

Absorption and Flourecence Properties and Crystal Structures of 7-Aminocoumarin Derivatives

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/3956

博士論文

7 - アミノクマリン化合物の吸収および蛍光遷移特性と分子構造

金沢大学自然科学研究科
生命科学専攻
生理活性物質科学講座

学籍番号	0323032308
氏名	北村智子
主任指導教員名	中垣良一

第1章 序論	1
1.1 クマリン化合物	1
1.2 蛍光プローブ	4
1.3 本研究の目的	6
第2章 吸収遷移の特性	8
2.1 序論	8
2.2 実験	9
2.2.1 紫外可視吸収スペクトル	9
2.2.2 分子軌道計算	10
2.3 結果および考察	11
第3章 蛍光遷移の特性	19
3.1 序論	19
3.2 実験	22
3.2.1 蛍光スペクトル	22
3.2.2 蛍光量子収率	22
3.2.3 蛍光寿命	23
3.3 結果および考察	24
第4章 結晶構造および分子構造	30
4.1 序論	30
4.2 実験	30
4.3 結果および考察	32
4.3.1 結合距離	35
4.3.2 結合角	38
第5章 総括	40
化合物	41
4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の合成	43
4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の X 線結晶構造解析結果	47
引用文献	51
参考論文	55
副論文	56
謝辞	57

第1章 序論

1.1 クマリン化合物

クマリン誘導体は、Fig. 1 に示すとおり、2*H*-1-benzopyran-2-one を基本骨格とする化合物である。

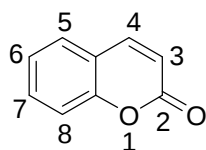


Fig. 1 2*H*-1-benzopyran-2-one 基本骨格

クマリン環 4 位にヒドロキシ基、3 位に芳香環を含む化合物は、その構造がビタミン K と類似しており、生体内でビタミン K と拮抗する。ビタミン K が血液凝固因子の生合成に関与することから、これらビタミン K 拮抗クマリン化合物は、抗凝血薬として用いられる。クマリン環骨格を持つ代表的な薬物に warfarin がある。Figure 2 にビタミン K と warfarin の構造を示した。

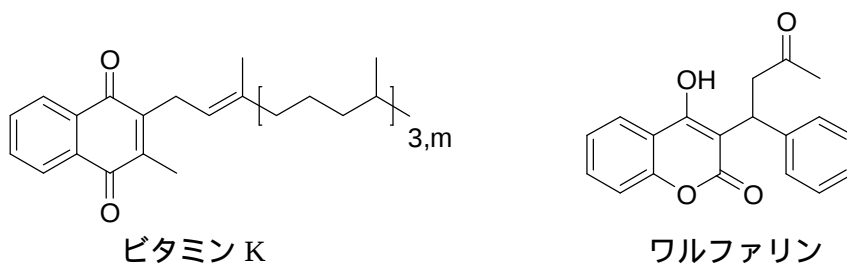


Fig. 2 ビタミン K およびワルファリンの構造

クマリン類はセリ科、ミカン科などの植物中に広く存在し、中でもセリ科 (Umbelliferae) の *Ammi majus* L. は古代エジプト時代より皮膚疾患治療薬として用いられてきた[1]。1940 年代後期には、その薬効成分としてフロクマリン化合物 (Fig. 3) が単離された。

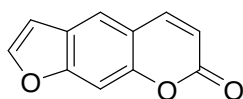


Fig. 3 フロクマリン

日本薬局方には、フロクマリンを含む生薬として、ビャクシ (*Angelicae Dahuricae Radix*)、ハマボウフウ (*Glehniae Radix cum Rhizoma*) などが収載されている[2]。フロクマリン以外にも、ヒドロキシクマリン、アルコキシクマリン等を含む生薬が日本薬局方に収載されている[2]。

現在、フロクマリン類は、薬としてのみならず分子プローブとしても用いられており、さらに広い用途が期待される[1]。クマリンやフロクマリンは、光反応により共有結合型二量体を形成することが知られている[1]。クマリンが形成する共有結合型二量体を Fig. 4 に示す。

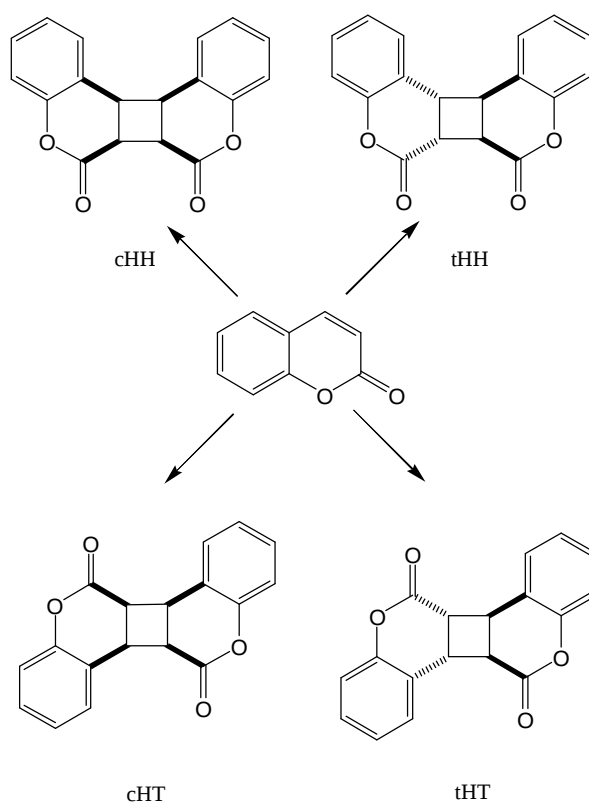


Fig. 4 クマリンの光二量体: cHH (*cis*-head-to-head), tHH (*trans*-head-to-head), cHT (*cis*-head-to-tail), and tHT (*trans*-head-to-tail)

また、フロクマリンは、励起状態でピリミジン塩基に特異的に付加することも明らかとなっている。クマリンおよびフロクマリン化合物は、蛍光量子収率が 0.01 ~ 0.02 程度と弱い蛍光しか示さないが、比較的強いりん光を示す。フロクマリン類では、化合物や溶媒によって異なるが、およそ 1 ~ 5 ns の蛍光寿命を示す一方、励起三重項状態の寿命は $1\mu\text{s} \sim 1\text{s}$ にも達する。フロクマリンの励起状態における失活過程を Fig. 5 に示した。

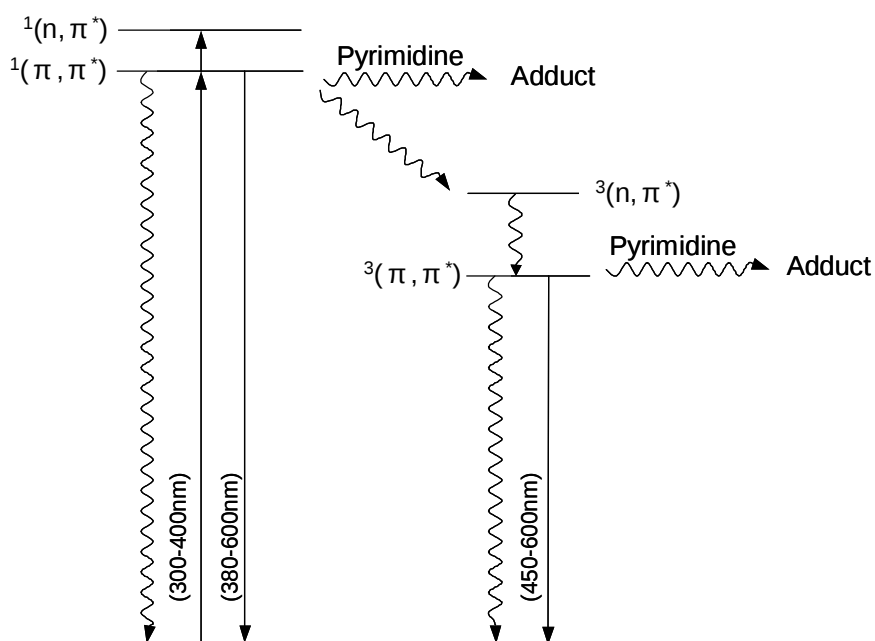


Fig. 5 励起状態におけるフロクマリンの緩和過程

一方、クマリン環 7 位にアミノ基やヒドロキシ基が導入されたクマリン化合物は、レーザー色素や蛍光プローブ、蛍光増白剤などとして用いられる。無置換では無蛍光性であるクマリンは、7 位に電子供与性置換基が導入されることにより強い蛍光を発するようになる[3]。これは、同一芳香環内に電子供与性置換基と電子受容性置換基を持つことにより、分子内で電荷移動が起こることに起因する。7 位にアミノ基を有し、それ以外に置換基が導入された 7 - アミノクマリン誘導体は、青緑領域 (480 ~ 500nm 近辺) の光を発するレーザー色素として多用されている。すなわち、7-アミノクマリン化合物においては、クマリンやフロクマリンに見られる光化学反応は生じないと考えてよい。

近年、色素増感型太陽電池の開発において、高価な Ru 色素に替わり、安価で供給が安定した有機色素の開発が進められている。その色素としてクマリン類が注目されてい

る。増感色素として用いられるクマリン化合物の構造例を Fig. 6 に示す[4]。この目的に用いられる色素は、クマリン環の7位に電子供与性置換基を、3位に電子受容性置換基を持つことにより、光を吸収して電荷移動励起状態となり、接触している酸化チタンの伝導体に電子を放出する。

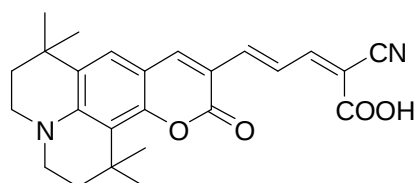


Fig. 6 色素増感型太陽電池に用いられるクマリン色素

また、7-アミノクマリン誘導体は極性溶媒中で特異な水素結合効果を示すことが知られており、特にアミノ基の構造が平面型ではなくピラミッドに近い構造を持つ化合物は、極性溶媒中でスペクトルのブルーシフトならびにモル吸光係数または振動子強度の微小な減少を示すことがこれまでに明らかになっている[5]。

このようにクマリン化合物は用途が広く、特にクマリン化合物の励起状態には、化学・光生物学などにおいて多くの可能性が期待できる。

1.2 蛍光プローブ

蛍光プローブ法とは、マトリックスや生体等へ発光性分子を分散し、あるいはそれらへ蛍光性基を付加する化学的修飾を行い、蛍光スペクトルや蛍光寿命の変化を測定して、蛍光性分子周囲の局所環境およびその変化を評価する方法である。吸光、化学発光ならびに放射線を利用する類似の方法があるが、蛍光法は感度や操作性などの面から最も取り扱いやすく、近年、蛍光顕微鏡やカメラの発展とともに利用が広がっている。検出対象としては、各種金属イオン、pH、各種酵素活性、一酸化窒素、各種活性酸素種、膜電位、タンパク質のリン酸化などが報告されている。蛍光プローブには、ターゲット分子と特異的に反応し、特徴的な蛍光変化を起こすことが必要である。

マグネシウムイオン蛍光分子プローブとして市販されている化合物 (KMG-20-AM) を Fig. 7 に示す。この化合物は発色団として 7-アミノクマリン構造を有し、 β -ジケト

ン部分でマグネシウムと結合する。KMG-20-AM は、マグネシウムと複合体を形成することにより、極大吸収波長が 428nm から 448nm にシフトし、マグネシウムイオン濃度の増加に伴い、蛍光強度が増加し、極大発光波長が 470nm から 480nm にシフトするという特徴を持つ[6,7]。

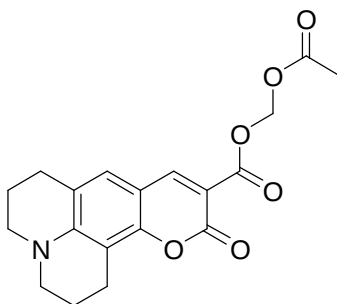


Fig. 7 マグネシウムイオン蛍光プローブとして用いられるクマリン色素

pH 指示薬として用いられる化合物を Fig. 8 に示す。この化合物はピリミジンと 7-ベンゼンスルホンアミドクマリンの結合体であり、蛍光強度が pH に依存して変化するという特徴を持つ[8]。

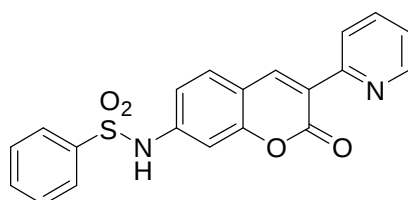


Fig. 8 pH 指示薬として用いられるクマリン色素

7-アミノクマリン化合物、7-アルキルアミノクマリン-4-酢酸は、ヒト血清アルブミンの薬物結合サイトに結合し、蛍光強度の変化ならびに蛍光極大波長のシフトを生じることから、薬物結合サイトを特徴付けるための蛍光プローブとしても検討されている[9,10]。

クマリンおよびクマリン-3-カルボン酸は、OH ラジカルと反応し、7-ヒドロキシクマリンならびに 7-ヒドロキシクマリン-3-カルボン酸をそれぞれ生成して蛍光を発することから、OH ラジカルの検出に用いられる。また、水溶液中では、 γ 線によって溶媒水

分子から生じる OH ラジカルを同様に検出することにより、 γ 線量を計測することができる[11-15]。

1.3 本研究の目的

本研究では、新規蛍光プローブの開発を目的として、7-アミノクマリン化合物に着目した。発光特性と分子構造の相関関係を明らかにするため、吸収および蛍光スペクトルを測定した。また、インドリン-クマリン縮合体について X 線結晶解析により構造を決定し、文献値との比較により構造特性を検討した。17 種の 7-アミノクマリン誘導体について、分子内の環の数により 3 つの大グループ、8 つの小グループに分類し、検討を行った。8 つの小グループの分類は次の通りである。

- ・ Type 1 : 2 環化合物 (クマリン環以外に環のないグループ)
- ・ Type 2 : 3 環化合物 (クマリン環以外に環が 1 つあるグループ)
 - Type 2-1 : クマリン環 7 位がフェニルアミノ基で置換された化合物
 - Type 2-2 : クマリン環 7 位がピロリル基で置換された化合物
 - Type 2-3 : インドリン-クマリン縮合体
 - Type 2-4 : テトラヒドロキノリン-クマリン縮合体
- ・ Type 3 : 4 環化合物 (クマリン環以外に環が 2 つあるグループ)
 - Type 3-1 : カルバゾール-クマリン縮合体 (直線型)
 - Type 3-2 : カルバゾール-クマリン縮合体 (折れ曲がり型)
 - Type 3-3 : ジュロリジン-クマリン縮合体

8 種の分類および実際に測定に供した化合物の構造を Fig. 9 に示した。

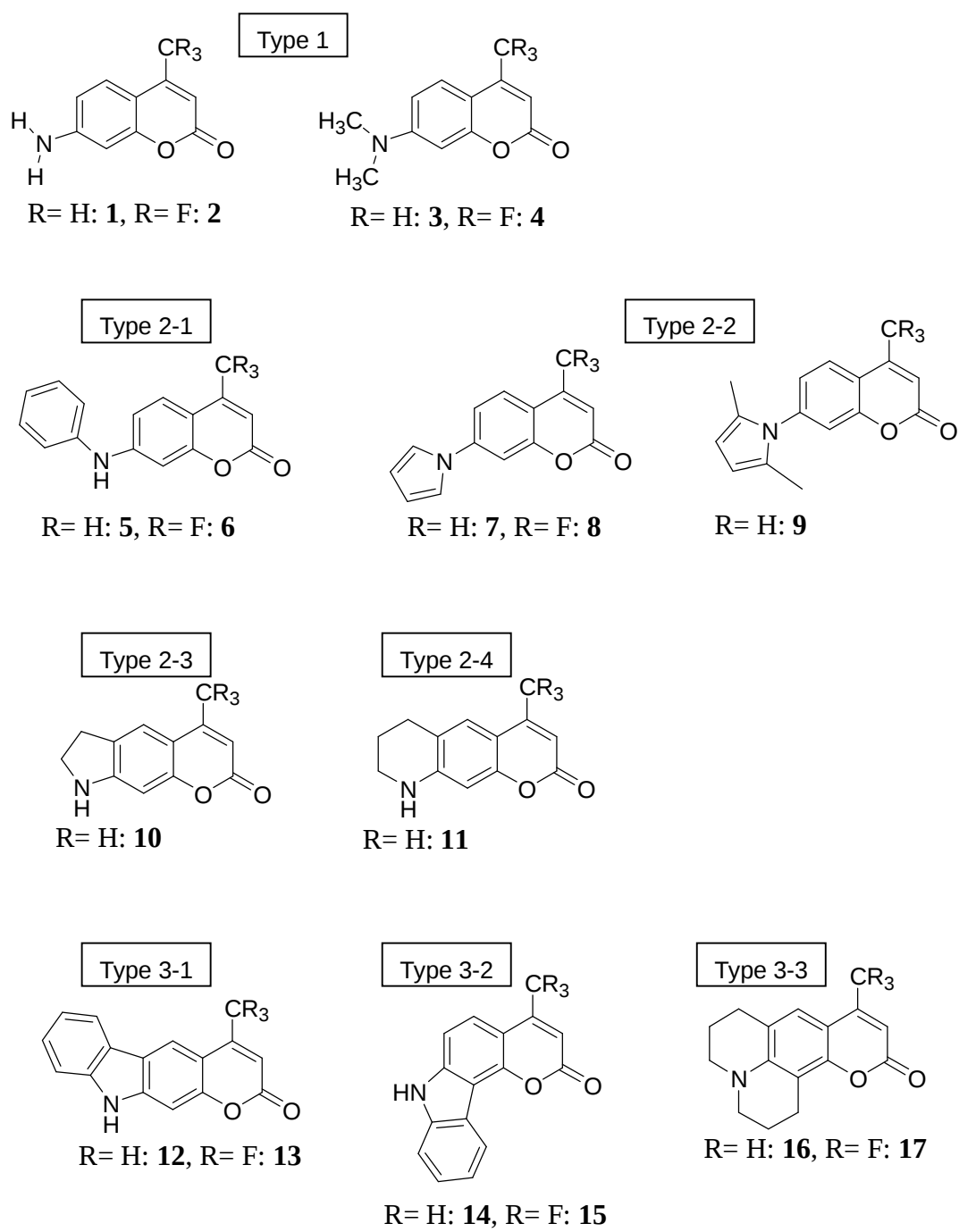


Fig. 9 7 - アミノクマリン類の構造

第2章 吸収遷移の特性

2.1 序論

分子の基底状態と励起状態の差に相当するエネルギーと、光の波長との間に振動数条件 (式 1) が満たされたとき、分子は光を吸収する。この時の吸収強度は振動子強度 (oscillator strength : f) に比例する (式 2)。式 2 において、 p は遷移 (双極子) モーメントであり、共鳴吸収の強さを表す量である。実験で得られるモル吸光係数 (ϵ) と f との間には、式 3 で表される関係がおおよそ成り立つ[16]。

