

直線的分子連結を実現するテトラフルオロスルファニル化合物群：合成と開拓

森 聡一郎
羽田謙志郎
柴田 哲男*

Linearly-connected Tetrafluoro- λ^6 -sulfanyl Molecules: Synthesis and Challenges

Soichiro Mori, Kenshiro Hada, and Norio Shibata*

Isosterism and bioisosterism are concepts in molecular design of specialty materials and drugs compounds. Fluorine and fluorine-containing functional groups are often used as isosteres and bioisosteres. Fluorine atom (F) is the most suitable isostere of hydrogen atom (H). With regard to electronegativity, fluorine is also used as a good substitute for hydroxyl (OH) group. Trifluoromethyl (CF_3) group can be used as an equivalent for methyl or isopropyl groups, and difluoromethyl ($-\text{CF}_2\text{H}$) group is an alcohol ($-\text{OH}$) equivalent. Pentafluoro- λ^6 -sulfanyl (SF_5) group has recently attracted attention as a super CF_3 group. This review introduces an undeveloped fluorine-containing functional group, tetrafluoro- λ^6 -sulfanyl (SF_4) moiety. The SF_4 is a unit consisting of four fluorine atoms bonded around an octahedral sulfur (VI) atom, with strong electron-withdrawing property and high lipophilicity. Characteristic of the SF_4 unit are the *cis*- and *trans*-geometries connecting the two fragments. Interestingly, the *trans*- SF_4 unit can connect two separated parts in a linear (180°) configuration via an octahedral sulfur center. Although organic compounds having an SF_4 unit were known as early as the 1950s, their synthetic studies have been largely underdeveloped. We herein describe the structural and chemical characteristics of SF_4 -containing compounds, the background of the synthetic study, and their state-of-the-art synthetic constructions.

Key words: isosterism, bioisosterism, fluorine, fluorine-containing functional groups, pentafluoro- λ^6 -sulfanyl, tetrafluoro- λ^6 -sulfanyl, linear configuration

はじめに

フッ素原子(F)は全原子中最大の電気陰性度(3.98)をもち、van der Waals 半径は水素原子(120 pm)に次いで小さい(135 pm)。そのため、有機化合物の水素原子の1つをフッ素原子に置き換えることにより、分子全体の大きな構造変化を伴うことなく、物理化学的性質に顕著な変化を促すことができる。このようなフッ素の性質を利用することにより、医薬品、農薬、機能性材料などの研究が盛んに行われている^{1,2)}。

フッ素を用いて新しい医薬品や材料を設計する際、考慮すべき重要な因子として、フッ素官能基の選択が挙げられる。水素原子(H)1つのイソスター(化学的等価体、疑似, mimic)として用いるのであれば、おそらくフッ素原子(F)自身がもっとも適していると考えられるが、電気陰性度の観点から考えると、フッ素原子は水素原子

よりもむしろヒドロキシ(OH)基の代替に適していることが多い。官能基の代替として考慮すると、その選択肢はさらに広がる。例えば、トリフルオロメチル(CF_3)基は、メチル基もしくはイソプロピル基の等価体として、ジフルオロメチル(CF_2H)基はアルコールの等価体として用いることができる。他にもトリフルオロメチルチオ(SCF_3)基³⁾、トリフルル(SO_2CF_3)基⁴⁾などが知られており、加えてそれぞれからフッ素の1つあるいは2つを水素に置き換えた類縁官能基も存在し、選択バリエーションは広い。最近、注目されている官能基に、ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル(SF_5)基がある⁵⁾。 SF_5 基は超原子価状態の6価硫黄にフッ素原子が5つ結合した官能基であり、その性質は特異である。 SF_5 基の電子求引性はニトロ基に次ぐ値をもちながら、脂溶性基としてはニトロ基とは正反対であり、脂溶性の高さは SCF_3 基に次ぐ。一方、立体化学的には SF_5 基は CF_3 基よりも若干大きく、*tert*-ブチル(*t*Bu)基に近い。こういった性質から、 SF_5 基はトリフルオロメチル基の性能を飛躍させた「スーパートリフルオロメチル基」と呼ばれることもある。

CF_3 基など上記に紹介したフッ素官能基は、いずれも

* 名古屋工業大学大学院工学研究科(466-8555 名古屋市昭和区御器所町)

* Department of Engineering, Nagoya Institute of Technology (Gokiso, Showa, Nagoya 466-8555, Japan)

分子構造の末端に用いられる。一方、分子構造の中間部分や結合部に用いるフッ素官能基の選択肢は少なく、ジフルオロメチレン(-CF₂-)ユニット(結合)が代表的なものである。-CF₂-結合は、電気的性質や立体化学の観点からエーテル(-O-)結合のイソスターとして利用されている。また、カルボニル(C=O)基の代替として、分子設計に用いられることも多い。このようにフッ素官能基に基づくイソスター戦略は、材料開発から医薬品開発(バイオイソスター、生物学的等価体)まで幅広く活用されており、新しい分子構造を考える際、欠かすことのできない概念である⁶⁾。したがって、最近、注目されはじめたSF₅基のように、これまでにほとんど研究されていなかった、いわゆる新しい官能基の出現は、未知なる機能性物質や生物活性物質を探索する研究者にとって、画期的であるといえよう。

このような背景から、筆者らはテトラフルオロ-λ⁶-スルファニル(-SF₄-)結合に注目した。SF₄結合は4つのフッ素原子が八面体硫黄(VI)原子を中心に結合したユニットで、フッ素が誘引する強い電子求引性と高い脂溶性を併せ持つ。さらに特徴的なことは、創り出す独特の幾何学的構造であり、2つの原子をトランスおよびシス配置で連結することができる唯一無二な連結素子といえる点にある。とりわけ、トランス型SF₄結合は、八面体硫黄(VI)中心を介して2つの原子(官能基)を直線状(180°)に連結することができる。SF₄結合をもった有機化合物は、1950年代にはその存在が明らかにされていたにもかかわらず、その合成研究は限られており、材料や医薬品への応用研究となるとほとんど報告されていない。本稿では、SF₄結合をもつ有機化合物に関して、その構造化学的な特徴、これまでの研究背景から、筆者らが行っている研究を中心とした最新の研究情報までを解説する。なお、文章の解説上、他のフッ素官能基のようにSF₄結合もSF₄基と記載する場合もあるが同義として扱っている。

1. SF₄ 結合の化学構造と特徴

SF₄結合は6価の超原子価硫黄に4個のフッ素原子が結合した正八面体構造をとり、*trans*-SF₄基は4個のフッ素原子が同一平面上に並び、残る2つの部位に炭素原子が結合した場合、その炭素-硫黄-炭素(C-S-C)結合はおよそ180°になる⁷⁾。SF₄結合の立体的構造が最初に明らかにされたのは1956年のMullerらの報告である⁸⁾。Mullerらは、六フッ化硫黄(SF₆)が正八面体構造をとることを念頭に、*trans*-SF₄結合と*cis*-SF₄結合の立体化学を予測し、¹⁹F NMRを用いて解析した。その結果、ピークの分裂パターンからC-S-Cの角度は、*trans*-SF₄結合では180°、*cis*-SF₄結合では90°である

ことを認めた(図1a)。なお、本稿では特に断りがない限り、今後記載するSF₄結合は*trans*-SF₄結合を意味する。

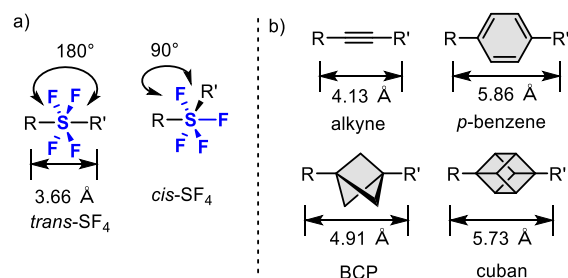


Fig. 1 Characteristics of the SF₄ moiety and its comparison with related linear functional groups.

