

相補的水素結合の自己組織化によるメゾスコピック系 超分子組織の構築

君 塚 信 夫

九州大学大学院工学研究科物質創造工学専攻応化分子教室 ☎ 812-8581 福岡県福岡市東区箱崎 6-10-1

(1997 年 11 月 14 日受理)

Self-assembly of Complementary Hydrogen Bond-mediated Supramolecules in Aqueous and in Organic Media. Mesoscopic Supramolecular Assemblies.

Nobuo KIMIZUKA

Department of Chemistry and Biochemistry, Graduate School of Engineering, Kyushu University
6-10-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8581

(Received November 14, 1997)

Self-organization of amphiphilic supermolecules consisted of complementary hydrogen bonds provide supramolecular assemblies of higher hierarchy, which are soluble in water or in organic media (*mesoscopic supramolecular assemblies*). When ammonium-derivatized cyanuric acids and dialkylmelamines were mixed in water, complementary hydrogen bond-mediated bilayer assembly were spontaneously formed. This "reconstitution" in water is achieved as a result of interplaying hydrophobic interaction and hydrogen bond formation. The hydrogen bond-mediated bilayers displayed unique bilayer characteristics as exemplified by dynamic aggregate separation process, which was observed for ternary complimentary mixtures. On the other hand, an equimolar mixture of dialkyl-melamine and naphthalenediimide formed stable dispersions in cyclohexanes. Electron microscopy observations indicated the presence of flexible rods with a diameter of ca. 100 Å, and is most probably composed of circularly hydrogen-bonded units of the two components. In addition, an equimolar mixtures of dialkyl-melamine and alkylated cyanuric acid provided linear hydrogen bond-mediated bilayer structures both in cyclohexanes and in chloroform, in which thermal phase transition characteristics were preserved in organic media.

1. は じ め に

近年、分子認識を主題としたホスト・ゲスト化学と、分子集合体（ミセル、単分子膜、二分子膜、液晶、分子性結晶など）の化学は、複数の構成分子間の分子認識—非共有結合性相互作用の集積—により超分子組織を構築する方向へ展開してきた。とりわけ水素結合は、超分子設計のための有用な構造要素であり、これまで非極性有機溶媒中における低分子量の会合体形成^{1, 2)}や、分子性結晶^{3, 4)}、液晶⁵⁾の構造制御について検討がなされている。ここで、ウィルスやリボソーム等の生体の超分子系が、メゾスコピック領域（mesoscopic：約 10 nm～10 μm のサイズ）に多彩な機能性超分子組織体を与えていること

（Fig. 1 a）とは対照的に、人工系の超分子は、低分子量の会合体とバルク系（結晶、液晶、ゲル）に限られてきた（Fig. 1 b）。メゾスコピック系超分子の満足すべき条件は、そのように巨大な超分子構造が、独立して媒体（水、有機溶媒）に安定に分散することであり、このためには、(i) 相補的水素結合から成る超分子構造が、さらに自己組織化して高次の超分子組織を与えること（階層性）、また (ii) 得られた超分子組織が、媒体と高い親和性を有する表面構造（界面）を持つことが必要である。これらは、従来の超分子化学に決定的に欠けていた要素であるが、メゾスコピック系超分子の特徴は、その静的構造のみにあるのではない。DNA の転写に係わる一群の蛋白質集合体（転写因子）や、翻訳におけるリボソームの

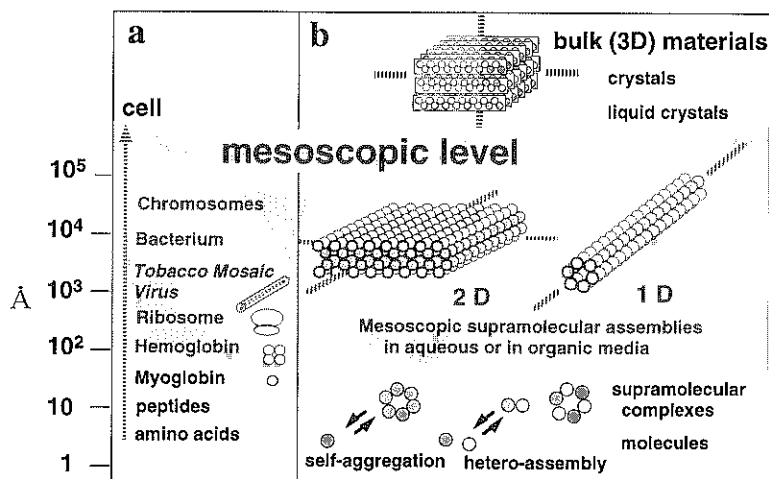


Fig. 1 Hierarchy of supramolecular assemblies in biological (a) and in artificial systems (b).

