

## 還元型ロイコ色素の単離および高分子変換法の開発

松井栄樹\*、山腰未来

福井工業高等専門学校 物質工学科 (〒916-8507 福井県鯖江市下司町)

\*eiki@fukui-nct.ac.jp

### Isolation of Reduced Leuco Dye and Development of Conversion Method to Polymer

Eiki MATSUI\* and Miku YAMAKOSHI

Department of Chemistry and Biology, National Institute of Technology, Fukui College  
(Geshi, Sabae, Fukui 916-8507, Japan)

(Received July 10, 2019; Accepted August 20, 2019)

#### Abstract

The leuco compound formed by the reduction of methylene blue is an unstable compound that is easily oxidized. Therefore, in this study, we aimed to protect and stably isolate the reduced form of leuco and to convert the reduced form of the reactive substance to a polymer. It was possible to protect and stably isolate leucomethylene blue **1**, which is a reduced form of methylene blue. In the process of converting the reactive leucomethylene blue **2** into a polymer, the product of multiple connected molecules was detected by ESI-MS measurement, as intended. However, it was confirmed that the starting material remained, and the protected leuco body was partially unprotected under the conditions of polymerization.

**Keywords:** methylene blue, leuco compound, dye polymer, ESI-MS

#### 1. 緒論

ファックスやレシートなどで使われている感熱紙は白色であるが、ファックスを受信すると文字や絵が出る。これはインクをつけて印刷しているのではなく、感熱紙に含まれるロイコ色素という発色剤が熱によって反応し、色素が変わったためである。このようにロイコ色素は、分子内

に有するラクトン環が酸と反応することにより、開環状態となり、共役が伸びるために発色し、開環状態となったラクトン環に塩基を接触させると閉環し、消色する。このように外部から受ける光や熱、電気、圧力などにより化学的変化や物理的変化を起こす色素を機能性色素という。機能性色素は近年様々な分野で使われている[1].

高分子化合物は単量体(モノマー)がいくつも繋がるこ

とで形成される数千、数万の原子からなる巨大分子である。高分子物質では長い鎖の一部が絡み合ったり、配向して結晶領域を作るため、同じ高分子の中に、結晶領域と結晶をつくっていない非結晶領域が存在し、低分子にはない特性である。高分子化合物は低分子化合物とは異なる性質を持ち、重合させることで様々な高分子化合物が開発されてきた。例えばアジピン酸とヘキサメチレンジアミンの二つのモノマーを重合させることにより、優れた耐摩耗性と耐熱性を有する高分子繊維であるナイロン 6,6 が得られる。

機能性高分子材料は物質、エネルギー、情報を伝達、変換又は貯蔵する作用を持つ高分子及びその複合材料であり、従来の力学的性能に加え、化学反応性、感光性、導電性、触媒性、薬理性、選択分離性、エネルギー変換性、磁性等の機能を備えている[2]。例えば物理的な耐熱性をもつ高分子の代表としてポリイミドがあげられ、米国の DuPont 社で開発され高い耐熱性と優れた機械的、電気的性質を有している。ポリイミドはアミン部分と酸部分がそれぞれパラ配向でつながった剛直な構造をとっているためガラス転移温度および融点が高くなり物理的な耐熱性が高くなる特性を有する。

機能性色素である Methylene Blue は塩基性染料の一種で水、エタノールに溶けると青色を呈する。Methylene Blue は水溶液中では還元剤により、還元体である無色の Leucomethylene Blue を生じ、酸化剤により元の酸化体へ戻り、再発色することから、酸化還元指示薬として用いられる。Methylene Blue が還元されて生成したロイコ体は酸化されやすく不安定な化合物であるため、窒素気流下の系中で発生させる必要があり、大気中での使用は空気酸化を伴い困難である。Methylene Blue は、生物分野では光学顕微鏡で細胞の核を観察するときの染色液として用いられ、光反応により三重項酸素から活性酸素の 1 種である一重項酸素を発生させる、光増感の機能性も有している。

そこで本研究では還元型であるロイコ体を保護基を用いて保護し、大気中で安定に単離すること、さらに還元型の反応性物質を合成し、高分子に変換することによる機能性高分子合成を目的として実験を行った。

## 2. 還元型ロイコ体の保護反応の検討

まず Methylene Blue の還元型である Leucomethylene Blue を保護して安定に単離することを目的として実験を行った (図 1)。Methylene Blue の還元剤として Rongalite を選択し、水中でのショッテンバウマン反応によるベンゾイル化反応を行った[3]。Rongalite は  $\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$  の化学式を持つ還元剤であり、染料の還元漂白や硫黄化合物などの合成に使用され、安価に市販されている[4]。

実験は、窒素気流下で Methylene Blue 0.42 g を 100 mL ナスフラスコに加え、20 mL の蒸留水に溶解した。10 mL の蒸留水で溶解した Rongalite 0.40 g を滴下し、還元型生成物が安定に生成するよう、25°C の室温で 12 時間攪拌した。溶液が青色から無色に変化したことから、Methylene Blue が還元されていると判断し、保護試薬として Benzoyl Chloride 0.79 mL を滴下し、NaOH を 0.27 g 加えて室温で 12 時間攪拌した。蒸留水で濾過、洗浄、真空乾燥させ、ベンゾイル化体 **1** を 84% の収率で得た。

得られたベンゾイル化体 **1** は APCI-MS,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT45 を用いて構造解析を行った。

APCI-MS の測定結果より、ベンゾイル化体 **1** の理論質量が 389.5 に対して、390.1 のシグナルが得られていることが確認でき、ベンゾイル化体 **1** がプロトン化した化合物が観測されたことが明らかとなった。

また、 $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT45 の測定結果より、ベンゾイル化体 **1** の環境の異なる炭素 12 種類のうち、\*で示す 4 級炭素が 168.9, 148.7, 136.2, 133.0, 129.6 ppm に 5 種類、4 級以外の炭素が構造 129.7, 128.8, 127.8, 127.1, 110.7, 111.0, 40.7 ppm に 7 種類確認でき、化学シフトも適切なことから、目的物であるベンゾイル化体 **1** の構造が確認できた (図 2)。

以上の結果より、窒素気流下で Rongalite を還元剤として生成させた Leucomethylene Blue を保護することで、空气中で安定に還元型ロイコ体を単離することができた。

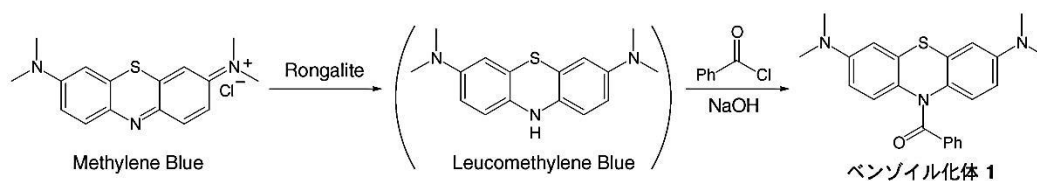
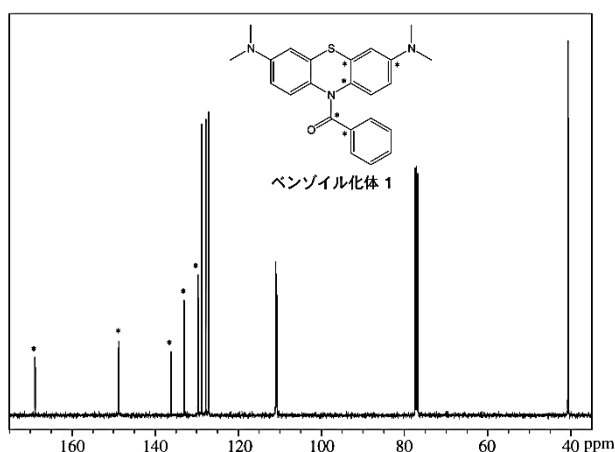


図 1 Methylene Blue からベンゾイル化体 **1** への変換

図2 ベンゾイル化体1の<sup>13</sup>C-NMR スペクトル

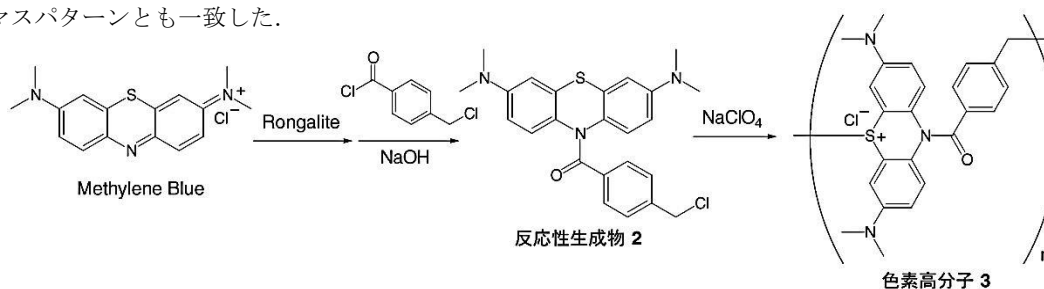
### 3. 反応性のある還元型ロイコ体の合成

続いて、同様に系中で発生させた Leucomethylene Blue と 4-Chloro-2-methylbenzoyl Chloride の反応により反応性生成物 **2** を合成し、さらに、この反応性生成物 **2** を用いて高分子変換することを目的として実験を行った。ベンジル位に Cl を含む構造を持つ保護試薬を用いることで反応性生成物 **2** を合成し、もう 1 分子のスルフィドとベンジル位の Cl が反応して塩を形成することで色素高分子 **3** へ変換が可能になると考えた (図 3)。

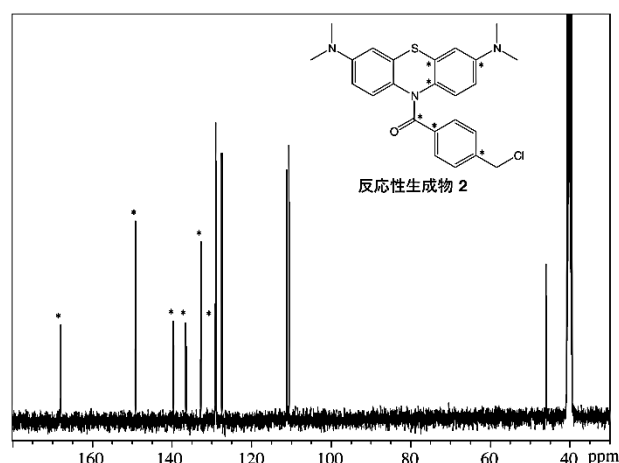
実験は保護試薬として Benzoyl Chloride の代わりに、4-Chloro-2-methylbenzoyl Chloride を THF に溶解させた溶液を用いて、同様の条件にて行った。得られた反応性生成物 **2** は蒸留水で濾過、洗浄、真空乾燥させた後、アルミナを用いた展開溶媒 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane=1:1 のカラムクロマトグラフィーで精製し、反応性生成物 **2** を 68% の収率で得た。

得られた反応性生成物 **2** は APCI-MS, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT45, DEPT135 を用いて構造解析を行った。

APCI-MS の測定結果より、反応性生成物 **2** の理論質量が 437.1 なのに対して、437.9 にプロトン化したシグナルが得られていることが確認でき、Cl を含む化合物に特徴的な理論マスパターンとも一致した。

図3 Methylene Blue から反応性生成物 **2**、色素高分子 **3** への変換

また、<sup>13</sup>C-NMR, DEPT の測定結果より、反応性生成物 **2** の環境の異なる炭素 13 種類のうち、\*で示す 4 級炭素が 167.8, 149.1, 139.6, 136.4, 132.7, 128.9 ppm に 6 種類確認でき、4 級以外の炭素が構造 128.9, 128.8, 127.4, 111.0, 110.5, 45.9, 40.6 ppm に 7 種類確認でき、化学シフトも適切なことから、目的物である反応性生成物 **2** の構造が確認できた (図 4)。

図4 反応性生成物 **2** の<sup>13</sup>C-NMR スペクトル

### 4. 反応性生成物を用いた高分子変換反応の検討

続いて、得られた反応性生成物 **2** を用いて色素骨格を有する色素高分子 **3** への変換反応を行った。反応性生成物 **2** のスルフィド部分が反応性のベンジルクロリド部分に求核置換反応して重合すると考えられる[5]。

実験は、50 mL のナスフラスコに反応性生成物 **2** を 250 mg 加え、15 mL のアセトンで溶解した。窒素気流下で NaClO<sub>4</sub> 0.139 g を加えた後、室温で 12 時間攪拌し[6]、反応溶液を ESI-MS にて測定した。

ESI-MS の測定結果より、284.2, 460.1, 538.2, 897.2, 1336.3, 1772.6 にシグナルが確認できた (図 5, 6)。897.2, 1336.3, 1772.6 が単量体 (モノマー) である反応性生成物 **2** が繋がった高分子化合物のシグナルであると考えられる。

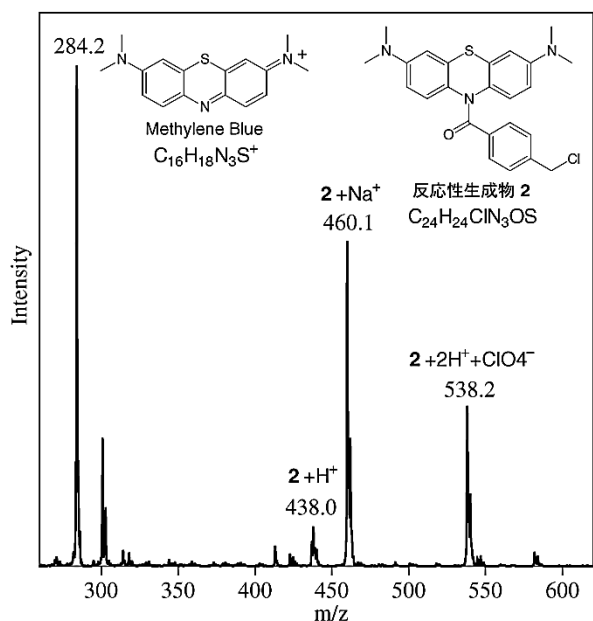


図5 2 の高分子変換反応後の ESI-MS スペクトル (低分子量側)

284.2 は Methylene Blue  $C_{16}H_{18}N_3S^+$  のシグナル, 460.1, 538.2 は反応性生成物 2 由来の  $C_{24}H_{24}ClN_3OS+Na^+$  および  $C_{24}H_{24}ClN_3OS+2H^+ClO_4^-$  のシグナルである. このことから, 原料が完全には反応していないこと, 一部の反応性生成物 2 が反応条件によりベンゾイル部分が脱保護され, 元の Methylene Blue に戻っていることが明らかとなった (図 5).

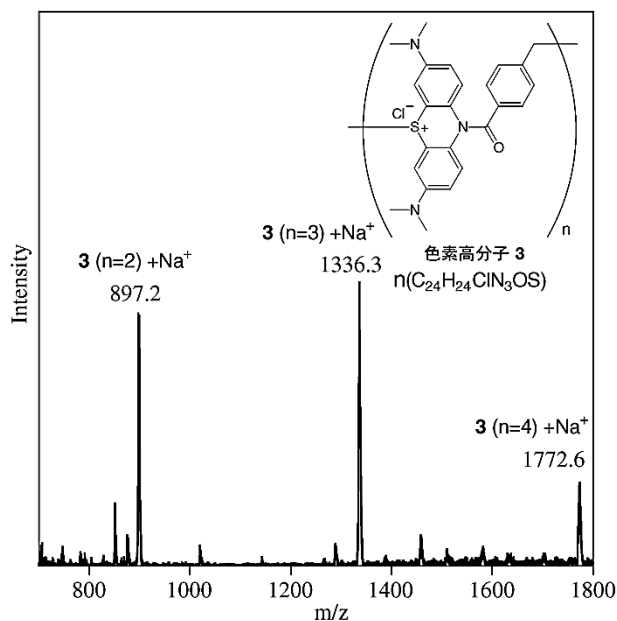


図6 2 の高分子変換反応後の ESI-MS スペクトル (高分子量側)

一方, 897.2 のシグナルは反応性生成物 2 が 2 分子反応して  $Na^+$  が付加した  $2(C_{24}H_{24}ClN_3OS)+Na^+$  のシグナル, 1336.3 は 3 分子反応して  $Na^+$  が付加した  $3(C_{24}H_{24}ClN_3OS)+Na^+$  のシグナル, 1772.6 は 4 分子反応して  $Na^+$  が付加した  $4(C_{24}H_{24}ClN_3OS)+Na^+$  のシグナルとして同定でき, 理論マスパターンとも一致したことから, 目的通り重合反応が起こっていることが明らかとなった (図 6).

## 5. 結論

大気中で Methylene Blue を Rongalite により還元し, Leucomethylene Blue にしても, すぐに酸化されて青色になってしまう. しかし窒素気流下で反応を行い, 得られた生成物をアルミナで精製を行うことで, 還元型を保護したベンゾイル化体 1 および反応性生成物 2 を純度良く, 安定に単離することができた.

さらに, 還元型の反応性生成物 2 を色素高分子 3 へ変換する過程では, 反応性生成物 2 のスルフィド部分とベンジルクロリド部分が反応して重合した. 反応溶液の ESI-MS の測定結果から, 897.2 のシグナルは反応性生成物 2 が 2 分子反応したシグナル, 1336.3 は 3 分子反応したシグナル, 1772.6 は 4 分子反応したシグナルとして同定できた.

今後, 反応の効率を高めるとともに, 反応性生成物 2 が反応条件によりベンゾイル部分が脱保護されないようにすることが求められる. また Indigo Carmine は青色 2 号として食品添加物に指定され, 熱や光, 塩基に弱く, 還元されやすい性質を有する. これらの構造を有する他の色素を用いても同様の高分子変換反応が可能であると考えられる.

## 引用文献

- 1) 入江正浩 「機能性色素の応用」 シーエムシー出版 (2002).
- 2) 市村國宏 「光機能と高分子材料」 シーエムシー出版 (2003).
- 3) E. Matsui, R. Yoshida, N. Uchida, *Kobunshi Ronbunshu*, **2015**, 72, 71-75.
- 4) R. Tang, P. Zhong, Q. Lin, *Synthesis*, **2007**, 85-91.
- 5) T. J. Deming, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 786-808.
- 6) F. D. Saeva and B. P. Morgan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4121-4125.