H. D. FlackのX線結晶学に対する貢献

慶應義塾大学自然科学研究教育センター 大場 茂

Shigeru OHBA: Contributions of Howard D. Flack to the X-ray Crystallography

Based on the papers of late Howard D. Flack, his great contributions to the X-ray crystallography have been briefly reviewed especially on the glossary, the determination of absolute structure, and classification of the space groups.

絶対構造に関するフラック変数で有名な Howard D. Flack が本(2017)年2月に亡くなった。すでに追悼文も出されている。¹⁾ ご冥福を祈るとともに、彼が発表した論文をもとに結晶学への彼の少なからざる寄与を振り返ってみたい。ただし、ここでは解説という点に重きを置くことにする。

1. 絶対構造と絶対配置

1.1 用語の明確化

「絶対配置 (absolute configuration)」は分子などのキラルな構造に対して、その鏡像体との区別まで含めた絶対立体配置のことであり、この用語は化学の分野で古くから使われてきた。「絶対構造 (absolute structure)」とは、対称心をもたない結晶構造に対して、その反転構造との方位の違いの区別も含めた絶対立体構造のことをいう。この用語を最初に明確に定義したのは Jones (1984) であり、²⁾ Flack はこの用語を結晶学の分野に広く普及させた。³⁾ なお、この Jones の論文²⁾ には、この用語がすでに散発的に使用されていること、そしてその例として Ohba, Saito, *et al.* (1982)⁴⁾ を引用している。これは私の恩師である齊藤喜彦先生が、従来から absolute structure という語句を (ただし当時は absolute configuration とほぼ同意語として) 使用していたからであった。

Flack は Glossary (用語集) を論文に入れるなどして用語の定義を明確にし、そして特殊な用語についてはその最初の出典を示すことに努めた。例えばキラリティ (clarity) はケルビン卿による造語とのこと。⁵⁾ Flack が自分で導入した用語としてゾーンケ群 (Sohncke space group) がある。⁶⁾ 彼が推奨して定着しつつある用語には、このほかに共鳴散乱 (resonant scattering) がある。⁷⁾

1.2 絶対構造決定に関する変遷

対称心のない結晶構造の場合、それがキラルかどうかにかかわらず、X線回折に使用した結晶試料が構造解析のモデル構造と対応するか、それともモデル構造を反転させなければならないかを判定する必要がある。これを「絶

対構造の決定」という。かつてはモデル構造をわざと反転させ、その前後における R 因子の差が統計的に有意であるかを評価するハミルトンテストが広く用いられた。しかし、理論的にも実用上も不完全な方法であることから、1981年に Rogers は変数 η を最小二乗法の1つのパラメータとして導入する方法を提案した。⁸⁾ それは各原子の共鳴散乱項 (異常散乱項ともいう) を次のように仮定する。

$$\Delta f = \Delta f' + i\eta \Delta f'' \quad (1)$$

$\eta = 1$ であれば絶対構造が正しく、 $\eta = -1$ であればモデル構造を反転しなければならないことを意味する。これに対して、Flack は適用性がより広い方法としてフラック変数 x を提案した。⁹⁾ すなわち、対称心のない結晶構造に対して試料結晶を反転双晶とみなし、構造が反転している分域の双晶比率を x としたとき、回折強度は次のように表される。

$$I(hkl) = (1-x)|F(hkl)|^2 + x|F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|^2 \quad (2)$$

$x = 0$ であればモデル構造が正しく、 $x = 1$ であれば反転させた構造のほうが正しい。また $x = 0.5$ であれば 1:1 の反転双晶に対応する。これらの解析法の優れた点は、変数の値だけでなくその標準偏差も得られ、それにより絶対構造判定の信頼性がわかることである。^{3), 10)} そしてその後、約20年にわたって構造パラメータとともに最小二乗法でフラック変数を求める、いわゆる古典的解析法が一般的に行われた (表1)。しかし、軽原子 (酸素あるいはそれよりも軽い原子) だけからなる結晶について Cu $K\alpha$ で測定した場合に、フリーデル対の強度差から絶対構造の判定が実際に可能であるにもかかわらず、それらの化合物に対して常に標準偏差 $\sigma(x)$ が大きくなるという矛盾が明らかとなった。この問題を解決すべく Hooft 変数なども提案された。¹²⁾ ただし、それは実質的にフラック変数と同じ意味をもつ変数であったが、解析方法に見直しをせまる契機となった。Flack らによる検討の結果、絶対構造決定のための情報源はフリーデル対の強度差 $D(hkl)$ なのであ

表1 フラック変数に関する主な論文とその概要. (Representative papers on the Flack parameter and their summaries.)

論文	概要	その時点で最善と考えられた変数 x の導出法
Flack (1983) ⁹⁾	フラック変数 x を提案し、プログラムシステム X-RAY76 に組み込んだ	ほかの構造パラメータとともに最小二乗法で x を求める (いわゆる古典的解析法)
Bernardinelli & Flack (1985) ³⁾	20種類の化合物に変数 x を適用して有用性を示した	
Flack & Bernardinelli (2000) ¹⁰⁾	x および $\sigma(x)$ の解釈についての実用的な指針を提示した	
Flack & Shmueli (2007) ¹¹⁾	フリーデル対の強度差がどの程度になるか、化学式とX線源から事前に見積もる方法を開発した	
Flack, Sadki, <i>et al.</i> (2011) ¹³⁾	x の古典的解析法では、フリーデル対の強度差 D がうまく反映されていないことが判明した	実際に反転双晶である場合を除き、構造精密化とは切り離してフリーデル対の差 D あるいは商 D/A を基に x を求める
Parsons, Flack & Wagner (2013) ¹⁴⁾	軽原子だけからなるキラルな化合物23種類の結晶についてCu K α で測定したデータを基に、フリーデル対の強度差 D (あるいはその平均 A に対する商 D/A) から x を解析する方法を示した	
Flack (2013) ¹⁵⁾	2011年1月からの約2年間で <i>Acta Cryst. C</i> に報告された (対称心のない) 構造139種類について、絶対構造の決定の妥当性を検討した	
Flack (2014) ¹⁶⁾	絶対構造の決定法に関する総説 (完結版)	
Cooper, Watkin & Flack (2016) ¹⁷⁾	解析ソフト <i>CRYSTALS</i> を用いて x をフリーデル対の強度差 D から求め、その結果を検証する方法を示した	

るが、フラック変数の古典的な解析法ではそれが十分に反映されていないことが D_{obs} 対 D_{calc} のプロットから明らかとなった.¹³⁾それを解決する方法として、フリーデル対の強度差 D (あるいはその平均 A に対する商 D/A) から直接フラック変数を求める方法が開発された.¹⁴⁾そして、フラック変数は原子座標などほかの構造パラメータとの相関が小さいことから、実際に反転双晶である場合を除いて、構造精密化とは切り離して決定しても妥当な結果が得られることがわかり、現在は (そしておそらく今後しばらくは) この方法が絶対構造の正しい決定法とされている.^{16),17)}なお、フラック変数が有意に0より大きい、すなわち $3\sigma(x) < x \leq 0.5$ のときは反転双晶と推定されるため、構造精密化の段階で (*SHELXL*のBASFとTWINコマンドを用いて) フラック変数を解析に含める必要がある。

1.3 疑似対称心のある構造

空間群の導出の実験的な決め手はラウエ群と消滅則である。ところが、消滅則から一義的に空間群が決まるとは限らず、場合により2～3種類の可能性にしばられる。そして、それらの空間群には相互関係が存在し、その中で一番対称性の高い (対称心のある) 空間群に対して、ほかの空間群はその部分群である。そして、構造解析は空間群の対称性を下げても見掛け上正常に行うことができるという特徴がある。このため、空間群間違いが過去に多発した。特に対称心の有無は消滅則に反映しないため、 $P\bar{1}$ を $P1$ としたり、 $C2/c$ を Cc とするような誤りが生じた。そのような際にフリーデル対の測定の完全度が高ければ、フラック変数は対称心の有無の判定に役立つ。もちろん、空間群間違いは*checkCIF*で調べることもできる。ただし、その結果が必ずしも正しいとは限らない (表2)。キラルな結晶構造で疑似的に対称心があってもフラック変数が正しく精密化できることをFlackはフリーデル対の測定完全度が高い32件の例をもとに明らかにした。¹⁸⁾その中に、

表2 疑似的な対称心をもつキラルな構造の例.¹⁸⁾ (Examples of pseudo-centrosymmetric chiral structures.)

化合物 (REFCODE)	PLATONで対称心ありとしてのFIT	フラック変数
Co錯体 (HUFQUU)	96%	0.04 (2)
Pt錯体 (OCARAL)	100%	-0.006 (12)

筆者 (大場) が発表したデータも含まれていた (表2, Co錯体)。そして、重原子も含めて大部分の配列が近似的に対称心をもち、軽原子の一部だけが不斉であるときに、なぜフラック変数が有効に働くのか、という疑問に対してFlackは数式を立てて理論的に考察している。端的にいうと、共鳴散乱の強い原子の寄与だけでなく、共鳴散乱の弱い原子の寄与との対比も重要ということである。

1.4 キラルな形からなるアキラルな構造

「キラルな一方の対掌体だけでアキラルな結晶構造は本当に作れないのか？」という問いをFlackは深く考察した。これは、実は対称性の観点だけからいうと可能である。そこで登場するのがりんごの不斉切りである (図1の写真で彼が手にもっている)。りんごはアキラルな形であるが、それをキラルな同じ形に2分割できる (ちなみにこれはフランスの家庭に伝わるLa Coupe du Roiという隠し芸である)。それを再び組み合わせたりんごにし、それを立方最密充填させるとアキラルな結晶構造ができる。つまり、このようなことは物理的にも化学的にも不可能であるが、対称性の観点からいうと可能といえる。⁶⁾この件に関して筆者はFlackとたまたまメールで議論する機会があった。その際に「キラルな分子であっても構造が乱れているとその平均構造は対称心をもち得る」という私のコメントに対して非常に感心してくれた。それが私信として論文⁷⁾に紹介されている。このことから、彼の律儀さがうかがえる。なお、ディスプレイオーダーは実は彼の博士論文のテーマであった。¹⁾

図1 H. D. Flack (ECM18, 1998). りんごの不斉2分割を示している. Image by W. L. Duax ©IUCr, used under a Creative Commons CC-BY licence.

1.5 極性軸の原点抑制

対称心のない構造は極性軸をもち、その軸方向の座標の原点は任意にとれる。かつては、構造中の1つの原子の座標を原点を選んで固定するという手段が取られていたが、それでは不都合な点があった。そこでFlackらは、極性軸方向の座標を、抑制をかけながら精密化する方法を開発した。例えば極性軸が c 軸の場合に、化合物の重心の z 座標が動かないように抑制することで、原子の z 座標間の相関が小さくなり精密化しやすくなること、ならびに特定の原子の座標を固定した場合と比べて各原子の座標の標準偏差が同等に求まるというメリットがあることを示した。¹⁹⁾ この極性軸の原点抑制の方法は、現在標準的（そして自動的）に使用されている。

2. 空間群

2.1 空間群の分類

$P2_1$ などを、キラルな空間群というのは誤りである。分子構造、結晶構造、そして空間群についての対称群はそれぞれ点群、空間群、ユークリッド正規化群 (Euclidean normalizer) である。空間群 $P2_1$ の対称要素の配列をある1点の周りで反転させても、元と同じで区別が付かないからキラルではない。⁶⁾ Flackは2015年の論文で、230の空間群の分類におけるブラベ格子の位置付けについて *International Tables* Vol. A の Fig. 8.2.1.1 を再録して示しながら紹介している。²⁰⁾ 筆者 (大場) にとって、菱面体格子や三方と六方晶系の扱いが結晶学の本によって異なることで判然としない点が気がかりであったが、実はすでに明快な分析が *International Tables* に示されていたのであった。それを和訳して図2に示した。7つの晶系は結晶構造のもつ対称性による分類である。その一方で、14のブラベ格子は格子点の配列の対称性に基づく別系統の分類であり、それらは上に位置する6つの crystal family (晶科, 日本結晶学会誌 第59巻 第4号 (2017))

図2 空間群の分類. (Classifications of space groups.) [出典: *International Tables*, Vol. A (2002), Fig. 8.2.1.1 を改変]

図3 ブラベ格子の相互関係. (Relationships between the Bravais types of the lattice.) a : 三斜, m : 単斜, o : 直方, t : 正方, h : 六方, c : 立方. 上位にある格子の対称性が低下したとき、どの格子の型になるかを示す. [出典: Grimmer²¹⁾]

ただしこの和訳が定着しているわけではない) から分岐したものである。晶科とはブラベ格子の型あるいは晶族が同じである空間群を仲間とみなし、仲間の仲間は皆仲間としたときの空間群の集合をさす。それにより、六方と菱面体の2つの格子系、そして三方と六方の2つの晶系はすべて六方晶科として統合される。通常、単に晶族 (あるいは点群) という場合は幾何学的晶族 (32種類) をさし、単純格子か複合格子かは区別しない。もし、それを区別した場合は算術的晶族 (73種類) という。219のアフィン空間群とは、対称操作の配列を反転させたときに同じものは1つとみなす分類であり、例えば $P4_1$ と $P4_3$ を1つと数えるため、230から11だけ少なくなっている。文字どおり空間群の対称性を考慮した場合、キラルな空間群と呼べるのは、これら11組の空間群だけなのである。

なお、この論文²⁰⁾ では、Grimmerの論文²¹⁾ を絶賛紹介している。それには、14のブラベ格子の対称性の上下

関係、ならびに格子の変形による転換の相互関係がグラフで示されている(図3)。また、複合六方格子(あるいは菱面体格子)が相転移によって単斜C底心に連続的に変化するときなどの場合の軸変換とその格子定数の特殊条件を表としてまとめ、また実例に沿って適用の仕方を説明している。

2.2 空間群の決定表

International Tables Vol. Aの6版(2015年)で、空間群決定に関する新しい章が追加された。しかし、それは単結晶に限った内容であり、双晶の場合についてそこでは含められなかったため、Flackは論文²²⁾の付録の形で公表した。彼は欠面性および疑似欠面性双晶の場合も含めて、ブラベ格子および反射の出現条件から空間群を決定する表を作成した。双晶の各分域からの反射の寄与を(非標準設定下で)考慮しなければならず、この表は「手で(もっと正確には頭を使って)作成した」と冗談交り述べている。なお、欠面性双晶について、各空間群のときにどのような双晶則(twin law)の可能性があるかのリストも別の論文で付録データの形で提供している。²³⁾

3. 標準不確かさ

構造解析の論文においてかつては標準偏差(estimated standard deviation; e. s. d.)といていたが、それを標準不確かさ(standard uncertainty; s. u.)と表すに至ったいきさつについて、IUCrの「測定の不確かさの表記に関する作業部会」が報告している。²⁴⁾ 国際標準化機構ISOが1993年に定めた「正確度」や「不確かさ」などの表記の国際的な基準に沿うべく検討が行われた。そして、結晶学では回折強度データが正しく測定され、それが統計的に正しく扱われて解析がなされることを前提として、「統計的な不確かさは従来e. s. d.と表記したが、今後はs. u.に置き換える」ことを勧告している。ただし、ここで誤解してならないことは、「不確かさ」が統計的な成分だけではないことである。不確かさにはType AとBがあり、そのうちType Bは例えば回折装置の不具合や吸収補正の不備あるいは抑制をかけたときの距離の設定値などから生じる不確かさである。そのような不確かさの成分は便宜上、構造解析のs. u.の計算には含まれていない。

なお、解析で得られた値はそれを使ってさらに計算することを考えて、正確に示す必要がある。その際に「丸め誤差をs. u.の25%以内に抑えるにはs. u.が2~9の1桁か、10~19の2桁でなければならない」とのこと。現在の*Acta Cryst.*およびCIFに適用されている、「s. u.の範囲は通常2~19」というルールは上記のことを反映している。

4. パスツールの研究の再評価

Louis Pasteur (ルイ・パスツール)が1848年に自然分

晶ならびに分子のキラリティを発見したことおよびその関連の研究についてFlackは論文を精査し、きちんと整備された現代の用語を基にレビューとしてまとめた。⁵⁾ FlackはX線結晶学で絶対構造や絶対配置を決定することについて研究してきたこともあり、パスツールが行った結晶および化学に関する研究の足跡を追い、彼の考えたことを分析し考察することをライフワークの1つとした。パスツールは次のような2つの問いを解くために研究したという。Q1: 溶液が光学活性である化合物は、すべてが結晶外形で左右像が判別できるような結晶となるか? Q2: 左右像が判別できるような結晶は必ず光学活性か? なお、この研究の過程でパスツールはSr(HCOO)₂やMgSO₄のようにアキラルな化合物がキラルな結晶構造になる場合もあることを見出した。また、ジアステレオ塩形成によるラセミ体の光学分割法も発見した。パスツールは1854年を境として、分子キラリティの研究から手を引いた。ただしその後、1874年のvan't Hoffによる炭素正四面体説を無視するなどして、評判は芳しくなかったとのことである。

謝 辞

最後に、この記事の企画を提案していただいた編集委員の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) D. Watkin and D. Schwarzenbach: *J. Appl. Cryst.* **50**, 666 (2017).
- 2) P. G. Jones: *Acta Cryst.* **A40**, 660 (1984).
- 3) G. Bernardinelli and H. D. Flack: *Acta Cryst.* **A41**, 500 (1985).
- 4) S. Ohba, Y. Saito, et al.: *Acta Cryst.* **B38**, 1305 (1982).
- 5) H. D. Flack: *Acta Cryst.* **A65**, 371 (2009).
- 6) H. D. Flack: *Helv. Chim. Acta* **86**, 905 (2003).
- 7) H. D. Flack and G. Bernardinelli: *Cryst. Eng.* **6**, 213 (2003).
- 8) D. Rogers: *Acta Cryst.* **A37**, 734 (1981).
- 9) H. D. Flack: *Acta Cryst.* **A39**, 876 (1983).
- 10) H. D. Flack and G. Bernardinelli: *J. Appl. Cryst.* **33**, 1143 (2000).
- 11) H. D. Flack and U. Shmueli: *Acta Cryst.* **A63**, 257 (2007).
- 12) R. W. W. Hooft, L. H. Straver and A. L. Spek: *J. Appl. Cryst.* **41**, 96 (2008).
- 13) H. D. Flack, M. Sadki, A. L. Thompson and D. J. Watkin: *Acta Cryst.* **A67**, 21 (2011).
- 14) S. Parsons, H. D. Flack and T. Wagner: *Acta Cryst.* **B69**, 249 (2013).
- 15) H. D. Flack: *Acta Cryst.* **C69**, 803 (2013).
- 16) H. D. Flack: *Chimia* **68**, 26 (2014).
- 17) R. I. Cooper, D. J. Watkin and H. D. Flack: *Acta Cryst.* **C72**, 261 (2016).
- 18) H. D. Flack, G. Bernardinelli, D. A. Clemente, A. Linden and A. L. Spek: *Acta Cryst.* **B62**, 695 (2006).
- 19) H. D. Flack and D. Schwarzenbach: *Acta Cryst.* **A44**, 499 (1988).
- 20) H. D. Flack: *Acta Cryst.* **A71**, 141 (2015).
- 21) H. Grimmer: *Acta Cryst.* **A71**, 143 (2015).
- 22) H. D. Flack: *Acta Cryst.* **C71**, 916 (2015).
- 23) H. D. Flack and M. Wörle: *J. Appl. Cryst.* **46**, 248 (2013).
- 24) D. Schwarzenbach, S. C. Abrahams, H. D. Flack, E. Prince and A. J. C. Wilson: *Acta Cryst.* **A51**, 565 (1995).

最近の研究動向 プロフィール

H. D. FlackのX線結晶学に対する貢献

大場 茂 Shigeru OHBA
慶應義塾大学 自然科学研究教育センター
Research and Education Center for Natural Sciences, Keio University
〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1
4-1-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa 223-8521
e-mail: ohba@a3.keio.jp
最終学歴：理学博士（東京大学，1981）。

多結晶二次元回折パターンに基づいた格子選択配向解析と地球惑星科学への応用

瀬戸雄介 Yusuke SETO
神戸大学大学院理学研究科
Graduate school of Science, Kobe University
〒657-8501 神戸市灘区六甲台町1-1
1-1 Rokkodai-cho, Nada-ku, Kobe, Hyogo, 657-8501 Japan
e-mail: seto@crystal.kobe-u.ac.jp
最終学歴：京都大学大学院理学研究科博士後期課程，博士（理学）
専門分野：鉱物学・結晶学
現在の研究テーマ：隕石の微細組織観察，再現実験
趣味：登山

透過型電子顕微鏡法による無機化合物の局所構造評価

浅香 透 Toru ASAKA
名古屋工業大学大学院工学研究科／材料科学フロンティア研究院
Graduate School of Engineering / Frontier Research Institute for Materials Science, Nagoya Institute of Technology
〒466-8555 愛知県名古屋市昭和区御器所町
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555 Japan
現在の研究テーマ：遷移金属化合物の構造物性

漆原大典 Daisuke URUSHIHARA
名古屋工業大学大学院工学研究科／材料科学フロンティア研究院，博士後期課程在学中
Graduate School of Engineering / Frontier Research Institute for Materials Science, Nagoya Institute of Technology
〒466-8555 愛知県名古屋市昭和区御器所町
Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8555 Japan
現在の研究テーマ：強制的秩序を示す物質群の構造相転移

膜タンパク質の構造決定を加速化する技術の動向

溝端栄一 Eiichi MIZOHATA
大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN
e-mail: mizohata@chem.eng.osaka-u.ac.jp
最終学歴：大阪大学大学院工学研究科物質化学専攻（工学博士）
専門分野：構造生物学。
現在の研究テーマ：XFELを用いたタンパク質構造解析，次世代抗体医薬開発。
趣味：ガーデニング，観劇。