

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05468

研究課題名(和文) 水素結合と折れ曲がり構造を鍵とする新奇蛍光性小分子の創製と機能創発

研究課題名(英文) Synthesis and evaluation of novel fluorescent small molecules based on hydrogen bonding and structural curvature

研究代表者

片桐 洋史 (Katagiri, Hiroshi)

山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：40447206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高い安定性と輝度をもったスルホニルアニリン系色素を開発した。特に、置換基の位置の違いで発光色の異なる類縁体を調製することに成功した。これらの色素は溶液と固体の両状態で発光する性質を持ち、分子内と分子間の水素結合が寄与していることを明らかにした。また、置換基によって精密な軌道エネルギーと光学特性の制御を達成し、軌道エネルギーの変化と置換基の電子供与性により相関があることを見出した。本結果は、有機小分子蛍光色素の分子設計に新しい潮流をもたらすものである。さらに、分子軌道制御による光学特性の精密制御というコンセプトを支持しており、有機光電子材料の分子設計における軌道エネルギー準位の制御に有効である。

研究成果の概要(英文)：Highly emissive and stable multicolor sulfonylaniline-based fluorescent dyes have been prepared through different combinations of substituents. These fluorescent dyes showed emission in both solution and solid states, where intra- and intermolecular hydrogen bonds dominate, respectively. Moreover, the orbital energy and optical properties were fine-tuned, revealing that there was good correlation between the orbital energy and the electron-donating ability of the substituent. These molecules present a new trend for the design of organic fluorescent small molecules, and in particular, include a rational concept: fine tuning of optical properties via molecular-orbital distribution control. These findings are useful for orbital energy control in organic optoelectronic materials.

研究分野：有機化学

キーワード：スルホニルアニリン 蛍光色素 共役系 芳香族 ドナー・アクセプター 水素結合 軌道節面 分子内電荷移動

1. 研究開始当初の背景

蛍光プローブを用いて目的のタンパク質や分子を可視化し、生命現象の空間と時間を捉える蛍光イメージングは、生化学・生物学だけでなく医学分野も含めた生命科学における重要技術である。蛍光色素は、GFP などの蛍光タンパク質とフルオレセインやローダミンなどの蛍光性有機分子とに大別される。蛍光タンパク質の最大の特長は、そもそも生体分子であるために生細胞・組織への影響が極めて少なく、比較的容易に生きたまま細胞内の標的タンパク質を蛍光標識することができる点である。しかしながら、蛍光タンパク質は分子サイズが大きく、標的分子本来の性質あるいは挙動を阻害することが指摘されている。一方、蛍光性有機分子は分子サイズが格段に小さく、標的タンパク質の機能に与える影響は小さい。また、有機合成化学を駆使することで分子をチューニングし、パリエーションに富んだ化合物群を創製することができる。

生体イメージングへの応用を目的とした蛍光性有機分子の分子設計において、現在、以下の 3 つの問題点が指摘されている。1 つ目は、化合物が不安定で褪色するために長時間の測定が困難なことである。2 つ目は、分子の長波長化を指向した平面的な π 共役構造の拡張が水溶性の低下と濃度消光を引き起こすことである。そして 3 つ目は、蛍光励起と発光波長との差異(ストークスシフト)が小さく、励起光がバックグラウンドノイズとなることである。これらの問題が解消されれば、高いコントラストでの長時間測定が可能になり、時間をおって変化していく生命現象をより明確に捉えることができるようになる。

2. 研究の目的

このような中、我々はアニリンのオルト位にスルホニル基を持つスルホニルアニリン骨格を用いてベンゼン環 1 個で緑色蛍光を実現した。本骨格の最大の特徴は、分子内水素結合による構造制御と折れ曲がり構造によって、高い安定性・水溶性・高い量子効率・大きなストークスシフト・固体凝集状態での蛍光特性を一度に獲得している点である。本研究の目的は、スルホニルアニリンを基盤として、高い安定性と輝度に加えて大きなストークスシフトを持ち、濃度消光を引き起こさない新規な蛍光性有機分子群の創製と蛍光イメージングに向けた高次機能を創出することである。

3. 研究の方法

(1) スルホニルアニリン色素の位置異性体の合成と構造および蛍光特性

高い平面性と剛直な骨格はストークスシフトが小さく、強い分子間相互作用は濃度消光を引き起こす。これに対し、我々はスルホニルアニリン

骨格を基盤とする蛍光色素として可視部の短波長域(388 nm)に蛍光を示す BMeSA と緑色蛍光(517 nm)を示す 2,5-BMeS-p-A を報告した(Fig 1)。本骨格は、push-pull 効果と分子内水素結合による高い量子効率と、スルホニル基の嵩高さによる固体蛍光性を有する。本研究では、本骨格の蛍光分子設計の有効性をさらに拡張するために、2,5-BMeS-p-A の位置異性体である 2,6-BMeS-p-A を合成し、その蛍光特性を明らかにする。

(2) 2,6-ビス(メチルスルホニル)アニリン骨格を基盤とする構造拡張と光学特性チューニング

スルホニルアニリン型蛍光色素は、push-pull 効果と分子内水素結合による可視光領域での蛍光特性と、スルホニル基の嵩高さによる固体発光特性を有する。中でも、アニリンの両オルト位にメチルスルホニル基を有する 2,6-ビス(メチルスルホニル)アニリン(BMeSA)は、溶液中で 381-388 nm ($\Phi_f = 0.38-0.59$) および固体状態で 387 nm ($\Phi_f = 0.12$) の蛍光特性を示し、かつ 4 位を起点とした構造拡張が可能である。そこで本研究では、BMeSA の 4 位のプロモ化とそれに続く鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いて π 共役系の拡張を行う。

(3) フロンティア軌道の節面を活用したスルホニルアニリン系色素の軌道エネルギーと光学特性制御

ベンゼンを始めとする π 共役系分子の光学特性を制御するために、HOMO と LUMO を始めとする軌道エネルギーのチューニングが行われてきた。従来、軌道共役系の拡張、push-pull 系の導入、あるいは典型元素の導三つ方法が用いられている。このすべて方法において、化学修飾の位置は光学特性を決める重要な要素であり、分子軌道節面は特に大きな役割を持つ。既に、ピレン、BODIPY およびアズレンにおいて軌道節面を活用した軌道エネルギーのチューニングが報告されている。本研究では、スルホニルアニリン系色素の 1 つである 2,6-bis(methylsulfonyl)aniline(BMeSA)が持つ軌道節面の活用、すなわち、軌道エネルギーのチューニングとそれに伴う光学特性の制御について調査する。

4. 研究成果

(1) スルホニルアニリン色素の位置異性体の合成と構造および蛍光特性

2,6-BMeS-p-A は、BMeSA の 4 位のプロモ化とそれに続く Buchwald-Hartwig 反応によりベンゾフェノンイミン中間体とした後、加水分解によりアミノ基に変換することで得た。2,6-BMeS-p-A は、溶液と固体の両状態で可視光領域に吸収・蛍光を示した。さらに、2,6-BMeS-p-A は水溶性であ

り、その水溶液は青色蛍光(485 nm)を示し、2,5-BMeS-p-Aと同程度の大きなストークスシフト(121 nm)と pH に依存しない蛍光特性を示すことが明

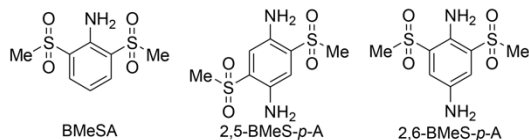


Figure 1 スルホニルアニリン系色素

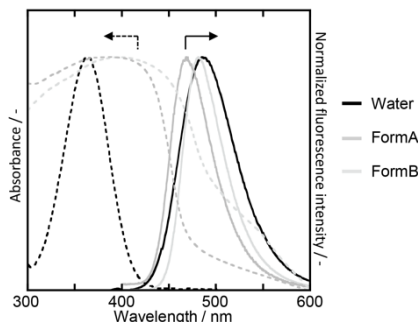


Figure 2 2,6-BMeS-p-Aの蛍光特性

らかになった。結晶構造解析の結果、分子内と分子間の水素結合が構造の安定化に寄与しており、2つのスルホニル基が anti 配座となる顕著な折れ曲がり構造を形成することで分子間スタッキングが抑制されていることが明らかとなった。また、空間群 P212121(FormA)と P21/c(FormB)に属する2種類の結晶多形が得られ、溶媒の選択による多形の制御に成功した。また、2,6-BMeS-p-Aは、同じ発光波長を持つクマリン類縁体と比較して同程度の耐光性をもち、蛍光標識試薬として十分に実用的であることがわかった。

Table 1 2,6-BMeS-p-Aの光学特性

State	Polymorphism	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} / \text{nm}$	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}} / \text{nm}$	$\phi / -$
solution (in water)		364	485	0.68
crystals	FormA	387	469	0.15
	FormB	396	482	0.37

(2) 2,6-ビス(メチルスルホニル)アニリン骨格を基盤とする構造拡張と光学特性チューニング

光学特性を評価したところ、吸収と蛍光の極大波長は 1a、1b、1c の順で長波長化することがわかった。これは、1a < 1b < 1c の順番でより強力な push-pull 系が成立していることを示唆している。一方、BMeSAと比較した時に吸収極大波長の短波長化が確認された。量子化学計算の結果、LUMOと比較してLUMO+1の大きな安定化が示唆され、その結果 HOMO-LUMO+1 遷移に対応する吸収波長が大きく長波長化することで HOMO-LUMO 遷移に由来する吸収ピークと重なることが明らかになった。実際に、HOMO-LUMO 遷移に由来するピークは、極大ピークの隣にショルダーピークとして帰属された。アミノ基を有する 1b と 1c は、ジクロロメタン中でそれぞれ

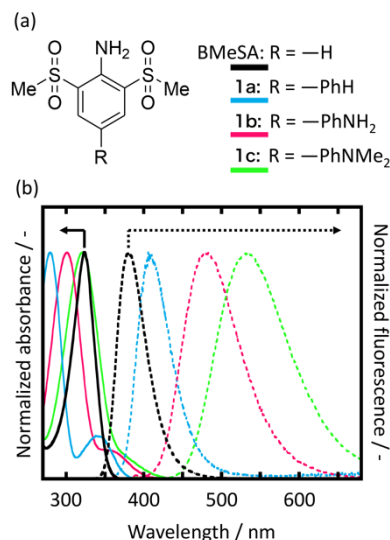


Figure 3 BMeSA誘導体(a); ジクロロメタン中の光学特性(b)

170 nm、213 nm の極めて大きなストークスシフトを示した。さらに両化合物は、ねじれ分子内電荷移動(TICT)に由来する発光波長の変化(ソルバトクロミズム)を示し、溶媒の極性の増加によって蛍光極大が長波長化した。さらに、すべての化合物は固体発光性を示した。単結晶 X 線構造解析の結果から、分子内水素結合が構造の安定化に寄与しており、分子間に顕著な相互作用は確認されなかった。すなわち、この固体発光性は BMeSA 骨格の嵩高さによって分子間の相互作用が阻害されたことに起因することが明らかになった。

(3) フロンティア軌道の節面を活用したスルホニルアニリン系色素の軌道エネルギーと光学特性制御

BMeSAの4位の化学修飾が HOMO のみ顕著な上昇に起因することを量子化学計算から考察した。その結果、BMeSAの LUMO 上の4位の

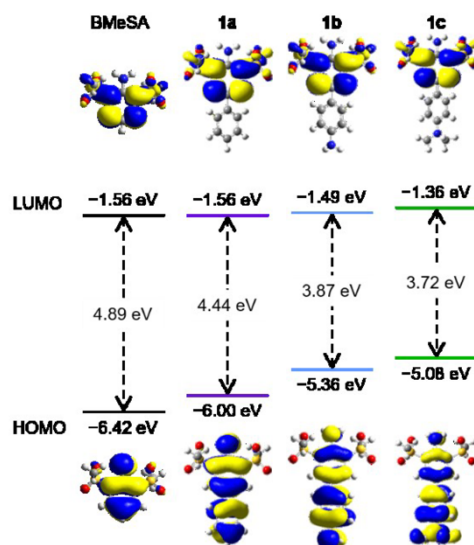


Figure 4 BMeSA誘導体の分子軌道

炭素原子上に軌道節面が存在しており、それ化学修飾後も保たれていることが明らかになった。そのため、HOMO は官能基の影響を大きく受けたのに対して、LUMO のエネルギーは誘起効果による極めて小さな変化にとどまり、軌道の拡張も見られなかった。本結果は、BMeSA がピレンやアズレと同様に軌道節面を活用したエネルギー準位の選択的チューニングに適していることを示している。ベンゼン、1,3-bis(methylsulfonyl) benzene (2,6-BMeSB) および BMeSA の計算結果を比較することで、ベンゼのスルホニル基導入の位置が軌道節面位置の固定化に働いていることが支持された。さらに、軌道節面位置を化学修飾することで HOMO のみが積極的にチューニングされていることが示された。本結果は「軌道節面制御による光学特性制御」というコンセプトを支持しており、有機光電子材料の分子設計における軌道エネルギー準位の制御と光学特性の精密制御に有効である。

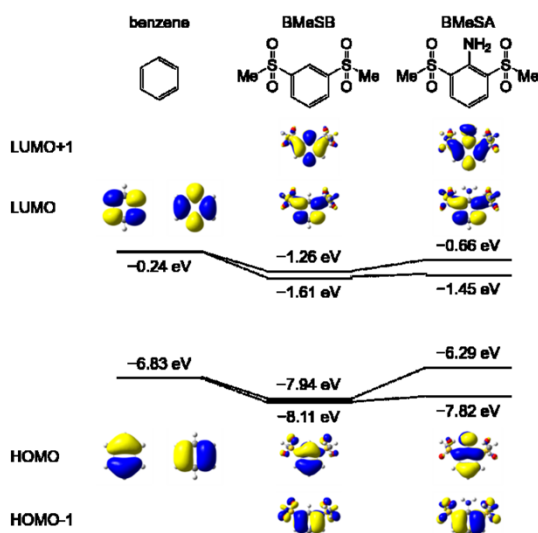


Figure 5 1,3-置換ベンゼンの分子軌道エネルギー

以上、本研究では、スルホニルアニリン骨格を基盤として、高い安定性と輝度に加えて大きなストークスシフトを持ち、濃度消光を引き起こさない新規な蛍光性有機分子群の創製に成功した。今後、蛍光イメージング試薬への応用展開が期待される。

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)

[学会発表] (計 14 件)

(1) 工藤奨・別部輝生・片桐洋史

フロンティア軌道の節面を活用したスルホニルアニリン系色素の軌道エネルギーと光学特性制御日本化学会第 98 春季年会
2018 年 3 月 23 日, 日本大学理工学部 船橋キャンパス, 千葉.

(2) 片桐洋史

分子構造制御に基づく新奇な π 共役系化合物の創製と機能創発
東京大学化学生命工学専攻談話会 (招待講演) 2017 年 12 月 16 日, 東京大学 本郷キャンパス, 東京.

(3) 片桐洋史

分子構造制御に基づく新奇な π 電子系化合物の創製と機能創発
平成 29 年度日本化学会 東北支部秋田地区講演会 (招待講演)
2017 年 11 月 17 日, 秋田大学, 秋田.

(4) 星野七海・別部輝生・片桐洋史

スルホニルアニリン色素の位置異性体の合成と構造および蛍光特性
第 26 回有機結晶シンポジウム
2017 年 11 月 4 日, 山形大学工学部米沢キャンパス, 山形.

(5) 星野七海・別部輝生・片桐洋史

スルホニルアニリン色素の位置異性体の合成と蛍光特性
第 7 回 CSJ 化学フェスタ (2017)
2017 年 10 月 18 日, タワーホール船堀, 東京.

(6) 片桐洋史

分子構造制御に基づく新奇 π 共役系機能性分子の開発
第 49 回構造有機化学若手の会 夏の学校 (招待講演)
2017 年 8 月 5 日, 浜名湖ロイヤルホテル, 静岡.

(7) 工藤奨・別部輝生・片桐洋史

極めて大きなストークスシフトを有するスルホニルアニリン型蛍光色素の合成と評価
第 6 回 CSJ 化学フェスタ (2016)
2016 年 11 月 16 日, タワーホール船堀, 東京.

(8) 工藤奨・別部輝生・片桐洋史

2,6-ビス(メチルスルホニル)アニリン骨格を基盤とする構造拡張と光学特性チューニング
第 25 回有機結晶シンポジウム
2016 年 9 月 18 日, 京都大学 大学院人間・環境学研究科 地下大講義室, 京都.

(9) Shoh Kudo, Teruo Beppu, Hiroshi Katagiri

Synthesis and properties of sulfonylaniline-based fluorescence dyes with unusually large Stokes shifts
平成 28 年度化学系学会東北大会
2016 年 9 月 10 日, いわき明星大学, 福島.

(10) 片桐洋史

有機半導体と有機蛍光色素の高機能化に

に向けた新規な π 共役系分子の開発
第33回無機・分析化学コロキウム(招待講演)
2016年6月3日, 東北大学川渡共同セミナーセンター, 宮城.

(11) KUDO, Shoh; BEPPU, Teruo; KATAGIRI, Hiroshi

Tuning the optical properties of 2,6-bis(methylsulfonyl)aniline through the structural modification

日本化学会第96回春季年会

2016年3月26日, 同志社大学京田辺キャンパス, 京都.

(12) 片桐洋史

Sulfonylaniline-based fluorescent dyes: An effective push-pull system supported by intermolecular hydrogen bonding

平成27年度化学系学協会東北大会(招待講演)

2015年9月12日, 弘前大学, 青森.

(13) 片桐洋史

有機結晶の研究者からのメッセージ講演

第24回有機結晶シンポジウム・プレシンポジウム(招待講演)

2015年10月31日, 広島大学, 広島.

(14) Hiroshi Katagiri

Molecular design of Sulfonylaniline-based dyes

ICCOSS 2015: 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State

2015年7月14日, Toki Messe in Niigata, Japan.

[産業財産権]

○取得状況(計1件)

名称: 有機蛍光材料

発明者: 片桐洋史, 大場好弘, 別部輝生, 堀江悠太, 富口紘輔

権利者: 国立大学法人山形大学

種類: 特許公報(B2)

番号: 6249210

取得年月日: 2017年12月1日

国内外の別: 国内

[その他]

<http://katagiri.yz.yamagata-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片桐 洋史 (KATAGIRI HIROSHI)

山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号: 40447206