

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24350064

研究課題名(和文) 超過飽和溶液・融解体・結晶共粉碎等ユニークなアプローチによるキラリティー増幅

研究課題名(英文) Chirality amplification through unique crystallization - supersaturated solution, melt and crystal co grinding

研究代表者

黒田 玲子 (KURODA, REIKO)

東京理科大学・総合研究機構・教授

研究者番号：90186552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：2-(4-chlorophenylthio)-3-methyl-2-cyclohexen-1-oneは通常の結晶化ではラセミ結晶を生成するが、過冷却融液にp-Me誘導体のキラル種結晶を導入することにより、100%のキラリティー転写でキラルな結晶を作ること成功した。このようにして誘導されたキラル結晶が、わずかな熱・機械的刺激でアキラル結晶に固相転移を起こすことも見つけ、DSC, DFT計算などで構造の安定性等を考察した。結晶光反応の予備実験で、初期にはエナンチオ選択性を示す結果も得た

研究成果の概要(英文)：100% chirality amplification was achieved by crystallization of super-cooled melt of 2-(4-chlorophenylthio)-3-methyl-2-cyclohexen-1-one (p-Cl) which always produces achiral crystals from conventional crystallization, using one chiral crystal of its methyl analogue as a seed. Chiral crystals thus induced however go back to the achiral form by facile thermal or mechanical stimuli. The reason underneath was studied with DSC and DFT calculation. Photocyclization reaction of the chiral crystals of p-Cl exhibited enantio-selectivity at its early stage.

研究分野：キラリティーの化学

キーワード：キラリティー 結晶工学 結晶成長 超分子結晶 結晶多形

1. 研究開始当初の背景

(1)軸不斉を持つ化合物は、溶液中では結合軸周りの回転が自由であるためキラリティーを示さないが、結晶中ではコンフォメーションが固定されるためにキラルとなる。結晶状態の光反応では、分子のコンフォメーションの自由度が大きく増加しない限り、反応生成物は結晶構造を反映したものとなる。研究代表者はこれまでに固相光反応の立体選択性(trans vs cis)が結晶内で分子が置かれた環境に大きく依存することを見つけて報告している。アキラルな空間群に属する結晶では単位格子中に両方のエナンチオマーが充填されているために、ラセミ混合物として生成物が得られ、コンフォメーションが固定される固体状態での反応の長所が失われる。

溶液状態及びアキラルな結晶の光反応で得られたラセミ混合物は、再結晶やカラムクロマトグラフィなど一般的な精製手段では分離することができず、高価なキラルカラムやジアステレオマー形成など複雑な精製法が必要となる。この問題に対する解決策としては、キラルな空間群に属し、一方のキラリティーの分子しか含まない結晶をエンジニアリングすることである。しかし、片方のエナンチオマーのみからなるキラル結晶は自然には得られにくく、9割の化合物は、より熱力学的に安定なラセミ結晶として得られることが知られている。

2. 研究の目的

(1)通常アキラル結晶を作る化合物のキラル結晶を作成することを目的とした。これが可能となれば、最近、報告され議論を呼んだ conglomerate 結晶の水溶液 slurry を攪拌してキラリティーを 100%一方に偏らせることも夢ではなくなる。一般的にはキラルな溶媒や添加剤を用いた結晶成長が利用されるが、溶媒分子や添加剤が結晶内に包摂されてしまうという問題がある。結晶構造の制御には分子認識・分子間相互作用の利用が適切であり、溶媒を用いずに固体同士を直に接触させる方法が従来の溶液法よりも効果的に分子間に相互作用を及ぼすことができると期待される。実際に、結晶同士を共粉砕することによって、溶液からのものとは異なる結晶が生成することや興味深い物性の発現することなどを研究代表者は世界に先駆けて報告している。

そこで、今回、マトリクス内での微量の外部キラル源添加による分子の再配列を、超過飽和溶液、融解体からの結晶成長等で誘導させるという、未開拓分野に挑戦した。

(2)本研究の対象として取り扱った 2-(4-substituted phenylthio)-3-methyl-2-cyclohexen-1-one は、溶液内では 2つの環状骨格が硫黄との結合軸周りに自由に回転できる一方で、結晶中ではコンフォメーションが固定される軸不斉化合物である。パラ位に塩素を導

