

含窒素化合物の確実かつ簡便な合成法： Ns-strategy と高活性トリチル型レジン

静岡県立大学 薬学部 薬品製造化学教室

菅 敏 幸

東京大学 大学院薬学系研究科

福 山 透

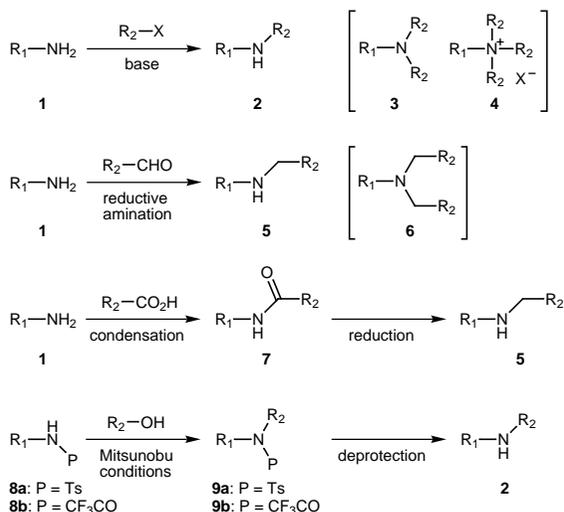
1. はじめに

窒素原子を有する化合物はユニークな生理活性を持つことが多く、効率的合成は医薬品開発等において重要な課題である。しかし、高極性な含窒素化合物はハンドリングが困難なことが多く、さらに酸化条件などに不安定なため使用可能な反応が限られている。このため、多くの官能基が共存する化合物の合成には、窒素原子の保護は必要不可欠であり、その選択は合成の重要な問題となる。¹⁾我々は、穏和な条件下脱保護可能なニトロベンゼンスルホニル(Ns)基がアルキル化反応の活性化基としても働くことを見だし、この方法を用いた2級アミン合成法(Ns-strategy)の開発に成功している。²⁾本合成法は、発表以来多くの化学者に使われる有用な方法となり、我々も生理活性天然物の全合成へと展開してきた。³⁾本方法論のポリアミントキシシン合成への展開過程で、我々は市販のトリチルレジンよりも充填効率の高い固相の開発に成功した。⁴⁾このレジンによる固相合成は、水溶性のポリアミンの合成に一切の精製操作を必要としない画期的な方法となった。本寄稿論文では、これらの方法論を基盤とする含窒素化合物の簡便な合成法を紹介する。

2. 1級アミンから2級アミンへの合成

アミンを選択的にモノアルキル化することは難しく、そのため1級アミンから対応する2級アミンへの変換も確実な方法は確立されていない。スキーム1に、代表的な2級アミンの合成例を示した。1級アミン1とアルキルハライドやスルホン酸エステルとのアルキル化反応を行うと、望みの2級アミン2と共に3級アミン3や4級アンモニウム塩4が副生することが問題となる。また、 NaBH_3CN を用いたアルデヒドやケトンに対する還元的アミノ化反応も、2級アミン5に立体的な制約がない場合は3級アミン6を副生することがある。モノアルキルアミド7に変換後、 LiAlH_4 や BH_3 のような強い還元剤を用いる方法は信頼がおけるが、多官能基性化合物には必ずしも適用できない。最近になり、トルエンスルホン(Ts)アミド8aやトリフルオロアセトアミド8bに対する光延反応⁵⁾が開発されているが、脱保護(9a,b)に強い塩基性条件を必要とするため、本条件に不安定な官能基を有する2級アミン合成には適当ではない。

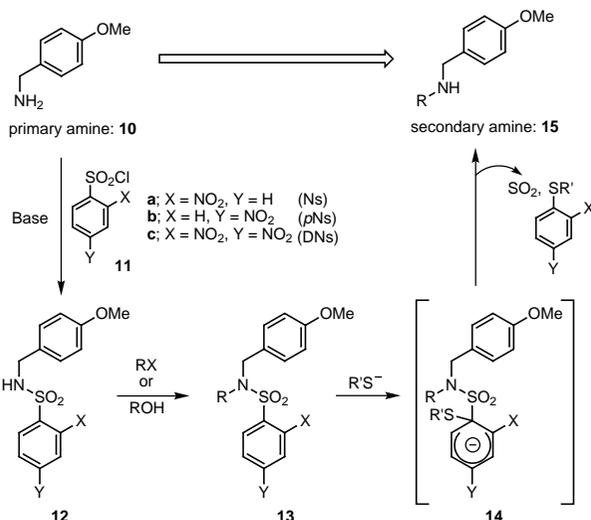
* 便宜上、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体の2-ニトロ体をNs, 4-ニトロ体をpNs, 2,4-ジニトロ体をDNsと略させていただく。



Scheme 1. Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines.

2.1. 2-あるいは4-ニトロベンゼンスルホンアミド²⁾

スルホンアミドは強酸性条件下や通常の塩基性条件下で安定なため、信頼のおける窒素原子の保護基である。さらに、カルバメートやアミドにしばしば見られる¹H NMRシグナルのブロード化がないことも利点の一つである。しかし、汎用されてきたTsやMs基は脱保護に過酷な条件が必要である。これに対し、我々は、ニトロベンゼンスルホンアミド*が極めて穏和な条件下でアミンへと変換可能であることを見いだした。スキーム2に、Ns基を保護・活性化基として用いた1級アミンから2級アミンへの合成法(Ns-strategy)の代表例として、*p*-メトキシベンジルアミン(10)の反応を示した。

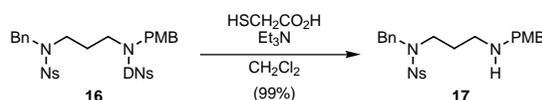


Scheme 2. Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines via Ns-strategy.

