

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

低分子有機結晶の絶対キラル構造の決定  
Determination of absolute chirality of  
low-molecular organic crystals

申請者

石川 和彦

Kazuhiko ISHIKAWA

生命医科学専攻 生物物性科学研究

2016年12月

直線偏光は、固体中において左右直線偏光あるいは左右円偏光に分かれて進む。このとき、左右直線偏光あるいは左右円偏光の屈折率が異なることで、直線複屈折あるいは円複屈折（以後、光学活性）が生じる。直線複屈折が誘電率の異方性に起因するのに対し、光学活性は、誘電率の空間分散から生じる物理現象であり、微小な原子間の位置の知見を反映した物理量である。Glazerらが提唱した絶対キラリティ構造(absolute chirality)は、絶対構造と光学活性や円二色性などのキラリティを反映した物理量との関係をいい、絶対キラリティ構造の決定によって、例えば、光学活性の起因となる構造及び対掌体の光学活性の差異の起因を知る手掛かりを得ることが可能となる。無機結晶の絶対キラリティ構造は、Glazerらが数種類の結晶について報告しており、彼らは光学活性の起因を結晶構造に求め報告するとともに、絶対キラリティの決定の困難さと重要性を主張した。それに対し、有機結晶の絶対キラリティの系統的な研究はなされてきていない。これは、結晶の光学活性測定が光軸など特別な方向を除いて極めて困難であること、有機結晶では結晶内に複雑な分子間相互作用が存在し、その起因を見つけ出すのが困難であることが原因である。そこで本研究は、グリシン、アラニン、ベンゾフェノン結晶という有機の低分子結晶を用いて、その絶対構造の決定及び光学活性あるいは円二色性を測定することで、絶対キラリティ構造を決定することを目的とした。本研究は将来、絶対構造から光学活性や円二色性の予測、あるいは光学活性や円二色性から絶対構造の予測を可能にする端緒の研究である。

アラニン、ベンゾフェノン結晶は、2回らせんをもつキラリティな結晶を形成する。2回らせんは、他のらせんと決定的に異なり、その対称要素自身はキラリティを持たないが、例えば、極性を持つ分子が2回らせんを形成する場合には、キラリティが生じる。一般に結晶は空間群によって230種類に分類され識別されているが、2回らせんを持つキラリティな結晶は、キラリティが異なった2つの結晶が存在しても、それらを識別する空間群の表記はない。具体的に述べると、 $P2_1$ や $P2_12_12_1$ に属する結晶は、らせんの左右性が異なっているにもかかわらず、その空間群表記に違いはなく、識別表記は不可能である。近年、2回らせんのキラリティ識別法として、宮田・久木らによる多点近似を用いた手法が開発され、2回らせんのキラリティに関する理解が進んできているものの、空間群表記によりキラリティを識別できないという問題は解決されていない。本研究により、2回らせんを持つ結晶の絶対キラリティ構造が決定される方法が確立できれば、2回らせんを持つキラリティ結晶のキラリティ表記法の構築に大きく貢献することに繋がる。例えば、空間群表記に光学活性の測定方向及び符号の情報を付加することで、その結晶のキラリティを、空間群を用いて明確に識別表記できることになると考えられる。

本論文は6章から構成されており、以下で各章の概要を述べる。

第1章では、序論として各技術用語の定義や研究背景、本研究の目的と意義を

記述した。まず、キラリティ、絶対構造につき説明し、他文献などで誤用が見られる絶対配置と絶対構造の違いを記述した。続いてキラリティを反映する物理量であるキラル光学的性質として、本研究で着目する光学活性について、その研究の歴史とともに記述した。そして絶対キラル構造につき定義をまとめ、最後に本研究の目的と意義を絶対キラル構造及び2回らせんに着目して記述した。

第2章では、本研究において重要となる実験手法である、結晶の絶対構造の決定方法及び一般型高精度万能旋光計 (Generalized-High Accuracy Universal Polarimeter; G-HAUP)による解析方法について詳述した。

