

氏 名	ほり ぐち まさ ひろ 堀 口 雅 弘
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	人 博 第 419 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 相 関 環 境 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Development of Structurally Selective Preparation Methods of Organic Crystals by Controlling the Polymorphism or the Arrangement of Guest Molecules (結晶多形制御またはゲスト分子の配列制御による構造選択的な有機結晶作成法の開発)
論文調査委員	(主 査) 教 授 田 村 類 教 授 山 本 行 男 准教授 津 江 広 人 准教授 伊 藤 義 勝

論 文 内 容 の 要 旨

今日、特に医薬品・農薬や機能性材料の分野で、エナンチオマー（鏡像異性体）を成分とする光学活性な有機物質にたいする需要が高まっている。これまで光学活性な有機物質の入手法として、「ラセミ体の光学分割法」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世紀にルイ・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現象である「優先晶出現象」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、この方法を適用できる基質は、キラル結晶の混合物である「ラセミ混合物（コングロメラート）」に限られる。しかし、ラセミ混合物は結晶性のラセミ体のうち10%未満を占めるに過ぎず、残りの90%を占める「ラセミ結晶（ラセミ化合物やラセミ混晶）」については優先晶出法を適用できないと、過去一世紀以上に渡って考えられていた。

1996年に、田村らはある種のキラルなグリセロール誘導体のラセミ結晶が単純な再結晶によって容易に光学分割を起こすという異常な現象を発見し、これを「優先富化現象」と命名した。その後の研究により、「優先富化現象」と「優先晶出現象」ではメカニズムがまったく異なり、前者の特徴は、(a) 母液中でエナンチオマーの富化（エナンチオマー過剰率は最高100%）が生じる点と、(b) 純エナンチオマー体が結晶である必要はなく、ラセミ体もしくは低いエナンチオマー過剰率（10%以下）の非ラセミ体が結晶であれば光学分割が可能となる点である。

本論文の中の第1章と第2章の研究は、優先富化現象の適用範囲の拡張を目的として、計画し実行された。また、第3章では、前2章で取り扱われた結晶多形と結晶中の分子配列制御の問題を、化学反応の立場から検証することを目的として行われた。

第1章では、優先富化現象の重要なメカニズムである多形転移に及ぼす置換基の影響について考察した。これまでの研究によって末端に嵩高い置換基をもつグリセロール誘導体は、末端置換基間の立体反発により多形転移を起こさず、その結果、優先富化現象も示さないと考えられていた。しかし、今回、申請者が検討した、末端に嵩高いフェノキシ基をもつ3種類のグリセロール誘導体は、いずれも優先富化現象を示すことが明らかとなった。さらに、これまでに見られた多形転移様式（ γ 形から δ または ε 形）とは異なって、末端置換基間の立体反発を避けるように多形転移が起こり、優先富化現象が誘起されることが判明した。そこで、これまでに研究されたグリセロール誘導体と今回検討したフェノキシ基をもつ誘導体について、分子構造と多形転移様式の相関関係を検討し、新しい多形転移のメカニズム（ γ 形から α_1 形）を提案した。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が得られた。

第2章では、優先富化現象を示さない化合物について、優先富化現象を誘起させるための一般的方法として、2つの互い

に補完的な手法を提案した。一つは、分子構造を化学修飾して結晶構造中に新たな分子間相互作用を導入することにより、所望の結晶多形である α_1 形を多形転移後に析出させるものである。種々検討の結果、分子末端のフェノキシ基のパラ位をフッ素で置換することにより、分子間で弱いC-H $\cdots$ F水素結合が形成され、その結果、 α_1 形多形が安定化され、優先富化現象が誘起されることを見出した。析出した結晶多形が α_1 形であることを確認するために、コンピューターシミュレーション法である実空間法を用いて、放射光を用いて測定した粉末X線回折データから、結晶構造解析を行った。また、優先富化現象を誘起させるためのもう一つの手法として、「エピタキシャル転移」の利用を検討した。エピタキシャル転移とは、過飽和溶液からの再結晶時に、適切な種結晶を添加し、その種結晶の表面上で強制的に所望の多形転移を誘起させる手法である。本論文では、 γ 形から μ 形への多形転移が起こるために優先富化現象を示さない化合物について、その過飽和エタノール溶液中に類似化合物の α_1 形結晶を5重量パーセントほど種結晶として加えることにより、エピタキシャル転移が起こり、優先富化現象が誘起されることを示した。さらに、これらの結果から、優先富化現象が起こるためには、 γ 形から α_1 形への多形転移が必須であり、 γ 形から μ 形へ転移する場合には優先富化現象を示さないことが明らかとなった。

第1章と第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った。第3章では、二成分結晶中で選択的な光化学反応が起こり易い性質を利用した研究について述べている。すなわち、結晶中におけるホスト分子との塩形成によるゲスト分子の配列制御と、その固相光化学反応への応用について検討した。一般に、結晶中における光化学反応では、反応物質の配列によって反応効率と位置・立体選択性が制御されることが知られている。そこで、ゲスト分子と酸塩基塩を形成するホスト分子を用いて結晶中のゲスト分子の配列を制御し、選択的な結晶相光化学反応が可能か否かについて検討した。本研究では合計6種類のホスト分子について検討し、その結果、2種類のホスト分子を用いた場合に、反応生成物として溶液反応では見られない特殊な構造をもつ化合物が選択的に生成することを見出した。また、検討したすべての塩結晶の単結晶X線結晶構造解析を行い、結晶中のゲスト分子の配列と光化学反応の選択性との相関関係について合理的に説明した。

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の一般性と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の報告である。即ち、新しい分子構造をもつ一連の化合物を合成し、構造有機化学・結晶化学・計算化学の各最先端手法を駆使し、分子構造・多形転移様式・優先富化現象の有無についての相関関係を明らかにすることにより、優先富化現象の一般性を検討している。また、優先富化現象の研究で扱った二成分結晶の別の側面である、結晶中で選択的な反応を起こしやすい性質に着目し、ホスト分子との塩形成によってゲスト分子の配列を制御し、立体選択的な固相光化学反応への応用の可能性についても検討している。

申請者はまず、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着目し、その分子構造の一部を合成化学的手法を用いて化学修飾し、新しい3種類の誘導体を合成した。ついでそれらの誘導体について優先富化現象の有無を検討した結果、いずれも明確に優先富化現象を示し、さらに、これまで見られなかった新たな多形転移様式が同現象を誘起することを見出した。そこで、単結晶または粉末サンプル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を行い、分子構造と多形転移様式との関係について、既に報告された誘導体の場合と対比させて議論した。その結果、分子の末端が立体的に小さい化合物では、既に明らかにされている多形転移様式にしたがって水素結合が結晶中で再配列するのに対して、申請者が今回検討した分子末端に嵩高い置換基をもつ誘導体では、末端置換基間の立体反発を避け、これまでとは逆の方向に分子が移動して水素結合の再配列が起こり、新たな多形が生成することにより優先富化現象が誘起されることが明らかとなった。この成果は優先富化現象の柔軟性と多様性を示すものであり、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。

次に申請者は優先富化現象を示さない化合物について、優先富化現象を強制的に誘起させるための手法について検討した。その結果、優先富化現象を示さない誘導体に新たな置換基を化学修飾により導入することにより、優先富化現象を効率よく誘起させることに成功した。その際の置換基の役割については、分子構造と結晶構造の相関関係を明らかにすることにより議論している。また、擬似結晶核の添加による多形転移様式への影響についても検討し、既に報告されているエピタキシャ

ル転移による多形転移様式の制御法が、申請者の見出した新たな多形転移様式に対しても有効であることを明らかにした。さらに、用いた擬似結晶核の結晶構造と誘起される結晶多形転移との関係について、結晶化学的に合理的な説明を行った。こうして、申請者は優先富化現象を誘起させるための多形転移様式の制御法を2つ提示した。すなわち、一つは、置換基の導入により分子間に新たな相互作用を発生させ、目的とする結晶多形を安定化する手法である。もう一つは、擬似結晶核の添加による多形転移様式の制御を行う手法である。本研究は優先富化現象の一般性を拡張した点でたいへん意義深く、今後、この研究で用いられた手法が類似の目的のための一般的手法として使用されるものと期待される。

最後に申請者は、優先富化現象の研究を通して明らかにしてきた、二成分結晶の性質を利用して、結晶中における分子配列の制御を検討した。また、その結晶相光化学反応性について検討し、反応前の結晶構造と反応生成物の分子構造から、結晶構造と光化学反応性との相関関係について議論した。その中で、申請者は7つの新たな二成分結晶を作製し、結晶相光化学反応を行った結果、そのうち2種類の結晶において、溶液中では起こりえない特異的な反応が選択的に進行することを見出した。ついで、全ての結晶について結晶構造解析を行い、この特異な反応性が結晶中における分子の数オンGSTROOMオーダーの配列の違いに起因することを合理的に説明した。本研究は、二成分結晶の高い反応性と結晶相反応の高い立体選択性を実証したものであり、この結果は結晶相反応の制御性と多様性を明らかにした点で高く評価される。

以上のように、本論文は優先富化現象の新しいメカニズムを解明し、同現象の誘起のための方法論を提供したのみならず、生命のホモキラリティーの起源とも密接に関わるキラリティーの対称性の破れ現象について、新たなモデルを提供するものであり、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20年1月25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。