

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620031

研究課題名(和文)2-スルファニルヒドロキノン二量体を使った新規機能性材料の創成

研究課題名(英文)Development of new functional molecules based on 2-sulfanylhydroquinone dimers

研究代表者

上村 明男(Kamimura, Akio)

山口大学・創成科学研究科・教授

研究者番号：30194971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：キノンとチオールから容易に合成できる2-スルファニルヒドロキノンを経過的に二量化させることで、対応する二量体を高収率で合成した。このものは、紫外線を照射下で400から470nm付近にピークを持つ青色蛍光を発し、新しい有機蛍光染料として用いることができる。本研究では、この化合物のバイオイメージング材料への展開を目指した水溶性の確保、他の複素環への変換、蛍光のON-OFF特性への展開を目指した研究を行った。またアレージチオール由来の2-スルファニルヒドロキノン類縁体から、新規な大環状化合物の創成も行い、この大環状化合物をデルタアレンと命名し、その合成法と物性評価についても検討した。

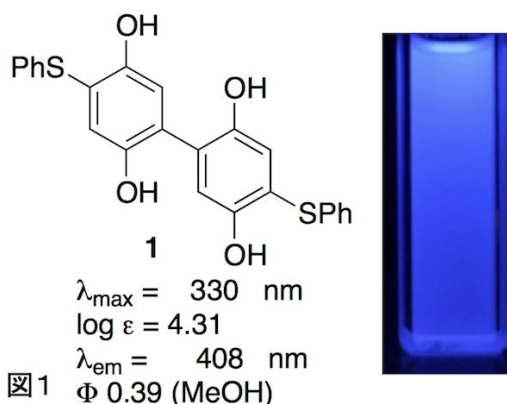
研究成果の概要(英文)：New functional molecules based on 2-sulfanylhydroquinone dimers were investigated. 2-Sulfanylhydroquinone dimers show relatively strong blue fluorescence on irradiation at 320 nm of UV light. We investigated extension and application of 2-sulfanylhydroquinone chemistry to 1. acquiring water-solubility, 2. conversion and synthesis to other heterocyclic system, and 3. switching of the fluorescence activity by changing chemical structure. We also studied a new synthesis of a novel macrocyclic compound, deltaarenes, using this chemistry starting from precursors derived from benzenedithiols. This deltaarene has a relatively large triangular hole, whose shape and size are equilateral-triangular, 1.16 nm on a side. We examined several guest-candidate molecules for inclusion in the hole by NMR observation. C8-viologene dibromide showed some interesting changes in NMR spectra that suggested a sort of interaction between the two molecules happened.

研究分野：有機化学

キーワード：蛍光染料 大環状化合物

1. 研究開始当初の背景

キノンとヒドロキノンはその酸化還元特性のため、自然界では生物の代謝反応を担うパーツとしてビタミンEなどの天然分子に幅広く存在している。我々はヒドロキノンとチオールの化学を展開している時に、酸化処理によって偶然2-スルファニルヒドロキノン二量体が得られることを見いだした。この反応は定量的に進行し、かつ位置選択的に単一の異性体のみを与える優れた反応である。この反応を見いだした2010年頃には、キノンやヒドロキノンの二量体の化学は、ほとんど研究されてはいなかった。そこで我々はこの化合物に大きな興味を持ち、その合成化学的および機能科学的な考察を開始した。我々はこの化合物に、2つのヒドロキノンユニットと硫黄のローンペアが存在していることに着目し、それらの相互作用やシナジー効果を期待した研究を開始した。また、類縁の化合物として、有機伝導性が注目されているジベンゾチオフェンがあるので、この二量体への変換にも興味を持った。ありがたいことにこの化合物は、市販の安価なキノンとチオールから容易に高収率で合成できるので、化合物へのアクセスも簡単であり、誘導体合成も自由自在に合成達成できる。こうして本研究を開始するまでに我々は多数の誘導体合成に成功しそれらの物性についての研究に着手していた。



最初に興味を持ったのは光物性である。2-スルファニルヒドロキノン二量体1が、紫外線照射下で比較的強い蛍光を発する物質であることを見だし、これが新しい蛍光染料として使える可能性を見いだした(図1)。すなわち320 nm付近の紫外線照射によって、400 nm付近に極大を持つ青色蛍光を発することが明らかとなった。その量子収率はメタノール溶液中で0.2程度であり、比較的強い蛍光を与えることを明らかとした。興味深いことにその酸化体であるキノン二量体はほぼ蛍光を発しない(*Chem. Lett.* **2012**, 950)。一部のフェノール性水酸基を保護した2-スルファニルヒドロキノン二量体のアルカリ金属塩は、新しい水溶性蛍光色素として使える(*Chem. Lett.* **2013**, 876)。これらの知見により、2-スルファニルヒドロキノン二量体は全く新しい蛍光材料として用いられるポテンシ

ヤルがあることがわかった。

2. 研究の目的

そこで、本研究では2-スルファニルヒドロキノン二量体を新しい新規機能材料分子と考え、その新規機能開発を目的として以下の種々の点を明らかにする研究を進めることとした。

(1) 2-スルファニルヒドロキノン二量体の蛍光特性に着目し、これを新規なバイオイメージング材料などへ展開する研究

(2) 2-スルファニルヒドロキノン二量体合成を活用した、新規なマクロサイクルの構築とそれを使った有機反応やホストゲスト化学への展開

これらの研究を通じて、2-スルファニルヒドロキノンの化学を、有機化学を超えて、生化学や材料化学などへの応用展開を行い、化学全体の幅広い分野への新しい貢献を目指す。

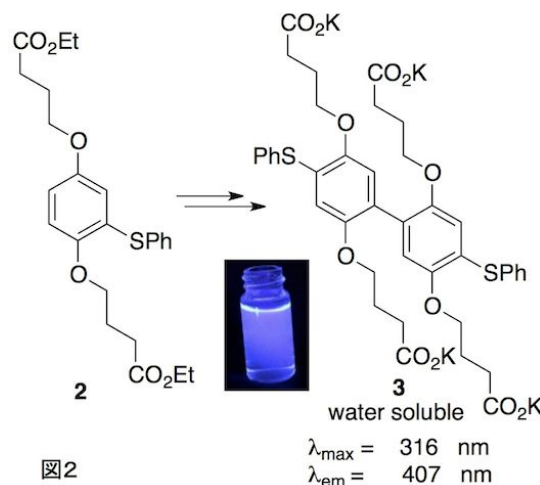
3. 研究の方法

本研究は有機合成化学に立脚して2-スルファニルヒドロキノン誘導体を多数合成する。得られた誘導体を用いて、光物性、酸化還元物性、ホストゲスト化学の観察を、紫外可視吸収スペクトル、蛍光スペクトル、絶対量子収率測定、分子軌道計算、サイクリックボルタノメトリー、高分解能質量分析、核磁気共鳴スペクトルなどを駆使して行い、基礎科学的知見を深めると同時に、機能性物質としての物性科学への展開を進める。

4. 研究成果

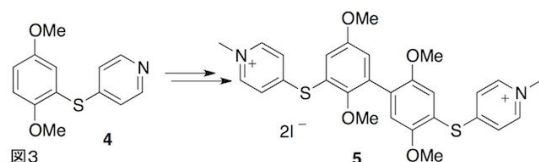
(1) 2-スルファニルヒドロキノン二量体の蛍光特性に着目し、これを新規なバイオイメージング材料などへ展開

2-スルファニルヒドロキノンの水溶性獲得に向けた研究：2-スルファニルヒドロキノンは、4つのフェノール性水酸基を持つにもかかわらず水には不溶であり、バイオイメージング材料として展開するためには水溶性を持たせる必要がある。フェノール性水酸基は酸性な水素を有するので、2-スルファニルヒドロキノンはアルカリ水溶液には溶解するが、残念ながらその状態ではせつかくの蛍



光特性が失われてしまう。そのため、4つのフェノール性水酸基の2つを選択的にメチル基で保護し、2つのフェノール性水酸基を有する誘導体にするとアルカリ水溶液中で良好な蛍光特性を持つことを見いだしていた。しかし、フェノール性水酸基を脱プロトン化するためには比較的強塩基性条件を必要とするので生体に応用するには、より穏和な条件の方が好ましい。そこで我々は2-スルファニルヒドロキノンの側鎖にカルボン酸部位を導入して同様の水溶性をより中性に近い条件で行うことを考えた。

あらかじめフェノール性水酸基をアルカン酸エステルで保護した前駆体2に同様の処理を行うと、側鎖にカルボン酸塩を有する二量体3を合成することに成功した(図2)。このものは良好な水溶性を示し、中性でも十分な溶解性を示した。319nmに吸収極大を持ち、同波長で励起すると407nmに青色の蛍光発光を示す化合物であることがわかった。



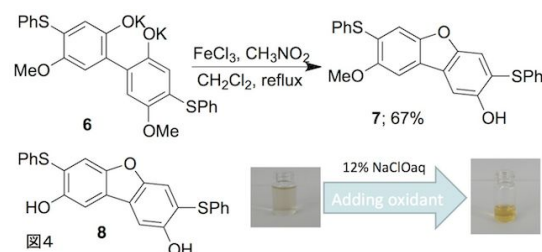
カルボン酸以外に水溶性を示す官能基としてピリジニウム塩に着目した。そこで、ピリジチオオ基を有する単量体4から対応するピリジニウム塩ジカチオン二量体5を合成した(図3)。予想通りこの化合物5は良好な水溶性を示し、中性水溶液にも溶解した。このものは320nm付近に極大吸収を持つが、この波長で励起してもごく弱い蛍光が407nmに見られるのみで、肉眼での発光は全く見られなかった。この原因がピリジニウム塩にあるのか、対アニオンのヨウ化物イオンにあるのかは現在検討を進めている。

酸化的な非対称ジベンゾフランの合成とその酸化還元挙動：最近、2,2'-ピナフトールを酸化的処理することで、多環式芳香属化合物であるジベンゾキサントンに変換できることが報告された(R. Pengら*J. Org. Chem.* 2013, 78, 11602)。そこで我々の開発した2-スルファニルヒドロキノンの二量体も同様の骨格を有しているため、その酸化的挙動を検討した。

2-スルファニルヒドロキノンの二量体ジメチルエーテルジカリウム塩6に対して酸化鉄を作用させると、一電子酸化の後にフェノール性酸素アニオンが芳香環に求核攻撃したと考えられるジベンゾフラン7が67%で得られた(図4)。このものの構造はX線構造解析によって確認した。2つのメトキシ基のうち1つだけが外れた非対称性を有する骨格はユニークであり、これを活用した複素環合成に展開できる可能性がある。

残ったメトキシ基を脱保護して得られる3,8-ジヒドロキシジベンゾフラン8のメタノール溶液は透明であるものの、これに12%の次亜塩素酸水溶液を少量滴下すると黄色に

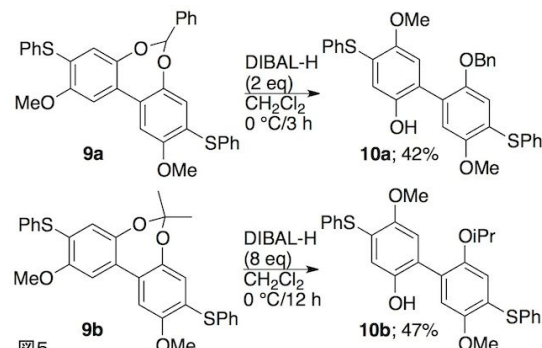
呈色することがわかった。一方2つの水酸基のいずれかまたは両方をメチル基で保護した化合物は酸化剤を添加しても無色透明のままであった。すなわちこの化合物8は酸化剤のセンサーとして利用可能であることを示している。



2-スルファニルヒドロキノンの非対称化反応の開発

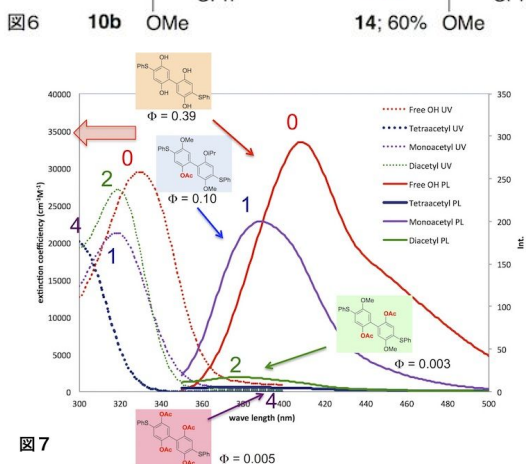
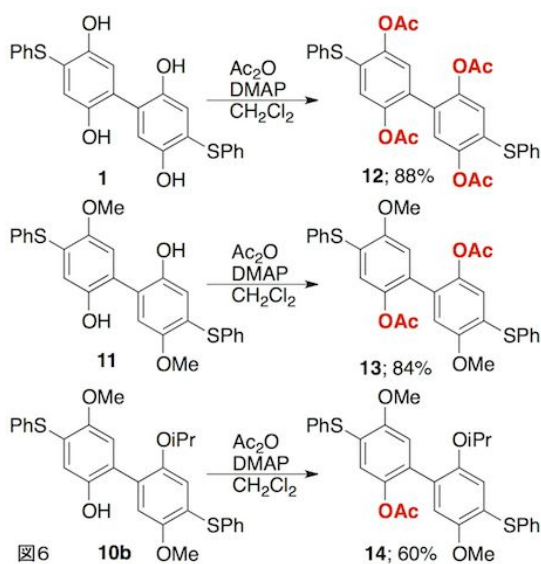
2-スルファニルヒドロキノンの二量体1は対称性の高い構造を有しているため、これをバイオイメージング材として展開するために生理活性物質を側鎖に持つように化学修飾しようとする、対称性をどこかで崩さないことには、2つの生理活性タグを入れざるを得ない問題があった。そこで2-スルファニルヒドロキノンの二量体の効果的な非対称化反応を検討し、このものに生理活性物質導入タグを1つだけ導入する合成方法について検討を行った。方法としてアセタールのDIBAL-Hによる選択的還元法に着目した(例えば Nakata, M. ら*Org. Lett.* 2004, 6, 4897)。

そこで、2-スルファニルヒドロキノンの2,2'位の水酸基をベンジルデンアセタールで保護した化合物9aに対してDIBAL-Hを作用させ還元的にモノエーテル10aの合成を検討した。種々の条件を検討したところ、2当量のDIBAL-Hを0で2時間反応させることで目的の化合物10aを42%で得ることに成功した(図5)。得られたベンジルエーテルユニットはBBR₃を化学量論だけごく短時間で作用させることで選択的に脱保護することもわかったため、今後の化合物の誘導化に大きな力を発揮することとなった。この反応はイソプロピロデンアセタール9bに対してもうまく進行し、対応するイソプロピルエーテル10bを46%で得ることに成功した。これにより効率的な2-スルファニルヒドロキノンの二量体の非対称化が行えることがわかった。



多数の水酸基の保護と蛍光特性のスイッチ

チング：これまでに2-スルファニルヒドロキノン二量体の興味深い蛍光特性について、DFT 計算によってその生じる理由を考察してきた。2-スルファニルヒドロキノン二量体は HOMO がピアリールの電子系だけでなく側鎖の硫黄や酸素原子のローンペアにまで広がっていることを見だしており、これが2-スルファニルヒドロキノン二量体の特異な蛍光特性の原因であろうと推察した。そこでこれらのローンペアの HOMO への寄与を減ずるために4つのフェノール性水酸基に電子求引性基の導入するためにアセチル化することを考えた。そこで2-スルファニルヒドロキノン二量体 1, 11, 10b(それぞれ無保護のフェノール性水酸基を4つ、2つ、1つ持つ化合物)のアセチル化を行った(図6)。またそれらの紫外可視吸収および蛍光スペクトルを図7に示した。



興味深いことに、導入されたアセチル基の数が增多につれて、蛍光強度は減少した。特にアセチル基を4つ導入した化合物12と2つ導入した化合物13はほとんど青色蛍光が見られなかった。これらの化合物では、ブラックライト照射下でも蛍光は肉眼でもほとんど見えなくなった。驚いたことに、1つだけアセチル基を導入した化合物14は導入していない化合物1と変わらない強さの蛍光が観察された。これらのことは、2-スルファニルヒドロキノン二量体の青色蛍光の On-Off

コントロールが、フェノール性水酸基に導入したアセチル基の数で制御できることを示している。アセチル基は電子求引性基なので、それ以外の電子求引性基(アシル基やスルホン基)を導入したエステルやスルホン酸エステルに変換しても同様な現象が期待できる。研究の結果、1つだけスルホン酸基を導入した2-スルファニルヒドロキノン二量体は、やはり比較的強い青色蛍光を示すが、もう一つの水酸基をアシル化すると、蛍光は消光する。すなわち化学反応あるいは生化学反応でこのアシル基を除去する反応を起こすことで蛍光が発する化合物を開発できたので、今後多方面への応用が期待できる。現在この研究を進めているところである。

(2) 2-スルファニルヒドロキノン二量体合成を活用した、新規なマクロサイクルの構築とそれを使った有機反応やホストゲスト化学への展開

新規大環状化合物デルタアレーンの合成：2-スルファニルヒドロキノン二量体はきわめて面白い蛍光特性を示すことがわかったが、我々はこのオリゴマーを作成するとどのような物性を示すのかに興味を持った。2-スルファニルヒドロキノン二量体は、対応するモノマーの酸化的二量化反応によって合成する。従って対応するモノマー合成にアレーンチオールではなくアレーンジチオールを用いれば、酸化的カップリングを起こす反応部位が2カ所となるので、多量体合成が期待できる。そこで、チオフェノールの代わりに m-ベンゼンジチオールを用いてモノマー15を合成し、これの酸化的カップリング反応を検討した(図8)。その結果、主として2つの生成物が単離され、その一方は単なる二量体であり、もう一方は¹³C NMRのピーク本数が少なく、きわめて対称性のよい構造であることが示唆された。最終的にはTOF-MSによって分子量が1236の三量体の大環状化合物16であることがわかり、その構造はX線構造解析の結果明らかとなった。

大環状化合物16のX線構造解析の結果、この化合物は一辺が約1.1nmの正三角形の空孔を有している構造を持つことがわかった。このような構造の化合物はこれまでは存在しないのできわめてユニークな化合物である。そこで我々はこの大環状化合物をデルタアレーンと名付けた。

デルタアレーン16の効率的な合成を目指し、合成条件を種々検討したところ、前駆体15を高希釈条件下でシリジポンプで滴下していくことで収率の向上が見込め、最終的にはデルタアレーン16が41%の収率で得られることがわかった。デルタアレーン16の蛍光特性を検討したところ、紫外線照射下で400nm付近に絶対量子収率6%で蛍光を発することがわかった。

デルタアレーン誘導体の合成：1,3-ベンゼンジチオール以外にも、1,4-ベンゼンジチオールや2,7-ナフタレンジチオール由来のモノ

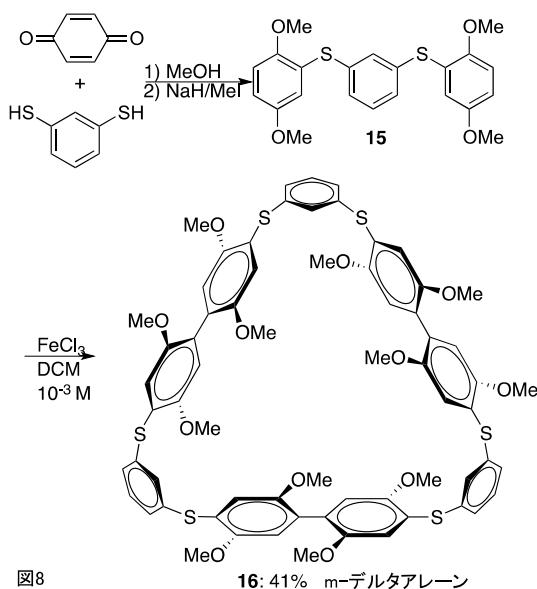


図8

マーからも同様に大環状三量体を合成することが期待できる。そこで先に最適化した条件で種々のデルタアレーン誘導体を合成したところ、同様に合成が可能であることを見いだした。

得られたデルタアレーン 16 のメトキシ基は BBr_3 処理によって容易に脱保護でき、12個のフェノール性水酸基を有するデルタアレーン 17 への変換も容易に可能であることがわかった (図9)。

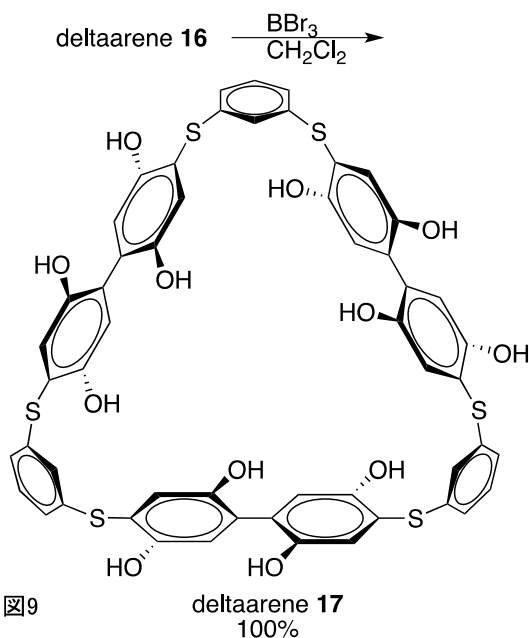


図9

デルタアレーンを使ったホストゲスト化学の先駆的検討：デルタアレーンには比較的大きな空孔があるので、その空孔内に分子を入れるホストゲスト化学への展開が期待できる。そこで種々の分子とデルタアレーン 16 あるいは 17 との相互作用についての検討を行った。ゲスト分子として C8 ビオロゲンジプロミドを用いたところ、アセトン溶媒中で NMR のケミカルシフトが見られることがわかった。特にデルタアレーンの芳香環に大き

なシフトが見られ、ビオロゲン由来のプロトンのブロードかも観測された。また、C8 ビオロゲンジプロミドはアセトン d_6 には不溶であったが、デルタアレーンが共存すると溶解して均一溶液になることが見いだされた。またビオロゲンジプロミドはデルタアレーンと同じ量までは溶解するものの、それ以上の添加では沈殿が見られることがわかった。これらのことから、ビオロゲンジプロミドとデルタアレーンは何らかの錯形成し、その化学量論比は約 1:1 であることが示唆された。しかしながら、ビオロゲンがデルタアレーンの空孔に入っているかどうかについての各省はまだ得られていないので、今後エンドキャッピングなどの化学修飾法を用いてビオロゲンとデルタアレーンのロタキサンなどへの展開を図ってその構造の特性を明らかにしたいと考えている。今年度の検討で詳細を明らかにしていく予定である。他のゲスト分子として長鎖アルキル基を有する第二級アミンアミンなどとデルタアレーン 16 との相互作用も検討しているが、今のところ化学シフトは観測されるものの、ホストゲスト相互作用をしている確証までは得られていない。

デルタアレーン 16 にピレンを加えて、その蛍光特性を検討したところ、NMR 的には錯形成はしていないようであるものの、ピレンのエキシマー発光が強く見られ、デルタアレーンとピレンの相互作用によりピレンの二量化あるいは多量化が促進されていることが示唆された。これは興味深い分子状態であることが予想されるものの、詳細については全くわかっておらず、デルタアレーン 16 の特徴的な化学として今後深く検討を行っていくことが必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. A. Kamimura, M. Ishikawa, R. Watanabe, S. Sakamoto, H. Uno, Synthesis of unsymmetrical 3,7-bisarylthio-2,8-dioxidibenzofuran and its physical properties, 査読有, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1219 – 1224.
DOI:10.1080/10426507.2014.983598

2. A. Kamimura, Y. Takechi, R. Watanabe, Preparation of Hydrophobic 2-Phenylthiohydroquinone Dimers and Evaluation of Their Photophysical Properties, 査読有, *Heteroatom Chem.* **2014**, *25*, 402 – 409.
DOI: 10.1002/hc.21169.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 福光智紀・池田一稀・川本拓治・上村明男, 新規大環状化合物デルタアレーンとビオロゲンとの相互作用, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16 日慶応大学(神奈川県横浜市)

2. 池田一稀・福光智紀・坂本三四郎・川本拓治・上村明男, 2-スルファニルヒドロキノンをを用いた新しい機能性材料の開発, 第 43 回有機典型元素化学討論会, 2016 年 12 月 9 日

仙台市民会館（宮城県仙台市）

3. 福光智紀・池田一稀・宇野英満・川本拓治・上村明男, スルファニルヒドロキノン単位構造とする大環状三量体の合成と物性, 第 43 回有機典型元素化学討論会, 2016 年 12 月 9 日仙台市民会館（宮城県仙台市）

4. 福光智紀・上村明男・川本拓治, 2-スルファニルヒドロキノン二量体を構成要素とする新規大環状化合物の合成とその物性研究, 基礎有機化学討論会, 2016 年 9 月 1 日広島国際会議場（広島県広島市）

5. A. Kamimura, Derivatization of 2-sulfanylhydroquinone dimers: development of water solubility and other new functionalization, ISOCS27, 2016 年 7 月 28 日（Jena, Germany）

6. M. Ishikawa, R. Watanabe, A. Kamimura, Synthesis of a new macrocyclic trimers based on hydroquinone dimer units and their physical properties, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日日本大学船橋キャンパス（千葉県船橋市）

7. 坂本三四郎・渡邊竜介・上村明男, 2-スルファニル-1,4-アルコキシピアロールを使った水溶性蛍光色素, 第 41 回有機典型元素化学討論会, 2014 年 11 月 28 日宇部市文化会館（山口県宇部市）

8. 渡邊竜介・坂本三四郎・上村明男, 2-スルファニルヒドロキノンを基本構造とする新規大環状化合物の創成, 第 41 回有機典型元素化学討論会, 2014 年 11 月 28 日宇部市文化会館（山口県宇部市）

9. M. Ishikawa, R. Watanabe, A. Kamimura, 8-Methoxy-3,7-bisarylthiobenzofuran-2-ol as a new material for redox sensor, ISOCS26, 2014 年 8 月 25 日（Istanbul, Turkey）

10. A. Kamimura, T. Nokubi, R. Watanabe, M. Ishikawa, A water-soluble fluorescence dye based on 2-sulfanylhydroquinone dimer, ISOCS26, 2014 年 8 月 28 日（Istanbul, Turkey）

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

上村 明男（KAMIMURA Akio）

山口大学・大学院創成科学研究科・教授

研究者番号：30194971

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

渡邊 竜介（WATANABE Ryusuke）

山口大学・大学院医学系研究科・修士課程学生

石川 万莉（ISHIKAWA Mari）

山口大学・大学院医学系研究科・修士課程学生

坂本 三四郎（SAKAMOTO Sanshiro）

山口大学・大学院医学系研究科・修士課程学生

福光 智紀（FUKUMITSU Tomoki）

山口大学・大学院創成科学研究科・修士課程学生

池田 一稀（IKEDA Kazuki）

山口大学・工学部応用化学科・学生