

論文内容の要旨

博士論文題目 : A methodology for the efficient and rapid construction of hetero- and carbocycles on solid-phase

(固相上における効率的な環構築反応の開発)

氏 名 : 新谷 拓也

(論文内容の要旨)

【背景】コンビナトリアルケミストリーは、同時に多数かつ多様な化合物を合成する技術であり、新物質探索のスピードを飛躍的に加速できる特長を有している。その為、今日では医薬品の探索のみならず、新材料、新触媒の発見等へも応用されている。固相合成法はその基幹技術の一つであり、盛んに研究開発が行われているが、現在固相上にて行える反応は液相反応に比べると、十分とは言えず、更なる研究開発が望まれている。

【目的】生理活性物質に多く見られる環構造であるピリジン環の効率的な合成法を開発し、新規喘息薬の創製へ寄与する事を目的とした。また、各種ジアステレオ選択的反応へ応用可能な固相担持型不斉補助基の開発と光環化反応への応用も目的とした。

【結果】多成分縮合型反応を用いることにより、効率よい固相ピリジン環合成法を開発した。種々の置換基を有するピリジン環を容易に且つ、入手可能な試薬より迅速に合成することができた。この固相合成法は対応する液相反応に比べて収率、純度共に上回っており、固相合成の特徴を上手く利用している。目的生成物は固相に担持している為、複雑な混合物から容易に単離でき、また、分子間反応を押さえて、分子内反応を促進する効果がある。この合成法を用いて、新規喘息薬の創製に多大に貢献することが出来た。

また、様々なジアステレオ選択的反応に応用可能である固相担持型フェニルメントール誘導体の開発を行った。検討を行った結果、ポリスチレンーポリエチレングリコール共重合体樹脂(PS-PEG)を用いると効率よく固相担持型不斉補助基が合成できる事がわかった。この補助基を用いて[2+2]光付加環化反応を検討したところ、トルエン中において対応する液相と遜色無い選択性でビシクロ[4.2.0]オクタノン環を与えることを見出した。また、この固相担持型不斉補助基は回収して再び光付加環化反応へと再利用できた。PS-PEG は低温において樹脂の一部損傷が観測されたが、担体を多孔質樹脂およびポリエチレングリコールに変えることで損傷を起こすことなく低温にて反応を行えることを見出した。

【結論】本研究では効率のよい固相上における環構築反応の開発を目指した。多成分縮合型反応を用いる効率的なピリジン環合成法を開発し、創薬へと応用した。また、固相担持型不斉補助基を開発し、それを用いてこれまでに報告例が無い固相上でのジアステレオ選択的光付加環化反応が液相と同程度の高い選択性で進行することを見出した。

(論文審査結果の要旨)

コンビナトリアルケミストリーは今日では医薬品の探索のみならず、新材料の発見等にも展開されている、欠く事が出来ない主要な技術のひとつである。固相合成法はその基幹技術の一つであり、盛んに研究開発が行われているが、その実用性は十分とは言えず、更なる研究開発が望まれている。

本論文では生理活性物質に多く見られる複素環及び炭素環構造の固相上での効率的な形成反応の開発を目的として、合成化学的および学術的な観点に基づき研究を行い、以下に示す結果を得た。

1. 多成分縮合型反応を用いる事により、2-(2-ヒドロキシフェニル)ピリジン類の効率的な固相合成反応を見出した。
2. 本固相反応は対応する液相反応に比べて、収率および純度共に上回っている。これは固相に担持する事による精製操作の簡略化に加え、望みとしない分子間反応を押さえて、分子内ピリジン環形成反応を促進する効果が大きく寄与していると考えられる。
3. 容易に入手可能な試薬を用いて、これまでに固相上ではあまり報告例の無い4位脂肪族など様々な置換基を有するピリジン環を合成できた。
4. 本固相合成を用いて多種多様なピリジン類を迅速に合成でき、喘息薬の開発を目指した創薬研究に多大に貢献する事が出来た。
5. ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体樹脂を用いる事で固相担持型キラルメントール補助基の開発に成功した。
6. 本固相担持型不斉補助基を用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応が固相上で進行する事を初めて見出した。また、対応する液相反応と遜色無い高い選択性で付加環化体を得る事が出来た。
7. 固相担持型不斉補助基を回収、反応への再利用が可能な事を示した。

以上のように本論文は固相上における環構築反応に注目し、効率的なピリジン環構築法の開発と、各種立体選択的環構築反応に有用な固相担持型不斉補助基の開発およびそれを用いたジアステレオ選択的光反応の構築に成功した。これらは、合成化学的な実用性のみならず、学術上においての貢献も高いと認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。