

フロー法による炭素－フッ素結合の直接変換に成功

～創薬研究・開発プロセスの迅速化に期待～

ポイント

- ・ 強固な結合である炭素－フッ素結合を選択的に一つだけ切断し、新たな官能基への変換に成功。
- ・ フロー型反応器を活用することで、不安定活性種を制御し、わずか数秒での反応を実現。
- ・ 医薬品の中で重要な含フッ素医薬品の創薬研究、開発プロセスの迅速化に期待。

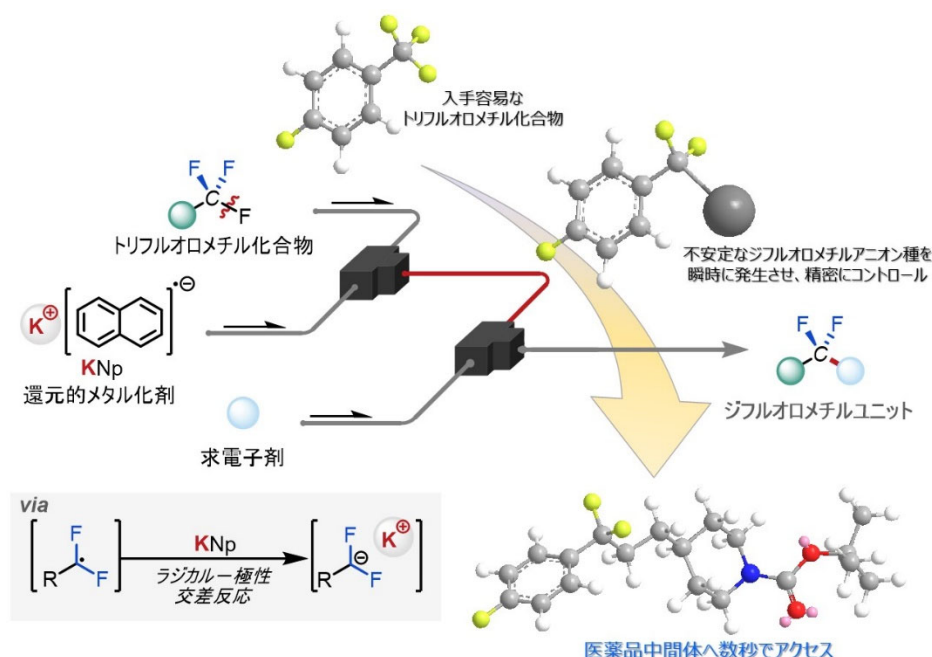
概要

北海道大学大学院理学研究院の永木愛一郎教授、岡本和紘准教授、セントラル硝子株式会社所属で同大学大学院総合化学院博士課程学生の牟田健祐主任研究員らの研究グループは共同で、フロー型反応器を活用し、トリフルオロメチル化合物の炭素－フッ素結合を選択的に一つだけ切断し、新たな官能基へとわずか数秒で変換する反応の開発に成功しました。

有機フッ素化合物はその特異的な性質から医薬・農薬品、機能性材料など幅広く活用されています。中でもジフルオロメチルユニットは他の官能基（エーテル、チオール基）の生物学的等価体^{*1}として知られるなど、近年医薬、農薬分野で注目されています。しかし、その合成法は限られていることから、ジフルオロメチルユニットを簡便かつ迅速に合成する新たな手法の開発が望まれています。

研究グループは、流通型反応器で微小な流路を反応場とするフローマイクロリアクターを活用し、トリフルオロメチル化合物から極めて不安定なジフルオロメチルアニオン種を瞬時に発生させ、トリフルオロメチル基のフッ素原子を一つだけ新たな官能基に変換する化学反応の開発に成功しました。本手法は、わずか 6.3 秒以内で反応が進行し、医薬品等の生理活性物質にも活用できることから、創薬への活用も期待されます。また抗 HIV 薬として知られる分子の短工程、短時間合成にも成功し、本手法の実用性を実証しました。

