

蛍光性温度センサーの発光部位を指向した アミノキノキサリン類の合成と分光学的特性評価

松村 有里子^{*1}, 江本 正太郎^{*2}, 森田 菜津美^{*3}・栗田 恵輔^{*4}

Synthesis of Aminoquinoxaline Derivatives and Evaluation of Their Photophysical Properties as Fluorophores for Fluorescent Thermosensors

Yuriko MATSUMURA^{*1}, Shotaro EMOTO^{*2}, Natsumi MORITA^{*3}, Keisuke KURITA^{*4},

ABSTRACT : Three kinds of 6-aminoquinoxalines bearing 4'-substituted phenyl group, two kinds of 1,4-benzoxazine-fused 8-aminoquinoxalines, and 1,4-benzothiazine-fused 8-aminoquinoxaline were synthesized as a fluorophore for fluorescent thermosensors. All of the aminoquinoxalines showed polarity-sensitive fluorescence and linear relationship between the fluorescence maximum wavelength and dielectric constant of the solvent. These findings suggest that they were applicable as a fluorophore for fluorescent thermosensors and 1,4-benzothiazine-fused 8-aminoquinoxaline was the most suitable of the six compounds.

Keywords : fluorescent thermosensor, quinoxaline derivative, fluorescent characteristics

(Received September 22, 2010)

1. はじめに

生命現象の維持には無数の化学反応が係っており、その重要な因子の一つとして「温度」が考えられることから、最近、温度を測定対象とする蛍光性センサーに注目が集まっている。実際、正常細胞より癌細胞の方が細胞内の反応の活性が高く、熱生成が大きい事が知られている^{1,2)}。しかし、細胞は 10^{-6} ~ 10^{-4} m ほどの極めて小さいサイズであるため、これまでに開発された既存の温度計では細胞内の温度を測定する事は困難である。そこで注目されるのが分子サイズオーダーの蛍光性センサーである。

一般に蛍光性センサーとは、ある特定の金属イオンやアニオン、pH等の化学的刺激、または熱等の物理的刺激に応答して蛍光挙動（蛍光波長や蛍光強度）を変化させる物質のことであり、電子移動やエネルギー移動による消光を利用した有機色素系センサーや、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) 過程を制御することで蛍光挙動を変化させるセンサーに関する研究例が最も多い。特に、温度を対象とした有機色素系センサーとしてピレン分子のエキシマー発光を利用したセンサーが報告され

て以来³⁾、ペリレンとジメチルアミノベンゼンとのエキサイプレックス発光を利用したセンサー⁴⁾ や金属イオンやアニオン等のイオン種を用いて蛍光強度を変化させるセンサー⁵⁾、 β -シクロデキストリンとジメチルアミノベンゾニトリルとの包摂化合物を利用して蛍光強度を変化させるセンサー⁶⁾が開発されてきている。しかし、これらのセンサーは有機溶媒中でしか機能を示さないだけでなく、温度変化に対する蛍光特性の変化が小さいためにわずかな温度変化をとらえることが困難であるという欠点がある。

そこで考案されたのが感温部位と発光部位とを分離する概念である (Figure 1)⁷⁾。①外部からの温度情報をまず感温部位が認識して②発光部位である蛍光団が認識可能な情報（例えば極性の変化）に変換する。③その情報を蛍光団に伝達して④発光部位からの発光挙動が変化する設計になっており、温度の変化を発光挙動の変化として出力する分子サイズの温度センサーとなる。感温部位には水溶液中において相転移温度以下の温度では水とに

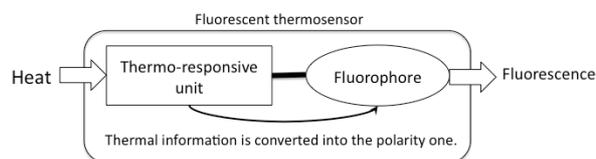


Figure 1. Concept of the fluorescent thermosensor based on the thermo-responsive unit and fluorescence unit.

^{*1}: 物質生命理工学科助教 (matsumura@st.seikei.ac.jp)

^{*2}: 工学研究科修士

^{*3}: 物質生命理工学科卒業生

^{*4}: 物質生命理工学科客員教授 (kurita@st.seikei.ac.jp)

より水に溶解しているが、それ以上の温度になると脱水和が起こり疎水性相互作用により不溶化する性質を有する感熱応答性高分子を用い、発光部位には位置する場の極性や親・疎水性の変化により蛍光挙動（発光強度・発光波長）を変化させる蛍光分子を用いることで水中で機能する蛍光性温度センサーの開発が可能となる。この概念を用いて水温が一定の温度以上に高くなると発光強度が著しく増加するセンサー⁸⁾や特定の温度領域のみで発光するセンサー⁹⁾が報告されている。しかし、これまでのところ蛍光波長を変化させる蛍光性温度センサーの報告例はない。

これまでに筆者らは、2,3-ジモルホリノ-6-アミノキノキサリン(Qx)が媒体の比誘電率(ϵ_r)が低下するとともに蛍光極大波長(λ_{Fl})が短波長側にシフトし、 ϵ_r と λ_{Fl} との間に一次の相関関係があることを見出し、Qxに重合性の官能基を導入したQxAlaMAを感熱応答性高分子と連結させることで、温度変化にตอบสนองして発光色の変化する蛍光性温度センサーを開発した¹⁰⁾(Figure 2)。

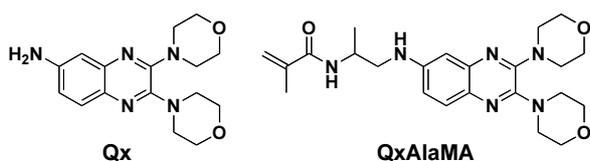


Figure 2. Chemical structures of Qx and QxAlaMA.