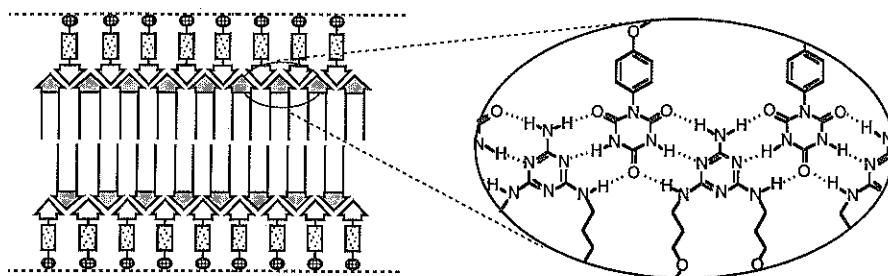


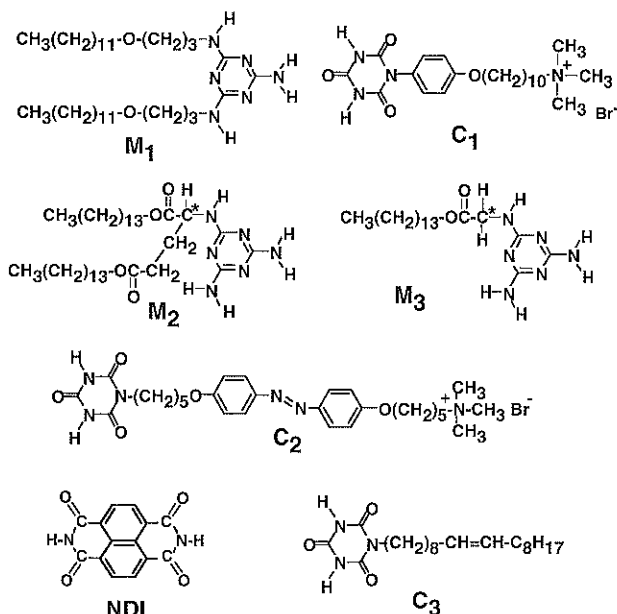
Fig. 2 Schematic illustration of complementary hydrogen bond-mediated bilayer assembly.

役割を見ればわかるように、生体のメゾスコピック系超分子は、複数の構成因子（サブユニット）の分子認識に基づく自己組織化-解離という“動的”なプロセスによって、超分子機能の発現が制御されている。超分子がメゾスコピックレベルの構造を持つことによって、従来の低分子量の会合系に見られない動的な集合特性や協同効果を発現するのであれば、生体系が多様なメゾスコピック系の超分子組織体を発達させねばならなかった原理にも関わるであろう。

このように、メゾスコピック系超分子を従来の低分子系超分子と区別して、それらを人工的に構築し、その動的特性を解明することは、分子組織化学における新局面を開くものと期待される。本稿では、このようなメゾスコピック系超分子構造を、(i) 水中、あるいは (ii) 有機媒体中において構築するアプローチについて紹介したい。

2. 水中におけるメゾスコピック系超分子組織体の設計

DNA や RNA の高次構造を例にあげるまでもなく、生体系は相補的水素結合を水中における構造決定要素として用いている。一般に、水中において二つの分子が水素結合を形成した場合、そのエンタルピー利得はそれらの分子と水分子との水素結合を壊すエンタルピー値によって相殺されるので、水素結合の形成が水中における超分子形成の駆動力となることはない⁶⁾。このことは、相補的な核酸塩基誘導体を水に溶かすと、塩基対の形成よりも塩基間のスタッキングが優先されることから明らかにである^{7, 8)}。DNA 二重らせんにおいては、塩基対のスタッキングにより相補的水素結合をミクロな疎水環境におき、安定性を高めるストラテジーがとられている。このように、水素結合を水中で形成させるためには疎水環境が必要であるが、一方でメゾスコピック系超分子を水に分散させるためには、その表面を親水性としなければならない。これらの要求は、超分子組織を両親媒性にす



Molecular structures of complementary subunits.

れば解決できる。筆者らは、相補的水素結合を形成することが知られているメラミン、シアヌル酸の組み合わせを選び、種々の親水性、あるいは疎水性誘導体を合成した。これらは重合性の相補的水素結合を与えるので⁴⁾、水中で水素結合を形成させる目的にとり、エンタルピー的に有利な組み合わせである。試行錯誤の結果、メラミンを含む長鎖誘導体 **M₁** とアンモニウム基を有するシアヌル酸誘導体 **C₁** から形成された相補的水素結合ネットワークが、水中でメゾスコピックレベル（直径 40~100 nm, 厚み約 10 nm）の超分子組織（**M₁-C₁** 複合分子膜：Fig. 2）を与えることを、電子顕微鏡観察ならびにキャストフィルムの X 線回折から明らかにした^{9, 10)}。同様な複合分子膜は、疎水性サブユニットとしてキラルなグルタミン酸骨格を含むメラミン誘導体 **M₂**、親水性サブユニットとしてアゾベンゼン発色団を有する **C₂** の組み合わせについても得られ¹¹⁾、メラミン誘導体側にエーテル、エステル等の柔軟な結合を、シアヌル酸誘導体側にスタッキングが可能な芳香族発色団を導入することは、水中で相補的水素結合を安定に保つ上での必須条件であった。

メラミンとシアヌル酸の組み合わせは、結晶中においてその置換基構造に依存して多様な水素結合モードを与えることが知られている⁴⁾。一方、複合分子膜中の分子配列状態は、サブユニットの化学構造に依存して変化するものの、直線的な水素結合モードが常に選択されており、この水素結合モードが、もっとも両親媒的な超分子

組織を与えるためと考えられる¹²⁾。このように、媒体（水）によりその超分子構造が規定されるのは、メゾスコピック系超分子の特徴といえる。

3. メゾスコピック系超分子組織体の水中再構成（自律組織化）

タバコモザイクウイルス（TMV）やリボソームに代表される核酸-蛋白質複合体は、単離した各々の構成成分を試験管内で混ぜ合わせるだけで、再び元の超分子構造を与える（再構成）¹³⁾。このような分子認識に基づく超分子組織化が、水中で人工的に再現できるかどうか検討した^{12, 15)}。**C₂** 単独では水中において直径 500 Å 程度の球状会合体を形成し（電子顕微鏡観察, Fig. 3 (a)), また紫外可視吸収スペクトルにおいてアゾベンゼン発色団の吸収極大 λ_{max} を 360 nm に与えた。この λ_{max} はエタノール中の分子分散種について観測されるものと等しく、**C₂** 単独ではアゾベンゼン発色団間に大きな相互作用は生じていない。一方、**M₂** は水中で不規則な会合形態を与えた（Fig. 3 (b)）。次に、**C₂** を水溶液、**M₂** をエタノール溶液としておき、両者を等モルとなるように水中で混合したところ、幅約 200 Å のらせん超構造体が形成された（Fig. 3 (c)）。このらせん超構造体は、それぞれのサブユニット分子には観測されないメゾスコピックレベルの高次構造であり、従来、高秩序に配向した不斉二分子膜において観察されている¹⁴⁾。**M₂** の添加により、**C₂** のアゾベンゼン発色団の λ_{max} は 332 nm へ大きく短波長

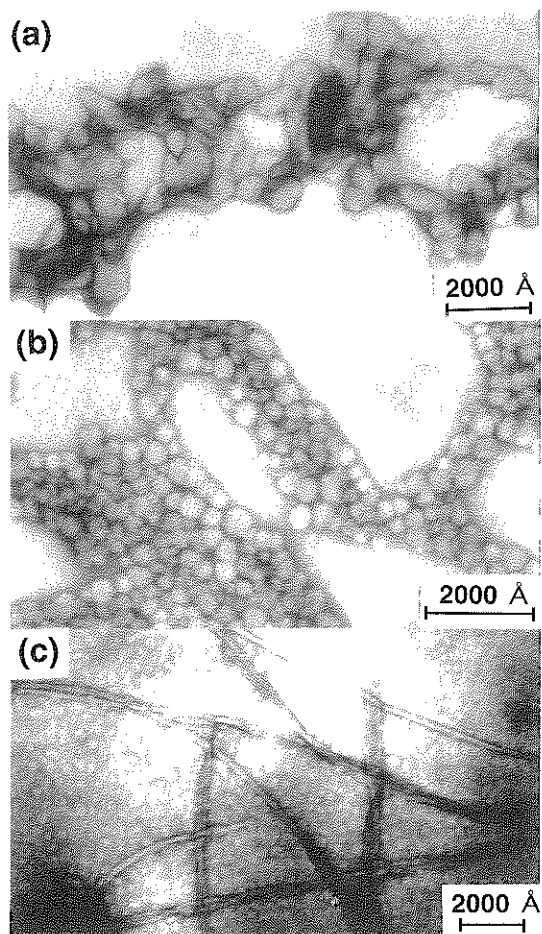


Fig. 3 Electron micrographs of M_2 , C_2 and M_2 - C_2 in water. Stained by uranyl acetate.

シフトし、またそれに対応した励起子分裂型の円偏光二色性 (CD) スペクトルも観測された¹²⁾。 C_2 は不斉炭素を有していないので、本来 CD スペクトル不活性であり、したがって観測されたスペクトルは M_2 による誘起 CD である。以上の結果は、 M_2 サブユニットの不斉構造情報が、相補的サブユニット C_2 の分子配向に伝搬されること、したがってこれらは分子的に、一定の相対分子配向をもって複合組織化されていることを示す¹⁵⁾。アゾベンゼン発色団間に励起子相互作用が働いていることから、観測された吸収スペクトルの短波長シフトは遷移モーメントの平行 (平行) 配向に帰属される¹⁶⁾。すなわち、単独では発達した分子集合体を与えない M_2 , C_2 を水中で混合すると、相補的水素結合、疎水の相互作用の協同効果により、両親媒的に構造規定された、高秩序の水溶性超分子組織体が再構成される (Fig. 4)。このような水中再構成プロセスを人工系において実現したのは、本研究がはじめてである。筆者らは、このような分子認識に基づく再構成プロセスを同一分子から成る集合体の形成に用いられてきた“自己組織化”と区別する意味で“自律組織化”と呼んでいる¹²⁾。

4. 複合分子膜における分子識別と会合体分離¹⁵⁾

サブユニットの分子構造が、複合分子膜の自律組織化特性にどのように反映されるかは興味深い。親水部サブユニットとして C_2 を、また疎水部サブユニットとして M_1 または M_3 を使い、これらを水中 (20°C) で混合すると、厚さ約 100 Å のディスク状の分子膜会合体 (M_1 - C_2)、ならびに幅約 150 Å のナノチューブ状会合体 (M_3 - C_2) がそれぞれ得られた。前者は Fig. 2 の四分子膜構造として妥当な膜厚であり、また後者は一本鎖型 M_3 のアルキル鎖部分がインターディジテートした複合分子膜構造 (膜厚～約 75 Å) に由来する。ついで、20°C におい

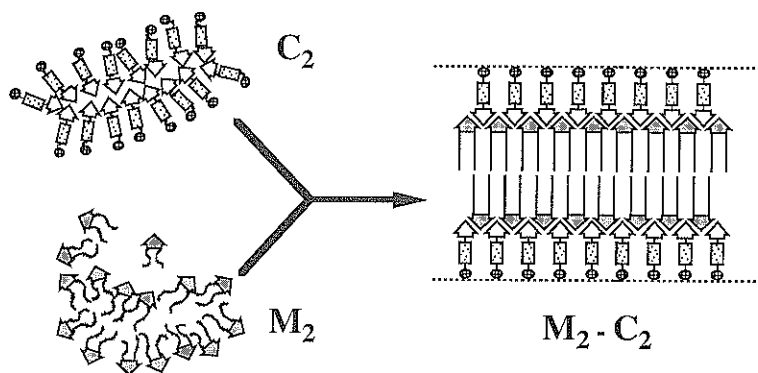


Fig. 4 Reconstitution of complementary hydrogen bond-mediated bilayer assembly in water.

