

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22196

研究課題名(和文)キラルセルフソーティングの機構解明

研究課題名(英文)Revealing chiral self-sorting mechanisms

研究代表者

平岡 秀一(Hiraoka, Shuichi)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10322538

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)：キラルセルフソーティングは自己集合において鏡像体である構成要素を含む場合、自分自身と他を認識し、秩序化する現象である。これまでキラルセルフソーティングの現象は多数の報告があるが、その機構は殆ど解明されていなかった。本研究では、キラリティーをもつ多座配位子と金属イオンの自己集合によって生成する人工系の自己集合性錯体について、自己集合過程及びキラルセルフソーティングの機構を明らかにすることで、(1) 集合過程のどの段階でソーティングが発現し、(2) それがどのように決定されているのかを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生命は片側の鏡像体のみからなるキラルな世界でその営みを維持しており、キラル認識なしに、生命の緻密な機能の発現はあり得ない。自然界におけるホモキラルな物質の起源(選択過程)にキラルセルフソーティングが直結するわけではないが、鏡像体が集団でそれぞれを複雑に識別する機構を理解することで、キラリティーの起源の解明や生命に似たホモキラルな分子システムの開発にも役立つ。

研究成果の概要(英文)：Chiral self-sorting is the phenomenon where chiral building blocks are sorted in molecular self-assembly, which is the ordering process recognizing one side of enantiomers and the other. Although many examples of chiral self-sorting have been reported in artificial self-assembly systems so far, investigation of their sorting mechanisms is scarce. In this research, we focus on chiral self-sorting system in coordination self-assembly composed of chiral multitopic ligands and Pd(II) ions and revealed the self-assembly process and chiral self-sorting process by experiments to find (1) which step chiral self-sorting mainly takes place in and (2) what is the deterministic factor of the major sorting step.

研究分野：分子自己集合、超分子化学、錯体化学

キーワード：超分子化学 分子自己集合 自己集合過程 キラルセルフソーティング

1. 研究開始当初の背景

分子間の認識は、生命系を支える基本的な現象の1つである。これは、多数の分子が互いに情報をやりとりすることによりはじめて、生命らしく統合的に機能できるためである。生命に見られる複雑な分子システムも、それぞれの分子の認識に基づいている。セルフソーティングは自己集合における複数種の構成要素が自分自身と他を認識し、秩序化する現象である。さらに、構成要素がエナンチオマーである場合、互いのキラリティーを認識することで、キラルセルフソーティングが発現し、同じキラリティーから成る集合体が優先するとき「ホモキラルセルフソーティング」と呼ぶ(図1)。ホモキラルセルフソーティングは、同じキラリティーをもつ鏡像体同士が自発的に集合するため、分子レベルにおける光学活性体の自発的な分割と言える。言うまでもなく、多くの生命分子がキラリティーをもち、キラル認識なしに、緻密な機能の発現はあり得ない。これまで、タンパク質の活性部位に対するキラル分子の認識に代表される少分子系(特に2分子系)を中心に薬剤のデザインや薬効の分子機構の理解を目指し、キラリティーの認識に関する研究が行われてきた。一方で、多数の鏡像体が互いを認識し、パズルを組み合わせていくかのように、最終構造体を形成するそれぞれの段階で発現する「自己集合過程におけるキラル認識の分子機構」に対する理解は全く行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、上記のキラルセルフソーティングにおける研究背景を踏まえ、分子自己集合という秩序化の過程におけるキラル分子の選別がどのように動的に起こるのかを実験的に明らかにする。特に、キラリティーをもつ多座配位子と金属イオンの自己集合によって生成する人工系の自己集合性錯体について、自己集合過程及びキラルセルフソーティングの機構を明らかにする。自然界におけるホモキラルな物質の起源(選択過程)にキラルセルフソーティングが必ずしも直結するわけではないが、鏡像体が集団でそれぞれを複雑に識別する機構を理解することで、キラリティーの起源の解明や生命に似た分子システムの開発にも役立つ。

3. 研究の方法

キラルセルフソーティングは、自己集合とともに発現する現象である。申請者らは2014年に自己集合過程を調べるための新手法であるQASAP(Quantitative Analysis of Self-Assembly Process)を開発した。本研究では、以下の手順でキラルセルフソーティングの機構を解明する。

1. はじめに、ホモキラルな構成要素のみを使い、QASAPにより自己集合過程を明らかにする。
2. つづいて、ラセミ体の構成要素を使いQASAPにより自己集合過程を調べる。ここで、ラセミ体からの自己集合がホモキラルからのそれに比べ遅ければ、中間体としてヘテロキラル種を一時的に生成し、途中でキラルな構成要素を正しくソーティングする過程が存在することを示唆している。
3. ヘテロキラルな種が一時的に生成する場合、ホモ及びヘテロキラル種の分布が、統計分布に対してホモ寄りかヘテロキラル寄りによって、中間種におけるキラルセルフソーティングの度合いを知ることができる。また、自己集合過程における各中間体のホモキラル及びヘテロキラルの分布とその時間発展を調べることで、どのタイミングでどの中間体の中で構成要素のふるい分けが行われるかを明らかにする。ホモキラル及びヘテロキラルな中間体を定量するために、片方のエナンチオマーを部分的に重水素化した構成要素を合成し、両エナンチオマーを質量分析で識別する。これによりピーク強度(もしくは積分)からホモ及びヘテロキラルの中間体を定量する。さらに、キラルセルフソーティングの度合いを数値化するパラメーターを定義し、各中間体についてパラメーターの時間変化からキラルセルフソーティングの過程を定量的に議論する。

4. 研究成果

先行研究では、BINOL骨格に二つのピリジル基を導入したキラル二座配位子(L¹)とPd(II)イオンからなるホモキラルな二核Pd(II)かご形錯体のセルフソーティング過程を明らかにした。その結果、自己集合過程の初期段階ではヘテロキラルな中間体の割合が統計的に得られた場合の生成比を超え、かご形錯体形成の前の段階でソーティングが起こることが明らかになった。この結果に基づき、本研究では二座配位子の剛直性がキラルセルフソーティングに及ぼす効果を調べるため、L¹と基本骨格が同じで剛直性を変えた新規二座配位子(L²)をデザインし、L²におけるキラルセルフソーティングの過程と比較することで、キラルセルフソーティングの過程を支配する構造要因を明らかにした。はじめにS体のL^{2S}からPd(II)かご形錯体の形成過程をQASAPにより調べ、形成経路はL¹の場合ととても似ていることが明らかとなり、L¹とL²におけるキラルセルフソーティング経路が異なる場合、それは自己集合経路とは無関係であり、L¹とL²の構造特性を反映していることを示す。ラセミ体のL²(L^{2S}とL^{2R})を用いてPd(II)かご形錯体の形成をQASAPにより解析した結果、ラセミ体を使った場合でもかご形錯体の形成過程はS体の場合と大きな変化は見られなかった。それにも関わらず、S体の場合に比べかご形錯体の形成が遅くなったことから、自己集合の過程でヘテロキラルな中間体を形成していることが示唆された。

続いて、ESI-TOF mass 測定により、キラルセルフソーティングの機構を詳細に調べるため、R 体の L^{2R} の一部を重水素化した二座配位子 (L^{2R-d6}) の合成を行い、目的とする重水素化体 (L^{2-d6}) を高純度で得た。この重水素化された光学活性な R 体の二座配位子 (L^{2R-d6}) と重水素化していない S 体 (L^{2S}) との 1:1 混合物から Pd(II)かご形自己集合体の形成を実施し、キラルセルフソーティングで生成するジアステレオマーに関する情報を ESI-TOF mass 測定により得た。R 体と S 体の取り込みに偏りがある場合、同じ中間体でも最も分子量の大きい全て R 体とが R 体からなるものと最も分子量の小さい S 体のみからなる種が統計分布を超えて多く生成するはずである。測定で得られた結果から 1 つの中間種に対する同位体分布を各異性体の同位体のシミュレーション結果の重ね合わせとして解析し、各成分の割合を求めその時間発展を解析した。その結果、本研究でも用いたキラル二座配位子の場合、自己集合の開始からほぼ R, S の二座配位子は統計的に分布し、架橋反応が進んで終盤にソーティングが起こっていることが明らかとなった。この結果は、先行研究における構造の異なる二座配位子に比べソーティングが自己集合のより遅い段階で起こっていることを示している。このような、ソーティングが起こる段階の違いが発生する一因は二座配位子の柔軟性にあると考えられる。柔軟性が高い二座配位子では、近接する二座配位子のキラル情報の伝達が悪く、R 体と S 体は中間体のなかで統計的に分布する。自己集合が進行し、架橋構造が形成されていくと、中間体の剛直性が増し、R 体と S 体を取り込んだ中間体の安定性が R 体もしくは S 体を優先的に取り込んだ種のそれに比べ低下していき、配位子交換を通して、ソーティングが進んでいくものと説明できる。言い換えると、多くの架橋反応が起こることで初めて中間体間のエネルギー差が生じ、続く反応の活性化エネルギーが上昇することで、自己集合が停滞し、その中間体の中でキラルソーティングが起こっていることを示している。このように、これまでキラルセルフソーティングについては生成物の熱力学安定性によってのみその現象の帰結のみが議論されてきたが、互いのキラリティーの認識の動的側面に関する知見を得ることに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takahashi Satoshi、Tateishi Tomoki、Sasaki Yuya、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Towards kinetic control of coordination self-assembly: a case study of a Pd3L6 double-walled triangle to predict the outcomes by a reaction network model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 26614 ~ 26626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cp04623j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hiraoka Shuichi、Takahashi Satoshi、Sato Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Coordination Self Assembly Processes Revealed by Collaboration of Experiment and Theory: Toward Kinetic Control of Molecular Self Assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 443 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202000124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Foianesi-Takeshige Leonardo Hayato、Takahashi Satoshi、Tateishi Tomoki、Sekine Ryosuke、Okazawa Atsushi、Zhu Wenchao、Kojima Tatsuo、Harano Koji、Nakamura Eiichi、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Bifurcation of self-assembly pathways to sheet or cage controlled by kinetic template effect	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 128 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-019-0232-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tateishi Tomoki、Takahashi Satoshi、Okazawa Atsushi、Martí-Centelles Vicente、Wang Jianzhu、Kojima Tatsuo、Lusby Paul J.、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Navigated Self-Assembly of a Pd2L4 Cage by Modulation of an Energy Landscape under Kinetic Control	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19669 ~ 19676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b07779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 立石 友紀, 高橋 聡, 小島 達央, 平岡 秀一
2. 発表標題 自己集合性Pd(II)錯体の形成過程における経路複雑性および速度論的生成種
3. 学会等名 MRMフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 聡、立石 友紀、佐々木 悠矢、佐藤 啓文、平岡 秀一
2. 発表標題 化学反応ネットワークモデルに基づくPd3L6二重辺三角形錯体の自己集合過程の解明と反応予測
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立石 友紀、高橋 聡、新津 敬介、平岡 秀一
2. 発表標題 速度論支配下におけるPd6L4四角錐型錯体の自己集合
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立石 友紀・安武 優一・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 四重にインターロックしたPd(II)かご型自己集合性錯体の形成機構
3. 学会等名 第17回ホストゲスト超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yiyang Zhan, Jingyuan Liao, Qichun Jiang, 小島 達夫、高橋 聡、平岡 秀一
2. 発表標題 「分子ほぞ」：分子の噛み合いにより発現する動的および光学特性 Molecular “Hozo” : Dynamic and photophysical properties derived only from molecular meshing
3. 学会等名 第13回 分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 友紀・安武 優一・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 QASAPによる四重インターロックPd4L8かご型錯体の自己集合過程の解明
3. 学会等名 錯体化学会 第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 友紀・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 Pd _n L _{2n} 自己集合性錯体の形成過程
3. 学会等名 第30回 基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshige Leonardo Hayato, Takahashi Satoshi, Zhu Wenchao, Tateishi Tomoki, Okazawa Atsushi, Kojima Tatsuo, Hiraoka Shuichi
2. 発表標題 Bifurcation of the Self-assembly Pathway of a Pd ₂ L ₄ cage through the Kinetic Template Effect
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 Yi-Yang Zhag, Qichun Jiang, 小島達央, 佐藤信浩, 守島健, 小出卓哉, 立川仁典, 杉山正明, 平岡秀一
2. 発表標題 箱形自己集合体の水中における動的特性
3. 学会等名 京都大学複合原子力科学研究所第54回学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Study on Molecular Self-assembly Processes and Development of Molecular Hoza
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TAKAHASHI, Satoshi; SASAKI, Yuya; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Numerical elucidation of factors affecting the self-assembly of PdnL2n systems
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 JIANG, Qichun; ZHAN, Yiyang; ISHII, Kentaro; KOIDE, Takuya; KOBAYASHI, Osamu; KOJIMA, Tatsuo; TAKAHASHI, Satoshi; TACHIKAWA, Masanori; UCHIYAMA, Susumu; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 The effect of isotope and polarizability on dispersion interactions in water
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 TATEISHI, Tomoki; TAKAHASHI, Satoshi; OKAZAWA, Atsushi; MARTI-CENTELLES, Vicente; WANG, Jianzhu; KOJIMA, Tatsuo; LUSBY, Paul J.; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Quantitative self-assembly of a Pd2L4 cage under kinetic control
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 TAKESHIGE, Leonardo Hayato; TAKAHASHI, Satoshi; TATEISHI, Tomoki; SEKINE, Ryosuke; OKAZAWA, Atsushi; ZHU, Wenchao; KOJIMA, Tatsuo; HARANO, Koji; NAKAMURA, Eiichi; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 The faster the better: selection of the self-assembly product by the use of a kinetic template
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 ZHANG, Xinman; TAKAHASHI, Satoshi; KOJIMA, Tatsuo; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Self-assembly processes of Pd6L3 prisms
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 宮崎 翔太郎・高橋 聡・小島 達央・平岡 秀一
2. 発表標題 Pd6L4かご形錯体の自己集合過程
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------