

温室効果ガスから医薬品の合成へ

～フルオロホルムの光触媒的活性化～

ポイント

- ・テフロン製造時に副生されるフルオロホルムガスから、有用化学種の調製に成功。
- ・計算化学から裏付けられた新しい分子活性化様式を実現。
- ・サステイナブルな分子合成技術の創出に貢献。

概要

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の周 順博士研究員（研究当時。現・名古屋大学物質科学国際研究センター博士研究員）と林 裕樹特任准教授（研究当時。現・名古屋大学物質科学国際研究センター准教授）及び同大学大学院総合化学院博士後期課程の宋 艶氏らの研究グループは、テフロン製造時に副生されるフルオロホルムガスから、有機合成化学で有用な化学種であるトリフルオロメチル（ CF_3 ）ラジカル^{*1}を調製可能な、新しい分子活性化手法の開発に成功しました。

CF_3 基は、有機分子に導入することで、その代謝安定性や膜透過性を向上させることができるため、創薬研究で幅広く利用されています。この導入には、 CF_3 ラジカルを利用するラジカル CF_3 化反応が有用ですが、既存の有機合成手法では、高価で爆発性や腐食性のある CF_3 化試薬を用いる必要がありました。今回の研究では、テフロン製造時の副産物であり、安価・低毒性・取り扱いやすいフルオロホルムガスから、光エネルギーとカルボニル化合物を活用した新しい触媒的活性化手法によって、 CF_3 ラジカルを調製することに成功しました。この活性化様式は、ICReDDの計算技術「AFIR法^{*2}」から導出され、実験的な試行を通じて実現しました。この新しい活性化手法を用いて、フルオロホルムから CF_3 ラジカルを調製して、様々な有機分子に対するラジカル CF_3 化に成功し、中でも、安価な原料から付加価値の高い医薬品合成中間体の合成を達成できました。本研究は、近年深刻化される資源やエネルギー問題に対して、地球温暖化係数が二酸化炭素の約15,000倍のフルオロホルムガスを、光エネルギーを活用してその有効利用を可能とする次世代の有機合成技術であり、創薬研究や持続可能な社会の実現に大きく貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2026年8月4日（火）公開のJournal of the American Chemical Society 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図。テフロン製造の際の副産物で地球温暖化係数が高いフルオロホルムガスから、光エネルギーを活用した新しい分子活性化手法により、有機合成で有用な CF_3 ラジカルを調製することに成功した。本手法を用いて、付加価値の高い医薬品合成中間体の合成にも成功した。

【背景】

創薬研究において、有機分子へのトリフルオロメチル (CF_3) 基の導入は、その代謝安定性や膜透過性などを向上させることができる有効なアプローチです。このため、 CF_3 基を有する様々な医薬品が開発されています。この CF_3 基を導入する際、高い反応性を有する CF_3 ラジカルを利用する有機合成手法は、不飽和結合や芳香環に直接的に CF_3 基を導入可能であるため、非常に有用です。これまでに種々のラジカル CF_3 化反応が開発されてきた一方で、不安定な CF_3 ラジカルを *in situ* で調製するためには、あらかじめ活性化された前駆体を用いる必要があります。しかし、これらの前駆体の多くは、その合成にオゾン層破壊物質であるハロン 1301 (CF_3Br) から多段階工程を要し、その取り扱いの難しさ（爆発性、溶解性など）や、 CF_3 ラジカルの調製に伴って副生成物を生じるなど、様々な課題が残されていました（図 1a）。

フルオロホルムは、テフロン製造工程で副生され、地球温暖化係数が二酸化炭素の約 15,000 倍の温室効果ガスです。したがって、このフルオロホルムの資源としての有効活用は、サステナブル社会の実現に向けて重要な課題です。特に、有機合成においては、安価かつ低毒性であるため、最もシンプルかつ理想的な CF_3 源です。フルオロホルムの C-H 結合は、比較的低い pK_a (≈ 27 in H_2O) を有しており、脱プロトン化を経て CF_3 アニオンを調製し利用する合成手法がこれまでに種々報告されてきました。一方、フルオロホルムから合成化学で有用な CF_3 ラジカルを調製し、有機分子のラジカル CF_3 化に応用した例は、これまで報告されていませんでした。

【研究成果】

このような背景のもと、研究グループはフルオロホルムから CF_3 ラジカルを調製するための新しい活性化様式の開発に取り組みました（図 1b）。本研究では、フルオロホルムの脱プロトン化によって調製される CF_3 アニオンを触媒分子に付加させ、生じる中間体の光励起によって CF_3 ラジカルを調製可能な活性化手法の開発に焦点を当てました。触媒分子には、 CF_3 アニオンと安定なアルコキシド*³ を形成可能なカルボニル化合物を用いることとし、まず、ICReDD の計算技術「AFIR 法」を活用した量子化学計算によって、触媒分子の系統的なスクリーニングを実施しました。その結果、チオキサントン由来のアルコキシドの光励起を契機として、フルオロホルムから CF_3 ラジカルを調製可能な光活性化様式を導出することができました。この計算的知見に基づいて、実験的検討を進めた結果、フルオロホルムから CF_3 ラジカルを *in situ* で調製することに成功しました。その後、反応条件の詳細な最適化を通じて、アルケン、アルキン、芳香族化合物をはじめとする多様な不飽和化合物に対して、本手法によるラジカル CF_3 化を達成することができました。その中で、フルオロホルムとメチルメタクリレートといった安価かつ入手容易な原料から、本手法を用いたラジカル CF_3 化反応によって、付加価値の高い医薬品合成中間体を合成することにも成功しました。また、本反応で用いる触媒分子を、反応後に回収・再利用できることも見出しました。

【今後への期待】

今回開発した手法により、 CF_3 ラジカルを調製するための前駆体として最も理想的なフルオロホルムを活用できるようになりました。したがって、本手法は、フルオロホルムを用いるラジカル CF_3 化の次世代型の手法として、創薬研究や持続可能な社会の実現に大きく貢献することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 ERATO「前田化学反応創成知能プロジェクト」（JPMJER1903）、「学術変革領域研究 A（グリーン触媒科学）」（JP26H00858、JP24H01832）、「学術変革領域研究 A（デジタル有機合成）」（JP24H01045）、「基盤研究（B）」（JP26K01493、JP23K26647、JP22H02069）、「基盤研究（C）」（JP25K08651）、ノーステック財団研究助成、中外製薬研究助成の支援のもとで行われたものです。

論文情報

論文名	Photocatalytic Activation of Fluoroform for Radical Trifluoromethylation（フルオロホルムの光触媒的活性化によるラジカルトリフルオロメチル化反応）
著者名	周 順 ^{1, 2, 3} 、宋 艶 ⁴ 、原 渕 祐 ^{1, 2} 、神名 航 ⁴ 、勝山 瞳 ^{1, 2} 、Simon J. Cooper ¹ 、田中耕作三世 ^{1, 2} 、美多 剛 ^{1, 2} 、前田 理 ^{1, 2, 5} 、林 裕樹 ^{1, 2, 3} （ ¹ 北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、 ² JST-ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト、 ³ 名古屋大学物質科学国際研究センター、 ⁴ 北海道大学大学院総合化学学院、 ⁵ 北海道大学大学院理学研究院）
雑誌名	Journal of the American Chemical Society（化学の総合学術雑誌）
D O I	10.1021/jacs.6c10939
公表日	2026 年 8 月 4 日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）

特任准教授 田中耕作三世（たなかこうさくさんせい）

T E L 011-706-9654 メール k3tanaka@icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/tanaka-iii-kosaku>

名古屋大学物質科学国際研究センター 准教授 林 裕樹（はやしひろき）

T E L 052-788-6097 メール hayashi.hiroki.j1@f.mail.nagoya-u.ac.jp

U R L <https://yagilabnagoya.jp/members/hirokihayashi/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

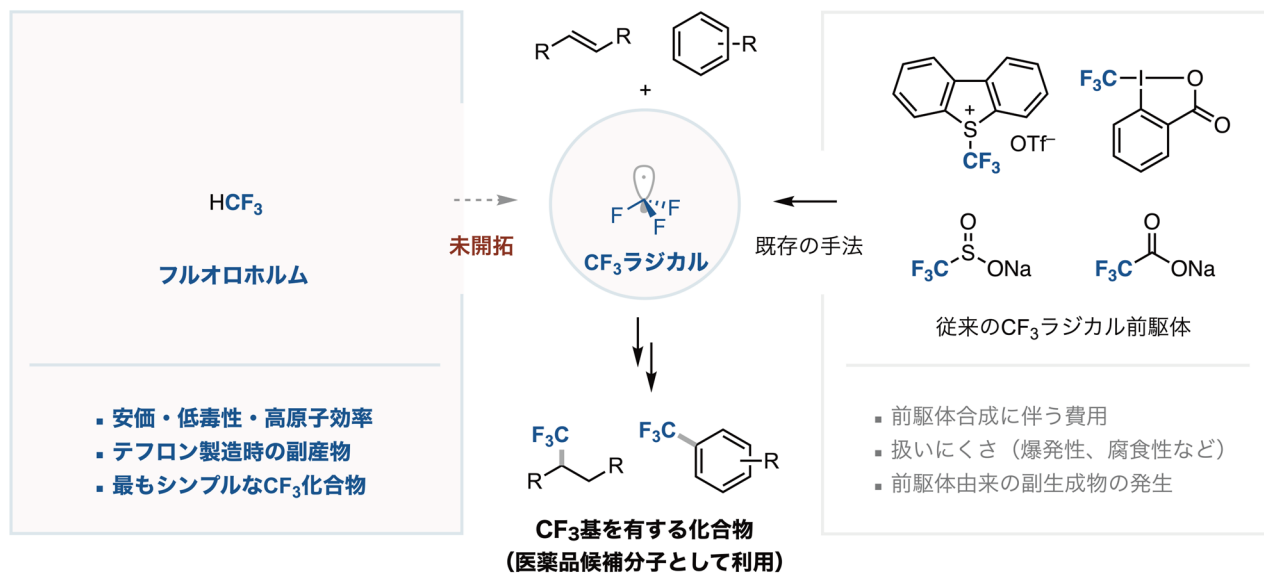
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

名古屋大学総務部広報課（〒464-8601 名古屋市千種区不老町）

T E L 052-558-9735 F A X 052-788-6272 メール nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp

【参考図】

a



b

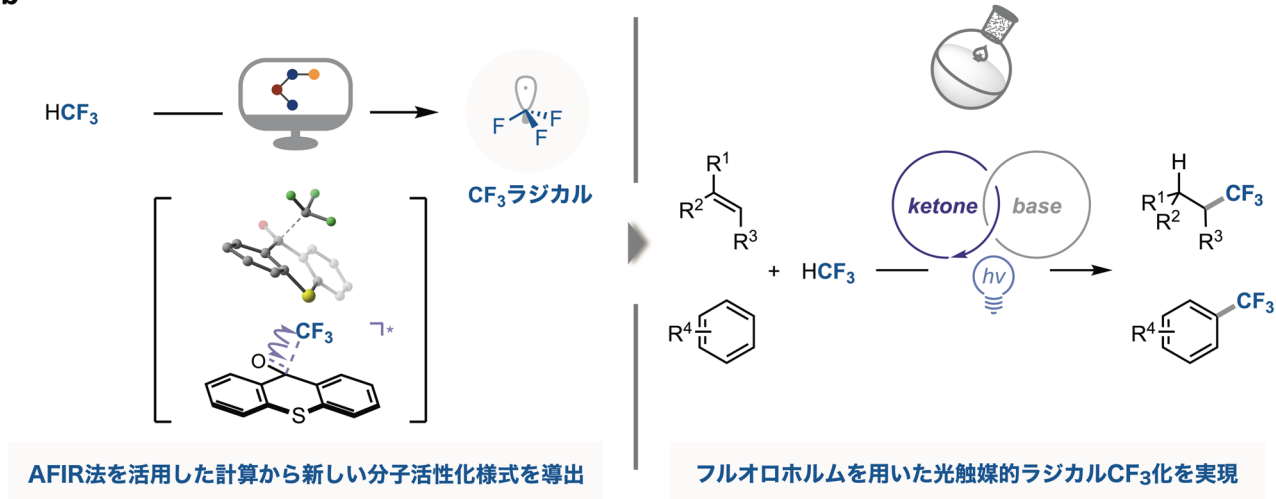
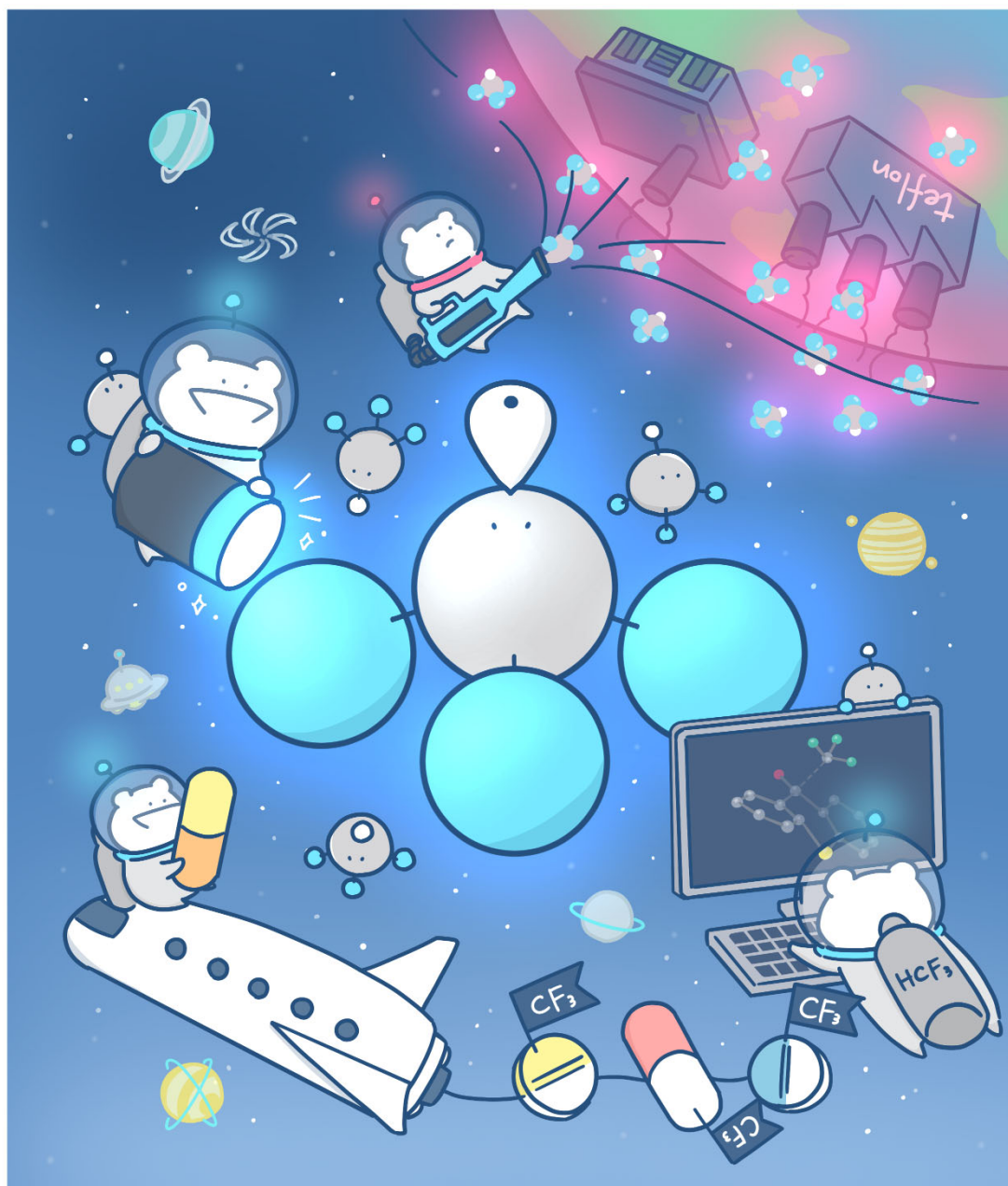
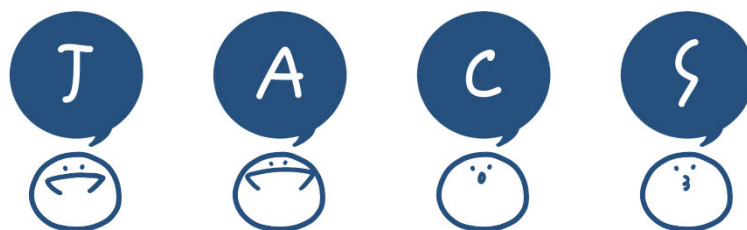


図 1. 本研究の背景とアプローチ。(a) ラジカル CF₃ 化反応、(b) 本研究成果。



Inspired by research published in:

PhotoCatalytic Activation of Fluoroform for Radical Trifluoromethylation
J. Am. Chem. Soc., **2026**, *148*, 30907–34915.

図 2. 本研究成果を 1 枚に表現したカバーピクチャー。

【用語解説】

- *1 ラジカル … 高反応性化学種の一つで、様々な有機合成で活用されている。不安定であるため、前駆体分子から *in situ* で調製する。
- *2 AFIR 法 … WPI-ICReDD の計算技術。量子化学計算による反応経路の自動探索を可能とし、反応機構の解析や未知反応の予測に活用されている。
- *3 アルコキシド … アルコールが脱プロトン化されて調製されるアニオン種。

【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDD は国内にある 18 の研究拠点の一つです。

ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

