

スルホニウム化合物の物性に基づく
構造活性相関解析による
抗アレルギー薬の開発研究

2014

多田 幸雄

目次

理論の部

第1章 緒言	1
第1節 研究の背景および目的	1
第2節 研究方針と分子設計	2
第2章 抗アレルギー薬開発のリード化合物の創製	5
第1節 <i>p</i> -トルエンスルホン酸、塩酸および過塩素酸塩のスルホニウム化合物の合成	5
第2節 スルホニウム化合物の対アニオンの決定	6
第3節 ジメチルスルホニウム化合物の IgM、IgG 抗体産生増強作用および急性毒性に基づく第1リード化合物 (3) の選定	8
第3章 スルホニウム化合物の物理化学的性質と生物活性との相関解析	12
第1節 スルホニウム化合物の H-D 交換反応速度と生物活性との相関解析	12
第2節 スルホニウム化合物のメチル基転移反応と HPFC 増強作用および急性毒性との相関解析	14
第3節 スルホニウム化合物の疎水性と HPFC 増強作用および急性毒性との相関解析	16
第4章 抗アレルギー薬開発における第1リード化合物 (3) の展開	19
第1節 第1リード化合物 (3) の構造展開による第2リード化合物 (23) の創製	19
第2節 第2リード化合物 (23) の構造展開	20
第3節 PCA 阻害活性と急性毒性の構造活性相関解析	21
第5章 第2リード化合物 (23) の構造最適化	24
第1節 第2リード化合物 (23) のベンゼン環への置換基導入による化合物の最適化	24
第2節 急性毒性とアセチルコリン様作用に関する構造活性相関解析	27
第3節 急性毒性を考慮した経口投与における PCA 阻害活性の向上	29
第4節 4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxydimethylsulfonium <i>p</i> -toluenesulfonate 類の合成	31
第6章 第2リード化合物 (23) のエーテル結合のアミド結合への変換と医薬品候補化合物の決定	33
第1節 第2リード化合物 (23)のエーテル結合からアミド結合への変換	33
第2節 第3リード化合物 (53k) の構造最適化	35
第3節 医薬品候補化合物の決定	38
第4節 2-Carbamoylethyldimethylsulfonium <i>p</i> -toluenesulfonate 誘導体の合成	38

第7章 抗アレルギー薬としてのスルホニウム化合物の望ましい疎水性-----	42
第1節 逆相薄層クロマトグラフ法によるスルホニウム化合物の分配係数の測定-----	42
第2節 スルホニウム化合物の $\log K_{TLC}$ の測定とその予測-----	43
第3節 第2リード化合物 (23) の $\log K_{TLC}$ 値-----	46
第4節 第2リード化合物 (23) の構造最適化化合物 (48) の $\log K_{TLC}$ 値-----	48
第5節 第3リード化合物 (53k) の構造最適化化合物 (54b) の $\log K_{TLC}$ 値-----	52
第8章 結論及び要約-----	55
謝辞-----	57

実験の部

化合物合成-----	58
薬理試験-----	58
第2章に関する実験-----	58
第3章に関する実験-----	61
第4章に関する実験-----	63
第5章に関する実験-----	66
第6章に関する実験-----	71
第7章に関する実験-----	79
引用文献-----	80
主論文の基礎となる公表論文-----	81

第1章

緒言

第1節 研究の背景及び目的

免疫反応は体内に侵入するバクテリアやウイルスなどの外来の異物（抗原）から生体を防御する機構であり、これを担う抗体は免疫グロブリン（immunoglobulin = Ig）と呼ばれ、IgG、IgM、IgA、IgD、IgE の5種類がある。アレルギーとはこの免疫反応が特定の抗原に対して過剰に亢進していることをいう。免疫グロブリンの中で、即時型アレルギーとも呼ばれるI型アレルギー反応はIgEが関与するアレルギーである。IgEは、抗原を認識した抗原提示細胞により活性化されたTh2細胞が産生するIL-4、IL-5、IL-13等のサイトカインによる刺激で、B細胞が分化したIgE産生細胞より産生される。そして、肥満細胞のIgE受容体に結合したIgEと外来抗原との間に生じた抗原抗体反応により、肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエン、血小板活性因子(PAF)、プロスタグランジン、トロンボキサン等のケミカルメディエーターが放出されることにより、血管透過性の亢進や平滑筋収縮等のアレルギー反応が惹起される(Chart 1)。その代表的な疾患としては、気管支喘息、アレルギー性皮鼻炎（花粉症を含む）、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎等がある。

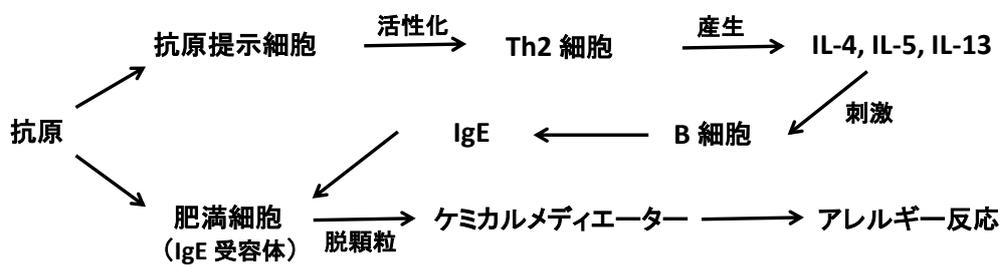


Chart 1. I型アレルギー反応

1998年、厚生省・免疫研究班から発表された「喘息予防・管理ガイドライン」により、抗アレルギー薬は、(1) メディエーター遊離抑制薬、(2) ヒスタミン H1拮抗薬、(3) トロンボキサン阻害薬、(4) ロイコトリエン拮抗薬、と (5) Th2 サイトカイン阻害薬の5種類に分類された。

本研究が完成する以前の代表的な抗アレルギー薬としては、メディエーターの遊離抑制および拮抗薬として、クロモグリク酸（インタール）やトラニラスト（リザベン）、ヒスタミン H1拮抗薬として、フマル酸ケトチフェン（ザジデン）、塩酸アゼラスチン（アゼプチン）、トロンボキサン阻害薬として、トロンボキサン A2 合成酵素阻害剤の塩酸オザグレル（ベガ）、トロンボキサン A2 拮抗剤のセラトロダスト（ブロニカ）、ロイコトリエン拮抗薬として、プラニルカスト（オノン）等があった(Chart 2)。

しかし、メディエーター遊離抑制薬であるクロモグリク酸以外の抗アレルギー薬は全てアレルギー反応が起った後、遊離される各種ケミカルメディエーターに対処するものである。I型アレルギー反応は抗原とIgEにより惹起されるので、このIgEの作用を特異的に阻害するが、生体

防御機能の担い手である IgM および IgG の作用を抑制しない薬が開発できれば、アレルギー疾患の根本的な治療に繋がると考え、これまでとはメカニズムの異なる新しい抗アレルギー薬の開発を目的として研究を開始した。

そして、化合物の疎水性や電子的性質など、種々の物理化学的性質に基づいた詳細な構造活性相関解析を実施することにより見出した Suplatast tosilate (2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy) phenylcarbonyl]ethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate) は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎を適応症とする抗アレルギー薬として、1995年に承認され、「喘息予防・管理ガイドライン」により Th2 サイトカイン阻害薬に分類されている。¹ これまでに、国内では約 30 の抗アレルギー薬が開発されているが、現在もアレルギー性疾患の根治療法に関わる Th2 サイトカイン阻害薬に分類されているものは Suplatast tosilate のみである。

そこで、本研究では、Suplatast tosilate の開発の過程で得られた種々の化合物に関する構造活性相関解析を行い、医薬品候補化合物の構造最適化に関する理論化学的研究を目指した。

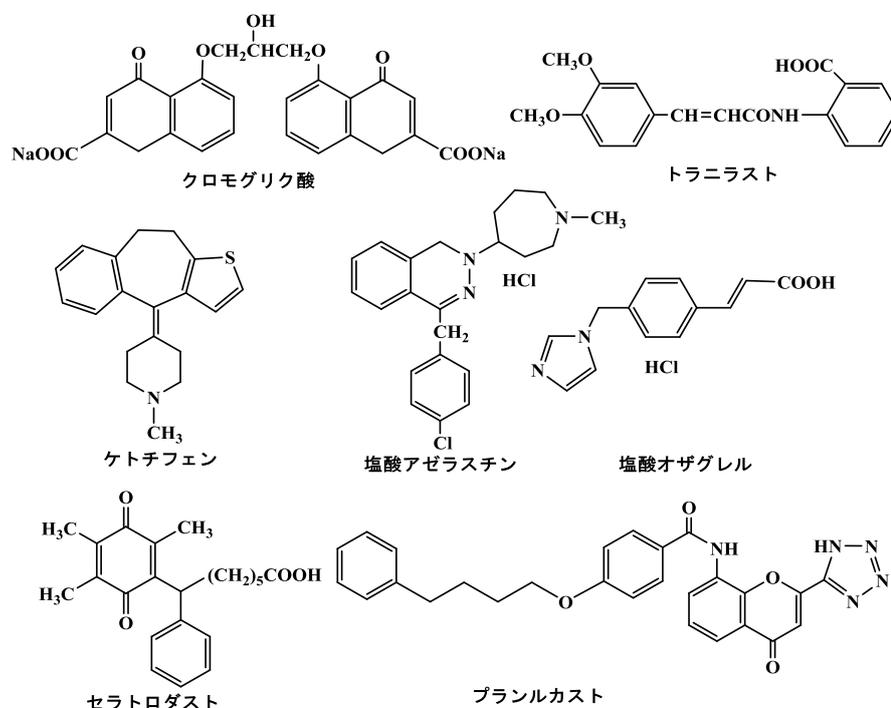


Chart 2. 代表的な抗アレルギー薬

第2節 研究方針と分子設計

研究を開始するに当たってメチル基転移反応がアレルギー反応において重要ではないかという考えに基づいてその具体的な化合物を検討した。当時、メチル基転移反応はアレルギー反応における肥満細胞の膜の流動化や好塩基球の細胞膜におけるメチル基転移反応に関連していることが報告されていた。²⁻⁴ 一方、生体内のメチル基転移反応における唯一のメチル基供与体である S-adenosylmethionine はスルホニウム化合物であり、methylmethionine sulfonium chloride (S-methylmethionine) は、モルモットにおいて抗体産生を増強させることが報告されていた。⁵⁻⁶ そこで、S-methylmethionine をシード化合物とし、研究対象の化合物としてスルホニウム化合

物を選び、その物理化学的性質に基づいた構造活性相関解析を用いて、IgE を特異的に阻害する抗アレルギー薬を目指した開発研究を行った。

まず初めに、シード化合物である S-methylmethionine の構造を参考に、R 置換基の構造展開を行い得られたスルホニウム化合物の、IgM および IgG 抗体を産生している細胞を溶血プラーク細胞として計数する hemolytic plaque forming cell (HPFC) 産生への影響を検討した。その結果、強い HPFC 産生増強作用を示す 2-hydroxyethyl 誘導体を第 1 リード化合物として選別した。ここで、良好な経口吸収性を期待してスルホニウム化合物の対アニオンとして、クロルアニオンよりイオン対会合性が高く、液膜を用いた輸送速度が大きい *p*-トルエンスルホナートアニオン (TsO⁻) を選択した。次いで、第 1 リード化合物の水酸基に種々のアルキル置換基を導入し、I 型アレルギー反応のモデルであるラット 48-hr homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応阻害作用を指標として、さらなる構造展開を行った。その結果、2-phenoxyethyl 誘導体に於いて、強い活性が認められたことから、これを第 2 のリード化合物として、フェニル基の置換基 R' の効果に関する構造活性相関解析を実施した。この際、phenoxyethyl 誘導体にアセチルコリン様の作用が見られたことから、リード化合物を見直すこととし、エーテル結合をアミド結合に変えた誘導体における、ベンゼン環のパラ位置換基 R'' の効果について検討を行った。その結果、新たに、*p*-(2,3-dihydroxypropoxy)phenylamide 誘導体を第 3 リード化合物として選別した。得られた第 3 リード化合物の glycerylether 基の置換基 R₁ 及び R₂ の構造活性相関を検討した (Chart 3)。

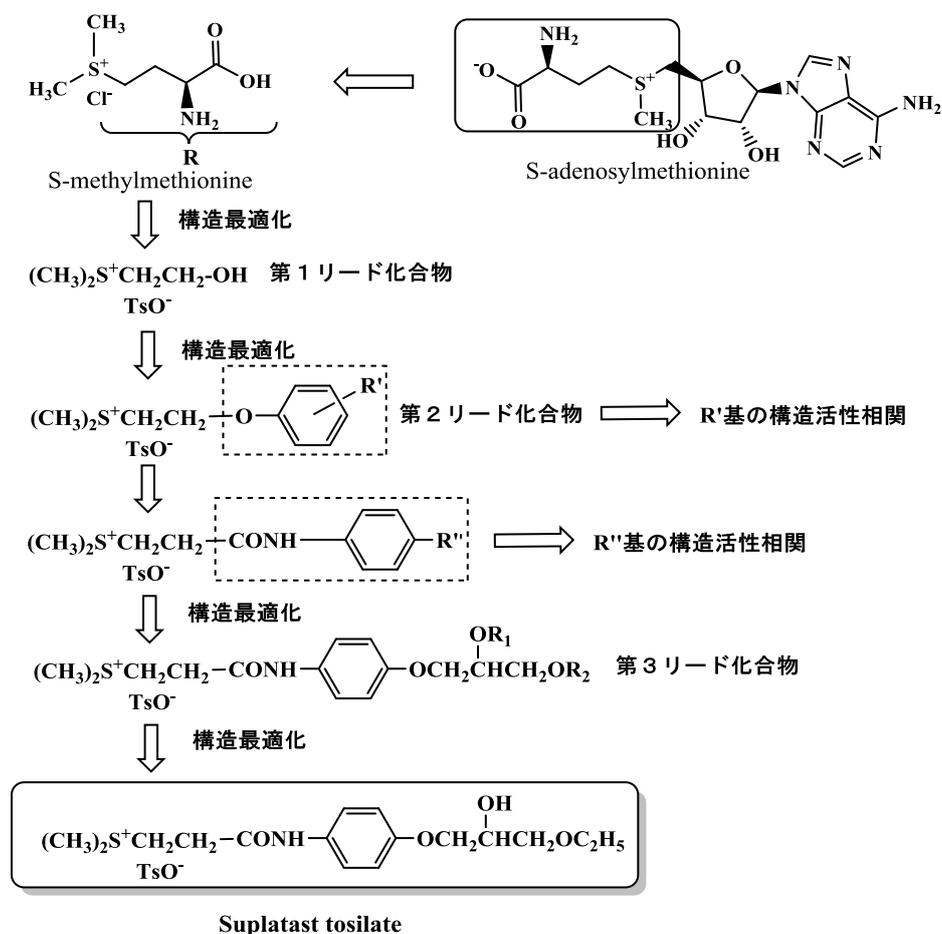


Chart 3. シード化合物から抗アレルギー薬 Suplatast tosilate に至る構造展開

本研究では、以上の構造展開の方針に基づいて合成した、様々なスルホニウム化合物誘導体について、構造活性相関解析を展開し、Th2 サイトカイン阻害作用に基づく、新規抗アレルギー薬の開発における理論化学的考察を行う。

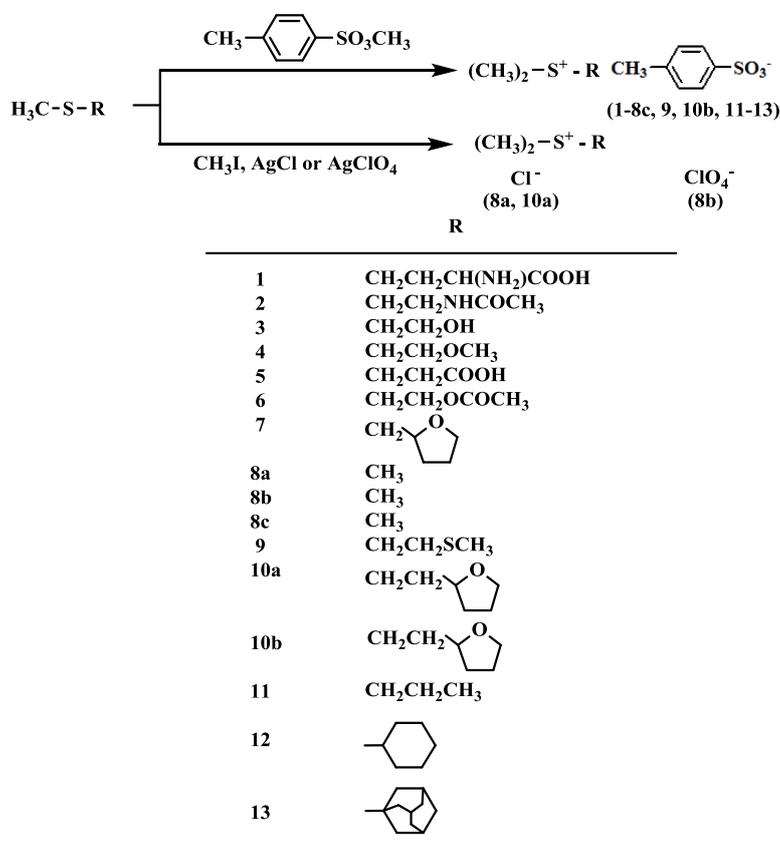
第2章

抗アレルギー薬開発のリード化合物の創製

はじめに、イオン対会合定数 (K) および、1,2-ジクロロエタンの液膜を用いた輸送速度 (k) の測定結果に基づいて、スルホニウム化合物の対イオンの検討を行った。次いで、*S*-methylmethionine をシード化合物として、数種のジメチルスルホニウム化合物の急性毒性 (LD_{50}) と IgM および IgG の抗体産生 (HPFC) 増強作用を検討した。さらに、疎水性置換基定数 π の計算値 π_{calcd} を化合物の疎水性の指標として、構造活性相関解析を行った。

第1節 *p*-トルエンスルホン酸、塩酸および過塩素酸塩のスルホニウム化合物の合成

Scheme 1 に示す通り、トシル酸ジメチルスルホニウム化合物は、対応するメチルスルフィド化合物を methyl *p*-toluenesulfonate によりメチル化することにより合成した。⁷ また、dimethyl-2-(2-tetrahydrofuryl)ethylsulfonium chloride (**10a**) は methyl-2-(2-tetrahydrofuryl)ethylsulfide に methyl iodide を反応させ、silverchloride を用いる塩交換により合成した。⁸ 同様の方法で trimethylsulfonium chloride (**8a**) を合成した。また、trimethylsulfonium perchlorate (**8b**) は methyl iodide と silver perchlorate を用いて合成した。^{9,10}



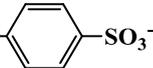
Scheme 1. ジメチルスルホニウム化合物の合成

第2節 スルホニウム化合物の対アニオンの決定

抗アレルギー作用を有するスルホニウム化合物の開発研究において、まず始めにスルホニウム化合物の対アニオンを決定した。スルホニウム化合物は有機塩の一種であり、無機塩と異なって有機溶媒にも溶解するが、水に極めて溶け易い性質を持っている。このようなスルホニウム化合物が経口投与された際に、消化管から吸収され易い対アニオンを見出すために、水相と有機相の分配に関連するスルホニウム化合物の物理化学的性質を検討した。

Table 1. トリメチルスルホニウム化合物のイオン対限界コンダクタンス (Λ_{∞}) および会合定数 (K)

$$(\text{CH}_3)_3\text{S}^+ \text{X}^-$$

8a X = Cl⁻, **8b** X = ClO₄⁻, **8c** X = H₃C--SO₃⁻

compd	Λ_{∞} ^a	K ^b
8a	108.15	0.51
8b	104.71	0.74
8c	71.48	0.88

^a Λ_{∞} : limiting conductance ($10^4 \text{S m}^2 \text{mol}^{-1}$).

^bK: association constant.

4級アンモニウム化合物では形成したイオン対が適度の脂溶性を持つことで消化管吸収が促進されることが知られている。そこで、スルホニウム化合物として最も基本的なトリメチルスルホニウムの塩酸塩 (**8a**)、過塩素酸 (**8b**)、および *p*-トルエンスルホン酸塩 (**8c**) 水溶液の電気伝導度を測定し、イオン対会合定数 (K)¹¹ を求めた。その値 K の大きさは、塩酸塩 < 過塩素酸塩 < *p*-トルエンスルホン酸塩の順であった (Table 1)。

消化管吸収に関わる化合物の疎水性の指標として、一般的には flask shaking 法による *n*-オクタノール/水系の分配係数 (P) が用いられる。しかし、スルホニウム化合物の *n*-オクタノールに対する分配は非常に小さく、これを正確に測定することが困難であったので、分配係数に代わる指標として 1,2-ジクロロエタンの液膜を用いて輸送速度 (k) を測定した。¹²

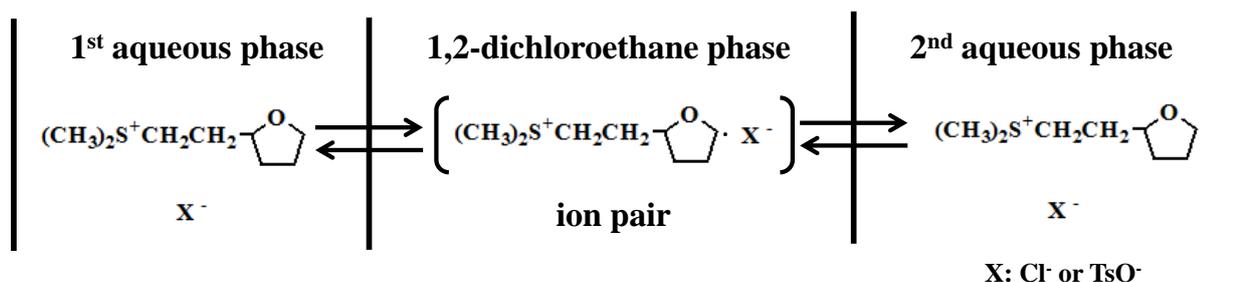
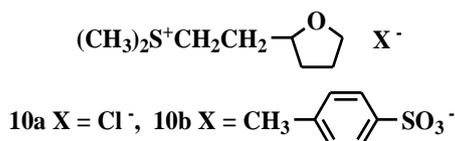


Chart 4. 1,2-ジクロロエタンの液膜を用いる輸送速度 (k) の測定

化合物として、比較的疎水性の高い tetrahydrofurylethyl 基を有する化合物 (**10a,b**) を用いた。Chart 4 に示した様に、スルホニウム化合物 (**10a**) もしくは (**10b**) の 50mM 溶液を第 1 水相とし、24 時間攪拌し、1,2-ジクロロエタンの液膜を介して第 2 水相へスルホニウム化合物が移行する輸送速度 (k) を測定した (Table 2)。

Table 2. スルホニウム化合物 (**10a,b**) のイオン対限界コンダクタンス (Λ_{∞}) と会合定数 (K) および輸送速度 (k)



compd	Λ_{∞} ^a	K ^b	k ^c (x 10 ⁻⁷ mol/hr.cm ²)
10a	95.08	0.58	0.003
10b	56.90	1.81	3.03

^a Λ_{∞} : limiting conductance (10⁴ S m² mol⁻¹).

^b K: association constant.

^c k: transport rate.

塩酸スルホニウム化合物 (**10a**) に比べて *p*-トルエンスルホン酸スルホニウム化合物 (**10b**) はイオン対会合定数 (K) で約 3 倍、輸送速度 (k) において約 1,000 倍の値を示した (Table 2)。また、化合物 (**10b**) と等量の NaCl を加えた時の輸送速度 k は 2.83 x 10⁻⁷ mol/hr·cm² であり、化合物 (**10b**) のみの場合と比べて殆ど変化しなかった。従って、スルホニウム化合物 (**10b**) は、トシラートアニオンを対アニオンとすることで、より好ましい消化管吸収が期待できると考えた。実際に絶食下、化合物 (**10b**) をラットに 100mg/kg および 400mg/kg 経口投与した結果、それぞれの投与量において、経口薬として十分な、最高血中濃度 C_{max}:2.92μg/mL、9.69μg/mL および血中濃度-時間曲線下面積 AUC:16.01 μg·hr/mL、52.57 μg·hr/mL を示した (Table 3)。以上の結果より、医薬品としては塩酸塩が一般的であるが、本研究を進めるに当たってはスルホニウム化合物の対イオンとしてトシラートアニオン (TsO⁻) を選択した。

Table 3. ラットにおけるスルホニウム化合物 (**10b**) の C_{max} および AUC

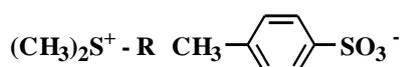
dose (mg/kg)	C _{max} (μg·mL)	AUC ₀₋₈ ^a (μg·hr/mL)
100	2.92	16.01
400	9.69	52.57

^a AUC₀₋₈: area under the concentration-time curve in 8 hrs after oral administration.

第3節 ジメチルスルホニウム化合物の IgM、IgG 抗体産生増強作用および急性毒性に基づく第1リード化合物 (3) の選定

はじめに、免疫活性作用を有するスルホニウム化合物を見出すために、数種類のスルホニウム化合物の IgM、IgG 抗体産生に及ぼす作用を検討した。方法としてヒツジ赤血球で免疫されたマウスにスルホニウム化合物を腹腔内投与し、IgM および IgG-hemolytic plaque forming cell (HPFC) 産生¹³への影響を調べた。化合物としては dimethylsulfonio 基を固定し、物性として置換基 R の疎水性を考慮してスルホニウム化合物を合成した。

Table 4. マウスにおける LD₅₀ (ip) および HPFC 産生増強作用



compd	R	$\pi_{\text{calcd}}^{\text{a}}$	LD ₅₀ (ip)(mmol/kg) ^b	HPFC (T/C) ^c		
				dose(mg/kg)	/spleen	/10 ⁶ cell
1		-3.33	>14.86	500	1.42	1.42
2		-1.26	4.46	160	1.23	1.27
3		-0.77	3.7	120	2.1	1.96
4		-0.37	1.1	120	1.21	1.23
5		-0.29	4.13	120	1.15	1.35
6		0.17	2.96	100	1.38	1.38
7		0.26	1.35	100	1.07	1.22
8		0.56	0.72	-	-	-
9		0.66	0.62	20	1.19	1.31
10b		0.79	1.32	100	1.07	1.01
11		1.55	1.2	40	1.09	1.14
12		2.63	0.78	30	1.18	0.93
13		3.26	0.43	20	1.06	0.84

^a π_{calcd} was calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

^b The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

^c HPFC (T/C): HPFC formation of treatment / HPFC formation of control at intraperitoneal administration.

一般的に化合物の疎水性の指標としては n-オクタノール/水系における分配係数 (*P*) の対数値 $\log P$ が用いられ、置換基の疎水性の指標としては、置換基導入による $\log P$ の増減分を表す疎水性置換基定数 π が用いられる。しかし、水溶性の極めて高いスルホニウム化合物の分配係数 (*P*) の実測は困難であったため、CLOGP (ver. 2.0.0)¹⁴による $\log P$ の計算による π_{calcd} 値を用い

た。

疎水性の低い置換基として 3-amino-3-carboxypropyl 基 ($\pi_{\text{calcd}} = -3.33$) を有する化合物 (1) から、疎水性の高い置換基として adamantyl 基 ($\pi_{\text{calcd}} = 3.26$) を持つ化合物 (13) を合成し、腹腔内投与によるマウス急性毒性 (LD_{50})¹⁵ および HPFC 産生増強作用を測定した。HPFC (T/C) は化合物投与と非投与時の HPFC 産生の比を示す (Table 4)。

毒性が低い抗アレルギー薬を開発することを目標としたので、HPFC 産生試験の投与量は急性毒性 $\text{LD}_{50}(\text{ip})$ の 1/10 程度を目安とした。置換基の疎水性が極めて低い化合物 (1)¹⁶ ($\pi_{\text{calcd}} = -3.33$) は、非常に低毒性 ($\text{LD}_{50} > 14.86 \text{mmol/kg} = 5000 \text{mg/kg}$) であり、疎水性の高い化合物 (13) は最も強い急性毒性 ($\text{LD}_{50} = 0.43 \text{mmol/kg}$) を示した。また、化合物 (5) が低毒性であったことから、スルホニウム化合物の置換基として carboxyl 基の導入は毒性軽減のひとつの手段となることが示唆された。

ここで、例外的に毒性の低い化合物 (1) を除いた残りの 12 化合物において、化合物の急性毒性 (LD_{50}) と置換基の疎水性 (π_{calcd}) との定量的構造活性相関解析を行い、式 (1) を得た。以後、相関を示す式において、 n は化合物数、 r は相関係数、 s は標準偏差、括弧内の数値は係数の 95% 信頼限界を示す。式 (1) は疎水性の高い置換基を導入するに従って、急性毒性が強くなること示しており、急性毒性の観点からはできるだけ疎水性の低い置換基の導入が望ましいことが示唆された (Figure 1)。

$$\log(1/\text{LD}_{50}) = 0.201 \pi_{\text{calcd}} - 0.275 \quad (1)$$
$$(\pm 0.115)$$
$$(n = 12, r = 0.774, s = 0.229)$$

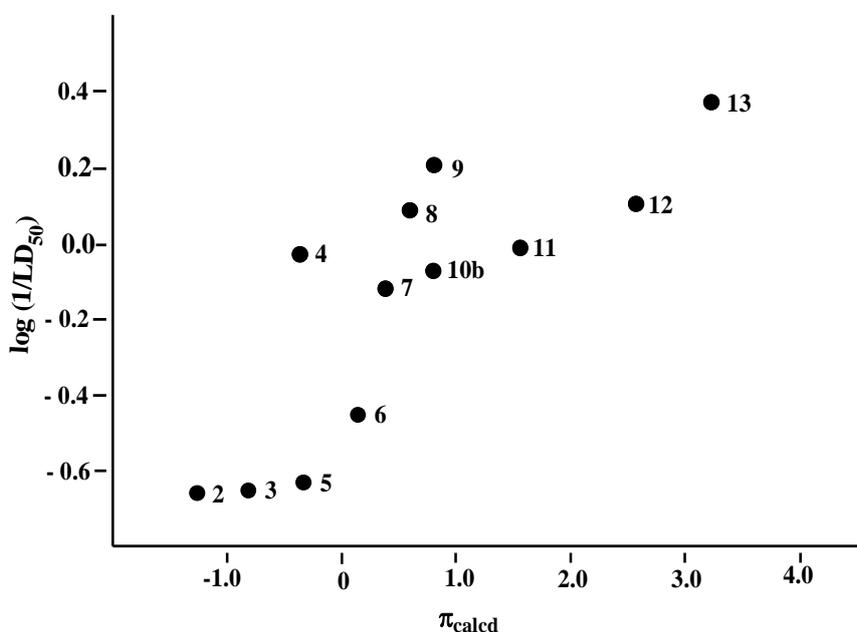


Figure 1. $\log(1/\text{LD}_{50})$ と π_{calcd} との相関図

一方、例外的に HPFC の産生増強作用が強かった化合物 (3) を除いた化合物 (1, 2, 4-7, 9, 10b, 11-13) の 11 化合物に関して、脾臓あたり (/spleen) および 10^6 細胞あたり (/ 10^6 cells) における

HPFC の産生増強作用と化合物の置換基の疎水性 (π_{calcd}) との相関を検討し、式 (2)、(3) および Figure 2 を得た。式 (2) における脾臓あたり ($/\text{spleen}$) と疎水性 (π_{calcd}) の相関は π_{calcd} の係数が 95%信頼限界内になかったが、 10^6 細胞あたり ($/10^6\text{cells}$) の式 (3) は 95%信頼限界を満足している。一方、式 (4) の示す通り、化合物 (3) を含む 12 化合物において、脾臓あたりの HPFC 産生増強作用と 10^6 細胞あたりの HPFC 産生増強作用との間には有意な相関があり、これらのスルホニウム化合物による脾臓あたり ($/\text{spleen}$) および 10^6 細胞あたり ($/10^6\text{cells}$) の HPFC 産生増強作用は、本質的には同じものであると考えた。

$$\log(/\text{spleen}) = -0.016 \pi_{\text{calcd}} - 0.078 \quad (2)$$

$$(\pm 0.115)$$

$$(n = 11, r = 0.679, s = 0.033)$$

$$\log(/10^6\text{cells}) = -0.034 \pi_{\text{calcd}} - 0.083 \quad (3)$$

$$(\pm 0.017)$$

$$(n = 11, r = 0.827, s = 0.044)$$

$$\log(/\text{spleen}) = -0.715 \log(/10^6\text{cells}) - 0.030 \quad (4)$$

$$(\pm 0.348)$$

$$(n = 12, r = 0.822, s = 0.050)$$

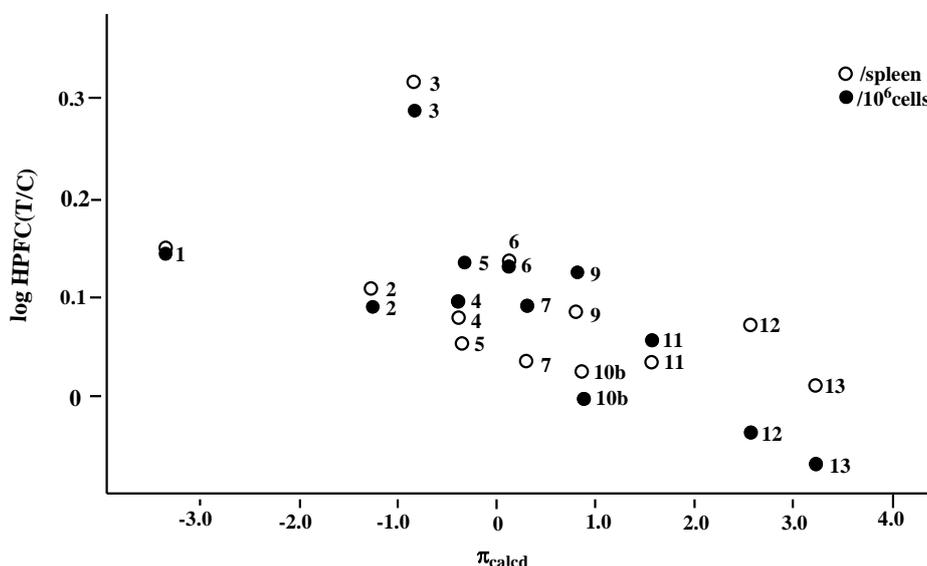


Figure 2. $\log \text{HPFC}(T/C)$ の π_{calcd} との相関図

相関式 (3) により、HPFC 産生増強作用には疎水性のより低い置換基が望ましいことが示された。ここで、直線回帰式 (3) より得られる化合物 (1) の 10^6 細胞あたりの HPFC 産生増強作用： $\text{HPFC}(T/C)$ の予測値は 1.57 となるが、実測値は 1.42 と少し低かった。そこで、 π_{calcd} の 2 乗項を導入し、式 (5) を得た。この上に凸の 2 次式 (5) より、HPFC 産生増強作用に最適な疎水性置換基定数値 (π_{calcd}) は -2.75 、その時の 10^6 細胞あたりの $\text{HPFC}(T/C)$ は 1.40 と算出される。

従って、化合物 (1) が疎水性の観点からは最も望ましい化合物に近く、このタイプのスルホニウム化合物では、これ以上疎水性の低い化合物の検討する必要ないと判断した。

$$\log(10^6\text{cells}) = - 0.006 \pi_{\text{calcd}}^2 - 0.033 \pi_{\text{calcd}} + 0.101 \quad (5)$$

(±0.006) (±0.006)

(n = 11, r = 0.900, s = 0.046)

ところで、化合物 (3) のメチルエステル誘導体である化合物 (6) は弱い HPFC 産生増強作用しか示さなかったため、hydroxyl 基は HPFC 産生増強作用および毒性軽減の観点から重要な置換基であると考えられる。Figure 2 で示した様に、化合物 (1, 2, 4-7, 9, 10b, 11-13) では置換基の疎水性 (π_{calcd}) と HPFC 産生増強作用の間に負の相関があった (式 2, 3)。しかし、これらの化合物と異なって hydroxyl 基を有する化合物 (3) はその疎水性からすると例外的に HPFC 産生増強作用が強かった。そこで、この急性毒性も低い化合物 (3) を抗アレルギー薬開発の第 1 リード化合物に選定した。

第3章

スルホニウム化合物の物理化学的性質と生物活性との相関解析

スルホニウム化合物のメチル基の反応性と抗体産生および急性毒性との相関を解析するために、スルホニウム化合物の H-D 交換反応速度 ($k_{\text{obsd/HD}}$) およびメチル基転移反応速度 ($k_{\text{obsd/trans}}$) を測定した。また、アリアルスルホニウム化合物の急性毒性が強いことから、以後の研究において、トリアルキルスルホニウム化合物で化合物展開を図ることにした。

第1節 スルホニウム化合物の H-D 交換反応速度と生物活性との相関解析

スルホニウム化合物の化学的な特徴の一つに、sulfonio 基に隣接するアルキル基水素原子のアルカリによる水素-重水素 (H-D) 交換反応がある。ヨウ化トリメチルスルホニウムは 62°C の重水酸化ナトリウム水溶液中で 3 時間以内に 98% が H-D 交換するのに対して、ヨウ化テトラメチルアンモニウムでは 15 日間でもわずか 1% しか H-D 交換しないことが報告されている。^{17,18} このスルホニウム化合物の速い H-D 交換反応は、Chart 4 に示すように中間に生成するカルバニオンがイリド-イレンのような原子価殻拡大により安定化する事で非常に速く進むと考えられている。

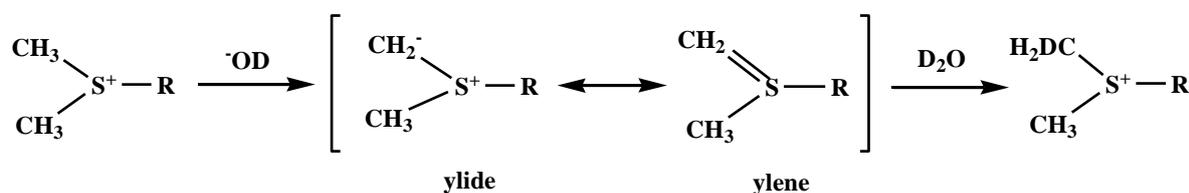


Chart 4. Ylide – ylene 共鳴

そこで、スルホニウム化合物の物性と生物活性との関連性を調べる目的で、この H-D 交換速度 ($k_{\text{obsd/HD}}$) を NMR 測定により求めた¹⁹ (Table 5)。その結果、硫黄原子に不飽和炭素原子が結合しているスルホニウム化合物 (14 - 20) の H-D 交換速度は、飽和炭素原子が結合しているスルホニウム化合物 (3 - 5, 9, 11, 12) に比べて 10 倍以上大きいことが分かった。

Table 5. スルホニウム化合物の物性と生物活性

No		$k_{\text{obsd/HD}}^{\text{a}}$	$k_{\text{obsd/trans}}^{\text{b}}$	$\Sigma\pi_{\text{i calcd}}^{\text{c}}$	LD ₅₀ (ip) ^d	HPFC (T/C) ^e		
					(mmol/kg)	dose (mg/kg)	/spleen	/10 ⁶ cell
3		$2.51 \pm 0.30 \times 10^{-3}$	$4.36 \pm 0.21 \times 10^{-4}$	0.43	1305	120	2.1	1.96
4		$7.43 \pm 0.71 \times 10^{-3}$	$6.39 \pm 0.85 \times 10^{-4}$	0.83	323.9	120	1.21	1.23
5		$5.76 \pm 0.76 \times 10^{-3}$	$3.41 \pm 0.61 \times 10^{-4}$	0.91	1271	30	1.17	1.41
9		$3.98 \pm 0.71 \times 10^{-3}$	$1.51 \pm 0.12 \times 10^{-3}$	1.86	190.4	20	1.19	1.31
11		$1.32 \pm 0.17 \times 10^{-2}$	$2.54 \pm 0.81 \times 10^{-4}$	2.75	331.7	40	1.09	1.14
12		$2.97 \pm 0.19 \times 10^{-3}$	$5.42 \pm 0.43 \times 10^{-4}$	3.83	248.6	30	1.18	0.93
14		$9.99 \pm 1.3 \times 10^{-2}$	$1.80 \pm 0.27 \times 10^{-1}$	3.08	128.8	2.5	1.22	1.59
15		$6.72 \pm 0.88 \times 10^{-2}$	$1.82 \pm 0.33 \times 10^{-1}$	3.02	126.3	2.5	1.01	1.16
16		$1.23 \pm 0.15 \times 10^{-1}$	$7.57 \pm 1.2 \times 10^{-1}$	2.54	111.7	2.5	1.34	1.61
17		$4.08 \pm 0.54 \times 10^{-2}$	$1.23 \pm 0.22 \times 10^{-1}$	1.18	996.3	25	0.95	1.08
18		$8.28 \pm 1.1 \times 10^{-2}$	$1.92 \pm 0.29 \times 10^{-1}$	2.84	185.1	5	0.93	0.85
19		$6.64 \pm 0.90 \times 10^{-2}$	$1.08 \pm 0.19 \times 10^{-1}$	1.88	346.6	40	1.37	1.12
20		$7.12 \pm 0.99 \times 10^{-2}$	$3.36 \pm 0.57 \times 10^{-2}$	2.19	1153	30	1.45	1.12

^a $k_{\text{obsd/HD}}$: The rate constant of the H-D exchange reaction.

^b $k_{\text{obsd/trans}}$: The rate constant of the methyl transfer reaction.

^c $\Sigma\pi_{\text{i calcd}}$: The summation of π_{calcd} calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

^d The value of LD₅₀ (ip) was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

^e HPFC (T/C): HPFC formation of treatment / HPFC formation of control at intraperitoneal administration.

しかし、これらのスルホニウム化合物 (3-5, 9, 11, 12, 14-20) の H-D 交換速度と HPFC 産生増強作用との間には何の相関も見られなかった。一方、H-D 交換速度に対してマウス腹腔内投与による急性毒性 (LD₅₀) をプロットすると (Figure 3)、置換基として hydroxyl 基または carboxyl 基を有する 5 化合物 (3, 5, 17, 19, 20) (●) は、他のスルホニウム化合物 (○) に比べて急性毒性が低くなっていた。そこで、これらの 5 化合物 (3, 5, 17, 19, 20) に対しては擬変数 I = 1.0 を与え、その他の化合物 (4, 9, 11, 12, 14 - 16, 18) には I = 0 を与えて H-D 交換速度と急性毒性との相関を解析すると、式 (6) が得られた。この様に数値で表せない定性的、属性的な変数として擬変数 (I) を用いた式 (6) より、hydroxyl 基または carboxyl 基を有する化合物も含めて H-D 交換反応の速いスルホニウム化合物ほど急性毒性が強くなる傾向にあることが分かった。

$$\log (1/\text{LD}_{50}) = 0.252 \log k_{\text{obsd}/\text{HD}} - 0.651 I + 0.633 \quad (6)$$

$$(\pm 0.013) \quad (\pm 0.212)$$

$$(n = 13, r = 0.924, s = 0.169)$$

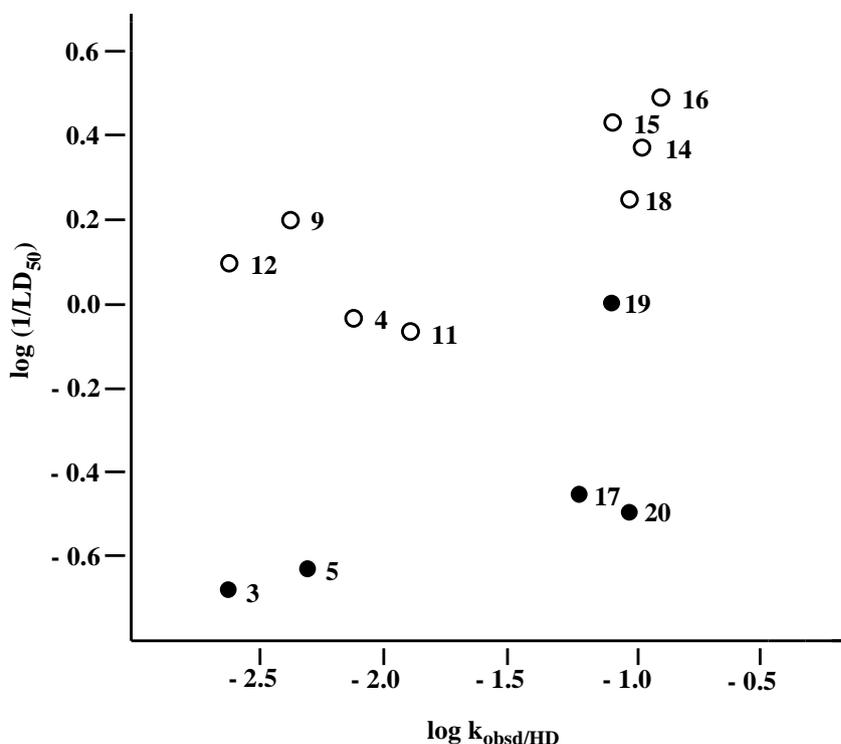


Figure 3. log(1/LD₅₀)と log k_{obsd}/HD の相関図

第2節 スルホニウム化合物のメチル基転移反応と HPFC 増強作用および急性毒性との相関解析

スルホニウム化合物である S-adenosylmethionine は、硫黄原子が正に荷電しているため求核攻撃を受けやすく、生体内において核酸、タンパク、糖など幅広くメチル化に関与していることが知られている。²⁰ また、IgE レセプターのブリッジングにリン脂質のメチル化が関与してい

るなどアレルギー反応にメチル基転移反応に関わる例が報告されている。²⁻⁴ そこで、Table 5 に示したスルホニウム化合物に関して、メチル基の転移反応速度 ($k_{\text{obsd/trans}}$) を測定し、HPFC 産生増強作用および急性毒性との相関を検討した。メチル基転移反応速度 ($k_{\text{obsd/trans}}$) は 4-メルカプトピリジンのナトリウム塩のエタノール溶液 (25°C) にスルホニウム化合物を加え、生成する 4-メチルチオピリジンを定量することで求めた (Chart 5) (Table 5)。

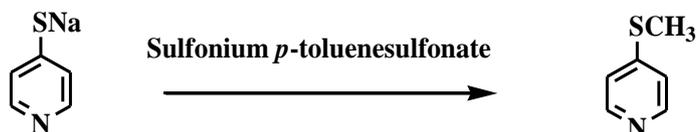


Chart 5. スルホニウム化合物によるメチル基の転移反応

硫黄原子に不飽和炭素原子が結合しているスルホニウム化合物 (14 - 20) のメチル基の転移反応速度は、不飽和炭素原子が結合していないスルホニウム化合物 (3 - 5, 9, 11, 12) に比べて約 30 倍大きかった。このメチル基の転移反応速度も H-D 交換反応速度と同様に、HPFC 産生増強作用との間には相関は見られなかった。

一方、置換基として hydroxyl 基または carboxyl 基を有しない 8 化合物 (4, 9, 11, 12, 14 - 16, 18) においてメチル基転移反応速度と急性毒性の間に式 (7) で示される良好な正の相関が見られた。また、式 (6) と同様に擬変数 I を用いると、hydroxyl 基または carboxyl 基を有する化合物 (3, 5, 17, 19, 20) も含めた 13 化合物に関して式 (8) が得られ、メチル基転移反応が速いほど急性毒性が強くなることが分った。メチル基転移反応速度と H-D 交換反応速度との間には式 (9) が示すように高い相関があり、この二つの反応速度はどちらもスルホニウム結合の高エネルギー結合としての性質を反映していると考えられる。従って、出来るだけ毒性の低い化合物を得るためには、メチル基の反応性が低い化合物、具体的にはスルホニウム化合物の硫黄原子の全ての置換基がアルキル置換基であることが望ましいという結論を得た。

$$\log (1/\text{LD}_{50}) = 0.138 \log k_{\text{obsd/trans}} + 0.482 \quad (7)$$

$$(\pm 0.015)$$

$$(n = 8, r = 0.920, s = 0.091)$$

$$\log (1/\text{LD}_{50}) = 0.145 \log k_{\text{obsd/trans}} - 0.645 I + 0.482 \quad (8)$$

$$(\pm 0.016) \quad (\pm 0.134)$$

$$(n = 13, r = 0.956, s = 0.130)$$

$$\log k_{\text{obsd/trans}} = 1.891 k_{\text{obsd/H-D}} + 1.193 \quad (9)$$

$$(\pm 0.016)$$

$$(n = 13, r = 0.928, s = 0.250)$$

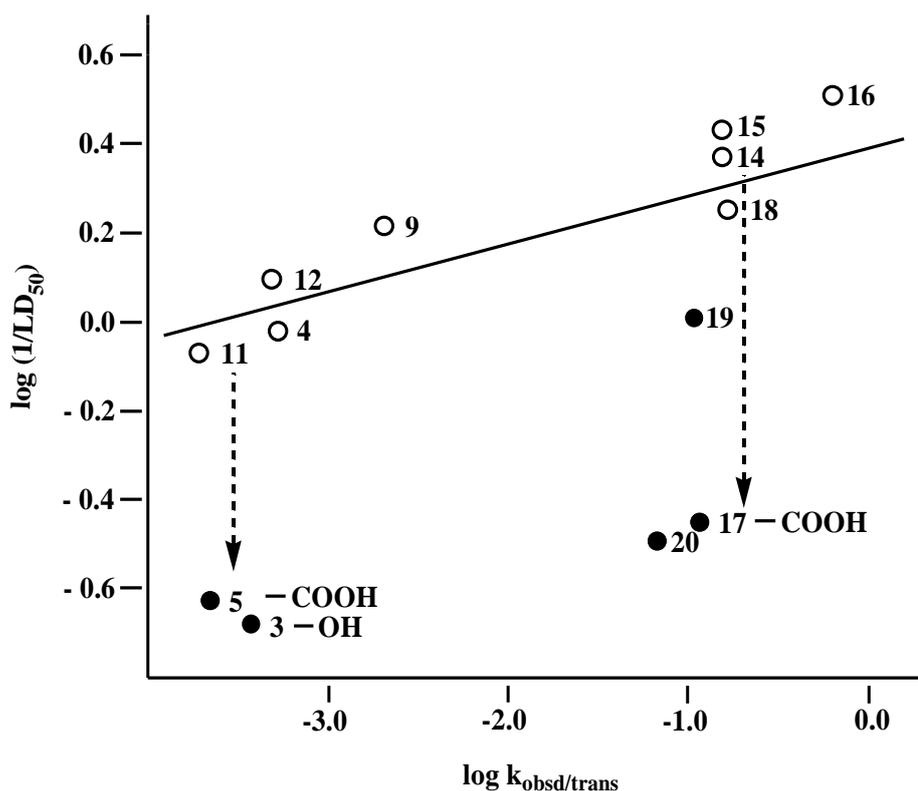


Figure 4. $\log(1/LD_{50})$ と $\log k_{obsd/trans}$ の相関図

Figure 4 において、化合物 (11) の propyl 基の末端が hydroxyl 基である化合物 (3) と carboxyl 基である化合物 (5)、および、化合物 (14) のベンゼン環に carboxyl 基を導入した化合物 (17) において、メチル基転移反応速度は殆ど変化しないが、急性毒性が大きく低下していることが分かった。Figure 4 の矢印が示すように、化合物 (11) と化合物 (3, 5)、および化合物 (14) と化合物 (17) の間には、H-D 交換反応速度においても同じ様な傾向が見られていることから (Figure 3)、hydroxyl 基や carboxyl 基は、sulfonio 基のカチオン性には影響することなく、急性毒性を低下させていることが分かった。

第3節 スルホニウム化合物の疎水性と HPFC 増強作用および急性毒性との相関解析

Table 5 に示したスルホニウム化合物 (3-5, 9, 11, 12, 14-20) の疎水性と生物活性との相関を調べるために、スルホニウム化合物の sulfonio 基の 3 つの置換基の疎水定数の和 ($\sum \pi_i$ calcd) を、CLOGP (ver. 2.0.0) を用いて計算した。トリアルキルスルホニウム化合物 (1-13) の場合 (Figure 2) と異なり、これらのアリールスルホニウム化合物 (14-20) を含むこれらの化合物では、疎水性と HPFC 産生増強作用の間に相関は見られなかった。

一方、急性毒性に関しては、式 (6)、(8) と同様に hydroxyl 基もしくは carboxyl 基を有する化合物 (3, 5, 17, 19, 20) に対しては擬変数 $I=1.0$ をその他の化合物 (4, 9, 11, 12, 14-16, 18) には $I=0$ を用いると、式 (10) が得られ、スルホニウム化合物の疎水性が高くなるほど急性毒性は強くなることが分かった (Figure 5)。

$$\log (1/LD_{50}) = 0.112 \Sigma\pi_{i \text{ calcd}} - 0.523 I + 0.482 \quad (10)$$

$(\pm 0.057) \quad (\pm 0.314)$
 $(n = 13, r = 0.863, s = 0.224)$

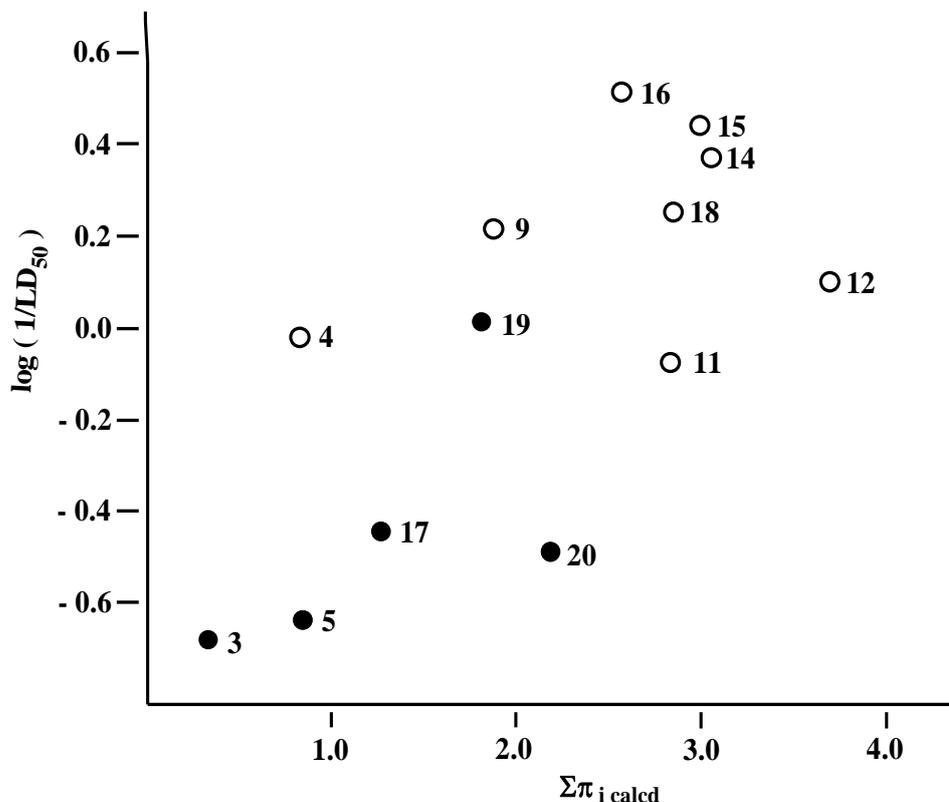


Figure 5. $\log(1/LD_{50})$ と $\Sigma\pi_{i \text{ calcd}}$ の相関図

一方、擬変数を用いずに、スルホニウム化合物の置換基疎水性の総和 ($\Sigma\pi_{i \text{ calcd}}$) とスルホニウムカチオンとしての反応性 ($k_{\text{obsd}/\text{HD}}$ 、 $k_{\text{obsd}/\text{trans}}$) をパラメータとして急性毒性を解析すると、式 (11) と式 (12) が得られた。両式とも各パラメータの係数が 95%の信頼区間になかった。しかし、Figure 6 に式 (12) による急性毒性の予測値 (横軸) と実測値 (縦軸) の相関図を示した様に、実体の明らかでない擬変数を用いなくても、スルホニウム化合物のカチオンとしての反応性と疎水性を用いれば、急性毒性を大まかに予測できることが分かった。

$$\log (1/LD_{50}) = 0.140 \log k_{\text{obsd}/\text{HD}} + 0.245 \Sigma\pi_{i \text{ calcd}} - 0.316 \quad (11)$$

$(\pm 0.243) \quad (\pm 0.275)$
 $(n = 13, r = 0.733, s = 0.303)$

$$\log (1/LD_{50}) = 0.099 \log k_{\text{obsd}/\text{trans}} + 0.234 \Sigma\pi_{i \text{ calcd}} - 0.333 \quad (12)$$

$(\pm 0.219) \quad (\pm 0.246)$
 $(n = 13, r = 0.956, s = 0.130)$

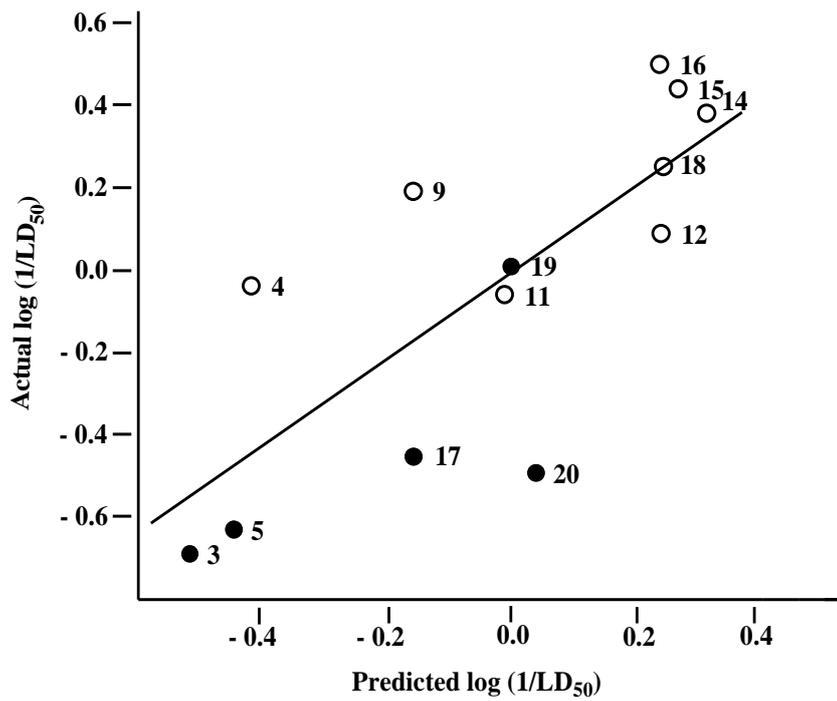


Figure 6. 式 (12) による急性毒性値 : $\log(1/LD_{50})$ の予測

第4章

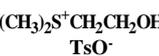
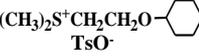
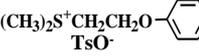
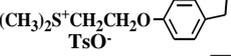
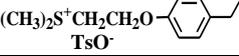
抗アレルギー薬開発における第1リード化合物 (3) の展開

第1リード化合物 (3) の hydroxyl 基を alkyloxy 基または aryloxy 基に変えたスルホニウム化合物の中で、dimethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (23) は腹腔内投与において I 型アレルギー反応のモデルである PCA 反応を強く阻害したので、これを第2リード化合物とした。しかし、phenoxyethyl 構造を有するスルホニウム化合物の急性毒性が、量子化学計算で求めた phenyl 環に隣接する原子 (酸素、および同じ位置の炭素、硫黄原子) の電子密度および HOMO のエネルギーと正の相関があることが分かった。従って、第2リード化合物 (23) の構造最適化の際には化合物の疎水性だけでなく電子的効果に起因する急性毒性も考慮する必要があることが分かった。

第1節 第1リード化合物 (3) の構造展開による第2リード化合物 (23) の創製

抗アレルギー薬開発のスクリーニング法としては、I 型アレルギー反応のモデルである IgE 抗体で誘発した 48 時間 homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA)²¹ を用いた。第1リード化合物として選定したスルホニウム化合物 (3) のラットへの腹腔内投与による PCA 反応阻害は 5.7% と非常に弱かったが、hydroxyl 基を methoxy 基に変えた化合物 (4) では 15.1% と 3 倍近い阻害活性を示した (Table 6)。

Table 6. 第1リード化合物 (3) の構造展開化合物および物性と生物活性

No	$\Sigma\pi_{1\text{ calcd}}^a$	HOMO (eV) ^b	O_{charge}^c	LD ₅₀ (ip) (mmol/kg) ^d	PCA inhibition (ip) (%) ^e
3 	0.43	-	-	4.69	5.7
4 	0.74	-14.49	-0.263	1.11	15.1
21 	2.21	-13.46	-0.243	1.27	19.7
22 	2.77	-13.19	-0.259	0.79	41.8
23 	2.99	-12.48	-0.217	0.52	72.7
24 	4.01	-11.81	-0.215	0.43	30.5
25 	4.56	-11.91	-0.213	0.31	23.3

^a $\Sigma\pi_{1\text{ calcd}}$: The summation of π_{calcd} calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

^b HOMO energy calculated by MOPAC6/PM3.

^c O_{charge} : The charge of oxygen atom calculated by MOPAC6/PM3.

^d The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

^e PCA inhibition (ip) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration.

Dose 20mg/kg in rat.

そこで alkyloxy 基として、cyclopentyloxy 基 (21)、cyclohexyloxy 基 (22) を、aryloxy 基として、phenoxy 基 (23)、indanyloxy 基 (24)、terahydronaphtyloxy 基 (25) を有するスルホニウム化合物を合成し、PCA 反応の阻害活性を測定した。これらの化合物の中で、phenoxyethyl 誘導体 (23) は PCA 反応阻害が 72.7%と、抗アレルギー薬であるトラニラストの PCA 反応阻害 45.1% (Table 8) より強い阻害活性を示した。従って、この化合物 (23) を第 2 リード化合物とした。

第 2 節 第 2 リード化合物 (23) の構造展開

第 2 リード化合物 (23) が強い抗アレルギー作用を現すための必要な部分構造を見極めるために、Chart 6 に示した構造展開を行った。

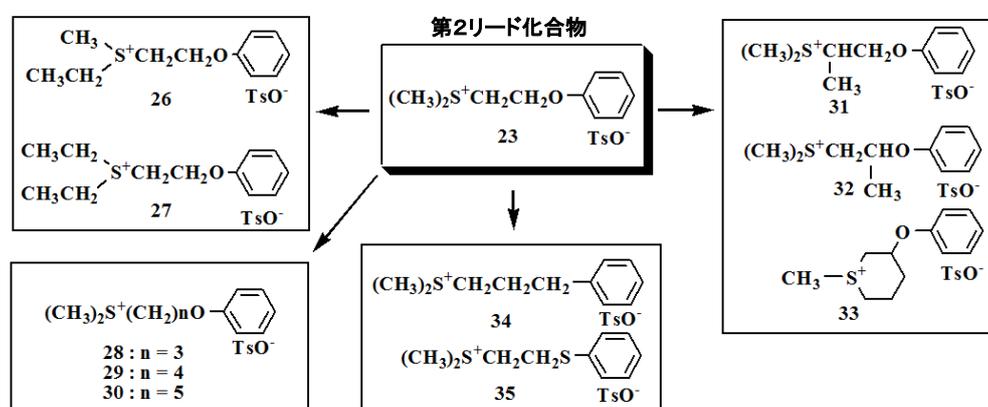


Chart 6. 第 2 リード化合物 (23) の構造展開

はじめに、化合物 (23) の dimethyl 基を methylethyl 基 (26)、diethyl 基 (27) に変換すると阻害活性は低下した。次に dimethylsulfonio 基と phenoxy 基との間のエチレン鎖の部分を変換した。最初に化合物 (23) のリンカー部分 ($n=2$) の長さを変えた化合物 (28) ($n=3$)、化合物 (29) ($n=4$)、化合物 (30) ($n=5$) では阻害活性は低下した。次に、エチレン部分に methyl 基を導入した化合物 (31) と化合物 (32) およびエチレン部分と sulfonio 基を架橋した化合物 (33) も PCA 阻害活性は低下した。また、化合物 (23) の phenoxy 基の酸素原子の必要性を確かめるために、酸素原子を炭素または硫黄原子に変えた化合物 (34)、および化合物 (35) を合成した。化合物 (34) では阻害活性は低下し、化合物 (35) では全く阻害活性は示さなかったことから、化合物 (23) のエーテル酸素原子は PCA 阻害活性に必要であると考えられた (Table 7)。

Table 7. 第2リード化合物 (23) の構造展開化合物の物性と生物活性

No	$\Sigma\pi_i$ calcd ^a	HOMO (eV) ^b	X_{charge} ^c	LD ₅₀ (ip)(mmol/kg) ^d	PCA (ip) inhibition(%) ^e	
26		3.44	-12.12	-0.213	-	29.5
27		3.89	-11.88	-0.203	-	18.7
28		3.52	-11.81	-0.232	0.53	30
29		4.05	-11.11	-0.196	0.25	-3.9
30		4.58	-10.94	-0.195	0.19	14.8
31		3.39	-12.11	-0.214	0.31	31.5
32		3.39	-12.14	-0.168	0.64	36.2
33		3.39	-11.99	-0.166	0.13	42
34		3.43	-11.98	-0.038	0.24	26.1
35		4.05	-12.41	0.076	0.25	-29.2

^a $\Sigma\pi_i$ calcd: The summation of π_{calcd} calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

^b HOMO energy calculated by MOPAC6/PM3.

^c X_{charge} : The charge of atom (X) adjacent to phenyl ring calculated by MOPAC6/PM3.

^d The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration

^e PCA inhibition(%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration in rat.

Dose (ip) 20mg/kg in rat.

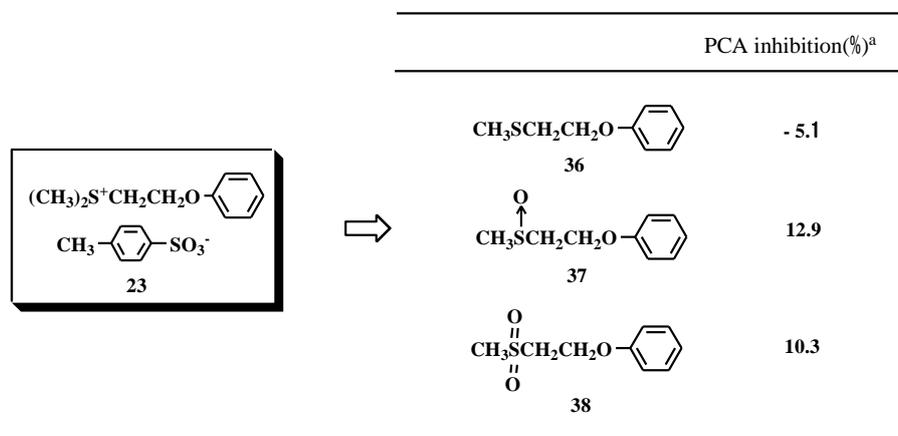


Chart 7. 化合物 (23) のスルフィド、スルホキサイド、スルホン化合物の PCA 阻害活性

さらに、PCA 反応阻害にはスルホニウム化合物であることの必要性を確認する目的で、phenoxyethyl 基を有するスルフィド化合物 (36)、スルホキシド化合物 (37)、スルホン化合物 (38) を合成した。スルフィド化合物 (36) は全く阻害活性が無く、スルホキシド化合物 (37)、スルホン化合物 (38) とともに弱い阻害活性しか示さなかったことから、PCA 阻害活性発現にはスルホニウム化合物であることが必要という結論を得た。

第3節 PCA 阻害活性と急性毒性の構造活性相関解析

Table 6 および Table 7 に示したスルホニウム化合物の PCA 阻害活性と物性との相関を解析するために、化合物の疎水性を検討した。疎水性のパラメータとして CLOGP(ver.2.0.0) による各置換基の疎水性置換基定数の計算値 (π_{calcd}) の総和 ($\Sigma\pi_{\text{i calcd}}$) を用い、PCA 反応の阻害値としてロジット変換した値 $\text{Logit(PCA)}: \log[\text{PCA inhibition\%} / (100 - \text{PCA inhibition\%})]$ を用いた。ロジット変換は、濃度変化に対してパーセントで表される活性データが示すシグモイド型の関係を直線型に換える方法の一つである。

PCA 阻害活性がなかった 2 化合物 (29, 35) を除く 15 化合物 (3, 4, 21-28, 30-34) に関して Logit(PCA) を $\Sigma\pi_{\text{i calcd}}$ に対してプロットすると Figure 7 および式 (13) が得られた。化合物 (23) は他の 14 化合物に比べて、特別 PCA 阻害活性が高いために、この化合物 (23) を含む式 (13) の相関係数 ($r = 0.778$) は良くないが、式としては有意であった。この式 (13) より PCA 阻害活性に対する疎水性の最適な $\Sigma\pi_{\text{i calcd}}$ 値は 2.88 と予測され、化合物(22): $\Sigma\pi_{\text{i calcd}} = 2.77$ と化合物 (23): $\Sigma\pi_{\text{i calcd}} = 2.99$ がこの値に近い疎水性を持っている。またこれらの 15 化合物 (3, 4, 21-25, 28-35) に関して、これまでと同様に疎水性の増加は急性毒性を強めることが式 (14) により示された。

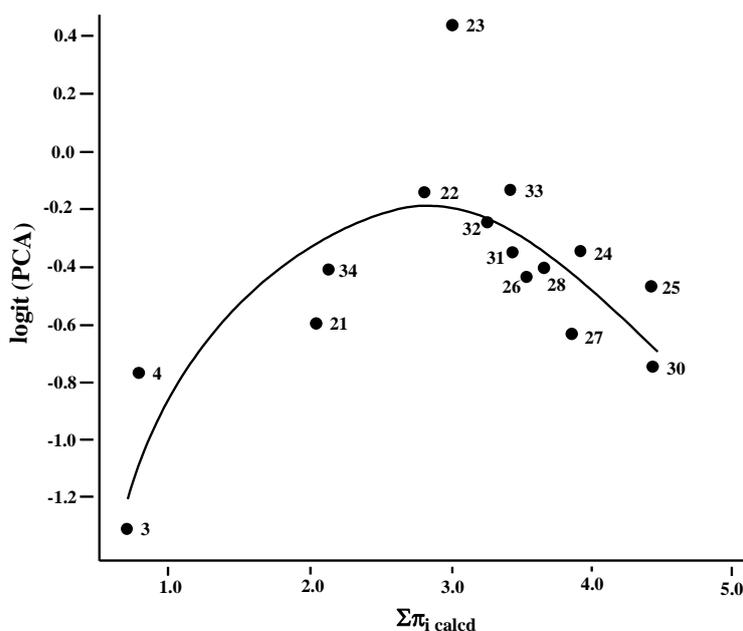


Figure 7. Plot of $\Sigma\pi_{\text{i calcd}}$ vs. Logit(PCA)

$$\begin{aligned} \text{Logit (PCA)} = & - 0.154 (\Sigma \pi_{i \text{ calcd}})^2 + 0.886 \Sigma \pi_{i \text{ calc}} - 1.494 \\ & (\pm 0.033) \quad (\pm 0.164) \\ & (n = 15, r = 0.778, s = 0.246) \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \log (1/\text{LD}_{50}) = & 0.254 \Sigma \pi_{i \text{ calcd}} - 0.456 \\ & (\pm 0.118) \\ & (n = 15, r = 0.789, s = 0.250) \end{aligned} \quad (14)$$

一方、化合物の疎水性以外に生物活性と相関のある物性を探るために、スルホニウム化合物の量子化学的性質を検討した。はじめに、スルホニウム化合物 (**23**) と同様な構造を有するフェノキシコリン (2-phenoxyethyltrimethylanmonium iodide: $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5 \cdot \text{I}$) のニコチン様作用との相関があると報告されている、phenoxy 基のベンゼン環オルト位の Super delocalizability (Sr)²² を MOPAC6/PM3²³ を用いて計算した。しかし、Sr 値と急性毒性および PCA 阻害活性との相関は見られなかった。さらに、同計算法を用いて phenoxy 基の酸素原子の電子密度、生成熱、HOMO、LUMO エネルギー、双極子モーメント等を求め、PCA 阻害活性および急性毒性との相関を検討した。その結果、PCA 阻害活性との相関は見られなかったが、極めて毒性の低かった化合物 (**3**) を除いた 14 化合物 (**4, 21-25, 28-35**) に関して、急性毒性と phenyl 環に隣接する酸素、炭素、および硫黄原子上の電子密度 (X_{charge}) および HOMO との間に式 (15) と式 (16) で示す相関が見られた。

$$\begin{aligned} \log (1/\text{LD}_{50}) = & 8.680 X_{\text{charge}} + 2.210 \\ & (\pm 4.500) \\ & (n = 14, r = 0.854, s = 0.220) \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \log (1/\text{LD}_{50}) = & 0.276 \text{ HOMO} + 3.778 \\ & (\pm 0.089) \\ & (n = 14, r = 0.881, s = 0.193) \end{aligned} \quad (16)$$

式 (15) は、ベンゼン環の隣の原子の負電荷の絶対値が小さいほど、式 (16) は HOMO のエネルギーが高いほど、急性毒性を強めることを示唆している。これらの結果から、PCA 反応阻害活性の強い化合物 (**23**) を第 2 リード化合物に選定したが、今後の化合物展開において、急性毒性に関しては疎水性だけでなく、電子的な影響も考慮する必要性があることを示唆している。

第5章

第2リード化合物 (23) の構造最適化

第2リード化合物 (23) のベンゼン環に Hammett σ と疎水性置換基定数 π を考慮して、基本的な置換基として、chloro 基、methyl 基、hydroxyl 基、methoxy 基、ethoxy 基、*tert*-butyl 基等を導入し、PCA 反応阻害には電子供与基が望ましく、電子求引性基は急性毒性が強くなることが分かった。また、カチオン部の分子体積 (MV) を大きくすることでアセチルコリン様作用を軽減できることが分かり、第2リード化合物 (23) の最適化化合物としてアセチルコリン様作用のない 2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (48) を見出した。

第1節 第2リード化合物 (23) のベンゼン環への置換基導入による化合物の最適化

第2リード化合物 (23) の構造最適化を目的として、Hammett σ と疎水性置換基定数 π を指標に、化合物 (23) のベンゼン環への置換基導入を図った (Table 8)。始めに、chloro 基 ($\sigma > 0$, $\pi > 0$) および methyl 基 ($\sigma < 0$, $\pi > 0$) をベンゼン環のパラ、メタ、オルト位に導入した。これらの化合物 (39a-c, 40a-c) は、リード化合物 (23) より PCA 阻害活性は低下した。しかし、パラおよびメタ位に methyl 基を有する化合物 (40a,b) はトラニラストより阻害活性は弱いものの、30%以上の阻害活性を示した。そこで、Hammett σ が負である電子供与性の置換基として hydroxyl 基、methoxy 基、ethoxy 基、*tert*-butyl 基をパラおよびメタ位に置換した化合物 (41a,b, 42a,b, 43a,b, 44a,b) を合成した。また、パラ位に $\sigma > 0$, $\pi < 0$ の置換基として carboxyl 基を有する化合物 (45) も合成した。阻害活性の全くなかった化合物 (44a,b) を除き、13 化合物 (39a-c, 40a-c, 41a,b, 42a,b, 43a,b, 45) に関して、Hammett σ と PCA 阻害活性をロジット変換した Logit(PCA) との間に式 (17) および Figure 8 で示した相関が見られ、Hammett σ 値と負の相関があることが分かった。以上、ベンゼン環に置換基を導入した化合物の PCA 阻害活性は全てリード化合物 (23) より低下したが、化合物 (23) に導入する置換基としては、電子供与性置換基 ($\sigma < 0$) が望ましいことが示唆された。一方、置換基の疎水性 π と PCA 阻害活性: Logit(PCA) との間には、有意な相関は見られなかった (Figure 9)。

$$\text{Logit (PCA)} = -0.997 \sigma - 0.628 \quad (17)$$

(± 0.033)

$$(n = 13, r = 0.716, s = 0.263)$$

Table 8. 置換フェノキシ誘導体の物性、PCA 阻害活性、アセチルコリン様作用、および急性毒性

No	σ^a	π^b	MV (\AA^3) ^c	PCA		LD ₅₀ (ip) (mmol/kg) ^f	
				inhibition (ip) (%) ^d	Ri.a. ^e	ip	po
23 <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccccc1</chem> TsO ⁻	0	0	182.9	72.7	+++	0.52	2.21
39a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(Cl)cc1</chem> TsO ⁻	0.23	0.71	196.8	14.9	+	0.23	1.81
39b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(Cl)cc1</chem> TsO ⁻	0.37	0.71	196.5	13.3	+	0.24	1.99
39c <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(Cl)cc1</chem> TsO ⁻	0.23	0.71	196.1	4.2	+	0.33	3.63
40a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C)cc1</chem> TsO ⁻	-0.17	0.56	199.5	38.5	+	0.59	5.25
40b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C)cc1</chem> TsO ⁻	-0.07	0.56	199.3	34.8	+	0.43	2.99
40c <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C)cc1</chem> TsO ⁻	-0.17	0.56	199.4	18.6	+	0.31	1.91
41a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(O)cc1</chem> TsO ⁻	-0.37	-0.67	191.5	41.9	+	0.43	6.22
41b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(O)cc1</chem> TsO ⁻	0.12	-0.67	191.3	13.7	++	0.32	1.89
42a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(OC)cc1</chem> TsO ⁻	-0.27	-0.02	207.6	23.8	+	0.88	10.39
42b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(OC)cc1</chem> TsO ⁻	0.12	-0.02	208.6	6.9	+	0.39	2.77
43a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(OCC)cc1</chem> TsO ⁻	-0.24	0.38	225.6	31.3	-	0.59	4.66
43b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(OCC)cc1</chem> TsO ⁻	0.1	0.38	225.8	11.8	-	0.37	3.83
44a <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C(C)(C)C)cc1</chem> TsO ⁻	-0.2	1.98	249.2	-50.9	-	0.51	3.74
44b <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C(C)(C)C)cc1</chem> TsO ⁻	-0.1	1.98	249.7	-31.2	-	0.39	4.16
45 <chem>(CH3)2S+CH2CH2O-c1ccc(C(=O)O)cc1</chem> TsO ⁻	0.45	-0.32	210.8	13.4	-	3.19	> 12.55
Tranilast				45.1			

^a σ : Hammett σ of substituent.

^b π : The substituent constant.

^c Volume (\AA^3) was calculated by QUANTA3.2/CHARMm.

^d PCA inhibition (ip) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in rat. Dose (ip) 20mg/kg.

^e Ri.a.: $i.a._{\text{compound}} (1 \times 10^{-6} \text{ g/ml}) / i.a._{\text{acetylcholine}} (1 \times 10^{-9} \text{ g/ml})$. The intrinsic activity (i.a.) was obtained of heart contraction test in guinea pig isolated atria. +++: Ri.a. > 1.0, ++ : 0.5 < Ri.a. < 1.0, + : 0 < Ri.a. < 0.5, - : Ri.a. = 0.

^f The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

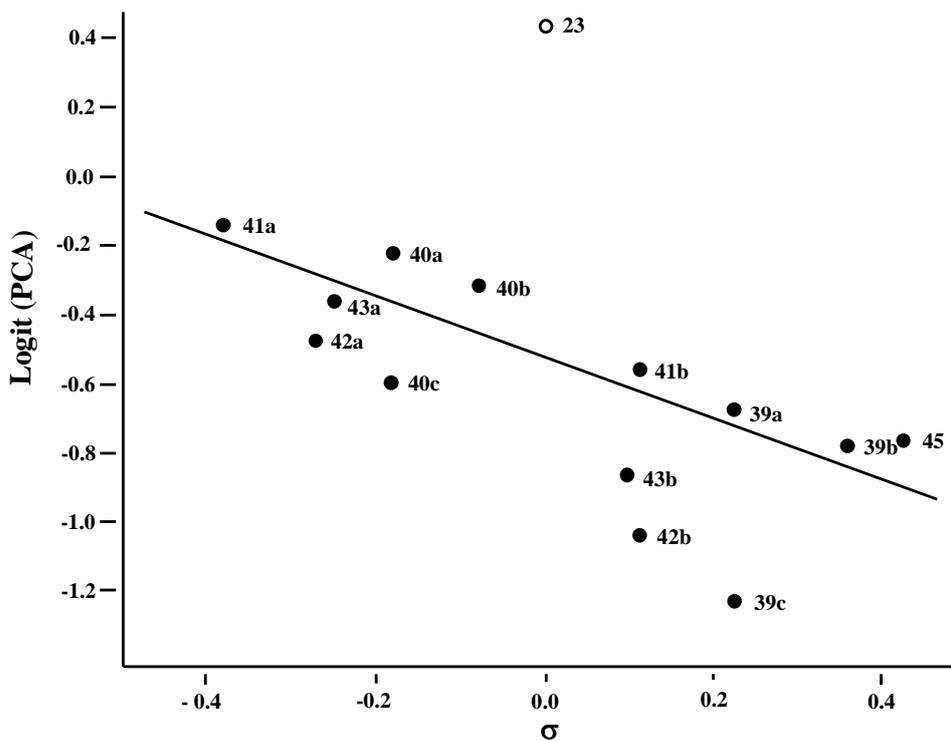


Figure 8. Logit(PCA)と Hammett σ との相関図

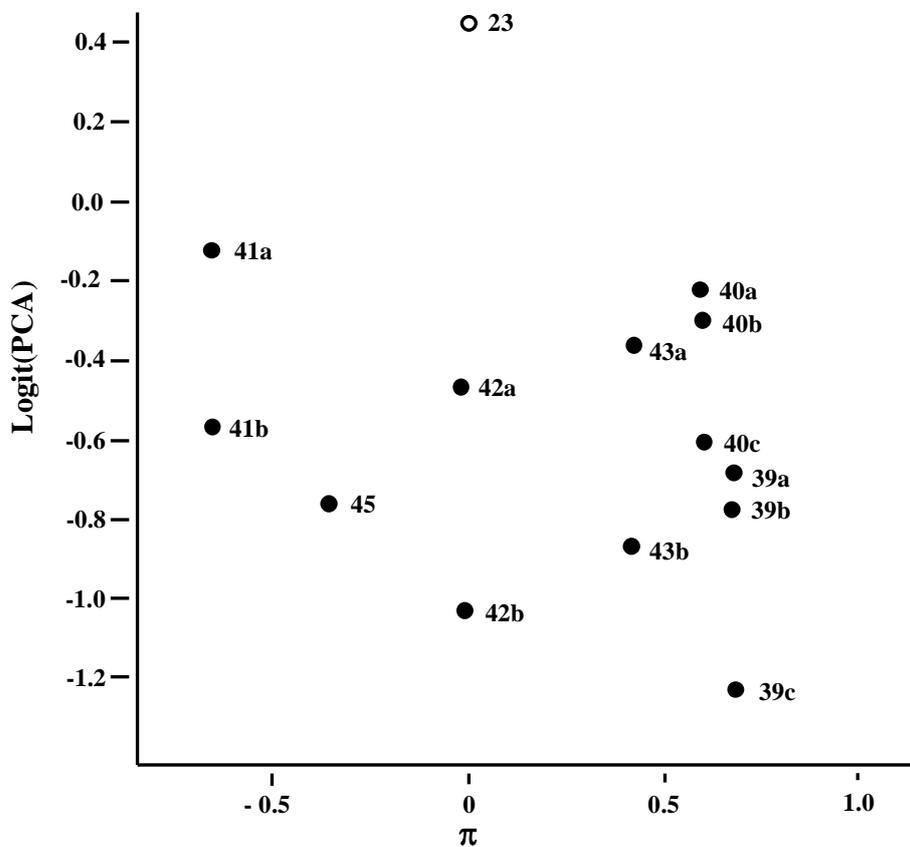


Figure 9. Logit(PCA)と置換基疎水定数 π との相関図

第2節 急性毒性とアセチルコリン様作用に関する構造活性相関解析

Carboxyl 基を有す化合物 (1, 5, 17, 20) (Table 4,5) と同様に、化合物 (45) は例外的に低毒性であったので、この化合物 (45) を除いた 15 化合物 (23, 39a-c, 40a-c, 41a,b, 42a,b, 43a,b, 44a,b) (Table 8) では、急性毒性と Hammett σ との間に式 (18) に示す相関があった。化合物 (23) は PCA 阻害活性に対しては例外的な化合物であったが (Figure 8)、急性毒性に関しては他の化合物と同じ挙動を示した (Figure 10)。式 (18) の相関係数 (r) は大きくないが、Hammett σ と有意な相関があり、電子求引性の大きな基は急性毒性が強くなる傾向が見られた。従って、PCA 阻害活性と同様に、毒性の面からも導入する置換基は電子供与性基 ($\sigma < 0$) が望ましいことが分かった。

$$\log(1/LD_{50}) = 0.523 \sigma + 0.402 \quad (18)$$

(± 0.033)

($n = 15, r = 0.733, s = 0.108$)

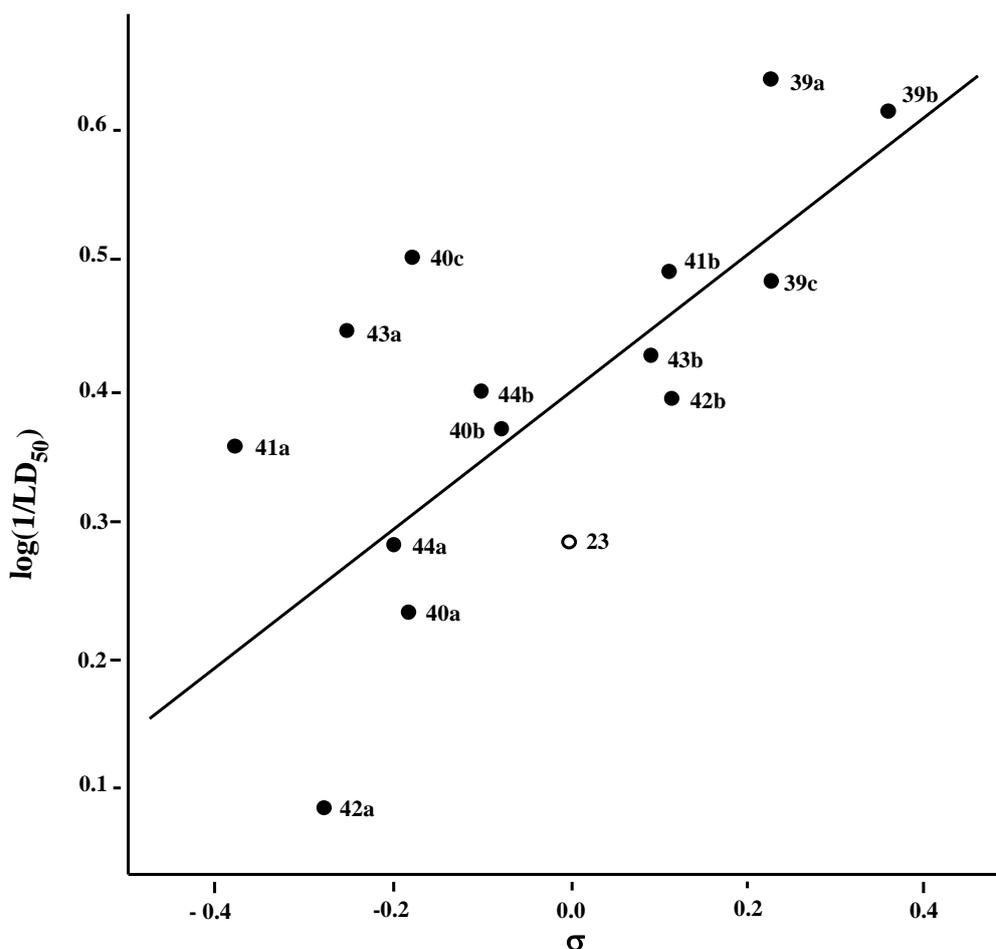


Figure 10. $\log(1/LD_{50})$ と Hammett σ との相関図

ところで、スルホニウム化合物 (**23**) に相当するアンモニウム化合物であるフェノキシコリンは、アセチルコリンの作用の一つであるニコチン様作用を示すことが知られているので²² (Chart 8)、副作用としての懸念から、スルホニウム化合物のアセチルコリン様作用を調べることにした。Table 8 に示したスルホニウム化合物のアセチルコリン様作用をモルモットの摘出心房を用いて調べた。各化合物のアセチルコリン様作用の強さを、acetylcholine ($1 \times 10^{-9} \text{g/mL}$) と化合物 ($1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$) の各濃度における固有活性値 (i.a.) の比 (Ri.a.) を取り、+++; Ri.a. > 1.0, ++; $0.5 < \text{Ri.a.} < 1.0$, +; $0 < \text{Ri.a.} < 0.5$, -; Ri.a. = 0 の4段階に分けた。その結果、アセチルコリン様作用を示す化合物群 (**23**, **39a-c**, **40a-c**, **41a,b**, **42a,b**) と示さない化合物群 (**43a,b**, **44a,b**, **45**) に分けることができた。化合物 (**23**) 以外の化合物 (**39a-c**, **40a-c**, **41a,b**, **42a,b**) のアセチルコリン様作用は、アセチルコリンの 1/1,000 以下と決して強いものではなかった。

しかし、安全性の観点からアセチルコリン様作用が全くない化合物を得るために、化合物の構造とアセチルコリン様作用との相関を検討した。第3章、第3節で検討したベンゼン環のオルト位の Sr や HOMO、LUMO 等の量子化学的パラメータ²³ ではアセチルコリン様作用の有無を説明することは出来なかった。そこで、スルホニウム化合物がアセチルコリン様の作用を示すには、アセチルコリンレセプターの活性部位と相互作用する化合物側の大きさに制限があるものと考え、acetylcholine、phenoxycholine、nicotine を比較対照として、スルホニウム化合物のカチオン部分の分子体積 (MV) を QUANTA 3.2/CHARMm²⁴ を用いて計算した (Chart 8) (Table 8)。Acetylcholine、phenoxycholine、nicotine の MV は各々、 157.1Å^3 、 192.2Å^3 、 168.1Å^3 であった。強いアセチルコリン様作用を示す化合物 (**23**) の分子体積は 182.9Å^3 であったが、分子体積が大きくなる程、アセチルコリン様作用が弱くなる傾向があり、化合物 (**43a**) ($\text{MV} = 225.6 \text{Å}^3$) 以上の分子体積を持つ化合物 (**43b**, **44a,b**) ではアセチルコリン様作用を示さなかった。但し、carboxyl 基を有する化合物 (**45**) は、他の化合物とは異なり分子体積は 210.8Å^3 でありながらもアセチルコリン様作用を示さなかった。従って、置換基として carboxyl 基を持たず、アセチルコリン様作用を示さないスルホニウム化合物を得るには、カチオン部分がおおよそ 225Å^3 以上の分子体積を持つ化合物であれば良いことが分かった。

以上、強い PCA 阻害活性はあるけれどもアセチルコリン様作用を有する化合物 (**23**) のベンゼン環に種々の置換基を導入し、トラニラストより弱いながらも比較的強い PCA 阻害活性があり、アセチルコリン様作用がない化合物 (**43a**) を得ることができた。

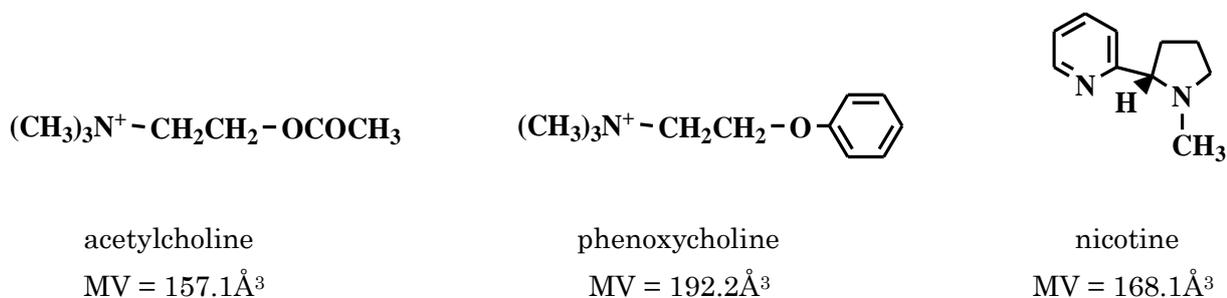


Chart 8. アセチルコリン様作用を持つ化合物のカチオン部分の分子体積 (MV)

第3節 急性毒性を考慮した経口投与における PCA 阻害活性の向上

第2リード化合物 (23) は腹腔内投与では強い PCA 阻害活性 (投与量:20mg/kg、阻害 72.7%) を示したが (Table 8)、経口投与では極めて弱い阻害活性 (投与量:50mg/kg、阻害率 7.5%) しか示さなかった (Table 9)。そこで、経口投与における PCA 阻害活性の向上を目的として、パラ位に ethoxy 基を持ちアセチルコリン様作用のなかった化合物 (43a) を参考に、化合物 (23) のベンゼン環のパラ位に、適切な大きさを持つ alkyloxy 基を導入することにした。Hydroxyl 基が存在すると急性毒性が軽減できたという知見と (第3章 第2節)、hydroxyl 基を導入した化合物 (41a) (腹腔内投与量:20mg/kg、阻害率 41.9%) は ethoxy 基を有する化合物 (43a) (腹腔内投与量:20mg/kg、阻害率 31.3%) にも優る PCA 阻害活性を示したこと (Table 8) を踏まえて、glycerylether: $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 基を導入した。その化合物 (46a) のカチオン部位の体積 ($V = 259.6\text{\AA}^3$) はアセチルコリン様作用を発現しないと予測されるに十分な大きさであり、50mg/kg の経口投与において 19.8% の PCA 阻害活性を示し、この阻害活性値はトラニラストと同程度であった (Table 9)。また、glycerylether 基の望ましいベンゼン環の置換位置を確認するために、メタ置換誘導体 (46b)、オルト置換誘導体 (46c) を検討した。経口投与 (100mg/kg) における PCA 阻害活性および急性毒性において、パラ位の置換誘導体 (46a) は、わずかではあるがメタ、オルト置換誘導体より優れていた。

この化合物 (46a) の置換基の疎水性の総和を表す $\Sigma\pi_i$ は、化合物 (23) の $\Sigma\pi_{\text{icld}}: 2.99$ (Table 6) と glycerylether 基の $\pi_{\text{icld}}: -1.78$ (Table 9) の和、1.21 と計算できる。この値 ($\Sigma\pi_{\text{icld}} = 1.21$) は、式 (13) より算出される PCA 阻害活性発現の最適値 $\Sigma\pi_{\text{icld}} = 2.88$ (Figure 7) に比べて小さいことから、PCA 阻害活性を強めるには化合物 (46a) の疎水性を上げる必要があると考えた。そこで、化合物 (46a) の glycerylether 基 ($\pi = -1.78$) の 3-hydroxy 基を 3-methoxy 基に変換した化合物 (47) ($\pi = -1.16$) を合成したところ、50mg/kg の経口投与において PCA 阻害活性の僅かな向上が見られ、3-ethoxy 基 ($\pi = -0.63$) に変えた化合物 (48) ではそれ以上に阻害活性が向上した。しかし、さらに疎水性を高めた 3-phenoxy 基 ($\pi = 0.88$) を有する化合物 (49) では、阻害活性は化合物 (48) と同等であったが、急性毒性が強くなった。また、2,3-dihydroxypropoxy 基の2つの hydroxyl 基を ethoxy 基とした 2,3-diethoxyoxypropoxy 基 ($\pi = 0.57$) を有する化合物 (50) を合成したところ、PCA 阻害活性は化合物 (48) と同程度であったが、化合物 (49) と同様に急性毒性が強くなった。

ここで、Table 9 に示した 8 化合物 (23, 46a-c, 47-50) の急性毒性と、パラ位に置換基を導入した 5 化合物 (46a, 47-50) の PCA 阻害活性 (50mg/kg 経口投与) と置換基の疎水性との相関を検討した (Figure 11, Figure 12)。いずれも有意な相関式は得られなかった。しかし、7 化合物 (23, 46a-c, 47, 49, 50) において、置換基の疎水性が増すに従って急性毒性が直線的に強くなる傾向があるのに対して、化合物 (48) は例外的に弱い急性毒性を示した (Figure 11)。

一方、置換基の疎水性が増すに従って、化合物 (46a, 47, 49, 50) では直線的に PCA 阻害活性が向上する傾向があるが、化合物 (48) は疎水性の増加分以上に阻害活性が向上していた。ここで、化合物 (48) も含めて上に凸の放物線を想定すると、PCA 阻害活性に対して導入すべき置換基の最適な疎水性が存在する可能性が示唆された (Figure 12)。

以上の結果から急性毒性を考慮して、hydroxyl 基をひとつ残した 2-hydroxy-3-ethoxy 基 ($\pi = -0.63$) を置換基に持つ化合物 (48) を、第 2 リード化合物 (23) の最適化化合物とした。

Table 9. 置換フェノキシ誘導体の物性および急性毒性と PCA 阻害活性

No	π_{calcd}	MV (\AA^3)	LD ₅₀ (ip)	PCA (po) inhibition (%)	
			(mmol/kg)	50mg/kg	100mg/kg
23	0	182.9	0.52	7.5	-
46a	-1.78	259.6	0.79	19.8	25.3
46b	-1.78	256.7	0.52	-	20.4
46c	-1.78	257.6	0.64	-	13.4
47	-1.16	275.3	0.66	21.1	-
48	-0.63	291.9	0.84	24.8	-
49	0.88	330.8	0.29	23.7	-
50	0.57	323.8	0.26	23.1	-
Tranilast				19.5	

^a π_{calcd} was calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

^b MV (\AA^3) was calculated by QUANTA3.2/CHARMm.

^c The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

^d PCA inhibition (po) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

Table 8, 9 に示したスルホニウム化合物の合成法を、化合物 (39a)、化合物 (48) および化合物 (50) を例に挙げて示す。化合物 (39a) は *p*-chlorophenol を出発原料に 2-chloroethylmethylsulfide との縮合より得られた 2-(4-chlorophenoxy)ethylmethylsulfide を methyl-*p*-toluenesulfonate でメチル化することにより合成した。化合物 (48) および化合物 (50) の合成は、始めに対応するフェノール誘導体化合物を合成した。即ち、epichlorohydrin に硫酸存在下 ethanol を反応させ、得られた 3-ethoxy-2-hydroxypropylchloride にアルカリ存在下 hydroquinone を反応させ、化合物 (48) の原料として 4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenol を得た。さらにベンゼン環の hydroxyl 基を benzyl 基で保護した後、propoxy 基の 2 位の hydroxyl 基を ethyl iodide で ethoxy 基に変換、次いで水素で benzyl 基を脱保護し、化合物 (50) の原料である 4-(2,3-diethoxypropoxy)phenol を得た。これらのフェノール誘導体と 2-chloroethylmethylsulfide との縮合より、対応する sulfide を得、これらを methyl *p*-toluenesulfonate でメチル化し、化合物 (48) および化合物 (50) を合成した (Scheme 2)。他のスルホニウム化合物も同様な方法で合成した。

第6章

第2リード化合物 (23) のエーテル結合のアミド結合への変換と

医薬品候補化合物の決定

第2リード化合物 (23) の最適化合物 (48) の phenoxycholine (Chart8) と共通部分構造である phenoxyethyl 構造に起因するアセチルコリン様作用に基づく副作用の懸念から、エーテル結合をアミド結合に変換した。第2リード化合物 (23) の phenoxyethyl 部分を phenylcarbamoylethyl に変えた化合物 (53a) は極めて弱い PCA 阻害活性しか示さなかったが、最適化合物 (48) への構造最適化の際に見出した glycerylether 基を導入することで、PCA 阻害活性が向上した第3リード化合物 (53k) を得た。腹腔内投与では PCA 阻害活性が強かった第3リード化合物 (53k) の疎水性を高めることで経口投与での PCA 阻害活性を増強し、化合物 (54b) を創製し、これを医薬品候補化合物とした。

第1節 第2リード化合物 (23) のエーテル結合からアミド結合への変換

第2リード化合物 (23) の構造最適化により見出した化合物 (48) は、医薬品の候補化合物になり得ると考えた。しかし、この化合物 (48) は、強いニコチン作用を有する phenoxycholine と共通な部分構造である phenoxyethyl 構造に基づくアセチルコリン様の副作用が完全には払拭されていないのではないかという懸念から、更に安全性の高い化合物を目指してエーテル結合の変換を検討した。

Table 10. Carbamoylethyl 基を有するスルホニウム化合物の PCA 阻害活性

No		PCA (ip) inhibition (%) ^a	
		50mg/kg	100mg/kg
51	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \text{ TsO}^-$	2.4	13.7
52	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \text{ TsO}^-$	9	17
53a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5 \text{ TsO}^-$	-8.3	27.1

^a PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration.

そこで、既に合成した化合物 (34) のメチレン結合、および化合物 (35) のチオエーテル結合 (Table 7) 以外の結合様式として、アミド結合の carbamoyethyl 基を有する化合物 (51) を合成した。また carbamoyl 基の N-置換基として、cyclohexyl 基を有する化合物 (52)、および phenyl 基を有する化合物 (53a) を合成した。化合物 (53a) には、第 2 リード化合物 (23) より弱いながらも PCA 阻害活性 (27.1%, 100mg/kg, 腹腔内投与) があることを確認した (Table 10)。

Table 11. 置換 Phenylcarbamoylethyl 基を有するスルホニウム化合物の PCA 阻害活性

$$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{SO}_3^-$$

No	R	PCA inhibition (%) ^a	
		20mg/kg	50mg/kg
53b	CF ₃	-7.8	-10.3
53c	COCH ₃	9	25.1
53d	Cl	-0.2	0.3
53e	F	4	1.2
53f	CH ₂ COOH	14.9	25.5
53g	CH ₃	18.9	22
53h	OCH ₃	-4.4	17.4
53i	OH	21.9	9.7
53j	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	13.8	29.8
53k	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	38.7	34.9
		1.4 ^b	18.6 ^b

^a PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration.

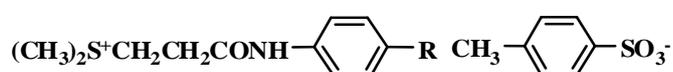
^b PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

次いで、置換基の電子的および疎水的性質を指標に、種々の置換基を化合物 (53a) のベンゼン環のパラ位に導入した (Table 11)。Trifluoromethyl (53b)、chloro (53d)、および fluoro 誘導体 (53e) では PCA 阻害活性は殆ど向上しなかった。一方、acetyl (53c)、carboxymethyl (53f)、methyl (53g)、methoxy (53h)、および hydroxy 誘導体 (53i) では、化合物 (53a) より強い PCA 阻害活性を示した (投与量: 50mg/kg)。これらの結果から、acetyl 誘導体 (53c) を除いて、

trifluoro、chloro、fluoro 基などの電子求引基に比べて carboxymethyl、methyl、methoxy 基のような電子供与基の方が PCA 阻害活性には望ましく、一方、methyl 誘導体 (53g) を除いて chloro、fluoro、trifluoromethyl 基などの疎水性基より、acetyl、carboxymethyl、methoxy、hydroxy 基のような親水性基の方が望ましいという傾向が認められた。

そこで、電子供与性基として propoxy 基を有する化合物 (53j) および、第 2 リード化合物 (23) の構造最適化と同様に、より親水性の高い基として glycerylether 基を有する化合物 (53k) を合成した。これらの化合物 (53j, 53k) はどちらも強い PCA 阻害活性 (29.8%, 34.9%, 50mg/kg, 腹腔内投与) を示した。また、propoxy 誘導体 (53j)、3-hydroxypropoxy 誘導体 (53l)、および 2-hydroxypropoxy 誘導体 (53m) に比べて、化合物 (53k) の急性毒性 (LD₅₀、マウス) は低かった (Table 12)。以上の結果から、化合物 (53k) を第 3 リード化合物とした。

Table 12. 置換 propoxy 基を有するスルホニウム化合物の急性毒性



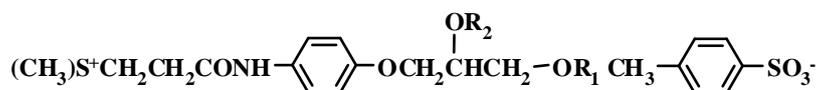
No	R	LD ₅₀ (ip) (mmol/kg) ^a
53j	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	0.22
53k	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2.21
53l	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0.71
53m	OCH ₂ CH(OH)CH ₃	1.09

^a The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) at intraperitoneal administration by the up-down method.

第 2 節 第 3 リード化合物 (53k) の構造最適化

新たな第 3 リード化合物 (53k) は、腹腔内投与ではかなり強い PCA 阻害作用が見られたものの、経口投与では阻害活性が低下した (Table 11)。これは同じ置換基を持つ化合物 (46a) (Table 9) と同様に、glycerylether 基の疎水性が低いことが原因と考えられた。一方、急性毒性は 2-hydroxypropoxy 誘導体 (53m) の方が 3-hydroxypropoxy 誘導体 (53l) より低かったことから (Table 12)、化合物 (46a) の構造最適化と同様に 2-hydroxyl 基は残し、3-hydroxyl 基に疎水性基を導入することにした。置換基の疎水性の指標としての疎水性置換基定数 π の計算値 π_{calcd} は CLOGP (ver. 2.0.0) を用いて求めた (Table 14)。

Table 13. 置換 2-phenylcarbamoyl ethyl スルホニウム化合物の PCA 阻害活性



No	R ₁	R ₂	PCA (po) inhibition (%) ^a	
			20mg/kg	50mg/kg
54a	CH ₃	H	17.7	24.8
54b	CH ₂ CH ₃	H	28.9	35.5
54c	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	16.3	13.8
54d	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	7.9	4.4
54e	C ₆ H ₁₁	H	10.2	-7.4
54f	C ₆ H ₅	H	14.4	4.6
55a	CH ₃	CH ₃	17.9	10.5
55b	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	0.1	5.1

^a PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

R₁ に hydroxyl 基より疎水性の高い置換基として導入した 3-methoxy 誘導体 (**54a**) ($\pi_{\text{calcd}} = -1.16$) および 3-ethoxy 誘導体 (**54b**) ($\pi_{\text{calcd}} = -0.63$) では PCA 阻害活性は上昇したが、それより疎水性の高い置換基を導入した 3-propoxy 誘導体 (**54c**) ($\pi_{\text{calcd}} = -0.01$) および 3-butoxy 誘導体 (**54d**) ($\pi_{\text{calcd}} = 0.43$) では PCA 阻害活性が低下した。更に置換基の疎水性を上げた 2-cyclohexyloxy 誘導体 (**54e**) ($\pi_{\text{calcd}} = 0.87$) および 2-phenoxy 誘導体 (**54f**) ($\pi_{\text{calcd}} = 0.88$) では PCA 阻害活性が向上しないことを確認した。また、2,3-dihydroxy 基を 2,3-dimethoxy 基または 2,3-diethoxy 基に換えた化合物 (**55a**) ($\pi_{\text{calcd}} = 0.49$) および化合物 (**55b**) ($\pi_{\text{calcd}} = 0.57$) も合成し、その PCA 阻害活性が弱いことを確認した (Table 13)。

以上の結果から、PCA 阻害活性に最適なスルホニウム化合物の疎水性の存在が示唆され、一連の化合物の中では最も PCA 阻害活性の強い化合物であった 3-ethoxy-2-hydroxy-propoxy 誘導体 (**54b**) の疎水性がこれに近いと考えられる (Figure 13)。

Table 14. CLOGP (ver. 2.0.0) により求めた置換基疎水定数 π_{calcd}

No	R	$\pi_{\text{calcd}}^{\text{a}}$
53k	<chem>OCH2CH(OH)CH2OH</chem>	-1.78
54a	<chem>OCH2CH(OH)CH2OCH3</chem>	-1.16
54b	<chem>OCH2CH(OH)CH2OCH2CH3</chem>	-0.63
54c	<chem>OCH2CH(OH)CH2O(CH2)2CH3</chem>	-0.1
54d	<chem>OCH2CH(OH)CH2O(CH2)3CH3</chem>	0.43
54e	<chem>OCH2CH(OH)CH2OC6H11</chem>	0.87
54f	<chem>OCH2CH(OH)CH2OC6H5</chem>	0.88
55a	<chem>OCH2CH(OCH3)CH2OCH3</chem>	0.49
55b	<chem>OCH2CH(OC2H5)CH2OCH2CH3</chem>	0.57

^a π_{calcd} was calculated by CLOGP (ver. 2.0.0).

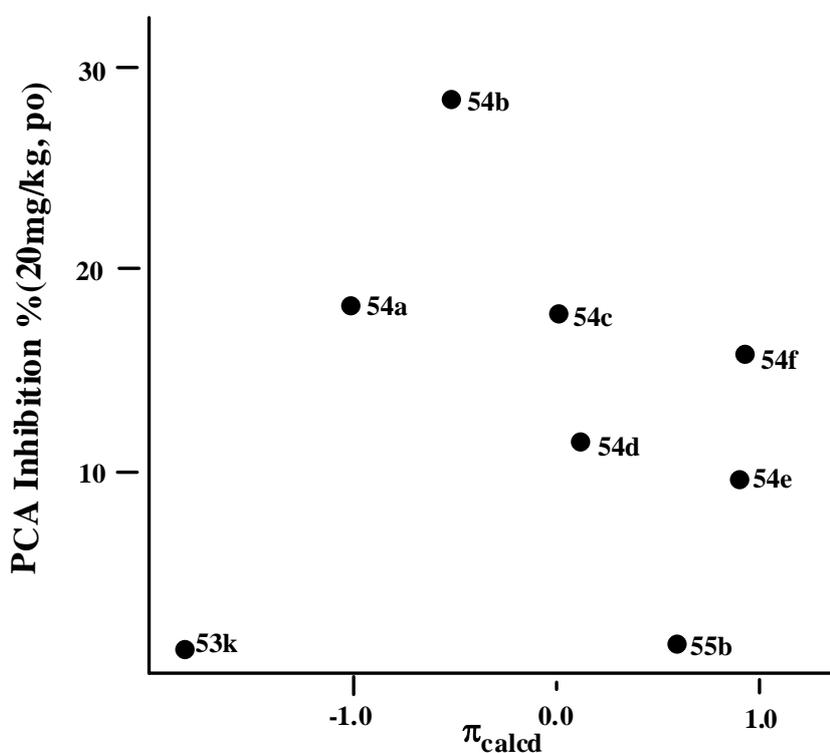
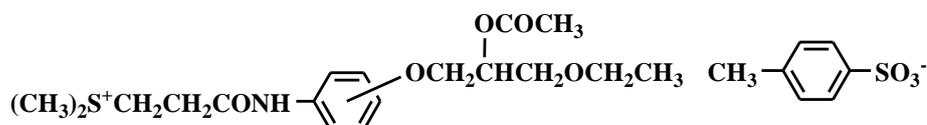


Figure 13. PCA 阻害活性 (20mg/kg, po) の π_{calcd} に対するプロット

第3節 医薬品候補化合物の決定

一般的に hydroxyl 基はエステルで保護した方が、経口吸収性が良くなる事が知られているので、化合物 (54b) の 3-ethoxy-2-hydroxypropoxy 基を 2-acetoxy-3-ethoxypropoxy 基に変えた化合物 (56a) を合成したが、その PCA 阻害活性は大きくは向上しなかった。また、2-acetoxy-3-ethoxypropoxy 基のオルト置換誘導体 (56b) およびメタ置換誘導体 (56c) も合成したが、パラ置換誘導体 (56a) より弱い PCA 阻害活性しか示さなかった。以上の結果から、最終的な医薬品候補化合物として化合物 (54b) を選定した。

Table 15. 2-acetoxy-3-ethoxy 基を有すスルホニウム化合物の PCA 阻害活性

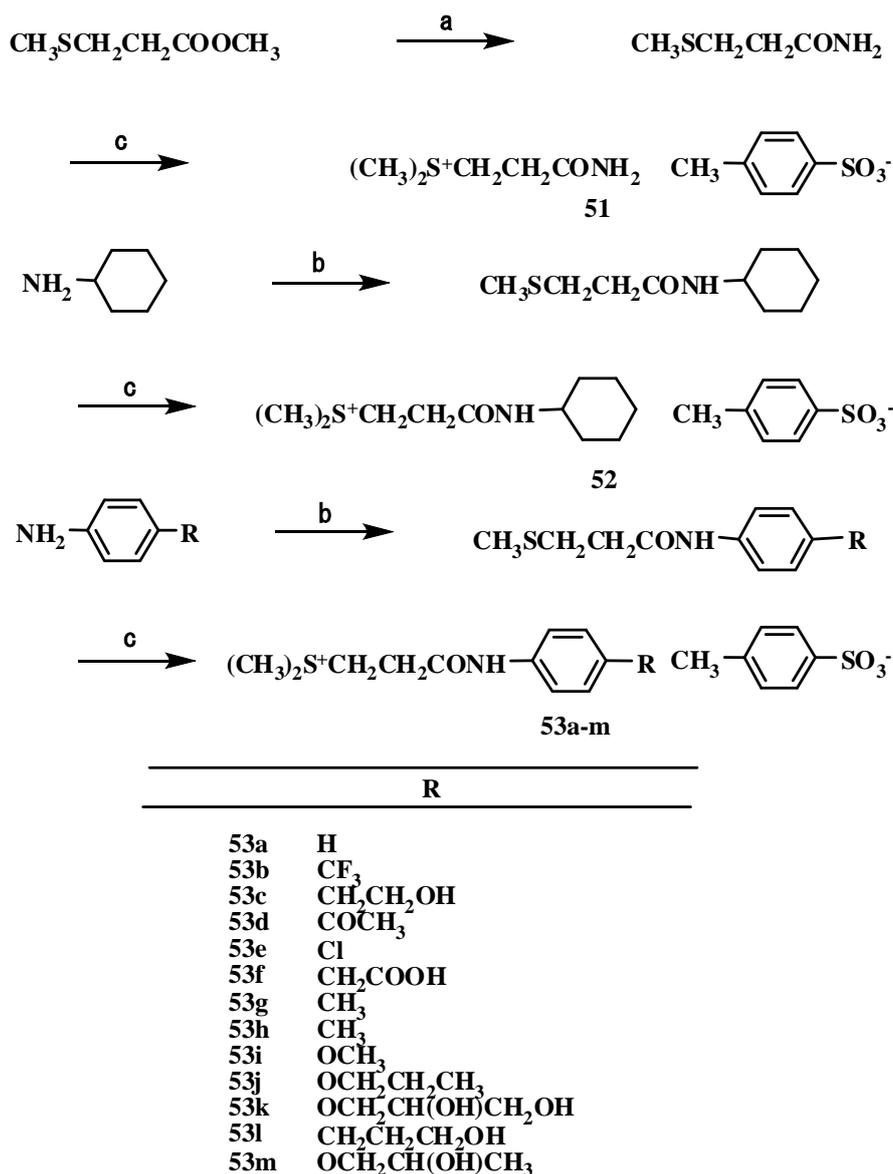


No	position	PCA (po) inhibition (%) ^a	
		20mg/kg	50mg/kg
56a	para	35.1	30.2
56b	ortho	-2	20
56c	meta	18.2	17.7

^a PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration

第4節 2-Carbamoylethyldimethyl sulfonium *p*-toluenesulfonate 誘導体の合成

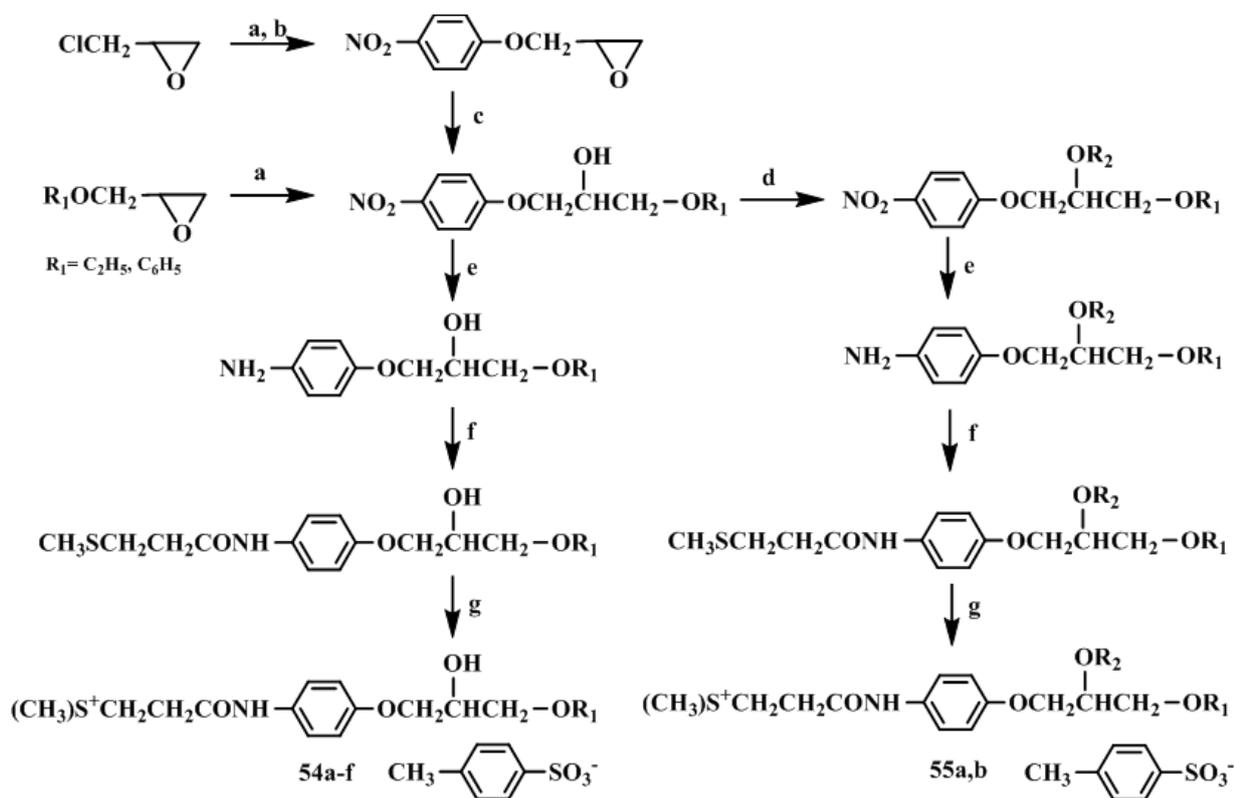
Table 10, 11, 12 に示した 2-carbamoylethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate 誘導体 (51, 52, 53a-m) は Scheme 3 に示した経路で合成した。即ち、化合物 (51) の原料である 2-carbamoylethylmethylsulfide は methyl-3-(methylthio)propionate を 25%アンモニア水で処理して得た。また、化合物 (52) の原料である 2-(cyclohexylcarbamoyl)ethylmethylsulfide は cyclohexylamine と 3-(methylthio)propionyl chloride との縮合により合成した。同様に、パラ位に種々の置換基を有する 2-carbamoylethylmethylsulfide の誘導体は、パラ位に各々対応する置換基を持つ aniline 誘導体と、3-(methylthio)propionyl chloride との縮合で合成した。得られた各々のスルフィド誘導体を、ジクロロメタン中、methyl *p*-toluenesulfonate でメチル化することにより、2-carbamoylethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate 誘導体 (51, 52, 53a-m) を合成した。



Scheme 3. (a) 25% aq NH₃, rt, 12h; (b) 3-(methylthio)propionyl chloride, Triethylamine, ether, rt, 3h; (c) methyl *p*-toluenesulfonate, CH₂Cl₂, rt, 5 days.

Table 13 および 15 に示したベンゼン環の置換基 2,3-dihydroxypropoxy 基の hydroxyl 基が、alkoxy 基もしくは phenoxy 基で置換されたスルホニウム誘導体 (**54a-f**, **55a,b**, **56a-c**) は、Scheme 4 および Scheme 5 に示した経路で合成した。即ち Scheme 4 に示した様に、epichlorohydrin と *p*-nitrophenol を pyridine 存在下、90°C で縮合させ、5N-KOH で処理し得られた glycidyl *p*-nitrophenyl ether に、硫酸存在下、methanol、*n*-propanol、*n*-butanol、cyclohexanol を反応させ、パラ位に 3-methoxy-2-hydroxypropoxy 基、3-propoxy-2-hydroxypropoxy 基、3-butoxy-2-hydroxypropoxy 基、3-cyclohexyloxy-2-hydroxypropoxy 基を有する nitrobenzene 誘導体を合成した。また、出発原料として ethyl および phenylglycidylether と *p*-nitrophenol から、パラ位に 3-ethoxy-2-hydroxypropoxy 基または 3-phenoxy-2-hydroxypropoxy 基を有する nitrobenzene 誘導体を合成した。

一方、2,3-dimethoxypropoxy および 2,3-diethoxypropoxy *p*-nitrobenzene 誘導体は、3-methoxy-2-hydroxypropoxy および 3-ethoxy-2-hydroxypropoxy *p*-nitrobenzene 誘導体を sodium hydride で処理し、methyl iodide もしくは ethyl iodide で 2-hydroxyl 基をアルキル化することで合成した。次いで、これらの *p*-nitrobenzene 誘導体を 10%Pd-C を用いて接触還元し、aniline 誘導体とした後、triethylamine の存在下、3-(methylthio)propionyl chloride と縮合させて得られた sulfide 誘導体を methyl *p*-toluenesulfonate により、メチル化し 2-carbamoylethyldimethyl- sulfonium *p*-toluenesulfonate 誘導体 (54 a-f, 55a,b) を合成した。

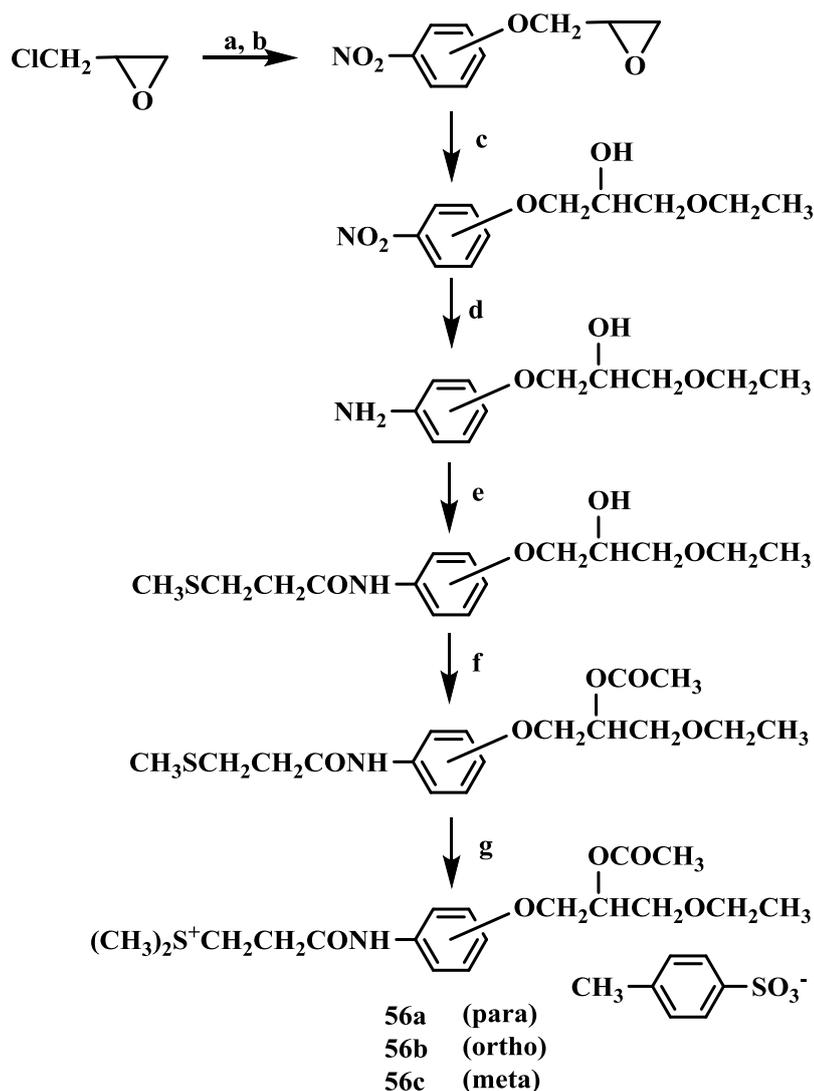


	R ₁
54a	CH ₃
54b	CH ₂ CH ₃
54c	(CH ₂) ₂ CH ₃
54d	(CH ₂) ₃ CH ₃
54e	C ₆ H ₁₁
54f	C ₆ H ₅

	R ₁	R ₂
55a	CH ₃	CH ₃
55b	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

- Scheme 4.**
- (a) *p*-nitrophenol, pyridine, 90°C, 5h
 - (b) KOH, acetone- H₂O, rt, 2h
 - (c) R₁OH (R₁=CH₃, CH₃(CH₂)₂, CH₃(CH₂)₃, C₆H₁₁), H₂SO₄, 80°C, 5h
 - (d) R₂I (R₂=CH₃, CH₃CH₂), NaH, DMF, rt, 12h.
 - (e) 10% Pd-C, H₂, EtOH, 8h
 - (f) 3-(methylthio)propionyl chloride, triethylamine, ether, CH₂Cl₂, 10°C, 3h
 - (g) methyl *p*-toluenesulfonate, CH₂Cl₂, rt, 5 days

2-Acetoxy-3-ethoxypropoxy 基をオルト、メタ、パラ位に有する化合物 (56a-c) は Scheme 5 に示す経路で合成した。即ち、epichlorohydrin に *o*-nitrophenol、*m*-nitrophenol、および *p*-nitrophenol を反応させ、次いで硫酸存在下、ethanol を反応させて得られた nitrobenzene 誘導体を、水素還元し aminobenzene 誘導体とした後、3-(methylthio)propionyl chloride と縮合し、対応する sulfide 誘導体を合成した。さらに、acetyl chloride で 3-ethoxy-2-hydroxypropoxy 基の 2-hydroxyl 基をアセチル化した後、methyl *p*-toluenesulfonate によりメチル化し、化合物 (56a-c) を合成した (Scheme 5)。



Scheme 5. (a) *o,m,p*-Nitrophenol, pyridine, 90°C, 5h;
 (b) KOH, acetone- H₂O, rt, 2h;
 (c) EtOH, H₂SO₄, 80°C, 6h;(d) 10% Pd-C, H₂, EtOH, 8h;
 (e) 3-(methylthio)propionyl chloride, triethylamine, CH₂Cl₂, 10°C, 3h;
 (f) acetyl chloride, pyridine, benzene, 10°C, 3h;
 (g) methyl *p*-toluenesulfonate, CH₂Cl₂, rt, 5 days.

第7章

抗アレルギー薬としてのスルホニウム化合物の望ましい疎水性

抗アレルギー薬として医薬品候補化合物 (54b) を見出すに至った研究において、スルホニウム化合物の疎水性は非常に低く flask shaking 法による分配係数の測定が困難であったという理由から、化合物の疎水性の指標として疎水性置換基定数 π の計算値 (π_{calcd}) を用いた。従って、スルホニウム化合物の実際の疎水性に基づいた PCA 阻害活性や急性毒性との相関解析ではなかった。そこで、開発に関わったスルホニウム化合物の分配係数を、逆相薄層クロマトグラフ法を用いて実測し、計算値である疎水性置換基定数 π_{calcd} を用いた構造活性相関解析および分子設計の結果を検証した。

第1節 逆相薄層クロマトグラフ法によるスルホニウム化合物の分配係数の測定

化合物の分配係数 (P) の測定は n-オクタノール/水系における flask shaking 法が一般的であるが、オニウム化合物など疎水性が極めて低い化合物の分配係数の測定は容易でなく、スルホニウム化合物の分配係数は殆ど報告されていない。そこで、逆相薄層クロマトグラフによる分配係数の測定法²⁵ を応用してスルホニウム化合物の分配係数を測定した。

はじめに、Table 16 に示した $\log P$ 値が既知の 10 化合物 ($\log P$: -1.07~4.01) について、固定相にオクチルシリル化シリカゲル逆相薄層クロマトグラフ (Merck HPTLC RP-8 F_{254S})、移動相に 50%(v/v) エタノール水溶液を用いて、Retention factor (R_f) を測定した。次いで、Relative mobility (R_M) を式 $R_M = \log(1/R_f - 1)$ より求めた (Table 16)。これら 10 化合物の $\log P$ と R_M 値との間には、式 (19-1) および Figure 14 で示した良好な相関が得られた。

Table 16. 標準とした化合物の $\log P$ (実測値) と R_M

compd	$\log P^a$	R_M^b
Uracil	-1.07	-1.159
Sufanilamide	-0.62	-1.024
Allopurinol	-0.55	-0.902
Caffeine	0.01	-0.555
Sulfamethazol	0.26	-0.698
Phthalimide	1.15	-0.211
Aspirin	1.19	-0.306
Indole	2.14	0.161
Benzophenone	3.18	0.523
Biphenyl	4.01	0.886

^a $\log P$ values were listed in Bio-Loom (ver. 5.0)

^b $R_M = \log(1/R_f - 1)$

$$\log P = 2.491 R_M + 1.788 \quad (19-1)$$

(± 0.212)

($n = 10, r = 0.995, s = 0.187$)

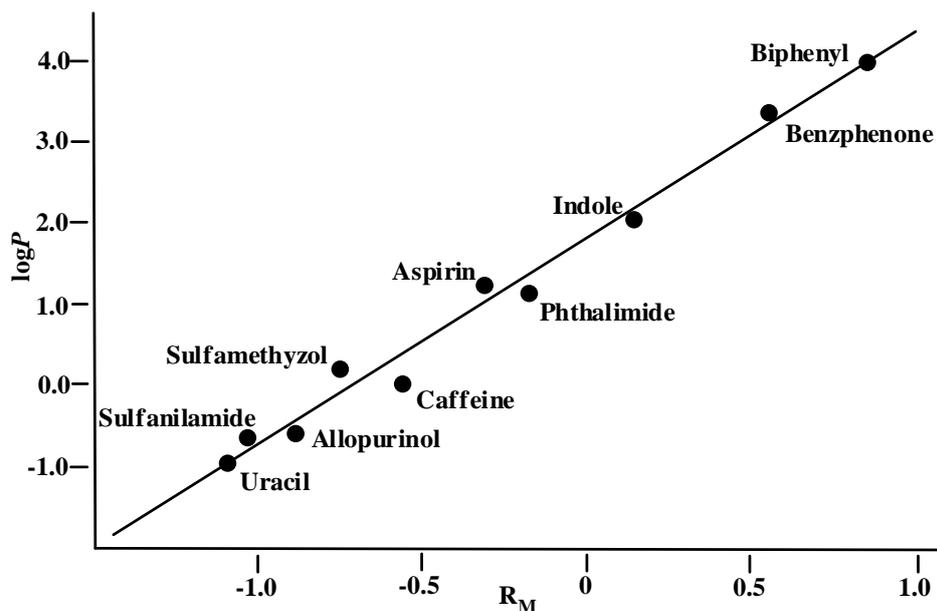


Figure 14. $\log P$ の R_M に対するプロット

一般に分配係数 (P) は、化合物の非解離型における分配係数として $\log P$ 値で示されるが、オニウム化合物の場合は常に解離型で存在しているので、分配係数としてはイオンペア形成分配平衡定数 (K) が用いられている。²⁶ そこで、スルホニウム化合物の分配係数としては、逆相薄層クロマトグラフより得られた分配係数ということで、 $\log K_{TLC}$ という表示を用いた。逆相薄層クロマトグラフを用いてスルホニウム化合物の R_f 値 を測定することで、 R_M 値 が求まり、式 (19-2) より $\log K_{TLC}$ を得ることができる。

$$\log K_{TLC} = 2.491 R_M + 1.788 \quad (19-2)$$

第2節 スルホニウム化合物の $\log K_{TLC}$ の測定とその予測

Table17 に示した基本的な構造のスルホニウム化合物の $\log K_{TLC}$ を測定した。また従来の $\log P$ 予測法に準じて、スルホニウム化合物の構造式から $\log K_{TLC}$ 値予測の可能性を検討した。一般的な化合物の場合、基準化合物 (H) に i 個の置換基を導入した化合物の $\log P$ は、基準化合物 (H) の $\log P_H$ と、導入した置換基の疎水性置換基定数 π の総和 ($\sum \pi_i$) の和として得られる(式 20)。従って、ジメチルスルホニウム化合物の場合の $\log K$ は、置換基として dimethylsulfonio 基 : $(CH_3)_2S^+$ を持たない化合物の $\log P_H$ 値と、dimethylsulfonio 基の疎水性置換基定数 : $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ の和として表すことができる (式 21)。この式より、 $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ の値は実測した $\log K$ と $\log P_H$ の差として求めることができる。

$$\log P = \log P_H + \sum \pi_i \quad (20)$$

$$\log K = \log P_H + \pi_{S^+(CH_3)_2} \quad (21)$$

ここで、ジメチルスルホニウム化合物の基準化合物 (dimethylsulfonio 基のない化合物) の $\log P_H$ 値は、Bio-Loom(ver. 5.0)²⁶ のデータベースにある $\log P$ を、それが無い場合は Bio-Loom (ver. 5.0) による計算値を用いた (Table17)。その結果、一定の値を取る一般的な化合物の疎水性置換基定数 π と違って、スルホニウム化合物の場合、得られた $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ の値は $-4.67 \sim -0.44$ の範囲となり、一定の値にはならなかった。

しかし、式 (22) および Figure 15 に示すように、 $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ は $\log P_H$ との間に良好な相関が見られ、 $\log P_H$ が大きい程、 $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ 値の絶対値が大きくなることが分かった。従って、この式 (22) から得られる $\pi_{S^+(CH_3)_2 \text{ calcd}}$ 値と $\log P_H$ の値の和として $\log K_{TLC}$ を予測することはできる (式 23)。しかし、式 (24) で示した様に、予測値 $\log K_{\text{calcd}}$ と実測値 $\log K_{TLC}$ との相関は高くなかった ($r = 0.740$)。従って、スルホニウム化合物の分配係数を構造式から精度良く予測することはできなかつた。

一方、これまでの解析でスルホニウム化合物の疎水性の指標として用いた、置換基の疎水性置換基定数 π の総和： $\Sigma \pi_{i \text{ calcd}}$ と $\log K_{TLC}$ の相関も、式 (25) に示す通り高いものではなかった ($r = 0.792$)。従って、化合物の疎水性に基づいて精度の高い構造活性相関解析により分子設計化を行うためには、分配係数は計算値ではなく実測値を用いることが望ましいと考えられる。

$$\begin{aligned} \pi_{S^+(CH_3)_2} &= -0.806 \log P_H - 0.976 \\ &(\pm 0.100) \\ &(n = 16, r = 0.977, s = 0.229) \end{aligned} \quad (22)$$

$$\log K_{\text{calcd}} = \log P_H + \pi_{S^+(CH_3)_2 \text{ calcd}} \quad (23)$$

$$\begin{aligned} \log K_{TLC} &= 0.999 \log K_{\text{calcd}} - 0.001 \\ &(\pm 0.521) \\ &(n = 16, r = 0.740, s = 0.230) \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} \log K_{TLC} &= 0.216 \Sigma \pi_{i \text{ calcd}} - 1.147 \\ &(\pm 0.221) \\ &(n = 17, r = 0.792, s = 0.202) \end{aligned} \quad (25)$$

Table 17. 各種スルホニウム化合物の $\log K_{\text{TLC}}$ と疎水性置換基定数: $\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2}$

No	$\log K_{\text{TLC}}$	$\Sigma \pi_{\text{i calcd}}$	$\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2}$	Compound [without $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$]	$\log P_{\text{H}}$	$\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2 \text{ calcd}}$	$\log K_{\text{calcd}}$	
2	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ TsO ⁻	-0.99	0.26	-0.44	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	-0.55	-0.53	-1.08
3	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ TsO ⁻	-0.95	0.43	-0.64	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	-0.31	-0.73	-1.04
4	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ TsO ⁻	-0.93	1.12	-1.41	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$	0.48	-1.36	-0.88
5	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ TsO ⁻	-0.9	0.91	-1.23	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	0.33	-1.24	-0.91
6	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ TsO ⁻	-1.12	1.37	-1.85	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	0.73	-1.56	-0.83
7	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2$ -  TsO ⁻	-1.13	1.68	-2.17	CH_3 - 	1.04	-1.81	-0.77
8	$(\text{CH}_3)_3\text{S}^+$ TsO ⁻	-1.1	1.8	-2.19	CH_4	1.09	-1.86	-0.77
9	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ TsO ⁻	-0.79	2.01	-2.33	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_3$	1.54	-2.21	-0.67
10b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  TsO ⁻	-0.54	2.06	-2.11	CH_3CH_2 - 	1.57	-2.24	-0.67
11	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ TsO ⁻	-0.48	2.79	-2.84	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	2.36	-2.88	-0.52
12	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.28	3.83	-3.72		3.44	-3.75	-0.31
13	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.43	4.62	-4.67		4.24	-4.39	-0.15
14	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.25	3.08	-2.38		2.13	-2.69	-0.56
15	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.26	3.02	-2.37		2.11	-2.68	-0.57
16	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.41	2.54	-1.99		1.58	-2.25	-0.67
17	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ -  TsO ⁻	-0.45	2.82	-2.32		1.87	-2.48	-0.61
19	 S^+ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ TsO ⁻	-0.69	1.71	-	-	-	-	-

^a $\log K_{\text{TLC}}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b $\Sigma \pi_{\text{i calcd}}$: The summation of π_{calcd} calculated by Bio-Loom (ver. 5.0).

^c $\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2}$: The substituent constant of $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$, $\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2} = \log K_{\text{TLC}} - \log P_{\text{H}}$.

^d Compound [without $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$]: Compound having no substituent of $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ moiety.

^e $\log P_{\text{H}}$: $\log P$ or calculated $\log P$ by Bio-Loom (ver. 5.0) of compound without $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$ moiety

^f $\pi_{\text{S}^+(\text{CH}_3)_2 \text{ calcd}}$: The substituent constant of $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$ calculated by eq (22).

^g $\log K_{\text{calcd}}$ was obtained by eq (23).

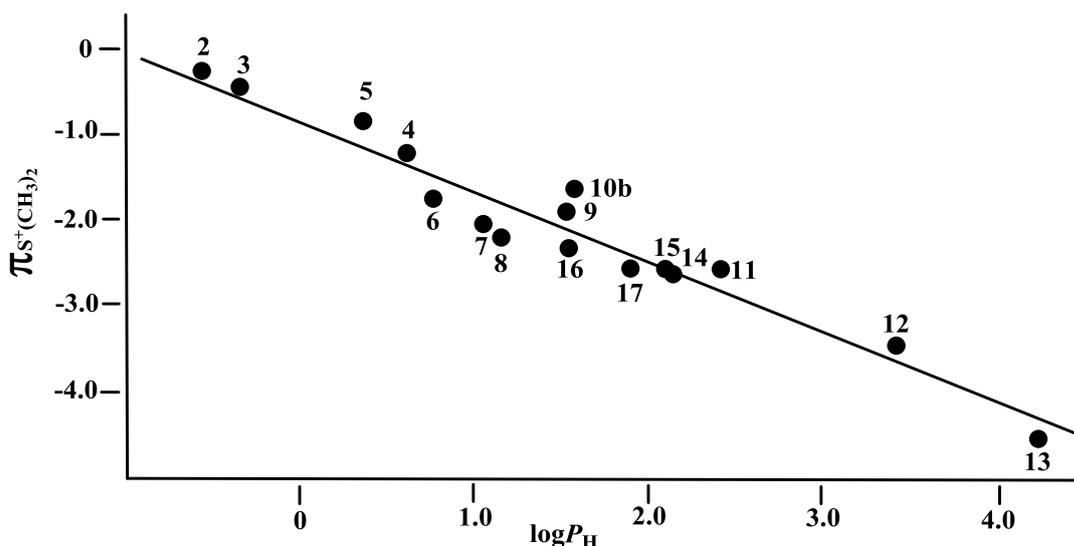


Figure 15. $\pi_{S^+(CH_3)_2}$ の $\log P_H$ に対するプロット

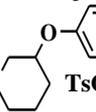
第3節 第2リード化合物 (23) の $\log K_{TLC}$ 値

第2リード化合物 (23) の選定に関わった 17 化合物 (Table 18) の $\log K_{TLC}$ を測定し、 $\text{logit}(\text{PCA})$ との相関において、 $\Sigma \pi_{i \text{ calcd}}$ を用いた式 (13) に対応する式 (26) を得た。この式 (26) は有意でなかったが、例外的に PCA 阻害活性が高い化合物 (23) を除いた式 (27) は有意であった。この式 (27) より PCA 阻害活性に対する $\log K_{TLC}$ の最適値は 0.70 (分配係数=5.01) と算出され、第2リード化合物 (23) の $\log K_{TLC}$ 値 0.64 (分配係数=4.37) に近いものであった。

$$\begin{aligned} \text{logit}(\text{PCA}) = & -0.294 (\log K_{TLC})^2 + 0.338 \log K_{TLC} - 0.404 & (26) \\ & (\pm 0.426) & (\pm 0.276) \\ & (n = 15, r = 0.642, s = 0.271) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{logit}(\text{PCA}) = & -0.222 (\log K_{TLC})^2 + 0.309 \log K_{TLC} - 0.496 & (27) \\ & (\pm 0.216) & (\pm 0.198) \\ & (n = 14, r = 0.732, s = 0.213) \end{aligned}$$

Table 18. 第2リード化合物 (23) の選択に関わった化合物の $\log K_{\text{TLC}}$ と PCA 阻害活性

No	Sulfonium Cation	$\log K_{\text{TLC}}^{\text{a}}$	PCA (ip) inhibition (%) ^b
3	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ TsO ⁻	-0.95	5.7
4	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ TsO ⁻	-0.93	15.1
21	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.53	19.7
22	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.91	41.8
23	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.64	72.7
24	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	1.29	30.5
25	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	1.52	23.3
26	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{S}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.47	29.5
27	$\begin{matrix} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{S}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.81	18.7
28	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+(\text{CH}_2)_3\text{O}$ -  TsO ⁻	0.72	30
29	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+(\text{CH}_2)_4\text{O}$ -  TsO ⁻	0.89	-3.9
30	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+(\text{CH}_2)_5\text{O}$ -  TsO ⁻	1.02	14.8
31	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ -  TsO ⁻	0.68	31.5
32	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ -  TsO ⁻	0.64	36.2
33	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}^+$ -  TsO ⁻	0.56	42
34	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  TsO ⁻	0.62	26.1
35	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -  TsO ⁻	0.5	-29.2

^a $\log K_{\text{TLC}}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration. Dose 20mg/kg in rat.

第4節 第2リード化合物(23)の構造最適化化合物(48)の $\log K_{TLC}$ 値

第2リード化合物(23)のベンゼン環に置換基を導入した化合物(39a-45)の $\log K_{TLC}$ を測定した(Table 19)。しかし、疎水性置換基数 π の代わりに $\log K_{TLC}$ を用いても、これらの16化合物のPCA阻害活性(腹腔内投与)との間に相関は見られなかった。そこで、PCA阻害活性が18%以上と比較的阻害活性の強い6化合物(40a-c, 41a, 42a, 43a)について、置換基の電子および疎水的性質の阻害活性に与える影響を検討した(Figure 16)。これらの6化合物のHammett σ は負、即ち電子供与性の置換基を有し、hydroxyl基を有するために疎水性の低い化合物(41a)($\log K_{TLC} = -0.42$)を除いた5化合物の $\log K_{TLC}$ は0.6~1.12(分配係数=3.98~13.28)であった。従って、腹腔内投与でのPCA阻害活性には、第2リード化合物(23)($\log K_{TLC} = 0.64$)を含めて $\log K_{TLC}$ は1.0前後(分配係数=10.0)の疎水性を持ち、電子供与性の置換基を有することが望ましいと考えられた。

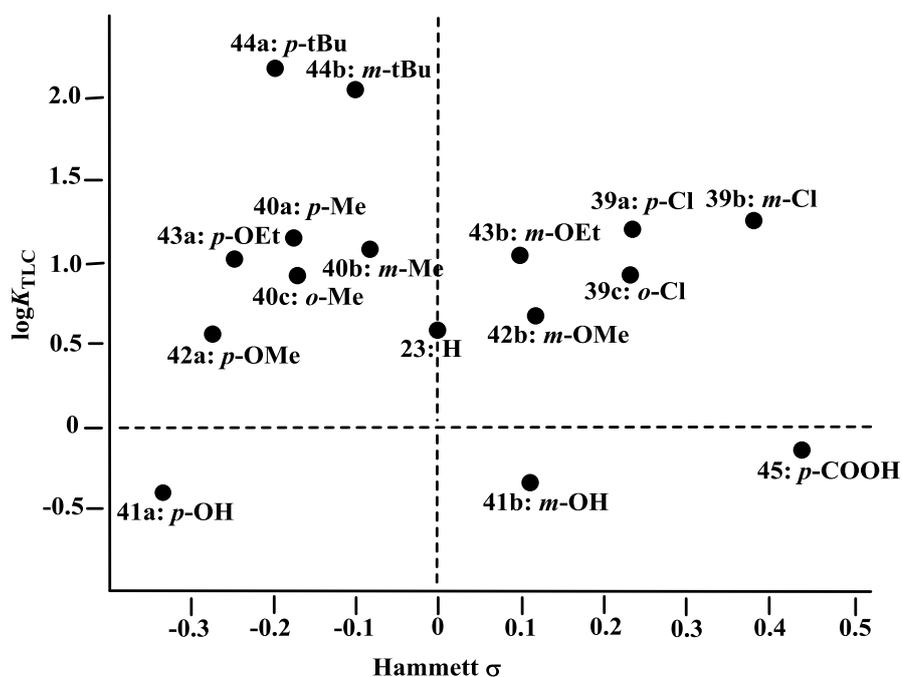


Figure 16. 第2リード化合物(23)の最適化に関わった化合物のHammett σ と $\log K_{TLC}$

Table 19. 第2リード化合物 (23) の最適化関わった化合物の $\log K_{\text{TLC}}$ と PCA 阻害活性

No	Sulfonium Cation	$\log K_{\text{TLC}}^{\text{a}}$	σ^{b}	PCA (ip) inhibition(%) ^c
23	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ TsO ⁻	0.64	0	72.7
39a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ TsO ⁻	1.22	0.23	14.9
39b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}$ TsO ⁻	1.29	0.37	13.3
39c	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}$ TsO ⁻	0.91	0.23 ^a	4.2
40a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ TsO ⁻	1.12	-0.17	38.5
40b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ TsO ⁻	1.08	-0.07	34.8
40c	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$ TsO ⁻	0.92	-0.17 ^a	18.6
41a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ TsO ⁻	-0.42	-0.37	41.9
41b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ TsO ⁻	-0.4	0.12	13.7
42a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ TsO ⁻	0.6	-0.27	23.8
42b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ TsO ⁻	0.71	0.12	6.9
43a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5$ TsO ⁻	1.06	-0.24	31.3
43b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5$ TsO ⁻	1.06	0.1	11.8
44a	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3)_3$ TsO ⁻	2.21	-0.2	-50.9
44b	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3\text{-C(CH}_3)_3$ TsO ⁻	2.17	-0.1	-31.2
45	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ TsO ⁻	-0.24	-0.32	13.4

^a $\log K_{\text{TLC}}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b σ : Hammett σ .

^c PCA inhibition (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at intraperitoneal administration. Dose 20mg/kg in rat.

次いで、経口投与では極めて弱い活性しか示さなかった第リード化合物 (**23**) (50mg/kg: PCA 阻害活性 7.5%) のベンゼン環に、glycerylether 基を導入した化合物 (**46a-c**)、およびその誘導体 (**47-50**) の $\log K_{\text{TLC}}$ を測定し (Table 20)、第 2 リード化合物 (**23**) の最適化された化合物 (**48**) の $\log K_{\text{TLC}}$ 値は 0.07 であることが分かった。

ここで、疎水性置換基定数の計算値 (π_{calcd}) が同じ値である化合物 (**46a-c**) では、パラ置換体の化合物 (**46a**) の疎水性が最も低かった ($\log K_{\text{TLC}} = -1.12$)。しかし、 $\log K_{\text{TLC}}$ と急性毒性および PCA 阻害活性との相関図 (Figure 17、18) は、 π_{calcd} との相関図 (Figure 11、12) と同様であり、最適化化合物 (**48**) は急性毒性および PCA 阻害活性において、他の化合物とは少し性質の異なる化合物であると考えられた。この化合物 (**48**) を除いた 7 化合物 (**23, 46a-c, 47, 49, 50**) に関して、PCA 阻害活性に対して有意な式は得られなかったが、急性毒性に関しては有意な式 (28) が得られ、疎水性が高くなるに従って急性毒性が強くなっていることが再確認された。

Table 20. 第 2 リード化合物 (**23**) の最適化と $\log K_{\text{TLC}}$ および PCA 阻害活性

No	Sulfonium Cation	$\log K_{\text{TLC}}^a$	PCA inhibition (po) (%) ^b		LD ₅₀ (ip) ^c (mmol/kg)
			50mg/kg	100mg/kg	
23		0.64	7.5	-	0.79
46a		-1.12	19.8	25.3	0.79
46b		-0.7	-	20.4	0.52
46c		-0.57	-	13.4	0.64
47		-0.71	21.1	-	0.66
48		0.07	24.8	-	0.84
49		1.11	23.7	-	0.29
50		1.12	23.1	-	0.26

^a $\log K_{\text{TLC}}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b PCA inhibition (po) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

^c The value of LD₅₀ was determined in male ddY mice (n=5) by the up-down method at intraperitoneal administration.

$$\log(1/LD_{50}) = 0.402 \log K_{TLC} - 0.726 \quad (28)$$

(± 0.215)

(n = 7, r = 0.907, s = 0.195)

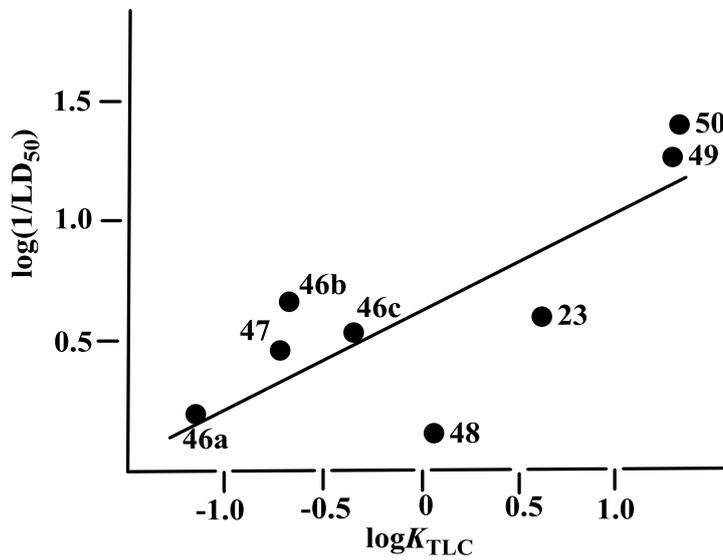


Figure 17. $\log K_{TLC}$ と急性毒性の相関図

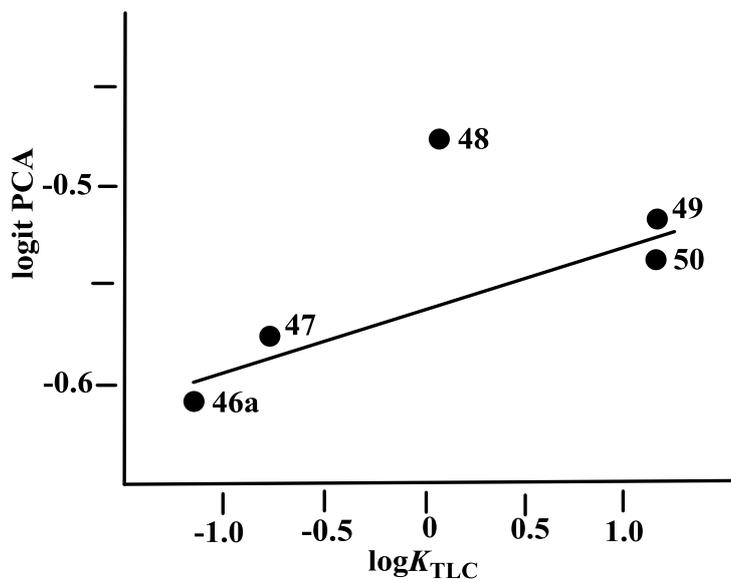
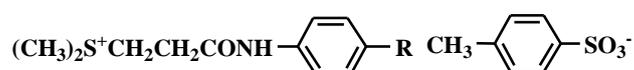


Figure 18. $\log K_{TLC}$ と PCA 阻害活性の相関図

第5節 第3リード化合物 (53k) の構造最適化化合物 (54b) の $\log K_{\text{TLC}}$ 値

毒性面での懸念から、第2リード化合物 (23) のエーテル結合をアミド結合に変換した化合物 (53a) のベンゼン環に、一般的な置換基を導入した化合物 (53b-k) の $\log K_{\text{TLC}}$ を測定した (Table 21)。急性毒性が低いことから第3リード化合物とした化合物 (53k) の $\log K_{\text{TLC}}$ は -1.81 であり、疎水性が非常に低いものであった。また、Figure 19 にこれら化合物 (53a-k) の Hammett σ と $\log K_{\text{TLC}}$ の値と括弧内に PCA 阻害活性 (%) を示したが、PCA 阻害活性と間に明確な相関は見られなかった。

Table 21. 第3リード化合物 (53k) の選定に関わった化合物の $\log K_{\text{TLC}}$ および PCA 阻害活性



No	R	$\log K_{\text{TLC}}^{\text{a}}$	Hammett σ^{b}	PCA inhibition (%) ^c (50mg/kg)
53a	H	0.02	0	-8.3
53b	CF ₃	2.15	0.54	-10.3
53c	COCH ₃	0.24	0.5	25.1
53d	Cl	1.2	0.23	0.3
53e	F	1.25	0.06	1.2
53f	CH ₂ COOH	-1.28	-0.07	25.5
53g	CH ₃	2.1	-0.17	22
53h	OCH ₃	0.33	-0.27	17.4
53i	OH	-1.12	-0.37	9.7
53j	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	2.2	-0.25	29.8
53k	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	-1.81	-	34.9
				18.6 ^d

^a $\log K_{\text{TLC}}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b σ : Hammett σ .

^c PCA inhibition (po) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at Intraperitoneal administration.

^d PCA inhibition (po) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

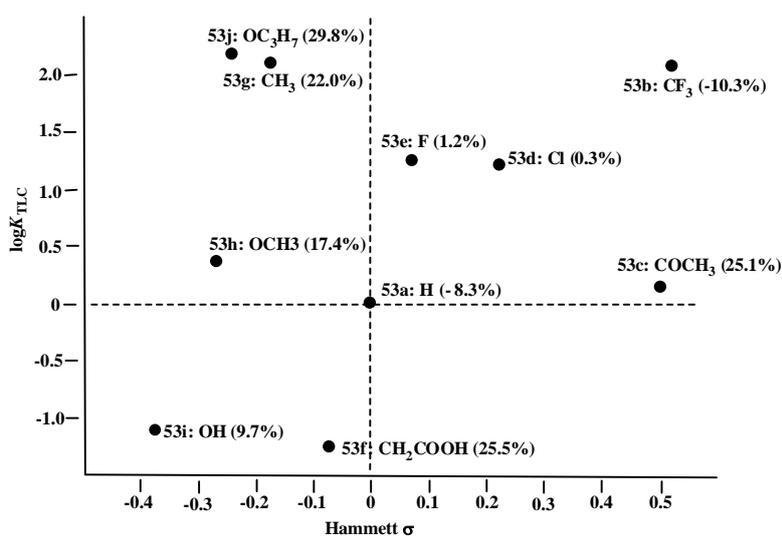
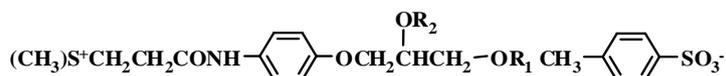


Figure 19. Hammett σ と $\log K_{TLC}$ の相関 (括弧内は PCA 阻害活性を示す)

次に、第3リード化合物 (**53k**) の疎水性を上げることで、構造最適化を目指した化合物 (**54a-f**, **55a,b**) の $\log K_{TLC}$ を測定した (Table 22)。それらの $\log K_{TLC}$ 値と PCA 阻害活性との相関を Figure 20 に示した。Figure 13 に示した、疎水性置換基定数の計算値 π_{calcd} との相対的な疎水性を比較すると、化合物 (**53k**, **54a,b**) 間では合っていたが、それ以外の化合物 (**54c-f**, **55a,b**) 間では違っていた。しかし、化合物 (**54b**) より疎水性が高くなると PCA 阻害活性が低下するという結果は同じであった。

Table 22. 第3リード化合物 (**53k**) の最適化と $\log K_{TLC}$ および PCA 阻害活性



No	R ₁	R ₂	$\log K_{TLC}$ ^a	PCA (po) inhibition (%) ^b	
				20mg/kg	50mg/kg
53k	H	H	-1.81	1.4	18.6
54a	CH ₃	H	-0.38	17.7	24.8
54b	CH ₂ CH ₃	H	0.06	28.9	35.5
54c	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2	16.3	13.8
54d	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	2.94	7.9	4.4
54e	C ₆ H ₁₁	H	1.48	10.2	-7.4
54f	C ₆ H ₅	H	1.52	14.4	4.6
55a	CH ₃	CH ₃	0.57	17.9	10.5
55b	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	1.26	0.1	5.1

^a $\log K_{TLC}$: $\log P$ value was measured by reversed phase thin-layer chromatography.

^b PCA inhibition (po) (%): Homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) at oral administration.

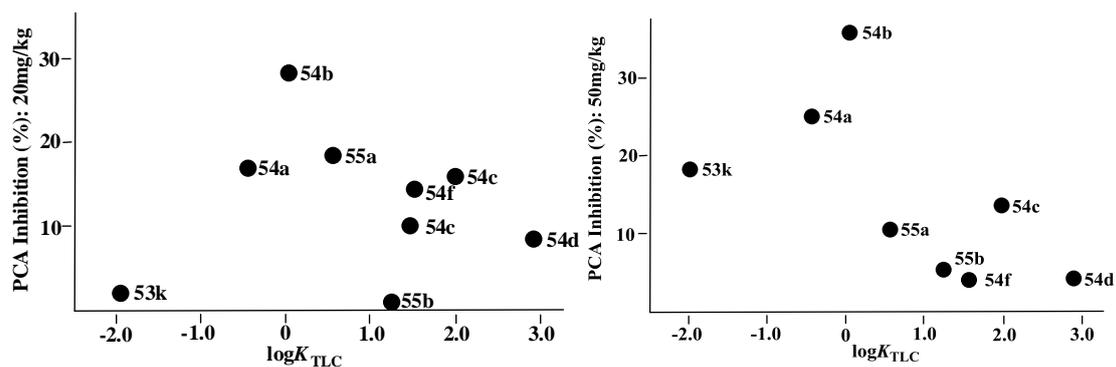


Figure 20. 第3リード化合物 (**53k**) の最適化に関する化合物の $\log K_{TLC}$ と PCA 阻害活性との相関図

以上の結果より、第3リード化合物 (**53k**) の最適化された化合物 (**54b**) の $\log K_{TLC}$ 値は 0.06 (分配係数=1.15) であり、第2リード化合物の最適化された化合物 (**48**) の $\log K_{TLC}$ 値は 0.07 (分配係数=1.17) (Table20) であったことから、経口投与で PCA 阻害活性を示すスルホニウム化合物の望ましい分配係数は約 1.2 であることが分かった。

第8章

結論及び要約

既存の抗アレルギー薬の多くはメディエーター遊離抑制薬以外、アレルギー反応が起った後に遊離される各種ケミカルメディエーターに対処するものであり、アレルギー疾患の根本的な治療薬とは言えなかった。そこで我々は、I型アレルギー反応が IgE が関与するアレルギーであることに着目し、この IgE を阻害する新たな抗アレルギー薬を目指して研究開発を行い、1995年、日本において、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の治療薬 **Suplatast tosilate** として上市された。現在もアレルギー性疾患の根治療法に関わる Th2 サイトカイン阻害薬に分類されているものは **Suplatast tosilate** のみである。

本研究では、上記の新規抗アレルギー薬開発における構造最適化に関して、構造活性相関解析を実施し、理論的創薬化学的な検証を行った。まず、基本骨格として、**S-methylmethionine** がモルモットの抗体産生を増強させることと、メチル基転移反応がアレルギー反応に関わっているということから、スルホニウム化合物を選んだ。そして、スルホニウム化合物の種々の電子的性質や疎水性など物理化学的性質と、抗アレルギー作用、急性毒性、経口吸収性等との間の相関を解析することで化合物の構造最適化を実施し、毒性の低い抗アレルギー薬を目指した。

以下に本研究において得られた知見を要約する。

1. 抗アレルギー作用を有するスルホニウム化合物を目指して、はじめにスルホニウム化合物の対アニオンの検討を行い、イオン対としての会合度 (K) および液膜を用いた輸送速度 (k) から、トシラートアニオン (TsO^-) を選択した。また、以後の研究を進めるリード化合物として、毒性が低く、IgM、IgG 抗体産生増強作用のある化合物として、**2-hydroxyethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (3)** を見出し、第1リード化合物とした。
2. スルホニウム化合物の特徴であるカチオン性を担っている **sulfonio** 基の性質として、その H-D 交換速度およびメチル基転移反応速度を測定し、毒性の観点からは **sulfonio** 基の反応性の低い化合物、即ち全ての硫黄の置換基が **alkyl** 基であるスルホニウム化合物が望ましいことを見出した。また、極めて疎水性の低いスルホニウム化合物であっても、疎水性が高くなってくると毒性も高くなることも見出した。また、**hydroxyl** 基および **carboxyl** 基は例外的に毒性を軽減することが分かった。
3. 第1リード化合物である **2-hydroxyethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (3)** の抗アレルギー作用を高めることを目的に、置換基の疎水性を考慮し、第2リード化合物として、腹腔内投与で非常に強い抗アレルギー作用を有する **dimethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (23)** を見出した。それと同時に、**phenoxyethyl** 基の量子化学的な反応性指数の検討から、アリアルエーテル構造を有するスルホニウム化合物は、副作用としてアセチルコリン様作用を発現する可能性が高いことが分かった。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に対して終始御懇篤なるご指導、御鞭撻を賜りました恩師、岐阜薬科大学 永澤秀子教授、堀 幹夫教授、(故) 江田昭英教授、片岡 貞教授、および清水 洋教授に深甚なる感謝の意を表します。また、大鵬薬品工業株式会社において共に抗アレルギー薬開発に携わり、実験等について御討議、御指導賜りました松浦直資博士、山脇一郎氏、上田修一氏、松本宏氏、南 慶典氏および、終始御指導戴いた安本三治博士に深謝致します。

実験の部

化合物合成

融点はおよび沸点はすべて未補正、融点は柳本製作所製 MP-3 微量融点測定器を使用した。核磁気共鳴スペクトルは NMR とし、日本電子 LMN-FX 100 を使用して測定した。なお NMR の化学シフト値は、teteramethylsilane を内部標準とした δ 値で示した。

カラムクロマトグラフィーはカラムクロマトとし、シリカゲル (Kieselgel 60, Art.7734, Merck 製) を使用した。

薬理試験

IgM および IgG –hemolytic plaque forming cell (HPFC) 産生¹³

雄性 ddy マウス (10 週令) を、ヒツジ赤血球を用いて免疫し、化合物を免疫日より 5 日間腹腔内投与し、IgM-PFC は直説法で IgG-PFC は間接法で免疫日より 5 日目の脾臓中の PFC 数を測定することで、化合物の IgM および IgG-PFC 産生に及ぼす影響を調べた。

ラット 48 時間 passive cutaneous anaphylaxis) 阻害活性²¹

抗 DNP-As(dinitrophenylated ascaris extract) IgE 抗体血清を Wister ラットの背部皮内に注射し、その 48 時間後に抗原をエバンスブルーと共に静脈内に注射し、PCA 反応を惹起させた。抗原誘発 30 分前に、化合物を投与し色素漏出量を測定し、化合物の PCA 反応の阻害活性を調べた。

マウス LD₅₀ 値の測定¹⁵

ddy マウス(n=5)を用いて化合物を腹腔内に投与し up-down 法により LD₅₀ 値を求めた。

第 2 章に関する実験

イオン対会合定数の測定¹¹

スルホニウム化合物 (0.3mM-3.0mM) の 25°C における水溶液中の電気伝導度 (Λ) を、伝導度計 (CM-30ET:東亜電子製)を用いて測定し、以下の式よりイオン対会合定数 ($K=1/K_s$) を求めた。低濃度では $1/\Lambda S$ は $CASf^2$ と直線関係が見られ、直線の切片と傾きから Λ_∞ と K_s を得た。

$$1/\Lambda S = 1/\Lambda_\infty + CASf^2/K_s \Lambda_\infty^2$$

C: the analytical concentration, f: the activity coefficient, $S = [z/2 + \{1 + (z/2)^2\}^{1/2}]^{1/2}$,

$z = \alpha(C\Lambda)^{1/2} / \Lambda_\infty^{3/2}$ α : the Onsager coefficient. Λ_∞ : the limiting conductance,

K_s : the dissociation constant,

液膜を用いた輸送率の測定¹²

1,2-ジクロロエタンの液膜を通して、二つの水層の間のスルホニウム化合物の輸送率を測定した。一方の水層のスルホニウム化合物の濃度を50mMとし、他方の水層の化合物濃度を測定し24時間の輸送率 $k(\text{mol/hr} \cdot \text{cm}^2)$ を測定した。

ラットにおける化合物 (10b) のCmaxおよびAUCの測定

Wister ラットに化合物 (10b) を 100mg/kg および 400mg/kg をそれぞれ経口投与し、最高値中濃度 (Cmax)および、投与後8時間までの AUC を求めた。

合成化合物

Sulfonium *p*-toluenesulfonate 化合物 (1-10b, 11-13)、および sulfonium chloride (10a) は文献⁷⁻¹¹と同様の方法で合成した。以下に各化合物のデータを示した。

(3-Amino-3-carboxypropoxy)dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (1)

mp 139-140°C, NMR (DMSO- d_6) δ : 12.34(1H, s, OH), 8.81(1H, s, NH), 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.04(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.52(2H, t, J=6.1Hz, S+CH₂), 3.49(1H, m, CH(NH₂)), 2.81(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.80(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂CH₂),

2-Acetylaminoethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (2)

mp 96-97.5°C (EtOH-ether); NMR (DMSO- d_6) δ : 8.28(1H, s, NH), 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.04(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.32(4H, m, S+CH₂CH₂), 2.81(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.76(3H, s, COCH₃). Anal Calcd for C₁₃H₂₁NO₄S₂: C, 48.88; H, 6.63; N, 4.38. Found: C, 48.78; H, 6.78; N, 4.43.

2-Hydroxyethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (3)

mp 105-106°C (EtOH-ether); NMR (DMSO- d_6) δ : 7.44(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.08(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 5.47(1H, broad, OH), 3.80(2H, t, J=6.1Hz, CH₂O), 3.33(2H, t, J=6.1Hz, S+CH₂), 2.89(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₁H₁₈O₄S₂: C, 47.46; H, 6.52. Found: C, 47.52; H, 6.88.

2-Methoxyethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (4)

mp 82-84°C (EtOH-ether); NMR (DMSO- d_6) δ : 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 3.72(2H, t, J=6.1Hz, CH₂O), 3.52(2H, t, J=6.1Hz, S+CH₂), 3.29(3H, s, OCH₃), 2.89(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.30(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₂H₂₀O₄S₃: C, 49.29; H, 6.89. Found: C, 49.18; H, 7.16.

2-Carboxyethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (5)

mp 86.5-88°C (EtOH-ether); NMR (DMSO- d_6) δ : 7.40(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.02(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 3.38(2H, t, J=6.1Hz, CH₂CO), 2.84(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.78(2H, t, J=6.1Hz,

S⁺CH₂), 2.22(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₂H₁₈O₅S₂: C, 47.04; H, 5.92. Found: C, 47.08; H, 6.01.

2-Acetyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (6)

mp 108-109°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.04(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 4.40(2H, t, J=6.1Hz, CH₂O), 3.60(2H, t, J=6.1Hz, S⁺CH₂), 2.91(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 2.03(3H, s, COCH₃). Anal Calcd for C₁₃H₂₀O₅S₂·1/4H₂O: C, 48.10; H, 6.36. Found: C, 48.24; H, 6.23.

Dimethyl(2-tetrahydrofuryl)methylsulfonium *p*-toluenesulfonate (7)

oil; NMR(DMSO-d₆) δ: 7.44(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.05(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 4.20(1H, m, CHO), 3.65(2H, m, OCH₂), 3.44(2H, m, S⁺CH₂), 2.86(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.60~2.01(4H, m, CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₄H₂₂O₄S₂: C, 52.80; H, 6.96. Found: C, 52.65; H, 7.19.

Trimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (8)

mp 174-175°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 2.83(9H, s, (CH₃)₃S⁺), 2.24(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₀H₁₆O₃S₂: C, 48.36; H, 6.49. Found: C, 48.26; H, 6.55.

2-Methylthioethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (9)

mp 119-121°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.37(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.00(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 2.80(2H, t, J=6.1Hz, CH₂S), 3.49(2H, t, J=6.1Hz, S⁺CH₂), 2.82(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 2.04(3H, s, SCH₃) Anal Calcd for: C₁₂H₂₀O₃S₃: C, 46.73; H, 6.53. Found: C, 46.58; H, 6.70.

Dimethyl-2-(2-tetrahydrofuryl)ethylsulfonium chloride (10a)

oil; NMR(DMSO-d₆) δ: 3.90(1H, m, CHO), 3.70(2H, m, OCH₂), 3.37(2H, m, S⁺CH₂), 2.92(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 1.4~2.1(4H, m, CH₂CH₂). Anal Calcd for C₈H₁₇ClOS₂: C, 48.84; H, 8.71. Found: C, 48.56; H, 8.92.

Dimethyl-2-(2-tetrahydrofuryl)ethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (10b)

mp 132-133°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.04(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 3.80(1H, m, CHO), 3.64(2H, m, OCH₂), 3.31(2H, m, S⁺CH₂), 2.82(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.20(3H, s, tosyl CH₃), 1.4~2.1(4H, m, CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₅H₂₄O₄S₂: C, 54.19; H, 7.28. Found: C, 54.01; H, 7.46.

Propyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (11)

mp 143-144°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.47(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.08(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 3.24(2H, t, J=8.3Hz, S⁺CH₂), 2.85(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃),

1.70(2H, m, S⁺CH₂CH₂), 0.96(3H, t, J=7.7Hz, CH₃). Anal Calcd for C₁₂H₂₀O₃S₂: C, 52.14; H, 7.29. Found: C, 52.31; H, 7.58.

Cyclohexyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (12)

mp 127-128°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.03(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 3.43(1H, m, S⁺CH), 2.78(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.20(3H, s, tosyl CH₃), 1.04~2.10(10H, m, C₅H₁₀). Anal Calcd for C₁₅H₂₄O₃S₂: C, 56.93; H, 7.64. Found: C, 56.83; H, 7.85.

Adamantyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (13)

mp 150-152°C(EtOH-ether); NMR(DMSO-d₆) δ: 7.41(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.03(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 2.72(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 1.66~2.10(15H, m, adamantyl H). Anal Calcd for C₁₉H₂₈O₃S₂·1.2H₂O: C, 58.49; H, 7.85. Found: C, 58.21; H, 7.99.

第3章に関する実験

H-D 交換速度 (k_{obsd/HD}) の測定¹⁹

スルホニウム化合物 (0.1M) の塩基触媒による H-D 交換速度 (k_{obsd/HD}) を、NMR を用いて測定した。H-D 交換されない 2-picoline を内部標準として含む D₂O(0.5mL) に、秤量したスルホニウム化合物を加え、25°Cに平衡化した後、4% NaOD(0.10 mL) を加え、素早く NMR チューブを振とうし、S-methyl のピークを測定した。反応が進むに従って、S-methyl のシングルピークは小さいマルチピークに変化し、ピークは消失した。次式を用いて H-D 交換速度(k_{obsd/HD}) を算出した。

$$k_{\text{obsd/HD}} = (2.303 / t) \log (r_0 - r_\infty) / (r_t - r_\infty)$$

r: (peak area for S-methyl) / (peak area for methyl for 2-picoline methyl), t: minute.

$$k_{\text{obsd/HD}} = k_{\text{obsd}} \times 10^2, \text{ min}^{-1}$$

スルホニウム化合物のメチル基転移反応速度の測定

Sulfonium 化合物(1.0 mmol)を EtOH(3.0mL)に溶解し、4-mercaptopyridine のNa 塩 266.3 mg (1.0 mmol) を加え、25°Cでインキュベートし、4-methylthiopyridine をガスクロマトグラフィーで定量し、次式により k_{obsd/trans} を求めた。

$$k_{\text{obsd/trans}} = (2.303 / t) \log (c_\infty - c_0) / (c_\infty - c_t),$$

c:the concentration of methylthiopyridine, t :minute.

Sulfonium *p*-toluenesulfonate (14-20)の合成

Dimethylphenylsulfonium *p*-toluenesulfonate (14)

methyl phenyl sulfide (12.4g, 0.10 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate (27.9g, 0.15 mol)を加え、

8時間、100 °C で攪拌した。冷却後、反応液に ether (250 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**14** (23.0 g, 74.2%)を得た。

mp 141-142°C(EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.07(2H, m, aromatic *H*), 7.72(3H, m, aromatic *H*), 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 3.28(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.29(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₅H₁₈O₃S₂: C, 58.04; H, 5.84. Found: C, 58.22; H, 5.81.

化合物 (**14**) と同様の方法で、対応する sulfide 類より sulfonium *p*-toluenesulfonate を合成した。以下に各化合物 (**15-20**) のデータを示した。

4-Methoxyphenyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**15**)

mp 142 – 143°C(EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.90(2H, d, J=8.4Hz aromatic *H*), 7.40(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.13(2H, d, J=8.4Hz, aromatic *H*), 7.01(2H, d, J=7.8Hz, -44-tosyl *H*_{2,6}), 3.76(3H, s, OCH₃), 3.14(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.21(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₆H₂₀O₄S₂: C, 56.45; H, 5.92. Found: C, 56.19; H, 6.22.

4-Acetylphenyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**16**)

mp 186-187°C(EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.20(4H, s, aromatic *H*), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.08(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 3.33(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.63(3H, s, COCH₃), 2.31(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₀O₄S₂: C, 57.93; H, 5.72. Found: C, 58.16; H, 7.75.

4-Carboxyphenyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**17**)

mp 189-190°C(EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.11(4H, s, aromatic *H*), 7.44(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.05(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 3.27(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.23(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₆H₁₈O₅S₂: C, 54.22; H, 5.12. Found: C, 54.35; H, 5.06.

Methylisothiochromenium *p*-toluenesulfonate (**18**)

oil; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.65(1H, d, J=9.0Hz, CHS⁺), 7.35~7.60 (4H, m, aromatic *H*), 7.40(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.08(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 6.68(1H, d, J=9.0Hz, CH=), 4.80(2H, m, CH₂S⁺), 2.68(3H, s, CH₃S⁺), 2.24(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₁₈O₃S₂: C, 61.05; H, 5.42. Found: C, 61.32; H, 5.63.

2-Hydroxyethyphenylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**19**)

oil; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.02(2H, m, aromatic *H*), 7.75(3H, m, aromatic *H*), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.09(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 3.40~4.0(4H, m, CH₂CH₂), 3.34(3H, s, CH₃S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₆H₂₀O₄S₂: C, 56.45; H, 5.92. Found: C, 56.71; H, 6.19.

2-Hydroxyethyphenylsulfonium *p*-toluenesulfonate (20)

oil; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.60~ 8.09(5H, m, aromatic H), 7.48(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{3,5}$), 7.08(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{2,6}$), 3.80(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$, $\text{S}^+ \text{CH}_2$), 3.32(3H, s, CH_3S^+), 2.61(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2CO), 2.22(3H, s, tosyl CH_3). Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 56.42; H, 5.47. Found: C, 55.63; H, 5.64

第4章に関する実験

Sulfonium *p*-toluenesulfonate (21-35) の合成

2-Cyclohexylethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (22)

Methanethiol(15.0 g, 0.31 mol)を金属ナトリウム(6.0 g, 0.26mol)の EtOH (100 mL)に溶解後、2-cyclohexyl ethyl chloride (35g, 0.22 mol)を滴下し、12時間、室温で攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ether (300 mL)を加え、ether 層を分取し水洗後、無水 MgSO_4 で乾燥、減圧濃縮し、2-cyclohexyl ethyl sulfide (21.3 g, 56.9%)を得た。2-cyclohexyl ethyl sulfide (5.23 g, 0.03 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate (11.17g, 0.06 mol)を加え、3日間、室温で攪拌した。反応液に ether (250 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**22**(8.20 g, 75.8%)を得た。

mp 90-91°C. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.49(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{3,5}$), 7.11(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{2,6}$), 3.82(2H, m, $\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.57(2H, m, S^+CH_2), 3.33(1H, broad, OCH), 2.90(6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$), 2.29(3H, s, tosyl CH_3), 0.9~2.0(10H, m, cyclohexyl CH_2). Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 56.64; H, 7.83. Found: C, 56.64; H, 8.02.

化合物 (22) と同様の方法で、化合物 (21) を合成した。以下に各化合物のデータを示した。

2-Cyclopentyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (21)

mp 81-82°C(EtOH-ether). ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.48(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{3,5}$), 7.11(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{2,6}$), 3.91(1H, broad, OCH), 3.70(2H, m, $\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.50(2H, m, S^+CH_2), 2.89(6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+$), 2.20(3H, s, tosyl CH_3), 1.2~2.0(8H, m, cyclopentyl CH_2). Anal Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 55.46; H, 7.56. Found: C, 55.52; H, 7.73.

Dimethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (23)

2-Chloroethyl methyl sulfide (22.10g, 0.20 mol)と phenol (18.82g, 0.20 mol)を NaOH (8.00 g, 0.20 mol) を溶解した 95% EtOH に加え、8時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、ether (300 ml)を加え、ether 層を分取し水洗後、無水 MgSO_4 で乾燥、減圧濃縮し、2-phenoxyethyl methyl sulfide (21.32 g, 63.5%)を得た。2-phenoxyethyl methyl sulfide(5.05 g, 0.03 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate (11.17g, 0.06 mol)を加え、3日間、室温で攪拌した。反応液に ether (100 ml)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**23**(6.20 g, 58.3%)を得た。

mp 146-167°C. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.43(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{3,5}$), 7.26(2H, m, aromatic H), 7.03(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$, tosyl $H_{2,6}$), 6.92(3H, m, aromatic H), 4.42(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$, $\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$),

3.57(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂), 2.96(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₂O₄S₂: C, 57.60; H, 6.26. Found: C, 57.29; H, 6.39.

化合物(23)と同様の方法で、化合物(24-35)を合成した。以下に各化合物のデータを示した。

2-(5-Indanyl)ethyltrimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (24)

mp 131-132°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.42(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.05(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.57~7.15(3H, m, aromatic H), 4.34(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.70(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.90(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.65~2.90(4H, m, CH₂CH₂CH₂), 2.22(3H, s, tosyl CH₃), 1.98(2H, m, CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₂₀H₂₆O₄S₂: C, 60.89; H, 6.64. Found: C, 60.81; H, 6.73.

2-[6-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl)]ethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (25)

mp 146-167°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.65~7.02(3H, m, aromatic H), 4.26(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.71(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.96(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.65(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.70(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₂₁H₂₈O₄S₂: C, 61.73; H, 6.91. Found: C, 61.78; H, 6.82.

Ethylmethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (26)

mp 76-77°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 6.91~7.45(5H, m, aromatic H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 4.45(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂CH₂), 3.79(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂), 3.44(2H, q, J=7.4Hz, CH₂S⁺), 2.98(3H, s, CH₃S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.37(3H, t, J=7.4Hz, CH₃CH₂S⁺). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.50; H, 6.43.

Diethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (27)

mp 56-57°C(ethanol-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 6.73~7.43(5H, m, aromatic H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 4.31(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂CH₂), 3.81(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂), 3.46(4H, q, J=7.3Hz, 2 x CH₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.37(6H, t, J=7.3Hz, 2 x CH₃CH₂S⁺). Anal Calcd for C₁₉H₂₆O₄S₂: C, 59.66; H, 6.85. Found: C, 59.53; H, 6.79.

Dimethyl(3-phenoxypropyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (28)

mp 160-161°C.(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.17(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 7.24~7.40(5H, m, aromatic H), 3.30(2H, t, J=7.3Hz, CH₂O), 2.69(2H, t, J=7.3Hz, S+CH₂), 2.88(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.80~2.20(2H, m, CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.67; H, 6.62.

Dimethyl(4-phenoxybutyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (29)

mp 122-123°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.35(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.05(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.70~7.25(5H, m, aromatic H), 3.84(2H, t, J=6.0Hz, CH₂O), 3.20(2H, t, J=6.0Hz, S⁺CH₂), 2.75(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.10(3H, s, tosyl CH₃), 1.68~1.90(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₉H₂₆O₄S₂: C, 59.66; H, 6.85. Found: C, 59.69; H, 7.00.

Dimethyl(5-phenoxypropyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (30)

mp 143-144°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.34(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 6.95(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.65~7.25(5H, m, aromatic H), 3.82(2H, t, J=6.0Hz, CH₂O), 3.17(2H, t, J=6.0Hz, S⁺CH₂), 2.78(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.16(3H, s, tosyl CH₃), 1.40~1.80(6H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₂₀H₂₈O₄S₂: C, 60.57; H, 7.12. Found: C, 60.34; H, 7.21.

1-Methyl-2-phenoxyethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (31)

mp 48-50°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.80~7.35(5H, m, aromatic H), 4.30(2H, m, CH₂O), 3.95(1H, m, S⁺CH), 2.94(3H, s, CH₃S⁺), 2.90(3H, s, CH₃S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.48(3H, d, J=6.4Hz, CHCH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.38; H, 6.81.

2-Methyl-2-phenoxyethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (32)

oil. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.14(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.90~7.40(5H, m, aromatic H), 4.99(1H, m, CHO), 3.72(2H, m, S⁺CH₂), 2.99(3H, s, CH₃S⁺), 2.95(3H, s, CH₃S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.34(3H, d, J=6.1Hz, CHCH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.42; H, 6.85.

1-Methyl-3-phenoxytetrahydrothiopyranium *p*-toluenesulfonate (cis: trans =1:1) (33)

mp 106-107.5°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.03(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.90~7.40(5H, m, aromatic H), 4.35(1H, m, CHO), 3.70~3.80(4H, m, CH₂S⁺CH₂), 2.91(3H, s, CH₃S⁺), 3.00(3H, s, CH₃S⁺), 2.24(3H, s, tosyl CH₃), 1.85(4H, m, S⁺CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₉H₂₄O₄S₂: C, 59.97; H, 6.36. Found: C, 59.72; H, 6.46.

Dimethyl(3-phenylpropyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (34)

mp 137.5-138.5°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.38(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{3,5}), 7.00(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H_{2,6}), 6.75~7.30(5H, m, aromatic H), 3.60(2H, t, J=6.0Hz, S⁺CH₂CH₂CH₂), 3.50(2H, t, J=6.0Hz, S⁺CH₂), 2.89(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃), 1.76(2H, m, S⁺CH₂CH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₃S₂: C, 61.33; H, 6.86. Found: C, 61.14; H, 6.77.

Dimethyl(2-phenylthioethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate (35)

mp 118-119°C(ethanol-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{3,5}), 7.23~7.43(5H, m, aromatic H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*_{2,6}), 3.51(2H, t, J=5.3Hz, S⁺CH₂), 3.49(2H, t, J=5.3Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.29(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₂O₃S₃: C, 55.10; H, 5.98. Found: C, 55.09; H, 5.94.

第5章に関する実験

モルモット摘出心房におけるスルホニウム化合物の心収縮作用効果の測定

モルモットの心房切片をマグヌス装置に吊るし、1μg/mL のスルホニウム化合物が示す心収縮作用の固有活量と 1ng/mL のアセチルコリンの固有活量値 (i.a.) の比: Ri.a.= Comp(1x10⁻⁶g/mL)/Ach(1x10⁻⁹g/mL)を求め、その Ri.a.値を+++: Ri.a. > 1.0, ++: 0.5 < Ri.a. < 1.0, +: 0 < Ri.a. < 0.5, -: Ri.a. = 1.0 に分けた。

Sulfonium *p*-toluenesulfonate (39a-50) の合成

2-(4-Chlorophenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (39a)

2-Chloroethyl methyl sulfide (11.06 g, 0.10 mol)を NaOH (4.00 g, 0.10 mol)と *p*-chlorophenol (12.86 g, 0.10 mol)の 95% EtOH(250 mL)に加え、4時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ (200 ml)を加え、CH₂Cl₂層を、0.5 N NaOH 水溶液で洗い、水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、2-(4-chlorophenoxy)ethyl methyl sulfide (19.5 g, 71.2%)を得た。2-(4-chlorophenoxy)ethyl methyl sulfide (10.15 g, 0.05 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate (13.97 g, 0.075 mol)を加え、3日間、室温で攪拌した。反応液に ether (100 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**39a**(15.83 g, 81.2%)を得た。

mp 190-191°C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.39(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.03(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 4.46(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.77(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₁ClO₄S₂: C, 52.50; H, 5.44. Found: C, 52.73; H, 5.51.

化合物(**39a**)と同様の方法で、化合物(**39b,c, 40a-c, 41a,b, 42a,b, 43a,b, 44a,b, 46a-c**)を合成した。以下に各化合物のデータを示した。

2-(2-Chlorophenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (39b)

mp 117-118°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 6.94-7.60(5H, m, aromatic *H*), 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.53(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.80(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂), 3.01(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₁ClO₄S₂: C, 52.50; H, 5.44. Found: C, 52.45; H, 5.49.

2-(3-Chlorophenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (39c)

mp 154-155°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.22-7.45(1H, m, aromatic *H*), 6.82~7.22(3H, m, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.46(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.75(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₁ClO₄S₂: C, 52.50; H, 5.44. Found: C, 52.48; H, 5.49.

2-(4-Carboxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (45)

mp 92-94°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.79(2H, d, J=8.0Hz, aromatic *H*), 6.93(2H, d, J=8.0Hz, aromatic *H*), 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.53(2H, t, J=5.3Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.81(2H, t, J=5.3Hz, S⁺CH₂), 3.01(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosylCH₃). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂O₆S₂: C, 54.25; H, 5.56. Found: C, 54.29; H, 5.83.

2-(4-Methylphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (40a)

mp 161-162°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.13(2H, d, J=8.4Hz, aromatic H), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.88(2H, d, J=8.4Hz, aromatic *H*), 4.41(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.76(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.72; H, 6.72.

2-(3-Methylphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (40b)

mp 146.5-148°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.05-7.30(1H, m, aromatic H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.65~7.05(3H, m aromatic *H*), 4.42(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.76(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.27(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.40; H, 6.45.

2-(2-Methylphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (40c)

mp 103-104°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.80-7.34(5H, m, aromatic *H*), 4.42(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.78(2H, t, J=5.5Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂: C, 58.67; H, 6.56. Found: C, 58.69; H, 6.59.

2-(4-Hydroxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (41a)

mp 138-139°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.58-6.80(4H, m, aromatic *H*), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.30(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 3.70(2H, t, J=5.4Hz, S⁺CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₂O₅S₂: C, 55.11; H, 5.99. Found: C, 55.38; H, 5.98.

2-(3-Hydroxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (41b)

mp 152-153°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.95-7.10(1H, m, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.30~6.52(3H, m, aromatic *H*),

4.34(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.71(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₇H₂₂O₅S₂: C, 55.11; H, 5.99. Found: C, 55.35; H, 6.07.

2-(4-Methoxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (42a)

mp 132.5-133.5°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.93(4H, s, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.35(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.71(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₅S₂: C, 56.23; H, 6.29. Found: C, 56.19; H, 6.39.

2-(3-Methoxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (42b)

mp 110-111°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.10-7.35(1H, m, aromatic *H*), 7.09(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.50~6.65(3H, m, aromatic *H*), 4.40(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.72(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.96(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₄O₅S₂: C, 56.23; H, 6.29. Found: C, 56.19; H, 6.22.

2-(4-Ethoxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (43a)

mp 148.5-150°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.90(4H, s, aromatic *H*), 7.09(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.34(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.92(2H, d, J=6.9Hz, OCH₂CH₃), 3.72(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.26(3H, s, tosyl CH₃), 1.28(3H, t, J=6.9Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₁₉H₂₆O₅S₂: C, 57.26; H, 6.58. Found: C, 57.31; H, 6.59.

2-(3-Ethoxyphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (43b)

mp 140.5-141.5°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.05-7.30(1H, m, aromatic *H*), 7.09(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.45-6.62(3H, m, aromatic *H*), 4.40(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.96(2H, d, J=6.9Hz, OCH₂CH₃), 3.72(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.96(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃), 1.30(3H, t, J=6.9Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₁₉H₂₆O₅S₂: C, 57.27; H, 6.57. Found: C, 57.22; H, 6.41.

2-(4-*tert*-Butylphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (44a)

mp 187-188°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.32(2H, d, J=8.4Hz, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.91(2H, d, J=8.4Hz, aromatic *H*), 4.48(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.71(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.96(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃), 1.24(9H, s, C(CH₃)₃). Anal. Calcd for C₂₁H₃₀O₄S₂: C, 61.43; H, 7.36. Found: C, 61.45; H, 7.37.

2-(3-*tert*-Butylphenoxy)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (44b)

mp 108-109°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.70-7.30(4H, m, aromatic *H*), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.42(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂),

3.73(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.25(3H, s, tosyl CH₃), 1.25(9H, s, C(CH₃)₃). Anal Calcd for C₂₁H₃₀O₄S₂: C, 61.43; H, 7.36. Found: C, 61.47; H, 7.33.

2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]ethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (46a)

mp 116-117°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.92(4H, s, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.40(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.60~4.10(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.72(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 3.15(2H, broad, OH), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.29(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₀H₂₈O₇S₂: C, 54.04; H, 6.35. Found: C, 54.25; H, 6.31.

2-[3-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]ethyl dimethylsulfonium *p*-Toluenesulfonate (46b)

oil. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.10-7.30(1H, m, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.54-6.60(3H, m, aromatic *H*), 4.44(3H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 4.44(1H, broad, OH), 3.10-4.14(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.72(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 3.50(1H, broad, OH), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₀H₂₈O₇S₂: C, 54.04; H, 6.35. Found: C, 53.86; H, 6.24.

2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]ethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (46c)

oil. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.70-7.20(4H, m, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.43(3H, t, J=5.4Hz, S+CH₂CH₂), 4.44(1H, broad, OH), 3.30-4.20(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.72(2H, t, J=5.4Hz, S+CH₂), 3.50(1H, broad, OH), 3.05(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₀H₂₈O₇S₂: C, 54.04; H, 6.35. Found: C, 53.78; H, 6.21.

2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyl dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (48)

Epichlorohydrin (92.5 g, 1.0 mol)に EtOH (200 ml) と濃硫酸 (1 mL) を加え、10 時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ (500 mL)を加え、CH₂Cl₂層を、水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、残留物を減圧蒸留 (bp 89-93°C/30mmHg) し、1-chloro-3-ethoxypropan-2-ol(47.3 g, 34.2%)を得た。1-chloro-3-ethoxypropan-2-ol (47.3 g, 0.34 mol)を NaOH (14.7 g, 0.34 mol) と hydroquinone (37.6 g, 0.34 mol)の 90% EtOH (200 mL)溶液に加え、12 時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、CHCl₃ (200 mL)を加え、CHCl₃層を、0.5 N NaOH 水溶液で洗い、水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenol (24.6 g, 33.9%)を得た。NaOH (8.0 g, 0.20 mol)を 90% EtOH (200 mL)に溶解し、4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenol(21.2 g, 0.10 mol)と 2-Chloroethyl methyl sulfide (22.1 g, 0.20 mol)を加え、10 時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、CH₂Cl₂ (500 mL)を加え、CH₂Cl₂層を、水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、残留物をカラムクロマトで精製し、2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyl methyl sulfide (15.5 g, 57.5%)を得た。

2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyl methyl sulfide(22.1 g, 0.20 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate(22.1 g, 0.20 mol)を加え、3 日間、室温で攪拌した。反応液に ether (100 mL)

を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**48** (15.7 g (66.6%))を得た。
mp 105-107°C (ethanol-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.91(4H, s, aromatic *H*), 5.07(1H, broad, *OH*), 4.39(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.62-4.10(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.77(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 3.46(2H, q, J=7.0Hz, OCH₂), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.10(3H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₂H₃₂O₇S₂: C, 55.91; H, 6.82. Found: C, 55.75; H, 6.75.

化合物 (**48**) と同様の方法で、化合物 (**47**, **49**)を合成した。以下に各化合物のデータを示した。

2-[4-(3-Methoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (47**)**
mp 89-91°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.91(4H, s, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 4.39(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.60-4.07(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.75(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 3.39(1H, broad, *OH*), 3.27(3H, s, OCH₃), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₁H₃₀O₇S₂: C, 55.00; H, 6.59. Found: C, 54.85; H, 6.37.

2-[4-(3-Phenoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (49**)**
mp 88-90°C(EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.70-7.40(5H, m, aromatic *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.94(4H, s, aromatic *H*), 4.39(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂CH₂), 3.86-4.26(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.76(2H, t, J=5.3Hz, S+CH₂), 3.39(1H, broad, *OH*), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₆H₃₂O₇S₂: C, 55.00; H, 6.59. Found: C, 54.85; H, 6.37.

2-[4-(2,3-Diethoxypropoxy)phenoxy]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (50**)**
4(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenol(10.0 g, 0.047 mol)と benzyl chloride (6.0 g, 0.047 mol)と K₂CO₃ (7.17 g, 0.052 mol)を EtOH (100 ml)に加え、5 時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、CHCl₃(500 mL)を加え、CHCl₃層を、水洗後、無水 MgSO₄で乾燥、減圧濃縮し、残留物を減圧下(80°C/2-3mmHg)、benzyl chloride を除き、1-[4-(benzyloxy)phenoxy]-3-ethoxypropan-2-ol (11.70 g, 82.1%)を得た。NaH (13.8 g, 0.0457 mol) を石油エーテルで洗浄後、THF (20 mL)を加え、次に 1-[4-(benzyloxy)phenoxy]-3-ethoxypropan-2-ol (11.70 g, 0.0387 mol)の THF (30 mL)溶液を氷冷下、滴下後、室温で 1 時間、40-50°Cで 2 時間、攪拌した。反応混合物に氷冷下、ethyl iodide (35.6 g, 0.228 mol)を加え、室温で 1 時間、40-50°Cで 2 時間、攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水(100 mL)を加え CHCl₃(500 mL)抽出した。CHCl₃層を、水洗後、無水 MgSO₄で乾燥、減圧濃縮し、1-benzyloxy-4-(2,3-diethoxypropoxy) benzene (13.8 g, 91.5%)を得た。1-benzyloxy-4-(2,3-diethoxypropoxy) benzene(11.3 g, 0.034 mol)を EtOH (250 ml)に溶解し、10% Pd/C (3.0 g)を加え、水素ガス(2kg/cm²)を通じ、2 時間、室温で振とうした。反応混合物を濾過、減圧濃縮し、CHCl₃(500 mL)を加え、2N-NaOH(100mL)で洗浄後、濃塩酸で酸性とした後、CHCl₃層を分取、水洗後、減圧濃縮し、4-(2,3-diethoxypropoxy) phenol(5.40g, 65.8%)を得た。NaOH (0.80 g, 0.02 mol)を 90% EtOH(50ml)に溶解し、4-(2,3-diethoxypropoxy)

phenol(5.40g, 0.224mol)と 2-Chloroethyl methyl sulfide (2.21 g, 0.02 mol)を加え、10 時間、還流した。反応混合物を減圧濃縮し、2-NaOH(50mL)と CHCl₃ (100 mL)を加え、CHCl₃層を分取、水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、残留物を減圧蒸留(bp 176-177°C /1-2mmHg)し、2-[4-(2,3-diethoxypropoxy) phenoxy]ethyl methyl sulfide (4.38 g, 69.7%)を得た。2-[4-(2,3-diethoxypropoxy) phenoxy]ethyl methyl sulfide (3.14 g, 0.01 mol)に methyl *p*-toluenesulfonate (1.86 g, 0.015 mol)を加え、3 日間、室温で攪拌した。反応液に ether (100 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether で再結晶し、**50**(4.02 g, 80.3%)を得た。mp 105-107°C (EtOH-ether); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.91(4H, s, aromatic *H*), 4.39(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂CH₂), 3.40-4.05(5H, m, OCH₂CHCH₂O), 3.75(2H, t, J=5.5Hz, S+CH₂), 3.52(4H, q, J=7.0Hz, OCH₂), 2.97(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.10(6H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₄H₃₆O₇S₂: C, 57.58; H, 7.25. Found: C, 57.45; H, 7.12.

第 6 章に関する実験

2-Carbamoylethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**51**)の合成 (A法)

Methyl 3-methylthiopropionate 33.5 g (0.25 mol)を 25% アンモニア水溶液(900 mL)に加え、12 時間、室温にて攪拌した。反応液を CHCl₃ (500 mL)で抽出し、抽出液を水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、濾過、減圧濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (100 mL)に溶解し、methyl *p*-toluenesulfonate 23.3 g (0.125 mol)を加えて、5 日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (200 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、ethanol-ether より再結晶し、**50** (36.6 g, 29.3%)を得た。

mp 114-116°C (EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.13(2H, s, NH₂), 7.43(2H, d, J=7.8Hz, tosylH_{3,5}), 7.04(2H, d, J=7.8Hz, tosylH_{2,6}), 3.35(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂), 2.82(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.62(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂CH₂), 2.22(3H, s, tosyl CH₃).

Anal Calcd for C₁₂H₁₉NO₄S₂·1/4H₂O: C, 55.29; H, 6.66; N, 2.80. Found: C, 55.10; H, 6.61; N, 2.75.

2-(4-Trifluoromethylphenylcarbamoyl)-ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**53b**) の合成 (B法)

p-trifluoromethylaniline 16.1 g (0.10 mol)と triethylamine 15.2 g (0.15 mol)の ether (150 mL)溶液に 3-Methylthiopropionyl chloride 13.9 g (0.10 mol)を 10°C以下で滴下後、3 時間、室温にて攪拌した。沈殿物を吸引濾過し、濾液を 1 N HCl (50 mL)水溶液、飽和 NaHCO₃ (50 mL)水溶液、水(50 mL)で洗浄、ether 層を無水 MgSO₄ で乾燥、濾過、減圧濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (20 mL)に溶解し、methyl *p*-toluenesulfonate 18.3 g (0.10 mol)を加えて、5 日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (200 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether より再結晶し、**52b**(26.8g, 59.6%)を得た。

mp 164-165°C (EtOH-ether); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.20(1H, s, NH), 7.80(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 7.69(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 7.46(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*),

7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 3.54(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂), 3.03(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.31(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₉H₂₂NO₄S₂F₃: C, 50.77; H, 4.93; N, 3.12. Found: C, 50.77; H, 4.94; N, 3.21.

2-[4-(3-Methoxy-2-hydroxypropoxy)-phenylcarbonyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (54a)の合成 (C法)

p-nitrophenol 50 g (0.36 mol)と glycidyl methyl ether 34.8 g (0.40 mol)に pyridine (3 drops) を加え、6時間、90°Cで攪拌した。反応液に CHCl₃(500 mL)を加え、CHCl₃層を 2 N NaOH 水溶液および水で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮し、残留物を減圧蒸留(bp. 182-185 °C/3-4 mmHg) し、1-(3-methoxy-2-hydroxypropoxy)-4-nitrobenzene 57.0 g を得た。1-(3-methoxy-2-hydroxypropoxy)-4-nitrobenzene 57.0 g(0.25 mol)を EtOH (250 mL)に溶解し、10% Pd/C を加え、室温下、水素ガス(2kg/cm²)を通じ、8時間、振とうした。反応液を濾過、減圧濃縮し、4-(3-methoxy-2-hydroxypropoxy)aniline 47.5g を得た。3-Methylthiopropionyl chloride 33.4 g (0.24 mol) を 10°C以下で、4-(3-methoxy-2-hydroxypropoxy)aniline 47.5g (0.24 mol) と triethylamine 35.8g (0.36 mol)の CH₂Cl₂(350 mL)に滴下後、反応液を 2時間、室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を 1N HCl (150 mL)水溶液、飽和 NaHCO₃ (150 mL)、次いで水(150 mL)で洗浄した。CH₂Cl₂層を分取し、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (50 mL)に溶解し、methyl *p*-toluenesulfonate 43.9 g (0.24 mol)を加えて、5日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (500 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、ethanol-ether より再結晶し、**53a** (58.3g, 30%)を得た。

mp 144-146°C (EtOH-ether); NMR (DMSO-d₆) δ: 10.13(1H, s, NH), 7.50(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl *H*), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic *H*), 3.88(3H, broad, OCH₂CH), 3.74(1H, broad, OH), 3.52(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂), 3.40(2H, broad, CH₂OCH₃), 3.27(3H, s, OCH₃), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂CH₂), 2.29(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₂H₃₁NO₇S₂: C, 54.41; H, 6.43; N, 2.88. Found: C, 54.30; H, 6.39; N, 2.71.

2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)-phenylcarbonyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (54b)の合成 (D法)

p-nitrophenol 50.0 g (0.36 mol)と epichlorohydrin 31.5 g (0.34 mol)に pyridine (3 drops)を加え、6時間、90°Cで攪拌した。反応混合物を acetone (200 mL)に溶解し、5 N KOH(150 mL)水溶液を加え、反応液を 2時間、室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を CHCl₃ (500 mL)で抽出し、抽出液を無水 MgSO₄ で乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた残留物を EtOH (300 mL)に溶解し、H₂SO₄ (4 drops)を加え、反応液を 6時間、環流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水(200 mL)に投入後、CHCl₃ (500 mL)で抽出した。抽出液を水洗し、無水 MgSO₄ で乾燥、濾過、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留 (180-181 °C /2-3 mmHg) し 1-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-4-nitrobenzene 58.9g を得た。

1-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-4-nitrobenzene 58.9g (0.24 mol)を EtOH (250 mL)に溶解し、10% Pd/C を加え、室温下、水素ガス(2kg/cm²)を通じ、8時間、振とうした。反応液を濾過、減

圧濃縮し、4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)aniline 47.6g を得た。3-methylthiopropionyl chloride 32.0 g (0.23 mol) を 10°C以下で、4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)aniline 47.6g(0.23 mol) と triethylamine 34.8 g (0.35 mol) の CH₂Cl₂(350 mL)に滴下後、反応液を 3 時間、室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を 1N HCl (150 mL)水溶液、飽和 NaHCO₃ (150 mL)、次いで水(150 mL)で洗浄した。CH₂Cl₂層を分取し、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (50 mL)に溶解し、methyl *p*-toluenesulfonate 42.1 g (0.23 mol)を加えて、5 日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (200 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether より再結晶し、**53b**(63.4g,37.4%)を得た。

mp 70-72°C (EtOH-ether); NMR (DMSO-d₆) δ: 10.13(1H, s, NH), 7.51(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.16(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 4.43(1H, broad, OH), 3.88(3H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂), 3.46(2H, broad, CH₂OEt), 3.43(2H, q, J=7.0Hz, OCH₂CH₃), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.2Hz, S+CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.10 (3H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₃H₃₃NO₇S₂: C, 55.29; H, 6.66; N, 2.80. Found: C, 55.10; H, 6.61; N, 2.75.

2-[4-(2,3-Dimethoxypropoxy)-phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (**55a**)の合成 (E法)

4-(2-hydroxy-3-methoxypropoxy)nitrobenzene 45.4g(0.20 mol)の無水 DMF(100 mL)溶液に NaH 5.5 g (0.23 mol)を加え、反応溶液を 2 時間、室温で攪拌し、methyl iodide 28.4g (0.20 mol)を加えた後、12 時間、室温で攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、ether (200 mL)を加え、ether 層を分取し、水洗後無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトにて、展開溶媒 ; CHCl₃-ether(4:1)で精製し、4-(2,3-dimethoxypropoxy)nitrobenzene 34.0g を得た。4-(2,3-dimethoxypropoxy) nitrobenzene 34.0g (0.14 mol)を EtOH (100 mL)に溶解し、10% Pd/C (1.0g)を加え、室温下、水素ガス(2kg/cm²)を通じ、8 時間、振とうした。反応液を濾過、減圧濃縮し、4-(2,3-dimethoxypropoxy)aniline 28.0g を得た。3-methylthiopropionyl chloride 18.4g (0.13 mol)を 10°C以下で、4-(2,3-dimethoxypropoxy)aniline 28.0g(0.13 mol) と triethylamine 16.2g (0.16 mol) の CH₂Cl₂(150 mL)に滴下後、反応液を 3 時間、室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を 1N HCl (150 mL)水溶液、飽和 NaHCO₃ (150 mL)、次いで水(150 mL)で洗浄した。CH₂Cl₂層を分取し、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (50 mL)に溶解し、methyl *p*-toluenesulfonate 24.2 g (0.13 mol)を加えて、5 日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (500 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、ethanol-ether より再結晶し、**54a** (33.2g, 33.2%)を得た。

mp 88-90°C (EtOH-ether); NMR (DMSO-d₆) δ: 10.16(1H, s, NH), 7.51(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.90(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.96(2H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S+CH₂), 3.48(2H, broad, CH₂OCH₃), 3.47(1H, m, OCH₂CH), 3.36(3H, s, OCH₃), 3.27(3H, s, OCH₃), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S+CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃).

Anal Calcd for C₂₃H₃₃NO₇S₂: C, 55.29; H, 6.66, N, 2.80. Found: C, 55.15, H, 6.51, N, 2.75.

2-[4-(3-Ethoxy-2-acetoxypropoxy)-phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (56a)の合成 (F法)

2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyl methyl sulfide 30.0g (0.10 mol) と pyridine (0.13 mol) の benzene 溶液(300 mL)に Acetyl chloride 8.27g (0.10 mol)を 10°C以下で滴下し、反応液を3時間、室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を3 N HCl 水溶液(50 mL)で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトで精製した後、petroleum ether-ether で再結晶し、4-(2-acetoxy-3-ethoxypropoxyphenyl)carbamoylethyl methyl sulfide 26.0g を得た。無溶媒で、4-(2-acetoxy-3-ethoxypropoxyphenyl)carbamoylethyl methyl sulfide 26.0g(0.07 mol)と methyl *p*-toluenesulfonate 54.0 g (0.29 mol)を5日間、室温にて攪拌した。反応液に ether (200 mL)を加え、生じた沈殿物を吸引濾過し、EtOH-ether より再結晶し、**56c**(23.0 g, 58.1%)を得た。

mp 89-91°C (EtOH-ether); NMR (DMSO-d₆) δ: 10.13(1H, s, NH), 7.52(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.91(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 5.18(1H, m, OCH₂CH), 4.08(2H, broad, OCH₂CH), 3.59(2H, broad, CH₂O), 3.52(2H, d, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.45(2H, q, J=7.1Hz, OCH₂CH₃), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.92(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 2.03(3H, s, COCH₃), 1.02(3H, t, J=7.1Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₅H₃₅NO₈S₂: C, 55.43; H, 6.51; N, 2.59. Found: C, 55.23; H, 6.61; N, 2.35.

化合物 (**52**, **53a**, **c-m**) はB法、化合物 (**54c-e**) はC法、化合物 (**54f**) はD法、化合物 (**55a**) はE法、化合物 (**56b, c**) はF法に従って合成した。以下に各化合物のデータを示した。

2-(Cyclohexylcarbamoyl)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (52)

mp 187-188°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.60(1H, s, NH), 7.48(2H, J=7.8Hz, tosyl H), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.42(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.88(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.67(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.29(3H, s, tosyl CH₃), 0.84~1.80(11H, m, cyclohexyl H). Anal Calcd for C₁₈H₂₉NO₄S₂: C, 55.79; H, 7.54; N, 3.61. Found: C, 55.49; H, 7.38; N, 3.70.

2-(Phenylcarbamoyl)ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (53a)

mp 144-146°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.12(1H, s, NH), 6.90~7.80(5H, m, aromatic H), 7.52(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.57(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.98(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.95(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.31(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₃NO₄S₂: C, 56.67; H, 6.08; N, 3.67. Found: C, 56.55; H, 6.05; N, 3.52.

2-[(4-Methylcarbonyl)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (53c)

mp 149.5-150.5°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.02(1H, s, NH), 7.96(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.73(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.51(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.55(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 3.03(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.95(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.53(3H, s, COCH₃), 2.28(3H, s, tosyl CH₃).

mp 149.5-150.5°C (ethanol-ether). Anal Calcd for C₂₀H₂₅NO₅S₂: C, 56.72; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 56.82; H, 5.98; N, 3.30.

2-[(4-Chloro)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium p-toluenesulfonate (53d)

mp 155-156°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.41(1H, s, NH), 7.63(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.38(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.53(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.97(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₂ClNO₄S₂: C, 51.98; H, 5.33; N, 3.37. Found: C, 51.86; H, 5.34; N, 3.27.

2-[(4-Fluoro)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium p-toluenesulfonate (53e)

mp 122-123°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.32(1H, s, NH), 7.59(2H, m, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.20(2H, m, aromatic H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.53(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.95(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₂FNO₄S₂: C, 54.12; H, 5.55; N, 3.51. Found: C, 54.19; H, 5.51; N, 3.63.

2-[(4-Carboxymethyl)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium p-toluenesulfonate (53f)

oil. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.22(1H, s, NH), 9.10(1H, s, COOH), 7.51(2H, m, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.20(2H, m, aromatic H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.47(2H, s, CH₂COOH), 3.51(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.94(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.29(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₀H₂₅NO₆S₂: C, 54.65; H, 5.73; N, 3.19. Found: C, 54.53; H, 5.68; N, 3.05.

2-[(4-Methyl)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium p-toluenesulfonate (53g)

mp 169-170°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.10(1H, s, NH), 7.49(2H, d, J=8.1Hz, aromatic H), 7.47(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=8.1Hz, aromatic H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 3.52(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.93(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, CH₃), 2.25(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₉H₂₅NO₄S₂: C, 57.70; H, 6.37; N, 3.54. Found: C, 57.69; H, 6.47; N, 3.60.

2-[(4-Methoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium p-toluenesulfonate (53h)

mp 119-123°C (EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.13(1H, s, NH), 7.54(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.71(3H, s, OCH₃), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.90(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₉H₂₅NO₅S₂: C, 55.45; H, 6.12; N, 3.40. Found: C, 55.35; H, 6.10; N, 3.35.

**2-[(4-Hydroxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (53i)**

mp178-180°C(EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.03(1H, s, NH), 9.28(1H, s, OH), 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.35(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.10(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.70(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.50(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.95(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.92(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₁₈H₂₃NO₅S₂: C, 54.39; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 54.09; H, 6.01; N, 3.58.

**2-[(4-Propoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (53j)**

mp149-150°C(EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.10(1H, s, NH), 7.49(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.48(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.87(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.88(2H, t, J=6.4Hz, OCH₂CH₂CH₃), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.91(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.66(2H, m, OCH₂CH₂CH₃), 0.96(3H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₁H₂₉NO₅S₂: C, 57.38; H, 6.65; N, 3.19. Found: C, 57.18; H, 6.86; N, 3.09.

**2-[(4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (53k)**

oil. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.05(1H, s, NH), 7.53(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.90(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 4.96(1H, broad, OH), 4.69(1H, broad, OH), 3.90(3H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.45(2H, broad, CH₂O), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₁H₂₉NO₇S₂: C, 53.49; H, 6.20; N, 2.97. Found: C, 53.28; H, 6.13; N, 2.80.

2-[4-(3-Hydroxypropoxyp)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate (53l)

oil. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.11(1H, s, NH), 7.50(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.98(2H, t, J=6.4Hz, OCH₂CH₂CH₂OH), 3.72(1H, broad, OH), 3.54(2H, t, J=6.4Hz, OCH₂CH₂CH₂OH), 3.52(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.91(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.83(2H, t, J=6.4Hz, OCH₂CH₂CH₂OH). Anal Calcd for C₂₁H₂₉NO₆S₂: C, 55.36; H, 6.42; N, 3.07. Found: C, 55.27; H, 6.35; N, 2.99.

**2-[4-(2-Hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (53m)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.11(1H, s, NH), 7.49(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.46(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.78(3H, broad, OCH₂CH), 3.70(1H, broad, OH), 3.52(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.91(2H, t, J=6.2Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.14(3H, t, J=5.9Hz, OCH₂CH(OH)CH₃). Anal Calcd for C₂₁H₂₉NO₆S₂: C, 55.36; H, 6.42; N, 3.07. Found: C, 55.23; H, 6.54; N, 3.01.

**2-[4-(2-hydroxy-3-propoxy-propoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

p-toluenesulfonate (54c)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.15(1H, s, NH), 7.51(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H) 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 5.06(1H, broad, OH), 3.89(3H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.40(2H, broad, CH₂OPr), 3.36(2H, t, J=6.8Hz, OCH₂CH₂CH₃), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.50(2H, m, OCH₂CH₂CH₃), 0.85(3H, t, J=6.8Hz, OCH₂CH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₄H₃₅NO₇S₂: C, 56.12; H, 6.87; N, 2.73. Found: C, 55.92; H, 6.78; N, 2.53.

**2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

p-toluenesulfonate (54d)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.14(1H, s, NH), 7.50(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H) 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 5.10(1H, broad, OH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.42(2H, broad, CH₂OBu), 3.38(2H, t, J=6.6Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 1.00~1.70(4H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86(3H, t, J=6.6Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₅H₃₇NO₇S₂: C, 56.90; H, 7.07; N, 2.65. Found: C, 56.77; H, 6.99; N, 2.57.

**2-[4-(3-Cyclohexyl-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

p-toluenesulfonate (54e)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.12(1H, s, NH), 7.50(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H) 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.89(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.96(1H, broad, OH), 3.88(3H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.49(2H, broad, CH₂OC₆H₁₁), 3.26(1H, m, OCH(CH₂)₅), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.29(3H, s, tosyl CH₃), 0.9~2.0(10H, m, OCH(CH₂)₅). Anal Calcd for C₂₇H₃₉NO₇S₂: C, 58.57; H, 7.10; N, 2.53. Found: C, 58.46, H, 7.05; N, 2.47.

**2-[4-(2-Phenoxy-3-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

p-toluenesulfonate (54f)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:10.12(1H, s, NH), 7.50(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.91(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 6.80~7.40(5H, m, aromatic H), 5.40(1H, broad, OH), 4.04(5H, broad, OCH₂CHCH₂O), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal Calcd for C₂₇H₃₃NO₇S₂: C, 59.21; H, 6.07; N, 2.56. Found: C, 58.93; H, 6.15; N, 2.52.

**2-[4-(2,3-Dimethoxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (55a)**

mp88-90°C(EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.16(1H, s, NH), 7.51(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.90(2H, d, J=9.0Hz, aromatic H), 3.96(2H, broad, OCH₂CH), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.48(2H, broad, CH₂OCH₃), 3.47(1H, m, OCH₂CH), 3.36(3H, s, OCH₃), 3.27(3H, s, OCH₃), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃). Anal. Calcd for C₂₃H₃₃NO₇S₂: C, 55.29; H, 6.66; N, 2.80. Found: C, 55.15; H, 6.51; N, 2.75.

**2-[4-(2,3-Ethoxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (55b)**

mp107-108°C(EtOH-ether). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.17(1H, s, NH), 7.84(1H, m, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.80~7.20(3H, m, aromatic H), 5.28(1H, m, OCH₂CH), 4.18(2H, broad, OCH₂CH), 3.57(2H, broad, CH₂OEt), 3.50(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.46(2H, q, J=7.0Hz, OCH₂CH₃), 3.02(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 2.04(3H, s, COCH₃), 1.10(3H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for: C₂₅H₃₇NO₇S₂: C, 56.90; H, 7.07; N, 2.65. Found: C, 56.99; H, 7.18; N, 2.80.

**2-[2-(2-Acetoxy-3-Ethoxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (56b)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.17(1H, s, NH), 7.84(1H, m, aromatic H), 7.50(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.12(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 6.80~7.20(3H, m, aromatic H), 5.28(1H, m, OCH₂CH), 4.18(2H, broad, OCH₂CH), 3.57(2H, broad, CH₂OEt), 3.50(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.46(2H, q, J=7.0Hz, OCH₂CH₃), 3.02(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.94(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 2.04(3H, s, COCH₃), 1.10(3H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₅H₃₅NO₈S₂: C, 55.43; H, 6.51; N, 2.59. Found: C, 55.29; H, 6.43; N, 2.53.

**2-[3-(2-Acetoxy-3-ethoxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyldimethylsulfonium

toluenesulfonate (56c)**

oil, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.24(1H, s, NH), 7.49(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.11(2H, d, J=7.8Hz, tosyl H), 7.0~7.35(3H, m, aromatic H), 6.50~6.80(1H, m, aromatic H), 5.18(1H, m, OCH₂CH), 4.07(2H, broad, OCH₂CH), 3.57(2H, broad, CH₂O), 3.52(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂), 3.45(2H, q, J=6.8Hz, OCH₂CH₃), 2.93(2H, t, J=6.4Hz, S⁺CH₂CH₂), 2.93(6H, s, (CH₃)₂S⁺), 2.28(3H, s, tosyl CH₃), 2.03(3H, s, COCH₃), 1.10(3H, t, J=6.8Hz, OCH₂CH₃). Anal Calcd for C₂₅H₃₅NO₈S₂: C, 55.43; H, 6.51; N, 2.59. Found: C, 55.31; H, 6.45; N, 2.54.°C

第 7 章に関する実験

逆相薄層クロマトグラフを用いた分配係数の測定²⁵

逆相薄層クロマトグラフを用いてスルホニウム化合物の分配係数 ($\log K_{TLC}$) を測定した。展開溶液として固定相として Merck 社製の n-オクチルシリル化シリカゲルプレート HPTLC RP-8 F_{254S})、展開相として、50%(V/V) エタノール水溶液を用いた。スルホニウム化合物のエタノール溶液(5mM) 0.5 μ l を、プレート下端より 2cm の所に両端に 0.5cm を残して 1cm 間隔でスポットした。次いで、25.0 \pm 0.1 $^{\circ}$ Cの恒温槽中で円筒型展開槽を用いて、プレートを 15 分間保持した後下端を展開溶媒に浸し展開した。スポットは紫外ランプ (254nm) で検出した。また、プレートごとにリファレンスとしてカフェイン ($R_f=0.782$) を用いた。

引用文献

1. Sano, Y.; Yamada, H. Progress in suplatast tosilate research. *Clin. Exp. Allergy* **2007**, *37*, 970-972.
2. Hirata, F.; Toyoshima, S.; Axelrod, J.; Waxdal, M. J. Phospholipid methylation: a biochemical signal modulating lymphocyte mitogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 862-865.
3. Dobozy, A.; Hunyadi, J.; Simon, N. Effect of phytohaemagglutinin and tuberculin on macromolecule synthesis in human lymphocyte cultures. *Acta. Microbial. Acad. Sci. Hung.* **1970**, *17*, 303-309.
4. Riddik, D.H.; Gallo, R.C. The transfer RNA methylases of human lymphocytes. I. induction by PHA in normal lymphocytes. *Blood* **1971**, *37*, 282-292.
5. Richard, U.B.; Clifford, S.; Sato, S.; Charles, D.B. Utilization of betaine as a methyl group donor in tobacco. *Plant. Physiol.* **1956**, *31*, 374-377.
6. Bizyaev, A. I. Effect of methylmethioninesulfonium chloride on sensitization and healing of skin wounds. *Vitam. U-Prir. Svoistva, Primen;* Bukin, V. N. Ed.; Nauka: Moscow, USSR, **1973**, pp 145-146.
7. Burness D. M. Decarboxylation of thetin salts. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 849-852.
8. Jones, L. W.; Major, R.T. Acetyl choline chloride. *J. Amer. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 307-310.
9. Fukui, K; Kanai, K.; Kitano, H. Methioninesulfonium salts. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 804-807.
10. Hofmann, K.A.; Höbold, K.; Quoos, F. The reaction between the solubility and the constitution of ammonium and sulfonium perchlorate. *Ann.* **1912**, *386*, 304-317.
11. Motomizu, S.; Toei, K.; Iwachido, T. Studies of the interaction between the hexyl anion and alkali metal ions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1006-1010.
12. Behr, J. P.; Lehn, J. M. Transport of amino acids through organic liquid membranes. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6108-6110.
13. Cunningham, A. J.; Szenberg, A. Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody-forming cells. *Immunology* **1968**, *14*, 599-600.
14. Leo, A. J. Calculating log P_{oct} from structure. *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 1281-1305.
15. Brownlee, K. A.; Hodges, J. L.; Rosenblatt. M. The up-and-down method with small samples. *J. Am. Stat. Assoc.* **1953**, *48*, 262-277.
16. Nippon Kayaku Co., Ltd. Methionine methylsulfonium salts, Fr. 1,394,705
17. Doering, W. von E.; Schreiber, K. C. d-Orbital resonance II. comparative reactivity of vinyl dimethylsulfonium and vinyl trimethylammonium ions, *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 514-520.
18. Doering, W. von E.; Hoffman, A. K. d-Orbital Resonance III. Deuterium exchange in methyl "onium" salts and in bicyclo [2.2.1] heptane-1-sulfonium iodide, *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 521-526.

19. Yano, Y; Okonogi, T; Tagaki, W. Base-catalyzed hydrogen-deuterium exchange reactions of long-chain alkyldodimethylsulfonium halides. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3912-3915.
20. Coward, J. K.; Sweet, W. D. Kinetics and mechanism of methyl transfer from sulfonium compounds to various nucleophiles. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2337-2346.
21. Tada, T. and Okamura, K. Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat: I. feed-back regulation by passively administered antibody. *J. Immunol.* **1971**, *106*, 1002-1011.
22. Fukui, K. Nagata, C.; Imamura A. Electronic structure and nicotine-like stimulant activity in choline phenyl ether, *Science* **1960**, *132*, 87-89.
23. Stewart, J. J. P. Optomization of parameters for semiempirical method I. method, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.
24. Momany, F. A.; Rone, R. Validation of the general purpose QUANTA 3.2/CHARMm force field, *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 888-900.
25. Kubota, T. Kano, K. Kawata, E. Hashizumi, H. Uno, B. New method for determining true partition coefficients by the technique of chemically modified reversed-phase high-performance thin-layer chromatography, *Ann. Proc. Gifu Coll. Pharm.* **1987**, *39*, 21-41.
26. Takayama, C.; Akamatsu, M.; Fujita, T. Effects of structure on 1-octanol/water partitioning behavior of aliphatic amines and ammonium ions. *Quant. Struct. -Act. Relat.* **1985**, *4*, 149-160.
27. Bio-Loom (ver.5.0) (<http://www.biobyte.com/bb/prod/bioloom.html>)

主論文の基礎となる公表論文

- 1) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, Synthesis and antiallergic activity of dimethyl-2-(phenylcarbamoyl)ethylsulfonium *p*-toluenesulfonate derivatives. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3330-3336.
- 2) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, Lead generation of anti-allergic agent; Suplatast Tosilate. *Chem-Bio. Info. J.* **2001**, *1*, 51-59.
- 3) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, A correlation between physicochemical properties and acute toxicity of sulfonium *p*-toluenesulfonates as the lead compound of Suplatast Tosilate. *Chem-Bio. Info. J.* **2001**, *1*, 84-93.

- 4) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, Lead evolution in development of an anti-allergic agent; dimethyl(2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate as the secondary lead compound. *Chem-Bio. Info. J.* **2002**, 2, 86-94.
- 5) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, Lead optimization of dimethyl (2-phenoxyethyl)sulfonium *p*-toluenesulfonate of anti-allergic agent. *Chem-Bio. Info. J.* **2003**, 4, 163-174.
- 6) Yukio Tada, Ichiro Yamawaki, Shuichi Ueda, Hiroshi Matsumoto, Naosuke Matsuura, Mitsugi Yasumoto, Akihide Koda, Mikio Hori, Optimal lipophilicity of sulfonium *p*-toluenesulfonate as anti-allergic drug. *Chem*