

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	Pham Thi Thu Thuy
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
<p>論文題目</p> <p>Design and Synthesis of Photolabile Protecting Group with Two Photon Absorption and Reactivity: Application to Caged Compounds</p> <p>( 2 光子吸収と反応性に優れた光解離性保護基の設計と合成 : ケージド化合物への応用 )</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p style="text-align: center;">主 査 教 授 安倍 学 ( 学術・社会連携室 )</p> <p style="text-align: center;">審査委員 教 授 灰野 岳晴</p> <p style="text-align: center;">審査委員 教 授 吉田 拓人</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>カルシウムイオン (<math>\text{Ca}^{2+}</math>) は、セカンドメッセンジャーとして、神経伝達物質の分泌、筋肉の収縮、神経インパルス、非筋肉の運動など、さまざまな生命現象に大きく関与している。神経伝達物質の分泌を時空間的に制御することができれば、ヒトの記憶や学習に関わる生命現象のメカニズムを解明できると期待される。このような生理活性物質のメカニズムを解明するための研究手法の一つとして、ケージド化合物を用いる方法がある。生理活性物質を光解離性保護基で保護して不活性化したケージド化合物は、光照射によって生理活性物質を再生することができ、その生体内での役割を研究することができる。光解離性保護基に近赤外領域 (680~1050nm) での 2 光子吸収 (2PA) 能力を持たせることで、生理活性物質を深部で放出することが可能になる。2PA 吸収は、1P 光分解よりも低いエネルギーで吸収できるため、細胞損傷のリスクが低くなる。Pham Thi Thu Thuy 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を有するターフェニル誘導体に <math>\text{Ca}^{2+}</math> を選択的に取り込むことができる EGTA ユニットを導入し、ケージド化合物を合成して、近赤外 2 光子を用いる <math>\text{Ca}^{2+}</math> の脱ケージ化を目指した。</p> <p>(1) 近赤外 <math>\text{Ca}^{2+}</math> 脱ケージ化反応のためのターフェニルユニットの合成と光反応</p> <p>ターフェニル EGTA エチルエステルおよびターフェニル EGTA は、臭化物とビフェニル置換ボロン酸との間の鈴木・宮浦カップリングを用いて合成された。室温でこれらの化合物の 1P 励起反応を <math>\text{C}_6\text{D}_6</math> と <math>\text{CD}_3\text{OD}</math> 中で、また、DMSO と HEPES 緩衝液 pH7.4 において、2P 励起反応が検討された。360 nm の 1P 励起反応では、<math>\text{C}_6\text{D}_6</math> 中においてターフェニル EGTA エチルエステル、また、<math>\text{CD}_3\text{OD}</math> ではターフェニル EGTA の脱ケージング反応が検出された。その光分解生成物を 1H-NMR 解析で求めた結果、ターフェニル骨格がケージド化合物とし</p>			

て機能していることが確認された。

さらに、それらのターフェニル誘導体に、チタン・ファイアレーザーを用いて近赤外光を照射し、HPLC分析によって光反応をモニターした。その結果、HEPES緩衝液 pH = 7.4の溶液中において、より強い電子供与基である NMe<sub>2</sub>基を導入したターフェニル誘導体では、OMe基を導入した化合物よりも (720nm で  $\delta_2 = 8$  GM) 高い 2P 断面積 (780nm で  $\delta_2 = 75$  GM) が得られた。NMe<sub>2</sub>置換ケージド化合物の分解の量子収率 (0.04) は、OMe置換ケージド化合物の分解の量子収率 (0.40) よりもはるかに低かった。レーザーフラッシュフォトリシス実験により、脱ケージング過程で生成する aci-nitro 中間体の分解速度定数 ( $2.5 \times 10^6$  および  $1.1 \times 10^2$  s<sup>-1</sup>) が明らかになった。カルシウムホストの 1P および 2P 光分解により、Ca<sup>2+</sup>の光化学的アンケーシングに成功した。

## (2) 2光子吸収特性などの光物性に及ぼす 5員環ヘテロ環の効果

これまでの研究では、ターフェニル発色団である TP とビフェニル骨格 BP を用いた 2P 応答性ケージド化合物への応用が検討されてきた。その結果、TP の  $\pi$  電子の数は BP のそれよりも多いが、BP のビフェニルユニットの 2 面角が TP よりも小さいため、TP の 2 光子吸収断面積は BP よりも相対的に低くなることが明らかになっている。ビフェニル環の平面性は、末端に導入したアクセプター部とドナー部間の遷移双極子モーメントを増加させ、 $\pi$  共役を大きくすることが期待できる。したがって、より平面的な構造を持つ新しい発色団の設計は、近赤外領域での 2P 応答性を向上させ、生理実験における細胞の損傷を軽減することができる。本研究では、中央の芳香環をチオフェン、フラン、ピロールなどのヘテロ芳香環で置換したターアリアル誘導体を設計・合成された。ドナーとなる置換基 (*p*-NMe<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 基) とアクセプターとなる置換基 (*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 基) がヘテロ環で連結され他構造である。中心となるヘテロ環の効果は、光物性や二光子吸収特性に重要な役割を果たすと期待された。

まず、市販されている化合物から 3 段階でヘテロ芳香環が置換したターアリアル誘導体が合成された。ターアリアル誘導体の吸収および発光の極大値は、母体のターフェニル誘導体 TP に比べて赤色に 100 nm ほどシフトしていることがわかった。ピロールを有する化合物の 2PA 断面積は、960 nm で 150 GM と最大であった。チオフェンを有する化合物の 2PA 断面積は、Tol の 900 nm で 143 GM であった。フランを有する化合物の 910 nm における 2P 反応は 93 GM と比較的小さかった。これらの 2P 断面積の値は、TP の値 (820nm で 13.9 GM) よりもはるかに高いことを見出した。

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資格があるものと認める。

公表論文

(1) *p*-Nitroterphenyl Units for Near-IR Two-Photon Uncaging of Calcium Ion (Ca<sup>2+</sup>)

Thuy Thi Thu Pham, Satish Jakkampudi, Ko Furukawa, Fung-Yu Cheng, Tzu-Chau Lin, Yoki Nakamura, Norimitsu Morioka, Manabu Abe.

*Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry* **2021**, 409, 113154.

(2) Impact of five-membered heterocyclic rings on photophysical properties including two-photon absorption character

Thuy Thi Thu Pham, Youhei Chitose, Tran Thi Thanh Tam, Tzu-Chau Lin, Manabu Abe.

*Chem. Lett* **2021**, in press.

.....

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.