

氏名	木藤 聡一
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博甲第702号
学位授与の日付	平成17年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	不斉を有する複素環式化合物のクリスタルエンジニアリング
論文審査委員(主査)	国本 浩喜(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副査)	元井 正敏(自然科学研究科・教授), 中垣 良一(自然科学研究科・教授), 千木 昌人(自然科学研究科・助教授), 宇梶 裕(自然科学研究科・助教授)

学位論文要旨

Abstract

The term 'crystal engineering' was provided by G. R. Desiraju as "the understanding of intermolecular interactions in the context of crystal packing and in the utilization of such understanding in the design of new solids with desired physical and chemical properties". I have focused my research interest on crystal engineering of racemate and quasi-racemate heterocycles.

In searching for the crystallization condition of racemic 1,3-oxazolidin-2-ones and their sulfur analogs, I have found that racemic 4-phenyl-1,3-thiazolidin-2-one (4-PTO) crystallizes as conglomerates. In this work, I have analyzed the X-ray crystal structure of 4-PTO and discussed the structural factors leading to the conglomerate formation. In 4-PTO crystals, a homochiral infinite zigzag chain structural unit around a 2-fold screw axis is formed through the N-H...O intermolecular hydrogen bonds of the *cis* amide moieties. In addition, the intermolecular S...O close contacts are observed between the thioether and the carbonyl groups in the same chain unit. Moreover, the phenyl groups of homochiral 4-PTO molecules of different chain units take the T-shaped stacking orientation each other due to the aromatic CH/ π interaction.

In addition, I have found that racemic compound crystals of 4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (4-POO), 4-phenyl-1,3-oxazolidine-2-thione (4-POT) and 4-phenyl-1,3-thiazolidine-2-thione (4-PTT) have melting points, solubilities and IR spectra significantly different from those of chiral crystals. In this work, I have analyzed X-ray structures of chiral and racemic crystals and demonstrated that differences in such physical properties are due to differences in the crystal packing of chiral and racemic crystals. These molecules are linked with neighboring molecules *via* the N-H...O (or S) intermolecular hydrogen bonds of the *cis* amide (or thioamide) moieties. However, the hydrogen bonding pattern is quite different between the racemic and chiral crystals for these compounds.

Moreover, I have found that equimolar mixture of (*R*)-4-POT and (*S*)-4-PTT crystallizes in the quasi-racemic compound form. In the crystals, (*R*)-4-POT and (*S*)-4-PTT molecules are connected to form an approximately centrosymmetric cyclic dimer *via* the N-H...S intermolecular hydrogen bonds of the thioamide moieties. The structural features of the quasi-racemate are comparable to those of the true racemates of 4-POT and 4-PTT. The melting point, solubility and IR spectra are also measured, in order to characterize the crystal structure thermodynamically and spectroscopically.

【第1章 序論】

ラセミ体が溶液状態から結晶化するとき、結晶中でのエナンチオマー配列の相違により、ラセミ混合物、ラセミ化合物、ラセミ固溶体のいずれかの結晶形態が現れる。このうち同種エナンチオマー同士の集合により結晶化（自然分晶）するラセミ混合物は、光学活性補助剤なしで光学分割ができる可能性がある点で工業的に魅力的である。しかし、ラセミ体結晶の多くは異種エナンチオマー同士が交互に配列するラセミ化合物として晶出し、ラセミ混合物となる場合は極めて稀であることが知られている。

さらに、光学活性な化合物 ((*R*)-*X*) と、これと類似の分子構造でかつ逆の絶対配置をもつ化合物 ((*S*)-*X'*) とを等量含む溶液から結晶化させるとき、(*R*)-*X* と(*S*)-*X'* とからなる共結晶を形成する場合がまれにある。これは擬似ラセミ体 (quasi-racemate) 結晶と呼ばれている。このような共結晶の形成は、*X* や *X'* のみからなる光学活性体結晶あるいは真のラセミ体結晶では得られない物性の発現を可能とする点で、新規な工業材料の設計手段として有用性が高い。しかし、一般に異なる化合物が存在する溶液から結晶化させる場合、同一化合物同士が集まって結晶化し、全体としてはそれぞれの結晶の混合物になる場合がほとんどである。

