

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02686

研究課題名(和文) 溶媒蒸発結晶化過程で観測される液滴状凝集体の電子状態・構造

研究課題名(英文) Structure and electronic-state of the liquid-like cluster observed during solvent evaporative crystallization process

研究代表者

伊藤 冬樹 (Ito, Fuyuki)

信州大学・学術研究院教育学系・教授

研究者番号：80403921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、蛍光分子の凝集化過程で観測される蛍光変化を利用して、結晶生成過程での分子ダイナミクスを検討してきている。本研究では、結晶化過程で観測されている中間体についてその構造や物性、結晶化に与える影響を検討した。中間体である液滴状クラスター状態は、有機結晶の生成過程において最終的な析出物の構造を決定すること、またその保持時間は結晶核形成に影響を与えることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結晶生成に関する核形成機構で提案されてきている「二段階核形成機構」で想定されている液滴状クラスターの構造、物性に関する評価をすすめることができた。また、この中間体の保持時間が、結晶析出のみならず多形発現にも影響を与えていることを実証した。この結果は、有機結晶の関与する医薬品や機能性固体材料の合理的製造プロセスに重要な視座を与えるものである。また、不均一系の界面現象の実時間変化の観測に、ハイパースペクトルカメライメージング蛍光スペクトルイメージングを適用したことは、その汎用性を拡大させた意義をもつ。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported the molecular dynamics of the crystallization process based on the fluorescence changes during the evaporative crystallization. These results support the two-step nucleation mechanism based on the fluorescence spectral changes from the monomer in solution to the crystal via an amorphous-like intermediate. In this study, we elucidate the structure and properties of the amorphous-like intermediate. The key intermediate liquid-like cluster state for the two-step nucleation mechanism is visualized by the fluorescence color changes of dibenzoylmethanoboron difluoride derivatives. Three types of emissive species (Crystal, BG-aggregates, and Amorphous) are generated from monomers in solution via liquid-like clusters during solvent evaporation. In terms of crystallization dynamics, our results indicate that it is important not only to generate supersaturated states, but also to maintain the survival time of the liquid-like cluster.

研究分野：光化学

キーワード：蛍光スペクトル 有機結晶 液滴状クラスター ハイパースペクトルカメラ 低振動数ラマン分光

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機蛍光色素の多くは、溶液、固体状態で異なった発光特性を示すことが多い。ミクロな構造変化を発光現象や光学特性などの「目に見える物性」として捉えることができる。応募者はこれまでに、高分子に分散した蛍光分子のスペクトル変化に基づいて、分子集合化過程をプローブできることを実証し、集合化過程を実時間で観測した。

最近注目されている会合誘起発光や蛍光性メカノクロミック分子などは蛍光可視化のツールとして活用できる。前者は結晶化にともなう蛍光増強であり、後者は分子配列変化に起因する蛍光色変化である。溶媒蒸発結晶化過程に関して蛍光性メカノクロミック分子であるジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の液滴の蛍光スペクトル変化を測定した。滴下直後、紫色の発光を示す。時間経過とともに橙色蛍光を過渡的に示した後、青色発光する結晶を生成した。紫色、橙色、青色の蛍光はそれぞれモノマー、アモルファス相、結晶に由来するものと帰属した。過渡的に観測された発光種はアモルファス的な非平衡分子集合状態からの光応答挙動であり、結晶核生成初期段階におけるクラスターの分子種の存在を示唆している。これは、現在結晶核生成過程の研究で提案されている「二段階核形成モデル」を支持しており、クラスターの分子種が前駆体となって結晶生成していることの可視化に成功した。研究代表者らは、溶媒蒸発結晶化過程における中間体として大きなストークスシフトした発光は、アモルファス-結晶相転移に基づく蛍光性メカノクロミズムと対応することを見出した。以上に基づき、「分子集合初期段階では、比較的強い相互作用（水素結合）に支配されて凝集し $\pi$ 電子系の拡大による大きなストークスシフトを示す。分子の凝集が完了した後、比較的弱い相互作用によって空間配置を最適化する（再配列による結晶化）。」という仮説を設定した。