入した 2-(4-chlorophenylthio)-3-methyl-2-cyclohexen-1-one (*p*-Cl)は溶液からの結晶成長によりアキラルな結晶を生成する。一方、メチル基誘導体(*p*-Me)は、キラルな空間群 $P2_12_12_1$ で結晶化する。したがって、*p*-Me 結晶を用いた、*p*-Cl 体のキラル結晶の生成、キラリティーの転写・増幅を目的とし、溶媒を除去した *p*-Cl 超過飽和溶液あるいは加熱融解後に過冷却させた *p*-Cl 過冷却融液への *p*-Me 種結晶の投入による結晶化、結晶共粉砕による結晶化を試みた。結晶化という化学反応を要しない簡単なプロセスで、左右一方の化合物のみを選択的に得る手法とその科学の確立をめざした。製薬、食品業界等にも大きな貢献をすると期待されるし、生命の起源の謎にキラリティーの観点から迫ることも期待できる。

3. 研究の方法

(1)オルト-体に関してすでに報告した手法を若干変更して、*p*-Cl および *p*-Me を合成した。種結晶として用いる *p*-Me の絶対構造は、予め X 線構造解析を行い Flack parameter を基に決定した。超過飽和溶液の場合には、溶媒が残っていないことを NMR で確認して、結晶化に供した。結晶共粉砕法は、2種の結晶を定量的に共粉砕したが、キラルな *p*-Me の場合は、同じキラリティーの結晶を複数用いた。過冷却融液は、*p*-Cl を加熱して融解させた後、融点以下に冷却することで作成した。これらの超過飽和溶液ないし過冷却融液に *p*-Me 結晶を種として投入することで *p*-Cl の結晶成長を開始させた。固化した *p*-Cl 結晶に対して X 線結晶構造解析を行うことによってキラリティーが誘導されていることを確認した。*p*-Cl のキラル結晶のキラリティーは高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によっても決定した。

(2)固相光反応を行い、軸不斉出発物質を不斉炭素原子を持ったキラルな化合物に変換した。これにより、結晶内での出発分子のキラリティーが生成物へと保持できるかを突き止めた。

(3)容易な結晶変換現象を見つけ、熱解析、DFT 計算等で安定性を考察した。

4. 研究成果

(1)*p*-Cl と *p*-Me の混合溶液からの従来通常の結晶化では、量比によって *p*-Cl ないし *p*-Me の結晶構造を有した共結晶が得られたが、結晶内には *p*-Me 分子が含まれていた。したがって、純粋な *p*-Cl のキラル結晶生成の目的には不向きであることを確認した。

(2)結晶共粉砕法においても共結晶が生成されたが、混合溶液の場合と同様に、混合量比に依存していた。*p*-Cl : *p*-Me = 1.1 : 1.0 まではキラルな *p*-Me と同構造の共結晶を生成するが、それ以上 *p*-Cl が多くなると、

アキラルな *p*-Cl と同構造となり、目的には不向きであることを確認した。

(3) 超過飽和溶液からは、種結晶に接触しているところから結晶成長が開始し、30 分以内に溶液は完全に結晶化した。成長する結晶の形状は短冊状で、自然に結晶化した $P\bar{1}$ の形状とは明らかに異なっていた。種結晶の近傍、離れた点から結晶を取り出し、構造解析を行った結果、ほぼ 100%キラリティーが転写されたキラル結晶を成長させることに成功したことが明らかとなった。この構造の *p*-Cl 結晶は、種結晶の影響無しでは得ることができなかったものである。

(4) 溶媒除去の必要のない過冷却融液を用いた実験を(3)と同様に行った。*p*-Cl を融点である 71 °C 以上に加熱することによって融解液を作成し、過冷却状態を保った。この過冷却融液に *p*-Me($P2_12_12_1$)結晶を種結晶として投入すると、種結晶との接触箇所から *p*-Cl の結晶化がゆっくりと進行した (図 1)。この結晶の成長速度は、 $P\bar{1}$ が自然に結晶化する速度よりもあきらかに遅かった。



図 1 *p*-Me 種結晶の投入によって成長した *p*-Cl 結晶

種結晶から近い箇所で成長した結晶は、種に用いた *p*-Me と同構造(図 2)であり、キラリティーも 100% 転写されていた。種結晶から離れた箇所で成長した結晶のキラリティーは時々反転しており、種結晶から独立して結晶化したと思われるところでは $P\bar{1}$ 結晶が成長することもあった。これらの結果から、種結晶の影響力は成長箇所と種結晶との距離に依存していることが示唆された。また、成長した $P2_12_12_1$ 結晶の高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によって *p*-Cl 分子が 100%含まれていることが示され、*p*-Cl 過冷却融液に *p*-Me 結晶が溶出し、その結果キラル結晶が構築されるという可能性は棄却された。

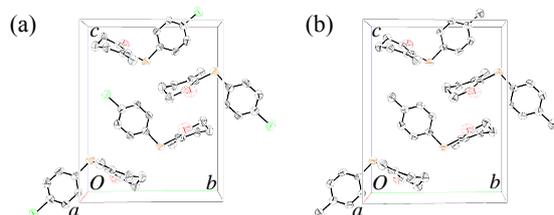


図 2 結晶構造の比較。(a) *p*-Cl, (b) *p*-Me

(5) 種結晶の投入によって成長した *p*-Cl のキラル結晶の当初の形状は無色透明の短冊状であったが、時間の経過に伴って色が濁って透明性を失い、表面の形状が粉末状に崩れていった。この分解は室温下で観察され、-25 °C の冷凍庫内で保存すれば少なくとも 1 ヶ月は安定に取り扱うことができた。分解の過程を単結晶 X 線回折で追跡した結果、単結晶を室温に置いて約 2 時間後には粉末状になることが明らかになった。更に時間が経過すると分解した結晶の一部は $P\bar{1}$ として構造を決定することができ、キラルな $P2_12_12_1$ 結晶からアキラルな $P\bar{1}$ 結晶へ結晶状態で相転位(ラセミ化)が進行しているという面白い現象を見つけた。この結果は、結晶中でキラル反転が容易に起こり、ホモキラルな結晶よりもラセミ結晶の方が安定であることを示唆している。

機械刺激でも容易に相転移を起こすことを見つけた。 $P2_12_12_1$ 結晶をメノウ乳鉢で粉砕すると、1,2 回磨り潰しただけでは元の構造は保たれていたが、3 回磨り潰すと $P2_12_12_1$ のピークが消失して $P\bar{1}$ の回折像となることを粉末 X 線回折から明らかにした。

(6) *p*-Cl 結晶の 2 つの結晶構造の安定性を DFT 計算で比較したところ、予想に反し、ほぼ同程度、若干キラル構造の方が安定という結果を得た。DSC による熱解析もおこなったが、今後、*p*-Cl 結晶の相転位における分子のダイナミクスを考察する予定である。

(7) *p*-Cl の $P2_12_12_1$ 結晶に UV 光を照射し、環化反応により不斉炭素原子を持ったキラル化合物の生成を行った。照射時間が長くなると結晶は融解する。光反応生成物のキラリティーを、キラルカラムを搭載した HPLC で調べた結果、50:50 のエナンチオ比であった。このラセミ化の原因は、結晶の融解によって分子のキラリティーを維持できなくなったためと考えられる。そこで、結晶が融け出す前に光照射を止めたところ、出発物質がほとんどではあったが、光反応生成物は 96:4 という高いエナンチオ比で得ることができた。反応のごく初期ではあるが、結晶構造のキラリティーを保持して光反応が進行していることが示された。現在、光反応生成物の構造決定と結晶中のキラリティーとの関連を調査中である。

(8) 本研究によって、溶媒のまったく含まれない超過飽和溶液および過冷却融液へキラルな種結晶を導入することにより、この方法以外では得られない構造の結晶が生成し、キラリティーを誘導・転写・増幅させることができることが示すことができた。現在、結晶成長条件ならびに他の化合物への応用を検討している。

<引用文献>

R. Sekiya, R. Kuroda, Controlling stereo-selectivity of solid-state photo-reactions by co-crystal formation *Chem. Commun.*, 2011, 47, pp. 10097 – 10099, DOI: 10.1039/C1CC13484A.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

T. Wakabayashi, S. Kitamura, H. Tabata, R. Kuroda, Y. Imai, Tunability of guest release properties and crystal structures in a supramolecular benzothiophene heterocyclic host complex, *CrystEngComm*, 査読有、2015, 17, pp. 3064-3069, DOI: 10.1039/c4ce02496f.

Y. Tanaka, H. Tabata, N. Tajima, R. Kuroda, Y. Imai, Control of crystal structures of fluorescent two-component supramolecular systems by varying substituents and their positions, *CrystEngComm*. 査読有、2014, 16, pp. 1741-1748, DOI: 10.1039/C3CE42128G.

