

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2006－2008
 課題番号：18590024
 研究課題名（和文） 再利用可能な新規リンカーを用いた含窒素化合物の
 コンビナトリアル合成法の開発
 研究課題名（英文） Combinatorial synthesis of nitrogen-containing compounds
 using novel recyclable linkers.
 研究代表者
 日置 英彰 (HIOKI HIDEAKI)
 徳島文理大学・薬学部・准教授
 研究者番号：00208737

研究成果の概要：固相担体が再利用できる固相コンビナトリアル合成法の確立を目指して 2 種類のリンカーを開発した。このリンカーを用いてベンズアゾール類、キナゾリン類、ベンゾジアゼピン類の固相合成法を確立し、約 90 種類の化合物をコンビナトリアル合成した。本法では保護基を用いることなく多くの誘導体を短段階で合成が可能である。固相担体の再利用について検討したところ目的物の収率は徐々に減少したが、数回の再利用が可能であった。

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,200,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	630,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：コンビナトリアル化学，含窒素ヘテロ環，ベンゾジアゼピン，トレースレスリンカー，固相合成

1. 研究開始当初の背景

固相合成法は過剰な試薬や溶媒を単に洗い流すだけで取り除くことができる点など、操作が簡便であるため、自動合成に適しており、近年コンビナトリアル合成などに幅広く用いられている。しかし固相合成では、得られる目的物の量に対して固相担体は大きな重量比を占めるのにもかわらず、ほとんどの場合、高価な固相担体は使い捨てであり、経済性や、廃棄物の排出量が多いという点からは決して効率が良いとはいえない。再利用可能な固相担体の開発は効率的な固相コンビナトリアル合成を確立する上で非常に

重要である。

2. 研究の目的

含窒素化合物は材料化学の分野だけでなく、医薬品の基本骨格として幅広く用いられている。そこで本研究課題では、これらを合成ターゲットとして、再利用が可能なリンカーを開発することにした。

3. 研究の方法

含窒素ヘテロ環化合物には C=N 結合を持つものが多いので、基質の脱着をイミン交換反応により行えば生成物側に不要な官能基を残すことなく目的物が合成でき、かつリンカーは基質を担持する前の構造に戻るため、

固相担体の再利用も可能となると考えた。そこでまず、トレースレスリンカー **1** を設計した。イミン交換反応だけでは、平衡が十分生成物側に寄らないので、基質の切り放しには不可逆反応を組み入れることにした。