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda \quad (\text{式 1})$$

$$f = 1.085 \times 10^{-11} \times \Delta E \times p^2 \quad (\Delta E : \text{eV}, p :) \quad (\text{式 2})$$

$$f = 4.32 \times 10^{-5} \int \epsilon d\nu \quad (\text{式 3})$$

電子供与性置換基 (Donor : D) と電子受容性置換基 (Acceptor : A) の双方を分子内に持つ DA2 置換ベンゼンの吸収スペクトルは、ベンゼンの場合と大きく異なった様相を呈し、特にパラ置換体の場合、近紫外領域 (約 400nm より短波長域) に非常に強度の大きな単独の吸収帯を示す。この現象は、田仲と長倉によって分子内電荷移動 (an intramolecular charge transfer : ICT) 吸収帯として性格付けられた[17,18]。DA2 置換ベンゼンの分子内電荷移動吸収帯は、基底状態から分子内電荷移動励起状態への遷移に基づくものと考えられる。すなわち、基底状態で比較的大きな双極子モーメントを持つ分子が、励起によりさらに大きな双極子モーメントを持つ状態に変化する。無置換クマリンの励起は α -ピロン部分に局在化した遷移によるものと考えられている[19]。一方、7-アミノクマリン誘導体は電子供与性と電子受容性の置換基を持つベンゼン誘導体と見なされる。

極大吸収波長は、基底状態と励起状態のエネルギー差に相当する。一連の化合物について吸収波長の変化を定性的に議論する場合には、この励起エネルギー差を、HOMO と LUMO のエネルギー差と近似して問題ない[16]。HOMO のエネルギーが高くなるか、もしくは、LUMO のエネルギーが低くなるかのどちらかが生じた場合、極大吸収波長は長波長シフトする。電子供与性置換基は、自身のもつ孤立電子対によって HOMO のエネルギーを上げることにより吸収極大波長を長波長シフトさせる。一方、電子受容性置換基は、置換基が持つ LUMO のエネルギーが低いことから、この置換基への電荷移

動を生じることにより強い電荷移動スペクトルを示すようになる。DA2 置換では、この双方の効果から非常に強い吸収を示す。

7-アミノクマリン化合物は、基底状態では、Fig. 10 で a と示される構造が主であり、励起一重項状態では、b で示される構造が主であると考えられる[3]。基底状態で構造 b の占める割合が増すと、吸収極大が長波長シフトする。

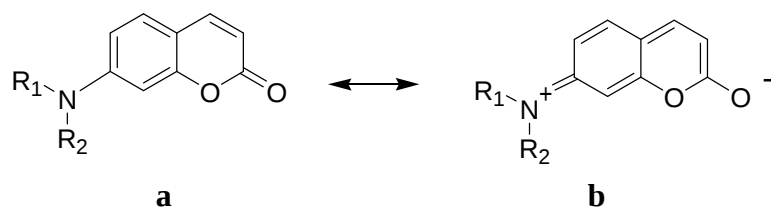


Fig. 10 7-アミノクマリン化合物の共鳴構造式

2.2 実験

2.2.1 紫外可視吸収スペクトル

紫外可視吸収スペクトルは、以下の装置ならびに条件で測定した。

- ・装置：日立製分光光度計 U-3210
- ・セル：角型石英セル
- ・光路長：1cm
- ・スキャンスピード：60.0 nm/min
- ・レスポンス：MEDIUM
- ・バンドパス：2.00 nm
- ・温度：室温
- ・溶媒：エタノール（ナカライテスク スペクトル用特製試薬）

2.2.2 分子軌道計算

分子軌道計算は、プログラムパッケージ Gaussian03W を、ワークステーション DELL PRECISION 360 (Pentium(R)4 Processor 3GHz/512KB L2Cache (800MHz FSB) および DELL PRECISION 380 (Pentium(R)4 Processor 3.73GHz/2MB L3Cache (1066MHz FSB) にインストールして行った。

7-アミノクマリン化合物は極性が高いので、エタノール中での吸収スペクトルを計算するには溶媒を考慮した計算を行う必要がある。基底状態分子の最も安定な構造を導く構造最適化を行ったのち、得られた最安定構造のエネルギー計算を行った。

- ・ 計算のキーワード : B3LYP/6-311+G(d)//B3LYP/6-31G(d)

6-31G(d)という分極基底系を用い、代表的なハイブリッド汎関数である B3LYP を用いて構造最適化した。最適化構造の Single Point Energy (SPE)は水素原子を除く原子に diffuse 関数を加味した基底系の 6-311+G(d)を用い B3LYP 汎関数で計算した。

- ・ 溶媒に関するキーワード : scrf = (iefpcm , solvent = ethanol)

自己無撞着反応場 (Self-Consistent Reaction Field: SCRF) 理論と呼ばれる一連の方法では、溶媒を均一な誘電率 ϵ の連続体という反応場として取り扱う。溶媒が作る空洞を一連の原子球の集合体として定義し、その空洞に溶質を配置する Tomasi の分極連続体モデル (Polarizable Continuum Model: PCM) を用い、溶質分子の双極子によって誘起された溶媒分子の双極子が、逆に溶質分子の双極子と相互作用することによる安定化を積分方程式表式化 (Integral Equation Formalism: IEF) モデルによる数値積分で解いた。

2.3 結果および考察

エタノール溶媒中における 7-アミノクマリン化合物の吸収スペクトルのデータを Table 1 に示す。

Table 1 Absorption Spectral Data for 7-Aminocoumarins in Ethanol

Group	4-Methylcoumarins		4-Trifluoromethylcoumarins	
Type 1	1	28.3 (1.9)	2	26.2 (1.8)
	3	27.2 (2.2)	4	25.3 (1.9)
Type 2-1	5	27.0 (2.6)	6	25.2 (2.3)
Type 2-2	7	30.4 (1.9)	8	29.2 (1.8)
	9	31.6 (1.2)		
Type 2-3	10	27.0 (2.3)		
Type 2-4	11	26.4 (2.4)		
Type 3-1	12	27.4 (2.2)	13	26.7 (2.0)
Type 3-2	14	28.3 (1.4)	15	26.6 (1.2)
Type 3-3	16	25.8 (2.3)	17	23.7 (2.0)

The lowest energy absorption maxima are given in 10^3 cm^{-1} . The numbers in parentheses are the molar extinction coefficients in $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

クマリン環 4 位の置換基をメチル基からトリフルオロメチル基に変化させると最長波長吸収帯は長波長側にシフトし、モル吸光係数が若干減少した。この現象は、次の化合物のペアにおいて明らかに見られる（化合物 1 と 2, 3 と 4, 5 と 6, 7 と 8, 12 と 13, 14 と 15, 16 と 17）。Figures 11 ~ 17 に示されるとおり、これらのペアはスペクトル形状もそれぞれよく似ている。4-メチルクマリン類の最長波長吸収帯の極大は $25.8 \sim 31.6 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ の領域に見られ、4-トリフルオロメチルクマリン類の最長波長吸収帯の極大は $23.7 \sim 29.2 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ の領域に見られる。

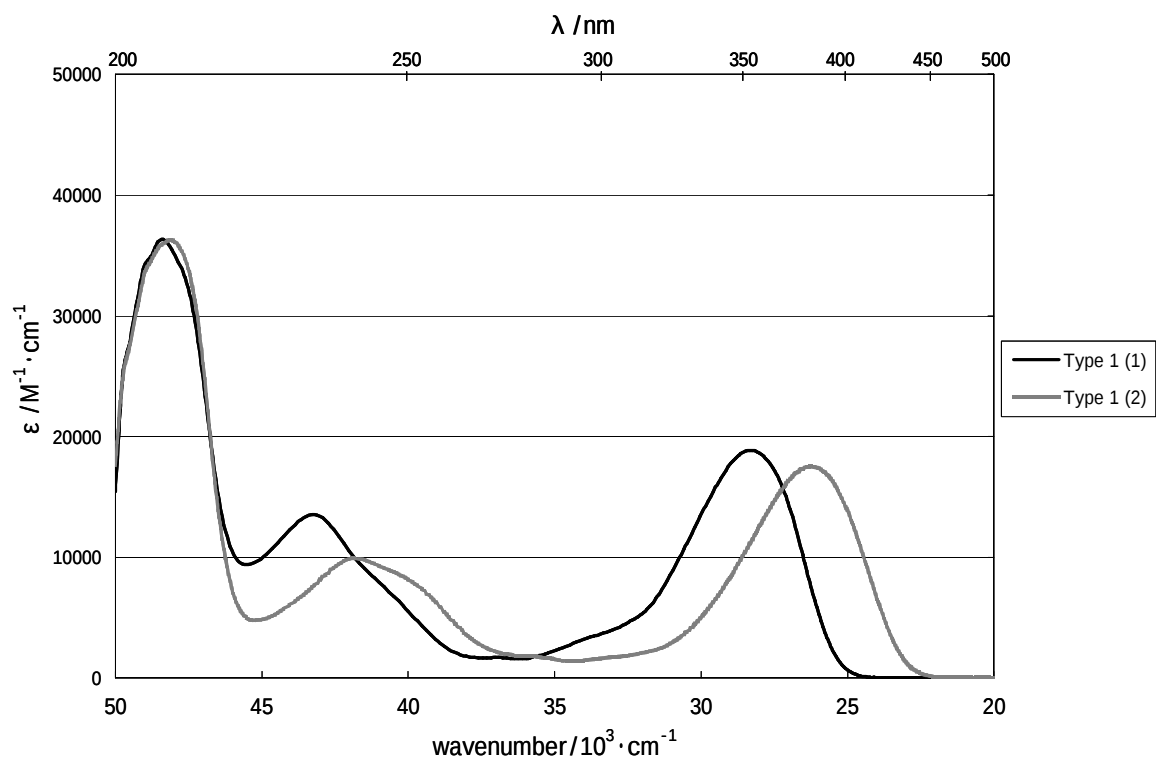


Fig. 11 化合物 1 および 2 の吸収スペクトル

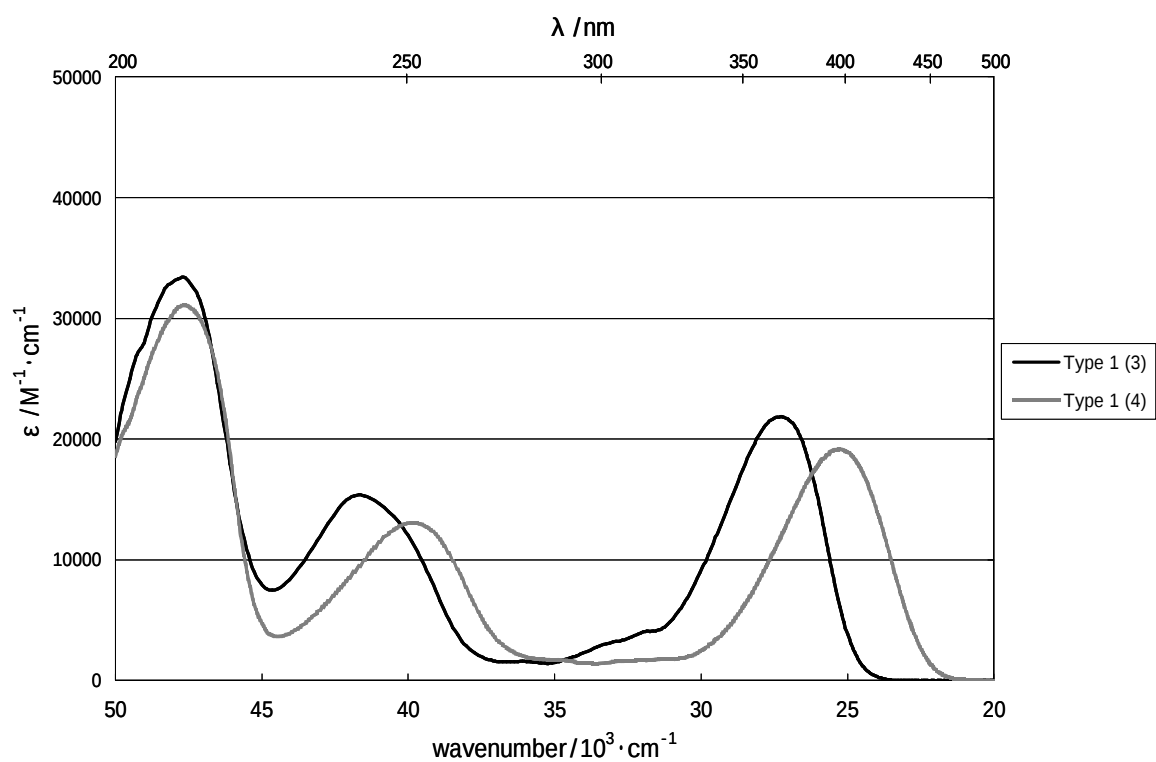


Fig. 12 化合物 3 および 4 の吸収スペクトル

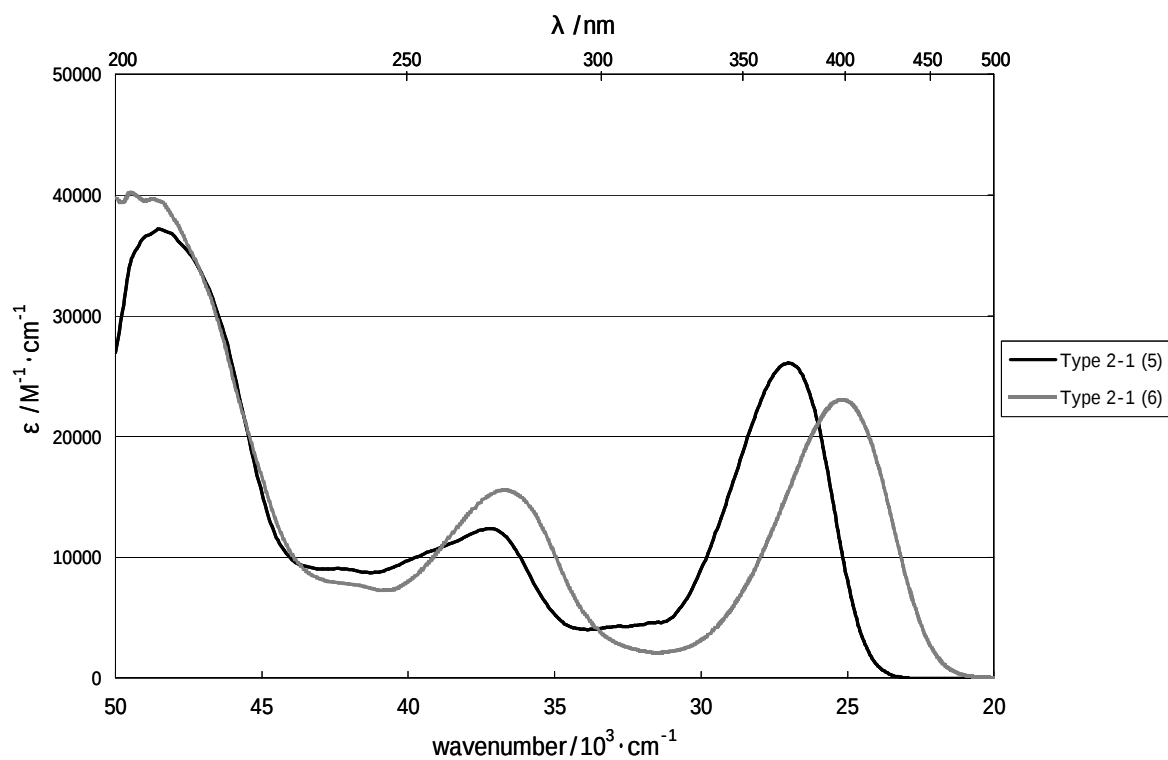


Fig. 13 化合物 5 および 6 の吸収スペクトル

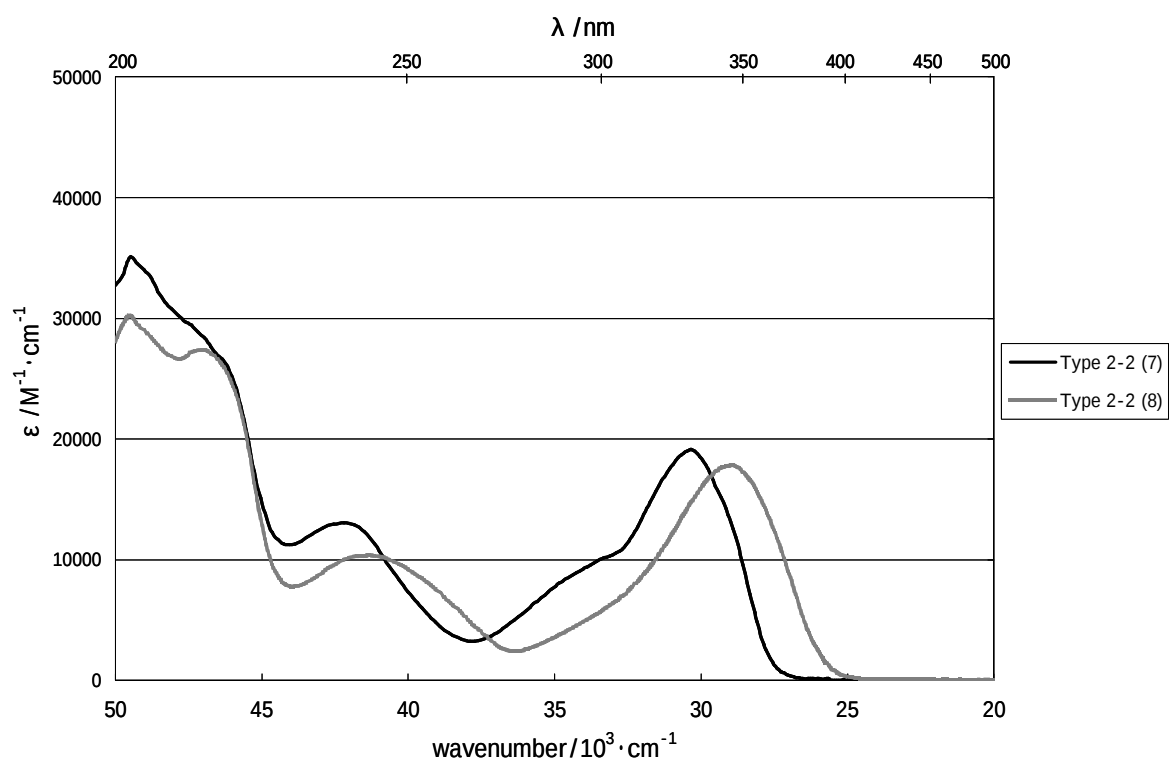


Fig. 14 化合物 7 および 8 の吸収スペクトル

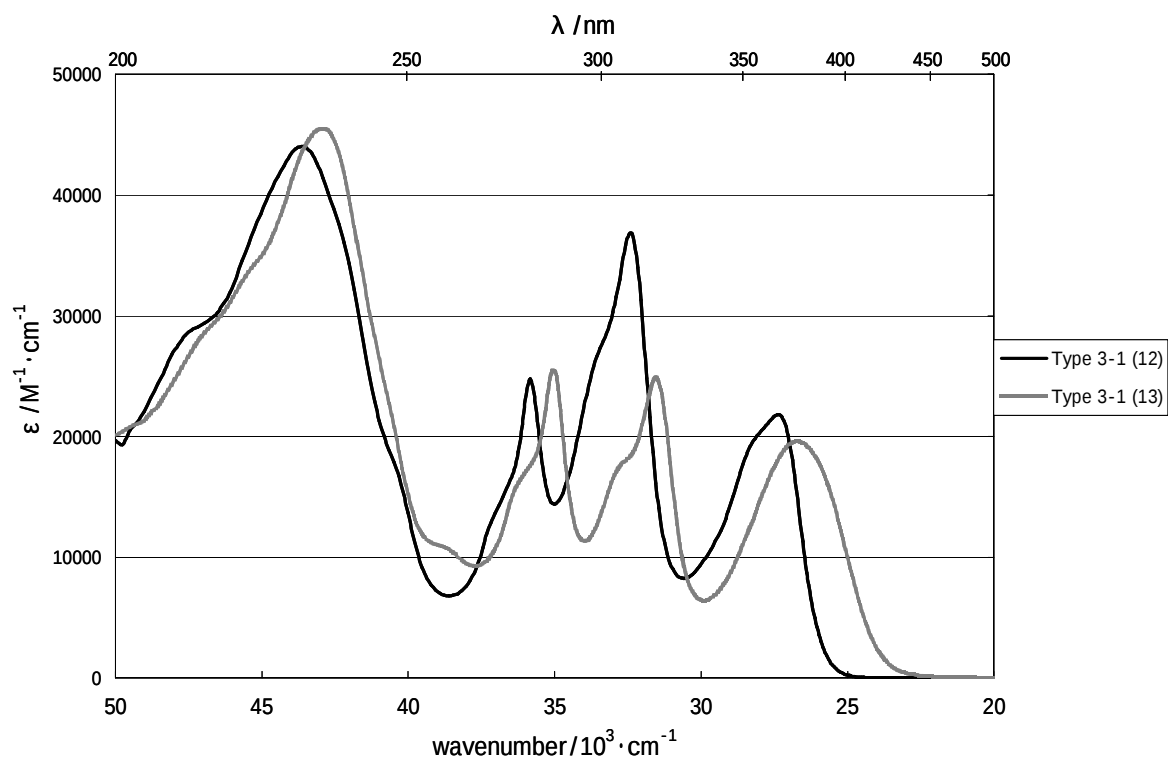


Fig. 15 化合物 12 および 13 の吸収スペクトル

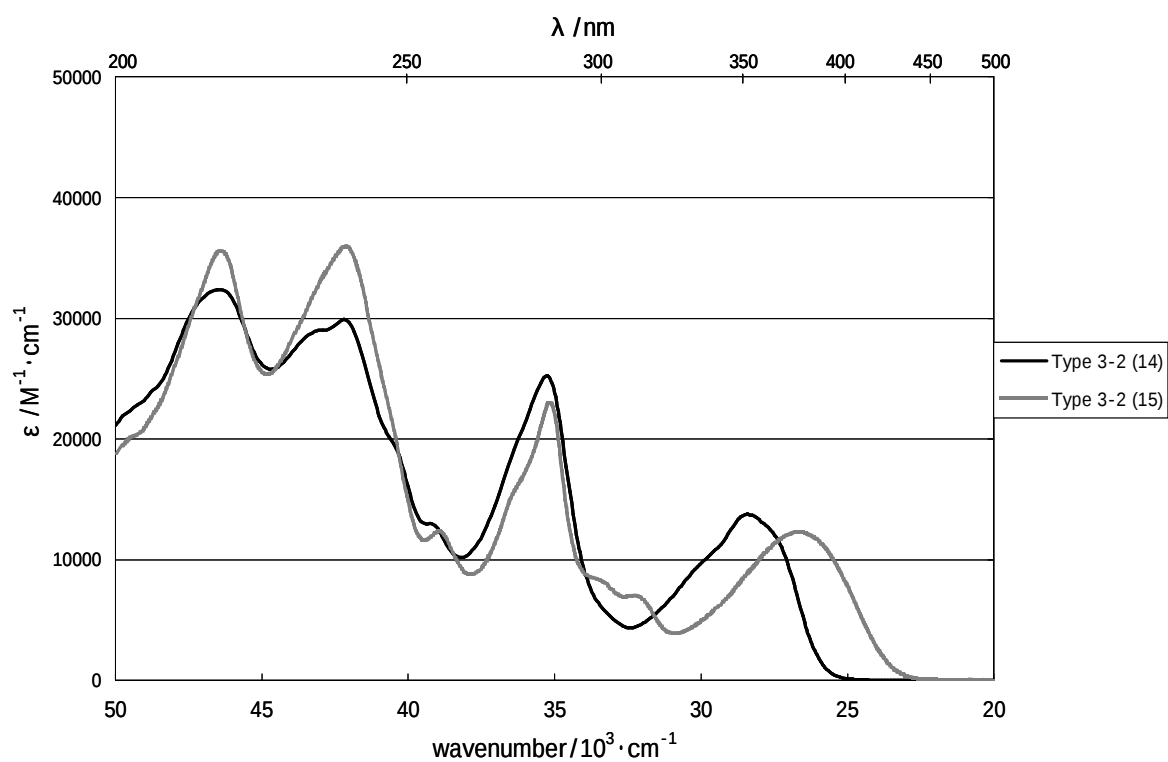


Fig. 16 化合物 14 および 15 の吸収スペクトル

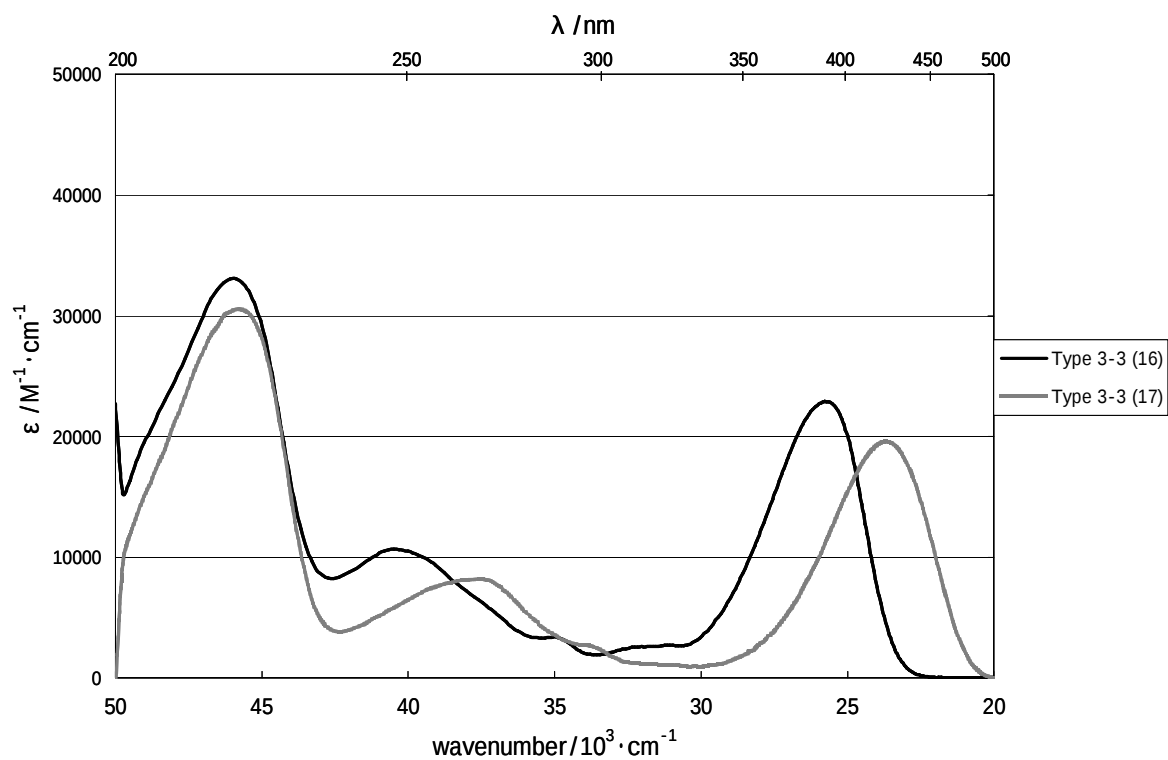


Fig. 17 化合物 16 および 17 の吸収スペクトル

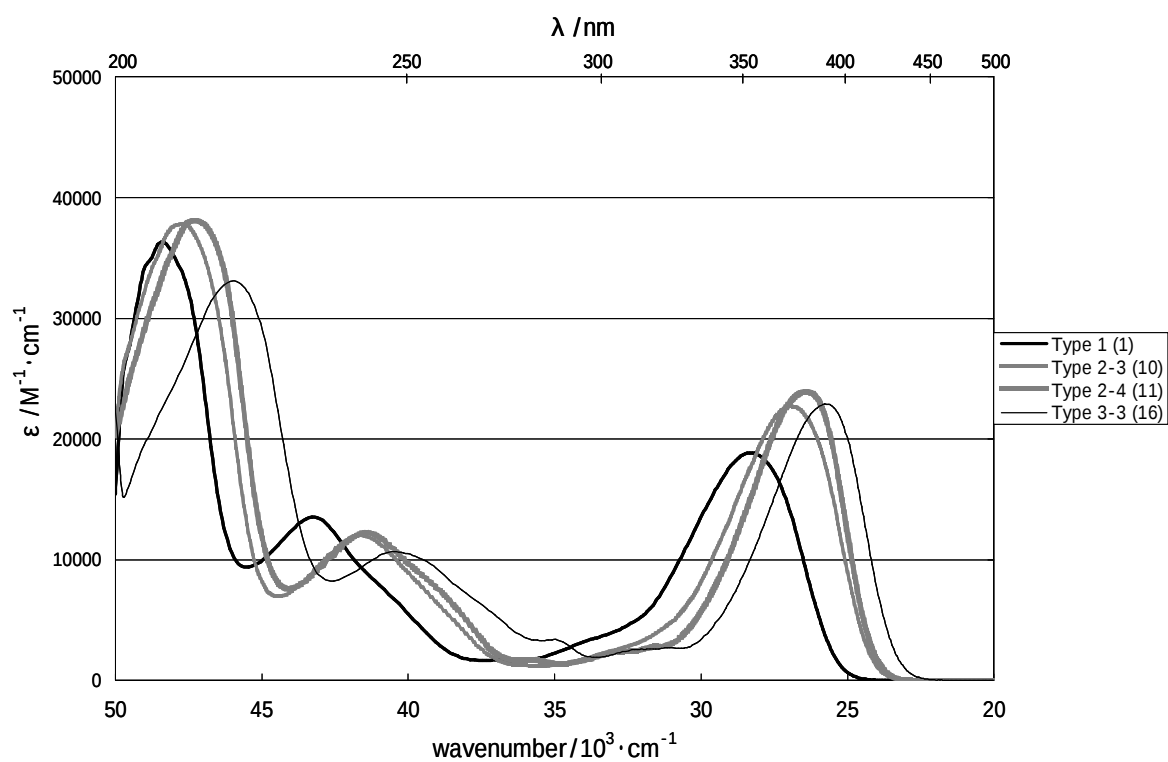


Fig. 18 化合物 1,10,11 および 16 の吸収スペクトル

Figures 11 ~ 13, 17 および 18 を比較すると、Type 1, Type 2-3, Type 2-4 と Type 3-3 は似たスペクトル形状を示す。Figure 18 に示されるように、化合物 1 から化合物 10, 11, 16 へと環状アミンを構成する環が増すに従い、最長波長吸収帯は長波長側にシフトする。これらの化合物の最長波長吸収帯の極大 (10^3 cm^{-1}) は次の通りである：化合物 1 (28.3)；化合物 10 (27.0)；化合物 11 (26.4)；化合物 16 (25.8)。また、アミノ基をアルキル化した場合にも最長波長吸収帯の深色シフトが見られる[3]。これは化合物 1 と 3 および 2 と 4 のスペクトルを比較すると明らかである。アニリン類において、アミノ基をアルキル化する、もしくはベンゼン環の形成に携わっている炭素とアミノ基の窒素の間に環を形成することにより、第 1 イオン化エネルギーが小さくなることが知られている。アニリン類の第 1 イオン化エネルギー(eV)は次のように求められている：アニリン (8.10)；*N,N*-ジメチルアニリン (7.45)；インドリン (7.67)；1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (7.50)；ジュロリジン (7.05) [20]。このようなイオン化エネルギーの低下は、電子供与能の増加に対応している。化合物 10, 11 および 16 は、それぞれピロン環が縮合したインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンならびにジュロリジンとみなすことができる。電子供与能が増加することにより、スペクトルはレッドシフトしモル吸光係数は増大すると考えられる。7-アミノクマリン化合物の最長波長吸収帯は分子内電荷移動遷移に由来することから、化合物 10, 11, 16 で見られる吸収スペクトルの深色シフトは電子供与能の増加によるものと考えられる。クマリン環 4 位のメチル基とトリフルオロメチル基の違いによるスペクトルのレッドシフトも分子内電荷移動遷移から同様に解釈できる。この場合、トリフルオロメチル基は 2-ピラノン (α -ピロン) 部分の電子受容能の増加に寄与していると考えることができる。

化合物 1 と 3 および 2 と 4 のスペクトルを化合物 5 および 6 (フェニルアミノ基置換クマリン：Type 2-1) のスペクトルと比較すると、化合物 5 および 6 はそれぞれ、スペクトルがさらにレッドシフトしモル吸光係数が微増している。アミノ基をアルキル基置換、さらにフェニル基置換することにより、電子供与能が増加していると考えられることができる。

無置換ピロールにおいて、N 原子の HOMO の原子軌道係数はゼロであることが知られている[21,22]。そのため、クマリン環の 7 位に 1-ピロリル基が置換したピロリル基置換クマリン (Type 2-2) では、N 原子はクマリン環の π 電子共役系とは大きな相互作用をもたないと考えられる。ピロリル基置換クマリン化合物 (Type 2-2) において、最長波長吸収帯が、他の化合物より短波長部に見られる理由は、ピロリル基置換クマリン化

合物のピロール環とクマリン環の π 電子共役が他の化合物の共役より小さいことに起因すると考えられる。

カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2)の吸収スペクトル形状は、他のクマリン化合物とは全く異なっている。カルバゾール-クマリン縮合体の吸収スペクトル形状は、フェニルアミノ基置換化合物 (Type 2-1)とも異なっており、無置換カルバゾールと似た形状を示す[23-25]。カルバゾールの最低励起一重項状態は 1L_b であり、最長波長吸収帯が禁制遷移であることを示す。一方、カルバゾールの第2励起一重項状態は 1L_a であり、 $35 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ 付近に、 $\log \epsilon = 4.3$ 程度の吸収帯を示す。カルバゾール-クマリン縮合体の 270 ~ 310 nm に見られる吸収帯は、無置換カルバゾールの $35 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ 付近に見られる吸収帯に対応し、モル吸光係数も大きい。カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2)以外の 7-アミノクマリン化合物は、 $35 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ 付近に強い吸収帯を示さないで、カルバゾール-クマリン縮合体においてこの領域に見られる吸収帯は、主にカルバゾール部分が寄与していると考えられる。カルバゾール-クマリン縮合体の最長波長吸収帯の形状は、他の 7-アミノクマリン化合物と非常によく似ており、7-アミノクマリンに特有の性質を示していると考えられる。

時間依存密度汎関数 (TD-DFT) 計算で得られた 7-アミノクマリン化合物の最長波長吸収帯の波数とその一電子遷移に関わる分子軌道を Table2 にまとめて示す。

Table 2 Calculated Absorption Spectral Data for 7-Aminocoumarins in Ethanol

Group	4-Methylcoumarins			4-Trifluoromethylcoumarins		
Type 1	1	29.3	H → L(main)	2	26.6	H → L
	3	27.5	H → L	4	24.9	H → L
Type 2-1	5	26.0	H → L	6	23.3	H → L
Type 2-2	7	29.9	-1 → L	8	27.1	-1 → L
	9	33.1	-2 → L(main)			
Type 2-3	10	27.9	H → L			
Type 2-4	11	27.2	H → L			
Type 3-1	12	28.9	-1 → L(main)	13	26.3	-1 → L(main)
Type 3-2	14	28.3	H → L(main)	15	25.1	H → L(main)
Type 3-3	16	26.1	H → L	17	23.6	H → L

The lowest energy absorption maxima are given in 10^3 cm^{-1} . H (HOMO); -1 (HOMO-1); -2 (HOMO-2); L (LUMO).

TD-DFT 計算によって得られた最長波長吸収帯の極大吸収波数は、実測値とおおよそ一致した。また、化合物 **10**, **11** および **16** の HOMO のエネルギー (eV) は次のように求められた：化合物 **10** (-0.2083)；化合物 **11** (-0.2039)；化合物 **16** (-0.1966)。一方、化合物 **10**, **11** および **16** の LUMO のエネルギー (eV) はほぼ同一である。これらの化合物では HOMO → LUMO 遷移が支配的である。ベンゼン環の形成に携わっている炭素とアミノ基の窒素の間にメチレン基による環を形成することによって生じる最長波長吸収帯の長波長シフトは、HOMO の不安定化によると考えられる。

ピロリル基置換クマリン (Type 2-2) の最長波長吸収帯は、HOMO → LUMO 遷移によるものではない。化合物 **7** および **8** では HOMO-1 → LUMO、化合物 **9** では HOMO-2 → LUMO の遷移が主たるものである。ただし、これら HOMO-1 および HOMO-2 は、他の化合物の HOMO と分子軌道の形状が酷似しており、本質的には同じものと考えられる。

カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2) のうち、直線型 (Type 3-1) の最長波長吸収帯は HOMO-1 → LUMO 遷移が主であると考えられるのに対し、折れ曲がり型 (Type 3-2) では、HOMO → LUMO 遷移が主であると考えられる。

第3章 蛍光遷移の特性

3.1 序論

励起状態にある分子は、自身の持つエネルギーを光や熱として放出して基底状態に戻るか、あるいは光化学反応を生じて別の化合物へと変化する。励起状態の分子の性質を知るための物理量として、蛍光およびりん光の極大波長、量子収率、寿命が考えられる。主として発光スペクトルの形状からは構造を推測することが可能であり、量子収率、寿命からは化学反応性を類推できる。

基底状態と励起状態のポテンシャルエネルギー曲線を Fig. 19 に示す[26]。

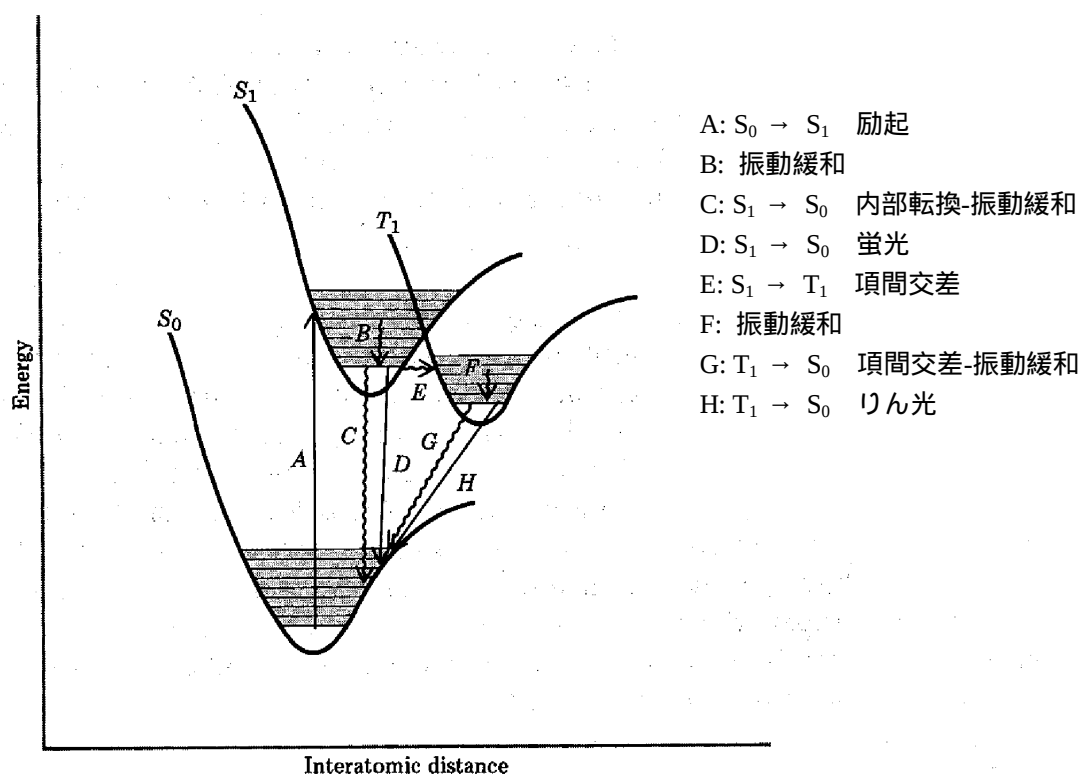


Fig. 19 ポテンシャルエネルギー曲線[26]

基底状態および励起状態における曲線の極小点は、定常状態での平衡核間距離に相当する。励起状態では、基底状態よりもこの平衡核間距離が長いのが普通である。それぞれの曲線に付随する平行線は分子の振動準位を示す。それぞれの振動準位は回転準位を伴って

いる。分子が光を吸収する速度は、分子の振動速度よりも速いので、遷移によって原子核の位置は変化しないと考え（Franck-Condon 原理）。基底状態 S_0 から励起一重項状態 S_1 へ遷移した分子は、 S_1 の高い振動準位に位置するが、速やかに S_1 で最も振動量子数が小さい状態に遷移する（振動緩和：Fig. 19-B）。 S_1 の極小点に到達した分子は、次のような過程を経て基底状態に戻る。

- ・同じエネルギーを持つ S_0 の高振動準位に内部転換したのち振動緩和によりエネルギーを熱として放出し、光を放出せずに基底状態に戻る過程（Fig. 19-C）
- ・光（蛍光）を放出する過程（Fig. 19-D）
- ・項間交差（Fig. 19-E）によりスピン多重度が変化して励起三重項状態となった分子が、 S_0 の高振動準位へ項間交差により遷移したのち、振動緩和により励起エネルギーを熱として放出して基底状態に戻る過程（Fig. 19-G）
- ・励起三重項状態から光（りん光）を放出する過程（Fig. 19-H）
- ・光化学反応を生じる過程

・光化学反応

化学反応速度をコントロールする因子としては、熱エネルギーがしばしば用いられる。光は、熱に変わるエネルギー源として利用可能である。官能基または発色団（chromophore）に固有の吸収帯を選択的に照射することができるので、混合物の中で特定の化合物の光活性な部分のみに作用させることが可能である。また、紫外および可視領域の光（およそ 200 ~ 800 nm）は、簡便に利用することができる。この領域の光は、150 ~ 600 kJ/mol に相当し、化学結合エネルギーに匹敵する。そのため、この領域の光によって、分子内の結合の組み換えが生じうるのである[26]。

光化学反応は、一般的には 1 分子内または 2 分子間で生じる。分子内で反応が生じる場合、励起状態にある分子は他の分子の影響なく構造変化する。分子間で反応が生じる場合、分子は励起状態では寿命が短く高濃度で存在し得ないため、励起状態にある分子は、他の基底状態にある分子あるいは溶媒と反応すると考えられる。一般に、光化学反応がおこると励起分子の持つエネルギーは、化学結合の形成に消費されることになるので、これを広義の無放射遷移として考えることができる。

Figure 19 で A と表示される吸収波長と、D と表示される蛍光波長のエネルギー差は、ストークスシフトと呼ばれ、分子の励起状態での構造変化の程度を示す。ストークスシフトが大きいほど、励起状態での構造変化の度合いが大きいと考えられる。2.1 に記載

したように、DA2 置換ベンゼンは励起によって ICT 状態に遷移する。蛍光を発する ICT 状態は、一般的に共平面であることが多い。しかし、共平面構造ではなく、ねじれた構造をとる化合物も知られている。この励起状態を TICT (a twisted-intramolecular charge transfer : ねじれた分子内電荷移動) 状態と呼ぶ。ポテンシャルエネルギー曲線および分子内電荷移動の概念図を Fig. 20 に示す[27]。

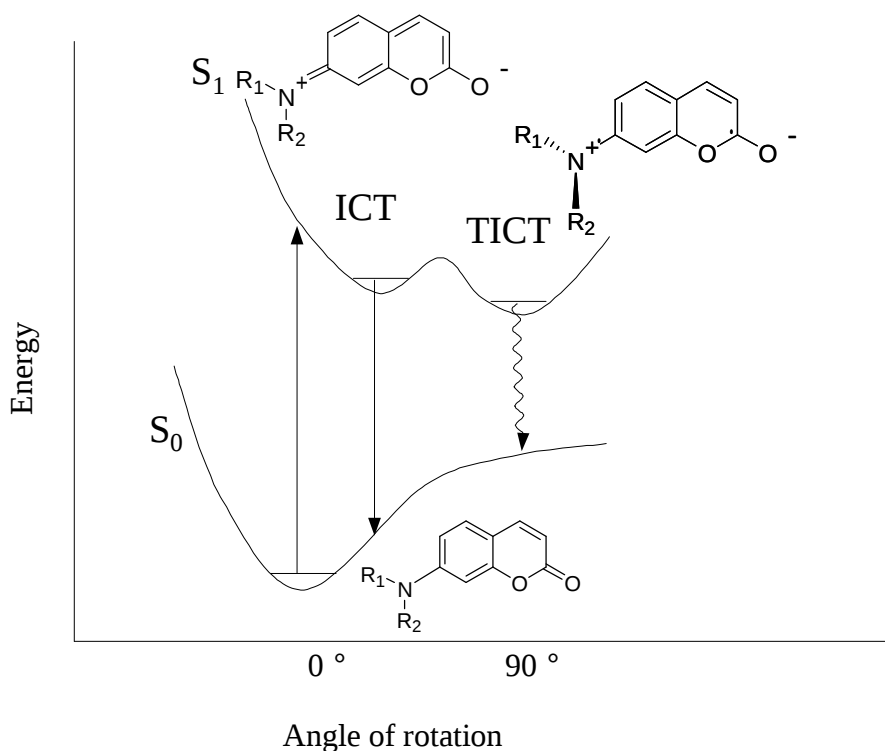


Fig. 20 ポテンシャルエネルギー曲線および分子内電荷移動概念図

TICT 状態からの緩和においても ICT 状態からと同様、放射遷移も無放射遷移も生じうる。励起状態において、ICT と TICT の両方の安定構造をとる化合物は、2 重蛍光を示すことがある。2 重蛍光を示す代表的な化合物として、*p*-*N,N*-ジメチルアミノベンゾニトリルが挙げられる。一方、7-アミノクマリン化合物では、TICT 状態は重要な無放射失活過程となる[27]。

3.2 実験

3.2.1 蛍光スペクトル

蛍光スペクトルは、以下の装置ならびに条件で測定した。

- ・装置：日立製分光蛍光光度計 F-4500
- ・セル：角型四面透明石英セル
- ・光路長：1cm
- ・スキャンスピード：60.0 nm/min
- ・スリット幅（励起分光器/蛍光側分光器）：5.0 nm / 5.0 nm
- ・光電子増倍管電圧：700V
- ・レスポンス：自動
- ・脱気：なし
- ・温度：室温
- ・溶媒：エタノール（ナカライテスク スペクトル用特製試薬）
- ・励起波長：硫酸キニーネ 0.1N 硫酸水溶液の吸収スペクトルと、測定化合物の吸収スペクトルの交点となる波長

3.2.2 蛍光量子収率

蛍光量子収率は、硫酸キニーネ（半井化学） / 0.1N 硫酸水溶液を標準（ $\Phi = 0.52$ ）[28]として用いた相対測定法により次式から求めた。

$$\Phi_x = \Phi_{st} \times \frac{F_x}{F_{st}} \times \frac{A_{st}}{A_x} \times \frac{E_{st}}{E_x} \times \frac{n_x^2}{n_{st}^2}$$

Φ : 蛍光量子収率

F : 波数表示されたスペクトルの積分強度

A : 励起波長における試料の吸光度

E : 励起光強度

n : 溶媒の屈折率

st : 標準物質を示す添え字

x : 未知試料を示す添え字

ただし、標準物質と未知試料の励起波長を統一することにより、励起光強度（E）を計算式から除外できる。

3.2.3 蛍光寿命

蛍光寿命は、以下の装置ならびに条件で測定した[29]。装置概略図を Fig. 21 に示す。

- ・セル：角型四面透明石英セル
- ・光路長：1cm
- ・窒素レーザー：Lasertechnik Berlin（波長 337 nm，fwhm350 ps）
- ・モノクロメーター：リソー応用光学製 MC-20L
- ・光電子増倍管：浜松ホトニクス製 H-3284
- ・ストレージスコープ：Tektronix 製 TDS 520
- ・コンピュータ：NEC 製 PC9801
- ・脱気：なし
- ・温度：室温
- ・溶媒：エタノール（ナカライテスク スペクトル用特製試薬）

得られた蛍光減衰曲線は、窒素レーザーのパルス波形を考慮して、deconvolution を行い、蛍光寿命を求めた。この方法での検出限界は 100ps である。

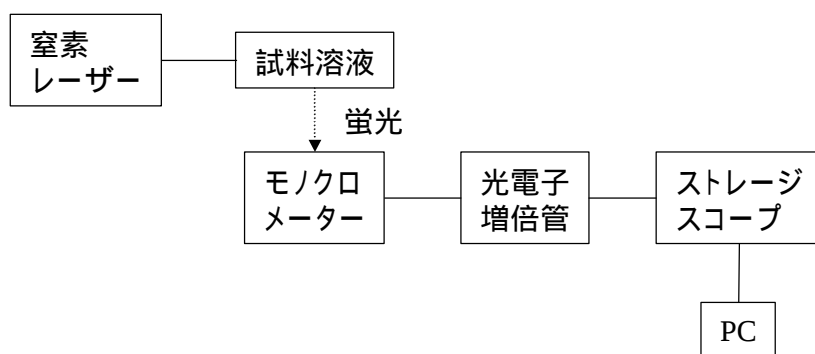


Fig. 21 蛍光寿命測定装置概略図

3.3 結果および考察

エタノール溶媒中における 7-アミノクマリン化合物の蛍光スペクトルデータを Table 3 に示す。

Table 3 Fluorescence Properties for 7-Aminocoumarins in Ethanol

Group		4-Methylcoumarins					
		$\tilde{\nu}_{\text{emi}}$	Φ	τ	k_r	k_{nr}	$\Delta\tilde{\nu}$
Type 1	1	23.4	0.78	4.0	2.0	0.54	4.9
Type 2-1	5	21.5	0.004	<0.1	-	-	5.5
Type 2-3	10	22.7	0.71	3.9	1.8	0.75	4.3
Type 2-4	11	22.5	0.71	4.0	1.8	0.73	3.9
Type 3-1	12	21.5	0.14	5.5	0.26	1.6	5.9
Type 3-2	14	23.5	0.25	2.1	1.2	3.6	4.8
Type 3-3	16	21.3	0.65	4.7	1.4	0.75	4.5

Group		4-Trifluoromethylcoumarins					
		$\tilde{\nu}_{\text{emi}}$	Φ	τ	k_r	k_{nr}	$\Delta\tilde{\nu}$
Type 1	2	20.8	0.53	5.7	0.92	0.83	5.4
Type 2-1	6	20.0	<0.003	-	-	-	5.2
Type 3-1	13	18.6	<0.003	-	-	-	8.1
Type 3-2	15	20.0	0.02	0.8	0.30	12	6.6
Type 3-3	17	19.0	0.28	5.0	0.55	1.4	4.7

Emission maxima ($\tilde{\nu}_{\text{emi}}$) and stokes shift ($\Delta\tilde{\nu}$) are given in 10^3 cm^{-1} . Fluorescence lifetime (τ) are given in ns. Radiative decay rate constants (k_r) and radiationless decay rate constants (k_{nr}) are given in 10^8 s^{-1} .

吸収スペクトルの場合と同様にクマリン環 4 位の置換基をメチル基からトリフルオロメチル基に変化させると、蛍光極大波長は長波長側にシフトし、蛍光量子収率は減少する。Figure 22 に化合物 1 と 2 を例に挙げ、蛍光スペクトルのレッドシフトの様子を示す。縦軸は、相対蛍光強度であり、極大値が蛍光量子収率となるように規格化した。

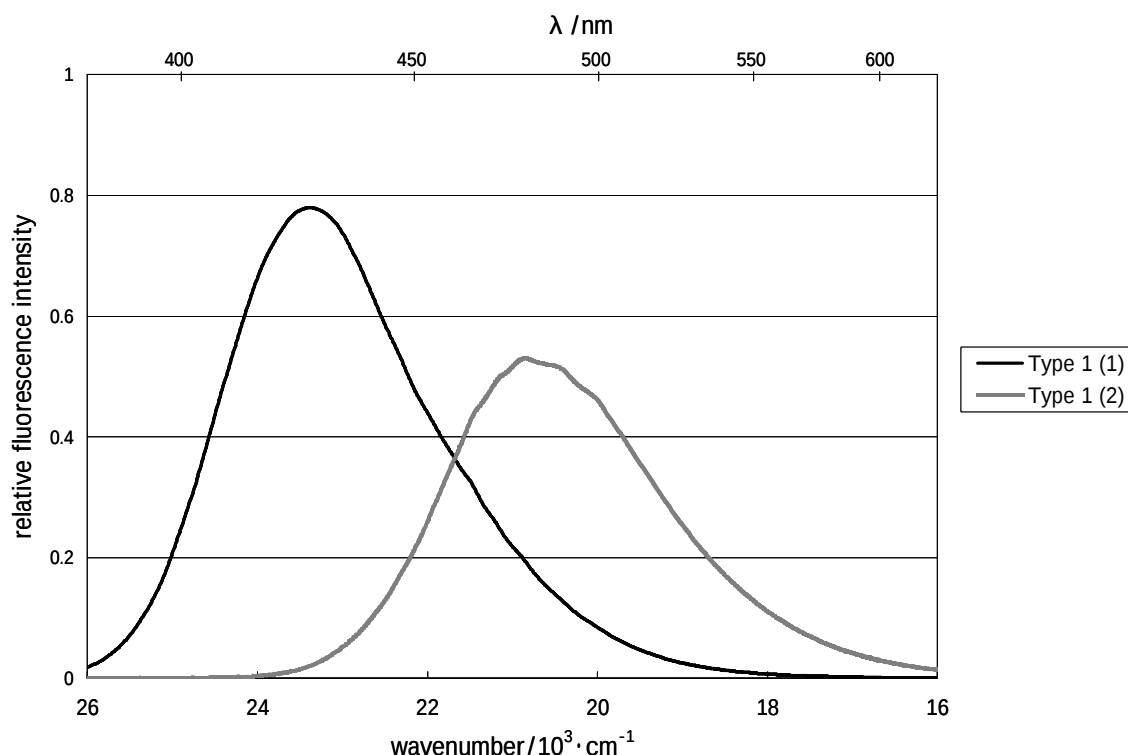


Fig. 22 化合物 1 および 2 の蛍光スペクトル

クマリン環 4 位をトリフルオロメチル基置換した化合物、ならびに 7 位のアミノ基をフェニルアミノ基またはピロリル基に置換した化合物 (Type 2-1 および 2-2) は弱い蛍光しか示さなかった。Fig. 5 に示した化合物のモル吸光係数は $(1 \sim 2) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ であり (Table 1)、クマリン環 4 位のトリフルオロメチル基置換によってモル吸光係数が大きく変化することはない。放射遷移の速度定数は積分吸収強度にほぼ比例するので [30]、クマリン環 4 位のトリフルオロメチル基置換によって放射遷移確率はあまり変わらない。したがって、クマリン環 4 位のトリフルオロメチル基置換による蛍光量子収率の減少は、無放射遷移確率の増加によるものと考えることができる。

無放射遷移過程を考察する因子として、蛍光量子収率 (Φ)、蛍光寿命 (τ) から見積もられる放射遷移の速度定数 (k_r) と無放射遷移の速度定数 (k_{nr}) を考える。これら

のパラメーターの関係を Fig. 23 に示す。

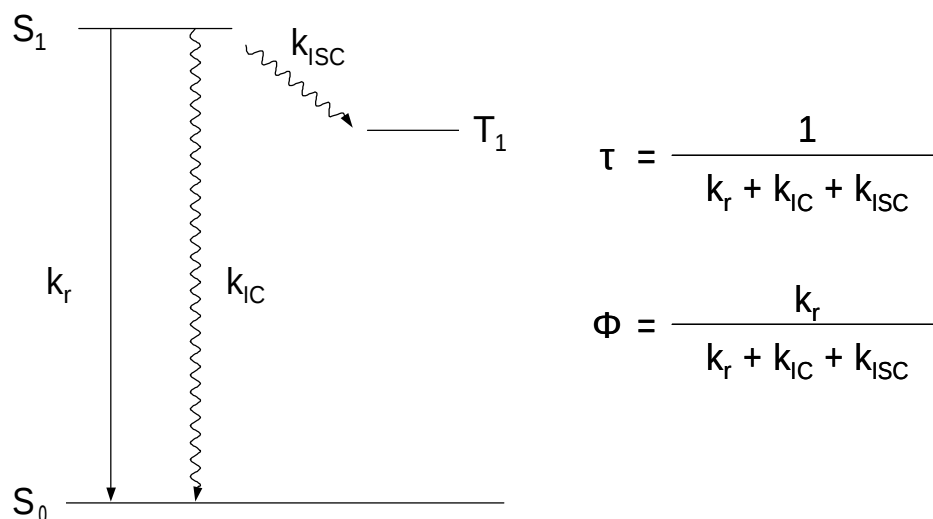


Fig. 23 パラメーターの関係

内部転換-振動緩和と項間交差の速度定数をそれぞれ k_{IC} , k_{ISC} とすると、7-アミノクマリン化合物においては、光化学反応は無視できると考えられるため、次式が成り立つ。

$$k_{nr} = k_{IC} + k_{ISC}$$

したがって、 k_r と k_{nr} は、次式から計算される。

$$k_r = \Phi / \tau$$

$$k_{nr} = (1 - \Phi) / \tau$$

Φ と τ を正確に求めることは困難であるため、 k_r と k_{nr} もある程度の誤差を含む値になってしまうことは仕方がない[27]。クマリン環4位の置換基をメチル基からトリフルオロメチル基に変化させると、 k_{nr} が増加している。この結果は、次の化合物のペアにおいて明らかに見られる(化合物1と2, 14と15, 16と17)。化合物1から化合物10, 11, 16へと環状アミンを構成する環が増しても、 k_{nr} はほぼ一定であった。化合物5, 6, 12, 13, 14, 15 (Type2-1, 3-1, 3-2) について、エタノールから1,4-ジオキサンまでの8種類の極性の異なる溶媒中での吸収および蛍光スペクトルを測定した結果、溶媒の極性が高いほど

ストークスシフトが大きいという傾向が見られている[31]。また、クマリン環 4 位の置換基をメチル基からトリフルオロメチル基に変化させると、ストークスシフトが大きくなっている[31]。すなわち、4 位の置換基がトリフルオロメチル基になると、励起状態での構造変化の度合いが大きくなり、また、これらの化合物の励起状態の構造は水素結合によって安定化していると考えられる。ただし、化合物 5, 6 ならびに 4 位の置換基がトリフルオロメチル基の場合は蛍光量子収率が小さいため、誤差の大きなデータであると考えられる。現時点では、項間交差もしくは内部転換のどちらが優勢であるか決定できないので、無放射遷移の詳細は明らかではない。Jones らは、項間交差が生じる確率は小さく、無放射遷移は主に内部転換によるものであると主張している [27]。López Arbeloa らは 7 位のアミノ基をアルキル化することによる効果、4 位をフルオロメチル基置換することによる効果、ならびに内部転換の溶媒効果をまとめて次の 2 つのモデルで解釈した[32]。すなわち、非蛍光性の TICT 状態の形成、平面アミノ基からピラミッド型アミノ基への構造変化のどちらかあるいは双方によると考える。どちらのモデルが妥当であるかを判断することはまだできない。

7 位のアミノ基をフェニル基で置換した化合物 (Type 2-1) である 7-フェニルアミノ-4-メチルクマリン(化合物 5)は、エタノール溶液では極めて弱い蛍光しか示さないが、1,4-ジオキサン溶液では強い蛍光を示すことが知られている[31]。また、化合物 5 のエタノール溶液の蛍光は、7-ジエチルアミノクマリンの 1000 分の 5 程度であるにもかかわらず、繊維上では 7-ジエチルアミノクマリンの半分程度の蛍光増白効果を示すことが報告されている[33]。繊維上では、化合物が構造を自由に変えることは難しいと考えられるため、基底状態と励起状態の構造は比較的近いと考えられる。また、化合物 5 のフェニル基とクマリン骨格が架橋され、フェニル基の回転の自由度が制限された構造と考えることができる化合物 12 は、化合物 5 の 35 倍の蛍光量子収率を示している。これらから、化合物 5 がエタノール溶液中で弱い蛍光しか示さない理由は、非蛍光性の TICT 状態の形成、平面アミノ基からピラミッド型アミノ基への構造変化のどちらかあるいは双方であると考えられる。化合物 5 の吸収スペクトルは、アミノおよびアルキルアミノクマリン (Type 1) とほとんど変わらないことから、基底状態では両者は近い構造をとると考えられる。一方、励起状態の構造には大きな差があると考えられる。また化合物 5 は、非プロトン性溶媒である 1,4-ジオキサン溶液中で強い蛍光を示すことから、励起状態の非平面構造は、エタノールにより安定化されることができると考えられる。観測される蛍光強度が弱いという点、誤差の大きな値ではあるが、Type2-1 で見られるストークスシフトが他の化合物よりも大きな値となっていることも、この考察を支持している。また、

Fig. 24 に示されるように TD-DFT 計算によって求められるエタノール中の Type2-1 の最適化構造においても、フェニル基はクマリン骨格と共平面とならない。

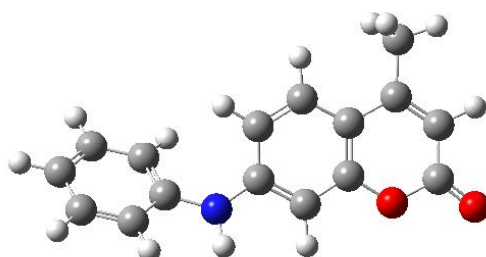


Fig. 24 化合物 5 の最適化構造

化合物 5 から化合物 12 への変化で見られるような、架橋による蛍光強度の増加はフェノールフタレインからフルオレセインへの構造変化などでも見られる[3,34]。すなわち Type 2-1 で見られるような励起状態での構造変化がなくなることにより、蛍光量子収率が増加したと考えられる。それでも、カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2) の k_{nr} は、大きな値が得られている。カルバゾール-クマリン縮合体は、その他の 7-アミノクマリン化合物と比べ、ストークスシフトの値も大きい。このことから、カルバゾール-クマリン縮合体は、励起状態での構造変化の度合いが大きいことが示唆され、それにより、無放射遷移の割合が増えていると考えられる。

化合物 5 では、溶媒の極性が大きいほど蛍光量子収率が小さくなるのに対し、化合物 12 では、溶媒の極性が大きいほど蛍光量子収率が大きくなるという結果が得られている[31]。化合物 5 と化合物 12 はどちらも、他の 7-アミノクマリン化合物に比べて、エタノール中で大きなストークスシフトを示す (Table 3 参照) ことから、励起状態での構造変化の程度が大きいと考えられる。しかし、化合物 5 では、励起状態で水素結合により安定化される構造からは主として無放射遷移を生じるのに対し、化合物 12 では放射遷移を生じると考えることができる。

7 位のアミノ基をピロリル基に置換した化合物 (化合物 7~9) の蛍光量子収率は 0.003 未満であり、蛍光極大波長を読み取ることも困難であった。ピロリル基置換クマリン (Type 2-2) がほとんど蛍光を示さない理由は、ピロリル基が蛍光共役系とならないことにより説明できる[35]。これは、*N*-フェニルピロールが弱い蛍光しか示さず、蛍光量子収率が 10^{-2} オーダーである[36]ことと一致している。Cornelissen-Gude と Rettig は、*N*-

フェニルピロールは励起状態でねじれた分子内電荷移動状態を形成し、構造の緩和は生じるものの若干ねじれた状態から蛍光を発すると主張している[36]。化合物 7~9 においても、類似の特性を示す可能性が示唆される。Figure 25 に示されるように TD-DFT 計算によって求められる最適化構造においても、ピロリル基とクマリン環はねじれた構造をとると考えられ、特に化合物 9 においては、ピロリル基とクマリン環はおおよそ 90° ねじれていると考えることができる。しかし、化合物 7~9 においては、光照射による 7-アミノ体への化学変化が観測されており[31]、*N*-フェニルピロールとは挙動が異なる。

ピラゾリル基により置換された化合物は蛍光増白剤として知られている[35]。例えば、3-アリル-7-ピラゾリルクマリンは、蛍光増白剤として US Pat.3957817 に収載されている。7位をピロリル基とピラゾリル基のどちらで置換するかによって蛍光強度が大きく異なる理由として、対称性の低下（非対称的環状窒素置換）により、 π 電子共役系が拡張することが挙げられる。

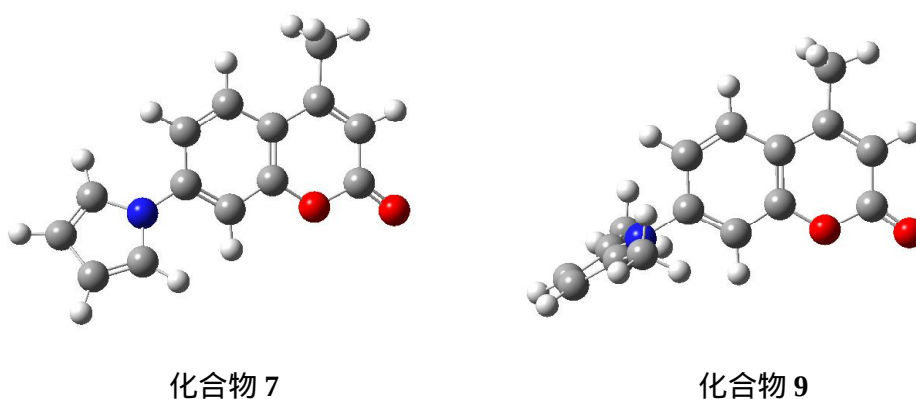


Fig. 25 化合物 7 および 9 の最適化構造

インドリン-クマリン縮合体（Type2-3：化合物 10）は、レーザー色素として市販されている化合物 1,11 などと同程度の蛍光量子収率を示した。エタノール溶液中ではストークスシフトも小さいことから、励起状態での構造緩和の程度が小さい、エネルギー効率のよい色素であることがわかる。

第4章 結晶構造および分子構造

4.1 序論

X線結晶構造解析法は、コンピューターの普及とその利用技術の向上により、構造解析法の1つとして利用されるようになってきた。分子は原子から構成されており、原子は電子と原子核からなっている。X線を分子に照射すると、主に電子によってX線が散乱される。その散乱X線から分子中の電子の分布を知ることができる。水素原子以外の原子では、電子は原子核に高密度で存在するため、電子密度の三次元的な分布を求めることにより、原子核の位置を知ることができる。さらに、原子核間の距離から結合距離や結合角などの分子の絶対構造を決定することができる[37]。

分子構造を知ることにより、その分子の機能や、官能基による薬理作用を知ることができる。しかし、実際にX線回折で得られた構造を基にその分子の機能や生理活性、分子設計を行う場合、X線回折によって得られた構造が、実際の反応系での分子の構造と同じであるかという問題がある。化学反応を議論するためには、実際に反応を生じている状態での構造を決定したい。しかし、これら反応中の分子は寿命が短く、測定に供することが困難である。現在、実験室レベルのX線結晶構造解析法で直接構造を決定できるのは、基底状態で結晶の場合のみである。

X線回折で得られた単分子の構造は、複数の安定な構造の一つであるとはいえないが、結合距離や結合角は結晶場の力ではひずみにくいことが知られている。一方ビフェニルのような化合物のねじれ角は影響を受けやすいので注意が必要である。

4.2 実験

化合物10の結晶構造は、Table 4の条件で測定した。なお、測定は株式会社東レリサーチセンター 鳥海美晴氏にお願いした。

Table 4 Crystal and experimental data

Formula: C₁₂H₁₁NO₂

Formula weight: 201.22

Crystal color, habit: yellow, plates

Crystal size: 0.10 x 0.15 x 0.20 mm

Crystal system: monoclinic

$a = 7.539 (2) \text{ \AA}$

$b = 19.230 (2) \text{ \AA}$

$c = 6.9395 (9) \text{ \AA}$

$\beta = 103.89 (1)^\circ$

$V = 976.7 (3) \text{ \AA}^3$

Space group: $P2_1/c$ $Z = 4$

$D_{\text{calc}} = 1.368 \text{ g/cm}^3$

$F(0\ 0\ 0) = 424.00$

$\mu(\text{CuK}\alpha) = 7.66 \text{ cm}^{-1}$

$T = 295 \pm 1 \text{ K}$

$2\theta_{\text{max}} = 149.9^\circ$ with Cu K α (1.54178 $\text{\AA}$)

No. observations = 1981 (All, $2\theta < 149.9^\circ$)

No. variables = 181

$R, R_w = 0.036, 0.109$

Goodness of fit = 1.02

$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.00$

$(\Delta\rho)_{\text{max}} = 0.18 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

$(\Delta\rho)_{\text{min}} = -0.12 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

Diffractometer: Rigaku AFC7R(rotating anode)

Program system: teXsan

Structure determination: direct method (SAPI91)

Refinement: full-matrix least-squares (SHELXL-97)

4.3 結果および考察

化合物 10 について、X 線結晶構造解析を行い、基底状態の結晶構造を求めた。結果詳細は 47 頁以降に示す。その構造を、ケンブリッジ結晶構造データベース(CSD)ならびに文献から検索した 7-アミノクマリン誘導体 28 種の化合物の結晶データと比較した。考察に用いた化合物を Table 5 にまとめた。

類縁化合物の結合距離と結合角を比較することにより分子構造について考察する。比較対象とした芳香環の炭素結合をアルファベットで示し、芳香環内および窒素を囲む結合角をアラビア数字で示した。それらの定義を Fig. 26 に示す。

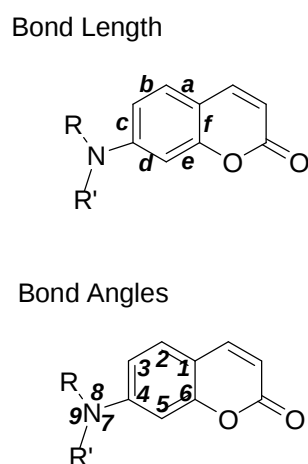


Fig. 26 Designation of bond length and angles

データをまとめて Table 6 および 7 に示した。結晶構造データの質が均一ではないので、ここでは傾向のみを考察する。参考に、2 環クマリン化合物 (7-アミノクマリン化合物に限らず、その他の無置換クマリン、7 位をヒドロキシ基置換されたクマリン、7 位をアルコキシ基置換されたクマリンなどを含む) とフロクマリン化合物について、文献から検索した結晶データをまとめて Table 8 に示す[1]。

Table 5 List of Compounds whose Crystal Structures are Solved by X-Ray Analysis

Group Name	Compound Name	Reference
Type 1	7-Ethylamino-4-(trifluoromethyl)coumarin (Coumarin 500)	38
	7-Ethylamino-4,6-dimethylcoumarin	39
	7-Diethylamino-4-trifluoromethylcoumarin	40
	(7-Diethylamino-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one)	
	7-Dimethylaminocyclopenta[<i>c</i>]coumarin (Coumarin 138)	41
	7-Amino-4-trifluoromethylcoumarin	42
	7-Ethylamino-6-methyl-4-trifluoromethylcoumarin	43
	3-(2-Benzimidazolyl)-7-(diethylamino)coumarin	44
	7-Dimethylamino-4-trifluoromethylcoumarin (Coumarin 152)	45,46
	3-(5-Chloro-2-benzoxazolyl)-7-(diethylamino)-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one	47
	7-Amino-4-methylcoumarin (Coumarin 120)	48
	3-(2-Benzothiazolyl)-7-(diethylamino)coumarin (Coumarin 6)	49
	7-(Dimethylamino)-4-methyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one (Coumarin 311)	50
	7-Amino-3-phenylcoumarin	51
Type 2-2	7-(1 <i>H</i> -Pyrrol-1-yl)-4-methyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one	52
	7-(1 <i>H</i> -Pyrrol-1-yl)-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one	53
Type 2-3	4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin	
Type 2-4	6,7,8,9-Tetrahydro-4-methyl-2 <i>H</i> -pyrano[3,2- <i>g</i>]quinolin-2-one (Coumarin 339)	54
	6,7,8,9-Tetrahydro-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -pyrano[3,2- <i>g</i>]quinolin-2-one (Coumarin 340)	55
	6,7,8,9-Tetrahydro-9-ethyl-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -pyrano[3,2- <i>g</i>]quinolin-2-one (Coumarin 355)	
Type 3-1	10 <i>H</i> -4-Methyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>b</i>]carbazole	56
Type 3-2	7 <i>H</i> -4-Methyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>c</i>]carbazole	57
Type 3-3	10-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinoliz-11-one (Coumarin 545)	58
	2,3,6,7,10,11-Hexahydro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -cyclopenta[3,4][1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]quinolizin-12-(9 <i>H</i>)-one (Coumarin 106)	59
	10-Cyano-1,2,5,6-tetrahydro-3 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinolizin-11-one	60
	1,1-Dimethylethyl-2,3,6,7-tetrahydro-11-oxo-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinolizine-10-carboxylate (Coumarin 338)	61
	2,3,6,7-Tetrahydro-9-methyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>d</i>]benzo[1,2,3- <i>ij</i>]quinolizin-11-one (2,3,6,7-Tetrahydro-9-methyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -quinolizino[9,1- <i>gh</i>]coumarin) (Coumarin 102) (Coumarin 480)	62
	2,3,6,7-Tetrahydro-9-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinolizin-11-one (Coumarin 153)	63
	Ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-11-oxo-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinolizine-10-carboxylate (Coumarin 314)	64,65
	2,3,6,7-Tetrahydro-11-oxo-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]-quinolizine-10-carboxylic acid (Coumarin 343)	66

Table 6 Average Values for Structural Parameters Calculated for 7 Groups of Compounds

Bond length ()						
	a	b	c	d	e	f
Type 1	1.404 (22)	1.366 (22)	1.415 (21)	1.401 (21)	1.372 (21)	1.394 (20)
Type 2-2	1.405 (3)	1.380 (3)	1.408 (3)	1.393 (3)	1.386 (3)	1.402 (3)
Type 2-3	1.419 (2)	1.357 (2)	1.404 (2)	1.379 (2)	1.380 (2)	1.399 (2)
Type 2-4	1.405 (8)	1.369 (8)	1.421 (8)	1.402 (8)	1.371 (8)	1.394 (8)
Type 3-1	1.401 (4)	1.387 (4)	1.427 (4)	1.386 (4)	1.379 (4)	1.413 (4)
Type 3-2	1.417 (3)	1.370 (3)	1.406 (3)	1.411 (3)	1.385 (3)	1.394 (3)
Type 3-3	1.405 (10)	1.367 (11)	1.430 (11)	1.413 (9)	1.379 (10)	1.402 (9)

Bond Angles (°)						
	1	2	3	4	5	6
Type 1	116.0 (14)	121.9 (16)	121.1 (15)	117.6 (14)	119.7 (15)	123.6 (15)
Type 2-2	116.9 (1)	121.7 (1)	120.1 (1)	119.515 (1)	119.21 (1)	122.7 (1)
Type 2-3	116.6 (1)	120.7 (1)	120.4 (1)	121.1 (1)	117.5 (1)	123.7 (1)
Type 2-4	115.6 (6)	123.4 (6)	119.0 (6)	118.8 (6)	119.6 (6)	123.5 (6)
Type 3-1	118.3 (3)	120.0 (3)	119.5 (3)	121.9 (3)	116.8 (3)	123.6 (3)
Type 3-2	118.3 (2)	122.3 (2)	117.7 (2)	121.9 (2)	118.3 (2)	121.4 (2)
Type 3-3	116.8 (7)	122.4 (7)	119.4 (7)	119.7 (7)	118.0 (7)	123.7 (7)

Designation of bond length and angles is shown in Fig. 26.

Table 7 The Sum Value (°) of Angles 7,8, and 9

	average	maximum	minimum
Type 1	359.7	361.0	357.1
Type 2-2	359.8	359.9	359.8
Type 2-3	348.3	-	-
Type 2-4	359.8	360.0	359.7
Type 3-1	357.9	357.9	357.9
Type 3-2	359.1	-	-
Type 3-3	359.0	360.1	356.1

Designation of bond angles is shown in Fig. 26.

Table 8 Average Geometry of Aromatic Rings in Bicyclic Coumarins (BC) and Tricyclic Furocoumarins (TF)[1]

Bond Length (Å)

	a	b	c	d	e	f
BC	1.403(12)	1.371(11)	1.397(10)	1.386(13)	1.382(9)	1.391(9)
TF	1.405(14)	1.390(13)	1.402(10)	1.378(13)	1.383(11)	1.406(10)

Bond Angles (°)

	1	2	3	4	5	6
BC	117.7(15)	120.7(11)	119.9(9)	120.9(8)	118.0(10)	122.8(13)
TF	118.8(5)	118.3(12)	125.3(11)	114.6(11)	123.5(10)	119.5(8)

4.3.1 結合距離

Table 8 に示されるとおり、クマリン環にフラン環を縮合させた場合、芳香環の結合距離はあまり変化しない[1]。また、Table 8 に見られる結合距離は、一般的な芳香環炭素間の結合距離 1.39 Å [37]と近い値を示している。一方、7-アミノクマリン化合物の場合には、結合 b と e は他の結合に比べ短くなっている。これは、7 位をアミノ基で置換することにより、基底状態でクマリン環がキノイド構造を帯びることによるものと考えられる。すなわち、Fig. 10 で b で示される極限構造が、基底状態においても若干寄与していることがわかる。

クマリン環と化合物内の他の環が縮合している結合は他の結合よりも長くなっている。例えば、インドリン-クマリン縮合体 (Type 2-3) および 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-クマリン縮合体 (Type 2-4) における結合 c、カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2) における結合 c または d、ジュロリジン-クマリン縮合体 (Type 3-3) における結合 c と d は、それぞれの化合物の他の結合に比べて長い。これらの結合は、完全にはクマリン環の π 電子共役系に含まれていないと考えることができる。

クマリン環 7 位の炭素に結合した N 原子上の孤立電子対とクマリン環の π 電子共役系との相互作用の大きさは、Fig. 27 において α で示される C=O 2 重結合と、 β で示される C-N 結合の長さから考察することができる。結合 α および β の長さをまとめて Table 9 に示した。

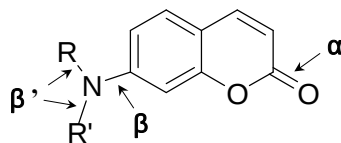


Fig. 27 Designation of bond length

Table 9 The Observed Results for 7-Aminocoumarins

Group	4-Methylcoumarins					
		α	β	β'		Reference
Type 1	1	1.218(2)	1.369(2)	-	-	48
	3	1.208(2)	1.365(2)	1.445(2)	1.449(2)	50
		1.210(2)	1.366(2)	1.443(2)	1.437(2)	
Type 2-2	7	1.212(2)	1.413(2)	1.388(2)	1.388(2)	52
Type 2-3	10	1.216(2)	1.372(2)	1.452(3)	-	
Type 2-4	11	1.221(2)	1.362(3)	1.450(3)	-	54
Type 3-1	12	1.228(3)	1.377(3)	1.388(3)	-	56
		1.221(3)	1.374(3)	1.391(3)	-	
Type 3-2	14	1.222(3)	1.372(3)	1.386(3)	-	57
Type 3-3	16	1.221(7)	1.375(6)	1.452(7)	1.450(7)	62
Group	4-Trifluoromethylcoumarins					
		α	β	β'		Reference
Type 1	2	1.216(2)	1.356(3)	-	-	42
	4	1.206(3)	1.361(3)	1.444(4)	1.443(4)	45
		1.203(4)	1.362(3)	1.448(4)	1.444(4)	46
Type 2-2	8	1.208(2)	1.410(2)	1.386(2)	1.389(1)	53
Type 3-3	17	1.202(2)	1.368(2)	1.439(3)	1.452(3)	63
		1.199(2)	1.370(2)	1.441(2)	1.445(3)	
		1.202(2)	1.368(2)	1.451(3)	1.451(3)	

Bond length are given in Å. Designation of bond length is shown in Fig. 27.

結合 α の長さは、すべての化合物についてほぼ同じであった。TD-DFT 計算によって求められるエタノール中での結合 α の長さも実測値とほぼ一致している。7-アミノクマリン化合物では、結合 α の長さは 4 位および 7 位の置換基の影響を受けないと考えられる。

結合 β の長さについては、Type 2-2 以外の化合物はほぼ同じであった。化合物 3, 4, 10, 11, 16 および 17 (Type 1, 2-3, 2-4 および 3-3) においては、結合 β' の長さもほぼ同じであった。これらの化合物の結合 β および β' の長さは、*p*-*N,N*-ジメチルアミノベンゾニトリルならびに 4-*N,N*-ジメチルアミノ-2,3,5,6-テトラフルオロベンゾニトリルとほぼ同程度である (結合 β 長 : 結合 β' 長) : *p*-*N,N*-ジメチルアミノベンゾニトリル (1.366(2) Å : 1.477(2), 1.450(2) Å) または (1.356(5) Å : 1.459(6), 1.436(5) Å) [67] ; 4-*N,N*-ジメチルアミノ-2,3,5,6-テトラフルオロベンゾニトリル (1.352(4) Å : 1.469(4), 1.457(4) Å) [68]。すなわち、これら 6 つの化合物の N 原子上の孤立電子対とクマリン環 π 電子共役系との相互作用の大きさはほぼ同程度であり、ジメチルアミノベンゾニトリル化合物の N 原子上の孤立電子対とベンゼン環 π 電子共役系との相互作用の大きさと同程度であると考えられる。

化合物 12 および 14 (Type 3-1 および 3-2 : カルバゾール-クマリン縮合体) の結合 β の長さは、化合物 3, 4, 10, 11, 16 および 17 と同程度である。一方、結合 β' の長さはこれらの化合物より短く、化合物 12 および 14 では、結合 β の長さと結合 β' の長さがほぼ同じであった。また、化合物 7 および 8 (Type 2-2 : ピロリル基置換クマリン) においては、結合 β の長さが他の化合物よりも長いという結果であった。すなわち、化合物 12 および 14 では、7 位に置換された N 原子上の孤立電子対はクマリン環とカルバゾール環の双方と同程度相互作用していると考えられる。また、化合物 7 および 8 では、7 位に置換された N 原子上の孤立電子対はクマリン環の π 電子共役系よりもピロール環と相互作用していると考えられる。

以上から、N 原子上の孤立電子対とクマリン環の π 電子共役系との相互作用の大きさは、Type1 など Type3-1 および 3-2 > Type2-2 の順に小さくなっていると考えられ、一方、クマリン環の π 電子共役系は、Type3-1 および 3-2 > Type1 など > Type2-2 の順に小さくなっていると考えられる。3 章で示したとおり (Table 3 参照) 蛍光量子収率は、Type1 > Type3-1 および 3-2 > Type2-2 の順に小さくなっている。つまり、蛍光量子収率と N 原子上の孤立電子対のクマリン環の π 電子共役系との相互作用の大きさには相関関係が認められるが、蛍光量子収率とクマリン環の π 電子共役系の広がりとの間には相関関係は認められないと考える。

TD-DFT 計算によって求められるエタノール中での HOMO の形状においても、ピロ

リル基置換クマリン (Type 2-2) においては、7 位に置換された N 原子上の孤立電子対はクマリン環の π 電子共役よりもピロール環と相互作用していると考えられる。また、カルバゾール-クマリン縮合体の 7 位に置換された N 原子上の孤立電子対はクマリン環とカルバゾール環の双方と相互作用していると考えることができる (Fig. 28)。

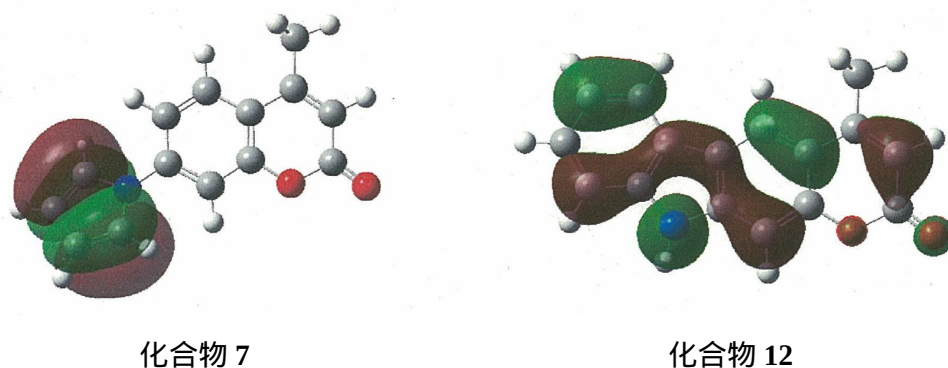


Fig. 28 化合物 7 および 12 の HOMO

4.3.2 結合角

クマリン環にフラン環を縮合させた場合、芳香環の結合角は変化する[1]。一方、7-アミノクマリン化合物の場合には、あまり影響を受けない。

カルバゾール-クマリン縮合体 (Type 3-1 および 3-2) においては、結合 b と c からなる結合角 4 は、結合角 3 および 5 と比べて大きい。文献から得られるカルバゾール化合物の結晶構造データにおいても、結合角 4 は結合角 5 と比べて大きい[69-73]。比較に用いたカルバゾール化合物の文献データを Table 10 に示す。

Table 10 The Observed Results (°) of Angles for Carbazoles

Compounds	1	2	3	4	5	6	Reference
Carbazole	120.1	117.9	120.6	121.9	115.6	123.9	69
<i>N</i> -Vinylcarbazole	120.8	118.6	120.1	121.5	117.0	122.1	69
Bis(1-carbazolyl)butadiyne	121.0	118.9	118.8	122.9	117.0	121.4	70
	121.4	119.0	118.7	122.9	117.0	121.0	
1-Azacarbazole	121.0	119.2	119.6	121.3	117.9	121.0	71
Carbazole	121.0	118.4	119.7	122.3	116.7	122.0	72
Ethyl 4-methyl-9 <i>H</i> -carbazole-3-carboxylate	121.9	118.9	117.9	123.1	117.6	120.7	73
	119.4	117.6	120.8	121.3	117.4	123.4	
Average	120.8	118.6	119.5	122.2	117.0	121.9	

化合物 10 (インドリン-クマリン縮合体 : Type 2-3) の場合には、7 位の N 原子を囲む結合角の総和は 348 ° である。この 348 ° という値は、窒素が完全な sp^2 混成も sp^3 混成もとっていないことを示す。また、この数値は、考察に用いた他の 7-アミノクマリン化合物において求められる数値 (おおよそ 360°) と比較して小さい。化合物 10 の 7 位の N 原子を含むねじれ角は 15 ° 程度の値が得られているのに対し、化合物 7,8,12 および 14 では、最大 6 ° 程度の値が得られている。インドリン-クマリン縮合体における 7 位のアミノ基はピラミッド構造を有し、クマリン環と共平面とならない。一方、他の化合物では、クマリン環と 7 位の置換基は、ほぼ共平面を成すことがわかる。ただし、TD-DFT 計算からは、エタノール中では Type2-1 および 2-2 の化合物は、クマリン環と 7 位の置換基はねじれた構造となることが示唆されている (Fig.24 および 25)。

第 5 章 総括

新規蛍光プローブの開発を目的とし、7-アミノクマリン化合物に着目して本研究を行い、下記の結果を得た。

第 2 章では、エタノール中での吸収特性を検討した。7 位置換基からの電子供与能の増加またはピロン環の電子受容能の増加により、スペクトルがレッドシフトする様子がわかった。特に 7 位置換基からの電子供与能が増加した場合には、モル吸光係数が微増する様子も確認できた。

カルバゾール-クマリン縮合体は、7-アミノクマリンが吸収帯を示さない波長域で許容遷移を示す発色団(カルバゾール)を分子内にもち、その発色団由来の吸収帯をその領域に示すことがわかった。

第 3 章では、エタノール中での蛍光特性を検討した。7-アミノクマリン化合物では、励起状態での構造変化が大きいと推測される場合(ストークスシフトが大きい場合)は、無放射遷移の確率が増え、蛍光量子収率が小さくなる傾向が見られた。

第 4 章では、基底状態の構造を検討した。置換基の違いによらず、7-アミノクマリン化合物が基底状態でキノイド構造を帯びていることがわかった。

N 原子上の孤立電子対とクマリン環 π 電子共役系との相互作用の大きさと蛍光量子収率には相関が見られたが、 π 電子共役系の大きさと蛍光量子収率の間には明確な相関関係は認められなかった。

基底状態において、N 原子は立体的に可能であれば sp^2 混成をとり、N 原子を含む平面とクマリン環とはほぼ共平面となることが明らかとなった。

以上より、蛍光プローブとして用いる新規化合物を設計する場合には、7 位に置換された N 原子上の孤立電子対がクマリン環と大きな相互作用をもつ立体配置をとれること、また、励起状態での構造変化が小さくなるように置換基の回転および平面アミノ基からピラミッド型アミノ基への構造変化が抑制される分子構造を構築することが重要であると考えられる。

今回得られた 7-アミノクマリン化合物の分光学的研究結果は、蛍光プローブの基礎的研究ならびに応用における今後の発展に寄与するものとする。

化合物

測定に供した化合物の名称、略称、入手先および試薬グレードを Table 11 に示す。
市販の試薬については、精製を行わず、そのまま測定に供した。

Table 11 測定に供した化合物

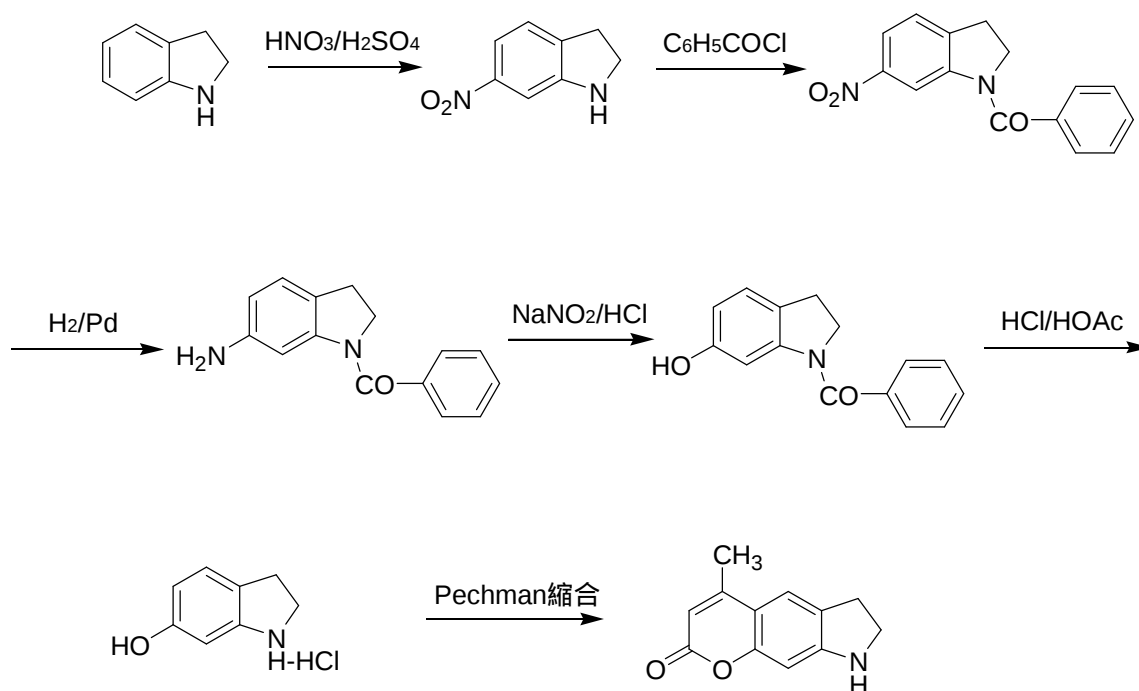
グループ	化合物番号	化合物名	略称	入手先/グレード
Type 1	1	7-amino-4-methylcoumarin	Coumarin 120	東京化成工業 HPLC labeling
	2	7-amino-4-trifluoromethylcoumarin	Coumarin 151	Aldrich Laser grade
	3	7- <i>N,N</i> -dimethylamino-4-methylcoumarin	Coumarin 311	Aldrich Laser grade
	4	7- <i>N,N</i> -dimethylamino-4-trifluoromethylcoumarin	Coumarin 152	Exciton Laser grade
Type 2-1	5	7-phenylamino-4-methyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one		*1
	6	7-phenylamino-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one		*1
Type 2-2	7	7-(1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)-4-methyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one		*1
	8	7-(1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)-4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one		*1
	9	7-(2,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)-4-methyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one		*1
Type 2-3	10	4-methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin		*2
Type 2-4	11	6,7,8,9-tetrahydro-4-methyl-2 <i>H</i> -pyrano[3,2- <i>g</i>]quinolin-2-one	Coumarin 339	Kodak Laser grade
Type 3-1	12	10 <i>H</i> -4-methyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>b</i>]carbazole		*1
	13	10 <i>H</i> -4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>b</i>]carbazole		*1
Type 3-2	14	7 <i>H</i> -4-methyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>c</i>]carbazole		*1
	15	7 <i>H</i> -4-trifluoromethyl-2 <i>H</i> -2-oxopyrano[5,6- <i>c</i>]carbazole		*1
Type 3-3	16	2,3,6,7-tetrahydro-9-methyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>d</i>]benzo[1,2,3- <i>ij</i>]quinolizin-11-one	Coumarin 102	Exciton Laser grade
	17	2,3,6,7-tetrahydro-9-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -[1]benzopyrano[6,7,8- <i>ij</i>]quinolizin-11-one	Coumarin 153	Aldrich Laser grade

*1 の化合物は、生理活性物質科学講座の深川智義により合成された[31]。

*2 の化合物は、合成した。

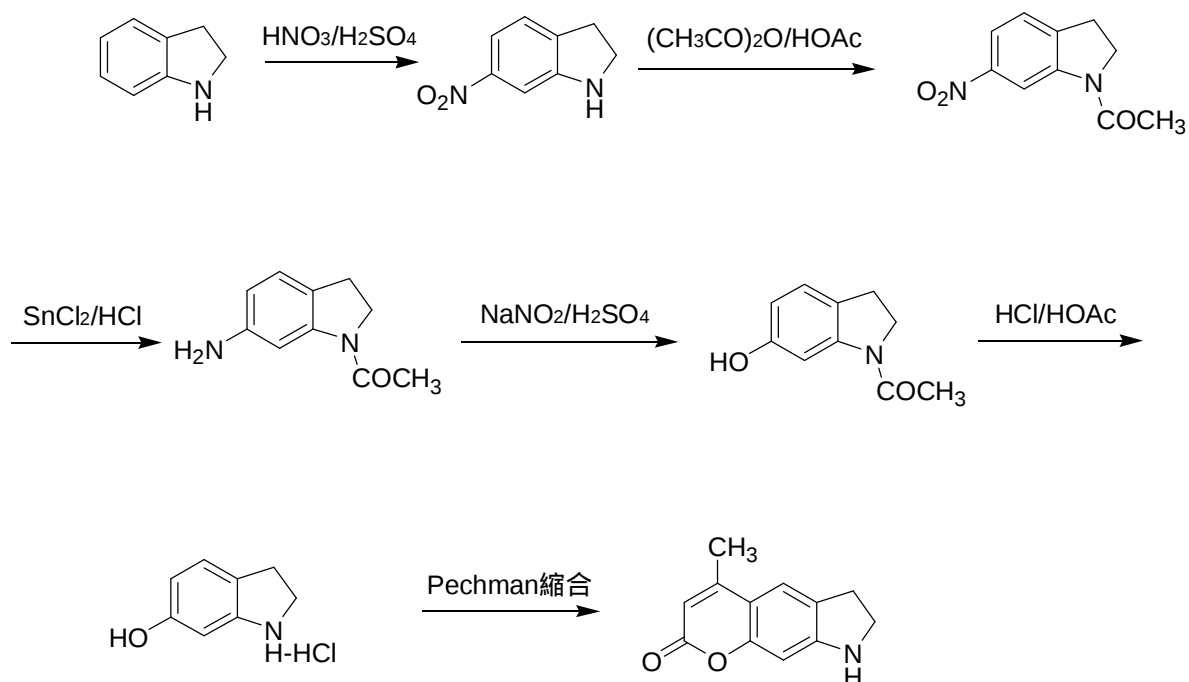
4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の合成

4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin は、Quanten らによって 4-methylpyrrolocoumarin 合成のための反応中間体として論文[74]に合成法が紹介されている既知化合物である。Quanten らによる合成経路を Scheme 1 に示す。ここではベンゾイル基がインドリンの保護基として用いられている。



Scheme 1 Quanten らによる合成経路

本研究では、ベンゾイル基ではなくアセチル基を保護基として用い、類似の方法で合成した。その反応経路を Scheme 2 に示し、詳細を述べる。なお、途中に生じる反応中間体はすべて既知化合物である。



Scheme 2 本研究で合成した経路

$^1\text{H-NMR}$ の測定は、JEOL 製 GSX 270 MHz spectrometer で行った。文中、特に規格表示のない試薬、溶媒はナカライテスク EP を用いた。

6-nitroindoline の合成[75]

濃硫酸 5.5mL と濃硝酸 0.4mL の混液を氷冷、攪拌しながら、インドリン (東京化成) 1mL を滴下した。室温で 3 時間攪拌を続けたのち、反応液を氷中に滴下した。析出したスポンジ状の物質をろ別したのち、ろ液を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で強アルカリ性にし、析出した物質をろ別した。ろ液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して残さを得た。ろ別物と残さを合わせ、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 和光純薬 Wakogel C-200 カラムクロマトグラフ用, 溶離液; 塩化メチレン: ヘキサン = 1: 1) で精製し、溶媒を留去して 6-nitroindoline の粗結晶を得た。メタノールで再結晶し、赤色板状晶を得た。Yield 39%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.58 (5H, d × d), 7.37 (7H, d), 7.16 (4H, d), 3.69 (2 CH_2 , t, 8.5 Hz), 3.1 (3 CH_2 , t, 8.5 Hz).

6-nitro-N-acetylindoline の合成[76]

6-nitroindoline 2.0g を無水酢酸 (単蒸留されたもの) 4.6mL と酢酸 2.4mL の混液中、

145 で 2.5 時間還流した。反応液を氷中に注ぎ、水溶液としたのち、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して 6-nitro-*N*-acetylintoline の粗結晶を得た。酢酸エチルで再結晶し、黄色針状晶を得た。Yield 100%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (7H, d), 7.9 (5H, d $\times$ d), 7.27 (4H, d), 4.18 (2 CH_2 , t, 8.6 Hz), 3.3 (3 CH_2 , t, 8.6 Hz), 2.27 (1 acetyl, s).

6-amino-*N*-acetylintoline の合成[76]

6-nitro-*N*-acetylintoline 2.5g と無水塩化スズ (半井化学 CP 97%) 20.5g を濃塩酸 13.3mL 中、100 で 1 時間還流した。冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液を強アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して 6-amino-*N*-acetylintoline の粗結晶を得た。酢酸エチルで再結晶し、白色透明晶を得た。Yield 89%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (7H, d), 6.93 (4H, d), 6.36 (5H, d $\times$ d), 4.0 (2 CH_2 , t, 8.4 Hz), 3.1 (3 CH_2 , t, 8.4 Hz), 2.2 (1 acetyl, s).

6-hydroxy-*N*-acetylintoline の合成[77]

6-amino-*N*-acetylintoline 1.7g を希硫酸 (1.2mL の濃硫酸と 19.3mL の蒸留水) に溶解したのち、溶液温度が 0 付近になるように氷冷した。溶液を攪拌し、硫酸アミンの結晶が析出したことを確認したのち、氷冷温度を保ったまま、亜硝酸ナトリウム水溶液 (亜硝酸ナトリウム (半井化学 GR 98.5%) 742.5mg を 4.2mL の蒸留水に溶解したもの) を滴下した。温度を保ったまま約 1 時間攪拌を続け、反応液が茶色透明になったら、沸騰させた硫酸銅水溶液 (硫酸銅 5 水和物 (和光純薬 GR) 15.0g を 16.9mL の蒸留水に溶解したもの) に加えた。窒素の発生がおさまったら、反応液を冷却し、析出した結晶を集めた。酢酸エチルで再結晶し、6-hydroxy-*N*-acetylintoline の赤色結晶を得た。Yield 64%; MS $m/z = 177$ (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.2 (6 OH, broad s), 7.6 (7H, d), 6.96 (4H, d), 6.36 (5H, d $\times$ d), 4.05 (2 CH_2 , t, 8.3 Hz), 3.0 (3 CH_2 , t, 8.3 Hz), 2.12 (1 acetyl, s).

6-hydroxyindoline hydrochloride の合成[77]

6-hydroxy-*N*-acetylintoline 1.1g を酢酸 6.0mL と塩酸 16.0mL と蒸留水 1.7mL の混液に溶解し、145 で 2 時間還流した。冷後、23.7mL の蒸留水を加えて振り混ぜ、溶媒を留去した。残さをアセトニトリルと蒸留水の混液で再結晶し、6-hydroxyindoline hydrochloride の桃灰色結晶を得た。Yield 82%; MS $m/z = 135$ (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 7.37 (4H, d), 7.0 (5H, d $\times$ d), 6.96 (7H, d), 3.9 (2 CH_2 , t, 7.81 Hz), 3.24 (3 CH_2 , t, 7.81 Hz).

4-methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の合成[74]

6-hydroxyindoline hydrochloride 0.86g、トリエチルアミン (半井化学 GR/ 単蒸留後、水酸化カリウム (関東化学 GR) で還流脱水し、再度蒸留して用いた) 0.71mL、無水塩化亜鉛 (和光純薬 99.9%) 1.9g、アセト酢酸エチル (和光純薬 一級/ 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留 (27mmHg-75) して用いた) 1.2mL をエタノール (酸化カルシウム (半井化学 EP) で還流脱水後蒸留して用いた) 5.1mL 中で 140 16 時間還流した。冷却後、10mL の蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去した。残さをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 和光純薬 Wakogel C-200 カラムクロマトグラフ用 , 溶離液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3:7) で精製し、溶媒を留去して 4-methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の粗結晶を得た。クロロホルムとヘキサンの混液で再結晶した後、メタノールで再度再結晶し、黄色針状晶を得た。Yield 29%; MS m/z = 201 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.35 (5H, s), 6.36 (8H, s), 5.9 (3H, s), 3.65 (2 CH_2 , t, 8.4 Hz), 3.07 (3 CH_2 , t, 8.4 Hz), 2.37 (4 CH_3 , s). Found: C, 71.59; H, 5.52; N, 6.94%. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96%.

4-Methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin の X 線結晶構造解析結果

原子座標および等価等方性温度因子を Table 12 に、主要な結合距離、結合角およびねじれ角を Table 13 に示す。また、ORTEP 図による分子構造を Fig. 29 に示す。

Table 12 Atomic coordinates and equivalent isotropic thermal parameters(B_{eq})

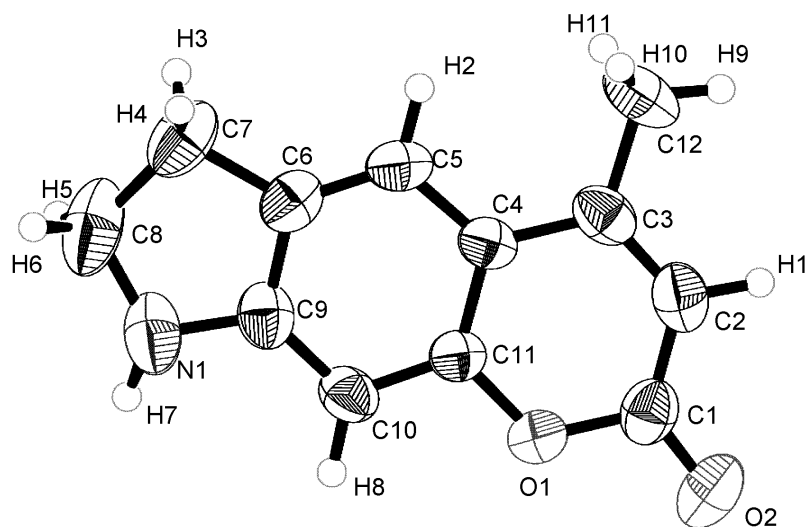
Atom	x	y	z	$B_{eq}(\text{\AA}^2)$
O(1)	0.0722(1)	0.08188(5)	0.1988(1)	4.21(2)
O(2)	-0.0471(2)	0.18565(6)	0.1305(2)	6.23(3)
N(1)	0.3030(2)	-0.15052(7)	0.3223(3)	5.90(4)
C(1)	0.0380(2)	0.14741(8)	0.2596(2)	4.45(3)
C(2)	0.1064(2)	0.16294(8)	0.4646(3)	4.69(3)
C(3)	0.1959(2)	0.11562(8)	0.5967(2)	4.27(3)
C(4)	0.2261(2)	0.04686(7)	0.5306(2)	3.58(3)
C(5)	0.3148(2)	-0.00815(8)	0.6530(2)	4.11(3)
C(6)	0.3342(2)	-0.07152(8)	0.5746(2)	4.22(3)
C(7)	0.4214(3)	-0.1383(1)	0.6679(3)	5.71(4)
C(8)	0.3693(3)	-0.1914(1)	0.5011(4)	7.28(6)
C(9)	0.2676(2)	-0.08362(7)	0.3705(2)	4.22(3)
C(10)	0.1821(2)	-0.03170(8)	0.2451(2)	4.14(3)
C(11)	0.1621(2)	0.03211(7)	0.3284(2)	3.45(2)
C(12)	0.2655(4)	0.1343(1)	0.8119(3)	6.19(5)
H(1)	0.079(2)	0.2097(10)	0.503(3)	5.699(5)
H(2)	0.358(2)	0.0018(9)	0.792(3)	5.183(5)
H(3)	0.378(3)	-0.150(1)	0.786(3)	7.452(7)
H(4)	0.556(3)	-0.1324(9)	0.712(3)	6.348(5)
H(5)	0.275(4)	-0.222(1)	0.520(3)	9.263(8)
H(6)	0.475(3)	-0.221(1)	0.489(3)	7.717(7)
H(7)	0.226(3)	-0.168(1)	0.210(3)	7.962(8)
H(8)	0.133(2)	-0.0399(9)	0.107(3)	4.940(4)
H(9)	0.231(3)	0.181(1)	0.836(4)	8.979(8)
H(10)	0.403(3)	0.130(1)	0.853(3)	7.432(7)
H(11)	0.215(3)	0.103(1)	0.893(4)	8.861(8)

$$B_{eq} = (8/3)\pi^2(U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos\alpha).$$

Table 13 Selected bond lengths (Å), bond angles (°) and torsion angles (°)

O(1)	C(1)	1.373(2)	O(2)	C(1)	1.216(2)				
C(1)	C(2)	1.424(2)	C(2)	C(3)	1.351(2)				
C(3)	C(4)	1.436(2)	C(4)	C(5)	1.419(2)				
C(5)	C(6)	1.357(2)	C(6)	C(9)	1.404(2)				
C(9)	C(10)	1.379(2)	C(10)	C(11)	1.380(2)				
O(1)	C(11)	1.375(2)	C(4)	C(11)	1.399(2)				
C(6)	C(7)	1.515(2)	C(7)	C(8)	1.523(3)				
N(1)	C(8)	1.452(3)	N(1)	C(9)	1.372(2)				
C(4)	C(5)	C(6)	120.7(1)	C(5)	C(6)	C(9)	120.4(1)		
C(6)	C(9)	C(10)	121.1(1)	C(9)	C(10)	C(11)	117.5(1)		
C(5)	C(6)	C(7)	131.9(1)	C(7)	C(6)	C(9)	107.7(1)		
C(6)	C(7)	C(8)	103.7(2)	N(1)	C(8)	C(7)	105.0(2)		
C(8)	N(1)	C(9)	110.3(2)	N(1)	C(9)	C(6)	111.0(1)		
N(1)	C(9)	C(10)	127.9(2)	C(8)	N(1)	H(7)	123(1)		
C(9)	N(1)	H(7)	115(1)						
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	179.9(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(9)	0.4(2)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	171.7(2)	N(1)	C(9)	C(6)	C(5)	179.3(1)
N(1)	C(8)	C(7)	C(6)	14.0(2)	C(7)	C(8)	N(1)	C(9)	-15.1(2)
C(8)	N(1)	C(9)	C(10)	-171.1(2)	C(6)	C(9)	N(1)	C(8)	9.9(2)
N(1)	C(9)	C(10)	C(11)	-179.9(2)	N(1)	C(9)	C(6)	C(7)	-0.3(2)
C(6)	C(9)	C(10)	C(11)	-1.0(2)	C(8)	C(7)	C(6)	C(9)	-8.8(2)
C(7)	C(6)	C(9)	C(10)	-179.3(2)					

Estimated standard deviations in the least significant figure are given in parentheses.



Thermal ellipsoids of non-H atoms are drawn at the 50% probability level.

Fig. 29 4-methyl-4',5'-dihydropyrrolocoumarin $\mathcal{O}$ ORTEP $\boxtimes$

引用文献

- 1 N. Kitamura, S. Kohtani, R. Nakagaki, J. Photochem. Photobiol. C: Rev., **2005**, 6, 168.
- 2 難波恒雄, 津田義典, 生薬学概論, 南江堂, **1990**.
- 3 K. H. Drexhage, in “Dye Lasers”, ed by F. P. Schäfer, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1973**, pp. 144.
- 4 K. Hara, K. Sayama, Y. Ohga, A. Shinpo, S. Suga, H. Arakawa, Chem. Commun., **2001**, 569.
- 5 R. Nakagaki, N. Kitamura, I. Aoyama, H. Ohtsubo, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., **1994**, 80, 113.
- 6 <http://www.newkast.or.jp/innovation/kenkyusitu/pdf/suzuki-4.pdf>
- 7 和光純薬工業(株)ホームページ
- 8 O. S. Wolfbeis, H. Marhold, Fresenius' Z. Anal. Chem., **1987**, 327, 347.
- 9 M. Irikura, A. Takadate, S. Goya, M. Otagiri, Chem. Pharm. Bull., **1991**, 39, 724.
- 10 J. Shobini, A. K. Mishra, K. Sandhya, N. Chandra, Spectrochimica Acta. A, **2001**, 57, 1133.
- 11 K. Gopakumar, U. R. Kini, S. C. Ashawa, N. S. Bhandari, G. U. Krishnan, D. Krishnan, Rad. Effects., **1977**, 32, 199.
- 12 A. K. Collins, G. M. Makrigiorgos, G. K. Svensson, Med. Phys., **1994**, 21, 1741.
- 13 Y. Manevich, K. D. Held, J. E. Biaglow, Radiat. Res., **1997**, 148, 580.
- 14 K. Ishibashi, A. Fujishima, T. Watanabe, K. Hashimoto, Electrochem. Comm., **2000**, 2, 207.
- 15 A. Iakovlev, A. Broberg, J. Stenlid, FEMS Microbiol. Ecol., **2003**, 46, 197.
- 16 西本吉助, 量子化学のすすめ, 化学同人, **1983**.
- 17 J. Tanaka, S. Nagakura, J. Chem. Phys., **1956**, 24, 1274.
- 18 田仲二郎, 長倉三郎, 日本化学雑誌, **1957**, 78, 1200.
- 19 W. W. Mantulin, P. -S. Song, J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 5122.
- 20 J. P. Maier, D. W. Turner, J. Chem. Soc. Faraday Trans. II, **1973**, 69, 521.
- 21 N. D. Epiotis, W. R. Cherry, F. Bernardi, W. J. Hehre, J. Am. Chem. Sci., **1976**, 21, 4361.
- 22 N. D. Epiotis, W. Cherry, J. Am. Chem. Sci., **1976**, 21, 4365.
- 23 H. H. Jaffé, M. Orchin, “Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy”, John Wiley and Sons, Inc., New York London, **1962**.
- 24 I. B. Berlman, “Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules, second

- edition”, Academic Press, New York and London, **1971**.
- 25 J. E. Adams, W. W. Mantulin, J. R. Huber, J. Am. Chem. Soc., **1973**, 22, 5477.
 - 26 S. H. Pine, Organic Chemistry, fifth ed., McGraw-Hill international editions, **1987**.
 - 27 G. Jones II, W. R. Jackson, C. -Y. Choi, W. R. Bergmark, J. Phys. Chem., **1985**, 89, 294.
 - 28 S. R. Meech, D. Phillips, J. Photochem., **1983**, 23, 193.
 - 29 S. Uchiyama, K. Takehira, S. Kohtani, T. Santa, R. Nakagaki, S. Tobita, K. Imai, Phys. Chem. Chem. Phys., **2002**, 4, 4514.
 - 30 C. A. Parker, “Photoluminescence of Solutions”, Elsevier publishing company, Amsterdam London New York, **1968**.
 - 31 深川智義, 修士論文 (金沢大学大学院自然科学研究科(博士前期課程)生命薬学専攻), **2005**
 - 32 T. L. Arbeloa, F. L. Arbeloa, I. L. Arbeloa, J. Luminescence, **1996**, 68,149.
 - 33 梅本弘俊, 北尾悌次郎, 小西謙三, 工業化学雑誌, **1970**, 73, 1146.
 - 34 T. Förster, “Fluoreszenz Organischer Verbindungen”, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, **1951**.
 - 35 A. Dorlars, C. -W. Schellhammer, J. Schroeder, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **1975**, 14, 665.
 - 36 C. Cornelissen-Gude, W. Rettig, J. Phys. Chem. A, **1998**, 102, 7754.
 - 37 平山令明, 化学・薬学のための X 線解析入門, 丸善, **1998**.
 - 38 J. P. Jasinski, J. M. Jasinski, Y. Li, D. J. Crosby, Acta Cryst., **2003**, E59, o153.
 - 39 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, Acta Cryst., **1989**, C45, 1065.
 - 40 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, Acta Cryst., **1992**, C48, 1859.
 - 41 J. P. Jasinski, R. C. Woudenberg, Acta Cryst., **1995**, C51, 107.
 - 42 S. Selladurai, K. Subramanian, Acta Cryst., **1992**, C48, 281.
 - 43 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, Acta Cryst., **1992**, C48, 386.
 - 44 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, Acta Cryst., **1990**, C46, 405.
 - 45 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, Acta Cryst., **1990**, C46, 833.
 - 46 J. P. Jasinski, E. S. Paight, Acta Cryst., **1994**, C50, 1928.
 - 47 N. N. Dhaneshwar, S. S. Tavale, T. N. Guru Row, Acta Cryst., **C44**, 1858 (1988).
 - 48 J. P. Jasinski, R. C. Woudenberg, Acta Cryst., **1994**, C50, 1954.
 - 49 J. P. Jasinski, E. S. Paight, Acta Cryst., **1995**, C51, 531.
 - 50 B. -C. Yip, O. -L. Yaw, L. -H. Ong, H. -K. Fun, K. Sivakumar, Acta Cryst., **1995**, C51, 2087.

- 51 T. Honda, I. Fujii, N. Hirayama, N. Aoyama, A. Miike, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 899.
- 52 T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, *Anal. Sci.*, **2006**, 22, x187.
- 53 T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, *Anal. Sci.*, **2006**, 22, x189.
- 54 J. P. Jasinski, R. C. Woudenberg, *Acta Cryst.*, **1993**, C49, 1965.
- 55 J. P. Jasinski, J. M. Jasinski, Y. Li, *Acta Cryst.*, **1998**, C54, 410.
- 56 T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, *Anal. Sci.*, **2006**, 22, x191.
- 57 T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, *Anal. Sci.*, **2006**, 22, x219.
- 58 J. P. Jasinski, Y. Li, *Acta Cryst.*, **2002**, E58, o1312.
- 59 T. Honda, I. Fujii, N. Hirayama, N. Aoyama, A. Miike, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 364.
- 60 K. Chinnakali, S. Selladurai, K. Sivakumar, K. Subramanian, S. Natarajan, *Acta Cryst.*, **1990**, C46, 837.
- 61 T. Honda, I. Fujii, N. Hirayama, N. Aoyama, A. Miike, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 2363.
- 62 K. Chinnakali, K. Sivakumar, S. Natarajan, *Acta Cryst.*, **1990**, C46, 669.
- 63 B. -C. Yip, F. -M. Moo, K. -S. Lok, H. -K. Fun, K. Sivakumar, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 477.
- 64 B. -C. Yip, H. -K. Fun, K. Sivakumar, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 956.
- 65 T. Honda, I. Fujii, N. Hirayama, N. Aoyama, A. Miike, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 395.
- 66 T. Honda, I. Fujii, N. Hirayama, N. Aoyama, A. Miike, *Acta Cryst.*, **1996**, C52, 679.
- 67 G. B. Jameson, B. M. Sheikh-Ali, R. G. Weiss, *Acta Cryst.*, **1994**, B50, 703.
- 68 R. Nakagaki, S. Kohtani, Y. Nakamura, M. Okumura, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, *Anal. Sci.*, **2003**, 19, x5.
- 69 K. Tsutsui, K. Hirotsu, M. Umesaki, M. Kurahashi, A. Shimada, T. Higuchi, *Acta Cryst.*, **1976**, B32, 3049.
- 70 J. J. Mayerle, M. A. Flandera, *Acta Cryst.*, **1978**, B34, 1374.
- 71 K. Suwińska, *Acta Cryst.*, **1985**, C41, 973.
- 72 R. E. Gerkin, W. J. Reppart, *Acta Cryst.*, **1986**, C42, 480.
- 73 T. Hökelek, S. Patir, Y. Ergün, G. Okay, *Acta Cryst.*, **2002**, E58, o206.
- 74 E. Quanten, P. Adriaens, F. C. De Schryver, R. Roelandts, H. Degreef, *Photochem., Photobiol.*, **1986**, 43, 485.

- 75 木下哲夫, 井上博夫, 井本英二, 日本化学雑誌, **1957**, 78, 1372.
- 76 Chemical Abstracts, **1960**, 54,10991h.
- 77 R. R. Hunt, R. L. Rickard, J. Chem. Soc., **1966**, C, 344.

参考論文

“Crystal Structure of a Coumarin-Indoline Hybrid Dye”

N. Kitamura, Y. Toriumi, S. Kohtani, R. Nakagaki, Anal. Sci., **2005**, 21, x101.

“Crystal Structure of a Pyrrolyl-Substituted 4-Methylcoumarin”

T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, Anal. Sci., **2006**, 22, x187.

“Crystal Structure of a Pyrrolyl-Substituted 4-Trifluoromethylcoumarin”

T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, Anal. Sci., **2006**, 22, x189.

“Crystal Structure of a Linear Carbazole-Coumarin Hybrid Dye”

T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, Anal. Sci., **2006**, 22, x191.

“Crystal Structure of an Angular Carbazole-Coumarin Hybrid Dye”

T. Fukagawa, N. Kitamura, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, Anal. Sci., **2006**, 22, x219.

“Synthesis, Absorption and Fluorescence Properties and Crystal Structures of 7-Aminocoumarin Derivatives”

N. Kitamura, T. Fukagawa, S. Kohtani, S. Kitoh, K. -K. Kunimoto, R. Nakagaki, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., in press.

副論文

“Hydrogen bonding of aromatic amines in hydroxylic solvents 2. Absorption and emission spectroscopy of substituted 7-aminocoumarins and 7-aminocarbostryls”

R. Nakagaki, N. Kitamura, I. Aoyama, H. Ohtsubo, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., **1994**, 80, 113.

“Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis”

N. Kitamura, S. Kohtani, R. Nakagaki, J. Photochem. Photobiol. C: Rev., **2005**, 6, 168.

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご懇切なるご指導ならびにご鞭撻を賜りました指導教官である金沢大学大学院自然科学研究科（生命系「薬」）生命科学専攻生理活性物質科学講座 中垣良一教授に衷心より感謝の意を表します。

本論文ならびに X 線結晶構造解析の投稿論文の執筆にあたり、ご助言とご協力をいただきました金沢大学大学院自然科学研究科（応用系「工」）物質科学専攻先端機能物質講座 国本浩喜教授、木藤聡一博士に深くお礼申し上げます。

本研究をまとめるにあたりご親切なご助言を賜り、分子軌道計算に関してご協力いただきました金沢大学大学院自然科学研究科（生命系「薬」）生命科学専攻生理活性物質科学講座 徳村邦弘助教授に深く感謝いたします。

本研究の推進にあたり、常にご指導、ご協力いただきました金沢大学大学院自然科学研究科（生命系「薬」）生命科学専攻生理活性物質科学講座 甲谷繁助手に心より感謝いたします。

さらに、本論文の執筆にあたり、ご親切なご助言をいただきました、広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻 谷本能文教授、金沢大学大学院自然科学研究科（生命系「薬」）生命科学専攻分子作用学講座 高荷昌子助教授に感謝いたします。

また、お忙しい中 X 線結晶構造解析の測定をお引き受け下さった株式会社東レリサーチセンター 鳥海美晴研究員に深く感謝いたします。

貴重な合成化合物ならびに優れた修士論文を残して下さった深川智義氏をはじめ生理活性物質科学講座の皆様に深く感謝いたします。

最後に、本研究をすすめることに対してご理解、ご了承くださった株式会社東レリサーチセンター 石田英之代表取締役副社長（研究部門長）、須志田一義理事（無機分析化学研究部長）、西大路宏無機分析化学第 1 研究室長ならびに無機分析化学研究部の皆様に心より感謝いたします。