1級アミン10を、塩基存在下2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (NsCl) 11aと反応させるとスルホンアミド12aが得られる。この*N*-モノ置換スルホンアミド12aは、ハライド (R-X) とのアルキル化反応、あるいはアルコール (R-OH) との光延反応⁶⁾の条件にてアルキル化が容易に進行し、*N*-ジ置換スルホンアミド13aを与える。ニトロベンゼンスルホンアミドは、その小さな pK_a からアルキル化反応の活性化基として作用し、Tsアミドでは比較的困難な光延反応も円滑に進行する。13aに対して、塩基存在下PhSHの様なソフトな求核剤 (Nu⁻) を作用させると、芳香環にチオラートアニオンが求核付加してマイゼンハイマー複合体14aを形成後、SO₂の脱離を伴い2級アミン15へと変換される。このようにNs基は穏和な条件にて脱保護が可能であるが、強い酸性条件や塩基性条件にも安定であるため、種々の合成反応に耐えうる1級あるいは2級アミンの保護基でもある。さらに、これら一連の反応過程では一切のラセミ化が進行しないことも確認している。また、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (*p*NsCl: 11b) も11aと同様の反応性を有しているが、我々の研究室では、安価なNsCl 11aを多用している。^{**} (東京化成工業 NsCl: N0142, *p*NsCl: N0144)

2.2. 2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド (DNs)⁷⁾

2,4-ジニトロベンゼンスルホニル (DNs) 基も、Ns基と同等のアルキル化能を有しているが、塩基存在下での長時間加熱に不安定であるという欠点を有している。しかし、Ns基より穏和な条件で脱保護可能なため、DNs基のみを選択的に除去することが可能である。スキーム3に示した様に、2つのニトロベンゼンスルホニル基で保護されたジアミン16のDNs基選択的な除去は (HSCH₂CO₂H, Et₃N) の条件にて可能で、2級アミン17が定量的に得られた。また、この方法は副生する2,4-ジニトロフェニルチオ酢酸がEt₂Oと飽和重曹水との分液操作で除ける利点もある。



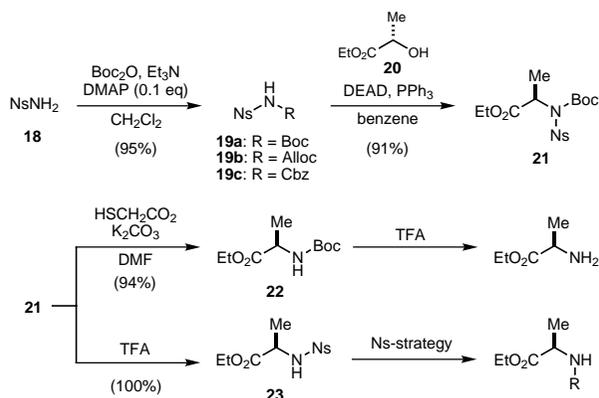
Scheme 3. Selective deprotection of DNs group.

3. 保護1級アミンの合成 (N-カルボアルコキシニトロベンゼンスルホンアミド)⁸⁾

アルキルハライドやアルコールに対し求核置換反応により窒素原子を導入し、1級アミンを合成する方法も有用な反応である。これまで、Gabriel法⁹⁾やアジドを用いる方法が開発されているが、保護された1級アミンを直接合成する優れた方法はあまりない。最近になり、WeinrebらのTsNHBocに対する光延反応⁵⁾や、角田らのTsNH₂に対する改良光延反応¹⁰⁾が報告されている。我々は、Ns基の特徴を利用することで、さらに有用な窒素求核剤を開発できると考えた。アンモニア (NH₃) とNsCl (11a) から容易に調製可能なNsNH₂ (18) は、Et₃Nと触媒量のDMAP存在下カルバメート化が進行し、Boc体19aが結晶として得られる。このスルホンアミド19aは、アルキルハライドとのアルキル化反応やアルコールとの光延反応が円滑に進行する。代表例として、スキーム4に19aと(-)-乳酸エチル(20)との反応を示した。通常的光延反応の条件下にて得られる21の、Ns基とBoc基は区別して脱保護が可能である。すなわち、21にチオールを作用させると、Ns基の脱保護が進行し*N*-Bocアラニン誘導体22が得られる。また、21のBoc基の除去は酸性条件にて進行し、Nsアミド23への変換も可能である。

^{**} 2-ニトロベンゼンスルホンアミドでは問題がないが、4-ニトロ体の脱保護には副反応を伴うことが報告されている: P. G. M. Wuts, J. M. Northuis, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3889 (1998).

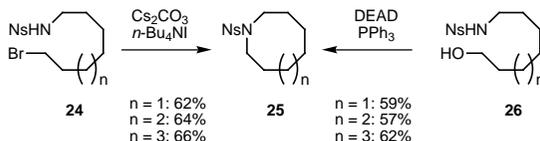
22のBoc基を除去すると1級アミンが得られ,23はNs-strategyにより2級アミンへの変換が可能である。さらに,スルホンアミドのAlloc体19bやCbz体19cも同様に合成が可能であり,これら結晶性のアンモニア等価体であるスルホンアミド18と19a-cは東京化成工業より市販されている。



Scheme 4. Alkylation and deprotection of *N*-Boc-*Ns*-amides.

4. 分子内アルキル化反応 (中員環化合物の合成)¹¹⁾

最近,オレフィンメタセシス反応をはじめとする大中員環化合物の合成研究が報告されているが,含窒素複素環合成に直接的な窒素求核剤を用いるものは少ない。我々は,Ns基のアルキル化を分子内反応に展開したところ,通常困難である8,9,10員環の環化にも有効であることを見いだした。スルホンアミド18から合成した,ハライド24に*n*-Bu₄Ni存在下Cs₂CO₃を作用させると,環化反応は円滑に進行し25が得られた。同様に,アルコール26も光延反応の条件に付すことで,環化体25が得られた。環化前駆体の24や26は反応を有利にする置換基を有していない。さらに本反応は,高希釈条件を必要としないことも特徴である。



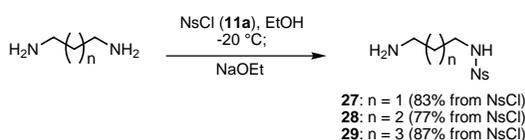
Scheme 5. Construction of medium-sized rings.