第3章では、アキラル分子であるグリシンのキラルな結晶多形の $\gamma$ -グリシン結晶に着目し、その絶対キラル構造を決定した。酢酸水溶液にて再結晶を繰り返すことで、グリシン粉末原料の純度を上げた。その後、透明かつ良質で大型の $\gamma$ -グリシン結晶を溶媒蒸発法によって育成し、それら単結晶の中に空間群  $P3_1$  と  $P3_2$  に属する結晶が存在することをX線構造解析により確認した。それら結晶をそれぞれ結晶軸  $c$  軸に垂直な面で切断し、偏光顕微鏡のコノスコープ像で軸方向を確認しつつ研磨して、G-HAUPによる光学活性測定用サンプルを作製した。 $c$  軸方向の光学活性測定の結果、 $P3_1$  結晶は左旋性、 $P3_2$  結晶は右旋性を示すことを明らかにし、 $\gamma$ -グリシン結晶の絶対キラル構造の決定に成功した。一方、 $a$  軸方向の光学活性は、本研究で用いた G-HAUP の分解能を越えるほど微小であり、0であると結論した。このことから $\gamma$ -グリシン結晶の絶対構造を識別する際には、 $c$  軸方向の光学活性測定が有用であることを明らかにした。

第4章では、キラルなアミノ酸分子の中で最も分子量の小さいアラニン分子から構成されるキラル結晶につき絶対キラル構造を決定した。まず、D体及びL体のアラニンのそれぞれの水溶液から透明かつ良質で大型の結晶を溶媒蒸発法にて育成した。それらをそれぞれD体及びL体結晶と呼ぶことにし、単結晶X線構造解析により絶対構造を決定した。その後、G-HAUPを用いて、D体及びL体結晶の各結晶軸について直線複屈折、直線二色性、光学活性を測定した。サンプルはそれぞれの結晶面について、切断、研磨して作製した。 $a$  軸方向は、直線複屈折は  $10^{-2}$  の大きさでわずかに波長依存性を示し、直線二色性もわずかに観測された。光学活性は用いた G-HAUP の分解能の範囲で観測できなかった。 $b$  軸方向は、直線複屈折は  $10^{-3}$  の大きさで顕著な波長依存性を示した。直線二色性は G-HAUP の分解能の範囲で0であり、光学活性は明確に存在し、わずかに波長依存性を示すことが明らかとなった。D体結晶は右旋性、L体結晶は左旋性を示すことが明らかとなった。 $c$  軸方向は、直線複屈折及び直線二色性は観測できたが、光学活性は  $a$  軸と同様に G-HAUP の分解能の範囲で0であった。また、G-HAUPで求められた  $b$  軸方向の旋光分散と通常の旋光計で測定した溶液の旋光分散とを比較した。結晶状態の旋光分散は、溶液状態の旋光分散とその絶対値が大きく異なるだけで

なく、符号が逆であることが明らかとなった。そこで、結晶化が光学活性へ及ぼす影響を示す指標であるキラル指数をアラニン結晶について求めた。アラニン結晶のキラル指数は 0.999 と 1 に近く、結晶化による固体の光学活性への寄与が大きいことが明らかとなった。さらに、*b* 軸方向のみ優位な旋光分散が観測された要因を結晶構造から考察した。各結晶軸方向に存在する 2 回らせんの左右性をらせん軸周りの水素結合様式から評価した結果、*a* 軸方向には左右性の異なる 2 回らせんが存在していることが明らかとなった。*b* 軸および *c* 軸方向では、一方方向のみのらせんが存在していたが、らせんの半径や単位面積当たりの密度から *b* 軸方向のみ優位な旋光分散が観測されたと結論付けた。過去に報告されていた L-グルタミン酸及び L-アスパラギン酸の結果について、本研究で用いた左右性識別法によって再考したところ、アラニンを含む水素結合を中心に形成されるアミノ酸の結晶においては、右巻きらせんから左旋性が、左巻きらせんから右旋性が観測されることが明らかとなった。

第 5 章では、アキラルな分子であるベンゾフェノンのキラルな結晶に着目し、その絶対キラル構造を決定した。まず、ヘキサン及びトルエンを用いて透明かつ良質で大型の単結晶を溶媒蒸発法にて育成し、それら結晶の絶対構造を X 線構造解析により決定した。その結果、結晶育成条件による結晶多形は認められず、ベンゾフェノン結晶は空間群  $P2_12_12_1$  に属するキラルな結晶であることが確認できた。さらに、キラルな関係にある (*PP*)-Form 結晶と (*MM*)-Form 結晶は、結晶内にカルボニル基とフェニル環のねじれ角が時計回りに  $26.4^\circ$ ,  $27.0^\circ$ 、及び反時計回りに  $-26.4^\circ$ ,  $-27.0^\circ$  である分子をそれぞれ有することを明らかにした。ベンゾフェノン結晶の融点の低さや有機溶媒への易溶性から、G-HAUP による測定が困難であったため、KBr 法により、両キラル結晶の円二色性スペクトル測定を行った。その結果、(*PP*)-Form 結晶は 350 nm を中心とした正のコットン効果を (*MM*)-Form 結晶は負のコットン効果をそれぞれ示すことが明らかとなった。これらの結果から、ベンゾフェノン結晶の絶対キラル構造の決定に成功し、G-HAUP による光学活性や円二色性の測定が困難な結晶に対しては、KBr 法による固体 CD スペクトル測定が絶対キラル構造の決定に資することもあることを示した。

第 6 章では、前章までの研究結果を各結晶について簡潔にまとめた。さらにグリシンとアラニンの結果から、結晶構造と光学活性の関係について考察し、アラニンとベンゾフェノンの結果から 2 回らせんをもつキラルな結晶の新規な空間群表記法につき提案した。本研究では、三種のキラルな低分子の有機結晶について絶対キラル構造を決定した。これらの知見は、絶対構造からキラル光学的性質を予測する、あるいはキラル光学的性質から絶対構造を予測する研究、及び 2 回らせんをもつキラルな結晶に対する新規な空間群表記法の構築へ向けた重要な足がかりとなると期待される。

