

配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2024年4月23日

報道機関 各位

In-silico 探索を使って近赤外蛍光分子を開発 ～コンピュータによる網羅的自動探索手法の開発に成功～

【本研究のポイント】

- ・分子構造ジェネレータ^{注1)}をもとにした in-silico スクリーニング^{注2)}により、発光分子を探索する手法を開発した。
- ・多環芳香族炭化水素骨格にホウ素をドーピング^{注3)}し、チオフェンを縮環させるという分子設計をもとに、考えられるすべての構造(～2500 個)を生成させ、すべての構造に対して量子化学計算を行うことで、近赤外^{注4)}領域で発光する分子の探索を行った。
- ・この探索をもとに選出した候補分子を実際に合成し、それが近赤外領域で強い発光を有することを示し、この手法の有用性を実証した。

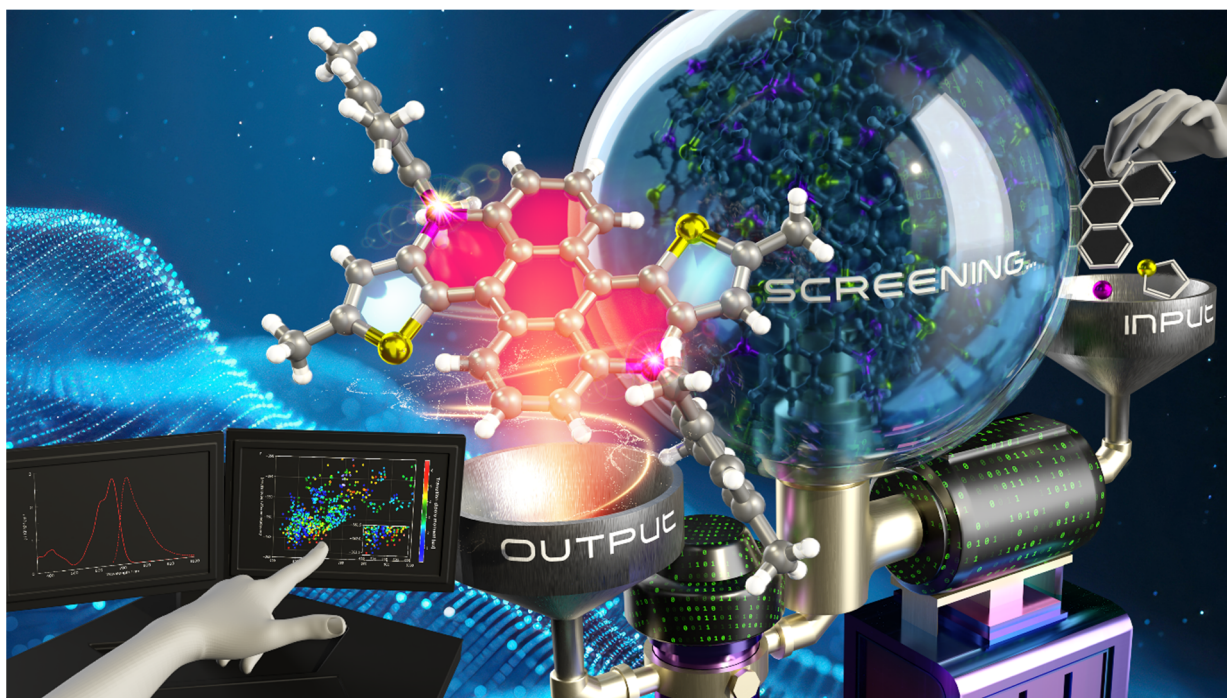
【研究概要】

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM^{※1)}・学際統合物質科学研究機構(IRCCS^{※2)}の山口 茂弘 教授、柳井 毅 教授、藤本 和宏 特任准教授らの研究グループは、量子化学計算をもとにした in-silico スクリーニング手法を開発し、多環芳香族炭化水素(polycyclic aromatic hydrocarbon, 以下 PAH)^{注5)}骨格にホウ素をドーピングした近赤外発光分子の開発に成功しました。

