

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590002

研究課題名(和文) 結晶多形を利用したキラル有機結晶の多面的観測と不斉制御

研究課題名(英文) Structural Control and Various Observations for Chiral Organic Crystals with Polymorphism

研究代表者

榎 飛雄真 (masu, hyuma)

千葉大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80412394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有機結晶における結晶多形現象を積極的に利用し、結晶のキラリティー制御を実現することを目的とした。

水素結合性部位を有する芳香族スルホンアミド等を合成し、キラルな結晶多形が生じる例を見出した。また高いアダマンタン骨格をコアに持つフェノール性分子とピリジン誘導体を共結晶化し、らせん型連鎖構造の形成を行った。またイミダゾリウム系イオン液体において、冷却時に発現する準安定結晶構造と、その熱的挙動を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to control of chirality in crystalline state via polymorphism of organic crystals.

Aromatic sulfonamides derivatives which have hydrogen-bonding sites were synthesized. These compounds gave chiral polymorphs. Cocrystal of an adamantane-based bisphenol with a bispyridine derivative formed a helical 1D chain via intermolecular hydrogen bonds. The thermodynamically metastable crystalline phases of two ionic liquids (1-alkyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate salts) were obtained by crystallization from the melt. The relationships between crystal structures and thermal properties of these ionic liquids are established.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機結晶 結晶多形 キラリティー X線回折

1. 研究開始当初の背景

キラリティーが発生するメカニズムの解明やその制御は、生化学や医薬品開発において本質的に重要かつ最も注目すべき研究分野である。一方、材料開発の観点では、キラリティーを持つ結晶や液晶は、強誘電性を有することが期待され、その光学的あるいは電気化学的な特性から、記憶素子や非線形光学材料への応用が注目されている。

特に結晶や液晶などの分子集合体においては、アキラルな分子の立体配座や配列が固定されることでキラリティーが発生・増幅する場合が考えられる。こうした「柔軟な」キラリティーは、集合状態を制御することにより、その有無や+-を変換させ得るという利点がある。

このように集合状態がその物性を左右する典型例として、結晶多形が考えられる。従来、結晶多形は医薬品や材料開発において厄介な問題であったが、逆にこれを制御することで、一つの化合物からキラリティーなどの物性が異なる複数の結晶を生産し得ることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、シンプルな分子骨格を持つ有機低分子化合物の立体構造と分子間相互作用を適切に設計することで、結晶多形を積極的に利用し、有機結晶における結晶構造及びキラリティーを制御することを目的とする。またそのために、得られた結晶における物性や動的挙動の観測・評価を行う。

3. 研究の方法

本研究ではまず、キラル結晶を構築するコンポーネントに適した新規有機化合物をデザインし、効率的な合成を行う(図1)。基本骨格には、分子内にねじれ構造を持つ芳香族スルホンアミドや、剛直なコア構造によって分子間相互作用の方向を規定できるアダマンタン誘導体などを用いる。これらの骨格に分子間相互作用部位を設け、結晶中でのネットワーク構造の形成を促す。

一方、イミダゾリウム系イオン液体(常温で液相のイオン)において、冷却時の結晶構造が特異な多形転移を起こす例が知られており、これを用いた結晶構造制御も検討する。

これらのコンポーネント化合物を様々な条件で結晶化させ、キラル結晶を構築する条件を模索する。ここでは、簡便な結晶化条件スクリーニング法を用いて、分子間相互作用を促進または阻害する溶媒を組み合わせる条件の最適化を行う(図2)。

得られた結晶試料について、単結晶 X 線構造解析などを用いて立体構造を決定し、分子構造および結晶化条件と結晶構造との関連を明らかにし、結晶多形の発現条件を検討する。また試料に熱を加えた場合などの動的挙動の観測を行い、物性と結晶構造との関連も明らかにする。

