

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410005

研究課題名(和文)結晶相転移とプロトン移動互変異性化による結晶色調変化の解明

研究課題名(英文)Elucidation of crystal colour change mechanism by crystalline state phase transition and proton transfer

研究代表者

植草 秀裕 (UEKUSA, Hidehiro)

東京工業大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：60242260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：結晶周囲の環境である湿度や有機蒸気に応じて結晶が相転移し、色調変化を示すベイボクロミズム有機結晶の原理を明らかにし、さらに効率的に色変化を示す有機結晶を設計した。

キノロン系抗生物質ピペミド酸三水合物結晶はアセトニトリル蒸気・水蒸気適用により、結晶相脱水・水和を起こし、無水和物結晶・三水合物結晶に可逆的に転移する。この際に無色から黄色への色調変化をベイボクロミズムとして示す。粉末未知結晶構造解析法を駆使した結晶構造解析の結果、分子間水素結合の変化を引き金とする分子内プロトン転移が起こり、分子軌道のエネルギーレベルが変化して色調変化を引き起こすメカニズムが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：A wide range of screening of vapochromic organic crystals, a series of quinolone and new-quinolone antibiotic drugs were found to show vapochromic feature. Pipemidic acid trihydrate crystal showed dehydration phase transition by acetonitrile vapor, and back to be hydrate by humidity application. During this transition, the crystal color turned from colorless to yellow as the result of vapochromism. The crystal structure of the pipemidic acid anhydrous phase was determined at the first time by utilizing the Structure Determination from Powder diffraction Data technique which was recently developed. From the comparison of the crystal structures between before and after dehydration, molecular position rearrangement in the crystal induced an intra-molecular proton-transfer which affected the energy level of the molecular orbitals.

研究分野：有機結晶化学

キーワード：有機結晶 X線結晶構造解析 ベイボクロミズム 粉末結晶解析 単結晶構造解析 脱水転移 水和転移

1. 研究開始当初の背景

化合物の色変化はそれ自体が多くの興味を引きつけるものであるが、特に色変化を示す化合物がセンサーとしての機能を持つという観点は実用上からも重要である。一般に可逆的な色変化はクロミズムと総称される。光による可逆的な色変化はフォトクロミズムとして知られ、光量変化ガラス、DVDやCDなどの光学的情報記録媒体で実用化されている。また、温度による色変化であるサーモクロミズム、電気による色変化(エレクトロクロミズム)、力による色変化(ピエゾクロミズム)も知られている。これらの中で、蒸気(ガス)による色変化であるベイポクロミズムは、蒸気の検出が他の方法では困難であることから特に注目される機能である。ベイポクロミズムを示す固体は、多くは錯体結晶であり、蒸気分子と錯体分子との相互作用、時には直接的な配位により、金属のd電子状態が影響を受け、容易に色変化を示すメカニズムが知られている。

一方、有機分子によるベイポクロミズムはわずか数例のみ知られており、そのメカニズムもさまざまである。金属非依存のセンサー物質は、環境面、コスト面、重量面などから期待されるべきであるが、これまでの実例の少なさをゆえに、統一された開発方針が立たない状況であった。

その中で一つの例が報告者のグループで見出されている。5-アミノイソフタル酸水和物結晶は薄いピンク色であるが、アルコールやアセトニトリル蒸気の適用により、容易に脱水和し、無水和物結晶へと転移する。この結晶は黄色であり湿度により元のピンク水和物相へと戻ることが分かった。このような蒸気による脱水和・水和減少が引き金となり、分子構造や分子の電子状態に影響をおよぼすことで有機分子結晶のベイポクロミズムが発現する現象が、有機ベイポクロミズム物質の展開のキーになると考えた。

