

## シクロデキストリン包接化合物結晶化における結晶多形

甲斐 泰\*、北川千春\*、十左近怜香\*、白崎真衣\*、長谷川愛\*

### Crystal Polymorphism in the Crystallization of Cyclodextrin Inclusion Complexes

Yasushi Kai, Chiharu Kitagawa, Satoka Jusakon, Mai Shirasaki,  
and Mana Hasegawa

As the training program for 3<sup>rd</sup> year students in the undergraduate course, the X-ray crystal structure analyses of organic compounds, mainly those of the inclusion complexes of  $\alpha$ -cyclodextrin with p-nitrophenol or p-hydroxybenzoic acid have been carried out based on the reported paper. In the crystallization batch of p-nitrophenol and  $\alpha$ -cyclodextrin, three different shapes of single crystals were observed. On the other hand, two different shapes of single crystals were found in the crystallization batch of p-hydroxybenzoic acid and  $\alpha$ -cyclodextrin. In the former crystallization batch, an interesting crystal polymorphism was found in the single crystal of p-nitrophenol.

Keywords: Crystal Polymorphism, Inclusion Complex,  $\alpha$ -cyclodextrin, p-nitrophenol, p-hydroxybenzoic acid

#### 1. はじめに

結晶多形とは、ある化学物質が、同一の化学組成であるにもかかわらず、複数の異なる結晶形をとる現象のことである。たとえば、グラファイト（石墨）とダイヤモンドは同じ化学組成（炭素のみから成る）だが、結晶形はそれぞれ六方晶系と等軸晶系で、互いに異なっている。グラファイトとダイヤモンドは化学組成が同じでもその構造が全く異なるので、結晶形が異なることは当然である。ところが、有機結晶などでは、同じ組成、同じ構造の有機化合物がしばしば異なる結晶形をとる。有機結晶では、有機分子が弱い分子間相互作用により超分子構造を形成して規則的に配列するため、結晶多形現象が起こりやすい。多形結晶間では物性が著しく異なる場合があるため、結晶多形を制御して、異なる物性を発現させることが研究されている。結晶多形は結晶が生成するときの条件（温度、圧力、溶媒、生成速度など）に依存する。従って、ある実験条件下では結晶多形のどちらか一方が析出することが一般的であるが、本研究では、ある化合物が同一の結晶化バッチ中に異なる結晶形で結晶化し、それぞれの結晶形は結晶の外形によって明確に区別することが出来る例を見出した。

---

\* 環境生命化学科

## 2. 実験

学部3年次学生の理化学実験実習IVの実験課題として、構造既知の化合物を既報論文より選び追試を行った。既報論文は以下のとおりである。

〔論文1〕 The Structure of the Cyclodextrin Complex. V. Crystal Structures of  $\alpha$ -Cyclodextrin Complexes with p-Nitrophenol and p-Hydroxybenzoic Acid, Kazuaki Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1416-24 (1977).

実験の目的は、単結晶X線構造解析の過程に含まれる結晶化、X線回折強度測定、データ処理と構造解析、構造精密化、図形表示、構造データの解釈といった一連のプロセスを、既報論文に基づいて追試することによって実地に学ぶことである。具体的には、 $\alpha$ -シクロデキストリンをホスト分子とし、p-ニトロフェノールあるいはp-ヒドロキシ安息香酸をゲスト分子として、両者の包接化合物を作り、結晶化単離したのち、X線結晶構造解析法によってその分子構造を決定し、ホスト分子とゲスト分子の相互作用を明らかにする。この実験ではまず結晶化の段階が最も重要であるが、既報論文にはその詳細は記述されていないため、以下のような実験計画を立てた。

### 1) 結晶化

結晶化試料1: p-ニトロフェノール (p-NP)・ $\alpha$ -シクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) 包接化合物  
p-NPと $\alpha$ -CDをモル比1:1で含む水溶液を冷却することによって黄色の板状結晶(論文1)を得る。

結晶化試料2: p-ヒドロキシ安息香酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) 包接化合物  
結晶1と同じ方法で結晶化することにより、無色の針状結晶(論文1)を得る。

