

新規試薬の開発が可能にする フルオロアルケン類の簡便合成

大阪大学 大学院工学研究科
附属フューチャーイノベーションセンター (応用化学専攻)

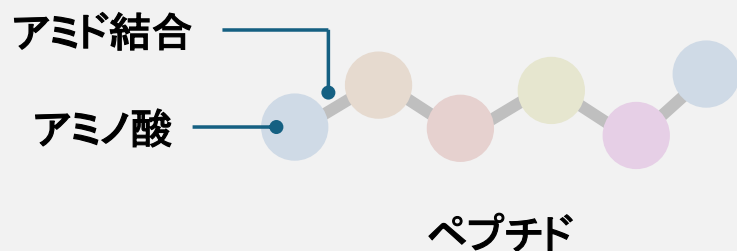
助教 安井孝介



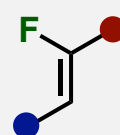
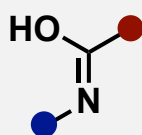
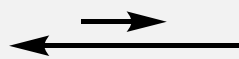
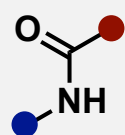
2026年1月29日

1. フルオロアルケンの特徴
2. フルオロアルケンの合成法の課題
3. 技術紹介
4. 今後の展望

アミド結合とフルオロアルケン



- ・ アミノ酸がアミド結合により連結した化合物
- ・ 生物活性を示す分子が多く、医薬品の宝庫



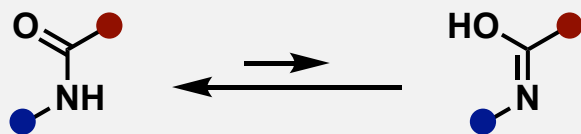
アミド結合

フルオロアルケン

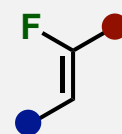
Abraham, R. J.; Ellison, S. L. R.; Schonholzer, P.; Thomas, W. A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2101.

フルオロアルケンはアミドに類似した構造 (生物学的等価体) として機能

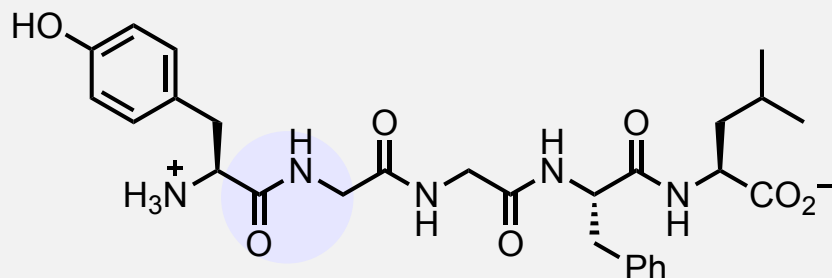
アミド結合とフルオロアルケン



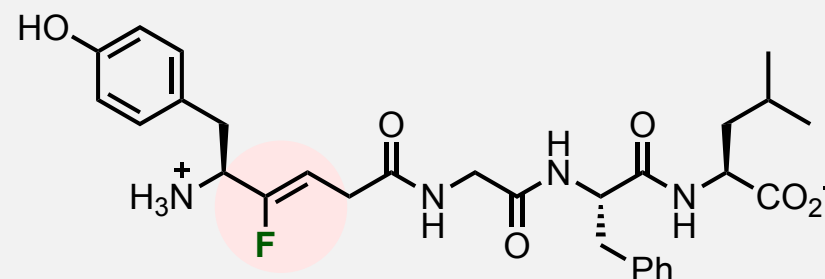
アミド結合



フルオロアルケン



Leu-enkephalin



フルオロアルケン類似体

> 課題

- ・体内で急速に分解される
- ・血液脳関門 (BBB) 透過性が低い

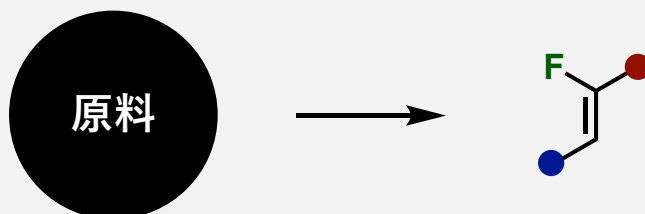
> フルオロアルケンの効果

- ・ *in vitro* 安定性: ヒト血漿で 4 時間後も 68% 残存
- ・ 経口投与可能な中枢神経系分布を実現

Altman, R. A.; Sharma, K. K.; Rajewski, L. G.; Toren, P. C.; Baltezor, M. J.; Pal, M.; Karad, S. N. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, 9, 1735.

