

量子化学計算に基づく近赤外蛍光色素の戦略的創製と分子機能開拓

原田 芽生

(医療生命薬学研究ユニット)

【目的】近赤外光 (Near-Infrared; NIR) は 700–2000 nm の波長を有し、生体内のヘモグロビンや水分子による吸収・散乱の影響が小さいことから生体透過性が高い光として医薬学分野での応用が期待されている。特に本波長域の光を吸収し、光音響効果や一重項酸素産生などのイメージング・治療機能を発現する機能性近赤外色素と組み合わせることで、非侵襲的な体内のイメージングや治療が可能となる。しかし、この領域に強い吸収をもち、同時に優れた安定性、溶解性を示す有機分子を開発できた例は極めて少なく、新規分子の創製や物性の改良には経験に基づく試行錯誤が不可欠である。そこで本研究では、当研究室で開発した新規近赤外蛍光色素を対象として実験に加え量子化学計算を用いた網羅的な構造探索を行い、構造修飾および元素置換による吸収・蛍光波長の長波長化を試みた。

【方法・結果・考察】近年、我々はアミノベンゾピラノキサンテン色素 (ABPX) における物性探索の過程で、新規近赤外色素“ポリメチン内包型ローダミン色素 (Polymethine-embedded Rhodamine Fluorophore: PeR)”を発見し、開発した。物性調査の結果、PeR は長波長領域に高いモル吸光係数の吸収を ($\lambda_{\text{abs}} = 678 \text{ nm}$ 、 $\epsilon = 88000$)、近赤外領域に高い蛍光量子収率の蛍光 ($\lambda_{\text{fl}} = 723 \text{ nm}$ 、 $\phi_{\text{fl}} = 38\%$) を示す発光効率が良い近赤外蛍光色素であることがわかった。加えて PeR は高極性溶媒に対する溶解性が高く、従来の近赤外蛍光色素に比べ高い安定性を有していたことから、生体イメージングや治療への応用可能性が高い近赤外色素となることが期待できた。

そこで、PeR の構造を基盤とし網羅的に置換基を導入した種々の構造に対して量子化学計算を行い、吸収波長を予測した。計算の結果、本色素は特に 1) アミン部位の置換 2) キサンテン環 8 位への置換基導入、3) 架橋酸素原子の元素置換 により吸収が長波長化することが予測された (図 1)。

1) アミン部位の置換

Mayr の置換基定数^[1]に従いアミン部位の異なる 7 種の PeR 構造に対して TD-DFT 計算を行い、置換基定数と HOMO-LUMO ギャップの関係性を調査した。その結果、アミン部位の電子供与性が上がるほど HOMO-LUMO ギャップは低下し、吸収が長波長化することが予測された。これら 7 種の置換基のうち合成が容易な 4 種の誘導体 (**2b–2d**) をそれぞれ合成し、光物性の調査を行った。ジクロロメタン中での吸収スペクトルを測定した結果、いずれの化合物も長波長領域に高いモル吸光係数を有する吸収を示し、その吸収波長は、予想通りアミン部位の電子供与性が大きくなるほど長波長化した。これらの誘導体間で最も大きい電子供与性をもつ **2e** は 703 nm と近赤外領域に吸収を示した。さらに蛍光スペクトルを測定したところ、いずれの化合物でも近赤外領域に蛍光を有しており、電

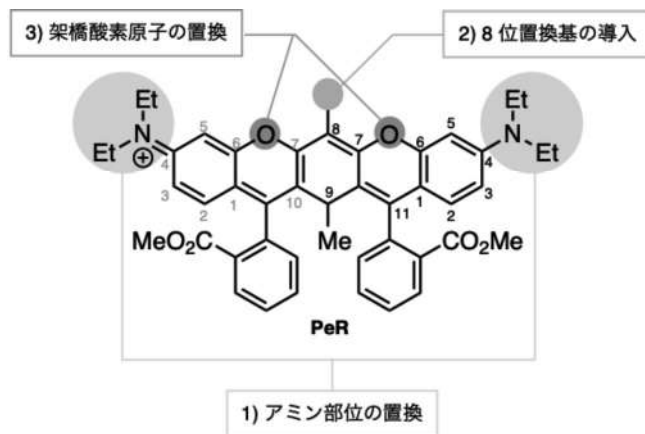


図 1. PeR の構造と長波長化戦略

子供与性が大きくなるほど蛍光は長波長化した。加えて蛍光量子収率も、20% と高い値を示した。以上の結果から、アミン部位を電子供与性が高い置換基に変更する戦略は、PeR の優れた光物性を大きく損なわず吸収・蛍光波長を長波長化できる戦略であることが明らかとなった^[2]。

2) キサンテン環 8 位への置換基導入

図 1 におけるキサンテン環の 2、3、5、8 位に弱い電子供与性置換基である Me 基を導入した構造に対して TD-DFT 計算を行い、吸収波長の予測を行った。計算の結果、これらの位置の中で 8 位に Me 基を導入した際最も大きな吸収の長波長シフトが見られた。分子軌道より、PeR の 8 位は HOMO と LUMO の軌道分布が大きく異なることから置換基の電子的影響を受けやすいと考え、合成が容易な置換基を有する PeR を 3 種設計し、TD-DFT 計算により吸収波長を予測した (3a–3c) (図 3)。その結果、8 位に Cl を有する 3b において最も吸収が長波長化した。そこで実際に 3b を合成し、吸収・蛍光スペクトルを測定したところ、3b はジクロロメタン中で 708 nm、770 nm の近赤外領域にそれぞれ吸収と蛍光を示した。加えてその蛍光量子収率も 30% と高い値を示した。3b の HOMO、LUMO エネルギーを解析したところ、3b の HOMO エネルギーは 2b と大きく変わらなかった一方で、LUMO のエネルギーが大きく低下していた。以上の結果より、キサンテン環 8 位への置換基導入は PeR を長波長化できる有用な手法であることが明らかとなった。

3) 架橋酸素原子の元素置換

PeR におけるキサンテン骨格の周辺部位に種々の置換基を導入する戦略は、吸収・蛍光を長波長化させるものの、劇的な長波長シフトを実現させることは困難であった。そこでキサンテン骨格を形成する原子について元素置換を行うことで、長波長化を試みた。キサンテン環の架橋酸素原子を炭素およびケイ素に置き換えた PeR をモデルとし TD-DDT 計算により吸収波長の予測を試みたところ、HOMO-LUMO ギャップが大きく減少し炭素置換体では 800 nm、ケイ素置換体では 900 nm 周辺に吸収をもつことが予測された。そこで合成前駆体である ABPX のキサンテン環内部の酸素原子をケイ素に置き換えたケイ素置換縮合型ローダミン色素 (ABSiX) の合成に取り組んだ。当日は、現在想定している 2 通りの合成経路と、各経路における中間体の合成について発表する。

【参考文献】

- [1] Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512.
 [2] Harada, M.; Kutsuna, M.; Kitamura, T.; Usui, Y.; Ujiki, M.; Nakamura, Y.; Obata, T.; Tanioka, M.; Uchiyama, M.; Sawada, D.; Kamino, S. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301969.

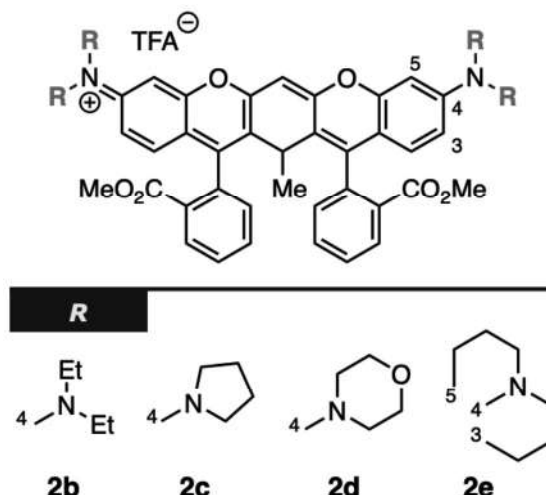


図 2. 2b–2e の構造

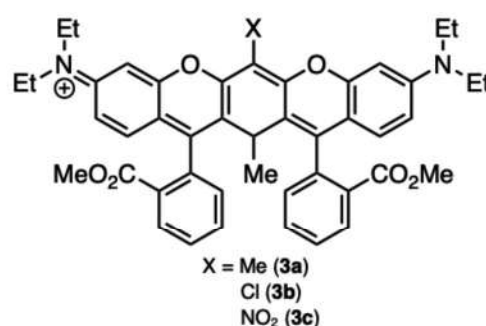


図 3. 3a–3c の構造