

Title	Traceless Solid-Phase Syntheses for Heterocycles Based on Cyclization-Cleavage Approaches
Author(s)	Saruta, Kunio
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/1953">https://hdl.handle.net/11094/1953</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	猿田 邦夫
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 23562 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科化学専攻
学位論文名	Traceless Solid-Phase Syntheses for Heterocycles Based on Cyclization-Cleavage Approaches (環化-切断法に基づく複素環のトレースレス固相合成)
論文審査委員	(主査) 教授 深瀬 浩一 (副査) 教授 村田 道雄 教授 加藤 修雄 准教授 藤本ゆかり

## 論文内容の要旨

医薬品をはじめとする多くの生理活性化合物の化学構造には複素環が含まれる。従って、複素環を scaffold とするケミカルライブラリーは、新規な生理活性化合物を創出する上で重要な役割を果たすと期待される。そのようなケミカルライブラリーの合成事例はいくつも報告されており、様々な生理活性化合物の化学構造に見られるベンゾジアゼピンや 2-ピリドン、イミダゾールを基に、多種多様な置換基を導入したライブラリーが挙げられる。

ケミカルライブラリーの合成法としては、液相法と固相法がある。液相法では、反応の各ステップでカラムクロマトのような比較的手間のかかる精製操作が必要になる。一方、固相法では合成中間体の精製は不要であるものの、最終ステップで固相担体から化合物を切り出した後には、やはり、HPLC のようなカラムクロマト精製が必要である。また、固相法の場合には、合成中間体の精製を行わない分、累積した多くの不純物の中から目的物を取り出さなければならないという精製上困難な状態になることもある。加えて、固相担体との結合に使用した高極性残基がトレースとして化合物に残るため、創薬を進める上で問題になることもある。

そこで、私は「環化-切断に基づくトレースレス固相合成法」に着目した。この方法の特徴は、最終工程で目的とする化合物のみが固相担体からトレースレスに切り離されるという点にある。副反応成績体や、反応せずに残った合成中間体は固相担体上に担持されたまま切り離されることはない。よって、目的物はカラムクロマト精製なしで高い純度で得ることが出来るため、数百、数千という多数の化合物からなるケミカルライブラリー構築に最適な方法である。しかしながら、既存の合成事例のほとんどは環化-切断によりアミド結合を生じるタイプであり、合成可能な複素環に大きな制限があった。

このような状況を踏まえ、私は新たな環化-切断様式に基づくトレースレス固相合成法を開発した。分子内閉環反応によって環状の N-ベンジル 4 級アンモニウム塩とし、最後に求核的に N-ベンジル基を切断することで環状 3 級アミンをトレースレスに、高純度で得るという合成法である。この方法に基づき、生理活性物質の化学構造に見られる環状 3 級アミンである 1,4-diazepan-2-one 及び 1,4-diazabicyclo[3,3,1]nonane の合成ルートを確立した。更に類縁の合成法として、環状の S-ベンジルスルホニウム塩から環状スルフィドに至るルートも構築し、薬理作用が期待できる thiomorpholin-3-one 及び sulfonamide-containing cyclic sulfides の合成を実施した。

本法により、多種多様な複素環を scaffold とした高品質なケミカルライブラリーを省力的に構築することが可能になるため、新規生理活性化合物の迅速な発見、延いては創薬のスピードアップに大いに貢献すると考えている。

## 論文審査の結果の要旨

猿田邦夫は「Traceless Solid-Phase Syntheses for Heterocycles Based on Cyclization-Cleavage Approaches (環化-切断法に基づく複素環のトレースレス固相合成)」という研究題目で以下の研究を実施した。

複素環は、医薬品をはじめとする生理活性化合物の多くに含まれる化学構造であり、複素環を scaffold とするケミカルライブラリーは、新規な生理活性化合物を創出する上で重要な役割を果たすと期待される。ケミカルライブラリーの合成法としては、液相法と固相法がある。液相法では、反応の各ステップでカラムクロマトのような比較的手間のかかる精製操作が必要になる。一方、固相法では合成中間体の精製は不要であるものの、最終ステップで固相担体から化合物を切り出した後には、やはり、HPLC のようなカラムクロマト精製が必要である。また、固相法の場合には、合成中間体の精製を行わない分、固相上に累積した不純物の中から目的物を取り出さなければならない、精製が困難な状態になることもある。また固相合成では基質側に固相担体と結合するための官能基が必要となるが、この官能基(高極性)が生物活性発現や動態あるいは体内利用率にしばしば負の影響を与えるため、医薬品開発を進める上で問題になることもある。

このような状況を踏まえ、本研究においては精製上の効率化を指向した固相合成法の開発を目指した。基質を固相から切断する際に、固相担体に結合する官能基部位で環化反応を行うことによって、高極性官能基を化合物上に残すことなく切断が可能である。このような手法は traceless 合成と呼ばれる。そこで医薬品、及び生理活性物質の化学構造中に含まれる環状アミンとして 1,4-diazepan-2-one 及び 1,4-diazabicyclo[3,3,1]octan-3-one、環状スルフィドとして thiomorpholin-3-one 及び sulfonamide-containing cyclic sulfide の合成検討を行った。その結果、分子内閉環反応によって環状の N-ベンジル 4 級アンモニウム塩、もしくは S-ベンジルスルホニウム塩とし、最終段階で求核剤によって目的物のみを選択的かつ traceless に樹脂から切り出すという新規固相合成法を開発することが出来た。本方法の特徴は最終工程における目的とする化合物のみが固相担体から traceless に切り離されるという点にある。副反応成績体や、反応せずに残った合成中間体は固相担体上に担持されたまま切り離されることはない。よって、目的物はカラムクロマトグラフィーによる精製を行わなくても高い純度で得ることが出来るため、数百、数千という多数の化合物からなるケミカルライブラリー構築に優れた方法である。なお本反応は、通常では難しいとされる中員環を高い収率で与えることも特徴である。

以上のように、本研究においては効率的な複素環化合物の新規合成法が開発された。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。