

平成 21 年 6 月 3 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19390029

研究課題名 (和文) フッ素が拓く創薬戦略：作用機序からの分子設計

研究課題名 (英文) Fluorine in Medicinal Chemistry: Molecular Design Based on the Mechanisms of Action

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：

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が、その導入法は難しく、ましては不斉合成となると障壁はかなり高い。我々は創薬開発に利用できる光学活性フッ素化合物の合成法およびフルオロ部位導入試薬を開発することに成功した。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。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	12,100,000	3,630,000	15,730,000
2008 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

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

緊急性の高い特殊な疾病治療薬の創出には、生理活性天然物を超える機能を持った高機能型生理活性物質の創製が不可欠である。そこで既存の生理活性物質を簡便に高機能化する分子設計法を確立させると共に、それらを超効率的に合成する独創的合成デザイン法の提案と ONLY ONE 的合成反応の開拓を行う。創薬ブレークスルーを見出すため、①薬理活性発現メカニズムに基づいた生理活性分子像の合理的設計の座標軸と、②偶然の発見を目指す座標軸の両面から研究を展開し、トライ&エラー的要素の濃かった創薬領域の突破口を見つけ出す。

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。市場医薬品の約 20%がフッ素を含んでいるだけでなく、2005 年度世界医薬品売上高トップ 10 の半数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。このようなフッ素化合物の実績を踏まえ、標的に対して薬効を示す含フッ素有機化合物を、生理

作用機序の側面からシステムチックに分子設計し、探索していく試みをフルオロケミカルバイオロジーと名付ける。基本的方針として、親化合物にフッ素を組み込んだ分子を活性増イソスターとするが、試行錯誤的な因子を排除するため、活性発現に関与する位置を想定しフッ素化する。「活性 3 桁増強」の鍵を見つける方策として、ラセミ化や互変異性など動的平衡状態にある異性体の動的平衡に関与する部位を選定する。標的物質合成の成否を担う不斉フッ素化技術、不斉フルオロメチル (CF₃) 化技術の開拓も本分野に含まれる。

3. 研究の方法

(1) 生物領域に近接する複雑生理活性天然物を高機能化させる方法と不斉フッ素化、不斉 CF₃ 化反応：新しい触媒や試薬を開発し、不斉フッ素化反応などを開発する。また、その方法を用いて含フッ素医薬品候補化合物の合成を行う。

(2) 驚異的な薬理活性を持つ硫黄含有フルオロアミノ酸の発見と熱帯性感染症治療薬の開発および CF₃S ユニットの簡便合成法の開拓：インフルエンザや新型コロナウイルス SARS など地球規模での感染症の拡大に対して、世界は急速に無防備になっており、特に危惧されているのは、アメーバ赤痢感染症の大流行である。赤痢アメーバは大腸に寄生し、赤痢様の症状を起こし、大腸に孔をあけ、肝臓、肺、脳などに膿瘍をつくり重篤な症状を引き起こす原虫である。“世界人口のうち、約 5 億人がこの寄生虫に感染しており、年間 5000 万人が感染し毎年 10 万人が死亡している”と聞くとこのアメーバ赤痢の恐ろしさを納得できるであろう。特効薬として、タキメトール (カネボウ) やニダ (ファルマー) など 7 種ほど入手できるが、成分は全てメトロニダゾールである。いずれも効果が低いわりに副作用が強く、代替品が無いために使用されているのが現状である。このような背景下、申請者らは既存薬の活性を 400 倍上回る物質を発見し、特許出願した。そこで、フッ素に起因する薬理作用機序を解明すると共に、より強力な化合物へと展開する。

(3) フッ素とフタロシアニンを利用する癌集積型薬物輸送分子の開発：フタロシアニン核酸の成果を拡張し、安全性の高い殺癌剤を開発する。フルオロ分子とのハイブリッド法を新 DDS 法へと確立する。

4. 研究成果

(1) DBFOX-Ph を用いたアリール酢酸類に対する触媒的不斉フッ素化反応：カルボニル炭素の α 位に光学活性なフッ素を持つ構造は、生理活性物質によくみられる構造であるが、その高効率で、かつ一般性の高いエナンチオ選択的なフッ素化反応の例は少なく、新規の

