

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670006

研究課題名(和文) 不斉結晶化におけるオストワルド熟成を利用したキラル物質創製に関する研究

研究課題名(英文) Research on preparation of chiral material utilizing chiral crystallization and related phenomenon

研究代表者

東屋 功 (AZUMAYA, Isao)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：50276755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：置換芳香族スルホンアミドおよび関連化合物を対象に、不斉結晶化を示す化合物の探索、構造解析、分子間相互作用と不斉結晶化現象との関連について検討を行った。その結果、広義、狭義の水素結合やハロゲン相互作用などの分子間相互作用が結晶構造に与える影響について重要な知見が得られた。すなわち、結晶化によって光学活性が自然発生する不斉結晶化現象は、分子間相互作用の種類・数、およびその分子間相互作用を示す官能基を空間的に配置し、かつ空間を効率的に埋める分子の形と密接な関係があることが明らかとなった。これらの成果は、結晶化におけるキラリティー発生の起源を探るための重要な知見になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Chiral crystallization is the phenomenon of obtaining optically active crystals from a solution of optically inactive compounds. In this research, we synthesized aromatic sulfonamides having various substituents on their aromatic rings and searched for compounds which show chiral crystallization using a simple screening method for crystallization conditions. For aromatic sulfonamides having indole moiety on amide nitrogen, 11 out of 47 compounds showed chiral crystallization. The ratio was very much higher than that of general achiral compounds or other aromatic sulfonamides we previously examined. A detailed investigation on the crystal structures of these aromatic sulfonamides suggested that a phenomenon of chiral crystallization is closely related to intermolecular interactions and their shape of molecule. The results of this research will contribute to elucidation of origin of chirality during crystallizations.

研究分野：有機立体化学

キーワード：キラリティー 結晶構造 分子間相互作用 立体化学

1. 研究開始当初の背景

固定された不斉要素を持たない化合物、あるいは固定された不斉要素を持つ化合物のラセミ体が、結晶化の過程において不斉増殖を行い、光学活性な結晶を生じる現象を不斉結晶化(自然分晶)という。この現象は、光学不活性な状態(溶液、熔融などの状態)から、結晶化のみによって光学活性が生じることから、生命のキラリティー起源との関連や、絶対不斉合成への応用という観点で興味を持たれている。研究代表者は、これまでに行ってきた不斉結晶化に関する研究において、*o*-フェニレンジアミン骨格、芳香族スルホンアニリド骨格、ベンゼントリカルボン酸骨格を持つ一連の化合物群が、異常に高い頻度で不斉結晶化を示すことを見出してきた(JACS 1995, 117, 9083; ACIE 2004, 43, 1363; OL 2006, 8, 5017)。固定された不斉要素を持たない化合物が光学活性な結晶として得られる頻度は一般的に 5~10%程度という報告があるが、研究代表者が見出した上記化合物群は、20~40%という異常に高い頻度で不斉結晶化を示す。また、これと関連して、不斉結晶化におけるキラル対称性(左右の結晶が同じ比率で生じることをいかに破るか(symmetry breaking)について、いくつかのグループにより検討がなされてきた。Kondepudiらは、不斉結晶化を示す塩素酸ナトリウムについて、その過飽和溶液を激しく攪拌しながら結晶化を行うと、二次核形成により一方のエナンチオマーの結晶が高い ee で得られることを報告している(Science 1990, 250, 975)。これに対し Viedma らは、同じ化合物の過飽和溶液からの結晶化において、両エナンチオマーの結晶がすでにほぼ等量生成した状態にガラスビーズを入れ、激しく攪拌して結晶を破碎しながらそのエナンチオマー比の経時変化を追うと、最終的には攪拌前にわずかに多かった方のエナンチオマーにほぼ完全に収束することを報告している(Phys. Rev. Lett. 2005, 94, 65504)。さらに Kaptein らは、塩基性条件下でラセミ化するアミノ酸誘導体について同様の現象が起こることを見出し(ACIE 2008, 47, 6445)。これがオストワルド熟成と同じ機構で起こることについて詳細に報告している(ACIE 2008, 47, 7226)。これらはしかし、僅か一例ずつの無機塩、有機化合物について報告されたものである。本研究では、研究代表者が独自に見出した約 60 種類の不斉結晶化を示す化合物および研究期間中に見出す新規化合物について、同様の現象がどのように現れるかを調べ、この現象の機構および一般性を明らかにする。また、これらの化合物について、まだ十分に明らかにされていない「アキラルな化合物から光学活性な結晶が生じるプロセス」、および「分子構造および分子間に働く相互作用と不斉結晶化現象との相関」について明らかにする。また、結晶核形成の方法の違いにより誘導される光学

