

令和4年5月10日

各報道機関文教担当記者 殿

実在が確認されていなかった「幻のイオン」、 テトラフェニルアンモニウムの合成に成功！

金沢大学医薬保健研究域薬学系の藤田光助教，国嶋崇隆教授らの研究グループは，ごく基本的な化学構造を持ちながらも実在が確認されていなかったテトラフェニルアンモニウムの合成に世界で初めて成功し，その存在を実証しました。

アンモニウム ($[\text{NH}_4]^+$) の4つの水素が全て炭素原子団に置換されたイオンは，第四級アンモニウムと呼ばれ，生体分子や医薬品中に幅広く見られる構造です。様々な炭素原子団を持つ同種のイオンが多数知られている一方で，4つの水素が全てベンゼン環に置換されたテトラフェニルアンモニウムは，これまでに自然界から発見されていない上に化学合成も達成されておらず，存在できるのかどうかすら明らかではありませんでした。この第四級アンモニウムは，有機化合物の代表的な構成要素である窒素原子とベンゼン環のみから成り立ち，有機化学の初学者でも思い描くこと自体は容易なほどに，ごく単純で基本的な化学構造を持っています。それにもかかわらず，誰一人として実際にその姿を見た者はいないという，「幻のイオン」とも言えるものでした。

本研究では，ラジカルカップリングを利用する斬新な合成戦略を打ち立てることでテトラフェニルアンモニウムの合成を達成し，その存在の実証に成功しました。この戦略では，合成原料となるトリフェニルアミン誘導体をラジカルカチオンへ変換して活性化させた後，カップリング相手となる炭素ラジカルと反応させることで，鍵となる窒素-炭素結合を形成させ，第四級アンモニウム構造へと導きます。最終的に得られたテトラフェニルアンモニウムの塩に対し X 線結晶構造解析を行ったところ，このイオンの化学構造がはっきりと確認されました。さらにテトラフェニルアンモニウムは，強酸性や強塩基性条件にも耐え得る高い安定性を有することも明らかとなりました。

本研究により，テトラフェニルアンモニウムが安定に存在できることが実証されました。今後，このイオンやその誘導体の大量合成が実現すれば，安定性の高い有用な有機イオンとして幅広い活用が期待されます。さらに本研究で用いた合成戦略は，構造的新規性の高い様々な類縁アンモニウムの合成にも応用できる可能性があります。

本研究成果は，2022年5月9日18時（日本時間）に国際学術誌『*Nature Communications*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

ベンゼン環は有機化合物の基本的な構成要素であることから、ある元素とベンゼン環のみから成る化学構造は、有機化合物の最も根源的な骨格の一つであると考えられています。したがって、その重要性の高さから、有機化学という学問分野の黎明期より率先して化学合成が行われてきました。例えば周期表の 13~15 族の代表的な元素(ホウ素, 炭素, アルミニウム, ケイ素, またはリン)に 4 つのベンゼン環が結合した構造(図 1)は、いずれも 70 年以上前に合成が達成されており、最も古い合成報告は 137 年前にまで遡ります。これらの骨格は、置換基としてベンゼン環が結合したことを意味する「フェニル」(※1)に、「4 つ」を意味する「テトラ」を付けて、「テトラフェニル」型の構造と総称されます。中心元素が窒素である場合は、アンモニウム ($[\text{NH}_4]^+$) を母体のイオンと見なし、テトラフェニルアンモニウムと呼びます。このイオンは、たとえ有機化学の初学者でも思い描くこと自体は容易なほど、ごく単純な化学構造を持っています。それにもかかわらず、この構造を人工的に作り上げることは非常に難しく、明確な構造同定を伴う合成報告は行われていませんでした。さらに自然界からも発見されていないことから、そもそもテトラフェニルアンモニウムが存在可能であるのかどうかすらも、これまで明らかではありませんでした。テトラフェニルアンモニウムに関しては、合成法や入手法を記載することなくその用途のみを想定・言及している文献や、化学構造だけを収録している化合物データベースが公開されているため、あたかもこのイオンが既に知られているかのように扱われることがあります。しかし実際には、誰一人としてその姿を見た者はいないため、テトラフェニルアンモニウムは「幻のイオン」であったとも言えます。

【研究成果の概要】

本研究グループは、斬新な合成戦略を打ち立てることでテトラフェニルアンモニウムの合成を達成しました。この骨格の合成における最大のポイントは、3 つのフェニル基を持つ窒素原子に対し、4 つ目のフェニル基をどのように結合させるかという点にあり、一般的な手法によりこれを実現することは困難であると考えられます。そこで今回の合成では、ラジカルカップリング(※2)と呼ばれる手法を応用し、トリフェニルアミン誘導体から調製したラジカルカチオン **1** を、フェニルラジカル **2** と反応させるという戦略を用いました(図 2)。その結果、0.1%という低い収率ではありますが、目的の化学変換を行うことに成功しました。このようなラジカルカップリングでは、高反応性のラジカル同士で結合を形成させるため、他の方法では実現できない結合形成をも可能にするメリットがあります。その反面、反応性が高過ぎるがゆえに選択性の制御が難しく、さまざまな副反応が起こり得るというデメリットも抱えています。そこで今回の合成では、ラジカルカチオン **1** の炭素上で結合が形成されてしまう副反応を可能な限り抑制するため、立体障害をもたらす保護基(※3)を導入する工夫も施しました。最終的には、合成原料となる既知のトリフェニルアミン誘導体に対し、保護基の導入、ラジカルカップリング、保護基の除去を経る合計 5 段階の化学変換を行い、テトラフェニルアンモニウムへと導きました。

各種の機器分析から得られたデータに基づき、テトラフェニルアンモニウムの構造

が正しく構築されたことを確認しました。X線結晶構造解析(※4)からは、このイオンに含まれる窒素原子とフェニル基炭素の結合距離がわずか 1.529 Å であることが明らかとなりました(図 3)。この結合距離は、他の元素(ホウ素、炭素、アルミニウム、ケイ素、リン)を含むテトラフェニル型構造のものより短いことから、テトラフェニルアンモニウムの窒素原子は、他の元素の場合より空間的に混み合った環境下にあると言えます。この立体的な混み合いは、本骨格の構築を困難にする一因であると考えられます。さらに今回の研究成果により、テトラフェニルアンモニウムは強酸性や強塩基性条件にも耐え得る高い安定性を有することも明らかとなりました。

【今後の展開】

本研究により、テトラフェニルアンモニウムが実在し、これを化学合成可能であることが実証されました。今後、このイオンやその誘導体の大量合成が実現されれば、化学的安定性の高い有機陽イオンとして、様々な研究分野における応用が期待されます。さらに本研究で用いられたラジカルカップリング戦略は今後、これまで作ることができなかった他の類縁アンモニウムの合成にも応用できる可能性があります。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(若手研究 21K15222, 基盤研究 B 21H02603)及び科学技術振興機構次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2135)の支援を受けて実施されました。

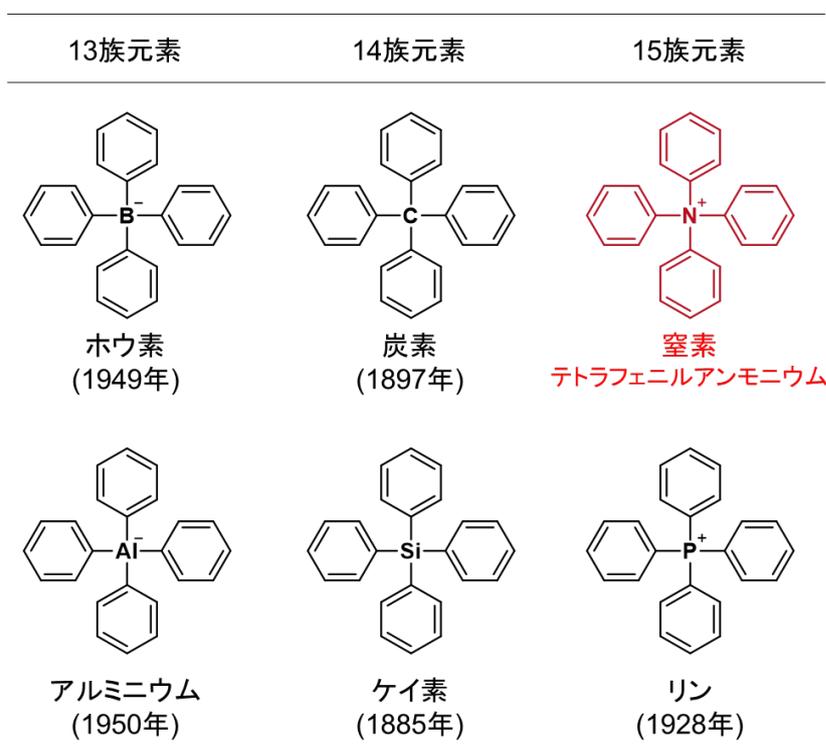


図 1. 13~15 族の代表的な元素を中心に持つテトラフェニル型の化学構造。カッコ内には合成が達成された年が示されている。

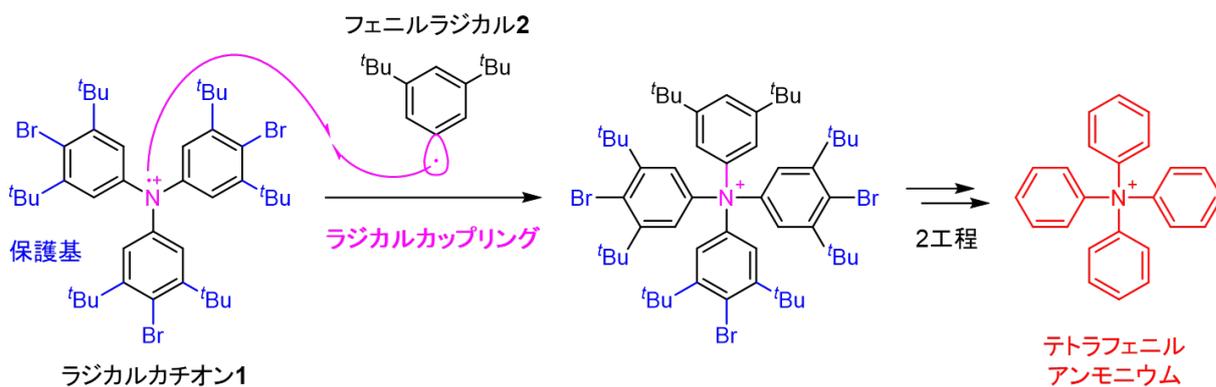


図2. ラジカルカップリングを利用したテトラフェニルアンモニウムの合成戦略。

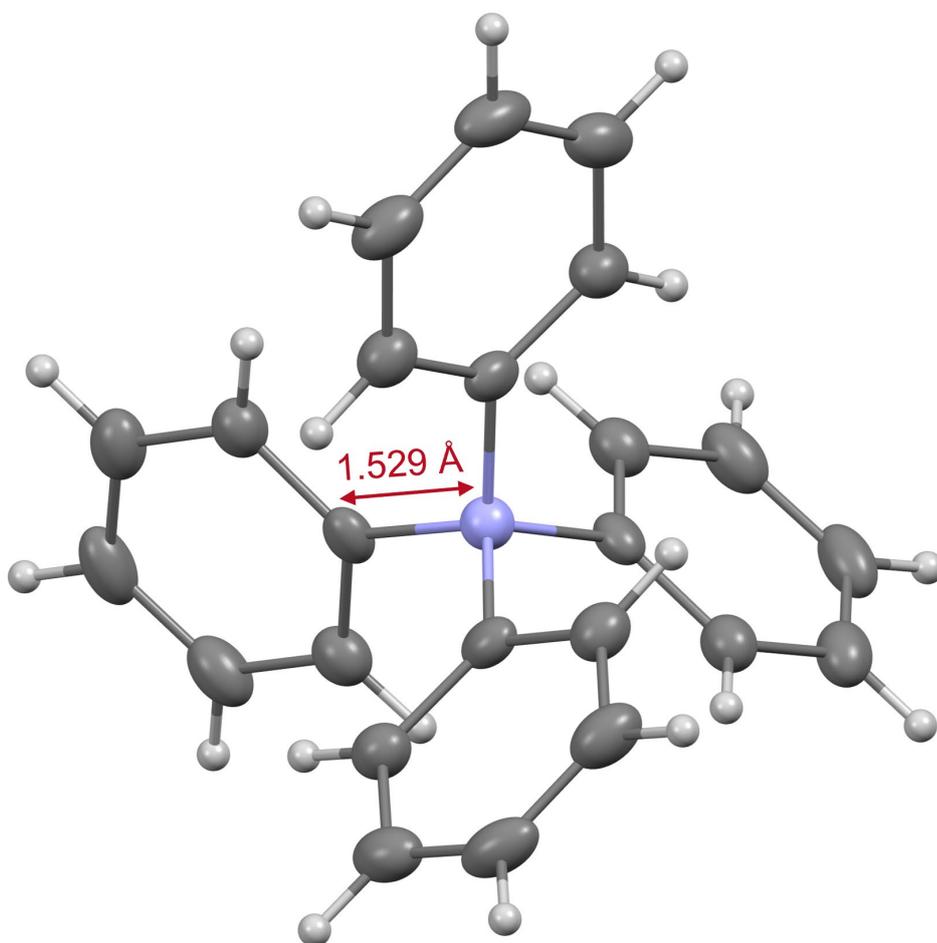


図3. テトラフェニルアンモニウムのX線結晶構造。

【掲載論文】

雑誌名 : *Nature Communications*

論文名 : Synthesis and characterization of tetraphenylammonium salts
(テトラフェニルアンモニウム塩の合成及びキャラクターゼーション)

著者名 : Hikaru Fujita, Ozora Sasamoto, Shiori Kobayashi, Masanori Kitamura, and Munetaka Kunishima

(藤田光, 笹本大空, 小林栞, 北村正典¹, 国嶋崇隆)

¹2020年3月まで金沢大学准教授 (現松山大学教授)

掲載日時 : 2022年5月9日18時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41467-022-30282-y

【用語解説】

※1 フェニル

イオンや分子に含まれる水素をフェニル基に置き換えた場合, 接頭辞として「フェニル」を付けて呼ぶ。フェニル基とは, ベンゼン (C₆H₆) の水素を1つ取り去った原子団/置換基の名称であり, 芳香族性を有する炭素原子団として最も単純で基本的な構造を持つ。

※2 ラジカルカップリング

2つのラジカルが結合する反応のこと。分子に含まれる電子は一般的に, 2つで1組の電子対を作っている一方, ラジカルは対になっていない高反応性の電子 (不対電子) を持っているため, 他のラジカルと結合を形成して共有電子対を作り出す反応を起こしやすい。今回の合成では, 正電荷を帯びたラジカルであるラジカルカチオンを反応に用いた。

※3 保護基

ある特定の化学変換を行うにあたり, 分子中の他の官能基や位置で起こり得る望ましくない反応を抑制するため, 一時的に導入する置換基のこと。保護基を利用すると, 選択的な化学変換が可能になる。ただし, 保護基は後の工程で除去する必要がある。

※4 X線結晶構造解析

X線の回折現象を利用して, 結晶状態にある分子の構造を決定する分析手法のこと。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

国嶋 崇隆 (くにしま むねたか)

TEL : 076-264-6201

E-mail : kunisima@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

宮下 亜矢子 (みやした あやこ)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp