



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スルホンロサミン誘導体による近赤外光機能性有機分子の開拓
Author(s)	吉田, 和矢
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第16237号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16237
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96082
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Kazuya.pdf



スルホンロサミン誘導体による近赤外光機能性有機分子の開拓
(Exploration of near-infrared photoactive organic molecules based on
sulfone rosamine derivatives)

北海道大学大学院環境科学院

吉田 和矢

Table of contents

Chapter 1

1.1	Introduction	1
1.2	近赤外光利用のメリット	2
1.3	有機分子の近赤外光吸収へのアプローチ	3
1.4	ヘテロ原子の d 軌道と π 軌道の相互作用を利用した近赤外光吸収戦略	7
1.5	スルホンロサミン誘導体	
1.5.1	既報スルホンロサミン誘導体の設計	9
1.5.2	置換基効果による PBS 中でのスルホンロサミン誘導体の安定性	11
1.5.3	既報スルホンロサミン誘導体の光物性	12
1.6.1	有機分子の光励起状態：概論	13
1.6.2	光誘起電子移動と光誘起エネルギー移動移動	15
1.6.3	有機分子の光励起状態：測定実験の手法について	19
1.7.1	光触媒	24
1.7.2	近赤外光を用いた光触媒	24
1.7.3	光治療と関連化合物	25
1.8	本研究の目的	27
	参考文献	29

Chapter 2 Experimental

2.1	General	35
2.2	合成	36
2.2.1	化合物 1	36

2.2.2	化合物 2	37
2.2.3	化合物 3	37
2.2.4	化合物 4	38
2.2.5	化合物 5	39
2.3.1	核磁気共鳴スペクトル測定法(NMR)	41
2.3.2	核磁気共鳴現象	41
2.3.3	エネルギー準位と核磁気共鳴	42
2.3.4	共鳴周波数と化学シフト	42
2.4	エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS)	43
2.5	HPLC (高速液体カラムクロマトグラフィー)	44
2.6.1	定常状態の吸収スペクトル測定	45
2.6.2	定常状態の蛍光スペクトル測定	47
2.6.3	蛍光量子収率と測定方法	48
2.7.1	酸化還元電位の測定方法	50
2.7.2	電解吸収スペクトル測定方法	51
2.8	密度汎関数理論計算	52
2.9	蛍光寿命測定	52
2.10	光誘起電子移動(Photoinduced electron transfer)の評価	52
2.11	過渡吸収スペクトル測定	53
2.12.1	凍結-真空脱気 (FPT) サイクル	53
2.12.2	光触媒による 4 の臭素化 (O ₂ 非存在下)	54
2.13	光温熱効果と光安定性	54

2.14	光熱変換効率測定	55
2.15	Single Oxygen Sensor Green (SOSG)試薬を用いた IO_2 生成アッセイ	57
2.16	細胞株と細胞培養	58
2.17	共焦点レーザー顕微鏡による細胞イメージング	58
2.18	ピアソン相関係数の算出による共局在の評価	59
2.19	MTT を用いた細胞生存率アッセイ	59
	参考文献	62
Chapter 3	スルホンロサミン系有機分子近赤外光触媒	66
	Abstract	66
3.1	Introduction	66
	Results and Discussion	71
3.2	分子設計戦略、合成、特性評価	71
3.3	光物性と酸化還元電位	78
3.4	化合物 4 による光触媒臭素化反応	84
3.5	O_2 非存在下での 4 による光触媒臭素化反応	89
3.6	化合物 4 による光触媒臭素化の反応機構	92
3.7	可視光吸収分子を含む様々な基質に対する 4 による光触媒反応	96
3.8	Conclusion	102
	参考文献	104
Chapter 4	芳香族スルホン誘導体の光励起状態の探索による近赤外光活性化光温熱癌治療の効率化	110
	Abstract	110
4.1	Introduction	110

Results and Discussion	112
4.2 分子設計戦略と合成	112
4.3 化合物 4 および 5 の光物理的特性	117
4.4 光熱効果と光安定性	123
4.5 様々な細胞における殺癌効果	127
4.6 Conclusion	134
参考文献	136
General conclusions	142
List of publications	144
List of presentations	145
Acknowledgement	147

Chapter 1

1.1 Introduction

21 世紀は光の時代といわれるほど、光の作用が我々の生活と結びついている。太古より緑色植物は光合成を行い、水と二酸化炭素を原料とした炭水化物を生成し、これを人類は食糧としてきた。太陽の光は人類のみならず地上の全生命体を維持する食物連鎖をつかさどってる。17 世紀中頃に、ニュートン (Newton, Sir Isaac) は太陽からの光、白色光はプリズムで分散させると赤、橙、黄、緑、青、藍、紫の色光の帯が現れ、この色光の帯の混合により再び白色光になることを示した。ニュートンはこの色光の帯をスペクトル (spectrum) と名付けた。このような我々が目で見ることのできる光を可視光と呼ぶ。赤外線は 1800 年にハーシェル (Herschel, Sir William) によって発見された。これは、太陽光をプリズムで分光し、スペクトル中の異なる点の温度を、水銀球部を黒くした温度計で測定したところ、紫から赤に移動するにつれて温度上昇し、赤を越えても温度上昇し続けることを見出したことによるもので、熱として発見された。

光により物質が変化することは、古代から衣服の染料の褪色などを通じて、経験的には知られていた。シャルツ (Schaltz) というドイツの医師 18 世紀 1727 年に炭酸銀が光で分解することを見出し、その半世紀後にスウェーデンのシャーレ (Scheele) が塩化銀の光分解反応を研究し、太陽光の中でも紫色の光が最もよく分解することを見出した。20 世紀初頭にはイタリアの化学者チアミシアン (Ciamcian, Giacomo Luigi) がイソプロパノール中のベンゾフェノンに太陽光を当てると、ベンズピナコールの結晶が効率よく析出することを見出した。1950 年代に入り、シェーンベルク (Schönberg, A.)、シェンク (Schenck, G. O.)、バートン (Barton, D. H.)、ハモンド (Hammond, G. S.) らが合成化学的あるいは反応機構的に重要な知見を見出し、有機光化学反応は著しい発展を遂げてきた。その後、レーザー化学の発展などの発展により、分光的手法も大幅に発展し、励起状態に関する短寿命中間体 (三重項種、エキシプレックス、ラジカルイオン、ラジカルなど) の挙動が明らかになり、従来の理解しにくい現象が説明できるようになった。さらに福井謙一によるフロンティア軌道理論 (1952 年) やウッドワード・ホフマン則 (Woodward-Hoffman's rule, 1965 年) などにより、立体科学について熱反応と光反応の違いを明確に区別できるようになった。近年では、様々なデバイスや光機能性材料が盛

んに開発され、太陽電池¹、光医療科学^{2,3}、波長変換材料⁴、高解像蛍光イメージング⁵、量子ドット⁶などの分野で応用されている。

現代社会では、エネルギー需要や環境意識が増大している一方、有限な化石燃料を過剰消費しており、社会の持続可能性を維持するためには再生可能でグリーンなエネルギー資源の活用が求められている。太陽エネルギーは、地球上のすべての生命に電力を供給する無尽蔵なクリーンなエネルギー源として最も有力である。光触媒による太陽エネルギーの変換と利用は、世界的なエネルギーと環境の問題に対処するための理想的なスキームであると認識されている。⁷ 太陽光は 250～2500 nm の幅広い光子エネルギーを持ち、紫外線 (UV, 200～380 nm)、可視光線 (380-680 nm)、近赤外線 (Near-infrared (NIR), 680～2500 nm) 領域に分けられる (図 1.1)。従来の太陽光利用を目的とした光触媒として使用される半導体はバンドギャップが大きく、酸化還元電位が高いエネルギーシユな電荷キャリアを励起して化学反応を起こすことができる等の理由から、紫外線活性材料が研究の主流を占めていた。しかし、太陽光における紫外光の割合は約 5 %であり、残りの約 46 %の可視光と約 49 %の近赤外光は利用できない。光触媒の光吸収範囲を長波長化することは、太陽エネルギーの変換効率を向上させるための実用的な解決策である。

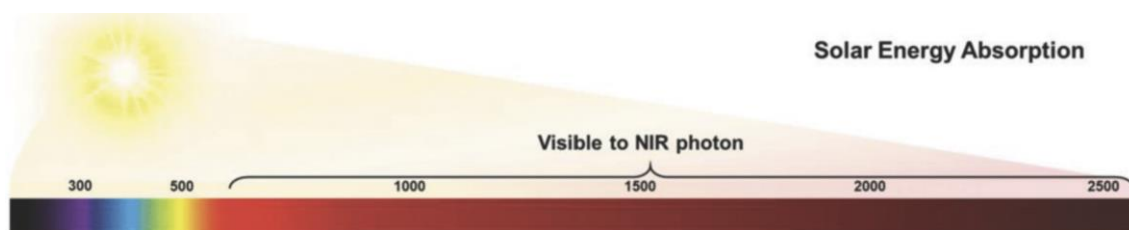


図 1.1 太陽光のスペクトルの概念図 ⁷ Copyright {2018} Wiley.

1.2 近赤外光利用のメリット

近赤外光は太陽光の約 49 %を占める波長領域であり、太陽光を利用した光機能性材料によるエネルギー変換の高効率化の主な戦略の一つである。また、近赤外光は①紫外-可視光と比較してエネルギーが低く、②吸収が競合する物質が少なく透過性が高い。この特徴は、光反応において余計な反応を抑えることができ、反応基質や生成物との吸

収競合が起こりにくいため、基質の選択の自由度を向上させる点で有用である。とりわけ 680～1000 nm の波長領域は生体の窓とも呼ばれ、生体透過性が高く、バイオ分野への応用に有効である。具体的には、680 nm より短波長の光は主にヘモグロビンとメラニンによって、1000 nm より長波長の光は水に吸収される（図 1.2）⁸。このような特徴により、より深部組織へのイメージングや光治療効果を高めることができる。

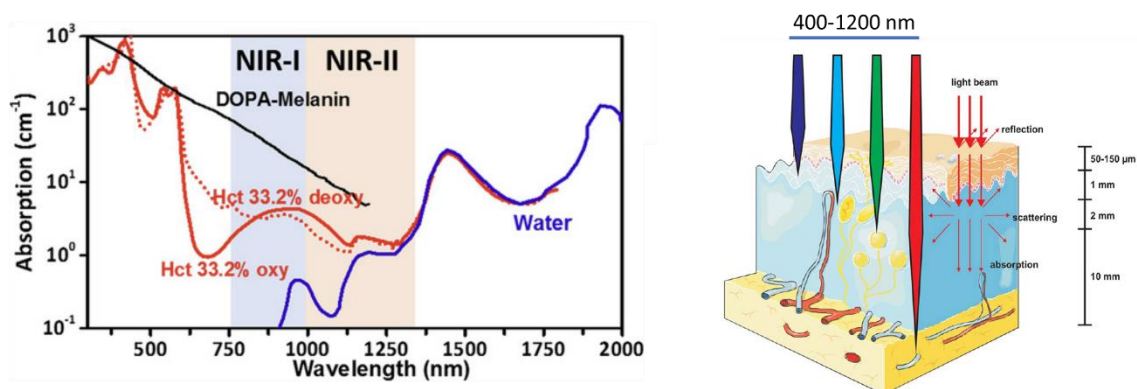


図 1.2 （左）波長に依存する主な生物学的吸収体の吸光係数：ヘモグロビン（赤線、生理的ヘマトクリット（Hct）33.2%、酸素飽和度 100%および 0%）、水（青線）およびメラニン（黒線）⁸ Copyright {2018} Wiley. （右）組織内の光路の模式図⁸ Copyright {2018} Wiley.

1.3 有機分子の近赤外光吸収へのアプローチ

近赤外光吸収分子の設計戦略は、主に① π 共役の拡張、②ICT の利用、③アップコンバージョンの利用が知られている⁹。一般に、長波長光吸収色素は、push-pull 型の π 共役系を持つ。電子供与基と電子求引基を導入有する色素は、分子内電荷移動（ICT）が起こり、HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) -LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) ギャップが小さくなるため、吸収波長が長波長化する。 π 共役の拡張も電子の非局在化や共鳴構造の増加などから、同様に長波長シフトを促す。図 1.3.1a-c には、(a) π 共役系の拡張による近赤外光吸収低分子有機材料、(b) Donor-Acceptor (D-A) 型近赤外光吸収低分子有機材料、(c) D-A 型近赤外光吸収共役系高分子有機材料の報告を示した。ドナーとしてはチオフェンやベンゼン、トリフェニルアミンが選択され、アクセプターとしては BODIPY やペリレンジイミド (PDI)、ジケトピロロピロール (DPP) が選択される⁹。近年では、同様の戦略で、第二近赤外光（1000-1700 nm）まで吸収帯を長

波長シフトさせた分子の開発も盛んに行われている。図 1.3.2 には、(a) 共役鎖の伸長、(b) ドナーの電子密度を上げる、(c) アクセプターの電子密度を下げるという戦略で長波長化した分子の報告を示した。それぞれの戦略により長波長シフトすることが確認できるが、どの方法も分子サイズの拡張を伴う。分子サイズの拡張は、生体応用において、細胞膜に補足されるなど細胞内動態での障壁がある。また、上記の方法とは別に、ヘテロ原子の交換などによっても長波長化が促されるという報告もある。^{9,10}

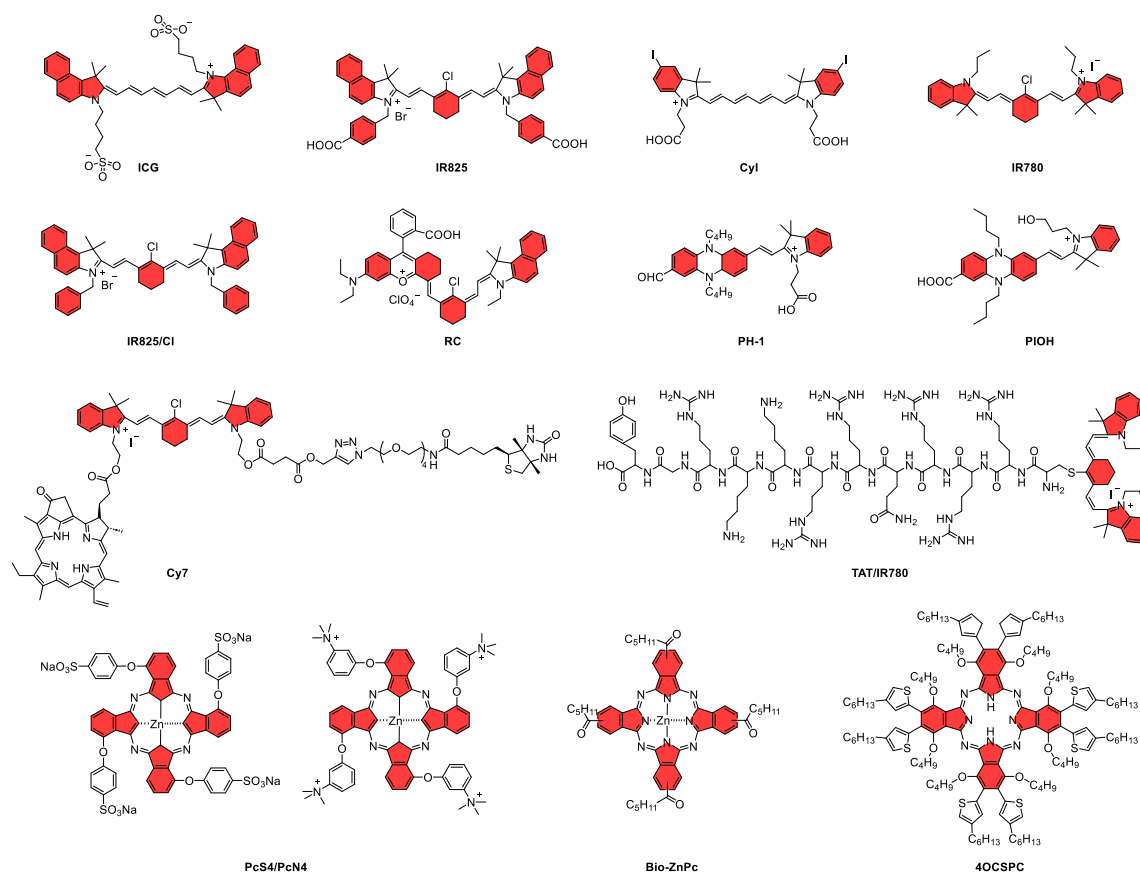


図 1.3.1a 近赤外光吸収低分子有機材料の報告例⁹

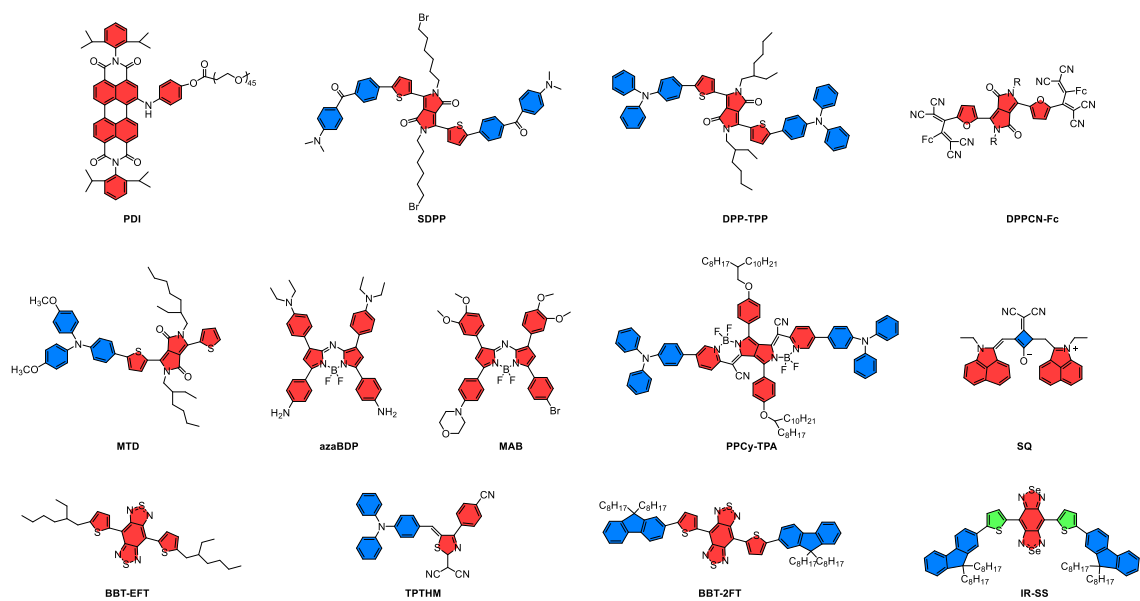


図 1.3.1b D-A 型近赤外光吸収低分子有機材料の報告例⁹

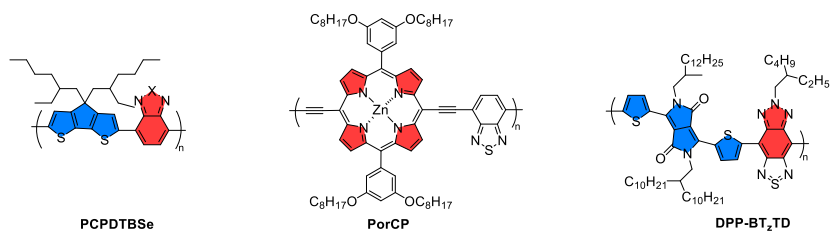


図 1.3.1c D-A 型近赤外光吸収共役系高分子有機材料の報告例⁹

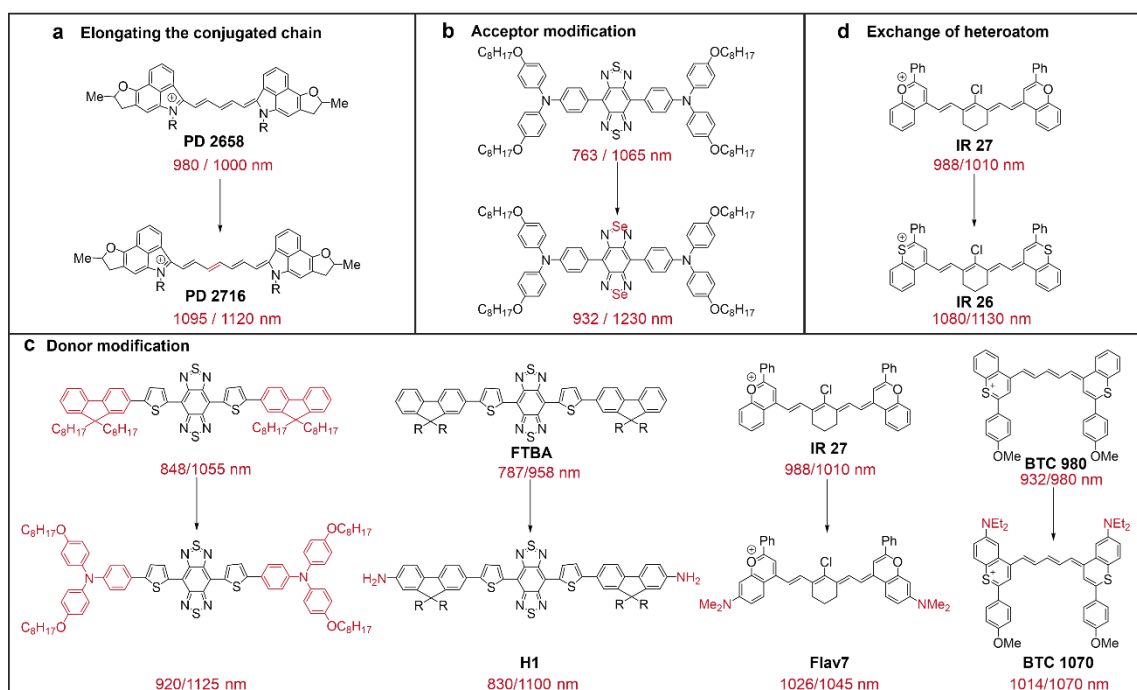


図 1.3.2 長波長吸収色素の構造¹⁰。(a) π 共役鎖の伸長、(b) アクセプター修飾による電子密度の減少、(c) ドナー修飾による電子密度の増加、(d) ヘテロ原子の交換

アップコンバージョンの利用は主に、①二光子励起¹¹と②三重項-三重項消滅(TTA)⁴が知られている。二光子励起は、1つの分子が連続して2つの光子を吸収することで、より高いエネルギー状態に遷移する現象である。光照射により分子が最初の光子を吸収して中間的な励起状態となり、すぐに2つ目の光子を吸収してさらに高いエネルギー状態に遷移する(図 1.3.3)¹²。二光子励起は非線形光学過程であり、通常の一光子吸収よりも高い光強度を必要とする。これは太陽光のような比較的弱い光源などの使用に制限がある。TTAは2つの三重項励起状態の分子が相互作用して1つの高エネルギーの一重項励起状態を生成する現象である¹³。光増感分子が近赤外光を吸収して三重項励起状態をとり、この励起エネルギーをアクセプター分子に移動し、アクセプター分子の三重項励起状態を生成する。2つの三重項励起状態のアニヒレーター分子が衝突すると、1つが基底状態に戻り、もう1つがより高エネルギーの一重項励起状態になる(図 1.3.3)⁴。一重項励起状態のアニヒレーター分子は可視光を放出して基底状態に戻る。TTAによる一重項励起状態の生成過程は、エネルギー移動を利用しており、原理的に酸素と競合するため、酸素存在下での応用には制限がある⁴。

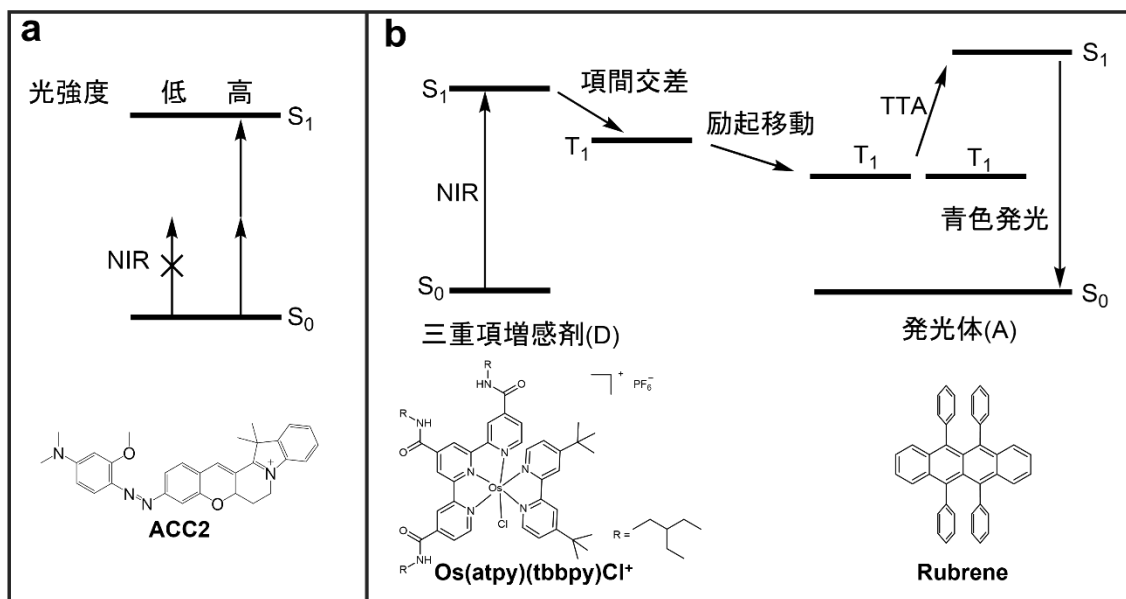
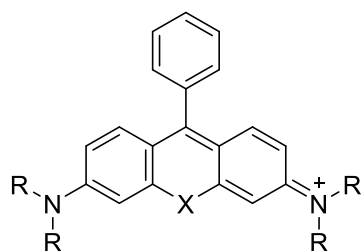


図 1.3.3 アップコンバージョンの利用による近赤外光吸収の概念図と既報の化合物
(a)二光子励起¹¹ (b)三重項—三重項消滅 (TTA)⁴

1.4 ヘテロ原子の d 軌道と π 軌道の相互作用を利用した近赤外光吸収戦略

近年、キサンテン骨格にヘテロ原子を導入した長波長光吸収色素が報告されている (図 1.4.1)^{14,15}。その中で SiR₂ や POR、SO₂ などいくつかのヘテロ原子導入キサンテン色素は、励起状態でヘテロ原子の 3d*軌道とキサンテン色素の分子面外の軌道が相互作用し、キサンテン部位に π 共役系の拡張をすることが可能になり、分子サイズの拡張を伴わず、吸収帯を近赤外光までシフトさせることができる (図 1.4.2)¹⁶⁻¹⁸。NR₇₀₀ は 700 nm に最大吸収波長を有するが、安定性が低く、加水分解されて NR₆₆₆ となり吸収波長がブルーシフトする¹⁹。NR₆₆₆ は生体透過性も低いため、細胞への応用には障壁がある¹⁹。スルホン基を導入した SO₂R₂ は 703 nm に最大吸収波長を有し、他の類似骨格と比較して最も長波長光を吸収可能である¹⁷。また、酸化に対する耐性が強く、Se²⁰ や Te²¹ などと比較して生体適合性が高いことが予測される。これらの特徴は、既存の近赤外光吸収色素と比較して、細胞応用におけるアドバンテージになり得る。



$X = \text{SiR}_2, \text{POR}, \text{S}, \text{SO}_2, \text{Se}, \text{Te}, \text{GeR}_2, \text{SnR}_2, \text{BiR}$

図 1.4.1 ヘテロ原子を導入したキサンテン系色素の構造¹⁸

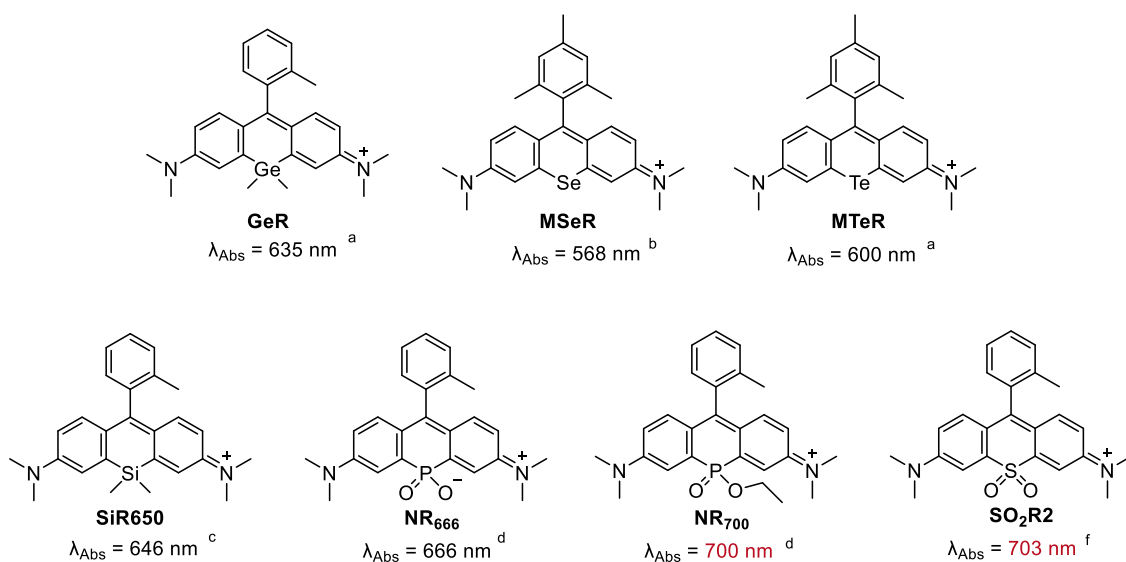


図 1.4.2 ヘテロ原子を導入したキサンテン色素の構造と最大吸収波長の比較¹⁸。

^a PBS (pH = 7.4) 中で測定

^b MeOH 中で測定

^c TBS buffer with 0.1 mM HCl 中で測定

^d PBS (10 mM, pH = 7.4 with 1 % DMSO) 中で測定

^f PBS (20 mM, pH = 7.4 with 0.25% CH₃CN) 中で測定

1.5 スルホンロサミン誘導体

1.5.1 既報スルホンロサミン誘導体の設計

スルホンロサミンはマカライトグリーン (MG) 色素を S 原子によって架橋された構造である (図 1.5.1)。MG は 620nm の近赤外領域に最大吸収を持つが、振動緩和が容易な構造であるため、無蛍光である。スルホンロサミンは S 原子による架橋で、剛直な平面構造をとり、振動緩和のプロセスを制御し、蛍光チャネルを開くことができる。図 1.5.2 に既報のスルホンロサミン誘導体の構造を、図 1.5.3 にそれらの吸収及び蛍光スペクトルを示す。スルホンロサミン誘導体は最大吸収波長 $Abs_{max} = 700 - 710nm$ 、最大蛍光波長 $Em_{max} = 728 - 752nm$ をとり、長波長化している¹⁷。

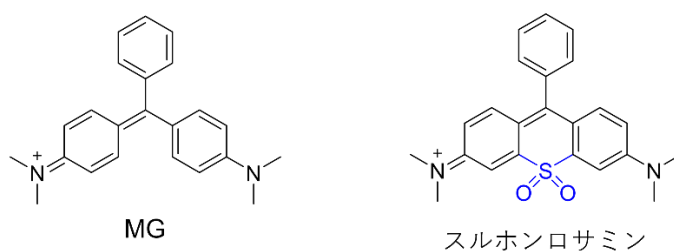


図 1.5.1 MG の骨格と S 原子によって架橋された構造 (スルホンロサミン)¹⁷

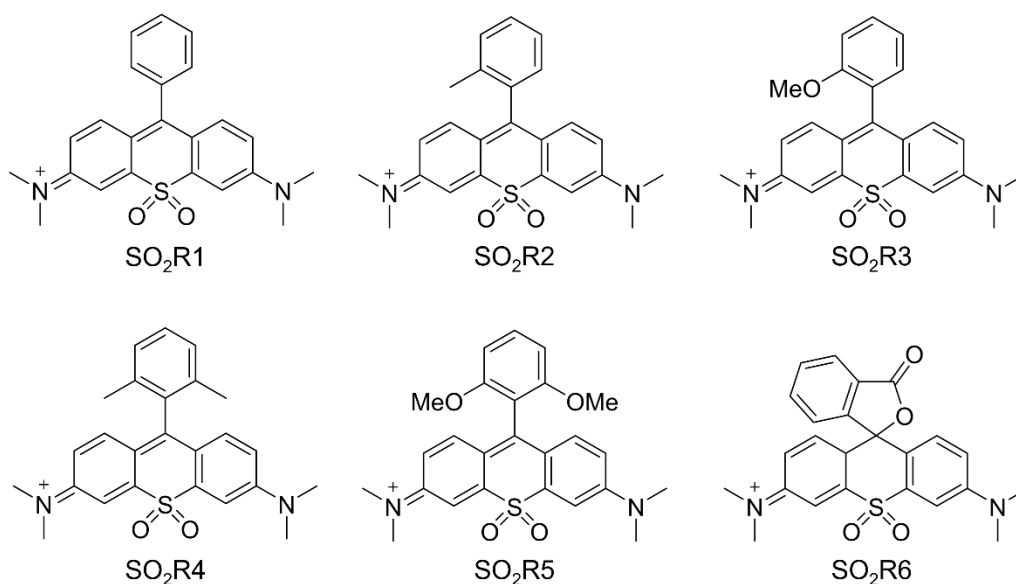


図 1.5.2 既報のスルホンロサミン構造¹⁷

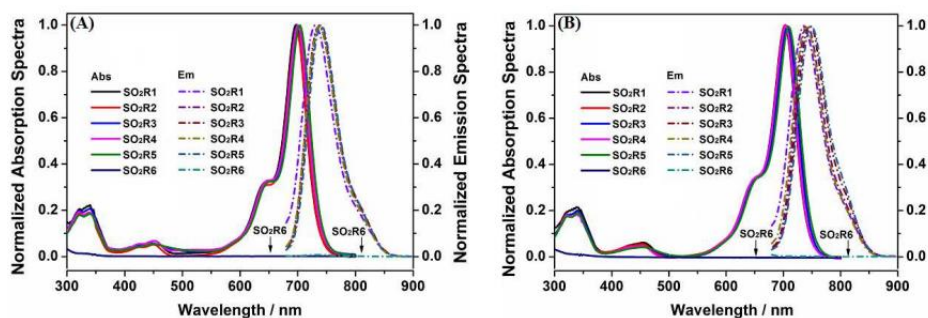


図 1.5.3 既報のスルホンロサミン構造の CH_3CN 中 (A) と PBS 中 (B) の規格化した吸収・蛍光スペクトル 17 Copyright {2018} American Chemical Society.

スルホンロサミン誘導体の光物性に対するスルホン基の電子的効果を考察するために、図 1.5.4 に $\text{SO}_2\text{R4}$ ($\text{DiMe-SO}_2\text{R}$ と呼ばれる) の密度汎関数理論 (Density Functional Theory (DFT)) 計算とジメチル置換した MG 誘導体の計算結果の比較を示す。計算ソフトウェアは Gaussian 09、計算方法は B3LYP/6-31+G(d,p) である。

図 1.5.4 に示すように、HOMO は芳香族骨格全体に非局在化した π 型 MO (Molecular orbital) であり、架橋原子の寄与はない。したがって、HOMO 準位に影響を与える要因は、 π 結合ではなく、 σ 結合を介した誘起効果である。スルホン基の負の誘起効果によって、HOMO の準位が下がったと考えられる。HOMO と比較し、LUMO の準位は架橋基の共役効果が大きい π^* 型 MO である。S 原子は空の $3d^*$ 軌道を持ち、隣接する π^* 軌道との相互作用により電子がキサンテン部位に非局在化するため、LUMO の準位が安定化すると考えられる。また、電子吸引力である 2 つの O 原子により共役効果は促進され、大幅に LUMO の準位が下がり、長波長シフトしたと考えられる¹⁷。

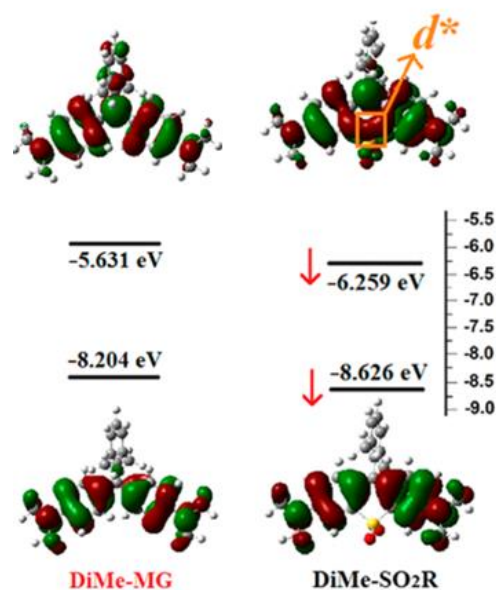


図 1.5.4 Gaussian 09 の B3LYP/6-31+G(d,p) で DFT 計算した **SO₂R4** とジメチル置換した MG 誘導体のフロンティア軌道とエネルギー準位の比較 ¹⁷ Copyright {2018} American Chemical Society.

1.5.2 置換基効果による PBS 中でのスルホンロサミン誘導体の安定性

図 1.5.5 には、PBS 中での各スルホンロサミン誘導体の吸収スペクトル経時変化を示した。9 位にフェニル基を有した **SO₂R1** は、時間経過とともに吸光度および蛍光強度が減少している。他の構造の報告は比較的安定していることから、9 位の置換基はスルホンロサミン誘導体の安定性に寄与していると考えられる ¹⁷。

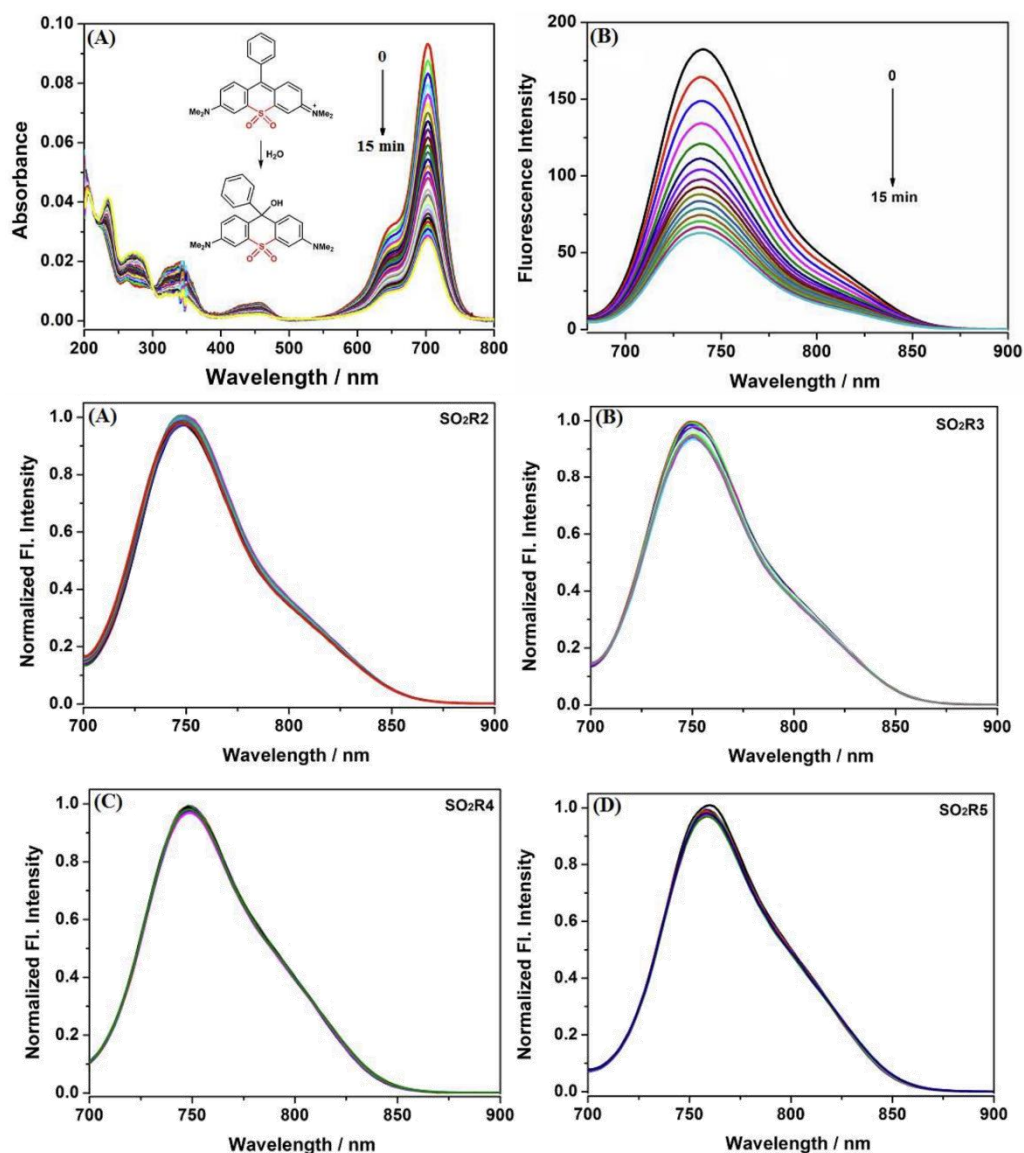


図 1.5.5 既報分子の PBS 中での吸収スペクトル ¹⁷ Copyright {2018} American Chemical Society.

