

## 第 9 回 水素結合と超分子

### 半保存的複製<sup>1</sup>という巧妙な化学反応はいかに現れるか

#### 超分子

生物は、最小の大きさをもつ微生物<sup>2</sup>でさえ、1本の高分子ではできておらず、2本以上の高分子や分子が寄せ集まった集合体である。大きな分子量で高次機能を発揮する（高分子とは限らない）分子が人類の化学史上でも発明されてはきているが、地球の歴史上、分子一つのみで、生物の基本的性質をもちその機能を発揮できるとは想定しにくい（つまり、一分子生命体は見つかっていない）。また、分子が単に寄せ集った液滴や微粒子ならば何でも、細胞の基本的性質をもち高次機能を発揮するわけでもない（最後の全生物共通祖先<sup>3</sup>は、地球上で1種のみで、一度だけしか出現しかなかったという仮定をして進化系統樹はつくられている）。

本講義では、主に有機分子が非共有結合で2個以上集合化したユニットが、1個の有機分子では発揮できない機能をもつときに、そのユニットを超分子とよぶこととする（機能をもたない有機分子の集合体は、自己集合体とよぶ）。分子が2個以上集合できる環境は、主に液体中および液固界面であるが、気液界面や気固界面の場合もある<sup>4</sup>。超分子の大きさはおよそ1 nm以上であり、ユニットが決まる有限の大きさをもつが上限は特にな<sup>5</sup>。分子どうしが寄せ集まるには分子間相互作用（主に、水素結合、静電相互作用、イオン-双極子相互作用、ファンデルワールス相互作用（第10回で後述）、疎水性相互作用（第10）で後述）、電荷移動相互作用（第11回で後述））がはたらく。

超分子の概念は1930年代から醸成されていったが、Cram, Pedersen, Lehnの1987年のノーベル化学賞受賞で確立したといえる。中でも、ペダーセンの研究グループによって見出された環状ポリエーテル“クラウンエーテル”<sup>6</sup>は超分子の概念において重要な化合物と位置付けられている。例えば18-クラウン-6という環状ポリエーテルは、ほぼ同じ分子量の直鎖状ポリエーテルと比較して、カリウムイオン  $K^+$  と 1:1 複合体をつくる可逆反応の平衡定数が  $10^4$  倍ほど大きいことが見出された（図 9-1）。

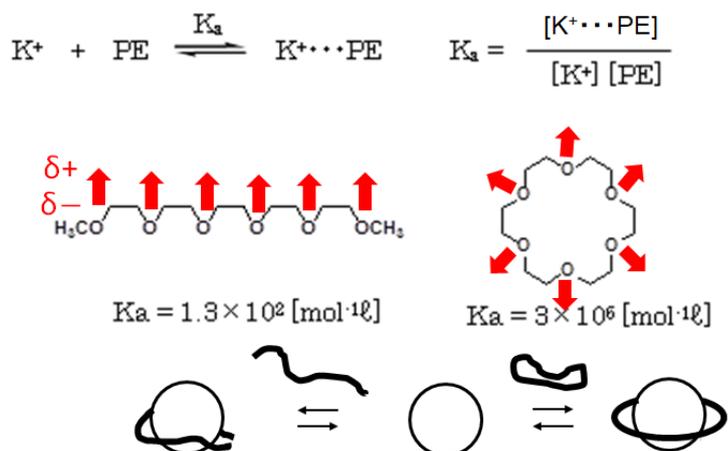


図 9-1 直鎖状ポリエーテルと環状ポリエーテルである 18-クラウン-6 との  $K^+$ イオンとの複合化反応の平衡定数。

#### 1 半保存的複製：

二重鎖を組む DNA をほどいて、互いの相補鎖をモノマーから合成し、同じ二重鎖を 2 本生成する化学反応。DNA をほどかずに、同じモノマー配列の二重鎖 DNA を生成する場合は全保存的複製、DNA を二重鎖のまま切断して、それぞれの断片にモノマーを同じ配列となるように縮合して 2 本の DNA を生成する場合は分散的複製、として区別される。生物の遺伝現象に関わる DNA の複製は半保存的複製であることを Watson と Crick が 1953 年に提唱した（ノーベル生理学・医学賞を 1962 年に受賞した）。その後、1957 年に、Meselson と Stahl が、安定同位体標識法と密度勾配遠心法を駆使し、大腸菌を用いてこれを実証した。

<sup>2</sup> マイコプラズマという細菌の大きさが、自己増殖できる生物として最小であると考えられている。マイコプラズマの平均直径は 200 nm で、50 nm のものも報告されている。

<sup>3</sup> 現存する生物の 3 分類説（古細菌、真正細菌、真核生物）に分岐する以前の、もっとも単純な生物。英語の Last Universal Common Ancestor を略して LUCA ともよぶ。

#### 4 界面：

二つの異なる相が接する境界の場。気相/液相、気相/固相、液相/液相、液相/固相、固相/固相などがある。

<sup>5</sup> ユニットが際限なく大きくなることもない。シャボン玉のように、ある大きさで不安定になって自発的にちぎれる。この自発的变化は、ユニットの境界面には、面積変化量  $\Delta A$  に比例したヘルムホルツ自由エネルギー変化量  $\Delta F_s$  を  $\Delta F_s = \sigma \Delta A$  と定義して理解される（面積が大きくなるほどヘルムホルツ自由エネルギーは大きくなり、系は不安定になる）。ここで、比例定数  $\sigma$  を界面自由エネルギー  $[\text{J m}^{-2}]$  もしくは界面張力  $[\text{N m}^{-1}]$  とよぶ（単位に注意する）。豊田『物性化学ノート 2025』（第 13 回）を参照。

<sup>6</sup> 陽イオンとの複合体の結晶中で、環状ポリエーテルが王冠のような構造になっていることから、クラウンエーテルと命名された。

C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27(8), 1021-1027 (1988).

どちらのポリエーテルも、C-O の単結合で分極して O 原子は負の部分電荷を帯びているため、 $K^+$  とはイオン-双極子相互作用により複合体をつくる ( $K^+$  の対イオンとなる陰イオンも近傍に存在する)。この時、分子間相互作用によって複合化するエネルギー安定化 (エンタルピーの減少量) は直鎖状ポリエーテルとクラウンエーテルとはほとんど同じである。しかし、直鎖状ポリエーテルは  $K^+$  の周囲にまとわりつくように近接するため、分子のコンフォメーション変化 (結合角や結合長における構造変化) が大きい。 $K^+$  の大きさがこのクラウンエーテルの内径とほぼ同じであることから 7, クラウンエーテルの方は環構造を広げる程度にはコンフォメーションを変化させるが、その変化量は小さい。この違いは、 $K^+$  と複合化するときのポリエーテルのエントロピーの減少量の差に相当する。つまり、反応の標準ギブス自由エネルギー変化量  $\Delta_r G^\circ$  で比較したときに、

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T\Delta_r S^\circ$$

(標準状態の温度と標準エンタルピー変化量をそれぞれ  $T$ ,  $\Delta_r H^\circ$  とする)

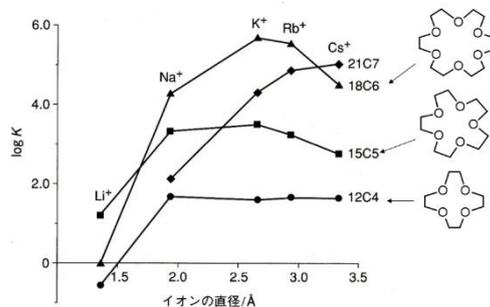
8 をふまえると、(反応の標準ギブス自由エネルギー変化量  $\Delta_r G^\circ < 0$ , 標準エンタルピー変化量  $\Delta_r H^\circ < 0$  である上で) 複合化による標準エントロピー減少の絶対値  $|\Delta_r S^\circ|$  が小さいクラウンエーテルの方が、直鎖状ポリエーテルよりも  $|\Delta_r G^\circ|$  が大きく、 $K^+$  との複合化の化学平衡は複合体側に大きく偏ることがわかる。つまり、ポリエーテルを予め環状化しておく、金属陽イオンをとりまくような複合体形成は自発的に進行しやすい。このように、複合体のユニットを形成させる前から、構成単位となる有機分子を複合体形成時の構造 (結合角, 結合長, 電荷, 分極など) に近づけて (前組織化とよぶ) 設計・合成しておくことがポイントとなる。そして、分子が自発的に複合化する過程は、分子間での化学反応と同様に、分子間相互作用はエンタルピー変化量として、秩序ある集合状態 (分子の配置, 形態など) はエントロピー変化量として整理される。