上記のように結晶中でのエナンチオマー配列を予測し制御することは、新規ラセミ体及び擬似ラセミ体の結晶設計 (クリスタルエンジニアリング) を行う上で非常に重要な課題である。すなわち、結晶中でのエナンチオマーの配列を決定する要因、及びこのエナンチオマー配列と機能・物性との関係を解明することが可能となれば、この知見を基に、新規ラセミ体及び擬似ラセミ体のクリスタルエンジニアリングへと発展させることが可能となる。このためには、エナンチオマー配列や機能・物性を制御する分子間相互作用に関し、十分な理解と知見を得ることが要求される。

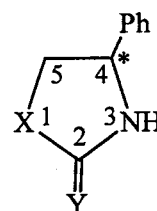
本研究では、4位に不斉を有する *N,O*-及び *N,S*-複素環式化合物である 4-Phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (4-POO) 及びそのイオウ置換体 (4-POT, 4-PTO, 4-PTT) (Fig. 1) を対象化合物とした。一般に複素環式化合物は、医薬、農薬品等の生理活性物質として用いられるため、高い光学純度が要求される。また各種工業材料として優れた機能・物性が求められる。これら複素環式化合物のラセミ体及び擬似ラセミ体のクリスタルエンジニアリングを可能とするため、結晶中でのエナンチオマーの配列を決定する因子及びこの配列と物理・化学的性質との関係を解明することを研究目的として、下記の結果を得た。

【第2章 ラセミ体の結晶形態の判別】

本章では、4-POO 及びそのイオウ置換体のラセミ体について、その結晶形態 (ラセミ混合物、ラセミ化合物、ラセミ固溶体) を判別した。このために、ラセミ体結晶と光学活性体結晶間で、分子間相互作用を反映する融点、溶解度、IR スペクトル等を比較した。

4-POO イオウ置換体のラセミ体結晶と光学活性体結晶について、融点、溶解度、IR スペクトルの測定結果を Table 1 に示す。この結果、4-PTO のラセミ体結晶の場合のみラセミ混合物の可能性が示唆された。すなわち、4-PTO の場合のみ、ラセミ体結晶の融点は光学活性体結晶の場合に比べて低い値を示し、また、ラセミ体結晶のクロロホルムに対する溶解度は光学活性体結晶の場合に比べて高い値を示した。さらに、4-PTO の場合のみ、ラセミ体結晶と光学活性体結晶の IR スペクトルが一致した。

4-PTO のラセミ混合物結晶の形成可能性をより詳しく検討するため、4-PTO のラセミ体結晶一粒ずつの光学純度を、光



Compounds	X	Y
4-POO	O	O
4-POT	O	S
4-PTO	S	O
4-PTT	S	S

Fig. 1 4-Phenyl-1,3-oxazolidin-2-one 及びそのイオウ置換体

Table 1 融点、溶解度及びIRスペクトル

Compounds	m.p. [°C]	solubility [mol/l] (25°C, CHCl ₃)	IR spectra [cm ⁻¹]		
			ν (N-H)	ν (C=O)	ν (C=S)
(<i>R</i>)-4-POO	131.0-132.0	0.527	3251	1742, 1706	
(<i>rac</i>)-4-POO	137.0-138.0	0.412	3284	1753, 1725	
(<i>R</i>)-4-POT	125.0-126.0	1.05	3183		1171
(<i>rac</i>)-4-POT	171.0-172.0	0.105	3191		1178
(<i>R</i>)-4-PTO	175.0-176.0	0.452	3189	1673	
(<i>rac</i>)-4-PTO	135.0-136.0	0.884	3189	1673	
(<i>S</i>)-4-PTT	125.0-127.0	0.875	3126		1078
(<i>rac</i>)-4-PTT	192.0-194.0	0.055	3145		1081

学活性カラムを用い測定した。この結果、70~90%のエナンチオマー過剰率 (ee%) を示した。このことは、4-PTO が自然分晶したことを示しており、4-PTO のラセミ体結晶はラセミ混合物として析出したことが確認された。

