

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18828

研究課題名(和文) 単一分子でRGB発光をしめす 共役色素分子の合成, 構造, 新機能の開拓

研究課題名(英文) Synthesis, molecular structure, and new functionality of pie-conjugated dyes with RGB luminescence in one molecule

研究代表者

神野 伸一郎 (Shinichiro, Kamino)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：20537237

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)：本研究では、環状アミノ構造を有するアミノベンゾピラノキサントレン系 (ABPX) 色素の効率的な改良合成法と、発色団が非対称構造を有する誘導体の新規合成法を開発するとともに、合成した誘導体の光物性を評価した。本研究成果は、一分子でR・G・B蛍光色を示す本色素群の開発に繋がるだけでなく、ロイコ色素の合成化学の進展に大きく貢献できるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have successfully developed the efficient improved synthetic method of aminobenzopyranoxanthene (ABPX) dyes containing cyclic amino moieties, novel synthetic method of unsymmetrical ABPXs, and evaluated their photophysical properties. These findings can contribute not also to the development of ABPXs with R・G・B fluorescence in one molecule, but also to the progress for the synthetic chemistry of leuco dyes.

研究分野：物理有機化学, 光化学

キーワード：キサントレン系色素 ロイコ色素

1. 研究開始当初の背景

π 共役色素分子は、特異な蛍光発光や発色の性質を利用することで、生体内の分子や細胞を観察するためのイメージング薬剤、有機 EL や色素レーザーなどの最先端分野の医薬品や素材として利用されている。一方、ロイコ色素は、外的刺激に応答して発色と消色を切り替えることのできる π 共役色素分子であるが、従来のロイコ色素は単色しか表示できないため、複数色の表示には異なった色素を混合する必要があった。

近年、筆者らは、アミノベンゾピラノキサテン系 (ABPX) 色素と命名した新骨格のロイコ色素の開発研究に取り組んできた。一分子フルカラー発光を示す蛍光分子を実現するには、 $R \cdot G \cdot B$ の三原色を一分子で組み合わせ、全ての蛍光色を作り出す必要がある。ABPX は、プロトンの付加といった化学刺激に応答して、スピロ環型、モノカチオン型、ジカチオン型の三つの異なる平衡種を形成する蛍光色素である。従って、各々の平衡種が $R \cdot G \cdot B$ の三原色を示す誘導化は上記を達成する上で有効なアプローチとなる。しかしながら、ベンゾフェノン誘導体とレソルシノールとのプロトン酸中での熔融加熱反応を用いた従来法は、副生成物の生成により反応収率が極めて低かった。またデザインに応じて蛍光団のキサテン骨格の構造改変が難しいといった課題を有していた。

2. 研究の目的

本研究は、一分子で、 $R \cdot G \cdot B$ 蛍光色を示す π 共役色素分子の開発を目的とし、ABPX の効率的な合成法の開発を目的に研究を行った。更に、発色団が非対称型の構造を有する ABPX 誘導体の合成に取り組んだ。また合成した ABPX 誘導体の構造と光物性の評価を行った。

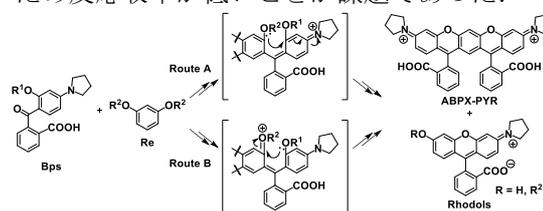
3. 研究の方法

使用試薬および使用溶媒は、試薬特級品を精製せずにそのまま使用した。吸収、蛍光スペクトル測定に用いた各種有機溶媒はスペクトル解析用のものを使用した。カラムクロマトグラフィーには、シリカゲル 60 (Merck) を使用した。吸収スペクトルの測定は日本分光株式会社製の V-570 を用い、蛍光スペクトルの測定は株式会社日立ハイテクノロジー

製の蛍光光度計 F-7100 を用い、セルは 1 cm の石英セルを用いた。蛍光量子収率測定は、標準物質をローダミン B とし、エタノール中での $\phi_f = 0.73$ を基準として相対法にて測定した。サンプルは 2.5% トリフルオロ酢酸 (TFA) を含むクロロホルム混合溶媒溶解し、適当に希釈したものをを用いた。

4. 研究成果

環状アミノ構造を有する ABPX 誘導体は光吸収や発光効率に優れる一方、レソルシノールとベンゾフェノン誘導体をプロトン酸中で加熱反応を行う従来の合成法を用いた場合、Rhodol 誘導体などの副生成物を生じるため反応収率が低いことが課題であった。



Scheme 1. Cyclization reaction of xanthen ring.

そこで、本色素群の効率的な合成法の開発を目的に、レソルシノールとベンゾフェノン誘導体をプロトン酸中で加熱反応する反応条件 (entry1) の機構解析を目的に、フェノール性水酸基に ^{18}O 同位体を導入したレソルシノールを合成し、 ^{18}O -トレーサー実験を行うことで、キサテン環の閉環反応後の挙動を追跡した。モデル化合物としてピロリジン環を有する ABPX-PYR を用いた。その結果、レソルシノールの水酸基の閉環 (Route A) が優先し、ABPX-PYR と Rhodols が生成することを明らかとした (Scheme 1)。更に、レソルシノールから閉環する反応経路 (Route A) は、ベンゾフェノン誘導体から閉環する反応経路 (Route B) と比べ複雑な反応中間体を経て、ABPX-PYR を生成することが推定された。

本結果を踏まえ、レソルシノールとベンゾフェノン誘導体の水酸基に嵩高い置換基を導入することは、キサテン環の閉環反応を制御し、Rhodols をはじめとした副生成物を抑える上で有用と考え、これらの水酸基にメチル基を導入し ABPX-PYR の合成を行った (Table 1)。その結果、ABPX-PYR の収率は無保護体 (entry1) と比べ 2 倍以上に向上し (entry 2, 3), entry 2 は、entry 3 と比較し種々

の副生成物を生じた。次に、 ^{18}O -トレーサー実験を行った結果、entry 3 は、entry 1 と entry 2 とは対照的に、Route B を経て ABPX-PYR を生成することがわかった。そこで、誘導化が容易なレスルシノールをメチル化した entry 3 を用いて反応条件の検討を行った。

Table 1. Effect of alkylation in the yields of ABPX-PYR and Rhodols.

entry	R ¹	R ²	time (h)	yield (%)	
				ABPX-PYR	Rhodols
1	H	H	6	36	20
2	Me	H	24	73	16
3	H	Me	24	73	19
4	Me	Me	35	16	28
5	H	Et	24	56	15
6	H	ⁿ Pr	24	34	20
7	H	ⁱ Pr	24	74	11
8	H	ⁿ Bu	24	43	20
9	H	ⁱ Bu	24	37	11
10	H	ⁿ octyl	24	32	7

まず、試薬の種類を検討を行った。プロトン酸として、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、塩酸、トリフルオロメタンスルホンアミドを選び、ルイス酸として、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、トリフルオロスルホン酸亜鉛、トリフルオロスルホン酸イッテルビウム、トリフルオロスルホン酸銅、トリフルオロスルホン酸ビスマス、トリフルオロスルホン酸スズ、トリフルオロスルホン酸ガリウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を選択した。比較対象として、entry 1 においても同様の検討を行った。ルイス酸では、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体で 10% の ABPX-PYR と、42% の Me-Rhodol の生成を entry 3 において確認した。トリフルオロスルホン酸スズ、トリフルオロスルホン酸ガリウムでは、entry 3 において Me-Rhodol の生成が見られた一方、ABPX-PYR はほとんど確認できなかった。また他のルイス酸では、entry 1 及び entry 3 のいずれにおいて、ABPX-PYR 並びに Rhodols の生成も見られず、ベンゾフェノン誘導体が回収されたことから反応が進行しないことが分かった。上記の検討の結果、メタンスルホン酸 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) を無溶媒で用いた場合に、ABPX-PYR を最も高い収率で得た。また、本反応の進行には加温を必要とした。続いて、レスルシノールの水酸基に種々のアルキル

基を導入した 1,3-ジアルコキシベンゼン誘導体を用いて ABPX-PYR の合成を行った。その結果、1,3-ジイソプロポキシベンゼンを用いた場合に、ABPX-PYR を最も高い収率で得た (entry 7)。

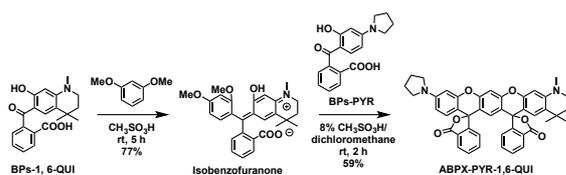
本合成法を用いて ABPX 誘導体の合成を行った (Table 2)。その結果、ABPX-PIP や ABPX-MOR は高収率で得られた一方、キノリンやジュロリジンのような縮環構造を有する ABPX 誘導体は優位に生成しなかったことから、本反応条件は基質一般性が低いことがわかった。そこで ABPX-JUR を用いて更なる反応条件の最適化を行った。縮環構造を有するベンゾフェノン誘導体は、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 中で容易に分解されやすいこと、加温が Rhodols の生成に関与していることが示唆されたため、反応温度、反応時間を検討した。その結果、1,3-ジイソプロポキシベンゼンとベンゾフェノン誘導体をメタンスルホン酸中で、低温から反応を行うことで、良好な収率で化合物を得ることに成功した。またレスルシノールのヒドロキシ基に嵩高い置換基を導入すること、並びに反応温度を低温から行うことは、種々の副生成物を抑え、ABPX 誘導体を高収率に得る上で有用であることがわかった。

Table 2. Syntheses of ABPX derivatives containing the cyclic amino groups.

entry	substituent at 2-NR ³ R ⁴	yield (%)			
		110°C, 24 h		rt, 48 h → 110°C, 6 h	
		ABPX	Rhodols	ABPX	Rhodols
1	PYR	74	11	-	-
2	PIP	53	19	-	-
3	MOR	66	14	-	-
4	1,2-QUI	13	44	58	8
5	1,6-QUI	30	8	65	7
6	JUR	37	11	64	trace
7	TMJUR	trace	51	trace	27

続いて、キノリン骨格を有するベンゾフェノン誘導体と 1,3-ジメトキシベンゼンをメタンスルホン酸中で、室温で 5 時間攪拌することで得られたイソベンゾフラン誘導体と、ピロリジン骨格を有するベンゾフェノン誘導体を用いて、8% $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{dichloromethane}$ を加え、2 時間攪拌することで合成を行った結果、アミン部にキノリン骨格とピロリジン骨格を有する非

対称構造の ABPX 誘導体が 59% の収率で得られた (Scheme 2).



Scheme 2. Syntheses of unsymmetrical ABPX derivatives.

ABPX-PYR について、トリフルオロ酢酸 (TFA) を含む chloroform 中での吸収スペクトル並びに蛍光スペクトルを測定した (Figure 1). 0.1% の TFA を添加した溶液において、モノカチオン型平衡種である 500–540 nm の振電バンドを確認した. 更に 0.5% 以上の TFA を添加した際、ジカチオン型平衡種である 555–600 nm の振電バンドを確認し、赤色から近赤外域に蛍光を示した.

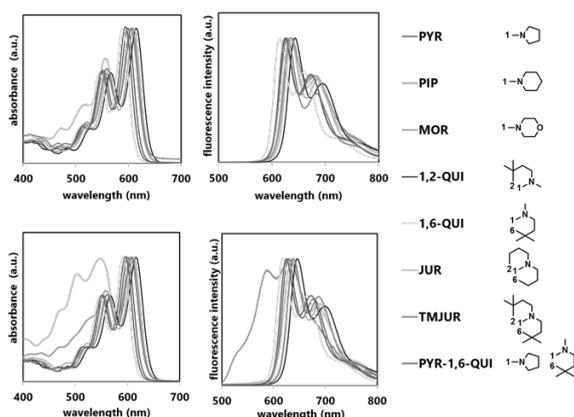


Figure 1. (a) Absorption spectra of *cis*-ABPXs in 2.5% TFA/chloroform. (b) Fluorescence emission spectra of *cis*-ABPXs in 2.5% TFA/chloroform. (c) Absorption spectra of *trans*-ABPXs in 2.5% TFA/chloroform. (d) Fluorescence emission spectra of *trans*-ABPXs in 2.5% TFA/chloroform.

続いて、各種 ABPX 誘導体について、2.5% TFA/chloroform 中での吸収スペクトル、並びに蛍光スペクトルを測定し光物性の評価を行った (Table 3). 蛍光量子収率 (ϕ_f) は標準物質としてローダミン B を選択し、ethanol 中での $\phi_f = 0.73$ を基準とする相対法を用いて測定した. その結果、ピロリジン骨格、並びに縮環構造を有する ABPX 誘導体において、プロトタイプの ABPX01 と比較し、蛍光量子収率が 2 倍以上に向上した.

Table 3. Optical properties of ABPXs in 2.5% TFA/chloroform.

ABPX	$\lambda_{\text{abs}0.0}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}0.0}$ (nm)	$\lambda_{\text{abs}0.1}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}0.1}$ (nm)	$\epsilon_{0.0}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\Phi_f^{a,a}$
<i>cis</i> -PYR	598	625	552	675	20 300	0.47
<i>trans</i> -PYR	600	628	554	678	22 100	0.50
<i>cis</i> -PIP	605	633	556	679	16 900	0.05
<i>trans</i> -PIP	606	636	548	682	11 100	0.04
<i>cis</i> -MOR	604	639	558	679	20 400	0.05
<i>trans</i> -MOR	606	630	559	677	16 300	0.05
<i>cis</i> -1,2-QUI	615	643	566	695	25 400	0.44
<i>trans</i> -1,2-QUI	616	646	568	700	25 400	0.49
<i>cis</i> -1,6-QUI	589	615	545	660	22 700	0.64
<i>trans</i> -1,6-QUI	592	618	547	664	20 900	0.69
<i>cis</i> -JUR	610	637	561	686	21 100	0.51
<i>trans</i> -JUR	612	638	563	689	21 000	0.50
<i>cis</i> -TMJUR	606	629	559	682	30 700	0.46
<i>trans</i> -TMJUR	608	639	561	686	24 400	0.56
<i>cis</i> -PYR-1,6-QUI	597	625	549	673	20 900	0.57
<i>trans</i> -PYR-1,6-QUI	595	625	551	673	17 600	0.59
<i>cis</i> -ABPX01 ^{*17}	598	622	553	671	128 700	0.17
<i>trans</i> -ABPX01 ^{*17}	601	625	554	675	98 900	0.16

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

① Masaru Tanioka, Shinichiro Kamino, Atsuya Muranaka, Yoshinao Shirasaki, Yousuke Ooyama, Masanobu Uchiyama, Shuichi Enomoto, Daisuke Sawada, Water-Tunable Solvatochromic and Nanoaggregate Fluorescence: Dual Colour Visualisation and Quantification of Trace Water in Tetrahydrofuran, *Phys. Chem. Phys. Chem.*, 19, 1209-1216 (2017). DOI 10.1039/c6cp06808a. 査読有.

② Shinichiro Kamino, Masaru. Tanioka, Daisuke Sawada, Shuichi Enomoto, Syntheses and Photophysical Properties of Aminobenzopyranoxanthene Dyes Containing Alkyl Chains at Amine moieties, *Heterocycles*, 95, 1167-1176 (2017). DOI 10.3987/COM-16-S(S)65. 査読有.

③ Yoshinao Shirasaki, Yuta Okamoto, Atsuya Muranaka, Shinichiro Kamino, Daisuke Sawada, Daisuke Hashizume, Masanobu Uchiyama, Fused-Fluoran Leuco Dyes with Large Color-Change Derived from Two-Step Equilibrium: iso-Aminobenzopyranoxanthenes, *J. Org. Chem.*, 81, 12046-12051 (2016). DOI 10.1021/acs.joc.6b02403. 査読有.

④ Takaaki Miyamoto, Yuta Fukino, Shinichiro Kamino, Mashi. Ueda, Shuichi. Enomoto, Enhanced stability of Cu^{2+} -ATCUN complexes under physiologically relevant conditions by insertion of structurally bulky and hydrophobic amino acid residues into the ATCUN motif, *Dalton Trans.*, 45, 9436-9445 (2016). DOI 10.1039/c6dt01387b. 査読有.

⑤ Masaru Tanioka, Shinichiro Kamino, Atsuya Muranaka, Yousuke Ooyama, Hiromi Ota, Yoshinao Shirasaki, Jun Horigome, Masashi Ueda, Masanobu Uchiyama, Daisuke Sawada,

Shuichi Enomoto. Reversible Near-Infrared/Blue Mechanofluorochromism of Aminobenzopyranoxanthene, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 6436-6439 (2015). DOI 10.1021/jacs.5b00877. 査読有.

〔学会発表〕(計 5 件)

① 神野伸一郎, 吹野なつみ, 高橋みなみ, 澤田大介, π 電子系拡張型ロイコ色素の改良合成法の開発と光物性の評価, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 24 日~2017 年 3 月 27 日, 仙台.

② 神野伸一郎, 吹野なつみ, 高橋みなみ, 澤田大介, π 電子系拡張型ロイコ色素の改良合成法の開発と光物性の評価, 有機 π 電子系シンポジウム, 2016 年 12 月 16 日~2016 年 12 月 17 日, 京都.

③ 神野伸一郎, 吹野なつみ, 高橋みなみ, 澤田大介, π 電子系拡張型ロイコ色素の効率的な合成法の開発と光物性の評価, 反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 11 月 7 日~2016 年 11 月 8 日, 清水.

④ 神野伸一郎, 谷岡卓, 村中厚哉, 白崎良尚, 内山真伸, 榎本秀一, 澤田大介, 1 分子多色性を示す π 電子系色素化合物の合成と応用, 第 14 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム, 2016 年 8 月 27 日~2016 年 8 月 28 日, 大阪.

⑤ Shinichiro Kamino. "Design and syntheses of Aminobenzopyranoxanthenes (ABPXs) with single-molecule multiple fluorescence emission and coloration" The International Chemical Congress of Pacific Basin Society 2015 (PACIFICHEM 2015), 2015 年 12 月 15 日~2015 年 12 月 20 日, Honolulu, Hawaii, 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称: アミノベンゾピラノキサテン系色素化合物とその製造法

発明者: 神野伸一郎, 澤田大介, 榎本秀一, 渡辺恭良.

権利者: 国立研究開発法人 理化学研究所

種類: 特許

番号: 特許願 2015-217899

出願年月日: 平成 27 年 11 月 5 日

国内外の別: 国内

名称: ローダミン系色素化合物及びその製造法

発明者: 村中厚哉, 白崎良尚, 神野伸一郎, 内山真伸.

権利者: 国立研究開発法人 理化学研究所

種類: 特許

番号: 特許願 2015-173779

出願年月日: 平成 27 年 9 月 3 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神野 伸一郎 (Shinichiro Kamino)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 20537237

(2) 研究協力者

澤田 大介 (Daisuke Sawada)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 00338691