2. 研究の目的

結晶周囲の環境(空気中の湿度など)に応じて結晶が相転移し、色調変化を示す有機結晶が見いだされた。この特異な現象(ベイポクロミズム)の原因を調べ、さらに効率的に色変化を示す有機結晶を設計することを目的としている。特に三次元の詳細な分子構造変化を結晶解析により明らかにし色変化の原因を解明するが、当研究では、結晶相転移の過程で、プロトン転移による互変異性を起こす分子の利用を鍵とし、また粉末状態の結晶から構造解析を可能にする、粉末未知結晶解析法を重要な手法として用いる。ベイポクロミズム結晶は各種センサーとしての応用が期待され、色変化の機構解明、それに基づく色変化制御ができれば応用面でも期待される。

ベイポクロミズム結晶は気体・蒸気センサー物質として重要であり、多形転移の構造研究対象としても興味深い、特に有機物結晶

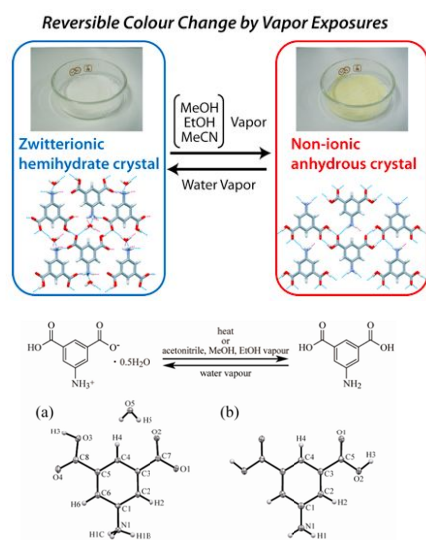
による実例は国内外において、ほとんど知られていない。しかし、光などのエネルギーを使わない温和な条件で、色変化という分かりやすいユニークな反応であるため、ベイポクロミズム結晶を創製し、機構解明を行う事ができれば、現在のフォトクロミズム結晶研究と同様の広い研究分野となることが期待され、物質科学に加え、相転移現象を扱う物理化学、物理有機化学など関連する広い分野に波及する。

また、これまで述べたように、金属を使わない有機ベイポクロミズム結晶を作る事、そのメカニズム解明を粉末結晶解析法で行う事は本研究の特徴であるが、そのキーとなる化合物として、5-アミノイソフタル酸および類似化合物の可能性に注目している。申請者は最近、この化合物の水和多形結晶転移に伴い分子内プロトン移動(互変異性)が起こり結晶は白色から黄色へ大きく色変化を起こすことを見いだした(下図参照)。

これは互変異性体間のエネルギー差が小さい事から、結晶環境のような外部要因で容易に互変異性化が起こり、色変化が観測されると考えている。この様な互変異性による色変化によるベイポクロミズムはこれまで報告例がなく、クロミズム研究に新しい観点を加えるものである。

そこで、本研究ではこの知見をさらに発展させ、有機分子の結晶環境を変化させる事で、特に互変異性や分子内プロトン転移を誘起し、ベイポクロミズムを発現・制御するような、新しいベイポクロミズム結晶を創製することを三年間の研究の到達可能性が高い目的としている。また、多様な蒸気によるベイポクロミズム発現もターゲットにしている。

以下では、研究のキーとなる5-アミノイソフタル酸のベイポクロミズムについて説明する。



この研究は Kotaro Fujii, Aya Sakon, Akiko Sekine and Hidehiro Uekusa, "Reversible color switching of an organic crystal

induced by organic solvent vapors ”, Cryst. Growth Des., 11, 4305-4308(2011).として発表した。5-アミノ-イソフタル酸は白色の水和物結晶が知られているが、有機蒸気を適用する事で、結晶相脱水反応が起こり、黄色の無水和物結晶に疑似多形転移する。それぞれの結晶構造解析の結果から、水和物では分子内のカルボキシル基からアミノ基へプロトンが移動した双性イオンとして存在しているが、脱水に伴う分子間水素結合の組み替えにより、無水和物結晶では、プロトンが戻った中性分子として存在することが分かった。一方、色変化はプロトン移動による分子内の電子状態変化に起因すると考え、分子軌道法により可視吸収スペクトルを計算したところ、実測スペクトルをよく再現した。つまり、疑似多形転移による結晶環境の変化が、容易に互変異性を引き起こし色変化にいたる興味深い例であると理解される。

