

水中バイオインスパイアード反応を利用した
WIN 64821、ジトリプトフェナリン、ナセセアジン B の 3 段階合成

熊本大院自然 ○只野慎治、迎田友里、石川勇人

バイオインスパイアード反応とは生物から発想される有機合成反応を指す。トリプトファンから派生した二量体型ジケトピペラジナルカロイド類は自然界に数多く存在し、その二量化様式などの構造多様性、及び幅広い生物活性が知られている。アスペルギルス属の細菌から見出された WIN 64821 (1)、ジトリプトフェナリン(2)はフェニルアラニンとトリプトファンのジケトピペラジンが 3 位同士で二量化した構造を有しており、サブ

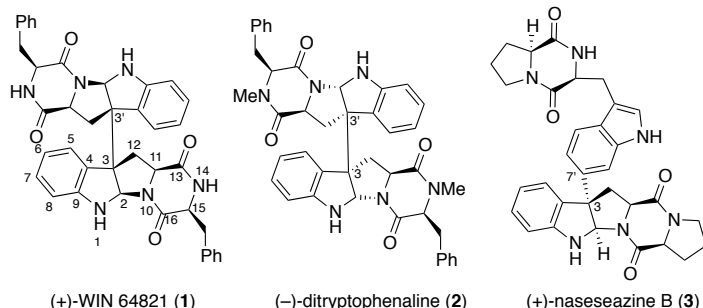
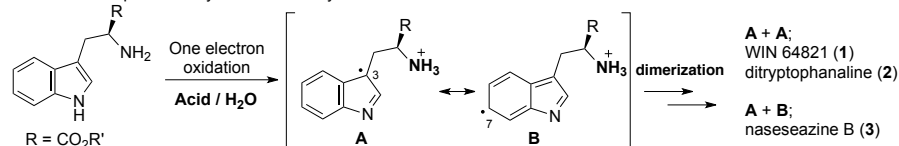


Figure 1. natural tryptophane-based dimeric diketopiperidine alkaloids

スタンス P アンタゴニスト活性を有する¹⁾。また、2009 年、3 位と 7 位の結合を有する二量体アルカロイド、ナセセアジン B (3) がストレプトマイセス属の細菌から見いだされた²⁾。我々はこれら二量体アルカロイド類が同一の生合成経路から成り立っていると推定した(Scheme 1)。すなわち、生体内で塩基性部位を持つアルカロイドは酸性条件において酸と塩を形成し、水に可溶となる。また、塩を形成する事により、酸化反応において懸念される窒素の求核性は失活する事となる。そのような状況で、トリプトファン誘導体が 1 電子酸化剤により酸化され、ラジ

カル中間体 A, B が共鳴混成体を経て、それぞれの組み合わせで二量化し天然物へと導かれると考えた。今回、提案する生合成変換反応をフラスコ内で再現する事に成功し、効率的な 1~3 の合成を達成したので報告する。

Scheme 1. Proposed Biosynthetic Passway



提案する生合成経路をフラスコ内で再現すべく、モデル基質として N-メチルトリプタミン(4)を選定し、1M 塩酸水溶液中、酸化剤の検討を行った (Table 1)。酸性水溶液に可溶性酸化剤を種々検討した結果、酢酸マンガ、三フッ化酸化バナジウム、五酸化バナジウムを用いた際に、3 位同士で二量化したキモナンチン(5)を収率 10%程度、3 と同様の結合様式を有する 6 を 30~50%の収率で得る事に成功した。望む二量化反応を水中で進行させる酸化剤を見出すことに成功したため、二量体型ジケトピペラジナルカロイドの合成に向けて、市販のトリプトファンエチルエステル(7)を基質とし、二量化反応の検討を行った(Table 2)。酸化剤として酢酸マンガを用いて添加する酸の影響

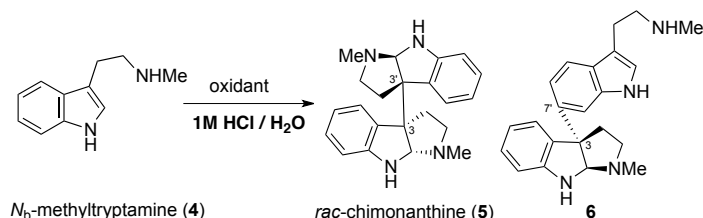


Table 1. The screening of oxidants for bio-inspired oxidative dimerization

entry	oxidant (equiv.)	condition	yield		
			5	6	recovered 4
1	Mn(OAc) ₃ (1.5)	0 °C, 2 h	7%	37%	trace
3	VOF ₃ (1.5)	0 °C, 2 h	9%	30%	12%
4	V ₂ O ₅ (0.55)	0 °C, 12 h	8%	50%	19%

について精査した。その結果、塩酸、メタンスルホン酸、トリクロロ酢酸を用いた場合に反応は速やかに進行し、1 の絶対立体配置と同様の立体を持つ 8、2 と同様の立体を有する 9、3 と同様の立体を有する 10 をそれぞれ得る事が出来た (entries 1~3)。一方で、弱酸である酢酸を添加した場合は、基質は溶解するものの反応は全く進行しなかった(entry 4)。最も効率的に二量化を進行させた酸はメタンスルホン酸であり、3 の合成の際の鍵中間

体となる **10** を 28% で得た。一方、メタンスルホン酸の添加による効率的な二量化反応は三フッ化酸化バナジウム、五酸化バナジウムにも適用された(entries 5, 6)。特に二核錯体である五酸化バナジウムを用いた際に 3 位同士の二量化反応が効率的に進行し、**8** および **9** がそれぞれ 28% で得られた。また、本反応はグラムスケールで行っても

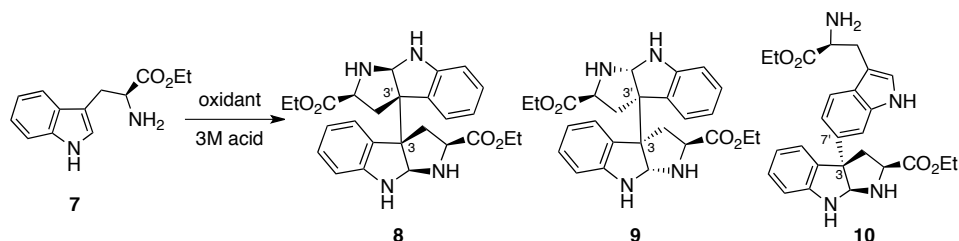
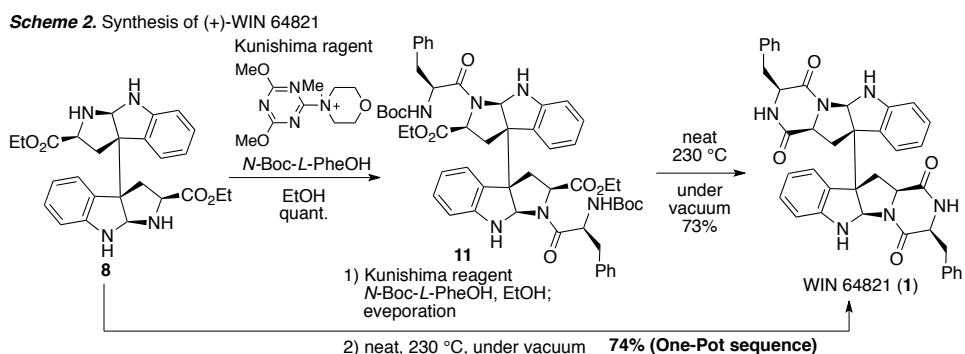


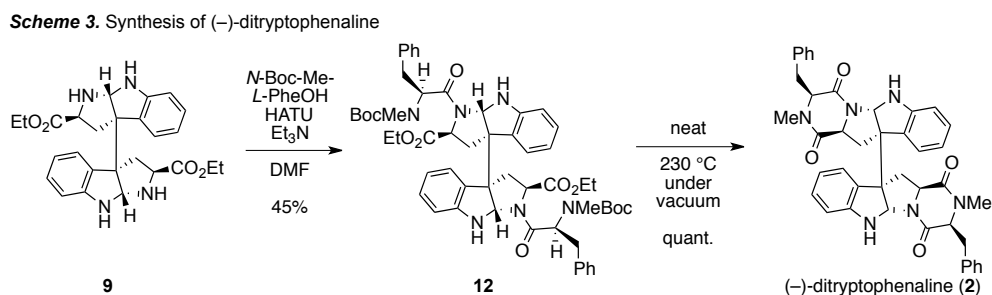
Table 2. The acid effect of bio-inspired oxidative dimerization with tryptophan ethyl ester

entry	oxidant (equiv.)	3M Acid/H ₂ O	pKa in H ₂ O	condition	yield			recovered 7
					8	9	10	
1	Mn(OAc) ₃ (1.2)	HCl	-8.0	0 °C, 40 min	7%	4%	12%	37%
2	Mn(OAc) ₃ (1.2)	CH ₃ SO ₃ H	-2.6	0 °C, 2 h	19%	11%	28%	4%
3	Mn(OAc) ₃ (1.2)	Cl ₃ CCO ₂ H	0.65	0 °C, 2 h	12%	9%	27%	14%
4	Mn(OAc) ₃ (1.2)	AcOH	4.76	0 - 23 °C, 24 h	-	-	-	>90%
5	VOF ₃ (1.1)	CH ₃ SO ₃ H	-2.6	-10 °C, 30 min	19%	11%	28%	8%
6	V ₂ O ₅ (0.65)	CH ₃ SO ₃ H	-2.6	-15 °C, 129 h	28%	28%	14%	0%

再現よく進行した。続いて、所望の二量体が十分量得られたので、天然物へと誘導する事とした (Scheme 2)。脱水縮合に際して、環境に優しいアルコール中でアミド化反応が進行することで注目されている国嶋試薬を用いる事とした³⁾。すなわち、二量体 **8** をエタノール中、国嶋試薬と *N*-Boc-PheOH で処理し、定量的にアミド **11** へと変換した。得られた **11** は減圧下、無溶媒条件で加熱する事で、Boc 基の除去に続くジケトピペラジン形成反応が進行し、高収率で WIN 64821 (**1**) を与えた。得られた **1** の各種スペクトルデータは天然物と完全に一致した。また、**8** から **1** への変換はワンポット反応へと展開でき、収率 74% で **1** を得る事が出来る。本合成は市販の **7** から



3 段階、2 ポットで **1** を合成する事ができ、総収率 21%、反応に使用する溶媒は水とエタノールのみと環境に優しく、非常に効率的な合成である。同様の手法を用いて、二量体 **10** と *N*-Boc-プロリンの脱水縮合続くジケトピペラジン形成ワンポット反応を行ない、総収率 20% でナセセアジン B (**3**) の合成を達成した。一方で、**2** の合成のための二量体 **9** と *N*-Boc-Me-*L*-PheOH との縮合は、国嶋試薬では全く反応が進行しなかった。種々縮合剤の検討の結果、HATU を用いた場合に中程度の収率で縮合体 **12** を与える事を見出した (Scheme 3)。得られた **12** のジケトピペラジン形成反応は定量的に進行し、ジトリプトフェナリン (**2**) の合成を達成した。



Reference: 1) C. J. Barrow *et al.*, *J. Org. Chem.*, **36**, 557 (1994). 2) R. J. Capon *et al.*, *Org. Lett.*, **11**, 3862 (2009). 3) M. Kunishima *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **50**, 549 (2002).