

物質科学と生命科学を切り拓く近赤外光利活用分子の創製と応用

Development and Application of Near-IR Molecules Opening a New Frontier of Material and Life Science

(日本薬学会推薦)

代表研究者	東京大学	内山 真伸	The University of Tokyo	Masanobu UCHIYAMA
共同研究者	理化学研究所	村中 厚哉	RIKEN	Atsuya MURANAKA

Sophisticated aromatic compounds that interact with light are required for various advanced technologies, including storage media, organic semiconductors, laser printers, photodynamic therapy of cancer, nonlinear optics, deodorants, and molecular imaging. This project aims to develop new synthetic methods, to extend theoretical principles, and to obtain aromatic molecules with unique functionalities suitable for next-generation technological applications.

A potential application for the unusual light-capturing ability of next-generation aromatic compounds could be in tandem solar cells. Such compounds could also be useful for cancer treatment by photodynamic therapy with light-absorbing compounds. By illuminating the tumor specifically, only cancerous cells are heated and consequently killed. As infrared light penetrates well through human tissue, photodynamic compounds that absorb strongly in this wavelength region are particularly desirable for this purpose.

Dihydroxybenzophthalocyanine with bulky aryloxy groups has been synthesized and characterized by X-ray analysis, NMR and UV-vis-NIR spectroscopy, and theoretical calculations. It is demonstrated that the dihydroxybenzophthalocyanine is the first example of an aromatic benzophthalocyanine with an 18 π -electron structure. It was found to exist as an equilibrium mixture of weakly aromatic and strongly aromatic tautomers. The aromaticity and near-IR absorption can be controlled through chemical modifications at the reactive resorcinol moiety and by varying the solvent.

研究目的

本研究は、これまで申請者らが開発してきた「複雑分子系の理論化学」「精密有機合成」「複雑分子系の分光学」を結集し、生命科学・物質科学における近赤外光を利活用するための有機化学・分子技術を確立することを目的とした。

近赤外光 (Near-IR) は、一般に 700~2000 nm の電磁波領域の光であり、その特徴の一つとしてほとんどの物質と相互作用せず、大抵の物質を透過することが挙げられる。例えば生体組織の光吸収は、主に水分子由来 (1200 nm より長波長)、タンパク質や

色素由来 (600 nm より短波長) に由来するが、それらの吸収帯と重ならない、一般に「生体の窓」と呼ばれる近赤外光領域の光は、光線力学療法などの医薬化学、3D イメージングなどの診断技術への応用が期待されている。また、太陽は様々な光を放射しているが、近赤外光は大気中の物質による吸収も少ないため、この領域の光を利活用する高効率な有機系太陽電池の研究も注目されている。一方で、有機化学は紫外・可視光の利用は得意であるのに対して、近赤外光の利用となると非常に難しいことでも知ら

れる。一つには、近赤外有機色素は HOMO-LUMO ギャップを極めて狭く設計しなければならず、一般に HOMO レベルが上がってしまうために化合物の不安定化（酸化による分解）が問題となる。天然から得られる近赤外色素には不安定なものが多いことがこれを物語っている（天然では、タンパク、糖などをうまく組み合わせることで安定化を行っている）。そこで、我々は「理論化学・合成化学・分光学」を結集して、「HOMO-LUMO ギャップを狭くする分子設計」「LUMO を安定化するための置換基選択」「近赤外光を利活用するための分子配列」などに着目しながら新奇近赤外クロモフォアの創製に挑んだ。経験と勘に頼っていた従来の合成化学的手法に加えて、積極的に量子化学計算を用いることで、特定の機能を持たせた近赤外色素を合理的に設計する独自の分子設計法の開発を目指した。

本研究では以下の2つのテーマを中心に展開したので、報告する。

① 新奇骨格に基づく近赤外クロモフォアの創製と機能創発：理論化学支援によるテーラーメイド設計を行い、化合物の安定性を損なわないように、LUMO 準位を効率的に下げることによって狭い HOMO-LUMO ギャップを持つような近赤外クロモフォアを設計・合成する。

② 共鳴・共役・芳香族の起源にせまる：これまで曖昧にとらえられてきた共鳴・共役・芳香族の定義について、理論化学、分光学、物理化学を用いて起源に迫る。

研究経過

本研究では、大環状 π 共役分子で可視光を操れる安定分子であるフタロシアニン骨格を基盤として、「置換基効果」「環拡大反応」「芳香属性の起源」などに着目しながら、「理論化学・分光学・合成化学」を結集した新たな近赤外光利活用分子の創製を行った。

① 新奇骨格に基づく近赤外クロモフォアの創製と機能創発：

1. 置換基効果 ～アズレノシアニン～

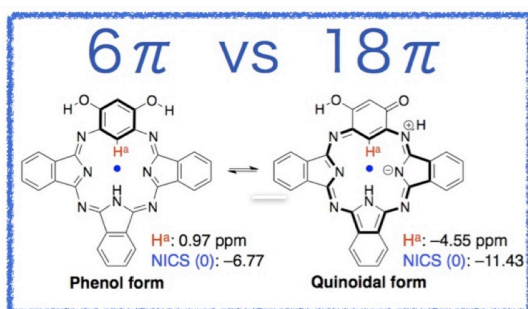
色素の吸収スペクトルを長波長化する手段として、ベンゼン環などの π 共役分子を縮環させる方法がよく用いられるが、一般にこの手法ではHOMOレベルが上昇してしまうため、化合物の不安定化が問題となる。ここでナフタレンの構造異性体であるアズレンに着目した。アズレンは5員環、7員環が縮環した構造を持ち、それぞれが負、正に分極している。この分極を利用することでLUMOレベルを安定化することができないかと考えた。アズレン環を有するフタロシアニン類縁体“アズレノシアニン”を設計し分子軌道計算を行ったところ、予想通りにHOMOを上昇させずLUMOのみを安定化できることがわかった。精密有機合成により前駆体となるジシアノアズレンを合成し、続く環化反応により目的のアズレノシアニンを得た。得られた化合物の吸収スペクトルを測定したところ、約1200 nmから光吸収をもつ有機近赤外色素であることを見いだした。

2. 芳香属性の制御 ～ヘミポルフィラジン、ベンジフタロシアニン～

ヘミポルフィラジンは、フタロシアニンの二つの対面するピロールユニットが他の芳香族部位によって置き換わったフタロシアニン誘導体である。古くより芳香属性を示さないことが知られていたが、量子化学計算により 20π 電子構造をもつことを突き止めた。この知見をもとに、2電子酸化させることで 18π 芳香族性を有するヘミポルフィラジンが得られると考え、レゾルシノールユニットを持つヘミポルフィラジンを合成した。この化合物を酸化剤により酸化すると、クロロホルム溶液中約 850 nm に主吸収帯を観測した。酸化体は還元剤を加えることで元のヘミポルフィラジンに戻り、外部刺激（酸化還元）によって芳香属性を制御し、近赤外吸収特性がスイッチする分子であることが判明した。

さらに、フタロシアニンのピロールユニットのうち1つをレゾルシノールユニットに置き換えたベンジフタロシアニンを設計、合成した。ベンジフタ

ロシアニンは 20π 電子構造を持ち芳香族性を示さないことが報告されていたが、置換基のないベンジフタロシアニンは分子間相互作用が大きいと溶解性に乏しく詳細な分光学的解析はなされていなかった^{1,2}。レゾルシノールユニットを組み込んだ嵩高い置換基を有するベンジフタロシアニンを合成したところ、安定かつ一般の有機溶媒に易溶であり、電子的性質を解析することが可能であった。計算化学、X線構造解析、NMR 分光法等の種々の解析の結果、フタロシアニン様の 18π 芳香族性を有する初めてのベンジフタロシアニンであり、さらに芳香族性の弱いフェノール構造と芳香族性の強いキノイド構造の互変異性の混合物として存在することを明らかにした。また、反応性に富むレゾルシノール部位を有することから、炭素原子・酸素原子へ選択的な官能基導入を行うことができた。その結果、互変異性を偏らせることにも成功し、芳香族性の強さや近赤外領域の吸収波長を制御できることを示した。以上のように、フェノール-キノイド互変異性によって芳香族性の制御を可能とした。また、この互変異性はわずかな環境の変化を認識し、溶媒により近赤外領域の吸収が変化するソルバトクロミズム現象も確認された (Figure 1)。



Near-IR Solvatochromism!

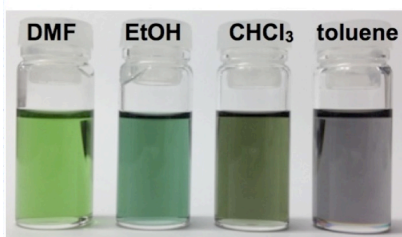


Figure 1. Aromaticity control by tautomerism
~ Dihydroxybenzophthalocyanine ~

② 共鳴・共役・芳香族の起源にせまる:

古くより、1) 環内の π 電子数 ($4N+2$ vs $4N$) を数える、2) 分子の構造 (平面性) を調べる、ことで芳香族性を議論してきた。しかしながら、ホモ/メビウス/非ベンゼン系芳香族などの特例や反芳香族性、非芳香族性などの定義が曖昧にとらえられることも少なくない。最近我々は、 π 電子数を数える方法に代わる方法として、HOMO-LUMO の軌道の節の数を数える Michl らの円モデルを用いる方法がより正確に芳香族を議論できることを提案している。

そこで本研究では、従来法である環内の p (または π) 軌道数を数える芳香族性の有無の判別法には限界があることを見だし、その代替法として理論計算を利用した分子軌道解析法を提唱した。本解析法を利用して、カーボンナノチューブの部分構造 (CPP) が、「面内芳香族」というユニークな芳香族性を有していることを明らかにし、分子物性との関係を明らかにした (Figure 2)。本法は、芳香族、反芳香族、非芳香族の迅速判定に有効であり、ホモ/メビウス/非ベンゼン系の芳香族性に広く応用可能な方法であることが判明した。今後様々な分子、状態の解析に利用可能である。

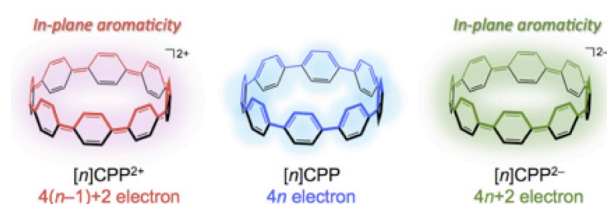


Figure 2. In-plane aromaticity

考察

本研究では、当研究室の特徴である「理論化学・計算化学」「分光学・物理化学」「合成化学・元素化学」を3つの柱として、新たな近赤外を利活用する分子を生み出すことに成功した。近赤外色素は HOMO-LUMO ギャップが極めて狭く、一般に HOMO レベルが上がってしまうために化合物の不安定化が問題となることが少なくない。本研究では、

理論化学支援によるテーラーメイド設計を行い、化合物の安定性を損なわないように、LUMO 準位を下げることによって狭い HOMO-LUMO ギャップを持つような分子を設計・合成した。本手法はこれまで勘や経験に頼ってきた合成化学に、理論計算という「予言性」を組み合わせることで、機能性芳香族化合物を効率的に生み出そうというものであり、その学術的価値や応用分野などへの波及効果は非常に大きいと考えている。

近赤外光の大きな特徴として、ほとんどの物質と相互作用せず、たいいていの物質を透過することができる。この性質を利用してバイオイメージングで生体組織の深部まで可視化したり、がんの光線力学療法に応用することが近年注目されている。一般に、有機化合物は、紫外～可視光を利活用するのは得意であるが、近赤外光を利活用できる有機分子となるとほぼ存在しない。本研究により産み出した近赤外光利活用分子は現在様々な分野での応用研究に期待が持たれており、今後明らかにしていきたい。

参考文献

1. S. Sripathongnak, N.V. Barone, A. Cetin, R. Wu, W.S. Durfee, C. J. Ziegler *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2010**, *14*, 170-177.
2. R. Costa, A. J. Schick, N. B. Paul, W. S. Durfee, C. J. Ziegler *New J. Chem.* **2011**, *35*, 794-799.

研究の発表

口頭発表

1. 鳥海尚之・村中厚哉・平野圭一・吉田健吾・内山真伸、ベンジフタロシアニンが示す近赤外領域のソルバトクロミズム、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月
2. 鳥海尚之・村中厚哉・平野圭一・吉田健吾・内山真伸、 18π 互変異性ベンジフタロシアニン：芳香属性を調整可能な機能性近赤外色素の開発、日本薬学会第 134 年会、熊本、2014 年 3 月
3. 内山真伸・村中厚哉、近赤外光を利活用する分子の設計・合成・機能・理論解析、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、福岡、2013 年 11 月

誌上発表

1. Y. Mizukoshi, *K. Mikami and *M. Uchiyama
Aryne polymerization Enabling Straightforward Synthesis of Elusive Poly(ortho-arylene)s
J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 74-77.
[Highlighted in *ACS C&EN*]
2. N. Toriumi, *A. Muranaka, E. Kayahara, S. Yamago, and *M. Uchiyama
In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study
J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 82-85.
3. Y. Nagashima, *K. Hirano, R. Takita and *M. Uchiyama
trans-Diborylation of Alkynes: Pseudo-Intramolecular Strategy Utilizing Propargylic Alcohol Unit
J. Am. Chem. Soc., **2014**, *136*, 8532-8535.
[Highlighted in *SYNFACTS*]
4. N. Toriumi, *A. Muranaka, K. Hirano, K. Yoshida, D. Hashizume and *M. Uchiyama
 18π Tautomeric Benziphthalocyanine: A Functional Near-IR Dye with Tunable Aromaticity
Angew. Chem. Int. Ed., **2014**, *53*, 7814-7818.
5. Y. Nagashima, *R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano and *M. Uchiyama
Design, Generation, and Synthetic Application of Borylzincate: Borylation of Aryl Halides and Borylzincation of Benzynes/Terminal Alkyne
J. Am. Chem. Soc., **2013**, *135*, 18730-18733.