本研究では、このベイポクロミズムをプロトタイプとして、新しい特性を持ったベイポクロミズム結晶を創製し、粉末結晶解析法を活用して結晶構造変化とそのメカニズム解明を行うことを目的とするものである。

3. 研究の方法

(1) 「化合物スクリーニング」

まず、広くベイポクロミズムを示す有機化合物をスクリーニングすることが重要であった。また目的で述べたように、分子内プロトン転移による、中性、双性イオン分子の互変性が鍵となると考え、プロトン供与性のカルボキシル基、プロトン受容性のアミノ基を分子内に合わせ持つことをスクリーニングの条件とした。また、結晶の水和脱水を使った結晶環境の制御を行うために、水和物結晶、できれば高水和結晶が存在することも重要な要件であった。

(2) 「蒸気による結晶多形転移」

上記のベイポクロミズムの原理として蒸気による結晶多形転移が重要である。一般に蒸気(分子)が固体中(結晶中)に取り込まれることで、結晶構造転移を引き起こし、溶媒和物結晶へと変化する。近年、溶媒和物結晶(水和物結晶など)は、元の結晶に対して、同じ分子から構成されるが結晶環境が異なるという観点から、一種の多形結晶である「疑似多形結晶」と見なされている。申請者はこれまでに、結晶に蒸気を適用することにより、溶媒和だけでなく、脱溶媒和、溶媒分子交換、溶媒を含まない多形転移など興味深い現象を見いだしている。蒸気によるこれらの多様な作用は、光エネルギーなどが不要な温和な条件で様々な結晶転移(物質変換)を実現する手法として重要である。

(3) 「粉末結晶構造解析」

一方、結晶の疑似多形構造転移の進行に伴い結晶が崩壊して、粉末結晶状態になる事が

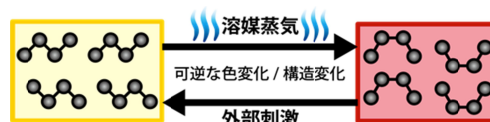
多く、単結晶X線結晶解析は期待できない。このため転移中、転移後の詳細な結晶構造変化に基づく研究は困難であった。しかし近年、分子構造・結晶構造シミュレーションと数学的なパラメータ最適化を組み合わせた新しい手法により一次元の粉末回折図形から結晶構造を決定する実空間法が展開され、粉末結晶構造解析が可能になった。情報量の少ない粉末回折図形から分子の立体構造を求めることは容易ではないが、粉末X線回折自体は広く使われている手法であり、反応や転移により粉末結晶しか得られない系でも結晶構造解析が可能である。申請者はこれまでに多くの粉末結晶構造解析に成功し、光固相反応や結晶の疑似多形転移など結晶構造の動的变化を明らかにしてきた。

これらの手法を研究のキーとすることが、本研究の特徴であり、「蒸気による多形転移」により起きる可逆な色変化である「ベイポクロミズム」と、それによる構造変化が、「粉末結晶解析法」により詳細に解明できる点が重要であった。

4. 研究成果

【緒言】

クロミズムとは、光や熱などの外部刺激(環境の変化)によって物質の色が可逆に変化する現象である。クロミズムを示す物質は、環境の変化に対するセンサーなどへの応用が期待される。フォトクロミズム(光による可逆な色変化)やサーモクロミズム(熱による可逆な色変化)を示す物質の報告は非常に多く、そのメカニズムの詳細も明らかになってきている。しかしながら、有機溶媒蒸気による色変化、すなわちベイポクロミズム(図1)を示す物質の報告は少なく、更にその中でも金属を含まない有機結晶がベイポクロミズムを示す例はほんのわずかしが存在していない。ベイポクロミズムを示す結晶は、他の方法では実現が困難な有害な蒸気のセンサーや湿度センサーなどのような機能性物質として期待され、大変興味深い。詳細な分子構造変化に基づくメカニズムの完全解明に至った例はほとんど報告されていない。本研究では、報告例の少ないベイポクロミック有機結晶について、戦略を立てて探索し、構造変化に基づき解明し、さらに高機能なベイポクロミック有機結晶の創製を目的とした。



< 図1 : ベイポクロミズムの模式図 >

【ベイポクロミズム発現の戦略】

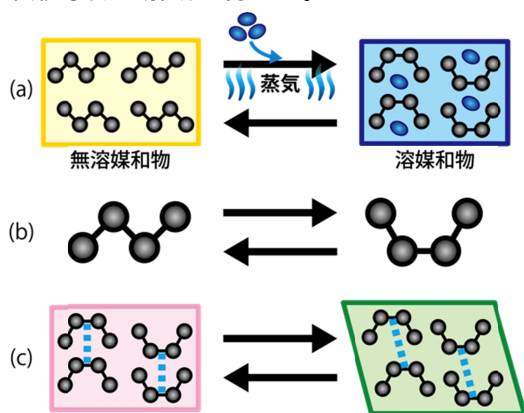
有機結晶によるベイポクロミズムの実現には、「蒸気による結晶の転移」とそれに伴う可逆的な「色変化」の2つの条件を満たす必

要がある。このことを踏まえ、以下の計画から探索を行った。

蒸気による結晶の転移は、脱水・水和転移などといった、無溶媒和物と溶媒和物間における脱溶媒・溶媒和転移を利用することで達成しうる(図2(a))。このことから、有機溶媒蒸気を取り込みやすい(蒸気となる溶媒分子と水素結合を形成しやすい)化合物を選択し探索した。

色変化については、転移に伴って単分子が変化(互変異性、H+移動、コンフォメーション変化など)し結晶の色変化を引き起こす場合(図2(b))と、単分子が変化しなくても結晶構造が変化することによる相互作用変化が結晶の色変化を引き起こす場合(図2(c))の2通りが考えられる。この変化がより起こりやすいと考えられる化合物に的を絞ってベイポクロミック有機結晶を探索した。

以上の探索結果から、本研究では3種類のメカニズム((1)分子の互変異性、(2)分子のH+移動、(3)分子間相互作用)によるベイポクロミズムを見出すことに成功し、その転移挙動の解明を行った。



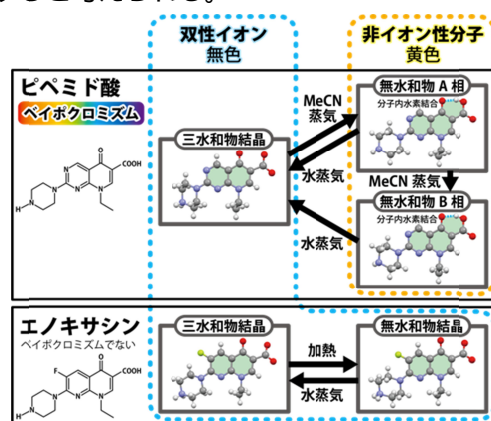
<図2：ベイポクロミズム・ストラテジー>

【(1)脱水・水和転移に伴う互変異性によるベイポクロミズム】

無色のピペミド酸三水和物結晶をアセトニトリル蒸気に曝露すると、脱水転移して黄色の無水和物A相を経由し、橙色の無水和物B相に転移する。これら無水和物A相、B相は水蒸気によって可逆的に無色の三水和物結晶に戻る。このようにピペミド酸結晶は蒸気によって可逆に色が変化するため、ベイポクロミズムを示すと言える。放射光測定データによる粉末未知結晶構造解析と、¹³C-固体NMR測定から、三水和物結晶中ではピペミド酸分子はカルボキシル基からピペラジン環の末端のアミノ基にH+が移動した双性イオンとして存在しているのに対し、無水和物A相、B相中では非イオン性分子として存在していることが分かった。すなわち、結晶の転移の前後において分子は互変異性を示す。無水和物A、B相の着色の原因は、カルボキシル基が分子内O-H...O水素結合を形成することで疑似六員環を形成し分子の共役が広が

