HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Suzuki-Miyaura cross-coupling based synthesis and characterization of fluorescent and chemiluminescent boron dipyrromethene dyes spanning near-infrared region [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	李, 光磊
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第13384号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72384
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Guanglei_Li_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士（環境科学）　　氏 名　李 光 磊

審査委員	主査	准教授	山 田 幸 司
	副査	特任教授	坂 入 信 夫
	副査	教 授	小 西 克 明
	副査	教 授	高 橋 昌 志（大学院農学研究院）

学 位 論 文 題 目

Suzuki–Miyaura cross-coupling based synthesis and characterization of fluorescent and chemiluminescent boron dipyrromethene dyes spanning near-infrared region
（近赤外領域にわたるボロンジピロメテン蛍光および化学発光色素の鈴木-宮浦クロスカップリングを活用した合成とその特性評価）

蛍光は，臨床診断やライフサイエンス，材料科学，食品分析，環境科学など幅広い分野で用いられている。従来の分析法と比べて，蛍光イメージングは，非侵襲に非破壊で安全にサンプルを検出できるため，細胞や生体システムのイメージングにおいては他の分析法に替えがたいメリットを有する。

蛍光プローブは，本来蛍光を持たない生体分子に検出可能な蛍光シグナルを与える蛍光イメージングにおいて必須の要素である。蛍光イメージング技術の急速な発展に伴い，さまざまな特性を持った蛍光プローブの設計や開発，特性評価が求められている。

蛍光色素の中でも近赤外領域に吸収および蛍光を持つ近赤外蛍光色素は，シグナル光の生体透過性が高く，生体深部を解剖することなく外部から観察できる。そこで本論文では，可視領域の蛍光色素の母骨格として実績のあるボロンジピロメテンを用いて，鈴木-宮浦クロスカップリングの手法を用いて長波長化に有効な置換基を導入し，近赤外領域に発光波長のある一連の蛍光・化学発光色素の合成とその特性評価を行った。

ボロンジピロメテン誘導体は，従来 2-位置換ピロールを原料として合成されてきたが，波長に影響を及ぼす置換基を初期の段階で組み込む必要があるため，合成に多大な労力を要してきた。本論文では共通の原料として 3,5-ジクロロボロンジピロメテンをまず合成し，波長を調整する置換基を鈴木-宮浦クロスカップリングで導入して目的の化合物を合成した。その際，原料としてボロン酸誘導体を用いたところ，カップリング前に脱ボロン酸が起こり収率が大幅に低下したので，塩基を必要としないかご状ボレートやボロン酸の反応性を抑えた MIDA ボロネートを原料として用いることで，31～79%と実用的なレベルまで

カップリングの効率を向上することができた。また，合成された６つの誘導体は，600～850nm の範囲に異なる吸収・蛍光波長を持ち，近赤外蛍光色素としては高い蛍光量子収率（19～85%）を持つことも分かった。

これらの誘導体の実用性を確かめるために，細胞に導入して蛍光イメージング実験も行った。1mM のボロンジピロメテン色素 DMSO 溶液を 5%の FBS が含まれる DMEM で希釈して，ウシ卵子を 38℃１時間でインキュベーションしたところ，２つの誘導体で特定の部位が選択的に染色されることが分かった。Hoechst 33242 などでの染色結果の比較から，生体内の油滴の部分が染色されているものと考えられる。

さらに本研究では，ボロンジピロメテン近赤外蛍光色素を N-ブロモスクシンイミドと反応させると置換基によらずボロンジピロメテンの２－位が選択的にブロモ化されることを見出した。そこで化学発光色素であるルミノール誘導体を鈴木-宮浦クロスカップリングで近赤外ボロンジピロメテン蛍光色素に導入した新規化学発光色素の合成にも成功した。これらの色素は，メタノール - 水混合溶液中で炭酸カリウム，過酸化水素，西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）と混ぜ合わせると化学発光を起こし，その発光極大波長は 670～736 nm となることが分かった。

本論文で合成されたボロンジピロメテン蛍光・化学発光色素は，生体深部での生命現象の解明に寄与できるプローブとしてその実用応用が期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，また研究者として誠実かつ熱心であり，大学院博士課程における研鑽や習得単位などもあわせ，申請者が博士（環境科学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。