

理論と実験の協奏による物質創製・機能開発

(東大院薬・理研) ○内山 真伸

Synthetic Chemistry and Creation of Innovative Functions by the Integration of Theoretical Calculation and Experimental Chemistry

(Univ. of Tokyo, RIKEN) Masanobu Uchiyama

有機化学が対象とする研究分野には「手に取り出せないもの」「目には見えないもの」が数多く存在する。反応遷移状態、不安定高活性種、物性の予測、軌道間相互作用などもその一つである。これらをいかに合理的にデザインするかが、物質創製・合成化学・機能設計にとっても重要である。

分子・機能・動きを「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・物理化学を武器に挑んでいる。

① 複雑分子の動きを理解する

多成分連結反応、連続反応、触媒反応は、反応工程の短縮や経済性の面から期待される有機合成反応群である。その一方で、これらの反応は「複数の基質が」「複数の反応が」一挙に構築される過程を含んでおり、実験的な有用性に比べて、理論的な解析が大きく立ち後れている分野でもある。本講演では、多成分連結/触媒反応¹などを題材に我々の最近の挑戦について紹介したい。

② 分子の機能を理解する

カーボンナノチューブの部分構造 (CPP)はベンゼン環がパラ位で繋がった環構造をしていますが、最近の私たちの理論計算と分光学などと組み合わせて、全てのベンゼン環が p 軌道を出し合って全体で芳香族性を作る「面内芳香族 (in-plane aromaticity)」というユニークな連携を取り合っていることを明らかにし、分子物性との関係を明らかにした²。

分子を「生み出す・創り出す」

③ 未踏ホウ素アニオン化学への挑戦とホウ素化反応の開発

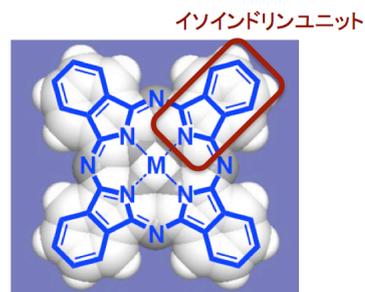
炭素と安定な結合をつくる数少ないヘテロ元素の一つであるホウ素は、合成試剤としてのみならず、近年では、ホウ素化合物自身の機能が注目されている。本研究では、理論と実験の両輪から、未踏のホウ素アニオンの化学に挑み、「ボリル亜鉛アート錯体による芳香族ホウ素化反応³」「不飽和結合への立体選択的ジボリル化反応⁴」など、 π 共役分子に化学/位置/立体選択的にホウ素官能基を導入する新反応を実現することができた。

④ 遷移金属非存在下におけるクロスカップリング反応の開発

「ハロゲン-金属交換反応」の研究を長年行ってきたが、有機アルミニウムは活性が極めて低かった⁵。いわゆる「劣等生」であった。しかし、何とか反応してくれないかと研究を続けていたところ、『偶然』にその有機アルミニウムが、遷移金属非存在下に有機ハロゲン化物に対してカップリング反応を進行させることを『発見』した⁶。「カップリング反応」においては、「ハロゲン-金属交換」が一番やっかいな副反応である。見方を変えると「優等生」に！

分子を「機能させる・活用する・応用する」

「理論」と「実験」を組み合わせると、分子に機能を導入する研究も可能となる。ここでは、「近赤外光を利活用するための分子創製」に関する研究について紹介したい。「近赤外光」は、ほとんどの物質と相互作用せず、たいていの物質を透過することができる。この性質を利用してバイオイメージングや癌の光線力学療法に応用することが期待されている。しかしながら、一般に有機化合物は、「紫外～可視光」を利活用するのは得意であるが、近赤外光を利活用となるとほぼ存在しない。本研究は、フタロシアニン（上図；Pc）の安定性を保ちながら、光の領域を可視光から近赤外光へとシフトさせる挑戦である。

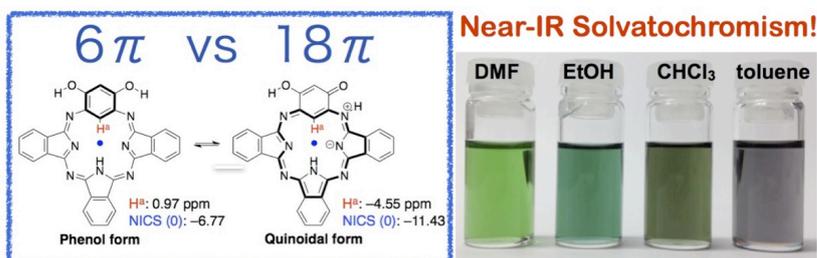
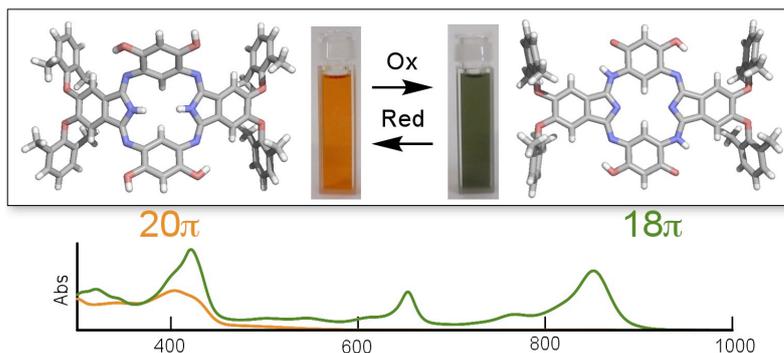


⑤ どんな置換基を導入するか

色素の吸収波長を長波長化する手段として、ベンゼン環などの π 共役分子を縮環させる方法がよく用いられる。Pcのベンゼン環部位をナフタレン環としたナフトロシアニンが合成されており、吸収スペクトルの長波長化を実現している。しかしながら、この手法では縮環させるごとにHOMOが上昇してしまうため、化合物の不安定化（空気による酸化）が問題となる。アズレンに注目した⁷。

⑥ 芳香族性の制御

ヘミポルフィラジンやベンジフタロシアニンは、イソインドリンユニットが他の芳香族部位によって置き換わったPc誘導体である。Pcと同様に18個のp軌道が並んでいるものの、古くより芳香族性を示さないことが知られていた。私たちは、理論計算とMichlらの円モデル（HOMO-LUMOの軌道の節の数を数える方法）を用いることにより、両分子の芳香族性と電子構造を突き止めた。この『発見』から、外部刺激（酸化還元（上図）⁸ならびに溶媒の極性（下図）⁹）によって「芳香族性」や「近赤外吸収特性」がスイッチする分子の創製へと『展開』に成功した。



【文献】

1. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14508 (2013).
2. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 82 (2015).
3. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 18730 (2013).
4. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 8532 (2014).
5. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11526 (2004); *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1921 (2007) など.
6. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 4665 (2015); *Nature. Commun.*, **7**, 12937 (2016) など.
7. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7844 (2010).
8. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 190 (2012).
9. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7814 (2014).