

柴田 哲男 (Norio SHIBATA)

名古屋工業大学大学院工学研究科未来材料創成工学専攻 (Department of Frontier Materials, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology)

既存の生理活性物質や医薬品の一部分にフッ素原子を導入するだけで、フッ素原子がもたらす特異的な性質によって生理活性が増強する報告例が多い。これはフッ素によって医薬品の体内動態が変化することによると考えられているが、不明な点も多い。しかしながら、こういったフッ素原子が築き上げてきた実績から、フッ素原子や含フッ素官能基の導入を基盤とする合成化学は、創薬領域における重要な研究分野と位置づけられている。また、フッ素は顕著な撥水性、撥油性、耐熱性に代表されるように他の元素と異なる独特の性質を持つことから、機能性材料への展開も魅力的である。このようなことから、フッ素化合物の効率的合成法の開発が重要視されるようになってきている。我々はフッ素化合物の実用的合成法の開拓を目指し研究を行っており、とりわけ、触媒的な不斉フッ素化反応や不斉フルオロメチル化反応の開発に力点を置いて研究を展開している。有機化合物の触媒的不斉合成も、創薬化学における重要課題の一つであるため、光学活性有機フッ素化合物の選択的合成法の開発は、薬学に与える影響は極めて大きい。

このような背景下、我々はまず、触媒的不斉フルオロメチル化反応の開発に取り組んだ。フルオロメチル化反応は、モノフルオロメチル化、ジフルオロメチル化、トリフルオロメチル化に分けられる。トリフルオロメチル化反応については、若干の不斉反応の成功例があるものの選択性は低い。とりわけ、モノフルオロメチル化反応では、非選択的な反応すら報告例がなかった。そこで我々は、新しい試薬としてフルオロビス (フェニルスルホニル) メタン (FBSM) を開発した。この試薬がモノフルオロメチル化剤等価体となることを見出し、辻・Trost 反応と組み合わせることにより、初めての不斉モノフルオロメチル化反応を実現した。続いて Mannich 型不斉モノフルオロメチル化反応、Michael 型不斉モノフルオロメチル化反応にも成功した (2007 年, 2008 年)。一方、トリフルオロメチル化反応においては、KF&相間移動触媒を用いる方法 (2005 年, 2007 年)、ルイス塩基を用いる方法 (2006 年)、そして世界初のルイス酸を用いる触媒的トリフルオロメチル化反応 (2006 年) を見出すことが出来た。しかしながら不斉反応への展開は困難を極め、不斉トリフルオロメチル化反応という本当の進展にはほど遠い状況が続いた。しかし最近になって我々は、この分野では例を見ない高選択的不斉トリフルオロメチル化組み合わせ触媒を開発することが出来た (2007 年)。さらには、イミンへの初の触媒的不斉トリフルオロメチル化反応の開発に成功した (2009 年)。また、これまで困難であった炭素求核種に対する選択的な求電子的トリフルオロメチル化試薬も見出した (2008 年, 2009 年)。上記研究と並列して、触媒的不斉フッ素化反応についても開発研究を重ね、光学活性ルイス酸触媒を用いる不斉フッ素化法 (2006 年, 2008 年, 2009 年) やキナアルカロイドを用いる触媒的不斉フッ素化法 (2008 年) を開発することに成功し、薬学領域で重要な含フッ素生理活性物質の合成に成功した。