

「PFAS フリー」次世代フッ素分子を創る新技術 —ベンゼン環を自在に組み替える高効率骨格編集反応—

【発表のポイント】

- PFAS フリーな SF_5 ・ SF_4 が骨格編集反応を大幅に促進
- ベンゼン環からアゼピン環への高効率変換を実現
- SF_5 ・ SF_4 アゼピンの世界初合成
- 環境調和型フッ素分子設計 (PFAS-free fluorine design) の新基盤技術を確立

【概要】

名古屋工業大学の Chavakula Nagababu 博士（研究当時：生命・応用化学類・研究員）、村松拓哉氏（生命・応用化学科・研究生）、Muhamad Zulfaqar Bacho 氏（共同ナノメディシン科学専攻3年）、Wu Shiwei 氏（工学専攻生命・物質化学プログラム2年）、落合世舟氏（同プログラム2年）、および柴田哲男教授（生命・応用化学類）らの研究グループは、スペイン・バレンシア大学の Jorge Escorihuela 教授と共同で、PFAS（*1）に依存しない次世代フッ素官能基「超原子価硫黄フッ化物（ペンタフルオロスルファニル（ SF_5 ）およびテトラフルオロスルファニル（ SF_4 ）」を活用した革新的な骨格編集反応（skeletal editing）（*2）を開発しました。

本研究では、 SF_5 および SF_4 基を導入したベンゼン誘導体に可視光を照射することで、芳香族ベンゼン環を7員環窒素複素環（アゼピン）へと高効率に変換する骨格編集反応を実現しました。特に骨格編集反応を伴うフェノール類とのカップリング反応において、従来は収率約7%にとどまっていた反応が、本手法では最大83%という飛躍的な高収率を達成しました。さらに注目すべき成果として、生成したアゼピン骨格を元のベンゼン構造へと戻す「逆骨格変換反応」にはジフルオロ酢酸無水物（DFAA）を用いることで、OECD（*3）の定義において PFAS に該当しない「 COCF_2H 置換芳香族化合物」を高収率で合成可能であることを実証しました。

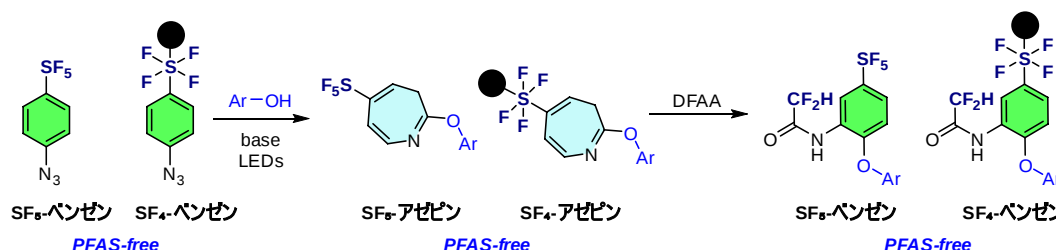


図 PFAS-free ベンゼン→アゼピン→ベンゼン骨格編集反応

本研究は、環境残留性の懸念がない「PFAS-free フッ素分子設計」という概念を具体的な合成

技術として確立したものであり、医薬品・農薬・機能性材料の分子設計における持続可能なフッ素化学の基盤技術となることが期待されます。加えて本成果は、 SF_5 ・ SF_4 官能基を有するアゼピン骨格の世界初の合成例であり、フッ素系分子設計のための革新的な材料として高い価値を有しています。本研究成果は、英国王立化学会（Royal Society of Chemistry、RSC）が発行する国際誌 *Chemical Science* において、2025 年 11 月 19 日にオンライン公開されました。

【研究の背景】

フッ素を含む有機化合物は、医薬品、農薬、電子材料、撥水・防汚コーティングなど、私たちの生活を支える多くの先端技術の中核を担っています。フッ素原子を導入することで、分子の安定性が飛躍的に向上し、薬効の増強、作用時間の延長、さらには材料の耐熱性・耐薬品性の付与といった機能性向上が可能になります。一方で近年、PFAS と総称される一部のフッ素化合物が、環境中でほとんど分解されず、生態系や人の健康への影響が懸念される深刻な社会問題となっています。欧州や米国を中心に規制は急速に強化されており、産業界では「高い機能性を維持しながら、環境中に残留しないフッ素化分子」の開発が喫緊の課題となっています。

一方、有機合成化学の分野では、既存の分子骨格を組み替えて全く新しい構造を生み出す「骨格編集（Skeletal Editing）」という革新的な分子変換技術が注目されています。この手法は、医薬品や機能性材料の合成終盤における分子最適化を可能にする、次世代の分子設計基盤技術と位置づけられています。代表的な芳香環であるベンゼン環を 7 員環窒素複素環（アゼピン）へ変換する骨格編集は、40 年以上にわたり技術的および収率的制約を抱えてきましたが、最近になって、可視光照射反応技術の躍進に伴い、収率や反応手法に大きな改善法が報告され当該分野の研究が活発化しています。しかしながら、フェノール類のカップリング反応を伴う骨格編集反応の場合、低収率にとどまり、医薬品・天然物に頻出するフェノール構造を有する分子への応用が事実上困難でした。

この課題に対し、柴田教授らが着目したのが、超原子価硫黄フッ化官能基（ SF_5 および SF_4 基）です。これらの官能基は、従来広く用いられてきたトリフルオロメチル基（ CF_3 ）と類似の電子的・物理的特性を有しながら、OECD の定義する PFAS には該当しない新しいフッ素官能基である点が特徴です（図 1）。 SF_5 基は分子末端の高機能置換基として機能し、 SF_4 基は直線的な 2 点連結部位として機能することから、この 2 つの官能基の組み合わせにより、従来にない PFAS フリー分子設計プラットフォームが実現します。特に CF_3 基は、農薬、冷媒、機能性材料などに広く利用されていますが、環境中では最終的にトリフルオロ酢酸（ CF_3COOH 、TFA）（*4）へと分解され、高い環境残留性が問題となっています。農薬分野では、現在使用されているフッ素化農薬の 40%以上が CF_3 基を含んでおり、 CF_3 に替わる環境調和型フッ素モチーフの創出が世界的に強く求められています。

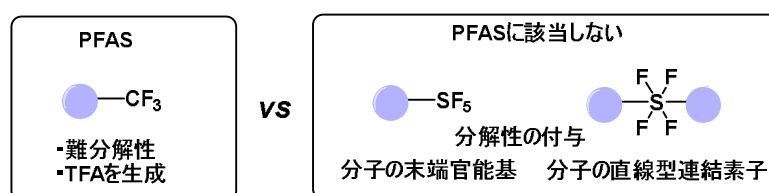


図 1 CF_3 化合物（左）と SF_5 化合物（中央）、 SF_4 化合物（右）

本研究では、SF₅ および SF₄ 基が有する極めて強い電子吸引性に着目し、可視光（青色 LED）照射のみで分子骨格を再構築できる革新的反応系の構築に成功しました。具体的には、SF₅ 基を有するアリールアジド（*5）に対してフェノール存在下で可視光を照射することで、SF₅ 置換 3H-アゼピン誘導体を高収率で合成する新手法を確立しました。その結果、従来最大 7%程度にとどまっていた収率は、本手法により最大 83%まで飛躍的に向上しました。さらに、本反応は逆方向（アゼピン→ベンゼン）への骨格再編集にも適用可能であり、PFAS に該当しない条件下での可逆的骨格変換を初めて実現しました。

加えて本手法は、SF₄ 基とアセチレン構造を有するアリールアジドに対しても適用可能であり、対応する 3H-アゼピン誘導体を高効率で得られることを明らかにしました。これまでに SF₅ 基は、ピリジン環や 5 員環複素環といった農薬・医薬に重要な骨格への導入例が報告されてきましたが、7 員環窒素複素環への導入は世界的にも前例がなく、本研究は SF₅ および SF₄ 基を有するアゼピン骨格の世界初の合成例となります（図 2）。

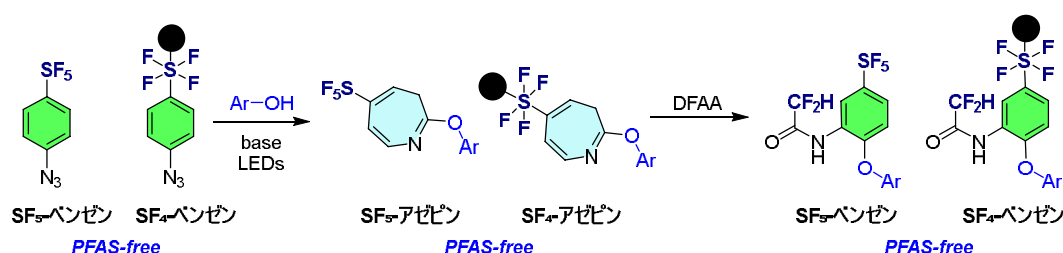


図 2 PFAS-free ベンゼン→アゼピン→ベンゼン骨格編集反応

【研究の内容】

まず反応条件の詳細な最適化を行い、ジクロロエタン（DCE）溶媒中で、フェノール類および有機塩基 DABCO 存在下、SF₅置換アリールアジドに青色 LED 光（Blue LED）を照射しながら 48 時間攪拌することで、5-SF₅-2-フェノキシ-3H-アゼピンを高収率で合成できることを見出しました。本反応の高効率化の鍵は、SF₅ 基が有する強力な電子吸引性にあります。機構解析および密度汎関数理論（DFT）（*6）計算により、SF₅ 基が反応中間体の電子状態を安定化し、ベンゼン環からアゼピン環への骨格変換を著しく促進していることを明らかにしました。

さらに、本手法で得られた 3H-アゼピン誘導体に対して、トリフルオロ酢酸無水物（TFAA）あるいは DFAA を作用させることで、元のベンゼン骨格へと再変換可能な「逆骨格編集反応」を実現しました（図 3）。とくに DFAA を用いることで、OECD の PFAS 定義に該当しない COCF₂H 構造を有する生成物を高収率で得られることを実証しています。

加えて、本骨格編集反応は SF₄ 基およびアセチレン構造を有するアリールアジドにも適用可能であり、SF₄ 置換 3H-アゼピン誘導体の合成にも成功しました。得られたアゼピン化合物は、アセチレン部位を起点とした、環化反応、付加反応、クリック反応などの多様な誘導化反応に展開可能であることも示しており（図 4）、本手法が高い分子設計自由度を有する汎用的な合成基盤技術であることを実証しています。

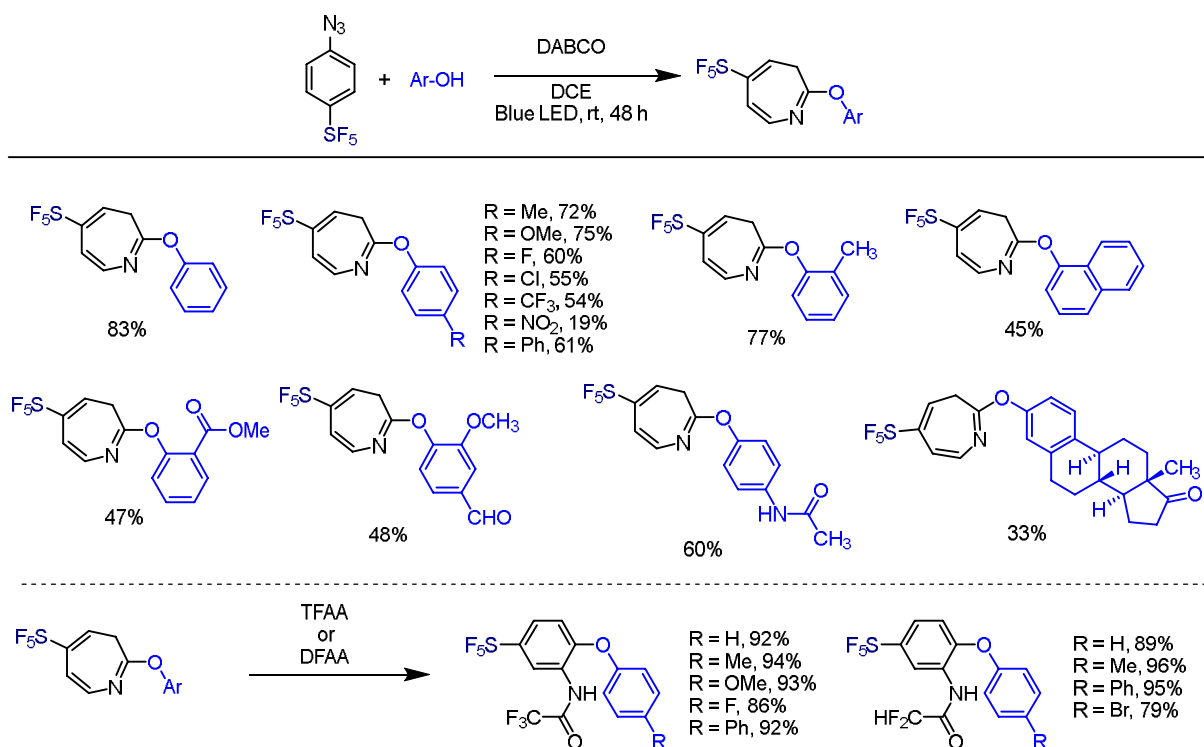


図3 SF₅基により促進される骨格編集反応（一部抜粋）

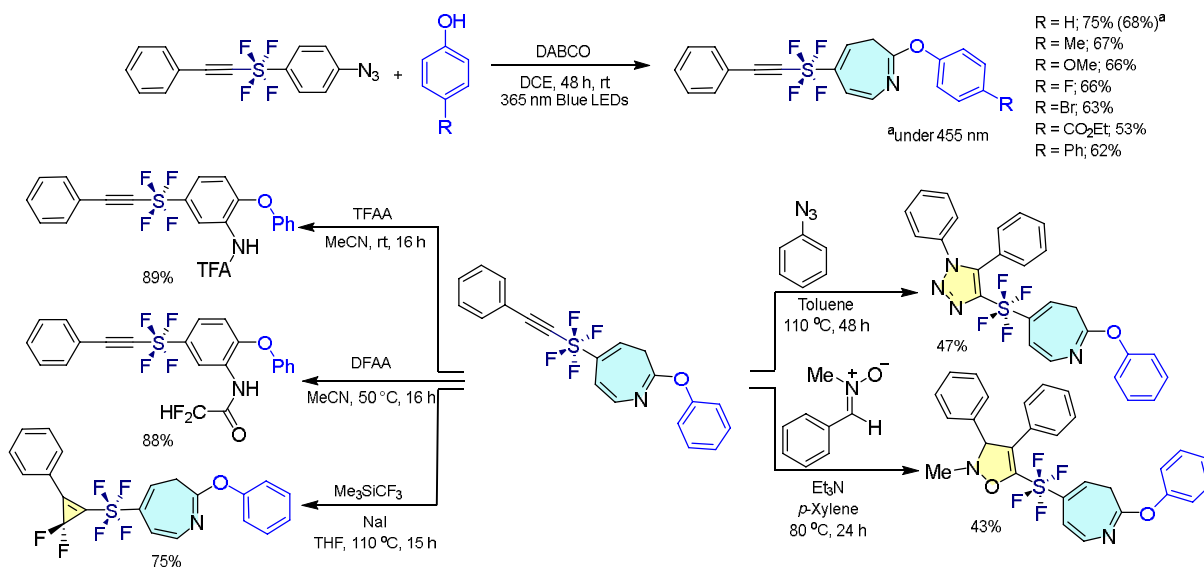


図4 SF₄基により促進される骨格編集反応

【社会的な意義】

本研究は、近年世界的な環境課題となっている PFAS（難分解性有機フッ素化合物）問題に対し、分子設計の根本から解決策を提示する成果です。これまでフッ素化学は、医薬品、農薬、電子材料、エネルギー関連材料などに不可欠な基盤技術である一方、CF₃ 基を根本ユニットとして設計合成するため、安定性と引き換えに環境残留性という「負の側面」も抱えてきました。本研究で開発された SF₅・SF₄ を用いる「PFAS フリー型フッ素官能基設計」は、従来の CF₃ 基などに依存しない新しいフッ素化学の方向性を具体的に示した点で、非常に高い社会的意義を有します。とくに、環境中への放出が避けられない農薬分野や屋外用途材料において、「機能性と環境安全

性の両立」という課題に対する現実的な解答を提示しました。

【今後の展望】

研究の中核技術である骨格編集 (skeletal editing) 反応は、既存分子を作り直す「分子レベルの資源循環」とも言える発想であり、化学産業の持続可能化 (サステナブル・ケミストリー) に直結する革新的概念です。この骨格編集反応を SF_5 ・ SF_4 基が大幅に改善するということは、骨格編集技術を、より複雑な生理活性分子や実用材料分子へと展開を大きく促進すると考えられます。とくに、医薬品候補化合物や農薬リード化合物、機能性高分子材料への応用により、環境負荷の少ない次世代フッ素化合物の実用化を加速させていきます。

将来的には、本研究を起点として、「環境中に蓄積しないフッ素化学」という新しい国際標準の確立に貢献し、持続可能社会の実現と、日本発の化学技術の国際競争力強化につながることを期待されます。

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) の支援を受けて実施しました。

【論文情報】

論文名：High-valent sulfur fluorides as reactivity switches for PFAS-free benzene-azepine skeletal editing

著者名：Chavakula Nagababu、Takuya Muramatsu、Muhamad Zulfaqar Bacho、Shiwei Wu、Seishu Ochiai、Jorge Escorihuela、Norio Shibata*

*責任著者

掲載誌：Chemical Science

公表日：2025 年 11 月 19 日

DOI：10.1039/D5SC08177G

URL：<https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2025/SC/D5SC08177G>

【用語解説】

(※1) PFAS

有機フッ素化合物のうち、ペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物の総称。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。撥水・撥油剤、界面活性剤など様々な用途で利用されている。しかし、高い安定性のために環境中でほとんど分解されないことから、「永遠の化学物質」とも呼ばれ、環境への蓄積や残留性が問題となっている。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) 骨格編集反応 (skeletal editing)

有機分子の骨組みそのものを切断・組み替えすることで、まったく新しい分子構造へと変換する

有機合成手法。置換反応のように部品を付け替えるのではなく、分子の基本構造そのものを再設計できる点が特徴であり、革新的な技術として注目されている。

(※3) OECD

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development) の略。先進国を中心に構成される国際機関で、経済政策や環境規制、化学物質管理などに関する国際基準の策定を行っている。PFAS に関しても、どのような構造の物質を PFAS として規制対象とするかの国際的な定義を公表している。

(※4) トリフルオロ酢酸 (TFA)

CF_3COOH で表される有機フッ素化合物。一部の冷媒や農薬が大気中で分解されることで生成する。難分解性かつ水溶性が極めて高いため、水流や土壌に蓄積、残留しやすい。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。

(※5) アリールアジド

芳香環にアジド基 ($-\text{N}_3$) が直接結合した化合物の総称。

(※6) DFT 計算

密度汎関数理論に基づく計算手法。電子密度を用いて、原子や分子のエネルギー、電子状態の解析、物性などを予測するのに利用される。

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