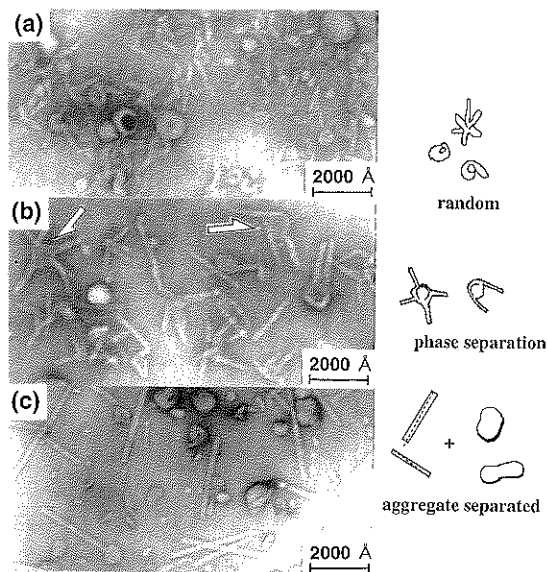


Fig. 5 Electron micrographs of ternary mixture $M_2 + M_3 + 2C_2$. Stained by uranyl acetate. (a) immediately after mixing (20°C), (b) after 95 min (26°C), (c) after 9 days (26°C).

て $M_1:M_3:C_2=0.5:0.5:1$ のモル比で3成分を混合したところ、2成分複合体とは異なる不規則な構造の3成分複合体が形成された。この三成分複合体の会合形態は20°Cでは変化しないものの、この溶液を26°Cに暖めると、不規則構造の三成分複合体がチューブ状 (M_3-C_2) とディスク状 (M_1-C_2) の各2成分複合体へ分離していく様子が観察された (Fig. 5)。すなわち、三成分系複合分子膜 (M_1/M_3-C_2) は、速度論的に得られた状態であり、加温によって熱力学的に安定な二成分複合体 (M_1-C_2 , M_3-C_2) へと会合体分離 (supramolecular segregation) をおこす。このように、自律組織化により得られる水溶性超分子膜においては、サブユニットの分子構造 (二本鎖、一本鎖) がきわめて厳密に識別される。また、相転移温度以下 (26°C) であるにもかかわらず、複合体中において動的な水素結合の組み替え、ならびに分子の拡散がおこることは明らかである。今後、秩序構造中での分子ダイナミズムを対象とした展開も可能であろう。

5. 有機媒体中におけるメソスコピック系超分子^{18, 19)}

既に非極性有機媒体中において、親媒部 (オレイル基などの柔軟なアルキル鎖) と疎媒部 (フルオロカーボン鎖) を含む化合物が、二分子膜を形成することが報告さ

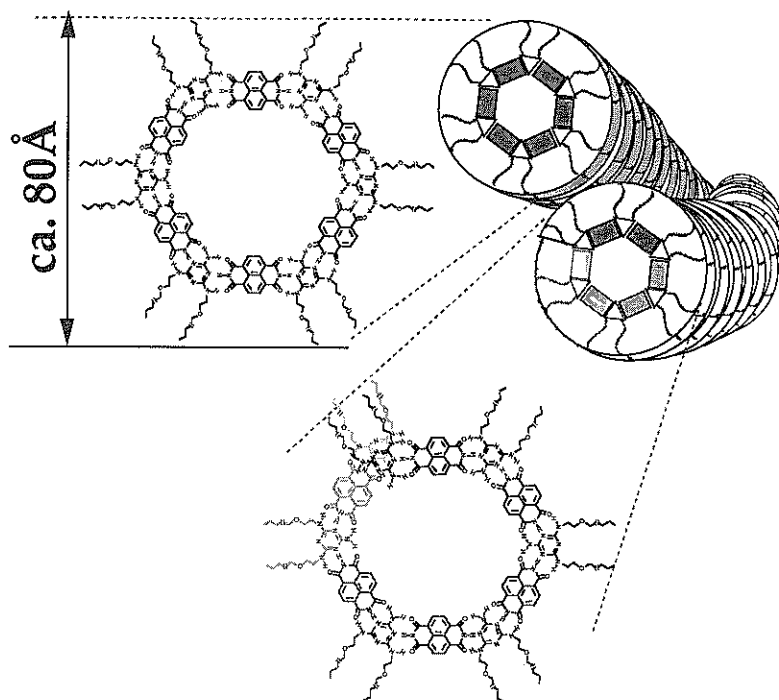


Fig. 6 Schematic illustration of mesoscopic supramolecular assemblies formed from M_1 -NDI.

れている¹⁹⁾。この場合、二分子膜形成が可能な溶媒はメチルシクロヘキサンなどの非極性炭化水素系溶媒に限られ、クロロホルムやアルコール中では二分子膜は得られない。また、相転移温度以上では会合構造が失われる。著者らは最近、双極子性発色団を頭部に有する両親媒性化合物が、水-エタノール混合溶媒²⁰⁾あるいはエタノール中²¹⁾で高度に配向した二分子膜を与えることを見いだした。

一方、有機溶媒中における水素結合は、水中におけるよりも安定であり、メゾスコピック系超分子構造を構築できれば、有機媒体中で安定な分子組織を得るための新しい指針となろう。既に、芳香族ジイミドであるNDIとメラミン長鎖誘導体 M_1 から成る相補的水素結合複合体が、メチルシクロヘキサン中で幅 100 Å 程度の柔軟なファイバー状会合体からなるバンドル構造を与えることを報告した¹⁸⁾。NDI 単独では DMSO を除いてほとんどの溶媒に不溶であるが、 M_1 との水素結合形成によりアルキル鎖が親媒部、相補的水素結合帯が疎媒部となって、両親媒性のチューブ状構造 (Fig. 6) を与えているものと考えられた。

また、直線型の相補的水素結合ネットワークを含む超分子組織の構築を目的として、オレイル基を含むシアヌル酸誘導体 C_3 を合成した¹⁹⁾。 C_3 のみをメチルシクロヘキサンに加熱溶解させ、室温に戻すとゲル化がおこる (5 mM)。一方、等モル複合体 M_1-C_3 はこのようなゲル化を起こさず、散乱のある溶液を与えた (5 mM)。電子顕微鏡観察においては、幅 200 Å 程度のファイバー状会合体が観測され、またその IR スペクトルにおいては、相補的水素結合の形成に特徴的な変化 (M_1 のトリアジン環の 814 cm^{-1} における伸縮振動の消失) が観測された。このようなファイバー状会合体は、クロロホルム中においても観察され、 M_1-C_3 が相補的水素結合を介したメゾ

スコピック系超分子として分散していることを確認した¹⁹⁾。さらに、重メチルシクロヘキサン中における M_1-C_3 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、室温では著しくシグナル強度の低下が観測されるものの、昇温すると 40–50°C の間で急激に強度を増した (Fig. 7 (a))。このようなシグナル強度の変化は、従来二分子膜のゲル-液晶相転移において観測されているものと類似しており²²⁾、 M_1-C_3 が相転移特性を有することを示す。また、70°C において M_1-C_3 では 8.2, 8.4 ppm に M_1 の N-H プロトンを与えるが、これらは M_1 単独溶液について観測される 4.7, 5.2 ppm のシグナルに比べて大きく低磁場シフトしている。すなわち、 M_1-C_3 は相転移温度以上においても、相補的水素結合を介した超分子組織体として安定に分散している (Fig. 7 (b))¹⁹⁾。

相補的水素結合ネットワーク M_1-C_3 においては、 C_3 のオレイル基が“親媒部”として溶媒和されやすい性格を有しているものの、 M_1 のアルキル鎖そのものが炭化フッ素鎖のように疎媒的であるわけではない。すなわち、相補的水素結合ネットワークの形成と、その二次元的なパッキングがおこる結果、高度に配向 (結晶化) したアルキル鎖が C_3 のオレイル基に比べて相対的に溶媒和されにくくなったものと考えられる。このような、「超分子組織化によって両親媒性が生じる」という概念は、個々の分子構造と両親媒性が一義的に相関する、従来の分子集合体化学にないものであり、メゾスコピック系超分子に特有の組織化原理のひとつにあげられよう。

6. お わ り に

以上のように、水中、あるいは多様な有機媒体中においてメゾスコピック系超分子組織を構築することが可能となった。相補的水素結合形成の結果、両親媒性を獲得するという新しい概念の導入により、超分子の自己組織

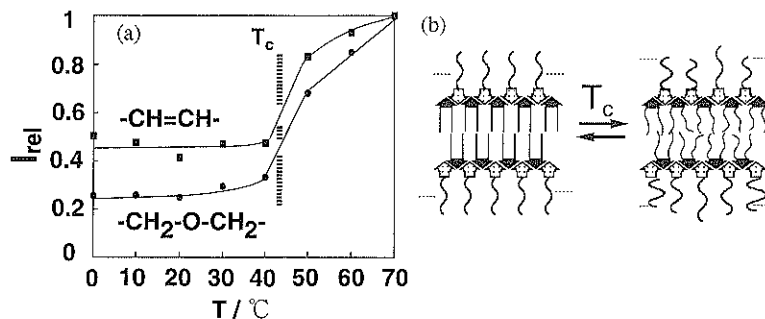


Fig. 7 (a) Temperature dependence of relative $^1\text{H-NMR}$ signal intensities. Signal intensities were normalized to those observed at 70°C. (b) Schematic illustration of ordered phase to liquid crystalline phase transition of M_1-C_3 in methylcyclohexane- d_{14} .

化が可能となる。このような超分子の階層構造が溶液中に安定に存在することは、メゾスコピック系の特徴であり、その組織化現象、動的特性を解明してゆくことによって、従来の超分子化学にない独自の展開をはかることは本質的な課題である。高分子化学と低分子化学の対比に比肩しうる展開を求めて、水素結合以外の多彩な構造要素からメゾスコピック系超分子を設計・構築することもチャレンジングなテーマであろう。

文 献

- 1) J.-P. Sauvage and M.W. Hosseini, Eds.: "Comprehensive Supramolecular Chemistry", vol. 9 (Pergamon, UK, 1996).
- 2) 例えば G.M. Whitesides, E.E. Simanek, J.P. Mathias, C. T. Seto, D.N. Chin, M. Mammen and D.M. Gordon: *Acc. Chem. Res.* **28**, 37 (1995).
- 3) M.C. Etter: *Acc. Chem. Res.* **23**, 120 (1990).
- 4) 例えば J.C. MacDonald and G.M. Whitesides: *Chem. Rev.* **94**, 2383 (1994).
- 5) 例えば T.G.-Krzewicki, C. Fouquey and J.-M. Lehn: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 163 (1993).
- 6) 君塚信夫, 國武豊喜: *化学* **49**, 880 (1994).
- 7) J.S. Nowick, J.S. Chen, G. Noronha: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 7636 (1993).
- 8) P. Cieplak and P.A. Kollman: *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3734 (1988).
- 9) N. Kimizuka, T. Kawasaki and T. Kunitake: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 4387 (1993).
- 10) N. Kimizuka, T. Kawasaki and T. Kunitake: *Chem. Lett.* **33** (1994).
- 11) N. Kimizuka, T. Kawasaki and T. Kunitake: *Chem. Lett.* **1399** (1994).
- 12) 君塚信夫: *表面* **34**, 639 (1996).
- 13) A. Klug: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22**, 565 (1983).
- 14) N. Nakashima, S. Asakuma and T. Kunitake: *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 509 (1985).
- 15) 川崎剛美: 九州大学大学院工学研究科博士論文 (1995).
- 16) M. Shimomura, R. Ando and T. Kunitake: *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **87**, 1134 (1983).
- 17) Y. Ishikawa, H. Kuwahara, T. Kunitake: *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 5579 (1994) ならびにその参考文献.
- 18) N. Kimizuka, T. Kawasaki, K. Hirata and T. Kunitake: *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 6360 (1995).
- 19) 君塚信夫, 徳弘真紀, 國武豊喜: 日本化学会第72春季年会予稿集 (1997) p.691.
- 20) N. Kimizuka, H. Wakiyama, T. Miyauchi, M. Yoshimi, M. Tokuhira and T. Kunitake: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5808 (1996).
- 21) N. Kimizuka, M. Tokuhira, H. Miyauchi, T. Wakiyama and T. Kunitake: *Chem. Lett.* **1049** (1997).
- 22) T. Nagamura, S. Mihara, Y. Okahata, T. Kunitake and T. Matsuo: *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **82**, 1093 (1978).