先にも少し触れたが、SF₄結合の最大の特徴は、非共役の直線構造であり、2つの炭素原子を3.66 Å(C-S-C)の結合距離で連結することができる。直線的な化学構造は、アルキン(-C≡C-, 結合距離4.13 Å)や*para*-置換ベンゼン(*para*-C₆H₄-, 結合距離5.86 Å)が知られている。アルキンや*para*-置換ベンゼンは、医薬品や機能性材料の部分構造によく用いられている。そのため、医薬品や生理活性物質の化学構造中のアルキンや*para*-置換ベンゼン部位を、生物学的等価体の概念から、直線的に連結することのできる非共役系構造のビスクロ[1.1.1]ペンチル(BCP, propellane, 結合距離4.91 Å)やキューバン(結合距離5.73 Å)に置き換えるイソスター創薬が盛んに行われるようになってきた(図1b)。とりわけ、*para*-置換ベンゼンの代わりにBCP結合を医薬品分子中に導入し、親化合物の溶解性や細胞膜透過性、代謝安定性などの向上に成功した例は多い。このような事実から考えると、非共役的な直線構造を実現するSF₄結合もBCP結合と同様に格好の創薬素子として期待される。しかも、SF₄結合が創り出す結合長は、そのシリーズのなかでは最短のものとなり、結合長の微調整を行ううえでも有用である。加えて、フッ素が誘引する高い脂溶性や電子求引性、さらには、フッ素化合物のこれまでの医薬、農薬、機能性材料分野での成功例を鑑みると^{1,2)}、SF₄部位の導入は、有機分子に類を見ない性能を引き出す可能性さえ十分に考えられる。

2. フッ素化法を用いるSF₄化合物の合成

1953年、Haszeldineらは電解フッ素化(HF電解法)のなかでもシモンズ法と呼ばれる手法を用いてジメチルスルフィド(Me₂S)をフッ素化したところ、ビストリフルオロメチルスルフィドテトラフルリド[(CF₃)₂SF₄]が、2%の収率で得られることを報告した⁹⁾。その後、HF電解法を低電圧条件下で行うことで収率の向上や基質一般

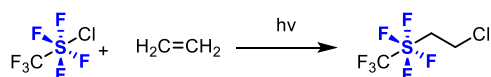
反応に対して鋭敏な部位がある基質では、副反応が懸念される。このような場合には、あらかじめSF₄部位を有する合成素子を調製し、それを用いて分子構築していく方法がよい。1973年、Sharpらは別途調製したトリフルオロメチルテトラフルオロスルファニルクロリド(CF₃-SF₄-Cl)を利用するSF₄化合物の合成法を報告した¹⁹⁾。すなわち、CF₃-SF₄-Clに対し、エチレンやプロピレンなどのアルケンに紫外線照射下で処理したところ、ラジカル付加反応が起こり、アルケンの両端にCF₃-SF₄部位とClが組み込まれたSF₄化合物が得られた。CF₃-SF₄-Clは、ClFによるジメチルジスルフィド(MeSSMe)の酸化的フッ化塩素化反応により合成できる。1985年、Shreeveらはこのラジカル付加反応をアルキンとの反応に拡張した。トリフルオロメチルプロピンに対して紫外線照射下で反応させ、SF₄-ビニル化合物を合成している²⁰⁾。なお、CF₃-SF₄-Cl以外にもC₂F₅-SF₄-Clなど類似化合物で、ラジカル付加反応を行うこともできる。2018年にWelchらは、この方法論を紫外線に代わり、触媒量のトリエチルボラン(Et₃B)と酸素を用いる手法へと改良した^{21a)}。またその手法を用いてアミノ酸誘導体の合成も行っている(図5)^{21b)}。

3.2 Ar-SF₄-Clを用いる方法

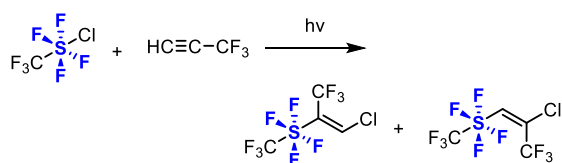
2008年に梅本らは、新しいSF₅-ベンゼン誘導体(Ar-

SF₅)の合成法を報告した²²⁾。これまでのAr-SF₅合成は、チオフェノールや芳香族ジスルフィドに対して、フッ素ガス、あるいは一フッ化二銀(Ag₂F)を用いる酸化的フッ素化法で行われていた。しかし、強い酸化条件のため、用いる芳香環チオールは、電子求引性基により不活性化された基質に限定されていた。梅本らは、フッ化カリウム(KF)と塩素(Cl₂)ガスを用いて、まず、塩化SF₄アレール(Ar-SF₄-Cl)を中間体として合成し、その後、フッ化水素(HF)による塩素/フッ素交換反応を行う「二段階合成法」により、効率的に、かつ広い一般性でAr-SF₅化合物群を合成することに成功した(図6a)。2014年、Welchらは梅本らが見出したAr-SF₅を合成する際の中間体、すなわち、Ar-SF₄-Clが比較的安定で取り扱い容易なことに着目し、Sharp、Shreeveらが報告した不飽和結合へのラジカル付加反応を、Ar-SF₄-Clを用いて行った²³⁾。その結果、ジエチルエーテル溶媒中、酸素、Et₃Bの存在下、Ar-SF₄-Clに対して可視光を照射しながらアルキンやアルケンに作用させると、Ar-SF₄部位とClが両端に付加した化合物が中程度の収率で得られることを見出した(図6b)。ただし、本手法は基質制限がきつく、適応できるのは、芳香環上にニトロ基やハロゲンなど電子求引性基をもつAr-SF₄-Clに限定された。これは副反応の生成や反応性の低さなどの問題ではなく、SF₄含有生成物それ自体の安定性によるものであった。つまり、芳香族部位にニトロ基等の電子求引性基がなければ、目的とするSF₄化合物は不安定で存在できないということである。この事実は、SF₄化合物の応用研究への期待に大きな不安材料を残すこととなった。ちなみにこの結果は、SharpやShreeveらが用いたSF₄化合物がすべてCF₃などペルフルオロアルキル基と結合していたことから納得できる。逆にいうと、SharpらのSF₄化合物の合成は、フッ素化合物に限定して行っていたからこそ、発見できた反応ともいえよう。

