

PFAS に該当しないフッ素官能基の提案と合成 — 環境にやさしい農薬・界面活性剤への道を拓く —

【発表のポイント】

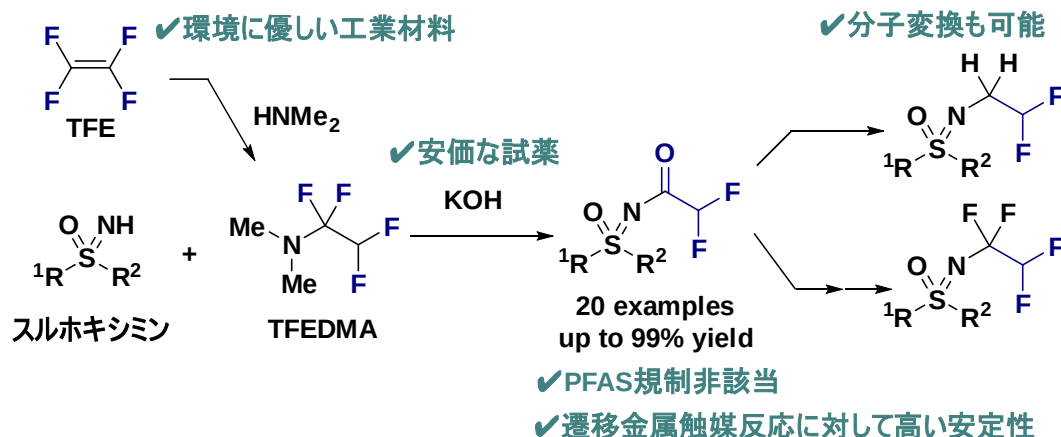
- PFAS に該当しないフッ素官能基「ジフルオロアセチルスルホキシミン」の導入法を開発
- 原料試薬「TFEDMA」は、環境負荷の小さいテトラフルオロエチレン（TFE）から製造
- 環境にやさしいフッ素系農薬・界面活性剤などへの応用が期待

名古屋工業大学の岩崎皓斗氏（共同ナノメディシン科学専攻2年）、Debarshi Saha氏（生命・応用化学類・研究員（当時））、柴田哲男教授（生命・応用化学類）の研究グループは、環境への影響が懸念される PFAS（ペルフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質）（*1）に代わる新しいフッ素官能基「ジフルオロアセチルスルホキシミン」の合成に成功しました。

この化合物はフッ素を含むにもかかわらず、OECD（経済協力開発機構）（*2）の定義する PFAS には該当しない構造を有しており、環境安全性の面で優れています。さらに、従来広く用いられているトリフルオロアセチル型（ $-\text{CF}_3$ ）とは異なり、環境中で有害なトリフルオロ酢酸（TFA）（*3）を生成しない点も大きな特長です。また、スルホキシミンにジフルオロアセチル基を導入する新しい手法として、環境負荷の小さいテトラフルオロエチレン（TFE）（*4）を出発原料とする試薬「テトラフルオロ-*N,N*-ジメチルアミン（TFEDMA）」を活用した点も注目されます。TFEDMA は安全かつ安価に合成でき、持続可能なフッ素化学の実現に貢献する重要な試薬です。

開発したジフルオロアセチルスルホキシミン化合物は、環境に配慮したフッ素系農薬、界面活性剤、機能性材料、医薬品原料への応用が期待されます。本研究は、フッ素化学を「環境と共存できる科学」へと発展させるための一歩といえます。

本成果は、米国化学会誌 *Organic Letters* オンライン速報版に 2025 年 10 月 22 日付で掲載されました（DOI：10.1021/acs.orglett.5c04118）。



【研究の背景】

スルホキシミンは、スルホンやスルホンアミドと同様に硫黄を含む化合物であり、医薬品・農薬・機能性材料など幅広い分野で活用されている化学構造です。特に、スルホキシミンは硫黄原子に酸素だけでなく窒素原子を併せ持つ点が特徴で、求核性・塩基性・立体的非対称性など独自の化学的性質を示します。この構造的特徴により、分子の安定性や水溶性を調整しやすく、新しい分子設計の基盤となる有用な構築単位として利用されています（図 1A）。

