

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05834

研究課題名(和文) 外部刺激応答分子の構造変化が誘起する自然光学分割法に関する研究

研究課題名(英文) Studies on spontaneous enantiomeric resolution by conformational change induced external stimuli

研究代表者

高橋 弘樹 (Takahashi, Hiroki)

京都大学・人間・環境学研究所・助教

研究者番号：00321779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラセミ化合物結晶に適応可能な光学分割法である「優先富化現象」の鍵過程は「結晶化の際に自発的に起こる多形転移」と考えられていた。しかし「準安定結晶の自発的崩壊」とエナンチオマーの放出が起これば、本現象を示すことが明らかとなった。外部刺激応答分子の構造変化を利用して「準安定結晶の自発的崩壊」によって本現象を誘起させること目指した。アゾベンゼン類が、UV照射と未照射溶液で分子の会合状態が異なることをATR-FTIRで観測した。また、UV照射溶液を温度可変粉末X線回折のその場測定で、光異性化した分子が低温下で結晶化する過程を観察した。この溶液を昇温すると相転移が起き、その過程も観察することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結晶中での光を照射して分子構造が変化する反応(光異性化)の追跡や分子構造の変化に伴う相転移の過程を観察した例は数多く報告されているが、光反応で異性化する分子が溶液中から結晶を形成の過程についての観測は、過去に例がなかった。今回、溶液中での温度可変粉末X線回折のその場測定によって、光異性化した分子(不安定構造を持つ分子)が、低温下で結晶として析出する過程を観察した。また溶液の温度を昇温すると相転移が起こることを見だし、その過程の観察にも成功した。不安定化学種の結晶化過程の観察法の確立は学術的に大きな意味を持つ。この観測法によって、固体物性の大きな影響を与える結晶多形の検索に応用が可能である。

研究成果の概要(英文)：Preferential enrichment (PE) is a spontaneous enantiomeric resolution phenomenon that is caused by the polymorphic transition of a metastable form into a thermodynamically more stable one during crystallization from a highly supersaturated solution. We have found a new compound showing an excellent PE. The new mechanism was proposed to involve spontaneous disintegration of metastable crystals, followed by selective dissolution of excess homochiral molecules from the brittle deposited crystals during crystallization. Azobenzenes are one of the most important classes of chromophores that undergo trans-to-cis photoisomerization. Azobenzenes were used to investigate spontaneous disintegration of metastable crystals during crystallization under UV conditions by using ATR-FTIR and in situ PXRD measurements. One of azobenzene derivatives crystallized under UV conditions at low temperature. The PXRD pattern of UV conditions was different from that of simulated from single crystal data.

研究分野：構造有機化学

キーワード：光学分割 相転移 結晶多形 結晶化 光異性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ラセミ化合物結晶に適応可能な「優先富化現象」は結晶化過程で自発的に起こる「相転移」が誘起する「対称性の破れ」によって光学分割が引き起こされていることが明らかとなっている。優先富化現象の鍵過程である「結晶化の際に自発的に起こる溶媒アシスト型多形転移」の観測を中心に研究を行ってきた。

単成分系より共結晶などの二成分系の方が、柔軟で多様な分子間の会合様式をとることができることから結晶多形転移を起こし易く、優先富化現象を示す有望な候補化合物群として研究対象としてきた。これまで多形転移の過程を *in situ* ATR-FTIR 測定、*in situ* 温度調節ビデオ顕微鏡観察と *in situ* 温度調節 X 線回折測定を併用して、この現象の鍵過程である多形転移の直接観察を試みてきた。しかし、ある共結晶で結晶構造や分子間相互作用が今まで優先富化現象を示した化合物とは大きく異なり、さらに結晶化の際に多形転移が観測されないにもかかわらず、高効率 (93% ee) で優先富化現象を示すことを見いだした。この化合物の優先富化現象の詳細を調べたところ、多形転移の代わりに、「準安定結晶の自発的崩壊」によって、結晶中に存在する一方のエナンチオマーが過剰なドメインが溶液中に放出されるために本現象が起きていることが示唆された。

