

望み通りに分子を並ばせる

—分子化学から超分子化学へ—

Let Molecules Assemble Themselves as You Wish!
— From Molecular Chemistry to Supramolecular Chemistry —

大 月 穰*・荒 木 孝 二*

Joe OTSUKI and Koji ARAKI

化学—特に有機合成化学—は、原子と原子の組み合わせに関する膨大な知見を集積してきた。今、化学は分子と分子の組み合わせの研究の段階に入った。分子間相互作用部位を分子内に配列することによって、分子は特異的な相互作用をする。その結果、超分子組織造が得られ、また、コンフォメーション制御、輸送、電子移動などの高度な機能が発現する。

1. 分子化学から超分子化学へ

原子と原子が共有結合で結合すると分子ができる。原子の組み合わせや配列の仕方によって無数の種類の分子が形成される。伝統的に化学—特に有機合成化学—は、結合形成、結合切断、官能基変換の手法、つまり、原子のつなぎ換えの技術を数多く開発してきた。30年ほど前から、分子と分子との相互作用の重要性が化学者たちに認識されはじめ、分子と分子との間に働く力—分子間力あるいは分子間相互作用—を積極的に制御しようという試みが本格的に行われるようになってきた。酵素が基質を選択的に捉えるように、相互作用点が配置された人工分子は、対象となる分子を選択的に見分けて結合する。この分子認識の化学については以前、生産研究の記事「生物に学ぶ分子認識」で述べた¹⁾。最近ではさらに、制御された分子間相互作用を利用して、特定の構造をもつ結晶などの三次元構造体を作る研究が盛んに進められている。また、分子間コミュニケーションを利用したインテリジェントな分子組織体を作られつつある。原子からできる分子が、原子と全く違った性質を示すように、分子からできる分子組織体—超分子—もまた、単独の分子にはなかった全く新しい性質、機能を示す。このような分子を越えた化学種を取り扱う分野は「超分子化学」と名付けられ、現代化学の中心的なテーマの一つになっている^{2),3)}。

2. 相補的 3 点水素結合による分子の組織化

水素結合は、超分子組織構造を作るために最もよく用いられる分子間相互作用である。水素結合は比較的強く、方向性があり、多重化ができるという利点をもつために、分

子のデザインから、得られる高次構造が予測しやすいからである。相補的水素結合を利用した組織構造形成のエレガントな一つの例は、トリアミノピリミジンとバルビツール酸誘導体の組み合わせを利用したものである⁴⁾。これらのユニットは互いに相補的な 3 点水素結合する辺を 2 つもち、この 2 種の分子の組み合わせによって無限のテープ状の構造が得られることが、単結晶 X 線測定によって確かめられている (図 1)。この組織構造をみて気が付くのは、この水素結合のテープが、他の官能基を規則的に配列するフレームワークとして使えるだろうということである。図 1 の A や B の位置に機能性—例えば、光および電子活性、磁性、基質結合性—グループを導入すれば、水素結合組織体の形成にともなって、これらの機能性グループが規則的に配列されることになる。実際に、水素結合部位に電子ドナー/アクセプターや非線形光学活性グループを導入した分子を合成した⁵⁾。

同じ目的で、トリアミノトリアジンにクラウンエーテルを導入した分子 1 を合成した (図 2)。もし、水素結合の形成にともなって図 1 のような構造が得られれば、クラウンエーテルが一行に並んだイオンが通過するトンネル構造が得られるはずである。残念ながら X 線構造解析できるような単結晶は得られていないが、この分子に関しておもしろい挙動が見つかった。1 は、水素結合性分子やイオン選択的にコンフォメーションがスイッチされるのである⁶⁾。トリアジン環炭素とヒドラジン窒素間の C—N 結合は部分的な二重結合性のために回転障壁が大きく、図 2 に示したように、「閉」、「半開」、「全開」のコンフォメーションをとる。室温ではそれぞれのコンフォマーは別々の ¹H-NMR ケミカルシフトを与えるのははっきり区別できる。1 の溶液に、18-クラウン-6 と 1 : 1 の錯形成をするカ

*東京大学生産技術研究所 第 4 部

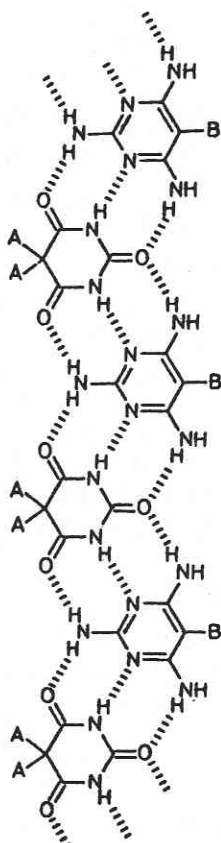


図 1⁴ トリアミノピリミジンとバルビツール酸誘導体からできる水素結合テープ。A や B に機能性グループを導入すれば、水素結合の形成によってこれらのグループが自動的に配列する。

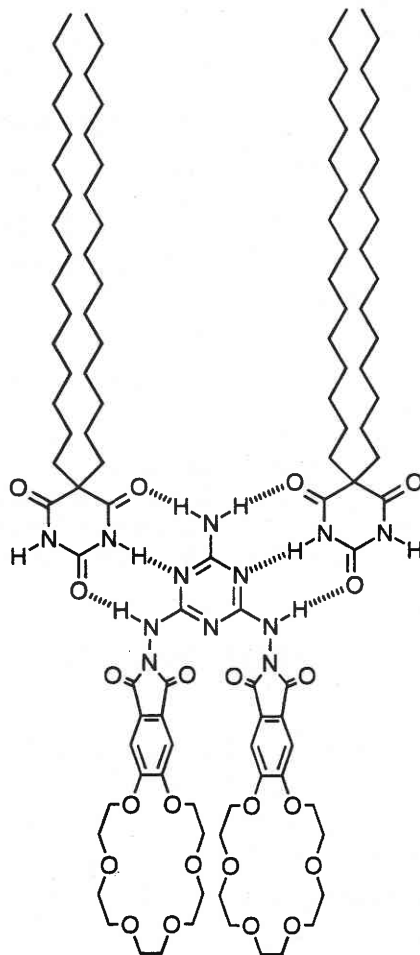


図 3⁶ バルビツール酸誘導体との相補的水素結合形成によって 1 のコンフォメーションは閉型になる。

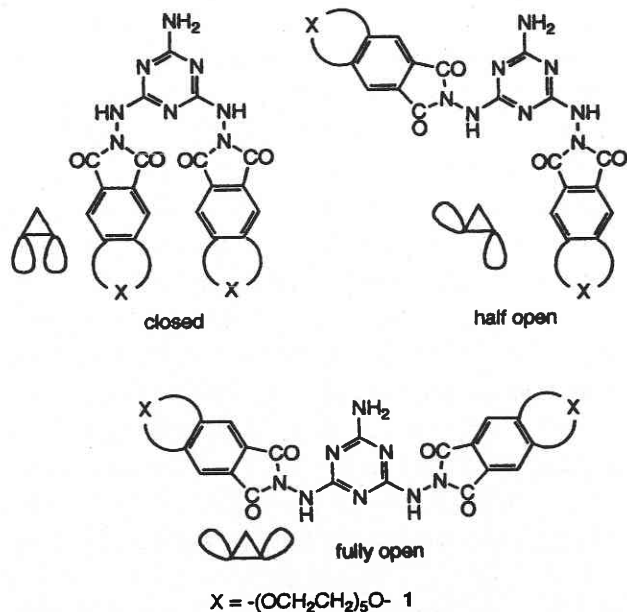


図 2⁶ クラウンエーテルをもつトリアミノピリミジン 1 のコンフォメーション変化。室温では、¹H-NMR によってはっきり区別できる。

リウムなどのイオンを加えると、1内のそれぞれのクラウン環にイオンが取り込まれるので、イオン濃度が大きい場合には、互いの静電反発のために、全開型の割合が多くなる。セシウムなどのようにイオン半径が大きいイオンの場合は、2つの18-クラウン-6にイオンがはさまれた2:1サンドイッチ型錯体を形成することが知られている。1にセシウムを加えた場合は分子内でサンドイッチ型錯体を形成し、1は閉型になる。また、1がその2辺でバルビツール酸誘導体と3点水素結合が可能なのは閉型の場合だけである。このため、1にバルビツール酸誘導体を加えると、1のコンフォメーションは3点水素結合によって閉型に限定される(図3)。このような、エフェクターによる分子のコンフォメーションのコントロールは、生体に見られるアロステリック効果や、フィードバック調整のための分子活性制御に必須の現象である。また、超分子組織体形成時に、このような分子のダイナミクスが一定の役割を果たしている可能性もある。

3. 核酸塩基誘導体の水素結合ネットワーク

核酸塩基は DNA や RNA 中で中心的な役割をする分子情報ユニットである。その機能性は一次的にはその選択的な水素結合形成能による。DNA 中では、ワトソン-クリックタイプの水素結合を形成している核酸塩基も、フラスコの中で溶媒に溶かすと、様々なタイプの水素結合をする。溶媒から結晶化が起るときには、その中でも最も安定な超分子構造体となって析出する。分子構造に化学修飾を加えることによって、核酸分子を使って、天然になかった超分子組織体を得ることを試みた。母体分子としては核酸塩基と糖（リボース）が結合したヌクレオシドを用いた。糖の水酸基も水素結合に関与する可能性があるため、水酸基をマスクするために糖の水酸基を全て *t*-ブチルジメチルシリル基で保護したグアノシン誘導体 **2** を合成した。大きなアルキル基が糖の部分に 3 つ付くことによって、分子は、糖の側が疎水性、核酸塩基の側が親水性という両親媒性構造になる。脂質や界面活性剤などの両親媒性分子からは、親水性部分と疎水性部分の集まり方によって様々なタイプの自己組織化体が形成されることが知られている。

メタノールから得られた **2** の結晶について、単結晶 X 線構造解析を行い、結晶構造を明らかにした⁷⁾。1 分子の **2** あたり溶媒のメタノール 2 分子が含まれている。グアニンは隣の分子中のグアニンと 2 重の水素結合を形成しており、そのうち一つには、1 分子のメタノールが関与している（図 4）。この二重水素結合によってグアニンは同一平面内に固定され、無限に続く一次元のネットワークを形成する。この水素結合ネットワークが集まって 2 次元の層ができる。そして、この親水的な層がアルキルシリル化糖からなる疎水的な層にはさまれることによって、この結晶は親水性と疎水性層が交互に並んだラメラ構造となっている（図 5）。ラメラ構造は両親媒性物質でよく知られた

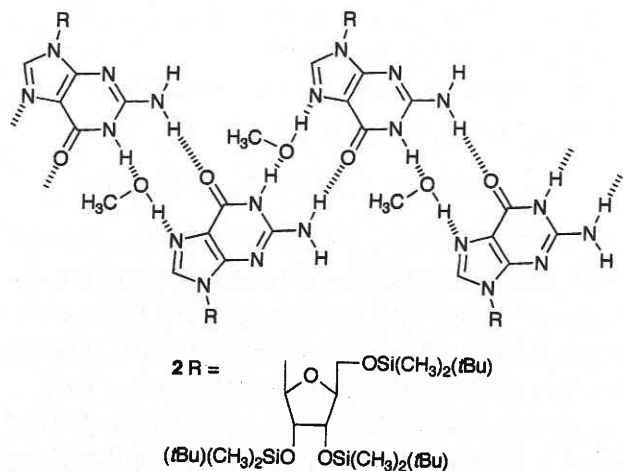


図 4⁷⁾ **2** とメタノールからなる水素結合テープ。

パターンの一つである。

2 種類のメタノール分子のうち、水素結合ネットワークに関与していないものは、空気中に放置すると蒸発してしまいが、もう一方の、水素結合ネットワーク中のメタノールは、120℃に加熱しても結晶中にとどまったままである。また、DSC 測定によると、85-8℃に再現性のよい吸熱ピークが観察される。*t*-ブチルジメチルシリルクロリドの融点が 86-89℃なので、これはちょうど疎水層中のアルキルシリル部分だけが部分的に融解した中間相となっていることを示している。粉末 X 線解析によると、120℃まで加熱した結晶も、もとの基本的な格子構造を保っている。

同じ分子でも、メチルエチルケトンから結晶化したものは、1 分子の **2** あたり 1 分子の溶媒を含むが、水素結合ネットワークはグアニンのみからなり、溶媒は関与していない⁸⁾。またこの場合は、層構造を形成せず、親水性水素結合ネットワークと、疎水性アルキルシリル化糖がモザイク状に入り組んだ構造をとっている。そのために、メタノールからの結晶でみられたような、アルキルシリル基部分だけの部分融解現象はみられない。

核酸塩基の多様な水素結合能を利用すれば、新しい多様な有機構造体を得ることが可能だろう。反面この多様性は、分子デザインの段階で、得られる構造を予測することを困難にすることも事実である。ただ、ここで述べなかった結晶も含めた結果から、グアニン間の水素結合ネットワークが優先的にできるのはほぼ確実なようである。そこで、水素結合ネットワークがどのように積み重なって高次構造を

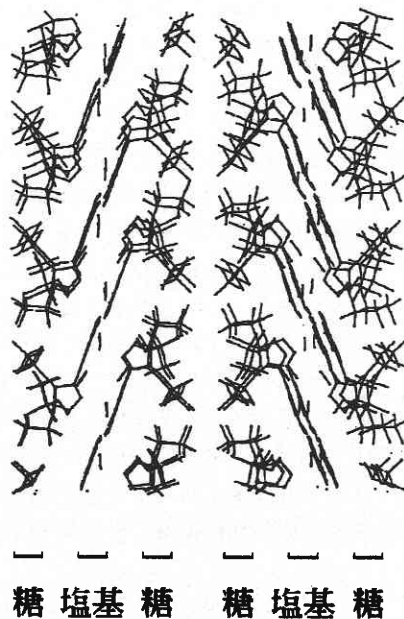


図 5⁷⁾ 図 4 のテープの積み重なり。テープは紙面に垂直にはしている。5 角形に見えるのが糖骨格。

形成するか、そのファクターを明らかにすることが、結晶構造デザインの鍵となる。

4. スタッキングを利用した超分子構造

平らな芳香環が面と面を重ねるような会合様式をスタッキングという。スタッキング相互作用にも水素結合の長所に対応するような長所がある。3員環程度以上の大きさをもつ芳香族分子は、スタッキングして結晶化することが多い。このような配置が分子の接触面積を最大にし、空間に無用の「真空」が生じるのを防ぐからである。つまり、芳香環平面をもつ分子は、平面方向に積み重なるという方向性をもつとすることができる。水素結合の場合は多重化によって相互作用を大きくしたが、スタッキング相互作用の場合には、芳香環の置換基によって、 π ドナー性にしたり、 π アクセプター性にしたりすることができ、やはり相互作用の大きさをコントロールすることができる。さらに他の相互作用にない特徴として、スタッキングした結晶には、いろいろな光、電子、磁性機能が期待できることがあげられる。分子性の(超)伝導体や強磁性体にはスタッキングした結晶が多い。

通常芳香族分子はスタッキングして一次元的なカラムを形成するが、2方向に芳香環面をもつ分子からそれぞれの方向にカラムを発達させ、それを積み重ねて、三次元構造を作ることを考えた。デザインした分子は、アントラキノンにスペーサーとして2つのアーム—アントラセン3またはアクリジン4—が向かい合うように配置された分子である。2つのアームの間には芳香環がはさまれるのにちょうどよい3.5Åの幅の空間がある。アントラセンもアクリジンも π ドナー性なので、特に π アクセプターはこの隙間に強く取り込まれる。たとえば、クロロホルム中で、メチルアントラセンとテトラシアノキノジメタン(TCNQ)との錯形成定数が 4M^{-1} にすぎないのに対して、3とTCNQとの錯形成定数は 1500M^{-1} である^{9),10)}。ジクロロメタンから得られた3とTCNQとの共結晶の構造を図6に示す¹¹⁾。溶液中と同様に、結晶中에서도TCNQは分子内アントラセンの間にはさまれている。ここでおもしろいのは、スペーサーのアントラキノンが、別の2分子の3のアントラセンによってはさまれていることである(図6レイヤーII)。その結果、このスペーサーからでてくるアントラセンはレイヤーIIのスタッキングカラムに対してほぼ垂直方向を向く(レイヤーI)。レイヤーIでも紙面に垂直方向に、レイヤーIIと全く同じカラムが形成されており、方向の異なるカラムが交互に積層して三次元構造を形成する。

ビスアクリジン4とTCNQとの共結晶も得られ、結晶構造を明らかにした¹²⁾。この場合も、TCNQは4の分子内の2つのアクリジンの間にはさまれている。この4/

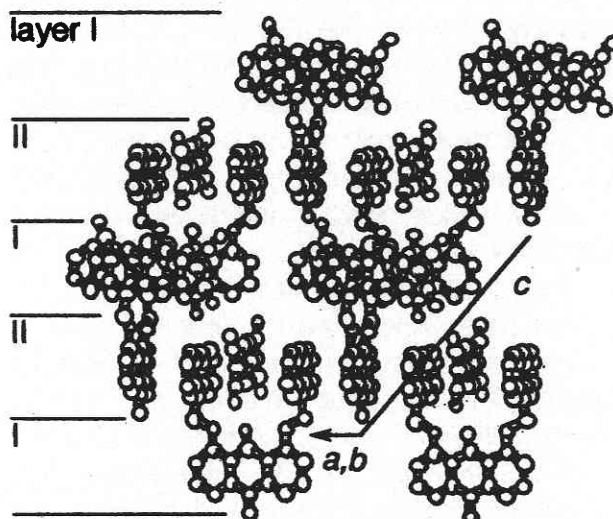
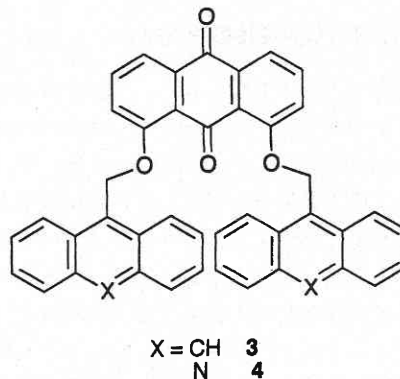


図6¹¹⁾ 3とTCNQの共結晶構造。アントラセン、TCNQ、アントラキノンかなるスタックカラムが、レイヤーIでは紙面に垂直に、レイヤーIIでは紙面に平行にはしている。a, b, cは結晶軸を示す。

TCNQ超分子ユニットがアクリジンの双極子を打ち消すように配列するために、高次構造は3/TCNQと異なるものになっているが、やはり方向の異なるスタッキングカラムが交互に積層して三次元構造を形成している。3/TCNQや4/TCNQの結晶構造は、分子デザインを通じて、潜在的に光電子活性なナノスケールの組織構造、異方向性を結晶中に構築できることを示している。

5. 軸配位のスイッチングによる能動輸送

基質を濃度差に逆らって濃縮する能動輸送は、生体エネルギー変換系や情報伝達系で中心的な役割を果たすプロセスである。生体中では多くの場合、生体膜を貫通するチャンネル蛋白質が能動輸送をつかさどっているが、比較的簡単な構造の人工キャリアでも同様の機能を達成できる。

6,6'-ビス(ベンゾイルアミノ)-2,2'-ピピリジンは中心にニッケルや銅イオンを取り込み、平面正方錯体5を形成する(図7)。すると、アミドプロトンのpKaが下がり、

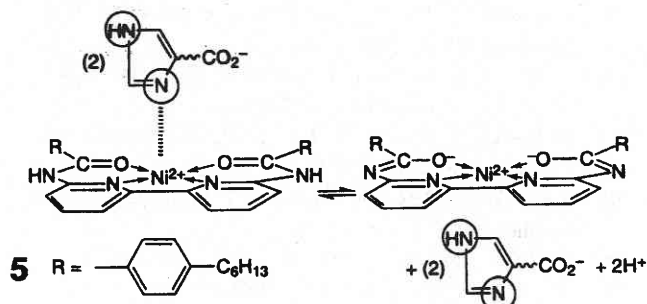


図 7¹⁷⁾ 脱プロトン化/プロトン化によって, 5 は, 中性錯体 (右) /カチオン型錯体 (左) の可逆的な変化をする. それにともなって, イミダゾール誘導体の軸配位の親和性が大きく変化する.

脱プロトン化/プロトン化, すなわち, 中性錯体 (図 7 右)/カチオン型錯体 (図 7 左) の可逆的な変化が中性 pH 付近で起こるようになる. それにともなって, 軸配位の親和性が大きく変化する. 中性錯体では親和性は非常に小さく, カチオン型錯体では大きくなる. この親和性のスイッチングは, チオシアン酸イオンなどの配位性アニオンや, イミダゾールなどの配位性アミノ酸誘導体に対して有効に働き, 液膜系において, これらの基質に対して選択的な, 両相の pH 差を駆動力とする能動輸送のキャリアとなる¹³⁾⁻¹⁷⁾. プロトン解離部位が 2 カ所あるために, 軸配位の親和性は pH の二乗の関数となり, 比較的小さな pH 差 (2 程度) でスイッチングが可能で, 効率の良い能動輸送系が構築できる.

6. 軸配位を利用した超分子内電子移動

光合成反応中心や光捕集アンテナ複合体の結晶構造が解明され, 光電子活性分子がマトリックス蛋白質との分子間相互作用によって巧みに配置されていることが明らかになった. 電子移動過程を理解するため, 究極的には人工光電子変換分子デバイスを作るために, 光誘起電子移動できる人工分子が合成されて, 電子移動速度の距離, 配向, 媒体依存性などが調べられている. 光電子活性なグループを固定するのに一つの有効な方法は, 共有結合を利用するものである¹⁸⁾, さらに一般的な方法は, 分子間相互作用を利用するものである. 亜鉛ポルフィリンにはただ一つだけ軸性配位子が配位する. この配位相互作用を利用して光吸収色素であるポルフィリンと電子アクセプターのイミドを組織化した超分子を形成させるために, 配位部位であるピリジン分子内にもイミド **6** を合成した¹⁹⁾. ジクロロメタン中で, ポルフィリンと **6** は, 図 8 に示したような超分子組織体を形成する (7800 M^{-1}). 超分子組織体内では 90% 以上の効率の良い電子移動が起こり, ポルフィリンの蛍光が消光される. 簡単なデザインの分子で安定な超分子を形成し, 効率の良い電子移動が可能であることが示

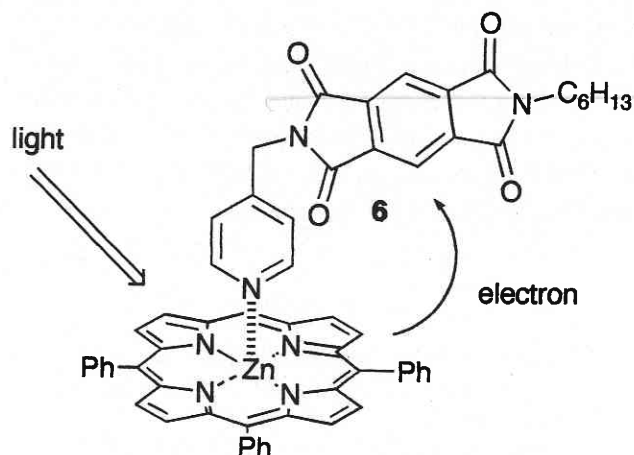


図 8¹⁹⁾ 亜鉛テトラフェニルポルフィリンと **6** からなる超分子内光誘起電子移.

された. 今後, 系統的に超分子構造と電子移動の速度との関係を明らかにする予定である. さらに, エネルギー移動が可能な系の構築やスイッチング機能²⁰⁾の導入によって, 分子/超分子レベルで作動する分子フォトンクス, エレクトロニクスデバイスを作り出してゆくことが可能となるだろう.

7. エピローグ

分子は決して孤立して存在してはいない. 常に, 周りの分子と相互作用しあっている. にもかかわらず, いまさら超分子化学などというのは, 特定の分子間の相互作用が, そのほかの平均的な相互作用に比べて突出しているからである. したがって, ただランダムに寄せ集まっている分子群を超分子としては扱わない. 超分子は分子間相互作用によって保持された特定の構造をもつ. 三次元的に発達するような分子間相互作用部位が組み込まれた分子からは, 分子構造情報に従った立体構造ができる. また, 特定の構造には, 超分子内分子間のコミュニケーションに基づく新しい機能がともなう. その一端は, 上で述べた, コンフォメーションの制御, 選択的な能動輸送, 超分子内電子移動である. もちろん, 超分子機能が最も発揮されているのは生体である. 生物中では, 多種の分子が, 整然と互いを認識, 制御しあいながら, 超分子組織構造を形成し, 触媒, 輸送, 電子移動などの選択性, 効率の高いプロセスが進行し, これらの総体として生命活動が営まれている. ただし, これらの機能性システムを人間が作ろうとする場合には, 生体分子を用いる必要はなく, その原理を学んでしまえば, 最初からデザイン, 合成することができる. 生体よりも, より多様な分子に基づく分子システム実現の可能性が残されている.

化学者が, 多様な新しい分子および超分子を創り出すこ

とは、Leonardo da Vinci によってすでに示唆されていた：
 「... dove la natura finisce di produrre l sur spezie,
 L'uomo quivi comincia con le cose naturali, con l'aiutorio
 di essa natura, a creare infinite spezie... (... 自然がそ
 の種を作り終えたとき、人間が、天然物を使い自然の助け
 を借りて、無限の種を作り始める...)」。

(1996年12月27日受理)

参 考 文 献

- 1) 大月穰, 荒木孝二, *生産研究*, **1992**, 44, 469.
- 2) 妹尾学, 荒木孝二, 大月穰, *超分子化学*, 東京化学同人, 東京, 出版予定.
- 3) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, 1995.
- 4) J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 479.
- 5) J.-M. Lehn, J. Otsuki, unpublished.
- 6) J. Otsuki, K. C. Russell, J.-M. Lehn, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 7) K. Araki, M. Abe, A. Ishizaki, T. Oya, *Chem. Lett.*, **1995**, 359.
- 8) A. Ishizaki, H. Sato, T. Momma, K. Araki, unpublished.
- 9) J. Otsuki, L.-C. Chiang, S.-H. Lee, K. Araki, M. Seno, *Supramol. Chem.*, **1993**, 2, 25.
- 10) S.-H. Lee, K. Imamura, J. Otsuki, K. Araki, M. Seno, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1996**, 847.
- 11) J. Otsuki, T. Oya, S.-H. Lee, K. Araki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2193.
- 12) J. Otsuki, H. Matsui, K. Imamura, K. Araki, M. Seno, unpublished.
- 13) 荒木孝二, 李成吉, 大月穰, *生産研究*, **1994**, 46, 19.
- 14) 荒木孝二, 李成吉, *生産研究*, **1996**, 48, 151.
- 15) S.-K. Lee, Y. Kumasaka, J. Otsuki, K. Araki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69, 1213.
- 16) K. Araki, S.-K. Lee, J. Otsuki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 1367.
- 17) S.-K. Lee, H. Yamada, S. Mishina, K. Araki, *Chem. Commun.*, **1996**, 1179.
- 18) J. Otsuki, N. Okuda, T. Amamiya, K. Araki, M. Seno, *Chem. Commun.*, in press.
- 19) J. Otsuki, Y. Hirose, K. Araki, M. Seno, unpublished.
- 20) J. Otsuki, K. Sato, M. Tsujino, N. Okuda, K. Araki, M. Seno, *Chem. Lett.*, **1996**, 847.