

抗腫瘍性天然物トリオスチンAの実用的合成法の開発
及び新規誘導体合成と生理活性評価

2016年

服部 幸三

目 次

理論の部

序論.....	1
研究目的及び研究方針	8
本論.....	11
第 1 章 Triostin A およびその誘導体の合成.....	11
第 1 節 Triostin A の逆合成解析	11
第 2 節 テトラデプシペプチドの合成 1	12
第 3 節 テトラデプシペプチドの合成 2	17
第 4 節 <i>N</i> -メチル-D-バリン誘導体の合成	21
第 5 節 テトラデプシペプチドの合成 3	28
第 6 節 テトラデプシペプチド合成の小括.....	29
第 7 節 オクタデプシペプチドの合成	30
第 8 節 マクロライド中間体の合成	37
第 9 節 Triostin A およびその誘導体の合成	42
第 2 章 生理活性評価	48
第 1 節 HIF-1 転写活性評価および細胞毒性試験.....	48
第 2 節 低酸素条件下における細胞毒性試験	50
第 3 節 ウェスタンブロット法による HIF-1 α 発現評価.....	51
第 3 章 チオエーテル類縁体の合成研究	53
第 1 節 逆合成解析	53
第 2 節 分子内脱水縮合戦略 1	54
第 3 節 分子内脱水縮合戦略 2	63
第 4 節 分子内脱水縮合戦略 3	65
第 5 節 分子内求核置換戦略.....	69
第 6 節 小括	74
総括.....	76
謝辞.....	78

実験の部

第 1 章に関する実験.....	79
アミノ酸誘導体の合成.....	79
L-テトラデプシペプチド誘導体の合成.....	84
<i>rac</i> -テトラデプシペプチド誘導体の合成	87
D-トリデプシペプチド誘導体の合成	93

D-テトラデプシペプチド誘導体の合成	95
Ile-テトラデプシペプチド誘導体の合成	98
L,L-オクタデプシペプチド誘導体の合成	101
D,D-オクタデプシペプチド誘導体の合成.....	103
L,D-オクタデプシペプチド誘導体の合成	105
<i>rac</i> -オクタデプシペプチド誘導体の合成	108
Ile,Ile-オクタデプシペプチド誘導体の合成.....	110
Val,Ile-オクタデプシペプチド誘導体の合成.....	112
マクロライド誘導体の合成	114
Triostin A およびその誘導体の合成	120
第 2 章に関する実験.....	130
検定化合物溶液の調整.....	130
細胞培養用培地.....	130
HIF-1 ルシフェラーゼアッセイ	130
MTT アッセイ	134
R _M 値.....	138
ウェスタンブロット	138
統計学的処理	139
第 3 章に関する実験.....	140
アミノ酸誘導体の合成.....	140
ランチオニン誘導体の合成	146
D-Ser-Ala セグメントの合成.....	147
D-Ser(MeVal)セグメントの合成.....	149
D-Ser(MeVal)-Ala セグメントの合成.....	149
分子内脱水縮合戦略 1 に用いたデプシペプチドの合成	150
分子内脱水縮合戦略 2 に用いたデプシペプチドの合成	152
分子内脱水縮合戦略 3 に用いたデプシペプチドの合成	156
分子内求核置換戦略に用いたデプシペプチドの合成	160
略語表.....	166
引用文献	168
主論文目録.....	169

理 論 の 部

序 論

がん微小環境

今日、日本人の二人に一人ががんに罹患するといわれ、再発がん患者の増加や患者の高齢化が問題になっている。近年、がん微小環境に関する研究が進み、がん細胞の増殖、転移、浸潤などには周囲の環境との様々な相互作用が必須であることが明らかになってきた。そこで、従来の分子標的薬と異なり、微小環境を構成する様々な細胞とがん細胞との相互作用や、低酸素、低栄養といった環境ストレスに対するがん細胞の適応応答などを標的とする新しい治療法の開発が進められている。がん微小環境はがん細胞の形質や増殖に関わるがん特異的な要素であることから、これを標的とすれば、正常細胞への毒性が少なく、がん選択的な副作用の少ない治療法となることが期待される。そこで、筆者の所属していた研究室では、がん微小環境が低酸素、低栄養であることに着目し、低酸素や低栄養ストレスに対する適応応答系を阻害、修飾する新たながん治療薬の開発に取り組んでいる。¹⁻³

固形がんの血管構築は不完全で脆弱であるため、しばしば環流不全をおこし、低酸素、低栄養、アシドーシスなどの環境によるストレスがもたらされる。がん細胞は、それらの劣悪な環境でも生存できる形質を獲得している。このようながん微小環境のストレス応答のうち低酸素ストレス応答系を司る転写因子が低酸素誘導因子（Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1）である。⁴⁻⁶ HIF-1は二つのサブユニットから成り、HIF-1 α が低酸素環境で安定化し、核に移行して、HIF-1 β と複合体を形成し、プロモーターの低酸素応答領域（HRE）に結合して様々な遺伝子群の転写を活性化する。その結果、がんの増殖、転移、血管新生、エネルギー代謝など、がん細胞が低酸素に適応して生存するための様々なタンパク質の発現が誘導されている（Figure 1）。

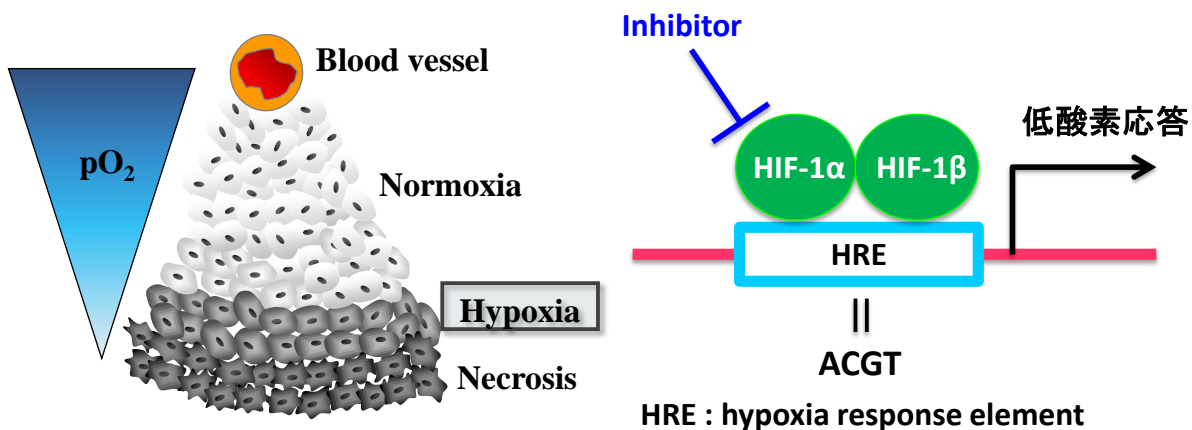


Figure 1. Tumor microenvironment and HIF-1.

Echinomycin および Triostin A

Echinomycin (Ec) は、放線菌 *Streptomyces* より単離されたキノマイシン系抗生物質で、⁷ 抗腫瘍効果や HIF-1 阻害作用が報告されている (Figure 2)。^{6,8} また、ビスインターカレーターとして、ACGT 配列特異的に作用することが知られ、⁹ この認識配列が HRE の一部と合致するため、HIF-1 の結合を阻害していると考えられている。さらに、Ec のがんに対する臨床試験が実施されたが、Phase II 試験で有効な効果は得られなかった。^{10,11} しかしながら、Ec は未だに HIF-1 阻害剤として広く研究に用いられている。近年、Ec の生合成経路が明らかにされ、Triostin A (TA) が前駆体であることが分かった。¹² TA は Ec のチオアセタール架橋部の代わりにジスルフィド架橋部をもち、放線菌由来のキノマイシン系抗生物質のひとつであるが、抗腫瘍活性については十分に明らかにされていない。また、TA 誘導体の合成についてもいくつか報告がみられるが、抗菌活性評価のみで抗腫瘍活性について検討した例はない。¹³⁻¹⁵

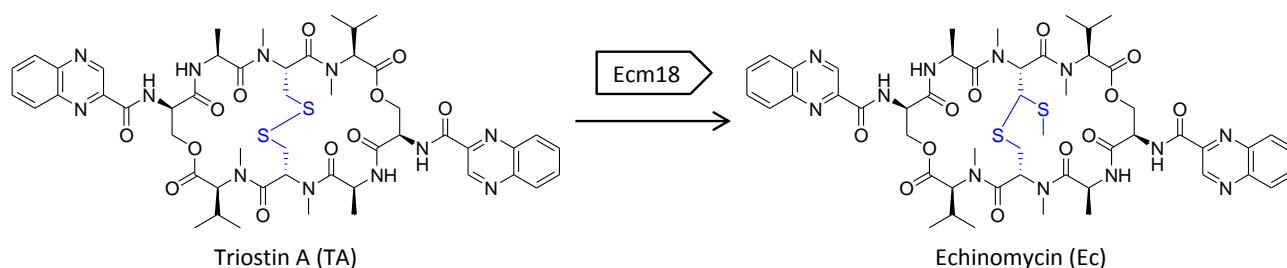
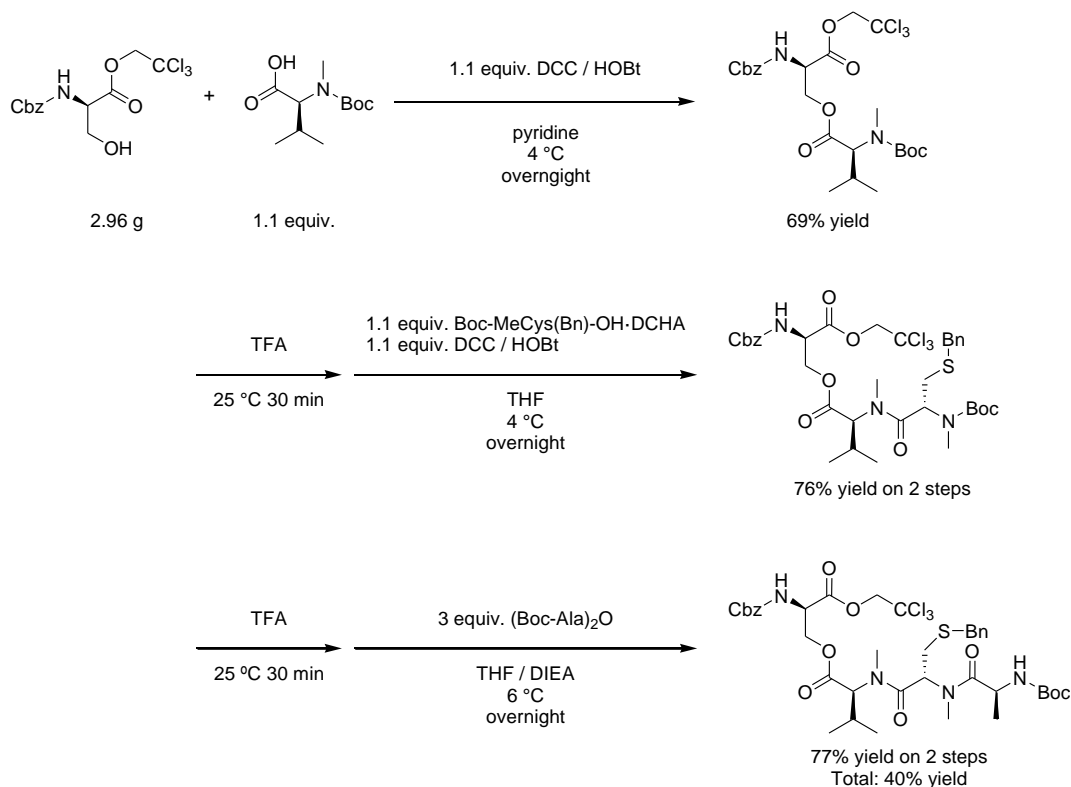


Figure 2. Chemical structure of Echinomycin and Triostin A.

Triostin A の全合成における既知法

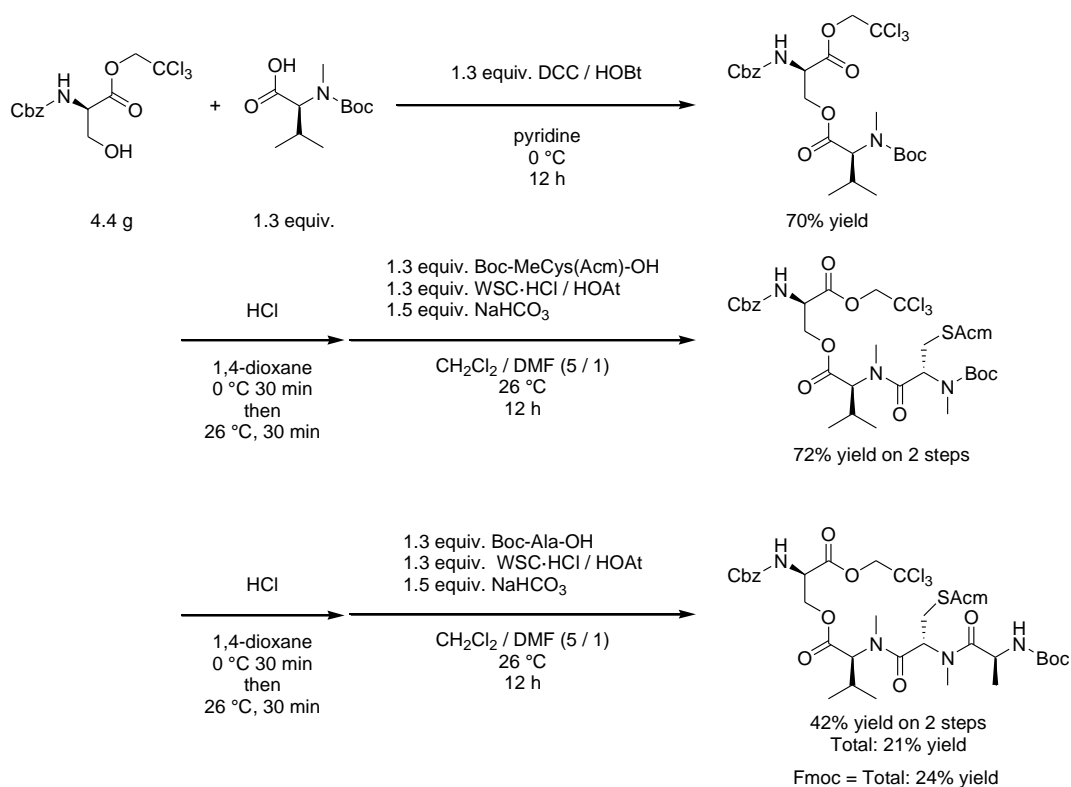
TA の全合成に関していくつかの報告があるが、いずれも総収率は約 1%と低く創薬化学研究のための合成法として実用的とはいえない (Figure 3)。¹⁶⁻¹⁸ これまでの TA の逆合成解析を一般化すると、TA のキノキサリン側鎖をマクロライド中間体に導入する。そのマクロライド中間体は、対称構造を生かしテトラデプシペプチドをカップリングして得られるオクタデプシペプチドの環化より得られる。全合成を達成する上でこのテトラデプシペプチドの配列および保護基が鍵となる。既知法では、配列としてはアラニン (Ala) と *N*-メチルシステイン (MeCys) のアミド結合と D-セリン (D-Ser) と Ala のアミド結合を切断した戦略がとられていた。また、カルボン酸の保護基として 2,2,2-トリクロロエチル (Tce) 基、アミンの保護基は Cbz 基で環構築に用いるアミンの保護基として Boc 基が選択されている。一方、MeCys のチオールの保護基としては、ベンズアミドメチル (Bam),¹⁹ ベンジル, アセトアミドメチル (Acm)²⁰ がそれぞれ用いられていた。各反応を精査すると、マクロライド中間体を得る環構築の順に違いが見られた。この差異はマクロライド中間体を得る収率に影響をほとんど与えていない。どちらかという、TA の総収率が低いのは Tce の脱保護化に依存していると思われる。

既知例のテトラデプシペプチド合成を Scheme1~3 に、TA の全合成を Scheme4~6 に示す。



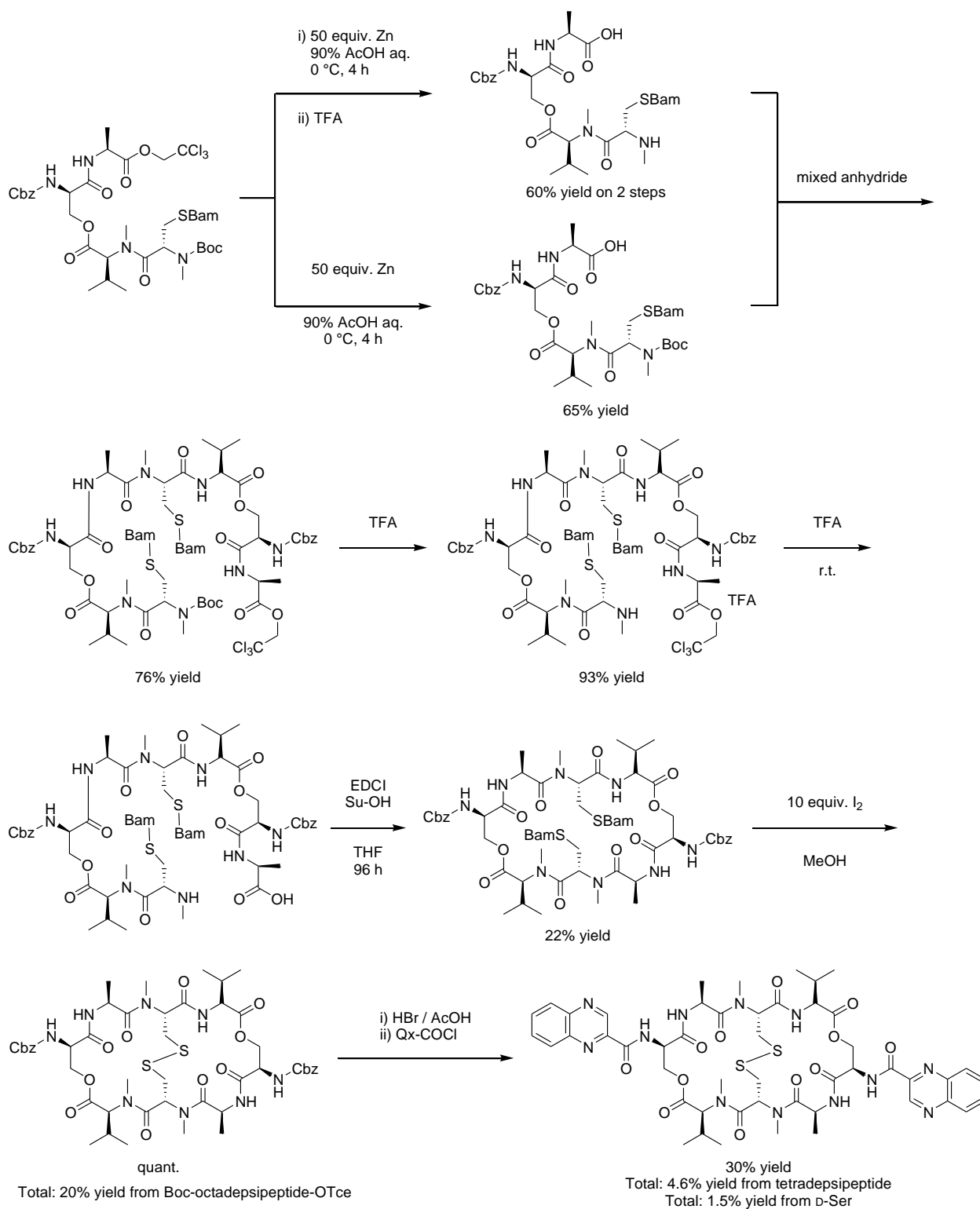
Ref) M. Shin *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2203-2210.

Scheme 2. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser-[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bn)-*N*-Me-L-Val]-OTce.



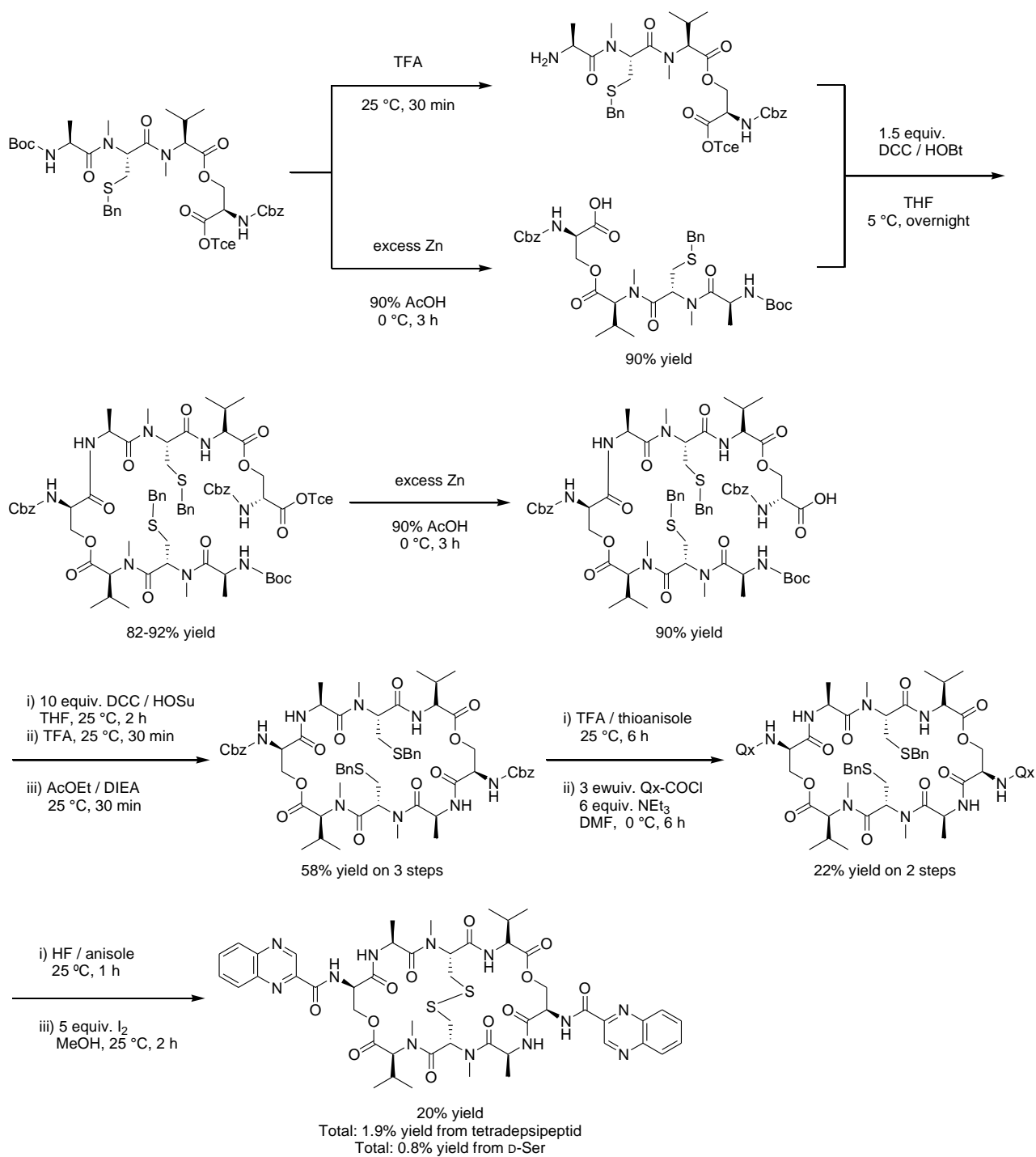
Ref) A. K. Ray and U. Diederichsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4801-4809.

Scheme 3. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser-[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Acm)-*N*-Me-L-Val]-OTce.



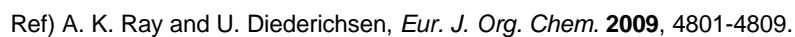
Ref) P. K. Chakravarty and R. K. Olsen, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1613-1616.

Scheme 4. Synthesis of Triostin A 1.



Ref) M. Shin *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2203-2210.

Scheme 5. Synthesis of Triostin A 2.



研究目的及び研究方針

Triostin A (TA) は、HIF-1 阻害剤である Echinomycin (Ec) の生合成前駆体であり、インターカレーター作用があることが報告されている。²¹ DNA の認識傾向は TA も Ec も GC > AT であるが、TA の認識配列は ATTTTCT や AAAAAG であり、Ec の ACGT や TCGT とは異なっている。²² また、TA の HIF-1 に対する効果や、抗腫瘍効果については検討されておらず、序論で述べたように、TA の全合成は数例の報告があるが、創薬研究に展開するには収率や再現性等の点で不十分なものであった。そこで、本研究において、がん微小環境を標的とする創薬化学研究として、HIF-1 阻害及び抗腫瘍活性を目指して、TA の液相法による実用的合成法の確立、新規誘導体の合成と生理活性評価を行うこととした。

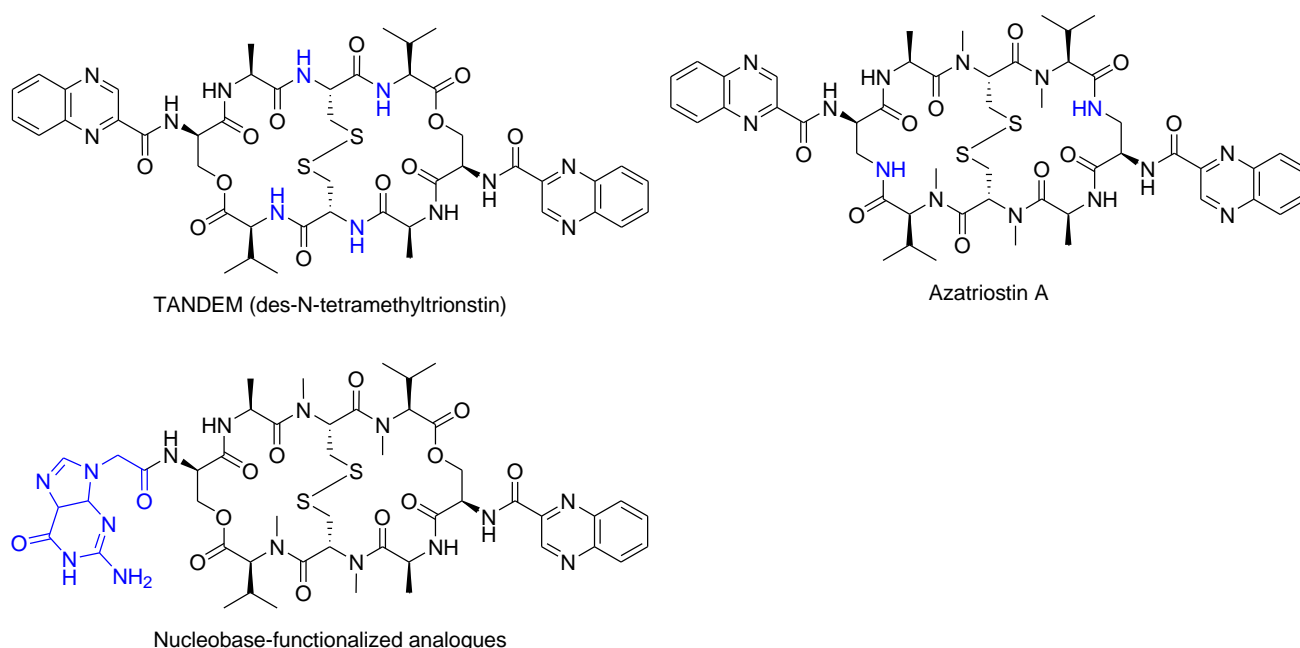


Figure 4. Previous report of Triostin A derivatives.

これまでに、Figure 4 に示した TA 誘導体が報告されている。¹³⁻¹⁵ TA の *N*-メチルアミノ酸側鎖を des-*N*-メチル化した TANDEM¹³ は合成が容易であるが、DNA の認識傾向は AT > GC と変化し、生理活性の低下も認められた。²³ また、TA の D-セリン残基を D-β-アミノアラニン残基に置換した Azatriostin A¹⁵ やキノキサリン側部を変換した誘導体も報告されている。¹⁸ しかしながら、これら誘導体合成は微量スケールで行われており、創薬を指向した多様性指向型合成としては、不十分である。そこで、筆者は TA の環状オクタデシペプチド骨格が、中分子創薬におけるスキュフォールドとして有望だと考え、種々の生理活性評価を念頭に、以下に示す多様な誘導体を実用的なスケールで合成することを計画した。

TA の構造は大きく分けて 3 つに分けられる。キノキサリン側部、環状ペプチドおよびジスルフィド架橋部である。そこで、この 3 つの部分のそれぞれについて構造展開するべく、次のような分子設計を行った (Figure 5)。

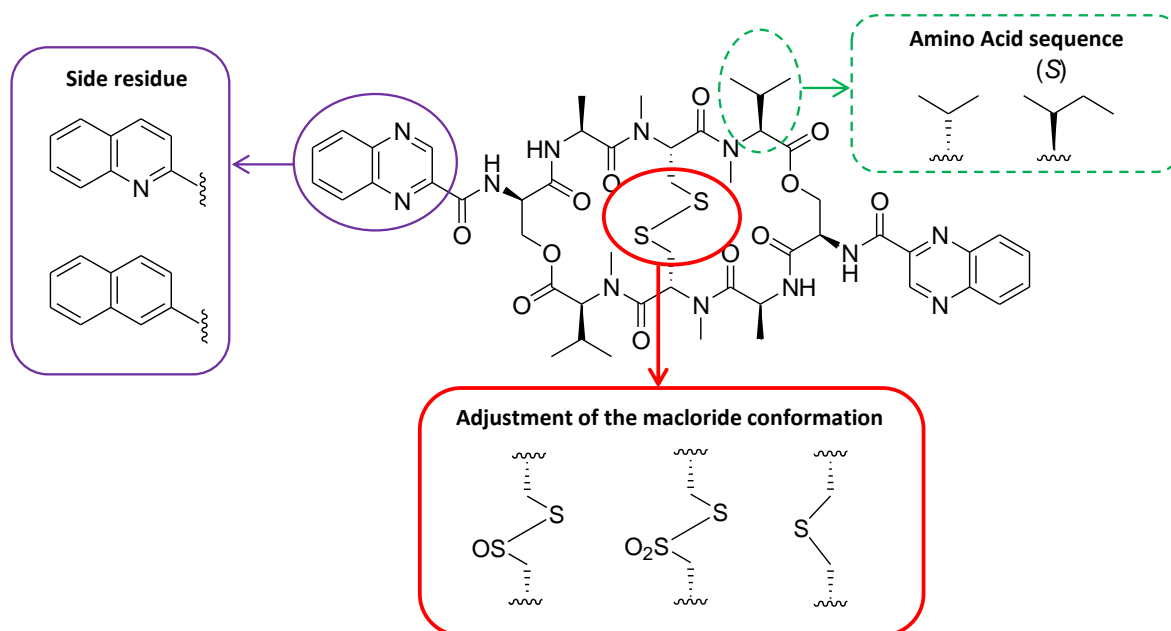


Figure 5. Molecular design of Triostin A derivatives.

側部の活性に対する影響を見るため、2-キノキサリンの他に 2-キノリンおよび 2-ナフタレンを導入する設計をした。

続いて、環状デプシペプチドスキャフォールドを構成するアミノ酸のうち、Ala のメチル基および *N*-メチルバリン (MeVal) のイソプロピル基が標的分子の認識にどのように影響するかを調べるため、MeVal 残基を D-MeVal および *N*-メチルイソロイシン (MeIle) に置換した誘導体を設計した。

また、マクロライドの立体配座の制御に架橋構造が重要であると考え、結合角および結合長の違いに注目して、²⁴ ジスルフィド架橋構造をスルホキシド (-SO-)、スルホン (-SO₂-) に変換した誘導体を設計した。

さらに、前記の通り Ec は TA と架橋部の構造のみが異なる類縁体で、チオアセタール架橋構造を有する。Ec の全合成は、その架橋部の構築が困難なため、遺伝子組み換え酵素を利用した生合成によって達成されているが、有機合成化学的な手法では未だ達成されていない。²⁵ Figure 6 に示すように、DNA と Ec の共結晶構造 [PDB : 3GO3] によれば、²⁶ チオアセタール架橋部は、マクロライドの立体配座の制御に重要だが、標的分子の認識には直接影響しないと予想された。そこで、化学変換が容易なチオエーテルに置き換えた新規誘導体を分子設計し、その合成についても検討することとした。

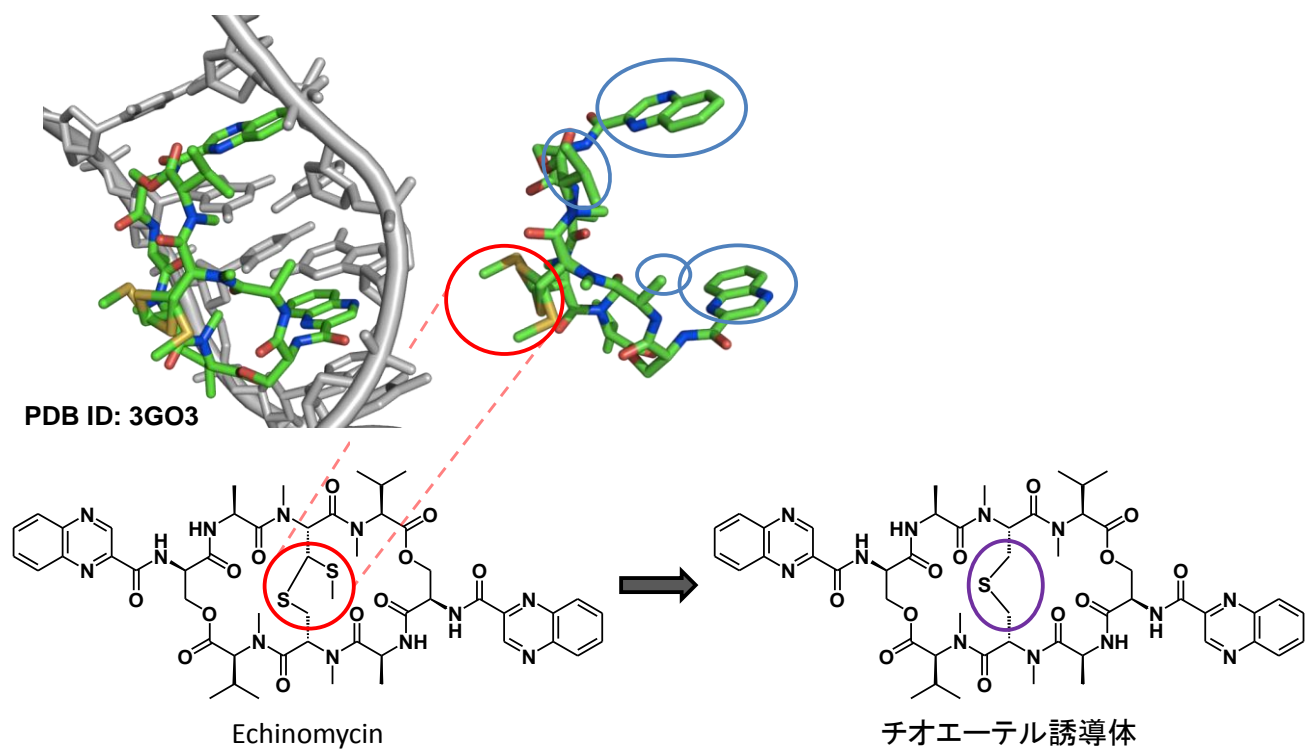


Figure 6. X-ray crystal structural analysis of Echinomycin-d(ACGTACGT) and design of thioether analogue.

以下本論では、第1章においてペプチド合成を基軸とした Triostin A およびその誘導体の合成について、第2章において、得られた Triostin A およびその誘導体の生理活性評価について、第3章においてはチオエーテル架橋部を有する誘導体合成へのアプローチについて詳記する。

本 論

第 1 章 Triostin A およびその誘導体の合成

第 1 節 Triostin A の逆合成解析

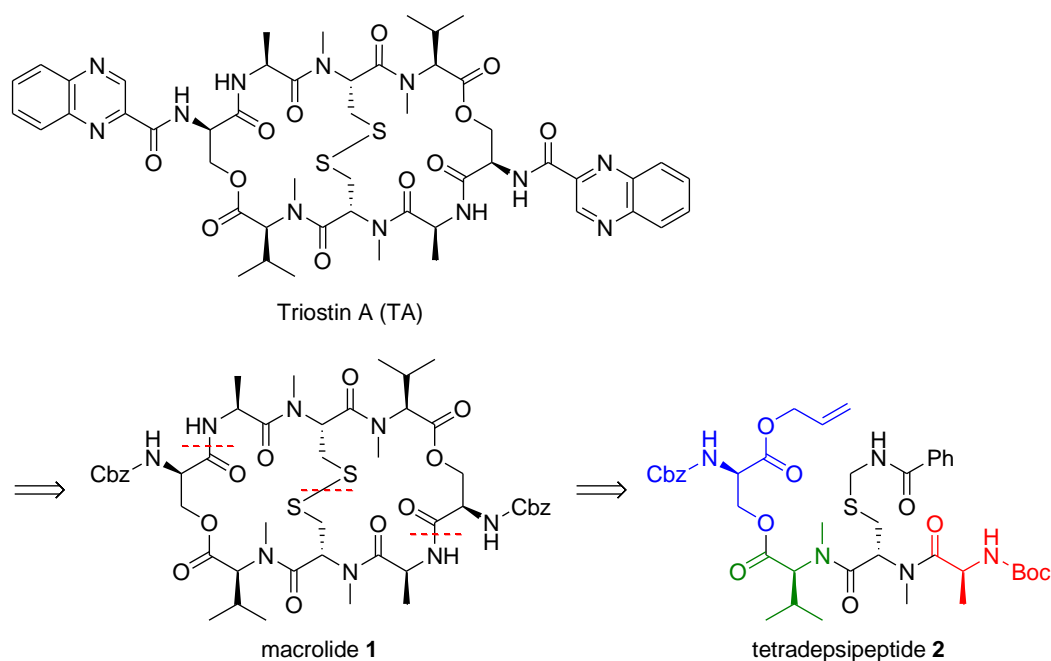
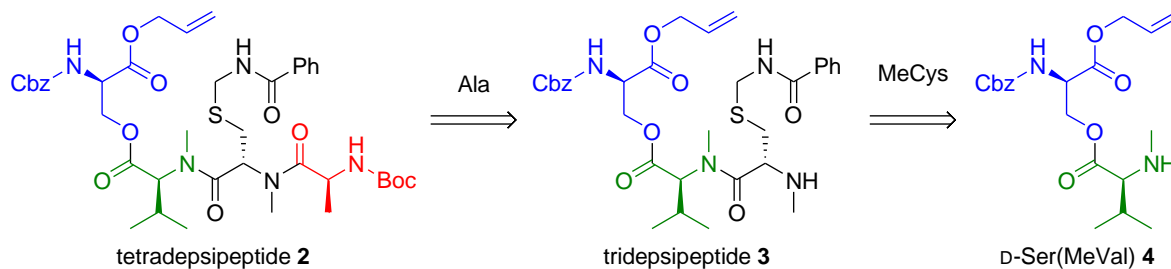


Figure 7. Retrosynthetic strategy of Triostin A.

Triostin A の多様性指向型合成法の開発を目指した逆合成解析を Figure 7 に示した。キノキサリン側部は最後に導入することで、後々の誘導化をしやすいものにした。鍵となるマクロライド中間体 **1** は C_2 対称構造を有し、4 種類のアミノ酸 (D-Ser, Ala, MeVal, MeCys) から構成されている。結合切断部としては、Ala と D-Ser, D-Ser と MeVal, MeCys と MeVal および Ala と MeCys の間の 4 ヶ所が考えられる。マクロライド化における縮合反応の際、エステル結合形成よりはアミド結合形成、第二級アミンよりは第一級アミンの方が適していると判断し、Ala-D-Ser のアミド結合を切断部にした。なお Chakravarty らによる、切断部として Ala-Cys のアミド結合を選択した TANDEM の合成の際、直鎖オクタデプシペプチドを合成する工程で、Ala 残基のラセミ化の進行が若干見られている (Figure 4)。¹³ そこで、ラセミ化を避けるため、それ以後の Triostin A 全合成では、Ala-D-Ser のアミド結合を切断部として用いられている (Figure 3)。¹⁷

そして、テトラデプシペプチド **2** の保護基として、既知例ではカルボン酸の保護基として Tce が用いられていたが、実際に合成したところ、保護・脱保護における収率が低かったのでアリル (All) 基へと変更した。また、チオールの保護基としては、様々な候補があったが、合成の難易度を考慮し、Bam 基を選択した。

route A



route B

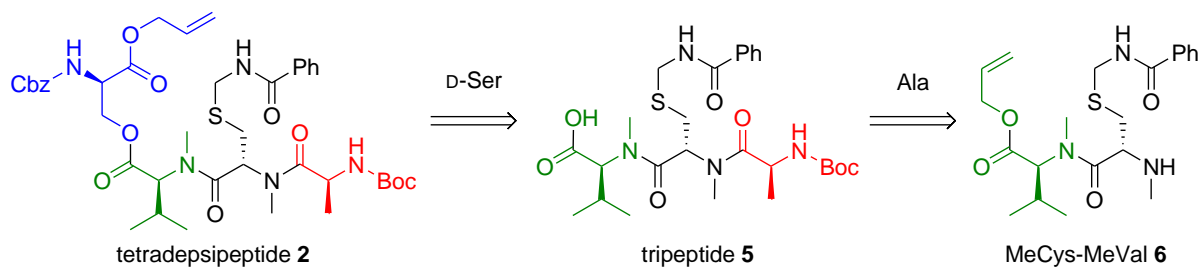


Figure 8. Retrosynthetic strategy of the tetradepsipeptide **2**.

続いて、テトラデプシペプチド **2** の合成計画を行った。テトラデプシペプチドの構築順は、単純に考えると 24 通り考えられるが、D-Ser を起点とする経路 A と D-Ser を最後に導入する経路 B を計画した (Figure 8)。経路 A は既知例に準じ、ペプチド構築の縮合反応の際に生じるラセミ化が比較的進行しない N 末伸長反応を模している。それに対し、経路 B では、高価な非天然型のアミノ酸である D-Ser の導入を最後にする利点が挙げられる。

第 2 節 テトラデプシペプチドの合成 1

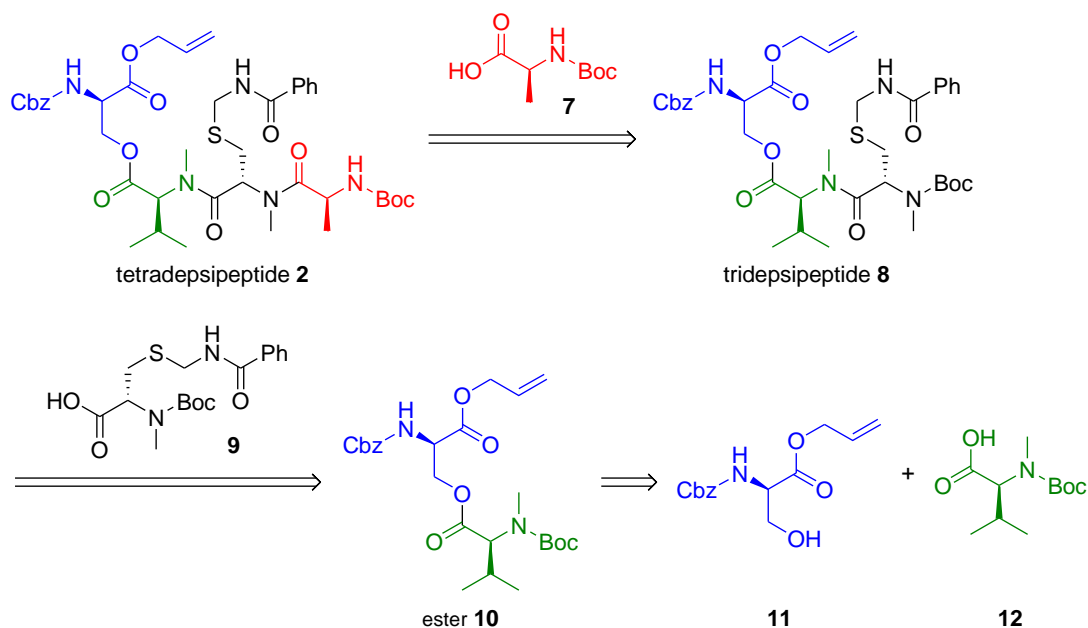
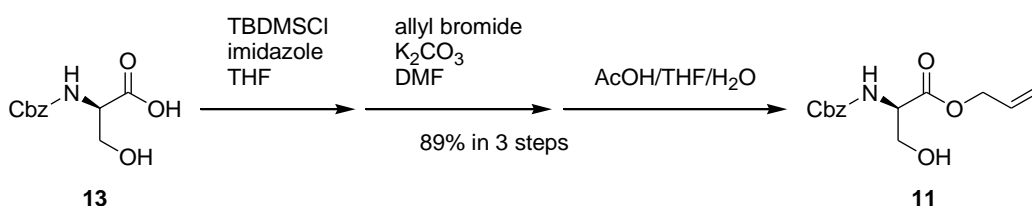


Figure 9. Retrosynthetic strategy of the tetradepsipeptide **2** via Route A.

経路 A の具体的な逆合成解析を Figure 9 に示した。*N*-Cbz-D-Ser-OAll **11**, *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12**, *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9**, *N*-Boc-L-Ala-OH **7** の順で逐次縮合反応することにより、目的とするテトラデプシペプチド **2** を得ようとした。まず始めに、各アミノ酸誘導体の合成を実施した。

第 2 節第 1 項 D-セリン誘導体の合成

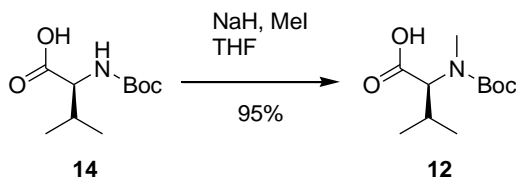
まず *N*-Cbz-D-Ser-OH **13** のヒドロキシ基を TBDMSCl によりシリルエーテル保護し、続いて臭化アリルと炭酸カリウムによるカルボン酸のアリル保護化を行った。最後に、酢酸による TBDMS の脱保護化を実施し、目的とする *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11** を 3 工程収率 89% で得た (Scheme 7)。



Scheme 7. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11**.

第 2 節第 2 項 *N*-メチルバリン誘導体の合成 1

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** は、*N*-Boc-L-Val-OH **14** を水素化ナトリウムとヨウ化メチルで処理することにより収率 95% で得た (Scheme 8)。

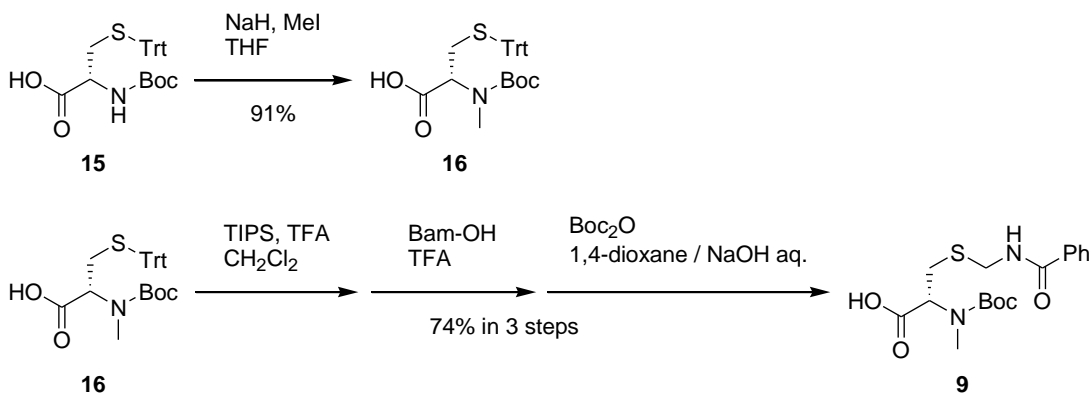


Scheme 8. Synthesis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12**.

第 2 節第 3 項 *N*-メチルシステイン誘導体の合成 1

システイン誘導体の合成が、アミノ酸誘導体合成において鍵となった。チオールの保護基としては、Acm 基が一般的である。現に、*N*-メチルシステインに対しチオールを Acm 基で保護する例は報告されていたが、追合成を実施したところ失敗に終わった。²⁷ そこで、*S*-Bam 誘導体の合成を試みたところ、再現性良く合成でき、またチオールの保護基が嵩高くなることによる反応性の低下も見られなかった。合成法は以下の通りである。

まず, *N*-Boc-L-Cys(Trt)-OH **15** を水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルと反応させ, 中間体 *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **16** を収率 91%で得た。²⁷ そして, *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **16** に対し TIPS/TFA による脱 Boc および脱 Trt 保護化, それに続く *N*-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(Bam-OH) との *S*-Bam 保護化, 最後に選択的 *N*-Boc 保護化を適用し, 目的とする *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** を 3 工程収率 74%で得た (Scheme 9)。¹⁹

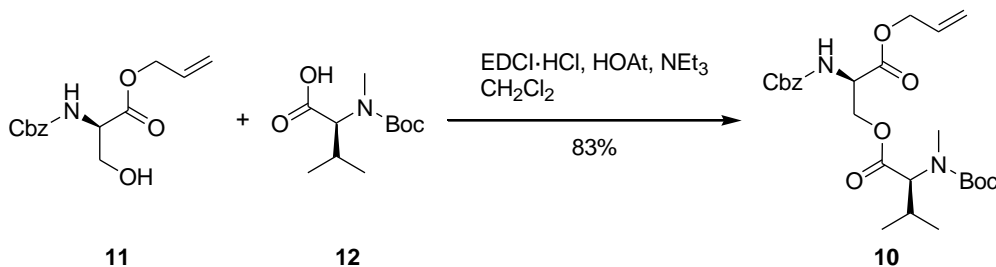


Scheme 9. Synthesis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9**.

第 2 節第 4 項 経路 A による *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll の合成

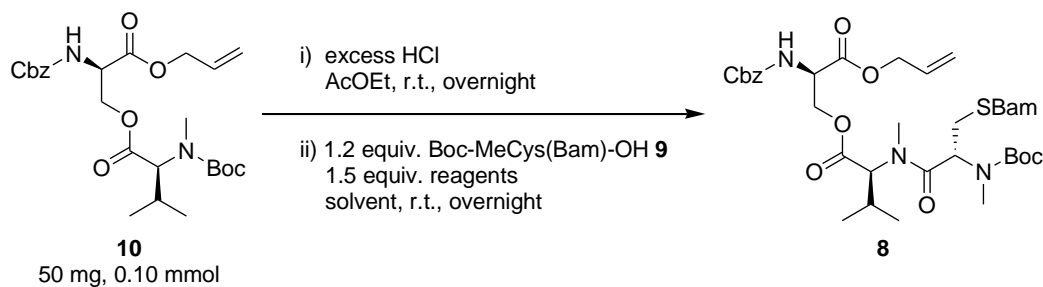
各アミノ酸誘導体の合成を達成したので続いてテトラデプシペプチドの合成に着手した。まず始めに, *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** の縮合反応の検討を行った。

縮合剤として EDCI·HCl, ラセミ化の抑制剤として HOAt を用いる *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** の縮合反応により, 目的とする *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll **10** を収率 83%で得た (Scheme 10)。



Scheme 10. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll **10**.

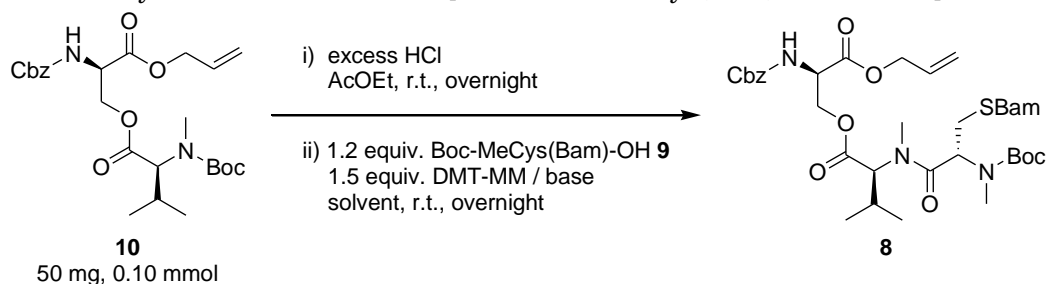
続いて, *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll **10** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** の縮合反応を検討した。まずは, 縮合剤の最適化を行った (Table 1)。トリアジン系縮合剤として DMT-MM, カルボジイミド系縮合剤として EDCI·HCl, ウロニウム系縮合剤として HATU, ホスホニウム系縮合剤として PyBOP および DEPBT を試したところ, DMT-MM²⁸において最も良好な結果を得た (Table 1, entry 1)。

Table 1. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **8** 1.

entry	reagents	solvent	Cbz-D-Ser[Boc-MeCys(Bam)-MeVal]-OAll 8
1	DMT-MM	AcOEt	62.5 mg, 0.084 mmol, 84% yield on 2 steps
2	EDCI·HCl HOAt DIPEA	CH ₂ Cl ₂	44.8 mg, 0.060 mmol, 60% yield on 2 steps
3	HATU HOAt DIPEA	DMF	25.9 mg, 0.035 mmol, 35% yield on 2 steps
4 ^a	PyBOP HOAt DIPEA	DMF	19.9 mg, 0.027 mmol, 27% yield on 2 steps
5 ^a	DEPBT DIPEA	DMF	42.5 mg, 0.057 mmol, 57% yield on 2 steps

^aThe isomerization of the target tridepsipeptide was observed.

次に、反応溶媒および塩基の検討を実施した (Table 2)。

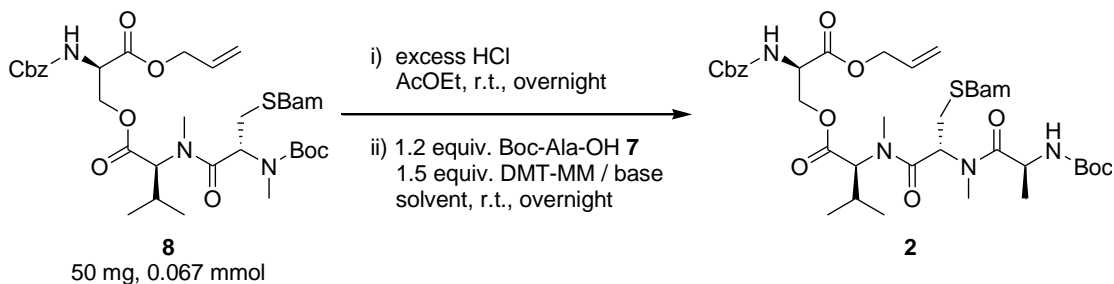
Table 2. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **8** 2.

entry	base	solvent	Cbz-D-Ser[Boc-MeCys(Bam)-MeVal]-OAll 8
1	NMM	AcOEt	54.9 mg, 0.074 mmol, 74% yield on 2 steps
2		DMF	trace (complex mixture)
3		CH ₃ CN	trace (complex mixture)
4		THF	46.1 mg, 0.062 mmol, 62% yield on 2 steps
5	none	AcOEt	62.5 mg, 0.084 mmol, 84% yield on 2 steps
6		DMF	trace (complex mixture)
7		CH ₃ CN	16.7 mg, 0.022 mmol, 22% yield on 2 steps
8		THF	56.4 mg, 0.076 mmol, 76% yield on 2 steps

N-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll **10** の塩酸による脱 Boc 保護化の後、続く縮合反応において得られたアミンを塩酸塩で用いる場合 (Table 2, entry 1~4) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との抽出により中和した遊離のアミンを用いる場合 (Table 2, entry 5~8) を比較したとき、遊離アミンの方が良好な結果を得た。また、反応溶媒としては酢酸エチル (Table 2, entry 5) が最適であった。本条件は、グラムスケールにも適用でき、収率 83% と高収率を保持した (実験の部参照)。

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **8** が得られたので、*N*-Boc-L-Ala-OH **7** との縮合反応により、目的とする *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** の合成検討を行った (Table 3)。塩酸により *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **8** を脱 Boc 保護化後、飽和炭酸水素水溶液との抽出により中和し、*N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒で得られたアミンと *N*-Boc-L-Ala-OH **9** を縮合剤 DMT-MM と反応させ、目的とする *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** を収率 43% で得た (Table 3, entry 6)。本反応は、グラムスケールにすることで収率の向上が見られ、その収率は 76% であった (Scheme 11)。

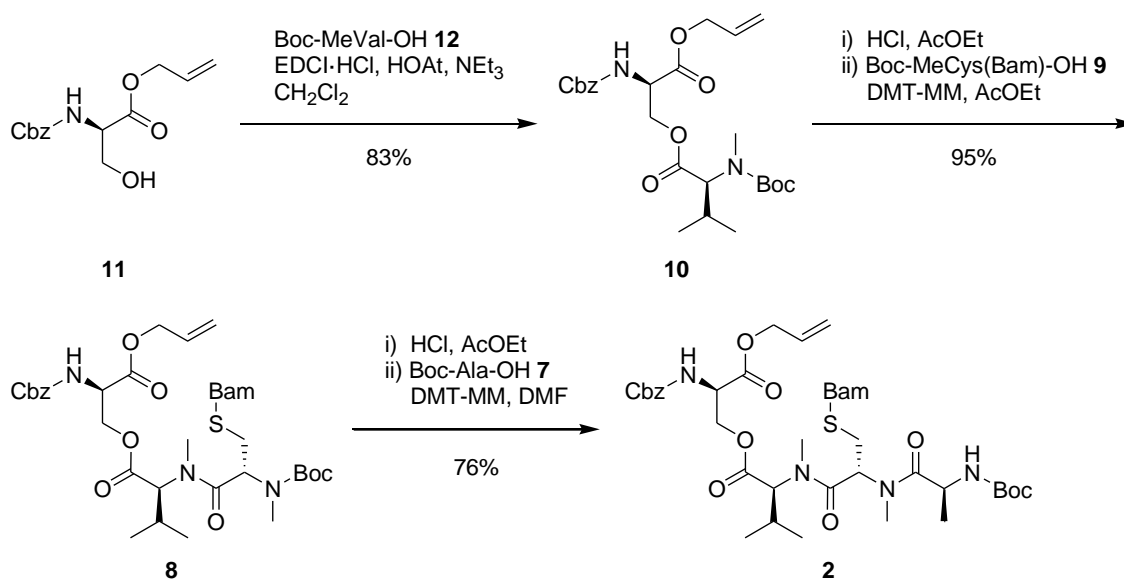
Table 3. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2**.



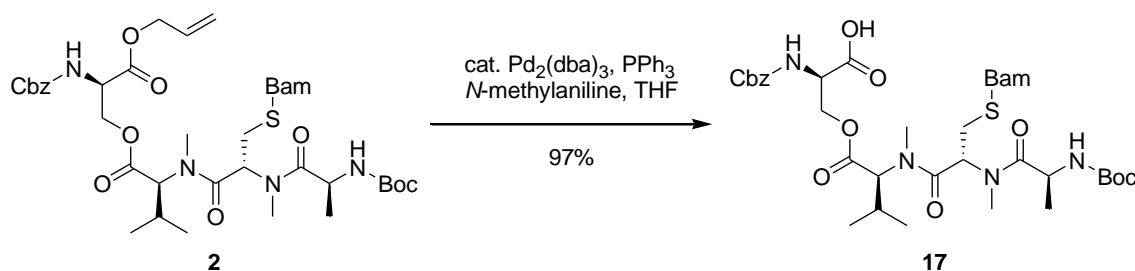
entry	base	solvent	Cbz-D-Ser[Boc-Ala-MeCys(Bam)-MeVal]-OAll 2
1	NMM	AcOEt	8.9 mg, 0.011 mmol, 16% yield on 2 steps
2		DMF	26.8 mg, 0.033 mmol, 49% yield on 2 steps
3		CH ₃ CN	15.3 mg, 0.019 mmol, 28% yield on 2 steps
4		THF	11.9 mg, 0.015 mmol, 22% yield on 2 steps
5	none	AcOEt	5.5 mg, 0.0068 mmol, 10% yield on 2 steps
6		DMF	23.8 mg, 0.029 mmol, 43% yield on 2 steps
7		CH ₃ CN	21.3 mg, 0.026 mmol, 39% yield on 2 steps
8		THF	16.4 mg, 0.020 mmol, 30% yield on 2 steps

経路 A による *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** の合成を Scheme 11 にまとめた。目的とするテトラデプシペプチド **2** を 5 工程収率 60% で得た。従来のテトラデプシペプチドと比較し、大幅な収率の向上を達成した。

続いて、オクタデプシペプチド合成のため、アリルエステル **2** をカルボン酸誘導体へと変換した。遮光条件下、テトラデプシペプチド **2** を *N*-メチルアニリンおよびパラジウム触媒による脱アリル保護化に適用し、*N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** を収率 97% で得た (Scheme 12)。



Scheme 11. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAl **2** *via* route A.



Scheme 12. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17**.

第3節 テトラデプシペプチドの合成 2

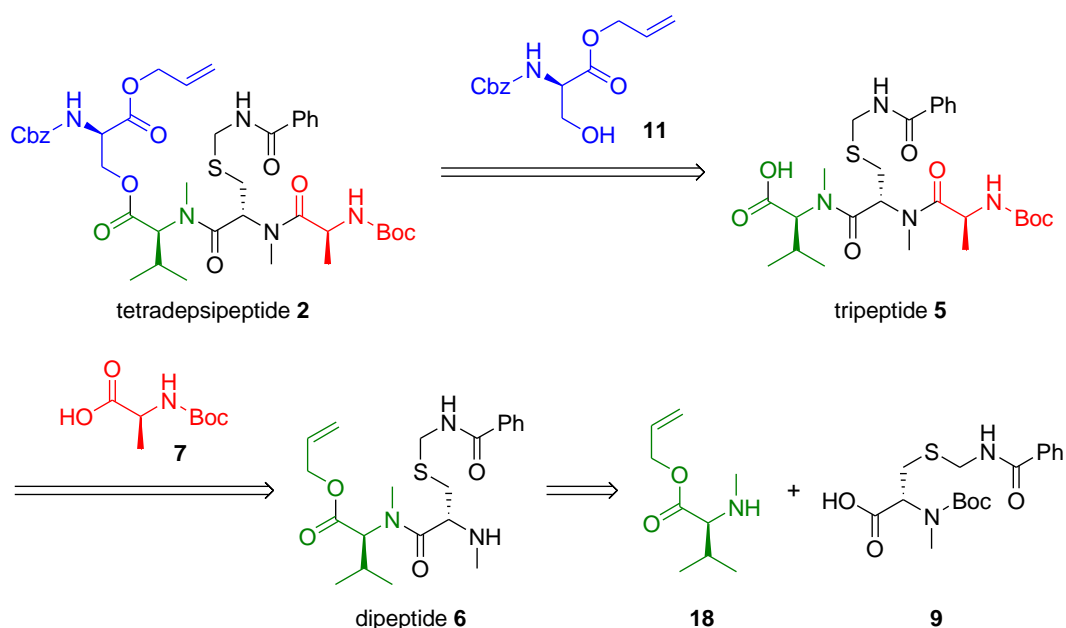
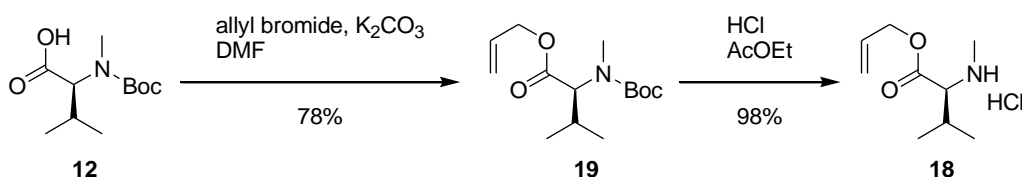


Figure 10. Retrosynthetic strategy of the tetrapeptide **2** *via* route B.

経路 A によるテトラデプシペプチド **2** の合成を達成したので、続いて経路 B での合成に取り掛かった (Figure 10)。必要となるアミノ酸誘導体は *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11**, *N*-Me-L-Val-OAll **18**, *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** および *N*-Boc-L-Ala-OH **7** である。まず、アミノ酸誘導体の合成を行った。

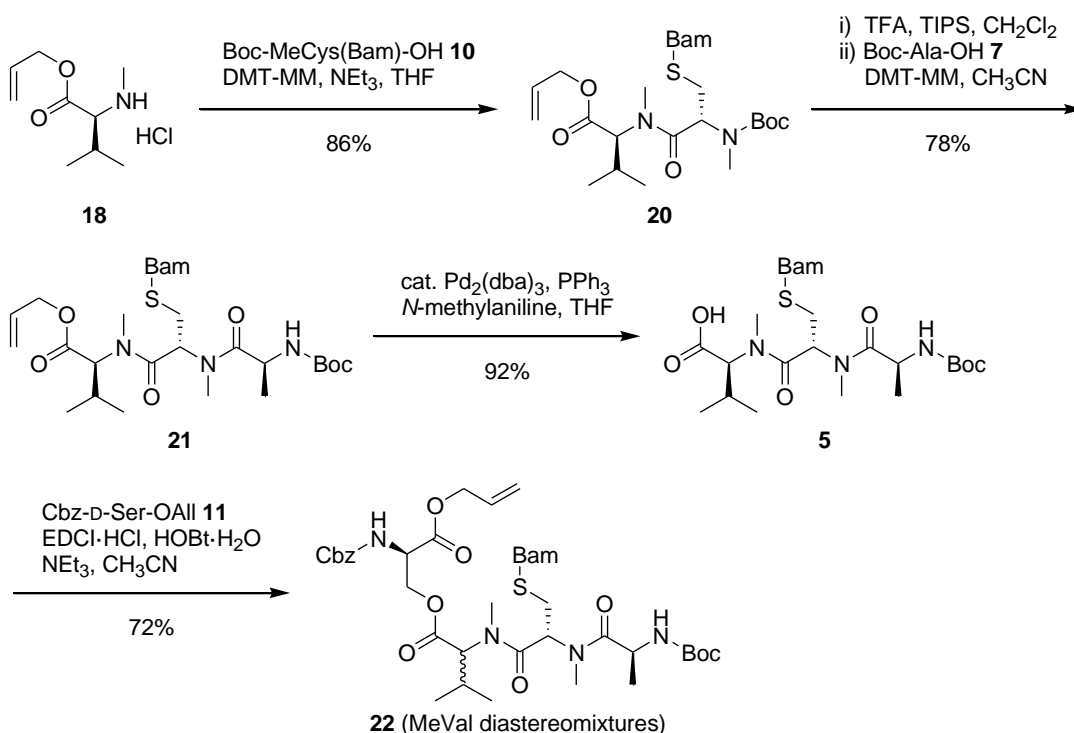
第 3 節第 1 項 *N*-メチルバリン誘導体の合成 2

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** の臭化アリルと炭酸カリウムによるアリル保護化と、それに続く塩酸を用いた脱 Boc 保護化により *N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18** を高収率で得た (Scheme 13)。²⁹



Scheme 13. Synthesis of *N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18**.

第 3 節第 2 項 経路 B による *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll の合成

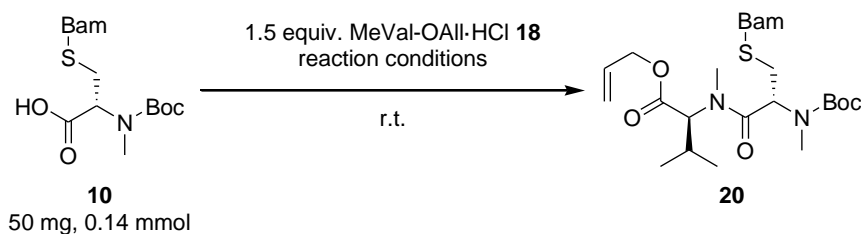


Scheme 14. Synthesis of key tetrapeptide *via* Route B.

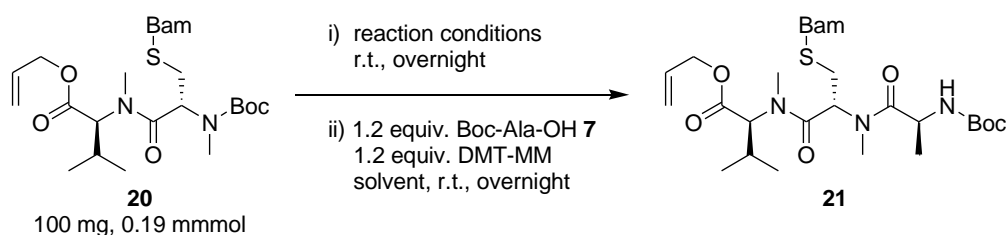
経路 B によるテトラデプシペプチドの合成結果を Scheme 14 に示した。各工程の最適化検討 (Table 4-6) の結果, Scheme 14 に示した反応条件を見出した。*N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys

(Bam)-OH **9** の縮合反応により、*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20** を収率 86% で得た。そして、ジペプチド **20** の TIPS/TFA による脱 Boc 保護化、続く DMT-MM を用いた *N*-Boc-L-Ala-OH **7** との縮合反応を経て、目的とする *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **21** を 2 工程収率 78% で得た。得られたアリルエステル **21** をパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用し、カルボン酸 *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OH **5** を収率 92% で得た。最後に、得られたトリペプチドカルボン酸誘導体 **5** と *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11** の縮合反応により、目的とする *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** を得ようとした。しかし、得られたテトラデプシペプチドの ¹H NMR 分析を行った結果、経路 A で得たテトラデプシペプチドと一致しなかった。経路 B で得たテトラデプシペプチドは、MeVal 残基のイソプロピル基のエピマー体のジアステレオマー混合物であると推測された。このエピマー化についての詳細は、第 4 節に記す。

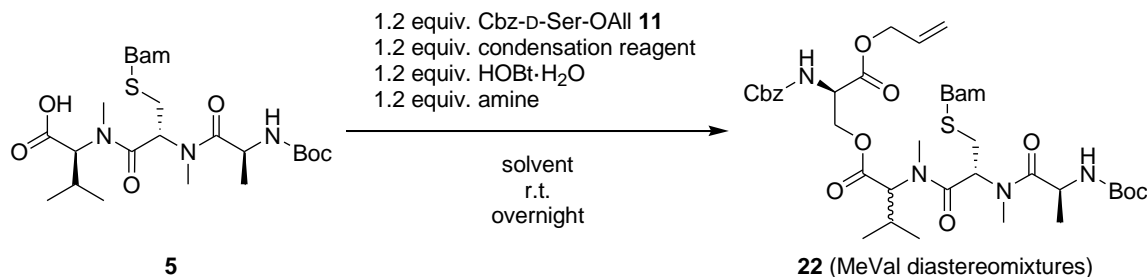
Table 4. Synthesis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20**.



entry	reaction conditions	results
1	2 equiv. EDCI-HCl/HOBt-H ₂ O 5 equiv. NEt ₃ CH ₂ Cl ₂	s.m. 10 was remained.
2	2 equiv. HBTU/HOBt-H ₂ O 5 equiv. NEt ₃ CH ₂ Cl ₂	s.m. 10 was remained.
3	2 equiv. DMT-MM 5 equiv. NEt ₃ DMF	target compound 20 : 10.4 mg, 0.020 mmol, 14% yield
4	2 equiv. DMT-MM 1.7 equiv. NEt ₃ CH ₂ Cl ₂	target compound 20 : 25.2 mg (low purity)
5	2 equiv. DMT-MM 1.7 equiv. NEt ₃ CH ₃ CN	target compound 20 : 15.3 mg, 0.029 mmol, 21% yield
6	2 equiv. DMT-MM 1.7 equiv. NEt ₃ THF	target compound 20 : 36.7 mg, 0.070 mmol, 50% yield
7	2 equiv. DMT-MM 1.7 equiv. NMM THF	target compound 20 : 25.7 mg, 0.049 mmol, 35% yield
8	2 equiv. DMT-MM 1.7 equiv. DIPEA THF	target compound 20 : 34.9 mg, 0.067 mmol, 48% yield

Table 5. Synthesis of *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **21**.

entry	reaction conditions	solvent	target compound 21
1	excess HCl AcOEt	AcOEt	25.2 mg (moderate purity) ca. 0.043 mmol, ca. 23% yield
2	1 equiv. TIPS 2+2+2 equiv. TFA CH ₂ Cl ₂	AcOEt	34.9 mg (moderate purity) ca. 0.059 mmol, ca. 31 % yield
3	1 equiv. TIPS 4+4+2 equiv. TFA CH ₂ Cl ₂	THF	52.2 mg (moderate purity) ca. 0.088 mmol, ca. 46% yield
4		DMF	76.7 mg (moderate purity) ca. 0.13 mmol, ca. 68% yield
5		CH ₃ CN	76.7 mg (moderate purity) ca. 0.13 mmol, ca. 68% yield
6		CH ₂ Cl ₂	52.8 mg (moderate purity) ca. 0.089 mmol, ca. 47% yield

Table 6. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OAll **22**.

entry	condensation reagent	amine	solvent	target compound 22
1	WSC·HCl	NEt ₃	CH ₃ CN	82.6 mg, 0.10 mmol, 55% yield
2			CH ₂ Cl ₂	51.5 mg, 0.063 mmol, 35% yield
3			THF	44.5 mg, 0.055 mmol, 31% yield
4			AcOEt	59.3 mg, 0.073 mmol, 41% yield
5 ^a			CH ₃ CN	99.0 mg, 0.12 mmol, 67% yield
6 ^b			CH ₃ CN	71.2 mg, 0.087 mmol, 48% yield
7	HBTU	DIPEA	DMF	76.2 mg (moderate purity) ca. 0.094 mmol, ca. 52% yield

^acondensation reagent / HOBt·H₂O / amine = 1.5 equiv.^bD-Ser **11** = 1 equiv., compound **5** = 1.2 equiv., condensation reagent / HOBt·H₂O / amine = 1.5 equiv.

第4節 *N*-メチル-D-バリン誘導体の合成

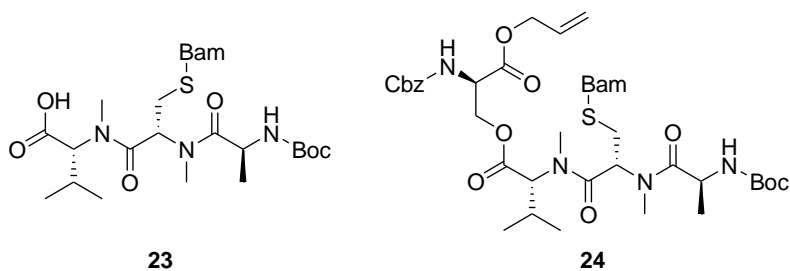
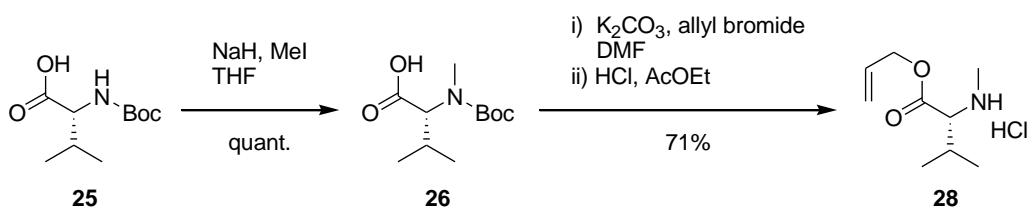


Figure 11. Chemical structure of D-MeVal derivatives **23** and **24**.

前節で経路 B によるテトラデプシペプチドの合成を試みたところ、MeVal 残基のエピマー化が疑われた。そこで、エピマー化の工程を調査するため、経路 B における中間体について、L-MeVal 誘導体に対応する D-MeVal 誘導体、*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH **23** と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** を合成し、比較することとした (Figure 11)。

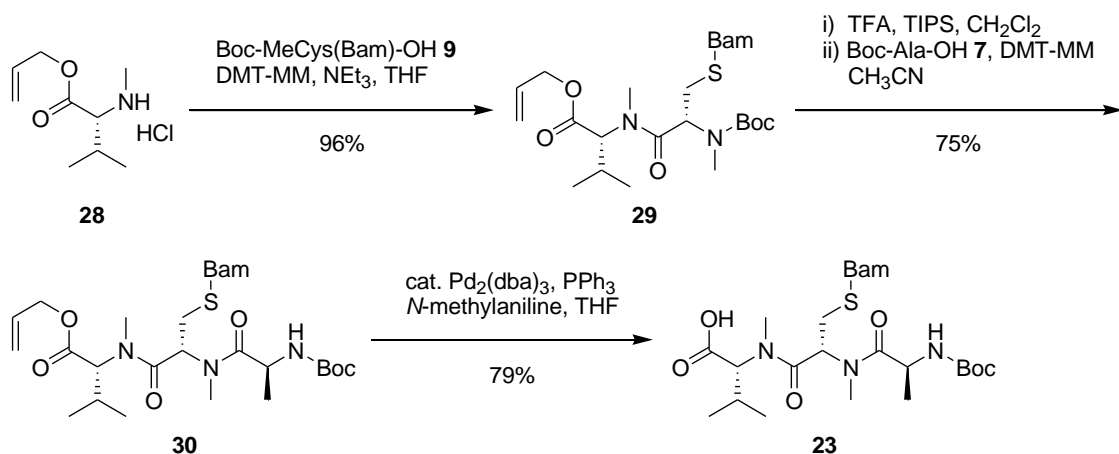
第4節第1項 *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH の合成

まず始めに、*N*-メチル-D-バリン誘導体の合成を実施した (Scheme 15)。*N*-Boc-D-Val-OH **25** の水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルを用いた *N*-メチル化により *N*-Boc-*N*-Me-D-Val-OH **26** を定量的に得た。³⁰ そして、*N*-Boc-*N*-Me-D-Val-OH **26** のアリル保護化とそれに続く脱 Boc 保護化により、目的とする *N*-Me-D-Val-OAll·HCl **28** を 2 工程収率 71% で得た。



Scheme 15. Synthesis of *N*-Me-D-Val-OAll·HCl **28**.

N-Me-D-Val-OAll·HCl **28** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** の縮合反応により、*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **29** を収率 96% で得た。そして、ジペプチド **30** の TIPS/TFA による脱 Boc 保護化、続く DMT-MM を用いた *N*-Boc-L-Ala-OH **7** との縮合反応を経て、目的とする *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **30** を 2 工程収率 75% で得た。得られたアリルエステル **30** をパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用し、カルボン酸 *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH **23** を収率 79% で得た (Scheme 16)。



Scheme 16. Synthesis of *N*-Boc-*L*-Ala-*N*-Me-*L*-Cys(Bam)-*N*-Me-*D*-Val-OH **23**.

経路 B における中間体 (**20**, **5**) に対応する *D*-MeVal 誘導体 (**29**, **23**) がそれぞれ得られたので, ^1H NMR 分析による比較を行った (Figure 12, 14)。

まず, *N*-Boc-*N*-Me-*L*-Cys(Bam)-*N*-Me-*L*-Val-OAll **20** と *N*-Boc-*N*-Me-*L*-Cys(Bam)-*N*-Me-*D*-Val-OAll **29** の ^1H NMR スペクトルを比較した (Figure 12)。

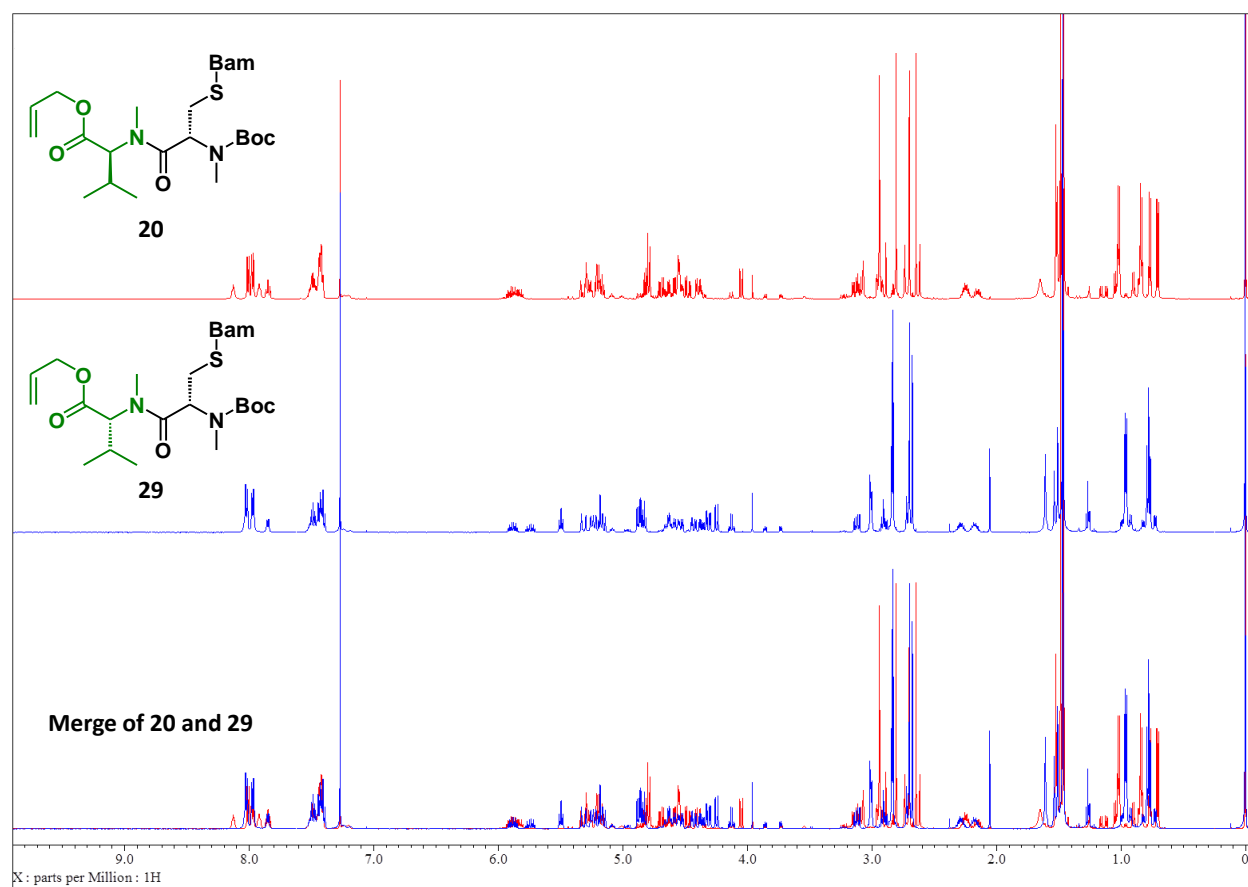


Figure 12. ^1H NMR analysis of dipeptide derivatives. *N*-Boc-*N*-Me-*L*-Cys(Bam)-*N*-Me-*L*-Val-OAll **20** (upper), *N*-Boc-*N*-Me-*L*-Cys(Bam)-*N*-Me-*D*-Val-OAll **29** (middle), and Merge of them (lower).