この実験結果から、何らかの方法で「自発的に起こる溶媒アシスト型多形転移」または「準安定結晶の自発的崩壊」を誘起することができれば、新たに優先富化現象を示す化合物の対象範囲をかくだいでき、また、簡便に検索することができると考えた。本研究では一つの方法として、外部刺激によって構造を可逆的に変化させる分子を用いることにより、結晶化過程の分子の会合状態を制御して「仮想的に多形転移」または「準安定結晶の自発的崩壊」を起こさせることによって、優先富化現象を誘起できないか考えた。

2. 研究の目的

研究背景でも言及したように、これまで優先富化現象の研究により、結晶化過程でおこる自発的に起こる「相転移」が誘起する「対称性の破れ」によって光学分割が引き起こされていることが明らかとなっている。しかし、「自発的に起こる「相転移」」を引き起こす化合物を見いだすことは容易ではなく、多くの化合物の合成や試行錯誤が必要である。本研究では、「外部刺激応答分子の構造変化」を用いて、結晶化過程において強制的に分子配列を変化させることにより、「仮想的な多形転移」または「準安定結晶の自発的崩壊」を誘起させることによって、優先富化現象の発現が可能か否か検討することとした。

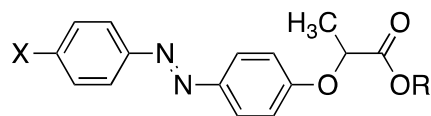
3. 研究の方法

外部刺激応答分子としてアゾベンゼンを用いることとした。優先富化現象を示したプロピオン酸誘導体の分子構造をモチーフとして、アゾベンゼンをもつプロピオン酸誘導体を種々合成して、基礎的な物理化学的性質の確認を行った。得られた化合物の粉末 X 線回折を測定し結晶性を調べた。また、単結晶の作成を行い分子間相互作用 (ホモキラルとヘテロキラルな相互作用) がどのようなになっているかを調べた。示差走査熱量分析 (DSC) 測定を行い、結晶多形の有無を調べた。これらの化合物に結晶について第二次高調波発生 (SHG) の有無を測定し、候補化合物の絞り込みを行った。UV 照射下での溶液中の分子の会合状態を *in situ* ATR-FTIR で測定した。また、結晶化過程を *in situ* 温度制御 X 線回折測定を用いて追跡した。

4. 研究成果

4.1 合成

アゾベンゼン部分に置換基を導入した化合物を種々合成して基本物性の測定を行った。置換基としてはアルキル基、ハロゲンまたはニトロ基を導入した。また、置換基アゾ基に対して 4 位 (*p* 位) または 2 位 (*o* 位) に導入した。プロピオン酸部分は、カルボン酸、エチルエステルまたはメチルエステルを用いた (図 1)。



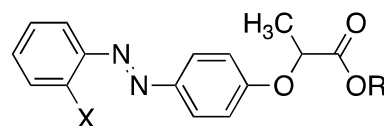
X = H, Me, *i*Pr, F, Cl, Br, NO₂; R = H

X = H, Me, *i*Pr, F, Cl, Br; R = Me

X = H, Me, *i*Pr, F, Cl, Br, NO₂; R = Et

4.2 溶解度

化合物の溶解度は結晶化の際に重要な因子となる。あまり大きな溶解度をもつ分子では、結晶が析出した後も結晶表面と溶液での溶解平衡のため、優先富化が起こった後に、溶液で高い ee を保てないことが明らかとなっている。溶解度は、2-PrOH を用いて 20 °C で測定した。



X = Me, F, Cl, Br; R = H

X = Me, F, Cl, Br; R = Et

図 1 合成した化合物の分子構造

アゾベンゼン部にアルキル基を導入したプロピオン酸エステル類は、オイルか粘度の高い固体として得られたため、溶解度の測定は行えなかった。これらを加水分解したカルボン酸類は固体として得られ、アルキル鎖が大きくなるに従って溶解度が大きくなった。ハロゲンを導入したカルボン酸類は、Br < Cl < F の順に溶解度が大きくなった。エステル類では、Cl と Br 基で結晶が得られたが、溶解度

