

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05487

研究課題名(和文) 高感度オプトードのための分子集合体ケモセンサーの開発

研究課題名(英文) Development of molecular assembly-based chemosensors for a highly sensitive optode

研究代表者

藤田 典史 (FUJITA, Norifumi)

名城大学・理工学部・准教授

研究者番号：10346819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高感度オプトード用イオン感応物質の開発をめざし、一次元分子集合体ケモセンサーの構築を進めた。長鎖アルキル鎖およびオリゴエチレングリコール鎖を有する分子集合性クルクミン(1および2)の合成に成功し、1から調製した分子集合性薄膜がCu(II)による有意な蛍光消光を示す事を明らかにした。一方、2は期待した通り、水および水/1-プロパノール混合溶媒に対し透明性の高い良好なゲルを与えたが、Cu²⁺ 滴下による蛍光特性変化を測定したところ、蛍光強度の増減に規則性がなかったが、滴下のごく初期からセル内に沈殿が生じ、沈殿生成によるセンシングが可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Aiming at development of sensitive materials for highly sensitive optodes, novel optosensitive one-dimensional assemblies were synthesized and evaluated. Curcumin-based self-assembling compound having long alkyl chains or oligoethyleneglycol chains were synthesized for this purpose. As expected, Cu(II) can quench the fluorescence from a thin film prepared from the assembly consisting of compound 1. Compound 2 shows fine gelation properties for water and water/1-propanol mixed solvent system. Upon addition of Cu(II) to the gel consisting of 2, fluorescence quenching did not occur in controlled manner but gave precipitation thus, the assembly of 2 can be utilized as a chemosensor.

研究分野：分子集合体化学

キーワード：ケモセンサー 分子集合体 低分子ゲル オプトード

1. 研究開始当初の背景

分析対象物質（アナライト）の電気化学的検出を可能とするイオン選択性電極法は電解質測定に不可欠の手法であり、大がかりな装置を必要とせずにイオン選択性が優れているため、生体試料や環境試料中のイオン定量をめざして開発されている。電極内感応膜中のイオン応答物質がイオンセンサーの性能を決定するが、高いイオン選択性を持つ中性化合物に着目して、初期にはイオンセンサーとして天然物であるバリノマイシンを用いたカリウムイオンセンサーや合成分子であるクラウンエーテルなどを用いた高選択性電極の開発が進められてきた。

一方、近年は目的イオンの濃度を光学的な信号として検出するオプトードの開発が盛んである。オプトード用感応物質は、イオン選択性電極で用いられた中性化合物が多く活用され、アナライト相互作用部位と色素分子とが連結した分子構造を持っている。異なるイオンを発光波長の違いで感受して複数種のイオンをオルソゴナル的に感受することが可能となる。

本課題では、色素を基体とする分子集合体内において、イオンと相互作用して生成する低エネルギー錯体への高効率なエネルギー移動を利用した発光あるいは消光による高感度なケモセンシングの達成を目標とした。この現象を利用して、生体試料や環境試料中の極微量イオン定量検出を目的とした分子集合体を用いたケモセンサーの開発を進め、従来の単分子センサーよりも高感度なオプトード用イオン感応物質の開発を最終的な目的とした。

2. 研究の目的

生体試料や環境試料中に存在する極微量化学物質の定量検出をめざし、色素を基体とする分子集合体を用いたオプトード用高感度感応物質の開発を目的とした。分子集合体とアナ

ライトが相互作用すると、生成する低エネルギー錯体への高効率なエネルギー移動により、高感度ゲスト分子感応性分子集合体となることが期待される。

本研究で合成する分子集合体は、オプトード先端の固定担体である高分子と類似の構造を持ち、均一で安定な複合膜を与える事が期待され、センシング感度とセンサー固定化の両面での性能向上を期待することができる。分子集合体の形状を一次元繊維状のみならず三次元多孔質状にすることでより適用範囲の広い感応物質を構築することも目標とした。

3. 研究の方法

本研究ではオプトード用高感度性分子集合体の基体となり得るクルクミンに注目した。クルクミンは発達した芳香族性に由来した高いモル吸光係数と発光性を有し、有機合成的修飾の足がかりとなるフェノール性ヒドロキシ基をクルクミン核に持ち、分子中央部にはアナライトとの相互作用点となる β -ジカルボニル基を有する。研究課題遂行者が持つこれまでの知見を元に、剛直な分子構造を有するクルクミンのフェノール性ヒドロキシ基に側鎖として柔軟な長鎖アルキル基あるいはオリゴエチレングリコール鎖を取り付け、メソゲン状の分子を合成する。この分子は、溶液中でクルクミン核同士がスタックし、水素結合やアルキル鎖間の相互作用、両新媒的な性質により一次元状に分子集合することが期待される。

クルクミンには水素結合や配位結合のアクセプターとなり得る β -ジカルボニル部位が存在する。一般に水素結合供与体や金属イオンが相互作用すると、受容体のエネルギーレベルが低下する。クルクミン集合体間のエネルギー移動を通じた発光挙動の変化により、極微量のアナライトを高感度に検出可能な新規な発光ケモセンサーの開発をすすめる。

4. 研究成果

感応物質の候補とした長鎖アルキル基を有する分子集合性クルクミン(**1**)の合成は、既報論文を参考に、最終段階でクルクミン核を構築するルートをとった。没食子酸エチルエステルと1-ブロモドデカンを用いて長鎖アルキル基側鎖を導入した中間体を合成した。次いで、エステル部位に対しリチウムアルミニウムヒドライドを作用させヒドロキシ体を合成し、塩化チオニルによる塩素化を経由してベンジルクロリド体を合成した。ベンジルクロリド体とバニリンから Finkel—Stein 反応によるヨウ素化を経由した Williamson ether 反応を行い、クルクミン核の前駆体を合成した。

クルクミン核の構築する際に、アセチルアセトンのカルボニル基に挟まれた活性メチレン水素は比較的高い酸性を示すことから、塩基条件下での副反応が予想される。アセチルアセトンの β -ジカルボニル基をホウ素で保護することにより、活性メチレン水素の酸性度を低下させたアセチルアセトン二量体を合成した。ブチルアミンを用いた塩基性条件下でアセチルアセトン二量体と前出のクルクミン核前駆体でアルドール反応を行った後、希塩酸により脱ホウ素化して、目的化合物(**1**)を良好な収率で得た。**1**の自己集合体に対する蛍光金属イオン感応性評価は、**1**の一次元集合体からなる薄膜を用いて行った。ガラス基板上に**1**のヘプタンゲルをデポジットし、乾燥して薄膜を得た。この薄膜は、ゲルから溶媒を除く過程を経ているので、その内部では**1**の一次元分子集合体ができていると考えられる。作成した薄膜を十分に乾燥させた後、 CuCl_2 水溶液 (2.0 mmol/L) に所定の時間含浸し、蛍光分光光度計により蛍光強度およびスペクトルの経時変化を測定した。その結果、5分後ではその蛍光スペクトルの変化はほとんど無かったが、1時間後には蛍光強度が半

分近くまで下がり、**1**が与える分子集合体からなる薄膜が重金属イオンに対する化学センサーとして利用できることが示唆された。

そこで、薄膜を用いた詳細なセンシング能評価を行ったところ、その消光効率は高くなく、イオンが溶解する溶液部分と薄膜表面が形成する界面の面積が小さい事が原因だと考えられた。そこで、化合物**1**の側鎖を水溶性に変えた化合物(**2**)を合成し、これが与える水性ゲル中のナノスケールの繊維を利用することで表面積の増大を企てた。合成は化合物**1**と同様に、最終ステップでクルクミン核を構築するルートを採用した。得られた**2**は期待した通り、水および水-プロパノール混合溶媒をゲル化し、分光評価に適した透明性の高いゲルを与えた。水中における**2**の溶液状態とゲル状態の紫外-可視分光スペクトルを比較すると、400 nm 付近のそれぞれの極大吸収波長が 413 nm および 412 nm と、ほとんど変化がなかった。このことから、ヒドロゲル内に生成している一次元分子集合体は H 会合と J 会合の中間的な会合様式を有していることが明らかとなった。**2**の溶液状態の金属イオン添加による吸収特性は、3 価の鉄イオン (Fe^{3+})と 2 価の銅イオン (Cu^{2+})を用いて評価したところ、**2**は Fe^{3+} と 1:2 錯形成を行うことが判明した。**2**の水溶液 ($[\text{2}] = 14 \mu\text{mol/L}$) に CuCl_2 の水溶液 ($[\text{Cu}^{2+}] = 150 \mu\text{mol/L}$) を滴下したところ、その発光強度滴下前を 1 とし換算した発光強度が 5 割近くまで下がるということが判明した。本研究では、生体試料や環境試料中の極微量イオンあるいは有機物の定量検出を目的として、従来の単分子ケモセンサーから脱却した、分子集合体を用いたケモセンサーの開発を進め、高感度オプトード用イオン感応物質の開発を最終目標としている。昨年度までに感応物質の候補とした長鎖アルキル基および水溶性側鎖を有する分子集合性クルクミン(**1**および**2**)の合成し、**1**から調製した分子集合体が Cu^{2+} による

