

有機結晶のみぎひだり*

高橋弘樹**

1. はじめに

私が有機結晶の研究をはじめたのは、博士課程に入ってからでそれまでは有機合成反応のメカニズムの研究を行っていた。結晶の右も左も分からぬまま研究を始め、自分で単結晶の構造解析を行うようになり、いささか周りの状況が見えたきた様に思える。結晶の解析後に分子の姿が手に取るように分かるのは、いつも新鮮でとても感動的である。

キラル化合物は今日の医薬、農薬、化学、物理の各分野において必要不可欠であり、その需要は年々増大する傾向にあり、いかに安く大量に光学純度の高い物質を入手するか様々な研究がなされている。この入手法にはラセミ体を結晶化や光学活性カラムなどにより物理的に、または酵素などを用いて化学的に分離分割する方法と、キラル触媒を用いて不斉分子を直接合成する方法などがある。不斉合成反応は多くの研究者により開発されてきた。折しも、2001年のノーベル化学賞は「キラル触媒による不斉酸化反応および不斉水素化反応」に対して贈られた。現在、分子のキラリティーに関する研究分野は大きな広がりを見せている。

2. 分子と結晶のキラリティー

有機分子のキラリティー（掌性）は、生命現象と切り離す事の出来ない重要な性質の一つであり、生命のキラリティーの起源

については、いまだ未知の部分が多く興味を持たれる分野である。有機分子のキラリティーは、その構造により主に3種類に分類することができる（図1）。炭素の四本の結合に異なる原子団が存在する場合（上）、環状の化合物等に見られる面性キラリティー（中）、分子中の回転軸がかさ高い原子団によってその回転が規制されることによって生じる軸性キラリティー（下）である。

分子がキラルであるか否かはその模型を組むことにより知ることができる。しかし結晶の場合、不斉結晶であるか否かをその結晶を構成する分子構造から一義的に決定すること困難である。それは結晶が不斉で

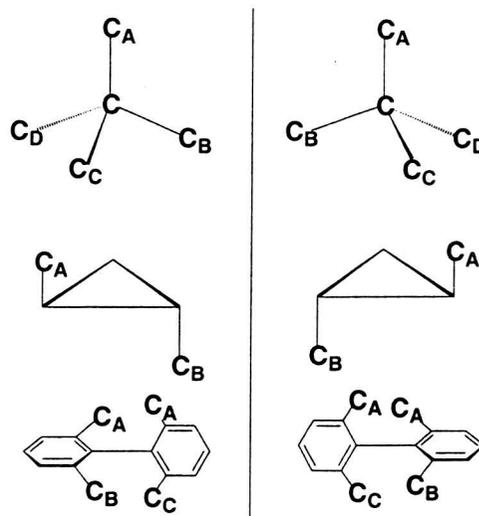


図1 分子のキラリティーの種類

* 第136回 京都化学者クラブ例会[2001年10月6日]講演

** 京都大学大学院人間・環境学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田二本松町

あるためにはキラルな分子で構成されている必要はなく、アキラルな分子（分子内に不斉となる要素がない）でも不斉結晶を生成する場合があるためである。（注：単結晶がとる空間群は結晶系と対称操作の組み合わせにより230種類存在する。この中で不斉結晶になる空間群は65種類であり、このいずれかである必要がある。）例えば無機化合物では、分子に不斉が存在しないSiO₂の結晶が右水晶、左水晶として存在することが広く知られている。同様に有機化合物においてもグリシン、尿素やフェノールが不斉結晶を生成する[1]。これらの化合物は分子内にらせん構造を持つ不斉結晶を生成する。分子が溶液中から三次元に規則正しく集合する結晶は、その形成に伴い様々な興味深い現象を示すことがある。

その一つが、結晶化（再結晶）を利用した光学分割である。古典的な再結晶による光学分割はPasteurによって行われ、結晶をルーペとピンセットで取り分けた話は余りにも有名である。

1848年、Pasteurはラセミ体の酒石酸アンモニウムナトリウムを28℃でゆっくり結晶化させると、一対の鏡像関係にある結晶

（半面体）が生成することを発見し、これをルーペとピンセットを用いてより分け、両エナンチオマーを分割することに成功した。これが不斉結晶（ラセミ混合物）の光学分割（自然分晶）の最初の例である[2]。この酒石酸アンモニウムナトリウムの様に結晶が十分に大きく成長し、その半面体を区別できた事はPasteurにとって幸運であった。しかし、多くの結晶の場合、不斉結晶を目視で区別できるほどの大きく成長させることは困難である。そこでPasteurの弟子であるGernetzは自然分晶するラセミ体の過飽和溶液に、一方の光学活性体結晶を少量加える（接種）ことにより、これと同じキラリティーを持つ高光学純度の結晶を優先的に析出させ光学分割を行う方法（優先晶出法、図2）を考案した[3]。以後、優先晶出法によるラセミ混合物の光学分割の工業化に道を開いた。

3. ラセミ結晶の結晶形態と光学分割

ラセミ結晶[(+), (-)エナンチオマーから成る結晶]を再結晶により光学分割を行うためには、その結晶形態が重要である。ラセミ結晶の形態は、構成する(+), (-)エナ

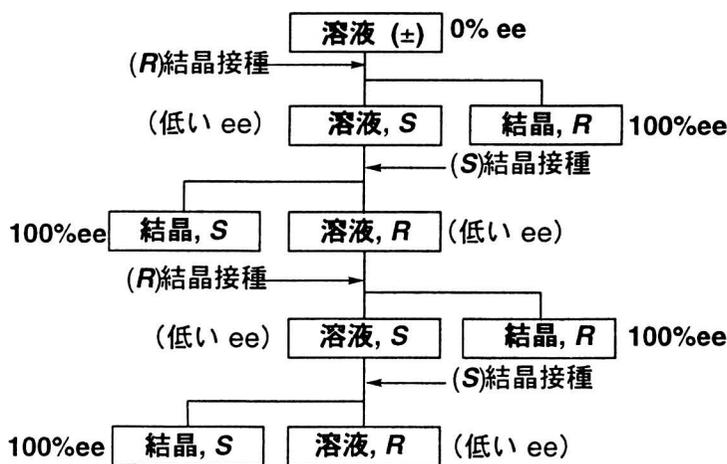
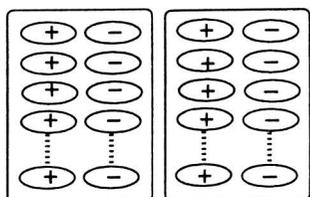
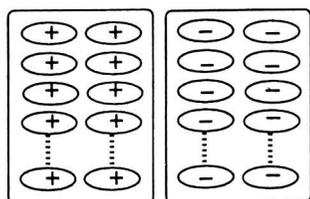


図2 優先晶出法による光学分割

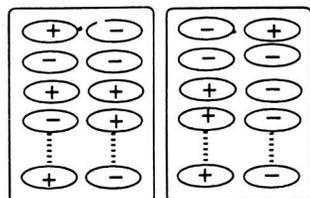
ンチオマーの配列の様式により3種類に分類することができる(図3)。一つは(+)と(-)エナンチオマーが対をなして配列した結晶で(ラセミ化合物結晶)、これは有機化合物のラセミ結晶の中で約90%を占める最も典型的な結晶形態である。二つ目はラセミ混合物で、この形態は一つの結晶が(+)または(-)エナンチオマーのみで構成される不斉結晶で、ラセミ体はこの不斉結晶の等モル混合物である。この結晶形態をもつ化合物に限り、先に述べた優先晶出法が適用できる。この形態はラセミ結晶の約10%を占めるに過ぎない。最後は混晶(固溶体)と呼ばれる形態である。混晶は(+)と(-)エナンチオマーがランダムな組み合わせで結晶中に配列しており、ラセミ体は両エナンチオマーが等モル含まれている。この結晶の解析例は極めて少なく、現在、



