

(続紙 1)

京都大学	博士 (人間・環境学)	氏名	岩間 世界
論文題目	優先富化現象を誘起する多形転移様式の系統化とラセミ化合物結晶への拡張に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、医薬品のみならず、農薬や機能性材料の分野でも純鏡像異性体への需要が高まり、より簡便で安価な光学分割技術の開発が求められている。これまで純鏡像異性体の入手法として、「ラセミ体の光学分割」と「不斉合成法」とが互いに補完的に用いられてきた。光学分割法の中でも、19世紀にパスツールにより発見された、キラル分割剤を必要としない単純な再結晶によるラセミ体の光学分割法である「優先晶出法」は、今日でも実験室レベルから工業スケールまで適用可能な簡便法として用いられている。しかし、この方法を利用できる基質は、結晶性のキラル化合物のうち10%に満たない「ラセミ混合物」に限られ、残りの90%を占める「ラセミ結晶 (ラセミ化合物結晶やラセミ混晶)」については、単純な再結晶によるラセミ体の光学分割法は不可能と、過去一世紀以上に渡って信じられていた。</p> <p>1996年に、田村らは、ある種のキラルなグリセロール誘導体塩のラセミ結晶が、単純な再結晶によって光学分割を起こす事例を発見し、この現象を「優先富化現象」と命名した。優先富化現象の大きな特徴は、(a) 「ラセミ化合物型ラセミ混晶」について適用可能で、(b) 外部キラル環境は不要で、(c) 母液中で一方の鏡像異性体の大きな富化 (最高100% <i>ee</i>) が生じ、(d) 析出結晶中では他方の鏡像異性体がわずかに富化 (5% <i>ee</i> 程度) する点である。また、ラセミ体もしくは低い鏡像異性体過剰率 (10% <i>ee</i> 以下) の非ラセミ体が結晶として存在すれば光学分割が可能であるため、新しい光学分割法として広く利用できる可能性を秘めている。これまでの研究により、優先富化現象のメカニズムには、ホモキラルな一次元鎖を成分とするヘテロキラルな準安定結晶から、ヘテロキラルな二量体鎖構造をもつ安定結晶への「溶媒アシスト型固相多形転移」が関与していることが判明していた。</p> <p>本論文では、優先富化現象を誘起する多形転移様式の系統化と、この現象の適用範囲の拡張を目的として行われた研究の成果が述べられている。第1章は序論であり、本研究の目的について述べている。第2章では、優先富化現象を示す新たな多形転移様式を発見している。同時に、これまでに明らかにされてきた優先富化現象と関係する結晶構造の系統的な分類を行っている。第3章と第4章では、優先富化現象の適用範囲の拡張を目指し、「ラセミ化合物結晶」に分類されるアミノ酸への適用を検討し、成功した結果を述べている。</p> <p>第1章では、これまで優先富化現象を示すことが明らかとなっている化合物について、必須分子構造と多形転移様式、およびそのメカニズムについて概説した後に、研究の目的について述べている。</p> <p>第2章では、新たに合成したキラルなグリセロール誘導体塩のうちの5種類が、これまでとは異なる多形転移様式によって優先富化現象を示すことを明らかにした。また、キラルなグリセロール誘導体塩について、優先富化現象が発現した場合に析出する非ラセミ混晶の結晶構造を、こ</p>			

れまでに4種類明らかにしてきた。一方、優先富化現象を発現しない類縁化合物の析出結晶の結晶構造を数種類明らかにしてきた。しかし、これらの結晶構造は、発見順に命名され、系統的な分類ではなかった。そこで申請者は、結晶構造の系統的な分類を行うため、水素結合様式を規格化して表すグラフセット表記法に従って、優先富化現象を発現する化合物としない化合物について、それぞれの結晶構造の水素結合様式を表記し、それらを比較した。この研究により、優先富化現象の一般性に関する新たな知見を得た。

第3章では、これまで「ラセミ化合物結晶」に分類されるため、単純な再結晶による光学分割は不可能と考えられていたアミノ酸についても、優先富化現象が適用可能であることを示した。すなわち、キラルなグリセロール誘導体塩について明らかにされてきた、優先富化現象が発現するための4つの必要条件が、「ラセミ化合物結晶」として存在する代表的なアミノ酸についても適用可能であるか否かについて検討している。その結果、それらの条件のすべてを満足するアラニンとロイシン、およびヒスチジンが、優先富化現象を示すことが確認された。

第4章では、「ラセミ化合物結晶」に分類される、アミノ酸とアキラルなカルボン酸の共結晶を合成し、それらの優先富化現象による光学分割の可能性が検討されている。優先富化現象が発現するための必要条件の一つである「過飽和溶液からの結晶化の際の固相多形転移」は、結晶格子内での分子間の水素結合の組み替えによって引き起こされる。そのため、単一成分結晶よりも自由度が高い二成分結晶の方が固相多形転移を起しやすいと考え、二成分結晶の一種である共結晶に注目している。すなわち、結晶工学の手法を用いて、単独では優先富化現象を示さなかったアミノ酸を共結晶化させることにより、多形転移を示すラセミ混晶に変換出来るのではないかと推測し検討した結果、フェニルアラニン・フマル酸およびヒスチジン・フマル酸の2種類の共結晶が効率的な優先富化現象を示すことを明らかにした。

第2章で述べられているように、優先富化現象が起こるためには、分子が比較的緩くパッキングしている二成分結晶中で多形転移が起こる必要がある。第3章では、「ラセミ化合物結晶」に分類されるアミノ酸についても多形転移が起これば、優先富化現象が起こる可能性が高いことを示した。第4章では、二成分結晶の一種である共結晶に着目し、アミノ酸単体では優先富化現象が起こらない場合でも、アキラルなカルボン酸と共結晶化させることにより多形転移を誘起させ、効率的な優先富化現象を発現させることが可能であることを示した。本研究により、一般的なラセミ化合物についても優先富化現象を発現するためには、次の5つの条件が満足される必要があることを示した。(1) 「ラセミ化合物結晶」が高い共融点 ee をもつこと。(2) 過飽和溶液中でホモキラルな一次元鎖が安定に存在すること。言い換えるならば、鏡像異性体の溶解度がラセミ体より高いこと。(3) 安定結晶構造中にホモキラルな一次元鎖とヘテロキラルな二量体鎖を含むこと。(4) 過飽和溶液からの結晶化の際に固相多形転移が起こること。(5) 析出結晶は非ラセミ混晶であること。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、近年、田村らにより発見された優先富化現象を誘起する多形転移様式の系統化と、この現象の適用範囲の拡張を目的として行われた研究の成果について報告している。すなわち、新たな分子構造をもち、「ラセミ化合物型ラセミ混晶」に分類される一連の化合物を合成し、構造有機化学・結晶化学・物性測定の高最先端手法を駆使して、分子構造・多形転移様式・結晶構造と優先富化現象との相関関係を明らかにすることにより、優先富化現象を誘起させるための必要条件の一般化とそのメカニズムの解明について検討している。また、「ラセミ化合物型ラセミ混晶」以外の物質についての優先富化現象の適用の可能性を探るため、「ラセミ化合物結晶」に分類されるアミノ酸やアミノ酸・ジカルボン酸共結晶について優先富化現象の可否を検討している。

申請者は、第二章で、優先富化現象を示すことが明らかとなった化合物の分子構造に注目し、合成化学的手法を用いてその分子構造を化学修飾し、新しい6種類の誘導体を合成している。それらについて優先富化現象の可否を検討した結果、5種類の誘導体が新たに優先富化現象を示すことを明らかにしている。ついで、単結晶または粉末試料を用いた結晶構造解析と、リアルタイム全反射赤外分光法を用いた多形転移プロセスの追跡によって、分子構造と多形転移様式との関係について、これまで見出されてきた誘導体の場合と対比させて議論した。その結果、申請者が今回検討した誘導体では、多形転移後に得られる析出結晶中に溶媒として用いたエタノールを包接した結晶構造をもつことが明らかとなった。溶媒を包接した結晶構造は、優先富化現象では初めての発見であり、優先富化現象を誘起する新たな多形転移様式を見出したことになる。この成果は、優先富化現象のメカニズムの柔軟性と多様性を示すものであり、今後、優先富化現象の一般化を目指す際の貴重な情報となるであろう。

次に申請者は、優先富化現象のメカニズムの中で最も重要なプロセスである準安定多形から安定多形への多形転移時に起こる水素結合の組替えについて、その様式を系統的に分類する手法を検討している。その結果、水素結合様式の分類法であるグラフセット表記法を用いることにより、優先富化現象を示す誘導体と示さない誘導体の結晶構造の違いを表記的かつ視覚的に示すことに成功している。本研究成果は優先富化現象のメカニズムの理解を容易にした点で大変意義深い。

第三章では、優先富化現象の「ラセミ化合物結晶」への適用の可否を検討している。これまで優先富化現象を示した「ラセミ化合物型ラセミ混晶」と、「ラセミ化合物結晶」との二成分融点図を比較することにより、高い共融点 ee (鏡像異性体過剰率) を持つ「ラセミ化合物結晶」が「ラセミ化合物型ラセミ混晶」と類似の性質を示すと予想した。さらに、エネルギー差が小さい二つの多形が存在し、準安定形から安定多形への多形転移が起るのであれば、優先富化現象が誘起されるのではないかと考え、種々検討を行っている。モデルケースとして、典型的な「ラセミ化合物結晶」であるアミノ酸を用いたところ、アラニンとロイシン、およびヒスチジンが優先富化現象を示すことが明らかとなった。この3種類のアミノ酸がいずれも、(1) 中～高程度の高さの共融点 ee を有し、(2) 鏡像異性体の溶解度がラセミ体よりも高く (2倍

以上)、(3) 安定結晶中にホモキラルな一次元鎖とヘテロキラルな二量体鎖構造を共に含み、(4) 過飽和条件下における結晶化の際に多形転移を起こし、(5) 非ラセミ混晶が析出することを、明らかにしている。したがって、これらの結果から、上記の5条件を満たすことが、「ラセミ化合物結晶」が優先富化現象を発現するための必要条件となることを示した。この成果は今後、優先富化現象を示す新物質探索のための有用な指針となるであろう。

最後に申請者は、第四章で述べているように、これまで優先富化現象の研究の対象としてきたグリセロール誘導体塩が、アンモニウムスルホナート塩構造をもつ二成分結晶であり、比較的緩い分子のパッキングのために結晶中で多形転移を起こしやすい点を考慮して、同じ二成分である共結晶に着目している。すなわち、アミノ酸とアキラルなジカルボン酸の共結晶について、優先富化現象の適用の可否を検討した。まず、優先富化現象の発現に必要な5つの条件を満たす共結晶について、ケンブリッジ結晶構造データベース上での検索を行った。その結果、フェニルアラニン・フマル酸とヒスチジン・フマル酸の2種類の共結晶が、共に上記5つの条件を満たし、優先富化現象を示すことを明らかにした。これは、結晶工学的手法を用いることにより、優先富化現象を発現する「ラセミ化合物結晶」の合成が可能であることを示した最初の例であり、優先富化現象の一般性を拡張した点で大変意義深い。

以上のように、本論文は優先富化現象のメカニズムを検討することにより、同現象を誘起させるための必要条件を提案したのみならず、実際に「ラセミ化合物結晶」に分類されるラセミ体についても優先富化現象が拡張可能であることを示している。このように、本論文は、生命のキラリティーの起源とも深く関係する「キラル対称性の破れ」に関する貴重な発見を含んでおり、人間・環境学研究科相関環境学専攻分子・生命環境論講座の設立の趣旨にふさわしい研究であると認められる。よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成24年1月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降