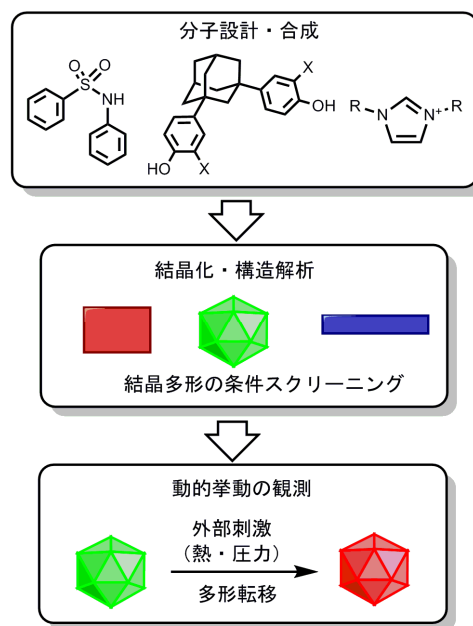


図1 研究方法の進行イメージ

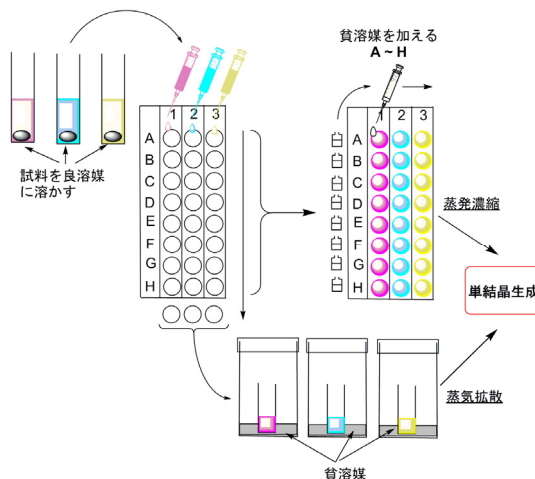


図2 結晶化条件スクリーニングの模式図

4. 研究成果

①芳香族スルホンアミドにおける結晶多形とキラル結晶化

芳香族スルホンアミドは、S-N結合を軸に二つの芳香環がねじれた配置となる *synclinal* 構造が最も安定であることが知られている(図3)。そこで、互いにエナンチオマーの関係にある *+synclinal* 型または *-synclinal* 型の配座異性体(コンフォーマー)が偏って結晶化すれば、キラル結晶が得られることになる。

連携研究者(東屋功)らはこれまでに、様々な芳香族スルホンアミドを合成し、キラル結晶の例を見出している。特に第二級芳香族スルホンアミドにおいては、N-H/O=S水素結合による連鎖構造のパターンが、キラル結晶の発現に影響を与えることが示唆されている。

本研究では、さらに多様なネットワーク構造を形成するために、水素結合部位を導入した芳香族スルホンアミドを合成してその結晶構造を明らかにした(図4)。

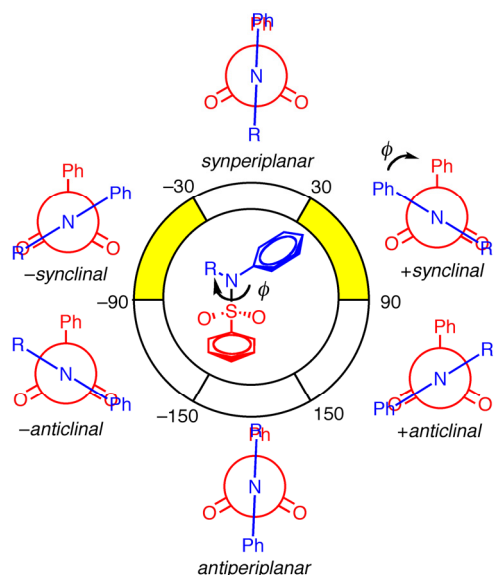


図3 芳香族スルホンアミドにおける立体配座

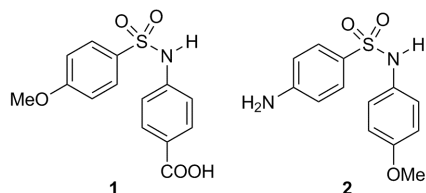


図4 水素結合部位を有する第二級芳香族スルホンアミド

カルボキシ基を持つ化合物 **1** は、メタノールルートルエンからの蒸発濃縮によって空間群 $P-1$ の結晶 **1a** を与えた。この結晶中では、一方の *Synclinal* コンフォーマー同士がカルボン酸の水素結合により二量体を形成している (図 5a)。また、 $S=O$ と NH の水素結合はジグザグ型の配列をとる。しかし結晶化条件を変えることにより、同じ化合物から空間群 $P2_1/c$ の結晶多形 **1b** が得られた。やはりカルボキシ基で二量体を形成しているが、こちらは左右一對のコンフォーマーが二量体を形成し、 $S=O$ と NH の水素結合はストレート型に積層した配列をとることがわかった (図 5b)。

