²、DICVOL06⁹³、および N-TREOR⁹⁴の指数付けプログラムにより、ミラー指数の割り当てや格子定数、空間群の決定を行った。回折強度抽出は Pawley 法により実施し、初期構造探索は EXPO2014⁹⁵を用いた実空間法である Simulated annealing 法により行った。構造精密化は PDXL2 を用いて、以下に示す拘束条件下でリートベルト法により実施した。すべての原子の Debye-Waller 係数を同じ値に拘束した。MQZ のフェノチアジン基、コフォーマーのカルボキシル基とアミド基にそれぞれ平面拘束をかけた。水素原子を除く分子のすべての結合長と角度の拘束条件は、PDXL2 に実装されている Mogul-server を用いて CSD の Mogul モジュールから得られた統計値を用いた。水素原子の結合長及び結合角は理想位置に拘束した。

6.10. DFT-D 計算

6.10.1. 結晶構造の妥当性評価

DFT-D 計算による結晶構造の妥当性評価は、Quantum ESPRESSO⁷² (ver. 6.4.1) を用いて行った。各原子の擬ポテンシャルはウルトラソフト型 (RRKJUS-PBE^{96,97}) を用い、分散力補正は Stefan Grimme らの DFT-D3⁹⁸を用いた。波動関数のカットオフエネルギー (ectwfc) は 50 Ry とした。Brillouin Zone のサンプリングに用いた Monkhorst-Park グリッドの k 点メッシュは約 0.06\AA^{-1} 以下とした。構造最適化の収束判定として Total energy の閾値 (etot_conv_thr) を 10^{-6} Ry、力の閾値 (forc_conv_thr) を 10^{-3} Ry/Bohr とした。単位格子の最適化の収束判定に 0.5 kbar の圧力の閾値 (press_conv_thr) を別途設けた。構造最適化

は、良好な収束を得るために最初のステップとして単位格子を固定した構造最適化 (relax) を行い、続いて単位格子も含めた最適化 (vc-relax) を実施した。最適化構造は、Xcrysden⁹⁹ および VESTA¹⁰⁰ を用いて cif ファイル形式に変換した。結晶構造可視化ソフトウェア Mercury¹⁰¹ を用いて、実験構造と最適化構造の間の H 原子を除く原子位置の RMSD を算出した。

6.10.2. 格子エネルギー計算

格子エネルギー (E_{latt}) は式 1 に従って計算した。 E_{solid} は単位格子あたりの全エネルギー、 Z は単位格子内の分子数、 E_{gas} は気相における個々の分子の安定配座エネルギーコンフォメーションのエネルギーである。

$$E_{\text{latt}} = \frac{E_{\text{solid}}}{Z} - E_{\text{gas}} \quad (1)$$

E_{solid} は PBE 汎関数による周期境界条件を加味した全電子計算法によって単位格子も含めた構造最適化計算により求めた。Brillouin Zone のサンプリングに用いた Monkhorst-Park グリッドの k 点メッシュは $3 \times 3 \times 3$ とした。また、分散力補正として DFT-D3 (D3) 又は Alexandre Tkatchenko らの Many-body dispersion^{77, 78}(MBD)をそれぞれ用いた。PBE-D3 計算は TURBOMOLE⁸³ (ver. 7.4) により実施し、基底関数は def2-TZVP¹⁰² を用いた。計算条件の詳細は、Stein, Matthias らの研究¹⁰³ を参考にした。PBE-MBD 計算は FHI-aims⁷⁶(ver. 210716)を用い、基底関数は原子種ごとに構築されている tight tier 2 設定を用いた。構造最適化の収束判定は電子密度の閾値 (sc_accuracy_rho) を 10^{-2} 、全エネルギーの閾値 (sc_accuracy_rho) を 10^{-5} eV、力の閾値 (sc_accuracy_forces) を 10^{-2} eV/Å とした。 E_{gas} は結晶構成分子について Balloon^{104, 105} による遺伝的アルゴリズムにより発生させた配座について周期境界条件を加味しない E_{solid} と同一の計算手法によって構造最適化を行い、最安定配座のエネルギー値をそれぞれ用いた。

6.10.3. 二面角のポテンシャルエネルギー曲面の計算

SUC アニオン及び FUM アニオンのカルボキシレート、SUA 及び FUA のアミドの α 位の二面角のポテンシャルエネルギー曲面の計算は Gaussian16¹⁰⁶(Rev.C)を用いて行った。それぞれの二面角を 15° ずつ変化させ、残りの分子構造は固定させた状態で DFT-D3 分散力補正させた B3LYP 混成汎関数 (B3LYP-D3) 及び基底関数 6-311+G(d,p)により構造最適化を行い、各二面角に対する収束構造のエネルギーをプロットした。