近赤外領域の光は、生体組織に対する透過性が高く、また生体に対する毒性が低いことから、ヘルスケアデバイスや生細胞の蛍光イメージングへの応用に適しています。しかし、近赤外領域で強く発光する新たな分子の開発は、長波長領域になるほど励起状態から無輻射失活過程^{注6)}が速くなることから、本質的に難しい課題です。既存の分子骨格の修飾に終始するだけでなく、新たな分子骨格の探索が求められています。

本研究では、分子構造を自動的に生成させる分子構造ジェネレータを新たにプログラミングし、量子化学計算をもとにスクリーニングする探索手法の開発を行いました。この手法を、グラフェンの部分構造を切り出した PAH 骨格に、ホウ素を組み込み、ヘテロ芳香環のチオフェンを縮環させるというコンセプトをもとに実施しました。得られた候補分子の一つを実際に合成し、それが近赤外領域で高い蛍光量子収率で発光することを示し、この探索手法の有用性を実証しました。この成果は、新たな発光性分子骨格を探索し、有用な分子性機能材料を開発する基盤技術になるものと期待できます。

本研究成果は、2024年4月22日付ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition」オンライン版に掲載されました。



【研究背景と内容】

近赤外領域の光は、生体組織への透過性が高く、生体に対する毒性も低いことから、ヘルスケアデバイスを指向した有機光エレクトロニクスや、生細胞の蛍光イメージングへの応用に適しています。しかし、一般的に長波長領域になるほど励起状態からの無輻射失活過程が速くなることから、近赤外領域で強く発光する新たな分子の開発は本質的に難しい課題です。そのため、近赤外領域に発光を示すことが既に知られている分子骨格の修飾に終始するだけでなく、まったく新たな分子骨格の探索が求められています。

一方で近年、発光などの特性を有する機能性分子をコンピュータを用いて自動生成させ、膨大な化学空間の中から有用な分子を探索する in-silico スクリーニングが注目を集めています。この方法は、煩雑な合成をせずとも分子の特性を予測できる点で魅力的なアプローチですが、提案される分子は合成することが現実的に困難であったり、またこれまでに知られている部分構造の足し合わせであったりすることが多く、真に素性の良い新骨格を得るにはさらなる工夫が必要です。

研究グループは、近赤外領域での強い蛍光の獲得を目的に、グラフェンの部分構造ともみなせる PAH を基本骨格とする分子骨格の探索に取り組みました。長波長の吸収や蛍光特性を獲得する一つのアプローチとして、 π 共役を拡張することが挙げられますが、PAH 骨格を拡張した分子は、一般に溶解性が低下し、また脂溶性が高くなることから、バイオ応用を考える上でしばしば問題となります。これに対し、周期表で炭素の周辺に位置するヘテロ原子を PAH 骨格にドーピングすることで、 π 共役骨格を拡張せずとも大幅に分子の電子的特性を改変でき、長波長領域での吸収や発光特性を付与することができます(図

1)。しかし、単にヘテロ原子を導入するだけでは、分子の蛍光波長を近赤外領域にまで到達させることは困難であり、適切な PAH 骨格の最適な位置にヘテロ原子を組み込む手法の確立が必要でした。

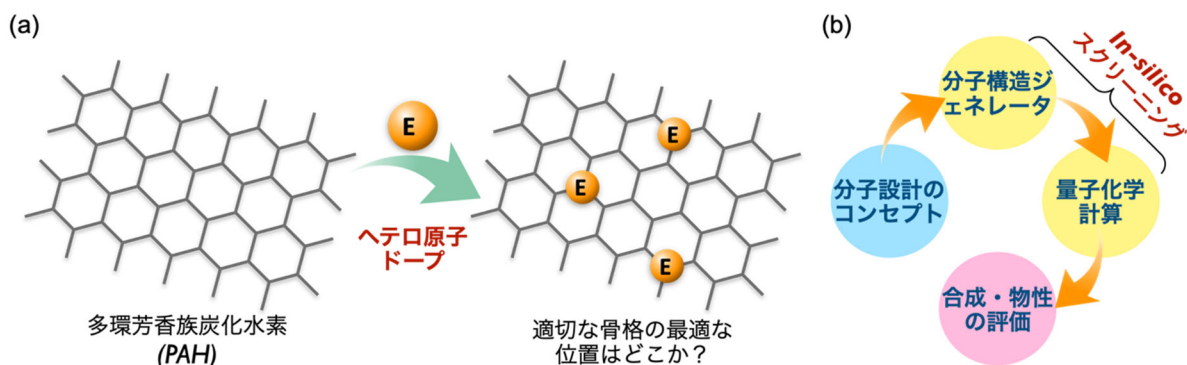


図1. (a) ヘテロ原子ドーピングによる機能性分子材料の開発における課題と、(b) その解決に向けたアプローチ。

そこで、まず研究グループは、1) PAH 骨格をある制約のもとで自動生成させる独自の分子構造ジェネレータを開発し、2) 確固たる分子設計コンセプトに従って考え得る分子構造をすべて生成させ、それらの量子化学計算を行うことで、近赤外蛍光を示すと期待できる候補分子を抽出しました。そして、その中から、有望な候補分子を実際に合成し物性を評価することで、この探索手法の有用性の実証を行いました。

このアプローチの特徴は、ゼロから分子構造を生成させるのではなく、ある設計コンセプトに基づいて生成できる化学空間を探索するという点です。これにより、有望な分子にたどり着く確度が上がるものと考えました。ここで着目したのは、電荷的に中性の PAH ではなく、より特徴的な電子構造を有する酸化状態です。

5環式の PAH であるペリレンを例に見ると(図2a)、二電子酸化したペリレンジカチオンは、元のペリレンとは大きく異なる電子構造を有します。しかし、カチオンであるため、不安定でそのまま材料に用いるのは困難です。これに対し、ペリレンにホウ素原子を2つドーピングすることにより、ペリレンジカチオンと等電子構造^{注7)}の分子を電荷的に中性の分子として創り出すことができます。この考えにより得られるジボラペリレンに、さらにヘテロ芳香環であるチオフエンを2つ縮環させることで、より特徴的な電子的性質を有する分子骨格を創出できると考えました。

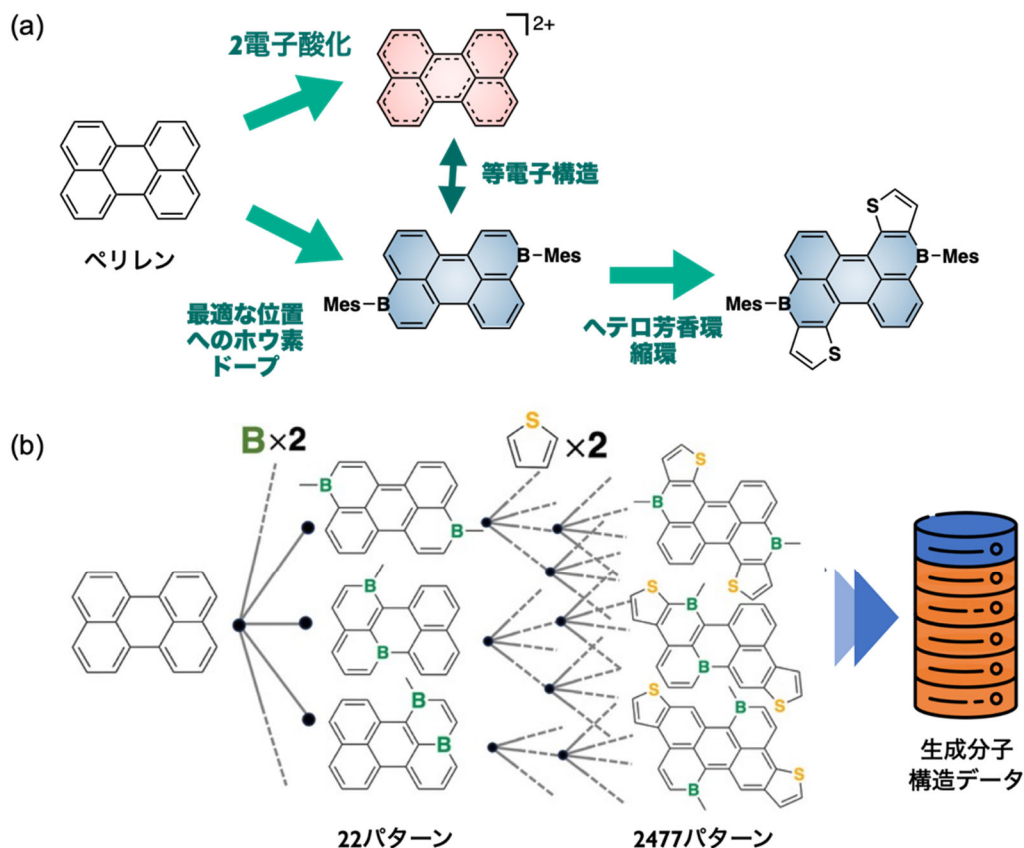


図2. (a) PAH 骨格へのホウ素ドーピング/チオフェン縮環に基づく分子設計のコンセプトと、(b)分子構造ジェネレータを用いた構造生成

今回開発した分子構造ジェネレータは、芳香族ヘテロ環化合物を部分構造とし、それらを網羅的に縮環させることで、特定の骨格制約条件を満たす新規 PAH 骨格を網羅的に生成できるという特徴を有します。分子を構成する原子をノード、結合をエッジとしてみると、分子をグラフとして扱うことができます。本研究では、2つの分子グラフのノードとエッジを適切に組み替えることで、環状分子の高速な縮環操作を実現しました。この操作を逐次的に繰り返すことで、特定の部分構造を含む PAH 骨格を網羅的に生成することが可能になりました(図 2b)。

次に研究グループは、この生成アルゴリズムをコンピュータプログラムに実装し、分子探索に用いました。ペリレンに2つのホウ素をドーピングし、2つのチオフェン環を縮環させるという設計コンセプトのもと、分子構造ジェネレータで考え得るすべての構造を生成させたところ、2477個の分子構造が得られました。それらのすべての分子に対し時間依存密度汎関数法(time dependent-density functional theory, TD-DFT)^{注8)}計算を行いました。ここで重要になるのは、どのような指標をもとに候補分子を抽出するかという点です。近赤外領域での強い発光の獲得を目的にしているため、電子遷移の波長が長波長であることと、電子遷移の遷移双極子モーメントがより大きいことの2つを指標として選びました。加えて、実際に合成が可能な分子に効果的にたどり着くために、分子の安

定性を考慮することが肝要であり、その指標として、一つの結合あたりの原子化エネルギーがより低いことを用いました。これらの3つの指標をもとに有望な候補分子を 10 個選び出し、その中で、合成の実現可能性も考慮して、最も魅力的な化合物 1 を標的化合物として設定しました。実際に化合物 1 の合成を、ホウ素の求電子的環化を鍵反応にした合成経路により達成したところ、予想された通り、トルエン溶媒中で 724 nm に近赤外発光を示し、その蛍光量子収率も 0.40 とこの波長領域としては高い値を示しました(図3)。

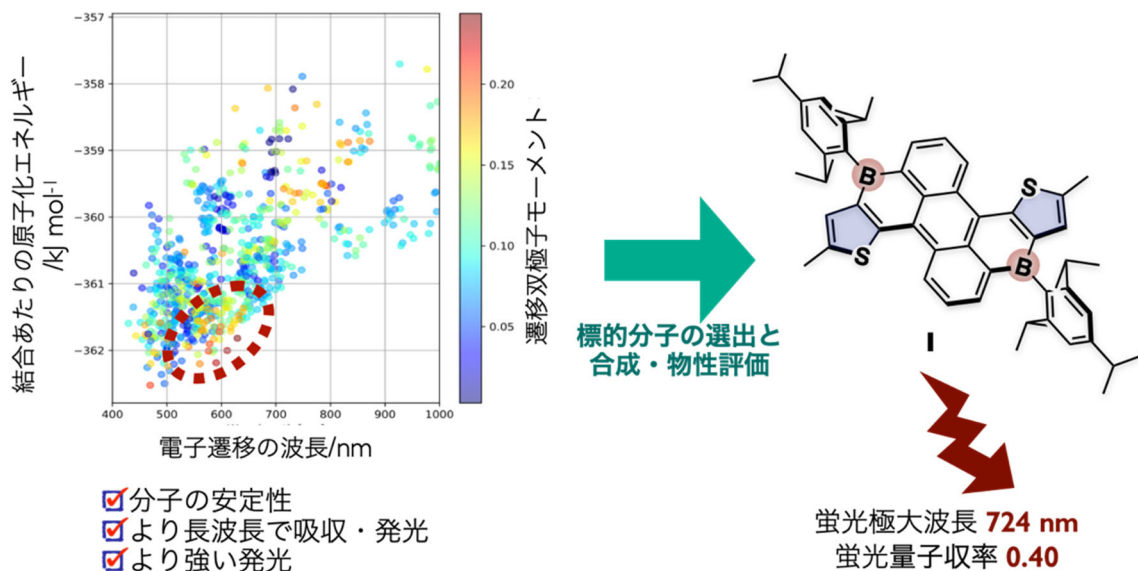


図3. In-silico スクリーニングによる探索と、合成した標的化合物。

PAH に2つのホウ素をドーブし、2つのチオフェン環を縮環させるという設計コンセプトは、ペリレンにのみ適用が限られるわけではありません。図4の青色で示された結合部位をもつ PAH 骨格であれば、化合物 1 と同様の修飾を加えることができます。実際に、ピレンやアントラントレンといった骨格をもとにこの修飾を施した一連の化合物を合成し、それらがいずれも元の PAH よりも長波長領域に吸収、蛍光特性をもつことを実験的に示しました。

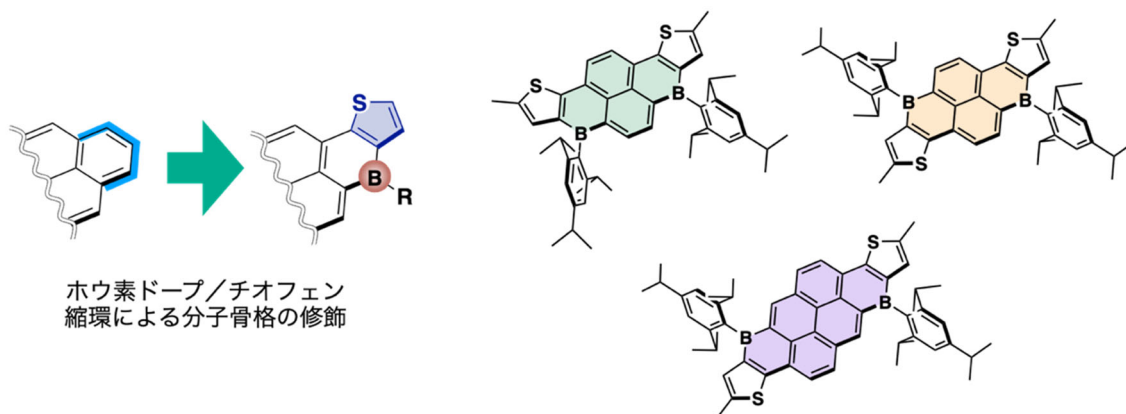


図 4. ホウ素ドーブ/チオフェン縮環させた一連の PAH 誘導体。

【成果の意義】

本成果の意義は、分子構造ジェネレータの開発をもとに、新たな機能性 π 共役骨格の in-silico スクリーニング手法を確立したことに加え、それを「ホウ素ドーブ／チオフェン縮環」という設計コンセプトにより規定される化学空間に適用することで、有望な分子の探索を達成できることを示した点にあります。そして、提案に終わるのではなく、実際に化合物を合成し、このアプローチの有用性を実証した点も重要です。

近年、ナノグラフェンなどの分子カーボン材料が脚光を浴びており、多くの研究者が参入し、開発競争が激化しつつあります。その分野において、分子カーボン材料にヘテロ原子を導入するのは当然の魅力的な展開といえます。これまでにヘテロ原子をドーブした多様な PAH が合成されてきていますが、その大半は、合成できる位置に導入したものです。その中で本成果は、適切な骨格の最適な位置にヘテロ原子を導入する手法を提供するものであり、今回対象とした近赤外発光性分子に限らず、PAH 骨格を基盤とした幅広い機能性分子材料の有用な探索技術として今後の有機光エレクトロニクスや蛍光イメージング分野の進歩に寄与するものと期待されます。

【付記】

本研究は、以下の事業・共同利用研究施設による支援を受けて行われました。

科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST(JPMJCR2105)、日本学術振興会 科学研究費補助金 (23H00295、22K21346)

【用語説明】

注 1)分子構造ジェネレータ:

部分構造を組み合わせて分子の全体的な構造を生成するツール。In-silico スクリーニングの候補分子生成などに用いられる。

注 2)In-silico スクリーニング:

コンピュータシミュレーションを使用して化合物の特性を予測し、材料や医薬品の開発に役立つ手法。実験を行わずに大量の化合物を評価し、有望な候補を選別することが可能である。

注 3)ドーブ:

物性を変化させるために少量の添加物を加えること。

注 4)近赤外:

650~1400 nm の光の波長域。

注 5)多環芳香族炭化水素(polycyclic aromatic hydrocarbon):

ベンゼンなどの芳香環が結合を共有しながら連結(縮環という)してできあがる分子。ナフタレンやアントラセンのような分子や、グラフェンの部分構造であるナノグラフェンなども含まれる。

注 6)無輻射失活過程:

分子が励起状態にあるとき、そのエネルギーが発光ではなく、熱エネルギーや振動エネルギーなどに変換される過程。

注 7)等電子構造:

同じ数の電子をもち、同じ電子配置を有する分子のことを指す。

注 8)時間依存密度汎関数法(time dependent-density functional theory, TD-DFT):

電子系の電子励起エネルギーやその状態を量子力学の方程式から決定する物理学的手法。量子化学計算法と組み合わせられ、分子の構造情報のみから励起状態を精度良く簡便にシミュレーションできる。

【論文情報】

雑誌名:Angewandte Chemie International Edition

論文タイトル:In-Silico Screening and Experimental Verification of Near-Infrared-Emissive Two-Boron-Doped Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

著者:服部 泉, 羽飼 雅也, 伊藤 正人, 坂井 美佳, 成田 皓樹, 藤本和宏*, 柳井 毅*, 山口 茂弘*(*)は責任著者)

DOI: 10.1002/ anie.202403829

URL: <https://doi.org/10.1002/anie.202403829>

※¹【WPI-ITbM について】(<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp>)

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)は、2012 年に文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の 1 つとして採択されました。

WPI-ITbM では、精緻にデザインされた機能をもつ分子(化合物)を用いて、これまで明らかにされていなかった生命機能の解明を目指すと共に、化学者と生物学者が隣り合わせになって融合研究をおこなうミックス・ラボ、ミックス・オフィスで化学と生物学の融合領域研究を展開しています。「ミックス」をキーワードに、人々の思考、生活、行動を劇的に変えるトランスフォーマティブ分子の発見と開発をおこない、社会が直面する環境問題、食料問題、医療技術の発展といったさまざまな課題に取り組んでいます。これまで 10 年間の取り組みが高く評価され、世界トップレベルの極めて高い研究水準と優れた研究環境にある研究拠点「WPI アカデミー」のメンバーに認定されました。

※²【IRCCS について】(<http://irccs.nagoya-u.ac.jp>)

学際統合物質科学研究機構(IRCCS)は、名古屋大学、北海道大学触媒科学研究所、京都大学化学研究所附属元素科学国際研究センター、九州大学先導物質化学研究所の4大学がコアとなり、単なる研究所連携を越えた組織として、2022 年に名古屋大学に設置されました。物質創製化学分野の融合フロンティアの開拓に挑むとともに、国際・異分野・地域・産学官の連携を強力に進める場を構築することにより、当該分野の世界的トップ拠点の形成を目指しています。触媒、バイオ機能、マテリアルを中心とした新分野創出の潮流を生むとともに、持続可能社会の進歩に貢献する科学研究を展開することを目的としています。