ラセミ化合物



ラセミ混合物



混晶(固溶体)

図3 ラセミ結晶の結晶形態

百数十種類が知られているだけでその詳細は分かっていない。

このようにラセミ体の結晶形態を考慮するならば、ラセミ化合物やラセミ混晶を再結晶により光学分割することは原理的に不可能である。しかしこの例外が、生塩、田村らにより報告された[4]。この現象(優先富化)は、先に示した優先晶出法とは全く逆で、結晶ではなく溶液中に一方のエナンチオマーが濃縮される(図4)。この新しい光学分割現象の特徴は、(1)ラセミ体の再結晶を行うと母液中でどちらか一方のエナンチオマーが最高100% eeまで光学富化が起こる。(2)この際析出する結晶は、母液と逆のキラリティー(5~10% ee)を持つ。(3)この析出した低光学純度の結晶の再結晶を行うと、母液は再結晶前の結晶と同じキラリティーに光学富化し、新たに析出する結晶は再結晶前のそれとは逆になる。(4)種結晶を加える必要はない。

また、この現象を示す化合物の結晶を調べたところ、次の性質をもつことが明らかになっている。(i)ラセミ体の安定結晶形はラセミ化合物である。(ii)ラセミ体には準安

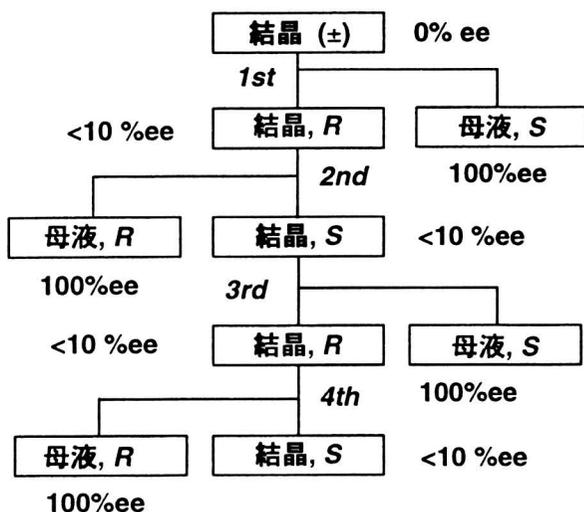


図4 優先富化現象による光学分割

定な混晶が存在する。(iii) 非ラセミ体の安定結晶形は混晶である。

この光学分割現象は、上記の(i)、(ii)に示す結晶多形に起因していると示唆される。この現象のメカニズムは、結晶解析、熱分析等の実験結果を基に、結晶生成時の多形転移を鍵とした機構を提唱した。その詳細は雑誌等に報告しているのでそちらを参照してもらいたい[5]。

4. 結晶多形とOstwaldの段階則

結晶多形は有機結晶にはありふれた現象で、結晶化の条件(温度、濃度、溶媒等)が変わると、構造が異なる2種類以上の結晶が生成することを指し、これらの結晶の物性(融点、溶解度、屈折率等)も互いに異なる。

結晶が析出する際の経験則としてOstwaldの段階則が知られている[6]。これは、「最初に析出する結晶は、速度論的に生成した準安定な結晶であり、それが段階的により安定な結晶に転移し、最終的に最も安定な結晶に転移する(図5)」というものである。この経験則から結晶多形現象を考えると、結晶化の条件が変化すると分子の安定配座も変化する。このため構造の異

なる結晶が得られると説明することができる。

先にも述べたが優先富化現象では多形転移が鍵となっているが、この多形は分子の配座が異なるのではなく、分子間の相互作用が異なる結晶形態間(混晶-ラセミ化合物)の多形である。これは結晶生成の初期段階では同じキラリティー分子の会合(ホモキラルな相互作用)が起こり、結晶の成長過程で異なるキラリティー分子の会合(ヘテロキラルな相互作用)に転移する。つまり、溶液中ではホモキラル、結晶ではヘテロキラルな相互作用が安定であることを意味する。この様な結晶形態間の多形転移は非常に稀な現象である。

結晶が生成するプロセスは、はじめに溶媒和された単分子または数個の集団が凝集してクラスターを形成し、その後結晶核の生成、結晶成長という過程をとる。この過程での分子認識がその後の結晶形態を左右する。ラセミ体が結晶核を生成する際ヘテロキラルな分子認識が優先的に起こり結晶成長が進むとラセミ化合物になり、ホモキラルな分子認識[+]と(+)分子または(-)と(-)分子]が集合するとラセミ混合物となる。また、互いに認識することない分子が結晶

化すると混晶が生成することになる。ここで、ラセミ結晶の結晶形態でラセミ化合物が多いという事実は、結晶生成の際、ヘテロキラルな分子認識が多く起こるためと考えられる。しかし、解析に用いられる結晶は良質であることが求められるため、非常にゆっくりと結晶成長を行うケースがほとんどである。こ

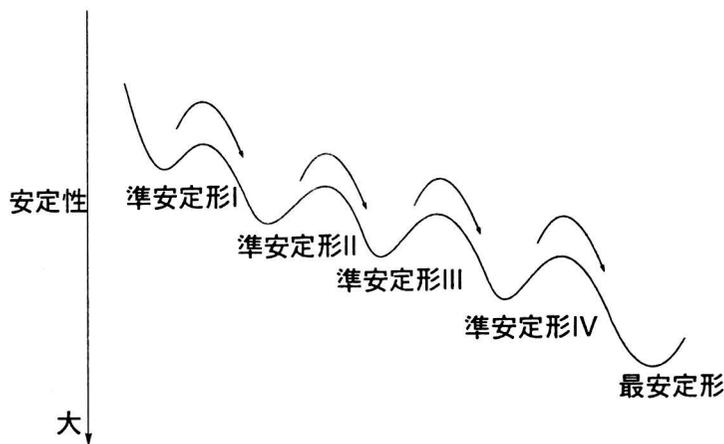


図5 Ostwaldの段階則(模式図)

のため結晶解析で得られる構造は熱力学的に最安定な結晶構造である。先ほど示したOstwaldの段階則で示唆される速度論的に生成する準安定結晶は、得られても脆弱で質も十分では無いため解析が困難である。しかし現在では、単結晶の構造解析は技術的に大きく進歩し不安定な結晶でも迅速に測定することが可能になってきた。これにより準安定な結晶を解析することが出来れば、結晶形態間での多形についてより多くの知見が得られるはずである。

5. まとめ

以上のように分子が集合し結晶を生成する際、結晶または溶液中に一方のエナンチオマーが高純度に濃縮される場合がある事を示した。この現象が自然界で起こってもなんら不思議はなく、生命がどのようにキラリティー獲得したかという解答の一助になると考えられる。また、有機物にありふれたラセミ体の溶液中での相互作用は、条件により変化する曖昧さが存在する。この曖昧さ-柔軟さかもしれないが-が結晶に

様々な現象をもたらす一因なっていると考えられる。結晶は規則正しく配列し、動きが無いものと考えがちであるが、結晶が生成する際にはその構造を刻々と変化させている。この姿を捉えることが出来る日が近い将来訪れると期待したい。

参考文献

- [1] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolution*, Wiley, (1981), New York.
- [2] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phhys.*, **24**, 442-459, (1848).
- [3] M. C. R. Gernetz, *Hebd. Sances Acad. Sci.*, **63**, 843, (1866).
- [4] T. Ushio, R. Tamura, H. Takahashi, N. Azuma, K. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 2372-2374 (1996).
- [5] 田村 類、高橋弘樹、生塩孝則 (2001): 優先富化現象-結晶構造と多形転移-, 日本化学会誌, **2**, 71-82.
- [6] W. Ostwald, *Grundriss der Allgemeinen Chemie*, (1899), Leipzig.