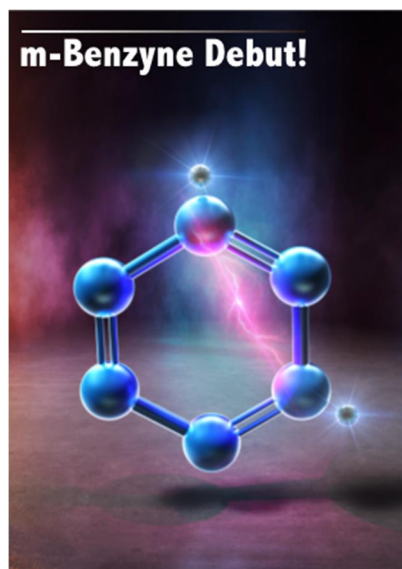


東京大学
信州大学
科学技術振興機構（JST）

メタ(*m*-)ベンザインの常温常圧合成に成功

発表のポイント

- ◆*m*-ベンザイン(1,3-ジデヒドロベンゼン)の常温常圧合成を実現した
- ◆ベンゼン環内に拮がる反転 σ 結合を含む*m*-ベンザインの物性を実験的に明らかにした
- ◆新たな準安定結合／分子の発見により創薬・材料合成への新たな道が拓けた



m-ベンザイン(1,3-ジデヒドロベンゼン)の常温常圧合成

概要

ベンザインは、ベンゼンから形式的に水素を二つ取り除いた化学種であり、水素を取り除く位置によってオルト(*o*-)・メタ(*m*-)・パラ(*p*-)ベンザインの三つの異性体が存在します。東京大学大学院薬学系研究科（兼：信州大学先鋭材料研究所（クロスアポイント））の内山真伸教授と、宮本和範准教授（現・慶應義塾大学薬学部教授）、小山田健太大学院生（研究当時）らによる研究グループは、超原子価ハロゲン化合物（注 1）の超脱離能を用いた精密反応設計により、*m*-ベンザインを世界で初めて常温常圧にて化学合成することに成功しました。

本技術により、ベンゼン環内に拮がる反転 σ 結合（注 2）の存在を含む、*m*-ベンザインの物理化学的性質ならびに合成化学的特性を初めて明らかにしました。ベンザインの合成化学の最後のピースを補完した本研究成果は今後、反転 σ 結合をはじめとする準安定結合や面内芳香族性の本質的理解に貢献するとともに、医薬品や機能性材料の合成に役立つことが期待されます。

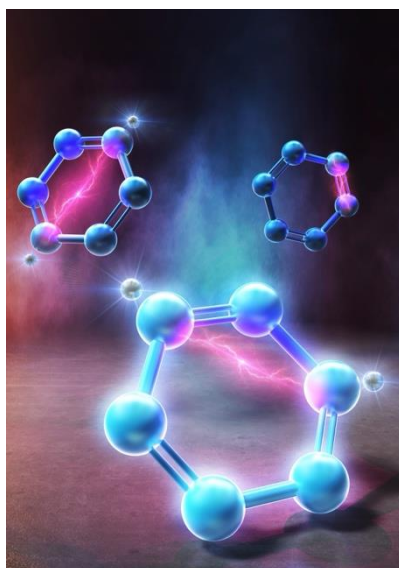


図 1 : *m*-ベンザイン ～ベンザイン 3 兄弟（オルト、メタ、パラ）の最後の 1 ピース～

発表内容

ベンザインは、ベンゼンから形式的に水素を二つ取り除いた化学種であり、水素を取り除く位置によってオルト (*o*-)・メタ (*m*-)・パラ (*p*-) ベンザインの三つの異性体が存在します (図 1, 2)。これらはいずれも非常に寿命が短い不安定化学種として知られてきました。

このうち、*o*-ベンザイン (1) と *p*-ベンザイン (3) は合成法が確立され、これまでに基礎・応用研究が進められてきました。対照的に、*m*-ベンザイン (2) については、その発生の困難さから、基本的な性質は謎に包まれており、医薬品合成など実用的研究に用いることはできませんでした。理論研究によると、*m*-ベンザイン (2) は *o*-ベンザイン (1) と比較して 20 kcal/mol 近く不安定と見積もられ、(2) の発生は非常に困難であると考えられてきました。このため、過酷な（高エネルギー）条件下においてのみ観測される超短寿命化学種として知られてきました。

		
1	2	3
<i>o</i> -ベンザイン	<i>m</i> -ベンザイン	<i>p</i> -ベンザイン
ビラジカル性 : 11%	ビラジカル性 : 20%	ビラジカル性 : 65%
ΔE_{ST} : 37 kcal/mol	ΔE_{ST} : 20 kcal/mol	ΔE_{ST} : 4.6 kcal/mol
ΔH_f° : 106.6 kcal/mol	ΔH_f° : 123.9 kcal/mol	ΔH_f° : 135.7 kcal/mol

図 2 : ベンザインの化学構造と物性（各パラメーターの定義と出典元については引用 3 参照）

本研究では、超原子価ハロゲン化合物の超脱離能に着目し、ケイ素置換基をメタ位に導入した *m*-ベンザイン前駆体（注 3）(4) および (5) を設計・合成し、*m*-ベンザインを世界で初めて常温常圧にて合成することに成功しました（図 3）。

一般に、有機合成にて最も強力な脱離基（化合物から脱離したがる性質が強い官能基）として認識・汎用されているトリフレート (OTf) 基と比べて、超原子価ヨウ素置換基は約 100

万倍、超原子価臭素置換基は、さらにその約 100 万倍の脱離能を示すことが知られています（図 3 右下、相対的脱離能）。本研究グループは、超原子価ハロゲン化合物の研究を長年行っており、2020 年には、この超脱離能を活用することにより、二原子炭素（C₂）の初の常温常圧合成を達成し、こうして発生させた C₂ から炭素ナノ材料（C₆₀、カーボンナノチューブ、グラフェンなど）が自然形成することを発見しています（詳細は、関連情報を参照のこと）。

本研究では、前駆体（4）および（5）に対してフッ化物イオン（F⁻）を作用させることにより、常温常圧にて *m*-ベンザインを初めてフラスコ内で化学合成することに成功し、その特異な化学結合（ベンゼン環内に広がる反転σ結合）を含む、*m*-ベンザインの物理化学的性質ならびに合成化学的特性を明らかにしました。さらに、置換基を有する *m*-ベンザインの合成にも成功し、各種化学反応を試みたところ、置換基の特性に応じて反応性の非対称化が生じる（反応のしやすさに差が見られる）ことも実証しました。

ベンザインの合成化学の最後のピースを補完した本研究成果は今後、反転σ結合をはじめとする準安定結合や面内芳香族性の本質的理解に貢献するとともに、医薬品や機能性材料の合成に役立つことが期待されます。

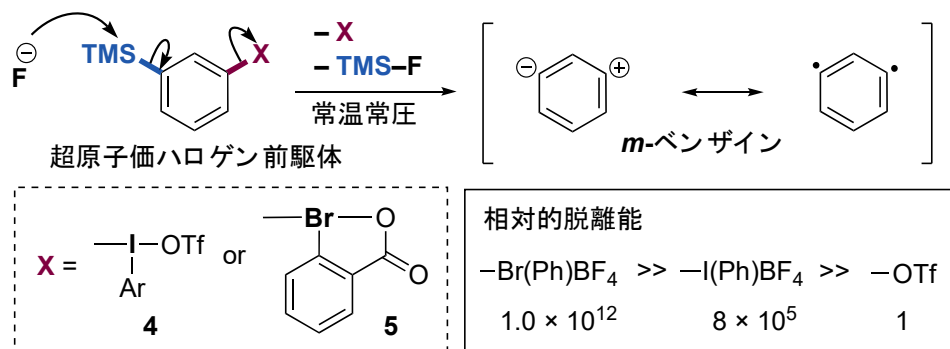


図 3：本研究の合成戦略

1. 宮本和範, 内山真伸, 落合正仁, *有機合成化学協会誌*, **2023**, 81, 416.
2. Kazunori Miyamoto,* Shodai Narita, Yui Masumoto, Takahiro Hashishin, Taisei Osawa, Mutsumi Kimura, Masahito Ochiai, Masanobu Uchiyama,* *Nature Commun.*, **2020**, 11, 2134.
3. ピラジカル性: Elfi Kraka, Dieter Cremer, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 216, 333. 一重項三重項エネルギー差 (ΔE_{ST}): Paul G. Wenthold, Robert R. Squires, W. C. Lineberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5279. 標準生成エンタルピー (ΔH_f°) Paul G. Wenthold, *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 1091.

○関連情報：

「プレスリリース世界初！室温における炭素二原子分子（C₂）の化学合成」（2020/5/1）

- ① https://www.f.u-tokyo.ac.jp/manages/topics/data/1588557706_1.pdf
- ② <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20200501/pdf/20200501.pdf>

発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科

内山 真伸 教授

兼：信州大学先端材料研究所 教授（クロスアポイント）

宮本 和範 准教授（研究当時）

現：慶應大学薬学部 教授

小山田 健太 博士課程（研究当時）

論文情報

雑誌名：Nature Synthesis

題 名：Room-temperature Synthesis of *m*-Benzyne

著者名：Kenta Koyamada, Kazunori Miyamoto*, and Masanobu Uchiyama*

D O I:10.1038/s44160-024-00572-y

U R L:<https://www.nature.com/articles/s44160-024-00572-y>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究(S)（課題番号：17H06173）」「基盤研究(A)（課題番号：22H00320）」、「学術変革領域研究(A)（課題番号：22H05125）」「基盤研究(B)（課題番号：20H02720）」、「特別研究員奨励費（課題番号：21J21600）」、国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）（JPMJCR19R2）ならびに公益財団法人 長瀬科学技術振興財団、公益財団法人 内藤記念科学振興財団、公益財団法人 中外創業科学財団、公益財団法人 上原記念生命科学財団の支援により実施されました。

用語解説

（注1）超原子価ハロゲン化合物：

希ガスを除くと周期表の右端に位置する第17族元素（ハロゲン）は、最外殻電子を7個持ち、有機化合物に導入されると、通常は共有結合を一つ形成した一価の状態に安定に存在する。しかし、分極しやすいヨウ素は、他の典型元素と同様に、比較的容易に孤立電子対を反応に用い、オニウム状態になる。その際ハロゲン中心は形式電荷が+で、エネルギー準位の低い反結合性軌道を持つため、多種多様な分子や陰イオンと相互作用して三中心四電子結合を形成する。この過程でヨウ素中心は、形式上最外殻電子数が10個となり、オクテット則（最外殻電子は最大で8（ラテン語では octo：オクト）個となる法則）を“超えて”いることから“超”原子価ヨウ素と命名される。しかし、同じハロゲンでも電気陰性度のより大きな臭素～フッ素（Paulingの電気陰性度: I 2.66, Br 2.96, Cl 3.16, F 3.98）は、同様の反応を起こしづらく、ヨウ素以外の超原子価ハロゲン化合物はほとんど見かけない。超原子価ハロゲン化合物は、安定な一価の状態に戻ろうとする傾向が強く、高い反応性（脱離能、酸化力、求電子性）を示す。

(注2) 反転 σ 結合：

二つの元素が持つ軌道を重ね合わせて形成される σ 結合は、炭素-炭素間では通常安定で、数100℃の加熱に耐えるのに十分なほどの強さを持つ（ほとんどの場合 70 kcal/mol 以上）。ところが分子構造上の制限のため、二つの炭素-炭素間が最適な距離や角度をとることが困難な場合、相互作用するために軌道の反対側（バックローブ）を用いる場合がある。その際の軌道の重なりは小さいため、結合（反転 σ 結合）が不安定になり、さまざまな反応剤（求核剤・ラジカル・求電子剤など）に対して優れた反応性を示すようになる。多環式骨格は、反転 σ 結合を構築するための良いプラットフォームとして注目され、しばしば合成化学に用いられる。

(注3) 前駆体：

目的とする化合物や中間体を合成する際、反応が進行するように一段階前の分子を適切に設定する必要があるが、この前段階の分子のことを前駆体という。

問合せ先

＜研究に関する問合せ＞

東京大学大学院薬学系研究科

教授 内山 真伸（うちやま まさのぶ）

Tel：03-5841-0732 E-mail：uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関する問合せ＞

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel：03-5841-4702 E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

信州大学 総務部総務課広報室

Tel：0263-37-3056 E-mail：shinhp@shinshu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel：03-5214-8404 Fax：03-5214-8432 E-mail：jstkoho@jst.go.jp

＜JST 事業に関する問合せ＞

科学技術振興機構 戦略研究推進部 グリーンイノベーショングループ

安藤 裕輔（あんどう ゆうすけ）

Tel：03-3512-3531 Fax：03-3222-2066 E-mail：crest@jst.go.jp