

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	結晶中における分子間相互作用に着目したアキラルな分子の不斉結晶化メカニズムの解明
作成者（著者）	吉川, 晶子
公開者	東邦大学
発行日	2022.02.09
掲載情報	東邦大学大学院薬学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 加藤 恵介 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙2956号
学位記番号	乙第121号
学位授与年月日	2022.02.09
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28202208">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28202208</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

## 結晶中における分子間相互作用に着目したアキラルな分子の不斉結晶化メカニズムの解明

東邦大学薬学部薬品製造学教室 吉川 晶子 印

### 【背景・目的】

分子の形状および配座がもたらす重要な性質の一つにキラリティーがある。キラリティーを有する分子、すなわち光学活性な分子は、医薬品分野だけでなく一般科学の観点からも興味を持って研究されている。近年、キラル化剤を添加するなどの不斉場を経ず、結晶化のみによって片方のエナンチオマーのみを得る手法である、自然分晶および不斉結晶化についての研究が注目されている。

本研究では、固定された不斉要素を持たない有機化合物の不斉結晶化のメカニズムを解明すべく、アキラルな芳香族スルホンアミドに対する研究を行った。スルホンアミド結合の両末端に芳香環を有する芳香族スルホンアミドは、スルホンアミドの窒素-硫黄結合の回転により、様々な立体配座を取りうる (Figure 1)。N-フェニルベンゼンスルホンアミドに代表される芳香族スルホンアミドは、結晶中 Ph-S-N-Ph のねじれ角  $\theta$  が  $\pm(30 \sim 90)^\circ$  である (+)- および (-) の *synclinal* 配座で存在することが知られており、エナンチオマー対は、溶液中で速い平衡状態にある。これら芳香族スルホンアミド誘導体は、結晶化によって配座が固定されることにより、単一エナンチオマーから成るキラルな結晶が得られる、不斉結晶化を示すことがある。<sup>1</sup> 本研究では、結晶内で分子間に働く相互作用が、不斉結晶化現象にどのような影響を及ぼすか解明することを目的とした。まず相互作用の限られた比較的シンプルな構造なスルホンアミドの解析を基軸に、

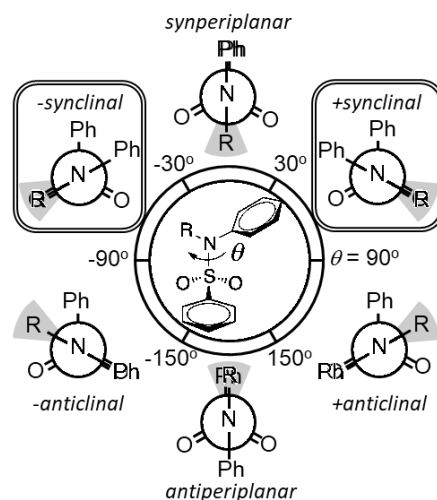
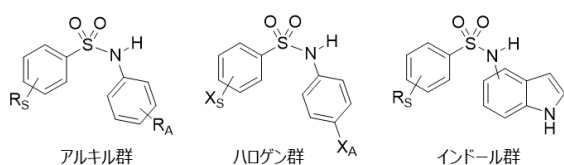


Figure 1 芳香族スルホンアミドの配座.

段階を追って相互作用の種類を増やし、最終的に各相互作用が分子を配列させる際に、ホモキラルな集合状態 (符号が単一の *synclinal* 配座で構成) またはヘテロキラルな集合状態 (符号の異なる *synclinal* 配座が等量存在) のどちらを優先する傾向にあるかを評価し、それぞれの相互作用が不斉結晶化現象に与える影響を明らかにした。

### 【結果と考察】

本論文では、3系統 189種類 (結晶多形を含めて 223結晶構造) の芳香族第二級スルホンアミドについて合成および構造解析を行った。各系統の構成は、Table 1 に示した。



化合物群	置換基	数
アルキル群	$R_S = \text{H, Me, OMe}$	70 化合物 <sup>a</sup>
	$R_A = \text{H, Me, Et, OMe}$	85 結晶
ハロゲン群	$X_S = \text{H, F, Cl, Br, I}$	64 化合物 <sup>b</sup>
	$X_A = \text{H, F, Cl, Br, I}$	76 結晶 <sup>b</sup>
インドール群	$R_S = \text{H, Me, Et, } tert\text{-Bu, OMe, F, CF}_3$	55 化合物
	A環 = 4-/5-/6-/7-indole amine	62 結晶

<sup>a</sup>合成した化合物数は70だったが、1化合物結晶化しなかったため、結晶構造は69化合物  
<sup>b</sup> $X_S = X_A = \text{H}$ は対象外(アルキル群にて解析済み)のためカウントされていない。

Table 1. 本論文で扱ったスルホンアミドとその分類. スルホニル側の芳香環を S 環, アミン側の芳香環を A 環と表し, それぞれに対する置換基を  $R_S, R_A$  (ハロゲンの場合は  $X_S, X_A$ ) と表した.

