

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22198

研究課題名（和文）金属クラスターのバイオケミカルコーディング

研究課題名（英文）Biochemical Coding of Metal Clusters

研究代表者

今岡 享稔（Imaoka, Takane）

東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授

研究者番号：80398635

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：サブナノメートルスケールの金属や合金クラスターは卓越した触媒活性を示すなど、ポストナノテク材料として注目を集めている。本研究では白金錯体を側鎖に持つメタロペプチドから、原子レベルで精密な白金サブナノ粒子の合成に成功した。ペプチドの前駆体は、MerrifieldのSPPS（Solid Phase Peptide Synthesis）法を用いて自動的に合成され、炭素に担持された後、水素雰囲気下で加熱することにより、対応する原子数の白金サブナノ粒子に変換された。本提案は、オンデマンドで多品種のクラスターを精密に形成する全自動合成の原理実証（PoC）となるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペプチドの前駆体は、MerrifieldのSPPS（Solid Phase Peptide Synthesis）法を用いて自動的に合成され、炭素に担持された後、水素雰囲気下で加熱することにより、対応する原子数の白金サブナノ粒子に変換された。本研究の成果は自動合成法を駆使して様々な構成原子数や元素からなるサブナノ粒子がテンプレートフリーで得られることを示している。白金サブナノ粒子は、触媒反応に応用できる可能性がある。本コンセプトは、さまざまな金属種のサブナノ粒子を原子レベルの精度で自動合成することを可能にし、触媒、発光材料、記録材料などの探索を加速させることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Sub-nanometer scale metal and alloy clusters have been attracting attention as post-nanotechnology materials due to their outstanding catalytic activity. In this study, we have succeeded in synthesizing atomically precise platinum subnanoparticles from metallopeptides containing platinum complexes in their side chains. The peptide precursors were automatically synthesized using Merrifield's Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS) method, supported on carbon, and then converted into platinum sub-nanoparticles of the corresponding atomic number by heating in a hydrogen atmosphere. The proposed method is a proof-of-concept (PoC) of fully automated synthesis for precise formation of a large variety of clusters on demand.

研究分野：錯体化学

キーワード：ペプチド 白金錯体 クラスター サブナノ粒子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

サブナノメートルスケールの金属や合金クラスターは卓越した触媒活性を示すなど、ポストナノテク材料として注目を集めている。しかし、これまでサブナノ粒子の自在合成は ng~ $\mu$ g スケールの気相合成法が主な手法であり、合成スループットに課題があった。近年、我々は dendrimer と呼ばれる特殊構造精密高分子を鋳型とした精密合成法を開発したが、鋳型である dendrimer 合成に煩雑な有機合成が要求されたり、原子精度で精密な合成を達成するには dendrimer の構造を金属集積数に合わせて選択する必要があった。

サブナノ粒子の化学の一層の発展には、あらゆる組成のサブナノ粒子を 1 つのプロトコルで、原子精度で得る合成法が必要である。さらにいえば、ハイスループットスクリーニングが必要とされる自動合成に応用が可能であることが求められる。

こうした背景に基づき、本研究では究極の一般化を一気に進めるべく、メタロペプチドの活用を構想した。

### 2. 研究の目的

次世代触媒として期待される金属クラスターの構成原子数や化学組成を、プログラムのコードに基づき自在に生成できる新技術「金属クラスターのバイオケミカルコーディング」の実現が目的である。本提案は、設計図に基づき 3D プリンターが物体を形作るのと同様、オンデマンドで多品種のクラスターを精密に形成する全自動合成の原理実証(PoC)となるものである。

### 3. 研究の方法

サブナノ粒子の前駆体となるメタロペプチドを自動合成法が確立されている Merrifield 固相合成法(SPPS)を利用して合成した(図 1)。

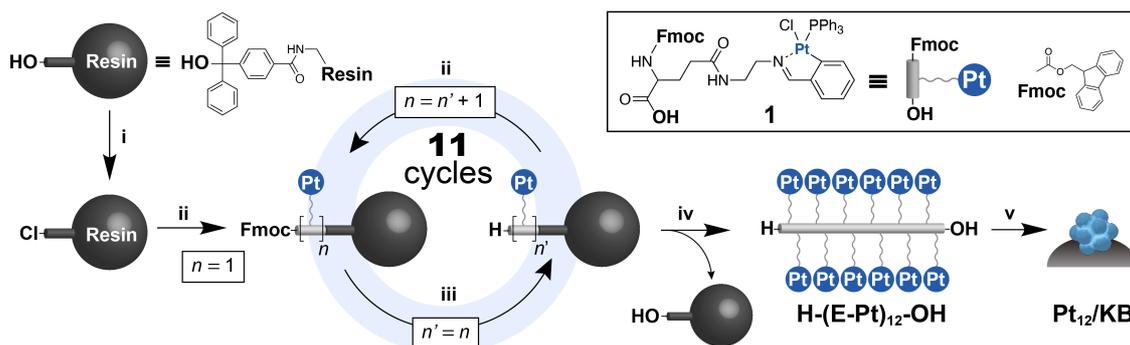


図 1. Merrifield 固相合成法を利用した白金メタロペプチドの合成とサブナノ粒子化 (i) 2% SOCl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R. T., overnight, (ii) 1 (5 equiv.), HATU (2 equiv.), HoAt (2 equiv.) N-ethyl-diisopropylamine (2 equiv.), DMF, 75° C, 5 min., (iii) 20% piperidine/DMF (2 ml), 15 min, (iv) TFA:TIPS:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1.0:2.5:96.5, 30 min, (v) Ketjenblack, H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> (3%) flow, 250° C, 3 h.

N 末端が Fmoc, C 末端が OH で保護されたグルタミン酸に白金-シッフ塩基錯体を結合させた後、C 末端を脱保護するとモノマー (1) が得られる。本研究の SPPS は、1%TFA で開裂可能な 1 とトリチル-OH タイプの樹脂を用いて実施された。

まず、アンカー基を塩素化した後、モノマー (1) を活性化したトリチル-OH 樹脂に結合させた。次に、樹脂上の 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)保護基をピペリジン/DMF 溶液 (20%) を用いて脱保護し、次の縮合のためのアミン基を回収した。同じ縮合-脱保護の手順を最大 5 回繰り返して、N 末端に NH<sub>2</sub> 基を持つ 6 残基のメタロペプチドを得た。Kaiser テストにより、2 回目以降の縮合が完了したことが示された (99.5%以上) ため、ルーチンの総数は残基数に対応している。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA:TIPS=96.5:1.0:2.5 (v/v) で処理した後、溶出液を回収し、冷やしたジエチルエーテルで沈殿させ、ろ過により生成物 H-(E-Pt)<sub>n</sub>-OH (n=1, 2, 3, 4, 6) を得た。同様に 12 残基メタロペプチド合成にも展開した。得られた 12 残基メタロペプチド H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH を水素/窒素 (3%) ガスフロー下、250°C で 3 時間処理することで対応する金属サブナノ粒子の合成を試みた。

### 4. 研究成果

精製前の H-(E-Pt)<sub>n</sub>-OH (n = 1, 2, 3, 4, 6) の分析用 HPLC チャートを図 2 に示す。逆相 HPLC の

溶出時間は、残基数 (n) が増えるほど長くなる。n が異なるペプチドのコンタミネーションは観察されず、Kaiser テストで示されたように、縮合と脱保護のプロセスが定量的に行われていることが示唆された。最後に、生成物を分取 HPLC で精製すると、5.3 mg の 6 残基のペプチドが得られ、これを MALDI-TOF-MS 測定で確認した。

この方法は、12 残基のメタロペプチドの合成にも適用できた。6 残基ペプチドと同じ Trityl-OH タイプの樹脂とモノマー (1) を用いた。ペプチド鎖の伸長に伴い反応効率は低下するものの、最終段階でもほぼ定量的 (~98%) に進行した。樹脂に結合した最終生成物は TFA 溶液 (1%) で切断され、その後、分取 HPLC で回収・分離された。12 残基のメタロペプチドの MALDI-TOF-MS では、H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH の分子量に相当するピークに加え、フラグメントのピークが観測された。これらのフラグメントは、純粋な H-(E-Pt)<sub>6</sub>-OH の場合と同様に、一定の間隔で観察された。この間隔は PPh<sub>3</sub> の分子量と一致していることから、このフラグメントは溶液中での生成物の化学分解によるものではなく、イオン化過程でのフラグメントであることが理解できる。

