

# 3D 電子回折の金属錯体への適用

東京理科大学 理学部第二部 化学科 教授 あきつ たかしろ 秋津 貴城

## 1. 3D 電子回折の特徴

電子の二重性（波動性と粒子性）を実証した、ニッケル結晶の歴史的な実験でも知られる電子回折。実は古くからあったのだが、低電圧や後述する多重散乱の影響といった技術的な制約のため、長い間 X 線回折ほどは広く利用されなかったという。しかし近頃、3D ED, MicroED, RED などと呼ばれる、電子回折を用いる 3 次元分子結晶構造解析が普及し始めた<sup>1,2)</sup>。本稿では、筆者らが電子回折で金属錯体の構造解析を試した事例を中心に、新しいこの分析手法をおおまかに紹介したい。

回折結晶学に主に使用されるビームには、X 線、中性子線、電子線がある。X 線回折を例にとり簡単に仕組みを説明する。結晶中で規則正しく配列した（原子核と電子からなる）原子がもつ電子によって X 線が散乱され、（X 線波長、結晶内の原子が並ぶ面の間隔、X 線が入射・反射する回折角に関する）ブラッグの式の条件を満たす離散的な回折パターンを示す（ここで X 線回折では結晶内で 1 回散乱されるが、電子回折では何回か多重散乱され、動力的回折理論で扱う）。測定したあらゆる面からの（原子の電子数や回折角に依存する）回折強度の情報を逆フーリエ変換すると、連続的な電子密度分布が得られる。原子が存在する付近では電子密度は高くなる。そのあたりに原子があると仮定して、位置座標や原子の熱振動をも反映する電子密度の広がりモデルを置き、モデルから回折強度（構造因子）を計算する。この実測と計算の回折強度の誤差が小さくなるように、モデルのパラメータを精密化していく、というのが結晶構造解析の流れである。X 線は相対的に電子数が少ない原子（水素結合や生体分子で重要な水素や、電池材料として使われるリチウム）を苦手とする。これに対し中性子回折では、原子核による散乱なので、水素やリチウムでも観測しやすく、磁性材料では電子スピンの情報まで得られるメリットもある。しかし、X 線回折以上に大きなサイズの単結晶を必要とし、測定に長時間かかるデメリットもある。このような理由から、微小結晶（願わくば粉末）を短時間で測定でき、

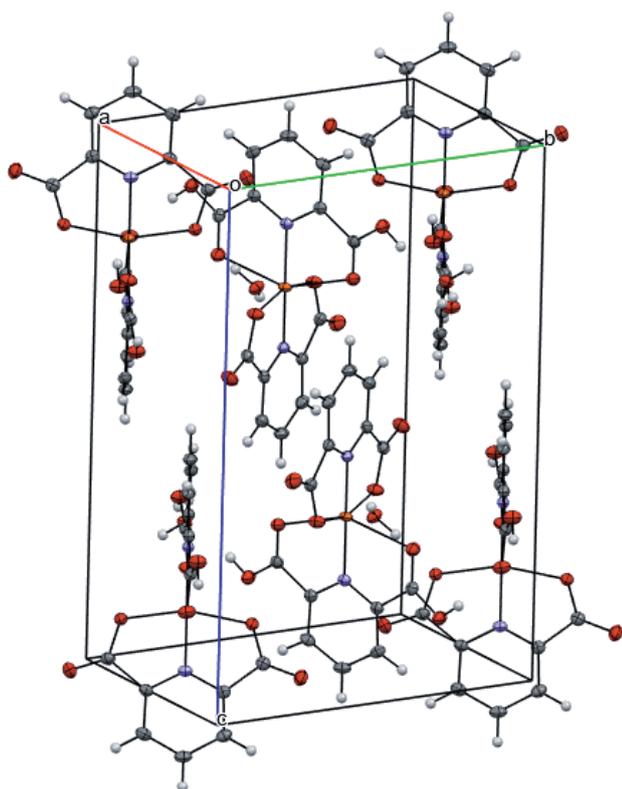
水素原子が観測しやすい、電子回折による結晶構造解析はおおいに期待されている。

以上まとめると、X 線回折と電子回折のちがいの 1 つ目は、測定できる結晶の大きさの違いである。X 線回折は 0.01 mm ほどの小さな結晶を日常的に測定できるのに対し、電子回折は数十～数百 nm ほどの小さな結晶を測定できる。これは従来 X 線回折で測定不可能な粉末レベルの結晶が電子回折では測定可能という利点になる。むしろ、X 線回折に適する大きな結晶では、動力的回折の影響があらわれる。2 つ目の違いは、電子回折は X 線回折よりも多重散乱を起こしやすいことである。電子の断面積が X 線の約  $10^4 \sim 10^5$  倍大きく、電子と静電ポテンシャルの相互作用が強いためである。3 つ目としては、電子回折の方が逆格子空間の情報を得やすいことである。これは、電子線のド・ブローイ波長が X 線の 30～100 分の 1 と短いためである。加えて、電子散乱は原子核と電子の両方に依存するため、電子回折の結果では非水素—水素結合距離が長く観測される。

それでは、このような電子回折の特徴を生かして、どんな研究をするべきだろうか。

## 2. 金属錯体への適用例

外国の大学との共同研究（であるのと同時におそらく本学初となるクラウドファンディングによる外部研究費の調達事例）として、医薬品合成の出発物質ないしは中間物質としての、銅 (II) 錯体（**図 1**）の結晶構造解析を依頼された。空間群  $Pc$ （調べた限り少なくとも計 5 例）の三水和物、 $Pnna$ （同計 4 例）の一または二水合物、 $P2_1/c$ （同計 2 例）の二または三水和物など、これまでも何度も報告されてきた。結晶水の数のちがいや多形や空間群によって、様々な結晶構造のパッキングをとるが、どの場合でも共通して水分子と水素結合して強いネットワークを形成している。また、中心金属イオン銅 (II) は  $d^9$  電子配置で、量子力学的な要請からヤーン・テラー効果による対称性の低下、すなわち軸方向の結合距離の歪みを明らかに示す。X 線結



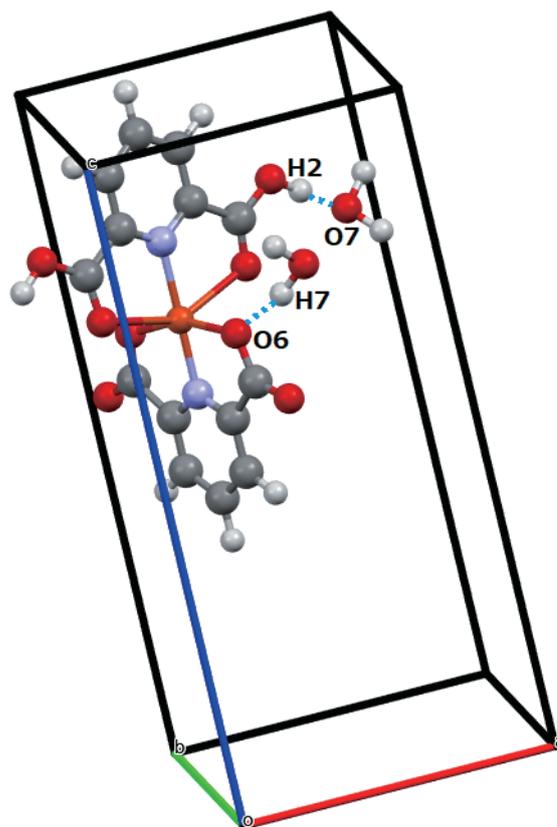
【図 1】電子回折による銅(II)錯体の結晶構造

晶構造解析が可能な大きさの単結晶が得られていたが、株式会社リガクのご厚意によりデモ測定の機会を頂いたので、信頼できる測定に基づいて、X線回折<sup>3)</sup>と電子回折<sup>4)</sup>の水素原子の位置の比較や、結晶水に関する水素結合の議論などを目的として本研究を行った。

合成方法は、ピリジン-2,6-ジカルボン酸のエタノール溶液を、水酸化ナトリウム水溶液に滴下し、室温で15分間攪拌した。この溶液に、塩化銅(II)二水和物(0.17 g, 1 mmol)のエタノール/水 1/1 溶液 20 mL 溶液を室温で滴下した。3時間攪拌した後、2週間後にX線回折に十分適した大きさの単結晶が得られた。結果的に今回の条件で得られたものは、空間群  $Pnna$  の一水和物だけだった。既報を調べると、合成過程は同じでも、得られた溶液を室温で蒸発させた場合は三水和物になり、65°C で蒸発させた場合は一水和物になるとの報告もあり、溶媒蒸発中の加熱で水和水の数が変化する可能性がありうる。

電子回折はリガク XtaLAB Synergy-ED で測定した。

X線回折(MoK $\alpha$ 線源)では、103 K, Orthorhombic,  $Pnna$ ,  $Z=4$ ,  $a=7.883(14)$  Å,  $b=10.980(2)$  Å,  $c=16.985(3)$  Å,  $V=1470.28(5)$  Å<sup>3</sup> となり、電子回折では、298 K, Orthorhombic,  $Pnna$ ,  $Z=4$ ,  $a=7.42(10)$  Å,  $b=11.06(7)$  Å,  $c=17.09(6)$  Å,  $V=1501(22)$  Å<sup>3</sup> となった。格子定数に若干の差異が見

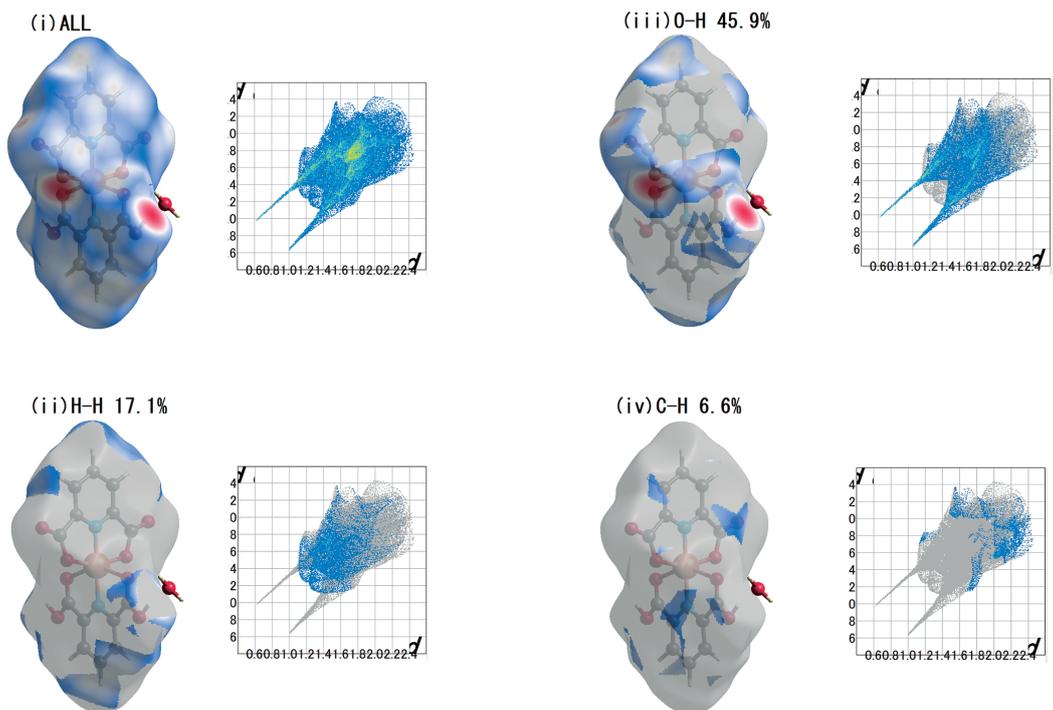


【図 2】電子回折による水分子近傍の水素結合(点線)

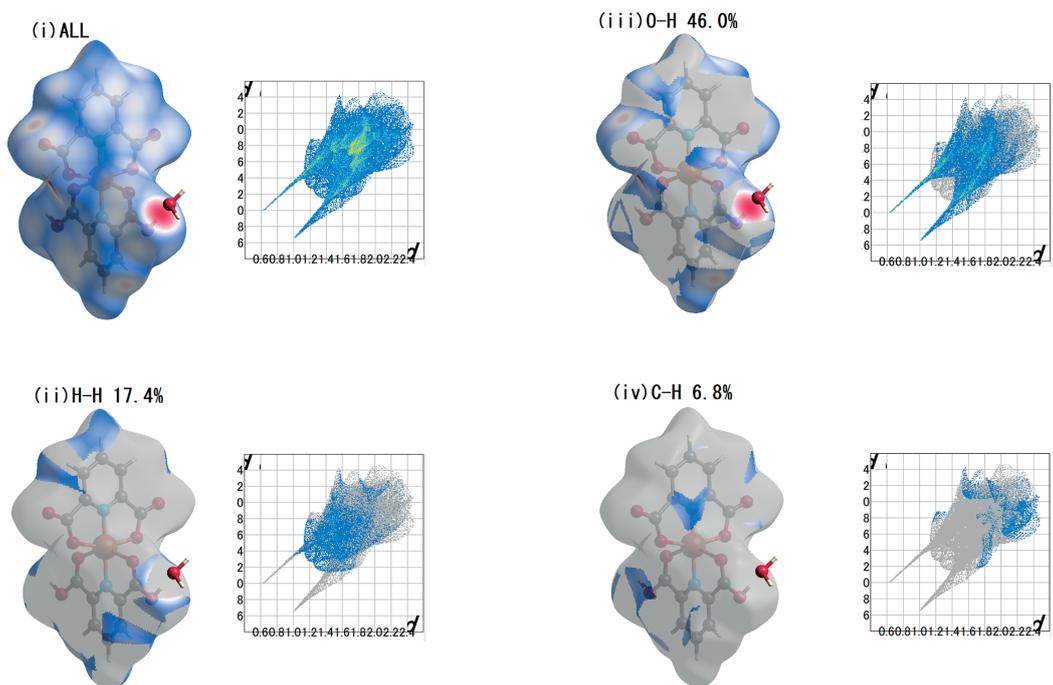
られ、電子回折の方が全体的にゆるくパッキングしているように見えるが、これには、①高温で測定した電子回折の方が、原子の熱振動による変位が大きくなり、熱膨張した。②X線回折では水素—非水素原子間の結合距離が結合分極の影響で見かけ上短く見えるが、電子回折では水素原子核の位置がより現実に即している。といった原因が考えられる。

結晶水(【図 2】)などの水素原子の取り扱い、原理的な散乱の対象による差だけでなく、観測できた水素原子の電子密度の範囲や精密化の計算方法に依存した。X線回折ではC-Hが0.95 Åに対し、電子回折では1.10(2) Å, またO-Hが0.84 Åに対し1.00(4) Åと、X線回折の方が水素—非水素間の結合距離を短いとして束縛して解析するのが合理的となった。その結果、分子間相互作用を定量化・可視化する Hirshfeld 表面解析(【図 3,4】)では、電子回折による結果の方が水素を含む分子間相互作用の占める割合が若干小さくなった。このように電子回折でより正確に解析できた水素原子位置の影響を、定量的に示せたことになる。

この研究は2022年の日本結晶学会年会で発表した。物珍しさからか、ポスターの前に多くの人が集まった(【図 5】)。電子回折と聞いて、ナノ結晶の透過型電子



【図3】 X線回折による Hirshfeld 表面解析, (i)~(iv) は分子相互作用の種別. [各左側] 分子間相互作用を示す 3次元 Hirshfeld 表面, 赤色領域: 分子間距離が短い, 青色領域: 分子間距離が長い. [各右側] 2次元フィンガープリントプロット, 青色領域: 特定の相互作用が働く領域, 灰色領域: プロット全体, 横軸 ( $d_e$ ): 表面から外側の最も近い核の距離, 縦軸 ( $d_i$ ): 表面から内側の最も近い核の距離.



【図4】 電子回折による Hirshfeld 表面解析

顕微鏡像や逆格子回折パターンの発表だと思われていたらしい。後に結晶構造解析の専門誌に一旦は受理されたが、編集で「電子回折でも、やはり再解析」と判断されて、出版直前で差し止めになったのは、残念だったというか、こんなのは初めての経験だった。

### 3. 今後の展望

2024年12月に参加した、第18回アジア結晶学会 AsCA2024 で、電子回折のセッションが実施された。そこでは低分子・化学結晶学でなく、蛋白質結晶学の研究発表が中心だった。それは構造生物学の分野では、伝統的な NMR、X線回折（あるいは X線自由電子レーザー）に加え、クライオ電子顕微鏡が近年普及したため、電子回折による構造解析にも注目が集まった背景がある。例えば、時間分割測定で蛋白質の動的構造をとらえた研究や、動力学的回折あるいはそれに対応する構造精密化方法などが発表された。

あえて化学結晶学の範疇から今後の展望<sup>2)</sup> を述べるならば、やはり錯体化学でも重要な金属有機構造体をはじめとする、ゼオライトや共有有機構造体など多孔質材料や有機無機ハイブリッド層状固体材料への適用が挙げられる。金属有機構造体は金属イオンと架橋有機配位子からなる連続的な構造を有しており、合成と同時に粉末として沈殿するため、場合によっては再結晶によって単結晶を作製することが困難あるいは不可能となる。微小粉末で構造解析するには、粉末 X線回折で可能な場合もあるが、現状では必ずしも成功しない。ゆえに電子回折による構造解析が有望となる。

次は結晶中の正確な水素原子の位置決定の利点で、水素結合や水分子が関連する対象、例えば蛋白質との分子認識が重要となる創薬関連化合物への寄与が期待される。基本的に、X線回折と電子回折の解析結果において、非水素原子間の結合距離や結合角度や、分子間水素結合の特徴的な距離・角度には（化学的解釈が変わるほどの）顕著な差はないと考えてよさそうで、明確に水素が観測される利点を享受すればよい。

そして、需要の高まる微細結晶を用いた構造決定、さらには、創薬の分野においてナノ結晶サイズの医薬のキラリティーを決定できた報告もあり、電子回折は今後さらに普及していくと予想される。



【図 5】 2022 年日本結晶学会年会での発表の様子

### 謝辞

紹介した研究<sup>3,4)</sup> を遂行した際、クラウドファンディング「化合物の構造解析で抗結核薬開発に貢献する！」(アカデミスト)にご協力いただいた、次の方々に感謝いたします。岸井貞浩様、海野真司様、川口典孝様、浦田泰裕様、Takuya Hitomi 様、Hisashico 様、さんちゃん様

### 【参考文献】

- 1) A. Saha, S. S. Nia, J. A. Rodriguez, Electron Diffraction of 3D Molecular Crystals, *Chemical Reviews*, 122, 13883–13914 (2022).
- 2) M. Gemmi, E. Mugnaioli, Tatiana, E. Gorelik, U. Kolb, L. Palatinus, P. Boullay, S. Hovmoller, J. P. Abrahams, 3D Electron Diffraction: The Nanocrystallography Revolution. *ACS Central Science*, 5, 1315–1329 (2019).
- 3) T. Akitsu, S. Suda, N. Katsuomi, Re-reporting the Crystal Structure of Copper Complex from Another Point of View, *Edelweiss Chemical Science Journal*, 4, 27–29 (2021).
- 4) S. Suda, D. Shimonishi, S. Ito, D. Nakane, E. N. Nfor, B. N. Ndosiri, G. M. Tohoboyo, T. Akitsu, Dicarboxylic Acid (Pyridine-2,6-Dicarboxylato)-(Pyridine-2,6-Dicarboxylic Acid)-Copper (II) Monohydrate Analyzed Using Electron Diffraction, *Journal of Chemistry and Interdisciplinary Research*, 2, 102 (2024).

