

別紙 4

| | |
|------|---------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 号 |
|------|---------|

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Fluorescent Phosphole Derivatives: Structure–Property Relationships and Application to Bioimaging
(蛍光性ホスホール誘導体の構造物性相関および生体イメージングへの応用に関する研究)

氏 名 山口恵理子

論 文 内 容 の 要 旨

生命現象を解明するための強力なツールとして、明るく、高い光安定性をもつ蛍光プローブの開発が求められている。なかでも蛍光性有機小分子は、その大きさから、ほとんど摂動を与えずに目的物質の生体内での挙動を可視化でき、構造修飾による発光波長の微調整も可能なことから盛んに研究されている。しかし、蛍光プローブとして用いられている有機小分子の多くは、いくつかの古典的な蛍光色素骨格に修飾を施したものであり、大きなストークスシフトや、極性溶媒中での強い発光といった特異な発光特性の実現には新たな蛍光性分子骨格の創出が求められている。

優れた発光特性を実現するためのアプローチとして、典型元素を炭素 π 共役骨格に組み込む手法があり、近年その有用性が注目されてきている。従来の有機化合物にない電子構造や構造特性を実現し、特異な光物性を発現させることができる。典型元素のなかでも 15 族のリンは特に興味深い。なぜなら、リンは構造修飾が容易であり、ホスホニウム塩やホスフィンオキシドは強い電子求引性かつ高い熱安定性をもつ。このようなリンを組み込んだ 5 員環であるホスホールを基本骨格とする π 電子系は、基礎化学のみならず有機エレクトロニクス分野における材料という観点からこれまで広く研究が展開されてきた。しかし、ホスホール誘導体を生体イメージングに応用する試みは行われていなかった。本論文は、生体イメージングへの応用を指向した蛍光性ホスホールの合成および構造と物性の相関についてまとめたものであり、序論、本論三章、結言により構成されている。

第一章では、リン・ホウ素架橋スチルベン合成および光物性における置換基効果について論じている。剛直な構造をもつラダー型 π 電子系は、高い平面性に起因して優れた発光特性をもち、有機エレクトロニクス材料への応用という観点で魅力的な化合物群である。ルイス酸・塩基という観点で相補的なリンとホウ素でスチルベン骨格を平面に固定することで、強固な π 共役骨格に大きな分極を誘起し、特異な光物性を付与できる。申請者らのグループでは、これらの化合物が、リン・ホウ素置換ジフェニルアセチレンの求核的二重環化により得られることを報告してきた。しかし、その反応性はリン上の置換基の種類に大きく依存し、基質適用範囲が狭いという問題があった。そこで、基質適用範囲の拡張を目的に、種々の置換基をホウ素上に導入し、分子内二重環化の反応性について検討した。

ホウ素上の求電子性を高めることで、リンの求核性が低い場合でも分子内二重環化が熱的に進行することを明らかにした。さらに、リン上の求核性およびホウ素上の求電子性がともに低く、熱反応が進行しない場合でも、光照射により環化が進行し、発光色が青色から黄色へと劇的に変化することを見出した。また、双性イオン架橋スチルベン¹のホウ素上に電子求引基を導入することで強い蛍光をもつようになり、蛍光量子収率が向上することを明らかにした。これらの結果は、リンおよびホウ素上の置換基の設計により、反応性のみならず、得られる化合物の発光特性も制御できることを示している。

第二章では、ベンゾホスホールオキシドを基本骨格とする環境応答性蛍光色素の開発と細胞イメージングへの応用について述べている。細胞内環境を可視化するにあたり、周囲の極性に応じて発光特性が変化する有機小分子の開発は重要である。本研究では、ドナー・アクセプター型分子の蛍光波長が溶媒によって大きく変化することに着目し、電子供与性アリール基を電子受容性に富んだベンゾホスホールオキシドの2位に導入した分子を設計・合成した。

ベンゾホスホールオキシドの光物性について検討したところ、非極性溶媒のトルエンから極性溶媒のDMSOへと溶媒の極性を変化させると、青緑色から赤橙色へと劇的に発光色が変化し、さらには極性溶媒やプロトン性溶媒中でも高い蛍光量子収率が保持されることを見出した。多くの環境応答性プローブがこれらの溶媒中では著しく消光する事実と対照的な結果である。また、プロトン性溶媒を含む様々な溶媒中での値を用いLippert-Matagaプロットを行ったところ、ストークスシフトと溶媒の極性はよい比例関係を示した。分極したホスホリル基が存在するにもかかわらず、プロトン性溶媒中でも特別な相互作用を形成せず、発光色をもとに周囲の環境の極性を見積もることが可能なことを示す結果である。動物細胞の染色実験を行ったところ、この蛍光色素は高い光安定性と極めて低い細胞毒性をもち、染色された細胞組織の極性環境に依存して発光色が異なることを明らかにした。ベンゾホスホールオキシド誘導体の環境応答性蛍光色素としての有用性が示された。

第三章では、電子供与性置換基をもつベンゾホスホールオキシドの発光特性と励起状態の構造の相関について論じている。第二章で開発した蛍光プローブは極性溶媒中でも高い蛍光量子収率を保持するものの、極性の増大に伴い徐々に消光するという傾向を示した(トルエン中 $\Phi_F = 0.94$ 、DMSO中 $\Phi_F = 0.64$)。これに対し、様々な電子供与基をもつベンゾホスホールオキシドの光物性について検討したところ、3位に4-(ジフェニルアミノ)フェニル基を導入した化合物が、溶媒の極性が増すにつれて蛍光量子収率の値が徐々に高くなるという特異な溶媒効果を示すことを明らかにした(シクロヘキササン中 $\Phi_F = 0.05$ 、DMSO中 $\Phi_F = 0.28$)。蛍光は励起状態の最安定構造からの発光であり、この特異な発光の原因を明らかにするためには、励起状態の構造や挙動の理解が極めて重要である。そこで、時間分解蛍光測定および励起状態についての量子化学計算を行った結果、励起状態ではベンゾホスホールと2、3位のアリール基との間の結合の二重結合性が増大することが示唆された。また、極性溶媒中では3位のアリール基の回転障壁が高くなることが示された。電子供与性アリール基から電子受容性ベンゾホスホールへの分子内電荷移動により生じる励起状態では、キノイド構造の寄与が大きくなったためと考えられる。極性溶媒中では、この構造がより安定化されるため、3位のアリール基の回転・振動が抑えられ、無輻射失活過程が抑制されたものと推測される。これらの結果は、ベンゾホスホールオキシドの3位の電子供与基が励起状態の電子構造とダイナミクスに著しく摂動を与えることを示す結果である。

以上の研究成果は、様々なホスホール誘導体の構造-物性相関を明らかにし、さらには、蛍光性ホスホール誘導体が生体イメージングへ応用可能であることを初めて示したものである。これら一連の新たな知見は、有機リン化学や典型元素化学のみならず、有機材料化学、生物学の発展にも貢献するものである。