M. Hirayama, Y. Kobayashi, Y. Tanaka, T. Sato, T. Harada, N. Tajima, R. Kuroda, M. Fujiki, Y. Imai, Chiral optical properties of phenyloxazoline derivatives that appear only in the solid state, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有、2014, pp.719-724, DOI: 10.1002/ejoc.201301379.

E. Yotsumoto, T. Inoue, T. Wakabayashi, T. Amako, N. Tajima, R. Kuroda, Y. Imai, Characteristic solid-state color properties and crystal structures of 2-methyl-3-chlorophenylthio-1,4-naphthalenedione, *J. Mol. Str.* 査読有、2014, 1056-1057, pp. 189-193. Doi.org/10.101016/j.molstruc.2013.10.001.

K. Ookuma, T. Amako, H. Aoyama, T. Sato, N. Tajima, R. Kuroda, Y. Imai, Polymorphism of supramolecular charge-transfer complex composed of 10,10'-dihydroxy-9,9'-biphenanthryl and p-benzoquinone, *Mole. Cryst. Liq. Cryst.*, 査読有、2014, 592, pp. 209-217, DOI: 10.1080/15421406.2013.841558.

N. Taniguchi, R. Shimomaki, T. Amako, T. Sato, H. Tokutome, N. Tajima, R. Kuroda, M. Fujiki, and Y. Imai, Preparation of a Spontaneously Resolved Chiral Fluorescent System Containing 4-(2-Arylethynyl)-benzoic Acid, *Asian J. Org. Chem.*, 査読有、2013, 2, pp. 681-687. DOI: 10.1002/ajoc.201300084.

T. Kimoto, T. Amako, N. Tajima, R. Kuroda, M. Fujiki, Y. Imai, Control of Solid-State Circularly Polarized Luminescence of Binaphthyl Organic Fluorophores through Environmental Changes, *Asian J. Org. Chem.*, 査読有、2013, 2, pp. 404-410, DOI:10.1002/ajoc.201300034.

N. Iwase, Y. Kobayashi, T. Kinuta, T. Sato, N. Tajima, R. Kuroda, Y. Matsubara, Y. Imai, Solid-state visible

molecular recognition system of bisphenol A and its derivatives by solid co-grinding crystallization with benzoquinone. *CrystEngComm.*, 査読有、2012, 14, pp. 8599-8605. DOI: 10.1039/C2CE26148K.

T. Okuno, Y. Sakoda, T. Kinuta, T. Sato, H. Tokutome, N. Tajima, Y. Nakano, M. Fujiki, R. Kuroda, Y. Imai, Dependence of Solid-State Optical Properties on Binding Groups in Biphenyl Acid/Amine Supramolecular Organic Complexes. *CrystEngComm.*, 査読有、2012, 14, pp. 4819-4825. DOI: 10.1039/C2CE25259G.

Y. Kobayashi, T. Kinuta, T. Sato, T. Harada, R. Kuroda, Y. Matsubara, Y. Imai, Polymorphic supramolecular organic fluorophore composed of 2-naphthalene-carboxylic acid and benzylamine. *CrystEngComm.*, 査読有、14, 2012, pp. 1468-1472. DOI: 10.1039/C1CE06262J.

[学会発表] (計 59 件)

黒田玲子, 結晶のスゴ技 キラリティーの創生・転写・増幅と光反応, **特別講演**, 有機結晶部会シンポジウム、東邦大習志野キャンパス, 千葉県船橋市, 2014.9.15-17 .

R. Kuroda, R. Sekiya, R. Suzuki, Y. Hatano, H. Tabata, Chiral Amplification through Crystallization: Solution, (Seeding and Solid Co-grinding Crystallization. Invited lecture). Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, 4, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, 17-20, June, 2014.

R. Kuroda, Unique solid-state reactions and molecular rearrangements controlled by crystal structures, Keynote, ICCOSSXX, Oxford, U.K., 04-07, August, 2013.

R. Kuroda, Chirality as a crossroad of chemistry, physics and biology, Invited lecture, Symmetry and Chirality in Chemistry and Physics, Symmetry Festival 2013 Delft, The Netherlands, 2-7 August, 2013.

R. Kuroda, Molecules, crystals and living organisms looking through the eyes of chirality, Invited, Nano Gathering, Marstrand, Gotenburg, Sweden, 17-18, June, 2013.

6. 研究組織

(1)研究代表者

黒田 玲子 (KURODA Reiko)
東京理科大学総合研究機構・教授、研究者番号
90186552