### 2. 研究の目的

このような特異的な発光変化は、複雑な相互作用を検出・可視化するためには有用なツールとなり得る。そこで本研究では、以下の2つの観点に基づいて、結晶化・相転移過程における分子間相互作用と相転移現象の関係について有機分子固体での相に依存した発光特性を支配する因子を解明する。

#### 1. 分子間相互作用を変調させる誘導体の合成と溶媒蒸発結晶化過程の蛍光可視化

アモルファス状態からの大きなストークスシフトは、分子間水素結合によって共役系が大幅に拡大した電子状態に起因することが示唆されている。そこで、分子設計に基づいて分子間相互作用を変調させ、溶媒蒸発結晶化過程の蛍光可視化を行う。

#### 2. 低振動数ラマン分光のリアルタイム測定に基づく構造解析

大きなストークスシフトは、基底状態での分子凝集構造に起因することを明らかにするために、より直接的に構造変化を観測できる手法として、分子内振動に加えて分子間・格子振動変化をリアルタイムに検出可能な低振動数ラマン測定法を適用する。これらを吸収・蛍光などの分光測定と組み合わせることで構造に関する情報を取得する。

### 3. 研究の方法

(1) 結晶構造とその変化を調べる上で有力な手法である低振動数ラマン ( $200\text{ cm}^{-1}$  以下) 測定を用いて、結晶析出過程の *in situ* 観測を行う。(2) 検出器にハイパースペクトルカメラを用いることによって、蛍光色画像と蛍光スペクトル変化の空間分布を同時に取得する。また、基底状態での構造に関する知見を得るために、吸収、蛍光励起スペクトル測定も実施する。(3) 分子間相互作用が変化すると予測される分子設計 ( $\beta$ ジケトンの $\alpha$ 位の官能基変換、図1b)に基づいて合成し、それらの溶媒蒸発結晶化過程での蛍光・構造変化を検討する。

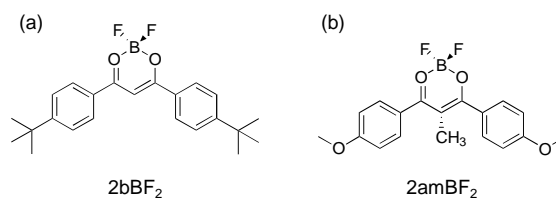


図1 研究対象とした分子の構造式。

### 4. 研究成果

#### (1) 低振動数ラマン測定による溶媒蒸発結晶析出過程の *in situ* 観測

まず、2bBF<sub>2</sub>の結晶、アモルファス、溶液(モノマー)のラマンスペクトルを測定した。719, 955, 1013, 1039  $\text{cm}^{-1}$ の分子内振動バンドは、全てに共通して観測されたが、溶液(モノマー)のみ波数がわずかに異なる。低振動数領域に注目すると、アモルファスではなだらかな幅広いバンドが観測されたことに対し、結晶では36, 50  $\text{cm}^{-1}$ にシャープな結晶の格子振動バンドが観測された。すなわち、分子内振動バンドから溶液(モノマー)とそれ以外、低振動数領域の格子振動バンドの有無により、結晶とアモルファスを区別することができた。続いて、2bBF<sub>2</sub>の液滴蒸発による結晶析出過程の時間分解ラマンスペクトルを測定した。溶液の滴下直後を0秒とし、結晶が析出するまでの40秒間を測定した。滴下直後は溶媒のバンドのみ観測された。やがて719  $\text{cm}^{-1}$ の分子内振動バンドが現れ、その後に遅れて37, 50  $\text{cm}^{-1}$ の結晶の格子振動バンドが観測された。例え

ば、18 秒のスペクトルでは、分子内振動バンドは観測されたが、格子振動バンドはほとんど観測されなかった。719  $\text{cm}^{-1}$  の分子内振動バンドと 37  $\text{cm}^{-1}$  の結晶の格子振動バンドがどこで立ち上がっているかを詳細に調べるために、各バンドの時間プロットを行った。試料濃縮を表す 719  $\text{cm}^{-1}$  の分子内振動バンドと結晶析出を表す 37  $\text{cm}^{-1}$  の格子振動バンドが約 6 秒の時間差で観測されている。この時間差は、結晶析出前にアモルファス凝集体が生じることを意味しており、これまでの蛍光観察結果の推察に対応する。以上の結果より、低振動数ラマン測定に基づき、構造評価の観点からも二段階核形成機構を支持する結果を得た。

## (2) ハイパースペクトルカメラを利用した液滴蒸発過程の空間不均一性の評価

溶媒蒸発完了後の析出物は、蒸発過程におけるマランゴニ対流および毛管現象による効果を反映した構造であることが知られている。また、ポリマー溶液では、湿度、濃度などの環境的な条件に依存して、多様な組織構造（ドーナツ型構造、糸状構造など）を形成することも報告されている。これらの現象は、 $2\text{bBF}_2$  の溶媒蒸発結晶化においても、環境因子および分子流などによる空間不均一性を反映して結晶化することを暗示している。したがって、液滴状クラスターから最終析出物を形成していく過程の分子凝集化メカニズムを理解するためには、溶媒蒸発過程の空間的および時間的な不均一性を評価することが重要である。そこで、溶媒蒸発過程の不均一性による分子凝集化への影響を明らかにするため、空間撮影と分光測定を同時に観測できるハイパースペクトルカメラ（HSC）を新たに導入し、領域ごとの蛍光スペクトルの時間変化を評価した。空間分解したスペクトル解析に基づいて液滴状クラスターと最終析出物との関係を検討した。

濃度  $1.1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$  および  $1.1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 、 $2\text{bBF}_2$  の 1, 2-ジクロロエタン溶液の溶媒蒸発過程における、液滴上の任意の 2 点での蛍光スペクトルの時間変化を HSC で観測した（図 2）。Region a では、溶媒蒸発にともないモノマー溶液の発光である 430 nm の強度の減少とともに 550 nm 付近の強度を過渡的に増加した後、最終的に 470 nm にピークを示した。この蛍光ピークは結晶に由来するものであり、結晶として析出した領域であることを示している。一方、Region b では溶媒蒸発完了後は、485 nm 付近にピークを示す青緑色の発光種（BG-aggregates）を析出した。また、濃度の異なる条件である Region c では Region b と同様の挙動を示した。しかしながら、Region d では、溶媒蒸発過程でのスペクトル変化は Region a と類似しているにもかかわらず、溶媒蒸発完了後 430 nm のピークは消失し、550 nm 付近のピークから変化しなかった。この領域ではアモルファスとして析出したことを確認した。430 nm および蒸発過程で過渡的に生じた 550 nm のピークはそれぞれモノマーおよび液滴状クラスターに由来する。液滴状クラスターに帰属したピークは、アモルファス種に比べて短波長側にシフトしている。以上の知見に基づくと、溶媒蒸発による凝集化は、液滴状クラスターを経由した後、結晶のみならずアモルファスおよび BG-aggregates のいずれかを形成することを示唆している。

さらに、蒸発後の析出物はらせん模様を形成した。らせん上の領域の蛍光スペクトルは結晶に由来しており、それ以外の領域では BG-aggregates のスペクトルに対応する。このらせん模様は、液滴の接触線の固定の有無に依存して規則的に形成することが知られている。すなわち、液滴の接触線の固定された領域では結晶を、それ以外の領域では BG-aggregates を析出したことを意味している。このことは、液滴状クラスターの保持時間の違いに起因していると考えられる。らせん上の領域では、液滴上クラスターでの核形成に必要な保持時間を確保できたため結晶化を誘起できた。一方、それ以外の領域では液滴状クラスター内部での結晶核形成に必要な分子の再配列が起こる前に BG-aggregates として液-液相分離したものと考えられる。以上の分子凝集ダイナミクスのスキームを図 3 に示した。

