ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた高効率の含窒素化合物の合成

菅 敏幸
福山 透*

Highly Versatile Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds by Means of Nitrobenzenesulfonamides

Toshiyuki Kan and Tohru Fukuyama*

Summarized in this article are the syntheses of nitrogen-containing compounds by means of nitrobenzenesulfonamides (Ns-amides), which serve both as protecting and activating groups. Ns-Amides, readily prepared from primary amines, were converted to the *N*, *N*-disubstituted sulfonamides by conventional alkylation or Mitsunobu conditions. The Ns group was readily removed with soft nucleophiles via Meisenheimer complexes to give the corresponding secondary amines. The major advantage of this method is that both alkylation and deprotection proceed under mild conditions. Furthermore, Ns-amides allow efficient synthesis of a variety of diamines and protected primary amines. When treated with NsCl, symmetrical diamines gave mono-*N*-sulfonated diamines selectively. Using these diamines as starting material, natural polyamine toxins were synthesized in short steps and in high yields. In the case of HO-416 b and Agel-489, Ns group was removed while the substrates were on a solid support, thus allowing an efficient isolation of these highly polar compounds. Lipogrammistin-A was synthesized using Ns-assisted macrocyclization as a key step.

Key words: nitrobenzenesulfonamides, alkylation, Mitsunobu conditions, Meisenheimer complexes, diamines, HO-416 b, Agel 489, macrocyclization, lipogrammistin-A

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ものが多く、その効率的合成法は、有機合成化学だけでなく他分野への波及効果からも重要な課題である。それゆえ、これまでに窒素原子を有する分子の構築法が、数多く開発されている^{1, 2)}。しかしながら、多くの官能基が共存する分子に、窒素原子を効率的に導入する有効な方法は限られている。さらに含窒素化合物は、一般的に高極性であるためハンドリングが難しく、また酸化条件下などで不安定なため使用可能な反応を限られたものにしていく。通常の化学変換や精製を考慮した場合、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³⁾。我々は、インドールアルカロイドの vincadifformine の全合成において、2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミドを経ることにより、1級アミンから対応する2級アミンへの変換が容易に行えることを見いだした⁴⁾。これを出発点として、ニトロベンゼンスルホ

ニル (Ns) 基を保護基かつ活性化基として用いる2級アミン合成法 (Ns-strategy) を開発することができた^{5, 6)}。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っている。我々は、それをさらにいくつかの新しい化学と共に、天然物のポリアミン合成へと展開してきた。ここでは、Ns-strategy の解説とその天然物合成への応用を紹介する。

1. 1級アミンから2級アミンの合成

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、NaBH₃CN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⁷⁾、2級アミン5に立体的に制約がない場合は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、LiAlH₄やBH₃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、トルエンスルホニル (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⁸⁻¹⁰⁾

* 東京大学大学院薬学系研究科・CREST

()
* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo CREST, The Japan Science and Technology Corporation (JST) ()

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

が開発されているが、脱保護 9a, b → 2 に強い塩基性条件を必要とするため、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。

1.1 2-あるいは 4-ニトロベンゼンスルホンアミド^{5, 6)}

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であることから、信頼のおける窒素原子の保護基である。しかも、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 1 つである。しかし、汎用される Ts や Ms アミドは脱保護に問題がある。これに対し、ニトロベンゼンスル

ホンアミド(Ns アミド)* は、極めて穏和な条件でアミンへと変換可能である。Ns 基を用いた、1 級アミンから 2 級アミンへの合成法(Ns-strategy)の一般的な例をスキーム 2 に示した。

一級アミン 10 (R = *p*-methoxybenzyl) 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)との光延反応にて容易にアルキル化が進行し、*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 p*K*_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 の Ns 基の脱保護は、チオラートアニオンのようなソフトな求核剤(Nu⁻)によって可能である。すなわち、スルホンアミド 13a に対して塩基存在下 PhSH 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。この変換反応は、表 1 に示したように種々のハライドやアルコールとのアルキル化、脱保護とも良好な収率で進行する。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。Ns 基と *p*Ns 基には安定性や反応性に大きな差がないため、

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

Table 1 Alkylation and deprotection of nitrobenzenesulfonamides 12a, b.

Sulfonamides ^{a)}	R'X or R'OH	Alkylation ^{b)}	13a, b	Yield (%)	15	Deprotection ^{c)}	Yield (%)
PMB-NHNs 12a	Ph-Br	A	Ph-N ^{PMB} _{Ns}	98	Ph-N ^{PMB} _H	TP MA	94 93
12a	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br	B	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -N ^{PMB} _{Ns}	98	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	94
12a	Ph-CH ₂ -OH	C	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _{Ns}	91	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	88
12a	Me-CH(OH)-CO ₂ Et	C	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N ^{PMB} _{Ns}	87	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N ^{PMB} _H	TP	93
PMB-NHpNs 12b	Ph-Br	A	Ph-N ^{PMB} _{<i>p</i>Ns}	98	Ph-N ^{PMB} _H	TP MA	94 93
12b	Ph-CH ₂ -OH	C	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _{<i>p</i>Ns}	91	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	88

a) PMB = *p*-Methoxybenzyl. b) Alkylation conditions, A: R'X (1.1 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1h. B: R'X (1.1 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, 60 °C, 30 min. C: ROH (1.3 eq), DEAD (1.3 eq), PPh₃ (1.3 eq), benzene, rt, 1 h. c) Deprotection conditions, TP: PhSH (1.2 eq), K₂CO₃ (3 eq), DMF, rt, 40 min. MA: HSCH₂CO₂H (2 eq), LiOH (4 eq), DMF, rt, 1 h.

