

マエノ マヤカ

氏名	前野 万也香
学位の種類	博士 (ナノメディシン科学)
学位記番号	博第1047号
学位授与の日付	平成28年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	新規フッ素官能基化反応の開発とフルオロサリドマイドの自己不均一化現象に関する研究 (Development of Novel Fluorine-Functionalization Reactions and Self-disproportionation of Enantiomers of Fluorothalidomide)
論文審査委員	主査 教授 山下 啓司 教授 柴田 哲男 教授 林 秀敏 (名古屋市立大学)

論文内容の要旨

フッ素は、水素と同程度の van der Waals 半径でありながら全元素中最も高い電気陰性度を持ち、フッ素を導入した有機化合物は脂溶性や代謝安定性の向上を代表とする、様々な特性の付与が見込まれる。しかしながら、フッ素のもつ特異的性質により化合物への導入方法は限られており、新規フッ素官能基化反応の開発が盛んに行われているが、改善の余地が大いにある。本研究は、不斉フッ素化反応に有用なフッ素化試薬や、含フッ素化合物の効率的合成法の開発を行った。また、自己不均一化現象及び HPLC を用い、含フッ素有機化合物のもつ特性の精査を行った。各章は次のように要約される。

第1章では、不斉フッ素化反応における求電子的フッ素化試薬の有用性を発展すべく、新規キラル求電子的フッ素化試薬の開発を行った。求電子的フッ素化試薬はその反応性・取扱いの容易さからフッ素化反応に広く利用されており、試薬の骨格にキラリティを持たせる、あるいは不斉触媒を用いることで不斉フッ素化反応の発展にも大いに貢献している。様々なフッ素化試薬が開発される中、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) 型のキラルな試薬は未だに報告例がない。NFSI はフッ素化試薬としてだけでなく、遷移金属触媒の酸化剤やアミノ化剤としても作用するため、キラルな NFSI の開発は有機化学の発展へとつながることが期待できる。そこで、キラル骨格として汎用性の高いビナフチル骨格

を基とし、新規 NFSI 型フッ素化試薬を合成、それを用いたフッ素化及びアミノフッ素化反応について研究を行った。

第 2 章では、求電子的トリフルオロメチルチオ化試薬を用いたトリフルオロメチルスルフィニル化合物の合成について研究を行った。トリフルオロメチルスルフィニル(S(O)CF₃)基は、農薬のフィプロニルに代表されるピラゾール類に多く見られる置換基であるが、その導入法はトリフルオロメチルチオ(SCF₃)基やトリフルオロメタンスルホニル(SO₂CF₃)基に比べ非常に少ない。また既存の方法も、SCF₃基に対する酸化反応が大部分を占め、直接的導入法はほとんど開発されていないのが現状である。そこで本研究では、調製・取扱いの容易な求電子的 SCF₃ 試薬を用い、アリルアルコールに対する SCF₃ 化、続く [2,3]-シグマトロピー転位により、簡便にトリフルオロメチルスルフィニル化合物が得られると考え、検討を行った。本反応は収率、基質一般性も良好であり、今後の発展に期待できる手法である。また得られた化合物は、室温での HPLC による測定においてピークの癒着が見られたことから、キラルカラム中でラセミ化を起こすことを明らかにした。

第 3 章では、サリドマイド及び 3'-フルオロサリドマイドのカラムクロマトグラフィーにおける自己不均一化現象について研究を行った。サリドマイドは催眠鎮静剤として世界中で利用されたが、その催奇形性によって人類最大の薬害を引き起こした医薬品である。しかし近年、サリドマイドの持つ様々な薬理作用から、多種の難病治療薬として注目を集めており、多発性骨髄腫の治療薬として“ラセミ体”で販売されている。Blaschke により“S 体に催奇形性があり R 体に催眠鎮静作用がある”と報告されたが、サリドマイドの不斉点の水素は酸性度が高く、生体内条件下容易にラセミ化が進行する。これが、サリドマイドがラセミ体として販売されている理由であるが、上記二つの説明には矛盾がある。この矛盾を解決すべく当研究室では、サリドマイドの自己不均一化現象の研究を行ってきた。20% ee のサリドマイドを水中で攪拌し、析出した結晶とろ液を分離し、ろ液のエナンチオ過剰率を測定したところ 80% ee まで上昇したのである。生体内でも同様の現象が起こり、サリドマイドの光学純度が維持されることで薬理作用の差が明確に表れたことを、実験的に証明した例である。本研究はサリドマイドの自己不均一化現象の機構解明の一端として、カラムクロマトグラフィーを用いた自己不均一化の検討を行った。また、自己不均一化におけるフッ素の影響を精査するため、3'-フルオロサリドマイドについても同様の検討を行った。両化合物の X 線結晶構造解析と DFT 計算による Log P の値を比較し、推定現象機構について詳細に述べた。

第 4 章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文は、含フッ素有機化合物の有用な合成法と、フッ素が化合物に与える影響の精査を行いまとめたものである。

論文審査結果の要旨

本論文は、フッ素化学を基軸とし、含フッ素化合物の合成に有用なフッ素化試薬や含フッ素化合物の効率的合成法の開発研究及び、含フッ素化合物のもつ特性について DHPLC や自己不均一化現象を用いた精査について述べたものである。

第1章では、不斉フッ素化反応に有用な新規キラル求電子的フッ素化試薬の開発を行った。求電子的フッ素化試薬は反応性良さや取扱いの容易さからフッ素化反応に広く用いられており、試薬自身のキラリティ、あるいは不斉触媒を用いることで不斉フッ素化反応の発展にも大きく貢献している。本研究では、未だ報告例のない *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) 型のキラルな試薬の合成、及び反応開発についてまとめた。キラル骨格として汎用性の高いピナフチル骨格を基に新規 NFSI 型フッ素化試薬の合成を行い、それを用いた不斉フッ素化及びアミノフッ素化反応の検討を行い、良好な収率、選択性で目的物を得ることに成功した。

第2章では、求電子的トリフルオロメチルチオ (SCF_3) 化試薬を用いたトリフルオロメチルスルフィニル化合物の効率的合成法の開発を行った。トリフルオロメチルスルフィニル (S(O)CF_3) 基は、医薬品やその候補化合物群に多く見られる有用な置換基であるが、その導入法は非常に少ない。現状の既存法では、 SCF_3 基に対する酸化反応が大部分を占め、直接的導入法はほとんど開発されていない。本研究では、アリルアルコールを基質とし、取扱いの容易な求電子的 SCF_3 化試薬を用い、[2,3]-シグマトロピー転位を鍵反応とした含 S(O)CF_3 化合物の合成法について研究を行った。本反応は収率、基質一般性も良好であり、今後の発展に期待できる手法である。また、得られた化合物の特性について DHPLC と DFT 計算を用いた精査を行い、室温、短時間でラセミ化を起こすことを見出しており、 CF_3 基を有するスルフィニル化合物に特異的にみられる性質であることも明らかにした。

第3章では、サリドマイド及び 3'-フルオロサリドマイドのカラムクロマトグラフィーにおける自己不均一化現象について研究を行った。本研究は、サリドマイドの自己不均一化現象の解明の一端として、カラムクロマトグラフィーを用いた自己不均一化の検討を行った。また、自己不均一化現象におけるフッ素の影響を精査するため、3'-フルオロサリドマイドについても同様に検討を行い、両化合物部の X 線結晶構造解析と DFT 計算による $\text{Log } P$ の値を非比較し、推定現象機構の詳細について述べた。

第4章は本研究成果の総括であり、第5章は各章の実験項をまとめたものである。

本論文の成果は4編の有審査論文にまとめられており、十分な学術的価値を有している。よって本論文は学位論文として十分に価値があると認められる。