

博士論文

ベンジル化ジアミノジシアノピラジン色素の結晶多形析出 及び光学特性に関する研究

Study on the occurrence of polymorphs and the optical properties in a series of
benzylated diaminodicyanopyrazine dyes

国立大学法人 横浜国立大学大学院 環境情報学府

阿久根 陽子
Yoko Akune

要旨

ベンジル化ジアミノジシアノピラジン色素の結晶多形析出及び光学特性に関する研究

阿久根 陽子

国立大学法人 横浜国立大学大学院
環境情報学府

(指導教員 松本 真哉)

結晶多形とは、同一化合物が結晶状態で複数の結晶構造をとる現象のことである。多形間では、分子の形（分子配座）や分子の並び方（分子配列）が異なり、このような違いは、多形間の固体物性に違いをもたらしている。

産業分野において、固体物性が製品の機能と結びついている例は多い。例えばチョコレートのカカオバターには融点の異なる 6 つの多形が存在するとされているが、製品として最適な結晶形は、33°C に融点を持つ多形である。つまり、ある化合物の多形析出の有無を調べることと、多形の固体物性を明らかにすることは、固体物性を利用する製品の開発において重要である。しかし現状では、分子構造データのみから、計算化学的手法を用いて多形の析出を予測することはできない。これは、現状での分子間相互作用の見積もりにおける精度の粗さと結晶化過程の知見不足に起因することが指摘されている。これらの問題を解決するために多くの研究が行われているが、未だ解決には至っていない。

そこで、最近、計算化学的手法に頼らない、別の予測方法が注目されている。その方法は、多形を析出しやすい分子構造を特定し、そのような知見を蓄積することで、多形予測に生かそうとするものである。この方法では、多形を析出しやすい分子構造を **polymorphophore** と呼ぶことから、**polymorphophore** 研究と呼ばれ、多くの検討が行われている。このような研究での対象分子は、典型的な水素結合を形成し、分子の配座自由度の低いものが多い。水素結合と配座自由度は、多形を析出しやすい因子として、経験的に知られているが、**polymorphophore** 研究は、水素結合の影響評価に偏っており、配座自由度についての検討が不足しているのが現状である。

配座自由度に関しては、高い自由度が多形を析出させやすくするという予測と、反対に多

形析出が抑制されるという予測の両方が提案されているが、実際の化合物を用いた検討例は少ない。そこで、本研究では、高い配座自由度を持つベンジル化ジアミノジシアノピラジンの一連の誘導体を用いて、配座自由度が多形析出に及ぼす影響について明らかにすることを第一の目的とした。本色素は、一連の誘導体で結晶多形析出が確認されているので、これらの多形の結晶構造を詳細に検討した。

検討色素の配座自由度の高さは、ジベンジルアミノ基に起因する。そこでまず、本置換基の多形析出に及ぼす影響について検討した。具体的には、有機及び有機金属化合物の結晶構造のデータベースにおいて、ジベンジルアミノ基を有するピラジン誘導体以外の化合物の多形析出割合を調べることで、ジベンジルアミノ基の多形析出への影響を検討した。この検討から、ジベンジルアミノ基を有する化合物の多形析出割合は、約 1% であり、本置換基の分子への単純な導入は、多形析出にあまり貢献しないことが示唆された。一方で、芳香環にジベンジルアミノ基が結合した場合は、多形析出割合が 6% と増加した。検索化合物の結晶構造を詳細に検討したところ、アミノ基の構造には、 sp^2 様と sp^3 様の 2 つの構造パターンが存在することが分かり、アミノ基の構造変化と多形析出割合の増加に関連があることが示唆された。実際、ピラジン誘導体でもアミノ基の構造に 2 つのパターンが観察された。この結果は、ジベンジルアミノ基の配座自由度が、ピラジン誘導体の多形析出に貢献しているということを示している。しかし、誘導体間では同じようなジベンジルアミノ基の配座自由度を有するにもかかわらず、多形の析出挙動に違いが見られた。つまり、多形を多く析出する誘導体がある一方で、多形を析出しにくい誘導体が観察された。この要因を明らかにするために、各多形の結晶構造を比較し、相違点について検討した。この検討により、多形析出には、配座自由度の他に、末端置換基が関与する分子間相互作用の形成が重要であることが分かった。

上述のように、多形の予期せぬ析出は、製品機能を損なう可能性があるため、多形現象はリスク要因として見なされる場合がある。しかし、多形にはこのような負の側面だけでなく、有益な面もある。例えば、多形現象は「どのような結晶構造が、どのような固体物性をもたらしているか」という課題を検討する上で、最適な現象である。これは、多形間の固体物性の違いが、分子配座や分子配列の違いにのみ起因しているためである。また、多形は熱力学的安定性の差を駆動力として、別の多形に相転移する場合がある。このような相転移は、熱・圧力・摩擦・蒸気などの外部刺激によっても生じるので、多形を示す化合物は、センサーやメモリ、スイッチなどの刺激応答材料への応用が期待できる。

そこで、ピラジン誘導体で発見した多形析出要因を、多形材料の開発における分子設計方針として提案するために、本誘導体で観察された多形を用いて、その有用性について検討した。具体的には、多形間で異なる蛍光特性を示す 4-クロロベンジル化ピラジン誘導体において、結晶構造と固体蛍光の関係を明らかにすることを第二の目的として、多形間の分光特

性の違いについて結晶構造を基に検討した。また、4-クロロベンジル化ピラジン誘導体はベイポクロミズム（蒸気刺激による色調変化）を示すことが分かった。そこで第三の目的として、有機ベイポクロミック材料の開発に向けた、分子設計指針の確立に貢献する知見を得るために、本誘導体でのベイポクロミズム発現の機序について結晶構造に基づいて検討を行った。

結晶構造の比較検討の結果から、4-クロロベンジル化ピラジン誘導体のパッキング多形を含む6つの多形における蛍光特性の違い、特に蛍光効率の違いは、ベンジル基の局所的な緩い充填に起因することが分かった。また、4-クロロベンジル化ピラジン誘導体の蒸気刺激応答性について検討した結果からは、本誘導体が、ベンゼン蒸気でのみ、蛍光の色調が変化するベイポクロミズムを示すということが分かった。結晶構造の比較から、ベンジル基の充填様式やハロゲンが関与する分子間相互作用の形成が、ベイポクロミズム発現に重要な役割を果たしていることが分かった。つまり、蛍光特性のチューニングやベイポクロミズム発現には、ベンジル基の自由度とベンジル基の末端の置換基が関与する分子間相互作用が、重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上の結果をまとめると、本研究では、一連のピラジン色素の誘導体における多形析出の促進には、ジベンジルアミノ基の配座自由度とベンジル基の末端の置換基が関与する分子間相互作用が関与していることを示した。またこれらの因子は、発光特性の違いやベイポクロミズム能にも影響を及ぼすことを明らかにした。検討したピラジン誘導体において、ベンジル基及びその末端置換基は、発色母体の構成要素に含まれない。つまり、これらの構造的要因は、ピラジン色素とは異なる発色母体を持つ色素系への導入が可能である。ベンジル基による分子修飾が、多様な蛍光特性及び刺激応答材料への潜在的な応用性を持ち、有用であることを示した本研究は、多形材料開発の分子設計指針に資すると考えられる。

目次

第1章 序

1-1 結晶多形現象	1
1-2 ジアミノジシアノピラジン色素	3
1-3 本研究の目的	5

第2章 実験手法

2-1 試薬	7
2-2 合成	7
2-3 結晶化	8
2-4 単結晶 X 線構造解析	9
2-5 粉末 X 線構造解析	11
2-6 分子配座の評価	11
2-7 分子配座エネルギー計算	11
2-8 結晶構造中の分子間相互作用の評価	11
2-9 結晶構造データベース検索	12
2-10 多形の熱力学的安定性	13
2-11 分光測定	15
2-12 吸収スペクトル計算	15
2-13 蒸気反応試験	15

第3章 結果と考察

3-1 ピラジン誘導体の多形析出要因	16
3-1-1 誘導体 2-13 の結晶中の分子配座	18
3-1-2 ジベンジルアミノ基を有する化合物の多形析出割合	22
3-1-3 置換基の大きさが多形析出に及ぼす影響	23
3-1-4 共役系の歪みが多形析出に及ぼす影響	27
3-1-5 弱い水素結合の形成が多形析出に及ぼす影響	29
3-1-6 配座エネルギーが多形析出に及ぼす影響	32
3-1-7 置換基の関与する分子間相互作用の種類が多形析出に及ぼす影響	33
3-1-8 誘導体 11 の準安定相の結晶構造	35
3-1-9 誘導体 9, 12 の安定相の結晶構造	36
3-1-10 結晶構造データベースにおけるハロゲン化合物の多形析出割合	38
3-1-11 結言	41

3-2 蛍光効率に多形間の結晶構造の違いが及ぼす影響	42
3-2-1 分光特性	43
3-2-2 固体蛍光効率に結晶構造が及ぼす影響	45
3-2-3 結言	48
3-3 ベイポクロミズム	49
3-3-1 誘導体 4 の蒸気刺激応答	49
3-3-2 ベイポクロミズムにおける色調変化の要因	50
3-3-3 ベイポクロミズムの発現機序	52
3-3-4 4Y 以外の結晶形における蒸気応答性	56
3-3-5 4Y の蒸気選択性	57
3-3-6 結言	59
第 4 章 結論	60
参考文献	62
博士論文を構成する論文	67
本研究に関するが本論文に含めない論文	67
本研究に関する国際学会発表	68
本研究に関する国内学会発表	68
本論文とは関連のない業績	69
謝辞	71

1. 序

1-1 結晶多形現象

結晶多形とは、同一化合物が結晶状態で複数の結晶構造をとる現象のことである。1822 年、ヒ酸塩とリン酸塩の多形が発見されてから、分析技術の発展にともない、多くの化合物において存在が確認されている[1]。

多形間では、図 1 に示すように分子や原子の積み重なり方（配列）に違いがある。また配座自由度を持つ分子では、図に示すように分子の形（配座）が異なる場合もある。前者はパッキング多形、後者は配座多形と呼ばれる[2]。

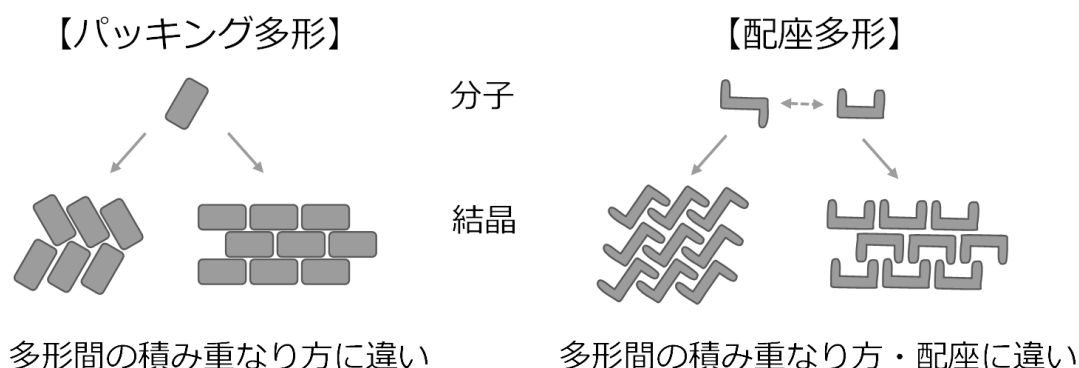


図 1. 結晶多形の種類

(1) 結晶多形析出予測

多形間の分子配列や配座の違いは、結晶中の分子間相互作用に違いをもたらすので、同一化合物にもかかわらず、各多形は異なる固体物性（溶解度、融点、色調など）を示す[2]。例えば、炭酸カルシウムでは、大理石などを構成するカルサイトや真珠層で見られるアラゴナイト、また自然界にほとんど存在しないバテライトの 3 種類の多形が知られている。熱力学的に安定な結晶相はカルサイトなので、通常的环境下ではカルサイトが優先的に析出する[3]。このため、生体中での多形析出制御機構は、バイオミネラリゼーション分野において興味を持たれている[4]。また、炭酸カルシウムの各多形は熱力学安定性や晶癖（結晶の形）などに違いがあり、塗料、医薬品、食品、紙、プラスチックなどの幅広い工業製品への利用に際して、これら製品の機能を左右する多形の適切な選択及び制御は、重要な課題となっている[5-6]。

医薬品として利用される化合物でも多形は多く確認されている。鎮痛剤として有名なインドメタシンや抗菌剤のクロラムフェニコールは、多形間の溶解度の違いが医薬品のバイオアベイラビリティに影響する例として有名である[7-8]。この他にも、製品機能が固体物性

と結びついている産業分野（食品や色材など）では、多形の存在に高い関心が払われている[9-13]。しかし、ある分子構造のデータだけを基にして、多形の存在を計算化学的に予測する多形析出予測は実現していない[14-15]。現状では、多形の有無の確認には、労力と費用を要する試行錯誤的な結晶化を行う必要がある[16]。経験的な知見として、多形を多く析出する構造的因子（水素結合と配座自由度[17]）が知られており、これらの知見は、依然として、多形の出現予測において重要な役割を果たしている。このため、これら構造的因子のより詳細な知見は、多形析出予測に貢献すると考えられる。実際、簡易的な予測方法として多形を析出しやすい分子骨格（polymorphophore）の知見が有用であることが指摘されている[18]。しかし、これらの研究で用いられている化合物は、典型的な水素結合を形成する配座自由度の低い系であり、経験的に知られている多形析出要因（水素結合と配座自由度）の片方の検討しか行われていない[19-21]。配座自由度に関しては、高い自由度が多形を析出させやすくするという予測[22]と、反対に多形析出が抑制されるという予測[17]の両方が提案されているが、実際の化合物を用いた検討例は少ない。このため、配座自由度が多形析出に及ぼす影響について詳細に検討する必要があると考えられる。

(2)多形現象を用いた構造物性相関の理解

多形間の固体物性の違いは、分子配座や配列の違いにのみ起因している。このため、「どのような結晶構造が、どのような固体物性をもたらしているか」という課題を検討する上で、多形は最適な現象である[2]。

固体蛍光を示す化合物は、エレクトロルミネッセンス（EL）素子や太陽電池などの光電子材料への応用が期待されるので、材料開発において注目されている[23-24]。しかし、所望する固体物性を自由に得ることは未だ困難である。これは、どのような結晶構造がどのような固体物性を有するかを予測できないためである。つまり、構造と物性の関係についての知見が不足している。

現在、望みの固体物性を得るための試みとして、分子修飾や溶媒和結晶の形成による固体蛍光特性のチューニングを目指した試行錯誤的検討が行われている[25-28]。しかし、異なる化合物間の結晶構造の比較は、構造と物性の関係性の理解を複雑にする。そこで最近、多形間での蛍光特性の違いが注目されている[29-32]。多形間の蛍光特性の違いは結晶構造の違いのみに起因するので、結晶構造と物性の関係を理解する上で有益な知見をもたらす。しかし、蛍光特性の違いが報告されている多形の多くは、配座多形である。これは、蛍光分子は一般的に、固体などの凝集状態では消光するので、この固体消光を防ぐために、かさ高く、配座自由度の高い置換基が導入され、分子全体の配座自由度が高くなっているためである。代表的な例としては、フェニル基などの導入によって強い固体蛍光を得る aggregation induced emission (AIE)が挙げられる[33-35]。配座多形では、配座と配列の両方の違いが物性に関与しているので、結晶構造と物性の関係の理解は複雑になる。このため、構造物性相関のより良い理解のためには、パッキング多形での蛍光特性の検討が求められる。

(3)多形現象の刺激応答材料への応用

多形は相転移によって結び付いている。つまり、ある多形は別の多形に熱力学的安定性の差を駆動力として転移する[2, 10]。多形間では固体物性が異なるので、相転移は固体物性の変化をもたらす。このような相転移は、熱・圧力・摩擦・蒸気などの外部刺激によっても生じるので、多形を示す化合物は、刺激応答材料として、センサーやメモリ、スイッチなどへの応用が期待できる[36-42]。

蒸気刺激により色調が可逆的に変化する現象（ベイポクロミズム[43-44]）を示す化合物は、有害な有機溶媒蒸気を検出するガスセンサーとしての応用が期待されている。他にも、呼吸中の揮発性有機化合物は疾病との関連が指摘されている[45-47]ので、がんや糖尿病の診断などへの応用も期待される。これまでに報告されている多くのベイポクロミック化合物は、プラチナや金などの貴金属を含んだものが主体であり、メタルフリーの有機化合物の報告例は少ない[44]。これは、蒸気分子を結晶格子中に取り込む際に生じる結晶中の金属間相互作用の変化が、可視域での光学特性の変化として表れやすいためである[48]。しかし、安価で低環境負荷なセンサーの実現には、有機ベイポクロミック材料の開発が重要であり、そのためには分子設計指針の確立が不可欠であると考えられる。

これまでに報告されている有機ベイポクロミック化合物の中で、蛍光を示す例の報告は特に少ない。また、そのような化合物は、アントラセンを母骨格とした化合物[49-51]、あるいは AIE 化合物[33-34, 52-57]に限られている。前者の場合、ベイポクロミズムはアントラセンのエキシマー発光の変化に基づいているので、これらの知見を別の発色系に単純に適用することはできない。また、後者の場合は、蒸気反応によって結晶格子中に溶媒分子が入る反応ではないので、蒸気選択性に乏しい。さらに、両者ともに、蒸気刺前後の詳細な構造が明らかになっている例は少ない。蛍光特性の変化を示す有機ベイポクロミック材料のための分子設計指針の確立には、アントラセンや AIE 化合物とは異なる機序を持つベイポクロミック化合物における検討が必要であると考えられる。

1-2 ジアミノジシアノピラジン色素

2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン色素 **1** は、農医薬、香料、高分子等の中間体としての利用や、蛍光性を生かした色材及び光電子材料への応用を目的として、1990 年代に開発された[58]。**1** は、2,3-diamino-3-(phenylthio)acrylonitrile [59]の酸化カップリング反応によって得られる[58]。

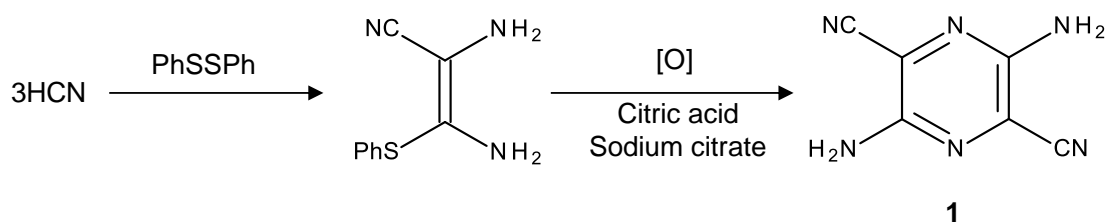


図 2. 2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン色素 **1** の合成経路

EL 素子などの光電子材料には、一般的に固体状態での強い蛍光を示す化合物が求められる[23-24]。しかし、**1** は 1,2-dimethoxyethane 溶液中において $F_{\text{max}} = 538 \text{ nm}$ の黄緑色蛍光（量子収率：30%）を示すが、固体状態では蛍光を示さなかった [60]。そこで、**1** を起点とした様々な誘導体が合成され、固体蛍光についての検討がなされてきた[60-62]。

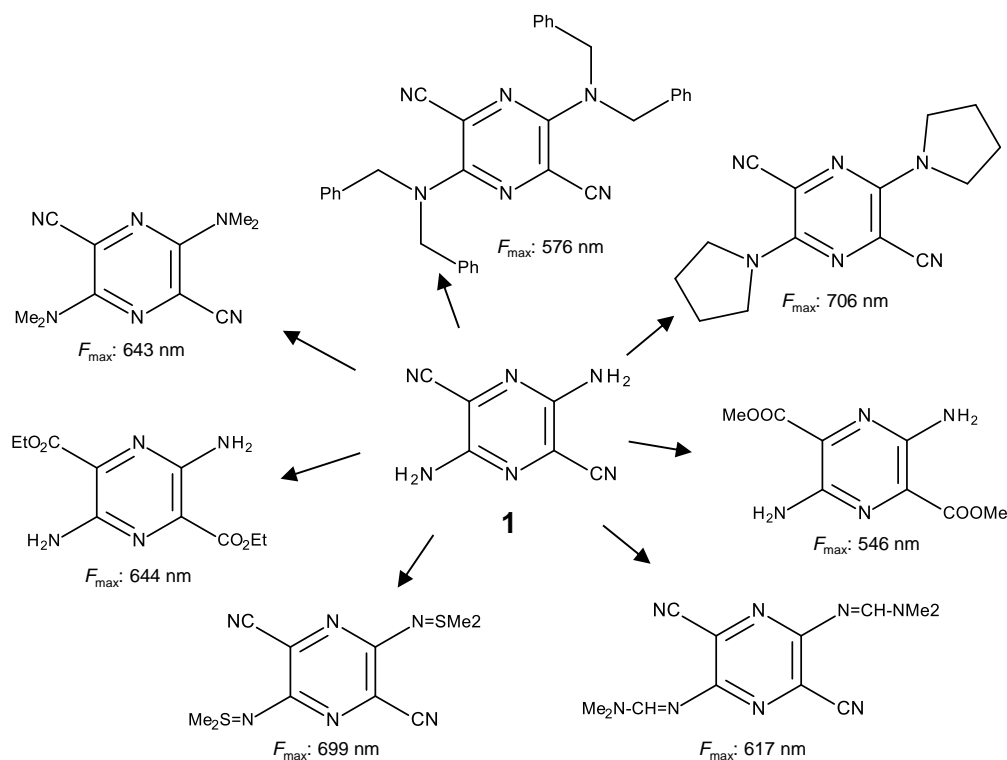


図 3. 様々なピラジン誘導体と固体状態での極大蛍光波長

これらの誘導体の中で、橙色から赤色の強い蛍光を示すアルキルアミノ誘導体は、2000 年初頭において種類が少なかった赤色 EL 素子としての応用が期待され、発光素子としての検討がなされた[63-64]。このような検討の中で、アルキルアミノ誘導体は、一連の誘導体で色調の異なる結晶多形を示すことが報告された[64-66]。

1-3 本研究の目的

本研究では、先行研究で多形の析出が確認していた誘導体 **4**, **5**, **10**, **11** [66] を含む誘導体 **2-13** の結晶構造を比較することで、ピラジン誘導体の多形析出要因を明らかにすることを第一の目的とした。特に、配座自由度及びベンジル基のフェニル環上の置換基（以下、末端置換基と表す）が多形析出に及ぼす影響について検討を行った。末端置換基に着目したのは、polymorphophore 研究において、多形を析出しやすい分子骨格の他に、その骨格に結合する置換基も多形析出に大きな影響を及ぼすことが見出されているためである[67]。本研究では、ハロゲン原子の効果について着目し、結晶構造データを用いて、置換基の種類や置換位置が多形析出に及ぼす影響について検討した。ハロゲン種に着目したのは、ハロゲン自体に配座自由度がなく、ジベンジルアミノ基の配座自由度に大きな影響を及ぼさないと予測できたためである。また、ハロゲンが関与する分子間相互作用は、水素結合より弱い水素結合と同様に方向性を持ち、多彩な相互作用モチーフの存在が知られている[68-75]。このことから、水素結合が多形析出を促進するように[19-21, 76-77]、ハロゲンが関与する分子間相互作用の形成も多形析出を促進すると予測できた。実際、ハロゲンが関与する異なる分子間相互作用を示す多形の例が報告されている[78]。しかし、一連のハロゲン種を有する誘導体での検討例はなかった。そこで、本研究ではハロゲン種の違いが多形析出に及ぼす効果に着目して検討を行った。

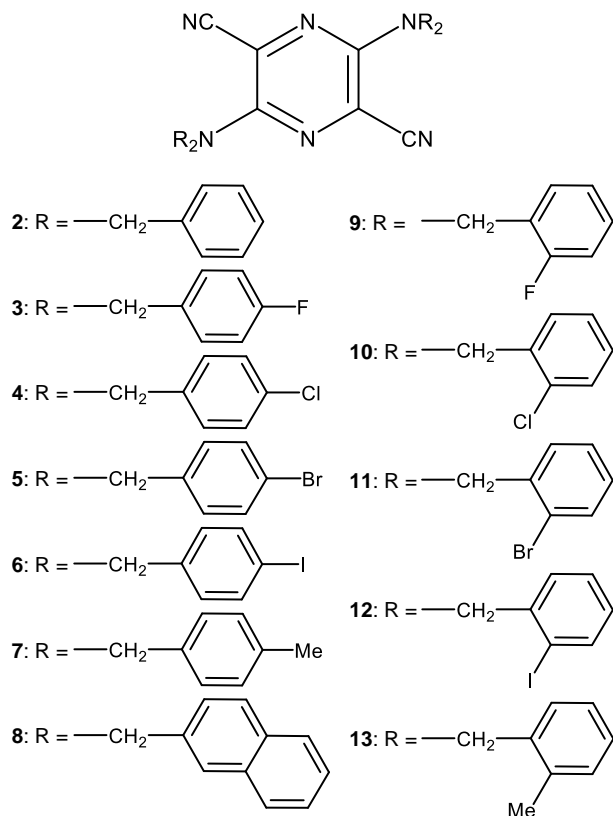


図 4. ベンジル化ジアミノジシアノピラジン誘導体

また、本研究でのピラジン色素は、多形間で異なる蛍光特性を示し、かつ、ベイポクロミズムを示すことが分かった。そこで、固体蛍光の違いやベイポクロミズム発現の要因を結晶構造の詳細な検討により明らかにすることを第二の目的とした。

本論文は本章を含む 4 章で構成されている。

第 2 章は実験手法に関して述べられている。

第 3 章では、実験結果とその考察について述べる。

第 3 章 1 節では、ベンジル化ジアミノジシアノピラジン誘導体の配座自由度の高さの要因である、ジベンジルアミノ基の多形析出に及ぼす影響について検討した。具体的には、結晶構造データベースを用いてジベンジルアミノ基を有する化合物の多形析出割合について検討を行った。また、誘導体 **2-13** の多形における結晶構造を比較することで、多形析出に及ぼす末端置換基の影響について検討を行った。これらの検討から、配座自由度の高さの他に、末端置換基が関与する分子間相互作用の形成が、多形析出に重要であることが分かった。

第 3 章第 2 節では、誘導体 **4** のパッキング多形を含む 6 つの多形における、蛍光特性の違いについて、結晶構造をもとに検討を行った。検討から、ベンジル基の局所的な緩い充填が、蛍光効率に大きな影響をもたらすことが分かった。

第 3 章第 3 節では、誘導体 **4** の蒸気刺激応答性について検討した。本誘導体は、ベンゼン蒸気でのみ、蛍光の色調が変化するベイポクロミズムを示すことが分かった。結晶構造の比較から、ベンジル基の充填様式やハロゲンが関与する分子間相互作用の形成が、ベイポクロミズム発現に重要な役割を果たしていることが分かった。

第 4 章では結論と今後の展望について述べる。

2. 実験手法

2-1 試薬

本研究で使用した誘導体 **2**, **4-5**, **7-11** は、日本曹達株式会社から提供を受け、誘導体 **3** (*p*-F) 及び **6** (*p*-I 体)、**12** (*o*-I 体)、**13** (*o*-Me 体)は新規合成した。使用したすべての溶媒及び試薬は、市販のものをそのまま用いた。

2-2 合成

誘導体 **3**, **6**, **12**, **13** は、すでに合成方法が報告されている誘導体 **2**, **4-5**, **7-11** と同様な方法 [61-62]で合成した。合成した化合物は、核磁気共鳴測定 (^1H NMR) 及び元素分析、X 線回折測定の結果を用いて同定を行った。 ^1H NMR スペクトル測定は Bruker DRX300 NMR spectrometer を用いた。元素分析は、Elementar Vario EL III analyser (the CHNS mode)を用いて行った。X 線回折測定の詳細は第 2 章第 4 節で詳細に示す。また、詳細な合成経路及びスペクトルデータを以下に示す。

2,5-Bis[*N,N*-di-(4-fluorophenyl)methylamino]-3,6-dicyanopyrazine **3**

Compound **1** (0.17g, 1 mmol) and *p*-fluoro-benzylbromide (0.55 mL, 4.4 mmol) were stirred in dimethylacetamide (20 mL) at 0 °C for 30 min. Next, powdered NaOH (0.2 g) was added to the mixture. The reaction was carried out at room temperature for 30 min. The reaction mixture was then poured into brine (100 mL) and the resultant solid was filtered off. Subsequently, the solid was dissolved in CHCl_3 , concentrated in vacuo, and the residual mixture was purified via a silica gel column using 9:1 CHCl_3/n -hexane as the eluent. An orange oil was obtained (yield: 0.31 g, 5.1%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.16-7.25 (*m*, 8H), 6.97-7.07 (*m*, 8H), 4.67 (*s*, 8H).

2,5-Bis[*N,N*-di-(4-iodophenyl)methylamino]-3,6-dicyanopyrazine **6**

Compound **1** (0.17 g, 1 mmol) and *p*-iodo-benzylbromide (1.3 g, 4.4 mmol) were stirred in dimethylacetamide (20 mL) at 0 °C for 30 min, before adding powdered NaOH (0.2 g) into the mixture. The reaction was carried out at room temperature for 30 min. The reaction mixture was then poured into brine (100 mL) and the resultant solid was filtered off. Subsequently, the solid was dissolved in CHCl_3 , and the solution was then filtered. The solution was evaporated and the residual mixture was purified via a silica gel column using 8:2 CHCl_3/n -hexane as the eluent. The yellow crystals were crystallised from CHCl_3/n -hexane (yield: 0.04 g, 3.6%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.67 (*d*, 8H, *J* = 8.67 Hz), 6.97 (*d*, 8H, *J* = 8.29 Hz), 4.64 (*s*, 8H).

2,5-Bis[*N,N*-di-(2-iodophenyl)methylamino]-3,6-dicyanopyrazine 12

Compound **1** (0.16 g, 1 mmol) and *o*-iodo-benzylbromide (1.3 g, 4.5 mmol) were stirred in dimethylacetamide (20 mL) at 0 °C for 30 min, before adding powdered NaOH (0.2 g) into the mixture. The reaction was carried out at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then poured into brine (100 mL) and the resultant solid was filtered off. Subsequently, the solid was dissolved in THF and the solution was then filtered. The solution was evaporated and the residual mixture was purified via a silica gel column using 7:3 CHCl₃/*n*-hexane as the eluent. The red crystals were crystallised from THF/methanol (yield: 0.29 g, 28%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.85 (*d*, 4H, *J* = 9 Hz), 7.32 (*m*, 4H), 7.14 (*d*, 4H, *J* = 9 Hz), 7.00 (*m*, 4H), 4.75 (*s*, 8H). Anal. Calcd for C₃₄H₂₄N₆I₄: C, 39.87; H, 2.36; N, 8.21. Found: C, 40.04; H, 2.39; N, 8.22.

2,5-Bis[*N,N*-di-(2-methylphenyl)methylamino]-3,6-dicyanopyrazine 13

Compound **1** (0.16 g, 1 mmol) and *o*-methyl-benzylbromide (0.6 mL, 4.5 mmol) were stirred in dimethylacetamide (20 mL) at 0 °C for 1 h. Next, powdered NaOH (0.2 g) was added to the mixture. The reaction was carried out at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then poured into brine (100 mL) and the resultant solid was filtered off. Subsequently, the solid was dissolved in CHCl₃, concentrated *in vacuo*, and the residual mixture was purified via a silica gel column using 3:1 CHCl₃/*n*-hexane as the eluent. A red solid was obtained (yield: 0.19 g, 32%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.18-7.14 (*m*, 12H), 7.02 (*m*, 4H), 4.73 (*s*, 8H), 2.17 (*s*, 12H). Anal. Calcd for C₃₈H₃₆N₆: C, 79.14; H, 6.29; N, 14.57. Found: C, 78.80; H, 6.45; N, 14.65.

2-3 結晶化

誘導体 **2-13** において、**24** の結晶形が得られた。各結晶形の名前、色調、X 線回折測定に用いた単結晶の結晶化条件を表 1 に示す。結晶化は、液-液拡散法または蒸発法で行った。また、誘導体 **4** (*p*-Cl) のアモルファス固体は、**4** の融液を急冷することで作製した。

表 1. 誘導体 **2-13** の結晶形と結晶化条件

Derivatives	Crystal form	Colour	Crystallization
2 (H)	2O	Orange	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
	2RO	Reddish orange	Petroleum ether [79]
3 (<i>p</i> -F)	3O	Orange	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
4 (<i>p</i> -Cl)	4Y	Yellow	CHCl ₃ /ethanol
	4YO	Yellowish orange	Benzene/ <i>n</i> -hexane
	4Osolv	Orange (solvate)	Benzene
	4DO	Dark orange	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
	4R	Red	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
	4RV	Reddish violet	Benzene/ <i>n</i> -hexane
5 (<i>p</i> -Br)	5Y	Yellow	1,4-dioxane/methanol
	5O	Orange	Benzene
6 (<i>p</i> -I)	6Y	Yellow	THF/methanol
7 (<i>p</i> -Me)	7Y	Yellow	THF/methanol
	7R	Red	THF/methanol
8 (naphthyl)	8O	Orange	CHCl ₃
9 (<i>o</i> -F)	9O	Orange	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
10 (<i>o</i> -Cl)	10Y	Yellow	CHCl ₃ /petroleum ether
	10R	Red	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
11 (<i>o</i> -Br)	11Y	Yellow	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane
	11YO	Yellowish orange	Benzene/diethyl ether
	11RO	Reddish orange	Toluene/ <i>n</i> -hexane
	11R	Red	Toluene/ <i>n</i> -hexane
12 (<i>o</i> -I)	12R	Red	THF/methanol
13 (<i>o</i> -Me)	13R	Red	CHCl ₃ /methanol

2-4 単結晶 X 線構造解析

誘導体 **2-13** の 24 の結晶形のうち、22 の結晶形において単結晶 X 線構造解析を行った。各結晶形の測定における X 線回折測定装置及び測定温度、主要な解析条件を表 2 に示す。なお、**2RO** (H), **4Y** (*p*-Cl), **4R** (*p*-Cl), **5Y** (*p*-Br), **10R** (*o*-Cl), **11Y** (*o*-Br), **11YO** (*o*-Br), **11RO** (*o*-Br), **11R** (*o*-Br) の 9 つの結晶データは先行研究[66, 79]で得られたデータを用いた。様々な結晶化条件を試みたが、単結晶 X 線回折測定に適した **5O** (*p*-Br) と **10Y** (*o*-Cl) の結晶を得ることができなかった。このため、これら 2 つの結晶形の単結晶 X 線構造解析は行っていない。またこの 2 つの結晶形は、得られたサンプル量も少なかったため、粉末 X 線測定も行っていない。ただし、同じ誘導体の別の結晶形とは色調が異なり、また偏光顕微鏡下で消光位を示したので、本研究では、これらの結晶形は溶媒和結晶の可能性を含む多形だとみなした。

表 2. 誘導体 2-13 の X 線回折測定及び解析条件

Crystal form	X-ray diffractometer		Temperature [K]	Radiation	Direct method/Refinement	Hydrogen ^a
2O (H)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97 [80]/ SHELXL97 [80]	Riding model
2RO [79] (H)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR2008 / SHELXL	Riding model
3O (<i>p</i> -F)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELXT [81] / SHELXL [80]	Riding model
4Y [66] (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92 [82]/ CRYSTLS [83]	Refall
4YO (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97/ SHELXL97	Riding model
4Osolv (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	93	Cu $K\alpha$	SHELXT/ SHELXL	Riding model
4DO (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR2004 [84]/ SHELXL97	Riding model
4R [66] (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
4RV (<i>p</i> -Cl)	Rigaku	XtaLAB P200	93	Cu $K\alpha$	SHELXT/ SHELXT	Riding model
5Y (<i>p</i> -Br)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Riding model
6Y (<i>p</i> -I)	Rigaku	XtaLAB P200	93	Cu $K\alpha$	SHELXT/ SHELXL	Riding model
7Y (<i>p</i> -Me)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97/ SHELXL97	Riding model
8R (<i>p</i> -Me)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97/ SHELXL97	Riding model
9O (naphthyl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97/ SHELXL97	Riding model
10O (<i>o</i> -F)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SHELX97/ SHELXL97	Riding model
10R [66] (<i>o</i> -Cl)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
11Y [66] (<i>o</i> -Br)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
11YO [66] (<i>o</i> -Br)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
11RO [66] (<i>o</i> -Br)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
11R [66] (<i>o</i> -Br)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR92/ CRYSTLS	Refall
12R (<i>o</i> -I)	Rigaku	AFC-7R	298	Mo $K\alpha$	SIR2004/ SHELXL97	Riding model
13R (<i>o</i> -Me)	Rigaku	R-AXIS	296	Cu $K\alpha$	SIR2004/ SHELXL97	Riding model

^a Riding model は水素の位置を計算によって算出し、等方性温度因子を適用し精密化を行った。Refall は差フーリエ合成における残差ピークから水素の位置を決定し、等方性温度因子を適用し精密化を行った。

2-5 粉末 X 線構造解析

各誘導体の結晶形における粉末回折パターンは、Rigaku R-Axis Rapid 回折計を用いて室温 (25°C) で行った。2 θ の範囲は 5° から 40° とした。結晶性粉末は、リンデマンガラスキャピラリーに詰めて測定を行った。

2-6 分子配座の評価

配座の類似性の評価は、Mercury (ver. 3.3, 3.5.1, or 3.8) [85] の Molecule Overlay module プログラムを用いて行った。本プログラムでは、2 つの分子配座を重ねた際、対応する原子間の距離が全原子 (水素を除く) において計算され、その値の二乗平均平方根 (root mean square deviation: RMSD) の値が算出される。そこで本研究では、配座の類似性の判定には RMSD 値を用いて、この値が 1 Å 以下の場合、類似性を示すとした。この基準は Cruz-Cabeza らの配座多形の研究[1]を基に決定した。

2-7 分子配座エネルギー計算

単結晶 X 線構造解析から得られた座標データを用いて、結晶中の分子配座エネルギーを計算した。計算は Gaussian09 [86] の ω B97X-D functional [87] (density functional theory; DFT) で 6-31G(d) の基底関数を用いて行った。水素の座標は、Mercury (ver. 3.3 or 3.5.1) を用いて、中性子線回折で得られた炭素-水素の結合距離 1.089 Å に修正した (水素原子座標の規格化)。

第 3 章第 3 節の配座エネルギー計算は、Time-dependent DFT (TD-DFT) 計算と条件をそろえるために、B3LYP functional [88] で 6-31G(d) の基底関数を用いて行った。

2-8 結晶構造中の分子間相互作用の評価

分子間相互作用は、ショートコンタクト、格子エネルギー計算、Hirshfeld surface 分析の 3 つの分析結果に基づいて評価を行った。

ショートコンタクトは、van der Waals 半径の和を下回る分子間結合として、Mercury (ver. 3.3, 3.5.1, or 3.8) を用いて特定した。この際、水素の座標は規格化したものを用いた。

格子エネルギー計算は atom-atom Coulomb-London-Pauli (AA-CLP) model[89]を用いて行った。この計算では、異なる分子に属する原子間の coulombic term (クーロンの法則), polarization term (経験則), dispersion term (ロンドン分散力), repulsion (波動関数の重なり) をそれぞれ計算し、それらを足し合わせることで分子間相互作用エネルギーを見積っている。計算式は以下のものを用いている。

$$E(i,j)$$

$$= \{1/(4\pi\epsilon_0) [F_Q q(i)] [F_Q q(j)] R(i,j)^{-1}\} - F_P P(i,j) R(i,j)^{-4} - F_D D(i,j) R(i,j)^{-6} + F_R T(i,j) R(i,j)^{-12}$$

ϵ_0 は真空の誘電率、 F, P, D, T は経験的パラメータ、 q が点電荷、 R が原子間距離を表す。分子間のすべて原子対のエネルギーの和は、分子対のエネルギーを示し、分子対エネルギーの

検索化合物は、C, H/D, N, O, S, P, ハロゲンから構成される化合物とし、それ以外の原子を含む化合物は対象外とした。また、データベースには3次元構造が決まっていない結晶形も登録されているので、これらも検索対象から除外した。この他に、ポリマー化合物、イオン、複数の化合物から成る結晶（溶媒和結晶など）、ベンジル化ジアミノジシアノピラジン誘導体も検索対象から除いた。これらの検索条件から得られた化合物群の結晶構造データを用いて、多形の析出割合を計算した。多形の有無の判定は、同じ化合物の結晶構造を抽出し、Mercury 3.3 の Crystal Packing Similarity module プログラムを用いて、結晶構造の類似性を比較した。この計算では、2つの結晶構造のそれぞれ15分子を重ねたとき、分子重心位置が重なる分子の数を算出する。本研究では、この値が15分子未満で多形と判定した。

検索した化合物群の結晶構造は、結晶構造解析の質が悪い（つまり *R* 値が高い）ものや、disorder やエラーがあるものを含んでいる。これらの問題を有するデータは、上述の多形析出割合の算定では含んでいるが、次に行う結晶構造の幾何学的データの検討からは除いた。具体的には、*R* 値が10%以上のもの、disorder やエラーを含むもの、粉末X線回折で構造が決定されたものを除いた。幾何学的データの検討では、アミノ基周りの pyramid cone angle とねじれ角をそれぞれの結晶構造の分子において抽出した。pyramid cone angle はアミノ基の窒素原子の周りの3つの結合角の和で、ねじれ角は図8の *a-b-c-d* 及び *a-b-c'-d'* とした。図5の点 *b* は、アミノ基の3つの炭素の最小二乗平面の重心に位置する。本研究では、pyramid cone angle が348°以上の場合、アミノ基の窒素原子の混成状態が sp^2 様であるとし、348°未満の場合は sp^3 様であるとした。幾何学的データの数、検索した結晶構造の数を上回っていた。これは、幾何学的データはジベンジルアミノ基ごとにデータを抽出しているためである。検索データには、分子中に2つ以上のジベンジルアミノ基を有するものや非対称単位に2つ以上の分子を有するものを含んでいた。

ハロゲン化合物におけるハロゲン種が多形析出に及ぼす影響を見積るために、CSD (version 5.36)を用いて、F, Cl, Br, I の4つのハロゲンをそれぞれ含む一連の誘導体群を検索した。検索化合物は、C, H/D, B, N, O, S, P, ハロゲンから構成される化合物とし、それ以外の原子を含む化合物は対象外とした。また、3次元構造が決まっていない結晶形、ポリマー化合物、イオン、複数の化合物から成る結晶（溶媒和結晶など）、粉末X線回折で構造決定されたもの、ベンジル化ジアミノジシアノピラジン誘導体も検索対象から除いた。さらに、一連の誘導体のいずれかに多形を含まない誘導体群も除いた。多形の析出は化合物の母骨格に主に依存するので、一連の誘導体のいずれでも多形を示さないものは、母骨格が多形の析出に適していないとみなし、本検索の目的である、多形析出に及ぼすハロゲン種の影響の検討には適当ではないと考え、除外した。多形の判定は、上述のものと同一方法で行った。

2-10 多形の熱力学的安定性

示差走査熱分析は、Rigaku Thermo plus2 DSC8230 を用いて、昇温速度 10 K/min で行った。熱重量・示差熱同時測定は Rigaku Thermo plus TG8120 を用いて、昇温速度 10 K/min で行っ

た。また、Mettler FP2 hot stage を用いて、顕微鏡下でも多形の転移を観察した。この時の昇温速度は 10 K/min で行った。

誘導体 **3** (*p*-F), **6** (*p*-I), **8** (naphthyl), **9** (*o*-F), **12** (*o*-I), **13** (*o*-Me)については、結晶形が 1 つしか観察されておらず、また DSC 測定においても転移点が見られなかった。このことから、観察された結晶相を熱力学的安定相と見なした。

誘導体 **5** (*p*-Br)の **5O** と誘導体 **10** (*o*-Cl)の **10Y** については、色調の異なる別の結晶形が得られているが、熱分析ができたのは **5Y** と **10R** だけで、**5O** と **10Y** については測定ができなかった。しかし、**5** と **10R** の DSC 測定では、転移点を観察されなかった (**5Y**: m.p. 209.3°C, **10R**: m.p. 192.6°C)。このため、これら 2 つの結晶形は、少なくとも室温以下では熱力学的安定相だと考えられるので、本研究では **5Y** と **10R** を安定相と見なした。

誘導体 **2** (H)の **2O** と **2RO** の安定性については DSC 測定及び結晶構造データから **2RO** が安定相であることが示されているので[79]、本研究でも **2RO** を安定相とした。

誘導体 **4** (*p*-Cl)の **4Y** は、DSC 測定で転移点は見られなかった (**4Y**: m.p. 161.5°C)。一方、**4R** は 124.7°C において発熱ピークがあり、その後 **4Y** の融点と同じ温度で融解ピークが観察された (**4R** の転移後の融点: m.p. 162.3°C)。また、**4DO** も 98.7°C で発熱ピークが観察され、その後 **4Y** の融点と同じ温度で融解ピークが観察された (**4DO** の転移後の融点: m.p. 161.6°C)。Heat of Transition rule [96]より、**4R** と **4DO** は **4Y** に対して単変異性 (どの温度領域でも熱力学的安定相は一定) の関係にあり、**4Y** が熱力学的安定相だと示された。**4YO** と **4RV** はサンプル量が少ないため DSC 測定ができなかったが、hot stage 上の観察において **4YO** は 136.9°C から 142.0°C、**4RV** は 113.5°C から 131.8°C の間で **4Y** への転移が観察された。また室温での結晶化において、**4YO** と **4RV** の析出は非常に稀である一方で、**4Y** はもっとも一般的に観察される結晶形であることから、**4Y** が熱力学的安定相であり、**4YO**, **4DO**, **4R**, **4RV** は準安定相と見なした。

誘導体 **7** (*p*-Me)の **7Y** では、DSC 測定で転移点は見られなかったが、**7R** は 136.9°C において発熱ピークがあり、その後 **7Y** の融点と同じ温度で融解ピークが観察された (**7Y**: m.p. 169.1°C, **7R** の転移後の融点: m.p. 169.3°C)。Heat of Transition rule [96]より、この 2 つの結晶形の関係は単変異性であり、**3Y** が熱力学的安定相だと示された。

誘導体 **11** (*o*-Br)の **11Y** と **11YO** は、サンプル量が少量であったため DSC 測定ができなかったが、hot stage 上の観察において **11Y** は 90.5°C から 101.8°C、**11YO** は 172.6°C から 178.5°C の間で **11R** 又は **11RO** への転移が観察された。また室温での結晶化において、**11Y** と **11YO** の析出は非常に稀であるので、これらの結晶形は準安定相であると見なした。**11R** と **11RO** は DSC 測定において、相転移が観察されず、2 つの結晶相間での熱力学的安定性の違いを DSC 測定で判定することができなかった (**11R**: m.p. 185.6°C, **11RO**: m.p. 196.8°C)。このため、Yu の提唱する方法[97]を用いて、計算によって熱力学的安定性の差を見積った。

計算式は以下に示すものを用いた。

$$\Delta H_0 = \Delta H_{m,11R} - \Delta H_{m,11RO} + (C_{p,L} - C_{p,11RO})(T_{m,11RO} - T_{m,11R})$$

$$\Delta S_0 = \frac{\Delta H_{m,11R}}{T_{m,11R}} - \frac{\Delta H_{m,11RO}}{T_{m,11RO}} + (C_{p,L} - C_{p,11RO}) \ln\left(\frac{T_{m,11RO}}{T_{m,11R}}\right)$$

$T_{m,X}$ と $\Delta H_{m,X}$ は、結晶形 X の融点と融解エンタルピーで、 $C_{p,L}$ と $C_{p,11RO}$ は、**11RO** の融点での融液と **11RO** の熱容量を表している。 ΔH_0 と ΔS_0 は、**11R** の融点での **11RO** と **11R** のエンタルピーの差とエントロピーの差を表す。 $\Delta H_0 > 0$ の時、2つの多形は互変異性（温度によって熱力学的安定相に変化がある）であり、 $\Delta S_0 < 0$ の時、単変異性とする。 $(C_{p,L} - C_{p,11RO})$ の値は DSC 測定では得られなかったもので、Yu の提案する近似式 $((C_{p,L} - C_{p,11RO}) = 0.003 \times \Delta H_{m,11RO})$ を用いて算出した。 ΔH_0 と ΔS_0 は $-5.65 \text{ kJ mol}^{-1}$ と $-0.0083 \text{ J K}^{-1}\text{mol}^{-1}$ と見積られたので、2つの結晶形の関係は単変異性であり、**11RO** が熱力学的に安定な結晶形であることが分かった。

2-11 分光測定

誘導体 **4** (*p*-Cl) の CHCl_3 溶液中での吸収及び蛍光スペクトルは、Lambda 20 spectrometer (Perkin Elmer) と LS-45 fluorometer (Perkin Elmer) を用いて行った。**4** の各多形の吸収スペクトルは、光導波路分光法で行った。装置は SIS-50 surface and interface spectrometer (System Instruments) を用いた。固体蛍光スペクトルは、各サンプルを KBr プレートに挟んで FP-8500 fluorometer (JASCO) で行った。また積分球を付けた同装置で絶対量子収率を測定した。蛍光寿命測定は Fluoro Cube fluorescence lifetime system (HORIBA) で行った。単結晶の IR スペクトル測定は、FT/IR-6200typeA (JASCO) を用いて顕微透過法によって行った。

2-12 吸収スペクトル計算

第3章第3節での吸収スペクトルの計算は、TD-DFT (Gaussian 09) で行われた。汎関数は B3LYP で、基底関数は Cl 原子以外の場合 6-31G(d) で、Cl 原子は LanL2DZ [98] とした。水素原子以外の座標は X 線結晶構造解析で得られたものを用いて、水素は規格化した座標を用いた。

結晶中の分子間相互作用が吸収スペクトルに及ぼす影響を見積るために、励起子相互作用を計算した。励起子相互作用は、拡張双極子モデルを用いて計算した[99]。計算に必要な遷移双極子モーメントの座標や長さは、上述の TD-DFT 計算で算出されたものを用いた。結晶中の比誘電率は 2.5 とした[100]。計算対象は、結晶中のある分子を中心分子として置いたとき、その分子に近接する 14 分子とした。

2-13 蒸気反応試験

第3章第3節での蒸気曝露試験は、濾紙に色素を押し付けて、その濾紙を溶媒蒸気に室温で曝すことで行った。溶媒曝露は、溶媒を入れた瓶に、濾紙を溶媒に接触しないように入れ、瓶を密封することで行った。観察期間は3日間行った。

3. 結果と考察

3-1 ピラジン誘導体の多形析出要因

本節では、ベンジル化ジアミノピラジン誘導体の高い配座自由度の要因であるジベンジルアミノ基に着目し、この置換基の配座自由度が多形析出に及ぼす影響について結晶構造データベースを用いて検討した。また、誘導体 **2-13** の結晶形の結晶構造を比較することで、ベンジル基のフェニル環上の置換基の違い（置換基種と置換位置）が多形析出に及ぼす影響について検討した。置換基種としては特にハロゲンに着目した。

本節で使用する結晶形を図 6 に示す。24 個の結晶形のうち、単結晶 X 線結晶構造解析が困難であった **5O** 及び **10Y** と溶媒和の **4O_{solv}** を除く、21 個の結晶形を検討対象とした（表 3）。なお、9 つの結晶形 (**2RO**[79], **4Y**[66], **4R**[66], **5Y**[66], **10R**[66], **11Y**[66], **11YO**[66], **11RO**[66], **11R**[66]) の結晶データは、先行研究で得られたものを用いた。

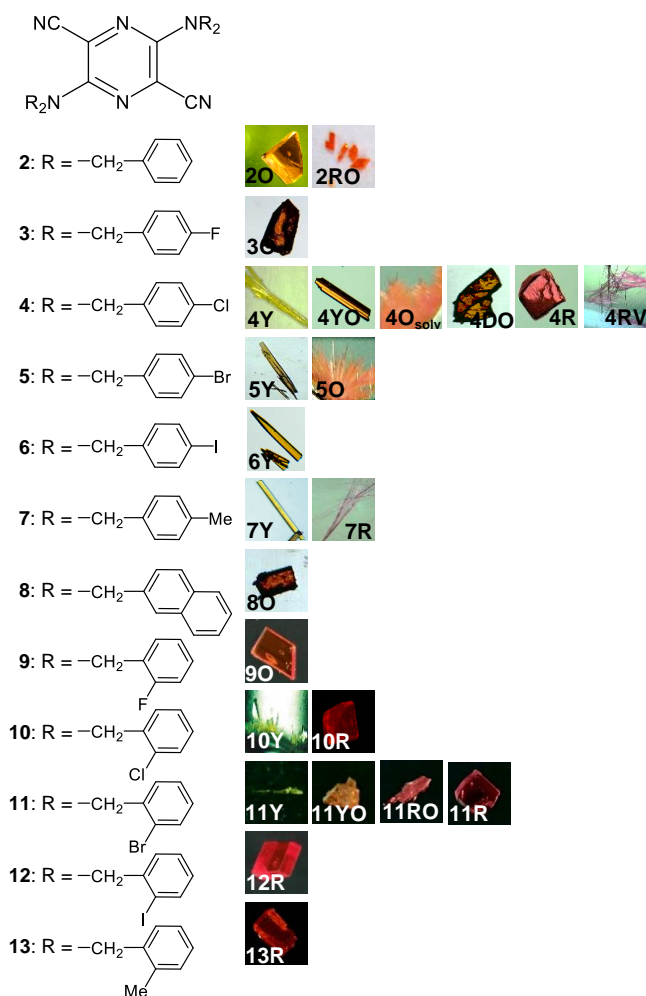


図 6. 誘導体 **2-13** の結晶形

表 3. 誘導体 **2-13** の結晶形の結晶データ

Crystal forms	2O (H)	2RO ^[79] (H)	3O (<i>p</i> -F)	4Y ^[66] (<i>p</i> -Cl)	4YO (<i>p</i> -Cl)	4DO (<i>p</i> -Cl)
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P1</i>	<i>P1</i>	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	46.128(12)	11.8508(19)	7.5925(3)	23.485(5)	7.680(2)	14.6554(5)
<i>b</i> (Å)	6.2135(14)	11.6507(19)	9.5595(4)	5.974(1)	18.549(4)	6.00711(18)
<i>c</i> (Å)	20.163(5)	13.120(2)	10.3290(4)	22.593(7)	11.229(3)	17.9996(5)
α (°)	90	64.304(13)	95.280(2)	90	90	90
β (°)	100.884(19)	65.730(13)	93.848(2)	102.69(1)	92.71(2)	90.1994(14)
γ (°)	90	61.702(13)	105.590(2)	90	90	90
<i>Z</i>	8	2	1	4	2	2
<i>V</i> (Å ³)	5675(3)	1388.2(5)	715.74(5)	3092.3(1)	1597.9(6)	1584.62(8)
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.219	1.245	1.375	1.414	1.368	1.380
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.0744/ 0.1771	0.0700/ 0.1614	0.0736/ 0.1975	0.0470/ 0.0620	0.0650/ 0.1694	0.0762/ 0.2408

