

光による超分子キラリティーの制御と円偏光発光への応用

Photocontrol over Supramolecular Chirality and Its Application to Circular Polarized Luminescence

研究代表者 千葉大学大学院工学研究院 教授 矢貝史樹

Shiki Yagai

Supramolecular chirality, arising from the self-assembly of chiral molecules, is a research topic of great importance from biological chemistry to materials chemistry. Recent studies showed that kinetic self-assembly conditions of molecules can yield metastable aggregates with opposite supramolecular chirality to that of thermodynamically stable aggregates. In this study, we have investigated the control of supramolecular chirality using photo-responsive chiral molecules. By controlling homo/heterogeneities of nucleation process by light, we achieved photo-induced reversal of supramolecular chirality with high reproducibility. Moreover, we were able to create a self-assembly system wherein molecular asymmetry can be amplified through the hierarchical molecular assembly. Based on these findings, we are currently developing self-assembly systems showing switchable or amplifiable circular polarized luminescence.

要旨

分子が集合することで発現する超分子キラリティーは、生命科学から材料化学まで多岐にわたる科学領域において波及効果のある研究トピックである。近年では、超分子化学的にデザインされたキラルな分子の集合条件を変化させると、準安定な分子集合体が形成され、超分子キラリティーが反転するという現象も報告されている。本研究では、光応答性キラル分子を用い、光照射による超分子キラリティーの制御およびその反転メカニズムについて調査した。核形成プロセスを綿密に制御することで、光による超分子キラリティーの自在反転に成功した。また、鏡像体のわずかな混合比の偏りが増幅される系の構築にも成功した。これらの結果は、らせん構造を鍵とした新規な電子・光学材料への応用が期待できる。

1. まえがき

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、そのような分子を「キラル分子」と呼ぶ。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、巻き方向のそろった「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⁽¹⁾⁽²⁾、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⁽³⁾。

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。一方で近年では、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⁽⁴⁾。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⁽⁵⁾。

当研究室は、分子内で折りたたみ可能な「ハサミ型」アズベンゼン二量体の自己集合について研究している（図1）⁽¹⁾。これらハサミ型分子を低極性溶媒に溶解

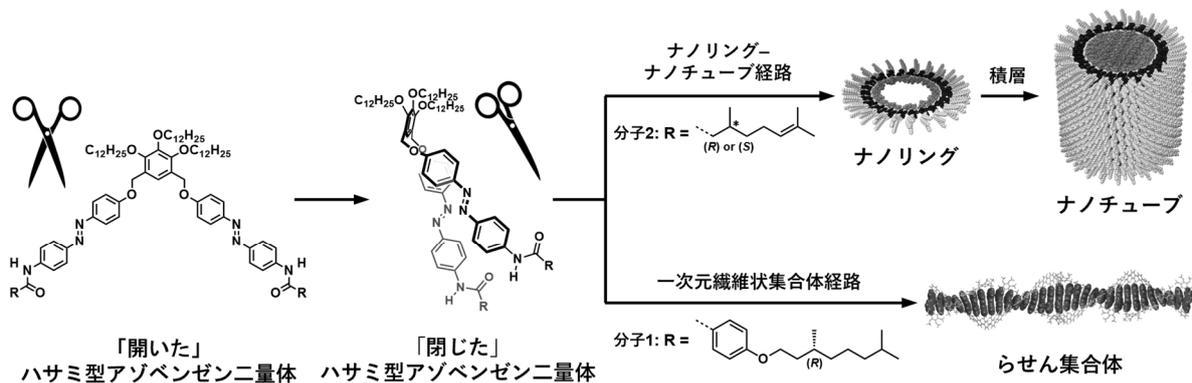


図1. ハサミ型アゾベンゼン二量体の自己集合の模式図

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^{[2][3][5]}やナノチューブ^[3]、さらに一次元繊維^{[4][5]}といった異なるナノ構造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⁽⁶⁾。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。また室温においてナノリングを、0 °C 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ので報告する。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おり、非常に興味深い結果が得られているが、未公開であるために本稿ではそれらの結果は割愛する。

2. 光照射によるらせん反転

2.1 熱制御による自己集合

新規に合成した分子 **1** をメチルシクロヘキサン/トルエン混合溶媒中、90 °C から 30 °C まで 10 °C/min の速度で冷却することで自己集合させた。円二色性（CD）スペクトル測定より、長波長側から-/+型のコットン効果が確認されたことから、アゾベンゼン部位が左に回転しながら積層し、左巻きらせんが得られたことが判明した（図 2a）⁽⁷⁾。得られた溶液を少量グラファイト基板上にスピンコートし、得られた薄膜の原子間力顕微鏡（AFM）観察より、激しくバンドル化した繊維状集合体の形成が明らかとなった（図 2b）。繊維の一本当たりの幅は約 3.6 nm であり、この長さは、左利き用のハサミのような構造を取った分子 **1** の長さとはほぼ等しい。したがって、折りたたまれた分子 **1** が左巻きに回転しながら積層することで左巻きらせんを形成していることが明らかとなった。

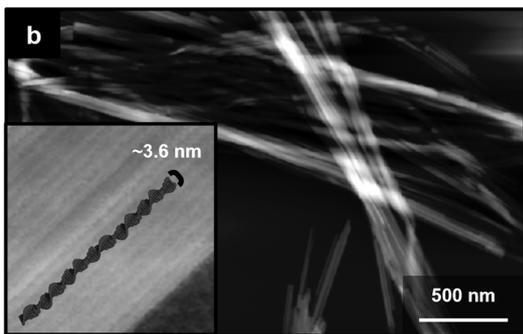
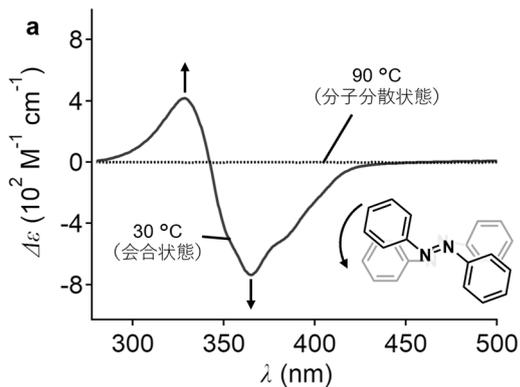


図2. 冷却により得られた集合体の (a) CD スペクトルと (b) AFM 画像

分子 1 が形成した左巻きらせんは激しくバンドル化していることから、らせん構造形成の際に二次核形成の寄与が示唆される。二次核形成とは、集合体の表面で新たな核が形成される現象のことを指し、タンパク質のアミロイド凝集において重要な現象として知られている⁽⁸⁾⁽⁹⁾。アミロイド凝集を解析する上で用いられるスケーリング法によれば、分子の自己集合が50%完了する時間 (t_{50}) と初期濃度 (m_0) の間には次の関係が成り立つ。

$$\log(t_{50}) \propto -\gamma \log(m_0)$$

ここで γ はスケーリング指数と呼ばれ、二次核形成の発生頻度を表す定数である。一般に、 γ の値が-0.5 より小さい場合、二次核形成の寄与が存在するとされている。詳細は割愛するが、分子 1 の初期濃度を変えた過飽和溶液を調製し、等温条件におけるそれぞれの自己集合曲線を求め t_{50} と m_0 の両体数プロットを作成すると、その傾き γ はおおよそ-2.56 と求められた (図3)。このことは、分子 1 のらせん構造の表面で新たな核が形成され、それらが伸長することで、激しくバンドル化した構造が得られたことを意味している。

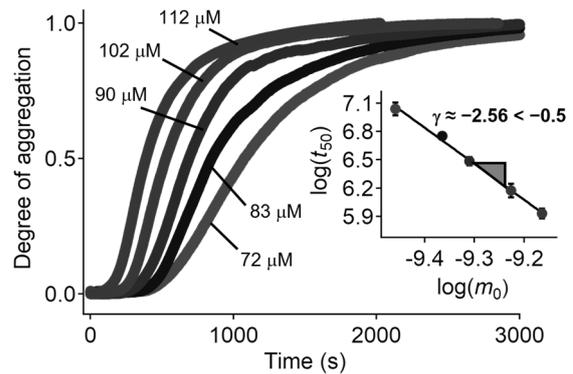


図3. 分子 1 の会合曲線と両体数プロット

2.2 光による自己集合

次に、光照射による集合体の分解と再生を調査した。加熱冷却により得られた左巻きらせんに紫外光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) を照射した。アゾベンゼン部位の trans \rightarrow cis 光異性化が吸収スペクトルから確認され、その結果集合体が分解することが CD スペクトル測定および AFM 観察より判明した。この時、強い紫外光 (強度: 29 mW/cm^2) を照射すると均一な cis 体溶液が得られた。一方で、弱い紫外光 (強度: 6.8 mW/cm^2) を用いると、左巻きらせんがわずかに残存した不均一な cis 体溶液が得られることが CD スペクトル測定より判明した。したがって、異なる強度の紫外光を照射することで、不均一性が異なる cis 体溶液が得られることが明らかになった。

得られた二種類の cis 体溶液を用いて、集合体の再生を試みた。均一な cis 体溶液に強い可視光 ($\lambda = 470 \text{ nm}$, 強度: 99 mW/cm^2) を照射すると、-/+型のコットン効果が見られ、左巻きらせんの再生が確認された (図 4a)。この時、可視光強度を徐々に弱めていくと CD シグナル強度が低下したことから、弱い可視光を用いると右巻きらせんがわずかながら得られることが示唆された。この傾向は不均一な cis 体溶液を用いた時に顕著になり、およそ五分の一の強度の可視光 (強度: 20 mW/cm^2) を用いた時に、完全に CD シグナルが反転した右巻きらせんを得ることに成功した (図 4b)。得られた右巻きらせんは左巻きらせんと同様に激しくバンドル化していた。得られた右巻きらせんの溶液を室温条件下で静置すると、徐々に CD シグナルが反転し、左巻きらせんに富む溶液が得られた。このことは、右巻きらせんは速度論的に得られた

準安定集合体であり、左巻きらせんは熱力学的に安定な集合体であることを示している。

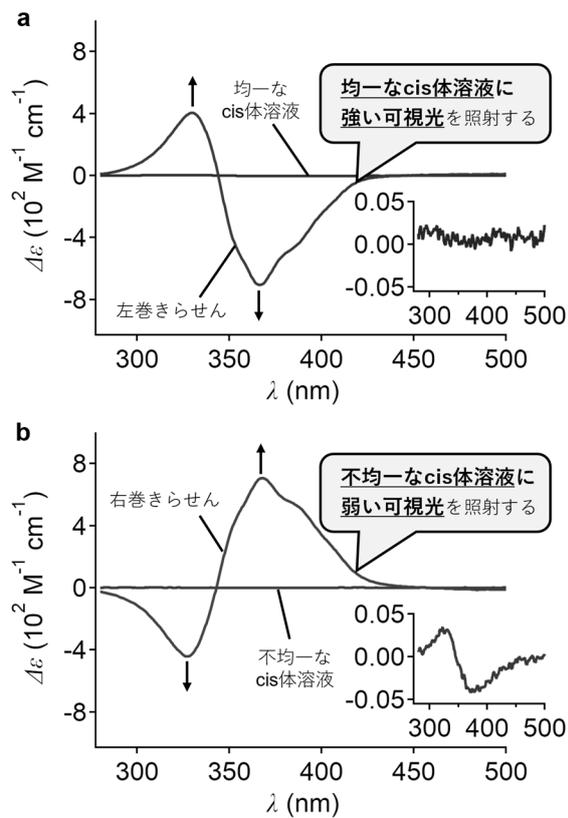


図4. 光による超分子キラリティーの制御を示すCDスペクトル. 挿入図はそれぞれのcis体溶液のCDスペクトルを拡大したものを示している。

可視光照射時におけるらせん構造の形成メカニズムを調査するために、可視光を照射している最中のCDシグナルの変化を追跡した。均一または不均一なcis体溶液に適切な強度の可視光を照射した際の367 nmにおけるCDシグナルの変化を図5aに示す。どちらの状況においても、可視光照射直後はCDサイレントのままであった。しかし、不均一なcis体溶液に弱い可視光を照射した場合は30秒後に、均一なcis体溶液に強い可視光を照射した場合は80秒後に、それぞれCDシグナル強度が変化し始め、らせん構造の形成が示唆された。このCDシグナル強度の変化を元に、それぞれのらせん構造形成におけるスケーリング指数 γ を求めたところ、左巻きらせん形成時においては約-2.49と求められた(図5b上)。この値は熱制御による左巻きらせん形成における値とよく一致する。一方で、右巻きらせん形成における γ の値は約-4.33

と見積もられた(図5b下)。このことは、右巻きらせん形成時においては二次核形成の寄与が大きいことを意味している。

これまでの結果を元に、光照射により異なる巻き方向のらせん構造が形成されるメカニズムについて考察する。均一なcis体溶液に強い可視光を照射すると、trans体分子は自発的な核形成を介して自己集合する。この時、アゾベンゼン部位の激しい異性化が生じることで、速度論的にトラップされた状態に陥ることなく、熱力学的に安定な構造を形成することができると考えられる。一方不均一なcis体に弱い可視光を照射した場合、残存する集合体が二次核形成の足場となる。したがって、速度論的生成物である右巻きらせんの核形成が触媒的に進行することで、右巻きらせんが優先して形成されると考えられる。

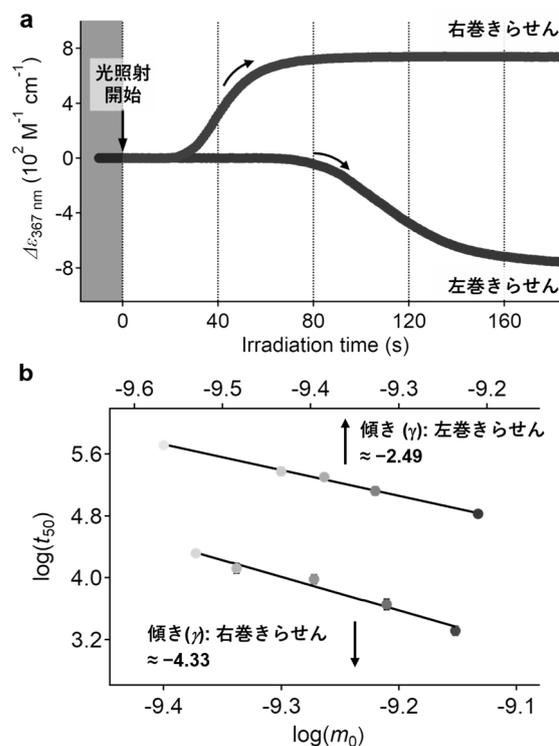


図5. 光照射時のらせん構造形成における二次核形成の寄与

現在、本研究を完成させるべく、らせん性の繰り返し光スイッチング並びに、発光性分子の導入による円偏光発光のスイッチングに取り組んでいる。

3. 階層的自己集合における系の非対称性の増幅^[3]

3.1 分子自己集合における非対称性の増幅

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った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⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。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いかった。

以前我々は、室温においてナノリングを形成し、0 °C 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⁽¹²⁾。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 π 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 °C 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。

3.2 ナノリング形成時における非対称性の増幅

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。

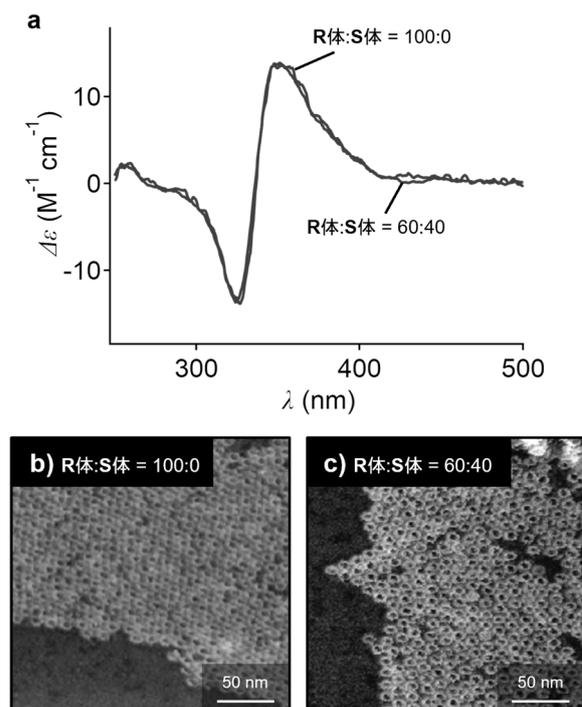


図6. ナノリング形成時における (a) CD スペクトルおよび (b, c) AFM 像の比較

3.3 ナノチューブ形成時における非対称性の増幅

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 °C 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。

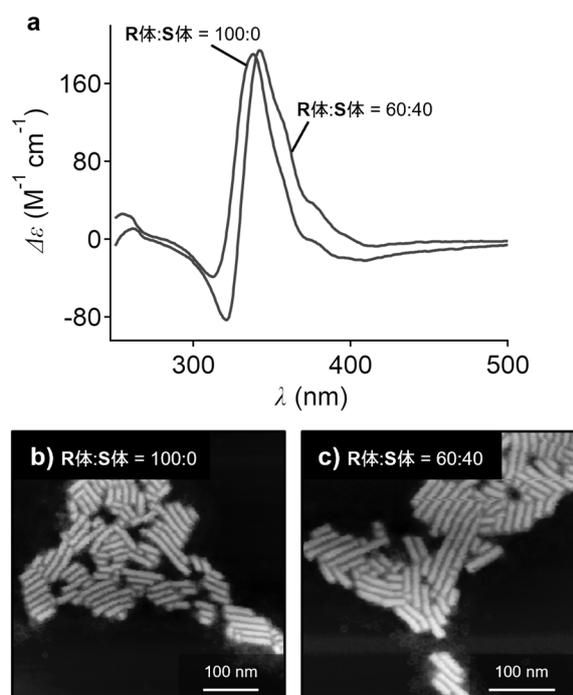


図7. ナノチューブ形成時における(a) CDスペクトルおよび(b, c) AFM像の比較

3.4 超らせん構造形成における鏡像体の混合の影響

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⁽¹³⁾。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。

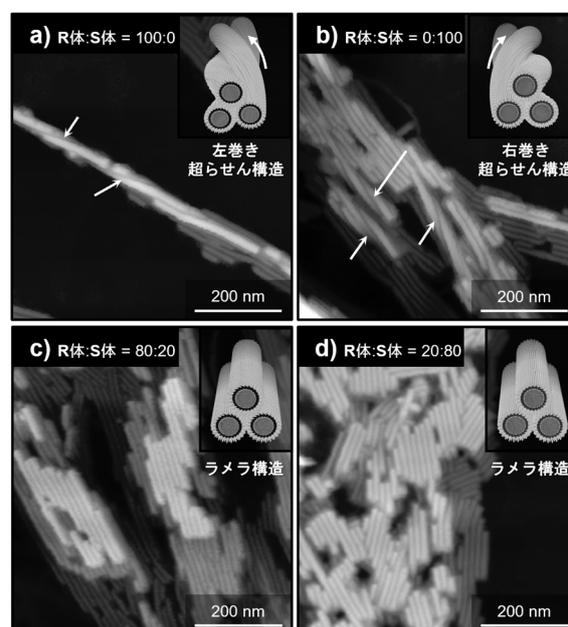


図8. 純粋な(a) R 体および(b) S 体からなる超らせん構造および(c) R 体:S 体 = 80:20 および(d) R 体:S 体 = 20:80 の混合物からなるラメラ構造の AFM 像

現在、アゾベンゼンの代わりに発光性色素を導入した分子の合成に成功しており、それらがキラルなナノチューブを形成することを既に見出している。

4. まとめ

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という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ことが期待される。

なお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、この目的を達成するためには、「光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おこなっていく。

謝辞

本研究を実施するにあたり、公益財団法人マツダ財団から研究助成を賜りましたこと、心より御礼申し上げます。

発表論文

- [1] K. Tashiro, T. Saito, H. Arima, N. Suda, B. Vedhanarayanan, S. Yagai, Scissor-Shaped Photochromic Dyads: Hierarchical Self-Assembly and Photoresponsive Property, *Chem. Rec.*, **22**, e202100252 (2022).
- [2] J. S. Valera, H. Arima, C. Naranjo, T. Saito, N. Suda, R. Gómez, S. Yagai, L. Sánchez, Biasing the Hierarchy Motifs of Nanotoroids: from 1D Nanotubes to 2D Porous Networks, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **134**, e202114290 (2022)
- [3] T. Saito, T. Kajitani, S. Yagai, Amplification of Molecular Asymmetry during the Hierarchical Self-Assembly of Foldable Azobenzene Dyads into Nanotoroids and Nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 443-454 (2023).

- [4] H. Arima, T. Saito, T. Kajitani, S. Yagai, Self-assembly of Alkylated and Perfluoroalkylated Scissor-shaped Azobenzene Dyads into Distinct Structures, *Chem. Commun.*, **56**, 15619-15622 (2020).
- [5] N. Suda, T. Saito, H. Arima, S. Yagai, Photo-modulation of Supramolecular Polymorphism in the Self-assembly of a Scissor-shaped Azobenzene Dyad into Nanotoroids and Fibers, *Chem. Sci.*, **13**, 3249-3255 (2022).

参考文献

- (1) M. Liu, L. Zhang, T. Wang, Supramolecular Chirality in Self-Assembled Systems, *Chem. Rev.*, **115**, 7304-7397 (2015).
- (2) E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, Supramolecular Helical Systems: Helical Assemblies of Small Molecules, Foldamers, and Polymers with Chiral Amplification and Their Functions, *Chem. Rev.*, **116**, 13752-13990 (2016).
- (3) Y. Sang, J. Han, T. Zhao, P. Duan, M. Liu, Circularly Polarized Luminescence in Nanoassemblies: Generation, Amplification, and Application, *Adv. Mater.*, **32**, 1900110 (2020).
- (4) P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, Pathway complexity in Supramolecular Polymerization, *Nature*, **481**, 492-496 (2012).
- (5) A. Gopal, M. Hifsudheen, S. Furumi, M. Takeuchi, A. Ajayaghosh, Thermally Assisted Photonic Inversion of Supramolecular Handedness, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **124**, 10657-10661 (2012).
- (6) S. Yagai, A. Kitamura, Recent Advances in Photoresponsive Supramolecular Self-assemblies, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1520-1529 (2008).
- (7) N. Harada, K. Nakanishi, The Exciton Chirality Method and Its Application to Configurational and Conformational Studies of Natural Products, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 257-263 (1972).
- (8) S. I. A. Cohen, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, T. P. J. Knowles, From Macroscopic Measurements to Microscopic Mechanisms of Protein Aggregation, *J. Mol. Biol.*, **421**, 160-171 (2012).

- (9) M. Törnquist, T. C. T. Michaels, K. Sanagavarapu, X. Yang, G. Meisl, S. I. A. Cohen, T. P. J. Knowles, S. Linse, Secondary Nucleation in Amyloid Formation, *Chem. Commun.*, **54**, 8667–8684 (2018).
- (10) A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, Amplification of Chirality in Dynamic Supramolecular Aggregates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 8948–8968 (2007).
- (11) A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, S. E. Denmark, Stereochemical Language in Supramolecular Polymer Chemistry: How We Can Do Better, *J. Polym. Sci.*, **59**, 1171–1174 (2021).
- (12) S. Yagai, M. Yamauchi, A. Kobayashi, T. Karatsu, A. Kitamura, T. Ohba, Y. Kikkawa, Control over Hierarchy Levels in the Self-Assembly of Stackable Nanotoroids, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 18205–18208 (2012).
- (13) L.-S. Li, H. Jiang, B. W. Messmore, S. R. Bull, S. I. Stupp, A Torsional Strain Mechanism To Tune Pitch in Supramolecular Helices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5873–5876 (2007).