

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Fluorinated Analogues of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs using Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide

(二酸化炭素の電解固定化反応を用いる
非ステロイド系抗炎症剤の含フッ素誘導体合成)

学位論文内容の要旨

分子変換反応を環境に調和した形で達成することは、収率や選択性などとともに最近の有機合成化学上の重要な要素の1つである。有機電解反応は、分子変換の反応試剤として酸化剤や還元剤を用いることなく、電極と有機分子間との電子の移動によって酸化反応や還元反応を達成することができるため、環境調和型の分子変換反応としてグリーンケミストリーの観点からも近年注目を集めている。また、通常の一般的な手法では達成することが困難な分子変換反応が、有機電解法を用いることによりしばしば達成可能となることも有機電解反応の特長である。一方、温室効果ガスの1つである二酸化炭素の大規模な削減が検討されている中、二酸化炭素の有効利用法の開発も重要な課題である。自然界に豊富に存在する二酸化炭素を、一炭素分の炭素源として有機合成に利用することができれば経済性の面からも有用であるとともに、従来の C1 炭素源であるシアン化物イオンや一酸化炭素あるいはホルムアルデヒドなどと比較して安全性の面からも非常に有用である。環境調和型の有機合成反応である有機電解反応を用いて、安価で無害な二酸化炭素を有機基質に固定化し有用な化合物へと導く二酸化炭素の有効利用法は、これまでに様々な研究が行われてきた。しかしながら、有機フッ素化合物類への二酸化炭素の電解固定化反応については、有機フッ素化合物の安定性のため、あるいはその合成が困難なことからはほとんど行われていないのが現状であった。生物活性を有する化合物にフッ素原子を導入すると、その活性が大きく変化することが知られており、有機化合物への選択的かつ効率的なフッ素原子の新規導入反応や含フッ素有機化合物の選択的かつ効率的な新規合成法が求められている。

本研究では、有機電解還元法を用いることにより中性かつ温和な条件下、二酸化炭素を含フッ素有機化合物へ炭素-炭素結合形成を伴って固定化し(電解カルボキシル化反応)、有用な含フッ素カルボン酸類の新規合成法を開発するとともに、本手法を 2-アリーールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位または β 位にフッ素原子が導入された含フッ素誘導体の合成に応用し、同抗炎症剤の新規を含む多数のフッ素化誘導体の合成に成功している。

本論文は 4 章から構成されており、第 1 章では序論として本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、ベンジルジフルオライド類のC-F結合の還元的開裂反応を伴った電解カルボキシル化反応と非ステロイド系抗炎症剤の α 位のフッ素化誘導体合成への応用について述べた。二酸化炭素存在下におけるベンジルジフルオライドの電解還元反応により、ベンジル位に存在する2つのフッ素原子のうちの1つを選択的にカルボキシル基に変換し、 α -フルオロフェニル酢酸類を高収率で合成することに成功した。また、本反応を2-アリールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体の合成に応用し、中性かつ温和な条件下5種類の抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体の簡便かつ効率的合成に成功した。従来の抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体の合成には、毒性や取り扱いに問題のあるフッ素化試薬の使用が必須であったが、本反応を用いることによりそれらの試薬を用いることなく、カルボキシル基の炭素源として二酸化炭素を用いて α -フッ素化抗炎症剤の合成を達成し、本研究が含フッ素カルボン酸を合成する有用な手段となりうることを明らかにした。

第3章では、ペンタフルオロエチルアレーン類の電解カルボキシル化反応を用いた非ステロイド系抗炎症剤のテトラフッ素化誘導体合成について述べた。ペンタフルオロエチルアレーン類を二酸化炭素存在下に電解還元すると、ベンジル位の1つのC-F結合の還元的開裂を伴って二酸化炭素の固定化が進行し、相当する2-アリール-2,3,3,3-テトラフルオロプロパン酸を合成することに成功した。これらの結果は、アニオン炭素上にトリフルオロメチル基を有するベンジルアニオンの発生を経由しており、通常の試薬を用いる手法ではトリフルオロメチルベンジルアニオンの発生が一般的に困難であることから、本手法がトリフルオロメチルベンジルアニオンの発生に有用であることを見出した。また、電解還元で発生するアニオンの安定性が目的とするカルボン酸の収率に大きな影響を及ぼすことも見出すとともに、本手法を応用して2種類の非ステロイド系抗炎症剤のテトラフッ素化誘導体の新規合成を達成した。

第4章では、1-ブromo-2,2,2-トリフルオロエチルアレーン類の電解カルボキシル化反応について述べた。相当するアリールトリフルオロメチルケトンから容易に合成できる1-ブromo-2,2,2-トリフルオロエチルアレーンの電解カルボキシル化を検討した結果、2-アリール-3,3,3-トリフルオロプロパン酸が収率良く得られることを見出した。本反応において発生するベンジルアニオンは、アニオン炭素上にトリフルオロメチル基を有するためフッ素原子の脱離反応が容易に進行することが知られている一般的に不安定な化学種であり、通常の手法での発生は非常に困難である。本研究では、有機電解手法による1-ブromo-2,2,2-トリフルオロエチルアレーンからの α -トリフルオロメチルベンジルアニオンの効率的な発生と二酸化炭素による捕捉を検討した結果、本電解手法を用いることにより2-フェニル-3,3,3-トリフルオロプロパン酸を高収率で合成できることを見出した。また、本反応を非ステロイド系抗炎症剤の新規トリフッ素化誘導体合成に応用することを検討し、4種類の新規トリフッ素化誘導体の合成に成功するとともに、本手法の有用性・汎用性を明らかにした。

以上申請者は、有機電解還元法を用いて二酸化炭素を含フッ素有機化合物へ固定化することにより、二酸化炭素をカルボキシル基の炭素源とする有用な含フッ素カルボン酸類の新規合成法を開発した。さらに本手法を2-アリールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位または β 位にフッ素原子が導入された含フッ素誘導体の合成に応用し、同抗炎症剤の新規を含む多数のフッ素化誘導体の合成に成功するとともに、有機電解法による二酸化炭素の固定化反応が、抗炎症剤のフッ素化誘導体を含むフルオロカルボン酸類の合成に有用であることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査	准教授	仙 北 久 典
副 査	教 授	原 正 治
副 査	教 授	宮 浦 憲 夫
副 査	教 授	大 熊 毅

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Fluorinated Analogues of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs using Electrochemical Fixation of Carbon Dioxide

(二酸化炭素の電解固定化反応を用いる
非ステロイド系抗炎症剤の含フッ素誘導体合成)

分子変換反応を環境に調和した形で達成することは、収率や選択性などとともに最近の有機合成化学上の重要な要素の1つである。環境調和型の有機合成反応である有機電解反応を用いて、安価で無害な二酸化炭素を有機基質に固定化し有用な化合物へと導く二酸化炭素の有効利用法は、これまでに様々な研究が行われてきた。しかしながら、有機フッ素化合物類への二酸化炭素の電解固定化反応については、有機フッ素化合物の安定性のため、あるいはその合成が困難なことからほとんど行われていないのが現状であった。生物活性を有する化合物にフッ素原子を導入するとその活性が大きく変化することが知られており、選択的かつ効率的な有機化合物へのフッ素原子の新規導入反応、含フッ素有機化合物の新規合成法が求められている。

本研究は、有機電解還元法を用いて二酸化炭素を含フッ素有機化合物へ炭素-炭素結合形成を伴って固定化し(電解カルボキシル化反応)、有用な含フッ素カルボン酸類の新規合成法を開発したものであり、申請者は本手法を2-アリールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位または β 位にフッ素原子が導入された含フッ素誘導体の合成に応用し、多数の含フッ素誘導体の合成に成功している。

本論文は4章から構成されており、第1章では序論として本研究の背景と目的について述べている。

第2章では、ベンジルジフルオライド類のC-F結合の還元的開裂反応を伴った電解カルボキシル化反応と非ステロイド系抗炎症剤の α 位のフッ素化誘導体合成への応用について述べている。二

酸化炭素存在下におけるベンジルジフルオライドの電解還元反応により、ベンジル位に存在する 2 つのフッ素原子のうちの 1 つを選択的にカルボキシル基に変換し、 α -フルオロフェニル酢酸類を高収率で合成することに成功している。また、本反応を 2-アリールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体の合成に応用し、5 種類の抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体を簡便かつ効率的に合成している。従来の抗炎症剤の α 位フッ素化誘導体の合成には、毒性や取り扱いに問題のあるフッ素化試薬の使用が必須であったが、本反応を用いることによりそれらの試薬を用いることなく α -フッ素化抗炎症剤の合成を達成し、本研究が含フッ素カルボン酸を合成する有用な手段となりうることを明らかにしている。

第 3 章では、ペンタフルオロエチルアレーン類の電解カルボキシル化反応を用いた非ステロイド系抗炎症剤のテトラフッ素化誘導体合成について述べている。ペンタフルオロエチルアレーン類を二酸化炭素存在下に電解還元すると、ベンジル位の 1 つの C-F 結合の還元的開裂を伴って二酸化炭素の固定化が進行し、相当する 2-アリール-2,3,3,3-テトラフルオロプロパン酸を合成することに成功している。本反応はアニオン炭素上にトリフルオロメチル基を有するベンジルアニオンの発生を経由しており、通常の試薬を用いる手法ではトリフルオロメチルベンジルアニオンの発生が一般的に困難であることから、本手法がトリフルオロメチルベンジルアニオンの発生に非常に有用であることを明らかとしている。また、発生するアニオンの安定性が目的とするカルボン酸の収率に大きな影響を及ぼすことも見出し、2 種類の非ステロイド系抗炎症剤のテトラフッ素化誘導体の新規合成を達成している。

第 4 章では、1-ブロモ-2,2,2-トリフルオロエチルアレーン類の電解カルボキシル化反応について述べている。相当するアリールトリフルオロメチルケトンから容易に合成できる 1-ブロモ-2,2,2-トリフルオロエチルアレーンの電解カルボキシル化を検討した結果、2-アリール-3,3,3-トリフルオロプロパン酸が収率良く得られることを見出している。また、本反応を非ステロイド系抗炎症剤の新規トリフッ素化誘導体合成に応用することを検討し、4 種類の新規トリフッ素化誘導体の合成に成功するとともに、本手法の有用性・汎用性を明らかにしている。

これを要するに、申請者は有機電解還元法を用いて二酸化炭素を含フッ素有機化合物へ固定化することにより、二酸化炭素をカルボキシル基の炭素源とする有用な含フッ素カルボン酸類の新規合成法を開発し、さらに本手法を 2-アリールプロパン酸構造を有する非ステロイド系抗炎症剤の α 位または β 位にフッ素原子が導入された含フッ素誘導体の合成に応用し、同抗炎症剤の新規を含む多数のフッ素化誘導体の合成に成功した。その結果、有機電解法による二酸化炭素の固定化反応が、抗炎症剤のフッ素化誘導体を含むフルオロカルボン酸類の合成に有用であることを明らかにしたものであり、有機合成化学、有機電気化学、有機フッ素化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。