

Title	アクリジン骨格を含有する新規ジオキセタン及びオキシラン誘導体の合成と化学発光能
Author(s)	上田, 洋子
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40134">https://hdl.handle.net/11094/40134</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 うえ だ よう こ 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 3 0 8 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当  
薬学研究科薬品化学専攻

学 位 論 文 名 アクリジン骨格を含有する新規ジオキセタン及びオキシラン誘導体の  
合成と化学発光能

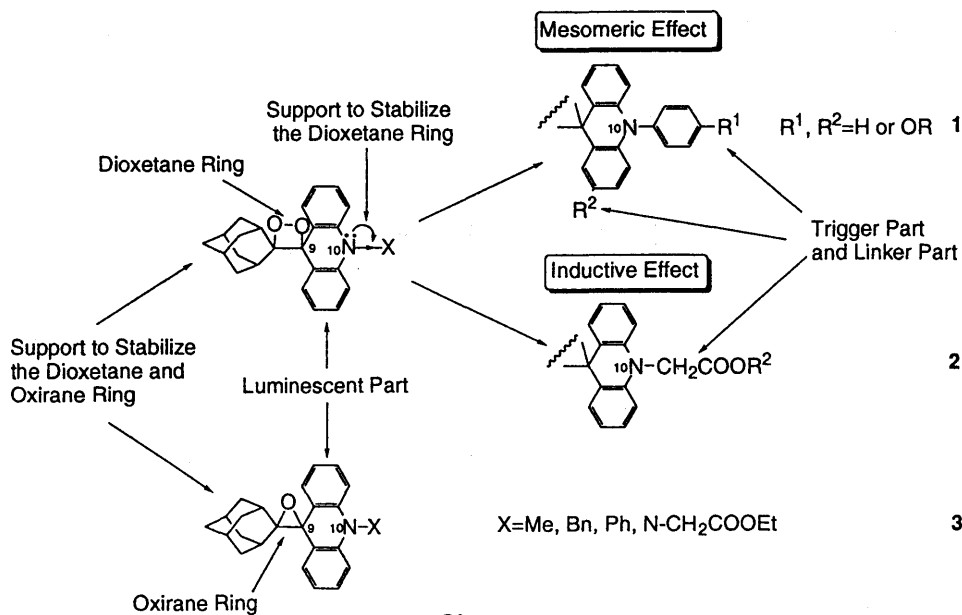
論 文 審 査 委 員 (主査)  
教 授 今 西 武

(副査)  
教 授 大 森 秀 信 教 授 岩 田 宙 造 教 授 北 泰 行

論 文 内 容 の 要 旨

現在、微量生体高分子化合物の検出においては、その高感度さからラジオアイソトープ法が広く用いられている。しかし、放射性同位体元素を用いることは、身体へ悪影響を与えるだけではなく、免許の必要性、特別な設備や取り扱い、廃棄の必要性など取り扱い面において煩雑な点が多い。一方、このような不都合のない蛍光法においては、蛍光分子の励起に用いる光源由来の迷光現象や、溶媒由来のラマン光が原因となりバックグラウンドレベルが上昇して検出感度が悪くなる。これらの問題点を克服する最も適した方法として、化学発光性化合物を用いる発光法がある。この方法を用いることにより、ラジオアイソトープ法と同程度からそれ以上の高感度検出が可能となる。近年、様々な化学発光性化合物について、発光法へ応用するための研究が盛んに行われてきている。既に、いくつかの化学発光性化合物が用いられているが、安定性や発光力に問題があり、より実用的な化合物の開発が望まれている。

以上の様な背景から、著者は新規な高機能性化学発光物質の開発に着手した。その分子設計は以下の様にして行った。



(1) ジオキセタン又はオキシラン環の安定化にアダマンタンの立体効果を利用。

(2) 発光体としては強い蛍光力を有する10-alkylacridone を用いる。

(3) ジオキセタン構造はアクリジンの窒素原子からの電荷移動によって不安定化されると考えられることから、電子吸引効果によりジオキセタンを安定化するため、共鳴効果を期待したアリール基又は、誘起効果を期待した酢酸基を窒素原子の置換基とする。

(4) 置換基Rはリンカーとなるだけでなく、ジオキセタン化合物1, 2の発光のトリガーとなる。

これらを念頭に化合物1, 2及び3をデザイン (Chart), 合成すると共にその機能性評価を行った。

10位のアリール基に導入することで共鳴効果によるジオキセタンの安定化を図った新規ジオキセタン1の合成を行った。置換基R<sup>1</sup>には更なるジオキセタンの安定化のため、アセチル基などの電子吸引性基を導入した。また、シリルエーテル体をフッ素アニオンで切断することによって強い発光を得た例が報告されていることから、安定性の向上は期待できないがTBDMS基も導入した。導入した置換基がジオキセタン1の安定化に及ぼす効果を知るために、キシレン中における熱安定性の評価を行った。その結果、半減期は常温で数カ月であることが判明した。また、アリール基の4位置換基は電子吸引性であるほどジオキセタンを安定化することもわかった。

アリール誘導体1の発光能を知るために、塩基を作用させたときの発光量を測定した。その結果、化学発光は予想通りエステル基或いはシリルエーテルの加水分解によって誘発され、その発光力は既知のジオキセタン化合物と同程度であることが明らかとなった。

次に、誘起効果によるジオキセタンの安定化を期待して、10-酢酸エステル体2の合成を行った。2の熱安定性及びエステル置換基による効果を調べるため、1と同様の条件における分解反応速度を測定した。その結果、2は常温において約2年という半減期を示し、10-アリール体1に比べ飛躍的に熱安定性が向上した。このことから、酢酸基の誘起効果によりジオキセタンが安定化されることが明らかとなった。

2の化学発光能を知るために、10-アリール体1と同様塩基を用いたときの発光について検討を行った。その結果、化学発光はアルカリの添加によって誘発され、その量子収率は10-アリール体1の約100から1000倍に及ぶことがわかった。最も高い発光量子収率を示したパラニトロフェニルエステル体は、強い発光力を有するルミノールの約1/5であることから、有用な化合物であることが明らかとなった。また、2の発光反応速度に置換基効果が観測されたこと、2の発光スペクトルとアクリドン酢酸アニオン体の蛍光スペクトルが一致したことから、酢酸残基の加水分解によって発光が誘起されていることが強く示唆された。

最後に、ジオキセタン化合物よりも熱安定性に優れた化合物として、オキシラン3の合成を行い、その化学発光能について検討した。オキシラン体からの発光機構として、まずアルカリ性過酸化水素水を用いてオキシランを開裂させ、更に酸を添加することによって発光の重要中間体であるジオキセタン体を生じて発光する。この仮説を基にして発光条件を種々検討したところ、予想通り発光が観察された。その発光量測定を行ったところ、アルカリ性過酸化水素水のみを添加したものに比べ、酸を添加することによって発光量が数百倍になることがわかった。また、10-ベンジル体3bの発光は中性付近で最も強く、その発光量子収率はジオキセタン2に匹敵する高い値を示すことが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

生体の微量高分子成分の検出、定量などにはラジオアイソトープ法が汎用されているが、身体への危険性や取扱上の煩雑さから別の高感度検出法の開発が強く望まれている。化学発光法は安全で理論的には高感度検出が可能であり、注目に値する手段として大いに期待されている。既に2, 3の化学発光性化合物が生体成分の検出法に実用化されているが、物質安定性や化学発光能力にまだまだ問題を残している。

このような背景の下、本論文では、安定でしかも優れた化学発光能力を有する新しい化学発光性化合物の開発を目指した研究を行い、次のような成果を得ている。

1) アクリジンを母核とする種々の新規ジオキセタン化合物を設計し合成した。

2) 上記化合物の熱安定性、化学発光能力を測定した結果、アクリジンの10位窒素原子上に酢酸エステル化した一群の化合物が、熱安定性に優れ、しかも、アルカリ処理により瞬時に強い発光を示すことを見出した。本化合物は常温での半減期が約2年と見積もることができ、その発光力は既存のジオキセタン誘導体には見られない強いもので、ルミノールの約1/5に達することが明らかとなった。

3) より安定な化学発光性化合物の創製を目指し、ジオキセタンをオキシラン（エポキシド）に置き換えた化合物を合成することに成功し、その性状を調べた。その結果、本化合物はジオキセタン化合物より熱安定性に優れ、化学発光能力はジオキセタン化合物とほぼ同程度であることを明らかにした。

これらの成果は、新しい生体高分子化合物の高感度検出法の開発の可能性を示唆する新規で重要な研究内容であり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。