本研究で注目した *N*-ジフルオロアセチルスルホキシミン骨格は、ヒドロキシ基（-OH）やチオール基（-SH）の等価体とされるジフルオロメチル基（-CF₂H）を含みます。この構造は、類似する *N*-トリフルオロアセチルスルホキシミンとは異なり、OECD が定義する PFAS には該当しない点が重要です（図 1B）。従来のトリフルオロアセチル型化合物は分解されにくく、最終的に環境中で有害な TFA を生成する懸念があります。一方、*N*-ジフルオロアセチルスルホキシミンは炭素が完全にフッ素化されていないため PFAS に分類されず、TFA を生成しない環境調和型構造と考えられます。

しかし、*N*-トリフルオロアセチルスルホキシミン化合物は数多く報告されている一方で、*N*-ジフルオロアセチル化合物の報告例はきわめて少なく、その汎用的な合成法は確立されていませんでした。そこで本研究グループは、安価で安全なフッ素化合物 TFEDMA を用い、スルホキシミン類に対する *N*-ジフルオロアセチル化反応の一般的手法を確立しました。本手法は広範な基質に適用可能で、高収率に目的生成物を得ることができ、環境負荷の低いフッ素化学の新たな展開を示すものです。

反応開発の鍵となったのは、この TFEDMA の新たな活用法です。TFEDMA は本来、アルコールやケトンをつッ素化するための脱酸素的フッ素化剤（*5）として知られていましたが、本研究グループはこれをフッ素化剤ではなく、ジフルオロアセチル基導入試薬として利用できることを見いだしました。さらに重要なことに、TFEDMA はフルオロプラスチック（*6）の原料である TFE から容易に合成でき、大量生産にも適しています（図 1C）。TFE はオゾン層を破壊せず、温暖化係数も極めて低いことから、工業的にも持続可能なフッ素資源として注目されています。

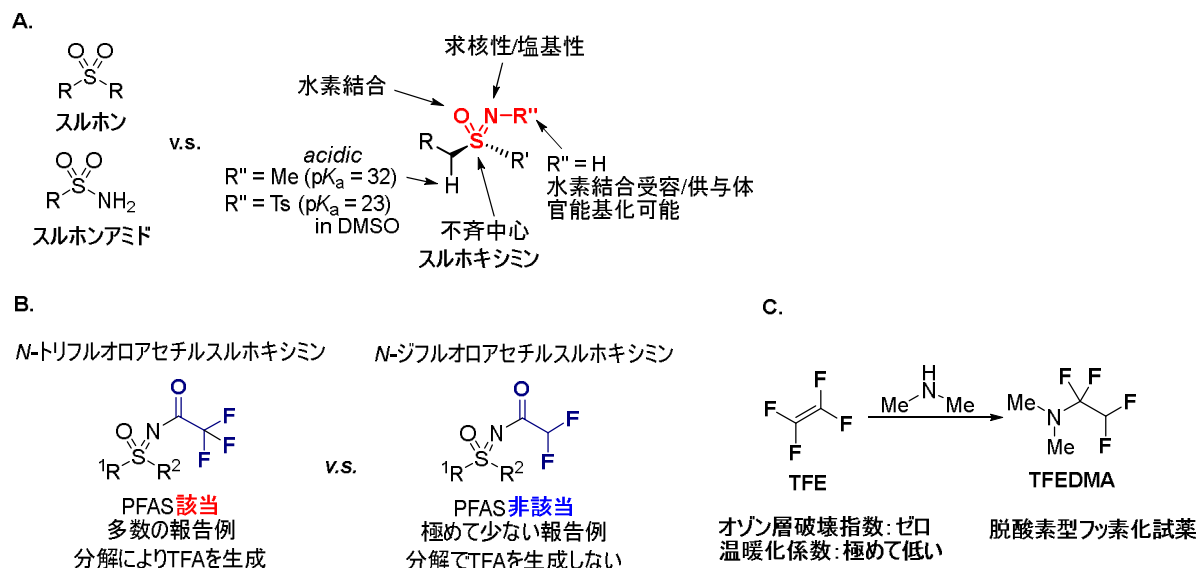


図 1 スルホキシミンの構造的特徴と TFEDMA

【研究の内容】

本研究グループは、スルホキシミンに対する *N*-ジフルオロアセチル化反応を開発するため、TFEDMA を用いた反応条件の最適化を行いました。その結果、水酸化カリウム（KOH）を塩基とし、

アセトニトリル溶媒中で 0 °C において TFEDMA を添加し、室温まで昇温して 3 時間攪拌するという簡便な操作により、*N*-ジフルオロアセチルスルホキシミンを高収率で得ることに成功しました。本手法は、一般的な塩基を用いて短時間で進行する効率的な反応であり、基質適用範囲が極めて広いという特徴を持ちます。本反応は、ベンゼン環上に電子供与基または電子求引基を有する基質に加え、複素環、アルキル鎖、さらにはアミノ酸由来のスルホキシミンにも適用可能であり、電子的性質や立体構造に依存しない高い汎用性を示しました (図 2A)。

さらに、得られた *N*-ジフルオロアセチル化生成物に対してカルボニル基の還元反応を行うことで、*N*-ジフルオロエチル誘導体へ変換することに成功しました (図 2B 上部)。また、カルボニル酸素を硫黄原子に置換した後、フッ素化反応を行うことで *N*-テトラフルオロエチル基 ($-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$) を有する化合物を得ることも成功しました (図 2B 下部)。これにより、ジフルオロアセチル基を基点とした多段階的な分子変換の可能性が示されました。

加えて、芳香環上にブロモ原子を有する基質を用いることで、鈴木-宮浦カップリングや菌頭カップリングといった代表的な炭素-炭素結合形成反応を適用することができました (図 2C)。この結果、*N*-ジフルオロアセチルスルホキシミン骨格が遷移金属触媒反応に対して高い安定性を示すことが明らかとなり、後期段階修飾 (late-stage functionalization) (*7) にも応用可能であることが確認されました。

このように、本研究で確立した TFEDMA を用いる *N*-ジフルオロアセチル化法は、反応の簡便性・基質汎用性・環境調和性のそろった手法であり、PFAS 代替型フッ素官能基の創製に向けた重要な技術基盤となります。

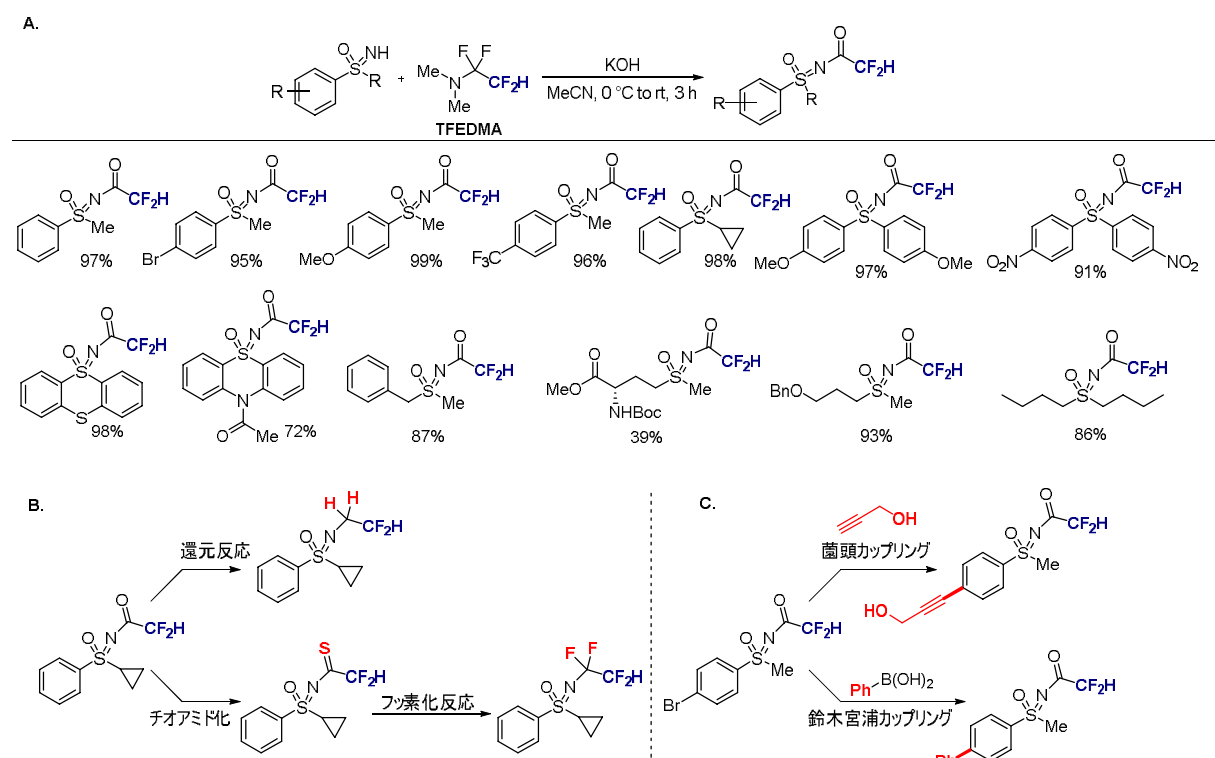


図 2 本反応で得られた化合物 (一部抜粋) とその構造展開

【社会的な意義】

本研究は、PFAS に該当しない新しいフッ素官能基の創出に成功したものであり、これによりフッ素化合物がこれまで直面してきた「高機能性と環境負荷の両立の難しさ」に対して、ひとつの解決の方向性を示しました。開発した *N*-ジフルオロアセチルスルホキシミンは、OECD の定義する PFAS

に該当しないため、環境への配慮が求められる農薬、界面活性剤、機能性材料などの開発分野においての応用が期待されます。

さらに、本研究で用いた TFEDMA は、環境負荷の小さい TFE から合成されるため、原料面でも高い持続可能性を備えています。すなわち、本研究はフッ素資源の循環利用と環境保全の両立を実現する化学的アプローチであり、持続可能なフッ素化学の発展に大きく寄与する成果といえます。

【今後の展望】

本研究で開発した *N*-ジフルオロアセチル化法は、環境調和型フッ素化合物の設計に新たな指針を与えるだけでなく、一段階の反応で多様なスルホキシミン化合物に適用できる汎用性の高い手法です。そのため、医薬品候補化合物の最終段階での後期段階修飾も応用可能であり、分子の機能性改変や構造最適化への発展が期待されます。また、TFEDMA が TFE から合成されることから、本研究は TFE の新たな利用法を提示するとともに、フッ素資源の循環利用（フルオロサーキュラーエコノミー）の確立にも寄与します。今後は、これらの技術を基盤として、環境と共存する農薬・界面活性剤の開発を目指していきます。

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）研究領域「分解・劣化・安定化の精密材料科学」（研究総括：高原淳（九州大学 ネガティブエミッションテクノロジー研究センター 特任教授））における研究課題「フッ素循環社会を実現するフッ素材料の精密分解」（研究代表者：柴田哲男）（課題番号 JPMJCR21L1）、元島栖二博士（CMC 総合研究所）および経済産業省 成長型中小企業等研究開発支援事業 JPJ005698 の支援を受けて実施しました。また、TFEDMA は東ソー・ファインケム株式会社から提供していただきました。

【論文情報】

論文名：N-Difluoroacetylation of Sulfoximines by TFEDMA

著者名：Hiroto Iwasaki, Debarshi Saha and Norio Shibata*

*責任著者

掲載誌：Organic Letters

公表日：2025 年 10 月 22 日

DOI：10.1021/acs.orglett.5c04118

URL：https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.orglett.5c04118

【用語解説】

（*1）PFAS

ペルフルオロアルキル化合物およびポリフルオロアルキル化合物の略称。化合物中の炭素原子が形成できる結合すべてがフッ素と結合している部分構造を持つ化合物がその対象となる。高い化学的・熱的安定性や撥水・発油製を示すため、コーティング剤や防水剤、泡消火剤、半導体製造などの幅広い分野で利用されてきた。しかし、高い安定性ゆえに環境中でほとんど分解されず、「永遠の化学物質」とも呼ばれる。水域、人を含む生物への蓄積が報告されており、発がん性などの健康リスクが懸念されている。ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、ペルフルオロオクタン酸（PFOA）、ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）は発がん性などの健康被害の可能性が報告され、特定 PFAS として規制対象となっている。

(※2) OECD (経済協力開発機構)

経済成長、貿易の自由化、開発途上国支援を目的として設立された国際機関であり、先進国を中心とした 38 か国が加盟する。近年では環境保全や化学物質管理にも力を入れており、PFAS を含む化学物質のリスク評価や国際的な規制指針の策定を通じて、持続可能な社会の実現に向けた科学的・政策的枠組みを提供している。

(※3) トリフルオロ酢酸

酢酸の炭素に結合している水素がすべてフッ素に置き換わった有機酸。非常に強い酸性を示し、安定な物質である。環境中での検出が相次いで報告されており、その原因は含フッ素農薬やペルフルオロカーボン類の環境分解と考えられている。難分解性のため、水域や土壌中に残留・蓄積しやすく、生態系や人への長期的影響が懸念されており、PFAS に指定されている。

(※4) テトラフルオロエチレン

エチレンの水素原子がすべてフッ素に置き換わったガス状オレフィン化合物で、フッ素系モノマーの一種である。自己重合または他のモノマーとの共重合によって生じるポリテトラフルオロエチレン (PTFE、テフロン®) や他のフッ素系ポリマーは、耐熱性・耐薬品性・低摩擦性を兼ね備えた高機能性樹脂材料で広い分野で利用されている。オゾン破壊指数(ODP)はゼロ、地球温暖化係数(GWP)は<0.1 と環境にやさしい材料といえる。

(※5) 脱酸素的フッ素化剤

カルボニル化合物や酸素含有官能基から酸素原子を除去し、その位置にフッ素原子を導入する試薬のこと。代表的な例としては、DAST や Deoxo-Fluor、FLUOLEAD®などが挙げられる。有機フッ素化学や医薬・材料分野における高選択的な構造変換に広く利用されている。

(※6) フルオロプラスチック

炭素-フッ素結合に由来する高い耐熱性・耐薬品性・低摩擦性をもつ樹脂材料で、PTFE や FEP、PEA などが代表例である。これらは化学製品、絶縁材料、半導体、医療機器など幅広い分野で利用され私たちの生活を支えている。

(※7) 後期段階修飾 (late-stage functionalization)

化合物の合成経路の最終段階近くで、既に複雑な構造を持つ分子に化学選択的な変換を実施し、新たな官能基などを導入すること。骨格を保持したまま物性や活性を精密に調整できるため、医薬品や機能性分子の最適化、多数の誘導体への展開に有効である。

本件への問い合わせ先

研究に関すること

名古屋工業大学 生命・応用化学類

教授 柴田 哲男

TEL: 052-735-7543 E-mail: nozshiba@nitech.ac.jp

広報に関すること

名古屋工業大学 企画広報課

TEL: 052-735-5647 E-mail: pr@adm.nitech.ac.jp