

外部刺激応答性を有する複素環蛍光分子の開発とその機能評価

萩原, 隆介

<https://hdl.handle.net/2324/6787553>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名	萩原 隆介		
論文名	外部刺激応答性を有する複素環蛍光分子の開発とその機能評価		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 山田 健一
	副査	九州大学	教授 平井 剛
	副査	九州大学	教授 王子田 彰夫
	副査	昭和薬科大学	教授 唐澤 悟

論文審査の結果の要旨

外部刺激に応答する有機化合物はメモリやセンサー、イメージング等幅広い応用が期待されている。申請者は、医薬品に多く、機能性材料としての報告が少ない「ナフチリジン骨格」を中心とした push-pull 型複素環分子の合成及びその機能評価について下記 5 つの検討を行い、機能性分子としての様々な機能創出を試みた。

- 1) 2 つのナフチリジン環を有する BNA 誘導体の合成と、外部刺激に応答する発光性機能分子としての評価
- 2) BNA 誘導体のナノ微粒子形成による凝集発光増強 (AIEE) 評価と蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET)
- 3) BNA 誘導体の溶液中における光反応挙動
- 4) モノナフチリジン環を有する Nap 誘導体の溶液中における光応答性評価と光反応生成物の機能評価
- 5) コンフォメーション及びパッキング支配に応答したキノリン誘導体 TFMAQ-PhOMe の機能性評価

(1) ではアミンに対して 2 つのナフチリジン環を有する 3 つの push-pull 型 BNA 誘導体 **BNA-H**、**-Me**、**-Ph** を合成し、溶液、固体の蛍光特性及び熱、蒸気、機械的刺激による多形間の相転移を解明した。特に **BNA-Ph** は複数種類の結晶多形を有することを明らかとし、外部刺激応答においては、MeOH 蒸気の吸脱着によるベイポクロミズム、メカノクロミズム、加熱相転移を明らかにした。

(2) では、7 つの BNA 誘導体 **BNA-H**、**-Me**、**-Et**、**-Ph**、**-Bzl**、**-BuBr**、**-BuTEMPO** について、AIEE、CIEE、FRET を含む凝集挙動を明らかにした。水を 60 vol% 含む MeOH 溶液では、CIEE 挙動が観察された。一方、水を 90 vol% 含む MeOH 溶液では **BNA-BuTEMPO** を除く全ての 3 級アミンの BNA 誘導体でナノ微粒子形成による AIEE 挙動が観察された。**BNA-BuTEMPO** の場合、得られたナノ微粒子は 220 nm の単分散形態を保ち、回転相関時間がナノ微粒子形成前と比較して増大したことから MRI 造影剤としての可能性を示した。

(3) では 6 つの BNA 誘導体 **BNA-Me**、**-Et**、**-Bzl**、**-BzlOMe**、**-BzlNO₂**、**-Ph** において溶液中での光照射を追跡し、光反応物の同定、単離、物性比較、光反応量子収率の算出を行った。**BNA-Me** はアルコール溶媒中で脱メチル化が起き、生成収率はアルコール溶媒の求核性と相関が見られた。MeOH 中での光反応量子収率は $\Phi_{\alpha-\beta} = 0.03\%$ だった。**BNA-Et** についても同様にアルコール溶媒中で脱アルキル反応が起きたが、DMSO 溶媒ではナフチリジン環の転移反応が定量的に起きた ($\Phi_{\alpha-\beta} = 1.5\%$)。 **BNA-Bzl** は各溶媒中でナフチリジン環の転移反応が見られ、その光反応量子収率は MeOH 中で $\Phi_{\alpha-\beta} = 1.0\%$ 、DMSO 中で $\Phi_{\alpha-\beta} = 2.4\%$ だった。更に転移速度は置換基により異なった。**BNA-Ph** は低極性溶媒である *n*-hexane 中の光照射で脱ナフチリジン環と分子内環化が起きることを見出した。本ビスナフチリジン誘導体は溶媒や置換基に依存した反応挙動を明らかとした。

(4) では、モノナフチリジン (Nap) 誘導体が、これまでに報告されている中で最も単純な反応系である「ヨウ素+光」で分子内 C-N 環化反応によりベンゾイミダゾール骨格、ピリドイミダゾール骨格

を形成することを見出した。分子内環化した BIN 誘導体においても電子求引性基を有する誘導体ほど大きな蛍光量子収率を示し、BIN 誘導体について光照射による光増感作用の検討では、MeOH 溶液中で電子求引性基を有する誘導体ほど ESR シグナルの強度が増大し、光増感剤としての可能性を示した。また植物病原菌に対する抗菌活性試験において、PIN が様々な病原菌に対し菌糸伸長阻害活性を示し、特に *Gaeumannomyces graminis*、*Microdochium nivale* は 25 ppm の濃度まで完全に菌糸の伸長を抑制した。このことから新たな殺菌剤候補化合物の可能性を示した。

(5) ではキノリン誘導体である TFMAQ-PhOMe の機械的刺激応答を検討した。機械的刺激による相転移の場合、全ての結晶は最終的に 4 つの異性体 (*syn-syn*、*syn-anti*、*anti-syn*、*anti-anti*) の中で熱力学的に最も安定な異性体である *syn-anti* 異性体に転移した。grinding によって得られた *syn-anti* 異性体は室温で数時間放置すると、自発的に *anti-syn* 異性体へと変化した。機械的刺激に誘起された *syn-anti* 異性体への相転移は一時的なものであり (速度論的制御過程)、結果として得られる *syn-anti* 異性体は準安定状態であると言える。一方、加熱によって加速される自発的な自己相転移は、熱力学的に制御されたプロセスであり、生成する *anti-syn* 異性体は熱力学的に最も安定な多形に相当すると考えられた。

上記 1~5 項目の検討から、push-pull 型複素環分子の外部刺激応答の機能を明らかにし、-ナフチリジン骨格を中心とする本合成化合物における発光マテリアル、センサー、イメージング、DDS、MRI 造影剤、殺菌剤等様々な機能を創出した。これらのことから、申請者は博士 (創薬科学) の学位を授与するに相応しいと判断した。