また、4-PTO 以外の 4-POO イオウ置換体のラセミ体結晶は、2 成分系融点図、溶解度、IR スペクトルより、ラセミ化合物であることが明らかとなった。

【第3章 4-POO イオウ置換体の結晶構造】

本章では、4-POO 及びそのイオウ置換体のラセミ体結晶及び光学活性体結晶について、X 線結晶解析を行い、結晶内に働く分子間相互作用について検討した。

この結果、4-POO イオウ置換体の結晶内での分子間相互作用の最も大きな特徴は、アミドもしくはチオアミド部位による相補的な分子間水素結合の形成パターンにあった。この水素結合パターンは、水素結合により分子が無制限連鎖する chain 型と 2 量体を形成する dimer 型に分類された。(Fig. 2) これらの水素結合によって、 2_1 らせん軸を中心とするカテマー構造 (chain ユニット) または 8 員環ダイマー構造 (dimer ユニット) を形成することを明らかにした。(Fig. 3) Table 2 に、密度及び水素結合ジオメトリーを示す。

また、4-PTO 以外の 4-POO イオウ置換体の結

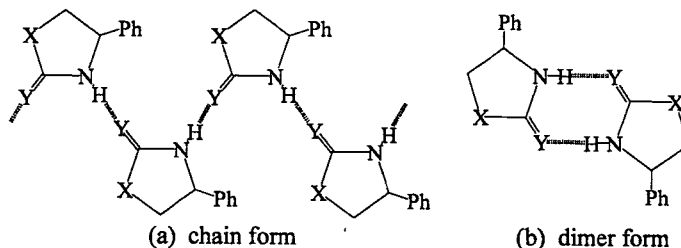
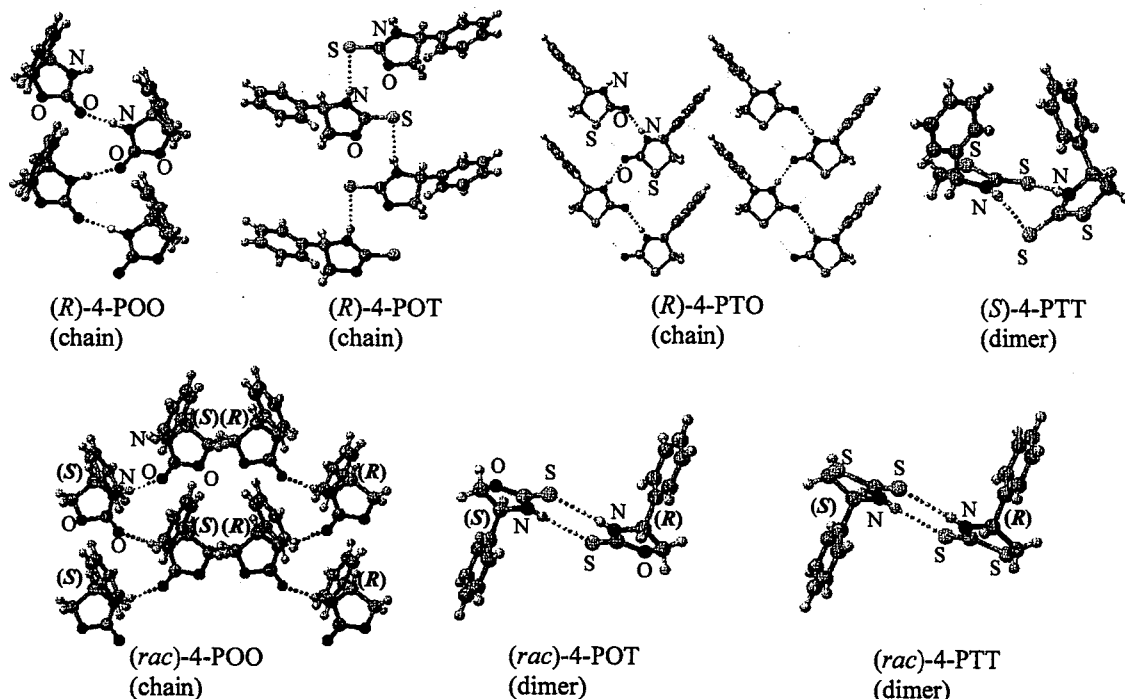