不斉フッ素化反応の開発が求められている。そこで検討を行ったところ、アリール酢酸誘導体であるアリールアセチルチアズリジン類に対し、DBFOX-Ph/ Ni(II) 錯体を触媒として用い、フッ素源に NFSI、塩基に 2,6-Lutidine, MS4A 存在下、塩化メチレン中、0 °C にて反応を行うことで良好なエナンチオ選択的な不斉フッ素化に成功した。

(2) DNA を不斉源とする不斉フッ素化反応：Deoxyribonucleic acid (DNA) は、生物の遺伝本体としての研究だけにとどまらず、触媒としての応用や、高分子分子ワイヤーや導電性材料への応用等、非常に広範囲、多岐にわたる。特に、その構造的特徴から触媒システム構築の理想的な基本骨格有し、自身がキラリティーを持つことから、DNA はエナンチオ選択的な触媒を設計する上で魅力的なベース化合物でもある。そこで DNA を不斉源とした不斉フッ素化反応の開発を行った。まず、DNA を不斉源として用い、アキラルなりガンド Dimethylbipyridine (dmbipy) と Cu(II) の錯体を触媒とし、フッ素化試薬に Selectfluor®を用いた β -ケトエステルの求電子的不斉フッ素化反応を検討した。様々な反応条件の検討を行った結果、水溶液中、目的のフッ素化生成物が最高 74% ee の不斉収率で得られることを見出した。本反応は、アキラルなりガンドを用いて反応を行っているため、不斉発現の本質は、DNA の右巻き螺旋構造によるものであるといえる。DNA から生成物へのキラリティーの移動は、基質及びリガンドと Cu(II) 錯体の DNA へのインタカレーションまたはグループバインディングにより起きていると考えられる。

(3) 求核的不斉トリフルオロメチル化反応：従来の不斉トリフルオロメチル化反応の触媒として用いられたキナアルカロイド由来のアンモニウムフロリドやアンモニウムフェノキシドが煩雑な合成ステップを必要とし、触媒自身が潮解性をもつことから十分に触媒のスクリーニングが行えない。よって不斉触媒としては、キナアルカロイドから誘導されるキラルアンモニウムフロリドを用いることとした。検討の結果、シンコニン由来の二量構造を有する相間移動触媒が効果的であることを見出した。強力なトリフルオロメチル化試薬として知られる Ruppert 試薬、Me₃SiCF₃ は Si-C 結合を活性化するための求核性触媒が必要であり、求核性触媒の種類により反応性、エナンチオ選択性に大きな影響を及ぼす。検討の結果、テトラメチルアンモニウムフロリド (TMAF) を用いたときに、得られるエナンチオ選択性が飛躍的に向上した。本反応では、テロラロンなどの環状ケトンに対する不斉トリフルオロメチル化反応により、他の手法での合成が困難である環状のトリフルオロメチルアルコール体が高

エナンチオ選択性で合成可能である。この手法を展開してエイズ治療薬の合成を行った。

(4) FBSM を用いた求核的不斉モノフルオロメチル化反応：フルオロメチル化合物は、フッ素の特異的な性質から、親化合物の物性を著しく変化させるケースが多々報告されている。しかし、フルオロメチル基の実用的な不斉導入法は例が少ない。特にモノフルオロメチル化については近年、ジアステレオ選択的な反応が報告されているが不斉反応への展開はほとんど報告例がない。そこで、当研究室では独自にモノフルオロメチルアニオン等価体として働く 1-フルオロピス (フェニルスルホニル) メタン (FBSM) を開発し、FBSM を用いた不斉反応を行った。

①対称アリルアセテートに対する辻・Trost 反応：パラジウム触媒を用いたアリル位の不斉アルキル化反応に適用した。パラジウム触媒には PHOX リガンドが有効であり、最高 96% ee にて FBSM 付加体を得ることに成功した。また得られた化合物は脱スルホニル化を行うことによっていくつかのフルオロミミックな生理活性物質の合成にも成功した。

②アミドスルホンに対するマンニッヒ型反応：フルオロメチルアミン類は医薬、農薬の分野において非常に重要な化合物である。しかし、不斉モノフルオロメチル化反応は未解決な分野であり、近年までラセミ反応すら報告されていない状況であった。そこでアミドスルホン類に対し、相間移動触媒条件下、FBSM とマンニッヒ型反応を検討することとした。マンニッヒ型反応は速やかに進行し、高収率かつ高エナンチオ選択的に FBSM 付加体を得ることに成功した。また得られた FBSM 付加体は金属マグネシウムを用いることで容易にモノフルオロメチルアミン類に変換することにも成功した。