## 第二章：アルキル群スルホンアミドの解析と水素結合パターンの分類

比較的弱い分子間相互作用しか持たない, アルキル群 (メチル基, エチル基およびメトキシ基を有する) の 69 種類の第二級ベンゼンスルホンアミド化合物を系統的に合成し, 結晶多形を含む 85 種類の結晶構造解析を行うことで, 本化合物群が 11% という高い割合で不斉結晶化することを明らかにした. また最も優先していた分子間相互作用である, スルホンアミドプロトンとスルホニル酸素間の水素結合相互作用について, キラリティーの観点 (*synclinal* 配座の符号という観点) で分類すると, ごく少数の例外を除いて 4 種類のパターンに分類することができた (Figure 2).

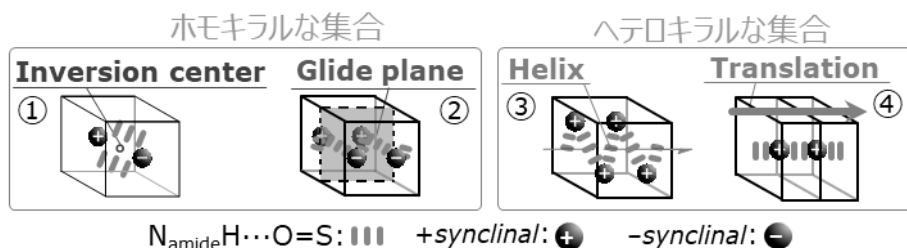


Figure 2. 水素結合パターンの分類 ①Dimeric 型, ②Zigzag 型, ③Helical 型, ④Straight 型.

この分類法において, Dimeric 型および Zigzag 型は, 本質的にアキラルな結晶を与えるパターンであり, Helical 型, Straight 型は, それぞれの水素結合によって得られる分子の一次元連鎖が, ホモキラルな連鎖となるため, 結晶がキラルになりうるパターンであると分かった. 後者のホモキラル連鎖が, 最終的に水素結合以外の相互作用によってホモキラルに集合するとキラルな結晶が得られる. このように, 分子配列と不斉結晶化について議論する観点で有用なパターン分類に成功した.

次に積極的に相互作用部位を導入したスルホンアミド (ハロゲン誘導体およびインドール誘導体) について, 不斉結晶化現象と分子間相互作用の関連を調べた.

## 第三章：ハロゲン群スルホンアミドの解析と $M_{chiral}$ 値の導入

ハロゲン基を有する, ハロゲン群のスルホンアミド 64 個を合成し, 76 種類の結晶構造解析を行った. 得られた全ての結晶中で水素結合相互作用が見られ, 前章で定義した 4 種類の水素結合パターンにて分類できたため, この分類の一般性が示された. この 4 種類の水素

結合パターンを示した結晶の割合は、非ハロゲン化物とほぼ変わらなかったが、不斉結晶化率は顕著に低下した (11%→2.6%)。この原因を探るため、新たなパラメータとして  $M_{chiral}$  値を提唱した。この値は、隣接する分子ペアが同符号の *synclinal* 配座を有する (= ホモキラルである) 割合を示し、相互作用の種類によって顕著に値が変化することが分かった。結果、いわゆるハロゲン結合の代表例となる  $X \cdots X$  結合より、 $X_{\Pi} \cdots X_{\Pi}$  (ハロゲン原子の関与する  $\pi \cdots \pi$ ) 結合のほうがホモキラル集合に不利であることが分かった (Figure 3)。なお、 $Br \cdots O$  および  $Br \cdots \pi$  接触がホモキラル集合体の形成に対して有利であると示唆された。

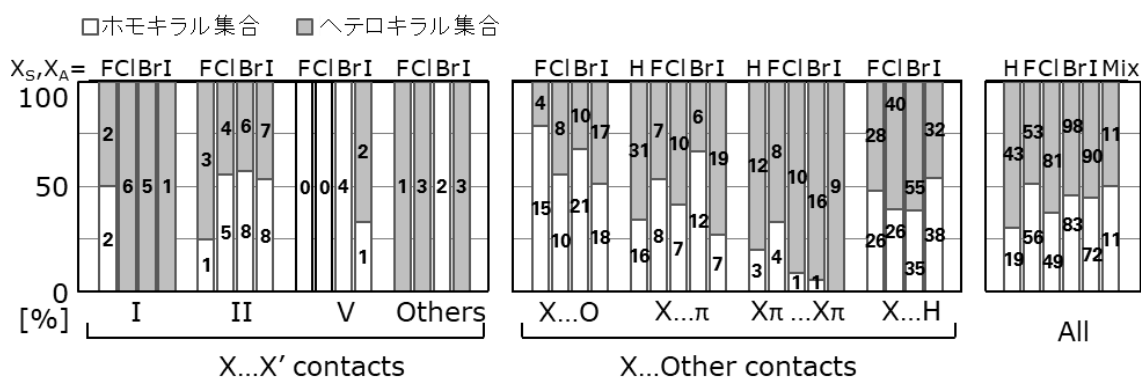


Figure 3. 各相互作用がホモキラルまたはヘテロキラルに集合する割合。グラフ上の数字は接触の個数。ホモキラル集合のバーが示す割合が  $M_{chiral}$  である。

#### 第四章：インドール群スルホンアミドの解析と $M_{chiral}$ 値の一般化

4, 5, 6, 7-インドリルスルホンアミド (インドール群) を 56 種類系統的に合成し、62 個の結晶構造を解析したところ、21%という高い割合で不斉結晶化することを見出した (Figure 4)。アルキル群、ハロゲン群との違いを理解するため、様々な相互作用について前章で導入した  $M_{chiral}$  値を用いて評価した。その結果、スルホンアミドプロトンの関与する水素結合 *amide-HB* の  $M_{chiral}$  値は、置換基によって大きく変化しないことが分かった。一方でインドリルプロトンの関与する水素結合 *indole-HB* の  $M_{chiral}$  値が 62%と非常に高く、この相互作用が不斉結晶化に重要であることが分かった。

結晶中	置換基	アルキル群	ハロゲン群	インドール群
キラルな結晶 ( $\pm$ -synclinal どちらのみが結晶化)		9	2	13
ラセミな結晶 ( $\pm$ -synclinal とともに結晶化)		74 (2)*	74	47 (2)*
不斉結晶化率		11%	> 2.6%	<< 21%
$M_{chiral}$ 値( <i>amide-HB</i> )		33%	33%	37%

\*カゴ内は例外 (kryptoracemate)

Figure 4. 各スルホンアミドの不斉結晶化率

さらに、他の弱い相互作用に対しても  $M_{chiral}$  値を評価したところ、各相互作用の  $M_{chiral}$  値は、置換基にかかわらず、概ね似た値を示すことが分かった。多くの相互作用の  $M_{chiral}$

値は、40-60%の範囲に分布していたが (Figure 5 灰色のエリア),いくつかの相互作用がこの範囲から外れていた. この外れた相互作用は,分子を配列させる際に,ホモキラル集合を好む相互作用 (indole-HB,  $C(sp^2)H \cdots \pi$ ,  $C(sp^2)X \cdots O$ ), またはヘテロキラル集合を好む相互作用 (amide-HB,  $\pi \cdots \pi$ ,  $C(sp^3)H \cdots \pi$ ) ということが示唆された. これらの傾向は,置換基に大きく影響されない,一般性の高い傾向であり,今後のキラルな結晶を与える化合物のデザインに,有用かつ具体的な知見を得ることができた.

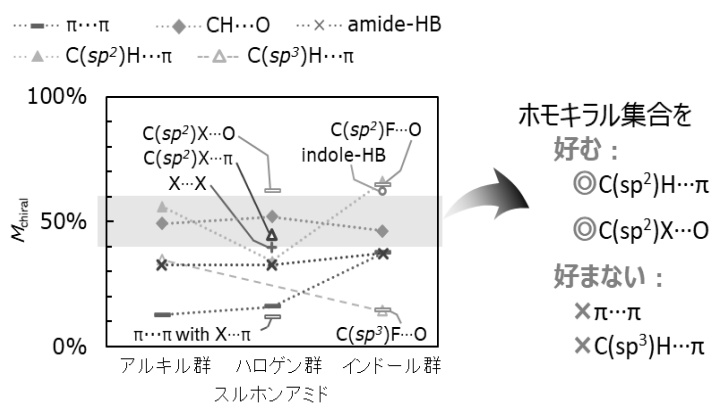


Figure 5. 各相互作用の  $M_{chiral}$  値

### 【総括】

本研究では,不斉結晶化を示すアキラルな芳香族第二級スルホンアミドを網羅的に合成し,その不斉結晶化率を確認した. 比較のため,置換基の類似した化合物を系統的・網羅的に合成し,それらの結晶解析を行うことにより,不斉結晶化と分子間相互作用との関係を,化合物の割合として,統計的に整理することに成功した. その過程において,まず,重要と考えられる水素結合相互作用に対し,キラリティーの観点を導入した新たな分類を提唱した. さらに,各相互作用に対する  $M_{chiral}$  値 (相互作用によって隣接した分子ペアがホモキラルに集合する割合) を導入することにより,相互作用が不斉集合に及ぼす影響を評価することに成功した. このように,不斉集合の評価の指標となる新しいパラメータを利用することにより,今後,他の様々な化合物群についても,同様な解析・評価を通じて,不斉結晶化現象を利用したキラル物質の創製に繋げることが可能になると考えられる.

### 【対象論文】

1. [Kikkawa, S.](#); Masu, H.; Katagiri, K.; Okayasu, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Tominaga, M.; Sei, Y.; Hikawa, H.; Azumaya, I. Characteristic Hydrogen Bonding Observed in the Crystals of Aromatic Sulfonamides: 1D Chain Assembly of Molecules and Chiral Discrimination on Crystallization. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*(5), 2936-2946.
2. [Kikkawa, S.](#); Okayasu, M.; Hikawa, H.; Azumaya, I. Effect of Halogen Bonding on Chiral Assemblies of Achiral Sulfonamide Molecules in the Crystalline Phase. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*(2), 1148-1158.
3. [Kikkawa, S.](#); Maeno, I.; Katagiri, K.; Murayama, Y.; Nozawa, M.; Hikawa, H.; Azumaya, I. High Proportion of Chiral Crystallization of Achiral Indolyl Sulfonamides: Effect of Intermolecular Interactions. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*(8), 4380-4389.

## 学位論文審査報告書

報告書記載：2022年 1月 7日

学位申請者名	吉川 晶子
論文題目	結晶中における分子間相互作用に着目したアキラルな分子の不斉結晶化メカニズムの解明
審査委員名	主査 加藤 恵介 副査 宮内 正二 副査 野口 修治
<p>学位論文の審査結果の要旨： 本論文は、アキラルな有機化合物の不斉結晶化現象の解明を目的として、結晶多形を含めた全 223 種類の芳香族第二級スルホンアミドの合成・結晶構造解析を行い、不斉結晶化率を算出すると共に、結晶内で働く分子間相互作用をキラリティーの観点から分類・不斉結晶化との関連を評価したものである。まず序論において不斉結晶化の背景と研究の意義・目的が、また第一章においては、合成手法・結晶化手法・構造解析方法などが明確に述べられている。次に第二章ではアルキル基またはアルコキシ基を持つ 85 種の結晶について、第三章ではハロゲン基を持つ76種の結晶について、第四章ではインドール骨格を持った 62 種の結晶について評価している。まず不斉結晶化率を比較したところ、アルキル基またはアルコキシ基を持つ誘導体では、一般的な不斉結晶化率と言われる 5-10% に近い 11% の割合で、ハロゲン誘導体では 2.6% と低下し、一方インドリル NH を持ったインドール誘導体では 21% と大きく向上することを見出した。またスルホンアミドプロトンとスルホン酸素間の水素結合相互作用に基づく分子集合体が、どのような集合状態となった際に不斉結晶化するかを 4 種類のパターンに分類し明らかにしている。さらに水素結合に加えて、その他の分子間相互作用が不斉結晶化に及ぼす影響を評価していった結果、「隣接分子が特定の相互作用によってホモキラルに集合する割合」を表す <math>M_{chiral}</math> 値というパラメーターを初めて考案・導入することで、不斉集合に対する相互作用の効果を数値的に可視化することに成功した。その結果、インドリル水素の関与する水素結合が不斉結晶化率の増加に大きく寄与していること、スルホンアミドプロトンとスルホン酸素間の水素結合相互作用や <math>\pi</math>-<math>\pi</math> 相互作用は不斉集合に対して不利であること、芳香環の CH-<math>\pi</math> 相互作用やハロゲン-酸素 相互作用は不斉集合に有利であること、さらにこの傾向はスルホンアミドの置換基にあまり影響されない一般性の高い傾向であること等を明らかにしている。以上のように吉川氏により得られた独創的な研究成果は、不斉結晶化の解明や今後の当該分野の発展に大きく寄与するものである。一方口頭試問においては、審査委員の質問に対し建設的かつ分かり易い受け答えで、吉川氏の研究に対する真摯な姿勢が感じられた。</p> <p>よって本論文は、博士の学位論文としてふさわしい価値あるものである。 さらに、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認める。</p>	