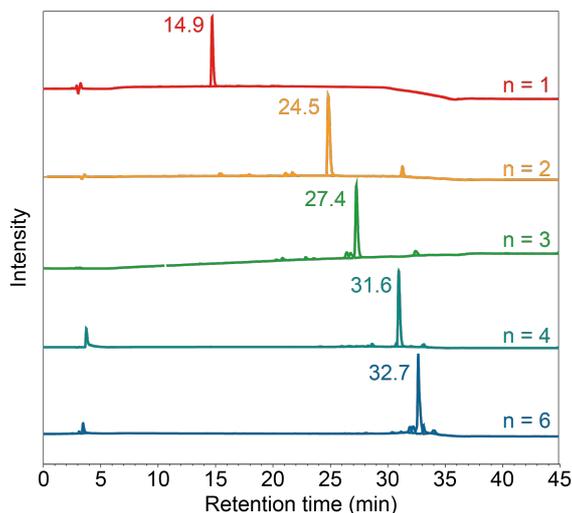


図 2 逆相 HPLC による H-(E-Pt)<sub>n</sub>-OH (n = 1, 2, 3, 4, 6) の分析結果

このメタロペプチドを、対応する金属サブナノ粒子に変換することに成功した。H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH は、分子間の大きな絡み合いなしにケッチェンブラックに担持された。H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH を水素/窒素 (3%) ガスフロー下、250°C で 3 時間処理すると、対応する金属サブナノ粒子が得られた。処理した金属ペプチドの XPS では、H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH から 0 価の白金が生成されることが確認された。HAADF-STEM 像では、金属サブナノ粒子が形成されており、これは前駆体錯体比べてより高密度の金属凝集体であることを示している (図 3)。観察されたサブナノ粒子のサイズ分布は 0.9 ± 0.2 nm であり、ティアラ型錯体やデンドリマーを用いて合成したクラスターと同程度の大きさであった。

以上のように、白金錯体を側鎖に持つメタロペプチドから、原子レベルで精密な白金サブナノ粒子の合成に成功した。ペプチドの前駆体は、Merrifield の SPPS (Solid Phase Peptide Synthesis) 法を用いて自動的に合成され、炭素に担持された後、水素雰囲気下で加熱することにより、対応する原子数の白金サブナノ粒子に変換された。得られた白金サブナノ粒子は、触媒反応に応用できる可能性がある。本コンセプトは、さまざまな金属種の安定なクラスターや安定性の低いサブナノ粒子を原子レベルの精度で自動合成することを可能にし、触媒、発光材料、記録材料などの探索を加速させることが期待される。

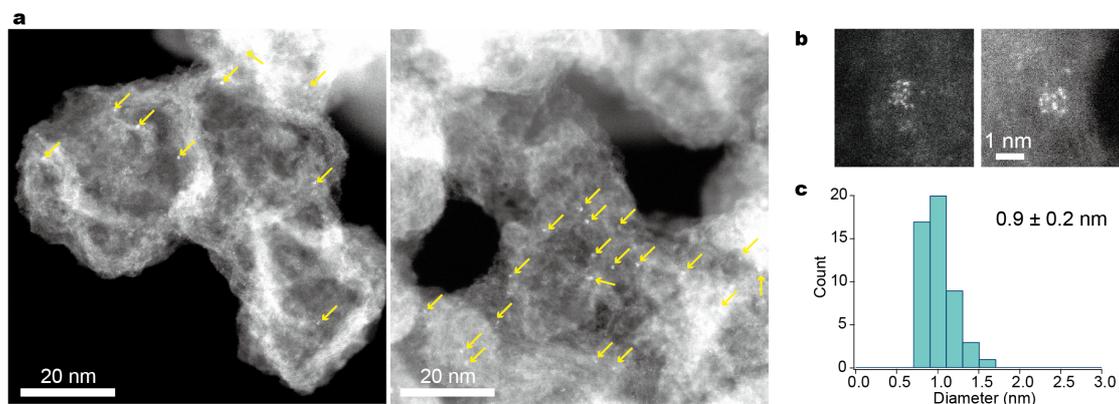


図 3 自動合成装置を用いて得られた H-(E-Pt)<sub>12</sub>-OH を原料に作製された 12 原子白金サブナノ粒子 (Ketjenblack 担持) (a) 低倍率 HAADF-STEM 像、(b) 高倍率原子分解能 HAADF-STEM 像、(c) (a) から作成された粒径分布のヒストグラム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Imaoka Takane, Yamamoto Kimihisa	4. 巻 92
2. 論文標題 Wet-Chemical Strategy for Atom-Precise Metal Cluster Catalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 941 ~ 948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akanuma Yuki, Imaoka Takane, Sato Hiroyasu, Yamamoto Kimihisa	4. 巻 60
2. 論文標題 Silver in the Center Enhances Room Temperature Phosphorescence of a Platinum Sub nanocluster by 18 Times	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 4551 ~ 4554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202012921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西山 和輝, 今岡 享稔, 山元 公寿
2. 発表標題 メタロペプチドを鋳型とした新規サブナノ粒子合成法の開拓
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山 和輝, 山元 公寿, 今岡享稔
2. 発表標題 側鎖を化学修飾したメタロペプチドの合成と動態評価
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木里紗, 赤沼友貴, 今岡 享稔, 山元 公寿
2. 発表標題 環状白金チオレート多核錯体への金属イオン包摂に基づいた合金クラスターの合成
3. 学会等名 第14回分子科学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木里紗, 赤沼友貴, 今岡 享稔, 山元 公寿
2. 発表標題 原子数を制御した異種金属ドーピング白金サブナノ粒子の合成
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 メタル化ペプチドを用いた金属含有クラスターの製造方法	発明者 今岡 享稔, 西山 和輝, 大河内 美奈, 田中 祐圭, 山元 公寿	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2020-151706	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関