

博士論文審査報告書

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

2017年2月

1. 論文内容の要旨

絶対キラリ構造(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、絶対キラリ構造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構造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、光学活性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とともに、2回らせんを持つキラリ結晶のキラリ表記法の構築に大きく貢献することに繋がる。

まず、アキラリ分子であるグリシンのキラリな結晶多形の一つである γ -グリシン結晶に着目し、その絶対キラリ構造を決定し、 $P3_1$ 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た。ついで、キラリ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リ結晶につき絶対キラリ構造を決定した。 b 軸方向において、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。また、本研究で用いた左右性識別法を用いて、過去に報告されているL-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸結晶の結果に対して構造と光学活性の関係を水素結合に着目して調べたところ、右巻きらせんの場合は左旋性、左巻きらせんの場合は右旋性が観測されることが明らかとなった。最後に、アキラリな分子であるベンゾフェノンのキラリな結晶に着目し、その絶対キラリ構造を決定した。(PP)-Form結晶は350 nmを中心とした正のコットン効果、及び(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。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リ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、3種のキラリな低分子の有機結晶について絶対キラリ構造を決定した。これらの知見は、絶対構造からキラリ光学的性質を予測する、あるいはキラリ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リ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。

2. 質疑応答内容、論文審査結果

2017年1月20日に行われた公聴会では、論文内容の説明と質疑応答が行われた、その概要を以下に報告する。

- (1) アラニン結晶の結晶構造の図の中で、各結晶軸方向にらせん軸が2種類6本あることは理解できたが、水素結合を周りに持つ2回らせんは、 a 軸であれば6本であるのに、強調の意味でつけているであろう緑の棒が2つにしかないのは何故かという質問に対し、図の意図としては、6本のらせんの内、1つ(あるいは2つ)の左右性を評価すれば、6本全てを評価できることになるので、評価対象のらせん軸にだけ強調の棒を置いた。1つ(あるいは2つ)の左右性の評価によって、3本(あるいは6本)のらせんを評価したことになるとの説明があった。
- (2) 何故、らせん軸周りの水素結合に着目したのか。たまたま現象を説明できただけに過ぎないのではないか、例えば、 a 軸方向では、らせん軸周りが全て水素結合のものと、2方向が水素結合、2方向が共有結合のものがある。後者の方が考え方として明確であると考えますが、水素結合でのみ考えた方が実験結果と合致するのはなぜかとの質問に対し、2回らせんの左右性を構造の観点から評価することを試みた研究グループがあり、その報告の中で、らせんの回転方向を考える一つの指標として水素結合の傾き方向に着目するものがあったこと、及び無機結晶に対する Glazer らの報告においては、電子分極率の大きな原子に着目し、それらが描くらせんと光学活性を関係付けていることなどを説明した後、有機結晶において水素結合に着目するという事は、分極率の大きな酸素や窒素の軌跡に着目していることとなるので、本研究において着目した点は、Glazer らが無機結晶で論じたそれに近い形になるとの説明があった。
- (3) 外挿性は大切である。その点で言えば、グルタミン酸、アスパラギン酸について、考察していることは良い。ただ、簡潔に表でまとめているだけであるので、らせんの半径や数などについて本文や図で具体的に示す必要がある。同様に、提案した2回らせんの表記法でグルタミン酸、アスパラギン酸についても適用し、示すことが大切であるとの指摘を受け、本文に加筆することとなった。
- (5) 有機結晶が難しい理由として、複雑な分子間相互作用を挙げていたが、具体的にはどのような分子間相互作用を考えているのかとの質問に対し、水素結合や π - π スタッキングのようなものが複数関与することがあり、その場合はより複雑となると答えた。今回のアミノ酸のような結晶では水素結合が中心になるとの説明があった。
- (6) 光学活性は定量的な形で表現することができるのか、また、定量的に予測するにはどうすれば良いのかとの質問に対し、溶液であれば比旋光度 $[\alpha]$ 、固体であれば旋光能 ρ 、すなわち試料単位長さあたりの偏光面の回転角で表されると説明があった。本研究では、らせんの左右性と旋光性

の左右性という定性的な関係までしか言及しておらず、定量的な関係性を明らかとするためには、結晶内における分子間相互作用を正しく考慮しないと難しいとの説明があった。その答えに対し、関係性という言葉が曖昧である。定量的か定性的かを明記すべきであるとの指導があり、論文中に記載することとなった。

- (7) 結晶構造から光学活性を予測するための糸口は見えただか、とくにグルタミン酸、アスパラギン酸等の考察において、モノマーの構造から結晶での各方向の構造（らせんの大小など）の予測は難しいのではないかと、及び今回扱ったアラニンが容易な例に見えるが、他のアミノ酸と比べてアラニンが容易であった要因はあるのかとの質問に対して、これまで実験値の報告数が少ないので、今後、結晶に対する光学活性のデータを増やすことが必要であり、本研究はその予測法の開発への第一歩になったのではないかと考えていると答えた。また、アラニンは他のアミノ酸分子と比べて分子量が小さいため、単位格子も小さくなる。そのため隣の分子との距離が短くなるため、複数存在するらせんの半径は同程度となりやすいので、アラニン結晶に対する考察が容易となるとの説明があった。
- (8) *c* 軸方向の生データを見ると単純ではないのではないかと。他の軸と比較して複雑な挙動を示しているように見えるが、なぜかとの質問に対して、G-HAUP 測定上のアーティファクトに起因した挙動であるとの説明があった。この答えに対し、測定上におけるアーティファクトであれば論文中に記載するよう指導があった。

以上の研究内容の説明と質疑応答を通して、申請者が研究の意義と目的を理解し、本学問領域において十分な学識と考察力を備えていると判断する。また、公聴会後に提出された修正論文は、公聴会における審査員からの指摘を踏まえて十分な加筆・修正がなされていることを確認した。

本研究は低分子有機結晶の絶対キラル構造を決定した初めての報告であり、結晶光学及びキラル工学などの他の学術領域に対する波及効果も大きいと期待される研究成果であることから、主査および副査は博士（理学）の学位論文として相応しいと認める。

2017年2月

審査員

(主査) 早稲田大学教授 博士（理学） 早稲田大学 朝日 透

早稲田大学教授 工学博士 早稲田大学 武岡 真司

早稲田大学教授 博士（工学） 東京大学 常田 聡