まず、 $\alpha$ -CD 0.5 mmol (486.4 mg) と p-NP 0.5 mmol (61.6 mg) あるいは p-HB 0.5 mmol (69.1 mg)を、試験管に取った3mlの水に入れ、室温でよく攪拌する。溶けないで残るので、加熱しながらさらに攪拌する。それでも溶けない場合は水を200 $\mu$ lずつ追加し、加熱した状態でかろうじて溶けるまで繰り返す。完全に溶けたら、溶液を加熱したミニシャーレに移し静置して徐冷する。最初はフタをして室温になるまで1日以上静置し、それでも結晶が出てこないときは、フタを取って溶液の水が徐々に蒸発するようにする。

### 2) 単結晶写真

結晶化実験の結果得られた単結晶の写真を以下に示す。

写真1は、p-ニトロフェノール (p-NP)・ $\alpha$ -シクロデキストリン混合物から得られた結晶で、多面体結晶の結晶1、針状結晶の結晶2、板状結晶の結晶3の3種類の形状の異なる単結晶が同じ結晶化バッチの中に認められた。

写真2は、p-ヒドロキシ安息香酸 (p-HB)・ $\alpha$ -シクロデキストリン混合物から得られた結晶で、針状結晶の結晶1と板状結晶の結晶2がやはり同じ結晶化バッチの中に認められた。

写真 1 の結晶 3 と写真 2 の結晶 2 は、結晶の外形の特徴が似ていることに注目したい。あとに述べる実験結果から、これらは、 $p$ -NP と  $\alpha$ -CD および  $p$ -HB と  $\alpha$ -CD の包接化合物結晶で、結晶格子もほぼ同じ同形結晶であることが分かった。これらの結晶はいずれも無色の板状結晶であったが、論文 1 ではそれぞれ、黄色の板状結晶、無色の針状結晶と記述されており、本実験結果と異なっている。

結晶の外形は結晶の成長過程を反映しているので、同じ結晶化バッチの中に形状の異なる単結晶が得られる場合、2 つの可能性が考えられる。1 つは結晶多形で、もう 1 つは異なる化合物が同時に結晶化した場合である。いずれにしても、同一バッチの中に異なる外形の結晶が得られた場合、それぞれの結晶が何を反映しているかを追求することは非常に興味深い。

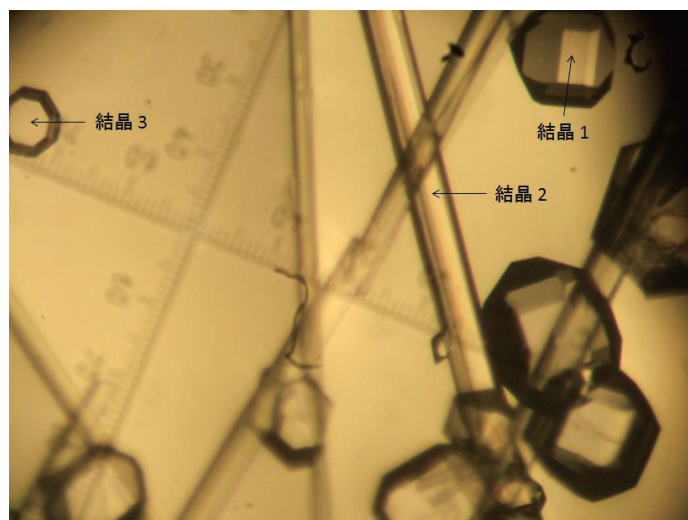


写真 1  $p$ -ニトロフェノール ( $p$ -NP) ·  $\alpha$ -シクロデキストリン混合物から得られた結晶  
3 種の結晶が同一バッチに析出

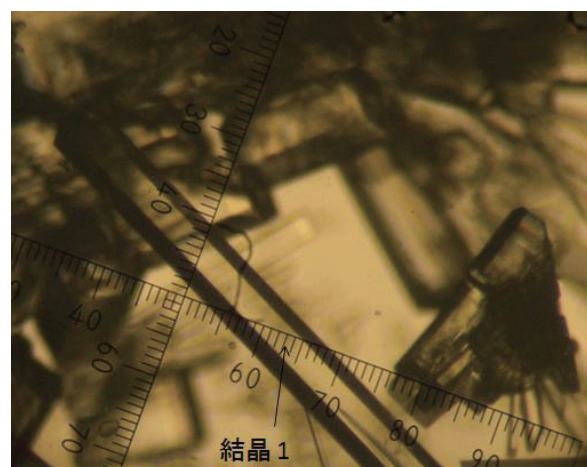
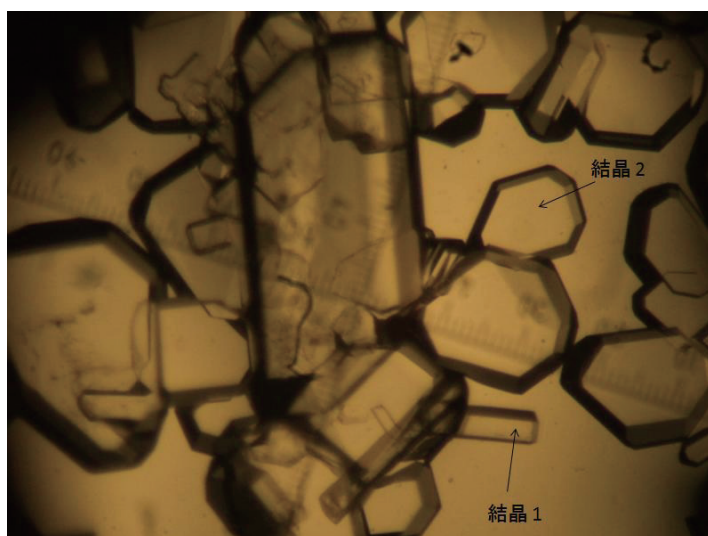


写真 2  $p$ -ヒドロキシ安息香酸 ( $p$ -HB) ·  $\alpha$ -シクロデキストリン混合物から得られた結晶  
a)写真左. 2 種の結晶が同一バッチに析出      b)写真右. よく成長した結晶 1 を拡大表示

### 3) X線回折実験用結晶試料の作成

シクロデキストリンの結晶は、結晶格子中に多くの結晶水を含み、大気中に放置するとその結晶水が結晶格子から抜け出すため、結晶が崩壊することが多い。それを防ぐ手段として、これまで主にタンパク質結晶について用いられてきたガラスキャピラリーに結晶化母液とともに封管する方法があるが、かなりの技術が必要である。それに代わって最近広く用いられるようになってきた方法として、フラッシュクーリング法がある。

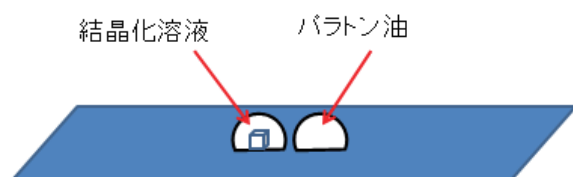


図1 フラッシュクーリング法による結晶試料の作成

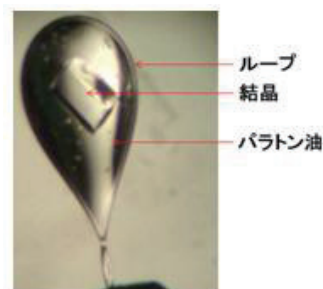


図2 ループにパラトン油と共にすくいあげられた結晶

フラッシュクーリング法の実験手順は以下の通りである。

- (1) 結晶を選び、結晶化溶液と共にスポイトで吸い上げ、スライドガラスの上にのせる。(図1)
- (2) 結晶化溶液のすぐそばにパラトン油をドロップ状にしてのせる。
- (3) ピンを使って結晶化溶液中の結晶をパラトン油の方に移動させる。この時、結晶の取り扱いを慎重にし、結晶にダメージを与えないようにする。
- (4) 結晶がパラトン油に移動したら、その中で移動させて結晶表面の水を取り除くようにする。
- (5) パラトン油の中の結晶を、パラトン油と共に結晶マウント用ピンの先端のループ中央にすくいあげる。(図2)
- (6) 結晶をすくいあげるときにパラトン油が余分についた場合は、顕微鏡で見ながらろ紙の切れ端で取り除き必要最小限にする。

### 4) X線回折実験

X線回折実験は、福井工業大学産学共同研究センターに設置されているイメージングプレート2次元回折計(柵リガク製、RAPID-S)を用いて $-150^{\circ}\text{C}$ の室温で行った。それぞれの結晶の結晶学的データを表1～5に示す。その詳細は、 $p$ -ニトロフェノール( $p$ -NP)・ $\alpha$ -シクロデキストリン混合物( $p$ -NP・ $\alpha$ -CDと略す)の結晶1(表1)、結晶2(表2)、結晶3(表3)、および $p$ -ヒドロキシ安息香酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン(P-HB・ $\alpha$ -CDと略す)の結晶1(表4)、結晶2(表5)である。

### 3. 結果と考察

写真 1、2 に示した結晶について X 線回折強度を測定し、構造解析、精密化を行って分子構造、結晶構造を決定した。その結果を以下に述べる。

#### p-NP・ $\alpha$ -CD (結晶 1)

包接化合物と仮定すると単位格子 (表 1) が小さいため、p-ニトロフェノールのみの結晶と考えた。単位格子中の分子の数  $Z = 4$  とすると、計算密度は  $D_x = 1.527 \text{ g cm}^{-3}$  となり、有機化合物の結晶密度として妥当な値となる。このことから、1 分子が結晶学的に独立であることが結論付けられた。水素原子以外の原子は異方性温度因子で、また水素原子は等方性温度因子で精密化し、 $R1 = 0.0366$  を得た。非常に高い精度の解析結果である。(図 3)

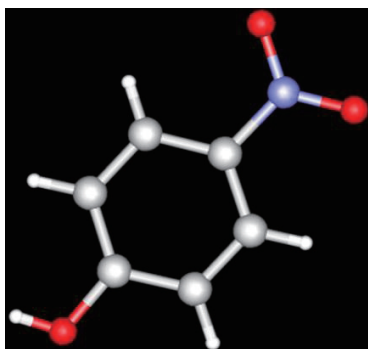


図 3 p-NP・ $\alpha$ -CD (結晶 1) の分子構造。

構造解析の結果、p-NP 単独の結晶であった。

<b>Table 1. Crystal Data of</b>
<b>p-NP・<math>\alpha</math>-CD (Crystal 1)</b>
<b>Monoclinic</b>
<b><math>P2_1/n</math></b>
<b><math>a = 6.1369(3) \text{ \AA}</math></b>
<b><math>b = 8.8111(4)</math></b>
<b><math>c = 11.7289(6)</math></b>
<b><math>\beta = 107.265(3)^\circ</math></b>
<b><math>V = 604.95(5) \text{ \AA}^3</math></b>

#### p-NP・ $\alpha$ -CD (結晶 2)

同じバッチから得られた結晶 1 よりは結晶格子 (表 2) が大きい、包接化合物結晶の結晶格子より小さいため、やはり p-ニトロフェノールのみの結晶と考えた。単位格子中の分子の数  $Z = 12$  とすると、計算密度  $D_x = 1.540 \text{ g cm}^{-3}$  となる。このことから、6 分子が結晶学的に独立と結論付けられた。これは p-NP・ $\alpha$ -CD 混合物から析出した結晶 1 と結晶 2 の多形結晶が同じ結晶化バッチに析出したことを意味しており、非常に興味深い。水素原子以外の原子を異方性温度因子で精密化したところ、 $R1 = 0.0743$  となり、十分精度の高い解析結果が得られた。(図 4)

<b>Table 2. Crystal Data of</b>
<b>p-NP・<math>\alpha</math>-CD (Crystal 2)</b>
<b>Triclinic</b>
<b><math>P\bar{1}</math></b>
<b><math>a = 11.0752(7) \text{ \AA}</math></b>
<b><math>b = 11.7074(6)</math></b>
<b><math>c = 14.9207(9)</math></b>
<b><math>\alpha = 86.405(4)^\circ</math></b>
<b><math>\beta = 78.460(4)</math></b>
<b><math>\gamma = 71.604(4)</math></b>
<b><math>V = 1798.7(2) \text{ \AA}^3</math></b>



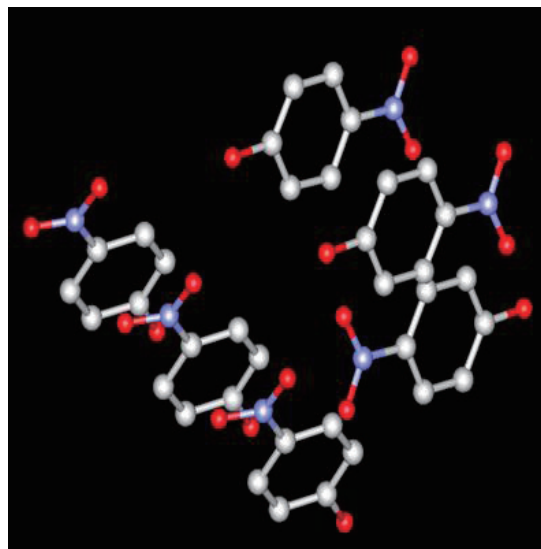


図 4 p-NP · α-CD (結晶 2)の結晶構造。構造解析の結果、p-NP 分子 6 分子が独立に単位格子中に存在することが明らかとなった。

### p-NP · α-CD (結晶 3)

この結晶格子 (表 3) は、結晶 1 および結晶 2 に比べ明らかに大きな体積を持っている。この結晶を p-NP と α-CD の包接化合物と考え、 $Z = 4$  とすると、計算密度  $D_x = 1.469 \text{ g cm}^{-3}$  となり、包接化合物 1 分子が結晶学的に独立となることが分かる。この結晶学的データは論文 1 に報告されている p-NP と α-CD の包接化合物に一致するものであった。

分子構造を確認するために構造解析を行った。結晶構造は直接法プログラム SHELXD で解析し、SHELXL で最小二乗法精密化を行った。水素原子以外の原子を異方性温度因子で精密化し、結晶水も考慮したところ、 $R1 = 0.0836$  となり、包接化合物の形成が確認された。(図 5)

Table 3. Crystal Data of p-NP · α-CD (Crystal 3)
Orthorhombic
$P2_12_12_1$
$a = 13.4167(3) \text{ Å}$
$b = 15.1734(3)$
$c = 24.6967(5)$
$V = 5027.7(2) \text{ Å}^3$

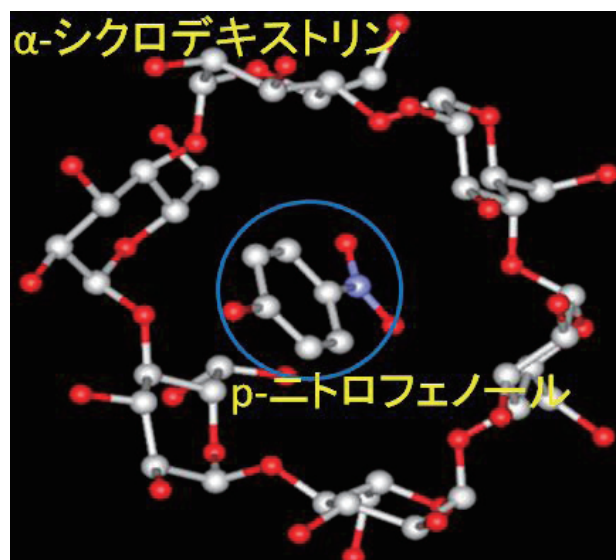


図 5 p-NP · α-CD (結晶 3)の分子構造  
p-NP と α-CD の包接化合物であった。

p-HB・ $\alpha$ -CD (結晶 1)

p-HB と  $\alpha$ -CD の混合物からは、2 種類の結晶が得られた。

結晶 1 は六角柱状の非常に美しい結晶である (写真 2b)。結晶格子 (表 4) が小さいので、p-ヒドロキシ安息香酸のみの結晶と考え、単位格子中の分子の数  $Z = 4$  とすると、計算密度  $D_x = 1.281 \text{ g cm}^{-3}$  と妥当な値となる。そのことから、1 分子が結晶学的に独立であることが結論付けられる。結晶格子中に 1 分子の結晶水が認められた。水素原子以外の原子は異方性温度因子で、また水素原子は等方性温度因子で精密化し、 $R1 = 0.0549$  を得た。(図 6)

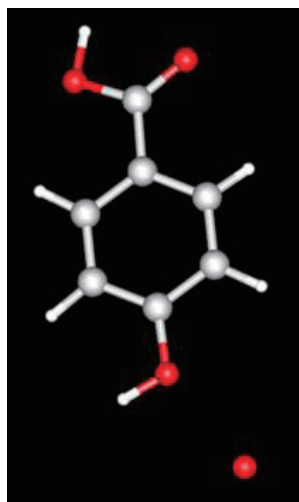


図 6 p-HB・ $\alpha$ -CD (結晶 1)の分子構造

構造解析の結果、p-HB のみの結晶であった。

**Table 4. Crystal Data of p-HB・ $\alpha$ -CD (Crystal 1)**

Monoclinic  
 $P2_1/n$   
 $a = 6.6539(3) \text{ \AA}$   
 $b = 6.3790(2)$   
 $c = 16.9323(7)$   
 $\beta = 95.002(3)^\circ$   
 $V = 715.95(5) \text{ \AA}^3$

p-HB・ $\alpha$ -CD (結晶 2)

