

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08224

研究課題名(和文) 極安定カルボアニオンの構造特性の解明と利用

研究課題名(英文) Structural chemistry on highly stabilized carbanions

研究代表者

矢内 光 (Yanai, Hikaru)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10408685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機化学において、カルボアニオンは一般に不安定で反応性の高い化学種とされている。一方で、研究代表者は「超強酸性炭素酸」を求める研究の途上、単離可能なカルボアニオン含有塩を見いだした。本研究では、この極安定カルボアニオンに焦点をあて、有機分子にカルボアニオン置換基を導入する手法の開発と、得られた化合物の精緻な構造化学研究を進めた。双性イオン構造をもつ窒素およびリンベタインを合成し、[Tf<sub>2</sub>CR]-型カルボアニオンの極めて低い反応性を示した。また、Tf<sub>2</sub>C=C(NHR)<sub>2</sub>型push-pullエチレンを合成し、それらの分極した炭素-炭素結合について、理論・実験両面から結合状態を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、[Tf<sub>2</sub>C]-構造を含む塩の信頼できる合成手法が開発された。さらに、構造化学研究から、この種のカルボアニオンの際立って低い反応性とTf基による安定化効果の一端を解明した。上述の研究結果は、カルボアニオンを含む原子団が、概念的に全く新しい「置換基」となり得ることを意味しており、その導入に基づく機能性分子の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Carbanions are considered to be reactive and unstable chemical species. During our efforts to find 'superacidic carbon acids', we have found that gem-di(triflyl)ated carbanions are outstandingly stable and isolable as intramolecular salts. In this project, we developed an effective protocol to install the carbanionic substituent into the organic molecules. Our methodology realised a convenient synthesis of nitrogen/phosphorus betaines. Detailed structural analysis of such betaines demonstrated less basic and less nucleophilic characters of the anionic carbon atom. We also prepared several push-pull ethylenes depicted as Tf<sub>2</sub>C=C(NHR)<sub>2</sub>. Among these, dialkylated derivative showed a highly twisted structure in solid. In contrast, diaryl derivative was a compound with the nearly planar geometry. Quantum chemical crystallographic analysis of such ultimately polarised ethylenes successfully described the bonding situation.

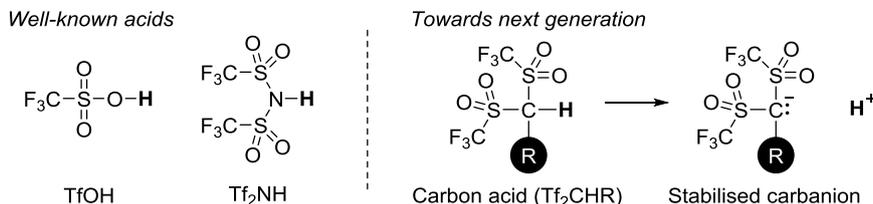
研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 薬学 カルボアニオン 炭素酸 push-pullアルケン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トリフルオロメチルスルホニル (Tf=CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) 基 (以下、トリフルリル基と略称する) は、もっとも強い電子求引性基の一つである。TfOH や Tf<sub>2</sub>NH に代表されるとおり、この基をもつ化合物の中には硫酸に匹敵する強酸が数多くある。応募者は、トリフルリル基をもつ新たな有機強酸として炭素酸 Tf<sub>2</sub>CHR に着目し、合成法の開発と酸性度評価、酸触媒としての利用に関する検討を進めてきた。驚くべきことに、Tf<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> は気相において硫酸分子よりも強い酸であり、種々の有機溶媒中においても硫酸に匹敵する強酸性を呈する。置換体 Tf<sub>2</sub>CHR は「何らかの機能を酸へ付与するための構造」を置換基 R として置くことが可能であることから、機能をもった強酸を開発する上で魅力的である。



既に、研究代表者は Tf<sub>2</sub>CH 型炭素酸の合成法として、求電子アルケン Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> の系内発生と引き続き求核種による捕捉を介した方法を開発している。また、その途上、アニリンやピリジンといった塩基性求核種からカルボアニオン構造を備えた双性イオンが得られることを報告した。一般に、対イオンとしてカルボアニオンを含む塩を単離することは困難である。従って、この結果はカルボアニオン [Tf<sub>2</sub>CR]<sup>-</sup> が 2 つの Tf 基によって効果的に安定化されていることを意味していた。

