

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：24302

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23803

研究課題名（和文）蛍光色素を用いた革新的反応の開発

研究課題名（英文）Development of Reactions Using Fluorescent Dyes

研究代表者

今吉 亜由美（Imayoshi, Ayumi）

京都府立大学・生命環境科学研究科・助教

研究者番号：20786462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は蛍光色素に関する研究のなかで、フェノール性水酸基を有する化合物が光励起によってプロトンを解離する現象を見出した。そこで、フェノール性水酸基を有する化合物の光反応を検討した。またフェノール性水酸基を有する蛍光色素の開発を行い、置換基効果により様々な色調をデザインした。励起状態に着目した色素の物性評価も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
色素を実際の有機反応に利用する目的で研究に取り組んだ。光反応では反応機構解明や現象の理解が、基底状態のみの化学に比べ難しいが、実験的および量子化学計算の両面から検討した。身近に用いられている蛍光色素を修飾し、新たな側面を見出す足がかりとなる研究を行なった。

研究成果の概要（英文）：In our studies on fluorescent dyes, we found that compounds with phenolic hydroxy groups dissociate protons upon photoexcitation. We investigated photoreactions of compounds with phenolic hydroxy groups. We also developed fluorescent dyes with phenolic hydroxy groups and evaluated the physical properties of the dyes focusing on the excited states.

研究分野：精密有機合成化学

キーワード：蛍光色素 精密有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

我々は蛍光色素の研究を遂行するなかで、フェノール性水酸基を有する色素の酸性度が基底状態と励起状態で大きく異なる光酸現象に気付いた。pH = -1, 1, 12 で色素の UV スペクトルと蛍光スペクトルを測定したところ、UV スペクトルでは pH = -1 と 1 が同じ形状で、pH = 12 では異なる形状を示したのに対し、蛍光スペクトルでは pH = 1 と 12 が同じ形状で、pH = -1 が異なる形状を示した。すなわち、基底状態では pH = -1 と 1 でプロトン化した状態であるのに対し、励起状態では pH = 1 と 12 で脱プロトン化した状態であることを意味していた。つまり pH = 1 の蛍光スペクトルは、強酸中にも関わらず、プロトンが解離したアニオン種から発せられていた。そこで本色素の光酸現象を利用し、化学反応の開始の引き金として利用できれば、新たな有機化学を展開できると着想し研究を開始した。

2. 研究の目的

上述の研究背景のもと、励起状態に着目した反応の開発、およびフェノール性水酸基を有する蛍光色素群の創生を目的とし、研究に取り組んだ。

3. 研究の方法

次の3つの柱で研究を遂行した。

(1) 光反応の開発

フェノール性水酸基を有する化合物が光酸現象を示したため、フェノール部位と反応部位とともに基質の一部として組み込んだ化合物を合成し、光照射による反応挙動を調査した。また類似化合物の光応答性についても精査した。

(2) フェノール性水酸基を有する蛍光色素の開発

フェノール性水酸基を有する色素が光酸現象を示したことを受け、フェノール性水酸基を有する V 字型キサンテン蛍光色素に着目し、様々な置換基を有する V 字型キサンテン群の開発および物性評価を行った。

(3) 色素の励起状態に着目した物性評価

藍色の色素として知られるインジゴは、その窒素原子を適当な長さリンカーで架橋した際に面不斉を持つ。その光応答性を評価し、架橋炭素数を調整したインジゴの物性を精査した。

4. 研究成果

(1) 光反応の開発

これまでにフェノール性水酸基を有する化合物が光酸現象を示すという知見が得られていた。そこで、フェノール部位と、反応部位としてエポキシドを同一分子内に組み込んだ化合物 **1** を合成し、光反応を検討した (Figure 1a)。光照射を行ったところ、化合物 **1** は環状化合物を与えた。本反応の反応機構を種々考察したが、様々な機構が考えられる中から明確に光酸発生に伴う反応と断定するのは困難であった。

化合物 **1** のフェノール部位と反応部位のエポキシドをつなぐ炭素鎖を、短くした化合物を種々合成していた際に、化合物 **2** が得られた。化合物 **2** に対して光照射により反応を行った結果、ベンゾフラン誘導体を得られた (Figure 1a)。光照射の on/off を切り替えて反応を追跡したところ、光照射時にのみ反応が進行し、光を駆動力とした光反応であることが分かった (Figure 1b)。反応速度は光量が増すに伴い大きくなり、反応速度には温度依存性が見られた (Figure 1c)。このことから本反応の律速段階は基底状態に存在することが示唆された。ラジカル経由の反応ではないことはその他の実験より示唆された。

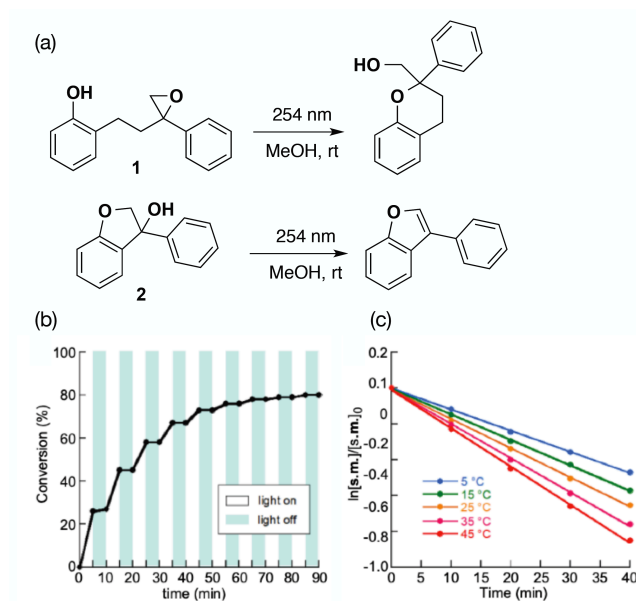


Figure 1. (a) 光反応の開発 (b) 光の on/off 切り替えによる化合物 **2** の反応挙動 (c) 化合物 **2** の反応の温度依存性

光酸を実際の有機合成の反応に適用するためには、フェノール性水酸基を有する化合物の励起状態から長寿命なプロトンを取り出す必要がある。 π 共役系のより広がったフェノール性水酸基を有する蛍光色素が適当と考え、V字型キサンテン色素の開発に取り組むこととした。

(2) フェノール性水酸基を有する蛍光色素の開発

置換基の導入により様々な色調を示すV字型キサンテンを開発した。まずフルオレセインの骨格である化合物 **3** について、キサンテン部位とアリール部位の二面角の変化に伴う HOMO、LUMO のエネルギーレベルを DFT 計算により求めた (Figure 2a)。二面角が変化しても HOMO のエネルギーレベルはほぼ一定であったのに対し、LUMO のエネルギーレベルは二面角が狭まるにつれて低下した (Figure 2b)。また、キサンテン部位とアリール部位の二面角が 90° の場合には HOMO、LUMO 共に軌道がキサンテン部位に局在していたのに対し、二面角が 0° の場合には HOMO の軌道はキサンテン部位に、LUMO の軌道は分子全体に広がっていた (Figure 2c)。そこで、フルオレセイン骨格のアリール部位をキサンテン部位に組み込み、フルオレセインと同程度の分子量でありながら長波長に発光するV字型キサンテンを設計すると共に、そのアリール部位への置換基導入に伴う光物性の変化を調査した。

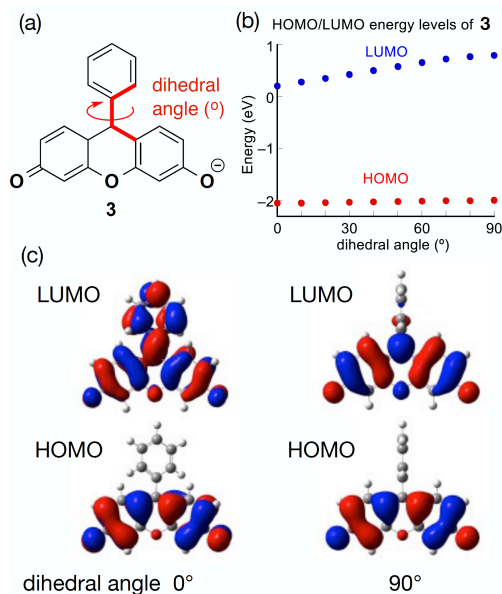


Figure 2. 二面角が HOMO, LUMO に与える影響

アリール部位に種々の置換基 (R, X) を導入した V 字型キサンテン **4-10** を合成したところ、橙~青色の多岐にわたる色調を示した (Figure 3a-c)。発光波長も置換基効果によって大きく変化した (Figure 3b, d)。通常、電子求引性置換基を分子構造に導入すると、HOMO と LUMO の両方のエネルギーレベルが低下するが、本 V 字型キサンテン群では HOMO はアリール部位に影響を与えず、LUMO のみが分子全体に分布しているため、置換基効果が LUMO に如実に影響し、置換基の種類の変化のみで様々な色調を創出することができた。

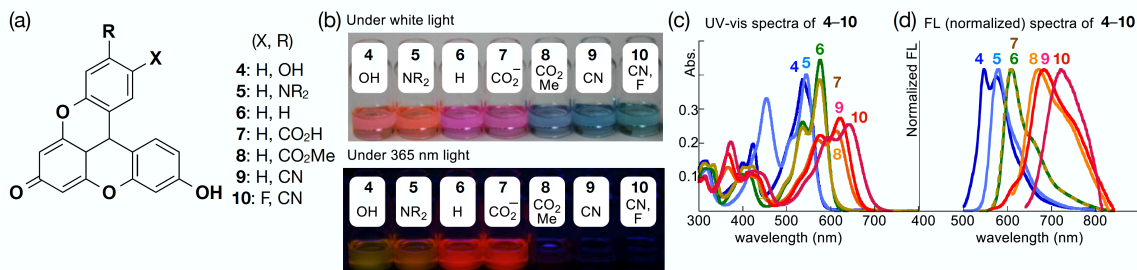


Figure 3. (a) V字型キサンテン色素 (b) 置換基効果と色調 (c) UV スペクトル (d) 蛍光スペクトル

(3) 色素の励起状態に着目した物性評価

藍色の色素として知られるインジゴは、分子内で水素結合を形成したトランス体として安定に存在し、通常シス体への異性化は困難である。しかしインジゴの窒素原子を分子内で架橋することで、インジゴは異性化が可能となり、トランス体は面不斉を有するようになる (Figure 4)。

インジゴの窒素原子間を 8 炭素鎖で架橋した架橋インジゴ **11** を合成し、その光異性化および熱異性化を検討した (Figure 5)。光照射下および 50°C の加熱条件下で (S)-trans-**11** をキラル HPLC でモニターしたところ、徐々に (S)-trans-**11** から (R)-trans-**11** へ異性化していく挙動が見られた (Figure 5a, b)。この際、異性化の途中で経過すると考えられる cis-**11** は HPLC 上で観察されなかった。trans-**11** の異性化の反転障壁 ΔG^\ddagger (23.3 kcal/mol) を実験的に求め、さらに DFT 計算により trans-**11** と cis-**11** のエネルギー差 (10.3 kcal/mol) を求めたところ、cis-**11** から

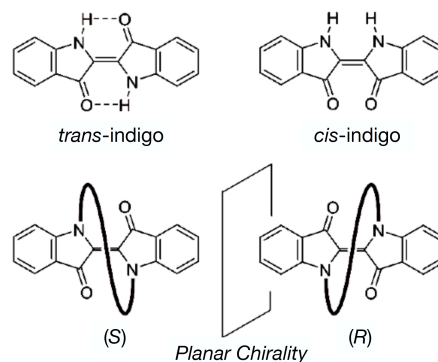


Figure 4. インジゴの構造と架橋インジゴの面不斉

trans-**11** への異性化障壁は 13.0 kcal/mol であると分かった (Figure 5c)。すなわち、*cis*-**11** から *trans*-**11** への異性化障壁は比較的小さく、そのため (*S*)-*trans*-**11** から *cis*-**11** へと異性化しても即座に *cis*-**11** から (*R*)-*trans*-**11** へと反転し、HPLC 上では *cis*-**11** が観察されなかったと考えられる。

また、インジゴの架橋炭素数を 8~12 とした架橋インジゴ **11**-**15** を合成した。これらの熱異性化の反転障壁 ΔG^\ddagger は架橋炭素鎖が長いほど小さくなり、架橋炭素数の増加に伴い (*S*)-*trans* 体から (*R*)-*trans* 体へと反転しやすくなることが分かった (Figure 6)。

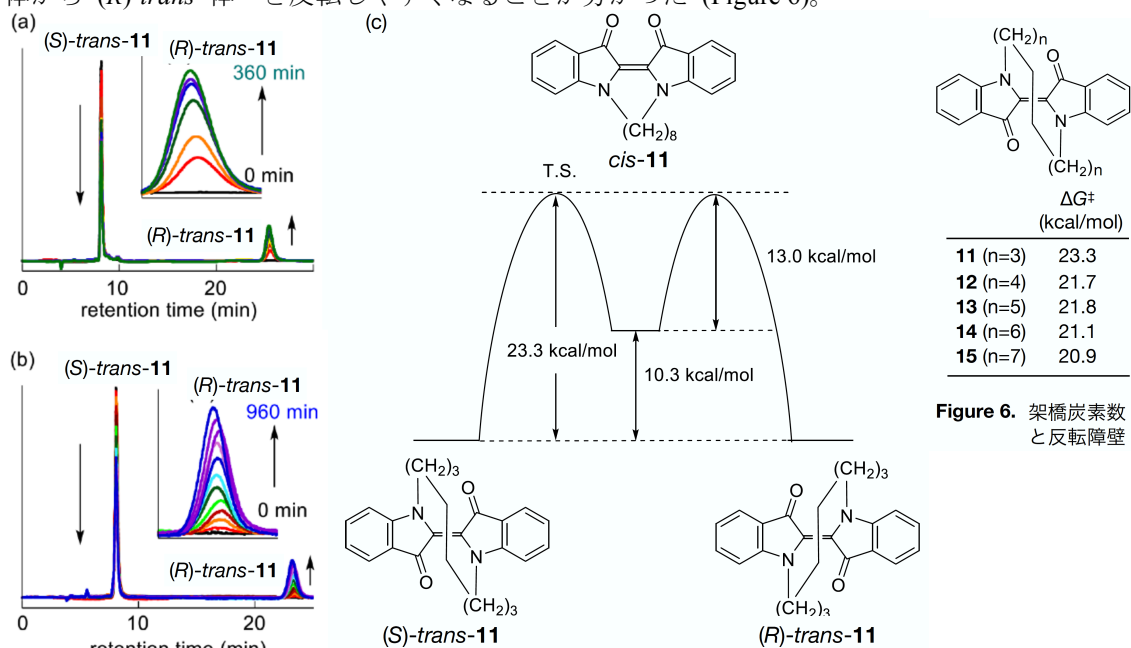


Figure 5. 架橋インジゴ **11** の (a) 光異性化、(b) 熱異性化、(c) 異性化のエネルギーダイアグラム

Figure 6. 架橋炭素数と反転障壁

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yamagami Akari, Kiyotaki Kotaro, Wakabayashi Sae, Egami Naoki, Kawano Kenichi, Futaki Shiroh, Imayoshi Ayumi, Tsubaki Kazunori	4. 巻 87
2. 論文標題 Synthesis and Properties of V-Shaped Xanthenes with Tunable and Predictable Absorption and Emission Wavelengths	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2336 ~ 2344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02139	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 Kanda Junya, Egami Naoki, Sasamori Takahiro, Imayoshi Ayumi, Hosoya Takashi, Tsubaki Kazunori	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthesis of Bridged Indigos and Their Thermoisomerization and Photoisomerization Behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 17620 ~ 17628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01726	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 綿野 真実、平田 瞭、今吉 亜由美、椿 一典
2. 発表標題 光励起により誘発される新規光酸触媒反応の開発
3. 学会等名 第18回 次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綿野 真実、平田 瞭、今吉 亜由美、椿 一典
2. 発表標題 光酸を鍵とした新規光酸触媒反応の開発
3. 学会等名 第49回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綿野 真実、平田 瞭、今吉 亜由美、椿 一典
2. 発表標題 光励起を鍵とした新規酸触媒反応の開発
3. 学会等名 第10回 京都4大学連携研究フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綿野真実, 平田瞭, 今吉亜由美, 椿一典
2. 発表標題 光酸を利用した新規反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 綿野真実、平田瞭、今吉亜由美、椿一典
2. 発表標題 光励起を駆動力とした新規光酸触媒反応の開発
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎直樹、鳥居彩芽、山上紅里、今吉亜由美、椿一典
2. 発表標題 新奇的なV字型キサンテン色素の合成
3. 学会等名 第13回有機 電子系シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------