

5. 一分子でフルカラー調光が可能な有機色素分子の開発

神野 伸一郎

岡山大学 薬学部 精密有機合成化学

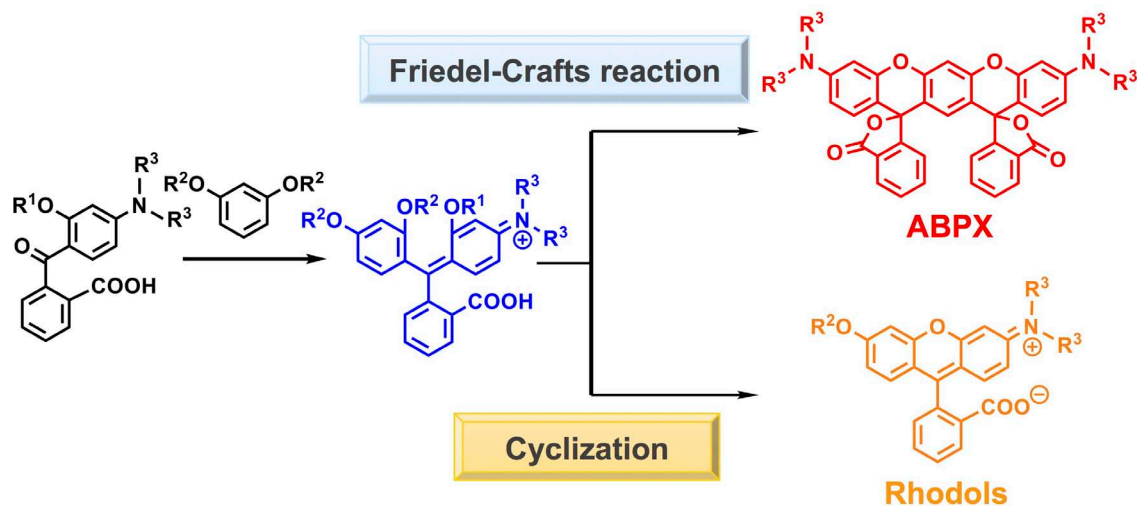
Key words : π 電子系科学, 光化学, 有機色素分子, アミノベンゾピラノキサテン系色素 (ABPX), 蛍光

緒言

有機色素分子は、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、簡易な刺激や操作で、色の変化を制御し、欲しい蛍光色や発色を自在にフルカラー表示可能な色素分子の開発は、機能性物質科学の新分野開拓に貢献できる可能性を秘めており、その研究開発は大きい。しかしながら、フルカラー化には異なった色を有する複数の色素分子を重ね合わせ、その色合いを調整・表示する方法が一般的であるが、色合いや明るさを細かに調整することが難しいことや積層構造であるため加工や成形がしにくいといった技術的課題を有していた。上記を踏まえ、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有機色素分子の開発研究に取り組んできた¹⁾。さて、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・G・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った平衡種を形成する蛍光色素である²⁻⁴⁾。従って、各々が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、従来の合成法は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。今回、従来法の反応機構の解明とその知見に基づいて、新たな ABPX の製造法の開発を達成したので報告する。

方法、結果および考察

ベンゾフェノン誘導体とレスルシノールとのメタンスルホン酸中での溶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⁵⁾。そこでアミン部位に環状構造を有する ABPX の効率的な製造法の開発を目的とし、従来法の反応機構の解明と新たな合成法の構築を行った。まず ABPX と副生成物である (Rhodols) の生成が、同一の反応中間体を経た後、ABPX 生成に有利な Friedel-Crafts 反応と、Rhodol 生成に有利なキサテン環の閉環反応が、同時に進行すると考えた。更に ABPX の反応収率を上げるため、レスルシノールの水酸基をメチル基で保護することで、Rhodols の生成を抑制できるとした作業仮説をたてた (Scheme 1)。



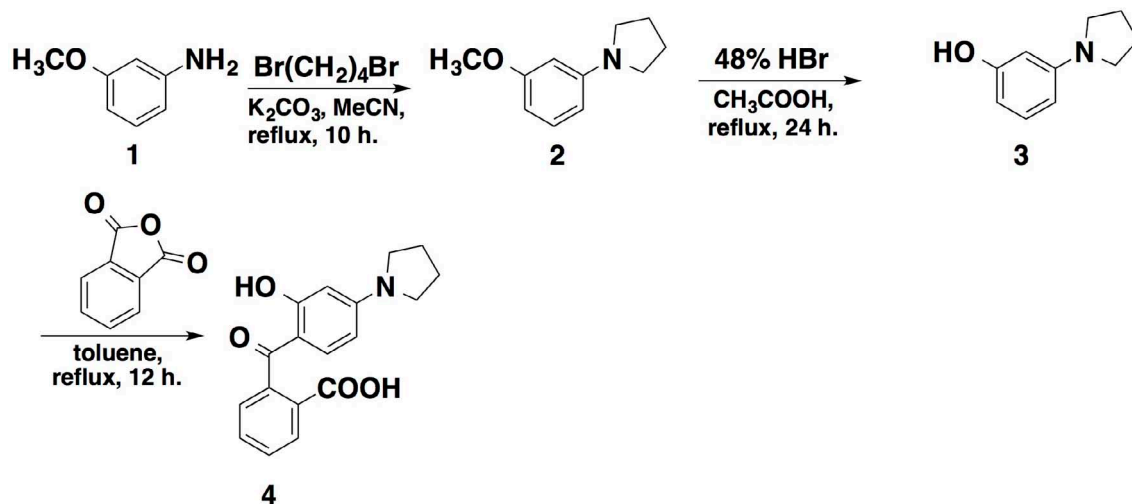
Scheme 1. Synthetic strategy of ABPX

続いて環状構造を有するモデル化合物として、ピロリジン骨格 (PYR) を有する ABPX-PYR を選び、ベンゾフェノン誘導体とレソルシノールの水酸基にメチル基を導入した 4 通りの方法で、熔融加熱反応を検討した (Table 1)。まず 1-(3-メトキシフェニル)-ピロリジン **2** は、3-メトキシアニリン **1** をアセトニトリル中へ溶解させ、炭酸カリウム存在下、1,4-ジブロモブタンを加えて、10 時間加熱還流反応を行うことで合成した。得られた **2** を酢酸へ溶解させ、48 % HBr 水溶液を滴下した後、24 時間加熱還流反応を行うことで、1-(3-メトキシフェニル)-ピロリジン **3** を得た。続いて、**3** と 無水フタル酸をトルエン中で、12 時間加熱還流反応を行い、ベンゾフェノン誘導体 **4** を得た (Scheme 2)。

Table 1. Effect of methylation 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

従来法である entry 1 と比較して、ベンゾフェノン誘導体とレソルシノールの水酸基にメチル基を導入した entry 2 並びに entry 3 における ABPX の収率は 2 倍以上に向上した。また ABPX に対する Rhodols の生成比率が低下したことから、メチル基の導入により、ABPX の生成が優位に進行することが示唆された。



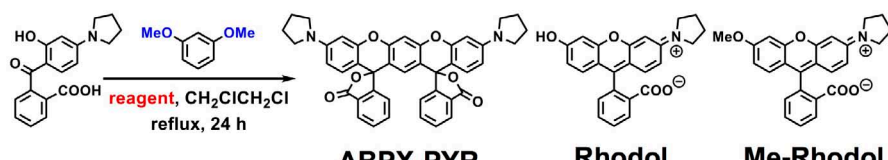
Scheme 2. Synthetic route of 2-[4-pyrrolidino-2-hydroxy benzoyl]benzoic acid

続いて entry 3 において、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 (Table 2)、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 (Table 3)。その結果、メタンスルホン酸を用いたときに最も高い収率を得た。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、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、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。

Table 2. Effect of protic acid in entry 2 and entry 6

reagent	yield (%)		
	ABPX-PYR	Rhodol	Me-Rhodol
CH ₃ COOH	0	0	0
CF ₃ COOH	0	0	67
CH ₃ CH ₂ SO ₃ H	59	trace	7
CH ₃ SO ₃ H	73	trace	19
H ₂ SO ₄	17	trace	14
C ₆ H ₅ SO ₃ H	50	trace	49
CF ₃ SO ₃ H	9	0	77
4 M HCl in Dioxane	0	trace	trace
(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	23	0	66

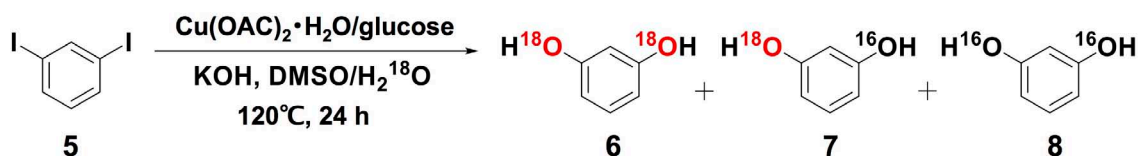
Table 3. Effect of Lewis acid in entry 2 and entry 6



reagent	yield (%)		
	ABPX-PYR	Rhodol	Me-Rhodol
ZnCl ₂	0	0	trace
AlCl ₃	0	0	0
Cu(OTf) ₂	0	0	0
Zn(OTf) ₂	0	0	0
BF ₃ ·OEt ₂	10	0	42
Al(OTf) ₃	trace	0	trace
Ga(OTf) ₃	trace	0	17
Sn(OTf) ₂	0	0	71
Yb(OTf) ₃	0	0	0
Bi(OTf) ₃ *	13	0	18

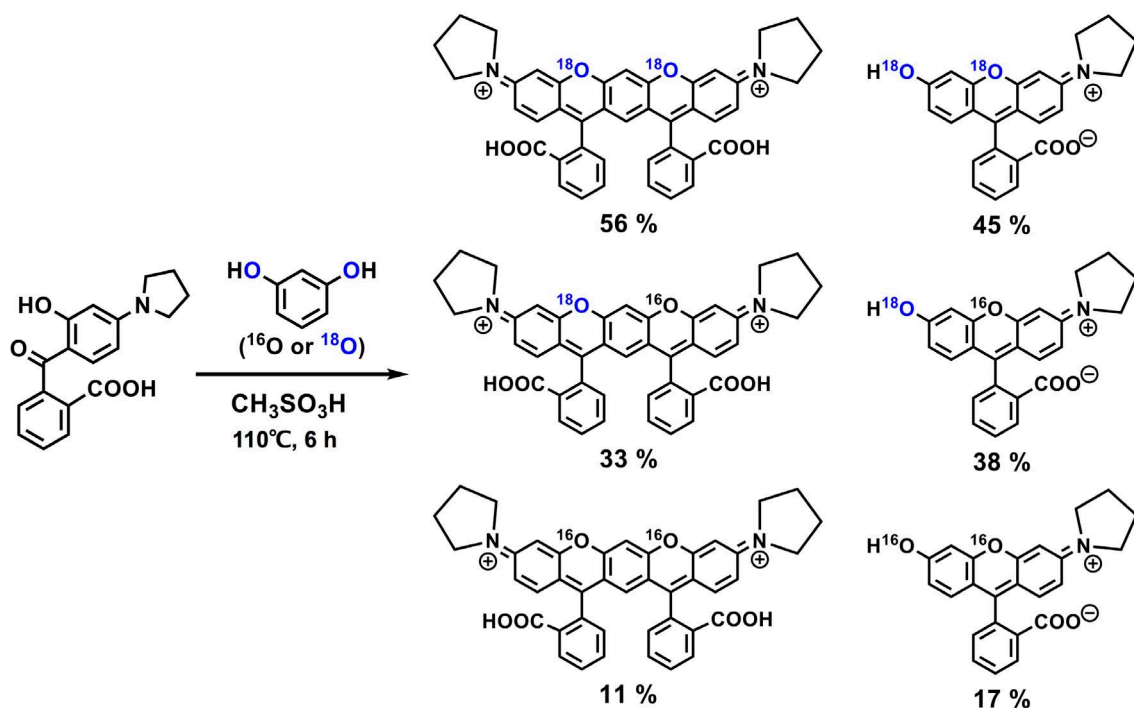
*reaction time : 48 h

続いて、従来法である entry 1 の反応機構の解明に向けて、水酸基の酸素を、¹⁸O で標識したレスルシノールを合成した。即ち、ジヨードベンゼン **5** に酢酸銅とグルコースを触媒量、水酸化カリウムを加えた後、DMSO と H₂¹⁸O 中、120 °C で 24 時間加熱反応を行うことで合成した。¹⁸O 標識分子と ¹⁶O 標識分子の標識数の決定は、質量分析装置 (EI 法) を用いて算出した。その結果、**6** (57 %)、**7** (34 %)、**8** (9 %) の割合で混合したレスルシノールを得た (Scheme 3)。



Scheme 3. Synthetic route of ¹⁸O-labeled resorcinol

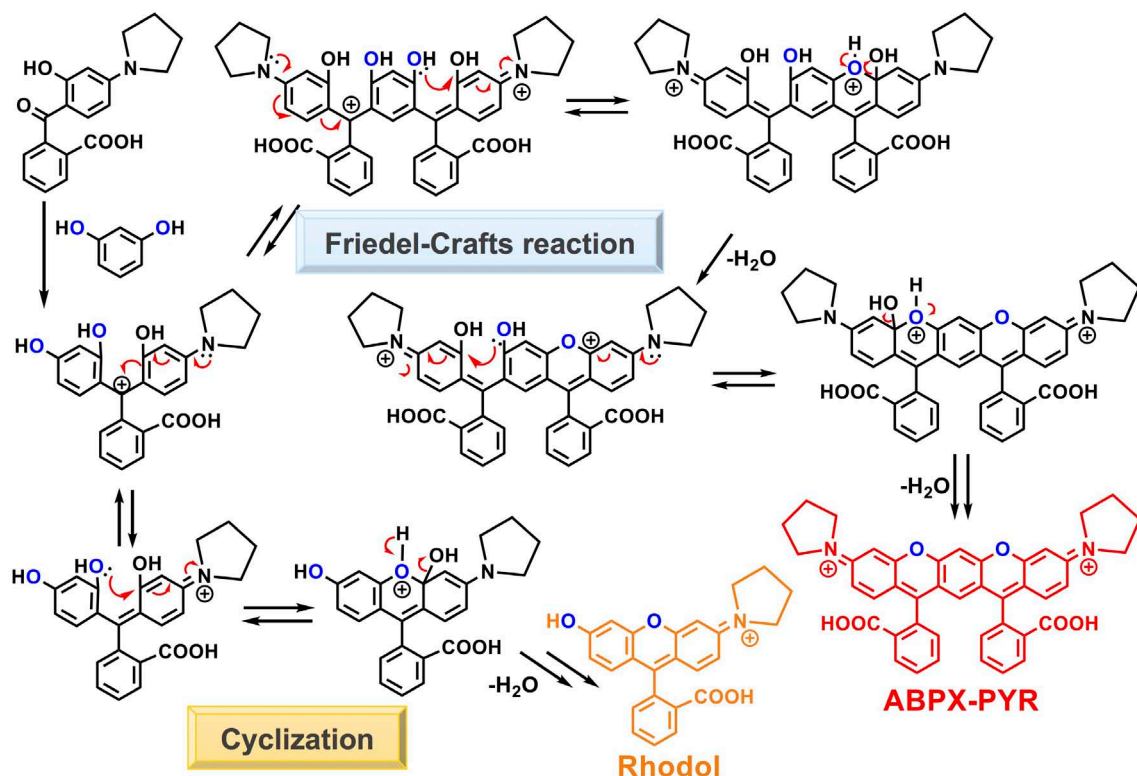
続いて、標識分子が混合したレスルシノールと標識分子が混合したレスルシノールと化合物 **4** を、メタンスルホン酸中で溶融加熱反応を行うことで ABPX-PYR を合成した。スピロ環型の ABPX-PYR の ¹⁸O 標識分子と ¹⁶O 標識分子のイオン化効率が低く分析に適した相対強度を得ることができなかった。そこでスピロ環型の ABPX-PYR を ABPX-PYR 塩酸塩とすることで、ジカチオン型の ABPX-PYR として標識分子の割合を算出した。その結果、m/z 666 (56 %)、m/z 664 (33 %)、m/z 662 (11 %) の割合で標識分子が生成した (Scheme 4)。



Scheme 4. Synthetic route of isotope-labeled ABPX-PYR and Rhodols

これらの結果を踏まえ、ABPX-PYRの生成に参与するキサントレン環の閉環反応は、レスルシノールのフェノール性水酸基が、ベンゾフェノン誘導体の水酸基の根元の炭素を求核的に攻撃して、ベンゾフェノン誘導体の水酸基が脱離することで進行することが分かった (Scheme 5)。

続いて、entry 2において、entry 3と同様の割合で標識分子が混合したレスルシノールと、メチル基を導入したベンゾフェノン誘導体を、メタンスルホン酸中で溶融加熱反応を行うことでABPX-PYRを合成した後、ジカチオン型のABPX-PYRとして標識数の決定を行った。その結果、 m/z 666 (56%)、 m/z 664 (34%)、 m/z 662 (10%)の割合で標識分子が生成した。本結果よりキサントレン環の閉環反応は、entry 3と同様に、レスルシノールのフェノール性水酸基が、ベンゾフェノン誘導体のメトキシ基の根元の炭素を求核的に攻撃することで進行することが分かった。更に、entry 2でABPX-PYRの収率の向上がみられたのは、ベンゾフェノン誘導体へのメチル基の導入により、キサントレン環の閉環反応に伴うRhodolsの生成が抑えられ、Friedel-Crafts反応が競争的に進むことが要因であることが示唆された。



Scheme 5. Cyclization mechanism of resorcinol with 2-[4-pyrrolidino-2-hydroxy benzoyl]benzoic acid under the acidic condition

更に上記で得られた知見をもとに、非対称構造のキサンテン環骨格を有する ABPX の誘導化を行った。イソベンゾフラノン誘導体を、2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸と、1,3-ジメトキシベンゼンの混合物をプロトン酸を含む有機溶媒中に加え、室温で攪拌することで合成した。続いて、イソベンゾフラノン誘導体と 2-[2-ヒドロキシ-4-(1-ピロリジニル)ベンゾイル]安息香酸の混合物を、プロトン酸を含む有機溶媒中に加え、室温で攪拌することで非対称構造を有する ABPX 誘導体の合成に成功した。

共同研究者

本研究の共同研究者は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精密有機合成化学分野の澤田大介教授である。最後に、本研究をご支援頂きました上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

文献

- 1) New Class of Rhodamine Luminophores: Design, Syntheses and Aggregation-Induced Emission Enhancement. S. Kamino, Y. Horio, A. Tatsumi, S. Komeda, J. Horigome, K. Minoura, H. Ichikawa, T. Yamaguchi, Y. Usami, S. Hirota, S. Enomoto and Y. Fujita, Chem. Commun., 46: 9013-9015, 2010.
- 2) A Red-Emissive aminobenzopyrano-xanthene Dye: Elucidation of Fluorescence Emission Mechanism in Solution and Aggregate State., S. Kamino, A. Muranaka, M. Murakami, A. Tatsumi, N. Nagaoka, Y. Shirasaki, K. Watanabe, K. Yoshida, J. Horigome, S. Komeda, M. Uchiyama, S. Enomoto, Phys. Chem. Chem. Phys., 15: 2131-2140, 2013.
- 3) New Aminobenzopyranoxanthene-Based Colorimetric Sensor for Cu²⁺ with Dual-Color Signal Detection System., Y. Shirasaki, S. Kamino, M. Tanioka, K. Watanabe, Y. Takeuchi, S. Komeda, S. Enomoto, Chem. Asian J., 8: 2609-2613, 2013.
- 4) Reversible Near-Infrared/Blue Mechanofluorochromism of Aminobenzopyranoxanthene. M. Tanioka, S. Kamino, A. Muranaka, Y. Ooyama, H. Ota, Y. Shirasaki, J. Horigome, M. Ueda, M. Uchiyama, D. Sawada, S. Enomoto. J. Am. Chem. Soc., 137: 6436-6439, 2015.

- 5) Design and Syntheses of Highly Emissive Aminobenzopyrano-xanthene Dyes in the Visible and Far-Red Regions., S. Kamino, M. Murakami, M. Tanioka, Y. Shirasaki, K. Watanabe, J. Horigome, Y. Ooyama, S. Enomoto. *Org. Lett.*, 16: 258-261, 2014.