

# ハロゲン置換インジルビンを用いた 新規化合物の合成

徳島県立城南高等学校応用数理科 3 年

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 岩本 | 秋貴 | 工藤 | 大河 |
| 佐中 | 大雅 | 吉本 | 訊  |

## 1.はじめに

藍染めの原料である藍の葉に含まれている代表的な色素に、インジゴという青色色素が存在している。また、藍の葉には、インジゴの構造異性体である赤色色素のインジルビンも微量に含まれていることが分かっている。ここで異性体とは分子組成が同じで構造が異なる化合物である。藍染めの際、鮮やかな青色のときと紫がかった染め物ができるときがあるのはこのインジルビンが原因であるとされている。先行研究においては、イサチンと酢酸インドキシルを原料に用いて、選択的にインジルビンを合成する研究が報告されている。

## 2.研究の目的

徳島県の古来の伝統文化に藍染めがあり、藍の葉に含まれているインジルビンに着目して研究を行った。先行研究においては、イサチンと酢酸インドキシルを原料として用い、選択的にインジルビンを合成する方法に関する報告がなされてきた。インジルビンは一般的に有機溶媒中で合成されることが多いが、水を溶媒とした温和な条件下においても合成可能であることが明らかとなっている。このような環境に配慮した手法は、従来の合成法に比べて安全性や持続可能性の面でも優れていると評価されている。私達はこれらの研究成果を活かしつつ、本研究を進めていくことにした。

## 3.準備物

### (1) 試薬

5-ハロゲン置換イサチン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素置換）、酢酸インドキシル、pH=1 緩衝液、テトラキスパラジウム(0)、フェニルボロン酸、テトラヒドロフラン、炭酸カリウム水溶液、酢酸、クロロホルム、アセトン、4-ジメチルアミノフェニルボロン酸、4-メトキシフェニルボロン酸、4-ニトロフェニルボロン酸、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸、アセトニトリル

### (2) 実験器具

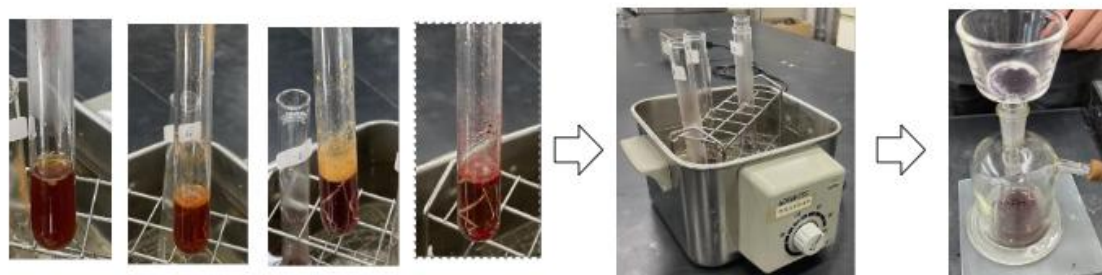
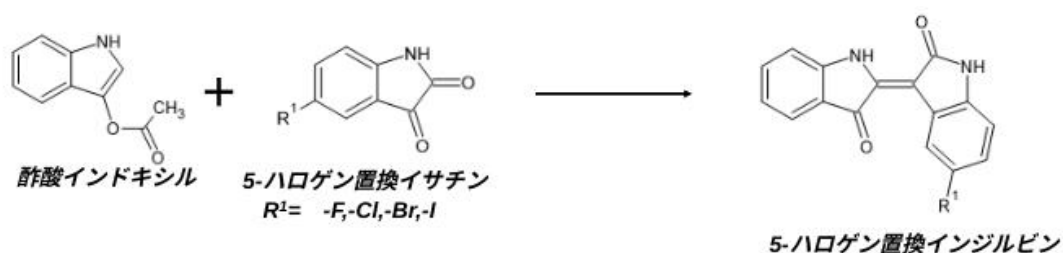
試験管、駒込ピペット、ウォーターバス、ブフナー漏斗、吸引瓶、TLC（薄層クロマトグラフィー）、ナス型フラスコ、紫外可視近赤外分光光度計 V-730DS (JASCO)、ガラスセル、サイクリックボルタンメトリ（CV）

