



Title	固相反応場の特性を利用した新しい反応制御と化合物ライブラリー構築に関する研究
Author(s)	赤松, 久
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45112">https://hdl.handle.net/11094/45112</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	赤松 久 <small>あかまつ ひさひ</small>
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 18401 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 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	固相反応場の特性を利用した新しい反応制御と化合物ライブラリー構築に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 楠本 正一 (副査) 教授 小田 雅司 教授 相本 三郎 助教授 深瀬 浩一

### 論文内容の要旨

固相合成とコンビナトリアル合成はいずれも多数の化合物を迅速にかつ効率よく合成するという今日的な要求に合致することから、多くの場面で利用されてその実用性が広く認識されている手法である。筆者はコンビナトリアル合成の基礎的な研究を開始したが、その過程で体験した固相反応の特徴に着目して、それを積極的に活用することによっていくつかの反応を制御することに成功し、さらにその知見を化合物ライブラリーの構築へと発展させることができた。従来は欠点と考えられた問題も、視点を変えれば有効に利用できることを示した本研究は、固相合成の新しい側面に光を当てる独自の意義を持つものと考えている。

固相合成法の欠点として、網目状の樹脂自身の立体障害により担体内部では試薬の拡散速度が溶液中に比べ大きく低下する、固相担体に基質を結合させるので基質の運動性が低いなどの理由により液相合成に比べ反応性が低下することが挙げられる。そのために液相合成の反応条件をそのままでは固相合成に適用できない場合も多い。しかし固相担体内で試薬の拡散速度が低下することや、基質の運動性が低下することを積極的に利用すれば、今までにない新たな反応制御が可能になるものと考えられる。また、疎水性の相互作用を利用して疎水性の固相担体に疎水性の反応剤を吸着させることにより、反応を加速させることも可能であろう。本研究ではベンズイミダゾール、第 3 アミン、2-オキシインドールライブラリーの固相合成研究において、固相反応場の特性を利用して通常の液相合成では困難な合成を達成した。また、多様性のあるライブラリーを構築するために、新たなコンビナトリアル合成経路を確立した。

第 1 章では、*o*-フェニレンジアミンをアルキル化によって固相に導入した後、様々なアルデヒドを作用させて縮合環化反応を行い、ベンズイミダゾールに導くという経路を確立した。固相担体上では、反応部位の接近が妨げられるという「site-isolation」効果を反応制御に利用することができる。*o*-フェニレンジアミンの固相への導入の際にも「site-isolation」の効果により、完全な選択性でモノアルキル化が進行した。

第 2 章では、三級アミドを  $\text{LiAlH}_4$  を用いて還元し、第 3 アミンに導くという合成法を確立した。液相で *N*-置換ベンズアニリドを  $\text{LiAlH}_4$  で還元すると、第 3 アミンは得られず、アミド結合が開裂した第 2 アミンが得られる。ところが、固相担体上で *N*-置換ベンズアニリドを  $\text{LiAlH}_4$  で還元すると、液相反応では得られなかった第 3 アミンが主生成物として得られることを見出した。 $\text{LiAlH}_4$  は極性の分子で有機溶媒中ではクラスターを形成している。このような分子は疎水性で網目状構造のポリスチレン樹脂内部へは浸透しにくいために、反応性が温和になるだけでなく、ポ

ポリスチレン内部では溶液中とは異なった構造をとるために、異なった反応性を示した可能性もある。このように固相担体を利用して試薬の反応性を制御した例はこれまで報告されていない。

第3章では、固相担体上のアリールラジカル環化反応により 2-オキシインドールに導くという合成法を確立した。一般にアリールラジカル環化反応はトルエンまたはベンゼン溶液中で長時間還流を行う必要があるため、反応性の低下する固相担体上で行われた例はほとんどない。本研究では、反応溶媒として極性の高い DMF を用いて、疎水性の試薬を疎水性の樹脂内部に濃縮し、これによってアリールラジカル環化の反応速度が劇的に上昇することを見出した。またマイクロ波を用いることで反応時間を短縮することにも成功した。

これらの確立した合成法を用いて化合物ライブラリーの構築を行った。

### 論文審査の結果の要旨

ポリスチレンビーズなどの固相担体に結合させた基質に対して連続して反応を行う固相合成法は多くの分野でその有用性が認められているが、溶液中で行う液相反応には見られない問題点も指摘されている。赤松君は化合物ライブラリーの固相合成を行う過程で、固相反応特有の現象を積極的に利用することを目指して、還元剤やラジカル反応開始剤の反応性を制御して溶液中では実現できなかった反応が簡便にかつ効率よく達成できることを示した。その上でそれらの反応条件を利用して複素環や第3アミンライブラリー構築にも成功した。

この成果は従来とは異なった独自の視点で固相反応を捉えることによって挙げられたもので、今後の固相合成に新たな可能性を与えるものと評価できる。

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。