一方、アミノ基を持つ化合物 **2** においても結晶多形が得られた。エタノール-水からの蒸気拡散によって得られる結晶 **2a** の構造は Perlovich らによって報告されており、この結晶中で化合物 **2** は、 $S=O$ と NH の水素結合および $S=O$ とアミノ基の水素結合により、三次元的なネットワークを形成する (図 6a)。しかし、酢酸エチル-シクロヘキサンの蒸発濃縮によって得られた結晶 **2b** では、 $S=O$ とアミノ基の水素結合の形式が **2a** とは異なり、一方の *Synclinal* コンフォーマーだけが配列するキラリ結晶となった (図 6b)。

以上のように、芳香族スルホンアミドにおいて、結晶化条件により、キラリ結晶とアキラリ結晶を選択的に発現することができた。

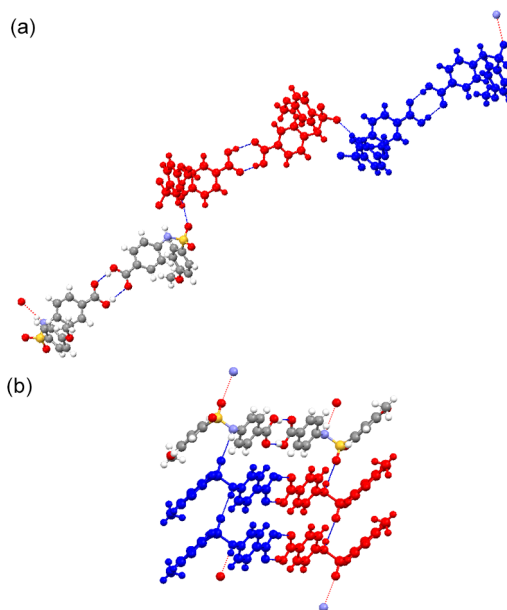


図5 化合物 **1** の結晶多形。(a) **1a** の結晶構造 (アキラリ結晶)。(b) **1b** の結晶構造 (アキラリ結晶)。

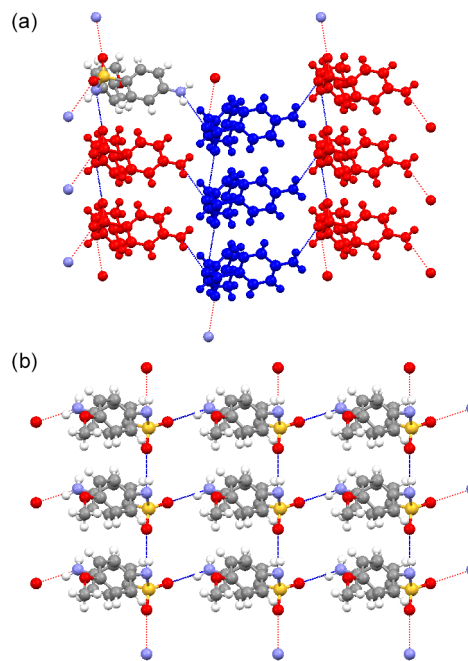


図6 化合物 **2** の結晶多形。(a) **2a** の結晶構造 (アキラリ結晶)。(b) **2b** の結晶構造 (キラリ結晶)。

②β-カルボリン化合物における結晶多形とキラリ結晶化

より単純な構造を持つ β-カルボリン化合物である Harman (**3**) および Harmine (**4**) においても、結晶中で分子間水素結合による連鎖構造が形成されることが知られている (図 7)。そこでこれらの化合物における結晶多形の探索を行った。

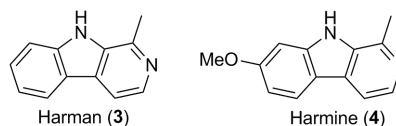


図7 キラリ結晶を生成する β-カルボリン化合物

市販の Harman (3) は、メタノールなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 **3a** (空間群 $P2_12_12_1$) が得られる。しかし、水-エタノールの蒸発濃縮からは、新規の結晶構造 **3b** (空間群 $P2_12_12$) が得られた。これらの結晶多形はどちらもキラル結晶であるが、結晶中ではそれぞれ水素結合によるらせん構造と四量体構造を形成しており、異なる水素結合様式をとることがわかった (図 8)。