7. 補足資料

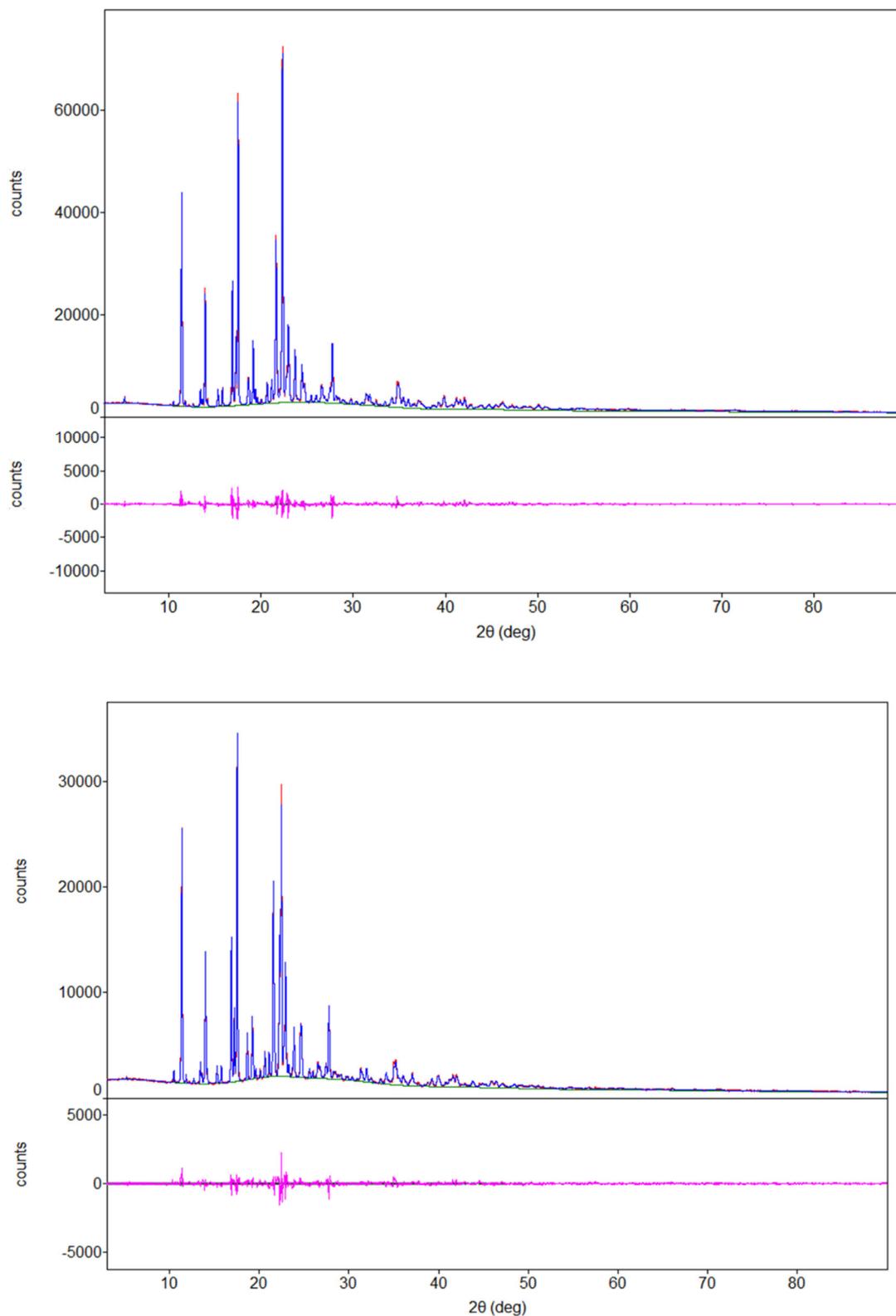


Figure S1. Rietveld refinement of the PXRD patterns of MQZ-SUC anhydrate (above) and MQZ-FUM anhydrate form I (below). Experimental pattern (red), calculated pattern (blue), background (green), and residual difference pattern between experimental and calculated patterns (magenta).

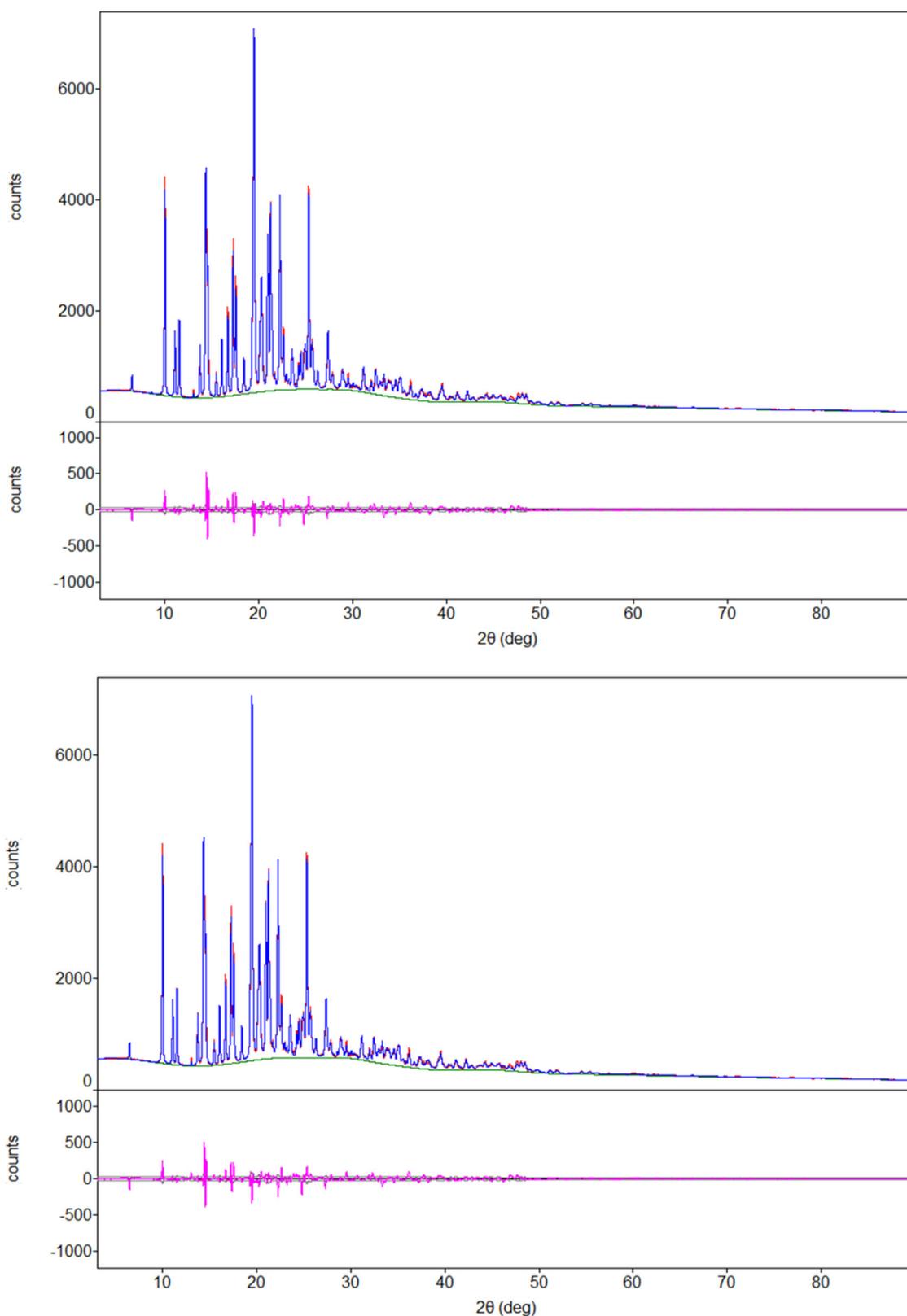


Figure S2. Rietveld refinement of the PXRD pattern of MQZ-SUC hydrate (correct H atom position structure (above) and incorrect H atom position structure (bellow)). Experimental pattern (red), calculated pattern (blue), background (green), and residual difference pattern between experimental and calculated patterns (magenta).

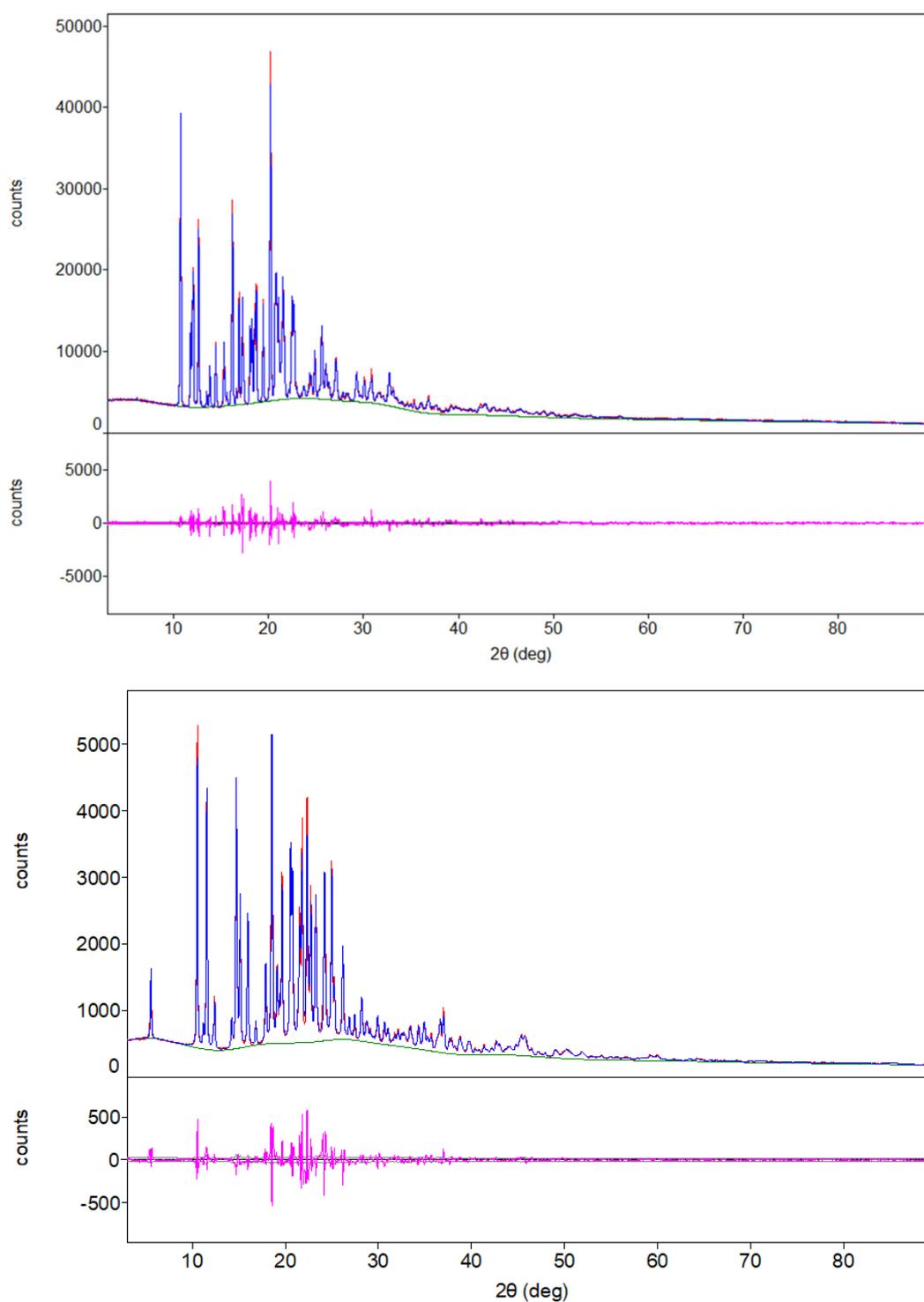


Figure S3. Rietveld refinement of the PXRD pattern of MQZ-GLC hydrate (above) and MQZ-FUM anhydrate form II (below). Experimental pattern (red), calculated pattern (blue), background (green), and residual difference pattern between experimental and calculated patterns (magenta).

