

二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23 年 3 月 31 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 名古屋工業大学大学院工学研究科

職・氏名 教授・柴田哲男

1. 事業名 相手国（フランス）との共同研究 振興会対応機関（ CNRS ）
2. 研究課題名 フルオロ糖鎖生物化学の体系化を志向したフルオロ複合糖質群の創製と治療薬への展開

3. 全採用期間

平成21年4月1日～平成23年3月31日（2年0ヶ月）

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5,000 千円

初年度経費 2,500 千円、 2年度経費 2,500 千円、 3年度経費 千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 2,000 千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 (ふりがな)	所属・職名	研究協力テーマ
柴田 哲男 たなか 基裕 徳永 恵津子 山本 剛嗣 小川 真一 則竹 瞬 古川 達也 河合 洋幸 鈴木 悟 野村 佳則 伊藤 絵美 西峯 貴之	名古屋工業大学・教授 愛知学院大学・准教授 名古屋工業大学・技術補佐員 名古屋工業大学・博士研究員 名古屋工業大学・大学院生(D3) 名古屋工業大学・大学院生(D3) 名古屋工業大学・大学院生(D2) 名古屋工業大学・大学院生(D1) 名古屋工業大学・大学院生(M2) 名古屋工業大学・大学院生(M2) 名古屋工業大学・大学院生(M1) 名古屋工業大学・大学院生(M1)	総括 生物活性測定 生物活性測定・化合物解析・化合物分析 フルオロ糖質群の合成 フルオロ糖質群の合成 フルオロメチル化反応の開発 不斉フルオロメチル化反応の開発 不斉フルオロメチル化反応の開発 触媒合成およびフルオロ糖質群の合成 フルオロメチル化反応の開発 フルオロ糖質群の合成 フルオロ糖質群の合成

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 ルーアン大学・主任・Dominique Cahard

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
○Dominique Cahard	University of INSA de Rouen・ Research director (France)	総括
Camille Pierry	University of INSA de Rouen・PhD student (France)	フルオロ糖質群の合成
Xavier Pannecoucke	University of INSA de Rouen・ Professor (France)	フルオロ糖質群の合成
Vincent Bizet	University of INSA de Rouen・PhD student (France)	フルオロ糖質群の合成

6. 研究概要 (研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。)

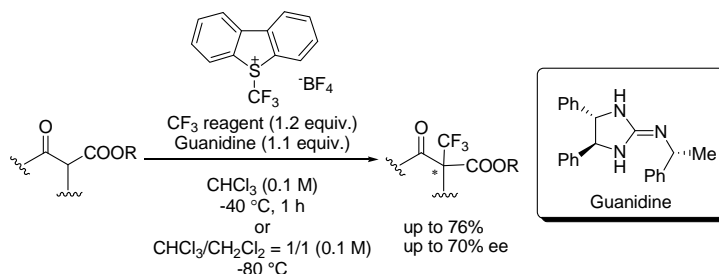
研究の目的

フッ素原子は全原子中最大の電気陰性度を有し、有機化合物中に導入するとその電子的な効果が顕著に表れるが、生体分子中にはその様な分子はほとんど存在していない。そのため生理活性物質にフッ素原子を組み込むことで活性の変化や、新たな活性が生まれることが期待される。実際にこのような試みは古くからおこなわれており、現在市販されている医薬品の約25%、農薬の約50%にはフッ素原子が含まれているといわれている。近年ではフッ素原子一原子を用いるよりもさらに大きな電子的、立体的な効果の得られるトリフルオロメチル基に注目が集まっており、このユニットの効率的な導入法が求められている。

(1) 不斉トリフルオロメチル化反応の開発

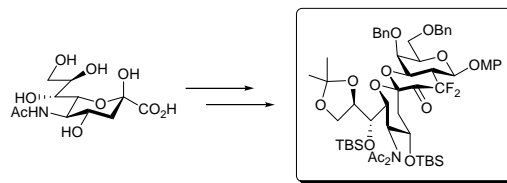
不斉中心にトリフルオロメチル基をもつ化合物は、数種の化合物が医薬品として用いられており、現在その生理活性に多くの関心が集まっている。しかしこの構造を形成するのは容易ではなく、特に求電子的にトリフルオロメチル基を直接的に、かつエナンチオ選択的に導入する方法はこれまでほとんど報告例がなかった。我々は求電子的なトリフルオロメチル化反応に DBU のような強塩基が使われることに着目し、不斉をもつ塩基であるキラルグアニジンを用いて不斉トリフルオロメチル化反応をおこなった。β-ケトエステルに対してキラルグアニジンを用いて、

ジベンゾチオフェニウム構造を有するトリフルオロメチル化剤を用いて反応を行うことで、中程度の選択性ながら求電子的なトリフルオロメチル化反応に成功した。



(2) フルオロ糖の合成

糖鎖は、免疫機能を解明するための避けられない重要物質であり、生物感染や炎症、がん転移機構においても重要な役割を担う。そのため様々な疾患の機能解明から治療までの鍵を握る重要化合物であるといえる。このうち糖脂質 (ガングリオシド) は様々なものが知られているが、これらの活性にはエステル結合による環構造の形成とその開裂が重要な働きをもっているといわれている。我々は環構造をとっている化合物に注目し、エステル結合の酸素原子をジフルオロメチレン基に置換することで、環構造が開裂しないガングリオシドを合成し、その活性の調査や生体内での働きを調べるプローブとして用いることを考えた。合成はシアル酸を出発物質として用い、CF₂Br₂を用いてジフルオロメチレン基を導入することで図に示す中間体の合成に成功している。



(3) 分子内脱炭酸アリル化反応を用いる第4級α-トリフルオロメチルケトンの合成

α-トリフルオロメチルケトン化合物も医薬、農薬分野で非常に注目を集めている構造であるが、やはりその構築法に関しては報告例が少ない。特に第4級のα-トリフルオロメチルケトンの合成例は非常に少なく、それらに関しても収率の低さや合成に多段階の反応を要する等、様々な問題点が存在していた。そこで我々は当研究室や共同研究者がこれまでに報告してきたβ-ケトエステルに対する求電子的なトリフルオロメチル化反応を利用して、トリフルオロメチル化したアリルエステルに対するPd触媒を用いた分子内脱炭酸アリル化反応によって、第4級のα-トリフルオロメチルケトンの合成に成功した。この方法により様々な構造をもつβ-ケトエステルから第4級のα-トリフルオロメチルケトンを高収率にて得ることができた。

