

1. 氏名	廣瀬 大祐
2. 所属機関	金沢大学
3. 研究題目	ラセン高分子の協同効果を用いたテーラーメイド型蛍光アニオンセンサー
4. 研究の目的:	<p>ハロゲン化物イオンなどのアニオン種はエネルギー代謝、膜輸送などの生体内における生命活動や、河川の富栄養化などの環境汚染の指標となるため、その簡便かつ迅速な検出法の開発が求められている。比色や蛍光変化を示す分子センサーを用いるアニオンセンシングは大掛かりな装置を用いるイオンクロマト法などと比較して、目視で簡易的にアニオン種を検出できるため、異なる用途を指向した研究が進められている。しかし、一般的な分子センサーの感度は分子構造に依存しており、閾値や応答性を制御するためには分子設計から検討し直す必要があった。より効率的に分子センサーを最適化するためには、既存の設計手法から脱却するための新たなプラットフォームの構築が求められる。一方で、申請者は側鎖上に光学活性アミド構造を持つ蛍光性ラセン状高分子のポリジフェニルアセチレン(PDPA)誘導体が、有機溶媒中でハロゲン化物イオンなどのアニオン種を添加した際に側鎖アミド基間の連続した水素結合ネットワークを阻害し、協同的にPDPAの状態を変化させることで感度良く蛍光強度が増強(TurnON)する性質を予備的に確認し、その性質を蛍光増強型のアニオンセンサーとして利用できることを着想した。さらに、その蛍光応答性はPDPAの側鎖アミド構造のR体、ラセミ体、S体といった立体構造およびその光学純度の違いに応答して連続的に変化することが期待される。</p> <p>本申請の目的として、PDPAの蛍光アニオンセンサーとしての性質を明らかにするとともに、一般的な分子センサーでは精密制御が困難なアニオン応答性や選択性を自在かつ無段階に選択可能な、テーラーメイド型蛍光アニオンセンサーの概念の提唱・評価を行い、その有用性を明らかにする。</p>
5. 研究の内容(手法、経過、評価など。書ききれない場合には、同一様式のページを追加してください。):	<p>ラセン状高分子のポリジフェニルアセチレン(PDPA)誘導体を用いた応答性を制御可能な比色蛍光アニオンセンサーの開発を目的に以下の項目について検討をおこなった。</p> <p>① 主鎖巻き方向の片寄りが異なるPDPAの合成法および側鎖修飾によるセンサー化手法の確立</p> <p>② アニオンセンシングにおける溶媒およびアニオン種が与える影響の評価</p> <p>③ 側鎖および主鎖がアニオンセンシング結果に与える影響の評価</p> <p>① <u>主鎖巻き方向の片寄りが異なるPDPAの合成法および側鎖修飾によるセンサー化手法の確立</u></p> <p>始めにPDPA誘導体の合成を行った。側鎖にヘプチルエステル基を有するジフェニルアセチレンモノマー(1)をタングステン触媒存在下、トルエン中で加熱することにより対応するPDPAポリマー(poly-1)を得た。続いて側鎖のエステル基を水酸化カリウム存在下で加熱し加水分解することによりカルボン酸構造を有するPDPAポリマー(poly-2-H)を得た。この段階においてpoly-2-Hは光学不活性であるが光学活性アミン存在下で加熱することにより、酸塩基相互作用を介したキラル転写が起こることで、一方向巻きに片寄ったラセン構造が得られることが円二色性(CD)測定により確認された(<i>k</i>-poly-2-H)。しかし、初期条件で用いていたアミノ酸誘導体などでは得られる誘起CD強度は小さかったため、種々最適化検討を行ったところ、1-アミノ-2-インダノールを用いた際にこれまでで最大の誘起CDが得られることが確認された。Poly-2-Hの側鎖上のカルボン酸構造を、キラルアミンと縮合剤を用いた高分子反応により光学活性なアミド構造へと変換できることが過去に報告されているが、一方向巻きに片寄せた<i>k</i>-poly-2-Hにおいても、その片寄ったラセン構造を失うことなく分子変換できることをCD測定から確認した。本アニオンセンシングにおいては、モデルとして1-フェニルエチルアミンを導入した<i>k</i>-poly-3を主に用いて検討を行った。この内100%eeの(S)-1-フェニルエチルアミンから合成した<i>k</i>-poly-3-S100の重クロロホルム中における</p>

5. 研究の内容(続き)