は高めであった。ニトロ基を導入したカルボン酸類は、2-PrOH に対する溶解度が著しく小さくかった。種々の溶媒を用いて溶解を試みたが、適切な溶媒を見つけることができなかった。4 位(*p* 位)と 2 位(*o* 位)の化合物では、2 位に置換基を持つ化合物の方が溶解度は若干高めであったが、両者ともほぼ同じ傾向であった。

4.3 光定常状態と半減期の測定

アゾベンゼンは光照射を行うと trans 体から cis 体へ異性化するが、全ての分子が cis 体へ異性化しない。通常、優先富化では超過飽和溶液を用いて結晶化を行ため、光定常状態に達するまでに時間がかかると予想された。濃度が比較的高い条件での光定常状態に達する時間と cis/trans 比を NMR によって調査した。光照射は 4W/cm² 365 nm LED を用いた。光照射時間を変えて、cis/trans 比を決定した。カルボン酸類ではアゾベンゼンにある置換に関係なく 25 分以上照射しても cis/trans 比の変化は見られず、cis : trans = 70-75 : 30-25 の範囲であることがわかった。次に光定常状態から、cis 体が trans 体へ戻るまでの時間を各温度で測定し、半減期を求めた。カルボン酸類に関しては、287 K で半減期が 15-25 分程度であった。一方エステル類は、半減期は数日間と長く、また、加熱しても cis 体が trans 体へ異性化するのに数日間かかることがわかった。カルボン酸類とエステル類いずれも、白色光の照射により直ちに trans 体に変換された。

4.4 FT-IR 測定による光異性化の観察

固体状態で UV 照射時と未照射時の IR を測定したところ、スペクトルに顕著な違いを見ることはできなかった。一方、In situ ATR-FTIR を用いて、溶液中での UV 照射中と照射後の溶液を測定したスペクトルでは、両者に違いがあることがわかった(図 2)。このことは、溶液中での分子間の相互作用が変化していることを示しており、会合状態に違いがあることがわかった。

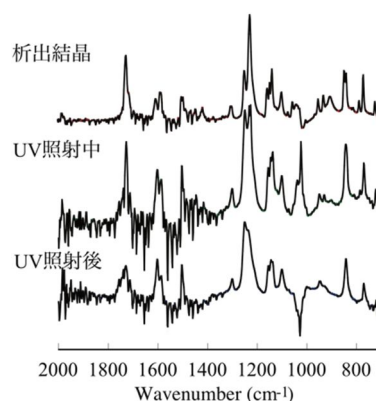


図 2 In situ ATR-FTIR 測定

4.5 示差走査熱量分析 (DSC) による結晶多形の確認

合成して得られた粉末試料に結晶多形が存在するか否かを確認するために DSC 測定を行った。いずれの化合物においても一つのシャープな吸熱ピークを与え多形の存在は確認できなかった。

4.6 粉末 X 線回折 (PXRD) の測定

光照射と未照射で析出する結晶を区別するため PXRD 測定を行った。また、PXRD パターンから結晶性を評価した。また、単結晶が得られた化合物については、単結晶 X 線回折データからシミュレーションした回折パターンと粉末回折パターンを比較した。

4.7 結晶化条件の検討と in situ 温度制御 X 線回折測定法 (In situ PXRD)

2-PrOH を用いたときの加熱溶解度は 20 の溶解度の 5 倍程度であることがわかった。この結果から優先富化実験の結晶化条件は、過飽和度 5 倍とした。光照射して生成した cis 体の溶解度は trans 体に比べてかなり溶解度が高かった。In situ PXRD では温度を変えて測定を行い結晶化する最適温度を決定した。

アゾベンゼンに置換基をもたない化合物を用いて in situ PXRD 測定を行った。温度を最適化したところ、UV 照射溶液を -20 まで冷却すると結晶が析出してきたが、析出するまでに 11 時間要した。この化合物の cis 体から trans 体への活性化エネルギーから、-20 での半減期を計算したところ約 56 時間であった。結晶化に 11 時間要したが、溶液中には十分に cis 体が存在していると考えられる。この PXRD パターンは、単結晶 X 線回折データからシミュレーションして得られた回折パターンと異なっていた。この結晶は -20 では一日たっても、回折パターンに変化はなく、溶液中で安定に存在することがわかった。次に、この結晶をとりだし、熱分析(示差熱・熱重量/質量同時分析, TG-DTA-MASS 分析)を行ったところ、化合物と 2-PrOH が 1 : 0.6 の溶媒和物結晶であることがわかった。この結晶を含む溶液の温度を 5 まで昇温すると、2 時間以内に単結晶と同じ構造に転移することがわかった(図 3)。

比較実験として UV 未照射溶液を -20 まで冷却したところ直ちに結晶が析出し、析出した結晶の回折パターンは単結晶のデータと同様であった。この実験からも、UV 照射下 -20 で析出した結晶は cis 体を含む結晶であることが支持された。

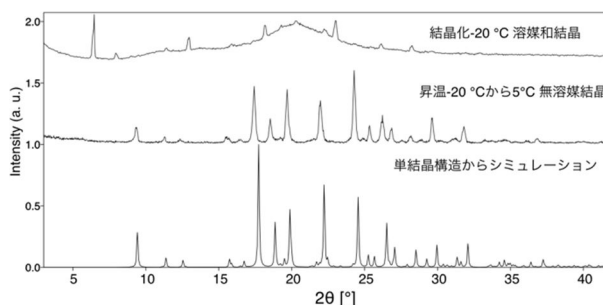


図 3 In situ PXRD 測定

4.8 分子構造の拡張と結晶形態

上記に述べたように、合成した化合物は UV 照射をして cis 体に異性化すると、溶解度が上昇した。溶解度を調節するためにアゾベンゼン部を 2 つ導入した化合物を合成して、その物性を調査した(図 4)。溶解度は、モノアゾベンゼン誘導体より、低くなることを確認した。

4 位にクロロ基を持つビスアゾベンゼン誘導体の単結晶を作成したところ、キラルな空間群($P2_12_12_1$)をもつ結晶(コングロメレート)が得られた。この化合物に優先晶出法を適用して光学分割を達成した。しかし、この化合物に UV 照射すると複数の構造異性体が生じたため、その結晶化の過程を追跡することはできなかった。

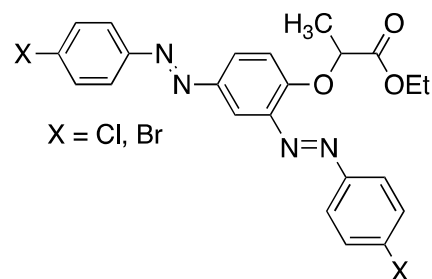


図 4 新たに合成した分子

4.9 まとめ

アゾベンゼン部をもつプロピオン酸誘導体を種々合成した。無置換アゾベンゼン誘導体の UV 照射溶液を -20°C で結晶化させると、光異性化した cis 体を含む溶媒和物結晶が析出することが温度制御 in situ PXRD 測定によって明らかとなった。この溶媒和結晶は、 5°C で放置すると 2 時間以内に溶媒を含まない trans 体からなる結晶に相転移することがわかった。この転移を利用することで、優先富化現象の鍵過程である「結晶化の際に自発的に起こる溶媒アシスト型多形転移」を模倣することができ、今後、優先富化現象への応用が期待できる。また、ビスアゾベンゼン化合物を合成し、この結晶はコングロメレートであった。優先晶出法を適用し光学分割を行うことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 H. TAKAHASHI |
| 2. 発表標題 Observation of Polymorphic Transition in Solution By Using Photoisomerization of Azobenzene Derivatives |
| 3. 学会等名 Asian Crystallization Technology Symposium 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 弘樹 |
| 2. 発表標題 プロピオン酸誘導体の共結晶化と優先富化現象の発現 |
| 3. 学会等名 有機結晶シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋 弘樹 |
| 2. 発表標題 アゾベンゼン誘導体の光異性化による溶液中の会合構造の変化と多形転移の観察 |
| 3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|