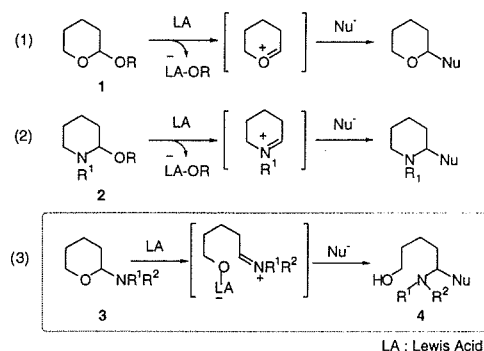


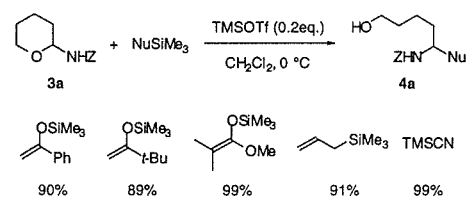
【目的】 医薬や農薬の原料となる有用な含窒素化合物の効率的合成法の開発研究の一環として、我々は Lewis 酸触媒を用いる新規な炭素-炭素結合形成反応の開発を検討している。さて、環状アセタール 1 は、Lewis 酸によって活性化され、環状オキシニウムイオンを生成、さらに種々の求核剤と反応し炭素-炭素結合などの新しい結合を形成することが知られている (式 1)。同様に、セミ環状 *N,O*-アセタール 2 では、環状イミニウムイオンを経て反応が進行する (式 2)。我々も、この反応形式において、スカンジウムトリフラートが有効な触媒となり、良好な立体選択性を示すことを既に報告している¹。一方、2 の窒素と酸素の位置を逆転させたセミ環状 *N,O*-アセタール 3 の Lewis 酸触媒反応は報告例がなく、その反応性に興味を持たれる (式 3)。そこで、親酸素性の Lewis 酸触媒を用いれば、環内酸素が活性化を受け、開環反応の後、鎖状イミニウムイオンが生成、これが求核剤と反応すれば、鎖状アルコールが得られると考え検討した。

【結果・考察】 まず、窒素上がベンジルオキシカルボニル基で保護されたセミ環状 *N,O*-アセタール 3a とアセトフェノン由来のシリルエノールエーテルとの反応を、塩化メチレン中で、種々の Lewis 酸触媒を用いて行なった。その結果、トリメチルシリルトリフラートが有効であり、開環反応を起こして、目的とするアミノアルコール 4a を生成することを見出した (スキーム 1)。さらに、アリルシリルやトリメチルシアニドなどの様々な求核剤も同様に反応することを明らかにした。一方、3 位にアセトキシ基を有する *N,O*-アセタール 3b では、反応のジアステレオ選択性が問題となる。検討の結果、溶媒として塩化メチレンを用いると、収率、選択性ともに低いものであったが、アセトニトリルを用いると反応が加速され、高いジアステレオ選択性が得られることを見出した (スキーム 2)。発表では、メカニズムの考察、適用範囲、応用についても合わせて報告する。

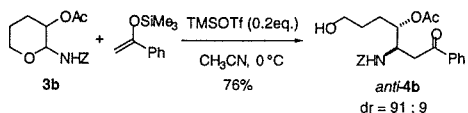
【文献】 (1) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *Synlett* 2000, 989.



■ Scheme 1



■ Scheme 2



熱帯熱マラリア原虫スフィンゴミエリン加水分解酵素の遺伝子クローニングと性状解析

国立感染症研・細胞化学 ○花田賢太郎、原智子

【目的】 マラリアは、ハマダラ蚊が媒介するマラリア原虫が赤血球に寄生し発症する感染症であり、世界中で 3-5 億人が罹患し、毎年 200-300 万人が死亡している。従来マラリアの特効薬とされていたクロロキンに対して抵抗性を示す熱帯熱マラリア原虫が蔓延してきており、新たな抗マラリア原虫薬の開発は急務となっているが、原虫における代謝機構の研究など基盤的研究が遅れているため抗原虫薬開発の論理的戦略は立てられていない。

スフィンゴミエリン(SM)は高等動物細胞には普遍的に存在する膜脂質であり、マラリア原虫自身も SM を有している。ヒト赤血球に感染した熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)は至適 pH が中性 pH 領域にある中性 SM 加水分解酵素(SMase)活性を発現していることを我々は発見し、さらに、この活性に対する阻害剤も見い出している[1]。本年度は、SMase をコードする *P. falciparum* 由来 cDNA を同定することを目的とした。

【結果と考察】 *P. falciparum* の発現配列タグバンクの中に細菌由来 SMase と類似性を持つ蛋白質をコードする cDNA があることをホモロジー検索によって見つけ、当該 cDNA の全長をクローニングした。この cDNA は、393 アミノ酸から成る 46 kDa 蛋白質をコードしており、大腸菌において発現させると Mg²⁺および陰イオン性リン脂質に依存する中性 SMase 活性が発現した。本活性は、高等動物の中性 SMase 阻害剤として発見された Scyphostatin [2]によって阻害された。これら諸性質は、熱帯熱マラリア原虫で観察される SMase 活性の性質と合致している。マラリア原虫 SMase の構造は哺乳動物よりも細菌の中性 SMase に近いにもかかわらず、細菌由来 SMase は Scyphostatin 耐性である。これらの事実は、哺乳動物には効かずにマラリア原虫 (および細菌) の SMase を選択的に阻害する薬剤を開発できる可能性を示唆している。

【文献】 [1] K. Hanada *et al.* (2000) *Biochemical J.* 346, 671-677; [2] F. Nara *et al.* (1999) *J. Antibiotics* 52, 531-535.