

海産環状グアニジン系天然物の全合成及び新規グアニジン型不斉有機分子触媒の開発

長澤和夫

Total Synthesis of Marine Cyclic Guanidine Compounds and Development of Novel Guanidine Type Asymmetric Organocatalysts

Kazuo NAGASAWA

*The Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo,
1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0032, Japan*

(Received February 21, 2003)

Crambescidins and batzelladines, novel marine guanidine alkaloids, have unique pentacyclic and tricyclic guanidine core structures, respectively. They display a considerable array of biological activity and not surprisingly have attracted considerable synthetic interest. The first total synthesis of crambescidin 359 (**7**) and stereoselective total synthesis of batzelladine D (**11**) were accomplished based on a successive 1,3-dipolar cycloaddition reaction strategy. During synthetic studies of **7**, the absolute stereochemistry was revealed. Based on the structure of **7**, the novel C_2 -symmetric pentacyclic guanidine compounds **69a—d** were designed and synthesized as guanidine organocatalysts. The catalyst **69b** works efficiently as an asymmetric catalyst of the alkylation reaction of the glycinate-benzophenone Schiff base **73**, which gives **74** with 80—90% ee.

Key words—crambescidin 359; batzelladine D; asymmetric guanidine catalyst; phase-transfer catalyst; total synthesis

1. はじめに

海産天然物には多彩でユニークな化学構造を持ち、極めて強い生理活性を有する化合物が数多く存在する。このため現在、海産天然物の医薬品への展開を指向した、合成化学的な見地からの研究が活発に行われている。また、海産天然物の持つユニークな化学構造は、我々合成化学者に新しい機能を有する有機化合物をデザインする上で数多くのヒントを与えてくれる。最近我々は、海産グアニジン系天然物に着目し、その全合成研究を通じて得られる合成誘導体の、バイオリジカルツールとしての活用、及びケミカルツールとしての活用を視野に入れた研究を展開している。グアニジン構造は必須アミノ酸のアルギニン中に含まれ、プロトン化されることにより生ずる共鳴安定化効果のため、非常に強い塩基性を示す。¹⁾ また、グアニジン化合物は、カルボン酸やリン酸と水素結合及びイオン結合を介して複合体

を形成することから、カルボン酸などに対するホスト化合物としての機能を有する。実際、光学活性なグアニジン化合物によるアミノ酸の光学分割が報告されている。²⁾ したがって後述するようにその化学的機能に着目すると、グアニジン化合物を新たな有機合成化学ツールとして開発することが期待できる。

本論文では、ユニークな構造を有する海産環状グアニジン系天然物、crambescidin 類、batzelladine 類の合成手法の開発及び全合成研究について述べ、さらに全合成研究で得た知見をもとに、天然物の基本骨格から設計した新しい有機分子触媒の創製研究について、最近得られた知見について述べる。

2. 海産グアニジン系天然物

1989年、カリブ海産及び紅海産海綿 (*Ptilocaulis specullifer*, *Hemimycale* sp.) から特異な環状グアニジン構造を有する海産天然物 ptilomycalin A (**1**) が単離報告された (Fig. 1).³⁻⁵⁾ **1** は、アセタール構造を含む対称性のよい5環性グアニジン骨格を有し、これが長鎖メチレン鎖を介しスペルミジンと結合している。Ptilomycalin A (**1**) は *Candida albicans* に対する強い抗菌活性 (MIC, 0.8 μ M)、数種のガン細胞に対する抗腫瘍活性 (P388, IC₅₀ 0.1

東京大学分子細胞生物学研究所 (〒113-0032 文京区生 1-1-1)

e-mail: nagasawa@iam.u-tokyo.ac.jp

*本総説は、平成15年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

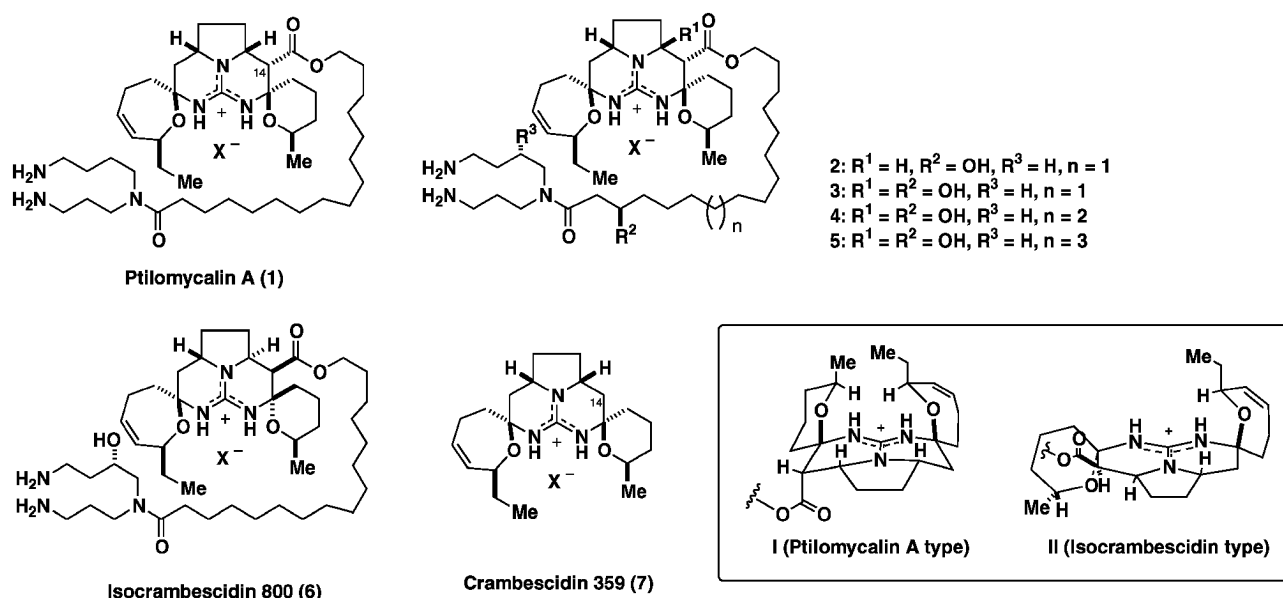


Fig. 1. Marine Pentacyclic Guanidine Compounds

μM), L1210 (IC_{50} 0.4 μM), KB (IC_{50} 1.3 μM),^{3,4)} 酵素阻害活性 (非核酸系で唯一 Ca^{2+} -ATPase に対して ATP と拮抗して阻害活性を示す)⁶⁾ など様々な興味深い生物活性が報告されている。その後 1991 年に 1 の類縁化合物である crambescidine 800, 816, 830, 844 (2—5) 及び isocrambescidin 800 (6) が地中海の海綿 *Crambe crambe* から単離報告された。^{7,8)} これらいずれの類縁化合物も強い抗ウイルス活性, 抗菌活性, 抗腫瘍活性を示し, 特に crambescidin 816 (3) は強力なカルシウムチャネルブロッカーとして作用することが報告されている。⁸⁾ しかしながら興味深いことに, 5 環性グアニジン中のピロリジン環の核間メチレンプロトンが, 互いに *trans* の相対立体配置を有する isocrambescidin 800 (6) は, その *cis* 類縁体の多くが有する生物活性をほとんど示さない, 若しくは示しても弱い。これは恐らく, ptilomycalin A (1) などが有する I 型のイオンポケットを, 6 (II 型) は持たないためと考えられる。⁹⁾ 他の 5 環性グアニジン骨格を有する類縁化合物として, 1995 年にスペルミジン部位が修飾された celeromycalin, fromiamycalin が,¹⁰⁾ さらに 2000 年には 1 のスペルミジン部位及び長鎖メチレン鎖が完全に欠落した crambescidin 359 (7)¹¹⁾ がそれぞれ報告されている。

一方, Patil らにより新たな 3 環性グアニジン骨格を有する天然物 batzelladine 類が報告されている。

1995 年, カリブ海の海綿 *Batzella* sp. より batzelladine A—E (8—12) が単離報告された (Fig. 2).¹²⁾ Batzelladine A (8) 及び B (9) は, ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 表層のエンベロープ糖タンパク質 gp120 と細胞膜タンパク質 CD4 との結合を阻害することから, 新しい作用に基づく抗エイズ薬としての可能性が示唆されている。Batzelladine 類の構造は, 当初ピロリジン環の核間メチンプロトンが互いに *cis* 相対立体配置を有していると報告されたが, その後 batzelladine A (8), D (11) に関しては, 核間が *trans* 相対立体配置であることが Snider らにより明らかにされた。¹³⁾ Batzelladine A—E の構造類縁化合物として, 1997 年には同種の海綿から batzelladine F—I の単離が報告された。¹⁴⁾ これらは 3 環性グアニジン骨格を 2 個含む構造を持ち, 膜タンパク質 CD4 に会合しているチロシンキナーゼ p56^{lck} の解離を促進する。これらの構造は当初, batzelladine A—E と比較することにより, いづれの化合物もすべてピロリジン環の核間メチンプロトンが互いに *trans* 相対立体配置を有すると報告されたが, その後の batzelladine F (13) の合成研究,^{15—17,22)} 及び Overman らの全合成の成功¹⁸⁾ により, batzelladine F (13) の左側 3 環性グアニジン部に関しては, その相対立体配置が *cis* 配置であることが明らかとなっている。

これら環状グアニジン化合物の生合成経路につい

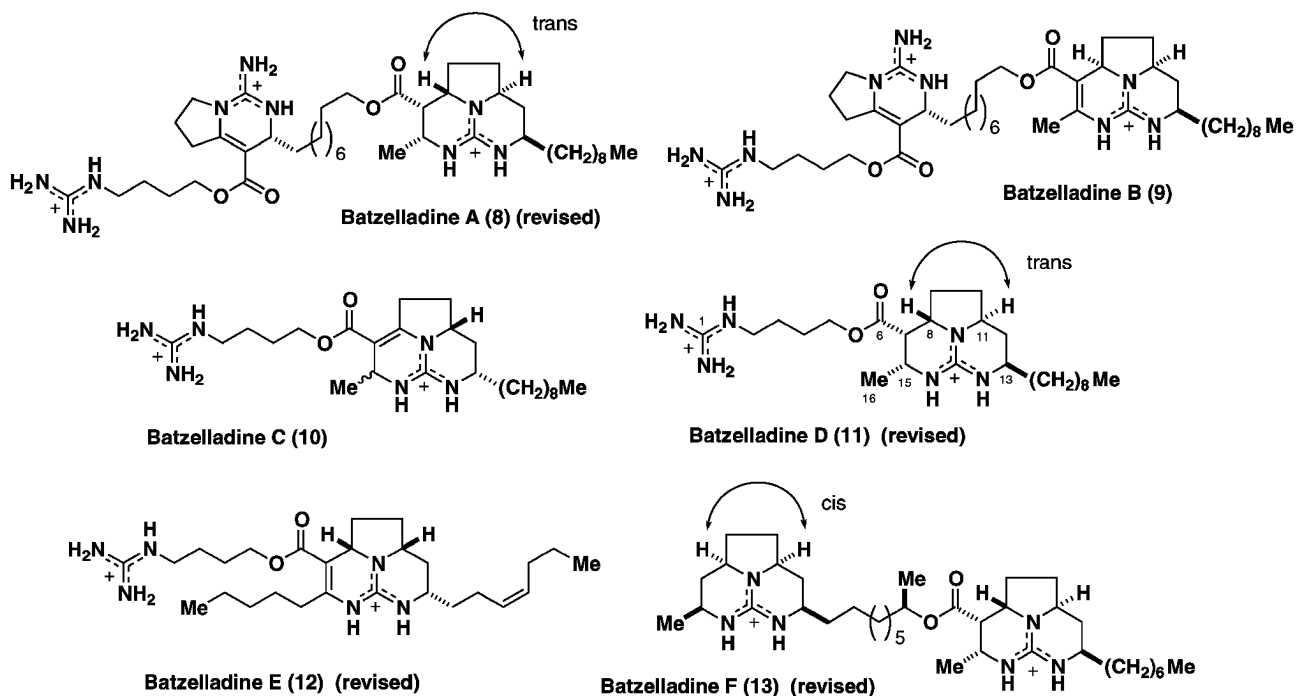
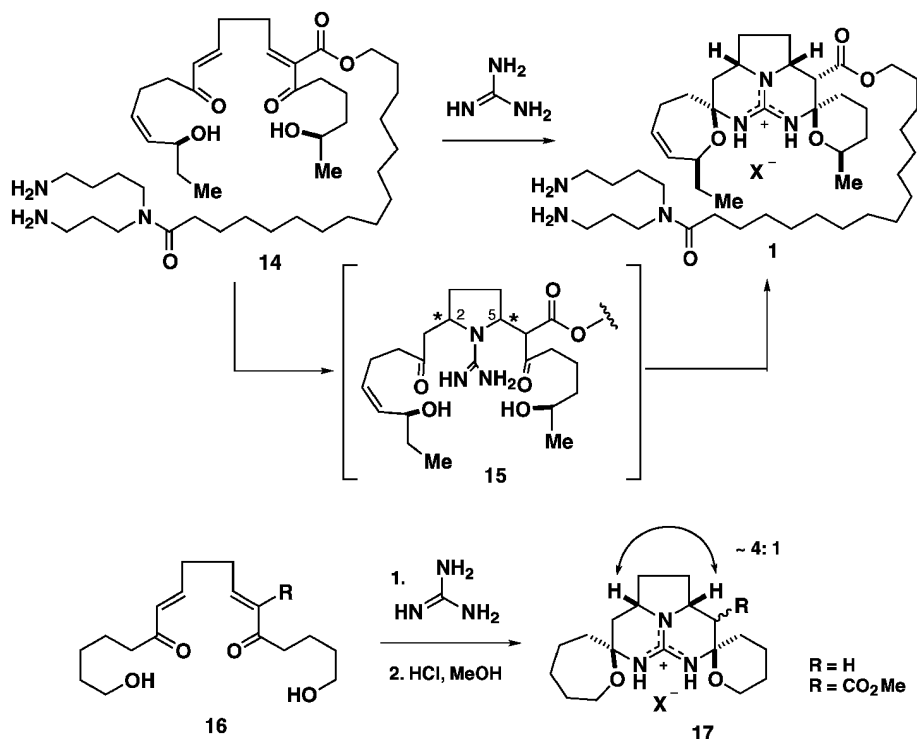


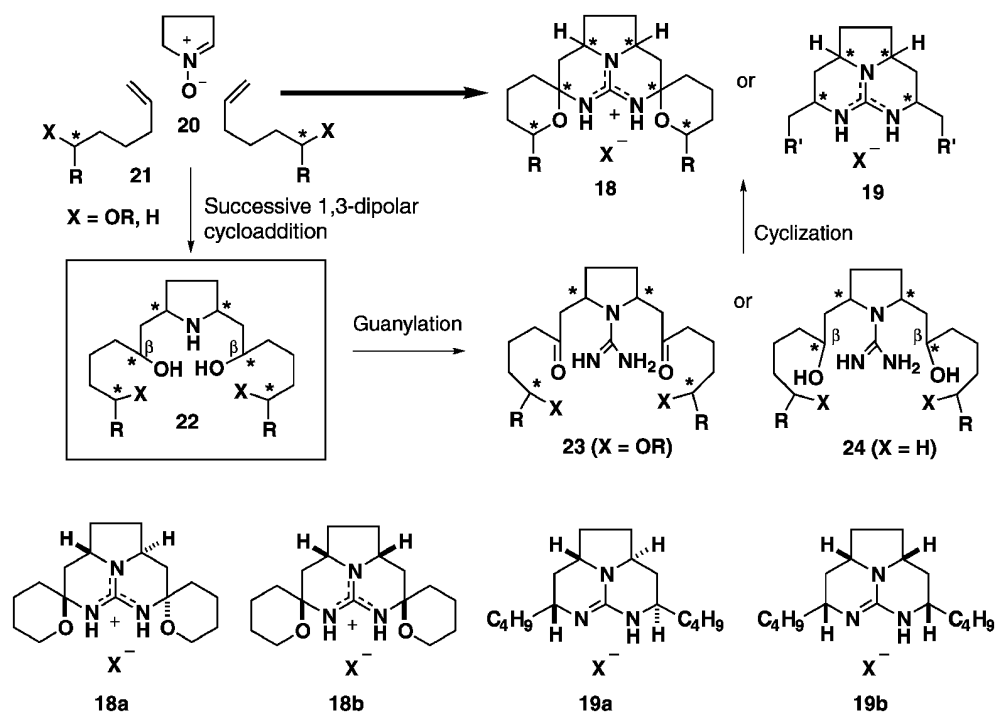
Fig. 2. Marine Tricyclic Guanidine Compounds



Scheme 1. Biomimetic Synthesis of Cyclic Guanidine Compounds

では, ptilomycalin A (1) を例にすると, ビスエノン化合物 14 に対してグアニジンがヘテロマイケル付加し, その後閉環することにより生成すると考え

られている (Batzelladine 類の場合は, 閉環後還元反応を経る) (Scheme 1). この生合成経路をもとに Snider, Murphy らは, ビスエノン 16 に対しグアニ



Scheme 2. Retrosynthetic Analysis for Cyclic Guanidine Compounds

ジンを反応させ、その後酸処理することにより5環性グアニジン **17** を得ている。なおこの時、ptilomycalin A 型の *cis* 体が約 4 : 1 の選択性で優先することを見い出している。^{19,20)}

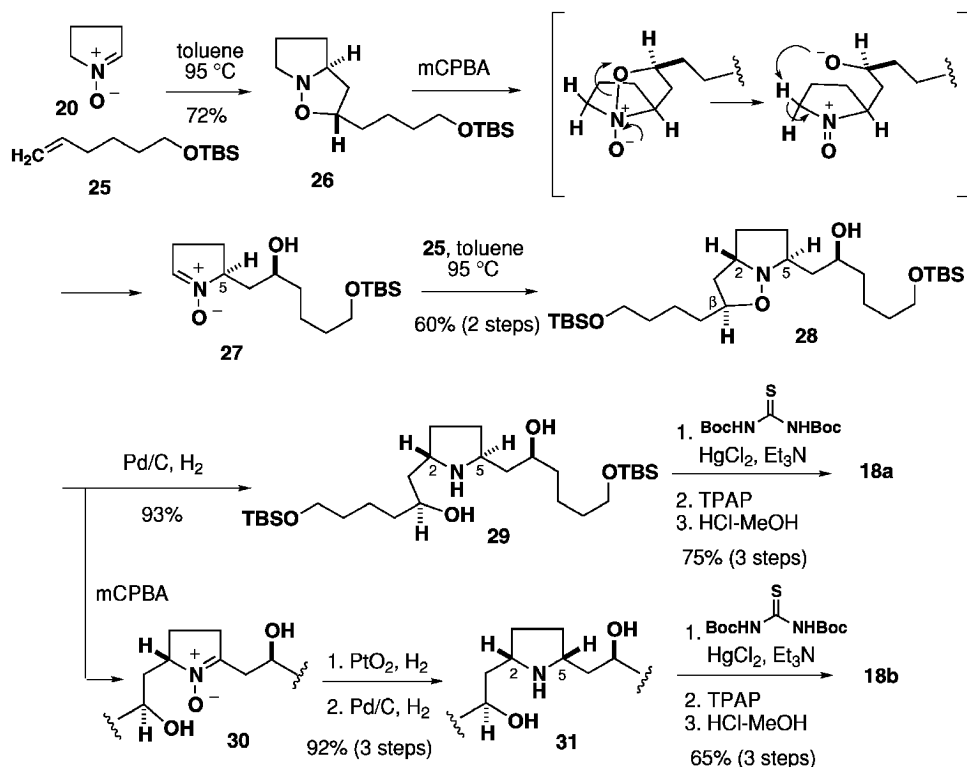
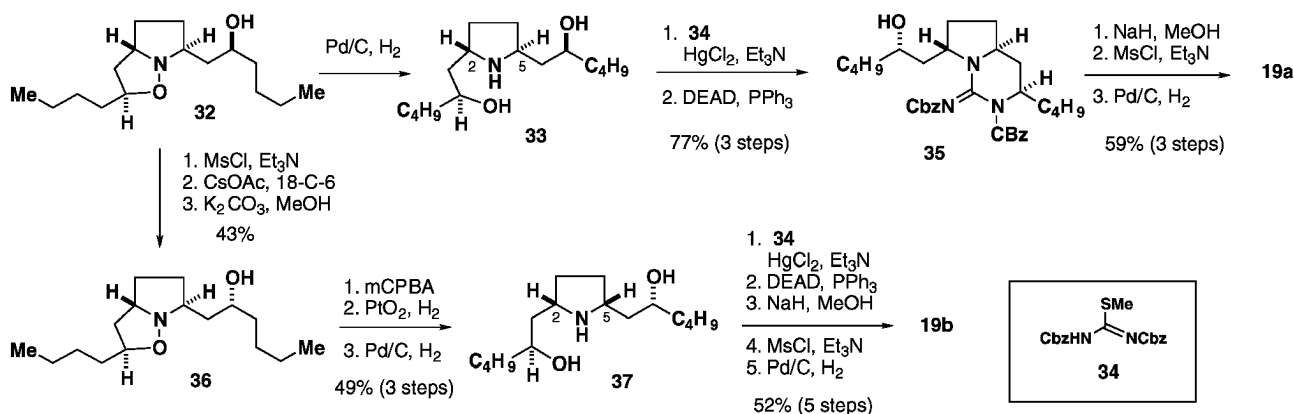
我々は非常に興味深い生理活性と、ユニークな骨格を有する一連の環状グアニジン系天然物の全合成を目的とし、その生合成経路の反応中間体である 2,5-二置換ピロリジン化合物 **15** を共通合成鍵中間体に設定し、全合成研究を行うこととした。そこでまず、環状グアニジン系化合物 **18**, **19** の簡便かつ立体選択的な合成法の開発を検討することとした (Scheme 2)。

3. 環状グアニジン化合物の立体選択的合成法の開発^{21,22)}

環状グアニジン化合物 **18** 及び **19** を合成するにあたり、ピロリジン環の側鎖 β 位に酸素官能基を有する 2,5-二置換ピロリジン **22** を共通合成中間体として選んだ。また **22** は、連続的な 1,3-双極子環化反応を用いることにより立体選択的に合成することとした。この際、ピロリジン環の側鎖 β 位の水酸基の立体化学を制御することにより、本手法による batzelladine 類の立体選択的合成への展開を同時に行えるよう計画した。そこで次に本合成戦略を基に

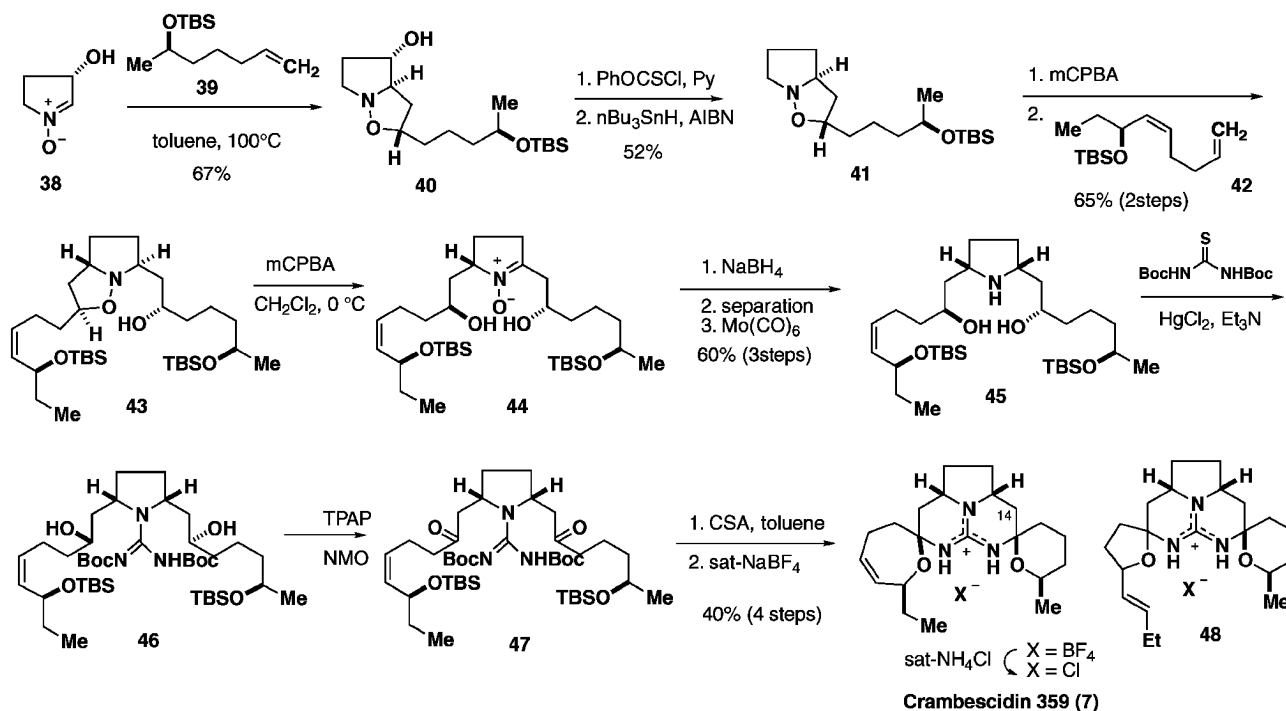
trans-**18a**, *cis*-**18b**, *trans*-**19a**, *cis*-**19b** をそれぞれ立体選択的に合成することを検討した (Scheme 3)。

ピロリジンを酸化することにより得られるニトロン **20** と、5-hexene-1-ol 誘導体 **25** との 1,3-双極子環化付加反応によりイソキサゾリジン **26** を位置及び立体選択的に得た。**26** に対し、Tufariello-Ali の反応条件^{23,24)} すなわち、塩化メチレン中 0°C で mCPBA を反応させたところ、イソキサゾリジン環が酸化的に開環すると同時に位置選択的にニトロンが再生し **27** が得られた。ついで得られた **27** に対し、再度オレフィン **25** を反応させたところ、立体選択的にイソキサゾリン **28** が得られた。この際 **25** は、**27** の立体障害の少ない 5 位側鎖と反対側からエキソ型で接近し、**28** の 2 位及び側鎖 β 位の立体化学を制御することができた。得られた **28** は、水素雰囲気下、パラジウム炭素により N-O 結合を還元し C_2 対称な 2,5-二置換ピロリジン **29** を得た。そこで **29** に対しグアニジノ基を導入し、ついで側鎖上の 2 つの水酸基を TPAP により酸化しジケトンとした後、塩酸-メタノールと反応させることにより、目的とする *trans*-5 環性グアニジン **18a** を合成することができた。一方 **18b** は、先に得られた中間体 **28** より合成した。すなわちイソキサゾリジ

Scheme 3. Stereoselective Synthesis of **18a** and **18b**Scheme 4. Stereoselective Synthesis of **19a** and **19b**

ン **28** に対し再度 mCPBA を作用させニトロン **30** を位置選択的に得、ついで酸化白金触媒を用いニトロンを立体選択的に還元することによりヒドロキシアミンとし、続くパラジウム炭素触媒下ヒドロキシルアミンを還元し、2,5位の立体化学が *cis* 配置に制御されたピロリジン **31** を得た。そこで **31** に対し先と同様の3行程の変換反応を行い、*cis*-5環性グアニジン **18b** を立体選択的に合成することができた。

3環性グアニジン **19** も、ほぼ同様の合成ルートを用いて立体選択的に合成することができた (Scheme 4)。すなわち、ニトロン **20** と1-hexeneとの連続的1,3-双極子環化反応を用いることによりイソキサゾリジン **32** を経て、立体選択的にピロリジン化合物 **33** を得、**33** に対しグアニジノ基を導入し、ついで DEAD, PPh₃ を反応させることにより閉環反応が進行し、2環性グアニジン化合物 **35** が得られた。次に **35** の2つの Cbz 基のうち1つを選



Scheme 5. Total Synthesis of Crambescidin 359 (7)

択的に加水分解し、²⁵⁾ 2級水酸基をメシル化したところ同時に閉環反応が進行して3環性グアニジン化合物を得ることができた。最後に水素雰囲気下、パラジウム炭素により残りのCbz基の脱保護を行い**19a**を得ることができた。一方**19b**の合成は以下のように行った。まず**32**の2級水酸基の立体化学を以下の3行程により反転した。すなわち水酸基をメシル化後、水酸化セシウムによる立体反転を伴うアセトキシ基の導入反応を行い、続くアセチル基の加水分解反応により**36**を得た。この水酸基の立体化学の反転の際、光延反応による方法も試みたが、この場合はイソキサゾリジン環の開環を伴う副反応が進行し、複雑な生成物を与えた。得られた**36**は先と同様、mCPBAによるニトロンの再生と続く2段階の還元反応によりピロリジン環5位の立体化学を反転し、メソ2,5-二置換ピロリジン**37**へと変換した。最後に前述の5行程により、*cis*-3環性グアニジン**19b**を得ることができた。

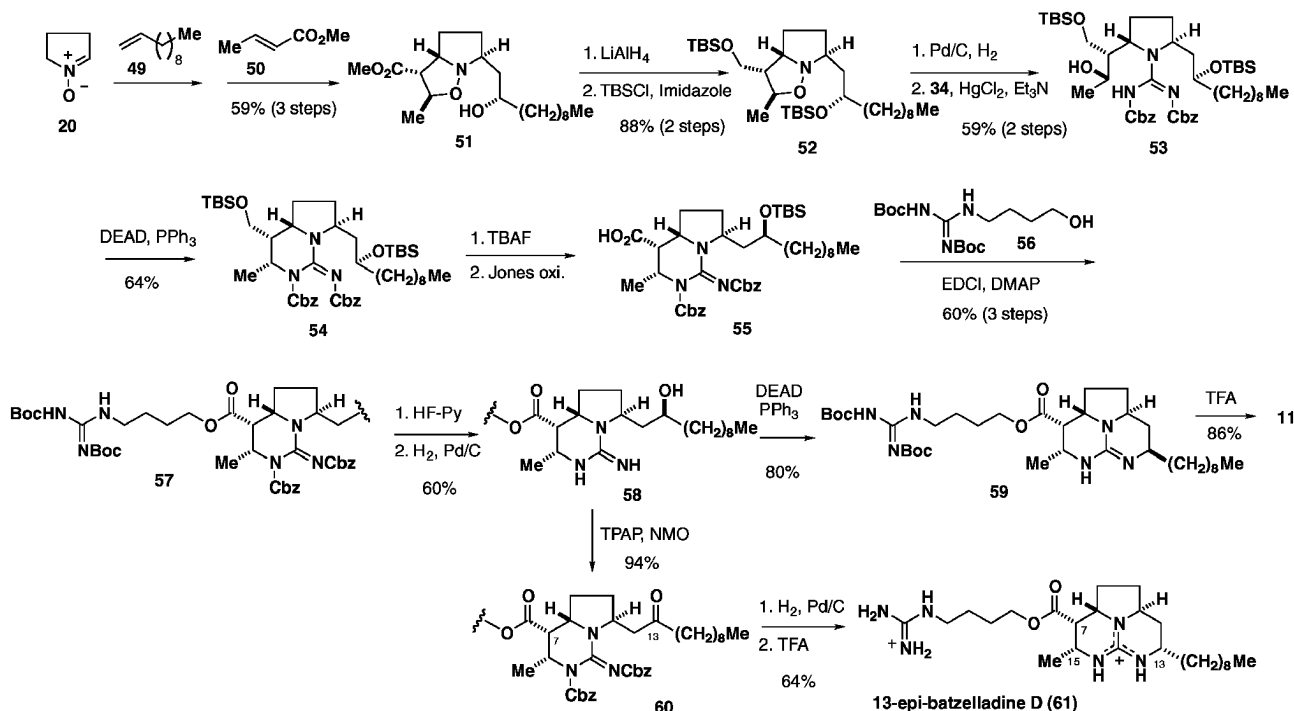
そこで本合成手法を基盤とし、5環性グアニジン天然物crambescidin 359 (7)及び3環性グアニジン天然物batzelladineD (11)の全合成を行った。

4. Crambescidin 359 (7)の全合成²⁶⁾

Crambescidin 359 (7)は、海綿*Monanchora*よ

り単離された5環性グアニジン化合物で、C14位からの側鎖を持たない初めてのptilomycalin A (1)類縁体である。¹¹⁾その生物活性についてはほとんど報告がなく、1及びその類縁体との比較において大変興味を持たれた。7の合成を開始するにあたり、その絶対立体配置は決定されていなかったが1と同様であると推察し、Scheme 3で述べた手法を基盤に、光学活性なニトロソ**38**及びオレフィン**39**, **42**よりピロリジン誘導体**45**を経て合成することを計画した(Scheme 5)。

ニトロソ**38**とオレフィン**39**との1,3-双極子環化反応により**40**を得、Barton-McCombie法により水酸基を除去し**41**を得た。**41**に対しmCPBAを作用させニトロソを位置選択的に得、続くオレフィン**42**との再度の1,3-双極子環化反応により**43**を得た。さらに**43**に対し1当量のmCPBAを塩化メチレン中0°Cで作用させ**44**を得た。ニトロソ**44**に対しNaBH₄を用いて還元反応を行ったところ、7:1の選択性で望む*cis*体が優先して得られてきた。*Cis*体をシリカゲルカラムにより分離精製した後、ヒドロキシルアミンをMo(CO)₆²⁷⁾により還元しピロリジン**45**とし、続くグアニジノ化及びTPAP酸化によりジケトン**47**を得た。**47**に対しまず塩酸一



Scheme 6. Total Synthesis of Batzelladine D (11) and 13-epi-Batzelladine D (61)

メタノールを作用させたところ、望む **7** は得られず **48** が主生成物として得られてきた。種々条件を検討した結果、**47** に対しトルエン中 CSA を 1 当量反応させることにより **7** をカンファースルフォネートとして得ることができた。合成した **7** の対アニオンは、NaBF₄ 飽和水溶液を作用させることにより BF₄ へ、さらに NHCl₄ 飽和水溶液を作用させ Cl へと変換した。合成した **7** の種々のスペクトルデータは、天然物のそれと完全に一致した。また合成品 **7** の旋光度が -8° (天然物: -9°) であることから、天然物の絶対立体配置は合成品と同一であることが明らかとなった。²⁸⁾

Ptilomycalin A (**1**) は、Na⁺, K⁺, Ca²⁺-ATPase を ATP と競合的に阻害することが知られている (Na⁺, K⁺: IC₅₀ 2 μ M, Ca²⁺: IC₅₀ 5 μ M)。⁶⁾ Crambescidine 359 (**7**) は、**1** のスペルミジンを含む長鎖アルキル側鎖を持たない化合物であり、その生物活性は **1** の母核である 5 環性グアニジン骨格の生物活性への寄与を知る上で大変興味を持たれる。そこで次に **7** の Ca²⁺-ATPase 阻害活性について調べた。その結果、**7** は 100 μ M において Ca²⁺-ATPase を非拮抗的に 50% 阻害することが分った。以上より **1** の Ca²⁺-ATPase 阻害活性発現には、スペルミジンを

含む長鎖アルキル側鎖も重要な役割を果たしていることが明らかとなった。²⁹⁾ 現在さらに詳しく **1** の構造活性相関について検討を行っている。

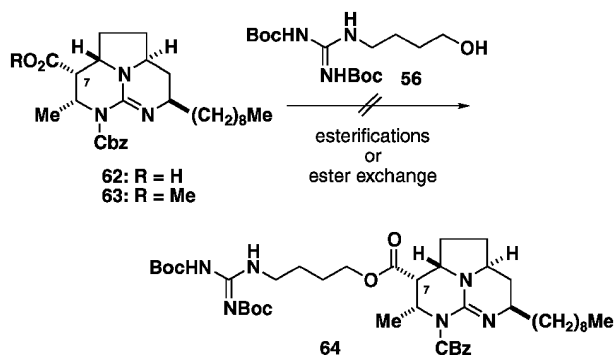
5. Batzelladine D (**11**) の全合成³⁰⁾

次に batzelladine D (**11**) の全合成について研究を行った。**11** は 3 環性グアニジン骨格上に 5 つの不斉炭素有する。Overman らによる最初の全合成が報告されているが、³¹⁾ 7 位及び 15 位の立体化学の制御は十分ではない。そこで Scheme 4 で開発した手法を用い、**11** の全合成を行った (Scheme 6)。

ニトロン **20** に対して 1-undecene (**49**), methyl crotonate (**50**) を順次用いる連続的 1,3-双極子環化反応によりイソキサゾリジン **51** を立体選択的に得た。この連続的な 1,3-双極子環化反応により **11** の持つ 5 つの不斉炭素の立体化学すべてを一挙に制御することができた。**51** のエステル基を還元後 2 つの水酸基を TBS エーテルで保護し **52** とし、N-O 結合の還元、続くグアニジノ基の導入を行い **53** を得た。**53** に対し DEAD, PPh₃ を作用させたところ閉環反応が進行し、2 環性グアニジン **54** が得られた。そこで TBAF により 1 級 TBS エーテルのみを選択的に脱保護し、ついで Jones 酸化により 1 級水酸基を酸化しカルボン酸 **55** を得た。次に別途合

成したグアニジンアルコール **56** とカルボン酸 **55** を EDCI を用いて反応させたところ、**57** を 3 行程 60 % の収率で得ることができた。得られた **57** に対し TBS 基及び Cbz 基の脱保護を行い **58** とし、ついで再度 DEAD, PPh₃ を作用させることにより望む 3 環性グアニジン化合物 **59** を 80% の収率で得ることができた。最後に TFA により Boc 基の脱保護を行い Batzelladine D (**11**) を合成することができた。また **58** に対し、TPAP を用いて 2 級水酸基を酸化しケトン **60** とした後、水素雰囲気下、パラジウム炭素を用い Cbz 基の脱保護を行ったところ、脱保護と同時にイミンの形成反応、さらに続くイミンの還元反応が一挙に進行し、13-*epi*-batzelladine D (**61**) を合成することができた。

本合成ルートにおいて興味深いことに、三環性グアニジン骨格を有するカルボン酸 **62** もしくはエステル **63** に対しグアニジンアルコール **56** を反応させても、エステル化やエステル交換反応が全く進行しなかった (Scheme 7)。これは 7 位カルボキシル基がアキシャル配置であり、反応性に乏しいためと考えられる。³²⁻³⁴ 現在、合成した天然物 **11**、13-*epi* 体 **61**、及び **11** の合成類縁化合物の生物活性について、検討を行っている。



Scheme 7. Synthetic Approach of **11** from Tricyclic Guanidine **62** and **63**

6. 新規グアニジン型不斉有機分子触媒の開発

現在、地球規模での環境汚染に対する取り組みの 1 つとして、有機合成化学の分野において、環境への負荷が少ない試薬、溶媒の開発研究が重要になってきている。有機分子触媒は、現在盛んに用いられている (有機) 金属系触媒と異なり、水や酸素に対して安定で、反応終了後も触媒が劣化することなく回収され再利用できることから、環境調和型の触媒

と言える。有機分子触媒としては、シンコナアルカロイド誘導体、ピナフチル化合物誘導体、及び酒石酸誘導体の 4 級アンモニウム塩などが知られ、³⁵ アルドール反応、アルキル化反応、Baylis-Hillman 反応、Darzens 反応及びエポキシ化反応などに対して高い反応活性を示し、高い不斉収率を得ることのできる触媒も報告されている。新しい有機分子触媒を開発し、新規な反応や不斉反応を開拓することは、有機合成化学における重要な研究課題の 1 つであると考えられる。このような背景のもと、次に我々は独自の有機分子触媒を設計し、新たな不斉反応を開発することを計画した。そこで新規有機分子触媒の開発を行うにあたり、その活性中心構造にグアニジン骨格を用いることとした。グアニジン化合物は先に述べた通り、リン酸エステルやカルボン酸と強い水素結合等を形成する強力なアニオンレセプターであり、生体内においては、タンパク質の 3 次元構造を安定化すると共に、いくつかの生体反応においてその重要な反応活性部位として関与していることから、グアニジン化合物が反応基質を活性化したり、塩基性試薬として機能することを期待した。^{36,37}

新たなグアニジン試薬として、先に全合成を行った Crambescidin **359** (**7**) の母核骨格をもとに、C₂ 対称な 5 環性グアニジン化合物 **65** を設計した (Fig. 3)。65 は、反応基質を活性化するグアニジン構造近傍に不斉空間を有することから、65 を触媒とする種々の反応における不斉誘起が期待できると考えた。

実際には、新規グアニジン触媒として **69a-d** の合成を行った (Fig. 4)。^{21,38} **69a-d** の合成は、酒石酸より得られる光学活性なニトロソ **66** に対し、オレフィン化合物 **25**, **39**, **67**, **68** をそれぞれ連続的な 1,3-双極子環化反応に付すことにより合成した。得られた 5 環性グアニジン化合物 **69a-d** はいずれも結晶として得られたため、各々について X 線結晶構造解析を行った。その結果 **69a**, **69b**, **69d** はグアニジン周辺のキャビティがクローズ型であるのに対し **69c** はオープン型のキャビティを有していることが分った。これは環状グアニジン部とエーテル環上の置換基との間に生ずる 1,3-ジアキシャル反発によるものである。また **69d** は、**69a** や **69b** に比べ、より深いキャビティを有していることも明らかとな

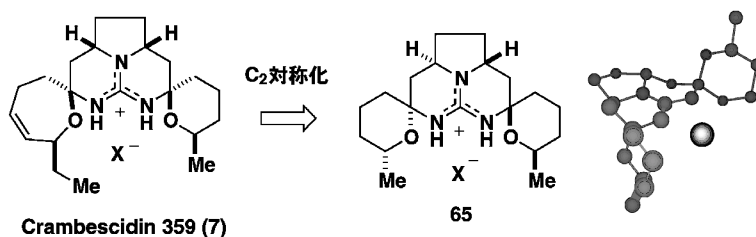


Fig. 3. Design of Novel Guanidine Catalyst

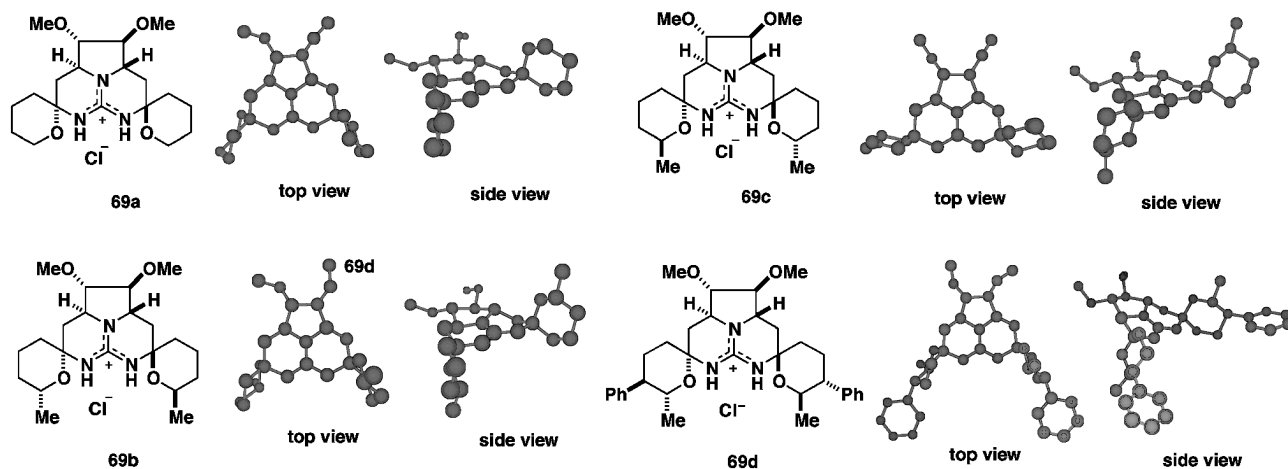
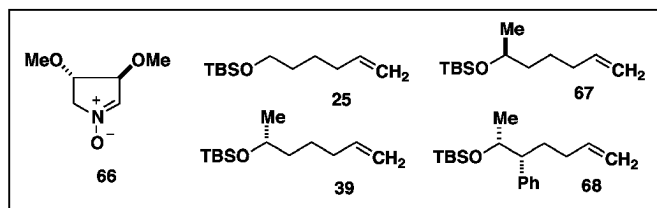


Fig. 4. Preparation of Pentacyclic Guanidine Compounds 69

った (Fig. 4, top view). 以上のことから 5 環性グアニジン化合物 **69** においては、エーテル環上の置換基の立体化学や位置を変えることにより、グアニジン周囲のキャビティの「大きさ」や「深さ」を自在に変えることができることが分った。また **69** のエーテル環上の置換基は、環状グアニジン平面の上下に張り出しているエーテル環の立体的な嵩高さを、さらに増幅する効果が期待できることも同時に予想された (Fig. 4, side view).

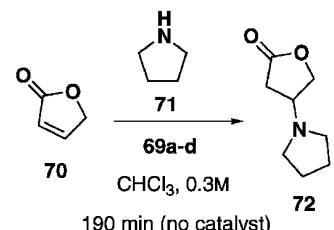
7. 5 環性グアニジン触媒 **69** を用いた炭素—炭素結合反応

グアニジン化合物を触媒とする反応として、その塩基性や塩基形成能に基づくいくつかの炭素—炭素結合反応、例えばマイケル反応、ストレッカー反

応、ヘンリー反応などが知られている。^{36,39–42)} そこで合成した 5 環性グアニジン化合物 **69** について、次にこれを触媒とする炭素—炭素の結合形成反応について検討を行った。

まず、ピロリジン (**71**) を求核剤とする γ -クロトノラクトン (**70**) へのヘテロマイケル反応について検討を行った (Table 1).³⁸⁾ この反応は既に Mendoza, Murphy によりグアニジン触媒を用いた検討がなされ、グアニジウム塩がこの反応を触媒的に加速し、この時グアニジウム塩の対アニオンに依存して、その反応の加速効果が異なることを報告している。^{39,40)}

ピロリジン (**71**) 及び γ -クロトノラクトン (**70**) を含む重クロロホルム溶液中、合成した 5 環性グア

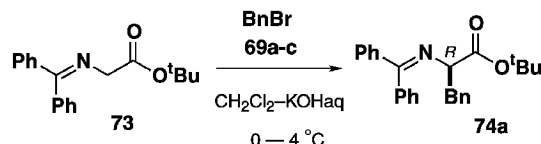
Table 1. Hetero Michael Reaction in the Presence of **69**


69a	69b	69c	69d
2.4-fold (82 min)	2.3-fold (78 min)	8.3-fold (23 min)	6.3-fold (30 min)

ニジン化合物 **69a—d** を 0.1 当量加え、そのヘテロマイケル反応の反応速度を核磁気共鳴スペクトルを用いて追跡した。その結果、**69a—d** のいずれのグアニジン化合物も、触媒を加えない時と比較してこのヘテロマイケル反応を加速し、特に触媒のキャビティの大きさに依存して反応を加速する効果があることが分った。すなわちオープン型のキャビティを有する **69c** は、クローズ型のキャビティを有する **69a**, **69b** に比べて約 4 倍もの反応加速効果を示した。興味深いことに、クローズ型で深いキャビティを有する **69d** は、**69c** とほぼ同程度の反応加速効果を示した。これは、恐らく **69d** のフェニル基と反応基質 **70** との間に生ずる $\pi-\pi$ 相互作用により、反応基質をグアニジノ基近傍に、より速く取り込むことができるためと考えられる。本反応では生成物の不斉誘起は観察されなかったものの、このヘテロマイケル反応における触媒 **69** の反応加速効果が、そのキャビティの構造や大きさに依存することを見出した。

次に、**69a—c** を触媒とする、グリシンイミンエステル誘導体 **73** に対するアルキル化反応について検討した (Table 2).⁴³⁾ 本反応は、4 級アンモニウム塩を相関移動触媒として用いた多くの研究報告があるが、グアニジウム塩を触媒とする例は報告されていない。

そこで塩化メチレン-1M KOH 水溶液 2 層系中、グアニジン化合物 **69** 触媒下でのグリシンイミン **73** に対するベンジル化反応を検討した。その結果、触媒として **69b** を用いた場合に、高い不斉収率 (90% ee) でベンジル化された **74a** が生成することが分った。一方、**69a** 及び **69c** を触媒として用いた場

Table 2. Alkylation of **73** in the Presence of **69**


69a	69b	69c
13% ee (64%)	90% ee (55%)	12% ee (65%)

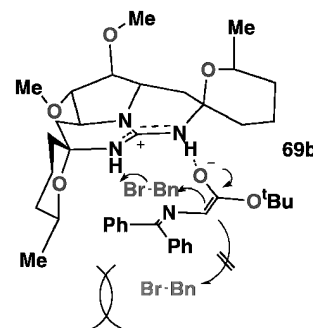


Fig. 5. Mechanism of the Guanidine Catalyzed Alkylation Reaction

合には、生成した **74a** の不斉収率はそれぞれ 10% 程度であった。

この反応においては、反応基質であるグリシンイミン **73** のエノラートが触媒 **69** と複合体を形成し、求電子試薬であるベンジルブロマイドがこの複合体に近づくときに立体障害の少ない側から接近するため、生成物における不斉が誘起されたと考えられる (Fig. 5)。この際 **69b** を用いた場合にのみ、高い不斉収率で **74a** が得られたことから、この反応においては、グアニジン触媒のクローズ型構造とともにエーテル環上の置換基であるメチル基が、不斉発現に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

そこで次に **69b** を用いて、種々のアルキルハライドによる **73** のアルキル化反応を検討した (Table 3)。その結果、いずれの場合にも高い不斉収率 (76—90% ee) でアルキル化された **74** が得られることが分った。現在、開発したグアニジン触媒の他の反応への応用、グアニジン触媒の更なる改良について精力的に検討を行っている。

8. おわりに

以上本稿では、新規でユニークな骨格を有する海

Table 3. Alkylation of **73** with Electrophiles in the Presence of **69b**

R-X	t [h]	Product	Yield [%]	ee [%]
Me-I	145	74b	80	76
Oct-I	145	74c	83	80
	140	74d	61	81
	145	74e	85	81
	160	74f	72	79
	145	74g	84	81
	40	74h	80	82
	95	74i	81	90

産環状グアニジン系天然物の合成研究において、連続する1,3-双極子環化反応を鍵反応とする、母核骨格の立体選択的合成法の開発研究について述べ、さらに本手法を基盤とした、crambescidin **359** (**7**)の初めての全合成、batzelladine **D** (**11**)の立体選択的全合成研究についてその経過を述べた。また、後半では、全合成に成功したcrambescidin **359** (**7**)の母核骨格をもとに設計合成した、新規グアニジン系有機分子触媒**69**の開発と、その不斉反応への展開について述べた。今回合成研究を行った一連のグアニジン化合物は、非常に多彩で強い生理活性を有することから、全合成研究を基盤とした構造活性相関研究を経て、様々なバイオプローブとしての展開が期待される。また後半で述べた、新たな有機分子触媒の開発研究は、今後有機合成化学の研究分野において、益々その重要性が増してくると考えられる。本研究で得られた知見をもとに、さらに有用で高活性な有機分子触媒の開発を行っていきたい。

謝辞 理化学研究所 中田 忠 主任研究員, 東京大学分子細胞生物学研究所 橋本祐一 教授には、終始ご指導ご助言を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。また本研究を遂行するにあたり、日夜献身的に研究を行ってくれた共同研究者諸氏、特に Angelina Georgieva 博士、石渡貴徳氏、喜多哲也氏に深く感謝いたします。本研究は、文部科学省科研費、薬学研究奨励財団、有機合成化学協会研究企画賞(東レ)の援助を賜りました。併せて御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Andraos J., Kresge A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5643-5646 (1992).
- 2) Galan A., Andreu D., Echavarren A. M., Prados P., de Mendoza J., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1511-1512 (1992).
- 3) Kashman Y., Hirsh S., McConnell O. J., Ohtani I., Kusumi T., Kakisawa H., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8925-8926 (1989).
- 4) Ohtani I., Kusumi T., Kakisawa H., Kashman Y., Hirsh S., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8472-8479 (1992).
- 5) Ohtani I., Kusumi T., Kakisawa H., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2525-2528 (1992).
- 6) Ohizumi Y., Sasaki S., Kusumi T., Ohtani I., *Eur. J. Pharmacol.*, **310**, 95-98 (1994).
- 7) Jares-Erijman E. A., Sakai R., Rinehart K. L., *J. Org. Chem.*, **56**, 5712-5715 (1991).
- 8) Jares-Erijman E. A., Ingrum A. L., Carney J. R., Rinehart K. L., Sakai R., *J. Org. Chem.*, **58**, 4805-4808 (1993).
- 9) Murphy P. J., Williams H. L., Hibbs D. E., Hursthouse M. B., Malik K. M. A., *Chem. Commun.*, 445-447 (1996).
- 10) Palagiano E., De Marino S., Minale L., Riccio R., Zollo F., Iorizzi M., Carre J. B., Debitus C., Lucarain L., Provost J., *Tetrahedron*, **51**, 3675-3682 (1995).
- 11) Braekman J. C., Daloze D., Tavares R., Hajdu E., Van Soest R. W. M., *J. Nat. Prod.*, **63**, 193-196 (2000).
- 12) Patil A. D., Kumar N. V., Kokke W. C., Bean M. F., Freyer A. J., DeBrosse C., Mai S., Truneh A., Faulkner D. J., Carte B., Breen A. L., Hertzberg R. P., Johnson R. K., Westley J. W., Potts B. C. M., *J. Org. Chem.*, **60**,

- 1182–1188 (1995).
- 13) Snider B. B., Chen J., Patil A. D., Freyer, A. J., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6977–6980 (1996).
- 14) Patil A. D., Freyer A. J., Taylor P. B., Carte B., Zuber G., Johnson R. K., Faulkner D. J., *J. Org. Chem.*, **62**, 1814–1819 (1997).
- 15) Black G. P., Murphy P. J., Walshe N. D. A., *Tetrahedron*, **54**, 9481–9488 (1998).
- 16) Black G. P., Murphy P. J., Thornhill A. J., Walshe N. D. A., Zanetti C., *Tetrahedron*, **55**, 6547–6554 (1999).
- 17) Snider B. B., Busuyek M. V., *J. Nat. Prod.*, **62**, 1707–1711 (1999).
- 18) Cohen F., Overman L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10782–10783 (2001).
- 19) Snider B. B., Shi Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 549–557 (1994).
- 20) Murphy P. J., Williams H. L., Hursthouse M. B., Malik K. M. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 119–120 (1994).
- 21) Nagasawa K., Georgieva A., Nakata T., *Tetrahedron*, **56**, 187–192 (2000).
- 22) Nagasawa K., Koshino H., Nakata T., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4155–4158 (2001).
- 23) Tufariello J. J., Mullen G. B., Tegeler J. J., Trybulski E. J., Wong S. C., Ali S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2435–2442 (1979).
- 24) Ali S. A., Wazeer M. I. M., *Tetrahedron*, **49**, 4339–4354 (1993).
- 25) McAlpine I. J., Armstrong R. W., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1849–1853 (2000).
- 26) Nagasawa K., Georgieva A., Koshino H., Nakata T., Kita T., Hashimoto Y., *Org. Lett.*, **4**, 177–180 (2002).
- 27) Ritter A. R., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **59**, 4602–4611 (1994).
- 28) Murphy group recently succeeded in the total synthesis of 7. Moore C. G., Murphy P. J., Williams H. L., McGown A. T., Smith N. K., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 251–254 (2003).
- 29) Nagasawa K., Georgieva A., Hirai M., Sasaki K., Hashimoto Y., Nakata T., Ohizumi Y., (in preparation).
- 30) Ishiwata T., Hino T., Koshino H., Hashimoto Y., Nakata T., Nagasawa K., *Org. Lett.*, **4**, 2921–2924 (2002).
- 31) Cohen F., Overman L. E., Sakata S. K. L., *Org. Lett.*, **1**, 2169–2172 (1999).
- 32) Snider B. B., Shi Z., *J. Org. Chem.*, **57**, 2526–2528 (1992).
- 33) Snider B. B., Chen J., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5697–5700 (1998).
- 34) Nagasawa K., Ishiwata T., Hashimoto Y., Nakata T., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6383–6385 (2002).
- 35) Shibuguchi T., Fukuta Y., Akachi Y., Sekine A., Ohshima T., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9539–9543 (2002), and references cited therein.
- 36) Ishikawa T., Isobe T., *Chem. Eur. J.*, **8**, 552–557 (2002).
- 37) Ishikawa T., Isobe T., *J. Synth. Org. Chem., Jpn*, **61**, 58–66 (2003).
- 38) Nagasawa K., Georgieva A., Takahashi H., Nakata T., *Tetrahedron*, **57**, 8959–8964 (2001).
- 39) Alcazar V., Moran J. R., de Mendoza J., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3941–3944 (1995).
- 40) Howard-Jones A., Murphy P. J., Thomas D. A., Caulkett P. W. R., *J. Org. Chem.*, **64**, 1039–1041 (1999).
- 41) Chinchilla R., Najera C., Sanchez-Agullo P., *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 1393–1402 (1994).
- 42) Iyer M. S., Gigstad K. M., Namdev N. D., Lipton M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4910–4911 (1996).
- 43) Kita T., Georgieva A., Hashimoto Y., Nakata T., Nagasawa K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2832–2834 (2002).