

2024 年 11 月 8 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

**芳香族環上のフッ素原子を炭素・ヘテロ元素置換基に
効率的に交換する触媒反応を開発**
医薬品の新しい合成手法として期待

【発表のポイント】

- 芳香族化合物^(注1)のフッ素原子を様々な置換基^(注2)に変換する芳香族求核置換反応^(注3)において、効率的な触媒反応の開発に成功しました。
- 本反応は従来捉えられてきた段階的な反応機構とは異なり、一段階の協奏的^(注4)な反応形式で進行することを見いだしました。
- 本成果によって、医薬品候補化合物や機能性材料の新規合成戦略を提供するとともに、それらのライブラリー構築にもつながると期待されます。

【概要】

芳香族求核置換(S_NAr)反応は最も歴史ある有機化学反応の1つで、1870年代から研究が行われてきました。この反応機構は“求核剤^(注5)の付加”と“ハロゲノ基^(注6)の脱離”という2つの段階的な過程で構成されることが長らく有機化学の常識とされてきました。一方で近年、付加と脱離が一段階で進行する協奏的な芳香族求核置換(CS_NAr)反応が理論化学および実験化学で示されました。この形式の反応は、従来の S_NAr 反応での限られた基質適応範囲を大きく拡大すると期待されますが、これまで散発的に見つかった程度であり、多様な出発物質に対して有効な反応系は見出されていませんでした。

東北大学大学院薬学研究科の重野真徳准教授、林和寿大学院生(研究当時)、笹本大空助教、及び根東義則教授(現名誉教授)らの研究グループは、岩手大学理工学部化学・生命理工学科の是永敏伸教授と共同で、多様なフルオロアレーン^(注7)の置換反応が行える触媒的な CS_NAr 反応を開発しました。本成果は、新規有機合成戦略の開拓や生物活性物質のライブラリー構築にもつながると期待されます。

本成果は2024年11月8日付で、アメリカ化学会発行の学術誌 Journal of the American Chemical Society に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景 (図 1)

S_NAr 反応は 1870 年代に発見された歴史ある反応で、多くの医薬品化合物の製造過程でも汎用されています。一般に、この反応は、“求核剤の付加”と“ハロゲノ基の脱離”という 2 つの過程で構成される段階的な反応機構で進行すると認識されており、大学の有機化学の講義でもこのように習います。また、この反応は強力な電子求引基^(注 8)が置換した電子不足なフルオロアレーンのみが適応できるものと捉えられてきました。これに対して、付加と脱離が一段階で進行する CS_NAr 反応の研究がここ数年のうちに進められ、これまで反応性に乏しいとされていた電子豊富なフルオロアレーン類にも適応できることが示されています。しかし、その報告例はまだ僅かであり、やや散発的に研究が進められてきた程度でした。また、それらの報告では、強力な塩基や反応性の高い試薬が化学量論量^(注 9)以上使用されており、フルオロアレーン類や求核剤の適応範囲も限られていました。したがって、多様な反応基質について CS_NAr 反応を効率的に実施できる反応系の開発は学術的にも産業的にも重要な課題であると考えられてきました。

今回の取り組み

東北大学薬学研究科の重野真徳准教授、林和寿大学院生(研究当時)、笹本大空助教、及び根東義則教授(現名誉教授)らの研究グループは、岩手大学理工学部化学・生命理工学科の是永敏伸教授と共同で、多様なフルオロアレーンに利用できる触媒的な CS_NAr 反応の開発に成功しました。

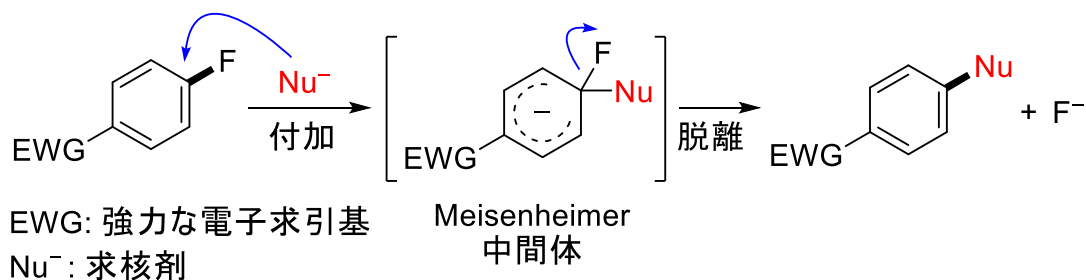
研究チームはこれまで、有機超塩基^(注 10)フォスファゼン $t\text{-Bu-P4}$ を用いて、新しい化学反応の開発に取り組んできました。今回、 $t\text{-Bu-P4}$ が CS_NAr 反応の優れた触媒^(注 11)として働くことを見出しました。例えば、今回の反応系では、フェニル基(Ph)、シアノ基(CN)、カルボニル基(C=O)、アルキル基、アミノ基(R_2N)等の置換基を有するフルオロアレーンが用いられることを示しました。言い換えると、この反応系が電子不足な基質から電子豊富な基質まで幅広く利用できること見いだしたものです。また、求核剤としては、炭素求核剤に加えて、アルコール(ROH)、アミン(R_2NH)、チオール(RSH)、ホスフィン(R_2PH)等のヘテロ元素^(注 12)求核剤が適応できることも明らかにしました(図 2)。さらに、生物活性物質の誘導体合成にも展開できることを示し、本反応の一般性が高いことが明らかになりました。また、実験的な速度論解析^(注 13)と計算科学をもとにして、本反応が求核剤の付加とフッ素原子の脱離が一挙に起こる CS_NAr 反応であることを示しました(図 3)。

今後の展開

本触媒反応の開発によって、長年研究されてきた S_NAr 反応の限界を超え、潜

在的な応用可能性を大きく高めることに成功しました。今回の反応で得られる芳香族含有化合物は生物活性物質として重要な基本骨格であるため、今後、本手法は医農薬品開発の現場でも広く利用されることが期待されます。

古典的な S_NAr 反応: 段階的な反応機構



新しいタイプの S_NAr 反応: 協奏的な反応機構(CS_NAr)

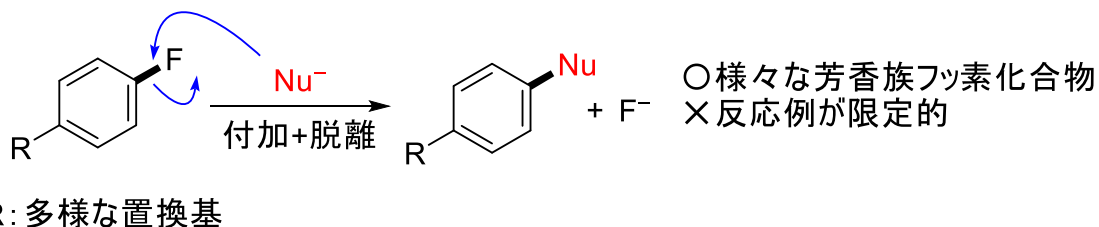


図 1. 芳香族求核置換(S_NAr)の反応形式。 CS_NAr は古典的な S_NAr と異なり、電子求引基だけでなく多様な置換基を有する芳香族フッ化化合物と反応できることが知られていた。一方で、反応例が散発的に見つかるだけで、限定的だった。

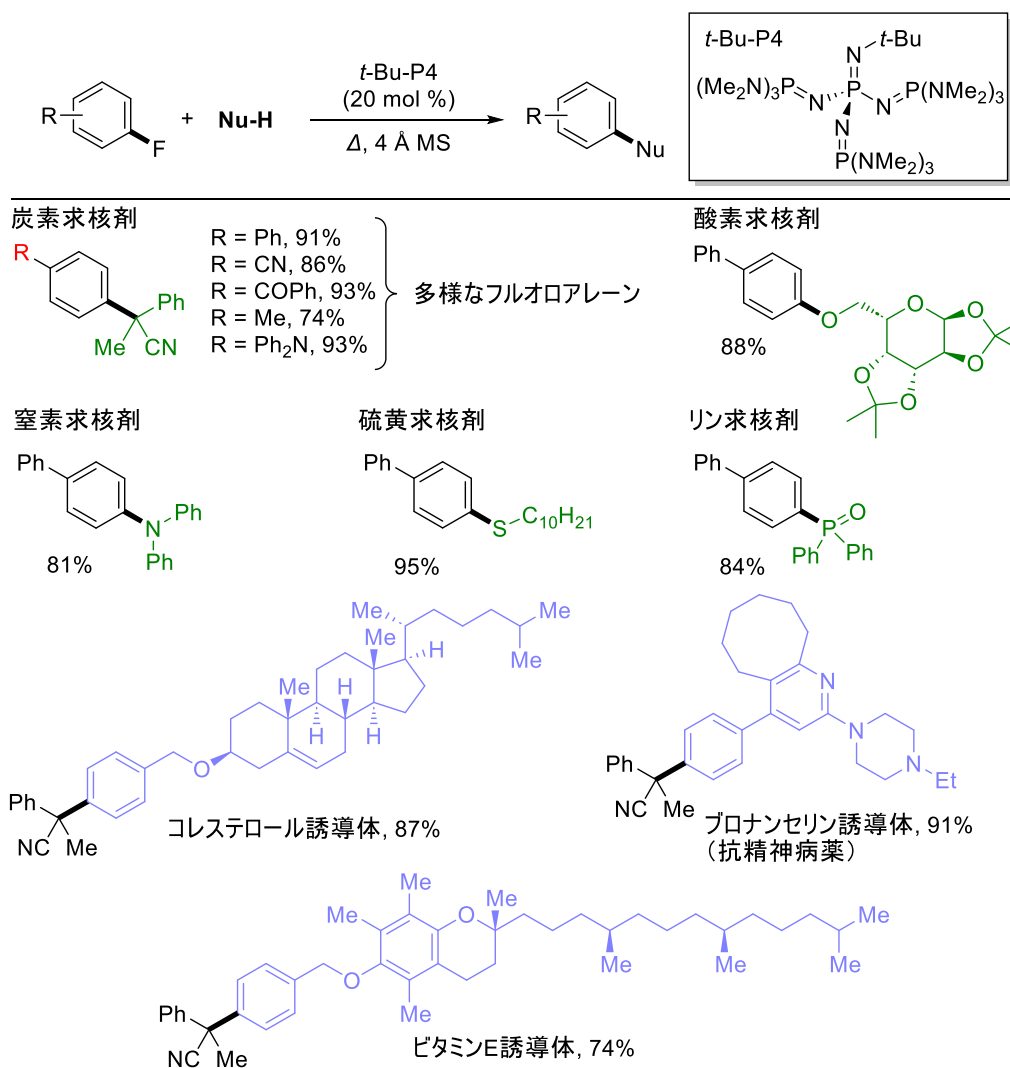


図 2. 今回開発した *t*-Bu-P4 触媒を用いた $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 反応。多様なフルオロアレーンや求核剤が利用できる(一部抜粋)。

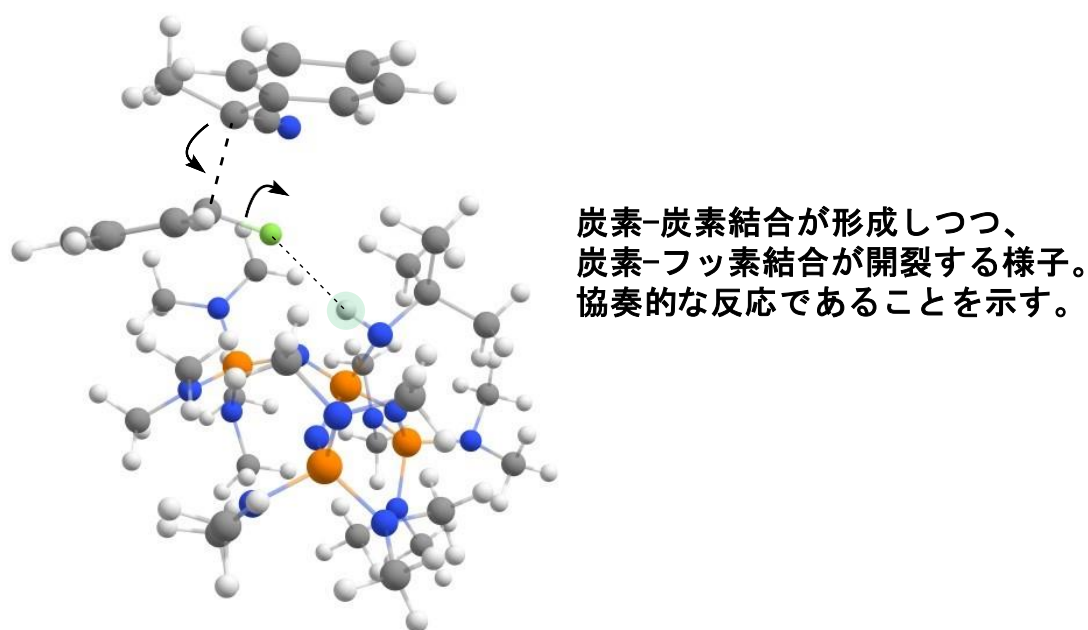


図 3. 計算科学で得られた $\text{CS}_\text{N}\text{Ar}$ 反応の遷移状態^(注 14)。上から近づいてきた求核剤 (Nu^-) 中の炭素原子 (灰色の丸) とフルオロアレーン (Ph-F) 中の炭素原子との間に炭素-炭素結合 (図中では破線で表示) が形成される。それと同時に Ph-F 中の炭素原子とフッ素原子 (黄緑色の丸) の間の炭素-フッ素結合が開裂する。 $t\text{-Bu-P4}$ 触媒が存在することで、このような協奏的な反応が起こる。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 さきがけ(JPMJPR22N7)、株式会社ダイセル、武田科学振興財団、日本医療研究開発機構(AMED)(JP23ama121040)、日本学術振興会(JSPS)科研費(19H03346, 23K19419)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 芳香族化合物

芳香族性を有する有機化合物の総称。主にベンゼン環を有する化合物を指す。自然界にも多く存在するとともに、生物活性物質、液晶化合物、電子材料など多岐の機能性物質として活用されている。

注2. 置換基

母体となる炭化水素骨格の特定の位置において、水素原子と置き換わった原子または原子団を指す。ベンゼン環上の水素原子が置換基に置き換わることで化合物の物理的・化学的性質が変化することが知られている。

注3. 芳香族求核置換反応

置換反応の一種。芳香環に直接結合した置換基が別の置換基と置き換わる反

応で、特に脱離可能な置換基を有する電子不足な芳香族化合物で起こりやすい。

注4. 協奏的

有機反応において、化学結合の形成/開裂が同時に起こることを意味する。

注5. 求核剤

一般に電子豊富な化学種で、電子密度の低い原子や置換基に対して反応性を示す。

注6. ハロゲノ基

周期表第 17 族元素(F, Cl, Br, I, At)の置換基名の総称。

注7. フルオロアレーン

芳香環にフッ素原子(F)が置換した化合物の総称。

注8. 電子求引基

水素原子と比較して、結合している原子から電子を引き付けやすい置換基。例えば、シアノ基(CN)やカルボニル基(C=O)、ニトロ基(NO₂)などが挙げられる。

注9. 化学量論量

出発物質と同じ物質量のこと。対照となる語は触媒^(注11)量。

注10. 有機超塩基

プロトン(H⁺)に対する親和性が高い物質である塩基性有機化合物の中でも、特に強力な物質を指す。

注11. 触媒

自身は変化することなく対象とする化学反応を円滑に進行させる補助を担う物質。反応に際して必要となる量は、出発物質と比べてごく少ない。

注12. ヘテロ元素

炭素(C)と水素原子(H)以外の元素を指す。例えば、窒素(N)や酸素(O)、リン(P)、硫黄(S)などが挙げられる。

注13. 速度論解析

対象としている化学反応が進行する速度を調べることで、その反応のメカニズムを解明する手掛かりになる。

注14. 遷移状態

化学反応において出発物質から生成物に至るまでに経由する最も不安定(高エネルギー)な状態を指す。

【論文情報】

タイトル : Catalytic concerted S_NAr reactions of fluoroarenes by an organic superbase

著者 : Masanori Shigeno*, Kazutoshi Hayashi, Ozora Sasamoto, Riku Hirasawa, Toshinobu Korenaga*, Shintaro Ishida, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori

Kondo

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 准教授 重野真徳、岩手大学理工学部化学・生命理工学科 教授 是永敏伸

掲載誌：Journal of the American Chemical Society

DOI：10.1021/jacs.4c09042

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院 薬学研究科 准教授 重野真徳

TEL: 022-795-5917

Email: masanori.shigeno.e5@tohoku.ac.jp

（JST 事業に関すること）

科学技術振興機構 戦略研究推進部 安藤 裕輔

TEL: 03-3512-3526

E-mail: presto@jst.go.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404

Email: jstkoho@jst.go.jp