一方、Harmine (4) においては、クロロホルムなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 **4a** (空間群 $P2_12_12_1$) が得られる。しかし、メタノール-水の蒸気拡散による結晶化では、新規の結晶構造 **4b** (空間群 $P2_1/c$) が得られた。**4a** はキラル結晶であったが、**4b** はアキラル結晶となっていた (図 9)。したがって Harmine に関しても、結晶化条件により、キラル結晶とアキラル結晶を選択的に発現することができた。

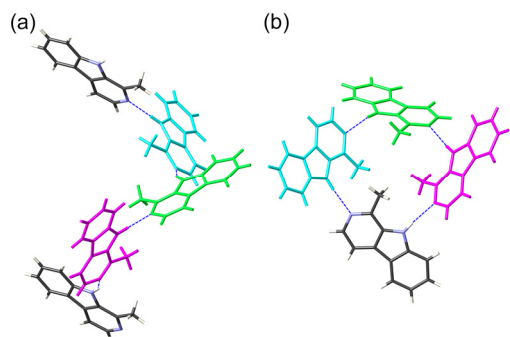


図 8 化合物 **3** の結晶多形。(a) **3a** の結晶構造 (キラル結晶)。(b) **3b** の結晶構造 (キラル結晶)。

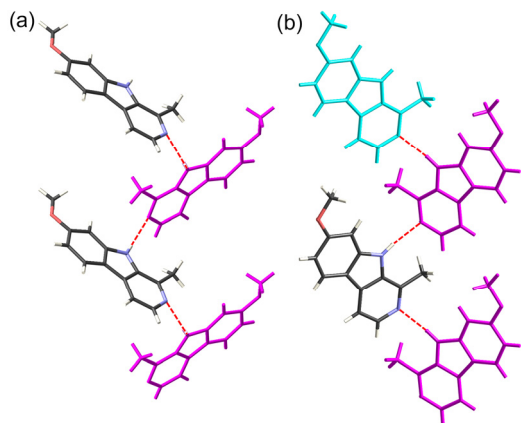
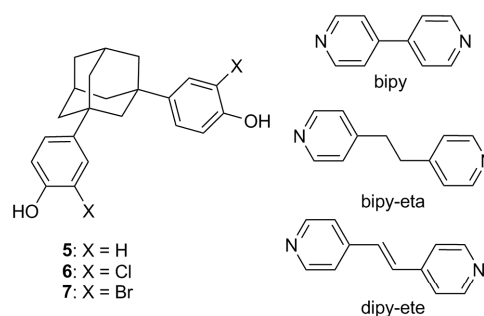


図 9 化合物 **4** の結晶多形。(a) **4a** の結晶構造 (キラル結晶)。(b) **4b** の結晶構造 (アキラル結晶)。

③ アダマンタンコアを持つジオール化合物の共結晶構造

共同研究者 (富永昌英) らが以前に報告した二置換アダマンタン誘導体 (**5-7**) は、折れ曲がった剛直な構造を持ち、水酸基のオルト位の置換基によってフェニル基同士がねじれた配座を取ることが知られている (図 10)。そこでこの分子とビスピリジン系化合物の共結晶化を行い、ねじれた一次元ネットワークの合成を試みた。



	bipy	bipy-eta	dipy-ete
5	5a	5b	5c
6	6a	6b	6c
7	7a	7b	7c

図 10 アダマンタン誘導体とビスピリジン化合物

種々の結晶化溶媒条件を試みた結果、エタノールからの蒸発濃縮により計 8 種類の共結晶が得られた。全ての共結晶において、フェノール性水酸基はピリジン基の窒素原子と水素結合することにより、一次元の無限連鎖構造を形成していることが明らかになった。

中でも、化合物 **5** と 4,4'-bipyridine (bipy) による共結晶 **5a** においては、連鎖構造が非対称ならせん型をとることがわかった。ただし左右のらせんが交互に配列するため、結晶全体ではアキラルな構造となる (空間群 $P2_1/c$, 図 11)。

