

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	モ ハ メ ド ア フ デ ュ ラ カ ー ン Mohammed Abdullah Khan
学位の種類	博 士 (理学)
学位記番号	理 第 4 6 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Thermodynamic study on chiral compounds in liquid state (液体状態におけるキラル化合物の熱力学的研究)
論文審査委員 (主 査)	教授 木 村 隆 良
	(副主査) 教授 宗 像 惠
	(副主査) 教授 柏 村 成 史

生命現象に必須である多くの重要な分子は互いに重ねあわせができない鏡像体が存在することが古くから知られ、合成化学、臨床化学や生物学など多くの分野において非常に実用的に重要な課題である。Pasteur が発見して以来、その重要性は認知されていた。しかしこのエナンチオマーの活性の違いのなかで最も驚異的な例は、1960 年代に鎮痛薬サリドマイドとして売り出された 3-(*N*-phthalimido)glutarimide である。ラセミ体の投与の結果、数百例に及ぶ奇形児の誕生により、薬理活性が再度認識され、*R*-(+)エナンチオマーに薬効があり、*S*-(-)体に催奇性があることが発見された。その後医薬や食品利用のため、化合物のエナンチオマーの分離技術が進歩した。しかるにエナンチオマーあまりにもその性質が似ているため系統的な分子間力など分子物性の研究がなされていない。

本研究では分子間相互作用と立体特異的な分子構造を基礎とした生物とバイオミミック系での分子識別と分子挙動のメカニズムを解明するため、モデル化合物系の系統的な研究を行なった。本研究における分子集合状態は (I) 液体状態にあるキラル化合物と (II) 固体キラル化合物の溶液中での状態の 2 つのカテゴリに分けることができる。液体のエナンチオマー系はそれらの間の直接的な相互作用を明らかにすることができる。一方、固体エナンチオマー溶液の相互作用の解明はエナンチオマーの構造による溶媒の効果についての知見を明らかにすることができる。相互作用と希釈によるエンタルピー^E 測定は超高感度伝導式双子型微少熱量計を改良した 0.8 ml の混合容器を用いて行なった。溶液の密度測定は高精度の密度測定が可能手順を組み立てた振動式密度計を用い、(298.15±0.002)K で 6 桁の密度測定を行なった。

固体キラル化合物について

2,3-dihydroxybutanedioic acid(DHBA)系について、その水溶液及びエタノール溶液の体積変化を精密測定し、モル体積の 0.001%程度の極僅かではあるが水溶液系では混合により体積収縮を示し、エタノール溶液では混合により体積膨張を示すことを見出し、DHBA が水及びエタノール溶液中において異なる体積効果を有することを明らかにした。さらに DHBA 水溶液及びエタノール溶液での *D* 体と *L* 体との H^E の実験結果は両系共に、ヘテロキラル化合物と混合することでホモキラル化合物のみで存在する場合よりも熱力学的に安定化し、また、その安定性が溶液濃度の増加と共に減少することを示した。水溶液系はエタノール系よりも 0.5%から 5%の全ての濃度領域において混合による安定化が大きいことが明らかになった。また構造の類似したジカルボン酸系について、官能基の位置とエナンチオマーの相互作用についての知見を得るため、さらに 4 のジカルボン酸 (HBA, 2-hydroxybutanedioic acid; MBA, 2-methylbutanedioic acid; MPA, 2-methylpentanedioic acid; HMBA, 2-hydroxy-2-methylbutanedioic acid) 系エタノール溶液について熱力学的に検討した。まず測定した系において体積が濃度に対して直線的な変化を示し、部分モ

ル体積変化及び見かけのモル体積との比較から、両者の差は非常に微小であることが示された。種々の濃度におけるジカルボン酸エタノール溶液の H^E は DHBA エタノール系と濃度依存性は異なるものの非常によく似た挙動を示した。様々な 0.5 %ジカルボン酸エタノール溶液における擬二成分系の D 体のモル分率 $f_D = 0.5$ での混合によるエンタルピー的安定化の順列は次のようになった：



DHBA のエタノール溶液は部分モル体積、見かけのモル体積および H^E の挙動はジカルボン酸系とほぼ同様の熱力学的挙動を示した。 H^E は全てのカルボン酸エタノール系は HDDBA 系とよく似た挙動を示した。全ての系において H^E が発熱であることから、相互のエナンチオマー同士を混合させる場合、単一エナンチオマーで存在するよりも熱力学的に安定化することが明らかになった。エナンチオマー溶液の溶液濃度を増加させると混合による安定化が減少し、既に溶媒和圏を構築しているエナンチオマーは、希薄溶液の中で更に第二または多重溶媒和圏を形成することが可能と考えられる。しかし濃度の高い溶液中では溶媒分子が十分にないために多重溶媒和圏を形成することが難しいと考えられ、溶液濃度の増加に対する安定性の減少の理由と考えられる。測定したジカルボン酸の 0.5 % エタノール溶液の混合エンタルピーの比較より、MPA は MBA よりも熱力学的に安定であり、HBA の安定性は HMBA よりも大きいことを示している。これらジカルボン酸系に関する違いは 2 位の炭素原子につくメチル基と水酸基にあると考えられ、種々の置換基はそれぞれに異なった疎水性相互作用を構成する能力を有していることから同様に置換基の位置も重要な意味を持つことが明らかになった。二つの化合物間の分子の両端に位置するカルボキシル基間の相互作用は、カルボキシル基の立体障害によって疎水性相互作用が減衰し、その効果はアルキル鎖が長くなるにつれて弱まると考えられる。一方、水酸基-水酸基、カルボキシル基-カルボキシル基及び水酸基-カルボキシル基間の相互作用は、より影響力の強い疎水性水和により形成された二つの空間の重なりが形成されるためである提案した。これは、水和したカルボキシル基と水酸基の幾何学的配置の相対的な適合性に依存する水酸基-カルボキシル基、親水性相互作用により維持されており、共同的に強まった疎水性相互作用に起因すると考えられる。これは水酸基と同一の炭素原子上に存在するメチル基による立体障害に起因すると考えられ、同一炭素上に COOH 基と OH 基を持つカルボン酸が COOH 基のみを持つものよりも安定性が高いためと考えられる。

液体キラル化合物系について

methyl 3-hydroxyl-2-methylpropionate と methyl 3-hydroxylbutanoate の H^E を比較すると非常に類似し構造を有する分子であるにも関わらず、 H^E は逆の結果を示した。これは分子表面積の違いに

あると考えられる。methyl 3-hydroxylbutanoate の表面積は 317 pm^2 であり、methyl 3-hydroxyl-2-methylpropionate の表面積は 317 pm^2 であり、この極僅かな表面積及び特徴的な配置がイソ体のエナンチオマーの混合を行う際のより適合性の高い充填により大きな体積収縮をもたらしているためと考えられる。アミン基を有するキラル化合物の系なかで脂肪族及び芳香族について混合による H^E 変化が吸熱であることから、これらの混合により熱力学的に不安定化していることが明らかになった。また混合による不安定化は脂肪鎖が長くなるほど増大することを見出した。量子化学計算による構造最適化した分子の Accessible surface area を決定し、脂肪族アミン系の混合による熱力学的不安定化の増加はその脂肪鎖の長さに関係し、分散引力項が大きく寄与しており、ファンデルワール的に安定化していることを明らかにした。

また Oxirane-2-ylmethyl butanoate は Butanol よりも比較的吸熱量が大きく Butanol の混合における熱力学的安定化は、より小さな表面積と OH 基の存在によって水素結合が生じることに起因していることを示した。

キラル化合物に関して、系統的にエナンチオマーを混合する際の H^E 変化を測定した結果からいくつかの系統的かつ重要な結果を見出した。一つは液体状態での分子充填、即ち、混合によって単一状態から混合状態に変化する際の体積変化の効果である。殆どの場合二種類の物質の混合による体積収縮によりエンタルピー的安定化している。次に、同一キラル集合体とヘテロキラル化合物間の相互作用の差である。この相違は三座配位での分子間相互作用、即ち、多面体における対面型配位から生じていると考えられる。蒸発エントロピーによる液体状態の考察は第一の根拠を説明する上での体積変化測定が非常に小さく、大変難しいことから有効な手段であると考えられる。凝集エネルギー密度及び蒸発エントロピーなどの液体物性ならびに双極子能率や誘起双極子能率などの分子物性を量子化学計算により決定し、エナンチオマーの等モル量での混合エンタルピーについて考察した。大きな蒸発エントロピーは液体状態での分子間相互作用による分子運動の障害を示しており、キラル化合物の系は大きな蒸発エントロピーを持つ事から、ヘテロキラル間の相互作用がより有利である事が示され、液体状態のエナンチオマーの混合エンタルピーに関しては、蒸発エントロピーが大きいものほど安定であることが明らかとなった。そこでキラル分子表面上のコンタクトサイト間の相互作用について考察するために、凝集エネルギー密度と等モル量における混合エンタルピーとを比較した結果、非常に良い直線性を示した。これらエナンチオマーは旋光度を除けば同じ物理化学的性質を有している。純液体におけるホモキラル分子間の相互作用は凝集エネルギー密度に比例し、溶液のエンタルピー的安定化は同様に凝集エネルギー密度と共に増加することが明らかになり、液体状態のキラル分子の表面の極性がキラル化合物間の分子間相互作用に対して重要な役割をもつことが明らかになった。

論文審査結果の要旨

キラリティーは生命現象に関わる重要な分子の構造であり、Pasteurが発見して以来知られており、特に医薬などにおける重篤な薬害が認知され、その分離と合成には学界や産業界の多くの研究者が関わり、成果が現れつつある。しかしエナンチオマーはあまりにもその性質が似ているため系統的な分子間力など分子物性の研究がなされていない。

