

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293005

研究課題名(和文) 呈色型および発光型機能性色素の開発

研究課題名(英文) Development of the colorimetric and/or luminescent functional dyes

研究代表者

梶 一典 (TSUBAKI, Kazunori)

京都府立大学・生命環境科学研究科(系)・教授

研究者番号：50303897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：生体内ポリアミン類であるスペルミジンとスペルミンを区別し、定量できるフェノールスルホンフタレイン型の呈色型機能性分子の創出に成功した。また、エネルギー移動システムを組みこんだ、キサントン-キサントン直結型蛍光色素および、V字型に系が広がった蛍光色素の開発に成功した。これらの色素は赤色領域に発光を示し、バイオイメージングへの展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：We synthesized the colorimetric functional dyes based on the phenol sulfonephthalein skeletons and succeeded the distinguishing spermidine and spermine. We also succeeded xanthone-xanthone direct conjugated fluorescent dyes using an energy transfer system and V-shaped fluorescent dyes. These dyes exhibited luminescence in the red region and are expected to develop into bioimaging.

研究分野：有機合成化学

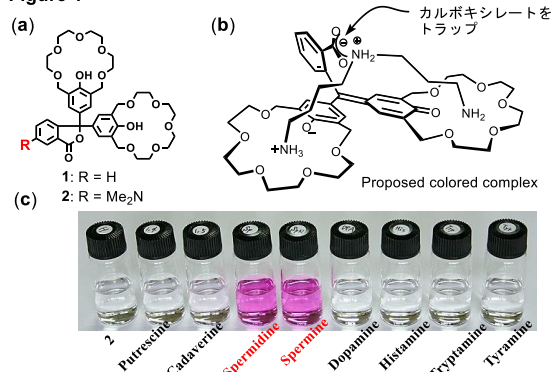
キーワード：分子認識 ポリアミン 呈色応答 蛍光応答 蛍光色素 スペルミジン スペルミン

## 1. 研究開始当初の背景

生体内ポリアミン類はタンパク合成、核酸合成の過程に影響を与え、細胞増殖の必須因子として、また癌との関連も指摘されている物質である。我々は分子認識、超分子化学の視点で生体内ポリアミン類の簡便な定量法の開発に取り組んでいる。これまでに pH 指示薬であるフェノールフタレインを組み込んだ化合物 **1-2** を開発してきた。

化合物 **1** のスペルミジン・スペルミンに対する検出感度は  $10^{-3}$  M オーダーであり、検出すべき生体内の濃度  $10^{-7}$  M と比較し、全くの感度不足であった。そこで大幅な感度の向上を目指し研究を続けた。化合物 **1** に改良を加え第二世代の化合物 **2** へと導いた。化合物 **2** の検出感度は  $10^{-5}$  M オーダーであり感度が約 20 倍向上した。想定される呈色錯体を Figure 1 (b) に示す。三点での厳密かつ強固な相補的相互作用のため、スペルミジン、スペルミン以外の生体内アミンへの応答はほとんど見られなかった (Figure 1 (c))。更に大過剰の夾雑アミンが存在しても化合物 **2** はスペルミジン、スペルミンに対して感度良く応答する事も見出した。選択性は十分であると判断し、更なる感度の向上を目指し研究を続けた。

Figure 1



[2] =  $8.0 \times 10^{-5}$  M, [amine] =  $4.0 \times 10^{-4}$  M, [N-ethylpiperidine] =  $4.0 \times 10^{-3}$  M, MeOH  
様々な生体内アミンの中からスペルミジン、スペルミンのみに呈色する

## 2. 研究の目的

生体内ポリアミン類であるスペルミジンとスペルミンを、超高感度で定量する実用的な検出薬の開発を目的とする。これまでの研

究をより発展し、(1) スペルミジンとスペルミンを区別し、定量できる呈色型機能性分子の創出と(2) 蛍光応答型機能性分子の創出を目指す。これらの実用的な呈色・発光型機能性分子の開発を通じて、学術的に重要な含水系での水素結合駆動の分子認識手法を確立し、取り込んだ情報を呈色・発光でアウトプットする手法を開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) ナフトスルホンフタレイン型分子：

従来のクラウンエーテルループを二ヶ所に導入したスルホンフタレイン型分子から、二つのクラウンエーテルをもつナフトスルホンフタレインへと、骨格を変換した化合物を合成した。

### (2) ポリアミン蛍光応答型の分子の開発：

ポリアミン類を識別し蛍光応答する分子の開発に注力し、研究を進めた。キサントン骨格に二か所のクラウンエーテル部位を導入する工程が難関であるが、一か所ずつクラウンエーテル部位を構築する手法で取り組んだ。

### (3) キサントン-キサントン直結分子の開発：

研究を進めていた際に、キサントン化合物が二量化する反応を見出した。本反応を利用し、新たなキサントン-キサントン直結分子を合成しその機能を評価した。

### (4) V字型新規蛍光色素の開発：

V字型に折れ曲がったπ系化合物を着想し、本化合物の合成研究、機能開発に取り組んだ。

## 4. 研究成果

### (1) ナフトスルホンフタレイン型分子：

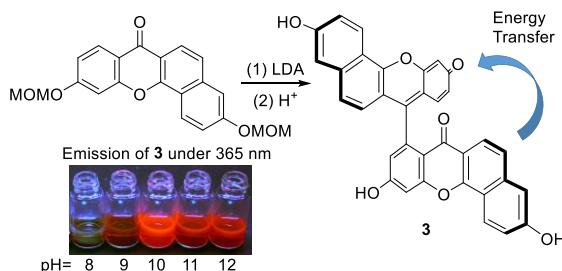
本化合物は従来型のスルホンフタレイン型の分子では識別が困難であったスペルミジンとスペルミンを、10倍程度の会合定数の差で区別する能力を有していた。

## (2) ポリアミン蛍光応答型の分子の開発 :

キサントン骨格にまず、一か所のクラウンエーテルを構築することは達成した。さらにもう一方のクラウンエーテルを構築する際に必要な官能基を導入するところまで成功した。このルートにより所望の骨格の合成に目途が立ち、研究が進展した。

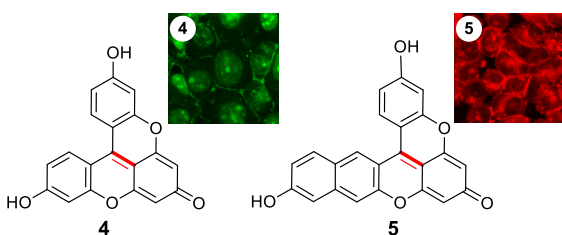
## (3) キサントン-キサントン直結分子の開発

合成した化合物は2ユニットの蛍光色素部位が基底状態では直交しているにも拘わらず、効果的なエネルギー移動が起こることを見出した。詳細を検討したところ、エネルギー移動の効率は溶媒に依存することが明らかになった。



## (4) V字型新規蛍光色素の開発 :

V字型に折れ曲がった新規蛍光色素 4, 5 の開発を行った。本化合物はひとつの骨格にもかかわらず、外部環境に応答し、四色の蛍光発光を示すことを明らかにした。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 3 件)

① Akari Yamagami, Hina Ishimura, Akane Katori, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki  
Syntheses and Properties of the V-shaped Dimeric Xanthene Dyes  
Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 10963-10972  
査読 : 有  
DOI: 10.1039/c6ob01967f

② Akane Katori, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki

Oxidative cleavage of exo-alkylidene xanthenes  
Tetrahedron, 2016, 72, 2993-3002  
査読 : 有  
DOI : 10.1016/j.tet.2016.04.019

③ Akane Katori, Eriko Azuma, Hina Ishimura, Kouji Kuramochi, Kazunori Tsubaki

Fluorescent Dyes with Directly Connected Xanthone and Xanthene Units  
J. Org. Chem. 2015, 80, 4603-4610  
査読 : 有  
DOI: 10.1021/acs.joc.5b00479

〔学会発表〕 (計 15 件)

① 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典

V字型キサントン色素の開発  
第10回有機  $\pi$  電子系シンポジウム  
「あうる京北 (京都府・京都市)」  
2016年12月16日

② 平田 瞭、倉持幸司、椿 一典  
アルキン部位を有するキサントン色素の合成及び物性

第10回有機  $\pi$  電子系シンポジウム  
「あうる京北 (京都府・京都市)」  
2016年12月16日

③ 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典

ビスキサントン型蛍光色素の開発  
第66回日本薬学会近畿支部総会・大会  
「大阪薬科大学 (大阪府・高槻市)」  
2016年10月15日

④ 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典

ビスキサントン型蛍光色素の合成と機能  
第46回複素環化学討論会  
「金沢歌劇座 (石川県・金沢市)」  
2016年9月26日

⑤ 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典

二方向に共役系拡張を有するキサントン型  
蛍光色素の開発  
第36回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために  
「京都薬科大学 (京都府・京都市)」  
2016年8月9日

⑥ 森島諒太、中村美和、倉持幸司、椿 一典

フェノールフタレイン類縁体を骨格とする  
機能性分子の開発  
第5回四大学連携研究フォーラム  
「京都工芸繊維大 (京都府・京都市)」  
2015年11月25日

- ⑦ 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典  
V字型キサントレン色素の合成と機能  
第9回有機  $\pi$  電子系シンポジウム  
「レイクサイド入鹿 (愛知県・犬山市)」  
2015年11月20日
- ⑧ 鹿取 茜、東恵理子、石村ひな、倉持幸司、椿 一典  
キサントン類から派生する新規蛍光色素の  
合成と物性評価  
第9回有機  $\pi$  電子系シンポジウム  
「レイクサイド入鹿 (愛知県・犬山市)」  
2015年11月20日
- ⑨ 森島諒太、中村美和、倉持幸司、椿 一典  
フェノールフタレイン類縁体を骨格とする  
機能性分子の開発  
第65回日本薬学会近畿支部総会・大会  
「大阪大谷大学 (大阪府・富田林市)」  
2015年10月17日
- ⑩ 山上紅里、石村ひな、鹿取 茜、倉持幸司、椿 一典  
V字型キサントレン色素の合成と機能  
第65回日本薬学会近畿支部総会・大会  
「大阪大谷大学 (大阪府・富田林市)」  
2015年10月17日
- ⑪ 鹿取 茜、東恵理子、石村ひな、倉持幸司、椿 一典  
キサントン類から派生する新規蛍光色素の  
合成と物性評価  
第26回基礎有機化学討論会  
「愛媛大学 (愛媛県・松山市)」  
2015年9月25日
- ⑫ 森島諒太、中村美和、倉持幸司、椿 一典  
フェノールフタレイン類縁体を骨格とする  
機能性分子の開発 第13回ホスト・ゲスト  
化学シンポジウム  
「東北大学 (宮城県・仙台市)」  
2015年6月7日
- ⑬ 鹿取 茜、東 恵理子、石村ひな、  
倉持幸司、椿 一典  
異常二量化反応による新規キサントレン色素  
の合成と性質  
日本薬学会135年会  
「神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)」  
2015年3月28日
- ⑭ 鹿取 茜、東恵理子、倉持幸司、椿 一典  
ジベンゾキサントレンを基本骨格とした新規  
近赤外発光色素の合成と性質  
第25回基礎有機化学討論会  
「東北大学 (宮城県・仙台市)」  
2014年9月9日
- ⑮ 鹿取 茜、東恵理子、石村ひな、倉持幸司、椿 一典  
異常二量化反応による新規キサントレン色素  
の合成と性質  
第34回有機合成若手セミナー  
「大阪大学 (大阪府・豊中市)」

2014年8月5日

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
[http://www2.kpu.ac.jp/life\\_environ/syn\\_chem\\_fm/index.htm](http://www2.kpu.ac.jp/life_environ/syn_chem_fm/index.htm)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
椿 一典 (TSUBAKI Kazunori)  
京都府立大学・大学院生命環境科学研究科・  
教授  
研究者番号：50303897