8. 論文目録

Okura, R.; Uchiyama, H.; Kadota, K.; Tozuka, Y.,
New Salt and Cocrystal of Mequitazine: Impact of Coformer Flexibility and Hydrogen Bond
Donors on Polymorphism.

Crystal Growth & Design **2020**, 20, (11), 7219-7229.

Okura, R.; Uchiyama, H.; Kadota, K.; Tozuka, Y.,
Hydrogen bonding from crystalline water mediates the hydration/dehydration of mequitazine
glycolate.

CrystEngComm **2021**, 23, (27), 4816-4824.

9. 参考文献

- (1) Kawakami, K., Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. *Adv Drug Deliv Rev* **2012**, 64, (6), 480-95.
- (2) Elder, D. P.; Holm, R.; Diego, H. L., Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *Int J Pharm* **2013**, 453, (1), 88-100.
- (3) He, Y.; Orton, E.; Yang, D., The Selection of a Pharmaceutical Salt-The Effect of the Acidity of the Counterion on Its Solubility and Potential Biopharmaceutical Performance. *J Pharm Sci* **2018**, 107, (1), 419-425.
- (4) Gupta, D.; Bhatia, D.; Dave, V.; Sutariya, V.; Varghese Gupta, S., Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations. *Molecules* **2018**, 23, (7).
- (5) Bastin, R. J.; Bowker, M. J.; Slater, B. J., Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. *Organic Process Research & Development* **2000**, 4, (5), 427-435.
- (6) Morrison, H.; Jona, J.; Walker, S. D.; Woo, J. C. S.; Li, L.; Fang, J., Development of a Suitable Salt Form for a GPR40 Receptor Agonist. *Organic Process Research & Development* **2011**, 15, (1), 104-111.
- (7) Prohotsky, D. L.; Zhao, F., A survey of top 200 drugs--inconsistent practice of drug strength expression for drugs containing salt forms. *J Pharm Sci* **2012**, 101, (1), 1-6.
- (8) Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry In ed.; Administration, F. a. D., Ed. 2018.
- (9) Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products. In ed.; Agency, E. M., Ed. 2015.
- (10) Chavan, R. B.; Thipparaboina, R.; Yadav, B.; Shastri, N. R., Continuous manufacturing of co-crystals: challenges and prospects. *Drug Deliv Transl Res* **2018**, 8, (6), 1726-1739.
- (11) Fala, L., Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *Am Health Drug Benefits* **2015**, 8, (6), 330-4.
- (12) Harrison, W. T.; Yathirajan, H. S.; Bindya, S.; Anilkumar, H. G.; Devaraju, Escitalopram oxalate: co-existence of oxalate dianions and oxalic acid molecules in the same crystal. *Acta Crystallogr C* **2007**, 63, (Pt 2), o129-31.
- (13) Mascitti, V.; Thuma, B. A.; Smith, A. C.; Robinson, R. P.; Brandt, T.; Kalgutkar, A. S.; Maurer, T. S.; Samas, B.; Sharma, R., On the importance of synthetic organic chemistry in drug discovery: reflections on the discovery of antidiabetic agent ertugliflozin. *MedChemComm* **2013**, 4, (1), 101-111.
- (14) Kumar, A.; Kumar, S.; Nanda, A., A Review about Regulatory Status and Recent Patents of Pharmaceutical Co-Crystals. *Adv Pharm Bull* **2018**, 8, (3), 355-363.
- (15) Generally Recognized as Safe (GRAS). <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>
- (16) Wiedmann, T. S.; Naqwi, A., Pharmaceutical salts: Theory, use in solid dosage forms and in situ preparation in an aerosol. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, 11, (6), 722-734.
- (17) Takata, N.; Shiraki, K.; Takano, R.; Hayashi, Y.; Terada, K., Cocrystal Screening of Stanolone and

Mestanolone Using Slurry Crystallization. *Crystal Growth & Design* **2008**, 8, (8), 3032-3037.