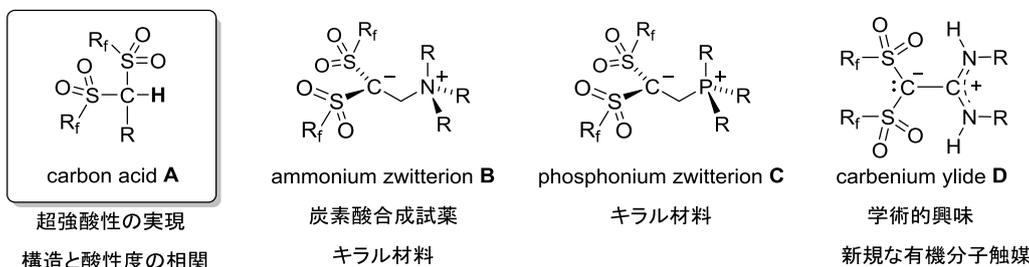


2. 研究の目的

本研究では、塩として単離可能な極安定化カルボアニオンの体系的な合成と、理論・実験両面からの構造化学的解析によって、①その安定化要因を解明し、②カルボアニオンの反応性を探求すると共に、③カルボアニオン含有塩の利用法を明らかにすることを目的とした。また、合成上の理由から、これはでは Tf<sub>2</sub>CHR および [Tf<sub>2</sub>CR]<sup>-</sup> 型化合物に限って検討を進めてきたが、検討を一般式 (R<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHR (R<sub>f</sub> = ペルフルオロアルキル基) で表される酸へと拡大し、R<sub>f</sub> 基が酸性度やカルボアニオンの安定性に及ぼす影響を解明することも目的とした。カルボアニオン含有塩の利用法としては、触媒、新たなキラル材料、光学材料への適用を模索した。

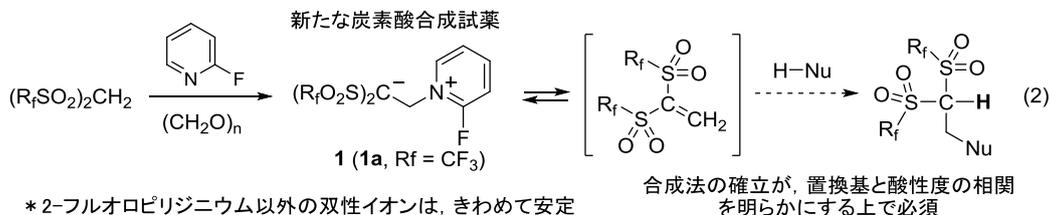
3. 研究の方法

上述の目的を踏まえて、本研究には、①構造的に新しい炭素酸およびカルボアニオン含有塩の設計と合成、②カルボアニオン含有塩の分光学的、回折結晶学的構造解析といった実験的手法による構造特性の解明、③量子化学計算によるカルボアニオン安定化機構の理解、④利用法の模索といった内容を含めた。炭素酸 A および分子内塩 B-D が具体的な題材として取り上げられた化合物である。以下、その構造分類に従って、研究の方法を詳述する。



(1) 炭素酸 A の汎用性ある合成法の開発

上述の通り、研究代表者は Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> を用いた Tf<sub>2</sub>CH 型炭素酸の合成法を開発した。しかし、長鎖ペルフルオロアルキル基をもつ (R<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> は、出発原料等が高いフルオラス性のために取り扱い困難で、満足できる発生法は見いだせていなかった。そこで、R<sub>f</sub> 基のフルオラス性を低減させるべく、イオン構造をもつ 2-フルオロピリジニウム塩の開発を行った。また、得られた反応剤を用いて、目的とする酸の合成を試みた (式 2)。こうした検討から異なった R<sub>f</sub> 基をもつ炭素酸が得られたため、酸分子の pK<sub>a</sub> 値を測定し、R<sub>f</sub> 基が炭素酸の酸性度に与える影響とカルボアニオンの安定性を見積もった。新反応剤の開発と並行して、既に利用可能であった反応剤 **1a** (R<sub>f</sub> = CF<sub>3</sub>) については、適用可能な求核種の網羅的なスクリーニングを行った。



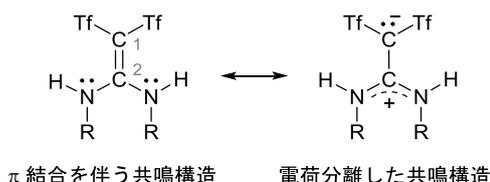
## (2) 分子内塩 **B**, **C** の合成と構造化学研究

新たなタイプのカルボアニオン含有塩を得るべく、2-フルオロピリジニウム型反応剤 **1a** と種々のアミンおよびホスフィンとの反応を徹底的に検討した。得られた化合物については、単結晶 X 線構造解析によって固体状態での分子構造を決定すると共に温度可変 NMR 実験によって動的安定性を評価した。また、DFT 計算によって最適化した波動関数を自然結合軌道 (NBO) 法と Atoms in Molecules (AIM) 法で解析し、カルボアニオン構造の安定化要因と近接するカチオン部位との相互作用を定量化した。

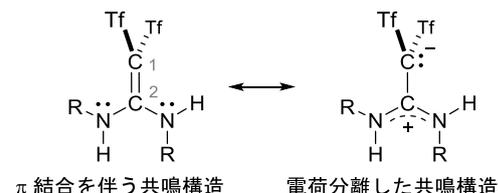
## (3) カルベニウムベタイン **D** の探求

多くのカルボアニオン含有塩を得る中で、push-pull エチレン  $Tf_2C=C(NHR)_2$  に興味を抱いた。立体ひずみの大きな四置換 push-pull エチレンでは、エチレン誘導体において一般的な平面構造ではなく、C-C 結合軸まわりに大きなねじれをもつ。 $Tf_2C=C(NHR)_2$  型化合物も例外ではなく、平面性の高い誘導体は知られていなかった。そこで、平面性の高い誘導体の合成と共に、ねじれの大きさが共鳴構造の「寄与率」に及ぼす影響を精査した。同時に、トリフルル基で置換された push-pull エチレンをチオ尿素アナログとしてみなした有機分子触媒の開発を行った。

### (A) 平面的な push-pull エチレン



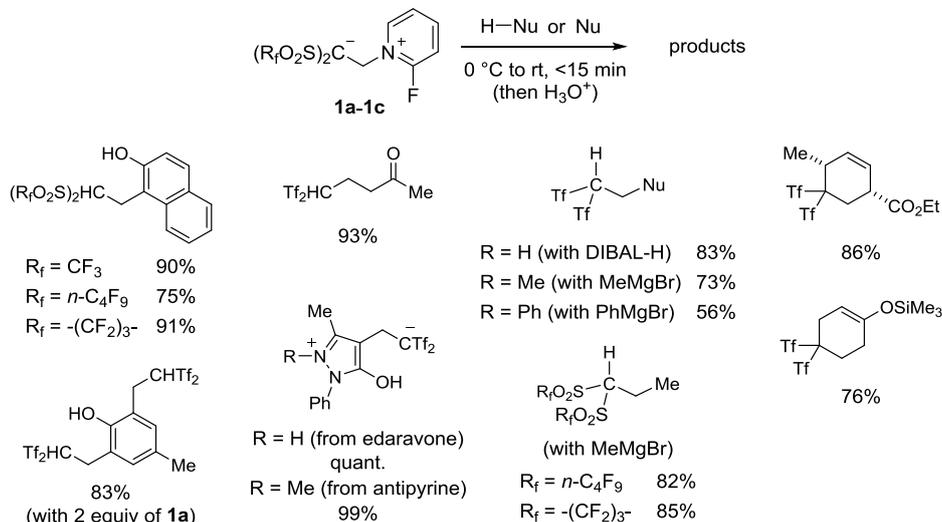
### (B) ねじれた push-pull エチレン



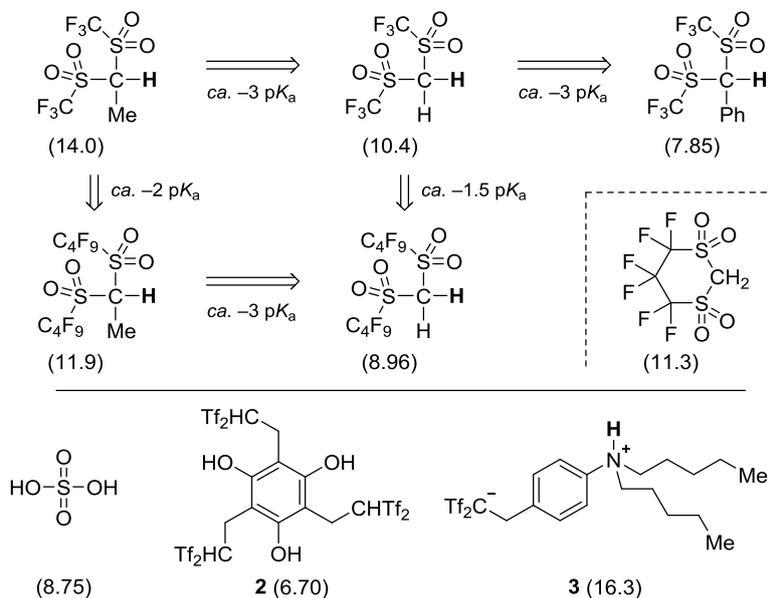
## 4. 研究成果

### (1) 炭素酸 **A** の汎用性ある合成法の開発

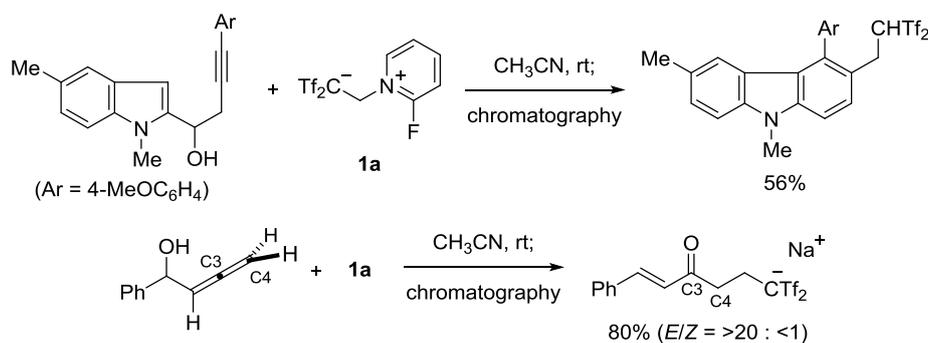
2-フルオロピリジニウム塩 **1a** を用いた種々の求核種との反応を網羅的に検討すると共に、より長いペルフルオロアルキル基をもつ  $Nf_2CH_2$  および 6 員環型炭素酸から分子内塩 **1b**, **1c** を合成し、それらを用いた反応を展開した。検討の結果、各種フェノールやアリアルエーテルといった電子豊富アレン類のみならず、複素環式芳香族化合物、単純ケトン (およびそのエノールシリアルエーテル)、ヒドリド還元剤、Grignard 反応剤に対する 2,2-ビス (トリフルル) エチル化反応が円滑に進行することを見いだした。新たな反応剤 **1b**, **1c** を用いたケースでも収率よく目的とする酸が得られた。基質適用範囲の検討において特に重要な知見は、複素環式芳香族化合物を用いた反応である。Edaravone や antipyrine といったピラゾール構造をもつ生物活性分子から安定な分子内塩が得られた。また、1,3-ジエンの Diels-Alder 反応も進行した。



合成した一群の酸について、アセトニトリル中での  $pK_a$  値を求めた。その結果、 $Tf_2CH_2$  ( $pK_a$  10.4) と、メチル体  $Tf_2CHMe$  ( $pK_a$  14.0) およびフェニル体  $Tf_2CHPh$  ( $pK_a$  7.85) の比較から、炭素原子のアルキル置換によって酸性度が約 1,000 倍減弱する一方で、アリール置換では酸性度が増強されることを見いだした。また、Tf 基をもつ酸に比べて、Nf 基をもつ酸の酸性度は約 100 倍向上していた。なお、研究代表者が見いだしていた強い酸触媒 **2** と温和な酸触媒 **3** の  $pK_a$  値は、それぞれ 6.70, 16.3 で、前者は硫酸分子よりも酸性度の大きな「超強酸分子 superacidic molecule」であった。こうした炭素酸の分子構造と酸性度の相関は、従来、まったく知られていなかったが、更なる強酸性炭素酸の開発にとって不可欠なものである。

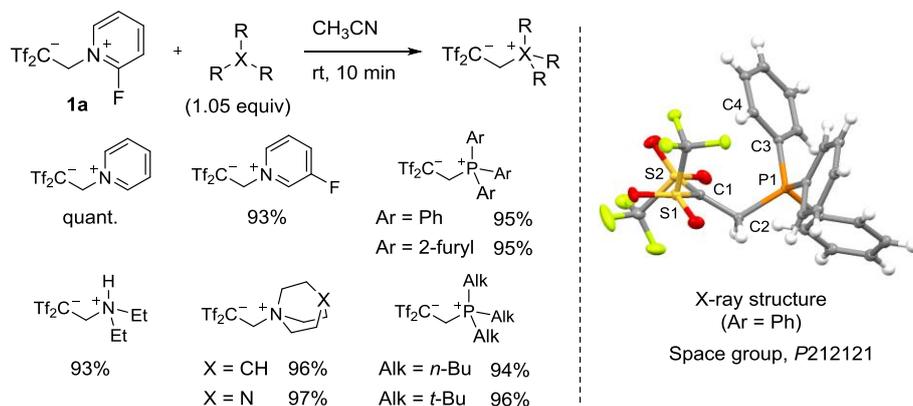


また、 $Tf_2C=CH_2$  を用いた化学の新たな展開として、適切な求核部位を分子内にもつアルキンとの反応を検討した。インドール構造を求核部位としてもつ基質では、 $Tf_2C=CH_2$  のアルキンに対する求電子付加と引き続く分子内 Friedel-Crafts 型反応が連続的に進行して、カルバゾール構造をもつ炭素酸塩の合成に成功した。この結果は、 $Tf_2C=CH_2$  のような非イオン性求電子種がアルキンに対して触媒の存在なしに反応できることを意味している。また、アレン類と求電子種との反応では、一般に  $sp$  混成炭素原子 C3 で最初の置換が起こるとされてきたが、 $Tf_2C=CH_2$  を用いるケースでは、末端炭素原子 C4 が反応点になることを見いだした。



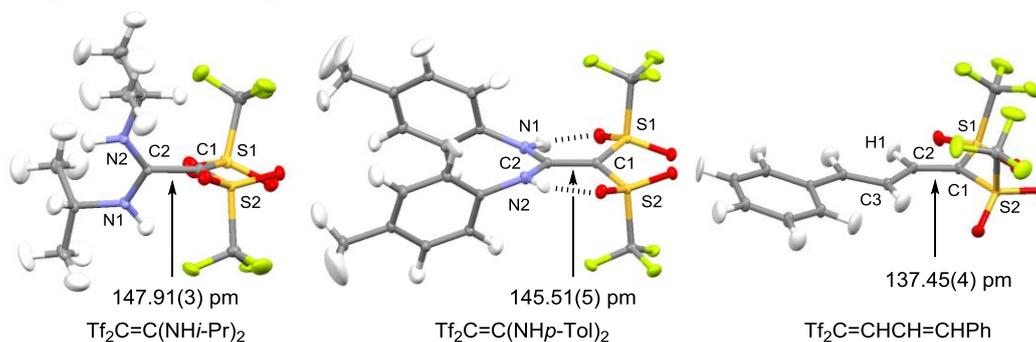
## (2) 分子内塩 **B**, **C** の合成と構造化学研究

新たなタイプのカルボアニオン含有分子内塩を得るべく、2-フルオロピリジニウム型反応剤 **1a** と種々のアミンの反応を検討した。その結果、反応が円滑に進行することを見いだした。興味深いことに、2-フルオロピリジニウム塩 **1a** に 3-フルオロピリジンを作用させると 3-フルオロピリジニウム塩が得られた。また、種々の脂肪族アミンからも対応する分子内塩が得られた。ホスフィン求核種としたケースでも置換生成物を得ることができた。なお、この場合、生成物の構造は 3 員環をもつホスファシクロプロパン型ないし、双性イオン構造をもつリンペタインのいずれかだと考えられたが、単結晶 X 線構造解析および NMR 実験から固体中、溶液中を問わず、全ての化合物もリンペタイン型であることを明らかにした。なお、AIM 法を用いた理論計算を行ったが、リンペタインのアニオン性炭素原子とカチオン性リン原子間にボンドパス bond path は見いだされなかった。これは、両者の間での原子間相互作用が無視できるほどに小さいことを意味している。なお、種々のリンペタインの結晶構造を解く中で、一部の化合物がキラルな結晶を形成することを見いだした。

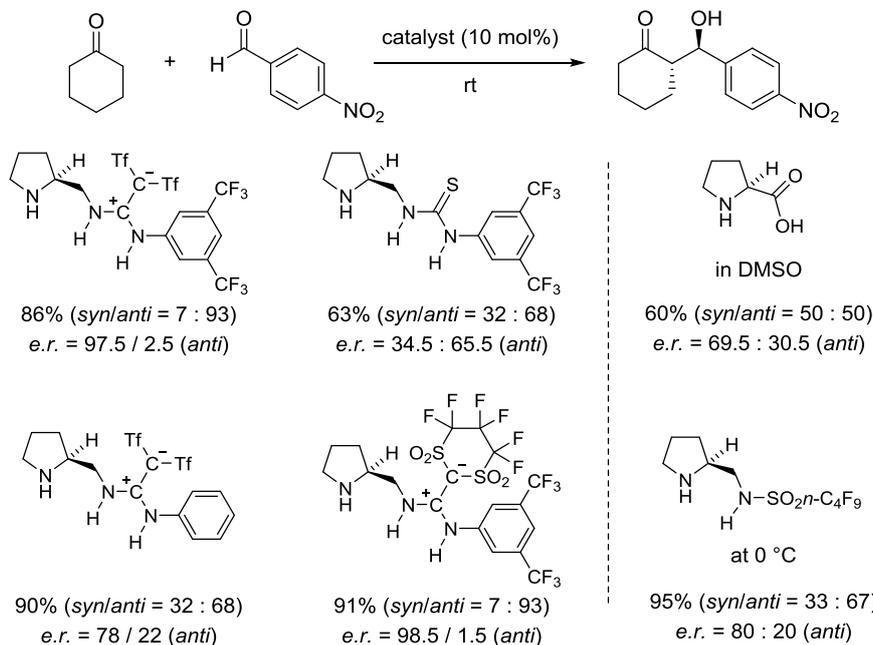


### (3) カルベニウムイリド **D** の探求

一般式  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{C}(\text{NHR})_2$  で表される push-pull アルケンの合成と回折結晶学的手法による炭素-炭素二重結合の結合状態の解析を行った。その結果,  $\text{R} = i\text{-Pr}$  の場合, 結晶中では炭素-炭素二重結合周りに大きなねじれがあることを見いだした。また,  $\text{R} = p\text{-Tol}$  の場合では, ねじれが解消されていた (平面的な分子構造)。両者について, X線結晶構造解析で得た電子密度情報から更なる結合の解析を進め, ねじれの大きなジイソプロピル体 ( $\text{R} = i\text{-Pr}$ ) は, 高度に電荷分離した「カルベニウムイリド」と呼ぶべき化合物であることを明らかにした。また, ジアリール体 ( $\text{R} = p\text{-Tol}$ ) では, 電荷分離した共鳴構造の寄与が際立って大きいものの, 依然として  $\pi$  結合を伴う共鳴構造が主たる寄与構造であることを明らかにした。



種々の置換基をもつ push-pull エチレンの合成と構造解析を進める中で, *N*-アルキル-*N'*-アリール体が溶液中においてユニークな配座特性をもつことを見いだした。さらに, その挙動をヒントに新しいプロリン型有機分子触媒を設計・合成し, これがアルドール反応の立体選択性に優れた触媒となることを明らかにした。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Lazaro-Milla, C.; Macicior, J.; Yanai, H.; Almendros, P.	4. 巻 26
2. 論文標題 Trifluorosulfonylation cascade in allenols: stereocontrolled synthesis of bis(triflyl)enones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Martin-Mejias, I.; Aragoncillo, C.; Yanai, H.; Hoshikawa, S.; Fujimoto, Y.; Matsumoto, T.; Almendros, P.	4. 巻 56
2. 論文標題 Catalyst-free bis(triflyl)ethylation/benzannulation reaction: rapid access to carbazole-based superacidic carbon acids from alkynols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1795-1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC08930F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yanai, H.; Suzuki, T.; Kleemiss, F.; Fukaya, H.; Dobashi, Y.; Malaspina, L. A.; Grabowsky, S.; Matsumoto, T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Chemical bonding in polarised push-pull ethylenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 8839-8844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201904176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yanai, H.; Almendros, P.; Takahashi, S.; Lazaro-Milla, C.; Alcaide, B.; Matsumoto, T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis and Characterization of Stable Phosphorus Carbabetaines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 1956-1961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201800769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Almendros, P.; Yanai, H.; Hoshikawa, S.; Aragoncillo, C.; Lazaro-Milla, C.; Toledano-Pinedo, M.; Matsumoto, T.; Alcaide, B.	4. 巻 5
2. 論文標題 Transition metal-free controlled synthesis of bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]ethyl-decorated heterocycles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 3163-3169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8QO00955D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanai, H.; Takahashi, R.; Takahashi, Y.; Kotani, A.; Hakamata, H.; Matsumoto, T.	4. 巻 23
2. 論文標題 2-(Pyridinium-1-yl)-1,1-bis((perfluoroalkyl)sulfonyl)ethan-1-ide: a practical reagent for synthesis of strongly acidic 1,1-bis((perfluoroalkyl)sulfonyl)alkanes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 8203-8211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201700515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akutsu, H.; Nakashima, K.; Yanai, H.; Kotani, A.; Hirashima, S.; Yamamoto, T.; Takahashi, R.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Hakamata, H.; Matsumoto, T.; Miura, T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Design of novel hydrogen-bonding donor organocatalysts and their application to asymmetric direct aldol reaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1363-1367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1558971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 矢内 光	4. 巻 68
2. 論文標題 カルボアニオン含有塩の合成と有機触媒としての利用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 73-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 H. Yanai
2. 発表標題 Fluorinated zwitterion-induced Mukaiyama aldol type reaction and its applications to naphthalene synthesis
3. 学会等名 19th European Symposium on Fluorine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 ビニル型カルボカチオン中間体への分子内求核付加反応における極安定カルボアニオンの反応性
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 含フッ素カルボアニオン構造による蛍光色素の物性制御
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 含フッ素強酸性置換基の導入による蛍光色素の溶解性制御
3. 学会等名 第42回 フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 トリフリル基で安定化されたカルボアニオンの反応性：ビニル型カルベニウムイオンに対する結合形成と化学選択性
3. 学会等名 第42回 フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Yanai
2. 発表標題 Ultimately Polarised Push-Pull Ethylenes: Unusual Conformational Behaviour and its Application
3. 学会等名 The 22nd International Symposium on Fluorine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 トリフリル基で安定化されたカルボアニオン構造をもつリンベタインの合成と構造化学
3. 学会等名 第41回 フッ素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 複素環に対する強酸性炭素酸構造の導入法の開発
3. 学会等名 第41回 フッ素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 高度に分極したPush-pull エチレンの構造特性の解明と触媒応用
3. 学会等名 第44回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 2,2-ビス(トリフルル)-1,1-ジアミノエチレン：ユニークな動的構造をもつ新たな水素結合供与体
3. 学会等名 第11回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 含窒素複素環に対するビス(トリフルル)エチル化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 2,2-ビス(トリフルル)-1,1-ビス(アリールアミノ)エチレンの化学修飾
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hikaru Yanai
2. 発表標題 Highly Polarized Push-pull Ethylenes: Synthesis, Structure and Applications
3. 学会等名 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 高度に分極したpush-pullエチレンの合成
3. 学会等名 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 ペルフルオロアルキルスルホニル基で置換されたpush-pullエチレンの合成とその動的立体構造
3. 学会等名 フルオラス科学研究会 第10回シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 強酸性炭素酸の合成を指向した複素環式芳香族化合物の2,2-ビス(トリフリル)エチル化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 高度に分極したジアリール push-pull エチレンにおける化学変換
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢内 光
2. 発表標題 炭素シアニオン等価体の合成素子としての利用
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 矢内 光	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 333
3. 書名 有機分子触媒の開発と工業利用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京薬科大学薬学部 薬品製造学教室  
[https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org\\_Synth/](https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org_Synth/)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----