通常は安価な2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (NsCl) **13a** を用いている (東京化成: NsCl, 500 グラム, 20,000 円, *p*NsCl, 25 グラム, 9,500 円)。

この反応の具体的な反応条件を以下に述べる。1級アミンへのNs基の導入は、通常のスルホニ化と同様に、塩基としてEt₃N, ピリジン, 2,6-lutidine が用いられる。ハライド(R'-X)とのアルキル化反応はハライドの反応性にもよるが, (K₂CO₃, DMF)あるいは(Cs₂CO₃, CH₃CN)にて、室温または80℃に加熱することで進行する。またアルコール(R'-OH)との光延反応も通常の場合(DEAD, PPh₃, rt)で反応が進行する。両反応とも良好な収率で進行するが、大量スケールの場合は精製が容易である前者のハライドを用いたアルキル化を推奨する。脱保護には(1)K₂CO₃, PhSH, DMF, (2)Cs₂CO₃, PhSH, CH₃CN, (3)LiOH, HSCH₂CO₂H, DMFのような条件が用いられている。チオールとしてPhSHを用い

た方が反応は速いが, (3)の条件は副生するニトロフェニルチオ酢酸 **16a** (Nu = SCH₂CO₂H)がEt₂Oと飽和重曹水との分液操作で除ける利点がある。このようにNsや*p*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(HCl(10 eq), MeOH, 60℃, 4 hr)や塩基性条件(NaOH(10 eq), MeOH, 60℃, 4 hr)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。

1.2 2, 4-ジニトロベンゼンスルホンアミド(DNs)¹¹⁾

2, 4-ジニトロベンゼンスルホン(DNs)基も, Ns基や*p*Ns基と同様の反応性を有している(スキーム2)。1級アミン **10** と 2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド(DNsCl) **11c** は, ピリジンや2, 6-lutidine の条件下, 反応が進行しDNsアミド **12c** を与える。**12c**はアルキル化反応(**12c**→**13c**)と脱保護(**13c**→**15**)が進行し, 2級アミンを与える。表2に, スルホンアミド **12c**

Scheme 2 Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines *via* nitrobenzenesulfonamides.

Table 2 Alkylation and deprotection of 2,4-dinitrobenzenesulfonamides **12c**.

12c	Alkylation ^{a)} Yield (%)	Deprotection ^{b)} Yield (%)		Alkylation ^{a)} Yield (%)	Deprotection ^{b)} Yield (%)		Alkylation ^{a)} Yield (%)	Deprotection ^{b)} Yield (%)	
R'X or R'OH		PA	MA		PA	MA		PA	MA
Ph-Br	A 87	91	91	A 97	90	92	A 95	90	98
CH ₂ =CH-Br	A 97	91	94	A 97	92	98	A 99	88	97
CH ₃ (CH ₂) ₄ -I	B 89	91	97	B 96	89	95	B 87	94	98
Ph-CH ₂ -OH	C 99	91	97	C 99	90	96	C 94	89	97
Me-CH(OH)-CO ₂ Et	C 96	92	94	C 97	93	98	C 97	93	91

a) Alkylation conditions, A: R'X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 20 min. B: R'X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 2h. C: R'OH (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 20 min. b) Deprotection conditions, PA: *n*-PrNH₂ (20 eq), CH₂Cl₂, rt, 10 min. MA: HSCH₂CO₂H (1.3 eq), LiOH (2 eq), CH₂Cl₂, rt, 5 min.

(R = *p*-methoxybenzylamine, *o*-toluidine, *L*-phenylalanine methyl ester) に対する、アルキル化と脱保護を示した。いずれの反応も円滑に進行し 2 級アミンが得られる。これらのなかで、フェニルアラニン誘導体と乳酸エチルとの反応は、生成物に一切のジアステオマーが観測されなかった。このことから、本反応はラセミ化の問題がないことが確認された。

DNs 基は塩基で長時間加熱すると、分子内脱 SO₂ 反応による 2,4-ジニトロフェニルアミノ化という副反応が起こる。そのため、*n*-BuBr のような反応性の低いアルキルハライドとの反応では収率が低くなる欠点がある。しかし表 2 に示した、PA (*n*-PrNH₂) や MA (HSCH₂CO₂H, Et₃N) のような、Ns 基より穏和な条件下で脱保護可能な長所を有している。そのため、DNs 基は Ns 基存在下選択的に除去可能である。この特徴を利用し、2 つのアミノ基を区別し、かつ多様な置換基を導入可能なジアミン合成を行った(スキーム 3)。

Reagents: (a) NsCl (0.8 eq), Pyr (0.9 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min. (b) BnBr (1.1 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 1 h. (c) 12c (R = PMB) (0.85 eq), DEAD (2.5 eq), PPh₃ (2.5 eq), benzene, rt, 1 h. (d) HSCH₂CO₂H (1.1 eq), Et₃N (3.3 eq), CH₂Cl₂, rt, 1 h. (e) CH₃CHO (5 eq), NaBH₃CN (2 eq), TFA (1 eq), MeOH, rt, 30 min. (f) PhSH (1.2 eq), Cs₂CO₃ (3.0 eq), CH₃CN, 80 °C, 1 h.

Scheme 3 Preparation of diamines.

アミノアルコール 17a, b の窒素原子は選択的 Ns 化が可能であり、スルホンアミド 18a, b が得られる。続いてスルホンアミド 18a, b は、無保護の水酸基存在下で *N*-アルキル化反応が可能で、(BnBr, K₂CO₃, DMF, rt) の条件下で 19a, b が合成できる。次いで、アルキル DNs アミド 12c (R = PMB) とアルコール 19a, b の光延反応によりジアミン 20a, b が合成できる。2 つのニトロベンゼンスルホン基で保護されたジアミン 20a, b は (HSCH₂CO₂H, Et₃N, rt) の条件下、DNs 基のみを選択的に除去可能であり、2 級アミン 21a, b が得られる。2 級アミンはアルキル化やアシル化が可能である

が、この場合は CH₃CHO と還元的アルキル化反応を行い 22a, b を合成した。22a, b の Ns 基は、(PhSH, Cs₂CO₃, CH₃CN, 80 °C) の条件下で脱保護でき、この 2 級アミン 23a, b も望みとあればアルキル化やアシル化が可能である。Ns あるいは DNs アミドは、種々の 1 級アミンより誘導でき、種々のアルキル化剤と反応が可能である。そのため、このプロトコールはアミンとアルキル化剤を組み合わせることで、多様なジアミン合成を可能にした。

2. 保護された 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)¹²⁾

アルコールやアルキルハライドから対応する 1 級アミンへの変換も有用で、様々な窒素求核剤が開発されている。古典的な方法としては、Gabriel 合成法¹³⁾やアジドへと変換する方法がある。しかし直接保護された 1 級アミンを得る方法は、あまり知られていない。最近になり、Weinreb らの TsNHBoc に対する光延反応⁸⁾や、角田らの TsNH₂ に対する改良光延反応¹⁴⁾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 11a (NsCl) から容易に調製可能な 24 (NsNH₂) は、Et₃N と触媒量の DMAP 存在下カルバメート化が進行し、Boc 体 25, Alloc 体 26, Cbz 体 27 が結晶として得られる(スキーム 4)。これらのアミドを

Reagents: (a) NH₃ (excess), Et₂O, rt, 30 min. (b) Boc₂O (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (c) AllocCl (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (d) CbzCl (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min.

Scheme 4 Preparation of *N*-carboalkoxy-Ns-amides 25, 26 and 27.

求核剤として用いることで、アルコールやハライドから相当する保護された 1 級アミンの合成が可能である。Boc 体 25 の例を表 3 に示した。25 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し 28a-d が合成できる。また、28a-d の Ns 基と Boc 基は選択的脱保護が可能である。まず、Ns 基は (HSCH₂CO₂H, K₂CO₃, DMF, rt) の条件下で選択的に脱保護され、Boc 体 29a-d が得られる。この Boc 基を

Table 3 Alkylation and selective deprotection of *N*-Boc nitrobenzenesulfonamide 25.

$\text{Ns}-\text{N}(\text{H})-\text{Boc} \xrightarrow[\text{R'OH}]{\text{R'X}} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{Boc} \xrightarrow[\text{TFA}]{\text{RS}^-} \text{R'NH-Boc} \quad \text{29a-d}$		$\text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{Boc} \xrightarrow[\text{TFA}]{\text{RS}^-} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{H} \quad \text{30a-d}$	
R'X or R'OH	Alkylation ^{a)}	28 Yield (%)	Deprotection ^{b)} 29 30 Yield (%)
Ph-Br	A	Ph-N-Boc Ns	C D 29a 30a 92 100
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ Br	A	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N-Boc Ns	29b 30b 94 100
Ph-CH ₂ -OH	B	Ph-CH ₂ -N-Boc Ns	29c 30c 91 100
Me-CH(OH)-CO ₂ Et	B	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N-Boc Ns	29d 30d 94 100

a) Alkylation conditions, A: R₁X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, 80 °C, 4h. B: R₁OH (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 1h. b) Deprotection conditions, C: HSCH₂CO₂H (1.3 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1 h. D: neat TFA (20 eq), rt, 5 min.

TFAにより除去すると1級アミンへと変換できる。また、28a-dのBoc基を除去するとスルホンアミド30a-dが得られる。これらは、Ns-strategyにて2級アミンへの変換が可能である。

表4に示したように、Alloc体26、Cbz体27も25と同様の反応性を有している。両スルホンアミドともアルキル化反応と光延反応が進行し31、32が得られる。Ns基の選択的脱保護は(PhSH, K₂CO₃, DMF, rt)の条件で可能で、Alloc-体33やCbz-体34を与える。Ns基存在下においてAlloc基やCbz基の脱保護も可能で、スルホンアミド30b、dが得られる。この際、Cbz基の除去に還元条件を用いるとNs基のニトロ基が還元されるため、ルイス酸条件(BCl₃, CH₂Cl₂)が必要である。

これらのニトロベンゼンスルホンアミド求核剤はNs体のみでなくDNs体も合成可能である。また、乳酸エチルに対する光延反応が進行し、保護されたアラニン誘導体がラセミ化することなく得られる。そのため、光学活性な化合物の合成にも有用である。

3. 天然物(ポリアミン)の合成

現在までに、スベルミンやスベルミジンのようなポリアミン鎖を有する天然物が、数多く単離されている¹⁵⁾。これらの多くは、強い生理活性を有しながらも、天然から極微量にしか得られない。それゆえ、現在までに多数

Table 4 Alkylation and deprotection of *N*-Alloc- and *N*-Cbz-nitrobenzenesulfonamides 26 and 27.

$\text{Ns}-\text{N}(\text{H})-\text{R} \xrightarrow[\text{R'X}]{\text{R'OH}} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{R} \xrightarrow[\text{D or E}]{\text{C}} \text{R}_1\text{HN}-\text{R}$		$\text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{R} \xrightarrow[\text{D or E}]{\text{C}} \text{R}_1\text{HN}-\text{R} \quad \text{33b,d: R = Alloc}$	
26: R = Alloc 27: R = Cbz	31b,d: R = Alloc 32b,d: R = Cbz	30b,d	
Alkylation ^{a)}	31, 32 Yield (%)	Deprotection ^{b)} 33, 34 30 Yield (%)	
26 A	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N-Alloc Ns	C D 33b 30b 95 91	
26 B	EtO ₂ C-CH(Me)-N-Alloc Ns	C D 33d 30d 93 92	
27 A'	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N-Cbz Ns	C E 34b 30b 95 87	
27 B	EtO ₂ C-CH(Me)-N-Cbz Ns	C E 34d 30d 88 93	

a) Alkylation conditions, A: *n*-heptyl bromide (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, 80 °C, 4h. A': *n*-heptyl bromide (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), *n*-Bu₄I (0.2 eq), DMF, 80 °C, 4h. B: Ethyl (S)-(-)-lactate (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 1h. b) Deprotection conditions, C: PhSH (1.3 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1 h. D: Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), PPh₃ (0.2 eq), pyrrolidine (5 eq), CH₂Cl₂, 1rt, 1h. E: BCl₃ (2 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 1h.

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いくものはあまりない。Ns-strategyはアルキル化と脱保護の条件が穏和であるため、多くの官能基を有する天然物の合成に有効である。また、様々なアルキル化剤と反応が容易であるため、多様な化合物が合成可能である。我々はNs-strategyを用いれば、従来法に比べてより効率的な合成が可能であると考え、天然物のポリアミンの合成に着手した。

3.1 ジアミンの選択的保護^{16, 17)}

連続するポリアミン鎖を*N*-アルキル化反応を用いて合成する場合、ジアミンの2つのアミノ基を区別した化合物は有用な合成素子となる。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¹⁸⁾。我々は、ジアミンの一方の窒素のみにNs化が選択的に進行することを見いだした。スキーム5に示したように、3当量のジアミノプロパンに、低温下、NsClをゆっくり加えていくと、モノスルホン化反応が選択的に進行する。ジスルホン化が進行しないのは、反応したジアミン35が塩酸塩として析出し、反応系から出るためと考えている。モノスルホン化され

Scheme 5 Selective protection of diamines.

たジアミン 35 の単離は、塩酸塩を NaOEt で中和後、NaCl をろ過、溶媒を留去、過剰の未反応ジアミンを減圧留去することで可能である。さらなる精製は、少量スケールの場合はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いるが、大量スケールの場合は再結晶が可能である。この方法は操作が簡便であるため、数 10 g のスケールで合成可能である。また $n = 2, 3$ いずれのジアミンから、モノスルホンル体 36, 37 が高収率で得られる。これらジアミン誘導体はポリアミン合成の有用な合成素子となる¹⁹⁾。これらを有効に用いることで、天然物の高効率の合成が可能となった。

3.2 くも毒(鎖状ポリアミン)の全合成

くも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を特異的に阻害することが知られている²⁰⁾。また、その受容体が脳神経細胞の記憶や学習の働きと密接にかかわるため、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^{21, 22)}。Ns-strategy による合成法を確立できれば、今までに例がないポリアミンのメチレン鎖を自在に変えた化合物の合成も可能である。そこでまず、図 1 に示した 2 級アミンが連続する構造を有する HO-416 b (38) と Agel 489 (39) を標的化合物とし、その合成研究に着手した。

Fig. 1 Structures of spider toxins.

3.2.1 HO-416b (38) の合成^{16, 17)}

HO-416 b (38) は、くさぐも *Holoena curta* の毒腺から単離されたポリアミントキシンである²³⁾。合成は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。実際の合成をスキーム 6 に示す。左のフラグメント 41 は、インドール酢酸 40 とジアミン 36 を混合酸無水物法により縮合させ合成した。右のフラグメントは、35 を Boc 化したジアミン 42 を原料とした。42 と過剰量の 1,3-ジブロモプロパンを作用させ臭素体 43 と

Scheme 6 Total synthesis of HO-416 b.

し、さらにスルホンアミド 18 a とアルキル化反応を行い 44 を合成した。41 とのカップリングはアルコール 44 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 44 を Ms 化後、ヨウ素体 45 へと変換し、41 とのカップリングを試みた。反応は(Cs₂CO₃, *n*-Bu₄NI, CH₃CN, 60 °C)の条件下、円滑に進行し収率 94% にて、カップリング体 46 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 47 へと導いた。

ここで、47 の Ns 基の脱保護により、HO-416 b (38) が得られるが、Ns 基の脱保護には問題ないものの、38 の単離精製に多大な困難が伴った。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。これに対し、Ns 基の脱保護を固相上で行えば、過剰の試薬や副生するニトロベンゼン誘導体を洗浄して除去し、精製操作が必要ないと考えた。まず、1 級アミン 47 の担持を比較的高価な 2-クロロトリチルレジン 48 にて検討したが充填効率は満足のいくものではなかった。効率を向上させるため、スキーム 7 に示した反応点がポリマーから離れたレジン 49 を設計した。49 は安価な Merrifield resin を *p*-ヒドロキシトリチルアル

Scheme 7 Synthesis of trityl-type resin.

コール²⁴⁾とでアルキル化後、トリチルアルコールをクロリドに変換することで、調製可能である。この 49 は、反応点のトリチルカチオンをパラ位のエーテル酸素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、(SOCl₂, CH₂Cl₂)の条件に付すことで何度も再利用可能である。

スキーム 8 に示したように、使用直前に調製した固相 49 に *i*-Pr₂NEt を用い 47 を担持した。固相上での Ns 基

Scheme 8 Total synthesis of HO-416b.

の脱保護は、(HSCH₂CH₂OH, DBU, rt)²⁵⁾の条件にて 1 時間攪拌後、過剰の試薬等を洗い流した。このレジンを乾燥後、(1% TFA-CH₂Cl₂)にて切り出し、溶媒を留去するのみで純粋な HO-416b (38) の TFA 塩が得られた。このように、最後の脱保護を新たに開発した固相上で行うことで、高極性なポリアミンの単離が極めて容易になった。

3.2.2 Agel 489(39)の合成¹⁷⁾

Agel 489(39)は Agelopsis aperta というくもの毒腺から単離された 2 級のヒドロキシルアミンを有するポリアミントキシンである²⁶⁾。ヒドロキシルアミンは反応性に富み不安定であるため、合成の後半でシアノエチルアミンの酸化により導入することにした²⁷⁾。

まず、左のセグメント 56 は、スキーム 9 に示したルートにて合成した。インドール酢酸 40 とジアミン 35

Scheme 9 Total synthesis of Agel-489.

を縮合した 50 を原料とした。これと臭素体 51 をアルキル化後、インドールの窒素原子を Boc 基で保護し 53 とした。通常の方法で Ns 基を脱保護し、2 級アミン 54 をアクリロニトリルに付加させ、シアノエチルアミン 55 とした。最後に、TBS 基を除去しアルコール 56 を合成した。

スベルミン 60 もスキーム 10 に示したように、ジアミン 35 を活用することで効率的に合成できた。ジアミン 42 と 1,4-ジブロモブタンとのアルキル化を行い 57 を得た。Alloc 基で保護したジアミン 58 を臭素体 57 でアル

Scheme 10 Total synthesis of Agel-489.

Scheme 11 Total synthesis of Agel-489.

キル化することにより、スペルミン **59** を合成した。**59** は窒素上に3つの異なる保護基を有しているため、種々のスペルミン誘導体の合成に有用である。続いて Alloc 基を選択的に除去後、Ns 基に変換し、**60** へと導いた。

スキーム 11 に示したように、左のアルコール **56** と右のスルホンアミド **60** は、光延反応によって縮合し **61** を合成した。ヒドロキシルアミンへの変換は、シアノエチルアミン **61** の *m*CPBA 酸化により一段階で達成し、対応するヒドロキシルアミン **62** を得た²⁸⁾。反応は、A のような *N*-oxide を生成後、逆マイケル反応によるアクリロニトリルの脱離を伴い、進行していると考えている。Boc 基を除去した1級アミン **63** を、固相 **49** に連結し HO-416 b 合成と同様のプロトコルにて Agel 489 (**39**) を得た。この場合も、精製操作をすることなく単離できた。

このように、モノスルホニルジアミン **35**, **36** を合成素子として用い、Ns 基によるアルキル化反応を繰り返し、HO-416 b (**38**) は11段階、総収率41%にて、Agel 489 (**39**) は12段階、総収率31%にて全合成を達成した。さらに、新たに開発した固相 **49** 上で Ns 基の脱保護を行うことで、高極性なポリアミンを容易に単離できた。

3.3 環状ポリアミンの合成

環状のポリアミン骨格を有する天然物も、植物由来のアルカロイド等、古くから多くの化合物が単離構造決定されている²⁹⁾。これらも現在までに多くの合成研究がなされている³⁰⁾。しかし、2級アミン合成による大員環構築は、いずれも低収率である。我々は、Ns 活性化基を用いた2級アミン合成が環化反応にも有効であれば、これらの問題を解決できると考え、環状ポリアミン合成への展開を試みた。まず、図2に示した Lipogrammistin-A (**64**) を合成の目標とした。

3.3.1 18員環化合物の合成³¹⁾

Lipogrammistin-A (**64**) の18員環が、Ns 基のアルキル化により構築可能であるか、スキーム 12 に示した側

Fig. 2 Structure of Lipogrammistin-A.

Scheme 12 Construction of 18-membered ring.

鎖を簡略化したモデル化合物にて検討した。 β -アミノ酸誘導体 **65** を出発原料として用い、アルコール **66**, **67** をそれぞれ光延反応にてアルキル化後、アリルエステルを脱保護後、ジアミン **35** と縮合し環化前駆体 **70**, **72** を合成した。ハライド **70** は、(Cs_2CO_3 , *n*-Bu₄NI, CH_3CN , 60 °C) の条件下、環化反応は円滑に進行して閉環体 **73**

が79%の収率で得られた。また、アルコール72も光延反応の条件下、同一の閉環体73が69%の収率で得られた。両閉環反応とも、通常の大員環の閉環反応に用いられる高希釈条件を必要とすることなく、また2量体などの副生成物は一切観測されなかった³²⁾。

3.3.2 Lipogrammistine-Aの全合成³¹⁾

Lipogrammistine-A(64)は橋、伏谷らによって、ヌノサラン科の魚から単離されたポリアミノトキシンである^{33a)}。橋らは、この化合物の構造決定と最初の全合成を達成し^{33b)}、さらに最近になり赤血球溶血作用を有していることを明らかにしている^{33c)}。構造上の特徴としては、18員環のマクロラクタム環と長い脂肪鎖を有するβ-アミノ酸が挙げられる。全合成するにあたり、β-アミノ酸を光学活性体として合成後、ポリアミンを導入し、その後18員環を構築することにした。合成経路をスキーム13に示す。β-アミノ酸の合成は大野、小林らの報告している³⁴⁾ PLEにより得られる光学活性なカルボン酸74を出発原料とした。74を大船らの方法で³⁵⁾ Boc₂O存在下接触還元を行い、1段階でCbz基をBoc基へと

変換した。これをチオールエステル75へと変換後³⁶⁾、当研究室で開発した(Pd/C, Et₃SiH)の条件にて³⁷⁾、アルデヒド76へと還元した。アルコール経由でアルデヒドを発生させると、この位置のアルコールは6員環ラクタムを形成する可能性がある。チオールエステルの還元は、そのような問題を回避できる利点がある。このアルデヒド76は、精製することなく Wittig 反応を行い、シス体77を主生成物として得た。77の保護基をBoc基からNs基へと変換後、スルホンアミド78とアルコール66を光延反応によりアルキル化し79とした。79のメチルエステルは、塩基性加水分解を行うと、アルキルスルホンアミドのβ脱離を伴う。そのため、まず、アリルエステル80に変換後、Pd触媒を用いた脱保護を行いカルボン酸81とした。カルボン酸81と35を混合酸無水物法により縮合し環化前駆体82とした。臭素体82は、モデル化合物と同様の条件下(Cs₂CO₃, *n*-Bu₄NI, CH₃CN, 60 °C)、閉環反応が進行し環化体83を86%の収率で得た。83の3つのNs基を(HSCH₂CH₂OH, DBU)によりすべて脱保護しトリアミンとした。これに光学活性2-メチル酪酸84を(BOPCl, Et₃N)の条件下³⁸⁾反応させると、2つのアミノ基に選択的に縮合が進行しLipogrammistine-A(64)が得られた。この選択性は、β-アミノ酸由来のアミンは、立体障害あるいは水素結合により反応性が低いと考えている。合成品の全てのスペクトルデータは天然物と一致した。

Ns 活性化基を用いる 18 員環構築を鍵段階として用い、Lipogrammistine-A(64)の全合成を、文献既知のカルボン酸74から13段階総収率12%で達成した。また、本環化反応は高希釈条件を必要とせず条件が穏和であるため、様々な含窒素環状化合物の合成に適用可能であると考えている。

おわりに

ニトロベンゼンスルホンアミドを保護基かつ活性化基として用いる、含窒素化合物の合成について紹介させていただいた。アルキルアミンを有する化合物は、極性が高く種々の変換反応に不安定であるために、合成が難しくなっている。現状では、多くの官能基存在下アルキルアミンを合成するには、窒素原子の保護は必要不可欠である。Ns基は保護基であるだけでなくアルキル化反応の活性化として有効であるため、確実に窒素原子を導入できる。本論文で紹介したNsの化学(2級アミン合成、DNsの選択的脱保護、Ns求核剤)や、天然物合成にて見いだした化学(モノNsジアミン、固相上での脱保護、環化反応)は含窒素化合物の合成の有効な方法論である。また、Ns-strategyは固相合成にも適用可能で、コンビナトリアルケミストリーにも用いられていること

Reagents; (a) H₂ (1 atm), Pd/C (0.1 eq), Boc₂O (1.3 eq), MeOH, rt, 1 h; Et₃N (1.0 eq), rt, 30 min. (b) DCC (1.1 eq), EtSH (2.0 eq), DMAP (0.1 eq), CH₃CN, rt, 1 h. (c) Et₃SiH (2.2 eq), Pd/C (0.1 eq), acetone, rt, 30 min. (d) C₈H₁₇CH=PPH₃ (2.2 eq), THF, -78 °C to rt, 30 min. (e) SOCl₂ (excess), MeOH, rt, 30 min. (f) NsCl (1.0 eq), Et₃N (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min. (g) 66 (1.5 eq), DEAD (2.0 eq), PPh₃ (2.0 eq), benzene, rt, 10 min. (h) Ti(OⁱPr)₄ (1.5 eq), allyl alcohol, 95 °C, 15 h. (i) Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), pyrrolidine (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (j) PivCl (1.2 eq), Et₃N (1.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min; 35 (1.2 eq), Et₃N (1.1 eq), rt, 30 min. (k) Cs₂CO₃ (3.0 eq), *n*-Bu₄NI (2.0 eq), CH₃CN, 60 °C, 1 h. (l) HS(CH₂)₂OH (5.0 eq), DBU (5.0 eq), CH₃CN, rt, 2 h. (m) 84 (3.0 eq), BOPCl (4.0 eq), Et₃N (5.0 eq), CH₂Cl₂, rt, 15 h.

Scheme 13 Total synthesis of Lipogrammistine-A.

を、書き加えておく³⁹⁾。本論文が、含窒素化合物を合成する化学者に、Nsの化学を使っていただけるきっかけになれば、筆者らにとって大きな喜びである。

本研究において、クモ毒 HO-416b ならびに Agel 489 の HR-MS と MS-MS spectra を測定していただいた、財団法人サントリー生物有機科学研究所、直木秀夫博士と板垣又丕博士に感謝します。また、Lipogrammistin-A の天然物との同定にご協力いただいた、東京大学大学院理学系研究科、橘和男教授と小林好真博士に深謝いたします。最後に本項で紹介した研究は、米国ヒューストンのライス大学において開始され、東京において大きく進展してきたものである。当時のライス大学の大学院生 Chung-Kuang Jow 博士と Mui Cheung 博士、ならびに東京大学大学院薬学系研究科の干鯛優子修士、藤原章子修士、黒澤渉修士に、この場をかりて感謝いたします。

(2001 年 3 月 27 日受理)

文 献

- 1) S. R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd ed., Academic Press, New York, 1983; Chapter 13
- 2) C. M. Marson, A. D. Hobson, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Vol. 2, eds. by A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1995, p 297
- 3) T. W. Green, P. G. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, p 494
- 4) (a) 福山透, 有合化 58, 491 (2000); (b) S. Kobayashi, G. Peng, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1519 (1999)
- 5) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6373 (1995)
- 6) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.*, in press
- 7) 還元のアミノ化反応の総説: (a) W. S. Emerson, *Org. React.*, 4, 174 (1948); (b) C. F. Lane, *Synthesis*, 1975, 135
- 8) J. R. Henry, L. R. Marcint, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 30, 5709 (1989)
- 9) (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1; (b) D. L. Hughes, *Org. React.*, 42, 335 (1992)
- 10) T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamashita, S. Ito, *Chem Lett.*, 1994, 539
- 11) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5831 (1997)
- 12) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kan, *Synlett*, 1999, 1301
- 13) ガブリエル合成の総説: M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 7, 919 (1968)
- 14) T. Tsunoda, H. Yamamoto, K. Goda, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, 37, 2457 (1996)
- 15) 天然物 (ポリアミン) の総説: A. Guggisberg, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 50, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 1998, p 219-256
- 16) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4711 (1999)
- 17) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 1570 (2000)
- 18) W. J. Fiedler, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, 76, 1511 (1993)
- 19) 最近になり、これらジアミン誘導体を用いたくも毒の JSTX-3, NPTX-8, Arg-636, NPTX-501, NSTX-3 の効率的な全合成が達成されている: K. Nihei, M. J. Kato, M. S. Palma, T. Yamane, K. Konno, 22th IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products, Abstract Publication, PSA-13, Brazil, September, 2000
- 20) クモ毒のポリアミントキシンの総説 (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
- 21) クモ毒のポリアミントキシンの総説 (薬理活性): A. L. Mueller, R. Roeloffs, H. Jackson, "The Alkaloids", Vol. 46, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 1994, p 63
- 22) クモ毒のポリアミントキシンの最近の総説: 宮下正昭, 有合化, 54, 846, (1996)
- 23) G. B. Quistad, C. C. Reuter, W. S. Skinner, P. A. Dennis, S. Suwanrumpha, E. W. Fu, *Toxicol.*, 29, 329 (1991)
- 24) H. Burton, G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 887, 3089 (1955)
- 25) S. C. Miller, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2301 (1997)
- 26) (a) V. J. Jasys, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, D. Phillips, K. J. Rosnack, J. T. Forman, N. A. Saccomano, J. G. Stroh, R. A. Volkmann, *J. Org. Chem.*, 57, 1814 (1992); (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6696 (1990)
- 27) ヒドロキシルアミン合成の総説: W. R. Bowman, R. J. Marmion, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Vol. 2, eds. by A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1995, p 340
- 28) H. T. Nakagawa, J. G. Kohlhoff, P. S. Fraser, A. A. Mikhail, *J. Med. Chem.*, 15, 483 (1972)
- 29) 環状ポリアミン (天然物) の総説: A. Guggisberg, M. Hesse, *The Alkaloids* 1983, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 22, p 85
- 30) 環状ポリアミンの最近の合成例: Y. Kuroki, K. Ishihara, N. Hanaki, S. Ohara, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 1221 (1980)
- 31) A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, 2000, 1667
- 32) Ns 活性化基を用いた分子内環化反応が, 8, 9, 10, 11 員環の構築にも有効であることが, 最近の当教室の研究で明らかとなった。
- 33) (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); (c) Y. Kobayashi, H. Onuki, K. Tachibana, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 2073 (1999)
- 34) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y.-F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2405 (1981)
- 35) M. Sakaitani, K. Hori, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2983 (1988)
- 36) G. Holfe, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978)
- 37) T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7050 (1990)
- 38) J. D. Meseguer, A. L. P. Coll, J. R. F. Lizarbe, A. Z. Bilbao, *Synthesis*, 1980, 547
- 39) 固相上での Ns 基を用いた 2 級アミン合成の総説: W. D. Bennet, "Combinatorial Chemistry A Practical Approach", ed. by H. Fenniri, Oxford University Press, p 139

PROFILE

菅 敏幸 東京大学大学院薬学系研究科・
助手 理学博士

〔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，1993年財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員，1996年東京大学薬学部助手，1997年より現職。〔専門〕天然物合成化学。〔連絡先〕

福山 透 東京大学大学院薬学系研究科・
教授 PhD

〔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 PhD 取得，1977-78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。〔専門〕天然物合成化学。〔受賞歴〕1993年アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award 受賞，同年 Abbott Distinguished Investigator Award 受賞

❖❖❖❖❖❖❖❖❖❖

書 評

❖❖❖❖❖❖❖❖❖❖

高分子材料化学

吉田泰彦・萩原時男・竹市 力・手塚育志・米澤宣行・長崎幸夫・石井 茂 著

B 5 判・181 頁 定価(本体 2,700 円＋税) 三共出版

本書は，金属材料やセラミック材料と並んで今や我々の生活に欠かせない存在となっている高分子材料を化学的な面から捉えた入門書である。全部で5章から成っており，「1. 高分子材料化学の基礎」では，高分子の合成，その構造と性質，成形方法についての基礎が述べられている。「2. 社会を支える高分子材料」では，主に汎用合成高分子構造材料について解説されており，「3. 金属に代わる高分子材料」では，エンジニアリングプラスチックや耐熱性高分子，高強度繊維が取り上げられている。「4. エレクトロニクス産業で活躍する高分子材料」では，エレクトロニクスの現場で汎用されているさまざまな高分子材料や光学有機材料について，続く「5.

環境に優しい高分子材料」では，省エネルギー，省資源を実現するための分離プロセスにおける機能性高分子について，また，天然高分子や生体高分子，生分解高分子について，そして高分子材料のリサイクルについて解説されている。

このように，高分子材料の基礎から始まり，その化学的な構造と機能との関係，現代の社会における応用と環境への影響といった今日的な問題点まで，初学者から専門家にわたる幅広い読者を想定してまとめられている。評者のような日頃高分子化学に縁のない者であっても，講義などで身近な話題として高分子を取り上げたいときなど手元にあると便利な一冊である。 (杉村秀幸)