この結晶の結晶データ (表 5) は p-NP・ $\alpha$ -CD(結晶 3)と類似している。この結晶を p-HB と  $\alpha$ -CD の包接化合物と考え、 $Z = 4$  とすると、計算密度  $D_x = 1.460 \text{ g cm}^{-3}$  となり、包接化合物 1 分子が結晶学的に独立となる。この結晶学的データは論文 1 に報告されている p-HB と  $\alpha$ -CD の包接化合物に一致するものであった。

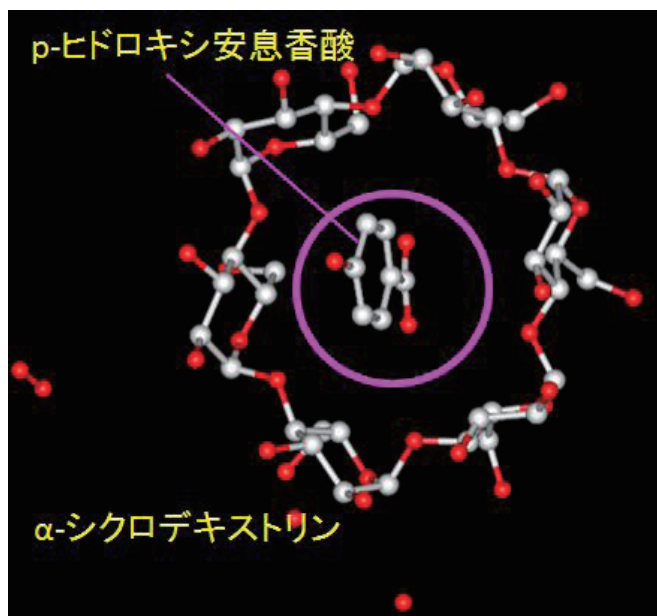


図 7 p-HB・ $\alpha$ -CD (Crystal 2)の分子構造

**Table 5. Crystal Data of p-HB・ $\alpha$ -CD (Crystal 2)**

Orthorhombic  
 $P2_12_12_1$   
 $a = 13.3084(3) \text{ \AA}$   
 $b = 15.3003(3)$   
 $c = 24.8060(5)$   
 $V = 5051.1(2) \text{ \AA}^3$

分子構造を確認するために構造解析を行った。結晶構造は直接法プログラム SHELXD で解析し、SHELXL で最小二乗法精密化を行った。水素原子以外の原子を異方性温度因子で精密化したところ、 $R1 = 0.1065$  となり、包接化合物の形成が確認された。(図 7)

#### 4. おわりに

有機化合物の結晶化過程は非常に興味深い。ホスト分子となる  $\alpha$ -シクロデキストリンとゲスト分子となる  $p$ -ニトロフェノールあるいは  $p$ -ヒドロキシ安息香酸を水に溶かすと、水溶液中にはホスト分子、ゲスト分子、および水に溶かし混合することによって形成される包接化合物が存在する。つまり水溶液中には 3 種類の分子が存在する。これを結晶化するとき得られる可能性のある分子は、1) ホスト分子単独、2) ゲスト分子単独、3) 包接化合物の 3 種類が考えられる。

今回の実験では、結晶化バッチの中にホスト分子単独の結晶は認められなかったが、ゲスト分子単独および包接化合物が同一バッチの中に認められた。非常に興味あることは、 $\alpha$ -シクロデキストリンと  $p$ -ニトロフェノールの混合液から、 $p$ -ニトロフェノール単独の 2 種類の結晶が得られたことである。

結晶化実験を注意深く観察すると、結晶の外形から結晶を構成する分子の違いや結晶構造の違いを予測することが出来る。系統的な実験を行えば、単に違いを予測するにとどまらず、構成分子や結晶構造の違いを結晶の外形から具体的に区別することが出来る。

本研究は、学部 3 年次学生の理化学実験実習科目の課題として取り上げた構造既知化合物の X 線結晶構造解析の結果をまとめたものである。実際に実験を進めていくと、既報論文には表れていない新しい事実がいろいろと見いだされた。特に結晶化過程で見いだされた  $p$ -ニトロフェノールの結晶多形現象は非常に興味深いものであった。

(平成 24 年 3 月 31 日受理)