5. 天然物ポリアミントキシンの合成

近年の微量分析技術の進歩に伴い,ポリアミン鎖を有する天然物が数多く単離されている。¹²⁾これらの多くは,強力な生理活性を有しながらも天然からは極微量にしか得られないことが多い。そのため,多くの合成研究が行われているが,2級アミンの構築に関しては満足のいくものはあまりない。我々は,Ns-strategyを用いることで効率的な合成が可能であると考え,天然物ポリアミン類の合成に着手した。

5.1. ジアミンの選択的保護

ジアミンの二つのアミノ基を区別した化合物は、ポリアミン合成の有用な素子となるだけでなく、プローブ分子等のリンカーとしても活用できる有用な化合物である。しかし、一般に対称ジアミンのモノカルバメート化は収率が低いうえに、精製も煩雑である。¹³⁾我々は、ジアミンのNs化が一方の窒素のみに選択的に進行することを見出した。スキーム6に示したように、1,3-ジアミノプロパンに、低温下、NsClをゆっくり加えていくと、モノスルホニル化反応が選択的に進行した。モノスルホニル化されたジアミン27の単離は、その塩酸塩をNaOEtで中和後、NaClをろ過、溶媒を留去、過剰の未反応のジアミンを減圧留去することで可能である。さらに、n = 2, 3いずれのジアミンからも、モノスルホニル体28, 29が高収率で得られる。これらのジアミン誘導体 (n = 1-5) も東京化成工業から市販されている。



Scheme 6. Selective mono-nosylation of diamines.

5.2. HO-416b (30) の全合成⁵⁾

クモの毒腺から単離されたポリアミンは、興奮性グルタミン酸受容体の特異的に阻害することが知られている。¹⁴⁾さらに、その受容体は脳神経細胞の記憶や学習の働きと密接に関わるため、医薬や農薬の開発のためのリード化合物として期待されている。¹⁵⁾我々は、Ns-strategyによりポリアミンの簡便な合成が可能となると考え、クサグモ *Holoena curta* から単離された HO-416b (30)¹⁶⁾の合成研究に着手した。

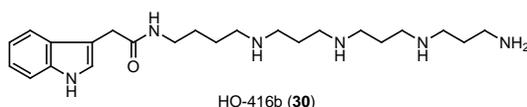
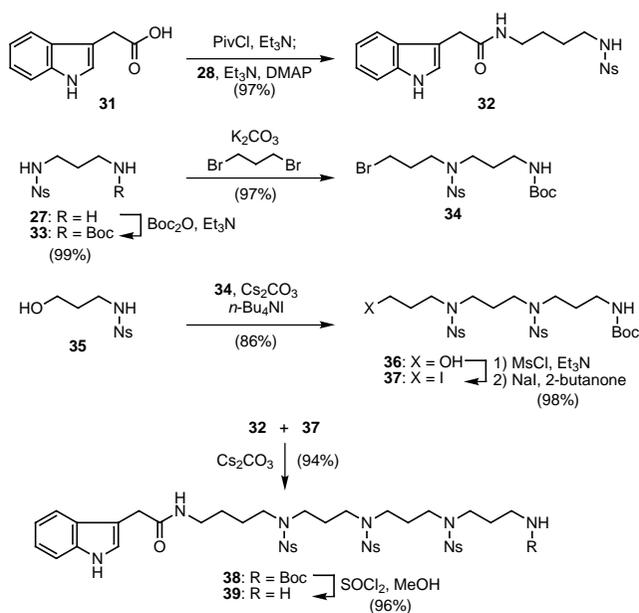


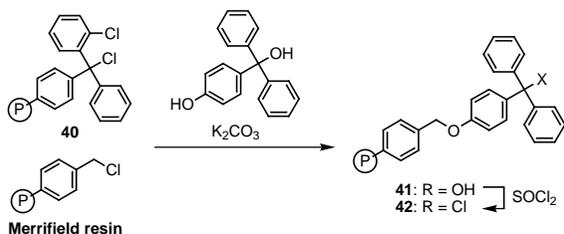
Fig. 1. Structure of HO-416b (30).

合成はスキーム7に示した様に、左右のフラグメントに分け最後に連結する収束的な方法を用いた。左のフラグメント32は、インドール酢酸31とジアミン28との縮合により合成した。右のフラグメントは、27をBoc化したジアミン33を原料とした。33と過剰量の1,3-ジプロモプロパンを作用させ臭素体34とし、さらにスルホンアミド35とのアルキル化反応により36を合成した。32とのカップリングはアルコール36との光延反応でも可能であるが、精製が容易なハライドによるアルキル化を用いることとした。一度アルコール36をMs化後、ヨウ素体37へと変換し、32とのカップリングを試みた。反応は塩基性条件下、円滑に進行しカップリング体38を得ることができた。さらにBoc基の脱保護を行い1級アミン39へと導いた。



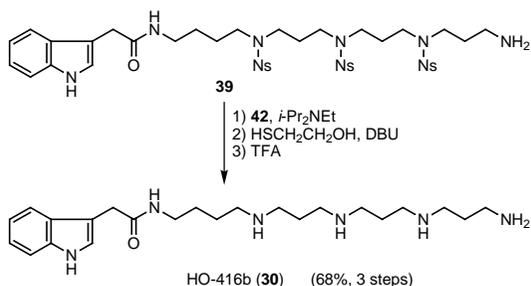
Scheme 7. Total synthesis of HO-416b (30).

ここで、39のNs基の脱保護により、HO-416b (30) が得られるが、Ns基の脱保護には問題がないものの、30の単離精製に困難が伴った。通常、水溶性のポリアミン類の精製には、逆相HPLCやイオン交換樹脂が用いられる。しかし、固相上でNs基の脱保護を行えば、洗浄による過剰の試薬や副生するニトロベンゼン誘導体の除去が可能となり、精製操作が必要ないと考えた。まず、1級アミン39の担持を比較的高価な2-クロロトリチルレジン40にて検討したが充填効率は満足のものではなかった。そこで、充填効率向上のため、反応点がポリマーから離れたレジン42を設計した(スキーム8)。42は安価な Merrifield resin を *p*-ヒドロキシトリチルアルコールでアルキル化後、トリチルアルコール41をクロリドに変換することで調製可能である。この42は、反応点のトリチルカチオンをパラ位の酸素原子が安定化していることから高い反応性を有している。さらに、このレジンは切り出し後、クロロ化の条件に付すことで何度も再利用可能である。このレジン42の安定前駆体である41も東京化成工業から市販されている。



Scheme 8. Synthesis of trityl-type resin (42).

スキーム9に示した様に、使用直前に調製した固相42に*i*-Pr₂NEtを用い39を担持した。固相上でのNs基の脱保護は(HSCH₂CH₂OH, DBU)の条件にて行った。過剰の試薬等を洗い流しレジンを乾燥後(1% TFA-CH₂Cl₂)にて切り出した。その溶媒を留去することで純粋なHO-416b(30)のTFA塩が得られた。このように、最後の脱保護を固相上で行うことで、高極性なポリアミンの単離に一切の精製操作が必要なかった。



Scheme 9. Completion of total synthesis of HO-416b (30).

5.3. 18員環ポリアミンlipogrammistin-A (43)の全合成¹⁷⁾

大環状ポリアミンを有する天然物も植物由来のアルカロイドなど数多く知られている。¹⁸⁾これらも多くの合成研究があるが、いずれも大員環構築に満足のいくものではない。我々は、中員環合成に有効であったNs基の分子内アルキル化反応が、大環状アミン合成にも有効であると考えLipogrammistin-A (43)の合成に着手した。

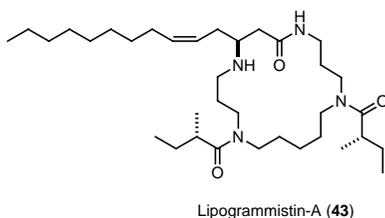
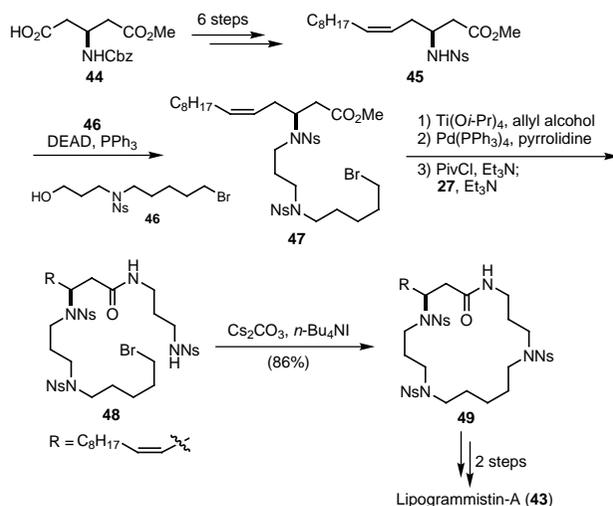


Fig. 2. Structure of Lipogrammistin-A (43).

Lipogrammistin-A (43)は、橘、伏谷らの共同研究によって、ヌノササシ科の魚の皮膚から単離構造決定されたポリアミントキシンである。¹⁹⁾この化合物は18員環のマクロラクタム環と長い脂肪鎖を有するβ-アミノ酸から成る特異な構造を有している。我々のNs基の分子内アルキル化反応を鍵工程とする全合成の概略をスキーム10に示した。β-アミノ酸誘導体45は、文献既知の光学活性なカルボン酸44²⁰⁾よりWittig反応を鍵工程として用い6段階にて合成した。スルホンアミド45とアルコール46とのカップリングは、光延反応により行い47が得られた。47のメチルエステルに塩基性加水分解を行なうとアルキルスルホンアミドのβ脱離を伴うため、アリルエステルに変換後、Pd触媒により脱保護を行った。カルボン酸とジアミン誘導体27を混合酸無水物法により縮合し環化前駆体48とした。鍵となる18員環構築は(Cs₂CO₃, *n*-Bu₄NI)の条件により達成した。最後に49の3つのNs基を全て脱保護し、2-メチル酪酸を反応させることでLipogrammistin-A (43)の全合成を達成した。



Scheme 10. Total synthesis of Lipogrammistin-A (43).

5.4. Ephedradine A (50) の全合成²¹⁾

Lipogrammistin-A (43) 全合成の好結果により, さらに構造が複雑かつ合成に困難であると予想された Ephedradine A (50) の合成研究に着手した。Ephedradine A (50) は中国伝承薬の麻黄根の活性成分として単離された, スベルミンアルカロイドである。この化合物は, 1979年に東北大学の梶野らにより構造決定された古くから知られる化合物である。²²⁾しかし, その合成例は1985年の Wasserman らによる *o*-メチル体である 51 のラセミ体の報告のみである。²³⁾50 の合成の困難な点は, 酸に不安定なジヒドロベンゾフラン環や塩基に不安定な βアミノ酸誘導体の存在下の, 2つのマクロラクタム環の構築が挙げられる。この点, Ns-strategy は穏和な条件にて環化と脱保護が進行するため, Fig. 3 に示したように, コア部分 52 を光学活性体として合成した後, ポリアミン骨格を構築することが可能である。

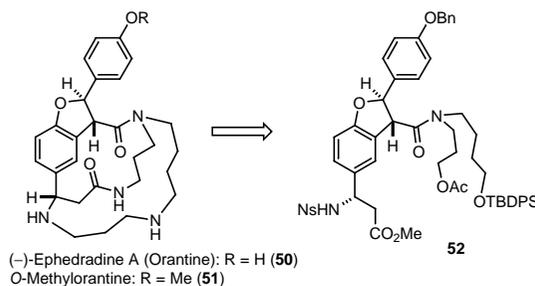
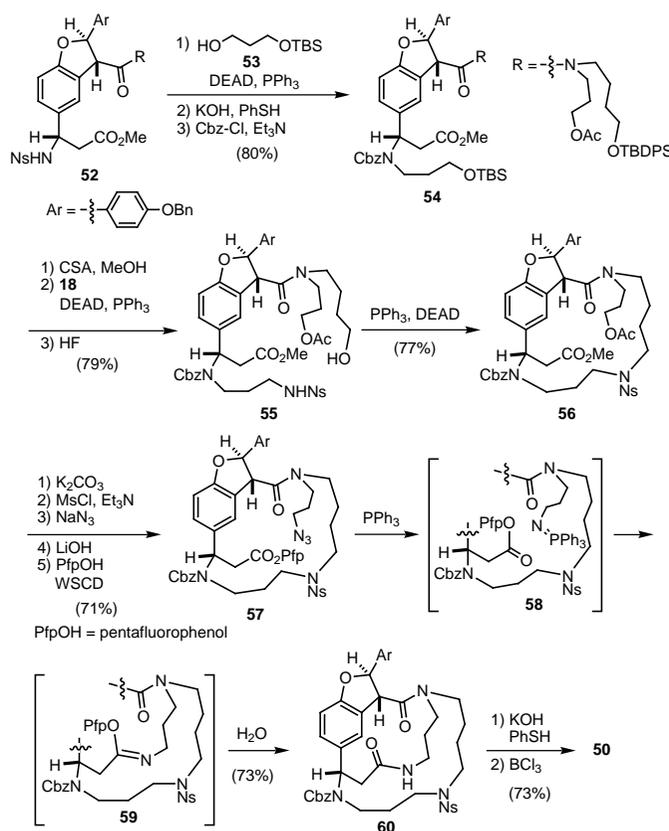


Fig. 3. Structure of (-)-Ephedradine A (50).

スキーム 11 に示した, 重要中間体 52 の光学活性なジヒドロベンゾフラン環は不斉 C-H 挿入反応により合成した。²⁴⁾また, βアミノエステルは Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応²⁵⁾を鍵工程として構築した。スルホンアミド 52 に対しアルコール 53 を導入した後, 窒素原子上の保護基を Cbz 基に変換し 54 とした。続いて TBS 基を除去して得られるアルコールに対して

NsNH₂ (18) を導入後, TBDPS 基を除去して環化前駆体 55 を得た。55 に DEAD と PPh₃ を作用させたところ 鍵となる 16 員環閉環反応が円滑に進行して環化体 56 が良好な収率で得られた。続いて, 56 のアセトキシ基をアジドへと変換後, メチルエステルをペンタフルオロフェニル (PfpOH) エステル 57 とした。続いて, 57 に対して PPh₃ を作用させると Staudinger 反応²⁶⁾ が進行し, 生じたイミノホスホラン 58 と活性エステルによる分子内 aza-Wittig 反応によってイミノエーテル 59 が得られた。これに対して加水分解を行い, マクロラクタム 60 へと変換することができた。最後に 60 の Ns 基を脱保護後, ベンジル基と Cbz 基を BCl₃ にて同時に脱保護し, Ephedradine A (50) の全合成を達成した。本全合成は, Ns-strategy の強力かつ多官能基共存性を明らかにすると共に, アミド結合の形成に新しい化学を見いだすことができた。²⁷⁾



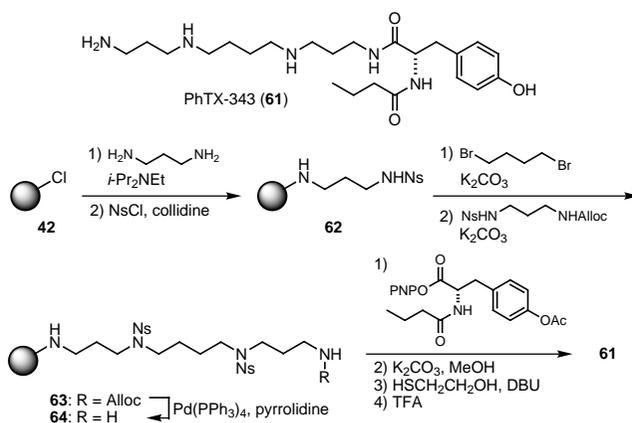
Scheme 11. Total synthesis of (-)-Ephedradine A (50).

6. 高活性なトリチル型レジジン (42) による固相合成

我々が開発したトリチル型固相42は, アミンとの高い充填効率だけでなく, 連結した状態(固相上)でのNsアミドとアルキルハライドとのアルキル化や, アミド化反応, さらには2級アミンとの反応も可能なため, 以下のコンビナトリアル合成への展開も可能となった。

6.1. PhTX-343 (61) の固相合成²⁸⁾

スベルミンやスベルミジンに代表されるポリアミン類は、生体内に多く存在する生理活性物質であり、これらを含む化合物も数多く知られている。²⁹⁾そのため、多様な化合物を簡便に合成する方法が強く望まれている。固相42は最終段階に精製の段階を必要としない、さらに固相上でのアルキル化が可能となればコンビナトリアル合成も容易となる。そこで、スベルミン誘導体の Philanthotoxin-343 (PhTX-343: 61)³⁰⁾の合成に着手した。合成の概略を、スキーム12に示した。ジアミノプロパンをレジン42に連結させた後、遊離のアミンをNs基で保護しNsアミド62とした。さらに、ジブロモブタン、スルホンアミドを順次アルキル化することで、保護されたスベルミン誘導体63を簡便に合成できた。この方法は、様々なジアミンやハライドを組み合わせることも可能であり、さらにアルコールとの光延反応も容易であるため、ポリアミン鎖の長さを変えたライブラリーも容易に合成可能である。また、Alloc基を除去した64は、その末端アミンへのアルキル化やアシル化が容易であるため、スベルミン連結体の合成にも有用な中間体である。PhTX-343 (61)の合成は、64にチロシン誘導体を導入した後、Ns基を脱保護し固相から切り出すことで、レジン42から9段階、総収率75%にて全合成を達成した。Fig. 4には、最終段階の溶媒を留去しただけの¹H NMRを示した。本合成は、すべての段階に一切の精製を行っていないにも関わらず、Fig. 4に示した純品が得られる。このように、我々の固相樹脂42とNs-strategyを組み合わせることで画期的な合成法の開発に成功した。



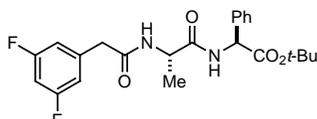
Scheme 12. Solid-phase synthesis of PhTX-343 (61).



Fig. 4. ¹H NMR spectra of synthetic PhTX-343 (61).

6.2. ジペプチド型 γ -セクレターゼ阻害剤 DAPT 誘導体のパラレル合成³¹⁾

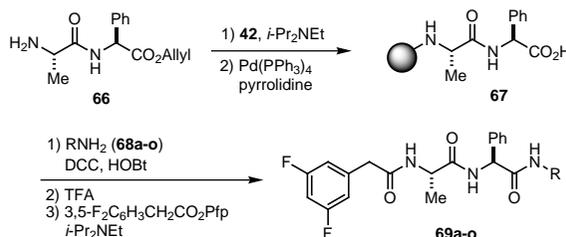
我々の研究室では、数年前より本研究科の共同研究プロジェクトとして、アルツハイマー病の発症に重要な γ -セクレターゼ阻害剤³²⁾の開発とその機能解明の研究を展開している。³³⁾その一環として、Elan社のグループが阻害剤として報告しているDAPT(65)³⁴⁾の構造活性相関研究を行い、C末端*t*-Buエステルをアミドに変換した化合物は65と同程度の活性を保持していることを見いだした。



N-[*N*-(3,5-difluorophenylacetyl)-*L*-alanyl]-*(S)*-phenylglycine-*tert*-butyl ester (DAPT 65)

Fig. 5. Structure of DAPT (65).

そこで、DAPT(65)のC末端の多様なアミド化合物を簡便に合成するため、我々が開発した固相樹脂42を用いたパラレル固相合成を試みた。ジペプチド66を固相樹脂42へ担持した後、アリルエステルを除去してカルボン酸67とした。67に対する各種アミン(68a-o)との縮合は過剰のHOBt存在下DCCを用いることにより、円滑に進行した。続いて酸性条件下固相樹脂より切り出し、活性エステル法にてフェニル酢酸セグメントを導入した。反応終了後、粗生成物の結晶をろ取・洗浄するのみで目的とするDAPT(65)のC末端をアミドに変換した誘導体(69a-o)を得ることに成功した。



R = *n*-C₇H₁₅ (a), CH₂Ph (b), CHPh₂ (c), CH₂C₆H₄-*o*-OMe (d), CH₂C₆H₄-*m*-OMe (e), CH₂C₆H₄-*p*-OMe (f), CH₂C₆H₄-*o*-Cl (g), CH₂C₆H₄-*m*-Cl (h), CH₂C₆H₄-*p*-Cl (i), CH₂C₆H₄-*o*-Br (j), CH₂C₆H₄-*m*-Br (k), CH₂C₆H₄-*p*-Br (l), CH₂C₆H₄-*p*-F (m), CH₂C₆H₄-*p*-CO₂Me (n), CH₂C₆H₄-*p*-Bz (o).

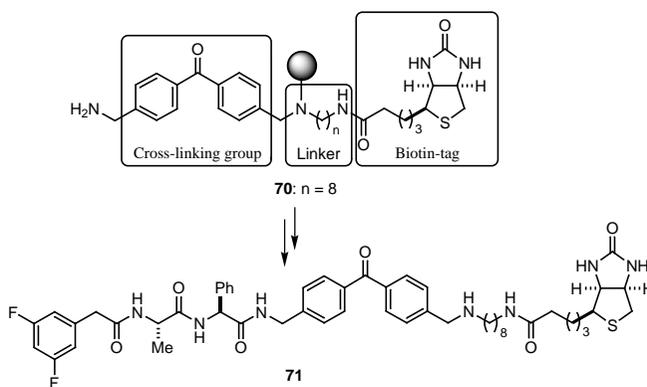
Scheme 13. Parallel synthesis of DAPT derivatives (69a-o).

通常、Merrifield法に代表されるペプチドの固相合成は、C末端を固相に連結しN保護アミノ酸との縮合と脱保護を繰り返し行われる。それに対し、本合成法はN末端を連結させた*N*-アシルアミノ酸にも関わらず、 α 位のエピマー化を伴うことなく縮合が進行する。そのため、N末端からC末端へのペプチド鎖の伸長も可能である。また、DAPTのアミド誘導体(69a-o)の中で、69oはDAPT(65)の約30倍強力な活性を有していたため、プローブへの展開に有効となった。

6. 3. フォトアフィニティプローブの固相合成³⁵⁾

近年の家族性アルツハイマー病の研究により、疾患原因遺伝子の一つとしてプレセニリン (PS) がクローニングされた。その後、PS 遺伝子が産出する膜タンパクを中心とする、巨大複合体が γ -セクレターゼの本体であることも明らかになった。³⁶⁾ しかし、膜プロテアーゼの生化学的解析は困難であるため、フォトアフィニティラベリング法が数少ない有効な解析手段である。³⁷⁾ プローブ合成には、タンパクと高い親和性 (強い活性) を有する化合物に照射により架橋する光反応性基の導入が必要となる。ベンゾフェノン系はフォトアフィニティラベリングの際の光反応性基として多用される。そのため、69o の活性が DAPT (65) より増強されることは好都合であった。さらに、ビオチンタグの導入はアビジンとの高い親和性を利用した、簡便なタンパクの検出や精製が可能となる。そこで我々は、光反応性基のベンゾフェノン系とビオチンを、同時にかつ簡便に導入可能な固相樹脂 70 を合成した。

前述の方法で合成したモノ Ns ジアミンをリンカーとして用い、光延反応によりベンゾフェノン系と連結、ビオチンを縮合後、Ns 基の脱保護により 2 級アミンを合成した。得られた 2 級アミンを固相樹脂 42 に担持し末端に、リガンドと反応するアミノ基を有するベンゾフェノン系 - ビオチン系一体型固相樹脂 70 の合成に成功した。続いて、DAPT (65) のカルボン酸誘導体とアミン 70 との縮合後、酸性条件下固相から切り出すことにより、フォトアフィニティプローブ 71 の合成に成功した。この場合も、30 や 61 の合成の場合と同様に最終段階に煩雑な精製を必要としなかった。また、ビオチンが導入された化合物は、有機溶媒に不溶となるため精製に苦労することが多い。そのことから、この合成戦略の意義は大きいと考えている。現在、プローブ 71 を用いたフォトアフィニティラベリングの実験により、DAPT (65) 存在下にて消失する、プレセニリンに由来する 23 および 26 kDa のタンパクの検出に成功している。³⁸⁾



Scheme 14. Solid-phase synthesis of photoaffinity probe (71).

7. おわりに

医薬品等の生体で機能を発揮する化合物の多くは、媒体が水のためその溶解度は重要かつ深刻な問題となる。一般に、窒素原子を有する化合物は水溶性が高いことから多くの医薬品に存在する。しかし、本論文の冒頭で述べたように含窒素化合物の合成には困難が伴うことが多いため、敬遠する合成化学者も多いと聞く。私達は、Ns 基がそれらの問題を解決してくれると信じ (願い) 本研究を広範に展開してきた。その過程で、Ns 基は保護 (守備) とアルキル化の活性化 (攻撃) の両方に活躍することを見だし、いくつかの天然物の全合成とアルツハイマー病など医薬の開発への貢献が可能となった。最後に、本寄稿論文にて紹介した化学を多くの方に使っていただくと著者らの最も大きな喜びとなる。

以上、本寄稿論文で紹介してきた研究は東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室において遂行されたものであり、文献に記載したすべての学生の献身な努力に深謝する。また、後半で紹介した γ セクレターゼに関する研究は、本研究科の臨床薬学教室と創薬理論科学教室との共同研究であり、筆者らに天然物の全合成以外の分野の研究に挑戦する機会を与えてくれた岩坪威教授と夏苺英昭教授に感謝する。

参考文献

- 1) T. W. Green, P. G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, p. 494.
- 2) (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373 (1995). (b) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **79**, 186 (2002).
- 3) Ns-strategy の総説: (a) 菅 敏幸, 福山 透, 有機合成協会誌, **59**, 779 (2001). (b) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, **2004**, 353.
- 4) (a) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4711 (1999). (b) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1570 (2000).
- 5) (a) J. R. Henry, L. R. Marcint, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5709 (1989). (b) T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamashita, S. Ito, *Chem. Lett.*, **1994**, 539.
- 6) 光延反応の総説: (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1. (b) D. L. Hughes, *Org. React.*, **42**, 335 (1992).
- 7) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831 (1997).
- 8) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kan, *Synlett*, **1999**, 1301.
- 9) Gabriel 法の総説: M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **7**, 919 (1968).
- 10) (a) T. Tsunoda, H. Yamamoto, K. Goda, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2457 (1996). (b) 角田らの方法の最新の総説: TCIメール, **123**, 2 (2004).
- 11) (a) T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett*, **2002**, 697. (b) T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **58**, 6267 (2002).
- 12) 天然物のポリアミンの総説: A. Guggisberg, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 50, eds. by Cordell G. A., Brossi H. S., Academic Press, New York, 1998, p. 219.
- 13) W. J. Fiedler, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 1511 (1993).
- 14) クモ毒の総説 (単離, 構造決定, 合成): A. Schafer, H. Benz, W. Fiedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 45, ed. by Cordell G. A., Academic Press, New York, 1994, p. 1.
- 15) クモ毒の総説 (薬理): A. L. Mueller, R. Roeloffs, H. Jackson, "The Alkaloids", Vol. 46, eds. by Cordell G. A., Brossi H. S., Academic Press, New York, 1994, p. 63.
- 16) G. B. Quistad, C. C. Reuter, W. S. Skinner, P. A. Dennis, S. Suwanrumpha, E. W. Fu, *Toxicon.*, **29**, 329 (1991).
- 17) A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, **2000**, 1667.
- 18) 環状ポリアミンの総説: A. Guggisberg, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 22, 1983, p. 85.
- 19) (a) H. Onuki, K. Tachibana, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5609 (1993). (b) H. Onuki, K. Ito, Y. Kobayashi, N. Matsumori, K. Tachibana, N. Fusetani, *J. Org. Chem.*, **63**, 3925 (1998).
- 20) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y. -F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2405 (1981).
- 21) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112 (2003).
- 22) (a) M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 873 (1979) (b) P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johnne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2712 (1979).
- 23) H. H. Wasserman, R. K. Brunner, J. D. Buynak, C. G. Carter, T. Oku, R. P. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 519 (1985).
- 24) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, **2003**, 1028.
- 25) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **35**, 2813 (1996).
- 26) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **2**, 635 (1919).
- 27) H. Fuwa, Y. Okamura, Y. Morohashi, T. Tomita, T. Iwatsubo, T. Kan, T. Fukuyama, H. Natsugari, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2323 (2004).

- 28) T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett*, **2002**, 1338.
 29) ポリアミンとその連結体の総説 : (a) G. Karigiannis, D. Papaioannou, *Eur. J. Org. Chem.*, **65**, 1841 (2000). (b) V. Kuksa, R. Buchan, *Synthesis*, **2000**, 1189.
 30) A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, K. Konno, N. A. Mansour, K. Nakanishi, E. Oltz, P. N. Usherwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 4910 (1988).
 31) T. Kan, Y. Tominari, K. Rikimaru, Y. Morohashi, H. Natsugari, T. Tomita, T. Iwatsubo and T. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1983 (2004).
 32) セクレターゼに関する最近の総説 : M. S. Wolfe, *Nature. Rev. Drug. Discov.*, **1**, 859 (2002).
 33) Y. Takahashi, I. Hayashi, Y. Tominari, K. Rikimaru, Y. Morohashi, T. Kan, H. Natsugari, T. Fukuyama, T. Tomita, T. Iwatsubo, *J. Bio. Chem.*, **278**, 18664 (2003).
 34) H. F. Dovey, V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska, K. L. Hu, K. L. Johnson-Wood, S. L. Kennedy, D. Kholodenko, J. E. Knops, L. H. Latimer, M. Lee, Z. Liao, I. M. Lieberburg, R. N. Motter, L. C. Mutter, J. Nietz, K. P. Quinn, K. L. Sacchi, P. A. Seubert, G. M. Shopp, E. D. Thorsett, J. S. Tung, J. Wu, S. Yang, C. T. Yin, D. B. Schenk, P. C. May, L. D. Altstiel, M. H. Bender, L. N. Boggs, T. C. Britton, J. S. Clemens, D. L. Czilli, D. K. Dieckman-MacGinty, J. J. Droste, K. S. Fuson, B. D. Gitter, P. A. Hyslop, E. M. Johnstone, W. Y. Li, S. P. Little, T. E. Mabry, F. D. Miller, J. E. Audia, *J. Neurochem.*, **76**, 173 (2001).
 35) T. Kan, Y. Tominari, Y. Morohashi, H. Natsugari, T. Tomita, T. Iwatsubo, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2003**, 2244.
 36) N. Takasugi, T. Tomita, I. Hayashi, M. Niimura, Y. Takahashi, G. Thinakaram, T. Iwatsubo, *Nature*, **422**, 438 (2003).
 37) フォトアフィニティラベリングの総説 : a) F. Kotozyba-Hilbert, I. Kapfer and M. Goeldner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1296 (1995). b) G. Dorman and G. D. Prestwich, *Biochemistry*, **33**, 5661 (1994).
 38) Y. Morohashi, T. Kan, Y. Tominari, H. Fuwa, Y. Okamura, N. Watanabe, H. Natsugari, T. Fukuyama, T. Iwatsubo, T. Tomita, submitted.

(Manuscript received Aug. 2004)

(Revision received Aug. 2005)

執筆者紹介 菅 敏幸 (Toshiyuki Kan)

静岡県立大学 薬学部
薬品製造化学教室 教授

[ご経歴] 1986年 北海道大学理学部化学科卒業, 1993年 同大学大学院理学研究科博士課程修了(指導教官, 白濱晴久), 財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員(1993-1996), 1996年 東京大学薬学部助手, 2004年 東京大学大学院薬学系研究科助教授, 2005年より現職。2002年 有機合成化学協会奨励賞, 2004年 日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 化学生物学

福山 透 (Tohru Fukuyama)

東京大学 大学院薬学系研究科
教授

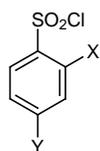
[ご経歴] 1971年 名古屋大学農学部農芸化学科卒業, 1977年 ハーバード大学化学科Ph.D.取得, 1977-1978年 同大学大学院博士研究員, 1978年 ライス大学化学科助教授, 1982年 同准教授, 1988年 同教授, 1995年 東京大学薬学部教授, 1997年より現職。

1993年 アメリカ化学会Arthur C. Cope Scholar Award, 2001年 有機合成化学協会賞, 2003年 国際複素環学会Senior Award, 2004年 アメリカ化学会Arthur C. Cope Award受賞。

[ご専門] 有機合成化学

寄稿論文 関連製品

ニトロベンゼンスルホニル化合物 ほか



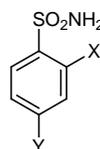
p.3-4

X=NO₂, Y=H : **NsCl (11a)**

500g 21,800 円 25g 2,250 円 [N0142]

X=H, Y=NO₂ : **pNsCl (11b)**

25g 9,600 円 5g 3,500 円 [N0144]



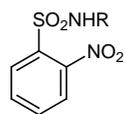
p.4-5

X=NO₂, Y=H : **NsNH₂ (18)**

25g 21,100 円 5g 7,150 円 [N0705]

X=H, Y=NO₂

5g 7,350 円 [N0697]



p.4-5

R=Boc (**19a**)

5g 28,000 円 1g 8,500 円 [B2303]

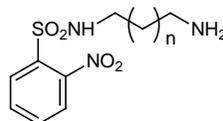
R=Alloc (**19b**) 5g 29,500 円 [A1632]

R=Cbz (**19c**) 5g 25,500 円 [C1757]



p.6 Diamine derivatives

n=1	500ml 4,900 円	25ml 1,400 円	[D0114]
n=2	500g 9,300 円	25g 1,600 円	[D0239]
n=3	25ml 16,300 円	5ml 6,050 円	[D0108]
n=4	500g 4,300 円	25g 1,400 円	[D0095]
n=5	25g 12,900 円	5g 4,800 円	[D0094]
n=6		25g 4,800 円	[D0107]
n=7	25g 13,600 円	5g 4,800 円	[D0106]
n=8		25g 8,250 円	[D0085]
n=9	5g 13,000 円	1g 4,500 円	[D2075]
n=10	500g 35,300 円	25g 4,300 円	[D0091]



n=0	1g 12,400 円	[A1627]
n=1 (27)	1g 12,400 円	[A1628]
n=2 (28)	1g 12,400 円	[A1630]
n=3 •HCl	1g 21,500 円	[A1661]
n=4 •HCl	1g 21,500 円	[A1662]