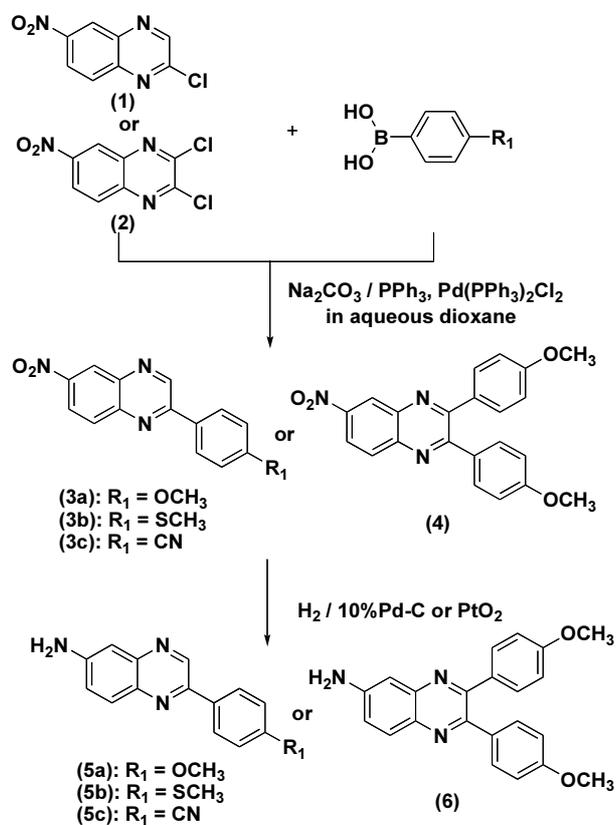
そこで本研究では、より長波長側に発光帯をもつ発光部位として、2位または2,3位に置換アリアル基を有する6-アミノキノキサリン類と1,4-ベンゾオキサジンまたは1,4-ベンゾチアジン縮環8-アミノキノキサリン類を合成し、それらの分光学的特性を評価するとともに蛍光性温度センサーの発光部位としての有用性を検討した。

2. 結果と考察

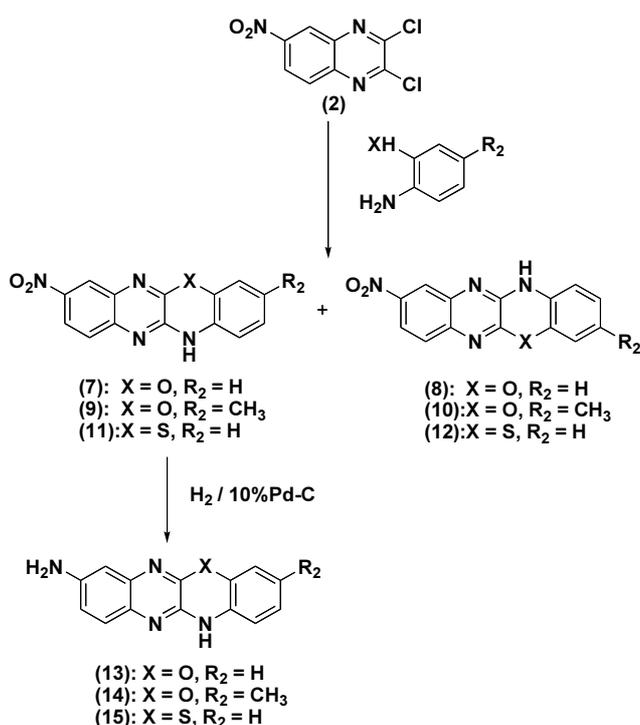
2-1. 蛍光性キノキサリン類の合成

2位または2,3位に置換フェニル基を有する6-アミノキノキサリン類(5a-c, 6)は、既存の方法で合成した化合物1¹¹⁾または2¹²⁾に鈴木-宮浦カップリング法を用いることで置換フェニルボロン酸と反応させて6-ニトロキノキサリンの2位または2,3位に置換フェニル基を導入した化合物(3a-c, 4)を得た後、10%パラジウム炭素または酸化白金を触媒として用いて水素添加することにより合成した(Scheme 1)。しかし化合物5bは、反応時間や触媒を変化させても6位のニトロ基がアミノ基まで完全に還元されず多数の中間体が混在した状態で得られ、単離することができなかった。

次に1,4-ベンゾオキサジンまたは1,4-ベンゾチアジン縮環8-アミノキノキサリン(13-15)は、化合物2と対応するアミノフェノールまたはアミノチオフェノールを反応させて1,4-ベンゾオキサジンまたは1,4-ベンゾチアジン



Scheme 1



Scheme 2

縮環 8-ニトロキノキサリン類(**7,9,11**)を合成した後、10%パラジウム炭素触媒存在下で水素添加を行うことで合成した(Scheme 2)。1段階目の反応において、いずれの化合物もわずかではあるが構造異性体(**8,10,12**)の存在が確認された。また、化合物**9**のX線結晶構造解析の結果より、キノキサリン環とベンゼン環が同一平面上にあることがわかった(Figure 3, Table 1)。このことは、 π 電子がキノキサリン環とベンゼン環上に広く非局在化しており、置換基の電子供与能を変化させてプッシュプル型の分子とすることで QxAlaMA より長波長側で溶媒の極性の変化により蛍光波長の変化する蛍光性分子の合成が可能であることを示唆している。

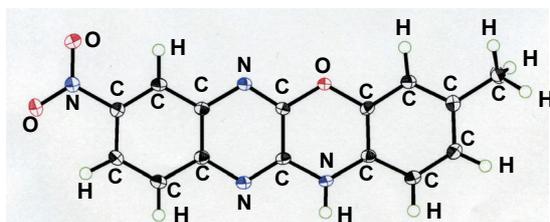


Figure 3. ORTEP drawing of compound **9**.

Table 1 Crystallographic data for compound **9**

Formula	$C_{15}H_{10}N_4O_3$
M	294.27
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca(#61)
$a/\text{\AA}$	6.9659(2)
$b/\text{\AA}$	12.4012(5)
$c/\text{\AA}$	29.5788(13)
$V/\text{\AA}^3$	2555.2(2)
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.052
wR_2	0.139

2-2. 蛍光性キノキサリン類の分光学的特性評価

感温部位と発光部位を分離した分子設計に基づく蛍光性温度センサーは、熱刺激による感温部位の形態変化により誘起される親・疎水性変化を蛍光団が感知することで機能することから、発光部位には溶媒の極性と発光特性との間に何らかの相関関係を有することが必要である。以下に化合物**5a, 5c, 6, 13-15**の吸収および蛍光特性を示す(Table 2)。

4'位にメトキシ基をもつ化合物**5a**は、DMF 中において 410 nm 付近に第一吸収帯(λ_{abs})をもつ吸収スペクトルを示し、メタノール中において 450–600 nm 付近に振動構造のないブロードな蛍光スペクトルを示した(Figure 4)。4'位のメトキシ基が電子求引性のシアノ基になると(化合物**5c**) λ_{abs} は 14 nm 長波長側へシフトし、蛍光極大

波長(λ_{fl})は 4 nm 長波長側にシフトした。化合物**5a**の3位にメトキシフェニル基が導入されても(化合物**6**)、吸収および蛍光スペクトルに大きな変化はなく、蛍光強度が減少した。また、化合物**5a, 5c, 6**の蛍光量子収率(Φ_f)はそれぞれ 0.22, 0.12, 0.13 となり、QxAlaMA(0.66)ほど高い値とはならなかった。

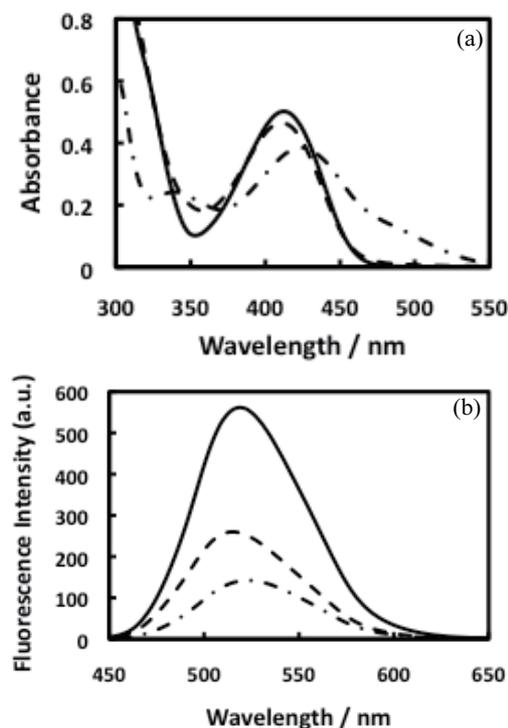


Figure 4. Absorption(a) and fluorescence spectra(b) of 6-aminoquinoxaline derivatives (**5a, 5c, and 6**): **5a**(—), **5c**(---), and **6**(- · -); (a) $c = 40 \mu\text{M}$ in DMF and (b) $c = 4 \mu\text{M}$ in methanol.

1,4-ベンゾオキサジン縮環 8-アミノキノキサリン(**13**)は、THF 中において 411 nm に第一吸収帯をもつ吸収スペクトルと 482 nm に極大をもつブロードな蛍光スペクトルを示し、 Φ_f は 0.61 であった。3位にメチル基を有する化合物**14**の λ_{abs} と λ_{fl} はいずれも化合物**13**よりわず

Table 2 Absorption and fluorescence spectral data of aminoquinoxaline derivatives

Compound	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ (ϵ)	$\lambda_{\text{fl}} / \text{nm}$	Stoke's Shift	$\phi_f^{(1)}$
5a	410 (11100) ²⁾	519 ³⁾	-	0.22 ³⁾
5c	425 (9200) ²⁾	523 ³⁾	-	0.12 ³⁾
6	410 (11000) ²⁾	515 ³⁾	-	0.13 ³⁾
13	411 (8800) ⁴⁾	482 ⁴⁾	71	0.61 ⁴⁾
14	414 (9900) ⁴⁾	486 ⁴⁾	72	0.58 ⁴⁾
15	448 (13000) ⁴⁾	520 ⁴⁾	72	0.46 ⁴⁾
QxAlaMA ⁵⁾	395 (8300) ³⁾	508 ³⁾	113	0.36 ³⁾

1) The value (0.27) for anthracene in ethanol was used as the standard.

2) In DMF.

3) In methanol.

4) In THF.

5) Ref. 10).

かに長波長側に位置するものの Φ_f は0.58となり3位のメチル基はスペクトル特性に影響を与えないことがわかる。一方、5位の酸素原子が硫黄原子になると(化合物 **15**)、 λ_{abs} と λ_{fl} はそれぞれ 448 nm および 520 nm と化合物 **13** より長波長側にスペクトルを示した。一般に硫黄原子は蛍光性を減弱させることが知られているが^{13,14}、化合物 **15** の Φ_f は0.46 と化合物 **13** に比べわずかに低い値になったことは興味深い。

合成した6種のアミノキノキサリン類の λ_{fl} は、いずれも種々のアルコール溶媒中で溶媒の比誘電率(ϵ_r)が19.92(イソプロパノール)から55.61(水-メタノール混合溶媒(1/1))まで増加すると短波長側にシフトする性質を有した(Figure 5)。 λ_{fl} と溶媒の比誘電率(ϵ_r)との間の関係式を最小二乗法により求めたところ、

$$\mathbf{5a}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.3398\epsilon_r + 507.22 \quad (r = 0.994) \quad (1)$$

$$\mathbf{5c}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.3310\epsilon_r + 511.64 \quad (r = 0.999) \quad (2)$$

$$\mathbf{6}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.3161\epsilon_r + 504.10 \quad (r = 0.998) \quad (3)$$

$$\mathbf{13}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.2523\epsilon_r + 505.24 \quad (r = 0.996) \quad (4)$$

$$\mathbf{14}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.2598\epsilon_r + 508.57 \quad (r = 0.999) \quad (5)$$

$$\mathbf{15}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.2476\epsilon_r + 534.46 \quad (r = 0.995) \quad (6)$$

