総説

二重層状柔構造体による有機分子の情報表現

岐阜大学工学部応用化学科 宮田 幹二

The concept of information and expression of organic molecules is proposed. The polymeric chains of proteins may be replaced by steroidal molecules composed of skeletons with both many hydrogen bonding groups and exchangeable pendant groups. Such small molecules form characteristic bilayered assemblies. A number of observation give us an idea that the molecules can express their information through the assemblies. The one is that the stacking modes and the hydrogen bonding network are greatly varied. Another is their guest-responsive structural changes which enable us to observe intercalation phenomena in organic crystals. Selective incorporation and reaction of the guest components provide us another important proof.

Molecular information/Expression/Bilayered structure/Weak bonding/Host-guest/Intercalation

1. はじめに

分子情報と聞くと、タンパク質・核酸をすぐに思いつく人はいても、メタンやベンゼンを思い出す人はまずいないであろう。ところが、よく考えてみると、原子の三次元的配列は本質的に情報となるはずなので、すべての分子はなんらかの情報をもっていることになる。それなのに、現在の常識では、前者のような生体高分子のみが有意義な情報をもつと考える。しかしながら、後者の分子は単純過ぎるとしても、生体高分子に限らず、他の有機分子の中にも有意義な情報をもてるものがあるはずである。それでは、有意義な情報をもつ有機分子とは、どのような条件を満たしているのだろうか。

ここでは、物質の階層構造やタンパク質の情報表現を手がかりに、この問題をまず一般的に考察し、次に胆汁酸ステロイドの二重層状柔構造体による分子情報の表現を紹介する。この構造体の挙動は、単純ではあるが、タンパク質のそれと密接な関係のあることが、筆者らの研究から浮かび上がってきた。これは、分子情報の表現という概念を有機分子全般へ拡張する糸口になるのではないかと、筆者は考えている。

Expression of molecular information of organic molecules through flexible bilayered assemblies.

Mikiji MIYATA

Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu University

2. 物質の階層構造と分子情報

まず、エネルギーに依存した自然の階層構造を考えてみたい。ビッグバンから、温度低下とともに、より強い結合からなる物質は、より弱い結合により集合した。その際、異なる物質間に結合が生じ、クォーク・レプトンから強粒子、原子核、原子、分子という階層構造が生じた¹⁾。

人間がつくった情報の場合、アルファベット26文字の組合せはもちろん、0と1の組合せでさえも、無限の情報が生み出せる。しかし、自然の場合、安定性の問題があるために、陽子・中性子・電子の組合せでは百余種の原子しか生じないので、これでは情報として限りがある。ところが、原子の組み合わせから生じる分子なら、無限の情報を生み出すことができる。原子の三次元的配列こそ、自然界の最も根源的な情報であろう。この情報に基づいて次の階層がつけられる。

3. 分子情報の表現

情報は表現されてこそ有意義なものとなる。0と1が単に並んでいるだけではだめで、それが文字や音、映像で表現されて初めて意義深いものとなる。では、分子は情報をいかに表現するか。

3.1 弱い結合力による表現

分子は物理的な力を使うしか表現の方法がないはずである。従って、分子をつくっている強い結合力（共有結合など）ではなく、当然弱い結合力（水素結合、

van der Waals 力など)を使うことになる。強い結合力を表現にも使えるのは、情報が乱れない範囲のみであろう。これは、自然の階層構造のなかで、分子に続くところの分子集合体が情報表現を担うことを意味する。弱い結合力は次のように二段階にわたって使われる。

第一段階では、弱い結合力が分子内あるいは分子間にはたらき、分子は単独であるいは集合体で相対的に安定な柔構造体をつくる。これは、結晶、溶媒中の分子集合体、あるいは高分子鎖の折りたたまれたものなど、いろいろな形態をとる。この構造体が動的過ぎて不安定ならば、有意義な情報をもつとはいえない。というのは、これでは次の段階に進めないからである。

第二段階では、この構造体が弱い結合力を使って、異種分子を捕まえる。この構造体(ホスト)は、無限にある他の分子と同じ関係をもつのではなく、ある一定の分子(ゲスト)とのみ関係をもつことができる。このホスト・ゲスト関係は分子認識と呼ばれる。この関係をつくり得ない分子は、有意義な情報をもっていないということになる。さらに、この関係に基づき、ゲストの強い結合力を変化させられる場合(化学反応)もでてくる。

3.2 タンパク質における分子情報の表現

この情報表現の流れを、タンパク質を例にして、図1((a)~(c))に示す。タンパク質は、強い化学結合(共有結合)により自己の情報を規定し(図1(a))、次に、弱い結合(水素結合、van der Waals 力など)により固有の三次元構造体を形成する(図1(b))。この構造体は弱い結合力により維持されるので、必然的に環境に依存する柔構造をもつ。さらに、この柔構造体(ホスト)は、他の分子(ゲスト)を選択的に捕まえることができる分子認識能をもつ(図1(c))。ゲ

図1. 有機分子の情報表現。

タンパク質 ((a)~(c)), 二重層構造体 ((d)~(f))

ストの中には、続いて化学反応をおこすものがある。

3.3 既存の有機ホスト分子の問題点

既知の有機分子が、このような情報表現とどのような関係をもつのだろうか。鍵となるのは、弱い結合力を二段階にわたって有効に使っているかである。まず文頭にあげたメタンやベンゼンは、ホスト・ゲスト関係をつくりえないので、確かに意味のある情報をもたない。

ホスト・ゲスト関係をもつ有機分子²⁾として、まず、クラウンエーテル、シクロデキストリンのような大環状化合物があげられる。これは溶媒中単独でもゲストを捕まえるという大きな長所をもつが、柔構造体をつくるのに弱い結合力を使っていないという大きな短所もある。

弱い結合力を使って柔構造体をつくる有機分子として二種類の化合物群がよく知られている。その一つの膜形成物質の場合、構造体が柔軟すぎて、ホスト・ゲスト関係の構築はむずかしい。他の一つは、多分子系包接化合物³⁾と総称されているホスト・ゲスト関係をもつ有機物で、情報発現に適しているように思える。ところが、従来知られているホストでは、形成される柔構造体が壊れやすく、タンパク質のように保持されない。

4. 情報表現に適した分子構造

このように、従来研究対象にされてきた有機ホスト分子は、安定な柔構造体をつくるという点で、まだ不十分である。タンパク質の柔構造体にも少し近いものがないかということになる。そこで、原点のタンパク質にもどり、情報表現に適した分子構造を考える。

4.1 多くの水素結合基をもつ骨格部と情報変換部

タンパク質(I)の構造をみると、骨格部と変換部の二つの部分に分けられることはすぐわかる。前者の高分子からなる基本骨格は、アミドという水素結合基をもち、弱い結合力を巧みに用いて柔構造体を形成する。後者は、分子の情報変換部で、官能基変換によ

り弱い結合力を微妙に変化させ、柔構造体を変化させる。

これに対応する構造をもつ有機分子を探す場合、最大の問題は、高分子にかわって弱い結合力を使いこなす骨格をどうするかである。この点、胆汁酸ステロイド(II)は非常にうまく対応する。これらの分子は、多くの水素結合基をもつ骨格と官能基を変換できる側鎖からなる。しかも、以下に述べるように、この骨格は非常に興味ある構造をもつ。

4.2 胆汁酸ステロイドの分子構造

胆汁酸ステロイドは脊椎動物の胆汁に含まれるステロイドである。主なものは、コール酸とデオキシコール酸である。側鎖のカルボキシル基を用いれば、官能基や長さの変換を容易に行うことができる。骨格は、前者の場合、3, 7, 12位に三つの水酸基、11個の不斉炭素のある高度に非対称な構造をもつ。その特徴に基づいて、次のように上下・前後・左右方向を区別すると、おもしろいことに、脊椎動物に似ているのである(図2)⁴⁾。

第一に、大きなステロイド骨格と小さな側鎖をもつ不均衡な構造がある。前者を頭、後者を尾とすれば、まず上下方向を区別できる。第二に、水酸基のある側とメチル基のある側とが全く逆であること、つまり、ステロイド骨格の両側は親水面側と親油面側に明確に区別できる。前者を腹、後者を背とすれば、前後方向を区別することができる。第三に、左右方向については、親水面の水酸基に注目する。7位の水酸基を左手、12位のそれを右手とすればよいであろう。第四に、ステロイド骨格のA・B環結合はシス型で腹側に折れ曲がっている。この折れ曲がり部分を首にたとえることができる。3位の水酸基は、顔にある目のようである。

ステロイドは、イソプレンの6量体で、高分子量ではない。それでも、このように様々な構造的特徴をもつことができる。コール酸の分子式は $C_{24}H_{40}O_5$ なので、その異性体はまさに無数にある。例えば、分子

図2. 脊椎動物に似たコール酸の高度な非対称構造⁴⁾。

式 $C_{25}H_{52}$ の異性体なら、3680万弱もあると計算されている⁵⁾。それらの中のかげがえのない一つとして、コール酸には豊かな情報が貯えられているといえるのではない。

5. 二重層状柔構造体による分子情報の表現

コール酸やその誘導体が、いかに分子情報を表現するか。これらの特徴的な分子構造に基づいて、表現方法を読み取ることができた。タンパク質と対応させると、表現法は図1((d)~(f))のようになる。まず指摘したいことは、これらの分子(図1(d))はいつも二重層状構造体を形成することである(図1(e))⁶⁾。この構造体は、安定性が高く、ゲスト応答的柔構造を示す(図1(f))。取り込まれたゲストの反応もおこる。

5.1 二重層状構造体の構築—多様な水素結合様式と積層様式

二重層状構造の構築は二重層シートの形成とその積層の二段階からなる。まず一枚のシートであるが、これらの分子は、親水面と親油面とを明確に区別できるので、集合しても、親水面と親油面とを区別できる折れ曲がりシートを形成する。分子間の結合は水酸基やカルボキシル基を用いる水素結合である。その結合様式は、骨格の水酸基の数と位置、側鎖の官能基あるいはゲストの分子構造に依存して多種多様である。つまり、分子情報の変換に対応して、微妙に変化する。図3に示す環状やらせん状の水素結合が多いが、これらを組み合わせたものもある。シート内の分子の相対配置も実に様々である。

次は、このシートの積み重ね方である。基本的には親水面同士、親油面同士を重ねて二重層を形成する。その際、非常に興味あることが生じる。すなわち、分子の非対称性を反映してシートも高度に非対称であるために、多様な積層方法が可能になるのである。図3に例示するように、シート間の方向性によりこの積層法を合理的に分類することができる。シート同士のずれを単位長さの半分、回転を90度ずつに限っても、親

図3. 二重層状構造体における多様な水素結合様式(上)と積層様式(下)

水面同士・親油面同士の両方なので、積層法は最低限 $4^4=256$ 種類あることになる⁷⁾。

5.2 ホスト・ゲスト関係と多形現象

このように多様な積層方法でつくられる構造体の中には、ホスト・ゲスト関係を構築するものがある。シート間の回転角が、0,180度の場合、ゲストを取り込む空間を容易につくる。というのは、屈曲した分子構造を反映して、二重層シートが屈曲面をもつために、シート間にずれが生じると、層間にトンネル状の空孔(チャンネル)が生じるからである。このチャンネルの形・大きさなどは、ホストの分子構造や会合様式により微妙に変化する。例えば、コール酸の場合には大きいサイドポケットがあるが、デオキシコール酸の場合には小さいものしかない。

このようなチャンネルの大きさ・形の違いを反映して、捕まえられるゲストの形・大きさも当然変わるが、さらに側鎖の官能基に依存してゲスト分子の種類も異なる。カルボキシル基、アミド基、エステル基など各々の水素結合能に基づくホスト・ゲスト関係が観測される。このように、分子情報の変換は、ゲストが取り込まれる分子レベルの空間を設計することにつながる⁶⁾。

さらに、おもしろいことに、ゲストに依存する結晶の多形現象が観測される。水素結合基が多い場合、その組み合わせも多様になるので、ゲストとの結合様式も多様になるのである。例えば、コール酸の場合、ホスト分子同士の水素結合相手の違いでまず違いが生じる。加えて、ゲストが親油層間に入るか、親水層間に入るかで結晶構造が異なってくる。また、側鎖のコンフォメーションの違いによっても異なる。このゲストに依存した多形結晶の相互変換を調べると、柔構造であるかがわかることになる⁸⁾。

5.3 ゲスト応答的柔構造

分子集合体の安定性は、分子間相互の結合力の大きさにより決まる。コール酸などの二重層状構造体は、大きな硬い骨格とこれらをつなぐ多数の水素結合があるために、他の分子集合体と比べて安定であると考えられる。そのため、親油面同士でのずれ、水素結合の組替えなどの動的変化がおこっても、その集合状態を維持することができると思われる。実際、コール酸の多形結晶の相互変換が結晶状態を維持しながらおこることが見つかった。この現象は、有機結晶におけるインターカレーションと解釈され、初めての実証例となった。(図4)⁹⁾。

即ち、二重層間でのゲストの挿入・脱離・交換が、構

図4. 二重層状構造体におけるインターカレーション。ゲストの挿入(a), 脱離(b), 交換(c)(d)。

造体が維持されたままでおこるのである。例えば、ゲストを含まないコール酸の結晶を、ゲストの液に浸しておくと、そのゲストが層間に挿入する。ゲストの交換は挿入よりもっと容易におこる。大きなコール酸結晶を用いれば、このことを肉眼あるいは走査型電子顕微鏡で確認できる。一方、コール酸がゲストに溶解しやすい場合には、従来知られているように結晶状態は維持されず、このような現象は観察されない。例えば、エタノールにゲストを含まない結晶を入れると、短時間の間に結晶が壊れてしまう^{4),8)}。

ゲストの挿入・脱離・交換の前後の構造を比較すると、コール酸分子の集合様式がゲストに応じて大幅に変化すると考えざるを得ない。例えば、ゲスト挿入の場合、コール酸結晶は非チャンネル形(図4(A))からチャンネル形(図4(B))へ変化していることになる。この際、ホスト分子間の水素結合相手の変換、分子の回転などが起こる。このように二重層状構造はゲスト応答的柔構造をもつ⁹⁾。

5.4 二重層間での化学反応

筆者らは層間に存在するトンネル状空間での重合反応を詳細に検討した。デオキシコール酸とアポコール酸は、大きさがわずかに違う一対のトンネル状空間を提供する。種々のブタジエン誘導体をモノマーとして、ラジカル活性種の運動性、重合反応速度、生成高分子の立体構造などを系統的に調べた結果、重合における分子レベルの空間効果を初めて明確にすることができた(図5)¹⁰⁾。このように、ホストで規定された分子

図5. 空間依存重合³⁾。大小の空間で生長ラジカルの運動性、モノマーの反応性、付加の立体選択性が異なる。

レベルの空間での重合反応は、溶液などのそれとはかなり異なった挙動を示す。その理由は、空間内のゲスト分子の集合体が異方性・低次元性を帯びていること、分子運動が空間の大きさ・形などに依存することである¹¹⁾。

6. 分子設計と現状

以上に述べたように、分子情報の表現には、弱い結合力を有効に用いて、安定な柔構造体に基づくホスト・ゲスト関係を構築すればよい。コール酸とその誘導体のように、情報の表現方法と分子構造との関連を明確にすればよい、といえるだろう。次の目標は、タンパク質や胆汁酸ステロイドのような天然物に限らず、一般的に情報表現に適した有機分子を合成することである。

現状では、乗り越えねばならない障壁がいくつかある。例えば、タンパク質の三次元構造と同様に、結晶構造の予測がほとんど不可能であることがあげられる。そのために、特徴ある分子構造がどのような特徴ある集合構造をつくるかを手探りで見つけるしか方途はない。そのうえ、ホスト・ゲスト関係を予測することも非常に困難である。合成についても、従来の有機化学は、分子量の小さい非統計的分子（有機低分子）か、分子量の非常に大きい統計的分子（有機合成高分子）を対象としている。ホスト・ゲスト関係を日常的に構築するようになるのは、やはりある程度の分子量をもち、変化に富む構造をもつ非統計的分子を合成する時代が来た時であろう。また、特定の光学異性体のみを大量に合成することも容易ではない。現状では、不斉炭素や水素結合基をできる限り多くもつ中分子量の有機物の合成に果敢に挑戦するしかないだろう。

7. おわりに

筆者はデオキシコール酸の包接化合物を用いて重合反応の研究を長い間続けてきた。これは情報表現の流

れでは一番川下にあたるが、いつしか、川を遡り、源流にたどり着いていたのである。この川の流れを振り返っている間に、分子情報の表現という概念に遭遇した。

分子は根源的に強い結合力と弱い結合力の両方に関する情報を内蔵している。従来の化学は、前者に重心を置き過ぎていた。分子情報とその表現の概念を基に、両者の釣合のとれた研究が常識になる時代が来ることを念願している。

文 献

- 1) 広瀬立成 (1987) 自然のたまねぎ構造, 共立出版, 東京.
- 2) 宮田幹二 (1992) 新素材, 6月号, 60-64.
- 3) 竹本喜一, 宮田幹二, 木村恵一 (1989) 包接化合物, 東京化学同人, 東京; 戸田美三夫編 (1989) 包接化合物の基礎と応用, NTS, 東京.
- 4) 宮田幹二, 三木邦夫 (1992) 分子性結晶の反応 (大橋裕二編), 333-342, リアライズ社, 東京.
- 5) 細矢治夫 (1992) 科学朝日, 3月号, 18-21.
- 6) Miki, K., Kasai, N., Tsutsumi, H., Miyata, M., Takemoto, K. (1987) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 545-546; Miyata, M., Goonewardena, W., Shibakami, M., Takemoto, K., Masui, A., Miki, K., Kasai, N. (1987) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1140-1141; Miki, K., Masui, A., Kasai, N., Miyata, M., Shibakami, M., Takemoto, K. (1988) *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6594-6596; Miki, K., Kasai, N., Shibakami, M., Takemoto, K., Miyata, M. (1991) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1757-1759.
- 7) 宮田幹二, 佐田和己, 三木邦夫 (1991) 日本化学会第61春季年会講演予稿集 II, 1077.
- 8) Miyata, M., Sada, K., Hori, S., Miki, K. (1992) *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, in press.
- 9) Miyata, M., Shibakami, M., Chirachanchai, S., Takemoto, K., Kasai, N., Miki, K. (1990) *Nature*, 343, 446-447.
- 10) 宮田幹二 (1989) 高分子, 38, 1006-1009.
- 11) 宮田幹二 (1991) 高分子, 40, 398-401.

みやた みきじ

1971年大阪大学工学部応用化学科卒業, 1973年大阪大学大学院修士課程修了, 1973年大阪大学工学部石油化学科助手, 1989年岐阜大学工学部応用化学科助教授。工学博士。専門: ホスト・ゲスト化学, 包接化合物, 高分子合成。単身赴任ゆえ, 週末の旅行と会話 (小2の一人娘や薬品化学が専門の妻との) を楽しむ。

連絡先 〒501-11 岐阜市柳戸1-1 岐阜大学工学部応用化学科

TEL0582-30-1111 内線4341 FAX0582-30-1893