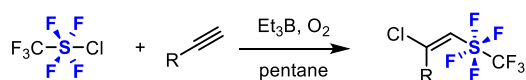
Sharp *et al.* 1973



Shreeve *et al.* 1985



Welch *et al.* 2018



Welch *et al.* 2019

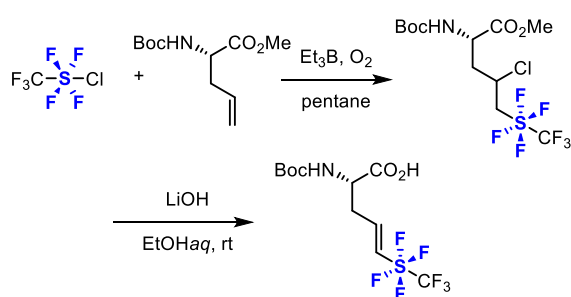
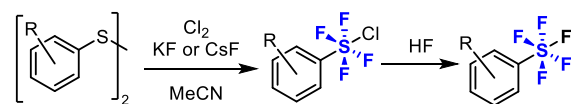


Fig. 5 Examples of the synthesis of SF₄-compounds by radical addition of CF₃SF₄Cl to alkenes and alkynes.

a) Umemoto *et al.* 2012



b) Welch *et al.* 2014

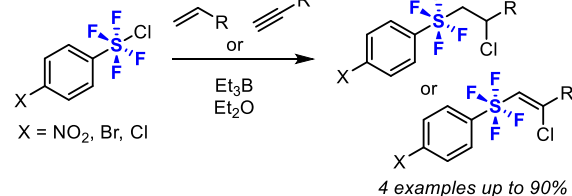


Fig. 6 Synthesis of Ar-SF₄-Cl and its radical addition reaction to alkenes and alkynes.

3.3 Py-SF₄-Cl を用いる方法

SF₄ 基で連結された化合物の合成にあたり、新たに浮上した問題点は合成手法の乏しさだけでなく、SF₄ 基をもつ化合物に本来から備わっている不安定性をどのように改善するかという根本的な課題が追加された。筆者らは SF₄ 基を安定させる隣接骨格として、ピリジン環を選択した。ピリジン環やピラジン環などの窒素含有複素環は、ベンゼン環と同じく芳香族性をもつが、通常の芳香族求電子置換反応は受けにくい。これは窒素の電気陰性度の高きゆえ、環自体が電子不足状態にあることを示す。また、複素環は医薬品開発には欠かせない骨格であり、これまで開発された 80% の医薬品は複素環骨格を含む。とりわけピリジン環などの窒素含有複素環をもつ医薬品は、医薬品全体の 60% を占める。そのため、医農薬品として重要な骨格であるピリジン環を直結させた SF₄ 化合物を創出することができれば、物質としての優れた安定性の確保と、生理活性物質としての可能性を兼ね備えた、一石二鳥の SF₄ 部位合成素子になると期待できる。

ピリジン-SF₄-クロリド(Py-SF₄-Cl)は未知物質であることから、まず合成法の開発が必要となった。ピリジン環のオルト位に SF₄Cl 基をもつ *ortho*-Py-SF₄-Cl は、対応する *ortho*-ピリジンジスルフィドから塩素ガスと KF を用いるフッ化塩素化法で合成することができたが²⁴⁾、ピリジン環のメタ位やパラ位に SF₄-Cl 基をもつ *meta*-Py-SF₄-Cl や *para*-Py-SF₄-Cl の合成には不適であった。そこで、ピリジン環の電子密度をさらに下げるためにフッ素を導入したところ、首尾よく *meta*-および *para*-Py-SF₄-Cl 類が合成できることがわかった(図 7)²⁵⁾。含フッ素ピリジンは、医農薬品の部分構造として汎用性が高いことから、フッ素導入により当該問題が解決したことは、実に好都合である。なお、フッ化塩素化法は塩素ガスの代わりにトリクロロイソシアヌル酸(TCCA)を用いることも可能である²⁶⁾。

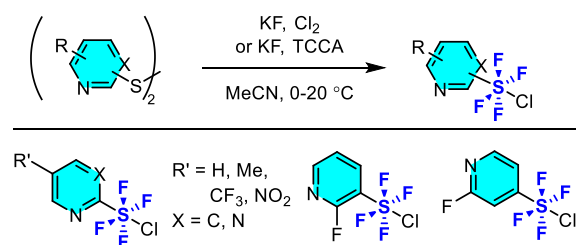


Fig. 7 Synthesis of Py-SF₄-Cl and its derivatives.

Py-SF₄-Cl を用いて、エチニルベンゼン類とのラジカル付加反応を酸素存在下、ラジカル開始剤として Et₃B を添加して行った。この反応は溶媒の選択が重要であり、触媒量の Et₃B の存在下、ジクロロメタン中で

行くとアルキン類とのラジカル付加反応が首尾よく進行することを見つけた²⁷⁾。基質一般性を次に示す。ピリジン環上の置換基が電子求引性基、ハロゲン、電子供与基、無置換のものなど、ほとんど遜色なく速やかに反応が進行して目的の Py-SF₄-アルケン誘導体が収率よく得られた。Welch らの報告では、ベンゼン環上の置換基が強力な電子求引性基のものに限定されていたことと比較すると、ピリジン環が及ぼす安定化寄与は顕著といえよう。アルキン側の置換基を変更した場合も、対応する Py-SF₄-アルケン誘導体が中程度から高収率で得られている。興味深いことに芳香族アルキンの他、脂肪族アルキン、複素環(チオフェン)アルキンを用いても対応する Py-SF₄-アルケン類を与える。Py-SF₄-Cl もオルト、メタ、パラ位置置換 SF₄-Cl すべてが、本反応に適応可能である。また、ピリジン環が及ぼす SF₄ 部位への安定化効果は、アルケンとの付加反応でも顕著に現れた(図 8)。

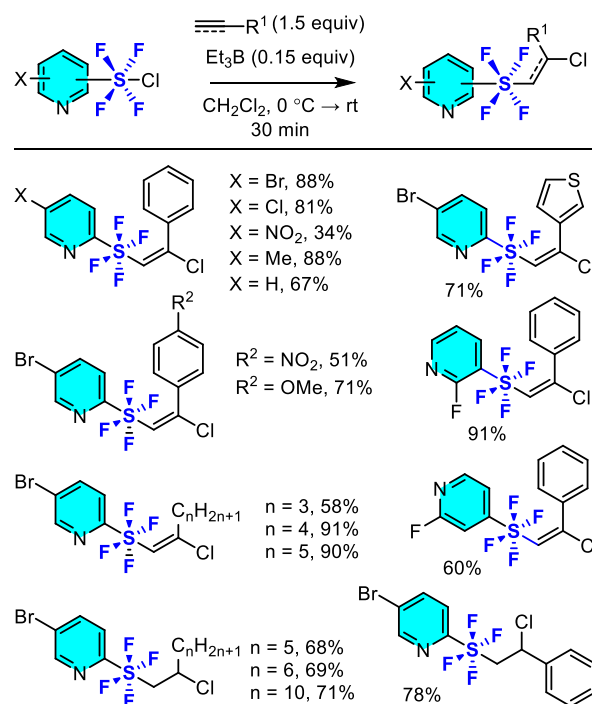


Fig. 8 Examples of the radical addition of Py-SF₄-Cl to alkenes and alkynes under Et₃B catalysis.

