

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24229001

研究課題名(和文)次世代芳香族科学に向けた新化学、新骨格、新理論、新機能、新技術の創出

研究課題名(英文) Towards Next-Generation Aromatic Chemistry: Development of Synthetic Methods, Theory and Novel Functionalities

研究代表者

内山 真伸 (Uchiyama, Masanobu)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：00271916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 167,800,000円

研究成果の概要(和文)：様々な特徴を持つ高機能芳香族化合物は、次世代のテクノロジー(記憶媒体、有機半導体、レーザープリンター、癌の光線力学療法、非線形光学物質、分子イメージングなど)には欠かせない材料と考えられています。

本研究課題では、次世代の芳香族科学を開拓することを目的とし、合成化学・元素化学・理論計算・分光学などを結集して、芳香族(芳香族、反芳香族、非芳香族)の原理に立ち返り、全く概念的に新しい芳香環の創製、極低HOMO-LUMOギャップ芳香環の設計・合成法などを切り拓きました。

研究成果の概要(英文)： 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 focused and achieved to develop new synthetic methods, to extend theoretical principles, and to obtain aromatic molecules with unique functionalities suitable for next-generation technological applications.

研究分野：化学系薬学

キーワード：芳香族化合物 合成化学 元素化学

1. 研究開始当初の背景

ベンゼン、ピリジン、インドールに代表される芳香族化合物は、生体における受容体や酵素などと医薬品との相互作用のキープレイヤーです。これは、芳香族化合物が、脂溶性に富み、強固な構造をもつために、置換基の適切な方向性と疎水性結合(疎水場)を同時に提供し、レセプターや酵素などとの相互作用を可能とするためです。したがって、医薬品には芳香族構造をもつものが多数存在します。芳香族性は材料科学においても大変重要な基本構造であり、剛直な平面構造・置換基の方向規定・狭い HOMO-LUMO ギャップなどの独特の性質は、次世代のテクノロジー(記憶媒体、有機半導体、レーザープリンター、癌の光線力学療法、非線形光学物質、分子イメージングなど)をはじめとした広範な分野で次世代の環境・エネルギー・医療・創薬・診断などに大きな貢献をもたらすと考えられています。

2. 研究の目的

本研究課題では、次世代の芳香族の科学を開拓することを第一の目的とし、合成化学・元素化学・理論化学・分光学などの基礎化学分野から芳香族(芳香族、反芳香族、非芳香族)の原理に立ち返り、全く概念的に新しい他元素芳香環の創製、極狭 HOMO-LUMO ギャップ芳香環の設計・合成などを切り拓きます。芳香族とは何かといった基礎科学から、分子イメージング、光化学療法、新規医薬品母核、有機薄膜太陽電池などにつながる次世代芳香族科学研究を目指します。

3. 研究の方法

本研究課題では、有機化学・物理化学・理論化学の観点から次世代の芳香環の化学を切り拓くべく以下の4つの課題を中心に取り組みます。

- ① 新しい芳香族反応の開拓(超強酸、超強塩基、触媒、環化反応の開拓)
- ② 芳香族(ホモ/メビウス/非ベンゼン系芳香族、反芳香族、非芳香族)の起源に迫る
- ③ 他元素含有(有機-無機ハイブリッド型)芳香環の創製
- ④ 太陽電池・分子イメージング・光化学療法を指向した極低 HOMO-LUMO ギャップ近赤外芳香族分子の設計と合成

4. 研究成果

本研究は、次世代芳香族分子を「生み出す・創り出す」「理解する・設計する」「応用する・活用する」の3チームに分け、綿密な連携をとりながら進めている。これまでの成果について簡潔に以下に示します。

・次世代芳香族分子を「生み出す・創り出す」
ホウ素は、その高い Lewis 酸性のため機能性分子および重要合成中間体として注目

されており、その化学・立体選択的な合成法の開発は極めて重要である。新たな他元素含有芳香族分子創製に向けて

- ①ポリル亜鉛アート錯体を開発し、芳香環への自在ホウ素化反応を開発した (*JACS* 2013)。
- ②擬分子内活性化手法を設計し、初めてのトランス選択的ジボリル化を開発した (*JACS* 2014)。
本研究の過程で、遷移金属を用いないクロスカップリング反応が進行する系を見だし、精査したところ
- ③有機アルミニウムを用いる化学/立体/官能基選択的クロスカップリング反応を開発した (*ACIE* 2015 (VIP paper))。
- ④また、不活性結合と考えられてきた芳香環上の C-N 結合を切断する新たな Stille クロスカップリング反応を開発した (*Nature Commun.* 2016)。
- ⑤さらに、銅アート錯体を用いた Directed *ortho* Metalation 反応について、活性種ならびに反応経路を明らかにし (*ACIE* 2012)。
- ⑥直接芳香環上に水酸基やアミノ基を導入する反応を開発した (*JACS* 2016)。
- ⑦一方、芳香環をオルト位で連結させる新たな重合法を開発した (*JACS* 2015)。芳香環に三重結合を有する「アライン」は 1902 年の発見以来、様々な合成に用いられてきたが、重合法だけは開発されてこなかった。芳香環を3次元で繋ぐ新たな方法であると同時に、芳香環をらせん状に並べる手段にもなりうる。

・次世代芳香族分子を「理解する・設計する」
分子の電子状態や反応遷移状態は、直接「見る」ことはできないが、その物性や反応の選択性の発現に重要な情報を有している。本研究では、その姿を「理解し・設計する」ため理論化学・物理化学に挑んだ。

- ⑧多成分連結反応・触媒反応・連続反応の機構解析のための理論化学を開発した (*JACS* 2013)。
- ⑨励起状態における反応経路解析の開発ならびに応用研究を行った (*ACIE* 2013)。
- ⑩独自の芳香族性理論を開発し、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と分子物性の関係を明らかにした (*JACS* 2015)。
- ⑪ σ 芳香族性を持つと考えられてきたホウ素クラスターと π 芳香族に共鳴・共役が働くことを初めて明らかにした (*JACS* 2015)。

・次世代芳香族分子を「応用する・活用する」

- ⑫酸化還元によって芳香族性/近赤外吸光特性を調節可能な新たな分子を開発した (*JACS* 2012)。
- ⑬溶媒によって芳香族性/近赤外吸光特性を調節可能な新たな分子を開発した (*ACIE* 2014)。
- ⑭青色発光と近赤外発光がメカノクロミズ

ム現象によって制御できる分子を開発した (JACS 2015)。

・その他

本研究を遂行していく過程で、全く予想外の研究成果にも恵まれた。例えば、「生み出す・創り出す」から、⑮ 迅速・高効率なスズリチウム試薬の調製法 (JACS 2015) や、⑯新たに σ -芳香族性を有するカルボランアニオンの導入反応 (ACIE 2014)、ならびに ⑰ この分子を利用した初めての2配位ホウ素化合物の創製 (Nature Chem. 2014)、⑱ 金属含有芳香環の創製 (JACS 2012) 「応用する・活用する」プロジェクトから ⑲ 折りたたんでも曲げ伸ばしても電気を通す有機分子の創製 (Nature Commun. 2014) などを開発することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 99 件)

1. D.-Y. Wang, M. Kawahata, Z.-K. Yang, K. Miyamoto, K. Yamaguchi, *C. Wang, *M. Uchiyama, "Stille Coupling via C-N Bond Cleavage" *Nature Commun.*, **7**, 12937 (2016) 査読有
2. N. Tezuka, K. Shimojo, *K. Hirano, C. Wang, T. Saito, R. Takita, *M. Uchiyama, "Direct Hydroxylation and Amination of Arenes via Deprotonative Cupration" *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 9166-9171 (2016) 査読有
3. *Y. Sohtome, G. Nakamura, S. Lectard, T. M. Uchiyama, *M. Sodeoka, "Naked d-orbital in a centrochiral Ni(II) complex as a catalyst for asymmetric [3+2] cycloaddition" *Nature Commun.*, **8**, 14785 (2017). 査読有
4. H. Sato, K. Teramoto, Y. Masumoto, N. Tezuka, K. Sakai, S. Ueda, Y. Totsuka, T. Shinada, M. Nishiyama, C. Wang, *T. Kuzuyama, *M. Uchiyama, "Cation-Stitching Cascade": exquisite control of terpene cyclization in cyclooctatin biosynthesis" *Sci. Rep.*, **5**, 18471 (2015) 査読有
5. M. Otsuka, *R. Takita, J. Kanazawa, K. Miyamoto, A. Muranaka, *M. Uchiyama, "Conjugation between σ - and π -Aromaticity in 1-C-Arylated Monocarba-closo-dodecaborate Anions" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 15082-15085 (2015) 査読有
6. D.-Y. Wang, *C. Wang, *M. Uchiyama, "Stannyll-Lithium: A Facile and Efficient Synthesis Facilitating Further Applications" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 10488-10491 (2015) 査読有
7. M. Tanioka, *S. Kamino, M. Uchiyama, 他 4 名, 5 番目, "Reversible Near-Infrared/Blue Mechano-fluorochromism of Aminobenzopyranoxanthene" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 6436-6439 (2015) 査読有
8. H. Minami, T. Saito, *C. Wang, *M. Uchiyama, "Organoaluminum-Mediated Direct Cross-Coupling Reaction" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 4665-4668 (2015) 査読有 [Selected as VIP paper]
9. N. Toriumi, *M. Uchiyama, 他 3 名, 5 番目 "In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 82-85 (2015) 査読有
10. Y. Mizukoshi, *K. Mikami, *M. Uchiyama, "Aryne Polymerization Enabling Straightforward Synthesis of Elusive Poly(ortho-arylene)s" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 74-77 (2015) 査読有
11. Y. Nagashima, *M. Uchiyama, 他 2 名, 4 番目, "Trans-Diborylation of Alkynes: Pseudo-Intramolecular Strategy Utilizing Propargylic Alcohol Unit" *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 8532-8535 (2014) 査読有
12. *Y. Shoji, N. Tanaka, K. Mikami, M. Uchiyama, T. Fukushima, "A two-coordinate boron cation featuring C-B(+)-C bonding" *Nature Chem.*, **6**, 498-503 (2014) 査読有
13. N. Toriumi, *A. Muranaka, *M. Uchiyama, 他 3 名, 6 番目, "18 π Tautomeric Benzophthalocyanine: A Functional Near-IR Dye with Tunable Aromaticity" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7814-7818 (2014) 査読有
14. *R. H. K. Takaishi, T. Muto, D. Hashizume, M. Uchiyama, 他 9 名, 11 番目, "Non-volatile Organic Memory with Sub-millimetre Bending Radius" *Nature Commun.*, **5**, 3583 (2014) 査読有
15. Y. Nagashima, *R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, *M. Uchiyama, "Design, Generation, and Synthetic Application of Borylzincate" *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 18730-18733 (2013) 査読有
16. S. Komagawa, C. Wang, *M. Uchiyama, "Mechanistic Origin of Chemo- and Regioselectivity of Nickel-Catalyzed [3+2+2]

Cyclization Reaction” *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14508-14511(2013) 査読有

17. B. Dong, T. Sakurai, Y. Bando, S. Seki, K. Takaishi, M. Uchiyama, 他 2 名, 7 番目, “Ion-Based Materials Derived from Positively and Negatively Charged Chloride Complexes of pi-Conjugated Molecules” *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14797-14805 (2013) 査読有

18. W. Piao, S. Tsuda, Y. Tanaka, S. Maeda, F. Liu, Y. Kushida, T. Komatsu, T. Ueno, T. Terai, T. Nakazawa, M. Uchiyama, 他 4 名, 12 番目, “Development of a New Class of Azo-based Fluorescence Probes to Detect Different Levels of Hypoxia” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 13028-13032 (2013) 査読有

19. J. Kanazawa, R. Takita, A. Jankowiak, S. Fujii, H. Kagechika, D. Hashizume, K. Shudo, P. Kaszynski, *M. Uchiyama, “Copper-mediated C–C Cross-Coupling Reaction of Monocarba-closo-dodecaborate Anion for Construction of Functional Molecules” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **31**, 8017-8021 (2013) 査読有

20. S. Komagawa, S. Usui, J. Haywood, P. J. Harford, A. E. H. Wheatley, Y. Matsumoto, K. Hirano, R. Takita, *M. Uchiyama, “Amidocuprates for Directed *ortho* Cupration (DoC): Structural Study, Mechanistic Investigation, and Chemical Requirements” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12081-12085 (2012) 査読有

21. Y. Haketa, K. Takaishi, M. Uchiyama, A. Muranaka, M. Naito, H. Shibaguchi, T. Kawai, *H. Maeda, “Asymmetric Induction in the Preparation of Helical Receptor–Anion Complexes: Ion-Pair Formation with Chiral Cations” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 7967-7971 (2012) 査読有

22. O. Matsusita, A. Muranaka, S. Shimizu, M. Uchiyama, 他 3 名, 5 番目, “Rectangular-Shaped Expanded Phthalocyanines with Two Central Metal Atoms” *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3411-3418 (2012) 査読有

23. A. Muranaka, S. Ohira, D. Hashizume, M. Hirayama, *M. Uchiyama, “[18]/[20] π Hemiporphyrizine: A Redox Switchable Near-infrared Dye” *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 190-193 (2012) 査読有

など

[学会発表] (計 171 件)

[図書] (計 3 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

名称: 14 族金属リチウム化合物の製造方法
発明者: 内山 真伸、王 超、王 東宇
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特開 2015-214610
出願年月日: 平成 27 年 3 月 6 日
国内外の別: 国内

名称: アラインの重合法
発明者: 内山 真伸、巳上 幸一郎
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特開 2016-164127
出願年月日: 平成 26 年 5 月 8 日
国内外の別: 国内

名称: 芳香族化合物のパーフルオロアルキル化反応
発明者: 内山 真伸、平野 圭一
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特開 2015-86221
出願年月日: 平成 26 年 9 月 24 日
国内外の別: 国内

名称: 拡張型フタロシアニン化合物の製造方法
発明者: 内山 真伸、村中 厚哉、王 軒
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特開 2015-34147
出願年月日: 平成 25 年 8 月 9 日
国内外の別: 国内

名称: 新規な化合物、及びその利用
発明者: 内山 真伸、村中 厚哉、大平 詩野
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特開 2013-56873
出願年月日: 平成 23 年 9 月 9 日
国内外の別: 国内

など

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内山 真伸 (UCHIYAMA, Masanobu)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：00271916

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

平野 圭一 (Hirano, Keiichi)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：40633392

村中 厚哉 (MURANAKA, Atsuya)
理化学研究所・内山元素化学研究室・専任
研究員
研究者番号：20374902

滝田 良 (TAKITA, Ryo)
理化学研究所・環境資源科学研究センター
・副チームリーダー
研究者番号：50452321

(4) 研究協力者

なし