- (18) Yamashita, H.; Hirakura, Y.; Yuda, M.; Terada, K., Coformer screening using thermal analysis based on binary phase diagrams. *Pharm Res* **2014**, 31, (8), 1946-57.
- (19) Friscic, T.; Trask, A. V.; Jones, W.; Motherwell, W. D., Screening for inclusion compounds and systematic construction of three-component solids by liquid-assisted grinding. *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, 45, (45), 7546-50.
- (20) Yamamoto, K.; Tsutsumi, S.; Ikeda, Y., Establishment of cocrystal cocktail grinding method for rational screening of pharmaceutical cocrystals. *Int J Pharm* **2012**, 437, (1-2), 162-71.
- (21) Tanabe, Y.; Maeno, Y.; Ohashi, K.; Hisada, H.; Roy, A.; Carriere, J.; Heyler, R.; Fukami, T., Screening a trace amount of pharmaceutical cocrystals by using an enhanced nano-spot method. *Eur J Pharm Biopharm* **2019**, 136, 131-137.
- (22) Loschen, C.; Klamt, A., Solubility prediction, solvate and cocrystal screening as tools for rational crystal engineering. *J Pharm Pharmacol* **2015**, 67, (6), 803-11.
- (23) Musumeci, D.; Hunter, C. A.; Prohens, R.; Scuderi, S.; McCabe, J. F., Virtual cocrystal screening. *Chemical Science* **2011**, 2, (5).
- (24) Modi, S. R.; Dantuluri, A. K. R.; Perumalla, S. R.; Sun, C. C.; Bansal, A. K., Effect of Crystal Habit on Intrinsic Dissolution Behavior of Celecoxib Due to Differential Wettability. *Crystal Growth & Design* **2014**, 14, (10), 5283-5292.
- (25) Prasad, K. V. R.; Ristic, R. I.; Sheen, D. B.; Sherwood, J. N., Dissolution kinetics of paracetamol single crystals. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, 238, (1-2), 29-41.
- (26) Colombo, V.; Masciocchi, N.; Palmisano, G., Crystal chemistry of the antibiotic doripenem. *J Pharm Sci* **2014**, 103, (11), 3641-3647.
- (27) Fujii, K.; Aoki, M.; Uekusa, H., Solid-State Hydration/Dehydration of Erythromycin A Investigated by ab Initio Powder X-ray Diffraction Analysis: Stoichiometric and Nonstoichiometric Dehydrated Hydrate. *Crystal Growth & Design* **2013**, 13, (5), 2060-2066.
- (28) Fujii, K.; Uekusa, H.; Itoda, N.; Yonemochi, E.; Terada, K., Mechanism of Dehydration–Hydration Processes of Lisinopril Dihydrate Investigated by ab Initio Powder X-ray Diffraction Analysis. *Crystal Growth & Design* **2012**, 12, (12), 6165-6172.
- (29) Mizoguchi, R.; Uekusa, H., Elucidating the Dehydration Mechanism of Ondansetron Hydrochloride Dihydrate with a Crystal Structure. *Crystal Growth & Design* **2018**, 18, (10), 6142-6149.
- (30) Otsuka, M.; Onoe, M.; Matsuda, Y., Physicochemical stability of phenobarbital polymorphs at various levels of humidity and temperature. *Pharm Res* **1993**, 10, (4), 577-82.
- (31) Putra, O. D.; Umeda, D.; Nugraha, Y. P.; Nango, K.; Yonemochi, E.; Uekusa, H., Simultaneous Improvement of Epalrestat Photostability and Solubility via Cocrystallization: A Case Study. *Crystal Growth & Design* **2017**, 18, (1), 373-379.
- (32) Chemburkar, S. R.; Bauer, J.; Deming, K.; Spiwek, H.; Patel, K.; Morris, J.; Henry, R.; Spanton, S.; Dziki, W.; Porter, W.; Quick, J.; Bauer, P.; Donaubaue, J.; Narayanan, B. A.; Soldani, M.; Riley, D.; McFarland, K., Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development.

Organic Process Research & Development **2000**, 4, (5), 413-417.

- (33) Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Shishkina, A. V.; Vener, M. V.; Churakov, A. V.; Perlovich, G. L., Influence of Secondary Interactions on the Structure, Sublimation Thermodynamics, and Solubility of Salicylate:4-Hydroxybenzamide Cocrystals. Combined Experimental and Theoretical Study. *J Phys Chem B* **2015**, 119, (33), 10466-77.
- (34) Cadden, J.; Gupta, K. M.; Kanaujia, P.; Coles, S. J.; Aitipamula, S., Cocrystal Formulations: Evaluation of the Impact of Excipients on Dissolution by Molecular Simulation and Experimental Approaches. *Crystal Growth & Design* **2020**, 21, (2), 1006-1018.
- (35) Ito, M.; Nambu, K.; Sakon, A.; Uekusa, H.; Yonemochi, E.; Noguchi, S.; Terada, K., Mechanisms for Improved Hygroscopicity of L-Arginine Valproate Revealed by X-Ray Single Crystal Structure Analysis. *J Pharm Sci* **2017**, 106, (3), 859-865.
- (36) Kale, D. P.; Ugale, B.; Nagaraja, C. M.; Dubey, G.; Bharatam, P. V.; Bansal, A. K., Molecular Basis of Water Sorption Behavior of Rivaroxaban-Malonic Acid Cocrystal. *Mol Pharm* **2019**, 16, (7), 2980-2991.
- (37) Braun, D. E.; Gelbrich, T.; Kahlenberg, V.; Griesser, U. J., Insights into hydrate formation and stability of morphinanes from a combination of experimental and computational approaches. *Mol Pharm* **2014**, 11, (9), 3145-63.
- (38) Larsen, A. S.; Ruggiero, M. T.; Johansson, K. E.; Zeitler, J. A.; Rantanen, J., Tracking Dehydration Mechanisms in Crystalline Hydrates with Molecular Dynamics Simulations. *Crystal Growth & Design* **2017**, 17, (10), 5017-5022.
- (39) Surov, A. O.; Churakov, A. V.; Perlovich, G. L., Three Polymorphic Forms of Ciprofloxacin Maleate: Formation Pathways, Crystal Structures, Calculations, and Thermodynamic Stability Aspects. *Crystal Growth & Design* **2016**, 16, (11), 6556-6567.
- (40) Tao, Q.; Hao, Q.-Q.; Voronin, A. P.; Dai, X.-L.; Huang, Y.; Perlovich, G. L.; Lu, T.-B.; Chen, J.-M., Polymorphic Forms of a Molecular Salt of Phenazopyridine with 3,5-Dihydroxybenzoic Acid: Crystal Structures, Theoretical Calculations, Thermodynamic Stability, and Solubility Aspects. *Crystal Growth & Design* **2019**, 19, (10), 5636-5647.
- (41) Brandenburg, J. G.; Potticary, J.; Sparkes, H. A.; Price, S. L.; Hall, S. R., Thermal Expansion of Carbamazepine: Systematic Crystallographic Measurements Challenge Quantum Chemical Calculations. *J Phys Chem Lett* **2017**, 8, (17), 4319-4324.
- (42) Reilly, A. M.; Cooper, R. I.; Adjiman, C. S.; Bhattacharya, S.; Boese, A. D.; Brandenburg, J. G.; Bygrave, P. J.; Bylisma, R.; Campbell, J. E.; Car, R.; Case, D. H.; Chadha, R.; Cole, J. C.; Cosburn, K.; Cuppen, H. M.; Curtis, F.; Day, G. M.; DiStasio, R. A., Jr.; Dzyabchenko, A.; van Eijck, B. P.; Elking, D. M.; van den Ende, J. A.; Facelli, J. C.; Ferraro, M. B.; Fusti-Molnar, L.; Gatsiou, C. A.; Gee, T. S.; de Gelder, R.; Ghiringhelli, L. M.; Goto, H.; Grimme, S.; Guo, R.; Hofmann, D. W.; Hoja, J.; Hylton, R. K.; Iuzzolino, L.; Jankiewicz, W.; de Jong, D. T.; Kendrick, J.; de Klerk, N. J.; Ko, H. Y.; Kuleshova, L. N.; Li, X.; Lohani, S.; Leusen, F. J.; Lund, A. M.; Lv, J.; Ma, Y.; Marom, N.; Masunov, A. E.; McCabe, P.; McMahan, D. P.; Meekes, H.; Metz, M. P.; Misquitta, A. J.; Mohamed, S.; Monserrat, B.; Needs, R. J.; Neumann, M. A.; Nyman, J.; Obata, S.; Oberhofer, H.; Oganov, A. R.; Orendt, A. M.; Pagola, G. I.; Pantelides, C. C.; Pickard, C. J.; Podeszwa, R.; Price, L. S.; Price, S. L.; Pulido,

- A.; Read, M. G.; Reuter, K.; Schneider, E.; Schober, C.; Shields, G. P.; Singh, P.; Sugden, I. J.; Szalewicz, K.; Taylor, C. R.; Tkatchenko, A.; Tuckerman, M. E.; Vacarro, F.; Vasileiadis, M.; Vazquez-Mayagoitia, A.; Vogt, L.; Wang, Y.; Watson, R. E.; de Wijs, G. A.; Yang, J.; Zhu, Q.; Groom, C. R., Report on the sixth blind test of organic crystal structure prediction methods. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* **2016**, *72*, (Pt 4), 439-59.
- (43) Chiarella, R. A.; Davey, R. J.; Peterson, M. L., Making Co-Crystals The Utility of Ternary Phase Diagrams. *Crystal Growth & Design* **2007**, *7*, (7), 1223-1226.
- (44) Harris, K. D. M.; Tremayne, M.; Kariuki, B., Contemporary Advances in the Use of Powder X-Ray Diffraction for Structure Determination. *Angew Chem Int Ed Engl* **2001**, *40*, (9), 1626-1651.
- (45) Hughes, C. E.; Boughdiri, I.; Bouakkaz, C.; Williams, P. A.; Harris, K. D. M., Elucidating the Crystal Structure of dl-Arginine by Combined Powder X-ray Diffraction Data Analysis and Periodic DFT-D Calculations. *Crystal Growth & Design* **2017**, *18*, (1), 42-46.
- (46) Fischer, F.; Schmidt, M. U.; Greiser, S.; Emmerling, F., The challenging case of the theophylline-benzamide cocrystal. *Acta Crystallogr C Struct Chem* **2016**, *72*, (Pt 3), 217-24.
- (47) Hušák, M.; Jegorov, A.; Czernek, J.; Rohlíček, J.; Žižková, S.; Vraspír, P.; Kolesa, P.; Fitch, A.; Brus, J., Successful Strategy for High Degree of Freedom Crystal Structure Determination from Powder X-Ray Diffraction Data: A Case Study for Selexipag Form I with 38 DOF. *Crystal Growth & Design* **2019**, *19*, (8), 4625-4631.
- (48) Li, J.; Fu, X.; Li, J.; Kong, M.; Yu, H.; Wang, J.; Deng, Z.; Zhang, H., Quinine Acesulfamates. *Crystal Growth & Design* **2016**, *17*, (1), 58-66.
- (49) Singh, P.; Chadha, R., A new polymorph of ciprofloxacin saccharinate: Structural characterization and pharmaceutical profile. *J Pharm Biomed Anal* **2017**, *146*, 7-14.
- (50) Watts, A. E.; Maruyoshi, K.; Hughes, C. E.; Brown, S. P.; Harris, K. D. M., Combining the Advantages of Powder X-ray Diffraction and NMR Crystallography in Structure Determination of the Pharmaceutical Material Cimetidine Hydrochloride. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16*, (4), 1798-1804.
- (51) van de Streek, J.; Rantanen, J.; Bond, A. D., Structures of cefradine dihydrate and cefaclor dihydrate from DFT-D calculations. *Acta Crystallogr C* **2013**, *69*, (Pt 11), 1229-33.
- (52) van de Streek, J.; Neumann, M. A., Validation of experimental molecular crystal structures with dispersion-corrected density functional theory calculations. *Acta Crystallogr B* **2010**, *66*, (Pt 5), 544-58.
- (53) van de Streek, J.; Neumann, M. A., Validation of molecular crystal structures from powder diffraction data with dispersion-corrected density functional theory (DFT-D). *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* **2014**, *70*, (Pt 6), 1020-32.
- (54) Desiraju, G. R., Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, (21), 2311-2327.
- (55) Cheney, M. L.; Weyna, D. R.; Shan, N.; Hanna, M.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J., Supramolecular Architectures of Meloxicam Carboxylic Acid Cocrystals, a Crystal Engineering Case Study. *Crystal Growth & Design* **2010**, *10*, (10), 4401-4413.
- (56) Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A., Supramolecular Synthons: Validation and Ranking of Intermolecular

Interaction Energies. *Crystal Growth & Design* **2012**, 12, (12), 5873-5877.