Et₃B を触媒に用いたこのラジカル付加反応は広い基質適用範囲を示したが、酸素を用いたラジカル条件下において Et₃B を使用する反応は、大量スケールでは事故が懸念される。また、溶媒の選択が重要であったが、ジクロロメタンを用いることは、環境への負荷が大きい。そこで、同様の付加反応が Et₃B 触媒を用いることなく、青色 LED 光が促進する改良法を見出した。興味深いことに青色 LED 光条件でも、やはり溶媒の選択が重要であり、この場合はエーテル系溶媒、とりわけ

CPME が収率の面でも環境調和の観点からも優れていることがわかった(図 9)²⁸⁾。

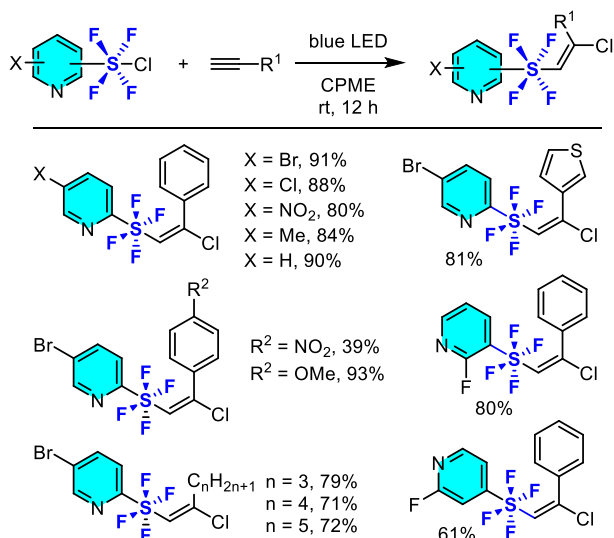


Fig. 9 Examples of the radical addition of Py-SF₄-Cl to alkenes and alkynes by photo-irradiation.

Py-SF₄ 付加体は Ar-SF₄ 付加体と比較し、化合物の構造や官能基によらず安定性が向上し、合成を試みたすべての化合物で単離精製することが可能であった。このような Py-SF₄ 付加体の安定性を確認するため、DFT 計算により結合長および硫黄原子上の電子状態を調べることとした。計算用モデルには、Py-SF₄-Me(図 10a)、Ph-SF₄-Me(図 10b) および *p*-NO₂-C₆H₄-SF₄-Me(図 10c)を用いた。その結果、芳香環と硫黄の間の結合長は、それぞれ 1.819 Å, 1.853 Å および 1.855 Å であり、Py-SF₄ 付加体が最も短いという結果となった。これは、ピリジン環が炭素-硫黄結合を強力に安定化していることを示している。メチル基と硫黄の間の結合長は、それぞれ 1.823 Å, 1.847 Å, 1.845 Å となり、こちらでも Py-SF₄ 付加体が最も短い。硫黄原子の電荷については、*p*-NO₂-C₆H₄-SF₄-Me が最も高く (0.647)、続いて Py-SF₄-Me (0.552)、Ph-SF₄-Me (0.178) は最も低いという結果となった。以上の結果から、ピリジン環は *p*-ニトロベンゼン以上の安定性を SF₄ 部位に与えることが、計算結果から裏付けられた(図 10)。

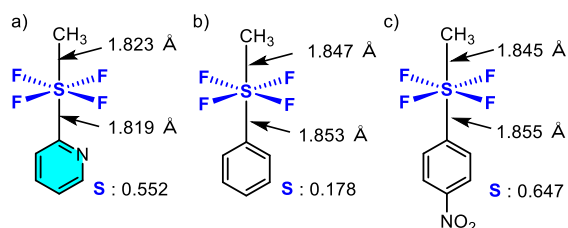


Fig. 10 Comparisons of the structures of Py-SF₄-Me and Ar-SF₄-Me by computations.

最近になって、Py-SF₄-Cl と propellane がラジカル的に付加反応し、Py-SF₄-BCP-Cl が合成できるという興味深い報告がなされた(図 11)²⁹⁾。この結果も Py-SF₄-Cl の汎用性の高さを示す好例である。

Cornella, Pitts, *et al.* 2022

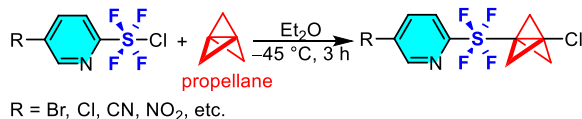


Fig. 11 The radical addition of Py-SF₄-Cl to propellane.

ところで Py-SF₄-Cl による付加反応の特徴は、ラジカル機構によるため、必然的に塩素の付加を伴う。もし標的基質の塩素化を抑制できれば、Py-SF₄ 部位のみの直接導入法となり、Py-SF₄-Cl の応用範囲は格段に広がる。筆者らは、超原子価ヨウ素化合物である ethynylbenziodoxolone (EBX) 型の試薬と光照射下で反応させると、Py-SF₄ 部位とアセチレン部位が直接カップリングした Py-SF₄-アルキンが得られることがわかった(図 12)³⁰⁾。この SF₄-アルキンは合成素子として非常に有用であり、その詳細については、次章にて紹介する。

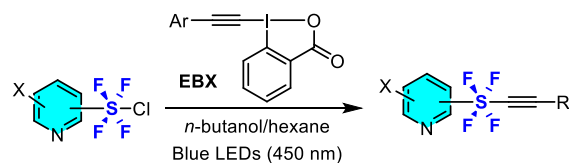


Fig. 12 Light-promoted radical coupling of Py-SF₄-Cl and EBX reagents.

4. SF₄-アルキンの合成

Py-SF₄-Cl は、高い反応性をもつ有用な SF₄ 合成素子であることがわかったが、Py-SF₄-Cl 自体は、水分に不安定であり、取り扱いに注意を要する。そこで筆者らは、取り扱いが容易で、化学的にも安定な Py-SF₄ 部位含有合成素子を開発することとした。

アルキン類は、生理活性物質中に見られる化学構造でもあるが、それ以上に重要なことは、アルキン類を足がかりとする分子変換反応が極めて多岐にわたることである。そこで Py-SF₄-アルキンが合成できれば、創薬や機能性材料への展開が加速すると期待できる。合成は次のように達成された。

すなわち、Py-SF₄ と塩素が付加したアルケンに対して水酸化リチウム一水和物をジメチルスルホキシド溶媒中で室温下にて反応させると、ピリジン環上の置換基が電子求引性、供与性問わず高収率で目的物の Py-SF₄ アルキンを首尾よく与えた³¹⁾。アルキン末端の芳香族部位

に電子求引性基や電子供与性基を有するものでも良好な収率で得られ、脂肪族アルキンも高収率で合成できる。ピリジン環部 SF_4 基の置換様式はメタ位やパラ位にあるものも良好で、高収率で目的物を得ることができる。なお、本手法は Py-SF_4 -アルキンだけでなく、ニトロベンゼンなどの電子求引性の芳香族化合物であれば、適応可能である(図 13)。

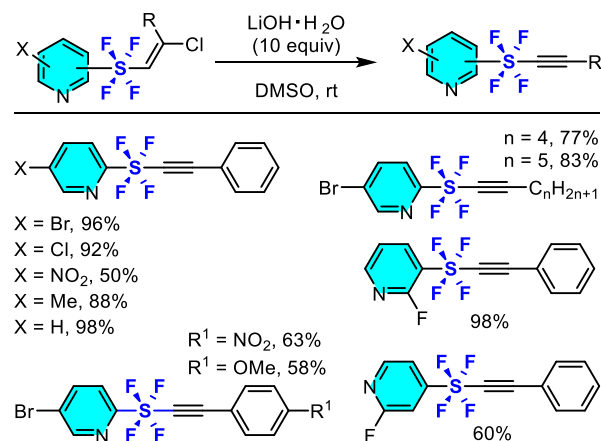


Fig. 13 The synthesis of Py-SF_4 -alkynes.

