

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 13 日現在

機関番号：13903
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2009 ～ 2011
 課題番号：21390030
 研究課題名（和文） フッ素薬学：官能基導入に力点を置いた創薬

研究課題名（英文） Fluorinated Medicines: Drug Development based on Functional Groups
 研究代表者
 柴田哲男（SHIBATA NORIO）
 名古屋工業大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：40293302

研究成果の概要（和文）：

創薬開発に必要なトリフルオロメチル化，モノフルオロメチル化法の開発に成功した。いずれの場合も求電子的手法と求核的手法の2つの方法で検討した。特に求電子的手法については、取り扱いの容易な新しい試薬を開発することによって問題を克服した。求核的手法は触媒開発を基盤に展開した。また、生理活性発現機構をもとに新薬候補化合物の設計を行い、それらの合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed the novel trifluoromethylation and monofluoromethylation reaction toward for drug development and the methods were applied to the synthesis of biologically attractive molecules.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬品化学，有機化学，フッ素，創薬，不斉合成，生理活性物質

1. 研究開始当初の背景

天然物は古くから薬として用いられ、ペニシリンやキニーネに代表されるように人類の健康に大きな貢献を果たしてきた。創薬化学において重要な役割を担っていることは言うまでもなく、現在使用されている多くの医薬品は天然物由来のものであり、その重要性は低下していない。しかし、供給源の問題や多段階に及ぶ合成ルートなど数多くの問題を抱え、また、未知天然物の構造決定に多くの費用と時間が掛かることから、天然物の医薬品化は今後低迷することは否めない。そのような背景下、提唱された Schreiber の天然物ライクな小分子化合物群の迅速多様性合

成は、本命題の理想的な解であり、今後の発展が期待される。しかし、リード化合物の発見は効率化されても、医薬品化までの道のりは、以前として試行錯誤的要因を排除することは難しく、スピード、コストの面で創薬という荒波を超えるのは困難である。そこで、メディシナルケミストが次の時代を戦う為に必要な武器として、「ドラッグベターな官能基導入に力点を置いた創薬戦略」を提案する。Schreiber の創薬が天然物ライクな基本骨格構築の座標軸上にあるのに対し、本戦略は医薬品になりやすい官能基導入に照準を合わせている。将来これらが創薬化学の両輪となり複合することが重要である。これによ

り、高機能型生理活性物質群の迅速創製が実現する。

2. 研究の目的

医薬品において最も利用価値の高い元素の一つにフッ素が挙げられる。一つ、あるいは数個のフッ素原子を有機化合物に導入するだけで、親化合物の安定性、脂溶性および生体内利用率といった生理活性を劇的に変化させるケースが多々報告されているからだ。市場医薬品の約 20%がフッ素を含んでいるだけでなく、2007 年度世界医薬品売上高 1 位 2 位を含フッ素化合物が占めたという事実は、フッ素含有化合物群がいかに魅力的な医薬品候補であるかを物語っている。上述した観点から、今回、ドラッグペターな官能基として、トリフルオロメチル基 (CF₃-)、トリフルオロメチルチオ基 (CF₃S-)、ペンタフルオロスルファニル基(SF₅-)を提案する。CF₃ 基については抗エイズ治療薬 Efavirenz に代表されるように、すでに多くの医薬・農薬分子に導入されており、重要な官能基である。フッ素の電子的効果によって、メチル基やアミノ基を CF₃ 基に置換するだけで活性が大きく増大する例は多い。しかしその導入法は十分に研究が進んでおらず、不斉導入に関しては実用レベルの手法はない。そこで、当該課題について研究を着手した。

3. 研究の方法

(1) 直接的手法によるフッ素官能基の導入法の開発

(2) 合成素子法によるフッ素化合物の合成

(3) 有機触媒を用いる手法

(4) 金属触媒を用いる手法

上記 4 つを基本的研究手法として、それぞれ組み合わせて研究を展開していく。

4. 研究成果

(1) 創薬を志向した官能基導入法として、我々はトリフルオロメチル基及びモノフルオロメチル基に着目し、その不斉導入法の開発に成功した。フッ素原子を含む天然由来の化合物は現在 12 種知られているだけであり、フッ素原子を標的化合物に組み込むことは特異性の付与に他ならない。このような観点からフッ素官能基は積極的に利用され、その生理活性の発現・増強の実績から、医薬・農薬品の創製における効果的な戦略の一つとしての地位をすでに確立しており、その簡便な導入法の開発が強く望まれている。そこで今回我々は、高度に官能基化された有用な合成素子で知られる Mori ta-Bayl is-Hillman (MBH) adducts に対するアリル位選択的不斉フルオロアルキル化反応を開発することとした。すなわち有機触媒存在下、MBH adducts に対し、強力な求核的トリフルオロメチル化

