

93. 近赤外光に応答する金属芳香族分子の創製と応用

鳥海 尚之

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, 芳香族性, 遷移金属, フタロシアニン, 酸化還元

緒言

紫外・可視領域と赤外領域の間に位置する 700–2000 nm の領域の光は近赤外光と呼ばれ、さまざまな分野で近年注目を集めている [1]。その特徴として、物質・生体透過性が高いことや、紫外・可視光と比較してエネルギーが弱く、生体に低侵襲性であることが挙げられる。これらの利点から近赤外光は、癌の光線力学療法や生体イメージングといった、疾病の予防や治療に資する生命科学分野で応用されている。近赤外光を吸収・放出する有機色素の開発研究は盛んに行われているが、一般に近赤外色素は狭い HOMO-LUMO ギャップを実現しなければならないため安定性に乏しく、近赤外光を効率的に利用できる安定な有機分子は未だ少ない。とりわけ、選択的な分子イメージングなどへの応用を志向した、外部環境に応答して光特性をスイッチング可能な機能性近赤外色素の開発が必要とされている。

このような背景のもと我々の研究グループでは、安定な機能性近赤外色素を創製するべく、ベンゼンに代表される有機化学の根本的な概念である「芳香族」分子に着目している。ポルフィリンやフタロシアニンに代表される、ヒュッケル則を満たす平面環状の 18π 電子系芳香族分子 (ポルフィリノイド) は、可視光を強く吸収・放出することが知られ、国内外問わず有機色素としてさまざまな分野に応用されている [2–3]。これらの分子は強い芳香族性により非常に安定であることが知られており、さらに周辺置換基や中心金属をチューニングすることで近赤外領域まで吸収・発光波長を伸ばすことが可能である。我々はこれまで、新たな近赤外色素骨格を創製することにより、生体イメージング等の応用研究に取り組んできた [4–6]。

その一方で上述した大環状芳香族分子は、光特性の ON/OFF スwitching 機能性を付与するのが難しいという欠点がある。これは芳香族骨格が剛直かつ安定であり、外部刺激による化学反応で π 共役系の長さを調節し波長制御を行うのが困難なためである。したがって、安定な近赤外色素骨格として有力な大環状芳香族分子にスイッチング機能性を付与するべく、芳香族性・ π 共役系を柔軟に制御できるような新たな金属-芳香族分子系の創出が求められている。

そこで本研究では、芳香族・非芳香族・反芳香族を適切に制御可能な分子骨格として、ベンゼンユニットをポルフィリノイドに組み込んだベンジテトラアザポルフィリンおよびベンジフタロシアニンを開発した [7–8]。ベンジテトラアザポルフィリンは酸化還元により 18π 非芳香族構造と 20π 反芳香族構造をスイッチング可能な近赤外色素分子であることを明らかにした [7]。また、 20π 反芳香族ベンジフタロシアニンは、ベンゼンユニット上の置換基効果と中心金属の効果により、第二近赤外領域 (NIR-II: 1000–1500 nm) まで吸収波長を延長させることができた [8]。

方法

1. 酸化還元活性な近赤外ベンジテトラアザポルフィリンの合成と評価

ベンジテトラアザポルフィリンを縮合反応により合成した。得られた分子の電子的性質、特に芳香族性および近赤外光特性を理論と実験の両面から評価するとともに、酸化還元に対する反応性を検討した。

2. 第二近赤外領域を利活用できるパラジウムベンジフタロシアニンの合成と評価

種々の 20π 反芳香族ベンジフタロシアニンを、 18π 芳香族ベンジフタロシアニンを還元することにより合成した。得られた分子の電子的性質、特に近赤外光特性を理論と実験の両面から評価した。

結果および考察

1. 酸化還元に関与する近赤外ベンジテトラアザポルフィリンの合成と評価 (図1)

1,3-フェニレンジアミンと 2,5-ジイミノピロールの縮合により 20π 還元型構造を有するベンジテトラアザポルフィリン **1** を合成した。**1** に対して、ベンジキノンや *N*-ブロモスクシンイミドなどの種々の酸化剤を作用させることで 18π 酸化型構造のベンジテトラアザポルフィリン **2** に変換することが可能であった。還元体 **1** と酸化体 **2** の構造は単結晶 X 線構造解析により明らかにすることができ、還元体 **1** ではメソ位窒素原子に水素原子が結合していることを確認した。NMR 解析と吸収スペクトル測定から、**2** は 18π 芳香族性が弱く近赤外光をほとんど吸収しないことがわかった。一方で興味深いことに、**1** は弱い 20π 反芳香族性とともに $700\text{--}800\text{ nm}$ の近赤外領域に比較的強い光吸収を示した。これは、従来の $4n\pi$ 電子反芳香族ポルフィリノイドの近赤外吸収が弱いこととは対照的な結果である。理論計算による解析から、ベンゼンユニットの導入によるポルフィリン骨格の対称性の低下によって、**1** の HOMO-LUMO 遷移が許容となっていることが示唆された。さらに、アミンなどの穏やかな還元剤を用いて室温下 **2** を **1** に変換することに成功した。以上により、ベンジテトラアザポルフィリンが $18\pi/20\pi$ 酸化還元スイッチングの可能な機能性近赤外色素であることを明らかにした [7]。生体内ではガン細胞などで還元的環境になっていることが知られており、今後ベンジテトラアザポルフィリンを用いた生体イメージングへの応用が期待される。

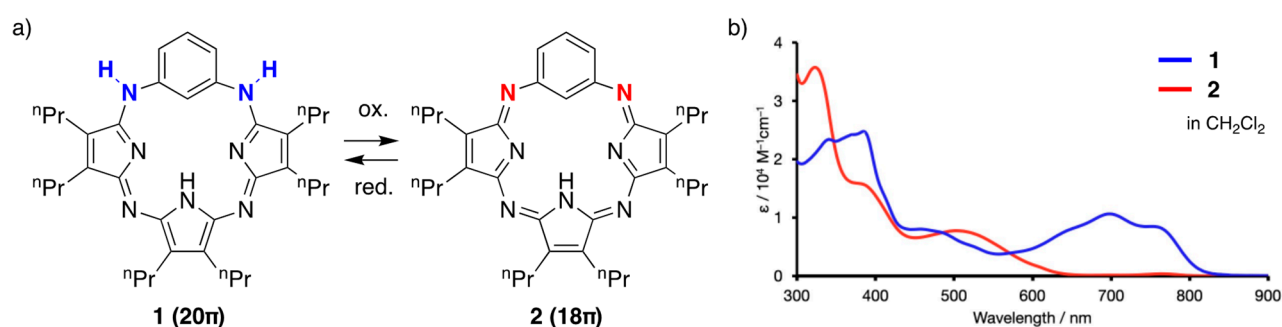


図1. ベンジテトラアザポルフィリン **1**, **2** の構造および物性

- a) ベンジテトラアザポルフィリン還元体 **1** および酸化体 **2** の構造。
b) 紫外可視近赤外吸収スペクトル。

2. 第二近赤外領域を利活用できるパラジウムベンジフタロシアニンの合成と評価 (図2)

ベンジテトラアザポルフィリンからさらなる近赤外光吸収の長波長化を志向し、より π 共役系が拡張したベンジフタロシアニン骨格に着目した [4]。理論計算を用いて吸収波長の予測を行ったところ、ベンゼンユニット上にヒドロキシル基を導入すること、および環中心にパラジウム原子を導入することにより、HOMO-LUMO ギャップが狭まり近赤外領域の吸収波長が長波長化することが示唆された。そこで、 18π 酸化型構造のベンジフタロシアニンをパラジウム/炭素触媒を用いて接触水素還元することにより、 20π 還元型構造のベンジフタロシアニン **3-6** を合成した。これらの分子 **3-6** は、ベンジテトラアザポルフィリン **1** と同様に弱い 20π 反芳香族性を有することが NMR 解析および理論計算から示唆された。吸収スペクトルの測定を行ったところ、ヒドロキシル基の導入、パラジウム原子の導入どちらも近赤外光吸収の長波長化を引き起こすことが判明し、ジヒドロシパラジウムベンジフタロシアニン **6** では双方の効果を組み合わせさせて $900\text{--}1100\text{ nm}$ の領域まで近赤外光吸収

が伸長することが明らかになった [8]。近赤外光の中でも NIR-II 領域の光は特に生体透過性が高いことから、このように反芳香族性を利用するというアプローチが NIR-II 領域の近赤外色素を創製する上での新たな設計指針となると期待している。

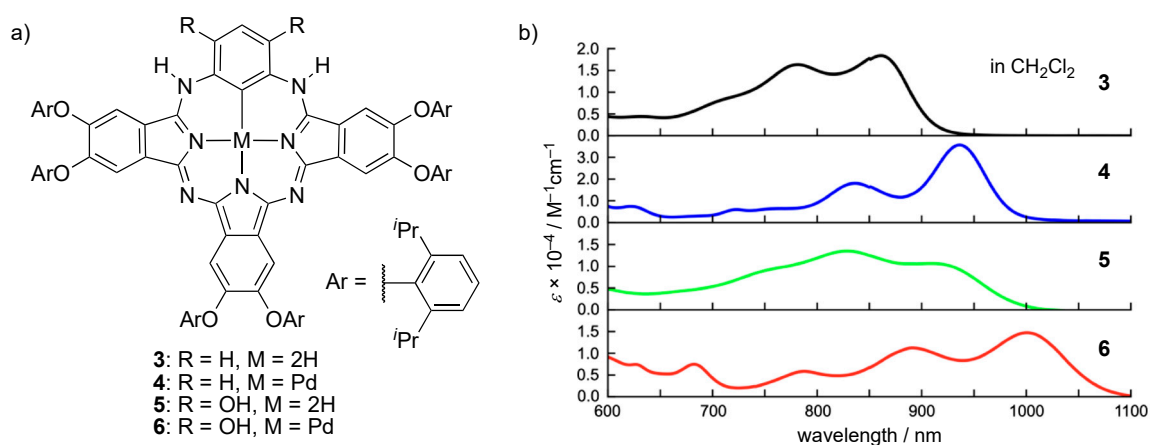


図2. ベンジフタロシアニン **3, 4, 5, 6** の構造および物性

- a) ベンジフタロシアニン還元体 **3, 4, 5, 6** の構造。
 b) 可視近赤外吸収スペクトル。

共同研究者・謝辞

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科の内山真伸教授、理化学研究所の村中厚哉専任研究員と共同で行ったものであり、ここに深く感謝いたします。また、本研究成果は当研究グループ所属の学生諸氏のたゆまぬ努力によって得られたものであり、厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Qian G, Wang Z Y. Near-infrared organic compounds and emerging applications. *Chem Asian J.* 2010 May 3;5(5):1006-29. PMID: 20352644 DOI: 10.1002/asia.200900596
- 2) Mitsunaga M, Ogawa M, Kosaka N, Rosenblum L T, Choyke P L, Kobayashi H. Cancer Cell-Selective In Vivo Near Infrared Photoimmunotherapy Targeting Specific Membrane Molecules. *Nat Med.* 2011 Dec; 17(12): 1685-1691. Epub 2011 Nov 6. PMID: 22057348 DOI: 10.1038/nm.2554
- 3) Gao H, Wu F, Zhao Y, Zhi X, Sun Y, Shen Z. Highly Stable Neutral Corrole Radical: Amphoteric Aromatic-Antiaromatic Switching and Efficient Photothermal Conversion. *J Am Chem Soc.* 2022 Mar 2;144(8):3458-3467. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35170957 DOI: 10.1021/jacs.1c11716
- 4) Toriumi N, Muranaka A, Hirano K, Yoshida K, Hashizume D, Uchiyama M. 18 π -Electron tautomeric benzophthalocyanine: a functional near-infrared dye with tunable aromaticity. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014 Jul 21;53(30):7814-7818. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24898757 DOI: 10.1002/anie.201404020
- 5) Toriumi N, Yanagi S, Muranaka A, Hashizume D, Uchiyama M. Effects of N-Oxidation on Heteroaromatic Macrocycles: Synthesis, Electronic Structures, Spectral Properties, and Reactivities of Tetraazaporphyrin meso-N-Oxides. *Chemistry.* 2017 Jun 16;23(34):8309-8314. Epub 2017 May 19. PMID: 28378358 DOI: 10.1002/chem.201701300

- 6) Toriumi N, Asano N, Ikeno T, Muranaka A, Hanaoka K, Urano Y, Uchiyama M. Design of Photostable, Activatable Near-Infrared Photoacoustic Probes Using Tautomeric Benzipthalocyanine as a Platform. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019 Jul 21;53(30):7814-7818. Epub 2019 May 2. PMID: 30957388 DOI: 10.1002/anie.201903303
- 7) Yanagi S, Matsumoto A, Toriumi N, Tanaka Y, Miyamoto K, Muranaka A, Uchiyama M. A Switchable Near-Infrared-Absorbing Dye Based on Redox-Bistable Benzitetraazaporphyrin. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2023 Mar 6;62(11):e202218358. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36670047 DOI: 10.1002/anie.202218358
- 8) Yanagi S, Takayama O, Toriumi N, Muranaka A, Hashizume D, Uchiyama M. 20 π -Electron Antiaromatic Benzipthalocyanines with Absorption Reaching the Near-Infrared-II Region. *Chemistry.* 2024 Mar 15:e202400401. Online ahead of print. PMID: 38488227 DOI: 10.1002/chem.202400401