

|          |                                                                                                                                        |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名      | レブ ジョルト<br>LEPP ZSOLT                                                                                                                  |
| 学位(専攻分野) | 博士 (人間・環境学)                                                                                                                            |
| 学位記番号    | 人 博 第 168 号                                                                                                                            |
| 学位授与の日付  | 平成 14 年 9 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・環境学研究科人間・環境学専攻                                                                                                                      |
| 学位論文題目   | Studies on Preferential Enrichment: Synthesis, and Crystallographic and Computational Analyses.<br>(優先富化現象に関する研究: 合成, 結晶構造解析, 計算による解析) |
| 論文調査委員   | (主 査)<br>教授 田 村 類 教授 玉 田 攻 教授 山 本 行 男                                                                                                  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

19世紀半ばにパスツール一門により、ラセミ体の結晶の一種であるラセミ混合物結晶（キラル結晶の混合物）の光学分割現象が発見されて以降、原理上、これとは別種のラセミ結晶の光学分割は不可能と考えられていた。しかし、この定説に反して、最近ある一群のラセミ結晶の新しい光学分割現象が田村らのグループにより発見され、「優先富化現象」と命名されている。

本論文は、鏡像異性体を成分とするラセミ体の有機結晶の新しい性質である、この「優先富化現象」をとりあげ、その現象を支配している分子と結晶の構造的因子を、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析することを目的とするものである。

序論は、両鏡像体を成分とするラセミ結晶の優先富化現象の特徴の説明と、これまでに提唱されてきたメカニズムについて述べている。溶液中の分子の会合構造から結晶化に至る一連のプロセスと対比させることにより、このメカニズムを説明している。最後に、本論文が優先富化現象の推定メカニズムの如何なる点に注目し、何を明らかにしようとしたかを明言している。

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構造の相関関係について議論している。その結果、合計17種類の新化合物を合成し、そのうちの 하나가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この化合物と、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5種類について、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相関関係についても論じている。

第二章は本論文の中核であって、単結晶 X 線構造解析法によってではなく、粉末 X 線回折データを用いた直接空間法による結晶構造解析を実行し、この結果を基にして、結晶化学的立場から優先富化現象のメカニズムについて議論している。従来より有機化合物は分子の異方性が大きいために、単結晶が生成しにくいものが多いことが知られている。事実、優先富化現象を示す化合物やその関連化合物についても単結晶が得られず、そのため構造解析が困難な場合が見られた。また、一般的に準安定な結晶は多形転移を起こしやすいため、単結晶を得ることは容易ではない。これらの点に着目して、優先富化現象のメカニズム解明の鍵と考えられる準安定微粉末結晶について、リートベルト法（基本計算：最小二乗法）を用いて1種類の、モンテカルロ法を用いて2種類の結晶構造解析に成功している。この結果により、結晶構造解析における直接空間法の有用性が示された。ついで、これらの結晶構造に基づいて、優先富化現象の鍵プロセスと考えられる結晶多形転移のメカニズムについて論じている。

第三章は分子力学法と分子動力学法を用いる溶液中での安定分子会合構造の予測と結晶多形間の結晶エネルギーの比較について述べている。一般に溶液中の分子の会合状態を把握することは、困難な場合が多い。特に、本研究で要求されているように、ラセミ体の溶液において、ホモキラルとヘテロキラルのいずれの分子会合構造がより安定かを示す直接的な手法は

存在しない。これに対して、溶液中における分子会合構造がある程度予想可能な場合には、その構造を初期構造として用いる分子動力学計算法が有効であり、実際に優先富化現象を示す化合物が溶液中でホモキラルな超分子構造を優先的にとらうことを示している。また、優先富化現象を示すいくつかの化合物について、実際に得られた結晶と予想される結晶多形の結晶エネルギーを分子力学計算により算出し、それらを比較することにより、多形転移の可能性について検討している。その結果、実験事実とかなりよく一致することが判明し、この手法が結晶多形転移の予測に使用できる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

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。これに伴い、近年、人工合成で得られるラセミ体物質の光学分割法が種々開発されているが、中でも大量に両鏡像異性体を分割できる経済的な方法として、結晶性のラセミ体物質の古典的な再結晶による光学分割法が最も有利な手法と考えられる。しかし、この方法が利用できるのは、キラル結晶からなるラセミ混合物の場合に限られ、一般的なラセミ結晶の場合には不可能と考えられていた。

本論文は、この不可能を可能とした新しい光学分割現象である「優先富化現象」について、構造有機化学、結晶化学、計算化学の立場から、それぞれの最先端手法を駆使して、これまでに提唱されているメカニズムの妥当性について検討を試みたものであり、以下のような成果をあげた。

申請者は、まず、優先富化現象を示す化合物の分子構造の2ヶ所に注目し、合成化学的手法を用いて17種類の誘導体を合成している。そのうちの1つの化合物が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結晶構造を明らかにしている。ここで特筆すべき点は、優先富化現象を示さなかった化合物のうち5種類のラセミ体についても結晶構造解析を行い、そ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、優先富化現象に及ぼす分子の必須構造に関して多くの情報をもたらした点にある。今後この成果は、新物質探索の際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を示す物質が全般に質の良い単結晶を与えにくいという、この種の物質に特有な性質に気づき、多形転移について多くの情報を含んでいると考えられる微粉末結晶のX線回折パターンから結晶構造を直接解析する実空間法に関心をもち、種々のプログラムを駆使して、結晶格子中の不斉単位内の分子の自由度が18までの結晶に適用可能な解析手順を確立している。この方法は、実験室レベルのX線回折装置を使用して得られる回折データがそのまま使え、かつ実験室のコンピューターを使って解析可能であるため、画期的な成果と言える。申請者は、実際にこの手法を用いて3種類の結晶構造の解析に成功している。今後この成果は、まだ限界はあるものの、かなりの程度で結晶構造未知の微粉末結晶の解析に適用可能と期待できる。

また、申請者はこれらの研究と並行して、溶液中におけるキラルな分子の会合様式およびその超分子構造を推定するのは、特殊な場合を除いて困難であることに着目し、計算化学を用いてその超分子構造を推定する方法について検討している。その結果、分子動力学法を適用することによりそれが可能であることを見出している。その際、類似物質の安定結晶または準安定結晶の構造中に存在する超分子構造を初期構造として利用することにより、効率的な計算が可能であることも明らかにしている。続いて申請者は、安定結晶と共にその存在が推定される準安定結晶多形の相対的安定性を評価するために、分子力学法を用いて両結晶の結晶エネルギーを計算により求めている。この際、いかなる力場を用いた時に信頼性の高い結果が得られるか、また単位格子を何個どの方向へ積み重ねたモデルが適当かについて検討し、周期境界条件を用いた信頼性の高い計算手順を明らかにしている。これらの手法は、今後新規物質の結晶多形の予測にも適用可能と考えられる。

以上のように、本論文は優先富化現象について提唱されたメカニズムの検証を行うと同時に、生命現象とも密接に関係する結晶化プロセスのメカニズム解明に必要な種々の方法論を開拓したものであり、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14年5月23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。