③エノールに対するマイケル付加反応：触媒的不斉マイケル付加反応は重要な炭素炭素結合形成反応の一つである。不斉マイケル反応はキラル 4 級アンモニウム塩、キラルルイス酸など数多く報告されているが、不斉フルオロメチル化反応に適用された例は全くない。そこで FBSM を用いたカルボンに対する不斉マイケル付加反応を検討することとした。FBSM を用いたマイケル付加反応にはかさ高い相間移動触媒が有効であり、最高 98% ee にて FBSM 付加体を得ることに成功した。また得られた FBSM 付加体はカルボニル基を還元後、脱スルホニル化、さらに酸化の 3 ステップを行うことによって目的のモノフルオロメチル化合物を得ることに成功した。

(5) 求電子的不斉トリフルオロメチル化反応の開発研究：トリフルオロメチル化反応は求核的反応と求電子的反応に大別できるが、求電子的不斉トリフルオロメチル化反応はほとんど研究がなされていない。求電子的ト

リフルオロメチル化試薬として梅本らが開発した S-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウム塩 1 が知られており、炭素求核剤に対して良好な反応性を示している。そこで我々は梅本試薬とキラル塩基を用いることで、 β -ケトエステルに対して不斉求電子的トリフルオロメチル化反応を達成することができたので報告する。基質に 1-インダノン骨格のメチルエステルを選び、塩基としてキラルグアニジンを用い、種々条件検討を行ったところハロゲン系の溶媒を用いたときにエナンチオ選択性が発現することがわかった。さらに反応温度に関しては低温の方がエナンチオマー過剰率が高く、塩化メチレン/クロロホルム=1/1 溶媒中、 -80°C にて反応を行うことにより 70% ee で目的のトリフルオロメチル化体を得ることに成功した。

(6) トリフルオロピルビン酸エチルを用いた不斉アルドール型反応

トリフルオロピルビン酸エチルは市販されており有用なトリフルオロメチルビルディングブロック試薬として知られている。よって本試薬を用い不斉反応へと展開できれば、間接的な不斉トリフルオロメチル化反応となりうる。そこで我々はトリフルオロピルビン酸エチルとオキシインドールとの直接的な不斉アルドール型反応、および種々のエナミンとの連続的アルドール付加環化反応の開発を行い、高立体選択的にトリフルオロメチル基を導入することに成功した。本法を展開して、含フッ素スルガトキシン誘導体の合成研究へと展開した。

(7) 新規求電子的トリフルオロメチル化試薬の開発研究：我々はアミノスルホキソニウム塩構造を有する新型試薬を設計し、合成した。本試薬は、1) 強力な脱離基であるスルフィンアミド部位を持ち、2) 硫黄原子周りのフェニル基やアミノ基上に種々の置換基を導入することで、試薬の活性化や安定化を行うことができる。トリフルオロメチル化試薬の合成は次のように行った。まず、トリフルオロメチルフェニルスルホキソニドを発煙硫酸中ナトリウムアジドによってスルホキシミンとし、次にヨウ化メチルによりモノメチル体を得た。さらにメチルトリフラートを用いて 2 段階目のメチル化を行い目的の構造を持つトリフラート塩を得た。トリフラート塩は室温下油状であったので、テトラフルオロボレート塩にすることにより結晶性の化合物を得た。本トリフルオロメチル化試薬を用いて炭素求核剤である β -ケトエステルとジシアノアルキリデンに対するトリフルオロメチル化反応を検討したところ良好な収率で目的付加体を与えた。