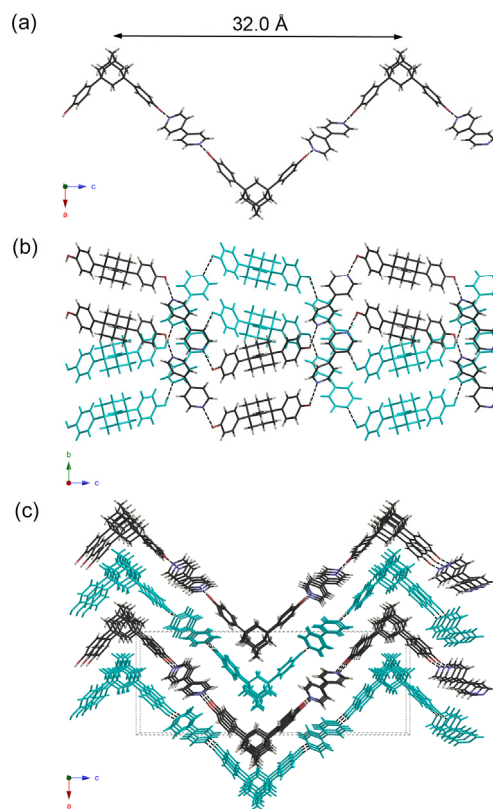


図 11 共結晶 **5a** の構造。空間群 $Pca2_1$ 。(a)水素結合によるらせん型連鎖構造。(b)a 軸方向から見た積層構造。(c)b 軸方向から見たパッキング構造。

その他の共結晶中では、連鎖構造は対称性を持つジグザグ型となったが、それぞれ特異な配列パターンを示しており、コンポーネントの立体的・電子的な要因により多様なネットワーク構造が形成されることがわかった。

④イミダゾリウム系イオン液体における結晶多形と熱挙動

共同研究者（遠藤太佳嗣）らはこれまでに、典型的なイオン液体であるイミダゾリウム系イオンにおいて、熱挙動に関連する複数の結晶相を見出してきた。だがイオン液体 **8** においては、熱的に準安定な結晶相の詳細な構造が不明となっていた（図 12）。そこで本研究では、結晶化条件と X 線構造解析の工夫により、この準安定結晶相の構造および熱挙動との相関を明らかにした。

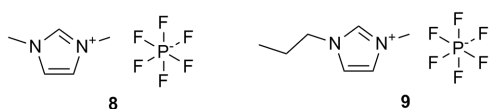


図 12 イミダゾリウム系イオン液体

化合物 **8** は常温では固体 (α 相) であり、364 K で融解する。この融液を冷却していくと結晶化が起り、準安定な β 相が現れる。そこで、少量の **8** をガラスキャピラリーに充てんし、加熱融解後に徐々に冷却したところ、305 K で結晶化が起り、複数の密集した単結晶が得られた。この結晶を単結晶 X 線結晶構造解析装置（コリメーターサイズ ϕ 0.2 mm）で測定し、詳細な結晶構造の解析に成功した。この β 相（空間群 $I4/mcm$ ）においては、アニオンとカチオンがそれぞれレイヤー構造を形成して交互に積層していることがわかった（図 13a, b）。またアニオンとカチオンの間には、複数の CH/F 相互作用が見られた（図 13c）。この構造は α 相とは明らかに異なっており、2 つの相の熱的な安定性の違いと相関があることがわかった。

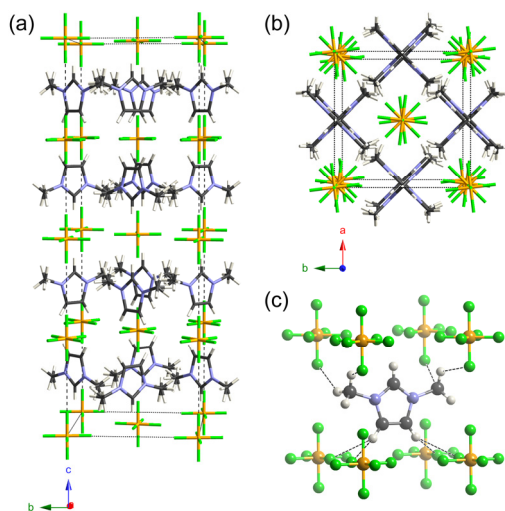


図 13 **8** の β 相の結晶構造。(a) a 軸方向のパッキング構造。(b) c 軸方向のパッキング構造。(c) カチオンと PF_6^- アニオンとの CH/F 相互作用。

またアルキル鎖を伸ばした化合物 **9** においても、新たに結晶構造の解析に成功した（空間群 $P2_1/c$ 、図 14）。これにより、過去の研究と合わせて、アルキル鎖長が 1~4 のアルキルイミダゾリウム- PF_6^- イオン液体における一連の結晶構造が全て明らかとなった。またアルキル鎖長と結晶構造および熱的挙動との相関も明瞭となった。

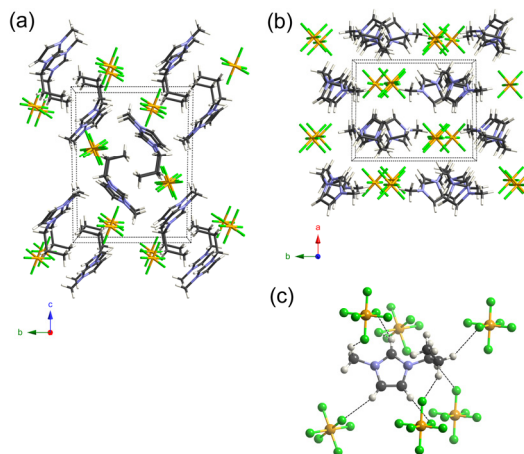


図 14 **9** の結晶構造。(a) a 軸方向のパッキング構造。(b) c 軸方向のパッキング構造。(c) カチオンと PF_6^- アニオンとの CH/F 相互作用。

以上のように本研究では、幅広い化合物群において新たな結晶多形を見出し、その構造的な特徴を明らかにした。またキラリティーを持つ結晶多形の発現にも成功した。これらの成果は、分子デザインと結晶化条件による結晶構造およびキラリティーの制御を実現させる上で、重要な知見になると考えられる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

- ① Takatsugu Endo, Hyuma Masu, Kozo Fujii, Takeshi Morita, Hiroko Seki, Sabyasachi Sen, Keiko Nishikawa. Determination of Missing Crystal Structures in the 1-Alkyl-3-methylimidazolium Hexafluorophosphate Series: Implications on Structure-Property Relationships. *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 5383-5390. 査読有. DOI: 10.1021/cg401293g
- ② Hyuma Masu, Masahide Tominaga, Isao Azumaya. Hydrogen-Bonded 1D Chains Formed from Adamantane-Based Bisphenols and Bispyridines: Influences of Substitution Groups on Phenol Ring. *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*, 752-758. 査読有. DOI: 10.1021/cg301462v

〔学会発表〕（計 5 件）

- ① Hyuma Masu, Masaru Kitazawa, Tatsuro Nakagama. Search and Control of

Polymorphism for β -Carboline Derivatives.

日本化学会第94春期年会、2014年3月27日
～2014年3月30日、名古屋大学（愛知県）

- ② 北澤 大、榎 飛雄真、中釜 達朗、 β -カルボリン類における結晶多形の探索と制御、第22回有機結晶シンポジウム、2013年10月30日～2013年11月1日、北海道大学（北海道）
- ③ 北澤 大、榎 飛雄真、中釜 達朗、水素結合部位を持つ有機低分子における不斉結晶化と結晶多形の観測、有機微量分析研究懇談会創立60周年記念大会シンポジウム、2013年5月30日～2013年6月01日、長良川国際会議場（岐阜県）
- ④ 榎飛雄真、片桐幸輔、石田馨、坂井貴紘、富永昌英、東屋功、芳香族スルホンアミドにおける熔融状態からの結晶多形転移と不斉発現、日本化学会第93春季年会、2013年03月22日～2013年03月25日、立命館大学（滋賀県）
- ⑤ 東屋功、榎飛雄真（他8名）、芳香族スルホンアミドにおける結晶構造と不斉結晶化現象との相関、第21回有機結晶シンポジウム、2012年11月8日～2012年11月10日、東京工業大学（東京都）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎 飛雄真 (MASU, Hyuma)
千葉大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：80412394

(2) 連携研究者

東屋 功 (AZUMAYA, Isao)
東邦大学・薬学部・教授
研究者番号：50276755