

3. 近赤外光を利活用する分子の創製と医薬科学への応用

内山 真伸

東京大学 大学院薬学系研究科 基礎有機化学教室

Key words : 近赤外光, 計算科学, 芳香族科学

緒言

近赤外とは、可視光線の赤色と遠赤外線の間の領域の光で、おおよそ 750–2,000 nm の電磁波である。その大きな特徴として、ほとんどの物質と相互作用せず、たいてい物質を透過でき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 (1,200 nm より長波長)、タンパク質や色素 (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。これらの技術を実現するにはいずれも、近赤外光と相互作用できる有機分子の開発が必須である。しかしながら、一般に有機分子は、エネルギーの強い紫外～可視光 (UV/Vis) を利活用するのは得意であるが、近赤外光となると敷居が高いのが現状である。一つには、近赤外有機色素は最高被占軌道 (HOMO) – 最低空軌道 (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。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」「芳香属性の起源」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。またその過程で、C1 カルボランの芳香族性と σ - π 共役、スタニルリチウムの新反応の開発を達成したので合わせて報告する。

方法、結果および考察

1. 芳香属性の制御 ～ベンジフタロシアニン～

フタロシアニンの1つのイソインドリンユニットをベンゼン環で置換した化合物はベンジフタロシアニンと総称される。酸化型と還元型の2種類の構造が提唱されているが、研究例に乏しく、芳香族性を含め電子的性質は解明されていなかった (図1上)。そこで我々は、ベンジフタロシアニンの電子的性質、特に芳香族性の解明を目指し、研究に着手した。

1) 互変異性による芳香族性・近赤外光吸収特性の制御

ベンゼン環上にヒドロキシ基を2つ有するベンジフタロシアニンをデザインした (図1下)。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 (図2)。

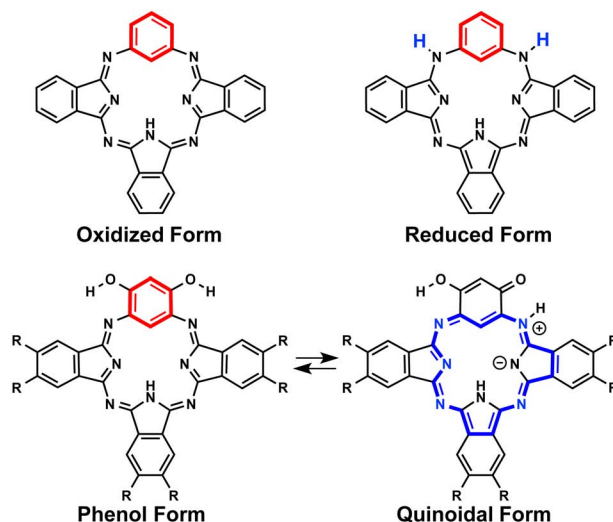


図1. ベンジフタロシアニンの酸化型・還元型（上）、互変異性（下）

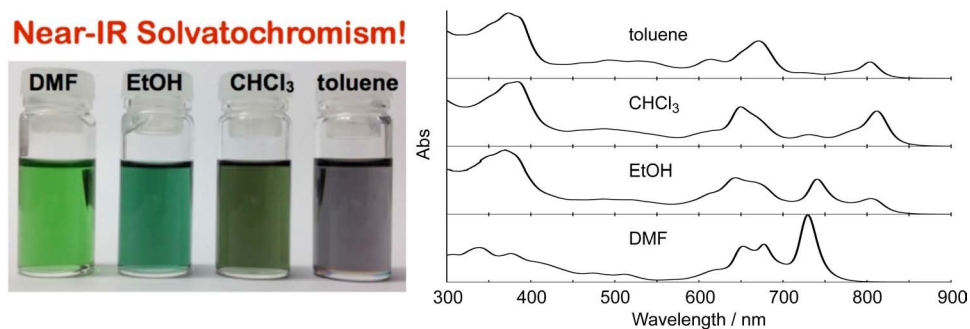


図2. フェノール-キノイド互変異性によるソルバトクロミズム現象

2) 軌道対称性の低下に基づく近赤外色素の創製

酸化型構造のベンジフタロシアニンを接触水素還元したところ、定量的に還元型構造のベンジフタロシアニンが得られた（図3）。解析の結果、この化合物は 20π 電子構造に由来する弱い反芳香族性を有する一方で、近赤外領域に強い吸収帯を持つことが明らかとなった。一般に反芳香族化合物は芳香族化合物と比較して HOMO-LUMO ギャップが小さく、近赤外光を吸収するもののその強度は非常に弱い（禁制遷移）ことが知られている。我々は分子軌道解析を行い、軌道対称性の低下によって 20π 反芳香族ベンジフタロシアニンの HOMO-LUMO 遷移が許容になっていることを明らかにした。このような対称性の低下が反芳香族性の近赤外色素を創製する方法論となることを示した。

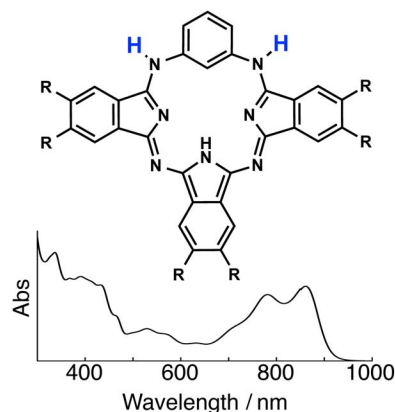


図3. 還元型構造のベンジフタロシアニン

2. 面内芳香族性の解明 ～シクロパラフェニレン (CPP) ジカチオン～

シクロパラフェニレン (CPP) はカーボンナノチューブの部分構造として知られる環状の分子であり、近年盛んに研究されている。CPP は意外にもジカチオン状態で比較的安定に単離でき、近赤外領域に強い吸収を示すことが報告されていた。我々はこの CPP ジカチオンおよびジアニオンの電子的性質が面内芳香族性 (in-plane aromaticity) というユニークな性質に由来することを分子軌道解析によって解明した (図4)。通常の芳香族性は平面分子骨格に対して垂直に並んだ π 電子系により発現するのに対し、面内芳香族性は環平面と平行に並んだ p 軌道の相互作用により成り立つ芳香族性である。CPP ジカチオンは面内芳香族性を有する非常に希な分子であり、中性種と大きく異なる物性の起源を明らかにすることができた。

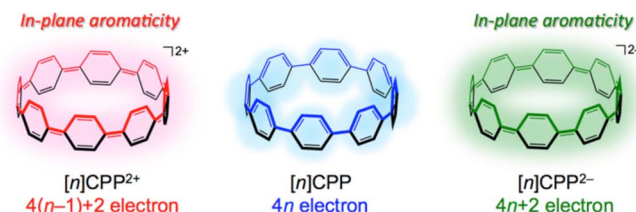


図4. 面内芳香族性

3. C1 カルボランの芳香族性と σ - π 共役¹⁾

C1 カルボラン (monocarba-closo-dodecaborate, $[\text{CHB}_{11}\text{H}_{11}]^-$) は、1 個の炭素と 11 個のホウ素からなる高い対称性・剛直性を有するアニオン性分子である。炭素原子を 2 個含む電的に中性な C2 カルボラン ($\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$) については古くから広く研究が行われてきたが、C1 カルボランについてはその修飾化反応が乏しいことから、材料科学などへの応用例は極めて限られていた。そこで、我々は炭素頂点クロスカップリングを利用した C1 カルボランの修飾化反応の開発を行い、有機化学・物理化学・分光学・理論化学を結集してカルボランの電子的・軌道論的特性を精査した。

12 位ホウ素頂点における求電子的ヨウ素化反応の速度を測定した結果、芳香環上の置換基によって、12 位ホウ素頂点でのヨウ素化反応の速度が変化することを見いだした。さらに、この電子的効果の詳細を明らかにすべく、理論計算を行った。本ヨウ素化反応は芳香族求電子置換反応と類似の反応機構で進行し、その反応活性化エネルギーは置換基に依存することが判明した。「アニオン分子」である C1 カルボランは、 σ 軌道しか存在しないにもかかわらず、ベンゼンの π 軌道と相互作用可能なほどに上位被占軌道が不安定化しており、結果として σ - π 共役様の強い軌道相互作用が見られた。

以上のように、カルボランの σ 軌道と芳香環 π 軌道との電子的な相互作用について実験と理論の両面から詳細に検討を行った結果、 σ 軌道しか持たない C1 カルボランと π 芳香環との間に“ σ - π 共役”様の強い軌道相互作用が生じることを見いだした (図 5)。



図 5. C1 カルボランの芳香族性と σ - π 共役

4. スタニルリチウムの新反応の開発と有機合成への応用²⁾

有機スズ化合物は C-C 結合形成反応の一つである Stille カップリング反応の基質として用いられ、医薬品や材料など幅広い分野で利用されている。しかしながら、有機スズ化合物の合成において求核剤として用いられるスタニルリチウムの調製が低収率かつ有毒な副生成物を生じることが問題となっていた。それに対して、本研究では、安価なナフタレンを触媒量 (5~10 %) 用いることで 100 % のスズ転化効率を達成した。さらに、本手法から得られるスタニルリチウムは非常に高い安定性を有し、室温で長期間に渡って保存が可能であった。本研究成果の一部は *J. Am. Chem. Soc.* 誌に掲載され²⁾、SYNFORM 誌や Chem-Station などの学術誌/メディアで紹介された。

文 献

- 1) Otsuka M, Takita R, Kanazawa J, Miyamoto K, Muranaka A, Uchiyama M. Conjugation between sigma- and pi-Aromaticity in 1-C-Arylated Monocarba-closo-dodecaborate Anions. *J Am Chem Soc.* 2015;137:15082-5. doi: 10.1021/jacs.5b10321.
- 2) Wang D Y, Wang C, Uchiyama M. Stannyl-Lithium: A Facile and Efficient Synthesis Facilitating Further Applications. *J Am Chem Soc.* 2015;137:10488-91. doi: 10.1021/jacs.5b06587