1.5.3 既報スルホンロサミン誘導体の光物性

表 1.5 に SO₂R1-5 の代表的な溶媒中での光物性を示す。表 1.5 に示すように、溶媒極性が高くなるほど、蛍光量子収率が低下している。これは極性溶媒中のスルホンロサミン誘導体は電荷分離状態の生成を経由した熱的失活が有意に起こることを示唆している。また、9 位の置換基の違いによる吸収波長の変化は小さく、励起エネルギーに対す

る寄与は小さいものと推考できる¹⁷。

表 1.5 SO₂R1-5 の代表的な溶媒中での光物性¹⁷

dyes	solvents	$\lambda_{\text{abs}} / \lambda_{\text{fl}}$ (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹ × 10 ⁵)	Φ_f^c	Stokes shift (nm)
SO₂R1	CH ₂ Cl ₂ ^a	700 / 728	0.57	0.229	28
	CH ₃ CN	700 / 732	0.44	0.119	32
	H ₂ O ^b	703 / 736	0.39	0.067	33
SO₂R2	CH ₂ Cl ₂ ^a	701 / 733	1.26	0.696	32
	CH ₃ CN	701 / 739	1.11	0.290	38
	H ₂ O ^b	703 / 742	0.95	0.073	39
SO₂R3	CH ₂ Cl ₂ ^a	702 / 734	0.94	0.628	32
	CH ₃ CN	702 / 739	0.83	0.384	37
	H ₂ O ^b	707 / 747	0.69	0.050	40
SO₂R4	CH ₂ Cl ₂ ^a	700 / 733	1.24	0.702	33
	CH ₃ CN	700 / 736	1.03	0.284	46
	H ₂ O ^b	704 / 742	0.97	0.097	38
SO₂R5	CH ₂ Cl ₂ ^a	703 / 736	1.74	0.762	33
	CH ₃ CN	704 / 744	1.36	0.264	40
	H ₂ O ^b	710 / 752	1.29	0.068	42

^a 0.25% CH₃CN を含む CH₂Cl₂ 溶液で測定。

^b PBS (20 mM、pH 7.4、0.25% CH₃CN 含有) で測定。

^c Cy5.5 を標準として使用して決定 (PBS、pH 7.4 における $\Phi_f = 0.23$)。

1.6.1 有機分子の光励起状態：概論

分子に光が照射されると、吸収、透過、散乱の 3 つの過程が起こる。その過程の電子状態や遷移は Jablonski Diagram で表すことができる (図 1.6.1)。図 1.6.1 において、直

線矢印は輻射過程を、波線矢印は無輻射過程を表している⁹。

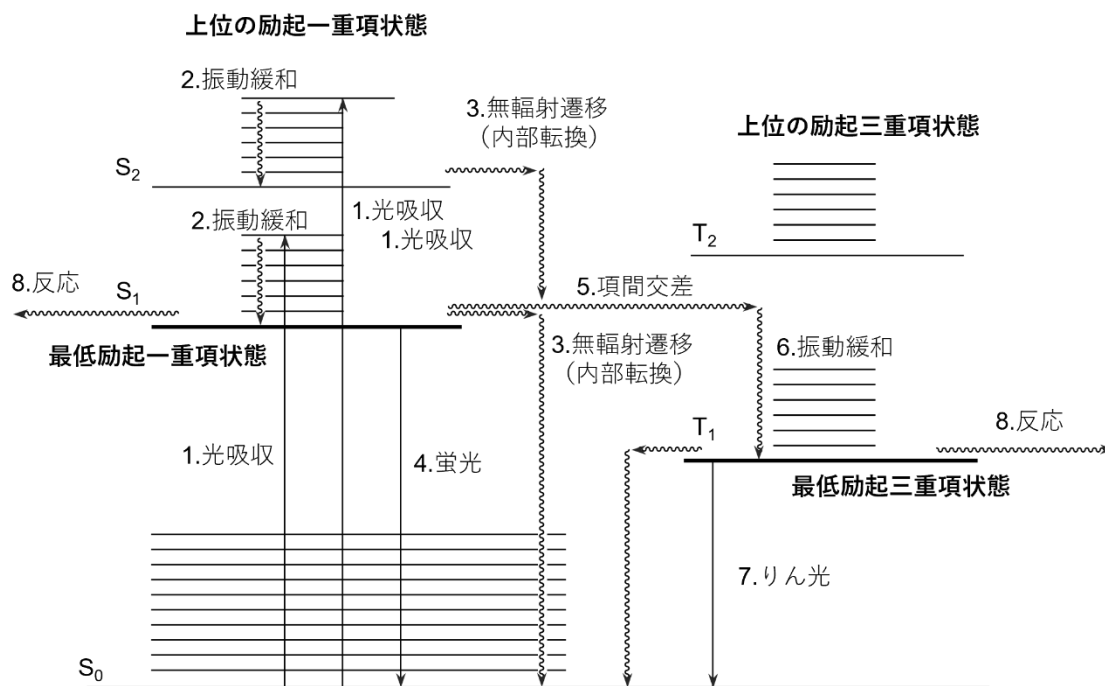


図 1.6.1 分子のエネルギー状態図と光化学に関する過程 (Jablonski Diagram)

- ① まず光吸収により基底状態から最低励起一重項状態 (S_1) や上位の励起状態の高振動レベルに励起される (過程 1: 光吸収)
- ② 電子励起状態の高振動状態は分子内の他の振動モードに余剰エネルギーを分配し、溶媒分子に「余剰振動エネルギーを奪われて励起状態のゼロ点振動レベルまで落ちる (過程 2: 振動緩和 (vibrational relaxation))」。
- ③ 上位の励起状態のゼロ点振動レベルからは最低励起状態の高振動レベルに等エネルギー的に乗り移り ($S_2 \rightarrow S_1$ 過程 3: 無輻射遷移 (radiationless transition))、さらに最低励起状態のゼロ点振動レベルまで緩和する (過程 2: 振動緩和 (vibrational relaxation))。

- ④ 最低励起一重項状態からは、同様に基底状態の高振動レベルへの等エネルギー的な無輻射遷移 ($S_1 \rightarrow S_0$ 過程 3) とそれに続く振動緩和 (過程 2) により基底状態ゼロ点振動レベルまで緩和する (無輻射遷移と振動緩和を含めて無輻射失活 (radiationless) と呼び、熱などのエネルギーを放出する。同じ多重度の間での無輻射遷移を内部転換 (internal conversion) という)。
- ⑤ S_1 状態からは先の無輻射失活と競合して光を放出して直接基底状態に飛び降りる (過程 4: **輻射過程** (radiative transition)、とくに励起一重項状態から放出される光を**蛍光** (fluorescence) という)。
- ⑥ S_1 状態からは励起三重項の高振動レベルに等エネルギー的に乗り移り (過程 5: **項間交差** (intersystem crossing)、さらに振動緩和して最低励起三重項状態 (T_1) のゼロ点振動レベルまで緩和する)。
- ⑦ T_1 状態から無輻射遷移とそれに続く振動緩和で基底状態に失活する。光放出による輻射遷移も起こり得る。励起三重項から放出される光を**りん光** (phosphorescence) とよぶ。
- ⑧ 励起一重項状態および励起三重項状態からは一分子的過程あるいは相手分子との二分子との二分子過程で反応する。これを**光化学反応** (photochemical reaction) と呼ぶ。

上位の励起状態から最低励起状態への失活は通常、ピコ秒領域以内で進行する。したがって、光吸収によって上位の励起状態に分子を励起しても化学反応はほとんどの場合、最低励起状態に失活した後、最低励起状態から進行する (Kasha の法則)²²。その意味で光化学反応を考える際に、最低励起一重項状態 (S_1) と三重項状態 (T_1) は非常に重要な励起状態といえる。

1.6.2 光誘起電子移動と光誘起エネルギー移動移動

光誘起電子移動 (Photoinduced Electron Transfer, PET) は、光エネルギーの吸収によっ

て分子間で電子が移動する過程を指す。励起された分子（電子供与体 D）から基底状態の分子（電子受容体 A）へ電子が移動する。光誘起電子移動は一般に、**電荷分離**（Charge Separation: CS）、**電荷再結合**（Charge Recombination: CR）、**電荷シフト**（Charge Shift: CSh）の 3 種の過程に對分できる（図 1.6.2）²³。図 1.6.2 に示すように、電荷分離状態のエネルギーレベルが励起状態よりも低い場合は、基底状態では進行しない電荷分離状態の生成が光励起により可能になる。基底状態よりも高いエネルギーレベルの電荷分離状態を生成することは、光誘起電子移動過程の大きな特徴の一つであり、光エネルギー変換にも深くかかわる点である。電荷分離状態から元の状態に戻る過程は電荷再結合と呼ばれ、D あるいは A が他分子に電荷状態をシフトさせる場合は、電荷シフトと呼ばれる²⁴。

溶液中の電子移動の自由エネルギー変化 ΔG を見積もるとき、電子授受のパラメータとして、D の一電子酸化電位 $E_{ox}(D/D^{\cdot+})$ と A の一電子還元電位 $E_{red}(A^{\cdot-}/A)$ を用いる。光誘起電子移動の評価については 2 章に詳細を記載した。ほとんどの有機分子の酸化電位は正であり、還元電位は負である。また、極性の高い溶媒中における w は酸化還元電位より無視できるほど小さい。したがってほとんどの場合は $\Delta G > 0$ のため、著しく強い電子供与性または受容性の試薬を使用しない限り、基底状態で電子移動はほとんど起こらない。励起状態では、励起エネルギー $E_{0,0}$ により、 $\Delta G^* < 0$ となることが可能である。アセトニトリル（MeCN）などの極性の高い溶媒は、ラジカルイオンを強い溶媒和によって安定化させる効果があり、ラジカルイオン対の間に溶媒分子が入り込んだ溶媒分離イオン対（solvent-separated ion pair, SSIP）が生成される。SSIP はさらに溶媒和されて、 $A^{\cdot-}$ と $D^{\cdot+}$ がそれぞれが解離したフリーのラジカルイオンになることができる。また、電子移動の有効距離は 0.4~2 nm 程度である²⁵。

$D + A \longrightarrow D^{++} \cdot A^{-}$ (CS : 電荷分離)
 $D^{++} \cdot A^{-} \longrightarrow D \cdot A$ (CR : 電荷再結合)
 $D^{++} + C \longrightarrow D + C^{+}$ (CSh : 電荷シフト)
 $A^{-} + C \longrightarrow A + C^{-}$ (CSh : 電荷シフト)

D* + A or D + A*

$h\nu$

$E_{0,0}$

$\Delta G = E_{\text{ox}}(\text{D}/\text{D}^*) - E_{\text{red}}(\text{A}^*/\text{A}) - w \gg 0$

$\Delta G^*_{\text{CS}} = \Delta G - E_{0,0} < 0$

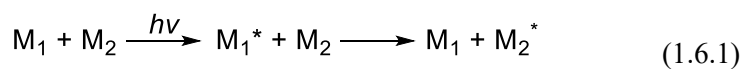
D* + A*

ΔG^*_{CR}

D + A

図 1.6.2 (a)光誘起電子移動の分類 (b)基底状態及び励起状態における電子移動自由エネルギー変化の比較。有機分子系ではほとんどの場合、電子移動は $\Delta G \gg 0$ であり反応は起こらないが、励起状態では、励起エネルギーの寄与により $\Delta G^* < 0$ となり、電子移動が起こる²³。

光誘起エネルギー移動 (Photoinduced Energy Transfer, PE_{NT}) は、励起状態の分子から別の分子へエネルギーが移動する過程を指す。分子 M₁ および M₂ が存在する系で M₁ を選択的に光励起すると、M₂ にエネルギー移動が起こり、励起状態 (M₂^{*}) を生成することがある (式 1.6.1)。エネルギー移動が効率よく起こるには、M₁ の励起エネルギー $E(M_1)$ が M₂ の励起エネルギー $E(M_2)$ より高い必要があり、分子間距離にも大きく依存する²⁶。



エネルギー移動の一例として **Förster 機構**（共鳴エネルギー移動（FRET））²⁷ と **交換機構**（Dexter 機構）²⁸ が知られている（図 1.6.3）。FRET は D 分子の LUMO の双極子振動が A 分子の HOMO の双極子振動に共鳴し、エネルギー移動を起こす。エネルギー移動には直接的な接触を必要とせず、比較的長い距離（ $\leq 10 \text{ nm}$ ）でも起こり得る。FRET の励起エネルギー移動速度（ k_{ET} ）は式 1.6.2 で表され、 M_1 と M_2 間の距離（ R ）の 6 乗に反比例する。 τ_0 は A が存在しないときの D^* の蛍光寿命、 R_0 は臨海移動距離（Förster 距離）と呼ばれ、エネルギー移動の収率が 50 % で進行するときの M_1 と M_2 間の距離である²⁹。

$$k_{ET} = \frac{1}{\tau_0} \left(\frac{R_0}{R} \right)^6 \quad (1.6.2)$$

Dexter 機構は分子間の接触が重要な機構で、分子が軌道の重なりを生じる接触有効距離（通常 0.3~1 nm）に近づいて M_1 と M_2 間の電子の波動運動交換を通じてエネルギー移動が起こるというものである。この機構では、一重項エネルギー移動のみならず、三重項エネルギー移動も起こることが可能である²⁸。

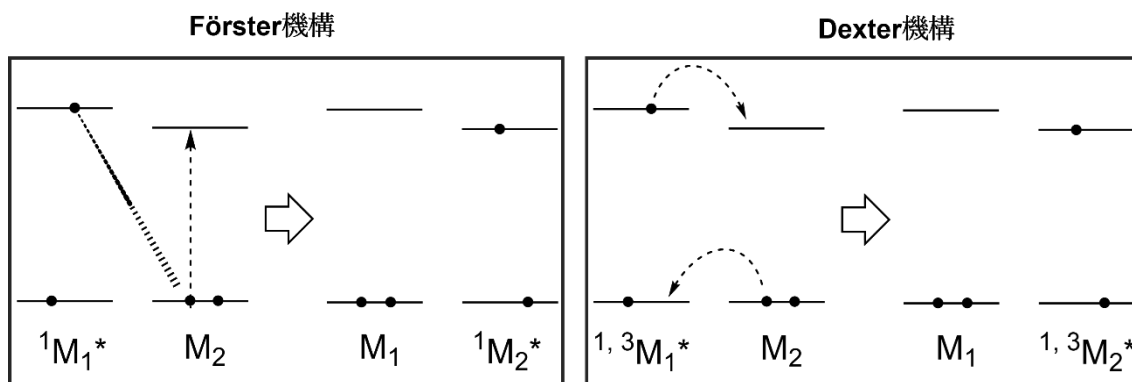


図 1.6.3 光誘起エネルギー移動における Förster 機構と Dexter 機構の比較

これら光誘起エネルギー移動を利用して目的の分子を生成し、そこからの反応過程を選択的に進行させることも可能である。図 1.6.4 に示すように、 S_1 状態や T_1 状態のエネルギー差が異なる D と A の分子を用いた場合、 S_1 状態のエネルギーレベルの低い D を長波長光で選択的に励起し、項間交差で生成した D^* （ T_1 ）から A に三重項エネルギー

移動を行わせることによって $A^* (T_1)$ を生成することが可能になる。このような過程は一般に**光増感**と呼ばれている³⁰。

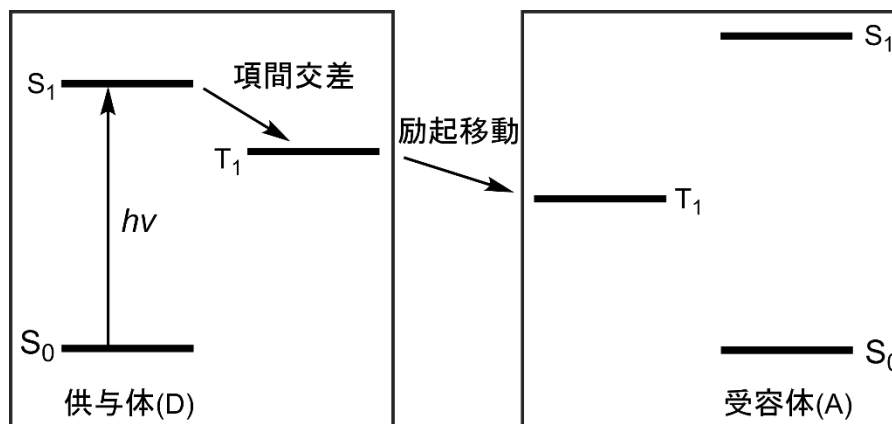


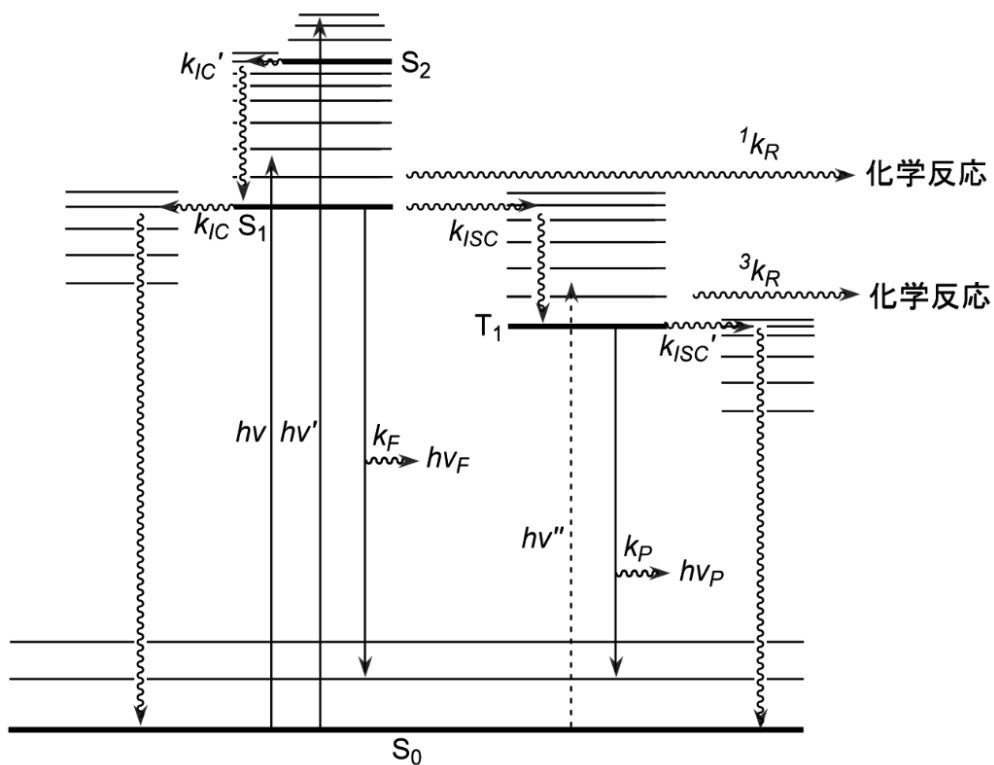
図 1.6.4 三重項増感反応にかかわるエネルギー準位の概念図

光誘起エネルギー移動を利用した応用としては、FRET センサーや三重項－三重項消滅 (triplet-triplet annihilation)⁴、一重項酸素の生成などが知られている³¹。

1.6.3 有機分子の光励起状態：測定実験の手法について

TRPL (Time-resolved Photo Luminescence：時間分解フォトルミネッセンス)測定とは、非常に短い時間幅をもつ励起光によりサンプルを光励起することで、そのサンプルから放出された蛍光やりん光などのフォトルミネッセンスの強度の時間変化を測定する手法である³²。TRPL は蛍光やりん光を発する有機化合物や無機化合物、バンド間再結合を生じる半導体を測定対象とし、有機化合物や無機化合物が発するフォトルミネッセンスの時間分解測定は**蛍光寿命測定**と呼ばれる。蛍光寿命とは、蛍光色素等の分子が光励起されてから光子を放出して基底状態に戻るまでの時間のことで、蛍光強度が励起直後より $1/e$ に減少するまでの時間と定義される。蛍光寿命は、発光材料の種類によってピコ秒 (10^{-12} 秒) からミリ秒 (10^{-3} 秒) と様々あり (図 1.6.5, 1.6.6)、光触媒反応において、光誘起電子移動の追跡などができる。

時間相関単一光子計数 (Time-Correlated Single Photon Counting; TCSPC) 法とは、ナノ秒以下のパルス光励起により試料から輻射される発光 (photoluminescence; 蛍光 (fluorescence) およびりん光 (phosphorescence)) 強度の時間変化を観測する発光寿命測定法の一つで、極めて高い感度と時間分解能を併せ持った手法である³³。TCSPC 法では、光励起の頻度に対して光子計数 (photon counting) の頻度が数%になるような条件で試料からの発光光子を観測したとき、その光励起から光子計数までにかかった時間の頻度分布が実際の発光ダイナミクスの良い近似になることを利用する。検出发光強度が十分に微弱である必要があるため、強発光性の化学種ではより低い励起光強度で測定が可能であり、また弱発光性の化学種の観測へも適用可能である。また、単一光子計数検出器 (single photon counter) の信号とパルス励起光源のトリガ信号との時間間隔の測定精度が時間分解能を決定するため、検出器本来の応答速度を超えた、非常に高速な発光ダイナミクスの追跡が可能である。



T_1 の寿命	$\tau_S = 1/(k_F + k_{IC} + k_{ISC} + ^1k_R)$
T_1 の寿命	$\tau_T = 1/(k_P + k_{ISC}' + ^3k_R)$
蛍光量子収率	$\Phi_F = k_F/(k_F + k_{IC} + k_{ISC} + ^1k_R) = k_F \cdot \tau_S$
蛍光量子収率	$\Phi_P = \Phi_T \cdot \{(k_P + k_{ISC}' + ^3k_R)\} = (k_{ISC} \cdot \tau_S)/(k_P \cdot \tau_T)$
	$(\Phi_T \text{ (三重項励起状態生成量子収率)}) = k_{ISC} \cdot \tau_S$

図 1.6.5 光化学における主要な素反応。 S_0 から S_1 および S_2 への遷移に比べて、 T_1 への遷移確率はスピン禁制であるため極めて低い。同様に蛍光速度に比べてりん光速度も遅い ($k_F \ll k_P$)。 S_2 から S_1 への内部転換は非常に速い ($k_{IC}' \geq 10^{11} \text{ s}^{-1}$)。

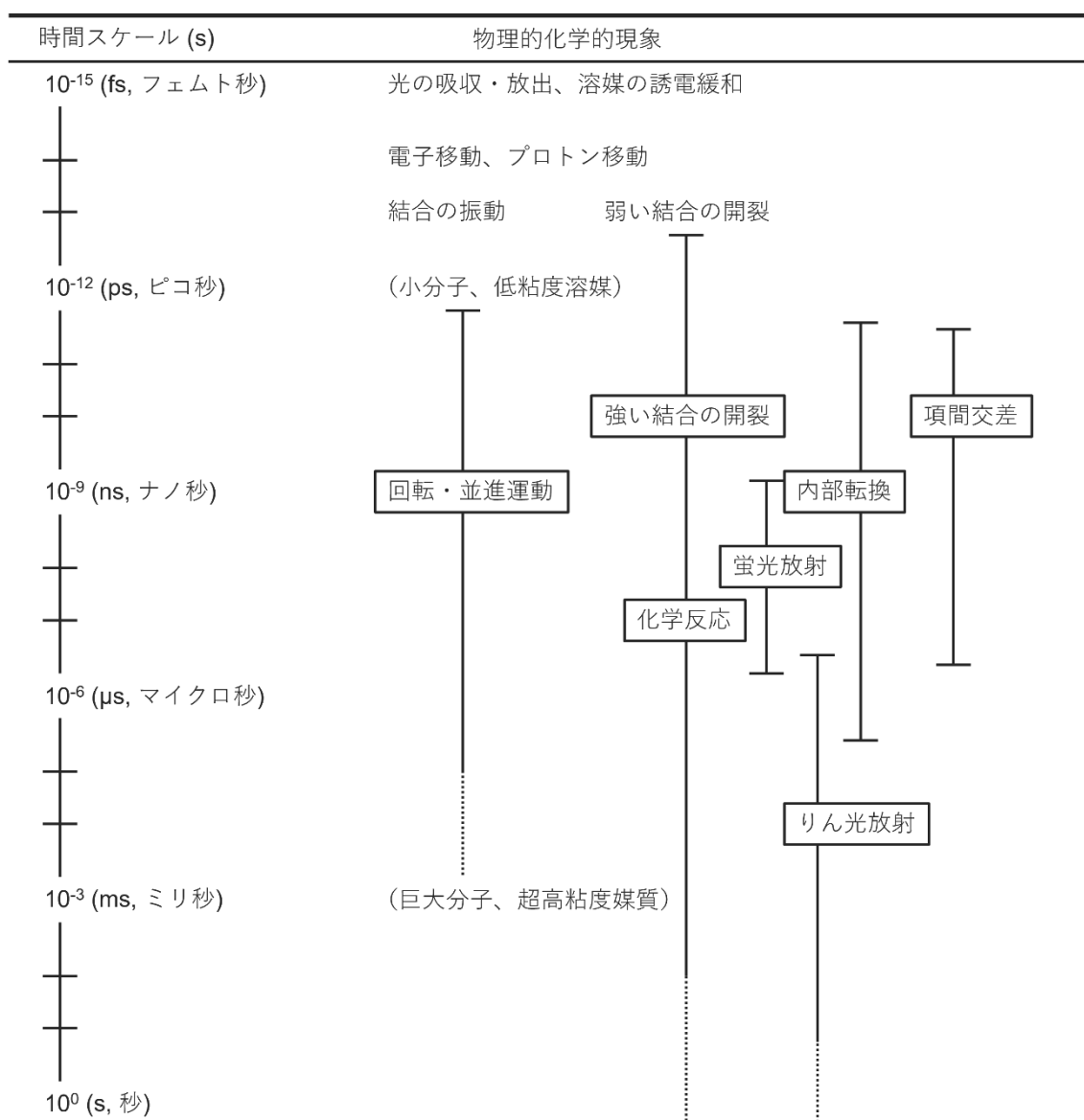


図 1.6.6 光化学における時間スケール

時間分解吸収測定は、超高速励起状態プロセスの研究に用いられる時間分解技術である。この方法を用いることで、光開始過程の速度論的特徴と機構論的特徴の両方を抽出することができる（図 1.6.7）。この分光法は、2 組のパルス放射を利用することから、ポンプ-プローブ分光法としても知られている。この手法は、光合成に関連する現象や、超高速光開始活性の動力学を研究するために主に応用されている。分析はポンプパルスで開

始され、分子の一部が高エネルギー状態に励起される。ポンプパルスのパルス幅は、過渡種の寿命よりも短くすることが推奨される。ここで、差分吸収スペクトルが構築される。すなわち、励起状態種と基底状態種の吸光度の差を計算し、得られた ΔOD を τ と波長 λ の関数としてプロットする。TA スペクトルは通常 3 種類のシグナルから構成される。最初のものは基底状態のブリーチである。ポンプパルスの作用により、一部の分子が励起され、基底状態の化学種が不足し、TA スペクトルに負のシグナルが発生する。プローブパルスを試料溶液に通すと、励起状態種が減少し、誘導放出と呼ばれる負のシグナルが得られる可能性がある。誘導放出スペクトルの特徴は試料の蛍光スペクトルに似ている。ポンプパルスの作用により、励起状態種がより高いエネルギー準位に励起される。ある波長が作用すると、前述のように吸収が誘発される。得られた正のシグナルは、励起状態吸収または誘導吸収と呼ばれる³⁴。

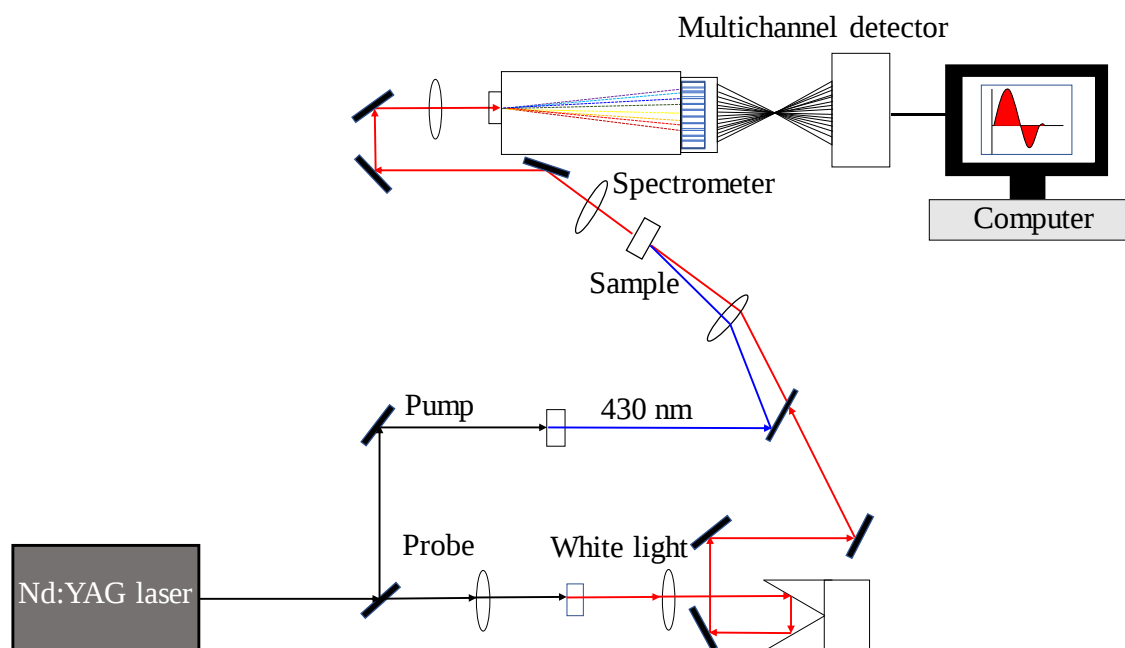


図 1.6.7 過渡吸収分光装置の基本構成図

1.7.1 光触媒

色素は光照射により HOMO から LUMO に電子励起されて、2 種の SOMO を生成する。LUMO 由来の高エネルギー側の SOMO は還元力を有し、反応基質に対して電子還元反応を起こしラジカルカチオンを生成する。HOMO 側の SOMO は、正孔のように電子受容体として酸化反応を起こし、ラジカルアニオンを生成する。半導体では伝導帯と価電子帯が禁制帯で隔てられたバンド構造を有するバンドギャップ以上のエネルギーを持った光を照射すると、価電子帯の電子が伝導帯に励起され、その結果として伝導帯に電子が、価電子帯にその抜け殻の正孔が生成する。伝導帯に励起された電子は価電子帯にあるときよりも還元力が非常になるため、暗時では起こらない還元反応を起こすことができる。同様に、正孔も強力な酸化反応を起こす。有機色素を用いた例では、アクリジン系^{35,36} やルテニウムなどの金属錯体³⁷ が知られており（図 1.7.1）、様々な有機反応に用いられている。半導体は酸化チタンや酸化タングステンなどが知られており、水の分解反応などに応用されている³⁸。

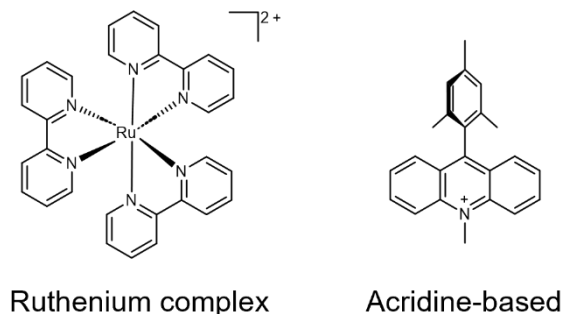


図 1.7.1 可視光有機触媒の構造

1.7.2 近赤外光を用いた光触媒

これらの光触媒の報告の多くは、主に紫外-可視光領域を使用している。しかし、このような波長領域での励起は、反応基質や反応生成物等と吸収の競合が起こる可能性があり、反応基質や使用する素材の選択に制限がある³⁹。近赤外光を利用した光触媒は、吸

収の競合が少なく、比較的低エネルギーのため、余計な副反応を抑制できるなどの利点がある。また、環境負荷やコストパフォーマンスの観点から、近赤外光有機触媒の開発が求められる。近年、近赤外光有機触媒がいくつか報告されたが (chapter 3)、いずれも三重項励起状態を介して一重項酸素を生成し、反応種として用いるものである。一重項酸素は、有機触媒自身を分解する可能性があり、ターンオーバー数 (TON) を低下させる。また、反応種のエネルギーを一重項酸素に依存してしまうため、反応基質の選択に原理的な制限がある³⁹⁻⁴¹。これらの理由から、一重項励起状態から直接電子移動反応を引き起こせる近赤外光有機触媒の開発が求められている。

1.7.3 光治療と関連化合物

現在のがん治療の方法は外科手術、放射線療法、化学療法が主流であるが、侵襲性や薬剤耐性がんの発生などから代替となる治療戦略が必要である。光線力学治療 (PDT)^{31,42} や光温熱治療 (PTT)^{2,9,43} に代表される光治療は、従来法の代替として注目されている⁴⁴ (図 1.7.2)。PDT は、光励起された光増感剤が、三重項励起状態を介して周辺酸素分子等にエネルギー移動を起こし、活性酸素種 (ROS) を生成し、癌細胞を壊死させる治療法である。PTT は光温熱剤を用いて、光エネルギーを局所的な温熱に変換し、腫瘍組織を切除することを目的とし、一般に、病変部の温度が 42 °C を超えると、がん細胞内のタンパク質が破壊され、不可逆的な組織損傷が生じるため、腫瘍細胞の切除が達成される⁴⁵。どちらの治療法も、従来の抗がん治療法と比較して、通常、温和で非侵襲的、副作用が少なく、薬剤耐性癌への治療効果を有する。

光治療の際、潜在的な皮膚損傷を防ぐため、808 nm のレーザーの最大許容照射量 (MPE) は 0.33 W/cm^2 と定められている⁴⁶。長波長の光エネルギーは比較的低いため、それに応じて MPE を高めることができる。例えば、米国規格協会 (ANSI, Z136.1-2007, American National Standard for Safe Use of Lasers) のガイドラインによると、980 nm と 1064 nm の MPE は、それぞれ 0.72 W/cm^2 と 1.0 W/cm^2 である^{47,48}。また、光は通常、組織に入射した後に反射、吸収、散乱するが、PTT 法は、散乱や再吸収が少ないため、より低エネ

ルギーの近赤外域（NIR, 650-1700 nm）のレーザー波長に広く集中しており、可視光線（<1 mm）と比較して、より深い組織治療効果が期待される⁴⁹。

PTT : Photo Thermal Therapy

PDT : Photo Dynamic Therapy

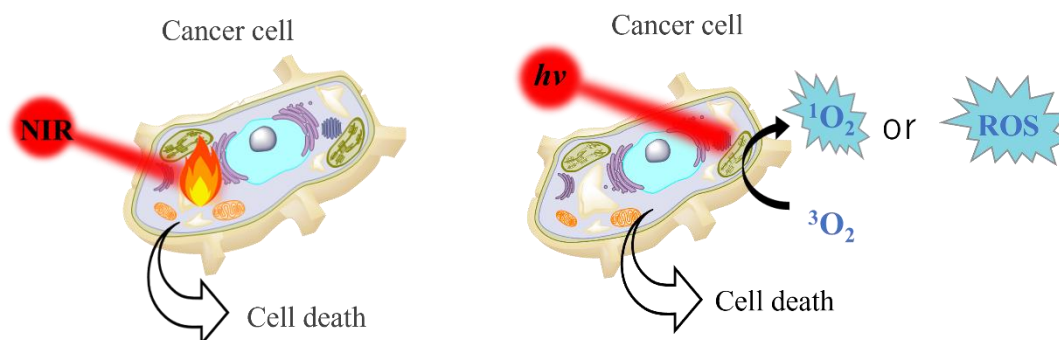


図 1.7.2 光温熱治療（PTT）および光線力学治療(PDT)の概念図

図 1.7.3 に示すように、光を吸収した色素は、励起状態（ S_n ）へと電子が遷移し、振動緩和によって最低励起一重項状態（ S_1 ）を取る。さらに、 S_1 状態の分子内不活性化経路は 3 つの過程を経る傾向がある： 1) 蛍光発光、2) 振動緩和や電荷分離状態を介した熱の発生（熱失活）、3) 三重項状態への系間交差であり、1) 蛍光イメージング、2) PTT、3) PDT^{50,51} の治療能力に対応する。具体的には、 S_1 状態からの励起エネルギー散逸経路は、輻射経路と無輻射経路に分かれる。 S_1 から S_0 への輻射性失活経路があり、蛍光発光につながる。他の 2 つの無輻射性失活経路には、振動緩和と、系間交差（ISC）を介した三重項状態（ T_1 ）への電子移動がある。 S_1 状態は振動緩和により基底状態 S_0 に遷移し、一般に無輻射エネルギーを熱として発生し、PTT 効果を誘起する。上記のプロセスによる緩和とは別に、 S_1 状態は ISC によって T_1 状態に電子移動することもある。分子は、光子の放出によって燐光を発生させたり、直接的なエネルギー移動によって周囲の酸素を有毒な活性酸素（ROS）に変換したりする⁵²。

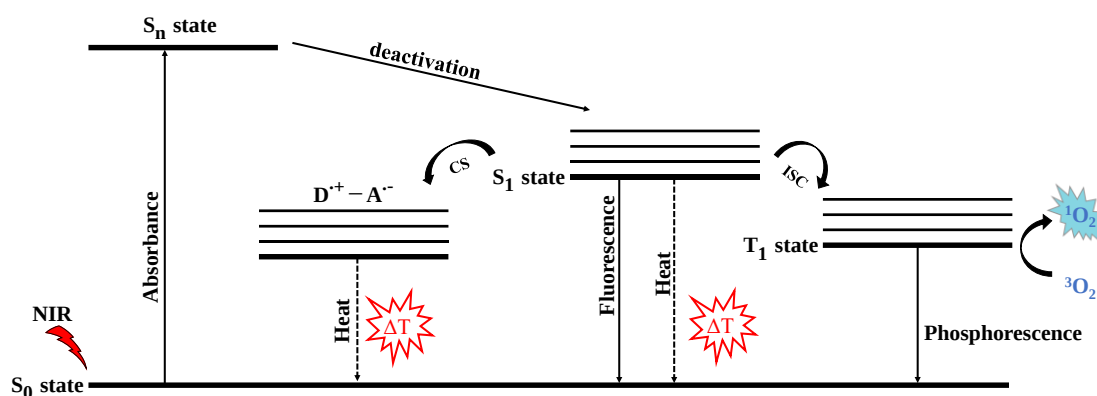


図 1.7.3 PTT および PDT 効果の発生原理^{9,53}

1.8 本研究の目的

光機能性材料の開発は、持続可能な社会の実現に向けて重要な研究課題である。特に、太陽光エネルギーの約 49%を占める近赤外光を利用した光機能性材料の開発は、その高い透過性と低エネルギー特性から注目を集めている⁸。

現状の近赤外光応答性材料には、光触媒分野での近赤外光利用の制限や、既存の近赤外光有機触媒の安定性の低さ、生体応用における分子サイズの課題など、いくつかの本質的な問題が存在する。これらの課題を解決するため、本研究ではスルホンロサミン骨格を基盤とした新規近赤外光応答性有機分子の開発を行った。

第 3 章では、MeCN 中でスルホンロサミン誘導体の光触媒能について検討を行った。SO₂ 部位の強い電子求引性を活かした分子設計により、近赤外光励起による光誘起電子移動を実現し、一重項酸素に依存しない光触媒反応経路の確立を行った。特に、738 nm の光照射下で、芳香族化合物の光酸化臭素化反応における光触媒の有効性を検証し、その反応機構を電気化学的測定、時間分解分光測定、および DFT 計算により明らかにした。

第 4 章では、水中での特異な光励起状態を利用して、スルホンロサミン誘導体の光温熱効果の検証を行った。また、光温熱材料としての応用として光線温熱療法への展開を

図った。d 軌道と π 軌道の相互作用を利用することで、分子サイズを拡大することなく近赤外光吸収を実現し、細胞内での効率的な光熱変換効果の達成を目指した。

本研究を通じて、従来の近赤外光有機材料の限界を超える新たな光機能性分子の創出を目指した。これにより、環境調和型の光エネルギー変換システムの構築と、次世代の光医療技術の発展に貢献することが期待される。特に、スルホンロサミン誘導体の特性を活かした光触媒反応と光線温熱療法への応用は、近赤外光を利用した新しい機能性材料の可能性を切り開くものである。

参考文献

- (1) Pourasl, H. H.; Barenji, R. V.; Khojastehnezhad, V. M. Solar Energy Status in the World: A Comprehensive Review. *Energy Reports* **2023**, *10*, 3474–3493. <https://doi.org/10.1016/j.egy.2023.10.022>.
- (2) Liang, X.; Shang, W.; Chi, C.; Zeng, C.; Wang, K.; Fang, C.; Chen, Q.; Liu, H.; Fan, Y.; Tian, J. Dye-Conjugated Single-Walled Carbon Nanotubes Induce Photothermal Therapy under the Guidance of near-Infrared Imaging. *Cancer Lett.* **2016**, *383*, 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.09.006>.
- (3) Wang, Q.; Dai, Y.; Xu, J.; Cai, J.; Niu, X.; Zhang, L.; Chen, R.; Shen, Q.; Huang, W.; Fan, Q. All-in-One Phototheranostics: Single Laser Triggers NIR-II Fluorescence/Photoacoustic Imaging Guided Photothermal/Photodynamic/Chemo Combination Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1901480. <https://doi.org/10.1002/adfm.201901480>.
- (4) Yanai, N.; Kimizuka, N. New Triplet Sensitization Routes for Photon Upconversion: Thermally Activated Delayed Fluorescence Molecules, Inorganic Nanocrystals, and Singlet-to-Triplet Absorption. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2487–2495. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00235>.
- (5) Lin, J.; Yang, K.; New, E. J. Strategies for Organelle Targeting of Fluorescent Probes. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9339–9357. <https://doi.org/10.1039/d1ob01447a>.
- (6) Gil, H. M.; Price, T. W.; Chelani, K.; Bouillard, J.-S. G.; Calaminus, S. D. J.; Stasiuk, G. J. NIR-Quantum Dots in Biomedical Imaging and Their Future. *iScience* **2021**, *24*, 102189. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102189>.
- (7) Yang, M. Q.; Gao, M.; Hong, M.; Ho, G. W. Visible-to-NIR Photon Harvesting: Progressive Engineering of Catalysts for Solar-Powered Environmental Purification and Fuel Production. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1–28. <https://doi.org/10.1002/adma.201802894>.
- (8) He, Y.; Cao, Y.; Wang, Y. Progress on Photothermal Conversion in the Second NIR Window Based on Conjugated Polymers. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2201–2212. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800450>.
- (9) Li, L.; Han, X.; Wang, M.; Li, C.; Jia, T.; Zhao, X. Recent Advances in the Development of Near-Infrared Organic Photothermal Agents. *Chem. Eng. J.* **2021**, *417*, 128844.

<https://doi.org/10.1016/j.ccej.2021.128844>.

- (10) Lei, Z.; Zhang, F. Molecular Engineering of NIR-II Fluorophores for Improved Biomedical Detection. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 16294–16308. <https://doi.org/10.1002/anie.202007040>.
- (11) Juvekar, V.; Lim, C. S.; Lee, D. J.; Park, S. J.; Song, G. O.; Kang, H.; Kim, H. M. An Azo Dye for Photodynamic Therapy That Is Activated Selectively by Two-Photon Excitation. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 427–434. <https://doi.org/10.1039/d0sc05686c>.
- (12) Terenziani, F.; Katan, C.; Badaeva, E.; Tretiak, S.; Blanchara-Desce, M. *Enhanced Two-Photon Absorption of Organic Chromophores: Theoretical and Experimental Assessments*; 2008; Vol. 20. <https://doi.org/10.1002/adma.200800402>.
- (13) Baldo, M. A.; Adachi, C.; Forrest, S. R. Transient Analysis of Organic Electrophosphorescence. II. Transient Analysis of Triplet-Triplet Annihilation. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **2000**, *62*, 10967–10977. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.62.10967>.
- (14) Fukazawa, A.; Oshima, H.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Yamaguchi, S. Dearomatization-Induced Transannular Cyclization: Synthesis of Electron-Accepting Thiophene- S , S - Dioxide-Fused Biphenylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8738–8745. <https://doi.org/10.1021/ja503499n>.
- (15) Omori, H.; Hiroto, S.; Takeda, Y.; Fliegl, H.; Minakata, S.; Shinokubo, H. Ni(II) 10-Phosphacorrrole: A Porphyrin Analogue Containing Phosphorus at the Meso Position. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4800–4805. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b13169>.
- (16) Chai, X.; Cui, X.; Wang, B.; Yang, F.; Cai, Y.; Wu, Q.; Wang, T. Near-Infrared Phosphorus-Substituted Rhodamine with Emission Wavelength above 700 Nm for Bioimaging. *Chem. A Eur. J.* **2015**, *21*, 16754–16758. <https://doi.org/10.1002/chem.201502921>.
- (17) Liu, J.; Sun, Y. Q.; Zhang, H.; Shi, H.; Shi, Y.; Guo, W. Sulfone-Rhodamines: A New Class of near-Infrared Fluorescent Dyes for Bioimaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22953–22962. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08338>.
- (18) Karaman, O.; Alkan, G. A.; Kizilenis, C.; Akgul, C. C.; Gunbas, G. Xanthene Dyes for Cancer Imaging and Treatment: A Material Odyssey. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *475*, 214841. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214841>.

- (19) Zhou, X.; Lai, R.; Beck, J. R.; Li, H.; Stains, C. I. Nebraska Red: A Phosphinate-Based near-Infrared Fluorophore Scaffold for Chemical Biology Applications. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12290–12293. <https://doi.org/10.1039/c6cc05717a>.
- (20) Lv, W.; Chi, S.; Feng, W.; Liang, T.; Song, D.; Liu, Z. Development of a Red Absorbing Se-Rhodamine Photosensitizer and Its Application for Bio-Orthogonally Activatable Photodynamic Therapy. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7037–7040. <https://doi.org/10.1039/c9cc03018b>.
- (21) Kryman, M. W.; Schamerhorn, G. A.; Hill, J. E.; Calitree, B. D.; Davies, K. S.; Linder, M. K.; Ohulchanskyy, T. Y.; Detty, M. R. Synthesis and Properties of Heavy Chalcogen Analogues of the Texas Reds and Related Rhodamines. *Organometallics* **2014**, 33, 2628–2640. <https://doi.org/10.1021/om500346j>.
- (22) Demchenko, A. P.; Tomin, V. I.; Chou, P. T. Breaking the Kasha Rule for More Efficient Photochemistry. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13353–13381. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00110>.
- (23) Imahori, H.; Sakata, Y. Donor-Linked Fullerenes: Photoinduced Electron Transfer and Its Potential Application. *Adv. Mater.* **1997**, 9, 537–546. <https://doi.org/10.1002/adma.19970090704>.
- (24) Chen, X.; Zhang, X.; Xiao, X.; Wang, Z.; Zhao, J. Recent Developments on Understanding Charge Transfer in Molecular Electron Donor-Acceptor Systems. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2023**, 62, e202216010. <https://doi.org/10.1002/anie.202216010>.
- (25) Effect, C. I.; Smid, J. Organic and Biological Chemistry Studies of Contact and Solvent-Separated Ion Pairs Of. **1993**, 1, 307–318.
- (26) Ward, M. D. Photo-Induced Electron and Energy Transfer in Non-Covalently Bonded Supramolecular Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 365–375. <https://doi.org/10.1039/cs9972600365>.
- (27) Jinbo, D.; Ohira, K.; Imato, K.; Ooyama, Y. Development of Fluorescent Sensors Based on a Combination of PET (Photo-Induced Electron Transfer) and FRET (Förster Resonance Energy Transfer) for Detection of Water. *Mater. Adv.* **2020**, 1, 354–362. <https://doi.org/10.1039/d0ma00139b>.
- (28) Lin, S. H.; Xiao, W. Z.; Dietz, W. Generalized Förster-Dexter Theory of Photoinduced Intramolecular Energy Transfer. *Phys. Rev. E* **1993**, 47, 3698–3706.

<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.3698>.

- (29) Wu, L.; Huang, C.; Emery, B. P.; Sedgwick, A. C.; Bull, S. D.; He, X. P.; Tian, H.; Yoon, J.; Sessler, J. L.; James, T. D. Förster Resonance Energy Transfer (FRET)-Based Small-Molecule Sensors and Imaging Agents. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 5110–5139. <https://doi.org/10.1039/c9cs00318e>.
- (30) Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. Triplet Photosensitizers: From Molecular Design to Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5323–5351. <https://doi.org/10.1039/c3cs35531d>.
- (31) Satrialdi; Munechika, R.; Biju, V.; Takano, Y.; Harashima, H.; Yamada, Y. The Optimization of Cancer Photodynamic Therapy by Utilization of a Pi-Extended Porphyrin-Type Photosensitizer in Combination with MITO-Porter. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1145–1148. <https://doi.org/10.1039/C9CC08563G>.
- (32) Zhang, K. Y.; Yu, Q.; Wei, H.; Liu, S.; Zhao, Q.; Huang, W. Long-Lived Emissive Probes for Time-Resolved Photoluminescence Bioimaging and Biosensing. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1770–1839. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00425>.
- (33) Becker, W.; Bergmann, A.; Koenig, K.; Tirlapur, U. Picosecond Fluorescence Lifetime Microscopy by TCSPC Imaging. *Multiphot. Microsc. Biomed. Sci.* **2001**, *4262*, 414. <https://doi.org/10.1117/12.424584>.
- (34) Shimoda, Y.; Miyata, K.; Saigo, M.; Tsuchiya, Y.; Adachi, C.; Onda, K. Intramolecular-Rotation Driven Triplet-to-Singlet Upconversion and Fluctuation Induced Fluorescence Activation in Linearly Connected Donor-Acceptor Molecules. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153*, 204702. <https://doi.org/10.1063/5.0029608>.
- (35) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwataa, R.; Fukuzumi, S. Selective Photocatalytic Aerobic Bromination with Hydrogen Bromide via an Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion[†]. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 715–722. <https://doi.org/10.1039/c0sc00535e>.
- (36) Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. Site-Selective Arene C-H Amination via Photoredox Catalysis. *Science*. **2015**, *349*, 1326–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aac9895>.
- (37) Bagal, D. B.; Kachkovskyi, G.; Knorn, M.; Rawner, T.; Bhanage, B. M.; Reiser, O. Trifluoromethylchlorosulfonylation of Alkenes: Evidence for an Inner-Sphere Mechanism by a Copper Phenanthroline Photoredox Catalyst. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999–7002. <https://doi.org/10.1002/anie.201501880>.

- (38) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (39) Ravetz, B. D.; Tay, N. E. S.; Joe, C. L.; Sezen-Edmonds, M.; Schmidt, M. A.; Tan, Y.; Janey, J. M.; Eastgate, M. D.; Rovis, T. Development of a Platform for Near-Infrared Photoredox Catalysis. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 2053–2059. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00948>.
- (40) Sellet, N.; Sebbat, M.; Elhabiri, M.; Cormier, M.; Goddard, J. P. Squaraines as Near-Infrared Photocatalysts for Organic Reactions. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 13759–13762. <https://doi.org/10.1039/d2cc04707a>.
- (41) Katsurayama, Y.; Ikabata, Y.; Maeda, H.; Segi, M.; Nakai, H.; Furuyama, T. Direct Near Infrared Light-Activatable Phthalocyanine Catalysts. *Chem. A Eur. J.* **2022**, *28*, e202103223. <https://doi.org/10.1002/chem.202103223>.
- (42) Wan, G.; Cheng, Y.; Song, J.; Chen, Q.; Chen, B.; Liu, Y.; Ji, S.; Chen, H.; Wang, Y. Nucleus-Targeting near-Infrared Nanoparticles Based on TAT Peptide-Conjugated IR780 for Photo-Chemotherapy of Breast Cancer. *Chem. Eng. J.* **2020**, *380*, 122458. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122458>.
- (43) Pan, G. Y.; Jia, H. R.; Zhu, Y. X.; Wang, R. H.; Wu, F. G.; Chen, Z. Dual Channel Activatable Cyanine Dye for Mitochondrial Imaging and Mitochondria-Targeted Cancer Theranostics. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2017**, *3*, 3596–3606. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00480>.
- (44) Rana, P.; Singh, N.; Majumdar, P.; Prakash Singh, S. Evolution of BODIPY/Aza-BODIPY Dyes for Organic Photoredox/Energy Transfer Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *470*, 214698. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214698>.
- (45) Cumming, E. E.; Diamond, A. W. Songbird Community Composition versus Forest Rotation Age in Saskatchewan Boreal Mixedwood Forest. *Can. Field-Naturalist* **2002**, *116*, 69–75. <https://doi.org/10.5962/p.363400>.
- (46) Ding, X.; Liow, C. H.; Zhang, M.; Huang, R.; Li, C.; Shen, H.; Liu, M.; Zou, Y.; Gao, N.; Zhang, Z.; Li, Y.; Wang, Q.; Li, S.; Jiang, J. Surface Plasmon Resonance Enhanced Light Absorption and Photothermal Therapy in the Second Near-Infrared Window. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15684–15693. <https://doi.org/10.1021/ja508641z>.
- (47) Yang, Y.; Fan, X.; Li, L.; Yang, Y.; Nuernisha, A.; Xue, D.; He, C.; Qian, J.; Hu, Q.; Chen,

- H.; Liu, J.; Huang, W. Semiconducting Polymer Nanoparticles as Theranostic System for Near-Infrared-II Fluorescence Imaging and Photothermal Therapy under Safe Laser Fluence. *ACS Nano* **2020**, *14*, 2509–2521. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c00043>.
- (48) Lyu, Y.; Li, J.; Pu, K. Second Near-Infrared Absorbing Agents for Photoacoustic Imaging and Photothermal Therapy. *Small Methods* **2019**, *3*, 1–15. <https://doi.org/10.1002/smtd.201900553>.
- (49) Chen, G.; Cao, Y.; Tang, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Huang, D.; Zhang, Y.; Li, C.; Wang, Q. Advanced Near-Infrared Light for Monitoring and Modulating the Spatiotemporal Dynamics of Cell Functions in Living Systems. *Adv. Sci.* **2020**, *7*, 1903783. <https://doi.org/10.1002/advs.201903783>.
- (50) Pu, K.; Mei, J.; Jokerst, J. V.; Hong, G.; Antaris, A. L.; Chattopadhyay, N.; Shuhendler, A. J.; Kurosawa, T.; Zhou, Y.; Gambhir, S. S.; Bao, Z.; Rao, J. Diketopyrrolopyrrole-Based Semiconducting Polymer Nanoparticles for in Vivo Photoacoustic Imaging. *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 5184–5190. <https://doi.org/10.1002/adma.201502285>.
- (51) Chen, C.; Ou, H.; Liu, R.; Ding, D. Regulating the Photophysical Property of Organic/Polymer Optical Agents for Promoted Cancer Phototheranostics. *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/adma.201806331>.
- (52) Jiang, X.; Wang, L.; Tang, H.; Cao, D.; Chen, W. Diketopyrrolopyrrole: An Emerging Phototherapy Agent in Fighting Cancer. *Dye. Pigment.* **2020**, *181*, 108599. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108599>.
- (53) Wang, Q.; Dai, Y.; Xu, J.; Cai, J.; Niu, X.; Zhang, L.; Chen, R.; Shen, Q.; Huang, W.; Fan, Q. All-in-One Phototheranostics: Single Laser Triggers NIR-II Fluorescence/Photoacoustic Imaging Guided Photothermal/Photodynamic/Chemo Combination Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1901480. <https://doi.org/10.1002/adfm.201901480>.

Chapter 2

Experimental

2.1 General

合成には、試薬は和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社、Sigma-Aldrich 社の特級品または分析用グレードの試薬を使用した。反応溶媒は和光純薬工業株式会社の特級品、乾燥溶媒には和光純薬工業株式会社の脱水・脱酸素品を用いた。

化合物の分離精製には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、固定相として和光純薬工業株式会社のワコーシル 60（粒形 64~210 μm ）を用いた。

化合物の同定には、薄層クロマトグラフィー (TLC)、JEOL 製 $^1\text{H-NMRECX400}$ 、サーモフィッシャー製 紫外可視分光光度計 Evolution220、島津製作所製 蛍光光度計 RF-2000 を使用した。

TLC は Merck 社の TLC aluminium sheets Silica gel 60 を使用した。化合物の検出については、UV 検出器 (254 nm, 366nm) で可視化した後、必要に応じてヨウ素蒸気で発色させた。

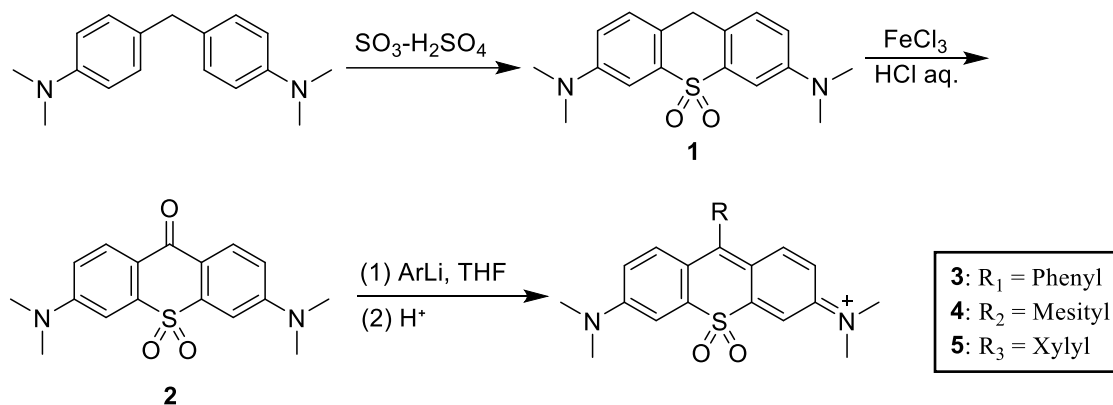
NMR スペクトル測定は、JEOL JNN-EX400 (400 MHz) を使用した。溶媒は、内部標準試料としてテトラメチルシラン (TMS) 入りの CDCl_3 と $\text{DMSO-}d_6$ 、 CD_3CN 、 CD_3OD を使用した。化学シフトは ppm 単位で報告し、結合定数 (J) は Hz で表記した。シグナルの略号は、s : singlet, d : doublet, t : triplet, m : multiplet とした。

HPLC は、アジレント・テクノロジー株式会社の 1220 Infinity LC シリーズを使用した。固定相としてナカライテスク社のシリカ C_{18} (ODS) および PBr を使用した。

ナノ秒時間分解過渡吸収測定はレーザーシステム NanoSpeK TSP-2000（ユニソク株式会社、大阪、日本）を用いて行った。試料を含む溶液を Nd:YAG レーザー（Continuum SLII-10, 4-6 ns fwhm）で励起した Panther OPO で励起し、プローブ光としてキセノンランプ（150 W）、検出器として光電子増倍管（Hamamatsu 2949）を連続的に照射してフォトダイナミクスをモニターした。このシステムの装置応答関数（Instrument Response Function (IRF)）は 10 ns 未満（約 9 ns）である。

2.2 合成

以下の合成スキームに従って、化合物 **3**、**4**、**5** を合成した。¹



スキーム 2.1 スルホンロサミン誘導体の全合成スキーム。それぞれ 3 ステップで合成した。

2.2.1 化合物 **1**

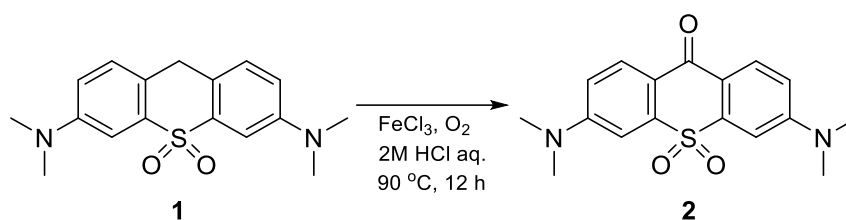


スキーム 2.2 化合物 **1** の合成スキーム

化合物 **1** は、既報に基づいて合成した¹⁴⁾。ビス [4- (ジメチルアミノ) フェニル] メタン (2.00 g, 7.86 mmol) と発煙硫酸 (5 mL) を 80℃で 30 分撹拌した。撹拌後、多量の氷に混合物を注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。得られた固体をろ過し、水で洗浄後、減圧乾燥した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) で精製し、白色固体の化合物 **1** (1.57 g, 55.9 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, 298 K): 7.37-7.38 (d, 2 H, *J* = 4.0 Hz), 7.24-7.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.77-6.80 (dd, 2H, *J*₁ = 4.0, *J*₂ = 12.0 Hz), 4.02 (s, 2H), 3.01 (s, 12H)

2.2.2 化合物 2

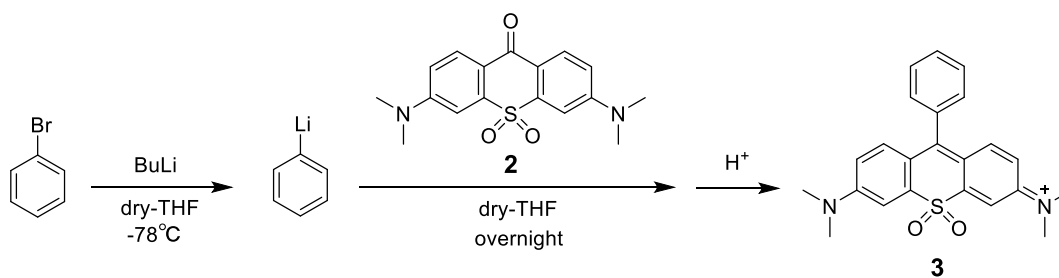


スキーム 2.3 化合物 **2** の合成スキーム

化合物 **2** は、既報に基づいて合成した¹⁴⁾。化合物 **1** (2.01 g, 6.35 mmol) を 2.0 M 塩化水素水溶液 (35 mL) に溶解させた後、2.0 M 塩化水素水溶液 (40 mL) に溶解させた塩化鉄・6 水和物 (5.15 g, 19.1 mmol) を添加し、90℃で 18 時間撹拌した。撹拌後、室温まで冷却し、得られた固体をろ過し、水で洗浄後、減圧乾燥した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) で精製し、黄色固体の化合物 **2** (0.632 g, 30.1 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, 298 K): 8.21-8.23 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (s, 2H), 6.87-6.90 (dd, 2H, *J*₁ = 4.0, *J*₂ = 8.0 Hz), 3.17 (s, 12H)

2.2.3 化合物 3

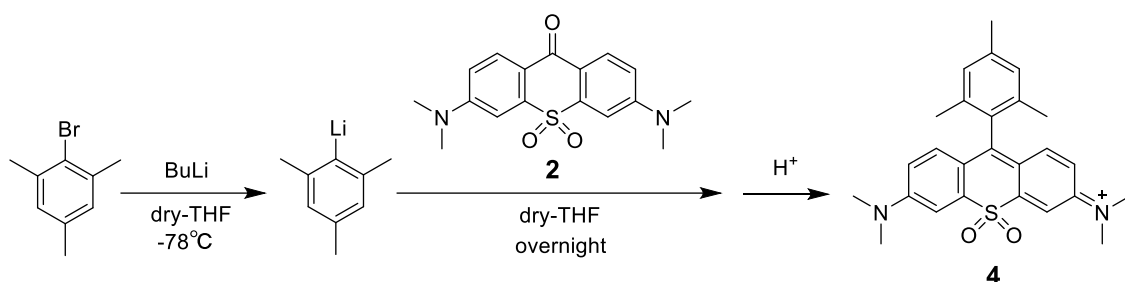


スキーム 2.4 化合物 **3** の合成スキーム

乾燥させたフラスコにブロモベンゼン (238 mg, 1.51 mmol) と乾燥 THF (5 mL) を添加後、-78 °C に冷却した。その後、2.5 M の n-BuLi (116 mg, 1.82 mmol) THF 溶液を添加し、同温度で 4 時間撹拌した。乾燥 THF (100 mL) に溶解させた化合物 **2** (100 mg, 0.303 mmol) をゆっくりと添加後、室温まで加温し、18 時間撹拌した。その後、2N 塩酸を添加して反応を止め、30 分撹拌した。この時、溶液の色は黄色から緑色へ変化した。

た。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧溶媒除去した。粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて、混合溶媒 ($\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 20$, v/v) で精製し、緑色固体の化合物 **3** を得た。しかし、生成物は速やかに分解したため、詳細な同定はできなかった。

2.2.4 化合物 4



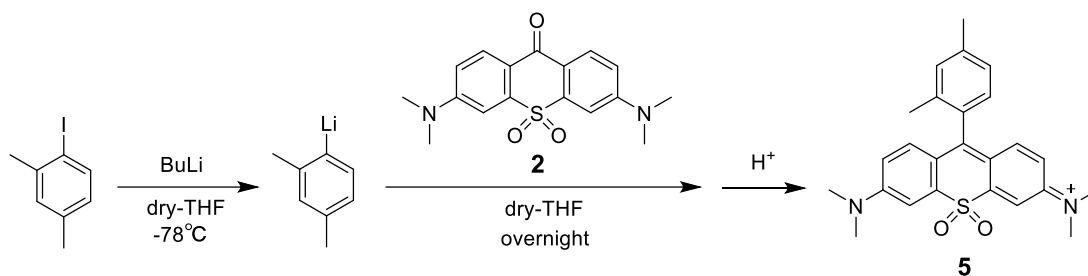
乾燥させたフラスコに 2-ブロモメシチレン (301 mg, 1.51 mmol) と乾燥 THF (5 mL) を添加後、 -78°C に冷却した。その後、2.5 M $n\text{-BuLi}$ (116 mg, 1.82 mmol) を添加し、同温度で 4 時間攪拌した。乾燥 THF (100 mL) に溶解させた化合物 **2** (100 mg, 0.303 mmol) をゆっくりと添加後、室温まで加温し、18 時間攪拌した。その後、2N 塩酸を添加して反応を止め、10 分攪拌した。この時、溶液の色は橙色から緑色へ変化した。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧溶媒除去した。粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて、混合溶媒 ($\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 20$, v/v) に 0.5 vol % TFA を添加した溶離液で精製した。その後、再沈殿 ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{Water}$) を行い、緑色固体の化合物 **4** を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS, 298 K): 7.63 (s, 2H), 7.11-7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (s, 2H), 6.82-6.84 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.48 (s, 12H), 2.40 (s, 3H), 1.98 (s, 6H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): 162.4 (1C), 161.1 (2C), 155.9 (2C), 144.2 (2C), 140.0 (1C), 138.7 (2C), 135.5 (2C), 130.0 (1C), 19.1 (2C), 115.9 (2C), 111.9 (2C), 41.8 (4C), 21.1 (1C), 19.5 (2C),

HRMS (ESI): m/z – mass calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: 433.19442 $[\text{M}]^+$; found 433.19452.

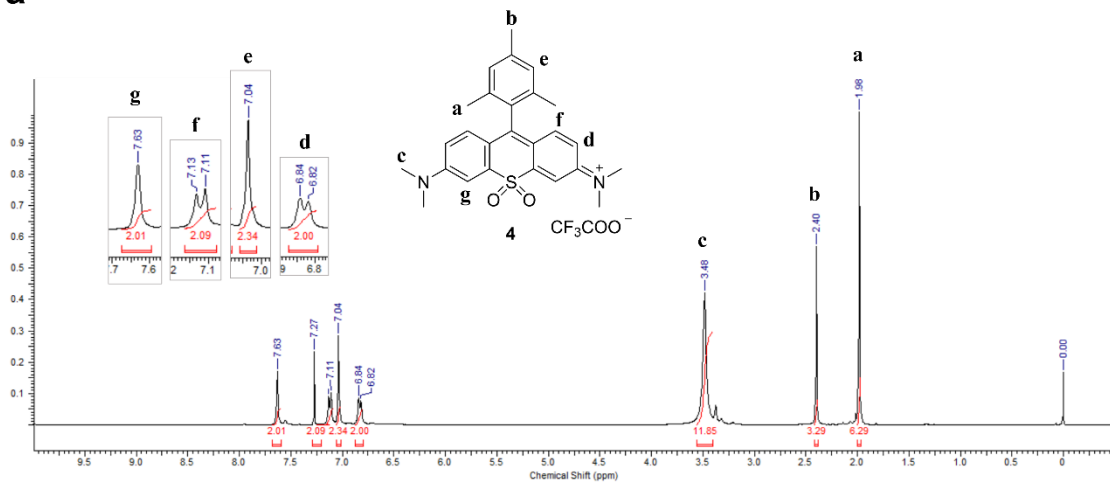
2.2.5 化合物 5



乾燥させたフラスコに 4-ヨード-*m*-キシレン (351 mg, 1.51 mmol) と乾燥 THF (5 mL) を添加後、-78 °C に冷却した。その後、2.5 M *n*-BuLi (116 mg, 1.82 mmol) を添加し、同温度で 4 時間攪拌した。乾燥 THF (100 mL) に溶解させた化合物 **2** (100 mg, 0.303 mmol) をゆっくりと添加後、室温まで加温し、18 時間攪拌した。その後、2N 塩酸を添加して反応を止め、30 分攪拌した。この時、溶液の色は黄色から緑色へ変化した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧溶媒除去した。粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて、混合溶媒 (CH₃CN : CH₂Cl₂ = 1 : 20, v/v) に 0.5 vol % TFA を添加した溶離液で精製した。その後、再沈殿 (CH₃CN / Water) を行い、緑色固体の化合物 **5** (56.6 mg, 40.4 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, 298 K): 7.61 (s, 2H), 7.13-7.20 (dd, 4H, *J*₁ = 10.0, *J*₂ = 18.0 Hz), 6.99-7.01 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.79-6.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.46 (s, 12H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)

a



b

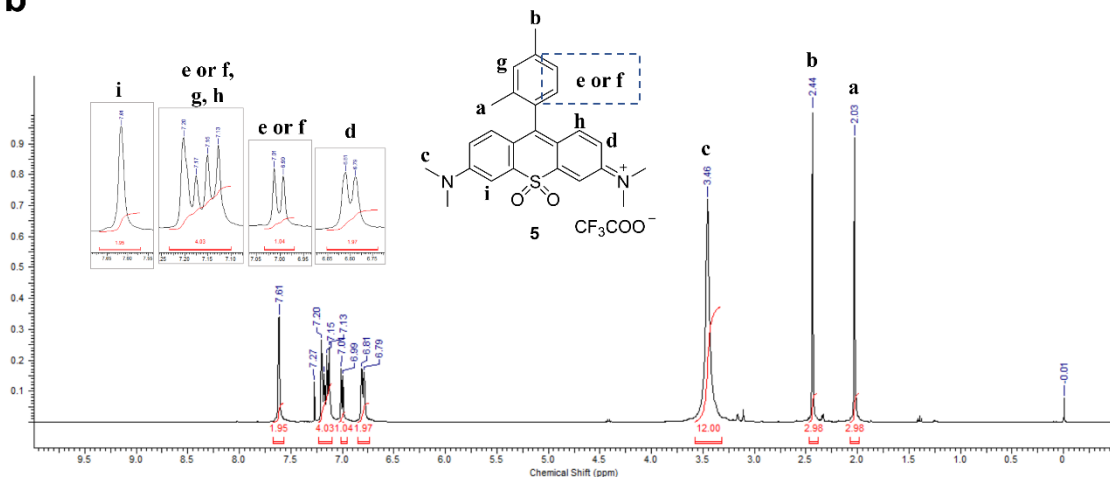


図 2.2 CDCl₃ 中において 400MHz で記録された(a) **4** および(b) **5** の ¹H NMR チャート。

2.3.1 核磁気共鳴スペクトル測定法(NMR)

有機化合物の構造は、NMR 分光法を用いて分析した。NMR 分光法は、磁場を与えられた状態の原子核に外部から電磁波を照射したときに、原子核がそれぞれの化学的環境に応じた特定の電磁波を吸収する現象（共鳴現象）を観測することにより、化合物の構造を推定する手法である。有機化合物は水素や炭素が主要構成要素であり、水素核(^1H)や炭素核(^{13}C)の測定をすることにより、その化学シフトや積分強度から原子の種類、数、相互配置に関する情報を得ることができ、生体分子や有機分子の平面構造、面間構造、立体構造を決定する上で重要な役割を果たす。また、多核と呼ばれる ^1H や ^{13}C 以外の核 (^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P など) を測定することで、有機化合物だけでなく無機化合物における構造などの知見も得ることができる²。

2.3.2 核磁気共鳴現象

正電荷を有した原子核は歳差運動することにより自ら磁場を生成し、核が小さな磁石のように振る舞う。原子核を静磁場に置いたとき、この歳差運動と同じ周波数の電磁波を照射すると共鳴現象が起こる（図 2.3.1）³。

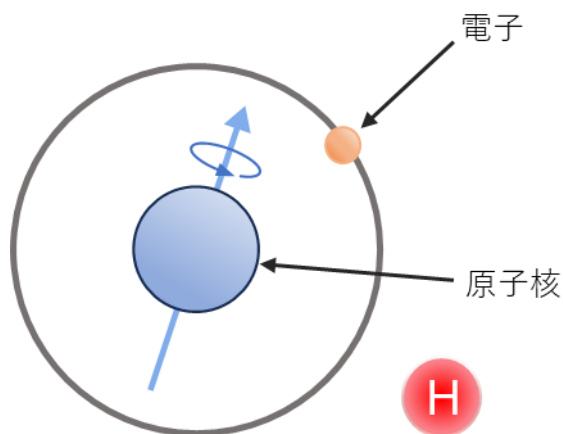


図 2.3.1 水素の原子モデルと原子核スピン

2.3.3 エネルギー準位と核磁気共鳴

静磁場中の原子核は、エネルギーが安定な α 状態と不安定な β 状態の2つのエネルギー準位の分かれる（ゼーマン分裂）。このとき、 α 状態を占める原子核の数が β 状態よりわずかに多い状態になっている。この状態で外部から電磁波を照射すると、エネルギー差 ΔE に相当するエネルギーを吸収して励起状態になる（核磁気共鳴）（図 2.3.2）³。

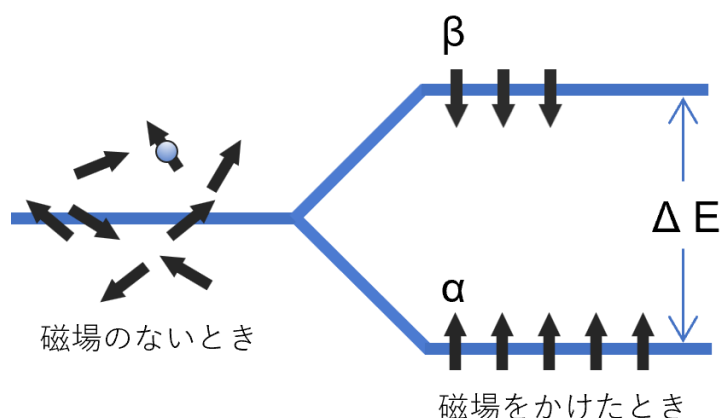


図 2.3.2 ^1H 核の 2 つのエネルギー状態

2.3.4 共鳴周波数と化学シフト

共鳴周波数は、静磁場の強度に比例し、次の関係が成り立つ（式 2.3.1）。ここで磁気回転比は原子核固有の値で、共鳴周波数は原子核の種類によって異なる。

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (2.3.1)$$

ν : 共鳴周波数、 γ : 磁気回転比、 B_0 : 磁場強度

また共鳴周波数は、同一化合物の同種の原子核でも周りの電子や原子団の影響を受けて異なる。これを化学シフトと呼び、基準物質からの差異を ppm 単位で表す。

本研究では、JEOL JNN-EX400 を使用して、 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを取得した²。

2.4 エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS)

質量分析(Mass spectrometry : MS)は、分子をイオン化させ、一原子質量単位に対する比で表したイオンの相対質量(m)をイオンの電荷数(z)で割って得られる無次元量の m/z 値に応じてイオンを分離検出する方法であり、物質の確認、純度の試験などに用いる。統一原子質量単位は基底状態の ^{12}C の 12 分の 1 の質量であり、原子、分子及びイオンの質量を表す際に用いられる。測定結果は、イオンの m/z 値を x 軸に、それに対する信号の相対強度を y 軸に示したマススペクトルとして示される。試料分子を構成する各元素の単一同位体(通常、天然存在比が最大の同位体)だけからなる分子又はイオンの精密質量をモノアイソトピック質量という。通常、マススペクトル上には、モノアイソトピックイオンとともにその同位体イオンが存在する。分子量関連イオンの m/z 値から試料分子の質量を求めることが可能であり、フラグメントイオンが観測される場合には、フラグメントイオンの質量、分子量関連イオンとフラグメントイオンの質量差などから構造の確認や推定を行うことが可能である。タンデム質量分析(MS/MS)は、 m/z 値により選択されたプリカーサーイオンを解離させ、生じたプロダクトイオンを質量分析に供する手法である。観測したプロダクトイオンの m/z 値により、構造の確認や推定を行うことが可能である⁴。質量分析及びタンデム質量分析の概要図を図 2.4.1 に示す。本研究では、ESI-MS スペクトルを JEOL JMS-T100LC (Japan) を用いて測定した。

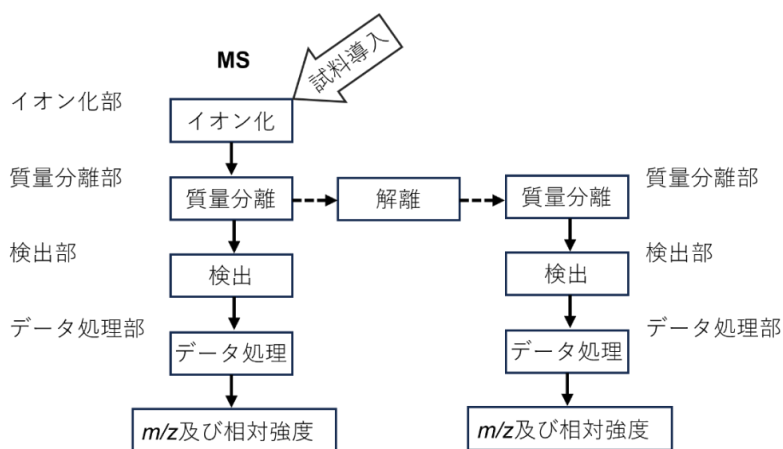


図 2.4.1 質量分析装置の基本構成図

2.5 HPLC（高速液体カラムクロマトグラフィー）

HPLC は、送液ポンプや自動圧力調整弁などを用いて液体の移動相を加圧しカラムを通過させ、固定相・移動相との相互作用を利用して液体の混合物から成分（分析種）を分離・検出する分析装置である⁵。HPLC は、ポンプ、インジェクター、カラム、検出器から構成されている（図 2.5.1）⁶。表 2.5.1 に示すように、ポンプは流量によってセミマイクロ用 LC、分析用、セミ分取用、分取用と種類が分かれている⁶。

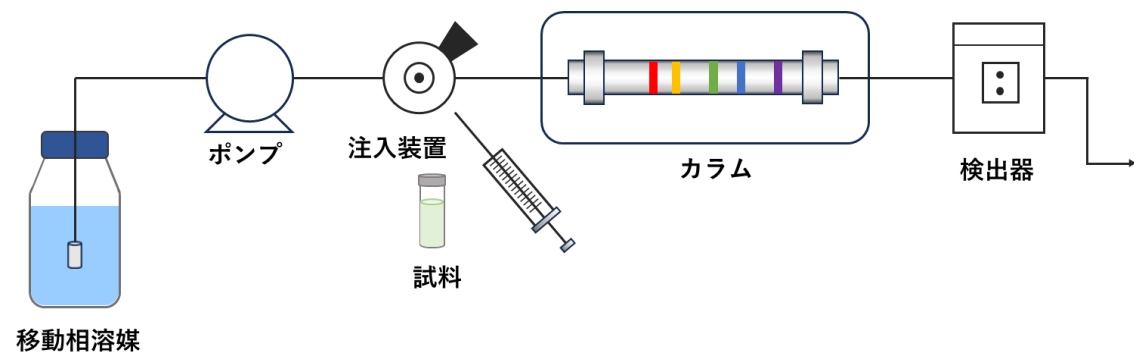


図 2.5.1 HPLC の基本構成図

表 2.5.1 ポンプの種類

	セミマイクロ LC 用	分析用	セミ分取用	分取用
カラム内径(mm)	1.0 - 3.0	3.0 - 10	10 - 50	≧ 50
流量(mL / min)	0.1 - 0.5	0.3 - 10	10 - 50	≧ 50

・インジェクター

試料注入はシリンジをインジェクターにセットし、5 μ L の試料を手動で注入した。

・カラム

カラムは温度が変わると、溶出時間が変化する。本研究では、すべての操作においてカラムの温度を 30 ± 0.1 °C に保った。C₁₈ カラムはシリカゲルにオクタデシル基を化学結合させた逆相カラムであり、PBr カラムはペンタブロモベンジル基結合型 C₁₈ カラムで、C₁₈ カラムと比較してより高い疎水性と選択性を持つ。

・検出器の種類

目的試料に応じて、様々な検出器がある。紫外可視分光検出器、PDA 検出器、示差屈折率検出器、蛍光分光検出器、電気化学検出器、電気伝導度検出器、質量分析検出器、旋光度検出器、円二色性検出器、蒸発光散乱検出器など、様々なものがある⁶。

本実験において、反応溶液はいずれも 5 μ L 量を装置に注入し、移動相には MeCN を用いた。光触媒的な臭素化反応の追跡は、検知器波長 275 nm にて吸光度測定により行った。

2.6.1 定常状態の吸収スペクトル測定

吸収分光法は、化合物の濃度や光物性を測定するために使用される。また、薬学分野では不純物の検出、粒子分析、化学反応速度の測定にも使用される。紫外可視領域における分子の光子吸収は、フランク・コンドン原理に従い、光子エネルギーや温度、ボルツマン分布に応じて、最高被占分子軌道 (HOMO) から最低空分子軌道 (LUMO) などへの電子遷移によって進行する。電子遷移の構造を理解する上で最も役立つルールは、電子遷移中に原子核の位置または運動量が変化しないという前提に基づいたフランク・コンドン原理である。原子核の振動速度は電子遷移よりもはるかに小さいので、原子核は静止していると見なすことができ、分子の幾何学と運動量は変化しない。したがって、電子遷移は常にポテンシャル井戸内の垂直な直線として表され、これをフランク・コンドン遷移と呼ぶ。光子吸収の強度は、基底状態の占有と、初期状態と最終状態間の振動の重なりによって決まり、これはフランク・コンドン因子に依存する。

室温では、ほとんどの分子は基底状態にあり、これは最低振動エネルギー準位 ($v = 0$)

とも呼ばれる。したがって、吸収線は、基底状態の $v = 0$ から励起状態の特定の振動エネルギー準位 $v' = 0, 1, 2, 3$ への遷移を示している。これは、電子吸収スペクトルが微細な振動構造を持つことを示唆している。通常、 $v=0 \rightarrow v'=0$ は $(0,0)$ バンド、 $v=0 \rightarrow v'=1$ は $(0,1)$ バンド、 $v=0 \rightarrow v'=2$ は $(0,2)$ バンドなどと呼ばれる。基底状態の振動エネルギー準位 $v=0$ から遷移する縦方向の振動は、振動の重なり積分が最大となり、この状態において最大の吸収値が現れる。

UV-vis 分光法は、ランベルト・ベールの法則に基づいて開発された。この法則は、光吸収が透明媒体中の光を吸収する物質の数に関連しており、その数は物質の濃度に直接比例し、入射光の強度には依存しないことを示すランベルト・ベールの法則に基づいて開発された。溶液の吸光度 (A) は、試料の濃度 (c) と光路長 (l) に線形相関しており、 $A = \varepsilon \cdot c \cdot l$ で表される。ここで、 ε はモル吸光（消光）係数であり、これはある物質が光を吸収する能力を表す。吸収分光計の基本的な構成は図 2.6.1 に示されている。光源は重水素ランプとタングステンランプを組み合わせたもので、190~1100 nm 程度の波長領域をカバーする。試料溶液に単色放射を順次照射すると、溶液中の光吸収物質が光を一部吸収し、分光計が透過光を記録する。透過率は、入射光に対する透過光の比率として記録される⁷。

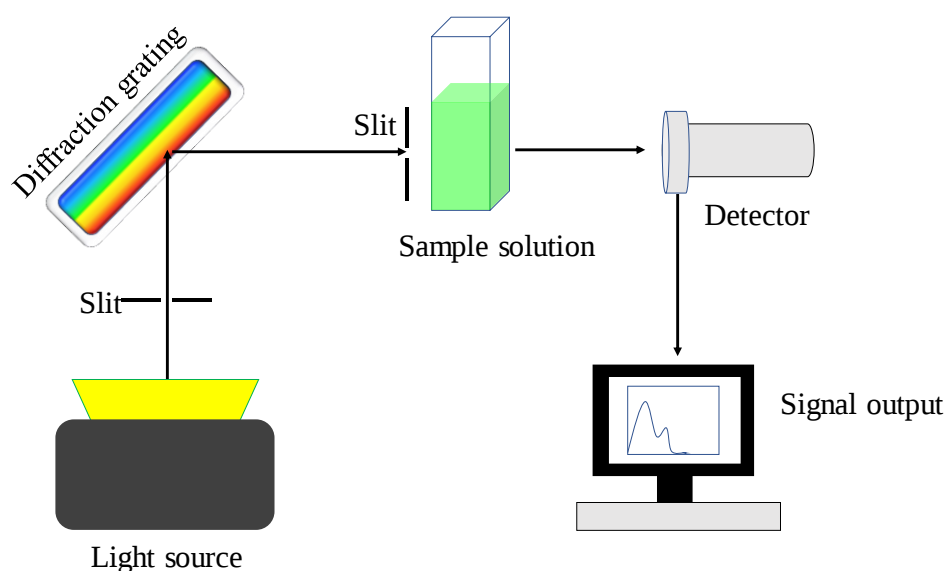


図 2.6.1 吸光光度計の基本構成図。

2.6.2 定常状態の蛍光スペクトル測定

蛍光分光法は、分析物の特性評価や検出、分子環境の研究に広く用いられている。科学者たちは、化学、生物学、医学、法医学において、この手法の利点を大いに活用している。試料に連続的な光を照射して励起状態を生成し、蛍光体からの発光を記録する。励起状態の現象は、Jablonski diagram に基づいて包括的に説明することができる。

ボルツマン分布に従い、ほとんどの分子は基底状態では最も低い振動状態にある。光子の吸収は電子をより高い励起電子状態へと促進し、この過程は通常 $10^{-15} \sim 10^{-16}$ 秒で起こる。緩和には輻射失活と無輻射失活の2つのモードがある。振動緩和と内部転換は無輻射モードである。振動緩和の間、分子は励起エネルギーをその振動モードまたは隣接する分子に散逸させることによって、特定の励起電子状態の最低振動準位に到達する。このような緩和は $\sim 10^{-14} \sim 10^{-12}$ 秒の時間スケールで起こる。高い電子準位にある電子は、同じスピン多重度を持つ低い電子準位に 10^{-12} 秒以内に内部転換することで緩和することができる。系間交差は、ある電子準位の等エネルギー振動準位から、異なるスピン多重度を持つ別の電子準位への遷移を伴う。この遷移は、スピン角運動量の保存がないためスピン禁制とされ、遷移が非常に遅くなる ($\sim 10^{-8}$ 秒)。しかし、重い原子が存在するとスピン軌道相互作用が増強され、それによって項間交差の速度が向上する。

励起エネルギーは、光子を放射的に放出することによって排出することができる。励起一重項状態から基底状態の異なる振動準位への輻射失活は蛍光と呼ばれる ($\sim 10^{-11} \sim 10^{-8}$ s)。Kasha の法則によれば、発光は励起電子準位の最も低い振動状態から起こり、ストークスシフトを引き起こす^{8,9}。蛍光分光器の一般的な構成を図 2.6.2 に示す。オゾンフリーのキセノンランプが光源として使用される。光源からの紫外および可視連続光をモノクロメーターに通し、試料の励起に必要な波長を得る。モノクロメーターの入口と出口にある2つのスリットは、光の帯域幅とスリット幅を制御するためのものです。試料への照射後、蛍光は 90° の位置にある発光分光器に導かれ、最終的に検出器に到達する。

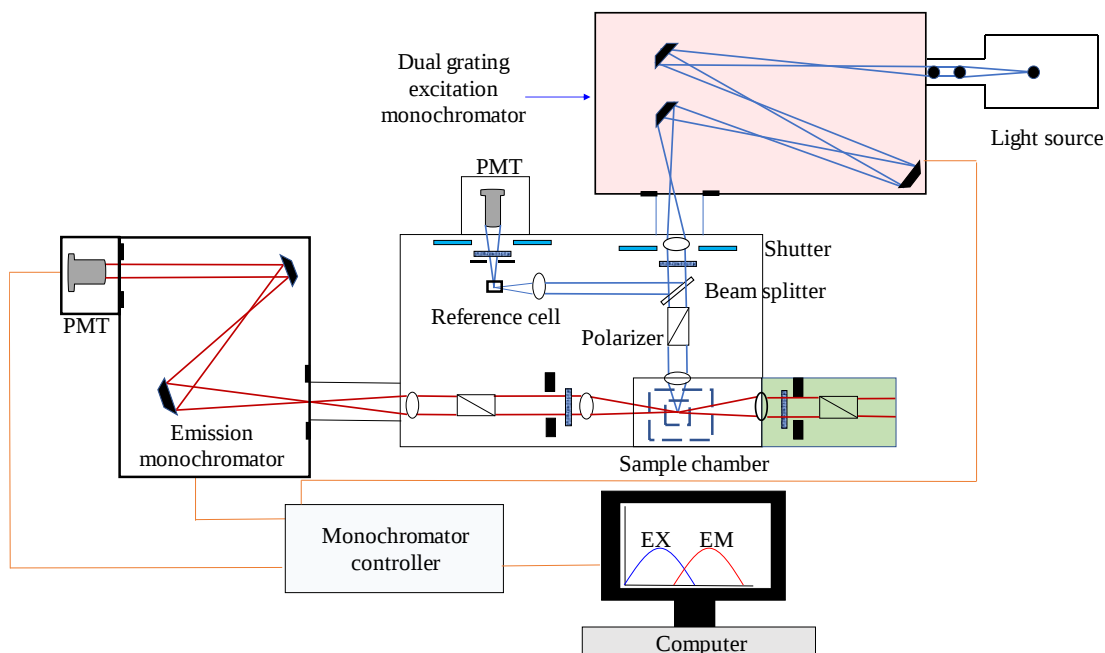


図 2.6.2 蛍光分光計の構成図

2.6.3 蛍光量子収率と測定方法

蛍光量子収率は、蛍光分子が吸収したフォトン数に対する蛍光のフォトン数の割合を表し、以下の式 (2.6.1) で定義される

$$\phi = \frac{\text{蛍光フォトン数}}{\text{吸収フォトン数}} \quad (2.6.1)$$

蛍光量子収率の測定法は、大きく分けて「相対法」と「絶対法」がある¹⁰。

相対法は既知の標準溶液の蛍光量子収率と測定試料溶液の蛍光スペクトルを同一条件で測定し、その強度を比較することで試料の蛍光量子収率を相対的に算出する手法である。絶対法は標準溶液を用いずに蛍光量子収率の絶対値を求める方法である。

絶対法の主な手法としては積分球を使用した測定手法「積分球法」があり、溶液、薄膜、粉末などの固体サンプルを測定できるというメリットがある¹¹。

積分球は、中空の球体であり、内壁に高い反射率で拡散性に優れた材料が使用された光学コンポーネントである。積分球への入射光と積分球内部で試料の蛍光は、積分球の内壁に照射され拡散反射を繰り返し、どの方向から測定してもほぼ均一な光になる。この均一な光は、試料からの全光量と比例する。このため、積分球法では蛍光材料の配光特性の影響を受けることなく蛍光量子収率を正確に測定することが可能になる。

図 2.6.3 は積分球を用いた絶対蛍光量子収率測定装置の光学系を示している。装置は励起光源、積分球、検出器、分光器で構成されている¹¹。

本研究における化合物 **4**、**5** の絶対蛍光量子収率は、積分球法を用いて絶対蛍光量子収率を測定した。

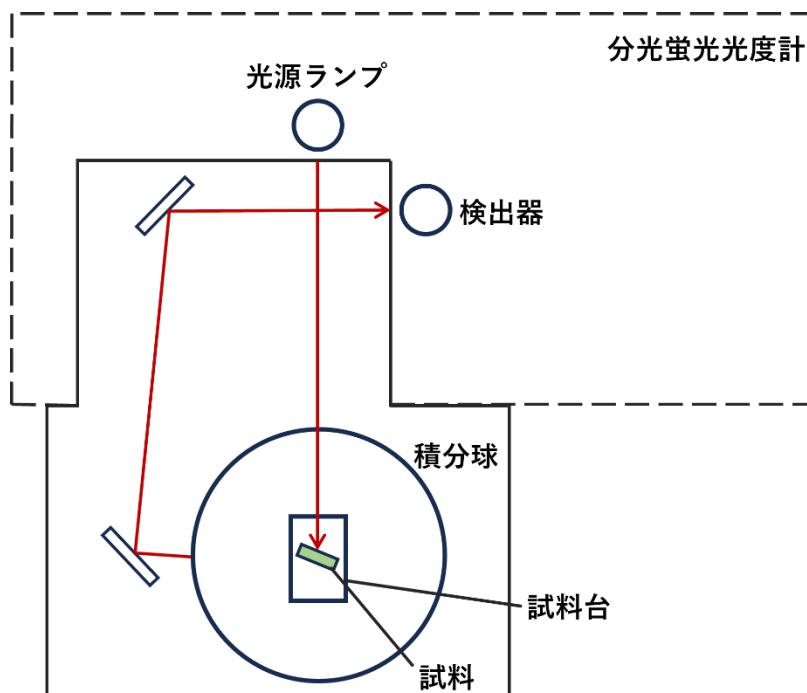


図 2.6.3 積分ユニットの光学系

2.7.1 酸化還元電位の測定方法

本論文では、有機分子における酸化還元過程を分析するための電気化学的手法としてサイクリックボルタンメトリーが用いられ¹²、それにより酸化還元電位と電子移動の熱力学的パラメータに関する情報が決定された。本研究では、図 2.7.1 に示すような BAS ALS630 電気化学アナライザーに接続した 3 電極式電気化学セルを使用した。左から右に向かって、白金製のカウンター電極とグラッシーカーボン製の作用電極がある。参照電極は、DMF 溶液中で 0.01 M Ag/AgNO₃ を溶解させた溶液で満たした。支持電解質および溶媒として、乾燥 DMF に溶解した 0.10 M (n-Bu)₄NPF₆ (TBAPF₆) を使用した。すべての酸化還元電位データは、フェロセン/フェロセン対 (Fc/Fc⁺) を基準としている。電気化学測定の前に、すべての溶液をアルゴンガス (Ar) パージにより 15 分間脱気した。

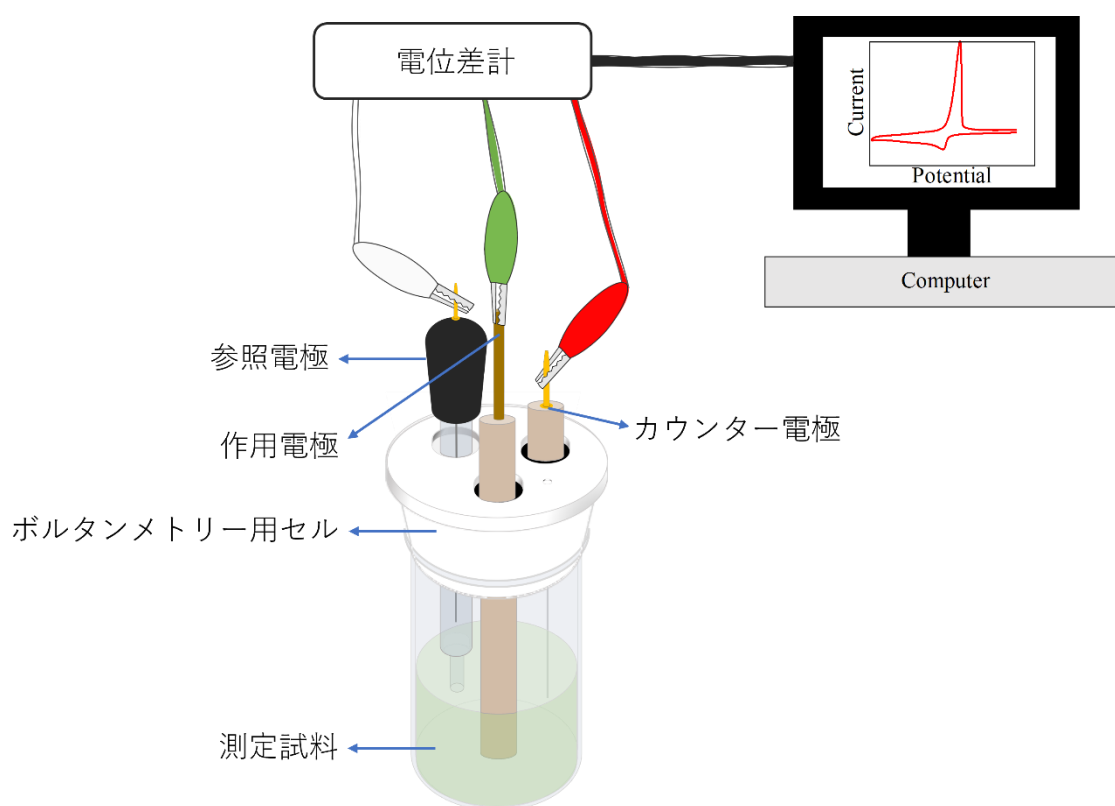


図 2.7.1 サイクリックボルタンメトリーの装置概要図。

2.7.2 電解吸収スペクトル測定方法¹³

図 2.7.2 は SEC-C キュベット型分光電気化学セルキットを示す。石英セル、作用電極、カウンター電極、参照電極とキャップから構成され、石英セルの液層の厚みは 1mm である。作用電極(Working Electrode, WE)は Pt メッシュ電極を用い、参照電極(Reference Electrode, RE)は、DMF 溶液中の 0.010 M Ag/AgNO₃ で満たした。対極(Counter Electrode, CE)には白金線を使用した。各電極はテフロン製キャップで固定し、電圧をかけながら吸収スペクトルを測定した。測定時は、MeCN 溶媒に試料を溶解させたのちに、15 分間 Ar をパージし 1 分間隔で吸収スペクトルを測定した。

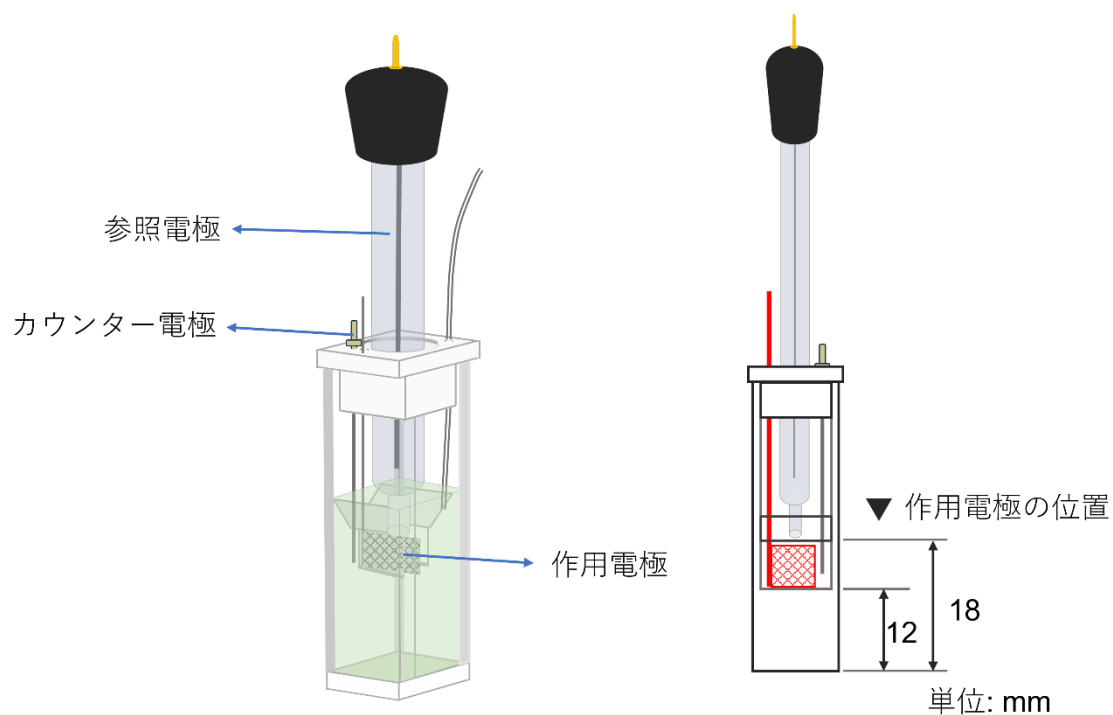


図 2.7.2 電解吸収スペクトル測定に用いた、SEC-C キュベット型分光電気化学セルキットの概要図

2.8 密度汎関数理論計算

密度汎関数法 (DFT) は、原子、分子、結晶の構造を研究し、周期系の電子エネルギー準位、電子密度、量子力学的状態を予測するために広く使用されている第一原理計算手法の一つである¹⁴。本研究では、Gaussian 16 Revision C.01 プログラムを使用し¹⁵、LSDA¹⁶関数を用いて、オリジナルの D3 減衰関数¹⁷を用いた Grimme 分散の D3 バージョンで分子の構造を最適化した。シミュレーションには 6-31G(d)¹⁸の基底セットを用いた。

2.9 蛍光寿命測定¹⁹

蛍光寿命は、時間相関単一光子計数 (TCSPC) 法を用いて測定した。励起光源には、ピコ秒パルスダイオードレーザー (波長 630 nm、繰り返し周波数 10 MHz) を使用した。蛍光減衰曲線は、単一指数関数でフィッティングを行い、平均寿命を算出した。

2.10 光誘起電子移動(Photoinduced electron transfer)の評価²⁰

光誘起電子移動(PET)のギブズエネルギーを決定する一般的な式は

$$\Delta G_{PET} = -\mathcal{F}[E_{OX}(D^+/D) - E_{red}(A/A^-)] - w - E_{0,0}$$

であらわされ、 $E_{0,0}$ は与えられた励起状態 cat^* に対する励起エネルギーであり、 w は静電的仕事項であり、電荷分離のクーロンの影響による溶媒依存のエネルギー差を示している。一般に MeCN 中ではこの項は小さく、省略される。

w 項を省略することで、与えられた光レドックス触媒 **cat** の励起状態酸化還元電位をより簡単に計算することができる。励起状態で基質が光酸化触媒と反応する可能性を評価する際、励起状態の酸化還元電位 $E_{red}^*(cat^*/cat^{\cdot-})$ または $E_{ox}^*(cat^{\cdot+}/cat^*)$ をベンチマークとして考えることは有益である。PET が励起状態の基質 cat^* の還元と基底状

態の基質 "sub "の酸化を伴う場合、

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}^*(cat^*/cat^{\cdot-}) - E_{ox}(sub^{\cdot+}/sub))$$

ここで、Ered*は cat の励起状態還元電位である。 Ered*は次式で計算される。

$$E_{red}^*(cat^*/cat^{\cdot-}) = E_{red}(cat/cat^{\cdot-}) + E_{0,0}$$

PET が励起状態 cat*の酸化と基底状態 sub の還元を伴う場合、

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}(sub/sub^{\cdot-}) - E_{ox}^*(cat^{\cdot+}/cat^*))$$

ここで、Eox*は cat の励起状態酸化ポテンシャルであり、次式で計算される

$$E_{ox}^*(cat^{\cdot+}/cat^*) = E_{ox}(cat^{\cdot+}/cat) - E_{0,0}$$

2.11 過渡吸収スペクトル測定

ナノ秒過渡吸収測定は、レーザーフラッシュフォトリシス法を用いて実施した²¹。Q スイッチ Nd:YAG レーザー (Continuum,Surelight) からの第3高調波 (355nm、半値幅 4ns、6mJ/パルス) を励起光として使用し、これを直径 1cm に拡大した。キセノンフラッシュランプ (Osram,XBO-450) からの光を過渡吸収測定用のサンプル溶液に集光した。紫外可視領域における過渡吸収の時間プロファイルは、光電子増倍管 (浜松ホトニクス、R928) を搭載したモノクロメーター (ニコン、G250) で測定した。また、デジタルオシロスコープ (テクトロニクス、TDS-580D) でも測定した。

2.12.1 凍結-真空脱気 (FPT) サイクル

試験管に試料溶液を添加し、密閉したのちに液体窒素 (-196℃) で凍結させた。その後、5分間真空引きし、Ar をパージした。再度容器を密閉し、溶液を室温に戻した。この操作を3回繰り返し、反応溶液中の残存酸素を排除した²²。

2.12.2 光触媒による **4** の臭素化 (O_2 非存在下) ²³

密封した試験管内の MeCN 溶媒 (1 mL) に **4** (0.15 mM)、1,3,5-trimethoxybenzene (TMB, 3.0 mM)、HBr 水溶液 (15 mM) を添加し、凍結脱気 (FPT) サイクルを 3 回繰り返し、Ar で満たした。溶液に LED ($738 \text{ nm} \pm 34 \text{ nm}$ 、 370 mW/cm^2) を照射し、20 分間撹拌した。反応の後の溶液の吸収スペクトルを測定した (図 2.12.1)。

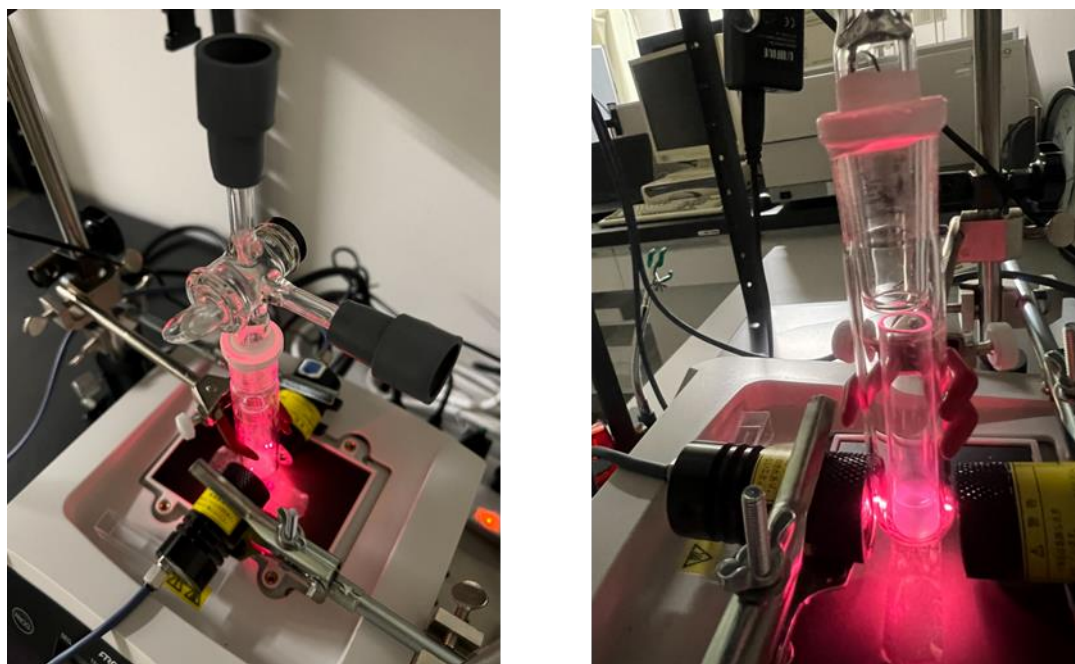


図 2.12.1 FPT 操作による脱酸素条件での光臭素化反応の様子。溶液に LED ($738 \text{ nm} \pm 34 \text{ nm}$ 、 370 mW/cm^2) を照射し、密閉容器下部の振盪機を用いて撹拌した。

2.13 光温熱効果と光安定性 ²⁴

リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中の化合物 **4**、**5** (濃度 $128 \mu\text{M}$) にキセノンランプ ($700 \text{ nm} \pm 25 \text{ nm}$ 、 $290 \text{ mW} / 0.8 \text{ cm}^2\text{-spot}$) を 10 分間照射し、その温度上昇を測定した (図 2.13)。

また、照射前後に吸収スペクトルを測定した。参照化合物として、近赤外光吸収色素として報告のあるシアニン骨格を有する Sulfo-Cyanine5.5 (Cy5.5) も同様の操作を行った。Cy5.5 は濃度 $158 \mu\text{M}$ で調整した。これは、 $128 \mu\text{M}$ の化合物 **4** および **5** の 700 nm における吸光

度が一致する濃度である。

Xe lamp with band-pass filter
700 nm $\pm$ 25 nm
290 mW / spot

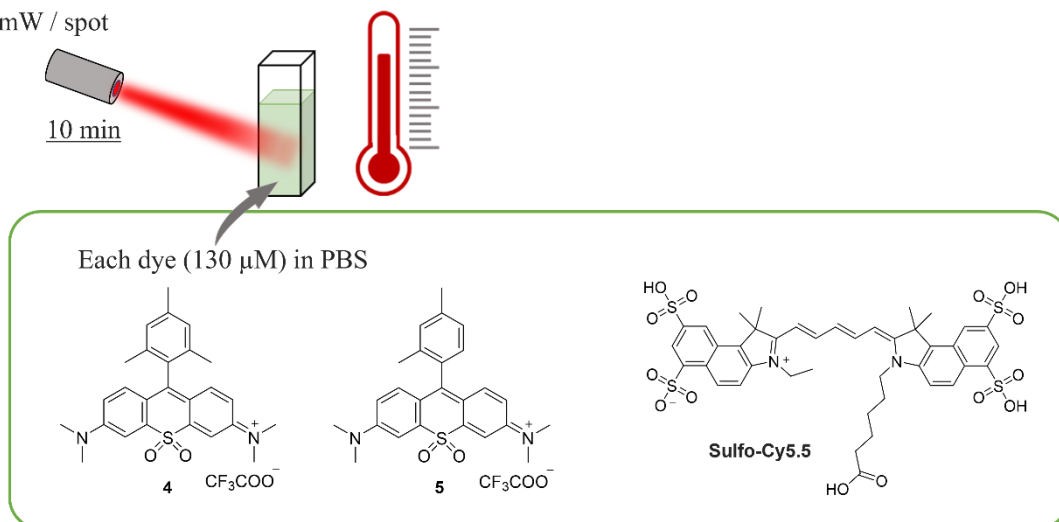


図 2.13 光温熱効果の検証実験の模式図。

2.14 光熱変換効率測定²⁵

既報に基づいて化合物 **4** の光熱変換効率 η を算出した。

PBS 中の化合物 **4** を定常温度になるまで近赤外レーザー（700 nm, 30 mW）で照射し続けた後に停止し、その際の溶液の温度減少を測定した（図 2.14.1）。同様の操作を 2 回行った。

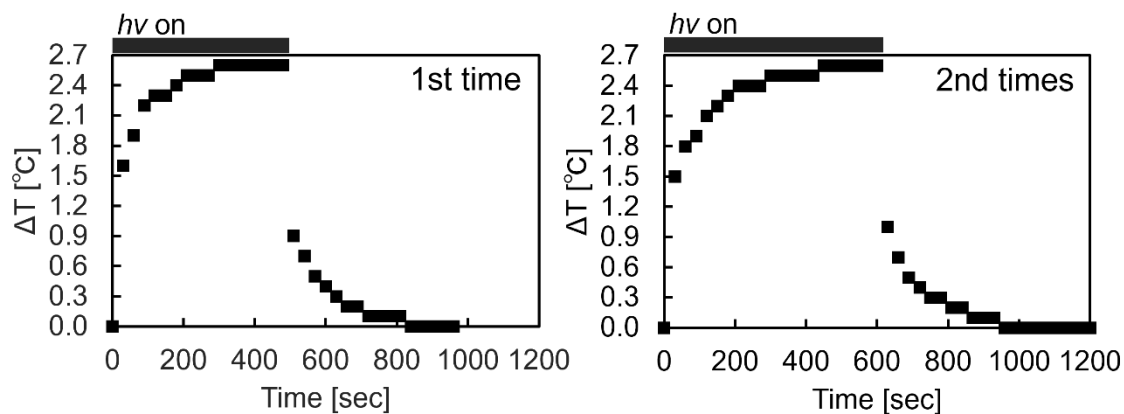


図 2.14.1 PBS 中の化合物 **4** に近赤外レーザー（700 nm, 30 mW）を定常温度まで照射し続けた後に停止した際の温度減少

光熱変換効率 η は式(2.14.1)で算出した。

$$\eta = \frac{hS(T_{max} - T_{surr}) - Q_{Dis}}{I(1 - 10^{-A_{700}})} \quad (2.14.1)$$

ここで、 h は熱伝達率、 S は容器の表面積であり、 hS の値は図2.14.2から求めた。

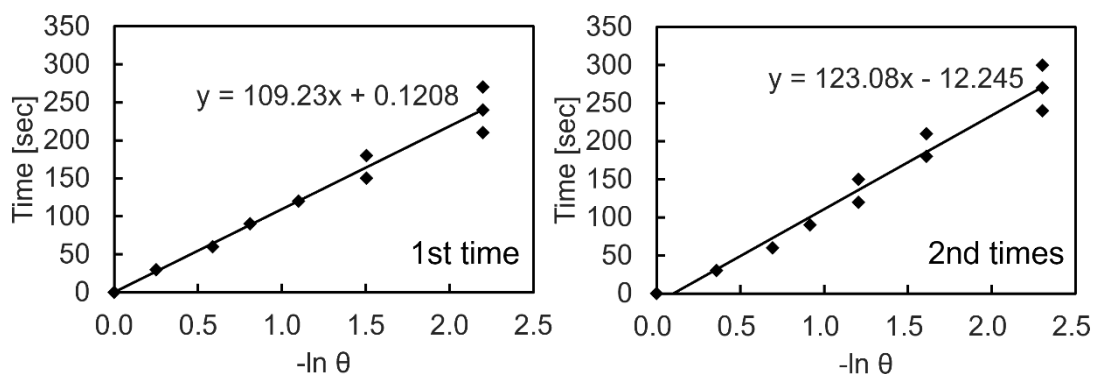


図2.14.2 図2.14.1の冷却期間から得られた線形時間データ対 $-\ln(\theta)$

化合物**4**溶液の最大定常温度 (T_{max}) はそれぞれ25.1, 25.2°C、環境温度(T_{surr})はそれぞれ22.5, 22.6°Cであった。従って、化合物**4**溶液の温度変化 ($T_{max} - T_{surr}$) は2.6 °Cであった。レーザーパワー I は0.03 Wであり、化合物**4**溶液の700 nmでの吸光度 A_{700} は1.51であった。

hS を得るために、式(2.14.2)で無次元パラメータ θ を算出した。

$$\theta = \frac{T - T_{surr}}{T_{max} - T_{surr}} \quad (2.14.2)$$

サンプルシステムの時定数 τ_s は、式(2.14.3)で算出した。

$$t = -\tau_s \ln(\theta) \quad (2.14.3)$$

図2.14.2の傾きより、 τ_s を同様に2回算出し、平均値である116.2 sを τ_s とした。

$$hS = \frac{m_D C_D}{\tau_s} \quad (2.14.4)$$

また、 m は0.18 g、 C_D は4.187 J/g Kである。従って、式(2.14.4)より、 hS は0.00694 mW/Kと算出した。

Q_{Dis} は、セル自身が吸収した光から放散される熱を表す。本研究で使用したセルは700 nmの光を吸収しないため、 Q_{Dis} は0 mWとした。したがって、(2.14.1)式に各パラメータを代入すると、化合物**4**の700 nmでの光熱変換効率 η は58.0 %と算出した。

参照として、近赤外光吸収光温熱材として報告されているICG²⁶とIR825-Cl²⁷の光熱変換効率 η はそれぞれ3.37 %、17.4 %である（図2.14.3）。

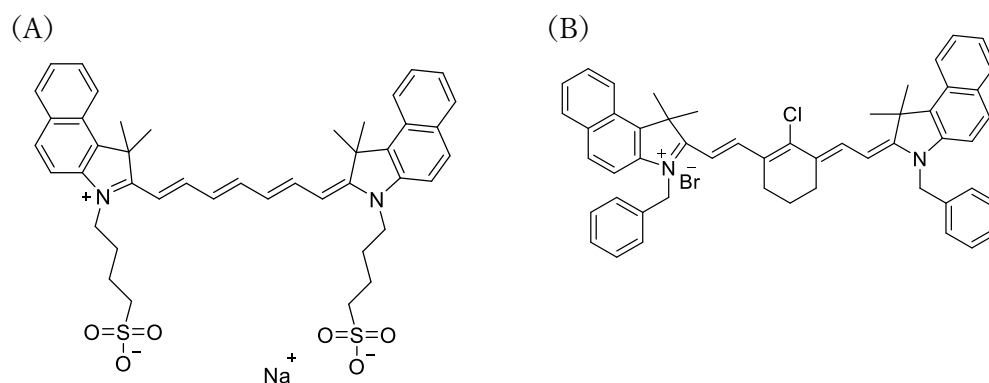


図2.14.3 ICG²⁶ (A) とIR-825-Cl²⁷ (B) の構造

2.15 Single Oxygen Sensor Green (SOSG)試薬を用いた¹O₂生成アッセイ

4の¹O₂生成能力は、蛍光分光法を用いて調べた。10mM HEPES水溶液に5.0 mMの**4**と10.0 mMの一重項酸素センサーグリーン（SOSG）を含むサンプル溶液に、700nmの光（50mW cm⁻²、キセノンランプ MAX-303, Asahi Spectra; Tokyo, Japan）に、¹O₂の光増感生成用の光学フィルター（700 nm、バンドパス50 nm）を設置した。SOSGの蛍光ス

ペクトルは一定間隔で記録した。NaN₃を¹O₂消去剤として使用し、濃度は**4**を5.0 μM、SOSGを10.0 μMとした。Sulfo-Cy5.5は7.8 mMで使用し、700 nmでの吸光度が**4**と同一になるようにした。²⁴

2.16 細胞株と細胞培養

HeLa 細胞は理化学研究所の細胞バンクから、MDA-MB-231 細胞は ECACC から、PCI-55 細胞は北海道大学病院の原発巣から切除された膵管腺癌組織から我々のグループが樹立した⁷⁾。細胞は、10 %の FBS (ウシ胎児血清) と 1 %の抗生物質を添加した DMEM 培地で、37°C、5 %CO₂ の加湿環境で培養した。培地は 2 日ごとに交換し、細胞密度が 80-90 %のコンフルエントに達した後、トリプシン処理により継代した。

2.17 共焦点レーザー顕微鏡による細胞イメージング

ヒト子宮頸癌由来細胞 HeLa、ヒト肝癌由来細胞 PCI-55、ヒト乳癌由来 MBA-MB-231 (RIKEN Cellbank) は、10%血清 (FBS) と 1%抗菌剤 (ペニシリン/ストレプトマイシン) を添加した DMEM にて培養した。

細胞をガラスボトムディッシュ (35mm) にプレーティングし、24 時間接着させた。実験の前に、細胞を PBS で 3 回洗浄した。その後、細胞を DMEM 培地中 0.3 μM の化合物 **4** で 15 分間処理した。蛍光イメージングアッセイは、Nikon A1 に 60 倍の油浸対物レンズを装着して行った。細胞内局在を評価するために、HeLa 細胞を 37°C の DMEM 培地中で、**4** (0.3 μM、15 分間) と Mito Tracker Green FM (50nM、30 分間)、ERseeing (1 μM、30 分間)、ECGreen (1 μM、30 分間)、または Lyso Tracker Green (50nM、30 分間) で染色した。細胞を PBS で 3 回洗浄した後、蛍光イメージングを行った。発光は、MitoTracker Green FM、ERSeeing、ECGreen、LysoTracker Gsreen については 500-550 nm の範囲 (488 nm で励起) で、**4** については 690-730 nm の範囲 (633 nm で励起) で収集された。

4°Cでの投与による画像化は、**4** を添加する前から顕微鏡で観察するまで、温度と培地を保つことで行った。

2.18 ピアソン相関係数の算出による共局在の評価

共局在の定量的評価のため、ImageJ ソフトウェアを用いてピアソン相関係数を算出した。各細胞株について、少なくとも 20 個の細胞を解析し、平均値と標準偏差を求めた。

2.19 MTT を用いた細胞生存率アッセイ

MTT アッセイ (MTT 法) は、細胞増殖／細胞死を測定する方法の一つで、テトラゾリウム塩である MTT の還元に伴う不溶性ホルマザン色素（青色）の呈色反応を利用して、MTT の還元は、ミトコンドリアの還元酵素である succinate-tetrazolium reductase によって起こり、生細胞ではこの酵素活性が高く、呈色が認められるが、アポトーシスを含め細胞死が起こると呈色がなくなる。

細胞を 96 ウェルプレートに播種した (13000 cells / well、100 μ L)。24 時間維持した後、培地を捨て、異なる濃度 (0、0.5、1、5、10、20 μ M) の化合物 4 を well に添加し、さらに 1 時間インキュベートした。その後、暗条件下で MTT (5.0 mg / mL、10 μ L) をウェルに添加した。3 時間後に培地を除去し、100 μ L の可溶化溶液を加えてホルマザンの結晶を溶解した。光学密度 (OD) は、プレートリーダー Varioskan (Thermo Flscler, co.) により 570 nm で記録した (図 1.19.1)。生存率は以下の式 (式 2.19.1) により算出した。^{24,25,28}

$$\text{Cell viability (\%)} = \frac{OD_{PAA} - OD_{blank}}{OD_{control} - OD_{blank}} \quad (2.19.1)$$

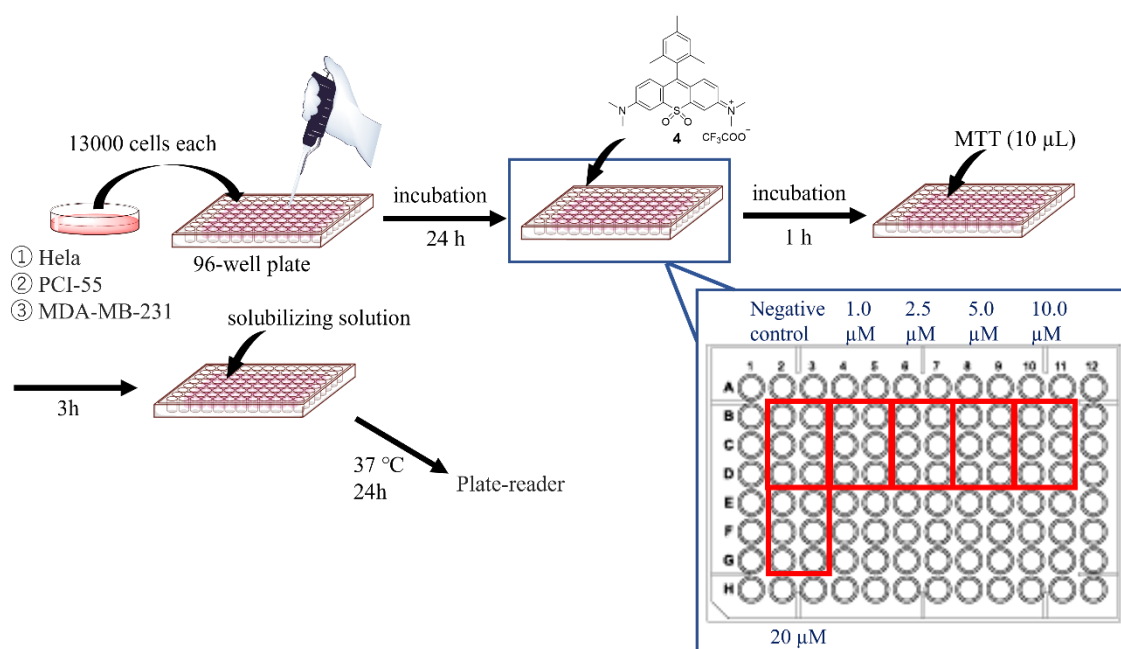


図 2.19.1 MTT アッセイを用いた **4** の暗毒性試験の模式図

光毒性を評価するため、細胞を 96 ウェルプレートに播種し（13,000 個/ウェル、100 μL）、24 時間培養した後、培地を捨て、新鮮な培地 100 μL に溶解した様々な濃度（0、0.5、1、5、10 μM）の化合物 **4** をウェルに添加した。細胞を 10 分間インキュベートした後、バンドパスフィルター付き Xe ランプ（700 nm bandpass 50 nm, 290 mW / 0.8cm²-spot）を 10 分間照射した。インキュベーション後、上述の MTT アッセイにより細胞生存率を測定した（図 1.19.2）。

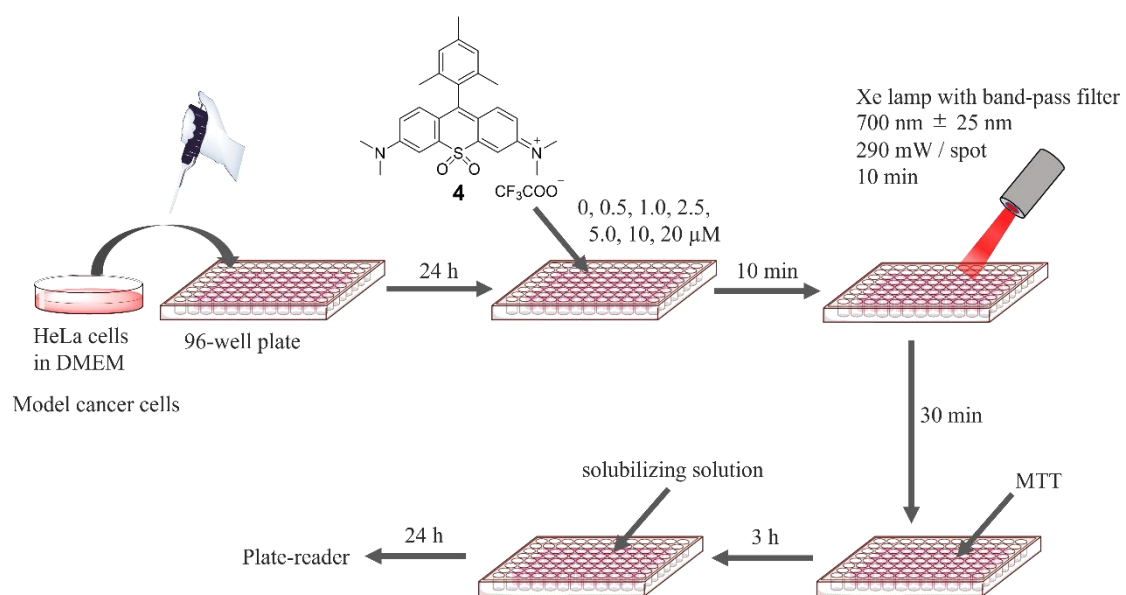


図 1.19.2 MTT アッセイを用いた **4** の光毒性試験の概要図

参考文献

- (1) Liu, J.; Sun, Y. Q.; Zhang, H.; Shi, H.; Shi, Y.; Guo, W. Sulfone-Rhodamines: A New Class of near-Infrared Fluorescent Dyes for Bioimaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22953–22962. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08338>.
- (2) Keeler, J. Understanding NMR Spectroscopy. *Choice Rev. Online* **2006**, *43*, 43-5896-43-5896. <https://doi.org/10.5860/choice.43-5896>.
- (3) Palmer, A. G. NMR Characterization of the Dynamics of Biomacromolecules. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3623–3640. <https://doi.org/10.1021/cr030413t>.
- (4) Di Marco, V. B.; Bombi, G. G. Electrospray Mass Spectrometry (ESI-MS) in the Study of Metal-Ligand Solution Equilibria. *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, *25*, 347–379. <https://doi.org/10.1002/mas.20070>.
- (5) Colah, R. B.; Surve, R.; Sawant, P.; D'Souza, E.; Italia, K.; Phanasgaonkar, S.; Nadkarni, A. H.; Gorakshakar, A. C. HPLC Studies in Hemoglobinopathies. *Indian J. Pediatr.* **2007**, *74*, 657–662. <https://doi.org/10.1007/s12098-007-0117-8>.
- (6) Sabir, A. M.; Moloy, M.; Bhasin, P. S. Hplc Method Development and Validation: A Review. *Int. Res. J. Pharm.* **2016**, *4*, 39–46. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.04407>.
- (7) Rene Albani, J. Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy. *Wiley-Blackwell* **2007**, 88-114. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470692059>.
- (8) Slessor, A. A. P.; Patel, P. H.; Das, S. C.; Leahy, A.; Livingstone, J.; Riaz, A. A. A Rare Case of Segmental Small Bowel Pneumatosis Intestinalis: A Case Report. *Int. J. Surg. Case Rep.* **2011**, *2*, 185–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2011.06.003>.
- (9) Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. *Springer New York, NY* **2006**, 1-954. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4>.
- (10) Hamai, S.; Hirayama, F. Actinometric Determination of Absolute Fluorescence Quantum Yields. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 83–89. <https://doi.org/10.1021/j100224a020>.
- (11) Ishida, H.; Tobita, S.; Hasegawa, Y.; Katoh, R.; Nozaki, K. Recent Advances in Instrumentation for Absolute Emission Quantum Yield Measurements. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2449–2458. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.006>.

- (12) Mabbott, G. A. An Introduction to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 697–702. <https://doi.org/10.1021/ed060p697>.
- (13) Bengio, D.; Dumas, T.; Arpigny, S.; Husar, R.; Mendes, E.; Solari, P. L.; Schlegel, M. L.; Schlegel, D.; Pellet-Rostaing, S.; Moisy, P. Electrochemical and Spectroscopic Study of EuIII and EuII Coordination in the 1-Ethyl-3-Methylimidazolium Bis(Trifluoromethylsulfonyl)Imide Ionic Liquid. *Chem. A Eur. J.* **2020**, *26*, 14385–14396. <https://doi.org/10.1002/chem.202001469>.
- (14) Argaman, N.; Makov, G. Density Functional Theory: An Introduction. **1999**, 1–11. <https://doi.org/10.1119/1.19375>.
- (15) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision B.01. *Gaussian 09, Revis. B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT* **2009**, 1–20.
- (16) Becke, A. D. Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *9*, 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- (17) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
- (18) Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. A Complete Basis Set Model Chemistry. I. The Total Energies of Closed-shell Atoms and Hydrides of the First-row Elements. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193–2218. <https://doi.org/10.1063/1.455064>.

- (19) Becker, W.; Bergmann, A.; Koenig, K.; Tirlapur, U. Picosecond Fluorescence Lifetime Microscopy by TCSPC Imaging. *Multiphot. Microsc. Biomed. Sci.* **2001**, *4262*, 414. <https://doi.org/10.1117/12.424584>.
- (20) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (21) Berera, R.; van Grondelle, R.; Kennis, J. T. M. Ultrafast Transient Absorption Spectroscopy: Principles and Application to Photosynthetic Systems. *Photosynth. Res.* **2009**, *101*, 105–118. <https://doi.org/10.1007/s11120-009-9454-y>.
- (22) Baum, M.; Brittain, W. J. Synthesis of Polymer Brushes on Silicate Substrates via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Technique. *Macromolecules* **2002**, *35*, 610–615. <https://doi.org/10.1021/ma0112467>.
- (23) Tsudaka, T.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Nakagawa, T.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Fukuzumi, S. Photoinduced Electron Transfer in 9-Substituted 10-Methylacridinium Ions. *Chem. A Eur. J.* **2017**, *23*, 1306–1317. <https://doi.org/10.1002/chem.201604527>.
- (24) Cao, J.; Chi, J.; Xia, J.; Zhang, Y.; Han, S.; Sun, Y. Iodinated Cyanine Dyes for Fast Near-Infrared-Guided Deep Tissue Synergistic Phototherapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 25720–25729. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b07694>.
- (25) Li, L.; Han, X.; Wang, M.; Li, C.; Jia, T.; Zhao, X. Recent Advances in the Development of Near-Infrared Organic Photothermal Agents. *Chem. Eng. J.* **2021**, *417*, 128844. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128844>.
- (26) Yoon, H. J.; Lee, H. S.; Lim, J. Y.; Park, J. H. Liposomal Indocyanine Green for Enhanced Photothermal Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 5683–5691. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b16801>.
- (27) Pan, G. Y.; Jia, H. R.; Zhu, Y. X.; Wang, R. H.; Wu, F. G.; Chen, Z. Dual Channel Activatable Cyanine Dye for Mitochondrial Imaging and Mitochondria-Targeted Cancer Theranostics. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2017**, *3*, 3596–3606. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00480>.
- (28) Wang, Q.; Dai, Y.; Xu, J.; Cai, J.; Niu, X.; Zhang, L.; Chen, R.; Shen, Q.; Huang, W.; Fan, Q. All-in-One Phototheranostics: Single Laser Triggers NIR-II Fluorescence/Photoacoustic Imaging Guided Photothermal/Photodynamic/Chemo Combination Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1901480.

<https://doi.org/10.1002/adfm.201901480>.

Chapter 3

スルホンロサミン系有機分子近赤外光触媒

Abstract

芳香族スルホンをベースとした金属フリーの近赤外光有機光触媒の設計と合成を行い、応用利用のアプローチを検討した。現在の近赤外光触媒は主に金属錯体や無機材料であり、これまで報告されている金属フリーな有機近赤外光触媒は主に光増感により一重項酸素などの活性種を生成することを元に光触媒反応を進行させる¹⁻⁶。本章では、スルホンロサミン誘導体 **4** を開発した。**4** は金属フリーの有機化合物でありながら、芳香族化合物の光酸化による臭素化反応に高い触媒能力を示し、近赤外光レドックス触媒として振る舞うことを明らかにした。**4** は本質的に酸素に依存しないレドックス反応および優れた光安定性（触媒回転数: TON > 2800）を示すなど、既存の金属フリー近赤外光有機光触媒と比較して優れた光触媒能を示した。具体的な研究として、738 nm の光照射下における芳香族化合物の光酸化臭素化反応における光触媒の有効性を検証した。その反応機構を、電気化学的測定、時間分解分光測定、および DFT 計算により明らかにした。時間分解分光測定により **4** の光触媒反応中の光励起状態を明らかにした。さらに可視領域に強い光吸収を示すものも含め、いくつかの芳香族化合物を基質として用いた検証を行い、**4** の光触媒としての汎用性を実証した。この芳香族スルホン系有機光触媒の鍵物質とするアプローチは、優れた光酸化能力と耐久性を備えた金属フリー近赤外光有機光触媒の開発研究にとって、従来の NIR 光触媒の限界を克服した新たな NIR 光触媒開発に向けて重要な知見を与えるものである。

3.1 Introduction

光酸化還元触媒は、光エネルギーを化学エネルギーに変換し、光照射により温和な条件下での共有結合形成できる有機合成の強力なツールである⁷。光レドックス反応は、

光照射により励起した触媒が基質と一電子酸化還元反応を起こすことで進行する（図 3.1.1）。光レドックス触媒は、主に金属錯体や無機材料、有機色素の 3 つのカテゴリーに分類される。金属錯体の代表例としては Ru 錯体系⁸⁻¹⁰や Ir 錯体系¹¹⁻¹³が、無機材料では TiO_2 ^{14,15} などが、有機色素では Eosin Y¹⁶⁻¹⁸や Rose Bengal^{8,19,20}、Acridinium²¹⁻²³が挙げられる（図 3.1.2）。金属錯体や無機材料では、レアメタルの使用や環境負荷などが課題となっている。金属フリー有機触媒は、費用対効果と環境への影響の低減という利点があり注目されている（図 3.1.2）²⁴。しかし、ほとんどの有機光触媒は主に紫外-可視光を使用しており、選択性の問題や副反応、光吸収における基質や生成物との競合などの課題がある。また、無機材料に比べて耐久性が低い傾向にあることも、解決すべき課題である^{7,25}。

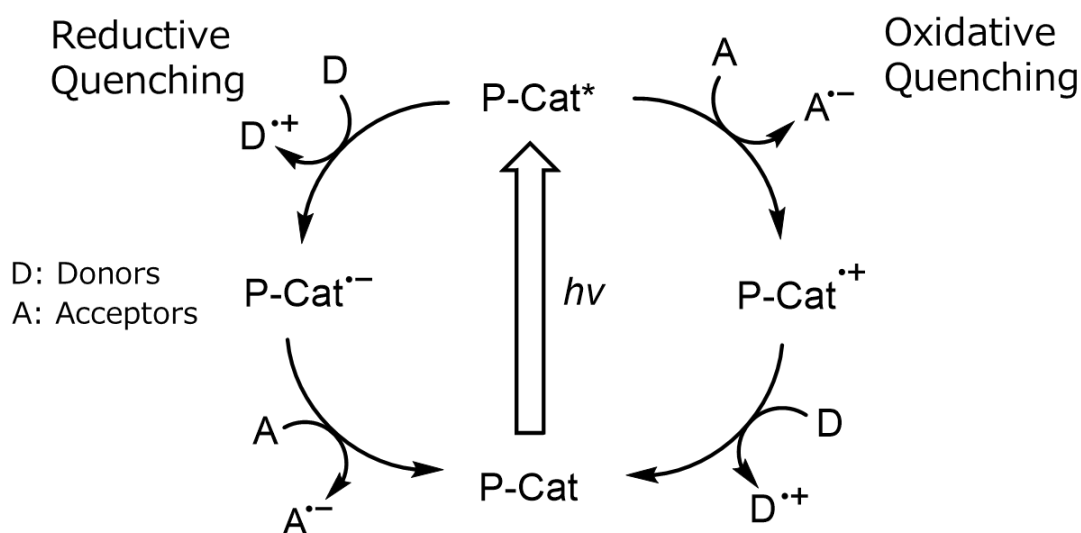


図 3.1.1 光レドックス触媒の酸化・還元消光サイクル、P-Cat: 光触媒、D: 電子供与体、A: 電子受容体

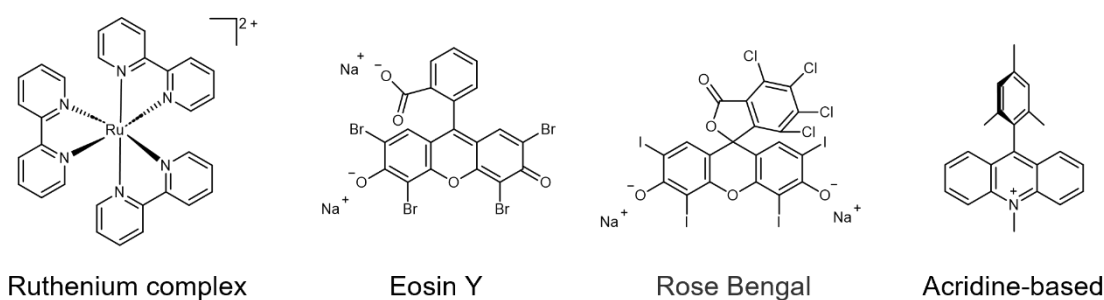


図 3.1.2 従来の可視光レドックス触媒例

このような背景から、有機光触媒を近赤外(NIR)領域 (≥ 700 nm) に拡大することに大きな関心が寄せられている^{25,26}。NIR 光は競合して光吸収する物質が比較的少ないために透過性が高い。これにより、より広範な基質選択と光触媒プロセスにおける副反応の抑制などの、より幅広い用途への応用が可能になると考えられる (図 3.1.3)^{2,27}

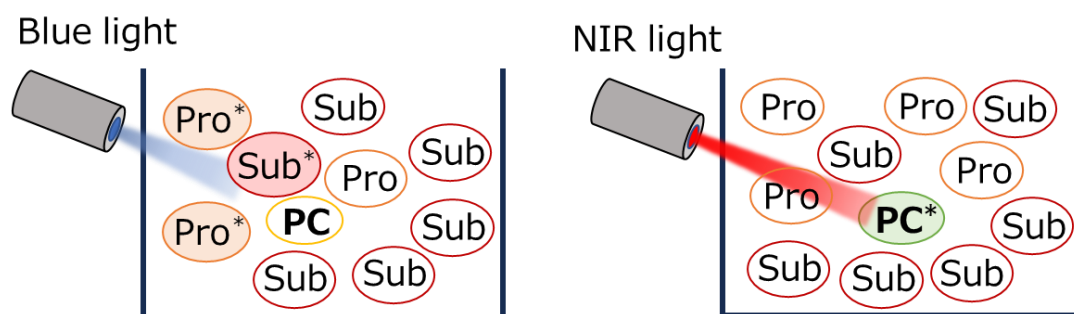
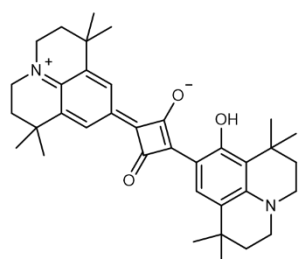


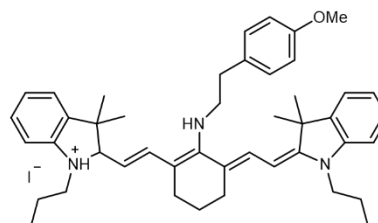
図 3.1.3 可視光または近赤外光照射したときの概念図。近赤外光励起触媒は、基質や生成物との吸収競合が起こりにくい。

その潜在的可能性にもかかわらず、近赤外有機光触媒の開発には課題があった。主な理由は、近赤外光のエネルギーを効率的に吸収し、それを触媒反応に利用できる有機分子が限られることにある。この制限は、光励起状態における狭いバンドギャップと高い反応性を併せ持つ有機構造を設計することが困難であることに起因する。現在の近赤外光触媒は、主に金属錯体^{7,26}、有機分子のアップコンバージョン²⁸、または無機材料²⁹の使用というアプローチに限定されている (Chapter 1)。金属フリー有機近赤外光触媒は

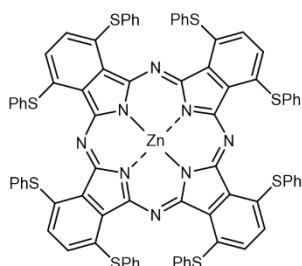
数が少ないが、スクアラン¹やシアニン色素³、BODIPY⁴などの分子は有望視されており、主に光増感作用を利用して一重項酸素のような活性反応中間体を生成する⁵。しかし、このメカニズムでは酸化力と基質の選択が制限される。さらに、一重項酸素は光触媒を劣化させる可能性があり、既報の触媒における低い転化数（TON）が示すように、光安定性を低下させる。実際、近赤外有機光触媒の TON はほとんど報告されておらず、安定性が低いことを示唆している（図 3.1.4）^{1-4,30}。



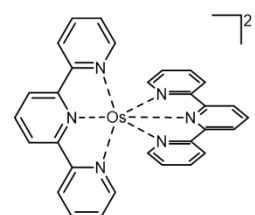
Squalane-based



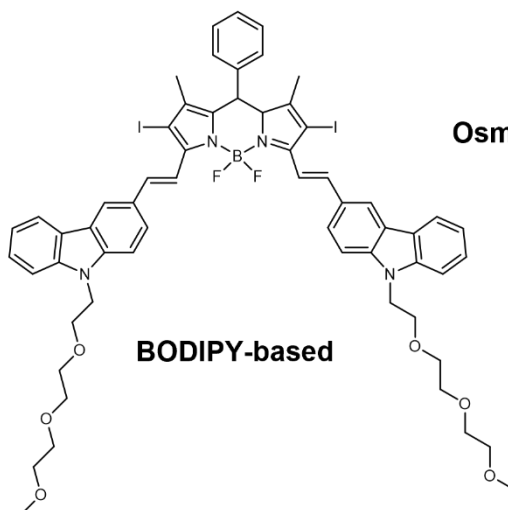
Cyanine-based



Phthalocyanine-based



Osmium Complex-based



BODIPY-based

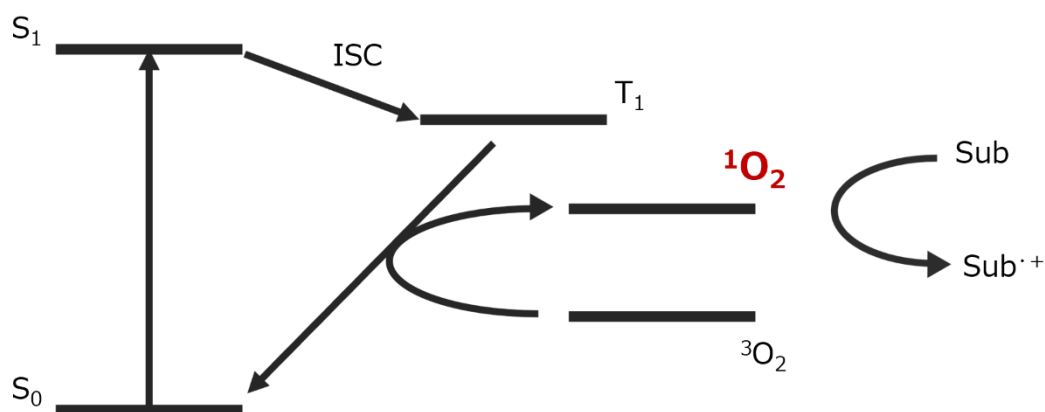


図 3.1.4 現在報告されているおもな近赤外光有機触媒例と、その触媒の主な反応種生成法。ほとんどは励起三重項を介して一重項酸素を生成する。ISC は項間交差、Sub は反応基質を表している。

本研究では、近赤外光によって誘発される光誘起電子移動反応を利用した金属フリー有機光触媒分子の設計における汎用性の高い戦略を紹介する。我々の近赤外光触媒 **4** は、 SO_2 部位を有するキサントゲン系色素であり、光酸化反応の還元消光サイクルに適した高エネルギー状態を達成し、単一分子近赤外光触媒の中で最も高い光酸化能 (E_{red1}^* : 1.35 V vs. Fc/Fc⁺) と TON (2830) を示す。

本研究では、金属フリー有機近赤外光触媒を開発するための有望な化合物群として、芳香族スルホンに注目した (図 3.1.5)。金属フリー有機光触媒の利点と近赤外光の利点を組み合わせることは、光レドックス触媒の分野において大きな進歩となる。本研究における分子設計戦略は、持続可能な技術のための新たな道を開き、この分野の可能性を広げるものである。

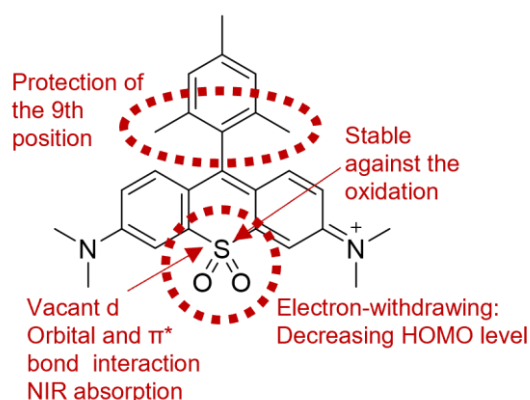


図 3.1.5 スルホンロサミン **4** の分子構造。カウンターアニオン CF_3COO^- は簡略化のために省略。

Results and Discussion

3.2 分子設計戦略、合成、特性評価

近赤外光触媒分子の候補として、メシチル基を有するスルホンロサミン (**4**) を 2 段階のプロセス (chapter 2 参照) により得た。スルホンロサミンは、その特有な近赤外吸収および蛍光特性について以前に報告があるが³¹⁻³³、その応用は蛍光色素としてのみに留まり、光触媒能については未解明であった。本研究では、スルホンロサミン誘導体は硫黄ローダミンやシアニンなどの他の NIR 色素と比較して HOMO レベルが著しく低いことから、優れた光酸化剤として機能する可能性があるという仮説を立てた(図 3.2.1)。 SO_2 部位の強い電子求引性は芳香族系の電子密度を低下させ、光触媒反応の初期段階として重要な光誘起酸化電子移動反応に必要な HOMO レベルを低くする³⁴ (図 3.2.1)。

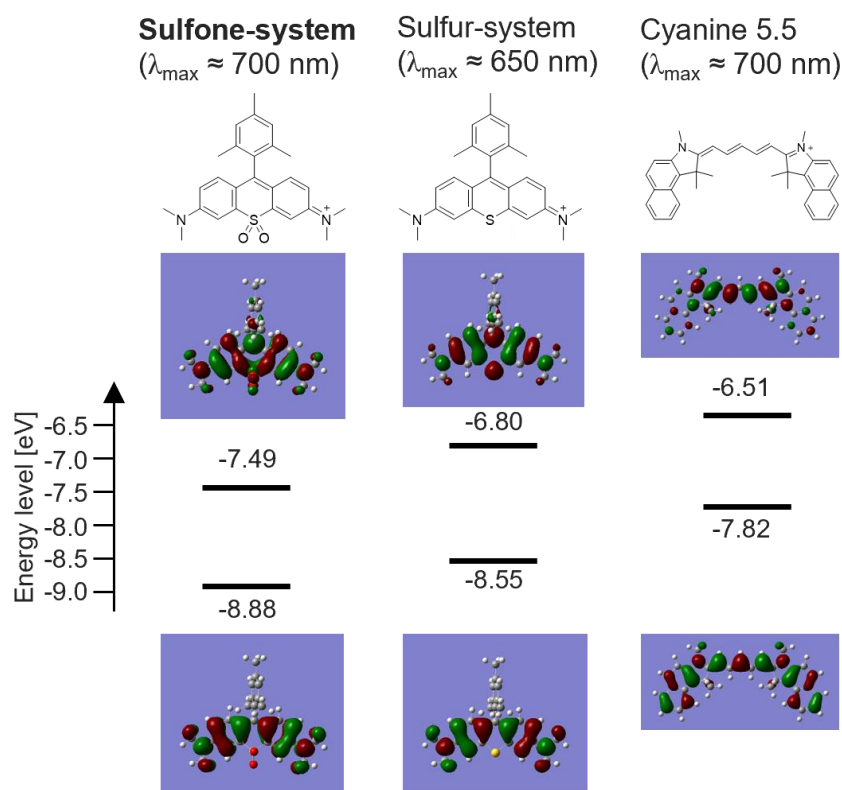


図 3.2.1 LSDA/6-311⁺G**レベルの DFT 計算により得られた、本研究におけるスルホン系（左）と対応する硫黄系（中央）の HOMO と LUMO、および参照として Cyanine 5.5（右）。

芳香族スルホンを光触媒として用いることで、2つの利点が考えられる。まず、光安定性が向上である。硫黄原子に2つの酸素原子が結合することで、対応する三重項励起状態が大幅に低下し、一重項励起状態からの項間交差確率が減少する。DFT 計算により、**4**における三重項励起準位が著しく低いことが示唆され、一重項励起状態からの系間交差の確率が低下する。DFT 計算では、**4**の三重項励起準位が著しく低く、系間交差が起こりにくいことが示唆されている（図 3.2.2-3.2.5）。B3LYP は DFT 計算の第一選択であることが多いが、芳香族スルホンの第一吸収極大に対応する第一遷移エネルギーを過大評価する傾向がある³⁵。したがって、実験的に観測された値と最もよく一致することから、本研究では LSDA を使用した（chapter 4, 表 4.3.3）。この特性により、光

レドックス反応において化合物を劣化させる一重項酸素の発生を回避できる。このことは、一重項酸素検出用の化学プローブとして 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン(DPBF)を用いて実験的に確認された。対応する吸収スペクトルと反応混合物の吸収時間を図 3.2.6 に示した。ローズベンガル (QY: 53 %³⁶) と比較して、**4** の一重項酸素生成効率が極めて低いことがわかる。つまり、**4** による一重項酸素生成は無視できるほど小さい。

第二に、化学的安定性が向上する。SO₂ 部位が芳香族系の電子密度を低下させ、酸化されにくくなる。その結果、芳香族スルホン化合物は一般的に酸化分解に対して安定であり、光酸化触媒として適していると考えられる。さらに、スルホンロサミンはさらに、硫黄原子上の空孔 d 軌道と π^* 結合との相互作用に由来する小さな HOMO-LUMO ギャップを有し、近赤外光の吸収を可能にする (図 3.2.7) ³¹。

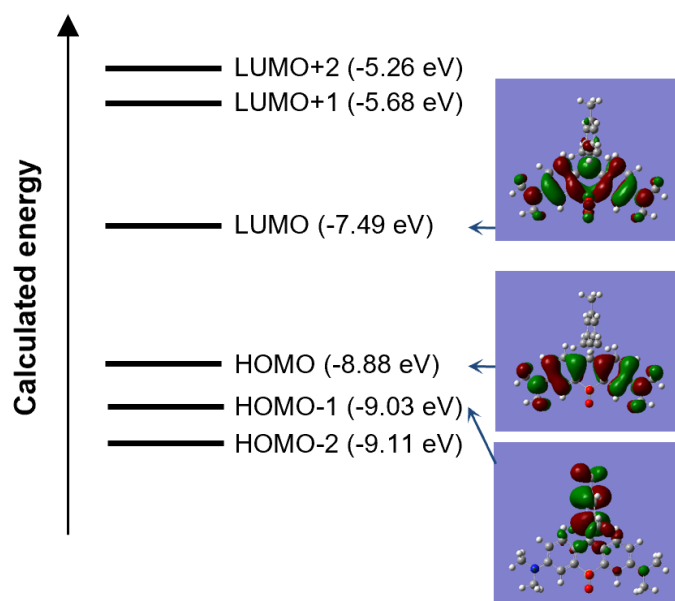


図 3.2.2 スルホンロサミン **4** の HOMO と LUMO。カウンターアニオン CF₃COO⁻は単純化のため表示を省略した。LSDA/6-311++G**レベルで計算した。

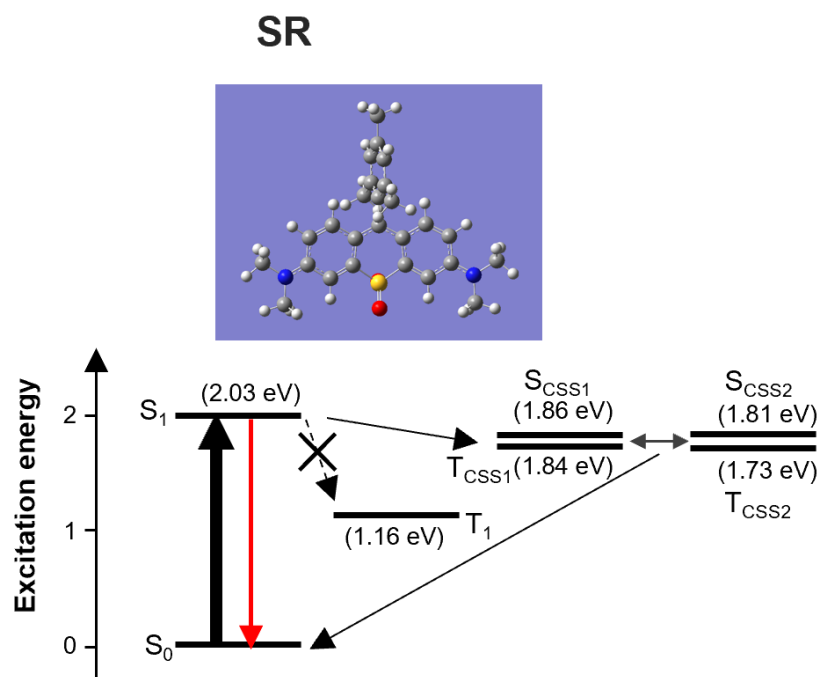


図 3.2.3 スルホンロサミン **4** の励起状態の LSDA/6-311++G**レベルの理論によるエネルギーダイアグラム。Self-Consistent Reaction Field (SCRF) において、溶媒は MeCN とした。

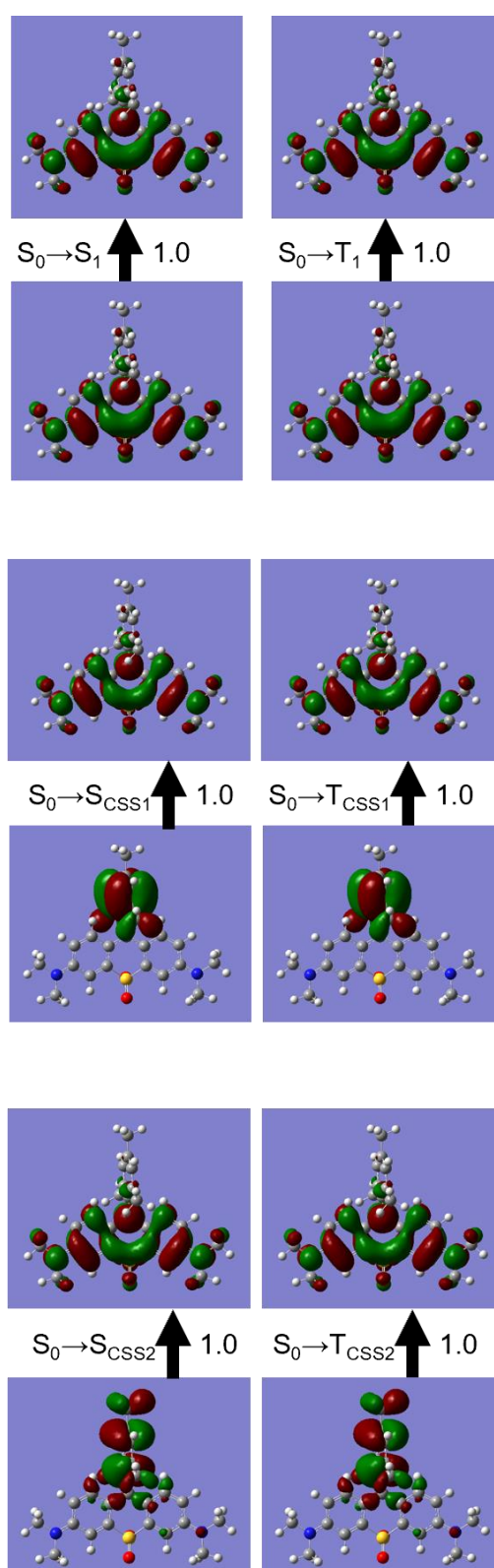


図 3.2.4 非定常状態への推定遷移軌道。黒い矢印は遷移の方向を示す。添えられた数値

は、遷移の確率と相関する係数を示す。1 と 0 は、最も高い確率と最も低い確率を表す。
LSDA/6-311++G**レベルで計算した。

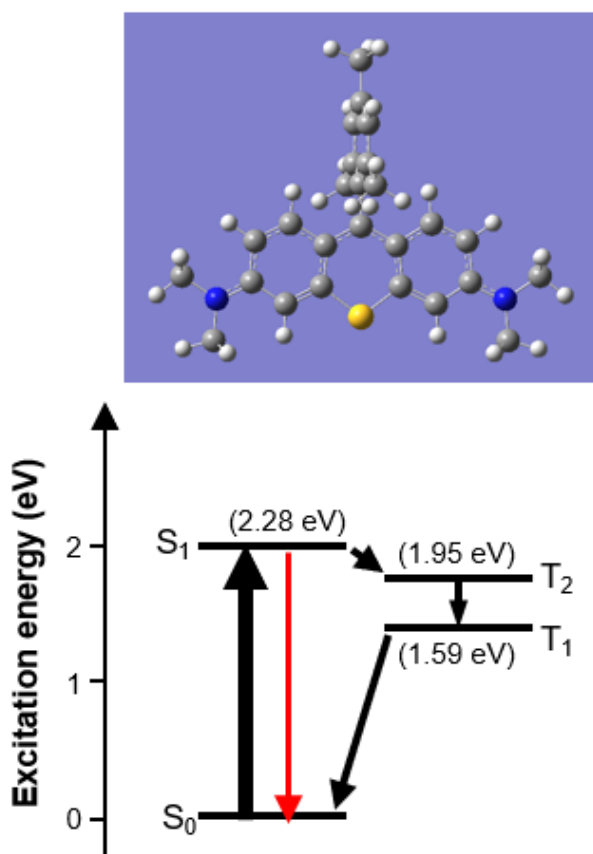


図 3.2.5 硫黄ローダミンの励起状態のエネルギーダイアグラム。LSDA/6-311++G**レベルの理論による計算結果。Self-Consistent Reaction Field (SCRF) において、溶媒は MeCN とした。

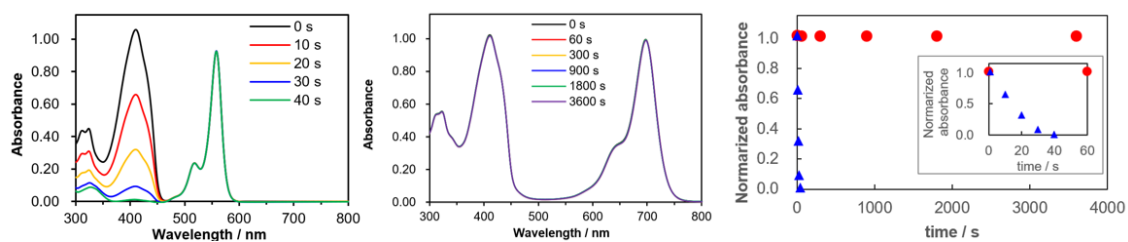


図 3.2.6 一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の発生を検出するために、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (DPBF) を用いた吸収分光実験では、 $^1\text{O}_2$ の発生に伴い、約 400 nm における DPBF の吸光度が減少することが示された。60 μM の 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (DPBF) と (左) 10 μM のローズベンガル (560nm、2.5mW/cm²照射下)、(中央) 10 μM の **4** (728nm、2.5mW/cm²照射下) の時間依存吸収スペクトル。(右) (青三角) バラベンガルおよび (赤丸) **4** の 410 nm における吸光度の時間依存性変化；挿入図には同データを短い時間スケールで示した。

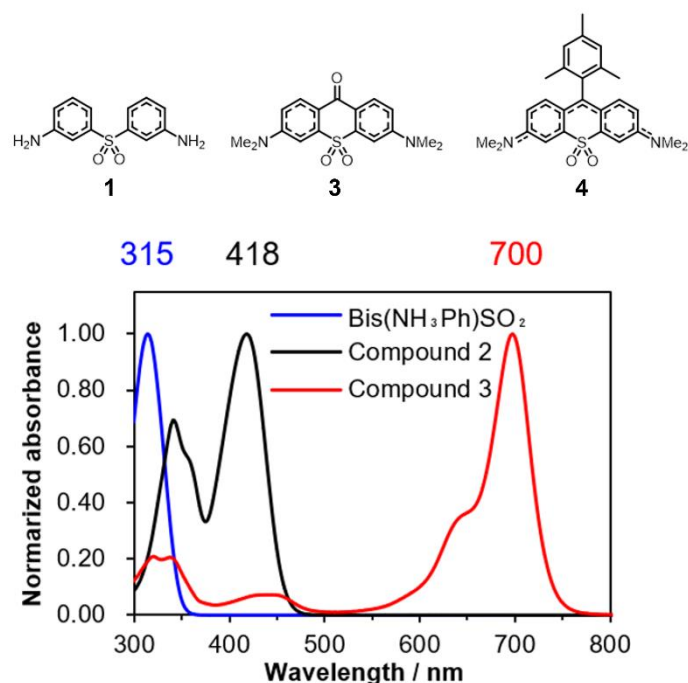


図 3.2.7 アセトニトリル中の **1** (青、左)、**3** (黒、中央)、**4** (赤、右) の吸収スペクトル。各スペクトル上にピーク波長を示した。

目的の分子 **4** の合成は、2 段階のプロセス (chapter 2) で行った。まず、bis[4-(dimethylamino)phenyl]methane を出発物質としてスルホン化反応を行い、3,6-bis(dimethylamino)-9H-thioxanthen-9-one-10,10-dioxide (**3**) を得た。その後、**3** を用いた有

機リチウム反応により、トリフルオロメチル酢酸 (CF_3COO^-) をカウンターアニオンとする目的生成物である 9-Mesitylsulfone rosamine (**4**) が得られた。9 位にメシチル基を導入することは、9 位を望ましくない求核攻撃から立体的に保護するために極めて重要であると考えられる³⁷。吸収、蛍光、高分解能 ESI 質量スペクトル、NMR スペクトルなどの測定により、生成物 **4** の生成と単離が成功したことを確認した (chapter 2)。

4 の吸収スペクトルは、MeCN 中で 700nm に特徴的な近赤外吸収を示し (図 3.2.6)、モル吸光係数は $1.14 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ であった。この結果は、**4** が 700nm 以上の近赤外光を効果的に利用できることを示している。さらに、**4** は 734nm を中心とする中程度の蛍光を示し、量子収率 (Φ_{FL}) は 0.160 であった (図 3.2.6)。これは、一重項励起状態が効率的に形成されていることを示唆している。

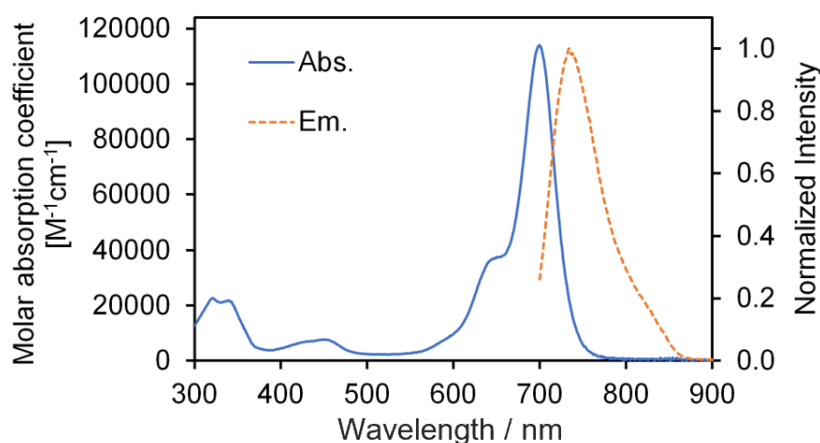


図 3.2.6 MeCN 溶液における **4** の吸収および蛍光スペクトル

3.3 光物性と酸化還元電位

サブナノ秒過渡吸収 (subnanosecond transient absorption: sns-TA) スペクトルおよび時間分解蛍光スペクトル測定により、**4** の光励起状態における過渡現象を観察した。アルゴンパージした MeCN 中の **4** の sns-TA スペクトルは、単一指数関数によりフィッティングされ、 $4.3 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ (τ : 2.3 ns) の減衰速度定数を持つ 700 nm を中心とする顕著なブ

リーチシグナルを示した（図 3.3.1-a, b）。500 nm と 640 nm のシグナルも 700 nm と同じ時定数を示し、共通の起源の励起状態に由来するシグナルであることが示された。

一方で、**4** の時間分解蛍光減衰は、2.4 ns の寿命を持つ単一指数関数的減衰を示した（図 3.3.1c）。装置応答由来の測定誤差（5%未満）を考慮すると、この結果は、sns-TA スペクトルにおいて 700 nm で観測された減衰（ τ : 2.3 ns）と同一であると考えられ、**4** の第一一重項励起状態に起因することを示している。また、sns-TA と蛍光寿命における同等の寿命は、一重項励起状態からの非輻射遷移がほとんどないことを示唆している。

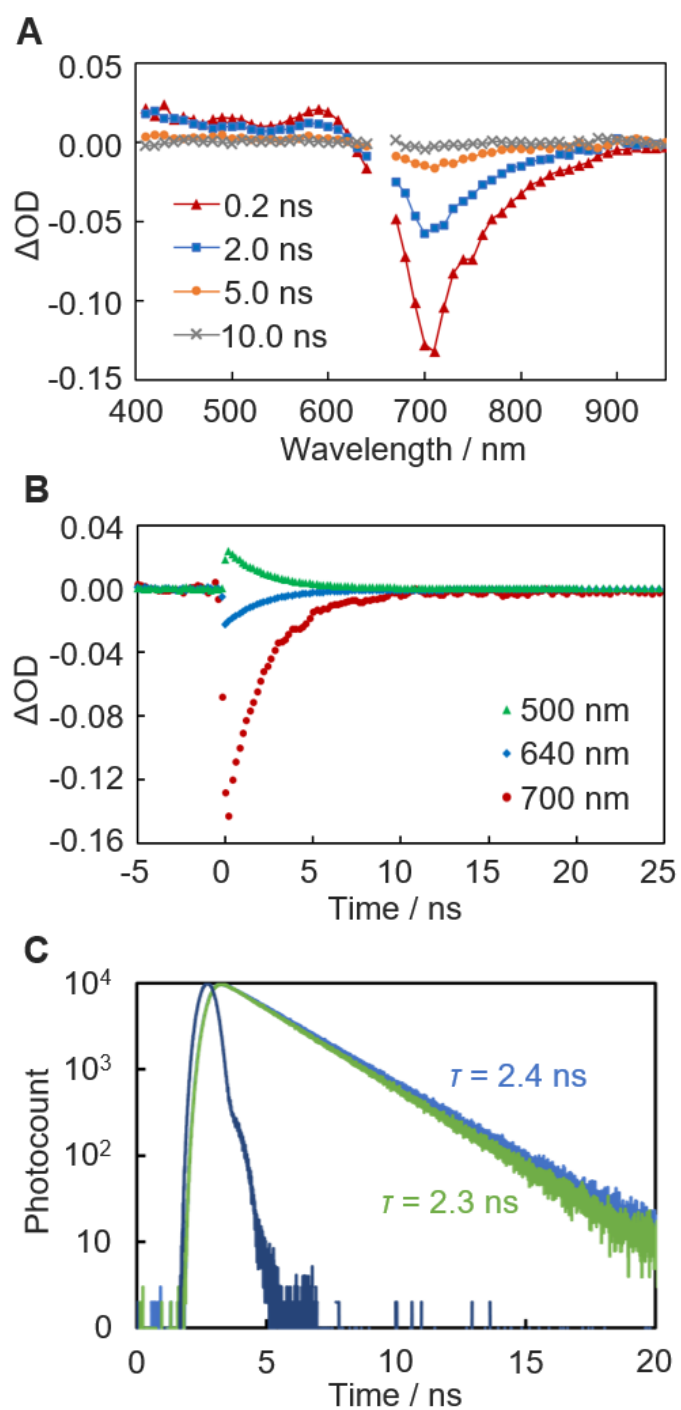


図 3.3.1 (A) **4** の過渡吸収スペクトル (WL_{ex} : 660 nm)、(B) 図 2A から得られた減衰プロファイル、(C) 20 mM HBr の存在下 (緑) および非存在下 (青) における **4** の時間分解蛍光減衰 (WL_{ex} : 630 nm、 WL_{em} : 725 nm)、および装置応答関数 (IRF) (黒)。溶媒 : MeCN とした。

sns-TA スペクトルから得られたもう一つの重要な情報は、**4** の検出可能な三重項励起状態が存在しなかったことである。1600 nm までのスペクトルを測定したが、一重項励起状態以外のシグナルは検出できなかった (図 3.3.2)。DFT 計算による自然遷移軌道 (NTO) 解析では、三重項励起状態の形成確率は低いと予測されていることとよく一致した (図 3.2.7)。系間交差の効率は、一重項励起状態と三重項励起状態の間のエネルギーギャップによって予測することができる³⁸。この結果から、**4** は三重項励起状態や三重項励起状態からのエネルギー移動によって発生する一重項酸素による副反応を回避しつつ、一重項励起状態のエネルギーを光触媒反応に利用するのに適した分子であることが示唆された³⁹。

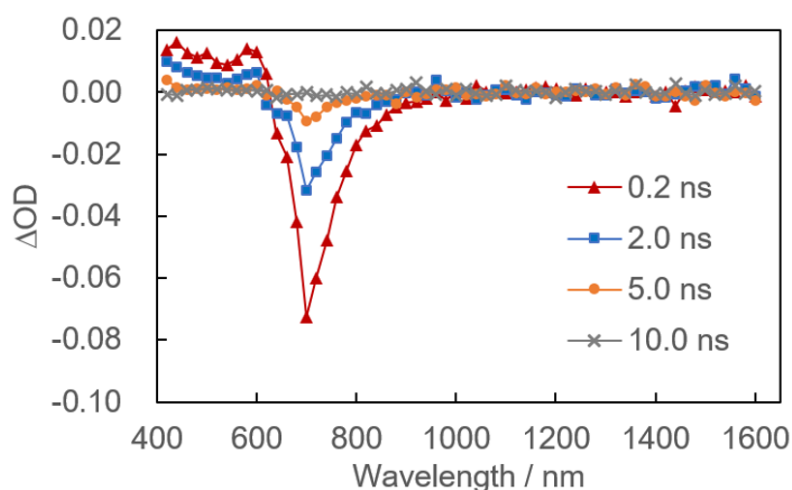


図 3.3.2 アルゴンパージした MeCN における波長域の長い **4** の (WL_{ex} : 630 nm) の過渡吸収スペクトル。

光触媒分子 **4** の電子的特性をさらに明らかにするため、酸化還元電位測定を行った。表 3.3.1 は、光触媒 **4** と、福住らによって発明された光酸化触媒の中で最も研究されているものの一つである 9-メシチルアクリジニウム (Mes-Acr^+) ダイアドに関するデータを示している^{7,21,40}。この値は、報告されている近赤外光触媒の中で最も高い (オスミウム錯体 **Os16**⁵ の E_{red1}^* を参照): 1.14 V vs. Fc/Fc^+ 、V vs. Ag/AgCl の報告値から +0.10 V を

引いた値)。このことは、**4** が光触媒反応において強い光酸化剤として働く可能性を示唆している。

後述の光触媒反応は 10 mM HBr 存在下で行われたため、10 mM HBr 存在下での **4** の電位も測定した (表 3.3.1)。その結果、特に還元電位 (HBr 無添加で -0.42 V、HBr 添加で -0.41 V) に顕著な変化は見られなかった。また、HBr 添加後も吸収、蛍光、TA スペクトルに変化がないことも確認した (図 3.3.3)。HBr 存在下でのこの安定性は、**4** が酸性反応条件下で有効な光触媒である可能性をさらに裏付けている。

表 3.3.1 酸化還元電位^[a]および $E_{0,0}$ 値^[b]

	E_{red1} [V]	E_{ox1} [V]	$E_{0,0}$ [eV] ^[b]	E_{red1}^* [V] ^[c]
4	-0.42	1.05 ^[d]	1.75	1.33
4 in HBr	-0.41	0.95 ^[d]	1.75	1.34
Mes-Acr ⁺	-0.95 ^[e]	1.68 ^[e]	2.57 ^[e]	1.62

[a] $\text{Fc}^{0/+}$ カップルに対する値。条件：グラッシーカーボン電極を作用電極とし、対極は白金線、参照電極は Ag / Ag^+ とした。[b] 吸収スペクトルのオフセットから取得。[c] 参考文献⁴¹に従い、 $E_{\text{red1}} + E_{0,0}$ から取得。[d] 非可逆的。[e] 参考文献⁴¹より取得。SCE に対する酸化還元電位を + 0.38 差し引いて $\text{Fc}^{0/+}$ を標準値とした。

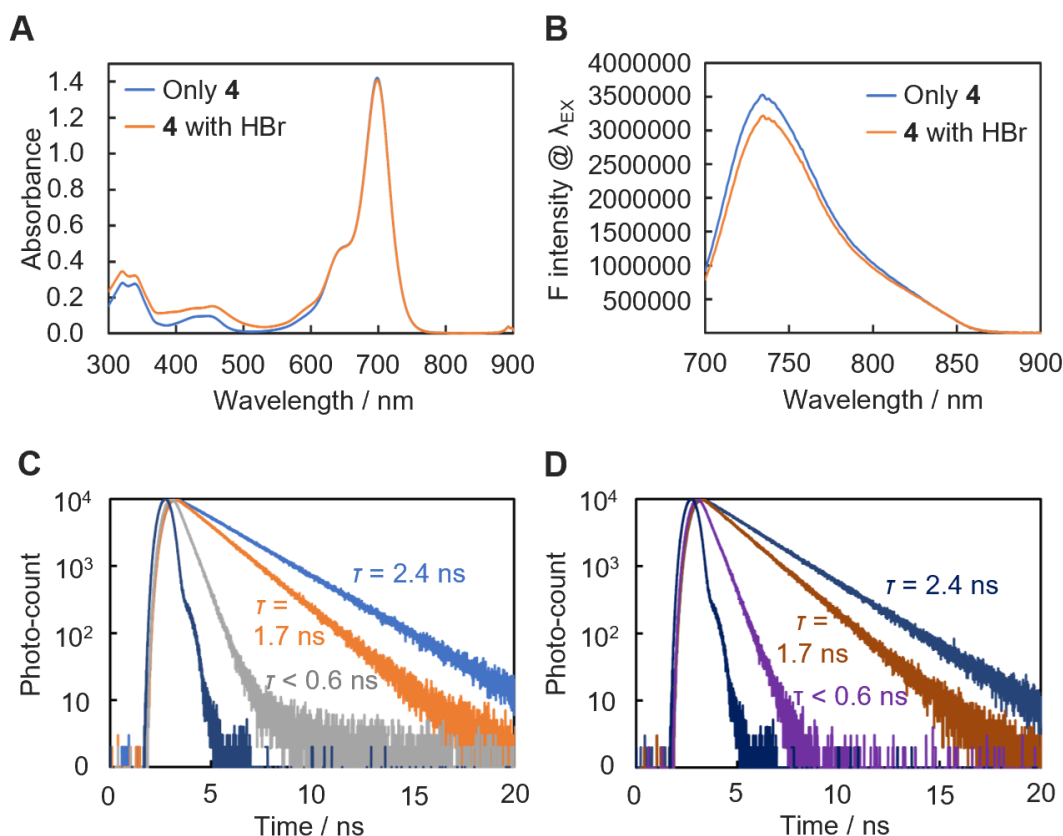


図 3.3.3 (A) 吸収スペクトルおよび (B) 蛍光スペクトル。HBr なし (青) とあり (オレンジ) の **4** (青) の場合。 (C) HBr なし (青線: **4** 2.5 μ M のみ、オレンジ線: **4** 2.5 μ M および TMB 50 mM、灰色線: **4** 2.5 μ M および TMB 500 mM) の場合。) 通気した MeCN 中、および (D) 20mM HBr (濃青線: **4** の 2.5 μ M および TMB の 50 mM、茶色線: **4** の 2.5 μ M および TMB の 500 mM) アルゴンパージした MeCN 中。WL_{ex}: 630 nm、WL_{em}: 725 nm。

光触媒酸化反応の熱力学的実行可能性は、以下の式 3.3.1 を用いてギブス自由エネルギー変化 ($\Delta G'$) から求めた:

$$\Delta G' = E_{ox}(Sub.) - E_{red}(\mathbf{4}) - E_{0,0}(\mathbf{4}) \quad 3.3.1$$

ここで、 $E_{ox}(sub)$ は対象基質の第一酸化電位、 $E_{red}(\mathbf{4})$ は **4** の還元電位⁷、 $E_{0,0}(\mathbf{4})$ は **4** のゼロ-ゼロ励起エネルギーである。

例えば、酸化電位 1.05 V の 1,3,5-trimethoxybenzene (TMB)の光酸化を考え、この反応に **4** を用いた式を適用すると、次のようになる。

$$\Delta G' = 1.05 \text{ V} - (-0.42 \text{ V}) - 1.75 \text{ eV} = -0.30 \text{ eV}$$

$\Delta G'$ の負の値 (-0.30 eV) は、光酸化が熱力学的に有利であることを示している。一方、対応する硫黄系を考えて図 1C に示すように HOMO 準位の差 (ΔHOMOs : +0.33 eV) を考慮すると、 $\Delta G'$ 値は正の値 (+0.03 eV) となり、光酸化は硫黄系反応にとって熱力学的に有利ではないことが示唆される。

3.4 化合物 **4** による光触媒臭素化反応

近赤外光レドックス触媒としての **4** の有用性を検証するため、さまざまな機能性分子や医薬品の調製に有用な反応である光触媒臭素化を本研究に選んだ^{21,42}。この酸化還元電位から、**4** は照射によって特定の芳香族化合物の臭素化を触媒する可能性があると考えた。典型的な実験 (図 3.4.1-a) では、0.750 mL の CD_3CN 溶液に 0.20 mM の **4**、4.0 mM の TMB、20 mM の HBr 水溶液を加え、近赤外光 (LED、 $\lambda_{\text{max}} = 738 \text{ nm}$ 、FWHM 34 nm、370 mW/cm²) を照射した。臭素化は dimethylsulfone (DMS)を内部標準とする ¹H-NMR でモニターした (図 3.4.1-b)。30 分照射後、臭素化生成物が確認された。NMR スペクトルでは、6.09 ppm の TMB の芳香環に由来するシグナルが 6.27 ppm にシフトし、2,4,6-trimethoxybenzene (TMB-Br) の生成が確認された。他の生成物からの新しいピークがないことから、**4** による光触媒反応の高い選択性と変換収率が示された。この観測結果から、臭素化の全反応収率は 99%以上と示された。

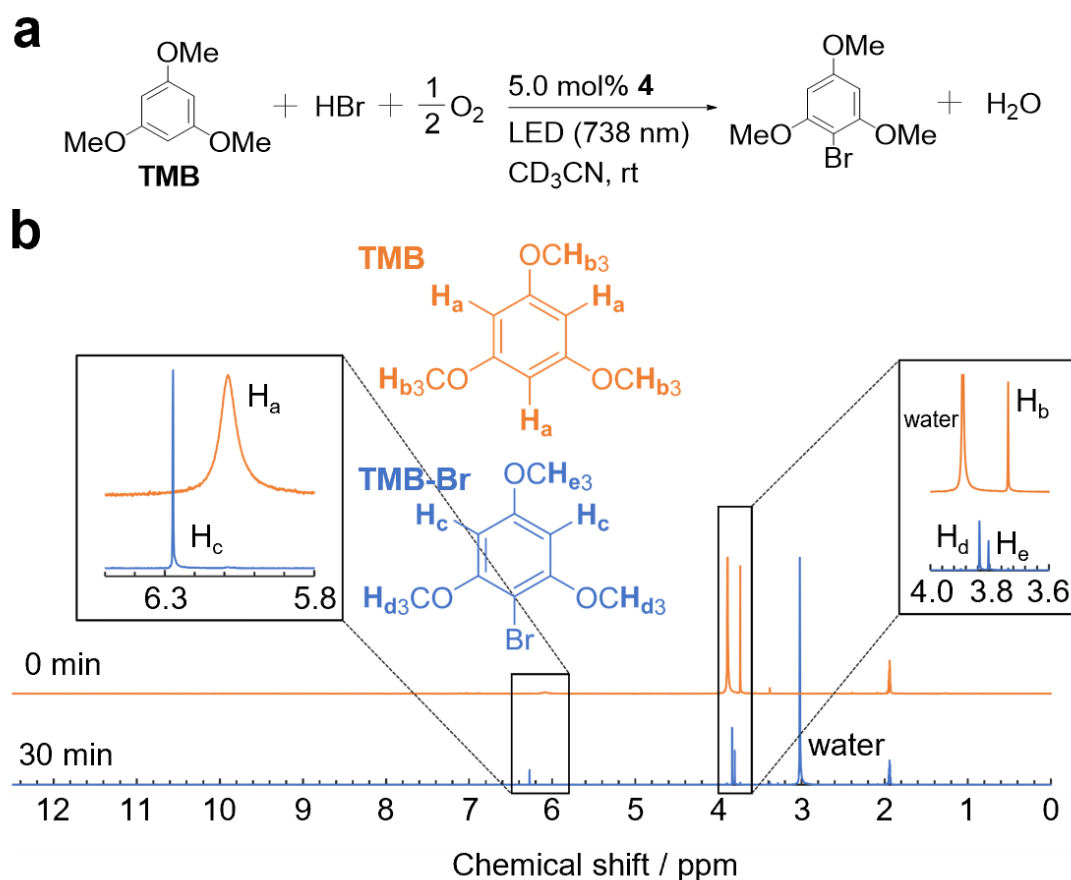


図 3.4.1 (a) TMB、HBr、**4** を用いた光触媒反応スキーム、(b) 738 nm の光を 30 分間照射する前（オレンジ色、上段）と照射後（青色、下段）の反応混合物の ^1H -NMR スペクトル

注目すべきことに、反応後の ^1H -NMR スペクトルにおいて、**4** のシグナル強度に変化は観察されず（図 3.4.2）、その高い光安定性が確認された。そこで、**4** の光安定性を調べるため、過剰濃度の TMB および HBr を用いて反応を長期間追跡した。図 3.4.3-a は、TMB-Br の生成と **4** の分解の一次または擬一次反応を考慮した式でフィッティングした、時間経過に伴う生成量のプロットである。このフィッティング曲線により、十分に長い反応時間 ($t > 500 \text{ h}$) において 2830 の触媒回転数 (TON) であると見積もった。これは、金属フリー有機光触媒の分子近赤外光触媒として報告された中で、我々の知る限り最高の TON である（表 3.4.1）。これは、上述の **4** の分子設計に成功し、特筆すべ

き安定性を有することを意味している。さらに、**4** の適切な光酸化能は、Mes-Acr⁺系のような強すぎる酸化還元試薬で以前観察されたような、望ましくない自己酸化的分解を抑制することも期待できる⁴³。

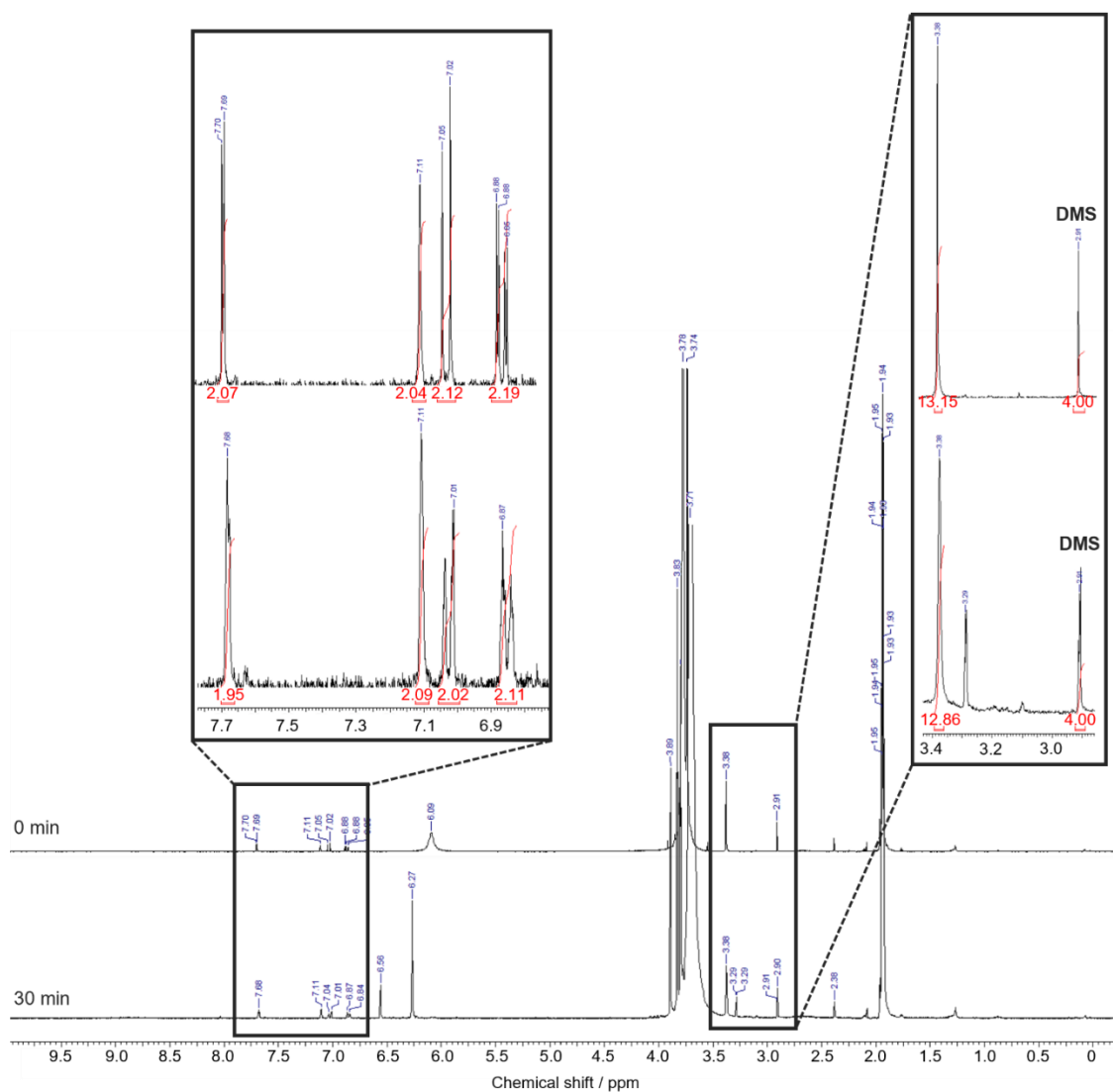


図 3.4.2 Dimethylsulfone (DMS) を内部標準として使用し、738 nm の光を 30 分間照射する前（上）と照射後（下）の 400 MHz における CD₃CN 中の ¹H-NMR スペクトル。**4** は、反応後の無視できるほどの分解を示す、ほぼ同一の信号強度を示している。

表 3.4.1 近赤外光（700 nm 以上）を利用する有機光触媒

ref	metal atom	compound	E_{red}^* [V vs. $\text{Fc}^{+/0}$] ^(a) / solvent	initial reaction type	light source [nm, mW, time]	conv. yield	yield	Turnover number (TON)
This work	non- metal	4	1.35 / MeCN	Photo- oxidative (brominat ion)	LED 738 nm, 370 mW / cm^2 , 0.5 h	>99	>99	2830
Ref ⁴	non- metal	carbazole- substituted iodinated BODIPY (BDP)	n.d.	Photo- oxidative by $^1\text{O}_2$ (benzyla mine coupling)	LED 720 nm, 20 mW / cm^2 , 2 h	100	n.d.	859
Ref ¹	non- metal	squaraine (Sq687)	0.77 ^(b) / DMSO	Photo- oxidative (aza- Henry reaction)	LED 810 nm, 542 mW, 6 h	70	70	n.d.
Ref ⁶	non- metal	bridged eosin Y (BEY)	0.64 ^(b) / DMSO	Photo- reductive (arylation with an aryldiazo nium salt.)	LED 730 nm, 148 / cm^2 , 2 h	n.d.	70	n.d.
Ref ³	non- metal	cyanine (Cy792)	0.42 ^(b) / DMSO	Photo- oxidative (aza-	LED 810 nm, 90 W,	>99	n.d.	n.d.

				Henry reaction)	24 h			
Ref ²	Os.	osmium complex (Os2)	0.91 ^(b) / MeCN	Photo-oxidative (methylation)	LED 740 nm, 308 mW/cm ² , 12 h	n.d.	75	n.d.
Ref ²	Os.	osmium complex (Os3)	0.83 ^(b) / MeCN	Photo-oxidative by O ₂	LED 740 nm, 308 mW/cm ² , 12 h	n.d.	90	n.d.
Ref ³⁰	Zn	zinc phthalocyanine	0.35 ^(b) / pyridine:MeOH (1:1, v / v)	Photo-oxidative (cross-dehydrogenative-coupling by ¹ O ₂)	LED 810 nm, 90 W, 7 h	82	82	n.d.

[a] $E_{\text{red1}} + E_{0,0}$ から求めた。[b] $\text{Fc}^{0/+}$ を標準とするために、酸化還元電位対 SCE を + 0.38 減算、または対 $\text{Ag}^{0/+}$ を + 0.10 減算した文献から得た。

様々な光強度を用いて反応を追跡することにより、反応の励起光エネルギー依存性を調べた (図 3.4.3-b)。触媒回転頻度 (TOF) は光強度とともに増加した (93、185、370 mW / cm² で 1.94、2.50、4.41 min⁻¹)。これは、光強度の増加に伴う励起状態の **4** の濃度増加や発熱が反応速度にプラスの影響を与えたためと考えられる。

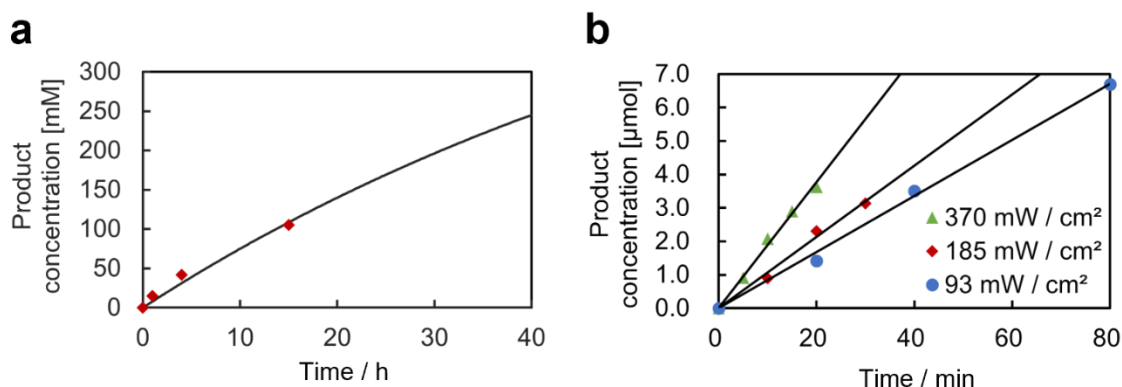
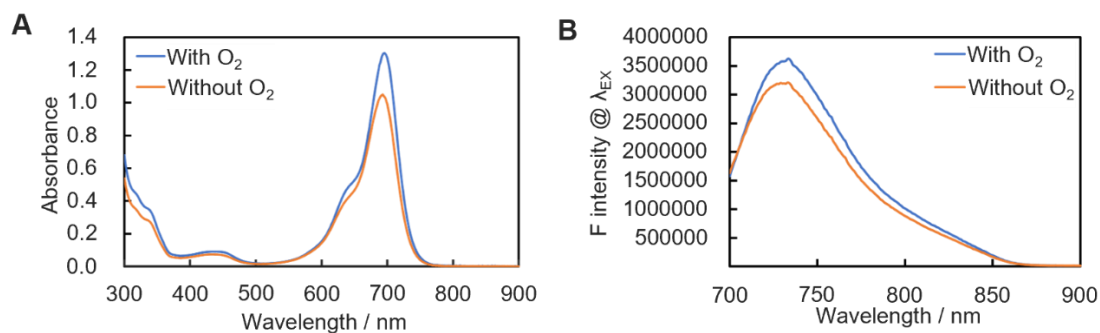


図 3.4.3 (a) TMB と HBr を過剰量使用した場合の臭素化生成物 TMB-Br の生成時間プロファイル、生成量外挿のフィッティング曲線、(b) 光強度依存性の臭素化生成物の生成。反応の進行に伴う pH 変化により、 ^1H -NMR スペクトルにおける水のピーク位置が反応後に変化した。

3.5 O_2 非存在下での **4** による光触媒臭素化反応

特筆すべきこととして、**4** は酸素分子なしで光触媒臭素化を進行させることが分かった。このことは、3 回凍結脱気操作を行った後、近赤外光照射下で TMB を HBr で光触媒酸化臭素化することで確認した (図 3.5.1)。 O_2 非存在下で TMB-Br の生成が観察された。その上で O_2 非存在下では、反応後に **4** の部分的な分解が観察された (図 3.5.1-a, b)。これは、 O_2 が不安定な中間体、おそらくは **4** の一電子還元型 (すなわち $\mathbf{4}^{\cdot-}$) のクエンチャーとして作用するためと考えられる。この分解には、 $\mathbf{4}^{\cdot-}$ がいくつかの可能な生成物に変化することが関与していると考えられる。我々の分析と類似系の報告^{44,45}に基づき、この変換はラジカルアニオンカップリングを介した二量体形成、スルホン基の開裂を伴う可能性のある分子還元、または分子内転位によって起こる可能性があると推論する。これらの経路は、光化学的条件下でのスルホン含有化合物の既知の反応性と一致する。明確な生成物の同定にはさらなる分析が必要であるが、この初期のフレームワークは、**4** の分解メカニズムに関する貴重な洞察を与えてくれる。 O_2 が存在しない場合、HBr からの分解不純物として存在する可能性のある Br_2 または光励起状態の **4** が代替のクエン

チャーとなる可能性がある。これらも光触媒反応を進行させるが、そのクエンチ効率は O_2 ほど高くないため、 $4^{\bullet-}$ を介して **4** の分解を促進したと考えられる。この結果は、**4** の光触媒反応は本質的に O_2 に依存しないが、 $4^{\bullet-}$ をクエンチするためには電子受容体が必要であることを示している。この反応メカニズムは、以前に報告された O_2 を媒介とする有機近赤外光触媒とは対照的である⁵。



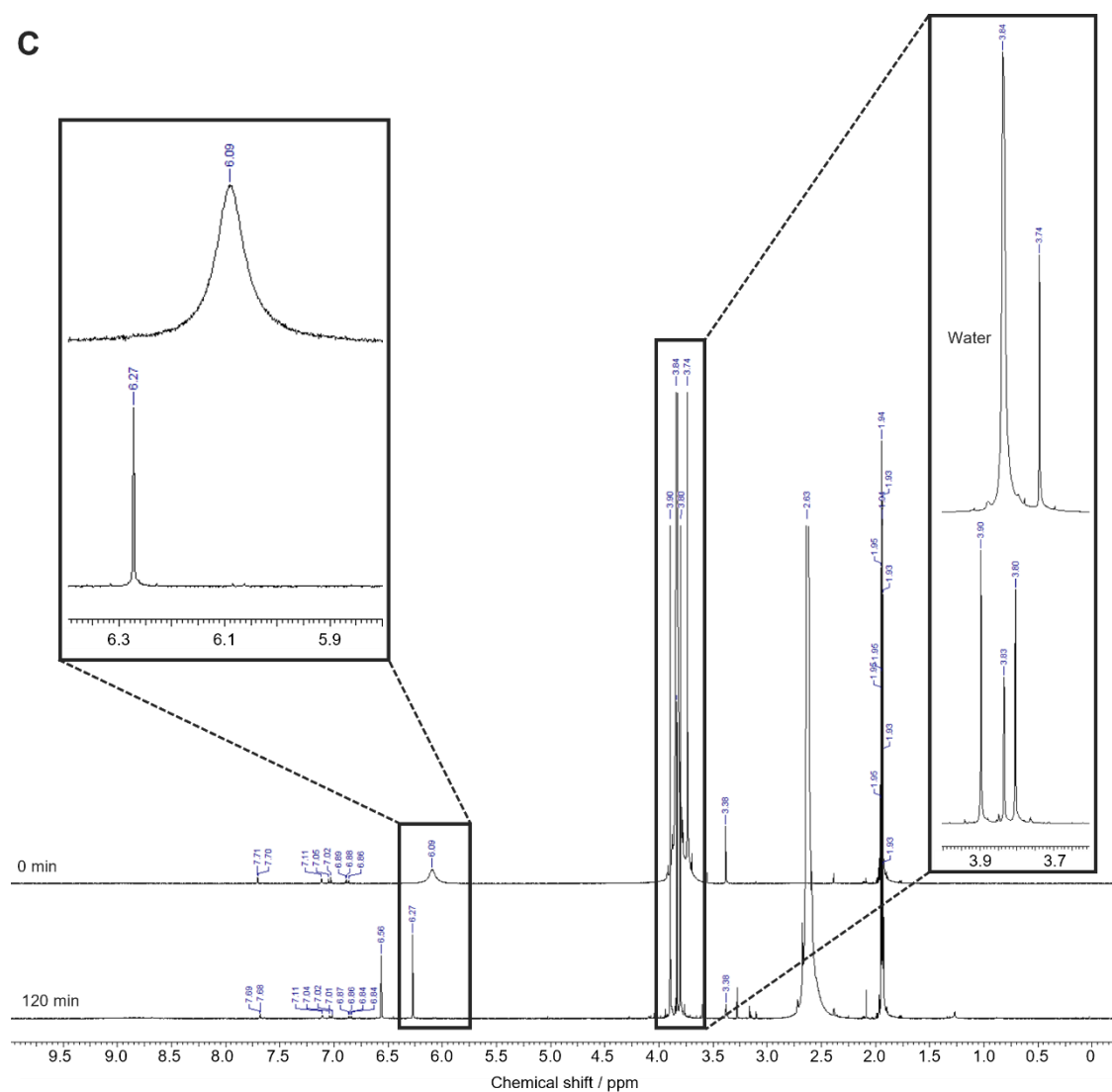


図 3.5.1 O_2 不在下における **4** による光触媒的臭素化。(A) 738 nm 光照射 120 分後の **4** を特徴とする反応混合物の吸収および (B) 蛍光スペクトル。(C) DMS を内部標準物質として使用し、738 nm 光照射の前 (上) と後 (下) における、 O_2 の非存在下での **4** による光触媒臭素化を追跡した、 CD_3CN における 400 MHz の ^1H -NMR スペクトル。図 3.4.2 と同様に、出発基質 TMB のシグナル (6.09ppm など) が消え、生成物 TMB-Br のシグナル (6.27ppm など) が新たに現れた。

4 の分解が脱気条件下で促進されたことを受けて、アセトニトリル中における一電子還元状態の **4** の電解吸収スペクトルの経時変化を測定し、**4** の安定性を検証した(図 3.5.2)。

4 は電圧の増加に伴い分解した。このことは、一電子還元状態の **4** は不安定であることを示しており、脱気条件下での光酸化過程において、**4**^{•-} が分解したと類似の現象であると考えられる。これらの結果は、**4**^{•-} が O₂ を電子受容体として一電子還元状態を解消するメカニズムを支持している。

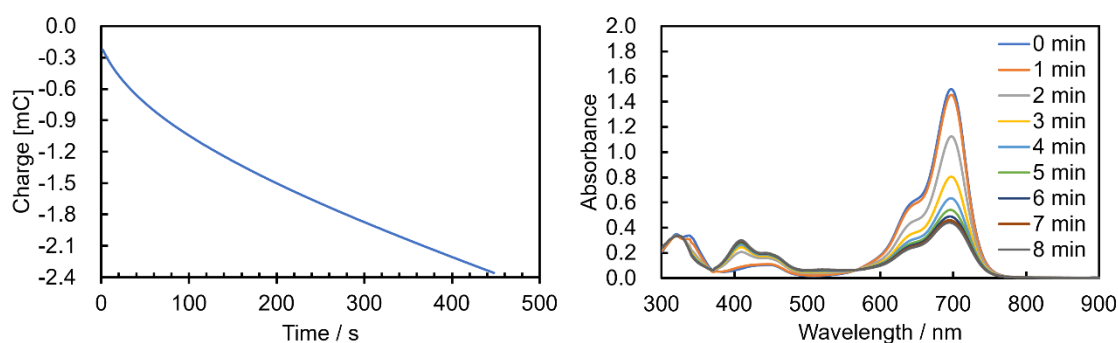


図 3.5.2 **4** のアセトニトリル溶液に加えた電流量と吸収スペクトル変化

3.6 化合物 **4** による光触媒臭素化の反応機構

TMB 濃度を変化させた際の **4** の蛍光寿命を、光触媒臭素化に従った条件下、すなわち 20 mM HBr 存在下で測定した (図 3.6.1-A)。TMB 濃度が 0 から 500 mM に増加するにつれて、蛍光寿命は 2.32 ns から < 0.6 ns (測定下限未満) に減少した。これは、一重項励起状態の **4** に対し TMB から **4** への直接的な電子移動が起こり、TMB のラジカルカチオンと **4** のラジカルアニオンが生成することを示唆している。注目すべきことに、アルゴンパージした溶液中では蛍光寿命に変化が見られなかったことから、酸素分子はこの電子移動の段階には影響を与えないことを示している。

光触媒臭素化条件下、つまり TMB 存在下での **4** の sns-TA スペクトルは、500 nm および 700 nm 付近に特徴的なバンドを示し (図 3.6.1-B)、**4** 単独で観察されたバンド (図 3.6.1-A) と類似していた。主な違いは TMB 存在下での反応速度定数であり (図 3.6.1-C および図 3.6.2)、TMB 濃度の増加とともに増加し、蛍光寿命の同条件の変化の傾向とよく一致した (図 3.6.2-A および 3.6.2-C)。一方で、三重項励起状態の形成は、そのような

状態を示す検出可能なバンドや減衰成分がないことから否定された。

DFT 計算による NTO 解析では、**4** の電荷分離状態が準安定状態として形成される可能性が予測された (図 3.2.3)。しかし、これらの電荷分離状態に起因するバンドは実験的には観測されず、特に 500 nm 付近の **4** の部分構造由来のメシチルラジカルカチオンの特徴的なバンドが観測されなかった⁴⁶。このことは、電荷分離状態の寿命が MeCN 中の基質の拡散速度 (~ 0.4 ns) よりも短く、現在の条件では検出限界 (~ 0.1 ns) よりも短く、電子移動反応に大きく寄与しない可能性が高いことを示唆している⁴⁷。さらに、sns-TA スペクトルでは、反応中間体である $\text{TMB}^{+\bullet}$ (450 nm) に起因する検出可能なシグナルが観測されなかった²¹。 $\text{TMB}^{+\bullet}$ は、過剰な Br^- と速やかに反応し、Br 付加ラジカルを形成すると考えられる²¹。

これらの結果は、臭素化反応の初期段階におけるメカニズムを示唆している (スキーム 1)。まず、光触媒プロセスが始まるのは、**4** が近赤外光で励起されたときである。励起状態の **4** は、電子移動によって芳香族化合物を直接酸化し、基質と触媒の還元型である $\mathbf{4}^-$ のラジカルカチオン中間体を生成する。

形成された $\mathbf{4}^-$ は、次に系内のアクセプターに電子を移動させる。今回の場合、前のサブセクションで述べたように、それは主に酸素分子である。 $\mathbf{4}^-$ は周囲の酸素に電子を移動させ、スーパーオキシド (O_2^-) を生成し、基底状態に戻る。

本反応の酸性条件下では、 O_2^- はプロトン (H^+) と反応してヒドロペルオキシラジカル ($\text{HO}_2^\bullet$) を形成し、さらにこれが水素ラジカルを引いて過酸化水素 (H_2O_2) を形成すると考えられる²¹。 O_2 が存在しない場合、上述のように $\mathbf{4}^-$ から Br_2 への電子移動によって形成された $\text{Br}^\bullet$ が、 $\text{HO}_2^\bullet$ の役割を引き継ぐと予想される。これらの結果に基づき、スキーム 3.6.1 に示すような触媒反応スキームを提案する。この機構は、**4** による臭素化のための近赤外光の効率的な利用が可能であることを示している。

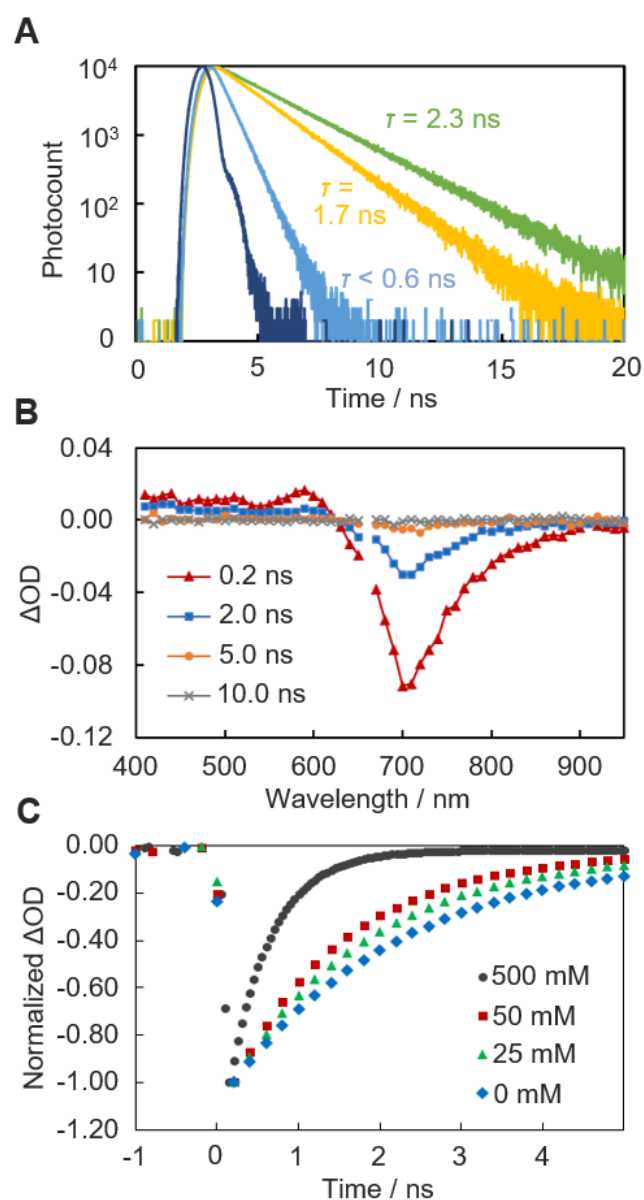


図 3.6.1 (A) HBr 存在下における **4** の時間分解蛍光減衰 (WL_{ex} : 630 nm、 WL_{em} : 725 nm) と、TMB の各種濃度 (緑: 0 mM、黄: 50 mM、青: 500 mM) による IRF (黒)、IRF (黒)、(B) HBr 存在下における **4** の過渡吸収スペクトル (WL_{ex} : 660 nm)、(C) TMB の各種濃度 (0、25、50、500 mM) における 640 nm での減衰プロファイル。溶媒: MeCN。

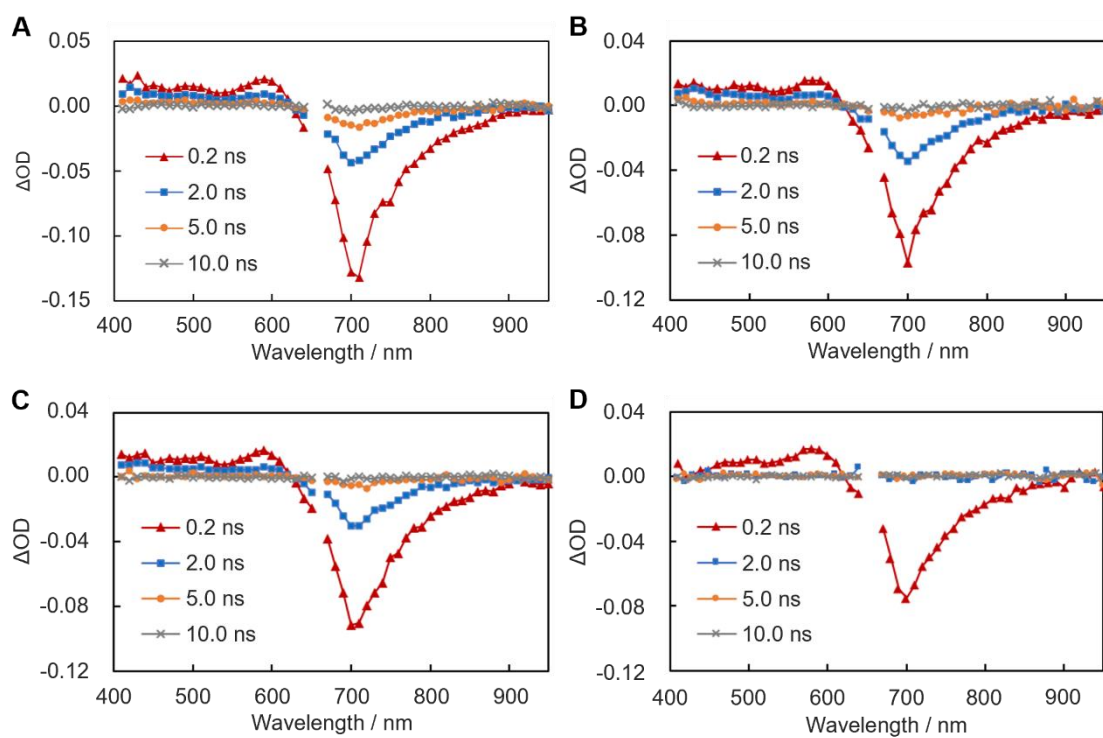
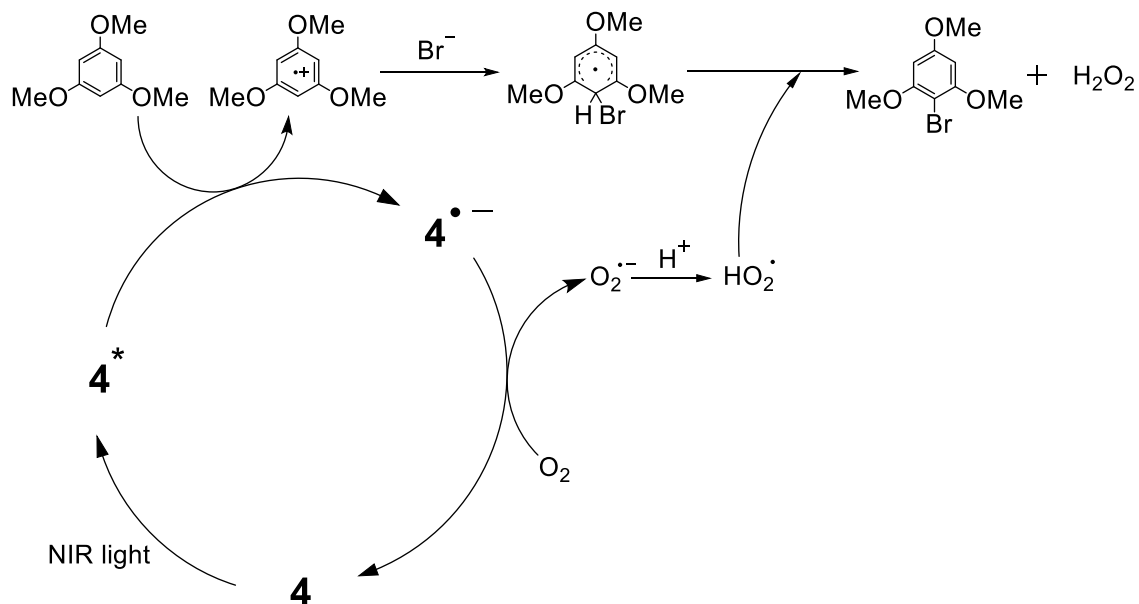


図 3.6.2 脱気した MeCN に 20mM の HBr を添加した溶液における、(A) **4**、および (B) 25mM、(C) 50mM、(D) 500mM の TMB の過渡吸収スペクトル。WL_{ex} : 660nm。



スキーム 3.6.1 O_2 存在下での触媒反応経路の提案

3.7 可視光吸収分子を含む様々な基質に対する **4** による光触媒反応

4 が触媒する光触媒反応の汎用性を確認するため、TMB 以外の酸化電位の異なる芳香族化合物の光触媒臭素化反応を同様の条件で行った (図 3.7.1-3.7.6)。表 3.7.1 に示すように、式 3.3.1 で推定される光誘起電子移動のギブズエネルギー変化から予測されるように、+1.35 V vs. Fc/Fc⁺よりも低い酸化ポテンシャルを持つ様々な基質に対して、**4** は臭素化の光触媒として機能することが明らかになった。

最後に、近赤外光触媒を使用する利点として、可視光を吸収する基質に対する **4** の適応性を実証した。これにはフルオレセインを基質とした光触媒臭素化反応を行った (図 3.7.1-B)。フルオレセインは、500 nm 以下の光を吸収する一般的な可視色素であるが (図 3.7.1-C)、従来のほとんどの光触媒と光吸収を競合する。本研究における実験では、CD₃CN と HBr (600 mM) の溶液にフルオレセイン (4.0 mM) と **4** (0.20 mM) を混合した。この混合物に LED 光源 ($\lambda_{\text{max}} = 738 \text{ nm}$, FWHM 34 nm, 370 mW/cm²) を照射すると、赤褐色の化合物が生成した。この生成物の NMR スペクトルを測定したところ、反応混合物中のフルオレセインのシグナルが消失していることが確認され (図 3.7.6)、ジブロモ化フルオレセインが生成物であることが確認された。この結果は、フルオレセインが効率的に臭素化されたことを示している。この結果は、可視光を吸収する基質に対して、近赤外光と我々の近赤外光触媒 **4** を用いることの利点を示すものである。

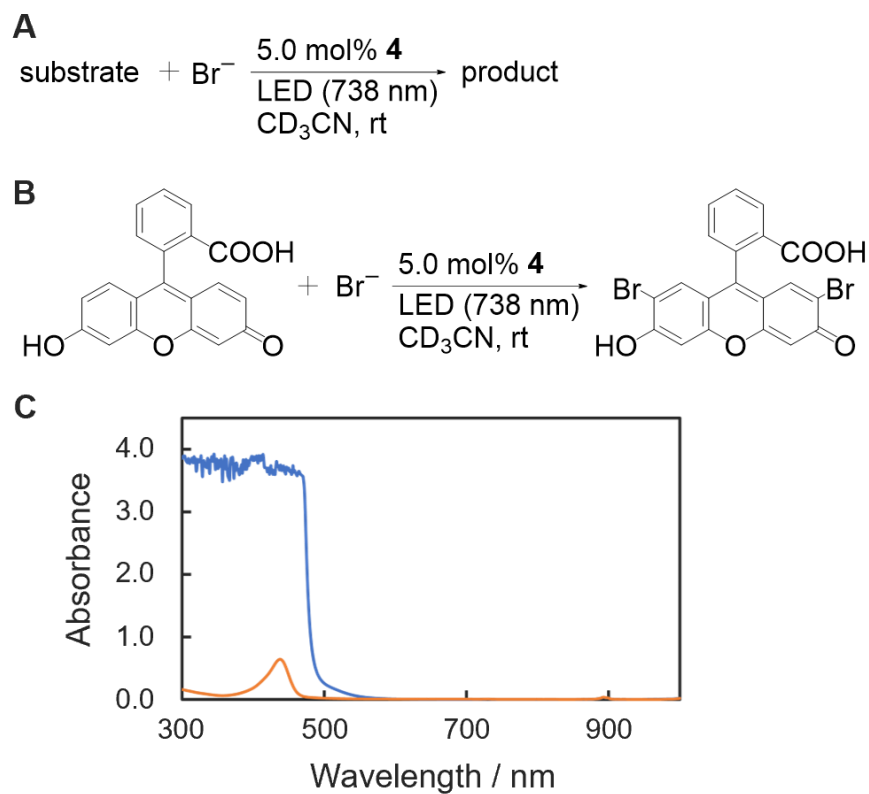
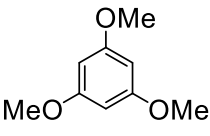
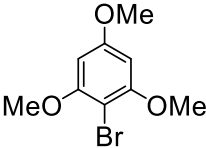
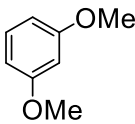
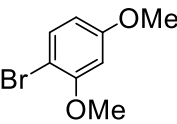
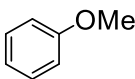
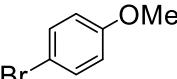
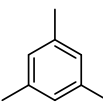
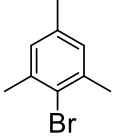
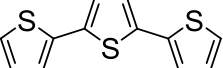
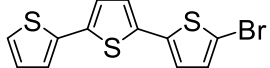


図 3.7.1 (A) **4**、HBr、表 2 に示した各種基質を用いた光触媒反応スキーム、(B) **4**、HBr、フルオレセインを用いた光触媒反応スキーム、(C) HBr を添加した MeCN 中での反応条件（青：4.0mM）および中程度の濃度（オレンジ：15 μ M）におけるフルオレセインの吸収スペクトル。Abs. = 3.5 を超えるシグナルは、ノイズを含む飽和シグナルである。

表 3.7.1 各種基質を用いた光触媒反応

substrate	product	E_{ox1} [V]	E_{ox1} - E_{red1}^* [V] ^[c]	Yield [%] ^[d] (Conv. yield)
		1.05 ^[a]	-0.30	> 99
		1.11 ^[a]	-0.24	> 99
		1.38 ^[a]	+0.03	0
		1.75 ^[a]	+0.40	0
		0.59 ^[a]	-0.76	57 (> 99)
fluorescein	dibrominated ^[e]	0.87 ^[b]	-0.48	91 (91)

[a]は参考文献⁴¹から、[b]は $\text{Fc}^{0/+}$ を標準とするために酸化還元電位を+ 0.38 減算した参考文献⁴⁸から得た。[c]式 3.3.1 から求めた。[d] ¹H-NMR スペクトルにより決定した。[e] 図 5B に示した生成物。

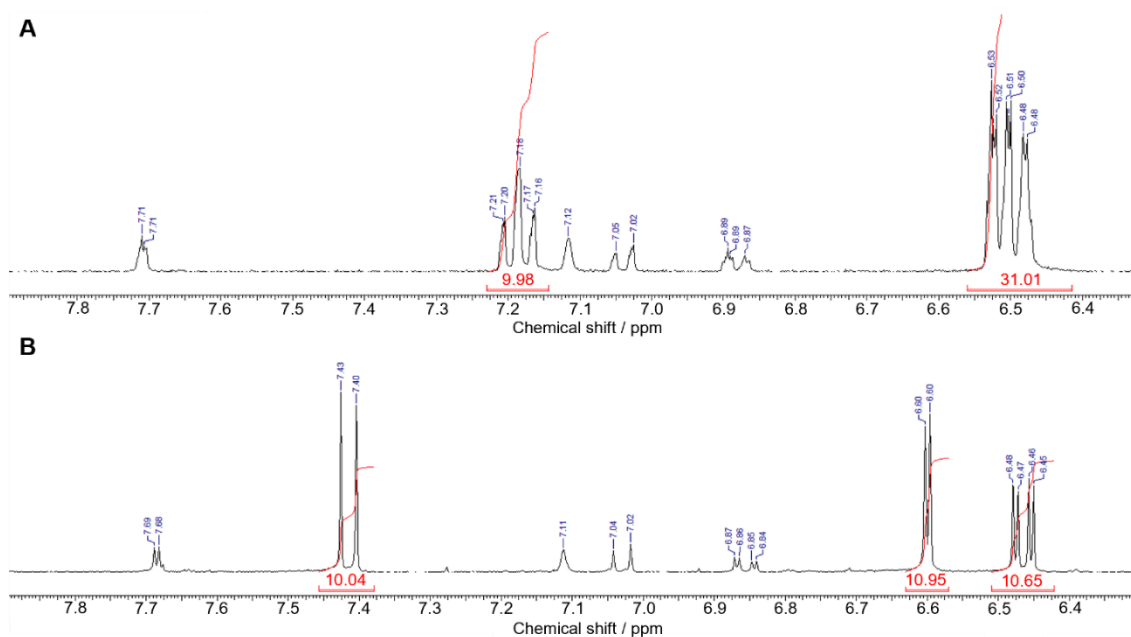


図 3.7.2 CD_3CN 中における 400 MHz の ^1H -NMR スペクトル。(A) 738 nm 光照射前、(B) 照射後における 1,3-dimethoxybenzene (DMB) の光触媒的臭素化反応を追跡。Dimethylsulfone (DMS) を内部標準として使用。積分値を持つシグナルは、出発基質または目的生成物の注目シグナルである。

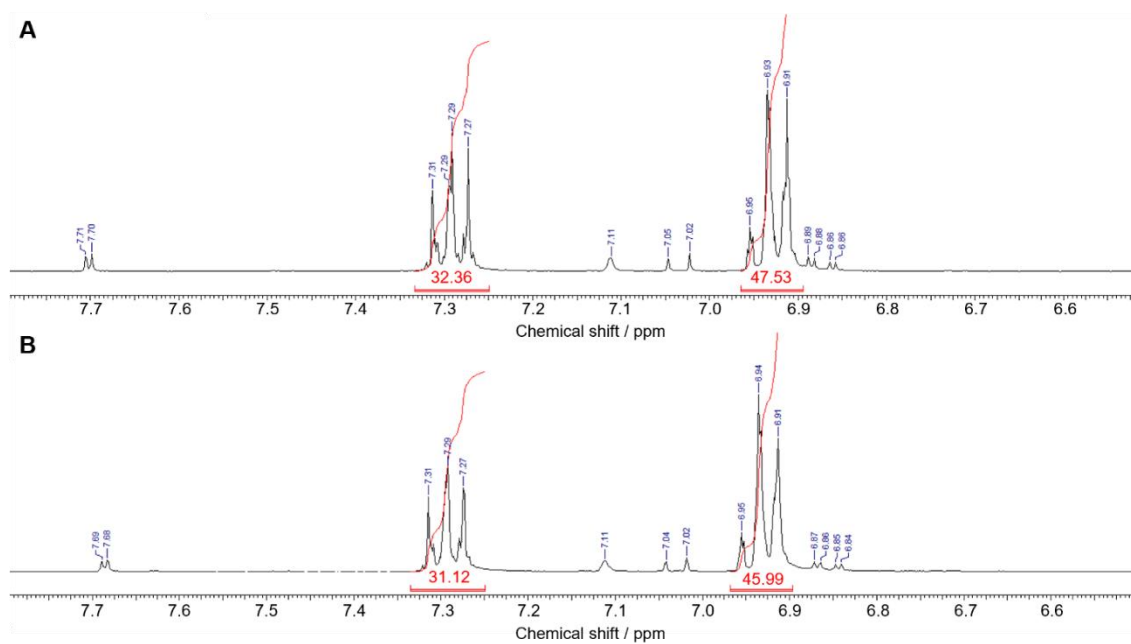


図 3.7.3 **4** による Anisole の光触媒的臭素化反応を追跡。(A) 738 nm 光照射前、(B) 照射後。Dimethylsulfone (DMS) を内部標準として使用。積分値を持つシグナルは、出発基質または目的生成物の注目シグナルである。CD₃CN 中における 400 MHz の ¹H-NMR スペクトル。

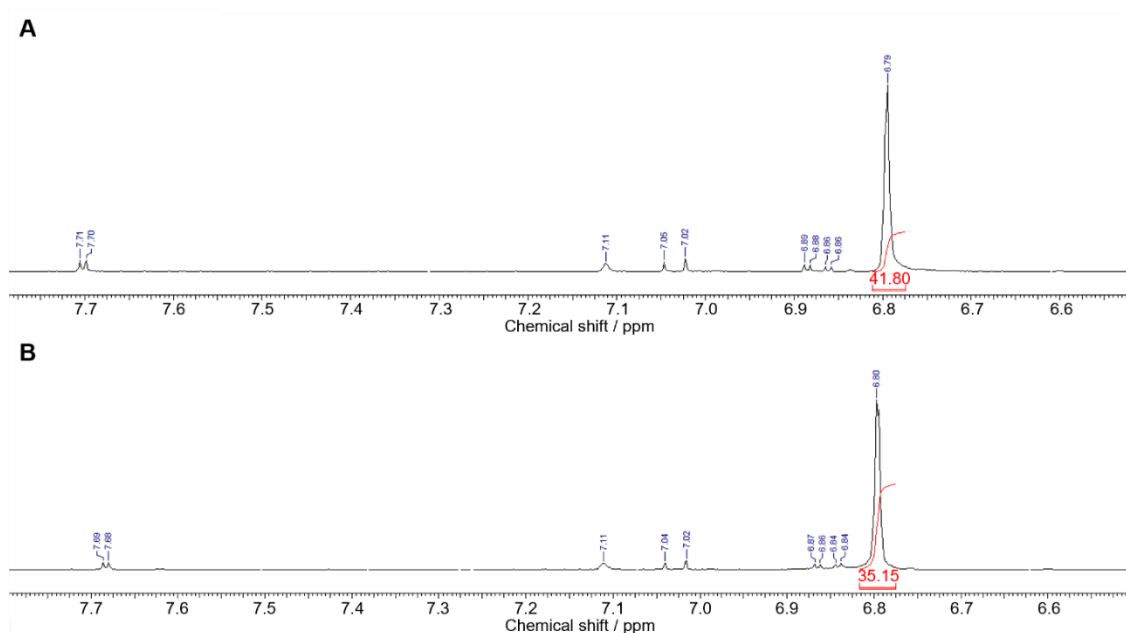


図 3.7.4 **4** による mesitylene の光触媒的臭素化反応を追跡。(A) 738 nm 光照射前、(B) 照射後。ジメチルスルホン (DMS) を内部標準として使用。積分値を持つシグナルは、出発基質または目的生成物の注目シグナルである。CD₃CN 中における 400 MHz の ¹H-NMR スペクトル。

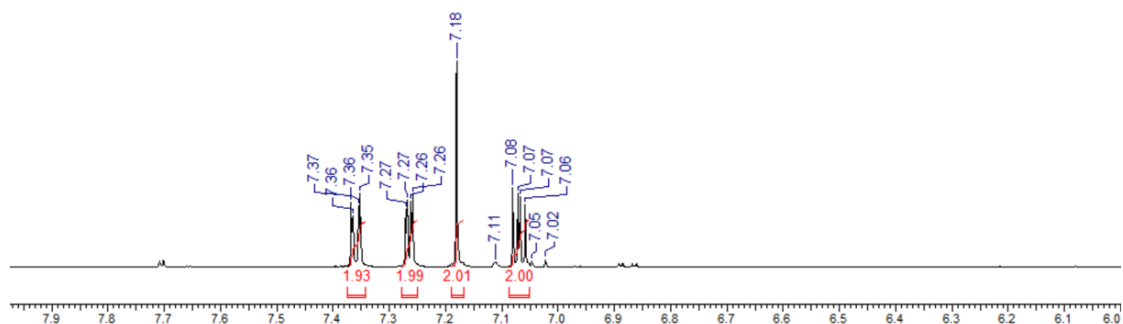
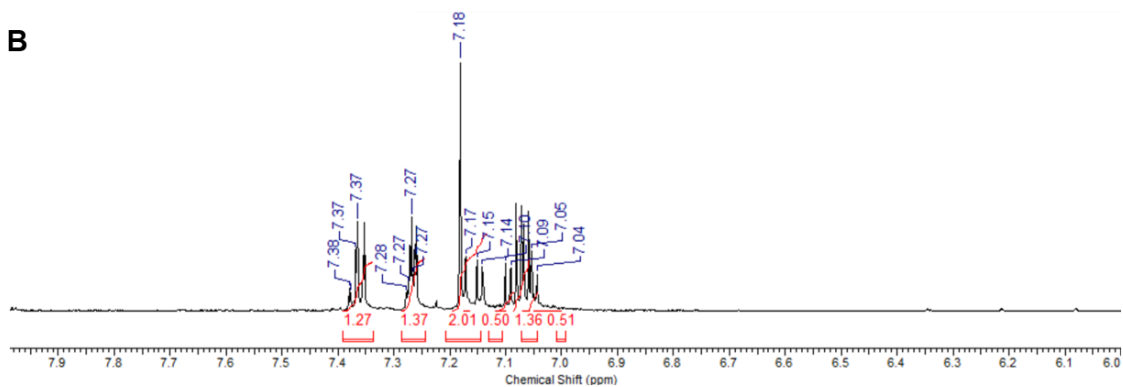
A**B**

図 3.7.5 **4** による 2,2':5',2''-terthiophene の光触媒的臭素化反応を追跡。(A) 738 nm 光照射前、および (B) 照射後 19 時間。ジメチルスルホン (DMS) を内部標準として使用。積分値を持つシグナルは、出発基質または目的生成物の注目シグナルである。CD₃CN 中における 400 MHz の ¹H-NMR スペクトル。

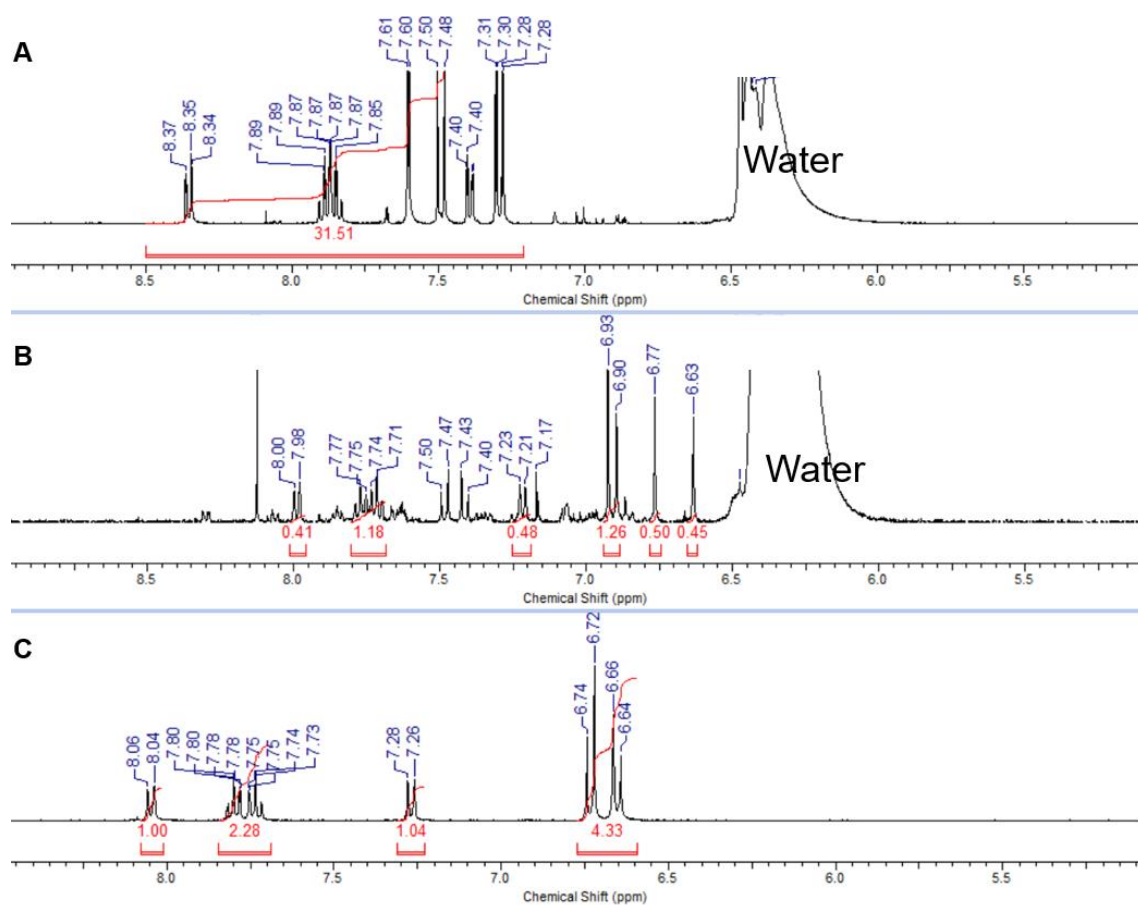


図 3.7.6 **4** によるフルオレセインの光触媒的臭素化反応を追跡。(A) 738nm の光照射前、(B) 照射後。ジメチルスルホン (DMS) を内部標準として使用。(C) CD_3OD 中の単離生成物の測定。積分値を持つシグナルは、出発基質または目的生成物の注目すべきシグナルである。 CD_3CN 中における 400 MHz の ^1H -NMR スペクトル。

3.8 Conclusion

本研究では、還元消光サイクルを利用した金属フリー近赤外有機酸化還元光触媒の最初の例を実証した。これは、芳香族スルホン誘導体のユニークな特性によって達成された。本研究により、芳香族スルホンが光酸化還元触媒に特に適しているいくつかの利点が明らかになった：

1. 低エネルギーLUMO：この特性は、光励起状態において、低い還元電位と高い酸化電

位をもたらし、光誘起酸化反応に有利である。

2. 長波長吸収： 特徴的な軌道構造により、近赤外領域での吸収が可能となり、光触媒に使用可能な光スペクトルが広がる。
3. 高い光安定性： SO_2 基が酸化に対する耐久性を与え、触媒の寿命を向上させる。

その上で本研究の重要な発見は、酸素は不安定な中間体 $4^{\bullet}$ を解消するが、光触媒反応は本質的に酸素分子に依存しないことである。この酸素非依存性は実用上有利であり、酸素溶解度による一般的な制限を受けることなく、高い基質濃度で光酸化反応を行うことができる。

この研究は、近赤外光触媒の新しいフィールドを開拓し、高性能有機光触媒を設計するための汎用的なアプローチを提供するものである。本研究で得られた知見は、光酸化触媒の分野におけるさらなる発展への道を開くものであり、太陽エネルギー利用、光治療、グリーンケミストリーなどの分野への応用につながる可能性がある。

参考文献

- (1) Sellet, N.; Sebbat, M.; Elhabiri, M.; Cormier, M.; Goddard, J. P. Squaraines as Near-Infrared Photocatalysts for Organic Reactions. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 13759–13762. <https://doi.org/10.1039/d2cc04707a>.
- (2) Ravetz, B. D.; Tay, N. E. S.; Joe, C. L.; Sezen-Edmonds, M.; Schmidt, M. A.; Tan, Y.; Janey, J. M.; Eastgate, M. D.; Rovis, T. Development of a Platform for Near-Infrared Photoredox Catalysis. *ACS Cent. Sci.* **2020**, 6, 2053–2059. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00948>.
- (3) Sellet, N. G. of N. C. P. for F. O. T.; Clement-Comoy, L.; Elhabiri, M.; Cormier, M.; Goddard, J. Second Generation of Near-Infrared Cyanine-Based Photocatalysts for Faster Organic Transformations. *Chem. A Eur. J.* **2023**, 29, e202302353. <https://doi.org/10.1002/chem.202302353>.
- (4) Zeng, L.; Wang, Z.; Zhang, T.; Duan, C. Direct Utilization of Near-Infrared Light for Photooxidation with a Metal-Free Photocatalyst. *Molecules* **2022**, 27, 4047. <https://doi.org/10.3390/molecules27134047>.
- (5) Clark, J. L.; Hill, J. E.; Rettig, I. D.; Beres, J. J.; Ziniuk, R.; Ohulchanskyy, T. Y.; McCormick, T. M.; Detty, M. R. Importance of Singlet Oxygen in Photocatalytic Reactions of 2-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines Using Chalcogenorosamine Photocatalysts. *Organometallics* **2019**, 38, 2431–2442. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00126>.
- (6) Tanioka, M.; Kuromiya, A.; Ueda, R.; Obata, T.; Muranaka, A.; Uchiyama, M.; Kamino, S. Bridged Eosin Y: A Visible and near-Infrared Photoredox Catalyst. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 7825–7828. <https://doi.org/10.1039/d2cc02907c>.
- (7) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (8) Pan, Y.; Wang, S.; Kee, C. W.; Dubuisson, E.; Yang, Y.; Loh, K. P.; Tan, C. H. Graphene Oxide and Rose Bengal: Oxidative C–H Functionalisation of Tertiary Amines Using Visible Light. *Green Chem.* **2011**, 13, 3341–3344. <https://doi.org/10.1039/c1gc15865a>.
- (9) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5426–5434. <https://doi.org/10.1039/c5sc02185e>.

- (10) Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. Visible-Light-Mediated Decarboxylation/Oxidative Amidation of α -Keto Acids with Amines under Mild Reaction Conditions Using O₂. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 502–506. <https://doi.org/10.1002/anie.201308614>.
- (11) Huang, H.; Banerjee, S.; Qiu, K.; Zhang, P.; Blacque, O.; Malcomson, T.; Paterson, M. J.; Clarkson, G. J.; Staniforth, M.; Stavros, V. G.; Gasser, G.; Chao, H.; Sadler, P. J. Targeted Photoredox Catalysis in Cancer Cells. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1041–1048. <https://doi.org/10.1038/s41557-019-0328-4>.
- (12) Xuan, J.; Feng, Z. J.; Duan, S. W.; Xiao, W. J. Room Temperature Synthesis of Isoquino[2,1-a][3,1]Oxazine and Isoquino[2,1-a]Pyrimidine Derivatives via Visible Light Photoredox Catalysis. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4065–4068. <https://doi.org/10.1039/c2ra20403g>.
- (13) J Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. Visible-Light-Promoted Iminyl-Radical Formation from Acyl Oximes: A Unified Approach to Pyridines, Quinolines, and Phenanthridines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 4055–4059. <https://doi.org/10.1002/anie.201411342>.
- (14) Yang, X. J.; Chen, B.; Zheng, L. Q.; Wu, L. Z.; Tung, C. H. Highly Efficient and Selective Photocatalytic Hydrogenation of Functionalized Nitrobenzenes. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082–1086. <https://doi.org/10.1039/c3gc42042f>.
- (16) Gazi, S.; Ananthakrishnan, R. Metal-Free-Photocatalytic Reduction of 4-Nitrophenol by Resin-Supported Dye under the Visible Irradiation. *Appl. Catal. B Environ.* **2011**, *105*, 317–325. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2011.04.025>.
- (17) Yang, X. J.; Chen, B.; Zheng, L. Q.; Wu, L. Z.; Tung, C. H. Highly Efficient and Selective Photocatalytic Hydrogenation of Functionalized Nitrobenzenes. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082–1086. <https://doi.org/10.1039/c3gc42042f>.
- (18) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Generation of Nitrogen-Centered Radicals: Metal-Free Hydroimination and Iminohydroxylation Cyclization Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 14017–14021. <https://doi.org/10.1002/anie.201507641>.
- (19) Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C. H. Dehydrogenative Coupling Reactions Catalysed by Rose Bengal Using Visible Light Irradiation. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682–2685. <https://doi.org/10.1039/c1gc15489c>.

- (20) Vila, C.; Lau, J.; Rueping, M. Visible-Light Photoredox Catalyzed Synthesis of Pyrroloisoquinolines via Organocatalytic Oxidation/ [3 + 2] Cycloaddition/Oxidative Aromatization Reaction Cascade with Rose Bengal. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233–1238. <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.122>.
- (21) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwataa, R.; Fukuzumi, S. Selective Photocatalytic Aerobic Bromination with Hydrogen Bromide via an Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion[†]. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 715–722. <https://doi.org/10.1039/c0sc00535e>.
- (22) Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. Site-Selective Arene C-H Amination via Photoredox Catalysis. *Science*. **2015**, *349*, 1326–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aac9895>.
- (23) Margrey, K. A.; Nicewicz, D. A. A General Approach to Catalytic Alkene Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization Reactions via Acridinium Photoredox Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1997–2006. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00304>.
- (24) Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. Synthetic Applications of Nonmetal Catalysts for Homogeneous Oxidations. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499–3548. <https://doi.org/10.1021/cr000019k>.
- (25) Han, C.; Kundu, B. K.; Liang, Y.; Sun, Y. Near-Infrared Light-Driven Photocatalysis with an Emphasis on Two-Photon Excitation: Concepts, Materials, and Applications. *Adv. Mater.* **2024**, *36*, 1–25. <https://doi.org/10.1002/adma.202307759>.
- (26) Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. Modern Transition-Metal-Catalyzed Carbon–Halogen Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003–8104. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00089>.
- (27) Wang, C.; Zhang, H.; Zhang, T.; Zou, X.; Wang, H.; Rosenberger, J. E.; Vannam, R.; Trout, W. S.; Grimm, J. B.; Lavis, L. D.; Thorpe, C.; Jia, X.; Li, Z.; Fox, J. M. Enabling In Vivo Photocatalytic Activation of Rapid Bioorthogonal Chemistry by Repurposing Silicon-Rhodamine Fluorophores as Cytocompatible Far-Red Photocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10793–10803. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c05547>.
- (28) Kundu, B. K.; Han, G.; Sun, Y. Derivatized Benzothiazoles as Two-Photon-Absorbing Organic Photosensitizers Active under Near Infrared Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3535–3542. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c12244>.
- (29) Han, G.; Li, G.; Huang, J.; Han, C.; Turro, C.; Sun, Y. Two-Photon-Absorbing Ruthenium

- Complexes Enable near Infrared Light-Driven Photocatalysis. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2288. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29981-3>.
- (30) Katsurayama, Y.; Ikabata, Y.; Maeda, H.; Segi, M.; Nakai, H.; Furuyama, T. Direct Near Infrared Light-Activatable Phthalocyanine Catalysts. *Chem. A Eur. J.* **2022**, *28*, e202103223. <https://doi.org/10.1002/chem.202103223>.
- (31) Liu, J.; Sun, Y. Q.; Zhang, H.; Shi, H.; Shi, Y.; Guo, W. Sulfone-Rhodamines: A New Class of near-Infrared Fluorescent Dyes for Bioimaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22953–22962. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08338>.
- (32) Wang, L.; Du, W.; Hu, Z.; Uvdal, K.; Li, L.; Huang, W. Hybrid Rhodamine Fluorophores in the Visible/NIR Region for Biological Imaging. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 14026–14043. <https://doi.org/10.1002/anie.201901061>.
- (33) Grimm, J. B.; Tkachuk, A. N.; Xie, L.; Choi, H.; Mohar, B.; Falco, N.; Schaefer, K.; Patel, R.; Zheng, Q.; Liu, Z.; Lippincott-Schwartz, J.; Brown, T. A.; Lavis, L. D. A General Method to Optimize and Functionalize Red-Shifted Rhodamine Dyes. *Nat. Methods* **2020**, *17*, 815–821. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0909-6>.
- (34) Fukazawa, A.; Oshima, H.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Yamaguchi, S. Dearomatization-Induced Transannular Cyclization: Synthesis of Electron-Accepting Thiophene- S , S - Dioxide-Fused Biphenylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8738–8745. <https://doi.org/10.1021/ja503499n>.
- (35) Yoshida, K.; Suzuki, T.; Osakada, Y.; Fujitsuka, M.; Miyatake, Y.; Biju, V.; Takano, Y. Exploring Photo-Excited States of Aromatic Sulfones for Efficient near-Infrared-Activated Photothermal Cancer Therapy. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2025**, *98*, uoae137. <https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae137>.
- (36) Epelde-Elezcano, N.; Martínez-Martínez, V.; Peña-Cabrera, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Arbeloa, I. L.; Lacombe, S. Modulation of Singlet Oxygen Generation in Halogenated BODIPY Dyes by Substitution at Their: Meso Position: Towards a Solvent-Independent Standard in the Vis Region. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 41991–41998. <https://doi.org/10.1039/c6ra05820e>.
- (37) Vygranenko, K. V.; Poronik, Y. M.; Wrzosek, A.; Szewczyk, A.; Gryko, D. T. Red Emissive Sulfone-Rhodols as Mitochondrial Imaging Agents. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7782–7785. <https://doi.org/10.1039/D1CC02687A>.

- (38) Xu, S.; Yuan, Y.; Cai, X.; Zhang, C.-J.; Hu, F.; Liang, J.; Zhang, G.; Zhang, D.; Liu, B. Tuning the Singlet-Triplet Energy Gap: A Unique Approach to Efficient Photosensitizers with Aggregation-Induced Emission (AIE) Characteristics. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5824–5830. <https://doi.org/10.1039/C5SC01733E>.
- (39) Takano, Y.; Miyake, K.; Sobhanan, J.; Biju, V.; Tkachenko, N. V.; Imahori, H. Near-Infrared Light Control of Membrane Potential by an Electron Donor–Acceptor Linked Molecule. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12562–12565. <https://doi.org/10.1039/D0CC05326K>.
- (40) Hamilton, D. S.; Nicewicz, D. A. Direct Catalytic Anti-Markovnikov Hydroetherification of Alkenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580. <https://doi.org/10.1021/ja309635w>.
- (41) Tsudaka, T.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Nakagawa, T.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Fukuzumi, S. Photoinduced Electron Transfer in 9-Substituted 10-Methylacridinium Ions. *Chem. A Eur. J.* **2017**, *23*, 1306–1317. <https://doi.org/10.1002/chem.201604527>.
- (42) Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. Principles and Applications of Halogen Bonding in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363–1388. <https://doi.org/10.1021/jm3012068>.
- (43) Benniston, A. C.; Elliott, K. J.; Harrington, R. W.; Clegg, W. On the Photochemical Stability of the 9-Mesityl-10-methylacridinium Cation. *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 253–258. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800806>.
- (44) Angelo, A. C. D.; Jorge, S. M. A.; Stradiotto, N. R. Electrochemical Evidence of Sulfinic Acid Derivative as an Intermediate in the Reduction of Aromatic Sulfonyl Chloride in an Aprotic Medium. *Eclet. Quim.* **2005**, *30*, 57–61. <https://doi.org/10.1590/S0100-46702005000300007>.
- (45) Botrel, A.; Furet, E.; Fourets, O.; Pilard, J. F. An Experimental and Theoretical Investigation of the Regioselective Cleavage of Aromatic Sulfones. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 815–820. <https://doi.org/10.1039/b001477j>.
- (46) Fukuzumi, S.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Ogo, S.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H. Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion with a Much Longer Lifetime and Higher Energy Than That of the Natural Photosynthetic Reaction Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600–1601. <https://doi.org/10.1021/ja038656q>.

- (47) Chan, T. C.; Tang, W. K. Diffusion of Aromatic Compounds in Nonaqueous Solvents: A Study of Solute, Solvent, and Temperature Dependences. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*. <https://doi.org/10.1063/1.4808216>.
- (48) Shen, T.; Zhao, Z.-G.; Yu, Q.; Xu, H.-J. Photosensitized Reduction of Benzil by Heteroatom-Containing Anthracene Dyes. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1989**, *47*, 203–212. [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(89\)87066-2](https://doi.org/10.1016/1010-6030(89)87066-2).

Chapter 4

芳香族スルホン誘導体の光励起状態の探索による近赤外光活性化光温熱癌治療の効率化

Abstract

本研究では、スルホン含有芳香族化合物の光励起状態を解析し、水中における NIR 誘導光温熱効果を明らかにすることで、癌の光温熱治療に有効であることを示した。LUMO におけるユニークな軌道に起因して 700nm 付近に強い光吸収を示すスルホンロサミン化合物 (**4** および **5**) を合成した。化合物 **4** は、Cy5.5 (0.86 nm³/分子) などの従来の NIR 色素分子よりも 35%小さいことから、細胞内での運動性が高まる。NIR 照射により、**4** は速やかに非輻射失活し、顕著な光温熱効果と光安定性が得られる。過渡吸収分光法と DFT 計算により、照射後の速やかな非輻射失活が関与するメカニズムが明らかになり、光が効率的に熱に変換されることが分かった。この光温熱効果を利用し、HeLa、MDA-MB-231、PCI-55 の種々の癌細胞株に対して光温熱治療を行ったところ、有意な細胞死滅を引き起こした。この研究は、近赤外光応性分子の小サイズ化や光安定性、細胞内移動性を向上させた新規の光温熱治療薬を設計するための指針を提供し、癌の光温熱治療の進歩をもたらすものである。

4.1 Introduction

光線療法は、がん治療¹、免疫調^{2,3}、遺伝子発現/抑制⁴など、有望な医療治療法^{5,6}として注目されている。最近では、生体の窓と呼ばれる特定の領域 (700 nm ≤ λ ≤ 1300 nm) における近赤外 (NIR) 光の使用が、効率的な光線療法に不可欠であることが認識されている⁷⁻⁹。これは、NIR 光は可視光や紫外光よりも組織の奥深くまで浸透し、正常細胞へのダメージが少ないためである²。

光を用いて治療用試薬を活性化し、細胞死を誘導するがんの光線療法は、手術、放射線療法、化学療法などの従来の療法よりも、より特異的で効率的、かつ低侵襲な代替療法となる可能性がある¹。この点において、NIR 光を利用できる多くの光線治療用試薬が最近集中的に報告されている⁵。効率的な近赤外光吸収を実現するための一般的なアプローチには、 π 共役系の拡張¹⁰⁻¹³、分子内電荷移動 (ICT) 過程の利用^{14,15}、あるいはアップコンバージョン法の適用^{16,17}などが代表的である (chapter 2)。

これらのアプローチは有用だが、分子サイズが大きくなり、光薬剤の柔軟な設計や薬物動態を妨げる傾向にある¹⁸。分子サイズが大きいと、細胞膜や血液脳関門などの細胞区画における自由な移動や浸透が妨げられることが知られている^{7,10,18,19}。生物学的応用においては、細胞内動態の制御と調整には低分子が有利である²⁰。したがって、低分子の近赤外光吸収試薬の開発は、この分野における重要な課題である²¹。

本研究では、入手しやすさ、化学的安定性、生体適合性などの理由から、いくつかの候補の中から芳香族スルホンに焦点を当てる。スルホン中の硫黄原子は、スルフィドや他の特定のヘテロ原子系よりもはるかに化学的に安定している。これは、スルホン中の硫黄の電子が隣接する原子と 2 つの酸素原子と共有結合しているためだと考えられる。そのため、スルホン含有化合物は安定した薬物成分として^{22,23}、また生物活性化合物として^{24,25} 報告されている。

スルホンローダミンを含むスルホンロサミンは、最近開発された有望な芳香族スルホンの一種である。これらは 700nm 付近で優れた近赤外光吸収能力を示し、優れた近赤外光標識としての可能性を示している^{24,25}。しかし、スルホンロサミンの光治療効果はまだ十分に研究されておらず²⁶、光励起状態を含む光物理的特性も研究されていない。

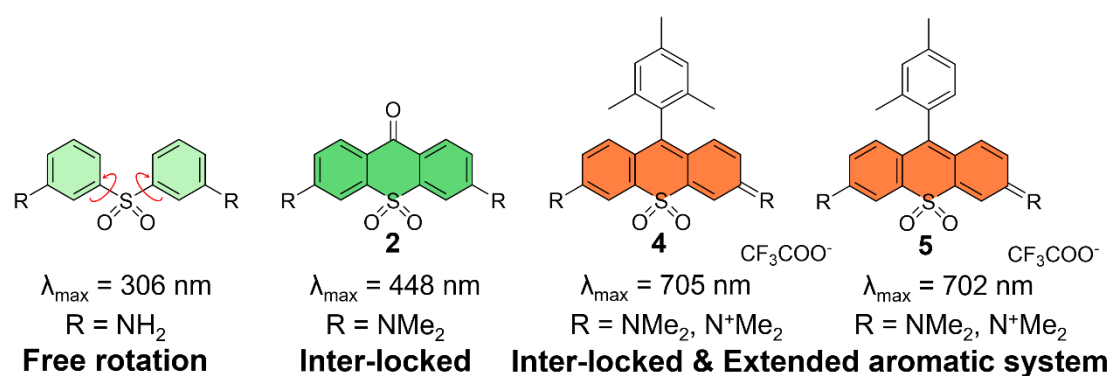
本研究では、スルホンロサミン分子 **4** および **5** (chapter 2) を開発し、研究を行った。これらの分子サイズは従来の NIR 色素分子よりもはるかに小さく、エネルギー非依存性の蓄積と細胞への独特な局在化を促進する。この分子の小サイズ化は、細胞小器官への浸透能力を潜在的に高め、薬物動態特性を改善する。**4** の光物理的特性は、時間分解吸収および蛍光スペクトルと理論計算により検証された。重要なのは、**4** は高い光安定

性と強力な光熱治療効果を示し、HeLa 細胞、悪性乳がん細胞 (MDA-MB-231)²⁷、侵攻性膵臓がん細胞 (PCI-55)^{28,29} を含む様々なタイプの癌を効果的に死滅させることである。我々の研究はスルホンロサミンの光物性を解明し、水中における近赤外光活性化温熱効果を小サイズ分子で実現することで、光線力的治療法としての可能性を示した。

Results and Discussion

4.2 分子設計戦略と合成

まず、芳香族スルホン類の構造と光学吸収特性の相関関係を検証した。スルホン化合物の単純なモチーフである bis[4-(dimethylamino)phenyl]methane は、可視光領域に吸収を示さない (図 4.2.1 左、および図 4.2.2)。この化合物中の 2 つの芳香環は自由に回転できるため、電子的相互作用が制限される可能性がある。**1** の芳香環をカルボニル部分で連結すると、吸収極大が青色光領域 (448 nm) にシフトする (図 4.2.2)。これは、スルホン基とスルホキシド基が π 系に取り込まれたことによる LUMO 準位の安定化³⁰ による。HOMO-LUMO ギャップが顕著に狭まったためである (図 4.2.5 および 4.2.6)。**4** および **5** に関する我々の DFT 計算は、LUMO エネルギーを低下させるこのような寄与を示唆しており、その相対的な寄与は特定の分子形状と電子環境に依存する (図 4.2.3)。この効果は、芳香族環が π 共役によって連結し、拡張芳香族系を形成していることに起因する。



Conventional NIR-dyes

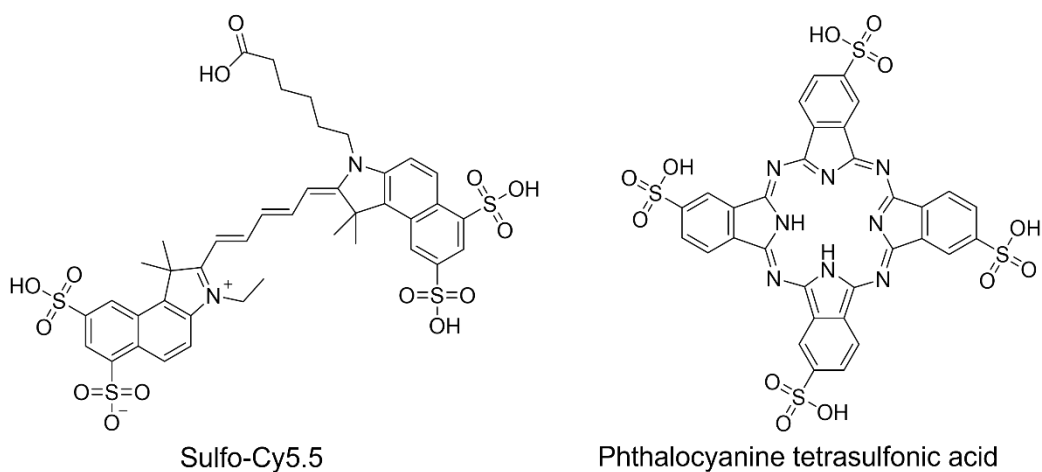


図 4.2.1 スルホン含有芳香族化合物と従来の近赤外光色素の構造

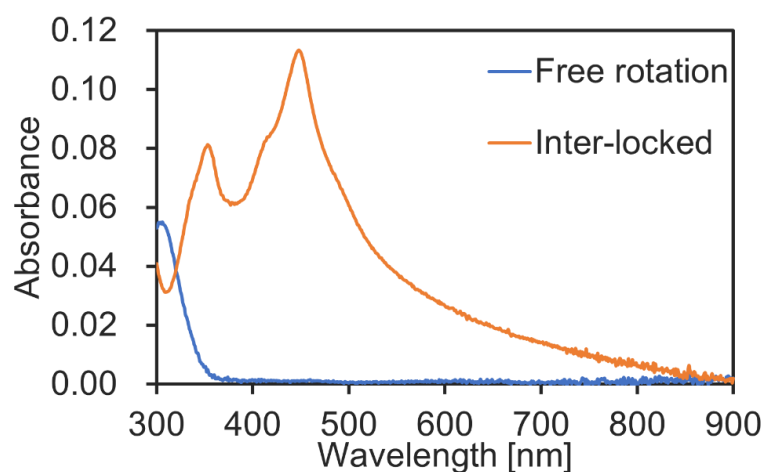


図 4.2.2 PBS 中の bis(3-aminophenyl)sulfone (青) と化合物 **2** (オレンジ) の吸収スペクトル。

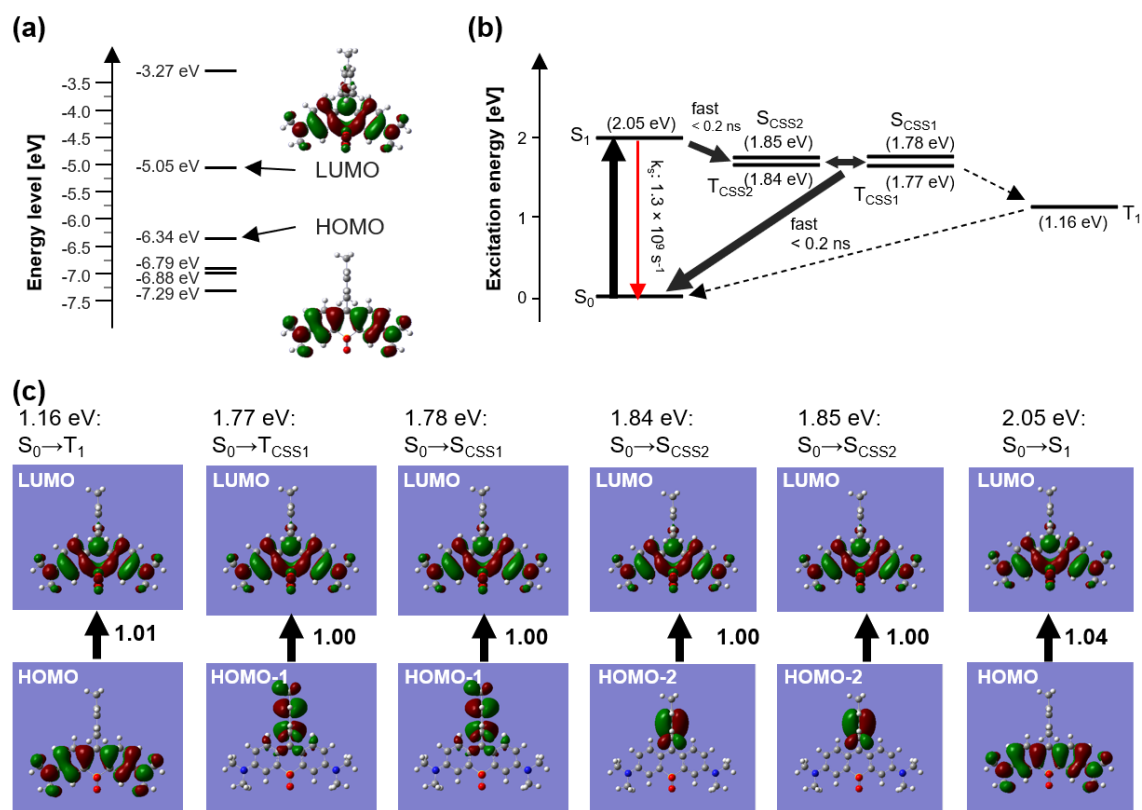


図 4.2.3 (a) self-consistent reaction field (SCRF) を用いた LSDA/6-311++G** レベルの理論計算による **4** の LUMO および HOMO の計算エネルギー準位と軌道分布。溶媒は H_2O 。(b) 励起エネルギー準位と (c) 溶媒が H_2O である self-consistent reaction field (SCRF) を用いた LSDA/6-311++G** レベルの理論による NTO 分析で予測された可能性の高い遷移。黒い矢印は遷移の方向を示している。添えられた数値は遷移の確率と相関する係数を示しており、1 と 0 は最も高い確率と最も低い確率を表す。CSS は電荷分離状態を表している。

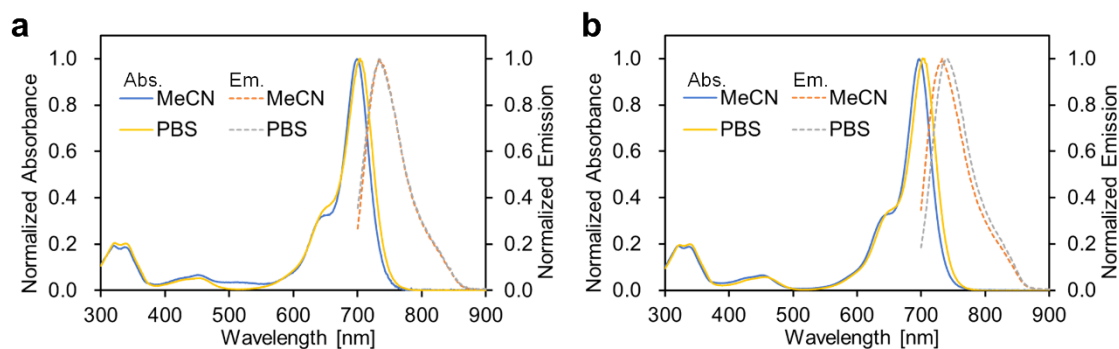


図 4.2.4 リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) または MeCN 中の (a) **4** および (b) **5** の吸収スペクトル (実線) と発光スペクトル (点線)。

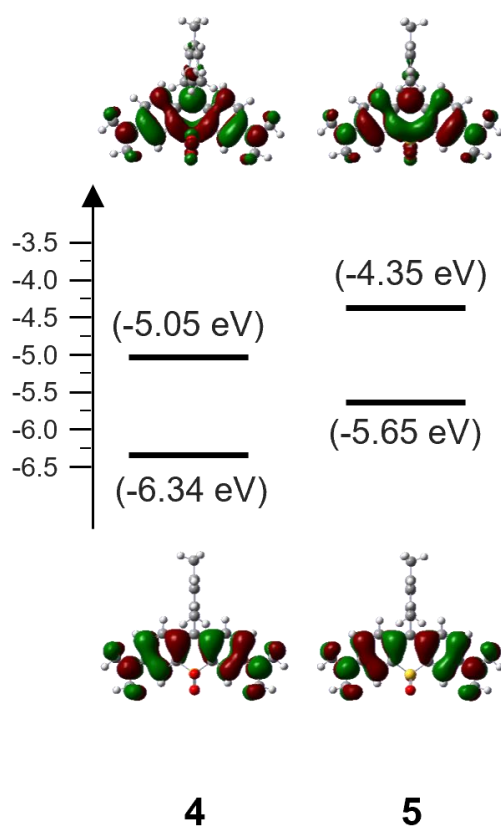


図 4.2.5 SCRF を用いた LSDA/6-31+G**レベルでの DFT 計算により得られた **4** および **5** の LUMO および HOMO のエネルギー準位と軌道分布。H₂O は溶媒である。

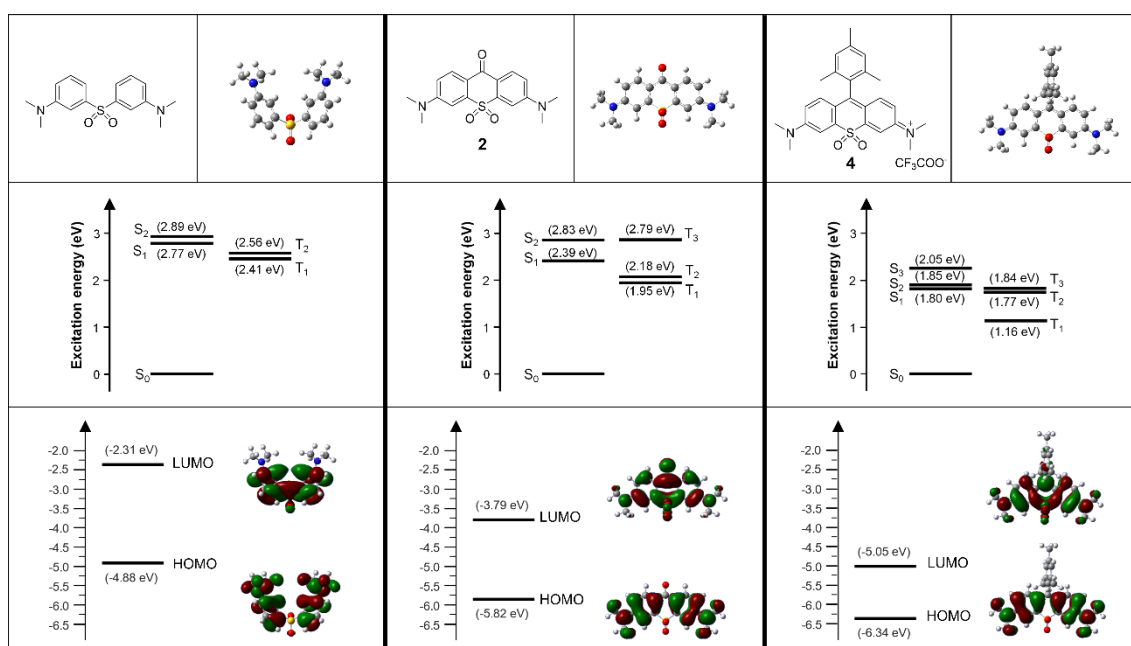


図4.2.6 (上)DFT 計算による最適化構造、(中) 励起状態エネルギー、および (下)HOMO および LUMO の(左)bis(3-aminophenyl)sulfone、(中央) 化合物 **2**、および (右) **4**、H₂O を溶媒とし、SCRF を用いた LSDA/6-311+G** レベルの理論で計算。Gaussian 16 パッケージを使用した。

我々は、この原理を近赤外光吸収分子の普遍的な設計に応用できることを提案する。例えば、最近 S. F Yao らによって報告されたヘミシアニン色素の近赤外光応答試薬の修飾に適応できる³¹。我々の DFT 計算による予測（図 4.2.7）によると、この化合物のスルホン誘導体は 810nm (1.53eV) 付近に吸収極大を持つことになり、これは彼らが報告したスルフィド化合物（リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中 760nm) よりも長波長である。その結果、スルホンを含む芳香族系の相互作用は、DFT 計算によって予測可能であり、ユニークな軌道を利用して近赤外光を利用する分子を設計できる可能性がある。

光治療効果の研究のために、本研究では、キサンテン部分に連結した電子供与性芳香族部分 (**4**: Mesityl、**5**: Xylyl)³² を有するスルホンロサミンを用いた (図 4.2.1)。**4** および **5** の分子サイズは 0.56 nm³/分子 (DFT 計算による 0.001 電子/bohr³ 密度に基づく) であり、sulfo-Cy5.5³³ (0.86 nm³/分子) やその他 (例えばフタロシアニン四スルホン酸¹³ :

0.80 nm³/分子) のような従来の近赤外色素分子よりも 35%小さい (図 4.2.1)。**4** および **5** は、bis[4-(dimethylamino)phenyl]methane から、3,6-bis(dimethylamino)-9H-thioxanthene 10,10-dioxide(**1**)、および **2** を経由して、合計 3 ステップで合成し (chapter 2)、NMR および高分解能 ESI 質量分析計を含む分光学的手法によって特性評価を行った (chapter 2)。

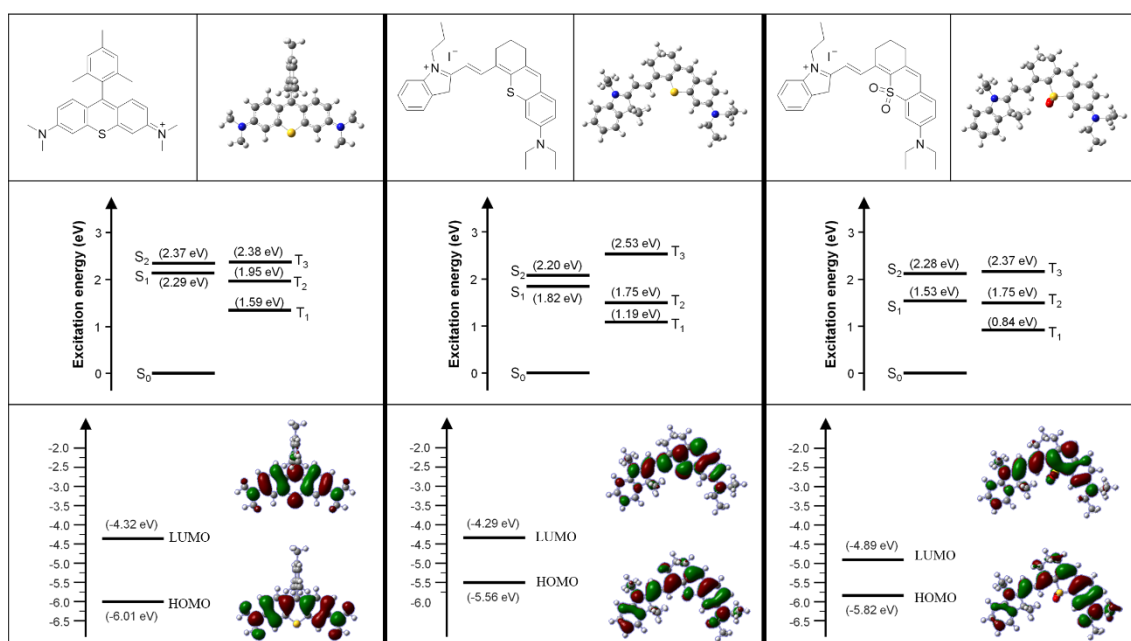


図4.2.7 (上)DFT 計算による最適化構造、(中) 励起状態エネルギー、および (下)HOMO および LUMO の(左) 9-mesityl sulfur rosamine、(中央) S. Yao らによって報告されたヘミシアニン色素³¹、(右) SCRF 法による LSDA/6-311+G**レベルの理論計算で求めた、ヘミシアニン染料の sulfone ベースの類似体。溶媒は H₂O とした。

4.3 化合物 **4** および **5** の光物理的特性

4 および **5** の最大吸収波長とモル吸光係数は、いずれも 700nm 付近で、 $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ であった (図 4.2.4、表 4.3.1)。**4** および **5** の蛍光量子収率は、溶媒に依存する挙動を示し、溶媒の極性が MeCN から PBS へと高くなるにつれて減少した (表 4.3.1)。この

現象は、分子内光誘起電子移動の可能性が高いことを示唆しており、溶媒の極性によって促進され³⁴、蛍光が減少する可能性がある。さらに、**4** および **5** の蛍光量子収率（PBS 中ではそれぞれ 2.4% および 5.3%）は、キサントゲン部分に結合したベンゼン環のパラ位のメチル基を欠く対応分子（それぞれ 7.3% および 9.7%）よりも低い²⁴。**4** および **5** におけるメチル基の存在は、分子の電子供与体の部分の電子密度を増加させ、光誘起分子内電荷分離を促進し、その結果、輻射失活と競合する可能性がある。

光誘起電子移動反応の可能性を解明するために、**4** の酸化還元電位測定を行った（表 4.3.2）。光誘起電子移動の熱力学的可能性は、式 4.3.1 に示す Rehm-Weller によって検証した。

$$\Delta G \text{ (eV)} = E_{ox} - E_{red} - E_{0,0} \quad (4.3.1)$$

ここで、 E_{ox} は電子供与体の最初の酸化電位、 E_{red} はアクセプター部分の最初の還元電位、 $E_{0,0}$ はゼロゼロ遷移エネルギー（表 4.3.2）である。負のギブスエネルギー変化（ $\Delta G_{ET} = -0.52 \text{ eV}$ ）は、光誘起電子移動が自発的に起こり得ることを示している。

表 4.3.1 **4** および **5** の光学特性（吸収および蛍光極大値、吸収係数、蛍光量子収率）。

	solvent	λ_{abs} [nm]	λ_{fl} [nm]	ϵ_{max} [10 ⁵ M ⁻¹ cm ⁻¹]	ϵ_{700} [10 ⁵ M ⁻¹ cm ⁻¹]	Φ_{fl}
4	PBS	705	735	1.09	1.04	0.053
	MeCN	700	734	1.14	1.14	0.160
5	PBS	702	741	1.03	1.01	0.024
	MeCN	697	738	1.05	1.04	0.096

表 4.3.2 PBS 中における化合物 **4** の酸化還元電位^[a]、 $E_{0,0}$ 値^[b]、光誘起電子移動の自由エネルギー電荷 (ΔG_{ET}) ^[c]。

E_{red2} [V]	E_{red1} [V]	E_{ox1} [V]	$E_{0,0}$ [eV]	ΔG_{ET} [eV]
-0.87	-0.31	0.93 ^{d)}	1.76 ^{b)}	-0.52

[a] $Fe^{0/+}$ カップルに対する値。条件：ガラス状カーボン電極を作用電極とし、対極は白金線、参照電極は Ag / Ag^+ とした。[b] 吸収スペクトルのオフセットから取得。[c] Ref³² に従い、 $E_{red1} + E_{0,0}$ から取得。[d] 非可逆的。[e] Ref²¹ より取得。SCE に対する酸化還元電位を+ 0.38 差し引いて $Fe^{0/+}$ を標準値とした。

過渡吸収スペクトルと DFT 計算により、**4** における光誘起電子移動が急速な電荷再結合を伴うことが示唆された。まず、**4** のナノ秒時間分解吸収測定を PBS 中で行うために、従来の過渡吸収分光法を実施した。しかし、装置の最低時間限界である約 30 ナノ秒を超える化合物由来のシグナルは観察されなかった (図 4.3.1)。

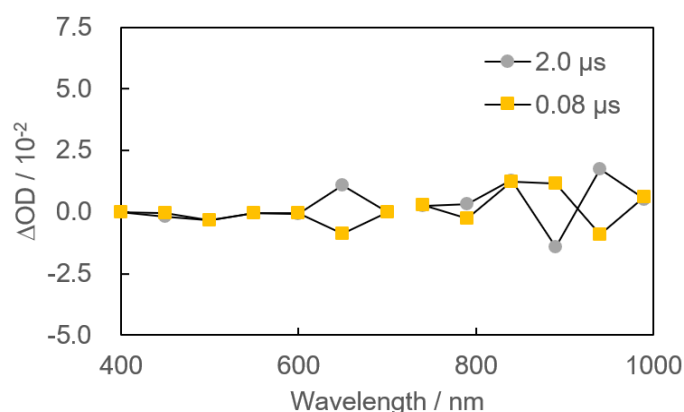


図 4.3.1 **4** の PBS 溶液におけるナノ秒過渡吸収スペクトル。有意なシグナルは示さなかった。ΔOD は光学濃度の変化を表す。

より高速な動態を調べるために、randomly interleaved pulse train (RIPT) 法に基づくサブナノ秒過渡吸収 (sns-TA) 分光測定を採用した³⁵。この技術は発光信号をキャンセルし、有機分子からの発光が通常発生する 1~100 ナノ秒の時間スケールにおける過渡吸

収スペクトルの精密な観測を可能にする。**4** の sns-TA スペクトルは、700nm を中心とする顕著なブリーチシグナルを示し、その速度定数は $1.3 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ (τ : 0.8 ns) であった (図 4.3.2-a および b)。500nm と 590nm での減衰も同じ速度定数を示し、同じ起源であることが示された。これに対応して、時間分解発光減衰測定では、0.8 ns の寿命を持つ単一指数関数減衰が示され (図 4.3.2-c)、sns-TA スペクトルで観測された減衰は、**4** の第一励起一重項状態 (S_1) に起因することが示された。

注目すべきことに、sns-TA 測定では、他の光励起状態からの検出可能な信号は観測されなかった。このようにシグナルが観測されないことから、**4** における主要な無輻射過程は、一般的に数ナノ秒を超える寿命を持つ三重項励起状態や長寿命の電荷分離状態の形成には関与していないことが示唆された¹²。残りの可能な非放射過程には、回転運動、構造変化、分子内運動など、励起状態のエネルギーを熱として放散できる様々な分子運動が含まれる可能性がある。さらに、短寿命の光誘起電子移動状態からの再結合も無輻射失活に寄与する可能性があるが、このメカニズムを確認するにはさらなる実験的証拠が必要である。これらの特性は、**4** が光エネルギーを効率的かつ安定的に熱に変換するのに適していることを示唆している。

我々の理論計算はこの仮説を裏付けている。**4** の電子特性を予測するために、溶媒効果を考慮した DFT 計算 (水に対する分極連続体モデルを使用) を採用した。ここで、一般的に使用される B3LYP 関数は、スルホン含有化合物の HOMO-LUMO ギャップと電子遷移エネルギーを過大評価することが多いことが分かった (表 4.3.3)。このことは、この汎関数が芳香族スルホン中の硫黄原子の固有軌道を含む電子遷移の計算には適していない可能性を示唆している。LSDA 汎関数は、表 4.3.4 に示す吸収極大と HOMO-LUMO ギャップ (図 4.2.3、4.2.5、4.2.6) に対応する、実験的に観測された電子遷移をより正確に再現するため、LSDA 汎関数を採用した。

励起状態と光誘起遷移経路を解明するために、励起エネルギーと自然遷移軌道 (NTO) を分析した (図 4.2.3-a、b)。NTO はコンパクトな最外殻軌道を記述することが知られており³⁶、電子遷移に伴う一電子の特性を表すことができる³⁷。計算された光

励起状態のエネルギー準位は、メシチル部分が電子供与体として、キサンテン部分が電子受容体として働く 2 種類の電荷分離状態 (CSS) が準安定状態として存在することを示唆している (図 4.2.3)。これらの CSS の形成は、 S_1 状態を経由することでエネルギー的に有利になる。ドナー部位とアクセプター部位が近接しているため、急速な再結合が起こり、 S_1 状態以上の時間成分を示さない sns-TA 測定と一致する。

我々の実験結果と理論計算結果は、光誘起短寿命 CSS 状態からの再結合が、熱を効率的に発生させる主な活性化プロセスであるという考えを裏付けている。これらの知見は、光エネルギーを効率的に熱に変換できる光熱変換剤として、化合物 **4** および **5** を探索する上で、強力な根拠となる。

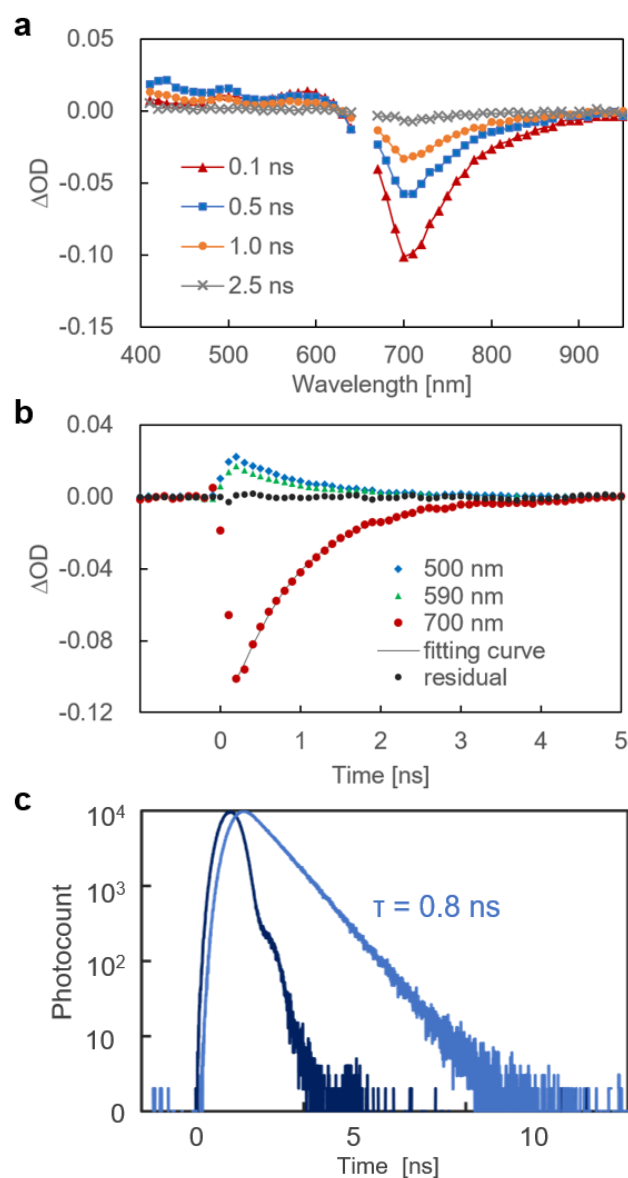
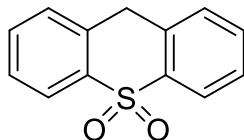


図 4.3.2 (a)**4** の過渡吸収スペクトル (WLex : 660 nm)、(b) さまざまな波長における減衰プロファイル (黒線) の単指数曲線フィッティングと残留信号 (黒丸)、(c) PBS 中の **4** の時間分解蛍光減衰 (WLex : 630 nm、WLeM : 725 nm) と instrumental response function (IRF) (黒)。

表 4.3.3 チオキサントンの硫黄原子に基づく結合長を、さまざまな関数を用いた DFT 計算により算出した比較。基底セットは 6-311+G**。下図に示したチオキサントンの構

造は X 線結晶構造解析により報告されている³⁸。LSDA 関数が観測された S-C 結合長を最もよく再現しており、これはスルホン含有芳香族系にとって重要である。



functional	S-C [Å]	S=O [Å]	S=O [Å]
<i>Experimental data</i> ³⁸	<i>1.751</i>	<i>1.435</i>	<i>1.446</i>
APFD	1.779	1.459	1.462
B3LYP	1.791	1.466	1.469
B3PW91	1.780	1.461	1.464
BPV86	1.807	1.482	1.485
CAM-B3LYP	1.779	1.457	1.460
HCTH	1.793	1.466	1.470
HSEH1PBE	1.779	1.459	1.461
LSDA	1.768	1.465	1.468
MPW1PW91	1.779	1.458	1.460
PBE	1.799	1.480	1.484
TPSS	1.797	1.478	1.482
WB97XD	1.782	1.454	1.456

表 4.3.4 基底セットを 6-311+G**とし、DFT 計算でさまざまな関数を使用して計算された **4** の S1←S0 励起エネルギーの比較。LSDA 関数が観測値（705 nm、1.76 eV に相当）を最もよく再現している。

basis function	S0 ← S1 [eV]
APFD	2.203
B3LYP	2.184
B3PW91	2.188
BPV86	1.820
CAM-B3LYP	2.260
HCTH	1.835
HSEH1PBE	2.205
LSDA	1.778
MPW1PW91	2.215
PBE	1.823
TPSS	1.895
WB97XD	2.251

4.4 光熱効果と光安定性

近赤外光照射下において、**4** および **5** は顕著な光熱効果を示し、それぞれ 10 分後に溶液温度を 16.2°C および 14.9°C 上昇させた (図 4.4.1-a および c)。注目すべきは、照射後に **5** の吸光度が 20% 減少した一方で、**4** は変化がなかったことである (図 4.4.1-b および d)。この安定性の違いは、構造の違いに起因する可能性があり、**4** の減少のメカニズムとしては、キサンテン部分の 9 番目の位置への求核攻撃による分解が考えられる (図 4.4.2) ³⁹。一方、**4** とは対照的に、光熱療法の研究でよく使用されるシアニン骨格を持つ参照化合物であるスルホ Cy5.5³³ は、照射後に **4** および **5** と比較して 85% の大幅な退色と、より小さい温度上昇 (7.7°C) を示した (図 4.4.1-e および f)。これらの結果から、**4** は高い光熱効果と優れた光安定性を併せ持ち、NIR 光吸収型光熱剤として最も有望な候補であることが示唆される。

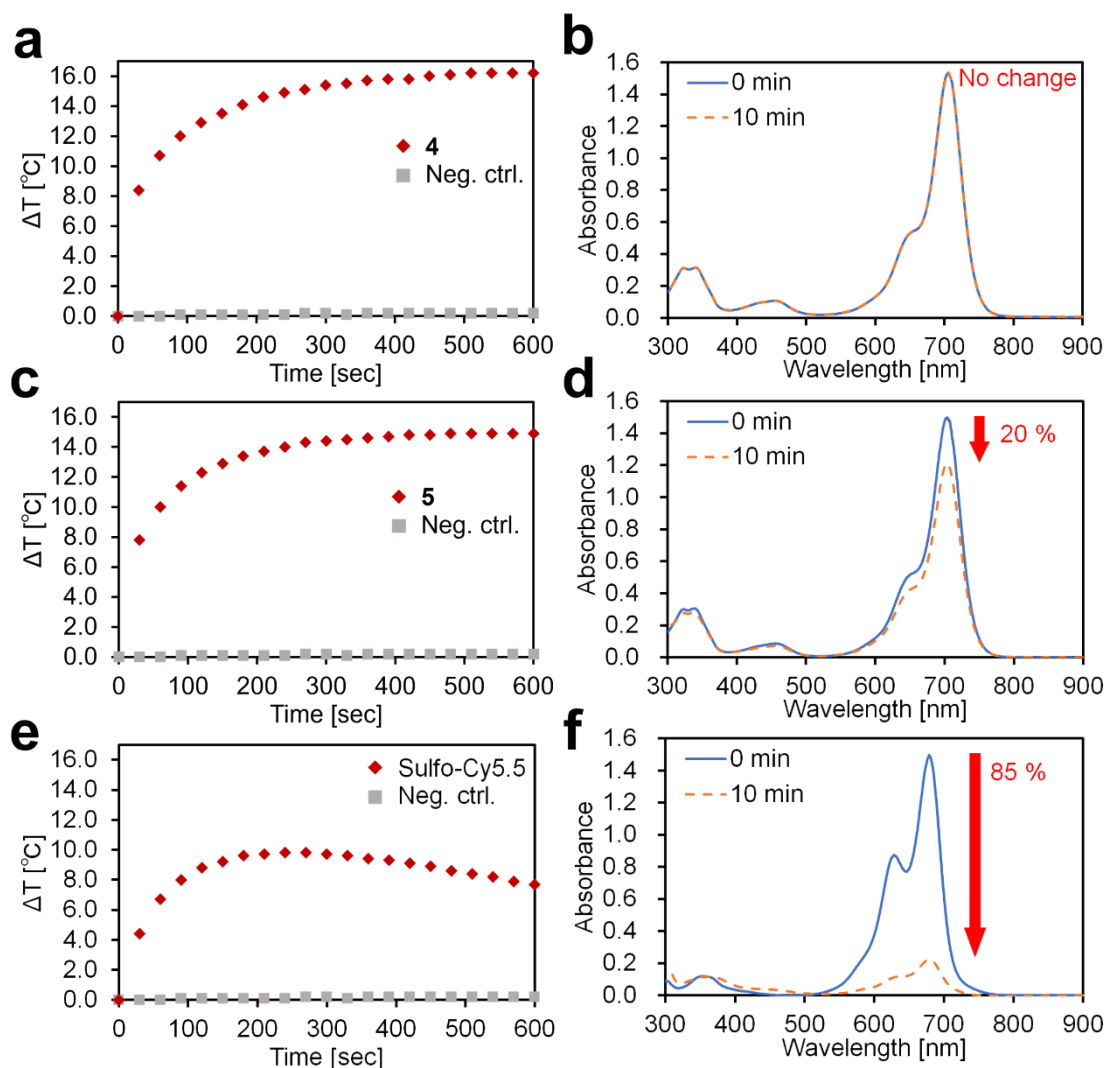


図 4.4.1 キセノンランプ (700 nm $\pm$ 25 nm、290 mW / 0.8 cm²-spot) を照射した PBS 中の 128 μ M の (a) **4** および (c) **5** を含む溶液の温度上昇、および (b) **4** および (d) **5** の照射前後の吸収スペクトル。(e) 158 μ M Sulfo-Cy5.5 溶液の温度上昇と (f) Sulfo-Cy5.5 の照射前後の吸収スペクトル。700 nm における 128 μ M **4** および **5** の吸光度は、158 μ M Sulfo-Cy5.5 と同一であり、PBS 溶液中でキセノンランプを照射した。図 3b および 3f の赤色の矢印は、照射後の吸光度の減少を示している。

4 の光耐久性をさらに評価するために、照射と停止期間を繰り返す実験を行った (図 4.4.3-a および b)。**4** は、吸収スペクトルに変化はなく、溶液温度を繰り返し上昇させる

能力を示し、高い光耐久性を実証した。さらに、光熱効果は、化合物の濃度と照射光強度によってほぼ線形に制御できることが分かった（図 4.4.3-c および d）。加熱・冷却過程の解析により、**4** の光熱変換効率（ η ）は 58.0% であることが分かった（図 4.4.4）。この値は、以前に報告された無機材料や半導体ポリマーなどの典型的な光熱変換試薬（43 ~ 62.5%）と同程度かそれ以上である⁴⁰⁻⁴³。

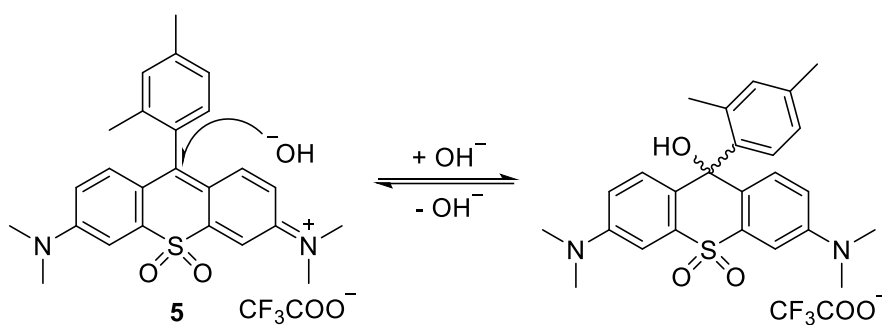


図 4.4.2 化合物 **5** の分解メカニズムの提案

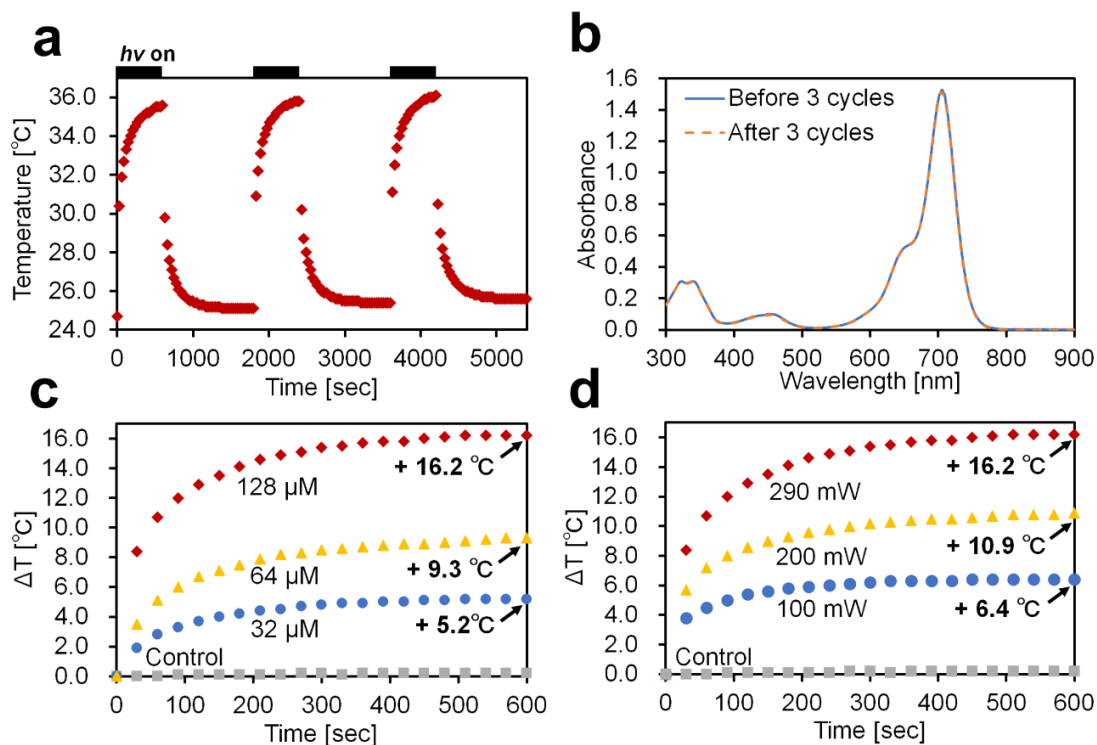


図 4.4.3 . (a) PBS 中における **4** の光熱耐久性試験（加熱-冷却サイクル 3 回）、および

(b) 加熱-冷却サイクル前後の吸収スペクトル。(c)濃度依存性の温度上昇および(d) 128 μM の **4** の光強度依存性の温度上昇。

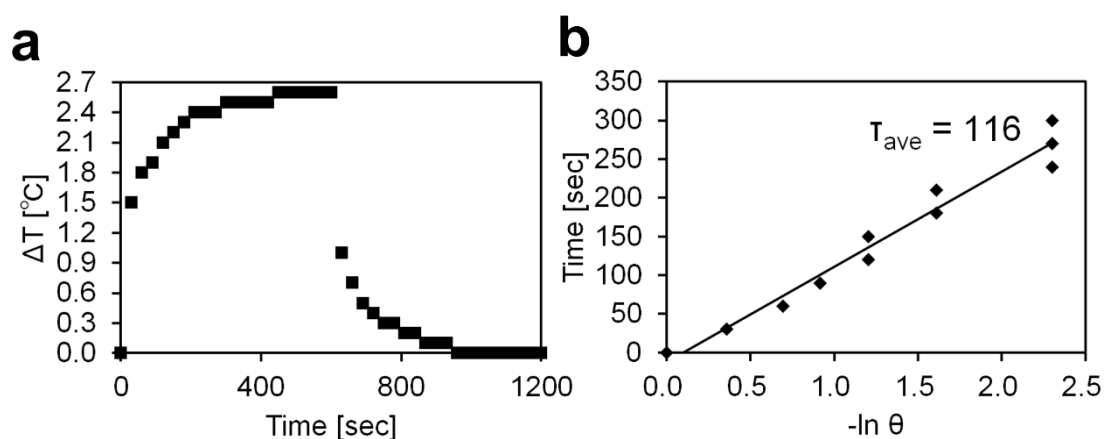


図 4.4.4 (a) 128 μM の化合物 **4** を PBS 中で 30 mW の 700 nmCW レーザーを照射しながら加熱・冷却実験を行った。600 秒後に定常状態の温度に達したため、レーザーをオフにした。(b)時間と $-\ln \theta$ の線形フィッティング。(a)の冷却期間から得られた $-\ln \theta$ に対する線形時間データ。

4.5 様々な細胞における殺癌効果

4 を光温熱治療剤として応用するにあたり、まず、いくつかの生物学的化合物の存在下での安定性を検証し、**4** が生物学的条件下で適切に機能するかどうかを調べた。代表的な求核剤として L-システイン、還元型グルタチオン、活性酸素として H_2O_2 を選択した。**4** (10.0 μM) の吸収と蛍光のスペクトル変化を、それぞれ水 (100 μM) 中のこれらの化合物で記録した (図 4.5.1)。顕著な減少は観察されず、**4** の分解はこれらの生物学的化合物では起こりにくいことが示された。

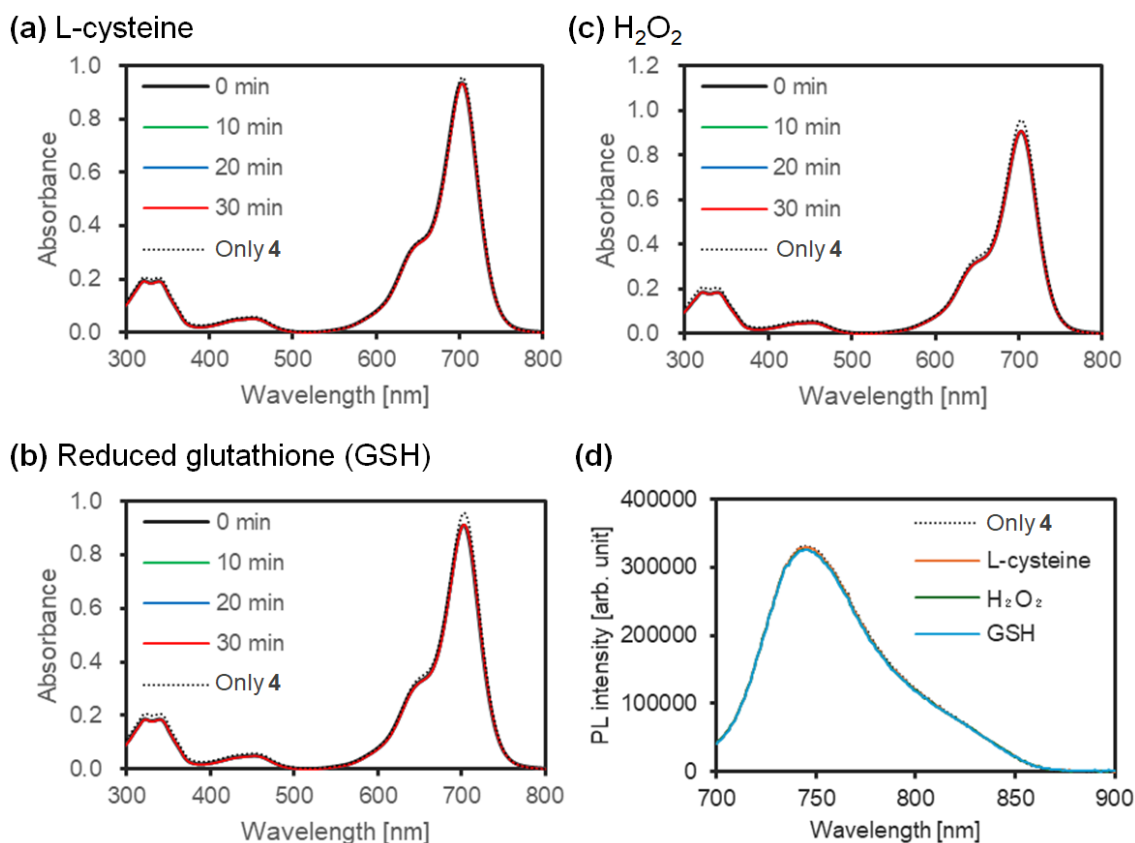


図 4.5.1 生物学的化合物 (10 eq, 100 μM) 存在下での **4** (10.0 μM) の安定性試験。(a)L-システイン、(b)還元型グルタチオン、(d) H_2O_2 の水中での吸収スペクトル。生物学的化合物非存在下、および 100 μM の L-システイン、還元型グルタチオン、または H_2O_2 存在下での、添加から 30 分後の蛍光スペクトル。

次に、HeLa 細胞における局在を調べた。**4** とオルガネラ染色色素 (LysoTracker Green DND-26 (リソソーム)、MitoTracker Green FM (ミトコンドリア)、ERSeeing (小胞体)、ECGreen (エンドソーム)) で処理した HeLa 細胞を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、蛍光画像を得た (図 4.5.2)。**4** の特筆すべき利点は、近赤外領域 ($\lambda > 700 \text{ nm}$) で十分な蛍光を発するため、化合物の位置を認識できることである。共局在の可能性を定量化するピアソンの相関係数は、LysoTracker Green DND-26 と共染色した場合、**4** が最も高く (0.85)、次いで ERSeeing (0.64)、ECGreen (0.59)、MitoTracker Green FM (0.54) であった。この傾向は、他のスルホンロサミン系色素を用いた報告²⁴と一致しており、我々

の化合物 **4** も含めて、主にリソソームに局在していることが示唆される。

4°Cでの投与実験でも 37°Cと同様の結果が得られたことから、蓄積は、クラスリンを介したエンドサイトーシスやカベオレを介したエンドサイトーシス^{44,45}のような典型的なエネルギー依存性経路ではなく、細胞膜への直接侵入によって起こることが示された (図 4.5.3)。このような挙動は、**4**、**5** の分子サイズが小さいことに起因すると考えられる。対照的に、より大きな色素分子である sulfo-Cy5.5 は、ほとんどがエンドソームと細胞外膜に局在するか、凝集体を形成した (図 4.5.4)。

4 の細胞内分布については、芳香環構造を持つスルホンユニットがリソソームを標的にする試薬としてしばしば報告されている一方で⁴⁶、ローダミン色素のようなアミノオキサンテン系色素はミトコンドリアを標的にする化合物としてよく知られている⁴⁷。**4** のこの二重標的性は、主にリソソームに局在し、ある程度は他のオルガネラにも局在することを可能にし、光温熱効果による細胞毒性を引き起こす効果を高める可能性がある⁴⁸。また、リソソームの内腔は pH 5 前後に酸性化していることが知られている。**4** は pH 5.0 に調整された酢酸緩衝液中でも、中性条件と同様な光物性を示した (図 4.5.5)。このことから、**4** はリソソーム内でも、中性 PBS 溶媒下と同等な高い光温熱効果を有することが期待される。

図 4.5.6 に示すように、SOSG を用いて **4** の一重項酸素生成能力を検証した。SOSG は一重項酸素センサーとして知られており、一重項酸素を検出して蛍光強度が大きくなる。一重項酸素のスキャベンジャーとしては、NaN₃ を選択した。**4** は NaN₃ 添加時と比較して、15 分間の光照射でほとんど一重項酸素は検出されなかった。これは過渡吸収スペクトルで測定された、励起された **4** が三重項励起状態を経由せずに一重項状態から直接基底状態へ戻るという結果と一致している。

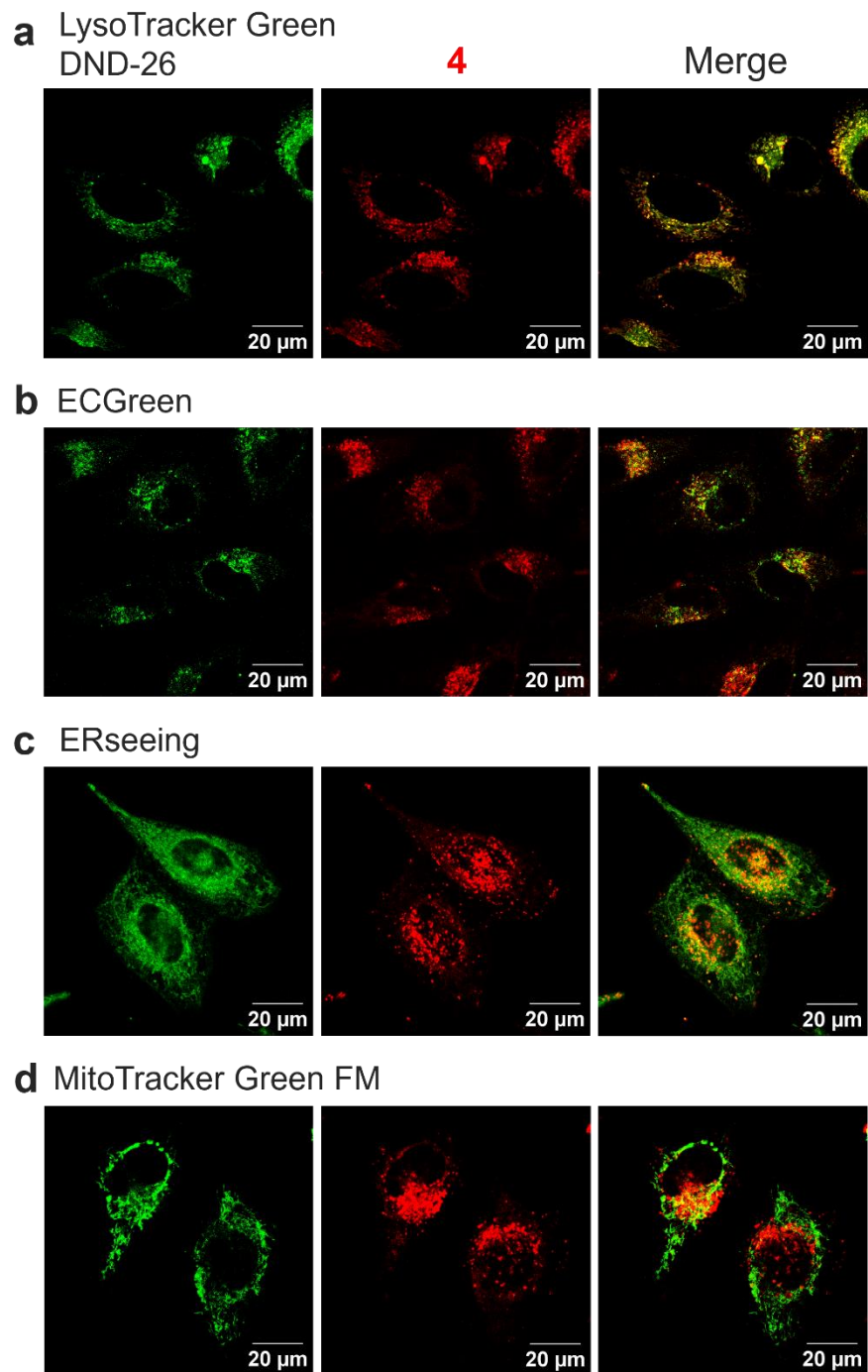


図 4.5.2 細胞小器官特異的色素で染色した（緑）HeLa 細胞の共焦点レーザー顕微鏡画像と（赤）**4**、およびそれらのマージ画像。(a)リソソーム用 LysoTracker Green、(b) エンドソーム用 ECGreen、(c)小胞体用 ERseeing、(d)ミトコンドリア用 MitoTracker Green。

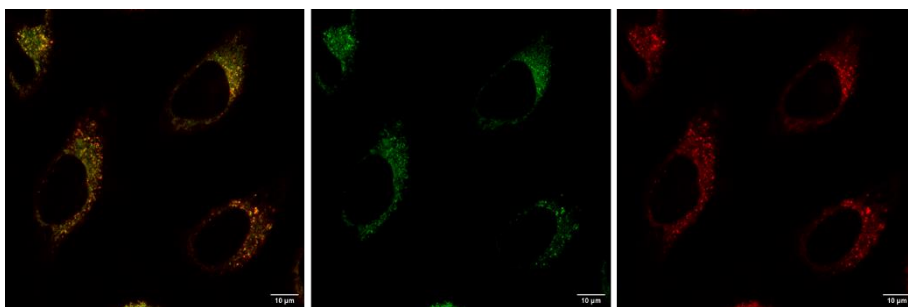


図 4.5.3 **4** を 4°C でインキュベートした HeLa 細胞の共焦点レーザー顕微鏡画像。細胞は、DMEM 培地中で 0.3 μ M の化合物 **4** と 50 nM の LysoTracker Green で共染色した。(左) マージ、(中央) LysoTracker Green、(右) **4**。**4** は 37°C でのインキュベーションの場合と同様の局在を示し、**4** の集積がエネルギー依存ではなく、細胞膜の透過によるものであることを示している。

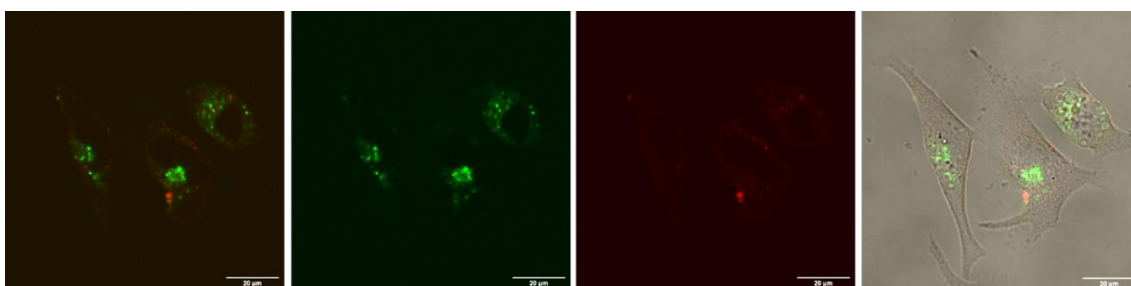


図 4.5.4 sulfo-Cy5.5 とインキュベートした HeLa 細胞の共焦点レーザー顕微鏡像。DMEM 培地中、0.3 μ M sulfo-Cy5.5 と 50 nM LysoTracker Green で細胞を共染色した。(左) マージ蛍光像、(左中央) LysoTracker Green、(右中央) **4**、(右) 明視野とのマージ像。これらの画像は、sulfo-Cy5.5 がリソソームに局在していないことを示している。

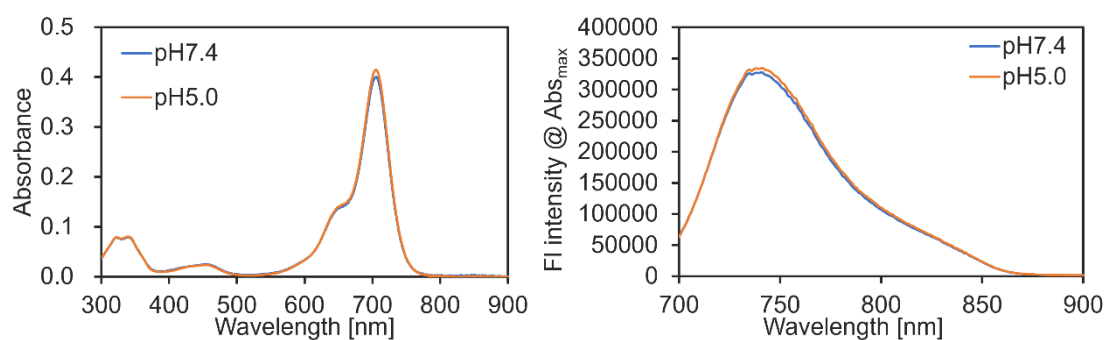


図 4.5.5 **4** の PBS (pH 7.4) と酢酸緩衝溶液溶媒中 (pH 5.0) で蛍光・吸収スペクトルの比較。

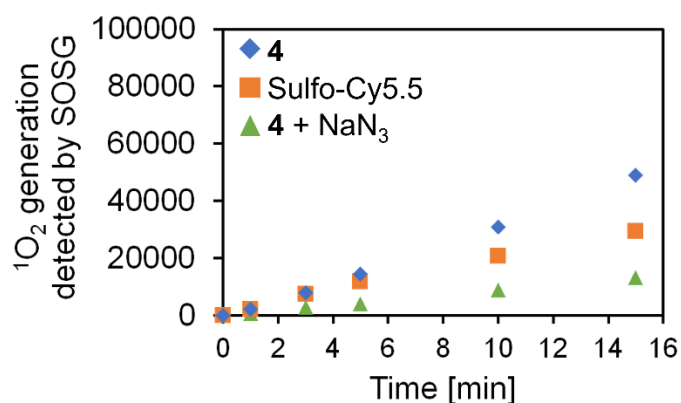


図 4.5.6 (青菱形) **4**、(オレンジ四角) Sulfo-Cy5.5、または(緑三角) **4** + NaN₃ を ¹O₂ 捕捉剤として用いた 10 mM aq. HEPES 中の SOSG (WLex: 480 nm) の 550 nm における相対蛍光強度により、700 nm の光照射下で ¹O₂ の発生を時間追跡した。

次に、HeLa 細胞での光温熱効果によるがん細胞死を調べた (図 4.5.7-a)。**4** の非存在下で、低光量の光照射を行ったところ、MTT シグナルを増強がみられた。これはおそらくミトコンドリアの活性化⁴によるものだと考えられる。**4** を各濃度で添加し、暗所でインキュベートしたところ、20 μ M 以下では暗毒性は検出されなかった (図 4.5.8)。**4** は 5.0 μ M の濃度で、光温熱効果により 70%の有意な細胞死を引き起こした。半数致死量 50 (LD₅₀) は 0.9 μ M と計算され、これまでに報告された分子と同等かそれ以上であ

った (表 4.5.1) ⁴⁹⁻⁵¹。

PCI-55 と MDA-MB-231 細胞を用いて抗がん効果も調べた。これらの細胞が選択したのは次の理由からである：(i) PCI-55 のような膵臓がん細胞は死亡率が高い ²⁹、(ii) MDA-MB-231 のような悪性度の高いがん細胞は、しばしばがんの完治率を低下させる。図 6b は、HeLa 細胞、PCI-55 細胞、および MDA-MB-231 細胞に対する **4** の光誘起殺がん能力を示している。**4** は PCI-55 細胞および MDA-MB-231 細胞に対して顕著な光熱殺がん効果を示し、がん光温熱療法への汎用性が示された。

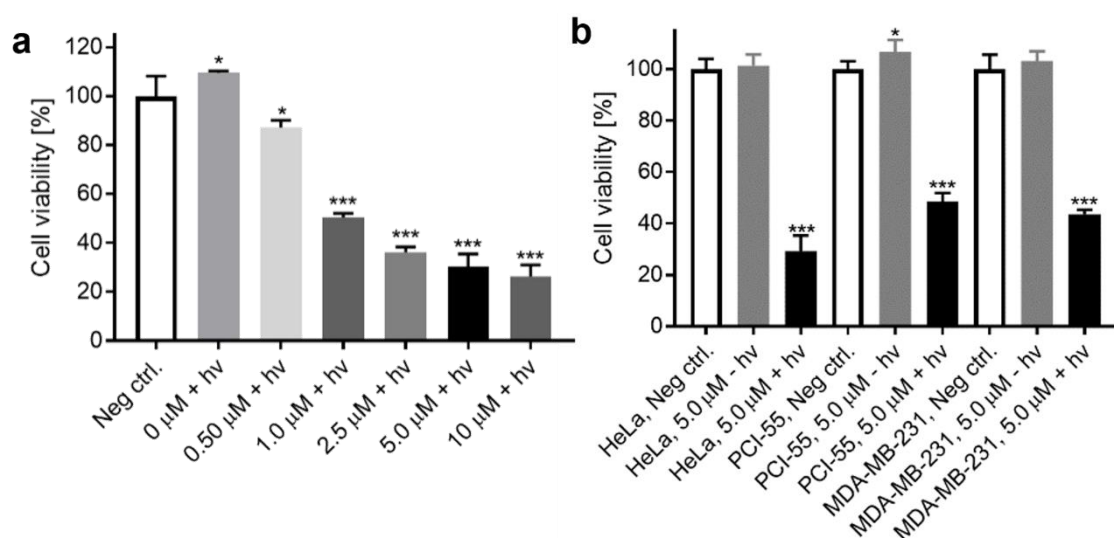


図 4.5.7 (a)近赤外光照射 (700 nm ± 25 nm、290 mW / 0.8 cm²-spot) による HeLa 細胞に対する **4** の殺がん能力を測定するための MTT アッセイ、(b)HeLa、PCI-55、MDA-MB-231 細胞間での **4** の殺がん能力の比較。ネガティブコントロールと各条件の間の統計的に有意な差を星印で示した (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001)。

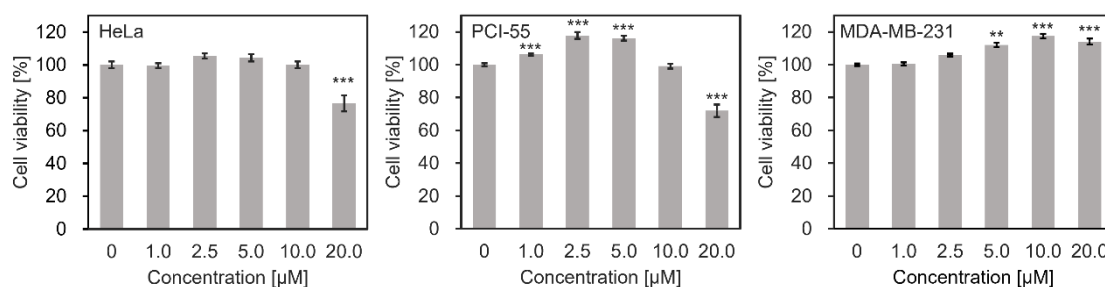


図 4.5.8 異なる濃度（0、1.0、2.5、5.0、10.0、20.0 μM ）の化合物 **4** と 37°C で 1 時間インキュベートした（左）HeLa 細胞、（中央）PCI-55 細胞、（右）MDA-MB-231 細胞の暗毒性。ネガティブコントロールと各条件の間の統計的に有意な差をアスタリスクで示した（*** $P < 0.001$ ）。光照射のない状態で **4** を添加すると、いくつかの濃度で PCT-55 細胞の生存率が上昇した。これは、MTT からのシグナルを増強する **4** の電子輸送特性によって導かれる可能性を示唆する。

表 4.5.1 近赤外光を用いた、**4** と最近報告された PTT 材料との各処理条件における LD₅₀ の比較。**4** は報告されている物性と比較して良好な結果を示している。

Compounds	LD ₅₀	Wavelength [nm]	Light intensity	Illumination time [min]	Cell lines
4	0.9 μM (0.39 $\mu\text{g} / \text{mL}$)	700	290 mW / spot (290 mW / 0.80 cm^2)	10	HeLa
BDC ⁵²	14.4 μM	808	700 mW / cm^2	5	HeLa
PPP-NDs ⁵⁰	6.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$	635	300 mW / cm^2	10	MCF-7

4.6 Conclusion

本研究は、スルホン含有芳香族化合物を光治療試薬として設計・開発するための普遍的な戦略を提示するものである。DFT 計算により、芳香族スルホンのユニークな軌道を利用した効率的な近赤外光吸収分子設計が予測・支持された。これらの原理は、近赤外光

捕集分子の普遍的な分子設計に応用できる。時間分解分光技術と理論計算の組み合わせにより、**4**の基本的な光物性を解明し、その効率的な近赤外吸収と光熱効果に適した励起状態の特性を明らかにした。近赤外吸収の増強は、近赤外活性化光熱剤として有効であるために極めて重要である。さらに、**4**は58.0%という高い光熱変換効率を示した。**4**は分子サイズが小さく、細胞への取り込みが容易であるため、様々な癌細胞株において光細胞毒性を引き起こす有効性に寄与している。従って、スルホン含有芳香族化合物は、近赤外光吸収と光治療のための光安定性小分子として大きな可能性を示している。効率的な近赤外吸収、高い光熱変換効率、優れた細胞内局在性というユニークな組み合わせは、標的がん治療やその他の光活性化治療に新たな道を開くものである。

参考文献

- (1) Kennedy, J. C.; Pottier, R. H. New Trends in Photobiology. Endogenous Protoporphyrin IX, a Clinically Useful Photosensitizer for Photodynamic Therapy. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **1992**, *14*, 275–292. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(92\)85108-7](https://doi.org/10.1016/1011-1344(92)85108-7).
- (2) Walski, T.; Dąbrowska, K.; Drohomirecka, A.; Jędruchiewicz, N.; Trochanowska-Pauk, N.; Witkiewicz, W.; Komorowska, M. The Effect of Red-to-near-Infrared (R/NIR) Irradiation on Inflammatory Processes. *International Journal of Radiation Biology* **2019**, pp 1326–1336. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1625464>.
- (3) Yang, S.; Wu, G.; Li, N.; Wang, M.; Wu, P.; He, Y.; Zhou, W.; Xiao, H.; Tan, X.; Tang, L.; Yang, Q. A Mitochondria-Targeted Molecular Phototheranostic Platform for NIR-II Imaging-Guided Synergistic Photothermal/Photodynamic/Immune Therapy. *J. Nanobiotechnology* **2022**, *20*, 475. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01679-0>.
- (4) Nguyen, L. M. D.; Malamo, A. G.; Larkin-Kaiser, K. A.; Borsa, P. A.; Adihetty, P. J. Effect of Near-Infrared Light Exposure on Mitochondrial Signaling in C2C12 Muscle Cells. *Mitochondrion* **2014**, *14*, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.11.001>.
- (5) Li, L.; Han, X.; Wang, M.; Li, C.; Jia, T.; Zhao, X. Recent Advances in the Development of Near-Infrared Organic Photothermal Agents. *Chem. Eng. J.* **2021**, *417*, 128844. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128844>.
- (6) Li, J.; Pu, K. Semiconducting Polymer Nanomaterials as Near-Infrared Photoactivatable Protherapeutics for Cancer. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 752–762. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00569>.
- (7) Wang, L.; Du, W.; Hu, Z.; Uvdal, K.; Li, L.; Huang, W. Hybrid Rhodamine Fluorophores in the Visible/NIR Region for Biological Imaging. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 14026–14043. <https://doi.org/10.1002/anie.201901061>.
- (8) Ma, Z.; Wang, F.; Wang, W.; Zhong, Y.; Dai, H. Deep Learning for in Vivo Near-Infrared Imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2021**, *118*, 1–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021446118>.
- (9) Gil, H. M.; Price, T. W.; Chelani, K.; Bouillard, J.-S. G.; Calaminus, S. D. J.; Stasiuk, G. J. NIR-Quantum Dots in Biomedical Imaging and Their Future. *iScience* **2021**, *24*, 102189. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102189>.
- (10) Lang, K.; Mosinger, J.; Wagnerová, D. M. Photophysical Properties of Porphyrinoid

Sensitizers Non-Covalently Bound to Host Molecules; Models for Photodynamic Therapy. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 321–350. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.02.004>.

- (11) Escobedo, J. O.; Rusin, O.; Lim, S.; Strongin, R. M. NIR Dyes for Bioimaging Applications. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.10.022>.
- (12) Takano, Y.; Miyake, K.; Sobhanan, J.; Biju, V.; Tkachenko, N. V.; Imahori, H. Near-Infrared Light Control of Membrane Potential by an Electron Donor–Acceptor Linked Molecule. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12562–12565. <https://doi.org/10.1039/D0CC05326K>.
- (13) Satrialdi; Munechika, R.; Biju, V.; Takano, Y.; Harashima, H.; Yamada, Y. The Optimization of Cancer Photodynamic Therapy by Utilization of a Pi-Extended Porphyrin-Type Photosensitizer in Combination with MITO-Porter. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1145–1148. <https://doi.org/10.1039/C9CC08563G>.
- (14) Karton-Lifshin, N.; Albertazzi, L.; Bendikov, M.; Baran, P. S.; Shabat, D. “Donor–Two-Acceptor” Dye Design: A Distinct Gateway to NIR Fluorescence. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20412–20420. <https://doi.org/10.1021/ja308124q>.
- (15) Tang, W.; Dai, Y.; Gu, B.; Liu, M.; Yi, Z.; Li, Z.; Zhang, Z.; He, H.; Zeng, R. A near Infrared Fluorescent Probe Based on ICT for Monitoring Mitophagy in Living Cells. *Analyst* **2020**, *145*, 1427–1432. <https://doi.org/10.1039/C9AN02053E>.
- (16) Hososhima, S.; Yuasa, H.; Ishizuka, T.; Hoque, M. R.; Yamashita, T.; Yamanaka, A.; Sugano, E.; Tomita, H.; Yawo, H. Near-Infrared (NIR) up-Conversion Optogenetics. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep16533>.
- (17) Yanai, N.; Kimizuka, N. New Triplet Sensitization Routes for Photon Upconversion: Thermally Activated Delayed Fluorescence Molecules, Inorganic Nanocrystals, and Singlet-to-Triplet Absorption. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2487–2495. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00235>.
- (18) Takano, Y.; Numata, T.; Fujishima, K.; Miyake, K.; Nakao, K.; Grove, W. D.; Inoue, R.; Kengaku, M.; Sakaki, S.; Mori, Y.; Murakami, T.; Imahori, H. Optical Control of Neuronal Firing via Photoinduced Electron Transfer in Donor–Acceptor Conjugates. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3331–3337. <https://doi.org/10.1039/C5SC04135J>.
- (19) Wang, S.; Shi, H.; Wang, L.; Loredó, A.; Bachilo, S. M.; Wu, W.; Tian, Z.; Chen, Y.;

- Weisman, R. B.; Zhang, X.; Cheng, Z.; Xiao, H. Photostable Small-Molecule NIR-II Fluorescent Scaffolds That Cross the Blood–Brain Barrier for Noninvasive Brain Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23668–23676. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c11223>.
- (20) Weinstain, R.; Slanina, T.; Kand, D.; Klán, P. Visible-to-NIR-Light Activated Release: From Small Molecules to Nanomaterials. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 13135–13272. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00663>.
- (21) Grimm, J. B.; Tkachuk, A. N.; Xie, L.; Choi, H.; Mohar, B.; Falco, N.; Schaefer, K.; Patel, R.; Zheng, Q.; Liu, Z.; Lippincott-Schwartz, J.; Brown, T. A.; Lavis, L. D. A General Method to Optimize and Functionalize Red-Shifted Rhodamine Dyes. *Nat. Methods* **2020**, *17*, 815–821. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0909-6>.
- (22) Lee, J. H.; Kanwar, B.; Lee, C. J.; Sergi, C.; Coleman, M. D. Dapsone Is an Anticatalysis for Alzheimer’s Disease Exacerbation. *iScience* **2022**, *25*, 104274. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104274>.
- (23) Apaydın, S.; Török, M. Sulfonamide Derivatives as Multi-Target Agents for Complex Diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2042–2050. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.041>.
- (24) Liu, J.; Sun, Y. Q.; Zhang, H.; Shi, H.; Shi, Y.; Guo, W. Sulfone-Rhodamines: A New Class of near-Infrared Fluorescent Dyes for Bioimaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22953–22962. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08338>.
- (25) Raliski, B. K.; Mun, D. M.; Miller, E. W. Sulfone Rhodamines for Voltage Imaging. *Chem. An Asian J.* **2022**, *17*. <https://doi.org/10.1002/asia.202200906>.
- (26) Si, H.; Wang, D.; Du, X.; Zhou, X. Synthesis of Photostable Near-Infrared Sulfone-Rhodamines for Photoacoustic Imaging-Guided Photothermal Therapy. *Chinese Chem. Lett.* **2024**, *35*, 108595. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2023.108595>.
- (27) Fan, J.; Fu, B. M. Quantification of Malignant Breast Cancer Cell MDA-MB-231 Transmigration Across Brain and Lung Microvascular Endothelium. *Ann. Biomed. Eng.* **2016**, *44*, 2189–2201. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1517-y>.
- (28) Kishimoto, T.; Ishikura, H.; Kimura, C.; Takahashi, T.; Kato, H.; Yoshiki, T. Phenotypes Correlating to Metastatic Properties of Pancreas Adenocarcinoma in Vivo: The Importance of Surface Sialyl Lewis X Antigen. *Int. J. Cancer* **1996**, *69*, 290–294. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960822\)69:4<290::AID-IJC9>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960822)69:4<290::AID-IJC9>3.0.CO;2-S).

- (29) Hidalgo, M. Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 1605–1617. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0901557>.
- (30) Fukazawa, A.; Oshima, H.; Shimizu, S.; Kobayashi, N.; Yamaguchi, S. Dearomatization-Induced Transannular Cyclization: Synthesis of Electron-Accepting Thiophene- S , S -Dioxide-Fused Biphenylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8738–8745. <https://doi.org/10.1021/ja503499n>.
- (31) Yao, S.; Chen, Y.; Ding, W.; Xu, F.; Liu, Z.; Li, Y.; Wu, Y.; Li, S.; He, W.; Guo, Z. Single-Atom Engineering of Hemicyanine and Its Amphiphilic Derivative for Optimized near Infrared Phototheranostics. *Chem. Sci.* **2022**, *14*, 1234–1243. <https://doi.org/10.1039/d2sc05982g>.
- (32) Tsudaka, T.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Nakagawa, T.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Fukuzumi, S. Photoinduced Electron Transfer in 9-Substituted 10-Methylacridinium Ions. *Chem. A Eur. J.* **2017**, *23*, 1306–1317. <https://doi.org/10.1002/chem.201604527>.
- (33) Lu, Z.; Huang, F. Y.; Cao, R.; Tan, G. H.; Yi, G.; He, N.; Xu, L.; Zhang, L. Intrinsic, Cancer Cell-Selective Toxicity of Organic Photothermal Nanoagent: A Simple Formulation for Combined Photothermal Chemotherapy of Cancer. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26028–26038. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07801>.
- (34) Imahori, H.; Tamaki, K.; Guldi, D. M.; Luo, C.; Fujitsuka, M.; Ito, O.; Sakata, Y.; Fukuzumi, S. Modulating Charge Separation and Charge Recombination Dynamics in Porphyrin-Fullerene Linked Dyads and Triads: Marcus-Normal versus Inverted Region. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2607–2617. <https://doi.org/10.1021/ja003346i>.
- (35) Nakagawa, T.; Okamoto, K.; Hanada, H.; Katoh, R. Probing with Randomly Interleaved Pulse Train Bridges the Gap between Ultrafast Pump-Probe and Nanosecond Flash Photolysis. *Opt. Lett.* **2016**, *41*, 1498. <https://doi.org/10.1364/OL.41.001498>.
- (36) Martin, R. L. Natural Transition Orbitals. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775–4777. <https://doi.org/10.1063/1.1558471>.
- (37) Chen, R.; Tang, Y.; Wan, Y.; Chen, T.; Zheng, C.; Qi, Y.; Cheng, Y.; Huang, W. Promoting Singlet/Triplet Exciton Transformation in Organic Optoelectronic Molecules: Role of Excited State Transition Configuration. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05339-4>.
- (38) Chu, S. S. C.; Chung, B. Thioxanthene 10,10-Dioxide. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct.*

- Crystallogr. Cryst. Chem.* **1974**, *30*, 1616–1618.
<https://doi.org/10.1107/S0567740874005401>.
- (39) Vygranenko, K. V.; Poronik, Y. M.; Wrzosek, A.; Szewczyk, A.; Gryko, D. T. Red Emissive Sulfone-Rhodols as Mitochondrial Imaging Agents. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7782–7785. <https://doi.org/10.1039/D1CC02687A>.
- (40) Sasikumar, D.; Takano, Y.; Biju, V. Photoinduced Betaine Generation for Efficient Photothermal Energy Conversion. *Chem. A Eur. J.* **2020**, *26*, 2060–2066. <https://doi.org/10.1002/chem.201905030>.
- (41) Wang, Q.; Dai, Y.; Xu, J.; Cai, J.; Niu, X.; Zhang, L.; Chen, R.; Shen, Q.; Huang, W.; Fan, Q. All-in-One Phototheranostics: Single Laser Triggers NIR-II Fluorescence/Photoacoustic Imaging Guided Photothermal/Photodynamic/Chemo Combination Therapy. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29* (31), 1901480. <https://doi.org/10.1002/adfm.201901480>.
- (42) Wu, C.; Huang, X.; Tang, Y.; Xiao, W.; Sun, L.; Shao, J.; Dong, X. Pyrrolopyrrole Aza-BODIPY near-Infrared Photosensitizer for Dual-Mode Imaging-Guided Photothermal Cancer Therapy. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 790–793. <https://doi.org/10.1039/C8CC07768A>.
- (43) Liang, P.; Tang, Q.; Cai, Y.; Liu, G.; Si, W.; Shao, J.; Huang, W.; Zhang, Q.; Dong, X. Self-Quenched Ferrocenyl Diketopyrrolopyrrole Organic Nanoparticles with Amplifying Photothermal Effect for Cancer Therapy. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7457–7463. <https://doi.org/10.1039/c7sc03351f>.
- (44) Biju, V. Chemical Modifications and Bioconjugate Reactions of Nanomaterials for Sensing, Imaging, Drug Delivery and Therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 744–764. <https://doi.org/10.1039/C3CS60273G>.
- (45) Yamada, Y.; Takano, Y.; Satrialdi; Abe, J.; Hibino, M.; Harashima, H. Therapeutic Strategies for Regulating Mitochondrial Oxidative Stress. *Biomolecules* **2020**, *10*, 83. <https://doi.org/10.3390/biom10010083>.
- (46) Lin, J.; Yang, K.; New, E. J. Strategies for Organelle Targeting of Fluorescent Probes. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (43), 9339–9357. <https://doi.org/10.1039/d1ob01447a>.
- (47) Zhao, H.; Takano, Y.; Sasikumar, D.; Miyatake, Y.; Biju, V. Excitation-Wavelength-Dependent Functionalities of Temporally Controlled Sensing and Generation of Singlet

- Oxygen by a Photoexcited State Engineered Rhodamine 6G-Anthracene Conjugate. *Chem. A Eur. J.* **2022**, 28, e20220201. <https://doi.org/10.1002/chem.202202014>.
- (48) Vyas, S.; Zaganjor, E.; Haigis, M. C. Mitochondria and Cancer. *Cell* **2016**, 166, 555–566. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.002>.
- (49) Wan, G.; Cheng, Y.; Song, J.; Chen, Q.; Chen, B.; Liu, Y.; Ji, S.; Chen, H.; Wang, Y. Nucleus-Targeting near-Infrared Nanoparticles Based on TAT Peptide-Conjugated IR780 for Photo-Chemotherapy of Breast Cancer. *Chem. Eng. J.* **2020**, 380, 122458. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122458>.
- (50) Zou, Q.; Abbas, M.; Zhao, L.; Li, S.; Shen, G.; Yan, X. Biological Photothermal Nanodots Based on Self-Assembly of Peptide-Porphyrin Conjugates for Antitumor Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1921–1927. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11382>.
- (51) Bian, W.; Wang, Y.; Pan, Z.; Chen, N.; Li, X.; Wong, W. L.; Liu, X.; He, Y.; Zhang, K.; Lu, Y. J. Review of Functionalized Nanomaterials for Photothermal Therapy of Cancers. *ACS Applied Nano Materials.* **2021**, pp 11353–11385. <https://doi.org/10.1021/acsanm.1c01903>.
- (52) Zhang, Y.; Song, N.; Li, Y.; Yang, Z.; Chen, L.; Sun, T.; Xie, Z. Comparative Study of Two Near-Infrared Coumarin-BODIPY Dyes for Bioimaging and Photothermal Therapy of Cancer. *J. Mater. Chem. B* **2019**, 7, 4717–4724. <https://doi.org/10.1039/c9tb01165j>.

General conclusions

本論文は、近赤外光のエネルギーを利用した、金属フリーの機能性材料の開発を目的とした。光機能性材料の開発は、持続可能な社会の実現に向けて重要な研究課題であり、近赤外光の利用は、太陽光エネルギーの約 49%を占めるエネルギーを有効活用できるだけでなく、透過性の高さや低エネルギーなどの特性から様々な応用の可能性を秘めている。近年、環境調和型の材料開発が注目を集める中、光機能性材料は特に重要な研究分野となっている。本研究では、特に近赤外光に着目し、その特性を活かした新しい機能性材料の開発を目指した。近赤外光は、太陽光エネルギーの約 49 %を占める重要なエネルギー源であり、その有効利用は持続可能な社会の実現に大きく貢献する可能性がある。第 1 章では、近赤外光吸収分子の従来の設計戦略とその課題に焦点を当て、新しい近赤外光吸収分子の戦略としてヘテロ原子のユニークな軌道相互作用について詳細に論じた。また、光エネルギーの変換・利用に重要な、光誘起電子移動および光誘起エネルギー移動を原理から応用まで含めた包括的な議論を展開した。第 2 章では、素材と実験方法について詳細に記述した。特に、合成や同定方法、光学特性の評価方法を中心に、本研究で用いた実験技術と分析手法を網羅的に説明した。

第 3 章では、スルホンロサミン誘導体を用いた還元消光サイクルを直接電子移動反応で起こす、金属フリー近赤外有機酸化還元光触媒の最初の例を実証した。これは、 SO_2 部位の強い電子求引性とユニークな軌道相互作用を活かした分子設計により、近赤外光励起による光誘起電子移動を実現し、一重項酸素に依存しない光触媒反応経路を確立した。 SO_2 部位の強い電子求引性により、HOMO のエネルギーが低下し、キサンテン部位とのユニークな軌道相互作用は LOMO を安定化したため、近赤外光を吸収し高い光酸化力を実現した。738 nm の弱い光照射下における芳香族化合物の光酸化臭素化反応を実証し、光触媒として有効性を示し、可視光吸収基質に対しても触媒性能を発揮した。特筆すべき点は、既存の近赤外光有機触媒と比較して高い光安定性と高いターンオーバー数を有した点である。一重項酸素に依存しない反応経路は、光エネルギーを効率的に活用できるだけでなく、自己分解の抑制にもつながった。反応機構を電気化学的測定、

時間分解分光測定、および DFT 計算により詳細に解明した。これらの成果は、環境にやさしい光触媒反応の新たな可能性を示すものである。

第 4 章では、開発した分子の生体応用として光線温熱療法への展開を図った。d 軌道と π 軌道の相互作用を利用することで、分子サイズを拡大することなく近赤外光吸収を実現し、細胞内での効率的な光熱変換効果の達成を目指した。本研究は、DFT 計算により、芳香族スルホンのユニークな軌道を利用した効率的な近赤外光吸収分子設計が予測・支持され、スルホン含有芳香族化合物を光治療試薬として設計・開発するための普遍的な戦略を提示するものである。時間分解分光技術と理論計算の組み合わせにより、**4** の基本的な光物性を解明し、その効率的な近赤外吸収と光熱効果に適した励起状態の特性を明らかにした。**4** は分子サイズが小さいさく、容易に細胞内へ取り込まれ、リソソームに迅速に集積した。**4** は様々な癌細胞株において光細胞毒性を引き起こす有効性に寄与している。従って、スルホン含有芳香族化合物は、近赤外光吸収と光治療のための光安定性小分子として大きな可能性を示している。効率的な近赤外吸収、高い光熱変換効率、優れた細胞内局在性というユニークな組み合わせは、標的がん治療やその他の光活性化治療に新たな道を開くものである。

本研究を通じて、従来の近赤外光有機材料の限界を超える新たな光機能性分子の創出を目指した。特に、スルホンロサミン誘導体の特性を活かした光触媒反応と光線温熱療法への応用は、近赤外光を利用した新しい機能性材料の可能性を切り開くものである。これらの成果は、環境調和型の光エネルギー変換システムの構築と、次世代の光医療技術の発展に大きく貢献することが期待される。本研究は持続可能な社会の実現に向けた重要な一歩であり、今後の機能性材料研究の新たな方向性を示すものである。近赤外光を効率的に利用する新しい材料設計の概念は、環境や人体への負荷が少ない次世代の機能性材料の開発に大きく貢献するだろう。

List of publications

1. Exploring Photo-excited States of Aromatic Sulfones for Efficient NIR-Activated Photothermal Cancer Therapy

Kazuya Yoshida, Toshiaki Suzuki, Yasuko Osakada, Mamoru Fujitsuka, Yukiko Miyatake, Vasudevanpillai Biju, Yuta Takano*

Bull. Chem. Soc. Jpn. **2025**, 98, uoae137. <https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae137>

2. Adaptable Blueprint for Non-metal Near-Infrared Organic Photocatalysts by Aromatic Sulfones

Kazuya Yoshida, Toshiaki Suzuki, Vasudevanpillai Biju*, Yuta Takano*

ACS Appl. Mater. Interfaces **2025**, 17, 4813–4820.
<https://doi.org/10.1021/acsami.4c17410>

List of presentations

1. 吉田 和矢・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, スルホンロサミンによる光治療化合物に向けた分子機能解明, 化学系学協会北海道支部 2022 年冬季研究発表会, 2022 年 1 月 25 日 13:00 ~ 15:00, ウェブ開催 (ポスター発表)
2. 吉田 和矢・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, 光温熱効果ががん治療に向けた近赤外光吸収色素分子の開発, 2022 年光化学討論会, 2022 年 9 月 13 日 16:20 ~ 17:10, 京都大学桂キャンパス (ポスター発表)
3. 吉田 和矢・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, 光温熱効果ががん治療に向けた近赤外光吸収色素分子の開発, 第 43 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2022 年 10 月 7 日 10:10 ~ 10:20, 北海道大学フロンティア応用科学研究棟 (口頭発表)
4. 吉田 和矢・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, ロサミン骨格を利用した近赤外光温熱分子の開発, 化学系学協会北海道支部 2023 年冬季研究発表会, 2023 年 1 月 24 日 14:15 ~ 14:30, 北海道大学学術交流会館 (口頭発表)
5. 吉田 和矢・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, Near-Infrared Light-Absorbing Organic Molecules towards Photothermal Cancer Therapy, 日本化学会第 103 春季年会(2023), 2023 年 1 月 22 日 14:10 ~ 15:40, 東京理科大学野田キャンパス (口頭発表)
6. 吉田 和矢・小阪田 泰子・藤塚 守・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, 硫黄原子の $d^*\pi^*$ 混成軌道を利用した光温熱がん治療向け近赤外光吸収色素, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 17 回年会, 2023 年 5 月 31 日 12:05 ~ 12:20, 大阪大学豊中キャンパス (口頭発表)
7. 吉田 和矢・川端 利幸・中川 達央・鈴木 利明・ビジュ ヴァスデヴァンピライ・高野 勇太, Organic Molecular Near-Infrared Photocatalyst Based on Sulfone-rosamine, 2024 年光化学討論会, 2024 年 9 月 4 日 11:20 ~ 11:40, 九州大学伊都キャンパス

ス椎木講堂（口頭発表）

Acknowledgement

本研究は、北海道大学大学院環境科学院環境物質科学専攻において、北海道大学電子科学研究所 高野勇太准教授、ビジュヴァスデヴァンピライ教授のご指導の下に進められ、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2119 の支援を受けたものです。

指導教官の高野勇太准教授には、有機合成や物性測定、細胞アッセイなど様々な実験手法を直接ご指導いただき、研究における考え方や進め方、研究者としての姿勢をご教授いただきました。高野先生は、新規化合物の合成に始まり、その応用と幅広いテーマに挑戦する機会をくださいました。特に光触媒のテーマでは、日々試行錯誤を重ね、二人三脚で進めてきた印象で、かけがえのない思い出です。高野先生との研究生活はとても有意義であり、私の人生で必ず糧になるものと存じております。ビジュヴァスデヴァンピライ教授には、ミーティングを通じて研究に対する的確なご指摘を頂き、研究遂行の指針とすることができました。ご両名にはこの場を借りて深く御礼申し上げます。

北海道大学大学院環境科学院環境物質科学専攻 小野田晃教授、ビジュヴァスデヴァンピライ教授には本論文の副査を快諾していただきました。厚く御礼申し上げます。

大阪大学産業科学研究所 藤塚守教授、小坂田泰子准教授、ならびに株式会社ユニソク 川端 利幸氏、中川 達央氏、鈴木 利明氏には、時間分解吸収測定の際にご協力賜りました。深謝いたします。

修士課程の同期である岡千夏氏とは、長い時間苦楽を共にし、乗り越えてきました。今でも心の支えとなっております。博士後期課程の同期の羽田将人氏、金丸和矢氏とは、他研究室でありながら活発に交流を図り、研究のモチベーションとなりました。

最後に、進学の手助けをしてくださり、あらゆる面で私を温かく見守り続けてくださった両親に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、多くのご指導及びご支援して頂きました全ての方々に感謝し、御礼申し上げます。