表 3. つづき

Crystal forms	4R ^[66] (<i>p</i> -Cl)	4RV (<i>p</i> -Cl)	5Y ^[66] (<i>p</i> -Br)	6Y (<i>p</i> -I)	7Y (<i>p</i> -Me)	7R (<i>p</i> -Me)
Space group	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	9.441(2)	4.70709(16)	14.589(6)	14.6707(3)	23.613(5)	4.832(8)
<i>b</i> (Å)	11.084(2)	26.1213(12)	5.892(3)	5.7951(2)	5.9425(10)	26.06(4)
<i>c</i> (Å)	15.303(3)	12.1528(5)	18.492(5)	19.2007(4)	22.998(5)	12.243(15)
α (°)	90	90	90	90	90	90
β (°)	104.380(9)	93.267(3)	92.52(3)	92.261(2)	102.411(8)	91.40(8)
γ (°)	90	90	90	90	90	90
<i>Z</i>	2	2	2	2	4	2
<i>V</i> (Å ³)	1551.1(5)	1491.82(11)	1588.1(10)	1631.14(7)	3151.6(11)	1541(4)
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.410	1.466	1.749	2.085	1.215	1.243
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.0470/ 0.1190	0.0567/ 0.1793	0.0510/ 0.1390	0.0588/ 0.1730	0.0497/ 0.1392	0.0754/ 0.2182

表 3. つづき

Crystal forms	8O (naphthyl)	9O (<i>o</i> -F)	10R ^[66] (<i>o</i> -Cl)	11Y ^[66] (<i>o</i> -Br)	11YO ^[66] (<i>o</i> -Br)
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P1</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P1</i>	<i>P1</i>
<i>a</i> (Å)	23.947(7)	6.8045(1)	12.659(3)	8.55(4)	7.6207(9)
<i>b</i> (Å)	6.9011(13)	9.9620(2)	7.070(2)	10.05(3)	10.209(2)
<i>c</i> (Å)	23.640(8)	10.9299(2)	18.362 (5)	10.93(7)	11.121 (1)
α (°)	90	97.8679(7)	90	103.5(2)	79.85(1)

β (°)	104.564(11)	97.6059(7)	108.45(2)	107.3(3)	84.07(2)
γ (°)	90	103.0509(7)	90	112.8(5)	71.51(1)
Z	4	1	2	1	1
V (Å ³)	3781.3(17)	704.65(3)	1558.9(7)	758.7 (6)	806.6(2)
D_{calc} (g/cm ³)	1.266	1.396	1.403	1.830	1.721
R_1/wR_2	0.0619/ 0.1712	0.0631/ 0.1795	0.0572/ 0.0917	0.0550/ 0.1280	0.0610/ 0.0810

表 3. つづき

Crystal forms	11RO ^[66] (<i>o</i> -Br)	11R ^[66] (<i>o</i> -Br)	12R (<i>o</i> -I)	13R (<i>o</i> -Me)
Space group	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
a (Å)	12.831(2)	8.013(3)	7.745(3)	12.803(3)
b (Å)	7.241(1)	9.204(4)	10.466(4)	7.199(2)
c (Å)	17.990(1)	11.328(5)	11.102(5)	17.926(4)
α (°)	90	77.00(2)	81.92(1)	90
β (°)	108.516(5)	87.33(2)	84.16(1)	107.91(2)
γ (°)	90	80.09(3)	71.772(9)	90
Z	2	1	1	2
V (Å ³)	1584.9(4)	801.8(6)	844.6(6)	1572.2(6)
D_{calc} (g/cm ³)	1.752	1.732	2.013	1.218
R_1/wR_2	0.0390/0.0570	0.0710/0.1540	0.0644/0.1769	0.0452/0.1090

3-1-1 誘導体 **2-13** の結晶中の分子配座

誘導体 **2** の 2 つの結晶形 (**2O** 及び **2RO**) を除く 19 個の結晶形では、非対称単位 (結晶構造の最も小さな単位構造) が半分子であった。これらの結晶形では、分子の中心に対称中心があり、分子の半分はもう半分と点対称の関係にあった。一方、**2O** 及び **2RO** の非対称単位は 1 分子であり、他の分子の様に点対称の関係は見られなかった。**2RO** を除く 20 個の結晶形の分子配座では、発色系 (ピラジン環、アミノ基の窒素原子、シアノ基から構成) の構造は高い平面性を示したが、ジベンジルアミノ基の形の違いによって様々な分子配座が観察された。

類似性の指標である RMSD 値を用いて、21 の配座を比較した結果を表 4 に示す。Cruz-Cabeza らの配座多形の研究[1]によると、RMSD 値 1 Å 以上の配座対の場合、ポテンシャルエネルギー表面において、その配座間にはエネルギー障壁を伴っていることが示されている。このため RMSD 値 1 Å 以上の違いを持つ配座対は、結晶場の影響による若干の配座の違いとは異なる配座の違いと見なすことができる。本研究でもこの基準に則って配座を分類したところ 6 つのグループに分類できた。ただし、RMSD 値 1.1Å 未満とすると 4 つのグループに収束した。**6Y** (*p*-I) は静的乱れ (static disorder) があり、2 パターンの配座が存在するが、類似性が見られた方を採用した。図 7 に 4 グループで分類した場合の各グループの

配座を示す。

Group I は **2O** (H) と **4Y** (*p*-Cl)、**4DO** (*p*-Cl)、**5Y** (*p*-Br)、**6Y** (*p*-I)、**7Y** (*p*-Me)、**8O** (naphthyl) の 7 つの結晶形、Group II は **2RO** (H) と **4R** (*p*-Cl)、**4RV** (*p*-Cl)、**7R** (*p*-Me)、**9O** (*o*-F)、**10R** (*o*-Cl)、**11RO** (*o*-Br)、**11R** (*o*-Br)、**13R** (*o*-Me) の 9 つの結晶形で、Group III は **3Y** (*p*-F) と **4YO** (*p*-Cl)、**11YO** (*o*-Br)、**12R** (*o*-Me) の 4 つの結晶形、Group IV は **11Y** (*o*-Br) のみが分類された。この分類により、ジベンジルアミノ基の配座自由度は分子の形を大きく変化させ、多彩な配座をもたらすことが分かった。また、末端置換基の置換位置が変わっても配座の多様性は維持されていることから、比較的小さな置換基の置換位置の変更はジベンジルアミノ基の配座自由度に大きな影響を及ぼさないことが示された。特に Group II と III はオルト・パラ誘導体の両方で観察されることから、置換位置の影響が小さい配座であることが示唆された。一方で、Group I と IV は、置換位置に大きな影響を受ける配座であることが示された。

各グループではアミノ基の構造に類似性が見られた (表 5)。Group I では sp^3 様構造 (ただし **2O** は 1 分子中に sp^2 様と sp^3 様の 2 つの構造を持つ)、Group II では sp^2 様構造、Group III ではパラ誘導体では sp^2 様、オルト誘導体では sp^3 様構造、Group IV では Group II 及び III と同様 sp^2 様構造を持つが、ベンジル基のフェニル基の位置に違いがあった。この結果から、ベンジル基の末端置換基が配座に及ぼす影響は小さい一方、アミノ基の構造は大きな影響を及ぼすことが示唆された。

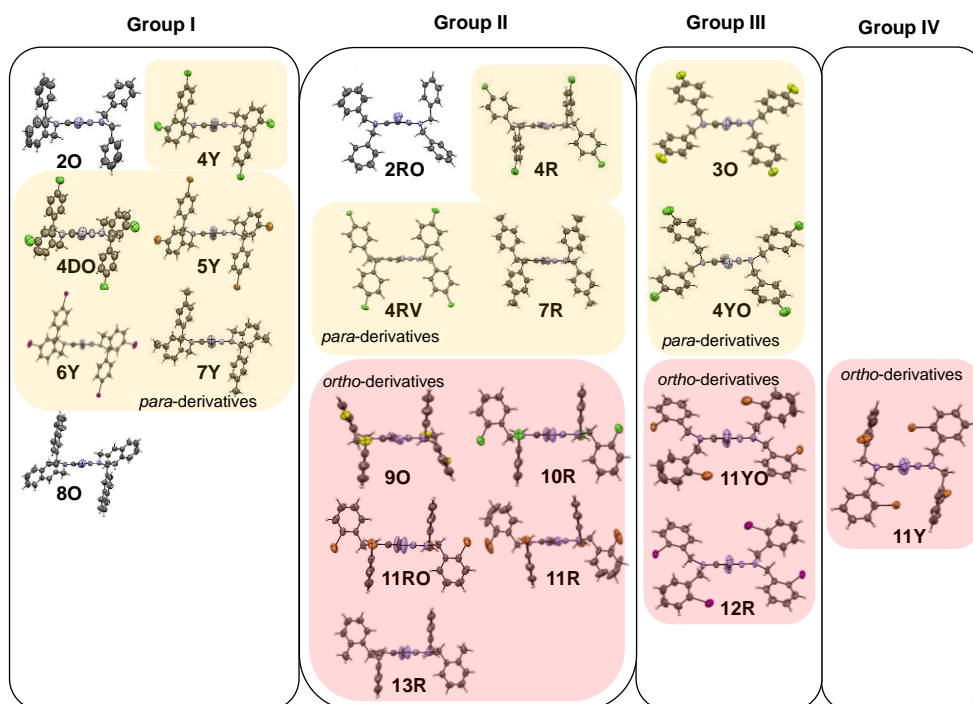


図 7. 誘導体 **2-13** の各結晶形の分子配座における類似性 (ORTEP 図)

表 4. 配座の類似性 ^a

RMSD/Å	2O (H)	2RO (H)	3O (<i>p</i> -F)	4Y (<i>p</i> -Cl)	4YO (<i>p</i> -Cl)	4DO (<i>p</i> -Cl)	4R (<i>p</i> -Cl)	4RV (<i>p</i> -Cl)	5Y (<i>p</i> -Br)	6Y (<i>p</i> -I)
2RO	1.213									
3O	1.459	<i>1.041</i>								
4Y	<i>1.060</i>	1.381	1.380							
4YO	1.589	1.154	0.329	1.460						
4DO	<i>1.046</i>	1.348	1.383	0.135	1.518					
4R	1.354	1.144	1.324	1.416	1.414	1.397				
4RV	1.371	<i>1.016</i>	1.115	1.556	1.303	1.524	0.562			
5Y	<i>1.040</i>	1.336	1.377	0.145	1.484	0.049	1.402	1.425		
6Y	<i>1.058</i>	1.359	1.362	0.115	1.175	0.088	1.181	1.296	0.086	
7Y (<i>p</i> -Me)	<i>1.055</i>	1.372	1.384	0.063	1.472	0.093	1.398	1.428	0.124	0.101
7R (<i>p</i> -Me)	1.348	<i>1.009</i>	1.129	1.438	1.209	1.402	0.525	0.081	1.398	1.262
8O (naphthyl)	1.380	1.369	1.299	0.228	1.358	0.305	1.377	1.406	0.336	<i>1.098</i>
9O (<i>o</i> -F)	1.330	1.632	1.488	1.346	1.644	1.338	0.870	1.343	1.345	1.164
10R (<i>o</i> -Cl)	1.261	1.203	1.409	1.303	1.526	1.397	0.452	0.842	1.293	1.318
11Y (<i>o</i> -Br)	1.501	1.491	1.889	1.727	1.833	1.935	1.493	1.428	1.652	1.768
11YO (<i>o</i> -Br)	1.605	1.285	1.290	1.605	0.567	1.624	1.394	1.159	1.634	1.407
11RO (<i>o</i> -Br)	1.249	1.374	1.616	1.299	1.470	1.280	0.445	0.815	1.288	1.364
11R (<i>o</i> -Br)	1.427	1.574	1.398	1.486	1.452	1.676	0.217	0.614	1.466	1.693
12R (<i>o</i> -I)	1.552	1.458	1.372	1.578	0.679	1.887	1.371	1.330	1.556	1.554
13R (<i>o</i> -Me)	1.282	1.465	1.492	1.331	1.436	2.168	0.473	0.830	1.322	<i>1.077</i>

^a 赤字は RMSD 値が 1 Å 未満の配座対を表す。斜体は RMSD 値が 1.1 Å 未満の配座対を表す。

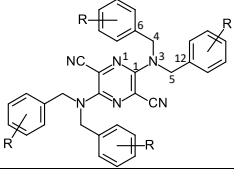
表 4. つづき ^a

RMSD/ Å	7Y (<i>p</i> -Me)	7R (<i>p</i> -Me)	8O (naphthyl)	9O (<i>o</i> -F)	10R (<i>o</i> -Cl)	11Y (<i>o</i> -Br)	11YO (<i>o</i> -Br)	11RO (<i>o</i> -Br)	11R (<i>o</i> -Br)	12R (<i>o</i> -I)
7R	1.416									
8O	0.244	1.411								
9O	1.326	<i>1.082</i>	1.582							
10R	1.286	0.785	1.798	0.812						
11Y	1.708	1.444	1.735	1.292	1.532					
11YO	1.627	1.151	1.670	1.808	1.439	1.857				
11RO	1.284	0.756	1.241	0.844	0.068	1.518	1.381			
11R	1.467	0.563	1.719	0.921	0.466	1.473	1.427	0.460		

12R	1.589	1.139	1.784	1.864	1.414	1.861	0.126	1.357	1.415	
13R	1.318	0.771	1.577	0.895	0.127	1.561	1.353	0.088	0.467	1.331

^a赤字は RMSD 値が 1 Å 未満の配座対を表す。斜体は RMSD 値が 1.1 Å 未満の配座対を表す。

表 5. 各結晶形の配座のアミノ基に関する幾何構造データ

	Bond length/Å	Calculated angle ^a /°	Torsion angle/°			
	C1-N3	Pyramid cone angle ^b	N1-C1-N3-C4	N1-C1-N3-C5	C1-cg ^c -C4-C6	C1-cg ^c -C5-C12
Group I						
20^d (H)	1.368(3)	358.3	19.9(3)	−144.7(2)	57.6	122.1
	1.393(3)	342.8	17.1(3)	−116.4(2)	37.5	−138.0
4Y (<i>p</i> -Cl)	1.397(3)	345.8	20.6(3)	−117.2(2)	35.9	−140.4
4DO (<i>p</i> -Cl)	1.384(8)	346.5	25.4(7)	−113.7(6)	34.8	−138.6
5Y (<i>p</i> -Br)	1.391(7)	344.3	24.6(7)	−111.5(5)	33.9	−139.6
6Y (<i>p</i> -I)	1.40(1)	339.6	16(1)	−114(1)	34.6	−137.7
7Y (<i>p</i> -Me)	1.392(2)	345.0	20.7(2)	−116.0(2)	34.7	−138.9
8O (naphthyl)	1.398(4)	341.1	14.6(4)	−116.7(3)	33.5	−143.3
Group II						
2RO^d (H)	1.376(5)	356.4	25.7(5)	−131.8(3)	89.6	125.2
	1.370(4)	356.1	20.5(4)	−139.3(3)	68.3	114.1
4R (<i>p</i> -Cl)	1.366(3)	359.5	9.5(3)	−179.5(2)	95.5	101.9
4RV (<i>p</i> -Cl)	1.374(3)	360.0	3.0(3)	−174.8(2)	97.8	102.7
7R (<i>p</i> -Me)	1.362(6)	360.0	2.5(6)	−174.7(4)	98.6	104.1
9O (<i>o</i> -F)	1.370(7)	359.6	9.1(7)	−178.5(5)	75.8	87.7
10R (<i>o</i> -Cl)	1.367(3)	359.8	8.4(2)	−177.4(2)	87.6	102.9
11RO (<i>o</i> -Br)	1.372(4)	359.7	6.7(5)	−179.8(3)	86.6	104.1
11R (<i>o</i> -Br)	1.369(6)	359.9	7.4(7)	−175.4(5)	84.8	112.7
13R (<i>o</i> -Me)	1.361(2)	359.6	6.7(2)	179.4(1)	84.9	108.6
Group III						
3O (<i>p</i> -F)	1.386(3)	347.9	28.3(3)	−112.1(2)	95.5	128.7
4YO (<i>p</i> -Cl)	1.384(3)	348.0	25.7(3)	−114.8(2)	104.7	133.8
11YO (<i>o</i> -Br)	1.38(1)	357.4	29.3(8)	−131.7(6)	114.5	128.6
12R (<i>o</i> -I)	1.38(1)	358.6	29(1)	−137.8(7)	121.4	124.1
Group IV						
11Y (<i>o</i> -Br)	1.36(2)	350.1	30(1)	−114(1)	39.2	99.5

^a All angles were calculated using Mercury .

^b The pyramid cone angle was the summation of the three angles around the amino nitrogen.

^c cg represents the centre of the least squares plane created by the three carbon atoms of the amino group.

^d The crystal structures of **2O** and **2RO** has one molecule in the asymmetric unit; hence, there are two values for the two forms. The other forms have a half molecule in the asymmetric unit.

3-1-2 ジベンジルアミノ基を有する化合物の多形析出割合

ピラジン誘導体の分子配座の自由度を高めているのは、ジベンジルアミノ基であり、配座の多様性にも関与していることが示唆された。このことから、ジベンジルアミノ基は多形析出を促進していると推測できた。そこでこの仮説を検証するために、ジベンジルアミノ基を含有するピラジン誘導体以外の化合物の多形析出割合について検討した。CSD 結晶構造データベースにおいて、図 5 に示すジベンジルアミノ基（その類縁体も含む）を含む化合物を検索したところ、381 個の化合物が見出された。このうち多形を示したのは 5 つで、多形析出割合は 0.8% であった。有機化合物の多形析出割合は、数% 以上と言われているので^[101]、ジベンジルアミノ基を含むことは、多形析出の促進につながらないことが分かった。

検索した 381 個の化合物をジベンジルアミノ基の結合先（つまり図 5 の Z と X 間の結合の種類）で分類したところ、多形析出割合には違いが見られた（表 6）。単結合または芳香環以外の二重結合にジベンジルアミノ基が結合した場合は、多形析出割合に増加は見られなかったが、芳香環に結合した場合、多形析出割合は 6% に増加した。この結果は、ジベンジルアミノ基周辺の電子的あるいは構造的な状態の違いが、多形析出促進に大きな影響を及ぼすことを示唆している。そこで、結合先による多形析出割合の違いの要因を明らかにするために、検索した結晶構造データの分子の幾何構造について詳細に検討を行った。

表 6. 検索化合物のジベンジルアミノ基の結合先別の多形析出割合

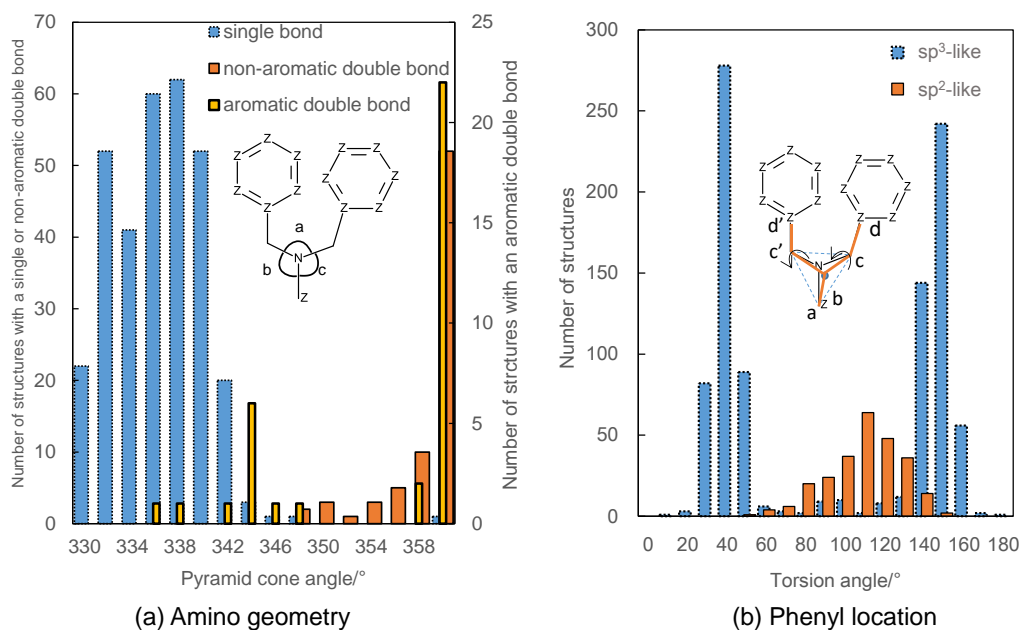
	Covalent bond between Z and X		
	Single bond	Non-aromatic double bond ^a	Aromatic double bond
Number of polymorphic compounds ^b	3 (1%)	0 (0%)	2 (6%)
Total compounds	285	63	33

^a The double bonds in this group excluded aromatic double bonds.

^b The value in parentheses is the incidence of polymorphism.

図 8a に、検索した結晶構造中の分子におけるアミノ基の pyramid cone angle（図 8a 中の $a + b + c$ の角度）の分布を示す。この図からアミノ基の構造は、結合先によって影響を受けることが分かった。つまり、結合先が単結合だとアミノ基は sp^3 様構造、結合先が非芳香環の二重結合だと sp^2 様構造をとることが分かった。一方、結合先が芳香環の場合、アミノ基は sp^3 様構造と sp^2 様構造の両方のパターンをとる可能性があることが分かった。このようなアミノ基の構造の違いが分子配座にもたらす影響を明らかにするために、アミノ基の構造の違いによって検索構造を分けて比較した。比較結果から、アミノ基の構造の違いはアミノ基周りのねじれ角の分布に違いをもたらすことが分かった（図 8b）。このねじれ角は、ベンジル基のフェニル環の位置を決定している値で、分子全体の形に大きな影響を及ぼす。つまり、ジベンジルアミノ基が芳香環に結合している場合、異なるアミノ基の構造を取りやすい状態になっており、アミノ基の構造の違いは分子の形を大きく変化させるために、多形を析

出しやすくなるということが分かった。実際、3-1-1 で示したように、ピラジン誘導体でもアミノ基の構造には sp^3 様あるいは sp^2 様構造が観察され、分子の形が大きく変化することを示した。これらの結果から、ピラジン誘導体のジベンジルアミノ基はアミノ基の構造を変化させることで分子の形を大きく変える能力を有しており、このことを通して、多形析出に関与していることが分かった。しかし、誘導体 **2-13** ではジベンジルアミノ基のベンジル基上の置換基の違いにより、多形の析出挙動に違い（つまり多形を多く析出する誘導体とそうでない誘導体が存在）が見られた。このことは、ピラジン誘導体の多形析出には、ジベンジルアミノ基の配座自由度以外の要因が関与していることを示している。そこで次に、ピラジン誘導体の多形析出要因について、誘導体 **2-13** の結晶構造の詳細な比較を通して検討した。



しないカラム構造を形成することが示されたが、このカラム構造の配列には置換基種の影響が見られた。

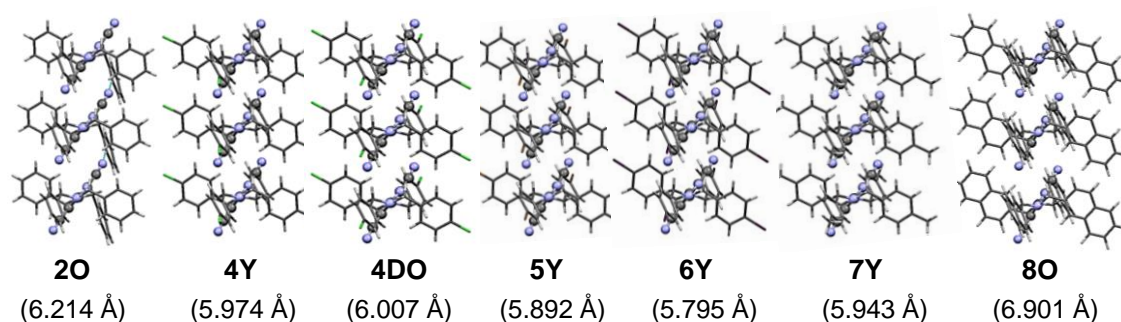


図 9. Group I の結晶形のカラム構造とカラム内分子対の重心間距離

4Y (*p*-Cl) と **7Y** (*p*-Me), **8O** (naphthyl)は、同形（同じ分子配列を示す）の関係にあったので、結晶構造では、1次元カラム構造が同じ様式で配列していた。また、**4DO** (*p*-Cl)と **5Y** (*p*-Br), **6Y** (*p*-I)は別の同形の関係にあった。これら2つの同形グループでは、ほぼ類似するカラム構造の配列が観察されたが、ベンジル基のパッキングに違いが見られた。つまり、前者の同形グループでは、ベンジル基のフェニル環の π 共役平面が平行なパッキング (face-to-face packing) になっているのに対して、後者では herring-bone packing となっていた。また **2O** (H)では face-to-face packing と herring-bone packing の両方が観察された (図 10)。**2O** の構造における face-to-face packing では、C-H \cdots C/ π ショートコンタクトの形成が多く見られ、これらがこのパッキングを安定化していると考えられた (図 10a)。一方、**2O** のもう片側のベンジル基のパッキングである herring-bone packing では、パッキング内のショートコンタクトは1つしかなく、このショートコンタクトにはフェニル環の4位水素が関与していた (図 10a)。フェニル環の4位水素が関与するショートコンタクトは、face-to-face packing 内では見られなかった。このことから、face-to-face packing はフェニル環の4位への置換基導入において大きな影響を受けないが、herring-bone packing ではこの導入によってパッキングが不安定になり、安定化のために **2O** とは異なる分子間相互作用の形成が必要であると推測された。実際、herring-bone packing を示す結晶形 (**4DO** (*p*-Cl), **5Y** (*p*-Br), **6Y** (*p*-I)) はいずれもハロゲン置換基を有しており、ハロゲンが関与する分子間相互作用が herring-bone packing を安定化していると予測できた。そこで、多形関係にある **4Y** と **4DO** のベンジル基のパッキングをエネルギーの観点から比較した。face-to-face packing を有する **4Y** では、そのパッキング構造内にメチレン基の水素と Cl の間にショートコンタクトがあり、コンタクトエネルギーは -5.7 kJ/mol であった (図 11a)。一方、herring-bone packing を示す **4DO** では **4Y** と同様な C-H \cdots Cl ショートコンタクトの他に、別の C-H \cdots Cl ショートコンタクトが見られた。

C-H...Cl ショートコンタクトのエネルギーは前者が-5.3 kJ/mol、後者は-5.1 kJ/mol と見積られた (図 11b)。このことは、ハロゲンが関与する 2 種類の分子間相互作用の形成が herring-bone packing の安定化に寄与していることを示している。また、ハロゲンの無い誘導体 **7** (*p*-Me) と **8** (naphthyl) では、このような分子間相互作用を形成する能力がないので、herring-bone packing が観察できなかったと考えられる。

他方で、誘導体 **5** (*p*-Br) と **6** (*p*-I) では face-to-face packing が観察されなかった。これは C-H...halogen 相互作用の強さに加えてハロゲン原子の大きさが関与していると考えられる。C-H...halogen 相互作用は弱い水素結合なので、電気陰性度の大きさが相互作用の強さが決まる。つまり、F > Cl > Br > I の順に相互作用エネルギーは減少する。実際、**5Y** (*p*-Br) の herring-bone packing では **4DO** と同様に C-H...Br ショートコンタクトが 2 種類観察されたが、そのコンタクトエネルギーは-1.4 kJ/mol と-1.5 kJ/mol と小さかった (図 11c)。このことから、**5Y** (*p*-Br) や **6Y** (*p*-I) での herring-bone packing の安定化には、C-H...halogen 相互作用以外の要因が考えられる。herring-bone packing を有する **4DO** は **4Y** と比較して密度が 2.4% 低く (表 3)、face-to-face packing と比べると粗密な結晶構造だった。つまり herring-bone packing には空間的な余裕があった。このことから、Br と I というかさ高い原子を有する誘導体における face-to-face packing の形成には、立体障害により分子間の距離を離す必要があると推測される。一方で、herring-bone packing では空間的余裕が存在するために、立体障害によるパッキングの不安定化の影響が相対的に小さくなり、herring-bone packing が選択されたと考えられる。Cl 原子は Br や I 原子と比較して C-H...halogen 相互作用が比較的強く、かさ高さがないので、誘導体 **4** (*p*-Cl) では face-to-face packing と herring-bone packing の両方のエネルギーが拮抗し、それぞれを結晶構造に有する多形が析出したのだと考えられる。