試薬である Ruppert's 試薬(Me₃Si CF₃)または当研究室で開発した求核的モノフルオロメチル化試薬である Fluorobis(phenyl sulfonyl)methane (FBSM) を作用させ、SN₂' /SN₂' を介した機構でのアリル位へのエナンチオ選択的フッ素官能基導入法の開発を試みた。種々検討した結果、触媒としてビスシンコナルカロイドを用いた際に高いエナンチオ選択性で目的物を得られることを見出した。またモノフルオロメチル化においては、添加剤として FeCl₂ または Ti (Oi Pr)₄ を添加した条件においてさらなるエナンチオ選択性と収率の改善が見られ、最高 97% ee にて目的物を得ることに成功し、高い評価を得ている。本反応で得られた化合物はいずれも多数の官能基を有しており、さらに本基質をビルディングブロックとして種々の医薬品候補化合物へと誘導することが可能である。

(2) α - トリフルオロメチルケトン類はその特徴的な物理的、生物学的性質から医薬、農薬分野においても興味を持たれる化合物である。しかしその効率的な合成法については研究が進んでおらず、そのほとんどがヨウ化トリフルオロメタンを用いる直接的なラジカル反応による合成法であり、基質の活性化や反応試薬を当量数以上必要とする等の問題点が存在している。そこで我々は直接的な方法ではなく、脱炭酸機構を経る間接的な方法によって α - トリフルオロメチルケトン類の効率的な合成法を確立すべく研究を行った。求電子のトリフルオロメチル化試薬を用いて合成した α - トリフルオロメチル - β - ケトカルボン酸アリルエステルに対し、パラジウム錯体を触媒とする脱炭酸アリル化反応を用いることによって、α - トリフルオロメチルケトン合成することに成功した。種々検討を行ったところパラジウム種としてはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、配位子としてはリン配位子である 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィン) エタンを用いたときに最も良い収率にて生成物を得た。通常、トリフルオロメチル基が置換している炭素上にアニオンを発生させると、速やかに β 脱離がおこりジフルオロアルケンとなってしまうが、本反応においてはそんな現象は見られず、最大 99% の収率にて α - トリフルオロメチルケトンが合成できる。本手法は基質一般性良く、インダノン骨格、テトラロン骨格、鎖状のいずれの β - ケトエステルをもちいても収率よく生成物が得られ、ベンズスベロン骨格や芳香環をもたないシクロペンタノン骨格をもつような基質に対しても反応が進行する。本研究の成果によりこれまで合成の困難であった α - トリフルオロメチルケトンが効率的に合成できるようになった。

(3) 金属触媒を用いたトリフルオロメチル基のアルキル基へのクロスカップリング反応の報告はない。その理由はまずトリフルオロメチル基が強力な電子求引性の置換基であるため、通常アルキル基とは全く異なる挙動を示し、反応種の制御が難しいことが挙げられる。さらに不斉炭素を構築するためには基質に第二級、第三級アルキルハライド、つまりC(sp³)-X結合を有する化合物を用いなければならないが、これはβ水素脱離機構を経由する副反応が併発する。そのため、トランスメタル化の段階で望む触媒サイクルを経由するような触媒システムの考案が必要となる。そこでまず、第一段階として、第一級アルキルハライドのクロスカップリング反応を見出す必要性があり、研究に着手した。まず、トリフルオロメチル基の導入源として、求各的トリフルオロメチル化試薬であるルパート試薬を用いて、種々の金属の存在下、ベンジルブロマイドとの反応を検討した。銅、鉄、亜鉛など様々な金属を用いて、カップリング反応を試みたが、目的とする化合物は得られなかった。次に我々が独自に開発したスルホニウム塩型の求電子的トリフルオロメチル化試薬をトリフルオロメチル基の導入源として用いることにした。まず、その結果、銅を用いたときに、目的のトリフルオロメチル体を良い収率で得ることに成功した。続いて、反応の一般性を調べるため、様々なベンジルブロマイド誘導体との反応を試みた。いずれの場合も目的物を最高90%で得ることに成功した。