これらの結果は、液滴の観測領域、初期濃度ならびに液滴状クラスターの滞在時間に依存して、

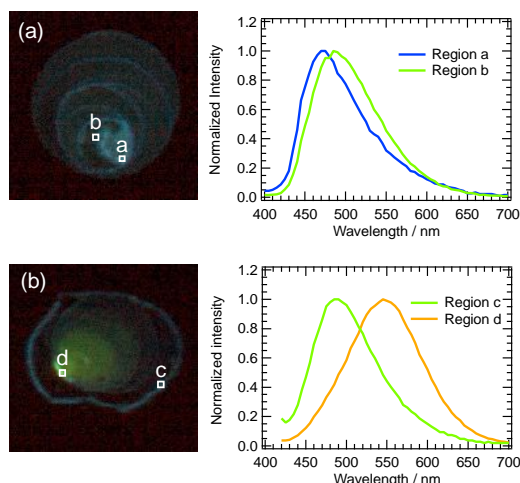


図 2  $2\text{bBF}_2$  溶液の溶媒蒸発後の液滴の蛍光像ならびに HSC より取得した蛍光スペクトル。(a)  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , (b)  $1.1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 。

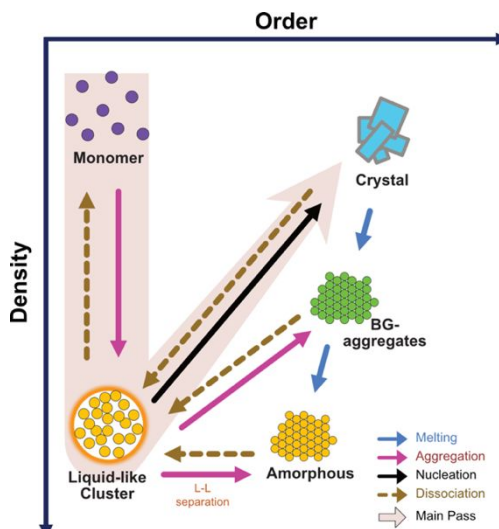


図 3  $2\text{bBF}_2$  溶液の溶媒蒸発結晶化過程のスキーム。

3種類の異なる最終生成物を形成すること、ならびに液滴状クラスターの保持時間は結晶核形成に影響を与える重要な段階であることを示唆している。さらに、HSCによる蛍光スペクトルイメージングは不均一系の界面現象の評価に有用であることを実証した。

### (3) 凝集誘起発光分子の合成とその溶媒蒸発結晶化過程での多形発現過程の蛍光可視化

多形の発現制御は、医薬品や結晶材料の合理的製造プロセスに重要である。我々は、溶液状態では蛍光を示さず、固体状態で蛍光を示す凝集誘起発光(AIE)分子の溶媒蒸発結晶化過程での蛍光変化に基づき、モノマーの蛍光に妨害されることなく、結晶生成過程のみを選択的に追跡し、液滴状クラスターを経由した階層的な結晶化過程を報告している。本研究では、2種類の結晶多形(シアン色発光(C-Crystal)、緑色発光(G-Crystal))とAIE特性を有するジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体誘導体の $2\text{amBF}_2$ (図1)を適用した。有機結晶の多形発現はわずかな条件により異なるため、同時に析出するケースが大半である。つまり、空間不均一性を考慮した上でそれぞれの領域におけるスペクトル情報の時間変化を追跡しなければならない。そこで、結晶多形発現と結晶化過程での分子ダイナミクスとの関係を明らかにするために、HSCを適用し $2\text{amBF}_2$ の溶媒蒸発結晶化過程における多形発現過程の蛍光可視化を行った。

$2\text{amBF}_2$ のC-およびG-Crystalを析出した領域における溶媒蒸発結晶化過程での蛍光スペクトル変化を測定した。溶媒蒸発にともなうG-Crystalの生成過程の蛍光スペクトル変化を観測した。液滴滴下直後、500 nm付近を中心に広幅なスペクトルを示した後、時間経過にともない長波長側へシフトし、520 nm付近にピークを示した。その後、ピークはわずかに短波長側へシフトし、スペクトルの幅は先鋭化した。この蛍光スペクトル変化から、発光種の変化を定量的に評価するために、波形分離を行った。発光種は、モノマー、アモルファス(液滴状クラスター)、G-Crystalと仮定した。各発光種の相対存在割合の時間変化を算出すると、モノマーから液滴状クラスターを経由して、G-Crystalへと転移する二段階核形成機構を支持する結果を得た。さらに、 $2\text{amBF}_2$ のAIE特性に着目するために、液滴状クラスターおよびG-Crystalの存在割合の時間変化、並びに蛍光強度の時間変化の相関について検討した。G-Crystal形成にともなう蛍光強度増加は観測された。一方、液滴状クラスターの形成にともなう蛍光強度増加は観測されなかった。つまり、結晶はAIEを示し、液滴状クラスターではAIEを発現しないことを意味する。これはC-Crystalの生成過程でも同様であった。すなわち、液滴状クラスターでは、AIEに関与するような局所的な分子運動(回転・振動)が抑制されていない状態であることを示唆している。一方、G-CrystalおよびC-Crystalでは無輻射緩和を誘起するような分子運動は抑制されており、液滴状クラスターから結晶への転移にともない局所的な分子運動を凍結したことを示唆している。また、発光種の時間変化は、両者ともモノマーから液滴状クラスターを過渡的に経由してからそれぞれの結晶へと転移することを示唆している。しかしながら、C-およびG-Crystalの液滴状クラスター保持時間は、それぞれ0.2 s未満、1.5 sであった。先程の(2)で報告したように、溶媒蒸発結晶化の最終析出物は液滴状クラスターの保持時間に依存することを明らかにしている。また、Vekilovは、液滴状クラスターは分子の再配列をおこなう高密度凝集体として重要な結晶核前駆体であることを報告している。したがって、 $2\text{amBF}_2$ の溶媒蒸発結晶化過程における多形発現は、分子再配列に要する液滴状クラスターの保持時間に依存すると考えられる。

### (4) 水晶発振子マイクロバランス法を用いた溶媒蒸発結晶化過程での粘弾性評価

一般に、溶液状態は粘性体として、結晶状態は弾性体としてふるまう。溶媒蒸発過程における物性変化は、粘性体である溶液から弾性体である結晶へと転移すると予想される。そこで、溶媒蒸発結晶化過程に対して偏光顕微鏡および水晶発振子マイクロバランス法(QCM)での測定を適用した。QCMの適用は二段階核形成機構で提案されている溶液を含んだ「液滴状クラスター」の存在を検討するために有用であると考えられる。QCM測定では共振周波数変化( $\Delta f$ )および共振抵抗値変化( $\Delta R$ )から基板表面における質量変化および粘弾性の変化を測定できる。これらを $2\text{amBF}_2$ の溶媒蒸発結晶化過程における蛍光色変化と同時に測定することで、溶媒蒸発結晶化過程の配列形態や粘弾性のリアルタイム変化を評価することを目的とした。

まず、溶媒蒸発結晶化過程における蛍光および偏光像の同時撮影を行ったところ、中間体のアモルファス状態は、光学的に等方な分子配列であることがわかった。次に、溶媒蒸発結晶化過程の蛍光スペクトル変化とQCM測定の同時測定を行った。測定した $\Delta f$ および $\Delta R$ のいずれにおいても二段階の変化を示し、重量変化を算出すると橙色発光領域において二段階の変化を示した。このことは橙色発光領域において溶媒を含んだ状態であり、そこからさらに基板表面への分子の付着によって結晶形成することを示唆している。また、弾性的な寄与の大きさを算出すると、紫色発光を示す時間領域と橙色発光を示す時間領域においてほぼ同値を示した。このことから溶媒蒸発結晶化過程における中間体は溶液と同じような粘性的な寄与の大きい状態であることがわかった。以上より、溶液中分子は分散しており、溶媒の蒸発にともない粘性的寄与の大きい状態であるアモルファス状態を経て弾性体である結晶へと転移すると結論付けられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ito Fuyuki, Saigusa Mai, Kanayama Naoki	4. 巻 48
2. 論文標題 Evaporative Crystallization of Dibenzoylmethanato Boron Difluoride Probed by Time-resolved Quartz Crystal Microbalance Responses with Fluorescence Changes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190501	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 Shimizu Katsuya, Okuma Arisa, Katsumi Shiho, Ito Fuyuki, Kobatake Seiya	4. 巻 177
2. 論文標題 Synthesis and multicolor emission properties of polystyrene with difluoroboron avobenzene complexes at side chains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dyes and Pigments	6. 最初と最後の頁 108283 ~ 108283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dyepig.2020.108283	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13件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 勝見志穂, 七種真衣, 滝本真織, 伊藤冬樹, 浅尾直樹
2. 発表標題 画像データに基づくジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の溶媒蒸発結晶化過程における蛍光色変化の解析
3. 学会等名 2019年光化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月啓文, 伊藤冬樹
2. 発表標題 ジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の溶媒蒸発結晶化過程での蛍光色変化に及ぼす置換基の影響
3. 学会等名 2019年光化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本陽太郎, 岡島 元, 伊藤冬樹, 坂本 章
2. 発表標題 蛍光性メカノクロミック錯体ジベンゾイルメタンフッ化ホウ素誘導体の急冷凝固アモルファス中に生じるマイクロ結晶のラマン分光分析
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田由紀, 伊藤冬樹, 久野恭平, 堤 治
2. 発表標題 三核金錯体の結晶成長過程における蛍光挙動変化
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤冬樹, 七種真衣, 望月啓文, 勝見志穂
2. 発表標題 蛍光色素分子溶液の液滴蒸発過程における蛍光変化と分子凝集状態
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会(松本)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝見志穂, 七種真衣, 伊藤冬樹, 浅尾直樹
2. 発表標題 ハイパースペクトル画像に基づくジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の溶媒蒸発結晶化過程における蛍光色変化の解析
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会(松本)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月啓文, 伊藤冬樹
2. 発表標題 ジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の溶媒蒸発結晶化での蛍光色変化に及ぼす置換基効果
3. 学会等名 第50回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (松本)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水克哉, 大隈有紗, 勝見志穂, 伊藤冬樹, 小畠誠也
2. 発表標題 アポベンゾンフッ化ホウ素錯体ポリマーのマルチカラー発光特性
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福島未彩, 佐藤健太, 伊藤冬樹, 加藤隆二
2. 発表標題 顕微複屈折イメージングによる準安定相ベリレン単結晶の熱的相転移の観察
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝見志穂, 伊藤冬樹, 浅尾直樹
2. 発表標題 ハイパースペクトルカメラを用いたジベンゾイルメタンフッ化ホウ素錯体の溶媒蒸発結晶化過程における蛍光変化の観測
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤冬樹
2. 発表標題 凝集体モデルからアモルファスへ
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会特別企画「ルミネッセンス化学アンサンプル：激論！固体発光の謎：分子設計・合成・計測の立場から」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fuyuki Ito
2. 発表標題 Real-time Imaging of evaporative crystallization process of dibenzoylmethanato boron difluoride complexes by hyperspectral camera
3. 学会等名 ISOP satellite workshop on Nano-Synergetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuyuki Ito, Yoshifumi Mochizuki, Mai Saigusa
2. 発表標題 The relation between mechanofluorochromic properties and evaporative crystallization process for dibenzoylmethane difluoride complexes
3. 学会等名 9th International Symposium On Photochromism (ISOP2019) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	坂本 章  (Sakamoto Akira)  (90262146)	青山学院大学・理工学部・教授    (32601)	



6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	岡島 元  (Okajima Hajime)  (20582654)	中央大学・理工学部・准教授    (32641)	
研究分担者	島田 林太郎  (Shimada Rintaro)  (70548940)	青山学院大学・理工学部・助教    (32601)	

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