

抗結核作用を有するベルチヘミプテリド A の合成研究： ビス- α -スルフェニルジケトピペラジン誘導体の合成

成田 紘一, 熱海 秀, 加藤 正*

Synthetic Studies on Vertihemiptellide A, a Potential Antituberculosis Agent: Synthesis of bis- α -Sulfenylated Diketopiperazine Derivative

Koichi NARITA, Suguru ATSUMI, and Tadashi KATOH*

(Received November 20, 2013)

Bis- α -sulfenylated diketopiperazine derivative corresponding to the monomer of vertihemiptellide A, a potential antituberculosis agent from the insect pathogenic fungus *Verticillium hemipterigenum* BCC 1499, was synthesized. The method involved the following crucial steps: i) regioselective nucleophilic addition of Grignard reagent to a tricarbonyl compound; ii) dihydroxylation of a diketopiperazine containing *exo*-methylene function using OsO₄ in the presence of phenylboronic acid and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO); and iii) α -sulfenylation of a diketopiperazine derivative using 4-methoxybenzyl mercaptan (PMB-SH) and trifluoroacetic acid (TFA).

Key words — vertihemiptellide A, antituberculosis agent, diketopiperazine dimer, sulfenylation.

1. 緒 論

結核とは、*Mycobacterium* 属の細菌、主に結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* により引き起こされる感染症である。我国において、結核は明治時代から昭和 20 年代までの長い間、「亡国病」とまでいわれるほど猛威をふるい、高い罹患率を示していた。¹⁾ 約 50 年前までは年間死亡者数が 10 数万人に達し、死亡原因の第 1 位を占めていたが、第二次世界大戦後は結核予防法の制定や抗生剤を用いた化学療法の普及などによって急速に減少し、「過去の病気」とまでいわれるようになった。ところが、1997 年から 3 年にわたり、罹患率、発生患者数ともに 38 年ぶりに増加し、結核は「再興感染症」として再び注目されるようになった。結核再

興の要因の一つとして、結核菌の多剤耐性獲得が挙げられる。結核の治療は薬物療法が主流であり、現在ではイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールの 4 剤併用療法が有効であると考えられている。これら結核治療の第一選択薬のうち、イソニアジドおよびリファンピシンの 2 剤に耐性を持つ菌は多剤耐性結核菌と呼ばれ、治療が困難になる。さらに近年では、第二選択薬として用いられる薬剤にまで耐性をもった超多剤耐性結核の出現により、治療不可能な結核が蔓延する可能性が示唆されている。²⁾ 超多剤耐性結核の治療薬はまだ開発されていないことから、多剤耐性結核および超多剤耐性結核に対する有効な治療薬の開発は急務といえる。

