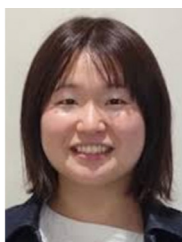




文部科学省マテリアル先端リサーチインフラ 令和5年度秀でた利用成果 含フッ素化合物の合成と自己組織化制御

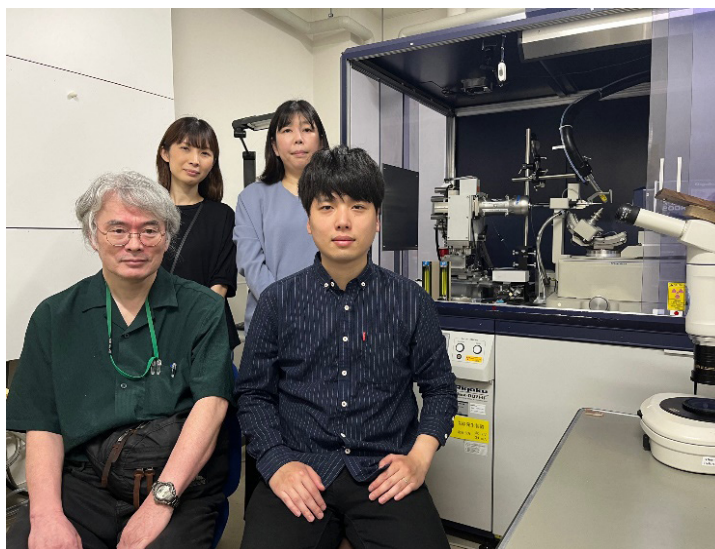
^a 東京大学, ^b 京都大学, ^c 東京工業大学, ^d AGC 株式会社 杵山 真史^a, 秋山 みどり^b, 木幡 愛^c, 野崎 京子^a, 岡添 隆^{a,d}
東京大学 沖津 康平, 飯盛 桂子, 木村 鮎美, 寺西 亮佑



左から 秋山みどり, 木幡愛



左から 野崎京子, 岡添隆



前列 左から 沖津康平, 杵山真史, 後列 左から 木村鮎美, 飯盛桂子

1. はじめに

当研究室は、社会連携講座「フッ素及び有機化学融合材料・生命科学講座」として、2017年に設立された。社会連携講座とは、東京大学と企業が共通の課題について研究を行うために設置されているものである。フッ素有機化学研究室では、東京大学が材料工学・有機化学・生命科学の領域において保有する最先端の学術的知見と、AGCが50年以上にわたり培ってきたフッ素関連技術を融合することにより、フッ素化学・有機化学・生命科学の分野を超えた新しい領域の開拓を目指している。特に、通常の有機化学の研究室では利用することが困難な高反応性のフッ素系ガス（F₂ガス、テトラフルオロエチレンガス）の取り扱い技術が当研究室の強みであり、これらを学術研究へと利用することでこれまでに複数の成果を報告してきた[1][2]。本稿では、そのうちフッ素ガスを用いた新奇含フッ素有機材料の開発、特に全フッ素化キュバンの合成とその性質について詳細を述べる。

2. 電子を閉じ込める箱

フッ素原子の最大の特徴は全元素の中で最大の電気陰性度を持つことにある。有機フッ素化合物において、フッ素原子が炭素原子と共有結合を形成する場合、その結合電子対はフッ素の高い電気陰性度に起因してフッ素側に分極する。分子軌道を考えると、結合性軌道がフッ素側に偏っているのに対し、反結合性軌道は炭素側に偏っている状態となる。この性質を存分に活かした分子設計として、2008年にIrikuraは箱型の分子の頂点がすべて炭素フッ素結合からなる分子、全フッ素化キュバンの電子受容性に関する理論予測を報告している(図1(a)) [3]。全フッ素化キュバンにおいては、炭素フッ素反結合性軌道が分子骨格内部で重なり合うように配置されているため、その重なり合いによって低準位の空軌道が形成される。全フッ素化キュバンが受け取った電子は骨格内部に分布するため、まるで電子を閉じ込める箱のように働くことが期待される。有機電子受容性分子はn型有機半導

