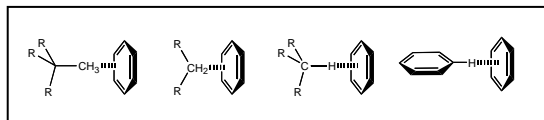


|          |      |
|----------|------|
| ディビジョン番号 | 6    |
| ディビジョン名  | 有機化学 |

|     |                 |
|-----|-----------------|
| 大項目 | 13. 有機化合物の構造と物性 |
| 中項目 | 13-1. 立体化学・分子構造 |
| 小項目 | 13-1-2. 分子間相互作用 |

#### 概要（200字以内）

立体配座や相互作用の特異性は弱い分子間力が決める。主な分子間力にはファンデルワールス力、クーロン力、水素結合がある。分子間力の理解は化学反応の触媒や分子複合体、ナノ素子など機能性分子の開発にとって必須である。さいきん注目されているのはCH/π水素結合で、π系構造を含む有機結晶の大部分に分子間の相互作用がみられる。タンパク質や核酸の3D構造にも数多くみられ、各種機能物質の設計などに応用が期待される。



#### 現状と最前線

立体配座、すなわち分子のかたちは温度や溶媒など環境によって変化するが、原子やグループ間に働く分子間相互作用（分子間力）がこれを決めている。分子間力はまた、分子の配向、超分子やタンパク質3D構造形成や基質との相互作用の特異性などを決める。

分子間力の主なものにはファンデルワールス力と静電的相互作用（クーロン力、双極子間力など）、水素結合がある。ファンデルワールス力は分散力が主体で、エネルギーは最も小さいが、分子の極性・非極性を問わず全ての分子の間に働く力として基本的な相互作用である。静電的相互作用は電荷や双極子をもった分子の間に働く。

水素結合はOHやNH基をもった有機分子の性質を考えるうえで大切である。また、タンパク質の二次構造（αヘリックス、βシート）や核酸二重らせん（A-T、G-C）の構造維持などに重要である。しかし、普通の水素結合はクーロン力の寄与が殆どなので、非極性環境では強いが極性溶媒中では有効に働かない。クーロン力は溶媒の誘電率に比例して減衰するためである。また、水の中では、分子どうしの水素結合形成に溶媒の水が割り込んで干渉するので有効に機能できない。

普通の水素結合をハードな酸（OH、NH）とハードな塩基（孤立電子対）の相互作用とするならば、ほかに三つの組み合わせが可能である。ハードな酸とソフトな塩基の水素結合（XH/π相互作用）、ソフトな酸とハードな塩基の水素結合（CH/π相互作用）、ソフトな酸とソフトな塩基の水素結合（CH/π相互作用）である。

このうち、最近とりわけ注目を集めているのはCH/π水素結合である。CH/π水素結合の存在は、熱化学的データのほか分光学的証拠（IR、NMR）結晶学的証拠、熱力学的データにより明らかとなった。ケンブリッジ構造データベース（CSD）の解析によれば、炭素6員環をもつ有機結晶の75%に分子間のCH/π水素結合、30%に分子内のCH/π水素結合が観察される。相互作用のエネルギーは、最近の高精度分子軌道法計算によれば、メタンとベンゼンの場合でほぼ  $1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  と見積もられる。

有機化合物には必ずCHが存在するし、芳香環などπ系グループも数多い。CHはアルキル基や芳香環など一定の化学構造のなかに集合しているのが普通で単独に存在することは寧ろまれである。π系グループにも同じことがいえる。従って、幾つもの相互作用が協同的に働くことができ、全体として大きなエネルギーになる。このことから、分子の立体配座の決定やホスト・ゲスト化学における特異性、有機反応の選択性、自己構造形成、タンパク質や核酸の3D構造維持や基質特異性にいたるまで様々な局面で機能する。アルキル基や芳香環のCHが関わる典型的なCH/π水素結合は、分散力の寄与が大部分なため、水など極性溶媒中でも有効に働く。このことはタンパク質や核酸の関わる相互作用など生理的条件下で起きる事象を考えるうえで大切である。

タンパク質データベース (PDB) に収納されている結晶データを用いてタンパク質と基質の相互作用を調べると多くのCH/π水素結合がみられる。PDB中の結晶構造を系統的に解析することによりトリプトファンの約75%、フェニルアラニンとチロシンの50%、ヒスチジンの30%がπ供与体としてCH/π水素結合の形成に関わっていることが知られた。DNAにおいても、核酸データベース (NDB) の解析によりデオキシリボースのCHやチミン塩基のメチル基が遺伝子の構造維持や機能発現機構に働いていることが分かった。

位置特異的突然変異の手法をリゾチームなどの酵素やレクチンなど結合タンパク質、各種の機能性タンパク質に適用すると、芳香族側鎖をもつアミノ酸残基どうしの置換では影響が少ないが、他の残基に置換すると安定性・生理活性ともに大きく低下することが知られている。また、タンパク質中のトリプトファンなど芳香族残基と特異的基質の相互作用が高精度の非経験的分子軌道法で計算され、CH/π水素結合の重要性が確認されている。

以上、ソフトな相互作用であるCH/π水素結合を中心に述べたが、このような弱い分子間力の特性を十分に解明し、それぞれの特徴を生かすことが、有効な反応触媒や超分子複合体、ナノ素子など機能性分子、治療薬のデザインに必須の要件と考えられる。

#### 文献

西尾元宏, *有機化学のための分子間力入門* (改訂版), 講談社 (2007)

M. Nishio, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, **2004**, 1576, J. L. Atwood, J. W. Steed, Eds., Marcel Dekker, New York

M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction. Evidence, Nature, and Consequences*, Wiley-VCH, New York, 1998

M. Nishio, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 130

M. Nishio, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6923

M. Nishio, Y. Umezawa, *Top. Stereochem.* **2006**, *25*, 255

#### 将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 弱い水素結合の本質解明
  - 分子間相互作用の理解に基づく触媒設計, 分子複合体の設計
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 分子間相互作用の理解に基づいたナノ素子など機能性分子の開発
  - 分子間相互作用の理解に基づいた治療薬などの開発

#### キーワード

立体配座, 超分子化学, CH/π水素結合, タンパク質3D構造, 生体高分子の特異性

(執筆者: 西尾元宏)