

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	アルケンのフッ素化を基盤とする含フッ素糖類の選択的合成法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通

講演題目	グルカール類の立体選択的フッ素化反応
------	--------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

フッ素を有機分子の適切な位置に導入することで、その特異な性質により親分子の物性をチューニングでき生物活性の増強が期待されるため、生命科学研究においてフッ素は関心の高い元素である。生体内がホモキラルな環境であり、低分子創薬において三次元構造をもつ分子が注目されていることを考慮すると、フッ素の立体選択的な導入法の開発は重要な研究課題である。一方、フッ素を含む糖類は医薬品の部分構造にも見られる骨格であり、その様々な合成法が検討されている。グルカールなどのジヒドロピラン類のフッ素官能基化は最も直接的な手法であるが、一般的にその立体選択性は低く、複数のジアステレオマーを同時に生成してしまうことが問題であった。

我々の研究グループでは近年、アルケンに十分な反応性をもつジカチオン性フッ素化剤である Selectfluor に着目し、キラルなアニオン性相間移動触媒を創製することで様々な基質でのエナンチオ選択的フッ素化を達成してきた。そこで本研究では、相間移動触媒を用いて立体選択的なグルカール類のフッ素官能基化反応を開発することを目的とした。

まず常法に従いグルコースから 3,4,6 位の水酸基をアセチル保護したグルカールを合成し、相間移動触媒条件に付したが、予期に反してフッ素化が全く進行しなかった。これはアセチル保護基により基質の反応性が低下したものと考えられたため、4,6 位をベンジリデンアセタール保護したグルカールを合成し、フッ素化の検討を行った。この基質ではフッ素化の進行が確認されたものの、我々が開発したジカルボキシラート触媒も求核剤として働き、アノマー位に付加することで触媒が失活することが明らかとなった。そこで、カルボキシラートより求核力が低いと考えられるホスフェート触媒を用いたところ、収率に改善の余地は残されているものの、優れた選択性でβ-グルコース型のフッ素化生成物を与えることが明らかとなった（下図）。そこで様々な保護基の検討を行った結果、現在までに①電子求引性の保護基の導入は反応を阻害すること、②3 位のアルコールをマスクすると反応性が低下することが明らかとなっている。今回得られた知見は相間移動条件によるフッ素化の有用性を示しており、継続的に基礎知見を蓄積することで、含フッ素糖類合成の新たな基盤を整備していく。