(4) トリフルオロメチル基を有するジヒドロアゾール化合物群が顕著な殺虫活性を示すことから、農薬候補化合物群として注目を集めている。代表的な5-トリフルオロメチル-2-イソキサゾリン化合物の合成法としては、ビルディングブロックによる合成法はいくつもの報告例があるが、イソキサゾールに対するトリフルオロメチル化反応による合成例はない。我々は、含フッ素生理活性物質の集積合成を念頭に、一連の農薬候補化合物の集積合成を試みた。まず、イソキサゾール4位に強力な電子求引性基であるニトロ基を導入することで、初めて芳香族イソキサゾールへの一挙に直接的トリフルオロメチル化反応が進行することを見出した。またイソキサゾリンの炭素類縁体であるトリフルオロメチルピロリンも興味深い生理活性を示すことが知られている。しかし不斉合成法の報告はない。我々は、シンコナルカロイドチオウレア触媒を用いて、□-トリフルオロメチルエノンに対する、ニトロメタンの高エナンチオ選択的Michael付加反応およびFe/AcOHを用いたニトロ基の還元/環化/脱水の連続反応による□-トリフルオロメチルピロリンへの変換反応をワンポットで行う

ことで、□-トリフルオロメチルピロリンを高収率かつ高選択性で得ることに成功した。またシンコナルカロイド相間移動触媒存在下、グリシンシッフ塩基の不斉共役付加反応に続く、イミンの加水分解/環化/脱水反応の連続反応を行うことで、□-トリフルオロメチルピロリンカルボキシレートの不斉合成にも成功した。また不斉四置換炭素を有するトリフルオロメチルピロリンの不斉合成にも成功した。すなわち光学活性ヒドロキシル基を保護したシンコナルカロイド相間移動触媒とシアノヒドリンをシアノ化剤として用いることで、高立体選択的に共役シアノ化体を得て、シアノ基の還元/環化/脱水の連続反応を行うことで、不斉四置換炭素を有するトリフルオロメチルピロリンへと変換することに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計45件)

1. Ichiko Yamada, Manoj Pandey, Yasuhiko Hayashi, Norio Shibata, Tesuo Soga, Takeshi Torub, Influence of New Fullerene Derivatives with Fluorocarbon Substituent on Performance of Polymer Solar Cells, 査読有, *Physics Procedia* **2011**, *14*, 192-197.
2. Hiroyuki Kawai, Takashi Kitayama, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, A New Synthetic Approach to Efavirenz through Enantioselective Trifluoromethylation by Using the Ruppert-Prakash Reagent, 査読有, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *30*, 5959-5961.
3. Yiyong Huang, Satoru Suzuki, Guokai Liu, Etsuko Tokunaga, Motoo Shiro and Norio Shibata, Asymmetric Synthesis of Chiral Trifluoromethylated Heliotridane via Highly Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation with β-Trifluoromethylated Acrylates and Pyrroles, 査読有, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2614-2621.
4. Tatsuya Furukawa, Jumpei Kawazoe, Wei Zhang, Takayuki Nishimine, Etsuko Tokunaga, Takashi Matsumoto, Dr. Motoo Shiro, Prof. Norio Shibata, Asymmetric Allylic Monofluoromethylation and Methylation of Morita-Baylis-Hillman Carbonates with FBSM and BSM by Cooperative Cinchona Alkaloid/FeCl₂

- Catalysis, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(41), 9684-9688.
5. Tatsuya Furukawa, Takayuki Nishimine, Etsuko Tokunaga, Kimiko Hasegawa, Motoo Shiro, and Norio Shibata, Organocatalyzed Regio- and Enantioselective Allylic Trifluoromethylation of Morita-Baylis-Hillman Adducts Using Ruppert-Prakash Reagent, 査読有, *Org. Lett.* **2011**, *13*(15), 3972-3975.
 6. Norio Shibata, Satoru Suzuki¹, Tatsuya Furukawa, Hiroyuki Kawai, Etsuko Tokunaga, Zhe Yuan, Dominique Cahard, Construction of Trifluoromethyl-Bearing Quaternary Carbon Centers by Intramolecular Decarboxylative Allylation of α -Trifluoromethyl β -Keto Esters, 査読有, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*(11-12), 2037-2041.
 7. Crystal J. J. Lee, Norio Shibata, Michael J. Wiley and Peter G. Wells¹, Fluorothalidomide: A Characterization of Maternal and Developmental Toxicity in Rabbits and Mice, 査読有, *Toxicol. Sci.* **2011**, *122*(1), 157-169.
 8. Hiroyuki Kawai, Tatsuya Furukawa, Yoshinori Nomura, Etsuko Tokunaga, and Norio Shibata, Cu-Mediated Chemo-selective Trifluoromethylation of Benzyl Bromides using Shelf-stable Electrophilic Trifluoromethylating Reagents, 査読有, *Org. Lett.* **2011**, *13*(14), 3596-3599.
 9. Hiroyuki Kawai, Kentaro Tachi, Etsuko Tokunaga, Dr. Motoo Shiro, Prof. Norio Shibata, Trifluoromethylation of Aromatic Isoxazoles: Regio- and Diastereoselective Route to 5-Trifluoromethyl-2-isoxazolines, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*(34), 7949-7952.
 10. Hiroshi Yamazaki, Hiroshi Suemizu, Sho Igaya, Makiko Shimizu, Norio Shibata, Masato Nakamura, Goutam Chowdhury, In Vivo Formation of a Glutathione Conjugate Derived from Thalidomide in Humanized uPA-NOG Mice, 査読有, *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*(3), 287-289.
 11. Hiroyuki Yasui, Takeshi Yamamoto, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Robust Synthesis of Trifluoromethionine and Its Derivatives by Reductive Trifluoromethylation of Amino Acid Disulfides by $\text{CF}_3\text{I}/\text{Na}/\text{Liq. NH}_3$ system, 査読有, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*(3), 186-189.
 12. Hiroyuki Yasui, Takeshi Yamamoto, Takehisa Ishimaru, Takeo Fukuzumi, Etsuko Tokunaga, Kakehi Akikazu, Motoo Shiro, Norio Shibata, *N*-Fluoro-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxy)benzenesulfonimide (NFBSI): A sterically Demanding Electrophilic Fluorinating Reagent for Enantioselective Fluorination, 査読有, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*(3), 222-225.
 13. Xiu-Hua Xu, Akihiro Kusuda, Etsuko Tokunaga and Norio Shibata, Catalyst-Free and Catalytic Friedel-Crafts Alkylations of Indoles in Solkane[®] 365mfc, an Environmentally Benign Alternative Solvent, 査読有, *Green Chem.* **2011**, *13*, 46-50.
 14. Akihiro Kusuda, Xiu-Hua Xu, Xin Wang, Etsuko Tokunaga and Norio Shibata, Organic Reaction in Solkane[®] 365 mfc: Homocoupling Reaction of Terminal Alkynes, 査読有, *Green Chem.* **2011**, *13*, 843-846.
 15. Takeshi Yamamoto, Yuka Suzuki, Emi Ito, Etsuko Tokunaga, and Norio Shibata, Asymmetric Synthesis of Both Mirror Images of 3'-Fluorothalidomide by Enantiodivergent Fluorination Using a Single, Cinchona Alkaloid, 査読有, *Org. Lett.* **2011**, *13*(3), 470-473.
 16. Yoshinori Nomura, Etsuko Tokunaga, Prof. Norio Shibata, Inherent Oxygen Preference in Enolate Monofluoromethylation and a Synthetic Entry to Monofluoromethyl Ethers, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885-1889.
 17. Hiroyuki Yasui, Takeshi Yamamoto, Takehisa Ishimaru, Takeo Fukuzumi, Etsuko Tokunaga, Kakehi Akikazu, Motoo Shiro, Norio Shibata, *N*-Fluoro-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxy)benzenesulfonimide (NFBSI): A sterically Demanding Electrophilic Fluorinating Reagent for Enantioselective Fluorination, 査読有, *J. Fluorine Chem.*, **2011**, *132* (3), 222-225.
 18. Hiroyuki Yasui, Takeshi Yamamoto, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Robust Synthesis of Trifluoromethionine and Its Derivatives

- by Reductive Trifluoromethylation of Amino Acid Disulfides by $\text{CF}_3\text{I}/\text{Na}/\text{Liq. NH}_3$ system, 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2011**, *132* (3), 186-189.
19. Xiu-Hua Xu, Akihiro Kusuda, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Catalyst-Free and Catalytic Friedel-Crafts Alkylations of Indoles in Solkane® 365mfc, an Environmentally Benign Alternative Solvent, 審査有, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 46-50.
 20. Yoshinori Nomura, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Inherent Oxygen Preference in Enolate Monofluoromethylation and a Synthetic Entry to Monofluoromethyl Ethers, 審査有, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1885-1889.
 21. Takeshi Yamamoto, Yuka Suzuki, Emi Ito, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Asymmetric Synthesis of Both Mirror Images of 3'-Fluorothalidomide by Enantiodivergent Fluorination Using a Single, Cinchona Alkaloid, 審査有, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (22), 5104-5107.
 22. Hiroyuki Kawai, Kentaro Tachi, Etsuko Tokunaga, Motoo Shiro, Norio Shibata, Cinchona Alkaloid-Catalyzed Asymmetric Trifluoromethylation of Alkynyl Ketones with Trimethylsilyl Trifluoromethane, 審査有, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (22), 5104-5107.
 23. Shinichi Ogawa, Takayuki Nishimine, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Expeditious Synthesis of Trifluoromethylated Heterocycles: Noncatalytic 1,3-Dipolar Cyclization of Azomethine Imines with (α -Trifluoromethyl)acrylates, 審査有, *Synthesis.*, **2010**, (19), 3274-3281.
 24. Kazutaka Matoba, Hiroyuki Kawai, Tatsuya Furukawa, Akihiro Kusuda, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Motoo Shiro, Norio Shibata, Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 2-Isloxazolines: Asymmetric Hydroxylamine/Enone Cascade Reaction, 審査有, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (33), 5762-5766.
 25. Norio Shibata, Banibrata Das, Etsuko Tokunaga, Motoo Shiro, Nagao Kobayashi, Trifluoroethoxy-Coating Improves the Axial Ligand Substitution of Subphthalocyanine, 審査有, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16* (25), 7554-7562.
 26. Shinichi Ogawa, Norihito Iida, Etsuko Tokunaga, Motoo Shiro, Norio Shibata, Chinchona alkaloid/ Ti^{IV} -Catalyzed Enantioselective Enamine-Trifluoropyruvate Condensation-Cyclization Reaction and Its Application to Drug-like Heterocycles, 審査有, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16* (24), 7090-7095.
 27. Banibrata Das, Etsuko Tokunaga, Motohiro Tanaka, Takuma Sasaki, Norio Shibata, Perfluoroisopropyl Zinc Phthalocyanines Conjugated with Deoxyribonucleosides: Synthesis, Photophysical Properties and In Vitro Photodynamic Activities, 審査有, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, (15), 2878-2884.
 28. Banibrata Das, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Nagao Kobayashi, Solubility of Trifluoroethoxyphthalocyanines and -Subphthalocyanines in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide, 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131* (5), 652-654.
 29. Yiyong Huang, Etsuko Tokunaga, Satoru Suzuki, Motoo Shiro, Norio Shibata, Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of β -Trifluoromethylated Acrylates with Pyrroles and Its Application to the Synthesis of Trifluorinated Heliotridane, 審査有, *Org. Lett.*, **2010**, *12* (5), 1136-1138.
 30. Banibrata Das, Masashi Umeda, Etsuko Tokunaga, Takeshi Toru, Norio Shibata, Synthesis of Benzene-centered Trinuclear Phthalocyanines by Triple-click Chemistry, 審査有, *Chem. Lett.*, **2010**, *39* (4), 337-338.
 31. Shinichi Ogawa, Takayuki Nishimine, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Self-Disproportionation of Enantiomers of Heterocyclic Compounds Having a Tertiary Trifluoromethyl Alcohol Center on Chromatography with a Non-Chiral System, 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131* (4), 521-524.
 32. Tatsuya Furukawa, Yosuke Goto, Jumpei Kawazoe, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Yudong Yang, Hongguang Du, Akikazu Kakehi, Motoo Shiro, Norio Shibata, 2-Fluoro-1,3-benzodithiole-1,1,3,3-tetraoxide: A Reagent for Nucleophilic Monofluoromethylation of Aldehydes, 審査有, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (9), 1642-1647.
 33. Andrej Matsnev, Shun Noritake, Yoshinori Nomura, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Efficient Access to Extended Yagupolskii-Umemoto-Type Reagents: Triflic Acid Catalyzed Intramolecular Cyclization of *ortho*-Ethynylaryltrifluoromethylsulfanes, 審査有, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (3), 572-576.
 34. Masamichi Ogasawara, Hidetoshi

- Murakami, Tatsuya Furukawa, Tamotsu Takahashi, Norio Shibata, Synthesis of Fluorinated Allenes via Palladium-Catalyzed Monofluoromethylation Using FBSM, 審査有, *Chem. Commun.*, **2009**, (47), 7366-7368.
35. Shinichi Ogawa, Hiroyuki Yasui, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Construction of Nonadjacent Stereocenters Containing a Trifluoromethylated Carbon by Organocatalyzed Michael Addition of β -Ketoesters to 2-(Trifluoromethyl) acrylate, 審査有, *Chem. Lett.*, **2009**, (10), 1006-1007.
36. Shigeru Suzuki, Takeshi Yamamoto, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Motohiro Tanaka, Takuma Sasaki, Norio Shibata, Design and Synthesis of Thalidomide-Deoxyribonucleoside Chimeras, 審査有, *Chem. Lett.*, **2009**, (11), 1046-1047.
37. Takehisa Ishimaru, Shinichi Ogawa, Etsuko Tokunaga, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Asymmetric Synthesis of α -Sulfonyl- β -ketoesters Using DBFOX-Ph/Ni(II) complex, 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130 (11), 1049-1053.
38. Akihiro Kusuda, Hiroyuki Kawai, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Solkane® 365mfc is an Environmentally Benign Alternative Solvent for Trifluoromethylation Reaction, 審査有, *Green Chem.*, **2009**, 11, 1733-1735.
39. Hiroyuki Kawai, Akihiro Kusuda, Shuichi Nakamura, Motoo Shiro, Norio Shibata, Catalytic Enantioselective Trifluoromethylation of Azomethine Imines With Trimethyl(trifluoromethyl)silane, N., 審査有, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48 (34), 6324-6327.
40. Norio Shibata, Banibrata Das, Masamichi Hayashi, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Synthesis, Photophysical and Electrochemical Properties of Perfluoroisopropyl Substituted Binuclear Phthalocyanine Conjugated with a Butadiyne Linker, , 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130 (12), 1164-1170.
41. Dhande Sudhakar Reddy, Norio Shibata, Takao Horikawa, Satoru Suzuki, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Motoo Shiro, A DBFOX-Ph-Based Combinatorial Catalyst for Enantioselective Fluorination of Aryl Acetyl and 3-Butenoyl Thiazolidinones, , 審査有, *Chemistry - An Asian Journal.*, **2009**, 4 (9), 1411-1415.
42. Hiroyuki Kawai, Akihiro Kusuda, Shuichi Nakamura, Satoshi Mizuta, Yasuhiro Funahashi, Hideki Masuda, Norio Shibata, Synthesis of Novel C2-Symmetric Chiral Crown Ethers and Their Applications to Enantioselective Trifluoromethylation of Aldehydes and Ketones, 審査有, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130 (8), 762-765.
43. Shun Noritake, Norio Shibata, Yoshinori Nomura, Yiyong Huang, Andrej Matsnev, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Dominique Cahard, Enantioselective Electrophilic Trifluoromethylation of β -Keto Esters with Umemoto Reagents Induced by Chiral Nonracemic Guanidines, 審査有, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3599-3604.
44. Shun Noritake, Norio Shibata, Hiroyuki Kawai, Pandey Manoj Kumar, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Ionic Liquids as Media for Nucleophilic Ring Opening Fluorination of Aziridines, 審査有, *Heterocycl. Commun.*, **2009**, 15 (2), 105-113.
45. Synthesis of Trifluoroethoxy-Coated Binuclear Phthalocyanines with Click Spacers and Investigation of Their Clamshell Behaviour, Yoshiyama, Norio Shibata, Takefumi Sato, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, 審査有, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7 (11), 2265-2269.
- [学会発表] (計 2 件)
1. Takayuki Nishimine, Tatsuya Furukawa, Jumpei Kawazoe, Wei Zhang, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Asymmetric Allylic Fluoroalkylation of Morita-Baylis-Hillman Adducts Catalyzed by Cinchona Alkaloid, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011), 2011.12.4-8, Nara, Japan
 2. Satoru Suzuki, Etsuko Tokunaga, Norio Shibata, Palladium-catalyzed Decarboxylative Allylation of α -Trifluoromethyl β -Keto Esters, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011), 2011.12.4-8, Nara, Japan
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権] なし
- [その他] なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者 柴田 哲男 (SHI BATA NORIO)
名古屋工業大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：40293302
 - (2)研究分担者 なし
 - (3)連携研究者 なし