り(図3 緑色部分が共役系) UV/Visスペクトルの吸収が長波長シフトするためであると判明した。

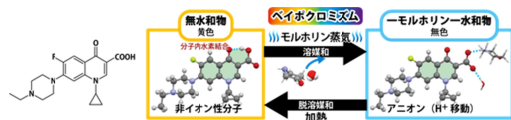
さらに、類似化合物であるエノキサシンは、ピペミド酸とは異なり、無色の三水和物結晶が色変化を示さずに無色の無水和物結晶に転移する。また、この無水和物結晶は可逆的に三水和物結晶に戻る。結晶構造解析と¹³C-固体NMR測定の結果から、エノキサシン結晶が転移により色変化しない原因は転移前後で分子が双性イオンのままであるためだと判明した。この事実は、ピペミド酸結晶のベイポクロミズムの色変化の考察を強く支持すると考えられる。



<図3：プロトン転移によるベイポクロミズム>

【(2)塩基性蒸気の脱溶媒・溶媒和転移に伴うH+移動によるベイポクロミズム】

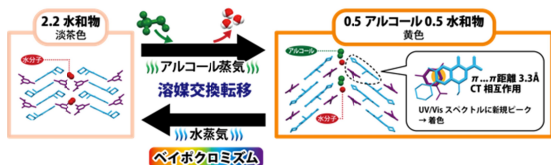
(1)から、キノロン系抗菌剤結晶の色変化にはH+移動による分子内水素結合の形成の有無が重要であるということが判明している。このアイデアを応用して、分子から積極的にH+を引き抜く塩基性蒸気を適用することで、新たなベイポクロミズムが達成できるのではないかと考えた。実際に種々のキノロン系抗菌剤結晶に対して塩基性溶媒蒸気を適用してみたところ、エンロフロキサシン結晶がベイポクロミズムを示すことを見出した。このベイポクロミズムは、黄色のエンロフロキサシン無水和物結晶が、アンモニア蒸気やモルホリン蒸気といった塩基性蒸気の曝露により無色の結晶に変化し、加熱により黄色の無水和物結晶に可逆的に戻ることによって起こる。結晶構造解析から、塩基性蒸気曝露後は結晶が塩基性蒸気を取り込んでアンモニア三水和物結晶、あるいはモルホリン一水和物結晶に転移していることが判明し、さらに塩基性蒸気分子がエンロフロキサシン分子からH+を引き抜いていることが分かった。このことから、狙い通り、エンロフロキサシン分子のH+が塩基性蒸気に奪われ、アニオンとなることで分子内水素結合による疑似六員環を形成できなくなり、分子の共役系が狭くなることで結晶が無色に変化したことが分かり、ベイポクロミズムのデザインに成功した(図4)。



< 図 4 : 塩形成によるベイボクロミズム >

【(3) 共結晶化による溶媒交換転移に伴うベイボクロミズム】

より大きな溶媒分子を検出するために、溶媒分子が入りうる領域の拡張を目指して共結晶化を行った。種々のコフォーマーとキノロン系抗菌剤結晶とのスクリーニングの結果、(1)ではベイボクロミズムを示さなかったエノキサシンの共結晶がベイボクロミズムを示すことを見出した。エノキサシンと3,5-ジアミノ安息香酸の1:1塩共結晶について、淡茶色の2.2水和物結晶が4種類のアルコール(メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール)蒸気曝露によって黄色に変化し、これらの黄色の結晶相は水蒸気曝露により2.2水和物結晶に可逆的に戻る。結晶構造解析から、4種類のアルコール蒸気に曝した結晶は、2.2水和物結晶の結晶構造とは異なる同形構造となることが判明した。2.2水和物結晶はアルコール蒸気により溶媒交換転移が起こり、0.5アルコール0.5水和物結晶(エノキサシン:3,5-ジアミノ安息香酸:アルコール:水=2:2:1:1)となる。このベイボクロミズムでは転移の前後で単分子の大きな変化(互変異性、H⁺移動、コンフォメーション変化など)が見られない。このことから色変化の原因は単分子ではなく分子間相互作用の変化が原因であると考えられる。実際にTD-DFT計算から、0.5アルコール0.5水和物結晶中のみ存在する積層したエノキサシン分子と3,5-ジアミノ安息香酸分子間におけるCT相互作用形成が着色の原因と判明した(図5)。



< 図 5 : 共結晶化による溶媒交換転移によるベイボクロミズム >

【まとめ】

本研究では、非常に報告例の少ない有機結晶のベイボクロミズムについて、ストラテジーを立てて3種類(互変異性、H⁺移動、分子間相互作用の変化)のベイボクロミズムを示す有機結晶をデザインすることに成功した。さらにこれらのベイボクロミズムについて、結晶構造解析や種々の分光分析、理論計算からメカニズムを解明した。研究例が少なく、実現が比較的困難と考えられる有機結晶のベイボクロミズムを、3種類のメカニズムから

達成したという点で本研究は新たな方向性を示した。

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4件)

1. S. Yagai, T. Seki, H. Aonuma, K. Kawaguchi, T. Karatsu, T. Okura, A. Sakon, H. Uekusa, H. Ito, "Mechanochromic Luminescence Based on Crystal-to-Crystal Transformation Mediated by a Transient Amorphous State", Chem. Mater., 28, 234-241 (2016). (査読あり)

DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b03932

2. C. Hettiarachchi, R. Weerasekara, H. Uekusa, "Crystalline state photochromism of 3-furylfulgides: impact of size and bond flexibility of the non-aromatic alkylidene group", Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater., 71, 535-542 (2015). (査読あり)

doi: 10.1107/S2052520615015267

3. T. Seki, T. Ozaki, T. Okura, K. Asakura, A. Sakon, H. Uekusa, H. Ito, "Interconvertible multiple photoluminescence color of a gold(I) isocyanide complex in the solid state: solvent-induced blue-shifted and mechano-responsive red-shifted photoluminescence", Chem. Sci., 6, 2187-2195 (2015). (査読あり)

DOI: 10.1039/c4sc03960b

4. M. Sugino, K. Hatanaka, T. Miyano, I. Hisaki, M. Miyata, A. Sakon, H. Uekusa, N. Tohnai, "Water inclusion as a trigger for modulation of anthracene arrangement and fluorescence emission of organic salt.", Tetrahedron Lett., 55, 732-736 (2014). (査読あり)

doi:10.1016/j.tetlet.2013.12.005

〔学会発表〕(計3件)

1. Aya Sakon, Akiko Sekine, Hidehiro Uekusa, "Design of triple vapochromic organic crystals of quinolone antibiotics", Pacificchem2015 (The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015), Hawaii (USA), 2015

2. Aya Sakon, Akiko Sekine, Hidehiro Uekusa, "Vapochromism of Organic Cocrystal Induced by Crystalline Solvent Exchange", IUCr2014 (23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography),

Montreal (Canada), 2014.

3. Aya Sakon, Hidehiro Uekusa,
“Hydration / Dehydration Processes of
Quinolone Antibacterial Agent Crystals by
Ab Initio Powder X-ray Structure
Determination”, PPXRD2013 (The 12th
Pharmaceutical Powder X-ray Diffraction
Symposium), Beijing (China), 2013.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.cms.titech.ac.jp/~uekusa/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植草秀裕 (UEKUSA, Hidehiro)
東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号：60242260