

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	林 強華
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
論文題目			
2-(4-Nitrophenyl)-1 <i>H</i> -indole: A Versatile Chromophore in Photoreaction (2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 <i>H</i> - インドール : 光反応で多様性を持つ発色団)			
論文審査担当者			
	主 査	教 授	安倍 学 (学術・社会連携室)
	審査委員	教 授	灰野 岳晴
	審査委員	教 授	吉田 拡人
〔論文審査の要旨〕			
<p>生物活性化合物の「ケージングとアンケージング」は、生体内でのその生化学的な機能発現機構を調べるための有効な手法の一つである。ケージングとは、生物活性物質を光解離性保護基(PPG)で不活性化することであり、不活性化された化合物はケージド化合物と呼ばれる。アンケージングとは、ケージド化合物に光照射を行い、生物活性物質を放出するプロセスである。この方法により、生物活性化合物の濃度増加を時空間的に制御することが実現できる。濃度上昇によって引き起こされる生物学的反応はマイクロからミリ秒の時間スケールで起こるため、「アンケージング」による生理活性分子の放出における時空間制御は、生理学研究において有効な手段である。</p> <p>アンケージングの際に用いられる光照射による細胞のダメージを避けるため、これまで、可視光に応答する PPG の設計と合成が検討され、今日、多くの生理学実験でも知られている。しかしながら、生体試料の深部での生命現象を調査する際、生体試料自身が吸収する波長の光を用いることは困難である。近赤外領域の光(650-1050 nm)の光は生体試料への透過性を有しているため有効であると考えられるが、そのエネルギーは低くアンケージングに必要な結合解離を誘起することは困難とされている。そこで、近赤外の 2 光子(2P)を用いる 2 光子励起反応反応が着目されてきた。本研究では、近赤外の 2P 応答性を有する新規インドール誘導体、2-(4-ニトロフェニル)-1<i>H</i>-インドール (NPI) 発色団、を PPG として設計し、その 2 光子応答性を評価するとともに、カルボン酸、アミン、アルコールなどのアンケージング反応に展開した。インドール類は、窒素原子の強い電子供与性による 2P 応答性</p>			

の寄与を持ち、窒素原子に水溶性基を導入してプローブの水溶性を向上することも可能である。

まず、2-(4-ニトロフェニル)-1H-インドール(NPI)発色団を PPG としたケージド安息香酸を調製し、その光化学的なアンケーシング反応を調べた。安息香酸を 40-60% という中程度の化学収率で放出することに成功した。その際、安息香酸の生成に加え、生成物の分析中に予想外のアルデヒドが単離された。このアルデヒド生成物の同定を契機に、アンケーシングのメカニズムを調査するため、励起状態のダイナミクスを調べることにした。過渡吸収分光法と量子化学計算の結果から、化学反応の初期段階として分子内電子移動が起こり、分子内双性イオン中間体が生成することが提案された。その後、CO<sub>2</sub> の脱離と O<sub>2</sub> の吸収（呼吸反応）を繰り返し、ヒドロペルオキシドとその光分解生成物であるアルコールとアルデヒドが生成することを見出した。

その発見に触発され、次に、Lin 氏は、脱離基を o-ニトロベンゼンから 3-インドールに変更し、NPI のアンケーシング反応におけるより良い性能を追求した。NPI ケージド化合物のアンケーシング性能を検証するために、NPI を代表的な脱離基であるカルボン酸、アルコール、アミンと連結させ、その光アンケーシング反応を実施した。その結果、NPI は高い化学収率で様々な種類の脱離基を放出し、クリーンなアンケーシングを行うことができ、残存する発色団は酸素消光メチルラジカルにより生成したアルデヒド生成物として検出された。驚くべきことに、NPI はカルボン酸だけでなく、アルコールとアミンという脱離能が低い官能基も直接放出できることを見出した。アルコールとアミンの脱離能が低いため、通常、このような脱保護は、カルボキシレートと同様の脱離基特性を持つカーボネートやカルバメート結合を介してアンケーシングされる。つまり、NPI はホモリティックな結合切断により、より効率的に脱離基を放出することができ、アルコールとアミンを直接放出することができることを見出した。

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) Light-triggered elimination of CO<sub>2</sub> and absorption of O<sub>2</sub> (artificial breathing reaction) in photolysis of 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole derivatives.

Qianghua Lin, Manabu. Abe

*Photochem. Photobiol. Sci.* **2021**, *20*, 421.

(2) 2-(4-Nitrophenyl)-1*H*-indolyl-3-methyl chromophore: A versatile photocage that responds to visible-light one-photon and near-infrared-light two-photon excitations.

Qianghua Lin, Runzhao Guo, Kozue Hamao, Ryukichi Takagi, and Manabu Abe

*Chemistry Letters*, in press, CL-210668.

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.