有意な蛍光消光を示す事を明らかとした。薄膜を用いた、より詳細なセンシング能の評価を行ったところ、その消光効率は高くなかったため、化合物 **1** の側鎖を水溶性に変えた一次元集合性化合物(**2**)を合成し、水性ゲル中のナノスケール繊維を利用することでセンシング能の高効率化を図り、蛍光特性変化においては、 Cu^{2+} で消光、 Al^{3+} で蛍光の増加が確認することを明らかにした。**2** のゲル状態 (4.6×10^{-2} mol/L) における Cu^{2+} (2.5 mmol/L, 7.6 μL 毎) 滴下による蛍光特性変化を測定した。 Cu^{2+} 滴下の2回目までは、蛍光強度が増加し極大波長が短波長側にシフトしていることが確認できたが、3回目以降は、蛍光強度の増減に規則性がなく、 Cu^{2+} 滴下前の98%~114%の範囲で繰り返されていることが明らかとなったが、 Cu^{2+} 滴下時のセル内のゲルの様子を観察すると、3回目以降からセルの底に沈殿が生じ、沈殿生成によるセンシングが可能であることが示された。クルクミンは可視光照射により、溶液中において、エノール形からケト形への互変異性が促進されるが、ゲル状態では同様の条件で実験を行った所、ケト形への互変異性は確認されず、溶液中とゲル中での挙動が異なるものとなった。これはゲル繊維中に置かれたクルクミン化合物が結晶様に規則配列しているためと考えられる。ゲル繊維内におかれた分子の環境についての興味深い挙動が見られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① 誘起適合型比色不斉分子認識系の構築に向けて
山口輝倫, 坂優太, 松永法子, 藤田典史
名城大学総合研究所 紀要 **2018**, 23, 65-68. (査読無)

- ② ドナー・アクセプター相互作用を利用した精密比色分子認識系の構築に向けて
神谷幸佑, 靱山真矢, 岡部将也, 藤田典史
名城大学総合研究所 紀要 **2018**, 23, 69-72. (査読無)
- ③ 高感度オプトードのための分子集合体ケモセンサーの開発に向けて
坂 優太 今泉智二郎 藤田典史 名城大学総合研究所 紀要 **2016**, 21, 73-76. (査読無)
- ④ 配位性色素を用いた水溶性分子集合体ケモセンサーの開発に向けて
坂 優太 藤田典史 名城大学総合研究所 紀要 **2016**, 21, 149-152. (査読無)

[学会発表] (計9件)

- ① 低分子ゲル化剤二量体によるゲル化能の向上
松永法子 藤田典史 第48回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (岐阜, 2017年)
- ② 低分子ゲル化剤二量体によるゲル化能の向上
松永法子 藤田典史 第66回高分子討論会 (松山, 2017年)
- ③ ピロメリット酸ジイミドを基体とした一次元集合体の分子認識
北尾叶恵 櫛原大輝 藤田典史 第66回高分子討論会 (松山, 2017年)
- ④ β -ジカルボニル部位を有する水溶性色素分子の自己集合とその特異的な光異性化挙動

坂優太 藤田典史 第 65 回高分子学会
年次大会 (神戸, 2016 年)

- ⑤ 電子活性な低分子ゲルを与えるナフタレンジイミドを基体とした両親媒性分子
江上さち 藤田典史 第 65 回高分子学会年次大会 (神戸, 2016 年)

- ⑥ β -ジカルボニル部位を有する一次元分子集合体におけると特異的な光異性化挙動
坂優太 藤田典史 日本化学会第 96 春季年会 (京田辺, 2016 年)

- ⑦ ナフタレンジイミド骨格を基体とした電子活性な分子集合体
江上さち 藤田典史 日本化学会第 96 春季年会 (京田辺, 2016 年)

- ⑧ Naphthalene diimide-based electronically active molecular aggregate
Sachi Egami, Norifumi Fujita The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Honolulu, 2015)

- ⑨ 複数の相互作用を活用した配位性一次元分子集合体の構築
藤田典史 錯体化学第 65 回討論会 (奈良, 2015 年)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 典史 (FUJITA, Norifumi)

名城大学・理工学部・准教授

研究者番号 : 10346819