

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Design and Mechanistic Elucidation of Vapochromic Crystals of Quinolone and New Quinolone Antibacterial Agents
著者(和文)	佐近彩
Author(English)	Aya Sakon
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10291号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:植草 秀裕,腰原 伸也,江口 正,安藤 慎治,小松 隆之
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10291号, Conferred date:2016/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

Design and Mechanistic Elucidation of Vapochromic Crystals of Quinolone and New Quinolone Antibacterial Agents

(キノロン系およびニューキノロン系抗菌剤を用いたベイポクロミック結晶の設計とメカニズム解明)

物質科学専攻 佐近 彩

【緒言】

ベイポクロミズムとは蒸気により物質の色が可逆に変化する現象である(図 1)。ベイポクロミック物質は有害蒸気や湿度センサーなど、他の方法では実現が困難な機能性物質として期待される。しかし、フォトクロミックやサーモクロミック物質といった他のクロミック物質の研究やメカニズム解明は非常に進んでいる一方で、ベイポクロミック物質は例が少なく、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。そこで、本研究では、特に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、構造変化に基づいたメカニズム解明を行い、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。

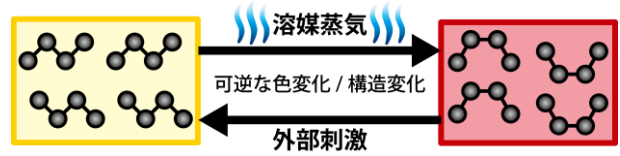


図 1: ベイポクロミズムの模式図

【ベイポクロミズム発現の戦略】

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「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。この変化が起こりやすい化合物を標的にベイポクロミック有機結晶を探索した。これまでの研究で 5-アミノイソフタル酸の結晶がベイポクロミズムを示し、色変化のメカニズムは転移に伴うカルボキシル基からアミノ基への分子内 H^+ 移動であることを明らかにしており、転移に伴う単分子の変化を比較的容易に起こしうる、カルボキシル基とアミノ基を両方有する化合物を中心に探索を進めた。

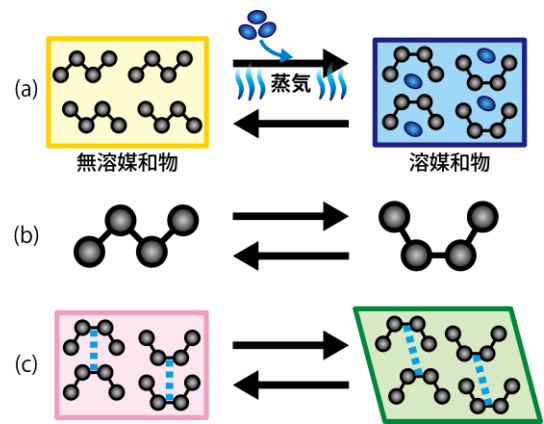


図 2: ベイポクロミズム発現の戦略

以上の探索結果から、本研究ではカルボキシル基とアミノ基を両方有する化合物の一種であるキノロン系およびニューキノロン系抗菌剤を用いて、3 種類のメカニズム(1)分子内 H^+ 移動、(2)分子間 H^+ 移動、(3)分子間相互作用変化)によるベイポクロミズムを発現させることに成功し、その転移挙動の解明を行った。

【(1)脱水・水和転移に伴う分子内 H^+ 移動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(図 3)。放射光測定データによる粉末未知結晶構造解析と ^{13}C -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、結晶の転移の前後で分子内 H^+ 移動が起こっている。TD-DFT 計算により、無水和物 A 相、B 相の着色の原

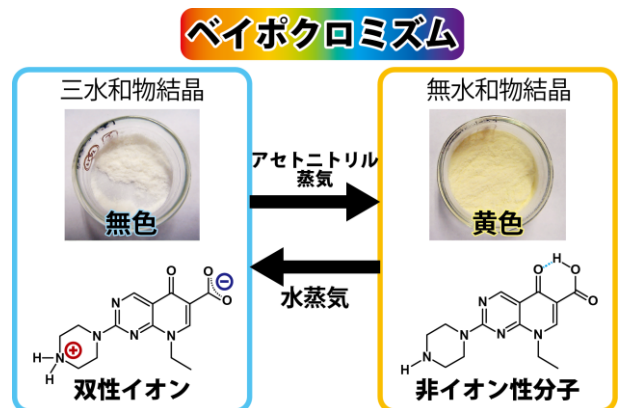


図 3: ピペミド酸のベイポクロミズム (アセトニトリル蒸気検出)

因は、非イオン性分子となることで双性イオンには見られなかった新規 HOMO が生成し、よりエネルギーの低い HOMO-LUMO の遷移により UV / Vis スペクトルの吸収波長が長波長シフトするためと明らかにした。

【(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】

分子の着色原因は分子が非イオン性分子の状態であるという観点より、分子から積極的に H⁺を引き抜く塩基性蒸気の適用により分子の電子状態を変化させる、新たなベイポクロミズムの発現を検討した。実際に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(図 4)。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、あるいは一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。

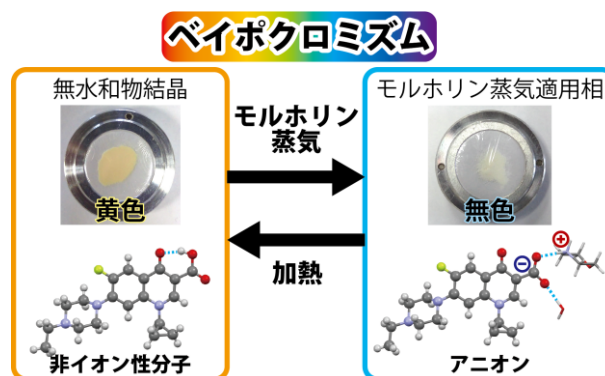


図 4 : エンロフロキサシンのベイポクロミズム (塩基性蒸気検出)

【(3) 共結晶化による溶媒交換転移に伴うベイポクロミズム】

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)ではベイポ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ポ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。このベイポ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)。

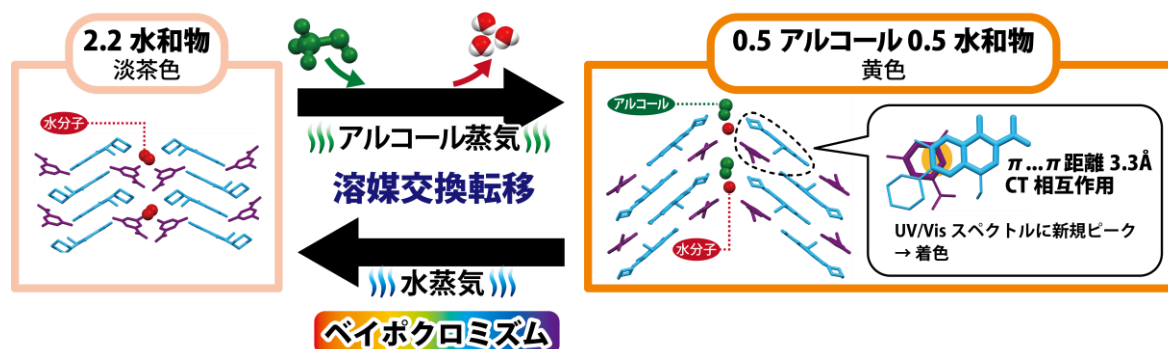


図 5 : 共結晶化による溶媒交換転移によるベイポクロミズム

【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ポクロミズムについて、戦略を立てて3種類(互変異性、H⁺移動、分子間相互作用の変化)のベイポ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ポ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ポクロミズムを、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。