

平成21年 6月 1日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007 ～ 2008  
 課題番号：19760524  
 研究課題名（和文） テラヘルツスペクトル測定技術を適用した結晶多形制御プロセスの構築  
 研究課題名（英文） Crystal polymorphism control process under terahertz spectrum measurement

研究代表者  
 土岐 規仁（DOKI NORIHITO）  
 岩手大学・工学部・准教授  
 研究者番号：50333753

研究成果の概要：分子性結晶と溶液のテラヘルツ帯振動解析から、分子性結晶⇔分子集合体⇔溶液の分子挙動について動的に明確にし、新たな結晶多形制御プロセス指針の構築を目指した。その結果、分子集合体の分子数と分子集合体総エネルギーに関しての新たな関係式を求めることが出来、テラヘルツ領域振動からの、溶液⇔分子集合体および分子集合体⇔結晶の形成挙動を、実験および計算から統一的な見解を提案することが出来、新たなプロセス設計指針を構築することが出来た。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

## 研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学 化工物性・移動操作・単位操作

キーワード：(1) テラヘルツ (2) 化学工学 (3) 分子性固体 (4) 結晶工学 (5) 計測工学

## 1. 研究開始当初の背景

テラヘルツ帯の吸収は、きわめて低エネルギーのねじれ振動や環の折れ曲り振動など分子内大振幅振動と結晶格子振動に対応しており、比較的大きな分子やポリマー、あるいは分子複合体や分子性結晶に特徴的なものである。テラヘルツ吸収を応用へ向けて展開するためには、このエネルギー帯の振動（吸収）がどのような分子の動きに対応するのかを理論的に解明する必要がある。生体内では水素結合やファンデルワールス力が重要な役割を果たしており、これらの弱い力がDN

Aの二重らせん構造やタンパク質など、生体高分子の高次構造を決定づけている。テラヘルツ帯のエネルギーは、これらの分子間や分子内相互作用に対応しており、その解明の有力な手段になりうると期待される。

格子振動や分子振動を励起してテラヘルツを発生させるという提案（西澤：1963）に基づき、テラヘルツ GaP ラマンレーザが開発された（1979、半導体研究所、西澤・須藤）。すでに欧州連合では巨大プロジェクトが進行しており（TERAVISION、THz-BRIDGE）、米国でも NIST やいくつかの大学で先端的研究が

進められている。我が国でもテラヘルツ電磁波研究、特に物性研究が進められている。しかし、この周波数帯の電磁波と物質との相互作用の研究は未開拓であり、本格的な応用研究は全く見あたらない。本研究により、テラヘルツ電磁波を利用した、新規な多方面への応用利用へ発展する可能性が十分にある。

## 2. 研究の目的

本研究は、分子性結晶と溶液のテラヘルツ帯振動解析から、分子性結晶⇔分子集合体⇔溶液の挙動解明を目指す。具体的には、生体内物質および医薬品には、分子構造が同一であっても、その積み重なりの違いで、物性が大きく変化する物質（結晶多形）があり、その生成は結晶成長時の環境に依存する。結晶核は小さな分子集合体であり、その形成にはテラヘルツ帯に相当する弱い結合が重要な役割をはたしていると考えられる。図.1に示すように、過飽和溶液から、実験条件により様々な結晶多形が析出する。結晶構造に関してはX線結晶構造解析が有力な研究手段であるが、結晶核発生は固液での短時間での挙動であるため、直接測定は困難である。そこで、高速測定が可能であるテラヘルツスペクトル測定を結晶と溶液内（未飽和一飽和一過飽和環境下）でそれぞれ調べ、結晶核の形成挙動を検討する。さらに、分子軌道計算を行い、テラヘルツ領域の振動が結晶核の形成・大きさ・結合様式にどの程度反映するかを検証し、結晶核と結晶多形の間関係を明らかにする。さらに、これまでの手段では困難であったペプチドやタンパク質など柔分子構造の動きや、医薬品およびその結晶表面での吸着分子などの挙動を高速でとらえデータ収集をする。最終的に、溶液⇔分子集合体および分子集合体⇔結晶の形成挙動を実験および計算から解明する。

具体的には、既存の IR 領域では、分子内振動エネルギーを反映した吸収が現れているため、分子間振動エネルギーの直接的な議論は出来ない。そこで、分子間相互作用を直接測定できる領域での分光学的考察が必要である。Sulfanilamide の  $\gamma$  形結晶のテラヘルツスペクトルの測定結果と、計算値（密度汎関数法の B3LYP/6-31G\*\* レベルを用いた Gaussian 03 プログラム）を示した。その結果、水素結合に起因する分子間振動を検知出来ており、実験値とそのピーク挙動が同様になった。このことから、それぞれの結晶のコンフォメーションとパッキングの違いを十分に検知可能であることが分かる。