以上の結果から、Group I の配座を用いて多形を析出するには、face-to-face packing と herring-bone packing の両方を安定化する必要があり、そのためには末端置換基の分子間相互作用形成能力と置換基のかさ高さが重要な要因であることが分かった。

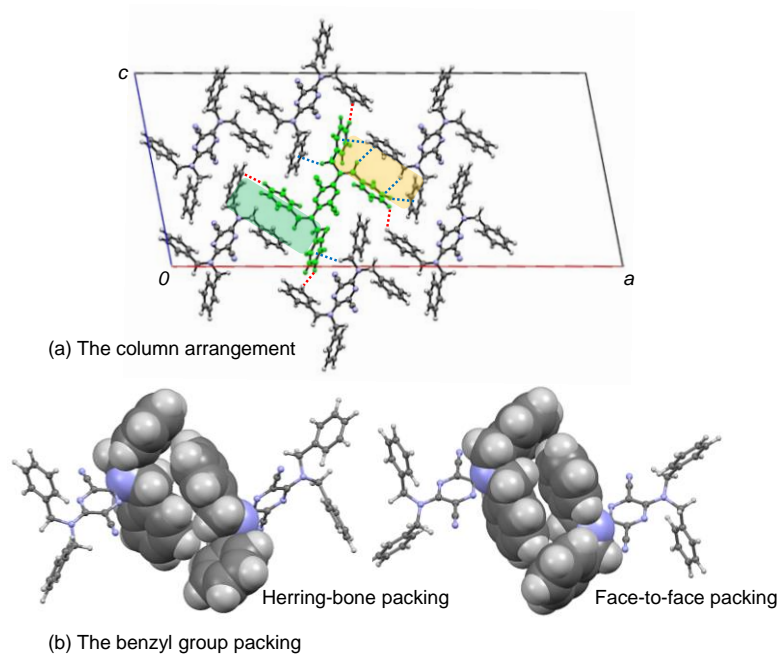


図 10. **2O** のベンジル基のパッキングの違い

(a) カラム構造を上から見た図

赤色点線はフェニル環の 4 位水素が関与するショートコンタクトを示し、青色点線は C-H \cdots C/ π ショートコンタクトを示す。

緑色の部分が(a)で herring-bone packing で、黄色の部分が face-to-face packing。 **3Y**, **7Y**, **8O** は face-to-face packing で、 **4DO**, **5Y**, **6Y** は herring-bone packing が観察された。

(b) ベンジル基のパッキングの違い

表 7. Group I の結晶構造における分子対の重心間距離とエネルギー

	2O (H)	4Y (<i>p</i> -Cl)	4DO (<i>p</i> -Cl)	5Y (<i>p</i> -Br)	6Y (<i>p</i> -I)	7Y (<i>p</i> -Me)	8O (naphthyl)
1 次元カラム構造							
分子対の重心間距離/ Å	6.214	5.974	6.007	5.892	5.795	5.943	6.901
カラム内分子対のエネルギー/ kJ mol ⁻¹	-73.8	-98.7	-97.6	-106.6	-116.9	-99.3	-82.7
分子対の数 ^a	2	2	2	2	2	2	2
全分子対エネルギーに占めるカラム内分子対エネルギーの割合 ^b / %	31.8	37.5	38.0	38.2	38.5	37.6	25.1
ベンジル基のパッキング構造							
パッキング様式 (F:face-to-face;	F / H	F	H	H	H	F	F

H:herring-bone)							
分子対の重心間距離/ Å	11.871 / 11.92 ^c	12.115	11.969	11.893	12.199	12.175	12.459
分子対の数 ^a	1/2 ^c	2	4	4	4	2	2
分子対のエネルギー/ kJ mol ⁻¹	-39.2 /-27.3 ^c	-43.4	-30.1	-33.4	-32.8	-43.4	-63.5
全分子対エネルギーに 占めるベンジル基パッ キングに関与する分子 対のエネルギーの割合 ^b / %	20.2	16.5	23.5	23.9	21.6	16.4	19.3
格子エネルギー ^d / kJ mol ⁻¹	-231.8	-263.1	-256.7	-279.0	-303.4	-264.0	-329.4

^a 基準分子に対して同じ対称操作で発生する分子対の数

^b (分子対エネルギー) × (分子対の数) ÷ (格子エネルギー) ÷ 2

^c (face-to-face packing) / (herring-bone packing)

^d 格子エネルギーは全分子対エネルギーの和の半分

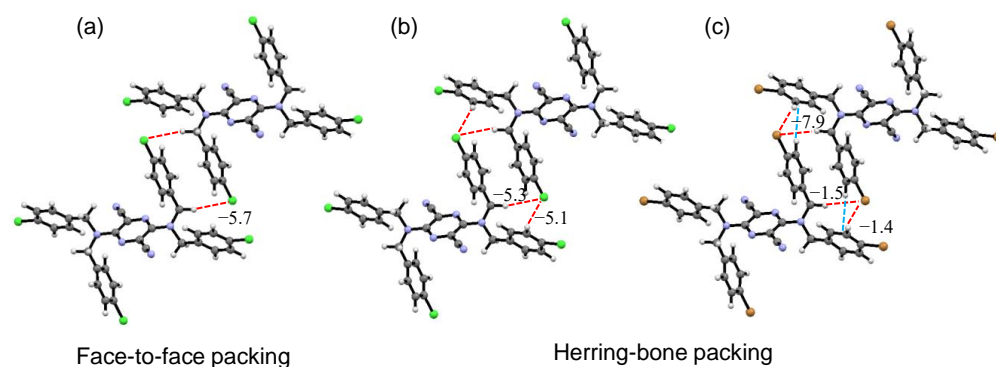


図 11. ベンジル基のパッキングとコンタクトエネルギー

(a) **4Y** (*p*-Cl), (b) **4DO** (*p*-Cl), (c) **5Y** (*p*-Br).

赤色点線は C-H...halogen のショートコンタクト、青色点線は C-H...C のショートコンタクトを表す。点線付近の数字は単位が kJ/mol のコンタクトエネルギーを表す。

3-1-4 共役系の歪みが多形析出に及ぼす影響

Group II の **2RO** (H)の配座は、本節で検討した 21 の結晶形の中で唯一、共役系の歪みを示した。この歪みのある配座のエネルギーは、共役系が平面の **2O** (Group I)よりも安定で[79]、熱的にも **2RO** の結晶形が安定であった (第 2 章第 10 節に記載)。**2RO** の結晶構造でも **2O** と同様に、共役系の積層から成る 1 次元カラム構造が見られた (図 12)。ただし、カラム内

の分子対の重心間距離は **2O** で 6.214 \AA だったのに対して、**2RO** では 5.477 \AA まで近くなり、分子対の相互作用エネルギーもそれぞれ -73.8 kJ/mol と -98.5 kJ/mol となっていて、**2RO** の方が安定であった。この結果は、歪んだ配座は共役系の積層に有利であることを示している。同様の例は Shiozaki らによって構造が報告されたメシチル基を有するピラジン誘導体でも見られる[64]。この誘導体では赤色と黄色の結晶形が報告されているが、赤色結晶形が平面性の高い共役系を有するのに対して、黄色結晶形の配座は共役系に歪みがある。赤色結晶形の共役系の積層における分子対の重心間距離は 8.757 \AA なのに対して、黄色結晶形では 6.952 \AA と近くなり、分子対エネルギーは赤色結晶形ものよりも 1.3 倍安定化していた。

一方で、歪んだ配座はカラムの配列には適していなかった。誘導体 **2** の歪んだ配座 (**2RO**) では、共役系の積層に関与する分子対エネルギー以外の分子対エネルギーの和が -310.0 kJ/mol になるのに対して、平面性の高い共役系をもつ配座 (**2O**) の方では -316.0 kJ/mol となった。つまり、カラム構造の配列は、平面性の高い共役系をもつ配座の方が安定であった。ことによって、結晶構造全体でみると、配座に歪みの有るものと無いものの格子エネルギー (分子対エネルギーの和の半分) は近い値 (**2O**: -231.8 kJ/mol , **2RO**: -240.1 kJ/mol) となっていた。この結果は、歪みの無い方の結晶構造で共役系の積層距離が離れており、歪みのある方の結晶構造でより近づける可能性がある場合、歪みの有無は多形析出の要因となることが示している。

2O と類似する構造を持つ **4Y** (*p*-Cl), **4DO** (*p*-Cl), **5Y** (*p*-Br), **6Y** (*p*-I), **7Y** (*p*-Me) では **2O** よりも共役系の積層構造における分子の重心間距離が近く (表 7)、共役系を歪ませて得られるエネルギー的な利得は **2O** と **2RO** の時よりも劣ると予測される。実際そのような結晶形は観察されていない。また 3-1-5 で示すようにこれらの誘導体では、共役系を歪ませなくても重心間距離を近くすることができるので、誘導体 **2** 以外では共役系の歪みによる多形は析出しにくいと考えられる。

以上の結果から、共役系の平面性が高い配座において、共役系の積層間距離が離れている場合、共役系の歪みは多形を析出させる要因になることが示唆された。

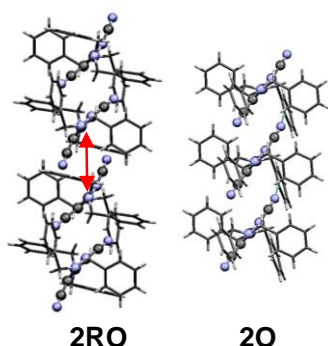


図 12. **2RO** と **2R** の 1 次元カラム構造

赤色実線は重心間距離が 5.477 \AA になる分子対を表す。

3-1-5 弱い水素結合の形成が多形析出に及ぼす影響

配座類似性の Group II に属する **4RV** (*p*-Cl) と **7R** (*p*-Me) は同形の関係にあり、いずれも準安定相結晶形であった。この 2 つの結晶構造には、共役系の積層構造があり、安定相結晶形の **4Y** と **7Y** の結晶構造で見られた積層構造よりもカラム内分子対の重心間距離は近接していた (図 13, **4RV**: 4.7071 Å, **7R**: 4.832 Å)。この近接により、**4RV** と **7R** はそれぞれ安定相で見られた 1 次元カラムよりもより安定な 1 次元カラム構造を形成していた。しかし、3-1-4 で示した歪みのある配座の例と同様に、**4RV** (*p*-Cl) 及び **7R** (*p*-Me) における共役系の積層に関与する分子対エネルギー以外の分子対エネルギーの和は、**4Y** 及び **7Y** よりもそれぞれ小さくなっており (**4RV**: -288.2 kJ/mol, **4Y**: -328.8 kJ/mol, **7R**: -266.2 kJ/mol, **7Y**: -329.4 kJ/mol)、カラム構造の配列は、**4Y** 及び **7Y** よりも不安定となっていることが示唆された。このことにより、結晶構造全体でみると、共役系の積層が近接しているものとそうでないものの格子エネルギーは近い値 (**4RV**: -288.9 kJ/mol, **4Y**: -263.1 kJ/mol, **7R**: -272.1 kJ/mol, **7Y**: -264.0 kJ/mol) となっていた。この準安定相と安定相の格子エネルギーの近さは、多形析出に関与していると示唆された。

また **4Y** (*p*-Cl) 及び **7Y** (*p*-Me) の構造の安定化には、末端置換基の影響も大きいと考えられる。これは、Br や I を有する誘導体において **4RV** や **7R** と同形な関係にある多形が析出していないことから支持される。**4RV** と **7R** のカラム間配列では、C-H...Cl ショートコンタクトやメチル基の水素とシアノ基の窒素によるショートコンタクトが観察され (図 14)、末端置換基がカラム間配列の安定化に寄与していることが示された。これらの分子間相互作用は弱い水素結合なので、電気陰性度の小さい Br や I では同様な分子間相互作用を形成しても弱いエネルギーの安定しか得られない。このため、Group I で観察された結晶形 (**5Y** (*p*-Br), **6Y** (*p*-I)) の格子エネルギーに近づけず、**4RV** 及び **7R** と同形の関係にある多形が析出しにくいのだと考えられる。

以上の結果から、共役系の積層構造内での分子の近接は、カラム構造を安定化するがカラム配列構造を不安定にするため、結晶構造全体では最密充填構造と遜色ない格子エネルギーを示し、このことが多形析出に関与していると考えられた。またカラム配列構造の安定化には、比較的強い分子間相互作用の形成が必要であり、ベンジル基フェニル環上の置換基の弱い水素結合の形成能も、多形析出に影響を及ぼしていることが示された。

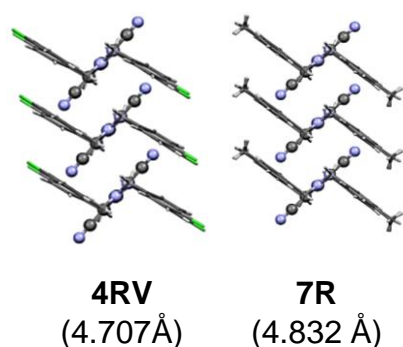


図 13. **4RV** と **7R** の 1 次元カラム構造

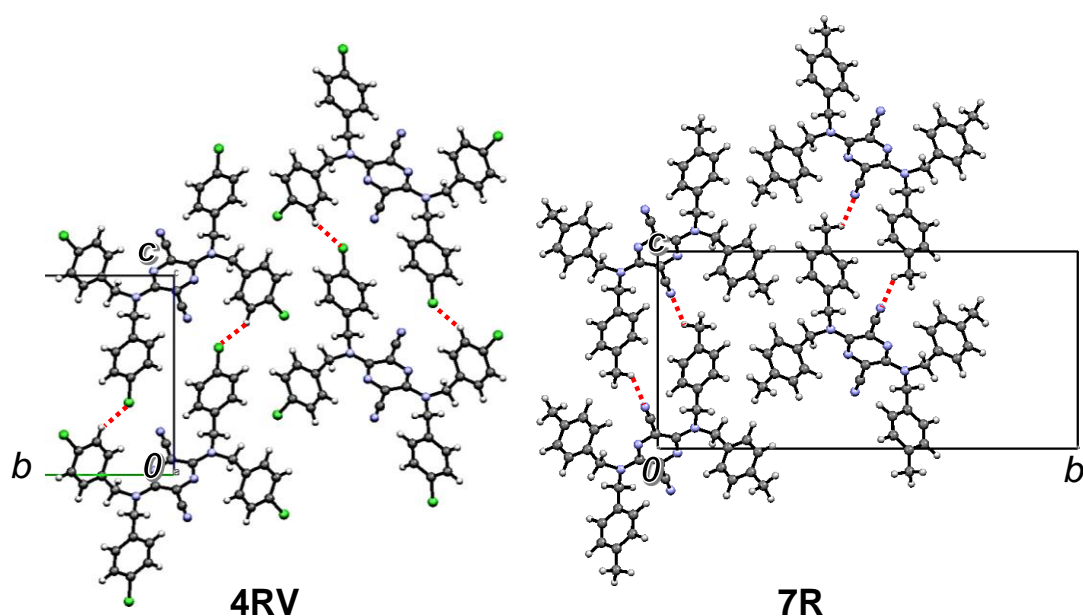


図 14. **4RV** と **7R** のカラム間配列におけるショートコンタクト
赤色点線はショートコンタクトを表す。

同様に、弱い水素結合の形成は**4R**においても重要であった。この結晶形も準安定相だが、同じ誘導体の準安定相である**4RV**が主に共役系の積層によって安定相結晶形の結晶構造よりも安定化していた点とは異なり、共役系の積層は非常に離れている(**4R**: 9.441 Å)ので、構造の安定化は主に C-H...Cl 相互作用の形成に起因していた。(図 15)

エネルギーとは関連のない分子間相互作用の判定の指標である Hirshfeld surface 分析では、Cl 原子が関与する分子間相互作用の割合は安定相の**4Y**で最も低い値となり(**4Y**: 30.5%, **4YO**: 35.4%, **4DO**: 33.1%, **4R**: 36.3%, **4RV**: 35.1%)、準安定相結晶の構造における Cl 原子の

重要性が示唆された。特に $\text{Cl}\cdots\text{H}$ の割合は **4R** で最も高く (図 16)、 $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ 相互作用が **4R** の結晶構造の安定化に大きな影響を及ぼしていることが示された。

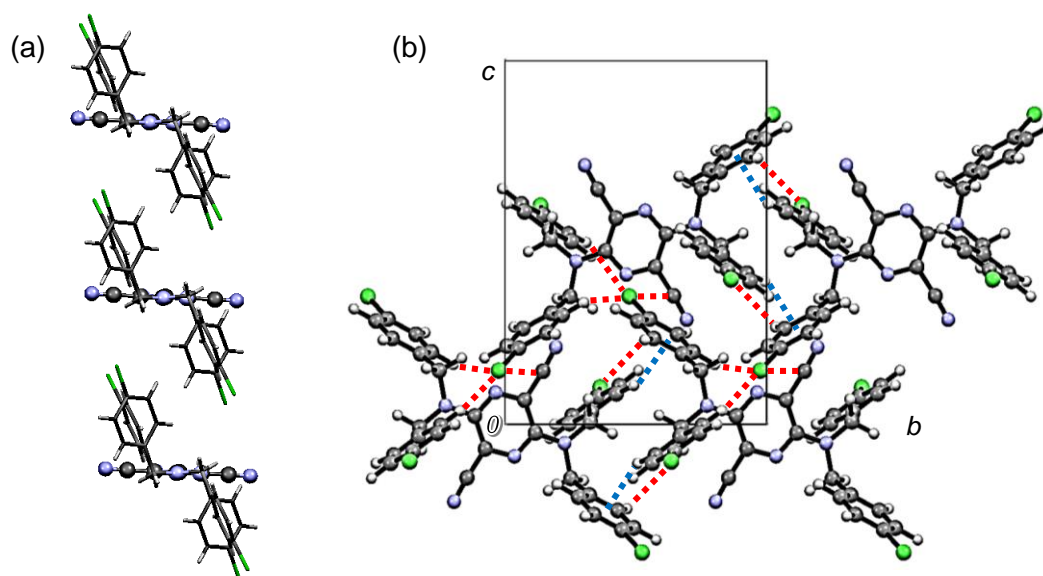


図 15. **4R** の(a) 1次元カラム構造と(b)その配列構造

赤色点線は $\text{C-H}\cdots\text{halogen}$ のショートコンタクト、青色点線は $\text{C-H}\cdots\text{C}$ のショートコンタクトを表す。

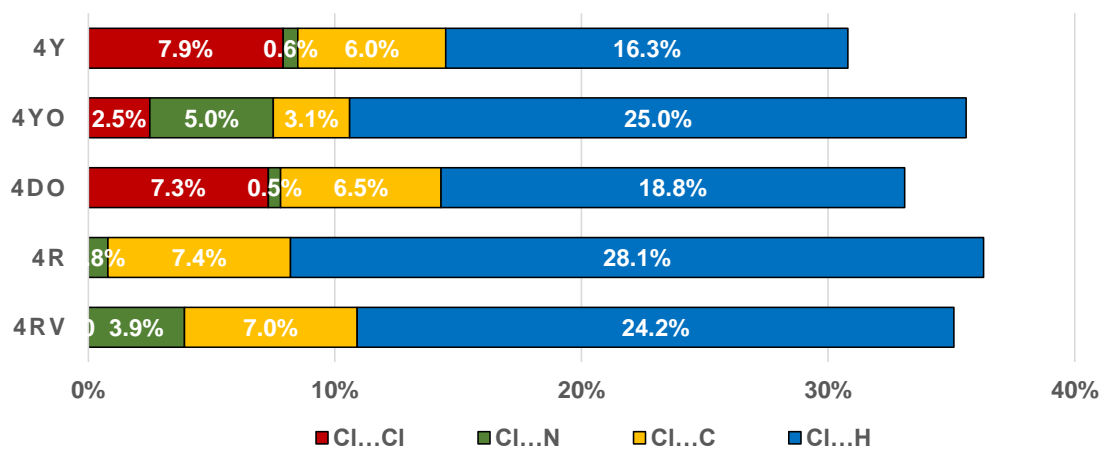


図 16. Hirshfeld surface 分析

3-1-6 配座エネルギーが多形析出に及ぼす影響

Group III に属する **4YO** (*p*-Cl) では、共役系の積層距離が **4R** の様に離れていたが、一方で **4R** の様に Cl が関与するショートコンタクトは多く観察されなかった (図 17)。このため、誘導体 **4** の 5 つの多形において一番格子エネルギーが小さかった (表 8)。このような条件で多形として析出したのは、Group I から III に属する誘導体 **4** の多形の配座の中で、**4YO** の配座エネルギーが比較的安定であったことに起因すると考えられる。つまり、格子エネルギーの不安定さは配座エネルギーの安定性で補填され、結晶エネルギーとしては安定相のエネルギーに近くなっていた (表 8)。このことから、多形の析出には、他の結晶形とエネルギー的に拮抗するために、安定な配座から成る結晶構造の格子エネルギーの不安定化が、重要があることが分かった。このことは **3O** (*p*-F) で多形が確認できていないことから支持される。つまり、**3O** は **4YO** と同じ配座をとるため、Group I から III の配座よりも安定だと推測される。しかし **3O** では C-H \cdots π の他に、C-H \cdots F ショートコンタクトなどが観察され (図 18)、**4YO** の格子エネルギーよりも安定化していた (**3O**: -244.7 kJ/mol, **4YO**: -239.9 kJ/mol)。

以上の結果から、弱い水素結合の形成能は重要だが、弱い水素結合の安定化によって得られるエネルギーの利得が、配座エネルギーの不安定さなどで相殺され、他の結晶形とエネルギー的に拮抗した状態にあることが、多形の安定的な析出に必要であることが分かった。

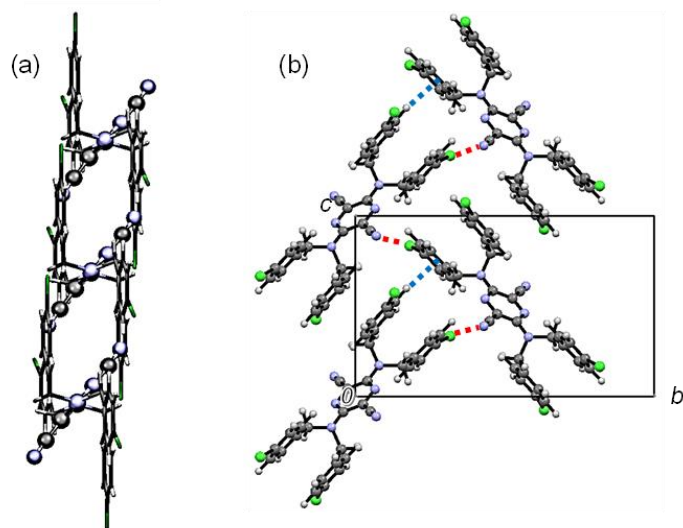


図 17. **4YO** の(a) 1次元カラム構造と(b) その配列構造

赤色点線は C-Cl \cdots N のショートコンタクト、青色点線は C-H \cdots C のショートコンタクトを表す。

表 8. 誘導体 **4** の 5 つの結晶形における配座及び格子エネルギー

	Relative conformational energy ^a [kJ/mol]	Lattice energy ^b [kJ/mol]	Total energy ^c [kJ/mol]
4Y	9.1	-263.1	-254.0
4YO	3.8	-239.9	-236.1
4DO	27.5	-256.7	-229.2
4R	9.2	-267.6	-258.4
4RV	0.0	-288.9	-288.9

^a Relative conformational energy was an energy difference from the conformational energy of the lowest-energy forms.

^b Lattice energy was calculated using the AA-CLP model.

^c Total energy was estimated from the sum of the lattice energy and the relative conformational energy.

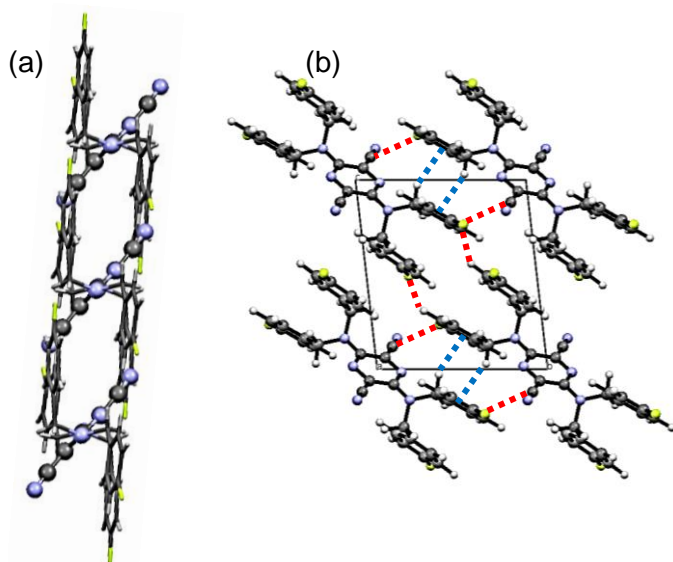


図 18. **30** の(a) 1次元カラム構造と(b) その配列構造

赤色点線は C-H...F 及び C-F...C_{CN} のショートコンタクト、青色点線は C-H...C のショートコンタクトを表す。

3-1-7 末端置換基の関与する分子間相互作用の種類が多形析出に及ぼす影響

ここまでは主にパラ誘導体について検討を行い、置換基の大きさや共役系の歪み、C-H...halogen 相互作用の形成、配座エネルギーが多形析出に重要であることが示された。一方でオルト誘導体では、Group I の配座が観察されなかったことから、ベンジル基のバッキング構造の違いに基づく多形の析出は望めないなど、パラ誘導体と違いがあることが予測された。そこで末端置換基の位置の違いが多形析出に及ぼす影響について検討した。

誘導体 **10** (*o*-Cl), **11** (*o*-Br), **13** (*o*-Me) の安定相結晶形は、**10R**, **11RO**, **13R** であり (詳細は第 2 章第 10 節に記載)、配座は Group II に属する。これら 3 つの結晶形の結晶構造は、同形の

関係にあった。パラ誘導体の安定相結晶形の様に、これらの結晶形でも共役系の積層から成る 1 次元カラム構造が見られた。しかし、積層の間に末端置換基が位置するので、分子対の重心間距離はパラ誘導体で観察されたものよりも離れていた (図 19)。このことは、パラ誘導体で見られた共役系の積層の近接による多形の析出が困難であることを示している。

10R 及び **11RO** においてハロゲンが関与するショートコンタクトは、 $C-X\cdots X-C$ 相互作用のみが観察された (図 20a)。しかしこの分子間相互作用は、 $C-X\cdots X$ の 2 つの角度が同じ値であることから、引力による相互作用ではなく、space-filling type であると見なせた[102]。つまり、末端置換基が結晶構造の安定化に及ぼす影響は小さいと考えられた。**10R** 及び **11RO** では、このハロゲン間相互作用の他にハロゲンが関与するショートコンタクトは観察されなかった。**13R** では、末端のメチル基とフェニル環の π 共役系において **10R** 及び **11RO** では観察されなかったショートコンタクトが見られた (図 20b) が、この分子間相互作用は比較的弱い力の相互作用なので、結晶構造の安定化への寄与は小さいと考えられた。これら 3 つの結晶形と類似する構造は他のオルト誘導体では見られなかったことや **Cl**, **Br**, **Me** 基の大きさに類似性があること、末端置換基が関与する分子間相互作用の影響が小さいことなどから、**10R**, **11RO**, **13R** の結晶構造は、置換基の大きさに依存する最密充填構造であることが示唆された。

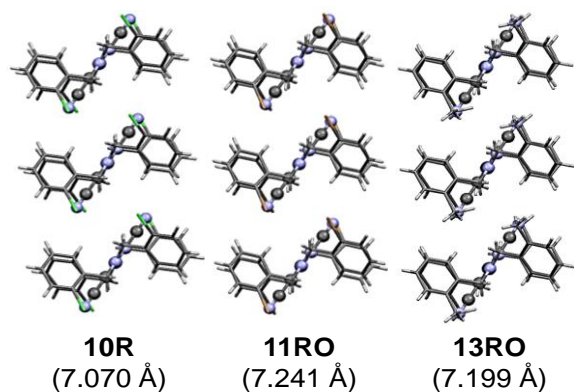


図 19. **10R**, **11RO**, **13R** の 1 次元カラム構造とカラム内分子対の重心間距離

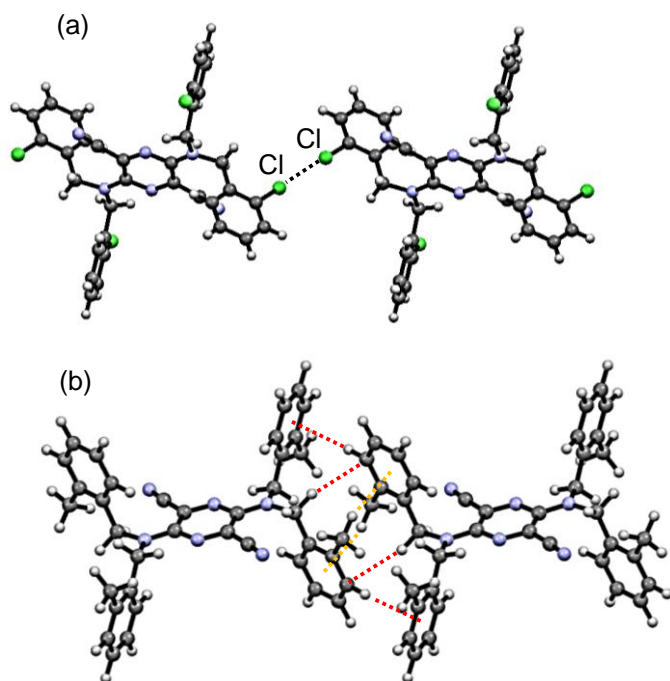


図 20. (a) **10R** の構造における Cl...Cl 相互作用と (b) **13R** におけるベンジル基のパッキング
 黒色点線は **10R** と **11RO** で観察された C-X...X-C 相互作用、赤色点線は **10R**, **11RO**, **13R** で
 観察された C-H... π 相互作用、橙色点線は **13R** でのみ観察された C-H... π 相互作用を表す。

3-1-8 誘導体 **11** の準安定相の結晶構造

誘導体 **11** (*o*-Br) の準安定相は **11Y**, **11YO**, **11R** の 3 つの結晶形が観察された。**11R** は安定相である **11RO** と類似する分子配座を示すが、結晶構造は大きく異なっていた。また **11YO** 及び **11Y** も安定相の **11RO** とは異なる結晶構造を示した。これらの準安定相の結晶構造では、安定相では見られなかったハロゲンが関与する多彩な分子間相互作用の形成が観察された (図 21)。

11Y, **11YO**, **11R** の 3 つの結晶形では、**11RO** で観察されなかった C-H...Br 相互作用が観察された。また **11YO** と **11R** では、サイクリックな C-Br...N 相互作用が観察されが、この相互作用のアクセプターサイトは 2 つの結晶形で異なっており、この違いが **11YO** と **11R** の結晶構造の違いをもたらしていた。つまりこの分子間相互作用の形成は、多形の多様性に寄与している。C-Cl...N 相互作用は **4YO** (*p*-Cl) において直線的な相互作用様式が観察されたが (図 17b)、**11YO** と **11R** で観察されたようなアクセプターサイトを 2 つ利用したサイクリックな相互作用様式ではなかった。また、その他のパラ誘導体において、C-halogen...N 相互作用は観察されていない。C-halogen...N 相互作用は、強い方向性を持つ[72]ので、相互作用の形成にはハロゲンの置換位置が重要であり、ベンジル基のオルト位は C-halogen...N 相互作用の形成に適していることが示唆された。このことはパラ誘導体とオルト誘導体で多

形を多く析出するハロゲン種が異なることとも関連している。パラ誘導体で多形が多く見られた Cl 誘導体では、C-H \cdots Cl 相互作用の形成が準安定相で主に観察されたが、オルト誘導体で多形を多く析出する Br 誘導体の準安定相では、C-Br \cdots N 相互作用が多形構造の多様性に寄与していた。C-H \cdots halogen 相互作用の強さはハロゲンの電気陰性度の大きさと関連しているので、F > Cl > Br > I の順に弱くなるが、C-halogen \cdots N 相互作用の強さはハロゲンの分極率の強さに依存しているので、相互作用の強さは C-H \cdots halogen 相互作用と逆の順序となる。ピラジン誘導体では、形成しやすい分子間相互作用が置換位置により異なっていたことが、多形を多く析出する誘導体の末端置換基種に違いが見られた要因だと考えられる。

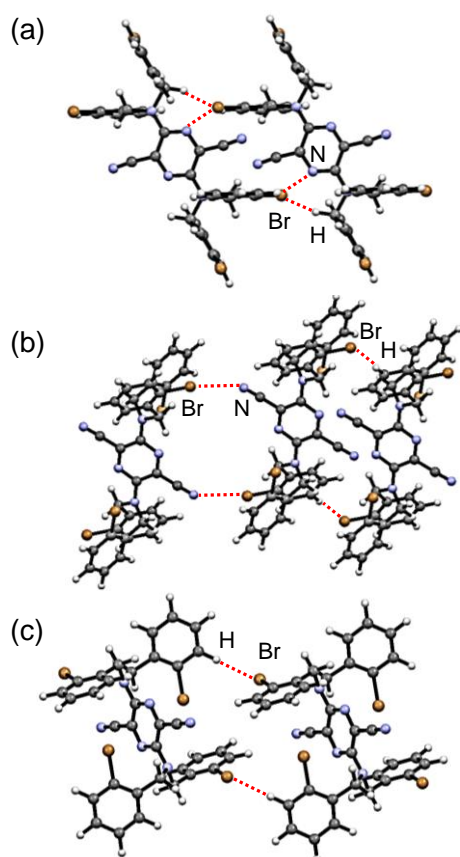


図 21. 誘導体 **11** の準安定相結晶構造におけるハロゲンが関与する分子間相互作用
赤色点線はハロゲンが関与するショートコンタクトを表す。

3-1-9 誘導体 **9**, **12** の安定相の結晶構造

パラ誘導体でも F または I を有する誘導体では多形の析出が観察されなかったが、オルト誘導体でもこれらの置換基を持つ誘導体では多形の析出が確認されなかった。誘導体 **3** (*p*-F) で多形析出が困難なのは、配座エネルギーの安定性と比較的強い C-H \cdots halogen 相互作用の形成に起因していると考えられた。また誘導体 **6** (*p*-I) で多形析出が確認されなかったの

は、共役系の積層の近さと C-H \cdots halogen 相互作用の弱さが関連していた。オルト誘導体でも同様な要因により多形の析出が困難になっていると考えられた。

オルト誘導体の結晶形では共役系の積層から成るカラム構造が見られたが、積層の分子対の間にオルト位の置換基が位置するので、立体障害によりカラム内分子対の重心間距離が離れていた (図 19)。しかし誘導体 **9** (*o*-F) では、共役系の積層構造における分子対の重心間距離はオルト誘導体の結晶形の中で最も近接していた (図 22a)。これは F 原子の大きさに起因していると考えられる。また **9O** では多くの C-H \cdots halogen ショートコンタクトが観察され (図 22b)、末端置換基が関与する分子間相互作用によって結晶構造が安定化していると示唆された。つまり、**9O** で多形が析出しにくいには、置換基の大きさと置換基の弱い水素結形成能により、結晶構造が不安定化する要素がないために、多形析出が困難になったと考えられる。

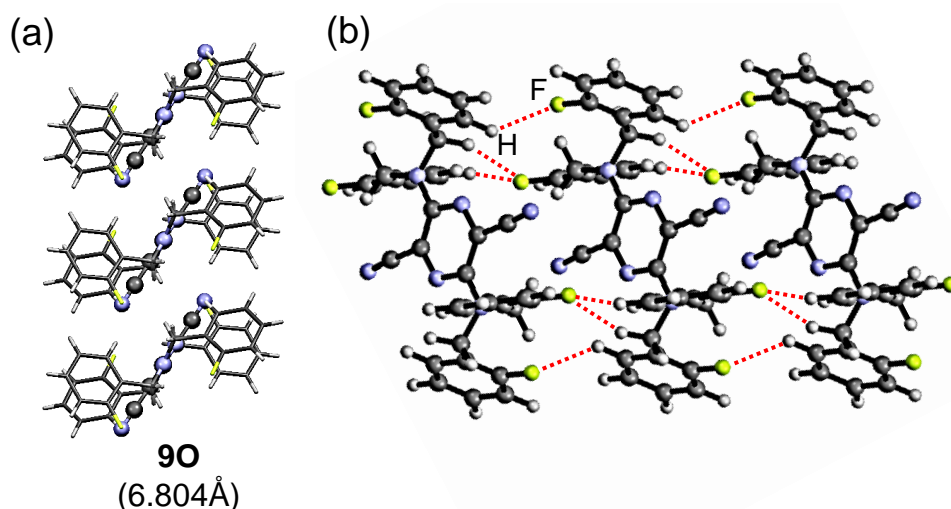


図 22. **9O** の(a) 1次元カラム構造と(b)その配列構造
赤色点線は C-H \cdots F のショートコンタクトを表す。

12R (*o*-I)は **11YO** (*o*-Br)と同形の関係にある。誘導体 **11** の 4 つ結晶形における相対的な結晶エネルギーを見積ったところ、準安定相の **11YO** は、安定相である **11RO** の次に安定な結晶形であり、**11RO** と **11YO** のエネルギー差は 8.8 kJ/mol であった (表 9)。**11RO** と **11YO** では、分子配座エネルギーは **11YO** の方が安定であるが、格子エネルギーは **11RO** の方が安定で、分子配座エネルギーの差は格子エネルギーの差よりも小さいので、**11RO** の結晶構造の方が全体的に安定であった。誘導体 **12** と **11** で配座自由度に大きな変化がないと仮定すると、誘導体 **12** にも **11RO** と同様な分子配座を持つ結晶構造を析出する可能性があり、その中で **12R** は最も安定な配座エネルギーを有すると考えられる。**12R** 以外の結晶形を安定化させるには、その他の結晶構造の格子エネルギーが **12R** の配座エネルギーの安定性を上

回る必要がある。しかし、**11RO** と **11YO** で 8.8 kJ/mol だったエネルギー差は **12R** ではさらに拡大している可能性がある。それは、**12R** と **11YO** で観察された C-halogen...N 相互作用は、ハロゲンの分極率に従って強くなるため、Br よりも I の方が強い安定化をもたらすためである。実際に誘導体 **12** では多形が確認されなかったことから、**12R** の配座エネルギーの安定性と強い C-I...N 相互作用により、**12R** と拮抗するようなエネルギーを持つ結晶構造の形成が困難になったと予測される。

以上の結果から、ピラジン誘導体では、F と I の導入は、原子の大きさの効果や形成する分子間相互作用の強さの影響によって、多形析出の促進に結び付かないということが分かった。

表 9. 誘導体 **11** の 4 つの結晶形における配座及び格子エネルギー

	Relative conformational energy ^a [kJ/mol]	Lattice energy ^b [kJ/mol]	Total energy ^c [kJ/mol]
11Y	154.1	-236.2	-82.1
11YO	0.0	-232.2	-232.2
11RO	20.2	-261.2	-241.0
11R	49.8	-250.5	-200.7

^a Relative conformational energy was an energy difference from the conformational energy of the lowest-energy forms.

^b Lattice energy was calculated using the AA-CLP model.

^c Total energy was estimated from the sum of the lattice energy and the relative conformational energy.

3-1-10 結晶構造データベースにおけるハロゲン化合物の多形析出割合

ピラジン誘導体を用いた本研究では、Cl 又は Br を有する誘導体において多形が多く析出し、F 又は I を有する誘導体では多形の析出が困難であった。このような傾向が他の化合物系でも見出されるかについて、結晶構造データベース (CSD) を用いて検討した。具体的には、ピラジン誘導体の **9** (o-F) から **12** (o-I) の様に、母骨格が同じで、一連のハロゲン (F, Cl, Br, I) がそれぞれ導入された誘導体を有する化合物を検索し、各ハロゲン種によって多形析出割合に違いがあるかどうかを検討した。103 化合物が該当し、この化合物のうち、1 つ以上のハロゲン誘導体で多形を析出する化合物は 19 あった (表 10)。19 化合物の中で、F 誘導体では 7 化合物で多形の析出が確認できた。同様に Cl 誘導体では 10 化合物、Br 誘導体では 5 化合物、I 誘導体では 4 化合物であった。また一連のハロゲン誘導体に F 誘導体を含まない場合で、Cl, Br, I のいずれかの誘導体で多形析出が確認された化合物は 21 あり、Cl 誘導体が最も多形析出が多かった (Cl: 11 化合物, Br: 8 化合物, I: 5 化合物)。同様に、F, Cl, Br では 28 化合物中 Cl 誘導体は 14 の化合物で、F と Br 誘導体は 11 と 7 の化合物で多形がそれぞれ確認された。検索対象は少ないが、これらの結果より、ハロゲン置換基としては Cl を有すると多形を析出しやすくなることが示唆された。この結果は、ピラジン誘導体の Cl 誘導体における多形析出の多さと一致する。つまり、Cl 原子の導入は多形析出促進に貢献

することが示唆され、多形析出には、末端置換基の選定が重要であることが分かった。一方で、Br の単純な導入は多形析出の促進に結び付かないことが示された。Br 誘導体で多形を析出させるには、誘導体 **11** (*o*-Br)でも示したように、Br を分子間相互作用の形成に適した位置に導入することや、ハロゲン結合のアクセプターを分子内に有することなどが重要であると考えられる。つまりこの結果は、Br を含む誘導体の多形析出が、ハロゲン以外の周りの状態に大きく依存しているということも示している。

表 10. List of polymorphic halogenated compounds in the CSD. The polymorphic halogenated compounds are defined as any compounds that have four or three halogenated derivatives (F, Cl, Br, I derivatives), with one or more of all four derivatives exhibiting polymorphism. The letter X in the formula represents a halogen atom. The asterisk of the refcode represents a polymorphic derivative.

Formula	Refcode			
	F derivative	Cl derivative	Br derivative	I derivative
F, Cl, Br, I derivatives (19 compounds)				
C ₇ H ₅ O ₂ X	PFBZAD*	CLBZAP	BRBZAP	BENMOW
C ₁₄ H ₁₀ N ₂ X ₂	PILSUZ	GAVCEM	BRBZAL	DIKTAT*
C ₁₆ H ₂₂ N ₂ OX	HIRNEB	TIYJEQ	TIYJIU	HIRPAZ*
C ₇ H ₄ NX	PFBZCY	CLBZNT*	BRBNIT	IOBNIT
C ₄ H ₃ N ₂ O ₂ X	FURACL*	CLURAC	BRURAC	IURACL*
C ₁₁ H ₈ N ₃ OX	TITVAU*	TITVIC	VUZJOQ	RESZOE
C ₇ H ₅ O ₃ X	ABENEB	VABVAX	IYAWIO*	VAXZIF*
CX ₄	TFMETH*	CARBTC*	CTBROM	ZZZKDW
C ₇ H ₆ NOX	BENAFP	PCBZAM*	BBEZAM*	IOBZAM
C ₈ H ₈ NOX	PETLUX	MEJPIB*	MAVFAR	XODJIL
C ₆ H ₅ OX	QQQBNG	CLPHOL*	PBRPOL	QQQBNJ
C ₁₂ H ₉ NO ₄ S ₂ X ₂	YIZCOZ	DAQLAJ	YABKUI*	WIKGUT
C ₈ H ₈ NOX	SAZLEL*	CLACTN	BRACNT	KOFDAM
C ₁₁ H ₈ N ₃ OX	SEYXUR*	TITVEY	SEYYIG*	PESZUK
C ₃₆ H ₂₄ N ₃ O ₆ P ₃ X ₆	WEWWAW*	KAJCUT*	WEWWIE	WEWWOK
C ₆ H ₃ N ₂ O ₄ X	KIFXIG	BENCLN*	BENBRN	ENIGIR
C ₇ H ₆ NOX	BIGSUF	CLBZAM*	BRBZAO	IBNZAM
O ₉ H ₇ O ₄ X	NUWTUV	NUWTOP*	NUWTIJ*	NUWVAD
C ₂₇ H ₁₅ O ₃ X ₃	NEKXUX	OHIBOW*	NEKXIL	NEKXOR
Number of polymorphic derivatives	7	10	5	4
Cl, Br, I derivatives (21 compounds)				
C ₂₇ H ₄₅ X	-	ZZZBCS*	ZZZBCP	CHOLSI*
CH ₂ X ₂	-	DCLMET	DBRMET	DIMETH*
C ₈ H ₇ OX	-	EYISIO	BRACPH	EYITAH*
CHX ₃	-	CLFORM*	BROFRM	IODOFO
C ₆ H ₂ N ₃ O ₆ X	-	CLNOBE	ZZZVXQ*	ITNOBE

CH ₃ X	-	CLMETH	MBRMET*	MIMETH
C ₉ H ₉ X ₃	-	ZEPDAZ*	PUZHIB	SAQZOY
C ₇ H ₃ NOX ₂	-	XAZVUQ	BAJYIU*	XAZWIF*
C ₆ H ₅ N ₂ O ₂ X	-	CLONAN	SOLSAO	YEJLII*
C ₁₉ H ₂₉ PX ₂	-	SINVOA*	SINVIU	KICRET
C ₁₃ H ₁₀ NOX	-	CHLSAN*	BSALAN	RAVTIR
C ₆ H ₄ NO ₂ X	-	CNITBZ*	ULEBOD	ZONYIK
C ₁₂ H ₈ X ₂	-	DCACNP*	ALOWAZ	WARLOS
C ₁₄ H ₈ X ₂	-	DCLANT*	DBANTH	TECWUT
C ₁₅ H ₁₀ N ₃ X	-	DIWGAS*	DIWGEW	DIWGIA
C ₁₈ H ₂₉ NPX	-	SAKMEW*	VOSPEY*	XUVCIB
C ₁₉ H ₁₅ X	-	ZZZVTY*	TPHMBR	TEWWEX
C ₃₀ H ₁₆ BN ₆ OX	-	IQIDOC	IQIDIW*	IQIDUI
C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₃ SX	-	LOHZOY	LOHQAB*	QEDYEF
C ₂₆ H ₁₈ O ₂ X ₂	-	ODAHOQ	QODQUV*	ODAHUW
C ₆ H ₄ NOX	-	USAXUI	XAJPII*	INTRBE
Number of polymorphic derivatives	-	11	8	5
F, Cl, Br derivatives (28 compounds)				
C ₃₀ H ₁₂ BN ₆ OX ₅	APUTUB*	PEVWUK	PEVWIY	-
C ₁₅ H ₁₁ OX	BUDYOP*	LEBGUU	TARCIY	-
C ₂ H ₃ O ₂ X	FACETC	CLACET*	BRMACA*	-
C ₂₀ H ₁₆ O ₄ X ₂	MONSAJ	MONROW	MONSIR*	-
C ₁₀ F ₈	OFNAPH*	OCLNAP	BIGVUI	-
C ₁₈ H ₁₇ O ₄ X	SIRDUT*	IDUKOI	DOLBAI	-
C ₁₀ H ₈ NO ₂ X	TEHMEY*	ZUGNUK	ZUGPIA	-
C ₆ HOX ₅	UCAYED*	PCPHOL	ROFKAZ*	-
C ₁₄ H ₁₅ N ₂ O ₃ X	UKUQOH*	UKURAU	UKUREY	-
N ₃ P ₃ X ₆	VARYES*	KAGKUY	GITZIS	-
C ₉ H ₇ O ₂ X	YIPGUB*	VIBKIA	ZZZMMG	-
C ₇ H ₅ NOX ₂	YUCSIZ*	QIKNUT*	VORRUF	-
C ₁₄ H ₁₁ N ₄ O ₄ X	PAVKAA	AYEDUD*	VABCUY	-
C ₁₃ H ₉ NX ₂	KIDTAU	CBZCAN*	BRZBRA	-
C ₁₂ H ₈ N ₂ X ₂	VIXWIK	CLAZBZ	AZBNBT*	-
C ₁₀ H ₄ O ₂ X ₂	DFNAPQ	DCLNAP*	DBRNPQ	-
C ₄ H ₁₂ B ₂ N ₂ X ₄	DMABDF	DMNBCL*	WINRAN	-
C ₇ H ₃ NX ₂	WJAVUZ	FUQJEG	FUQJIK*	-
C ₁₆ H ₁₃ O ₂ X	PELROO	MEGYON*	MENCOY	-
C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄ PX	LEHWAX*	NOBHOC	SIRXIB	-
C ₁₃ H ₁₀ N ₂ SF ₂	MEFLAM	MIWHOP*	YEYNUM	-
C ₇ H ₆ NSX	XOGRUI	MOSXIC*	YOTRIJ	-
C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ X	KIDDEX	NIRTAJ*	PIHTOR	-
C ₂₀ H ₁₉ NOF ₂	PIYXUR	NOCZUB*	YOTWEK	-
C ₂₄ H ₂₀ O ₂ X ₂	ODOJAU	VIQCAB*	ODOHOG	-

C ₁₇ H ₁₆ NOX	IJULUV	VOQXUV*	MOGNON	-
C ₄ H ₂ N ₂ O ₃ X ₂	HEKTIA	UXIYOQ*	UXIZAD*	-
C ₂₁ H ₁₂ N ₃ O ₃ X ₃	XOLRUL	VALQEE	HEXWIQ*	-
Number of polymorphic derivatives	11	14	7	-
F, Cl, I derivatives (2 compounds)				
C ₆ H ₄ X ₂	FACGEV	DCLBEN*	-	ZZZPRO*
C ₆ H ₅ OX	QAMWEH*	WANMUU*	-	GAPTIA
Number of polymorphic derivatives	1	2	-	1
F, Br, I derivatives (3 compounds)				
C ₂ F ₄	GAFLIJ	-	TBRETH	TIETHE*
C ₄ H ₄ N ₃ OX	MEBQEQ*	-	BRCYTS	ZILBIF
C ₁₂ H ₉ N ₂ OX	AMUCUH	-	TICDOZ*	COFVOK
Number of polymorphic derivatives	1	-	1	1

3-1-11 結言

結晶構造データベースを用いた検討から、配座自由度の高いジベンジルアミノ基が芳香環に結合した場合、ジベンジルアミノ基の構造が大きく変わる可能性があるため、多形が析出しやすくなるということが分かった。しかし、ピラジン誘導体では同様な配座自由度を有するにもかかわらず、ベンジル基のフェニル環上の置換基が異なるだけで、多形の析出挙動に違いが見られた。このことは配座自由度とは異なる要因が多形析出に関与することを示唆している。そこで誘導体 **2-13** の 21 の結晶形の結晶構造を比較し、多形析出の要因について検討した。この検討から、多形を析出する誘導体では、どの多形構造においても結晶構造を安定化する要素と不安定化する要素の 2 つを有することが分かった。つまり、ある多形 A の不安定化要素を別の多形 B で安定化した際、多形 A の安定化要素は多形 B では不安定化している必要がある。これにより、多形間の結晶エネルギーが拮抗した状態になり、多形が析出しやすくなるということが分かった。安定・不安定化の要素としては、最密充填構造、共役系の積層距離、配座エネルギー、van der Waals 力よりも強い分子間相互作用が該当し、中でも末端置換基の種類と位置によって変化する分子間相互作用の形成は重要な要因であった。分子間相互作用の種類は末端置換基の位置によって大きく異なり、パラ誘導体では弱い水素結合が形成しやすく、オルト誘導体は **halogen bond** の形成に適していた。このことは置換位置によって多形を析出しやすい置換基種の違いをもたらしており、パラ誘導体では弱い水素結合を形成しやすい Cl や Me 基の導入が適していて、一方でオルト誘導体では **halogen bond** を形成しやすい Br の導入が適していることが分かった。Cl の導入による多形析出の促進はピラジン誘導体以外でも確認され、ハロゲンの導入により多形を析出させるには、Cl 原子の導入が第一選択として適していることが分かった。

3-2 蛍光効率に多形間の結晶構造の違いが及ぼす影響

本節では、4-クロロベンジル化ピラジン誘導体（誘導体 **4**）の溶媒和を含む 6 つの結晶形のうち、サンプル量がない **4YO** を除く 5 つの結晶形の蛍光特性の違いについて、結晶構造を基に検討した。本節で使用する 5 つの結晶形とアモルファス固体を図 23 に示す。また **4Osolv** を追加した誘導体 **4** の 6 つの結晶形の結晶データを表 11 に示す。

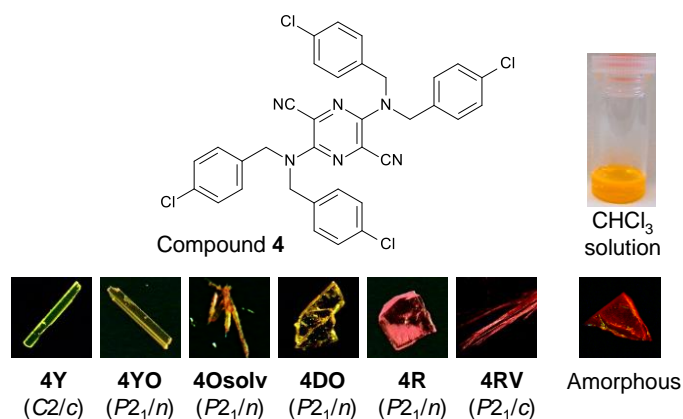


図 23. 誘導体 **4** の 6 つの多形とアモルファス固体

表 11. 誘導体 **4** の **4YO** を除く 5 つの結晶形の結晶データ

Crystal forms	4Y	4Osolv	4DO	4R	4RV
Formula	C ₃₄ H ₂₄ N ₆ Cl ₄	C ₃₄ H ₂₄ N ₆ Cl ₄ · 2C ₆ H ₆	C ₃₄ H ₂₄ N ₆ Cl ₄	C ₃₄ H ₂₄ N ₆ Cl ₄	C ₃₄ H ₂₄ N ₆ Cl ₄
Formula weight	658.42	814.64	658.42	658.42	658.42
Space group	C2/c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
<i>T</i> (K)	296	93	296	296	93
<i>a</i> (Å)	23.485(5)	15.9806 (19)	14.6554(5)	9.441(2)	4.70709(16)
<i>b</i> (Å)	5.974(1)	5.8569(7)	6.00711(18)	11.084(2)	26.1213(12)
<i>c</i> (Å)	22.593(7)	22.172(3)	17.9996(5)	15.303(3)	12.1528(5)
<i>α</i> (°)	90	90	90	90	90
<i>β</i> (°)	102.69(1)	109.263(8)	90.1994(14)	104.380(9)	93.267(3)
<i>γ</i> (°)	90	90	90	90	90
<i>Z</i>	4	2	2	2	2
<i>V</i> (Å ³)	3092.3(1)	1959.0(5)	1584.62(8)	1551.1(5)	1491.82(11)
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.414	1.381	1.380	1.410	1.466
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.0470/ 0.0620	0.0556/ 0.1550	0.0762/ 0.2408	0.0470/ 0.1190	0.0567/ 0.1793

3-2-1 分光特性

先行研究から、ピラジン誘導体の結晶形の色調の違いは、結晶構造中の分子変形、特にアミノ基の構造の違いに起因することが示されている[66]。実際、誘導体 **4** において赤色の結晶形ではアミノ基の構造は平面的であり、黄色結晶形では四面体様の構造を示し（表 5）、誘導体 **4** においても分子変形が結晶形の色調と関連することが示された。しかし 3-1-1 の表 4 に示したように、**4Y** と **4DO** の配座は極めて類似している（図 24）が、見た目の色調が大きく異なっていた。このことは、これらの結晶形における見た目の色調にはアミノ基の構造変化以外の要因が関与することを示唆している。

4DO, **4Y**, **4O_{solv}**, **4R**, **4RV**, アモルファス固体、誘導体 **4** のクロロホルム溶液の吸収及び蛍光スペクトルを図 25 と図 26 にそれぞれ示す。多形間では色調の違いに応じてスペクトルに違いが見られたが、**4Y** と **4DO** の吸収及び蛍光スペクトルはほぼ一致していた。このことは、これらの結晶形の電子遷移における電子準位がほぼ同じであることを示しており、**4DO** も他の多形と同様に結晶中の分子配座が色調に関与しているということが分かった。一方で、**4DO** の蛍光量子収率は 6 つの固体状態の中で一番低く、強い蛍光を示す **4Y** とは蛍光強度が異なることが分かった（表 12）。また蛍光寿命も **4Y** は 22.4 ns であるのに対して **4DO** では 4.9 ns と短く、両結晶形の輻射速度定数は同値にもかかわらず、無輻射速度定数は **4DO** で顕著に高い値であることが分かった（図 27）。このことは、**4Y** と **4DO** の蛍光効率には違いがあり、配座が同じであることから、その要因は結晶構造にあることが推測された。

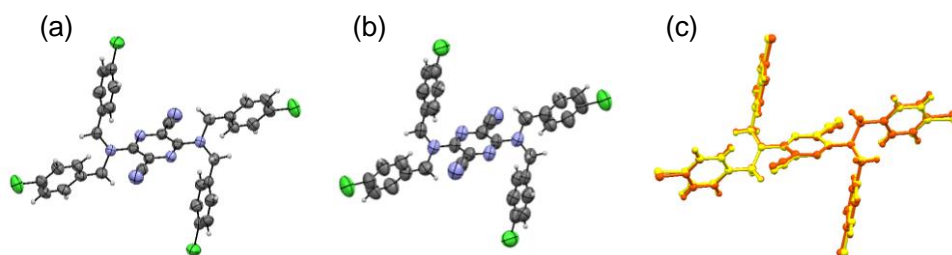


図 24. **4Y** と **4DO** の分子配座

(a) **4Y**, (b) **4DO**, (c) **4Y** と **4DO** を重ねた図。黄色が **4Y** で橙色が **4DO** を表す。

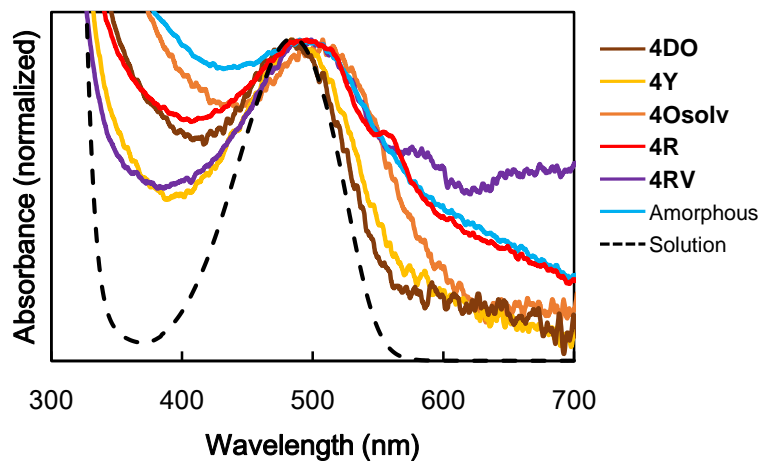


図 25. **4DO**, **4Y**, **4Osolv**, **4R**, **4RV**, アモルファス固体、誘導体 **4** のクロロホルム溶液の吸収スペクトル

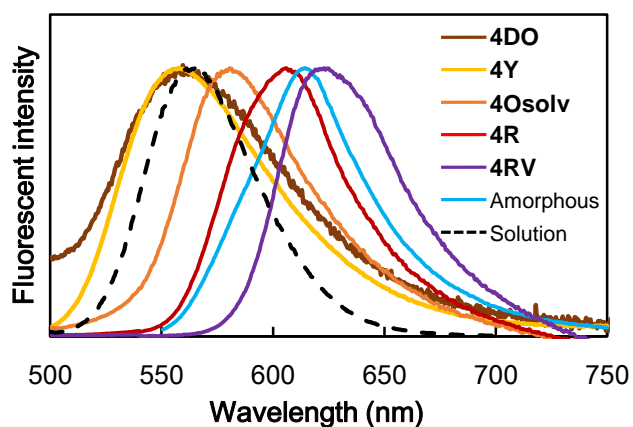


図 26. **4DO**, **4Y**, **4Osolv**, **4R**, **4RV**, アモルファス固体、誘導体 **4** のクロロホルム溶液の蛍光スペクトル

表 12. Absorption and fluorescence parameters of the polymorphs and an amorphous solid of **4**.

	Absorption	Emission	Quantum yield	Lifetime	Decay rate	
	λ_{\max} (nm)	F_{\max} (nm)			k_f (s ⁻¹) ^a	k_{nr} (s ⁻¹) ^b
4DO	484	561	14	4.9	2.9×10^7	17.7×10^7
4Y	484	558	64	22.4	2.9×10^7	1.6×10^7
4YO ^c	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.
4O _{solv}	508	581 ¹⁰	52	N. A. ^d	N. A. ^d	N. A. ^d

4R	554	606	78	60.0	1.3×10^7	0.4×10^7
4RV	593	623	37	N. A. ^c	N. A. ^c	N. A. ^c
Am^e	490	615	79	16.5	4.8×10^7	1.3×10^7

^a k_f represents the radiative decay rate, calculated using the equation, $k_f = \Phi/\tau$.

^b k_{nr} represents the non-radiative decay rate, calculated using the equation, $k_{nr} = 1/\tau - k_f$.

^c The measurements were not carried out because of the lack of sample amounts.

^d The measurement was not carried out because the powder of **4Osolv** was in a wet state by benzene solvent and it was very difficult to maintain the stability of **4Osolv** at room temperature.

^e Am represents an amorphous solid.

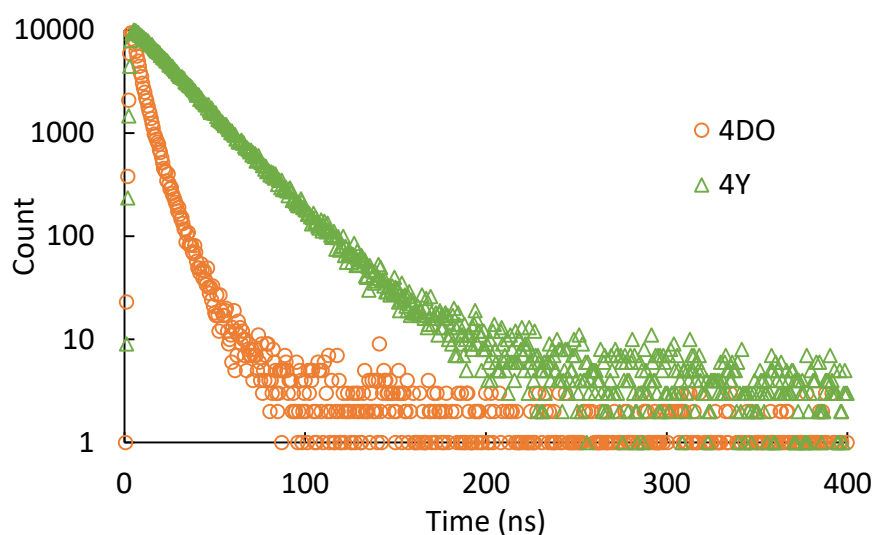


図 27. **4DO** と **4Y** の蛍光減衰曲線

3-2-2 固体蛍光効率に結晶構造が及ぼす影響

蛍光分子は、結晶などの凝集状態において分子間相互作用を形成することで消光することが知られている[103-104]。特に、 π 共役系から成る発色系の積層は固体消光の主要因の1つである[105-108]。そこで本研究では、蛍光効率に結晶構造が及ぼす影響を見積るために、まず発色系の積層の影響について検討した。分光測定を行うことができた 5 つの結晶形について蛍光量子収率と発色系の積層距離をプロットしたところ、**4DO** を除く 4 つの結晶形では積層距離が近いと量子収率が低下するという相関性が見られた (図 28)。**4DO** では積層距離は 6.007 \AA であり、 4.707 \AA の積層距離を持つ **4RV** よりも離れているが、量子収率 37% の **4RV** よりも低い量子収率の値 (14%) を示した。この結果から、**4DO** の弱い蛍光は、共役系の積層に起因しないことが示された。そこで次にパッキング多形の関係にある **4Y** と **4DO** の結晶構造を比較し、共役系の積層以外の結晶構造の影響について検討した。

3-1-3 で示したように、**4Y** と **4DO** の結晶構造では類似する 1 次元カラム構造を形成し、カラムの配列にも類似性が見られるが、ベンジル基のパッキングが *face-to-face packing* と *herring-bone packing* で異なっていた。このパッキングの違いによって、**4DO** には **4Y** で観察されなかった C-H $\cdots\pi$ 相互作用が観察された。また、**4DO** の密度は 1.380 g/cm³ であり、**4Y** (1.414 g/cm³) よりも粗密な構造であった。一般的に、共役系の積層以外の固体消光の要因としては、粗密な構造[29, 109-110]、水素結合の形成[92, 111-113]、エキシマーの形成[114]、低い結晶性[115]、不純物などの混入による結晶欠陥[29, 116]が考えられる。**4DO** では、固体消光を引き起こすほど強い水素結合の形成がないことから、水素結合が消光の要因になっているとは考えにくい。またエキシマーを形成している場合、蛍光寿命は長くなるが、**4DO** は短い寿命を示した。このためエキシマーの影響も小さいと考えられる。結晶の不完全性による消光の場合、蛍光スペクトルに変化が見られることが知られているが[29]、**4DO** の蛍光スペクトルは **4Y** と一致したことから、結晶の質も消光要因としては影響が小さいと考えられる。このため、**4DO** の弱い蛍光には、粗密な構造の寄与が大きいと考えられる。実際、**4DO** と同形の関係にある **5Y** (*p*-Br) の蛍光量子収率は重原子効果[117-118]により **4Y** と比較すると低下するが、33% と **4DO** と比較して高かった[79]。これはベンジル基の *herring-bone packing* における粗密さをかさ高い Br 原子が解消しているためだと考えられる。このことから、結晶構造の粗密さが蛍光効率に大きな影響を及ぼすと示唆される。

一般的に粗密な構造による固体消光には、分子振動による振動失活が関連しており、AIE 化合物において報告されている[33, 119-120]。それらの化合物の最密充填構造の結晶などでは、分子間相互作用や制限された空間によって分子振動が阻害され、強い固体蛍光を示すが、溶液やアモルファス固体、粗密な結晶構造などでは分子振動を抑制する要因が存在しないために消光する。一方、誘導体 **4** では、溶液及びアモルファス固体では強い蛍光を示し、**4DO** でのみ弱い蛍光を示すので、分子振動による消光という点は AIE 化合物と類似するが、AIE 化合物とは異なる分子振動によって蛍光効率の低下が発生していると考えられた。

そこで、**4Y** と **4DO** の分子振動の違いを検討するために、それぞれの結晶形の単結晶を用いて赤外スペクトルを測定した。2 つの結晶形のスペクトルはほぼ一致したが、2953 cm⁻¹ のピークは **4Y** では観察されず、**4DO** でのみ観察された (図 29)。このピークを含む 2800 から 3000 cm⁻¹ のスペクトル領域はメチレン基の C-H 伸縮振動に起因しており、ピラジン誘導体ではベンジル基が該当する。このことは、メチレン基の C-H 伸縮という局所的な振動が **4DO** と **4Y** の蛍光効率に大きな影響を及ぼすことを示している。

アモルファス固体の赤外スペクトルは、**4Y** と **4DO** と分子配座が異なると予測できることから、これら 2 つの結晶形とはスペクトル形状が全体的に大きく異なるが、2800 から 3000 cm⁻¹ のスペクトルは 2 つの結晶形のものと比較して単純な形状を示した (図 29)。この結果も、誘導体 **4** の固体蛍光の効率とメチレン基の振動の相関を支持している。

以上の結果から、**4DO** における蛍光効率の低下は、粗密な構造による分子振動の許容が要因だと示された。ただし、分子全体の振動は誘導体 **4** の蛍光効率に影響がなく、ベンジル

基のメチレン基における C-H 伸縮振動という局所的な分子振動が大きな影響を及ぼすことが示唆された。

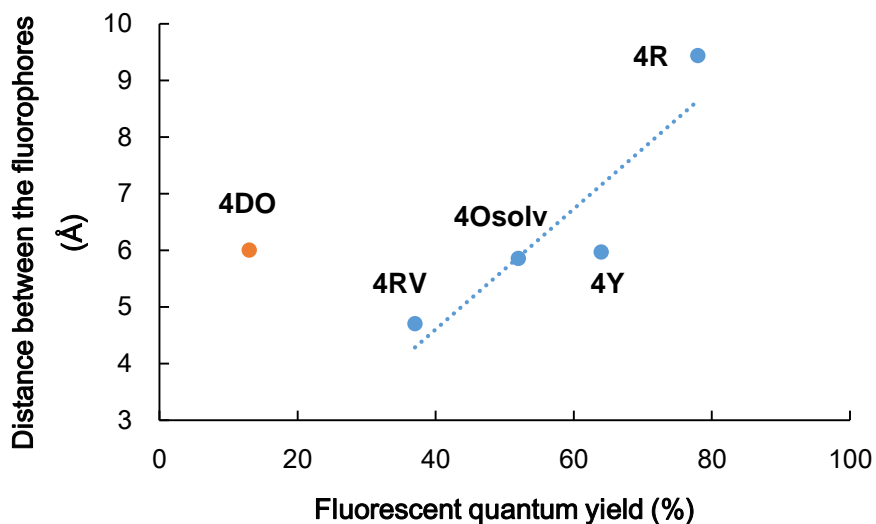


図 28. Relationship between fluorophore distance and fluorescent quantum yield. Distance between the fluorophores represents that between the centres of gravity in the fluorophore. The dotted line in the figure was calculated using 4Y, 4Osolv, 4R, and 4RV.

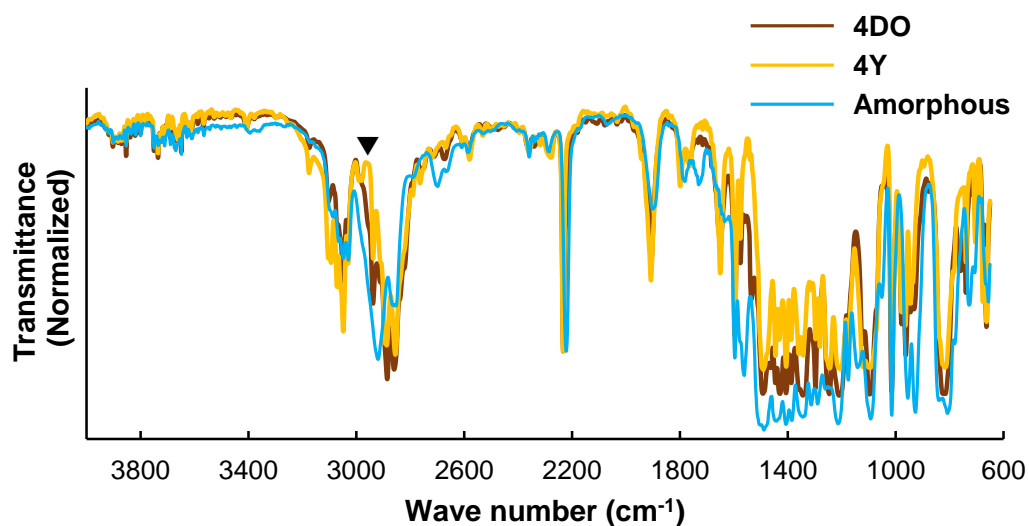


図 29. 4Y 及び 4DO、アモルファス固体の赤外スペクトル
黒色三角は 2953 cm⁻¹ のピークを表す。

3-2-3 結言

4-クロロベンジル化ピラジン誘導体（誘導体 **4**）の 6 つの結晶形のうちの 5 つの結晶形とアモルファス固体を含む 6 つの固体状態における光学特性の違いについて検討を行った。**4Y** と **4DO** の結晶形の見た目の色調は異なっていたが、両結晶形の吸収及び蛍光スペクトルは一致した。2 つの結晶形の蛍光効率は異なっており、このことが見た目の色調の違いをもたらしていると考えられた。**4Y** と **4DO** の分子配座は極めて類似しているが、分子パッキングが異なり、その違いが **4DO** を **4Y** と比較して粗密な結晶構造にしていた。一般的に粗密な固体状態は分子振動を許容するため、振動失活により消光や蛍光効率の低下を示すことが知られている。**4DO** の蛍光効率の低下も同様な分子振動による機序に起因すると考えられた。しかし、このような振動失活の代表例である AIE 化合物では、分子振動の制約が弱いアモルファス固体や溶液状態において消光するのに対して、誘導体 **4** ではこれらの状態で高い蛍光量子収率を示した。このことは、ピラジン誘導体における蛍光効率低下をもたらす分子振動が AIE 化合物とは異なることを示している。赤外スペクトルから **4Y** と **4DO**、アモルファス固体ではメチレン基の C-H 伸縮振動に違いが見られ、ピラジン誘導体では分子全体の振動ではなく、メチレン基の C-H 伸縮という局所的な振動が蛍光効率に重要な影響をもたらすことが示された。

このことから、ピラジン誘導体において様々な蛍光効率を示す多形を設計するには、分子全体の振動ではなく、局所的な分子の振動を制御する必要があり、この目的の達成にはベンジル基は有用であることが示された。

3-3 ベイポクロミズム

本節では、4-クロロベンジル化ピラジン誘導体（誘導体 **4**）の **4Y** 結晶形における蒸気刺激応答について検討した。またその応答機序について、**4Y** と **4Osolv** の結晶構造を比較することで検討した。

3-3-1 誘導体 **4** の蒸気刺激応答

誘導体 **4** には 6 つの多形があり、これらの結晶形は様々な溶媒から結晶化したが、**4Osolv** が得られるのはベンゼン溶液に限られていた。**4Osolv** はベンゼン溶液の蒸発以外にも、**4Y** の粉末にベンゼンを数滴滴下することでも簡単に得られた（図 30）。この得られた **4Osolv** は、室温静置で半日または 50°C で 30 分加熱することで元の **4Y** に戻った。このような溶媒刺激による相変化は、蒸気刺激でも起こる場合があることが知られている。例えば、ベイポクロミック錯体として有名なジイミン白金錯体の結晶では、蒸気による色調変化（ベイポクロミズム）が確認される以前に、溶媒刺激による色調変化が知られていた[121]。このため、本研究の **4Y** も蒸気刺激によって同様な色調変化を示すことが予測された。そこで、**4Y** の粉末を濾紙に押し付け、濾紙をベンゼン蒸気に曝したところ、2 時間で色調が橙色の **4Osolv** に変化した（図 31）。ろ紙を瓶から取り出して 50°C で 30 分加熱すると、元の **4Y** に戻った。また、この蒸気反応は蒸着膜でも確認された[122]。

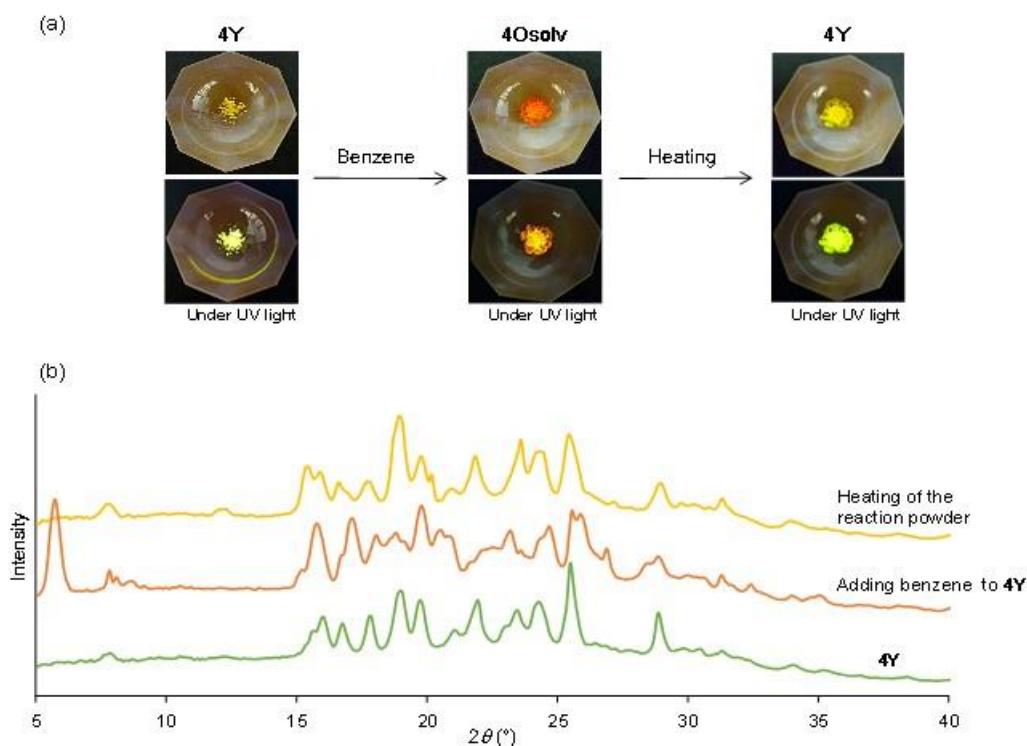


図 30. (a) **4Y** へのベンゼン滴下による反応 (b) 反応の各段階の粉末 X 線回折パターン

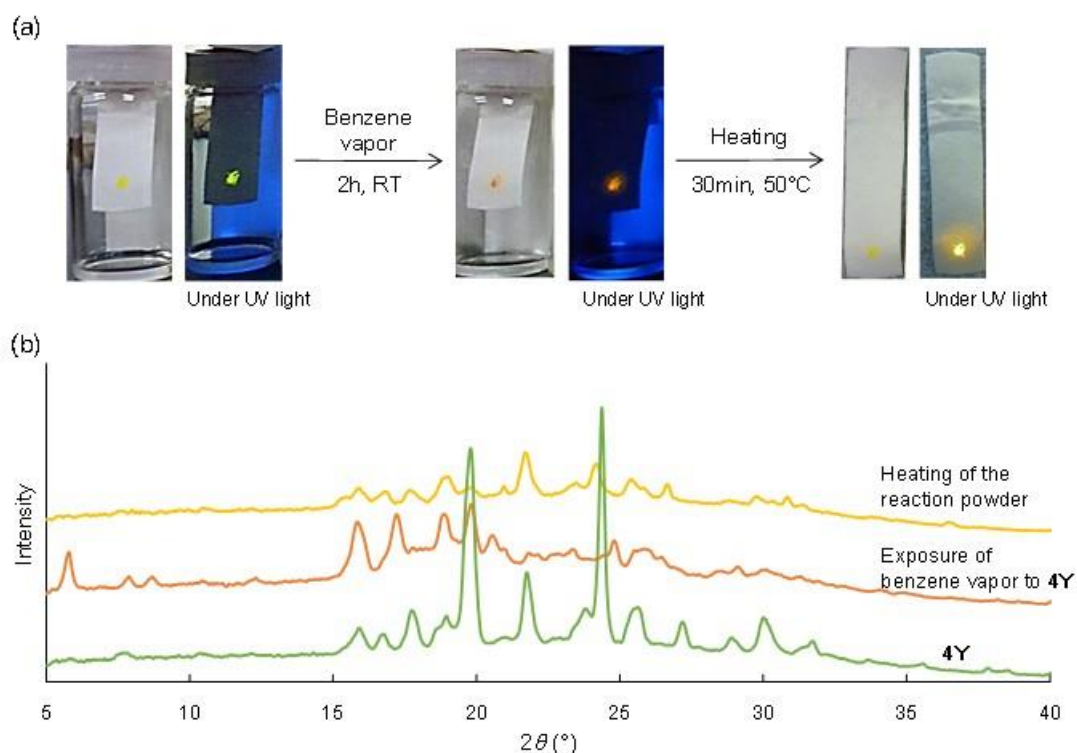


図 31. (a) **4Y** のベンゼン蒸気曝露による反応 (b) 反応の各段階の粉末 X 線回折パターン

3-3-2 ベイボクロミズムにおける色調変化の要因

ベンゼン蒸気に曝すことによって、**4Y** の吸収及び蛍光スペクトル ($\lambda_{\text{max}} = 484 \text{ nm}$, $F_{\text{max}} = 558 \text{ nm}$) は長波長側にシフトした ($\lambda_{\text{max}} = 508 \text{ nm}$, $F_{\text{max}} = 581 \text{ nm}$, 図 32)。一般的に、固体状態の色調変化には分子間相互作用や分子変形が関与していることが知られているが、先行研究から、**4Y** を含むピラジン誘導体の結晶形では分子変形の影響が大きいことが示されている[66]。**4Osolv** における凝集による分子間相互作用の影響として励起子相互作用を見積ったところ、この効果による色調変化の大きさは 26 cm^{-1} であり、色調変化に与える影響は小さいことが分かった。そこで次に 2 つの結晶形の分子配座が色調変化に及ぼす影響について検討した。

4Y と同様に、**4Osolv** においても共役系は高い平面性を有していた。一方で、アミノ基の構造は異なっていた(図 33)。アミノ基の窒素原子の周りの 3 つの結合角の和は **4Y** で 345.8° であったのに対して、**4Osolv** では 359.6° であり、窒素原子の混成状態は **4Y** で sp^3 様、**4Osolv** で sp^2 様となっていると考えられた。このことから、**4Osolv** のアミノ窒素原子は **4Y** よりもドナー性が強く、このことが色調変化に寄与していると推測できた。そこで **4Y** と **4Osolv** の分子配座の座標データを用いて、時間依存密度汎関数法 (B3LYP/6-31G(d)+LanL2DZ) で吸収スペクトルの計算を行った。算出された吸収スペクトルの可視域の遷移は、2 つの結晶形ともに HOMO-LUMO 遷移であった(表 13)。**4Y** と **4Osolv** を比較すると、LUMO の準位に変化は見られなかったが、HOMO の準位が **4Osolv** において大きく不安定化していることが分

かった (図 34)。HOMO はピラジン環の π 電子とアミノ基の窒素原子の孤立電子対の軌道から成り、**4Y** と **4Osolv** ではアミノ窒素原子上の軌道で変化が見られた。この軌道変化と配座比較で観察されたアミノ基の構造の違いは相関していると考えられる。つまり HOMO の不安定化にはアミノ基の変化が関与していると推測される。この結果から、**4Y** と **4Osolv** 間の色調の違いは分子変形に主に起因するということが分かった。

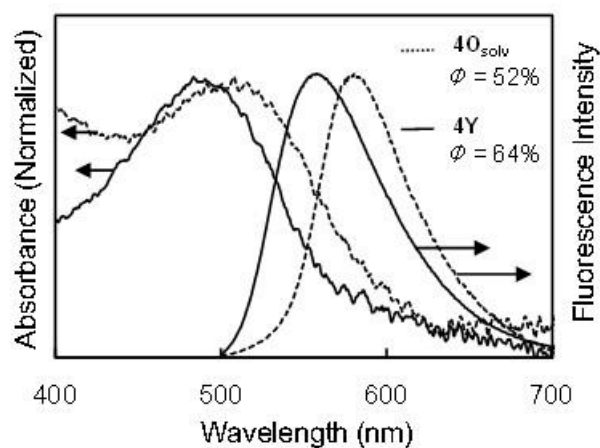


図 32. **4Y** のベンゼン蒸気刺激による吸収及び蛍光スペクトル変化

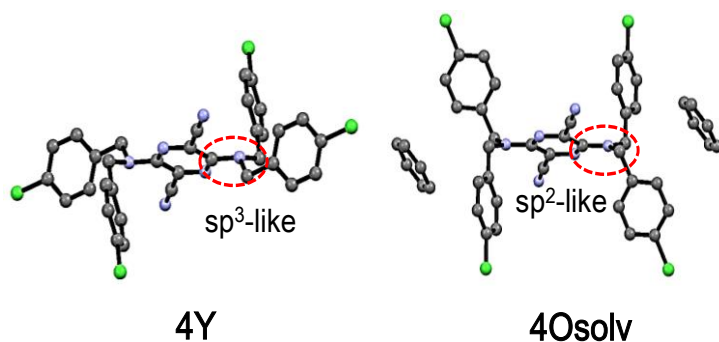


図 33. **4Y** と **4Osolv** の分子配座
赤色点線はアミノ基の部分を示す。

表 13. Assignments of the absorption spectra of **4Y** and **4Osolv** calculated by TD-DFT.