活性に違いができるか(多形ができるか)について検討する。続いてオストワルド熟成に基づく絶対不斉結晶化(キラル熟成)の一般性とその機構について明らかにする。なお研究代表者は、予備実験の結果として、対象とした独自の二種の化合物が、共にキラル熟成を示すことを見出している。本研究は、固定された不斉要素を持たない化合物が単結晶として光学活性を獲得するプロセスと、その光学活性な結晶が、平衡系の近傍でオストワルド熟成により、全体として一方の光学活性体に収束していくプロセスに着目し、固定された不斉要素を持たない化合物から光学純度の高い結晶性物質を得る手法の確立を目指すという点で、これまでの光学活性物質(キラル物質)創製のストラテジーとは全く異なるものである。

本研究で対象とする不斉結晶化という現象は古くから知られている現象ではあるが、「なぜ、どのように」という問に対して明確な答えを出した研究はこれまでになく、単に不斉結晶化を示す化合物の例を示したただけのものや、偶然不斉結晶化を示した化合物を用いて不斉反応へ展開したものがほとんどである。また、攪拌下における接種以外の方法による不斉誘導の成功例も少ない。これに対し本研究では、これまでに知見がなかった「溶液中におけるクラスター(エンブリオ)構造が結晶核へと移行するプロセス」に着目し、過飽和度などの条件を変え、ここに超音波やレーザーで結晶核形成を誘導する手法と、オストワルド熟成現象を利用して光学純度の高い結晶物質を得る手法を組み合わせ、これを一般化するという点において、これまでに無い取り組みである。さらに「ある特定の基本骨格を持つとなぜ不斉結晶化を示す確率が異常に高くなるのか」というこれまでごく少数の例にしか認識されていなかった現象について、そのような現象を示す要因を、分子構造および分子間相互作用と関連付けて考察する点も特徴的である。なお、アミノ酸の結晶化において、核形成の刺激に円偏光あるいは直線偏光レーザーを用いた結晶形制御については、パルスレーザーを用いたものが Garetz らにより報告されている(Phys. Rev. Lett. 1996, 77, 3475; *ibid* 2002, 89, 175501)。また連続発振レーザーによるものが Sugiyama, Masuhara らによって報告されている(Chem. Lett. 2007, 36, 1480; Chem. Asian J. 2011, DOI: 10.1002/asia.201100105)。これらの報告では、結晶核形成に用いたレーザーがパルスか連続発振か、あるいは円偏光か直線偏光かにより、それぞれ異なる結晶形(結晶多形)が得られているが、不斉結晶化現象に対する適用例はまだない。

不斉結晶化により得られた結晶は、いったん光学活性な結晶として取り出すと、結晶相においてその光学活性を利用できるだけでなく、低温において結晶を溶解することによ

って溶液中においてもその光学活性を保持することができ、不斉源として利用できる。不斉結晶を利用して固定された不斉を作り出す方法としては、「不斉結晶への光照射による固相反応」(Toda et. al. JACS 1989, 111, 697)、「不斉結晶を出発原料とした溶液中での反応」(Sakamoto et. al. ACIE 2003, 42, 4360)という2つのアプローチから研究が行われている。これらの方法は、不斉結晶が反応基質として用いられているため、不斉の増幅は起こらないが、不斉結晶化により光学活性な基質を供給することができる。また、自己触媒的に進行する不斉増殖反応の系に不斉結晶化を示した化合物を共存させ、固定された不斉の完全な制御に成功した例がある (Soai et. al. ACIE 2005, 44, 2774; JACS 2005, 127, 3274)。本研究課題の成果は、これらの不斉合成、反応の展開を妨げていた、「不斉結晶化する化合物が低い頻度で偶然にしか得られない」という障害を大きく減少させるものである。また、キラル物質の創製への適応に留まらず、アキラルな状態からキラルな状態への特異点がどのように現れ、増幅していくかを解明することは、物質および生命のキラリティーの起源という点からも大変興味深い。

2. 研究の目的

上記のように、本研究では、アキラルな化合物が光学活性な結晶を与える不斉結晶化現象について、分子構造および分子間に働く相互作用との関係を明らかにするとともに、過飽和溶液中の分子の集合体に生じたキラリティーが、キラルな結晶核の形成を経て光学活性な結晶を与えるプロセスに着目し、結晶核生成直前の分子の集合体を取り巻く外的な環境(溶媒、過飽和度、偏光など)が、生じる結晶の光学活性にどのような影響を与えるかについて明らかにする。さらに上記の過程において、一つのフラスコ(結晶化操作における一つの系)に生じた光学活性結晶のエナンチオマーのわずかな偏りが、オストワルド熟成により増殖し、一方のエナンチオマーのみに収束する現象(キラル熟成)について、その一般性と機構を明らかにする。これらにより、固定された不斉要素を持たない化合物から光学純度の高い結晶性物質を得る手法の確立を目指す。

3. 研究の方法

本研究課題では、まず、不斉結晶化を示す化合物の探索を目的とした化合物の合成、および結晶化条件の探索を行った。研究期間初年度における研究代表者の異動により、予定していた機器を用いた実験を行うことが難しくなったことから、化合物合成、結晶化条件スクリーニングと固体 CD スペクトル測定を組み合わせた光学活性結晶の探索を重点的に行うこととした。対象とする化合物として芳香族スルホンアミド類に重点を置いて

合成を行った。また研究期間2年目に新たに単結晶X線構造解析装置を導入することができたため、これを用いて得られた結晶の構造解析を行い、分子構造と結晶構造との関連から、分子の形、あるいは分子間にどのような相互作用が働くと不斉結晶化を示すかについて検討した。すなわち、結晶格子内で見られる水素結合や芳香環-芳香環相互作用、CH \cdots N 相互作用などの弱い分子間相互作用に着目し、これらの種類、数、方向について化合物間で比較する。現在、分子に生じたねじれのホモキラル連鎖を安定化させる以外の分子間相互作用については、その相互作用があるほど不斉結晶化を示す頻度が低くなるという傾向がみられているため、これをより多くの化合物について検証するとともに、不斉結晶化を示すために必要な構造的要因について明らかにする。また、分子間に見られる相互作用の種類、数、方向について、差異が見られるかどうか検討する。芳香環上の置換基間に広義の水素結合(CH \cdots N、CH \cdots Oなどの相互作用を含む水素結合)がみられる場合や、置換基としてハロゲンを含む場合に、不斉結晶化を示す頻度が低くなるという傾向についても合わせて検討し、不斉結晶化を示すために必要な構造的要因の解明を目指した。

4. 研究成果

新規に合成を行う化合物のカテゴリーの一つとして、生体関連物質に含まれ、また医薬品の部分構造としてしばしば用いられるインドール環をもつ芳香族スルホンアミドに着目した。アミノ基の置換位置が異なる4種類のインドールアミンと種々の官能基をもつ13種類のスルホニルクロリドを組み合わせ、52種類の芳香族第二級スルホンアミドを合成し、得られた化合物について結晶化条件スクリーニングを行った。得られた単結晶についてX線構造解析を行ったところ、47種類の化合物について結晶構造が得られ、このうち不斉結晶化を示したものは11であった。また、結晶化条件により外形の異なる結晶が得られたものについてもX線解析を行ったところ、47種類の芳香族スルホンアミドのうち、6種類について構造が異なる結晶、すなわち多形が見られた。その際、インドール環のアミノ基の置換位置と多形発現との関連に着目すると、結晶多形は5位置換体および7位置換体のみで見られ、4位置換体、6位置換体では見られなかった。また、得られたすべての結晶構造について、狭義の水素結合だけでなく、CH/、NH/ やCH/n、NH/nなどの弱い分子間相互作用を調べたところ、その分子間相互作用の数は、結晶多形の見られた置換体において多く、分子間相互作用および配座の多様性と結晶多形現象とが関連していることが示唆された。

結晶多形を示した化合物のうち5種類の化合物については、それぞれ得られた多形に

ついて結晶化に用いた溶媒が異なる。いずれも結晶溶媒を格子中に取り込んではいないが、多形の発現は溶媒に依存していると考えられる。残りの1種類の化合物については、同じ再結晶溶媒から3種類の異なる多形が得られた。うちの1種類は結晶化の速度を速くすると得られ、多形の発現は結晶化の速度に依存していた。残りの2種類の多形については、全く同じ条件で両方の結晶が得られるが、出現する頻度が異なった。

本研究課題で新たに合成したインドール骨格を含む芳香族スルホンアミドにおいて、不斉結晶化を示した11の化合物は4位および7位誘導体のみであり、今回解析を行ったインドール骨格を含む芳香族スルホンアミドの23.4%であった。この値をこれまでの芳香族スルホンアミドの不斉結晶化する比率(約9%)と比較すると、異常に高い比率で不斉結晶化した。次に得られた結晶構造をもとに、分子構造、結晶中における分子間相互作用、分子配列を詳しく調べることにより不斉結晶化のメカニズムについて検討を行った。

まず、4位誘導体と7位誘導体、5位誘導体と6位誘導体は、それぞれ1位のNHと3位のCHを交換すると立体的に等価である。つまり、CH/ や NH/ の弱い分子間相互作用よりも分子の形が不斉結晶化においては重要であることが示唆される。また、ベンゼン環の置換基はあまり大きくないものが多かった。

続いて、得られた解析結果をもとに、インドールの位置異性体ごとにすべての化合物について分子間相互作用の数をカウントしたところ、4位誘導体、7位誘導体においてインドールの2位のCHの相互作用が多くみられた。またこの相互作用が見られたものには、不斉結晶化した結晶が多いことがわかった。結晶中の分子の配列を調べてみるとインドールを介したヘリングボーン構造を形成していることがわかった。

次に、アニリンとベンゼンスルホニルクロリドの組合せについて、いずれかまたは両方の芳香環にハロゲン基をもつ54種類の芳香族スルホンアミドについて解析を行った。このうち3種類の化合物に不斉結晶化が見られた。また結晶中に見られる水素結合パターンは以下に述べるスルホンアミド基が関わる4つの基本パターン以外に11種類のモチーフに分類することができ、これは特にベンゼンスルホニル側の置換基により決まる傾向が見られた。

芳香族スルホンアミドの結晶中に見られる基本的な水素結合パターンは、Dimer、Straight、Zigzag、Helicalの4種類の型に分類することができる。Dimer型とZigzag型はスルホンアミド結合のねじれ角(torsion angle)の符号が異なる分子同士が連鎖している。そのため、基本的な水素結合パターンを形成している分子はヘテロキラル集合であるため、不斉結晶化は起こらない。しかし、

Dimer型である4C(4-アミノインドールと4-エチルベンゼンスルホン酸とのアミド)は例外的に不斉結晶化を示した。4Cは2分子独立であり、この2分子はスルホンアミド結合のねじれ角の絶対値が非常に近い値であった。すなわち、Dimer構造を形成しているのはねじれ角の符号が逆の分子ではあるが、エナンチオマーではなく、独立2分子同士であり、その2分子がねじれ角を変化させることによりキラルな格子空間を埋めたと考えられる。その結果、Dimer型であるが例外的に不斉結晶化が起きた。一方、Straight型とHelical型は、それぞれ水素結合によるホモキラル連鎖の集合体である。すなわち、ホモキラル連鎖がホモキラル集合すると不斉結晶化を示し、ヘテロキラル集合すると光学不活性な結晶を与える。

Straight型は分子が同じ向きに一直線上に重なって連鎖している。Straightの連鎖間には必ずNH...Oがみられる。しかし不斉結晶化するか否かはNH...Oの結合によっては決まっておらず、NH...Oでホモキラル集合の連鎖を形成した時、その隣の連鎖が空間を埋めるときにヘリングボーンを形成できる場合にはホモキラル集合となり、できない場合は空間を埋めるためにヘテロキラル集合となると考えられる。アキラルな結晶に関して調べてみると、ホモキラル集合している部分では芳香環同士にT-shape型がみられ、ヘテロキラル集合している部分では - 相互作用が多くみられることがわかった。

次にHelical型は同じ符号のsynclinal配座をもつ分子が180°ずつ回転しながら並進した位置に分子が配列し、それらが水素結合により連鎖している。つまり、2回回転軸の定義と同じであり、Helicalの連鎖の中心に2回回転軸の中心があることがわかった。不斉結晶化したものはホモキラル集合の連鎖間にヘリングボーン構造がみられた。またアキラルな結晶にはホモキラル集合がホモキラルに並んだ部分とヘテロキラルに並んだ部分が存在し、ホモキラルに並んだ連鎖間ではヘリングボーン構造を形成するtilted T-shape型相互作用がみられ、ヘテロキラルに並んだ連鎖間では - 相互作用がみられることがわかった。

以上より、ある化合物が光学活性な(キラルな)結晶を与えるか、光学不活性な(アキラルな)結晶を与えるかは、まず基本的な水素結合パターンに大きく依存すると考えられた。水素結合に関わる分子のキラリティーの組み合わせより、Dimer、Zigzag型の場合にはアキラルな結晶となり、Straight、Helical型の場合にはキラルな結晶とアキラルな結晶となる可能性がある。基本的な水素結合パターンとしてStraight、Helical型を形成した場合、その結晶に含まれる水素結合による連鎖構造はホモキラルであるが、そのホモキラル連鎖の隣に配置するホモキラル連鎖のキラリティーが同一で、さらにそれぞ

れ一方の芳香環同士がヘリングボーン構造を形成することができる場合には不斉結晶化し、ヘリングボーン構造により空間を埋めることが出来なかった場合には、ホモキラリ連鎖が1つ置きにキラリティーを反転することにより 相互作用により空間を埋め、アキラリな結晶を与えると考えられる。

ここで実際に Helical な水素結合パターンを与えた結晶のうち、アキラリな結晶($P2_1/c$)として得られた化合物 **7B**(7-アミノインドールと4-トルエンスルホン酸とのアミド)とキラリな結晶($P2_12_12_1$)として得られた化合物 **7C**(7-アミノインドールと4-エチルベンゼンスルホン酸とのアミド)について、両者の格子定数を比較してみたところ、非常に近い値であった。また、これらはスルホニル側の置換基も $-CH_3$ と $-CH_2CH_3$ と似ている。そこで、この両者の結晶構造をそれぞれ他方の空間群にあてはめることにより、分子が空間を充てんする様子がどう変わるか(どのように不安定になるか) すなわち、それぞれ本来の空間群の必然性について検討を行い、不斉結晶化のメカニズムについて考察した。

ヘテロキラリ集合である **7B** ($P2_1/c$) の分子を回転させ、移動させることによりホモキラリ配列の $P2_12_12_1$ の格子にあてはめ、b 投影した際に下にある2つの Helical の連鎖を反転させることにより仮想的な結晶構造 ($P2_12_12_1$) を得た。その結果、ホモキラリ連鎖がホモキラリに集合するとベンゼン環同士がぶつかり、不安定となるため、**7B** では光学活性な $P2_12_12_1$ の空間群をとることができなかつたと考えられた。

7C についても同様に検討を行った。ホモキラリ連鎖のホモキラリ集合である **7C** ($P2_12_12_1$) の分子を水素結合の連鎖方向を軸として回転させ、その軸と垂直に移動してヘテロキラリ配列の $P2_1/c$ の格子にあてはめ、a 軸方向に投影した際に下側にある2つの Helical な連鎖を反転させることで仮想的な結晶構造 ($P2_12_12_1$) を得た。その結果、**7C** は光学不活性な結晶(ヘテロキラリ集合)の空間群である $P2_1/c$ をとった場合、エチル基同士、ベンゼン環同士がそれぞれ立体的にぶつかり不安定であるために、この配列をとることができなかつたと考えられた。

本研究により、広義、狭義の水素結合やハロゲン相互作用などの分子間相互作用が結晶構造に与える影響について、重要な知見が得られた。これらの情報は生理活性物質や機能性分子のデザインだけでなく計算による結晶構造予測の発展にも大きく寄与すると考えられる。また、結晶化によって光学活性が自然発生する不斉結晶化現象は、分子間相互作用の種類・数、そしてその分子間相互作用を示す官能基を空間的に配置し、かつ空間を効率的に埋める分子の形と密接な関係があることが示唆された。これらの成果は、結晶化におけるキラリティー発生の起源を探るための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0件)

[学会発表](計5件)

東屋功、吉川晶子、榭飛雄真、片桐幸輔、氷川英正

Helical Structure of Molecular Array through Hydrogen Bonding Observed in Aromatic Sulfonamide and Optical Activity of the Crystals

日本化学会第96春季年会2016

2016年3月26日、同志社大学京田辺キャンパス(京都府京田辺市)

吉川晶子、中司翔子、福島美岬、片桐幸輔、榭飛雄真、氷川英正、東屋功

ハロゲン基を有する芳香族スルホンアミドの結晶構造に見られる特徴的な分子間相互作用

第24回有機結晶シンポジウム

2015年11月1日、広島大学霞キャンパス広仁会館(広島県広島市)

前埜伊沙恵、片桐幸輔、吉川晶子、野澤茉莉子、榭飛雄真、氷川英正、東屋功

インドール骨格を持つ芳香族スルホンアミドの結晶多形

第23回有機結晶シンポジウム

2014年9月15日、東邦大学習志野キャンパス(千葉県船橋市)

前埜伊沙恵、片桐幸輔、氷川英正、吉川晶子、東屋功

インドール骨格を含む芳香族スルホンアミド誘導体の不斉結晶化

シンポジウム モレキュラー・キラリティー

2014年6月7日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

前埜伊沙恵、片桐幸輔、氷川英正、鈴木英治、東屋功

インドールを含む芳香族スルホンアミドの結晶中に見られる特徴的な分子間相互作用

日本薬学会第134年会

2014年3月29日、熊本市総合体育館(熊本県熊本市)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等
<http://chiralcrystal.net/toho/yakuzo/project.html>
html (公開準備中)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東屋 功 (AZUMAYA, Isao)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：50276755

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：