

報道関係各位

**「切れにくい炭素-ハロゲン結合を分子の「会合」で選択的に変換」
明治薬科大学の共同研究グループが *Nature Communications* に論文掲載**

明治薬科大学 薬品製造化学研究室の田湯正法講師、齋藤望教授らの研究グループは、2つの異なる電子ドナー-アクセプター(EDA)錯体を順次形成し、それぞれに光を吸収させて反応を進行させる「会合型多光子触媒反応」を開発しました。

光化学反応では、光のエネルギーを利用してさまざまな化学反応を進行させます。なかでも、芳香族炭素-ハロゲン結合のような強固な結合を切断し、別の官能基へ変換するためには、2つの光子のエネルギーを段階的に利用する多光子触媒反応が有効です。しかし、従来の反応では、光照射によって生じた強力な活性種が溶液中を自由に拡散するため、目的の分子以外とも反応しやすく、望まない副反応を抑えて選択性を制御することが課題でした。

本研究では、電子密度の異なる化合物同士が会合して形成される EDA 錯体を反応場として利用し、その内部で発生させた強力な活性種を閉じ込めておくことにより、強固な芳香族炭素-ハロゲン結合を選択的に切断することに成功しました。さらに、医薬品を含むさまざまな化合物において、芳香族炭素-ハロゲン結合を切断し、多様な官能基へ変換できることを実証しました。

本研究成果は、英国 Springer Nature 社が刊行する国際学術誌 *Nature Communications* に掲載されました。



【お問い合わせ先】 学校法人明治薬科大学 広報課

東京都清瀬市野塩 2-522-1

TEL.042-495-8615 FAX.042-495-8612

担当: 広報課長 西山 栄一

E-mail: koho@my-pharm.ac.jp



明治薬科大学

報道関係者各位

切れにくい炭素-ハロゲン結合を分子の「会合」で選択的に変換

～2つの EDA 錯体を順番に形成して光エネルギーを制御～

学校法人 明治薬科大学

■研究の概要

明治薬科大学の田湯正法 講師、齋藤 望 教授らの研究グループは、異なる 2 つの電子ドナー-アクセプター（EDA）錯体^{注1)}を順次形成し、それぞれに光を逐次的に吸収させて反応を進行させるという新しい概念に基づいた「会合型多光子触媒反応」を開発しました。

光化学反応では光のエネルギーを利用してさまざまな反応を進行させますが、芳香族炭素-ハロゲン結合のような非常に強固な結合を切断させるためには 1 つの光子^{注2)}のエネルギーでは足りず、複数の光子のエネルギーを段階的に蓄える多光子触媒反応^{注3)}が用いられます。しかし、その結果生じる強力な活性種は溶液中を自由に拡散し、目的の分子以外とも反応して望まない副反応も引き起こすため、目的の分子とだけ反応させる選択性の制御が課題でした。

本研究では、第一段階としてナフタレンモノイミド（NMI）とジフェニルスルフィド（Ph₂S）が EDA 錯体を形成し、その光励起によって強力な活性種である NMI ラジカルアニオン^{注4)}を発生させます。続いて、第二段階として NMI ラジカルアニオンが基質であるハロアレーン^{注5)}と EDA 錯体を形成し、自由な拡散を防ぎます。最後に、第二の EDA 錯体の光励起によって NMI ラジカルアニオンの電子が錯体の内部でハロアレーンへ移動し、切断の難しい芳香族炭素-ハロゲン結合が切断されます。

このように活性種を EDA 錯体という「箱」のなかに閉じ込めることで、望まない副反応を抑えて目的の反応を選択的に起こすことに成功しました。

本成果は 2026 年 7 月 22 日に国際学術誌『Nature Communications』に電子版で公開されました。

■研究の背景

医薬品や機能性材料の合成では、既存の分子に新しい官能基を導入して性質を変えることのできる反応が重要です。芳香環の炭素原子にハロゲン原子が結合しているハロアレンは医薬品、農薬、天然物などに広くみられることから、ハロアレンの化学変換法の開発が盛んに進められています。しかし、芳香族炭素-ハロゲン結合は強固な結合であり、なかでも芳香環部位が電子豊富なハロアレンや塩素置換体であるクロロアレンでは、この結合を一電子還元によって切断するために非常に強い還元力が必要です。

通常の光触媒反応で1つの光子から得られるエネルギーには限界があります。そこで、触媒をまず一電子還元し、さらに光励起することで、2つのエネルギー入力を重ねる二光子型の方法が発展してきました。

一方、二光子のエネルギーを吸収して生成する「強還元種」が溶液中を拡散してから基質と出会う従来の方式では、溶媒、添加剤、他の基質や他の官能基などとの競合反応が起こり得ます。また、第一段階で触媒を活性化（還元）するためによく使用されるアミンは、酸化されたアミン由来種から水素原子が供与され、目的の結合形成ではなく単純な脱ハロゲンの水素化が優先する場合があります。したがって、課題は強還元種の還元力を「どこで、どの基質に対して行使するか」を制御することでした（図1）。

従来法：強還元種が目的基質のほかに周囲のさまざまな分子と反応



本法：会合した分子の間だけで反応

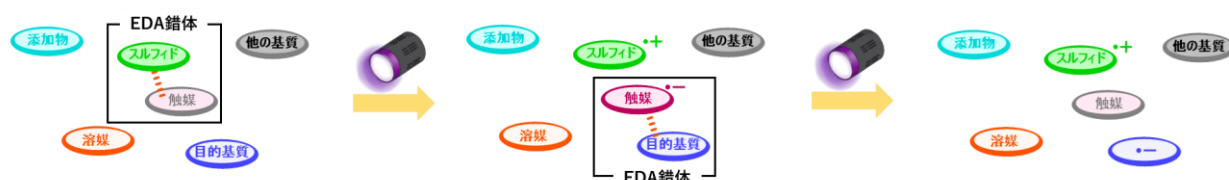


図1 従来法（二光子型光触媒反応）と本法（会合型多光子触媒反応）の違い

■研究成果

1. 2つのEDA錯体を順番に組み立てる反応設計

研究チームは、電子受容体としてNMI、電子供与体として Ph_2S を選びました。まずNMIと Ph_2S 自体が第一のEDA錯体1を形成し、LEDの光を吸収して Ph_2S ラジカルカチオンと強還元種であるNMIラジカルアニオンが生じます。次に、NMIラジカルアニオンがハロアレンと第二のEDA錯体2を形成します。錯体2への二回目の光照射により、会合体内部でハロアレンへ電子が移動し、芳香族炭素-ハロゲン結合が切れて芳香族ラジカルが生じます。芳香族ラジカルを目的に応じた捕捉剤と反応させることで、新しい結合

を形成できます。このように強還元種である NMI ラジカルアニオンをハロアレーンと会合させて EDA 錯体とすることで望まない他の分子との反応を抑制した点が本反応の核心です。なお、 Ph_2S と NMI は反応後に再生するため触媒量で機能します（図 2）。

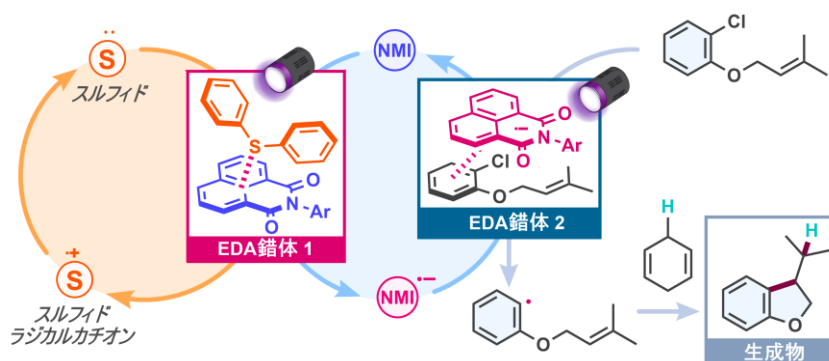


図 2 会合型多光子触媒反応による脱塩素化的水素化反応のメカニズム

2. 分光測定・反応速度・計算化学による機構の検証

NMI と Ph_2S の会合状態（EDA 錯体 1）および NMI ラジカルアニオンとハロアレーンの会合状態（EDA 錯体 2）は、分光学的測定および量子化学計算によって調べられました。その結果、錯体 1 と 2 のいずれも会合に由来する紫外可視吸収スペクトルの変化が確認できました。また、量子化学計算で錯体 1 と 2 をシミュレートし、会合状態を可視化しました（図 3 および 4）。

また、LED 光源の照射強度を変えて反応初速度を測定したところ、反応初速度は照射光強度の二乗に比例した。さらに、電気化学的に NMI ラジカルアニオンを調製して実験したところ、暗所では反応せず、LED 光照射時にのみ反応が進行しました。なお、反応量子収率^{注 6)}は 1 未満でした。これらの結果は 2 つの光子を逐次利用する反応機構を支持します。

さらに、還元電位^{注 7)}が近いクロロベンゼンとクロロシクロヘキサンを共存化で反応させると、クロロベンゼン由来の生成物だけが得られました（図 5）。反応性が還元電位の大きさだけで決まるのではなく、基質が NMI ラジカルアニオンと会合できるかどうかによって強く左右されることを示す結果です。

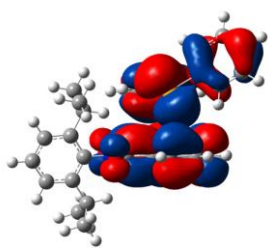


図 3 NMI と Ph_2S との EDA 錯体

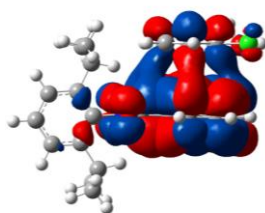


図 4 NMI ラジカルアニオンとハロアレーンとの EDA 錯体

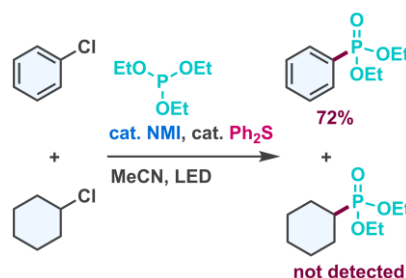
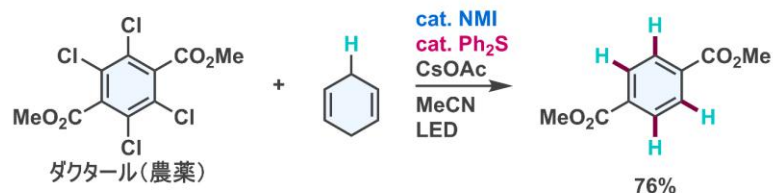


図 5 クロロベンゼン選択的な官能基化

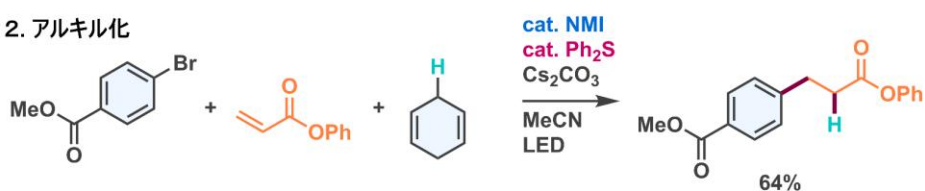
■多様な分子変換への展開

発生した芳香族ラジカルの捕捉試薬を変えることで、同じ触媒反応系から、1. 脱ハロゲンの水素化、2. アルキル化、3. シアノ化、4. アリール化、5. ホウ素化、6. ホスホニル化へ展開できました。なお、電子不足なハロアレーンだけでなく、一般に還元が難しい電子豊富なハロアレーンや複素芳香族化合物にも適用できました（図6）。

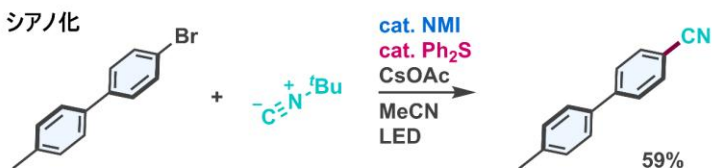
1. 脱ハロゲンの水素化



2. アルキル化



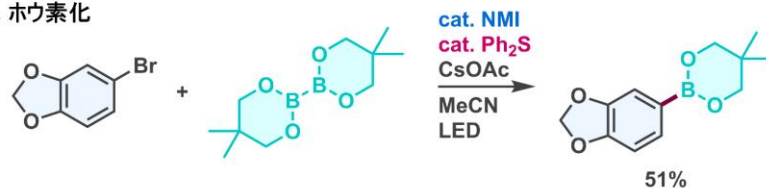
3. シアノ化



4. アリール化



5. ホウ素化



6. ホスホニル化

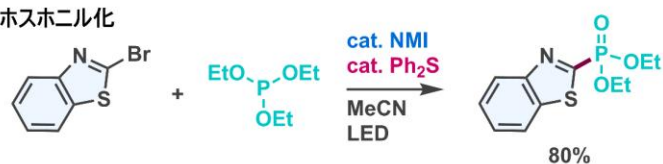


図6 さまざまな官能基への変換例

さらに、抗ヒスタミン薬として市販されているロラタジンの芳香族炭素–塩素結合をさまざまな官能基へ変換できました（図7）。この成果は既存医薬品の誘導体合成を効率化できるため、創薬研究を加速させることが期待されます。

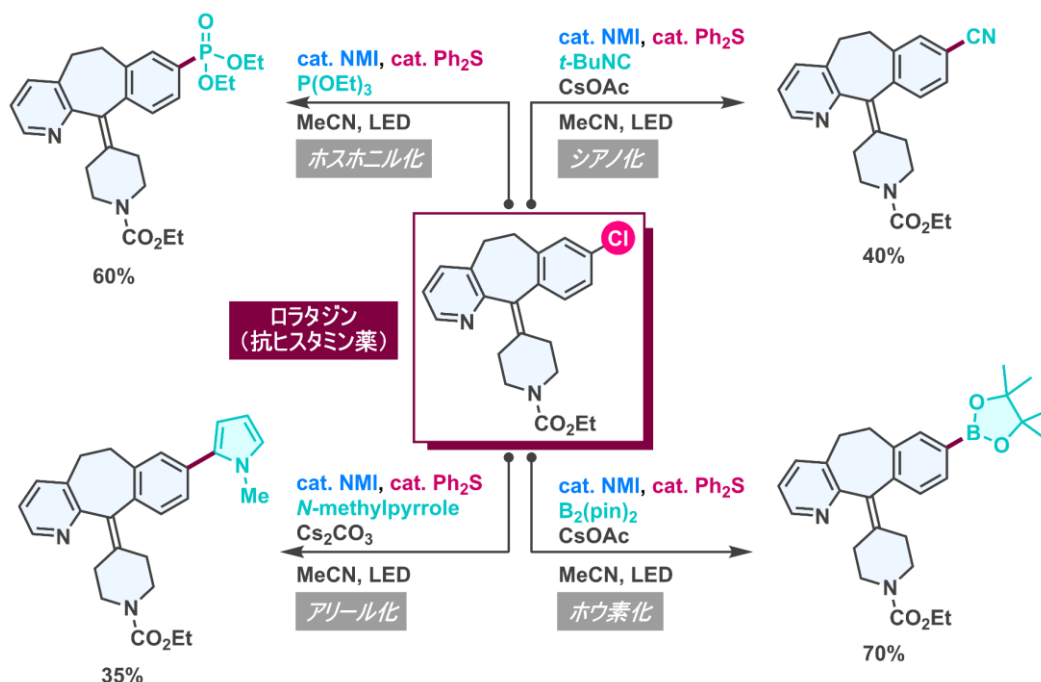


図7 抗ヒスタミン薬ロラタジンの化学変換

■今後の展望

本研究は、多光子型光触媒反応の設計に「会合による基質選択」という要素を加えたものです。強い還元力を溶液中に解放してから基質との衝突を待つのではなく、標的分子を含む会合体を先に作り、その内部で逐次的に電子移動を起こすという考え方です。

今後、電子供与体・電子受容体・基質の組合せを広げることで、芳香族炭素–ハロゲン結合以外の切断しにくい結合や、より複雑な医薬候補分子の選択的変換へ展開できる可能性があります。また、分子が会合できるかどうかを基質選択の鍵として利用するため、還元電位だけでは区別しにくい化合物を見分ける反応設計にもつながります。

■用語解説

注 1) 電子ドナー-アクセプター (EDA) 錯体：電子を与えやすい分子と受け取りやすい分子が、共有結合を作らずに弱く会合した集合体。会合体が光を吸収すると、内部で電子移動が起こることがあります。

注 2) 光子：光を構成する最小単位のエネルギーの粒子です。分子に吸収されると、そのエネルギーを分子へ受け渡し、化学反応や発光を引き起こします。

注 3) 多光子触媒反応：複数の光子のエネルギーを蓄積して利用する光反応。2つの光子であれば「二光子触媒反応」になります。非常に高いエネルギーを蓄積できるので、強固な結合も反応させることができます。

注 4) ラジカル/ラジカルアニオン：不対電子をもつ化学種をラジカルと呼びます。分子が一電子を受け取り、負電荷と不対電子をもつ状態がラジカルアニオンです。

注 5) ハロアレーン：塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子が芳香環に直接結合した化合物の総称です。

注 6) 反応量子収率：吸収された光子の数に対して生成物がどれだけ生じたかを表す値。例えば、量子収率が1の場合は、光子1つの吸収につき生成物が1分子生じたことを意味します。多光子反応では生成物1分子を得るために複数の光子が必要となるため、量子収率は低くなる場合があります。

注 7) 還元電位：化合物の「電子の受け取りやすさ（還元されやすさ）」を表す値。還元電位の値がより負の値であるほど還元されづらいことを意味します。

■研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（課題番号：24K09717、25K09881）の支援を受けて行われました。

■論文情報

項目	内容
論文タイトル	Association-gated multiphoton activation of inert haloarenes via sequential electron donor–acceptor assembly
著者	松隈翔路、田湯正法*、武藤健永、板井亮太、野地匡裕、林 賢、大類 彩、齋藤 望*（*責任著者）
所属	明治薬科大学 薬品製造化学研究室、薬品物理化学研究室
掲載誌・巻・番号	<i>Nature Communications</i> , 17 , 8914 (2026)
DOI	10.1038/s41467-026-75858-0
公開日	2026 年 7 月 22 日

<本研究に関するお問い合わせ>

学校法人 明治薬科大学 薬品製造化学研究室 教授 齋藤 望

E-mail : nozomi-s@my-pharm.ac.jp

<広報に関するお問い合わせ>

学校法人 明治薬科大学 総務部広報課

TEL : 042-495-8615 E-mail : koho@my-pharm.ac.jp