その結果、**2** 化合物の ^1H NMR スペクトルが一致しなかった。よって、両者はジアステレオマーの関係であり、ジペプチドの構築段階では、MeVal 残基のエピマー化は見られず、*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20** は単一の立体異性体であることが分かった。

続いて、*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20** が回転異性体の混合物であることをみるため、化合物 **20** について ^1H NMR スペクトルの昇温過程の温度変化を測定した (Figure 13)。その結果、MeVal 残基のジメチルおよび 2 つの *N*-メチル基のシグナルが昇温に伴い、収束していった。

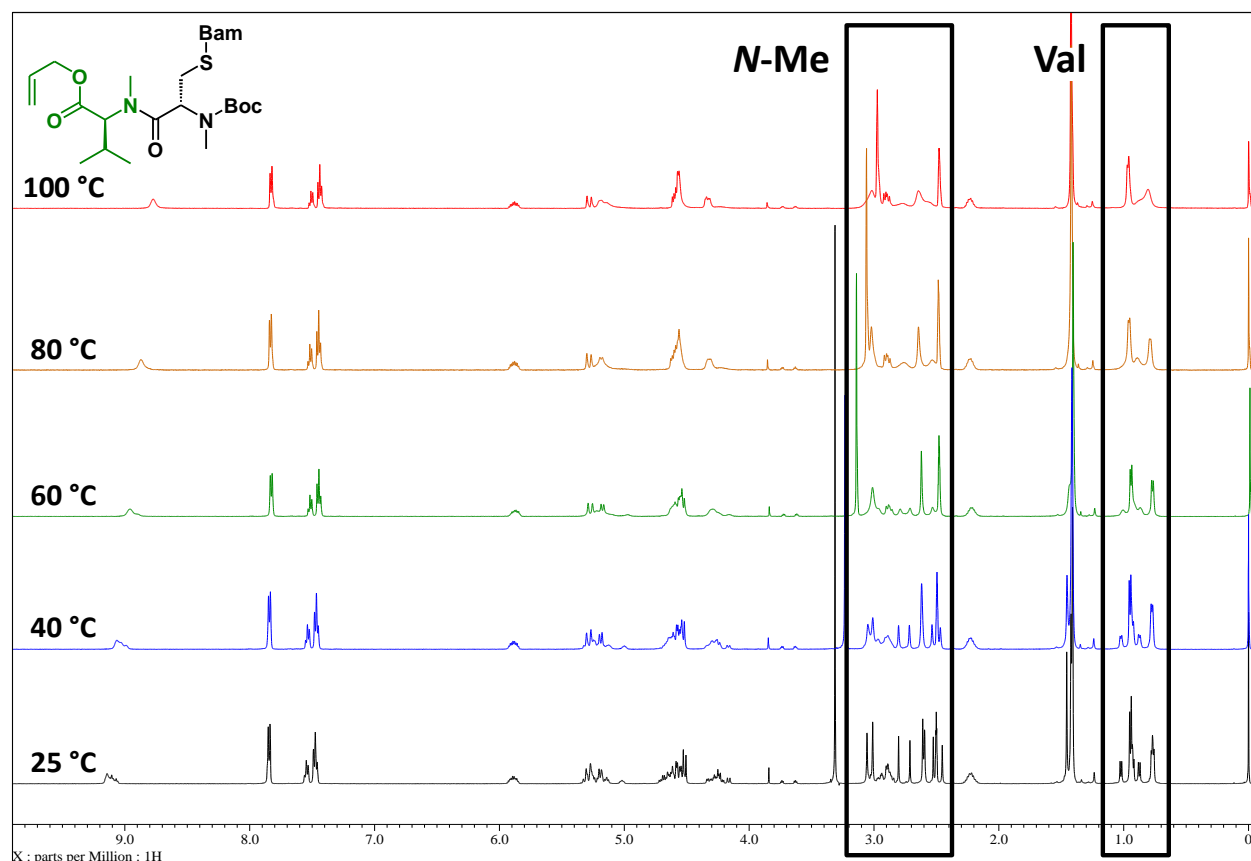


Figure 13. ^1H NMR analysis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20** in $\text{DMSO}-d_6$.

したがってこれらの結果から、ジペプチド **20** はジアステレオマー混合物ではなく、回転異性体の混合物であると考えられる。

ジペプチド合成において、ラセミ化が進行していなかったことが明らかとなったので、続いてトリペプチド合成について同様な手法によりラセミ化の進行の有無を確認した。

N-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OH **5** と *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH **23** の ^1H NMR スペクトルを比較したところ、トリペプチドの段階で MeVal 残基のエピマー化は見られなかった (Figure 14)。

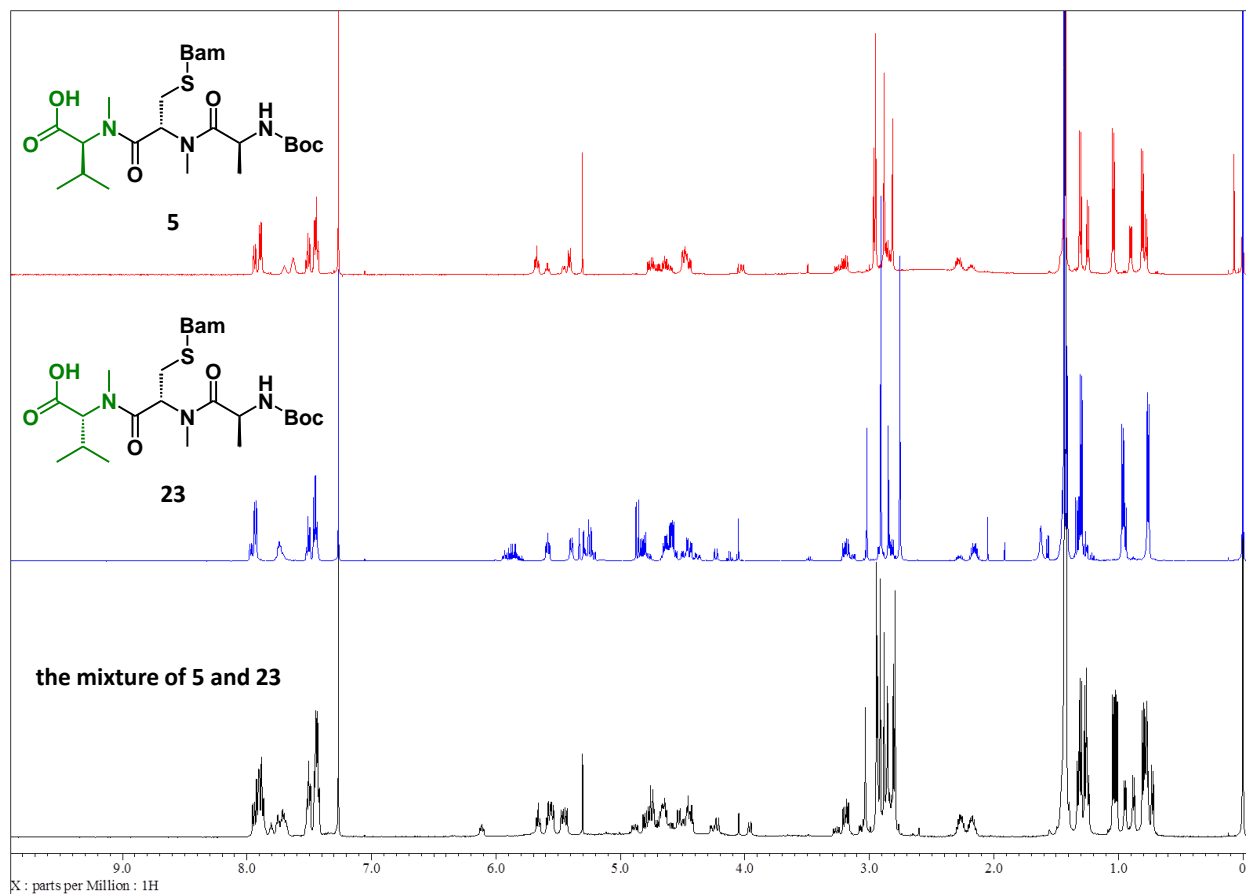


Figure 14. ^1H NMR analysis of tripeptide derivatives. *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OH **5** (upper), *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH **23** (middle), and the mixture of them (lower).

次に、*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OH **5** が回転異性体の混合物であることをみるため、化合物 **5** についても ^1H NMR スペクトルの昇温過程の温度変化を測定した (Figure 15)。その結果、MeVal 残基のジメチルおよび 2 つの *N*-メチル基のシグナルが昇温に伴い、収束していった。

これらの結果から、トリペプチド **5** はジアステレオマー混合物ではなく、回転異性体の混合物であると考えられる。

したがって、本項の実験から経路 B においてトリペプチド合成までは MeVal 残基のラセミ化が進行していないことを確認した。

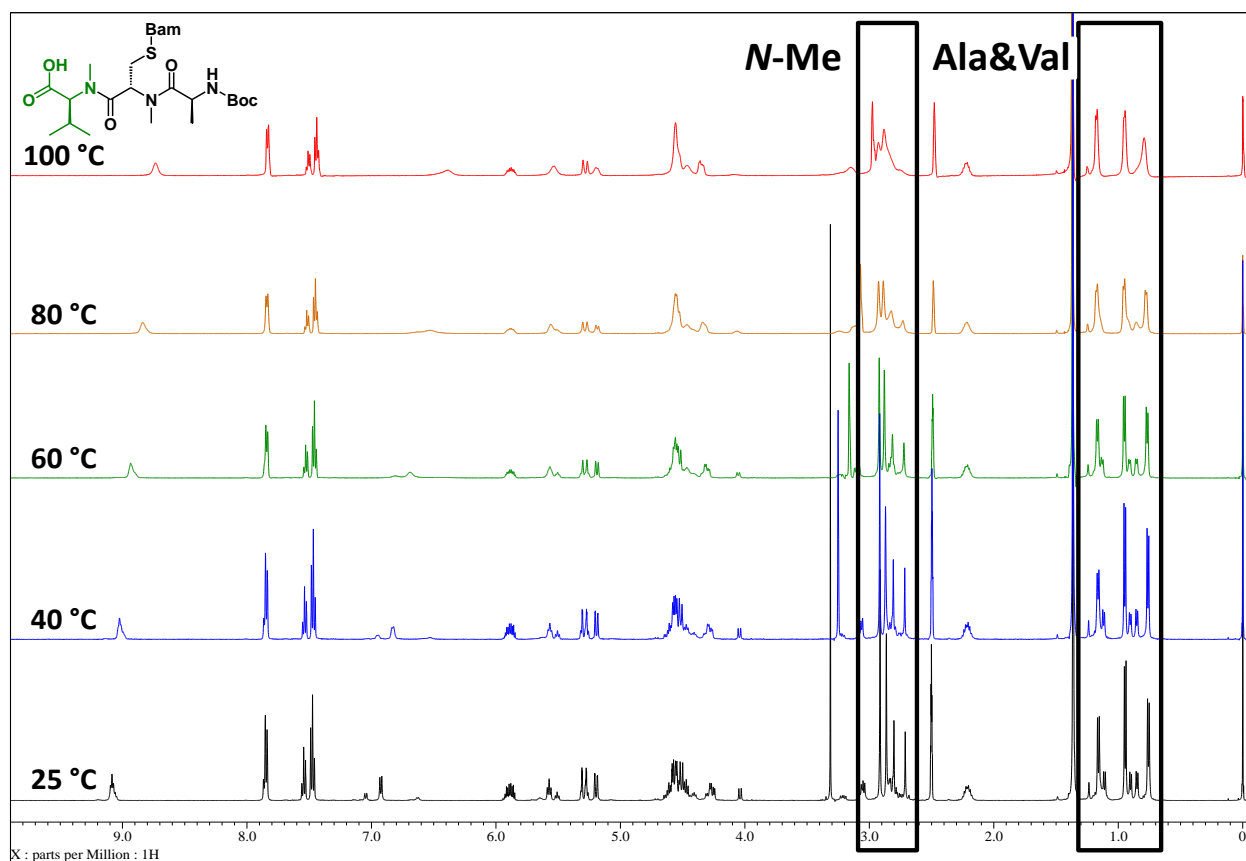
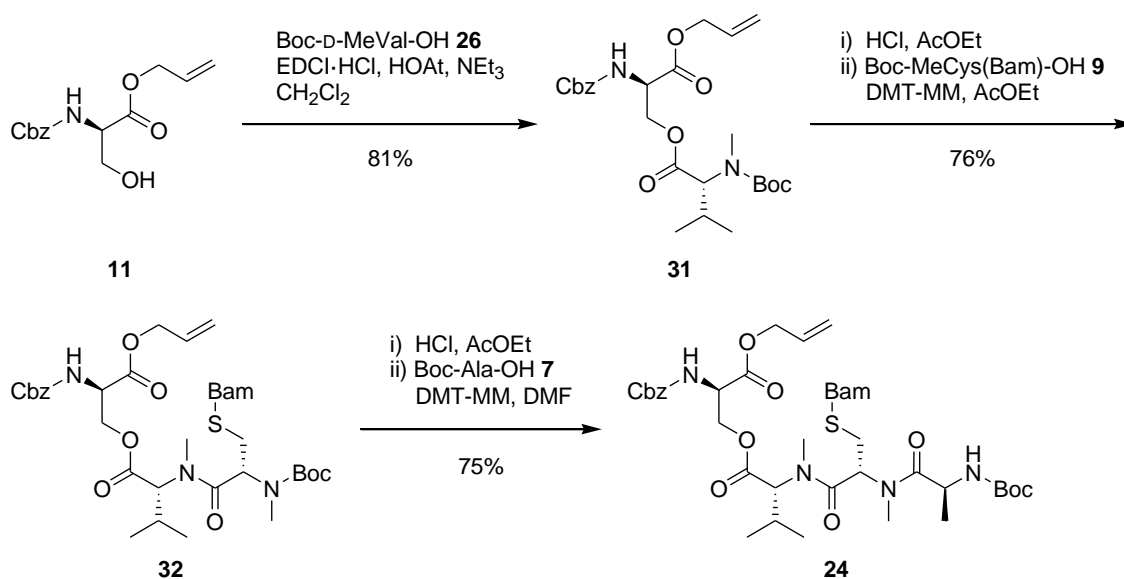


Figure 15. ^1H NMR analysis of $N\text{-Boc-L-Ala-N-Me-L-Cys(Bam)-N-Me-L-Val-OH}$ **5** in $\text{DMSO-}d_6$.

第 4 節第 2 項 $N\text{-Cbz-D-Ser}[N\text{-Boc-L-Ala-N-Me-L-Cys(Bam)-N-Me-D-Val}]\text{-OAll}$ の合成

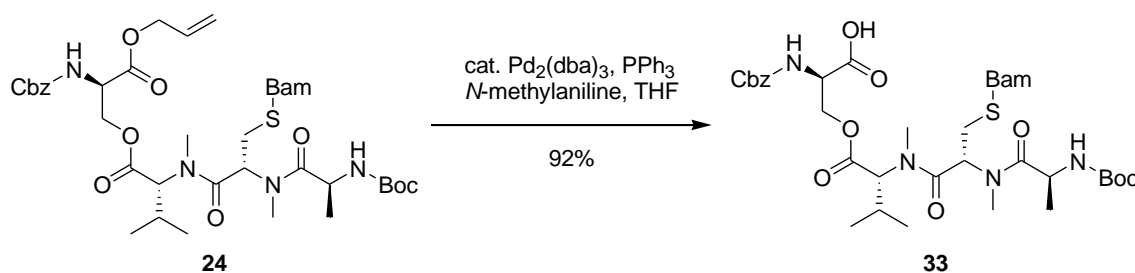
経路 B で生じたエピマー化問題を調査し、トリペプチドまでは単一異性体であることを確認した。そこで、MeVal 残基のエピマー化は最終工程で起きていると考えた。そこで、目的とするテトラデプシペプチドの D-MeVal 誘導体である $N\text{-Cbz-D-Ser}[N\text{-Boc-L-Ala-N-Me-L-Cys(Bam)-N-Me-D-Val}]\text{-OAll}$ **24** の合成を実施し、その比較を行った。化合物 **24** の合成経路は、経路 A を模した。

$N\text{-Cbz-D-Ser-OAll}$ **11** と $N\text{-Boc-N-Me-D-Val-OH}$ **26** の縮合により、 $N\text{-Cbz-D-Ser}(N\text{-Boc-N-Me-D-Val})\text{-OAll}$ **31** を収率 81% で得た。続いて、エステル **31** を塩酸条件による脱 Boc 保護後、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤に用いた $N\text{-Boc-N-Me-L-Cys(Bam)-OH}$ **9** との縮合反応に適用し、 $N\text{-Cbz-D-Ser}[N\text{-Boc-N-Me-L-Cys(Bam)-N-Me-D-Val}]\text{-OAll}$ **32** を収率 76% で得た。最後に、トリデプシペプチド **32** を $N\text{-Boc-L-Ala-OH}$ **7** との同様の反応条件下で行うカップリング反応により、目的とする $N\text{-Cbz-D-Ser}[N\text{-Boc-L-Ala-N-Me-L-Cys(Bam)-N-Me-D-Val}]\text{-OAll}$ **24** を収率 75% で得た (Scheme 17, 5 工程収率 46%)。



Scheme 17. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24**.

続いて、オクタデシペプチド合成のため、アリルエステル **24** をカルボン酸誘導体へと変換した。遮光条件下、*N*-メチルアニリンおよびパラジウム触媒によるアリルエステル体 **24** の脱アリル保護化により、目的とするカルボン酸 **33** を収率 92% で得た (Scheme 18)。



Scheme 18. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH **33**.

得られた *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2**, *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OAll **22** を ^1H NMR および LC/MS 分析により比較した (Figure 16, 17)。

^1H NMR 分析より経路 B で得られたテトラデシペプチド **22** は、*N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** のスペクトルを重ね合わせたものと一致した (Figure 16)。また、脱 Boc 保護化したアミン誘導体において LC/MS 分析を実施したところ、ピークの分離が見られた。その結果、経路 B で得られたテトラデシペプチド **22** は L-Val 誘導体 **2** と D-Val 誘導体 **24** の混合物であることが分かった (Figure 17)。これらの結果より、経路 B において最終工程である D-Ser を導入する際に MeVal 残基のエピマー化が起きていることが確認された。

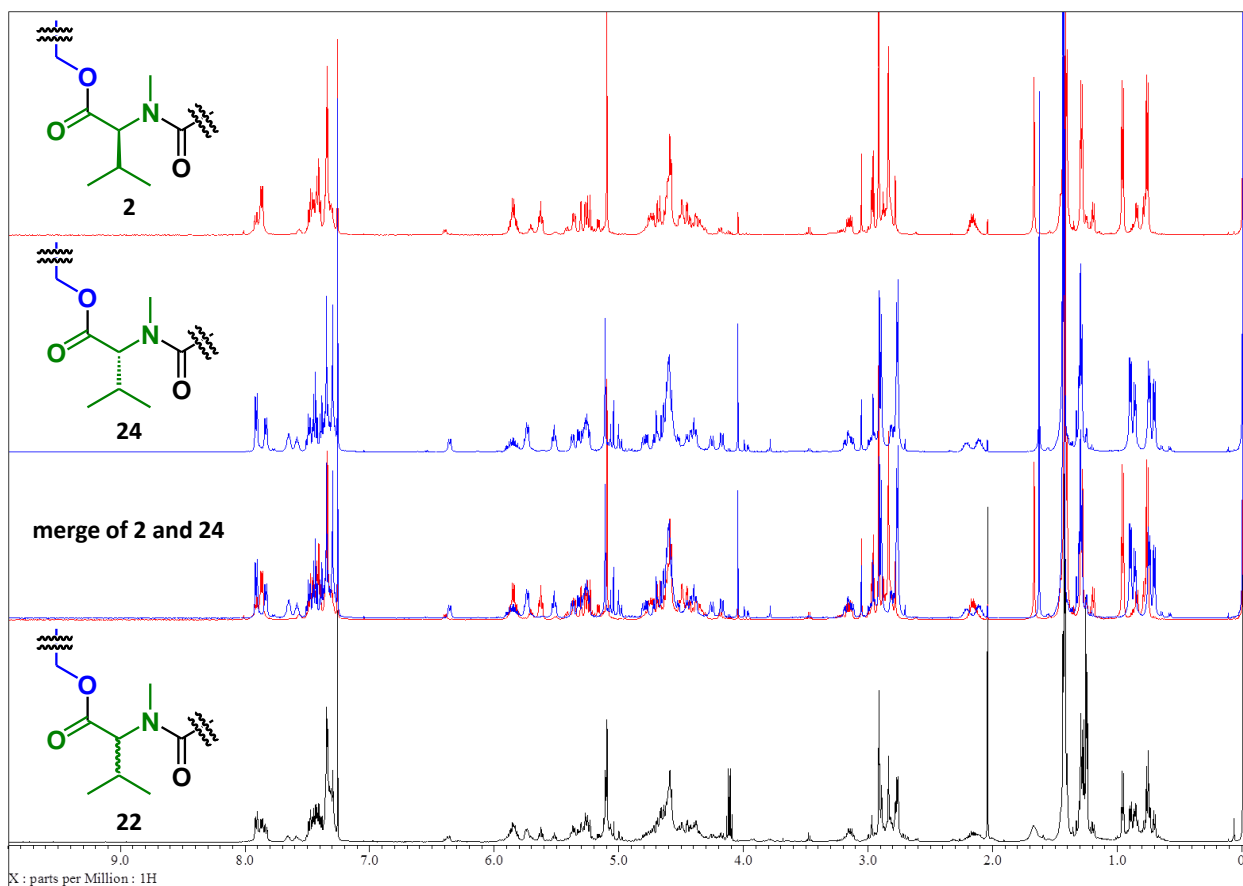


Figure 16. ^1H NMR analysis of tetrapeptide derivatives **2**, **24** and **22**.

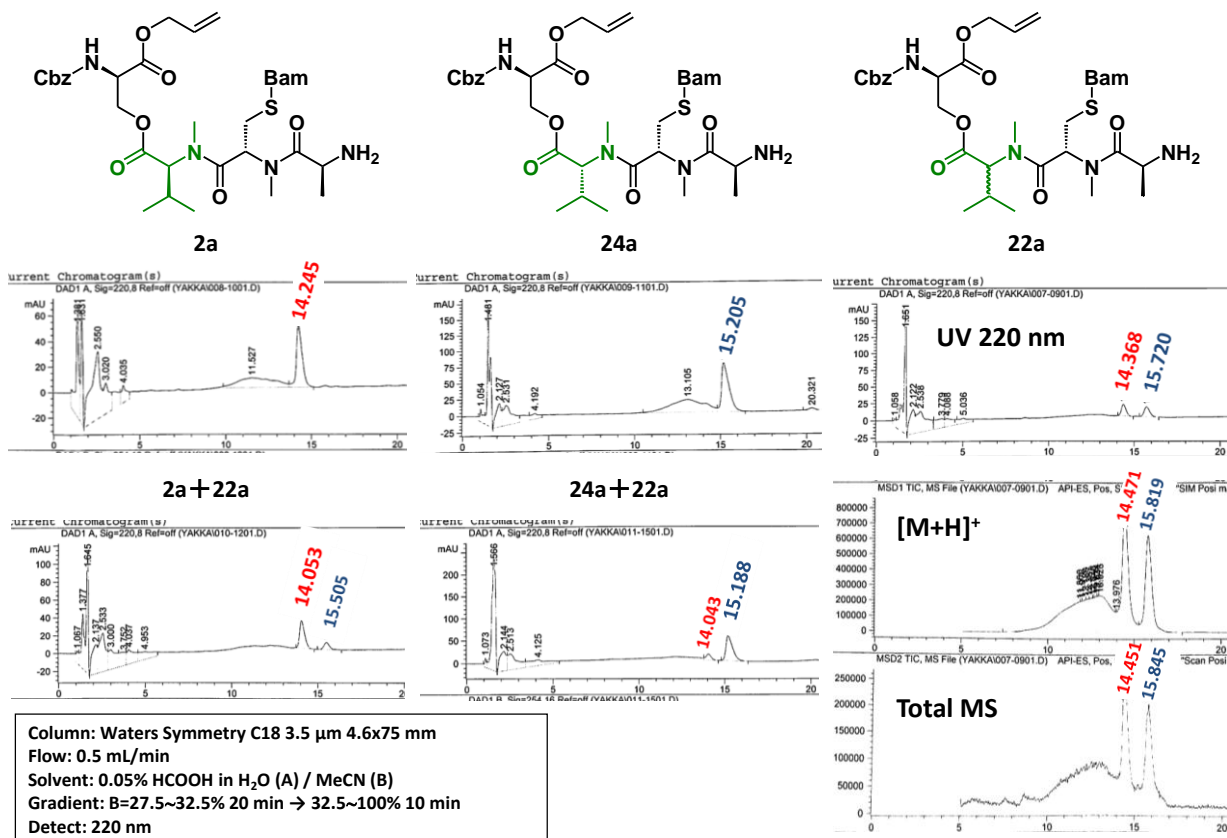


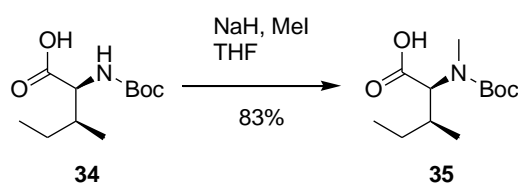
Figure 17. LC/MS analysis of corresponding amine derivatives of tetrapeptides **2a**, **24a** and **22a**.

第5節 テトラデプシペプチドの合成 3

続いて、経路 A のテトラデプシペプチド合成法が他のアミノ酸配列でも適用可能であることを見るため、MeVal を *N*-メチルイソロイシン (MeIle) に変換した誘導体の合成に取り組んだ。

第5節第1項 *N*-メチルイソロイシン誘導体の合成

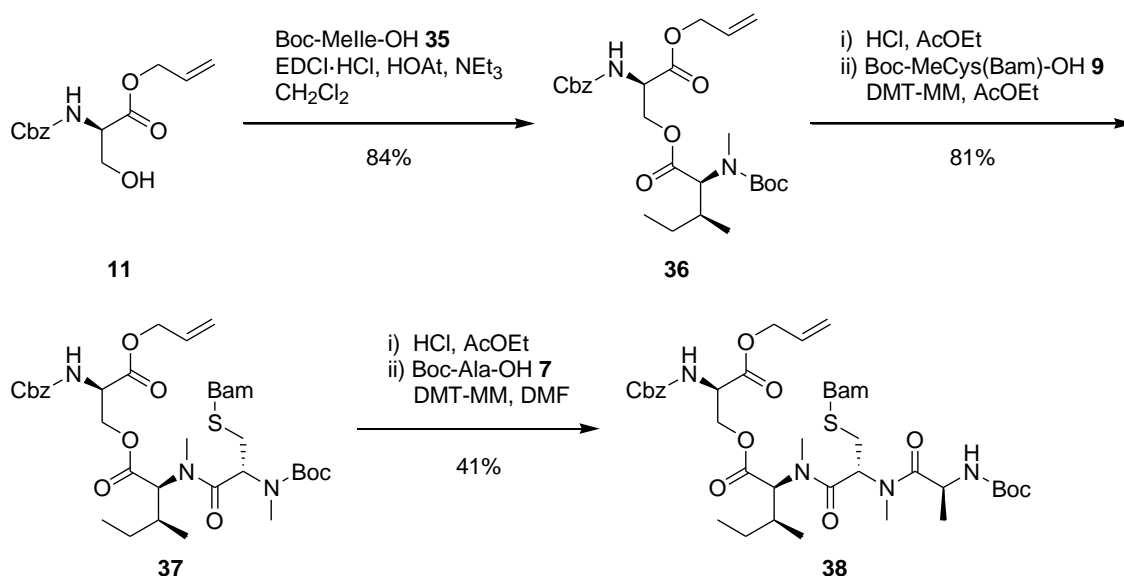
N-Boc-L-Ile-OH **34** を水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルによる *N*-メチル化に適用し、目的とする *N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH **35**²⁹ を収率 83% で得た (Scheme 19)。



Scheme 19. Synthesis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH **35**.

第5節第2項 *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll の合成

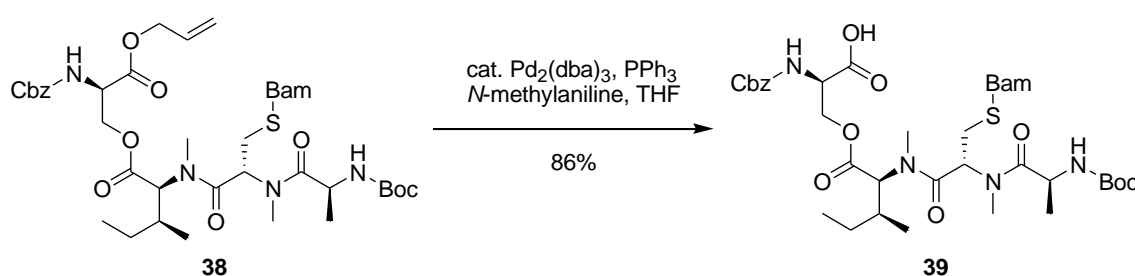
N-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** の代わりに *N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH **35** を用いても、若干の収率の低下は見られたが、目的とする MeIle を有するテトラデプシペプチド **38** を得た (Scheme 20)。



Scheme 20. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38**.

塩化メチレン溶媒中、縮合剤として EDCI・HCl/HOAt 系を用いた *N*-Cbz-D-Ser-OAll **11** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH **35** の縮合反応により、*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Ile)-OAll **36** を収率 84% で得た。得られたエステル **36** を塩酸により脱 Boc 保護化し、続いて酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を用いて *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** と縮合させ、*N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **37** を収率 81% で得た。最後に、トリデプシペプチド **37** を同様に脱 Boc 保護化後、*N*-Boc-L-Ala-OH **7** とカップリングさせ、目的とする *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** を収率 41% で得た (Scheme 20, 5 工程収率 28%)。

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** を遮光条件下、テトラヒドロフラン溶媒中、パラジウム触媒および *N*-メチルアニリンによる脱アリル保護化に適用し、目的とする *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **39** を収率 86% で得た (Scheme 21)。



Scheme 21. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **39**.

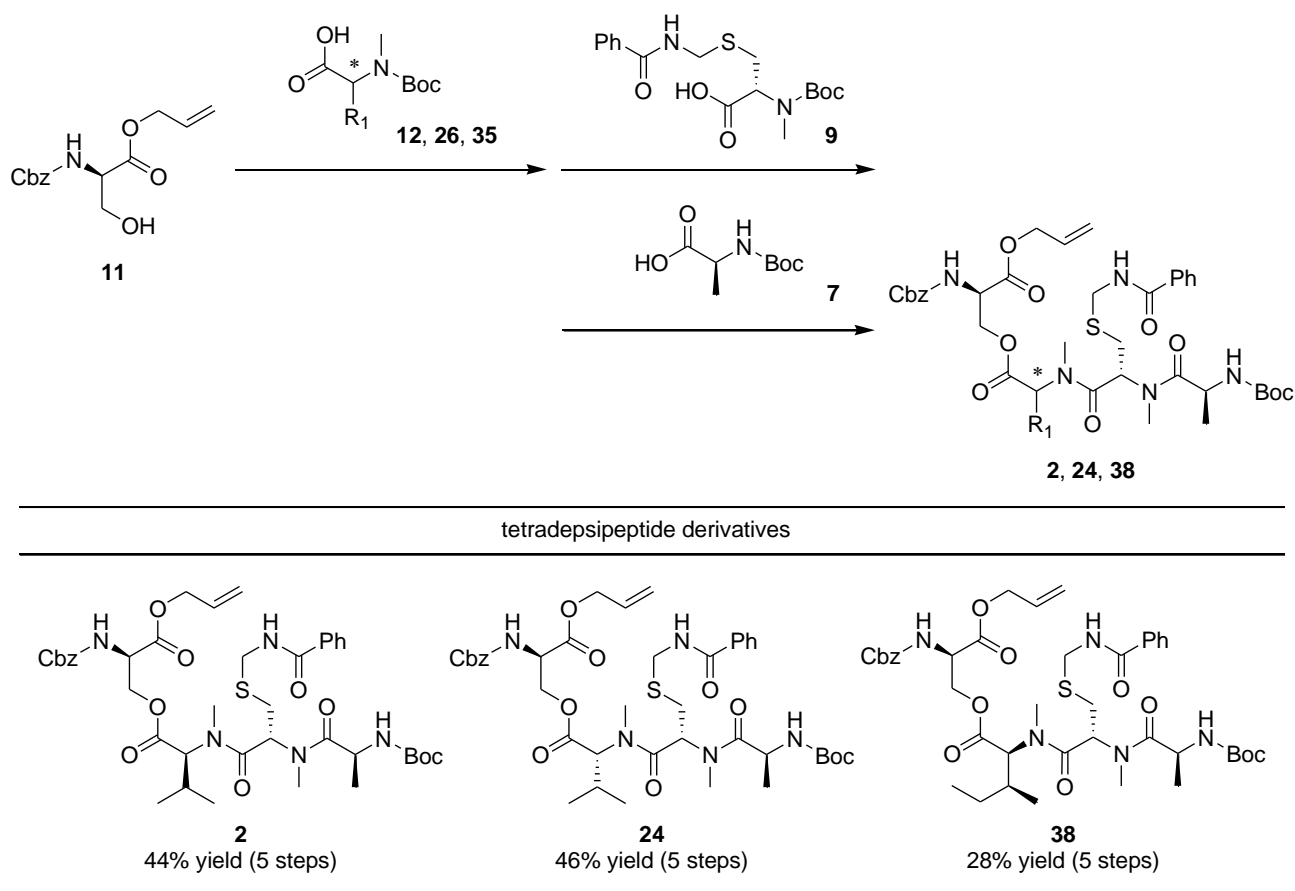
第 6 節 テトラデプシペプチド合成の小括

テトラデプシペプチドを合成する際に、4 種類のアミノ酸の縮合順が重要であることが分かった。*N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** の構築順を検討した結果、D-Ser, MeVal, MeCys, Ala の順で縮合すると、単一異性体で目的とするテトラデプシペプチドを得た (Scheme 11, 経路 A)。一方、MeVal, MeCys, Ala, D-Ser の順の場合、MeVal 残基のラセミ化の進行が見られ、ジアステレオ混合物としてテトラデプシペプチドを得た (Scheme 14, 経路 B)。

第 1 章第 4 および 5 節において、MeVal の代わりに D-MeVal および MeIle を経路 A によるテトラデプシペプチド合成法に適用した。その結果、若干の収率の低下が見られたものの、それぞれ対応する単一異性体のテトラデプシペプチドを得た。

テトラデプシペプチド合成の結果を Table 7 にまとめる。

Table 7. Synthesis of tetradepsipeptides.



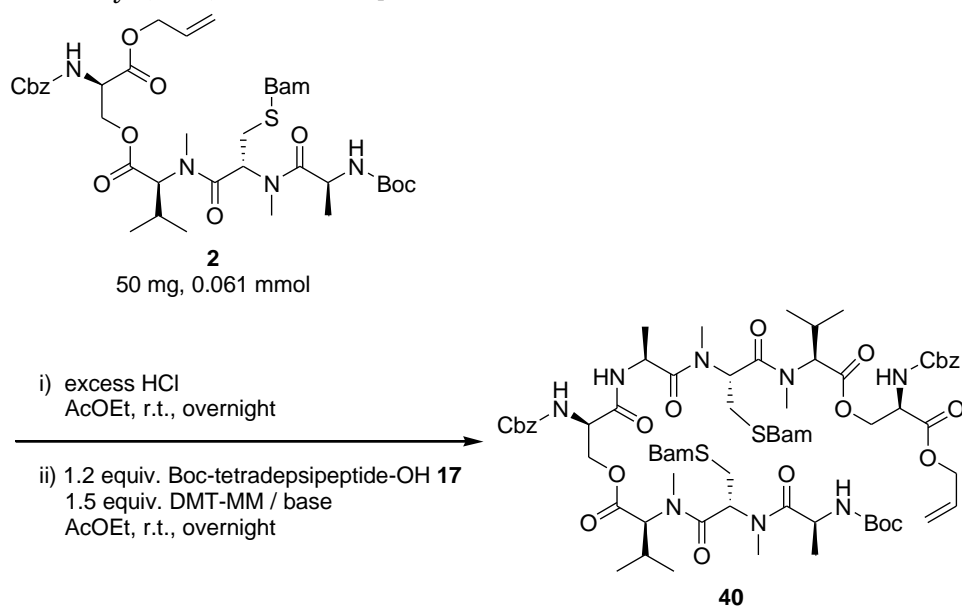
第7節 オクタデプシペプチドの合成

第7節第1節 L,L-オクタデプシペプチドの合成

始めに *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** のカップリング反応を検討した (Table 8)。

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** を塩酸により脱 Boc 保護化し、得られたアミン塩酸塩を *N*-メチルモルフォリン (NMM) 添加もしくは飽和炭酸水素ナトリウムとの抽出により中和した後、DMT-MM を用いた *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** との縮合反応において、溶媒検討を行った (Table 8, entry 1~8)。その結果、最適条件は、1 当量のテトラデプシペプチド **2** の脱 Boc 保護化後、飽和炭酸水素ナトリウムとの抽出により遊離のアミン誘導体へと中和し、1.2 当量のカルボン酸 **17** とアセトニトリルを溶媒中縮合させ、目的とする L,L-オクタデプシペプチド **40** を収率 54% で得た (Table 8, entry 7)。さらに、アミン誘導体を小過剰使い、縮合における反応溶媒を酢酸エチルに変更することにより、収率が 60% まで向上した (Table 8, entry 9)。

Table 8. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **40**.

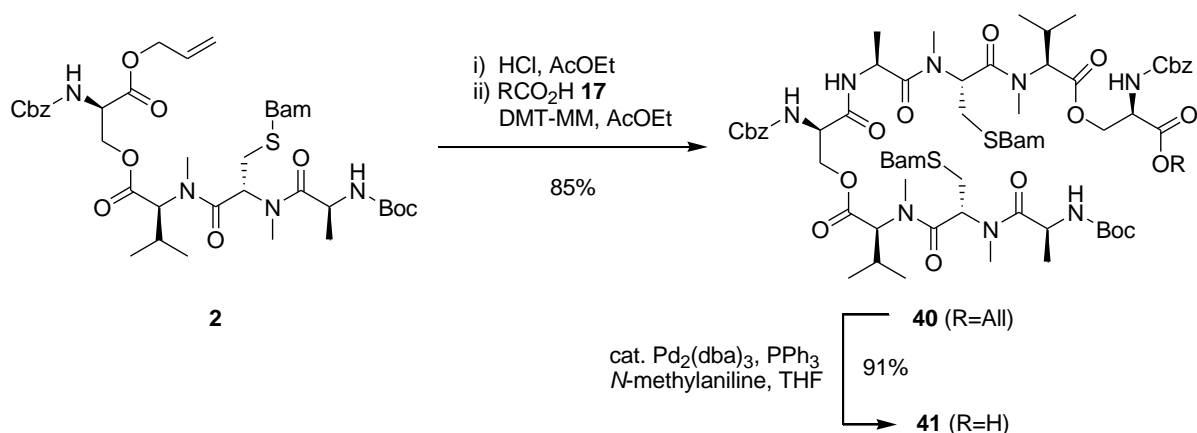


entry	base	solvent	Boc-octadepsipeptide-OAll 40
1	MM	AcOEt	46.4 mg, 0.032 mmol, 52% yield on 2 steps
2		DMF	36.1 mg, 0.025 mmol, 41% yield on 2 steps
3		CH ₃ CN	25.4 mg, 0.017 mmol, 28% yield on 2 steps
4		THF	42.8 mg, 0.029 mmol, 48% yield on 2 steps
5	none	AcOEt	43.8 mg, 0.030 mmol, 49% yield on 2 steps
6		DMF	46.2 mg, 0.031 mmol, 51% yield on 2 steps
7		CH ₃ CN	47.9 mg, 0.033 mmol, 54% yield on 2 steps
8		THF	41.5 mg, 0.028 mmol, 46% yield on 2 steps
9 ^a		AcOEt	56.6 mg, 0.039 mmol, 60% yield on 2 steps

^as.m. **17** = 50 mg (0.065 mmol, 1 equiv.), Boc-tetradepsipeptide-OAll **2** = 1.2 equiv.

本オクタデプシペプチド合成はグラムスケールで行うことにより、その収率が向上した。その結果、1.2当量の *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2**を塩酸による脱Boc保護化しアミンへと変換し、抽出により中和後、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17**との縮合反応により、目的とする L, L-オクタデプシペプチド **40** を収率 85%で得た。最後に、*N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **41** を収率 91%で得た (Scheme 22)。

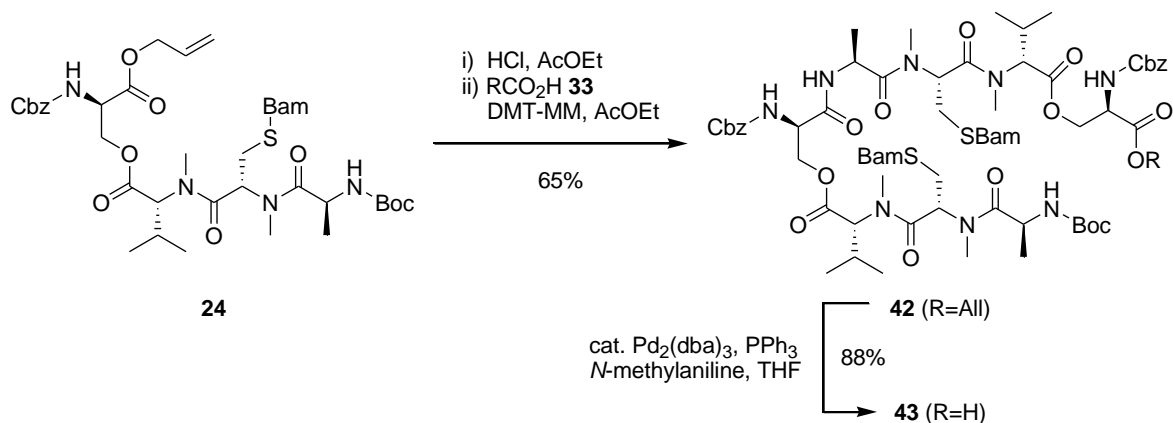
次項からの異なったアミノ酸配列を持つテトラデプシペプチドにおいても、本反応条件を用いて各オクタデプシペプチド合成を行った。



Scheme 22. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **41**.

第7節第2項 D,D-オクタデブシペプチドの合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** を塩酸による脱 Boc 保護化しアミンへと変換後、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH **33** との縮合反応により、目的とする D,D-オクタデブシペプチド **42** を収率 65% で得た。最後に、*N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **43** を収率 88% で得た (Scheme 23)。

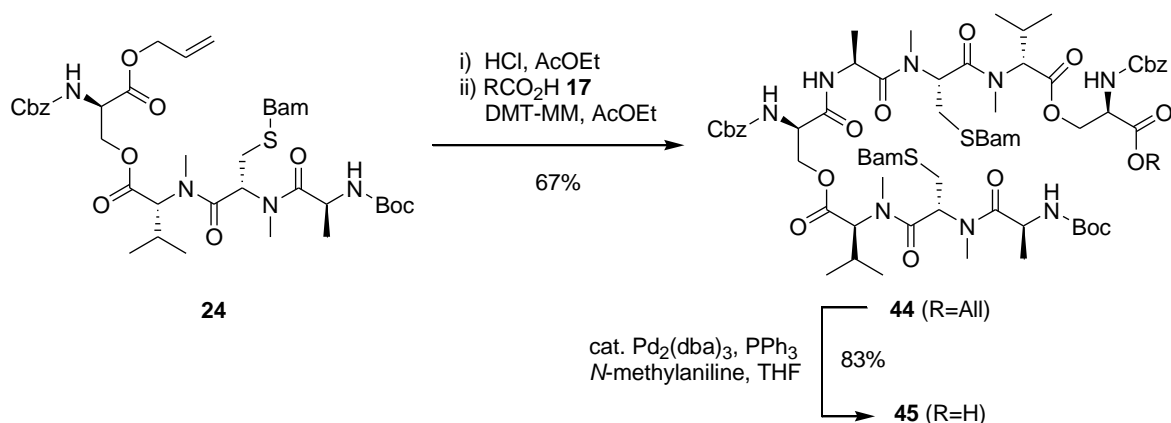


Scheme 23. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH **43**.

第7節第3項 D,L-オクタデブシペプチド合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** を塩酸による脱 Boc 保護化しアミンへと変換後、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys

(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** との縮合反応により、目的とする D,L-オクタデプシペプチド **44** を収率 67% で得た。そして、*N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **45** を収率 83% で得た (Scheme 24)。

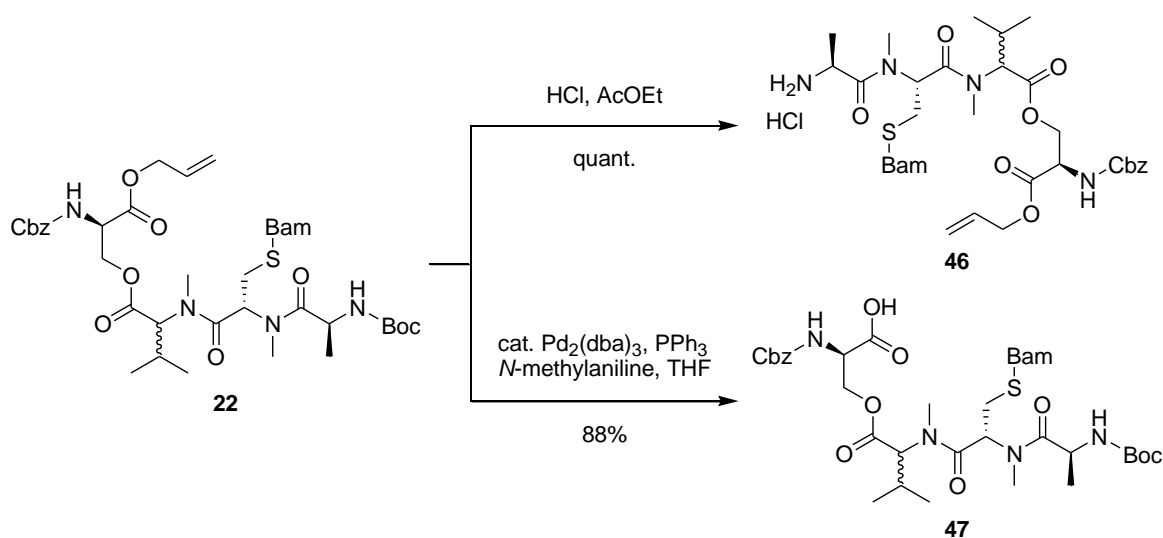


Scheme 24. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH **45**.

第 7 節 4 項 *rac*-オクタデプシペプチドの合成

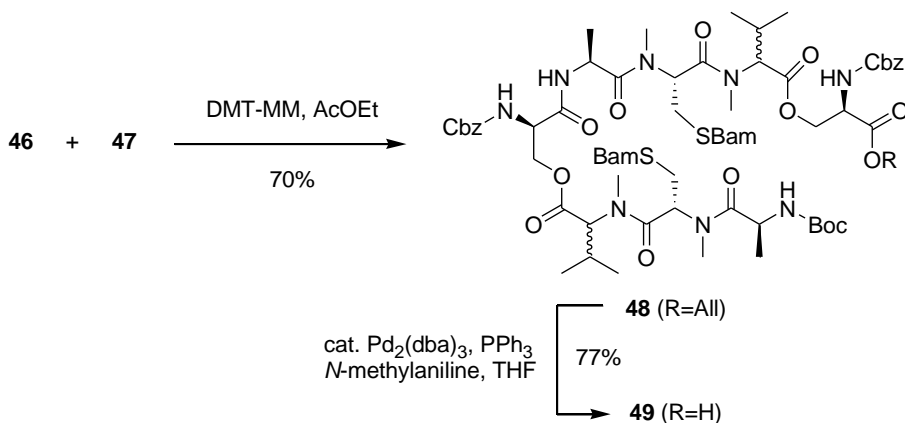
同様に経路 B で得た *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D,L-Val]-OAll **22** から対応するオクタデプシペプチドを合成した。

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D,L-Val]-OAll **22** を塩酸により脱 Boc 保護化しアミン誘導体 **46** を定量的に、パラジウム触媒を用いた脱アリル保護化によりカルボン酸 **47** を収率 88% で得た (Scheme 25)。



Scheme 25. Deprotection of Boc or Allyl Group of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D,L-Val]-OAll **22**.

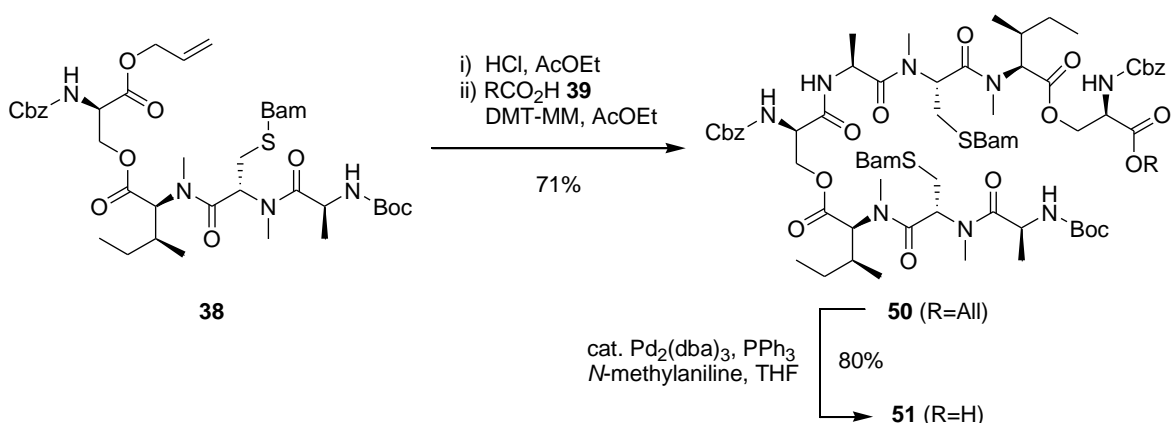
そして、*N*-Cbz-D-Ser[L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-D,L-MeVal]-OAll·HCl **46** と *N*-Cbz-D-Ser[L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D,L-Val]-OH **47** の縮合を、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした条件で行い、目的とする *rac*-オクタデプシペプチド **48** を収率 70% で得た。続いて、*N*-メチルアニリンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **49** を収率 77% で得た (Scheme 26)。



Scheme 26. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OH **49**.

第 7 節第 5 項 Ile,Ile-オクタデプシペプチドの合成

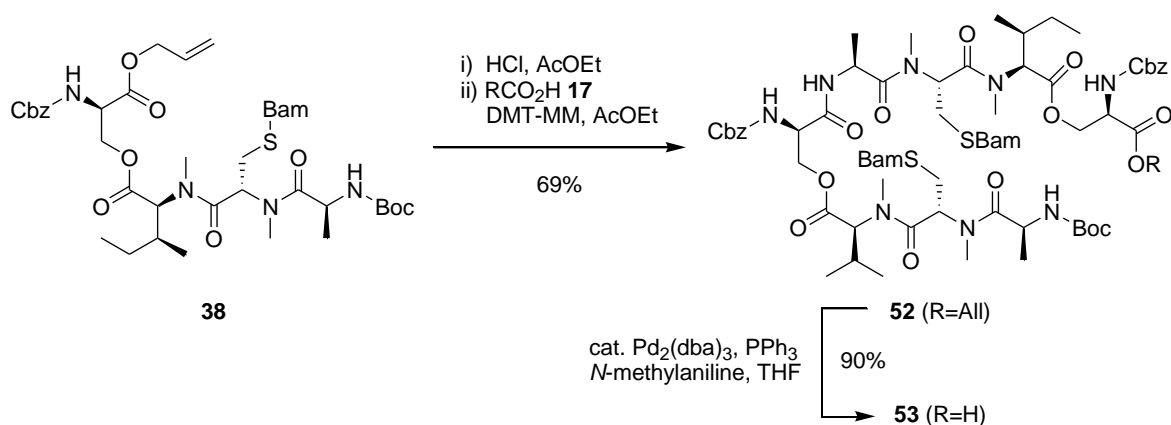
N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** を塩酸条件下脱 Boc 保護化し、続く酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **39** との縮合反応により、目的とする Ile,Ile-オクタデプシペプチド **50** を収率 71% で得た。そして、*N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **51** を収率 80% で得た (Scheme 27)。



Scheme 27. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **51**.

第7節第6項 Val,Ile-オクタデプシペプチドの合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** を塩酸による脱 Boc 保護化後、酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** との縮合反応により、目的とする Val,Ile-オクタデプシペプチド **52** を収率 69% で得た。そして、*N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸 **53** を収率 90% で得た (Scheme 28)。



Scheme 28. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **53**.

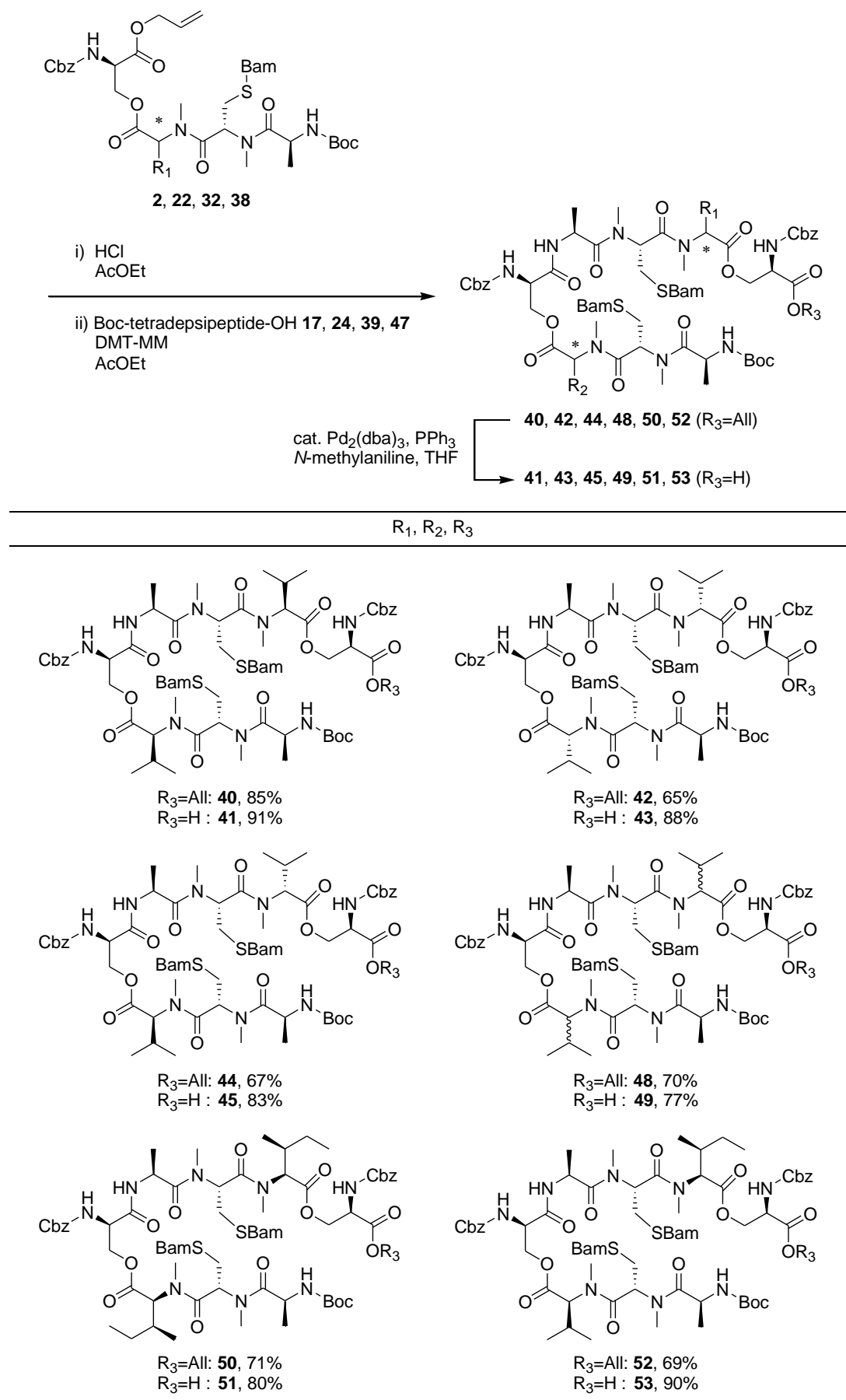
第7節第7項 オクタデプシペプチド合成の小括

前節までに得た種々のテトラデプシペプチドを用いて、オクタデプシペプチド合成を実施した。アミノ酸の立体 (L-および D-MeVal) や配列 (Val および Ile) に関係なく、目的とするオクタデプシペプチドを得た。

1 当量の *N*-Boc テトラデプシペプチドを塩酸条件下脱 Boc 保護化し、続く酢酸エチル溶媒中 DMT-MM を縮合剤とした 1.2 当量のテトラデプシペプチドカルボン酸誘導体との縮合反応により、それぞれ対応するオクタデプシペプチドを良好な収率で得た。そして、得られたオクタデプシペプチドを *N*-メチルアミンおよびパラジウム触媒を用いた脱アリル化へと適用し、カルボン酸誘導体へと高収率で変換した。

その結果を Table 9 にまとめる。

Table 9. Summary of the synthesis of octadepsipeptides.



第 8 節 マクロライド中間体の合成

第 8 節 1 項 マクロライドの合成 1

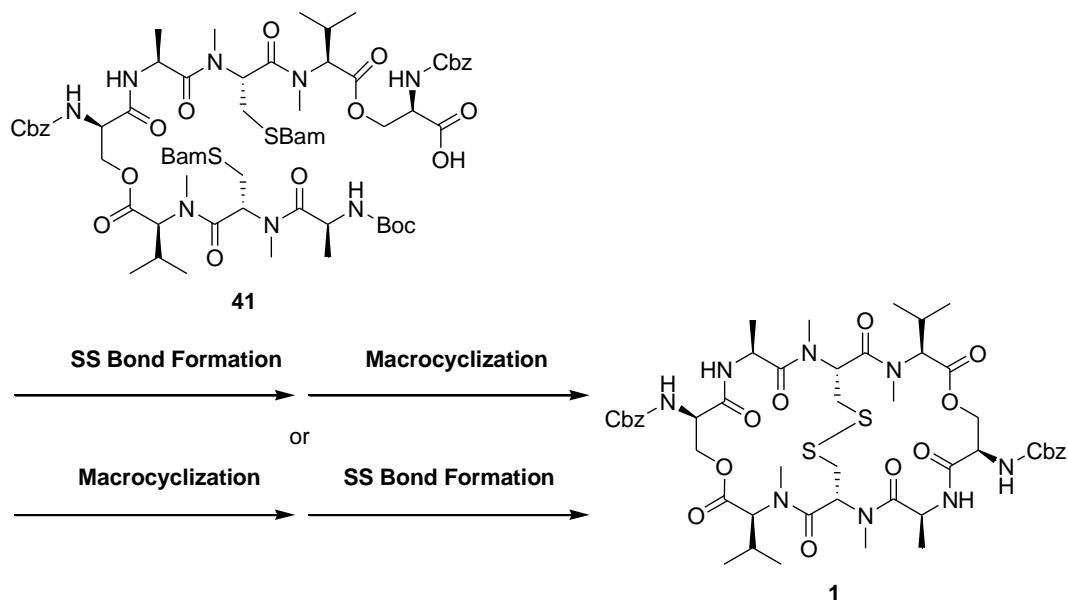
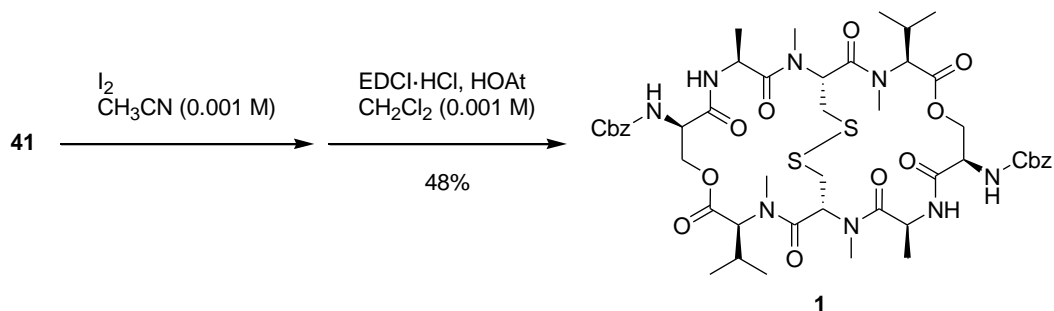


Figure 18. Retrosynthetic strategy of macrolide **1**.

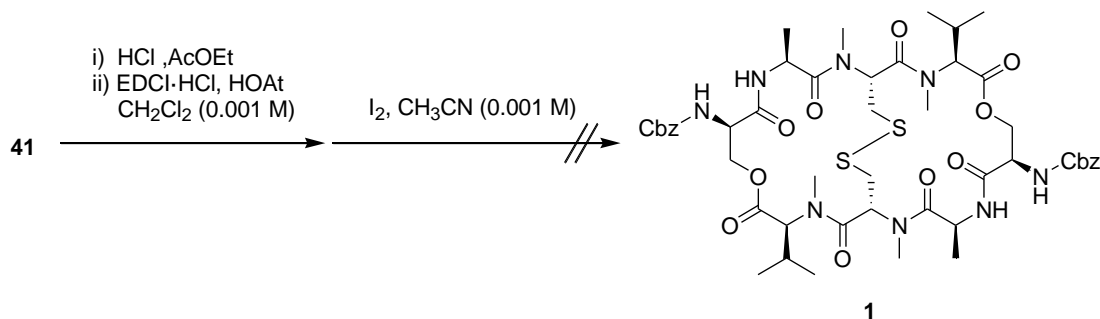
鎖状オクタデプシペプチド **41** から 2 環性化合物 **1** を得る経路は 2 通り考えられる (Figure 18)。ジスルフィド架橋部を構築後、環状ペプチド化する手法と環状ペプチド化後、ジスルフィド架橋部を構築する手法である。

まず始めに、ジスルフィド架橋部を構築後、環状ペプチド化する手法を試みた。アセトニトリル溶液の高希釈条件下 (0.001 M), L, L-オクタデプシペプチド **41** をヨウ素で処理することにより、ジスルフィド結合形成反応および脱 Boc 保護化が同時に進行した。そして、この中間体を単離精製することなく、粗生成物を続けて EDCI/HOAt により環化させ、目的とする L, L-macrolide **1** を 2 工程収率 48% で得た (Scheme 29)。



Scheme 29. Synthesis of L, L-macrolide **1**.

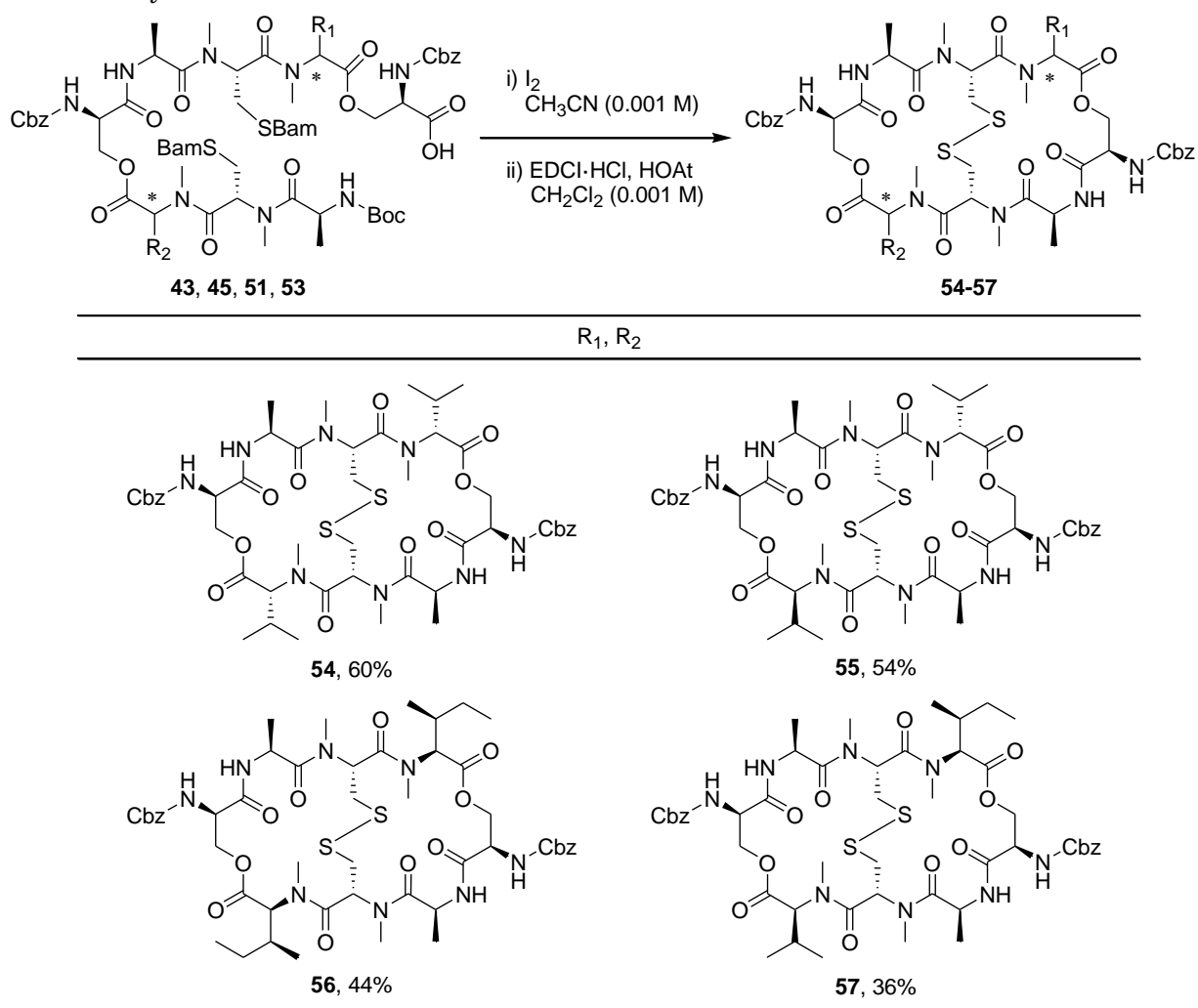
それに対し、環構築順を逆にした、脱 Boc 保護化、環状ペプチド化に続いてジスルフィド結合形成反応による合成を試みたが失敗に終わった (Scheme 30)。本結果は、環状オクタデシペプチドが生成しづらいからと考えている。



Scheme 30. Synthesis of L, L-macrolide **1**.

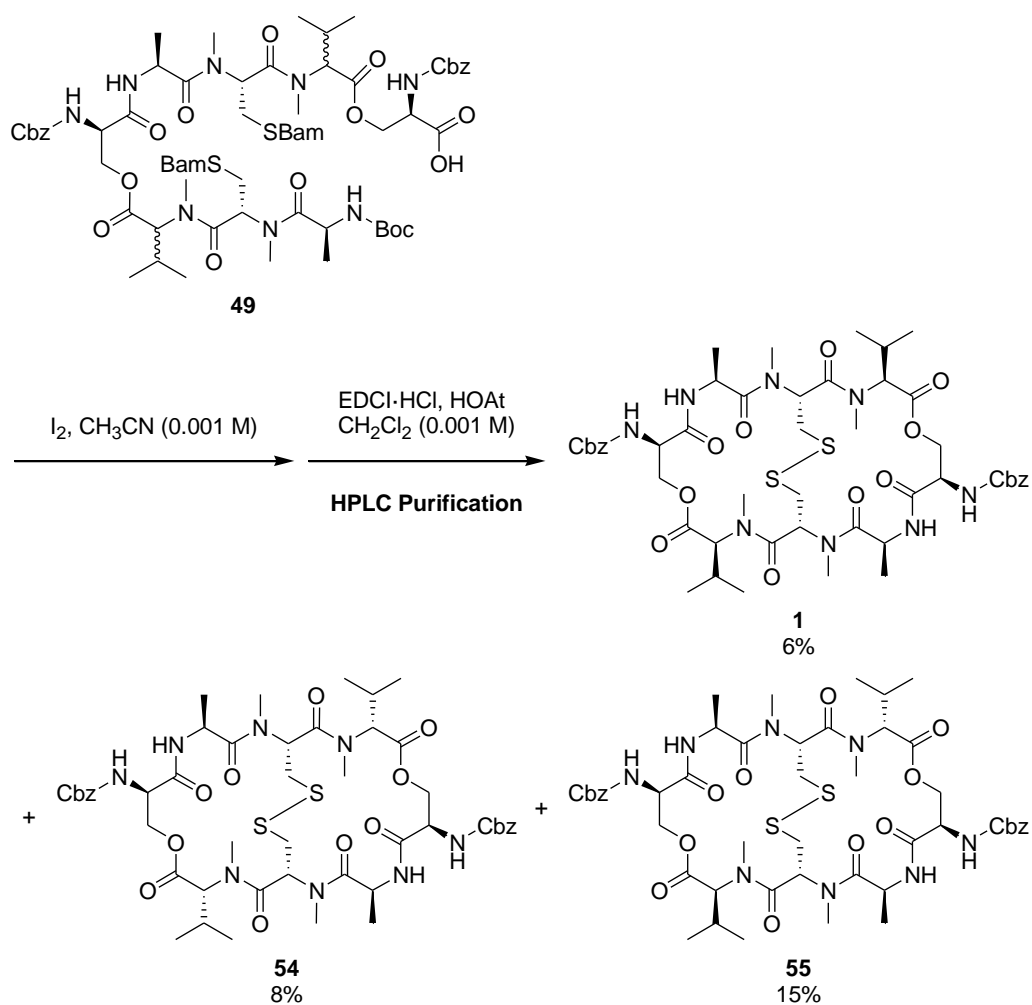
そして、この確立した合成経路を他のオクタデシペプチド誘導体に適用し、それぞれ対応するマクロライド体を良好な収率で得た (Table 10)。

Table 10. Synthesis of macrolides.



第 8 節第 2 項 *rac*-オクタデプシペプチドのマクロライド化

rac-オクタデプシペプチド **49** に対しても、同様にマクロライド化を試みた (Scheme 31)。高希釈条件下 (0.001 M), *rac*-オクタデプシペプチド **49** をアセトニトリル溶媒中ヨウ素と反応させ、続いて EDCI・HCl/HOAt を用いた縮合反応へと適用した。得られた粗生成物を順相高圧液体クロマトグラフィーにより精製し、L,L-マクロライド **1** を収率 6%, D,D-マクロライド **54** を収率 8%, D,L-マクロライド **55** を収率 15% でそれぞれ単離した (Scheme 31)。得られた生成物は別経路により合成した単一異性体の物性と一致していたことを確認している。



Scheme 31. Macrocyclization of Boc-*rac*-octadepsipeptide-OH **49**.

第 8 節第 3 項 D, D-マクロライド体の X 線結晶構造解析

D, D-マクロライド **54** について、再結晶により単結晶が得られたので、X 線結晶構造解析を実施した (Figure 19)。X 線結晶構造解析より、D, D-マクロライド **54** の絶対配置が決定し、2 つのバリン残基の立体配置が *R* 配置 (D 体) であることを確認した。

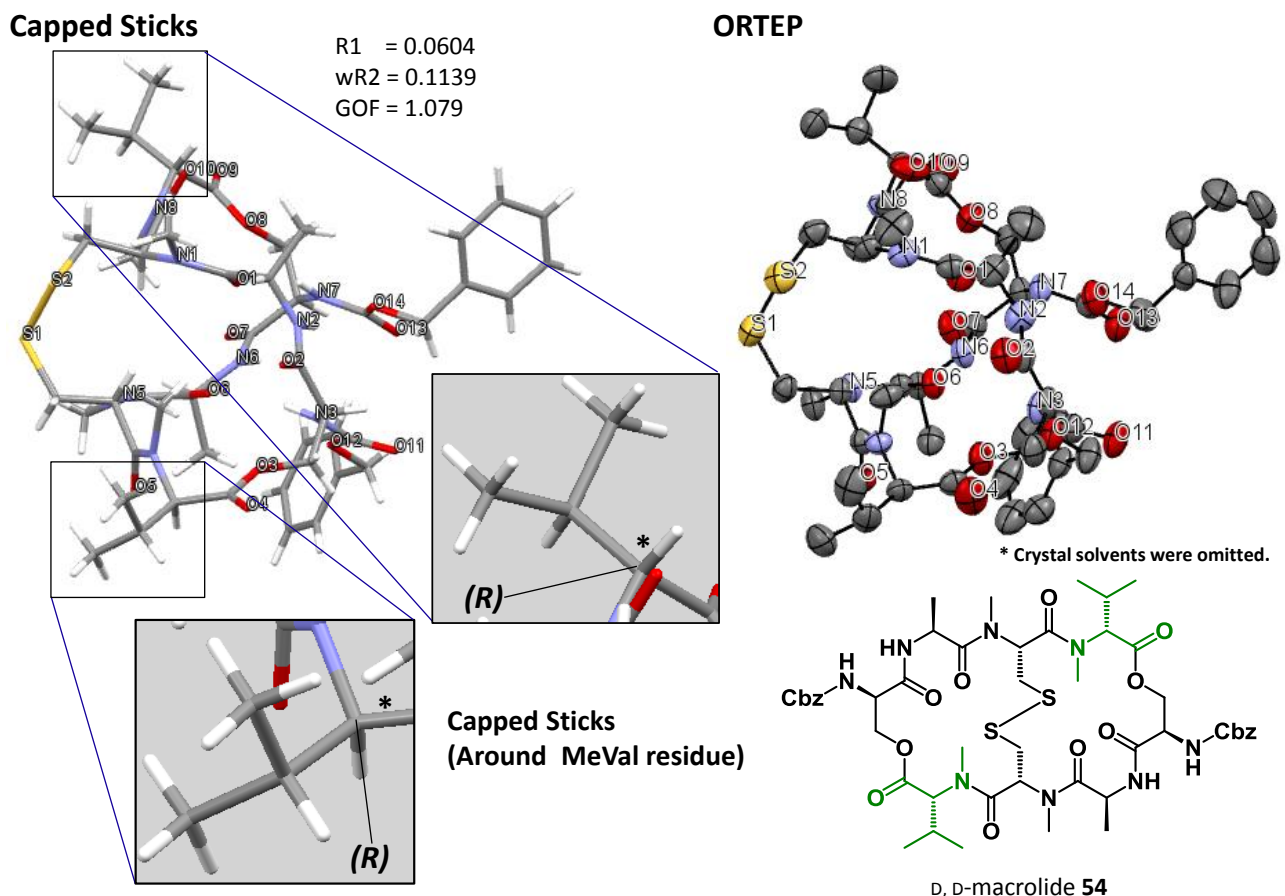
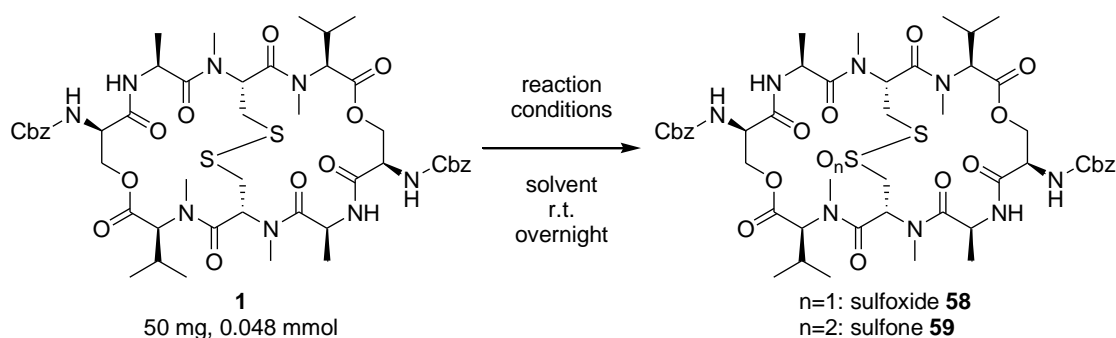


Figure 19. X-ray crystal structural analysis of D, D-Macrolide **54**.

第 8 節第 4 項 酸化型マクロライド体の合成

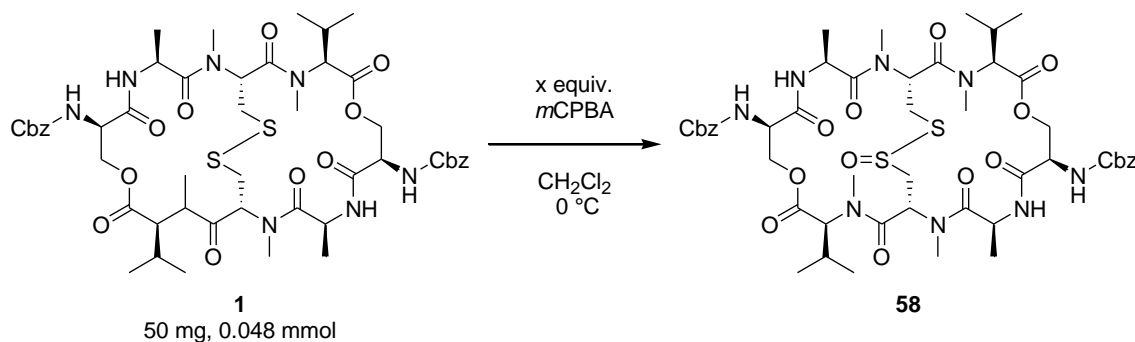
続いて、酸化型マクロライド体の合成を試みた。

始めに、1.5 当量のメタクロロ過安息香酸およびオキシソ[®]を用いて L, L-マクロライド **1** の酸化の検討を行った (Table 11)。その結果、スルホキシド誘導体 **58** の合成にはメタクロロ過安息香酸が、スルホン誘導体 **59** の合成にはオキシソ[®]が適していることが分かった。そして、スルホキシド誘導体 **58** とスルホン誘導体 **59** のさらなる作り分けを検討した。

Table 11. Oxidation of macrolide **1**.

entry	reaction conditions	result
1	1.5 equiv. <i>m</i> CPBA CH ₂ Cl ₂	sulfoxide 58 (crude): 11.4 mg, ca. 0.011 mmol, ca. 23% yield sulfone 59 : 8.3 mg, 0.0077 mmol, 16% yield
2	1.5 equiv. Oxone® THF / H ₂ O	sulfoxide 58 (crude): 6.4 mg, ca. 0.0060 mmol, ca. 13% yield sulfone 59 : 29.8 mg, 0.028 mmol, 58% yield

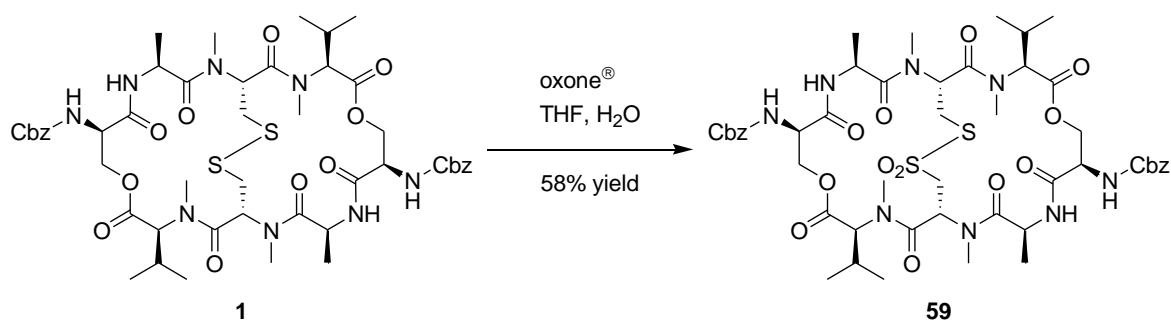
まず, L, L-マクロライド **1** のメタクロロ過安息香酸によるスルホンへの酸化の条件検討を行った (Table 12)。その結果, 最適条件として 0 °C において L, L-マクロライド **1** を 1.2 当量のメタクロロ過安息香酸と 8 時間反応させ, 目的とするスルホキシド誘導体 **58** を収率 48% で得た (Table 12, entry 3)。

Table 12. Synthesis of SO-macrolide **58**.

entry	x	reaction time	SO-macrolide 58
1	1.2	4 h	19.7 mg, 0.019 mmol, 40% yield
2 ^a	1.5	4 h	29.7 mg, 0.028 mmol, 29% yield
3	1.2	8 h	24.7 mg, 0.023 mmol, 48% yield
4	1.2	16 h	17.0 mg, 0.016 mmol, 33% yield

^as.m. **1** = 100 mg (0.096 mmol)

それに対し, スルホン誘導体 **59** は L, L-マクロライド **1** を室温において 2.2 当量のオキソン®で処理することにより, 収率 58% で得た (Scheme 32)。



Scheme 32. Synthesis of **SO₂-macrolide 59**.

スルホキシド誘導体 **58** およびスルホン誘導体 **59** の合成は、¹H NMR, ¹³C NMR, MS 分析に加え、IR スペクトルの解析も行い、SO, SO₂ 由来の特性吸収を確認した (Figure 20)。

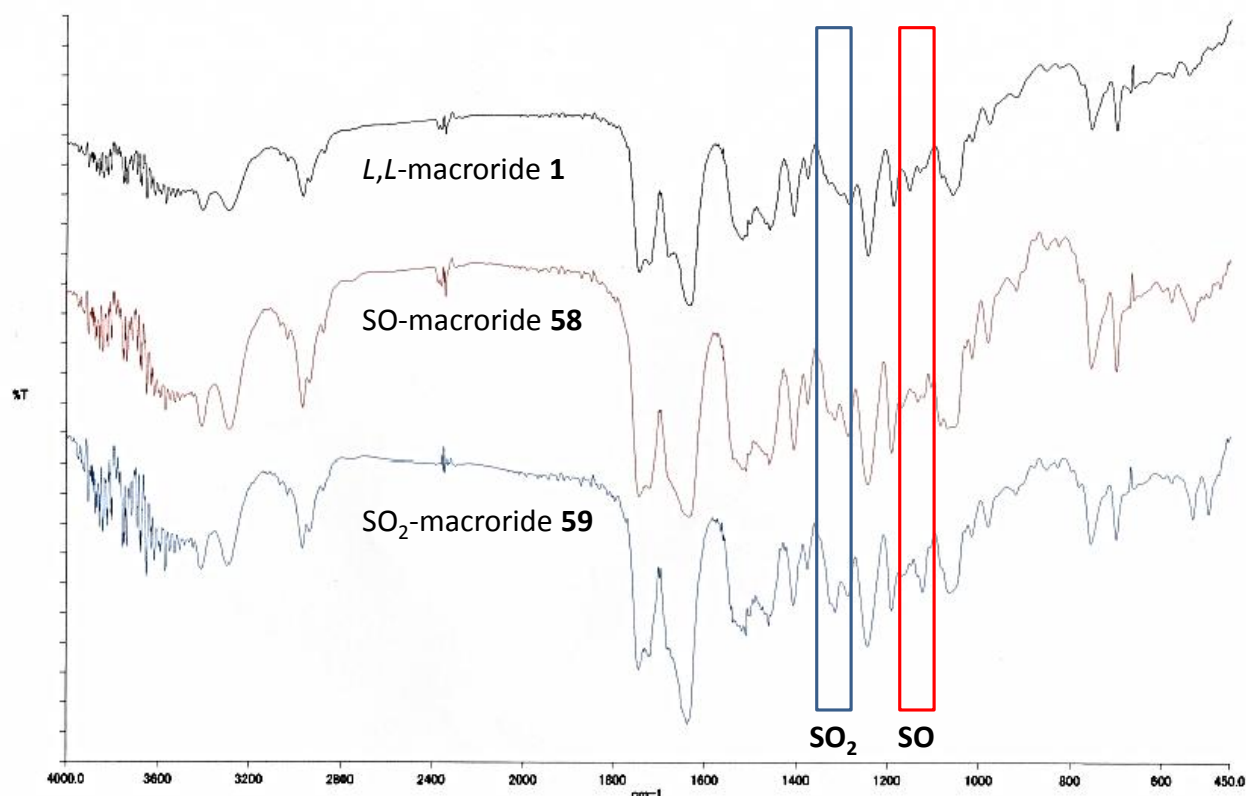


Figure 20. IR spectrum (KBr) of **L, L-macrolide 1** (black), **SO-macrolide 58** (red), **SO₂-macrolide 59** (blue).

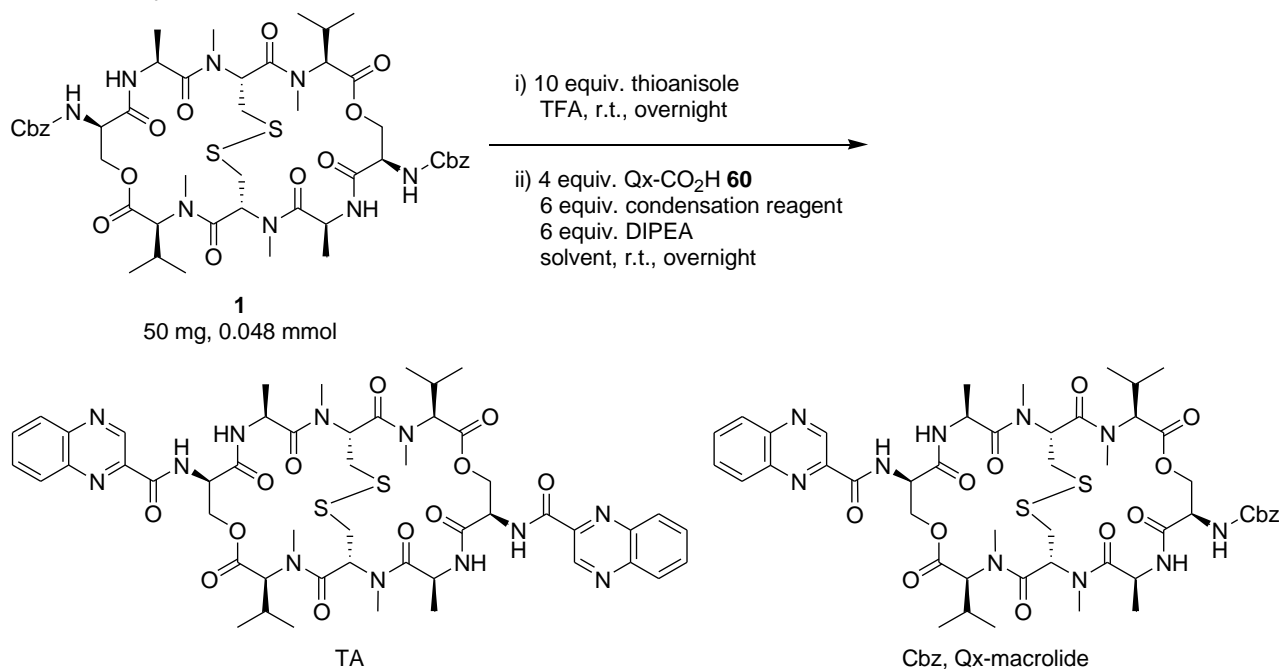
第 9 節 Triostin A およびその誘導体の合成

最後に、Triostin A (TA) およびその誘導体の合成を試みた。

まず始めに、既知例に従い TA の全合成を試みた。L,L-マクロライド **1** のトリフルオロ酢酸 (TFA) による脱 Cbz 保護後、TFA を減圧除去し、その濃縮残渣を EDCI/HOAt を縮合剤とした 2-キノキサリン

カルボン酸との縮合反応へと適用したが、目的とする TA は得られなかった (Table 13, entry 1)。それに対し、縮合剤として DMT-MM を用いた場合、*N*-Cbz および *N*-2-キノキサリンカルボニル誘導体と TA の混合物を単離した (Table 13, entry 2)。改めて既知例を見てみると、2-キノキサリンカルボニル基の導入反応の収率が著しく低いものであった (Scheme 4~6)。これは、縮合反応の収率もしくは TA の物性によるものだと考えていた。しかし、本結果より、そもそも既知例の反応条件では、第 1 工程の脱 Cbz 保護化が完全に進行していないことが示唆された。

Table 13. Synthesis of Triostin A.



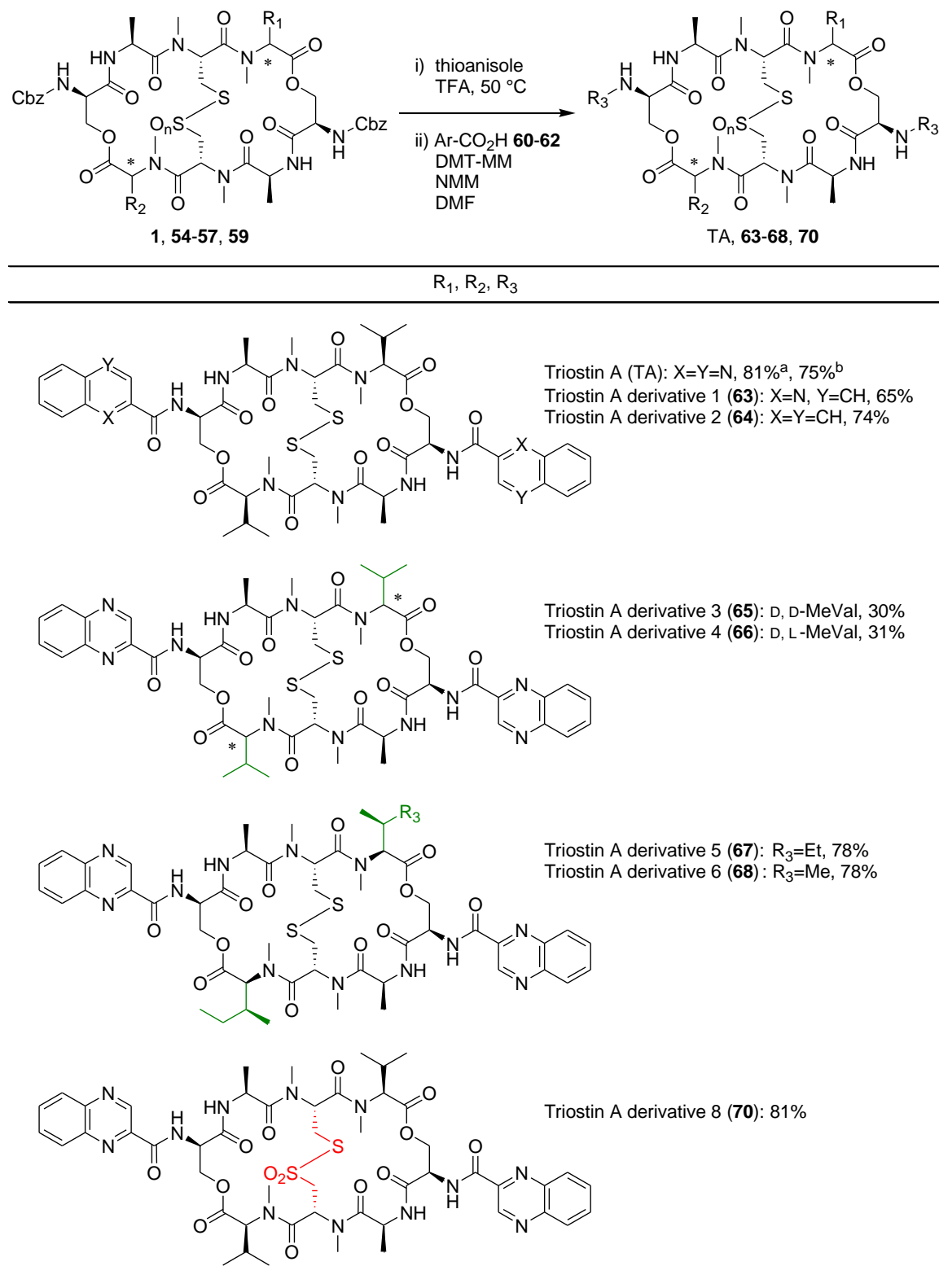
entry	reaction conditions	results
1	EDCI·HCl / HOAt CH ₂ Cl ₂ / DMF (4 / 1)	crude: 73.5 mg (TLC, complex mixture) SiO ₂ purification (Hexane/AcOEt system) 11.9 mg = Unidentified product 8.9 mg = Cbz, Qx-macrolide (moderate purity) ca. 0.0084 mmol, ca. 18% yield on 2 steps
2	DMT-MM DMF	crude: 61.5 mg (TLC, 2 main spots) SiO ₂ purification (CH ₂ Cl ₂ /MeOH system) 4.9 mg = s.m. 1 , 0.0047 mmol, 10% recovery 36.9 mg = TA + Cbz, Qx-macrolide

そこで、脱 Cbz 保護化の条件を室温から 50 °Cへと変更した。L,L-マクロライド **1** (50 mg) をチオアニソールと共に TFA 溶媒中 50 °Cに加熱し脱 Cbz 保護化後、溶媒を除去した濃縮残渣を DMT-MM および *N*-メチルモルフォリン (NMM) による 2-キノキサリンカルボン酸との縮合反応へと適用させ、目的とする TA を 2 工程収率 81%で得た (Table 14)。反応規模を L,L-マクロライド **1**, 200 mg まで拡大しても、問題なく目的とする TA を得た (収率 75%)。続いて、Triostin A 誘導体の合成を実施した (Table 14)。

2-キノキサリンカルボン酸 **60** の代わりに 2-キノリンカルボン酸 **61** および 2-ナフトエ酸 **62** を用いるこ

とで、キノリン側部を有する TA 誘導体 1 (**63**, 65%) とナフタレン側部を有する TA 誘導体 2 (**64**, 74%) をそれぞれ得た。

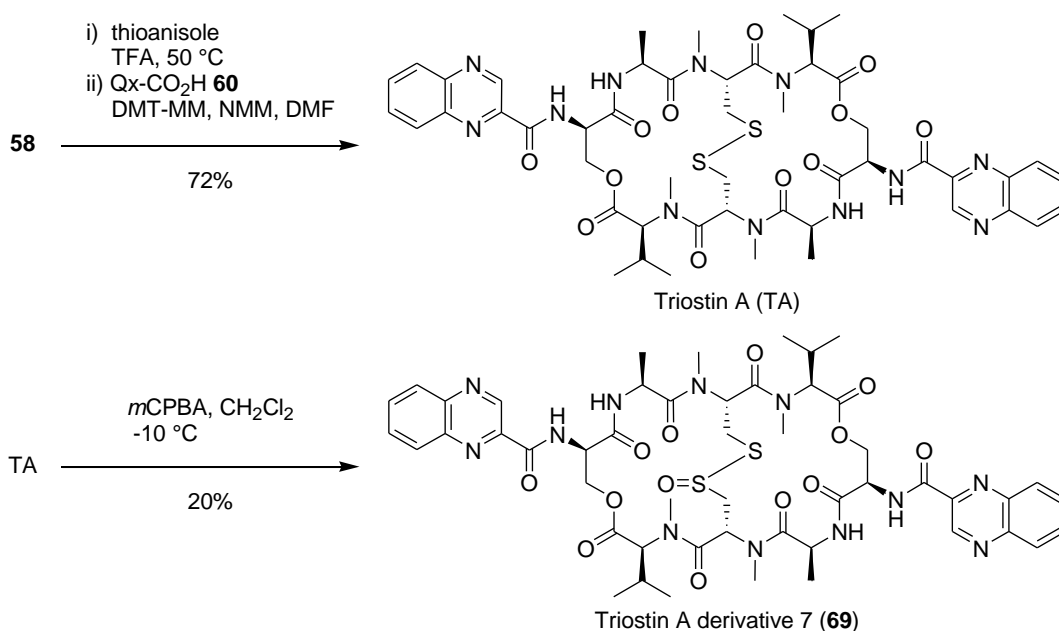
Table 14. Synthesis of Triostin A and its derivatives.



^a50 mg (0.048 mmol) scale, ^b200 mg (0.19 mmol) scale.

L,L-マクロライド **1** と同様の条件で D,D-マクロライド **54**, D,L-マクロライド **55**, Ile, Ile-マクロライド **56** および Val, Ile-マクロライド **57** を反応させた。そして, TA の MeVal 異性体である TA 誘導体 3 (**65**, 30%) と TA 誘導体 4 (**66**, 31%), TA の MeIle 置換体となる TA 誘導体 5 (**67**, 78%) および TA 誘導体 6 (**68**, 78%) を得た。

最後に TA 酸化型誘導体の合成を行ったところ, スルホン型マクロライド **59** では問題なく, 目的とするスルホン誘導体である TA 誘導体 8 (**70**, 81%) を得たが, スルホキシド誘導体の合成は失敗した。スルホキシド型マクロライド **58** について同様の反応条件を用いたところ, 目的とするスルホキシド誘導体ではなく, 還元された TA のみ収率 72% で得られた (Scheme 33)。これは, 脱 Cbz 保護化の条件 (TFA 溶媒中 50 °C) が厳しいため, 脱 *S*-オキシド化も進行しているのではないかと考えた。脱 *S*-オキシド化を抑制するため, 反応温度を下げることは, 前記の通り困難だと判断した (Table 13)。そこで, 合成経路を見直し, TA を直接酸化することで目的とするスルホキシド誘導体を得ようとした。TA を 1.2 当量のメタクロロ過安息香酸と -10 °C において 12 時間反応させ, 逆相高圧液体クロマトグラフィーにより精製し, 目的とするスルホキシド誘導体, TA 誘導体 7 (**69**, 20%) を得た (Scheme 33)。低収率の原因は, 本反応において原料である TA の残留とスルホン誘導体 **70** の生成も確認し, *S*-モノオキシド酸化を制御することが困難であるからだ (実験の部参照, Figure 38)。TA 誘導体 7 (**69**) は, ¹H NMR 分析により *N*-オキシド誘導体ではなく *S*-オキシド誘導体であることを確認している。



Scheme 33. Synthesis of Triostin A derivative 7 (**69**).

また, マクロライド中間体と同様に, TA スルホキシド型誘導体化合物 **69** (SO) および TA スルホン型誘導体 **70** (SO₂) について IR スペクトルの解析も行い, それぞれ SO, SO₂ 由来の特性吸収を確認した (Figure 21)。

種々の TA 誘導体の合成に達成した。その中でも, TA 誘導体 3 (**65**) の単結晶が得られるので, X 線結晶構造解析を実施した (Figure 22)。TA 誘導体 3 (**65**) の D-MeVal 残基の立体配置が保持されていると共に, 2 つある MeCys - D-MeVal のアミド結合のうち, 1 つが *cis*-アミドであることが分かった。

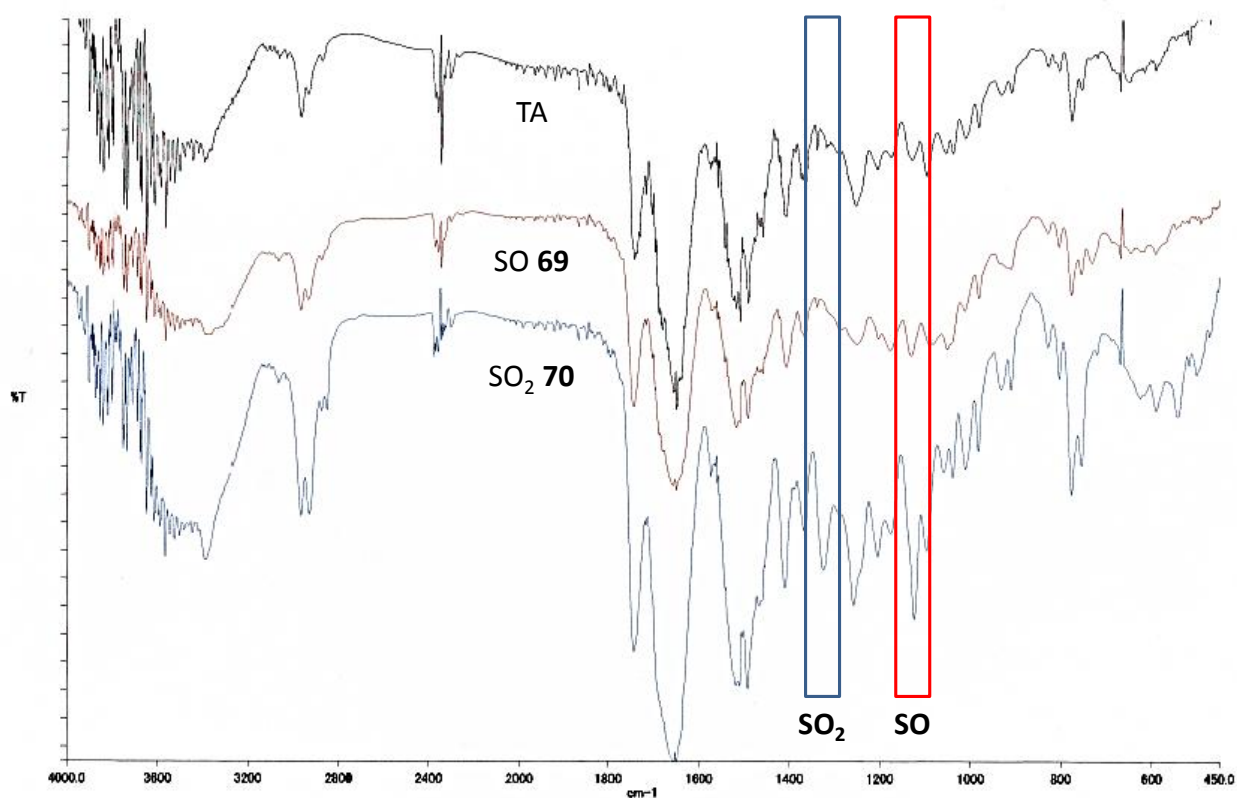
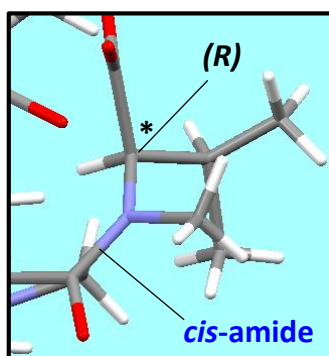


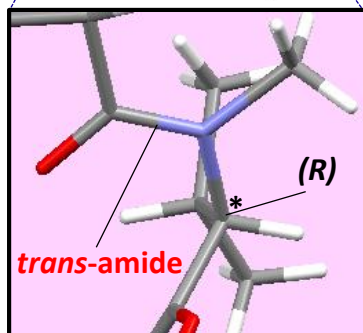
Figure 21. IR spectrum (KBr) of TA (black), SO 69 (red), SO₂ 70 (blue).

Capped Sticks

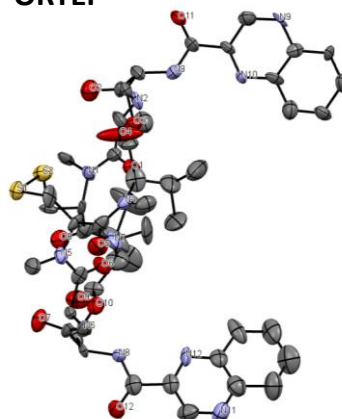


Capped Sticks
(Around MeVal residue)

R1 = 0.1654
wR2 = 0.4402
GOF = 1.098



ORTEP



* Crystal solvents were omitted.

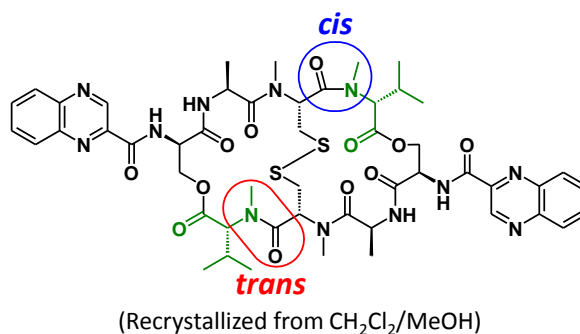
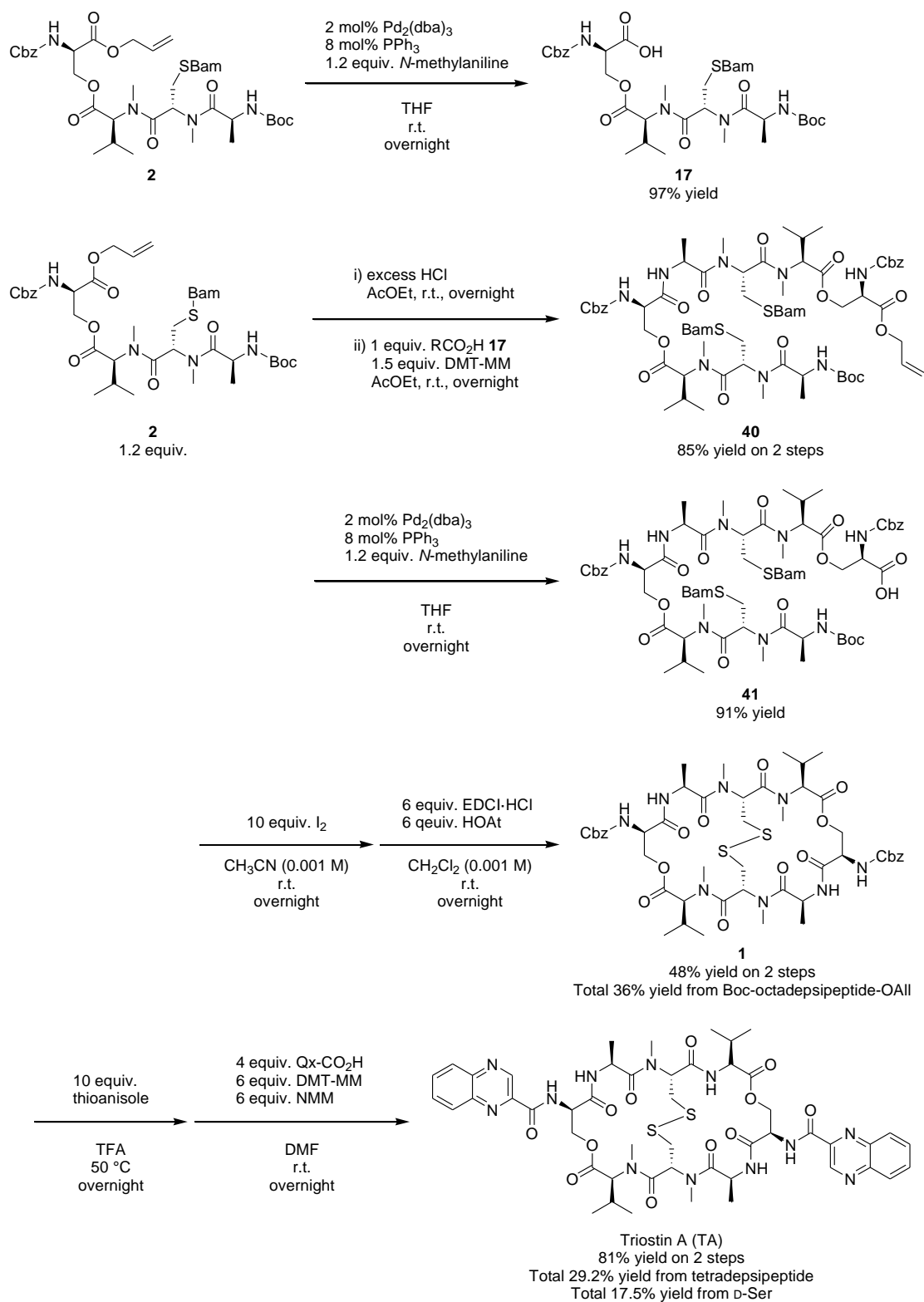


Figure 22. X-ray crystal structural analysis of Triostin A derivative 3 (65).

TA の全合成を Scheme 34 に詳細に記す。TA の全合成を 13 工程総収率 17.5% で達成した。本合成法の総収率は、従来法の約 10 倍であり、大幅な向上を達成した。



Scheme 34. Synthesis of Triostin A 4.

第2章 生理活性評価

第1節 HIF-1 転写活性評価および細胞毒性試験

米国国立癌研究所の低分子ライブラリーを用いた HIF-1 を標的とする細胞ベースのハイスループットスクリーニングの結果, Echinomycin (Ec) に強力な HIF-1 の DNA 結合阻害作用があること, また HIF-1 転写活性化の阻害作用があることが明らかとなった。⁸ そこで筆者はまず始めに, 低酸素応答性プロモーターを導入したルシフェラーゼ発現ベクターをトランスフェクションしたヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞の安定株 HEK293 p2.1#3 を用いて, HIF-1 の転写活性化に対する影響を評価した。² 低酸素 (1% O₂) 条件下, HEK293 p2.1#3 細胞を様々な濃度の検定化合物とともに 24 時間培養した。Ec を Triostin A (TA) およびその誘導体の比較対照として用いた。細胞毒性試験はヒト乳がん由来である MCF-7 細胞を 24 時間, 検定化合物と共に処理した後, MTT アッセイにより評価した。50% 阻害濃度 (IC₅₀) を Table 15 にまとめた (個々のデータは実験の部に記載, Figure 39~48)。

HIF-1 転写活性化阻害作用と細胞毒性におけるオクタデブシペプチド類の構造活性相関に関する検討を行った。Ec は, 強力な HIF-1 転写活性化阻害作用 (IC₅₀ = 0.35 ± 0.03 nM) および細胞毒性 (IC₅₀ = 5.5 ± 0.2 nM) を示した。合成した化合物のほぼ全てが, 濃度依存的に HIF-1 転写阻害活性阻害作用および MCF-7 に対する細胞毒性を示した (Figure 49~58)。Ec と比較して, TA は HIF-1 転写活性化阻害効果が (IC₅₀ = 26.9 ± 1.3 nM) 二桁ほど低く, 細胞毒性 (IC₅₀ = 4.1 ± 0.3 μM) は三桁ほど低かった。TA は Ec と異なる配列特異性を示し, HRE 配列へのインターカレートに関する報告はないが, TA の HIF-1 阻害活性は依然として高いものであった。

芳香族側部は, HIF-1 転写活性化阻害効果と細胞毒性に顕著な影響を与えた。これは, 側部の電荷や疎水性が, DNA との相互作用に影響し, キノマイシン類のビスインターカレーションにおける配列配向性に効いてくるという過去の結果を支持している。³¹ ナフタレン誘導体 **64** (Np) の場合は核酸へのスタッキング相互作用がなくなり, 活性が消失したと予想される。

D-もしくは L-MeVal 残基を有する TA のジアステレオマー体 **65** (D,D) と **66** (D,L) は, TA (L,L) に比べて活性は低いものとなった。化合物 **65** (D,D) の X 線結晶構造解析を Ec および TA と比較したところ, オクタデブシペプチド母環の立体配置によって, 二つのキノキサリン-2-カルボキサミド部位のカルボニル炭素間の距離が変化することが分かった (Figure 23)。その距離が大きくなるにつれて (Ec: 10.1 Å, TA: 13.6 Å, **65**: 14.2 Å), 生理活性が低くなった。MeVal 残基の代わりに MeIle 残基を有する TA 誘導体 **67** (Ile,Ile) と **68** (Val,Ile) は, HIF-1 転写活性化阻害効果の顕著な低下は見られず, MCF-7 に対する細胞毒性が, 高いまま維持された。

興味深いことに, スルホキシド体 **69** (SO) HIF-1 転写活性化阻害効果が TA と同等であるのに対して, 細胞毒性は TA の十分の一に下がった。架橋部の変換によってコンフォメーションが変化し, HIF-1 選択的インターカレーター作用が減弱したために HIF-1 転写活性化阻害活性が低下したと考えられる。それに対し, スルホン体 **70** (SO₂) の HIF-1 阻害活性および細胞毒性は見られなかった。これは, 低い疎水性 (R_M = 0.08) により, 細胞への取り込みが悪くなったためと予想される。

Table 15. Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) on HIF-1 activation and cytotoxicity against MCF-7 treated with Triostin A and its analogues.

IC ₅₀	Ec	TA	63 (Qn)	64 (Np)	65 (D,D)	66 (D,L)	67 (Ile,Ile)	68 (Val,Ile)	69 (SO)	70 (SO ₂)
HIF-1^a	0.35 ± 0.03 nM	26.9 ± 1.3 nM	3.0 ± 0.6 μM	> 100 μM	0.59 ± 0.12 μM	2.0 ± 0.8 μM	60.0 ± 5.6 nM	55.5 ± 2.7 nM	55.6 ± 3.3 nM	> 100 μM
MCF-7^b	5.5 ± 0.2 nM	4.1 ± 0.3 μM	9.0 ± 0.2 μM	> 100 μM	5.5 ± 0.2 μM	14.6 ± 1.2 μM	1.5 ± 0.1 μM	2.6 ± 0.2 μM	41.7 ± 2.6 μM	> 100 μM
R_M^c	0.25	0.13	0.25	0.18	0.23	0.21	0.43	0.37	0.14	0.08

^aIC₅₀ values for inhibition of HIF-1 activity were obtained by HIF-1 dependent luciferase assay using HEK293 p2.1 #3 cells under hypoxia (1% O₂) for 24 h with test compounds.

^bIC₅₀ values for cytotoxicity were obtained by MTT assay using MCF-7 treated with test compounds under aerobic condition for 24 h.

^cHydrophobic parameters: R_M = log(1/R_f-1), R_f for TLC (RP-8, MeOH:Pi buffer (pH 7.2) = 8:2)

X=Y=N: Triostin A (TA)
X=N, Y=CH: **63** (Qn)
X=Y=CH: **64** (Np)

D, D -MeVal: **65** (D,D)
D, L -MeVal: **66** (D,L)

R₁=Et: **67** (Ile,Ile)
R₁=Me: **68** (Val,Ile)

n=1: **69** (SO)
n=2: **70** (SO₂)

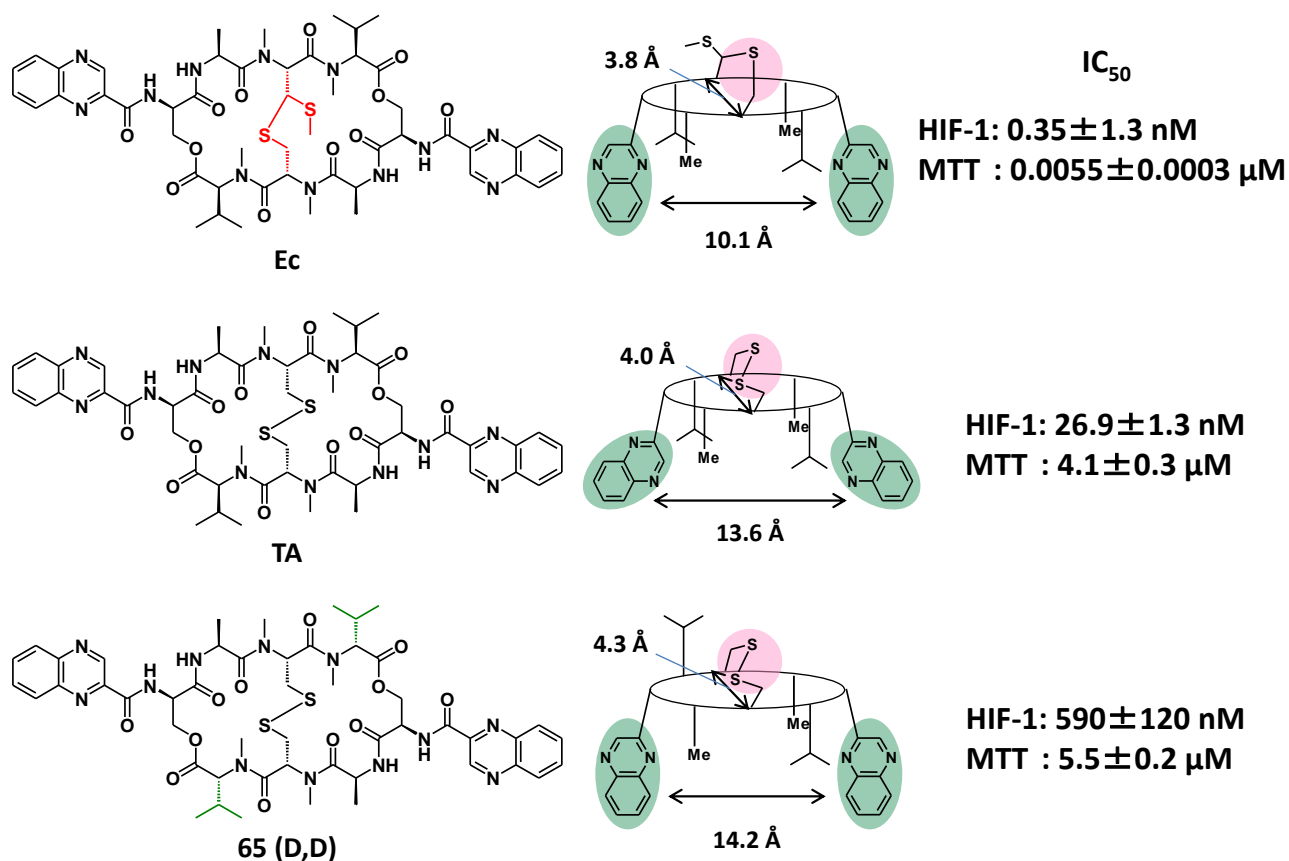


Figure 23. Comparison of Echinomycin (Ec), Triostin A (TA), and **65** (D,D). The distance between the pair of carbonyl carbon atoms of the two quinoxaline-2-carboxamide moieties and α -carbon atoms of the two cysteine residues are shown.

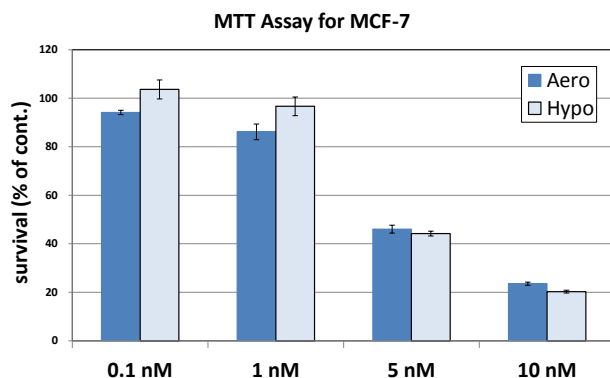
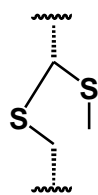
第 2 節 低酸素条件下における細胞毒性試験

低酸素下誘導される HIF-1 の阻害が、細胞毒性に関与するかを調査するため、MCF-7 細胞による MTT アッセイを低酸素条件下で実施した (Figure 24)。Ec は、常酸素および低酸素条件いずれも強い細胞毒性を示したが、酸素濃度の違いによる有意差は認められなかった。それに対し、TA および化合物 **69** (SO) では、顕著ではないが、有意な低酸素選択的細胞毒性が見られた。

低酸素選択的毒性の指標として、前節で得られた HIF-1 転写活性化阻害活性と細胞毒性の IC₅₀ の比を求めると、 $\text{IC}_{50}(\text{cytotoxicity})/\text{IC}_{50}(\text{HIF-1 inhibition}) = 15.7$ (Ec), 152 (TA), 750 (**69**)であった。このことから、HIF-1 の阻害が、がん細胞に致死的な効果を与えないことが示唆された。

これらの結果より、インターカレーターとしての特異性が低酸素選択的細胞毒性と相関しなかったことから、これまで Ec の強力な抗腫瘍効果の主要な標的と考えられていた HIF-1 - DNA 結合の他にも、何らかの異なる標的が存在することが示唆された。

A) Ec

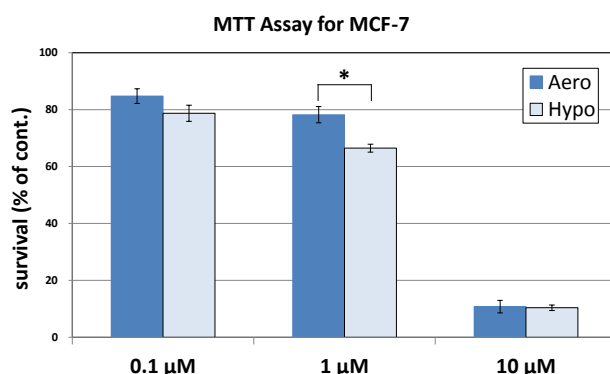
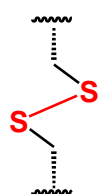


$$IC_{50}(Aero) = 4.6 \pm 0.2 \text{ nM}$$

$$IC_{50}(Hypo) = 4.6 \pm 0.1 \text{ nM}$$

$$IC_{50}(Aero) / IC_{50}(Hypo) = 1.00$$

B) TA



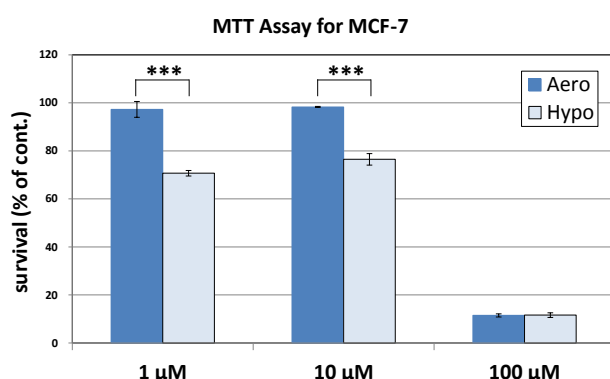
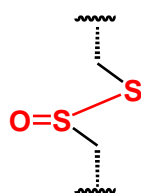
$p < 0.05$: *
 $p < 0.01$: **
 $p < 0.005$: ***
 $p < 0.0005$: ****

$$IC_{50}(Aero) = 2.8 \pm 0.1 \text{ μM}$$

$$IC_{50}(Hypo) = 2.3 \pm 0.2 \text{ μM}$$

$$IC_{50}(Aero) / IC_{50}(Hypo) = 1.22$$

C) 69 (SO)



$p < 0.05$: *
 $p < 0.01$: **
 $p < 0.005$: ***
 $p < 0.0005$: ****

$$IC_{50}(Aero) = 35.1 \pm 1.2 \text{ μM}$$

$$IC_{50}(Hypo) = 27.1 \pm 0.6 \text{ μM}$$

$$IC_{50}(Aero) / IC_{50}(Hypo) = 1.30$$

Figure 24. Hypoxia selectivity test of MCF-7 treated with (A) Echinomycin, (B) Triostin A, (C) Triostin A oxidized derivative **69** (SO). MCF-7 cells were incubated with Echinomycin, Triostin A and **69** (SO) for 24 h under aerobic (20% O₂) or hypoxic (1% O₂) condition.

第3節 ウェスタンブロット法による HIF-1α 発現評価

HIF-1α は、酸素存在下では、酸素を基質としてプロリン水酸化酵素 (PHD) に水酸化されて、続いてユビキチン化され、ユビキチン-プロテアソーム経路に導かれて、常に分解されている。一方、低酸素下では、PHD が阻害されることで分解が抑制され、HIF-1α タンパク質が蓄積して核移行し、転写活性化作用を示す。³ Ec はこれまで、インターカレーターとして HIF-1 の HRE 領域への結合に競合し、HIF-1

転写活性化を阻害することで細胞毒性を発揮すると考えられてきた。今回、筆者は、乳がん由来細胞 MCF-7 細胞において、低酸素で誘導される HIF-1 α のタンパク質発現に対する Ec, TA および化合物 **69** (SO) の影響をウェスタンブロット法により調べた (Figure 25)。MCF-7 細胞を低酸素 (1% O₂) 条件下 16 時間、それぞれの化合物と共に培養したところ、いずれの化合物も細胞毒性を示さない濃度 (IC₅₀ 未満の濃度) において、濃度依存的に HIF-1 α の発現を抑制していることが明らかとなった。

これまでに、U251 (ヒトグリオーマ由来細胞株) 細胞において Ec は低酸素下で誘導させる HIF-1 α タンパク質の発現に影響しないこと、⁸ また、HepG2 (ヒト肝癌由来細胞株) および HeLa (ヒト子宮頸癌由来細胞株) 細胞においては、常酸素 (20% O₂) 条件下 Ec が HIF-1 α タンパク質の発現を若干誘導することが知られている。³² 従って、今回筆者が見出した知見は、環状デブシペプチド類の HIF-1 阻害様式は、腫瘍細胞の種類によって異なり、MCF-7 細胞において、インターカレーターとしての標的である遺伝子の HRE 領域の他に、HIF-1 α 遺伝子発現に関わる何らかの異なる標的が存在することを示すと考えられた。このことから、環状デブシペプチド類は、低酸素微小環境を標的とする創薬研究において、新たな創薬標的の探索プローブとしても有用であることが示唆された。

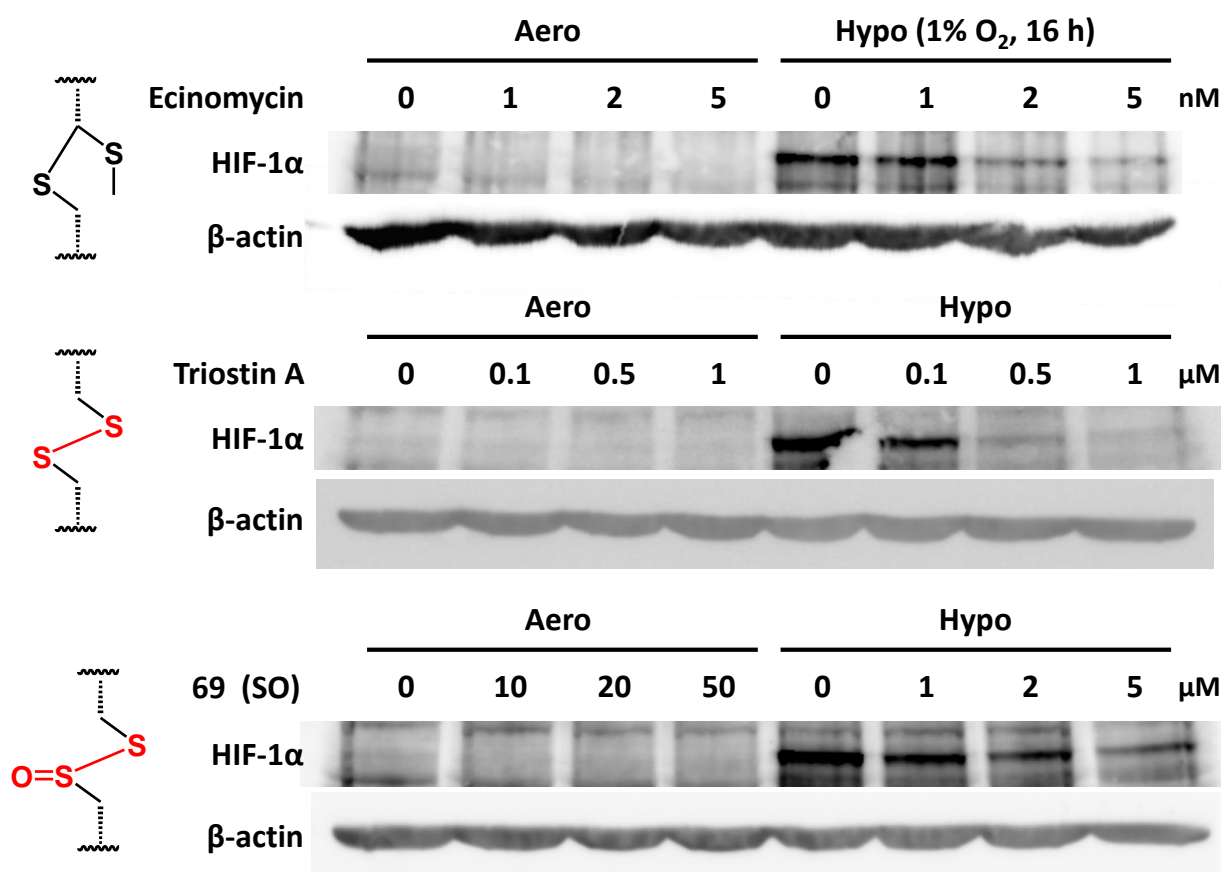


Figure 25. Inhibition of Echinomycin, Triostin A and **69** (SO) on HIF-1 α protein expression induced by hypoxia. Immunoblot analysis of HIF-1 α . MCF-7 cells were incubated with several concentrations of Echinomycin (A), Triostin A (B) and **69** (C) for 16 h under aerobic (20% O₂) or hypoxic (1% O₂) condition.

第1節 逆合成解析

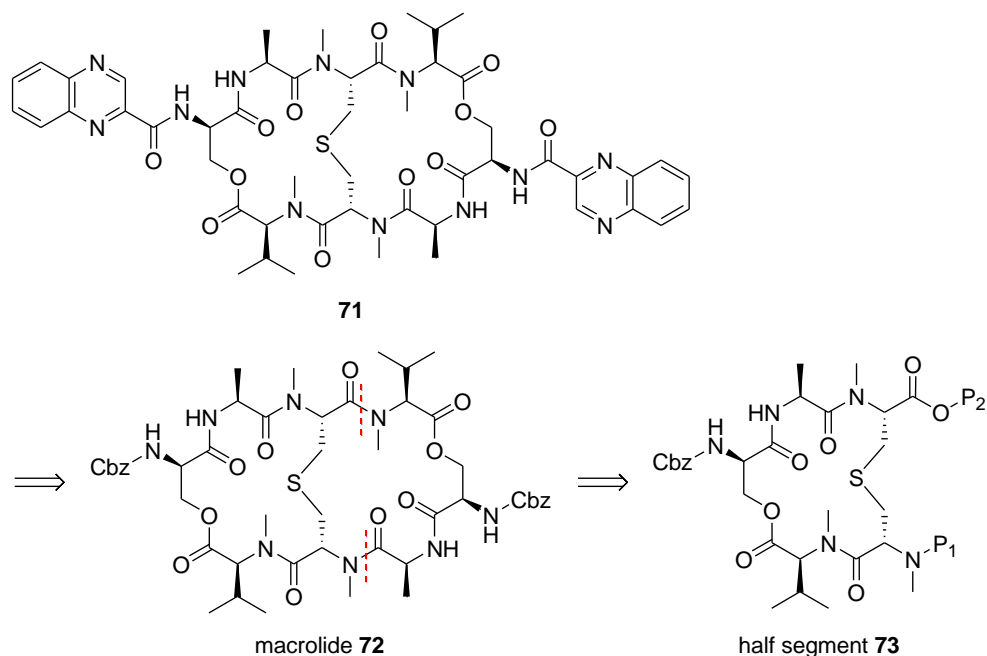


Figure 26. Retrosynthetic strategy of thioether analogue.

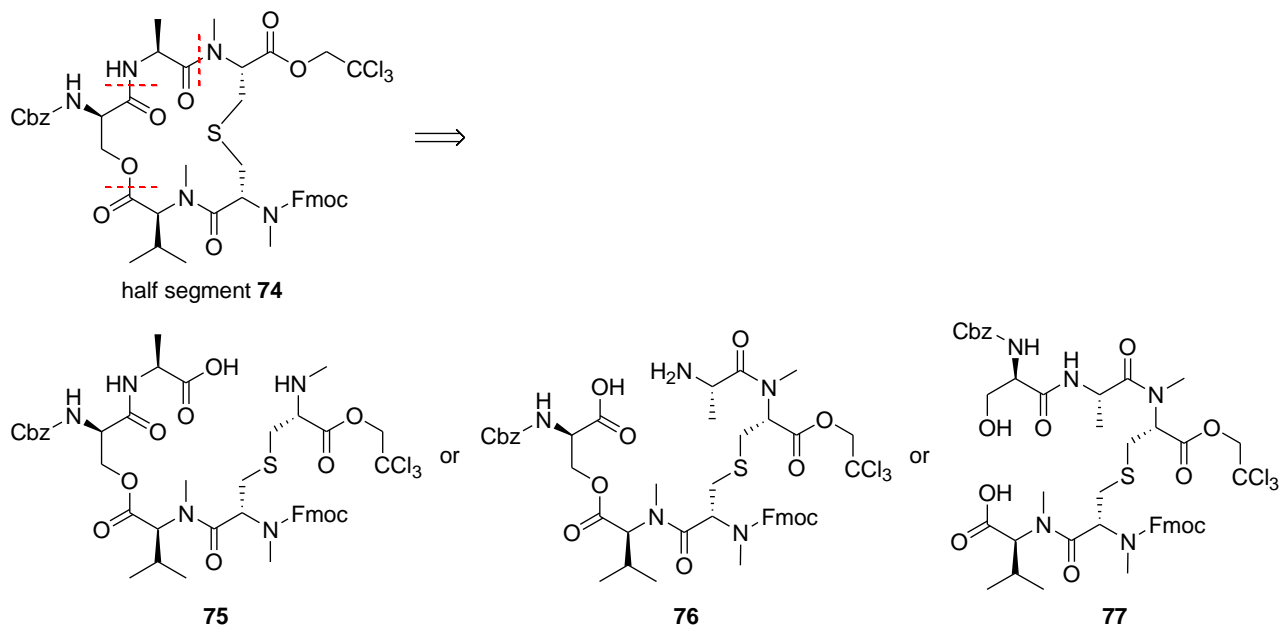
Triostin A およびその誘導体の合成を達成したので、続いてチオエーテル架橋部を有する類縁体 **71** の合成に取り組んだ。その逆合成解析を Figure 26 に示した。目的とするチオエーテル類縁体 **71** は Triostin A の場合と同様に、キノキサリン側鎖を Cbz 保護した前駆体 **72** に導入することにより得ることとした。そして、マクロライド **72** を得るため、まず始めにハーフセグメント **73** の合成を試みた。

ハーフセグメントの合成は大きく分けて、2つの経路を計画した (Figure 27)。1つ目はチオエーテル架橋部を先に構築してから分子内縮合反応によりマクロライド化する分子内脱水縮合戦略である (Figure 27A)。それに対し、2つ目は直鎖デプシペプチドの分子内求核置換反応によりチオエーテル架橋部を構築する分子内求核置換戦略である (Figure 27B)。

分子内縮合戦略では、環化反応として第2級アミンおよび第1級アミンのアミド化およびエステル化を計画した。そこで、Figure 27A に示した3ヶ所の切断部位とした前駆体、化合物 **75~76** を分子設計した。

分子内求核置換戦略では鍵となる前駆体として、チオールと脱離基を有する直鎖ペンタデプシペプチド **79** を設計した。

A) Intramacrocyclization Strategy



B) Intramolecular S_N2 Reaction Strategy

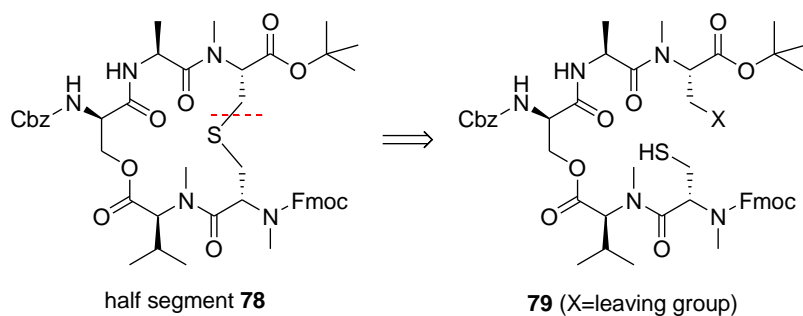


Figure 27. Retrosynthetic strategy of half segment.

第 2 節 分子内脱水縮合戦略 1

第 2 節第 1 項 逆合成解析

まず始めに、鍵中間体 **75** の合成に取り組んだ。逆合成解析の詳細を **Figure 28** に示す。目的物 **75** はその保護体である化合物 **80** から得ようとし、化合物 **80** はトリデプシペプチド **81** とランチオニン誘導体 **82** の縮合反応により得られると計画した。トリデプシペプチド **81** はアラニン誘導体 **86**, D-セリン誘導体 **85** およびバリン誘導体 **12** の逐次縮合によって合成できると計画した (**Figure 29**)。また、ランチオニン誘導体 **82** はシステイン誘導体 **89** とセリン誘導体 **88** の求核置換反応によりチオエーテル体 **87** を得た後、脱アシル保護化することにより得られるであろう (**Figure 30**)。³³⁻³⁵

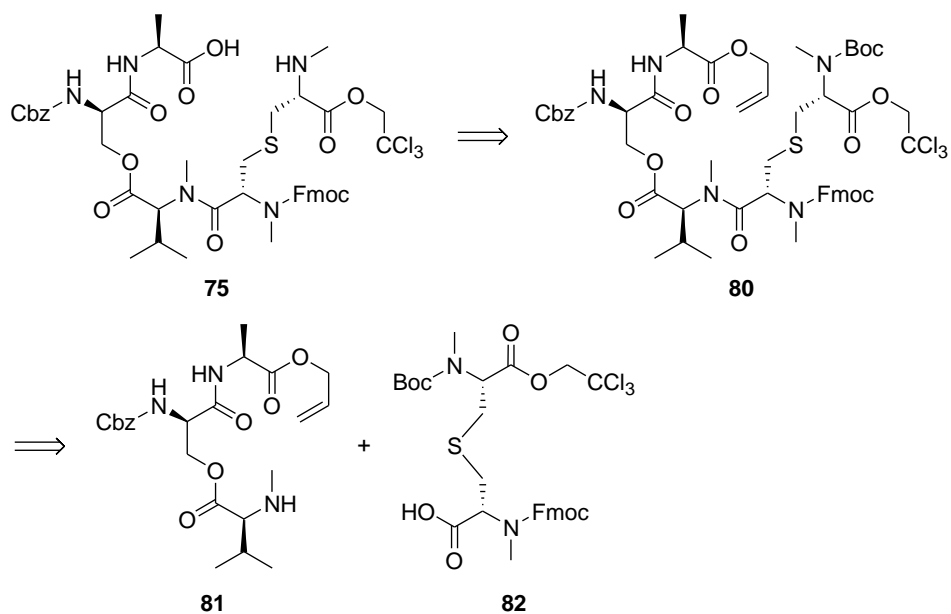


Figure 28. Retrosynthetic strategy of the key intermediate **75**.

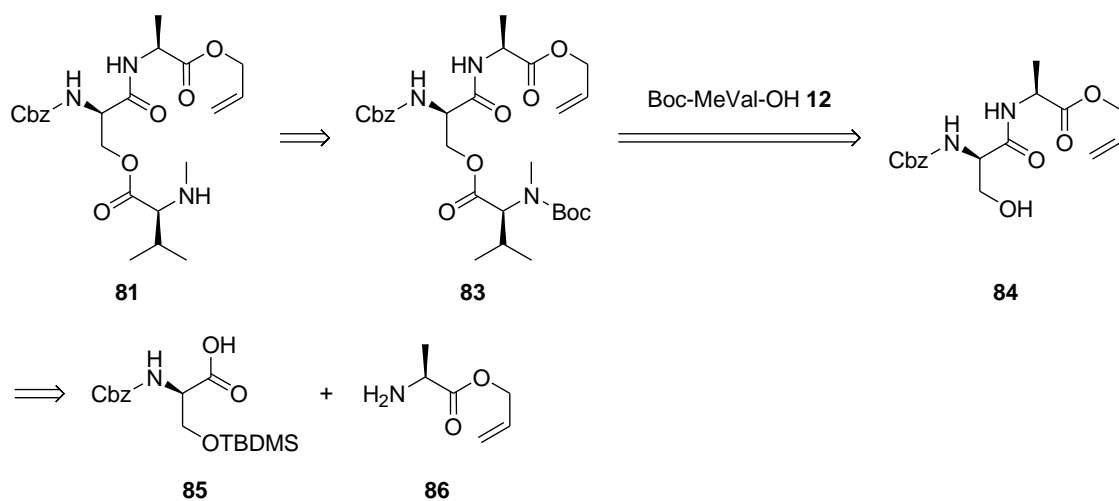


Figure 29. Retrosynthetic strategy of tridepsipeptide **81**.

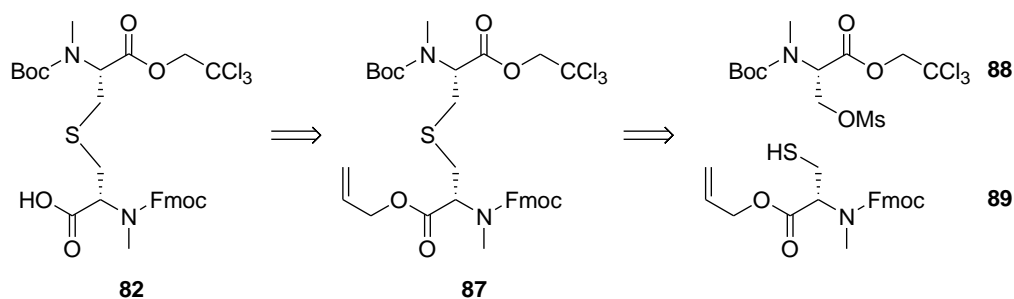
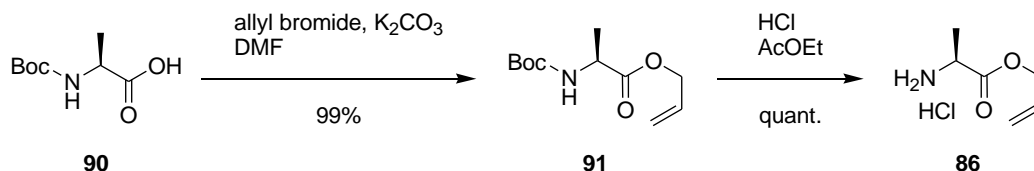


Figure 30. Retrosynthetic strategy of lanthionine derivative **82**.

第2節第2項 アラニン誘導体の合成

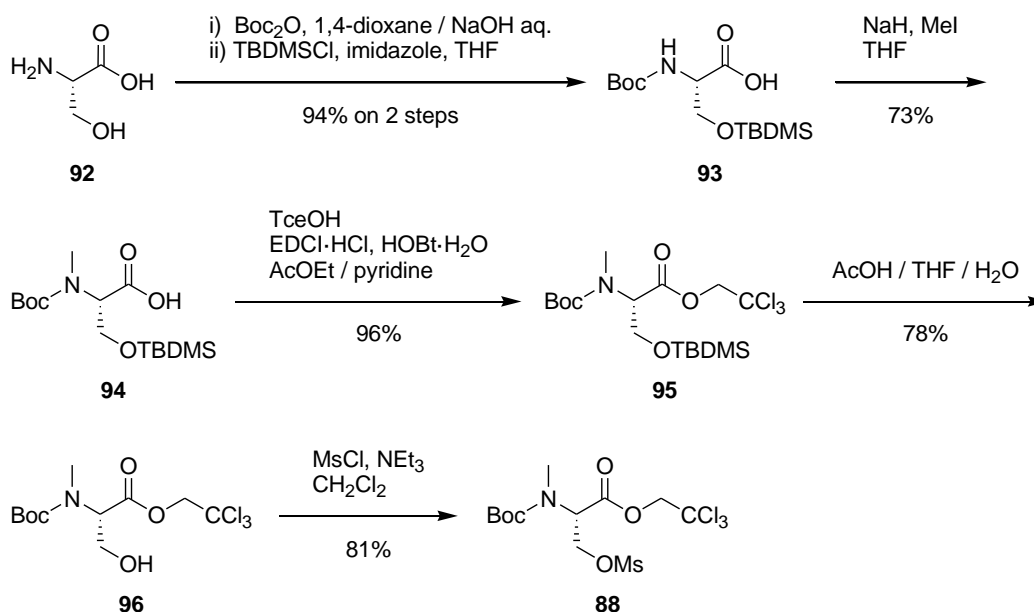
Boc-L-Ala-OH **90** を炭酸カリウム存在下、臭化アリルと反応させ、*N*-Boc-L-Ala-OAll **91** を収率 99% で得た。続いて、アリルエステル **91** を塩酸により脱 Boc 化し、目的とする L-Ala-OAll・HCl **86** を定量的に得た (Scheme 35)。



Scheme 35. Synthesis of L-Ala-OAll **86**.

第2節第3項 セリン誘導体の合成 1

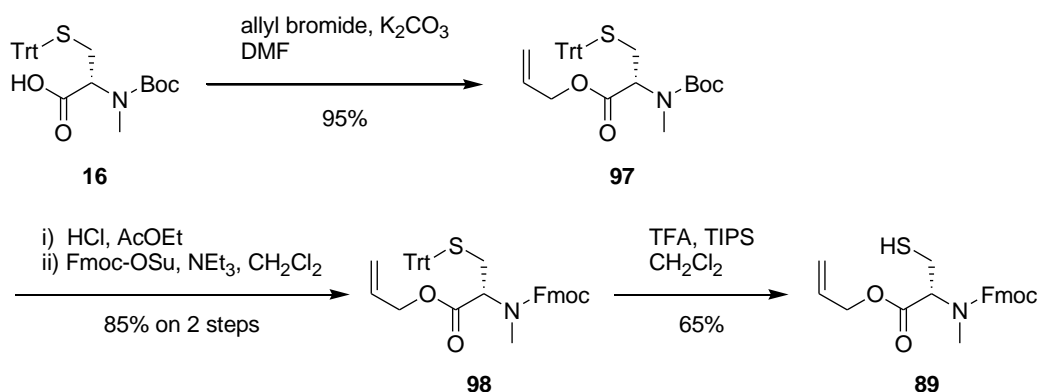
無保護のセリン **92** を *N*-Boc 保護化し、続いて TBDMS 保護化し、*N*-Boc-L-Ser(TBDMS)-OH **93** を 2 工程収率 94% で得た。化合物 **93** を水素化ナトリウム/ヨウ化メチルにより *N*-メチル化し、目的とする *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH **94** を収率 73% で得た。カルボン酸 **94** に対し EDCI を縮合剤として用いた Tce エステル化を行い、*N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OTce **95** を収率 96% で得た。続いて酸性条件による脱 TBDMS 保護化の後、アルコールのメシル化を実施し、目的とする *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce **88** を良好な収率で得た (Scheme 36)。なお、メシル体 **88** の安定性はそこまで高くはないと考え、単離後はすぐに第 6 項に記すランチオニン合成に用いた。



Scheme 36. Synthesis of *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce **88**.

第2節第4項 *N*-メチルシステイン誘導体の合成3

N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **16** を炭酸カリウム/臭化アリルで処理し、*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **97** を収率 95% で得た。得られた化合物 **97** を塩酸による脱 Boc 保護化の後、Fmoc-OSu を用いてアミンを保護し、*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **98** を 2 工程収率 85% で得た。最後に TFA/TIPS により脱 Trt 保護化し、目的とする *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll **89** を収率 65% で得た (Scheme 37)。なお、チオール体 **89** の安定性もそこまで高くはないと考え、単離後はすぐに第 6 項に記すランチオニン合成に用いた。

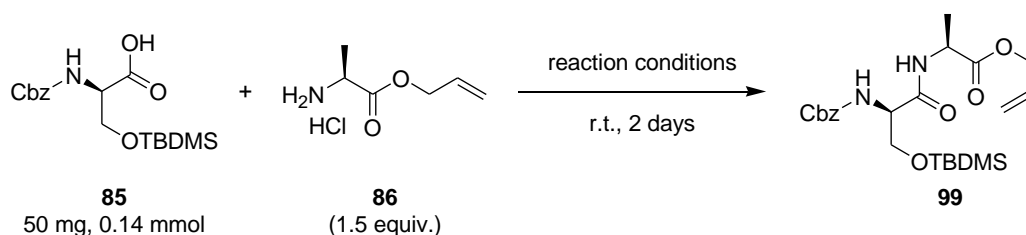


Scheme 37. Synthesis of *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll **89**.

第2節第5項 トリデプシペプチドの合成

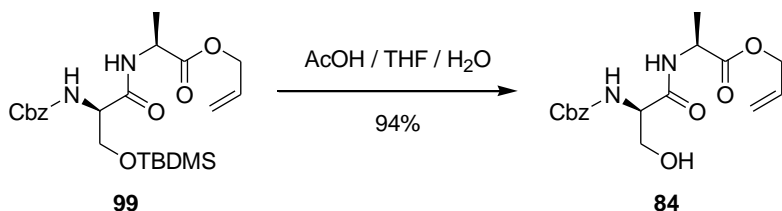
まず始めに、D-セリン誘導体 **85** とアラニン誘導体 **86** の縮合反応を検討した (Table 16)。

Table 16. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll **99**.

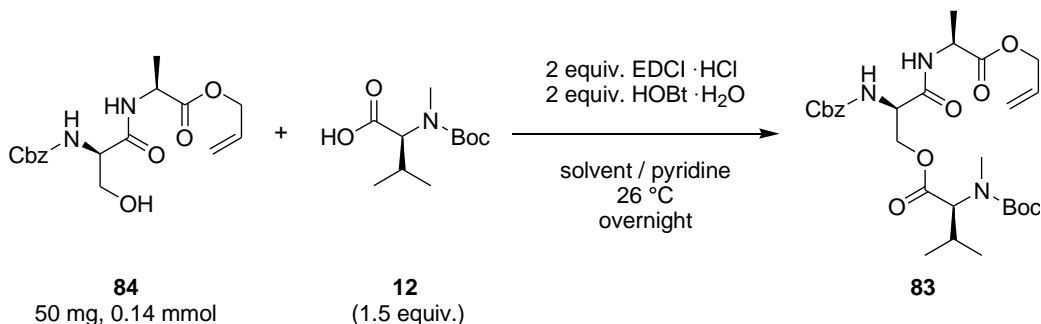


entry	reaction conditions	target compound 99
1	2 equiv. EDCI·HCl / HOBt 4 equiv. NEt ₃ dry CH ₃ CN	39.1 mg, 0.084 mmol, 60% yield
2	2 equiv. EDCI·HCl / HOBt 4 equiv. NEt ₃ dry CH ₂ Cl ₂	33.9 mg, 0.073 mmol, 52% yield
3	2 equiv. DMT-MM 2 equiv. NEt ₃ dry DMF	45.8 mg, 0.099 mmol, 71% yield

最適条件は、DMT-MM を縮合剤に用いた場合、目的とする *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll **99** を収率 71% で得た (entry 3)。また、本反応は反応規模を拡大しても問題なかった (Scheme 39)。

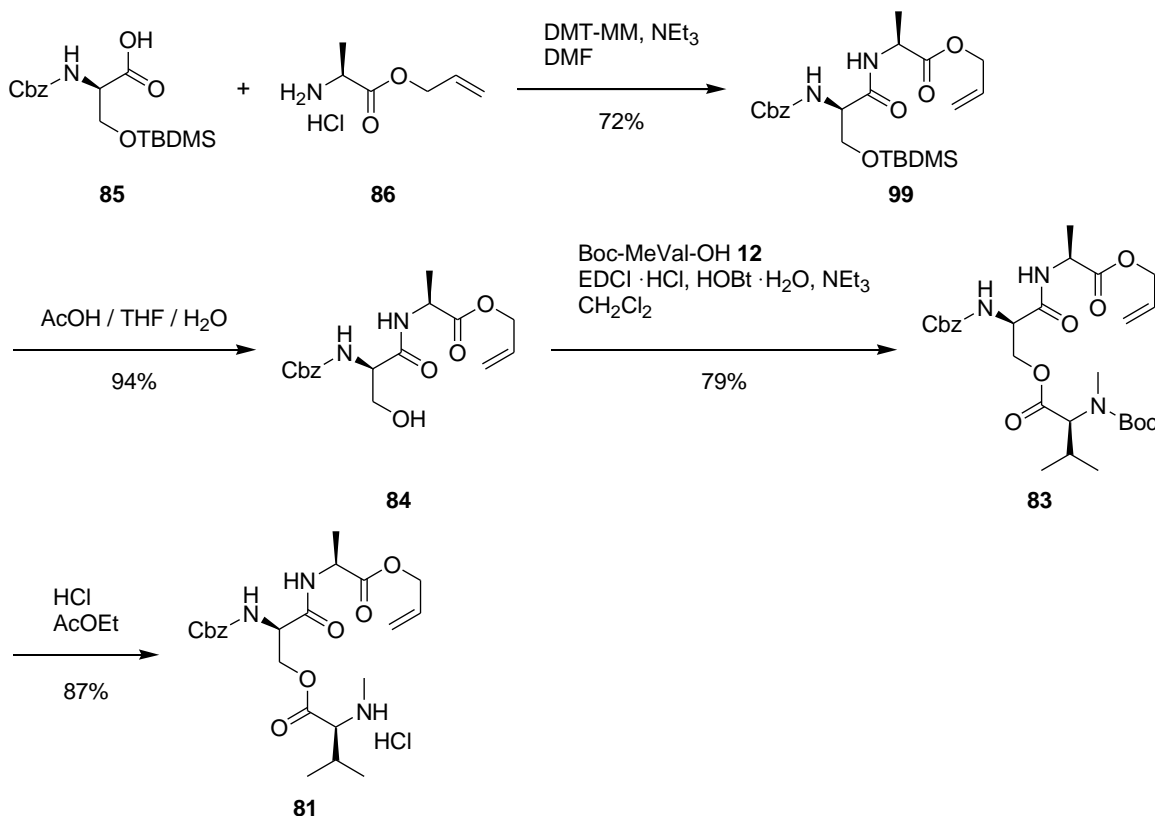


最後に目的とするトリデプシペプチドを得るため、*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-OAll **84** と *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** の縮合反応を検討した (Table 17)。

^a40 °C

得られたトリデプシペプチド **83** を塩酸により脱 Boc 保護化し、目的とする *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** を収率 87% で得た (Scheme 39)。

N-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** の合成結果を Scheme 39 にまとめる。

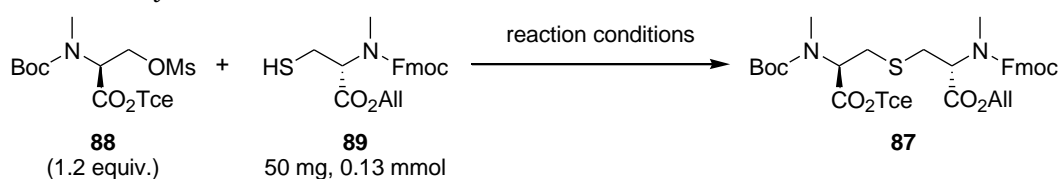


Scheme 39. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81**.

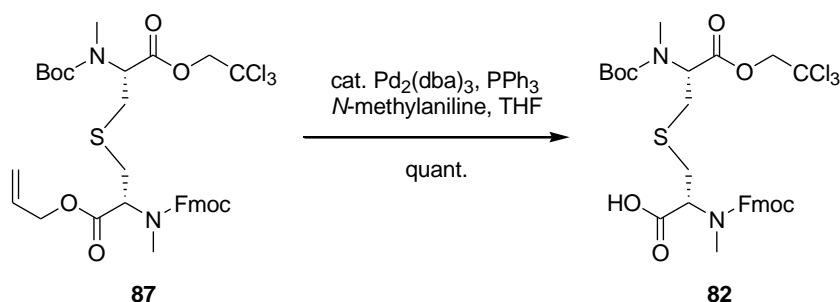
第 2 節第 6 項 ランチオニン誘導体の合成

トリデプシペプチドの合成を達成したので、続いてランチオニン誘導体の合成を実施した。*N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce **88** と *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll **89** の求核置換反応において、2 層系、有機塩基 (DBU) もしくは無機塩基 (炭酸セシウム) を用いる 3 種類の条件検討を行った (Table 18)。その結果、*N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce **88** と *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll **89** をテトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB) 存在下、酢酸エチル/炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒中で反応させ、目的とするランチオニン誘導体 **87** を収率 68% で得た (entry 1)。本反応は、反応規模をグラムスケールに拡大しても問題は生じていない (実験の部参照)

そして、得られたランチオニン誘導体 **87** を *N*-メチルアニリンとパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用し、目的とするカルボン酸 **82** を定量的に得た (Scheme 40)。

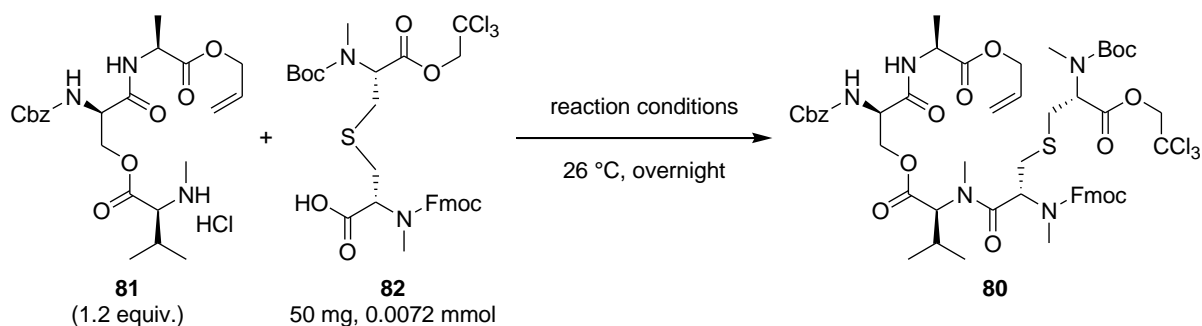
Table 18. Synthesis of the lanthionine derivative **87**.

entry	reaction conditions	target compound 87
1	4 equiv. TBAB AcOEt / NaHCO ₃ aq. 26 °C, overnight	64.0 mg, 0.088 mmol, 68% yield
2	4 equiv. TBAB AcOEt / NaHCO ₃ aq. 40 °C, overnight	55.5 mg, 0.071 mmol, 58% yield
3	1.2 equiv. DBU DMF 26 °C, overnight	36.5 mg, 0.050 mmol, 38% yield
4	1.2 equiv. Cs ₂ CO ₃ DMF 26 °C, overnight	30.3 mg, 0.042 mmol, 32% yield

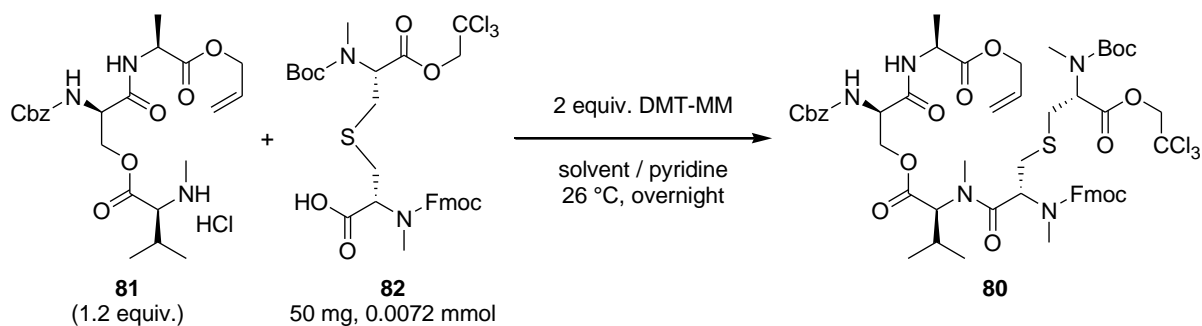
**Scheme 40.** Synthesis of the lanthionine derivative **82**.

第2節第7項 ハーフセグメントの合成 1

トリデプシペプチド **81** およびランチオン誘導体 **82** の合成を達成したので、続いてそれらの縮合反応の条件検討を行った (Table 17~19)。まず始めに縮合剤の検討を行ったところ、DMT-MM を用いた系で収率 31%と低収率ながらも目的化合物 **80** を得た (Table 19, entry 1)。続いて、反応溶媒の検討をした結果、溶媒依存性がみられた (Table 20)。最後に、塩基の検討により、ピリジンよりも脂肪族アミンの方が良好な結果を与えた (Table 21)。本最適条件に対し反応規模をグラムスケールに拡大したところ、トリデプシペプチド **81** とランチオン誘導体 **82** を DMF 溶媒中、DMT-MM/NMM を用いた縮合反応により、目的とするデプシペプチド **80** を収率 70%で得た (Scheme 41)。

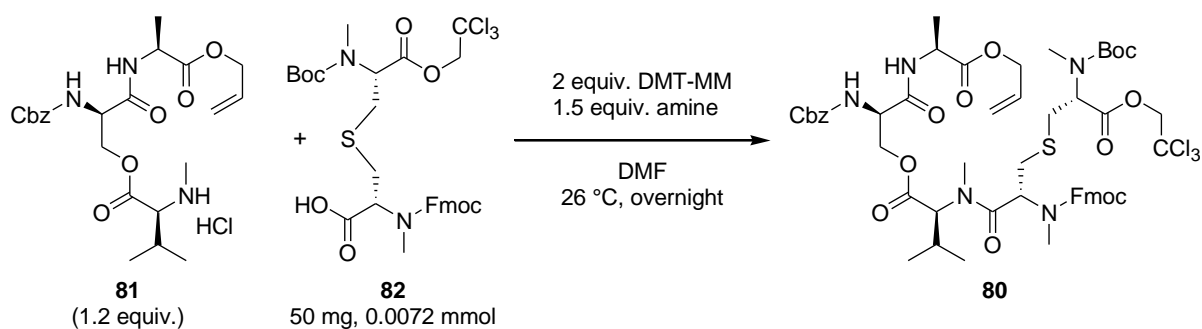
Table 19. Synthesis of the pentadepsipeptide **80** 1.

entry	reaction conditions	target compound 80
1	2 equiv. DMT-MM THF / pyridine	25.2 mg, 0.022 mmol, 31% yield
2	2 equiv. EDCI·HCl 2 equiv. HOBt·H ₂ O CH ₂ Cl ₂ / pyridine	trace
3	2 equiv. HBTU 2 equiv. HOBt·H ₂ O CH ₂ Cl ₂ / pyridine	trace

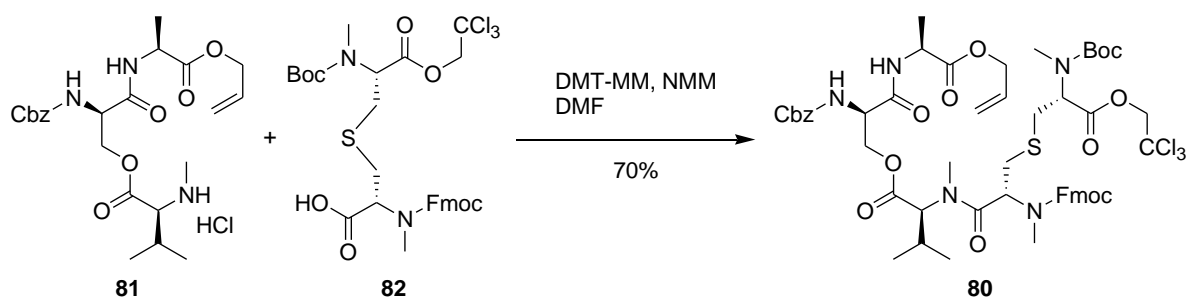
Table 20. Synthesis of the pentadepsipeptide **80** 2.

run	solvent	target compound 80
1	CH ₂ Cl ₂	20.4 mg, 0.018 mmol, 25% yield
2	DMF	24.4 mg, 0.021 mmol, 29% yield
3	AcOEt	9.2 mg, 0.0081 mmol, 11% yield
4	1,4-dioxane	9.0 mg, 0.0079 mmol, 11% yield
5	CH ₃ CN	13.1 mg, 0.012 mmol, 17% yield

Table 21. Synthesis of the pentadepsipeptide **80** 3.

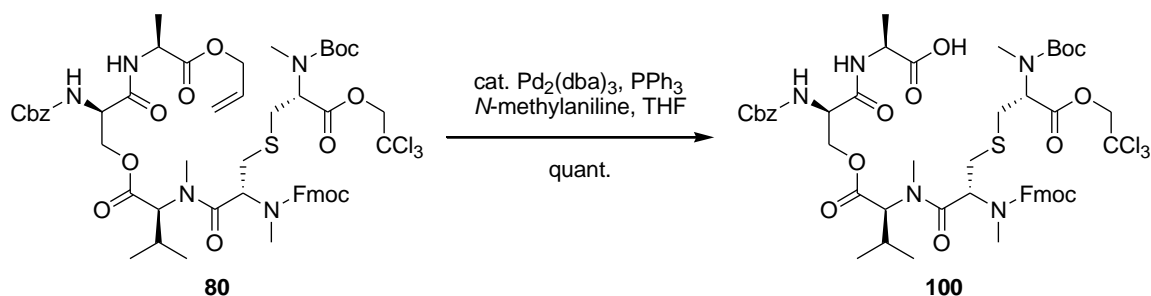


entry	amine	target compound 80
1	NEt ₃	55.5 mg, 0.049 mmol, 68% yield
2	iPr ₂ NEt	72.8 mg, 0.064 mmol, 89% yield
3	NMM	65.9 mg, 0.058 mmol, 81% yield



Scheme 41. Synthesis of the pentadepsipeptide **80** 4.

得られた化合物 **80** をパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用し、カルボン酸 **100** を定量的に得た (Scheme 42)。



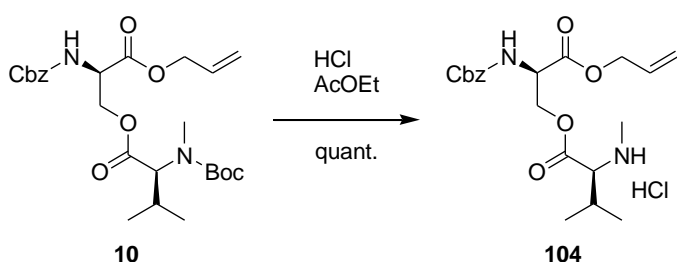
Scheme 42. Synthesis of the lanthionine derivative **100**.

最後に、化合物 **100** を塩酸による脱 Boc 保護化し目的とするアミン体 **75** を得ようと試みたが、失敗に終わった (Scheme 43)。これは、得られたアミン体が分子内もしくは分子間で反応し、複雑な混合物となったからと考えている。

目的化合物 **76** は、その保護体 **101** から得られると考えた。化合物 **101** は、*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-OAll·HCl **104**、ランチオニン誘導体 **82** および *N*-Boc-L-Ala-OH **7** の逐次縮合により合成しようと計画した。また、D-Ser(MeVal)セグメント **104** は Ala 誘導体と D-Ser 誘導体の縮合によって得られるであろう。

第 3 節第 2 項 D-Ser(MeVal)セグメントの合成

第 1 章第 3 節で得た *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll **10** を塩酸により脱 Boc 保護化し、目的とする *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-OAll·HCl **104** を定量的に得た (Scheme 44)。



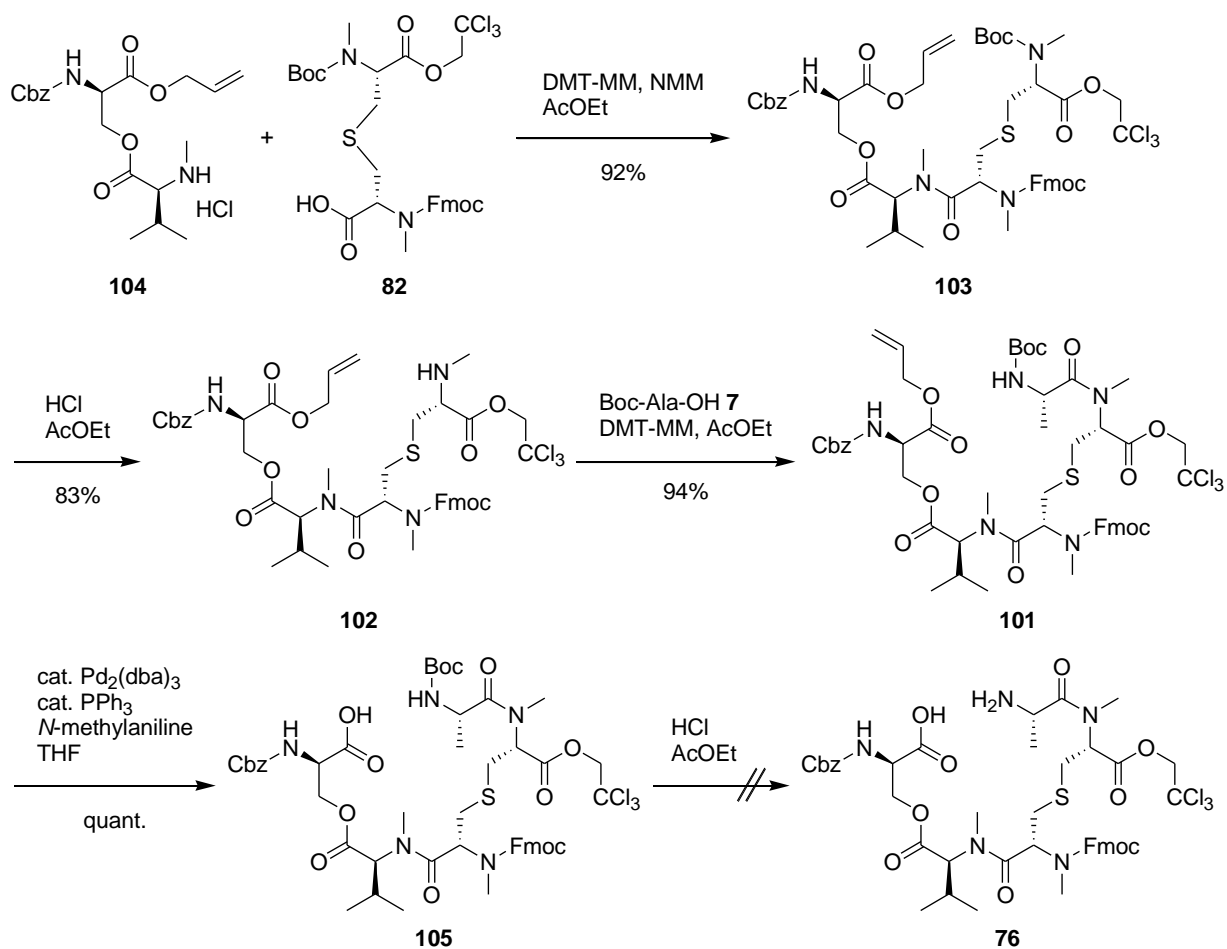
Scheme 44. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-OAll·HCl **104**.

第 3 節第 3 項 ハーフセグメントの合成 2

必要な各パーツ合成を達成したので、逐次縮合により鍵中間体 **76** の合成を試みた (Scheme 45)。

N-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-OAll·HCl **104** とランチオニン誘導体 **82** を酢酸エチル溶媒中、DMT-MM /NMM を用いて縮合させ、目的化合物 **103** を収率 92% で得た。続いて、塩酸による化合物 **103** の脱 Boc 保護化によりアミン体 **102** を収率 83% で得た。得られたアミン体 **102** は *N*-Boc-L-Ala-OH **7** との DMT-MM による縮合反応に適用し、目的化合物 **101** を収率 94% で得た。そして、遮光条件下、アリルエステル体 **101** を *N*-メチルアニリンおよびパラジウム触媒による脱アリル保護化に適用し、対応するカルボン酸 **105** を収率 91% で得た。最後に、化合物 **105** の塩酸による脱 Boc 保護化を行ったが、目的とするアミン体 **76** は得られず、複雑な混合物となった。

化合物 **105** の脱 Boc 保護化は、反応中間体もしくは得られたアミン体が分子内で反応してジケトピペラジンへ分解したり、分子間で反応したりして複雑化したと考えている。



Scheme 45. Synthesis of the key intermediate **76**.

第 4 節 分子内脱水縮合戦略 3

第 4 節第 1 項 逆合成解析

分子内脱水縮合反応によるマクロライド化を用いた第 3 の合成戦略を Figure 32 に示す。前節までの合成経路と同じく、ランチオニン誘導体 **82** を足がかりとして、*N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18** および D-Ser-Ala セグメント、*N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH **107** を縮合させることにより所望の鍵中間体 **77** を得る計画をたてた。D-Ser-Ala セグメント **107** は、D-Ser 誘導体と Ala 誘導体の縮合により得られるであろう。

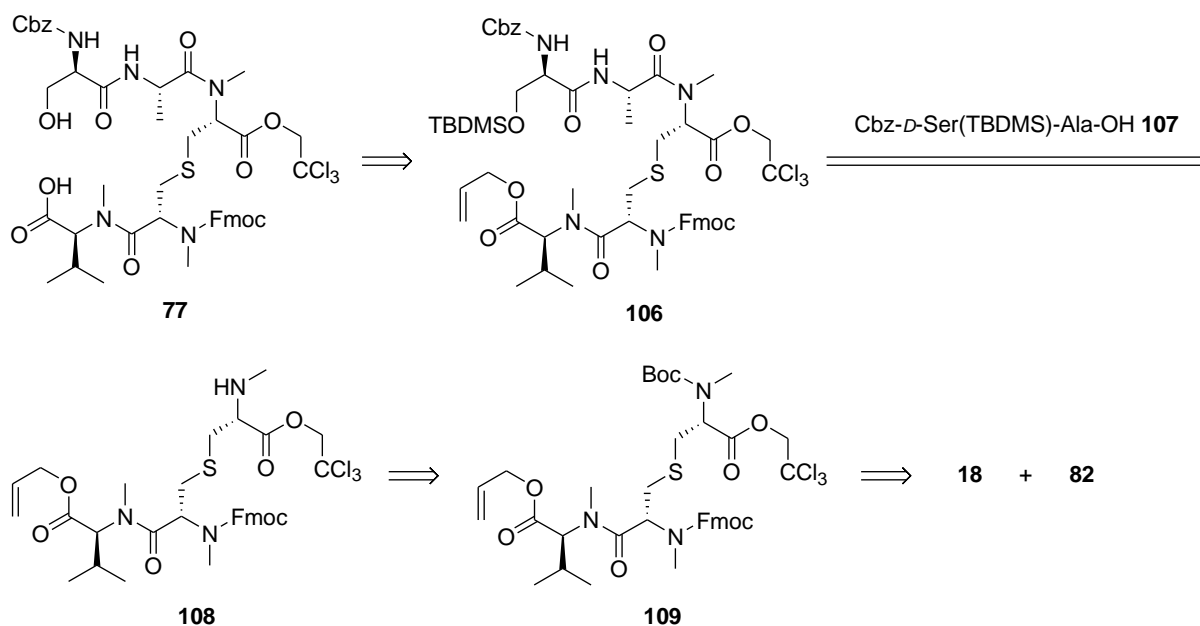
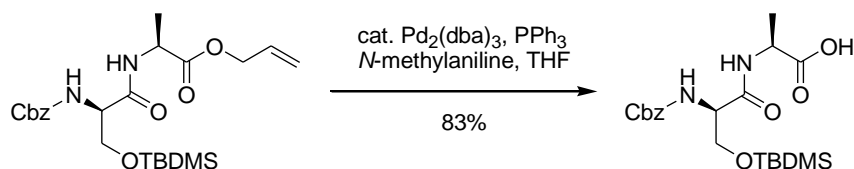


Figure 32. Retrosynthetic strategy of the key intermediate **77**.

第4節第2項 D-Ser-Ala セグメントの合成

所望の *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH **107** は、第3章第2節第6項で得た *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll **99** をパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用することにより収率 83%で得た (Scheme 46)。

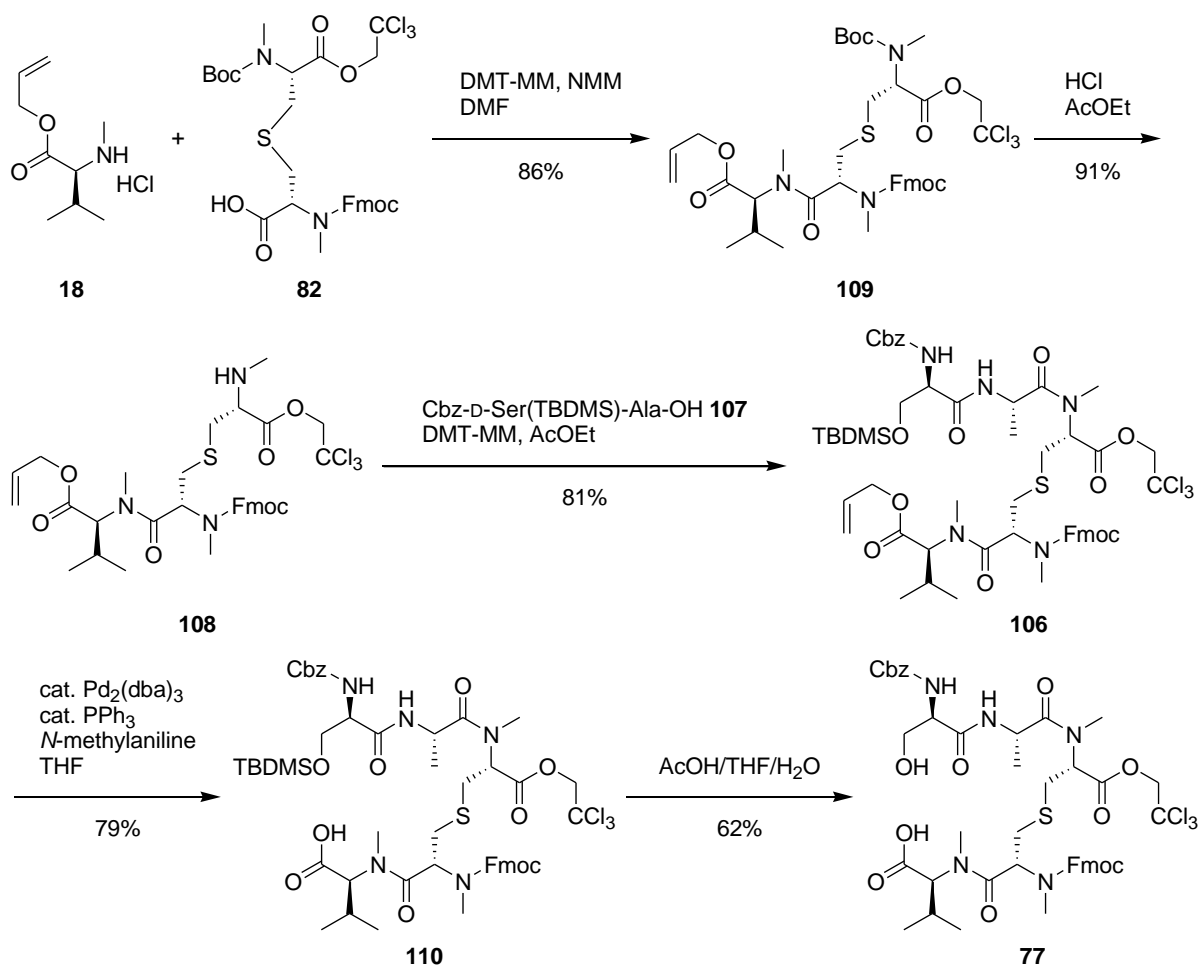


Scheme 46. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH **107**.

第4節第3項 ハーフセグメントの合成 3

N-Me-L-Val-OAll·HCl **18** とランチオニン誘導体 **82** を DMF 溶媒中、DMT-MM/NMM を用いて縮合させ、目的化合物 **109** を収率 86%で得た (Scheme 47)。次に、化合物 **109** を塩酸による脱 Boc 保護化し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いた抽出操作により遊離アミン **108** とした。そして、アミン **108** と *N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH **107** の DMT-MM を用いた縮合反応により、化合物 **106** を収率 81%で得た。続いて、アリルエステル **106** に対し、パラジウム触媒による脱アリル保護化し、カルボン酸 **110** に収率 79%で変換した。最後に、シリルエーテル **110** を酢酸条件による脱 TBDMS 保護化に適用し、目

的とする鍵中間体 **77** を収率 62% で得た。

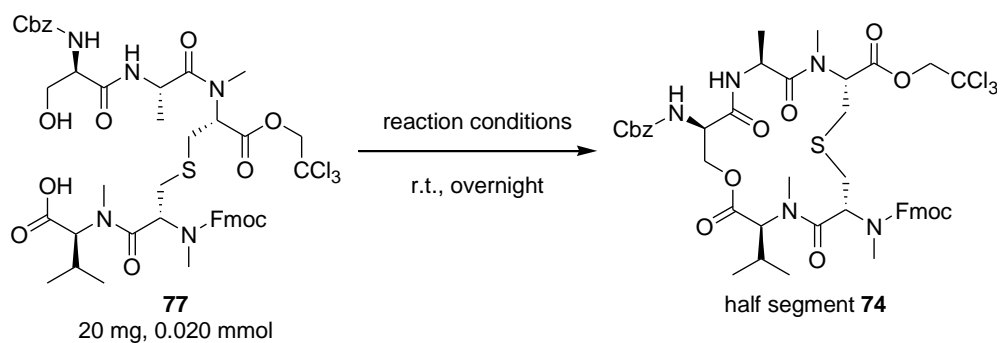


Scheme 47. Synthesis of the key intermediate **77**.

次に、鍵中間体 **77** の合成を達成したので、分子内縮合反応の検討を行った (Table 22)。縮合剤として、カルボジイミド系である **EDCI** (entry 1), ウロニウム系である **HBTU** および **HATU** (entry 2, 3), ホスホニウム系である **BOP** (entry 4) を用いて検討を行ったが、いずれの条件においても、目的とするハーフセグメント **74** を得ることはできなかった。

この失敗は 2 つの要因によるものと考えている。1 点目は、形成したい環の大きさを考えた時に、**Triostin A** の場合と比較すると、直鎖ペプチドが硫黄原子一つ分短くなっているため、目的とする環構造がそもそも形成しづらい可能性がある。また、2 点目は、直鎖構造において、分子内水素結合により反応点が近傍に存在していると期待したが、側鎖の立体障害により、カルボン酸部位とアルコール部位が離れてしまっていることが考えられる (Figure 33)。

Table 22. Macrocyclization of the key intermediate **77**.



entry	reaction conditions	results
1	2 equiv. EDCI·HCl 2 equiv. HOBT·H ₂ O CH ₂ Cl ₂	complex mixtures
2	2 equiv. HBTU 2 equiv. HOBT·H ₂ O DMF	no reaction
3	2 equiv. HATU 2 equiv. <i>i</i> Pr ₂ NEt DMF	complex mixtures
4	2 equiv. PyBOP 2 equiv. <i>i</i> Pr ₂ NEt DMF	complex mixtures

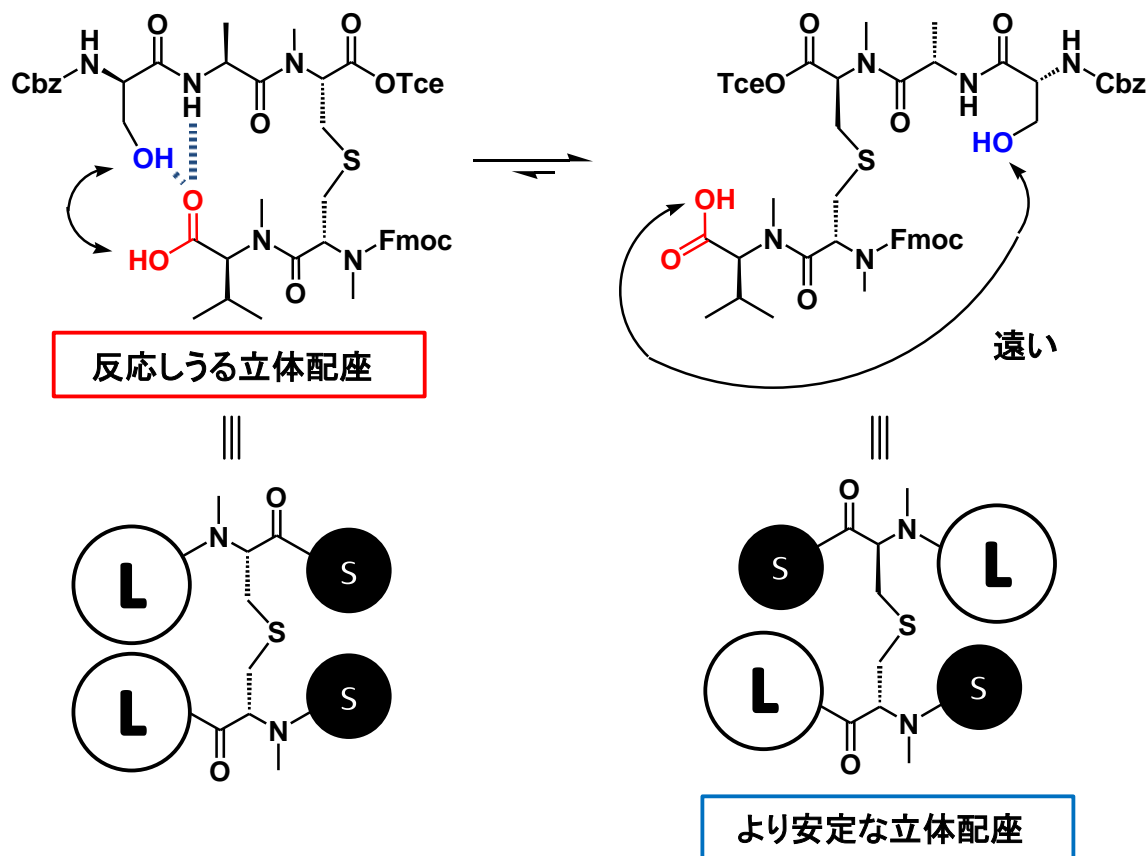


Figure 33. Considerable conformation of the key intermediate **77**.

第5節 分子内求核置換戦略

第5節第1項 逆合成解析

前節までの分子内脱水縮合戦略と並行して、分子内求核置換戦略も同時に実施した。
その逆合成解析の結果を **Figure 34** に示す。

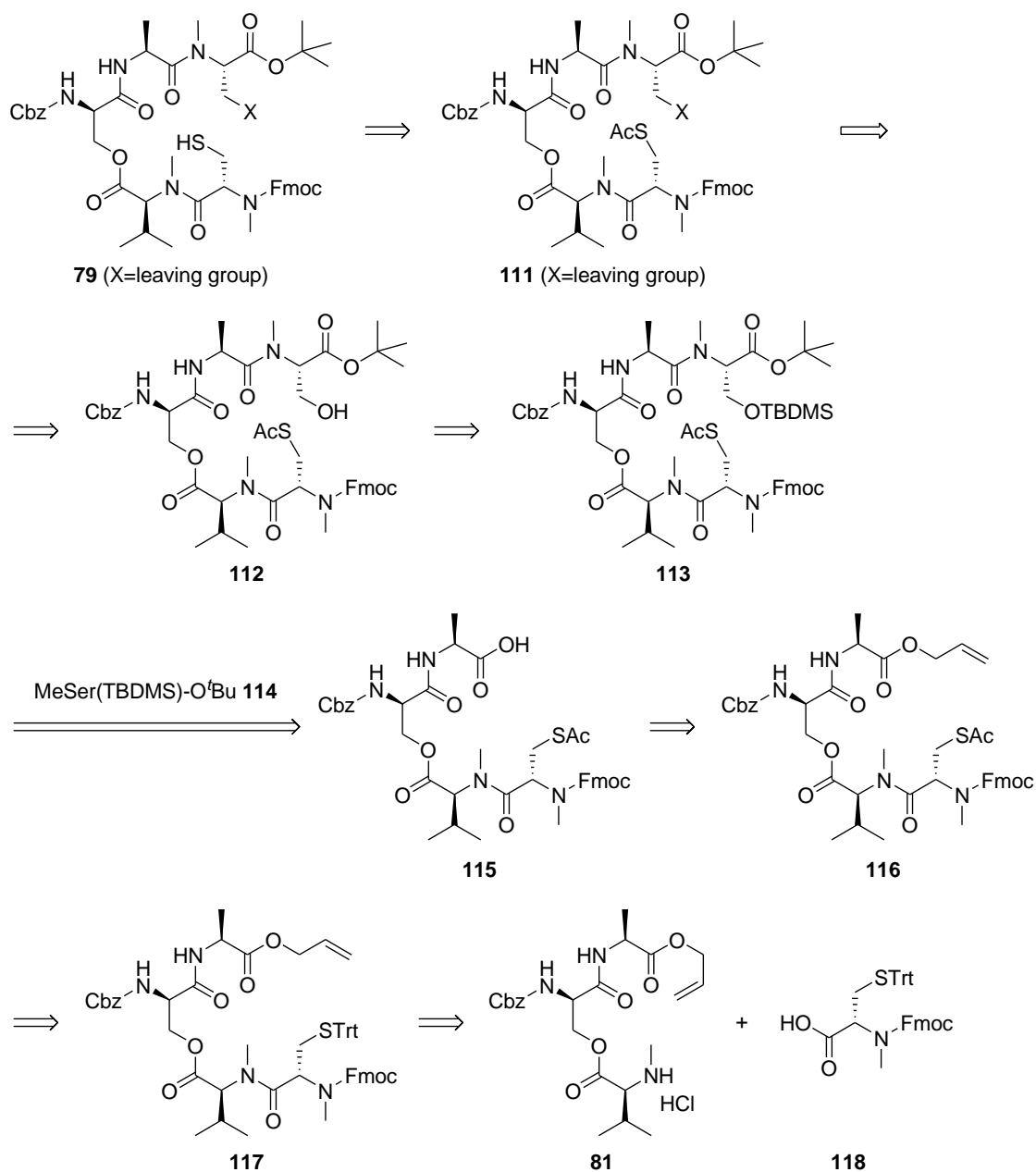
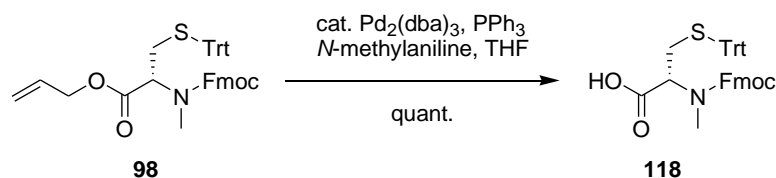


Figure 34. Retrosynthetic strategy of the key intermediate **79**.

目的とするハーフセグメントを分子内求核置換反応により得るための前駆体は、ペンタデプシペプチド **79** である。前駆体 **79** を合成するための鍵中間体は化合物 **112** であり、保護基の組み合わせとして、*N*-Fmoc, *S*-Ac, *t*-ブチルエステルを選択した。ペンタデプシペプチド **112** は、テトラデプシペプチド **115** と *N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^{*t*}Bu **114** の縮合反応とそれに続く脱 TBDMS 保護化により得られると考えられる。*S*-Ac 体 **115** は *S*-Trt 体 **117** の保護基を変換することに得られる。そして、テトラデプシペプチド **117** は、*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** と *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **118** の縮合反応により得られると計画した。

第 5 節第 2 項 *N*-メチルシステイン誘導体の合成 4

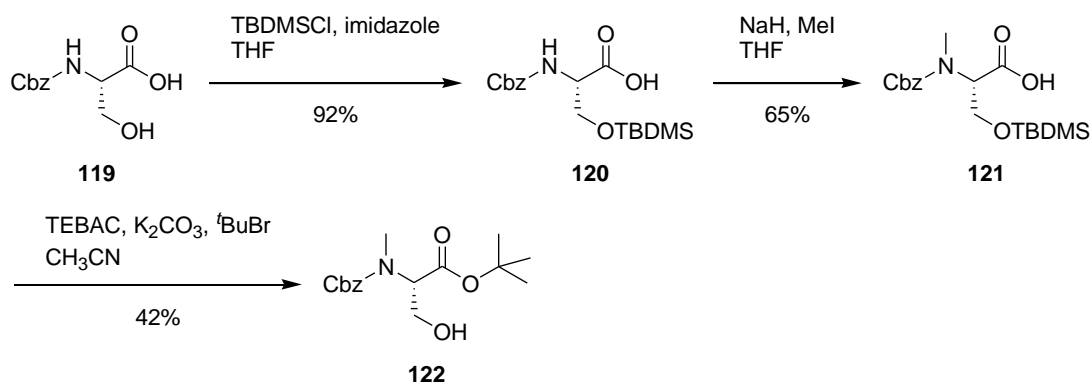
N-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **118** は、第 3 章第 2 節第 5 項で得た *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **98** をパラジウム触媒による脱アリル保護化に適用することにより定量的に得た (Scheme 48)。



Scheme 48. Synthesis of *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **118**.

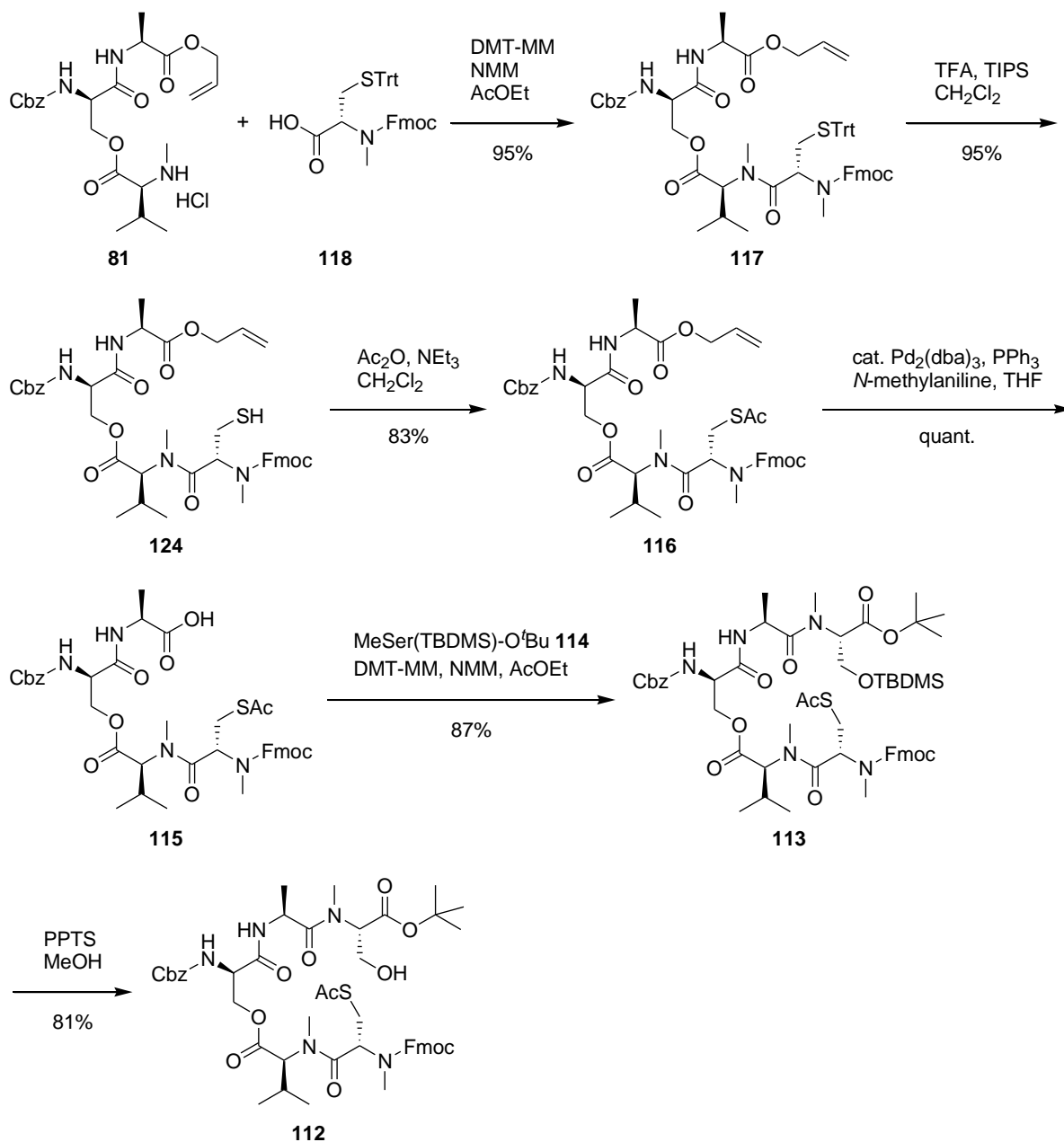
第 5 節第 3 項 セリン誘導体の合成 2

続いて、*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^{*t*}Bu **114** の合成を実施した。*N*-Cbz-L-Ser-OH **119** の TBDMS 保護化により、*N*-Cbz-L-Ser(TBDMS)-OH **120** を収率 92% で得た (Scheme 49)。そして、*N*-Cbz-L-Ser(TBDMS)-OH **120** を水素化ナトリウムとヨウ化メチルで処理することにより、*N*-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH **121** を収率 65% で得た。



Scheme 49. Synthesis of *N*-Cbz-*N*-Me-L-Ser-O^{*t*}Bu **122**.

第5節第4項 ハーフセグメントの合成 4



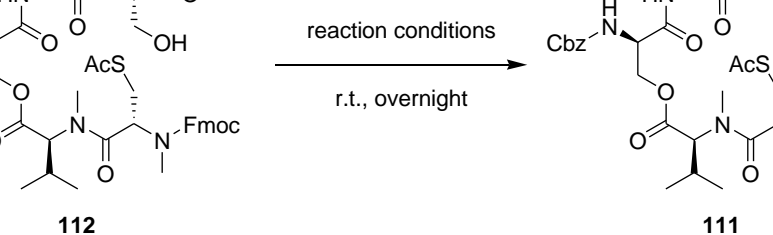
Scheme 51. Synthesis of *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-*N*-Me-L-Ser-O^tBu **112**.

DMT-MM/NMM を用いた *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** と *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **118** の縮合反応により、目的とするテトラデプシペプチド **117** を収率 95% で得た (Scheme 51)。続いて、*S*-Trt 誘導体 **117** を TFA/TIPS により脱 Trt 保護化し、チオール誘導体 **124** を収率 95% で得た。そして、無水酢酸により Ac 保護し、*S*-Ac 誘導体 **116** を収率 83% で得た。得られたアリルエステル **116** をパラジウム触媒による脱アリル保護化へと適用し、目的とするカルボン酸 **115** を定量的に得た。続いて、カルボン酸 **115** は DMT-MM を用いた *N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu **114** との縮合反応により、目的

とするペンタデプシペプチド **113** を収率 87%で得た。シリルエーテル誘導体 **113** を PPTS による脱 TBDMS 保護化し、鍵中間体 *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Ser-O^tBu **112** を収率 81%で得た。

続いて、鍵中間体 **112** が得られたので、アルコール部位の脱離基への変換反応を試みた。その結果を Table 24 に示した。アルコールのメシル化 (entry 1), トシル化 (entry 2) および臭素化 (entry 3) を実施したが、いずれの条件においても対応する目的物の単離には至らなかった。その中でも、メシル化および臭素化反応の際、TLC 分析において、原料であるアルコール体 **112** の消失が見られたと共に、反応系中の複雑化が確認された。この結果は、脱離基に変換したペンタデプシペプチド **111** の物性が不安定であるための可能性が示唆されたので、脱離基体を単離しない反応条件を検討した。つまり、アルコールの脱離基への変換後、そのまま系中を塩基性にするることにより脱 *S*-Ac 保護化し、生じたチオールアニオンの分子内求核置換がワンポットで起きてくれるのではないかと期待した。

Table 24. Synthesis of pentadepsipeptide **111**.



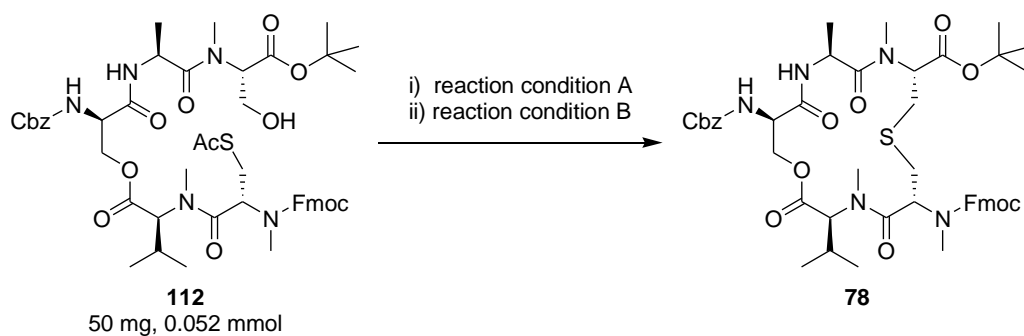
Chemical reaction scheme showing the conversion of intermediate **112** to product **111** under reaction conditions (r.t., overnight). The reaction involves the substitution of the hydroxyl group in **112** with a leaving group **X** to form **111**.

entry	reaction condition	X	results
1	1.5 equiv. MsCl 1.5 equiv. NEt ₃ CH ₂ Cl ₂	OMs	complex mixtures
2	1.5 equiv. TsCl 1.5 equiv. pyridine CH ₂ Cl ₂	OTs	no reaction
3	1.5 equiv. CBr ₄ 1.5 equiv. PPh ₃ CH ₂ Cl ₂	Br	complex mixtures

ワンポット反応による分子内求核置換反応の検討結果を Table 25 に示す。残念ながら、ここに示した反応条件下では目的とするハーフセグメントの単離には至らなかった。

本結果は、脱離基体が不安定であることに加え、脱 *S*-Ac 保護化が進行していないことや、分子内脱水縮合戦略の時と同じく反応点が遠くて分子内求核置換反応が進行する前に分解反応が進行しているなどが原因として考えられる。

Table 25. Synthesis of half segment **78**.



entry	reaction condition A	reaction condition B	results
1	1.5 equiv. MsCl 1.5 equiv. NEt ₃ CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	3 equiv. K ₂ CO ₃ 0 °C, overnight then r.t., overnight	complex mixtures
2	1.5 equiv. CBr ₄ 1.5 equiv. PPh ₃ CH ₂ Cl ₂ , overnight	3 equiv. K ₂ CO ₃ r.t., overnight	complex mixtures
3	1.5 equiv. CBr ₄ 1.5 equiv. PPh ₃ CH ₂ Cl ₂ , overnight	1.5 equiv. TBAB 1 M NaHCO ₃ aq. 40 °C, overnight	complex mixtures

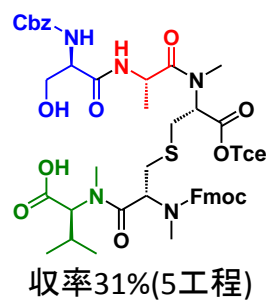
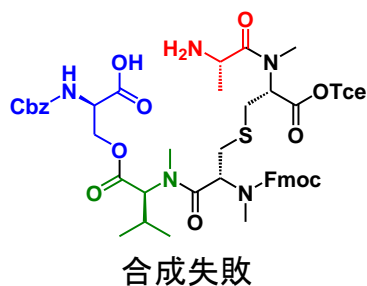
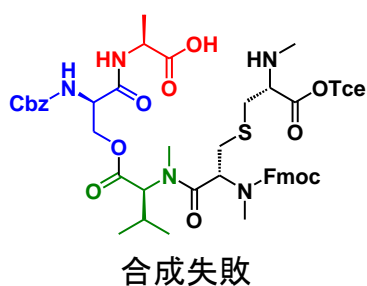
第 6 節 小括

Echinomycin 類縁体として、チオアセタール架橋部をチオエーテルに変換した新規類縁体を分子設計し、その合成に取り組んだ。その全合成を達成するため、まずはハーフセグメントの合成を検討した。鍵となるチオエーテル架橋部をあらかじめ構築してからマクロライド化を試みる分子内脱水縮合反応による戦略と、直鎖デプシペプチドを合成後、チオエーテル架橋部の構築によりマクロライド化を試みた分子内求核置換反応による戦略の 2 つを考えた。

分子内脱水縮合戦略においては、3 つの鍵中間体を設計し、そのうち 1 化合物の合成を達成した。しかしながら、様々な縮合剤を用いて分子内環化を試みたが、失敗に終わった。

分子内求核置換戦略においては、アルコールを有する直鎖ペンタデプシペプチドの合成までは成功した。しかし、それに続く、アルコールの脱離基への変換反応もしくは、ワンポットでの分子内環化反応の進行は見られなかった。

①分子内脱水縮合戦略



②分子内求核置換戦略

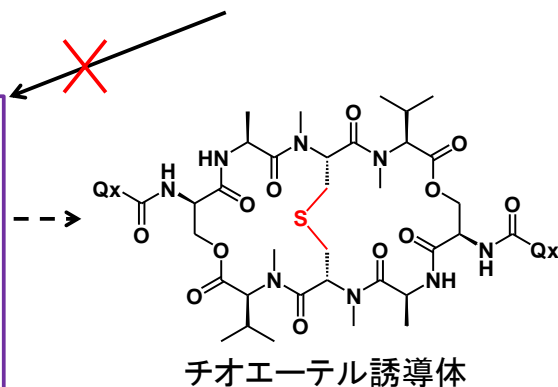
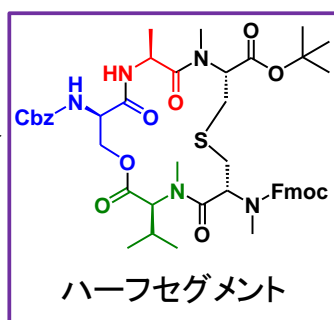
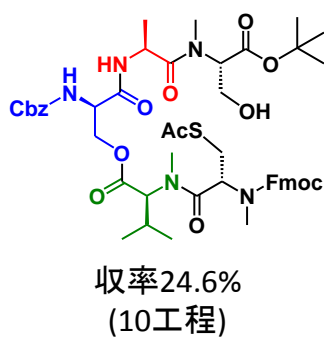


Figure 35. Summary of the synthesis of thioether analogue.

総 括

筆者は、抗腫瘍性抗生物質 Triostin A 及び誘導体の合成と生理活性評価を目的として研究を行い、以下に示す結果を得ることができた。

1. Triostin A の全合成を 13 工程総収率 17.5%で達成した。
2. Triostin A の全合成において、大幅な収率の向上は次の二点によって成しえた。1 つは保護基の選択である。チオール保護基として Bam 基を選択することにより、容易な手法かつ高収率でシステイン誘導体を得ることができた。また、カルボン酸の保護基をアリル基にすることにより、保護化および脱保護化に収率の改善が見られた。2 つ目は、テトラデプシペプチド、*N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll の構築順である。D-Ser, MeVal, MeCys, Ala の順で縮合することにより、単一異性体のテトラデプシペプチドを得た。
3. 本 Triostin A 合成法は、異なったアミノ酸残基にも適用可能であり、様々な Triostin A 誘導体の合成も達成した。
4. これまでの Triostin A 誘導体合成にはない、ジスルフィド架橋部に注目した Triostin A 酸化型誘導体の合成にも成功した。

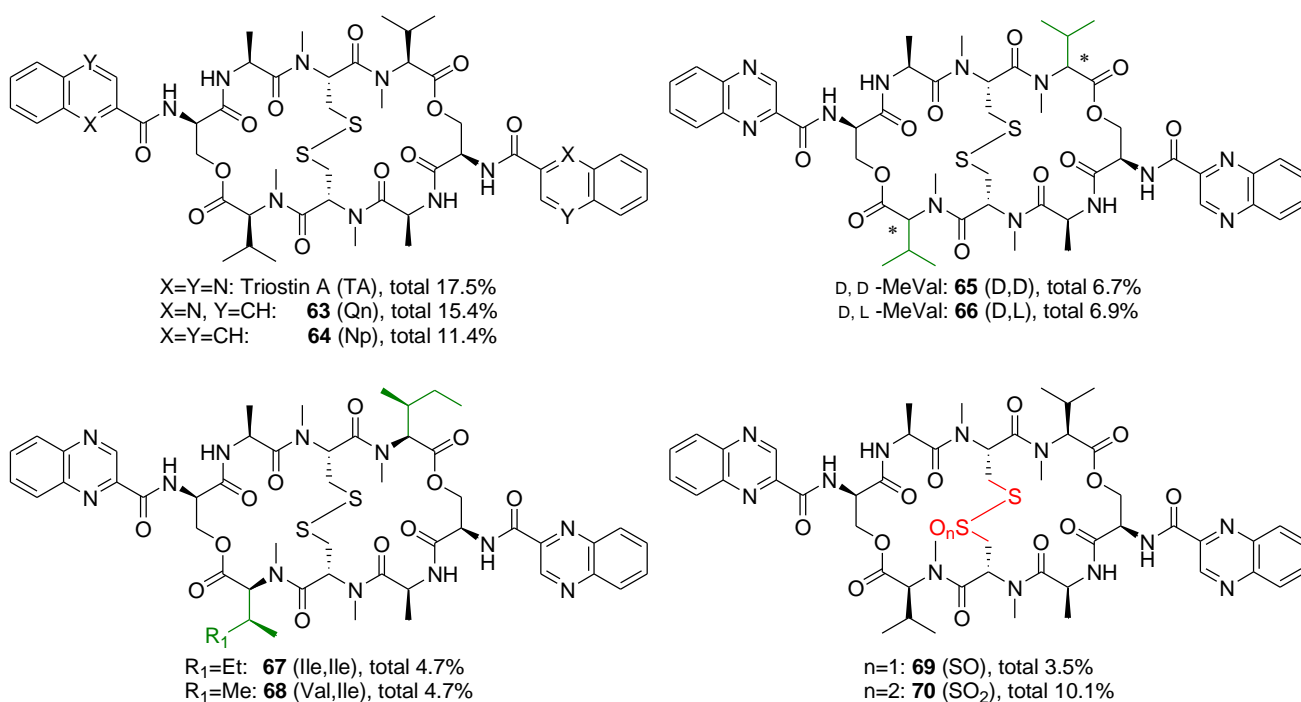


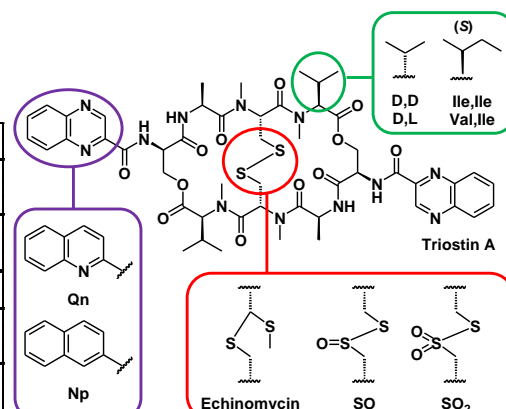
Figure 36. Summary of the synthesis of triostin A and its derivatives.

5. **64** (Np) と **70** (SO₂) 以外の化合物は、顕著な HIF-1 転写活性阻害と MCF-7 の細胞毒性を示した。
6. Echinomycin, Triostin A および **69** (SO) は、MCF-7 細胞において HIF-1 の DNA 結合阻害ではなく、HIF-1α の蓄積を減少させていることが明らかとなった。
7. **69** (SO) が低酸素選択的な細胞毒性を示したことより、環状デプシペプチド母格が腫瘍細胞の低酸素微小環境を標的とする新規骨格となりうる。

①HIF-1 転写活性評価

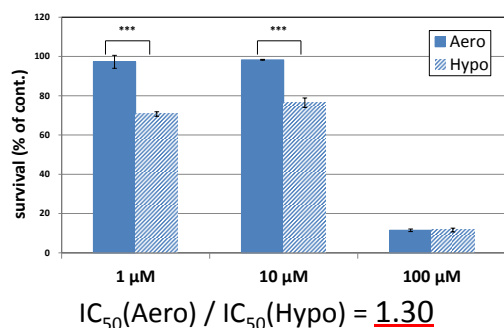
②細胞毒性試験(MCF-7)

IC ₅₀ [μM]	Echinomycin	Triostin A	Qn	Np	D,D
HIF-1	0.00035	0.0269	3	> 100	0.59
MCF-7	0.0055	4.1	9	> 100	5.5
IC ₅₀	D,L	Ile, Ile	Val, Ile	SO	SO ₂
HIF-1	2	0.06	0.0555	0.0556	> 100
MCF-7	14.6	1.5	2.6	41.7	> 100



TA酸化型誘導体 69 (SO)

③低酸素選択的細胞毒性



④HIF-1αの発現評価

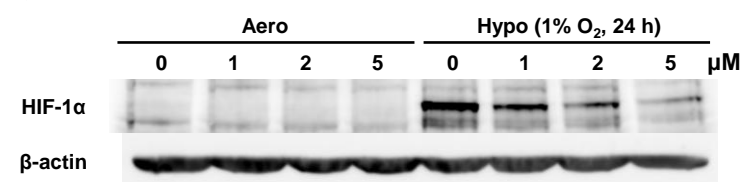


Figure 37. Summary of the bioactivity of triostin A and its derivatives.

8. より高い生理活性を目指し、チオエーテル架橋部を有する誘導体の合成にも試みた。まずは、ハーフセグメントの構築を実施した。その合成法として分子内脱水縮合反応に得る戦略と、分子内求核置換反応によりチオエーテル架橋部を構築する戦略の2つを試みた。しかしながら、いずれも失敗に終わった。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に対して終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室 永澤秀子教授に深甚たる謝辞を表します。本研究の実施にあたり直接ご指導，ご鞭撻，並びにご激励を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室 奥田健介准教授，平山祐助教に感謝いたします。

p2.1 plasmid vector を御供与していただきましたジョンス・ホプキンス大学 Gregg L. Semenza 教授に感謝致します。

X 線結晶構造解析をしていただきました京都大学大学院 人間・環境学研究科 山本行男教授，酒井尚子様，並びに岐阜大学工学研究科 海老原昌弘教授に感謝致します。

本研究の推進にあたりご協力いただきました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室 因幡栄美先生に感謝いたします。

実験に際してご協力いただきました小池晃太学士に深謝致します。
在学中，お世話になりました薬化学研究室内の皆様に感謝致します。

2016 年 3 月 服部 幸三

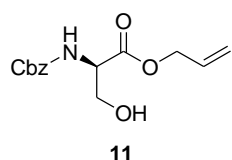
実 験 の 部

第 1 章に関する実験

購入可能な試薬および溶媒は特別な精製は行わず、そのまま用いた。反応はすべて窒素雰囲気下で行った。薄層カラムクロマトグラフィー (TLC) は Silca gel 60 F₂₅₄ (Merck, 1.05715.009) を用い、UV(254 nm) の吸収もしくはリンモリブデン酸による呈色で検出した。精製にはシリカゲル AP-300S (大興商事) を用い、展開溶媒の条件はそれぞれ記した。核磁気共鳴 (¹H NMR, ¹³C NMR) スペクトルは、25 °C において JEOL 社 JNM-ECA500 (500 MHz) および JNM-AL400 (400 MHz) を用いて測定した。測定溶媒は重水素化クロロホルム (CDCl₃) を用いた。¹H NMR は化学シフトを δ 値 (ppm) で表記し、テトラメチルシランのシングレットピークを 0 ppm の基準とした。¹³C NMR は全てデカップリング化して行い、化学シフトを δ 値 (ppm) で表記し、CDCl₃ のトリプレットシグナルを 77.0 ppm の基準とした。結合定数 (J 値) は Hz で表した。シグナルの分裂様式は次のように略記した。s=singlet, d=doublet, t=triplet, dd=doubledoublet, td=tripledoublet, q=quartet, ddd=doubledoubledoublet, ddt=double-doubletriplet, m=multiplet, br=broad. 測定周波数は括弧内に示した。質量分析 (MS) は、JEOL 社 JMS-T100TD を用いて、括弧内に記した手法により測定した。融点 (m.p.) は全て未補正であり、柳本製作所微量融点測定装置を用いて測定した。旋光度 ([α]_D) は日本分光社の P-1020 型を用いて括弧内に記した測定溶媒を用いて測定した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光社の JASCO FT/OR-230 を使用して測定した。

1 アミノ酸誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser-OAll (11) の合成

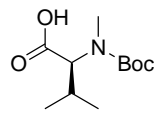


氷浴下において、TBDMSCl 7.57 g (50.2 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (50 mL) を *N*-Cbz-D-Ser-OH 13 10 g (41.8 mmol) とイミダゾール 8.51 g (125 mmol, 3 当量) の THF 溶液 (150 mL) に加えた。反応混合物を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に Et₂O (200 mL) と 1 M 硫酸水

素カリウム水溶液 (300 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた無色オイル (17.37 g) を DMF (140 mL) に溶解後、臭化アリル 5.3 mL (62.7 mmol, 1.5 当量) と炭酸カリウム 6.94 g (50.2 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (20 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた淡黄色オイル (15.00 g) を酢酸 (80 mL), THF (40 mL) と水 (40 mL) の混合溶液に溶かし、40 °C において終夜撹拌した (22 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane: AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、目的化合物 11 10.41 g (37.3 mmol, 89% 収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.3 (*n*-hexane: AcOEt = 6:4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.28 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.91 (ddt, J = 22.7, 10.9 Hz, 1H, All-CH), 5.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.34

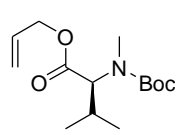
(d, $J = 17.4$ Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.13 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, All-OCH₂), 4.48 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, α -CH), 3.99 (dd, $J = 31.4, 11.1$ Hz, 2H, β -CH₂), 2.21 (br, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (Ser-CO), 156.2 (Cbz-CO), 136.0 (Cbz-Ar), 131.3 (All-CH), 128.5, 128.2, 128.1 (Cbz-Ar), 119.0 (All-CH₂), 67.2 (All-OCH), 66.3 (Cbz-CH₂), 63.3 (β -CH₂), 56.1 (α -CH); HRMS (DART) calcd for C₁₄H₁₈NO₅⁺ [M+H]⁺ 280.1180, found: 280.1159; [α]_D^{27.5} -47.2° (c 0.1, CHCl₃).

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OH (**12**)²⁹ の合成


12

氷浴下において、水素化ナトリウム 9.20 g (約 60%純度, 230 mmol, 2.5 当量) を *N*-Boc-L-Val-OH **14** 20 g (92.1 mmol) の無水 THF 溶液 (300 mL) に加え、そのまま 30 分間攪拌した。続いて、ヨウ化メチル 28.7 mL (461 mmol, 5 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において終夜攪拌した (17 時間)。反応溶液を氷水浴下、10% クエン酸水溶液 (500 mL) によりクエンチ後、AcOEt (500 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **12** 20.19 g (87.3 mmol, 89%収率) を黄色オイルで得た: $R_f = 0.55$ (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.43H, α -CH), 4.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.57H, α -CH), 2.88 (s, 3H, *N*-Me), 2.42-2.28 (m, 0.58H, β -CH), 2.27-2.13 (m, 0.42H, β -CH), 1.48 (s, 5H, Boc), 1.46 (s, 4H, Boc), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, γ -CH₃), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 175.3 (Val-CO), 156.9, 155.7 (Boc-CO), 80.9, 80.6 (Boc-C), 65.3, 65.1 (Val- α -CH), 32.2, 31.1 (*N*-Me), 28.3 (Boc-Me), 27.8, 27.4 (Val- β -CH), 20.1, 19.7, 19.1, 18.9 (Val- γ -CH₃); HRMS (DART) calcd for C₁₁H₂₂NO₄⁺ [M+H]⁺ 232.1543, found: 232.1547; [α]_D^{26.9} -98.5° (c 0.1, CHCl₃).

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OAll (**19**)²⁹ の合成


19

氷浴下において、炭酸カリウム 7.63 g (55.2 mmol, 1.2 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** 10.65 g (46.0 mmol) と臭化アリル 5.9 mL (69.0 mmol, 1.5 当量) の DMF 溶液 (150 mL) に加えた。反応混合物を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (16 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane: AcOEt = 10:0, 10:1) により精製し、目的化合物 **19** 9.79 g (36.1 mmol, 78%収率) を無色オイルで得た: $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (ddt, $J = 22.6, 10.5$ Hz, 1H, All-CH), 5.32 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.23 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, All-OCH₂), 4.47 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.44H, α -CH), 4.24-3.98 (m, 0.56H, α -CH), 2.86 (s, 1.49H, *N*-Me), 2.82 (s, 1.51H, *N*-Me), 2.28-2.18 (m, 1H, β -CH), 1.46 (s, 9H, Boc), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, γ -CH₃), 0.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.6 (Val-CO), 156.1, 155.5 (Boc-CO), 131.9,

131.8 (All-CH), 118.2, 118.0 (All-CH₂), 80.1, 79.8 (Boc-C), 65.0 (All-OCH₂), 63.2 (Val-α-CH), 30.5, 30.4 (*N*-Me), 28.3 (Boc-Me), 27.7, 27.6 (Val-β-CH), 19.9, 19.7, 18.9, 18.7 (Val-γ-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₅NNaO₄⁺ [M+Na]⁺ 294.1676, found: 294.1661; [α]_D^{24.8} -85.0° (c 1.1, CHCl₃).

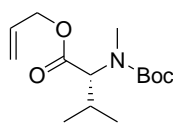
N-Me-L-Val-OAll·HCl (18) の合成

氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 50 mL (200 mmol) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OAll **19** 9.79 g (36.1 mmol) の AcOEt 溶液 (70 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (20 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた固体を Et₂O (50 mL) により洗浄し、目的化合物 **18** 7.35 g (35.4 mmol, 98%収率) を無色固体で得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (br, 1H, NH), 5.96 (ddt, *J* = 22.8, 11.0 Hz, 1H, All-CH), 5.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H All-CH₂(*Z*)), 4.75 (ddd, *J* = 25.4, 12.8, 6.3 Hz, 2H, All-OCH₂), 3.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, α-CH), 2.78 (s, 3H, *N*-Me), 2.71-2.57 (m, 1H, β-CH), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, γ-CH₃), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, γ-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (Val-CO), 130.7 (All-CH), 120.4 (All-CH₂), 67.1 (All-OCH₂), 66.9 (α-CH), 32.8 (*N*-Me), 29.5 (β-CH), 19.7 (γ-CH₃), 17.6 (γ-CH₃); HRMS (DART) calcd for C₉H₁₈NO₂⁺ [M·HCl+H]⁺ 172.1332, found: 172.1309.

N-Boc-*N*-Me-D-Val-OH (**26**)³⁰ の合成

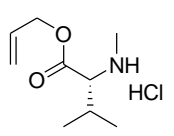
氷浴下において、水素化ナトリウム 2.30 g (約 60%純度, 57.5 mmol, 2.5 当量) を *N*-Boc-D-Val-OH **25** 5 g (23.0 mmol) の無水 THF 溶液 (80 mL) に加え、そのまま 30 分間撹拌した。続いて、ヨウ化メチル 7.2 mL (115 mmol, 5 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において終夜撹拌した (16 時間)。TLC 分析により原料の残存が見られたため、水素化ナトリウム 2.30 g (約 60%純度, 57.5 mmol, 2.5 当量) とヨウ化メチル 7.2 mL (115 mmol, 5 当量) を追加し、さらに一晩撹拌した (20 時間)。反応溶液を氷水浴下, 10% クエン酸水溶液 (300 mL) によりクエンチ後, AcOEt (300 mL) により抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, *n*-hexane:CH₂Cl₂:MeOH=10:0:0, 5:5:1, 0:10:0, 0:50:1) により精製し、目的化合物 **26** 5.26 g (22.7 mmol, 定量的収率) を黒緑色オイルで得た: R_f = 0.4 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.39H, α-CH), 4.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.61H, α-CH), 2.88 (s, 3H, *N*-Me), 2.41-2.28 (m, 0.70H, β-CH), 2.26-2.14 (m, 0.30H, β-CH), 1.48 (s, 6.1H, Boc), 1.46 (s, 2.9H, Boc), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, γ-CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, γ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 175.6 (Val-CO), 156.6, 155.7 (Boc-CO), 80.6 (Boc-C), 65.0, 64.3 (Val-α-CH), 31.5, 31.0 (*N*-Me), 28.2 (Boc-Me), 27.7, 27.4 (Val-β-CH), 20.0, 19.6, 19.0, 18.8 (Val-γ-CH₃); HRMS (DART) calcd for C₁₁H₂₂NO₄⁺ [M+H]⁺ 232.1543, found: 232.1553; [α]_D^{23.5} +66.2° (c 0.1, CHCl₃).

N-Boc-*N*-Me-D-Val-OAll (27) の合成


27

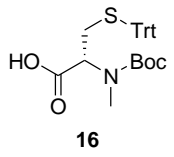
炭酸カリウム 1.08 g (7.8 mmol, 1.2 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-D-Val-OH **26** 1.5 g (6.5 mmol) と臭化アリル 0.83 mL (9.7 mmol, 1.5 当量) の DMF 溶液 (15 mL) に加えた。反応混合物を室温において終夜撹拌した (15 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に AcOEt (200 mL) と水 (200 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane: AcOEt = 10:0, 50:1, 20:1, 10:1) により精製し、目的化合物 **27** 1.40 g (5.2 mmol, 79%収率) を無色オイルで得た: $R_f = 0.4$ (*n*-hexane:AcOEt = 9:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (ddt, $J = 22.5, 10.9$ Hz, 1H, All-CH), 5.32 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, All-CH $_2$ (*E*)), 5.23 (dd, $J = 9.7$ Hz, 1H, All-CH $_2$ (*Z*)), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, All-OCH $_2$), 4.48 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, α -CH), 4.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.5H, α -CH), 2.86 (s, 1.47H, *N*-Me), 2.82 (s, 1.53H, *N*-Me), 2.31-2.12 (m, 1H, β -CH), 1.46 (s, 9H, Boc), 0.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, γ -CH $_3$), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, γ -CH $_3$); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 170.6 (Val-CO), 156.1, 155.5 (Boc-CO), 131.9, 131.8 (All-CH), 118.2, 118.0 (All-CH $_2$), 80.1, 79.8 (Boc-C), 65.2, 63.2 (Val- α -CH), 30.5, 30.4 (*N*-Me), 28.2 (Boc-Me), 27.7, 27.6 (Val- β -CH), 19.9, 19.6, 18.9, 18.7 (Val- γ -CH $_3$); HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.1856, found: 272.1848; $[\alpha]_{\text{D}}^{23.5} +92.7^\circ$ (c 0.1, CHCl_3).

N-Me-D-Val-OAll·HCl (28) の合成


28

氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Boc-*N*-Me-D-Val-OAll **27** 1.40 g (5.2 mmol) の AcOEt 溶液 (5 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (12 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた固体を Et $_2$ O (50 mL) により洗浄し、目的化合物 **28** 976.7 mg (4.7 mmol, 90%収率) を無色固体で得た: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (ddt, $J = 21.5$ Hz, 1H, All-CH), 5.43 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H, All-CH $_2$ (*E*)), 5.33 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H All-CH $_2$ (*Z*)), 4.75 (ddd, $J = 30.6, 12.9, 6.0$ Hz, 2H, All-OCH $_2$), 3.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, α -CH), 2.77 (s, 3H, *N*-Me), 2.70-2.55 (m, 1H, β -CH), 1.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, γ -CH $_3$), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, γ -CH $_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (Val-CO), 130.4 (All-CH), 119.8 (All-CH $_2$), 66.6, 66.4 (All-OCH $_2$, Val- α -CH), 32.4, (*N*-Me), 29.0 (Val- β -CH), 19.4, 17.2 (Val- γ -CH $_3$); HRMS (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ 172.1332, found: 172.1337.

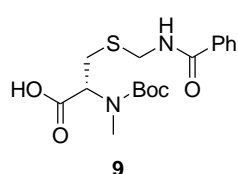
N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH (16) ²⁷ の合成


16

氷浴下において、水素化ナトリウム 5.64 g (約 60%純度, 141 mmol, 3 当量) を *N*-Boc-L-Cys(Trt)-OH **15** 21.8 g (47.0 mmol) の無水 THF 溶液 (200 mL) に加え、そのまま 30 分間撹拌した。続いて、ヨウ化メチル 17.6 mL (282 mmol, 6 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液を氷水浴下、10% クエン酸水溶液 (300 mL) によりクエンチ後、AcOEt (300 mL) により抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:CH $_2$ Cl $_2$:MeOH=10:0:0, 0:10:0, 0:20:1) により精製し、目的化合物 **16** 20.52 g (43.0 mmol,

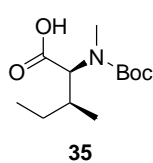
91%収率) を黄色アモルファスで得た: ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 6H, Trt), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 6H, Trt), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H, Trt), 3.80 (t, J = 7.2 Hz, 0.57H, α -CH), 3.68 (br, 0.43H, α -CH), 2.88-2.53 (m, 5H, N -Me and β -CH₂), 1.45 (s, 5H, Boc), 1.38 (s, 4H, Boc); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 175.7, 175.3 (Cys-CO), 156.0, 154.8 (Boc-CO), 144.4, 129.5, 128.0, 126.8 (Trt-Ar), 81.1, 80.7 (Boc-C), 67.0 (Trt-CPh₃), 60.4, 59.4 (Cys- α -CH), 34.1, 33.4 (N -Me), 31.5, 30.9 (Cys- β -CH₂), 28.3 (Boc-Me); $[\alpha]_{\text{D}}^{27.3}$ -40.4° (c 0.1, CHCl_3).

***N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH (9) の合成**



氷浴下において、トリフルオロ酢酸 (TFA) 46.8 mL (628 mmol, 10 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **16** 30 g (62.8 mmol) とトリイソプロピルシラン (TIPS) 64.6 mL (314 mmol, 5 当量) の CH_2Cl_2 溶液 (160 mL) に加えた。反応溶液を 26 °C まで昇温させ、そのまま終夜撹拌した (23 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、その残渣 (無色固体とオイルの混合物, 39.25 g) に MeOH (100 mL) を加えた。不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣 (無色固体と淡黄色オイルの混合物, 24.35 g) の TFA 溶液 (210 mL) に *N*-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(Bam-OH) 11.40 g (75.4 mmol, 1.2 当量) を加え、26 °C において終夜撹拌した (21 時間)。反応溶媒を減圧除去後、濃縮残渣 (無色固体, 51.94 g) を Et_2O (100 mL) により洗浄した。得られた無色固体 (25.35 g) を 1,4-dioxane (110 mL) と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (160 mL) の混合溶液に溶解後、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 19.18 g (87.9 mmol, 1.4 当量) の 1,4-dioxane 溶液 (50 mL) を加え、26 °C において終夜撹拌した (21 時間)。反応混合物を 10% クエン酸水溶液 (300 mL) によりクエンチ後、AcOEt (300 mL) により抽出した。水層を AcOEt (300 mL) によりさらに 3 度抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane: CH_2Cl_2 :MeOH=10:0:0, 5:5:0, 0:10:0, 0:50:1) により精製し、目的化合物 **9** 13.07 g (35.5 mmol, 3 工程 57%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.4 (CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.40 (m, 6H, Bam-Ar and NH), 4.99 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H, Bam-CH₂), 4.88 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H, Bam-CH₂), 4.48-4.33 (m, 1H, α -CH), 3.25 (dd, J = 14.6, 4.9 Hz, 1H, β -CH₂), 3.12-2.70 (m, 4H, N -Me and β -CH₂), 1.43 (s, 9H, Boc); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 172.8 (Bam-CO), 168.3, 168.0 (Cys-CO), 157.0, 156.4 (Boc-CO), 133.4, 133.2, 131.9, 131.7, 128.6, 128.4, 127.4, 127.2 (Bam-Ar), 81.0 (Boc-C), 59.7, 58.1 (Cys- α -CH), 42.7, 41.6 (N -Me), 32.7, 31.5 (Bam-CH₂), 31.3, 31.0 (Cys- β -CH₂), 28.2 (Boc-Me); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^-$ [M-H]⁻ 367.1333, found: 367.1331; $[\alpha]_{\text{D}}^{26.9}$ -39.3° (c 0.1, CHCl_3).

***N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH (35) ²⁹ の合成**

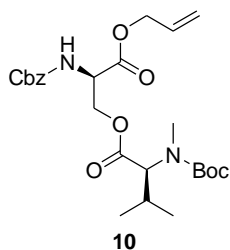


氷浴下において、水素化ナトリウム 2.16 g (約 60%純度, 54.0 mmol, 2.5 当量) を *N*-Boc-L-Ile-OH **34** 5 g (21.6 mmol) の無水 THF 溶液 (100 mL) に加え、そのまま 30 分間撹拌した。続いて、ヨウ化メチル 6.7 mL (54.0 mmol, 5 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において終夜撹拌した (11 時間)。TLC 分析により原料の残存が見られたため、水素化ナトリウム 2.16 g (約 60%純度, 54.0 mmol, 2.5 当量) とヨウ化メチル 76.7 mL (54.0 mmol, 5 当量)

を追加し、さらに一晩撹拌した（19 時間）。反応溶液を氷水浴下、10% クエン酸水溶液（300 mL）によりクエンチ後、AcOEt（300 mL）により抽出した。水層を AcOEt（300 mL）により再度抽出した。有機層を一つにまとめ飽和食塩水（300 mL）により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（200 g, *n*-hexane:CH₂Cl₂=10:0, 8:3, 5:5, 2:8, 0:10）により精製し、目的化合物 **35** 4.42 g（18.0 mmol, 83%収率）を淡黄色オイルで得た：R_f = 0.4（CH₂Cl₂:MeOH=10:1）；¹H NMR（mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃）δ 4.25（d, *J* = 8.6 Hz, 0.37H, α-CH），4.04（d, *J* = 9.7 Hz, 0.63H, α-CH），2.88（s, 3H, *N*-Me），2.34-2.11（m, 0.58H, β-CH），2.11-1.88（m, 0.42H, β-CH），1.54-1.38（m, 10H, Boc, γ-CH₂），1.17-1.03（m, 1H, γ-CH₂），0.98（d, *J* = 6.9 Hz, 3H, γ'-CH₃），0.91（t, *J* = 7.2 Hz, 3H, δ-CH₃）；¹³C NMR（mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃）δ 176.0, 175.8（Ile-CO），156.6, 155.7（Boc-CO），80.6（Boc-C），63.3, 63.1（α-CH），33.4（*N*-Me），31.4, 30.5（β-CH），28.2（Boc-Me），25.0, 24.9（γ-CH₂），15.9, 15.7（γ'-CH₃），10.6, 10.3（δ-CH₃）；HRMS（DART）calcd for C₁₂H₂₄NO₄⁺ [M+H]⁺ 246.1700, found: 246.1692; [α]_D^{20.2} -59.4°（c 0.1, CHCl₃）。

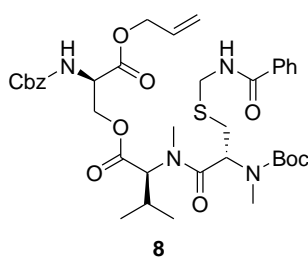
2 L-テトラデプシペプチド誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAll (**10**) の合成



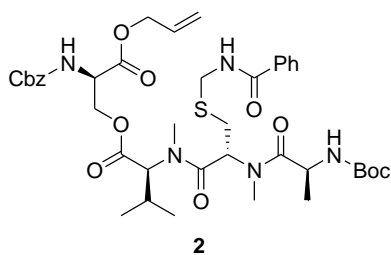
N-Cbz-D-Ser-OAll **11** 5 g（17.9 mmol），*N*-Boc-*N*-Me-L-Val-OH **12** 4.97 g（21.5 mmol, 1.2 当量），HOAt 3.66 g（26.9 mmol, 1.5 当量）とトリエチルアミン 3.7 mL（26.9 mmol, 1.5 当量）の CH₂Cl₂ 溶液（100 mL）に EDCI·HCl 5.15 g（26.9 mmol, 1.5 当量）を加え、室温において終夜撹拌した（21 時間）。反応混合物に AcOEt（300 mL）と水（300 mL）を加え、抽出した。水層を AcOEt（300 mL）により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水（300 mL）により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2）により精製し、目的化合物 **10** 7.32 g（14.9 mmol, 83%収率）を淡黄色オイルで得た：R_f = 0.5（*n*-hexane:AcOEt = 7:3）；¹H NMR（mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃）δ 7.40-7.31（m, 5H, Cbz-Ar），6.09-5.79（m, 1H, All-CH₂），5.73（br, 0.54H, Ser-NH），5.53（br, 0.46H, Ser-NH），5.33（d, *J* = 16.9 Hz, 1H, All-CH₂（*E*）），5.26（d, *J* = 10.1 Hz, 1H, All-CH₂（*Z*）），5.11（s, 2H, Cbz-CH₂），4.78-4.00（m, 6H, All-OCH₂, Ser-β-CH₂, Ser-α-CH, Val-α-CH），2.89（s, 0.35H, Val-*N*-Me），2.80（s, 2.65H, Val-*N*-Me），2.16（br, 1H, Val-β-CH），1.48（s, 1.46H, Boc-Me），1.43（s, 7.54H, Boc-Me），1.02（d, *J* = 6.3 Hz, 0.32H, Val-γ-CH₃），0.93（d, *J* = 6.8 Hz, 3.21H, Val-γ-CH₃），0.88（d, *J* = 6.8 Hz, 2.47H, Val-γ-CH₃）；¹³C NMR（mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃）δ 170.6（Val-CO），168.9（Ser-CO），156.2 155.8, 155.6, 155.4（Cbz-CO, Boc-CO），136.1, 135.4（All-CH），131.2, 131.1, 128.7, 128.1（Cbz-Ar），119.3, 119.1（All-CH₂），80.4, 80.2（Boc-C），67.1, 66.5, 64.9, 64.2, 63.4（Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser-β-CH₂, Ser-α-CH），53.4（Val-α-CH），30.9, 30.6（Val-*N*-Me），28.3（Boc-Me），27.7（Val-β-CH），19.8, 19.6, 18.9（Val-γ-CH₃）；HRMS（DART）calcd for C₂₅H₃₇N₂O₈⁺ [M+H]⁺ 493.2544, found: 493.2547.

***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAl (8) の合成**



氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 50 mL (200 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-OAl 10.7 g (14.2 mmol) の AcOEt 溶液 (40 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣 (淡黄色オイル, 7.40 g) と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH 9.626 g (17.0 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (70 mL) に DMT-MM 5.89 g (21.3 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (23 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 7:3) により精製し、目的化合物 **8** 10.05 g (13.5 mmol, 2 工程 95%収率) を無色アモルファスで得た: $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 8.16-7.70, 7.56-7.29 (m, 11H, Bam-NH, Ar, Cbz-Ar), 5.85 (ddt, $J = 22.6, 10.9$ Hz, 1H, All-CH), 5.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.76H, Ser-NH), 5.60-5.53 (br, 0.24H, Ser-NH), 5.42-4.99 (m, 5H, All-CH₂, Cbz-CH₂, Cys- α -CH), 4.93-4.03 (m, 8H, Bam-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂, Ser- α -CH, Val- α -CH), 3.31-2.57 (m, 8H, Cys- β -CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.27-2.03 (m, 1H, Val- β -CH), 1.48 (s, 2.43H, Boc-Me), 1.46 (s, 1.61H, Boc-Me), 1.45 (s, 4.96H, Boc-Me), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.11H, Val- γ -CH₃), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.47H, Val- γ -CH₃), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.51H, Val- γ -CH₃), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.16H, Val- γ -CH₃), 0.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.39H, Val- γ -CH₃), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.36H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 169.9, 169.5, 169.4, 169.2, 168.8, 168.6, 168.5, 167.2, 167.1, 166.9, 166.8 (Val-CO, Cys-CO, Ser-CO, Bam-CO), 156.4, 156.2, 155.74, 155.66, 155.5, 154.6, 154.5 (Cbz-CO, Boc-CO), 136.4, 136.0, 135.7, 133.8, 133.7, 133.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0 (Cbz-Ar, Bam-Ar), 131.5, 131.4, 131.3, 131.0, 130.8 (All-CH), 119.3, 119.0 (All-CH₂), 81.8, 81.1, 80.9, 80.7 (Boc-C), 67.3, 67.1, 66.9, 66.6, 66.4, 66.2, 65.0, 64.6, 64.3, 64.1, 64.0 (All-OCH₂, Ser- β -CH₂), 62.3, 55.6, 55.3, 54.6, 53.4, 53.1 (Ser- α -CH, Val- α -CH, Cys- α -CH), 43.8, 42.8, 42.3, 41.5 (Cys- β -CH₂), 32.8, 31.5 (Cys- β -CH₂), 30.9, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 28.3, 28.2, 28.1 (Boc-Me), 27.8, 26.9, 26.6 (Val- β -CH), 19.6, 19.2, 19.1, 18.7, 18.73, 18.65 (Val- γ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{NaO}_{10}\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 765.3140, found: 765.3139.

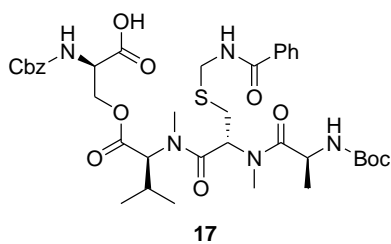
N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** の合成



氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 10 mL (40 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **8** 5 g (6.7 mmol) の AcOEt 溶液 (40 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネ

シウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 5.47 g) と *N*-Boc-L-Ala-OH **7** 1.51 g (8.0 mmol, 1.2 当量) の DMF 溶液 (50 mL) に DMT-MM 2.79 g (10.1 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (21 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4, 4:6) により精製し、目的化合物 **2** 4.15 g (5.1 mmol, 2 工程 76%収率) を無色アモルファスで得た: $R_f = 0.3$ (*n*-hexane:AcOEt = 5:5) ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.80, 7.65-7.28 (m, 11H, Bam-NH, Ar, Cbz-Ar), 6.01-5.78 (m, 1H, All-CH), 5.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.25H, Cys- α -CH), 5.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.75H, Cys- α -CH), 5.56-5.34 (m, 1H, Ala-NH or Ser-NH), 5.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, All-CH₂ (*E*)), 5.25 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, (*Z*)), 5.23-5.12 (m, 1H, Ala-NH or Ser-NH), 5.10 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.89-4.25 (m, 9H, Bam-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂, Ala- α -CH, Val- α -CH, Ser- α -CH), 3.23 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 0.15H, Cys- β -CH₂), 3.16 (dd, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 0.85H, Cys- β -CH₂), 3.10-2.73 (m, 7H, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.33-2.08 (m, 1H, Val- β -CH), 1.44 (s, 2.92H, Boc-Me), 1.43 (s, 3.76H, Boc-Me), 1.41 (s, 1.48H, Boc-Me), 1.36-1.27 (m, 2.43H, Ala- β -CH₃), 1.24-1.13 (m, 0.57H, Ala- β -CH₃), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.43H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.53H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.79H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.24H); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 173.9, 173.7, 170.1, 169.9, 169.7, 169.4, 168.8, 168.7, 167.1, 166.8 (Ala-CO, Cys-CO, Val-CO, Ser-CO, Bam-CO), 155.8, 155.7, 155.1, 154.9 (Cbz-CO, Boc-CO), 135.9, 133.7, 133.5, 128.34, 128.27, 128.23, 128.0, 127.2, 127.1 (Cbz-Ar, Bam-CO), 131.5, 131.4, 131.0 (All-CH), 119.0 (All-CH₂), 79.6 (Boc-C), 66.9, 66.4, 64.7, 64.1 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂), 62.3, 53.6, 53.4, 53.2, 53.0, 46.6, 46.4, 46.0 (Ala- α -CH, Ser- α -CH, Val- α -CH, Cys- α -CH), 42.6, 42.3 (Bam-CH₂), 31.5, 30.4 (Cys- β -CH₂), 31.2, 30.1, 29.9 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 28.2 (Boc-Me), 26.9 (Val- β -CH), 20.8, 19.7, 19.1, 18.9, 18.6, 17.9 (Val- γ -CH₃, Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{NaO}_{11}\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 836.3511, found: 836.3541.

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH (17) の合成

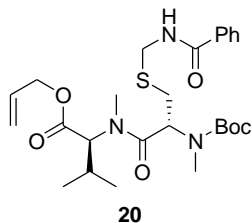


アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAll **2** 3 g (3.7 mmol), PPh₃ 78.7 mg (0.30 mmol, 8 mol%)と *N*-メチルアニリン 0.48 mL (4.4 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (40 mL) に Pd₂(dba)₃ 67.8 mg (0.074 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (17 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1) により精製し、目的化合物 **17** 2.80 g (3.6 mmol, 97%収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1); ¹H

NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.71, 7.67-7.20 (m, 11H, Bam-NH, Ar, Cbz-Ar), 5.80 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H, Cys-α-CH), 5.74 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Ser-NH), 5.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ala-NH), 5.19 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1H, Bam-CH₂), 5.15-5.09 (m, 2H, Cbz-CH₂), 4.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, Val-α-CH), 4.71 (dd, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 4.68-4.59 (m, 1H, Ala-α-CH), 4.59-4.48 (m, 1H, Ser-α-CH), 4.32 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 4.13 (dd, *J* = 14.3, 4.0 Hz, 1H, Bam-CH₂), 3.19 (dd, *J* = 14.9, 4.6 Hz, 1H, Cys-β-CH₂), 3.10-2.68 (m, 7H, Cys-β-CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.31-2.03 (m, 1H, Val-β-CH), 1.48 (s, 0.89H, Boc-CH₃), 1.45 (s, 7.40H, Boc-CH₃), 1.42 (s, 0.72H, Boc-CH₃), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Ala-β-CH₃), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Val-γ-CH₃), 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Val-γ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ = 173.8, 170.5, 170.1, 169.6, 169.0 (Ser-CO, Ala-CO, Cys-CO, Val-CO, Bam-CO), 155.6, 155.0 (Cbz-CO, Boc-CO), 136.0, 133.0, 132.0, 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 127.3, 127.2 (Cbz-Ar, Bam-Ar), 79.7 (Boc-C), 66.9, 64.2 (Cbz-CH₂, Ser-β-CH₂), 62.2, 53.4, 53.3, 52.7 46.7 (Ser-α-CH, Ala-α-CH, Cys-α-CH, Val-α-CH), 41.8 (Bam-CH₂), 31.1, 30.1 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 30.0 (Cys-β-CH₂), 28.2 (Boc-CH₃), 26.7 (Val-β-CH), 19.7, 18.7, 18.6 (Val-γ-CH₃, Ala-β-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₀N₅O₁₁S⁺ [M-H]⁺ 772.3233, found: 772.3233.

3 *rac*-テトラデプシペプチド誘導体の合成

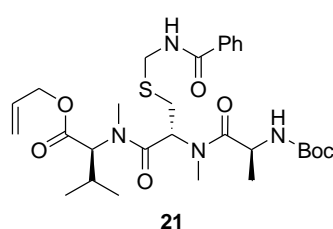
N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll (20) の合成



N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **10** 5 g (13.6 mmol) を *N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18** 3.39 g (16.3 mmol, 1.2 当量), DMT-MM 4.51 g (16.3 mmol, 1.2 当量) とトリエチルアミン 2.3 mL (16.3 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (50 mL) に加え、室温において終夜撹拌した (23 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、目的化合物 **20** 6.10 g (11.7 mmol, 86%収率) を淡黄色オイルで得た : R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 8.17-7.79 (m, 3H, Bam-Ar, NH), 7.58-7.36 (m, 3H, Bam-Ar), 5.93-5.80 (m, 1H, All-CH), 5.53-4.93 (m, 3H, All-CH₂, Cys-α-CH), 4.94-4.30 (m, 5H, Bam-CH₂, All-OCH₂, Val-α-CH), 3.29-2.61

(m, 8H, Cys- β -CH₂, Cys, Val-*N*-Me), 2.32-2.09 (m, 1H, Val- β -CH₂), 1.56-1.43 (m, 9H, Boc), 1.20-0.68 (m, 6H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.9, 169.7, 169.4, 169.3 (Val-CO, Cys-CO), 167.0, 166.9, 166.8, 166.8 (Bam-CO), 156.1, 156.0, 154.6, 153.7 (Boc-CO), 133.7, 133.6, (Bam-Ar), 131.4, 131.3 (All-CH), 128.2, 128.1, 127.3, 127.2, 127.0 (Bam-Ar), 119.5, 119.4, 118.5 (All-CH₂), 80.9, 80.8, 80.7 (Boc-C), 66.4, 65.9, 65.7, 65.2 (All-OCH₂), 64.6, 64.4, 62.5, 62.4, 56.5, 55.8, 54.9, 54.3 (Val- α -CH, Cys- α -CH), 44.0, 43.1, 42.0, 41.5 (Bam-CH₂), 33.1, 31.9, 30.9, 30.2 (Cys- β -CH₂), 31.1, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8 (Val-*N*-Me, Cys-*N*-Me), 28.2, 28.0 (Boc-Me), 27.3, 27.2, 27.1 (Val- β -CH₂), 19.8, 19.6, 19.0, 18.9, 18.7, 18.3 (Val- γ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₉N₃NaO₆S⁺ [M+Na]⁺ 544.2452, found: 544.2449.

N-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll (**21**) の合成



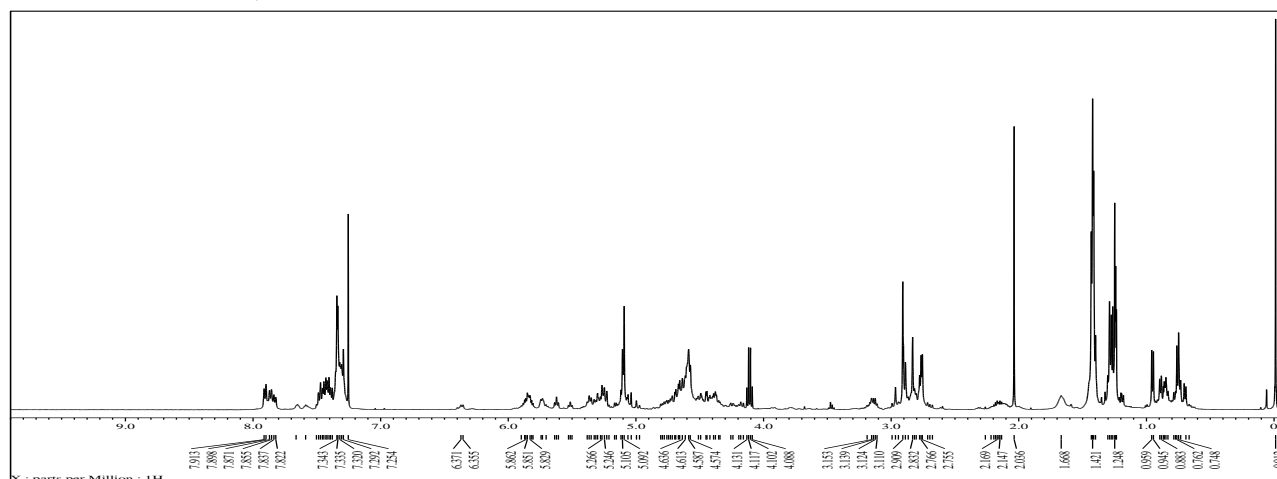
氷水浴において, TFA 8.7 mL (117 mmol, 10 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val-OAll **20** 6.1 g (11.7 mmol) と TIPS 2.4 mL (11.7 mmol, 1 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (50 mL) に加えた。反応溶液を室温まで昇温後, 室温において終夜攪拌した (13 時間)。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加えクエンチ後, AcOEt (300 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣 (無色オイル, 5.64 g) と *N*-Boc-L-Ala-OH **7** 2.64 g (14.0 mmol, 1.2 当量) の CH₃CN 溶液 (50 mL) に DMT-MM 4.87 g (17.6 mmol, 1.5 当量) を加え, 室温において終夜攪拌した (20 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **21** 5.37 g (9.1 mmol, 2 工程 78%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.3 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.36 (m, 6H, Bam-Ar, NH), 5.96-5.74 (m, 1H, All-CH), 5.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.68H, Cys- α -CH), 5.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.32H, Cys- α -CH), 5.47-5.09 (m, 3H, Ala-NH, All-CH₂), 4.90-4.36 (m, 6H, Bam-CH₂, All-OCH₂, Ala- α -CH, Val- α -CH), 3.29 (dd, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 0.33H, Cys- β -CH₂), 3.18 (dd, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 0.67H, Cys- β -CH₂), 3.01-2.73 (m, 7H, Val-*N*-Me, Cys-*N*-Me, Cys- β -CH₂), 2.35-2.06 (m, 1H, Val- β -CH₂), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.33-1.17 (m, 3H, Ala- β -CH₃), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2.1H, Val- γ -CH₃), 0.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.9H, Val- γ -CH₃), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.0H, Val- γ -CH₃), 0.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.0H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 173.6 (Val-CO), 169.8, 169.7, 169.24, 169.17 (Cys-CO, Ala-CO), 166.9, 166.7 (Bam-CO), 155.1, 155.0 (Boc-CO), 133.7, 131.1 (All-CH), 131.6, 131.5, 128.4, 127.3 (Bam-Ar), 120.0, 118.9 (All-CH₂), 79.9, 79.8 (Boc-C), 66.0, 65.5, 64.9, 62.8, 54.5, 53.6, 46.7, 46.4 (All-OCH₂, Val- α -CH, Cys- α -CH, Ala- α -CH), 43.7, 42.8 (Bam-CH₂), 32.4, 31.5, 31.0, 30.4, 30.3, 30.0 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me, Cys- β -CH₂), 28.3 (Boc-Me), 27.6, 27.2 (Val- β -CH), 20.0, 19.4, 18.8, 18.7 (Val- γ -CH₃), 18.6, 18.2 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₄₄N₄NaO₇S⁺ [M+Na]⁺ 615.2823, found: 615.2844.

CC(C)[C@H](C(=O)N(C)C(=O)C(SCN(C)C(=O)N(C)C(=O)C[C@H](C)NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)N(C)C(=O)C[C@H](C)NC(=O)OC(C)(C)C)C(=O)O

5

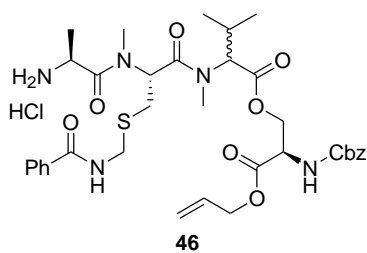
89

22

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

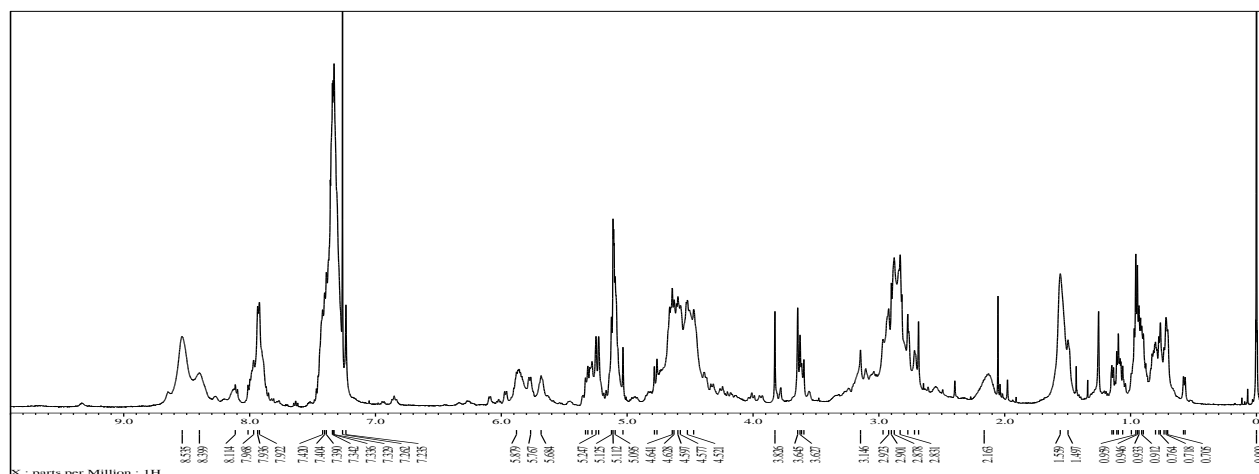
Chemical shifts (ppm): 171.066, 170.967, 170.843, 170.604, 169.857, 168.873, 167.137, 156.111, 155.739, 155.682, 154.957, 154.899, 135.975, 135.871, 131.569, 128.183, 127.257, 119.569, 119.207, 79.900, 79.823, 79.776, 77.238, 77.153, 76.752, 67.214, 67.128, 66.565, 64.257, 64.076, 53.440, 53.316, 53.078, 46.668, 42.920, 42.590, 34.602, 28.278, 27.000, 26.933, 19.799, 19.713, 19.417, 19.007, 18.807, 18.711, 18.666, 18.100.

***N*-Cbz-D-Ser[L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-D,L-MeVal]-OAll·HCl (46) の合成**

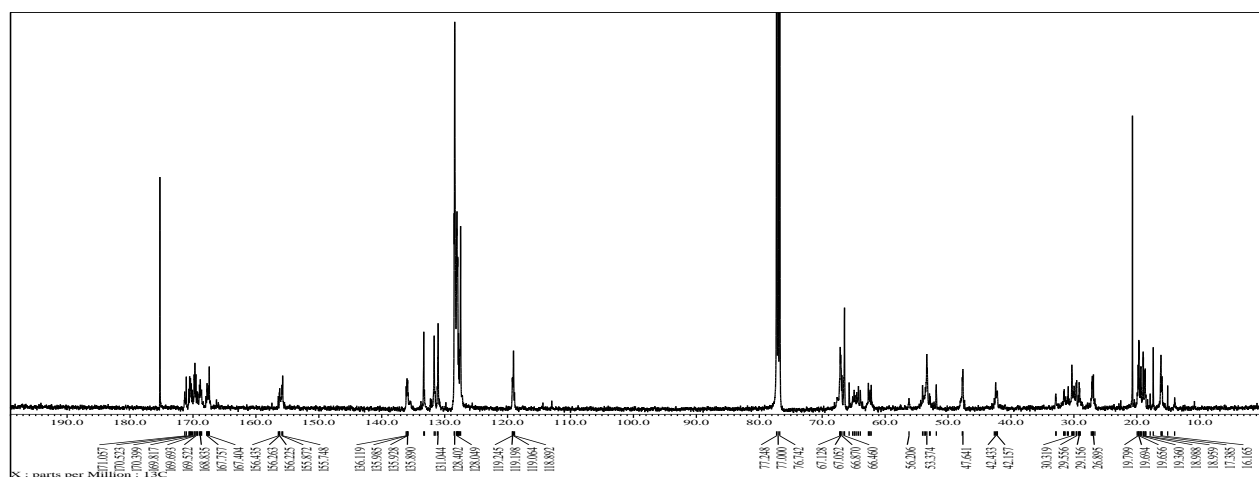


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 6 mL (24 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser [*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-D,L-MeVal]-OAll **22** 2 g (2.5 mmol) の AcOEt 溶液 (6 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (21 時間)。反応溶液を減圧濃縮し、目的化合物 **46** 1.94 g (2.5 mmol, 定量的収率) を無色アモルファスで得た : HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₄₇N₅NaO₉S⁺ [M+Na]⁺ 736.2987, found: 736.3011.

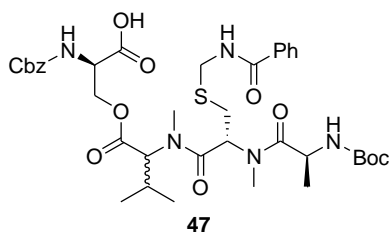
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



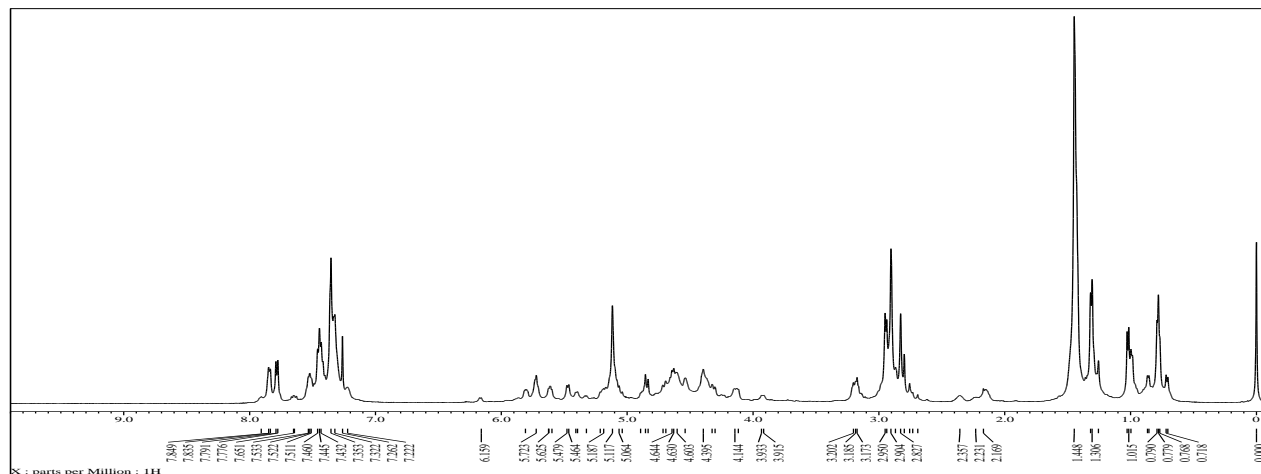
Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D,L-Val]-OH (47) の合成



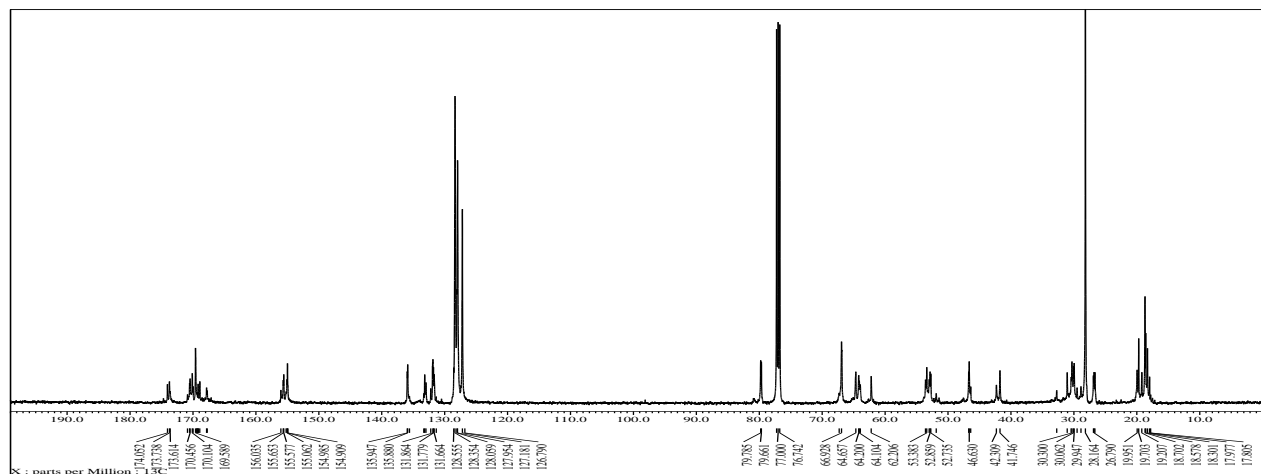
アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-D,L-MeVal]-OAll **22** 2 g (2.5 mmol), PPh₃ 26.2 mg (0.10 mmol, 4 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.32 mL (3.0 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (25 mL) に Pd₂(dba)₃ 22.9 mg (0.025 mmol, 1 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (21 時間)。TLC 分析により原料の残存が見ら

れたため、PPh₃ 26.2 mg (0.10 mmol, 4 mol%) と Pd₂(dba)₃ 22.9 mg (0.025 mmol, 1 mol%) を追加し、さらに 1 時間撹拌した。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1, 10:1) により精製し、目的化合物 **47** 1.69 g (2.2 mmol, 88%収率) を淡黄色アモルファスで得た : R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH=10:1); HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₀N₅NaO₁₁S⁺ [M+Na]⁺ 772.3233, found: 772.3215.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

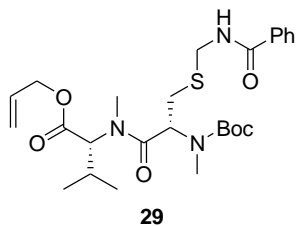


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



4 D-トリデプシペプチド誘導体の合成

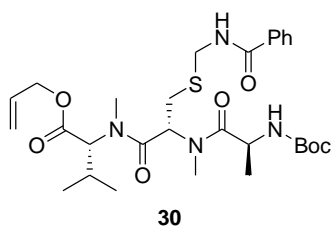
N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **29** の合成



N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** 1 g (2.7 mmol) を *N*-Me-D-Val-OAll·HCl **28** 0.68 g (3.3 mmol, 1.2 当量), DMT-MM 0.90 g (3.3 mmol, 1.2 当量) とトリエチルアミン 0.45 mL (3.3 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (10 mL) に加え, 室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応混合物をろ別し, ろ液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗

浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 7:3) により精製し, 目的化合物 **29** 1.37 g (2.6 mmol, 96%収率) を無色アモルファスで得た: $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 8.10-7.77 (m, 3H, Bam-Ar, NH), 7.54-7.30 (m, 3H, Bam-Ar), 6.00-5.65 (m, 1H, All-CH), 5.59-4.08 (m, 8H, Bam-CH₂, All-CH₂, OCH₂, Cys- α -CH, Val- α -CH), 3.31-2.63 (m, 8H, Cys- β -CH₂, Cys, Val-*N*-Me), 2.34-2.07 (m, 1H, Val- β -CH₂), 1.62-1.37 (m, 9H, Boc), 1.08-0.88 (m, 3H, Val- γ -CH₃), 0.88-0.65 (m, 3H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.3, 170.12, 170.05, 170.0, 169.4, 169.3 (Val-CO, Cys-CO), 167.0, 166.9, 166.8 (Bam-CO), 156.2, 156.1, 154.6, 154.1 (Boc-CO), 133.8, 133.7, (Bam-Ar), 131.61, 131.55, 131.4, 131.3, 131.1 (All-CH, Bam-Ar), 128.4, 128.2, 128.1, 127.4, 127.3, 127.1 (Bam-Ar), 119.5, 119.2, 118.9, 118.7 (All-CH₂), 81.4, 81.2, 81.0, 80.8 (Boc-C), 66.5, 65.9, 65.7, 65.6, 65.4, 65.3, 64.6, 64.5, 62.0, 56.1, 55.3, 54.4, 53.9 (All-OCH₂, Val- α -CH, Cys- α -CH), 43.9, 43.6, 43.3, 42.3, 41.8 (Bam-CH₂), 32.7, 32.1, 31.1, 30.7, 30.4, 29.3, 29.1, 28.9, 28.6, 28.34, 28.30, 28.23, 28.15 (Cys- β -CH₂, Val-*N*-Me, Cys-*N*-Me, Boc-Me), 27.2, 26.8, 26.7 (Val- β -CH₂), 19.64, 19.55, 19.3, 18.7, 18.5, 17.9, 15.2 (Val- γ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 544.2452, found: 544.2477.

N-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **30** の合成

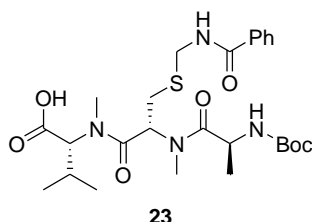


氷水浴において, TFA 2.0 mL (26.0 mmol, 10 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **29** 1.37 g (2.6 mmol) と TIPS 0.54 mL (2.6 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に加えた。反応溶液を室温まで昇温後, 室温において終夜撹拌した (17 時間)。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えクエンチ後, AcOEt (100 mL) により抽出した。有機

層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色オイル, 1.12 g) と *N*-Boc-L-Ala-OH **7** 0.60 g (3.2 mmol, 1.2 当量) の CH_3CN 溶液 (50 mL) に DMT-MM 4.87 g (17.6 mmol, 1.5 当量) を加え, 室温において終夜撹拌した (11 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 7:3, 6:4) により精製し, 目的化合物 **30** 1.17 g (2.0 mmol, 2 工程 75%収率) を無色アモルファスで得た: $R_f = 0.4$ (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.31 (m, 6H, Bam-NH, Ar), 6.06-5.75 (m, 1H, All-CH), 5.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.44-5.10 (m, 3H, Ala-NH, All-CH₂), 5.05-4.15 (m, 6H, Bam-CH₂, All-OCH₂,

Ala- α -CH, Cys- α -CH), 3.33-3.11 (m, 1H, Cys- β -CH₂), 3.10-2.65 (m, 7H, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me, Cys- α -CH), 2.36-2.10 (m, 1H, Val- β -CH₂), 1.47 (s, 7.1H, Boc-Me), 1.41 (s, 1.9H, Boc-Me), 1.36-1.27 (m, 3H, Ala- β -CH₃), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 2.1H, Val- γ -CH₃), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 0.7H, Val- γ -CH₃), 0.88-0.67 (m, 3.2H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 173.7 (Val-CO), 170.2, 170.1, 169.5 (Cys-CO, Ala-CO), 166.8 (Bam-CO), 155.0 (Boc-CO), 133.7, 131.1 (All-CH), 131.6, 131.5, 128.4, 128.3, 127.31, 127.25 (Bam-Ar), 119.4, 119.2 (All-CH₂), 79.8 (Boc-C), 65.9, 65.8, 65.6, 64.9, 62.1, 54.1, 52.2, 46.7, 46.5 (All-OCH₂, Val- α -CH, Cys- α -CH, Ala- α -CH), 43.7, 42.8 (Bam-CH₂), 31.5, 31.1, 30.5, 30.3, 28.8, 28.7 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me, Cys- β -CH₂), 28.3 (Boc-Me), 27.0, 26.8 (Val- β -CH), 19.7, 19.4, 18.9, 18.8 (Val- γ -CH₃), 18.3, 17.6 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₄₄N₄NaO₇S⁺ [M+Na]⁺ 615.2823, found: 615.2844.

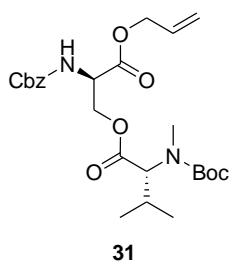
N-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OH (**23**) の合成



アルミホイルにより遮光した *N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val-OAll **30** 1.08 g (1.8 mmol), PPh₃ 19.1 mg (0.073 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.30 mL (2.7 mmol, 1.5 当量) の THF 溶液 (10 mL) に Pd₂(dba)₃ 16.7 mg (0.018 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (12 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1) により精製し、目的化合物 **23** 792.5 mg (1.4 mmol, 79%収率) を淡茶色アモルファスで得た: R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 8.30-7.31 (m, 6H, Bam-NH, Ar), 6.01 (t, J = 7.2 Hz, 0.57H, Cys- α -CH), 5.73-5.46 (m, 1.43H, Ala-NH, Cys- α -CH), 4.96-4.73 (m, 2H, Bam-CH₂, Ala- α -CH), 4.70-4.61 (m, 1H, Bam-CH₂), 4.44 (dd, J = 13.7, 4.6 Hz, 0.74H, Val- α -CH), 4.33 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 0.26H, Val- α -CH), 3.19 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 0.68H, Cys- β -CH₂), 3.12 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 0.32H, Cys- β -CH₂), 3.02 (s, 0.94H, Cys-*N*-Me), 2.97-2.73 (m, 6.06H, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me, Cys- β -CH₂), 2.32-2.08 (m, 1H, Val- β -CH), 1.42 (s, 6.86H, Boc-Me), 1.41 (s, 2.14H, Boc-Me), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 1.14H, Ala- β -CH₃), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 1.86H, Ala- β -CH₃), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 2.05H, Val- γ -CH₃), 0.94 (d, J = 5.7 Hz, 0.86H, Val- γ -CH₃), 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 2.17H, Val- γ -CH₃), 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 0.93H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 173.7 (Val-CO), 172.5, 171.2, 170.0, 169.7 (Ala-CO, Cys-CO), 168.1, 167.2 (Bam-CO), 155.2, 155.1 (Boc-CO), 133.5, 133.1, 131.8, 131.7, 128.4, 127.4, 127.3 (Bam-Ar), 80.1, 79.9 (Boc-C), 65.1, 62.5, 54.2, 51.8, 46.7, 46.5 (Cys- α -CH, Val- α -CH, Ala- α -CH), 43.0, 42.2 (Bam-CH₂), 31.2, 30.9, 30.3, 30.2, 28.9 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me, Cys- β -CH₂), 28.2 (Boc-Me), 26.9, 26.6 (Val- β -CH), 19.9, 19.4, 19.0, 18.7, 18.4, 18.2 (Val- γ -CH₃, Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₉N₄O₇S⁻ [M-H]⁻ 551.2545, found: 551.2528.

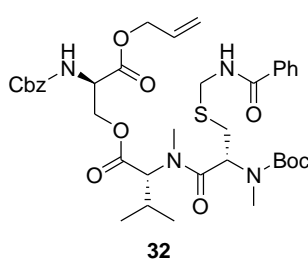
5 D-テトラデプシペプチド誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-D-Val)-OAll (31) の合成



N-Cbz-D-Ser-OAll **11** 5 g (17.9 mmol), *N*-Boc-*N*-Me-D-Val-OH **26** 4.97 g (21.5 mmol, 1.2 当量), HOAt 3.66 g (26.9 mmol, 1.5 当量) とトリエチルアミン 3.7 mL (26.9 mmol, 1.5 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (100 mL) に EDCI·HCl 5.15 g (26.9 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (17 時間)。反応混合物に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2) により精製し、目的化合物 **31** 7.12 g (14.5 mmol, 81%収率) を黄色オイルで得た : R_f = 0.7 (*n*-hexane:AcOEt = 7:3); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.28 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.88 (br, 1H, All-CH), 5.72 (br, 0.59H, Ser-NH), 5.54 (br, 0.41H, Ser-NH), 5.32 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, All-CH₂ (*E*)), 5.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, All-CH₂ (*E*)), 5.12 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.80-4.01 (m, 6H, All-OCH₂, Ser-β-CH₂, Ser-α-CH, Val-α-CH), 2.78 (s, 1.63H, Val-*N*-Me), 2.76 (s, 1.37H, Val-*N*-Me), 2.15 (br, 1H, Val-β-CH), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, Val-γ-CH₃), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, Val-γ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.6 (Val-CO), 169.0, 168.9 (Ser-CO), 156.2, 155.9, 155.7, 155.4 (Cbz-CO, Boc-CO), 136.2, 136.1 (All-CH), 131.4, 131.2, 128.6, 128.2 (Cbz-Ar), 119.4, 119.2 (All-CH₂), 80.4, 80.3 (Boc-C), 67.2, 66.7, 66.6, 65.1, 64.4, 64.1, 63.6 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser-β-CH₂, Ser-α-CH), 53.5 (Val-α-CH), 30.9, 30.7 (Val-*N*-Me), 28.4 (Boc-Me), 27.7, 27.5 (Val-β-CH), 20.0, 19.9, 18.9 (Val-γ-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₆N₂NaO₈⁺ [M+Na]⁺ 515.2364, found: 515.2372.

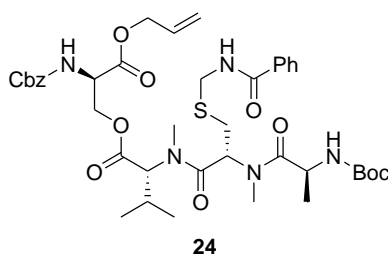
N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll (32) の合成



氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 20 mL (80 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-D-Val)-OAll **31** 7.12 g (14.5 mmol) の AcOEt 溶液 (30 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (淡黄色オイル, 5.66 g) と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** 6.39 g (17.3 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (50 mL) に DMT-MM 6.00 g (21.7 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 7:3, 6:4) により精製し、目的化合物 **32** 8.19 g (11.0 mmol, 2 工程 76%収率) を無色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.72, 7.56-7.27 (m, 11H, Bam-NH, Ar, Cbz-Ar), 6.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.83H, Ser-NH), 5.95-5.75 (m, 1H,

All-CH), 5.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.17H, Ser-NH), 5.42-5.20 (m, 2H, All-CH₂), 5.20-4.04 (m, 11H, Cbz-CH₂, All-OCH₂, Cys- α -CH, Bam-CH₂, Ser- α -CH, Ser- β -CH₂, Ala- α -CH), 3.24-2.53 (m, 8H, Cys- β -CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.36-2.08 (m, 1H, Val- β -CH), 1.50 (s, 1.21H, Boc-Me), 1.46 (s, 2.32H, Boc-Me), 1.44 (s, 5.47H, Boc-Me), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.13H, Val- γ -CH₃), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.37H, Val- γ -CH₃), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.45H, Val- γ -CH₃), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.27H, Val- γ -CH₃), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.30H, Val- γ -CH₃), 0.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 2.49H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.2, 170.1, 169.8, 169.4, 168.9, 168.7, 167.4, 167.2, 166.8 (Val-CO, Cys-CO, Ser-CO, Bam-CO), 156.25, 156.16, 156.0, 155.6 (Cbz-CO, Boc-CO), 135.9, 135.8, 135.7, 134.1, 133.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.3, 127.1 (Cbz-Ar, Bam-Ar), 131.5, 131.3, 131.1, 130.8 (All-CH), 119.4, 119.2 (All-CH₂), 81.3, 80.9 (Boc-C), 67.3, 67.1, 66.9, 66.8, 66.53, 66.48, 65.8, 64.5, 64.1, 63.9, 62.7, 58.2, 55.2, 54.5, 53.7, 53.4, 53.1 (All-OCH₂, Ser- β -CH₂, Ser- α -CH, Val- α -CH, Cys- α -CH), 43.9, 43.3, 41.4, 41.0 (Bam-CH₂), 32.1, 31.4, 30.6, 30.2, 29.6, 29.4, 29.1, 28.9 (Cys- β -CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 28.5, 28.4, 28.2 (Boc-Me), 27.1, 26.7 (Val- β -CH), 19.7, 19.3, 18.9, 18.3, 18.2, 17.8 (Val- γ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₀N₄NaO₁₀S⁺ [M+Na]⁺ 765.3140, found: 765.3112.

***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll (24) の合成**

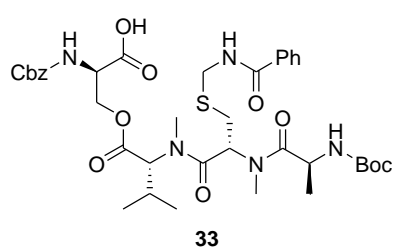


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 20 mL (80 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser [*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **32** 8.19 g (11.0 mmol) の AcOEt 溶液 (20 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (9 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネ

シウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (淡黄色アモルファス) と *N*-Boc-L-Ala-OH **7** 2.50 g (13.2 mmol, 1.2 当量) の DMF 溶液 (40 mL) に DMT-MM 4.58 g (16.5 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (17 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5) により精製し、目的化合物 **24** 6.72 g (8.3 mmol, 2 工程 75%収率) を淡黄色アモルファスで得た: R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.60, 7.57-7.25 (m, 11H, Bam-NH, Ar, Cbz-Ar), 6.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.39H, Ser-NH or Ala-NH), 5.94-5.80 (m, 1H, All-CH), 5.80-5.72 (m, 0.42H, Cys- α -CH), 5.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.58H, Cys- α -CH), 5.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.61H, Ser-NH or Ala-NH), 5.36-5.19 (m, 2H, All-CH₂), 5.11 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.58H, Ala- α -CH or Ser- α -CH), 5.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.42H, Ala- α -CH or Ser- α -CH), 4.79 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H, Bam-CH₂), 4.73-4.31 (m, 7H, Bam-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂, Ala- α -CH or Ser- α -CH, Ser-NH or Ala-NH), 4.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.53H, Val- α -CH), 4.20 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.47H, Val- α -CH), 3.32-2.68 (m, 8H, Cys- β -CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.28-2.07 (m, 1H, Val- β -CH), 1.44 (s, 4.71H, Boc-Me), 1.43 (s, 4.29H, Boc-Me), 1.35-1.12 (m, 3H, Ala- β -CH₃), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.76H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.19H),

0.76 (d, J = 6.9 Hz, 1.71H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 1.20H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 0.08H), 0.58 (d, J = 6.9 Hz, 0.06H); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 173.6, 170.1, 169.9, 169.8, 169.5, 169.3, 168.9, 167.1, 166.8 (Ala-CO, Cys-CO, Ser-CO, Val-CO, Bam-CO), 156.1, 155.7, 155.0, 154.9 (Cbz-CO, Boc-CO), 135.9, 133.7, 133.6, 128.5, 128.4, 128.24, 128.23, 128.10, 128.05, 127.8, 127.2 (Cbz-Ar, Bam-Ar), 133.7, 133.6, 131.0, 130.9 (All-CH), 119.3, 119.1 (All-CH₂), 79.8, 79.7 (Boc-C), 67.3, 67.1, 66.7, 66.5, 64.5, 64.0 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂), 62.6, 55.8, 54.0, 53.3, 51.9, 46.7, 46.5 (Ala- α -CH, Cys- α -CH, Ser- α -CH, Val- α -CH), 42.8, 41.7 (Bam-CH₂), 31.2, 31.1, 30.3, 30.0 (Cys- β -CH₂, *N*-Me, Val-*N*-Me), 28.3 (Val- β -CH), 19.7, 19.4, 19.0, 18.8, 18.5, 18.1 (Val- γ -CH₃, Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{NaO}_{11}\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 836.3511, found: 836.3486.

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH (**33**) の合成

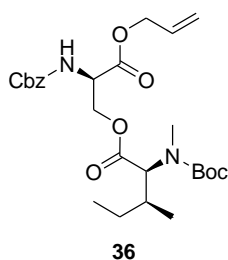


アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** 1.6 g (2.0 mmol), PPh_3 20.6 mg (0.079 mmol, 4 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.26 mL (2.4 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (10 mL) に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 18.0 mg (0.020 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (8 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和

食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH_2Cl_2 :MeOH=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **33** 1.43 g (1.8 mmol, 92%収率) を淡茶色アモルファスで得た : R_f = 0.2 (CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.75, 7.57-7.28 (m, 11H, Bam-Ar, NH, Cbz-Ar), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 0.26H, Ser-NH), 5.76 (m, 0.74H+0.26H, Ser-NH, Cys- α -CH), 5.61 (t, J = 7.2 Hz, 0.74H, Cys- α -CH), 5.43 (d, J = 8.0 Hz, 0.68H, Ala-NH), 5.36 (d, J = 8.6 Hz, 0.32H, Ala-NH), 5.20-4.94 (m, 2H, Cbz-CH₂), 4.87 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H, Bam-CH₂), 4.78-4.23 (m, 5H, Bam-CH₂, Ala- α -CH, Ser- α -CH, β -CH₂), 4.54-4.23 (m, 4H), 4.12 (d, J = 10.3 Hz, 0.28H, Val- α -CH), 4.08-3.93 (m, 0.60H, Val- α -CH), 3.72 (d, J = 10.9 Hz, 0.12H, Val- α -CH), 3.28-3.08 (m, 1H, Cys- β -CH₂), 3.06-2.60 (m, 7H, Cys- β -CH₂, *N*-Me, Val-*N*-Me), 2.43-2.14 (m, 1H, Val- β -CH), 1.44 (s, 6.06H, Boc-CH₃), 1.43 (s, 2.94H, Boc-CH₃), 1.30 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 1.90H, Val- γ -CH₃), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 1.10H, Val- γ -CH₃), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 1.95H, Val- γ -CH₃), 0.71 (d, J = 6.9 Hz, 1.05H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 173.7, 171.0, 170.6, 170.0, 169.6, 169.2, 167.94, 167.87 (Ser-CO, Ala-CO, Cys-CO, Val-CO, Bam-CO), 156.1, 155.7, 155.1, 155.0 (Cbz-CO, Boc-CO), 135.9, 133.2, 131.9, 131.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.03, 127.95, 127.3, 127.2 (Cbz-Ar, Bam-Ar), 79.9 (Boc-C), 67.0, 64.7 (Cbz-CH₂, Ser- β -CH₂), 64.2, 53.6, 53.3, 53.0, 52.9, 51.2, 46.8, 46.4 (Ser- α -CH, Ala- α -CH, Cys- α -CH, Val- α -CH), 42.4, 41.9 (Bam-CH₂), 32.9, 30.0, 28.9 (Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 30.4 (Cys- β -CH₂), 28.2 (Boc-CH₃), 27.0, 26.8 (Val- β -CH), 20.0, 19.2, 18.7, 18.4, 18.0 (Val- γ -CH₃, Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 772.3233, found: 772.3207.

6 Ile-テトラデプシペプチド誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Ile)-OAll (36) の合成

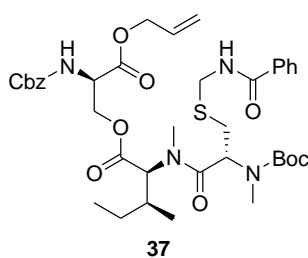


N-Cbz-D-Ser-OAll **11** 3.5 g (12.5 mmol), *N*-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH **35** 4.20 g (15.0 mmol, 1.2 当量), HOAt 2.56 g (18.8 mmol, 1.5 当量) とトリエチルアミン 2.6 mL (18.8 mmol, 1.5 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (50 mL) に EDCI·HCl 3.60 g (18.8 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (22 時間)。反応混合物に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。

有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムに

より乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 50:1, 20:1, 10:1, 9:1, 8:2) により精製し、目的化合物 **36** 5.33 g (10.5 mmol, 84% 収率) を黄色オイルで得た: *R*_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt=7:3); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.29 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.89 (dddd, *J* = 22.5, 11.0, 5.6 Hz, 1H, All-CH), 5.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.60H, Ser-NH), 5.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.40H, Ser-NH), 5.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.12 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.76-4.58 (m, 3H, All-OCH₂, Ser-α-CH), 4.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.38H, Ile-α-CH), 4.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.62H, Ile-α-CH), 4.49-4.29 (m, 1.60H, Ser-β-CH₂), 4.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.40H, Ser-β-CH₂), 2.79 (s, 3H, Ile-*N*-Me), 1.93 (br, 1H, Ile-β-CH), 1.53-1.33 (m, 10H, Boc-Me, Ile-γ-CH₂), 1.17-0.94 (m, 1H, Ile-γ-CH₂), 0.94-0.75 (m, 6H, Ile-γ-CH₃, δ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 170.6 (Ile-CO), 168.9 (Ser-CO), 156.1, 155.8, 155.6, 155.3 (Boc-CO, Cbz-CO), 136.0, 135.9 (Cbz-Ar-C1), 131.2, 131.0 (All-CH), 128.4, 128.1 (Cbz-Ar-C2, C3, C4), 119.2, 119.0 (All-CH₂), 80.4, 80.2 (Boc-C), 67.2, 67.1, 66.5, 66.4, 64.2, 64.1 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser-β-CH₂), 63.1, 61.9 (Ile-α-CH), 53.3 (Ser-α-CH), 33.5, 33.3 (Ile-β-CH), 30.6, 30.2 (Ile-*N*-Me), 28.2 (Boc-Me), 25.0, 24.8 (Ile-γ-CH₂), 15.7, 15.6 (Ile-γ-CH₃), 10.6, 10.2 (Ile-δ-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₈N₂NaO₈⁺ [M+Na]⁺ 529.2520, found: 529.2530.

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll (37) の合成

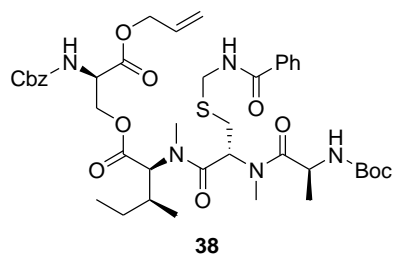


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 20 mL (80 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Ile)-OAll **36** 5.33 g (10.5 mmol) の AcOEt 溶液 (30 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (30 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグ

ネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣 (淡黄色オイル, 4.05 g) と *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH **9** 4.65 g (12.6 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (50 mL) に DMT-MM 4.37 g (15.8 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (19 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 7:3, 6:4) により精製し、目的化合物 **37** 6.44 g (8.5 mmol, 2 工程 81%収率) を無色アモルファスで得た: *R*_f = 0.5

(*n*-hexane:AcOEt=5:5); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.69, 7.54-7.20, 7.12-6.98 (m, 11H, Bam-NH, Ar, and Cbz-Ar), 6.97-6.88 (br, 0.13H, Ser-NH), 5.92-5.75 (m, 1.38H, All-CH), 5.64-5.54 (br, 0.18H, Ser-NH), 5.37-5.01 (m, 5.31H, All-CH₂, Ser-NH and Cys- α -CH), 4.93-4.83 (m, 0.64H, Ile- α -CH) 4.83-4.28 (m, 7H, Bam-CH₂, Ser- α -CH, α -CH₂ and All-OCH₂), 4.12-4.08 (br, 0.12H, Ile- α -CH), 3.02-2.73 (m, 1H, Cys- β -CH₂), 2.73-1.88 (m, 7H, Cys- β -CH₂, *N*Me and Val-*N*Me), 2.04-1.88, 1.88-1.71 (m, 1H, Ile- β -CH), 1.51 (s, 1.50H, Boc-Me), 1.47 (s, 2.70H, Boc-Me), 1.45 (s, 4.56H, Boc-Me), 1.42 (s, 0.24H, Boc-Me), 1.37-1.23, 1.10-0.96 (m, 2H, Ile- γ -CH₂), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 2.18H, Ile- γ -CH₃), 0.89-0.77 (m, 2.97H, Ile- γ -CH₃ and δ -CH₃), 0.77-0.70 (m, 0.51H, Ile- γ -CH₃ and δ -CH₃), 0.68 (d, J = 6.9 Hz, 0.34H Ile- γ -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.5, 170.2, 170.0, 169.6, 169.3, 168.9, 168.7, 168.6 (Bam-CO, Ala-CO, Cys-CO, Ile-CO, Ser-CO), 156.5, 156.3, 156.2, 155.8, 155.7, 155.6, 154.7, 154.6 (Cbz-CO, Boc-CO), 136.5, 136.0, 135.8, 133.9, 133.8, 131.6, 131.42, 131.36, 131.1, 131.0, 130.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 1227.4, 127.3, 127.0, 119.4, 119.1, 119.0 (Bam-Ar, Cbz-Ar, All-CH and -CH₂), 82.0, 81.3, 81.0, 80.8 (Boc-C), 67.2, 67.1, 66.7, 66.6, 66.5, 66.3, 65.2, 64.2, 64.1, 63.6 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂), 63.4, 60.6, 55.8, 55.6, 54.7, 54.4, 53.5, 53.2 (Ile- α -CH, Cys- α -CH, Ser- α -CH), 44.1, 43.9, 43.0, 42.8 (Bam-CH₂), 34.2, 34.1, 33.0, 32.8, 30.9, 29.4, 29.2, 28.4, 28.3, 28.2 (Cys-*N*Me, Ile-*N*Me and β -CH), 33.1, 31.7, 31.4, 30.2 (Cys- β -CH₂), 24.84, 24.80 (Ile- γ -CH₂), 15.6, 15.5, 15.2 (Ile- γ -CH₃), 11.2, 11.1, 10.4, 10.3 (Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{NaO}_{10}\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 779.3296, found: 779.3306.

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*Me-L-Cys(Bam)-*N*Me-L-Ile]-OAll (**38**) の合成

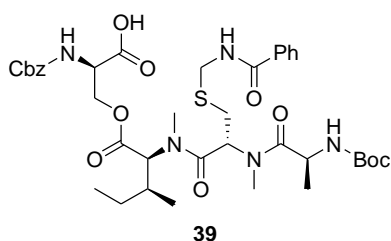


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 20 mL (80 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-*N*Me-L-Cys(Bam)-*N*Me-L-Ile]-OAll **37** 6.44 g (8.5 mmol) の AcOEt 溶液 (20 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより

乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (淡黄色アモルファス, 6.72 g) と *N*-Boc-L-Ala-OH **7** 1.92 g (10.2 mmol, 1.2 当量) の DMF 溶液 (50 mL) に DMT-MM 3.53 g (12.8 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (16 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5) により精製し、目的化合物 **38** 2.86 g (3.5 mmol, 2 工程 41%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.3 (*n*-hexane:AcOEt=5:5); ^1H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 0.53H, Bam-Ar-C2), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1.47H, Bam-Ar-C2), 7.62-7.28 (m, 9H, Bam-NH, , Bam-Ar-C3, C4, Cbz-Ar), 6.32 (d, J = 8.6 Hz, 0.22H, Ser-NH), 5.97-5.76 (m, 1.78H, All-CH, Ser-NH), 5.76-5.57 (m, 1H, Cys- α -CH), 5.39 (d, J = 8.6 Hz, 0.31H, Ala-NH), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 0.69H, Ala-NH), 5.30 (dd, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.25 (dd, J = 10.3, 1.1 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.10 (s, 2H), 4.81 (d, J = 10.9 Hz, 0.83H, Val- α -CH), 4.74 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 0.93H, Bam-CH₂), 4.69-4.54 (m, 4H, All-OCH₂,

Ala- α -CH, Ser- α -CH), 4.54-4.27 (m, 3.07H, Ser- β -CH₂, Bam-CH₂), 4.22 (d, J = 9.7 Hz, 0.17H), 3.22 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 0.24H, Cys- β -CH₂), 3.15 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 0.76H, Cys- β -CH₂), 3.06 (s, 0.65H, Cys or Ile- N -Me), 2.96 (s, 1.22H, Cys or Ile- N -Me), 2.95-2.81 (m, 5.84H, Cys- β -CH₂, Cys and Ile- N -Me), 2.06-1.91 (m, 0.81H, Ile- β -CH), 1.90-1.77 (m, 0.19H, Ile- β -CH), 1.44 (s, 3.84H, Boc-Me), 1.43 (s, 5.16H, Boc-Me), 1.30, 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 1.27-1.18 (m, 1H, Ile- γ -CH₂), 1.03-0.93 (m, 1H, Ile- γ -CH₂), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 2.27H, Ile- γ -CH₃), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 2.59H, Ile- δ -CH₃), 0.81-0.75 (m, 1.14H, Ile- γ -CH₃, δ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers 125 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 173.8, 172.6, 170.0, 169.5, 168.8, 168.7, 167.1, 166.7 (Ala-CO, Ile-CO, Cys-CO, Ser-CO, Bam-CO), 155.9, 155.7, 155.1, 154.9 (Boc-CO, Cbz-CO), 136.0, 133.8, 133.6 (Bam and Cbz Ar-C1), 131.6, 131.5 (Bam and Cbz Ar-C4) 131.1, 131.0 (All-CH), 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7 (Bam and Cbz Ar-C2, C3), 127.3, 127.2 (All-CH₂), 79.8, 79.3 (Boc-C), 67.1, 66.5, 64.8, 64.2 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser- β -CH₂), 60.8, 55.8, 53.5, 53.2, 53.1, 53.0, 46.6, 46.5, 46.1 (Ile- α -CH, Cys- α -CH, Ser- α -CH, Ala- α -CH), 42.9, 42.4 (Cys- β -CH₂), 36.8, 35.6, 34.7, 32.7, 31.8, 31.1, 30.5, 30.14, 30.08 (Cys- N -Me, Ile- N -Me, Ile- β -CH), 31.8, 30.6 (Bam-CH₂), 28.28, 28.25 (Boc-Me), 25.2, 24.7 (Ile- γ -CH₂), 18.9, 18.7 (Ala- β -CH₃), 15.6, 15.4 (Ile- γ -CH₃), 11.5, 10.3 (Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₅₇N₅NaO₁₁S⁺ [M+Na]⁺ 850.3667, found: 850.3693.

N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH (**39**) の合成



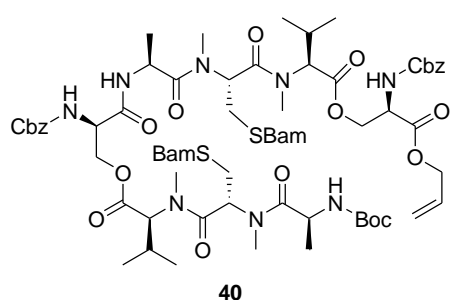
アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** 1 g (1.2 mmol), PPh₃ 12.7 mg (0.048 mmol, 4 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.16 mL (1.4 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (5 mL) に Pd₂(dba)₃ 11.1 mg (0.0012 mmol, 1 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt

(100 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **39** 809.9 mg (1.0 mmol, 86% 収率) を淡茶色アモルファスで得た: R_f = 0.2 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Bam-Ar-C2 and C6), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Bam-NH), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Bam-Ar-C3 and C5), 7.40-7.07 (m, 6H, Bam=Ar-C4, Cbz-Ar), 5.83 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H, Ser-NH), 5.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ala-NH), 5.22 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H, Bam-CH₂), 5.12 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.92 (d, J = 10.3 Hz, 1H, Ile- α -CH), 4.73-4.58 (m, 2H, Ala- α -CH, Ser- β -CH₂), 4.55 (t, J = 3.4 Hz, 1H, Ser- α -CH), 4.34 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H, Ser- β -CH), 4.13 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H, Bam-CH₂), 3.18 (dd, J = 15.2, 4.9 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 3.00-2.93 (m, 1H, Cys- β -CH₂), 2.90 (s, 3H, Cys- N -Me), 2.83 (s, 3H, Ile- N -Me), 2.07-1.87 (m, 1H, Ile- β -CH), 1.45 (s, 9H, Boc-Me), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 1.29-1.18 (m, 1H, Ile- γ -CH₂), 1.04-0.92 (m, 4H, Ile- γ -CH₂, γ -CH₃), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H, Ile- δ -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (Ser-CO), 170.4, 170.2, 169.8, 169.2 (Bam-CO, Ala-CO, Cys-CO, Ile-CO), 155.6, 155.0 (Ile-CO), 136.0, 132.9 (Bam-Ar-C1 and Cbz-Ar-C1), 132.1, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 127.2 (Bam-Ar and Cbz-Ar), 67.0, 64.4 (Cbz-CH₂

and Ser- β -CH₂), 60.8, 53.4, 52.6, 46.7 (Ile- α -CH, Ser- α -CH, Cys- α -CH, Ala- α -CH), 41.8 (Bam-CH₂), 32.5, 31.1 (Cys-*N*-Me, Ile-*N*-Me), 30.0 (Cys- β -CH₂), 28.3 (Boc-Me and Ile- β -CH), 24.9 (Ile- γ -CH₂), 18.7 (Ala- β -CH₃), 15.7 (Ile- γ -CH₃), 10.2 (Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₅₂N₅O₁₁S⁻ [M-H]⁻ 786.3390, found: 786.3387.

7 L,L-オクタデプシペプチド誘導体の合成

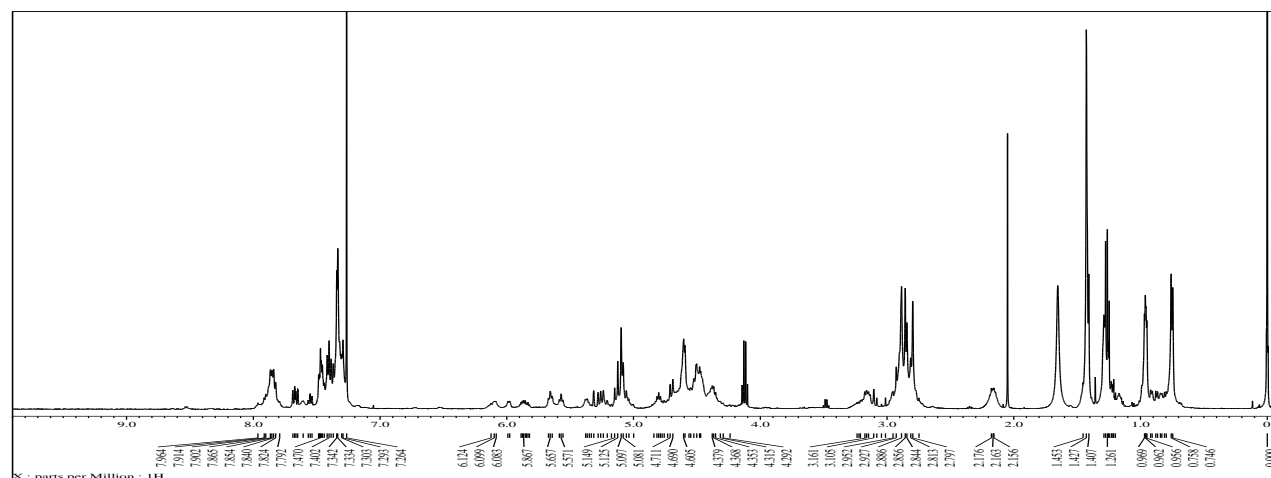
N-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAlI (40) の合成



氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAlI **2** 2.52 g (3.1 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (25 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (17 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 2.21 g) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** 2 g (2.6 mmol) の AcOEt 溶液 (30 mL) に DMT-MM 0.86 g (3.1 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (21 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 6:4, 4:6, 2:8) により精製し、目的化合物 **40** 3.20 g (2.2 mmol, 2 工程 85%収率) を無色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); HRMS (ESI) calcd for C₇₂H₉₆N₁₀NaO₁₉S₂⁺ [M+Na]⁺ 1491.6187, found: 1491.6184.

氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OAlI **2** 2.52 g (3.1 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (25 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (17 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 2.21 g) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** 2 g (2.6 mmol) の AcOEt 溶液 (30 mL) に DMT-MM 0.86 g (3.1 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (21 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 6:4, 4:6, 2:8) により精製し、目的化合物 **40** 3.20 g (2.2 mmol, 2 工程 85%収率) を無色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); HRMS (ESI) calcd for C₇₂H₉₆N₁₀NaO₁₉S₂⁺ [M+Na]⁺ 1491.6187, found: 1491.6184.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

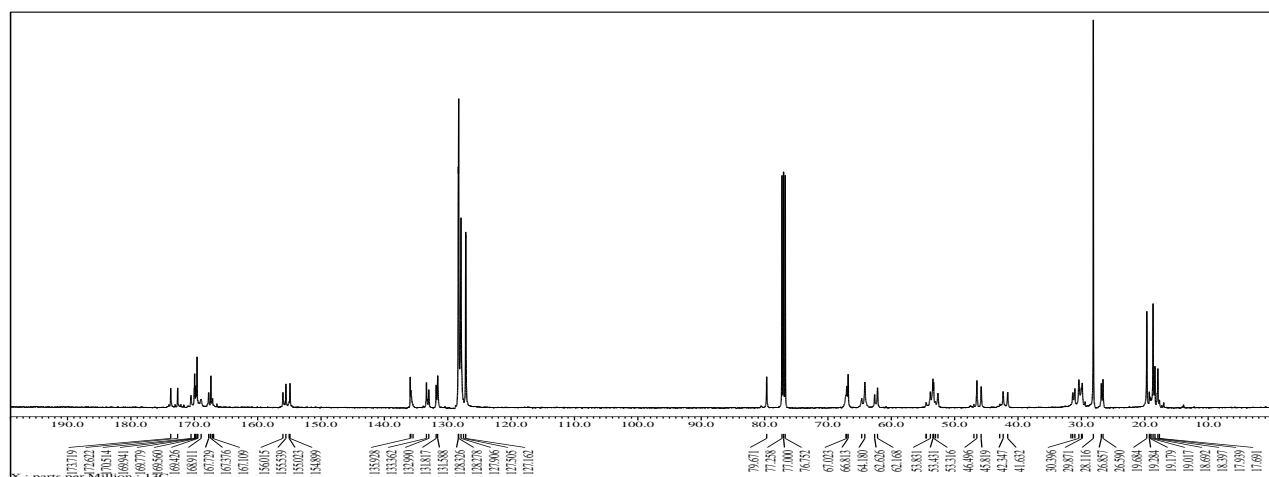


41

た。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し, 目的化合物 **41** 888.4 mg (0.62 mmol, 91%収率) を黄色アモルファスで得た: R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1); HRMS (ESI) calcd for C₆₉H₉₁N₁₀O₁₉S₂⁻ [M-H]⁻ 1427.5909, found: 1427.5884.

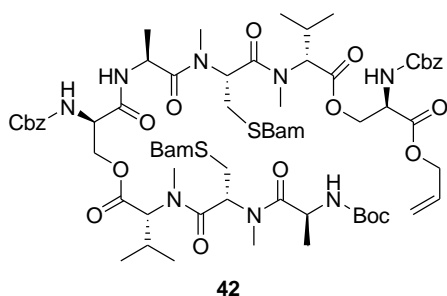
¹H NMR spectrum of compound 10 in CDCl₃. The spectrum shows peaks from 0 to 10 ppm. Key features include a sharp peak at ~7.2 ppm (NH), a multiplet at ~7.1 ppm (aromatic), a multiplet at ~5.0 ppm (CH), a multiplet at ~3.0 ppm (CH₂), a multiplet at ~2.0 ppm (CH₃), and a multiplet at ~1.0 ppm (CH₃). Integration values are shown below the peaks.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



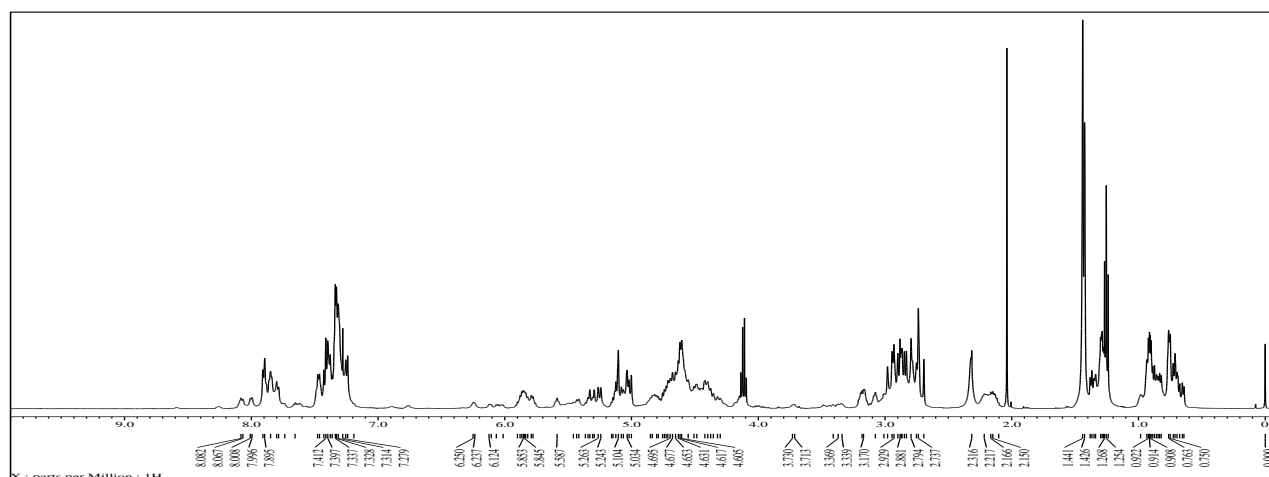
8 D,D-オクタデプシペプチド誘導体の合成

***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll (42) の合成**

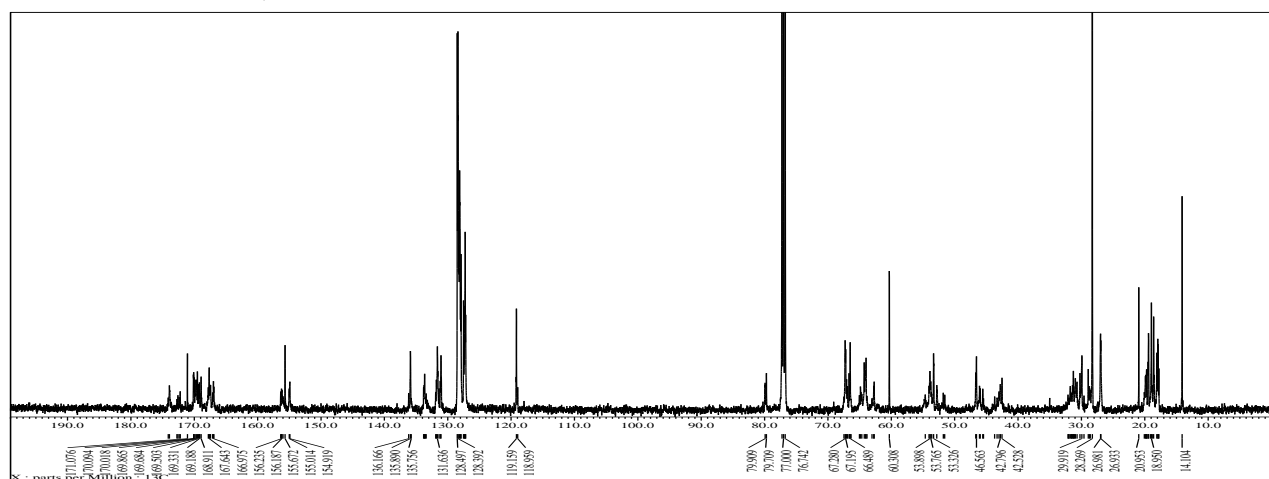


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** 1.26 g (1.6 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 1.04 g) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH **33** 1 g (1.3 mmol) の AcOEt 溶液 (10 mL) に DMT-MM 0.43 g (1.6 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4, 4:6, 3:7) により精製し、目的化合物 **42** 1.24 g (0.86 mmol, 2 工程 65%収率) を淡黄色アモルファスで得た : $R_f = 0.55$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{72}\text{H}_{96}\text{N}_{10}\text{NaO}_{19}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1491.6187, found: 1491.6161.

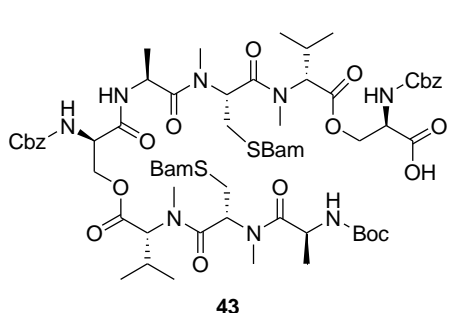
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



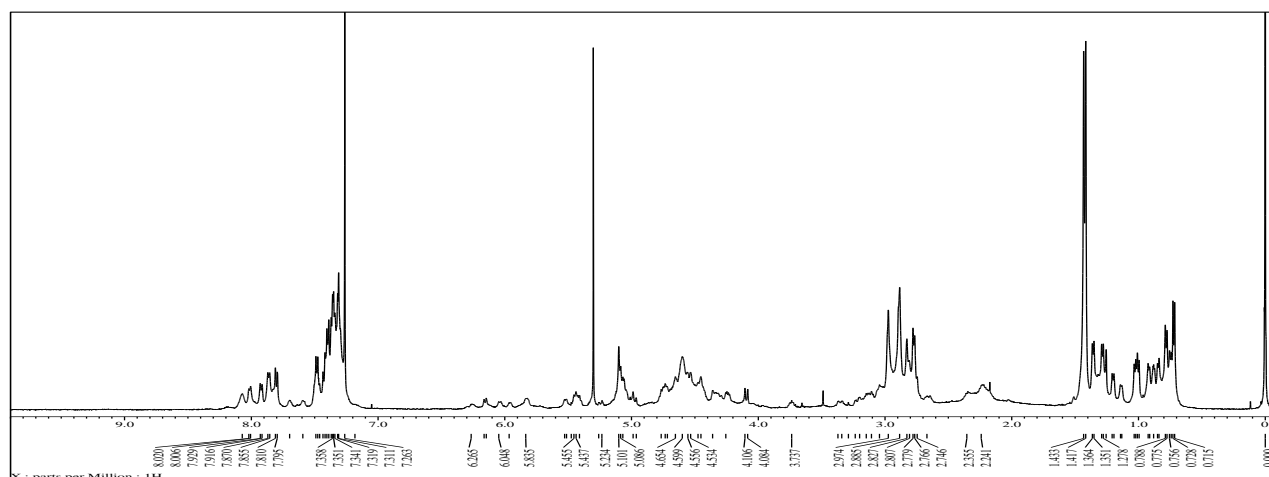
***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH (43) の合成**



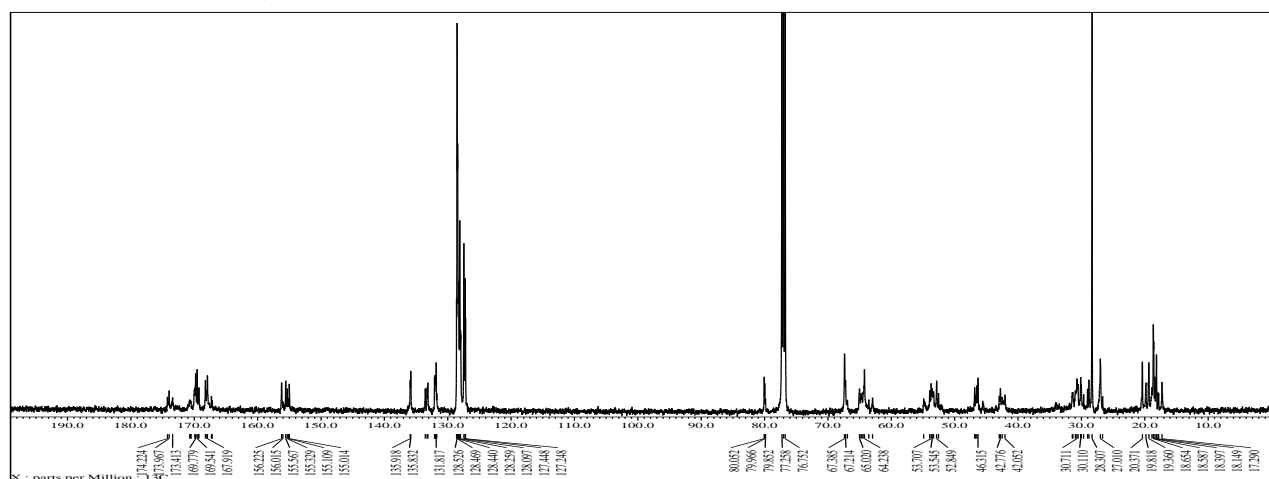
アルミホイルにより遮光した D, D-オクタデプシペプチド **42** 1.2 g (0.82 mmol), PPh_3 17.1 mg (0.065 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.11 mL (0.98 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (10 mL) に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 17.1 mg (0.016 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH_2Cl_2 :MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **43** 1.04 g (0.73 mmol, 88% 収率) を淡茶色アモルファスで得た : $R_f = 0.4$ (CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{91}\text{N}_{10}\text{O}_{19}\text{S}_2^-$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 1427.5909, found: 1427.5898.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

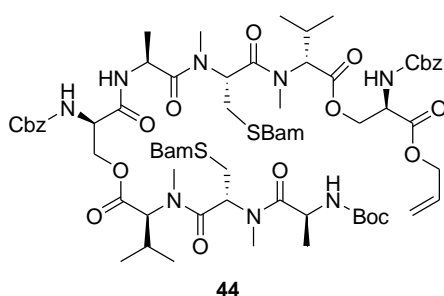


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



9 L,D-オクタデプシペプチド誘導体の合成

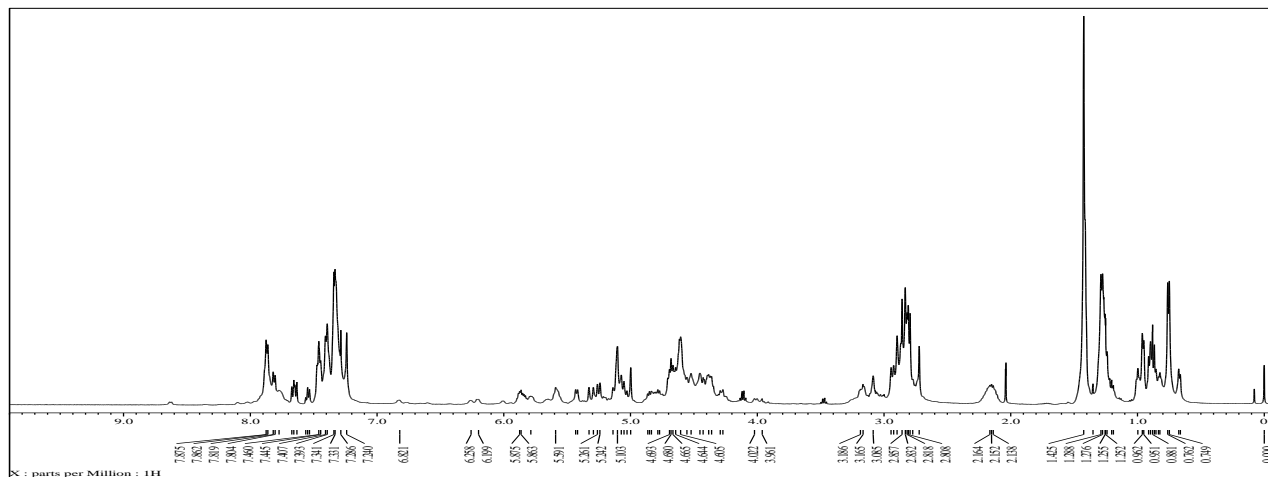
N-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll (44) の合成



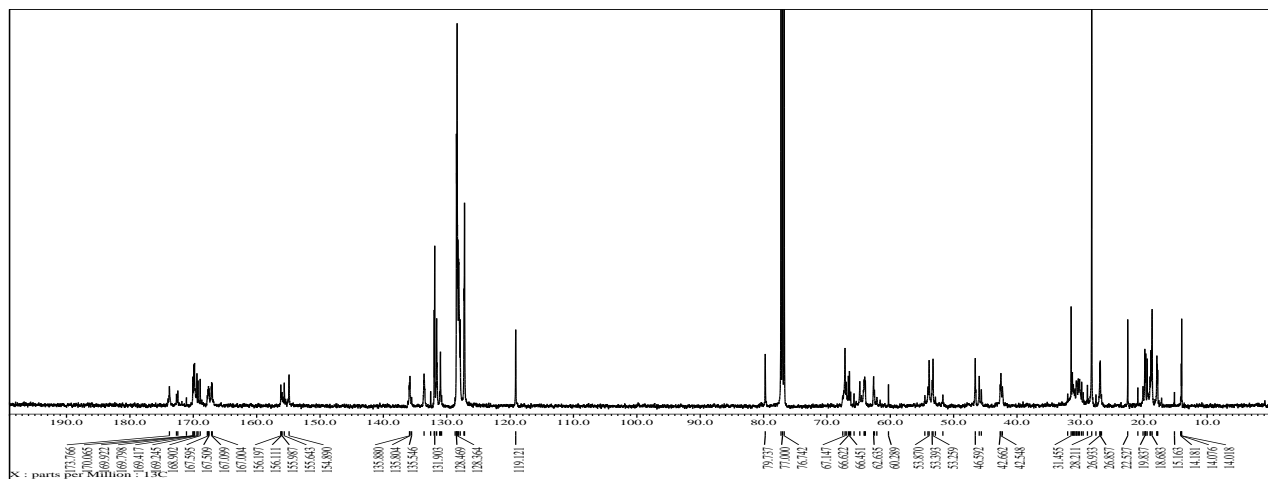
氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OAll **24** 1.26 g (1.6 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (8 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 1.04 g) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** 1 g (1.3 mmol) の AcOEt 溶液 (10 mL) に DMT-MM 0.43 g (1.6 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終

夜撹拌した（14 時間）。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt（300 mL）と水（300 mL）を加え抽出した。水層を AcOEt（300 mL）により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水（300 mL）により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4, 4:6, 3:7）により精製し、目的化合物 **44** 1.26 g（0.86 mmol, 2 工程 67%収率）を黄色アモルファスで得た：R_f = 0.4（*n*-hexane:AcOEt = 2:8）；HRMS（ESI）calcd for C₇₂H₉₆N₁₀NaO₁₉S₂⁺ [M+Na]⁺ 1491.6187, found: 1491.6161.

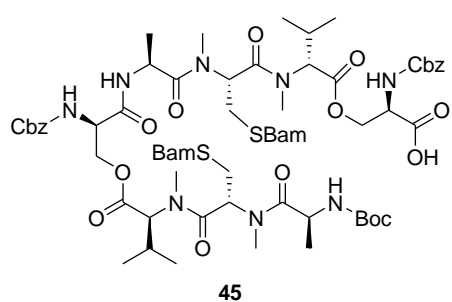
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

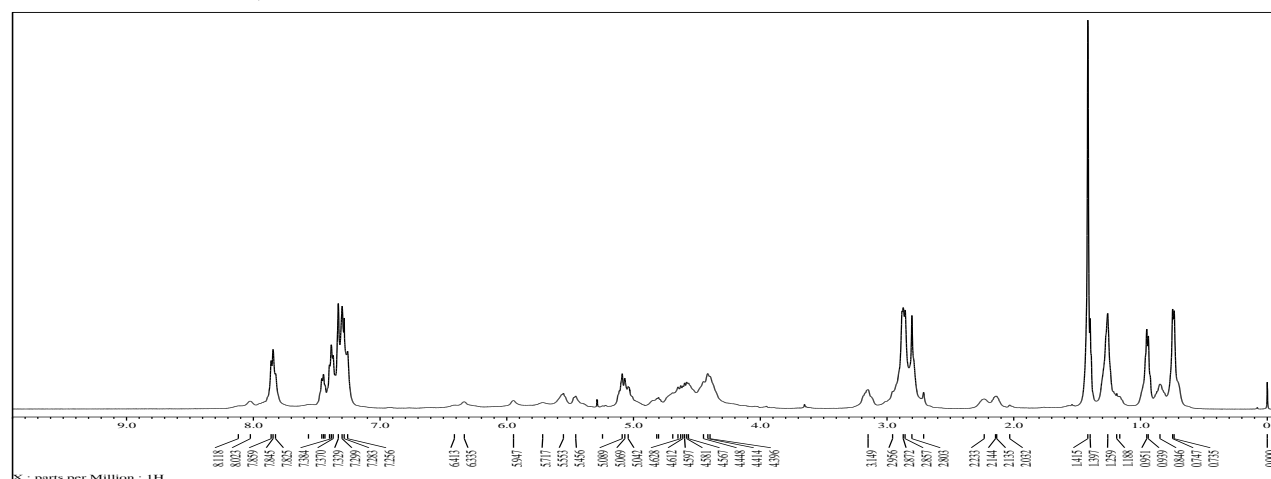


***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D-Val]-OH (45) の合成**

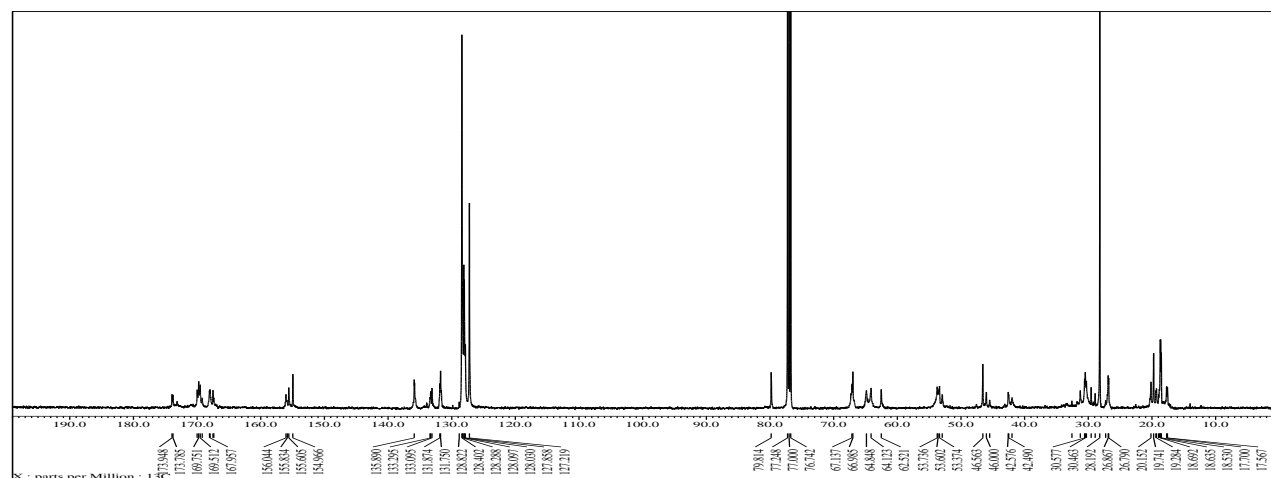


アルミホイルにより遮光した L,D-オクタデプシペプチド **44** 1.26 g (0.86 mmol), PPh₃ 18.0 mg (0.069 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.11 mL (0.98 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (10 mL) に Pd₂(dba)₃ 15.7 mg (0.017 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **45** 1.16 g (0.81 mmol, 94%収率) を淡茶色アモルファスで得た : R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); HRMS (ESI) calcd for C₆₉H₉₁N₁₀O₁₉S₂⁻ [M-H]⁻ 1427.5909, found: 1427.5924.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

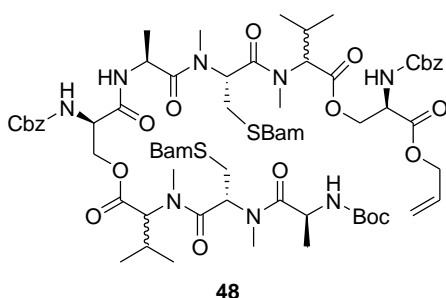


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



10 *rac*-オクタデプシペプチド誘導体の合成

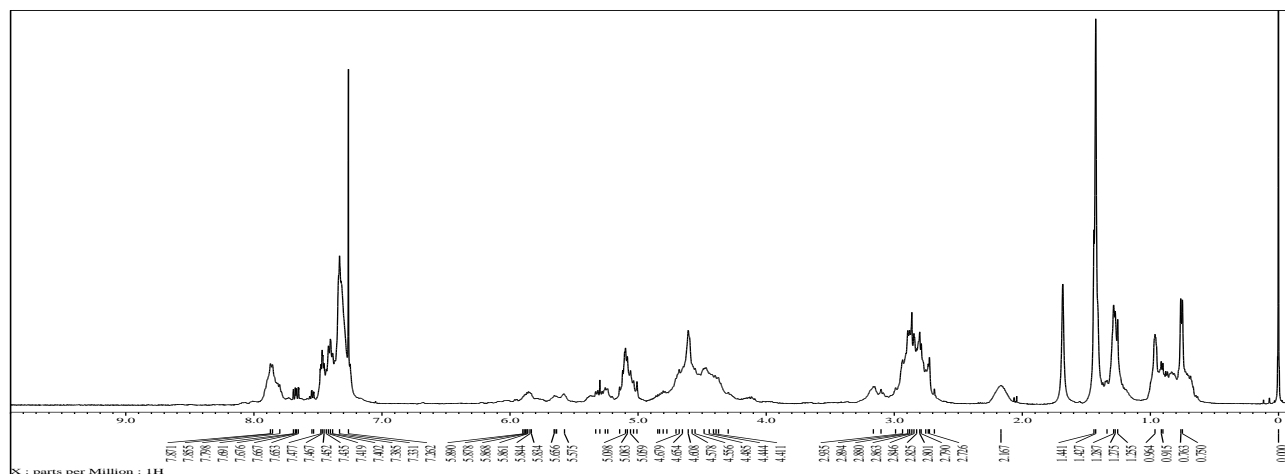
N-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OAll **48** の合成



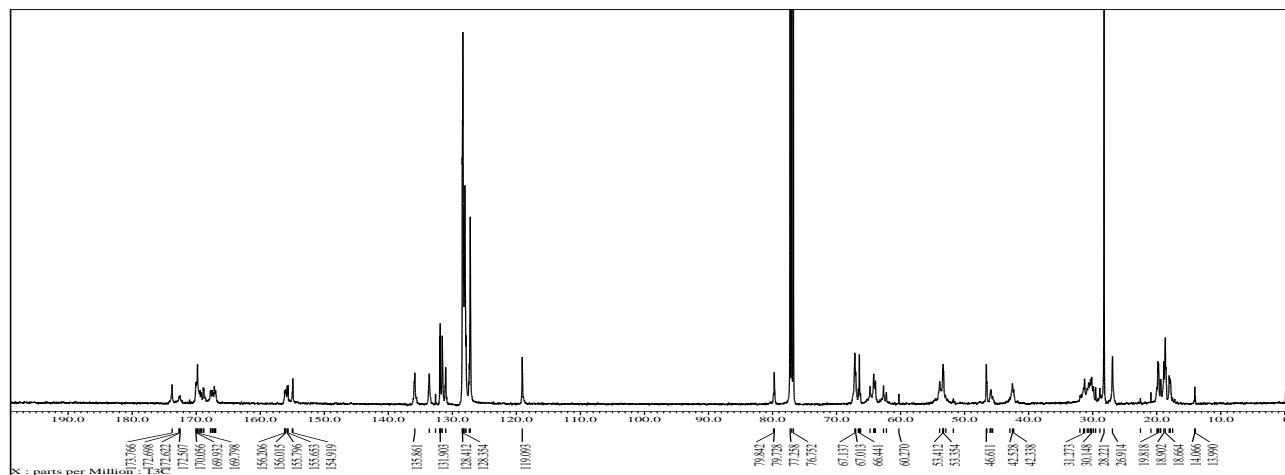
N-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OH **47** 1.53 g (2.0 mmol), *N*-Cbz-D-Ser[L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OAll·HCl **46** 1.65 g (2.2 mmol, 1.1 当量) と *N*-メチルモルフォリン 0.33 mL (3.0 mmol, 1.5 当量) の AcOEt 溶液 (20 mL) に DMT-MM 0.83 g (3.0 mmol, 1.5 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (15 時間)。反応混合物に AcOEt (200 mL) と水 (200 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄

後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4, 4:6, 2:8) により精製し、目的化合物 **48** 2.01 g (1.4 mmol, 70%収率) を淡黄色アモルファスで得た : $R_f = 0.7$ (*n*-hexane:AcOEt =2:8); HRMS (ESI) calcd for $C_{72}H_{96}N_{10}NaO_{19}S_2^+$ $[M+Na]^+$ 1491.6187, found: 1491.6210.

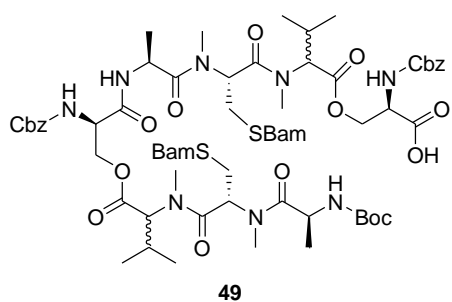
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)



^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)



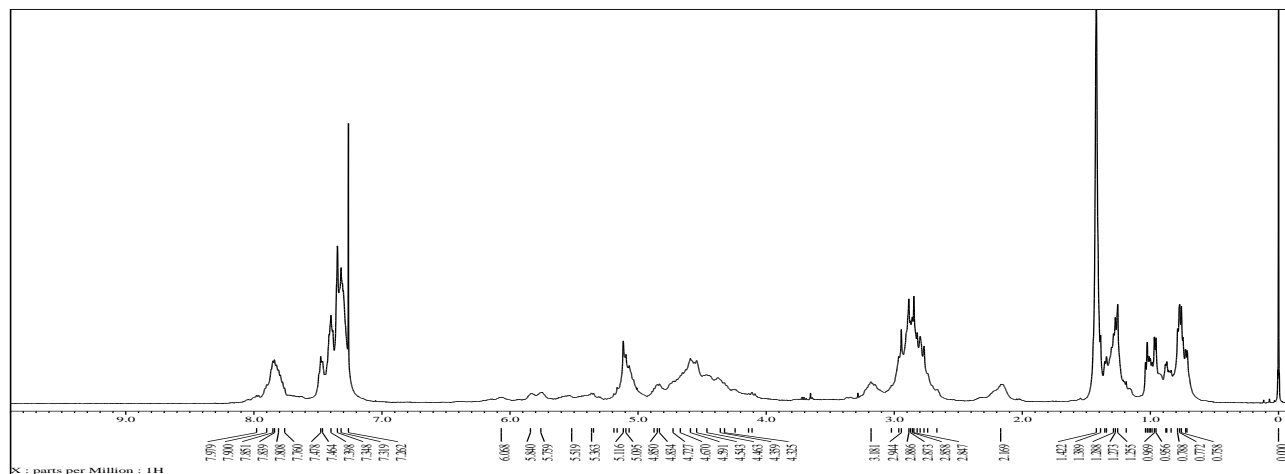
***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-D, L-Val]-OH (49) の合成**



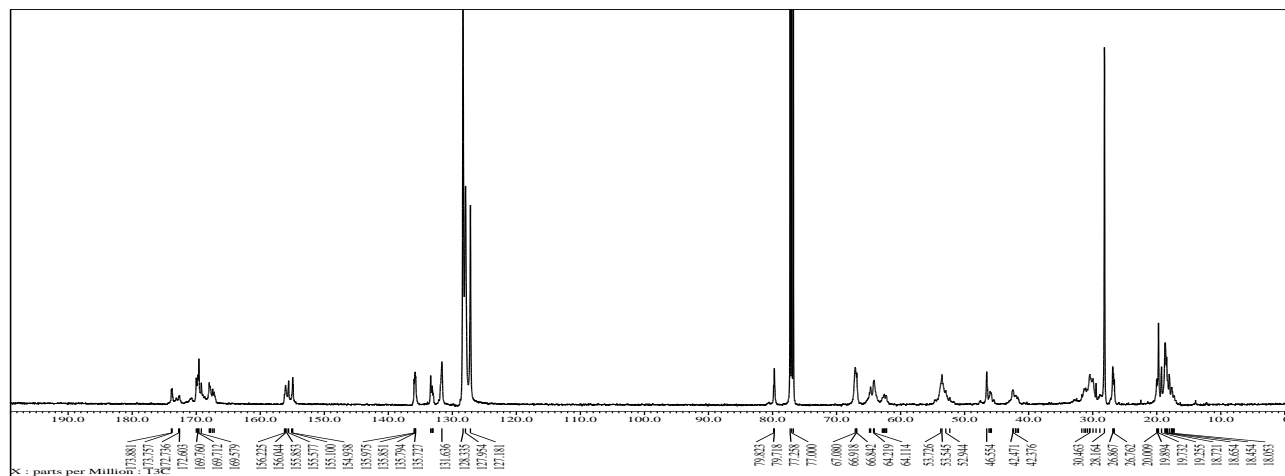
アルミホイルにより遮光した *rac*-オクタデプシペプチド **48** 1.97 g (1.3 mmol), PPh₃ 26.2 mg (0.10 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.17 mL (1.6 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (20 mL) に Pd₂(dba)₃ 23.8 mg (0.026 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応溶液に AcOEt (200 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。

減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1, 20:1, 10:1) により精製し、目的化合物 **49** 1.47 g (1.0 mmol, 77%収率) を淡黄色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1) ; HRMS (ESI) calcd for C₆₉H₉₁N₁₀NaO₁₉S₂⁺ [M+Na]⁺ 1427.5909, found: 1427.5886.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

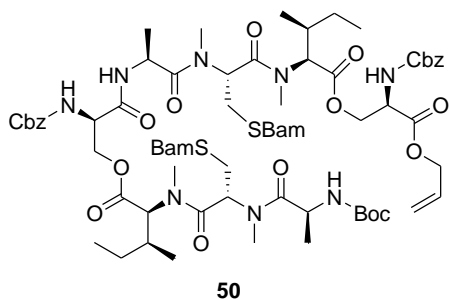


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



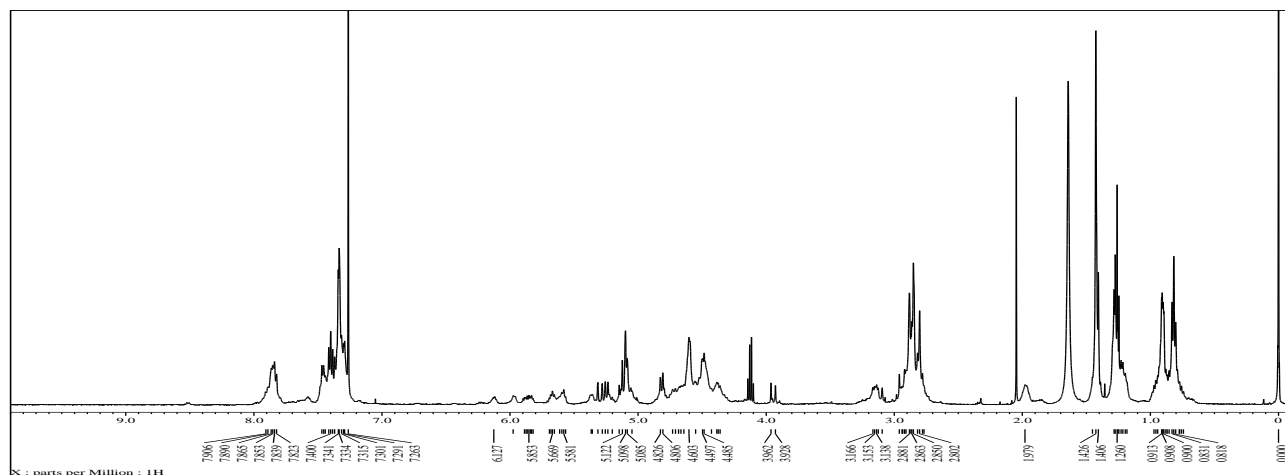
11 Ile,Ile-オクタデプシペプチド誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll (50) の合成

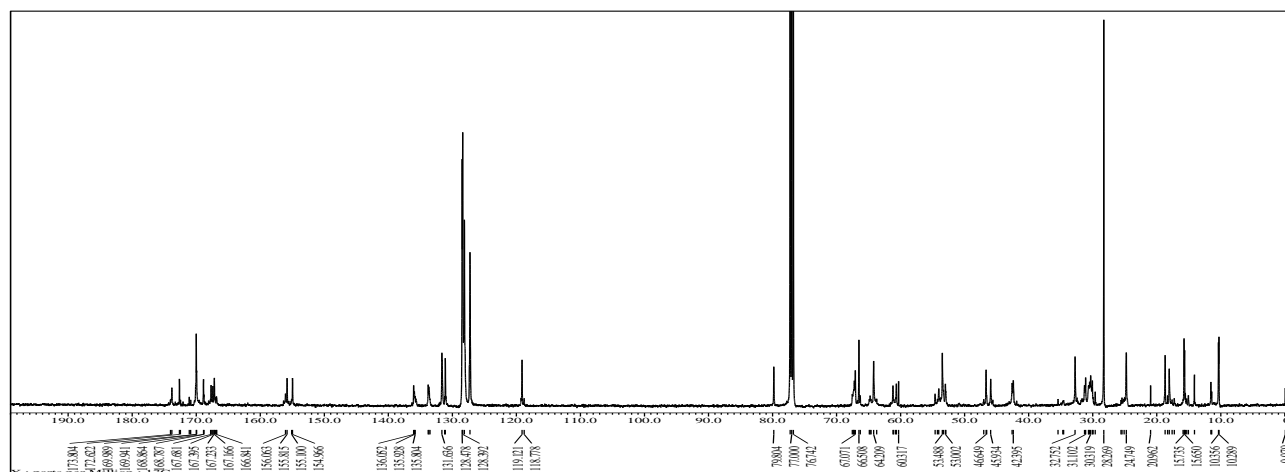


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 2 mL (8 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** 900 mg (1.1 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (8 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (14 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (100 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 667.8 mg) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH **39** 713.7 mg (0.91 mmol) の AcOEt 溶液 (10 mL) に DMT-MM 300.8 mg (1.1 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (19 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (100 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4, 4:6, 3:7, 2:8) により精製し、目的化合物 **50** 971.1 mg (0.65 mmol, 2 工程 71%収率) を淡黄色アモルファスで得た : $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); HRMS (ESI) calcd for $C_{74}H_{100}N_{10}NaO_{19}S_2^+$ [M+Na] $^+$ 1519.6500, found: 1519.6480.

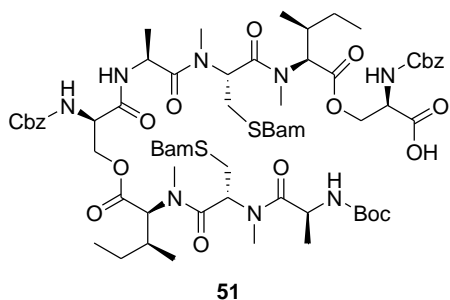
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



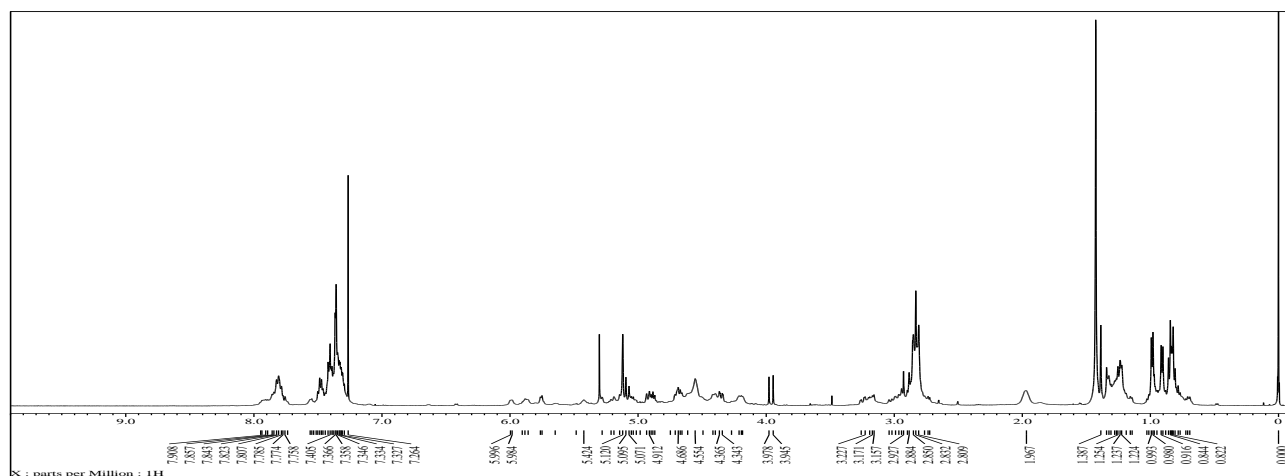
***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OH (51) の合成**



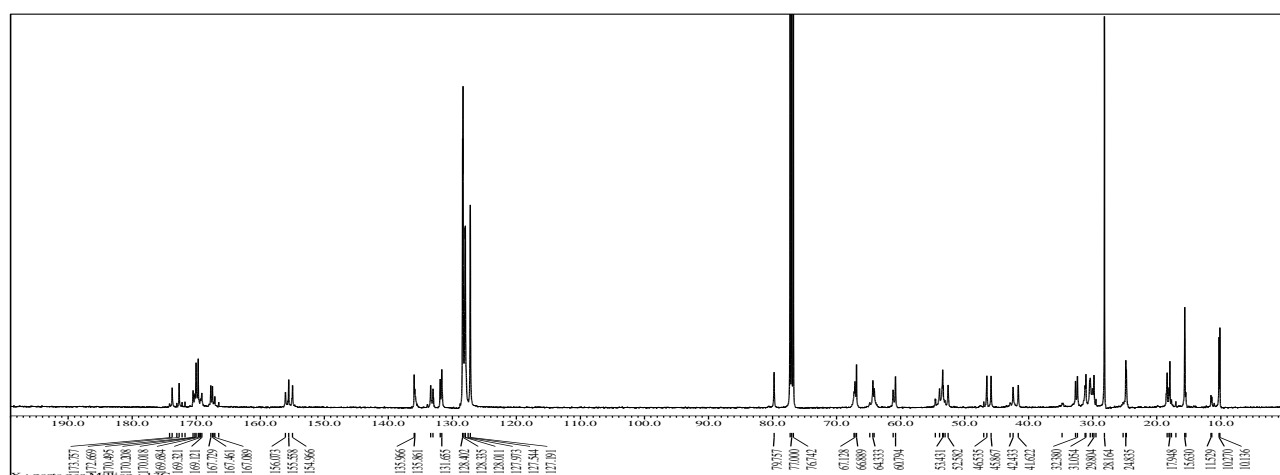
アルミホイルにより遮光した Ile,Ile-オクタデプシペプチド **50** 921.1 mg (0.61 mmol), PPh_3 12.9 mg (0.049 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.08 mL (0.74 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (5 mL) に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 11.3 mg (0.0012 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (19 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、

ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH_2Cl_2 :MeOH =10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **51** 707.6 mg (0.49 mmol, 80%収率) を淡茶色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (CH_2Cl_2 :MeOH=9:1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{95}\text{N}_{10}\text{O}_{19}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1455.6222, found: 1455.6221.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

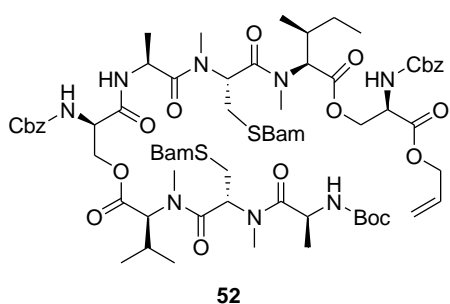


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



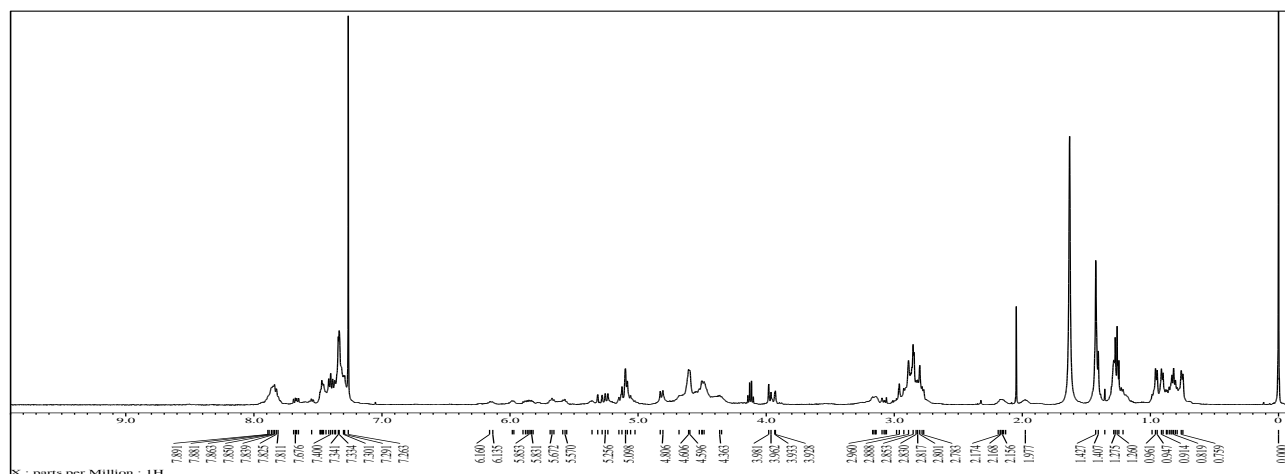
12 Val,Ile-オクタデプシペプチド誘導体の合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll (52) の合成

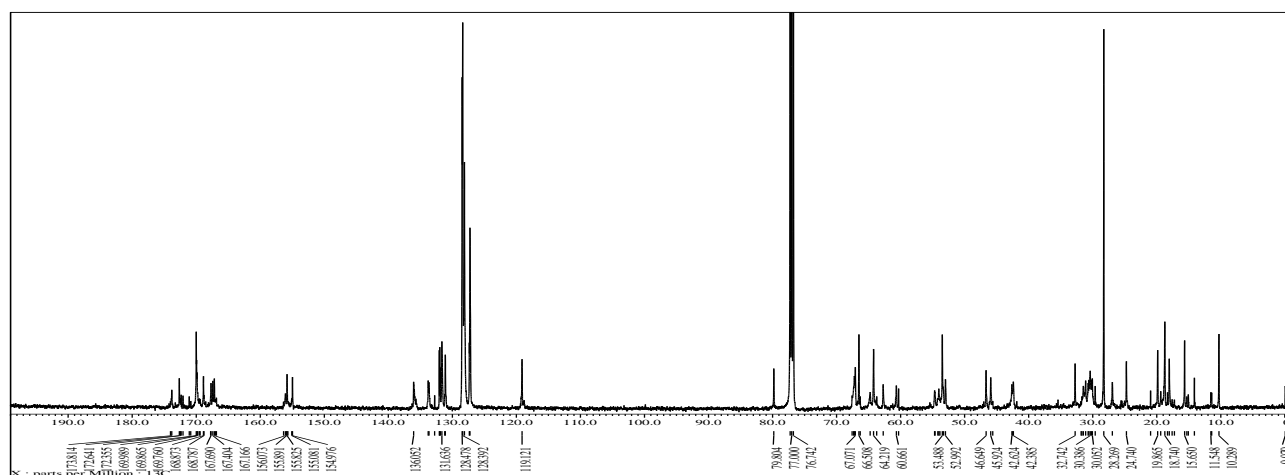


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 2 mL (8 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]-OAll **38** 900 mg (1.1 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (8 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜攪拌した (15 時間)。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に AcOEt (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (100 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (無色アモルファス, 667.8 mg) と *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val]-OH **17** 701.0 mg (0.91 mmol) の AcOEt 溶液 (10 mL) に DMT-MM 300.8 mg (1.1 mmol, 1.2 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (19 時間)。反応混合物をろ別し、ろ液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。水層を AcOEt (100 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4, 4:6, 3:7, 2:8) により精製し、目的化合物 **52** 936.8 mg (0.63 mmol, 2 工程 69%収率) を淡黄色アモルファスで得た: $R_f = 0.4$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{73}\text{H}_{98}\text{N}_{10}\text{NaO}_{19}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1505.6343, found: 1505.6350.

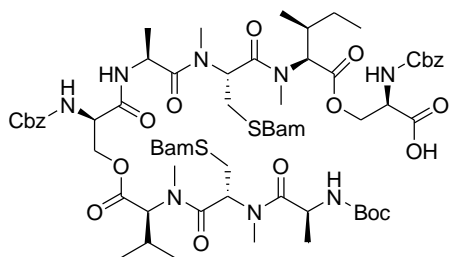
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-*N*-Me-L-Cys(Bam)-*N*-Me-L-Ile]OH (53) の合成**

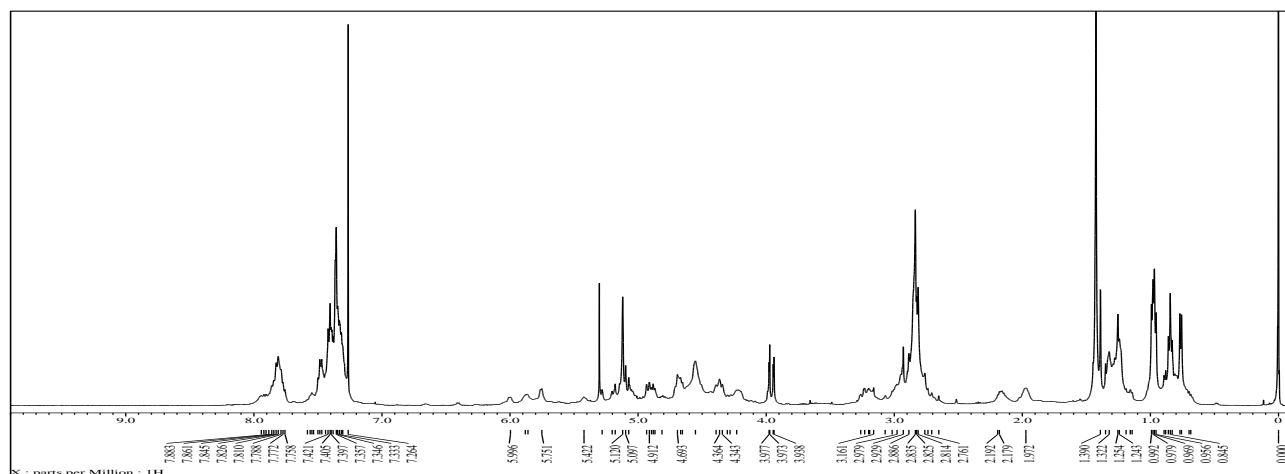


53

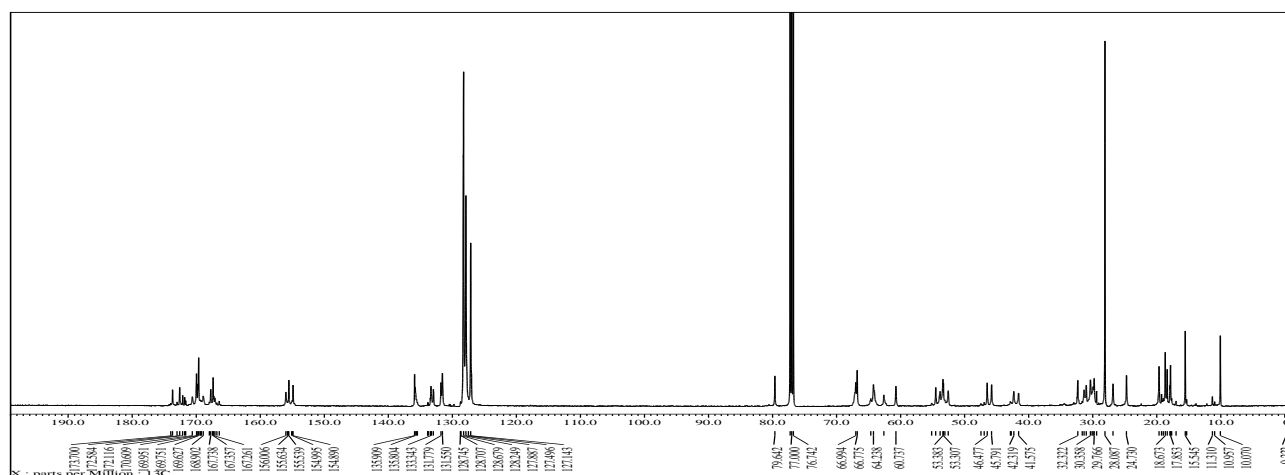
アルミホイルにより遮光した Val,Ile-オクタデプシペプチド **52** 886.8 mg (0.60 mmol), PPh_3 12.5 mg (0.048 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.08 mL (0.72 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (5 mL) に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 10.9 mg (0.0012 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (19 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、

ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH_2Cl_2 :MeOH =10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **53** 790.1 mg (0.55 mmol, 91%収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.3 (CH_2Cl_2 :MeOH=9:1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{93}\text{N}_{10}\text{O}_{19}\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1441.6065, found: 1441.6088.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

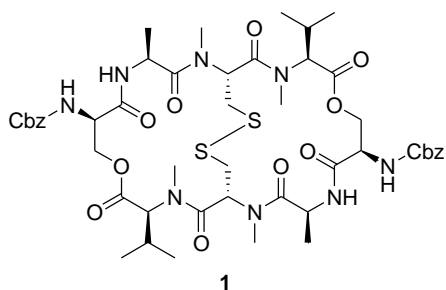


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



13 マクロライド誘導体の合成

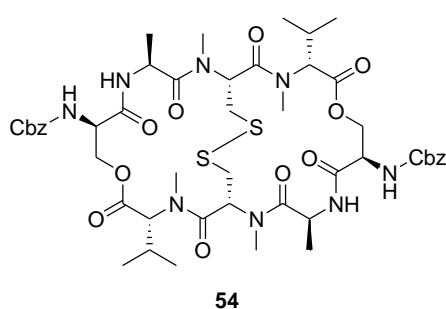
(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val) $_2$ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (**1**)³⁶ の合成



ヨウ素 887.7 mg (3.5 mmol, 10 当量) の CH_3CN 溶液 (50 mL) を L,L-オクタデプシペプチド **41** 500 mg (0.35 mmol) の CH_3CN 溶液 (300 mL, 0.001 M) に加え, 室温において終夜撹拌した (12 時間)。反応溶液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) によりクエンチ後, 減圧濃縮により CH_3CN を除去した。得られた濃縮液を AcOEt (200 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (淡黄色アモルファス, 0.38 g) と HOAt 285.6 mg (2.1 mmol, 6 当量) の CH_2Cl_2 溶液 (350 mL, 0.001M) に EDCI·HCl 402.3 mg (2.1 mmol, 6 当量) を加え, 室温において終夜撹拌した (24 時間)。反応溶液に水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 6:4, 4:6, 3:7, 2:8) により精製し, 目的化合物 **1** 176.1 mg (0.17 mmol, 2 工程 48%収率) を無色固体で得た: $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, Ser-NH), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ala-NH), 7.48-7.28 (m, 10H, Cbz-Ar), 5.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Cys- α -CH), 5.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, Cbz-CH₂), 5.02-4.82 (m, 6H, Ser- α -CH, Cbz-CH₂, Ala- α -CH), 4.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 4.39 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 3.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, Val- α -CH), 3.41-2.80 (m, 16H, Cys- β -CH₂, Cys-*N*-Me, Val-*N*-Me), 2.47-2.14 (m, 2H, Val- β -CH), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (Ala-CO), 170.0 (Val-CO), 169.8 (Cys-CO), 167.7 (Ser-CO), 156.6 (Cbz-CO), 135.3, 129.7, 128.7, 128.6 (Cbz-Ar), 68.6 (Cbz-CH₂), 65.8 (Ser- β -CH₂), 65.2 (Val- α -CH), 53.8 (Ser- α -CH), 50.6 (Cys- α -CH), 44.8 (Ala- α -CH), 40.5 (Cys- β -CH₂), 31.0 (Cys-*N*-Me), 29.4 (Val-*N*-Me), 20.0, 19.8 (Val- γ -CH₃), 16.9 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{NaO}_{14}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1065.4032, found: 1065.4058; m.p. 131.1-135.2 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27.6} +48.4^\circ$ (c 0.1, CHCl_3).

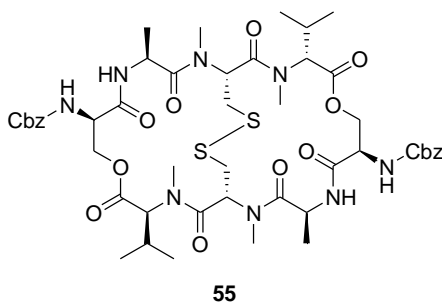
(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-D-Val)₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (**54**) の合成



54

L,L-マクロライド **1** と同様の条件で行った。L,L-オクタデブシペプチド **41** 500 mg (0.35 mmol) の代わりに D,D-オクタデブシペプチド **43** 500 mg (0.35 mmol) を用い, 目的化合物 **54** 219.7 mg (0.21 mmol, 2 工程 60%収率) を無色固体で得た: $R_f = 0.5$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ser-NH), 7.49-7.30 (m, 12H, Ala-NH, Cbz-Ar), 5.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, Cbz-CH₂), 5.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 4.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Val- α -CH), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, Val- α -CH), 4.90-4.78 (m, 4H, Ala- α -CH, Ser- α -CH), 4.46 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 2H, Cys- α -CH), 3.84 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 3.11 (s, 6H, Cys-*N*-Me), 2.98 (dd, $J = 16.3, 12.9$ Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 2.77 (dd, $J = 16.6, 2.3$ Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 2.70 (s, 6H, Val-*N*-Me), 2.31-2.13 (m, 2H, Val- β -CH), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, Ala- β -CH₃), 0.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.8 (Ala-CO), 170.6 (Cys-CO), 169.2 (Val-CO), 167.2 (Ser-CO), 156.2 (Cbz-CO), 135.2, 129.8, 128.7, 128.5 (Cbz-Ar), 68.7 (Cbz-CH₂), 64.5 (Ser- β -CH₂), 60.9 (Val- α -CH), 54.2 (Cys- α -CH), 53.8 (Ser- α -CH), 45.5 (Ala- α -CH), 36.3 (Cys- β -CH₂), 31.8 (Cys-*N*-Me), 31.6 (Val-*N*-Me), 27.8 (Val- β -CH), 20.8 (Val- γ -CH₃), 18.9 (Val- γ -CH₃), 16.9 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{NaO}_{14}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1065.4032, found: 1065.4032; m.p. 184.2-187.8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27.8} +88.3^\circ$ (c 0.1, CHCl_3). 化合物 **54** の結晶データはケンブリッジ結晶構造データベースに CCDC1441091 として登録した。

(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-D-Val)-(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val) (Serine-*hydroxy*)-Dilactone Disulfide (55**) の合成**



L,L-マクロライド **1** と同様の条件で行った。L,L-オクタデプシペプチド **41** 500 mg (0.35 mmol) の代わりに L,D-オクタデプシペプチド **45** 500 mg (0.35 mmol) を用い、目的化合物 **56** 197.5 mg (0.19 mmol, 2 工程 54% 収率) を無色固体で得た : $R_f = 0.3$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ^1H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.13 (m, 14H, Ser-NH, Ala-NH, Cbz-Ar), 5.46-5.34 (m, 3.5H, Cbz-CH₂, Cys- α -CH), 5.36 (dd, $J = 10.9, 8.6$

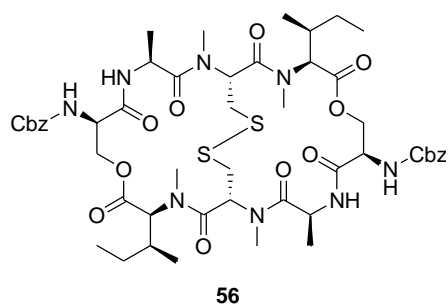
Hz, 0.5H, Ser- β -CH₂), 5.26 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.5H, Ser- β -CH₂), 5.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.5H), 5.09 (dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, 0.5H), 5.05-4.74 (m, 7.5H, Val- α -CH, Cbz-CH₂, Ser- α -CH, Ala- α -CH), 4.64 (dd, $J = 12.9, 2.0$ Hz, 0.5H, Cys- α -CH), 4.55 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.5H, Ser- β -CH₂), 4.50 (dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 0.5H, Ser- β -CH₂), 4.43 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 1H, 0.5H, Cys- α -CH), 4.39 (dd, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 0.5H, Cys- α -CH), 4.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.5H, Ser- β -CH₂), 3.91 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H, Val- α -CH), 3.86 (dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, 1H, Ser- β -CH₂), 3.32-2.51 (m, 16H, Cys-*N*-Me, Cys- β -CH₂, Val-*N*-Me), 2.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.42-2.14 (m, 2H, Val- β -CH), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, Val- γ -CH₃), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Val- γ -CH₃), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1.5H, Val- γ -CH₃), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H, Val- γ -CH₃), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H, Val- γ -CH₃), 0.83-0.74 (m, 7.5H, Ala- β -CH₃, Val- γ -CH₃), 0.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, Val- γ -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 174.6, 174.5, 173.9 (Ala-CO), 171.4 (Val-CO), 170.5, 170.4 (Cys-CO), 169.5 (Val-CO), 169.3 (Ser-CO), 169.2, 168.6 (Val-CO), 168.1, 167.9 (Cys-CO), 167.4, 167.3, 167.1 (Ser-CO), 156.3, 156.2, 156.1 (Cbz-CO), 135.3, 135.23, 135.17, 135.09, 132.1, 132.0, 131.9, 129.9, 129.80, 129.76, 129.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (Cbz-Ar), 68.7, 66.7 (Ser- β -CH₂), 65.5 (Val- α -CH), 64.9, 64.3 (Ser- β -CH₂), 60.9 (Val- α -CH), 56.0, 54.8, 54.3 (Cys- α -CH), 54.0, 53.9, 53.6 (Ser- α -CH), 50.0 (Cys- α -CH), 46.1, 45.7, 45.6 (Ala- α -CH), 39.7 (Cys-*N*-Me), 36.7, 36.3, 35.7, 35.5 (Cys- β -CH₂), 32.1, 31.9 (Val-*N*-Me), 31.5 (Cys-*N*-Me), 29.6 (Val-*N*-Me), 28.1, 27.8, 27.6 (Val- β -CH), 22.5, 20.8, 20.1, 20.0, 19.8, 19.0, 18.9 (Val- γ -CH₃), 17.3, 17.0, 16.7 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{NaO}_{14}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1065.4032, found: 1065.4005; m.p. 148.3-150.7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{27.6} +50.3^\circ$ (c 0.1, CHCl_3).

L,L-マクロライド (1) + D,D-マクロライド (54) + D,L-マクロライド (55) の合成

ヨウ素 177.5 mg (0.70 mmol, 10 当量) の CH_3CN 溶液 (20 mL) を *rac*-オクタデプシペプチド **49** 100 mg (0.070 mmol) の CH_3CN 溶液 (50 mL, 0.001 M) に加え、室温において終夜攪拌した (16 時間)。反応溶液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) によりクエンチ後、減圧濃縮により CH_3CN を除去した。得られた濃縮液を AcOEt (50 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた濃縮残渣 (淡黄色アモルファス, 78.2 mg) と HOAt 57.1 mg (0.42 mmol, 6 当量) の CH_2Cl_2 溶液 (70 mL, 0.001M) に EDCI·HCl 80.5 mg (0.42 mmol, 6 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (13 時間)。反応溶液に水 (50 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減

圧濃縮して得られた残渣（淡黄色アモルファス, 59.2 mg）をシリカゲルに吸着後, CH₂Cl₂/MeOH (20:1) 混合溶液 (50 mL) により溶出した。減圧濃縮して得られた淡黄色アモルファス (59.1 mg) を順相 HPLC (GL Science Intersil SIL 100A 5 μm 20×250 mm, 流速: 7.0 mL/min, 溶媒: *n*-hexane/CH₂Cl₂/MeOH = 78:20:2, 検出波長: 220 nm) により精製し, L,L-マクロライド **1** 4.4 mg (0.0042 mmol, 2 工程 6%収率) を無色アモルファスとして, D,D-マクロライド **54** 5.6 mg (0.0054 mmol, 2 工程 8%収率) を無色アモルファスとして, D,L-マクロライド **55** 10.6 mg (0.010 mmol, 2 工程 15%収率) を無色アモルファスとして得た: L,L-macrolide **1**: retention time 14.2 min (GL Science Intersil SIL 100A 5 μm 20×250 mm, Flow: 1.0 mL/min, Solvent: hexane/CH₂Cl₂/MeOH = 72.5:25:2.5, Detect: 220 nm); D,D-macrolide **54**: retention time 17.6 min (GL Science Intersil SIL 100A 5 μm 4.6×250 mm, Flow: 1.0 mL/min, Solvent: hexane/CH₂Cl₂/MeOH = 72.5:25:2.5, Detect: 220 nm); D,L-macrolide **55**: retention time 30.8 min (GL Science Intersil SIL 100A 5 μm 20×250 mm, Flow: 1.0 mL/min, Solvent: hexane/CH₂Cl₂/MeOH = 72.5:25:2.5, Detect: 220 nm).

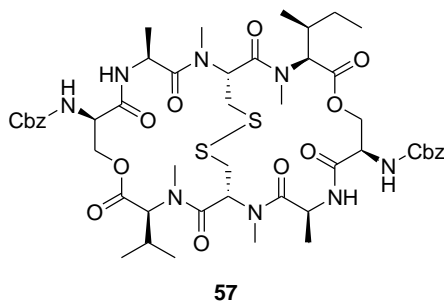
(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Ile)₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide **56** の合成



L,L-マクロライド **1** と同様の条件で行った。L,L-オクタデブシペプチド **41** 500 mg (0.35 mmol) の代わりに Ile, Ile-オクタデブシペプチド **51** 500 mg (0.34 mmol) を用い, 目的化合物 **56** 161.8 mg (0.15 mmol, 2 工程 44%収率) を無色固体で得た: $R_f = 0.7$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, Ser-NH), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ala-NH), 7.49-7.29 (m, 10H, Cbz-Ar), 5.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Cys-α-CH), 5.54 (d, $J =$

12.0 Hz, 2H, Cbz-CH₂), 4.98-4.83 (m, 6H, Ser-α-CH, Cbz-CH₂, Ala-α-CH), 4.69 (dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, 2H, Ser-β-CH₂), 4.37 (dd, $J = 10.9, 1.1$ Hz, 2H, Ser-β-CH₂), 3.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, Ile-α-CH), 3.17 (s, 6H, Cys-*N*-Me), 3.14-3.09 (m, 2H, Cys-β-CH₂), 3.05-2.98 (m, 2H, Cys-β-CH₂), 2.93 (s, 6H, Ile-*N*-Me), 2.02-1.92 (m, 2H, Ile-β-CH), 1.49-1.35 (m, 2H, Ile-γ-CH₂), 1.06-0.80 (m, 14H, Ile-γ-CH₂, γ-CH₃ and δ-CH₃), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, Ala-β-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 1724.1 (Ala-CO), 169.9 (Cys-CO), 169.8 (Ile-CO), 167.6 (Ser-CO), 156.5 (Cbz-CO), 135.2, 129.6, 128.6, 128.5 (Cbz-Ar), 68.5 (Cbz-CH₂), 65.8 (Ser-β-CH₂), 64.5 (Ile-α-CH), 53.7 (Ser-α-CH), 50.5 (Cys-α-CH), 44.7 (Ala-α-CH), 40.3 (Cys-β-CH₂), 35.9 (Ile-α-CH), 30.8 (Cys-*N*-Me), 29.3 (Ile-*N*-Me), 26.2 (Ile-γ-CH₂), 16.8 (Ala-β-CH₃), 16.0 (Ile-γ-CH₃), 11.9 (Ile-δ-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₇₀N₈NaO₁₄S₂⁺ [M+Na]⁺ 1093.4345, found: 1093.4350; m.p. 123.3-126.6 °C; [α]_D^{21.2} 55.4 ° (c 0.1, CHCl₃).

(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val)-(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Ile) (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (57**) の合成**

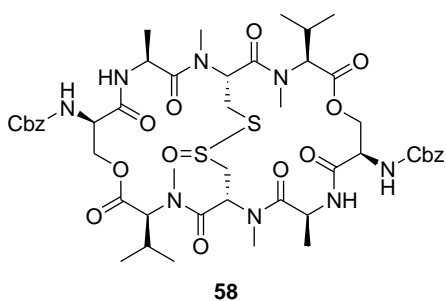


57

L,L-マクロライド **1** と同様の条件で行った。L,L-オクタデプシペプチド **41** 500 mg (0.35 mmol) の代わりに Val, Ile-オクタデプシペプチド **53** 500 mg (0.35 mmol) を用い, 目的化合物 **57** 134.2 mg (0.13 mmol, 2 工程 36% 収率) を無色固体で得た : $R_f = 0.6$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ^1H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Ser-NH), 7.96 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Ser-NH), 7.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, Ala-NH), 7.54 (d, $J = 4.6$

Hz, 1H, Ala-NH), 7.47-7.28 (m, 10H, Cbz-Ar), 5.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Cys- α -CH), 5.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.00-4.84 (m, 6H, Ser- α -CH, Cbz-CH₂ and Ala- α -CH), 4.73-4.66 (m, 2H, Ser- β -CH₂), 4.47-4.32 (m, 2H, Ser- β -CH₂), 3.97 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Ile- α -CH), 3.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, Val- α -CH), 3.21-2.97 (m, 4H, Cys- β -CH₂), 3.17 (s, 6H, Cys-*N*-Me) 2.95 (s, 3H, Val-*N*-Me), 2.93 (s, 3H, Ile-*N*-Me), 2.33-2.23 (m, 1H, Val- β -CH), 2.02-1.93 (m, 1H, Ile- β -CH), 1.47-1.35 (m, 1H, Ile- γ -CH₂), 1.05-0.82 (m, 13H, Ile- γ -CH₂, Val- γ -CH₃, Ile- δ -CH₃ and Ile- γ -CH₃), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, Ala- β -CH₃); ^{13}C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (Ala-CO), 169.90 (Val-CO), 169.86 (Cys-CO), 169.76 (Ile-CO), 167.69 (Ser-CO), 167.66 (Ser-CO), 156.6 (Cbz-CO), 156.5 (Cbz-CO), 135.2, 129.6, 128.7, 128.5 (Cbz-Ar), 68.5 (Cbz-CH₂), 65.8 (Ser- β -CH₂), 65.7 (Ser- β -CH₂), 65.1 (Val- α -CH), 64.6 (Ile- α -CH), 53.8 (Ser- α -CH), 53.7 (Ser- α -CH), 50.7 (Cys- α -CH), 50.4 (Cys- α -CH), 44.8 (Ala- α -CH), 44.7 (Ala- α -CH), 40.5 (Cys- β -CH₂), 40.4 (Cys- β -CH₂), 35.9 (Ile- β -CH), 30.9 (Cys-*N*-Me), 29.34 (Val-*N*-Me), 29.30 (Ile-*N*-Me), 26.2 (Ile- γ -CH₂), 19.9 (Val- γ -CH₃), 19.7 (Val- γ -CH₃), 16.9 (Ala- β -CH₃), 16.8 (Ala- β -CH₃), 16.1 (Ile- γ -CH₃), 11.9 (Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{NaO}_{14}\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1079.4189, found: 1079.4215; m.p. 119.0-120.7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20.9}$ 41.5 ° (c 0.1, CHCl_3).

(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-*S*-monoxide-L-Cys-*N*-Me-L-Val)-(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val) (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (58**) の合成**



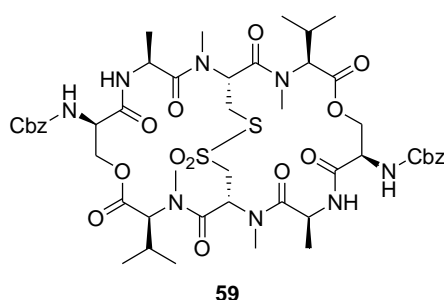
58

0 °C の恒温槽中, メタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA) 14.3 mg (0.058 mmol, 1.2 equiv.) を L,L-マクロライド **1** 50 mg (0.048 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (5 mL) に加え, そのまま 8 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えクエンチ後, AcOEt (50 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(10 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 6:4, 4:6, 3:7, 2:8) により精製し, 目的化合物 **58** 24.7 mg (0.023 mmol, 48% 収率) を無色固体で得た : $R_f = 0.15$ (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, Ser-NH), 7.78 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, Ser-NH), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ala-NH), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ala-NH), 7.54-7.10 (m, 10H, Cbz-Ar), 6.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.69 (dd, $J =$

12.3, 2.0 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.02-4.84 (m, 6H, Ser- α -CH, Cbz-CH₂, Ser- β -CH, Ala- α -CH), 4.75 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H, Ser- β -CH₂), 4.66-4.54 (m, 1H, Ala- α -CH), 4.23-4.06 (m, 4H, Ser- β -CH₂, Val- α -CH), 3.87 (dd, J = 15.5, 12.6 Hz, 1H, Cys- α -CH₂), 3.78 (dd, J = 16.0, 12.6 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 3.23 (s, 6H, Cys- N -Me), 3.12 (d, J = 13.7 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 2.91 (s, 3H, Val- N -Me), 2.90 (s, 3H, Val- N -Me), 2.70 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 2.51-2.14 (m, 2H, Val- β -CH), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.94-0.89 (m, 6H, Val- γ -CH₃), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 174.0 (Ala-CO), 170.1, 169.73 (Cys-CO), 169.70, 168.8 (Val-CO), 167.4, 167.2 (Ala-CO), 156.8, 156.6 (Cbz-CO), 135.5, 129.7, 129.6, 128.5 (Cbz-Ar), 68.4, 68.3 (Cbz-CH₂), 66.9 (Ser- β -CH₂), 65.3, 64.1 (Val- α -CH), 53.8, 53.7 (Ser- α -CH), 53.0, 47.5 (Cys- α -CH), 47.4 (Cys- β -CH₂), 45.9, 45.2 (Ala- α -CH), 33.3 (Cys- β -CH₂), 31.9, 31.5 (Cys- N -Me), 28.6 (Val- N -Me), 28.4, 28.3 (Val- β -CH), 19.4, 19.0, 18.9, 18.2 (Val- γ -CH₃), 17.34, 17.26 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₄₈H₆₆N₈NaO₁₅S₂⁺ [M+Na]⁺ 1081.3981, found: 1081.3954; m.p. 155.7-157.9 °C; [α]_D^{27.1} -26.0 ° (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr) 1131 (SO) cm⁻¹.

(*N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-*S*-dioxide-L-Cys-*N*-Me-L-Val)-(N-Cbz-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val) (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (59) の合成



59

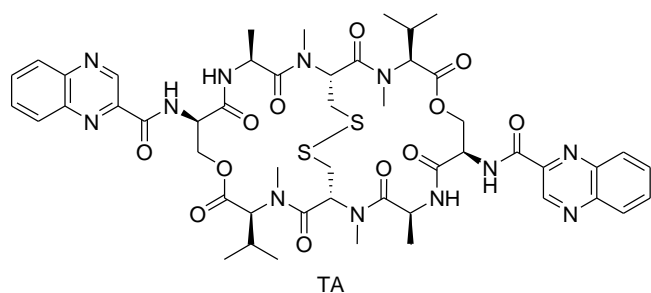
オキシソ® 129.1 mg (0.21 mmol, 2.2 当量) を L,L-マクロライド 1 100 mg (0.096 mmol) の THF/水 (4 mL/1 mL) 混合溶液に加え、室温において終夜攪拌した (12 時間)。反応混合液に AcOEt (50 mL) と水 (50 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 6:4, 4:6, 3:7, 2:8) により精製し、目的化合物

59 60.5 mg (0.056 mmol, 58%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.45 (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 10.3 Hz, 1H, Ser-NH), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ala-NH), 7.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H, Ser-NH), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ala-NH), 7.49-7.20 (m, 10H, Cbz-Ar), 6.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.95 (dd, J = 10.3, 5.7 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.50 (d, J = 10.9 Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H, Cbz-CH₂), 5.08-4.83 (m, 6H, Ser- α -CH, Cbz-CH₂, Ser- β -CH₂, Ala- α -CH), 4.80 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H, Ser- β -CH₂), 4.77-4.57 (m, 1H, Ala- α -CH), 4.34-4.06 (m, 3H, Ser- β -CH₂, Val- α -CH), 4.06-3.90 (m, 2H, Cys- β -CH₂, Val- α -CH), 3.75-3.47 (m, 2H, Cys- β -CH₂), 3.29 (d, J = 15.5 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 3.24 (s, 3H, Cys- N -Me), 3.17 (s, 3H, Cys- N -Me), 2.91 (s, 6H, Val- N -Me), 2.48-2.24 (m, 2H, Val- β -CH), 1.10-0.95 (m, 6H, Val- γ -CH₃), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- β -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 174.4 (Ala-CO), 169.7 (Cys-CO), 169.4, 168.5 (Val-CO), 168.2 (Cys-CO), 167.3, 167.3 (Ser-CO), 156.61, 156.58 (Cbz-CO), 135.41, 135.38, 129.7, 128.6, 128.5 (Cbz-Ar), 68.6, 68.4 (Cbz-CH₂), 66.9 (Ser- β -CH₂), 65.7, 64.3 (Val- α -CH), 56.4 (Cys- β -CH₂), 53.8, 53.7 (Ser- α -CH), 51.5, 45.8 (Cys- α -CH), 45.7, 45.2 (Ala- α -CH), 31.4, 31.3 (Cys- N -Me), 29.5 (Cys- β -CH₂), 28.8, 28.4

(Val-*N*-Me), 28.22, 28.19 (Val- β -CH), 19.4, 19.3, 18.2, 18.1 (Val- γ -CH₃), 17.4, 17.2 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₄₈H₆₆N₈NaO₁₆S₂⁺ [M+Na]⁺ 1097.3930, found: 1097.3941, m.p. 153.6-156.9 °C; [α]_D^{27.1} -40.9 ° (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr) 1315 (SO₂), 1123 (SO₂) cm⁻¹.

14 Triostin A およびその誘導体の合成

[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (Triostin A, TA) の合成

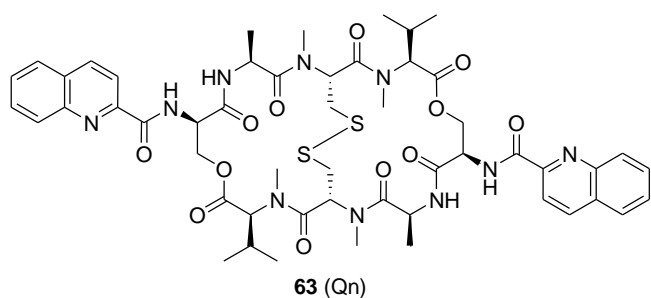


L,L-マクロライド **1** 50 mg (0.048 mmol) とチオアニソール 0.06 mL (0.48 mmol, 10 当量) の TFA 溶液 (5 mL) を 50 °C (油浴) において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣 (固体とオイルの混合物, 85.1 mg), *N*-メチルモルフォリン 0.03 mL (0.29 mmol, 6 当量) および 2-キノキサリンカルボン酸 **61** 33.5 mg

(0.19 mmol, 4 当量) の DMF 溶液 (5 mL) に DMT-MM 80.2 mg (0.29 mmol, 6 当量) を加え, 室温において終夜撹拌した (21 時間)。反応溶液に AcOEt (50 mL) と水 (50 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 200:1, 100:1, 50:1) により精製し, 目的化合物 TA 42.6 mg (0.039 mmol, 2 工程 81%収率) を無色固体で得た。本反応を L,L-マクロライド **1** 200 mg (0.19 mmol) スケールで実施した場合, 目的化合物 TA を 154.7 mg (0.14 mmol, 75% 収率) 得た: R_f = 0.1 (AcOEt only); ¹H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (s, 0.88H, Qx-C3), 9.59 (s, 1.12H, Qx-C3), 8.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.12H, Ser-NH), 8.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.12H, Ser-NH), 8.40 (d, *J* = 9.7 Hz, 1.27H, Ala-NH), 8.27-8.11, 8.11-7.99, 7.94-7.79 (m, 2H+2H+4H, Qx), 7.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 0.73H, Ala-NH), 6.78 (br, 0.72H, Cys- α -CH), 5.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.28H, Cys- α -CH), 5.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.95H, Val- α -CH), 5.15-5.00 (m, 1.19H+1.16H, Ser- α -CH and Ala- α -CH), 4.97 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 0.81H, Ser- α -CH), 4.79 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.84H, Ala- α -CH), 4.74 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1.23H, Ser- β -CH₂), 4.64 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.84H, Ser- β -CH₂), 4.59 (dd, *J* = 11.2, 1.4 Hz, 1.16H, Ser- β -CH₂), 4.50 (dd, *J* = 11.2, 7.2 Hz, 0.77H, Ser- β -CH₂), 4.27 (d, *J* = 10.3 Hz, 1.05H, Val- α -CH), 3.45-3.25, 3.27-3.03 (m, 4H, major and minor Cys- β -CH₂), 3.32, 3.00 (s, 3H, major and minor Cys-*N*-Me), 3.13, 3.05 (s, 3H, minor and major Val-*N*-Me), 2.43-2.28 (m, 2H, Val- β -CH), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.48H, Ala- β -CH₃), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3.47H, Val- γ -CH₃), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.68H, Val- γ -CH₃), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3.41H, Val- γ -CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 2.44H, Val- γ -CH₃), 0.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 3.52H, Ala- β -CH₃); ¹H NMR (single conformer, 500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 2H, Qx-C3), 8.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H, Ser-NH), 8.25-8.21 (m, 2H, Qx-C5 and C8), 8.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, Ala-NH), 8.03-7.92 (m, 6H, Qx-C6 and C7), 6.16 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 2H, Cys- α -CH), 4.92 (dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 2H, Ser- α -CH), 4.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H, Val- α -CH), 4.66-4.49 (m, 4H, Ser- β -CH₂ and Ala- α -CH), 4.44 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 3.61 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 3.31 (s, 6H, Cys-*N*-Me),

2.86 (s, 6H, Val-*N*-Me), 2.43-2.33 (m, 2H, Val- β -CH), 2.31 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 6H, Ala- β -CH₃), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.95 (d, J = 7.5 Hz, 6H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.8 (major and minor Ala-CO), 170.6 (major Val-CO), 170.4 (major Cys-CO), 170.2 (minor Val-CO), 169.3 (minor Cys-CO), 168.4 (major Ser-CO), 167.9 (minor Ser-CO), 163.9, 163.7 (major and minor Qx-CO), 144.2, 143.9, 143.8, 143.6, 142.7, 142.6, 140.25, 142.22, 132.1, 132.0, 131.3, 131.0, 129.7, 129.61, 129.57, 129.48 (Qx), 65.6 (minor Ser- β -CH₂), 65.2 (major Val- α -CH), 64.6 (major Ser- β -CH₂), 61.9 (minor Val- α -CH), 53.8 (minor Cys- α -CH), 53.4 (major Ser- α -CH), 53.2 (major Cys- α -CH), 51.7 (minor Ser- α -CH), 47.2 (minor Ala- α -CH), 44.8 (major Ala- α -CH), 39.9 (major Cys- β -CH₂), 38.5 (minor Cys- β -CH₂), 32.3 (major Cys-*N*-Me), 31.2 (minor Val-*N*-Me), 30.04 (minor Cys-*N*-Me), 29.96 (major Val-*N*-Me), 29.71 (major Val- β -CH), 27.4 (minor Val- β -CH), 20.5 (major Val- γ -CH₃), 20.4 (minor Val- γ -CH₃), 20.2 (major Val- γ -CH₃), 18.4 (minor Val- γ -CH₃), 17.7 (minor Ala- β -CH₃), 17.3 (major Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₂N₁₂NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1109.3944, found: 1109.3915; m.p. 220.4-222.9 °C (dec.) (lit. 245-248°C dec.)¹⁷; [α]_D^{26.5} -142.1 ° (c 0.108, CHCl₃) (rit. [α]_D²⁵ -154 ° (c 1.0, CHCl₃))¹⁷.

[*N*-(Quinoline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (63, Qn)³¹ の合成

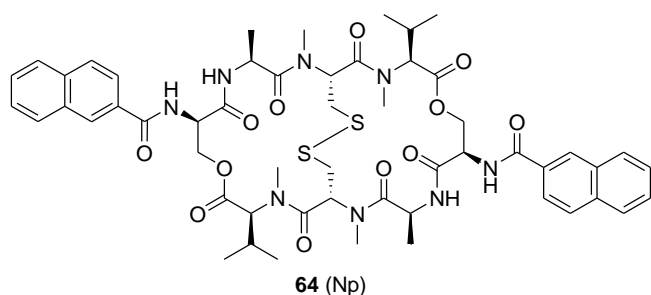


Triostin A と同様の条件で行った。2-キノキサリンカルボン酸 **60** の代わりに 2-キノリンカルボン酸 **61** 32.9 mg (0.19 mmol, 4 equiv.) を用い、目的化合物 **63** (Qn) 34.0 mg (0.031 mmol, 2 工程 65% 収率) を無色固体で得た : R_f = 0.1 (AcOEt only); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ser-NH), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ser-NH),

8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Ala-NH), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H, quinoline), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H, quinoline), 8.28-8.24 (m, 1H, quinoline), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H, quinoline), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, quinoline), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H, quinoline), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H, quinoline), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H, quinoline), 7.79-7.61 (m, 4H, quinoline), 6.94 (d, J = 4.6 Hz, 1H, Ala-NH) 6.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Cys- α -CH), 5.18 (d, J = 10.3 Hz, 1H, Val- α -CH), 5.02 (t, J = 6.6 Hz, 1H, Ser- α -CH), 4.99-4.90 (m, 2H, Ser- α -CH, Ala- α -CH), 4.85-4.63 (m, 3H, Ala- α -CH, Ser- β -CH₂), 4.62-4.47 (m, 2H, Ser- β -CH₂), 4.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H, Val- α -CH), 3.53-2.80 (m, 16H, Cys- β -CH₂, *N*-Me, Val-*N*-Me), 2.51-2.22 (m, 2H, Val- β -CH), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H, Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 172.6 (Ala-CO), 170.74 (Cys-CO), 170.66 (Ser-CO), 170.1 (Val-CO), 169.5 (Cys-CO), 168.7 (Ser-CO), 168.2 (Val-CO), 165.1, 165.0 (quinolinic acid CO), 148.8, 148.6, 146.4, 137.8, 137.5, 130.5, 130.3, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 128.3, 127.9, 127.7, 118.9, 118.8 (quinoline), 65.2 (Val- α -CH), 64.9, 64.7 (Ser- β -CH₂), 62.2, 62.1 (Val- α -CH), 54.1 (Cys- α -CH), 53.74, 53.70 (Ser- α -CH), 52.9 (Cys- α -CH), 51.90,

51.87 (Ser- α -CH), 46.76, 46.74, 44.79, 44.74 (Ala- α -CH), 40.1, 38.3 (Cys- β -CH₂), 32.2, 31.6 (Cys-*N*-Me), 30.3, 30.0 (Val-*N*-Me), 29.8, 28.0 (Val- β -CH), 20.6, 20.2, 20.0, 18.9 (Val- γ -CH₃), 17.24, 17.20 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₂H₆₄N₁₀NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1107.4039, found: 1107.4047; m.p. 227.8-231.6 °C (dec.); [α]_D^{28.0} -141.6 ° (c 0.1, CHCl₃).

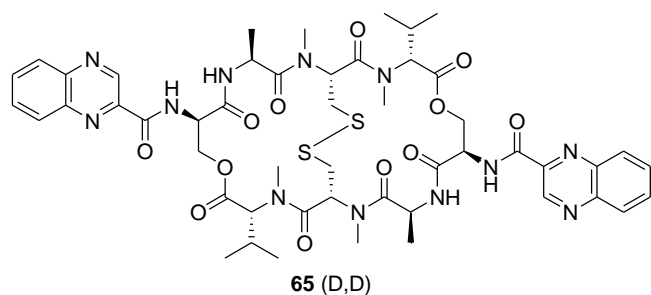
[*N*-(Naphthalene-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (64, Np) の合成



Triostin A と同様の条件で行った。2-キノキサリンカルボン酸 **60** の代わりに 22-ナフトエ酸 **62** 33.0 mg (0.19 mmol, 4 equiv.) を用い、目的化合物 **64** (Np) 35.8 mg (0.033 mmol, 2 工程 74%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 2H), 7.96-7.88 (m, 6H, Ser-NH, Ala-NH, naphthalene

C5 or C8), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, naphthalene C5 or C8), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, naphthalene C4), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 2H, naphthalene C3), 7.62-7.52 (m, 4H, naphthalene C6, C7), 5.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, Ser- α -CH), 5.10 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 2H, Cys- α -CH), 5.01-4.81 (m, 4H, Ser- β -CH₂, Ala- α -CH), 4.51 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 4.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, Val- α -CH), 3.41-3.30 (m, 4H, Cys- β -CH₂), 3.29 (s, 6H, Cys-*N*-Me), 3.12 (s, 6H, Val-*N*-Me), 2.56-2.33 (m, 2H, Val- α -CH), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (Ala-CO), 171.2 (Val-CO), 170.4 (Cys-CO), 168.4 (Ser-CO), 167.4 (naphthoic acid CO), 134.8, 132.4, 130.7 (naphthalene C2, C9, C10), 128.9 (naphthalene C8), 128.4 (naphthalene C4), 127.99 (naphthalene C6 or C7), 127.93 (naphthalene C1), 127.7 (naphthalene C5), 127.0 (naphthalene C6 or C7), 123.7 (naphthalene C3), 65.3 (Ser- β -CH₂), 64.9 (Val- α -CH), 53.8 (Ser- α -CH), 53.7, 53.6 (Cys- α -CH), 44.4 (Ala- α -CH), 39.7 (Cys- β -CH₂), 32.5 (Cys-*N*-Me), 30.0 (Val-*N*-Me), 29.7 (Val- β -CH), 20.4, 19.9 (Val- γ -CH₃), 17.1 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₆₆N₈NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1105.4134, found: 1105.4105; m.p. 170.4-174.3 °C; [α]_D^{23.7} -80.7 ° (c 0.1, CHCl₃).

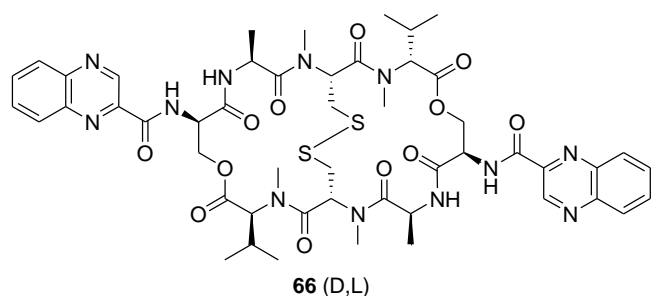
[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-D-Val]₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (65, D,D) の合成



Triostin A と同様の条件で行った。L,L-マクロライド **1** の代わりに D,D-マクロライド **54** 50 mg (0.048 mmol) を用い、目的化合物 **65** (D,D) 15.3 mg (0.014 mmol, 2 工程 30%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.1 (AcOEt only); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H, Ser-NH), 9.08 (s, 2H, Qx-C3), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Qx-C5 or C8),

7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Qx-C5 or C8), 7.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Qx-C6 or C7), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Qx-C6 or C7), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ala-NH), 5.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H, Cys- α -CH), 5.27 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 2H, Ser- α -CH), 5.22-5.09 (m, 2H, Ala- α -CH), 4.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H, Val- α -CH), 4.48 (d, J = 10.9 Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 4.38 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 2H, Ser- β -CH₂), 3.34 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 3.22 (s, 6H, Cys- N Me), 3.00 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 2H, Cys- β -CH₂), 2.93 (s, 6H Val- N Me), 2.20-2.05 (m, 2H, Val- β -CH), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H, Ala- β -CH₃), 0.68 (d, J = 6.9 Hz, 6H, Val- γ -CH₃), 0.57 (d, J = 6.3 Hz, 6H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (Ala-CO), 169.9 (Vala-CO), 169.1 (Cys-CO), 167.6 (Ser-CO), 163.6 (Qx-CO), 142.27 (Qx-C2), 143.23 (Qx-C3), 141.8, 139.5 (Qx-C9 and C10), 131.8, 130.7 (Qx-C5 and C8), 129.6, 128.8 (Qx-C6 and C7), 63.7 (Val- α -CH), 63.5 (Ser- β -CH₂), 53.4 (Cys- α -CH), 50.8 (Ser- α -CH), 45.8 (Ala- α -CH), 39.7 (Cys- β -CH₂), 31.3 (Cys- N Me), 28.8 (Val- N Me), 28.9 (Val- β -CH), 18.9, 18.40 (Val- γ -CH₃), 18.36 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₂N₁₂NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1109.3944, found: 1109.3927; m.p. 207.0-210.1 °C (dec.); [α]_D^{27.4} -43.9 ° (c 0.1, CHCl₃). 化合物 **65** の結晶データはケンブリッジ結晶構造データベースに CCDC1441096 として登録した。

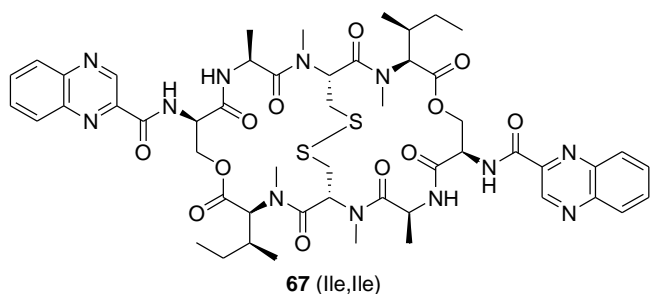
[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-D-Val]-[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val] (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (66**, D,L) の合成**



Triostin A と同様の条件で行った。L,L-マクロライド **1** の代わりに D,L-マクロライド **55** 50 mg (0.048 mmol) を用い、目的化合物 **66** (D,L) 16.4 mg (0.015 mmol, 2 工程 31%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.1 (AcOEt only); ¹H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, minor, Qx-C3), 9.65 (s, minor, Qx-C3), 9.63 (s, major, Qx-C3), 9.61 (s, major Qx-C3), 9.43 (d, J = 10.3 Hz, major Ser-NH), 9.29 (d, J = 6.9 Hz, minor Ser-NH), 8.85 (d, J = 5.7 Hz, minor Ser-NH), 8.64 (d, J = 7.5 Hz, major Ser-NH), 8.32-8.10, 8.04, 8.00-7.79 (m, major Ala-NH, Qx), 7.61 (d, J = 9.7 Hz, major Ala-NH), 7.21 (d, J = 6.3 Hz, minor Ala-NH), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, minor Ala-NH), 6.45 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, minor Cys- α -CH), 6.38 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, minor Cys- α -CH), 5.73 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, major Cys- α -CH), 5.54 (dd, J = 13.5, 3.7 Hz, major Cys- α -CH), 5.47-5.38 (m, major Ala- α -CH), 5.36 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, major Ser- α -CH), 5.23 (d, J = 9.2 Hz, minor Val- α -CH), 5.18 (d, J = 10.3 Hz, minor Val- α -CH), 5.02-4.88 (m, minor Ser- α -CH, major Ser- α -CH and minor Ala- α -CH), 4.85 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, major Ser- β -CH₂), 4.83-4.74 (m, major Ser- β -CH₂, minor Ala- α -CH and minor Ser- α -CH), 4.74-4.60 (m, major Ala- α -CH, minor Ser- β -CH₂ and major Ser- β -CH₂), 4.51 (dd, J = 10.3, 8.0 Hz, minor Ser- β -CH₂), 4.24 (dd, J = 11.2, 8.3 Hz, major Ser- β -CH₂), 4.18 (d, J = 10.9 Hz, major Val- α -CH), 4.01 (d, J = 11.0 Hz, major Val- α -CH), 3.88 (dd, J = 14.3, 12.0 Hz, minor Cys- β -CH₂), 3.74 (dd, J = 15.8, 13.5 Hz, major Cys- β -CH₂), 3.57 (dd, J = 12.6, 11.5 Hz, major Cys- β -CH₂), 3.21 (s, minor Cys- N Me), 3.17 (s, major Cys- N Me), 3.16 (s, major Cys- N Me), 3.15 (s, minor Val- N Me), 3.14-3.08 (m, major Cys- β -CH₂), 3.06 (s, major Val- N Me), 3.06-2.95 (m,

minor Cys- β -CH₂), 2.95 (s, minor Cys-*N*-Me), 2.92 (s, major Val-*N*-Me), 2.83 (s, minor Val-*N*-Me), 2.65-2.55 (m, minor Val- β -CH), 2.55-2.39 (m, major Cys- β -CH₂, major Val- β -CH and minor Cys- β -CH₂), 2.39-2.14 (m, minor Val- β -CH and major Val- β -CH), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, minor Ala- β -CH₃), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, major Ala- β -CH₃), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, minor Ala- β -CH₃), 1.11-1.02 (m, major Val- γ -CH₃ and minor Val- γ -CH₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, major Val- γ -CH₃ and minor Val- γ -CH₃), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, major Val- γ -CH₃ and minor Val- γ -CH₃), 0.67 (d, J = 6.9 Hz, minor Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl₃) δ 173.7 (major Ala-CO), 173.5, 173.0 (minor Ala-CO), 171.7 (major Cys-CO and minor Cys-CO), 170.9 (major Ala-CO), 170.5 (minor Val-CO), 170.0 (major Cys-CO), 169.5 (major Val-CO), 169.4 (minor Val-CO), 169.2 (major-Val-CO), 168.6 (major Ser-CO), 167.87, 167.84 (minor Ser-CO), 167.7 (major Ser-CO), 167.2 (major Cys-CO), 164.03 (minor Qx-CO), 163.99 (major Qx-CO), 163.8 (minor Qx-CO), 162.9 (major Qx-CO), 144.2, 144.1, 143.9, 143.8, 143.6, 142.9, 142.7, 142.5, 142.4, 140.32, 140.26, 140.1 (Qx-C2, C3, C9 and C10), 132.3, 132.2, 131.9, 131.8, 131.4, 131.1, 131.0, 130.9, 129.8, 129.75, 129.72, 129.6, 129.55, 129.47, 129.44 (Qx- C5, C6, C7 and C8), 66.5 (major Ser- β -CH₂), 66.4 (minor Ser- β -CH₂), 65.5 (major Val- α -CH), 64.7 (minor Ser- β -CH₂), 64.6 (minor Val- α -CH), 63.0 (major Val- α -CH), 62.1 (major Ser- β -CH₂), 61.1 (Val- α -CH), 57.1 (major Cys- α -CH), 54.4, 53.1 (minor Ser- α -CH), 52.9 (major Cys- α -CH), 52.4 (major Ser- α -CH), 52.2 (minor Cys- α -CH), 51.8 (major Ser- α -CH), 49.6 (minor Cys- α -CH), 47.4, 46.1 (minor Ala- α -CH), 45.7 (major Ala- α -CH), 45.3 (major Cys- β -CH₂), 43.5 (major Ala- α -CH), 41.7, 38.7 (minor Cys- β -CH₂), 38.3 (major Cys- β -CH₂), 33.0, 31.7 (major Cys-*N*-Me), 31.3 (minor Cys-*N*-Me), 30.7, 30.1 (minor Val-*N*-Me), 29.4 (minor Cys-*N*-Me), 29.2, 28.9 (major Val-*N*-Me), 28.5, 28.1 (major Val- β -CH), 28.0, 26.7 (minor Val- β -CH), 20.3 (minor Val- γ -CH₃), 20.1, 19.4, 19.2, 19.0 (major Val- γ -CH₃), 18.9 (minor Val- γ -CH₃), 18.5 (major Ala- β -CH₃), 18.3 (minor Val- γ -CH₃), 18.2 (minor Ala- β -CH₃), 17.8 (minor Val- γ -CH₃), 16.8 (minor Ala- β -CH₃), 15.9 (major Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₂N₁₂NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1109.3944, found: 1109.3971; m.p. 214.6-216.0 °C (dec.); [α]_D^{27.3} -87.6° (c 0.1, CHCl₃).

[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Ile]₂ (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (67, Ile,Ile) の合成

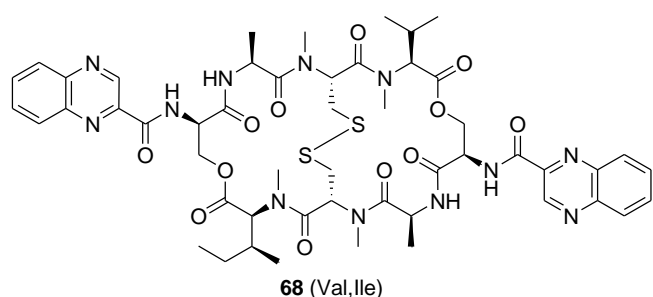


Triostin A と同様の条件で行った。L,L-マクロライド **1** の代わりに Ile, Ile-マクロライド **56** 50 mg (0.047 mmol) を用い, 目的化合物 **67** (Ile,Ile) 40.9 mg (0.037 mmol, 2 工程 78%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.3 (AcOEt only); ¹H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 0.62H, minor Qx-C3), 9.60 (s, 1.38H, major

Qx-C3), 8.99 (d, J = 8.6 Hz, 1.34H, major Ser-NH), 8.82 (d, J = 6.9 Hz, 0.66H, minor Ser-NH), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1.47H, major Ala-NH), 8.27-8.15 (m, 2H, major and minor Qx-C5 or Qx-C8), 8.14-7.98 (m, 2H, major and minor Qx-C5 or Qx-C8), 8.00-7.74 (m, 6H, major and minor Qx-C6, Qx-C7), 7.06 (br, 0.53H, minor Ala-NH), 6.71 (br, 0.62H, minor Cys- α -CH), 5.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H, major Cys- α -CH),

5.27 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.60H, minor Ile- α -CH), 5.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.40H, major Ser- α -CH), 5.03 (q, $J = 5.2$ Hz, 1.35H, major Ala- α -CH), 4.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.60H, minor Ser- α -CH), 4.77 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.65H, minor Ala- α -CH), 4.71 (dd, $J = 11.5, 6.3$ Hz, 1.41H, major Ser- β -CH₂), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.66H, minor Ser- β -CH₂), 4.60 (dd, $J = 11.2, 1.4$ Hz, 1.34H, major Ser- β -CH₂), 4.50 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 0.59H, Ser- β -CH₂), 4.30 (d, $J = 10.3$ Hz, 1.40H, major Ile- α -CH), 3.40 (dd, $J = 14.6, 7.7$ Hz, 1.41H, major Cys- β -CH₂), 3.35-3.25 (m, 5.69H, major Cys- β -CH₂, minor Cys- β -CH₂ and major Cys- N Me), 3.17-3.07 (m, 2.72H, major minor Cys- β -CH₂ and minor Val- N Me), 3.02, 3.00 (s, total 6.28H, major Val- N Me, minor Cys- N Me), 2.18-2.07 (m, 0.63H, minor Ile- β -CH), 2.07-1.94 (m, 1.37H, major Ile- β -CH₂), 1.54-1.46 (m, 1.29H, major Ile- γ -CH₂), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.97H, minor Ala- β -CH₃), 1.35-1.27 (m, 1.10H, major Ile- γ -CH₂), 1.18-0.91 (m, 11.64H, minor Ile- β -CH₂, major Ile- γ -CH₃, minor Ile- γ -CH₃ and major Ile- δ -CH₃), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.45H, minor Ile- δ -CH₃), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 4.03H, major Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (major Ala-CO), 172.6 (minor Ala-CO), 170.6 (major Cys-CO), 170.5 (major Ile-CO), 170.0 (minor Cys-CO), 169.3 (minor Ile-CO), 168.4 (major Ser-CO), 167.9 (minor Ser-CO), 163.9 (major Qx-CO), 163.7 (minor Qx-CO), 144.1 (minor Qx-C9), 143.9 (major Qc-C9), 143.7 (major Qx-C3), 143.6 (minor Qx-C3), 142.6, 142.4, 140.2, 140.1 (major and minor Qx-C2 and Qx-C10), 132.0, 131.2, 131.0, 129.6, 129.43, 129.36 (major and minor Qx-C5, C6, C7 and C8), 65.1 (minor Ser- β -CH₂), 64.61 (major Ile- α -CH), 64.55 (major Ser- β -CH₂), 61.1 (minor Ile- α -CH), 54.0 (minor Cys- α -CH), 53.3 (major Ser- α -CH), 53.2 (major Cys- α -CH), 51.6 (minor Ser- α -CH), 47.0 (minor Ala- α -CH), 44.8 (major Ala- α -CH), 39.8 (major Cys- β -CH₂), 38.3 (minor Cys- β -CH₂), 36.2 (major Ile- γ -CH₂), 33.7 (minor Ile- γ -CH₂), 32.3 (major Cys- N Me), 32.3 (minor Ile- N Me), 30.1 (minor Cys- N Me), 29.9 (major Ile- N Me), 26.7 (major Ile- β -CH), 24.9 (minor Ile- β -CH), 17.3 (major and minor Ala- β -CH₃), 16.2 (major and minor Ile- γ -CH₃), 11.9 (major Ile- δ -CH₃), 10.9 (minor Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₂H₆₆N₁₂NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1137.4257, found: 1137.4264; m.p. 210.8-213.4 °C; [α]_D^{22.5} -159.2 ° (c 0.05, CHCl₃).

[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]-[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Ile] (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (68, Val,Ile) の合成

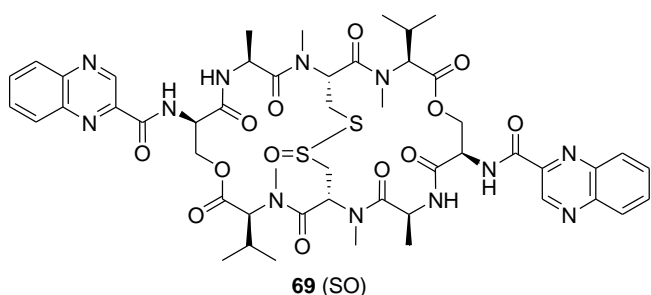


Triostin A と同様の条件で行った。L,L-マクロライド **1** の代わりに Val, Ile-マクロライド **57** 50 mg (0.047 mmol) を用い, 目的化合物 **68** (Val,Ile) 40.3 mg (0.037 mmol, 2 工程 78%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.4 (AcOEt only); ¹H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 0.29H, minor Qx), 9.67 (s, 0.64H, minor Qx),

9.60 (s, 0.63H, major Qx), 9.59 (s, 0.44H, major Qx), 9.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.64H, major Ser-NH), 8.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.68H, major Ser-NH), 8.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.35H, minor Ser-NH), 8.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.33H, minor Ser-NH), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.79H, major Ala-NH), 8.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.56H, major Ala-NH), 8.26-8.14 (m, 2H, major and minor Qx-C5 or C8), 8.14-8.02 (m, 2H, major and minor Qx-C5

or C8), 7.95-7.80 (m, 4H, major and minor Qx-C6 or C7), 7.22-7.15 (br, 0.33H, minor Ala-NH), 7.15-7.06 (br, 0.33H, Ala-NH), 6.87-6.69 (m, 0.62H, minor Cys- α -CH), 5.76 (t, J = 7.4 Hz, 0.69H, major Cys- α -CH), 5.68 (t, J = 7.4 Hz, 0.68H, Cys- α -CH), 5.27 (d, J = 10.3 Hz, 0.30H, minor Ile- α -CH), 5.22 (d, J = 10.3 Hz, 0.40H, minor Val- α -CH), 5.14-5.00 (m, 2.60H, major Ser- α -CH and major Ala- α -CH), 4.97 (q, J = 7.6 Hz, 0.74H, minor Ser- α -CH), 4.77 (q, J = 6.5 Hz, 1H, minor Ala- α -CH), 4.74-4.67 (m, 1.32H, major Ser- β -CH₂), 4.67-4.54 (m, 2.02H, minor and major Ser- β -CH₂), 4.54-4.45 (m, 0.66H, minor Ser- β -CH₂), 4.29 (d, J = 4.0 Hz, 0.62H, major Ile- α -CH), 4.27 (d, J = 4.0 Hz, 0.67H, major Val- α -CH), 3.49-3.34 (m, 1.06H, major Cys- β -CH₂), 3.37-3.26 (m, 5.53H, major Cys-*N*-Me and - β -CH₂), 3.19-3.06 (m, 2.72H, minor Cys- β -CH₂ and Val-*N*-Me), 3.04 (s, 2.17H, major Ile-*N*-Me), 3.02 (s, 2.05H, major Val-*N*-Me), 3.00 (s, 1.13H, minor Cys-*N*-Me), 2.99 (s, 0.86H, minor Cys-*N*-Me), 2.41-2.27 (m, 1H, major and minor Val- β -CH), 2.20-2.08 (m, 0.28H, minor Ile- β -CH), 2.08-1.97 (m, 0.72H, major Ile- β -CH), 1.54-1.46 (m, 0.56H, major Ile- γ -CH₂), 1.46 (d, J = 1.7 Hz, 0.96H, minor Ala- β -CH₃), 1.44 (d, J = 1.7 Hz, 1.10H, minor Ala- β -CH₃), 1.37-1.28 (m, 0.44H, minor Ile- γ -CH₂), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 1.83H, major Val- γ -CH₃), 1.11-0.98 (m, 8.75H, minor Val- γ -CH₃, major and minor Ile- γ -CH₃, Ile- γ -CH₂, major Val- γ -CH₃ and major Ile- δ -CH₃), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 1.25H, minor Ile- δ -CH₃), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 1.17H, minor Val- γ -CH₃), 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 1.96H, major Ala- β -CH₃), 0.71 (d, J = 6.9 Hz, 1.97H, major Ala- β -CH₃); ¹³C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (major Ala-CO), 172.8 (major Ala-CO), 172.74 (minor Ala-CO), 172.65 (minor Ala-CO), 170.60 (major Ile-CO), 170.55 (major Cys-CO), 170.52 (major Cys-CO), 170.4 (major Ile-CO), 170.2 (minor Val-CO), 170.0 (minor Ile-CO), 179.4 (minor Cys-CO), 169.3 (minor Cys-CO), 168.4 (major Ser-CO), 167.9 (minor Ser-CO), 163.9 (major Qx-CO), 163.7 (minor Qx-CO), 144.1 (minor Qx-C2), 143.9 (minor Qx-C2), 143.7 (major Qx-C3), 143.6 (minor Qx-C3), 142.7, 142.50, 142.45, 140.2, 140.1 (major and minor Qx-C9 and C10), 132.0, 131.3, 131.0, 129.6, 129.5 (major and minor Qx-C5, C6, C7 and C8), 65.4 (minor Ser- β -CH₂), 65.3 (minor Ser- β -CH₂), 65.1 (major Val- α -CH), 64.7 (major Ile- α -CH), 64.6 (major Ser- β -CH₂), 64.5 (major Ser- β -CH₂), 61.9 (minor Val- α -CH), 61.1 (minor Ile- α -CH), 53.9 (minor Cys- α -CH), 53.5 (major Cys- α -CH), 53.4 (major Ser- α -CH), 53.3 (major Ser- α -CH), 52.9 (major Ser- α -CH), 51.7 (minor Ser- α -CH), 51.6 (minor Ser- α -CH), 47.1 (minor Ala- α -CH), 44.9 (major Ala- α -CH), 44.7 (major Ala- α -CH), 40.0 (major Cys- β -CH₂), 39.6 (major Cys- β -CH₂), 38.5 (minor Cys- β -CH₂), 38.1 (minor Cys- β -CH₂), 36.2 (major Ile- β -CH), 33.6 (minor Ile- β -CH), 32.3 (major Cys-*N*-Me), 31.4 (minor Ile-*N*-Me), 31.2 (minor Val-*N*-Me), 30.11 (minor Cys-*N*-Me), 30.06 (minor Cys-*N*-Me), 29.95 (major Val-*N*-Me), 29.90 (major Ile-*N*-Me), 29.7 (major Val- β -CH), 27.5 (minor Val- β -CH), 26.7 (major Ile- γ -CH₂), 24.8 (minor Ile- β -CH₂), 20.5 (major Val- γ -CH₃), 20.3 (minor Val- γ -CH₃), 20.0 (major Val- γ -CH₃), 18.4 (minor Val- γ -CH₃), 17.6 (minor Ala- β -CH₃), 17.5 (minor Ala- β -CH₃), 17.32 (major Ala- β -CH₃), 17.29 (major Ala- β -CH₃), 16.3 (major and minor Ile- γ -CH₃), 11.9 (major Ile- δ -CH₃), 10.9 (minor Ile- δ -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₁H₆₄N₁₂NaO₁₂S₂⁺ [M+Na]⁺ 1123.4100, found: 1123.4087; m.p. 242.2-245.0 °C (dec.); [α]_D^{27.7} -121.5 ° (c 0.05, CHCl₃).

[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-*S*-monoxide-L-Cys-*N*-Me-D-Val]-[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val] (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (69, SO)
 の合成



-10 °C の恒温槽中, *m*CPBA 13.6 mg (0.055 mmol, 1.2 equiv.) を TA 50 mg (0.046 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (5 mL) に加え, そのまま 12 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えクエンチ後, AcOEt (50 mL) により抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。

減圧濃縮して得られた残渣 (47.0 mg) を逆相 HPLC 分取精製 (GL Science Intersil WP300 C4, 5 μm × 20 × 150 mm, 移動相: 0.1% TFA in H₂O/CH₃CN, 70:30 ~ 50:50, 30 min, 流速: 8.8 mL/min, 検出波長: 220 nm) し, 目的化合物 **69** (SO) 10.1 mg (0.0092 mmol, 20%収率) を淡黄色固体で得た: retention time 17.5 min (GL Science Intersil WP300 C4 5 μm 3 × 150 mm, Flow: 0.2 mL/min, Solvent: H₂O:CH₃CN containing 0.1% TFA = 70:30~45:55, 30 min, Detect: 220 nm); ¹H NMR (mixture of conformers, 500 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, minor Qx-C3), 9.65 (s, minor Qx-C3), 9.59 (s, major Qx-C3), 9.56 (s, major Qx-C3), 9.07 (d, *J* = 10.3 Hz, major Ser-NH), 9.04 (d, *J* = 8.6 Hz, major Ser-NH), 8.84 (d, *J* = 6.9 Hz, minor Ser-NH), 8.67 (d, *J* = 8.6 Hz, minor Ser-NH), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, major Ala-NH), 8.28-7.77 (m, Qx), 8.28-8.00 (m, Qx), 8.00-7.77 (m, major Ala-NH, Qx), 7.04 (br, minor Ala-NH), 6.98 (d, *J* = 10.9 Hz, major Cys-α-CH), 6.80 (dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, minor Cys-α-CH), 6.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, minor Ala-NH), 5.93 (d, *J* = 7.4 Hz, minor Cys-α-CH), 5.86 (dd, *J* = 12.6, 2.9 Hz, major Cys-α-CH), 5.25 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, major Ser-α-CH), 5.21 (d, *J* = 9.7 Hz, minor Val-α-CH), 5.19-5.13 (m, major Ala-α-CH), 5.11-4.96 (m, minor Val-α-CH, major Ser-β-CH₂, minor Ser-α-CH, major Ser-α-CH), 4.95-4.90 (m, minor Ser-α-CH), 4.89-4.72 (m, minor Ser-β-CH₂, major Ala-α-CH, minor Ala-α-CH), 4.72-4.50 (m, minor Ser-β-CH₂, major Val-α-CH, major Ser-β-CH₂), 4.25 (d, *J* = 10.3 Hz, major Val-α-CH), 4.03-3.91 (m, major Cys-β-CH₂, minor Cys-β-CH₂), 3.81 (dd, *J* = 16.3, 12.9 Hz, major Cys-β-CH₂), 3.66-3.46 (m, minor Cys-β-CH₂, major Cys-β-CH₂), 3.44 (s, major Cys-*N*-Me), 3.40 (s, major Cys-*N*-Me), 3.42-3.37 (m, minor Cys-β-CH₂), 3.21 (s, minor Val-*N*-Me), 3.09-2.99 (m, minor Cys-β-CH₂, major Cys-β-CH₂), 3.07 (s, minor Val-*N*-Me), 3.05 (s, minor Cys-*N*-Me), 3.03 (s, minor Cys-*N*-Me), 3.00 (s, major Val-*N*-Me), 2.97 (s, major Val-*N*-Me), 2.51-2.24 (m, major Val-β-CH, minor Val-β-CH), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, minor Ala-β-CH₃), 1.36 (d, *J* = 7.4 Hz, minor Ala-β-CH₃), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, major Val-γ-CH₃), 1.12-1.02 (m, minor Val-γ-CH₃, major Val-γ-CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, minor Val-γ-CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, major Val-γ-CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, minor Val-γ-CH₃), 0.55 (br, major Ala-β-CH₃), 0.42 (d, *J* = 6.3 Hz, major Ala-β-CH₃); ¹³C NMR (mixture of conformers, 125 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (minor Ala-CO), 172.6 (major Ala-CO), 172.5 (minor Ala-CO), 172.1 (major Ala-CO), 170.7 (minor Val-CO), 170.44 (major Cys-CO), 170.36 (major Ser-CO), 170.0 (minor Val-CO), 169.8 (major Cys-CO), 169.7 (major Cys-CO), 169.4 (minor Cys-CO), 168.5 (major Ser-CO), 168.3 (major Cys-CO), 167.9, 167.5 (minor Ser-CO), 164.1, 163.9, 163.8, 163.7 (Qx-CO), 144.3, 144.1, 144.0, 143.8, 143.7, 143.6 (Qx-C2, C3),

143.0, 142.9, 142.5, 142.2, 140.32, 140.29, 140.20, 140.0 (Qx-C9, C10), 132.2, 132.1, 132.0, 131.9, 131.30, 131.26, 131.20, 131.1, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0 (Qx-C5, C6, C7, C8), 65.0 (minor Ser-β-CH₂, major Ser-β-CH₂), 64.7 (major Val-α-CH), 64.5 (minor Ser-β-CH₂), 64.2 (major Ser-β-CH₂), 63.7 (major Val-α-CH), 62.8, 61.9 (minor Val-α-CH), 54.46 (minor Cys-α-CH), 54.39 (major Cys-α-CH), 53.1 (major Ser-α-CH), 52.87 (minor Cys-β-CH₂), 52.79 (major Ser-α-CH), 52.2, 52.1 (Ser-α-CH), 50.6 (major Cys-α-CH), 48.6 (major Cys-β-CH₂), 47.0, 46.4 (minor Ala-α-CH), 45.0, 44.4 (major Ala-α-CH), 33.5, 33.0 (major Cys-NMe), 32.6 (major Cys-β-CH₂), 31.5, 31.2 (minor Val-NMe), 31.1, 29.7 (minor Cys-NMe), 29.2 (major Val-NMe), 28.95 (major Val-β-CH), 28.88 (major Val-NMe), 28.85 (major Val-β-CH), 28.3, 27.7 (minor Val-β-CH), 25.1 (minor Cys-β-CH₂), 20.4, 20.1 (minor Val-γ-CH₃), 20.0 (major Val-γ-CH₃), 19.7 (minor Val-γ-CH₃), 19.6, 19.5, 19.2 (major Val-γ-CH₃), 18.4 (minor Val-γ-CH₃), 17.9 (minor Ala-β-CH₃, major Ala-β-CH₃), 17.3 (major Ala-β-CH₃), 16.5 (minor Ala-β-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₂N₁₂NaO₁₃S₂⁺ [M+Na]⁺ 1125.3893, found: 1125.3878; m.p. 196.1-202.0 °C (dec.); [α]_D^{27.7} -182.8 ° (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr) 1131 (SO) cm⁻¹.

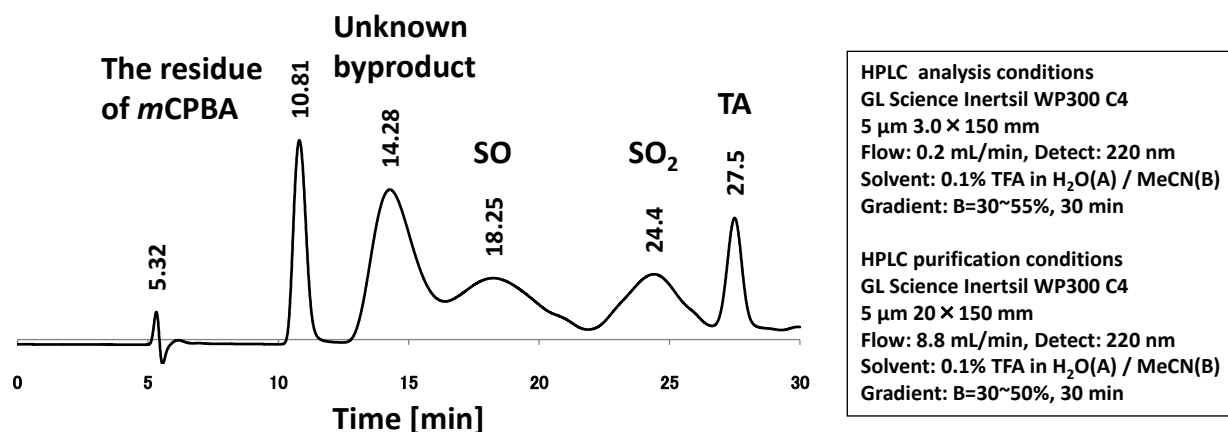
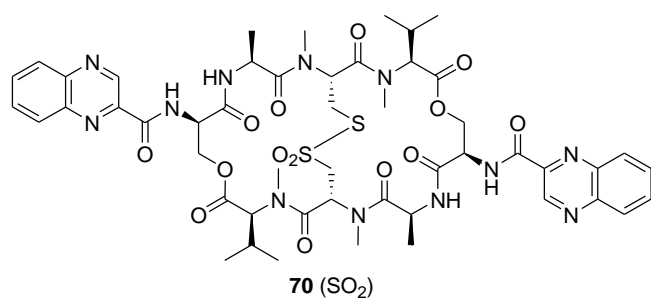


Figure 38. HPLC chart of the crude mixture before the purification.

[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-NMe-*S*-dioxide-L-Cys-NMe-D-Val]-[*N*-(Quinoxaline-2-carbonyl)-D-Ser-L-Ala-NMe-L-Cys-NMe-L-Val] (Serine-hydroxy)-Dilactone Disulfide (70, SO₂) の合成



Triostin A と同様の条件で行った。L, L-マクロライド **1** の代わりに SO₂-マクロライド **59** 50 mg (0.047 mmol) を用い、目的化合物 **70** (SO₂) 42.7 mg (0.038 mmol, 2 工程 81%収率) を無色固体で得た : R_f = 0.1 (AcOEt only); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 2H, Qx-C3), 8.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, Ser-NH), 8.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, Ser-NH),

8.29-8.14 (m, 4H, Qx), 7.98-7.82 (m, 4H, Qx), 7.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, Ala-NH), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, Ala-NH), 7.15 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H, Cys-α-CH), 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Cys-α-CH), 5.26 (d, *J* =

10.9 Hz, 1H, Val- α -CH), 5.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H, Val- α -CH), 4.98-4.87 (m, 2H, Ser- α -CH), 4.87-4.70 (m, 2H, Ala- α -CH), 4.58-4.46 (m, 3H, Ser- β -CH₂), 4.38 (t, J = 10.0 Hz, 1H, Ser- β -CH₂), 4.05-3.79 (m, 3H, Cys- β -CH₂), 3.64 (dd, J = 16.0, 3.4 Hz, 1H, Cys- β -CH₂), 3.04 (s, 3H, Cys- N -Me or Val- N -Me), 3.02 (s, 3H, Cys- N -Me or Val- N -Me), 2.98 (s, 3H, Cys- N -Me or Val- N -Me), 2.97 (s, 3H, Cys- N -Me or Val- N -Me), 2.39-2.21 (m, 2H, Val- β -CH), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H, Ala- β -CH₃), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 172.9 (Ala-CO), 170.0, 169.8 (Val-CO), 168.7 (Cys-CO), 168.0 (Ser-CO), 167.7 (Cys-CO), 163.7, 163.4 (Qx-CO), 144.05, 143.99, 143.5, 142.8, 142.6, 140.3, 140.2, 132.0, 131.9, 131.8, 131.3, 131.0, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4 (Qx), 66.3, 65.9 (Ser- β -CH₂), 62.3, 61.6 (Val- α -CH), 60.9 (Cys- β -CH₂), 54.1 (Cys- α -CH), 51.6, 51.3 (Ser- α -CH), 50.6 (Cys- α -CH), 47.5, 47.4 (Ala- α -CH), 35.2 (Cys- β -CH₂), 31.1 (Cys- N -Me), 30.6 (Val- N -Me), 30.1 (Cys- N -Me), 29.7 (Val- N -Me), 20.5, 20.3 (Val- γ -CH₃), 18.32, 18.30 (Val- γ -CH₃ and Ala- β -CH₃), 18.0 (Val- γ -CH₃), 17.8 (Ala- β -CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₂N₁₂NaO₁₄S₂⁺ [M+Na]⁺ 1141.3842, found: 1141.3866; m.p. 201.2-204.3 °C (dec.); [α]_D^{27.6} -187.9 ° (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr) 1324 (SO₂), 1125 (SO₂) cm⁻¹.

第2章に関する実験

1 検定化合物溶液の調整

検定化合物は DMSO (Wako, インフィニティーピュワ) で溶解し, -20°C で保存した。生理活性評価において, DMSO の最終濃度がルシフェラーゼアッセイおよび MTT アッセイでは 1% (v/v), ウェスタンブロットでは 0.25% (v/v) になるように調整した。

2 細胞培養用培地

2.1 HEK293 細胞用培地

1% MEM 用非必須アミノ酸 (NEAA; GIBCO), 10% fetal bovine serum (FBS; Nichirei), 50 units/mL ベンジルペニシリンカリウム (ペニシリン; Meiji), 50 $\mu\text{g/mL}$ 硫酸ストレプトマイシン (ストレプトマイシン; Meiji), 50 $\mu\text{g/mL}$ 硫酸カナマイシン (カナマイシン; Meiji) を含むイーグル最小必須培地 (EMEM; Wako)

2.2 MCF-7 細胞用培地

1% NEAA, 1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム (GIBCO), 10% FBS, 50 units/mL ペニシリン, 50 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン, 50 $\mu\text{g/mL}$ カナマイシン, を含む EMEM

3 HIF-1 ルシフェラーゼアッセイ

報告例に従い, HIF-1 転写応答性プロモーターを有するルシフェラーゼを HEK293 細胞に遺伝子導入して得られた安定発現株 HEK293p2.1#3 を用いて以下の実験を行った。²

HEK293p2.1#3 細胞を 24-well plate (TPP Techno Plastic Product AG) に 8.0×10^4 cells/well となるように播種し, 24 時間培養した (37°C , 5% CO_2)。そして, コントロールとして DMSO のみおよび検定化合物を所望の濃度になるように調整した培地と培地交換し 1 時間培養 (37°C , 5% CO_2) 後, 低酸素チャンバー (MIC-101, Billups-Rothernberg Inc.) へと移した。低酸素ガス (94% N_2 , 5% CO_2 , 1% O_2) で 10 分間処理後, 系を閉じさらに 24 時間培養した (37°C)。培地の除去後, PBS (500 μL) により洗浄し, Lysis buffer (100 μL , Luciferase Reporter Gene Assay, high sensitivity, Roche) にて溶解し, -80°C (冷凍庫) にて凍結させた (1 時間以上)。室温に昇温後, マイクロチューブに移し, 遠心処理 (15000 rpm, 4°C , 1 min) した。遠心処理後の上清 (10 μL) を 発光基質溶液 (100 μL , Luciferase Reporter Gene Assay, high sensitivity, Roche) と反応させ, その発光を測定した (測定波長: 570 nm, Sirius, Berthold Detection System, Baden-Württemberg)。また, 細胞溶解液のタンパク質濃度を以下の操作で求めた。遠心処理後の上清 (10 μL) および牛血清アルブミン (0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.8, 1.0 mg/mL, 各 10 μL) に BCA アッセイキット (Thermo Fisher Scientific) で調整した試薬 200 μL を加え, 37°C にて 30 分放置後, Multiskan JX plate reader (Thermo Fisher Scientific) にて 570 nm の吸光度を測定した。牛血清アルブミンのデータで検量線を作成し, 細胞溶解液のタンパク質濃度を算出した。そして, 測定した発光量 (RLU 値) をタンパク質濃度で除することでルシフェラーゼ活性データを得た。最後に, 得られ

たデータを低酸素下でのコントロールを基準として正規化を行った。

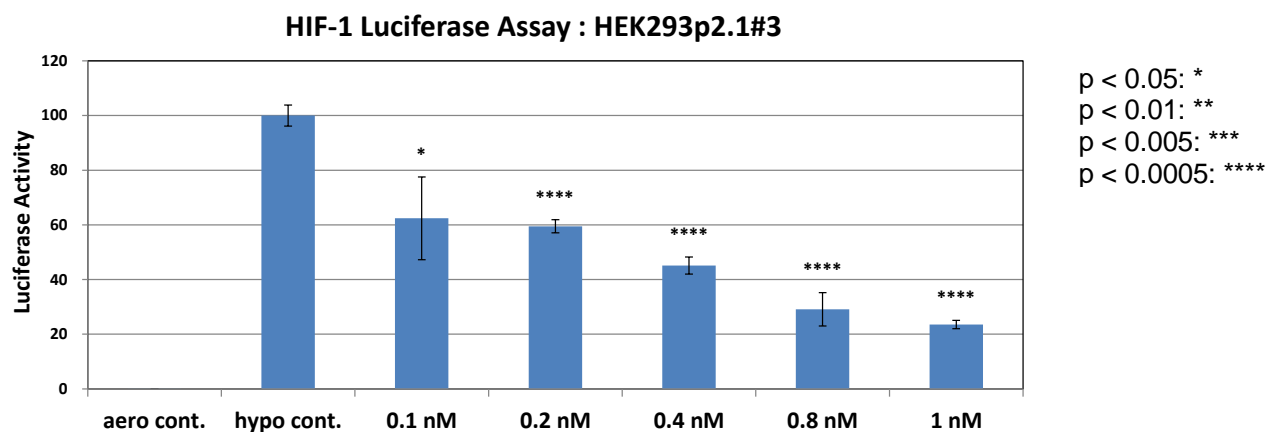


Figure 39. HIF-1 dependent luciferase assay with Ec.

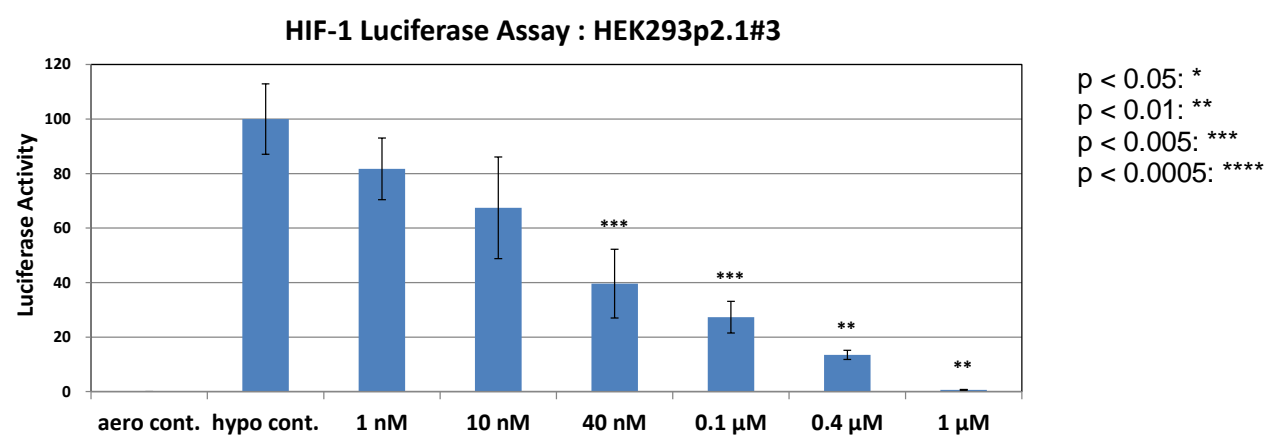


Figure 40. HIF-1 dependent luciferase assay with TA.

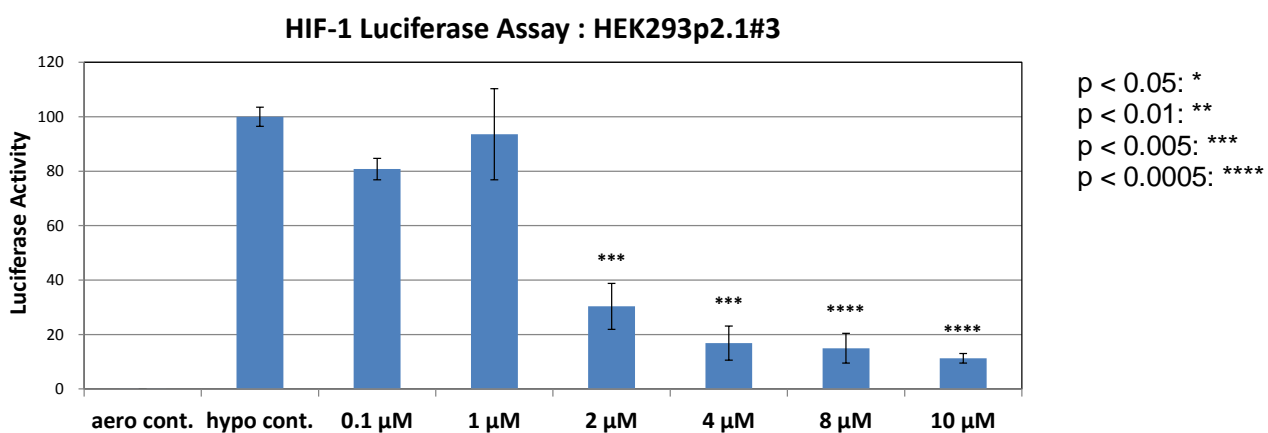


Figure 41. HIF-1 dependent luciferase assay with 63 (Qn).

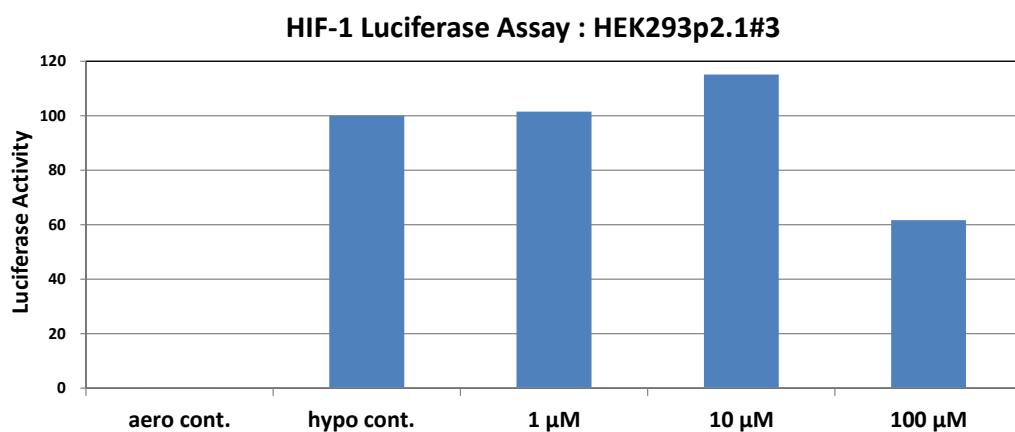


Figure 42. HIF-1 dependent luciferase assay with **64** (Np).

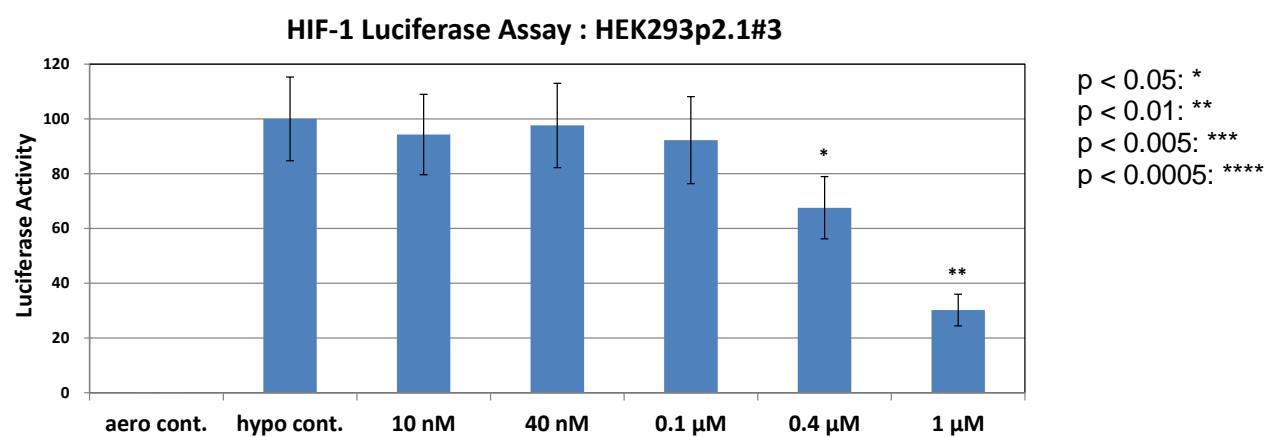


Figure 43. HIF-1 dependent luciferase assay with **65** (D,D).

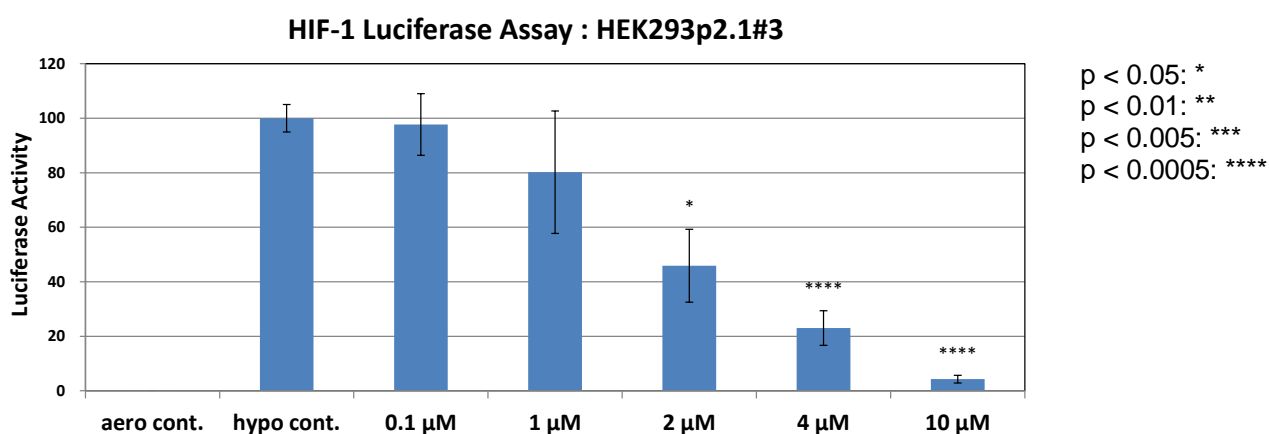


Figure 44. HIF-1 dependent luciferase assay with **66** (D,L).

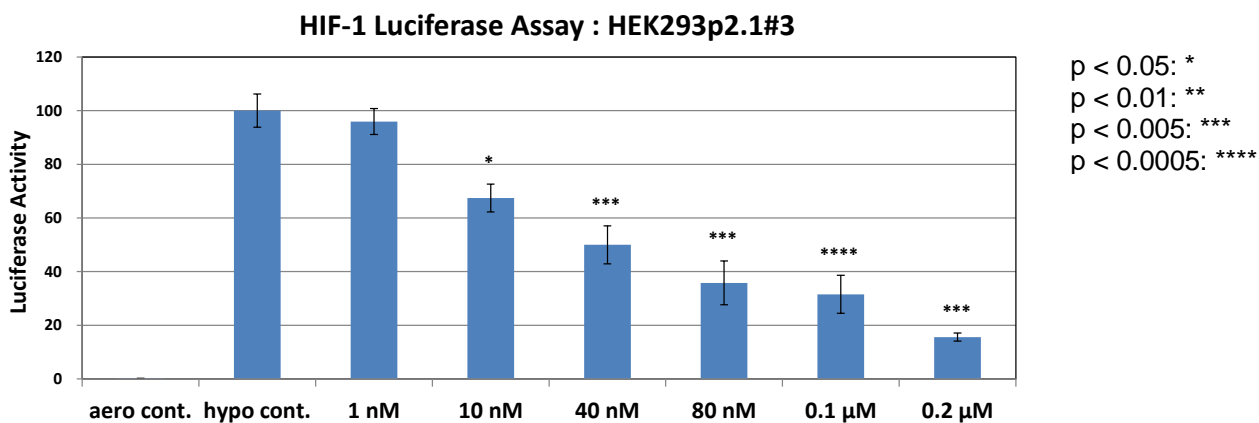


Figure 45. HIF-1 dependent luciferase assay with **67** (Ile,Ile).

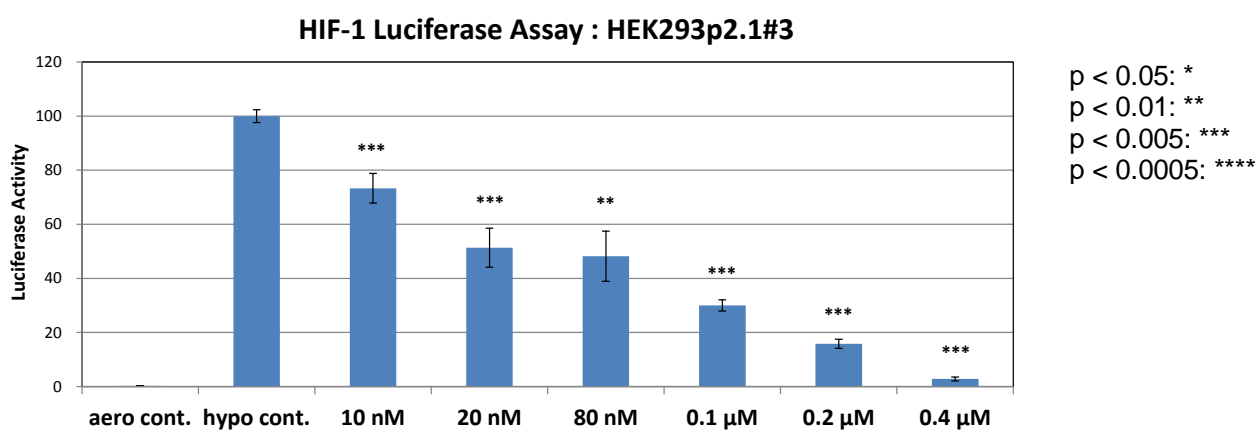


Figure 46. HIF-1 dependent luciferase assay with **68** (Val,Ile).

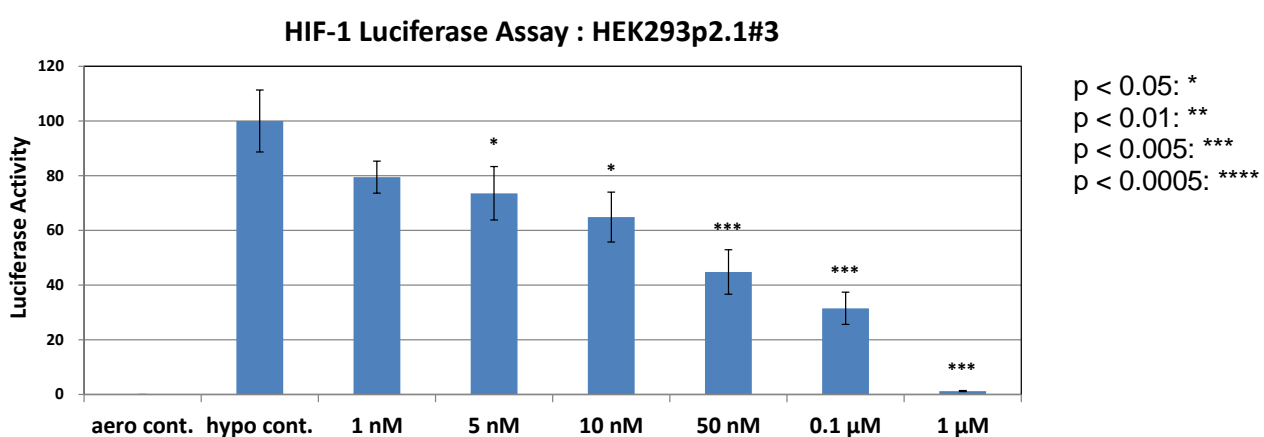


Figure 47. HIF-1 dependent luciferase assay with **69** (SO).

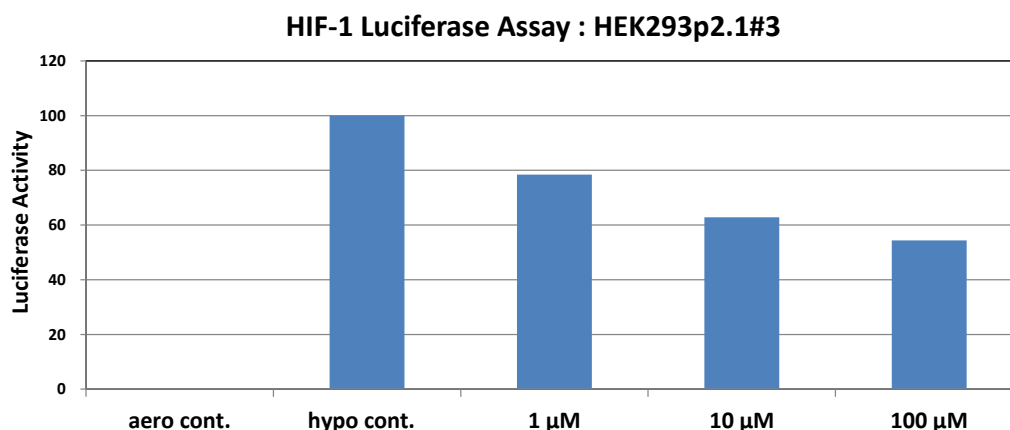


Figure 48. HIF-1 dependent luciferase assay with **70** (SO₂).

4 MTT アッセイ

MCF 細胞を 96-well plate (TPP Techno Plastic Product AG) に 8.0×10^3 cells/well となるように播種し、24 時間培養した (37 °C, 5% CO₂)。そして、コントロールとして DMSO のみおよび所望の濃度に調整した検定化合物を加え、24 時間培養した (37 °C, 5% CO₂)。その後、新規の培地に交換し、16 時間培養 (37 °C, 5% CO₂) した。MTT (3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド) 溶液 (5 mg / mL) を 10 μL ずつ各 well に添加し、4 時間培養 (37 °C, 5% CO₂) した。培地を除去後、DMSO (100 μL/wells) で生成したホルマザン産物を溶解した。そして、Multiskan JX plate reader (Thermo Fisher Scientific) にて 570 nm の吸光度を測定した。最後に、コントロールの吸光度を基準に正規化した。

低酸素条件下での測定では、次のように検定化合物を添加後の培養条件を変更した：検定化合物を添加した培地交換後、1 時間培養(37 °C, 5% CO₂) し、低酸素チャンバーへと移した。低酸素ガス (94% N₂, 5% CO₂, 1% O₂) で 10 分間処理後、系を閉じさらに 24 時間培養した (37 °C)。

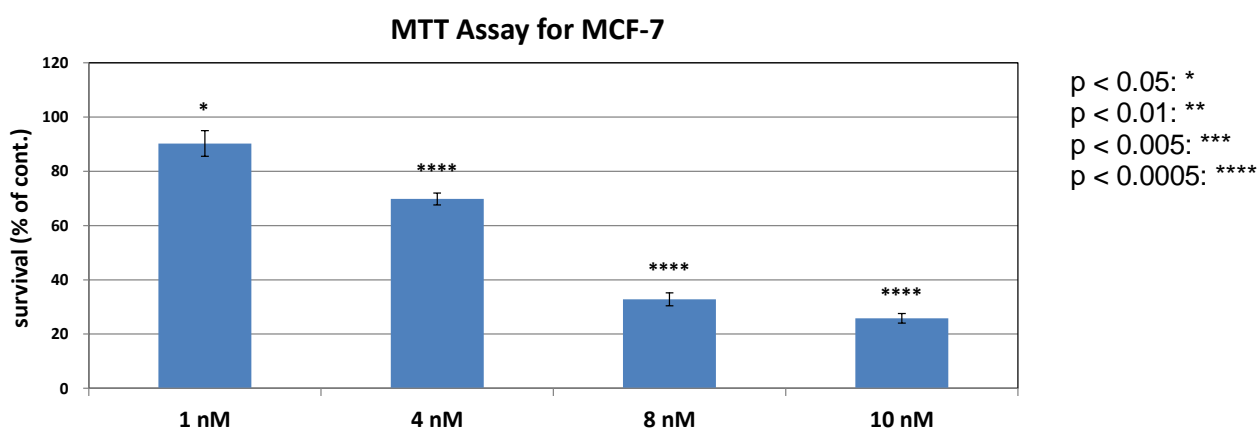


Figure 49. MTT assay of MCF-7 treated with Ec.

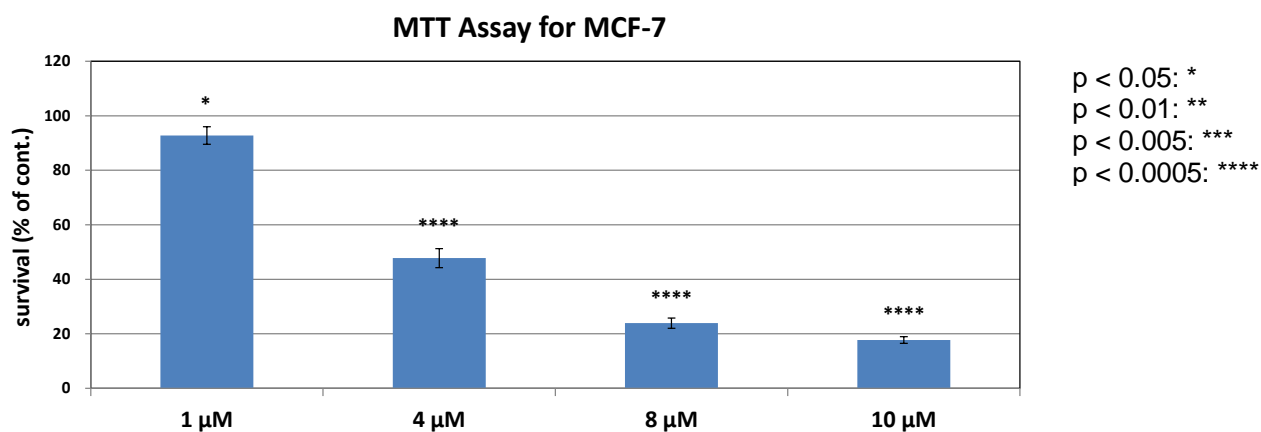


Figure 50. MTT assay of MCF-7 treated with TA.

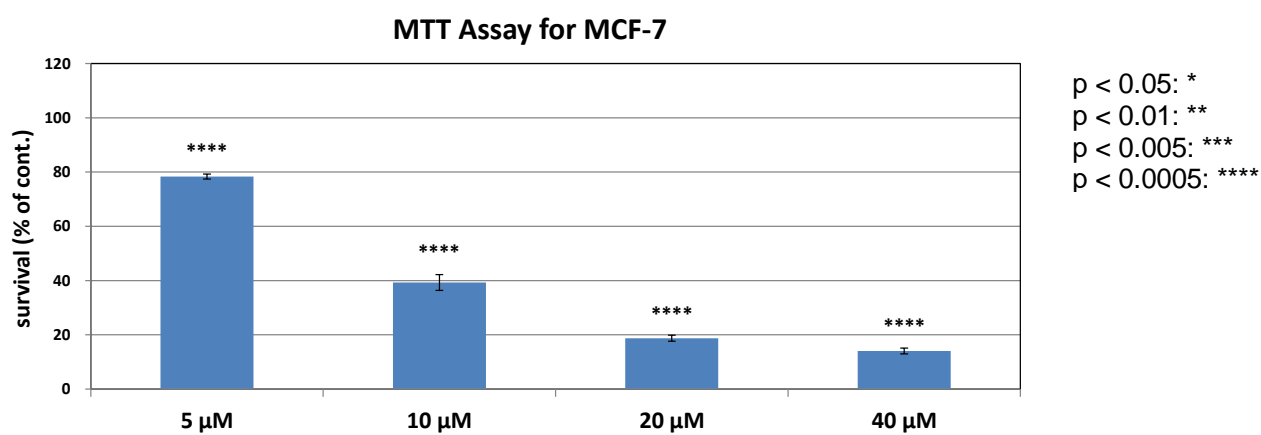


Figure 51. MTT assay of MCF-7 treated with 63 (Qn).

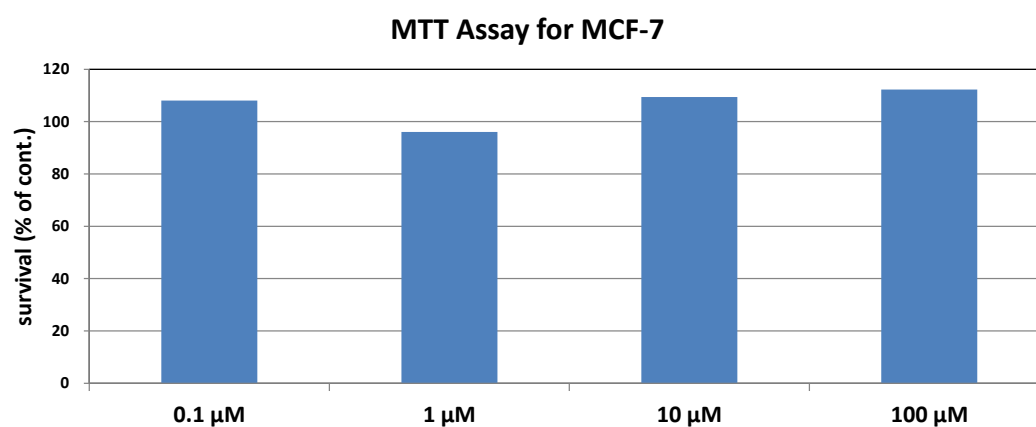


Figure 52. MTT assay of MCF-7 treated with 64 (Np).

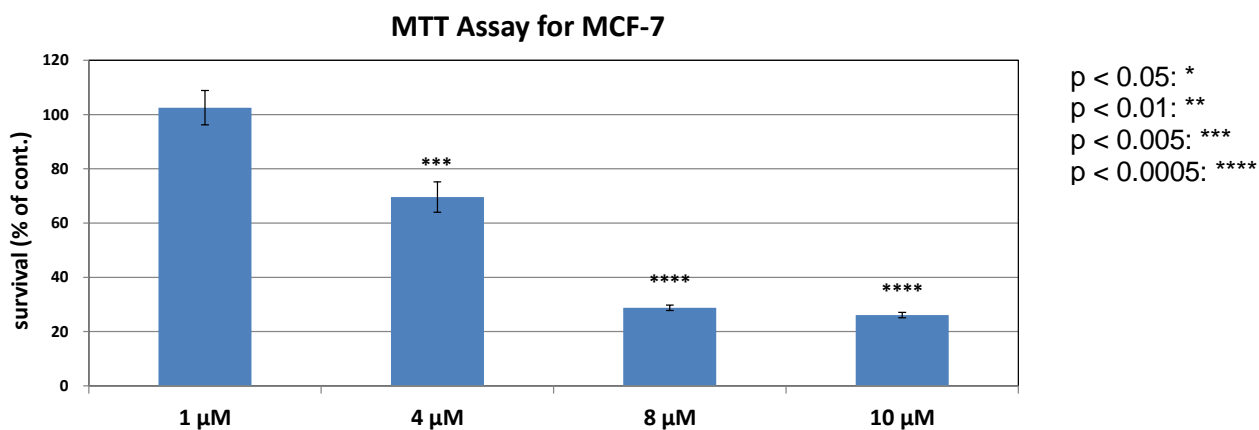


Figure 53. MTT assay of MCF-7 treated with **65** (D,D).

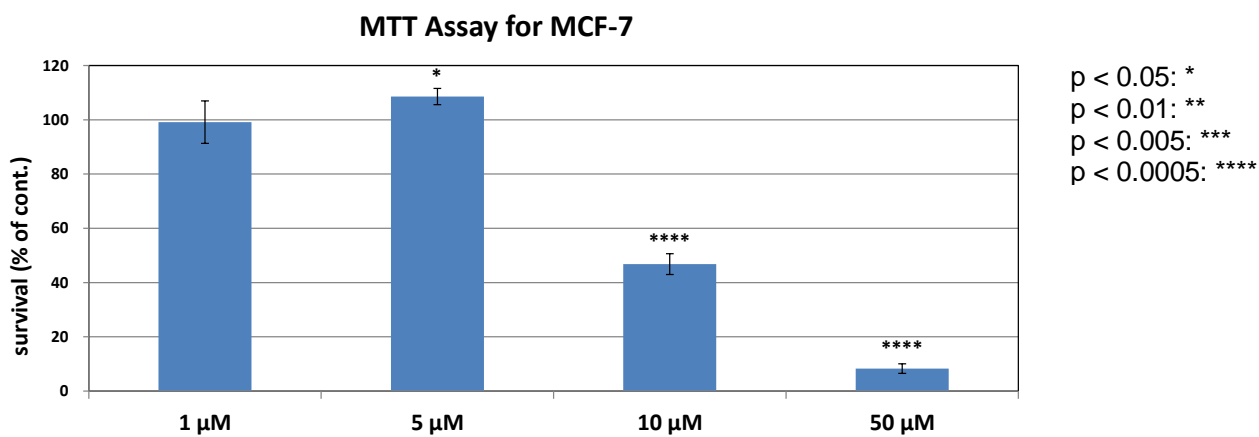


Figure 54. MTT assay of MCF-7 treated with **66** (D,L).

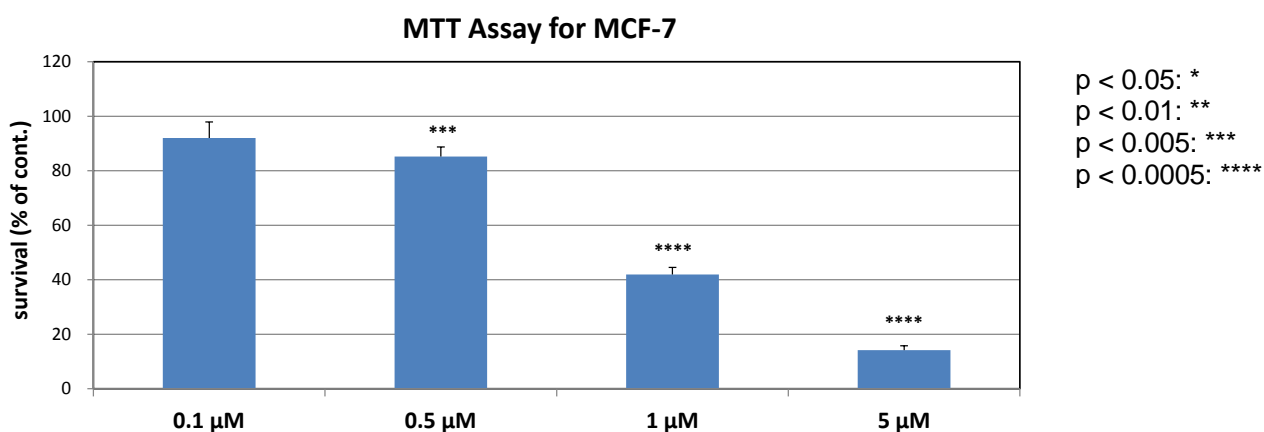


Figure 55. MTT assay of MCF-7 treated with **67** (Ile,Ile).

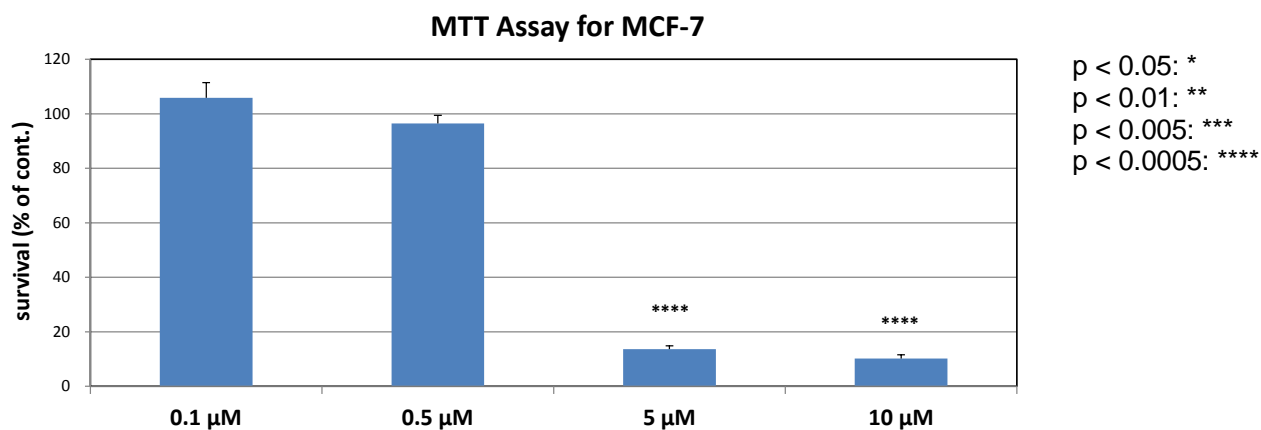


Figure 56. MTT assay of MCF-7 treated with **68** (Val,Ile).

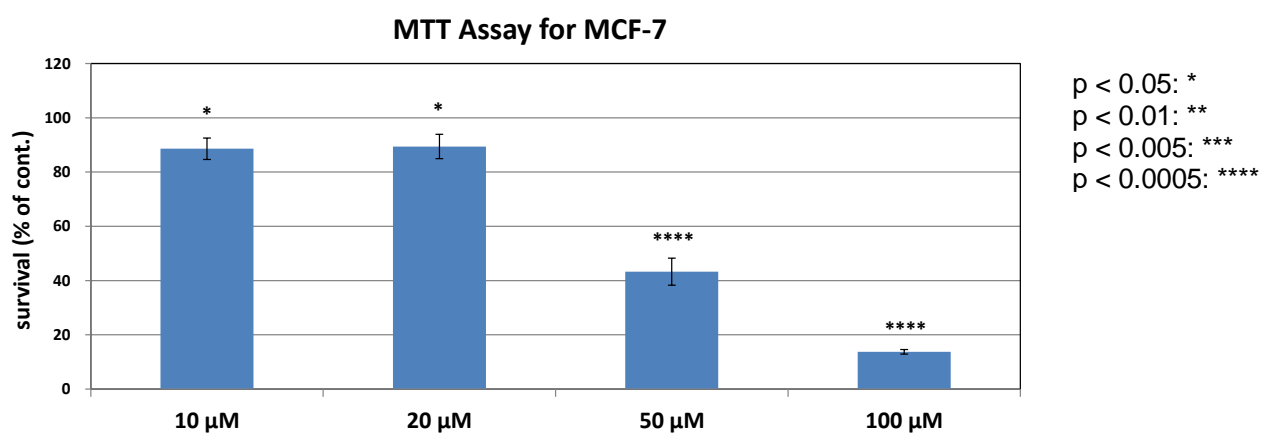


Figure 57. MTT assay of MCF-7 treated with **69** (SO).

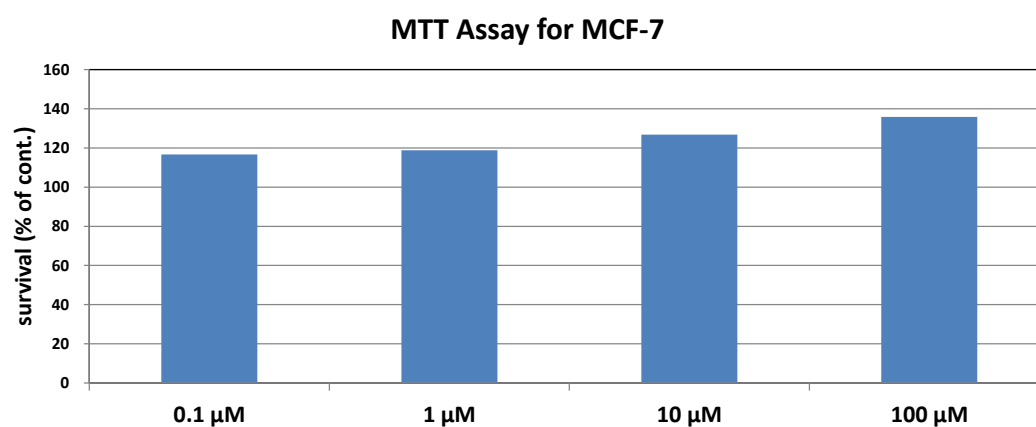


Figure 58. MTT assay of MCF-7 treated with **70** (SO₂).

5 R_M 値

60 RP-8 F_{254S} (Merck) の TLC を用い、MeOH/20 mM ナトリウムリン酸バッファー水溶液 (pH 7.2) の混合溶液 (8 : 2) で展開し、検定化合物の R_f 値を求めた。3 回測定し、平均値を求めた後、次の式により R_M 値を算出した : $R_M = \log(1/R_f - 1)$ 。

Table 26. Summary of the R_M value.

TLC Silica gel 60 RP-8 F_{254S} (80 mm 展開)

MeOH : 20 mM Sodium phosphate buffer (pH = 7.2) = 80 : 20

	n=1	n=2	n=3	平均	R _f	R _M
Ecinomycin	29.0	28.0	29.0	28.7	0.36	0.25
Triostin A	34.0	34.5	34.0	34.2	0.43	0.13
63 (Qn)	29.0	28.0	29.0	28.7	0.36	0.25
64 (Np)	32.5	30.5	33.0	32.0	0.40	0.18
65 (Ile,Ile)	22.0	22.0	21.0	21.7	0.27	0.43
66 (Val,Ile)	24.5	24.0	23.5	24.0	0.30	0.37
67 (D,D)	30.0	29.5	30.0	29.8	0.37	0.23
68 (D,L)	30.5	30.5	30.5	30.5	0.38	0.21
69 (SO)	33.0	34.0	33.5	33.5	0.42	0.14
70 (SO ₂)	36.5	36.5	35.5	36.2	0.45	0.08

$$R_M = \log(1/R_f - 1)$$

6 ウェスタンブロット

MCF-7細胞を φ 10 dish (TPP Techno Plastic Product AG) に 3.0×10^6 cells/well となるように播種し、24時間培養した (37 °C, 5% CO₂)。して、コントロールとしてDMSOのみおよび検定化合物を所望の濃度になるように調整した培地 (DMSO濃度 : 0.25%) と培地交換し1時間培養 (37 °C, 5% CO₂) 後、低酸素チャンバーへと移した。低酸素ガス (94% N₂, 5% CO₂, 1% O₂) で10分間処理後、系を閉じさらに16時間培養した (37 °C)。培地除去後、氷冷したPBS 約5 mL により細胞を洗浄した。そして、氷冷したPBS 5 mL を加えセルスクレーパーを用いて細胞を物理的に剥がした。得られた細胞懸濁液を遠心処理 (1000 rpm, 4 °C, 5 min) し、上清を除去、液体窒素により凍結後、-80 °C (冷凍庫) にて保存した (一晚以上)。氷上にて、冷凍庫より取り出した凍結細胞にすばやくRIPA buffer (50 mM Tris-HCl buffer (pH 8), 150 mM 塩化ナトリウム, 0.1% (v/v) ドデシル硫酸ナトリウム, 1% (v/v) ノニデット P-40, 5 mM エチレンジアミン四酢酸, 0.5(w/v) デオキシコール酸ナトリウム, 0.1 mM ジチオトレイトール, 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル, 1 mM オルトバナジン(V)酸ナトリウム, 10 mM フッ化ナトリウム, cOmplete (Roche) 半錠) 200 μL を加え、激しくピペッティングした。氷浴中で30分間静置後、遠心処

理 (14000 rpm, 4 °C, 10 min) し, 上清を得た (この細胞抽出液は場合によっては-80 °Cにて保存した)。得られた細胞抽出液をBCAアッセイにてタンパク定量し, 120 µg となるよう50%(v/v) グリセロール, 8%(w/v) ドデシル硫酸ナトリウム, 1%(w/v) ブロモフェノールブルー, 5%(v/v) 2-メルカプトエタノールを含む0.25 M Tris-HCl buffer (pH 6.8) で調整した。タンパク質濃度調整したサンプルを120 °C (ヒーティングブロック) で5分間加熱後, 7% SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離し, ニトロセルロース膜に転写した。得られた転写膜を 0.1% ポンソーS で染色し, 130~100 kDaおよび40~55 kDaの辺りを切り出した。切り出した転写膜 (2枚) を脱色後, ブロッキング液 (5% スキムミルク粉末を含むTBST (1%(v/v) ツイン 20の20 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5)溶液) に浸し4 °C において終夜振盪した。抗HIF-1α 一次抗体 (Monoclonal Anti-HIF-1α antibody produced in mouse (Novus), 3000倍希釈) と抗β-アクチン一次抗体 (Monoclonal Anti-β-actin antibody produced in mouse (sigma-aldrich), 1000倍希釈) をそれぞれに加え, 室温において1.5時間以上反応させ, TBST にて2回15分間洗浄した。次に, 抗マウスIgG(全分子) 二次抗体 (Anti-Mouse IgG (whole molecule)-Peroxidase antibody produced in goat (sigma-aldrich), 3000および1000倍希釈) で室温において1時間処理し, TBST にて2回10分間洗浄した。抗体処理後の転写膜を, HIF-1αに対してはImmobilon™ Western Chemiluminescent HRP Substrate (Millipore), β-アクチンに対してはPierce® Western Blotting Substrate (Thermo Scientific) で処理することで発光させ, ルミノイメージアナライザー (LAS3000, Fujifilm) で検出した。

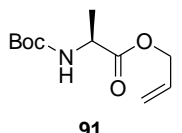
7 統計学的処理

ルシフェラーゼアッセイおよびMTTアッセイにおいて, コントロールと化合物で処理したサンプルの統計的有意差は, Student's *t* test を用いて評価した。その結果は, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.005$, ****: $P < 0.0005$ (コントロール比)として示している。そして, IC₅₀は, 3回の実験から平均値を求め, 誤差を標準偏差で示している。なお, 各濃度においてルシフェラーゼアッセイでは2回分の平均を, MTTアッセイでは3回分の平均を1回分の結果として扱っている。

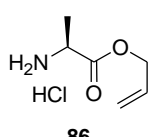
第 3 章に関する実験

1 アミノ酸誘導体の合成

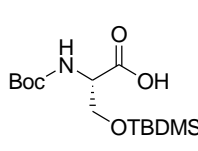
N-Boc-L-Ala-OAll (91) の合成

 炭酸カリウム 17.55 g (127 mmol, 1.2 当量) を *N*-Boc-L-Ala-OH **90** 20 g (106 mmol) と臭化アリル 13.5 mL (159 mmol, 1.5 当量) の DMF 溶液 (350 mL) に加えた。反応混合物を室温において終夜撹拌した (15 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) によりさらに 2 度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane: AcOEt = 10:0, 10:1, 9:1) により精製し、目的化合物 **91** 23.99 g (105 mmol, 99% 収率) を無色オイルで得た: $R_f = 0.6$ (*n*-hexane: AcOEt = 8:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (ddt, $J = 22.5, 10.9$ Hz, 1H, All-CH₂), 5.34 (dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H, All-CH(*E*)), 5.26 (dd, $J = 10.6, 1.0$ Hz, 1H, All-CH(*Z*)), 5.04 (br, 1H, NH), 4.74-4.56 (m, 2H, All-OCH₂), 4.35 (quintet, $J = 7.1$ Hz, 1H, α -CH), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, β -CH₃); HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1387, found: 230.1385.

L-Ala-OAll·HCl (86) の合成

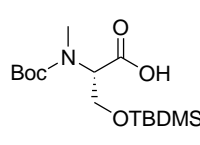
 氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 100 mL (400 mmol) を *N*-Boc-L-Ala-OAll **91** 23.99 g (105 mmol) の AcOEt 溶液 (70 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (22 時間)。反応溶液を減圧濃縮し、目的化合物 **86** 18.29 g (105 mmol, 定量的収率) を無色オイルで得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br, 3H, NH), 5.91 (ddt, $J = 21.9, 10.3$ Hz, 1H, All-CH₂), 5.35 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 4.69 (br, 2H, All-OCH₂), 4.29 (br, 1H, α -CH), 1.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, β -CH₃); HRMS (DART) calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 130.0863, found: 130.0833.

N-Boc-L-Ser(TBDMS)-OH (93) の合成

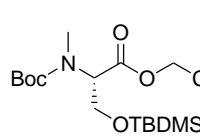
 氷浴下において、Boc₂O 45.61 g (209 mmol, 1.2 当量) の 1,4-dioxane 溶液 (100 mL) を L-Ser-OH **92** 20 g (190 mmol) の 1,4-dioxane (200 mL) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) の混合溶液に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (23 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と 2 M 硫酸水素カリウム水溶液 (200 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮した。氷浴下において、得られた濃縮残渣 (無色オイル, 39.01 g) とイミダゾール 19.44 g (295.6 mmol, 3 当量) の THF 溶液 (200 mL) に TBDMSCl 31.50 g (209 mmol, 1.1 当量) の THF 溶液 (100 mL) を加えた。反応混合物を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (20 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) にさらに 2 度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、

硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、目的化合物 **93** 57.19 g (179 mmol, 2 工程 94%収率) を無色オイルで得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 4.37 (br, 1H, β-CH₂), 4.10 (br, 1H, β-CH₂), 3.82 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, α-CH), 1.46 (s, 9H, Boc), 0.88 (s, 9H, TBDMS-*t*Bu), 0.07, 0.063 (s, 6H, TBDMS-Me)。

***N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH (94)** の合成

 **94** 氷浴下において、水素化ナトリウム 7.12 g (約 60%純度, 178 mmol, 2.5 当量) を *N*-Boc-L-Ser(TBDMS)-OH **93** 22.72 g (71.1 mmol) の無水 THF 溶液 (240 mL) に加え、そのまま 30 分間攪拌した。続いて、ヨウ化メチル 22.2 mL (356 mmol, 5 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において 5 時間攪拌した。反応溶液を氷水浴下、10% クエン酸水溶液 (300 mL) によりクエンチ後、AcOEt (300 mL) により抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (600 mL), 飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:CH₂Cl₂=10:0, 5:5, 2:8, 0:10) により精製し、目的化合物 **94** 17.34 g (52.0 mmol, 73%収率) を黄色オイルで得た：*R*_f = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.58H, α-CH), 4.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.42H, α-CH), 4.12-3.89 (m, 2H, β-CH₂), 2.99 (s, 1H, 1.21H, *N*-Me), 2.94 (s, 1.79H, *N*-Me), 1.47 (s, 5.10H, Boc), 1.44 (s, 3.90H, Boc), 0.89 (s, 9H, TBDMS-*t*Bu), 0.08 (s, 6H, TBDMS-Me); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 173.7 (Ser-CO), 156.5, 155.2 (Boc-CO), 80.8, 80.6 (Boc-C), 61.8, 61.5 (α-CH), 61.3, 60.9 (β-CH₂), 33.4 (*N*-Me), 28.3 (Boc-CH₃), 25.7, 25.6 (TBDMS-*t*Bu-CH₃), 18.1, 17.9 (TBDMS-*t*Bu-C), -5.6, -5.7 (TBDMS-Me); HRMS (DART) calcd for C₁₅H₃₂NO₅Si⁺ [M+H]⁺ 334.2044, found: 334.2018。

***N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OTce (95)** の合成

 **95** *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH **94** 17.34 g (52.0 mmol), TceOH 10.0 mL (104 mmol, 2 当量), HOBT · H₂O 15.93 g (104 mmol, 2 当量) とピリジン 20 mL (248 mmol) の AcOEt 溶液 (200 mL) に EDCI · HCl 19.94 g (104 mmol, 2 当量) を加え、室温において終夜攪拌した (24 時間)。反応混合物に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **95** 23.28 g (50.1 mmol, 96%収率) を無色オイルで得た：*R*_f = 0.6 (*n*-hexane:AcOEt = 9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 4.90-4.80 (m, 0.67H, α-CH), 4.80-4.68 (m, 2H, Tce-CH₂), 4.68-4.57 (m, 0.33H, α-CH), 4.21-4.10 (m, 0.65H, β-CH₂), 4.10-3.97 (m, 1.35H, β-CH₂), 3.00 (s, 2.18H, *N*-Me), 2.99 (s, 0.82H, *N*-Me), 1.46 (s, 5.80H, Boc), 1.44 (s, 3.20H, Boc), 0.88 (s, 6.08H, TBDMS-*t*Bu), 0.88 (s, 2.92H, TBDMS-*t*Bu), 0.08 (s, 3.29H, TBDMS-Me), 0.07 (s, 2.71H, TBDMS-Me); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 168.5 (Ser-CO), 156.0, 155.0 (Boc-CO), 94.6, 94.5 (Tce-CCl₃), 80.6, 80.2 (Boc-C), 74.3 (Tce-CH₂), 61.6 (α-CH), 61.5 (β-CH₂), 61.3 (α-CH), 60.7

(β -CH₂), 33.3, 32.6 (*N*-Me), 28.3 (Boc-CH₃), 25.7 (TBDMS-*t*Bu-CH₃), 18.1 (TBDMS-*t*Bu-C), -5.6 (TBDMS-Me); HRMS (DART) calcd for C₁₇H₃₃Cl₃NO₅Si⁺ [M+H]⁺ 464.1188, found: 464.1162.

N-Boc-*N*-Me-L-Ser-OTce (**96**) の合成

N-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OTce **95** 23.28 g (50.1 mmol) を酢酸 (80 mL), THF (40 mL) と水 (40 mL) の混合溶液に溶かし, 40 °Cにおいて 2 日間攪拌した。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え, 抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ, 飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane: AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **96** 14.17 g (39.2 mmol, 78%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.6 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 4.92-4.65 (m, 2H, Tce-CH₂), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.63H, α -CH), 4.48 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.37H, α -CH), 4.24-4.13 (m, 1.03H, β -CH₂), 4.06-3.95 (m, 0.63H, β -CH₂), 3.94-3.84 (m, 0.35H, β -CH₂), 2.99 (s, 1.02H, *N*-Me), 2.95 (s, 1.98H, *N*-Me), 2.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.66H, OH), 2.17 (br, 0.34H, OH), 1.47 (s, 5.64H), 1.42 (s, 3.36H); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 168.9 (Ser-CO), 156.4 (Boc-CO), 94.5, 94.3 (Tce-CCl₃), 81.2, 80.1 (Boc-C), 74.4 (Tce-CH₂), 61.9, 61.8 (α -CH), 61.0 (β -CH₂), 34.1, 33.6 (*N*-Me), 28.3 (Boc-CH₃); HRMS (DART) calcd for C₁₁H₁₉Cl₃NO₅⁺ [M+H]⁺ 350.0323, found: 350.0298.

N-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce (**88**) の合成

氷浴下において, *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser-OTce **96** 1.4 g (4.0 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) にトリエチルアミン 0.83 mL (6.0 mmol, 1.5 当量) と MsCl 0.47 mL (6.0 mmol, 1.5 当量) を加え, そのまま 1 時間攪拌した。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え, 抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane: AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **88** 1.41 g (3.3 mmol, 81%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.7 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ¹H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃) δ 4.91-4.51 (m, 5H, Tce-CH₂, α -CH, β -CH₂), 3.07 (s, 0.81H, Ms-Me or *N*-Me), 3.06 (s, 2.19H, Ms-Me or *N*-Me), 3.03 (s, 1.00H, Ms-Me or *N*-Me), 3.02 (s, 2.00H, Ms-Me or *N*-Me), 1.47 (s, 5.21H, Boc), 1.45 (s, 3.79H, Boc).

N-Cbz-L-Ser(TBDMS)-OH (**120**) の合成

氷浴下において, *N*-Cbz-L-Ser-OH **119** 19.6 g (81.9 mmol) とイミダゾール 16.73 g (245.7 mmol, 3 当量) の THF 溶液 (300 mL) に TBDMSCl 14.83 g (98.3 mmol, 1.2 当量) を加えた。反応混合物を室温まで上昇させ, 室温において終夜攪拌した (15 時間)。反応混合物をろ過し, ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に AcOEt (300 mL) と 2 M 硫酸水素カリウム水溶液 (300 mL) を加え, 抽出した。有機層を飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥後し, ろ過した。溶媒を減圧濃縮し, 目的化合物 **120** 26.77 g (75.7 mmol,

92%収率) を無色固体で得た: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 1.9 Hz, 2H, Cbz- CH_2), 4.45 (quintet, J = 3.6 Hz, 1H, α -CH), 4.14 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H, β - CH_2), 3.84 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H, β - CH_2), 0.87 (s, 9H, TBDMS- t Bu), 0.06 (s, 6H, TBDMS-Me).

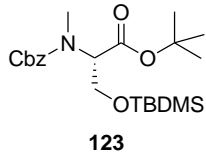
N-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH (**121**) の合成

氷浴下において、水素化ナトリウム 7.57 g (約 60%純度, 189.3 mmol, 2.5 当量) を *N*-Cbz-L-Ser(TBDMS)-OH **120** 26.77 g (75.7 mmol) の無水 THF 溶液 (300 mL) に加え、そのまま 30 分間攪拌した。続いて、ヨウ化メチル 23.6 mL (378.5 mmol, 5 当量) を加え、室温まで昇温後、室温において 2 時間攪拌した。反応溶液を氷水浴下、1 M 硫酸水素カリウム水溶液 (300 mL) によりクエンチ後、AcOEt (300 mL) により抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane: CH_2Cl_2 :MeOH=10:0:0, 0:10:0, 0:50:1, 0:20:1) により精製し、目的化合物 **121** 18.05 g (49.1 mmol, 65%収率) を茶色オイルで得た: R_f = 0.5 (CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1); ^1H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.16 (s, 1.29H, Cbz- CH_2), 5.14 (s, 0.71H, Cbz- CH_2), 4.78 (t, J = 6.3 Hz, 0.69H, α -CH), 4.68 (t, J = 6.5 Hz, 0.31H, α -CH), 4.17-3.93 (m, 2H, β - CH_2), 3.02 (s, 3H, *N*-Me), 0.88 (s, 9H, TBDMS- t Bu), 0.07 (s, 3.85H, TBDMS-Me), 0.05 (s, 2.15H, TBDMS-Me).

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser-*O* t Bu (**122**) の合成

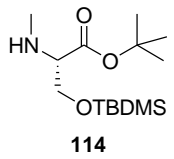
炭酸カリウム 43.98 g (318.5 mmol, 6.5 当量) を *N*-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH **121** 18 g (49.0 mmol) と TEBAc 11.16 g (49.0 mmol, 1 当量) の CH_3CN 溶液 (100 mL) に加え、室温において 5 時間攪拌した。その後、*t*-ブチルブロミド 16.5 mL (147.0 mmol, 3 当量) の CH_3CN 溶液 (60 mL) を反応混合物に加えた。反応溶液を 50 $^\circ\text{C}$ に昇温後、そのまま終夜攪拌した (17 時間)。TLC 分析により原料の残存を確認したので、*t*-ブチルブロミド 16.5 mL (147.0 mmol, 3 当量) を追加し、さらに 7 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 8:2, 6:4) により精製し、化合物 **122** 6.34 g (20.5 mmol, 42%収率) を淡黄色オイルで得た: R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.30 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.30-5.04 (m, 2H, Cbz- CH_2), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H, α -CH), 4.16-3.99 (m, 1H, β - CH_2), 3.90 (dd, J = 11.8, 6.5 Hz, 0.63H, β - CH_2), 3.78 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 0.37H, β - CH_2), 2.97 (s, 3H, *N*-Me), 1.45 (s, 5.50H, t Bu), 1.42 (s, 3.50H, t Bu).

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu (**123**) の合成

**123**

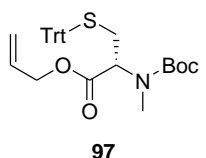
氷浴下において、*N*-Cbz-*N*-Me-L-Ser-O^tBu **122** 5 g (16.2 mmol) とイミダゾール 1.65 g (24.3 mmol, 1.5 当量) の THF 溶液 (60 mL) に TBDMSCl 3.66 g (24.3 mmol, 1.5 当量) を加えた。反応混合物を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (15 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 20:1, 10:1) により精製し、目的化合物 **123** 6.46 g (15.2 mmol, 94%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.7 (*n*-hexane:AcOEt = 8:2); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.28 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.26-5.01 (m, 2H, Cbz-CH₂), 4.73 (dd, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 0.59H, α-CH), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.41H, α-CH), 4.06 (dd, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 0.59H, β-CH₂), 4.01-3.88 (m, 1.41H, β-CH₂), 3.02 (s, 1.83H, *N*-Me), 3.00 (s, 1.17H, *N*-Me), 1.45 (s, 5.25H, Boc), 1.41 (s, 3.75H, Boc), 0.86 (s, 5.38H, TBDMS-^tBu), 0.86 (s, 3.62H, TBDMS-^tBu), 0.05 (s, 3.46H, TBDMS-Me), 0.03 (s, 2.54H, TBDMS-Me).

N-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu (**114**) の合成

**114**

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu **123** 2.86 g (6.8 mmol) の MeOH 溶液 (40 mL) にパラジウム/炭素 (Pd 10%) 143.0 mg (5 wt%) を加え、水素雰囲気下にした後、室温において 2 時間撹拌した。反応溶液をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、目的化合物 **114** 2.00 g (6.8 mmol, 定量的収率) を無色オイルで得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H, β-CH), 3.74 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H, β-CH), 3.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, α-CH), 2.42 (s, 3H, *N*-Me), 1.48 (s, 9H, ^tBu), 0.86 (s, 9H, TBDMS-^tBu), 0.05 (s, 3H, TBDMS-Me), 0.04 (s, 3H, TBDMS-Me).

N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll (**97**) の合成

**97**

炭酸カリウム 0.69 g (5.0 mmol, 1.2 当量) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **16** 2 g (4.2 mmol) と臭化アリル 0.54 mL (6.3 mmol, 1.5 当量) の DMF 溶液 (15 mL) に加えた。反応混合物を室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応混合物をろ過し、ろ液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1) により精製し、目的化合物 **97** 2.06 g (4.0 mmol, 95%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.6 (*n*-hexane:AcOEt = 8:2); ¹H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (m, 6H, Trt-Ar), 7.33-7.24 (m, 6H, Trt-Ar), 7.24-7.17 (m, 3H, Trt-Ar), 5.91-5.73 (m, 1H, All-CH), 5.30-5.12 (m, 2H, All-CH₂), 4.60-4.41 (m, 2H, All-OCH₂), 4.01 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 0.44H, α-CH), 3.72 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 0.56H, α-CH), 2.83 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H, β-CH₂), 2.71 (s, 1.62H, *N*-Me), 2.69-2.52 (m, 2.38H, *N*-Me, β-CH₂), 1.44 (s, 4.11H, Boc), 1.38 (s, 4.89H, Boc); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.9 (Cys-CO), 155.6, 154.8 (Boc-CO), 144.5 (Trt-Ar), 131.7, 131.5 (All-CH), 129.6, 128.0, 126.7 (Trt-Ar), 118.5, 118.0 (All-CH₂), 80.7, 80.2 (Boc-C), 66.9 (Trt-C), 65.7, 65.6 (All-OCH₂), 60.5, 59.4 (α-CH), 34.1, 33.3 (β-CH₂),

31.8, 31.2 (*N*-Me), 28.3 (Boc-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₅NNaO₄S⁺ [M+Na]⁺ 540.2179, found: 540.2198.

N-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll (98) の合成

氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 20 mL (80 mmol) を *N*-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **98** 10 g (19.3 mmol) の AcOEt 溶液 (40 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応溶液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣 (無色オイル, 9.93 g) の CH₂Cl₂ 溶液 (100 mL) に氷浴下、トリエチルアミン 3.2 mL (23.2 mmol, 1.2 当量) と Fmoc-OSu 7.83 g (23.2 mmol, 1.2 当量) を加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (27 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え、抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ、飽和食塩水 (600 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 50:1, 20:1, 10:1, 9:1, 8:2) により精製し、化合物 **98** 10.51 g (16.4 mmol, 85%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 8:2); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.71 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Fmoc-Ar), 7.53-7.34 (m, 8H, Fmoc-Ar and Trt-Ar), 7.34-7.14 (m, 11H, Fmoc-Ar and Trt-Ar), 5.92-5.64 (m, 1H, All-CH), 5.38-5.09 (m, 2H, All-CH₂), 4.60-4.15 (m, 6H, α-CH, All-OCH₂, Fmoc-OCH₂, CH), 2.86 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 0.65H, β-CH₂), 2.76 (s, 1.73H, *N*-Me), 2.74 (s, 1.27H, *N*-Me), 2.71-2.59 (m, 1H, β-CH₂), 2.47 (dd, *J* = 13.5, 10.6 Hz, 0.35H, β-CH₂); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 169.2 (Cys-CO), 156.3, 155.8 (Fmoc-CO), 144.4, 143.9, 141.3, 131.2 (Fmoc-Ar and Trt-Ar), 131.5, 131.4 (All-CH), 129.6, 129.5, 128.0, 127.6, 127.0, 126.7, 125.1, 124.9, 120.0, 119.0 (Fmoc-Ar and Trt-Ar), 118.4, 118.2 (All-CH₂), 67.7 (Fmoc-OCH₂ or All-CH), 67.1 (Trt-C), 65.7 (Fmoc-OCH₂, or All-OCH₂), 59.6, 59.1 (α-CH), 47.1 (Fmoc-CH), 32.5, 31.1, 30.1 (*N*-Me, β-CH₂); HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₃₇NNaO₄S⁺ [M+Na]⁺ 662.2336, found: 662.2308.

N-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll (89) の合成

氷浴下において、TFA 2.3 mL (32.1 mmol, 4 当量) を *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **98** 5 g (7.8 mmol) と TIPS 3.2 mL (15.6 mmol, 2 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (40 mL) に加えた。反応溶液を室温まで昇温させ、そのまま終夜撹拌した (17 時間)。反応溶液に CH₂Cl₂ (200 mL) と水 (200 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 50:1, 20:1, 10:1, 9:1, 8:2) により精製し、化合物 **89** 2.01 g (5.1 mmol, 65%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 8:2); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc-Ar), 7.65-7.52 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.45-7.35 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.35-7.27 (m, 2H, Fmoc-Ar), 5.98-5.75 (m, 1H, All-CH), 5.39-5.18 (m, 2H, All-CH₂), 4.73 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 0.51H, α-CH), 4.69-4.61 (m, 1.22H, All-OCH₂), 4.59 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 0.49H), 4.55-4.40 (m, 3H, All-OCH₂ and Fmoc-OCH₂), 4.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.57H, Fmoc-CH), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.43H, Fmoc-CH), 3.19-3.09 (m, 0.60H, β-CH₂), 2.99-2.82 (m,

4H, *N*-Me, β -CH₂), 2.57-2.47 (m, 0.40H), 2.00 (br, 1H); HRMS (DART) calcd for C₂₂H₂₄NO₄S⁺ [M+H]⁺ 398.1421, found: 398.1424.

N-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH (**118**) の合成

アルミホイルにより遮光した *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll **98** 5 g (7.8 mmol), PPh₃ 162.6 mg (0.62 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 1.0 mL (9.4 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (40 mL) に Pd₂(dba)₃ 146.5 mg (0.16 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (21 時間)。反応溶液に AcOEt (200 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 100:1, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **118** 5.01 g (7.8 mmol, 定量的収率) を黄色アモルファスで得た: R_f = 0.6 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.70 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.61-7.50 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.50-7.13 (m, 19H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.76H, Fmoc-OCH₂), 4.38 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1.24H, Fmoc-OCH₂), 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.66H, Fmoc-CH), 4.19 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.34H, Fmoc-CH), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 0.68H, α -CH), 3.75 (br, 0.32H, α -CH), 2.85 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 0.73H, β -CH₂), 2.80-2.64 (m, 3.73H, *N*-Me, β -CH₂), 2.58 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 0.27H, β -CH₂), 2.39 (dd, *J* = 13.3, 10.9 Hz, 0.27H, β -CH₂); HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₃₃NNaO₄S⁺ [M+Na]⁺ 622.2023, found: 622.2194.

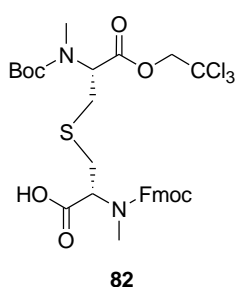
2 ランチオニン誘導体の合成

N-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OAll, OTce (**87**) の合成

N-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-OAll **118** 2 g (5.0 mmol), *N*-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce **88** 3.23 g (7.5 mmol, 1.5 当量) と TBAB 3.22 g (10 mmol, 2 当量) の AcOEt (15 mL) と 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) の混合溶液を、室温において終夜撹拌した (12 時間)。反応溶液に AcOEt (200 mL) と水 (200 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 20:1, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、化合物 **87** 2.49 g (3.4 mmol, 68%収率) を無色オイルで得た: R_f = 0.3 (*n*-hexane:AcOEt = 8:2); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Fmoc-Ar), 7.68-7.53 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.48-7.36 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.36-7.27 (m, 2H, Fmoc-Ar), 5.97-5.80 (m, 1H, All-CH), 5.32 (dd, *J* = 16.5, 7.4 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.03-4.19 (m, 9H, Lan-CH, Tce-OCH₂, Fmoc-CH, OCH₂, All-OCH₂), 3.36-2.61 (m, 10H, Lan-CH₂, *N*-Me), 1.45 (s, 9H, Boc); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 169.5, 168.9, 168.8, 168.7 (Lan-CO), 156.7, 156.6, 155.9, 155.8 (Boc-CO, Fmoc-CO), 143.9, 141.3 (Fmoc-All), 131.5 (All-CH), 127.7, 127.0, 125.0, 124.9 (Fmoc-Ar), 120.0, 118.9 (All-CH₂), 94.5 (Tce-CCl₃), 81.11, 81.06, 80.63, 80.59 (Boc-C), 74.5, 68.0, 67.9, 66.1 (Fmoc-OCH₂, All-OCH₂, Tce-OCH₂), 60.3, 59.6, 59.3, 58.8, 58.5 (Lan-CH, Fmoc-CH), 47.2

(Lan-SCH₂), 32.7, 32.2, 32.1, 31.8, 31.6 (Lan-*N*-Me), 28.3, 28.2 (Boc-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₃₉Cl₃N₂NaO₈S⁺ [M+Na]⁺ 751.1385, found: 751.1357.

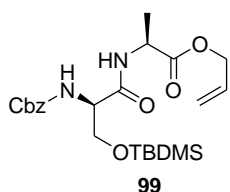
N-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OH, OTce (**82**) の合成



アルミホイルにより遮光した *N*-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OAll, OTce **87** 1.2 g (1.6 mmol), PPh₃ 16.8 mg (0.064 mmol, 4 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.21 mL (1.9 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (5 mL) に Pd₂(dba)₃ 14.7 mg (0.016 mmol, 1 mol%) を加え、室温において 1 時間攪拌した。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **82** 1.14 g (1.6 mmol, 定量的収率) を淡黄色アモルファスで得た: R_f = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); ¹H NMR (mixture of rotamers, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.71 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.62-7.55 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.42-7.35 (m, 2H, Fmoc-Ar), 7.35-7.27 (m, 2H, Fmoc-Ar), 5.04-4.20 (m, 7H, Tce-CH₂, Fmoc-CH, CH₂, Lan-CH), 3.38-2.61 (m, 10H, Lan-CH₂, *N*-Me), 1.46 (s, 4.91H, Boc), 1.44 (s, 4.09H, Boc); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 125 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 168.9, 168.8 (Lan-CO), 157.03, 156.97, 156.2, 156.0 (Boc-CO, Fmoc-CO), 143.9, 141.4, 128.0, 127.7, 127.1, 125.1, 124.9, 120.0 (Fmoc-Ar), 94.54, 94.46 (Tce-CCH₃), 81.4, 81.2, 81.0 (Boc-C), 74.5, 68.2, 67.9 (Tce-CH₂, Fmoc-CH₂), 59.5, 59.0, 58.9, 58.8, 58.23, 58.17 (Lan-CH, Fmoc-CH), 47.3 (Lan-CH₂), 32.5, 32.3, 32.0, 31.7, 31.5 (Lan-*N*-Me), 28.3 (Boc-CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₃₄Cl₃N₂O₈S⁻ [M-H]⁻ 687.1107, found: 687.1088.

3 D-Ser-Ala セグメントの合成

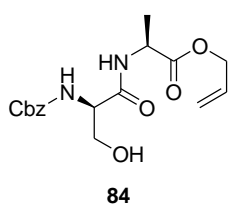
N-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll (**99**) の合成



N-Cbz-D-Ser(TBDMS)-OH **85** 5.7 g (16.1 mmol), L-Ala-OAll·HCl **86** 4.01 g (24.2 mmol, 1.5 当量), DMT-MM 8.91 g (32.2 mmol, 2 当量) とトリエチルアミン 4.5 mL (32.2 mmol, 2 当量) の DMF 溶液 (10 mL) を室温において終夜攪拌した (18 時間)。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、目的化合物 **99** 5.38 g (11.6 mmol, 72%収率) を無色固体で得た: R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 7:3); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.30 (m, 5H, Cbz-Ar), 7.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Ser-NH), 5.90 (ddd, *J* = 22.5, 10.7, 5.6 Hz, 1H, All-CH), 5.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, Ala-NH), 5.33 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.26 (dd, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.13 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.66-4.57 (m, 3H, All-OCH₂ and Ala-α-CH), 4.23 (br, 1H, Ser-β-CH₂), 4.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 3.64 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 1H, Ser-α-CH), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Ala-β-CH₃), 0.89 (s, 9H, TBDMS-*t*Bu), 0.09 (s, 3H, TBDMS-Me), 0.08 (s, 3H, TBDMS-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (Ala-CO), 169.5 (Ser-CO),

156.1 (Cbz-CO), 136.1 (Cbz-Ar), 131.5 (Ala-CH), 128.5, 128.2, 128.1 (Cbz-Ar), 118.8 (Ala-CH₂), 67.1, 65.9, 63.1 (Cbz-CH₂, All-OCH₂, Ser-β-CH₂), 55.8, 48.2 (Ser-α-CH and Ala-α-CH), 25.8 (TBDMS-*t*Bu-CH₃), 18.5 (Ala-β-CH₃), 18.1 (TBDMS-*t*Bu-C), -5.5, -5.6 (TBDMS-Me); HRMS (DART) calcd for C₂₃H₃₇N₂O₆Si⁺ [M+H]⁺ 465.2415, found: 465.2416.

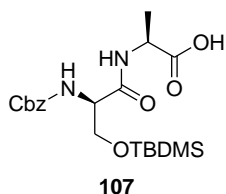
***N*-Cbz-D-Ser-L-Ala-OAll (84) の合成**



N-Cbz-L-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll **99** 6.2 g (13.3 mmol) を酢酸 (22 mL), THF (11 mL) と水 (11 mL) の混合溶液に溶かし, 40 °Cにおいて2日間攪拌した。反応溶液に AcOEt (300 mL) と水 (300 mL) を加え, 抽出した。水層を AcOEt (300 mL) により再度抽出した。有機層を一つにまとめ, 飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を

n-hexane (50 mL) により洗浄し, 目的化合物 **84** 4.38 g (12.5 mmol, 94%収率) を無色固体で得た: R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 2:8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.29 (m, 5H, Cbz-Ar), 7.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Ser-NH), 5.74 (br, 1H, Ala-NH), 5.12 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.70-4.52 (m, 1H, Ala-α-CH), 4.33 (br, 1H, Ser-β-CH₂), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 3.79-3.59 (m, 1H, Ser-α-CH), 1.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, Ala-β-CH₃), 0.88 (s, 9H, TBDMS-*t*Bu), 0.08 (s, 3H, TBDMS-Me), 0.07 (s, 3H, TBDMS-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.8 (Ala-CO), 170.1 (Ser-CO), 156.3 (Cbz-CO), 135.9, 128.6, 128.3, 128.1 (Cbz-Ar), 67.3, 63.2 (Cbz-CH₂, Ser-β-CH₂), 55.8, 48.2 (Ser-α-CH, Ala-α-CH), 25.7 (TBDMS-*t*Bu-Me), 18.2 (Ala-β-CH₃), 18.1 (TBDMS-*t*Bu-C), -5.57, -5.62 (TBDMS-Me); HRMS (DART) calcd for C₂₀H₃₃N₂O₆Si⁺ [M+H]⁺ 425.2102, found: 425.2084.

***N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH (107) の合成**

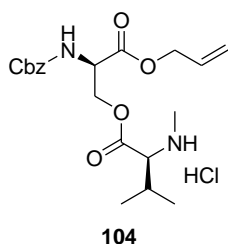


アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-L-Ser(TBDMS)-L-Ala-OAll **99** 6.7 g (14.4 mmol), PPh₃ 152.8 mg (0.58 mmol, 4 mol%) と *N*-メチルアニリン 1.9 mL (17.3 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (80 mL) に Pd₂(dba)₃ 128.2 mg (0.14 mmol, 1 mol%) を加え, 室温において終夜攪拌した (18 時間)。TLC 分析より原料の残存を確認したので,

PPh₃ 152.8 mg (0.58 mmol, 4 mol%) と Pd₂(dba)₃ 128.2 mg (0.14 mmol, 1 mol%) を追加し, さらに4時間攪拌した。反応溶液に AcOEt (300 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え, 抽出した。有機層を飽和食塩水 (300 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣 (黄色固体, 8.83 g) をジエチルエーテル (50 mL) により洗浄し, 目的化合物 **107** 5.05 g (11.9 mmol, 83%収率) を淡黄色固体で得た: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.29 (m, 5H, Cbz-Ar), 7.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Ser-NH), 5.74 (br, 1H, Ala-NH), 5.12 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.70-4.52 (m, 1H, Ala-α-CH), 4.33 (br, 1H, Ser-β-CH₂), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 3.79-3.59 (m, 1H, Ser-α-CH), 1.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, Ala-β-CH₃), 0.88 (s, 9H, TBDMS-*t*Bu), 0.08 (s, 3H, TBDMS-Me), 0.07 (s, 3H, TBDMS-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.8 (Ala-CO), 170.1 (Ser-CO), 156.3 (Cbz-CO), 135.9, 128.6, 128.3, 128.1 (Cbz-Ar), 67.3, 63.2 (Cbz-CH₂, Ser-β-CH₂), 55.8, 48.2 (Ser-α-CH, Ala-α-CH), 25.7 (TBDMS-*t*Bu-Me), 18.2 (Ala-β-CH₃), 18.1 (TBDMS-*t*Bu-C), -5.57, -5.62 (TBDMS-Me); HRMS (DART) calcd for C₂₀H₃₃N₂O₆Si⁺ [M+H]⁺ 425.2102, found: 425.2084.

4 D-Ser(MeVal)セグメントの合成

N-Cbz-D-Ser(*N*Me-L-Val)-OAll·HCl (104) の合成

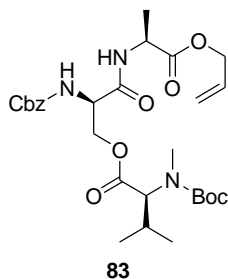


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 10 mL (40 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*Me-L-Val)-OAll 10.6 g (12.3 mmol) の AcOEt 溶液 (50 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (21 時間)。反応溶液を減圧濃縮し、目的化合物 **104** 5.48 g (12.3 mmol, 定量的収率) を無色アモルファスで得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (br, 2H, Val-NH), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ser-NH), 7.45-7.28 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.90 (ddd, *J* = 22.0, 10.6, 5.3 Hz, 1H, All-CH), 5.33 (d, *J*

= 17.4 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.23 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.07 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.72-4.58 (m, 3H, All-OCH₂, Ser-α-CH), 4.53 (dd, *J* = 11.1, 6.3 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 4.41 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H, Ser-β-CH₂), 3.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, Val-α-CH), 2.41-2.28 (m, 1H, Val-β-CH), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Val-γ-CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, Val-γ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.9, 167.2 (Val-CO, Ser-CO), 156.0 (Cbz-CO), 136.7 (Cbz-Ar), 132.0 (All-CH), 128.3, 127.9, 127.8 (Cbz-Ar), 118.0 (All-CH₂), 65.8, 65.4, 64.6 (All-OCH₂, Cbz-CH₂, Val-α-CH), 52.5 (Ser-α-CH), 32.1 (Val-*N*-Me), 28.7 (Val-β-CH), 18.9, 16.8 (Val-γ-CH₃); HRMS (DART) calcd for C₂₀H₂₉N₂O₆⁺ [M+H]⁺ 393.2020, found: 393.1997.

5 D-Ser(MeVal)-Ala セグメントの合成

N-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*Me-L-Val)-L-Ala-OAll (83) の合成

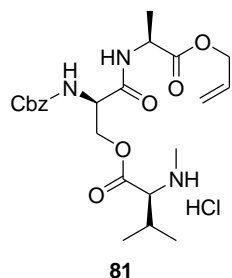


N-Cbz-D-Ser-L-Ala-OAll **84** 1 g (2.9 mmol), *N*-Boc-*N*Me-L-Val-OH **12** 1.02 g (4.4 mmol, 1.5 当量), HOBt·H₂O 0.89 g (5.8 mmol, 2 当量) とトリエチルアミン 0.80 mL (5.8 mmol, 2 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (15 mL) に EDCI·HCl 1.11 g (5.8 mmol, 2 当量) を加え、室温において終夜撹拌した (24 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、目的化合物 **83** 1.39 g (2.3 mmol, 79%収率) を無色オイルで得た：*R*_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); ¹H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.29 (m, 5H, Cbz-Ar), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.69H, Ser-NH), 6.80 (br, 0.31H, Ser-NH), 6.02 (br, 0.71H, Ala-NH), 5.90 (ddd, *J* = 22.7, 10.6, 5.3 Hz, 1H, All-CH), 5.63 (br, 0.29H, Ala-NH), 5.32 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, All-CH₂(*E*)), 5.26 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, All-CH₂(*Z*)), 5.13 (s, 2H, Cbz-CH₂), 4.73-4.45 (m, 5H, All-OCH₂, Ala-α-CH, Ser-α-CH, Ser-β-CH₂), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.75H, Ser-β-CH₂), 4.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, Val-α-CH), 4.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.25H, Ser-β-CH₂), 2.83 (s, 3H, Val-*N*-Me), 2.22-2.11 (m, 1H, 0.54H, Val-β-CH), 2.07 (br, 0.46H, Val-β-CH), 1.42 (s, 12H, Boc, Ala-β-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Val-γ-CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Val-γ-CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (Ala-CO), 171.3, 170.8, 168.4, 168.0 (Ser-CO, Val-CO), 156.4, 156.1 (Boc-CO, Cbz-CO), 136.0, 135.8 (Cbz-Ar), 131.5, 131.4 (All-CH), 128.5, 128.1 (Cbz-Ar), 118.9, 118.8 (All-CH₂), 80.4 (Boc-C), 67.3, 66.0, 65.1, 63.9, 63.8 (All-OCH₂, Cbz-CH₂,

Ser- β -CH₂, Val- α -CH), 54.0, 48.3 (Ser- α -CH, Ala- α -CH), 31.3, 31.0 (Val-*N*-Me), 28.3 (Boc-Me), 27.8, 27.7 (Val- β -CH), 20.0, 19.7 (Val- γ -CH₃), 19.0 (Ala- β -CH₃), 18.1, 18.0 (Val- γ -CH₃); HRMS (DART) calcd for C₂₈H₄₂N₃O₉⁺ [M+H]⁺ 564.2916, found: 564.2892.

N-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl (**81**) の合成

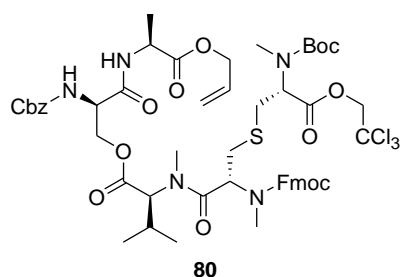


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 5 mL (20 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Boc-*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll **83** 1.31 g (2.3 mmol) の AcOEt 溶液 (15 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (20 時間)。反応混合溶液をろ別し、目的化合物 **81** 1.02 g (2.0 mmol, 87%収率) を無色固体で得た: ¹H NMR (mixture of rotamers, 400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (br, 1H, Val-NH), 9.44 (br, 0.39H, Val-NH), 9.14 (br, 0.61H, NH), 8.32 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.32H, Ser-NH), 8.01 (d, *J* = 6.3

Hz, 0.68H, Ser-NH), 7.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.32H, Ala-NH), 7.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.68H, Ala-NH), 7.42-7.08 (m, 5H, Cbz-Ar), 5.87 (ddd, *J* = 22.5, 10.6, 5.6 Hz, 1H, All-CH), 5.42-4.64 (m, 6H, All-CH₂, Cbz-CH₂, Ser- α -CH, Ser- β -CH₂), 4.64-4.45 (m, 2H, All-OCH₂), 4.43-4.26 (m, 0.66H, Ala- α -CH), 4.26-4.11 (m, 1H, Ser- β -CH₂), 4.11-3.96 (m, 0.34H), 3.56 (br, 1H, Val- α -CH), 2.79 (s, 1.05H, Val-*N*-Me), 2.74 (s, 1.95H, Val-*N*-Me), 2.70-2.58 (m, 0.38H, Val- β -CH), 2.58-2.40 (m, 0.62H, Val- β -CH), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.97H, Ala- β -CH₃), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.03H, Ala- β -CH₃), 1.22-1.06 (m, 6H, Val- γ -CH₃); ¹³C NMR (mixture of rotamers, 100 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 171.8 (Ala-CO), 168.9 (Ser-CO), 165.0 (Val-CO), 156.5, 154.5 (Cbz-CO), 136.3, 135.8 (Cbz-Ar), 131.8, 131.5 (All-CH), 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7 (Cbz-Ar), 118.5, 118.1 (All-CH₂), 68.1, 67.7, 67.0, 66.9, 65.7, 65.4 (All-OCH₂, Cbz-CH₂, Val- α -CH), 54.4, 53.8, 49.2, 48.9 (Ser- α -CH, Ala- α -CH), 33.7, 33.1 (Val-*N*-Me), 30.1, 29.3 (Val- β -CH), 19.5 (Ala- β -CH₃), 17.8, 17.7, 16.9, 16.3 (Val- γ -CH₃); HRMS (DART) calcd for C₂₃H₃₄N₃O₇⁺ [M+H]⁺ 464.2391, found: 464.2383.

6 分子内脱水縮合戦略 1 に用いたデブシペプチドの合成

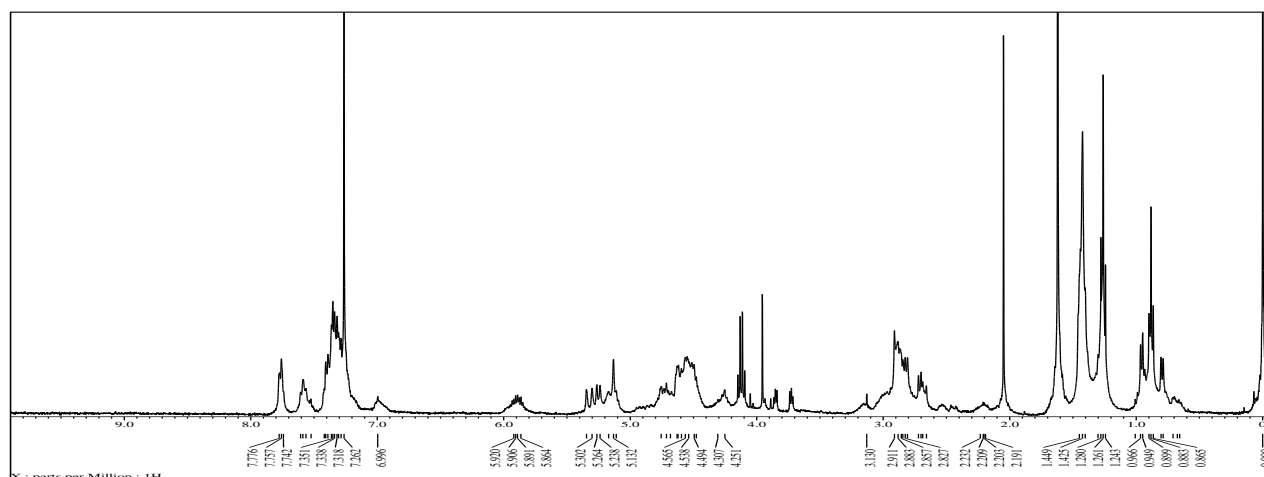
N-Cbz-D-Ser[(*N*-Fmoc-*N*-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll (**80**) の合成



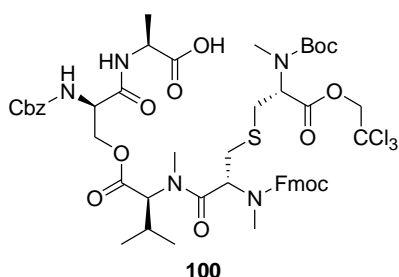
*N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OH, OTce **82** 1 g (1.4 mmol), *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** 1.05 g (2.1 mmol, 1.5 当量), DMT-MM 0.77 g (2.8 mmol, 2 当量) と NMM 0.23 mL (2.1 mmol, 1.5 当量) の DMF 溶液 (5 mL) を、室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マ

グネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4) により精製し、目的化合物 **80** 5.38 g (1.0 mmol, 70%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); HRMS (ESI) calcd for C₅₃H₆₆Cl₃N₅NaO₁₄S⁺ [M+Na]⁺ 1156.3285, found: 1156.3298.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



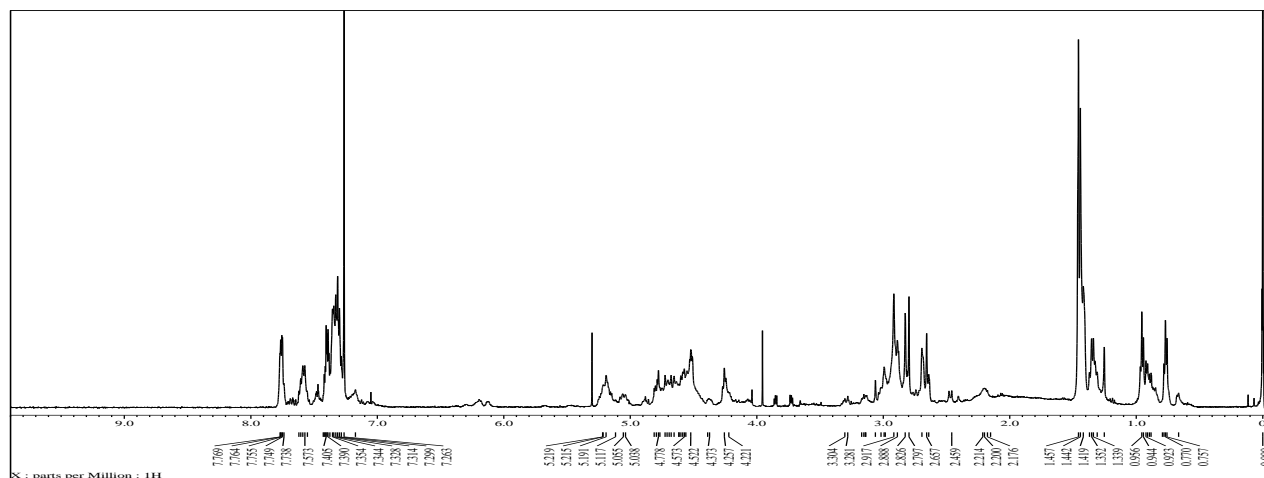
$N\text{-Cbz-D-Ser}[(M\text{-Fmoc-M-Me-N}^2\text{-Boc-N}^2\text{-Me-L, L-Lan-OTce)-N\text{-Me-L-Val}]\text{-L-Ala-OH}$ (**100**) の合成



アルミホイルにより遮光した $N\text{-Cbz-D-Ser}[(M\text{-Fmoc-M-Me-N}^2\text{-Boc-N}^2\text{-Me-L, L-Lan-OTce)-N\text{-Me-L-Val}]\text{-L-Ala-OAll}$ **80** 1 g (0.88 mmol), PPh_3 47.2 mg (0.18 mmol, 20 mol%) と N -メチルアニリン 0.14 mL (1.3 mmol, 1.5 当量) の THF 溶液 (5 mL) に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 40.3 mg (0.044 mmol, 5 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (21 時間)。

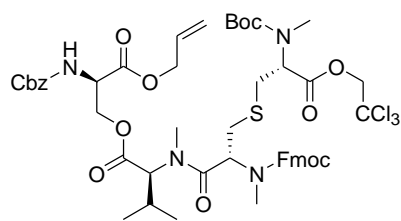
反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}=10\text{:}0, 100\text{:}1, 50\text{:}1, 20\text{:}1$) により精製し、目的化合物 **100** 953.7 mg (0.88 mmol, 定量的収率) を黄色アモルファスで得た : $R_f = 0.5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}=9\text{:}1$); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{NaO}_{14}\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 1116.2972, found: 1116.2974.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



7 分子内脱水縮合戦略 2 に用いたデブシペプチドの合成

N-Cbz-D-Ser[(*N*-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-OAll (103) の合成

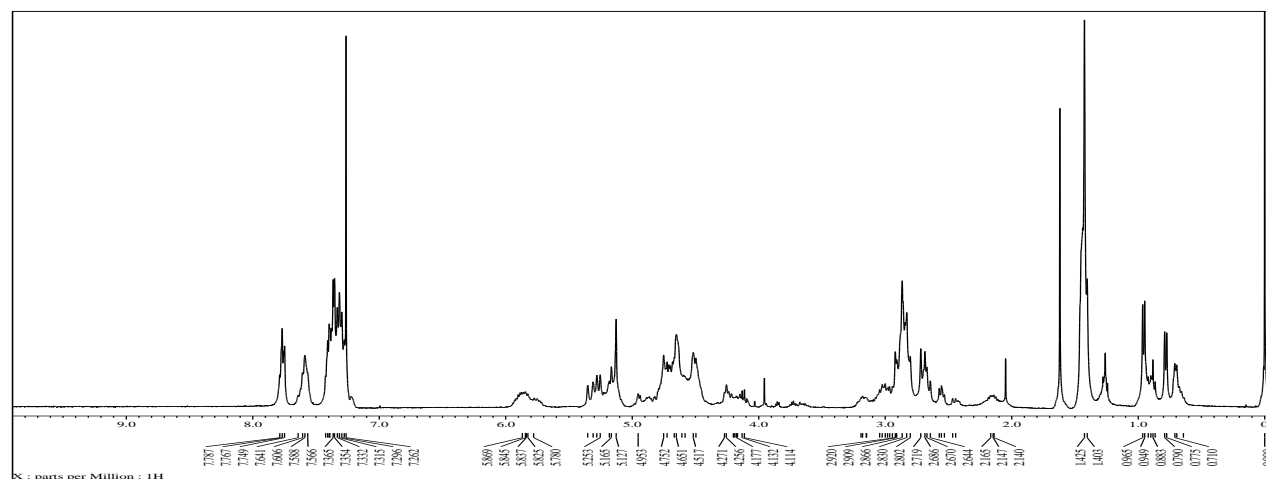


103

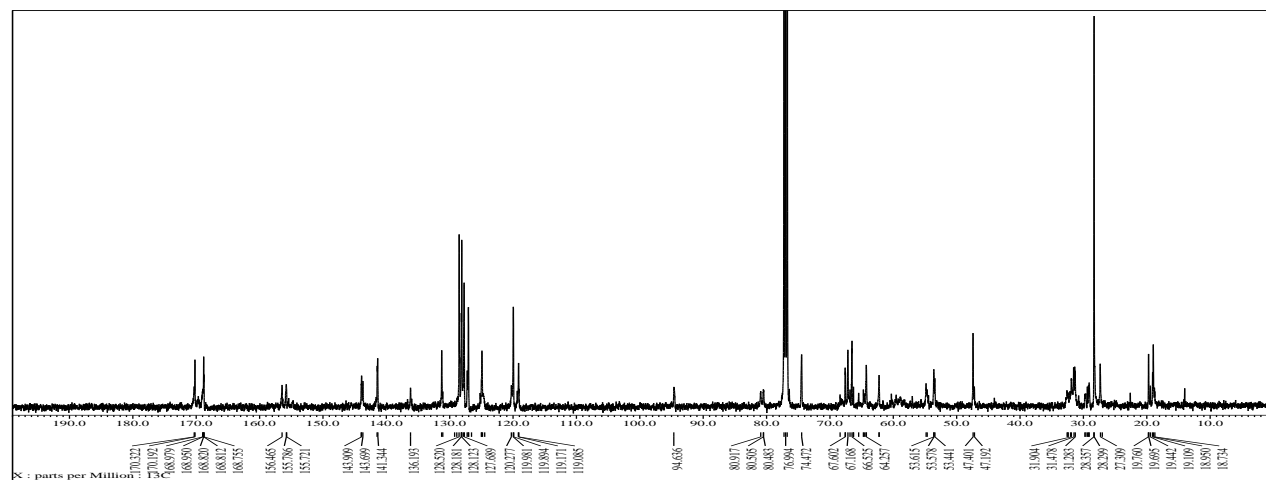
*N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OH, OTce **82** 893.9 mg (1.3 mmol), *N*-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-OAll·HCl **104** 686.3 mg (1.6 mmol, 1.2 当量), DMT-MM 719.5 mg (2.6 mmol, 2 当量) と NMM 0.22 mL (2.0 mmol, 1.5 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) を, 室温において終夜攪拌した (14 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後,

硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **103** 1.26 g (1.3 mmol, 92%収率) を淡黄色アモルファスで得た: *R*_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₁Cl₃N₄NaO₁₃S⁺ [M+Na]⁺ 1085.2914, found: 1085.2929.

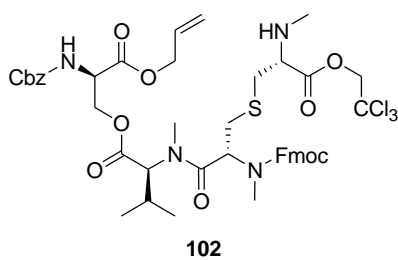
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

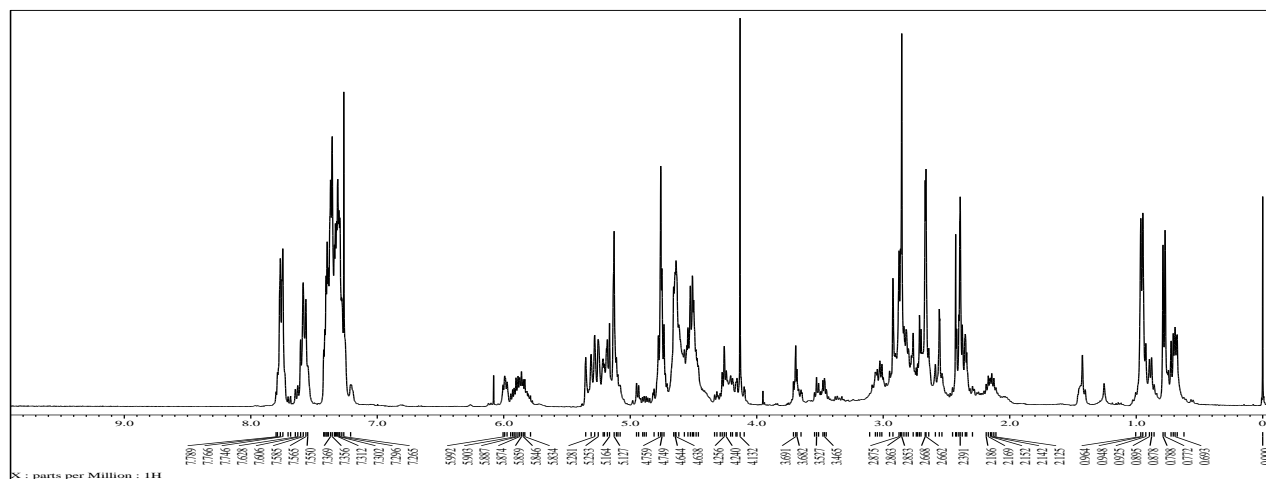


***N*-Cbz-D-Ser[(*N*-Fmoc-*N*-Me-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-OAll (102) の合成**

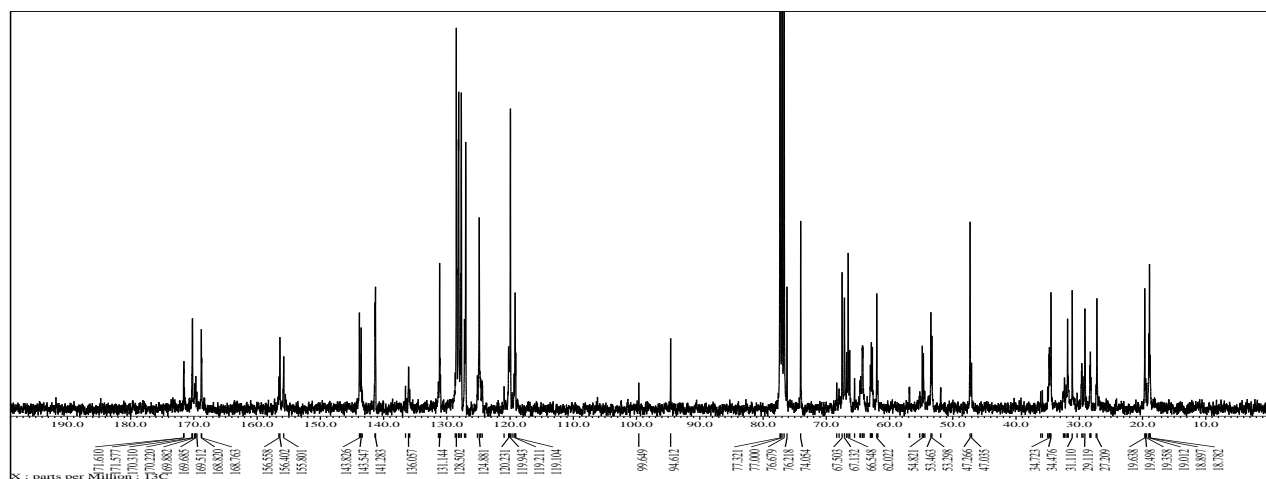


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 3 mL (12 mmol) を *N*-Cbz-D-Ser [(*N*-Fmoc-*N*-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-OAll **103** 1.26 g (1.2 mmol) の AcOEt 溶液 (7 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (17 時間)。反応混合溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に AcOEt (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **102** 1.01 g (1.0 mmol, 83%収率) を淡黄色アモルファスで得た : R_f = 0.6 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₅₃Cl₃N₄NaO₁₁S⁺ [M+Na]⁺ 985.2389, found: 985.2366.

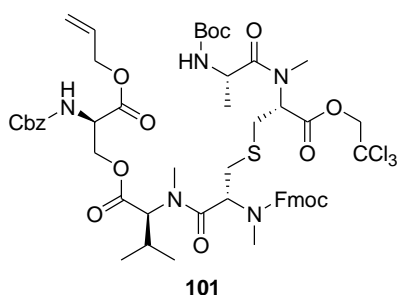
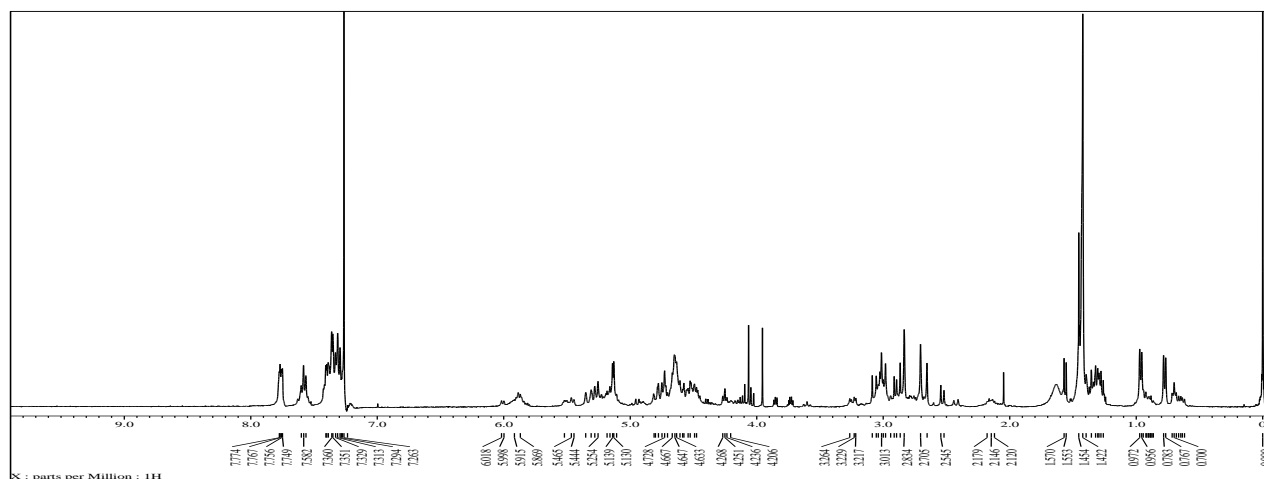
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

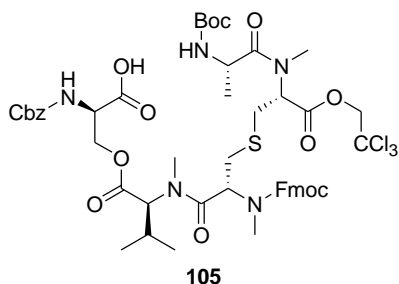


の合成

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The x-axis represents chemical shift in ppm, ranging from 190.0 to 10.0. The spectrum shows several sharp peaks, with the most intense at approximately 77 ppm (CDCl₃ solvent). Other significant peaks are labeled with their chemical shift values: 175.487, 174.071, 173.699, 173.750, 170.085, 168.862, 168.776, 156.514, 156.451, 155.808, 154.981, 144.810, 144.596, 144.300, 136.082, 131.177, 128.511, 124.691, 120.289, 119.968, 119.408, 119.194, 94.406, 79.617, 77.000, 74.334, 66.890, 66.540, 61.972, 54.524, 53.520, 53.314, 47.266, 43.952, 31.086, 29.053, 28.202, 28.123, 27.185, 19.029, 19.200, 18.897, 18.642, and 18.412.

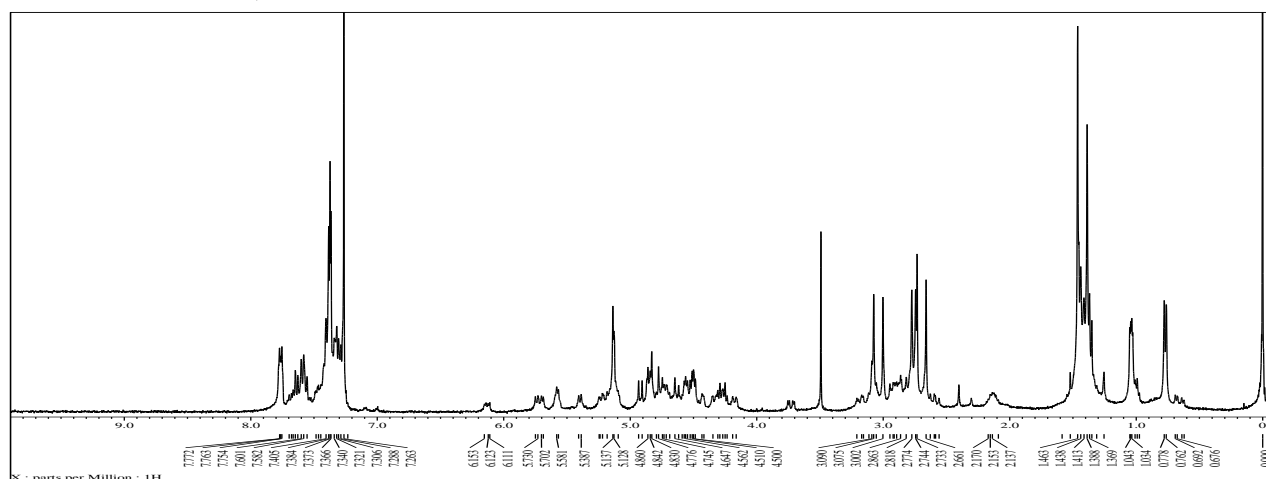
***N*-Cbz-D-Ser[(*N*-Fmoc-*N*-Me-*N*²-(*N*-Boc-L-Ala)-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-OH (105)**
 の合成



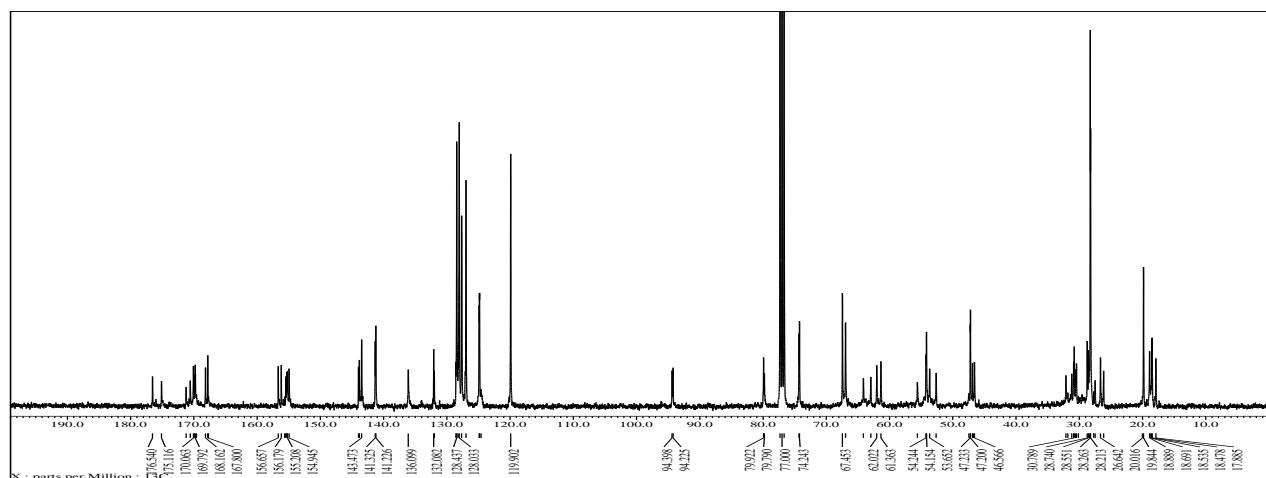
アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[(*N*-Fmoc-*N*-Me-*N*²-(*N*-Boc-L-Ala)-*N*²-Me-L, L-Lan-OTce)-*N*-Me-L-Val]-OAll **101** 1.1 g (0.97 mmol), PPh₃ 20.5 mg (0.078 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.16 mL (1.5 mmol, 1.5 当量) の THF 溶液 (10 mL) に Pd₂(dba)₃ 17.4 mg (0.010 mmol, 2 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液に AcOEt (50 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後、

硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1) により精製し、目的化合物 **105** 964.7 mg (0.88 mmol, 91% 収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₆₁Cl₃N₅O₁₄S⁺ [M-H]⁺ 1092.3007, found: 1092.2980.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

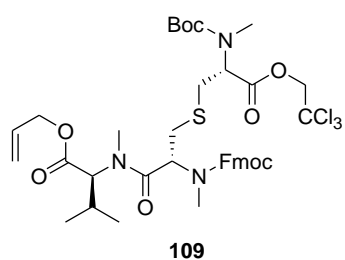


¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)



8 分子内脱水縮合戦略 3 に用いたデブシペプチドの合成

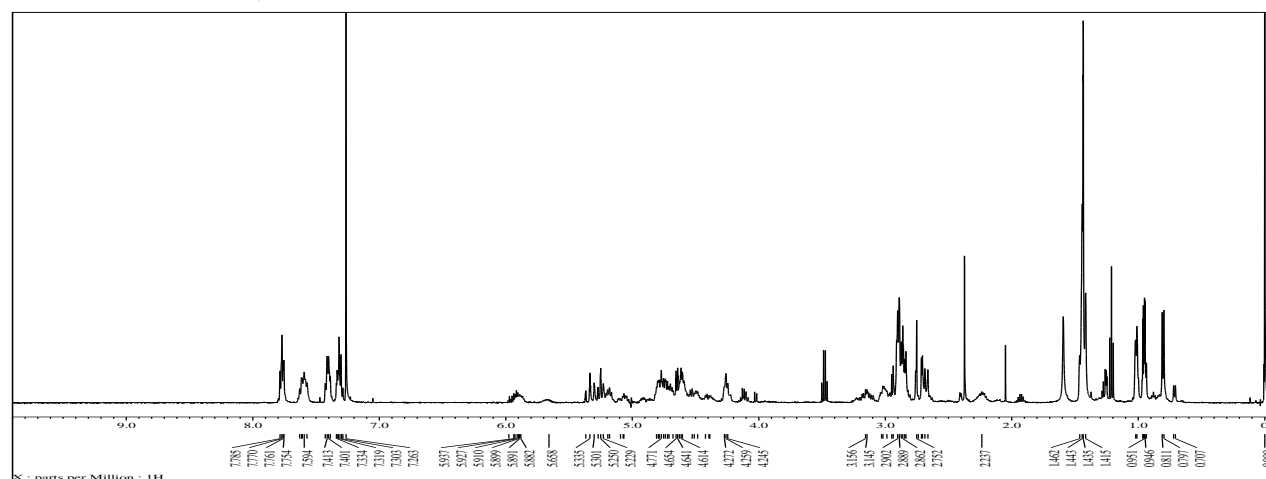
N-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*Me-L-Val-OAll, OTce (109) の合成



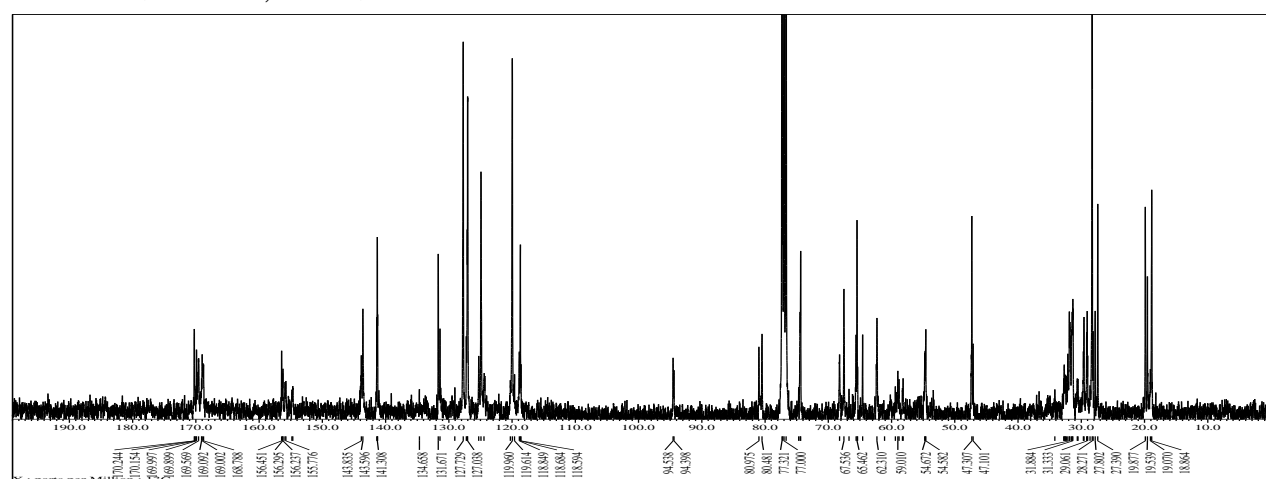
N-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-OH, OTce **82** 1 g (1.4 mmol), *N*-Me-L-Val-OAll·HCl **18** 0.44 g (2.1 mmol, 1.5 当量), DMT-MM 0.77 g (2.8 mmol, 2 当量) と NMM 0.23 mL (2.1 mmol, 1.5 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) を, 室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **109** 0.97 g (1.2 mmol, 86%収率) を淡黄色オイルで得た : R_f = 0.7 (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₅₀Cl₃N₃NaO₉S⁺ [M+Na]⁺ 864.2226, found: 864.2221.

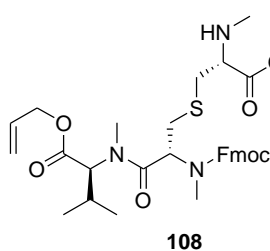
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

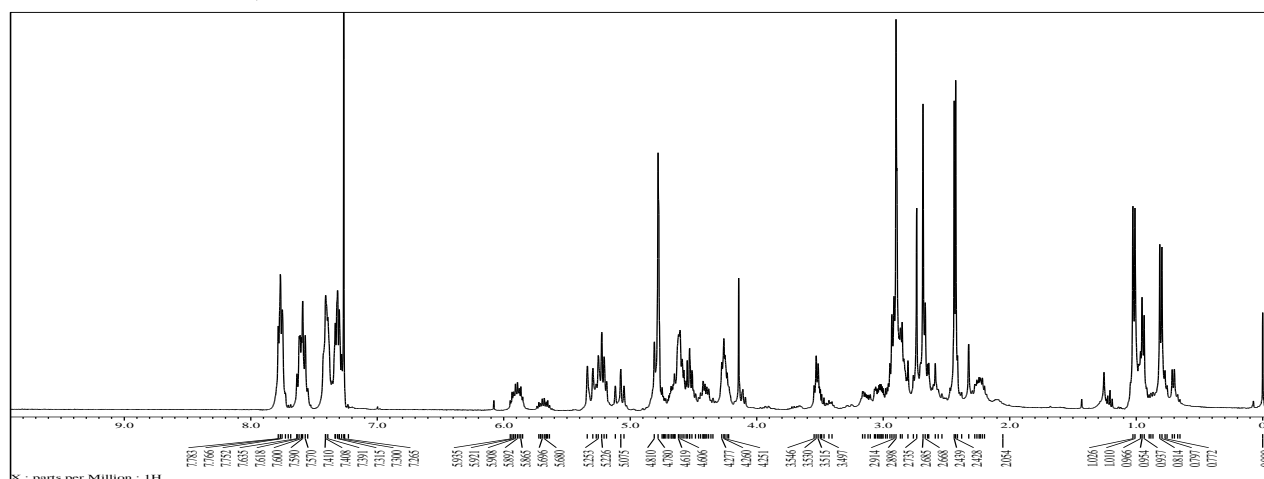


***N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OAll, OTce (108) の合成**

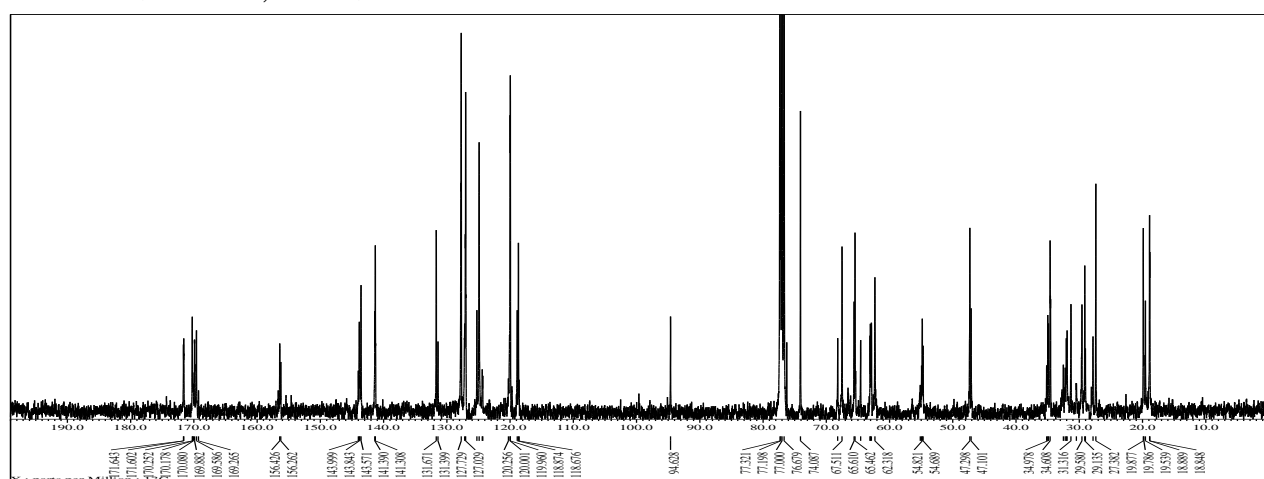


氷浴下において、4 M 塩酸/AcOEt 2 mL (8 mmol) を *N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Boc-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OAll, OTce **109** 0.96 g (1.1 mmol) の AcOEt 溶液 (8 mL) に加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、室温において終夜撹拌した (18 時間)。反応混合溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に AcOEt (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4, 4:6) により精製し、目的化合物 **108** 742.3 mg (1.0 mmol, 91%収率) を淡黄色オイルで得た : *R*_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt =5:5); HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₄₂Cl₃N₃NaO₇S⁺ [M+Na]⁺ 764.1701, found: 764.1707.

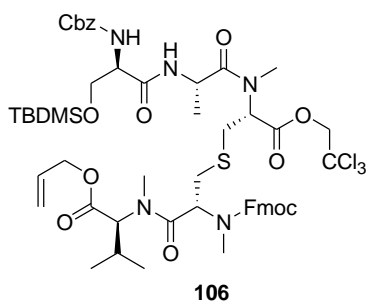
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

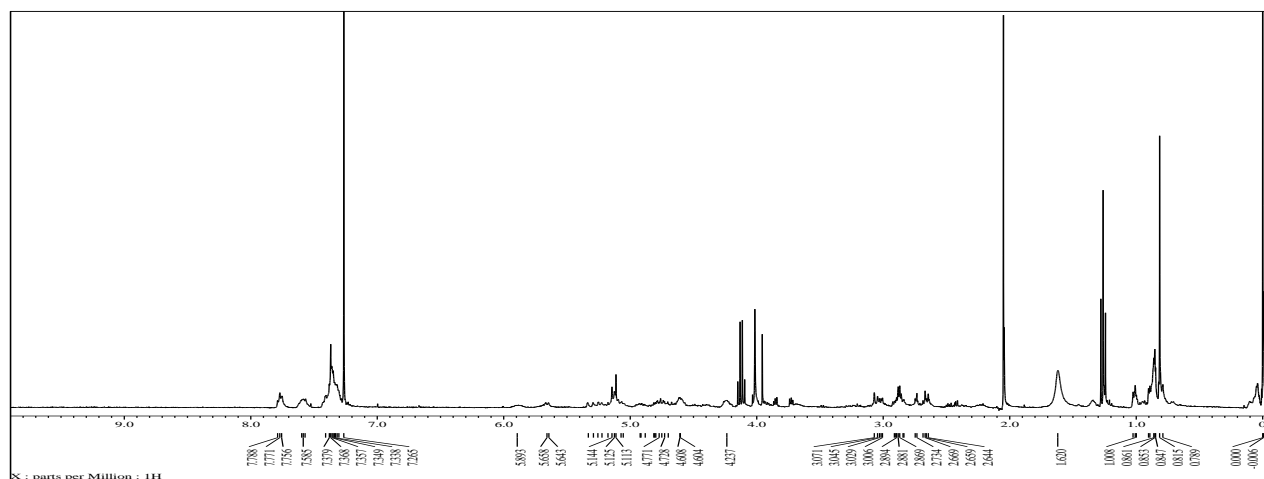


***N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-[*N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala]-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OAll, OTce (106)**
の合成

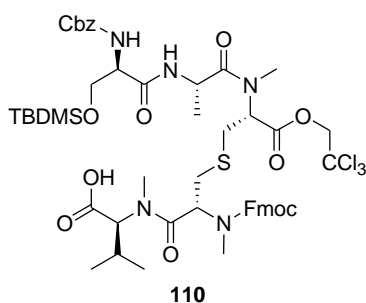


*N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OAll, OTce **108** 730 mg (0.98 mmol), *N*-Cbz-L-Ser(TBDMS)-L-Ala-OH **107** 509.5 mg (1.2 mmol, 1.2 当量) と DMT-MM 553.4 mg (2.0 mmol, 2 当量) の DMF 溶液 (10 mL) を, 室温において終夜撹拌した (19 時間)。反応溶液に AcOEt (50 mL) と水 (50 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane :AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **106** 906.8 mg (0.79 mmol, 81%収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.5 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₇₂Cl₃N₅NaO₁₂SSi⁺ [M+Na]⁺ 1170.3625, found: 1170.3602.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

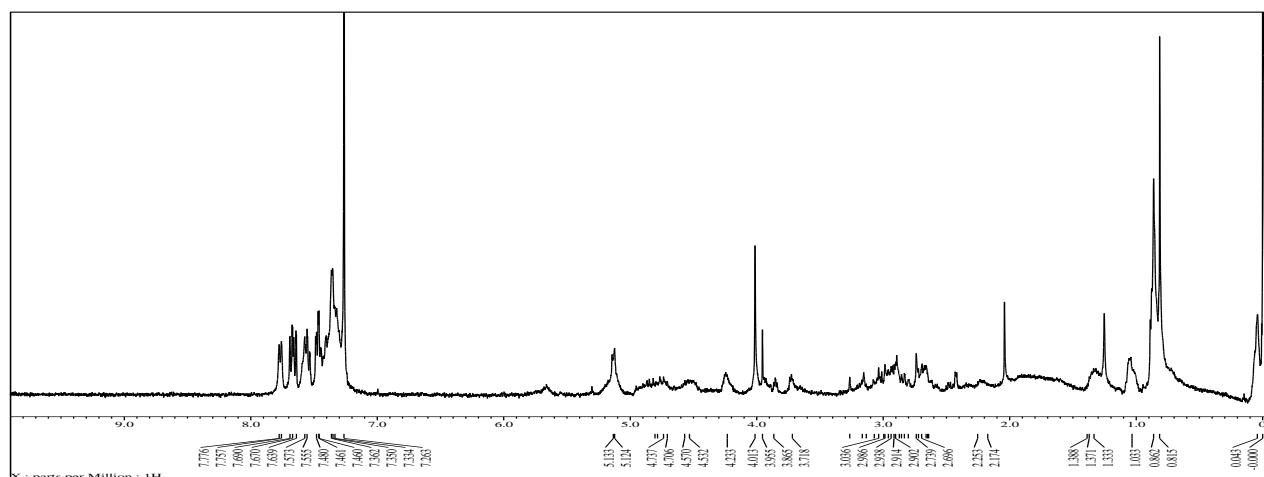


***N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-[*N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala]-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OH, OTce (110)**
の合成

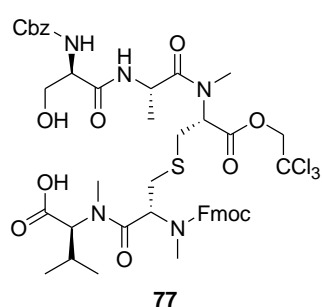


アルミホイルにより遮光した *N*¹-Fmoc-*N*¹-Me-*N*²-[*N*-Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala]-*N*²-Me-L, L-Lan-*N*-Me-L-Val-OAll, OTce **106** 1 g (0.87 mmol), PPh₃ 18.4 mg (0.070 mmol, 8 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.14 mL (1.3 mmol, 1.5 当量) の THF 溶液 (10 mL) に Pd₂(dba)₃ 15.6 mg (0.017 mmol, 2 mol%) を加え, 室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液に AcOEt (50 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え, 抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1) により精製し, 目的化合物 **110** 762.0 mg (0.69 mmol, 79%収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.6 (CH₂Cl₂:MeOH=9:1); HRMS (ESI) calcd for C₅₁H₆₈Cl₃N₅NaO₁₂SSi⁺ [M+Na]⁺ 1130.3312, found: 1130.3337.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

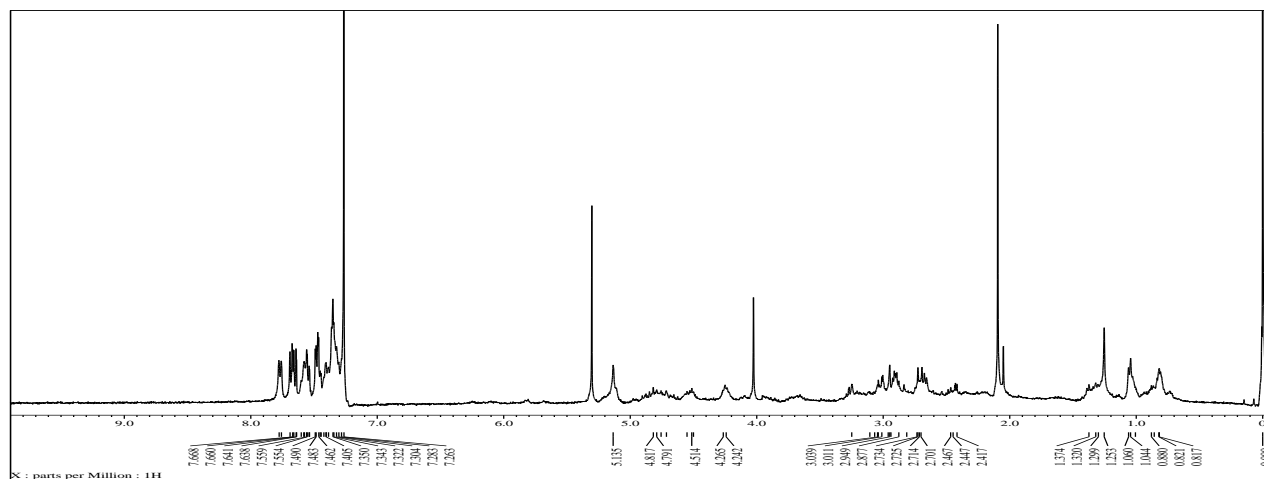


N^1 -Fmoc- N^1 -Me- N^2 -[N -Cbz-D-Ser-L-Ala]- N^2 -Me-L, L-Lan- N -Me-L-Val-OH, OTce (**77**) の合成



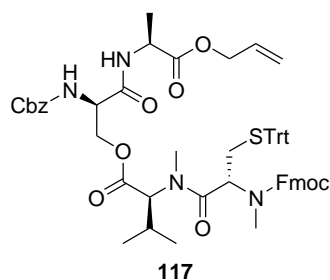
N^1 -Fmoc- N^1 -Me- N^2 -[N -Cbz-D-Ser(TBDMS)-L-Ala]- N^2 -Me-L, L-Lan- N -Me-L-Val-OH, OTce **110** 760 mg (0.68 mmol) を酢酸 (4 mL), THF (2 mL) と水 (2 mL) の混合溶液に溶かし, 40 °Cにおいて 5 日間攪拌した。反応溶液に AcOEt (50 mL) と水 (50 mL) を加え, 抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, n -hexane :AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4, CH_2Cl_2 :MeOH=50:1, 20:1) により精製し, 目的化合物 **77** 421.4 mg (0.42 mmol, 62%収率) を黄色アモルファスで得た : R_f = 0.4 (CH_2Cl_2 :MeOH =10:1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{NaO}_{12}\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1016.2447, found: 1016.2473.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



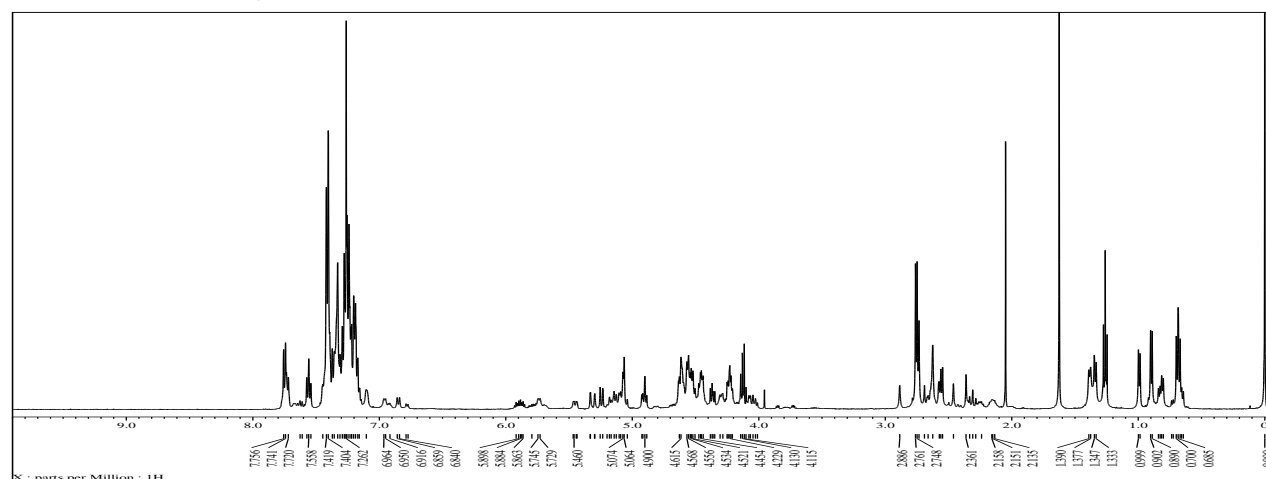
9 分子内求核置換戦略に用いたデブシペプチドの合成

N-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll (117) の合成

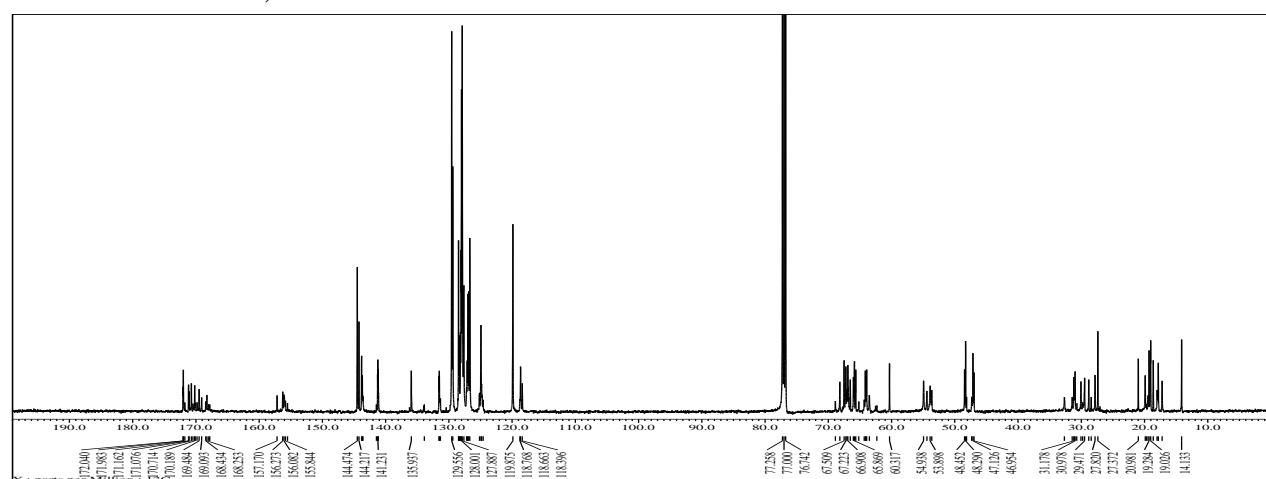


N-Cbz-D-Ser(*N*-Me-L-Val)-L-Ala-OAll·HCl **81** 1 g (2.0 mmol) , *N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH **118** 1.44 g (2.4 mmol, 1.2 当量), DMT-MM 1.11 g (4.0 mmol, 2 当量) と NMM 0.26 mL (2.4 mmol, 1.2 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) を, 室温において終夜撹拌した (14 時間)。反応溶液に AcOEt (50 mL) と水 (50 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 10:1, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し, 目的化合物 **117** 2.02 g (1.9 mmol, 95%収率) を淡黄色アモルファスで得た: $R_f = 0.3$ (*n*-hexane:AcOEt = 6:4); HRMS (ESI) calcd for $C_{61}H_{64}N_4NaO_{10}S^+$ $[M+Na]^+$ 1067.4235, found: 1067.4205.

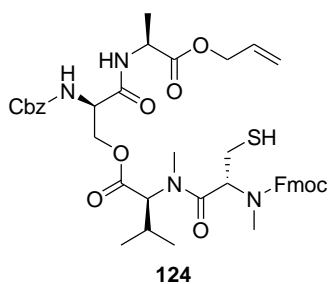
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)



^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)

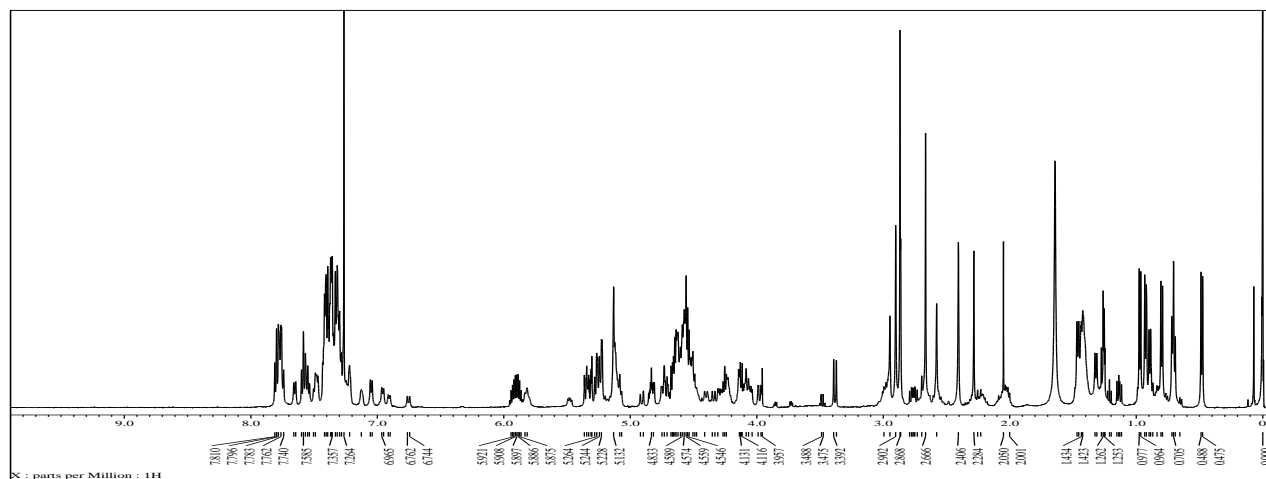


***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll (124) の合成**

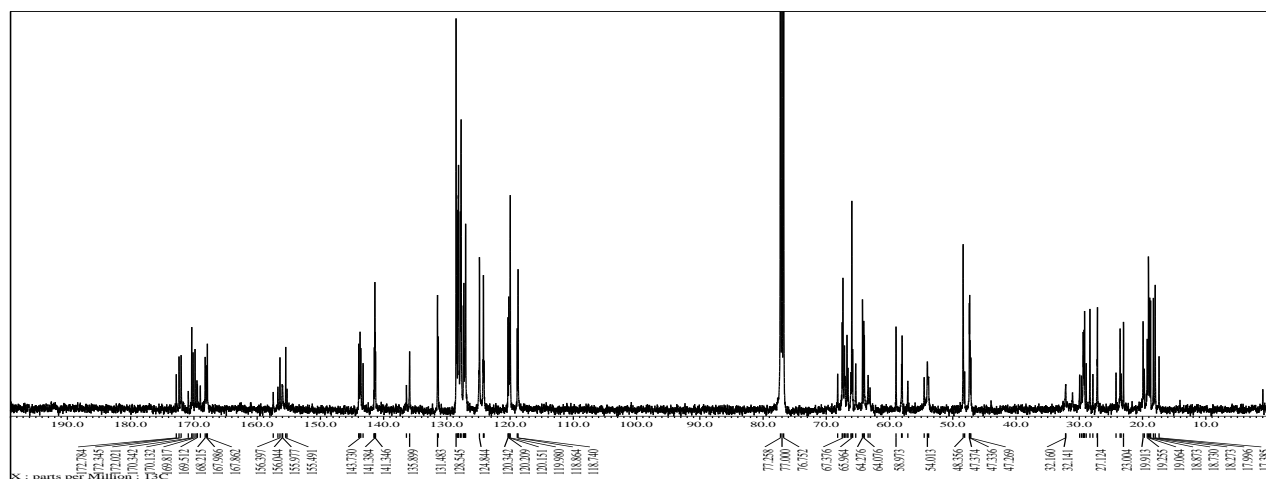


氷浴下において、TFA 1.1 mL (15.2 mmol, 8 当量) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll **117** 1.97 g (1.9 mmol) と TIPS 0.78 mL (3.8 mmol, 2 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) に加えた。反応溶液を室温まで昇温させ、そのまま終夜攪拌した (13 時間)。反応溶液に CH₂Cl₂ (200 mL) と水 (200 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、化合物 **124** 1.42 g (1.8 mmol, 95%収率) を無色アモルファスで得た : R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); HRMS (ESI) calcd for C₄₂H₅₀N₄NaO₁₀S⁺ [M+Na]⁺ 825.3140, found:825.3147.

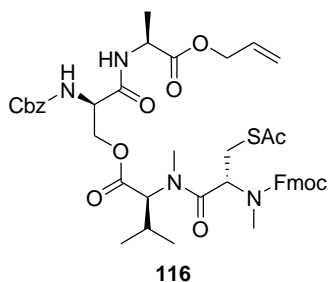
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

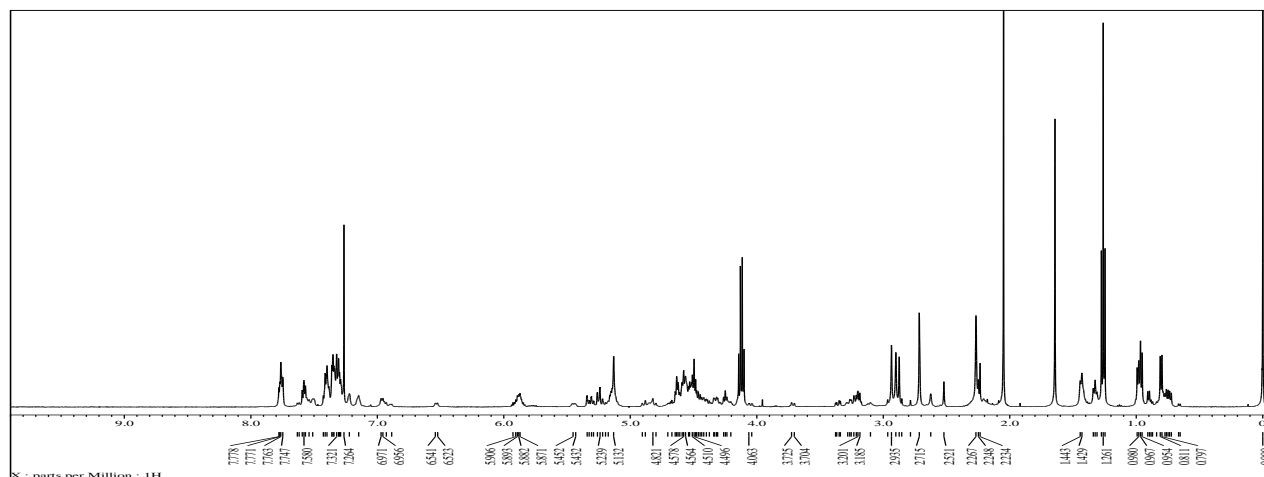


***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll (116) の合成**

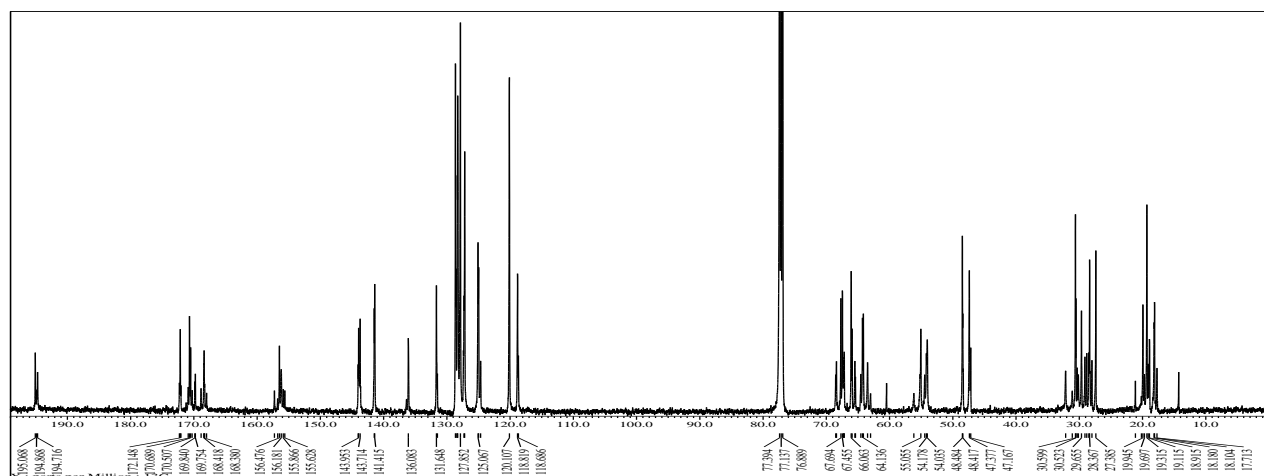


氷浴下において、無水酢酸 0.34 mL (3.6 mmol, 2 当量) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll **124** 1.42 g (1.8 mmol) とトリエチルアミン 0.50 mL (3.6 mmol, 2 当量) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) に加えた。反応溶液を室温まで昇温させ、そのまま終夜撹拌した (24 時間)。反応溶液に CH₂Cl₂ (200 mL) と水 (200 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、化合物 **116** 1.29 g (1.5 mmol, 83%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₅₂N₄NaO₁₁S⁺ [M+Na]⁺ 867.3246, found: 867.3226.

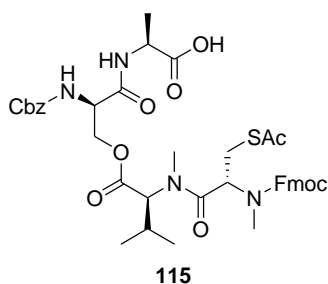
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

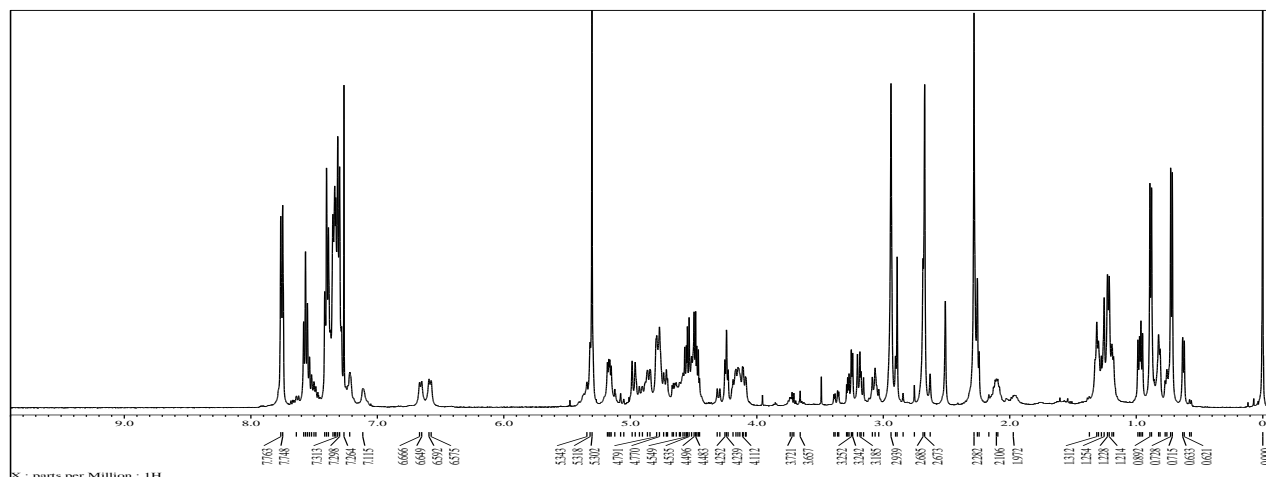


***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OH (**115**) の合成**

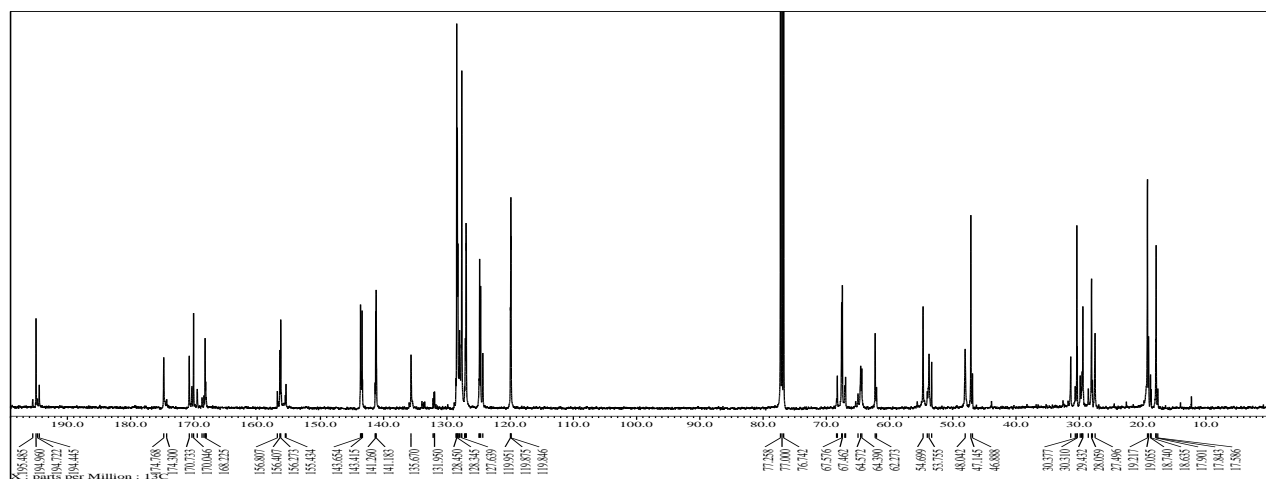


アルミホイルにより遮光した *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OAll **116** 1.29 g (1.5 mmol), PPh₃ 63.1 mg (0.24 mmol, 16 mol%) と *N*-メチルアニリン 0.19 mL (1.8 mmol, 1.2 当量) の THF 溶液 (20 mL) に Pd₂(dba)₃ 54.9 mg (0.060 mmol, 4 mol%) を加え、室温において終夜撹拌した (17 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, CH₂Cl₂:MeOH=10:0, 50:1, 20:1) により精製し、目的化合物 **115** 1.22 g (1.5 mmol, 定量的収率) を黄色アモルファスで得た: R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₄₈N₄NaO₁₁S⁺ [M+Na]⁺ 827.2933, found: 827.2903.

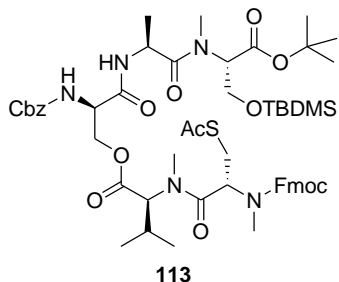
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



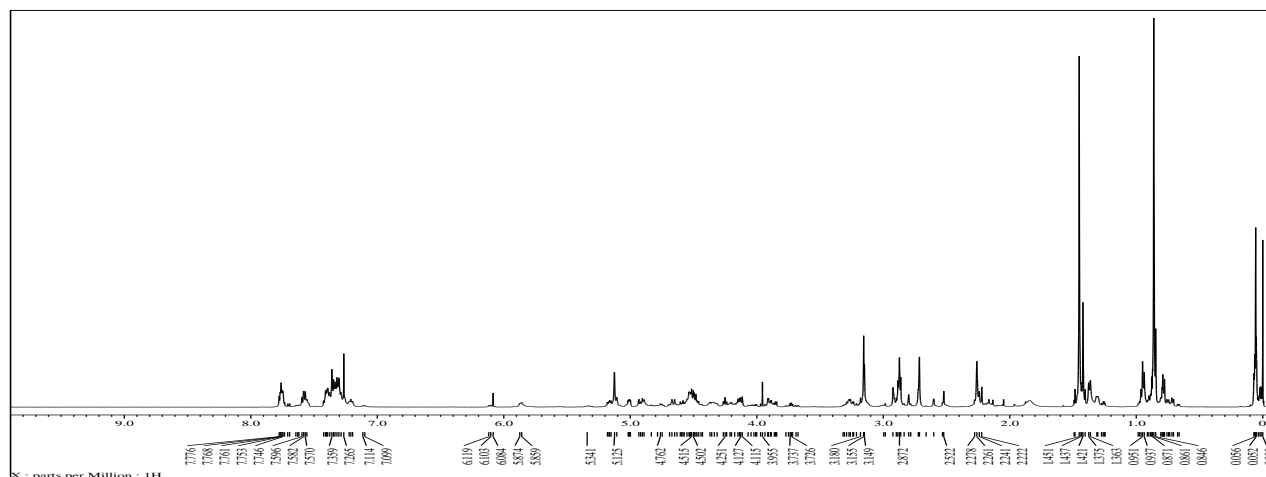
***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu (113) の合成**



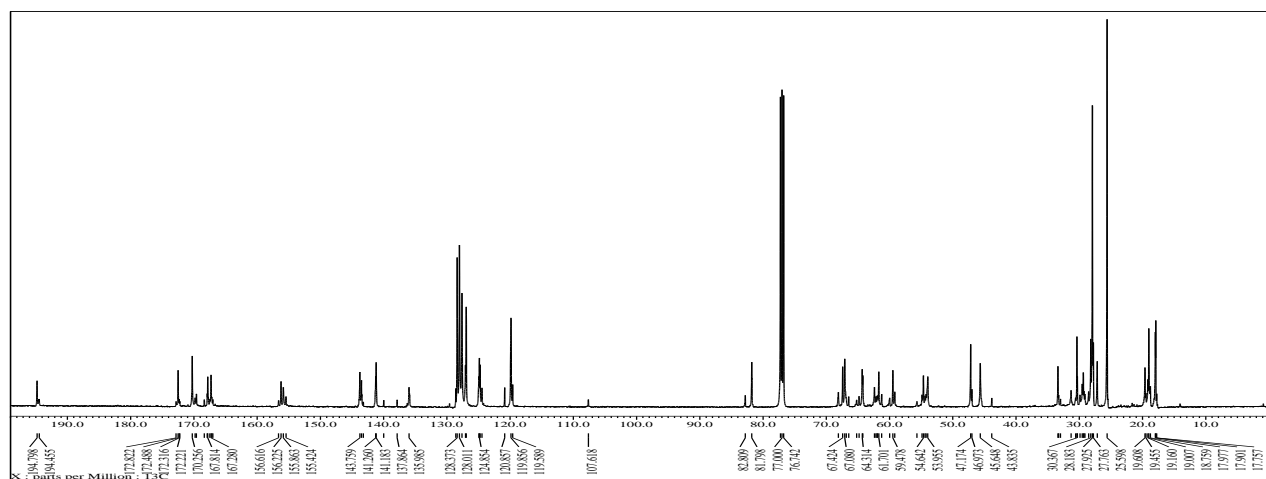
113

N-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-OH **115** 1.22 g (1.5 mmol), *N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu **114** 752.7 mg (2.6 mmol, 1.5 当量) と DMT-MM 830.2 mg (3.0 mmol, 2 当量) の AcOEt 溶液 (10 mL) を、室温において終夜撹拌した (16 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 9:1, 8:2, 6:4) により精製し、目的化合物 **113** 1.37 g (1.3 mmol, 87%収率) を無色アモルファスで得た : R_f = 0.4 (*n*-hexane:AcOEt = 5:5); HRMS (ESI) calcd for C₅₅H₇₇N₅NaO₁₃SSi⁺ [M+Na]⁺ 1098.4900, found: 1098.4891.

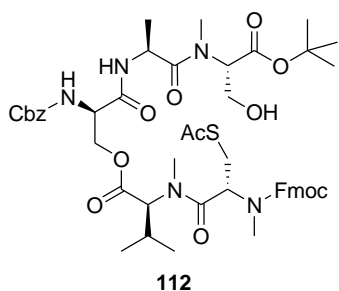
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

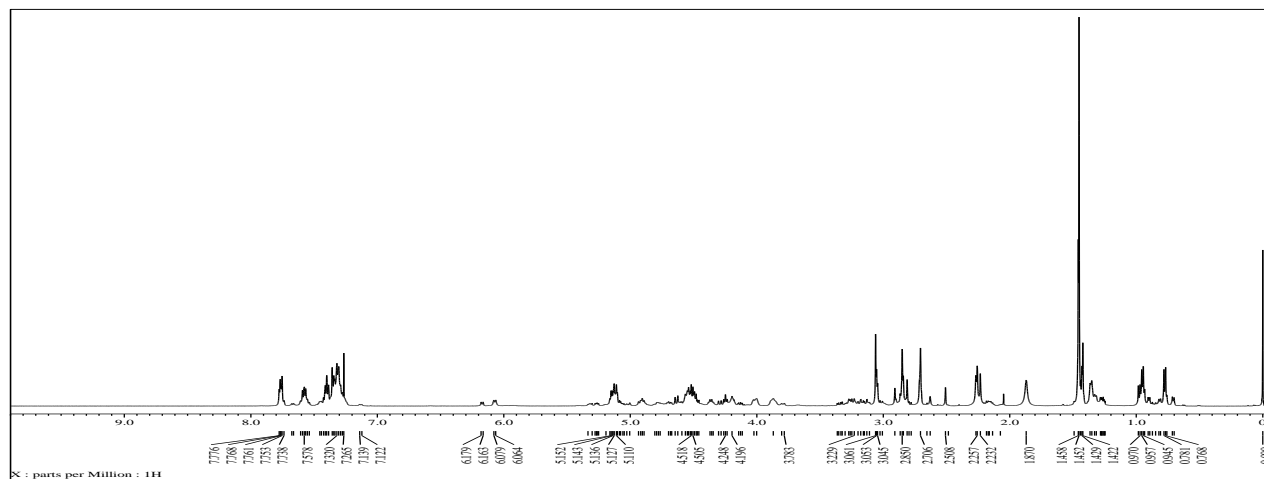


***N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-*N*-Me-L-Ser-O^tBu (112) の合成**

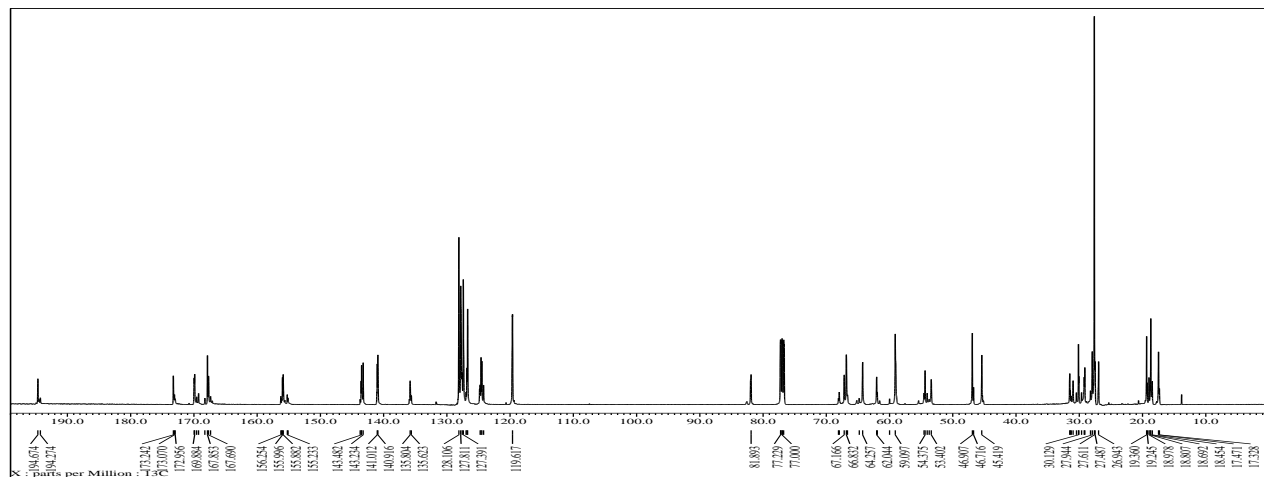


PPTS 351.8 mg (1.4 mmol, 1.5 当量) を *N*-Cbz-D-Ser[*N*-Fmoc-*N*-Me-L-Cys(Ac)-*N*-Me-L-Val]-L-Ala-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-O^tBu **113** 1 g (0.93 mmol) の MeOH 溶液 (10 mL) に加え, 60 °Cにおいて終夜撹拌した (18 時間)。反応溶液に AcOEt (100 mL) と水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) により洗浄後, 硫酸マグネシウムにより乾燥し, ろ過した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-hexane:AcOEt=10:0, 4:6, 2:8, 1:10) により精製し, 目的化合物 **112** 725.6 mg (0.75 mmol, 81%収率) を無色アモルファスで得た: R_f = 0.6 (AcOEt only); HRMS (ESI) calcd for C₄₉H₆₃N₅NaO₁₃S⁺ [M+Na]⁺ 984.4035, found: 984.4060.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



略 語 表

本論文中以下の略語を用いた。

Ac : acetyl

Acm : acetoamidomethyl

L-Ala-OAll : L-alanine allyl ester

All : allyl

Bam : benzamidomethyl

Bn : benzyl

Boc : *t*-butoxycarbonyl

N-Boc-L-Ala-OAll : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-L-alanine allyl ester

N-Boc-L-Ala-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-L-alanine

N-Boc-L-Cys(Trt)-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*S*-trityl-L-cysteine

N-Boc-L-Ile-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-L-isoleucine

N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Bam)-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*S*-benzamidomethyl-L-cysteine

N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OAll : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*S*-trityl-L-cysteine allyl ester

N-Boc-*N*-Me-L-Cys(Trt)-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*S*-trityl-L-cysteine

N-Boc-*N*-Me-L-Ile-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-L-isoleucine

N-Boc-*N*-Me-L-Ser-OTce : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-L-serine 2,2,2-trichloroethyl ester

N-Boc-*N*-Me-L-Ser(Ms)-OTce : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*O*-mesyl-L-serine 2,2,2-trichloroethyl ester

N-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-L-serine

N-Boc-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OTce : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-L-serine 2,2,2-trichloroethyl ester

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OAll : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-L-valine allyl ester

N-Boc-*N*-Me-L-Val-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-L-valine

N-Boc-*N*-Me-D-Val-OAll : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-D-valine allyl ester

N-Boc-*N*-Me-D-Val-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*N*- α -methyl-D-valine

N-Boc-L-Ser(TBDMS)-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-L-serine

N-Boc-L-Val-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-L-valine

N-Boc-D-Val-OH : *N*- α -(*t*-butoxycarbonyl)-D-valine

BOP : 1H-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate

Cbz : benzyloxycarbonyl

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser-*O*^tBu : *N*- α -benzyloxycarbonyl-*N*- α -methyl-L-serine *t*-butyl ester

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-*O*^tBu : *N*- α -benzyloxycarbonyl-*N*- α -methyl-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-L-serine *t*-butyl ester

N-Cbz-*N*-Me-L-Ser(TBDMS)-OH : *N*- α -benzyloxycarbonyl-*N*- α -methyl-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-L-serine

N-Cbz-L-Ser-OH : *N*- α -carbobenzoxy-L-serine

N-Cbz-D-Ser-OH : *N*- α -carbobenzoxy-D-serine

N-Cbz-*D*-Ser-OAll : *N*- α -carbobenzoxy-*D*-serine allyl ester
N-Cbz-*L*-Ser(TBDMS)-OH : *N*- α -carbobenzoxy-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-*L*-serine
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEPBT : 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one
DIPEA : *N,N*-diisopropylethylamine
DMSO : dimethylsulfoxide
DMF : *N,N*-dimethylformamide
DMT-MM : 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
EDCI·HCl : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrogenschloride
Fmoc : 9-fluorenylmethoxycarbonyloxy
N-Fmoc-*N*-Me-*L*-Cys-OAll : *N*- α -(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy)-*N*-methyl-*L*-cysteine allyl ester
N-Fmoc-*N*-Me-*L*-Cys(Trt)-OAll : *N*- α -(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy)-*N*-methyl-*S*-trityl-*L*-cysteine allyl ester
N-Fmoc-*N*-Me-*L*-Cys(Trt)-OH : *N*- α -(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy)-*N*-methyl-*S*-trityl-*L*-cysteine
Fmoc-OSu : *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimide
HATU : O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HBTU : O-(1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAt : 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
*m*CPBA : 3-chloroperoxybenzoic acid
Ms : mesyl
N-Me-*L*-Ser(TBDMS)-*O**t*Bu : *N*-methyl-*L*-serine *t*-butyl ester
N-Me-*L*-Val-OAll·HCl : *N*-methyl-*L*-valine allyl ester hydrogen chloride
N-Me-*D*-Val-OAll·HCl : *N*-methyl-*D*-valine allyl ester hydrogen chloride
NMM : *N*-methylmorpholine
Pd₂(dba)₃ : tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
PPTS : pyridinium *p*-toluenesulfonate
PyBOP : 1H-benzotriazol-1-yloxy-tri(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate
L-Ser-OH : *L*-Serine
TBAB : tetrabutylammonium bromide
TBDMSCl : *t*-butyldimethylsilyl chloride
Tce : 2,2,2-trichloroethyl
TEBAC : benzyltriethylammonium chloride
TFA : trifluoroacetic acid
THF : tetrahydrofuran
TIPS : triisopropylsilane
Tris : tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts : *p*-toluenesulfonyl

引用文献

- (1) Narise, K.; Okuda, K.; Enomoto, Y.; Hirayama, T.; Nagasawa, H. *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 701.
- (2) Hattori, H.; Okuda, K.; Murase, T.; Shigetsura, Y.; Narise, K.; Semenza, G. L.; Nagasawa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5392.
- (3) Nagasawa, H. *J. Pharmacol. Sci.* **2011**, *115*, 446.
- (4) Giaccia, A.; Siim, B. G.; Johnson, R. S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 803.
- (5) Semenza, G. L. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 721.
- (6) Semenza, G. L. *Semin. Cancer Biol.* **2009**, *19*, 12.
- (7) Yoshida, T.; Katagiri, K.; Yokozawa, S. *J. Antibiot.* **1961**, *14*, 330.
- (8) Kong, D.; Park, E. J.; Stephen, A. G.; Calvani, M.; Cardellina, J. H.; Monks, A.; Fisher, R. J.; Shoemaker, R. H.; Melillo, G. *Cancer Res* **2005**, *65*, 9047.
- (9) Van Dyke, M.; Dervan, P. *Science* **1984**, *225*, 1122.
- (10) Foster, B. J.; Clagett-Carr, K.; Shoemaker, D. D.; Suffness, M.; Plowman, J.; Trissel, L. A.; Grieshaber, C. K.; Leyland-Jones, B. *Invest. New Drugs* **1985**, *3*, 403.
- (11) Chang, A. Y.; Kim, K.; Boucher, H.; Bonomi, P.; Stewart, J. A.; Karp, D. D.; Blum, R. H. *Cancer* **1998**, *82*, 292.
- (12) Hotta, K.; Keegan, R. M.; Ranganathan, S.; Fang, M.; Bibby, J.; Winn, M. D.; Sato, M.; Lian, M.; Watanabe, K.; Rigden, D. J.; Kim, C. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 824.
- (13) Ciardelli, T. L.; Chakravarty, P. K.; Olsen, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7684.
- (14) Lorenz, K. B.; Diederichsen, U. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3917.
- (15) Boger, D. L.; Lee, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5996.
- (16) Chakravarty, P. K.; Olsen, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1613.
- (17) Shin, M.; Inouye, K.; Otsuka, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1984**, *57*, 2203.
- (18) Kumar Ray, A.; Diederichsen, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4801.
- (19) Chakravarty, P. K.; Olsen, R. K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1270.
- (20) Veber, D.; Milkowski, J.; Varga, S.; Denkwalter, R.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5456.
- (21) Low, C. M. L.; Olsei, R. K.; Waring, M. J. *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 414.
- (22) Dawson, S.; Malkinson, J. P.; Paumier, D.; Searcey, M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 109.
- (23) Olsen, R. K.; Ramasamy, K.; Bhat, K. L.; Low, C. M.; Waring, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6032.
- (24) Socha, A. M.; Laplante, K. L.; Russell, D. J.; Rowley, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1504.
- (25) Watanabe, K.; Hotta, K.; Praseuth, A. P.; Koketsu, K.; Migita, A.; Boddy, C. N.; Wang, C. C.; Oguri, H.; Oikawa, H. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 423.
- (26) Pfoh, R.; Cuesta-Seijo, J. A.; Sheldrick, G. M. *Acta crystallogr. F* **2009**, *65*, 660.
- (27) Marcucci, E.; Bayó-Puxan, N.; Tulla-Puche, J.; Spengler, J.; Albericio, F. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 69.
- (28) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327.

- (29) Yu, S.; Pan, X.; Ma, D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6572.
- (30) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Cerny, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8425.
- (31) Cornish, A.; Fox, K. R.; Waring, M. J. *Antimicrob. Agents Ch.* **1983**, *23*, 221.
- (32) Vlaminc, B.; Toffoli, S.; Ghislain, B.; Demazy, C.; Raes, M.; Michiels, C. *FEBS J* **2007**, *274*, 5533.
- (33) Zhu, X.; Schmidt, Richard R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4069.
- (34) Knerr, P. J.; van der Donk, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7094.
- (35) Kyogoku, Y.; Higuchi, N.; Watanabe, M.; Kawano, K. *Biopolymers*, **1981**, *20*, 1959.
- (36) Kim, Y. B.; Kim, Y. H.; Park, J. Y.; Kim, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 541.

主 論 文 目 録

本学位論文内容は、以下の発表論文による。

- [1] Kozo Hattori, Kota Koike, Kensuke Okuda, Tasuku Hirayama, Masahiro Ebihara, Mei Takenaka and Hideko Nagasawa, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2090-2111.