

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05430

研究課題名(和文)新規リン含有蛍光性複素環機能分子の開発と応用

研究課題名(英文) Development and Application of Novel Fluorescent Phosphorus-containing Heterocyclic Functional Molecules

研究代表者

林 実 (Hayashi, Minoru)

愛媛大学・理工学研究科(工学系)・准教授

研究者番号：20272403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、蛍光性を有する新規なリンイリド含有化合物であるホスフィン類の効率的合成法と、一連の4位置換体の汎用合成法を開発し、置換基の電子効果による構造物性相関を詳細に検討した。実測結果と量子化学計算による考察から、特に置換基の電子効果がHOMOエネルギーレベルに影響し物性発現に大きく関わることを明らかにした。また、これらの検討に基づいて分子設計指針を策定出来た。さらに置換基に機能性を付与し、蛍光化学センサー分子としての応用可能性を示す知見が得られた。

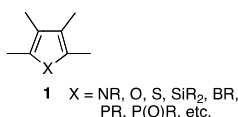
研究成果の概要(英文)：C4-unsubstituted 2,6-dicyano- 5-phosphinine was excellently prepared. Versatile syntheses of 5-phosphinines were developed starting from the C4-unsubstituted phosphinine by using both C4-selective electrophilic substitutions and the following conversions. The phosphinines show distinct fluorescence both in solution and solid state. The photophysical properties can be tuned by electronic modification of the substituent. Some of those compounds can be applied as fluorescent chemical sensing molecules.

研究分野：有機合成化学

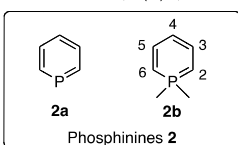
キーワード：ホスフィン 複素環 蛍光性 化学センサー 有機リン化合物

1. 研究開始当初の背景

複素環電子系化合物は、含まれるヘテロ元素の種類によってその性質が大きく異なることから、N, O, S, Si, B など各種元素を含む複素環 **1** の誘導体が研究対象として採りあげられ、さまざまな物性発現や応用について報告されている。最近リン原子を中心元素として含むホスホール類についても様々な合成手法が開発され、複素環電子系化合物として物性研究も盛んに行われている。一方、リンと同族の窒素を含む複素環化合物では5員環(ピロール)も6員環(ピリジン)も数多くの研究例があるが、リン含有複素環に関しては、研究の進む5員環ホスホール化合物(1:X=P)

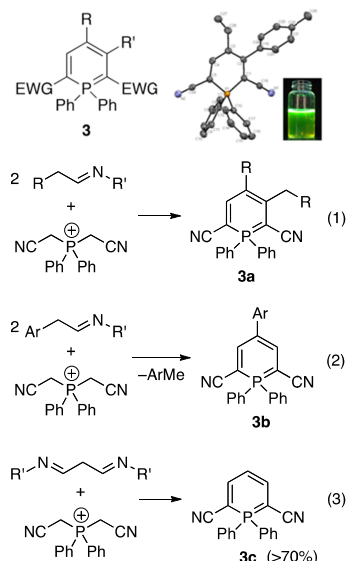


とは対照的に6員環化合物 **2** の研究例は極端に少ない。またリン原子の特徴として窒素と異なり5価4配位のイリド状態をとることができるため、ピリジンと等電子構造の3価化合物 **2a** に加えて、5価4配位化合物 **2b** が存在するが、それらの物性に関する知見は極めて少なく、蛍光性については2, 3例の言及はあるが具体的なデータについてはほとんど報告がなかった。一方、著者らはこれまで、5価4配位イリド状態のリン原子を含む複素環化合物を種々合成してきた。特に平成20年度~22年度基盤研究にて、5価4配位リンイリド含有ホスホール化合物について重点的に研究を行ってきた。その際の化合物合成中に偶然蛍光を示す物質を発見し、平成23年度~25年度基盤研究にて詳細にその化合物について追跡調査を行った結果、これまでまとまった研究がなされてこなかった5価4配位リンイリド含有6員環化合物ホスフィン類 **2b** の構造を有する新規化合物であることを見出した。さらに研究をすすめ、ホスフィン化合物の選択的な合成反応開発と構造活性相関解明に取り組み、2, 6位電子求引基置換ホスフィン類 **3** が蛍光性を示すこと、及び4位置換基の電子状態によって蛍光波長が制御可能であることを明らかにした。一方、初期に開発した合成反応上の制約により、3, 5位無置換(すなわち対称型)誘導体 **3b** は合成



できず、非対称型 **3a** は蛍光性を示すものの蛍光量子収率は高くなかった(式1)。その後偶然副反応で対称型化合物が得られることを発見し、しかもこの対称型ホスフィン **3b** が非対称型と比較して大幅に高い量子収率を示すことを見出した(式2)。本研究開始前に別途対称型ホスフィンの合成反応を検討し、4位無置換対称型化合物の新合成反応を開発できたことで、比較的収率よく対称型4位無置換ホスフィン化合物 **3c** を得ることに成功した(式3)。さらに得られた対称型無置換ホスフィン **3c** は、4位において高い求電子置換反応性を示すことを明らかにした。これらのことから、ホスフィンという新規化合物に関する知見を活かした新規機能性蛍光分子開発の着想に至った。

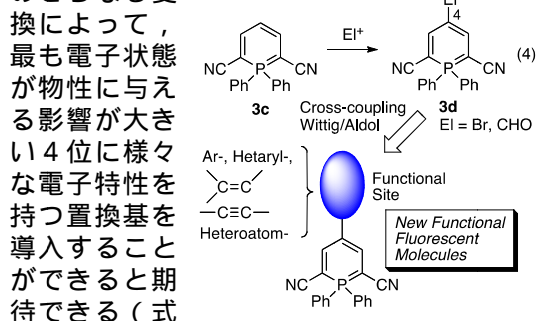
2. 研究の目的
対称型無置換ホスフィン **3c** の4位求電子反応性、及び得られた4位置換誘導体 **3d** のさらなる変換によって、最も電子状態が物性に与える影響が大きい4位に様々な電子特性を持つ置換基を導入することができると期待できる(式4)。



そこで、本研究では、対称型無置換ホスフィン **3c** の各種誘導化反応開発により4位に様々な置換基を有する誘導体を合成し、得られたホスフィン骨核を含む蛍光分子の物性検討を通して、精密な蛍光波長チューニングを利用した環境応答性蛍光プローブなど、新規機能性蛍光分子材料の創成に繋げることを目的とした。

2. 研究の目的

対称型無置換ホスフィン **3c** の4位求電子反応性、及び得られた4位置換誘導体 **3d** のさらなる変換によって、最も電子状態が物性に与える影響が大きい4位に様々な電子特性を持つ置換基を導入することができると期待できる(式4)。



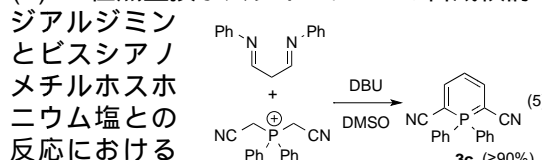
3. 研究の方法
対称型ホスフィンへの置換基導入手法の精査と、複数の方法論による置換基導入を行い、ホスフィン4位に様々な電子状態の置換基を有するホスフィン蛍光分子の合成について検討した。さらに合成方法の確立と併せて、光・電子物性に関する基本的な測定と量子化学計算による知見を元に、構造物性相関を明らかにし、望みの物性を発現するための分子設計に関する知見を得て、機能性蛍光分子材料開発を目指した。

3. 研究の方法

4. 研究成果
(1) 4位無置換ホスフィン **3c** の合成検討
ジアルジミンとビスシアノメチルホスホニウム塩との反応における

4. 研究成果

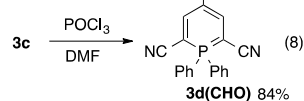
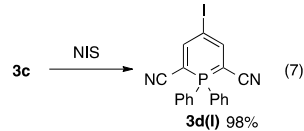
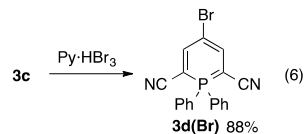
(1) 4位無置換ホスフィン **3c** の合成検討



窒素上置換基と反応溶媒、塩基の検討により、4位無置換ホスフィン **3c** を収率 90% 以上で得る手法を確立した (式 5)。

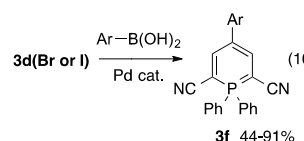
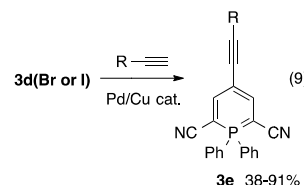
(2) 4位求電子置換反応

ホスフィン **3c** の4位を求電子置換反応により置換し、臭素化体 **3d** (Br), ヨウ素化体 **3d** (I), ホルミル化体 **3d** (CHO) を、それぞれ収率良く得た (式 6~8)。またこの他に、ニトロニウムカチオンを求電子剤としてニトロ化体 **3d** (NO₂), Friedel-Crafts アシル化によるアシル置換体 **3d** (RCO) も合成できたが収率に改善の余地があり、ニトロ基やシアノ基が反応したと見られる一部副反応も見られた。

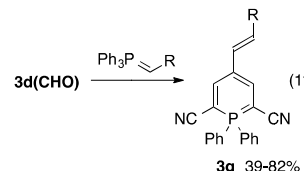


(3) 4位修飾反応

得られた臭素化体 **3d** (Br), ヨウ素化体ヨウ素化体 **3d** (I) に対し, Sonogashira カップリング, Suzuki-Miyaura クロスカップリングを行うことにより, 4位アルキニル化体 **3e**, 4位アリール化体 **3f** を合成した。各種末端アルキン、各種芳香族ボロン酸を用いることで、汎用的に様々なアルキニル、アリール置換基を有するホスフィン誘導体を得ることが出来、置換基上の電子状態による物性への影響について系統的な検討をすることが可能となった (式 9, 10)。



一方、ホルミル化体 **3d** (CHO) に対し, Wittig オレフィン化反応を行うことで, 4位アルケニル化体 **3g** を合成できた (式 11)。この場合も、対応する Wittig 試薬を用いることにより、各種アルケニル基を有する誘導体を網羅的に合成することが可能であった。



さらに、ハロゲン以外のヘテロ原子置換ホスフィン化合物の合成についても検討し、ニトロ化体 **3d** (NO₂) の接触水素還元によりアミノ化体 **3h** が得られた。また、ハロゲン化体の遷移金属触媒クロスカップリング反応によるヘテロ原子導入についても検討し、

ホウ素化体 **3i**, リン化体 **3j** を合成出来た。

上記の4位修飾反応については、置換基の電子状態によって多少の収率の違いはあるものの、物性検討に必要な量の合成には問題なく、広範な置換誘導体が十分に利用可能であり、汎用合成法を確立できたといえる。

(4) 量子化学計算と物性：設計指針まとめ

今回ターゲットとしたホスフィン化合物の構造物性相関を詳細に調査するため、合成に先立って4位無置換ホスフィン **3c** の量子化学計算を実施した。その結果、図1に示すように **3c** の4位には HOMO のみが分布し、LUMO は分布しないことがわかった。

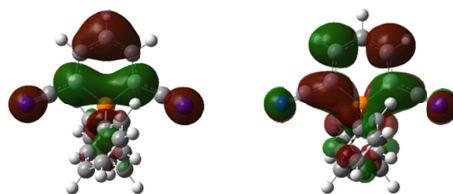


図1. **3c** の分子軌道: (左: HOMO, 右: LUMO)。

このことから4位への置換は主に HOMO レベルに影響し、LUMO にはほとんど影響しないと予想できた。実際、各種置換誘導体の Gaussian による軌道エネルギーレベルの計算結果も、図2のように、この予想を支持した。すなわち、置換基の種類によって LUMO レベルはほとんど変化しないのに対し、HOMO レベルは大きく変化し、これが化合物の吸収・蛍光スペクトルに直接影響していることが明らかとなった。

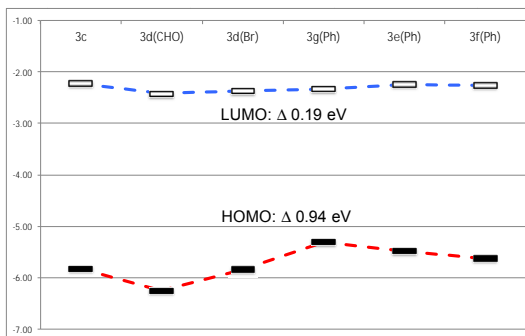


図2. 各種置換ホスフィンの HOMO/LUMO エネルギーレベル。

さらに、実測の紫外可視吸収スペクトル、及び蛍光スペクトルも、概ねこの量子化学計算による予測通りの結果となった。すなわち、4位の置換基は HOMO レベルに影響するため、電子求引性置換基は短波長側に、電子供与性置換基は長波長側に、吸収・蛍光ともにシフトし、その程度は4位アルキニル化体 **3e**、4位アリール化体 **3f** 及び4位アルケニル化体 **3g** の各シリーズにおける芳香族置換基上の置換基(の電子状態)により精密にチューニング可能であることが、系統的な置換誘導体合成と物性測定により明らかとなった (図3~5)。

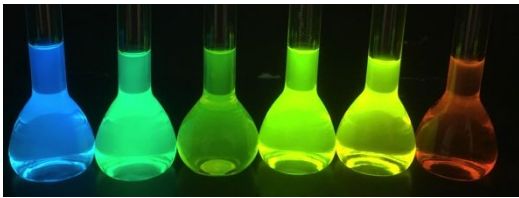


図3．溶液の蛍光:左から 3d (CHO), 3c, 3d (Br), 3f(Ph), 3e(Ph), 3g(Ph)。

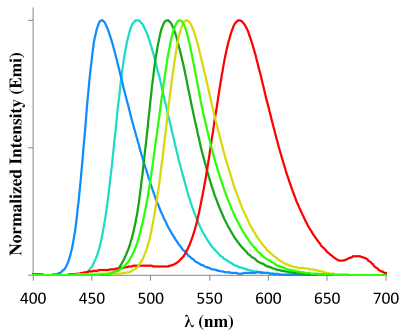


図4．ホスフィニンの蛍光スペクトル:短波長側から並びは図3と同じ。

また、いずれの誘導体も高い量子収率で発光し、多くの場合固体状態でも強く発光した(図5)。

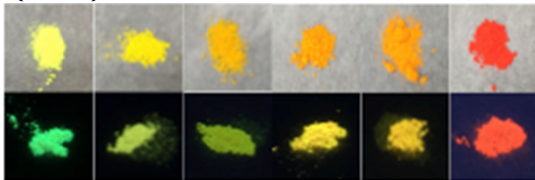


図5．固体状態の蛍光(下):並びは図3と同じ。

これはホスフィニンの4面体型リン原子に特徴的な2つのフェニル置換基がホスフィニン環上下に張り出すことで、消光に繋がるホスフィニン環同士の相互作用を抑制するためであると考えられ、従来の蛍光分子とは異なるホスフィニン特有の特徴の発現と認められる。この特性により、一部の化合物についてはAIEE(凝集誘起発光)特性を示すものもあった。

(5) 化学センサー分子と今後の展望

得られたホスフィニン蛍光分子について、化学センサー分子としての可能性を探るべく、相互作用の考えられる基質との反応による発光への影響について調査した。その結果、ホルムアルデヒドや酸化性化学種を蛍光により検知できる修飾ホスフィニンと、ハロゲン化物イオンを選択的に検出可能な修飾ホスフィニンを見出すことが出来た。これらについては研究期間中に実施できたのが定性的な検討に留まっており、今後定量的な検討が必要であるが、新規蛍光色素としてのホスフィニン誘導体の今後の応用可能性を示す一つの結果としてあげておく。また、本研究で開発したホスフィニンの汎用合成法と様々な有機合成化学的手法を融合することにより、様々な環境に応答する蛍光分子プロ

ーブなどへの応用なども考えられる。

以上、平成27年度から29年度にかけて実施した本研究にて、蛍光性ホスフィニン化合物の汎用合成法確立、置換基の電子的影響による構造物性相関に基づく分子設計指針の確立ができたことに加え、適切に設計された修飾ホスフィニン化合物による蛍光分子センサーへの応用可能性について示すことができ、申請当初の研究目標を十分に達成できたと考えられる。

<引用文献>

- (a) Y. Nishimura, Y. Kawamura, Y. Watanabe, M. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3875-3877.
 (b) M. Hayashi, Y. Nishimura, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1732-1735.

平成20年度科学研究費助成事業研究成果報告書(20550046)

<https://kaken.nii.ac.jp/file/KAKENHI-PROJECT-20550046/20550046seika.pdf>

平成23年度科学研究費助成事業研究成果報告書(23550055)

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-23550055/23550055seika.pdf>

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

“Synthesis and Photophysical Properties of λ^5 -Phosphinines as a Tunable Fluorophore”

Naoki Hashimoto, Rika Umano, Yusuke Ochi, Kiyoka Shimahara, Jun Nakamura, Shigeki Mori, Hidetoshi Ohta, Yutaka Watanabe, Minoru Hayashi*

J. Am. Chem. Soc., **2018**, *140*, 2046-2049.

(査読有)

doi: 10.1021/jacs.7b13018

[学会発表](計11件)

「蛍光性 λ^5 -ホスフィニンを有する化学センシングとスイッチング」

矢野誠人・DAM THI HUYEN TRANG・太田英俊・林 実

日本化学会第98春季年会(2018年)

「Photophysical properties of a newly designed λ^5 -phosphinine」

Naoki Hashimoto・Hidetoshi Ohta・Minoru Hayashi

日本化学会第98春季年会(2018年)

「 λ^5 -ホスフィニンを有するTTF誘導体の合成と性質」

吉村彩、橋本直樹、木村仁、榊原諒、太田英俊、白旗崇、林 実、御崎洋二

第44回有機典型元素化学討論会(2017年)

「ヘテロ置換 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

DAM THI HUYEN TRANG・島原清香・太田英俊・林 実

2017 日本化学会中国四国支部大会 鳥取大会 (2017 年)

「蛍光性 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

橋本直樹・島原清香・太田英俊・林 実

第 33 回若手化学者のための化学道場 -鳥取 2017- (2017 年)

「蛍光性 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

橋本直樹・島原清香・太田英俊・林 実

第 111 回有機合成シンポジウム 2017【春】 (2017 年)

「リン原子置換蛍光性 ⁵-ホスフィニン誘導体の合成と物性」

DAM THI HUYEN TRANG・島原清香・太田英俊・林 実

日本化学会第 97 春季年会 (2017 年)

「4 位アリール置換 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

橋本直樹・島原清香・太田英俊・林 実

日本化学会第 97 春季年会 (2017 年)

「4 位置置換蛍光性 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

DAM THI HUYEN TRANG・島原清香・太田英俊・林 実

第 32 回若手化学者のための化学道場 (2016 年)

「4 位置置換蛍光性 ⁵-ホスフィニンの合成と物性」

DAM THI HUYEN TRANG・島原清香・太田英俊・林 実

日本化学会第 96 春季年会 (2016 年)

「対称型 ⁵-ホスフィニン誘導体の合成と物性」

島原清香・越智勇介・渡辺 裕・太田英俊・林 実

第 26 回基礎有機化学討論会 (2015 年)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 実 (HAYASHI MINORU)

愛媛大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：20272403