

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21216

研究課題名(和文)2次核形成による超分子キラリティの完全反転

研究課題名(英文)Perfect Inversion of Supramolecular Chirality by Secondary Nucleation

研究代表者

矢貝 史樹 (Yagai, Shiki)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：80344969

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)：本研究では、キラルなアゾベンゼン分子の自己集合における核形成を、アゾベンゼンの光異性化を介して光により制御し、分子間で生じる不斉(超分子キラリティー)を反転させることに成功した。自己集合の時間依存データを、タンパク質の凝集における二次核形成の解析に用いられる理論モデルにより解析することで、二次核形成の寄与を証明した。さらに分子のわずかな非対称性の偏りが階層的な自己集合を介して増幅される現象の発見に成功した。これらの結果は、生体分子が片方の鏡像体から構成されているホモキラリティ現象の理解を前進させるだけでなく、らせん構造が機能の鍵となる機能性材料の開発における新たな設計指針となるであろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本提案では光照射による円偏光発光の反転についても視野に入れていたが、この目的を達成のためにはまず光による超分子キラリティーの完全反転を再現良く行うことが必要であると判断し、光照射条件の検討および反転メカニズムの解明を推進した。さらに、将来より安価な分子材料からキラル集合体を調製できるよう、キラル増幅に関する研究も同時に推進した。現在これらのキラル集合体への発光部位の導入を推進しており、既に高発光性のキラル集合体がいくつか得られている。今後、これらの発光性キラル集合体が示すCPL特性や、それらの光スイッチングや増幅現象の検証を行い、省エネ高機能デバイス開発の研究基盤を構築する。

研究成果の概要(英文)：In this study, nucleation in the self-assembly of chiral azobenzene molecules was controlled by light via photoisomerization of azobenzene to invert the chirality that occurs between molecules (supramolecular chirality). Time-dependent data on self-assembly were analyzed using a theoretical model used to analyze secondary nucleation in protein amyloid aggregation, and the contribution of secondary nucleation was demonstrated. Furthermore, we succeeded in discovering a phenomenon in which a slight asymmetry bias in the molecule is amplified via hierarchical self-assembly. These results will not only advance our understanding of the phenomenon of homochirality, in which biomolecules such as proteins and DNA in living organisms are composed of one chiral handedness of the other, but also provide new design guidelines for the development of functional materials in which helical structure is key to function.

研究分野：超分子化学

キーワード：キラリティ 超分子キラリティ 光異性化 螺旋構造 自己集合 階層構造 ナノ構造 メゾスコピック領域

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

分子にはキラリティーと呼ばれる右手と左手の関係のように鏡像体と互いに重ね合わすことのできない性質を持つものが存在し、そのような分子はキラル分子と呼ばれる。生体を構成する分子の大部分がキラル分子であるため、互いに鏡像関係にある分子であっても、それらの生体に対する作用(薬理活性や毒性など)が異なることが知られている。分子が互いに結びついて形成された、高分子や超分子と呼ばれる大きな構造においても同様の関係が成り立つ。すなわち、同じキラル分子が結びつくと、巻き方向がそろったらせん構造を有する高分子や超分子が形成される。このように、分子が集合することで発現するキラリティーは超分子キラリティーと呼ばれ、左手分子と右手分子の作り分け(不斉触媒)や分離(光学分割)等の機能を示すだけでなく、円偏光発光(CPL)をはじめとする機能性光学材料への応用が期待され、世界中で多彩な研究が繰り広げられている。巻き方向がそろったらせん構造を得るためには、一般的には光学純度の高いキラル分子が必要になる。しかし、純粋なキラル分子を得るためには、莫大な合成コストが必要となる。一方近年では、溶液を加熱し分子分散させたキラル分子の溶液を急速冷却することで、熱力学的に安定な集合体とは反対のキラリティーを有する準安定な集合体が過渡的に形成されることが報告された。この現象を利用することで、単一のキラル分子から、巻き方向がそろった二種類の異なるらせん構造が得られると期待できる。従来このような準安定な集合体を得る手法として、高温溶液を急速に冷却する、良溶媒に溶かしたモノマー溶液を貧溶媒に注入するといった速度論的な集合方法が用いられているが、光照射を用いた例はほとんど報告されていなかった。

2. 研究の目的

当研究室は、分子内で折りたたみ可能な「ハサミ型」アゾベンゼン二量体の自己集合について研究している(図1)。これらハサミ型分子を低極性溶媒に溶解させると、分子内相互作用を介してハサミが閉じたような構造に折りたたまれ、続けて自己集合する。この際、分子構造に依存して、ナノリングやナノチューブ、さらに一次元繊維といった異なるナノ構造を与える経路が発現する。ハサミの先端にはキラル側鎖(R体およびS体)を導入でき、側鎖のキラリティーに応じてハサミが閉じたときに右利きのハサミや左利き用のハサミのような構造が得られる。これらのハサミがそれぞれ自己集合することで、キラルな集合体が形成される。またアゾベンゼンの光異性化を利用することで、集合体の分解と再生を光により制御できる。すなわち、trans体からなる集合体に紫外光を照射すると、アゾベンゼン部位のtrans→cis光異性化により、屈曲した構造を有するcis体が生成されるため、集合体は分解する。続けてcis体溶液に可視光を照射すると、アゾベンゼン部位のcis→trans光異性化に従い平面性が高いtrans体が再生するため、集合体が再生する。

本研究では、光応答性らせん集合体の開発を目的として、キラル側鎖を有するハサミ型アゾベンゼン二量体1の自己集合について調査した。分子1は、集合条件によって熱力学的に安定な左巻きらせんと準安定な右巻きらせんを形成することが明らかとなった。さらに、これらを光照射により自在に作り分けることが可能であることを見出した。光によるらせん反転のメカニズムを詳細に調査した結果、二次核形成と呼ばれる、結晶表面でさらなる結晶が形成されやすい現象が鍵となっていることを明らかにした。この成果に関しては未公開なため、本報告書における成果報告は割愛する。また室温においてナノリングを形成し、0にするとナノリングが重なってナノチューブを形成するキラル分子2を用いることで、鏡像体のわずかな混合比の偏り(非対称

性)が増幅される系の構築にも成功した。現在これらのキラル材料に発光特性を付与する研究をおこなっているが、その成果は未公開であるために本報告書ではその成果報告は割愛する。

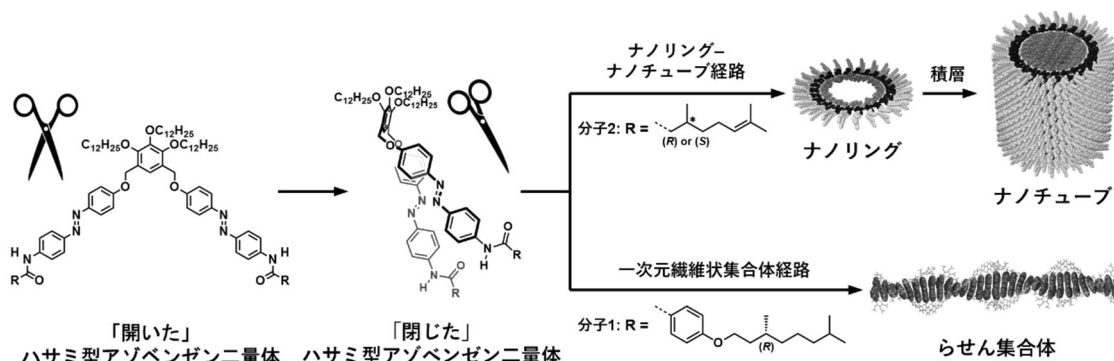


図1. ハサミ型アゾベンゼン二量体の自己集合の模式図

3. 研究の方法

鏡像関係にあるキラル分子が混ざっている場合、わずかな混合比の偏り(非対称性)が増幅され、螺旋の巻き方向が一方に偏るとい現象が知られている。この現象は Majority-rules 効果と呼ばれる非対称性の増幅現象の一つであり、この現象は自然界のホモキラリティの起源を探求する上で重要な現象の一つとされている。また、この現象を利用すれば、安価に合成可能なラセミ体(鏡像体の 1:1 混合物)にどちらかの鏡像体を少量混ぜるだけで、巻き方向がそろった螺旋構造が得られると期待できる。しかし、これまでに報告されている非対称性の増幅現象は、単調な一次元状のらせん構造に対してのみ議論されており、生体系の微小管やアクチン繊維にみられるような、螺旋構造がさらに大きな螺旋構造へと階層的に集合する系においてはほとんど調査されていなかった。

以前我々は、室温においてナノリングを形成し、0 にするとそれらが積み重なってナノチューブへと階層的に自己集合する分子 2 を報告している。分子 2 も分子 1 と同様にキラル側鎖を有しており、R 体は分子内で折りたたむことで右利き用のハサミ、S 体は分子内で折りたたむことで左利き用のハサミのような構造を取る。この時、右利き用のハサミは右にねじれて集合し右巻きのナノリングを、左利き用のハサミは逆に左巻きにねじれて集合し左巻きのナノリングを形成する。これらのナノリングの表面には 共役部位がむき出しになっているため、ナノリング溶液を 0 に冷却するとこれらは自発的に重なりナノチューブを形成する。その際、右巻きのナノリングと左巻きのナノリングは異なる螺旋構造を取っているため、巻き方向が異なるナノチューブが形成される。さらに、これらのナノチューブは高次に絡み合うことで超らせん構造を形成する。今回、この R 体と S 体を混合することで、鏡像体の混合物の非対称性が階層構造においてどのように増幅するか調査した。

4. 研究成果

初めに、ナノリングを形成したときの非対称性の増幅について調査した。分子 2 の R 体と S 体を 60:40 の割合となるようにメチルシクロヘキサンに加熱溶解させ、室温まで冷却することで共会合させた。CD スペクトル測定より、この混合物の CD シグナル強度は純粋な R 体のそれとほぼ一致した(図 6a)。これらの溶液を HOPG 基板にスピンコートし AFM 観察を行うと、R 体と S 体の混合物は R 体と同様の均一なナノリングを形成することが明らかとなった(図 6b, c)。したがって、R 体と S 体の両方が右利き用のハサミのような構造を取ることで、右巻きのナノリングが得られたことが判明した。S 体が R 体に対して過剰なときは逆の結果になったことから、分子 2 は Majority-rule 効果によりナノリングの巻き方向が一方向に偏ることが明らかとなっ

た。

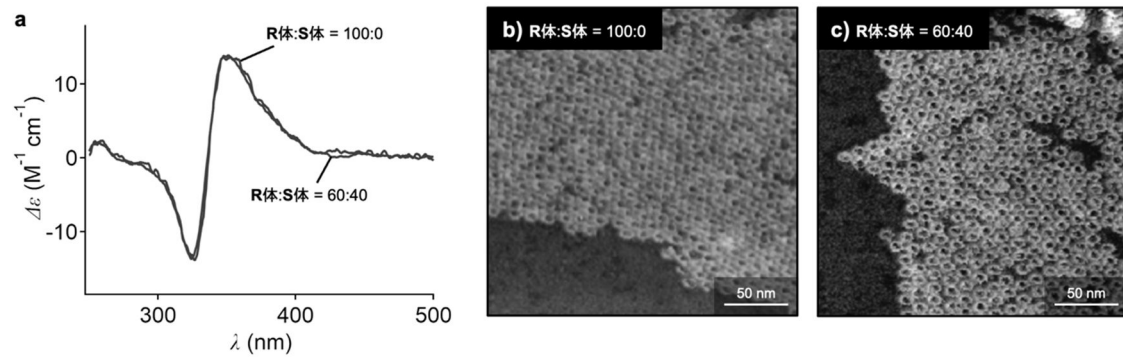


図6. ナノリング形成時における(a) CD スペクトルおよび(b、c) AFM 像の比較

次にナノチューブ形成時における非対称性の増幅について調査した。R 体と S 体の混合物からなるナノリング溶液を 0 に冷却すると、ナノリングの量は激減し、短いナノチューブ (~200 nm) が形成されることが AFM 観察より判明した (図 7b、c)。これらのナノチューブは表面がアルキル鎖で密に覆われていることから、らせんの巻き方向やらせんピッチなどの違いは観察されなかった。一方で、R 体が 60%、S 体が 40% の鏡像体の混合物からなるナノチューブの巻き方向は、純粋な R 体からなるナノチューブと一致していることが CD スペクトル測定より判明した (図 7a)。このことは、ナノリングの巻き方向がナノチューブの巻き方向を決定づけていることを意味する。したがって、ナノリング (低階層) の巻き方向がまず Majority-rules 効果によって決定され、さらにナノリングが有するナノ構造としての巻き方向がナノチューブ (高階層) の巻き方向を決定することが判明した。

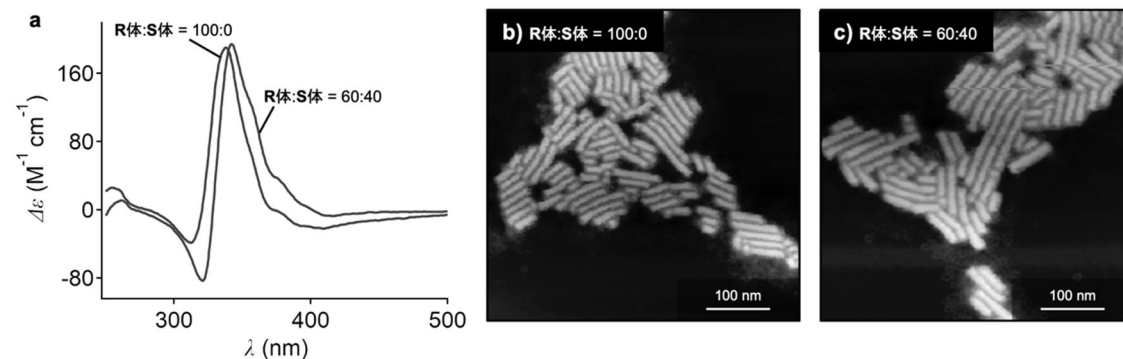


図7. ナノチューブ形成時における(a) CD スペクトルおよび(b、c) AFM 像の比較

前述したように、AFM 観察により、鏡像体を混合することによるナノチューブの構造的な変化は観察されなかった。しかし、より高次階層である超らせん構造を形成した場合には大きな違いが確認された。ナノリング溶液を HOPG 基板上でゆっくり乾燥させ濃縮することでナノチューブを伸長させ、超らせん構造を形成させた (ドロップキャスト法)。収率は低いものの、純粋な R 体からは左巻きの超らせん構造が、純粋な S 体からは右巻きの超らせん構造が得られた (図 8a、b)。対して、R 体と S 体の混合物を用いた場合、超らせん構造は一切観察されず、短いナノチューブがラメラ状に積層した構造が確認された (図 8c、d)。

異なる高次構造が形成された原因については次のように考えられる。純粋な R 体と、R 体と S 体の混合物は両方巻き方向のそろったナノリングを形成し、それらが回転しながら積層することでナノチューブを形成する。純粋な R 体からなるナノリングは密に積層することでナノチューブを形成する。この時、ナノチューブ内部にはねじれに基づくひずみエネルギーが生じること

になる。このひずみを解消するために高次のねじれが生じ、超らせん構造を形成すると考えられる。一方で、R体とS体の混合物からなるナノリングは、キラリティーが異なる側鎖間の立体反発により、密な積層が阻害される。その結果、ねじれに基づくひずみエネルギーが解消され、超らせん構造を形成しなかったと考えられる。

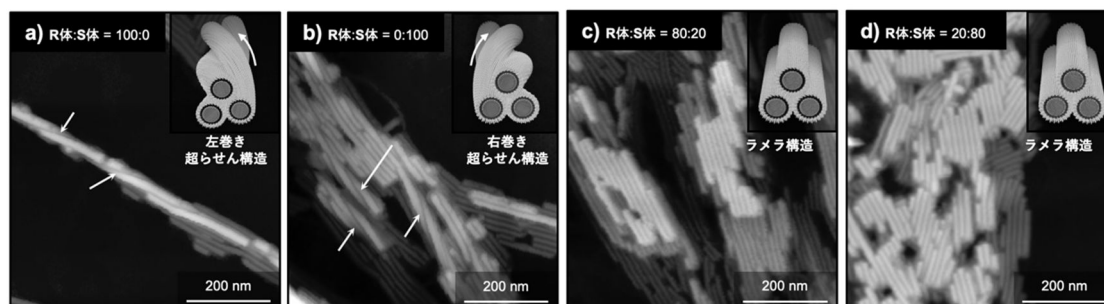


図 8 . 純粋な(a) R 体および(b) S 体からなる超らせん構造および(c) R 体:S 体 = 80:20 および(d) R 体:S 体 = 20:80 の混合物からなるラメラ構造の AFM 像

以上、本研究では、キラルなアゾベンゼン分子の自己集合における核形成を光(アゾベンゼンの光異性化)により制御し、分子間で生じる不斉、すなわち超分子キラリティーを反転させることに成功した。自己集合の時間依存データを、タンパク質のアミロイド凝集における二次核形成の解析に用いられる理論モデルを用いて解析することで、二次核形成の寄与を証明することができた。さらに、分子のわずかな非対称性の偏りが階層的な自己集合を介して増幅される現象の発見に成功した。これらの結果は、生体内のタンパク質や DNA などの生体分子が片方の鏡像体から構成されているホモキラリティー現象の理解を前進させるだけでなく、らせん構造が機能の鍵となる機能性材料の開発における新たな設計指針となるであろう。

なお本提案では照射による円偏光発光の反転についても視野に入れていたが、この目的を達成するためには、「照射による超分子キラリティーの完全反転」を再現良く行うことが必要不可欠であると判断し、申請期間内は照射条件の検討および反転メカニズムの解明を推進した。さらに、将来より安価な分子材料からキラル集合体を調製できるよう、キラル増幅に関する研究も同時に推進した。現在これらのキラル集合体への発光部位の導入を推進しており、既に高発光性のキラル集合体がいくつか得られている。今後、これらの発光性キラル集合体を示す CPL 特性や、それらの光スイッチングや増幅現象の検証を行っていく予定である。

発表論文

- [1] K. Tashiro, T. Saito, H. Arima, N. Suda, B. Vedhanarayanan, S. Yagai, *Chem. Rec.*, **22**, e202100252 (2022).
- [2] J. S. Valera, H. Arima, C. Naranjo, T. Saito, N. Suda, R. Gómez, S. Yagai, L. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **134**, e202114290 (2022)
- [3] T. Saito, T. Kajitani, S. Yagai, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 443–454 (2023).
- [4] H. Arima, T. Saito, T. Kajitani, S. Yagai, *Chem. Commun.*, **56**, 15619–15622 (2020).
- [5] N. Suda, T. Saito, H. Arima, S. Yagai, *Chem. Sci.*, **13**, 3249–3255 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suda Natsuki, Arima Hironari, Saito Takuho, Aizawa Takumi, Yagai Shiki	4. 巻 51
2. 論文標題 Fluorescent Nanofibers Self-assembled from a Diphenylanthracene Scissor-shaped Dyad	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 700 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220193	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 Saito Takuho, Kajitani Takashi, Yagai Shiki	4. 巻 145
2. 論文標題 Amplification of Molecular Asymmetry during the Hierarchical Self-Assembly of Foldable Azobenzene Dyads into Nanotoroids and Nanotubes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 443 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c10631	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 Suda Natsuki, Saito Takuho, Arima Hironari, Yagai Shiki	4. 巻 13
2. 論文標題 Photo-modulation of supramolecular polymorphism in the self-assembly of a scissor-shaped azobenzene dyad into nanotoroids and fibers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3249 ~ 3255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SC00690A	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 Valera Jorge S., Arima Hironari, Naranjo Cristina, Saito Takuho, Suda Natsuki, Gomez Rafael, Yagai Shiki, Sanchez Luis	4. 巻 134
2. 論文標題 Biasing the Hierarchy Motifs of Nanotoroids: from 1D Nanotubes to 2D Porous Networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie	6. 最初と最後の頁 e202114290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ange.202114290	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 該当する

1. 著者名 Tashiro Keigo, Saito Takuho, Arima Hironari, Suda Natsuki, Vedhanarayanan Balaraman, Yagai Shiki	4. 巻 22
2. 論文標題 Scissor Shaped Photochromic Dyads: Hierarchical Self Assembly and Photoresponsive Property	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202100252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100252	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 該当する

1. 著者名 Takuho Saito, Shiki Yagai	4. 巻 18
2. 論文標題 Hierarchical self-assembly of an azobenzene dyad with inverted amide connection into toroidal and tubular nanostructures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 3996-3999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob00833h	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20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 矢貝史樹
2. 発表標題 湾曲した超分子ポリマーが織りなす未踏物質の世界
3. 学会等名 明治薬科大学特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢貝史樹
2. 発表標題 多様なトポロジーを有する 積層型超分子集合体の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有馬大就、矢貝史樹
2. 発表標題 ハサミ型アゾベンゼン二量体により形成される光応答性ナノリング
3. 学会等名 第42回光化学若手の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田奈月、矢貝史樹
2. 発表標題 リングからファイバーへと構造転移するハサミ型アゾベンゼン二量体
3. 学会等名 第42回光化学若手の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有馬大就、矢貝史樹、サンチェス ルイス、パレラ ホルヘ
2. 発表標題 光応答性ナノリングへと自己集合するハサミ型アゾベンゼン二量体
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田奈月、矢貝史樹
2. 発表標題 ハサミ型アゾベンゼン二量体の自己集合におけるリングからファイバーへの構造転移
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤卓穂、矢貝史樹
2. 発表標題 ハサミ型アゾベンゼンダイアドの階層的自己集合における不斉増幅現象
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有馬大就、矢貝史樹、サンチェス ルイス、パレラ ホルヘ
2. 発表標題 ハサミ型アゾベンゼン二量体の自己集合により形成されるナノリングの光応答性
3. 学会等名 2021年光化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有馬大就、矢貝史樹、Luis Sanchez、Jorge S. Valera
2. 発表標題 光応答性ナノリングを形成するハサミ型アゾベンゼン二量体
3. 学会等名 第31回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有馬大就、矢貝史樹、Luis Sanchez、Jorge S. Valera
2. 発表標題 一義的ナノリングを形成するハサミ型アゾベンゼン二量体
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田奈月、矢貝史樹
2. 発表標題 ナノリングへ自己集合するハサミ型アゾベンゼン二量体へのコレステロールの導入
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田奈月、矢貝史樹
2. 発表標題 リングとファイバーに自己集合するハサミ型アゾベンゼン二量体
3. 学会等名 基礎有機化学会オンラインシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤卓穂、井上大輔、北本雄一、矢貝史樹
2. 発表標題 光照射による超分子キラリティの反転
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木駿、矢貝史樹
2. 発表標題 両親媒性ハサミ型アゾベンゼン二量体の自己集合
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須田奈月、矢貝史樹
2. 発表標題 アゾベンゼン二量体による超分子多形の光制御：リングとファイバーの形成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高宮祥、矢貝史樹、民秋均
2. 発表標題 超分子ポリマーを形成するクロロフィル二量体
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hironari Arima, Luis Sanchez, Jorge Santos Valera, Rafael Gomez, Shiki Yagai
2. 発表標題 Two-dimensional porous networks of self-assembled toroids composed of azobenzene dyad
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuho Saito, Yuichi Kitamoto, Shiki Yagai
2. 発表標題 Light-Controlled Nucleation Process Leading to Inversion of Supramolecular Chirality
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤卓穂、矢貝史樹
2. 発表標題 アミド基の導入方向を逆転させたアゾベンゼンダイアドの階層的自己集合
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤卓穂、矢貝史樹
2. 発表標題 ラセン状集合体に自己集合するアゾベンゼンダイアドの光応答性
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
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