

効率的ナノ炭素材料構築のための反応機構解明 ～ 100年以上明かされていなかった反応中間体の単離 ～

1912年にSchollらが報告した塩化鉄(III)を用いた酸化的炭素—炭素結合形成反応は、ナノ炭素材料の構築に広く応用される鍵反応の一つです。例えば、有機半導体、太陽電池などの機能が期待されるヘキサベンゾコロネンやナノグラフェンなどの合成最終段階で現在でも使用されています。しかし、100年以上の歴史を持つ信頼性の高い反応にもかかわらず、反応機構は未解明のままでした。そのため反応の最適化が難しく、大過剰の塩化鉄(III)をむやみに用いたり、得られるナノ炭素材料の収率が低いなどの問題点がありました。工業化を目指した効率的なナノ炭素材料の構築には、反応機構を基にした反応条件の抜本的な改良が求められていました。

この度、名古屋大学大学院工学研究科の石原一彰教授、堀部貴大特任助教（高等研究院を兼務）、大村修平大学院生らの研究グループは、これまで提唱はされてきたものの確認されてこなかった反応中間体「芳香族ラジカルカチオン」の単離と反応機構の解明に初めて成功しました。単離した中間体の構造解析及びその反応速度論分析により、これまで提唱されてきた一分子の塩化鉄(III)による酸化反応ではなく、二分子の塩化鉄(III)が関与する反応機構で中間体が生成していることがわかりました。さらに同研究グループでは、解明した反応機構を基に医農薬品等に多く含まれる炭素骨格構築のための応用反応の開発にも成功しました。

解明した反応機構を基に、さらに鉄(III)塩の最適化や助触媒の添加などの検討をすることで、既存の方法では構築の難しかったナノ炭素材料の構築も期待されます。

本研究結果は、2019年1月24日に米国化学会誌 (*Journal of the American Chemical Society*) にWeb公開されました。

[ポイント]

- ナノ炭素材料の構築に広く応用される塩化鉄(III)を用いた酸化的炭素-炭素結合形成反応の不安定な中間体(芳香族ラジカルカチオン)を初めて構造決定し、反応機構を明らかにした。
- 明らかにした反応機構を基にして、医農薬品合成に用いられる[4+2]環化反応と[2+2]環化反応に応用した。
- 本研究成果は医薬品やナノ炭素材料などの工業化を目指した高効率的な有機合成法の開発に繋がると期待される。

[まとめ]

1912年にSchollらが報告した塩化鉄(III)を用いた酸化的炭素-炭素結合形成反応¹は、ナノ炭素材料の構築に広く応用される鍵反応の一つです。例えば、有機半導体、太陽電池などの機能が期待されるヘキサベンゾコロネンやナノグラフェンなどの合成最終段階で現在でも使用されています。100年以上の歴史を持つ信頼性の高い反応にもかかわらず、反応機構は未解明のままでした。そのため反応の最適化が難しく、大過剰の塩化鉄(III)をむやみに用いたり、得られるナノ炭素材料の収率が低いなどの問題点がありました。工業化を目指した効率的なナノ炭素材料の構築には、反応機構を基にした反応条件の抜本的な改良が求められていました。

この度、名古屋大学大学院工学研究科の石原一彰教授、堀部貴大特任助教、大村修平(大学院生)らの研究グループは、これまで提唱はされてきたものの²確認されてこなかった反応中間体「芳香族ラジカルカチオン」の単離と反応機構の解析に初めて成功しました。単離した中間体の構造解析及びその反応速度論分析により、これまで提唱されてきた一分子の塩化鉄(III)による酸化反応ではなく、二分子の塩化鉄(III)が関与する反応機構で中間体が生成していることがわかりました。さらに同研究グループでは、解明した反応機構を基に医農薬品等に多く含まれる炭素骨格構築のための応用反応の開発にも成功しました。

解明した中間体や反応機構を基に、鉄(III)塩の最適化や助触媒の添加などの検討をすることで、既存の方法では構築の難しかったナノ炭素材料の構築も期待されます。

本研究成果は、2019年1月24日に米国化学会誌 (*Journal of the American Chemical Society*) にWeb公開されました。近日中にページ番号が入る予定です。

[研究の背景と経緯]

塩化鉄(III) (<1,380円/g, シグマアルドリッチ)は安価で入手容易なルイス酸や酸化剤として、無機合成反応から有機合成反応まで広く使用されています。とりわけ、有機合成反応では芳香族の酸化的炭素-炭素結合形成反応の酸化剤として注目されています。1912年にSchollによって初めて報告されてから、塩化鉄(III)を用いた芳香環同士をつなぐ酸化的炭素-炭素結合形成反応¹は、ナノ炭素材料の構築に広く用いられてきました(図1)。例えば、有機半導体、太陽電池、バイオイメージングなどの機能が期待されるヘキサベンゾコロネン³、ホウ素ドーピンググラフェン⁴、ナノグラフェン⁵およびオリゴチオフェン⁶等の合成の最終段階に実際に用いられています(図1)。古典的で信頼性の高い反

応であるものの、反応の最適化が難しく大過剰の塩化鉄(III)をむやみに用いたり得られるナノ炭素材料の収率が低いなどの問題点がありました。その原因の一つに、中間体および反応機構が未解決であることが挙げられます。現状、どのような中間体を経由し、反応が進行しているかよくわからないままナノ炭素材料の構築を行っているため、効率的な分子構築は行えていません。工業化を目指した効率的なナノ炭素材料の構築のためには、反応機構を基にした反応条件の抜本的な改良が求められていました。

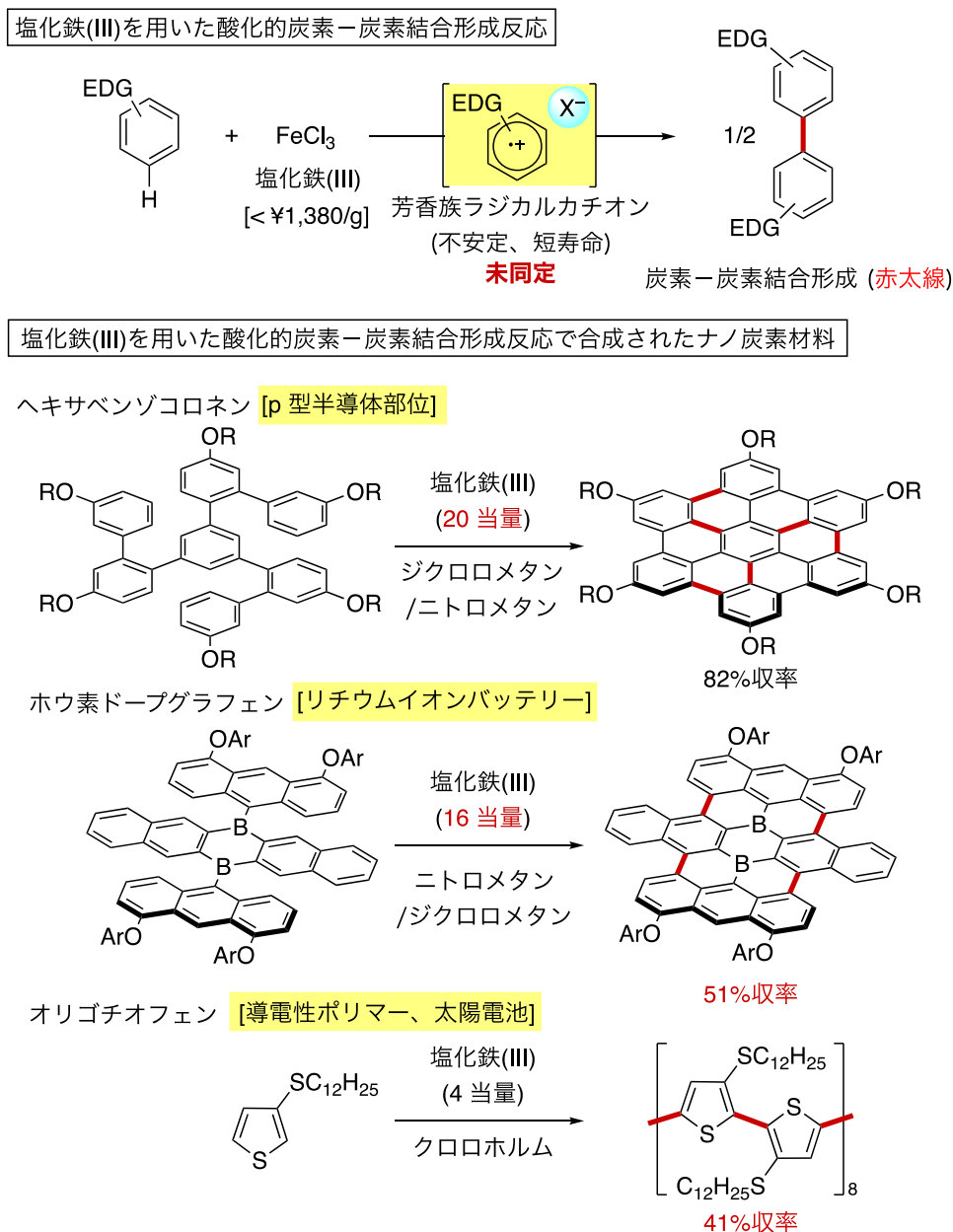
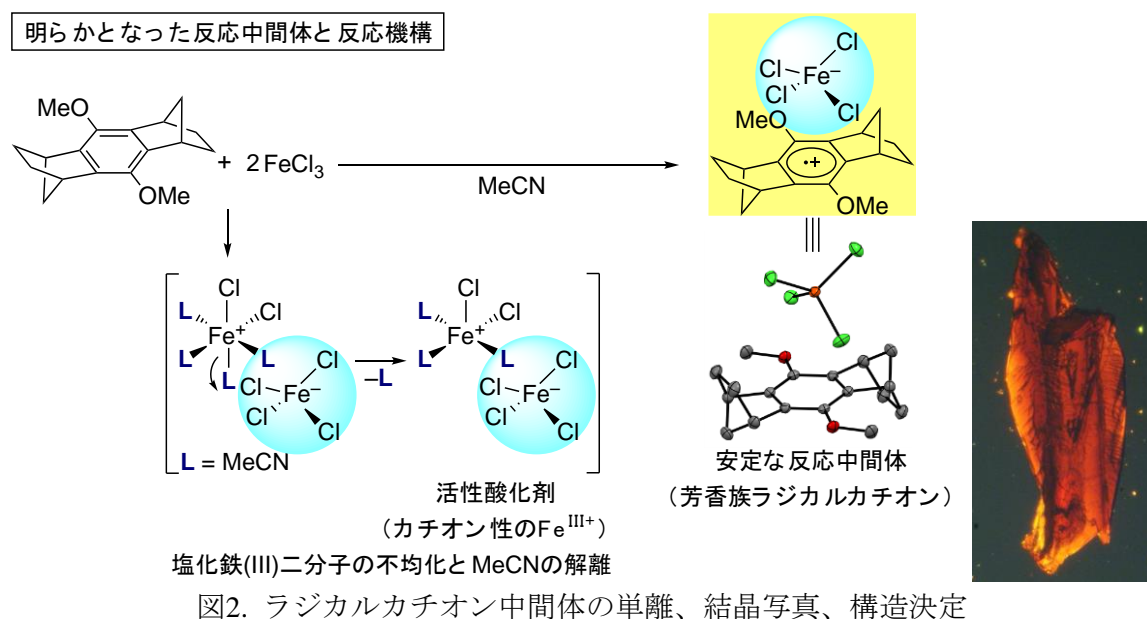


図1. 塩化鉄(III)を用いる酸化的カップリング反応とナノ炭素材料への応用例

[研究の内容]

今回、本研究グループでは塩化鉄(III)を用いた炭素-炭素結合形成反応の活性中間体の単離とその生成反応機構の解析に世界で初めて成功しました。すなわちアセトニトリル(MeCN)溶媒中で塩化鉄(III)から生成する反応中間体「芳香族ラジカルカチオン^{注2}」

の単離に成功しました。芳香族ラジカルカチオンは、反応の中間体として提唱はされていたものの、単離し構造を解析した報告はありませんでした。短寿命であり、高い反応性を有する芳香族ラジカルカチオンは、分解してしまったり酸化的カップリング反応が進行してしまうことから単離が困難でした。本研究グループでは、立体的に混み合った芳香族化合物を用いることで、短寿命とされる芳香族ラジカルカチオンを安定化し、X線構造解析や紫外可視分光法(UV-vis)等を用いて構造を決定しました。さらに反応速度論解析により、芳香族ラジカルカチオンの生成メカニズムも明らかにしました。明らかにした反応機構では、提唱されている一分子の塩化鉄(III)による酸化反応ではなく、「塩化鉄(III)二分子の不均化」^{注3}と「MeCNの解離」^{注4}により生成したカチオン性のFe^{III+}であることを明らかにしました (図2)。



さらに、得られた知見を基に、二つの反応開発への応用に成功しました。すなわち芳香族ラジカルカチオンを鍵中間体とする[4+2]環化反応と[2+2]環化反応です。医薬品に多く見られるシクロヘキセン環およびシクロブタン環を構築できる有用な反応ですが、酸触媒や熱によって反応が進行しない基質(出発原料)があり、大きな課題となっていました。今回、塩化鉄(III)から生成できる芳香族ラジカルカチオンを鍵中間体とすることにより、この課題を克服しました(図3)。触媒量の塩化鉄(III)を開始剤とする MeCN 溶媒中での二つの環化反応では、既存の開発例と比べて幅広い基質適用範囲を示しました。さらに、三角フラスコを用いた常温、常圧、空気存在下、100グラムスケールでの大量合成にも適用できることを確認しました。多くの有機合成反応で必要とされる不活性雰囲気が必要としないことに加えて大スケールでも問題なく反応が進行することから、実用性の高さや工業的生産の可能性を示しています。とりわけ合成できた[4+2]環化反応の生成物は、様々な医薬品に含まれるシクロヘキセン骨格^{注5}を構築することからその有用性が期待されています。

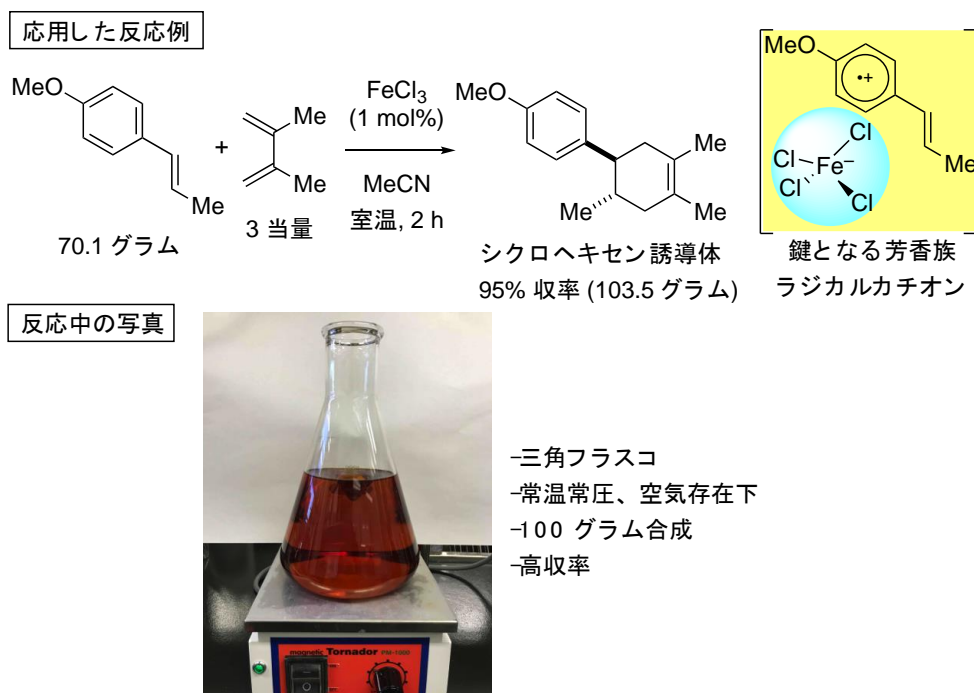


図3. 芳香族ラジカルカチオンを鍵中間体とする[4+2]環化反応

[今後の展望とその意義]

以上のように今回の発表では、100年以上も前から広く知られている塩化鉄(Ⅲ)の酸化的炭素-炭素結合形成反応の反応機構を初めて明らかにしました。今回の中間体や反応機構に関する知見を基にして、ラジカルカチオン中間体を利用する反応の応用例として開発した[4+2]環化反応と[2+2]環化反応を用いて、医薬品の鍵中間体を工業的に合成できる可能性があります。

また、鉄(Ⅲ)塩の最適化や助触媒の添加などの検討をすることで、ナノ炭素材料の収率向上と合成の効率化、さらには既存の方法では合成の難しかった新規ナノ炭素材料の開発にも繋がります。

[用語説明]

注 1) 芳香族の酸化的炭素-炭素結合形成反応

二分子を炭素-炭素結合で酸化的につなぐ反応。一分子内で酸化的につなぐ分子内反応も含まれる。ここで示した芳香環同士をつなぐ反応は、酸化剤をもちいてベンゼン環の炭素-水素結合を切断し、炭素-炭素結合を作る反応であり、簡便な操作性と信頼性から多様な芳香族分子の構築の有用である。

注 2) 芳香族ラジカルカチオン

芳香族化合物(ベンゼン環類)から一電子欠損した化合物。安定な芳香族化合物とは異なり、非常に不安定で反応性が高いことが多い。

注 3) FeCl₃ 二分子の不均化

今回の場合は、FeCl₃ 二分子が互いに反応することで、異なる分子 FeCl₂⁺および FeCl₄⁻を与えること。[不均化: 同一種類の分子が 2 分子以上互いに反応して 2 種類以上の異なる種類の生成物を与える化学反応のこと。]

注 4) MeCN の解離

FeCl₃ の不均化(注 3)により得られた FeCl₂⁺に配位している MeCN が離れること。

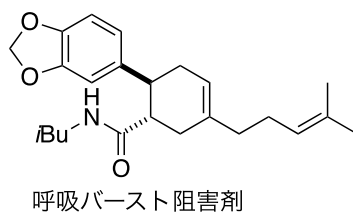
注 5) 様々な医薬品に含まれる骨格

今回の反応で構築できるシクロヘキセン環誘導体は、呼吸バースト

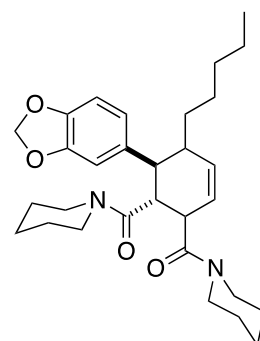
阻害剤(Mbaze, L. M.; Lado, J. A.; Wansi, J. D.; Shiao, T. C.; Chiozem, D. D.; Mesaik, M. A.; Choudhary, M. I.; Lacaille-Dubois, M.-A.; Wandji, J.; Roy, R.; Sewald, N. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1442.)

やヒト構成的アンドロスタン受

容体逆作動薬(Kanno, Y.; Tanuma, N.; Yatsu, T.; Li, W.; Koike, K.; Inouye, Y. *Pharmacol Res Perspect.* **2014**, *2*, e00018.)にも含まれる重要骨格である。



呼吸バースト阻害剤



ヒト構成的アンドロスタン受容体
逆作動薬

[参考文献]

1. Scholl, R.; Seer, C. Abspaltung Aromatisch gebundenen Wasserstoffs und Verknüpfung Aromatischer Kerne durch Aluminiumchlorid. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 111.
2. Jempty, T. C.; Gogins, K. A. Z.; Mazur, Y.; Miller, L. L. FeCl₃/SiO₂ Reacts as Oxidant or Lewis Acid with Phenol Ethers. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4545.
3. Wadumethrige, S. H.; Rathore, R. A Facile Synthesis of Elusive Alkoxy-substituted Hexa-*peri*-hexabenzocoronene. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5139.
4. Dou, C.; Saito, S.; Matsuo, K.; Hisaki, I.; Yamaguchi, S. A Boron-Containing PAH as a Substructure of Boron-Doped Graphene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12206.
5. Kawasumi, K.; Zhang, Q.; Segawa, Y.; Scott, L. T.; Itami, K. A Grossly Warped Nanographene and the Consequences of Multiple Odd-membered ring Defects. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 739.
6. Barbarella, G.; Zambianchi, M.; Toro, R. D.; Colonna, M.; Iarossi, D.; Goldoni, F.; Bongini, A. Regioselective Oligomerization of 3-(Alkylsulfanyl)thiophenes with Ferric Chloride. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8285.

[論文情報]

雑誌名 : *Journal of the American Chemical Society*

タイトル : Structure and Reactivity of Aromatic Radical Cations Generated by FeCl₃

著者 : Horibe, T.; Ohmura, S.; Ishihara, K.

DOI : [10.1021/jacs.8b12827](https://doi.org/10.1021/jacs.8b12827)