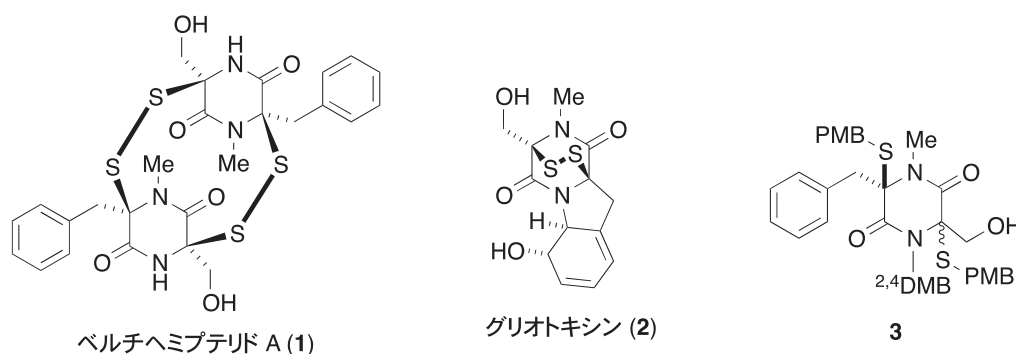


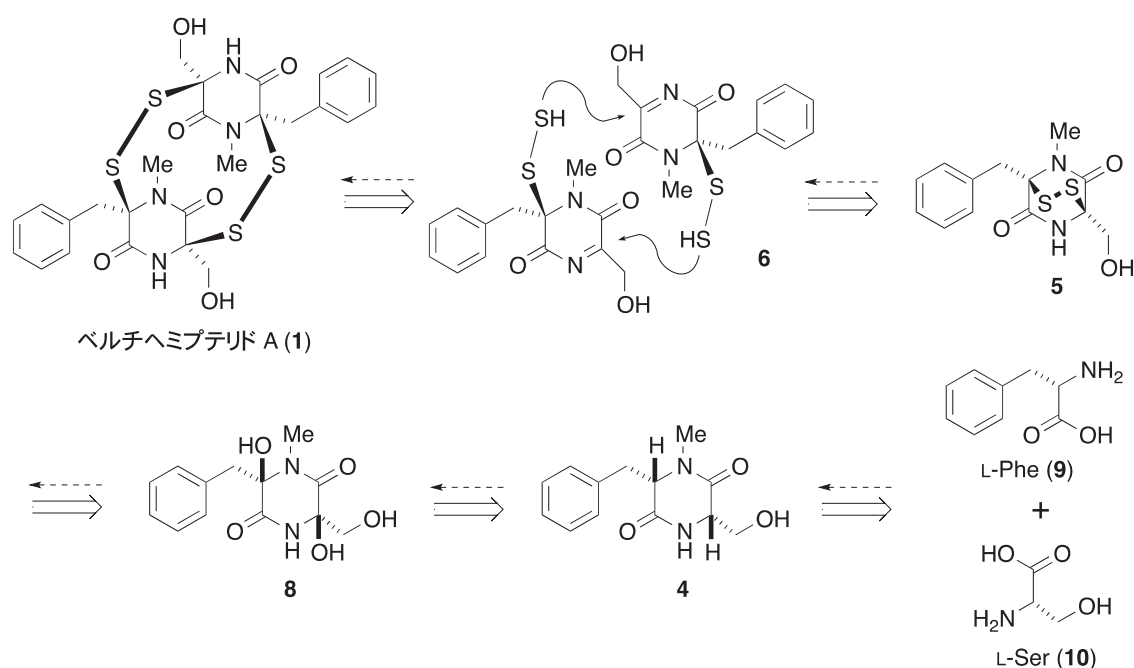
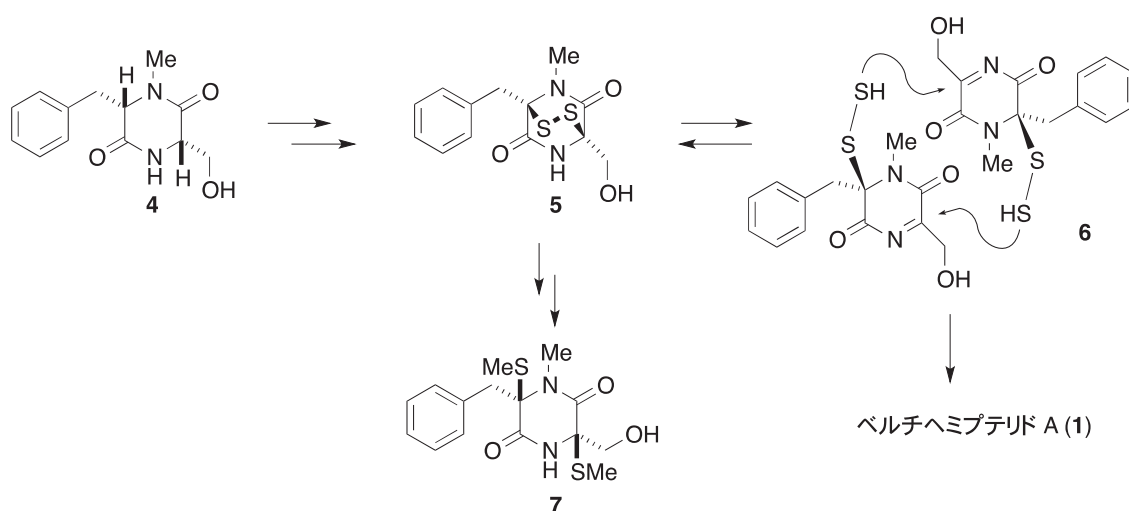
Fig. 1. Structures of vertihemiptellide A (1), gliotoxin (2) and bis- α -sulfenylated diketopiperazine derivative (3). PMB = *p*-methoxybenzyl, ^{2,4}DMB = 2,4-dimethoxybenzyl.

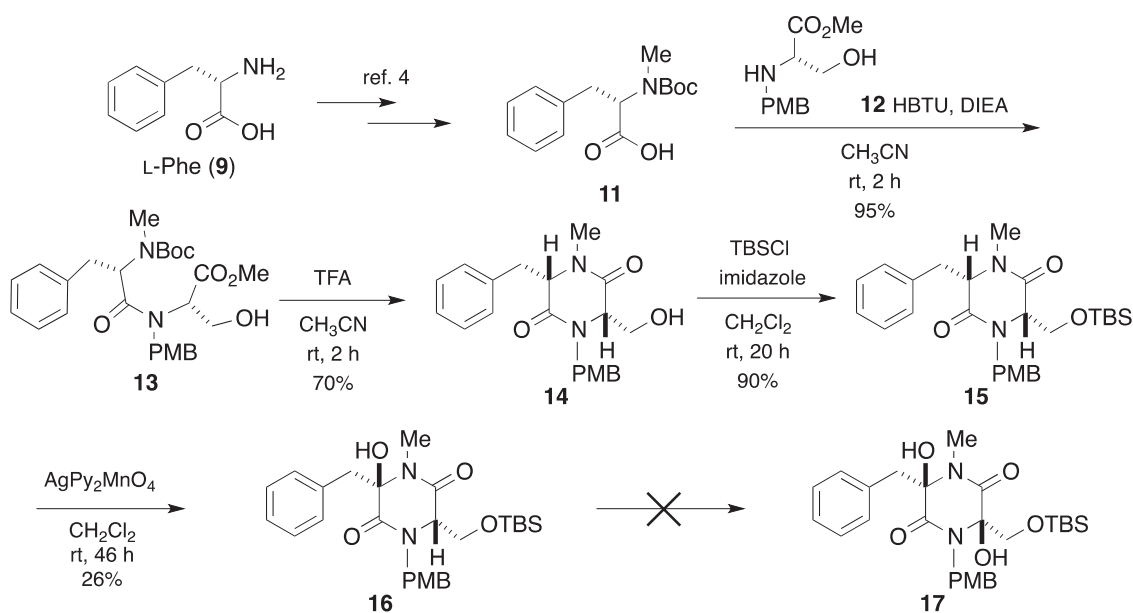
ベルチヘミプテリド A (1, Fig. 1) は, 2005 年に伊坂らによってヨコバイを寄主とする *Verticillium hemipterigenum* BCC 1499 株の培養液から単離・構造決定された天然物であり, 抗結核作用を有することが報告されている (MIC = 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$).³⁾ グリオトキシシン (2) に代表されるジケトピペラジン構造の両方の α 位に硫黄原子が結合したエピポリチオジケトピペラジン類は新菌の代謝産物として数多く知られているが, 1 はこれまでにない結合様式, すなわち, 2つのジスルフィド結合によって架橋された二量体を形成しているという点で, 興味深い構造を有している. これまでにベルチヘミ

プテリド A (1) の全合成は一例も報告されておらず, また, 既存の抗結核薬とはまったく異なる化学構造を有していることから, 1 は新規抗結核薬のリード化合物として注目に値する. そこで, 我々はベルチヘミプテリド A (1) の全合成研究に着手し, 今回, 1 の単量体と合成化学的に等価である *cis* 体を含むビス- α -スルフェニルジケトピペラジン誘導体 3 の合成を達成したので報告する.

2. ベルチヘミプテリド A (1) の合成計画

ベルチヘミプテリド A (1) の生合成経路は 1 を単離した伊坂らによって Scheme 1 のように提唱さ



Scheme 3. Attempts on direct oxidation of α position of diketopiperazine **15**

れている。すなわち、**1**の有する二量体構造はエピジチオジケトピペラジン**5**を前駆体として構築されており、**5**がイミン**6**を経由して二量化することで**1**が生合成されると考えられている。中間体**5**自体は単離されていないものの、**5**の前駆体として考えられるジケトピペラジン**4**、および**5**を経由して生合成されたと考えられるジメチル体**7**が単離されていることから、**1**の生合成における中間体**5**の存在が強く示唆されている。

そこで我々は、伊坂らの生合成仮説を踏まえ、ベルチヘミプテリド A (**1**)の合成計画を以下のように立案した (Scheme 2)。すなわち、ベルチヘミプテリド A (**1**)が有する二量体構造はエピジチオジケトピペラジン**5**を鍵中間体として設定することで効率よく合成できるものと考えた。また、エピジチオジケトピペラジン**5**は、L-フェニルアラニン (**9**) および L-セリン (**10**) から導かれるジケトピペラジン**4**に対し、2つの α 位のヒドロキシル化により**8**とした後、生じた水酸基を足がかりとしてスルフェニル基を導入することで合成可能であると考えた。なお、中間体**8**にスルフェニル基を導入する際、ラセミ化することが予想されたが、合成ルートの確立を第一に考え、ラセミ体での合成を行うことにした。

3. ジケトピペラジン α 位の直接的酸化反応の検討

まず始めに、ジケトピペラジンの α 位に水酸基を有する化合物**17**の合成について検討を行った

(Scheme 3)。L-フェニルアラニン (**9**) のアミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 基で保護した後、*N*-メチル化を行うことでフェニルアラニン誘導体**11**⁴⁾を得た。次いで、**11**とL-セリン誘導体**12**⁵⁾をHBTU⁶⁾(*O*-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート)を用いることで縮合させ、ジペプチド**13**に変換した。得られたジペプチド**13**に対し、トリフルオロ酢酸 (TFA) を作用させ、Boc 基の脱保護⁷⁾を試みたところ、脱保護と同時に閉環反応が進行し、ジケトピペラジン**14**を得ることに成功した。次いで、**14**の一級水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基で保護することで TBS 体**15**へと導いた。さらに、得られた TBS 体のジケトピペラジン α 位への水酸基導入反応について検討を行った。酸化剤として $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ ⁸⁾を作用させたところ、フェニルアラニンの α 位に水酸基が導入された化合物**16**を得ることができた。しかしながら、反応時間の延長および当量について検討を行ったものの、セリン残基の α 位にも水酸基が導入された化合物**17**を得ることはできず、基質の分解が進行するのみであった。 $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ ⁸⁾を用いたアミノ酸 α 位の酸化反応は、 α 位メチンプロトンのわずかな結合解離エネルギーの変化による影響を受け、基質特異性が非常に高いことが報告されていることから、^{8a)}**15**を用いた直接的な α 位の酸化反応を断念した。

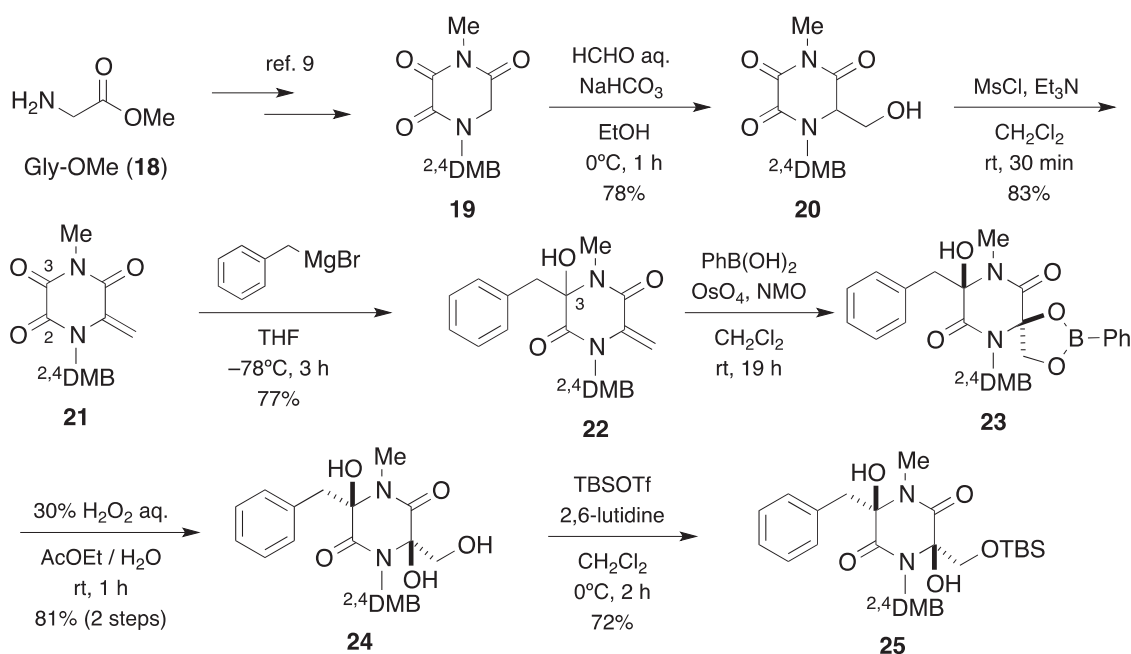
4. ジケトピペラジン α 位に水酸基を有する中間体 25 の合成

ジケトピペラジン α 位の酸化反応による 17 の合成が不成功に終わったことから、ジケトピペラジンの合成法を見直し、グリシンメチルエステル (18) から 3 工程を経て調整できるトリカルボニル体 19⁹⁾ を出発物質として用いることにした (Scheme 4). 既知化合物 19 に対し、エタノール中、炭酸水素ナトリウム存在下、ホルムアルデヒドを作用させ、¹⁰⁾ ヒドロキシメチル体 20 に変換した。次いで、生じた水酸基に対して塩化メシルを作用させたところ、メシル化と同時にメシルオキシ基の脱離反応が進行し、エキソメチレンを有するトリカルボニル体 21 を得ることができた。さらに、得られた 21 に対し、THF 中、 -78°C でベンジルマグネシウムブロミドを作用させたところ、位置選択的に付加反応⁹⁾ が進行し、付加体 22 を収率 77% で得ることができた。本反応の位置選択性は、2 位カルボニル基の誘起効果により、最も電子密度の低下している 3 位カルボニル炭素に対して Grignard 試薬の付加反応が進行したことにより発現したものと考えている。化合物 22 に対するジヒドロキシル化反応では、四酸化オスミウムを化学量論量用いた場合では反応がほとんど進行しなかったが、*N*-メチルモルホリンオキシド (NMO) を共酸化剤として用い、フェニルホウ酸存在下、触媒量の四酸化オスミウムを作用させることで、¹¹⁾

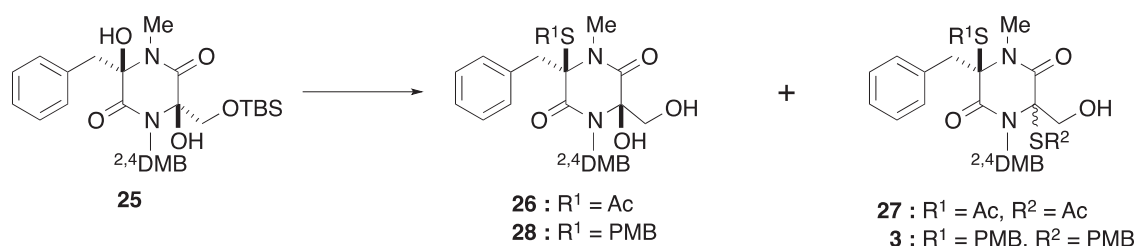
反応性が劇的に改善され、対応するジオールのホウ酸エステル 23 を得ることができた。化合物 23 を単離することなく、過酸化水素水で処理することで、2 つの α 位に水酸基を有するジケトピペラジン 24 を合成することに成功した。化合物 24 は単一のジアステレオマーとして得られたことから、四酸化オスミウムの接近が 22 の 3 位水酸基と同じ側から進行したことにより、*cis* 体を与えたものと考えている。次いで、24 の一級水酸基のみを TBS 基で保護することでジケトピペラジン 25 を得た。

5. ジケトピペラジン α 位へのスルフェニル基導入の検討

次に、得られた 25 に対するスルフェニル基の導入について検討を行った (Table 1). まず始めに、トリフルオロ酢酸存在下、チオ酢酸 (10 当量) を作用させた。しかしながら、原料が徐々に分解するのみで、目的とするスルフェニル基の導入された化合物を得ることはできなかった (entry 1). そこで、チオ酢酸の量を増やし、ジクロロメタン/チオ酢酸 1:1 の混液中で反応を行ったところ、フェニルアラニン残基の α 位にスルフェニル基が導入された化合物 26 を 31% の収率で得ることができた (entry 2). 次いで、セリン残基の α 位にもスルフェニル基を導入すべく、さらにチオ酢酸を増量して検討を行ったが、スルフェニル基が 2 つ導入された化合物 27 を得ることはできなかった



Scheme 4. Synthesis of α -dihydroxylated diketopiperazine 25

Table 1. α Sulfenylation of **25**

entry	conditions	yield (%)			
		26	27	28	3
1	AcSH (10 equiv.), TFA (5 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , rt, 6 h	–	–	–	–
2	TFA (5 equiv.), AcSH / CH ₂ Cl ₂ (1 : 1), rt, 17 h	31	–	–	–
3	TFA (5 equiv.), AcSH / CH ₂ Cl ₂ (5 : 1), rt, 28 h	29	–	–	–
4	PMB-SH (10 equiv.), TFA (10 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , rt, 24 h	–	–	–	61

(entry 3). これらの結果から、チオール基が一方にのみ導入されるのは、チオ酢酸の求核性が低いことに原因があるものと推測した。そこで、硫黄源としてより求核性の高い *p*-メトキシベンジルメルカプタン (PMB-SH) を用い検討を行った。すなわち、ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸存在下、PMB-SH 作用させたところ、両方のアミノ酸残基に対してスルフェニル基が導入された化合物 **3** を 1 : 1 のジアステレオ混合物として 61% の収率で得ることに成功した (entry 4)。

4. 結論

ベルチヘミプテリド A (**1**) は 2005 年、伊坂らにより *Verticillium hemipterigenum* BCC 1499 株の発酵液から単離・構造決定された 2 つのジスルフィド結合により架橋されたユニークなジケトピペラジン二量体構造を有する天然有機化合物である。また、抗結核作用を示すことが報告されており、既存の抗結核薬とはまったく異なる構造を有していることから、新規抗結核薬のリード化合物として期待される化合物である。今回我々は、既知であるトリカルボニル体 **19** を出発原料として用いてエキソオレフィン を有するトリカルボニル体 **21** を合成し、次いで、位置選択的な Grignard 試薬の付加反応、四酸化オスミウムを用いたジヒドロキシル化反応を順次行い、ジケトピペラジンの α 位に水酸基を有する化合物 **25** を得ることに成功した。さらに、**25** に対するスルフェニル基導入反応では、トリフルオロ酢酸存在下、PMB-SH を硫黄源として用いた際に 2 つのスルフェニル基が導

入された化合物 **3** が 1 : 1 のジアステレオ混合物として得られることを見いだした。化合物 **3** のジアステレオ混合物のうち、*cis* 体はベルチヘミプテリド A (**1**) の単量体に相当する **5** の合成前駆体であることから、今後は *cis*-**3** を **5** へと変換し、ベルチヘミプテリド A (**1**) の全合成を達成したいと考えている。

実験の部

¹H 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL AL-400 (400 MHz) を使用し、重クロロホルム (7.26 ppm) を内部標準として測定した。各シグナルの分裂パターンは、次のように略す。Singlet = s, doublet = d, triplet = t, quartet = q, multiplet = m, broad = br. ¹³C 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL AL-400 (100 MHz) を使用し、重クロロホルム (77.05 ppm) を内部標準として測定した。赤外線吸収スペクトル (IR) は、JASCO FT/IR-4100 により解析した。質量分析スペクトル (MS) は、JEOL JMS-DX 303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した。旋光度は、JASCO DIP-370 を用いて、室温 25°C にて測定した。融点は YANACO MP-J3 を用いて測定した。また、融点はすべて未補正である。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck Kieselgel 60F₂₅₄ plate を用いた。化合物の分離精製におけるシリカゲルクロマトグラフィーには、関東化学シリカゲル 60N (spherical, neutral, 40-50 μ m)、関東化学シリカゲル 60N (irregular,

neutral, 63-200 μm) を使用した. テトラヒドロフラン, ジクロロメタン, メタノールおよびアセトニトリルは, 和光純薬より購入したテトラヒドロフラン (超脱水, 安全剤不含) を, ジクロロメタン (超脱水), メタノール (脱水), アセトニトリル (超脱水) をそのまま使用した. カラムクロマトグラフィーにおける酢酸エチル, ヘキサン, クロロホルム, およびメタノールは, 関東化学, 純正化学より購入したものを使用した. その他試薬および溶媒は, 購入したものを表記純度に従いそのまま使用した.

(S)-Methyl-2-[(S)-2-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-3-phenylpropanamido]-3-hydroxypropanoate (13)

アルゴン雰囲気化, フェニルアラニン誘導体 **11** (1.57 g, 5.61 mmol) およびセリン誘導体 **12** (1.48 g, 6.17 mmol) のアセトニトリル (56 mL) 溶液に, *O*-ベンゾトリアゾリル-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HBTU) (3.19 g, 8.42 mmol) および *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (3.8 mL, 22.4 mmol) を加えた後, 室温で2時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し, 黄色の油状物質 **13** (2.67 g, 95%) を得た.

13: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43.5$ ($c = 1.02$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (mixture of rotamers): δ : 1.30 (4.5H, s), 1.35 (4.5H, s), 2.00 (1H, br. s), 2.67 (1.5H, s), 2.71 (1.5H, s), 2.93-3.01 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.51 (0.5H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.65 (0.5H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.78 (4H, m), 4.29-4.41 (3H, m), 4.60 (0.5H, dd, $J = 4.9, 10.2$ Hz), 4.95 (0.5H, dd, $J = 5.4, 10.7$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14-7.32 ppm (7H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (mixture of rotamers) δ : 28.1, 28.2, 29.1, 31.2, 32.0, 34.5, 35.24, 35.26, 51.2, 51.3, 52.1, 52.2, 55.2, 58.9, 59.3, 61.2, 62.3, 65.3, 65.6, 79.9, 80.2, 113.8, 126.5, 126.6, 127.9, 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.4, 131.25, 131.34, 137.2, 137.4, 154.7, 158.8, 168.0, 170.6, 170.9, 172.6 ppm. IR (neat): 3342, 2974, 2837, 1845, 1783, 1742, 1695, 1612, 1513, 1455, 1392, 1366, 1327, 1247, 1173, 1033, 752, 701 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$: 500.2523, found 500.2527 [M^+].

(3S,6S)-3-Benzyl-6-(hydroxymethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-4-methylpiperidine-2,5-dione (14)

ジペプチド体 **13** (240 mg, 0.48 mmol) のジクロロメタン (10 mL) の溶液に, 0°C にてトリフルオロ酢酸 (TFA) (0.48 mL, 6.46 mmol) を滴下し, 室温で3時間攪拌した. 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え, クロロホルムで抽出 (3×20 mL) し, 飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 50) で精製し, 淡黄色の油状物質 **14** (124 mg, 70%) を得た.

14: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.6$ ($c = 0.34$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41-2.45 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.22-3.26 (2H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 4.9, 13.7$ Hz), 3.72-3.81 (5H, m, including 3H, s, at δ 3.79), 3.97 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.28 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13-7.32 ppm (7H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 33.1, 38.3, 46.7, 55.3, 59.7, 62.0, 63.8, 114.2 (2C), 127.4, 127.7, 128.9 (2C), 129.8 (2C), 130.0 (2C), 135.6, 159.4, 164.9, 166.0 ppm. IR (neat): 3399, 2935, 1741, 1650, 1513, 1469, 1457, 1406, 1338, 1303, 1247, 1176, 1078, 1033, 750, 702, 607 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 368.1736, found 368.1736 [M^+].

(3S,6S)-3-Benzyl-6-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-1-(4-methoxybenzyl)-4-methylpiperidine-2,5-dione (15)

ジケトピペラジン **14** (128 mg, 0.35 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に, *tert*-ブチルジメチルクロロシラン (TBSCl) (63.3 mg, 0.42 mmol) およびイミダゾール (57.2 mg, 0.84 mmol) を加えた後, 室温で20時間攪拌した. 反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え, クロロホルムで抽出 (3×20 mL) した. 抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL), 飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, 無色油状物質 **15** (169 mg, 90%) を得た.

15: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69.1$ ($c = 1.03$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.84 (9H, s), 2.72 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 5.4, 10.7$ Hz), 3.19-3.28 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 5.6, 11.2$ Hz), 3.71

(3H, s), 3.87 (1H, dd, $J=2.4, 4.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.15 (1H, t, $J=5.37$ Hz), 5.28 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13-7.30 ppm (7H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.4, -5.3, 18.4, 26.0 (3C), 33.5, 39.9, 46.6, 55.2, 61.2, 64.4, 65.3, 114.1 (2C), 127.3, 127.9, 128.8 (2C), 129.7 (2C), 130.0 (2C), 136.7, 159.3, 164.8, 165.4 ppm. IR (neat): 2953, 2930, 2856, 1660, 1513, 1470, 1463, 1405, 1340, 1249, 1174, 1101, 1033, 837, 781, 702 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 482.2601, found 482.2592 [M^+].

(3*R*,6*S*)-3-Benzyl-6-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-4-methylpiperazine-2,5-dione (16)

TBS 体 **15** (64.3 mg, 0.13 mmol) のジクロロメタン (14 mL) 溶液に $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ (512 mg, 1.33 mmol) を加え、室温で 46 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (3×20 mL) で抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (ヘキササン：酢酸エチル=1：5) で精製し、無色油状物質 **16** (16.9 mg, 26%) を得た。

16: $[\alpha]_D^{25} = -33.8$ ($c=0.32$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, m), 0.88 (9H, s), 2.85 (1H, dd, $J=5.4, 10.7$ Hz), 3.01 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.76-3.81 (4H, m, including 3H, s, at δ 3.79), 3.95-3.96 (1H, m), 4.17-4.21 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.31 ppm (7H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -5.4, -5.3, 18.4, 25.9 (3C), 28.2, 45.9, 47.3, 55.3, 61.7, 65.8, 84.9, 114.2 (2C), 127.2, 127.7, 128.6 (2C), 130.1 (2C), 130.5 (2C), 134.0, 159.4, 163.8, 166.9 ppm. IR (neat): 3356, 2953, 2930, 2856, 1655, 1514, 1456, 1396, 1250, 1175, 1089, 837, 780, 701 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$: 498.2550, found 498.2560 [M^+].

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazine-2,3,5-trione (20)

トリカルボニル体 **19** (1.0 g, 3.42 mmol) のエタノール (14 mL) 溶液に、0 °C で 0.5 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (3.4 mL, 1.71 mmol) および 37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.83 mL, 10.3 mmol) の

混合溶液を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (20 mL) を加え、クロロホルムで抽出 (5×30 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=1：100) で精製し、白色アモルファス **20** (860 mg, 78%) を得た。

20: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.23 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.97-4.02 (1H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.33-4.34 (1H, m), 4.52 (1H, dd, $J=4.2, 8.2$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.45-6.47 (2H, m), 7.24-7.27 ppm (1H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.1, 43.0, 55.4, 55.5, 62.3, 62.9, 98.7, 104.8, 114.6, 132.6, 154.2, 158.1, 158.8, 161.4, 168.6 ppm. IR (neat): 3413, 3081, 3007, 2943, 2838, 1685, 1613, 1509, 1422, 1333, 1210, 1157, 1038, 754 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: 322.1165, found 322.1164 [M^+].

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-methyl-6-methylenepiperazine-2,3,5-trione (21)

ヒドロキシメチル体 **20** (472 mg, 1.47 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0 °C でトリエチルアミン (0.51 mL, 3.66 mmol) および塩化メシル (MsCl) (250 μL , 3.2 mmol) を加えた後、室温で 30 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた後、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=1：100) で精製し、白色粉末晶 **21** (371 mg, 83%) を得た。

21: m.p.: 186–188 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.41-6.47 (2H, m), 7.02 ppm (1H, d, $J=8.29$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.6, 41.4, 55.4, 55.5, 98.5, 104.8, 110.3, 114.3, 128.9, 133.7, 151.7, 155.8, 157.6, 159.0, 160.6 ppm. IR (KBr): 3140, 3096, 3005, 2944, 2839, 1739, 1697, 1684, 1608, 1509, 1266, 1320, 1209, 1173, 1136, 1032, 779, 755 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: 304.1059, found 304.1052 [M^+].

3-Benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-hydroxy-4-methyl-6-methylenepiperazine-2,5-dione (22)

エキソメチレン体 **21** (294 mg, 0.97 mmol) のテ

トラヒドロフラン (25 mL) 溶液に, -78°C でベンジルマグネシウムブロミド (0.6 M in THF, 4.2 mL, 2.5 mmol) 溶液を加え, 同温度にて1時間攪拌した. 反応混合物に -78°C で飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) 加え, 酢酸エチル (3 \times 30 mL) で抽出した. 抽出物を飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し, 白色アモルファス **22** (286 mg, 77%) を得た.

22: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.14-3.16 (4H, m, including s, at δ 3.16), 3.21 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.54-4.58 (2H, m), 4.67 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.32-6.35 (1H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.99-7.01 (2H, m), 7.20-7.26 ppm (3H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.9, 41.2, 45.6, 55.3, 55.3, 85.7, 98.2, 104.5, 104.9, 114.6, 127.6, 128.50 (2C), 128.53, 130.1 (2C), 133.0, 134.3, 157.6, 158.3, 160.2, 166.8 ppm. IR (neat): 3353, 3006, 2939, 2837, 1681, 1612, 1508, 1385, 1208, 1158, 1123, 1037, 754, 702 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: 396.1685, found 396.1679 [M^+].

(3*R,6*R**)-3-Benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,6-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazine-2,5-dione (24)**

ベンジル付加体 **22** (203 mg, 0.51 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に, フェニルホウ酸 (232 mg, 1.9 mmol), 四酸化オスミウム (9 μL , 0.036 mmol) および *N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (NMO) (223 mg, 1.9 mmol) を加え, 室温で19時間攪拌した. 反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 加え, ジクロロメタン (3 \times 5 mL) で抽出した. 抽出物を飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, ホウ酸エステル **23** を得た.

ホウ酸エステル **23** の酢酸エチル/水 (2:1, 10 mL) の混合溶液に, 30%過酸化水素水 (116 μL , 1.02 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌した. 反応混合物に水 (10 mL) を加え, 酢酸エチル (3 \times 20 mL) で抽出した. 抽出物を飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残留物をシルカゲルカラムクロマトグラ

フィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し, 白色アモルファス **24** (178.2 mg, 81%) を得た.

24: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (1H, dd, $J=3.9, 11.7$ Hz), 2.66 (1H, br. d, $J=9.3$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.32 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.51 (1H, br. s), 4.55 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.63 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.66 (1H, br. s), 6.40-6.43 (2H, m), 6.99 (2H, m), 7.12-7.26 ppm (4H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 28.6, 39.9, 45.1, 55.36, 55.43, 65.1, 83.8, 85.6, 98.4, 104.3, 117.1, 127.8, 128.6 (2C), 130.3 (2C), 130.6, 133.4, 157.4, 160.3, 167.2, 167.8 ppm. IR (neat): 3355, 3008, 2940, 2837, 1646, 1508, 1455, 1398, 1261, 1208, 1157, 1123, 1039, 754, 702 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$: 430.1740, found 430.1721 [M^+].

(3*R,6*R**)-3-Benzyl-6-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,6-dihydroxy-4-methylpiperazine-2,5-dione (25)**

アルゴン雰囲気下, ジヒドロキシル体 **24** (141 mg, 0.33 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に, 0°C で2,6-ルチジン (0.10 mL, 0.86 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (TBSOTf) (98 μL , 0.43 mmol) を滴下し, 同温度で2時間攪拌した. 反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え, ジクロロメタン (2 \times 20 mL) で抽出し, 飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し, 白色アモルファス **25** (137 mg, 72%) を得た.

25: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.84 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.21 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 3.25-3.34 (3H, m, including 1H, d, $J=10.2$ Hz, at δ 3.33), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.10 (1H, br. s), 4.34 (1H, br. s), 4.63 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.41-6.44 (2H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.23-7.26 ppm (4H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : $-5.6, -5.2, 18.5, 25.8$ (3C), 28.7, 39.7, 45.9, 55.4 (2C), 67.1, 84.7, 85.0, 98.3, 104.1, 117.8, 127.5, 128.4 (2C), 129.0, 130.7 (2C), 134.0, 157.4, 160.0, 166.2, 167.4 ppm. IR (neat): 3355, 2953, 2931, 2856, 1646, 1508, 1456, 1397, 1260, 1208, 1158, 1123, 1081, 1040, 1006, 837, 779, 753, 701 cm^{-1} . HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$: 544.2605, found 544.2592 [M^+].

A mixture of

(3*R,6*R**)-3-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-(hydroxymethyl)-3,6-bis(4-methoxybenzylthio)-4-methylpiperazine-2,5-dione and its (3*R**,6*S**)-stereoisomer (3)**

TBS 体 **25** (80.2 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に, トリフルオロ酢酸 (TFA) (111 μ L, 1.5 mmol) および 4-メトキシ-*a*-トルエンチオール (PMB-SH) (207 μ L, 1.5 mmol) を加え, 室温で 24 時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し, 1:1 のジアステレオマー混合物 **3** (74.8 mg, 61%) を白色アモルファスとして得た.

3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.76 (0.5H, d, $J=11.2$ Hz), 2.91 (0.5H, d, $J=10.7$ Hz), 3.21 (0.5H, d, $J=13.7$ Hz), 3.32 (0.5H, d, $J=14.1$ Hz), 3.39 (1.5H, s), 3.40 (1.5H, s), 3.64-3.73 (1H, m), 3.75 (1.5H, s), 3.76 (1.5H, s), 3.78-3.80 (9H, m), 3.86-4.04 (5H, m), 4.09 (0.5H, d, $J=11.2$ Hz), 4.15 (0.5H, d, $J=12.2$ Hz), 4.70-4.75 (1H, m), 4.81 (0.5H, d, $J=15.6$ Hz), 5.04 (0.5H, d, $J=15.6$ Hz), 6.21 (0.5H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.38 (0.5H, d, $J=2.9$ Hz), 6.45-6.47 (1.5H, m), 6.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.76-6.85 (5H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.10-7.28 (5H, m), 7.59 ppm (0.5H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 31.2, 31.5, 33.0, 34.8, 35.0, 35.6, 40.5, 41.1, 41.3, 42.2, 55.18, 55.21, 55.25, 55.28, 55.30, 55.5, 64.6, 64.9, 73.5, 73.6, 74.7, 74.9, 98.1, 98.6, 104.8, 113.7, 113.9, 114.01, 114.04, 117.1, 117.7, 127.45, 127.48, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 129.3, 129.8, 130.26, 130.33, 130.36, 130.38, 130.67, 134.1, 134.3, 157.1, 157.2, 158.7, 158.8, 158.9, 160.1, 160.3, 165.1, 165.6, 166.3, 166.7 ppm. HR-MS (EI): m/z : calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: 702.2433, found 702.2427 [M^+].

REFERENCES

- 1) Aoki M., *Jap. J. Public Health*, **55**, 667–670 (2008).
- 2) Kazumi Y., Itagaki N., Ohmori M., Wada M., Hoshino H., Mitarai S., Sugawara I., Ishikawa N., Mori T., *Kekkaku*, **82**, 891–896 (2007).
- 3) Isaka M., Palasarn S., Rachtawee P., Vimuttipong S., Kongsaree P., *Org. Lett.*, **7**, 2257–2260 (2005).
- 4) Malkov A. V., Stončius S., MacDougall K. N., Mariani A., McGeoch G. D., Kočovský P., *Tetrahedron*, **62**, 264–284 (2006).
- 5) Cobb S. L., Vederas J. C., *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1031–1038 (2007).
- 6) Carpino L. A., Imazumi H., El-Faham A., Ferrer F. J., Zhang C., Lee Y., Foxman B. M., Henklein P., Hanay C., Mügge C., Wenschuh H., Klose J., Beyermann M., Bienert M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 442–445 (2002).
- 7) Pereira J., Barlier M., Guillou C., *Org. Lett.*, **9**, 3101–3103 (2007).
- 8) a) Kim J., Ashenhurst J. A., Movassaghi M., *Science*, **324**, 238–241 (2009). b) Strassner T., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7821–7822 (2000).
- 9) DeLorbe J. E., Jabri S. Y., Mennen S. M., Overman L. E., Zhang F., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 6549–6552 (2011).
- 10) Myers M. C., Wang J., Iera J. A., Bang J., Hara T., Saito S., Zambetti G. P., Appella D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6152–6153 (2005).
- 11) a) Chiba S., Kitamura M., Narasaka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6931–6937 (2006). b) Iwasawa N., Kato T., Narasaka K., *Chem. Lett.*, **17**, 1721–1724 (1988).