

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	11. 新合成手法
中項目	11-3. コンビケム
小項目	

概要（200字以内）	
<p>コンビナトリアルケミストリーでは、いかに迅速に多種類の化合物を合成するかについて研究展開されている。固相法によるスプリット&プール合成、液相法による平行合成により化合物を組み合わせて反応させるだけでなく、後処理を簡便化、精製操作を迅速化、さらに化合物の同定・分析を迅速化することで、合成全体の高速化を実現し、機能性分子の高速探索に利用されている。</p>	<p style="text-align: center;">コンビナトリアルケミストリー 化合物を組み合わせ 多種類を高速合成</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>固相法 スプリット&プール法</p> <p>カップリング反応</p> <p>骨格構築</p> <p>液相パラレル法</p> <p>固相担持試薬</p> <p>スカベンジャー</p> <p>Catch & Release</p> <p>ワンポット多成分連続反応</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%; background-color: #e0ffe0;"> <p>後処理操作の簡便化</p> <p>精製操作の迅速化</p> <p>分析操作の迅速化</p> </div> </div>
現状と最前線	
<p>コンビナトリアルケミストリーでは、組み合わせを利用し数多くの化合物を合成するための化学的手法を研究展開している。例えば、3種類の合成ブロック 20種類を組み合わせると $20 \times 20 \times 20 = 8000$ 個の化合物が合成可能となる。通常の溶液中で一挙に混合させたまま反応を行うと、完全にこれらの化合物が反応するかどうか、また得られる化合物は混合物のままであるため、どのようにして機能を評価するか、また混合物のなかから真の機能性化合物をどのようにして同定するかが問題となる。この問題を避けるために平行合成が用いられている。この場合は反応の数だけ反応容器を平行に設置し、同時に反応を行う。行う反応の数には限りがあるものの、100個程度であれば液相平行合成により、コンビナトリアル合成を行うことができる。次に問題となるのは精製操作である。用いた反応試薬と望む化合物との分離のための後処理・精製作業は反応した数に応じて多数必要となる。そして化合物の同定作業、最後に機能評価となる。これら一連の操作が円滑に進行して初めてコンビナトリアルケミストリーを達成できる。現在では平行合成装置、平行カラムクロマトグラフィ、UVあるいは質量分析をトリガーとする HPLC 自動分取精製装置、LC-MS あるいは LC-NMR によるハイスルプット分析が利用されており、多くの化合物を短時間に精製、分析することができる。したがっていかに迅速に化合物を合成するかが重要な課題である。</p> <p>固相合成法はその解決策の一つであり、すでにペプチドの固相合成法は自動合成機が市販</p>	

されるまでに確立された手法である。固相合成法ではスプリット&ミックス法により、上記に述べたように化合物の組み合わせの数だけ合成でき、かつ固相上では化合物が混合されないで、それぞれの固相上には純粋な化合物を合成できる。固相上で何段階かの合成を繰り返し行った場合も、過剰に用いる試薬は固相の洗浄のみでよいことから、後処理操作を大いに簡便化できるため、迅速合成としても有効である。ただし、固相上での反応は溶液中とは異なり、反応性が劣るため、汎用性のある反応が必要となる。特にアミド化、パラジウム触媒を用いるカップリング反応は広範囲の化合物について効率よく進行するため、コンビナトリアル合成に大いに用いられている。現在ではペプチド、核酸といった旧来の固相合成に加え、糖鎖、小分子化合物のライブラリー合成に活用されている。

一方、固相に試薬を担持させる手法も有効である。固相担持試薬、スカベンジャー、Catch & Release に分類される。固相担持試薬では触媒、酸化剤、還元剤など試薬を固相に担持しており、これを基質と混合して反応した後、固相試薬をろ過により除くだけで反応した化合物を得ることができる。スカベンジャーは、反応試薬と反応する固相担持試薬を反応終了後の反応容器にいれ、反応溶液から過剰の反応試薬を除去することができる。Catch & Release では反応容器から反応後の生成物のみを一旦固相担持試薬に反応させて取り出し(Catch)、洗浄後別の容器に切り出す(Release)。これらの操作を組み合わせることで反応の後処理を簡便化し、高速なパラレル合成が実現されている。

ワンポット多成分連結反応もコンビナトリアル合成に有効である。多段階の反応を連続的に行うことにより、反応の後処理を必要とせず、高速パラレル合成が行われている。Ugi 反応、グリコシル化反応が挙げられる。

反応開発にもコンビナトリアルケミストリーが活用されている。触媒のリガンドをコンビナトリアル合成し、迅速に解析することにより新規触媒開発を効率化している。その触媒を用いてコンビナトリアル合成を行うことにより、その反応の適用範囲を調べることができる。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - マイクロ波、マイクロリアクタ等を活用する高速合成
 - 複雑な化合物に適用できる高い汎用性をもつ合成反応の開発
 - 複雑な骨格化合物を単工程でブロック合成できる合成戦略の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 合成ブロックを迅速に供給するための自動合成法
 - 合成・精製・分析、一体型のフロー合成用チップの開発

キーワード

コンビナトリアルケミストリー、スプリット&プール法、固相合成、カップリング反応、自動合成支援装置

(執筆者： 土井 隆行)