

希望機関番号：24402

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20245014

研究課題名（和文） 空間制御型希土類錯体の創成と高次機能化

研究課題名（英文） Synthesis of Space-Controlled Lanthanide Complexes and Their Functionalization

研究代表者

築部 浩 (TSUKUBE HIROSHI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00144725

研究成果の概要（和文）：サブナノメートルから10数ナノメートルに至る特徴ある分子空間を有する新規希土類錯体群を合成した。多彩な配位子の特性を活用して、アミノ酸やプロトン、さらに無機アニオンなどに選択的な発光応答機能や円二色性応答機能を希土類錯体に付与することに成功した。さらに置換活性なアームドサイクレン-希土類錯体の配位特性を活用したキラリティー転写系の構築に成功した。

研究成果の概要（英文）：A series of lanthanide complexes have been developed, which had characteristic coordination spheres of 1 or 10 nm diameters. They offered selective luminescence and circular dichroism sensing of inorganic anions, amino acids, proton, and protein derivatives based on unique lanthanide coordination chemistry. The lanthanide complexes with octadentate cyclen ligands further exhibited enough high dynamism to mediate the chirality transfer processes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2009年度	19,700,000	5,910,000	25,610,000
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
年度			
年度			
総計	36,500,000	10,950,000	47,450,000

研究分野：化学（分子認識化学／希土類錯体化学／超分子化学）

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：希土類錯体、超分子、発光センシング、分子認識、キラリティー変換、金属タンパク、円二色性スペクトル、発光材料

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 希土類錯体化学の状況：希土類錯体は発光や磁性など優れた特性を示すことから、機能性材料として実用に供されてきたが、その配位化学には未知な点が多く残され、高次機能を指向した錯体設計・材料開発は未成熟な研究分野であった。

(2) 希土類錯体化学の可能性：本研究グループでは、希土類中心が高配位数を有することに注目して、高次構造をもつ多彩な合成配位子を合成して、配位子-希土類中心-外部基質から構成される三元錯体の構造制御を通じた分子認識機能の発現を世界に先駆けて実証してきた。特に、中性水溶液中など生体条件下でも長寿命発光特性を有する希土類錯

体は、バイオイメージングやバイオセンシングへの応用に多くの可能性を持つことから、選択性に富んだ認識機能の発現が大きな課題であった。

## 2. 研究の目的

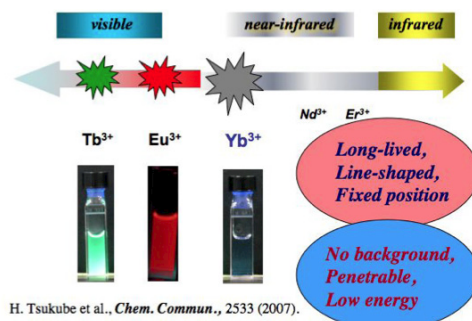
本研究では、高度に構造制御された空間を有する希土類錯体群を系統的に合成して、特徴ある高配位特性や発光現象と連動させた分子認識機能、刺激応答機能、情報変換機能を発揮する『インテリジェント希土類錯体』の創成を目指した。特に、0.1 ナノメートルから数マイクロメートルに至る多彩な分子空間をもつ希土類錯体群を合成して、外的刺激に応答した動的構造変化を誘起するとともに、希土類錯体型プローブとしての構造最適化を図った。また構造制御された分子空間を有する合成配位子に加えて、ナノスケール空間をもつ天然タンパク配位子の特性を組み入れた超分子型希土類錯体を調製し、アミノ酸やプロトン、さらに無機アニオンなどに選択的な発光応答機能や円二色性応答機能の賦与を目指した。さらに、本研究グループが独自に開発した八配位型アームドサイクレン配位子を含む置換活性な希土類錯体の立体化学に注目して、動的なキラリティー転写系の構築を図った。

## 3. 研究の方法

(1) 希土類錯体の合成：トリポード配位子を含む希土類錯体やサイクレン配位子より合成した複核希土類錯体など、0.1 ナノメートルから数マイクロメートルに至る分子空間をもつ多彩な希土類錯体群を創成して、分子認識機能などセンサー機能の高次化を検討した。これら合成配位子に加えて、鉄輸送タンパクであるトランスフェリンや鉄貯蔵タンパクであるフェリチンなど天然鉄タンパクの金属中心を置換したタンパク・希土類錯体を調製し、水溶液中でのセンサー機能を検討した。また以前より用いられてきた錯体設計法に加えて、多彩な発色性配位子、希土類中心、アミノ酸から構築したライブラリーを活用したコンビナトリアル合成法を駆使して、アミノ酸に対して選択的に応答・発光する希土類錯体プローブの構造最適化を図った。

(2) 希土類錯体の高次機能化：合成した希土類錯体と外部基質との三元錯体の形成過程を多彩な分光学的な手法を駆使して追跡・解析した。特に、下図に示したような希土類錯体の特徴ある発光特性に注目して、生体過程に深く関与する無機アニオンやアミノ酸に加え

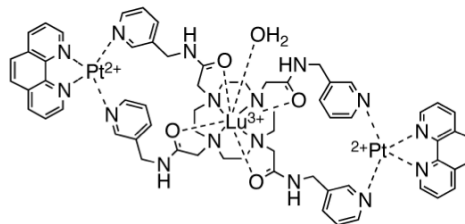
て、タグ-タンパク誘導体を外部基質とする発光センシングを重点的に検討した。さらに均一溶液中での検討に加えて、マイクロメートル径を有する微粒子上に固定化した希土類錯体系での分子認識機能を、遅延蛍光顕微鏡を用いて解析・評価した。



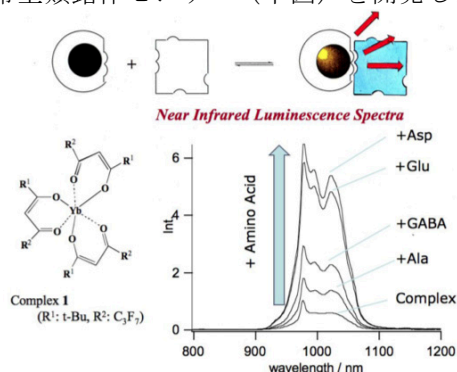
H. Tsukube et al., *Chem. Commun.*, 2533 (2007).

## 4. 研究成果

(1) 微小空間制御型希土類錯体の開発：八配位型アームドサイクレン配位子内に二種類の異なる金属中心を隣接させた「複核希土類錯体」を設計・合成した（下図）。異種金属中心の協同効果による二官能性基質の選択的認識や、微小空間中に固定された d 金属中心と f 金属中心との効率的なエネルギー移動を実現した。

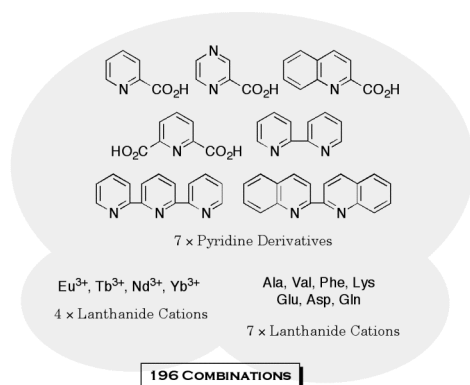


さらに、アミノ酸に選択的な近赤外発光を示す希土類錯体センサー（下図）を開発した。

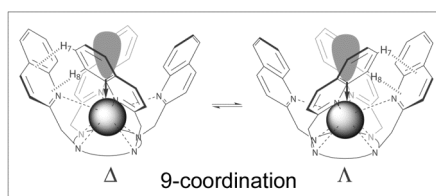


(2) 配位空間制御型希土類錯体の開発：希土類錯体は水溶液中で多様な配位様式をもつため、設計・合成には多くの困難があった。従来の錯体設計法に加えて、多彩な発色性配位子、希土類中心、アミノ酸から構築したライブラリー（下図）を活用したコンビナ

トリアル合成法を確立し、アミノ酸に対して選択的に応答する配位空間をもつ希土類錯体を開発して、発光・CD プロブ機能を賦与した。



(3) キラル空間制御型希土類錯体の開発：キラル置換基と発色団とを同一分子内に含むトリポッド配位子を合成して、発光検出とCD検出の双方を可能とする「多重応答プロブ」を開発した。またアキラルな八配位型サイクレン配位子とLa<sup>3+</sup>やYb<sup>3+</sup>とが形成する希土類錯体が、溶液中でジアステレオマー(Δ-Λ)間の動的平衡(下図)を示すことを注目して、不斉外部アニオンとの高配位型錯体の形成を通じて、希土類中心まわりの配位子上の発色団への不斉転写が起こることを見出した。



(4) ナノ空間制御型希土類錯体の開発：鉄輸送タンパクであるトランスフェリンや鉄貯蔵タンパクであるフェリチンに発光性 Tb<sup>3+</sup>中心を導入し、タンパク空間の特性を活用した発光センシング材料を開発した(下図)。また近赤外発光性 Yb<sup>3+</sup>中心を導入したタンパク-希土類錯体へのpH指示薬機能の賦与など新しいパイオツールを開発した。



(5) マクロ空間制御型希土類錯体の開発：ピ

オチン-アピチン相互作用を用いて、外部基質に応答性発光を示すトランスフェリン・希土類錯体を、マイクロメートル径をもつ微粒子上に固定化した。遅延蛍光顕微鏡観察によって長寿命希土類発光のみを検出して、微小環境下で選択的な基質イメージングを行えることを示した。

(6) まとめ：0.1 ナノメートルから数マイクロメートルに至る特徴ある分子空間をもつ希土類錯体群を創成して、無機アニオンやアミノ酸、pHやタンパクなど外的刺激に応答する認識・センシング機能材料の開発に成功した。これらの成果は、国内外の学会での招待講演や原著論文として発表するとともに、光化学協会発行の「光化学」誌や、英国化学会発行の「ANALYST」誌に総説としてまとめた。後者はバックカバーとして掲載され、“the top five most-read articles from online version of *Analyst* for January 2011” に選ばれた。

#### 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 11 件)

① S. Shinoda, A. Mizote, M. Eiraku-Masaki, M. Yoneda, H. Miyake, and H. Tsukube, Mixed Metal Complexes Incorporating Platinum and Lanthanide Centers for Selective Binding and Chirality Sensing of Succinates, *Inorg. Chem.*, 査読有, 50, 2011, 印刷中。

② S. Shinoda, T. Noguchi, M. Ikeda, Y. Habata, and H. Tsukube, Luminescent Double-Decker Type Guanine Octets with Trivalent Lanthanide Cations: In situ Self-Assembling and Stability Evaluation in Homogeneous Organic Media, *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, 査読有, 67, 2011, 印刷中。

③ S. Shinoda and H. Tsukube, Luminescent Lanthanide Complexes as Analytical Tools in Anion Sensing, pH Indication and Protein Recognition, *Analyst*, 査読有, 136, 2011, 431-435。

④ 篠田哲史, 希土類錯体の近赤外発光を利用した基質センシング, *光化学*, 査読有, 41, 2010, 140-143。

⑤ H. Tsukube, Y. Noda, and S. Shinoda, Poly(arginine)-Selective Coprecipitation Properties of Self-Assembling Apoferritin and Its Tb<sup>3+</sup> Complex: A New Luminescent Biotool for Sensing of Poly(arginine) and Its Protein Conjugates, *Chem.-Eur. J.*, 査読有, 16, 2010,

4273-4278.

⑥ S. Shinoda, K. Yano, and H. Tsukube, Combinatorial Screening of Lanthanide Complex Library for Luminescence Sensing of Amino Acids, **Chem. Commun.**, 査読有, 46, 2010, 3110-3112.

⑦ H. Misaki, H. Miyake, S. Shinoda, and H. Tsukube, Asymmetric Twisting and Chirality Probing Properties of Quadruple-Stranded Helicates: Coordination Versatility and Chirality Response of Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and La<sup>3+</sup> Complexes with Octadentate Cyclen Ligand, **Inorg. Chem.**, 査読有, 48, 2009, 11921-11928.

⑧ S. Shinoda, M. Nishioka, and H. Tsukube, In situ Generation of Fluorescent Macrocyclic Europium(II) Complexes via Zinc Reduction, **J. Alloys Compd.**, 査読有, 488, 2009, 603-605.

⑨ H. Tsukube, K. Yano, and S. Shinoda, Near-Infrared Luminescence Sensing of Glutamic Acid, Aspartic Acid and their Dipeptides using Lanthanide Tris(β-diketonate) Probes, **Helv. Chim. Acta**, 査読有, 92, 2009, 2488-2496.

⑩ M. Eiraku-Masaki, D. Paul, R. Nakamura, Y. Kataoka, S. Shinoda, and H. Tsukube, Chiral Tripode Approach toward Multiple Anion-Sensing with Lanthanide Complexes, **Tetrahedron**, 査読有, 65, 2009, 2525- 2530.

⑪ H. Tsukube, K. Yano, and S. Shinoda, Lanthanide Complex Strategy for Near-Infrared Luminescence Sensing of Glutamic Acid and Related Bio-Targets, **Luminescence**, 査読有, 23, 2008, 274-275.

[学会発表] (計 3 6 件)

① S. Shinoda and H. Tsukube, Luminescence and Circular Dichroism Sensing of Anionic Substrates in Aqueous Solutions, **26th Rare Earth Research Conference**, 招待講演, 2011 年 6 月 19-23 日, ニューメキシコ, 米国.

② H. Miyake, Dynamic Helicity Inversion of Metallo-Peptide in Response to NO<sub>3</sub><sup>-</sup> Anion, **12<sup>th</sup> International Symposium on Natural Products Chemistry**, 招待講演, 2010 年 11 月 22-25 日, カラチ, パキスタン.

③ H. Miyake, Dynamic Helicity Regulation in Metallo-Peptide, **2<sup>nd</sup> International Conference on Natural Polymers and Biomaterials**, 招待講演, 2010 年 9 月 24-26 日, カッタヤム, インド.

④ S. Shinoda, Near-Infrared Luminescence Sensing of Biological Substrates Based on Lanthanide Coordination Chemistry, **1<sup>st</sup> International Conference on Luminescence of Lanthanides**, 招待講演, 2010 年 9 月 5-9 日, オデッサ, ウクライナ.

⑤ 篠田哲史, 希土類イオンの配位化学を活用した分子認識・センシング, **第 27 回希土類討論会**, 招待講演, 2010 年 5 月 27-28 日, 北九州, 日本.

⑥ H. Tsukube and S. Shinoda, Lanthanide Complex Approach toward Molecular Recognition and Sensing Materials, **Fourth East Asia Symposium on Functional Dyes and Advanced Materials**, 招待講演, 2009 年 6 月 2-5 日, 大阪, 日本.

⑦ 篠田哲史, 希土類錯体の光機能: 溶液内での発光センシング, **第 58 回錯体化学討論会**, 招待講演, 2008 年 9 月 20 日-22 日, 金沢, 日本.

⑧ H. Tsukube, Molecular Recognition, Sensing, and Switching with Rare Earth Complexes, **25th Rare Earth Research Conference**, 招待講演, 2008 年 6 月 22-26 日, アラバマ, 米国.

⑨ 築部 浩, 錯体化学を基盤とする超分子キラリティー系の構築, **モレキュラーキラリティー2008**, 招待講演, 2008 年 5 月 23 日, 岡山, 日本.

[その他]

ホームページ等: <http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/func/FC/Publication.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

築部 浩 (TSUKUBE HIROSHI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 00144725

(2) 研究分担者

篠田哲史 (SHINODA SATOSHI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 00285280

三宅弘之 (MIYAKE HIROYUKI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 00271198

(3) 連携研究者

なし