クラウンエーテルと  $K^+$  との 1:1 複合体は、クラウンエーテルと  $K^+$  が個別では発揮できない機能をもつゆえに、単なる自己集合体ではなく超分子として理解される。この機能とは、過マンガン酸カリウム  $KMnO_4$  の有機溶媒への可溶化であり (有機溶媒が赤紫色になる)、有機溶媒中で  $C=C$  結合の酸化開裂 (第 6 回 P.4) を引き起こすことができる。過マンガン酸カリウムは電解質なので単独では有機溶媒にほとんど溶解しない。しかし、ベンゼンなどの有機溶媒に 18-クラウン-6 を溶解しておき、過マンガン酸カリウムを添加すると、18-クラウン-6 が  $K^+$  イオンと会合し、電荷中和するように  $MnO_4^-$  もベンゼン分子に溶媒和されることで、過マンガン酸カリウムはベンゼンに溶解するようになる。よって、水に難溶な  $C=C$  結合をもつ有機化合物に対して、ベンゼン溶液中で高い反応速度で酸化開裂できるようになる。このとき、18-クラウン-6 自身は相間移動触媒とよばれ、酸化開裂を高速化する触媒は 18-クラウン-6 のみでも  $K^+$  イオンのみでも実現されず、複合化して初めて機能した結果といえる。

## 水素結合

数ある分子性結晶を X 線結晶構造解析した結果を集約したデータベース<sup>9</sup>によれば、ヒドロキシ基-OH やアミノ基-NH<sub>2</sub> など H 原子を含む特定の官能基をもつ分子と非共有電子対をもつ原子をもつ分子の間、もしくは同一分子の中で、原子配置にある特徴が見出される。

7 クラウンエーテルの内径が異なれば、複合化しやすい (平衡定数の大きな) 陽イオンの種類も変わる (第 10 回で後述)。



メタノール中におけるクラウンエーテル錯体の会合定数のアルカリ金属イオン依存性

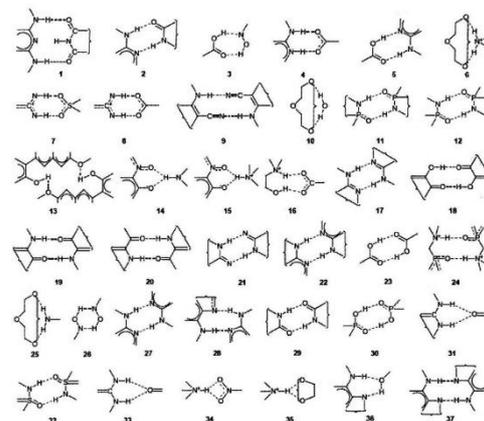
菅原, 木村, 村田, 堀, 『超分子の化学』, 裳華房(2013)

8 反応の標準ギブス自由エネルギー変化量, 標準エンタルピー変化量, 標準エントロピー変化量, 温度の関係式は, 等温 (常温) 等圧 (大気圧下) 状態における可逆反応であれば, 熱力学第 1 法則と第 2 法則とを組み合わせることで導出される。詳細は豊田『物性化学ノート 2025』(第 1 回) を参照。

## 9 Cambridge Structural Database

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/software/csd/>

X 線結晶構造解析の詳細は、豊田『物性化学 2023 講義ノート』(第 3 回) を参照。



J.W.Steed, J.L.Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2009

- $X\cdots H-Y$  は直線的な構造 ( $175\sim 180^\circ$ ) である。また、 $C=O\cdots H-Y$  における  $\angle COH$  は  $110\sim 130^\circ$  である (図 9-2)
- H 原子は、はさまれる 2 つの原子間で非対称に位置する。

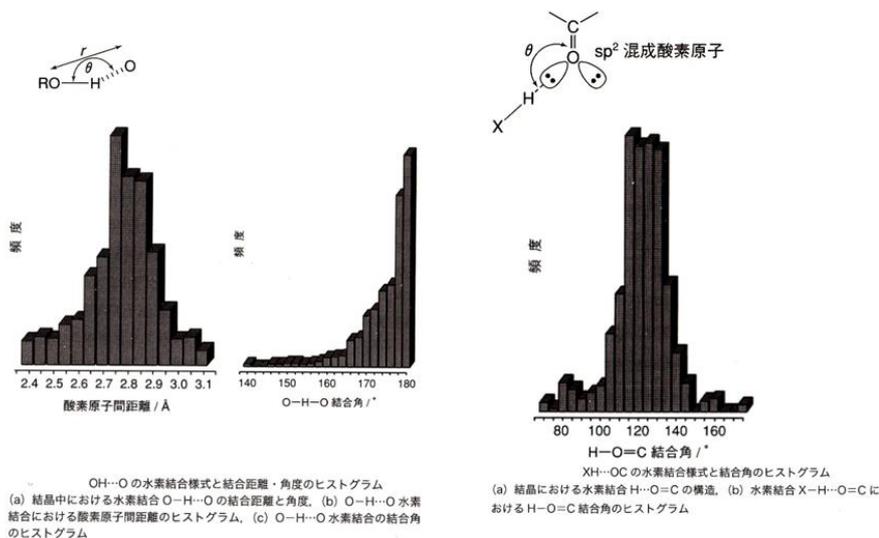


図 9-2 分子性結晶における  $O-H\cdots O$  の O 原子間距離と結合角、および  $H\cdots O=C$  の結合角の統計<sup>10</sup>。

- X 原子と Y 原子の原子核間距離  $r(X\cdots Y)$  が、X 原子と Y 原子のファンデルワールス半径<sup>11</sup> の和よりも小さい (図 9-3)。

X-H...Y	$r(X\cdots Y)/\text{\AA}$	X-H...Y	$r(X\cdots Y)/\text{\AA}$
O-H...O	2.72	N-H...O	2.89
O-H...N	2.79	N-H...N	2.98
O-H...F	2.72	N-H...F	2.92
O-H...Cl	3.12	N-H...Cl	3.23
O-H...Br	3.28	N-H...Br	3.37

図 9-3  $X\cdots H-Y$  における X 原子と Y 原子の原子核間距離 ( $\text{\AA} = 0.1 \text{ nm}$ )<sup>10</sup>。

これらの特徴は、真空中で 2 個の水分子を近づけて安定化する複合体について、数値シミュレーションで構造を解析した結果でもあらわれる (図 9-4)。

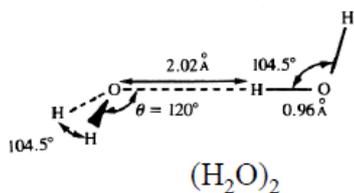


図 9-4 水分子 2 個で形成された複合体の安定化構造 (数値シミュレーションの結果)<sup>12</sup>。

このような特徴を満たす分子間相互作用を水素結合とよぶ (分子内の場合には分子内水素結合とよぶ)。電気陰性度で比較すれば、O 原子が負の部分電荷をもち、H 原子が正の部分電荷をもつので双極子モーメントが生じており、分子間において O 原子と H 原子の間に引力がはたらくが、それだけでは、 $r(X\cdots Y)$  が短いことや  $\angle XHY \sim 180^\circ$  を説明することはできないことにならない (静電的な引力なので、若干離れていても強い引力が及び、直

10 出典：

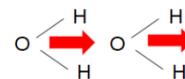
菅原, 木村, 村田, 堀, 『超分子の化学』, 裳華房(2013)

11 ファンデルワールス半径：

単体の分子性結晶をつくる元素について、隣接する原子どうしの原子核間距離を 2 で割ることで算出される。

H 1.20			
N 1.55	O 1.52		
F 1.47	Cl 1.75	Br 1.85	(\AA)

12 数値シミュレーションにより、水素結合のエネルギーは  $18.4 \text{ kJ mol}^{-1}$  と見積もられている。この値は、2 つの双極子モーメントが安定化して配置されるときにエネルギーよりも大きい。



下記のように、水素結合のエネルギーには双極子モーメントの安定化を含む 5 種類の要因があるのがその理由である。

表 9.5  $(H_2O)_2$  における水素結合エネルギーの計算値

内 訳	$E/\text{kJ mol}^{-1}$
クーロン相互作用	-24.26
交換相互作用	+23.43
電荷移動相互作用	-14.64
分極効果	-1.67
分散力相互作用	-1.25
合 計	-18.4

Webster, 小林, 松沢, 『原子と分子』, 化学同人(1993), p.334.

線的構造ではなく折れ曲がっていても引力ははたらく)。そこで実験と理論の両面から研究が進み、水素結合とは、分子軌道どうしの重なり合いが最も広くなるように配置される寄与（電荷移動相互作用とよぶ（第 11 回で後述））も含まれる分子間相互作用であると理解されている。

X-H を含む分子と水素結合できる分子には、非共有電子対をもつ Y 原子が必ず存在する。したがって、Y 原子の非共有電子対の非結合性軌道が電子供与性であり、X-H の  $\sigma^*$  軌道が電子受容性であることで、これらが近接すれば強め合う軌道と弱め合う分子軌道があらたにできる。Y 原子の非共有電子対の 2 個しかないことから、あらたにできた分子軌道のうち安定化する側の軌道をその電子 2 個が占めることになり、この 2 つの分子が近接した状態は安定化する。これより、軌道を重ね合わせる安定化の程度は、X-H と Y とが限りなく近接し、さらに X-H $\cdots$ Y が直線的に配置されるときに最大となることが理解される（図 9-5）<sup>13</sup>。

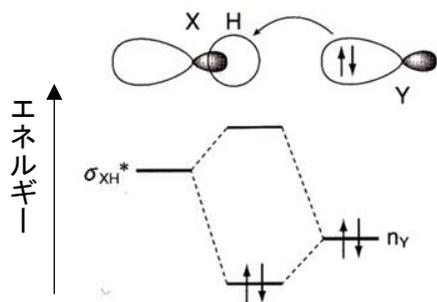


図 9-5 水素結合の分子軌道法による解釈<sup>10</sup>。

このように、水素結合には役割の異なる 2 つの官能基が必要である。これらはプロトンドナー（供与体）とプロトンアクセプター（受容体）とよばれる。図 9-6 に代表的な例を示した。1 つの分子にプロトンドナーとプロトンアクセプターが複数結合している分子もよくみられる。そうした分子の分子性結晶には多型が多い。例えばシュウ酸(COOH)<sub>2</sub>は、プロトンドナーとプロトンアクセプターとなるカルボキシ基を 2 つもつことから、2 次元系の水素結合でシート状構造をつくる  $\alpha$  型結晶と、1 次元系の水素結合で鎖状構造をつくる  $\beta$  型構造の 2 種類の結晶をつくることできる（図 9-7）。

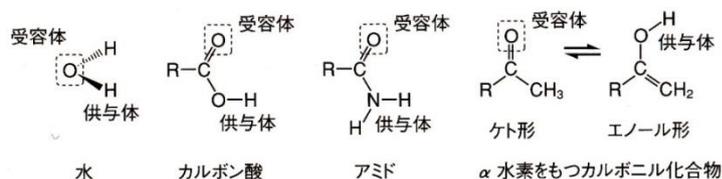


図 9-6 水素結合する分子の代表的な官能基。

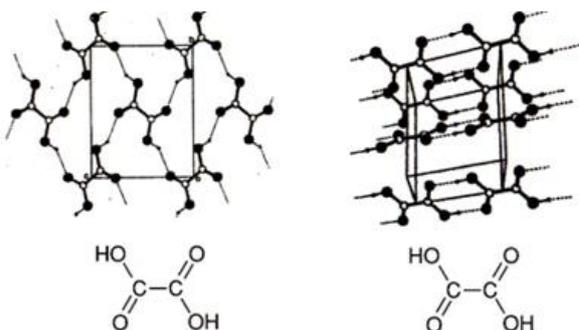


図 9-7 シュウ酸の結晶多型（左： $\alpha$ 型，右： $\beta$ 型）<sup>10</sup>。

<sup>13</sup> 水素結合は化学結合の一つとみなせることから、共鳴法でも表される。



プロトンドナー2個 ( $\text{-OH}$ ) とプロトンアクセプター2個 (O 原子の2組の非共有電子対) をもつ水の結晶, つまり, 氷の結晶構造も 20 種類の多型がみつまっている<sup>14</sup>。濃度の低い水溶液でも結晶となり, 溶質の周囲だけ水素結合の組み方が変化する。特に, 海溝付近に埋蔵されている, メタン分子  $\text{CH}_4$  が取り込まれた氷はメタンハイドレートとよばれ, 新しい燃料として注目されている (図 9-8)。このように, 結晶の中に別の分子やイオンを取り込むことを包接とよぶ。

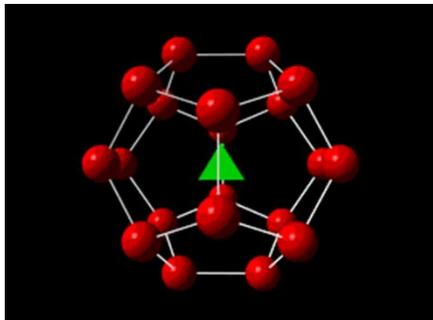


図 9-8 メタンハイドレートの模式図。メタンが水分子の水素結合がつくる五角形でできた籠に閉じ込められている (緑色の四面体:  $\text{CH}_4$ , 赤色の球: 水分子の O 原子)。

水素結合で構築される超分子, つまり, 水素結合でつくられた自己集合体のもつ機能の一例について説明しよう。尿素( $\text{NH}_2$ ) $_2$ CO は, プロトンドナー4個 (2個のアミノ基 $\text{-NH}_2$ ) とプロトンアクセプター2個 (O 原子の2組の非共有電子対) をもち, これ自身の結晶は, 2次元系の水素結合によるシート状構造が積層したものである。しかし, 尿素有溶解した溶液に直鎖型飽和炭化水素 (例えば  $n$ -オクタン  $\text{C}_8\text{H}_{18}$  などのアルカン) を混ぜておき, 尿素有結晶化させると, 尿素は六角柱の空間をもつ蜂の巣状の構造となり, その六角柱の空間に直鎖型アルカンを包接することが知られている (図 9-9)。したがって, 石油など様々な構造をもつアルカンの混合物に対して, 尿素との結晶をつくらせて, 最後に水を添加して尿素のみを溶解させると, アルカン混合物から直鎖型アルカンを分離することができる<sup>15</sup>。このような包接現象の機能を分子ふるいとよび, 1個の尿素分子ではこの機能を発揮することができないことは明らかである。

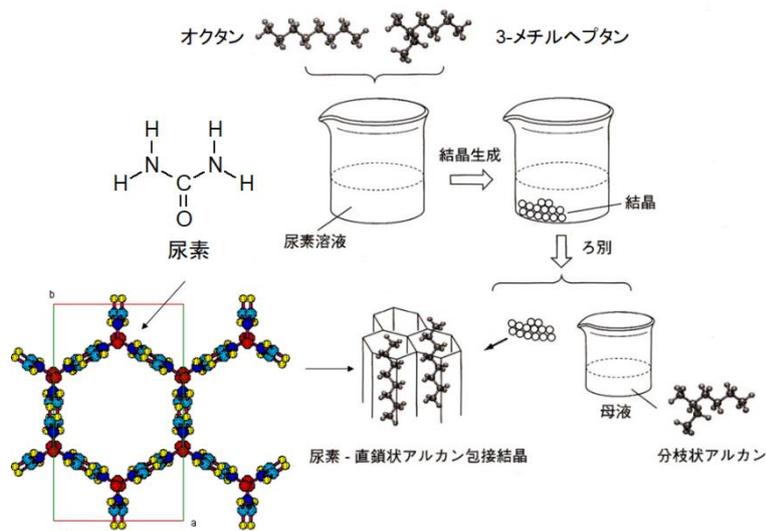
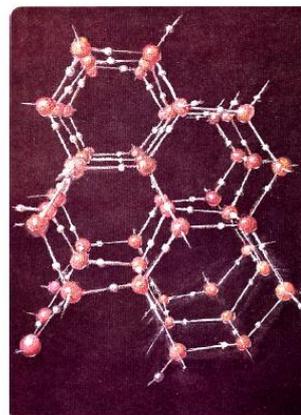


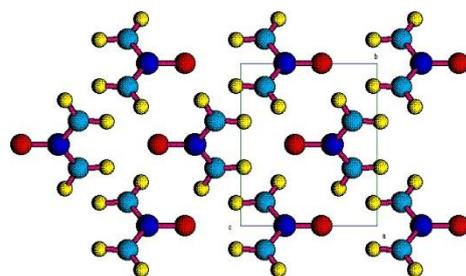
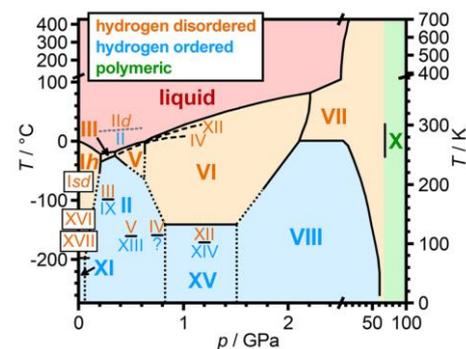
図 9-9 尿素有包接現象を利用したアルカン異性体の分離<sup>15</sup>。

<sup>14</sup> 通常の氷 ( $\text{I}_h$ 相) は, 水分子1個の周囲に4個の水分子が水素結合している。O 原子がダイヤモンド型構造に配置された結晶で, 内部空間が大きいために, 氷の密度は水のそれよりも小さい (氷は水に浮く)。



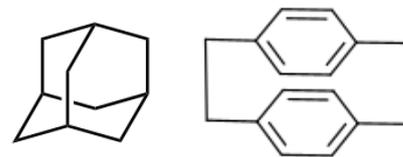
C.G.Salzmann, *J. Chem. Phys.* 150, 060901 (2019)

Yamane et al., *Nat. Commun.* 12, 1129 (2021).



<sup>15</sup> 直鎖型アルカン, 特に  $n$ -オクタンは, 分岐をもつ同じ分子量の構造異性体と比べて低圧でも容易に燃焼しやすいため, 特にガソリンからは除いた方が, 車の燃費によいとされる (エンジンの中で, ガソリンを高圧に圧縮させてから着火させた方が, タービンが強い力でまわるため)。

一方で、球に近いような構造のアルカンであるアダマンタンを取り込むことが可能な超分子として、ソフトボール型超分子が報告されている<sup>16</sup>。この超分子は、プロトドナー4個(-NH)とプロトンアクセプター(C=O結合のO原子の非共有電子対)8個をもつ分子がくの字に折れ曲がった構造になっているため、溶媒中で2個だけで集合化してソフトボール型となる。この超分子はアダマンタンだけでなく、[2.2]パラシクロファンも取り込むことが明らかになり、溶液中でアダマンタンを取り込んだソフトボール型超分子が[2.2]パラシクロファンを入れ替える反応が追跡された。その結果、この超分子は内包する分子を入れ替える途中では、完全に解離するのではなく、片側もしくは両側を折り返していることがわかった。この分子単独ではカプセル機能を発揮できず、2個が会合してソフトボール型となり、一部だけを構造変化させてカプセルの選択的取込機能を発揮できる点で、この会合体は超分子といえる。



アダマンタン [2.2]パラシクロファン

<sup>16</sup> 出典：

Palmer, L. C., & Rebek Jr, J. *Org. Biomol. Chem.*, 2(21), 3051-3059 (2004).

(この研究グループは、以前に、サイズの小さい2分子会合型のカプセル状超分子を報告し、それをテニスボール型超分子とよんだ)

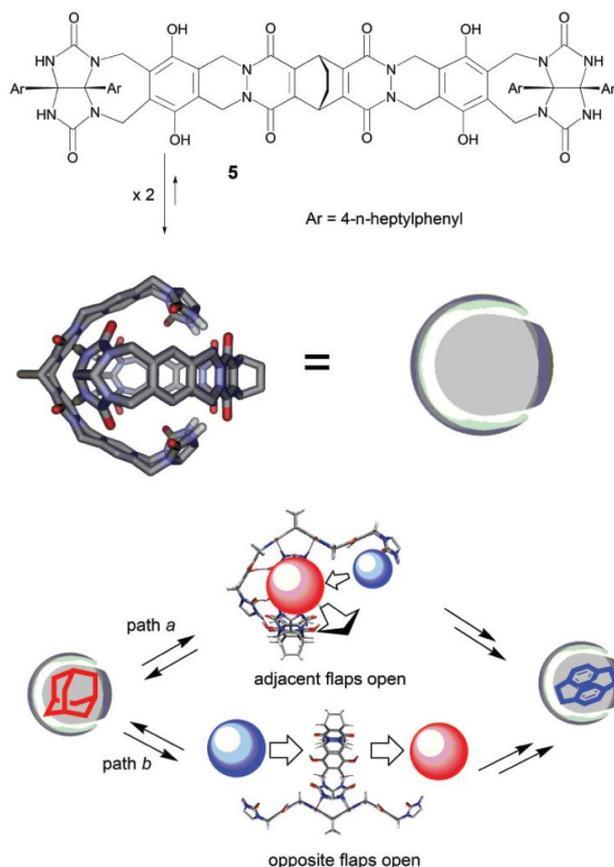


図 9-10 2つの分子が水素結合でつくるソフトボール型超分子と、内部にアダマンタンと[2.2]パラシクロファンを入れ替えるダイナミクスの様式図<sup>16</sup>。

さらに、水素結合による超分子が触媒となる一例も説明しよう。図 9-11のように、2種類の2-アミノ-1,8-ナフチリジンの誘導体を反応させると、-NH<sub>2</sub>がC-Br結合に求核攻撃してS<sub>N</sub>2反応が進行する。これらに対して水素結合する鑄型分子を添加すると、S<sub>N</sub>2反応の反応速度が高まる。これは、鑄型分子と水素結合することで、2つのナフチリジン誘導体に結合した求核攻撃部位(-NH<sub>2</sub>のN原子の非共有電子対の軌道)と脱離部位(C-Br結合の反結合性軌道)との衝突が、それぞれの軌道の重ね合わせを最も広くできる配置となって、安定な遷移状態をつくるためである。さらに、生成物が鑄型分子から解離することで、鑄型分子は触

媒として再度 2 つのナフチリジン誘導体と水素結合して  $S_N2$  反応の加速を繰り返すことができる。水素結合で鑄型分子と 2 つのナフチリジン誘導体の超分子ができて初めて、 $S_N2$  反応における安定な遷移状態をつくることができたといえる。

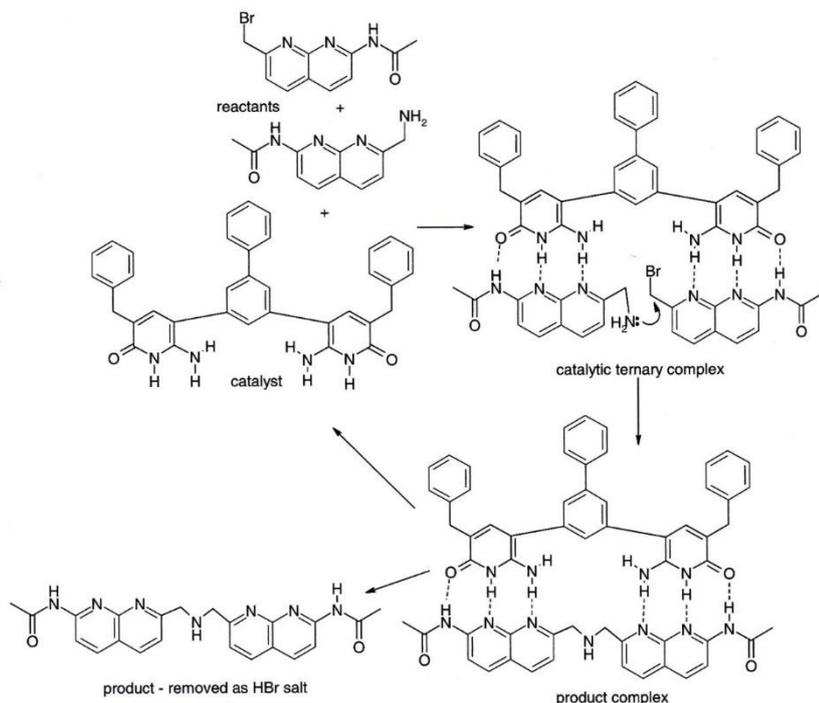


図 9-11 水素結合による超分子触媒の例 17。

### 【発展】自己複製分子

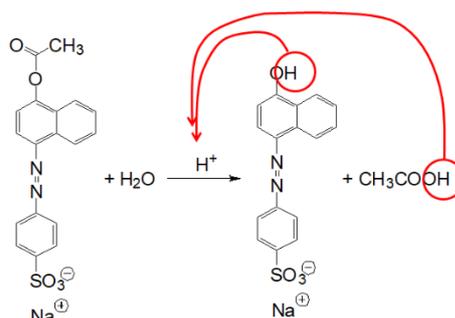
上記の超分子触媒や、DNA、RNA（第 8 回 P.13）にみられるように、2 つの分子間において、水素結合をふくむ分子間相互作用が多点ではたれば、前組織化の精度を向上するほど、類似の構造をもつ分子がある中でも特定の構造をもつ分子とだけ超分子をつくる（“選択性が高くなる”という）ことができる。これを分子認識とよぶ。

分子認識を活用して、自己触媒反応（または自触媒反応）を構築することができる。自己触媒反応とは、生成物が自身の反応の触媒となる化学反応<sup>18</sup>であり、超分子を用いる観点で考えると、2 つの基質分子が結合したら、鑄型分子になればよい。これを最初に報告したのが **Rebek, J r** の研究グループである（図 9-12）。この研究グループは、1,3,5-シクロヘキサントリカルボン酸の 2 つのカルボキシ基をイミド基として、残りのカルボキシ基にはナフタレンと活性化されたエステルを結合させた分子 **A** を合成した。**A** に、アミノ基をもつアデノシン誘導体 **B** を反応させると、**A** のイミド基と **B** のアデニル基とで水素結合を形成する結果、活性化されたエステルとアミノ基とが縮合してアミド結合を形成することで **C** が生じる。この **C** がさらに **A** と **B** と水素結合して超分子触媒となることで、時間が経過するほど、反応を高速化することになる。そして、鑄型分子 **C** が鑄型分子 **C** を増やすという自己複製型の反応となることから、この研究成果は生物の情報伝達分子のモデル反応として大きく注目された<sup>19</sup>。

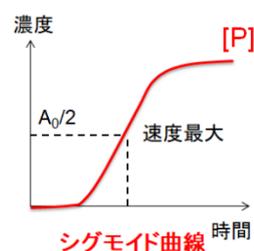
17 出典：

J.W.Steed, J.L.Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2009

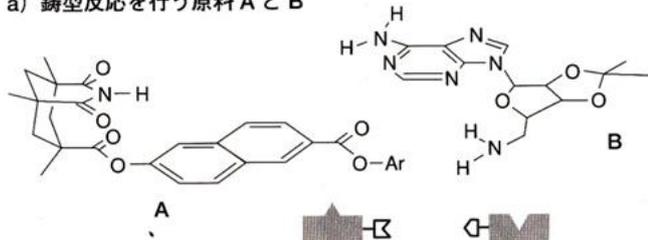
18 自己触媒反応の最も簡単な例は、酸触媒によるエステルの加水分解である。加水分解で得られるカルボキシ基もヒドロキシ基もプロトン解離できれば、触媒となるプロトンが増えることで、加水分解は反応時間が経過するごとに高速化する。このとき、生成物濃度の経時変化はシグモイド曲線（S 字カーブ）となる。



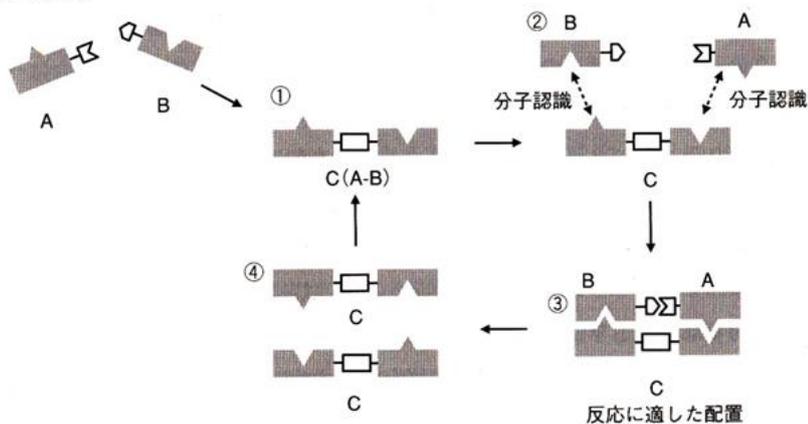
R.L.Reeves et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3879.



a) 鑄型反応を行う原料 A と B



b) 模式図


 図 9-12 レベックジュニアの研究グループの自己複製分子<sup>10,19</sup>。

しかし、反応速度を実験的に測定したところ、A と B の反応液中の C 濃度は、時間が経過しても縮合反応は加速することはなかった。反応液に C をあらかじめ添加すると反応速度そのものは高くなったが、それでも、時間が経過するごとに高速化するのではなく C 濃度は単調に増加した。この理由は、図 9-13 に表したように、A と B、ならびに、C と A・B との水素結合が強くはたらいたたために、C は生成した C と複合化した状態であらたに A・B と水素結合することができず、結果的に、未反応の A と B どうして水素結合して縮合反応が進行する方が支配的だったことが挙げられる。つまり、自己複製反応を優位に進行させるには、鑄型の C と生成した C とが速く解離することが必要である。

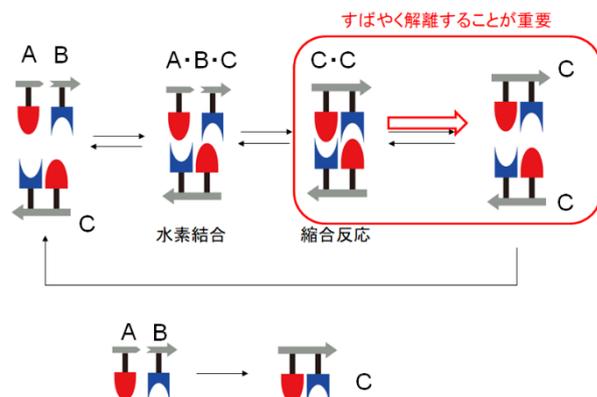
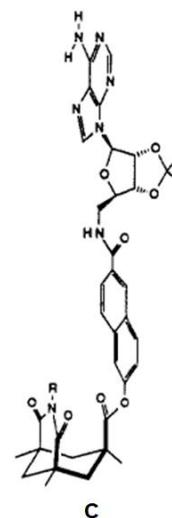


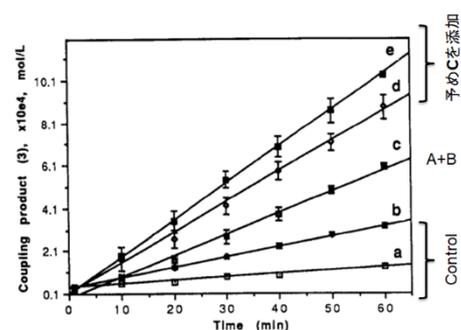
図 9-13 レベックジュニアの研究グループの自己複製分子における課題。

これに対して、von Kiedrowski<sup>20</sup>の研究グループは、基質どうしの反応として、縮合反応の代わりに、ディールスアルダー反応<sup>20</sup>を適用した。図 9-14 に表したように、基質には、2-アミノピリジンに 1,3-シクロヘキサジエン誘導体を結合させた分子と、マレイミドの誘導体を用いた。ディール



<sup>19</sup> 出典：

J. Rebek Jr. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1249.



<sup>20</sup> 光禁制・熱許容の[4+2]付加環化反応。endo 体と exo 体の生成量比については、豊田『物性化学ノート 2025』(第 8 回)を参照。

出典：

M. Kindermann, et al., *Angew. Chem.* 2005, 117, 6908

スアルダー反応で生成する分子は鑄型となり、水素結合により2つの基質を取り込むが、反応後のendo体はくの字型に折れ曲がるため、水素結合が歪むことで、あらたにできた鑄型分子は元の鑄型分子から速く解離するようになり、2つの鑄型分子がそれぞれ基質分子をあらたに取り込むことができる。この反応の進行は、時間が経過するほどに高速化することが実験的に示された。

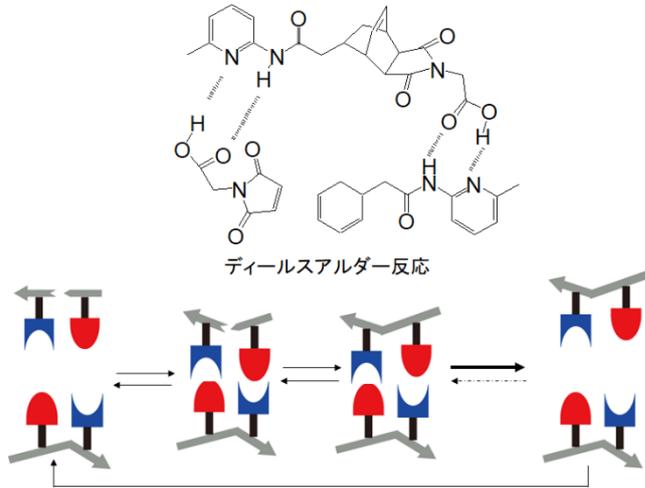


図 9-14 フォン・キードロウスキの研究グループの自己複製分子。

フォン・キードロウスキの研究グループはこのほかに、カルボジイミド(第7回 P.10)で活性化されたリン酸エステルと、5'のC原子にアミノ基をもつ単量体 DNA やオリゴ DNA の分子認識を利用して、酵素がなくとも DNA の自己複製分子が反応液中で自発的に生成する研究成果を報告した<sup>21</sup>。活性化されたリン酸エステルは、アミノ基と縮合反応してリン酸アミドを形成する。3つの基質として、活性化デオキシグアノシン (G)、活性化デオキシグアノシン-デオキシシチジン (GC)、活性化デオキシグアニン-デオキシシチジン-デオキシシチジン (GCC)を一斉に反応させたところ、4量体 (CCGG)と6量体 (CCGCGG)が自発的に自己複製分子となり、短い4量体の方が6量体よりも速く、そして多量に生成することを明らかにした(図9-15)。この結果は、情報伝達分子の自己複製現象において、短い方がパラサイト(寄生)して、長い方の自己複製が抑え込まれるという生物進化の淘汰圧が、人工の化学反応系で現れたものとして大きく関心を集めた。

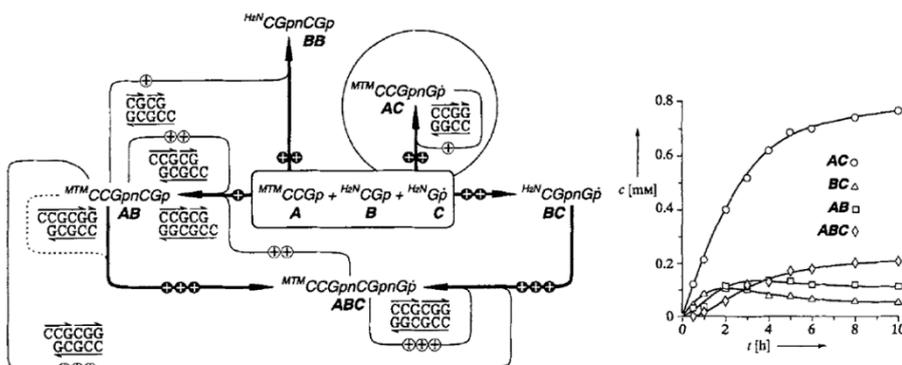
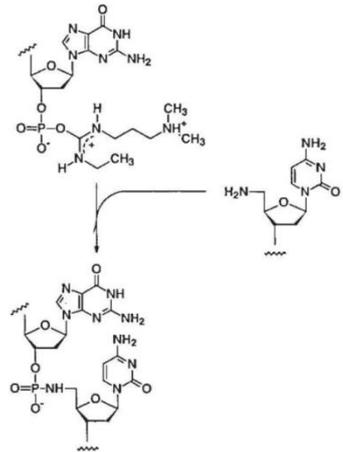


図 9-15 フォン・キードロウスキの研究グループによる自己複製分子の自発的な生成と自己複製競争<sup>21</sup>。



<sup>21</sup> 出典:

D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature*, 369, 221-224 (1994).

D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Chem. A Euro. J.*, 4, 629-641 (1998).

また、この研究グループは、同様の反応機構を利用して、交差鋳型反応の実験も行った。基質分子として4種類  $A, A', B, B'$  を用いて ( $A$  と  $A'$  は CCG で、 $B$  と  $B'$  は CGG)，図 9-16 に示したように、 $A-A'$  と  $B-B'$  とが相補的に交差鋳型反応で生成される過程と、 $B'-A$  と  $A'-B$  が自己複製反応で生成される過程を同一の反応液中で進行させた。すると、自己複製反応が交差鋳型反応よりも速く進行し、交差鋳型反応の生成量は少量に抑え込まれた。

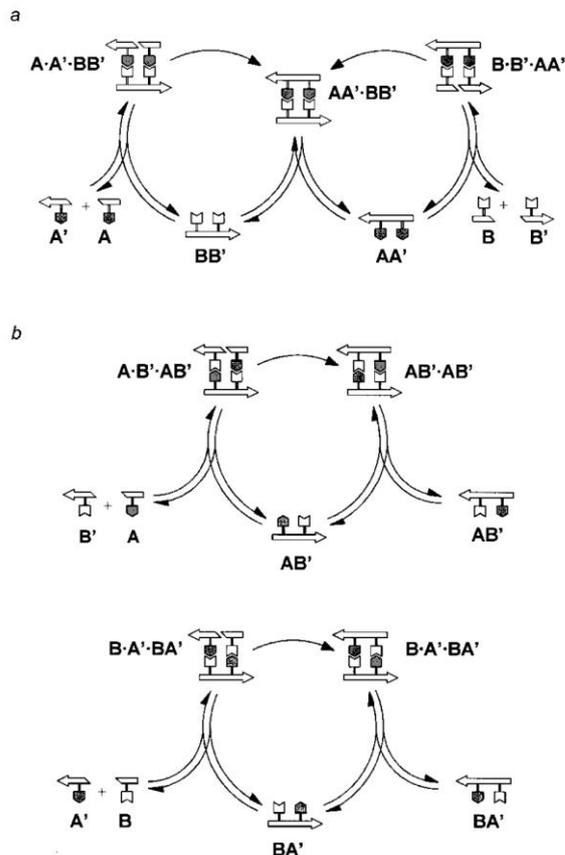


図 9-16 (a)交差鋳型反応と(b)自己複製反応が同時進行する模式図。

この実験結果は、2 点の重要な示唆を与える。1 点目は、自己複製反応には 2 種類の基質さえあればよいのに対して、交差鋳型反応 (すなわち半保存的複製) には、最少で 4 種類の基質が必要であるということだ。つまり、4 種類の単量体があれば、配列情報を多様化しつつも交差鋳型反応でコピーし続けることができる。これまで知られている地球上の生物は、DNA や RNA といった情報伝達物質の単量体に 5 種類以上の核酸塩基を採用していない (メチル化された核酸塩基は、エピジェネティクス<sup>22</sup>として利用されている) のはなぜかという疑問への答えは、この実験結果をモデルとして理解が進むといえる。2 点目は、自己複製反応よりも交差鋳型反応はブレーキがききやすいということである。数多の反応が同時に進行する化学反応ネットワークでは、もっとも遅い反応で生成する少量の分子がその反応ネットワークの活性の支配的因子となることが理論的に指摘されている<sup>23</sup>。自己複製反応は交差鋳型反応よりも速い分、間違っただ配列が一度できてしまうと、修正される間もなく増幅されてしまう可能性がある。交差鋳型反応は、反応速度が低く修正を入れやすい反応機構といえ、情報の保存という観点で重要だろう。半保存的複製は、このように情報の多様化と保存を両立しうる巧妙な化学反応として地球上の生物に採用されてきたものと推察できる。

<sup>22</sup> 出典：

太田, エピゲノムと生命, 講談社ブルーバックス (2013).

<sup>23</sup> 出典：

金子, 生命とは何か, 東京大学出版会 (2003), 第 5 章.

## 【発展】RNA ワールド説

生命起源研究において、半保存的複製は最も重要なトピックの一つであり、科学者は原始的な細胞がどの段階で情報伝達分子の半保存的複製の採用に成功したのかという疑問に対して答えを得ようとしている。上記で説明した化学反応は、基質分子が分子認識しながら縮合的連鎖重合を進行すればよいので、DNA でなくとも、RNA でもポリペプチドでも多糖でもかまわない<sup>24</sup>。実際、金属イオンが配位することで触媒活性をもつ RNA (リボザイムとよぶ) が知られるようになり、一方で、RNA を鋳型にして相補配列の DNA を合成する逆転写酵素が発見され、近年では RNA を鋳型にして相補配列の RNA を合成する RNA ポリメラーゼリボザイム (図 9-17) も報告されるようになった<sup>25</sup>。配列の情報をもつ RNA がその情報を保持しながら、触媒活性をもつ反応系が持続されるのであれば、情報伝達の役割分担が各分子に固定される前の前生物的な時代 (先カンブリア時代とよぶ) で RNA が中心的存在であったと期待できる。これを (狭義の) RNA ワールド説とよぶ。

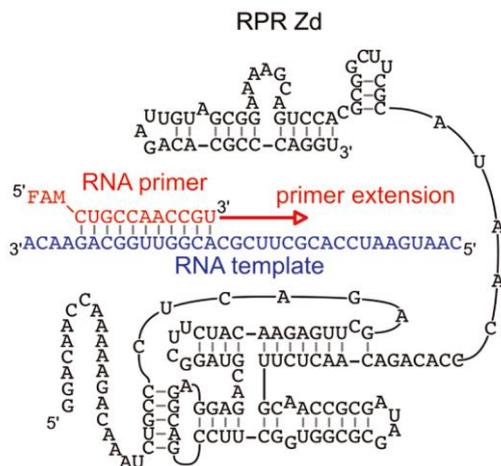


図 9-17 RNA ポリメラーゼリボザイムの一例<sup>23</sup>

ただし、反応活性の高さという点では、これまでに報告された RNA ポリメラーゼリボザイムはタンパク質の RNA ポリメラーゼには未だ及んでいない。この活性向上を目指し、RNA ポリメラーゼリボザイムにペプチドを複合化する研究が進行している。一方、Joyce<sup>ジョイス</sup>の研究グループは、リボザイムの交差鋳型反応を報告している (図 9-18)<sup>26</sup>。

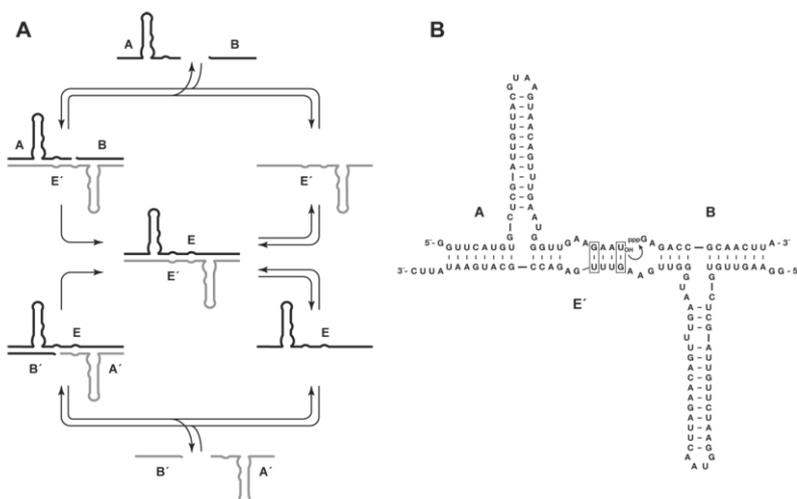


図 9-18 ジョイスの研究グループの交差鋳型反応リボザイム<sup>26</sup>。

<sup>24</sup> イミダゾールでリン酸アミドとした単量体であるアデノシン-5'-ホスホイミダゾリドなどの活性化 RNA モノマーは、鋳型となる DNA 高分子にシトシンが多く含まれれば、その DNA と分子認識しながら縮合的連鎖重合を起こして、相補鎖 RNA の高分子を生じることを、井上とオーゲル<sup>オーゲル</sup> Orgel が報告した。RNA ポリメラーゼのモデルが鋳型 DNA 側の塩基配列のみで実現できたという観点で、酵素が発達していない先カンブリア時代の化学反応の理解に役立つものとして大きく注目された。

T. Inoue, L. E. Orgel, *Science*, 219, 859-862 (1983).

<sup>25</sup> 出典 :

田上, *生物物理*, 61(4), 232-235 (2021).

<sup>26</sup> 出典 :

Lincoln, T. A., Joyce, G. F., *Science*, 323(5918), 1229-1232 (2009).

この反応液では、基質の RNA が連結すると鑄型となる RNA 分子ができ（この反応を触媒するリボザイムができる）、それと相補的な基質 RNA がその鑄型分子に取り込まれ、連結された後に解離すれば、相補配列をもち鑄型にもなるリボザイムが生じる。

RNA ポリメラーゼリボザイムや交差鑄型反応リボザイムのような極めて特殊な配列をもった RNA が、先カンブリア時代において奇跡的に発生しうるのか、少しでも異なる配列ができれば途端に情報の複製ができなくなるはずではないか（エラーカタストロフィとよぶ）という疑問がわいてくる。この疑問に対しては、<sup>アイゲン</sup>Eigen と <sup>シュスター</sup>Schuster が提唱したハイパーサイクルが一つの答えとなると生命起源研究者らは考えている<sup>27</sup>。複数の RNA の鑄型反応が相互依存して、生成した RNA が別の鑄型反応を促進するという複合的な化学反応ネットワークをハイパーサイクルとよび、ハイパーサイクルは似たような配列構造の RNA が出現しやすいという特徴をもつ。これが、生命起源において、RNA ワールド説が有力であるとする拠り所となっている。ただし、ハイパーサイクルも万能ではなく、ウイルスのような、互惠的ではなく一方的に別の RNA から鑄型反応を促進されるだけの RNA が現れると、ハイパーサイクルは抑制されるという側面がある。現在、この側面がどのように解決されるべきか、あらたな理論モデルと実験検証が盛んに研究されている。中でも、市橋の研究グループは、このような RNA の鑄型反応のネットワークを溶解した反応液を油に懸濁させて<sup>28</sup>、各水滴内に分画化すれば、ウイルス様 RNA があらわれてもその区画内のみで RNA の鑄型反応のネットワークが抑え込まれ、他の水滴では鑄型反応のネットワークを維持できることを実証した。この研究グループはさらに、懸濁液中の RNA の進化実験（配列の一部にランダムにエラーが生じて、複製を繰り返す実験）を行うことで、鑄型反応の RNA 配列が多様化してそれぞれが相互依存する化学反応ネットワークがあらわれることを明らかにしている。今後は、RNA の配列から翻訳されるタンパク質との共進化実験が、RNA ワールド説をより一層強固なものとするとして期待されている。

<sup>27</sup> 出典：

鳥谷部, ブラウン, *生物物理*, 60(5), 295-299 (2020).

<sup>28</sup> 出典：

古林, 市橋, *生物物理*, 61(4), 240-244 (2021).

## 演習問題

## [9-1]

クラウンエーテルについて以下の文章を読み、次の問(i)~(v)に答えよ。

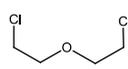
クラウンエーテルは、ペダーセンらがカテコール(1)の誘導体の合成を行っていた時に、その有用性がはっきりと示された分子である。まずペダーセンはカテコールの2つのヒドロキシ基-OHに対してデヒドロピランを反応させて、①片方のヒドロキシ基のみがデヒドロピランと結合した化合物(2)を得た (R はデヒドロピランが変化してヒドロキシ基に結合した官能基を示す)。次に、2 にビス (2-クロロエチル) エーテル 3 を反応させて、化合物 4 を得ようとした。しかし、2 に少量の 1 が含まれていたために、環状ヘキサエーテル 5 も得られ、これが高い結晶性をもつことがわかった。この結晶を溶かす溶媒を探索したところ、メタノール  $\text{CH}_3\text{OH}$  に塩化ナトリウムを溶かしたものが有力であることを見出した。ペダーセンらはこの実験結果をもとに、ナトリウムイオンを有機溶媒に溶解させる場合に 5 を用いればよいことに気付いた。後の実験で、②5 は有機溶媒中でナトリウムイオンと 1 : 1 の複合体を安定に形成することがわかり、ペダーセンらは 5 をクラウンエーテルと名付けた。



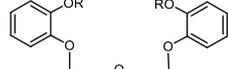
1



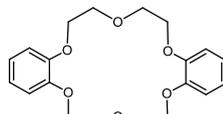
2



3

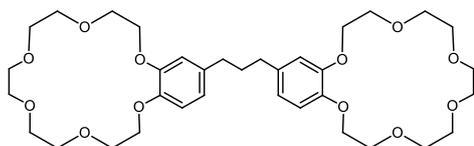


4



5

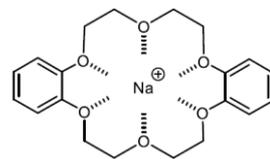
- (i) 下線部①について、カテコールの2つのヒドロキシ基が両方ともデヒドロピランと結合した化合物の生成を抑制し、化合物2を選択的に得る実験上の工夫は何か、説明せよ。
- (ii) 2と3から4を得る反応、および1と3から5を得る反応は、どちらもHClの生成を伴うことから置換反応だとわかる。これらの反応を進行させるには、水酸化ナトリウムなどの塩基が必要である。その理由を説明せよ。
- (iii) 下線部②について、有機溶媒中で5とナトリウムイオンはどのような分子間相互作用で複合体を形成しているか、複合体を立体構造がわかるように図示して説明せよ。
- (iv) ナトリウムイオンよりもイオン半径の小さなリチウムイオンと5の複合体は、ナトリウムイオンとの複合体に比べると安定ではない。その理由を説明せよ。
- (v) ナトリウムイオンよりもイオン半径の大きなセシウムイオンと5よりも安定な複合体を形成するクラウンエーテルとして6が開発されている。安定性向上の理由を分子構造に基づいて説明せよ。



6

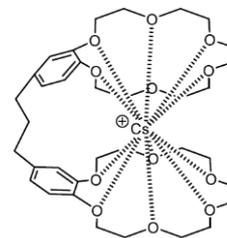
[9-1]の略解：

- (i) カテコールをデヒドロピランよりも過剰に加えて反応させる。  
 (ii) フェノールヒドロキシ基と中和して  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応の求核剤とするため。  
 (iii) イオン-双極子相互作用



- (iv) O 原子と  $\text{Li}^+$ イオンの距離が長くなり、イオン-双極子相互作用が弱くなる。

(v)



2つの5がセシウムイオンをはさむ複合体をつくるより、前組織化してある6の方が複合体形成の際のエントロピー変化量の絶対値が小さいため、後者の複合化の可逆反応の平衡定数が前者のそれより大きくなる。

**[9-2]**

以下の問(i)(ii)にそれぞれ答えよ。

(i)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{Se}$ ,  $\text{H}_2\text{Te}$  の沸点を比べると、



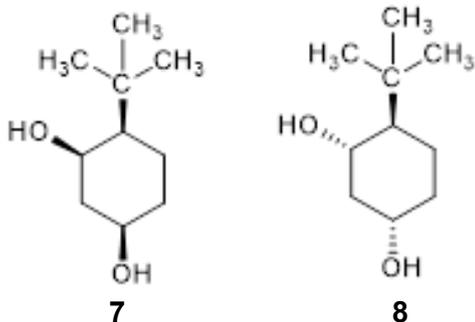
となる。この序列の理由を説明せよ。

(ii) 異なる同位体水素原子 ( $^2\text{H}$  は D,  $^3\text{H}$  は T と表す) でできた水  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{T}_2\text{O}$  を、水素結合が強い順序に並べよ。

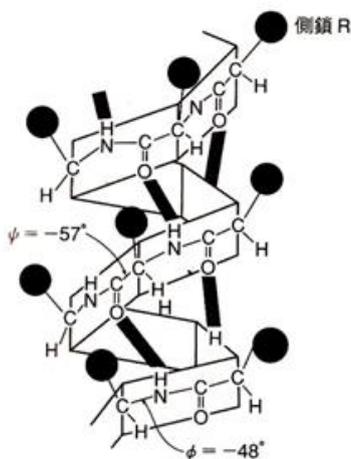
**[9-3]**

以下の問(i)(ii)にそれぞれ答えよ。

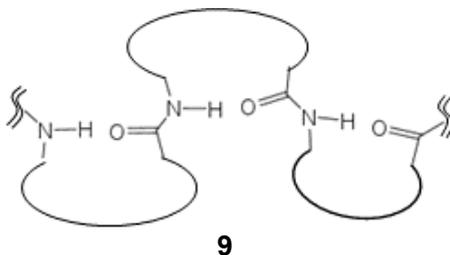
(i) 次の化合物 **7**, **8** のうち、分子内水素結合を形成して安定な配座となるものはどちらか、安定な立体構造がわかる構造式とともに答えよ。



(ii) 水中で  $\alpha$ ヘリックスとなるオリゴペプチドでは、分子内でアミド結合どうしに水素結合がはたらく (下図)。このうち 1 つのアミド結合だけでもエステル結合に置き換えた人工の分子の場合、 $\alpha$ ヘリックスの不安定性が著しく増大することが知られている。なぜ  $\alpha$ ヘリックスが不安定化されるのか、水素結合の共鳴状態に基づき、オリゴペプチドの模式的な構造式 **9** を用いて、理由を説明せよ。



(太線が水素結合を表す)



[9-2]の略解：

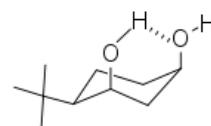
(i)  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{Se}$ ,  $\text{H}_2\text{Te}$  は分子量が大きくなるほど分子間相互作用が大きくなるため。 $\text{H}_2\text{O}$  が最も高いのは、水素結合の極限共鳴構造式であらわされる H 原子が移動した後のドナーで負電荷を帯びる原子が小さく、正電荷を帯びるアクセプター分子の原子と近接できるため。

(ii)  $\text{T}_2\text{O} > \text{D}_2\text{O} > \text{H}_2\text{O}$

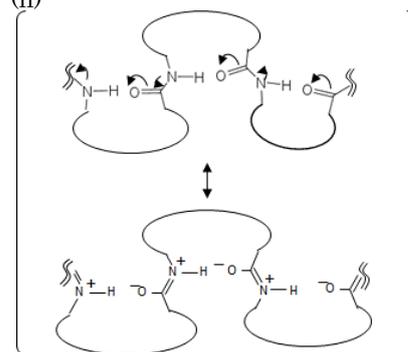
(分子量が大きくなり分子間相互作用が強まる)

[9-3]の略解：

(i) 7



(ii)



アミド結合間には、引力的なクーロン相互作用があらわれており、これが連鎖的に分子全体に及んで  $\alpha$ ヘリックスが安定化している。アミド結合の 1 つがエステル結合とされた人工の分子では、その連鎖が途切れるため、 $\alpha$ ヘリックスはその分だけ不安定になる。