

氏 名	藤 本 大 輔
学 位 の 種 類	博 士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	人 博 第 210 号
学位授与の日付	平成 15 年 5 月 23 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 人 間 ・ 環 境 学 専 攻
学位論文題目	ラセミ結晶の新しい光学分割現象 (優先富化) のメカニズムの解明と一般化

論文調査委員 (主 査) 教授 田 村 類 教授 山 口 良 平 教授 山 本 行 男

論 文 内 容 の 要 旨

今日、医薬品、農薬、食品、香料、機能性材料を扱う各分野で、鏡像異性体 (対掌体またはエナンチオマーとも呼ばれる) を成分とする光学活性な有機物質にたいする需要が年々高まっている。光学活性な有機物質の一般的な入手法として、(1) 通常的人工合成で得られるラセミ体物質を両鏡像異性体に分離する「光学分割法」と、(2) 一方の鏡像異性体のみを選択的に合成する「不斉合成法」が知られている。特に、医薬品や有機機能性材料の開発時のように、大量に両鏡像異性体を同時に必要とする場合には、前者の光学分割法が有効となる。さらに、「光学分割法」の中でも、結晶性のラセミ体物質の単純な再結晶により鏡像異性体を分離する方法が、最も経済的で簡便と考えられる。しかし、この再結晶法を適用できるのは、19世紀にパスツールが発見したキラル結晶の混合物である「ラセミ混合物」の場合に限定され、鏡像異性体対を成分とする「ラセミ結晶」の場合には原理的に不可能であると考えられていた。しかし、最近この定説を覆すべく、「再結晶によるラセミ結晶の光学分割が可能な場合がある」ことが、はじめて我々本研究科グループにより明らかにされ、この新しい現象は「優先富化現象 (Preferential Enrichment)」と命名された。

本論文は、このラセミ結晶の新しい光学分割現象である「優先富化現象」のメカニズムを、構造有機化学、結晶化学、計算化学の各最先端手法を用いて、解明することを目的としたものである。

序論では、これまでに明らかにされた「優先富化現象」の特徴と、従来の研究成果を基にして推定された「優先富化現象」のメカニズムについて述べている。すなわち、「溶液からの結晶化の際に起こる結晶多形転移」のメカニズムと対比させることにより、「優先富化現象」を合理的に説明している。最後に、この推定メカニズムを実証するために用いた諸実験手法について述べている。

第一章は、有機構造論的立場から「優先富化現象」について検討した結果をまとめている。すなわち、これまでに「優先富化現象」を示すことが明らかとなった化合物の誘導体を種々合成し、それらについて「優先富化現象」の有無と分子・結晶構造の相関関係を議論している。その結果、合成した22の新化合物のうち、3化合物が新たに優先富化現象を示すことを明らかにした。ついで「優先富化現象」を示した化合物と、「優先富化現象」を示さなかった化合物のうち、単結晶が得られた11の化合物について、単結晶X線構造解析を行い、「優先富化現象」と結晶構造との間に相関関係があることを見出している。

第二章は本論文の中核を成し、「優先富化現象」のメカニズムの中で最も重要なプロセスと考えられる。「準安定結晶相から安定結晶相への固相型多形転移」を実証することに成功している。すなわち、溶液からの結晶化プロセスを全反射赤外分光法や示差走査熱量分析法を用いて追跡し、化合物の種類に依存して多形転移が速い場合と遅い場合とがあることを見出し、それぞれの場合について多形転移のメカニズムを検討している。この際、準安定結晶相や安定結晶相の結晶構造の解析が必須となるため、単結晶が得られない場合には、モンテカルロ法とリートベルト精密化法を併用する実空間法により、粉末X線回折データからの結晶構造解析に挑戦し、これに成功している。

第三章では、母液中での鏡像体過剰率上昇の直接的な原因と考えられる「多形転移後の結晶相からの一方の鏡像異性体の選択的再溶解」が、「準安定結晶相から安定結晶相への多形転移」に続いて生じることを示し、準安定結晶相と安定結晶相の結晶構造の比較により、そのメカニズムを提唱している。

第四章では、一章から三章までの結果を踏まえて、「優先富化現象」全体のメカニズムを提唱している。このメカニズムは、「優先富化現象」が生じる場合とそうでない場合とを合理的に説明しうる一般性の高いものである。今後、このメカニズムを基にした化合物の探索が進み、「優先富化現象」が一般的な光学分割現象として認知されることを願って、結びとしている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、従来の結晶化学上のある定説を覆す新現象である、「鏡像異性体対を成分とするラセミ結晶の光学分割現象」（「優先富化現象」と命名）のメカニズムについて、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て検討し、その解明に成功した経緯を述べている。

申請者は、まず「優先富化現象」を示すことが既に明らかとなっている化合物の分子構造に注目し、その分子構造中の2ヶ所の部分構造を合成化学的手法を用いて化学修飾し、合計22種類の新しい誘導体を合成している。そのうちの3種類の化合物が新たに「優先富化現象」を示すことを見出し、X線結晶構造解析によりそのラセミ体の分子構造と結晶構造の因果関係を明らかにすることにより、「優先富化現象」が生じるために必須の分子構造について議論している。その結果、これまでに合成された化合物と今回新たに合成された22種類の化合物とは、その結晶構造中の分子間相互作用（水素結合、CH- π 相互作用、 π - π 相互作用、CH- π 相互作用、ハロゲンX-O相互作用、静電相互作用）の種類と様式に基づいて4グループに分類され、そのうちの2グループが「優先富化現象」を示すことが明らかとなった。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りうるであろう。

上記の合成実験と並行して、申請者は「優先富化現象」のメカニズムの中でも最も重要なプロセスであると考えられている「準安定結晶相から安定結晶相への固相型多形転移」を実証するために、溶液中や懸濁液中でのリアルタイム全反射赤外分光法や析出結晶の示差走査熱量分析により、そのプロセスの追跡が可能な新化合物を2種類見つけ、それぞれの多形転移のメカニズムの解明に成功している。この際、準安定結晶相や安定結晶相の結晶構造解析が必要となるが、単結晶が得られない場合には、モンテカルロ法とリートベルト精密化法を併用する実空間法を用いることにより、粉末X線回折データからの結晶構造解析に成功している。本研究は「溶液からの結晶化における固相型多形転移のメカニズム」を明らかにした最初の例であり、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予想される。

最後に、申請者はこれらの研究成果を総合的に判断して、「優先富化現象」のメカニズムを提唱している。「優先富化現象」は溶液からの結晶化の際に生じる複数のプロセスが協奏的に進行するため、それぞれのプロセスの役割と相互関係について詳細に議論している。その結果、（1）ラセミ体の溶液中におけるホモキラルな超分子会合構造の優先的な生成、（2）このホモキラルな超分子会合構造を保持した準安定結晶相の生成、（3）結晶成長の初期段階での準安定結晶相から安定結晶相への多形転移によるヘテロキラルな結晶相の生成、（4）ヘテロキラルな結晶相内部での部分的崩壊による一方の鏡像異性体の選択的再溶解、（5）結晶成長に伴う不斉識別による母液中での一方の鏡像異性体の富化、の一連のプロセスによりメカニズムを説明可能であることを明らかにしている。本研究は、「溶液からの結晶化プロセスのメカニズム」を解明した最初の例でもあり、結晶化学的にたいへん意義深く、今後、この研究で用いられた手法は結晶工学の発展に大きく貢献するものと期待される。

以上のように、本論文は「優先富化現象」のメカニズムを解明するとともに、「生命のキラリティーの起源」とも密接に関係する鏡像異性体の不斉識別のメカニズムの解明に必要な方法論を提供するものであり、人間・環境学研究科人間・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15年3月4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。