

モジュラー型求電子剤が拓く 非対称ジスルフィドの自在合成

飛翔する
若手研究者

金本和也

東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所 プロジェクト准教授

ジスルフィド構造は、多彩な天然物に含まれるほか、薬物送達を目的としたリンカーケミストリーや材料化学においても重要である。しかし、非対称なジスルフィドの選択的な合成には課題が山積していた。本稿では、筆者が取り組んでいる新規モジュラー型ジスルフィド試薬の開発と、それを用いた多彩な反応の開拓について紹介する。さらに、一連の反応を組み合わせた複雑な非対称ジスルフィドの迅速合成についても紹介する。

はじめに

2つの硫黄原子が連結したジスルフィド構造は、多彩な生物活性物質に見られることに加え、生体内で切断可能なリンカー、環状ペプチド、リチウムイオン電池などにおいて戦略的に用いられている。ジスルフィドの合成法としては、チオール酸化反応など、信頼性の高い手法が知られている。しかし、非対称なジスルフィドの合成に広く適用可能な合成法は少なく、新たな手法の開発が望まれている¹⁾。

本稿では、筆者が最近開発したモジュラー型ジスルフィド試薬と、これを用いた多彩な非対称ジスルフィドの多様性合成法に関する研究を紹介する。

新規モジュラー型試薬の開拓

ジスルフィド構造の構築法として、古くからチオール酸化などのS-S結合形成法が用いられてきた¹⁾。これらは、対称ジスルフィドの合成に高い信頼性を示す。しかし、2種のチオールから非対称ジスルフィドのみを選択的に得ることは、原理的に困難である。異なるアプローチとして、S-S結合の片方の硫黄原子上での置換反応が注目を集めている²⁾。しかし、もう一方の硫黄原子上の置換基は、直線的多段階合成の初期で導入する必要がある。したがって、多彩な類縁体の迅速合成には適さない。

以上の背景から、2種類の脱離基を選択的に置換して多彩な構造を導入できるモ

ジュラー型のジスルフィド試薬の開発が期待されてきたが、このような戦略は、2つの脱離基-S結合と、S-S結合という複数の繊細な結合の切断を精密に制御する必要があるため未開拓であった³⁾。

これに対して筆者は、ジスルフィド構造上にアミノ基とイミド基を有する新たな試薬を設計した。中性・塩基性条件下では、脱離能がより高いイミド基側で置換反応が進行する一方、酸性条件では、アミノ基がプロトン化されて脱離能が向上し、中性の求核剤による置換を受けると考えた(図1)。

検討の結果、フタルイミドとモルホリン部位を有する新規ジスルフィド試薬が、酸の添加の有無により、ジスルフィド部位を損なうことなく反応部位をスイッチできることがわかった⁴⁾。この試薬は合成容易なジチオビスフタルイミドとモルホリンから単段階、高収率で合成でき、また、取り扱いやすい固体粉末状で、空気中でも安定かつ無臭である。

また、興味深いことに、フタルイミド部位をトシル基に置き換えると、置換反応の際に硫黄が1つ脱離することがわかった⁵⁾。

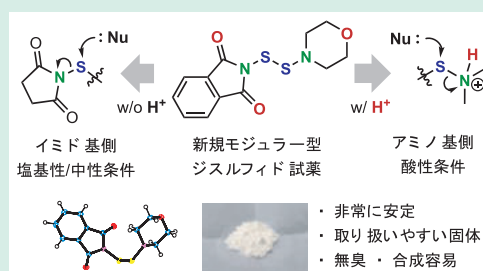


図1 新たなジスルフィド試薬の設計

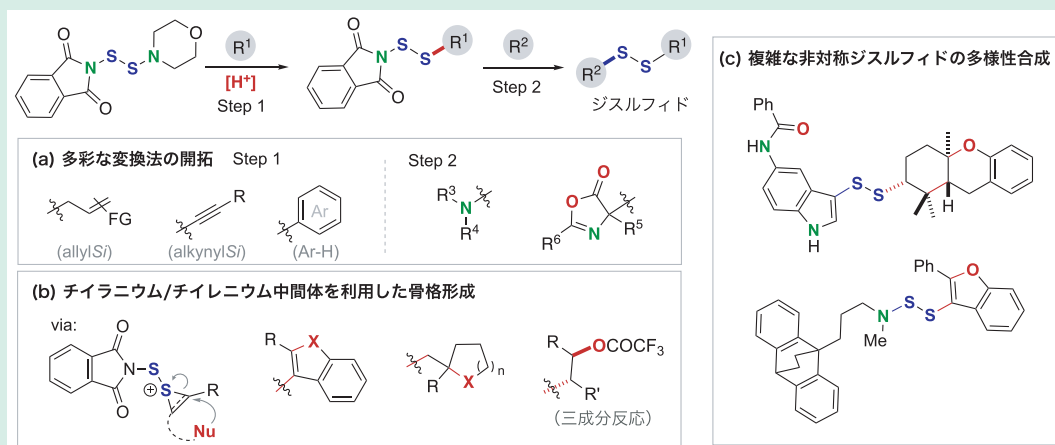


図2 変換法の開拓と複雑なジスルフィドの多様な合成

本反応は多彩なスルフィドの合成に有用である。

新たな変換法の開拓と 短段階モジュラー合成の実現

本試薬を用いて様々な変換法の開拓に取り組んだ(図2)。酸の存在下でのホルリン側の置換反応は、ケイ素試薬を用いるアリル化やアルキニル化に加えて、電子豊富な芳香環の導入に利用できた⁴⁾。また、単純な置換反応に加えて、求核部位を有するアルキンやオレフィンを用いることで、チレニウム・チラニウム中間体を經由するベンゾヘテロール環やラクトン環、エーテル環などの構築を伴うジスルフィド導入にも成功した(図2b)。また、単純なオレフィンを用いることで、TFAを求核剤とする三成分反応にも成功した。

一方で、中性・塩基性条件でのフタルイミド側の置換反応の開発にも取り組んだ。アミノ酸も含むアミン類や⁶⁾、安定エノラート⁷⁾などとの反応に利用することができる。特に、アミノ酸等価体のアズラクトンとの反応は、続く開環反応により、内部およびN末端のα位にジスルフィドを有するペプチドへと誘導できたことから、リンカーケミストリーへの応用も期待できる(図3)⁷⁾。

さらに、新規ジスルフィド試薬を用いるこれらの一連の反応を組み合わせることで、多彩な組み合わせのジスルフィドのモジュラー合成にも成功した(図2c)^{4, 6, 7)}。

おわりに

以上、本稿では新たなモジュラー型ジスルフィド試薬の開発と、これが可能にする

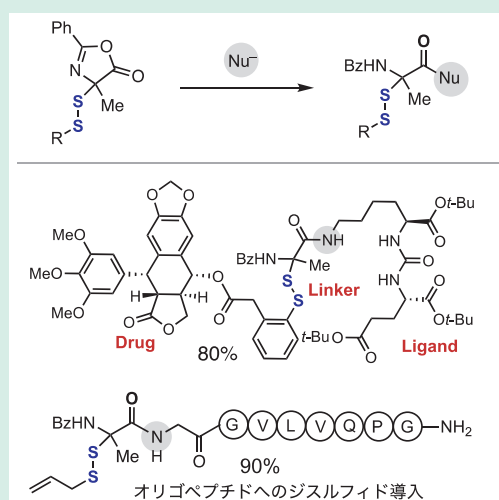


図3 アミノ酸/ペプチド誘導体への変換

多彩な非対称ジスルフィドの短段階モジュラー合成について紹介した。筆者は、7年間製薬企業でプロセス化学を経験しており、使いやすい試薬が、創薬のみならず工業化をも推し進めることを目の当たりにしてきた。本試薬が、ジスルフィド化合物のケミカルスペースを切り開き、新たな医薬品や材料の開発に貢献することを願っている。最後に、様々な助言をいただいた吉戒直彦教授、実際に実験に従事した学生の皆様をはじめとする共同研究者に深く感謝する。

- 1) D. Witt, *Synthesis* **2008**, 16, 2491.
- 2) X. Xiao, J. Xue, X. Jiang, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2191.
- 3) J. Xue, X. Jiang, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 4170.
- 4) H. Asanuma, K. Kanemoto, T. Watanabe, S.-i. Fukuzawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202219156.
- 5) K. Kanemoto, K. Furuhashi, Y. Morita, T. Komatsu, S.-i. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2021**, 23, 1582.
- 6) H. Asanuma, K. Kanemoto, *Org. Lett.* **2024**, 26, 438.
- 7) M. Iwata, Y. Takami, H. Asanuma, K. Hosono, H. Ohno, N. Yoshikai, K. Kanemoto, *Chem. Sci.* **2025**, 16, 2777.

© 2025 The Chemical Society of Japan



かねもと・かずや
〔経歴〕2011年北海道大学大学院工学研究科修士課程修了(指導教員:宮浦憲夫教授),同年アステラス製薬株式会社合成技術研究所研究員,18年東京医科歯科大学歯学総合研究科博士後期課程修了(指導教員:細谷孝充教授,吉田優准教授),博士(工学)。同年同大学生体材料工学研究所特任助教,19年中央大学理工学部助教(研究室主催者:福澤信一教授),22年東北大学大学院薬学研究科助教,25年同講師(研究室主催者:吉戒直彦教授),同年より現職。