

Title	キノン構造を有するイソインドロキノリン類及びイミダゾインドール類の合成とそれらの光学特性に関する研究
Author(s)	和田, 祐希
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92106">https://hdl.handle.net/11094/92106</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

## 論文内容の要旨

氏名 ( 和田 祐希 )

## 論文題名

キノン構造を有するイソインドロキノリン類及びイミダゾインドール類の合成とそれらの光学特性に関する研究

## 論文内容の要旨

有機色素とは、主に炭素や水素、窒素、酸素などの原子で構成される有機化合物である。白色光の下で、ある可視光（400～700 nm）を物質が吸収すると、人は物質の色を認識することができる。有機色素の中でも、効率的な光吸収や機能化の重要な材料として使用される色素のことを従来の有機色素と区別するために機能性色素と呼ぶ。厳密に機能性色素について定義すると、「機能性色素とは、色素のいろいろな物性や反応性を利用して、外部の光、熱、圧力、電場に応答する情報記録、情報表示、エネルギー変換、医療診断、農園芸分野で新しい機能を創出する色素分子」となる。中でも、医療系の分野では、蛍光色素や近赤外吸収色素に関する機能性色素が頻用されている。

蛍光色素は、通常肉眼では見えないものを蛍光により見える特性を与えるためバイオイメージング剤として重要であり、生物系の研究において、蛍光トレーサーとして欠かせない機能性色素である。

また、近赤外吸収色素は、波長700～2000 nmの近赤外光が水や細胞を透過しやすい性質を持つこと、波長が長くエネルギーが弱いため人体に対して比較的低侵襲性であることから、医療診断用色素や光線力学療法、近赤外線免疫療法にも応用されている。

さらに近年では、レーザー光の発展に伴い、2光子吸収色素が注目を集めている。2光子励起とは、2個の光子を同時に吸収する励起過程であり、確率的に自然界ではほとんど起こり得ない。そのため、バイオイメージングの分野において、焦点部位でのみ励起の起こる2光子吸収色素を使用して、深深度・高解像度のイメージングについて盛んに研究されている。

ところで、これまでに我々の研究室では新規蛍光色素・近赤外吸収色素・2光子励起色素について報告している。今回、筆者は、これまでに我々の研究室で報告されてきた蛍光色素・近赤外吸収色素・2光子励起色素について以下の3つ研究に着手した。1つ目では、これら色素の問題点である低い蛍光量子収率を上げるべく、新たに研究・考察した。2つ目では、1つ目で新たに合成した化合物の2光子吸収特性を調べることで、2光子吸収特性に必要な骨格について考察した。3つ目では、その研究の中で新規近赤外吸収色素を見出すことに成功した。これら3つのトピックの具体的な概要は以下の通りである。

1つ目では、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1**の蛍光量子収率に関する研究について記した。イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**の蛍光量子収率が $1.6 \times 10^{-3}$ と低い問題点があった。そこで筆者は蛍光量子収率を向上させるためにフルオレセインに関する研究を参考にイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**の構造に着目した。即ち、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**の5位と11位のフェニル基の回転を抑制することにより、励起エネルギーを回転エネルギーとしてではなく、蛍光として放出することができるようになり、蛍光量子収率を向上できると考えた。5位と位のフェニル基を*o*-トリル基へと変更し、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1b-d**、**1f-h**を新たに合成し、その蛍光量子収率に与える影響について検証・考察した。その結果、蛍光量子収率を最大0.26まで向上することに成功した。但し、フルオレセインと比較して低い蛍光量子収率を示す結果となった。この原因の1つとしてイソインドロ[2,1-*a*]キノリン骨格がキサテン骨格ほど剛直ではないことが考えられる。

2つ目では、第一章で新たに合成したイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性に関する研究について記した。イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1e**は2光子吸収特性を有する化合物であり、 $\sigma_2 = 165 \text{ GM}$ である。しかし、2光子吸収特性を有するために必要な基本骨格についてはこれまで明らかになっていない。そこで、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性を調べることにより、2光子吸収特性を有するために必要な基本骨格についてより詳細な情報が得られると考えた。その結果、平面性が低下したイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性が $\sigma_2 = 40 \text{ GM}$ 程度と大きく低下したため、5位と11位のフェニル基の平面性をイソインドロ[2,1-*a*]キノリンに対して高めることが、2光子吸収特性の向上に有効であることが示唆された。即ち、2光子吸収

特性を示すために重要な骨格は5位と11位のフェニル基も含む骨格であることが示唆された。

3つ目では、第一章の研究を進める中で筆者が見出した新規近赤外吸収色素イミダゾインドール誘導体**2a**の合成とその機能解析について記載した。本色素**2a**を合成するための反応条件最適化に際し、実験計画法を使用することで実験数を削減し、効率よく反応最適条件を見つけることができた。化学における実験計画法とは、収率などの特性（結果）に大きな影響を持つ要因を見つけ出したり、それらの要因の影響の大きさを把握したり、それらの要因を除く他の要因が全体にどの程度影響しているかを把握する統計的かつ有意義な手法である。今回のように第二世代グラブス触媒といった高価な試薬を使用する場合に有効な手段になりうるということが分かった。また、これまで第二世代グラブス触媒の分解機構が報告されてはいるものの、その詳細については不明であったが、今回の近赤外吸収色素**2a**は第二世代グラブス触媒の分解機構の解明の一助になると考えられる。

さらに、本色素**2a**にはナフトキノン骨格があり、この骨格が近赤外光の吸収にどのような影響を与えているのかを調べるために、ナフトキノン骨格をヒドロキノン骨格へと還元し、その光学特性の変化について検討した。その結果、極大吸収波長が310 nm程度まで短縮した。この結果から、ナフトキノン構造が近赤外光を吸収する特性を持つためには必要な構造であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 和田 祐希 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 有澤 光弘
	副 査 教授 赤井 周司
	副 査 准教授 浅原 時泰

## 論文審査の結果の要旨

有機色素の中でも、効率的な光吸収や機能化の重要な材料として使用される色素のことを従来の有機色素と区別して機能性色素と呼ぶ。中でも、医療系の分野では、蛍光色素や近赤外吸収色素に関する機能性色素が頻用されている。

蛍光色素は、通常肉眼では見えないものを蛍光により見える特性を与えるためバイオイメージング剤として重要であり、生物系の研究において、蛍光トレーサーとして欠かせない機能性色素である。また、近赤外吸収色素は、波長700~2000 nmの近赤外光が水や細胞を透過しやすい性質を持つこと、波長が長くエネルギーが弱いために人体に対して比較的低侵襲性であることから、医療診断用色素や光線力学療法、近赤外線免疫療法にも応用されている。さらに近年では、レーザー光の発展に伴い、2光子吸収色素が注目を集めている。2光子励起とは、2個の光子を同時に吸収する励起過程であり、確率的に自然界ではほとんど起こり得ない。それ故、バイオイメージングの分野において、焦点部位でのみ励起の起こる2光子吸収色素を使用する、深深度・高解像度イメージング法が国際的かつ競争的に進歩している。

今回、申請者は、これまでに申請者が所属する研究室で報告してきた蛍光色素・近赤外吸収色素・2光子励起色素について以下に記す3つの研究に着手した。1つ目の研究は、これら色素の問題点である低い蛍光量子収率を上げるべく、色素の構造を解析し、論理的に誘導体を設計・合成し、新たな知見を得た。2つ目の研究は、1つ目の研究で新たに合成した化合物の2光子吸収特性を調べることで、2光子吸収特性に必要な骨格について考察した。3つ目の研究は、上記研究の中で見出した新規近赤外吸収色素に関する研究である。これら3つのトピックの具体的な概要は以下の通りである。

1つ目の研究は、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1**の蛍光量子収率に関する研究である。イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**には蛍光量子収率が $1.6 \times 10^{-3}$ と低い問題点があった。そこで申請者は蛍光量子収率を向上させるためにフルオレセインに関する研究を参考にイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**の構造に着目した。即ち、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1a**の5位と11位のフェニル基の回転を抑制することにより、励起エネルギーを回転エネルギーとしてではなく、蛍光として放出することができるようになり、蛍光量子収率を向上できると考えた。5位と11位のフェニル基を*o*-トリル基へと変更したイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1b-d**、**1f-h**を新たに設計・合成し、それらの蛍光量子収率に与える影響について検証・考察した。その結果、蛍光量子収率を最大0.26まで向上することに成功した。

2つ目の研究は、1つ目の研究で新たに合成したイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性に関する研究である。イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1e**は2光子吸収特性を有する化合物であり、 $\sigma_2 = 165 \text{ GM}$ である。しかし、2光子吸収特性を有するために必要な基本骨格についてはこれまで明らかになっていない。そこで、イソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性を調べることにより、2光子吸収特性を有するために必要な基本骨格についてより詳細な情報が得られると考えた。その結果、平面性が低下したイソインドロ[2,1-*a*]キノリン誘導体**1f-h**の2光子吸収特性が $\sigma_2 = 40 \text{ GM}$ 程度と大きく低下したため、5位と11位のフェニル基の平面性をイソインドロ[2,1-*a*]キノリンに対して高めることが、2光子吸収特性の向上に有効であることが示唆された。

3つ目の研究は、上記研究を進める中で申請者が見出した新規近赤外吸収色素イミダゾインドール誘導体**2a**の合成とその機能解析である。本色素**2a**を合成するための反応条件最適化に際し、数学を基盤とする実験計画法を使用

することで実験数を削減し、効率よく反応最適条件を見つけることができた。今回のように第二世代グラブス触媒といった高価な試薬を使用する場合に実験計画法が有効な手段になりうることが分かった。また、これまで第二世代グラブス触媒の分解機構が報告されてはいるものの、その詳細については不明であったが、今回の近赤外吸収色素**2a**は第二世代グラブス触媒の分解機構の解明の一助になると考えられる。

さらに、本色素**2a**にはナフトキノン骨格があり、この骨格が近赤外光の吸収にどのような影響を与えているのかを調べるために、ナフトキノン骨格をヒドロキノン骨格へと還元し、その光学特性の変化について検討した。その結果、極大吸収波長が310 nm程度まで短縮した。この結果から、ナフトキノン構造が近赤外光を吸収する特性を持つためには必要な構造であることを明らかにした。

以上の成果は、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。