- (57) Tanida, S.; Takata, N.; Takano, R.; Sakon, A.; Ueto, T.; Shiraki, K.; Kadota, K.; Tozuka, Y.; Ishigai, M., Cocrystal structure design for CH5134731 based on isomorphism. *CrystEngComm* **2018**, 20, (3), 362-369.
- (58) Mukherjee, A.; Desiraju, G. R., Synthron polymorphism and pseudopolymorphism in co-crystals. The 4,4'-bipyridine-4-hydroxybenzoic acid structural landscape. *Chem Commun (Camb)* **2011**, 47, (14), 4090-2.
- (59) Skovsgaard, S.; Bond, A. D., Co-crystallisation of benzoic acid derivatives with N-containing bases in solution and by mechanical grinding: stoichiometric variants, polymorphism and twinning. *CrystEngComm* **2009**, 11, (3), 444-453.
- (60) Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., Polymorphism in cocrystals: a review and assessment of its significance. *CrystEngComm* **2014**, 16, (17).
- (61) Li, Z.; Matzger, A. J., Influence of Coformer Stoichiometric Ratio on Pharmaceutical Cocrystal Dissolution: Three Cocrystals of Carbamazepine/4-Aminobenzoic Acid. *Mol Pharm* **2016**, 13, (3), 990-5.
- (62) Fu, Q.; Xu, X.-k.; Liu, B.-k.; Guo, F., Solid state transformations of different stoichiometric forms of an organic salt formed from 5-sulfosalicylic acid and hexamethylenetetramine upon dehydration and rehydration. *CrystEngComm* **2018**, 20, (13), 1844-1852.
- (63) Trask, A. V.; van de Streek, J.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., Achieving Polymorphic and Stoichiometric Diversity in Cocrystal Formation: Importance of Solid-State Grinding, Powder X-ray Structure Determination, and Seeding. *Crystal Growth & Design* **2005**, 5, (6), 2233-2241.
- (64) Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W., Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 48, (1), 3-26.
- (65) Braun, D. E.; Tocher, D. A.; Price, S. L.; Griesser, U. J., The complexity of hydration of phloroglucinol: a comprehensive structural and thermodynamic characterization. *J Phys Chem B* **2012**, 116, (13), 3961-72.
- (66) Pettersen, A.; Putra, O. D.; Light, M. E.; Namatame, Y., A peculiar dehydration and solid-solid phase transition of the active pharmaceutical ingredient AZD9898 based on in situ single crystal-to-single crystal transformations. *CrystEngComm* **2020**, 22, (43), 7280-7289.
- (67) Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A., The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Mol Pharm* **2007**, 4, (3), 323-38.
- (68) Cruz-Cabeza, A. J., Acid-base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm* **2012**, 14, (20).
- (69) Davey, R. J.; Schroeder, S. L.; ter Horst, J. H., Nucleation of organic crystals--a molecular perspective. *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, 52, (8), 2166-79.
- (70) Li, X.; Bond, A. D.; Johansson, K. E.; Van de Streek, J., Distinguishing tautomerism in the crystal structure of (Z)-N-(5-ethyl-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide using DFT-D calculations and ¹³C solid-state NMR. *Acta Crystallogr C Struct Chem* **2014**, 70, (Pt 8), 784-9.
- (71) Clark, S.; Segall, M.; Pickard, C.; Hasnip, P.; Probert, M.; Refson, K.; Payne, M., First principles methods using CASTEP. *Zeitschrift für Kristallographie* **2005**, 220.
- (72) Giannozzi, P.; Baroni, S.; Bonini, N.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Chiarotti, G. L.; Cococcioni, M.; Dabo, I.; Dal Corso, A.; de Gironcoli, S.; Fabris, S.; Fratesi, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Gougoussis, C.; Kokalj, A.; Lazzeri, M.; Martin-Samos, L.; Marzari, N.; Mauri, F.; Mazzarello, R.; Paolini, S.;

- Pasquarello, A.; Paulatto, L.; Sbraccia, C.; Scandolo, S.; Sciauzero, G.; Seitsonen, A. P.; Smogunov, A.; Umari, P.; Wentzcovitch, R. M., QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *J Phys Condens Matter* **2009**, 21, (39), 395502.
- (73) Belenguer, A. M.; Lampronti, G. I.; De Mitri, N.; Driver, M.; Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M., Understanding the Influence of Surface Solvation and Structure on Polymorph Stability: A Combined Mechanochemical and Theoretical Approach. *J Am Chem Soc* **2018**, 140, (49), 17051-17059.
- (74) Eddleston, M. D.; Sivachelvam, S.; Jones, W., Screening for polymorphs of cocrystals: a case study. *CrystEngComm* **2013**, 15, (1), 175-181.
- (75) Chan, H. C. S.; Kendrick, J.; Neumann, M. A.; Leusen, F. J. J., Towards ab initio screening of co-crystal formation through lattice energy calculations and crystal structure prediction of nicotinamide, isonicotinamide, picolinamide and paracetamol multi-component crystals. *CrystEngComm* **2013**, 15, (19).
- (76) Blum, V.; Gehrke, R.; Hanke, F.; Havu, P.; Havu, V.; Ren, X.; Reuter, K.; Scheffler, M., Ab initio molecular simulations with numeric atom-centered orbitals. *Computer Physics Communications* **2009**, 180, (11), 2175-2196.
- (77) Tkatchenko, A.; Ambrosetti, A.; DiStasio, R. A., Jr., Interatomic methods for the dispersion energy derived from the adiabatic connection fluctuation-dissipation theorem. *J Chem Phys* **2013**, 138, (7), 074106.
- (78) Tkatchenko, A.; DiStasio, R. A., Jr.; Car, R.; Scheffler, M., Accurate and efficient method for many-body van der Waals interactions. *Phys Rev Lett* **2012**, 108, (23), 236402.
- (79) Whalley, E., The Difference in the Intermolecular Forces on H₂O and D₂O. *Trans. Faraday Soc.* **1957**, 53, 1578.
- (80) Whalley, E., The Hydrogen Bond in Ice. *Hydrogen Bond* **1976**, 3, 1425.
- (81) Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J., Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallogr B* **1990**, 46 (Pt 2), 256-62.
- (82) Braun, D. E.; Lampl, M.; Wurst, K.; Kahlenberg, V.; Griesser, U. J.; Schottenberger, H., Computational and analytical approaches for investigating hydrates: the neat and hydrated solid-state forms of 3-(3-methylimidazolium-1-yl)propanoate. *CrystEngComm* **2018**, 20, (48), 7826-7837.
- (83) Balasubramani, S. G.; Chen, G. P.; Coriani, S.; Diedenhofen, M.; Frank, M. S.; Franzke, Y. J.; Furche, F.; Grotjahn, R.; Harding, M. E.; Hattig, C.; Hellweg, A.; Helmich-Paris, B.; Holzer, C.; Huniar, U.; Kaupp, M.; Marefat Khah, A.; Karbalaee Khani, S.; Muller, T.; Mack, F.; Nguyen, B. D.; Parker, S. M.; Perlt, E.; Rappoport, D.; Reiter, K.; Roy, S.; Ruckert, M.; Schmitz, G.; Sierka, M.; Tapavicza, E.; Tew, D. P.; van Wullen, C.; Voora, V. K.; Weigend, F.; Wodzynski, A.; Yu, J. M., TURBOMOLE: Modular program suite for ab initio quantum-chemical and condensed-matter simulations. *J Chem Phys* **2020**, 152, (18), 184107.
- (84) J. A. Riddick, W. B. B., *Techniques of Chemistry*. 4th ed.; Wiley-Interscience: New York, 1986; Vol. 2.
- (85) Reilly, A. M.; Tkatchenko, A., Understanding the role of vibrations, exact exchange, and many-body van der Waals interactions in the cohesive properties of molecular crystals. *J Chem Phys* **2013**, 139, (2), 024705.
- (86) Buchholz, H. K.; Stein, M., Accurate lattice energies of organic molecular crystals from periodic turbomole calculations. *J Comput Chem* **2018**, 39, (19), 1335-1343.
- (87) Sheldrick, G. M., SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta*

Crystallogr A Found Adv **2015**, 71, (Pt 1), 3-8.

(88) Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr C Struct Chem* **2015**, 71, (Pt 1), 3-8.

(89) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography* **2009**, 42, (2), 339-341.

(90) Ab initio crystal structure analysis based on powder diffraction data using PDXL. *The Rigaku Journal* **2010**, 26, (2), 10-14.

(91) Advanced integrated X-ray powder diffraction suite. *The Rigaku Journal* **2012**, 28, (1), 29-30.

(92) Visser, J., A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. *Journal of Applied Crystallography* **1969**, 2, (3), 89-95.

(93) Boultif, A.; Louer, D., Powder pattern indexing with the dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography* **2004**, 37, (5), 724-731.

(94) Altomare, A.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Rizzi, R.; Werner, P.-E., New techniques for indexing: N-TREOR in EXPO. *Journal of Applied Crystallography* **2000**, 33, (4), 1180-1186.

(95) Altomare, A.; Cuocci, C.; Giacovazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Corriero, N.; Falcicchio, A., EXPO2013: a kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography* **2013**, 46, (4), 1231-1235.

(96) Rappe, A. M.; Rabe, K. M.; Kaxiras, E.; Joannopoulos, J. D., Optimized pseudopotentials. *Phys Rev B Condens Matter* **1990**, 41, (2), 1227-1230.

(97) Dal Corso, A., Pseudopotentials periodic table: From H to Pu. *Computational Materials Science* **2014**, 95, 337-350.

(98) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J Chem Phys* **2010**, 132, (15), 154104.

(99) Kokalj, A., XCrySDen—a new program for displaying crystalline structures and electron densities. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **1999**, 17, (3-4), 176-179.

(100) Momma, K.; Izumi, F., VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography* **2011**, 44, (6), 1272-1276.

(101) Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A., Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *J Appl Crystallogr* **2020**, 53, (Pt 1), 226-235.

(102) Weigend, F.; Ahlrichs, R., Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys Chem Chem Phys* **2005**, 7, (18), 3297-305.

(103) Stein, M.; Heimsaat, M., Intermolecular Interactions in Molecular Organic Crystals upon Relaxation of Lattice Parameters. *Crystals* **2019**, 9, (12), 665-681.

(104) Vainio, M. J.; Johnson, M. S., Generating conformer ensembles using a multiobjective genetic algorithm. *J Chem Inf Model* **2007**, 47, (6), 2462-74.

(105) Puranen, J. S.; Vainio, M. J.; Johnson, M. S., Accurate conformation-dependent molecular electrostatic

potentials for high-throughput in silico drug discovery. *J Comput Chem* **2010**, 31, (8), 1722-32.

(106) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.