

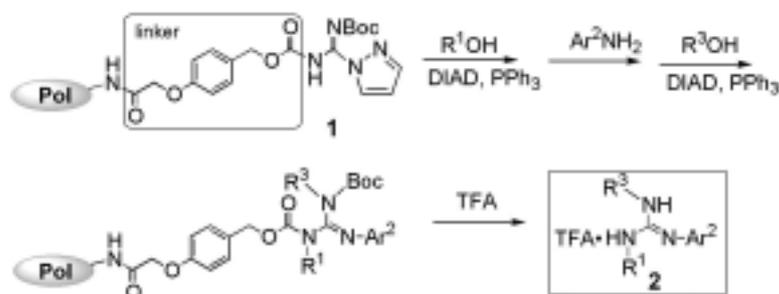
論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中西 英二

有機合成化学における近年の画期的な技術として知られているコンビナトリアルケミストリーにより、合成化学者が合成できる化合物数は飛躍的に増大した。一方、固相合成技術の進歩も目覚しく、従来のペプチドや核酸誘導体のみならず、様々な低分子有機化合物合成も単純な実験操作で行うことが可能になってきた。本論文は、この二つの技術を合わせて用いることにより、薬理活性が期待される有用な含窒素化合物の迅速な合成法の開発を行い、コンビナトリアルライブラリー（化合物群）の合成を行ったもので二章よりなる。

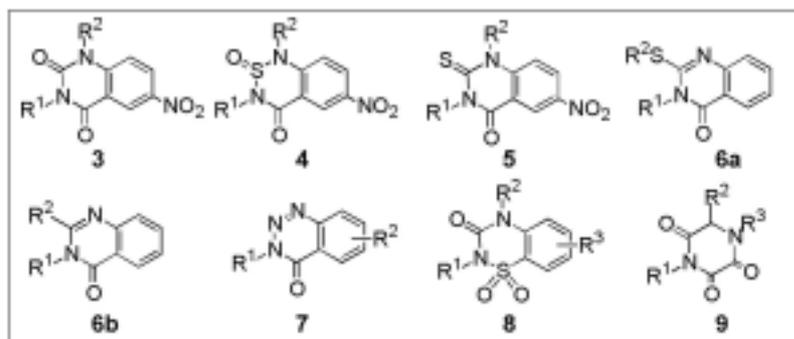
まず序論でコンビナトリアルケミストリーの現状と本論文の研究目的について概説した後、第一章ではグアニジン誘導体のライブラリー合成について述べている。ここではポリスチレン系ビーズを固相樹脂に用い、容易に固相から切り出せるようリンカー部位に工夫を加えることとした。リンカーを持つグアニジン部位を別途液相合成で調製して固相樹脂に縮合することにより、グアニジン誘導体用の新規固相樹脂 (**1**) を合成した。この樹脂はピラゾール環を脱離基として持つため、アミノ基で置換することにより、様々なグアニジン誘導体を合成することが可能である。種々のアミンによる置換反応条件を検討し最適化した結果、先ず一置換のグアニジン誘導体 (**2**, $R^1=R^3=H$) を得ることができた。更に、置換反応の前後に光延反応を計二回行うことにより、三置換グアニジン誘導体を得る合成ルートを見出すことができた。

この方法を用いて 880 個 ($10 \times 11 \times 8$) の *N*-アリアル-*N',N'*-ジアルキルグアニジン誘導体を持つコンビナトリアルライブラリーを合成した。



次に第二章では、キナゾリンジオンおよびその類縁体であるいくつかの複素環化合物に関して行った固相合成法について述べている。本章の検討では、固相にビーズタイプではなく一体型の Lantern タイプのものをを用い、反応をシリンジ中で行うことにより溶媒の出し入れや樹脂の洗浄を自動化できる様に工夫した。共通中間体としてアニリン誘導体を想

定し、簡便に数種の小複素環ライブラリー合成を行った。その結果、1,3-quinazolin-2,4-dione (3), 2,1,3-benzothiadiazin-4-one 2-oxide (4), 2-thioxoquinazolin-4-one (5), 1,3-quinazolin-4-one (6a,b), 1,2,3-benzotriazin-4-one (7), 1,2,4-benzothiadiazin-3-one 1,1-dioxide (8), 2,3,5-trioxopiperazine (9) の7種の複素環を



8通りの方法により構築することができた。

上記の8種類の誘導体では合計131個の化合物を合成した。得られた化合物は精製しなくても高純度であった。本章で合成した化合物数はそれほど多くはないが、(1) 既に一般的に高収率で進行するであろう反応条件を確立しており、(2) それぞれ2~3箇所の置換基可変の部位を持ち、(3) 使用するビルディングブロックが数多く市販されていることから、それぞれ多数の誘導体を素早く合成することができる。従って、有用な化合物が見出された場合には、迅速に誘導体展開を行い、更に有用な化合物を発見していくことが可能になった。

以上、本論文の研究により、創薬に有用な含窒素化合物を多種・多数合成することが可能になった。加えて得られた化合物の殆どは精製しなくても高純度であり、そのまま様々な生理活性を調べられるため迅速なスクリーニングならびにさらなる最適化を可能にしたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。