蛍光シフト応答を可能とするテトラドBODIPY構造と性質に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　　生命薬科学専攻　周　哲旸

［目的］

4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene は、BODIPY と呼称される有用な蛍光物質の 1 つである。これまでに膨大な数の誘導体が合成され、様々なセンサー等への応用が為されている。BODIPY を蛍光センサーとして利用する戦略の多くは、メソ位（8 位）に芳香族置換基を導入して、そこからの Photoelectron transfer (PET)効果を利用して、蛍光のオン/オフを制御する方法が採られている。しかし、PET 機構による蛍光スイッチングは、溶媒の極性等に大きく依存することが知られており、実用性の高いセンサー、および光力学療法色素へ応用するためには、基本的な分子機能の理解が必要である。特に、メソ位（8 位）の芳香族置換基を BODIPY 骨格平面に対して垂直に近い二面角を形成させ、メソ位置換基と BODIPY 本体の軌道の重なりが最小限となる様に、1 位および 7 位へのメチル基の導入が有効であることが知られている。BODIPY の 1,7 位の置換基は、0.5nm ～0.7nm 程度の距離があり、その間に 8 位置換基が配置される興味深い空間の構築を可能する。しかし、これまでに 1,7 位に様々な置換基を有する BODIPY 誘導体はほとんど知られていない。そこで著者らは、この 1,7-位へアリール置換基を導入することにより PET 機構をより精細に制御できるのでは無いかとの着想を得た。今回は、メソ位にピリジル基、キノリル基及びベンゾイミダゾリル基を有する誘導体についての結果をまとめて報告する。

［実験方法］

BODIPY 誘導体は、対応する 2 分子の置換ピロールと一分子の酸ハライドとの酸触媒による縮合反応によりジピロメテンを構築し、引き続くトリエチルアミン存在下、ボロントリフルオリドジエチルエーテレートを作用させることにより構築した。

合成した BODIPY 誘導体の蛍光スペクトル、絶対量子収率、酸及び金属カチオンに対する応答などの蛍光特性を測定し、1,7－ジメチルの BODIPY 誘導体と比較して検討を行った。また、理論計算の結果と併せて，メカニズムの検討を行った。

［結果］

本手法によって得られた 1,7－ジフェニル BODIPY 誘導体を図 1 に示す。

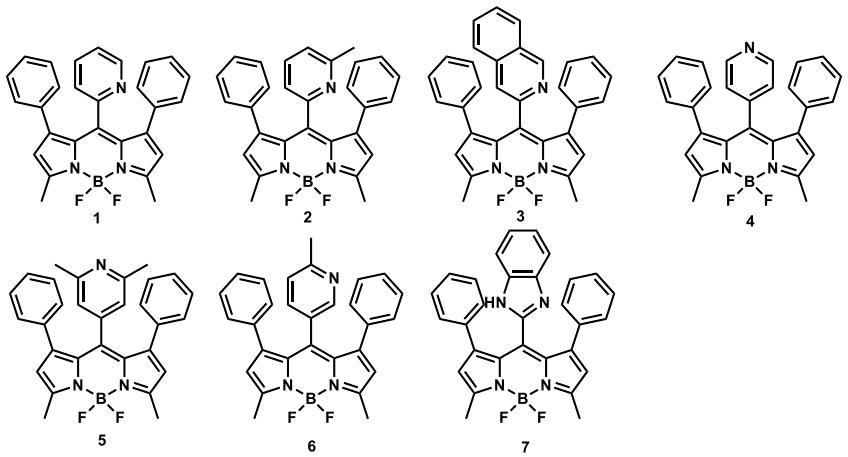


Fig.1 1,7-ジフェニル BODIPY 誘導体

1,7ージフェニル BODIPY 誘導体は 1,7-ジメチル BODIPY 誘導体と比べると、最大励起波長及び最大放出波長は長波長に移っていることから、1,7 及び 8 位芳香族置換基と BODIPY 骨格との部分的な共役の存在が示唆された。一方、1,7-置換基のローター効果による蛍光の減衰は全く観察されなかった。

BODIPY 誘導体は溶媒の極性の増大につれ、量子収率が激減することが報告されているが、いずれの 1,7ージフェニル BODIPY 誘導体においてはそのような現象は観察されなかった。また、1,7-ジメチル基 BODIPY 誘導体は酸の添加により、量子収率が大幅に減衰したのに対して、1,7 ジフェニル基 BODIPY 誘導体はその様な現象はなかった。この様に、1,7 ジフェニル基がシールドのように、メソ位置換基と溶媒との摩擦を制御できる可能性を示すことができた。

有機溶媒及び含水系における 1,7 ジフェニル基 BODIPY 誘導体の酸に対する応答について検討を行った。いずれの BODIPY 誘導体は、酸の添加により蛍光･吸光の長波長へのシフトが観察された。1,7 ジフェニル基、BODIPY 誘導体の溶液に徐々に TFA の当量数を増えて、または pH による蛍光スペクトルの変化を検討した結果、レシオメトリックな pH センサーとして応用できる可能性を見出した（図 2)。また、アセトニトリル溶媒において、$Cu(CF_3SO_3)_2$ の添加により同様な蛍光･吸光の長波長へのシフトが観察された。レシオメトリックな金属カチオンセンサーとして使える可能性を示唆する結果が得られた。

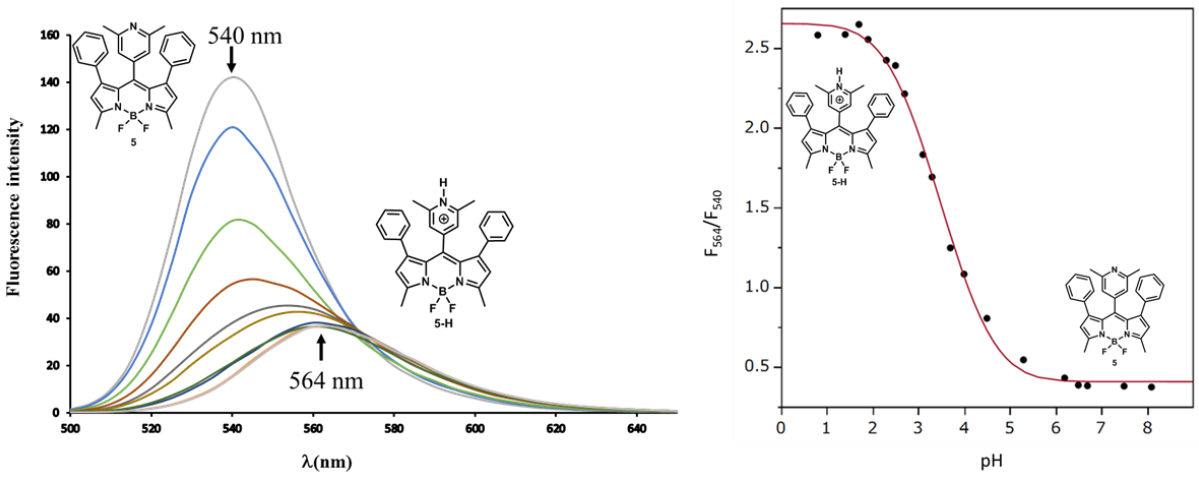


Fig. 2 50% CH_3CN 水溶液におけるテトラド BODIPY 誘導体 **5** の pH に対する蛍光スペクトルの変化及び ratio 曲線

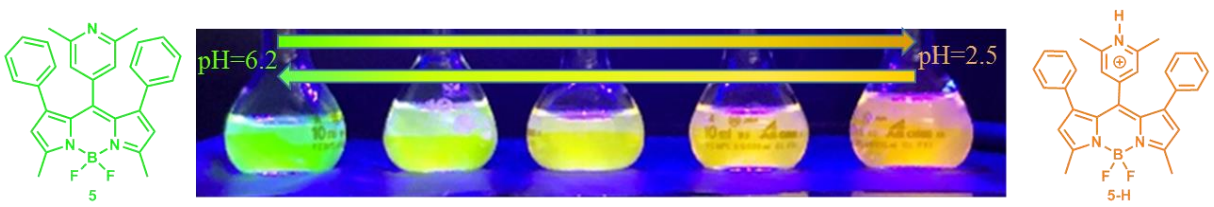


Fig. 3 50% CH_3CN 水溶液におけるテトラド BODIPY 誘導体 **5** の pH に対する蛍光の変化

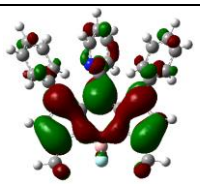
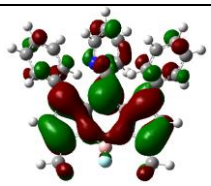
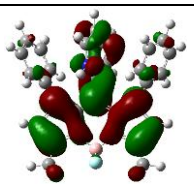
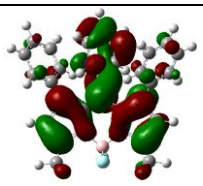
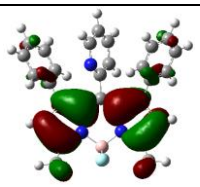
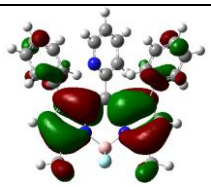
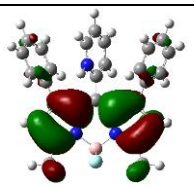
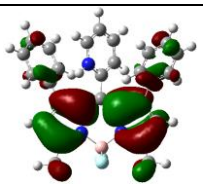
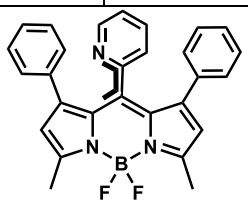
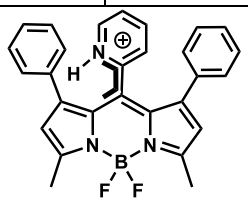
	Ground state	Excited State	Ground state	Excited State
LUMO				
HOMO				
Dihedral angle	67.48	60.19	66.29	54.23
	 1		 1-H	

Table 1. テトラド BODIPY 誘導体 1 の DFT 及び TD-DFT 計算による結果

さらに、理論計算の結果によると、1 がプロトンされ 1-H になると、メソ位置換基と BODIPY 骨格との二面角が大きくなり、LUMO がメソ位置換基に伸び、エネルギーが下がることを示している。また、1-H が励起され励起最安定構造になると、二面角が更に大きくなり、シフトを引き起こすメカニズムである可能性を示唆している。

［考察］

1,7ージフェニル基は、メソ位置換基を通じて BODIPY の蛍光特性に大きな影響を及ぼすことを示した。溶媒の極性の増大につれて量子収率が激減しないことから、1,7ージフェニル基が環境を制御できると考えられている。また、8 位にピリジル基を持つ BODIPY 誘導体は酸に対して応答が観察され、レシオメトリックな pH センサー、金属カチオンセンサーなどへの応用が可能であると考えている。今後は、8 位に様々な電子的効果を持つ置換基を有する BODIPY 誘導体の性質と併せて、系統的に 1,7-ジアリール基の働きを解明することにより、応用への基盤を確立したいと考えている。

［基礎となった学術論文］

Zhou, Z., Maki, T., Ratiometric Fluorescence Acid Probes Based on a Tetrad Structure Including a Single BODIPY Chromophore. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17560-17566.