(8) 含フッ素フタロシアニンの開発と光線力学的療法への展開：光線力学的治療は癌治療の一手法であり、腫瘍集積性色素を可視光

レーザーにより光励起し、その結果発生する活性酸素種により腫瘍細胞を破壊する。可視光の中でも皮膚透過性の高い長波長光、すなわち赤色光が通常は用いられる。現在臨床で使用されている代表的な光増感色素としてヘマトポルフィリン誘導体が挙げられるが、前述の赤色におけるモル吸光係数が小さいことがネックであり、改良が求められてきた。そこで注目されているのが赤色の吸収の大きいフタロシアニンであり、第2世代の増感剤として注目を集めている。しかしながら、フタロシアニンに特有の凝集性により失活することが知られていることから、このような凝集性を示さないフタロシアニンが求められている。我々はフッ素をフタロシアニンに組み込むことにより非凝集性の光増感剤が開発可能であると考えた。フタロシアニンへのフッ素コーティングは、トリフルオロエトキシ置換のユニットを、親水性ユニットとしては核酸あるいはシクロデキストリンをハイブリッドさせた新規テフロン加工光増感剤を設計し、その合成に成功した。これらを用い、PDT試験を行った。対照として、現在臨床で用いられているタラポルフィンを用いた。その結果、タラポルフィンでは今回検討した濃度でPDT効果が見られなかったのに対して、シクロデキストリン結合型テフロン型フタロシアニンは非常に高い効果が見られた。これらの化合物は光無照射下でほとんど作用が見られなかったことから、光照射により選択的に腫瘍細胞を破壊できることが期待でき、日光過敏症を併発しない新たな光線力学的治療薬への展開が期待できる。

(9) トリフルオロメチルメチオニンの簡便製造法の開発：トリフルオロメチルメチオンおよびそのアミド体は優れたアメラ赤痢殺傷作用を示すが、その合成方法は煩雑であり、大量製造には適さない。そこで新手法の開発を行うことが出来た。まず、ホモスチンを液体アンモニア中、金属ナトリウムを加えるバーチ還元条件下で、ヨウ化トリフルオロメチルを加えることで、ホモステインを単離することなく直接トリフルオロメチオンを簡便に合成することが可能になった。

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 14 件)

①Cinchona Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Monofluoromethylation Reaction Based on Fluorobis(phenylsulfonyl)methane Chemistry Combined with a Mannich-type Reaction; Satoshi Mizuta, Norio Shibata, Yosuke Goto, Tatsuya Furukawa, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *J. Am. Chem. Soc.*

2007, *129*(20), 6394-6395.

②Ammonium bromides/KF catalyzed trifluoromethylation of carbonyl compounds with (trifluoromethyl)trimethylsilane and its application in the enantioselective trifluoromethylation reaction; Satoshi Mizuta, Norio Shibata, Motoki Hibino, Shinichi Nagano, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Tetrahedron* 2007, 63, 8521-8528.

③Cinchona Alkaloids/TMAF Combination-Catalyzed Nucleophilic Enantioselective Trifluoromethylation of Aryl Ketones; Satoshi Mizuta, Norio Shibata, Surendar Akiti, Hiroyuki Fujimoto, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Org. Lett.* 2007, 9, 3707-3710.

④Cinchona-Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Oxindoles with Ethyl Trifluoropyruvate; Shinichi Ogawa, Norio Shibata, Junji Inagaki, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Motoo Shiro; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 8666-8669.

⑤Desymmetrization-like Catalytic Enantioselective Fluorination of Malonates and Its Application to Pharmaceutically Attractive Molecules; Dhande Sudhakar Reddy, Norio Shibata, Jun Nagai, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Shuji Kanemasa; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47(1), 164-168.

⑥Synthesis and properties of trifluoroethoxy-coated binuclear phthalocyanine; Hideyuki Yoshiyama, Norio Shibata, Takefumi Sato, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Chem. Commun.* 2008, 1977-1979.

⑦Enzymatic resolution and evaluation of enantiomers of *cis*-5-hydroxythalidomide; Takeshi Yamamoto, Norio Shibata, Masayuki Takashima, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Nozomu Matsunaga, Hideaki Hara; *Org. Biomol. Chem.* 2008 6(9), 1540-1543.

⑧Cinchona Alkaloid Catalyzed Enantioselective Fluorination of Allyl Silanes, Silyl Enol Ethers, and Oxindoles; Takehisa Ishimaru, Norio Shibata, Takao Horikawa, Naomi Yasuda, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Motoo Shiro; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47(22), 4157-4161.

⑨DBFOX-Ph/metal complexes: Evaluation as catalysts for enantioselective fluorination of 3-(2-arylacetyl)-2-thiazolidinones; Takehisa Ishimaru, Norio Shibata, Dhande Sudhakar Reddy,

Takao Horikawa, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2008, 4(16).