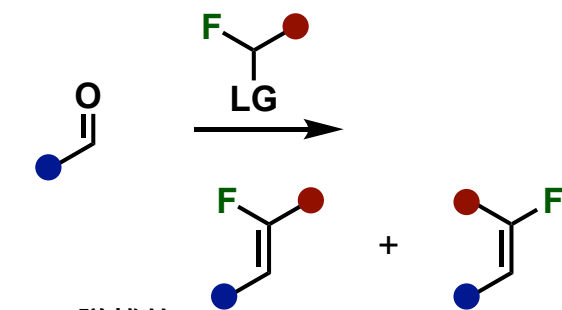
アミド結合をフルオロアルケンで置き換えると、医薬品になりうる

フルオロアルケンの合成法の大別



1

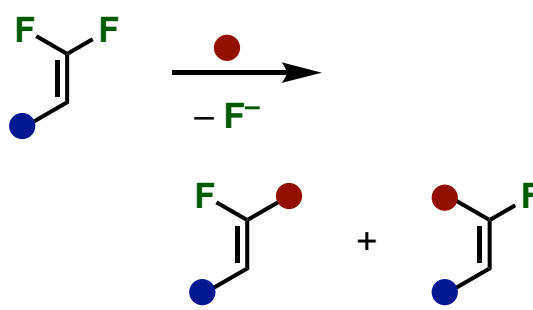
フッ素を有する
オレフィン化試薬の利用



立体選択性が低い

2

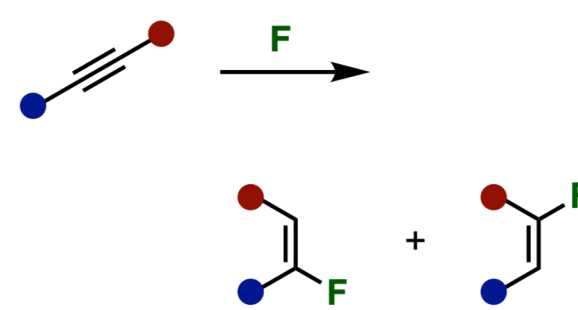
複数のフッ素を有する
分子の置換反応



立体選択性が低い

3

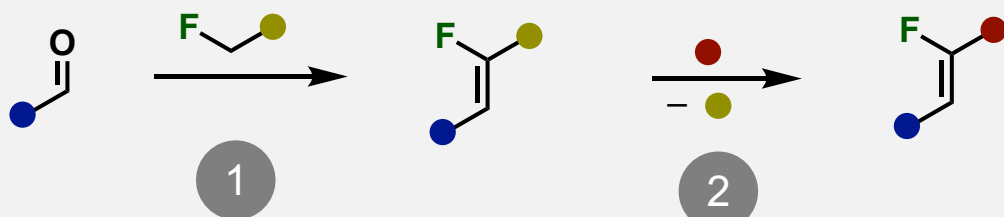
不飽和結合の
フッ素化



位置選択性が低い

従来技術には選択性に課題が残る

フルオロアルケンの合成法の大別

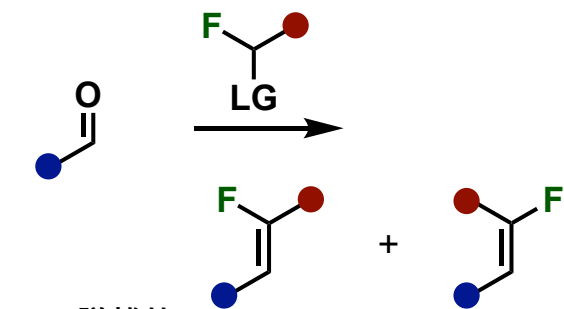


> 作業仮説

- オレフィン化を高い選択性で実現
- フッ素よりも反応性の高い●のみを変換

1

フッ素を有する オレフィン化試薬の利用

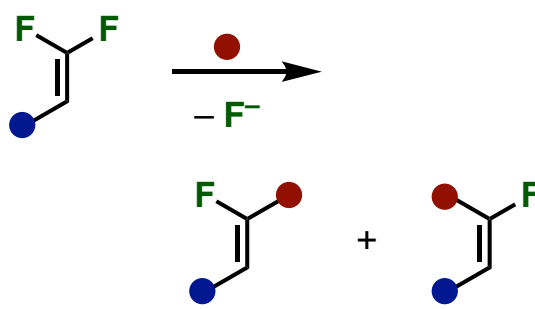


LG: 脱離基

立体選択性が低い

2

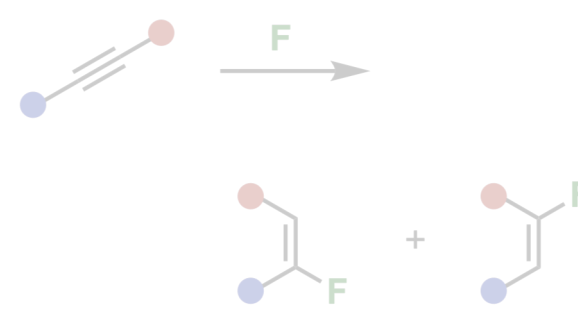
複数のフッ素を有する 分子の置換反応



立体選択性が低い

3

不飽和結合の フッ素化

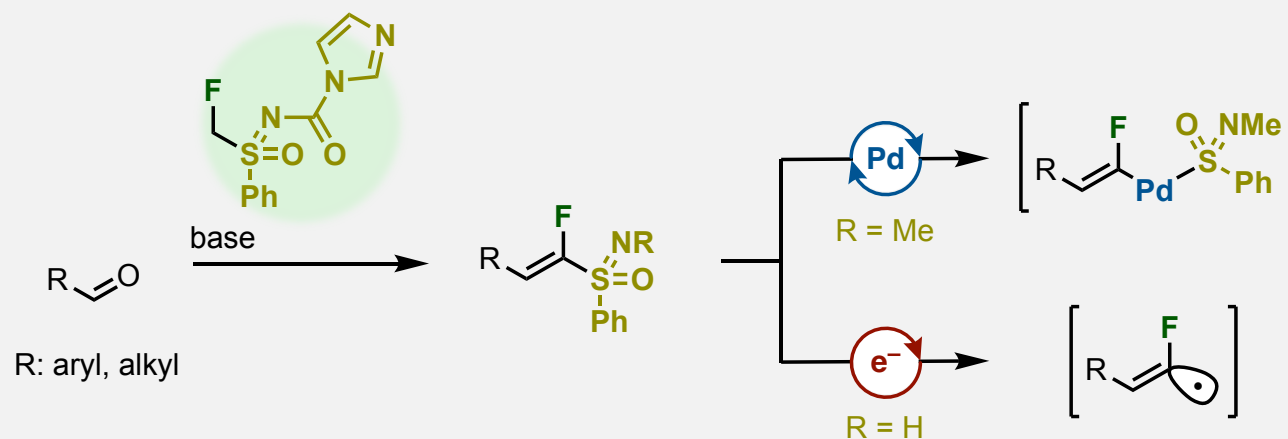


位置選択性が低い

どのような構造であれば、作業仮説を実現できるのだろうか？

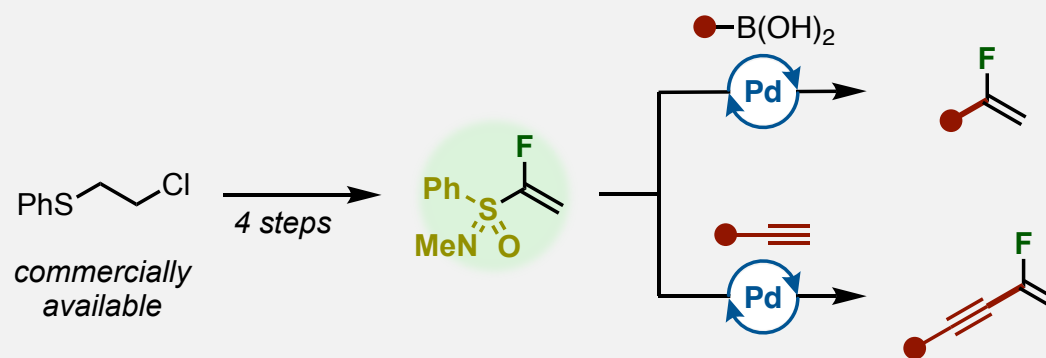
本日のトピック

01 スルホキシイミンを脱離基とするクロスカップリング



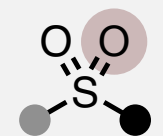
Yasui, K. *et al.* *ACIE* **2025**, 64, e202420949.; *BCSJ* **2025**, 98, uoaf043.; *CL* **2025**, 54, upaf183.; 特願2023-217211

02 含フッ素アルケンガスの液体性等価体



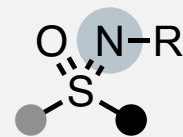
特願2025-006195

スルホキシイミン



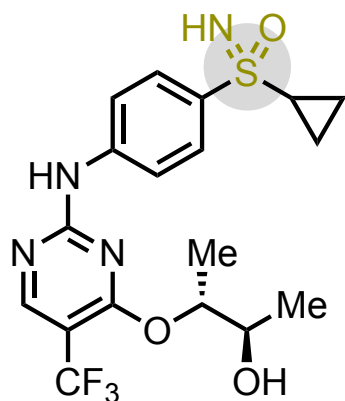
スルホン

- ✓ 化学的に安定
- ✓ よく知られた反応性

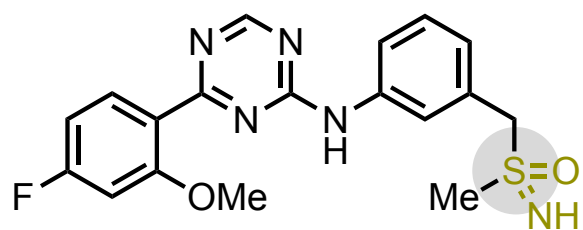


スルホキシイミン

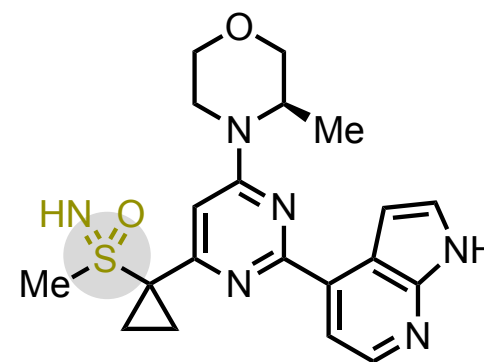
- ✓ ファーマコフォア
- ? 反応性は未開拓



Roniciclib



Atuveciclib



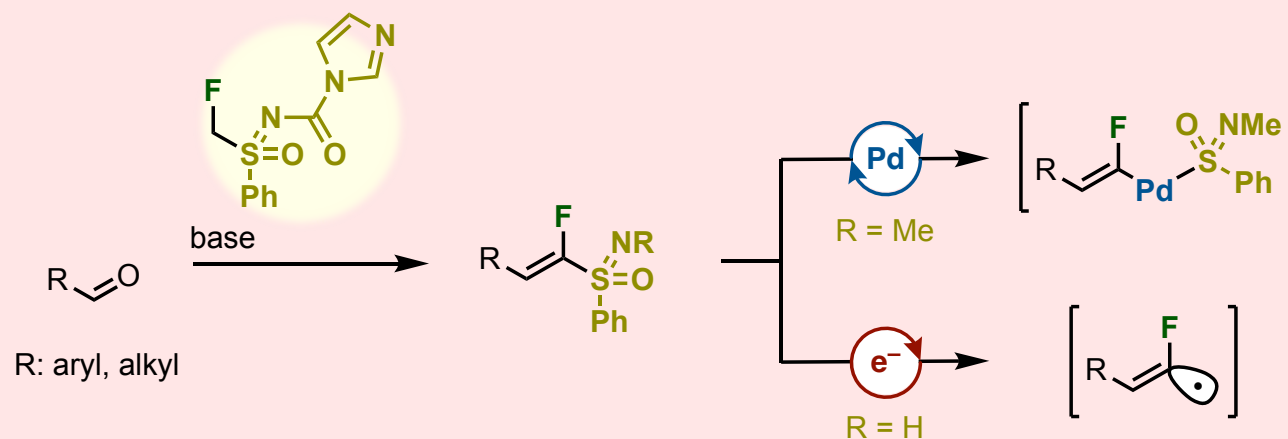
Ceralasertib

スルホキシイミンは種々の生物活性を改善

反応性は未だ十分に明らかにされていない

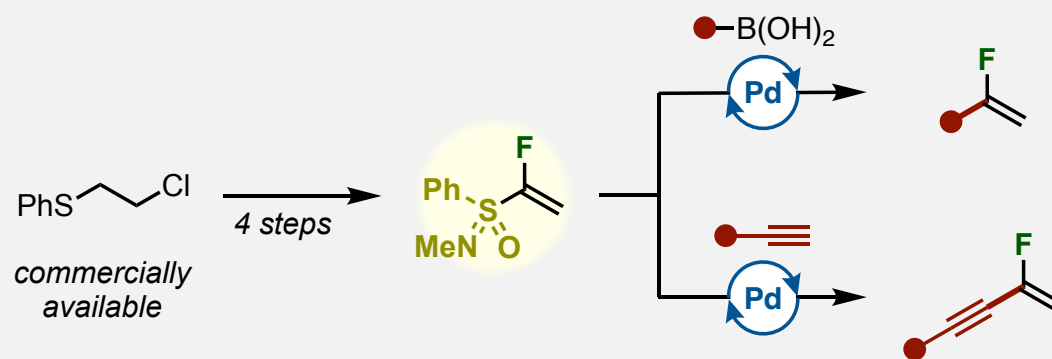
本日のトピック

01 スルホキシイミンを脱離基とするクロスカップリング



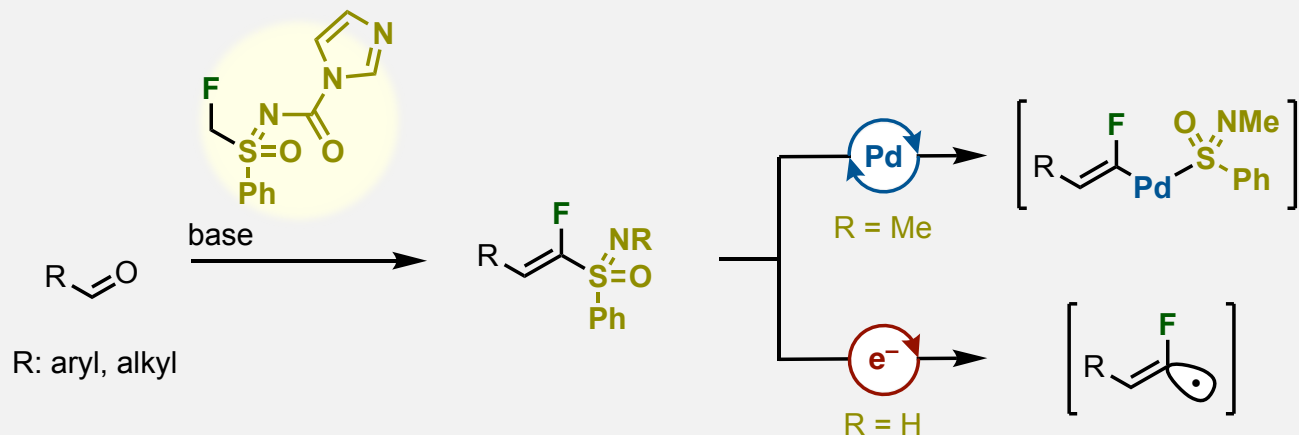
Yasui, K. *et al.* *ACIE* **2025**, 64, e202420949.; *BCSJ* **2025**, 98, uoaf043.; *CL* **2025**, 54, upaf183.; 特願2023-217211

02 含フッ素アルケンガスの液体性等価体



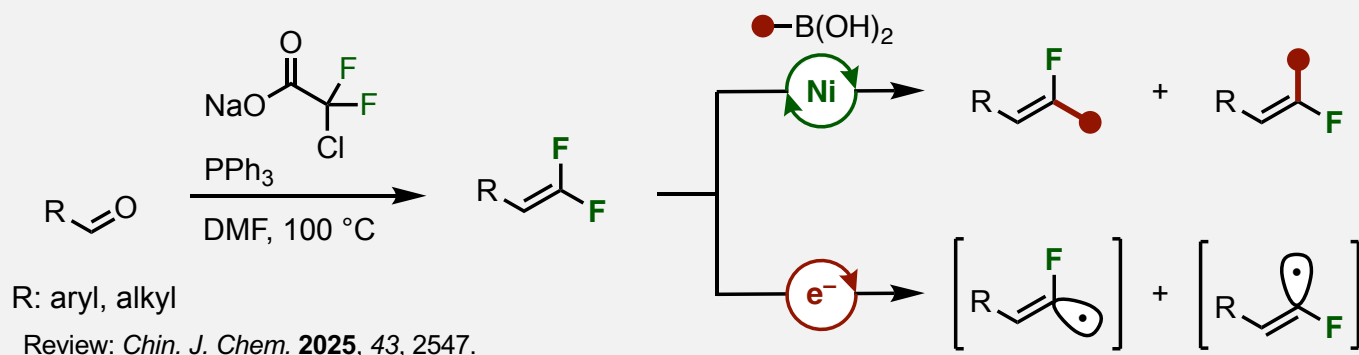
特願2025-006195

私たちの技術：スルホキシイミンの活用



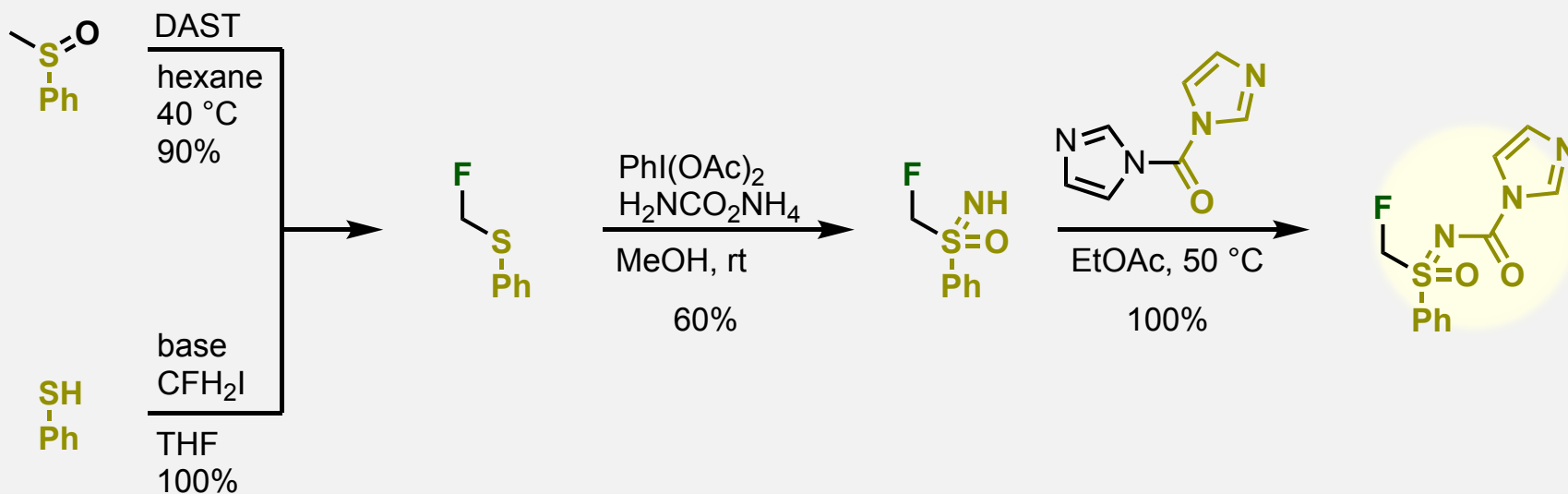
Yasui, K. *et al.* *ACIE* **2025**, 64, e202420949.; *BCSJ* **2025**, 98, uoaf043.; *CL* **2025**, 54, upaf183.; 特願2023-217211

関連研究



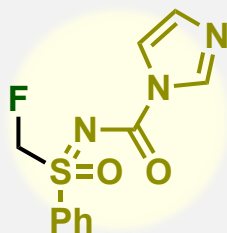
課題：立体選択的に変換することが困難

スルホキシイミン試薬の調製

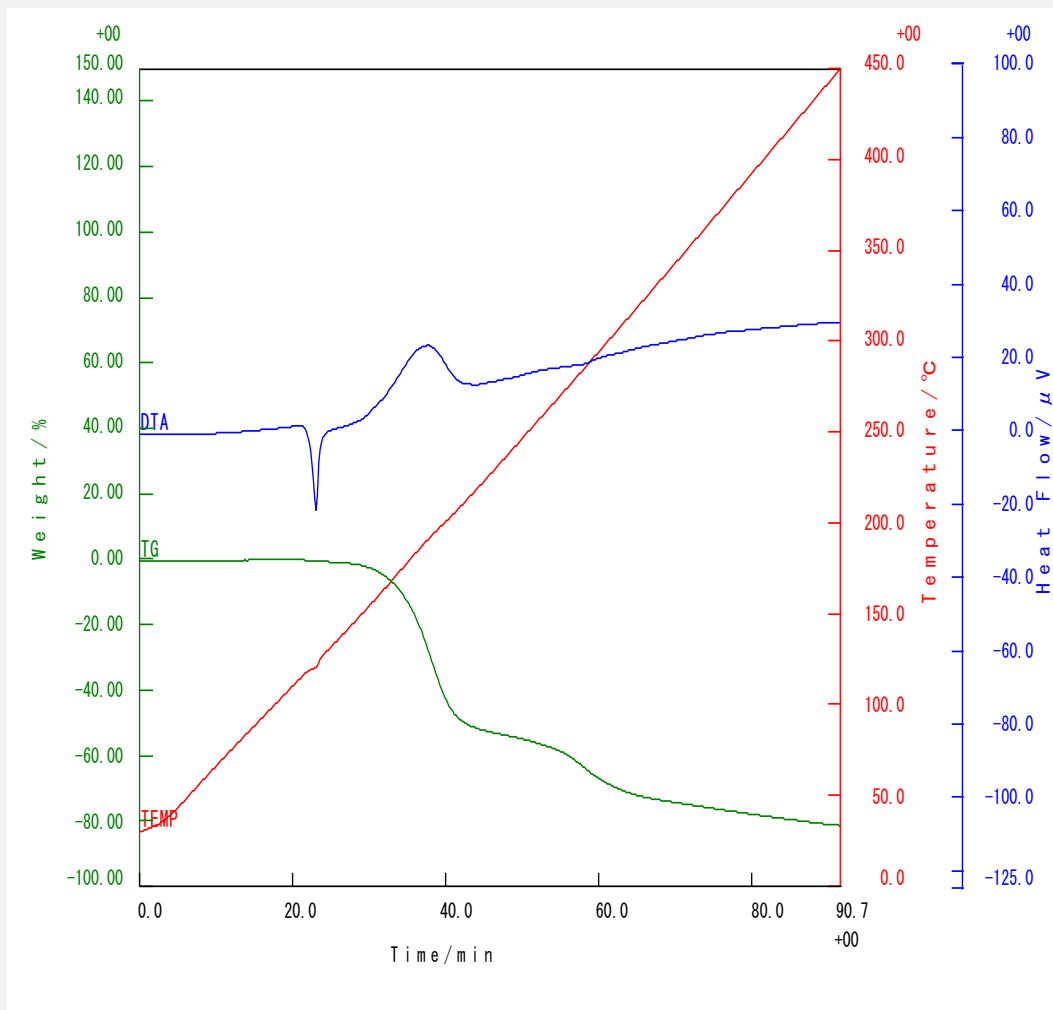
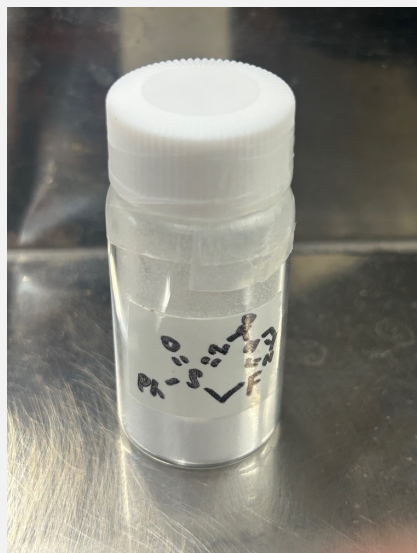


鍵となる試薬は市販の試薬を用いて簡便に調製可能

スルホキシミン試薬の反応性

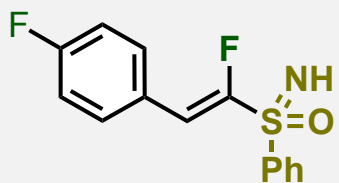
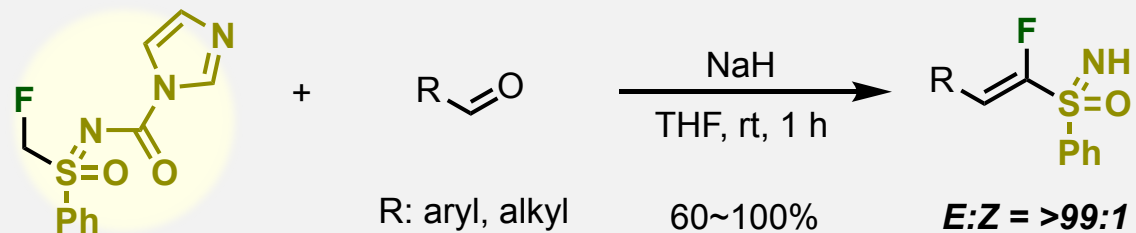


融点: 122.5 °C
5%重量減少: 165 °C

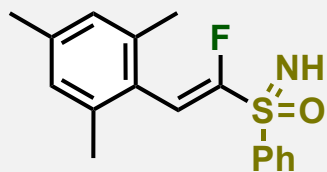


高い熱安定性を有する白色固体

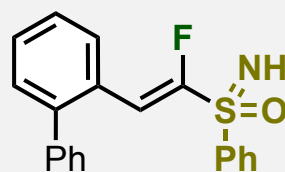
スルホキシミンの反応性：立体選択的な縮合



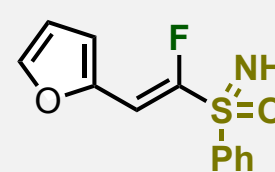
81% (*E:Z* = >99:1)



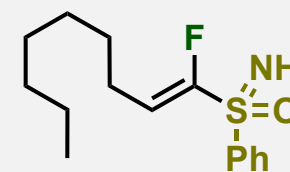
83% (*E:Z* = >99:1)



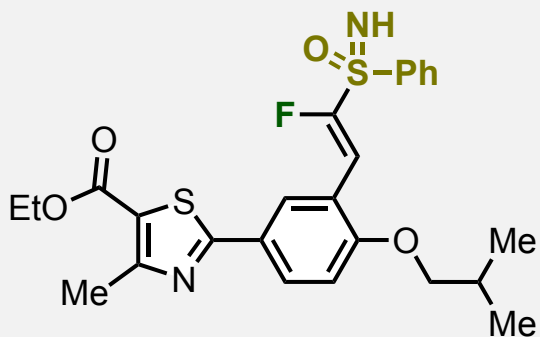
100% (*E:Z* = >99:1)



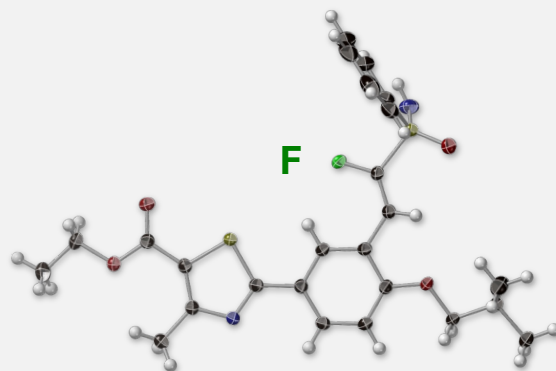
63% (*E:Z* = >99:1)



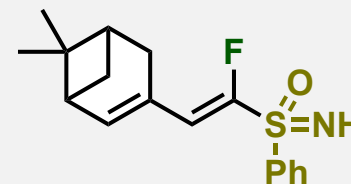
75% (*E:Z* = >99:1)



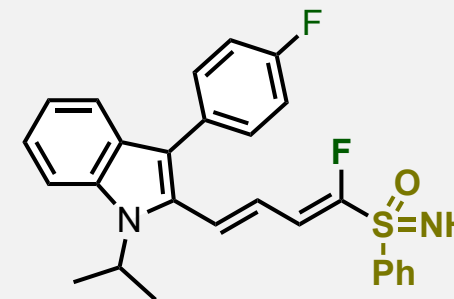
80% (*E:Z* = >99:1)
from Febuxostat precursor



X線結晶構造



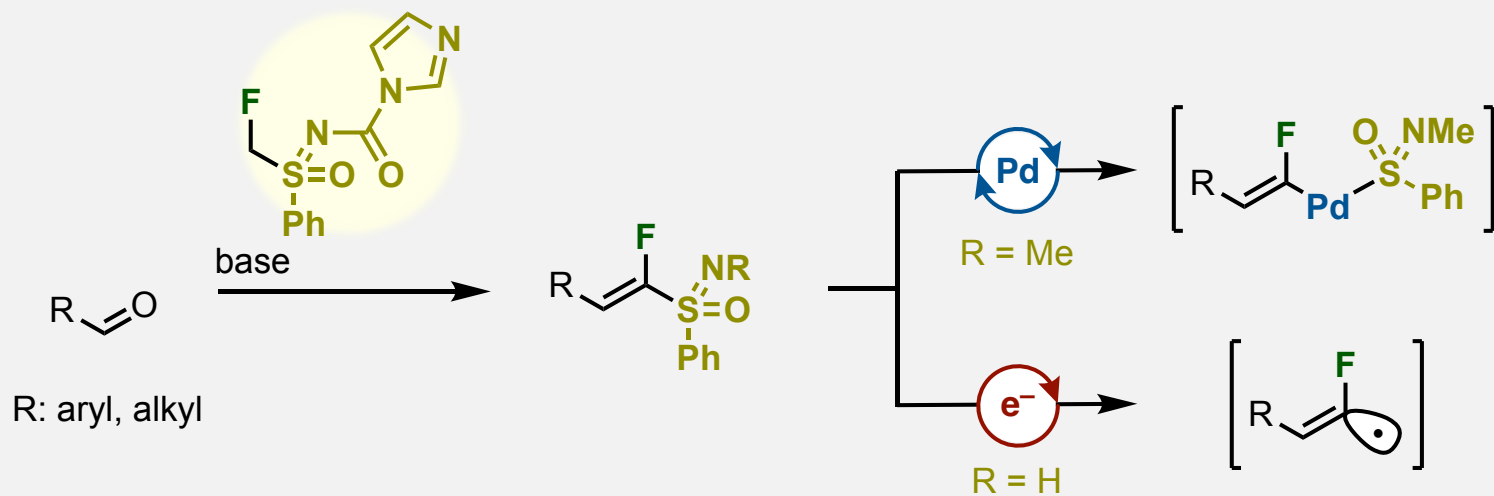
84% (*E:Z* = >99:1)
from (-)-Myrtenal



76% (*E:Z* = >99:1)
from Fluvastatin precursor

本手法により多様なフルオロアルケン前駆体を完全な選択性で合成可能

縮合生成物の反応性

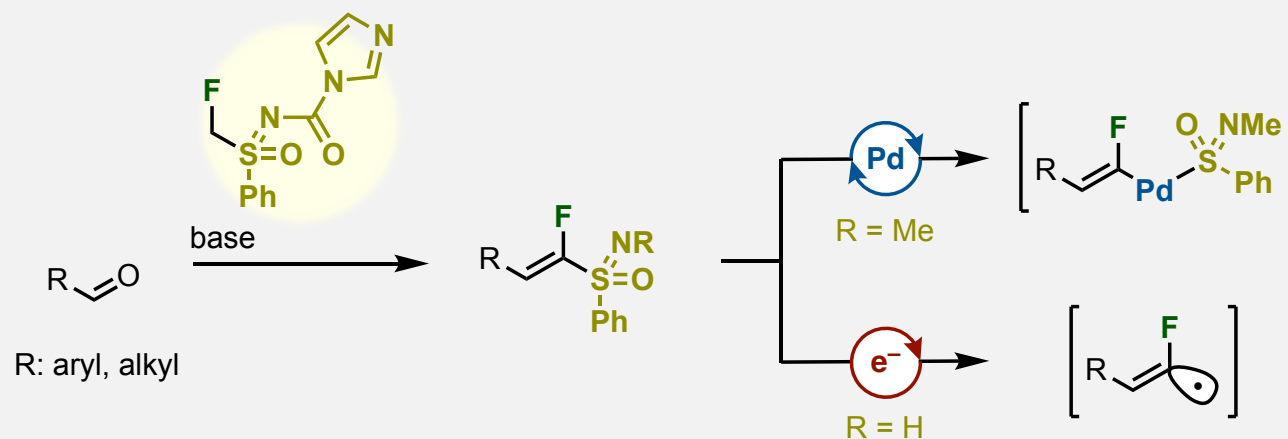


Yasui, K. *et al.* *ACIE* **2025**, 64, e202420949.; *BCSJ* **2025**, 98, uoaf043.; *CL* **2025**, 54, upaf183.; 特願2023-217211

縮合生成物はクロスカップリング、還元的な活性化により
立体選択的にフルオロアルケンへ誘導可能

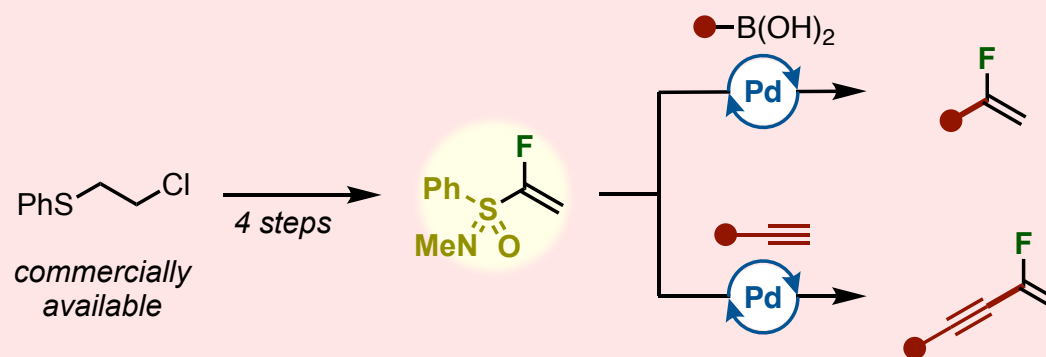
本日のトピック

01 スルホキシイミンを脱離基とするクロスカップリング



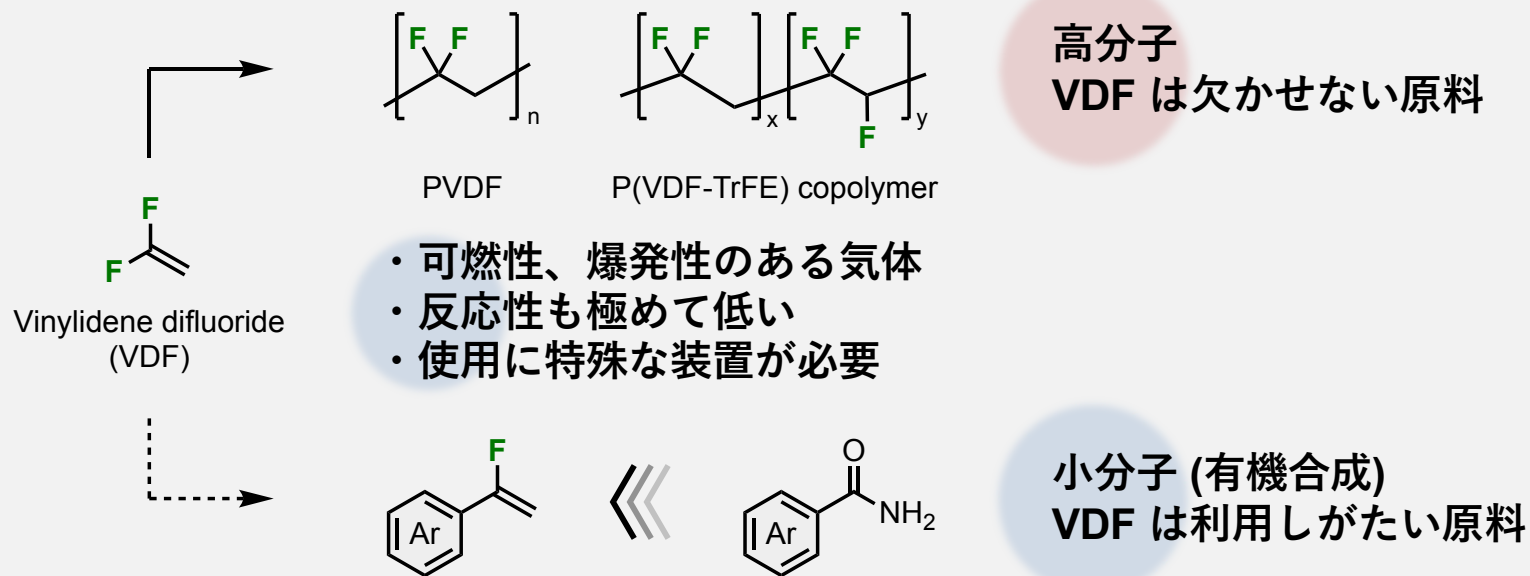
Yasui, K. *et al.* *ACIE* **2025**, 64, e202420949.; *BCSJ* **2025**, 98, uoaf043.; *CL* **2025**, 54, upaf183.; 特願2023-217211

02 含フッ素アルケンガスの液体性等価体

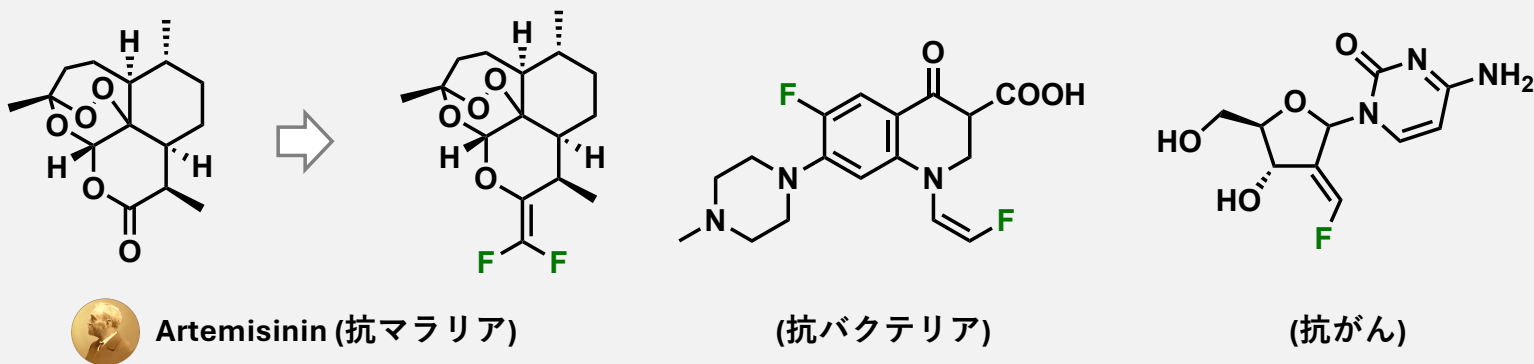


特願2025-006195

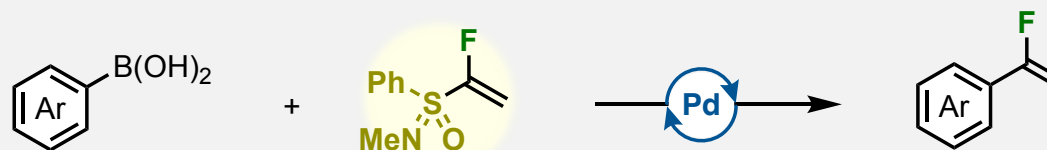
分野ごとのフッ化ビニリデンの活用状況



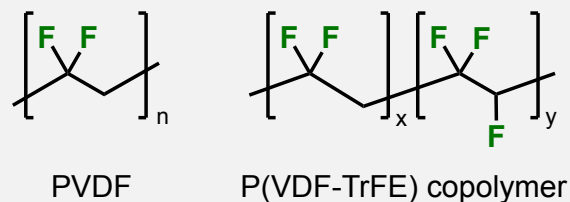
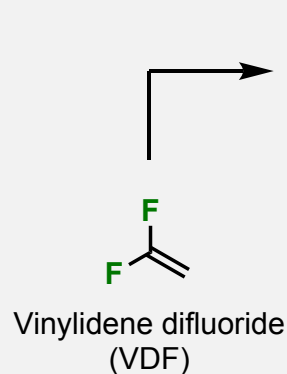
VDF を用いず、その部分構造を小分子に導入できるのか？



本技術：VDF の部分構造を導入可能な液体試薬



VDF の液体性の合成等価体
クロスカップリングで VDF の部分構造を導入可能



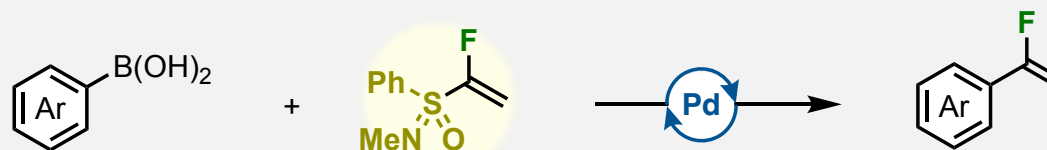
高分子
VDF は欠かせない原料

- ・可燃性、爆発性のある気体
- ・反応性も極めて低い
- ・使用に特殊な装置が必要



小分子 (有機合成)
VDF は利用しがたい原料

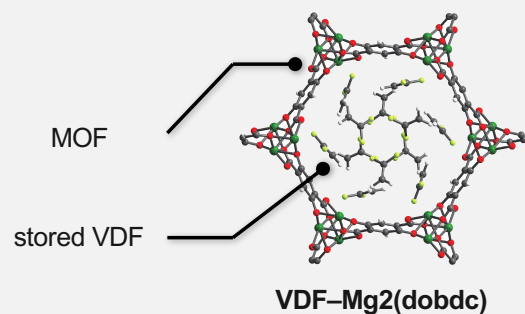
本技術：VDF の部分構造を導入可能な液体試薬



VDF の液体性の合成等価体
クロスカップリングで VDF の部分構造を導入可能

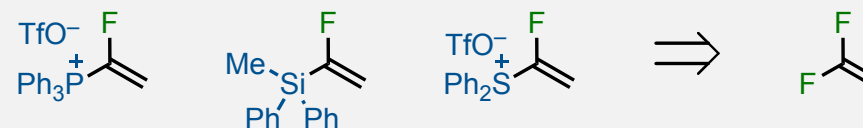
関連研究

A) Storage in the MOF



Milner, P. J. *et al. Science* **2023**, 381, 1455.

B) Synthetic equivalents

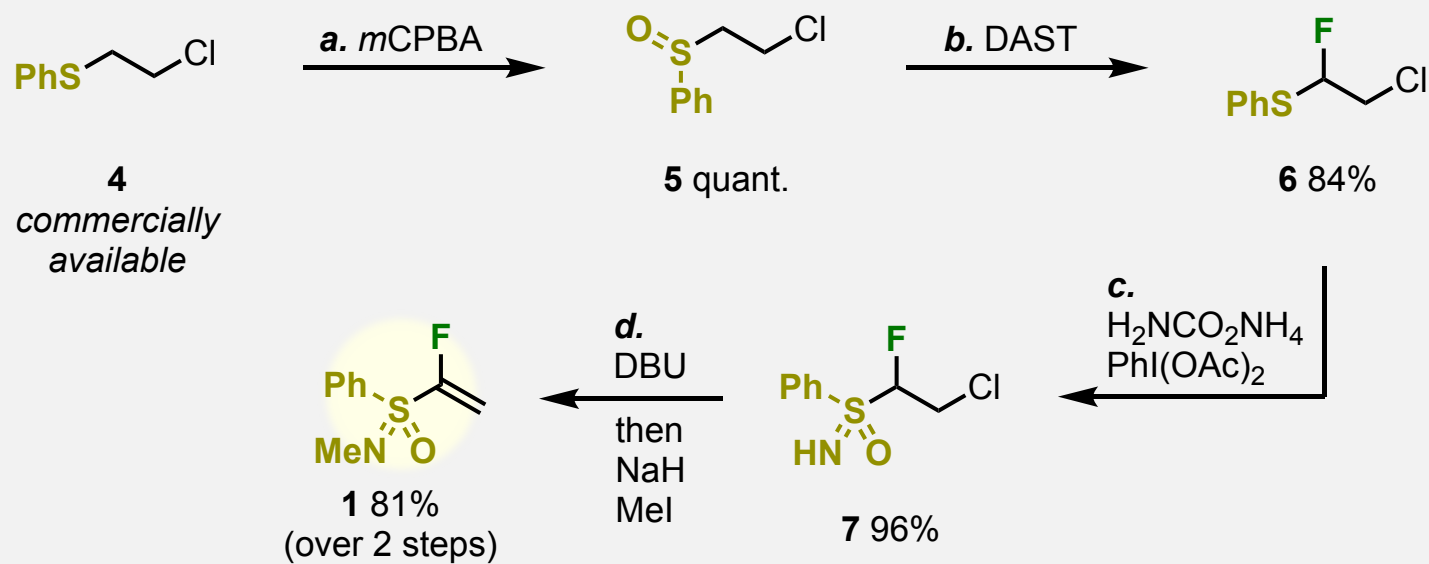


Hanamoto *et al.*, *Chem. Commun.*, **1999**, 151.; *ibid* **1999**, 2397.; *ibid* **2013**, 49, 7965.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2000**, 103.; *Synlett* **2001**, 2001, 0281.

> 課題

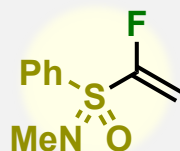
- VDF の利用が不可避
- クロスカップリングでの利用例は無い

液体試薬の調製法

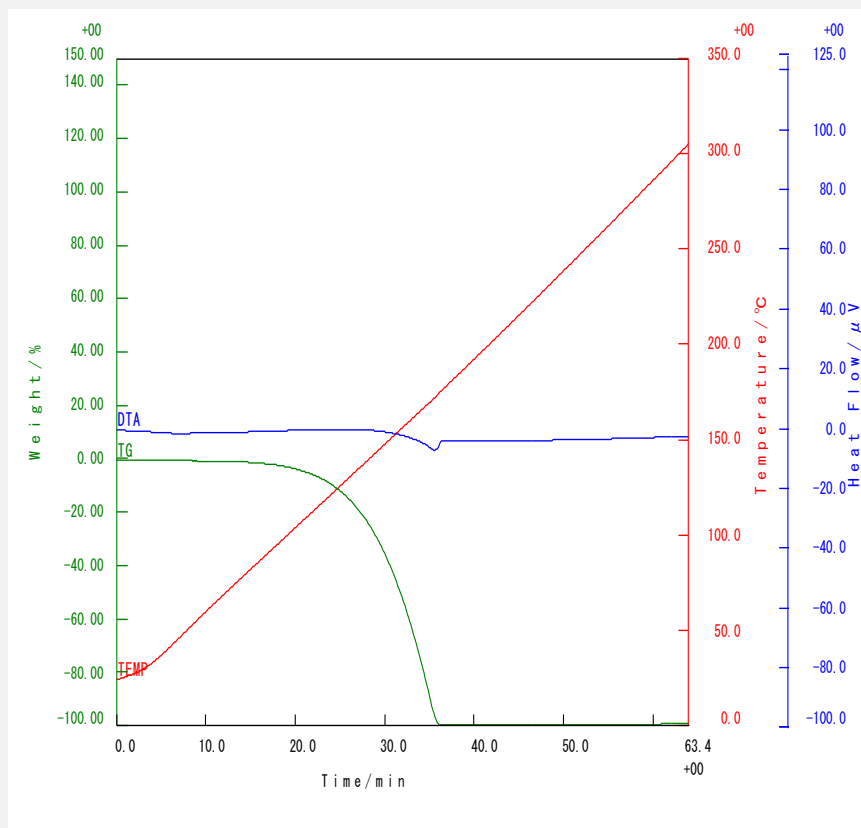
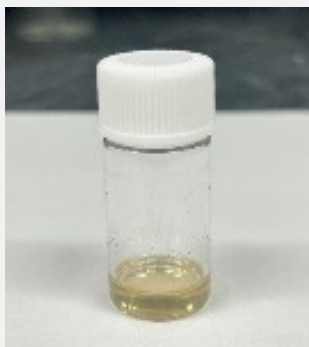


鍵となる試薬 1 は市販品より簡便に調製可能

液体試薬の安定性

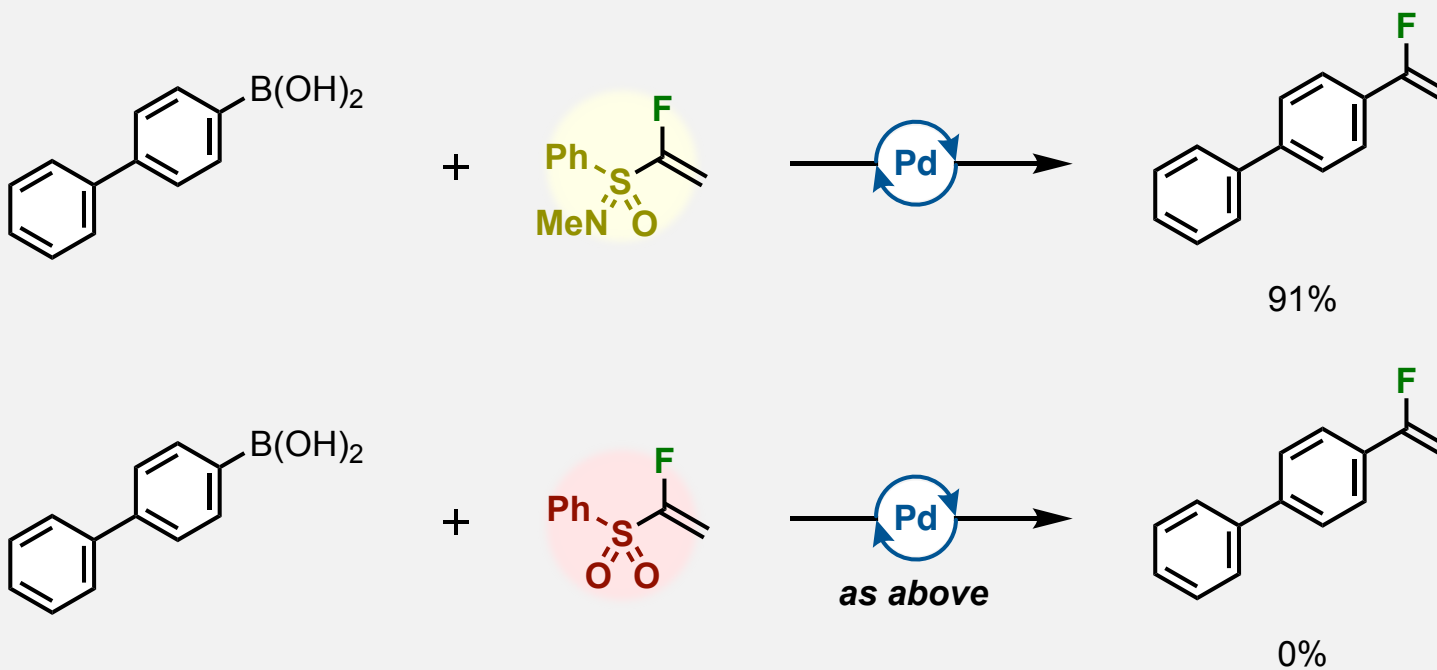


5%重量減少:111 °C



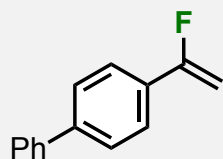
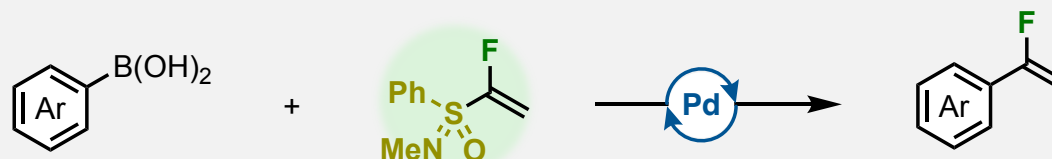
鍵となる試薬 1 は安定な液体として取り扱い可能

スルホキシイミンとスルホンとの比較

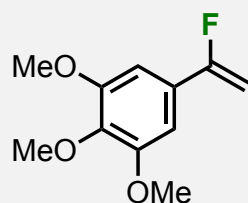


スルホキシイミンを用いることが不可欠

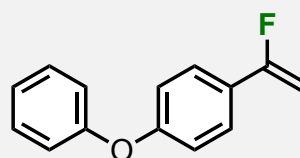
基質適用範囲：鈴木・宮浦カップリング



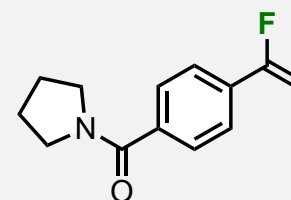
69%



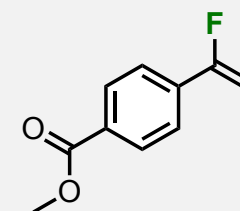
64%



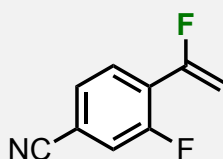
69%



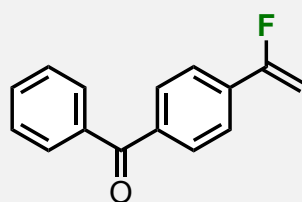
93%



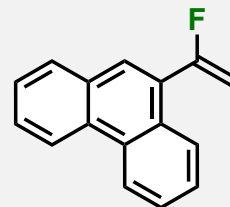
71%



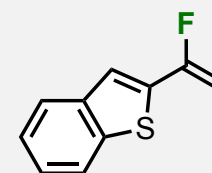
60%



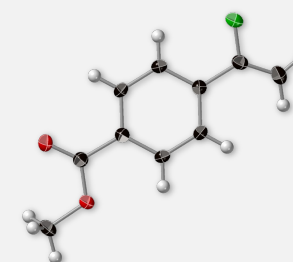
66%



58%



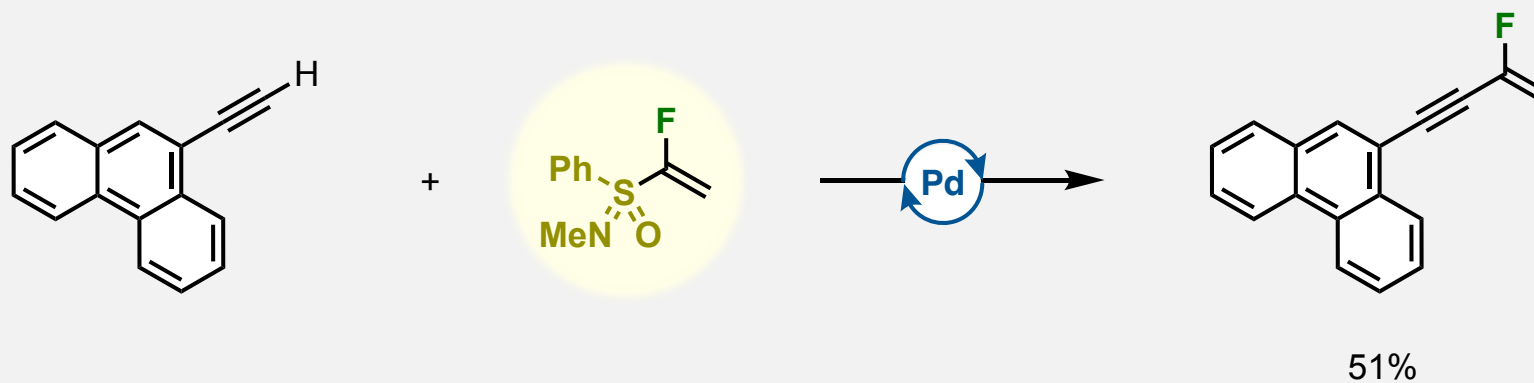
58%



X線結晶構造

多様な骨格へ導入可能

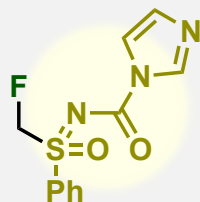
基質適用範囲：菌頭カップリング



多様なカップリング反応へ利用できるポテンシャル

現状と実用化に向けた課題、および今後の展望

1 試薬の販売



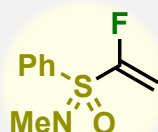
フルオロアルケン骨格が必要な顧客へ

達成度

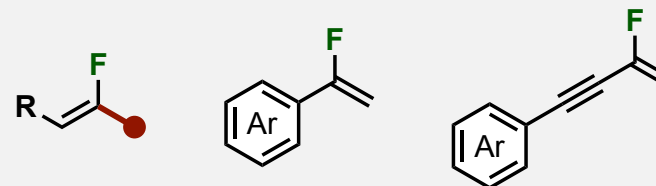


- ・小スケールでの合成法の確立
- ・反応性の検証

2 生成物の利用 / 販売



VDF を利用できない環境の顧客へ



顧客のニーズに応じたビルディングブロック合成

達成度



- ・各変換の高度化

達成度



- ・新規医薬品の創出

実験室

社会実装

特願2023-217211; 特願2025-006195



さらに反応性を探究し、
変換法を拡充



社会のニーズに沿った
実用的なモノづくり



本技術に関する知的財産権とお問い合わせ先

> 本技術に関する知的財産権

発明の名称 : 新規な3置換ビニルスルホキシイミン誘導体、およびその製造方法、
ならびにそれを用いる3置換アルケンの立体選択的な製造方法
出願番号 : 特願2023-217211
出願人 : 大阪大学
発明者 : 安井孝介、富島雄一郎、平野康次

発明の名称 : 新規なフッ化ビニリデン等価体
出願番号 : 特願2025-006195
出願人 : 大阪大学
発明者 : 安井孝介、西村日奈、平野康次

> お問い合わせ先

大阪大学
共創機構 イノベーション戦略部門 知的財産室
<TEL> 06-6879-4861
<e-mail> tenjikai@uic.osaka-u.ac.jp