

氏 名	平野 和希
学 位 の 種 類	博士 (ナノメディシン科学)
学 位 記 番 号	博第1162号
学位授与の日付	2020年3月25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	医薬品合成を志向したトリフルオロメチル化反応の開発と応用 (Development of Trifluoromethylation Reactions toward the Synthesis of Pharmaceuticals)

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

フッ素原子は、全原子中で最大の電気陰性度を持つ原子であり、フッ素原子の有する効果として、水素原子のミミック効果、代謝ブロック効果、水素結合能、電子求引効果、疎水性相互作用効果、溶解性の改善などが報告されている。これらの性質からフッ素化合物は広く利用されており、現在市販されている医薬の 20%、農薬の 30%がフッ素原子を有する化合物である。そのため、フッ素は生理活性化合物を研究する上で非常に重要な元素であることは疑いのない事実である。フッ素官能基の中でもトリフルオロメチル基は高い脂溶性や強力な電気陰性度を有しており、高立体選択的トリフルオロメチル化や簡便で容易にスケールアップが可能なトリフルオロメチル基の導入法の開発が望まれている。そこで私は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた不斉トリフルオロメチル化反応、および産業廃棄物であるフルオロホルムをトリフルオロメチル源として用いたトリフルオロメチル化反応の開発を行い、その成果を博士論文としてまとめた。各章は次のように要約される。

第1章は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた不斉トリフルオロメチル化に着目し、相間移動触媒の構造を最適化することで、エナンチオ選択的トリフルオロメチル化反応により、90% ee を越える高い不斉収率で Efavirenz の鍵中間体を得ることに成功した。また、計算化学を用いてその反応メカニズムを考察した。以前に報告した不斉トリフルオロメチル化反応の不斉収率は満足するものではなかった。そこで本研究では、シンコナアルカロイド由来の相間移動触媒を丁寧にチューニングすることによりエナンチオ選択性の改善に成功した。この触媒のブ

レイクスルーは、シンコナアルカロイドのビニル基をエチニル基へと変換することにより得られたものである。

第2章は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた 2-oxomalonate に対するトリフルオロメチル化反応を行い、2-(trifluoromethyl)malonate の合成に成功した。また、得られた diethyl 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)malonate を用いてトリフルオロメチル基が置換したバルビツール酸の合成にも成功した。

第3章は、産業廃棄物であるフルオロホルム（フロン 23）をトリフルオロメチル源として用いて、医薬、農薬や有機材料の分野で多く用いられているトリフルオロメチルオレフィンの合成を達成し、更にアミノ酸から誘導されるイミンに対して塩基を使い分けによる立体選択的トリフルオロメチル化によるジアミン類の合成と、トリフルオロメチル化を引き金とした分子内 aza-michael 付加反応を伴ったタンデム反応によるインドリン骨格の合成に成功した。また、[2.2.2]-cryptand を用いて、フルオロホルムによるカルボニル化合物へのトリフルオロメチル化反応を達成した。エノール化可能な基質に対するトリフルオロメチル化の場合、これまで報告された 18-crown-6 や glyme 溶媒を用いた手法では中程度の収率であったが、[2.2.2]-cryptand を用いることで高収率でトリフルオロメチル化反応が可能となった。

第4章は、これまで開発したトリフルオロメチル化反応をフロー反応へ応用する研究をまとめた。フロー法の報告例のなかった Ruppert-Prakash 試薬を用い、パスツールピペットをフロー反応装置として用いたカルボニル化合物へのトリフルオロメチル化反応に成功し、不斉触媒を用いた Efavirenz 鍵中間体への不斉トリフルオロメチル化反応にも応用した。またトリフルオロメチル源としてフルオロホルムを用いたマイクロフロー法によるトリフルオロメチル化反応を達成した。大幅な反応時間の短縮が可能になっただけでなく、本法を用いることでバッチ法では副反応が進行してしまうアルデヒドに対しても、トリフルオロメチル化を進行できることが特筆すべき点である。

第5章は、3章の反応を発展させ、ペンタフルオロエタン（フロン 125）を用いたカルボニル化合物へのペンタフルオロエチル化反応を行った。本反応は、金属を用いることなく、ペンタフルオロエチル化合物を高収率で得ることができる。さらに、報告例のなかったカルコンへのペンタフルオロエチル化反応に成功した。

論文審査結果の要旨

申請者は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた不斉トリフルオロメチル化反応、および産業廃棄物であるフルオロホルムをトリフルオロメチル源として用いたトリフルオロメチル化反応の開発を行い、その成果を博士論文としてまとめた。各章は次のように要約される。

第1章は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた不斉トリフルオロメチル化に着目し、相間移動触媒の構造を最適化することで、エナンチオ選択的トリフルオロメチル化反応により、90% ee を越える高い不斉収率で Efavirenz の鍵中間体を得ることに成功した。また、計算化学を用いてその反応メカニズムを考察したものである。申請者らの研究グループは以前に不斉トリフルオロメチル化反応を報告しているが、不斉収率は満足するものではなかった。そこで本研究では、シンコナアルカロイド由来の相間移動触媒を丁寧にチューニングすることにより、エナンチオ選択性の改善に成功し、不斉収率 90% を達成した。この触媒のブレイクスルーは、シンコナアルカロイドのビニル基をエチニル基へと変換することにより得られたものである。

第2章は、Ruppert-Prakash 試薬を用いた 2-oxomalonate に対するトリフルオロメチル化に関する研究である。2-oxomalonate に対するトリフルオロメチル化により種々の 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)malonate の合成に成功した。また、diethyl 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)malonate を用いてトリフルオロメチル基が置換したバルビツール酸の合成に成功した。

第3章は、産業廃棄物であるフルオロホルム（フロン 23）をトリフルオロメチル源として用いたトリフルオロメチル化に関する研究をまとめた。ジフルオロオレフィンへのトリフルオロメチル化によるトリフルオロメチルオレフィンの合成、アミノ酸から誘導したイミンに対して塩基の使い分けによる立体選択的トリフルオロメチル化によるジアミン類の合成、トリフルオロメチル化を引き金とした分子内 aza-michael 付加反応を伴ったタンデム反応によるインドリン骨格の合成に成功した。また、[2.2.2]-cryptand を用いて、フルオロホルムによるカルボニル化合物へのトリフルオロメチル化反応を達成した。エノール化可能な基質に対するトリフルオロメチル化の場合、これまで報告された 18-crown-6 や glyme 溶媒を用いた手法では中程度の収率であったが、[2.2.2]-cryptand を用いることによって高収率でトリフルオロメチル化反応が可能となった。

第4章は、これまで開発したトリフルオロメチル化反応をフロー反応へ応用する研究をまとめた。フロー法の報告例のなかった Ruppert-Prakash 試薬を用い、パスツールピペットをフロー反応装置として用いたカルボニル化合物へのトリフルオロメチル化反応に成功し、不斉触媒を用いた Efavirenz 鍵中間体への不斉トリフルオロメチル化反応にも応用した。またトリフルオロメチル源としてフルオロホルムを用いたマイクロフロー法によるトリフルオロメチル化反応を達成した。大幅な反応時間の短縮が可能になっただけでなく、本法を用いることでバッチ法では副反応が進行してしまうアルデヒドに対しても、トリフルオロメチル化を進行できることが特筆すべき点である。

第5章は、ペンタフルオロエタン（フロン 125）を用いたカルボニル化合物に対するペンタフルオロエチル化反応をまとめたものである。3章の反応を発展させ、フロン 125 用いて金属を用いることなく、ペンタフルオロエチル化合物を高収率で得ることに成功した。さらに、報告例のなかったカルコンへのペンタフルオロエチル化反応に成功した。

これらの研究は、3編の有審査論文（うち、第1著者1編）としてまとめられており、学位論文として十分価値あるものと認められる。