## 3. 研究の方法

本研究は、2年計画で右図のフロートライアングルを、下に示すような研究により進め、

テラヘルツ帯振動から分子性結晶⇔有機分子集合体⇔溶液の挙動解明をする。

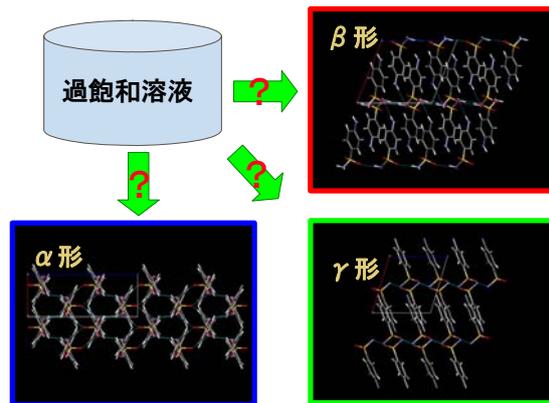
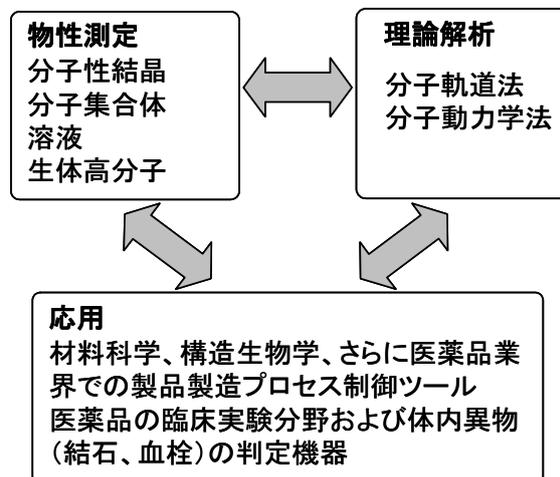


図.1 Sulfanilamide過飽和溶液から析出する多形

19年度～20年度

(1) テラヘルツ物性測定（分子性結晶、分子集合体、溶液）種々の多形を示す結晶、および、未飽和・飽和・過飽和の溶液にテラヘルツ電磁波を照射し、そのスペクトルを取得する。溶液においては、温度制御可能な水槽から、ジャケット付きガラス製の攪拌反応装置（500ml）に制御水を流し温度一定下で測定する。さらに、溶液調整法は、独自に考えられた脂質の自己組織化を利用した方法を用いて、水によるテラヘルツ帯吸収の妨害を抑制する。得られた生成物は、テラヘルツスペクトルのほかに、TEM、SEM、XRD、FT-IR、固体-NMR の評価もする。



この結果をもとに、結晶と溶液内のスペクトルの相関性を調べ、結晶核の形成挙動を検討する。さらに、分子軌道計算を行い、テラヘルツ領域の振動が結晶核の形成・大きさ・結合様式にどの程度反映するかを検証し、結晶核と結晶多形の間関係を明らかにする。

(2) 理論解析 (分子軌道計算によるスペクトル帰属)

上述の実験を進めながら、テラヘルツスペクトルの波形帰属をする。解析には分子軌道計算の助けを借りる (現有のパーソナルコンピュータを使用)。これにより有機分子および結晶の構造が分かるため、分子集合体形成の挙動を解明するための、境界条件 (分子⇄分子集合体⇄結晶) が得られる。得られた結果をもとに分子機能とスペクトルの特徴の関係を明らかにする。さらに、スペクトルからの機能予測の可能性も追求する。

#### 4. 研究成果

分子集合体の分子数と分子集合体総エネルギーに関しての新たな関係式を求めることが出来、核発生とパッキング形成挙動との関係を結びつけることが可能であることを提案した。さらに、分子軌道計算を行い、テラヘルツ領域の振動が結晶核の形成・大きさ・結合様式にどの程度反映するかを検証し、結晶核と結晶多形の関係をテラヘルツ領域の振動から定量的に示すことが出来た。また、これまでの手段では困難であったペプチドやタンパク質など高分子構造の動きや、医薬品およびその結晶表面での吸着分子などの挙動を高速でとらえデータ収集をした。そして、生体バイオ分子の表面と内部構造との違いを、テラヘルツ領域の振動の違いから、明確に示すことが出来た。最終的に、溶液⇄分子集合体および分子集合体⇄結晶の形成挙動を実験および計算から統一的な見解を提案することが出来、新たなプロセス設計指針を構築することが出来た。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

① N. Hashimoto, S. Hatakeyama, N.Doki, M. Yokota, K. Shimizu, Novel Reproducible Fabrication of MgTiO<sub>3</sub> Nanoparticles by Electrodeposition, Chemistry Letters, Vol.37, No.3 (2008)364. 査読有

② 渡辺民朗、倉林徹、平塚明、菊池紀江、西澤潤一、澤井高志、土岐規仁、テラヘルツ波領域における生体材料の分光と画像解析、

IEICE Technical Report ED2007-196. 査読有

③ T. Kamei, K. Hasegawa, T. Kashiwagi, E. Suzuki, M. Yokota, N. Doki, K. Shimizu, Solid-Liquid Equilibria in an L-Isoleucine + L-Alanine + Water System, Journal of Chemical & Engineering Data, 53(12), 2008, 2801-2806. 査読有

④ T. Kamei, K. Hasegawa, T. Kashiwagi, E. Suzuki, M. Yokota, N. Doki, K. Shimizu, Mechanism of Mutual Incorporation of L-Isoleucine and Isomorphous Amino Acids in Batch Crystallization, Organic Process Research & Development, 12(5), 2008, 850-854. 査読有

⑤ T. Kamei, K. Hasegawa, I. Fuke, H. Nagai, M. Yokota, N. Doki, K. Shimizu, Mechanism of mutual incorporation of branched chain amino acids and isomorphous amino acids in batch crystallization, Journal of Chemical Engineering of Japan, 41(6), 2008, 460-469. 査読有

⑥ M. Itoh, Y. Kuniyoshi, M. Yokota, N. Doki, K. Shimizu, Seeded Batch Cooling Crystallization of Tetra hydroxy benzophenone from Acetone Solution, Organic Process Research & Development, 12(4), 2008, 655-659. 査読有

⑦ N. Doki, K. Ogawa, S. Sasaki, M. Yokota, K. Shimizu Optical resolution of racemic compound by cooling crystallization, Nippon Kessho Seicho Gakkaishi, 35(1), 2008, 31-36. 査読有

⑧ T. Kamei, K. Hasegawa, T. Kashiwagi, E. Suzuki, M. Yokota, N. Doki, K. Shimizu, Solid-liquid equilibria in an L-isoleucine + L-norleucine + water system, Journal of Chemical & Engineering Data, 53(6), 2008, 1338-1341. 査読有

⑨ 阿部香織、林伸一郎、土岐規仁、大谷知行、川瀬晃道、宮澤陽夫、小川雄一、テラヘルツ帯の分光スペクトルを利用するグルコース中の水和水計測、Bunseki Kagaku 56 851(2007). 査読有

〔学会発表〕（計 6 件）

- ① 田端春佳・土岐規仁・小川 薫・横田政晶・清水健司、ピレンナノ結晶のマイクロリアクターによる生成制御、平成 20 年度 化学系学協会 東北大会、2008 年 10 月 12 日、八戸工業大学
- ② 島貫 明・土岐規仁・小川 薫・横田政晶・清水健司、磁場環境下で液相成長させた硝酸カリウム結晶の構造と配向、平成 20 年度 化学系学協会 東北大会、2008 年 10 月 12 日、八戸工業大学
- ③ 齊藤真美・土岐規仁・小川 薫・横田政晶・清水健司、無機マトリックス内有機ゲスト配向発光結晶の創製、平成 20 年度 化学系学協会 東北大会、2008 年 10 月 12 日、八戸工業大学
- ④ 大森守、土岐規仁、小川薫、横田政晶、清水健司、磁場環境下におけるビフェニル誘導体の配向特性、第 3 回日本磁気科学会年次大会、2008 年 10 月 2 日 弘前大学
- ⑤ 渡部 翼・土岐 規仁・小川 薫・横田 政晶・清水 健司、硫酸カリウム結晶内有機ゲスト配向制御による発光結晶創製、化学工学会第 40 回秋季大会、2008 年 9 月 25 日、東北大学
- ⑥ 土岐規仁・千葉 与基・佐々木茂子・横田政晶・清水健司・塩原克己、攪拌槽内における高粘性溶液中粒子の分散評価、化学工学会第 40 回秋季大会、2008 年 9 月 24 日、東北大学

〔図書〕（計 1 件）

- ① 化学工学会分離プロセス部会 編  
分担、朝倉書店、分離プロセス工学の基礎、2009、240

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土岐 規仁 (DOKI NORIHITO)  
岩手大学・工学部・准教授  
研究者番号：50333753

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし