

化学反応を 顕微鏡で追跡する時代が到来

岡田 賢・原野幸治・山内 薫・中村栄一

化学の発祥以来、人々はフラスコの中で化学反応を行ってきた。筆者らは、カーボンナノチューブをフラスコ、原子分解能電子顕微鏡を目として、温度を変えて一分子ずつ化学反応を追跡し、生成物の構造ばかりか、反応機構までも明らかにした。目で見える化学の幕開けである。

化学反応とは

人間の五感のなかで最も重要なのは視覚である。「百聞は一見に如かず」である。フラスコの反応液が、泡立った、色づいた、発煙したなどの現象を見て、記録して、分析することが化学実験の基本である(図1a)。ここで見たマクロの現象を解釈して、何ができたのか、その活性化エネルギーはいくらだったのかを定量化する。最近では理論計算によって反応の進む様子を視覚化できるようになった(図1b)。ここでよく考えてみると、われわれが手にとり、目で観察した結果に基づいて、図1bに示したような反応経路が目に見えるかたちで導き出されるということ自体、驚くべきだ。われわれが手にとる結晶や液体は、ナノメートル以下の大きさをもつ分子がアボガドロ数個集まったものであり、われわれは決して分子1個を直接見て分析したわけではないからだ。一分子一分子がどのように反応しているかを

見ることは所詮不可能なのだろうか。

極小の世界を見る方法

小さなものを見たいときには、顕微鏡を使って拡大して見る。とはいえ、理科室にあるような顕微鏡で試薬の粉を拡大してみても、分子は見えない。なぜなら、光の波長(数百ナノメートル、すなわち数千分の1ミリメートル)より小さなものは見えないからだ。ゆえに、光よりもっと波長が小さいものを使って見る必要がある。そのような顕微鏡の一つが、透過電子顕微鏡(TEM)である(図2)。1932年にM. KnollとE. Ruskaにより発明されたTEMは、光の代わりに電子を用いる顕微鏡である。高校物理で習った、粒子と波動の二重性を思い出してほしい。電子は粒子と波の二つの性質を併せもっている。顕微鏡の鏡筒内を真空に保ち、電子に高電圧(ここでは120 kV)をかけ、光速の半分程度の

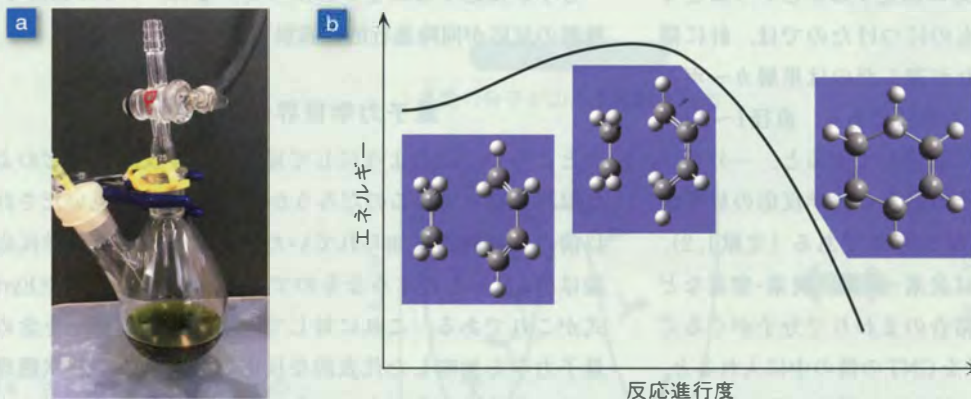
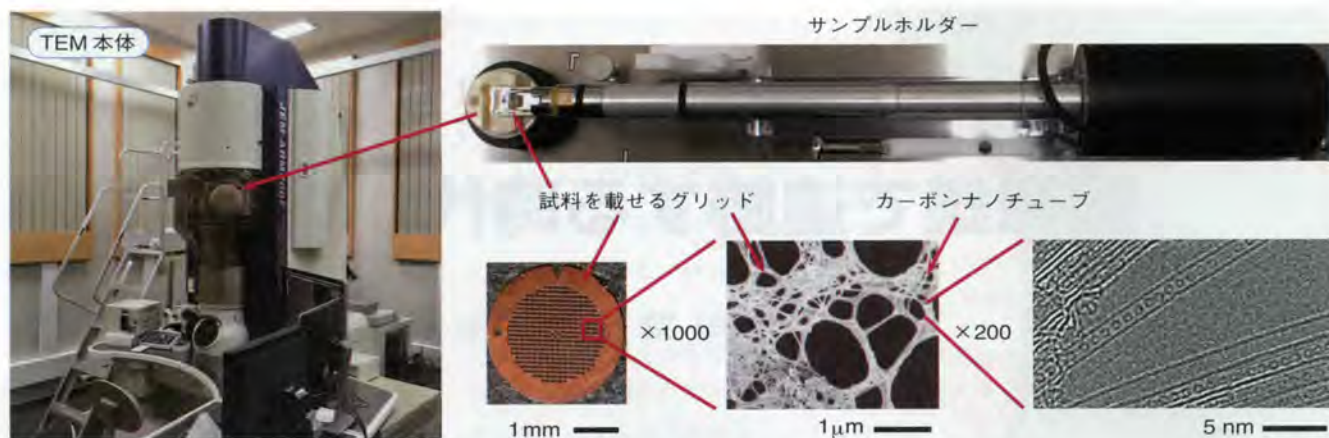


図1 化学反応の一般的なイメージ



カーボンナノチューブ（サンプル）の粉末を銅でできたグリッドの上に載せる。これをサンプルホルダーに載せ、TEM装置に挿入して観察する。超高速CMOSカメラで最大毎秒1600枚での動画撮影が可能。

図2 透過電子顕微鏡装置の写真

速度に加速すると、電子は数億分の1ミリメートルほどの波長の波として振舞う。つまり、高速な電子を分子に当ててカメラで撮影すれば、そこに並んでいる炭素原子の近くを通るときに干渉し合って、干渉縞を生じる。それがカメラの画像センサーで捉えられ、分子像として見えるというわけだ。近年の技術進歩により、単一分子の中の炭素-炭素結合を見分けるだけの空間解像度をもち、(デジカメでおなじみの) CMOSセンサーのお陰で連続して1秒間に1600枚もの画像を撮る、つまりライブ動画撮影もできるようになった。適切な方法で観察対象の分子を視野に固定してやれば、分子一つ一つの動きや反応を目で見る時代が到来したのである。われわれはこれを「単一分子原子解像度実時間透過電子顕微鏡 (single-molecule atomic-resolution real-time TEM) 分析法」とよび、英語の頭文字をとって「SMART-TEM分析法」と名付けた。

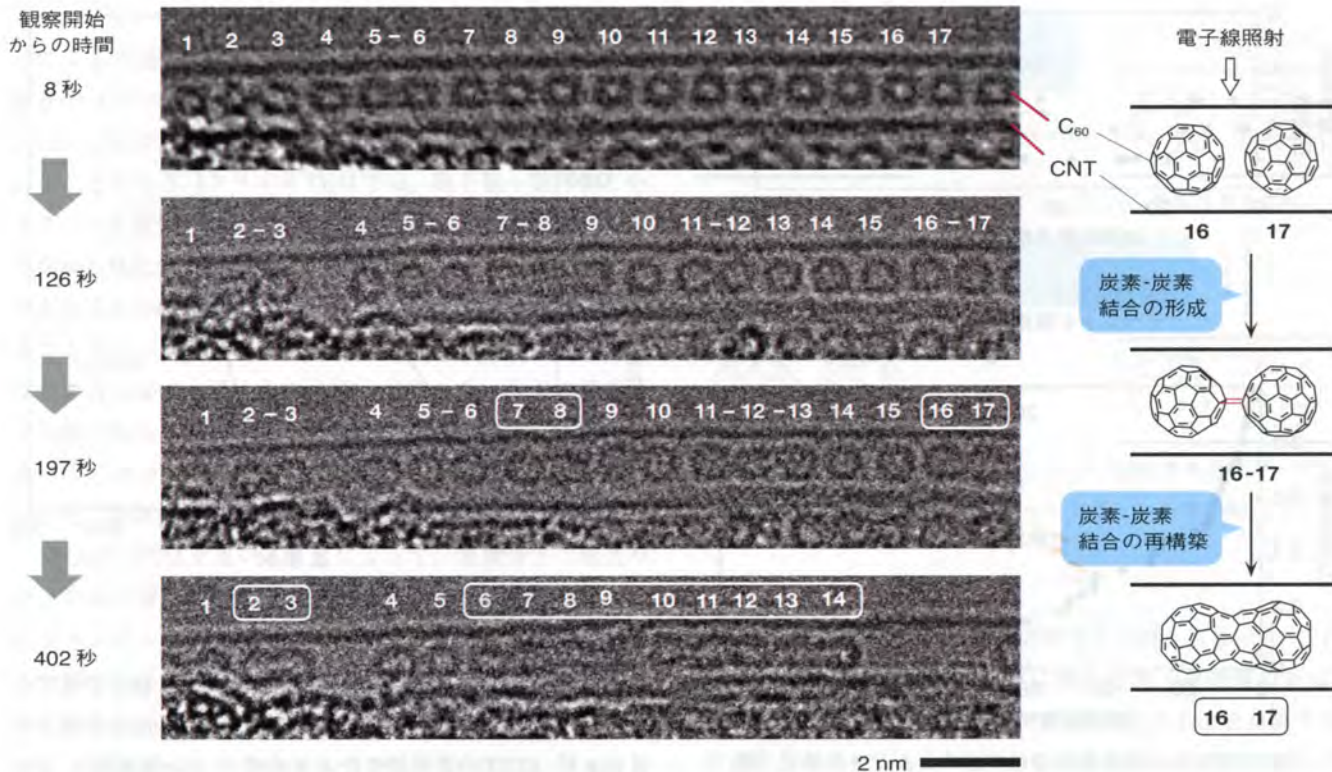
波としての電子の性質を活用すれば分子も見えるはずだというわけだが、次の大問題はいかにして一分子一分子をナノメートルサイズのTEM視野に固定するかということである。目で見える針のようなものにつけたのでは、針に隠れて分子は見えない。われわれが選んだのは単層カーボンナノチューブ (CNT) とよばれる物質である。直径1~2 nm程度のCNTの内外に分子を軽く固定してやると、一分子一分子が見えるばかりでなく、その動きや化学反応の様子が逐一見えることを発見したのが2007年である(文献1,2)。分子をCNTの外につけるときは炭素-炭素、炭素-窒素などの単結合でつけてやるとこの結合のまわりで分子がぐるぐる回るのが見える。一方、分子をCNTの筒の中に入れると、一列に並んだ分子がCNTの中で動き回る様子が見える。

分子が反応する様子がSMART-TEMで見えた!

それでは、分子を筒の中に詰める手法を用いて、分子が反応する様子も見えないだろうか。サッカーボール型をしていて非常に見やすい分子であるフラーレン C_{60} を詰めてTEMで動画撮影したものが図3である(文献3)。動画は、17個のフラーレン分子が、CNT内部で整列しているところから始まる。電子を照射し続けて100秒程度経過すると、分子7-8、11-12の間に結合ができて丸かったフラーレン分子の距離が近づき、ダンベル型になる。一方で、分子5-6は照射開始8秒ですでにダンベルになっているが、402秒後には結合は解離し、分子6は分子7とついている。正反応のみならず、逆反応が起こることも目で見てわかる。このようにして、反応が起こっていく様子が手にとるように見えた。さらに電子を当て続けると、402秒の絵でわかるように、二量体がさらに大きな構造体へと変形していく。この絵からわかるように、どの分子がいつ反応するかは、完全に確率的に起こっているのだが、全体を平均して見ると59秒に1回一分子が反応することがわかった。また、一つの動画で、3種類の反応が同時進行的に観察できたことになる。

量子力学世界の化学反応

ところで、このようにして見えた化学反応は、どのような原理に従っているのだろうか? 量子力学が見いだされる以前から経験的に知られていた事実に基づいた化学反応理論は図4に示したようなものである。Arrhenius式やEyring式がこれである。これに対して、零点エネルギーを含めて量子力学を加味した代表的な反応理論である遷移状態理論では、分子は自身もつエネルギーに応じてさまざまな状



時間経過とともに、フラレン分子どうしが二量化し（番号を線でつないだ分子のペア）、その後二つの球が融合し一つの大きな球状分子になる（番号を線で囲った分子のペア）。

図3 CNT中でフラレンが反応する様子を複数同時に捉えた電子顕微鏡動画のスナップショット

態をとり、その結果、反応は確率的に起こると説明されている。分子が反応するためには、活性化エネルギーという高さをもつ山を乗り越える必要があるのだが、この理論ではまず、出発物質と生成物にはピルの階層のように飛び飛びになったエネルギー準位があると考える。そして出発物質と生成物の間には、活性錯体という名前の渡り廊下があって、この廊下を一定の確率で通って反応が起こると考えるのである（図4）。この理論によれば、一つの分子を見てもいつ反応が起こるか予測不能ではあるものの、たく

さんの分子を見てやればその反応確率は一定の値になるはずである。残念ながら、この予測を実験的に確かめることはできていなかった。たくさんある分子の一つ一つを追いかけてその反応確率を調べる手法が知られていなかったからである。

しかし今われわれが図3で見てきたものは、まさにたくさん分子が反応する様子一つずつ追跡したものである。とするならば、遷移状態理論による予測を実験的に確かめられるのではないだろうか。これを念頭に、改めて図3を振

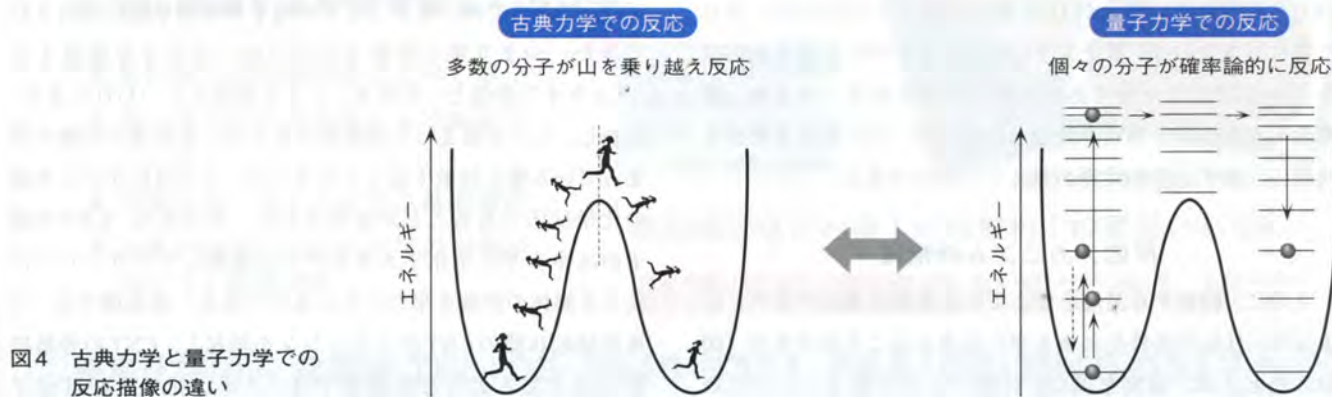


図4 古典力学と量子力学での反応描像の違い

ラーレンを一電子酸化して反応をひき起こしている(図7)。

ここまで読んできた読者諸氏は、SMART-TEM手法と、昨年のノーベル化学賞のクライオ電子顕微鏡(クライオTEM)手法はどこが違うのだろうか、との疑問を抱いていることだろう。クライオTEMでは、数千個~数万個というタンパク質分子の水溶液を薄膜状に凍らせて、いろいろな方向から見た分子の絵を無数に撮影する。その後、得られた写真を見る方向ごとにコンピューターで分類し、重ね合わせることでタンパク質の三次元構造をつくり出す。このようなやり方なので、見えるのは凍って動かない分子の構造の平均値である。われわれの一分子を見るSMART-TEMとは違って、クライオTEMの手法では、分子の動きや反応といった、時間変化する現象を見ることは困難なのである。

SMART-TEMを用いることによって、有機分子の構造や分子の動きだけでなく、分子が反応する様子も観察し、反応メカニズムまでも理解できるようになった。さらに、量子世界で分子がどのように反応するかという、理論的にしか考察されてこなかった現象も実験的に検証することができた。TEMがほかの手法と比べて特徴的なのは、個々の分子を見ているという点である。そのため、通常の実験手法では取扱いが非常に困難なサンプル、多種類の分子の混合物、たとえば自然界由来のサンプルや生体分子などのごく少量しかない希少サンプルでも分子の構造と反応を見ることができ、さらに今まで見落としていたような反応も見ることができると期待される。

TEMはもはや単に止まっている分子を観察するだけでな

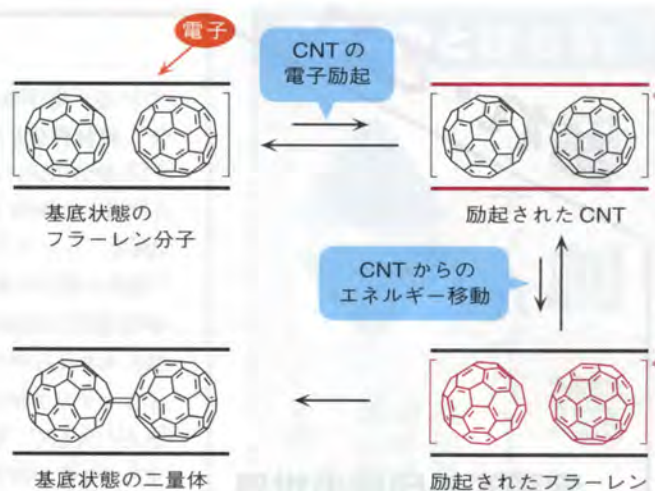


図7 CNTが媒体となってフラーレンを励起(高温での反応機構)

く、化学反応を目で見ながら研究する手段ともなった。「百聞は一見に如かず」と、視覚に訴える電子顕微鏡解析は、知識と経験を必要とする従前の化学分析の手法を革新する可能性を秘めている。「化学の勉強は簡単、顕微鏡で見ただけでわかるんだから。」という時代はいつ来るのであろうか。

参考文献

1. 中村栄一, 現代化学2008年8月号, p.16, 東京化学同人.
2. E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.*, 50, 1281 (2017).
3. S. Okadaほか, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 18281 (2017).

現代化学 広い視野と専門性を育む月刊誌

ナノテクや材料科学から、
生命科学、医学・薬学、環境まで
化学に関連する分野を幅広くカバー

- ★ 最前線の研究動向をいち早く紹介。
- ★ 第一線の研究者自身による解説やインタビュー。
- ★ 理解を促し考え方を学ぶ基礎講座。
- ★ 仕事や研究に必要な科学の素養が身につく教養満載。

6カ月 4,600円
1カ年 8,700円
2カ年 15,800円
(税込・送料小社負担)



毎月15日発売 864円(税込)

長期購読ほどお得! 送料無料! 校費扱いもOK

直接予約購読をおすすめします

東京化学同人 営業部 TEL:03-3946-5311 FAX:03-3946-5317 へ