Fig. 2 水素結合パターン

Table 2 密度及び水素結合ジオメトリー

Compounds	density [g/cm ³]	H-bond geometry [Å, °]			pattern
		D-H...A	D...A	∠D-H...A	
(R)-4-POO	1.355	N-H...O	2.853(4)	177(4)	chain
(rac)-4-POO	1.329	N-H...O	2.859(4)	166(4)	chain
(R)-4-POT	1.307	N-H...S	3.347(3)	161(3)	chain
(rac)-4-POT	1.359	N-H...S	3.438(2)	176(2)	dimer
(R)-4-PTO	1.419	N-H...O	2.853(3)	175(3)	chain
(S)-4-PTT*	1.370	N(A)-H...S(B)	3.383(4)	177(4)	dimer
		N(B)-H...S(A)	3.411(4)	166(4)	
(rac)-4-PTT	1.418	N-H...S	3.425(2)	176(2)	dimer

* 結晶内に2種の配座異性体 (molecule A及びB) が存在する。



(太い点線は水素結合を、細い点線はその他の相互作用を示す)

Fig. 3 4-POOイオウ置換体結晶の水素結合ユニット

晶内では、アミドもしくはチオアミド部位による相補的な分子間水素結合以外に主だった分子間相互作用は観測されなかった。それに対して、ラセミ混合物を形成した 4-PTO の(R)-体結晶では、水素結合によって形成された chain ユニット内に、チオエーテル-カルボニル相互作用が観測された。さらに、chain ユニット間で、フェニル基による T 字型スタッキング相互作用が観測された。

【第 4 章 ラセミ体形成における分子間相互作用の役割】

本章では、ラセミ混合物を形成する 4-PTO と、ラセミ化合物となる他の 4-POO イオウ置換体の結晶内での分子間相互作用の相違を検討することにより、結晶中におけるエナンチオマーの配列を決定する（特にラセミ混合物を導く）因子について検討した。

この結果、4-POO イオウ置換体の中で 4-PTO のラセミ体結晶のみがラセミ混合物として析出可能であったのは、以下の結晶構造的特徴に由来することを明らかにした。(Fig. 4)

- ① 対称性の点で同種エナンチオマー同士が集合するのに有利な chain 型の水素結合によるユニット構造 (chain ユニット) が形成された。
- ② chain ユニット内にチオエーテル-カルボニル相互作用がはたらくことにより、ユニット内の同種エナンチオマー同士がより強固に結びついた。
- ③ (R)-ユニット同士間でフェニル基間での T 字型スタッキング相互作用が働くことにより、(R)-ユニットと (S)-ユニットが交互にパッキングすることによるエントロピー的な有利さを上回った。

このことは、ラセミ混合物が形成されるためには、①同種エナンチオマー同士により形成されるユニット ((R)-ユニットもしくは(S)-ユニット) が、その対称性やその内部での相互作用によって、安定構造を形成可能であることに加え、② (R)-ユニット同士もしくは(S)-ユニット同士間で分子間相互作用が働くことにより、(R)-ユニットと(S)-ユニットが交互にパッキングすることによるエントロピー的な有利さを上回ることが必要とされることを示している。

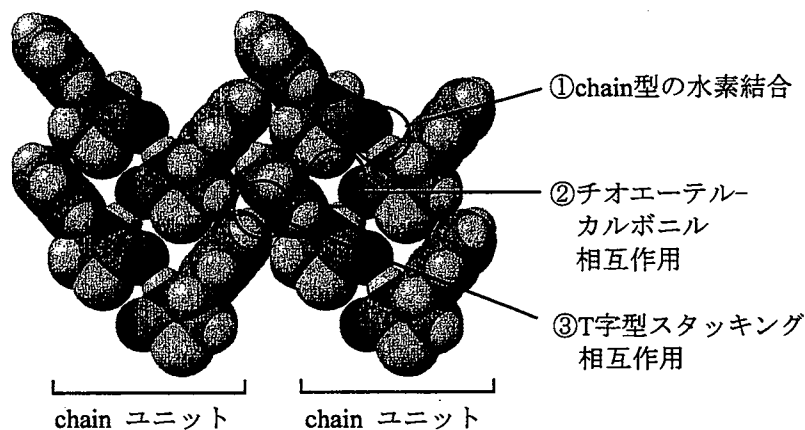


Fig. 4 (R)-4-PTO結晶の構造的特徴

【第 5 章 物理・化学的性質と分子間相互作用】

本章では、4-POO イオウ置換体のラセミ化合物結晶と光学活性体結晶について、分子間相互作用と融点、溶解度、IR スペクトル等の物理・化学的性質との関係を検討した。