⑩Fluorinated Johnson Reagent for Transfer-Trifluoromethylation to Carbon Nucleophiles; Shun Noritake, Norio Shibata, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Motoo Shiro; *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3465-3468.

⑪Catalytic Enantioselective Michael Addition of 1-Fluorobis(phenylsulfonyl)methane to α, β -Unsaturated Ketones Catalyzed by Cinchona Alkaloids; Tatsuya Furukawa, Norio Shibata, Satoshi Mizuta, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru, Motoo Shiro; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (42), 8051-8054.

⑫Synthesis of covalently linked binuclear clamshell phthalocyanine by double-click reaction; Hideyuki Yoshiyama, Norio Shibata, Takefumi Sato, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 4498-4501.

⑬A Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation in the-Hydroxylation of Racemic Malonates and Its Application to Biologically Active Molecules; Dhande Sudhakar Reddy, Norio Shibata, Jun Nagai, Shuichi Nakamura, Takeshi Toru; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48(4), 803-806

⑭Recent advances in enantioselective trifluoromethylation reactions; Norio Shibata, Satoshi Mizuta, Hiroyuki Kawai; *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19(23), 2633-2644.

[学会発表] (計 35 件)

①第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; 触媒的不斉フッ素化反応の開発: ビスオキサゾリン化合物とシンコナルカロイドを用いる手法; ○石丸剛久・堀川貴生・安田直美・中村修一・柴田哲男・融 健

②第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; ペルフルオロアルキルフタロシアニンの合成と性質; ○吉山英幸・Mamidi Ramesh Reddy・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

③第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; サリドマイド代謝物 5'-ヒドロキシサリドマイドの不斉合成; ○山本剛嗣・高島正行・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

④第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; オキシインドール類の不斉ヒドロキシ化反応の開発; ○永井淳・石丸剛久・中村修一・柴田哲男・融 健

⑤第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; 新しい求電子的トリフルオロメチル化

試薬の開発; ○則竹 瞬・中村修一・柴田哲男・融 健

⑥第 4 2 回 有機化学反応若手の会, 岐阜, 7 月; DNA キラリティーを活用する不斉フッ素化反応の開発; ○安井宏有貴・中村修一・柴田哲男・融 健

⑦第 57 回錯体化学討論会, 名工大, 2007 年 9 月 25, 26, 27 日; フタロシアニンダイマーの効率的な合成と分光学的性質

○吉山英幸・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

⑧第 57 回錯体化学討論会, 名工大, 2007 年 9 月 25, 26, 27 日; Glaser カップリングを用いたフタロシアニンダイマーの合成とその性質; 吉山英幸・○佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

⑨第 31 回フッ素化学討論会, 青森, 2007 年 10 月 25, 26 日; キナアルカロイドを用いるエナンチオ選択的不斉フッ素化反応: 触媒的アプローチ; ○石丸剛久・堀川貴生・安田直美・中村修一・柴田哲男・融 健

⑩第 31 回フッ素化学討論会, 青森, 2007 年 10 月 25, 26 日; トリフルオロエトキシフタロシアニンの分光学的性質; ○吉山英幸・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

⑪第 31 回フッ素化学討論会, 青森, 2007 年 10 月 25, 26 日; 不斉場として DNA を用いるキラル含フッ素化合物の合成研究; ○安井宏有貴・中村修一・柴田哲男・融 健

⑫第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; トリフルオロトリメチルシランを用いた触媒的不斉トリフルオロメチル化反応; ○水田賢志, Akiti Surendar, 藤本啓之, 日比野幹, 長野伸一, 中村修一, 柴田哲男, 融 健

⑬第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; フタロシアニンダイマーの超分子的挙動; ○吉山英幸・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

⑭第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; サリドマイド代謝物の不斉合成及びその安定性に関する考察; ○山本剛嗣・助口大介・高島正行・中村修一・柴田哲男・融 健

⑮第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; 新しい求電子的トリフルオロメチル化試薬の開発とそのトリフルオロメチル化反応への応用; ○則竹瞬・中村修一・柴田哲男・融 健

⑯第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; ペルフルオロフタロシアニンへの糖質導入による親水性の向上と凝集作用の制御; ○稲垣淳司・Banibrata Das・吉山英幸・中村修一・柴田哲男・融 健

⑰第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2006 年 11 月 10, 11 日; 新規モ

ノフルオロメチル化試薬を用いた光学活性 α -モノフルオロメチルアリルアルコール類の合成；○後藤洋介・中村修一・柴田哲男・融 健

⑱第38回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，三重，2006年11月10，11日；5'-ヒドロキシサリドマイドの酵素触媒的不斉合成；○高島正行・山本剛嗣・中村修一・柴田哲男・融 健

⑲第38回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，三重，2006年11月10，11日；1-フルオロビス（フェニルスルホニル）メタンを用いたジアステレオ選択的Michael付加反応；○古川達也・中村修一・柴田哲男・融 健

⑳第38回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，三重，2006年11月10，11日；キナアルカロイドを用いた触媒的不斉フッ素化反応の開発；石丸剛久・堀川貴生・安田直美・中村修一・柴田哲男・融 健

㉑第26回メデイシナルケミストリーシンポジウム，相模原，2006年11月28日～30日；光学分割を鍵としたサリドマイド主代謝物5'-ヒドロキシサリドマイドの不斉合成とその安定性について；○山本剛嗣，高島正行，中村修一，柴田哲男，融 健

㉒第34回有機典型元素化学討論会，大阪，2006年12月13-15日；キナアルカロイドを用いた触媒的不斉フッ素化反応の開発；○石丸剛久・堀川貴生・安田直美・中村修一・柴田哲男・融 健

㉓名古屋大学グローバルCOEプログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成名古屋，2007年1月11日～12日，第1回物質科学フロンティアセミナー—精密分子設計に基づく機能創出—；アミノスルホキソニウム塩構造を有する新規求電子的トリフルオロメチル化試薬の開発とその試薬活性；○則竹 瞬，中村修一，柴田哲男，融 健

㉔名古屋大学グローバルCOEプログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成名古屋，2007年1月11日～12日，第1回物質科学フロンティアセミナー—精密分子設計に基づく機能創出—；リパーゼを触媒とした5'-ヒドロキシサリドマイドの不斉合成とその安定性；○山本剛嗣，高島正行，中村修一，柴田哲男，融 健

㉕日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；ブタジイン連結フ

タロシアンダイマーと分子内電荷移動；○吉山英幸・佐藤健史・中村修一・柴田哲男・融 健

㉖日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；トリフルオロピルビン酸エチルを用いた不斉アルドール型環化反応の開発；○小川真一・藤本啓之・水田賢志・飯田紀士・中村修一・柴田哲男・融 健

㉗日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；サリドマイド代謝物の立体選択的合成と血管新生阻害作用についての比較；○山本剛嗣・助口大介・高島正行・中村修一・柴田哲男・融 健

㉘日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；求電子的トリフルオロメチル化試薬の開発と β -ケトエステルのトリフルオロメチル化反応；○則竹 瞬・中村修一・柴田哲男・融 健

㉙日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；マロン酸エステルに対する触媒的不斉フッ素化反応；○Dhande Sudhaker Reddy・永井 淳・中村修一・柴田哲男・融 健

㉚日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；1-フルオロビス（フェニルスルホニル）メタンを用いたエンチオ選択的Michael付加反応；○古川達也・水田賢志・中村修一・柴田哲男・融 健

㉛日本化学会第88春季年会，立教大学，2007年3月26日～30日；Ruppert試薬を用いた不斉トリフルオロメチル化反応の開発研究；○河合洋幸・水田賢志・藤本啓之・中村修一・柴田哲男・融 健

㉜第58回錯体化学討論会，石川，2007年9月20-22日；ペルトリフルオロエトキシフタロシアニンの非凝集性；○吉山英幸・林 正道・中村修一・柴田哲男・融 健

㉝第58回錯体化学討論会，石川，2007年9月20-22日；テトラキス，オクタキス（トリフルオロエトキシ）フタロシアニンの会合状態；○石内有美・吉山英幸・林 正道・中村修一・柴田哲男・融 健

㉞第58回錯体化学討論会，石川，2007年9月20-22日；糖鎖連結ペルフルオロフタロシアニンの光線力学的治療への展開；○林 正道・吉山英幸・稲垣淳司・中村修一・柴田哲男・融 健

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし