

博士論文（要約）

フルオラン色素の縮合による
新規有機色素の創製と応用

白崎 良尚

有機色素は、染料、顔料はもとより分子イメージングや光治療、光電変換材料などに用いられてきた重要な化合物群であるが、その種類と数は限られる。今後さらに多くの応用・様々な分野への展開を考慮すると、新規骨格を含む、さらなる有機色素の開発が重要課題となるが、長期間の探索と試行錯誤を要し、効率的な開発は困難であった。有機色素の中でもローダミン類に代表されるフルオラン色素は、光物性と安定性に優れ、ラクトン環の開閉により光物性が制御可能なため、様々な応用される汎用性の高い色素であることが知られる (Figure 1a) ¹⁾。

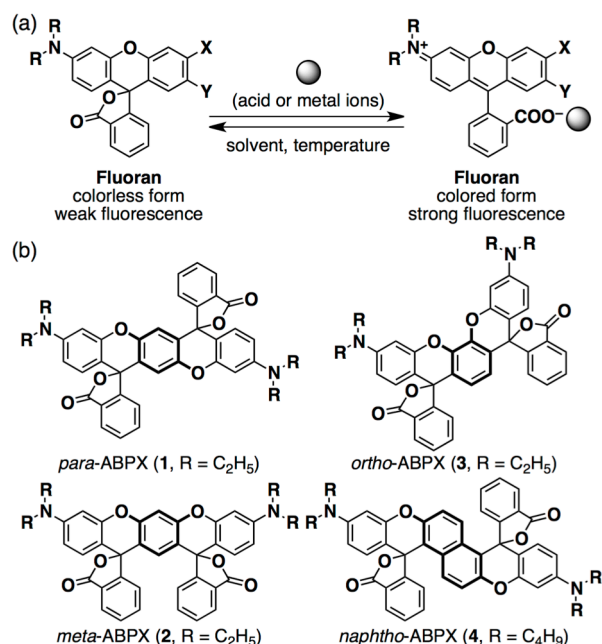


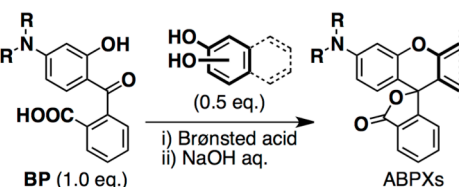
Figure 1. (a) Equilibrium of two forms of fluoran dye. R = alkyl or aryl group. X and Y denote substituents. (b) Structures of fused fluoran dyes investigated in this study.

本研究では、既存色素の特性を活かしつつ新色素を開発する手法として、色素分子を融合させる手段を提案する。具体的には、1) 理論分子設計と新合成法の開発によりフルオラン色素を二量化させた新分子群の創製、2) 分光学と理論計算を用いて、それら分子の構造と光物性の精査、3) 新規分子群のロイコ色素として、また金属イオンセンサーとしての応用、について研究を行った ²⁾。

新規縮合型フルオラン色素の合成と光物性の調査

二つのフルオラン色素を縮合したアミノベンゾピラノキサテン (ABPX) 構造を設計し、四種類の化合物 (*para*-ABPX **1**, *meta*-ABPX **2**, *ortho*-ABPX **3**, *naphtho*-ABPX **4**; Figure 1b) の合成法を確立した。三種類のベンゼンジオールならびに 2,6-ナフタレンジオールをベンゾフェノン誘導体 (BP) と Brønsted 酸中に混合することで目的化合物を得た (Scheme

Scheme 1. Synthesis of fused fluoran dyes.



1)。反応溶液を中和後に二つのラクトン環が閉じた中性型 (**1–4**) として単離し、構造決定を行った。これらの分子を 10% トリフルオロ酢酸 (TFA)/CHCl₃ に溶解すると、ラクトン環が開いたと思われる構造変化が起こることを各種スペクトルから確認し

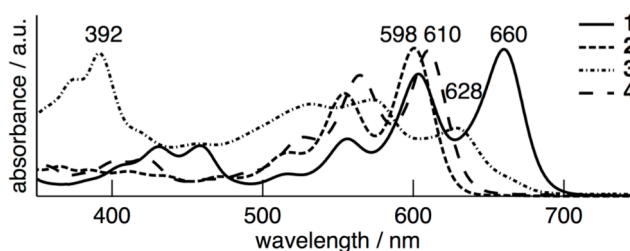


Figure 2. Absorption spectra of **1–4** in 10% TFA/CHCl₃.

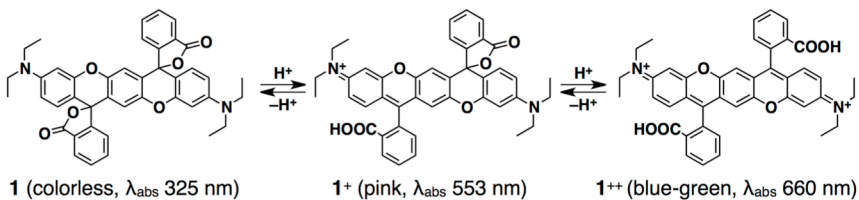
た。目的通り、いずれも単量体であるフルオランに比べ、(組織透過性のより高い)長波長領域に吸

収帯を示した。それぞれの吸収スペクトルの形状は **3** を除いて類似していたが、縮合の様式で異なる吸収極大波長を示した (Figure 2)。

縮合型フルオラン色素の構造-物性相関と二段階平衡の解析

今回合成した分子は、 **Scheme 2. Two-step equilibrium of **1** and its color change.**

酸度を調整することにより
溶液の色(極大吸収波長
が二段階に変化すること
を見いだした。合成化学



的・分光学的・理論化学的アプローチにより、縮合フルオラン **1** の二つのラクトン環の開環が酸度により段階的に起こり、三つの分子種(中性型 **1**, モノカチオン型 **1⁺**, ジカチオン型 **1⁺⁺**) が生成していることを突き止めた (Scheme 2)。高い酸度にて生成する **1⁺⁺** は、合成した化合物のうち最も長波長領域に極大吸収波長を有し青緑色を示す一方で、低い酸度では桃色を示した。以上の色変化は、目視で容易に判別可能であった。

分子軌道計算の結果、**1⁺⁺**→**4⁺⁺**の最長吸収波長の電子遷移は HOMO-LUMO 遷移に帰属された。そこでフロンティア軌道および隣接した軌道を精査したところ、これらの軌道は二つのフルオランのフロンティア軌道 (HOMO 同士/LUMO 同士) が相互作用し、形成された軌道として解釈できた。吸収波長の変化は、異性体間の縮合様式、リンカー部位の構造を強く反映していることから、合理的な設計が可能であることが示唆された。そこで以下の検討を行った。

近年 700 nm 以上の近赤外領域に吸収・蛍光を持つ有機色素が非侵襲的な診断や治療、太陽電池の増感剤などに求められている。開発した **1⁺⁺** は長波長域に蛍光を示したが、極大波長は 680 nm であった。長波長化を期待して、**1⁺⁺** の窒素ローンペアーを π 共役平

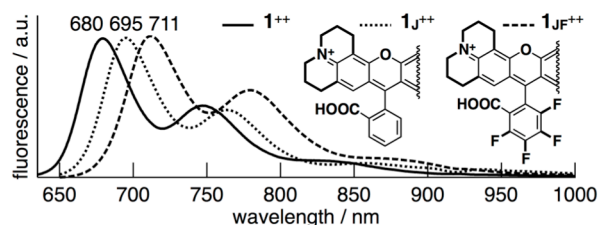


Figure 3. Fluorescence spectra of **1⁺⁺**, **1_J⁺⁺** and **1_{JF}⁺⁺** in 10% TFA/CHCl₃.

面に固定したジュロリジン構造に変更した化合物 **1_J⁺⁺** と、さらに安息香酸部位に電子求引性のフッ素を導入した **1_{JF}⁺⁺** を設計し、合成した。極大蛍光波長は **1_J⁺⁺** で 695 nm、**1_{JF}⁺⁺** で 711 nm に観測され、置換基効果を利用することで波長を制御可能であることが判明した (Figure 3)。

フルオラン色素の平衡は酸度だけではなく他の外部環境(溶媒や温度)にも強く影響されることが知られている。そこで、次に溶媒や温度が ABPXs の二段階の平衡に与える影響について精査した。まず、溶媒依存性を検討するためアルキル鎖長が異なる種々のアルコールを用い、検討を行った。**1** をこれらに溶解し、0.5% の TFA を添加したところ、アルキル鎖が長くなるにつれ、まず **1⁺⁺** が減少して **1⁺** が増加し、次いで徐々に **1⁺** が減少して **1** が増加する様子が吸収スペクトルから

観察された (Figure 4a)。系内の平衡を解析した結果、溶液中の分子種の存在比は溶媒の誘電率と相関があることを見いだした (Figure 4b)。三つの分子種のエネルギーが異なる誘電率の場の中でどのように変化するかを DFT 法で計算・比較した。いずれの分子種も大きな誘電率の場の中でエネルギーが安定になるものの、安定化の大きさは分子種により異なり、その効果は大きい順に $1^{++} > 1^+ > 1$ であった。この安定化の受けやすさの違いがアルコール中の分子種の存在比に影響を与えていると考えられる。

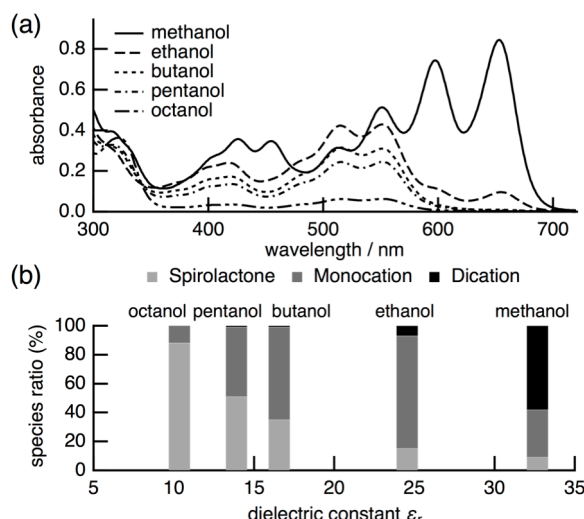


Figure 4. (a) Absorption spectra of **1** in various alcohols with 0.5% TFA at 25°C. (b) Relationship between the ratio of chemical species and solvents' dielectric constant.

次に温度依存性を検討した。0.1% TFA/CH₃OH に **1** を溶解し、-10 °C から 50 °C の範囲で吸収スペクトルを測定したところ、高温で 1^{++} の減少と 1^+ の増加が観察された。温度の低下で 1^{++} は再度増加し、変化は可逆的であった。温度に比例してメタノールの誘電率が減少することがこの現象の原因であると考えられ、本平衡は外部の誘電率の変化に敏感に応答することを明らかにした。

新規色素の応用に向けた発色反応の検討と修飾化

開発した化合物の応用に目を向け、さらなる物性の検討を行った。フルオラン色素は固体状態でフェノール化合物と組み合わせることで、機能性インク(ロイコ色素)として感熱紙や消せるボールペンに利用される。しかし種類のフルオラン色素は一色しか表示できず、多色化への展開に困難があった。一方で **1** は二

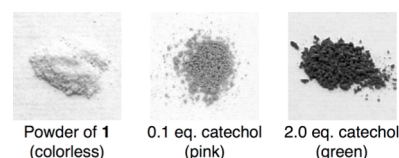


Figure 5. Pictures of the **1** powder mixed with several amounts of catechol.

段階で大きく色調が変化するため、ロイコ色素として利用できれば高付加価値の色素になると考えた。**1** と固体のフェノールであるカテコールを混合したところ **1** は直ちに発色し、またカテコールを混合する量により色調を二段階で変化させることが可能であった (Figure 5)。他の ABPXs と過剰量のカテコールを混合したところ、**2** は黒紫色、**3** は青色、**4** は青紫色を示した。発色した固体は溶媒蒸気の噴霧や滴下に敏感に応答して無色に変化し、色素のラクトン部位と酸性プロトンが水素結合で結合し発色していることを示唆した。

フルオラン色素はラクトン環に酸や金属イオンが結合することで発色性が制御できるため、指示薬やセンサーとして利用される。ABPXs では、ラクトン部を二つ有するため、フルオラン類と比べて濃度に鋭敏なイメージング試薬になる可能性がある。そこで、今回開発した化合物のラクトン部位を修飾することで、銅イオンに応答して発色するセンサーを開発した。本化合物は、銅イオンの添加によっ

てまず赤紫色に発色した後、銅イオン濃度の増加に伴って緑色へと大きく色調が変化することが観測された。濃度により大きな色調変化を示すことから、目視分析にも適用可能であると考えられる。

【総括】本研究では、既存色素の縮合という戦略に基づき、新たな有機色素の創製を目指した。最も利用されてきた有機色素の一つであるフルオランを取り上げ、その光物性とスイッチング機能を踏襲した二量化分子 (ABPXs) をデザインした。これらの分子群の創製を合成化学によって実現し、縮合の方向などにより異なる光特性を示すことを分光光学と理論計算を用いて明らかにした。吸収・発光波長の変化は、単量体(フルオラン)のフロンティア軌道間での相互作用の違いや基礎有機化学的な置換基効果によって合理的に解釈することが可能であった。また、**1** は酸度やフェノール性化合物の当量で二段階に大きな色調変化を示すことを見いだした。この平衡は酸度の他、周囲の誘電率(溶媒効果・温度変化など)にも強く影響を受けることを明らかにした。さらに、今回開発した化合物はロイコ色素、金属イオン分析などにも応用可能であることを示した。これらの成果が今後様々な分野で応用されることを期待する。

【参考文献】 (1) (a) Book: Hatano, Y. In *Chemistry and application of leuco dyes*, Plenum Publishing Co., **1997**, 159. (b) Urano, Y.; Hanaoka, K.; Nagano, T. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5029. (c) Wang, T. *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16754. (2) (a) *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 2131. (b) *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2609. (c) *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12046.