1. 融点及び溶解度

ラセミ化合物を形成した 4-POO イオウ置換体はいずれも、光学活性体結晶よりもラセミ体結晶の方が、融点はより高く、溶解度はより低い値を示した。(Table 1) しかし、両者の物性値の差は各 4-POO イオウ置換体によって大きく異なっていた。4-POT 及び 4-PTT のラセミ体結晶と光学活性体結晶間での物性値の差は、融点に関しては、4-POT では 46°C、4-PTT では 67°C 近くの差が見られた。また、クロロホルムに対する溶解度に関しては 4-POT では 10 倍、4-PTT では 16 倍の差がみられた。これに対し、4-POO の融点及び溶解度は、光学活性体結晶とラセミ体結晶間であまり大きな差異は見られなかった。

これらの物理・化学的性質の大きな相違がどのような分子間相互作用に由来しているかを調べるため、4-POO イオウ置換体のラセミ化合物結晶と光学活性体結晶について分子間相互作用を比較した。

まず、4-POO イオウ置換体について、ラセミ化合物結晶と光学活性体結晶間の水素結合距離を比較したところ、いずれも光学活性体結晶の水素結合距離の方がより短い値を示した。(Table 2) しかし、この水素結合距離の相違では、融点及び溶解度の大きな相違は説明できない。

4-POT 及び 4-PTT のラセミ体結晶と光学活性体結晶とは、水素結合ユニットのパターンやその対称性に大きな相違が見られた。(Fig. 3) すなわち、4-POT のラセミ体結晶では dimer ユニットの形成しているのに対し、4-POT の(R)-体結晶では chain ユニットの形成していた。また、4-PTT のラセミ体結晶では、dimer ユニット内に対称心を有しているのに対し、4-PTT の(S)-体結晶では、dimer ユニット内に対称要素を有しておらず、非常に構造が歪んでいた。これに対し、4-POO のラセミ体結晶と光学活性体結晶は、いずれも 2_1 らせん軸を中心とする chain ユニットの形成しており、その構造は互いに非常に類似していることが確認された。

また、密度値より、4-POT 及び 4-PTT では、ラセミ体結晶の方が光学活性体結晶に比べ、より密にパッキングしていたのに対し、4-POO では、逆に光学活性体結晶の方がより密にパッキングしていた。(Table 2)

さらに、一般に融点、溶解度は、エンタルピー項の寄与に加えて、エントロピー項の影響も受ける。4-POO において、光学活性体結晶の方がより密にパッキングしていたにもかかわらず、ラセミ体結晶の融点がより高く、溶解度がより低い値を示したのは、エントロピー的な有利さが、分子間相互作用によるエンタルピー的な要素を若干上回ったためと考えられる。

これらのことは、分子間水素結合の強さのみならず、水素結合により形成されるユニットのパターンやその対称性、さらにはエンタルピー項のみならずエントロピー的な要素が、ラセミ体結晶及び光学活性体結晶の物理・化学的性質に影響を与えることを示している。

2. IR スペクトル

一般に水素結合が強いと $\nu(\text{N-H})$ 、 $\nu(\text{C=O})$ (もしくは $\nu(\text{C=S})$) はより低波数側に観測される。4-POO イオウ置換体の $\nu(\text{N-H})$ 及び $\nu(\text{C=O})$ (もしくは $\nu(\text{C=S})$) は、光学活性体結晶の方がラセミ体結晶に比べより低波数側に観測される傾向が見られた。(Table 1) 一方、ラセミ化合物結晶と光学活性体結晶間の水素結合距離を比較したところ、いずれも光学活性体結晶の水素結合距離の方がより短い値を示した。(Table 2) このことは、両者の $\nu(\text{N-H})$ 及び $\nu(\text{C=O})$ (もしくは $\nu(\text{C=S})$) の相違は、結晶内の水素結合ジオメトリーに由来することを示している。

【第 6 章 擬似ラセミ体の構造と性質】

本章では、4-POO 及びそのイオウ置換体の組み合わせのうち、擬似ラセミ体結晶の形成が可能な場合を探索した。さらに、擬似ラセミ体結晶の形成要因、及び結晶構造と物理・化学的性質との関係を検討した。

1. 擬似ラセミ体の結晶構造

(R)-4-POO に対して(S)-体の 4-POT、4-PTO、4-PTT を、また(R)-4-POT に対して(S)-体の 4-PTO、4-PTT を、さらに(R)-4-PTO に対して(S)-4-PTT をそれぞれ 1 / 1 で混合し、クロロホルム溶液より結晶化させた。このときの共結晶形成の有無を、融点、IR スペクトル及び光学顕微鏡観察により検討した結果、上記の組み合わせのうち、(R)-4-POT/(S)-4-PTT (1 / 1) の場合のみ共結晶の形成が示唆された。

この共結晶について X 線構造解析を行ったところ、(R)-4-POT と(S)-4-PTT からなる擬似ラセミ体 (quasi-racemate) 結晶であることが明らかとなった。(Fig. 5) このとき、(R)-4-POT と(S)-4-PTT のチオアミド基同士が相補的に水素結合をすることで、擬似的に対称心を持つ 8 員環ダイマーを形成している点に構造的特徴が見られた。

Chemical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_3$
Formula weight	374.53
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1$
Unit cell dimensions	
a (Å)	11.786(1)
b (Å)	6.0288(8)
c (Å)	12.668(2)
α (°)	90
β (°)	91.2293(9)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	899.9(2)
Z	2
Density (Mg/m ³)	1.382
Goodness of fit	1.09
R	0.030
R_w	0.038

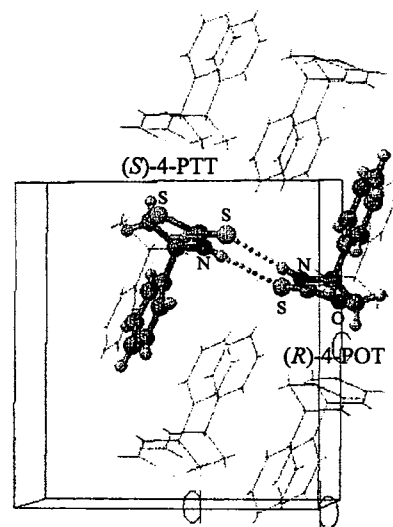


Fig. 5 (R)-4-POT/(S)-4-PTT 擬似ラセミ体結晶の結晶データ及び結晶構造

2. 擬似ラセミ体結晶の形成要因

4-POO イオウ置換体について、光学活性体及び真のラセミ体の結晶構造を検討したところ、擬似ラセミ体結晶の構成化合物である 4-POT 及び 4-PTT の真のラセミ体の結晶構造が、以下の点で非常に類似していた。

(Fig. 3) すなわち、①互いに格子定数及び空間群が非常に類似していた。さらに、②ラセミ化合物である、③水素結合により対称心を持つ 8 員環ダイマーを形成している、④チオカルボニルを水素結合アクセプターとしている点で共通性がみられた。以上のことから、擬似ラセミ体結晶を形成するためには、その構成化合物の真のラセミ体の結晶構造が、格子定数、空間群、対称性、水素結合様式等の点で互いに類似している必要があると考えられる。

さらに、Fig. 3 及び 5 より、擬似ラセミ体の結晶構造は、(rac)-4-POT 及び (rac)-4-PTT の結晶構造と上記①～④の点で極めて類似していた。また、擬似ラセミ体結晶の格子定数、密度及び分子間水素結合距離は、(rac)-4-POT 結晶と (rac)-4-PTT 結晶の中間値をとることが明らかとなった。(Table 3)

3. 擬似ラセミ体結晶の物理・化学的性質

(R)-4-POT/(S)-4-PTT 擬似ラセミ体結晶及び (rac)-4-POT 結晶、(rac)-4-PTT 結晶について、融点、溶解度等の物理・化学的性質や IR スペクトル等の分光学的性質を比較した。(Table 4) 融点は (rac)-4-PTT 結晶、(R)-4-POT/(S)-4-PTT 結晶、(rac)-4-POT 結晶の順に低下した。またクロロホルムに対する溶解度は (rac)-4-PTT 結晶、(R)-4-POT/(S)-4-PTT 結晶、(rac)-4-POT 結晶の順に上昇した。これらの結果は、Table 3 で見られる 3 者の密度及び分子間水素結合距離の関係と関連している。

IR スペクトルでの $\nu(\text{N-H})$ は、(rac)-4-PTT 結晶、(R)-4-POT/(S)-4-PTT 結晶、(rac)-4-POT 結晶の順に高波数側に観測された。一般に水素結合が強いと $\nu(\text{N-H})$ はより低波数側に観測されるが、これらの結果は、Table 3 で見られる 3 者の分子間水素結合距離の関係と関連している。

以上本研究で得られた結果は、複素環式化合物のラセミ体及び擬似ラセミ体のクリスタルエンジニアリングのための有力な知見になるものと期待される。

【参考論文 (著者の公表した論文)】

- K.-K. Kunimoto, S. Kitoh, M. Ichitani, N. Funaki, A. Kuwae and K. Hanai, *Heterocycles*, **57**, 2011 (2002);
 S. Kitoh, K.-K. Kunimoto, N. Funaki, H. Senda, A. Kuwae and K. Hanai, *J. Chem. Crystallogr.*, **32**, 547 (2002);
 S. Kitoh, H. Senda and K.-K. Kunimoto, *Anal. Sci.*, **19**, x15 (2003);
 S. Kitoh, H. Senda, K.-K. Kunimoto, S. Maeda, A. Kuwae and K. Hanai, *Cryst. Res. Technol.*, **39**, 375 (2004);
 S. Kitoh, A. Kubota, K.-K. Kunimoto, A. Kuwae and K. Hanai, *J. Mol. Struct.*, in press.

Table 3 密度及び水素結合ジオメトリー

Compounds	density [g / cm ³]	H-bond geometry [Å, °]		
		D-H...A	D...A	∠D-H...A
(rac)-4-POT	1.359	N-H...S	3.438(2)	176(2)
(R)-4-POT/ (S)-4-PTT	1.382	N(_(+POT))-H...S(_(+PTT)) N(_(+PTT))-H...S(_(+POT))	3.412(2) 3.446(2)	178(3) 175(3)
(rac)-4-PTT	1.418	N-H...S	3.425(2)	176(2)

Table 4 融点、溶解度及びIRスペクトル

Compounds	m.p. [°C]	solubility [mol / l] (25°C, CHCl ₃)	IR spectra [cm ⁻¹]	
			$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=S})$
(rac)-4-POT	171.0-172.0	0.105	3191	1178
(R)-4-POT/ (S)-4-PTT	175.0-176.0	0.072	3172	1175
(rac)-4-PTT	192.0-194.0	0.055	3145	1081

学位論文審査結果の要旨

提出学位論文に関して各審査委員によって個別に審査を行うとともに、平成17年1月28日に口頭発表会と論文審査委員会を開催し、学位論文並びに資料を検討した。その結果、以下のとおり判定した。

本論文では、不斉炭素を有する一連の N、O- 及び N、S- 複素環式化合物について、主として X 線構造解析により得られた結晶内での分子間相互作用に関する知見からラセミ混合物の形成要因を明らかにしている。ラセミ混合物の形成は、光学活性補助剤を必要としない光学分割を可能とするため、工業的に魅力ある光学分割手法である。しかし、ラセミ混合物を形成する例は極めて稀であり、その形成要因について未解明の部分が多い。本論文により得られた知見は、新たなラセミ体の結晶設計（クリスタルエンジニアリング）に関する基本的な方向性を提案している。

さらにラセミ体の結晶形成の議論を発展させ、単一化合物からなる結晶とは異なる機能や物性の発現を目指し、不斉を有する化合物（(R)-X）と、これと類似の分子構造でかつ逆の絶対配置をもつ化合物（(S)-X）からなる共結晶（擬似ラセミ体結晶）を設計している。本論文では、N、O- 及び N、S- 複素環式化合物を構成化合物とする全く新規な擬似ラセミ体結晶の形成に成功し、結晶形成の要因、および結晶構造と物理化学的性質との関係を明らかにしている。

本論文で得られた結果は、複素環式化合物のラセミ体結晶設計に対する基本的な方向性を提案しており、光学活性体などの材料設計の観点から工業的に重要な知見を与える。以上、本論文は十分に博士の学位論文に値すると考え、審査員一致で合格と判定した。