

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成24年度採択分  
平成27年3月17日現在

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

Towards Next-Generation Aromatic Chemistry: Development of Synthetic Methods, Theory and Novel Functionalities

課題番号：24229001

内山 真伸 (UCHIYAMA MASANOBU)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授



研究の概要

芳香族とは有機化学における重要な基本概念であり、剛直な平面構造・高い疎水性・置換基の方向規定・低い HOMO-LUMO ギャップなど特有の性質を有し、医薬品、機能性材料などに広く用いられている。本研究では、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の原理に立ち返り、全く概念的に新しい次世代の芳香族科学の開拓を目的とする。

研究分野：有機合成化学、元素化学、理論化学

キーワード：芳香族性、分子変換、材料化学、分光学

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、環化反応の開発）
- 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. これまでの成果

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 ボ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有機亜鉛を用いる遷移金属非存在下でのクロスカップリング反応 (*Eur. JOC* 2013)、ならびに

④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))。

また、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)、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。

⑤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。

⑥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)。

⑦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)。

⑧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)。

・次世代芳香族分子を「応用する・活用する」  
⑨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)。

⑩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)。

・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、⑪新たに  $\sigma$ -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 ⑫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)、「応用する・活用する」プロジェクトから ⑬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. 今後の計画

今後も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」グループ間の互いに密接に連携した研究を推進し、新たな芳香族概念の提唱から、近赤外有効活用といった応用研究まで「生命科学研究に新しい“学”と“術”を生み出す」化学へと発展させたい。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- Organoaluminum-Mediated Direct Cross-Coupling Reaction  
H. Minami, T. Saito, \*C. Wang and \*M. Uchiyama  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, in press.
- Aryne polymerization Enabling Straightforward Synthesis of Elusive Poly(ortho-arylene)s  
Y. Mizukoshi, \*K. Mikami and \*M. Uchiyama  
*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 74-77.
- In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study  
N. Toriumi, \*A. Muranaka, E. Kayahara, S. Yamago, and \*M. Uchiyama  
*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 82-85.
- *Trans*-Diborylation of Alkynes: *Pseudo*-Intramolecular Strategy Utilizing Propargylic Alcohol Unit  
Y. Nagashima, \*K. Hirano, R. Takita and \*M. Uchiyama  
*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532-8535.
- 18 $\pi$  Tautomeric Benziphthalocyanine: A Functional Near-IR Dye with Tunable Aromaticity  
N. Toriumi, \*A. Muranaka, K. Hirano, K. Yoshida, D. Hashizume and \*M. Uchiyama  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7814-7818.

ホームページ等

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