

## ジケトピペラジンの分子構造特性を基盤とする機能性分子の創製

中尾 允 泰

## Development of Novel Functional Molecules Based on the Molecular Structure Characteristics of Diketopiperazines

Michiyasu Nakao

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University;  
1-78 Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan.

(Received July 19, 2017)

This article focuses on our investigation of the molecular structure characteristics of diketopiperazines (DKPs), and application of these findings to the development of novel functional molecules. DKPs bearing a benzyl moiety are known to adopt a folded conformation, in which the benzyl moiety is folded over the DKP ring. In order to investigate the driving force behind the folded conformation, we synthesized DKPs bearing a benzyl moiety with different *para*-substituents, and demonstrated that the folded conformation likely arose from intramolecular CH/ $\pi$  interactions, based on the electronic effects of *para*-substituents on the benzyl group in  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. On the other hand, N4-methylation of DKPs bearing a benzyl moiety was found to change their folded conformation to an extended conformation, based on single crystal X-ray crystallography and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy analysis. Next, we attempted to synthesize both hydroxamate-type siderophores containing the DKP ring: rhodotorulic acid and erythrochelin. Facile synthesis of rhodotorulic acid and its *N,N*-dimethylated derivative was achieved by microwave-assisted cyclization of the corresponding dipeptide precursors. Interestingly, *N,N*-dimethylated rhodotorulic acid was found to be more soluble in various organic solvents than rhodotorulic acid. Moreover, erythrochelin was synthesized for the first time, and its metal-chelating ability with not only Fe(III) but also Mg(II) was confirmed based on electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) analysis. Finally, we synthesized DKPs bearing a primary amino group, and found that they could catalyze the asymmetric aldol reaction between hydroxyacetone and *p*-nitrobenzaldehyde.

**Key words**—diketopiperazine; conformation; CH/ $\pi$  interaction; *N*-methylation; siderophore; organocatalyst

## 1. はじめに

2分子の $\alpha$ -アミノ酸からなるジペプチドが分子内環化した環状ジペプチドをジケトピペラジン (diketopiperazine; DKP) という (Fig. 1). DKP は古くはペプチド合成における副産物とみなされていたが、様々な生物活性天然物の構造単位であることから注目されつつある複素環化合物である。<sup>1,2)</sup> さらに、近年はアニオンレセプター、ペプチドミメティクス、ドラッグデリバリーシステムなどの多彩な機能性を示すことが明らかとなってきた。このような背景の下、筆者らはDKPの立体配座や物性に関する特性に着目し、それらの要因を明らかにすると

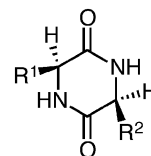


Fig. 1. Chemical Structure of Diketopiperazine (DKP)

もに、DKPの分子構造特性を活用した新しい機能性分子の創製を目的として研究を展開してきた。<sup>3)</sup> 本論文では、DKPの分子構造特性並びにシデロフォアや有機分子触媒などの機能性分子としての応用展開について紹介する。

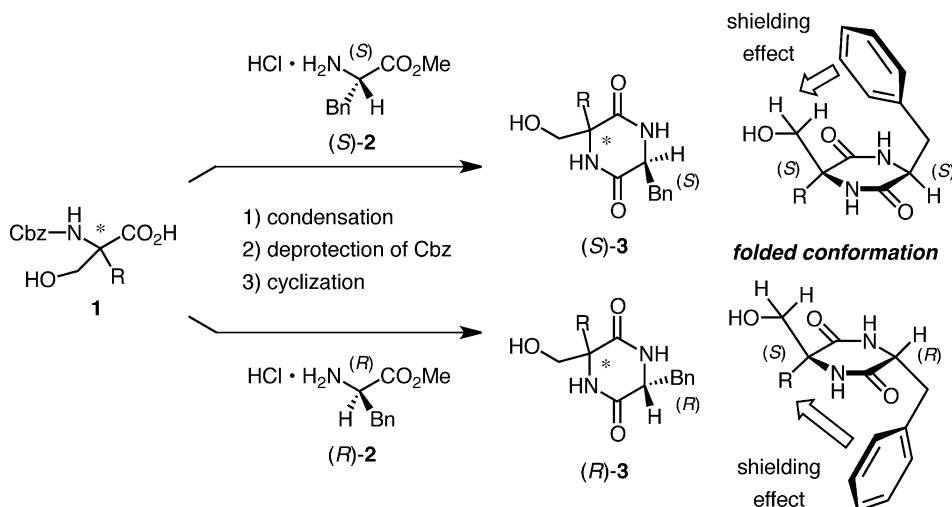
## 2. フェニルアラニン由来DKPの立体配座に関する研究

筆者らは、プロキラルな $\sigma$ 対称分子である2-アルキル-2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体の酵素化学的不斉非対称化反応と、続くエナンチオ分岐

徳島大学大学院医歯薬学研究部 (〒770-8505 徳島市庄町 1-78)

e-mail: mnakao@tokushima-u.ac.jp

本総説は、平成28年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

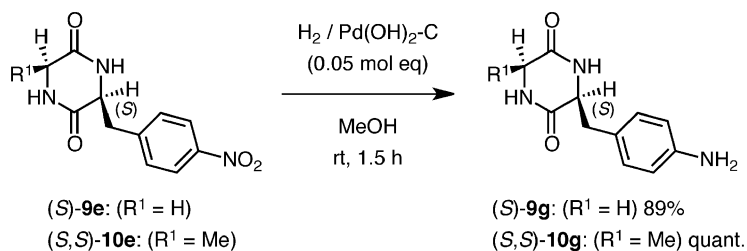
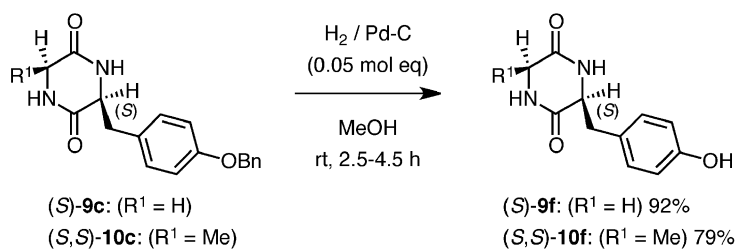
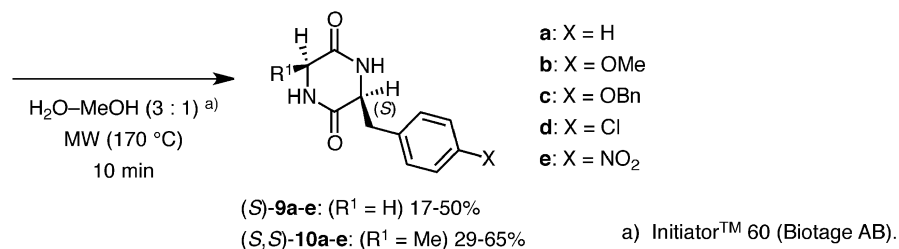
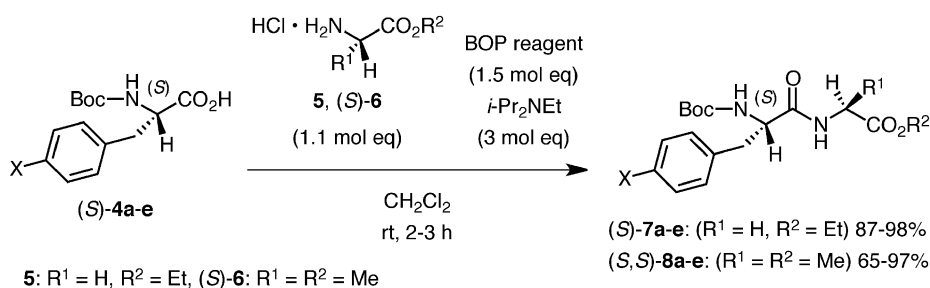


Scheme 1. Determining Absolute Configurations of  $\alpha$ -Substituted Serine by the DKP Method

的化学変換を鍵反応とすることで、創薬化学的に重要な光学活性  $\alpha$ -置換セリン誘導体 **1** の高効率の不斉合成法を報告している。<sup>4)</sup> 本研究で得られた  $\alpha$ -置換セリン誘導体 **1** は非天然型の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体であることから、従来法による絶対配置の決定が極めて困難であった。そこで、絶対配置未知の  $\alpha$ -置換セリン誘導体 **1** とフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩の両エナンチオマー [(*S*)-及び(*R*)-**2**] を縮合した後、Cbz 基の脱保護反応に続く分子内環化反応により、光学活性 DKP の両ジアステオマー (*S*)-及び(*R*)-**3** へと変換した (Scheme 1)。(*S*)-及び(*R*)-**3** の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した結果、DKP 環に対してベンジル基とシスに位置する水素のシグナルがベンゼン環の磁気異方性効果により高磁場に観測されることを見出した。この現象は、溶液中でベンゼン環と DKP 環が近づいた折りたたみ型立体配座をとっていることに起因するものと考えられた。そこで筆者らは、フェニルアラニン由来 DKP の折りたたみ型立体配座を基盤とする絶対配置決定法 (DKP 法) を考案し、 $\alpha$ -置換セリン誘導体 **1** の絶対配置の決定に成功した。<sup>5)</sup>

これまでに、いくつかのフェニルアラニン由来 DKP は固体状態及び溶液中において折りたたみ型立体配座をとることが報告されていた。<sup>6-14)</sup> そこで、筆者らは一連のフェニルアラニン由来 DKP の折りたたみ型立体配座の要因を明らかにするため、ベンゼン環のpara位に種々の置換基を有するフェニルアラニン由来 DKP (*S*)-**9** 及び(*S,S*)-**10** の合成を

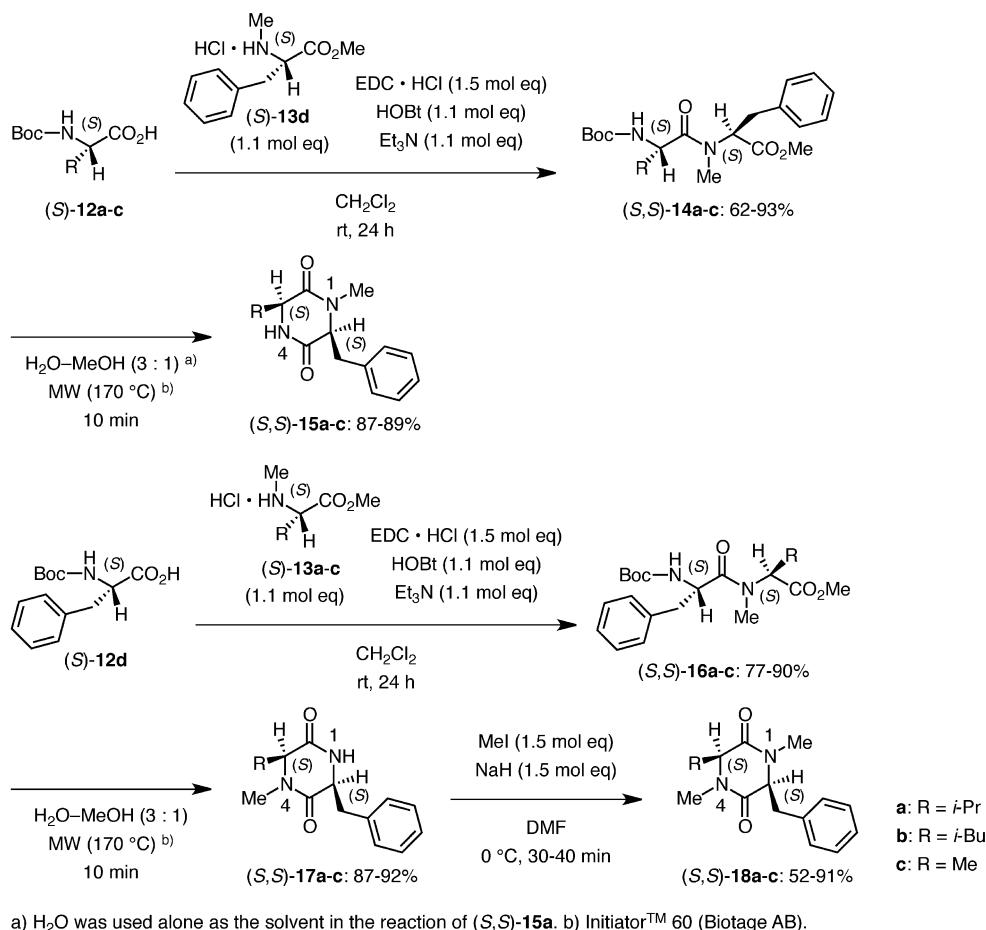
検討した (Scheme 2)。すなわち、種々の置換基を有する Boc- $\alpha$ -アミノ酸 (*S*)-**4a-e** とグリシンエチルエステル塩酸塩 (**5**) 又はアラニンメチルエステル塩酸塩 [(*S*)-**6**] を縮合して得られた保護ジペプチド (*S*)-**7a-e** 及び(*S,S*)-**8a-e** に対し、水-メタノール混合溶媒中マイクロ波照射 (170°C) を行うと、Boc 基の脱保護に続く分子内環化反応が一挙に進行し、目的とする DKP (*S*)-**9a-e** 及び(*S,S*)-**10a-e** が得られた。<sup>15-23)</sup> (*S*)-**9c** と(*S,S*)-**10c** 及び(*S*)-**9e** と(*S,S*)-**10e** は、接触水素添加反応によりそれぞれ (*S*)-**9f** と(*S,S*)-**10f** 及び(*S*)-**9g** と(*S,S*)-**10g** へと変換した。DKP (*S*)-**9** 及び(*S,S*)-**10** の <sup>1</sup>H NMR スペクトルの結果を Table 1 に示す。その結果、(*S*)-**9** の水素 H<sub>A</sub> 及び(*S,S*)-**10** の水素 H<sub>C</sub> (DKP 環に対してベンジル基とシスに位置する水素) のシグナルは、ベンジル基を持たない DKP (*S*)-**11** の対応する水素と比較して極めて高磁場に観測された。これは、ベンゼン環の磁気異方性効果によるものと考えられ、(*S*)-**9** 及び(*S,S*)-**10** が溶液中で折りたたみ型立体配座をとることを強く示唆する結果である。さらに、電子供与基であるヒドロキシ基やアミノ基を有する (*S*)-**9f, g** の H<sub>A</sub> が(*S*)-**9a** に比べて高磁場に観測されたのに対し、電子求引基であるクロロ基やニトロ基を有する (*S*)-**9d, e** では逆に低磁場に観測された。一方、(*S,S*)-**10b-g** の H<sub>C</sub> のシグナルは (*S,S*)-**10a** と比較していずれも低磁場に観測されたが、電子求引基を有する (*S,S*)-**10d, e** はとくに顕著な低磁場シフトを示した。一連の <sup>1</sup>H NMR 実験に

Scheme 2. Synthesis of DKPs (*S*)-9 and (*S,S*)-10Table 1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) Analysis of DKPs (*S*)-9 and (*S,S*)-10

 ( <i>S</i> )-9a-g				 ( <i>S,S</i> )-10a-g			
DKP	X	δ (H <sub>A</sub> ) <sup>a)</sup>	δ (H <sub>B</sub> ) <sup>a)</sup>	DKP	X	δ (H <sub>C</sub> ) <sup>a)</sup>	δ (H <sub>D</sub> ) <sup>a)</sup>
( <i>S</i> )-9a	H	2.77	3.36 <sup>b)</sup>	( <i>S,S</i> )-10a	H	0.48	3.62
( <i>S</i> )-9b	OMe	2.79	3.36 <sup>b)</sup>	( <i>S,S</i> )-10b	OMe	0.54	3.63
( <i>S</i> )-9c	OBn	2.80	3.36 <sup>b)</sup>	( <i>S,S</i> )-10c	OBn	0.48	3.61
( <i>S</i> )-9d	Cl	3.01	3.46	( <i>S,S</i> )-10d	Cl	0.59	3.67
( <i>S</i> )-9e	NO <sub>2</sub>	3.21	3.52	( <i>S,S</i> )-10e	NO <sub>2</sub>	0.69	3.73
( <i>S</i> )-9f	OH	2.70	3.32 <sup>b)</sup>	( <i>S,S</i> )-10f	OH	0.54	3.61
( <i>S</i> )-9g	NH <sub>2</sub>	2.63	3.26	( <i>S,S</i> )-10g	NH <sub>2</sub>	0.58	3.61

<sup>a)</sup> Chemical shifts (ppm). <sup>b)</sup> After D<sub>2</sub>O exchange.

(*S*)-11



Scheme 3. Synthesis of N1-Methylated DKPs (S,S)-15a-c, N4-Methylated DKPs (S,S)-17a-c, and N,N'-Dimethylated DKPs (S,S)-18a-c

おけるベンゼン環の $\pi$ 電子密度と化学シフトの関係から、フェニルアラニン由来DKPの折りたたみ型立体配座の要因として分子内CH/ $\pi$ 相互作用<sup>24-32)</sup>の関与が示唆された。<sup>33)</sup>電子供与基を有する(S,S)-10の結果については、ベンジル基とシスに位置するメチル基とのなんらかの立体的要因が考えられる。

アミド結合のN-メチル化は、ペプチドやタンパク質の立体配座や生物学的機能を変化させる重要な化学変換として知られている。<sup>34)</sup>筆者らは、フェニルアラニン由来DKPの折りたたみ型立体配座を変化させることを目的に、N-メチル化誘導体の合成を検討した(Scheme 3)。すなわち、種々のBoc- $\alpha$ -アミノ酸(S)-12a-cとN-メチルフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩[(S)-13d]を縮合して得られた保護ジペプチド(S,S)-14a-cのマイクロ波照射により、目的とするN1-メチル化DKP(S,S)-15a-cを合成した。同様に、Boc-フェニルアラニン[(S)

-12d]とN-メチル- $\alpha$ -アミノ酸メチルエステル塩酸塩(S)-13a-cを用いてN4-メチル化DKP(S,S)-17a-cを合成した後、さらにN-メチル化することでN,N'-ジメチルDKP(S,S)-18a-cへと変換した。バリンとフェニルアラニンから構成されるN1-メチル化DKP(S,S)-15a及びN4-メチル化DKP(S,S)-17aのX線結晶構造解析の結果をFig. 2及びFig. 3に示す。その結果、N1-メチル化DKP(S,S)-15aは結晶状態で折りたたみ型立体配座をとっており、イソプロピル基のメチン水素とベンゼン環平面の距離(2.3778 Å)は、それらのファンデルワールス半径の和(2.9 Å)よりも短いことから、分子内CH/ $\pi$ 相互作用<sup>24-32)</sup>による折りたたみ型立体配座が強く示唆された(Fig. 2)。しかしながら、N1-メチル化により折りたたみ型立体配座を変化させることはできなかった。一方、同様の $\alpha$ -アミノ酸から構成されるN4-メチル化DKP(S,S)-17aは、結晶状態において伸長型立体配座をとることが明らかとなった

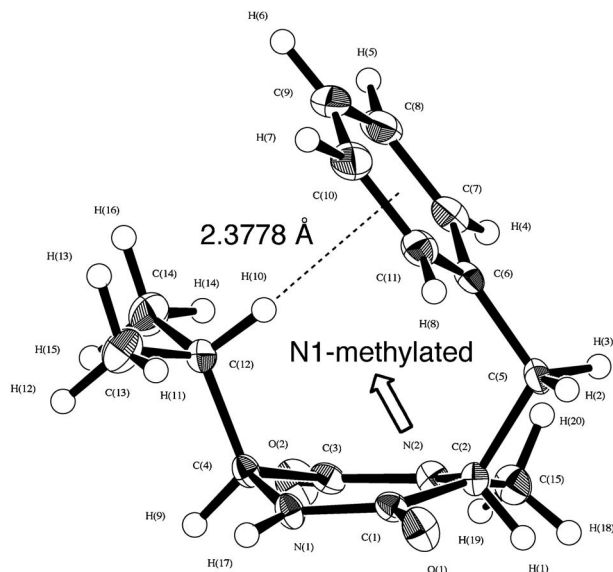


Fig. 2. ORTEP Drawing of N1-Methylated DKP (*S,S*)-**15a** with 50% Probability Ellipsoids

(Fig. 3).

次に、*N*-メチル化 DKP の溶液中における立体配座について、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルを解析した (Fig. 4). その結果、N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** においては、いずれもベンジル基とシスに位置する水素のシグナルが高磁場に観測された。とくに、(*S,S*)-**15a** のイソプロピル水素 ( $\text{H}_A$  と  $\text{Me}_A$ )、(*S,S*)-**15b** のイソブチル水素 ( $\text{H}_C$  と  $\text{H}_D$ )、及び (*S,S*)-**15c** のメチル水素  $\text{Me}_E$  は顕著に高磁場に観測された。これらのシス水素の高磁場シフトから、N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** が重クロロホルム溶液中で折りた

たみ型立体配座をとっていることが示唆された。一方、N4-メチル化 DKP (*S,S*)-**17a-c** のシス水素は、N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** のような高磁場シフトを示さなかったことから、重クロロホルム溶液中において N4-メチル化 DKP (*S,S*)-**17a-c** の伸長型立体配座の優先性が示唆された。また、*N,N'*-ジメチル DKP (*S,S*)-**18a-c** のシス水素は N4-メチル化 DKP (*S,S*)-**17a-c** と比べると高磁場に観測されたことから、折りたたみ型立体配座の優先性がみられた。さらに、筆者らは *N*-メチル化 DKP の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおけるベンジルプロトンと隣接するメチンプロトンのカップリング定数 ( $J_1$  と  $J_2$ ) について解析した (Table 2). その結果、N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** の  $J_1$  と  $J_2$  は互いに近い値 ( $J_1=3.7\text{--}4.7$  Hz,  $J_2=4.6\text{--}5.0$  Hz) を示した。すなわち、2つのベンジル水素と隣接するメチン水素はいずれもゴーシュ配座であることを示唆しており、カップリング定数からも溶液中における N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** の折りたたみ型立体配座が支持された。一方、N4-メチル化 DKP (*S,S*)-**17a-c** の  $J_1$  と  $J_2$  は互いに大きく異なる値 ( $J_1=3.2\text{--}3.9$  Hz,  $J_2=7.5\text{--}11.4$  Hz) を示したことから、ベンジル水素の一方と隣接するメチン水素はゴーシュ配座であるが、ベンジル水素の他方と隣接するメチン水素はアンチ配座であることが示唆された。すなわち、N4-メチル化 DKP (*S,S*)-**17a-c** のカップリング定数からも、溶液中における伸長型立体配座が示唆された。*N,N'*-ジメチル DKP (*S,S*)-**18a-c** のカップリン

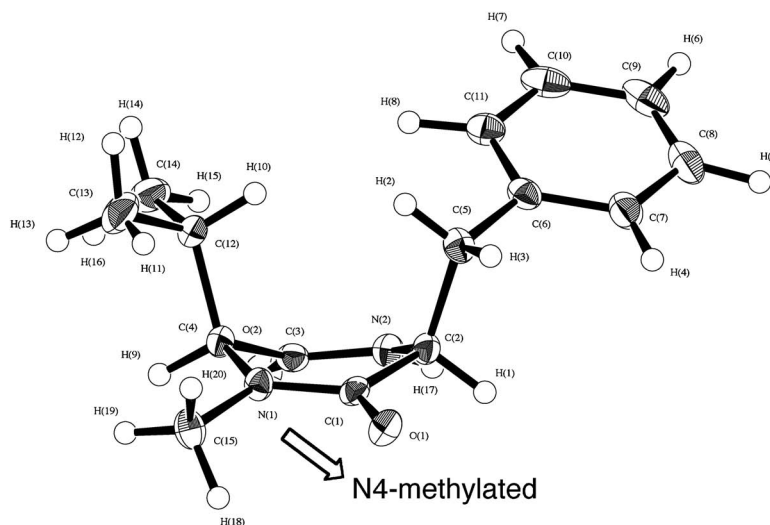


Fig. 3. ORTEP Drawing of N4-Methylated DKP (*S,S*)-**17a** with 50% Probability Ellipsoids

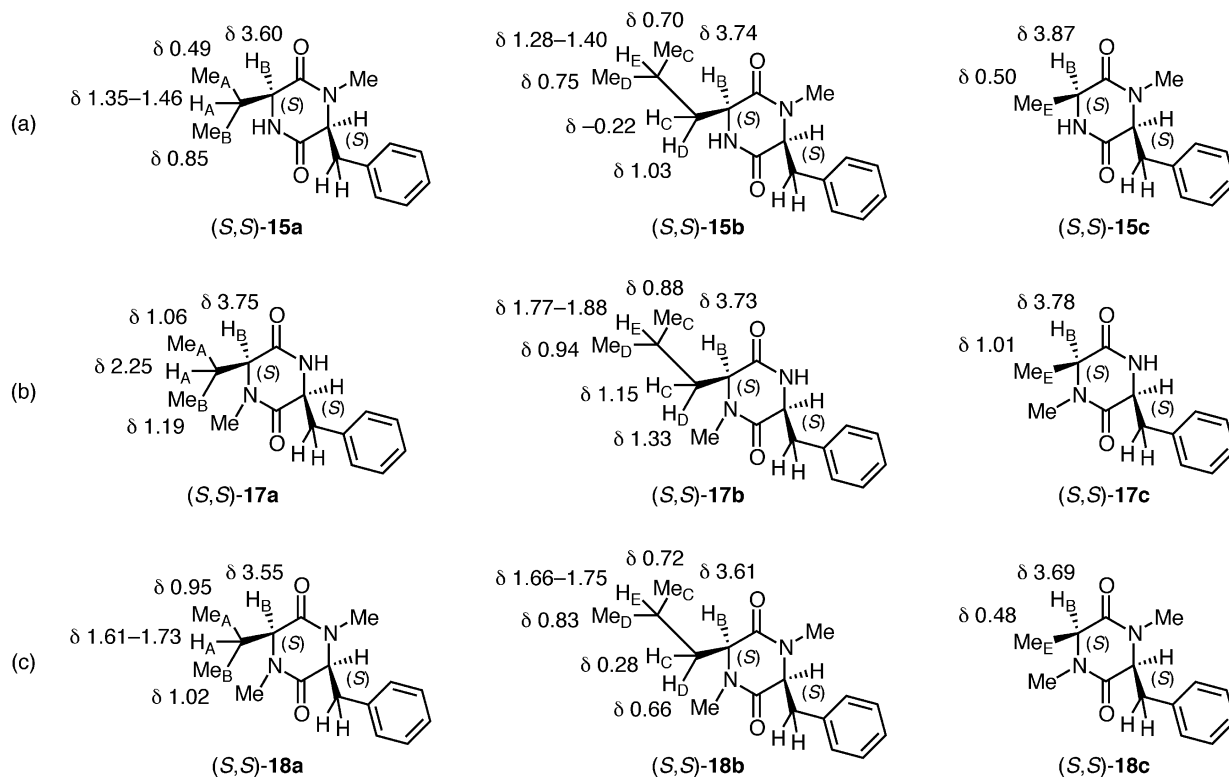
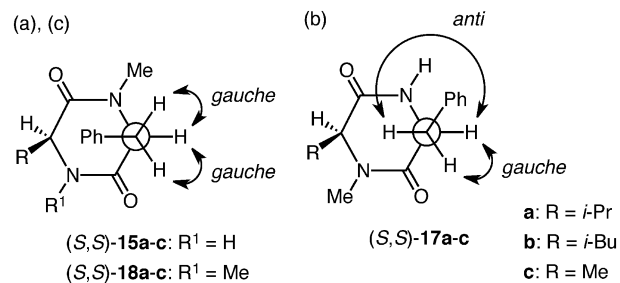


Fig. 4. Selected Chemical Shifts of (a) N1-Methylated DKPs (*S,S*)-**15a-c**, (b) N4-Methylated DKPs (*S,S*)-**17a-c**, and (c) *N,N'*-Dimethylated DKPs (*S,S*)-**18a-c** in  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Analysis

Table 2. Vicinal Coupling Constants ( $J_1$  and  $J_2$ ) between the Benzylic Protons and the Adjacent Methine Proton of (a) N1-Methylated DKPs (*S,S*)-**15a-c**, (b) N4-Methylated DKPs (*S,S*)-**17a-c**, and (c) *N,N'*-Dimethylated DKPs (*S,S*)-**18a-c** in  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Analysis



DKP	R	$J_1$	$J_2$
( <i>S,S</i> )- <b>15a</b>	<i>i</i> -Pr	4.7	5.0
( <i>S,S</i> )- <b>15b</b>	<i>i</i> -Bu	3.7	4.6
( <i>S,S</i> )- <b>15c</b>	Me	3.7	4.6
( <i>S,S</i> )- <b>17a</b>	<i>i</i> -Pr	3.2	11.4
( <i>S,S</i> )- <b>17b</b>	<i>i</i> -Bu	3.7	8.7
( <i>S,S</i> )- <b>17c</b>	Me	3.9	7.5
( <i>S,S</i> )- <b>18a</b>	<i>i</i> -Pr	4.4	7.7
( <i>S,S</i> )- <b>18b</b>	<i>i</i> -Bu	4.6	4.9
( <i>S,S</i> )- <b>18c</b>	Me	4.2	4.4

グ定数は、N1-メチル化 DKP (*S,S*)-**15a-c** のものと近い値を示し、折りたたみ型立体配座の優先性が確認された。カップリング定数の違いはアルキル基 R の大きさに相関しているようであり、DKP 環の 3 位にメチン炭素の結合した (*S,S*)-**17a** において最も異なる値 ( $J_1 = 3.2$  Hz,  $J_2 = 11.4$  Hz) が得られた。以上より、筆者らは DKP 環の N4-メチル化によって折りたたみ型立体配座を伸長型立体配座へ変化させることに成功した。<sup>35)</sup>

### 3. DKP 構造を有するシデロフォアの合成研究

ある種の微生物は水に難溶な 3 価の鉄イオンを効果的に取込むため、シデロフォアと呼ばれる鉄キレート化合物を産生する。<sup>36-39)</sup> シデロフォアは鉄イオンの捕捉以外に様々な生物活性を有していることから、創薬化学分野への応用が期待されている。このような背景の下、筆者らは DKP 構造を有するヒドロキサム酸型シデロフォアであるロドトルラ酸 (**19**) 及びエリスロケリン (**20**) に着目した (Fig. 5)。ロドトルラ酸 (**19**) は 1968 年に酵母菌 *Rhodotorula pilimanae* から単離報告されたシデロフォアであり、<sup>40)</sup> 鉄キレート活性に加え様々な生物

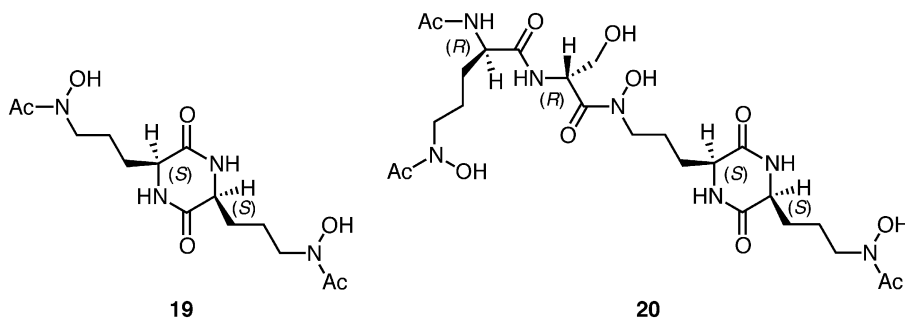
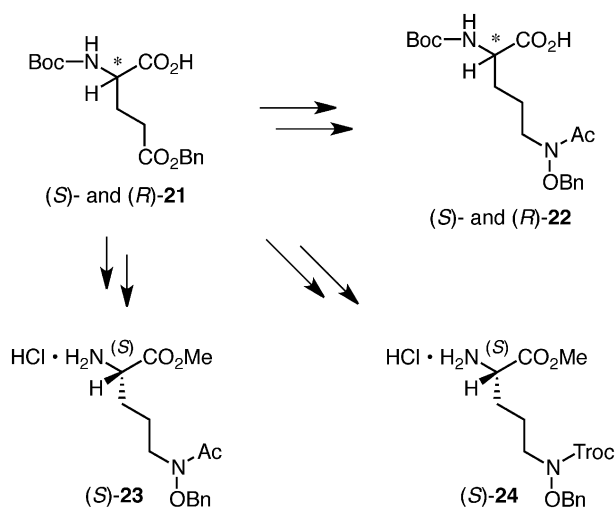
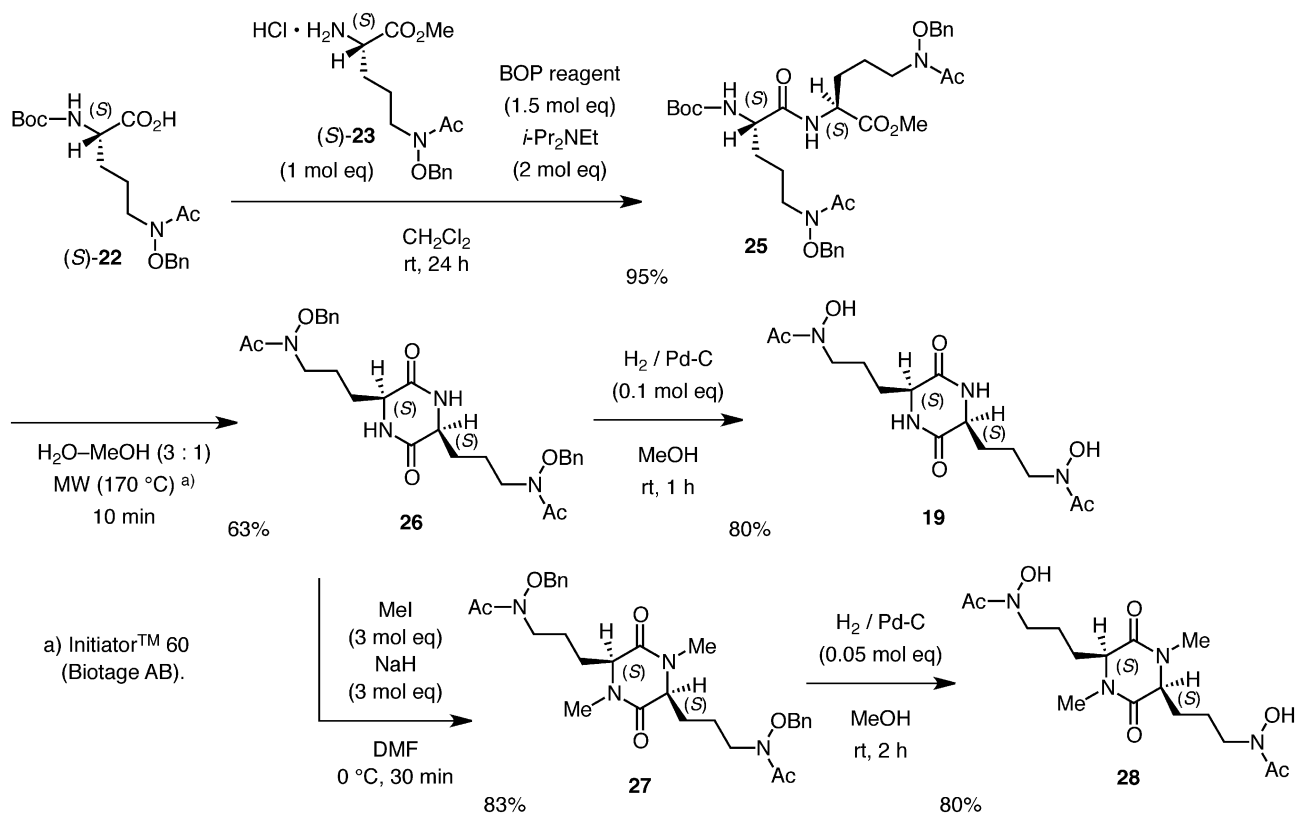
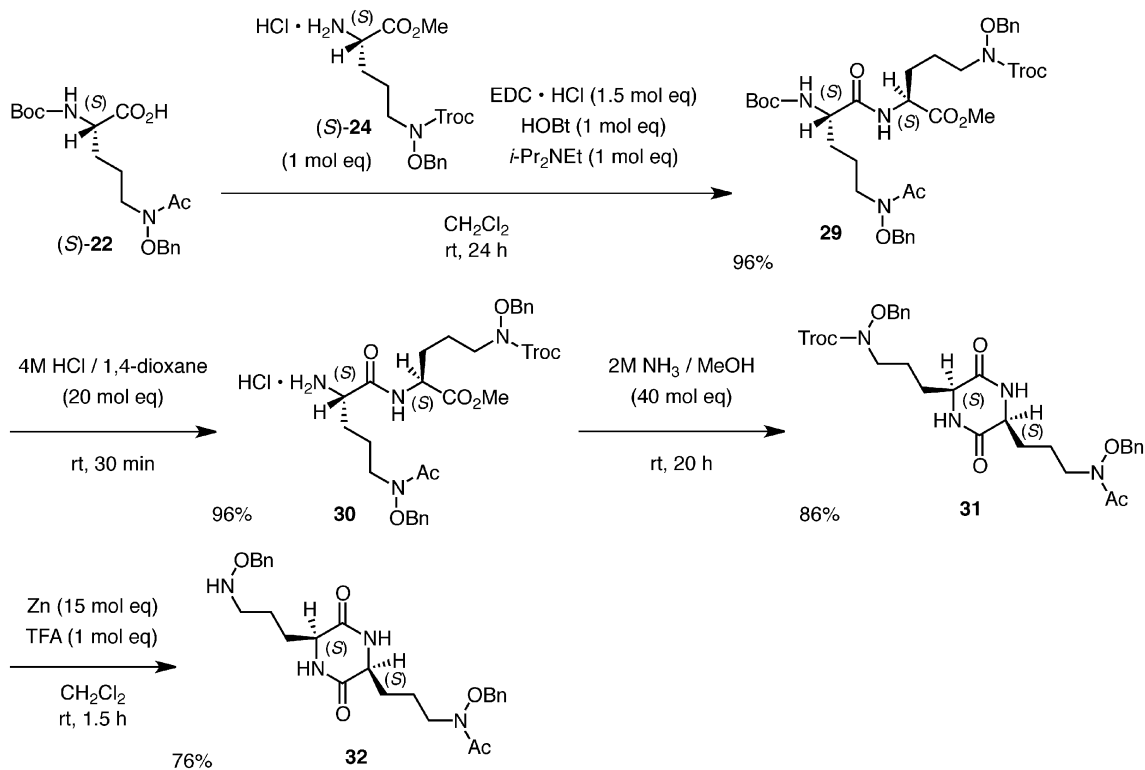


Fig. 5. Chemical Structures of Rhodotorulic Acid (19) and Erythrochelin (20)

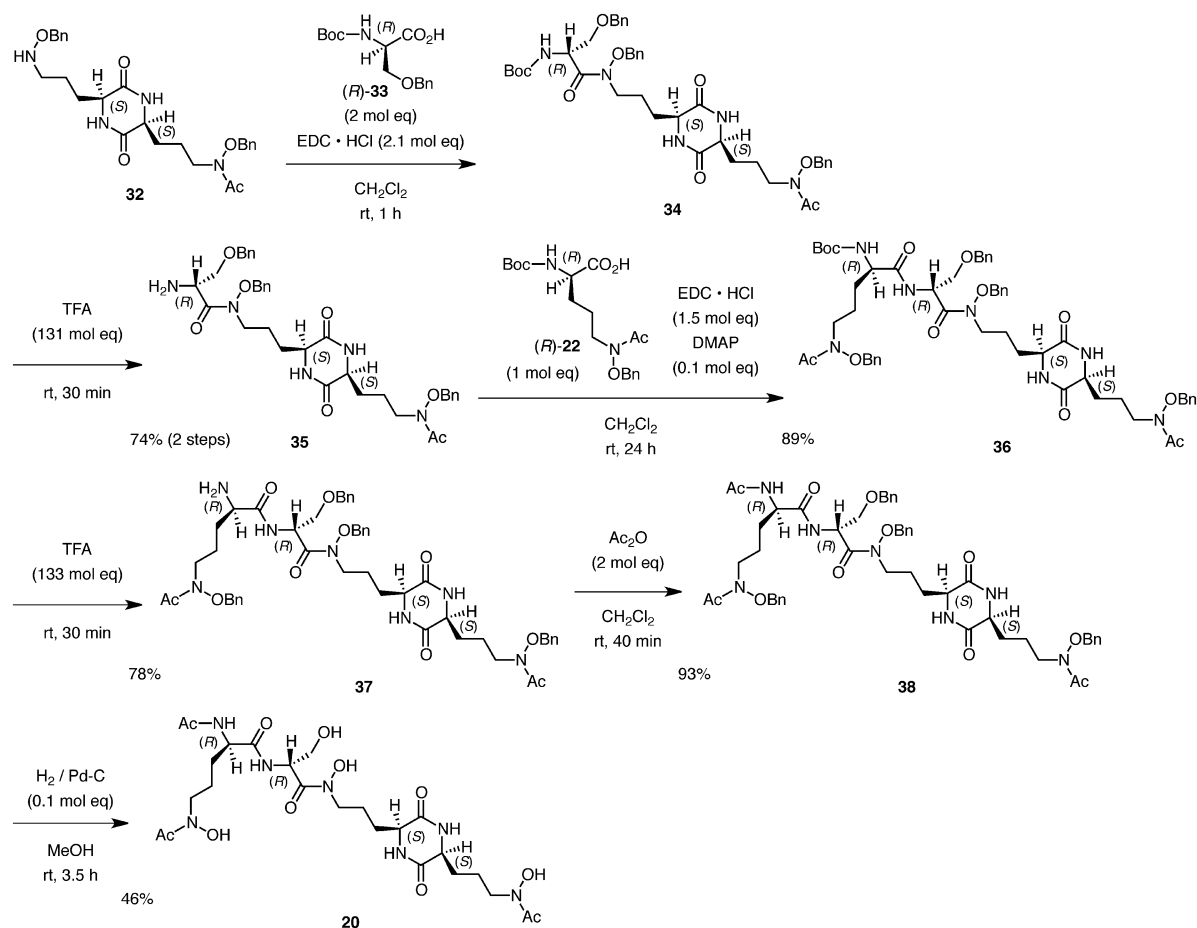
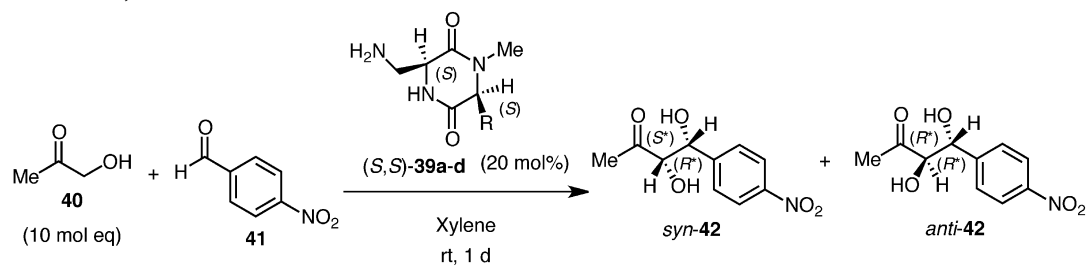
活性が知られている。しかしながら、**19**の合成報告に関してはこれまでにわずか4例のみであり、鍵反応となるDKP環構築についてはいずれも長い反応時間を必要としていた。<sup>41-44</sup>一方、**19**の類縁体であり2010年にエリスロマイシン産生菌 *Saccharopolyspora erythraea* から単離報告されたエリスロケリン (**20**)<sup>45,46</sup>は、D-アミノ酸を含む化学構造と提唱されているが、これまでに合成例はなく比旋光度も不明であった。このような背景から、筆者らはロドトルラ酸 (**19**) 及びエリスロケリン (**20**) の合成研究に着手した。一連のシデロフォア合成のための $\alpha$ -アミノ酸誘導体**22-24**は、既知合成法を基盤としてBoc-グルタミン酸5-ベンジル [(S)-及び(R)-**21**] から数工程で合成した (Scheme 4)。次に、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体 (S)-**22** と (S)-**23** の脱水縮合反応により保護ジペプチド**25**を合成した後、水-メタノール混合溶媒中マイクロ波照射 (170°C) を行うと、ワンポットかつ短時間でDKP**26**が得られた。最後に、接触水素添加反応によりベンジル基を脱保護することで、目的とするロドトルラ酸 (**19**) の効率的合成に成功した。さらに、**26**のDKP環をN-メチル化した後にベンジル基を脱保護することで、N,N'-ジメチルロドトルラ酸 (**28**)を合成した (Scheme 5)。<sup>47</sup>筆者らは、ロドトルラ酸 (**19**) とN,N'-ジメチルロドトルラ酸 (**28**)の溶解性について精査した結果、**19**が水やジメチルスルホキッドなどの高極性溶媒にのみ溶解するのに対し、N,N'-ジメチル化誘導体**28**は水やジメチルスルホキッドに加えて極性の低い種々の有機溶媒に可溶であることを見出した。一般に、DKP誘導体はDKP環のアミド結合に由来する分子間水素結合により、種々の溶媒への溶解性が低いことが知られているが、<sup>48-50</sup>N,N'-ジメチル化誘導体**28**においては分子

Scheme 4. Synthesis of Amino Acid Building Blocks **22-24**

間水素結合が阻害されたために、種々の有機溶媒に可溶になったものと考えられる。したがって、DKP環のN-メチル化は立体配座制御のみならず、DKP誘導体の溶解性の制御においても重要な構造修飾であることが明らかとなった。次に、筆者らはロドトルラ酸 (**19**) の合成研究を基盤としてエリスロケリン (**20**) の全合成を検討した (Schemes 6 and 7)。 $\alpha$ -アミノ酸誘導体 (S)-**22** と (S)-**24** の脱水縮合反応により保護ジペプチド**29**を合成した後、ロドトルラ酸 (**19**) と同様にマイクロ波照射 (170°C) によるワンポットでのDKP**31**への変換を試みたが中程度の収率 (58%) であった。そこで、段階的なDKP環構築を再検討した結果、4 M HCl/1,4-ジオキサンにより**29**のBoc基を脱保護して得られた**30**を2 M アンモニア/メタノールで処理すると良好な収率で**31**が得られ、Troc基を脱保護することで鍵中間体であるDKP**32**へと変換した (Scheme 6)。次に、DKP**32**とBoc-D-セリン誘導体

Scheme 5. Synthesis of Rhodotorulic Acid (**19**) and Its *N,N'*-Dimethylated Derivative (**28**)Scheme 6. Synthesis of DKP **32**



Scheme 7. Synthesis of Erythrochelin (**20**)Table 3. Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone (**40**) and *p*-Nitrobenzaldehyde (**41**) Catalyzed by DKPs (*S,S*)-**39**

Entry	DKP	R	Yield of <b>42</b> (%)	Dr of <b>42</b> <sup>a)</sup>		Ee of <b>42</b> (%) <sup>b)</sup>	
				<i>syn</i> : <i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	
1	( <i>S,S</i> )- <b>39a</b>	<i>i</i> -Bu	22	47 : 53	4	17	
2	( <i>S,S</i> )- <b>39b</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	62	56 : 44	15	27	
3	( <i>S,S</i> )- <b>39c</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	5	47 : 53	26	39	
4	( <i>S,S</i> )- <b>39d</b>	Bn	65	33 : 67	6	44	

<sup>a)</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis. <sup>b)</sup> Determined by HPLC (CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane/2-propanol = 12 : 1, 1.0 mL/min, 254 nm) analysis.

(*R*)-**33** の縮合反応により得られた化合物 **34** の Boc 基を脱保護することでアミン **35** を合成した。さらに、**35** と Boc-D-オルニチン誘導体 (*R*)-**22** の縮合反応に続く Boc 基の脱保護で得られたアミン **37** をアセチル化することで化合物 **38** へと変換した。最後に、接触水素添加反応により化合物 **38** のベンジル基を脱保護することで、目的とするエリスロケリン (**20**) の全合成を達成した (Scheme 7).<sup>51)</sup> 合成した **20** の NMR スペクトルは文献値とよい一致を示し、比旋光度は  $-10.3$  ( $c$  1.00, MeOH) であることが明らかとなった。筆者らは、シデロフォアと鉄イオンの錯体形成確認に汎用されるエレクトロスプレーイオン化マスマスペクトロメトリー (ESI-MS) を用いて、<sup>52-56)</sup> 鉄イオン存在下での **20** のマスマスペクトルを測定した。その結果、**20** と鉄との 1:1 の錯体ピーク ( $m/z$  679.1879 [(M-3H)+Fe(III)+Na]<sup>+</sup> calcd:  $m/z$  679.1876) が観測された。さらに、同様の ESI-MS 実験により、マグネシウムとの 1:1 の錯体ピーク ( $m/z$  648.2449 [(M-2H)+Mg(II)+Na]<sup>+</sup> calcd:  $m/z$  648.2456) が観測されたことから、エリスロケリン (**20**) を基盤とした様々な金属へのキレート能を有する誘導体の創製が期待される。

#### 4. DKP 型不斉有機分子触媒の合成開発研究

近年、環境調和型の分子変換反応として有機分子触媒による不斉反応が注目されており、様々な不斉触媒による高立体選択的反応が開発されているが、DKP 構造を基盤とする不斉有機分子触媒の報告はごく数例のみである。<sup>57-59)</sup> そこで筆者らは、DKP 型新規不斉有機分子触媒の合成開発を目的に、第一級アミノ基を有する種々の DKP (*S,S*)-**39a-d** を合成し不斉アルドール反応の触媒に用いた (Table 3)。すなわち、20 mol% の (*S,S*)-**39a-d** 存在下キシレン溶媒中室温にて、ヒドロキシアセトン (**40**) と *p*-ニトロベンズアルデヒド (**41**) の不斉アルドール反応を検討した結果、第一級アミノ基とベンジル基を有する (*S,S*)-**39d** 触媒下において、65% 収率、*syn/anti*=33:67, 44% ee (*anti* 体) でアルドール生成物 **42** が得られた (Entry 4)。現段階では十分な立体選択性は得られていないものの、第一級アミノ基を有する (*S,S*)-**39d** 触媒下に不斉アルドール反応が進行することが明らかとなったことから、DKP 構造を有する新規不斉有機分子触媒の創製に向けて更なる検討を進めている。

#### 5. おわりに

筆者らは、DKP の分子構造特性の解明並びに新規機能性分子としての応用発展を目的に研究を展開してきた。その結果、フェニルアラニン由来 DKP の立体配座制御における分子内 CH/ $\pi$  相互作用並びに *N*-メチル化の位置の重要性を明らかにした。また、DKP 構造を有する 2 種類のシデロフォアの合成を達成し、それらの溶解性制御並びに金属キレート能に関する新しい知見を得た。さらに、第一級アミノ基を有する DKP の不斉有機分子触媒としての可能性を見出した。本総説で紹介した DKP に関する研究成果を基盤として、今後は創薬化学分野への貢献を指向した真に実用的な機能性分子の創製を目指していきたい。

**謝辞** 本研究を実施するにあたり終始ご指導ご鞭撻を賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部・佐野茂樹教授に深く感謝いたします。本研究は徳島大学薬学部分子創薬化学研究室において行われたものであり、本研究にご協力頂いた多くの共同研究者の皆様にご心より感謝いたします。また、本研究の一部は科学研究費補助金・若手研究 B の助成により行われたものであり、ここに御礼申し上げます。

**利益相反** 開示すべき利益相反はない。

#### REFERENCES

- 1) Sano S., Nakao M., *Kagaku* (Kyoto), **67**, 23–27 (2012).
- 2) Borthwick A. D., *Chem. Rev.*, **112**, 3641–3716 (2012).
- 3) Sano S., Nakao M., *Heterocycles*, **91**, 1349–1375 (2015).
- 4) Sano S., Nakao M., Takeyasu M., Yamamoto C., Kitaike S., Yoshioka Y., Nagao Y., *Open Org. Chem. J.*, **3**, 22–34 (2009).
- 5) Sano S., Nakao M., Takeyasu M., Kitaike S., Yoshioka Y., Nagao Y., *Heterocycles*, **79**, 781–789 (2009).
- 6) Kopple K. D., Marr D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 6193–6200 (1967).
- 7) Kopple K. D., Ohnishi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 962–970 (1969).
- 8) Ziauddin, Kopple K. D., *J. Org. Chem.*, **35**, 253–255 (1970).

- 9) Lin C.-F., Webb L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6803–6811 (1973).
- 10) Suguna K., Ramakumar S., Koppale K. D., *Acta Crystallogr. Sect. C*, **40**, 2053–2056 (1984).
- 11) Suguna K., Ramakumar S., Nagaraj R., Balaram P., *Acta Crystallogr. Sect. C*, **41**, 284–286 (1985).
- 12) Ciarkowski J., Gdaniec M., KoŁodziejczyk A., Liberek B., Borremans F. A. M., Anteunis M. J. O., *Int. J. Pept. Protein Res.*, **36**, 285–291 (1990).
- 13) Li X., Hopmann K. H., Hudecová J., Isaksson J., Novotná J., Stensen W., Andrushchenko V., Urbanová M., Svendsen J.-S., Bouř P., Ruud K., *J. Phys. Chem. A*, **117**, 1721–1736 (2013).
- 14) Hong Y. P., Lee S.-H., Choi J.-H., Kashima A., Nakamura G., Suzuki T., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **35**, 2299–2303 (2014).
- 15) López-Cobeñas A., Cledera P., Sánchez J. D., Pérez-Contreras R., López-Alvarado P., Ramos M. T., Avendaño C., Menéndez J. C., *Synlett*, 1158–1160 (2005).
- 16) López-Cobeñas A., Cledera P., Sánchez J. D., López-Alvarado P., Ramos M. T., Avendaño C., Menéndez J. C., *Synthesis*, 3412–3422 (2005).
- 17) Tullberg M., Grøtli M., Luthman K., *Tetrahedron*, **62**, 7484–7491 (2006).
- 18) Carlsson A.-C., Jam F., Tullberg M., Pilotti Å., Ioannidis P., Luthman K., Grøtli M., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5199–5201 (2006).
- 19) Jam F., Tullberg M., Luthman K., Grøtli M., *Tetrahedron*, **63**, 9881–9889 (2007).
- 20) Tullberg M., Grøtli M., Luthman K., *J. Org. Chem.*, **72**, 195–199 (2007).
- 21) Pérez-Picaso L., Escalante J., Olivo H. F., Rios M. Y., *Molecules*, **14**, 2836–2849 (2009).
- 22) Pérez-Picaso L., Olivo H. F., Argotte-Ramos R., Rodríguez-Gutiérrez M., Rios M. Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 7048–7051 (2012).
- 23) Simpkins N. S., Pavlakos I., Weller M. D., Male L., *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 4957–4970 (2013).
- 24) Nishio M., Umezawa Y., Hirota M., Takeuchi Y., *Tetrahedron*, **51**, 8665–8701 (1995).
- 25) Umezawa Y., Tsuboyama S., Honda K., Uza-wa J., Nishio M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 1207–1213 (1998).
- 26) Umezawa Y., Tsuboyama S., Takahashi H., Uzawa J., Nishio M., *Tetrahedron*, **55**, 10047–10056 (1999).
- 27) Umezawa Y., Tsuboyama S., Takahashi H., Uzawa J., Nishio M., *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2021–2026 (1999).
- 28) Suezawa H., Hashimoto T., Tsuchinaga K., Yoshida T., Yuzuri T., Sakakibara K., Hirota M., Nishio M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, 1243–1249 (2000).
- 29) Nishio M., *CrystEngComm*, **6**, 130–158 (2004).
- 30) Takahashi O., Kohno Y., Nishio M., *Chem. Rev.*, **110**, 6049–6076 (2010).
- 31) Nishio M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 13873–13900 (2011).
- 32) Nishio M., Umezawa Y., Fantini J., Weiss M. S., Chakrabarti P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16**, 12648–12683 (2014).
- 33) Nakao M., Toriuchi Y., Fukayama S., Sano S., *Chem. Lett.*, **43**, 340–342 (2014).
- 34) Chatterjee J., Rechenmacher F., Kessler H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 254–269 (2013).
- 35) Nakao M., Hiroyama Y., Fukayama S., Sano S., *J. Mol. Struct.*, **1116**, 37–44 (2016).
- 36) Howard D. H., *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 394–404 (1999).
- 37) Renshaw J. C., Robson G. D., Trinci A. P. J., Wiebe M. G., Livens F. R., Collison D., Taylor R. J., *Mycol. Res.*, **106**, 1123–1142 (2002).
- 38) Saha R., Saha N., Donofrio R. S., Bestervelt L. L., *J. Basic Microbiol.*, **53**, 303–317 (2013).
- 39) Raymond K. N., Allred B. E., Sia A. K., *Acc. Chem. Res.*, **48**, 2496–2505 (2015).
- 40) Atkin C. L., Neilands J. B., *Biochemistry*, **7**, 3734–3739 (1968).
- 41) Isowa Y., Takashima T., Ohmori M., Kurita H., Sato M., Mori K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 1467–1471 (1972).
- 42) Fujii T., Hatanaka Y., *Tetrahedron*, **29**, 3825–3831 (1973).
- 43) Widmer J., Keller-Schierlein W., *Helv. Chim. Acta*, **57**, 1904–1912 (1974).
- 44) Lee B. H., Gerfen G. J., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **49**, 2418–2423 (1984).
- 45) Robbel L., Knappe T. A., Linne U., Xie X.,

- Marahiel M. A., *FEBS J.*, **277**, 663–676 (2010).
- 46) Lazos O., Tosin M., Slusarczyk A. L., Boakes S., Cortés J., Sidebottom P. J., Leadlay P. F., *Chem. Biol.*, **17**, 160–173 (2010).
- 47) Nakao M., Fukayama S., Kitaike S., Sano S., *Heterocycles*, **90**, 1309–1316 (2015).
- 48) Palacin S., Chin D. N., Simanek E. E., MacDonald J. C., Whitesides G. M., McBride M. T., Palmore G. T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11807–11816 (1997).
- 49) Palmore G. T. R., McBride M. T., *Chem. Commun.*, 145–146 (1998).
- 50) Palmore G. T. R., Luo T.-J. M., McBride-Wieser M. T., Picciotto E. A., Reynose-Paz C. M., *Chem. Mater.*, **11**, 3315–3328 (1999).
- 51) Nakao M., Tsuji S., Kitaike S., Sano S., *Synthesis*, **48**, 4149–4154 (2016).
- 52) Spasojević I., Boukhalfa H., Stevens R. D., Crumbliss A. L., *Inorg. Chem.*, **40**, 49–58 (2001).
- 53) Nguyen-van-Duong M. K., Guillot V., Nicolas L., Gaudemer A., Lowry L., Spasojević I., Crumbliss A. L., *Inorg. Chem.*, **40**, 5948–5953 (2001).
- 54) Dell'mour M., Koellensperger G., Quirino J. P., Haddad P. R., Stanetty C., Oburger E., Puschenreiter M., Hann S., *Electrophoresis*, **31**, 1201–1207 (2010).
- 55) Dimkpa C., *Endocytobiosis Cell Res.*, **27**, 7–16 (2016).
- 56) Pluháček T., Lemr K., Ghosh D., Milde D., Novák J., Havlíček V., *Mass Spectrom. Rev.*, **35**, 35–47 (2016).
- 57) Tanaka K., Mori A., Inoue S., *J. Org. Chem.*, **55**, 181–185 (1990).
- 58) Iyer M. S., Gigstad K. M., Namdev N. D., Lipton M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4910–4911 (1996).
- 59) Iyer M. S., Gigstad K. M., Namdev N. D., Lipton M., *Amino Acids*, **11**, 259–268 (1996).