## 4.実験1—①（5-ハロゲン置換インジルビンの合成）

### (1) プロセス

まず、5-ハロゲン置換インジルビンの合成について検討した。これは、先行研究において確立されたイ

ンジルビンの合成法が、ハロゲン置換イサチンを用いた場合でも適用可能であることを確認するためである。使用したハロゲン置換イサチンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素によってそれぞれ5位が置換されたものである。合成は次の手順で行った。



40 mmol の酢酸インドキシルに pH = 1 緩衝液 5 mL を加え、さらに 5-ハロゲン置換イサチンを加えて完全に溶解させた。その後、80 °C のウォーターバス中で 35 分間還流反応を行った。反応後は溶液を室温まで冷却し、吸引ろ過によって沈殿を回収した。

## (2) 結果と考察

反応中、溶液の色が明らかに変化する様子が観察された。これは、反応の進行に伴って反応物の性質が変化し、新たな生成物が形成されたことを視覚的に確認できることを意味している。色の変化は反応が実際に起こっている証拠であり、化学反応が定性的に進行していることを示唆している。

酢酸インドキシル + 5-ハロゲン置換イサチン ( $R^1 = -F, -Cl, -Br, -I$ ) → 5-ハロゲン置換インジルビン

| $R^1 = -F$ | $R^1 = -Cl$ | $R^1 = -Br$ | $R^1 = -I$ |
|------------|-------------|-------------|------------|
|            |             |             |            |
|            |             |             |            |
|            |             |             |            |

## 5.実験1—② (5-ヨードインジルビンを用いた新規化合物の合成)

### (1)プロセス

5-ヨードインジルビンを、ゼロ(0)価のパラジウム触媒、テトラキスパラジウム(0)のもとでフェニルボロン酸とクロスカップリング反応させると、右の構造式(Figure 1)で表される化合物を生じるはずである。ここで、5-ヨードインジルビンを用いるのは、クロスカップリング反応においてヨウ素置換ものが最も反応性が高いことが知られているからである。

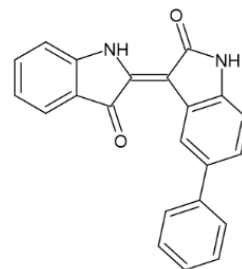


Figure 1 新規化合物

実験1—①で生成した5-ヨードインジルビンをテトラヒドロフラン5 mLに溶解させ、炭酸カリウム水溶液2 mL、パラジウム触媒、フェニルボロン酸5 mgを加えて溶解させ、70°Cのウォーターバス内にて30分間還流した。室温まで冷却した後、酢酸1 mLを加えて反応させた。反応前の物質と実験2で生成した物質をTLC(展開溶媒 クロロホルム:アセトン=5:1)により分析した。

### (2) 結果と考察

TLCの結果をFigure 2に示す。左から、新規化合物、新規化合物と5-ヨードインジルビンの混合物、5-ヨードインジルビンのスポットである。5-ヨードインジルビン( $R_f$ 値=0.36)と新規化合物( $R_f$ 値=0.40)の $R_f$ 値が異なっていることから、クロスカップリング反応が進行し、目的とする新規化合物(以下、「5-フェニルインジルビン」とする)が生成したと考えられる。

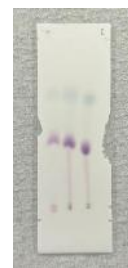


Figure 2 TLCの結果

## 6.実験2—① (5-(4'-置換-)フェニルインジルビンの合成)

実験1より、5-ヨードインジルビンとフェニルボロン酸のクロスカップリング反応により、5-フェニルインジルビンを合成することができた。本研究をさらに発展させるため、5-ヨードインジルビンと4-置換フェニルボロン酸を用いたクロスカップリング反応により、さらなる新規化合物として

- ・弱い電子吸引性基をもつ: 5-(4'-OCF<sub>3</sub>)フェニルインジルビン
- ・強い電子吸引性基をもつ: 5-(4'-NO<sub>2</sub>)フェニルインジルビン
- ・弱い電子供与性基をもつ: 5-(4'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニルインジルビン
- ・強い電子供与性基をもつ: 5-(4'-OCH<sub>3</sub>)フェニルインジルビン

を合成すると共に、サイクリックボルタンメトリーにおける電気化学的な特性を及び紫外可視吸収スペクトルにおける光学的な特性を明らかにし、置換基の電子的性質が分子の特性にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。

はじめに、5-ヨードインジルビンと4-置換フェニルボロン酸を用いたクロスカップリング反応により、5-(4'-NO<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニルインジルビン(Figure 3)を得た。

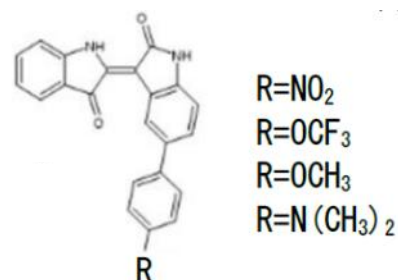


Figure 3 5-(4'-置換-)フェニルインジルビン

## 7.実験2—② (5-(4'-置換-)フェニルインジルビンの紫外可視吸収スペクトルの測定)

### (1)プロセス

実験2—①で合成した5-(4'-NO<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニルインジルビンの0.1 mmol/Lのアセトニトリル溶液を調整し、V-730DS (JASCO) により、紫外可視吸収スペクトルを測定した。測定は400～700 nmの範囲内で行い、視覚的に確認される色の違いが、分子構造に由来する吸光特性とどのように関連しているかを解析した。

### (2) 結果と考察—①

5-ヨードインジルビン、5-(4'-OCF<sub>3</sub>)フェニルインジルビン、5-(4'-NO<sub>2</sub>)フェニルインジルビンの紫外可視吸収スペクトル (Figure 4)

5-ヨードインジルビンは、可視光線領域の特定の範囲で強い吸収を示し、それに対応する補色が反射されることで、特有の赤紫系の色合いを呈していた。これは、分子内に導入されたヨウ素が、 $\pi$  共役系にある程度の電子的影響を与えていることに起因すると考えられる。

5-(4'-OCF<sub>3</sub>)フェニルインジルビンでは、吸収の程度が5-ヨードインジルビンに比べてやや弱く、色味もやや淡くなる傾向が確認された。トリフルオロメトキシ基は弱い電子吸引性を示すため、 $\pi$  電子系への影響は限定的であるが、吸収特性にはわずかな変化が見られた。これにより、見た目の色調にも微妙な変化が現れたと推測される。

ニトロ基は代表的な強い電子吸引性基であり、5-(4'-NO<sub>2</sub>)フェニルインジルビンでは吸収特性に大きな変化が認められた。分子全体が電子不足な状態になり、可視光の吸収挙動も変化していた。結果として、他の化合物とは異なる独特な色調を呈し、構造と光学特性の強い相関が確認された。

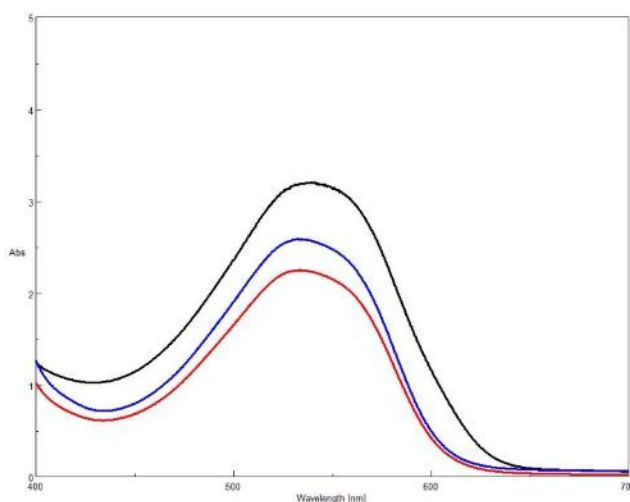


Figure 4

### (3) 結果と考察—②

5-ヨードインジルビン、5-(4'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニルインジルビン、5-(4'-OCH<sub>3</sub>)フェニルインジルビンの紫外可視吸収スペクトル (Figure 5)

ジメチルアミノ基は弱い電子供与性を有しており、5-(4'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニルインジルビンでは、吸収の様子が他の電子吸引性基を持つ化合物とは異なっていた。電子供与性により、分子の $\pi$  共役系に電子が流れ込みやすくなり、その結果、吸光特性が変化したと考えられる。色調も他の試料と明

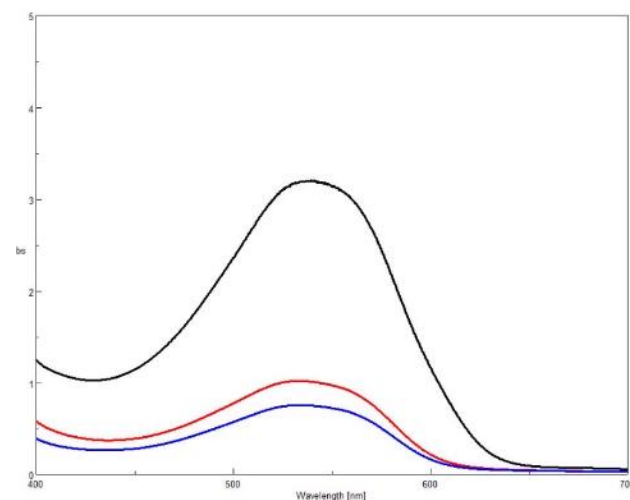


Figure 5

確に異なっていた。

メトキシ基は比較的強い電子供与性を持っており、5-(4'-OCH<sub>3</sub>) フェニルインジルビンでは、より顕著な吸収特性の変化が観察された。分子全体が電子豊富な状態となり、光の吸収と反射のバランスにも影響を与えていた。見た目の色も顕著に変化しており、電子供与性基による光学特性の制御が可能であることを示している。

#### (4) 結論

以上の結果をまとめた紫外可視吸収スペクトルを示す (Figure6) 5-フェニルインジルビン誘導体における 4 位置置換基の電子的性質は、吸光特性および色調に大きく影響を与えることが明らかとなった。特に、強い電子吸引性あるいは電子供与性をもつ置換基を導入することで、 $\pi$  共役系の電子分布が変化し、それが吸収スペクトルおよび呈色の違いとして現れる。よって、インジルビン骨格を基にした分子設計においては、電子的性質を持つ置換基の導入が、色調制御や光学材料への応用において極めて有効であると結論づけられる。

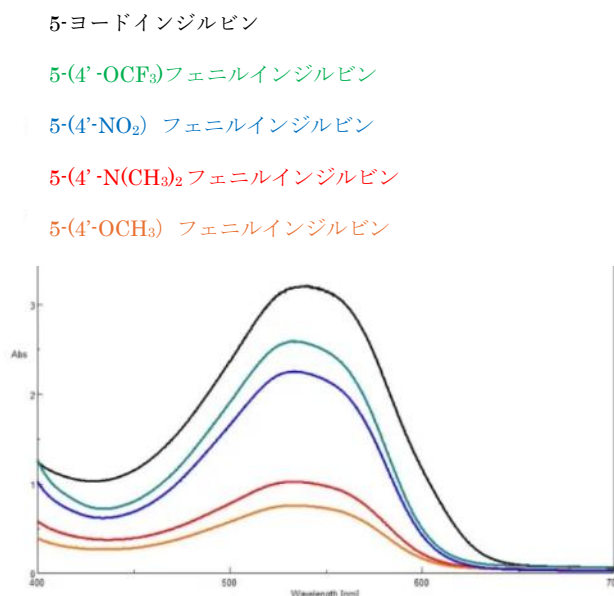


Figure 6

### 8. 実験 2 —③ (5-(4'-置換-)フェニルインジルビンのサイクリックボルタグラム)

#### (1) プロセス

はじめにインジルビンおよび 5-ヨードインジルビンを、続いて 5-(4'-置換-)フェニルインジルビンにおける電気化学的な評価を、静止溶液中の電極に電位を掃引した際に流れる電流を測定して得られる電流-電位曲線 (サイクリックボルタモグラム) の測定による酸化還元電位を検討した。

#### (2) 結果と考察 —①

無置換インジルビンの酸化ピーク電位 ( $E_{pa}$ ) は 1.192 V (vs Ag<sup>+</sup>/Ag) と非常に高い値を示した (Figure 7)。この結果は、インジルビン分子が電子を失いにくく、酸化されにくい性質を有していることを示唆している。インジルビンは芳香族骨格内に  $\pi$  共役系を有しているが、その電子密度は比較的低く、電子供与性に乏しい構造であると考えられる。

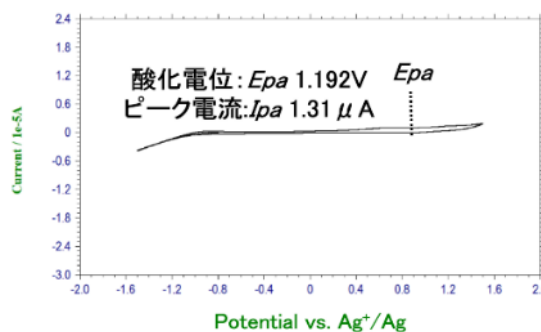


Figure 7 インジルビンのサイクリックボルタグラム



一方、5-ヨードインジルビンにおいては、酸化ピーク電位が 0.755 V (vs  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$ ) と、インジルビンに比して大きく低下した (Figure 8)。これは、ヨウ素原子がメソメリック効果 (+M 効果) を通じて電子を  $\pi$  系に供与し、全体として分子の電子密度が上昇した結果、電子を放出しやすくなった、すなわち酸化されやすくなったことを示している。また、ヨウ素はその大きな原子半径と高い分極性により、 $\pi$  共役系の電子分布を安定化する可能性もあり、これも酸化電位の低下に寄与していると考えられる。

以上の結果から、5 位置換基の電子的性質がインジルビンの酸化還元特性に大きく影響を与えることが明らかとなった。

### (3) 結果と考察－② (5-(4'-NO<sub>2</sub>) フェニルインジルビン)

Figure 9 に示す結果から、以下の電気化学パラメータが得られた。

- ・ 酸化ピーク電位 ( $E_{pa}$ ) : +0.565 V
- ・ 還元ピーク電位 ( $E_{pc}$ ) : -1.184 V
- ・ 酸化ピーク電流 ( $I_{pa}$ ) : +3.24  $\mu\text{A}$
- ・ 還元ピーク電流 ( $I_{pc}$ ) : -8.16  $\mu\text{A}$

電位差は、理論的な可逆反応 ( $\Delta E_p \approx 59 \text{ mV}$ ) と比較して顕著であり、本化合物の酸化還元反応が不可逆的または準可逆的であることを示している。これは、電子移動に続いて不可逆的な化学反応 (EC 反応) や分解、または電極表面との相互作用が関与している可能性を示唆している。

さらに、還元ピーク電位が -1.184 V と非常に負の電位に位置することから、電子受容性の高いニトロ基 (-NO<sub>2</sub>) の影響により、電子の付加が困難になっていると考えられる。これは、ニトロ基の存在が分子全体の LUMO (最低空軌道) エネルギーを低下させ、還元電位を負側にシフトさせた結果と解釈できる。

また、酸化ピーク電流と還元ピーク電流に大きな差がある点は、反応に関与する種の拡散速度の違い、反応後の生成物の安定性、もしくは電極表面での吸着・脱離挙動に起因している可能性がある。特に、還元後に生じる中間体が電極表面に留まり、再酸化を阻害するようなプロセスがある場合、ピーク電流の非対称性として現れる。

これらの結果は、5-(4'-NO<sub>2</sub>) フェニルインジルビンが酸化されやすく、還元されにくい特性を持つこと、そしてその電気化学的挙動が単純な可逆反応では説明できない複雑なメカニズムを含んでいることを示唆している。

### (4) 結果と考察－③ (5-(4'-OCF<sub>3</sub>) フェニルインジルビン)

Figure 10 に示す結果から、以下の電気化学パラメータが得られた。

- ・ 酸化ピーク電位 ( $E_{pa}$ ) : +0.565 V

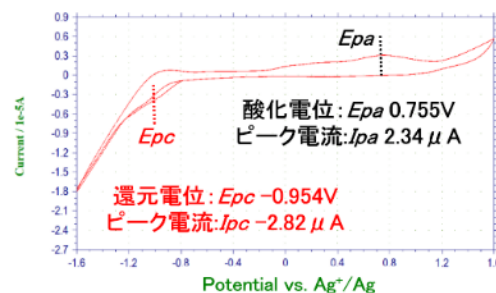


Figure 8 5-ヨードインジルビンのサイクリックボルタグラム

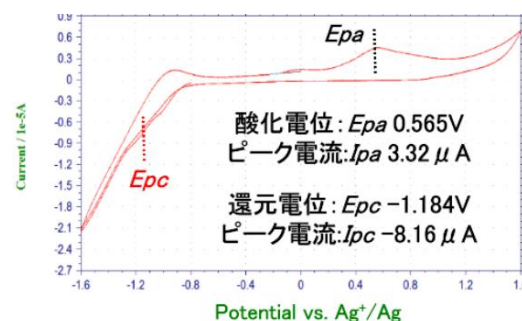


Figure 9 5-(4'-NO<sub>2</sub>) フェニルインジルビンのサイクリックボルタグラム

- ・還元ピーク電位 ( $E_{pc}$ ):  $-1.177\text{ V}$
- ・酸化ピーク電流 ( $I_{pa}$ ):  $+2.11\text{ }\mu\text{A}$
- ・還元ピーク電流 ( $I_{pc}$ ):  $-6.12\text{ }\mu\text{A}$

酸化・還元挙動の解析  $E_{pa}$  と  $E_{pc}$  の差 ( $\Delta E = E_{pa} - E_{pc}$ ) は約  $1.742\text{ V}$  と大きく、可逆的な1電子移動反応とは言い難い。このことは、本化合物の酸化還元反応が不可逆的、または化学的な後続反応 (EC 機構) を伴っている可能性を示唆する。また、還元電流 ( $I_{pc}$ ) の絶対値が酸化電流 ( $I_{pa}$ ) よりも大きいことから、還元時に電子移動を伴う副反応や電極表面での吸着が関与していることが考えられる。電子供与性・電子受容性の評価 酸化電位が  $+0.565\text{ V}$  と比較的 positive の電位に位置していることから、本化合物は電子供与性が低く、比較的安定な  $\pi$  共役系を持っていると考えられる。一方、還元電位が  $-1.177\text{ V}$  と負にシフトしていることは、電子受容性も限定的であることを意味する。これは、 $-\text{OCF}_3$  基の強い電子求引性による影響と考えられ、電子密度の低下が酸化還元電位に反映されている。

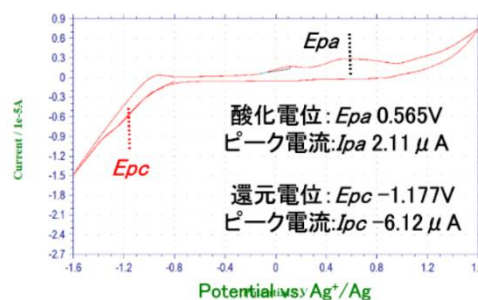


Figure 10 5-(4'-OCF<sub>3</sub>) フェニルインジルビンのサイクリックボルタグラム

#### (5) 結果と考察－④ (5-(4'-OCH<sub>3</sub>) フェニルインジルビン)

Figure 11 示す結果から、以下の電気化学パラメータが得られた。

- ・酸化ピーク電位 ( $E_{pa}$ ):  $+0.645\text{ V}$
- ・酸化ピーク電流 ( $I_{pa}$ ):  $+2.09\text{ }\mu\text{A}$

酸化挙動の解析波形から明瞭な酸化ピークが  $+0.645\text{ V}$  に観測され、還元ピークは不明瞭であった。このことから、酸化反応が不可逆的であるか、還元反応が非常に遅く、観測限界以下であると推測される。

$-\text{OCH}_3$  基は共鳴効果により電子供与性を示すが、その程度は  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  基よりも弱い。そのため、 $E_{pa}$  が  $+0.645\text{ V}$  と、 $-\text{OCF}_3$  基誘導体よりは正方向に、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  基誘導体よりは負方向に位置するのは妥当である。電子密度の増加により酸化がやや困難になることが確認されている。

電流強度の比較 酸化ピーク電流 ( $I_{pa} = 2.09\text{ }\mu\text{A}$ ) は、他の誘導体とほぼ同等であり、電子移動速度に大きな違いは見られない。これは、電極反応が主として電子密度の違いにより制御されており、構造的な拡がりや立体障害の影響は小さいことを意味する。

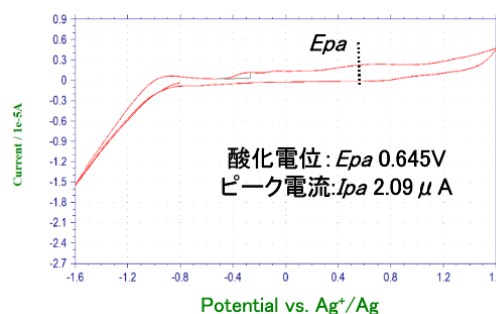


Figure 11 5-(4'-OCH<sub>3</sub>) フェニルインジルビンのサイクリックボルタグラム

#### (6) 結果と考察－⑤ (5-(4'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) フェニルインジルビン)

Figure 12 に示す結果から、以下の電気化学パラメータが得られた。

- ・酸化ピーク電位 ( $E_{pa}$ ):  $+0.684\text{ V}$
- ・酸化ピーク電流 ( $I_{pa}$ ):  $+2.03\text{ }\mu\text{A}$

酸化挙動の解析波形は明瞭な酸化ピークを示しており、 $E_{pa}$  は  $+0.684\text{ V}$  であった。還元ピークは明に観



測されておらず、酸化反応が不可逆であること、または還元が非常に遅いか起こりにくいことを示唆している。

置換基効果の比較と考察 先に解析した 5-(4'-OCF<sub>3</sub>) フェニルインジルビン ( $E_{pa} = +0.565$  V) と比較すると、本化合物では酸化電位が正方向へシフトしており (+0.684 V)、一見すると電子供与基による酸化の促進が見られないように思われる。しかし、これは -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 基による強い共鳴効果がインジルビン骨格の電子密度を増加させ、より高エネルギー状態での酸化を誘発している可能性を示す。加えて、酸化後の不安定なカチオンラジカル中間体が迅速に分解あるいは副反応に進むため、還元波が検出されなかったと考えられる。

-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 基は強い電子供与基であり、通常は酸化電位を負方向にシフトさせる効果があるが、本研究においては  $E_{pa}$  が上昇していることから、分子全体の電子配置や立体障害、共役性の変化が影響している可能性が高い。 $\pi$  共役系に対する電子の注入は酸化反応の準位を不安定化させる傾向があることも踏まえ、分子軌道計算によるさらなる検証が望まれる。

## (7) 結論

以上の結果から、多くの化合物で明瞭な酸化ピークが確認され、電子構造の違いによって酸化電位が大きく変化することが明らかとなった。特に、ヨウ素置換体では +M 効果により酸化電位が低下し、酸化されやすくなっていることが示唆された。また、-NO<sub>2</sub> 基を有する誘導体では酸化・還元の両ピークが観測され、不可逆的あるいは準可逆的な酸化還元挙動を示すことが分かった。一方、いくつかの化合物では還元ピークが不明瞭であり、還元反応が起こりにくい、または検出限界以下である可能性が示された。

以上より、化合物によって程度の差はあるものの、インジルビン誘導体の多くは明確な酸化還元応答を示し、置換基の電子的性質が電気化学的特性に大きく影響することが確認された。

## 9. 今後の展望

本研究で我々が合成したそれぞれの新規化合物は、可視光応答性や電子状態の制御が可能であることから、今後は光触媒としての機能評価や、ヨウ素の抗菌性に着目した抗菌活性の検証も行う予定である。これにより、本化合物の新たな応用展開が期待される。

## 10. 謝辞

本研究を進めるにあたり、鳴門教育大学の早藤先生には最初から最後まで本当にたくさんのご指導とご助力をいただきました。この場を借りて、心より感謝申し上げます。

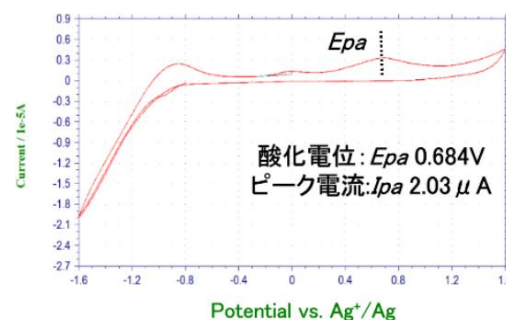


Figure 12 5-(4'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) フェニルインジルのサイクリックボルタグラム