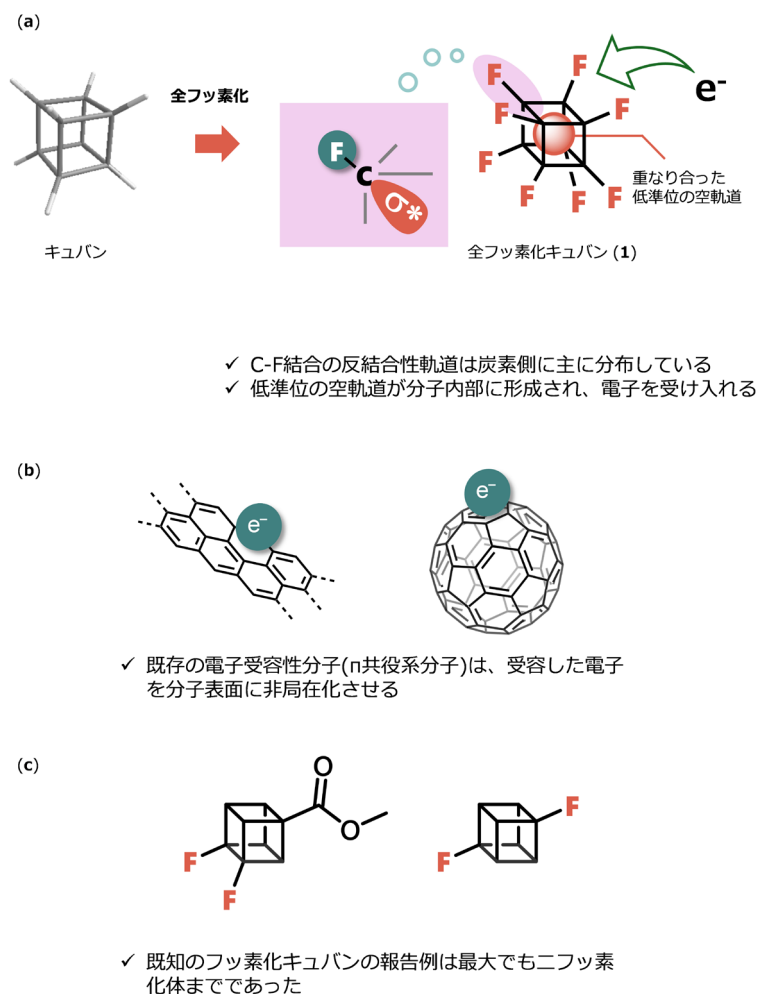


図1 (a) 理論予測されていた全フッ素化キュバンの電子受容性 (b) 従来の電子受容性分子 (c) これまでに報告されているフッ素化キュバン

体などに応用が期待される分子群であり、通常はフラレンや含窒素多環芳香族化合物のようなπ共役系分子が用いられている。これらのπ共役系分子は、受容した電子を分子表面のπ軌道に収容するのに対して、全フッ素化キュバンのように分子内部に電子を受容するような分子はこれまでにほとんど報告例がなかった(図1 (b))。

Irikuraらの理論予測以降、全フッ素化キュバンを対象とした複数の理論研究が続報として報告された一方で[4]、その合成が試みられた例はなかった。これは、その合成難易度の高さによるものと考えられる。立方体分子キュバンは、1964年にPhilip Eatonらによって合成が達成されている[5]。sp³炭素の結合角(109.5°)から大きくはずんだ骨格を持つ有機分子が合成可能であること自体が驚くべきことではあるが、その骨格に対してさらに8個のフッ素原子の導入を達成できる手法はなかった。実際、Irikuraの理論予測以前に報告されたフッ素化キュバンの例としては最大でも2置換体までである[6]。次項では、この未踏分子全フッ素化キュバンの合成を目指し我々が取った合成戦略について述べる。

3. 全フッ素化キュバンの合成

興味深い理論予測がある一方で合成が困難であった全フッ素化キュバンについて、我々はフッ素ガスを用いた直接フッ素化反応によってアプローチすることとした。塩素や臭素のような他のハロゲンとは異なり、フッ素ガスと有機分子は爆発的に反応するために、炭素水素結合直接ラジカルフッ素化は困難である。一方で、我々の共著者の一人はこの困難な直接フッ素化反応が基質・溶媒・フッ素ガス量を適切にコントロールすることで可能になることを見出している。この方法はPERFECT(PERfluorination of an Esterified Compound then Thermolysis)法と呼ばれ、広範な有機分子を温和に全フッ素化可能な工業プロセスとして確立されている。本手法の詳細な原理やその適応範囲は他の文献を参照されたい[7]。

本研究では、このPERFECT法を鍵反応とし効率的に複数のフッ素原子を導入することで全フッ素化キュバン合成への足掛かりとしている。PERFECT法によるキュバン

骨格のフッ素化検討の結果を図2に示す。市販の1,4-キュバンジカルボン酸から合成した種々の含フッ素アルキル基を有するキュバンジエステル4を20%希釈フッ素ガスによって25℃でフッ素化した。含フッ素アルキル基の導入は、反応溶媒であるCFE-419への溶解性向上のために必須である。結果として、第二級含フッ素アルキル基を有する4aを前駆体とした場合に、最も良い収率でヘキサ

フルオロキュバンジエステル5が得られた(図2(a))。化合物5の生成は、¹⁹F NMRによって確認している。引き続き反応条件の検討を行い、反応温度を-20℃にて反応を実施することで反応スケールを大きくした場合でも収率良く目的物5aを得ることができた(図2(b))。同様の条件でフッ素化を行うことで、含フッ素キュバンモノエステル6aを基質とした場合に中程度の収率でヘプ

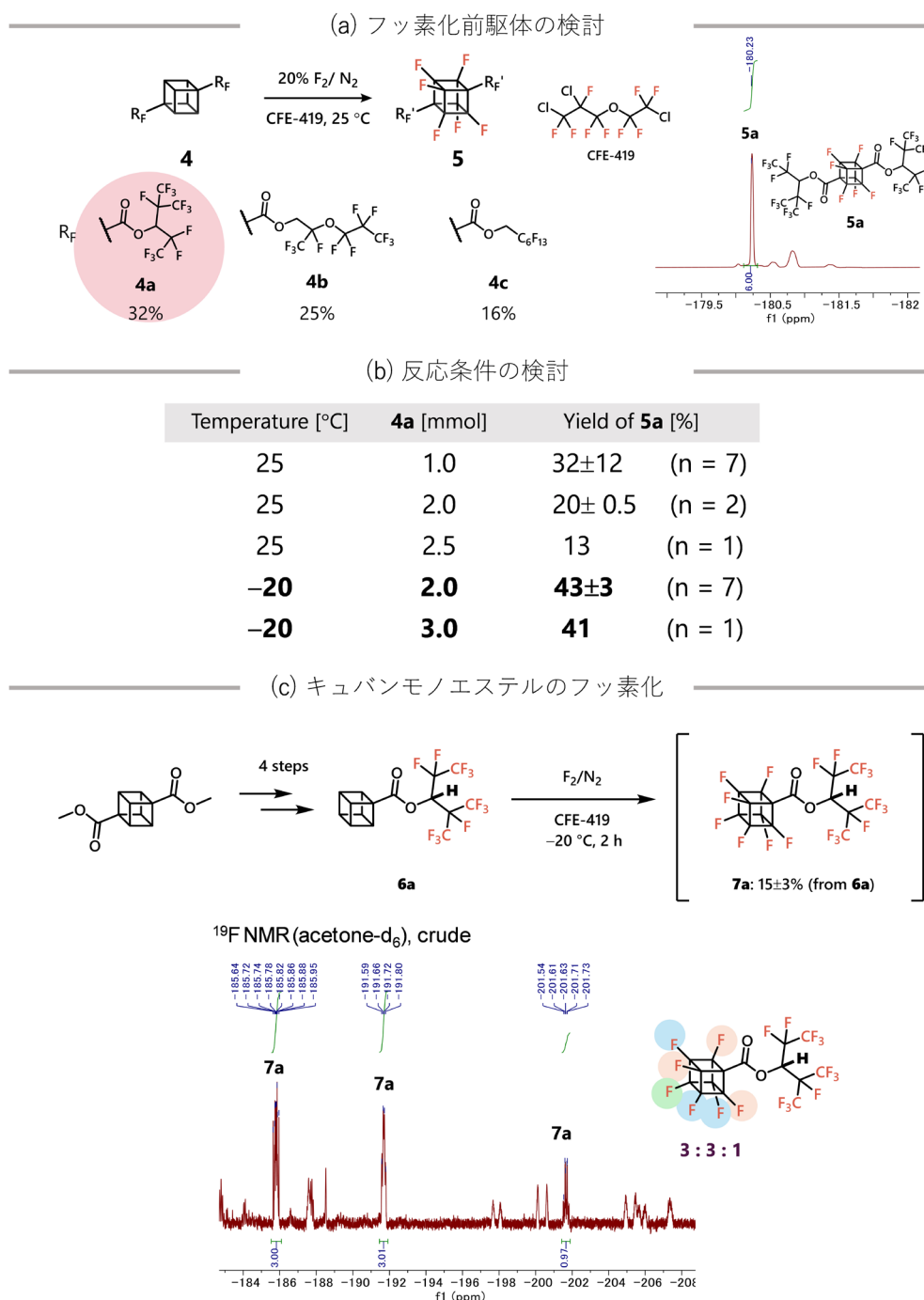


図2 フッ素化条件の検討 (a) (左) 種々の含フッ素キュバンジエステルのフッ素化収率 (¹⁹F NMRによって決定した)。(右) 反応後の¹⁹F NMR (重アセトン溶媒として測定)。(b) 4aを基質として用いた反応条件の検討結果。(c) (上) 含フッ素キュバンモノエステル(6a)のフッ素化。(下) 反応後の¹⁹F NMR (重アセトン溶媒として測定)。

タフルオロキュバン **7a** を得ることもできる (図 2 (c)).

フッ素化反応後, **5a** および **7a** の変換反応を行った結果を図 3 に示す. フッ素化反応後の **5a** 及び **7a** は単離せずに引き続く反応に用いている. **5a** をメタノールの存在下エステル交換反応することによって, ヘキサフルオロキュバンジメチルエステル **8a** を得た. **8a** を加水分解すると引き続いて脱炭酸反応も進行し, ヘキサフルオロキュ

バン **3** が得られた (図 3 (a)). 同様に **7a** のエステル交換及び加水分解によってヘプタフルオロキュバン **2** を合成することも可能である (図 3 (b)).

合成の最終段階として, **2** 及び **3** を全フッ素化キュバン (1) へと変換した (図 3 (c)). 複数のフッ素原子の導入によって, **2** 及び **3** の炭素水素結合は通常炭化水素と比較して酸性度が高くなっている. そこで, 塩基を

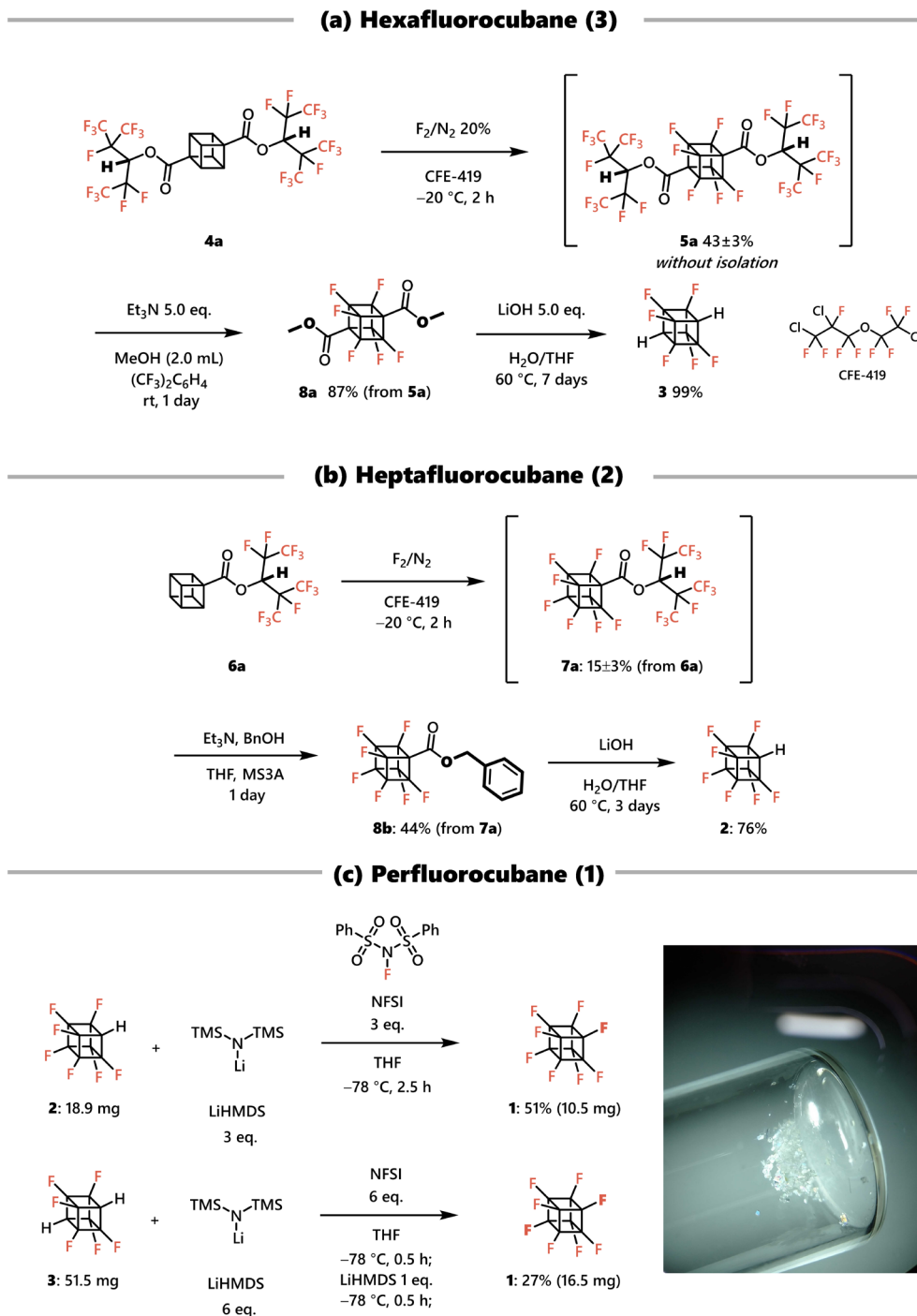


図 3 官能基変換と全フッ素化キュバンの合成
 (a) ヘキサフルオロキュバン (3) の合成. (b) ヘプタフルオロキュバン (2) の合成.
 (c) 全フッ素化キュバン (1) の合成. (右) 単離した全フッ素化キュバンの写真.

用いた脱プロトンの後に求電子フッ素化剤と反応させることで、全フッ素化キュバンが得られると考えた。リチウムヘキサメチルジシラジド (LiHMDS) 及び *N*-フルオロスルホンイミド (NFSI) と 2 を反応させた後に、昇華精製を行うことで 10.5mg の全フッ素化キュバン (1) を空気下室温で安定な無色固体として得た。原料として 3 を用いた場合にも中程度の収率で 1 が得られることがわかっていく。

4. 単結晶 X 線構造解析によるフッ素化キュバンの構造決定

単結晶 X 線構造解析は、物質の単結晶に対して X 線を照射することで得られる回折点の位置及び強度から電子密度分布を算出し、構造解析する手法である。この手法を用いると、結晶中の原子の位置を正確に知ることができるため、単結晶が作成可能な有機小分子の構造を決定する上で最も強力な手法の一つである。単結晶 X 線構造解析では、主に東京大学マテリアル先端リサーチインフ

ラ (ARIM) 微細構造解析部門の共用設備である Rigaku Varimax Dual を利用した。

単結晶 X 線構造解析によって明らかになった全フッ素化キュバン(1)の結晶中での構造を図 4 に示す。8つのフッ素原子が確かに導入されていることに加え、その炭素-炭素結合長からフッ素原子の導入後にもゆがみのない立方体構造を保っていることがわかる。また、ヘプタフルオロオロキュバンベンジルエステル (8b)、ヘキサフルオロオロキュバン (3)、ヘキサフルオロオロキュバンジメチルエステル (8a) の単結晶 X 線構造解析にも成功した。

5. 全フッ素化キュバンの電子受容性

最後に、全フッ素化キュバンの電子受容性について、低温マトリックス単離 ESR 法を用いて検証した。この手法では、低温マトリックス中で化学種を発生させることで、ラジカルアニオンのような不安定な分子であっても分解反応が抑制され引き続き分光測定が可能となる (図 5 (a))。ラジカルアニオンの発生には、 γ 線照射を用いた。

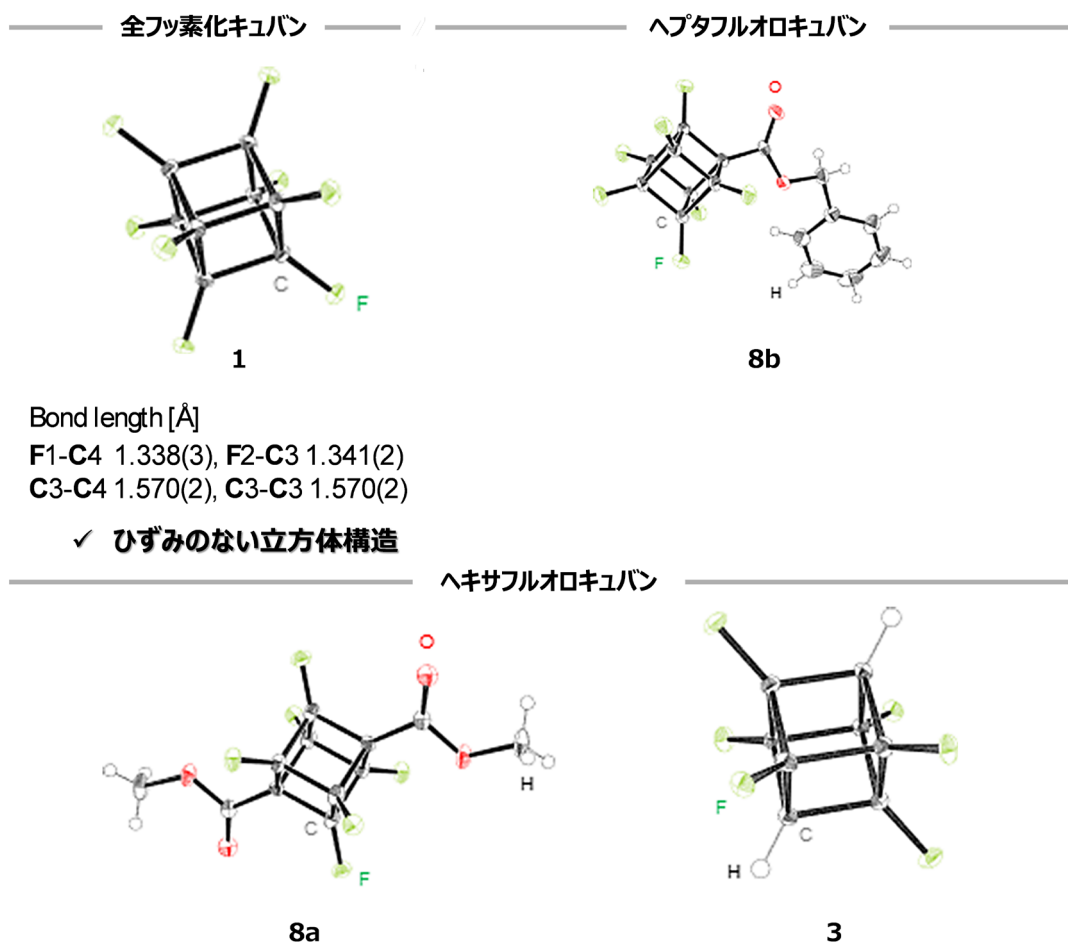


図 4 単結晶 X 線構造解析によって明らかになった分子構造。

全フッ素化キュバンを含むマトリックスに対し γ 線を照射することで、マトリックス分子のイオン化及び全フッ素化キュバンへの電子移動が進行する。

得られた ESR スペクトルを図 5 (b) に示す。マトリックス由来の大きなシグナルと重なっている中心のピークを除き、8 個の等価な ^{19}F 核との相互作用から期待されるカップリングパターンが観測された。またそれぞれのピークはより高次に分裂しており、これは ^{19}F 核の大きな超微細結合定数に由来する特徴的な分裂パターンである。

得られたスペクトルに対し、シミュレーションによって 8 個の ^{19}F 核との超微細結合定数を算出すると 19.62mT と算出された図 5 (c)。これは、量子化学計算によって予測された全フッ素化キュバンラジカルアニオンの超微細結合定数と良い一致を示していた。これらの結果は実際に発生したラジカルアニオンのスピン密度が、量子化学計算によって予測された値とよく一致していることを強く示唆している。以上の結果より、全フッ素化キュバンが、理論研究で予測されたように分子骨格内部に電子を閉じ込める特異な分子であることが分かった。

6. おわりに

本研究では、未踏分子：全フッ素化キュバンに着目し、その合成手法の確立と特異な電子受容性を明らかにした。合成においては液相直接フッ素化法を鍵段階とし用いることで、複数のフッ素原子を同時に、かつ効率的にキュバン骨格に導入することが可能となり、合成困難と考えられていた全フッ素化キュバンの合成・単離に至った。液相直接フッ素化反応は、企業において開発された技術であり、それを最先端の研究領域に持ち込み大きなインパクトを与える研究ができたことは、社会連携講座という枠組みの強みを最大限活かした結果であると考えている。

また、構造決定においては東京大学マテリアル先端リサーチインフラ (ARIM) 微細構造解析部門の共同利用設備である単結晶 X 線回折装置、Rigaku Varimax dual を利用した。本研究で対象とした分子のようにこれまでに類似した構造がほとんど報告されていない分子の構造を決定する際には、単結晶 X 線構造解析が最も有力な手法であり、共同利用において当該装置のような高性能のベンチトップ装置をいつでも利用可能であった状況は、本研究を遂行するにあたり多大な支援となった。

今回明らかになった特異な電子受容性は、これまでの有機電子受容体分子とは一線を画しており、その応用の方向はまだまだ手探りな状況ではある。電子を骨格内部に閉じ込める性質の理解をさらに進め、それを最大限生かすことのできる方向性を見出すことができれば、有機エレクトロニクス材料分野に大きな有用性を見出す可能性があると考えている。本研究のさらなる詳細について

は、文献 [8] も参照されたい。

7. 謝辞

本研究の一部は、東京大学マテリアル先端リサーチインフラ (ARIM) 微細構造解析部門の支援を受けて実施されました。この誌面をお借りして厚く御礼申し上げます。また本研究の共同研究者である、駒口 健治准教授 (広島大学)、東 雅大准教授 (京都大学 (当時))、現 名古屋大学教授) にも厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] F_2 ガスを用いた選択的フッ素化のための求電子フッ素化剤の開発に関する研究 (a) Adachi, A.; Aikawa, K.*; Ishibashi, Y.; Nozaki, K.; Okazoe, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11919–11925. (b) Oe, Y.; Yoshida, R.; Tanaka, A.; Adachi, A.; Ishibashi, Y.; Okazoe, T.; Aikawa, K.*; Hashimoto, T.* *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2107–2113. (c) Ito, Y.; Adachi, A.; Aikawa, K.*; Nozaki, K.; Okazoe, T. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 9195–9198. (d) Adachi, A.; Hashimoto, T.*; Aikawa, K.*; Nozaki, K.; Okazoe, T. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 5362–5368.
- [2] TFE ガスを用いた新規有機合成反応 (a) Mori, K.; Akiyama, M.*; Inada, K.; Imamura, Y.; Ishibashi, Y.; Takahira, Y.; Nozaki, K.*; Okazoe, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20980–20987. (b) Yasuo, E.; Aikawa, K.*; Nozaki, K.; Okazoe, T. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 12379–12385.
- [3] K. K. Irikura, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 983–988. 全フッ素化キュバンの電子内包に関する研究は Irikura による研究が初めてであるが、全フッ素化キュバンの構造自体は 2004 年に提唱されている。Kato, T.; Yamabe, T. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 1006–1016.
- [4] 例えば (a) A. Bauzá, T. J. Mooibroek, A. Frontera, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 19192–19197. (b) Pichierri, F. *Theor. Chem. Acc.* **2017**, *136*, 1–10. (c) Berski, S.; Gordon, A. J.; Latajka, Z. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 4147–4156.
- [5] Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157–3158.
- [6] (a) Della, E. W.; Head, N. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5303–5313. (b) Irrgartinger, H.; Strack, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5818–5819.
- [7] (a) Okazoe, T.; Watanabe, K.; Itoh, M.; Shirakawa, D.; Murofushi, H.; Okamoto, H.; Tatematsu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 215–219. (b) Okazoe, T. *J. Fluorine*

Chem. 2015, 174, 120-131.

[8] Sugiyama, M.; Akiyama, M.*; Yonezawa, Y.; Komaguchi, K.; Higashi, M.; Nozaki, K.; Okazoe, T. *Science* 2022, 377, 756-759.

(東京大学工学系研究科化学生命工学専攻 社会連携講座
フッ素および有機化学融合材料・生命科学講座
特任助教 杵山 真史)



【お問い合わせ】

東京大学マテリアル先端リサーチインフラ・
データハブ拠点

☎ 微細構造解析部門：03-5841-6372

☎ 微細加工部門：03-5841-1506

E-mail info@arim.t.u-tokyo.ac.jp

ホームページ

<https://arim.t.u-tokyo.ac.jp/>