なお、本研究成果は、2025 年 1 月 7 日（火）公開の Nature Communications 誌に掲載されました。



本研究の概略図：
トリフルオロメチル化合物の脱フッ素官能基変換

【背景】

フッ素原子 (F) は水素に次ぐ 2 番目に小さい原子である一方で、全元素の中で最も高い電気陰性度を有することから、フッ素原子を含む有機フッ素化合物は特異的な性質を示すため、医薬、農薬品、機能性材料など幅広い分野で活用されています。中でもジフルオロメチルユニットは、水素結合能を有し、エーテルやチオール基の生物学的等価体として知られていることから、近年医薬、農薬分野で注目されている官能基の一つです。しかしながら、ジフルオロメチルユニットを有する分子の合成は難しく、その手法は限られていることから、ジフルオロメチルユニットを簡便かつ迅速に合成する新たな手法の開発が望まれています。

ジフルオロメチルユニットの最も効率的な合成法は、合成法が確立されている入手容易なトリフルオロメチル化合物からフッ素原子を一つだけ切断し、新たな官能基に変換する方法です。しかし、炭素-フッ素結合は最も強固な結合の一つであるため、その結合切断は容易ではなく、過酷な条件下では二つ、三つと過剰に炭素-フッ素結合が切断されてしまう問題がありました。加えて、活性種²が一般的に不安定であり、反応剤と共存している条件でしか活性化することができないため導入できる官能基が限られており、より広範な官能基を導入できる手法が求められています (図 1)。

【研究手法】

研究グループは今回、安定なトリフルオロメチル基の炭素-フッ素結合を選択的に一つだけ切断するにあたり、還元的メタル化剤に着目しました。容易に入手可能なベンゾトリフルオリド誘導体対し、還元的メタル化剤で一電子還元³を連続的に行うことで、脱フッ素化を伴いながらジフルオロメチルアニオン種を瞬時に発生可能であることを明らかにしました。しかし、このジフルオロメチルアニオン種は、フッ素の影響によって極めて不安定化されることから、これまで反応に活用した例はわずか数例しかなく、導入できる官能基も極めて限定的でした。一方、研究グループはこれまで、微細な空間で反応を行うフローマイクロリアクターを用い、短寿命活性種を反応に利用する研究を行ってきました。そこで、フローマイクロリアクターを活用し、反応剤 (求電子剤) が存在しない状態で、瞬時に発生させたジフルオロメチルアニオン種を分解する前に求電子剤と反応させることで、様々な官能基を導入することに成功しました (図 2)。すなわち、本研究成功の鍵は、還元的メタル化剤のカリウムナフタレニドとフローマイクロリアクターの二つを組み合わせることで、不安定な活性種を制御したことで達成されました。

【研究成果】

まず還元的メタル化剤の金属ナフタレニドが、ベンゾトリフルオリドの炭素-フッ素結合を切断に対して効果的かどうか、従来のバッチ型反応器で検討を行ったところ、僅かながら炭素-フッ素結合を選択的に一つだけ切断された目的物が得られることが分かりました。そこでフローマイクロリアクター中で検討したところ、金属ナフタレニドのカウンターカチオンがリチウム、ナトリウムの場合、低収率でしか目的物が得られなかったのに対し、カリウムナフタレニドを使用すると、炭素-フッ素結合を選択的に一つだけ切断し、官能基化された目的物が高い収率で得られることが分かりました。

さらに、重要な活性種であるジフルオロメチルアニオン種が実際に発生しているかを確かめるべく、赤外分光分析⁴にて観測することとしました。原料のベンゾトリフルオリドと還元的メタル化剤であるカリウムナフタレニドを混合し、0.3 秒後にインライン赤外分光分析を行ったところ、原料のピークが減少し、原料とは異なる特徴的なピークが観測されました。この特徴的なピークは密度汎関数理論⁵計算によって得られた計算値と首尾よく一致し、不安定な活性種として知られるジフルオロメチルアニオン種を世界で初めて観測しました。

本手法は、基質の官能基許容性が優れているだけでなく、より広範な官能基を導入することにも成功し、分子内に多数の官能基を有する複雑な医薬・農薬にも活用できました（図 3）。加えて、抗 HIV 薬としても知られる分子は、その鍵中間体の合成にこれまで 8 工程必要でしたが、本手法を使用することで 3 工程に短工程化し、精製はわずか 2 回に減らすことにも成功しました（図 4）。

【今後への期待】

研究グループは、フローマイクロリアクターを活用することで、安定なトリフルオロメチル基の炭素-フッ素結合を選択的に一つだけ切断し、新たな官能基を導入できることを明らかにしました。本手法は、入手容易なトリフルオロメチル化合物を原料に、ジフルオロメチルユニットを高効率で合成できる手法であることから、含フッ素医薬品の創薬研究、創薬開発プロセスを短縮化することができると考えられます。また、超高速な反応を実現できたことから、環境に優しい合成技術として持続可能な社会の実現にも貢献できます。

【謝辞】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費助成事業「国際共同研究加速基金（国際共同研究強化 (B)）(JP20KK0121)」、「基盤研究 (B) (JP21H01936、JP21H01706)」、「基盤研究 (C) (JP23K04744)」、「学術変革領域研究 (B) (JP21H05080)」、「若手研究 (JP20K15276)」、国立研究開発法人科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 (JPMJCR18R1)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (JP21ak0101156)、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (PJ22031410、PJ22220030)、公益財団法人 JKA、公益財団法人小笠原敏晶記念財団、公益財団法人高橋産業経済研究財団の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Defluorinative Functionalization Approach led by Difluoromethyl Anion Chemistry (ジフルオロメチルアニオン化学が導く脱フッ素官能基化アプローチ)
著者名	牟田健祐 ^{1,2} 、岡本和紘 ¹ 、中山大輝 ¹ 、和田崇斗 ¹ 、永木愛一郎 ¹ (¹ 北海道大学大学院理学研究院、 ² セントラル硝子株式会社)
雑誌名	Nature Communications (英国の自然科学論文雑誌)
DOI	10.1038/s41467-024-52842-0
公表日	2025 年 1 月 7 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 教授 永木愛一郎 (ながきあいichろう)

T E L 011-706-2622 メール nagaki@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~yuhan/>

セントラル硝子株式会社 New-STEP 研究所

T E L 049-246-3719 U R L <https://www.cgco.co.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

セントラル硝子株式会社 New-STEP 研究所 (〒350-1159 埼玉県川越市中台 2 丁目 17 番地 5)

T E L 049-246-3719

【参考図】

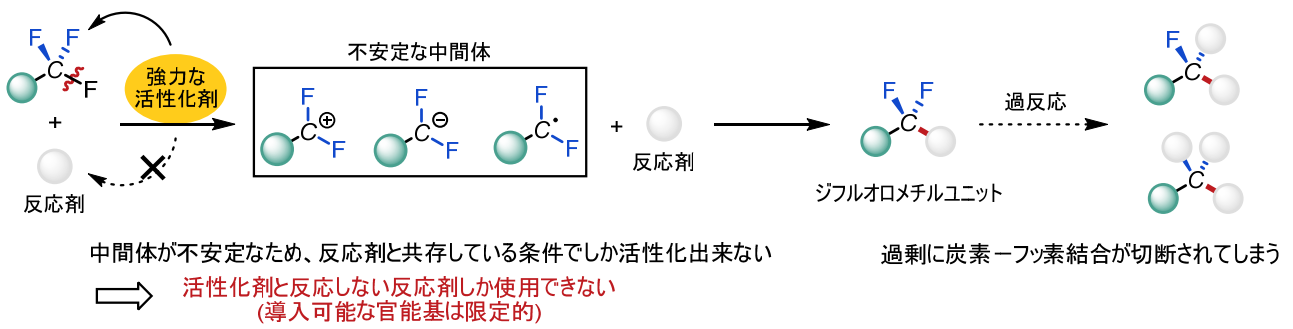
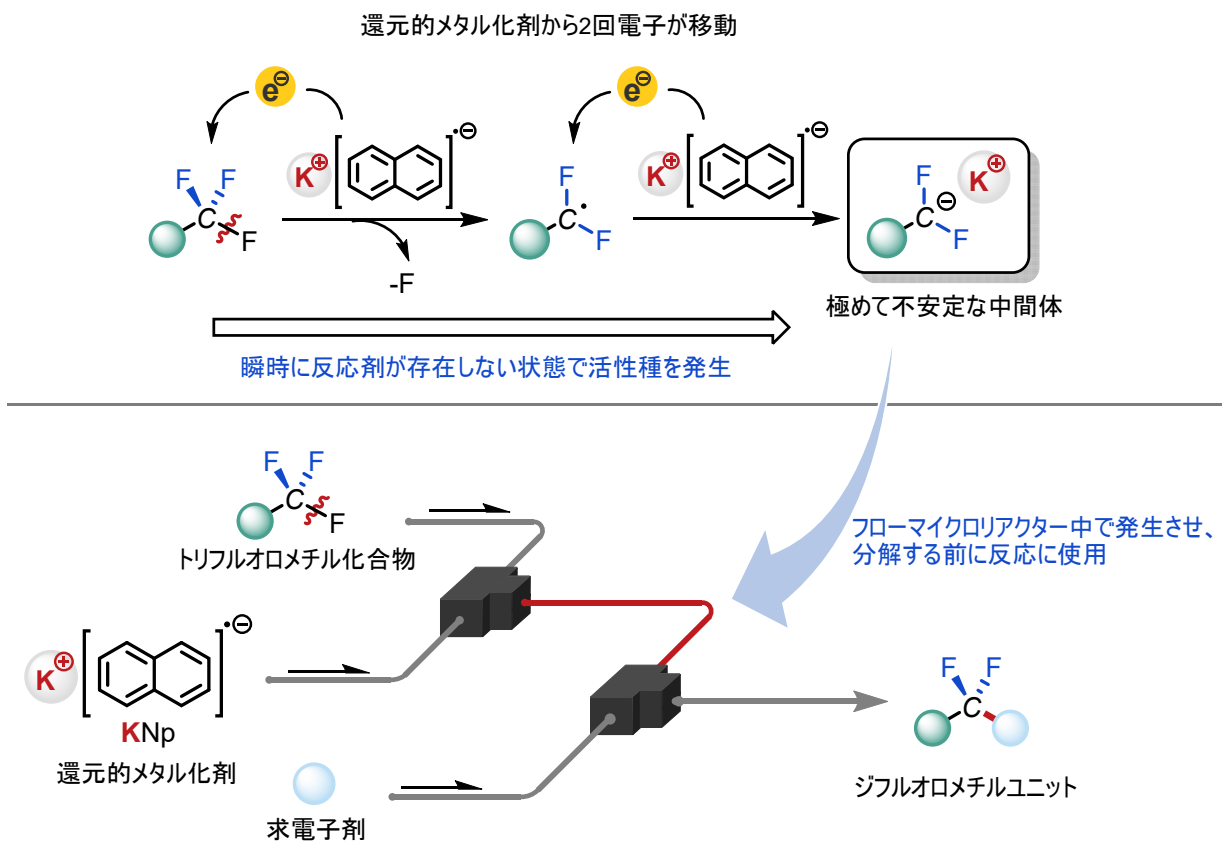


図 1. 従来のバッチ型反応器での脱フッ素官能基化反応



不安定中間体をコントロール出来たことで、官能基許容性、過反応の問題を解決

図 2. フローマイクロリアクターを活用した本手法

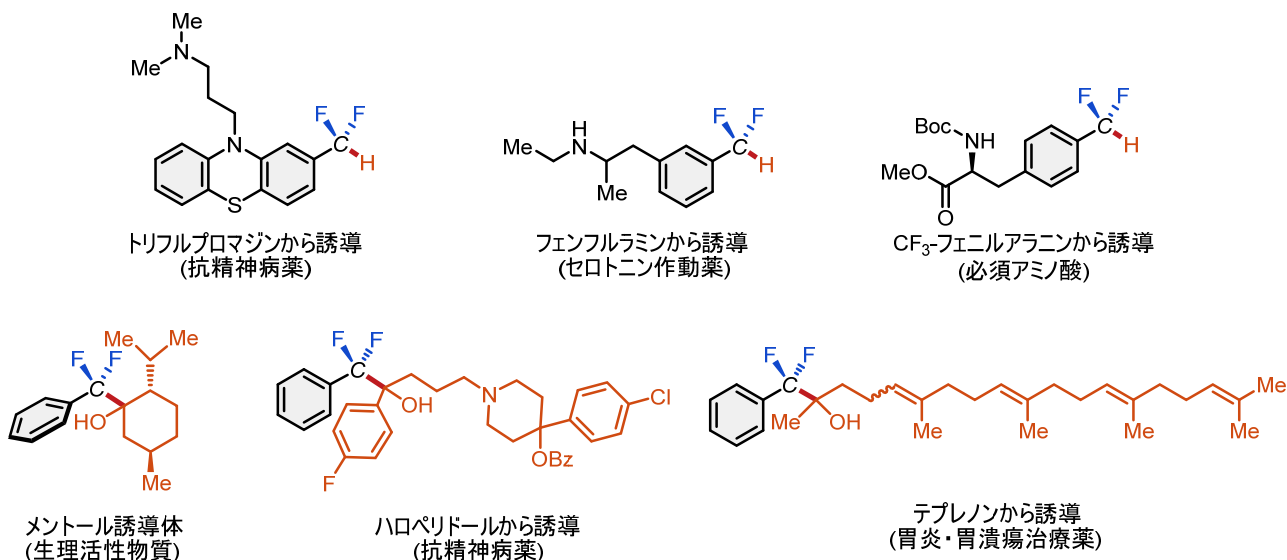


図 3. 本手法によって合成を可能にした生理活性物質の脱フッ素官能基変換

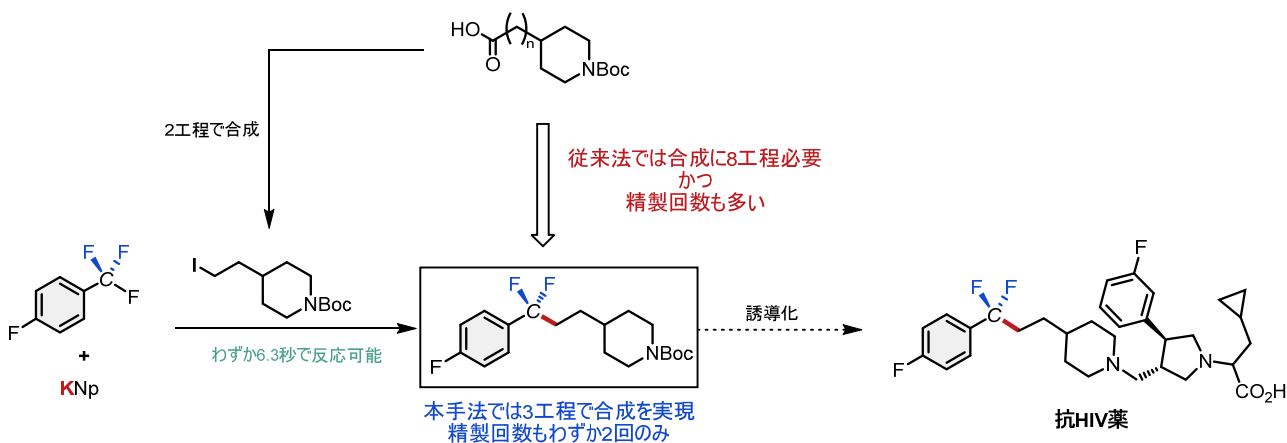


図 4. 本手法による抗 HIV 薬の短時間、短工程合成

【用語解説】

- *1 生物学的等価体 … 医薬分子において、生物学的に同じ役割を果たす部分構造（官能基）のことを指す。
- *2 活性種 … 反応性の高い原子や分子、イオンなどのこと。
- *3 一電子還元 … 1 個の電子を別の分子や中間体へ引き渡すこと。
- *4 赤外分光分析 … 赤外線を照射し、その反射や透過光により対象の分析を行う分析手法。分子構造に依存したピークが検出されることから化学物質の構造解析に利用される。
- *5 密度汎関数理論 … 電子のエネルギーなどの物性を電子密度から計算可能とする理論であり、原子や分子などの電子状態を調べる量子力学手法。略称は DFT といわれる。