となり、一次の相関関係が見られた。しかし、このことに対する理論的な根拠は今のところ不明である。以上より合成した6種のアミノキノキサリン類はいずれも蛍光性センサーの蛍光部位になり得ることが示唆された。

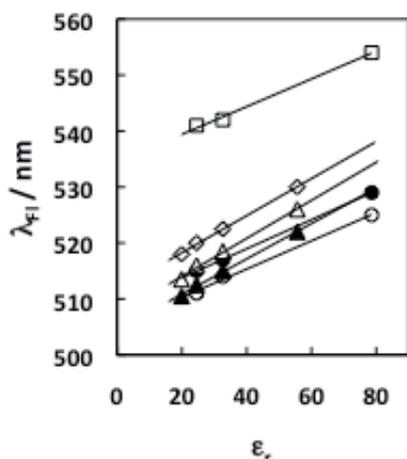


Figure 5. Plots of λ_{fl} of compound **5a**(Δ), **5c**(\diamond), **6**(\blacktriangle), **13**(\circ), **14**(\bullet), **15**(\square) as a function of dielectric constant(ϵ_r) of the solvent.

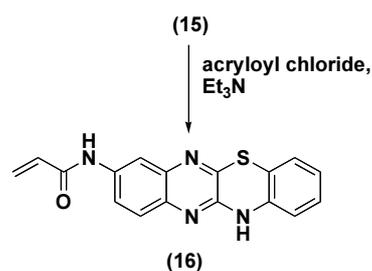
2-3. 蛍光性温度センサーの発光部位としての評価

合成した6種のアミノキノキサリン類の中で、1,4-ベンゾチアジン縮環 8-アミノキノキサリン(**15**)が最も長波長側に吸収および蛍光スペクトルを示し、蛍光量子収率が高く、蛍光極大波長と溶媒の比誘電率との間に1次の相関関係を有することから、化合物 **15** を発光部位として

もつ蛍光性温度センサーを合成し、その蛍光特性を評価することで蛍光性温度センサーの発光部位になり得るか評価した。蛍光性温度センサーの感温部位には、汎用の感熱応答性高分子であるポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAM)を用いることとした。

2-3-1. 蛍光性温度センサーの合成

化合物 **15** と NIPAM ユニットを連結するために、化合物 **15** にトリエチルアミン存在下で塩化アクリロイルを反応させることにより重合性の官能基を導入した化合物 **16** を合成した(Scheme 3)。



Scheme 3

蛍光性温度センサー(poly(**16-co-NIPAM**))は、感温部位の感熱応答性を保持するために化合物 **16** の仕込み組成を感温部位に対して0.1 mol%となるように調整して、ラジカル重合法により合成した。メタノール中での吸光度より求めた poly(**16-co-NIPAM**)における **16** の含量は、NIPAM 660 ユニットに対して1ユニットであった。

2-3-2. 蛍光性温度センサーの特性評価

蛍光性温度センサーpoly(**16-co-NIPAM**)の蛍光特性を評価するのに先立ち、化合物 **16** の吸収および蛍光特性の評価を行った。化合物 **16** は THF 中において 434 nm ($\epsilon=5700$)に第一吸収帯をもつ吸収スペクトルと、514 nm 付近に極大をもつ蛍光スペクトルを示し、いずれのスペクトルも化合物 **15** より短波長側に位置した。これは、化合物 **15** の8位が電子供与性のアミノ基であるのに対し、化合物 **16** ではアミド結合となるため窒素原子の非共有電子対の電子供与能が低下したためと考えられる。また、蛍光量子収率は0.37と化合物 **15** よりわずかに低い値となるものの、(7)式に示すように λ_{fl} と溶媒の比誘電率(ϵ_r)との間の相関関係は保持されていた。

$$\mathbf{16}: \lambda_{\text{fl}} [\text{nm}] = 0.2221\epsilon_r + 527.77 \quad (r = 0.994) \quad (7)$$

次に化合物 **16** が感温部位の感熱応答性に与える影響について検討した。poly(**16-co-NIPAM**)水溶液の600 nmにおける透過率は、液温を上昇させると32°C(LCST; Lower Critical Solution Temperature)以上で低下し、PNIPAMと同様の変化を示した(Figure 6, open symbol)。このことからpoly(**16-co-NIPAM**)の感熱応答性に化合物

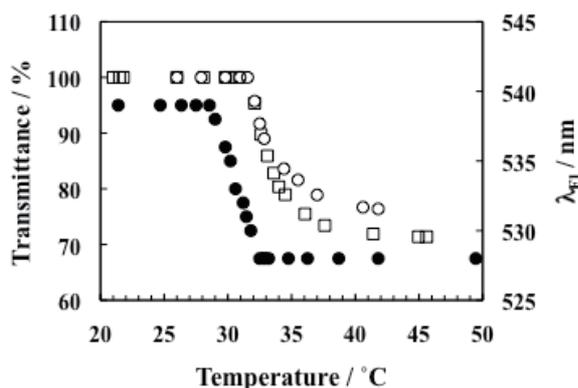


Figure 6. Transmittance at 600 nm (open symbols) and fluorescence λ_{FI} (solid symbols) of 0.01 w/v% aqueous solution of polymers as a function of temperature: PNIPAM (□) and poly(**16-co**-NIPAM) (○, ●); λ_{ex} : 451 nm.

