

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01740

研究課題名(和文) 不斉環境への応答性を有する二次元分子集合体の機能発現と理論解析

研究課題名(英文) Fabrication and Analysis of External Stimuli-Responsive Two-Dimensional Supramolecular Assemblies in Chiral Environment

研究代表者

鈴木 望 (Suzuki, Nozomu)

神戸大学・工学研究科・講師

研究者番号：00779845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：従来の両親媒性分子では左向き・右向きのキラルな立体配座が切り替わる分子設計がされていないため、周囲の化学環境に応じて不斉構造を変化させる「外部環境への応答性」を付与することはできなかった。本研究では親水部に左右の構造が可換な不斉構造を有する両親媒性分子を設計することで、周囲の化学環境への応答性を発現させ、新規光学分割法・キラルセンサー及び不斉自己触媒反応系を開発する。また、外部環境への応答性を評価するための理論開発を行い、定量的な応答性の評価を可能にし、分子設計にフィードバックすることで、機能性の向上を図る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、親水部に左・右の構造が可換な立体配座を有する両親媒性分子を設計し、実際に合成に成功した。従来の両親媒性分子にはこのような左右性を有する構造を持つものは少なく、外部刺激応答性を評価することで、キラル材料として応用することができる。

また、本研究では、混合ミセルの形成や、ミセルの分子認識の振る舞いを記述するための理論を構築した。本理論により、二種類の両親媒性分子を混ぜたミセルの振る舞いについて記述することが可能になった。また、左右の立体配座を有する化合物の外部刺激応答性の評価に必要な左右の配座を有するホストとゲストの相互作用についてのモデルを構築した。

研究成果の概要(英文)：Conventional amphiphilic molecules have not been designed to switch between left- and right-handed chiral conformations, so it was not possible to make them "external stimuli-responsive two-dimensional supramolecular assemblies" by changing their chiral structure in response to the surrounding chemical environment. In this study, we will design amphiphilic molecules with chiral structures that can switch left- and right-handed conformations in the hydrophilic part and develop novel optical and resolution methods. Theoretical development to evaluate the responsiveness to the external environment will be conducted to enable quantitative evaluation of the responsiveness, which will be fed back to molecular design to improve functionality.

研究分野：ナノ構造化学

キーワード：キラル 超分子 分子集合体 ヘリケート らせん高分子

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

両親媒性分子は一つの分子構造の中に親水性部位と疎水性部位を併せ持ち、水中で分子集合体を形成する。分子集合体は、構成ユニットの配列方向によって一次元分子集合体と二次元分子集合体に分類できる(図1)。前者は超分子ポリマーを形成し、後者はミセルやベシクルなどの分子集合体を形成する。特にキラルな両親媒性分子からなる二次元分子集合体は、一次元分子集合体には形成不可能な膜構造や、ねじれ状リボン、コイル状リボンなどの構造体を形成する他、キラル無機ナノ材料のテンプレート、光学分割材料、円偏光発光材料、不斉触媒、薬物伝送システムなどに利用される。

しかし、従来のキラルな両親媒性分子の分子設計は、生物に見られるリン脂質や脂肪酸の構造に似せることに留まっているため、機能性を最大限に引き出すための分子設計が望まれる。本研究では周囲のキラルな環境に応じて左右のキラルな立体配座(以下不斉構造)が切り替わる「外部環境への応答性」を付与することで、キラル材料としての機能性を付与することを検討する。例えば、一次元分子集合体であるラセン超分子ポリマー(図1)では、キラル化合物との相互作用によってラセンの巻方向が右巻または左巻どちらか一方に偏る様に分子構造を設計するが、二次元分子集合体ではこれまでにラセン構造に対応する不斉構造は確立されていない。このため、本研究では、「如何にして二次元分子集合体に外部環境への応答性を付与し、機能性(キラルセンシング能・光学分割能等)を発現・制御できるか？」を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究の目的は次の様に定めた。

(目的1) 親水部に左右の構造が可換なプロペラ型の不斉構造を有する両親媒性分子を設計することで、周囲の化学環境への応答性を発現させ、キラルセンサー及び新規光学分割法を開発する。

(目的2) 不斉構造の外部環境への応答性を解析するための理論解析手法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 目的1について、親水部としてアミノ酸残基を有する三分岐型両親媒性分子の合成を検討した。

(2) 目的2について、「アキラル/キラル両親媒性分子からなる混合ミセルを用いた光学分割において、分離係数が組成に対して非線形性を示す場合のメカニズムはなにか。」を検討した。ミセル中で、アキラル両親媒性分子が近接するキラル両親媒性分子の影響を受け、分離係数が向上すると、分離係数が組成に対して正の非線形性を示すことが期待できる。実際、研究代表者は2-

メチルアラニン(アキラル両親媒性分子)並びにL-アラニンからなるN-アシルアミノ酸(キラル両親媒性分子)の混合ミセルをキャピラリー電気泳動法の擬似固定相に用いた場合、その分離係数がキラル両親媒性分子のモル分率に対して正の非線形性を示す現象を見出している(図2)^[1]。本現象が外部に存在するキラル両親媒性分子の影響によることを示すために、それ以外の可能性も含め、次の4つの仮説を検証した。

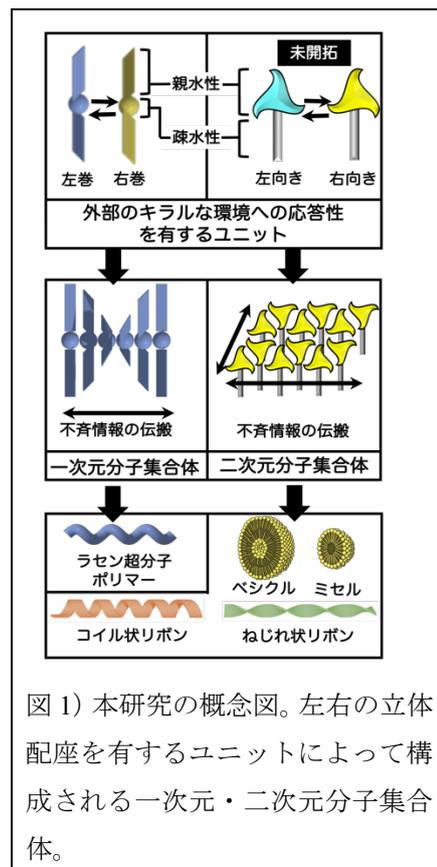


図1) 本研究の概念図。左右の立体配座を有するユニットによって構成される一次元・二次元分子集合体。

- (i) キラル両親媒性分子の方がアキラル両親媒性分子よりもミセルを形成しやすく、混合ミセルに含まれる両親媒性分子はキラル両親媒性分子の割合が高くなる傾向がある。
 - (ii) キラル両親媒性分子の方がアキラル両親媒性分子よりも分離対象の化合物との親和性が高い。
 - (iii) アキラル両親媒性分子の立体配座が周囲のキラル両親媒性分子によって左右一方方向に片寄っている。
 - (iv) キラル両親媒性分子とアキラル両親媒性分子の境界で通常よりも高い不斉識別能が発現している。
- (i)と(ii)は周囲のキラル環境とは関係のないメカニズムである一方、(iii)と(iv)は外部のキラルな環境に応答した物性変化であると言える。(i)は既存の Rubingh らによる正則溶液理論に基づいた評価を行った^[2]。(iii)は円二色性スペクトル(CD)の強度が全両親媒性分子中のキラル両親媒性分子のモル分率に対して非線形性を示すかどうかを調査することで検討した。(ii)と(iv)は、キャピラリー電気泳動における分離能を評価するための基礎式とキラル/アキラル両親媒性分子の境界を Voronoi 分割によって定量化する新たな手法を開発することにより評価した(図 3)。

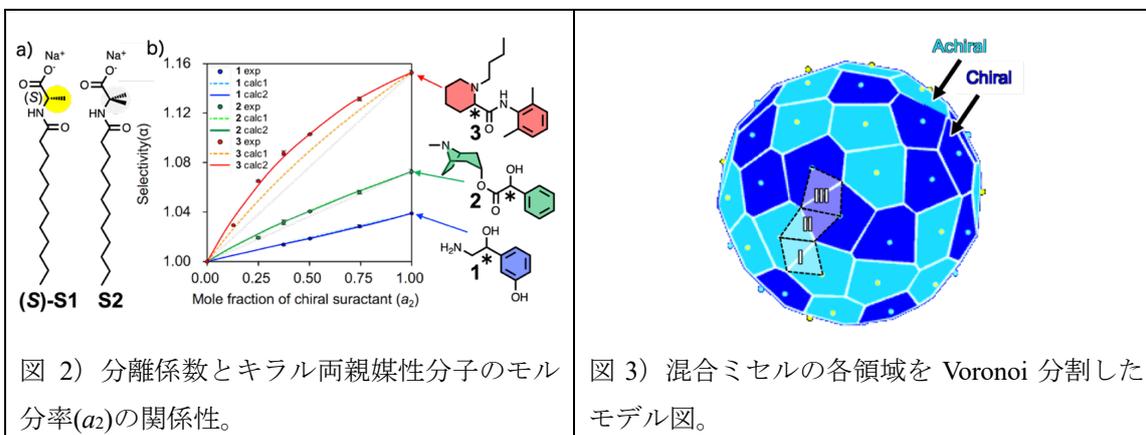
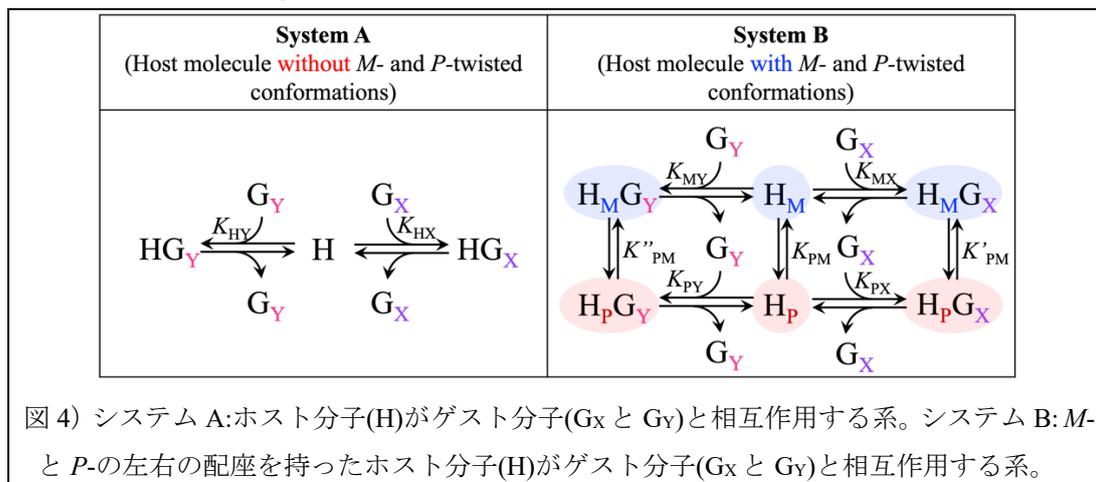


図 2) 分離係数とキラル両親媒性分子のモル分率(a_2)の関係性。

図 3) 混合ミセルの各領域を Voronoi 分割したモデル図。

- (3) 目的 2 について、「左右の立体配座を有するホスト分子とゲスト分子の相互作用を定量的に解析するにはどうすればよいか。」について、ホストを H、二種類のゲストをそれぞれ G_X 、 G_Y とすると、図 4 の System A の様に表すことができる。



System A では、ホストに左右の立体配座がある場合であっても、それを無視して H と表現するため、左右の立体配座は考慮されない。しかし、化合物に左右の立体配座がある場合には、左右の立体配座を定量し、それぞれのキラル物性を調べなければ、本質的な評価ができない。左右の立体配座を定量する方法には $^1\text{H-NMR}$ を用いて会合体のピークを解析する手法があるが、左右の立体配座の変換速度が $^1\text{H-NMR}$ の変換速度よりも速い場合には用いることができ

ない。そこで、ホストが左右の立体配座(H_M と H_P)を有すると仮定し、図4のSystem Bに示す平衡反応を考慮し、温度可変円二色性スペクトルによる解析をするための理論を構築した。

4. 研究成果

- (1) まず、目的1について、三分岐型両親媒性分子の合成に成功した。それぞれの両親媒性分子のエナンチオマーの比率を変えた場合に左右の立体配座に片寄りが生じる不斉増幅現象が起こるかどうかや、ゲスト分子との相互作用によって立体配座が変化するかについて検討中である。
- (2) 「アキラル/キラル両親媒性分子からなる混合ミセルを用いた光学分割において、分離係数が組成に対して非線形性を示す場合のメカニズムはなにか。」について考慮した4つのメカニズムについて、(i)は正則溶液理論に基づく評価により、(iii)はキラル/アキラル両親媒性分子の円二色性スペクトルの測定結果から主な理由ではないことが示された。(ii)と(iv)は、それぞれ基礎式と研究代表者が開発したVoronoi分割を利用する新たな手法をすることにより評価した。その結果、両者の影響によって正の非線形現象が発現していることが明らかになった。これらの結果から、キラル/アキラル両親媒性分子からなる混合ミセルでは、アキラル両親媒性分子の分子認識部位を“マスキング”することや、二種類の両親媒性分子の境界面の分子設計をすることにより、単一の両親媒性分子と同等か、それよりも高い不斉識別能を発現させることができる可能性が示された。Voronoi分割法は、プログラミングが必要であるため、より簡便な方法として、正則溶液理論を用いた評価方法についても検討し、理論構築を行なった^[3]。また、正則溶液理論だけでなく、Markov鎖モデルでも混合ミセルの評価が可能であることから、両者の関係性を整理し、3成分系においても同等に扱うことができることを見出している^[4]。更に、正則溶液理論はミセル形成や溶質の可溶化を相互作用パラメータによって記述することが可能であるが、これらのパラメータの関係性については明らかではなかった。研究代表者は、過去の正則溶液理論を用いた両親媒性分子の解析結果を整理し、総説にまとめ、報告した^[5]。
- (3) 図4のSystem Bに示す平衡反応を考慮し、温度可変円二色性スペクトルによる解析をするための理論を構築した^[6]。本理論では、温度可変円二色性スペクトルを用いることで、左右の立体配座を定量することができる他、左右の立体配座の変換速度が¹H-NMRの変換速度よりも速くても解析可能な手法である。更に、理論をポリマーや1:2以上でホストゲスト相互作用する系に拡張することも検討した。まず、ポリマーにおいては、アキラルユニットからなるラセン高分子の中で、キラルなゲストと相互作用することでラセンの巻き方向が一方向に片寄るものが知られている。この様なポリマーは、共有結合で連なった左右性を有するホストユニットがキラルなゲスト化合物とそれぞれ1:1で相互作用する構造をしていると考えることができる。その上で、ラセン高分子の解析に用いられるイジングモデルとSystem Bを組み合わせた理論を構築したところ、既報の実験結果を説明できることが明らかになった[manuscript in preparation]。また、ホストとゲストが1:n($n \geq 2$ 以上)で相互作用する系は、ポリマーの系と類似した数式が得られることがわかった[manuscript in preparation]。さらに超分子ヘリケートのうち、ゲストがアロステリック効果を示す系についても検討したところ、既報の論文の中に従来の化合物では見られない強い不斉増幅を示す化合物が見つかった^[7]。

<引用文献>

- [1] N. Suzuki, *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *627*, 578-586.
- [2] a) D. N. Rubingh, in *Solution Chemistry of Surfactants* (Ed.: K. L. Mittal), Springer, Boston, **1979**, pp. 337-354; b) P. M. Holland, D. N. Rubingh, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 1984-1990.
- [3] N. Suzuki, *J. Mol. Liq.* **2022**, *367*, 120597.
- [4] N. Suzuki, D. Taura, Y. Komichi, *J. Mol. Liq.* **2023**, *376*, 121383.
- [5] N. Suzuki, *AppliedChem* **2024**, *4*, 1-14.
- [6] N. Suzuki, D. Taura, Y. Furuta, *ChemRxiv* **2024**, DOI: 10.26434/chemrxiv-22023-t26438n26433w-v26432.
- [7] Y. Yamasaki, H. Shio, T. Amimoto, R. Sekiya, T. Haino, *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 8558-8568.

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 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Nozomu, Taura Daisuke, Komichi Yuta	4. 巻 376
2. 論文標題 Critical micelle concentration and partition coefficient of mixed micelles: Analysis of ternary systems based on Markov chain model and simple mixture model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 121383 ~ 121383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2023.121383	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 Suzuki Nozomu	4. 巻 367
2. 論文標題 Regular solution theory for nonlinear composition dependency of enantioselectivity by mixed micelle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 120597 ~ 120597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2022.120597	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 Suzuki Nozomu	4. 巻 627
2. 論文標題 Understanding nonlinear composition dependency of enantioselectivity in chiral separation using mixed micelle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 578 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2022.07.086	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 Feng Guilin, Inose Tomoko, Suzuki Nozomu, Wen Han, Taemaitree Farsai, Wolf Mathias, Toyouchi Shuichi, Fujita Yasuhiko, Hirai Kenji, Uji-i Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Liquid-phase photo-induced covalent modification (PICM) of single-layer graphene by short-chain fatty acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 4932 ~ 4939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2nr06698j	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------