## 早稲田大学 博士 (理学) 学位申請 研究業績書

氏名 石川 和彦 印

(2017年 2月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
論文	<p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Toshiya Suzuki, Akiko Sekine, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro, Meir Lahav and Toru Asahi, "Absolute chirality of the <math>\gamma</math>-polymorph of glycine: correlation of the absolute structure with the optical rotation", <i>Chemical Communications</i>, <b>48</b>, 6031-6033 (2012)</p> <p>○ Arimasa Matsumoto, Sumeru Tsuchiya, Yuki Hagiwara, Kazuhiko Ishikawa, Hideko Koshima, Toru Asahi and Kenso Soai, "Absolute structure determination of chiral crystals consisting of achiral benzophenone with single-crystal x-ray diffraction and its correlation with solid-state circular dichroism", <i>Chemistry Letters</i>, <b>45</b>, 526-528 (2016)</p> <p>○ Kazuhiko Ishikawa, Yukana Terasawa, Masahito Tanaka and Toru Asahi, "Accurate measurement of the optical activity of alanine crystals and the determination of their absolute chirality", <i>Journal of Physics and Chemistry of Solids</i>, <b>104</b>, 257-266 (2017)</p>
講演	<p>・ 国際学会 (口頭発表) Kazuhiko Ishikawa, "The absolute chirality of gamma-glycine: exploring the origin of homochirality", German-Japanese Joint Symposium for Diamond Researchers/Workshop Life Sciences Innovations &amp; Biomedical Research, ドイツ, 2011年12月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, "The absolute structure and optical activity of chiral amino acid crystals with two-fold screw axis", The 5th NIMS/MANA-Waseda University International Symposium, 日本, 2014年3月</p>
講演	<p>・ 国際学会 (ポスター発表) Kazuhiko Ishikawa, Toshiya Suzuki, Masahito Tanaka, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro and Toru Asahi, "DETERMINATION OF ABSOLUTE STRUCTURE AND OPTICAL ROTATORY DISPERSION OF <math>\gamma</math>-GLYCINE", The 22nd International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2010), 日本, 2010年7月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Akifumi Takanabe, Toshiya Suzuki, Masahito Tanaka, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai and Toru Asahi, "Absolute structure and optical activity of gamma-glycine crystal", The 23rd International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2011), イギリス, 2011年7月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Toshiya Suzuki, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro, Meir Lahav and Toru Asahi, "The relationship between crystal structure and optical activity of <math>\gamma</math>-glycine crystal", Global COE 2<sup>nd</sup> Jilin-Waseda Alliance Annual Symposium on "Practical Chemical Wisdom", 日本, 2012年2月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro, Akiko Sekine, Meir Lahav and Toru Asahi, "The absolute chirality of <math>\gamma</math>-glycine crystal", The 5th Symposium on Molecular Chirality of Chinese Chemical Society &amp; International Chiral Meeting (5th MCCC &amp; ICM), 中国, 2012年8月</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro and Toru Asahi, “The optical activity of <math>\gamma</math>-glycine crystal”, Symposium Molecular Chirality ASIA 2012, 日本, 2012 年 5 月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Motoo Shiro, Akiko Sekine, Meir Lahav and Toru Asahi, “The Absolute Chirality of <math>\gamma</math>-glycine”, 11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 日本, 2012 年 9 月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Motoo Shiro and Toru Asahi, “The absolute structure and optical activity of alanine crystals”, 26th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2014), チェコ, 2014 年 7 月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Masahito Tanaka, Motoo Shiro and Toru Asahi, “Determination of Chirality of the Chiral Space Groups with Two-fold Screw Axis”, The 23rd International Union of Crystallography (IUCr 2014), カナダ, 2014 年 8 月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Yukana Terasawa and Toru Asahi, “Relationship between Crystal Structure and Optical Activity of Chiral Crystals with Two-fold Screw Axis”, 28th International Symposium on Chiral Discrimination (Chirality 2016), ドイツ, 2016 年 7 月</p> <p>Kazuhiko Ishikawa, Yukana Terasawa, Masahito Tanaka and Toru Asahi, “Relationship between crystal structure and optical activity of alanine chiral crystals”, 15th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 日本, 2016 年 11 月</p>
講演	<p>・国内学会（口頭発表）</p> <p>石川和彦, 鈴木俊哉, 田中真人, 川崎常臣, 碓合憲三, 城始勇, 関根あき子, 朝日透, “<math>\gamma</math>-Glycine 結晶の絶対構造と光学活性”, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月</p> <p>石川和彦, 田中真人, 城始勇, 小島秀子, 朝日透, “2 回らせんをもつアラニンのキラル結晶の旋光性と構造の関係”, 日本化学会第 95 春季年会, 千葉, 2015 年 3 月</p>
講演	<p>・国内学会（ポスター発表）</p> <p>石川和彦, 鈴木俊哉, 田中真人, 川崎常臣, 碓合憲三, 城始勇, 関根あき子, 朝日透, “Crystal Structure and Optical Activity of <math>\gamma</math>-glycine Crystal”, シンポジウム モレキュラー・キラリティー2010, 北海道, 2010 年 7 月</p> <p>石川和彦, 高鍋彰文, 鈴木俊哉, 田中真人, 川崎常臣, 碓合憲三, 朝日透, “グリシン結晶の絶対構造：絶対配置と旋光能の関係”, シンポジウム モレキュラー・キラリティー2011, 東京, 2011 年 5 月</p> <p>石川和彦, 高鍋彰文, 田中真人, 川崎常臣, 碓合憲三, 関根あき子, 朝日透, “<math>\gamma</math>-グリシン結晶の絶対構造決定”, 第 1 回 CSJ 化学フェスター2011 世界化学年記念大会一, 東京, 2011 年 11 月</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	<p>石川和彦, 田中真人, 城始勇, 朝日透, “2<sub>1</sub>らせんを持つキラルなアミノ酸結晶の絶対構造と光学活性”, 日本化学会第 94 春季年会, 愛知, 2014 年 3 月</p> <p>石川和彦, 田中真人, 城始勇, 小島秀子, 朝日透, “アラニンのキラル結晶の光学活性と結晶構造の関係”, シンポジウム モレキュラー・キラリティー2015, 東京, 2015 年 5 月</p> <p>石川和彦, 寺澤有果菜, 田中真人, 朝日透, “2回らせんをもつキラル結晶であるアラニン結晶の旋光性と構造の関係”, 日本化学会第 97 春季年会, 東京, 2017 年 3 月</p>
受賞	<p>Best Poster Award, Kazuhiko Ishikawa, Yukana Terasawa, Masahito Tanaka and Toru Asahi, “Relationship between crystal structure and optical activity of alanine chiral crystals”, 15th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 日本, 2016 年 11 月</p>