5. SF_4 -アルキンを合成素子とした分子変換反応

5.1 クリック反応

Py-SF_4 -アルキンは、 SF_4 ならびにピリジン環の影響で、一般的なアルキン化合物とは異なりアルキン部の電子密度は低い。したがって、電子豊富な活性種とは容易に反応すると考えられる。そこで電子豊富なアジド類と Py-SF_4 -アルキンによるクリック反応を試みた。その結

果、ルテニウムや銅などの金属触媒を使用することなく、無触媒条件下、トルエン中で加熱するだけで、ピリジン環とトリアゾール環が SF_4 基で連結された特異な構造をもつ複素環化合物が、一挙に合成できることがわかった。ピリジン環上の置換基の電子状態やアジド基側の置換基の種類の影響を受けることなく、良好な収率でトリアゾール環が生成した。また、 SF_4 部位がピリジン環のオルト位だけでなく、メタ位やパラ位に置換している基質についても、高収率で目的物を与えた。キニンやアンドロステロンといった、生理活性物質として知られる構造を含むアジド化合物での反応も遜色なく進行する。このような基質適応範囲の広さは、 Py-SF_4 部位の化学的安定性の高さを示しており、医薬品開発への利用が一層期待できる。一連の化合物は、生理活性物質として汎用されるピリジン環およびトリアゾール類を SF_4 という特異な直線構造で連結したものであり、構造新規性を追求する医農薬品開発には、打って付けの化合物群であるといえよう(図 14)³¹⁾。

5.2 ニトロノとの 1,3-双極子環化付加反応

電子不足状態の Py-SF_4 -アルキンは、様々なニトロノ類とも速やかに反応し、1,3-双極子環化付加反応生成物を与える³²⁾。付加体の構造は、ピリジン環が SF_4 を介して 4-イソキサゾリン環と位置選択的に直線上で連結されたものである。位置選択的は完全に制御されており、前述したアジドとの環化付加反応とは大きく異なる点である。この 1,3-双極子環化付加反応はトリエチルアミンの存在下、キシレン中、加熱攪拌することにより進行する。この反応も、ピリジン環上の置換基の電子状態やニトロノ側の置換基、また SF_4 部位のピリジン環への位

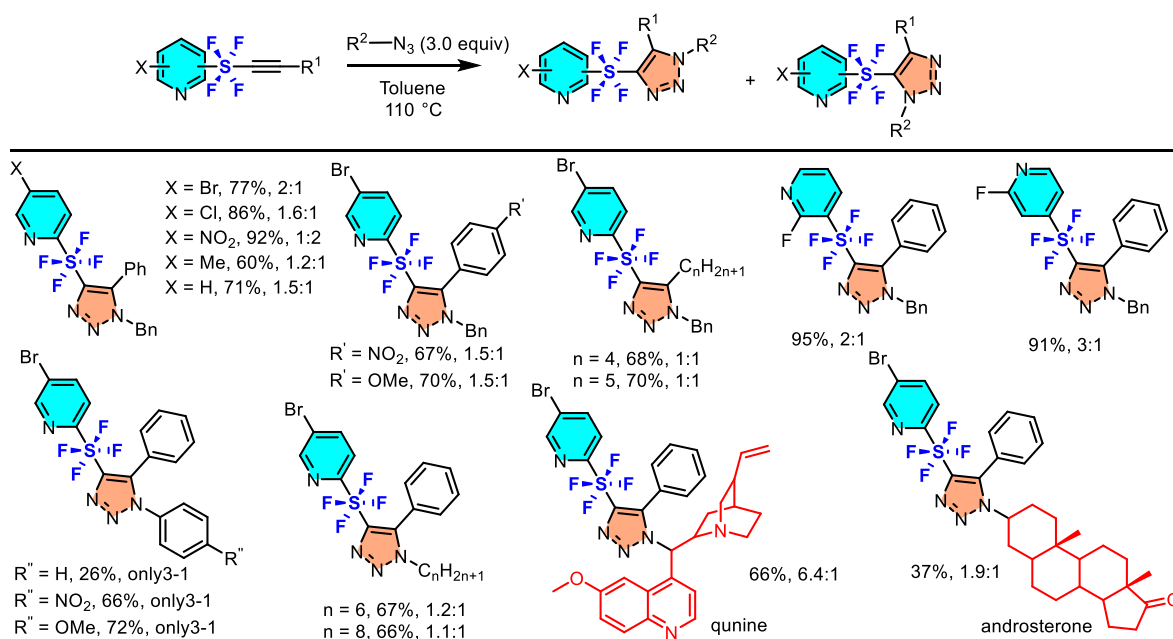


Fig. 14 Click-reaction of Py-SF_4 -alkynes with organic azides.

置相違の影響を受けることはほとんどなく、良好な収率でイソキサゾリン環を生じる(図 15)。イソキサゾリン類は、医農薬品に使用される実績の多い複素環の1つで、Acivicine(アシビシン), Fluralaner(フルラネル), Sarolaner(サロラネル), Afoxolaner(アフォキソラネル), Lotilaner(ロチラネル)などが例に挙げられる。イソキサゾリン環とピリジン環を直線構造のSF₄で連結した化合物は、やはり構造の新規性を追求する創薬標的として魅力的である。

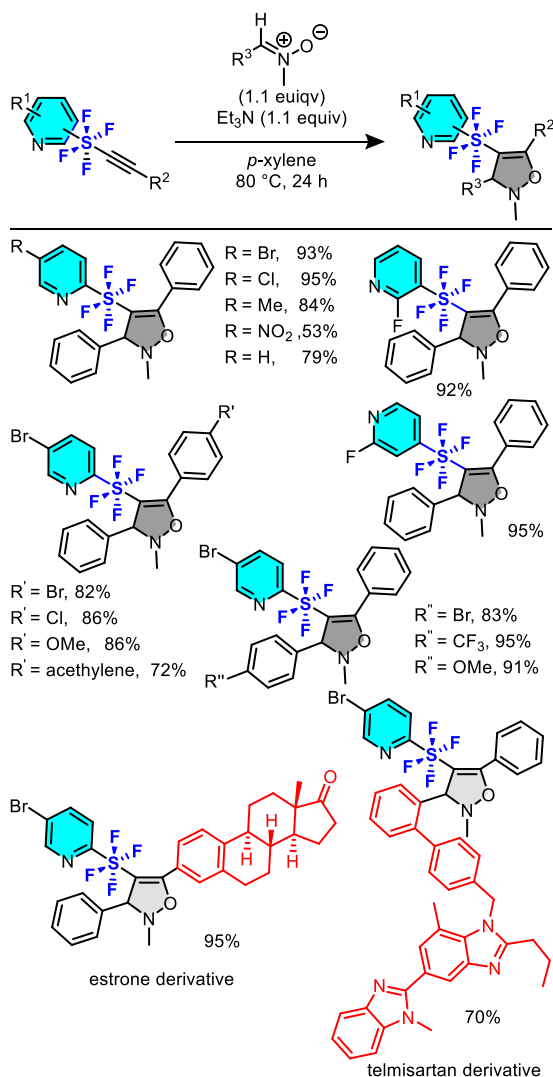


Fig. 15 Dipolar [1,3]-cycloaddition of Py-SF₄-alkynes with nitrones.

5.3 ジフルオロカルベンとの反応

環構造の最小単位であるシクロプロパンは、医薬品や生物活性を示す天然物の部分構造としてみられ、合成研究が盛んに行われている。また、歪んだ3員環構造は合成化学的に興味深く、様々な分子変換反応に用いられる特権構造の1つでもある。とりわけ、不飽和型に相当するシクロプロパンは、頭位の水素を除いて、分子全体が平面上にある特異な化学構造をもつ。そこで、筆者らは

この構造を直線型のSF₄部位と連結させれば、極めて奇異な化学構造が創出できると興味を抱いた。物質自身の安定化を図るため、シクロプロパン頭位の水素は、フッ素に置き換えることとし、Py-SF₄-アルキンとジフルオロカルベンの反応を計画した。

ところが、Py-SF₄-アルキンは電子豊富な活性種と容易に反応するが、ジフルオロカルベンなど電子不足なカルベンと反応するかが疑問となった。種々合成検討したところ、Ruppert-Prakash 試薬(TMSCF₃)から、ジフルオロカルベンを生じさせ、添加剤としてヨウ化ナトリウム(NaI)、テトラヒドロフラン(THF)中、110 °Cで2時間反応させることにより、直線的なSF₄部位に歪んだジフルオロシクロプロパン環が連結した奇異構造の化合物が得られることがわかった。合成したSF₄-ジフルオロシクロプロパン類の置換基多様性は広く、これらの分子群が安定に存在できることを示している。また、SF₄が置換する部位は、ピリジン環だけでなく、電子求引性置換基をもつベンゼン類やピリミジン環にも置き換えることが可能である(図 16)³³⁾。

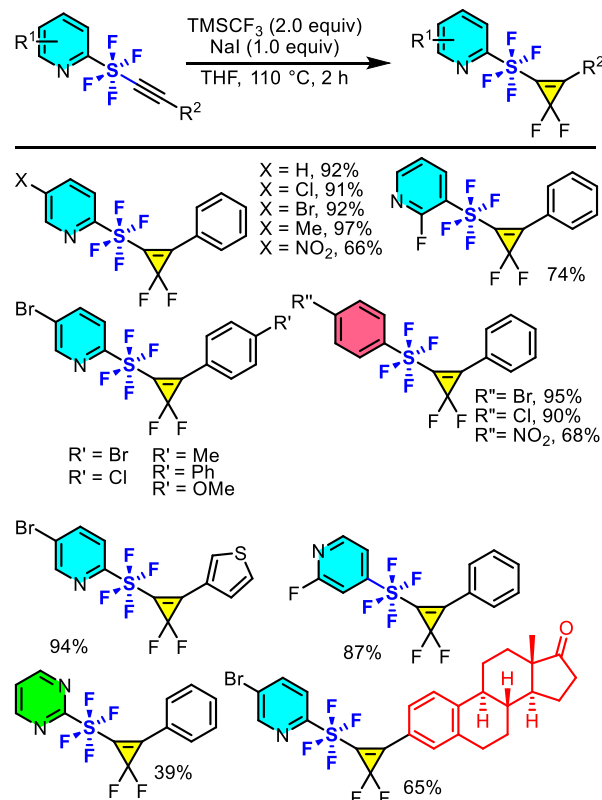


Fig. 16 Reaction of Py-SF₄-alkynes with difluorocarbene.

5.4 水和反応によるメチルケトン体の合成

アルキン類の代表的な分子変換反応の1つに、水和反応によるメチルケトン合成が挙げられる。メチルケトン化合物は、有機合成素子として優れていることから、アルキンに対する水和反応の歴史は古い。水銀を用いる手

法が古典的だが、環境負荷の問題から近年では金属触媒で内部アルキンを活活化させて行う水和反応が数多く開発されている。しかしながら、電子不足状態にある Py-SF₄-アルキンは、従来の金属触媒法では全く反応しない。種々条件を検討したところ、驚いたことに、室温下、濃硫酸水溶液で Py-SF₄-アルキンを 5 分程度処理するだけで、速やかに水和反応が進行し、対応する SF₄-メチルケトンが得られることがわかった。基質汎用性は広く、ピリジン環上の置換基、アルキニルベンゼン側の置換基、SF₄ 部位のピリジン環上のオルト、メタ、パラ位など、構造や官能基変化にも適応することがわかった(図 17)³⁴⁾。

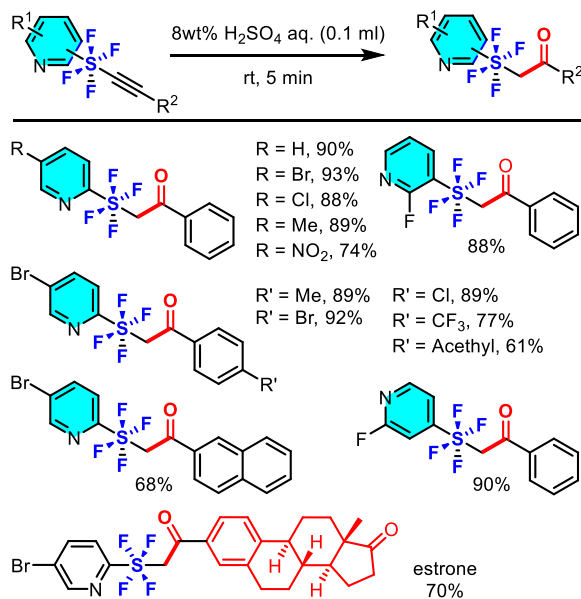


Fig. 17 Hydration of Py-SF₄-alkynes to SF₄-methyl ketones.

5.5 カルボニル化合物への求核付加反応

Grignard 試薬や有機リチウム試薬とカルボニル化合物との求核付加反応は、炭素-炭素結合を構築する基本的かつ重要な反応である。そこで、Py-SF₄-アルキンを用いたカルボニル化合物への求核付加反応を検討した。メチルリチウム (MeLi) の存在下で、アルデヒドやケトンなどと速やかに反応し、対応する 2 級および 3 級アルコールを収率よく与えることがわかった。基質汎用性が広いことに加え、エノール化しうるメチルケトンやアセトフェノン類に対しても高収率で目的のアルコールを与えることが特徴である。MeLi と反応する可能性がある臭素や塩素の置換基をもつアルデヒドやケトンでも、副反応が見られることはない。これは Py-SF₄-基の影響で、アセチレン末端水素の酸性度が比較的高く、速やかに水素・Li 交換が行われるためである(図 18)³⁵⁾。

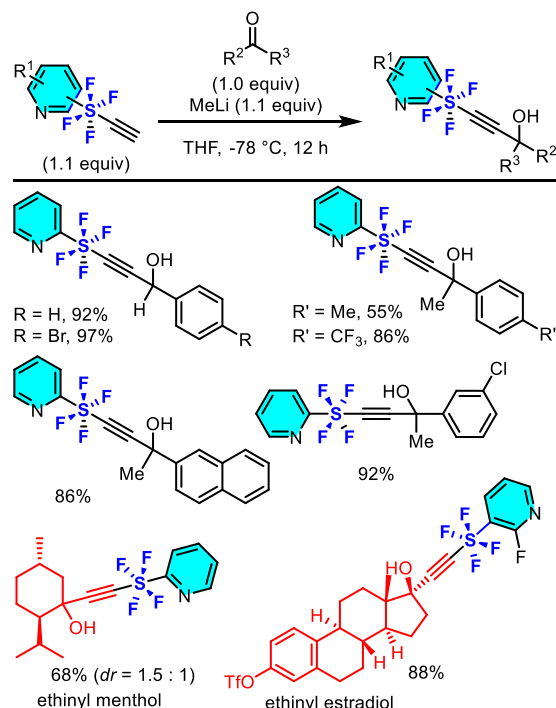


Fig. 18 Nucleophilic addition of Py-SF₄-acetylene to carbonyl compounds.

おわりに

SF₄ 部位を有する化合物の構造化学的特性、最初の合成手法から、筆者らの取り組みを中心に最新の研究状況までを紹介した。それぞれの反応については、反応機構など興味深いところも多々あるが、誌面の都合上割愛させていただいている。SF₄ 部位をもつ有機化合物は、1950 年代には報告されていたが、その研究はほとんど放置されていた。筆者の一人である柴田は、本文中にも記した梅本らの SF₅ 化合物の合成研究²²⁾に刺激され、SF₅ の研究を開始した。SF₅ 基の強力な電子求引性と高い脂溶性および嵩高さを利用し、ルイス酸触媒研究³⁶⁾や色素開発研究³⁷⁾に取り掛かったが、共同研究者であり、十年来懇意にしている齋藤記庸氏(UBE 株式会社)から、「柴田先生、ピリジンでやりましょう」と繰り返し熱く提案されたのをきっかけに、ピリジン研究のみに方向性を定めた³⁸⁾。当時合成手法のなかった Pyridine-SF₅ の合成に取り掛かったが、ベンゼンから炭素 1 つを窒素に変えただけなのに、Benzene-SF₅ とは著しく異なる物性に困り果てた。出口を見つけたのは、やはりフッ素だった。部分的にピリジン環をフッ素化し、電子密度を制御することにより Pyridine-SF₅ の合成に成功した²⁵⁾。このとき、SF₄ 部位を安定化する因子に気がついた。そのことがきっかけで、2 つの独立した複素環が SF₄ 結合により直線的に連結した化合物群に思いを寄せるようになった。ピリジンとテトラゾールが SF₄ 部位でまっす

ぐに連結した様子や、周辺がすべてフッ素で覆われた SF₄ 連結ジフルオロプロペン 3 員環が X 線結晶構造解析によって描かれた際、期待どおりの構造に魅せられると同時に、先人の思いに少し近づいたような気持ちになった。SF₄ 化合物は、私が生まれる以前に存在していたにもかかわらず、タイムカプセルに入ったような状態にあった。要するに、それを掘り起こしたような気分になったのである。Shreeve らの論文¹²⁾を見つけた際、Shreeve 先生にお会いした頃を懐かしく思った。Kirsch らの研究¹⁷⁾が発表された頃は、私が不斉フッ素化反応に没頭していた時期であり³⁹⁾、Kirsch 先生とは何度もお会いしながらも、SF₄ の可能性に全く気づかなかった当時の自分を回顧した。企業研究者(齋藤氏)の目は確かで、合成した化合物のすべてが新規物質であることも、心を躍らせる要因になった。これら SF₄ 連結分子の機能や生理活性などの研究は今後の課題であるが⁴⁰⁾、合成手法が充実してきたことから、大いに期待できる。本稿が有機合成化学者をはじめ、薬学、農業や機能性材料の現場で活躍する人々の目にとまり、SF₄ 構造が創る直線化合物⁴¹⁾に興味を抱き、共感できる研究仲間が現れてくれればと待ち望んでいる。

謝 辞 本稿で紹介した筆者らの研究成果は、当研究室所属学生諸氏のたゆまぬ努力によって発展を遂げてきたものであります。若者がもつ瑞々しい探究心と粘り強さに何度も助けられました。また、共同研究として本研究を初期の頃からサポートしていただいた UBE 株式会社および関係者の方々に、深く感謝を申し上げます。本研究の一部は、文部科学省、日本学術振興会、科学技術振興機構(JST)の支援を受けて行われたものであります。関係諸機関に深く御礼を申し上げます。

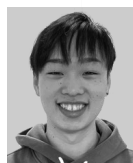
(2022 年 12 月 19 日受理)

文 献

- (a) J. Wang, M. S. Roselló, J. L. Aceña, C. Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.*, **114**, 2432(2016); (b) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **58**, 8315(2015); (c) *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications*, eds. by D. Cahard, J.-A. Ma, Wiley-VCH, Weinheim, 2020; (d) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.*, **116**, 422(2016)
- (a) Y.-Y. Huang, X. Yang, Z. Chen, F. Verpoort, N. Shibata, *Chem. Eur. J.*, **21**, 8664(2015); (b) Y. Zhu, J. Han, J. Wang, N. Shibata, M. Sodeoka, V. A. Soloshonok, J. A. S. Coelho, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **118**, 3887(2018); (c) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega*, **5**, 10633(2020); (d) Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience*, **23**, 101467(2020)
- (a) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.*, **115**, 731(2015); (b) Z. Huang, N. Shibata, *New Horizons of Process Chemistry*, eds. by K. Tomioka, T. Shioiri, H. Sajiki, Springer, Singapore, pp 163-178, 2017; (c) X.-H. Yang, D. Chang, R. Zhao, L. Shi, *Asian J. Org. Chem.*, **10**, 61(2021); (d) C. Xu, S. Wang, Q. Shen, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **10**, 6889(2022)
- (a) X.-H. Xu, N. Shibata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **71**, 1195(2013); (b) Y. Sumii, N. Shibata, *Recent Trends in Synthesis and Application of Fluoroorganic Materials*, ed. by S. Konno, CMC Publishing Co. Ltd. pp 49-60
- (a) G. Haufe, *Tetrahedron*, **109**, 132656(2022); (b) P. R. Savoie, J. T. Welch, *Chem. Rev.*, **115**, 1130(2015); (c) P. Das, E. Tokunaga, N. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **58**, 4803(2017); (d) R. Kordnezhadian, B.-Y. Li, A. Zogu, J. Demareel, W. M. D. Borggraef, E. Ismalaj, *Chem. Eur. J.*, **28**, e202201491(2022); (e) M. Sani, M. Zanda, *Synthesis*, **54**, 4184(2022); (f) D. Rombach, H.-A. Wagenknecht, *Synthesis*, **54**, 4883(2022); (g) T. Niina, Y. Sumii, N. Shibata, *Fine Chemicals*, **49**, 29(2020)
- (a) G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.*, **96**, 3147(1996); (b) *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*, ed. by N. Brown, Wiley-VCH, Weinheim, 2012; (c) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **61**, 5822(2018); (d) M. A. M. Subbaiah, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **64**, 14046(2021)
- P. Kirsch, Extension to SFCF and SFFG Groups, in ed. *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications*, eds. by D. Cahard, J.-A. Ma, Wiley-VCH, Weinheim, pp 611-619, 2020
- N. Muller, P. C. Lauterbur, G. F. Svatos, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1043(1957)
- A. F. Clifford, H. K. El-Shamy, H. J. Emelús, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2372
- F. W. Hoffman, T. C. Simmons, R. B. Beck, H. V. Holler, T. Katz, R. J. Koshar, E. R. Larsen, J. E. Mulvaney, F. E. Rogers, B. Singleton, R. S. Sparks, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5637(1956)
- (a) R. D. Dresdner, J. A. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 574(1959); (b) R. D. Dresdner, J. A. Young, *J. Org. Chem.*, **24**, 1021(1959); (c) R. D. Dresdner, T. M. Reed, III, T. E. Taylor, J. A. Young, *J. Org. Chem.*, **25**, 1464(1960)
- (a) T. Abe, J. M. Shreeve, *Inorg. Nucl. Chem.*, **9**, 465(1973); (b) T. Abe, J. M. Shreeve, *J. Fluor. Chem.*, **3**, 17(1973)
- T. Abe, S. Nagase, H. Baba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3845(1973)
- G. Haran, W. A. Sharp, *J. Fluor. Chem.*, **74**, 423(1973)
- S. Novick, J. M. Lehn, W. Klemperer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8191(1973)
- (a) W. H. Lin, R. J. Lagow, *J. Fluor. Chem.*, **50**, 15(1990); (b) H. N. Huang, H. Roesky, R. J. Lagow, *Inorg. Chem.*, **30**, 789(1991)
- P. Kirsch, M. Bremer, A. Kirsch, J. Osterodt, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11277(1999)
- P. Kirsch, A. Hahn, *Eur. J. Org. Chem.*, **5**, 1125(2006)
- J. I. Darragh, G. Haran, D. W. A. Sharp, *Dalton. Trans.*, **21**, 2289(1973)
- K. D. Gupta, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.*, **24**, 1457(1985)
- (a) A. Ikeda, L. Zhong, P. R. Savoie, C. N. von Hahmann, W. Zheng, J. T. Welch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 772(2018); (b) A. Ikeda, C. Aimée, J. T. Welch, *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 35(2019)
- T. Umemoto, L. M. Garrick, N. Saito, *Beilstein J. Org. Chem.*, **8**, 461(2012)
- (a) L. Zhong, P. R. Savoie, A. S. Filatov, J. T. Welch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 526(2014); (b) L. Zhong, A. S. Filatov, J. T. Welch, *J. Fluor. Chem.*, **167**, 192(2014)
- O. S. Kanishchev, W. R. Dolbier, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 280(2015)
- M. Kosobokov, B. Cui, A. Balia, K. Matsuzaki, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *N. Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 10781(2016)
- (a) I. Saidalimu, Y. Liang, K. Niina, K. Tanagawa, N. Saito, N. Shibata, *Org. Chem. Front.*, **6**, 1157(2019); (b) C. R. Pitts, D. Bornemann, P. Liebing, N. Santschi, A. Togni, *Angew. Chem.*

- Int. Ed.*, **58**, 1950(2019)
- 27) P. Das, M. Takada, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *Org. Chem. Front.*, **5**, 719(2018)
 - 28) K. Niina, K. Tanagawa, Y. Sumii, N. Saito, N. Shibata, *Org. Chem. Front.*, **7**, 1276(2020)
 - 29) Y. Kraemer, C. Ghiazza, A. N. Ragan, S. Ni, S. Lutz, E. K. Neumann, J. C. Fetting, N. Nothling, R. Goddard, J. Cornella, C. R. Pitts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202211892(2022)
 - 30) E. M. Mahmoud, H. Iwasaki, K. Hada, Y. Murata, Y. Sumii, N. Shibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, DOI: 10.1246/bcsj.20220330(2023).
 - 31) P. Das, K. Niina, T. Hiromura, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *Chem. Sci.*, **9**, 4931(2018)
 - 32) K. Maruno, K. Hada, Y. Sumii, O. Nagata, N. Shibata, *Org. Lett.*, **24**, 3755(2022)
 - 33) K. Maruno, K. Niina, O. Nagata, N. Shibata, *Org. Lett.*, **24**, 1722(2022)
 - 34) K. Iwaki, K. Tanagawa, S. Mori, K. Maruno, Y. Sumii, O. Nagata, N. Shibata, *Org. Lett.*, **24**, 3347(2022)
 - 35) K. Iwaki, K. Maruno, O. Nagata, N. Shibata, *J. Org. Chem.*, **87**, 6302(2022)
 - 36) (a)N. Iida, K. Tanaka, E. Tokunaga, S. Mori, N. Saito, N. Shibata, *ChemistryOpen*, **4**, 698(2015); (b)N. Iida, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *J. Fluor. Chem.*, **171**, 120(2015) (c)N. Iida, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *J. Fluor. Chem.*, **168**, 93(2014)
 - 37) Y.-D. Yang, X. Lu, E. Tokunaga, N. Shibata, *J. Fluor. Chem.*, **143**, 204(2012)
 - 38) (a)B. Cui, N. Shibata, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **194**, 658(2019); (b)B. Cui, S. Jia, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, *Chem. Commun.*, **53**, 12738(2017); (c)B. Cui, M. Kosobokov, K. Matsuzaki, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.*, **53**, 5997(2017)
 - 39) (a)N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10728(2000); (b)N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7001(2001); (c)N. Shibata, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **64**, 14(2006)
 - 40) S. Mori, N. Tsuamoto, E. Kawachi, C. Takubo, A. Tanatani, H. Kagechika, *Tetrahedron*, **123**, 132967(2022)
 - 41) 最近、フッ素化された直線型BCPも発表された。R. Bychek, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202205103(2022)

PROFILE



森 聡一郎 名古屋工業大学大学院工学研究
科工学専攻・博士前期課程2年
〔経歴〕2021年3月名古屋工業大学卒業、
2023年3月同大学院工学研究科工学専攻博
士前期課程修了見込。〔専門〕フッ素化学。
〔趣味〕計算すること、弓道、犬と遊ぶこ
と。



羽田謙志郎 名古屋工業大学大学院工学研究
科工学専攻・博士前期課程1年
〔経歴〕2022年3月名古屋工業大学卒業、
2024年3月同大学院工学研究科工学専攻博
士前期課程修了見込。第68回薬学会東海支
部総会・大会学生優秀発表賞。〔専門〕フッ
素化学。〔趣味〕音楽を聴くこと、ファッ
ション。



柴田哲男 名古屋工業大学大学院工学研究
科・教授 博士(薬学)
〔経歴〕大阪大学大学院薬学研究科薬品化学
専攻博士後期課程修了、日本学術振興会特別
研究員、日本学術振興会海外特別研究員、財
団法人相模中央化学研究所研究員、富山医科
薬科大学薬学部講師、名古屋工業大学工学部
助教授を経て2008年4月より現職。有機合
成化学協会奨励賞、RSC Fluorine Prize (英
国)、乙卯研究所フッ素化学研究奨励賞、日
本薬学会学術振興賞、文部科学大臣表彰
(科学技術賞)、CCS W.-Y. Huang Fluorine
Prize (中国)、日本化学会学術賞、ACS
Award for Creative Work in Fluorine
Chemistry (米国)、GSC 賞文部科学大臣
賞、ヨウ素学会賞、Chair of Excellence in
LabEx SynOrg (フランス) など。〔専門〕
フッ素化学。〔趣味〕娘と話すこと。〔連絡
先〕e-mail: nozshiba@nitech.ac.jp