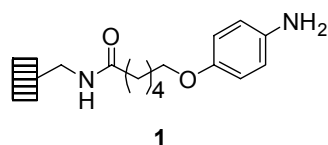


図1 アルコキシアニリンリンカー

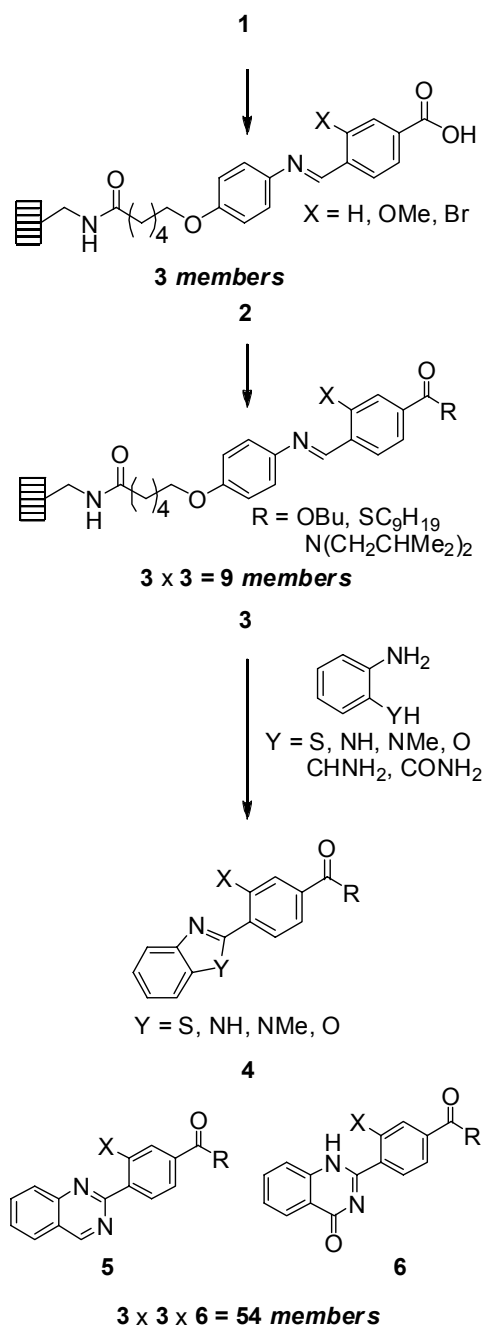
4. 研究成果

4-1. ベンゾアゾール類のコンビナトリアル合成

まず、**1** に3種類のテレフタルアルデヒド酸誘導体をシッフ塩基として担持した。次に3種類のアルコールやチオールアミンと縮合させて6種類の**3**へ導いた。最後に2位に置換基を有する6種類のアニリン誘導体と処理し、イミン交換反応に不可逆な空気酸化を組み合わせることで平衡を生成物側へ移動させ、目的とするヘテロ環化合物**4**、**5**、**6**を得た。2-アミノチオフェノールあるいは1,2-フェニレンジアミンと処理した場合、空气中で加熱、攪拌するだけで空気酸化が進行して、対応するベンゾチアゾール**4** (Y = S), ベンゾイミダゾール**4** (Y = NH, NMe) が得られた。一方、同様な条件で2-アミノフェノール、2-アミノベンジルアミン、2-アミノベンズアミドと処理した場合は、触媒として活性炭の一種であるDarco®KBを用いることで空気酸化が進行し、ベンゾオキサゾール**4** (Y = O), キナゾリン**5**, キナゾリノン**6**を得た。**6**については、触媒としてトリフルオロ酢酸を加えても酸化反応がスムーズに進行することがわかった。それぞれ最適化した条件で基質を固相担体から切り放して、54種類からなるコンビナトリアルライブラリーを一挙に構築した。(スキーム1) 生成物の収率は10%~90%と導入するビルディングブロックによって大きく変動した。2段階目のアミンとの縮合ではその立体障害のため、収率が特に大きく低下した。

4-2. 固相担体の再利用の検討

本合成法では使用した固相担体は、基質を切り離した後、**1**が再生しているはずである。そこでいくつかのヘテロ環合成について固相担体の再利用の検討を行った。先と同様な要領でヘテロ環**6**あるいは**7**を合成した後、固相担体をよく洗浄し、同じ操作をさらに2回行った。いずれの場合も再利用するごとに10~20%の収率低下がみられ、現段階で回



スキーム1 ベンゾアゾール類, キナゾリン類, キナゾリノン類のコンビナトリアル合成

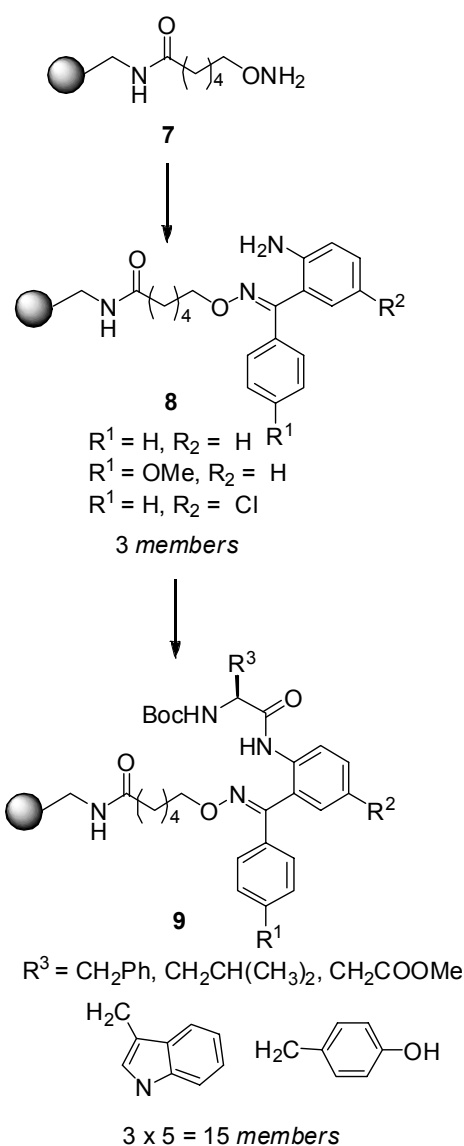
収再利用は数回が限度であることがわかった。(表1)

表1 固相担体の再利用

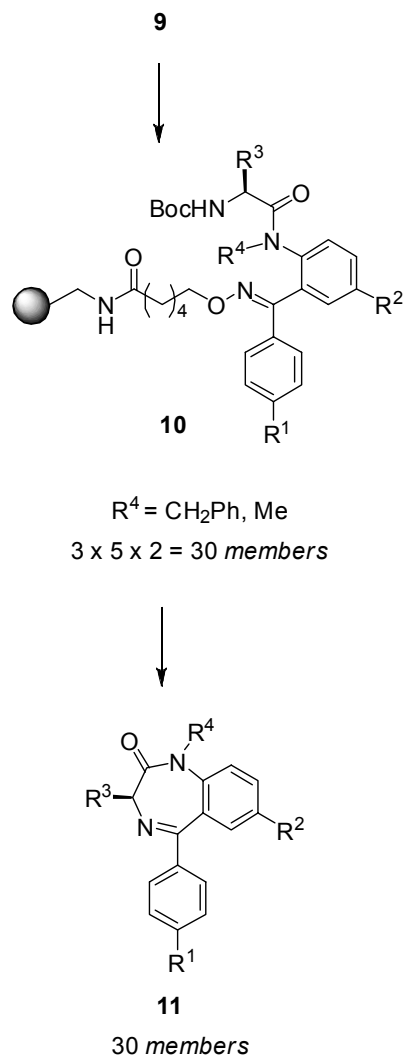
cycle	単離収率 (%)		
	6 (Y = S)	6 (Y = S)	7
1	86	84	78
2	77	69	65
3	48	45	57

4-3. ベンゾジアゼピン類のコンビナトリアル合成

イミン交換反応を分子内で行いながら基質を切り放せば、エントロピー駆動によって生成物側に平衡が偏るのではないかと考え、この戦略のもとベンゾジアゼピン類の固相合成を検討した。この場合、ケトン類を固相担体に担持する必要がある。しかしリンカー **1** とベンゾフェノンとのイミン形成反応は全く進行しなかった。そこで新たにケトン類を担持できるリンカーの探索を行い、アルコキシアミンリンカー **7** を開発した。反応条件の最適化を行い、スキーム 2 に示す経路によるベンゾジアゼピン類の固相コンビナトリアル合成法を確立した。



スキーム 2 ベンゾジアゼピンの固相コンビナトリアル合成



スキーム 2 (続き) ベンゾジアゼピンの固相コンビナトリアル合成

まず 3 種類の 2-アミノベンゾフェノン誘導体をオキシムとして **7** に担持し、続いて 5 種類の Boc 基で保護されたアミノ酸と縮合させて **9** とした。続いて窒素原子上をメチル化またはベンジル化して **10** とした後、**10** をトリフルオロ酢酸で処理すると期待通り Boc 基の脱保護と同時に分子内イミン交換反応が進行し、4 段階で一挙に 30 種類のベンゾジアゼピン誘導体 **11** が得られた。粗生成物の純度は 70% 程度であった。コンビナトリアル合成では多種類の化合物が一挙に合成できるが、クロマトグラフィーによる精製は合成効率を大きく低下させる。そこで粗生成物酸性樹脂と処理し、**11** を吸着させた後、トリエチルアミンで処理する方法 (キャッチ&リリース法) を行うことで、簡便に平均約 90% の純度で目的物 **11** を得ることができた。生成物の収率は置換基によって変化した。ほとんどの生成物は 50% 以上の収率であった。これまでもベンゾジアゼピン類の固相コ

ンビナトリアル合成法は報告されているが、本合成法は保護—脱保護のためだけの反応段階がないので、これまでより短段階の合成が可能となった。

以上、本研究課題において新しいトレースレスリンカー2種の開発に成功し、このリンカーを用いて含窒素ヘテロ環化合物の短段階コンビナトリアル合成法を確立することができた。回収再利用は現段階では数回にとどまっているが、固相担体の分解の理由が徐々に明らかになってきている。現在この分解を抑えるための方策を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

- ① Solid-Phase Combinatorial Synthesis of 2-Arylquinazolines and 2-Arylquinazolines by an 4-Alkoxyaniline Linker. Hideaki Hioki, Kimihito Matsushita, Shosei Nakamura, Hiroki Horiuchi, Miwa Kubo, Kenichi Harada, Yoshiyasu Fukuyama *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, No. 5, 620-623. 査読有り.
- ② Solid-phase combinatorial synthesis of benzothiazoles, benzimidazoles and benzoxazoles using a traceless linker. Hideaki Hioki, Kimihito Matsushita, Miwa Kubo, Kenichi Harada, Mitsuaki Kodama, Yoshiyasu Fukuyama *Tetrahedron*, **2007**, *63*, No. 46, 11315-11324. 査読有り.
- ③ Combinatorial Synthesis of Benzo- thiazoles and Benzimidazoles using a Traceless Aniline Linker. Hideaki Hioki Kimihito Matsushita, Miwa Kubo, Mitsuaki Kodama, *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, No. 2, 462-463. 査読有り.

〔学会発表〕(計9件)

- ① アルコキシアミンリンカーを用いたベンゾジアゼピン誘導体の固相コンビナトリアル合成, 松下公人, 岡本知江子, 原田研一, 久保美和, 福山愛保, 日置英彰, 日本薬学会第129春期年会(京都), 2009.3.26-28.
- ② オキシムとして基質を担持するベンゾジアゼピン誘導体の固相合成法の開発, 松下公人, 岡本知江子, 原田研一, 久保美和, 福山愛保, 日置英彰, 第47回日本薬学会・薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会(岡山), 2008.11.8-9.
- ③ セミカルバジドリンカーやヒドロキシルアミンリンカーを用いたベンゾジアゼピン誘導体の新しい固相合成法. 松下公人, 岡本知江子, 吉本真由美, 原田研一, 久

- 保美和, 福山愛保, 日置英彰, 日本薬学会第128春期年会, **2008.3.26-28**, 横浜
- ④ 新規トレースレスリンカーの開発とそれを用いたヘテロ環化合物のコンビナトリアル合成. 松下公人, 中村章聖, 久保美和, 児玉三明, 原田研一, 福山愛保, 日置英彰, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, **2007.11.5-6**, 長崎.
 - ⑤ 新規トレースレスアニリンリンカーを利用したイミン型棒状液晶性分子と含窒素ヘテロ環化合物のコンビナトリアル合成. 日置英彰, 松下公人, 福高瑞希, 高橋秀樹, 久保美和, 児玉三明, 原田研一, 福山愛保, 久保勘二, 出田圭子, 森章, 第24回Combinatorial Chemistry研究会, **2007.4.24**, 吹田.
 - ⑥ 4-アルコキシアニンリンカーを用いたベンゾオキサゾール類, キナゾリン類のコンビナトリアルライブラリーの構築. 松下公人, 中村章聖, 久保美和, 原田研一, 福山愛保, 児玉三明, 日置英彰, 日本薬学会第127年会, **2007.3.27-30**, 富山.
 - ⑦ 新規トレースレスリンカーを用いたベンゾオキサゾール類のコンビナトリアル合成. 松下公人, 久保美和, 原田研一, 福山愛保, 児玉三明, 日置英彰, 第45回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, **2006.10.28-29**, 広島.
 - ⑧ 新規トレースレスリンカーを用いたベンゾオキサゾール類, ベンゾチアゾール類, ベンズイミダゾール類のコンビナトリアル合成. 松下公人, 久保美和, 原田研一, 福山愛保, 日置英彰, 第7回長井長義記念シンポジウム, **2006.9.6-7**, 徳島.
 - ⑨ Combinatorial synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles using a traceless aniline linker. Kimihito Matsushita, Miwa Kubo, Mitsuaki Kodama, Yoshiyasu Fukuyama, Hideaki Hioki, 25th IUPAC International Conference on Natural Product, **2006.7.23-28**, 2006.7.23-28, Kyoto.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日置 英彰 (HIOKI HIDEAKI)
徳島文理大学・薬学部・准教授
研究者番号: 00208737

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし