

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350075

研究課題名(和文)光誘起電子移動によるケージド化合物の高性能化研究

研究課題名(英文)Development of caged compounds via photoinduced electron transfer reaction

研究代表者

新井 達郎 (ARAI, TATSUO)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：50151139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：収縮、発生、分化、増殖、分泌、記憶などに関する生物細胞の各種機能を制御する活性物質を光照射により瞬時に放出するための分子であるケージド化合物の高性能化の一環として、生理活性物質であるグルタミン酸や酢酸を光反応により放出するケージド化合物の高性能化をめざして研究を行った。各種の色素や芳香族系を光吸収部位に用いて、それらの部位とピリジニウム部位をメチレン鎖で連結し、さらにピリジニウム部位にグルタミン酸や酢酸を置換した化合物を合成した。その結果、光照射により電子移動を経由して酢酸の放出が起こることを確認した。しかもその量子収率は、犠牲ドナーの存在で極めて高い値を達成した。

研究成果の概要(英文)：Caged compounds which control various functions of living cells by light irradiation have been synthesized and their photochemical cleavage reactions have been studied. Various kinds of pigments and aromatic systems were used for the light absorption part, and these parts and the electron accepting part were connected with the methylene chain. Furthermore, bioactive glutamic acid or acetic acid group was introduced at the electron accepting pyridinium moiety. As a result, release of acetic acid took place via electron transfer reaction from the aromatic dyes to the pyridinium part followed by cleavage reaction with light irradiation. In this case the quantum yield for this reaction attained very high value in the presence of sacrificial donors.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：ケージド化合物 光分解 電子移動 励起状態
重項状態

増感剤 生理活性物質

三

1. 研究開始当初の背景

生命現象解明のツールとしてケージド化合物は重要な位置を占めている。この場合、ケージング基を高性能化することにより、細胞への光照射強度が低く抑えられ、使用濃度も低く抑えられる。その結果、ケージド化合物をより多くの研究者が使えるようになり、細胞機能解明の研究進展につながる。従って化合物の高性能化研究は必須である。しかし、従来の原理で作動するケージド化合物では、今後急速に高性能化が進む光学機器類の性能を、十分に活かさない可能性がある。例えば2光子励起法専用のケージド化合物の開発が急務となることは明白であるが、現時点では優れた2光子対応ケージド化合物はほとんど報告されていない。そこで申請者は、高性能の2光子励起法対応型ケージング基を開発することを本研究の目的とした。2光子励起対応型ものは、従来の1光子励起法でも優れた性能を発揮することが期待された。同時に、医学・生命科学関連の研究者と強く連携し、開発する化合物の有用性を証明するとともに、最終的にケージド化合物技術を、蛍光イメージングと並ぶ、基盤技術の一つへと発展させることの必要性を痛感していた。

2. 研究の目的

ケージド化合物は、収縮・発生・分化・増殖・分泌・学習・記憶など、細胞のあらゆる機能を制御する活性物質を、光照射で自在に放出させるための分子である。本研究を通じて申請者らは、ケージド化合物技術を、生命科学における細胞イメージング技術に並ぶ、基盤技術へと発展させる。そのために先ず、高性能なケージド化合物をつくりだし、次に生命科学/脳科学研究において高い実用性があることを明らかにする。高い性能を出すために、光誘起電子移動を利用した、今までとは異なる原理で機能するケージング基(ケージド化合物の色素部位)の開発を行う。これにより、

利用できる色素の種類が飛躍的に増大し、性能面でも従来の十倍以上の感度をもつケージド化合物開発が可能となる。

3. 研究の方法

新規ケージド化合物の合成と基礎的データの取得を検討するため、分子設計として以下の3つの部位を連結させることにした。1) 光吸収+電子ドナー部位、2) 電子アクセプター+結合解裂反応部位、3) シグナル物質+「光吸収+ドナー」部位の構造は既報の2光子吸収色素を改良したものである。原料のカルバゾール誘導体からドナー部位を合成し、4-ピリジンメタノールを原料としたアクセプター部位(すでに合成済)とアルキル鎖で連結させ、目的化合物を合成する。多段階合成であるが、個々の反応自体は、既知で比較的容易な反応である。

4. 研究成果

グルタミン酸を光反応により放出するケージド化合物の高性能化をめざして研究を行った。各種の色素や芳香族系を光吸収部位に用いて、それらの部位とピリジニウム部位をメチレン鎖で連結し、さらに、ピリジニウム部位にグルタミン酸誘導体やそのモデルとして酢酸誘導体を置換した化合物を合成した。その結果、光照射により電子移動を経由して酢酸の放出が起こった。しかもその量子収率は、犠牲ドナーの存在で極めて高い値を達成した。すなわち、光誘起電子移動反応を起こし酢酸を放出するケージド化合物(Figure 2B)として、分解反応部の色素をピリジニウム塩に固定し、光吸収部の色素(ピレン、ベンゾフェノン、キサントンなど)を変化させた、6つの化合物を設計・合成し、光化学的性質を調べた。その結果、ピレン(PPy-Ac)、ベンゾフェノン(BpPy-Ac)、キサントン(XaPy-Ac)を増感剤とした3つの化合物において、光照射により、酢酸を放出

することが確認できた。

光吸収特性に関して、吸収スペクトルから、PPy-Ac、XaPy-Ac は細胞へのダメージが比較的少ない 350 nm 以上の長波長領域に吸収帯を持つため、その範囲での光励起が可能であることが分かった。光分解反応性については、PPy-Ac、BpPy-Ac、XaPy-Ac の中でも特に、電子移動の際に三重項励起状態を経由すると考えられる BpPy-Ac、XaPy-Ac において、MeOH 中における分解量子収率を向上させることができた。これは、三重項励起状態を経由させることで、分解反応と競争過程にある逆電子移動を抑制することが可能となったためと考えられる。また、DMA を添加した MeOH 溶液中では、DMA が、電子移動後に生成する光吸収部位のラジカルカチオンに電子を供与することで、電荷分離状態の寿命を長寿命化させ、逆電子移動を抑制することができるため、3 種の化合物において分解量子収率が約 7 倍程度向上することが分かった。HEPES 緩衝液中でも、HEPES が犠牲還元剤として働くことができるため、分解量子収率が増大する結果が得られた。特に XaPy-Ac の光分解量子収率は 0.65 となり、これまでに報告されてきたケージド化合物の中でもかなり高い値を示したため、その有用性が示された。このように、今までにほとんど報告例が無かった、光誘起電子移動反応を利用したケージド化合物に関する研究を行い、高い分解量子収率で生理活性物質を放出しうる化合物を見出した。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

1. Red/Near-Infrared Luminescence Tuning of Group-14 Element Complexes of Dipyrrins Based on a Central Atom, M. Yamamura, M. Albrecht,

M. Albrecht, Y. Nishimura, T. Arai and T.

Nabeshima, *Inorg. Chem.* 53, 1355-1360 (2014).

査読有 DOI: 10.1021/ic402116j

2. Evaluation of Dialkylaminofluorene-Based Hemicyanine Dyes for Second Harmonic Generation Imaging by the Direct Comparison Approach, M. Nuriya, A. Momotake, Y. Kimura, M. Yasui, H. Kasai and T. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 86, 1190-1192 (2013). 査読有

Doi:10.1246/bcsj.20130094

3. Singlet Oxygen Generating Activity of an Electron Donor-Connecting Porphyrin Photosensitizer Can Be Controlled by DNA, K. Hirakawa, Y. Nishimura, T. Arai and S. Okazaki, *J. Phys. Chem. B*, 117, 13490-13496 (2013). 査読有 DOI: 10.1021/jp300142e

4. Photochemical Characteristics of Amphiphilic Stilbene Dendrimers Induced by Aggregate Formation at Very Low Concentration, K.

Kataoka and T. Arai, *Chem. Lett.* 42, 536-537 (2013). 査読有 DOI:10.1246/cl.130098

5. Photosensitized protein damage by dimethoxyphosphorus(V) tetraphenylporphyrin, K. Hirakawa, N. Fukunaga, Y. Nishimura, T. Arai and S. Okazaki, *Bioorg Med Chem Lett.* 23, 2704-2707 (2013). 査読有

Doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.081

6. Photochemistry of arylacetylenyl-substituted stilbenes, M. Suzuki, A. Momotake, Y. Kanna, Y. Nishimura, K. Hirota, K. Morihashi and T. Arai, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 252, 203-210 (2013). 査読有

Doi.org/10.1016/j.jphotochem.2012.11.019

7. Hydrogen Bonding Induced Highly Selective Isomerization of an Olefin Having Heteroaromatic Rings, T. Kobayashi and T. Arai, *Heterocycles*, 86, 1129-1134 (2012). 査読有 ISSN: 0385-5414

8. Fluorescence Turn-On Sensing of Anions Based on Disassembly Process of

Urea-Functionalized

Poly(phenylenebutadiynylene) Aggregates, R. Sakai, A. Nagai, Y. Tago, S. Sato, Y. Nishimura, T. Arai, T. Satoh and T. Kakuchi, *Macromolecules*, 45, 4122-4127 (2012). 査読有 DOI:10.1021/ma300481j

9. Kinetic analysis of photoinduced reactions in hydrogen-bonded complexes of anthracene-urea with anions, H. Masai, S. Ikedu, Y. Nishimura and T. Arai, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 250, 1-5 (2012). 査読有

[Doi.org/10.1016/j.jphotochem.2012.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2012.09.011)

10. Self-assembly of poly(glutamate) dendrimer: solvent-dependent expression of molecular chirality and [2+2] photocrosslinking reaction, M. Ikeda, A. Momotake, Y. Kanna, K. Shimotori and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 11, 1524-1527 (2012). 査読有 DOI: 10.1039/C2PP25221J

11. Photoisomerization and energy transfer in naphthalene-terminated stilbene dendrimers, S. Nakazato, T. Takizawa and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 11, 885-888 (2012). 表紙に採用 査読有 DOI: 10.1039/C2PP05328D

12. 2-(*N*-Acyl-*N*-carboxymethylamino)-1-nitrodibenzo[*b,d*]thiophene: A new class of caging group for environmental selective photorelease of carboxylic acid, Y. Tanaka, A. Momotake and T. Arai, *Chem. Lett.* 41, 642-643 (2012). 査読有 DOI:10.1246/cl.2012.642

13. Polarity-dependent photophysical properties of hemicyanine dyes and their application in 2-photon microscopy biological imaging. Y. Kimura, A. Momotake, N. Takahashi, H. Kasai and T. Arai, *Chem. Lett.*, 41, 528-530 (2012). 査読有 DOI:10.1246/cl.2012.528

14. Control of photoisomerization in water-soluble stilbene dendrimers by conformation of dendrons: How water-soluble dendrimer molecules are dissolved in water, T.

Takizawa and T. Arai, *Chem. Lett.*, 41, 415-417 (2012). 査読有 DOI:10.1246/cl/2012.415

15. Environmental polarity estimation in living cells by use of quinoxaline-based full-colored solvatochromic fluorophore PQX and its derivatives, K. Kudo, A. Momotake, J. K. Tanaka, Y. Miwa and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 11, 674-678 (2012). 査読有 DOI: 10.1039/C2PP05337C

16. Dynamics of singlet oxygen generation by DNA-binding photosensitizers, *J. Phys. Chem. B*, K. Hirakawa, T. Hirano, Y. Nishimura, T. Arai and Y. Nosaka, *J. Phys. Chem. B* 2012, 116, 3037-3044. 査読有 DOI: 10.1021/jp300142e

17. *N*-Acyl-*N*-carboxymethyl-2-nitroaniline and its analogues: a new class of water-soluble photolabile precursor of carboxylic acids, T. Honda, A. Momotake and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 11, 493-496 (2012). 査読有 DOI: 10.1039/C2PP05322E

18. Extremely efficient photoisomerization of water-soluble diphenylbutadiene dendrimers, Y. Miura, A. Momotake, Y. Kanna, Y. Nishimura, and T. Arai, *Dyes & Pigments*, 92, 802-806 (2012). 査読有 Doi:10.1016/j.dyepig.2011.05.002

19. Remote Controlled Intramolecular Exciplex Formation and Enhanced Photoisomerization in Stilbene-cored Poly(benzyl ether) Dendrimers with Alkoxy-carbonyl Surface Functional Groups, T. Takizawa and T. Arai, *Chem. Lett.* 40, 1124-1126 (2011). 査読有 DOI:10.1246/cl.2011.1124

20. Kinetics of Hydrogen Bonding between Anthracene Urea Derivatives and Anions in the Excited State, S. Ikedu, Y. Nishimura and T. Arai, *J. Phys. Chem. A*, 115, 8227-8233 (2011). 査読有 Doi.org/10.1021/jp2022693

21. Kinetic studies of emissive guanine derivatives bearing anthracene moiety, Y.

Nishimura, K. Shimamura, Y. Ohmori, Y. Shinohara and T. Arai, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 218, 69-75 (2011). 査読有

Doi:10.1016/j.jphotochem.2010.12.005

22. Unusually efficient trans-to-cis photoisomerization of diphenylbutadiene dendrimers in water, Y. Miura, A. Momotake, Y. Kanna, Y. Nishimura and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 10, 1524-1526 (2011). 査読有

DOI: 10.1039/C1PP05212H

23. Extremely Efficient and Long Lifetime Fluorescence of cis-Stilbene Contained in a Rigid Dendrimer, M. Tabuchi, A. Momotake, Y. Kanna, Y. Nishimura and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 10, 1521-1523 (2011). 査読有

DOI: 10.1039/C1PP05126A

〔学会発表〕(計 7 件)

1) Tatsuo Arai, Dendrimer photochemistry: Photoisomerization and energy transfer, 2013 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, Seoul National University, Korea 2013. 11.24-27 (招待講演)

2) Takuya Honda・Tatsuo Arai, Control of photocleavage reaction of caged compounds by utilizing excited state intramolecular proton transfer reaction, 2013 Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, Seoul National University, Korea 2013. 11.24-27

3) Tatsuo Arai, Photoisomerization and energy transfer in stilbene dendrimers and related compounds, 8th International Dendrimer Symposium, Madrid, Spain, 2013. 6.23-27 (招待講演)

4) 本田 拓也・百武 篤也・新井 達郎, 光誘起生理活性物質放出を目指した機能性ケージド化合物の合成とその光化学, 2013年光化学討論会, 愛媛大学, 2013.9.11-13

5) 森山 晴加・百武 篤也・新井 達郎, 光誘起電子移動経路でカルボン酸を放出するケ

ージド化合物の研究, 2012年光化学討論会, 東京工業大学, 2012.9.12-14

6) 高橋 洋平・百武 篤也・新井 達郎, ニトロベンゼン骨格を活用したケージド化合物合成への展開, 2012年光化学討論会, 東京工業大学, 2012.9.12-14

7) 森山 晴加・百武 篤也・西村 賢宣・新井 達郎, 光誘起電子移動反応を利用したケージドグルタミン酸の高性能化に関する研究, □2011年光化学討論会, 宮崎市河畔コンベンションエリア, 2011.9.6-8

〔図書〕(計 1 件)

Photochromism of organic compounds undergoing isomerization around the C=C double bond and/or intramolecular hydrogen atom transfer: Small and large structural change, K. Kataoka, T. Kobayashi and T. Arai, *New Frontiers in Photochromism*, Springer, 248-271, (2013)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 光第二高調波発生化合物、光第二高調波発生色素組成物及び細胞検査方法

発明者: 塗谷 睦生、安井 正人、新井 達郎、百武 篤也、福嶋 瞬

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-1-9179

出願年月日: 2013 年 5 月 23 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.chem.tsukuba.ac.jp/arai/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

新井 達郎 (ARAI, Tatsu)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：50151139

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし