

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：20106

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05842

研究課題名(和文)ジトピック認識特性を有するESIPT型蛍光色素の開発

研究課題名(英文)Development of ESIPT fluorophores with a ditopic recognition ability

研究代表者

坂井 賢一 (Sakai, Ken-ichi)

公立千歳科学技術大学・理工学部・准教授

研究者番号：50342788

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)：特定の物質を認識することで蛍光特性が変化する色素、いわゆる、蛍光センサーや蛍光プローブは、環境分析や生体研究におけるバイオイメージングなど幅広い用途がある。本研究では、複数の物質を同時に認識出来る新たな蛍光色素の創成を目的として、励起状態分子内プロトン移動(ESIPT)型色素を対象に開発を行った。その結果、酸化合物の添加に対し、酸だけではなくその共役塩基を選択的に認識し、添加濃度に応じてフルカラー(RGBW)の蛍光を示す色素や、カチオンとアニオンを同時に認識してゲル化する色素の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回開発に成功した蛍光色素が示した、(1)外部からの信号の種類だけでなくその強度までを認識してフルカラーの蛍光応答を示す現象や、(2)複数の特定の信号が同時に入力された時のみゲル化する現象は、共に過去に報告例のない極めてユニークな現象である。これら成果は蛍光色素、とりわけESIPT型蛍光色素の新たな可能性を示したものである。近年蛍光センサーや蛍光プローブの重要性が増す中で、今回の成果はそれら開発研究に重要な知見を提供出来たものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Fluorophores that possess recognition ability to specific substances (called fluorescence sensors and probes) are key reagents for environmental analysis, bioimaging, etc. For the purpose of creating novel fluorophores with a ditopic recognition ability, we designed and synthesized several excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT) type of fluorophores. As a result, we succeeded in obtaining two unique fluorophores. One is the stimuli-responsive full-color (i.e., red: R, green: G, blue: B, and white: W) emissive fluorophore that responds to the concentration of certain acids and their conjugate base anions. The other is the fluorophore that causes gelation when certain cation and anion are simultaneously added.

研究分野：有機材料化学

キーワード：蛍光 プロトン移動 クロミズム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外部からの化学的や物理的的刺激にตอบสนองして蛍光特性が劇的に変化する蛍光色素は、生体プローブや環境センサーとしての用途の他、新たな機能性をもつ有機光デバイス用発光材料としても重要である。このような刺激応答性を示す蛍光色素の中でも、カチオンとアニオンを同時に認識可能な蛍光色素、所謂、イオンペアレセプターは、複数入力のリコンビネーションに対応した出力(蛍光特性)の変化を利用した分子論理ゲートへの展開など様々な応用への可能性が期待される色素である。しかしながら、色素骨格にイオン認識部位を複数組込むことの必要性からこれまで報告されているイオンペアレセプターは分子構造が非常に複雑なものが多い。

一方で、我々は励起状態分子内プロトン移動(ESIPT)を示す蛍光色素の開発を行ってきた。励起状態でエノール型からケト型に互変異性化後蛍光を発する ESIPT 色素であるが、色素自体に2つのケト型(K_1^* と K_2^*)の状態を設計し、酸/塩基の刺激によってそれらの状態間を切替えることで蛍光色変化を実現するユニークな ESIPT 色素 BTImP を報告した(K. Sakai, et. al, *J. Mater. Chem. C*, 2016, **4**, 2011.)。BTImP の刺激応答性を調べている中で、BTImP は酸だけでなく、その共役塩基も同時に認識することで、多彩な蛍光を示すことを見出した。この研究成果を基に、ESIPT 色素のジトピック認識の可能性を探る研究を着想するに至った(図1)。

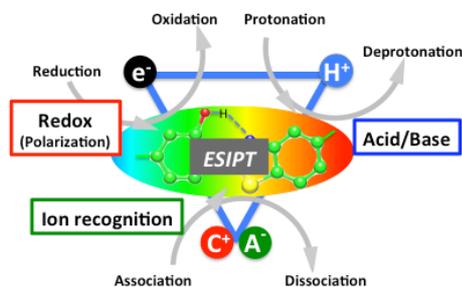


図1 本研究で開発を行った ESIPT 蛍光色素の概念図

2. 研究の目的

シグナルとして、酸(プロトン)や ClO_4^- のような酸の共役塩基の他、電子やカチオンも想定し、複数シグナルの入出力に対応して蛍光特性が劇的に変化するような ESIPT 色素の開発を目的とした。ESIPT のための分子骨格として主に HBT、HQXC、SA(図2)を採用し、新規分子合成を進めた。

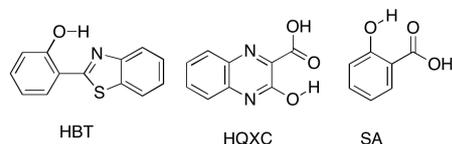


図2 重点的に開発を進めた ESIPT 分子の基本分子骨格

3. 研究の方法

研究期間内で主に以下4つのテーマについて研究を展開した。(1)と(2)は目的としたジトピック認識特性が確認された成果であり、(3)と(4)は派生的に得られた成果である。それぞれのテーマに対する方法および結果を以下に示す。

(1) ESIPT 色素 BTImP のフルカラー蛍光のメカニズムの解明

本申請研究の着想のきっかけとなった BTImP が酸とその共役塩基を同時に認識するメカニズムを明らかにした。BTImP はフェノールの2位と6位の炭素にイミダゾール環(Im)、及びベンゾチアゾール環(BT)を連結した色素である。4種類の酸化合物(HCl , HBF_4 , $HClO_4$, HPF_6)の添加に対する蛍光応答性を詳細に調べた。また、酸および塩基との相互作用を明らかにするために、Imの3位の窒素を¹⁵Nに置換した BTImP を合成し、酸添加に伴って想定される¹⁵Nへのプロトン付加反応や共存する塩基との相互作用について¹⁵Nの化学シフト量を基に考察した。

(2) カチオンとアニオンを同時に認識可能な HQXC 骨格を有する ESIPT 色素開発

我々は以前、HQXC(図2参照)が金属イオンとの錯形成することで分子内水素結合強度を強め、ESIPT 効率を大幅に向上させることを報告している(K. Sakai et. al., *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 1989.)。また、HQXCには溶液中で Li^+ のようなカチオンや F^- のようなアニオンの認識能があり、それらのイオン認識が HQXC のラクタム-ラクチム互変異性と密接に関連することを明らかにしている(Y. Nakane, et. al., *J. Phys. Chem. A*, 2015, **119**, 6223)。これら研究の延長として、HQXCに K^+ を認識するためにクラウンエーテルを連結した色素を設計、合成した。その結果、カチオン(K^+)とアニオン(F^-)を同時に認識した場合にのみゲル化を起こす現象を見出し、詳細な滴定実験やX線構造解析、AFM観察により、そのメカニズムの解明を試みた。

(3) アントラセンを連結した ESIPT 型蛍光色素の H_2O センシング

固相での蛍光特性変化を視野に、外部刺激としてキャリア(電子、ホール)を想定した ESIPT 色素の開発を行った。具体的には ESIPT 色素に酸化還元能を付与するため、HBT(図2参照)にチオフェンやアセンを連結した ESIPT 色素を合成した。その中でアントラセンを連結した色素が水に対してのみ蛍光特性を大きく変化させることを見出し、その詳細について調べた。

(4) サリチル酸誘導体2分子を σ 結合で連結した双頭型 ESIPT 型蛍光色素

プロトンドナー(DH)とプロトンアクセプター(A)からなる共結晶を対象に、分子間での電荷移動やプロトン移動がスイッチ(刺激)となって蛍光特性が変化する系の構築を目指した。DHの候補として、ESIPTを示すサリチル酸(SA)誘導体の合成を進める中で、SA2分子を σ 鎖で連結した分子が集積化に伴い特異な蛍光特性を示すことを見出した。

4. 研究成果

(1) BTImP は元々 Im 側に形成された分子内水素結合での ESIPT により緑色の蛍光を示すが、酸の添加で Im がプロトン化されることで水素結合が BT 側に切り替わり、橙色 (O_{580}) の ESIPT 蛍光を示すようになる (図 3 の写真参照)。更なる酸添加量の増加で蛍光色が赤～白～青へと変化するかどうかは、酸の共役塩基アニオンの種類に依存し、 BF_4^- や ClO_4^- が有効である一方、 Cl^- や PF_6^- では青色への蛍光色変化は起こらない。赤から青への蛍光スペクトル変化に等蛍光点の確認されることや 1H -NMR 測定結果からは、プロトン化した BTImP カチオンが BF_4^- や ClO_4^- と錯体を形成し、赤色蛍光を与える状態 (R_{600}) と青色蛍光を与える状態 (B_{480}) の 2 つの状態を取り得ることが示唆された。

Im 窒素を ^{15}N で置換した重窒素化 BTImP を用いた ^{15}N -NMR 測定結果を図 4 に示す。酸添加前に観測された 246 ppm のシグナル (図 4 下段) は、 $HClO_4$ または HBF_4 の添加後、高磁場側に約 60 ppm シフトし 183 ppm に観測された (図 4, 上段, 中段)。この値は既報の Im のプロトン化に伴う ^{15}N のシフト量²⁾とほぼ一致するため、BTImP においても酸添加により Im 窒素のプロトン化が起こることが裏付けられた。一方、酸添加後のスペクトルには上記シグナルに加え、163 ppm ($HClO_4$ 添加後) および 185 ppm (HBF_4 添加後) にも別のシグナルが確認された。各スペクトルに現れる 2 つのシグナルの強度比には、蛍光スペクトルに現れる 600 nm と 480 nm の蛍光バンドの強度比と良い相関が見られたことから、それぞれのシグナルは異なる蛍光色を与える BTImP に由来するものと推定出来る。またそれらのシフト量を基に考察すると、共存するアニオンがプロトン化したイミダゾール窒素上の電子状態に及ぼす影響は、600 nm の赤色蛍光を与える BTImP ではその種類に依存しない一方で、480 nm の青色蛍光を与える BTImP では、 BF_4^- が ClO_4^- に比べより強い反遮蔽効果をもたらすことが示唆された。以上の結果を基にして、図 3 に示されるような BTImP とアニオン間の相互作用様式に関するモデルを提案することが出来た。つまり BTImP の全色蛍光発光には、アニオンサイズが BTImP の配位部位にフィットする必要があるため、酸による Im 側から BT 側への水素結合の位置的な切り替えとアニオンの配位による水素結合の ON-OFF 切り替えによって達成されることが明らかになった。外部刺激で RGB-W のフルカラー蛍光を示す色素の報告例は過去になくインパクトの高い成果である (S. Tsuchiya, K. Sakai, et. al, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 5868.)。

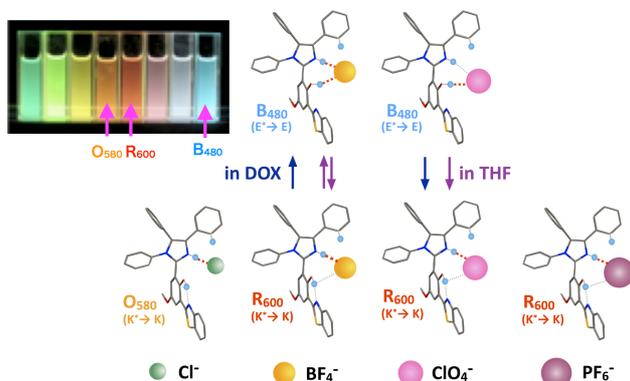


図 3 酸添加によりプロトンが付加した BTImP カチオンと共役塩基アニオンとの相互作用形態。

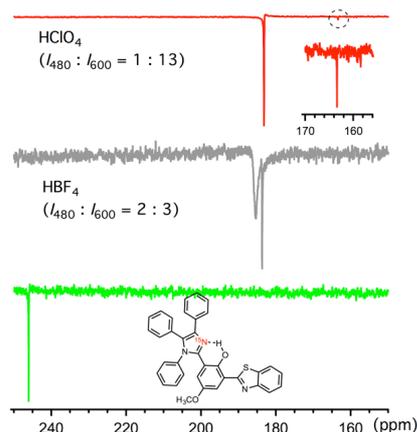


図 4 ^{15}N でラベル化した BTImP の ^{15}N -NMR プロトンデカップリングスペクトル。(上) 1.7 等量の $HClO_4$ 添加時、(中) 1.1 等量の HBF_4 添加時、(下) 添加前。

(2) HQXC 色素の吸収スペクトルは、アニオン(フッ素イオンまたは酢酸イオン)の添加量の増加に伴い等吸収点を示しながら変化した。これは複素環窒素のプロトン(HQXC がラクタム 構造であることによる)が、添加されたアニオンによって引き抜かれ、HQXC 自身がアニオンに変化するためであることが単結晶 X 線構造解析の結果から明らかとなった。その後、溶液にカチオン(カリウムイオン)を添加するとクラウンエーテル部位に捕獲されたが、同時に溶液はゲル化した (図 5)。カチオンとアニオンの添加順に依存することなく、それらが共存した場合にのみゲル化が起こることがわかった。キセロゲルの AFM 画像には、ファイバー状の構造が確認され、図 5 の IV の状態が集積化したものと推定された。カチオンやアニオン認識による蛍光特性の劇的な変化は残念ながら確認されなかったが、同時認識によってゲルになるという現象はユニークであり、インパクトの高い成果である (Y. Nakane, K. Sakai, T Akutagawa, et. al., *J. Mater. Chem. C*, 2017, **5**, 6234.)。

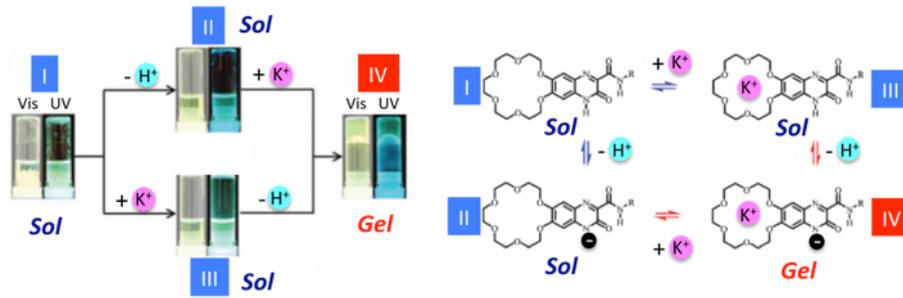


図 5 カチオンとアニオンの同時認識によりゲル化するキノキサリン系色素

(3) 水に対してのみ特異的に応答し蛍光色を劇的に変化させた色素は HBT に 9, 10-ジフェニルアントラセンを連結した色素 (WS1) である (図 6)。WS1 の水に対するセンシング機構を明らかにするために、アントラセン及びナフタレンを連結した色素 (WS2, WS3) も合成し蛍光特性を比較した。WS1 の粉末は蛍光極大を 569 nm にもつ強い黄色蛍光を示した。ストークスシフトの大きいこの蛍光は、ESIPT 後のケト型からの蛍光であるといえる。一方、WS1 を THF に溶解した場合には青色蛍光が観測された。スペクトルには 570 nm 付近のバンドに加え、450 nm 付近に強度のより強いバンドが確認される (図 6, 実線: 赤)。450 nm バンドは ESIPT を伴わないエノール型からの蛍光であるため、WS1 の ESIPT 効率は THF 中で低下していることが示唆される。しかしながら、水を添加することで ESIPT 由来と考えられる蛍光バンド (蛍光極大 604 nm) が大幅に増大し (図 6, 点線)、薄い赤色の蛍光へと変化した。一般に ESIPT 色素はプロトン性溶媒中において、溶媒が分子内水素結合部位に作用することで ESIPT 活性を失うことが多い。よって、WS1 の水添加に伴う蛍光挙動は一般的な ESIPT 色素のそれとは全く逆の応答である。また、このような現象は水の添加でのみ起こり、水以外のプロトン性溶媒では確認されない。THF に対する水の割合が 50%を超えた付近から溶液は濁り始めるが、水の添加量がそれ以下の場合には吸収スペクトルに全く変化が見られないことから、色素の溶解度低下による凝集や会合が原因とは考え難い。WS1 で観測されたような水に対する蛍光応答は、アントラセンを連結した WS2 でも確認することができたのに対し、ナフタレンを連結した WS3 では水の添加に伴ってエノール型からの蛍光が増大するという一般的な ESIPT 色素と同様の応答を示した。これより、特異な蛍光応答には少なくともアントラセン骨格が重要であることがわかった。

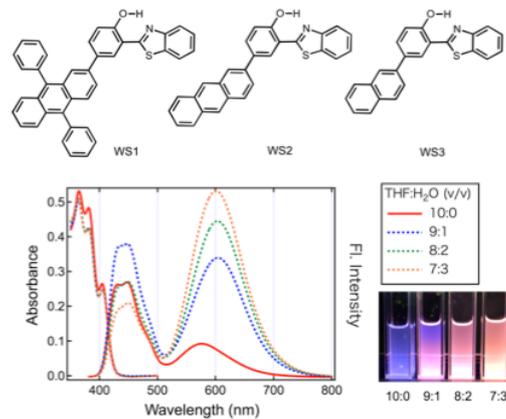


図 6 アセン連結 HBT (WS1~WS3) 及び WS1 の水添加に伴う吸収・蛍光スペクトル変化

(4) 図 7 に示す分子は連結鎖の炭素数に違いに関わらず、1~4 のどれも溶液中の濃度が上がるにつれて、溶液の色は無色から黄色へ、蛍光色は青色から緑色へと変化する、会合体の形成が示唆された。その際の吸収スペクトルのシフト量は、一般的なシアニン系色素の J 会合形成に伴うシフト量 ($2,500\text{ cm}^{-1}$ 程度) に比べ $8,000\text{ cm}^{-1}$ と極めて大きく、また会合体の吸収、蛍光スペクトルの形状は線幅が狭く鏡像的であり、Stokes シフトは 500 cm^{-1} 程度と非常に小さい。単結晶 X 線構造解析から、分子の配列様式は 1~4 すべてで異なることが確認されたが、どの結晶でも分子間での π - π の重なりや π スタックによるカラム構造を確認することが出来た。

ジトピック認識特性の発現という本来の目的とは異なる特性ではあるが、集団励起状態の実現という観点から非常に有望な分子系と考えており、今後精力的に研究を進める予定である。

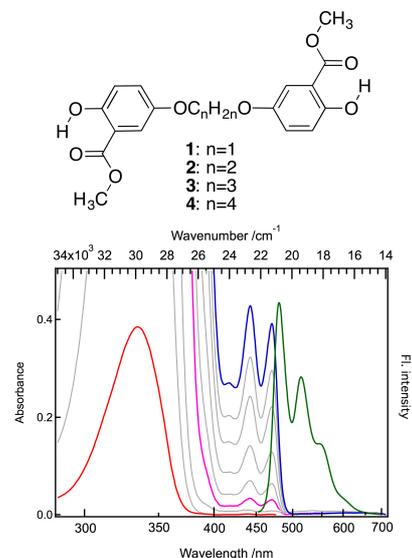


図 7 サリチル酸メチルを σ 鎖で連結した色素の濃度上昇に伴う吸収スペクトル変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Y. Nakane, T. Takeda, N. Hoshino, K. Sakai, and T. Akutagawa	4. 巻 122
2. 論文標題 ESIPT fluorescent chromism and conformational change of 2-(2-hydroxyphenyl-5'-sulfonic acid)benzothiazole by amine sorption	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. C	6. 最初と最後の頁 16249-16255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b03248	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 S. Tsuchiya, K. Sakai, K. Kawano, Y. Nakane, T. Kikuchi, T. Akutagawa	4. 巻 24
2. 論文標題 Color changes of a full-color emissive ESIPT fluorophore in response to recognition of certain acids and their conjugate base anions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 5868-5875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201705622	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 Y. Nakane, T. Takeda, N. Hoshino, K. Sakai, T. Akutagawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Dual fluorescent zwitterionic organogel of a quinoxalinone derivative using cation-anion detection keys	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Mater. Chem. C	6. 最初と最後の頁 6234-6242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7TC01242J	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 坂井賢一、上田愛永、鈴木千尋、芥川智行
2. 発表標題 アントラセンを連結したESIPT型蛍光色素のH2Oセンシング
3. 学会等名 2018年光化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土屋早紀、坂井賢一、河野敬一、中根由太、菊地毅光、芥川智行
2. 発表標題 ESIPT型蛍光色素BTImPとアニオンとの錯形成の直接観測：15N-NMRによる評価
3. 学会等名 第57回NMR討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田琢硫、坂井賢一、芥川智行
2. 発表標題 チオフェンを連結したESIPT色素の蛍光特性
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2018年夏季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋慧瑚、中根由太、武田貴志、星野哲久、坂井賢一、芥川智行
2. 発表標題 ピリジル基を有するベンゾチアゾール誘導体の発光クロミズムとメカニズム
3. 学会等名 第12回分子科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Sakai
2. 発表標題 Solid state fluorochromism based on control of intra- or intermolecular hydrogen bond
3. 学会等名 KJF-ICOMEF 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Tsuchiya, K. Sakai, K. Kawano, Y. Nakane, T. Kikuchi, T. Akutagawa
2. 発表標題 Multicolor fluorescence by two-step switching of hydrogen bond in the ESIPT fluorophore of BTImP
3. 学会等名 18th Chitose International Forum on Photonics Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Tatemoto, K. Sakai, T. Kikuchi, T. Akutagawa
2. 発表標題 Solid-state near-infrared emissive ESIPT fluorophores having a salicylidene aniline skeleton
3. 学会等名 18th Chitose International Forum on Photonics Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土屋早紀、坂井賢一、中根由太、菊地毅光、芥川智行
2. 発表標題 分子内水素結合を切替え可能なESIPT色素BTImPの固体蛍光クロミズムと多色蛍光発光
3. 学会等名 第11回分子科学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土屋早紀、坂井賢一、河野敬一、中根由太、菊地毅光、芥川智行
2. 発表標題 ジトピック認識特性を有するESIPT型蛍光色素BTImPの多色蛍光発光
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公立千歳科学技術大学 理工学部 応用化学生物学科 坂井研究室
<https://www.chitose.ac.jp/~k-sakai/index.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----