構造を形成していることが確認された。また、これらのラセン巻方向過剰率については、*k*-poly-2-H を形成する際に用いるキラルアミンの種類や加熱時間、加熱溶媒によって自在に制御できることを確認した。さらに、用いるアミンのキラリティに応答して右巻きおよび左巻きのラセン構造を任意に選択的に誘導することが可能であった。(JACS 2020)

② アニオンセンシングにおける溶媒およびアニオン種が与える影響の評価

ラセミ体の 1-フェニルエチルアミンから合成した *k*-poly-3-0 を THF 中に溶解させたところ、赤色の溶液色を示した。PDPA は紫外光照射下において蛍光特性を示すことが知られているが、目視での確認は困難であった。興味深いことに、モノマーの繰り返しユニットに対して 1 当量のテトラブチルアンモニウムアセテート(TBAOAc)を加えたところ、溶液色は黄色に変化し、吸収スペクトル測定において主鎖吸収に由来すると思われるスペクトルの短波長シフトが観測された。TBAOAc の除去後には添加前と同様の吸収および CD スペクトルを示したことから、可逆的な変化であることを確認した。TBAOAc の当量滴定を行ったところ、一般的なアニオンセンサーと異なり一定のアニオン量から急激に赤色から黄色へと変化する非線形応答性を示すことが確認された。これらの非線形応答性は紫外光照射下における蛍光挙動においても確認された。同様の比色変化は、他のアニオン(Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻など)を持つ塩ゲストを用いた際にも観測されたが、興味深いことにアニオン添加量に対する応答性は用いたアニオンのイオン半径に大きく依存し、大きいアニオンほど応答性が低いことが確認された。また、カウンターイオンであるカチオンのサイズについても同様に大きい方が、応答性が低い傾向が見られた。比較として、1-フェニルエチルアミンのメチル化体である *N*-メチル-1-フェニルエチルアミンを導入した *k*-poly-4 は側鎖アミド基上に NH 構造を持たないが、この *k*-poly-4 は一切赤色の溶液色を示さず常に黄色の溶液色を示すことから、*k*-poly-3 の赤色の溶液色の発現には NH による水素結合が関与し、これら一定割合阻害されることで急激に黄色に対応したコンフォメーションへと変化すると考えられる。より水素結合が強く働くと考えられるクロロホルム中ではアニオンに対する応答性が劇的に低下することが確認された。フェニルエチルアミンに由来した側鎖構造がラセン状に配列することでできる空間が NH 結合を囲むような形で存在することが、アニオンおよびカチオンへのサイズ選択的応答性に寄与していると考えられる。

③ 側鎖および主鎖がアニオンセンシング結果に与える影響の評価

PDPA の側鎖は非常に密集した状態になっており、側鎖アミド基間において水素結合ネットワークが形成されていると考えられる。すなわち予めラセン巻方向過剰率や側鎖に導入するキラルアミンの光学純度の組み合わせにより、水素結合ネットワークを精密に阻害することにより、アニオンによって赤色から黄色に変わる閾値を制御できると想定された。20%ee づつ異なる S100 から R100%ee までの 1-フェニルエチルアミンを側鎖に導入した 11 種類の左巻き *k*-poly-3 をそれぞれ合成し、同様に TBAOAc を始めとしたテトラブチルアンモニウム塩に対する比色蛍光応答性を評価したところ S100%ee に近づくほどアニオンに対する応答性が高まることが確認された。これらの異なる ee から調製したポリマー群に対して一定量のアニオンを添加した際の応答性を視認するのみでアニオン種を推定できることが示された。さらに、添加量に関してもおおよその量を推定できることが確認された。これらの ee に対する応答性変化は連続的であり、導入するキラルアミンの ee は市販の S 体および R 体アミンの混合比で任意に調整できることから、事前に想定した応答性を示す比色蛍光アニオンセンサーを狙って合成できることが示された。さらに、主鎖の巻方向過剰率に対しても S 体の 1-フェニルエチルアミン由来の構造を側鎖に持つ場合には、左巻きの割合が高い方がアニオンに対する応答性が高まる傾向性が確認された。すなわち、PDPA の特異なラセン誘起・記憶特性と色調変化を基に、主鎖の巻方向過剰率と側鎖に導入するキラルアミンの光学純度の組み合わせることにより、実質的にテーラーメイドな応答性を示す比色蛍光アニオンセンサーが開発できることが明らかとなった。

6. 研究の成果と結論、今後の課題：

今回①～③の検討を行うことにより、以下の結論を得た。

- ① 主鎖巻き方向の片寄りが異なる PDPA の合成法および側鎖修飾によるセンサー化手法の確立
- ② アニオンセンシングにおける溶媒およびアニオン種が与える影響の評価
- ③ 側鎖および主鎖がアニオンセンシング結果に与える影響の評価

①において、ラセン状高分子 PDPA の一方向巻きラセン構造を得る手法を見出した。②では、側鎖にキラルアミド構造を持つ PDPA がアニオンに対する色および蛍光応答性を示すことを明らかにした。また、これらのアニオン応答性が側鎖上の水素結合ネットワークの変化に基づく可能性が示された。③では、①および②で見出した手法を基に、側鎖および主鎖のキラリティおよびヘリシティの制御により、アニオン応答性を連続的に設定できることを明らかにした。これらの結果から、当初目的であるラセン状高分子のポリジフェニルアセチレン(PDPA)誘導体を用いた応答性を制御可能な比色蛍光アニオンセンサーを開発することができた。

このように本研究助成を通して PDPA を用いたテラーメイド比色蛍光センシングの概念を実証することができた。一方で、これらを実際に日常的に使用するような技術に昇華させるためには、本技術を基に超えなければならない壁が多く立ちはだかる。例えばアニオンセンシングに限れば、より大きく選択性を制御するためには側鎖に導入するキラルアミンの構造についてもより詳細にデータを集める必要がある。また、赤色から黄色に限らず青色や緑色にまで変色領域を広げる、蛍光強度の強弱だけでなく蛍光色の変化ができる分子設計を探ることで、より視認しやすい色調変化を示す応答系を構築することが望ましい。現在の水素結合を直接阻害する色調変化系では主にアニオンや温度などの外部刺激応答性に検出対象が制限されるが、例えばテラーメイド性を残したまま適切なホスト構造を側鎖に導入し、認識と同時に側鎖構造が変化することで水素結合ネットワーク全体に影響を与える分子設計を施すことで、検出対象をカチオンや糖、さらには特定の疾患において検出されるような化合物にまでテラーメイド比色蛍光センシングの適用範囲を広げる。これらのテラーメイドセンシングは目視によって簡便に推定できることが一つの目的ではあるが、色の認識は個人差が強いため、より詳細に調べたい場合にはスマートフォンなどの身近な撮影機器＋計算機だけで画像から客観的に推定することができるシステムを構築するなど、実用にむけての課題は多く残されている。

7. 成果の価値

7.1_学術的価値:

今回の PDPA の知見を基にしてテラーメイド性の有用性および利用法を確立することで、既存のセンサー分子を PDPA の側鎖に取り込むことで、感度・閾値・選択性を制御可能なテラーメイド型比色蛍光センサーに展開させることが可能である。テラーメイド性の確立は化学分野や計算分野に留まらず、特に情報分野への研究展開が期待される。様々な化学的な信号を任意の感度・閾値・選択性で色情報に変換することが可能になることで、日常生活における化学物質の動態をスマートフォンのカメラ等をインターフェースにしてサイバー空間に集積させることでビッグデータの構築が可能となり、化学情報の Society 5.0 への展開に貢献できる。

7.2_社会的価値:

感度・閾値・選択性を制御可能なテラーメイド型比色蛍光センサーの概念が確立することで、センシング技術の一般化が期待される。今回は例としてセンシング対象を PDPA で最も知見が得られているアニオンに限定したが、側鎖上に任意の分子認識部位を導入することで検出対象を変更できると期待される。例えば糖の認識部位を導入することで PDPA で糖の比色センシングが可能となれば、自宅などで手軽に糖センシングが可能になることで糖尿病等に対するセルフメディケーションに繋がる。これらの生体物質は性別・年齢・遺伝等の様々な要因で個体毎に基準量が異なってくるため、閾値のテラーメイド性の有用性が最も生かされる領域であり、用途開発の礎となることで波及効果をもたらすと期待される。

7.3_研究成果:

研究論文

・” Helix-Sense-Selective Synthesis of Right- and Left-Handed Helical Luminescent Poly(diphenylacetylene)s with Memory of the Macromolecular Helicity and Their Helical Structures” Katsuhiko Maeda, Mai Nozaki, Kengo Hashimoto, Kouhei Shimomura, Daisuke Hirose, Tatsuya Nishimura, Go Watanabe and Eiji Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, accepted, DOI:10.1021/jacs.0c02542

・” Dual Output Type Colorimetric Anion Sensor Based on Poly(diphenylacetylene) Capable of Continuous Response Control” Daisuke Hirose, Yoichi Shimizu and Katsuhiko Maeda, (論文投稿準備中、年内投稿予定)