本研究では分子間相互作用と立体特異的な分子構造を基礎とした生物とバイオミミック系での分子識別と分子挙動のメカニズムを解明するため、モデル化合物系の系統的な研究が行われた。本研究では液体状態にあるキラル化合物と固体キラル化合物の溶液中での状態の二つのカテゴリについて研究がおこなわれた。エナンチオマー間の直接的な相互作用を解明するため液体のエナンチオマー系が研究され、さらに溶液状態でのエナンチオマーの構造による溶媒の効果についての知見を得るため、固体エナンチオマー溶液についてその相互作用が解明され、エナンチオマーの総合的な相互作用について考察がなされた。

2,3-dihydroxybutanedioic acid(DHBA)系について、その水溶液及びエタノール溶液についてモル体積の0.001%程度の極僅かな体積変化を決定し、水溶液系では混合により体積収縮を示し、エタノール溶液では混合により体積膨張を示すことを見出し、DHBAが水及びエタノール溶液中において異なる体積効果を有することを明らかにした。さらにDHBA水溶液及びエタノール溶液ではヘテロキラル化合物がホモキラル化合物のみで存在する場合よりも熱力学的に安定化し、その安定性が溶液濃度の増加と共に減少すること、0.5w%から5w%の範囲で水溶液系はエタノール系よりも安定化が大きいことを明らかにした。また官能基の位置とエナンチオマーの相互作用についての知見を得るため、構造の類似した4のジカルボン酸(HBA, 2-hydroxybutanedioic acid; MBA, 2-methylbutanedioic acid; MPA, 2-methylpentanedioic acid; HMBA, 2-hydroxy-2-methylbutanedioic acid)系エタノール溶液について熱力学的に検討した。ジカルボン酸エタノール溶液における擬二成分系のモル分率 $f_0 = 0.5$ での混合によるエンタルピー的安定化についてHBS > HMMA > MPA > MBA > DHBAの順になることを見出し、溶媒と構造との関係からその濃度変化について明らかにした。さらに構造が類似した5つのジカルボン酸の安定度の違いについて、親水性水和および溶媒和圏と疎水性水和相互作用から官能基の位置、種類、官能基間の距離などから見事に解析した。

液体キラル化合物系について、極僅かの分子構造の違いが大きく物性に影響し、その要因を量子化学計算から求めた分子表面の性質から説明した。また大きさの異なる脂肪族アミン系について系統的に測定し、そのエンタルピーへの主な寄与は分散力項が大きく寄与しておりファンデルワールス力による安定化であることを明らかにした。

キラル化合物に関して、系統的にエナンチオマーを混合する際のエンタルピー変化を明らかに

した結果を総括し、系統的かつ重要な結果を見出した。一つは溶液状態における分子充填の寄与である。他は同一キラル集合体とヘテロキラル化合物間の相互作用の差である。この相違は三座配位での分子間相互作用、即ち多面体における対面型配位から生じていると考えられる。双極子-双極子相互作用、双極子-誘起双極子相互作用および蒸発エントロピーなどの液体物性ならびに結合モーメント、Accessible surface area、双極子能率や誘起双極子能率などの分子物性を量子化学計算により決定し、総合的に検討した結果、エナンチオマーの等モル量での混合エンタルピーについて次のような新規知見を得た。大きな蒸発エントロピーは液体状態での分子間相互作用による分子運動の阻害を示しており、キラル化合物の系は大きな蒸発エントロピーを持つ事から、ヘテロキラル間の相互作用がより有利である事が示され、液体状態のエナンチオマーの混合エンタルピーに関しては、蒸発エントロピーが大きいものほど安定であることが明らかとなった。またその相関には3種類のカテゴリが存在することが示唆された。さらにキラル分子表面上のコンタクトサイト間の相互作用について考察するために、凝集エネルギー密度が半経験分子力学法により計算され、凝集エネルギー密度と等モル量における混合エンタルピーとの間に、非常に良い直線性が見出された。この相関について詳細な解析がなされた。エナンチオマーは旋光度を除けば同じ物理化学的性質を有しており、純液体におけるホモキラル分子間の相互作用は凝集エネルギー密度に比例し、溶液のエンタルピー的安定化は同様に凝集エネルギー密度と共に増加することが明らかにされ、液体状態のキラル分子の表面の極性が対掌体間の分子間作用に対して重要な役割をもつことが明らかになった。これらの結果は生体内分子の相互作用を予測する指針として、きわめて重要なものである。

本研究で得られた系統的な成果はキラル分子の分子構造と分子間相互作用との相関に関して重要な基礎的成果をあげており高く評価されている。

以上、本論文は博士(理学)の学位論文に十分値すると判断した。