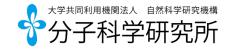
# News Release









令和5年11月8日

各報道機関文教担当記者 殿

## 左手型分子を右手型に変える: 変換の速さを 1000 倍変えることに成功!

金沢大学ナノ生命科学研究所(WPI-NanoLSI)の秋根茂久教授,アシフ・イクバル特任助教,分子科学研究所の江原正博教授,ザオ・ペイ特任助教の共同研究グループは,分子の構造が左手型から右手型になる変換を加速したり減速したりすることに成功しました。

人間の右手と左手の関係のように右手型・左手型の区別がある分子はキラル分子(※1)と呼ばれ、それぞれに特徴的な性質を示します。特に、右手型か左手型かで生体への作用が異なるため、キラル分子の右手型・左手型のコントロールは医薬品や材料の開発において重要です。あるときは右手型、別のときは左手型となるような分子は、状況によって性質が逆になるため、それに応じて働きが変わるスイッチング分子として注目されています。このような右手型と左手型の間の変換をスイッチとして使うためには、必要なときにだけ変換を起こし、必要のないときには変換を遅くする(止める)というように、自在に速さを変えることができるのが理想的です。

本研究では、イオンを取り込むことができる「空孔」を持つ三重らせん型の分子を新たに開発しました。金属イオンを加えると、らせん構造の左手型から右手型への変換が起こりますが、その変換の速さ(半減期 ※2)を、加える金属イオンの大きさによって最短11 秒、最長 3 時間のように、1000 倍変えることに成功しました。

# <u>これらの知見は将来、分子レベルで書き込み・消去が可能な情報記録素材などに活用さ</u>れることが期待されます。

本研究成果は, 2023 年 11 月 3 日 (米国東部時間) に国際科学誌『Science Advances』に 掲載されました。

#### 【研究の背景】

人間の右手と左手の関係のように、右手型・左手型の区別がある分子はキラル分子と呼ばれ、それぞれに特徴的な性質を示します。特に、右手型か左手型かで生体への作用が異なるため、キラル分子の右手型・左手型のコントロールは医薬品や材料の開発において重要です。あるときは右手型、別のときは左手型となるような分子は、状況によって性質が逆になるため、それに応じて働きが変わるスイッチング分子として注目されています。このような右手型と左手型の間の変換をスイッチとして使うためには、必要なときにだけ変換を起こし、必要のないときには変換を遅くする(止める)というように、自在に速さを変えることができるのが理想的です。

このような変換スイッチに使うことができる分子として、らせん型に折り畳まれた構造を持つ分子は有用です。これらの化合物のらせんキラリティー「右巻き・左巻き」は常に不変というわけではなく、pHを変える、イオンを加えるなどの刺激によって反転するものも知られています。このようなキラリティー反転は、基本的に刺激の前後での平衡比の逆転により起こります。例えば、イオンを加える前に平衡が左手側に偏っている場合に、イオンを加えて結合させた後は、平衡比が逆の右手側に偏るような例が挙げられます。これまで、このような平衡比の逆転の前後それぞれの平衡状態については詳細に調べられてきましたが、一方で、刺激を加えてから平衡に到達する前、すなわち変化していく途中の過程については、これまであまり注目されてきませんでした(図1)。これは、従来のらせん型分子においてイオンを加えた後に変化していく速さが、らせん骨格の柔軟性や剛性のみによって決まってしまうことが多く、イオンの種類にはほとんど関係なかったことから、自在な調節が難しかったためと考えられます。

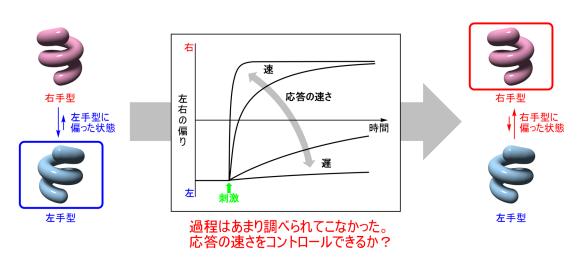


図 1. らせん型分子の左手型から右手型への変換の模式図。変換の途中の過程はこれまであまり調べられてない。また、応答の速さの自在な調節も達成されていなかった。

当研究グループは、反転の速さを効果的に変える戦略として、左手型から右手型への変換の途中で超えるべき山の高さ(遷移状態 ※3)に大きく影響する場所にイオンを結合させる方法が効果的であると考えました。具体的には、これを可能にする分子として三重らせん構造を持つ分子のカゴを設計し、合成しました(図 2)。この分子は、三つのアームが三重のらせん構造を形成しており、その骨格の右手型と左手型が相互に入れ替わる時間

スケールは数分から数時間であることが分かっています。また、三つのアームに囲まれたカゴ型構造の内部にアルカリ金属イオンを取り込むことができるため、それに伴って、右手型と左手型の入れ替わる速さが大きく影響を受けると予想しました。実際、本研究グループは、この分子がアルカリ金属イオンを取り込んだときに、左手型から右手型に変わることを見出し、そのときの時間スケール(半減期)を、最短のカリウムイオンの11秒から最長のセシウムイオンの約3時間まで、最大1000倍変えることに成功しました。

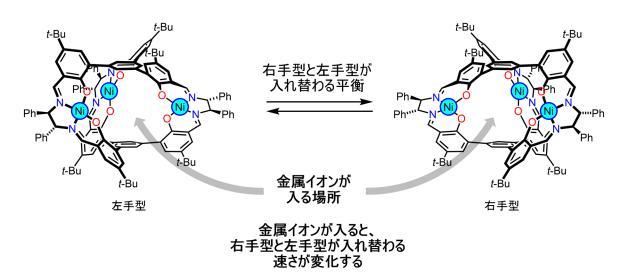


図 2. 左手型から右手型への変換の「速さ」を金属イオンによって調節できる分子の構造。カゴ型構造が三重らせんを形成しており、右手型と左手型が入れ替わる平衡状態にある。このカゴ型構造の内部に金属イオンを取り込むことができ、それにより、右手型と左手型が入れ替わる「速さ」が大きく変化する。

#### 【研究成果の概要】

まず、合成したカゴ型金属錯体が三重らせん型構造をとっていることを、X線結晶構造解析により明らかにしました。結晶中には右手型と左手型が50:50の比率で含まれていました。一方、溶液中では左手型が多く存在する平衡となっており、その比率は右手型(P): 左手型(M)=12:88でした。多く存在しているのが左手型(M)であることは、円二色性スペクトルおよび計算化学的な手法を駆使して決定しました。

次に、イオンを取り込んでいないときの右手型と左手型の間の変換速度を調べました。結晶には右手型と左手型が正確に同量 (P:M=50:50) 含まれているため、これを溶媒に溶かすと、溶液中で平衡比 P:M=12:88 に変化していく速さを測ることができます。この時間スケール(半減期)は、クロロホルム/ジメチルスルホキシド(9:1)混合溶媒中で 4.99分でした。

この分子には、カゴ型構造の内部に金属イオンを取り込める空間があります。この空間には瞬時に金属イオンが取り込まれることが分かっていますが、イオンを取り込むと平衡比は P:M = 12:88 とは異なる値となるため、この比率が変化していく様子を観測しました。その結果、サイズの異なるアルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム)のイオンについて、最終の平衡比や変化していくときの速さに大きな違いが認められました。サイズの大きなカリウムイオン、ルビジウムイオン、セシウムイオンについては P/M の比率が逆転し、最終的に右手型(P)が多くなりました。一方、サイズの小さ

なリチウムイオン,ナトリウムイオンの場合には、比率は変化しましたが逆転するには至りませんでした。

比率の逆転が見られたカリウムイオン, ルビジウムイオン, セシウムイオンの中では, 変化していく時間スケールに大きな違いが認められました。カリウムイオンを加えた場合には, 半減期 10.9 秒と速やかに変化しました。この時間スケールは, 何もゲストがないときの 299 秒 (4.99 分) よりも明らかに短くなっていました。一方, ルビジウムイオンを加えた場合には 930 秒 (15.5 分) と長くなり, セシウムイオンを加えた場合には 11100 秒 (約 3 時間) と著しく長くなることが分かりました (図 3)。つまり, カリウムイオンを加えると加速でき, セシウムイオンを加えると減速できるということが明らかになりました。さらに, 最も速いカリウムイオンを加えたときと最も遅いセシウムイオンを加えたときの速度には, 1000 倍の違いがありました。

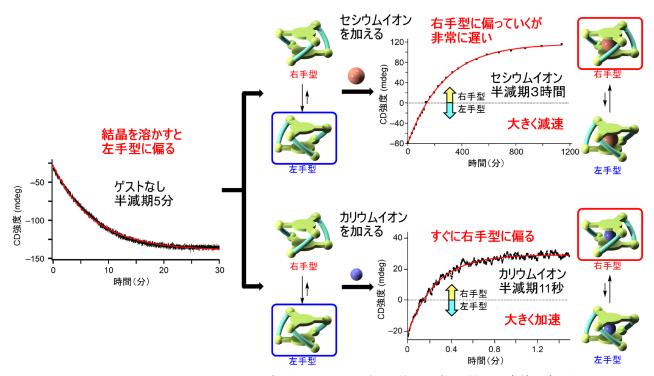


図3. セシウムイオンとカリウムイオンを加えたときの、左手型から右手型への変換の概略。セシウムイオンを加えると非常にゆっくりと右手型に偏っていく。一方、カリウムイオンを加えると、速やかに右手型に偏る。

平衡定数を詳細に解析した結果、このカゴ型分子と金属イオンの結合はいずれも十分に強く、その強さの序列は [カリウムイオン<ルビジウムイオン<セシウムイオン] となっていることが分かりました。また、速度定数の測定結果も含めて詳細に解析した結果、左手型から右手型に変化していく途中の中間状態(超えるべき山の峠の部分:遷移状態)での金属イオンとの結合の強さを見積もることができました。その結果、遷移状態においてはこの序列が逆転し、 [カリウムイオン>ルビジウムイオン>セシウムイオン] の序列となることが分かりました。カリウムイオンのときに加速してセシウムイオンのときに減速する興味深い現象は、この強さの序列の逆転によって説明できます。

金属イオンなどのゲストを加えて結合させる方法は,平衡比や反応速度を変化させるた

めにしばしば用いられますが,多くの場合,ゲストが結合すると反応は遅くなります。これは,強く相互作用するゲストほど安定化が大きくなる(谷が深くなる)ために,遷移状態に達するまでに,より大きなエネルギーが必要となる(超えるべき山まで多く登る必要がある)ためです。本研究におけるらせん型分子もセシウムイオンと強く相互作用するので,左手型から右手型への変換は遅くなります。カリウムイオンも十分に強く結合するので( $\log K_a = 7.44$ ),同様に左手型から右手型への変換は遅くなると予想しましたが,予想外に著しく加速されました。これは,カリウムイオンが右手型・左手型それぞれの構造よりも,反転する途中の構造「遷移状態」とより強く相互作用しているためであると解釈できます。そのため,反転に必要なエネルギーが小さくなり(超えるべき山が低くなり),左手型から右手型への変換が著しく加速されたと説明できます(図 4)。しかも,このような珍しい加速現象はカリウムイオンのときにおいてのみ観測され,ルビジウムイオン,セシウムイオンのときには減速がみられ,対照的な結果となりました。

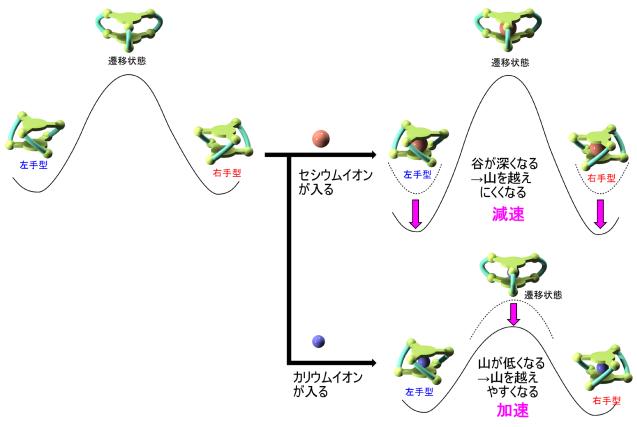


図 4. イオンを加えたときに左手型から右手型への変換の速さが変化するメカニズム。セシウムイオンを加えたときには谷が深くなるために減速され、カリウムイオンを加えたときには山が低くなるために加速される。

#### 【今後の展開】

本研究で開発した分子のように、外的要因によって分子変換の速度を自在に変えられる分子は、分子を使った化学情報の処理(書き込み、保持、消去など)に必要不可欠です。つまり、情報を書き込んだり消去したりする際には、分子構造が速やかに変化する必要がありますが、記録された情報を保持する際には、変化が起こらないことが望まれます。今

回の分子で言えば、キラリティー情報を書き換えて記録する場合には、キラリティー反転が速い方が好ましく(反転 ON の状態)、キラリティー情報を保存する場合には、キラリティー反転が非常に遅いことが望まれます(反転 OFF の状態)。その点で、本研究で合成した分子は、「情報書き込み」の速度を加速も減速もできる新しいタイプの化学情報の記録分子であると言え、電子機器に頼らない記録素子としての発展が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(基盤研究(A), 18H03913, 基盤研究(B), 23H01972, 挑戦的研究(萌芽), 20K21206, 新学術領域研究「配位アシンメトリー」, 16H06510, 学術変革領域研究「高密度共役」, 21H05477, 23H04021, 「キラル光物質科学」, 22H05133), 文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の支援を受けて実施されました。

### 【掲載論文】

雜誌名: Science Advances

論文名: Acceleration and deceleration of chirality inversion speeds in a dynamic helical metallocryptand by alkali metal ion binding

(アルカリ金属イオンとの結合による動的らせん型メタロクリプタンドのキラリティー 反転速度の加速と減速)

著者名: Sk Asif Ikbal, Pei Zhao, Masahiro Ehara, Shigehisa Akine (SK アシフ・イクバル, ザオ・ペイ, 江原正博, 秋根茂久)

掲載日時:2023年11月3日(米国東部時間)にオンライン版に掲載

DOI: 10.1126/sciadv.adj5536

URL: https://doi.org/10.1126/sciadv.adj5536

#### 【用語解説】

#### ※1 キラル分子

右手と左手のように、鏡像の関係あって互いに重ね合わせることのできない分子。キラル分子同士の相互作用は、「左手 vs. 左手用グローブ」と「右手 vs. 左手用グローブ」の違いに見られるように、同じにはならない。

#### ※2 半減期

濃度が減少していく反応において、濃度が半分になるまでの時間。指数関数的な減少(一次反応) の場合、半減期の 4~5 倍の時間が過ぎると出発物は最初の数%程度まで減少するので、事実上反応が終わったとみなすことができる。

#### ※3 遷移状態

化学反応の過程で、出発物から生成物に変化する途中の最もエネルギーの高い状態のことを指す。隣町に行くときの町境の峠道の頂上に相当する。

-----

### 【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所 教授 秋根 茂久(あきね しげひさ)

TEL: 076-264-5701

E-mail: akine@se.kanazawa-u.ac.jp

自然科学研究機構 分子科学研究所 教授

江原 正博(えはら まさひろ)

TEL: 0564-55-7461

E-mail: ehara@ims.ac.jp

#### ■広報担当

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

米田 洋恵(よねだ ひろえ)

西村 公恵(にしむら きみえ)

TEL: 076-234-4555

E-mail: nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp

自然科学研究機構 分子科学研究所

研究力強化戦略室 広報担当

TEL: 0564-55-7209 FAX: 0564-55-7340

E-mail: press@ims.ac.jp