

# グアニジンケミストリーの新展開

(課題番号：14370717)

平成14年度—平成16年度科学研究費補助金

(基盤研究(B)(2)) 研究成果報告書

平成17年5月

研究代表者 石川 勉

(千葉大学大学院薬学研究院教授)

## はしがき

21世紀の化学は、環境への配慮（グリーンケミストリー）や反応自体の効率性（アトムエコノミー）が重要なキーワードとなり、それらを見放しは化学の発展は到底期待出来ない。有機合成化学の分野では、そのような背景の下、新規の高い機能性を有する触媒（試薬）の創製や効率的低負荷型反応の開拓が盛んに行われている。化学的活力源として種々のサプリメントに含まれる代表的な塩基性アミノ酸のアルギニンは、酵素反応を始め生体内の様々な反応に関与する。これは分子中に存在するグアニジル基がプロトン化され、その共役酸が極めて安定な共鳴構造をとるため、水素結合形成反応において効果的なプロトン受容体（塩基）として働くことに起因し、結果として活性部位との相互作用において重要な役割を演じることになる。この事実は、グアニジン型化合物が合成化学の分野でも回収・再利用可能な有機超塩基などの機能性触媒（試薬）として働き得ることを示唆しているが、これまでグアニジン型化合物は主として合成標的分子として研究の対象にされていたに過ぎず、グアニジン型化合物を有機合成ツールとして利用しようとする積極的かつ系統的な研究例はなかった。

我々は、このグアニジン型化合物の有機合成ツールとしての潜在的可能性を発掘すべく、近年来キラル補助剤としての役割に焦点をあてた独自のグアニジンケミストリーを展開してきた。そしてこれまでに脱水縮合を中心として開発した多様な機能を持つ塩化 2-クロル-1, 3-ジメチルイミダゾリウム (DMC) がアミンと容易に反応してグアニジン型化合物を与えることを見出し、それを契機としてグアニジン型キラル化合物の実用的な一般合成法を確立し、そのキラル識別能についての化学的検証を試みてきた。さらには、グアニジニウム塩に塩基を作用させるとグアニジニウムイリドが生成することを新たに見出し、その合成的利用法についても検討してきた。そして芳香族アルデヒドと反応させると、アジリジン体とともに出発物質のグアニジニウム塩にリサイクル可能なウレア体も生成することを認め、この反応を不斉環境下で行なうと高い不斉が誘導されることも明らかにし、新規循環型アジリジン環形成反応を発見し

た。

本研究ではこれら知見をベースにし、「グアニジンケミストリーの新展開」という研究課題を設定し、新しい化学の創出にチャレンジすることにした。具体的には、(I) グアニジニウムイリドが関与する不斉アジリジン合成反応の詳細な検討、(II) グアニジン触媒の新たな機能性の追求、(III) キラルアジリジンをビルディングブロックとした生理活性含窒素化合物の合成、さらには (IV) 生理活性  $\beta$ -ラクタム骨格への環拡大反応 (イタリア Davoli 博士との共同研究)などを検討した。

## 研究組織

研究代表者： 石川 勉  
研究分担者： 渡辺 敏子  
研究分担者： 関 宏子

## 交付決定額

平成14年度	6,000	千円
平成15年度	2,700	千円
平成16年度	1,900	千円
計	10,600	千円

## 研究概要

### (I) グアニジニウムイリドが関与する不斉アジリジン合成反応の詳細な検討

(I-1) 推定反応機構のスペクトル的および実験的検証の試み: まずグアニジニウム塩の塩基処理によるグアニジニウムイリドの生成を NMR 的にアプローチした。その結果シグナルの高磁場シフトが観察され、予想通りグアニジニウムイリドの生成が示唆された。一方、実験条件についても精査した。塩基としてフレッシュなテトラメチルグアニジンを用い、トルエンやテトラヒドロフラン系溶媒中室温程度で攪拌すると、アジリジンが再現性良く生成することを明らかにした。グアニジニウム塩を塩基存在下芳香族アルデヒドと反応させ、続いてシリカゲルで処理すると、アジリジンが生成することを発見している。そこで第一段階で生成する付加中間体を化学的に捕捉することを目的として酸無水物など活性反応種と反応させたところ、期待した捕捉体は得られず、代わりにアジリジンとウレアを速やかに与え、酸無水物もシリカゲルと同様に付加中間体からアジリジンの生成に寄与し、その反応速度は酸無水物のアルキル基の高さと反比例することが判った。この条件を用いてアジリジン生成反応に機構的なアプローチを加えるため、各種パラ置換ベンズアルデヒドを用いて反応を試みた。その結果、アルコキシ基のような電子供与基とニトリル基のような電子吸引基では反応速度や生成するアジリジンの立体選択性が異なり、この新規アジリジン合成反応におけるエナンチオ選択性とジアステレオ選択性は、ハメット則に従った 2 種類の反応機構で合理的に説明できることを明らかにした。

(I-2) 反応基質の適用範囲: アミノ酸残基としてアラニン誘導体を持つグアニジニウム塩についての反応も検討した。グリシン誘導体の場合に比べ収率は低下した。またベンジル基以外のアルキル基についても検討したところ、置換アルキル基ではやはり反応が遅くなり、本アジリジン生成反応が立体に敏感であることが判明した。なお、アルデヒド基質に関しては、 $\alpha$ ,  $\beta$  一不飽和アルデヒドを用いて反応を試みた。ジア

ステレオ選択性は低下するものの、一般にエナンチオ選択性は高く、アルケン、アルキン型のアルデヒドのいずれも期待した反応が進行することを認めた。

(I-3) 直接的アジリジン合成法の開発：第3級のグアニジンから、アルキル化剤を共存させた直接的アジリジン環形成反応も試みた。第4級グアニジニウム塩を用いた場合と同様、反応の進行を認めた。一方、本アジリジン生成反応の反応機構の解析から、エポキシドと第3級グアニジンを反応させるとアジリジンが直接合成出来ると予想された。そこで、スチレンオキシドにグアニジンを作用させたところ、予想通りスチレンオキシドの3員環酸素が窒素に置換わったアジリジン誘導体が得られることを認めた。この反応は高い立体選択性を示すことも明らかにした。

## (II) グアニジン触媒の新たな機能性の追求

(II-1) グアニジン触媒不斉反応のさらなる検討：新たなキラルアジリンの合成法の開拓として、キラルグアニジンによる不斉ネーバー反応を試みた。そしてネーバー反応ではアジリジンに誘導可能なアジリン環形成を認めたが、期待した不斉誘導は低かった。一方、分子内マイケル反応を利用したグアニジン触媒不斉クロマノン環構築反応も展開した。これは現在も検討中であるが、これまでに基質の幾何異性が不斉誘導に大きく影響するものの、エキソ型閉環における第4級炭素構築において期待した不斉誘導を認めている。

(II-2) グアニジン化合物のポリマー化の検討：より効率的かつ環境適応型触媒開発を指向したグアニジン型化合物のポリマー化を試みた。ポリマー体としてポリスチレンだけでなくアルキルエーテル鎖を含むテンタゲルやハイポゲルなども対象として。現在それら一般合成法をほぼ確立するに至っている段階である。

## (III) キラルアジリジンをビルディングブロックとした生理活性含窒素化合物の合成

リゼルグ酸やマイトマイシンを合成標的化合物として、芳香族アルデヒド由来のキラルアジリジンをビルディングブロックとして用いる生理活性含窒素化合物の原子エコノミー型新規不斉合成法の開発を試みた。その一環として、アジリジン環の還元的開裂反応やルイス酸触媒によるヘテロ求核剤あるいは炭素求核剤を用いた開裂反応を検討した。還元的開裂反応では反応条件により $\alpha$ -あるいは $\beta$ -アミノ酸を選択的に合成することに成功した。また、後者の開裂反応では環開裂体の立体化学は求核剤に依存することを明らかにした。リゼルグ酸の合成に関しては、4-ホルミルインドールが期待した不斉誘導で対応するキラルアジリジン体を与えることを認めており、現在はモデル基質を用いたインドール3位への分子内閉環反応を試みている。マイトマイシン合成に関しては、異性化が一つのハードルである。塩基による直接的な異性化に加え、開環再開環という間接的な条件も試みたが、未だ成功には至っておらず、さらなるアプローチを検討中である。一方、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒド由来のキラルアジリジンをビルディングブロックとして用いる生理活性含窒素化合物の新規不斉合成法の開発を試みた。その標的化合物としてスフィンゴシンを選び、これについては効率的な合成の達成に成功した。

#### (IV) 生理活性 $\beta$ -ラクタム骨格への環拡大反応

アジリジン誘導体から  $\beta$ -ラクタム骨格への環拡大反応を試みるべく、原料基質としての置換基修飾を行った。申請者らが合成した各種アジリジン誘導体を特殊反応装置が設備された Davoli 博士のもとへ送り、環拡大反応による生理活性  $\beta$ -ラクタム骨格合成を検討している。

このように、設定した研究課題について研究期間内において期待した成果を挙げる事が出来、それら研究成果の一部は既に論文ならびに学会等で発表した。残りの未発表なものについても出来る限り早く公表する予定である。また、現時点では未完成

であるが、さらに引き続き研究を展開してものについては、早期の完成を目指したいと考えている。

公表した研究成果は、以下にまとめた。なお、論文別刷りについては、本研究以前の関連論文についても参考として添付した。



## 研究発表

### (1) 学会誌等論文

1. Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 552-557 : Guanidine-Assisted Asymmetric Synthesis.
2. 石川 勉 *ファルマシア* 2002, 38, 505-507 : ニューグアニジンケミストリー -機能性の発掘を目指して-
3. 石川 勉, 磯部 敏男 *有機化学* 2003, 61, 59-66 : グアニジン型キラル補助剤
4. Furuta, Y. Kumamoto, K. Ishikawa, T. *Synlett* 2004, 362-364: Structural Revision of the Ring-Opened Product in the  $ZnCl_2$ -Catalyzed Reactions of 1-Benzyl-2-phenylaziridine with Thiols
5. Tsuchiya, Y.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8504-8505 : Guanidines as a Nitrogen Sources for Direct Conversion of Epoxides to Aziridines.
6. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *Crystal Growth & Design* 2005, 5, 373-377 : o-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol.
7. Haga, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* 2005, 61, 2857-2869 : Mechanistic Approaches to Asymmetric Synthesis of Aziridines from Guanidinium Ylides and Aryl Aldehydes.
8. Wannaporn D.; Ishikawa, T. *Molecular Diversity* 2005, in press: Polymer-supported and Polymeric Chiral Guanidines: Preparation and Application to the Asymmetric Michael Reaction of Iminoacetate with Methyl Vinyl Ketone.

## (2) 学会等発表

1. 馬 楷、渡辺敏子、石川 勉、日本薬学会第122年会要旨集2 65 (2002) :  
Chiral Guanidine を用いた不斉 Neber 反応の検討
2. 小田由紀子、羽田樹人、渡辺敏子、石川 勉、磯部敏男、日本薬学会第122  
年会要旨集2 65 (2002) : グアニジニウム塩からアジリジン形成反応: Scope and  
Limitation
3. 石川 勉、有機合成のニュートレンド2002講演要旨集 29 (2002) : グアニ  
ジニウムイリド: その秘めた機能性
4. 羽田樹人、渡辺敏子、小田由紀子、石川 勉、磯部敏男、有機合成化学協会創  
立60周年記念シンポジウム講演要旨集 65 (2002) : 新規循環型アジリジン環  
形成反応の発見: グアニジニウムイリドの化学
5. Disadee Wannaporn、渡辺敏子、石川 勉、日本薬学会第123年会要旨集2 7  
(2003) : Polymer-Supported (PS) 試薬の開発: Ps-Guanidine の合成
6. 古田由紀子、熊本卓哉、石川 勉、日本薬学会第123年会要旨集2 7 (2003) :  
エポキシドからの直接的アジリジン環形成反応の開発
7. 川幡正俊、山口健太郎、石川 勉、日本薬学会第123年会要旨集2 38  
(2003) : *o*-Phenylenediamine 由来 Bisguanidine 化合物の機能性に関する研究
8. 間中知幸、熊本卓哉、渡辺敏子、石川 勉、第45回有機合成化学協会関東支  
部シンポジウム講演要旨集 95 (2003) : アジリジン誘導体の有機合成への利  
用: 環開裂反応の検討
9. 川幡正俊、山口健太郎、石川 勉、第1回次世代を担う有機化学シンポジウム  
講演要旨集 86 (2003) : *o*-Phenylenediamine 由来 Bisguanidine 化合物の機能  
性に関する研究
10. 羽下豊和、石川 勉、第33回複素環化学討論会講演要旨集 44 (2003) : グア  
ニジンケミストリー: 新規循環型不斉アジリジン環形成反応への機構的アプロ  
ーチ

11. 石川勉、磯部敏男、日本薬学会第124年会要旨集1 186 (2004) : 多様な機能を有する脱水縮合剤 : DMC
12. 徳永直子、石川 勉、渡辺敏子、日本薬学会第124年会要旨集2 12 (2004) : アジリジンを経由したベンジルイソキノリンアルカロイド新規合成法の開発
13. 古田由紀子、熊本卓也、石川 勉、日本薬学会第124年会要旨集2 12 (2004) : アジリジンの開環生成物における構造訂正
14. 間中知幸、熊本卓也、渡辺敏子、石川 勉、日本薬学会第124年会要旨集2 20 (2004) : 3-アリール-2-アジリジンカルボキシレートの開環裂反応
15. 羽下豊和、石川 勉、日本薬学会第124年会要旨集2 20 (2004) : グアニジンケミストリー : 新規不斉アジリジン環形成への機構的アプローチ
16. 矢嶋直樹、渡辺敏子、石川 勉、日本薬学会第124年会要旨集2 20 (2004) : アジリジンを利用したアトムエコノミー型不斉合成 : リゼルグ酸合成に向けて
17. ディサディーワンナポーン、石川 勉、日本薬学会第124年会要旨集2 23 (2004) : グアニジニウム塩からアジリジンを形成反応 : Scope, Limitation and Application
18. 間中知幸、熊本卓哉、石川 勉、日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム講演要旨集 52 (2004) : 3-Arylaziridine-2-carboxylates の選択的環開裂反応の開発
19. Toyokazu Haga, Tsutomu Ishikawa, Fifteenth International Conference on Organic Synthesis IUPAC ICOS-15 Abstract Paper 114 (2004) : Mechanistic Approaches to Asymmetric Cycle Synthesis of Aziridines from Guanidinium Ylides and Aryl Aldehydes
20. 斉藤憲子、川幡正俊、熊本卓也、石川 勉、第48回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 59 (2004) : ビスグアニノベンゼン : 各種金属イオンの取り込みについて

21. Disadee Wannaporn、石川 勉、第34回複素環化学討論会講演要旨集 45  
(2004) : 新規アジリジン環の構築ならびに開裂: Omularide および Sphingosine  
合成への応用

### (3) 特許

1. 石川 勉、特願2003-057712 : アジリジン類の製造方法
2. 石川 勉、川幡正俊、特願2004-146883 : ビスグアニジン型化合物