

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	千 歳 洋 平
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
論文題目			
Design, Synthesis, and Photoreactions of Near Infrared Two-photon Responsive Caged Compounds Bearing Coumarin Scaffold (近赤外 2 光子応答性クマリン型ケージド化合物の設計、合成、光反応)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	安倍 学	
審査委員	教 授	灰野 岳晴	
審査委員	教 授	吉田 拓人	
審査委員	講 師	波多野 さや佳	
〔論文審査の要旨〕			
<p>生物活性物質（神経伝達物質や抗がん剤など）の機能発現機構を解明する方法の一つとして、生物活性物質の濃度上昇を制御する手法がある。光解離性保護基により活性部位を保護(ケージング)し、生物活性物質を一時的に不活性化した化合物はケージド化合物と呼ばれ、中性・無試薬条件下において、光照射によりその活性を再生(アンケージング)することができる。ケージド化合物を用いて生物活性物質の濃度変化を時空間的に制御することができれば、活性物質の機能発現機構解明につながる。従来のアンケージング反応では、紫外光が多く用いられてきたが、紫外光は細胞毒性が高いことが生理学実験における課題となっていた。そこで、細胞深部に届く近赤外光(650-1050 nm)を用いた 2 光子励起法が着目されはじめた。2 光子励起をケージド化合物に応用した例として、1999 年に Tsien らが開発したクマリン型ケージドグルタミン酸 (<b>Bhc-Glu</b>) がある。<b>Bhc-Glu</b> は、740 nm において 2 光子反応効率(<math>\delta_u = \sigma_2 \times \Phi_u</math>, <math>\sigma_2</math>: 2 光子吸収断面積, <math>\Phi_u</math>: 量子収率)がおおよそ 1 GM と算出され、この値はそれまで用いられてきたケージド化合物の中でも比較的高い反応効率であった。千歳氏は、小さな <math>\pi</math> 共役系であるが比較的高い二光子吸収断面積(12 GM)を有する <i>trans-stilbene</i> 骨格をクマリン型ケージド化合物に導入し、発色団の近赤外 2 光子応答性の向上を目指した。</p> <p>(1) D-<math>\pi</math>-A 型発色団を用いる分子設計</p> <p>2 光子吸収能を向上することができる分子設計の一つとして、電子供与基や電子求引基を導入することで分子内の遷移双極子モーメントを向上させる手法がある。本章では、クマリンの 7 位のみ、または 7 位と 6 位に電子供与基としてメトキシ基を導入し、3 位に <i>p</i>-ニトロフェニル基を導入することで D-<math>\pi</math>-A 型発色団を設計した。理論計算によってモノメトキシ体とジメトキシ体の 2 光子吸収スペクトルを予測したところ、1 光子吸収の極大波長(~380 nm)のおおよそ 2 倍の波長領域(740-780 nm)に 2 光子吸収極大を有することが分かった。設計した D-<math>\pi</math>-A 型発色団に、安息香酸をケージングしたモノメトキシ体とジメトキシ体の 2 種類のケージド化合物を合成し、1 光子での光反応を行ったところ、時間経過とともに安息香酸が生成することが確認された。2 種類のケージド化合物の 2 光子でのアンケ</p>			

ーシングを DMSO 中で行ったところ、2 光子吸収断面積は、モノメトキシ体は 710 nm において 38 GM、ジメトキシ体は 740 nm において 69 GM と求まった。ジメトキシ体はより高い 2 光子吸収断面積を示したが、光反応量子収率が低く(モノメトキシ体:0.09, ジメトキシ体:0.03), 2 光子反応効率もモノメトキシ体よりも低い値となった(モノメトキシ体:3.4 GM, ジメトキシ体:2.1 GM)。これはジメトキシ体では、励起状態における電荷分離状態の寄与が大きくなるためであると考えられた。

## (2) D- $\pi$ -D 型発色団を用いる分子設計

発色団部位の電荷分離状態の寄与を減らすため、本章ではクマリンの 7 位と 3 位の両方に強い電子供与基であるアミノ基を導入した D- $\pi$ -D 型発色団を開発した。設計した D- $\pi$ -D 型クマリン発色団の 2 光子吸収スペクトルを、理論計算を用いて予測したところ、1 光子の極大吸収波長( $\sim$ 400 nm)の 2 倍よりも短波長側( $\sim$ 650 nm)に最大の 2 光子吸収断面積( $\sim$ 700 GM)を持つことが分かった。D- $\pi$ -D 型ケージド安息香酸を合成し、1 光子での光反応を行ったところ、時間経過とともに安息香酸が生成することが確認され、発色団由来の生成物としてクマリンの 4 位がアルデヒド基に置き換わった 7-(diethylamino)-4-carboxaldehyde-3-(4-dimethylaminophenyl)coumarin が単離された。光反応の溶媒効果について調査したところ、溶媒中に含まれる水の割合が増加することで反応速度が増加し、さらに発色団由来の生成物として 4 位が水酸基に置き換わった 7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)coumarin が単離された。この結果から、アンケーシングの際、クマリンと安息香酸を繋ぐ C-O 結合がヘテロリシスによって開裂し、クマリンの 4 位にカルボカチオンを形成していることが示唆された。また、D- $\pi$ -D 型ケージド安息香酸の 2 光子でのアンケーシング効率は 750 nm において 1.1 GM と求められた。一方で、D- $\pi$ -D 型ケージド安息香酸の 1 光子反応量子収率は 0.16 と求まり、D- $\pi$ -A 型よりも高いことが分かった。理論計算を用いて D- $\pi$ -A 型と D- $\pi$ -D 型クマリン発色団の 4 位の炭素上の軌道係数をそれぞれ計算したところ、LUMO の軌道係数  $C_{LUMO}^2$  が D- $\pi$ -A 型よりも D- $\pi$ -D 型の方が大きいことが判明した(D- $\pi$ -A: 0.13, D- $\pi$ -D: 0.24)。この結果から、光励起後に、安息香酸を結合させているクマリン発色団の 4 位の炭素上への電子移動が効率的に起きるような分子設計が、アンケーシングの量子収率を向上させる上で重要であると予測された。

本研究では、環状スチルベン骨格をもつクマリン誘導体に着目し、その 2 光子感応性を高める分子設計と合成研究を行った。その結果、D- $\pi$ -D 型の置換基をもつクマリン誘導体は 650 nm 付近に高い 2 光子吸収能を有することが判明し、D- $\pi$ -A 型のクマリン誘導体よりも反応量子収率が高いことを見出した。これらの結果から、D- $\pi$ -D 型のクマリン発色団の  $\pi$  共役系をさらに拡張することで、2 光子吸収極大波長の長波長シフトが可能となり、より高い 2 光子吸収断面積をもつ新たな分子設計が可能となった。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

(1) Design, Synthesis, and Reaction of  $\pi$ -Extended Coumarin-based New Caged Compounds with Two-photon Absorption Character in the Near-IR Region”

Youhei Chitose, Manabu Abe, Ko Furukawa, and Claudine Katan

*Chem. Lett.*, **2016**, *45*, 1186–1188.

(2)“Design and Synthesis of a Caged Carboxylic Acid with a Donor- $\pi$ -Donor Coumarin Structure: One-photon and Two-photon Uncaging Reactions Using Visible and Near-Infrared Lights”

Youhei Chitose, Manabu Abe, Ko Furukawa, Jhe-Yi Lin, Tzu-Chau Lin, and Claudine Katan

*Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2622–2625.

.....

参考論文

(1)“Design and Synthesis of Two-Photon Responsive Chromophores for Near-Infrared Light-Induced Uncaging Reactions”

Manabu Abe, Youhei Chitose, Satish Jakkampudi, Pham Thi Thu Thuy, Qianghua Lin, Bui Thi Van, Ayato Yamada, Ryoko Oyama, Miyu Sasaki, and Claudine Katan

*Synthesis*, **2017**, *49* (5), 3337-3346.

(2)“2光子応答性ケージド化合物”

千歳 洋平, 安倍 学

*光化学*, **2017**, *48* (3), 130-138.

(3)“Design and synthesis of two-photon responsive chromophores for application to uncaging reactions”

Youhei Chitose, Manabu Abe

*Photochemistry*, **2019**, *46*, 219-241.

(4)“Convenient one-pot access to 2H-3-nitrothiochromenes from 2-bromobenzaldehydes, sodium sulfide and  $\beta$ -nitrostyrenes”

Thi Thu Huong Le, Chitose Youhei, Quy Hien Le, Thanh Binh Nguyen, and Dinh Hung Mac

*Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 6355-6358.