含フッ素医薬品の合成

熊 懷 稜 丸*

Synthesis of Fluorine-Containing Medicines.

Itsumaro KUMADAKI*

First, some characteristics that appear when fluorine atoms are incorporated into the biologically active compounds are presented. Then, some examples of fluorine-containing drugs are discussed. Finally, an approach for trifluoropropyl aromatic compounds by the Friedel-Crafts reaction is presented, followed by its attempted application to the synthesis of anti-inflammatory agents.

1. はじめに

筆者らは“含フッ素生理活性の物質の合成”という題で数年前に本誌に総説を書いた¹⁾。その後特に目新しい含フッ素医薬品が現れたとも思われないので、今回の執筆依頼にはいったんお断りしたが、フッ素の特集に医薬品を入れる都合上書くようにとのことである。そこで前回は生理活性を考えるうえでのフッ素の特徴に主眼を置いたので、今回はそれらの点は簡単に触れるにとどめ、現在どのような含フッ素医薬品が合成され、実用化されているかを中心に述べることにする。また、これらの中で薬理作用がある程度解明されているものについては、これに触れ今後の新しい薬の開発の参考にして頂ければ幸いである。最後に筆者が行っている医薬品を指向した新しいフッ素化合物の合成反応の開発とその応用の試みについて述べる。これは、現在実用化に至ったわけではないが、筆者のフッ素化合物への取り組み方を何かの参考にして頂ければと願ったからである。

2. 生理活性を考える上でのフッ素の特徴²⁾

フッ素を有機化合物、特に生理活性化合物に導入した時の効果を大別すると以下のようなものが考えられる。

2.1. 立体的大きさ(Mimic 効果) フッ素は立体的に水素の次に小さく、ある化合物中の水素をフッ素で置換しても生体中の受容体(酵素)はこれを識別できない

(mimic 効果と呼ばれる)。したがって生体はフッ素置換体を非置換体と同様に代謝しようとする。

2.2. 強い炭素-フッ素結合 炭素-フッ素結合は炭素-水素結合より強く、したがってフッ素置換体は安定である。他方2.1.で述べた mimic 効果により、正常の代謝系に入り込みやすく、途中の C-F 結合の解裂が起きないためある段階以降の代謝が阻害されてさまざまな効果が現われる。生体の正常成分である酢酸のフッ素置換体であるモノフルオロ酢酸の毒性はこの効果によるものである。

2.3. 電子効果 フッ素は全元素中最も電気陰性度の大きい元素である。したがってフッ素の導入により、分子の dipole moment や pK_a 値などの変化に伴う特異な反応性や生理効果が発現する。

2.4. 親油性の増大 水素をフッ素に置換すると親油性が増大するとされており、特にトリフルオロメチル基はすべての置換基中最も親油性を増大する置換基とされている。ドラッグデザインで用いられる Hansch-藤田の式³⁾でも親油性は重要なパラメーターと考えられており、これも含フッ素化合物が医薬品の分野で注目される一因である。

3. 含フッ素医薬品類

フッ素化合物が医薬品として脚光を浴びたのは、含フッ素ステロイド類が抗炎症剤として著効を発揮したことによると考えられるが、それ以前戦時中毒ガスとしてモノフルオロ酢酸メチルが開発された。これが含フッ素生理活性物質としての最初の例と考えられ、その作用機についてでも広範な研究が行われた⁴⁾。この毒性はモノフルオロ酢酸が mimic 効果により TCA サイクルに入り込みモノフルオロクエン酸となるが、C-F 結合のた

* 摂南大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University ()

めそれ以後の代謝が行われぬためとわかった(式1)。

すなわち、生体は毒性の本体であるモノフルオロクエン酸を合成するので“致死合成 Lethal Synthesis”と呼ばれる。これはフッ素の生理活性を考える上で重要な例である。詳細は前記の総説¹⁾を参照されたい。

以下いくつかの含フッ素医薬品を薬効別に分類していくつかの例について解説を加える。

3.1. 含フッ素ステロイド類²⁾ 重要なホルモンの一群にステロイドホルモンがあり、これには女性ホルモン、男性ホルモン、副腎皮質ホルモンなどが含まれる。これらのホルモンの特徴はたとえば副腎皮質ホルモンは糖代謝、鉍質代謝、抗炎症作用、男性ホルモンは男性化作用の他に蛋白同化作用というように複数の生理作用を有し、しかも、体内ではそのフィードバック機構によりその産生が制御されていることである。他方これを医薬として利用する場合には単一の作用を期待する場合が多い。ステロイド骨格の特定の位置にフッ素を導入すると特定の作用を強めたり、不要の効果を弱めるなどの効果があり、特に抗炎症剤として著効を示したことが含フッ素医薬品開発の端緒となった。このため多くの含フッ素ステロイドの合成が試みられ、その目的のために新しいフッ素化反応が多数開発された。これに関しては多数の解説があるのでそれを参照して頂くことにして、ここでは代表例を図1に、合成に用いられる反応を(式2~5)に示す。

Fig. 1

3.2. 非ステロイド系抗炎症剤 含フッ素ステロイド系抗炎症剤はすばらしい効果を発揮するが、作用の特定化が完全ではなく、使用目的の性質上連用することが多いため、生体のホルモン系のバランスを崩すなどの副作用が多いのが欠点である。したがって副作用の少ないステロイド系抗炎症剤開発の努力が続けられている一方で、非ステロイド系抗炎症剤の研究も活発に行われ、近年フッ素を含む化合物の中から有効なものが続々と開発利用されている。代表的なものを図2に示す。

フルフェナミン酸類は含フッ素非ステロイド系抗炎症剤として用いられた初期の化合物であり、多くの誘導体が合成検討された。その後従来から鎮痛剤として用いら

Fig. 2

れているアスピリン(アセチルサリチル酸)の含フッ素誘導体の中に優れたものとしてフルフェニサルやジフルニサルが開発された。これらにおいては作用の増強の他にアスピリンの副作用である胃粘膜への刺激が著しく抑えられているのが特徴である。特に後者ではフェノール性水酸基がアセチル化されていない。これはアスピリンの薬効はサリチル酸によるが、刺激を抑え吸収を良くするためにアセチル化されると考えられていたことを考えると大きな進歩であり、関節炎などの治療に多用されている。

またアラルカノン酸系(aralkanoic acid)抗炎症剤としてイブプロフェンが開発され、その系列の含フッ素化合物としてフルービプロフェンとスリングダックが合成された。後者はインドメサシンと類似の構造をしているが、いずれも胃粘膜への刺激が少ないのが利点とされている。以上述べたものはいずれはプロスタグランジン合成酵素の阻害剤として薬効を発揮すると考えられている。

次に示したフラザロンは抗炎症作用の他に抗体生産抑制作用を有するので臓器移植その他の面で重要な働きをするであろう。この他図2に示したような化合物が抗炎症剤として合成されている。

3.3. 含フッ素ピリミジン系化合物

3.3.1. 5-フルオロウラシルおよび関連化合物⁶⁾

5-フルオロウラシル(5FU)が合成され、その抗癌性が発表されて以来、多数の合成や生理作用についての報告があり、今さら取り上げるのもやや時代遅れの感がなきにしもあらずであるが、いまだに新しい誘導体が次々と特許として公開されており、1-テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル(フトラフル)は臨床上重要な地位を占めているので、薬理作用発現の機構を含めて簡単にまとめることにする。5FUは生体内では(式6)に従

ってデオキシリボース、ついでリン酸と結合して5-フルオロデオキシウリデートになるとされている。一方デオキシウリデートよりチミジレートを合成する“thymidylate synthetase”は5位のフッ素の存在を識別できず、5-F体を取り込むが強いC-F結合のため5位のメチル化ができず、チミンの合成ができない。この反応を癌細胞から見ると、フッ素の存在を識別できず“thymidylate synthetase”の阻害剤である5-フルオロデオキシウリデ

ートを作り、その結果チミン不足で死ぬのであるから、前述の致死合成を行ったことになるが、人体から見れば救命合成と言えよう。

5FUの最初の合成は面倒なステップを必要としていたが、直接フッ素化法が適用できることがわかり、合成が大幅に簡素化された(式7)。中間体Aはアルコールと処理すると容易にアルコキシ基に置換されるなどプロドラッグの観点から興味ある反応を示す⁷⁾。

筆者の限られた知見の中で、直接フッ素化反応がこれ程副反応も少なくきれいに進行する例はきわめて少なく、直接フッ素化が医薬の分野で実用化されている唯一の例ではないかと思われる。

5FUはかなりの毒性を有するため、いろいろな誘導体が合成され利用されている。これらの中で最もよく利用されているのは“フトラフル”であろう。代表的な例を図3にまとめる。なお、この中にはシトシンの誘導体などもあるが類似の構造なのでまとめた。

Fig. 3

3.3.2. 5-トリフルオロメチル-2'-デオキシウリジン類 標題化合物はヘルペスやアデノウィルスに対する抗菌性を有し、目の疾患の治療などが検討されている。この場合5FUとの最も大きな相違点はチミジンはチミンから生合成されるのではないので、糖が結合したもののしか活性を示さない点である。この薬理作用も(式8)

E: Enzyme, Z: SH, NH₂, etc.

に示すような機構により“thymidylate synthetase”に不可逆的に結合してこれを阻害するためと考えられている。

筆者らはトリフルオロメチル化合物と求核試薬の反応の研究において、特殊な環境にある場合には従来安定とされたトリフルオロメチル化合物が特異な反応性を示すことを認めていた⁸⁾。これは素反応の研究と生化学的機構とが結びついた例である。この例は、今までの薬理効果はC-F結合が安定で切れないために生ずるとされていたのに対して、特定の環境においてやるとC-F結合も反応しやすくなり、そのために薬理作用が発現する点で特徴がある。このような発想に基いて開発されたものに“自殺酵素阻害剤(Suicide Enzyme Inhibitor)”がある(後述)。

3.4. 中枢神経系作用薬 文明の進歩とともに増加している病気の一つが“心の病い”かもしれない。これらの治療のために多くの向中枢神経系薬物が合成利用されている。そしてそれらの中にはフッ素を含むものが多数ある。すなわち、既知の薬物にフッ素置換基を導入すると作用が著しく改善される例が多数知られ、そのためにフッ素誘導体が多数合成されている。この場合の薬理効果の原因はフッ素による脂溶性の増大が、薬物の“blood brain barrier”の通過を容易にし、薬物が中枢系に到達しやすくなることに関与しているものとされている。図4に代表的な例を示す。

フェノチアジン系の精神安定剤は現在も多用されているが、クロルプロマジンの塩素をトリフルオロメチル基で置換したトリフルプロマジンはクロルプロマジンの約5倍の効果を持ち、作用持続も長いとされることから、さらに、これを“lead compound”とした化合物が多数合成されている。これについては成書⁹⁾を参照されたい。

Fig. 4

鎮静薬、催眠薬として使用されているジアゼパム系化合物でもフッ素誘導体が多数知られているが、その中でフルゼパムは催眠薬として実用化されている。

アゼパム環を一個縮環したキナゾロン誘導体の催眠薬としてメタクアロンがあり、そのフッ素誘導体は催眠作用の他優れた筋弛緩作用がある。

ブチロフェノン系の精神分裂病治療薬においてもベンゼン環の4-位にフッ素を導入すると作用の著しい改善が認められており、ハロペリドールはその代表である。またドラッグデザインで同じ官能基を二つ入れて成功した例は余りないが、*p*-フルオロブチロフェノン基を二個有するレンペロンは速効性を示すのが特徴である。

この他フェンフルアミンの塩酸塩には食欲減退作用が認められ、フルメトラミドは筋弛緩剤として利用されている。

3.5. 抗生物質 中枢神経系薬物程フッ素の効果は顕著ではないが、図5に示すフロキサシリンは新しいペニシリン誘導体で、経口投与可能なのが特徴で、切傷や火傷の治療に用いられている。

キノーネにトリフルオロメチル基を導入することにより作用の増強がはかられ、抗マラリア剤として利用されている。

含フッ素抗菌剤としてはフルオロ-D-アラニンがあるが、これはアミノ酸の項でまとめて示す。

Fig. 5

3.6. 利尿降圧剤 ベンゾチアジジン系利尿剤の中にはフッ素を含むものが数例知られている(図6)。これらの中でベンドロフルメチアジドは最も強い利尿降圧剤であり、ポリチアジドはナトリウムイオンの排泄を促進するがカリウムイオンには影響を与えないとされている。

ニコチン酸誘導体であるトリフロシンは副作用の少ない有用な利尿剤である。

Fig. 6

3.7. 血中脂肪低下剤 成人病として高血圧は重要な問題となっている。これに関連して血中の脂肪やコレステロールを低下させる化合物として図7に示すものが知られている。

Fig. 7

3.8. 含フッ素アミノ酸 アミノ酸のフッ素誘導体は多数合成されており、これらについては筆者らの前述の総説¹⁾およびその文献を参照して頂くとして、今回は“自殺酵素阻害剤 (Suicide Enzyme Inhibitor)”に関して述べる¹⁰⁾。

フッ素を含むアミノ酸の中で医薬品として利用されている代表的なものはフルオロ-D-アラニンである。これは細菌の細胞壁のペプチドグルカン中に D-アラニンが含まれ、細菌はアラニンラセミ化酵素により D-アラニンを作ることに着目してデザインされた、広い抗菌スペクトルを有する薬物である。現在シクロセリンとの組み合わせで多用されている。

本化合物の合成は D-アラニンの CF_3OF による光フッ素化により行われている (式9)。

また α -重水素体が多用されている。

このフルオロ-D-アラニンの薬理作用の発現は本化合物が補酵素ピリドキサールの存在下に (式10) に示すような反応によりアラニンラセミ化酵素に不可逆的に結合することによるとされている。

すなわち、フルオロ-D-アラニンはアラニンラセミ化酵素の存在でピリドキサルリン酸と結合し Schiff 塩基

を作り、ピリジンの四級塩の電子効果により、脱プロトン化する。この段階ではジヒドロピリジン部の電子効果により C-F 結合は切れやすくなり、フッ素が脱離後、酵素の求核部分と反応して、酵素のこの活性センターが失われることになる。この考えがいわゆる“自殺酵素阻害”といわれるものである。すなわち、酵素は本来の基質 (アラニン) に似た化合物を識別して取り込み、さらにこれに作用して活性化して自分を殺す凶器を作り、自殺することになる。

その後、この考えに基づきアミノ酸 α 位にフルオロメチル基やジフルオロメチル基を持つものが多数合成され、酵素の阻害剤としての他、酵素の反応中心の解明などにも多数用いられている。

このような例として α -ジフルオロメチル DOPA や α -モノフルオロメチル DOPA がある (図8)。

Fig. 8

これらの化合物は DOPA を DOPAMINE に変える芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼに作用して、中枢系のカテコールアミンなどの濃度に影響をおよぼし、中枢や末梢神経系の興奮などに影響を与える。

3.9. 吸入麻酔剤¹⁾ 外科において麻酔は欠くことができない。吸入麻酔剤の具備すべき条件は高い揮発性や薬効の他に、使用時の安全の立場から、不燃性や安定性が要求される。従来用いられていたエーテルは、可燃性で引火性や爆発性のため使用には細心の注意が要求された。これに代るものとしてフッ素化合物の高い揮発性と不燃性に着目した優れた含フッ素吸入麻酔剤が開発され、ハロタンやフルオキセンが実用に供されている。この目的に合成されたものを図9に示す。

これらの化合物の特徴は分子内に多数のフッ素原子を含むほか、少なくとも一個の水素原子を含むことである。麻酔作用の発現には、この高度に分極した水素原子と中

Fig. 9

枢系アミンとの水素結合, ないし, 多フッ化物の電子欠損部と生体アミンとの間の電荷移動錯体の形成が関与しているのであろうと推定されている。

3.10. その他²⁾ その他の分野で医薬に関連したフッ素化合物の応用を二, 三列挙し, 簡単な解説を試みる。

3.10.1. 人工血液 正確には人工酸素運搬体と言った方がよい。ペルフルオロカーボン(完全にフッ素化された化合物)の乳液は酸素を溶かすという性質以外に生体に作用しないことを利用したもので手術時の臓器の還流などに用いられる。実際には乳液の安定性や体内に注入した時の排泄速度(フルオロカーボンは蒸気圧が大きく呼吸として排出される)など, 問題点も多い。詳細は成書¹¹⁾を参照して頂きたい。

3.10.2. ¹⁸Fの利用 生体の動きを診断するのに放射性同位元素が使用されている。¹⁸Fは半減期が約2時間と短いため, 人体に投与した場合の放射線被曝が少なく済む利点があるほか, フッ素の mimic 効果のため生体に取り込まれやすさは非標識化合物にきわめて近いなどの利点から, その診断その他への応用は注目を集めている。実際に用いられている例は脳におけるグルコースの代謝を見るための2-フルオロ-2-デオキシグルコースの利用など多数の例がある。この方法の短所は, 半減期が短いためサイクロトロンでしか利用できないこと, 試薬として保存できないことである。

3.10.3. ¹⁹F-NMR フッ素は天然には¹⁹Fとして存在し, 核磁気共鳴により容易に検出され, しかも天然には有機フッ素化合物はほとんど存在しないので, 有機フッ素化合物のNMRは他の元素の場合より非常に取り扱いやすい。他方近年大型のNMR装置を用いた“magnetic resonance imaging”と呼ばれる診断方法¹²⁾が利用可能となりつつある。フッ素化合物は上記のような利点の他に mimic 効果もあるので今後大いに発展することが期待される。¹⁸Fの利用に比べて,¹⁹Fは安定同位体であるのは大きな利点である。

4. 医薬品を指向した有機フッ素化合物の新しい合成反応の開発

筆者のように大学の研究室に身を置くものが, 直接新薬の開発を目指しても企業の研究室と太刀打ちできるとは考えられない。われわれにできるのは3.までに述べたようなフッ素の特性や実用例を念頭においた上で, 新しいドラッグデザインに応用できる新しい合成反応の開発である。すなわち, できるだけ一般性のある新規な化合物の合成反応の確立を通して医薬の分野への貢献ができるのではないかと考えている。このような立場から, 以

前に筆者らは芳香族のトリフルオロメチル化反応を開発し, 反応機構の考察などから2段階法に到達し, これにより脂肪族も含めたハロゲン化合物からトリフルオロメチル化合物への一般的合成法を確立し, この方法を用いて, 3.3.2で述べたトリフルオロロチミジンの簡易合成を行った(式11, 12)。

本反応については, 前の総説で詳述した。この反応により, トリフルオロメチル化合物は実験室的には比較的容易に合成できるようになった。他方芳香環に直結したトリフルオロメチル基は一般には安定で生化学的にも分解しにくいものが多い。したがって, このような化合物を大量に利用することは廃棄物の問題などエコロジカルな立場から考えると余り好ましいこととはいえない。そこでトリフルオロメチル基の親油性その他の好ましい物理化学的性質を保持し, かつより微生物分解性のよい置換基があれば医薬のみならず, 化学工業薬品としてもいろいろな応用が可能であろうと考えた。

そこで直鎖型置換基の方が一般に分解されやすいことを考慮し, トリフルオロプロピル化反応を検討することとした。すなわち, トリフルオロプロペン(トリフルオロメチル基の電子効果により, Friedel-Crafts反応においてプロペンとは異なり, 末端部で反応すると期待した(図10)。またFriedel-Crafts反応は一般性もあり, 成功すればscale upも可能で実用化もしやすいと考えたからである。

Fig. 10

トリフルオロプロペンはかなり古くから知られている化合物であるが, Friedel-Crafts反応は報告されていなかった。このことは, トリフルオロプロペンが異常に反応性が低い, 別の問題があるかを示唆するものであった。実際に塩化アルミニウムの存在下にベンゼンにトリフルオロプロペンを反応させたところ, 原料の他に低収

率ながら、ジフルオロインダンの生成が GLC-マスペクトルにより確認された。すなわち、本反応では塩化アルミニウムはオレフィン部の活性化には関与せず、 CF_3 基からフッ素アニオンを引き抜き、生じたカルボニウムイオンからジフルオロインダンが生じたと推定された(式13)(この場合、目的のトリフルオロプロピルベンゼンがまず生成し、これが閉環したものでないことは、後にトリフルオロプロピルベンゼンの合成に成功した時確認した。)

塩化アルミニウムが本反応の目的に適さないことがわかったので、工業的に Friedel-Crafts 反応に多用されているシリカアルミナなどを検討したがいずれも原料回収に終わった。そこで目的の反応を進行させるためには、まずプロトン酸を付加させ、これから酸の共役塩基が脱離すれば目的物が得られるのではないかと推定した(式14)。

この目的のためには X は良好な脱離基でなければならず、後処理やトリフルオロプロペンが気体であるための反応容器の材質の制約などを考慮し、スルホン酸系イオン交換樹脂として注目を集めていた Nafion H を使用したところ、予期したとおり Friedel-Crafts 反応が進行した(式15)。

この場合収率は満足すべきものではないが、これまで成功していなかった Friedel-Crafts 反応に始めて成功し、しかも得られた生成物が予想通り直鎖型であったので、この反応の改良に取り組んだ。この場合、プロトン酸がよいこと、またフッ素原子も酸により引き抜かれる可能性があるのを系全体をフッ素イオンの多い系にしておけば副反応が抑えられるものと期待し、まず HBF_4 を

考えた。試薬の入手しやすさから、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ にフッ化水素を加えて反応を行ったところ、目的物の他にエチル体が副生した。そこで BF_3 ガスとフッ化水素より用時 HBF_4 を作り反応を試みたところ、触媒量の酸の存在で比較的高収率で目的物を得た(式16)。

本反応はフッ化水素のみでは、触媒の活性が低くきわめて低収率であるが、 BF_3 のみでもかなりの好結果が得られている。ただし、 BF_3 だけを使用する時はこの Lewis 酸はまずベンゼンと錯体を作るためか、これをベンゼンと等モル以上用いて始めて高収率で反応する。この点が、プロトン酸系と大きく異なる。

トリフルオロプロピル基がオルト・パラ配向性であるためビス体が副生するのが本反応の欠点であるが、適用範囲は広く、ニトロベンゼン以外の芳香族化合物では本反応は進行した¹³⁾。

本反応により従来は対応するカルボン酸の四フッ化イオウ(ホスゲンに匹敵する毒ガス)により合成されていたトリフルオロプロピル化合物が比較的容易に合成可能となった。

本反応を利用した医薬品の実用化には到っていないが、本反応の応用を指向して行った検討例を示す。

まず含フッ素置換基の導入で成功をおさめているサリチル酸誘導体のトリフルオロプロピル化と二、三の誘導反応を行った(式17)。

目的の反応はいずれも好収率で進行したが、薬理効果の面でアスピリンの効果を大幅に改善するには到らなかった。

次にアラルカノン酸系抗炎症剤であるイブプロフェンの含フッ素同族体の合成を試みた(式18, 19)。

(式18)で得られる化合物は一次スクリーニングにおいて、アスピリンより効果は強かったが、イブプロフェンよりは弱かった。そこでよりイブプロフェンに近づけるため(式19)の合成を行った。この場合第一段階のFriedel-Crafts反応がメチル基の効果により三級型で反応するのではないかと心配であったが、トリフルオロメチル基の効果が優先した末端置換体を与えた。本化合物は一次スクリーニングでイブプロフェンの約5倍の薬効を示し、胃の刺激性も低いという結果が出た。これらの結果は本反応が他の医薬同族体の合成にも利用できる可能性を示すものであろう。

次にこの反応を応用したコンデンサー用絶縁油の開発の試みについて述べる。フッ素は高い電気陰性度を有し、非共有電子対を有しているので高い誘電率が期待される。一方コンデンサー用絶縁油の具備すべき条件は、一定以下の蒸気圧(不揮発性)、高い誘電率、安定性などである。本反応によりジフェニルエタンより得られるトリフルオロプロピルジフェニルエタンは現在使用禁止になっているPCBにはおよぼぬもののその代替品として利用されているアルキルナフタレンよりはるかに高い誘電率を示し、かなり有望と考えられたがコストの面などから実用化には到っていない(式20)。

なお上記トリフルオロプロピルジフェニルエタンは活性汚泥により分解されることが確認されており、初期の目的であった生分解されやすい化合物となっていることがわかる。

本反応はフッ素の特性を活すべく、フッ素化合物の独自の反応性に着目し、含フッ素プロトン酸触媒の利用により、トリフルオロプロピル化反応を行い、その目的を達成した。本反応の生成物は従来非常に合成困難であった化合物群である。何かに実用化して頂けないかと期待している。一つ成功すれば試薬のコストも下り、そのため中断しているものも目の目を見るのではないかと願うからである。

5. おわりに

以上、フッ素が医薬品として用いられる場合の特徴、実際に利用されている医薬品の例、さらに医薬品の開発を目指した筆者のアプローチを紹介した。大学における基礎的研究と応用性とのギャップがなるべく詰まるような反応の開発を目指したいと考えている。

最後に本トリフルオロプロピル化反応は筆者が東京薬科大学在職中、小林義郎教授と共同で開発したものであり、一部は呉羽化学工業株式会社の協力を得た。併せて謝意を表する。

(昭和59年5月15日受理)

文 献

- 1) 小林義郎, 熊懷綾丸, 田口武夫, 有合化, **38**, 1119 (1980)
- 2) 1)に引用した文献の他, 最近次の本が出版されている。“*Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*”, Edited by R. Filler, Y. Kobayashi, Kodansha Ltd., Tokyo, 1982
- 3) C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964)
- 4) R. Peters, Ciba Foundation Symposium: Carbon Fluorine Compounds, Elsevier, London, 1972 p. 55
- 5) P. S. Chen, Jr., P. Borrevany, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **20** (2), 193 (1970)
- 6) D. V. Santi, *et al.*, in 2) p. 123
- 7) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Nakazato, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4605 (1980); O. Miyashita, K. Matsumura, T. Kasahara, H. Shimadzu, N. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 887 (1982)
- 8) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 197 (1978)
- 9) A. J. Elliott, in 2) p. 55
- 10) R. H. Abeles, *Pure & Appl. Chem.*, **53**, 149 (1980); J. Kollonitsch, in 2), p. 93
- 11) M. LeBlanc, J. G. Riess, Preparation, Properties, and Industrial Applications of Organofluorine Compounds, Ed. by R. E. Banks, Ellis Horwood Ltd., Chichester, England, 1982 p. 83
- 12) J. R. Alger, L. O. Sillerud, K. L. Behar, R. J. Gillies, R. G. Shulman, R. E. Gordon, D. Shaw, P. E. Hanley, *Science*, **214**, 660 (1981)
- 13) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, T. Nagai, A. Takahashi, Y. Yamauchi, *Chem. Pharm. Bull.*, in press