

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和2（2020）年度 研究進捗評価用〕

平成29年度採択分
令和2年3月31日現在

物質と生命を光でつなぐ分子技術の開発

New Molecular Technologies to Open Up Multiple Applications
of Light in Life Science and Materials Science

課題番号：17H06173

内山 真伸 (UCHIYAMA, MASANOBU)

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授



研究の概要（4行以内）

π 共役系有機分子は、光を利活用する物質科学・生命科学において、重要な基本電子構造を有する分子群です。本研究では、光を利活用するための新奇 π 共役系有機化合物の提案と設計・合成法の開発、多様化、ならびに電子と構造・機能の自在制御を目指します。本研究を通じて、物質と生命を光でつなぐ分子の科学と技術に挑みます。

研究分野：化学系薬学、有機化学、理論化学

キーワード： π 分子、光応答性分子

1. 研究開始当初の背景

π 共役系有機分子は、光を利活用する物質科学・生命科学において、重要な基本電子構造を有する分子群です。しかしながら、現在でも π 共役系化合物の合理的設計・合成・置換基導入、ならびに機能（吸光発光特性、量子収率、熱安定性など）の制御には大きな制限があり、生命科学・物質科学への展開が阻まれています。本研究では、代表者らがこれまで培ってきた有機合成化学・理論化学・分光学・元素化学を結集し、光を利活用するための新奇 π 共役系有機化合物の提案と設計・合成法の開発、多様化、ならびに電子と構造・機能の自在制御を目指します。本研究を通じて、物質と生命を光でつなぐ分子技術に挑みます。

2. 研究の目的

本研究課題において目標とする成果の一つに、新たな近赤外有機色素分子の創製が挙げられます。近赤外光とは、可視光線と遠赤外線との間の領域の光です。この新たな近赤外色素は、癌の光化学療法や分子イメージングに大変期待されています。近赤外光は、体の奥底まで浸透して細胞の隅々まで届かせることができるからです。次世代有機太陽電池の世界でも、近赤外光を利活用できる分子の創製が求められています。これまで、近赤外光を利活用できる安定な有機分子が存在しなかったからです。

生体ライブイメージング（診断）、光線力学療法（治療）、有機太陽電池（資源）、電子材料（エネルギー）、など広く生命科学・物

質科学に、『光応答性 π 共役有機分子』の需要はますます高まっています。これらの研究における今後の技術進展の障害としては、既存の光応答性 π 有機分子の数の制限であり、限られた分子の中でやりくりしているのが現状です。化合物には固有の性質があり、技術にも個々の必要要件（溶解性、発光波長、発光（蛍光・燐光）収率、三重項収率、熱失活効率、熱安定性など）が存在します。光応答性 π 分子の創出・多様化・ライブラリー構築と電子構造の理論設計を目指す本研究は、我が国の光分子技術の大きなブレークスルーになると確信しています。

3. 研究の方法

本研究では、『有機化学・合成化学』を基軸として、見えないものを光で探る『分光学』と、分子の性質や機能などを計算機で探る『理論計算』を組み合わせた独自の研究スタイルで、次世代の生命科学研究・物質科学研究を光によって切り拓くための分子科学の創製、光応答性 π 分子の創出、応用・展開を目指し研究を行っている。すなわち、「実験化学と理論計算の協奏」という独自の研究スタイルで、1) C（炭素）H（水素）N（窒素）O（酸素）などからなる有機化学を周期表横断型の元素化学へと展開し、2) 理論計算を用いて、元素の選択、立体構造、電子配置、軌道相互作用、励起状態の解析、反応経路探索、分子機能を巧みに設計・予測することで、光を利活用するための π 共役系有機化合物の提案と合成、光物性ならびに応用研究を行っている。

4. これまでの成果

以下に特に顕著な成果のみ列挙する。

1) π 共役系有機分子をつくる

本研究では、光を利活用するための π 共役系有機化合物の創出を目指し、「芳香環を自在に繋ぐ手法 (*Nature Commun.* 2018; *ACIE* 2018; *JACS* 2019)」「 π 共役分子の不活性結合の活性化 (*ACIE* 2018; *JACS* 2019)」「 π 結合へのホウ素、ケイ素、炭素官能基導入法の開発 (*ACIE* 2018; *JACS* 2017&2019)」「常温常圧での C_2 発生法 (*Nature Commun.* 2020)」「電荷シフト結合に特有の活性化法の開発と合成展開 (*JACS* 2017; *ACIE* 2020)」などを開発した。複数の論文が *SYNFACTS* などに掲載されるなど高い学術的評価を得ており、多くの新たな科学へと繋がるかと期待できる。こうして確立した「実験と理論を両輪とする研究手法」により、当初全く予想していなかった研究成果にも恵まれた。例えば、「天然物の複雑生合成経路の解明 (*JACS* 2018; *ACIE* 2018×2&2020) や「光による新たな分子活性化機構の発見 (*ACIE* 2020)」さらには「心筋細胞を増殖させる分子 (*JACC Basic Transl. Sci.*, 2018; *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2019)」など予想外の発見・展開にも成功している。

2) π 共役系有機分子で光を操る

本研究では、「機能性近赤外有機色素の開発 (*JPC A* 2018; *JACS* 2018&2019)」「円偏光発光有機分子の開発 (*JACS* 2019; *CEJ* 2020)」「新たな分子・構造・機構を有する吸光発光分子の開発 (*JACS* 2017&2018)」などに成功した。これらの分子は、紫外・可視・近赤外領域の吸収・発光分子として、目的の技術に応じて広く光を活用できるツールとなりそうである。本研究は、これまで勘や経験に頼ってきた合成化学に、理論計算という「予言性」を組み合わせることで、分子・形・反応・機能を能動的に設計したものであり、本手法の独自性に起因するユニークな光応答性 π 分子の創出・多様化・ライブラリー構築に成功している。

3) π 共役系有機分子を応用する・活用する

本研究では、外部環境を認識し、応答する分子の開発に取り組み、「極性環境 (*PCCP* 2017)」「キラリティー (*JACS* 2019; *CEJ* 2020)」「pH (*JACS* 2018)」などに応答する分子の開発に成功している。また、「近赤外光に応答し、熱に変換する光音響プローブの開発 (*ACIE* 2019)」にも成功した。

5. 今後の計画

引き続き、「物質と生命を光でつなぐ」ための新理論の開発、新奇分子群の提案、有機合成手法の開拓、解析手法の開拓、を推進すると同時に、今後共同研究なども視野に入れながら分子イメージング技術、材料科学などへの応用展開を目指している。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- 1) Quadruple Borylation of Terminal Alkynes, D. Yukimori, *Y. Nagashima, C... Wang, A. Muranaka, *M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 9819-9822.
- 2) Design of Photostable, Activatable Near-Infrared Photoacoustic Probes Using Tautomeric Benzophthalocyanine as a Platform, *N. Toriumi, N. Asano, T. Ikeno, A. Muranaka, K. Hanaoka, Y. Urano, *M. Uchiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 7788-7791.
- 3) Cross-coupling polycondensation via C-O or C-N bond cleavage, Z.-K. Yang, N.-X. Xu, R. Takita, A. Muranaka, *C... Wang, *M. Uchiyama, *Nature Commun.*, **2018**, 9, 1587.
- 4) Stable Thiele's Hydrocarbon Derivatives Exhibiting Near-Infrared Absorption / Emission and Two-Step Electrochromism., Y. Okamoto, *M. Tanioka, *A. Muranaka, K... Miyamoto, T. Aoyama, X. Ouyang, S. Kamino, D. Sawada, *M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 17857-17861.
- 5) N-Alkynylpyridinium Salts: Highly Electrophilic Alkyne-Pyridine Conjugates as Precursors of Cationic Nitrogen-Embedded Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *N. Toriumi, N. Asano, K. Miyamoto, A. Muranaka, *M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 3858-3862.
- 6) Transition Metal-Free *trans*-Selective Alkynylboration of Alkynes, M. Nogami, *K. Hirano, M. Kanai, C... Wang, T... Saito, K. Miyamoto, A. Muranaka, *M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 12358-12361.

2017年 平野 圭一 日本薬学会奨励賞
2018年 王 超 日本薬学会奨励賞
2019年 宮本 和範 文部科学大臣表彰
若手科学者賞

7. ホームページ等

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