

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15222

研究課題名（和文）強力な電子供与性を示す新たな中性置換基の創成と新規有機蛍光色素開発への展開

研究課題名（英文）Creation of new neutral substituents exhibiting strong pi-electron donating ability and their application to the development of novel organic fluorescent dyes

研究代表者

藤田 光 (Hikaru, Fujita)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40782850

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：電子供与基の共鳴効果に基づく共役系の電子密度の向上は、系分子の物理的性質、化学反応性、光学特性の制御において重要な役割を担っている。蛍光イメージングに汎用される有機蛍光色素では、吸収・蛍光の増強や長波長化を目的として電子供与基が導入されることが多い。しかし、従来型置換基の電子供与性には限界があり、このことが有機蛍光色素を始めとする系機能性分子の開発に制約を与える要因となっていた。そこで本研究課題では、電気的に中性で、かつ従来型置換基を上回る電子供与性を示す新たなイリド型窒素置換基を創成し、さらに本置換基を利用した新規有機蛍光色素を開発することでその有用性を確かめることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発されたイリド型窒素置換基は学術新規性が高く、これを含む有機蛍光色素の合成及びその光学特性の解明は本研究で初めて達成されたものである。本置換基のイリド部位は構造的多様性に富むため、分子設計上の応用性にも優れている。本研究で利用した蛍光色素骨格は代表的なものにとどまっているものの、今後、このイリド型窒素置換基を導入した様々な新規蛍光色素の開発が進展すれば、生命科学研究に有用な分子ツールが多数見出されると期待される。

研究成果の概要（英文）：The enhancement of pi-electron density in conjugated systems based on the resonance effect of pi-electron-donating groups plays an important role in controlling the physical properties, chemical reactivity, and optical properties of pi-system molecules. In push-pull fluorescent dyes, which are commonly used for fluorescence imaging, pi-electron-donating groups are often introduced to enhance absorption and fluorescence and to extend their wavelength. However, the pi-electron-donating ability of the conventional substituents is limited, and this has been a limiting factor in the development of pi-based functional molecules such as organic fluorescent dyes. In this research project, we succeeded in creating a new ylidic nitrogen substituent that is electrically neutral and exhibits higher pi-electron-donating ability than the conventional substituents, and in developing new organic fluorescent dyes using this substituent to confirm its usefulness.

研究分野：有機化学

キーワード：電子供与基 電子密度制御 蛍光色素

1. 研究開始当初の背景

電子供与基の共鳴効果に基づく共役系の電子密度の向上は、有機化学の根幹をなす重要な概念の一つであり、有機色素を始めとする系分子の物理的性質、化学反応性、光学特性の制御において重要な役割を担っている。有機色素が光にさらされたとき、共役系の最高被占軌道(highest occupied molecular orbital: HOMO)と最低空軌道(lowest unoccupied molecular orbital: LUMO)の間のエネルギーギャップに対応する光が吸収され、励起状態へと導かれる。ここで、共役系の一端に電子供与基を導入して HOMO エネルギー準位を向上させ、もう一端に電子求引基を導入して LUMO エネルギー準位を低下させると、HOMO-LUMO 間のエネルギーギャップが減少する結果、吸収波長が長波長化する。蛍光イメージングに汎用されている有機蛍光色素のうち、このような push-pull 型の系を母体構造とするものでは、吸収および蛍光の増強や長波長化を目的として電子供与基が導入されている。ジアルキルアミノ基は代表的な電子供与基として知られており、様々な蛍光イメージング用蛍光色素分子において利用されているものの、その電子供与能には上限が存在するため、蛍光色素の電子密度制御に制約を与えている点に課題がある。またジアルキルアミノ基より強力な電子供与性を示すものとしては、アニオン性のオキシド基が知られているものの、対イオン交換による性質変動や構造的多様性の低さに問題を抱えている。

2. 研究の目的

本研究課題では、電気的に中性でありながら、ジアルキルアミノ基やオキシド基より強力な電子供与性を示す新たな電子供与基としてイリド型窒素置換基 (ylidic nitrogen-based substituent、以下 YNB 置換基) を設計し、その系分子への導入法の確立及び構造最適化を行う。さらに、本置換基を push-pull 型蛍光色素骨格へ導入し、その物理化学的性質及び光学特性を明らかにすることで、有用な新規有機蛍光色素の開発へ展開することを目的として研究を実施する。

3. 研究の方法

(1) YNB 置換基の構造多様性の探索及び系分子に対する導入法の検討

YNB 置換基は構造的新規性が高く、系分子への導入法が未確立であった。そこでまず、アンモニウム部位の構造多様性の探索を行うとともに、芳香環上に YNB 置換基を構築させる新規合成戦略について検討を行った。その際、分子間反応による方法と、分子内反応を利用する方法の2通りを調べることにした。

(2) YNB 置換基を導入した有機蛍光色素の合成及びキャラクタリゼーション

代表的な push-pull 型蛍光色素骨格について、YNB 置換基の導入を試みる。YNB 置換基を有する新規蛍光色素が得られたら、その物理化学的性質及び光学特性を評価し、電子供与基としてジアルキルアミノ基を有する蛍光色素と比較を行う。

4. 研究成果

研究方法(1)に関する成果

分子間反応による方法も分子内反応を利用する方法も、いずれの合成戦略も有効であることが明らかとなった。これらの手法は互いに相補的に用いることが可能である。すなわち分子間反応法は、YNB置換基にかかる構造的多様性をもたらしやすいという利点がある一方で、導入可能な電子系に一定の構造的条件を要するという制約がある。反対に、分子内反応法では YNB 置換基の構造変換に制限をもつ一方、幅広い電子系に導入することができる。本成果に関しては、国内学会において発表を行った。また、本検討により得られた結果の一部を利用し、有機合成上有用なオニウム化合物の実用的合成法を見出したため、国際学会及び論文にて報告した (*Chem. Pharm. Bull.* **2022**, *70*, 85-88)。アンモニウム部位の構造多様性について検討を行ったところ、トリアルキルアンモニウム構造が好適であること、ならびにトリアルキル基部分の違い(鎖状か環状か、及びヘテロ原子の有無)が YNB 置換基の電子供与性に影響を与えることが明らかとなった。さらに、本検討を行う中で構造的新規性の高い第四級アンモニウム塩の合成に成功したため、その成果を国内学会及び論文にて報告した (*Nature Commun.* **2022**, *13*, 2537)。

研究方法(2)に関する成果

上記の通り確立した効率的合成法を利用して、複数の蛍光色素骨格に YNB 置換基を導入することにも成功した。これらの新規蛍光色素に関して光物理学的性質の初期評価を行った結果、いずれの蛍光色素骨格においても、YNB 置換基の導入が吸収波長の長波長化をもたらすことが分かった。

続いて、合成の容易さや化合物の安定性、光学特性の良好さの観点から、ナフタレンを基盤とする push-pull 型蛍光色素骨格に注目してより詳細な解析を行うこととした。この色素骨格に YNB 置換基を導入したところ、従来のジアルキルアミノ型の蛍光色素と比較して、効果的な吸収波長と蛍光波長の長波長化がもたらされることが分かった。その光学特性を詳しく調べたところ、YNB 置換基に含まれる環状構造のわずかな差異により蛍光量子収率が大きく影響を受けることや、溶媒極性の違いによりスペクトル形状が変化することなどを新たに見出した。

本研究で開発された YNB 置換基は学術新規性が高く、これを含む有機蛍光色素の合成及びその光学特性の解明は本研究で初めて達成されたものである。YNB 置換基のイリド部位は構造的多様性に富むため、分子設計上の応用性にも優れている。本研究で利用した蛍光色素骨格は、現状では代表的なもののみにとどまっているものの、今後、この YNB 置換基を導入した様々な新規蛍光色素の開発が進展すれば、生命科学研究に有用な分子ツールが多数見出されると期待される。

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 1件）

1. 著者名 Fujita Hikaru, Arai Takanari, Kunishima Munetaka	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis of N-Aminated Salts of Aliphatic tert-Amines, (Trialkyl)amidines, and (Pentaalkyl)guanidines by Electrophilic Amination in an Ethereal Solvent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 85 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00673	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 Fujita Hikaru, Sasamoto Ozora, Kobayashi Shiori, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis and characterization of tetraphenylammonium salts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30282-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takanari Arai, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Electrophilic N-amination of strong organic bases using O-(mesitylenesulfonyl)hydroxylamine
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹本大空、藤田光、小林菜、北村正典、国嶋崇隆
2. 発表標題 未踏分子テトラフェニルアンモニウム塩の合成
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田光、新井貴就、国嶋崇隆
2. 発表標題 強力な 電子供与性を示すイリド型窒素置換基の芳香族求核置換反応による導入法の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹本大空、藤田光、小林菜、北村正典、国嶋崇隆
2. 発表標題 縮環構造を持たないテトラアリアルアンモニウムの合成及び基本的性質の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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