	4Y	4Osolv
1 st transition	454.17 nm (2.7299 eV)	516.54 nm (2.4003 eV)
Oscillator strength	0.0411	0.0383
Configuration interaction	HOMO to LUMO: 97.2%	HOMO to LUMO: 98.5%
2 nd transition	396.27 nm (3.1288 eV)	389.01 nm (3.1872 eV)
Oscillator strength	0.023	0.0136
Configuration interaction	HOMO-1 to LUMO: 92.5%	HOMO-2 to LUMO: 99.5%

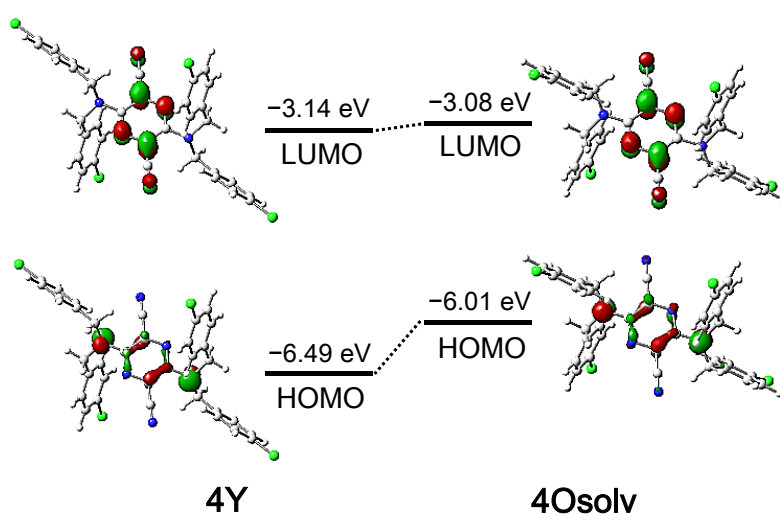


図 34. **4Y** と **4Osolv** の HOMO-LUMO 遷移

3-3-3 ベイポクロミズムの発現機序

4Osolv の単結晶構造解析から、色素 1 分子に対してベンゼンが 2 分子ある溶媒和結晶であることが分かった (表 11)。このことは、誘導体 **4** のベイポクロミズム発現には、結晶格子中へのベンゼンの取り込み機構が重要な役割を果たしていることを示している。そこで、この取り込み機構を明らかにするために **4Y** と **4Osolv** の結晶構造を比較した。

3-1-3 に示すように、**4Y** は共役系の積層から成る 1 次元カラム構造を有していたが、**4Osolv** でも同様なカラム構造が観察された (図 35)。ベンゼン分子はこのカラム構造の間に位置し、カラム状にパッキングしていた (図 36)。**4Y** の結晶格子中にベンゼン分子を取り込めるような空隙はないので、ベンゼンの取り込みに際して結晶格子中に空隙が形成される必要がある。**4Y** と **4Osolv** では配座が異なるので、この違いが空間形成に関与していると推測された。2 つの結晶形の配座で大きく異なるのはベンジル基のフェニル環の位置で、ジベンジルアミノ基の 2 つあるフェニル環のうち、図 37a に示す赤色で示された方のフェニル環にお

いてその違いが顕著に表れていた。このフェニル環は図 37b-c の赤色で示す部分に該当し、ベンゼン分子に近接する位置に配置しているので、ベンジルの取り込みに関与することが示唆された。つまり、蒸気刺激によってベンジル基が **4Y** から **4Osolv** の位置に動くことで、結晶格子中に空間が生じて、その空間にベンゼン分子が入り込んだと考えられた。このようなベンジル基の動きは、配座エネルギーの差を駆動力にしていると考えられる。つまり、**4Y** と **4Osolv** の配座では **4Osolv** の配座の方が 20.5 kJ/mol 安定であり、結晶場の束縛がなければ **4Osolv** の配座の方がエネルギー的に優位であることが分かった。ただし、結晶格子エネルギーと配座エネルギーの和で表される結晶エネルギーは **4Y** の方が安定であるため、このことが **4Y** と **4Osolv** 間の可逆的な反応をもたらしている要因だと考えられる。

結晶中の分子間相互作用もこの配座変化の安定化に寄与していた。**4Y** の 1 次元カラム間では C-H \cdots N ショートコンタクトしか観察されなかったが、**4Osolv** の 1 次元カラム間では C-H $\cdots\pi$ /C や Cl が関与するショートコンタクトが観察された (図 38、表 14)。カラム間の分子対の距離は、**4Y** と **4Osolv** で大きな違いは見られなかった (**4Y**: 11.684 Å, **4Osolv**: 11.670 Å) が、分子対エネルギーは **4Y** で -30.5 kJ/mol、**4Osolv** で -41.8 kJ/mol であり、**4Osolv** の方が安定であった。また、この分子対エネルギーにおけるクーロン力の寄与率は、**4Y** で 6.9%、**4Osolv** で 10.8% であり、静電的な相互作用が **4Y** から変化した **4Osolv** の配座を安定化し、空隙形成に寄与していることが分かった。

以上の結果から、**4Y** と **4Osolv** 間の相変化には、配座の変形が寄与しており、その配座変化は分子間相互作用の新たな形成によって安定化していることが示唆された。

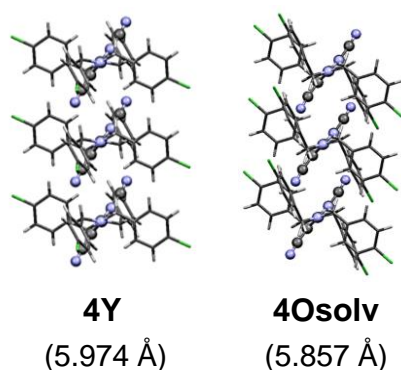


図 35. **4Y** 及び **4Osolv** の結晶構造中の 1 次元カラム構造
括弧内はカラム内の分子対の重心間距離

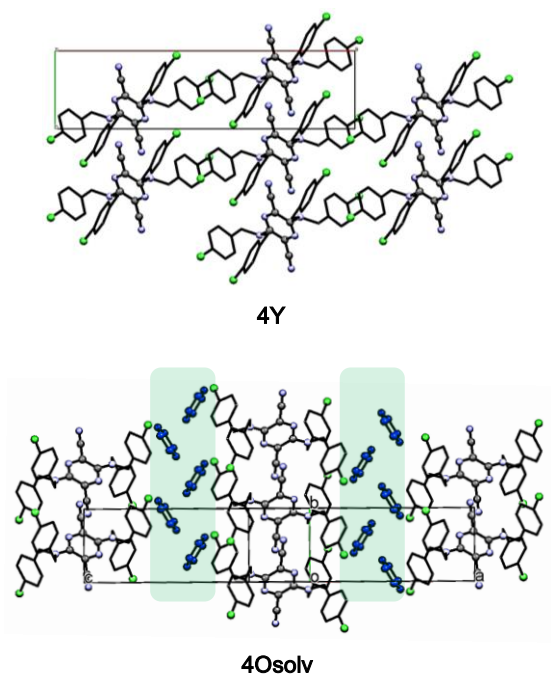


図 36. **4Y** と **4Osolv** の 1 次元カラム構造の配列
4Osolv の緑色部分はベンゼン分子のパッキング構造

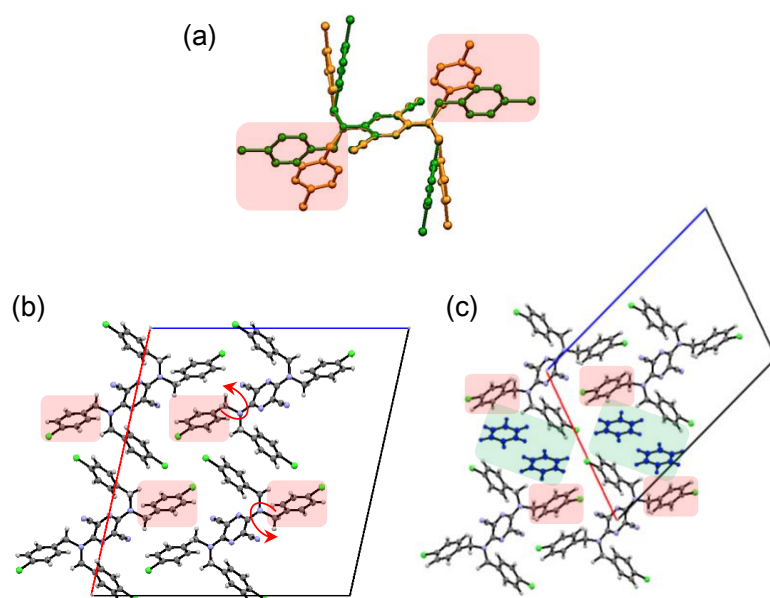


図 37. (a) **4Y** と **4Osolv** の配座の違い (b) **4Y** のカラム配列を上から見た図 (c) **4Osolv** のカラム構造を上から見た図
 赤色部分は **4Y** と **4Osolv** のベンジル基の配座で特に違いが見られた部分を表す。
 緑色部分はベンゼン分子のパッキング部分を表す。

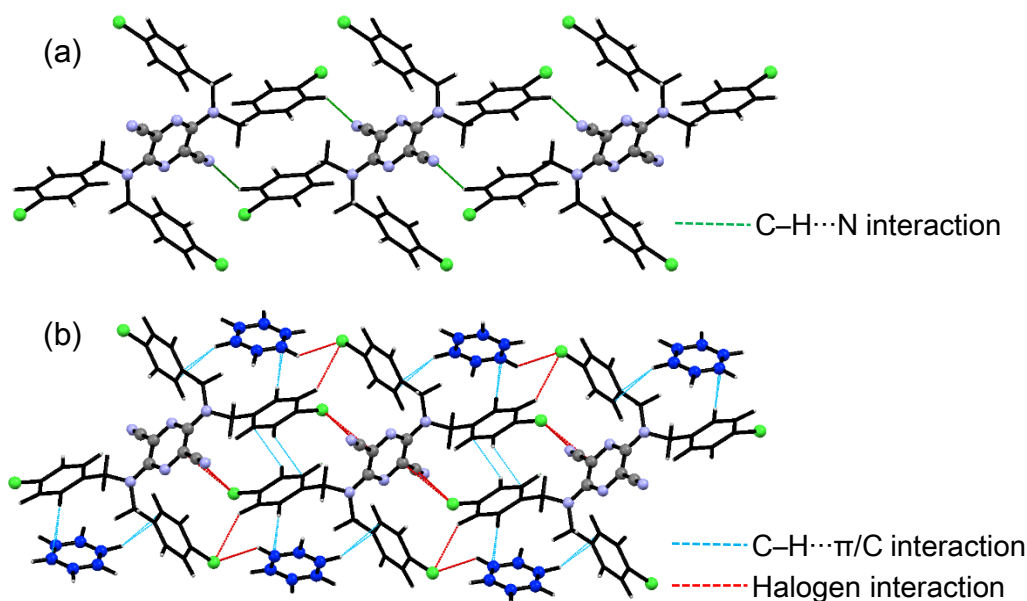


図 38. (a) **4Y** と (b) **4Osolv** の 1 次元カラム構造の配列におけるショートコンタクト

表 14. Intermolecular interactions between 1-D chromophore stacking columns based on short contacts in the crystal structures of **4Osolv** and **4Y**.

Interaction	Distance (d/D) ^a	θ ^b	Symmetry operation
4Osolv Dye...Dye interaction			
$\text{C-H}_{\text{Ph3}}\cdots\text{Cl}$	2.934/3.820(4)	138.6	$1/2-x, \pm 1.5+y, 1/2-z,$ $1.5-x, \pm 1.5+y, 1.5-z,$
$\text{C-Cl}\cdots\text{C}_{\text{py}}$	-/3.435(3)	114.5(1)	$1/2-x, \pm 1.5+y, 1/2-z,$ $1.5-x, \pm 1.5+y, 1.5-z,$
$\text{C-Cl}\cdots\text{C}_{\text{CN}}$	-/3.305(3)	92.5(1)	$1/2-x, \pm 1.5+y, 1/2-z,$ $1.5-x, \pm 1.5+y, 1.5-z,$
$\text{C-H}_{\text{Ph3}}\cdots\text{C}_{\text{Ph2}}$	2.788/3.615(5)	132.6	$1/2-x, \pm 1.5+y, 1/2-z,$ $1.5-x, \pm 1.5+y, 1.5-z,$
$\text{C-H}_{\text{Ph2}}\cdots\text{N}_{\text{CN}}$	2.386/3.445(5)	163.7	$x, \pm 1+y, z$
$\text{N-C}_{\text{CN}}\cdots\text{C}_{\text{CN}}-\text{N}$	-/3.397(4)	93.5(2)/ 93.5(2)	$x, \pm 1+y, z$
$\text{C-H}_{\text{CH2}}\cdots\text{C}_{\text{Ph3}}$	2.883/3.849(5)	147.8	$x, \pm 1+y, z$
Dye...Benzene interaction			
$\text{C-H}_{\text{Ph2}}\cdots\text{C}_{\text{Bz}}$	2.743/3.758(6)	154.9	$x, y, z,$ $x, -1+y, z$
$\text{C-H}_{\text{CH2}}\cdots\text{C}_{\text{Bz}}$	2.874/3.741(6)	136.6	$x, y, z,$ $x, -1+y, z$
$\text{C-H}_{\text{Bz}}\cdots\text{Cl}$	2.774/3.710(4)	144.0	$1/2-x, 1/2+y, 1/2-z,$ $1.5-x, -1.5+y, 1.5-z,$
4Y $\text{C-H}_{\text{Ph3}}\cdots\text{N}_{\text{CN}}$	2.500/3.371(3)	136.1	$x, 1-y, \pm 1/2+z$

^a d represents the $\text{H}\cdots\text{A}$ distance (\AA), and D represents the $\text{X}\cdots\text{A}$ distance (\AA). H is the hydrogen atom, X is the donor atom, and A is the acceptor atom in a hydrogen bond.

^b θ represents the X–H \cdots A angle ($^{\circ}$).

H_{Ph_n} is a hydrogen atom in the phenyl ring of the dye molecule and n is its position in the ring. For example, H_{Ph4} represents the hydrogen in the 4-position of the phenyl ring. H_{CH2} is the hydrogen atoms of the methylene group.

C_{py} and C_{CN} are the carbon atoms of the pyrazine ring and the cyano group of the dye molecule, respectively. N_{CN} is the nitrogen atom of a cyano group.

C_{Bz} and H_{Bz} are the carbon and hydrogen atoms of the benzene molecule, respectively.

3-3-4 4Y 以外の結晶形における蒸気応答性

ピラジン誘導体には 4Y と構造が類似する誘導体があることを 3-1 で示した。7Y (*p*-Me)及び 8O (naphthyl)とは同形の関係にあり、4Y と同様な蒸気反応を示すことが予測できた。そこで 4Y と類似する結晶構造を示す 5Y (*p*-Br), 6Y (*p*-I), 7Y (*p*-Me), 8O (naphthyl)においてベンゼン蒸気曝露実験を行った。しかし、これらの結晶形では 4Y の様なベイポクロミズムは観察されなかった (図 39)。この結果は、4O_{solv} におけるハロゲンが関与する分子間相互作用の形成が、ベイポクロミズム発現に重要な要因であることを示している。また、ハロゲンを有している 5Y や 6Y でも反応は観察されなかったことから、4O_{solv} で見られるハロゲンが関与する C–H \cdots Cl と C–Cl \cdots C 相互作用のうち (図 38b)、C–H \cdots Cl の方がより重要であることが分かった。つまりベイポクロミズム発現には、弱い水素結合形成の寄与が大きく、この相互作用の形成にはベンジル基のフェニル環上の置換基の選定が重要であることを示している。

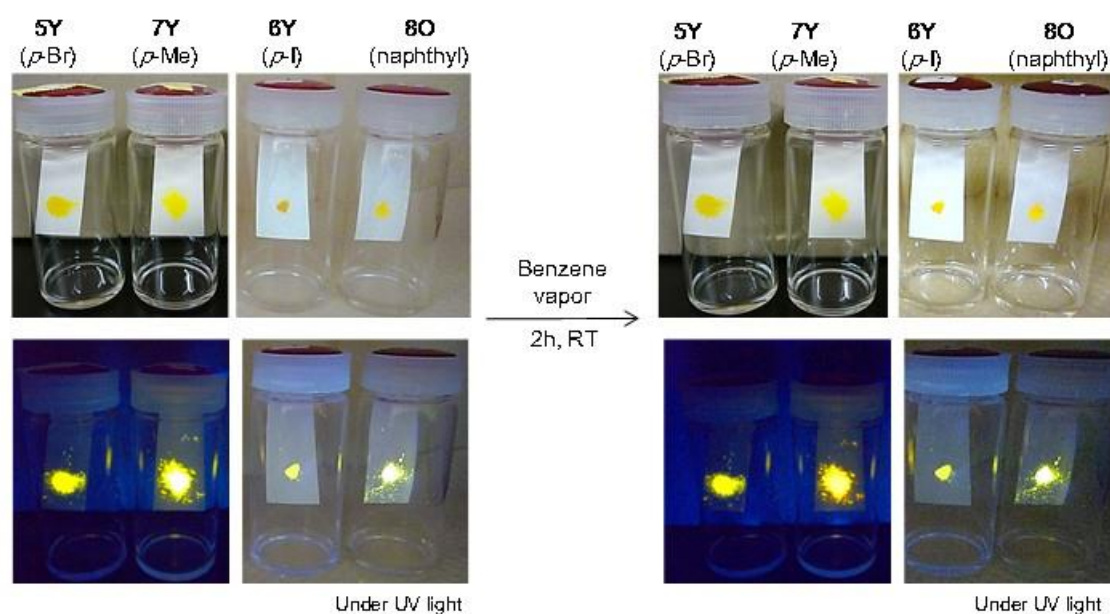


図 39. 5Y (*p*-Br), 6Y (*p*-I), 7Y (*p*-Me), 8O (naphthyl)におけるベンゼン蒸気曝露実験

3-3-5 4Y の蒸気選択性

4Y をベンゼン以外の様々な有機溶媒の蒸気（トルエン、ピリジン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、シクロヘキサン、クロロホルム）に曝したところ、ピリジン、シクロヘキサン、クロロホルムで変化が見られ、その他の溶媒蒸気では変化が見られなかった（図 40）。変化が見られた 3 種の溶媒蒸気に曝していた色素はベンゼンの時とは異なり、溶解していた。このため橙色に変化したが、加熱しても元の 4Y には戻らなかった。ピリジン、シクロヘキサン、クロロホルムによるこの溶解は 4Y の溶解度の高さやこれらの溶媒の蒸気圧の高さに起因していると考えられる。

この結果から、4Y のベイポクロミズム反応は溶媒選択性が高いことが分かった。この選択性の高さは、分子配座が溶媒の大きさに応じて変化しないことに起因すると考えられる。またこの結果は、配座変形により形成された空隙の安定化には、色素だけでなく、溶媒分子の寄与も大きいことを示している。4O_{solv} の結晶構造では、色素と溶媒分子間の分子間相互作用（C-H...C や C-H...Cl ショートコンタクト）の形成が観察された（図 38b）が、この分子間相互作用は溶媒分子の安定なパッキングだけでなく、結晶格子全体の安定化に不可欠なものであることが示唆された。つまり、溶媒分子が色素と分子間相互作用を形成する能力を有することもベイポクロミズム発現において重要であることが示された。

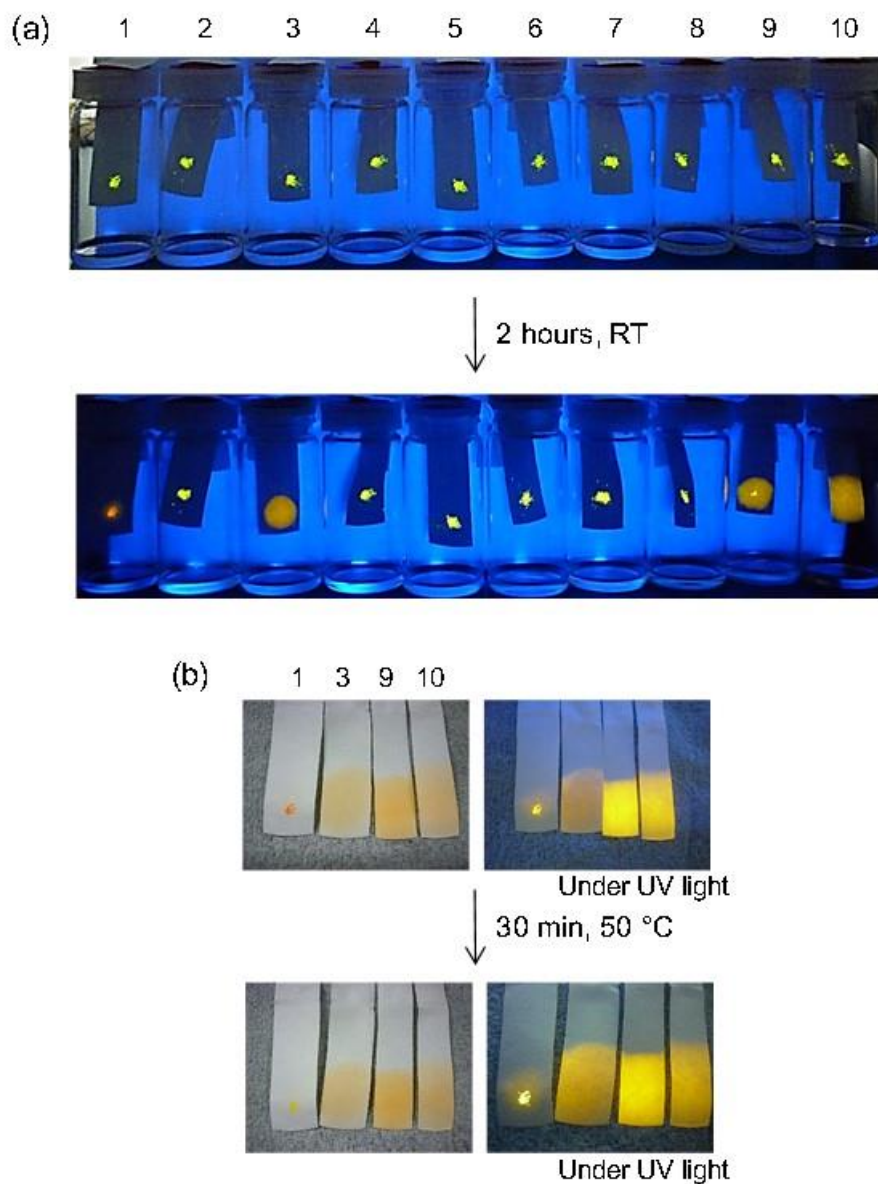


Fig. 40. (a) The result of exposing **4Y** to vapours of different solvents (1: benzene, 2: toluene, 3: pyridine, 4: *o*-xylene, 5: *m*-xylene, 6: *p*-xylene, 7: chlorobenzene, 8: nitrobenzene, 9: cyclohexane, 10: chloroform). (b) The result of heating the samples exhibiting a colour change upon vapour exposure at 50 °C. The colour of sample 1, resulting from benzene vapour exposure, changed, whereas no colour change was observed for samples 3, 9, and 10.

3-3-6 結言

4Y をベンゼン蒸気に曝すと黄色から橙色粉末に変化し、加熱すると元の黄色粉末に戻った。このような可逆的な色調変化には、**4Y** の分子配座の変化が大きな役割を果たしていた。つまり、色調変化は配座の変形に起因していた。またこの配座変化は、結晶格子中に溶媒分子を取り込むための空隙の形成に寄与していた。変化した配座は **4Y** の配座よりもエネルギー的に安定なので、このことが配座変形の駆動力となっていると考えられた。この結果より、ベイポクロミズム発現には、ベンジル基の配座自由度が重要な役割を果たしていることが示された。さらに、変化した配座は、結晶格子中において Cl が関与する分子間相互作用によって安定化されており、末端置換基もベイポクロミズム発現に重要であることが示唆された。これらの結果は、ベイポクロミズムの発現において、ベンジル基の配座自由度と末端置換基が重要であることを示している。

4. 結論

結晶多形現象は、ある種の化合物に限定された例外的なものではなく、どの化合物にも起こりうる現象である[123-124]。しかし、多形の析出しやすさは化合物によって大きく異なる[1]。このため、多形析出が計算化学的に予測困難である現状において、多形を析出しやすい化合物から得られる多形析出の分子構造的な要因（水素結合や配座自由度など）の知見は、材料開発における分子設計指針の確立や多形析出リスク管理に貢献すると考えられる。

本研究では、一連の誘導体で多形を析出するピラジン色素を用いて、その多形析出要因を明らかにするために、結晶構造や結晶構造データベースを用いて検討を行った。ピラジン誘導体は、比較的堅い発色系と回転自由度を持ったベンジル基部分から成り、経験的に知られている多形析出要因である典型的な水素結合を形成する可能性がない。このため、もう一つの経験的に知られた多形析出要因である配座自由度の高さが、多形析出に主に関与していると予測された。ジベンジルアミノ基を有する化合物の多形析出割合の検討から、この置換基が芳香環に結合した場合、分子の形を大きく変形させる可能性があり、配座多形の析出に適しているということが分かった。一方で、芳香環以外の結合では、多形析出の増加を示さないことから、配座自由度の高さが常に多形析出に寄与するわけではないことも示された。

検討した一連のピラジン誘導体では、ベンジル基のフェニル環上の置換基（末端置換基）の種類と置換位置に違いがあるが、それらの置換基は配座自由度に影響の小さいと考えられるハロゲンやメチル基なので、ジベンジルアミノ基による分子変形に大きな変化は見られなかった。しかし、これらの末端置換基は多形の析出しやすさに影響を及ぼしていた。結晶構造の比較より、多形を析出しやすい誘導体では、結晶形間の結晶エネルギーが拮抗した状態にあった。この状態を実現するには、複数の安定化要素の存在が必要であり、末端置換基が関与する分子間相互作用、特にハロゲンが関与する相互作用は安定化要素の多様化に寄与していた。ハロゲンが関与する分子間相互作用の種類や強さは、置換基の種類と置換位置によって変化するので、多形析出にはこれらの選定が重要であった。結晶構造データベース検索から、Cl 原子の導入が多形析出の促進に特に寄与することが示唆され、Cl 原子を有する化合物は、ピラジン誘導体に限らず多形析出の割合が高いことが示された。

以上の検討より、分子を大きく変形させる可能性を有する配座自由度は多形析出に必要なであるが、その他に、分子間相互作用の形成に影響を及ぼす置換基種や置換位置の選定も重要であることが示された。具体的には、Cl 原子を有するジベンジルアミノ基の芳香環への導入という分子修飾が、多形析出を促進する可能性が高いということが分かり、多形析出を指向した化合物設計の知見が見出された。

多形析出を促進する分子修飾の知見が得られたが、実際に析出する結晶形の結晶構造を予測することはできず、また各多形の析出を制御することは依然として困難な課題である。そのような状況において、本研究で得られた知見を活かすには、この分子修飾で得られる多形が有する価値を示す必要がある。そこで本研究では、多形を多く析出した 4-クロロベンジル化ピラジン誘導体を用いて、構造と物性の相関の検討や外部刺激応答性について検討を行い、Cl 原子を有するジベンジルアミノ基による多形析出が、学術的及び産業的に有用であることを明らかにすることを目指した。

4-クロロベンジル化ピラジン誘導体の結晶形を用いて、多形間の蛍光特性違いについて結晶構造を基に検討したところ、見た目の色調が異なるが、吸収及び蛍光スペクトルが一致する 2 つの多形を見出した。見た目の色調の違いは発光効率に起因しており、この違いは結晶構造の充填密度の違いに起因していた。一般的に見られる充填密度の違いによる発光効率の違いは、分子振動が関与しているが、その場合固体状態全体のパッキングの乱雑さを必要とする。しかし本誘導体では、局所的な振動が重要な役割を果たしており、その振動にはベンジル基が関与していることが示された。

4-クロロベンジル化ピラジン誘導体の黄色結晶形はベンゼン蒸気に曝すことによって橙色に変化し、加熱により元の黄色結晶形に戻るという可逆的な色調変化を示した。この変化は、蒸気曝露により黄色結晶形が橙色の溶媒和結晶に転移することで生じていた。色調変化は黄色結晶形と溶媒和結晶との間の分子配座の変化に起因しており、この変化は配座エネルギーの差を駆動力としていることが示唆された。色調変化の他に、この配座変化は結晶格子中の空隙形成を通して、ベンゼン分子の結晶格子中への取り込みにも貢献していることが分かった。また、ベンジル基上の置換基が関与する分子間相互作用も変形した配座の安定化に寄与しており、末端置換基も重要であることが示された。

以上の検討から、ベンジル基の配座自由度とベンジル基上の置換基が関与する分子間相互作用の形成は、ピラジン誘導体における多形析出のみならず、多彩な蛍光特性、蒸気刺激応答においても重要な役割を担っていることが分かり、多形の析出が異なる蛍光効率の機序解明や刺激応答に貢献することが示された。

ピラジン誘導体において、ベンジル基及びその末端置換基は、発色母体の構成要素に含まれない。つまり、これらの構造的要因は、ピラジン色素とは異なる発色母体を持つ色素系への導入が可能である。ベンジル基による分子修飾が、多様な蛍光特性及び刺激応答材料への潜在的な応用性を持つことを示した本研究は、多形材料開発の分子設計指針に資すると考えられる。

今後は、ベンジル基導入という分子修飾方法が、ピラジン以外の色素骨格にも展開し、多形の材料応用が発展していくことを期待する。

参考文献

- [1] A. J. Cruz-Cabeza and J. Bernstein, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 2170–2191.
- [2] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 2002.
- [3] J. C. Jamieson, *J. Chem. Phys.*, 1953, **21**, 1385–1390.
- [4] L. Addadi, D. Joester, F. Nudelman and S. Weiner, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 980–987.
- [5] N. Kumar, N. K. Bhardwaj and S. K. Chakrabarti, *J. Coat. Technol. Res.*, 2011, **8**, 605–611.
- [6] 北村光孝、*日本海水学会誌*、1999, **53**, 162-165.
- [7] 横山照由、梅田常雄、黒田耕司、永福尚子、山本智子、浅田昌三、*薬学雑誌*、1979, **99**, 837–842.
- [8] A. J. Aguiar, J. Krc Jr., A. W. Kinkel and J. C. Samyn, *J. Pharm. Sci.*, 1967, **56**, 847–853.
- [9] L. Borka and J. K. Halebian, *Acta Pharm. Jugosl.*, 1990, **40**, 71–94.
- [10] T. L. Threlfall, *Analyst*, 1995, **120**, 2435–2459.
- [11] B. J. D. Le Révérend, P. J. Fryer, S. Coles and S. Bakalis, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 2010, **87**, 239–246.
- [12] H. Zollinger, *Color Chemistry*, Wiley-VCH, 3rd edn, 2001.
- [13] T. Inabe and H. Tajima, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5503–5533.
- [14] S. L. Price, *Acta Crystallogr. B*, 2013, **69**, 313–328.
- [15] S. L. Price, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 2098–2111.
- [16] 芦澤一英編、*医薬品の多形現象と晶析の科学*、技術情報協会、2001.
- [17] L. Yu, S. M. Reutzel-Edens and C. A. Mitchell, *Org. Process Res. Dev.*, 2000, **4**, 396–402.
- [18] K. M. Lutker, Z. P. Tolstyka and A. J. Matzger, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 136-139.
- [19] V. López-Mejías, J. W. Kampf and A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 9872-9875.
- [20] S. K. Chandran, N. K. Nath, S. Roy and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2008, **8**, 140-154.
- [21] N. K. Nath and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5411-5425.
- [22] A. Nangia, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 595-604.
- [23] A. Buckley, *Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs), Materials, Devices and Applications*, Woodhead publishing, Elsevier Science, 2013.
- [24] D. Yan and D. G. Evans, *Mater. Horiz.*, 2014, **1**, 46-57.
- [25] P. An, Z. F. Shi, W. Dou, X. P. Cao and H. L. Zhang, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4369.
- [26] B. Dong, M. Wang, C. Xu, Q. Feng and Y. Wang, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5986.
- [27] D. Yan, G. Fan, Y. Guan, Q. Meng, C. Li and J. Wang, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 19845.
- [28] Q. Feng, M. Wang, B. Dong, J. He and C. Xu, *Cryst. Growth Des.*, 2013, **13**, 4418-4427.
- [29] I. Hisaki, E. Kometani, H. Shigemitsu, A. Saeki, S. Seki, N. Tohnai, and M. Miyata, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 5488-5497.
- [30] M. Li, Q. Zhang, J. R. Wanga and X. Mei, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 11288.

- [31] T. Nicolini, A. Famulari, T. Gatti, J. Martí-Rujas, F. Villafiorita-Monteleone, E. V. Canesi, F. Meinardi, C. Botta, E. Parisini, S. V. Meille, and C. Bertarelli, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2014, **5**, 2171.
- [32] W. Xi, Y. Zhang, B. Chen, X. Gan, M. Fang, J. Zheng, J. Wu, Y. Tian, F. Hao, H. Zhou, *Dyes and Pigments*, 2015, **122**, 31.
- [33] Z. He, L. Zhang, J. Mei, T. Zhang, J. W. Y. Lam, Z. Shuai, Y. Q. Dong and B. Z. Tang, *Chem. Mater.*, 2015, **27**, 6601–6607.
- [34] P. S. Hariharan, D. Moon and S. P. Anthony, *J. Mater. Chem. C*, 2015, **3**, 8381–8388.
- [35] A. R. Mallia, R. Sathy, V. Bhat and M. Hariharan, *J. Mater. Chem. C*, 2016, **4**, 2931.
- [36] J. Bernstein, R. J. Davey and J. O. Henck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 3440–3461.
- [37] C. Reus and T. Baumgartner, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 1850–1855.
- [38] Y. Dong, B. Xu, J. Zhang, X. Tan, L. Wang, J. Chen, H. Lv, S. Wen, B. Li, L. Ye, B. Zou and W. Tian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 10782–10785.
- [39] A. M. A. Asiri, H. G. Heller, M. B. Hursthouse and A. Karalulov, *Chem. Commun.*, 2000, 799–800.
- [40] T. Khan, Y. Tang, Z. Sun, S. Zhang, M. A. Asghar, T. Chen, S. Zhao and J. Luo, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 895–899.
- [41] E. L. Harty, A. R. Ha, M. R. Warren, A. L. Thompson, D. R. Allan, A. L. Goodwin and N. P. Funnell NP, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 10608–10611.
- [42] Z. Chi, X. Zhang, B. Xu, X. Zhou, C. Ma, Y. Zhang, S. Liu and J. Xu, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3878–3896.
- [43] X. Zhang, B. Li, Z. H. Chen and Z. N. Chen, *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**, 11427–11441.
- [44] O. S. Wenger, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 3686–3733.
- [45] M. Hakim, Y. Y. Broza, O. Barash, N. Peled, M. Philips, A. Amann and H. Haick, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5949–5966.
- [46] M. Phillips, K. Gleeson, J. M. B. Hughes, J. Greenberg, R. N. Cataneo, L. Baker and W. P. McVay, *Lancet*, 1999, **353**, 1930–1933.
- [47] W. Miekisch, J. K. Schubert and G. F. E. Noeldge-Schomburg, *Clin. Chim. Acta*, 2004, **347**, 25–39.
- [48] 小林厚志、加藤昌子、ベイポクロミック金属錯体の構築と構造化学的機構解明、*日本結晶学会誌*, 2011, **53**, 402–408.
- [49] H. Naito, Y. Morisaki and Y. Chujo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 5084.
- [50] P. Rajamali, P. Gandeepan, M. J. Huang and C. H. Cheng, *J. Mater. Chem. C*, 2015, **3**, 3329.
- [51] T. H. Brehmer, P. P. Korkas and E. Weber, *Sensors and Actuators*, 1997, **B44**, 595.
- [52] M. Tanioka, S. Kamino, A. Muranaka, Y. Ooyama, H. Ota, Y. Shirasaki, J. Horigome, M. Ueda, M. Uchiyama, D. Sawada and S. Enomoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6436.
- [53] X. Luo, W. Zhao, J. Shi, C. Li, Z. Liu, Z. Bo, Y. Q. Dong and Z. Tang, *J. Phys. Chem. C*, 2012, **116**, 21967.
- [54] B. K. An, S. K. Kwon, S. D. Jung and S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 14410.

- [55] B. K. An, S. K. Kwon and S. Y. Park, *Bull. Korea Chem. Soc.*, 2005, **26**, 1555.
- [56] S. J. Yoon, J. W. Chung, J. Gierschner, K. S. Kim, M. G. Choi, D. Kim and S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 13675.
- [57] M. S. Yuan, D. E. Wang, P. Xue, W. Wang, J. C. Wang, Q. Tu, Z. Liu, Y. Zhang and J. Wang, *Chem. Mater.*, 2014, **26**, 2467.
- [58] Nippon Soda Co., Ltd., US Patent 5294711A (Issued Date: May 15, 1994).
- [59] Nippon Soda Co., Ltd., US Patent 4990630A (Issued Date: Feb 5, 1991).
- [60] K. Shirai, A. Yanagisawa, H. Takahashi, K. Fukunishi and M. Matsuoka, *Dyes Pigm.*, 1998, **39**, 49-68.
- [61] J. H. Kim, S. R. Shin, M. Matsuoka and K. Fukunishi, *Dyes Pigm.*, 1998, **39**, 341-357.
- [62] K. Shirai, M. Matsuoka and K. Fukunishi, *Dyes Pigm.*, 1999, **42**, 95-101.
- [63] Toray Industries, Inc., JP Patent P2002-50478A (Issued Date: Feb 15, 2002).
- [64] H. Shiozaki, Y. Inoue, Y. Sakurai, *Chem. Lett.* 2005, **34**, 304-305.
- [65] Nippon Soda Co., Ltd., JP Patent WO2005080506 (Issued Date: Sep 1, 2005).
- [66] S. Matsumoto, Y. Uchida and M. Yanagita, *Chem. Lett.*, 2006, **35**, 654-655.
- [67] O. G. Uzoh, A. J. Cruz-Cabeza and S. L. Price, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 4230-4239.
- [68] G. R. Desiraju and R. Parthasarathy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8725.
- [69] S. L. Price, A. J. Stone, J. Lucas, R. S. Rowland and A. E. Thornley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4910.
- [70] J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor and F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3108.
- [71] C. M. Reddy, M. T. Kirchner, R. C. Gundakaram, K. A. Padmanabhan and G. R. Desiraju, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 2222.
- [72] B. K. Saha and A. Nangia, *Heteroatom Chem.*, 2007, **18**, 185.
- [73] C. B. Aakeröy, N. C. Schultheiss, A. Rajbanshi and J. Desper, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 432.
- [74] T. Gelbrich, T. L. Threlfall and M. B. Hursthouse, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 5454.
- [75] G. Kaur, P. Panini, D. Chopra and A. R. Choudhury, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5096-5110.
- [76] S. Roy and A. Naniga, *Cryst. Growth Des.*, 2007, **7**, 2047.
- [77] R. Thakuria, N. K. Nath, S. Roy and A. Nangia, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 4681.
- [78] H. R. Khavasi and A. A. Tehrani, *CrystEngComm*, 2013, **15**, 5813.
- [79] 広沢理紗、横浜国立大学環境情報学府修士論文、2017.
- [80] SHELX97: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*, 2008, **64**, 112-122.
- [81] SHELXT version 2014/4: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2014, **A70**, C1437.
- [82] SIR92: A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. Burla, G. Polidori and M. Camalli, *J. Appl. Cryst.*, 1994, **27**, 435.
- [83] CRYSTALS Issue 10: D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, and P. W. Betteridge, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK.
- [84] SIR2004: M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C.

- Giacovazzo, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, 2005, **38**, 381.
- [85] Mercury: C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Steek, *J. Appl. Cryst.* 2006, **39**, 453.
- [86] Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [87] ωB97X-D functional: J. D. Chai and M. Head-Gordon. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, **10**, 6615.
- [88] Becke's 3 parameters hybrids: A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 1993, **98**, 5648.
- [89] AA-CLP: A. Gavezzotti, *New J. Chem.*, 2011, **35**, 1360.
- [90] CrystalExplorer: J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta Cryst. B*, 2004, **60**, 627.
- [91] M. A. Spackman and D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 19-32.
- [92] B. Kupcewicz and M. Małecka, *Cryst. Growth Des.*, 2015, **15**, 3893-3904.
- [93] N. K. Nath, S. S. Kumar and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 4594-4605.
- [94] A. Bērziņš and A. Actiņš, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 1643-1653.
- [95] ConQuest: I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr. B*, 2002, **58**, 389.
- [96] A. Burger and R. Ramberger, *Microchim. Acta*, 1979, **2**, 259-271.
- [97] L. Yu, *J. Pharm. Sci.*, 1995, **84**, 966-974.
- [98] LanL2DZ: P. J. Hay and W. R. Wadt. *J. Chem. Phys.* 1985, 270.
- [99] T. Kobayashi, *J-Aggregates*, World Scientific Publishing, 1996, pp. 1–40.
- [100] H. Nakahara and K. Fukuda, *J. Phys. Chem.*, 1986, **90**, 6144.
- [101] M. Lang, A. L. Grzesiak and A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 14834-14835.
- [102] A. Mukherjee, S. Tothadi, and G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2514
- [103] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, 3rd edition, 2006.
- [104] Y. Hong, J. W. Y. Lam, and B. Z. Tang, *Chem Commun.*, 2009, 4332.
- [105] M. Sauer, J. Hofkens and J. Enderlein, *Handbook of Fluorescence Spectroscopy and Imaging: From Single Molecules to Ensembles*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 1-30.
- [106] C. Kitamura, Y. Tanigawa, T. Kobayashi, H. Naito, H. Kurata, and Takeshi Kawase, *Tetrahedron*,

2012, **68**, 1688-1694.

[107] T. Ozdemir, S. Atilgan, I. Kutuk, L. T. Yildirim, A. Tulek, M. Bayindir, and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2105-2107.

[108] M. Yang, D. Xu, W. Xi, L. Wang, J. Zheng, J. Huang, J. Zhang, H. Zhou, J. Wu, and Y. Tian, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 10344-10359.

[109] Y. Mizobe, N. Tohnai, M. Mitata, Y. Hasegawa, *Chem. Commun.*, 2005, 1839-1841.

[110] J. Tong, Y. J. Wang, Z. Wang, J. Z. Sun, B. Z. Tang, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 21875-21881.

[111] N. Barman, D. Singha, K. Sahu, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 3945-3953;

[112] C Tamuly, N. Barooah, M. Laskar, R. J. Sarma, and J. B. Baruah, *Supramol. Chem.*, 2006, **18**, 605-613.

[113] Y. Ooyama, S. Nabeshima, T. Mamura, H. E. Ooyama, and K. Yoshida, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 7954-7960.

[114] K. Wang, H. Zhang, S. Chen, G. Yang, J. Zhang, W. Tian, Z. Su, Y. Wang, *Adv. Mater.*, 2014, **26**, 6168-6173.

[115] Y. X. Li, X. F. Yang, J. L. Miao, Z. W. Zhang, G. X. Sun, *CrystEngComm*, 2016, **18**, 2098-2104.

[116] J. Gierschner, L. Lüer, B. Milián-Medina, D. Oelkrug, H. J. Egelhaaf, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, **4**, 2686-2697.

[117] S. P. McGlynn, T. Azumi, and M. Kasha, *J. Chem. Phys.*, 1963, **40**, 507-515.

[118] H. Saigusa and T. Azumi, *J. Chem. Phys.*, 1979, **71**, 1408-1413.

[119] Y. Ren, J. W. Y. Lam, Y. Dong, B. Z. Tang, and K. S. Wong, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 1135-1140.

[120] J. Mei, Y. Hong, J. W. Y. Lam, A. Qin, Y. Tang and B. Z. Tang, *Adv. Mater.*, 2014, **26**, 5429-5479.

[121] 北川進監修、配位空間の科学—最新技術と応用—、CMC 出版、2009.

[122] 井上和哉、横浜国立大学理工学部卒業論文、2016.

[123] W. C. McCrone, *Physics and chemistry of the organic solid state*, ed D. Fox, M.M. Labes, and A. Weissberger, Wiley Interscience, New York, USA, 1965, vol. 2, pp. 725-767.

[124] F. Grepioni, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 1657-1658.

博士論文を構成する論文

第3章第1節

Yoko Akune, Haruyuki Gontani, Risa Hirosawa, Atsushi Koseki, Shinya Matsumoto, “The effects of molecular flexibility and substituents on conformational polymorphism in a series of 2,5-diamino-3,6-dicyanopyrazine dyes with highly flexible groups”, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 5789-5800.

第3章第1節

Yoko Akune, Risa Hirosawa, Atsushi Koseki, Shinya Matsumoto, “Role of halogen substituents in a series of polymorphic 2,5-diamino-3,6-dicyano derivatives with highly flexible group”, *Zeitschrift für Kristallographie–Crystalline Materials*, 2017 (in press).

第3章第2節

Yoko Akune, Risa Hirosawa, Natsuko Endo, Sayumi Hatano, Takuya Hosokai, Hiroyasu Sato, Shinya Matsumoto, “Tuning of fluorescence efficiency via local modification of the crystal structure by benzyl groups in polymorphism of a pyrazine dye” (submitted).

第3章第3節

Yoko Akune, Risa Hirosawa, Hiromi Takahashi, Motoo Shiro, Shinya Matsumoto, “Role of flexible bulky groups and weak interactions involving halogens in the vapoluminescence of a metal-free dye”, *RSC Advances*, 2016, **6**, 74506-74509.

本研究に関するが本論文に含めない論文

Shinya Matsumoto, Yoko Uchida, Mitsuhiro Yanagita, “A Series of Polymorphs with Different Colors in Fluorescent 2,5-Diamino-3,6-dicyanopyrazine Dyes”, *Chem. Lett.* 2006, **35**, 654–655.

本研究に関する国際学会発表

Yoko Akune, Risa Hirosawa, Shinya Matsumoto, “Effects of molecular flexibility and terminal substituents on conformational polymorphism in pyrazine dyes” (poster presentation)

The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State, Niigata (Japan), July 2015.

Yoko Akune, Risa Hirosawa, Hiromi Takahashi, Motoo Shiro, Shinya Matsumoto, “Vapoluminescence of a Diaminodicyanopyrazine Dye” (poster presentation)

14th International Conference of the Asian Crystallographic Association, Hanoi (Vietnam), December 2016.

本研究に関する国内学会発表

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「ピラジン色素結晶多形でのトポロジー解析とハロゲン間相互作用の役割」(ポスター発表) 日本結晶学会年会 東京大学 (東京)、2014年11月.

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「4-クロロベンジル基を有する2,5-ジアミノ-3,6-ジシアノピラジン色素の溶媒和結晶における分子間相互作用」(口頭発表) 日本化学会春季年会 日本大学 (千葉)、2015年3月.

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「ジアミノジシアノピラジンの配座多形における配座自由度と末端置換基の効果」(ポスター発表) 第5回 CSJ 化学フェスタ 2015、タワーホール船堀、2015年10月.

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「ジアミノジシアノピラジン色素の配座多形における置換基効果」(口頭及びポスター発表) 日本結晶学会平成27年度年会、大阪府立大学中百舌鳥キャンパス、2015年10月

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「ピラジン色素のバイポクロミズムにおける分光特性と置換基効果」(ポスター発表) 第24回有機結晶シンポジウム、広島大学霞キャンパス、2015年11月

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「4-クロロベンジル基を有するピラジン色素における新規多形の結晶構造と分光特性」(ポスター発表) 第25回有機結晶シンポジウム、京都大学吉田南キャンパス、2016年9月

阿久根陽子、広沢理紗、松本真哉、「ピラジン色素のバイポクロミズム発現における置換基効果の系統的検討」(ポスター発表) 日本結晶学会平成28年度年会、茨城県立県民文化センター、2016年11月

本論文とは関連のない業績

[査読あり]

T. Jindo, B. S. Kim, Y. Akune, E. Horiguchi-Babamoto, K. P. Lee, K. Kinashi, Y. Ueda and S. Matsumoto, Effects of terminal alkyl substituents on the low-dimensional arrangement of π -stacked molecules in the crystal structures of bisazomethine dyes, *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*, 2016, **231**, 487–498.

C. Shigeyasu, M. Yamada, Y. Akune, M. Fukui, Diquafosol for soft contact lens dryness: Clinical evaluation and tear analysis, *Optom. Vis. Sci.*, 2016, **93**(8), 973–978.

M. Fukui, M. Yamada, Y. Akune, C. Shigeyasu and K. Tsubota, Fluorophotometric Analysis of the Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers. *Curr. Eye Res.*, 2016, **41**, 9–14.

H. Tamura, R. Goto, Y. Akune, Y. Hiratsuka, S. Hiragi and M. Yamada, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for age-related macular degeneration in Japan: A Markov modeling study, *Pros One*, 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0133628.

R. Kawasaki, Y. Akune, Y. Hiratsuka, S. Fukuhara and M. Yamada, Cost-utility analysis of screening for diabetic retinopathy in Japan: a probabilistic Markov modeling study. *Ophthalmic Epidemiol.*, 2015, **22**, 4–12.

C. Shigeyasu, M. Yamada, Y. Akune and K. Tsubota, Diquafosol sodium ophthalmic solution for the treatment of dry eye: clinical evaluation and biochemical analysis of tear composition. *Jpn J. Ophthalmol.*, 2015, **59**, 415–420.

C. Shigeyasu, S. Hirano, Y. Akune and M. Yamada, Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr. Eye Res.*, 2015, **40**, 878–883.

Y. Hiratsuka, M. Yamada, Y. Akune, A. Murakami, A. A. Okada, H. Yamashita, Y. Ohashi, N. Yamagishi, H. Tamura, S. Fukuhara and T. Takura, Assessment of vision-related quality of life among patients with cataracts and the outcomes of cataract surgery using a newly developed visual function questionnaire: the VFQ-J11. *Jpn J. Ophthalmol.*, 2014 **58**, 415–422.

Y. Hiratsuka, M. Yamada and Y. Akune, Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT). Cost-utility analysis of cataract surgery in Japan: a probabilistic Markov modeling study. *Jpn J. Ophthalmol.*, 2013, **57**, 391–401.

T. Joko, A. Shiraishi, Y. Akune, S. Tokumaru, T. Kobayashi, K. Miyata and Y. Ohashi, Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF- β (2). *Exp. Eye Res.*, 2013, **108**, 23–32.

C. Shigeyasu, S. Hirano, Y. Akune, H. Mochizuki and M. Yamada, Evaluation of the frequency of ophthalmic solution application: washout effects of topical saline application on tear components. *Curr. Eye Res.*, 2013, **38**, 722–728.

S. Hatou, M. Yamada, Y. Akune, H. Mochizuki, A. Shiraishi, T. Joko, T. Nishida and K. Tsubota, Role of Insulin in Regulation of Na-/K-Dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, **51**, 3935–3942.

S. Hatou, M. Fukui, K. Yatsui, H. Mochizuki, Y. Akune and M. Yamada, Biochemical Analyses of Lipids Deposited on Silicone Hydrogel Lenses. *J. Optom.*, 2010, **3**, 164–168.

[査読なし]

平塚 義宗、山田 昌和、阿久根陽子、村上 晶、山下 英俊、大橋 裕一. 眼科臨床におけるアウトカム評価：新しい視覚関連 QOL 指標 VFQ-J11. *日眼会誌*, 2014, **118**, 1038–1042.

平塚 義宗、山田 昌和、阿久根陽子、村上 晶、山下 英俊、大橋 裕一. マルコフモデルを利用したシミュレーション研究と白内障手術の費用対効果. *日眼会誌*, 2013, **117**, 766–770.

山田昌和、阿久根陽子、平塚義宗. 成人眼検診プログラムの効用分析. *日本の眼科*, 2012, **83**, 1042–1048.

川島素子、阿久根陽子、山田昌和. 公的な成人眼検診の実施状況. *日本の眼科*, 2012, **83**, 1036–1040.

松本真哉、内田陽子、柳田光広. ジアミノジシアノピラジン色素の結晶多形と電子状態. *信学技報*, 2004, 7-11.

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導ご鞭撻ならびにご支援賜りました方々に、深謝申し上げます。

指導教員である横浜国立大学大学院環境情報学府の松本真哉教授からは、自由な研究環境の下、懇切なご指導ご鞭撻を賜りました。それなくして本研究は成しえなかったものであり、厚く御礼申し上げます。

本論文の審査をお引き受けくださり、また貴重なご意見を賜りました横浜国立大学大学院環境情報学府の雨宮隆教授、大谷裕之教授、本田清准教授、中村達夫准教授に感謝申し上げます。

公聴会で貴重なご意見を賜りました、横浜国立大学の中村栄子名誉教授に御礼申し上げます。

株式会社リガクの城始勇博士、佐藤寛泰博士には **4O_{solv}** と **4RV**、**6Y** の結晶構造解析を行っていただき、議論の基盤をなすデータを得ることができました。感謝申し上げます。

導波路分光についてご指導頂きました、システム・インスツルメンツ株式会社の高橋浩三博士に深く感謝いたします。

ピラジン誘導体のサンプルを提供して頂いた日本曹達株式会社の柳田光広博士に、感謝申し上げます。

蛍光寿命測定をご指導いただき、また論文作成にも貴重なご意見をいただいた、産業総合研究所の細貝拓也博士に感謝いたします。

この研究の一部は、公益財団法人日本科学協会笹川科学研究助成のご支援により遂行できました。感謝申し上げます。

横浜国立大学機器分析評価センターの石原晋次氏、高梨基治氏には様々な機器の利用法についてご指導いただきました。ありがとうございました。

松本研究室の皆様には大変お世話になりました。特に、小関淳氏、権谷晴之氏、広沢理紗氏、井上和哉氏、遠藤夏子氏、畑野紗弓氏、岸優子氏の方々のご協力に感謝いたします。

また上司である東京医療センターの山田昌和先生（現・杏林大学）のご理解に心より感謝申し上げます。

最後に、聡太、宗則氏をはじめとする大分と横浜の家族に感謝申し上げます。