16 導入の影響がないことがわかる。この水溶液を 451 nm の光で励起したところ、化合物 **16** 由来のブロードな蛍光スペクトルを示した。液温を上昇させると LCST 付近の 30–32°C で λ_{FI} は急激に短波長シフトした(Figure 6, full symbol)。この短波長シフトは、NIPAM ユニットの熱相転移により **16** ユニット近傍の極性が低下したことを反映しているものであり、感温部位と発光部位を分離した概念に基づく蛍光性温度センサーとして機能していることが示唆される。蛍光性温度センサーとしての感度を 1°C の温度上昇により 3%以上の蛍光波長の変化が認められる温度領域を感知可能な温度範囲と定義すると、poly(**16-co**-NIPAM)は、28.5–32.5°C で機能し、この温度範囲において 1°C あたりの波長変化が 2.8 nm である蛍光性温度センサーであることがわかった。

3. 総括

蛍光性温度センサーの発光部位として、置換フェニル基を有する 3 種の 6-アミノキノキサリン、2 種の 1,4-ベンゾキサジン縮環 8-アミノキノキサリン、1 種の 1,4-ベンゾチアジン縮環 8-アミノキノキサリンを合成した。いずれの化合物も QxAlaMA より長波長側に吸収および蛍光スペクトルを示し、 λ_{FI} と ϵ_r の間には 1 次の相関関係があった。その中でも化合物 **15** が最も長波長側に位置することがわかった。今回合成した蛍光性温度センサー(poly(**16-co**-NIPAM))は、28.5–32.5°C の範囲において 2.8 nm/°C の変化率で機能するセンサーであることがわかった。

4. 実験方法

4-1. 用いた試薬と測定装置

融点は Mel-Temp apparatus を用いて測定した。赤外吸収スペクトルは、JASCO FT/IR-230 Fourier Transform Infrared Spectrometer を、紫外可視吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルは、それぞれ恒温セルホルダー付きの JASCO V-550 UV/VIS Spectrophotometer および JASCO FP-777 Spectrofluorometer を用いて行った。¹H-NMR スペクトルは JEPL LNM-LA400D FT-NMR Spectrometer を用いて測定し、Me₄Si を内部標準として用いた。元素分析は Perkin Elmer 2400 Series II CHNS/O を用いて行った。温度測定はクロメル-アルメル熱電対を用いて行った。

4-2. 合成方法

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン(1)の合成¹¹⁾

2-ヒドロキシキノキサリン(4.40 g, 30 mmol)に氷浴中で濃硫酸(51 mL)を加えた後、硝酸カリウム(3.31 g, 30 mmol)を 30 分間かけて少しずつ加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷(300 g)に注ぎ入れ、析出した固体を濾過して得た後、水で洗浄し、酢酸から再結晶することで淡黄色の針状結晶として 2-ヒドロキシ-6-ニトロキノキサリン(4.86 g, 85%)を得た。次に、2-ヒドロキシ-6-ニトロキノキサリン(3.98 g, 20.8 mmol)を無水ジオキサンと無水 DMF の混合溶媒(20/1, 84 mL)に溶解し、氷浴中で塩化チオニル(15 mL, 209 mmol)を滴下した後、90°C で 25 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷冷して析出した固体を濾取することで目的化合物(**1**)を淡黄色の針状結晶(2.82 g, 64%)として得た。mp: 199°C(decomp.); ¹H-NMR(δ , CDCl₃, 400 MHz): 8.20 (1H, d, J = 9.2 Hz, C₈-H), 8.60 (1H, dd, J = 2.4 and 9.2 Hz, C₇-H), 8.95 (1H, s, C₃-H), and 9.04 ppm (1H, d, J = 2.4 Hz, C₅-H); IR(KBr): 3052(ν_{C-H}), 1527 and 1354 (ν_{NO_2}), and 743 cm⁻¹(ν_{C-Cl}).

2,3-ジモルホリノ-6-ニトロキノキサリン(2)の合成¹²⁾

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(5 g, 33 mmol)とシュウ酸二水和物(15 g, 166 mmol)を乳鉢で均一に混合した後、160°C で 3 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、3M 塩酸水溶液(8 mL)を加えて濾過した後、残渣を水(50 mL×3)とメタノール(50 mL)で洗浄して、水から再結晶することで 1,4-ジヒドロ-6-ニトロキノキサリン-2,3-ジオンを褐色粉末(5.9 g, 87%)として得た。次に 1,4-ジヒドロ-6-ニトロキノキサリン-2,3-ジオン(4 g, 19 mmol)を乾燥ジオキサンと乾燥 DMF の混合溶媒(6/1, 70 mL)に溶解した後、氷浴中で塩化チオニル(12 mL, 167 mmol)を滴下して 110°C で 3 時間加熱還流した。反応溶液を室温ま

で冷却して減圧留去した後、残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶解して水(100 mL×3)と飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した後ヘキサンから再結晶して目的化合物(2)を白色固体(3 g, 63%)として得た。mp: 151-153°C; ¹H-NMR(δ, CDCl₃, 400 MHz): 8.21(1H, d, *J* = 9.3 Hz, C₃-H), 8.60(1H, dd, *J* = 2.4 and 9.3 Hz, C₇-H), and 9.84 ppm(1H, d, *J* = 9.3 Hz, C₅-H); IR(KBr): 3057(ν_{C-H}), 1527 and 1356(ν_{NO₂}), 917 and 833(γ_{C-H}), and 741 cm⁻¹(ν_{C-Cl}).

2-または 2,3-ビス(4'-置換フェニル)-6-ニトロキノキサリンの合成

代表例：2-(4'-メトキシフェニル)-6-ニトロキノキサリン(3a)の合成

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン(1)(421 mg, 2.0 mol) と *p*-メトキシフェニルボロン酸(336 mg, 2.2 mmol), ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(74 mg, 0.1 mmol), トリフェニルホスフィン(52 mg, 0.2 mmol)にジオキサン(20 mL)と 2M 炭酸ナトリウム水溶液(2 mL)を加え 17 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別し、残渣をクロロホルム(150 mL)に溶解して水(100 mL×3)と飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して目的化合物(3a)を黄色固体(472 mg, 84%)として得た。mp: 236°C(decomp.); ¹H-NMR(δ, CDCl₃, 400 MHz): 3.93(3H, s, CH₃), 7.12(2H, d, *J* = 8.8 Hz, C₃-H and C₅-H), 8.23(2H, d, *J* = 8.8 Hz, C₂-H and C₆-H), 8.26(1H, d, *J* = 8.8 Hz, C₈-H), 8.54(1H, dd, *J* = 2.9 and 8.8 Hz, C₇-H), 9.00(1H, d, *J* = 2.9 Hz, C₅-H), and 9.46 ppm(1H, s, C₃-H); IR(KBr): 3053 and 2901(ν_{C-H}), 1523 and 1341(ν_{NO₂}), 1256 and 1028(ν_{C-O}), and 833 cm⁻¹(γ_{C-H}); *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₁N₃O₃ · 0.05H₂O: C, 63.85; H, 3.97; N, 14.89. Found: C, 63.59; H, 3.90; N, 14.84.

2-(4'-メチルチオフェニル)-6-ニトロキノキサリン(3b): 収率 67%; mp: 232°C; ¹H-NMR(δ, CDCl₃, 400 MHz): 2.59(3H, s, CH₃), 7.44(2H, d, *J* = 8.7 Hz, C₃-H and C₅-H), 8.22(2H, d, *J* = 8.7 Hz, C₂-H and C₆-H), 8.26(1H, d, *J* = 9.2 Hz, C₈-H), 8.55(1H, dd, *J* = 2.4 and 9.2 Hz, C₇-H), 9.01(1H, d, *J* = 2.4 Hz, C₅-H), and 9.47 ppm(1H, s, C₃-H); IR(KBr): 3053 and 2923(ν_{C-H}), 1548 and 1341(ν_{NO₂}), 1411, 1296 and 670(ν_{S-C}), and 824 cm⁻¹(γ_{C-H}); *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₁N₃O₂S · 0.6H₂O: C, 58.47; H, 3.99; N, 13.64. Found: C, 58.74; H, 4.07; N, 13.41.

2-(4'-シアノフェニル)-6-ニトロキノキサリン(3c): 収率 55%; mp: 254-256°C; ¹H-NMR(δ, CDCl₃, 400 MHz): 7.91(2H, d, *J* = 8.4 Hz, C₂-H and C₆-H), 8.33(1H, d, *J* = 9.2

Hz, C₈-H), 8.40(2H, d, *J* = 8.4 Hz, C₃-H and C₅-H), 8.60(1H, dd, *J* = 2.6 and 9.2 Hz, C₇-H), 9.07(1H, d, *J* = 2.6 Hz, C₅-H), and 9.52 ppm(1H, s, C₃-H); IR(KBr): 3060 and 2924(ν_{C-H}), 2228(ν_{C-N}), 1534 and 1350(ν_{NO₂}), and 848 cm⁻¹(γ_{C-H}); *Anal.* Calcd for C₁₅H₈N₄O₂ · 0.4H₂O: C, 63.56; H, 3.13; N, 19.77. Found: C, 63.37; H, 2.89; N, 19.85.

2,3-ジ(4'-メトキシフェニル)-6-ニトロキノキサリン(7):

収率 63%; mp: 151-153°C; ¹H-NMR(δ, CDCl₃, 400 MHz): 3.86(6H, s, CH₃), 6.89-6.92 (4H, m, C₃-H and C₅-H), 7.54-7.58 (4H, m, C₂-H and C₆-H), 8.22(1H, d, *J* = 9.4 Hz, C₈-H), 8.48(1H, dd, *J* = 2.6 and 9.4 Hz, C₇-H), and 9.01 ppm(1H, d, *J* = 2.6 Hz, C₅-H); IR(KBr): 3064(ν_{C-H}), 1523 and 1341(ν_{NO₂}), 1248 and 1028(ν_{C-O}), and 841 cm⁻¹(γ_{C-H}); *Anal.* Calcd for C₂₂H₁₇N₃O₄ · 0.3H₂O: C, 67.27; H, 4.52; N, 10.70. Found: C, 67.31; H, 4.38; N, 10.41.

2-または 2,3-ビス(4'-置換フェニル)-6-アミノキノキサリンの合成

代表例：2-(4'-メトキシフェニル)-6-アミノキノキサリン(4a)の合成

10%パラジウム炭素(30 mg)に無水 THF (10 mL)を加え水素雰囲気下で 30 分間前還元した後、2-(4'-メトキシフェニル)-6-ニトロキノキサリン(3a) (101 mg, 0.34 mmol)の無水 THF 溶液を加え 30 分間水素添加を行った。触媒を濾別して溶媒を減圧留去した後、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 1)により精製し、目的化合物(4a)を黄色固体(15 mg, 17%)として得た。mp: 198°C(decomp.); ¹H-NMR(δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 3.84(3H, s, NH₂), 6.94(1H, d, *J* = 2.3 Hz, C₅-H), 7.09(2H, d, *J* = 8.8 Hz, C₃-H and C₅-H), 7.23(1H, dd, *J* = 2.3 and 9.0 Hz, C₇-H), 7.75(1H, d, *J* = 9.0 Hz, C₈-H), 8.16(2H, d, *J* = 8.8 Hz, C₂-H and C₆-H), and 9.21 ppm(1H, s, CH₃); IR(KBr): 3646 and 3336(ν_{N-H}), 3062(ν_{C-H}), 1233 and 1021(ν_{C-O}), and 837 cm⁻¹(γ_{C-H}).

2-(4'-シアノフェニル)-6-アミノキノキサリン(4c): 収率 quant.; mp: 232°C(decomp.); ¹H-NMR(δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.94 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, C₅-H), 7.28(1H, dd, *J* = 2.4 and 8.7 Hz, C₇-H), 7.80-7.86(2H, m, C₂-H and C₆-H), 7.96-7.99(2H, m, C₃-H and C₅-H), 8.39(1H, d, *J* = 8.7 Hz, C₈-H), 9.33 ppm(1H, s, C₃-H); IR(KBr): 3418(ν_{N-H}), 2222(ν_{C-N}), 1621(δ_{N-H}), and 828 cm⁻¹(γ_{C-H}).

2,3-ジ(4'-メトキシフェニル)-6-アミノキノキサリン(6):

収率 quant.; ¹H-NMR(δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 3.77(6H, s, CH₃), 6.05(2H, s, NH₂), 6.87-6.92(4H, m, C₃-H and C₅-H), 6.94(1H, d, *J* = 2.5 Hz, C₅-H), 7.22(1H, dd, *J* = 2.5 and 8.9 Hz, C₇-H), 7.31-7.38(4H, m, C₂-H and C₆-H), and 7.44

ppm(1H, d, $J = 8.9$ Hz, C₈-H); IR(KBr): 3438 and 3378($\nu_{\text{N-H}}$), 1606($\delta_{\text{N-H}}$), 1295($\nu_{\text{C-N}}$), 1244 and 1026($\nu_{\text{C-O}}$), and 835 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

1,4-ベンゾオキサジンまたは 1,4-ベンゾチアジン縮環 8-ニトロキノキサリンの合成

代表例: 8-ニトロ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(7)の合成

アルゴン雰囲気下で、2,3-ジクロロ-6-ニトロキノキサリン(2) (245 mg, 10. mmol)と 2-アミノフェノール(110 mg, 1.0 mmol)を無水 DMF 中、炭酸カリウム(210 mg, 1.5 mmol)存在下で 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (130 mL)に溶解し飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒: トルエン: 酢酸エチル = 7: 1)で精製することで目的化合物(7)を黄色固体(56 mg, 20%)として得た。また、構造異性体である 8-ニトロ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(8)を黄色固体(8 mg, 3%)として得た。(7) mp: 350°C (decomp.); ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₂-H), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₁-H), 6.95 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, C₃-H), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, C₄-H), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₁₀-H), 8.11 (1H, dd, $J = 2.3$ and 8.8 Hz, C₉-H), 8.15 (1H, s, C₇-H), and 11.1 ppm (1H, s, N₁₂-H); IR (KBr): 1515 and 1355(ν_{NO_2}), 1080($\nu_{\text{C-O}}$), and 744 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$); Anal. Calcd for C₁₄H₈N₄O₃ · 0.49H₂O: C, 58.17; H, 3.13; N, 19.38. Found: C, 58.34; H, 2.69; N, 19.02. (8) mp: 350°C (decomp.); ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, C₃-H), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, C₂-H), 6.95 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, C₄-H), 6.97 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, C₁-H), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₁₀-H), 8.00 (1H, dd, $J = 2.6$ and 8.8 Hz, C₉-H), 8.07 (1H, s, C₇-H), and 10.9 ppm (1H, s, NH); IR (KBr): 1516 and 1343(ν_{NO_2}), 1080($\nu_{\text{C-O}}$), 971 and 838 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

3-メチル-8-ニトロ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(9): 収率 10%; mp: 295-296°C; ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 2.18 (3H, s, CH₃), 6.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₁-H), 6.77 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, C₂-H), 6.80 (1H, s, C₄-H), 7.44 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, C₁₀-H), 8.09 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, C₉-H), 8.12 (1H, s, C₇-H), and 11.0 ppm (1H, s, NH); IR (KBr): 1518 and 1335(ν_{NO_2}), 1101($\nu_{\text{C-O}}$), 965 and 810 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$); Anal. Calcd for C₁₅H₁₀N₄O₃ · 0.03H₂O: C, 61.22; H, 3.43; N, 19.04. Found: C, 61.11; H, 3.44; N, 19.04.

3-メチル-8-ニトロ-5H-12-オキサ-5,6,11-トリアザナフタセン(10): 収率 4%; mp: 300°C; ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 2.19 (3H, s, CH₃), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, C₃-H),

6.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, C₄-H), 6.81 (1H, s, C₁-H), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₁₀-H), 8.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₉-H), 8.06 (1H, s, C₇-H), and 10.8 ppm (1H, s, NH); IR (KBr): 1518 and 1342(ν_{NO_2}), 1080($\nu_{\text{C-O}}$), 972 and 813 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

8-ニトロ-12H-5-チア-6,11,12-トリアザナフタセン (11): 収率 85%; mp: 327°C (decomp.); ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₂-H), 6.91 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₁-H), 7.06 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, C₃-H and C₄-H), 7.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, C₁₀-H), 8.11 (1H, dd, $J = 2.7$ and 9.0 Hz, C₉-H), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, C₇-H), and 10.8 ppm (1H, s, NH). IR (KBr): 3374 and 3311($\nu_{\text{N-H}}$), 1616($\delta_{\text{N-H}}$), 1543 and 1350(ν_{NO_2}), 833 and 742 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$); Anal. Calcd for C₁₄H₈N₄O₂S: C, 56.75; H, 2.72; N, 18.91. Found: C, 56.88; H, 2.47; N, 18.68.

8-ニトロ-5H-12-チア-5,6,11-トリアザナフタセン(12): 収率 12%; mp: 320°C; ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, C₂-H and C₃-H), 7.08 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, C₁-H and C₄-H), 7.65 (1H, dd, $J = 2.3$ and 8.9 Hz, C₁₀-H), 8.00 (1H, dd, $J = 2.7$ and 8.8 Hz, C₉-H), 8.05 (1H, s, C₇-H), and 10.6 ppm (1H, s, NH); IR (KBr): 3377 and 3309($\nu_{\text{N-H}}$), 1617($\gamma_{\text{N-H}}$), 1522 and 1350(ν_{NO_2}), 831 and 742 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

1,4-ベンゾオキサジンまたは 1,4-ベンゾチアジン縮環 8-アミノキノキサリンの合成

代表例: 8-アミノ-12H-5-チア-6,11,12-トリアザナフタセン(15)の合成

10%パラジウム炭素(62 mg)に無水 THF (10 mL)を加え水素雰囲気下で 30 分間前還元した後、8-ニトロ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(7)(429 mg, 1.45 mmol)の無水 THF 溶液(200 mL)を加え 45 時間水素添加を行った。触媒を濾別して溶媒を減圧留去した後、クロロホルムから再結晶することにより目的化合物(15)を褐色固体(315 mg, 82%)として得た。mp: 326°C; ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 5.49 (2H, s, N₈-H), 6.60 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, C₄-H), 6.75 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, C₃-H), 6.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₁-H), 6.86 (1H, dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz, C₂-H), 6.97 (1H, dd, $J = 2.4$ and 8.8 Hz, C₉-H), 7.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₇-H), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, C₁₀-H), and 9.70 ppm (1H, s, N₁₂-H); IR(KBr): 3449 and 3339($\nu_{\text{N-H}}$), 1477 and 1301($\nu_{\text{C-N}}$), 917, 823, and 747 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$); Anal. Calcd for C₁₄H₁₀N₄S · 0.06H₂O: C, 63.14; H, 3.78; N, 21.04. Found: C, 62.88; H, 3.81; N, 20.95.

8-アミノ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(13): 収率 21%; mp: 267°C (decomp.); ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 5.37 (2H, s, N₈-H), 6.57 (1H, s, C₇-H), 6.71 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, C₁-H), 6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, C₁₀-H), 6.78 (1H, s, C₉-H), 6.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, C₂-H and C₃-H), 7.17 (1H, d, $J =$

= 8.5 Hz, C₄-H), and 9.92 ppm (1H, s, N₁₂-H); IR (KBr): 3301 and 3221($\nu_{\text{N-H}}$), 1199($\nu_{\text{C-O}}$), 824 and 746 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

3-メチル-8-アミノ-12H-5-オキサ-6,11,12-トリアザナフタセン(14): 収率 quant.; mp: 306-307°C; ¹H-NMR (δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 2.15 (3H, s, CH₃), 5.33 (2H, s, N₈-H), 6.55 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, C₇-H), 6.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, C₂-H), 6.69 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C₄-H), 6.70 (1H, s, C₁-H), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.4 and 8.4 Hz, C₉-H), 7.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C₁₀-H), and 9.80 ppm (1H, s, N₁₂-H); IR (KBr): 3318 and 3216($\nu_{\text{N-H}}$), 2916($\nu_{\text{C-H}}$), 1200($\nu_{\text{C-O}}$), 858 and 830 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$).

8-(アクリロイル)アミノ-12H-5-チア-6,11,12-トリアザナフタセン(16)の合成

化合物 **15** (52 mg, 0.20 mmol)とトリエチルアミン(41 μL , 0.29 mmol)の無水 DMF 溶液(5 mL)に塩化アクリロイル(24 μL , 0.29 mmol)を加えて 8 時間室温で撹拌した。溶媒を減圧留去した後、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=2:1)で精製して目的化合物(**16**)を橙色固体(29 mg, 46%)として得た。mp: 287°C; ¹H-NMR(δ , DMSO-*d*₆, 400 MHz): 5.79(1H, dd, *J* = 1.8 and 10 Hz, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}$), 6.29(1H, dd, *J* = 2.0 and 17 Hz, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}$), 6.45(1H, dd, *J* = 10 and 17 Hz, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$), 6.83-6.85(2H, m, C₁-H and C₃-H), 7.04(2H, t, *J* = 7.6 Hz, C₂-H and C₄-H), 7.40(1H, d, *J* = 8.8 Hz, C₁₀-H), 7.63(1H, dd, *J* = 2.3 and 8.9 Hz, C₉-H), 8.03(1H, d, *J* = 2.2 Hz, C₇-H), 10.1(1H, s, N₁₂-H), and 10.3 ppm(1H, s, CONH); IR(KBr): 3282($\nu_{\text{N-H}}$), 3061 and 3005 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2956($\nu_{\text{C=O}}$), and 1678 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

poly(16-co-NIPAM)の合成

N-イソプロピルアクリルアミド(NIPAM; 280 mg, 5 mmol), 化合物 **16** (0.8 mg, 5 μmol), α,α' -アゾビスイソブチロニトリル(4.1 mg, 50 μmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した。反応溶液をガラス製のアンブルチューブに入れて 5°C で 30 分間窒素バブルを行った後、60°C で 8 時間重合を行った。氷冷した後、反応液をジエチルエーテル(200 mL)に注ぎ、溶解再沈操作を行うことで, poly(**16-co-NIPAM**)を 82%の収率で得た。

参考文献

- 1) J.E. Silva, *Physiol. Rev.*, **86**, 435 (2006).
- 2) M. Karnebogen, D. Singer, M. Kallerhoff, and R.-H. Ringert, *Thermochim. Acta*, **229**, 147 (1993).
- 3) J. Lou, T.A. Hatton, and P.E. Laibinis, *Anal. Chem.*, **69**, 1262 (1997).
- 4) N. Chandrasekharan and L.A. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9898 (2001).
- 5) M. Engeser, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, and D. Sacchi, *Chem. Commun.*, 1191 (1999).
- 6) I.D. Figueroa, M. El Baraka, E. Quiñones, and O. Rosario, *Anal. Chem.*, **70**, 3974(1998).
- 7) S. Uchiyama, Y. Matsumura, A.P. de Silva, and K. Iwai, *Anal. Chem.*, **75**, 5926(2003).
- 8) Y. Shiraishi, R. Miyamoto, and T. Hirai, *Langmuir*, **24**, 4273 (2008).
- 9) Y. Shiraishi, R. Miyamoto, X. Zhang, and T. Hirai, *Org. Lett.*, **9**, 3921 (2007).
- 10) Y. Matsumura and A. Katoh, *J. Lumin.*, **128**, 625 (2008).
- 11) D.W.Rangnekar and P.V.Tagdiwala, *Dyes and Pigments*, **7**, 445 (1986).
- 12) A. Katoh, M. Takahashi, J. Ohkanda, *Chem. Lett.*, **25**, 369 (1996).
- 13) L.D. Patsenker and Y.Y. Artyukhova, *J. Mol. Struct.*, **655**, 311 (2003).
- 14) N. Mizuyama, Y.Tominaga, S. Kohra, K. Ueda, S. Hirayama and Y. Shigemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 602 (2006)