

氏名	野首 智美 ^{のくび ともみ}
授与学位	博士(生命科学)
学位記番号	医博甲第1361号
学位授与年月日	平成26年4月9日
学位授与の要件	学位規則第4条1項
研究科, 専攻の名称	医学系研究科(博士後期課程)応用分子生命科学系専攻
学位論文題目	2-スルファニルヒドロキノン二量体を利用した新規光機能材料の開発
論文審査委員	主査 山口大学 教授 上村 明男 山口大学 教授 川俣 純 山口大学 教授 村藤 俊宏 山口大学 准教授 上條 真 山口大学 准教授 西形 孝司 山口大学 准教授 隅本 倫徳

【学位論文内容の要旨】

有機蛍光材料は、日常的もしくは環境化学や生物学的の分野で重要な役割を担う物質である。例えば、蛍光センサーあるいはバイオイメージングなど、最近では有機 EL 素子や有機太陽電池などで最も注目を集めている。しかし、これまで開発されてきた有機蛍光材料は、ほとんどの場合光や熱による安定性が低いことが問題となっている。

最近我々は、キノンと種々のチオールから容易に得られる 2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテルに、塩化鉄(III)を作用させることで酸化的カップリングが進行し、2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体が定量的かつ位置選択的に合成できることを見いだした。この誘導体を用いることで 2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体を容易に合成できる。本論文は、これらの物性、特に蛍光特性に注目し、この化合物の水酸基を適切に保護することで、水溶性の新規蛍光材料の開発を行い、その新規なバイオイメージング材料への開発を試みた結果を述べたものである。

本論文は四つの章からなる。第一章では緒言として蛍光材料のこれまでの報告例やビフェニル骨格を用いた物性検討、さらにクリック反応を用いたバイオイメージング材料の開発のこれまでの報告例について述べている。第二章は六つの節からなり、第一節では酸化的二量化前駆体の合成、第二節ではその酸化的二量化反応について述べた。この反応にて得られた 2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体からの 2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体への変換もあわせてここで触れている。第三節では、第二節にて合成した種々の誘導体の紫外可視吸収スペクトルと蛍光スペクトルを中心としたそれらの物性検討を行い、あわせて DFT 計算を用いた比較も行っている。第四節では 2-スルファニルキノンジメチルエーテル二量体への変換とその物性を検討し、この特性を駆使した新規な酸化還元センサーへの応用の検討を行っている。第五節では、これらの化合物を水に溶解やすくするための化学的な変換反応について述べ、この特性を元に第六節ではこの蛍光色素をバイオイメージング材料への展開するための基礎的な検討結果について述べている。第三章端本論文の結論であり、第四章は実験項の部である。

キノンと種々のチオールのマイケル付加は容易に進行し、2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテルが容易に得られた。得た 2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテルに対してメチル保護をすることで二量化前駆体とした。

この前駆体に鉄(III)塩を作用させると、容易に酸化的二量化反応が進行して目的のヒドロキノン二量体を定量的に得ることができた。この反応の位置選択性は高く単一の異性体の二量体を得ることができた。X線構造解析の結果 2-スルファニルヒドロキノン二量体は4位と4'位で選択的にカップリングが進行していることがわかった。

2-スルファニルヒドロキノン二量体の光特性の検討を行った。これらの化合物の紫外可視吸収スペクトルは、比較的大きな吸光係数を示し、二量体は対応する単量体の2倍以上の吸収強度を示すことがわかった。二量体は吸収波長での励起によって比較的強い蛍光を示した。特に2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体及び2-スルファニルヒドロキノン二量体は強い蛍光が発することもわかった。メタノール中で2-スルファニルヒドロキノン二量体の量子収率 Φ は0.394であった。DFT計算はこの化合物の光物性の結果をうまく説明し、この二量体の紫外可視吸収はHOMOからLUMOへの遷移であることを明らかにした。また、2-スルファニルヒドロキノンジメチルエーテル二量体のスルホキシドやスルホン誘導体の蛍光強度は、対応するスルフィドのそれに比べて弱くなっていくことがわかった。このことから、スルファニル基が蛍光強度の増大に寄与している計算結果と一致した。

2-スルファニルヒドロキノン二量体と2-スルファニルキノノン二量体の蛍光特性に注目し、酸化還元特性を用いた蛍光ON-OFFコントロールの検討を行った。酸化剤および還元剤を交互に用いて蛍光測定を行ったところ、酸化剤を添加したときは時間経過とともに蛍光強度は減少し、還元剤を添加したとき蛍光強度が回復するのが観測された増加をした。この酸化還元過程は連続して行うことができ、酸化還元回数を11回繰り返して行っても、化合物が分解することなく蛍光のON-OFFを実施できることがわかった。

2-スルファニルヒドロキノン二量体は、4つのフェノール性水酸基を持つ化合物であるので、これらを利用してこの蛍光色素の水溶性の獲得を試みた。2-スルファニルヒドロキノン二量体は水への溶解性がなかったため、テトラカリウム塩に変換したが、良好な水溶性は獲得できなかったものの、水への溶解と同時に蛍光が消失することがわかり、蛍光色素としての利用ができないことがわかった。そこで、2-スルファニルヒドロキノン二量体の4つの水酸基のうち2つを選択的に保護し、ジカリウム塩にすることで水溶性の獲得を試みた。5,5'位の水酸基をメチル基で保護した化合物の合成を行い、ジカリウム塩にして水溶性を調べたところ、このジカリウム塩は良好な水溶性を示し、水溶液中で紫外線照射によって安定な蛍光を発することがわかった。一方、2,2'位でメチル基保護した化合物では、そのジカリウム塩誘導体は水に難溶であった。5,5'位でメチル基保護した化合物のジカリウム塩に対して、様々な金属イオンの添加したところ、銅(II)イオンと鉄(III)イオンの添加で蛍光の著しい消光が見られることがわかった。

以上の水溶性獲得のための誘導体合成の結果から、4つの水酸基のうち2つの水酸基を選択的にプロパルギル化することで、アミノ酸を側鎖にもつ蛍光染料の合成を検討した。アミノ酸の導入はクリック反応を使った。この化合物のジカリウム塩も水溶液中で良好な蛍光特性を示した。以上ことから、この染料にはクリック反応によってアミノ酸だけでなく他の生理活性物質の導入も可能であることが強く示唆され、この新規な蛍光染料が新しいバイオイメージング材料としての展開できる可能性を見いだせた。

【論文審査結果の要旨】

有機分子で光機能性を有する分子の開発は近年盛んに行われている。有機分子への光機能性の付与は、有機薄膜太陽電池等のエネルギーデバイス、有機 EL や有機 FET 等の新規な電子デバイスの開発にとどまらず、生化学的な反応の可視化に必要なバイオイメーキング材料にも活用され、近年の科学技術の進歩に大きく貢献している。有機分子のきわめて広大な多様性を考えたとき、機能をもった新たな分子は無尽蔵に存在すると考えられ、その発見や開発が大変興味を持たれている。近年硫黄や窒素あるいはホウ素のようなヘテロ原子を有する芳香族化合物が新たな π 電子系化合物として開発されており、上記のような興味深い光機能性を有する分子も報告されてきている。申請者は、この分野に硫黄の特性とキノンの興味深い物性を組み合わせることで新たな光機能性有機分子を構築できると考え、チオールとキノンから容易に得られる 2-スルファニルヒドロキノンを二量化させることで全く新しい構造を有する光機能性を有する有機分子を創成した。

光機能性はこれまでに知られた発光分子について述べた序論の第一章に続く第二章が本論文の中心である。ここには本研究を進めたデータが、節に区切って示されている。第一節で二量化前駆体の合成を述べ、第二節では本研究の重要な部分を占める二量体合成の詳細が示されている。ここで申請者は鉄塩を使ったピアリアルカップリング反応が効果的に進行し、対称な二量体をほぼ定量的にできることを示した。X 線構造解析による構造決定と反応機構の考察も行われている。メトキシ基は三臭化ホウ素で処理して除去するとヒドロキシル基に変換でき、本論文の中心的な化合物である 2-スルファニルヒドロキノン二量体がここに合成された。第三節では得た化合物の光物性の検討を進めており、この化合物が紫外線照射下で比較的強い蛍光を示すことが示された。蛍光量子収率はメタノール中で 0.39 に達し、新しい発光材料として期待できることが示されている。この蛍光が見られる原因についても、実験的および計算化学的に考察がなされ、硫黄上に広がるローンペアの寄与が重要であることが明らかにされた。従って化合物合成に必須である 2 位のスルファニル基は発光特性をもたらすためにも重要な作用をしていることが明らかとなった。

第四節以降の三つの節は、得た化合物の応用展開について述べている。2-スルファニルヒドロキノン二量体を酸化して得られる 2-スルファニルキノン二量体は、同じ励起光照射では蛍光を示さないことから、酸化還元センサーとしての利用の可能性について調査した。そして 2-スルファニルヒドロキノン二量体と対応するキノン二量体との間には酸化剤および還元剤を添加することで相互変換が高収率で可能であることを見だし、それらのメタノール溶液に酸化剤と還元剤を交互に添加することで相互変換を誘起して、その結果としての蛍光の ON-OFF が見られることを示した。これは、2-スルファニルヒドロキノンの新規な酸化還元のための蛍光センサーとしての応用の可能性を示している。

化合物にある 4 つの水酸基を使った水溶性の獲得は、ここで開発した化合物の水溶性蛍光材料としての展開を期待させる。新規なバイオイメーキング材料としての可能性を検討するために、水酸基を利用した水溶性の獲得を検討したが、単に 4 つのフェノール性水酸基を対応するアルカリ塩にするだけでは、水溶性は獲得するものの蛍光が速やかに消失することがわかった。この蛍光の消失にはいろいろな原因が考えられるが申請者は水中で酸化されてキノンに変換したと考えて、酸化に耐えうる修飾方法として 4 つある水酸基の 2 つをメチル基でブロックする方法を考案した。対応する化合物の合成の後に、カリウム塩に変換して、水に溶解させたところ、十分な溶解性ととともに、紫外線照射下で比較的強い青色蛍光が発せられることを見いだした。水酸基の保護は 5.5'位の保護したものについては十分な水溶性と蛍光が観察された。この量子収率は 0.25 に達し、水溶性の蛍光色素としては十分な強さの蛍光を発した。また、蛍光観察中にも退色は観察されず、十分に堅牢な蛍光色素である可能性を示唆した。蛍光特性は水中に金属イオンが存在するとおおむね消光する傾向を示し、特に Fe^{3+} イオンと Cu^{2+} イオンの存在は蛍光を著しく消光した。一方、2,2'位を保護したものは水に充分溶解せず、そのため蛍光も十分に光らないことがわかった。

最後にこの色素のバイオイメーキング材料への変換の可能性を調べるために、簡単なアミノ酸をこの色

素に化学的に連結させる手法について検討している。クリック反応で低収率ではあるが、アミノ酸をつなげた色素の合成に成功し、このものが十分な水溶性と比較的強い蛍光を示すことを明らかにした。このことは、ここで開発した色素の今後の展開を示す重要な結果として注目できる。

公聴会では約 20 名の参加があった。発表に対して、蛍光色素の励起波長や発光波長の重要性、化合物そのものの安定性、酸化還元のとときの化学構造と蛍光の ON-POFF 特性の関連性、酸化還元蛍光色素の類似研究の例との比較、クリック反応の問題点とその解決、今後取り付けたい生理活性分子の例示およびアイデアについて、金属イオン添加次の化合物の構造と錯形成の可能性に対する議論、本研究における化合物群の絶対量子収率の評価について、化合物の発光波長の長波長シフトかに関するアイデア、など物理化学から有機化学、生化学にまたがる幅広い分野からの質問や議論があった。いずれの質問や議論に対しても発表者よりの的確な回答がなされた。

以上より本研究は、独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士(生命科学)の論文に十分値するものと判断した。