

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	駆虫活性を有する環状デプシペプチドの合成と構造活性相関に関する研究
Title(English)	Structure-activity relationship of anthelmintic cyclooctadepsipeptides
著者(和文)	大山真
Author(English)	Makoto Ohyama
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第8468号, 授与年月日:2011年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:淵上 壽雄
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第8468号, Conferred date:2011/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

駆虫活性を有する環状デプシペプチドの合成と  
構造活性相関に関する研究

2011年

大山 真

## 目次

第1章 序論 .....	1
1-1 緒言 .....	1
1-2 抗寄生虫薬の研究開発の歴史 .....	3
1-3 PF1022A の発見 .....	7
1-4 文献 .....	12
第2章 環状デプシペプチド合成法の開発と誘導体合成 .....	14
2-1 緒言 .....	14
2-2 PF1022A の全合成 .....	20
2-3 全合成法による誘導体合成 .....	23
2-4 天然物の化学修飾による誘導体の合成 .....	29
2-4-1 PF1022A の誘導化 .....	29
2-4-2 PF1022A のニトロ化 .....	31
2-4-3 PF1022E、PF1022H の誘導化 .....	38
2-5 小括 .....	41
2-6 文献 .....	42
第3章 PF1022A の配座解析 .....	45
3-1 緒言 .....	45
3-2 NMR による配座解析 .....	45
3-3 小括 .....	58
3-4 文献 .....	58
第4章 構造活性相関 .....	59
4-1 緒言 .....	59
4-2 推定される薬剤標的分子 .....	59
4-3 誘導体の駆虫活性と各種物性値との相関 .....	62
4-3-1 メチルロイシン部分の変換 .....	62
4-3-2 乳酸部分の変換 .....	63
4-3-3 フェニル乳酸部分の変換 .....	64

4-4 小括 .....	74
4-5 文献 .....	75
第5章 総括 .....	77
発表論文 .....	80
謝辞 .....	82
第6章 実験の部 .....	84
6-1 第2章に関する実験 .....	84
6-2 第3章に関する実験 .....	134
6-3 第4章に関する実験 .....	134

本論文で用いた略記号

Bn:benzyl

Boc: *t*-butoxycarbonyl

BOP-Cl: *N,N'*-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride

COSY:correlation spectroscopy

DCC:dicyclohexylcarbodiimide

DEAD : diethyl azodicarboxylate

DIPEA:diisopropylethylamine

DMAP : 4-dimethylaminopyridine

DMF : *N,N*-dimethylformamide

DMSO : dimethylsulfoxide

Dpm : diphenylmethyl

EDCI : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

HMBC : heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy

HMPA : hexamethylphosphoric triamide

HOBt:1-hydroxybenzotriazole

HSQC : heteronuclear single quantum coherence

Ile : isoleucine

Ilea : 2-hydroxy-3-methylpentanoic acid(isoleucinic acid)

Lac : lactic acid

LDA : lithium diisopropylamide

Leu : leucine

Leua : 2-hydroxy-4-methylpentanoic acid(leucinic acid)

MeLeu : *N*-methyllleucine

Ms<sub>2</sub>O : methanesulfonic anhydride

NMM : *N*-methylmorpholine

NMR : nuclear magnetic resonance

NOESY : nuclear Overhauser effect spectroscopy

norLeu : nor-leucine(2-aminohexanoic acid)

norLeua:2-hydroxyhexanoic acid(nor-leucinic acid)

Octa : 2-hydroxyoctanoic acid

PA:phosphoric acid

Pfp : pentafluorophenyl  
Phl, PhLac : phenyllactic acid  
PPA : poly phosphoric acid  
PSA : polar surface area  
TBAN : tetrabutylammonium nitrate  
Tf<sub>2</sub>O : trifluoromethanesulfonic anhydride  
TFA : trifluoroacetic acid  
TFAA : trifluoroacetic anhydride  
TfOH : trifluoromethanesulfonic acid  
THF : tetrahydrofuran  
TMSCl : chlorotrimethylsilane  
TMSOTf : trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate  
Val : valine  
Vala : 2-hydroxy-3-methylbutanoic acid(valinic acid)

# 第 1 章 序論

## 1-1 緒言

生物は独立した生命を持ち独自の生活を営む一方で、他の生物と深く関わり合いながら生存している。ある種の生物（寄生体）は、生存期間の一部もしくは全部を他の生物（宿主）の体表あるいは体内で生活している。宿主と寄生体が互いに利益を得ている場合を「相利共生」、寄生体が一方的に利益を受け、宿主は利益も不利益も受けていない場合を「片利共生」、そして寄生体のみが利益を受け、宿主は不利益や害を受ける場合を「寄生」と呼ぶ。

寄生は宿主に対しては感染症という形で発現する。寄生現象を示す感染症の病原体はウイルス、細菌、寄生虫に大別されるが、このうち寄生虫のみが真核生物であり、巧みな生物戦略によって宿主の持つ生体防御機構から逃れ、またその特殊な宿主内の環境に適応するための代謝経路を進化・発達させている。感染症の克服という観点から寄生虫症を捉えた場合、生物学的には宿主である哺乳動物と同様に真核生物であり、いわゆる細菌に対する抗生物質のような優れた選択毒性を発揮し得る薬剤標的は限られている。このことは同時に宿主による異物認識に基づくワクチンの開発にも影響を与えており、多くの研究者の長年にわたる努力にもかかわらず、寄生虫感染に有効なワクチンは事実上得られなかった。2011年になってようやくマラリアのワクチンとしてはもちろん、寄生虫に対する世界初のワクチンが第三相臨床試験を終える見込みであることが報告された。<sup>1)</sup> しかしながらその有効率は十分とは言い難く、寄生虫という特殊な生物の詳細な生物学的研究は、今まで以上に必要とされている。

図 1-1 に示すように寄生虫は宿主の体表面に寄生する外部寄生虫、体内に寄生する内部寄生虫に分けられ、内部寄生虫は単細胞の真核生物である原虫と多細胞の後生動物に属する蠕虫とに分類される。原虫の中にはヒトに対して重篤な症状をもたらす熱帯性熱マラリア原虫や赤痢アメーバ、トキソプラズマなどがあり、蠕虫の中にはイヌ、ネコなどに寄生し、死に至らしめるケースもあるフィラリアが含まれる線虫、エキノコックスなどの条虫、住血吸虫、肝吸虫が含まれる吸虫な

どがある。先進国においては、主に畜産業者に被害をもたらすのは蠕虫類と外部寄生虫であり、途上国においてはヒトに感染するマラリア、フィラリア（バンクロフト糸状虫、オンコセルカ糸状虫、マレー糸状虫、ロア糸状虫）が大きな社会問題となっている。

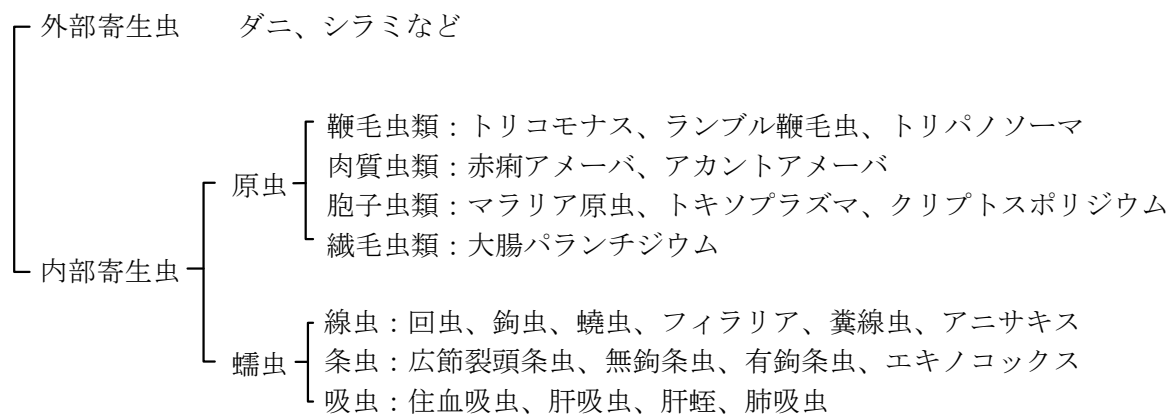
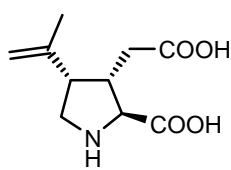


図 1-1 寄生虫の分類

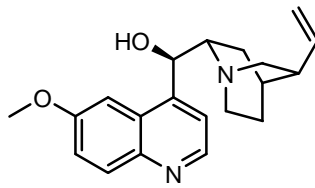
## 1-2 抗寄生虫薬の研究開発の歴史

寄生虫が感染症の病原体として認識されたのはそれほど最近のことではない。平安時代に朝廷に献上された日本現存最古の医書「医心方」巻七には「伏虫、蛔虫、白虫、肉虫、肺虫、胃虫、弱虫、赤虫、蟻虫」の9種の寄生虫の記述と治療法としての九虫丸、九虫散の調製法、服用法の記述がある。しかし、その実体が明らかになるのは何世紀も経た後であった。江戸時代末期には海人草（マクリ）が虫下しとして既に使用されていた。この有効成分がカイニン酸であることが明らかになったのは、1953年のことである。欧米においては17世紀頃、キナ皮に抗マラリア作用があることが偶然発見され治療に使われていた。これはマラリア原虫の発見（1880年）、キナ皮に含まれる抗マラリア成分であるキニーネの構造決定（1944年）より200年以上も前のことである。その後、多くの研究者の努力により寄生虫の媒介昆虫や中間宿主を含めた生活環が明らかとなり、自然科学諸分野の発展とともに寄生虫感染症の診断、治療、予防が大きく前進した。中でも天然物化学や合成化学の寄与により、マラリア特効薬であるクロロキン、吸虫や条虫に絶大な効果を示すプラジカンテル、赤痢アメーバに著効を示すメトロニダゾールなどが開発されたことが先進国における寄生虫症の被害を激減させた。しかし、発展途上国では事情が異なる。公衆衛生に関する設備・知識の不足、地球温暖化に伴う媒介昆虫の生息域の拡大、政治経済の混乱を主因とする貧困化などを背景に数多くの人々が今なお寄生虫症の犠牲になっている。例えばマラリアについては年間罹患患者数は3-5億人、死亡者は300万人近くと見積もられている。しかもその大半はそれらの国々の将来を担うべき5歳以下の小児である。さらにクロロキンに対する耐性化が世界的に進行し、媒介するハマダラ蚊は殺虫剤に対する耐性を獲得してまさに最悪の状況となっている。

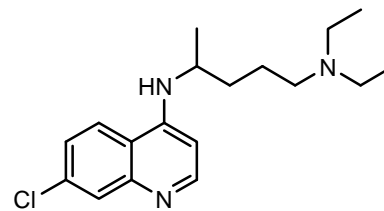
2-3)



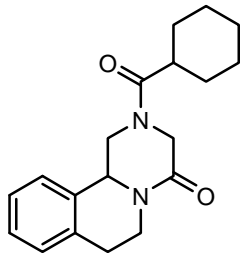
kainic acid



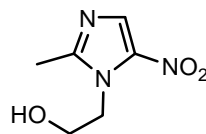
quinine



chloroquine



praziquantel



metronidazole

図 1-2-1 代表的な駆虫薬の構造 (1)

主に動物用として使用される駆虫剤に関しては、1960年代初頭から広域スペクトルを示す駆虫剤が開発されてきた。Thiabendazole は最初のベンズイミダゾール系駆虫剤として1963年に上市され、牛、馬、豚、犬、猫、さらにはヒトにまで使用されている。その後、mebendazole、albendazole などのベンズイミダゾール系駆虫剤、pyrantel、morantel、oxantel のようなテトラヒドロピリミジン系駆虫剤、levamisole のようなイミダゾチアゾール系駆虫剤が次々と開発された。1970年代に入って、avermectins、milbemycins といったマクロラクトン類が発見・上市され、駆虫剤の市場は一変した。これらは内部寄生虫のみならず、外部寄生虫にも効果を示し、食用動物からコンパニオンアニマルにまで幅広く寄生虫症の予防・治療薬として使用されている。<sup>4)</sup> Ivermectin はオンコセルカ症の治療薬としてヒトに対しても使用されている。

一方でこれらの薬剤に対する耐性化も年々進行してきた。ベンズイミダゾールに対する耐性はウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギなどに感染する毛様線虫で報告され、レバミゾールやテトラヒドロピリミジン系駆虫剤でもヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマに感染する線虫で報告されている。さらにはマクロラクトン類に対しても耐性化が広がってきている。こ

うした背景から新規作用メカニズムに基づく薬剤、既存の薬剤と交叉耐性を示さない薬剤の開発は喫緊の課題となっている。<sup>5)</sup>

これまでに開発・使用されてきた薬剤は、農薬からの転用や漢方薬や民間伝承薬のように主に天然物そのもの、もしくはその有効成分の化学構造を基にした誘導体合成によって得られている。そのためか駆虫作用のメカニズムについては後追いの形で研究されてきており、その全容が明らかになったのは近年になってからである。表 1-2 にこれらの薬剤の作用メカニズムをまとめた。

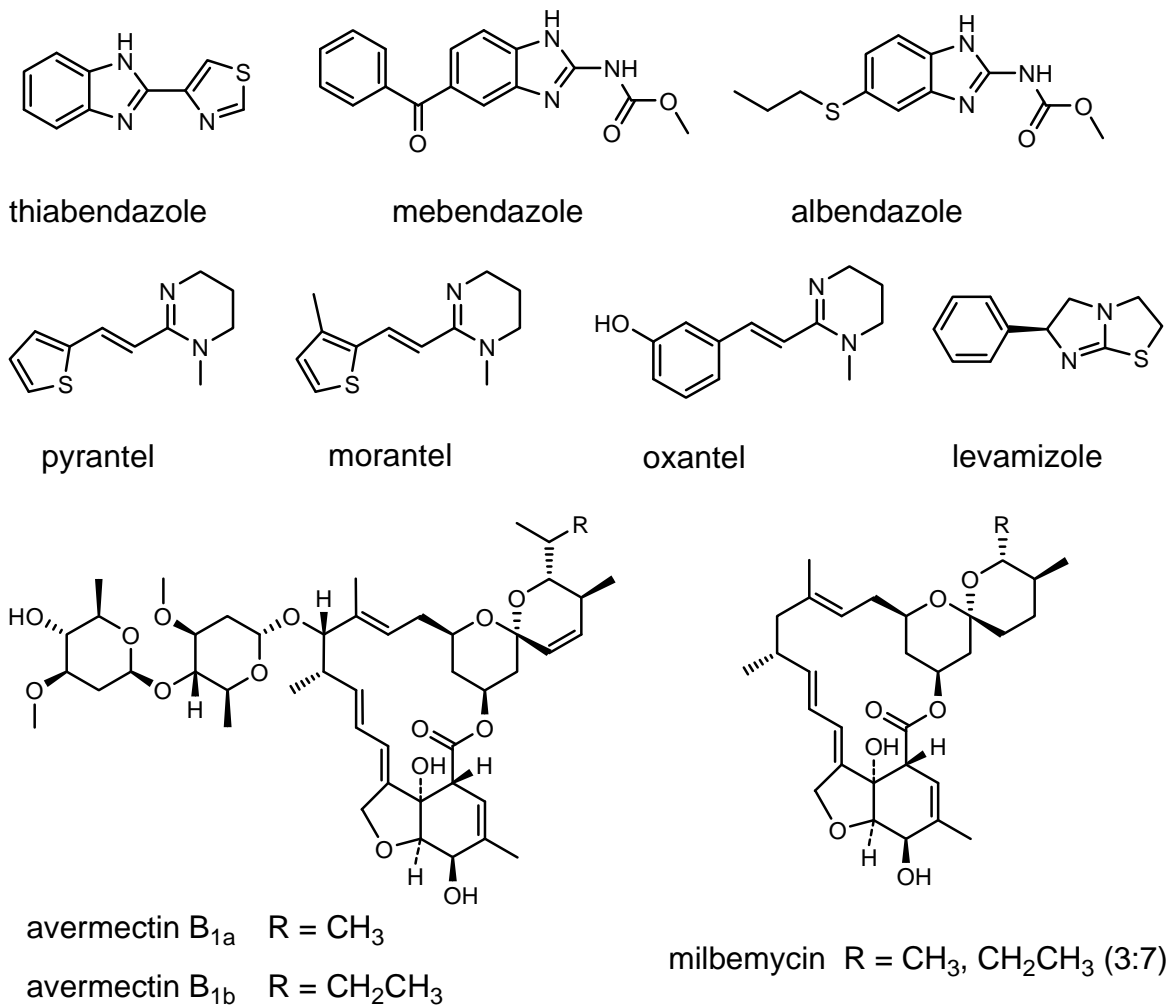


図 1-2-2 代表的な駆虫薬の構造 (2)

表 1-2 抗寄生虫薬の作用メカニズム

Antiparasitic drugs	Mode of action
Kainic acid	Glutamate receptor agonist
Quinine, chloroquine	Cell lysis by formation of toxic Fe(II)-protoporphyrin IX-complex
Praziquantel	increase membrane permeability of Ca <sup>2+</sup> , inhibition of adenosine uptake
Metronidazole	Inhibition of DNA replication after non-enzymatic reduction
Benzimidazoles	Interruption of microtubular function
Tetrahydropyrimidine	Interruption of nicotinic acetylcholine receptor function
Macrocyclic lactones	Opening of glutamate gated chloride channels

### 1-3 PF1022A の発見

1990年明治製菓の Sasaki らは、ニワトリ回虫 (*Ascaridia galli*) に対する駆虫活性を指標としたスクリーニングにより、茨城県で採取されたツバキの葉から分離された糸状菌の培養物に強い駆虫作用を有する化合物が含まれていることを発見した。精製品及び分解物の各種スペクトルデータの解析から、その構造は、

cyclo(D-lactyl-L-N-methylleucyl-D-3-phenyllactyl-L-N-methylleucyl-D-lactyl-L-N-methylleucyl-D-3-phenyllactyl-L-N-methylleucyl)と決定され、PF1022A と命名された。<sup>6-7)</sup> その後、同じ生産菌の培養物から PF1022B から H までの 7 種類の類縁体が単離された。<sup>8-11)</sup> 生産菌株の同定は、通常の条件下では有性及び無性の生殖器官を全く形成せず、栄養菌糸のみで増殖するため困難を極めたが、18SrRNA 遺伝子の塩基配列の類似性に基づき、生産菌株はマメザヤタケ科 (family Xylariaceae) の *Rosellinia necatrix* IF032537 に最も高い近縁性を示すことが宮道らにより報告された。<sup>12)</sup>

表 1-3-1、1-3-2 に示したように PF1022A は問題となっている各種寄生虫に対し、*in vitro* のみならず、*in vivo* でも広域でかつ強力な駆虫作用を有している。実際、ブタ回虫 (*Ascaris suum*) を用いた駆虫試験の結果は劇的で、数十 cm もの成虫が薬物投与翌日には何十、何百頭と排虫された様子は壮観であったと実験担当者は述懐している。

Samson-Himmelstjerna らは作用の持続性についても言及しており、例えば糞線虫 (small strongyles) に自然感染したウマに PF1022A を 5 mg/kg で経口投与した場合、5 週間以上もの間、糞中には虫卵は全く観察されなかったと報告している。<sup>13)</sup> さらに PF1022A はベンズイミダゾール耐性や ivermectin 耐性のヒツジ捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) にも *in vivo* 有効性を示しており、<sup>14)</sup> これまでに報告例のない、新規な作用機序を有するものと期待された。

表 1-3-1 PF1022A の *in vitro* 駆虫活性

Parasite	Effective concentration <sup>1)</sup> [μg/ml]
<i>Ostertagia circumcincta</i> L4 larvae	1.0
<i>Haemonchus contortus</i> L4 larvae	1.0
<i>Heterakis spumosa</i>	0.1
<i>Trichinella spiralis</i>	1.0 <sup>2)</sup>
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	2.5 <sup>2)</sup>
<i>Dirofilaria immitis</i> microfilariae	0.1 <sup>3)</sup>
<i>Angiostrongylus cantonensis</i> adult	0.001
<i>Hymenolepis nana</i>	not active

1) : >90% mortality or complete paralysis

2) : after 72 hrs

3) : after 48 hrs

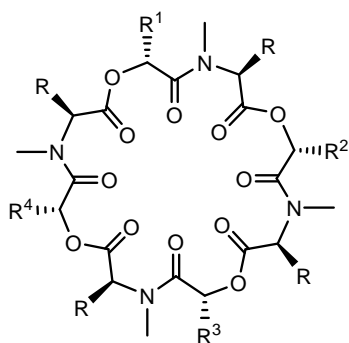
表 1-3-2 PF1022A の *in vivo* 駆虫活性

Animal	Parasite	Effective dose [mg/kg] <sup>1)</sup>
Sheep	<i>Haemonchus contortus</i>	25 × 2days
	<i>Ostertagia circumcincta</i> L4 larvae	5.0
	<i>Trichuris ovis</i>	<5.0 × 2days
Calves	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<1.0
Pigs	<i>Ascaris suum</i>	5.0 × 2days
	<i>Trichuris suis</i>	2.5 × 2days
Chickens	<i>Ascaridia galli</i>	2.0
Dogs	<i>Toxocara canis</i>	0.1
	<i>Ancylostoma caninum</i>	1.0
	<i>Uncinaria stenocephala</i>	1.0
	<i>Trichuris vulpis</i>	10
	<i>Dirofilaria immitis</i>	100 × 5days
	<i>Taenia hydatigena</i>	not effective
Cats	<i>Toxocara cati</i>	1.0
	<i>Ancylostoma tubaeforme</i>	5.0
Horses	<i>Parascaris equorum</i>	<7.5
	<i>Strongylus</i> sp.	<7.5

All tests were done by oral administration

1) : >90% egg or worm reduction

天然から得られる同種の24員環デブシペプチドとしては、*Beauveria bassiana*の培養物から単離された殺虫活性を有する bassianolide<sup>15-16)</sup>のみが知られていたが、近年になって殺虫活性及び抗蠕虫活性を有するリアノジン受容体拮抗物質 verticilide (FKI-1033)<sup>17-19)</sup>が糸状菌 *Verticillium* sp.の二次代謝産物として単離された。図 1-3-1 にこれらの化合物の構造と生物活性をまとめた。



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>	Insecticidal activity <sup>2)</sup>	IC <sub>50</sub> <sup>3)</sup>
<b>PF1022A</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>100 / 2</b>	-	-
<b>PF1022B</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	<b>0 / 20</b>	-	-
<b>PF1022C</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>0 / 20</b>	-	-
<b>PF1022D</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>57 / 5</b>	-	-
<b>PF1022E</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>85 / 10</b>	-	-
<b>PF1022F</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>84 / 5</b>	-	-
<b>PF1022G</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>0 / 10</b>	-	-
<b>PF1022H</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	<b>0 / 5</b>	-	-
<b>Bassianolide</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>0 / 10</b>	<b>13 ppm</b>	-
<b>Verticilide</b>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	<b>4.2 μM</b>

1) : worm reduction [%] / dose[mg/kg] against *Ascaridia galli* in chicken

2) : lethal dosage against *Bombyx mori*

3) : antagonistic activity against the ryanodine receptor from *Periplaneta americana*

図 1-3-1 PF1022 類及び関連化合物の構造と生物活性

PF1022A、bassianolide、verticilideについては、分子内に対称軸を有するにも関わらず、溶液中では非対称な配座異性体（後述）が優先して存在するという現象が見られ、<sup>7,16,17)</sup> 生物活性との関係には興味深いものがある。これらの化合物はすべて細菌や真菌に対して抗菌活性を有さず、原虫類、蠕虫類、昆虫類に対してのみ生育阻害、運動障害を引き起こしており、極めて選択性の高い生物活性を有している。

以上のような背景から、著者らは PF1022A が有する高い駆虫活性と安全性、構造の新規性に着目し、誘導体合成と構造活性相関解明のための研究に着手した。

第2章では、リード化合物である PF1022A の全合成を行い、環状デプシペプチド類の一般化し得る合成法を確立した点について述べた。本法を用いて PF1022A のエナンチオマーを含めて、天然物からは容易に得ることのできない種々の誘導体を合成した。また、天然から容易に得られる類縁体を用いて、例えばベンゼン環の酸化的分解によるカルボン酸への変換、ベンゼン環の位置選択的ニトロ化、ニトリル基の導入などを通して汎用性の高い有用合成中間体を合成した。これらの合成中間体からさらに様々な化学修飾を施し、構造多様性のある誘導体群を調製した。

第3章では、PF1022A の溶液中での配座を重メタノール中での NMR 測定・解析により明らかにした。すなわち、分離観測可能な2種類の配座異性体の一方はアミド結合の一つが cis 配置になったもの（非対称配座）、他方は全てのアミド結合が trans 配置になったもの（対称配座）であることを明らかにした。また、溶媒を変えることでこれらの存在比が変化し、重アセトニトリル中では対称配座が優先して生じていることを明らかにした。また、チオシアン酸カリウムを添加することで対称配座が優先して存在し、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸セシウムの添加でも同様の現象が確認された。このことはアルカリ金属が存在するような生理的条件下では、PF1022A は X線結晶構造解析で示された非対称配座で存在するとは限らないことを示唆した。

第4章では、合成した誘導体のニワトリ回虫に対する駆虫活性を測定し、系統別に構造と駆虫活性の関係について考察した。PF1022Aのエナンチオマーについては活性が消失し、PF1022Aの駆虫作用がバリノマイシン類のようなイオンの膜透過性を高める単なるイオノフォア的作用ではなく、蛋白、イオンチャンネル、受容体のような何かしら不斉認識を行う生体高分子によって発現することが示唆された。*N*-メチルロイシン部分の変換、乳酸部分の変換については、いずれも活性が低下もしくは消失した。このことから *N*-メチルロイシン、乳酸部分については活性発現に重要なファーマコフォアを形成し、その配向、大きさが標的分子との相互作用に関与していることが示唆された。フェニル乳酸部分の変換については、脂肪族置換基への変換は概して活性が低下もしくは消失した。芳香族置換基への変換は、活性が消失するものから向上するものまでバラエティーに富んでいた。そこでこれら誘導体の物理化学的パラメータ（疎水性の指標となる *cLogP*、吸収性の一つの指標である極性表面積 *PSA*）とニワトリ回虫に対する駆虫活性との関係を考察した。その結果、*cLogP*、*PSA* ともに最適な範囲があり、高活性誘導体創出のための必要条件の一つを提示した。PF1022Aの作用標的については、ヒツジ捻転胃虫から単離された 110kDa の蛋白 HC110-R がその実体であることが報告された。しかしながらその立体構造は依然として解明されておらず、構造活性相関の解明や高活性誘導体の創出にはリガンド側からのアプローチが重要な位置を占めている。著者らは調製した構造ならびに活性の多様性のある誘導体群を用いてリガンド側から薬剤標的の活性ポケットに関する考察を行い、薬物の受容体結合モデルを作成した。

第5章では本論文で得られた結果を総括し、今後の展望について述べる。

#### 1-4 文献

- 1) Carmichael, M. (2011) : 正念場迎えるマラリアワクチン. 日経サイエンス 2011年2月号 95-103
- 2) Nabarro, D. N. and Tayler E. M. (2010) : The "Roll Back Malaria" Campaign. *Science* **280**, 2067-2068
- 3) 北 潔(2002) : パラサイトの分子戦略 序説. 蛋白質・核酸・酵素, **47**, 1-3
- 4) Harder, A. (2001) : Mechanism of action and resistance of antiprotozoal and anthelmintic drugs. *Encyclopedic References of Parasitology : Disease, Treatment, Therapy*, 2nd edition (ED. Mehlhorn, H.) Springer Verlag.
- 5) Sanger, N. C. (2001) : Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology* **98**, 89-109
- 6) 高木誠之、岡田忠昭、赤井直利、矢口貴志、宮道慎二、庄村 喬、佐々木 徹、瀬崎正次、清水 功雄、新井田昌志 (1990) : 環状デブシペプチド物質およびその製造法、ならびにそれを含有する駆虫剤. 特願平 2-25176
- 7) Sasaki, T., Takagi, M., Yaguchi, T., Miyadoh, S., Okada, T. and Koyama, M. (1992) : A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. *J. Antibiot.* **45**, 692-697
- 8) 佐々木 徹、楯田真樹、清水 明、高木誠之、窪田英俊、岡田忠昭、魚谷和道、小山正夫 (1993) : 環状デブシペプチドおよびその製造法. 特開平 5-170749
- 9) Sasaki, T., Yaguchi, T., Shimizu, M., Ohyama, M. and Takagi, M. (1993) : Anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022. 3rd International Conference on the Biotechnology of Microbial Products, California. Abstracts P-28
- 10) 大山 真、岡田裕美子、中川幸二、高木誠之、岡田忠昭、村井 安、飯沼勝春 (1994) : 環状デブシペプチドおよびその製造法. 特開平 6-184126
- 11) 大山 真、高橋正明、重松義也、阪中 治、村井 安、飯沼勝春 (1998) : 環状デブシペプチド化合物の製造法と新規環状デブシペ

チド. W01998/05655

- 12) 宮道慎二、川崎浩子、青柳 薫、矢口貴志、岡田忠昭、杉山純多 (2000) : 18SrRNA 遺伝子の塩基配列に基づく駆虫剤 PF1022 生産菌株同定の試み. 日本菌学会報 41, 183-188
- 13) Samson-Himmelstjerna, G., Harder, A., Schnieder, T., Kalbe, J. and Mencke, N. (2000) : In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. *Parasitol. Res.* 86, 194-199
- 14) Samson-Himmelstjerna, G., Harder, A., Sangster, N. C. and Coles, G. C. (2005) : Efficacy of two cyclooctadepsipeptides, PF1022A and emodepside, against anthelmintic resistant nematodes in sheep and cattle. *Parasitology* 130, 343-347
- 15) Suzuki, A., Kanaoka, M., Isogai, A., Murakoshi, S., Ichinoe, M. and Tamura, S. (1977) : Bassianolide, A new insecticidal cyclodepsipeptide from *Beauveria bassiana* and *Verticillium lecanii*. *Tetrahedron Lett.* 1977, 2167-2170
- 16) Kanaoka, M., Isogai, A., Murakoshi, S., Ichinoe, M., Suzuki, A. and Tamura, S. (1978) : Bassianolide, a new insecticidal cyclodepsipeptide from *Beauveria bassiana* and *Verticillium lecanii*. *Agric. Biol. Chem.* 42, 629-635
- 17) 大村 智、塩見和朗、増間碌郎 (2004) : 新規 FKI-1033 物質およびその製造法. W02004/044214
- 18) Shiomi, K., Matsui, R., Kakei, A., Masuma, R., Arai, N., Isozaki, M., Monma, S., Sunazuka, T., Kobayashi, S., Tanaka, H., Turberg, A. and Omura, S. (2006) : A novel ryanodine binding inhibitor, verticilide, produced by *Verticillium* sp. FKI-1033. International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto. Abstracts P-468
- 19) Sunazuka, T., Monma, S., Nagai, K., Arai, T., Shiomi, K. and Omura, S. (2006) : Total synthesis and determination of stereochemistry of verticilide, an anthelmintic cyclodepsipeptide. International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto. Abstracts P-491

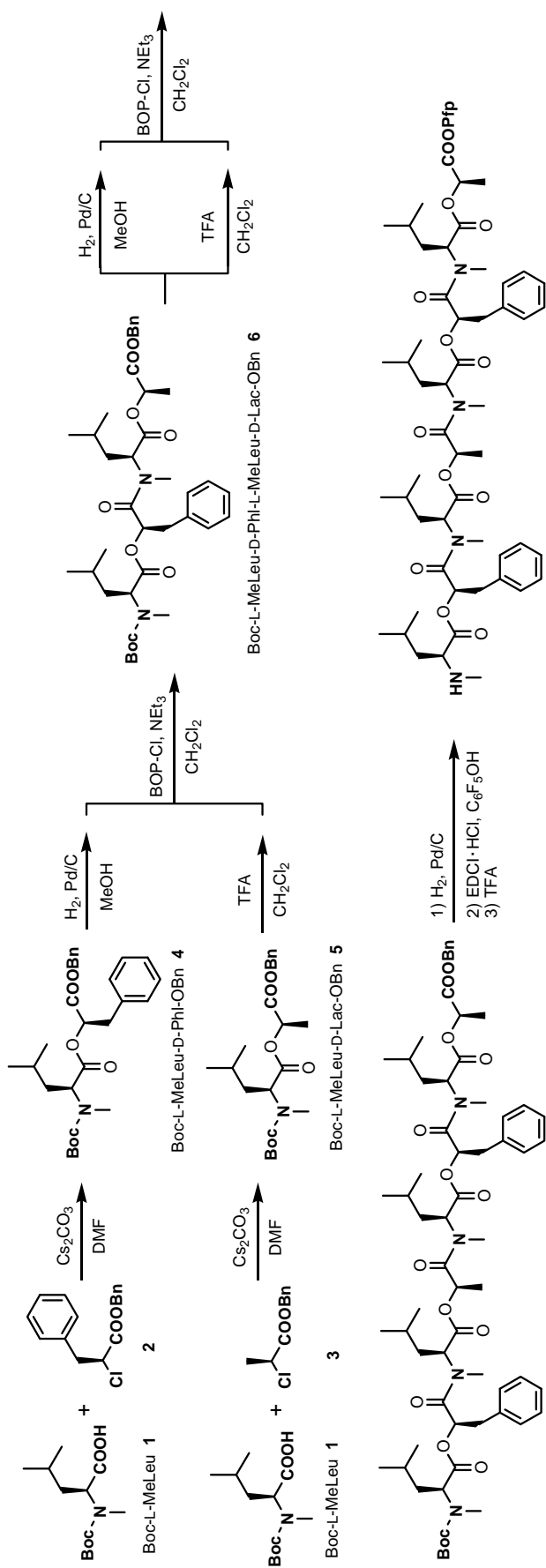
## 第2章 環状デプシペプチド合成法の開発と誘導体合成

### 2-1 緒言

一般に大環状ペプチド、デプシペプチドの環化反応の収率は、前駆体の立体的因子、濃度、活性エステルもしくは反応中間体の反応性などに影響される。特に濃度については分子内、分子間の反応が競合するため、通常は高度希釈条件下で反応が行われる。また、環化し得る箇所が複数ある場合には、その位置によって前駆体の安定配座、準安定配座が異なる場合があり、環化位置の選択も考慮すべき課題である。環状デプシペプチドの場合、鎖状ペプチドの形成段階で水酸基を保護する過程を省略するために、先にエステル部分を合成してからペプチド部分で環化させることが多い。ペプチド結合の形成、すなわちアミド化の方法については古くから研究されており、古典的な例としては、活性エステル法、混合酸無水物法、アジド法、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI) などのカルボジイミド法などが挙げられる。近年では優れた縮合試薬が開発され、Montalbetti らの総説<sup>1)</sup>に詳しく紹介されている。いずれの方法を採るにせよ、縮合の際のラセミ化抑制と縮合剤としての活性の強さがポイントであり、それらが収率、反応時間に大きく影響する。

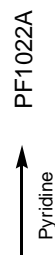
著者が PF1022A の全合成に着手した当時、類縁物質としては bassianolide の合成例<sup>2)</sup>のみが知られていた。これを参考に合成研究を進め、PF1022A の製造法の特許出願<sup>3)</sup>(1992年5月)をした後、藤沢薬品工業(現アステラス製薬)の Nishiyama らが出願した特許<sup>4)</sup>が公開された(優先権主張出願日:1992年3月、国際公開日:1993年9月)。論文としては、著者らの投稿した *Biosci. Biotechnol. Biochem.* の論文<sup>5)</sup>が最初の報告で、その後、Dutton ら<sup>6)</sup>、Kobayashi ら<sup>7)</sup>、Scherkenbeck ら<sup>8)</sup>による全合成がほぼ同時期に相次いでなされた。このように PF1022A をめぐる競争は激化しており、本物質のリード化合物としての注目度は高かった。なお、著者以外の合成法について、図 2-1 に簡単に紹介する。

Synthesis by Nishiyama <sup>4)</sup>



Boc-L-MeLeu-D-Phi-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-Phi-L-MeLeu-D-Lac-OBn 7

L-MeLeu-D-Phi-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-Phi-L-MeLeu-D-Lac-OPfp 8



Boc : t-butoxycarbonyl Bn : benzyl BOP-Cl : N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride TFA : trifluoroacetic acid EDCI : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Pfp : pentafluorophenyl  
 DEAD : diethyl azodicarboxylate Dpm : diphenylmethyl DCC : dicyclohexylcarbodiimide HOBT : 1-hydroxybenzotriazole NMM : N-methylmorpholine THF : tetrahydrofuran DMAP : 4-dimethylaminopyridine  
 DMSO : dimethylsulfoxide DIPEA : diisopropylethylamine

図2-1 PF1022Aの全合成 (1)

Synthesis by Dutton <sup>6)</sup>

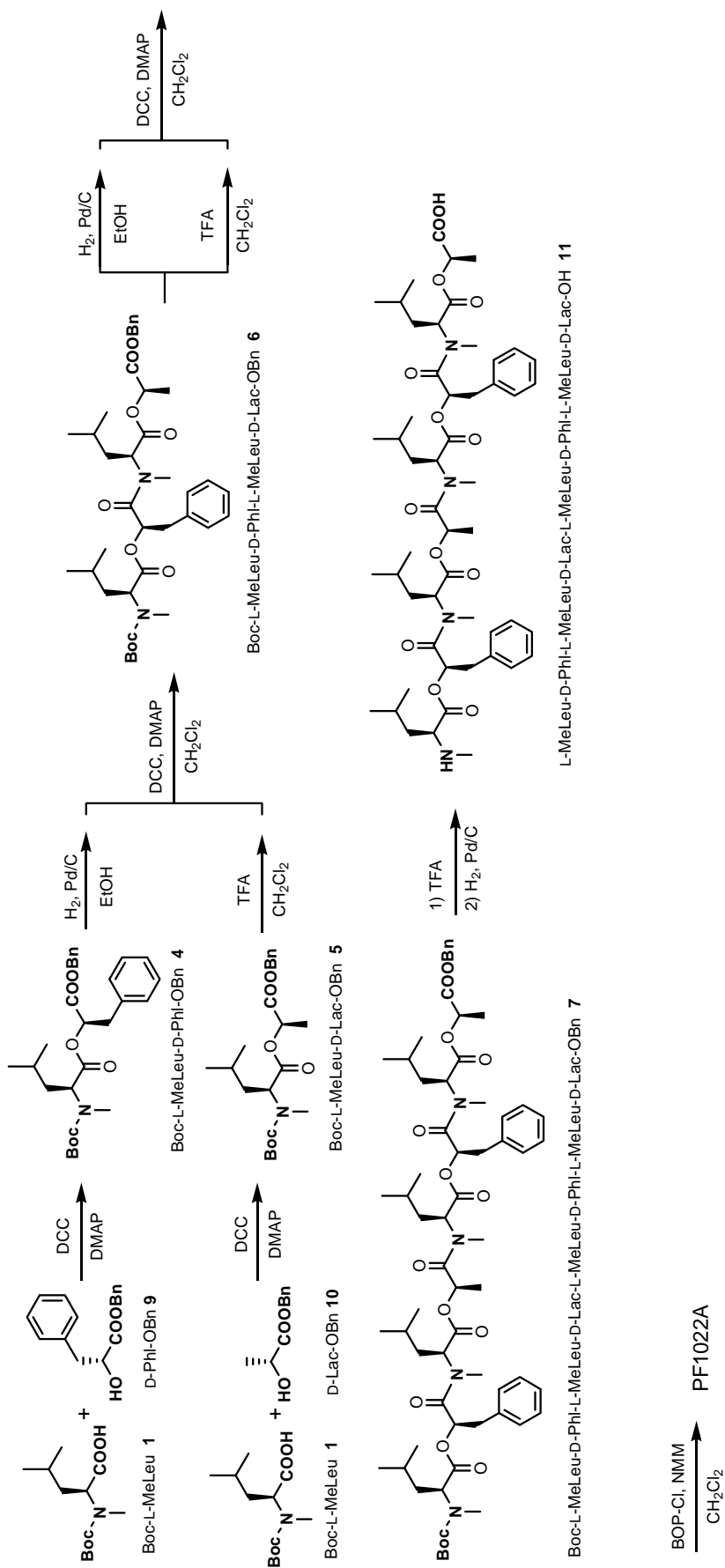


图2-1 PF1022Aの全合成 (2)

Synthesis by Kobayashi <sup>7)</sup>

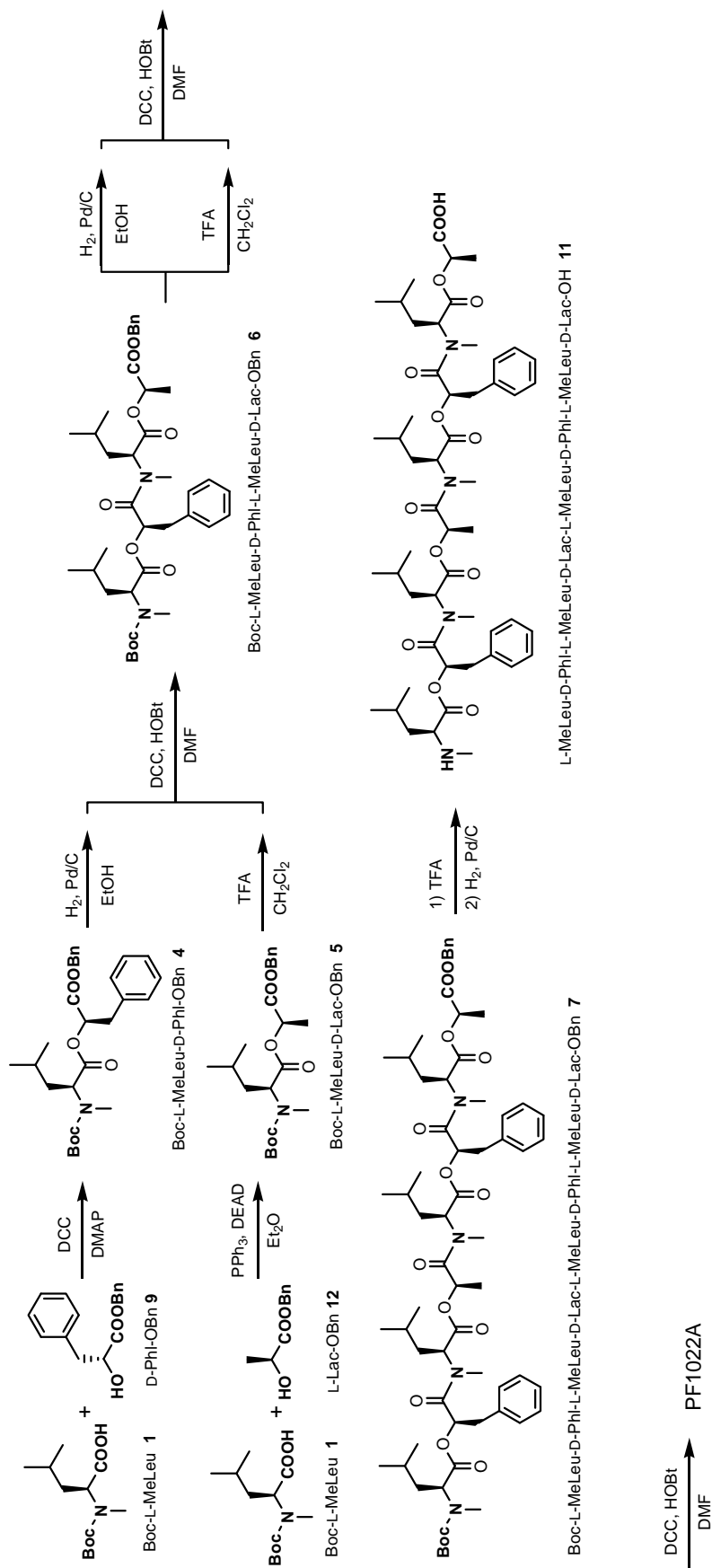


図2-1 PF1022Aの全合成 (3)

Synthesis by Sherkenbeck<sup>8)</sup>

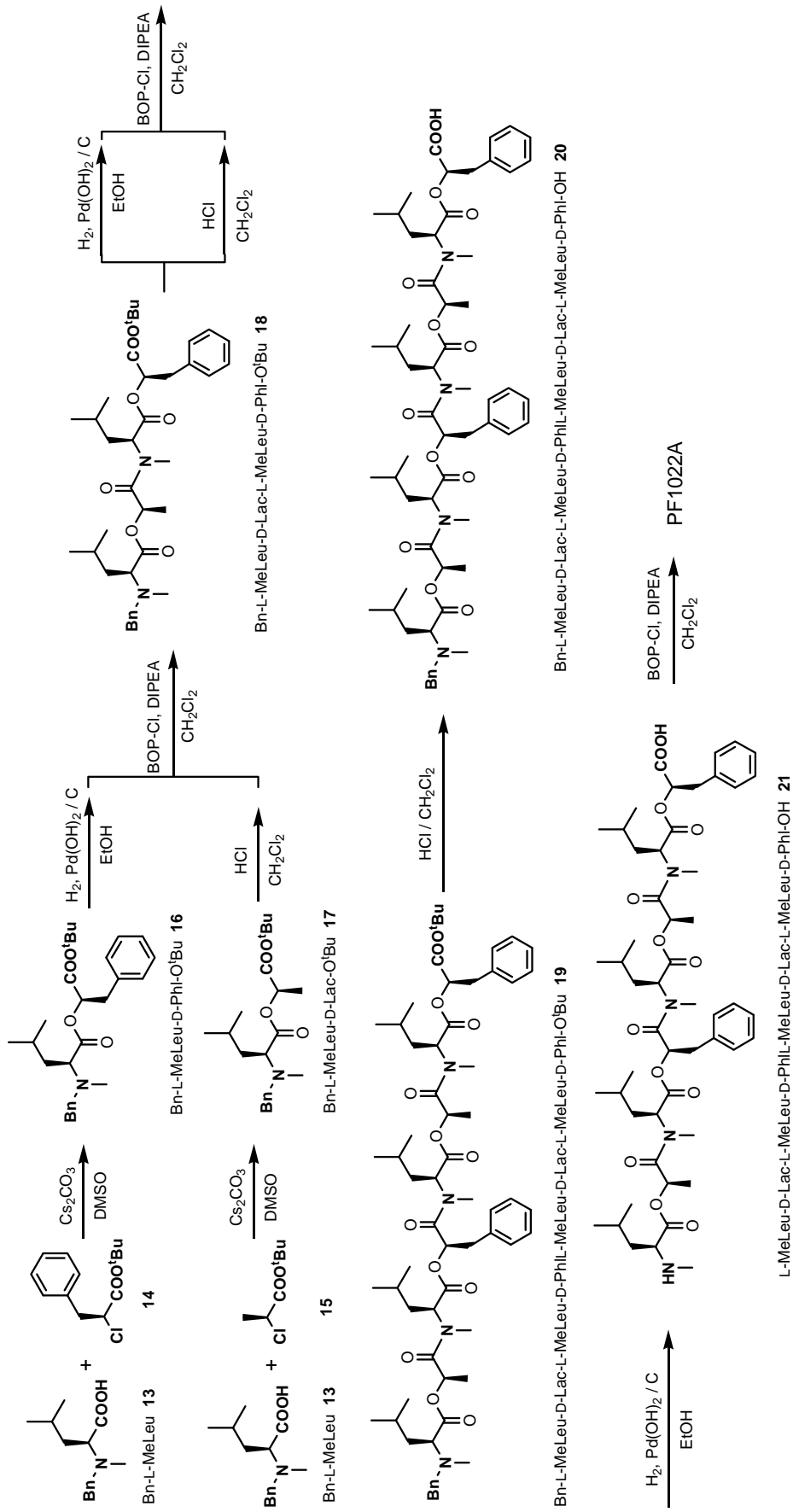


図2-1 PF1022Aの全合成 (4)

$\alpha$ -ヒドロキシ酸については Nishiyama らと Scherkenbeck らは対応する L-アミノ酸から立体選択的に 2-クロロカルボン酸を調製し、立体反転を伴って L-N-メチルロイシンとのエステルを合成した。Dutton らは市販の D-乳酸、D-フェニル乳酸を用い DCC/DMAP 法によって同様のエステル体を合成した。Kobayashi らは乳酸部分は光延法、フェニル乳酸部分は D-フェニルアラニンのジアゾ加水分解により D-フェニル乳酸を調製し、DCC/DMAP 法によってエステル体を合成した。以降はいずれの合成法も保護基の選択的脱保護と縮合の繰り返しにより直鎖の前駆体を得ており、各段階の収率も高いものが多い。最終工程の環化反応については、Nishiyama らはペンタフルオロフェニルエステル (Pfp エステル) を用いた活性エステル法、Dutton らと Scherkenbeck らは BOP-Cl による縮合、Kobayashi らは DCC/HOBt 法で行った。ここに挙げた合成例を単純に比較することは必ずしも適切ではないが、PF1022A の場合、環化位置は乳酸側よりはフェニル乳酸側、縮合試薬は BOP 試薬を用いる方が高収率を与える傾向が窺える。Scherkenbeck らは PF1022A 全合成の最終段階である環化反応が、他のペプチド、デプシペプチドの環化反応に比べて高い収率であった理由として、前駆体のアミド結合の 1 つがシス配置を取る配座の寄与により、分子全体が U 字型になることで反応部位が近づくことに起因すると推察している。<sup>8)</sup>

構造活性相関を議論する際に重要なのは、構造に多様性があり活性値がある程度分散している母集団を揃えることである。従って誘導化に際しては、その部分構造の大きさ、電荷、疎水性などのパラメータが適度に分散するように合成を計画した。次節以降順次述べるが、全合成、天然物の誘導化に際しても上記の観点を考慮しながら合成を行った。



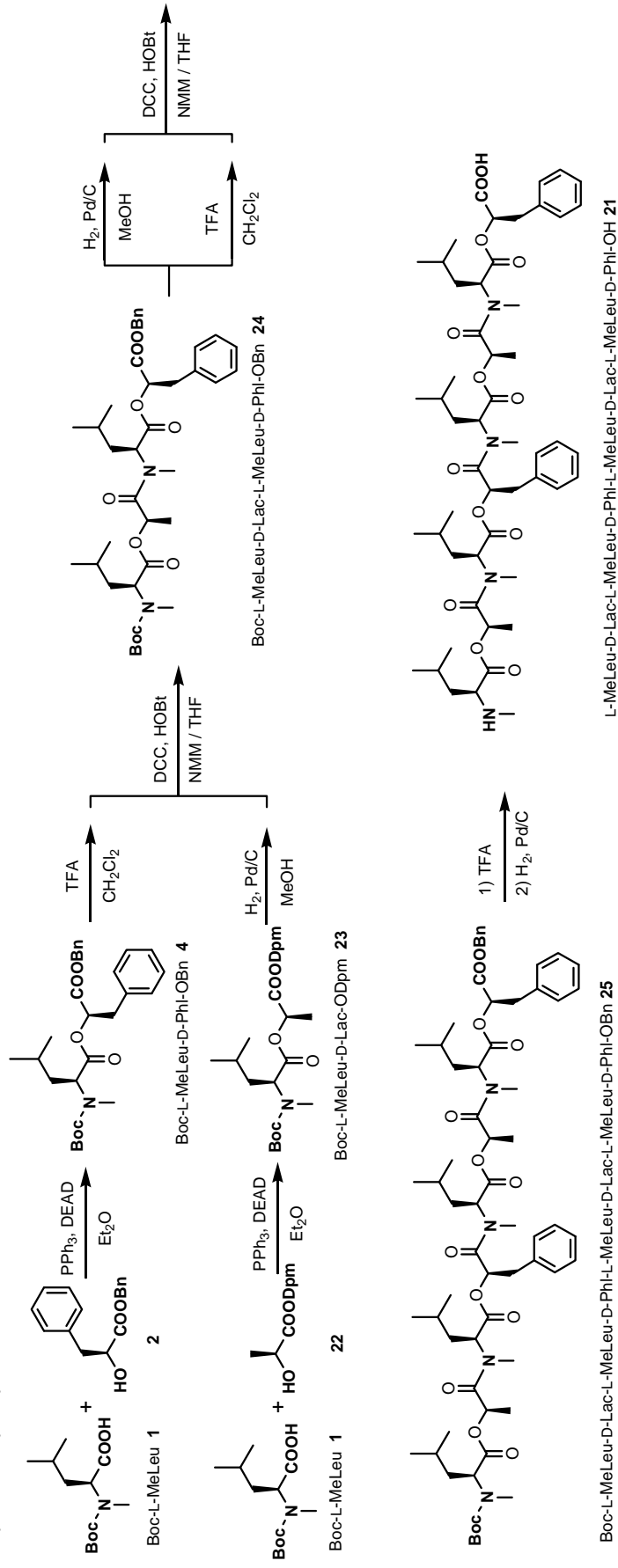
合成の詳細を図 2-2-2 に記した。市販の L-N- $\alpha$ -Boc-leucine を Cheung らの方法<sup>9)</sup>に従い N-メチル化し、乳酸、フェニル乳酸のエステル体と光延反応<sup>10)</sup>により立体反転を伴い、縮合した。N 末端、C 末端の保護基をそれぞれ選択的に除去し、DCC/HOBt 法で縮合してテトラデプシペプチド **24** を得た。これを 2 分割し、一方は N 末端を、他方は C 末端を脱保護し、DCC/HOBt 法で縮合することにより鎖状の前駆体 **21** を得た。N 末端、C 末端の両方の保護基を脱保護し、EDCI/HOBt 法で環化させることにより、PF1022A を 80% の収率で得た<sup>5)</sup>。Kataoka らは、環状ペプチドの環化の際に LiCl、NaCl、KCl、CsCl を添加することで環化収率が向上する可能性があることを報告しており<sup>11)</sup>、著者らも上記の塩を添加してみたが、PF1022 類縁体の場合、特にその効果は確認できなかった。

また、他のグループの合成法と比較については、カルボン酸側の保護基を還元的に除去できるものを選択し、アミノ基側の保護基を酸で除去できるものを選択した点、フェニル乳酸のカルボン酸と N-メチルロイシンのアミノ基を縮合させた点以外に大きな差はない。環化反応について、表 2-1 にまとめた。

表 2-1 環化反応の比較

前駆体	試薬/溶媒	温度 [°C]	反応 時間	濃度	収率 [%]	参考 文献
<b>8</b>	Pyridine	90	18 hrs	0.6 mM	57	4)
<b>21</b>	EDCI·HCl, HOBt, NMM/THF-DMF (5:2)	RT	3 days	1 mM	80	5)
<b>11</b>	BOP-Cl, NMM/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 - RT	48 hrs	1 mM	30	6)
<b>11</b>	DCC, HOBt/DMF	RT	Overnight	10 mM	55	7)
<b>21</b>	BOP-Cl, DIPEA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 - 20	48 hrs	1 mM	87	8)
<b>21</b>	EDCI·HCl, HOBt/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 - 20	48 hrs	1 mM	59	8)
Pfp ester of <b>20</b>	H <sub>2</sub> , Pd/C, pyrrolidinopyridine /dioxane-EtOH	90 -100	6 hrs	0.8 mM	28	8)

Synthesis by Ohyama<sup>5)</sup>



**Abbreviations:** Lac, lactic acid; Phi, 3-phenyllactic acid; Dpm, diphenylmethyl; Bn, benzy; Boc, t-butyloxycarbonyl; Leu, leusine; MeLeu, N-methylleucine; TFA, trifluoroacetic acid; DCC, 1,3-dicyclohexylcarbodiimide; HOBT, 1-hydroxybenzotriazole; EDCI, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide; NMM, 4-methylmorpholine

図2-2-2 PF1022Aの全合成

### 2-3 全合成法による誘導体合成

前節に記したように、全合成法を確立することができたので、初めに天然からは得難い誘導体の合成を計画した。既に記述したように、PF1022A は L-*N*-メチルロイシン、D-乳酸、D-フェニル乳酸の 3 成分で構成されているため、アミノ酸、ヒドロキシ酸の各部分を適当な類縁体に変換することを考えた。当時既に Bayer 社の Scherkenbeck らが *N*-メチルロイシンの *N*-alkyl 体の合成、他のアミノ酸への変換を報告していたので<sup>12)</sup>、著者らはまず、PF1022A の対掌体、*N*-デメチル体を合成した。対掌体については出発物質の立体配置を逆配置にするだけであり、また、*N*-デメチル体についても特に問題なく合成することができた。図 2-3-1、図 2-3-2 に目的物の構造と合成の概略を示した。

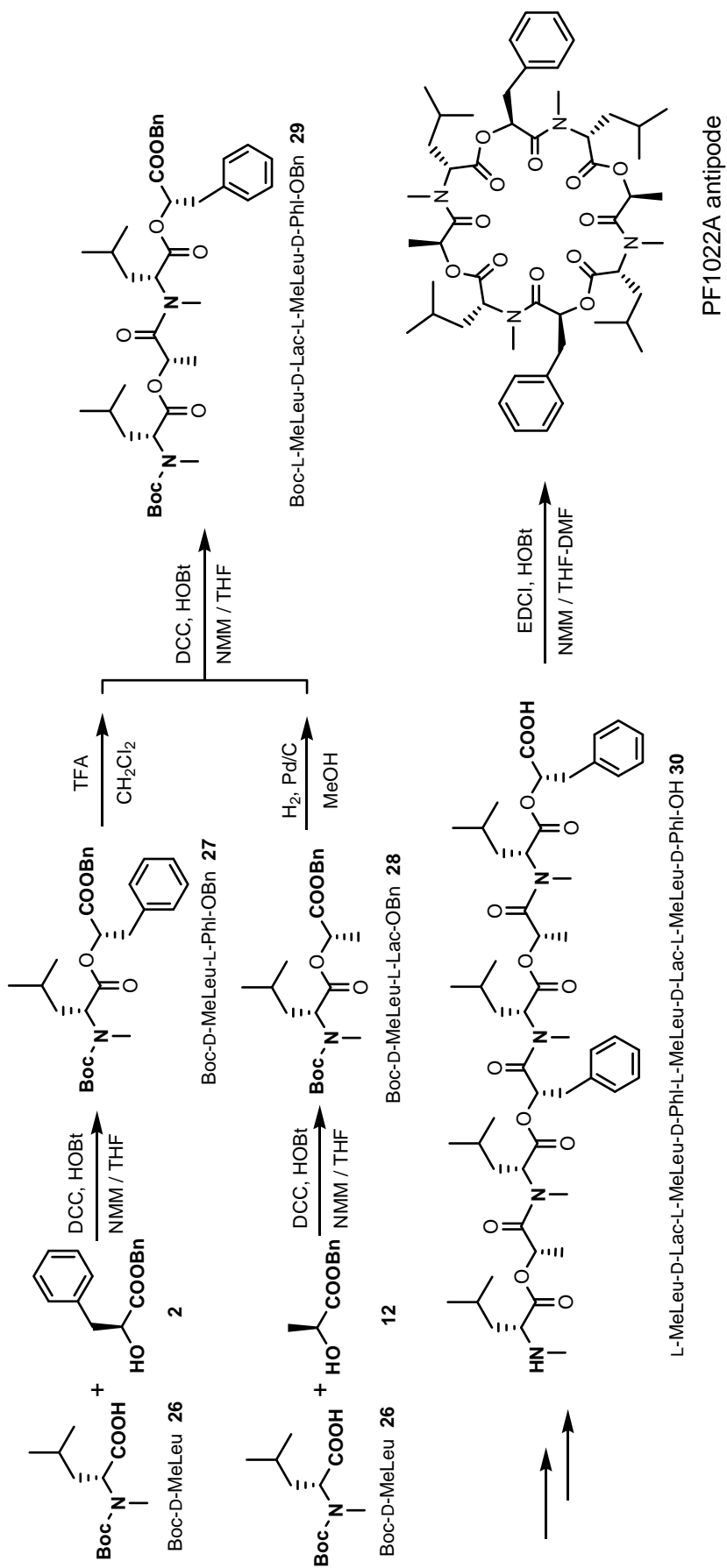


図2-3-1 PF1022A対掌体の合成



次に乳酸部分の変換を検討した。天然型の立体配置を有するバリン、ノルロイシン、イソロイシンから容易に誘導できるヒドロキシ酸誘導体を用いて、図 2-3-3 に示す方法で **39**~**42** を合成した。

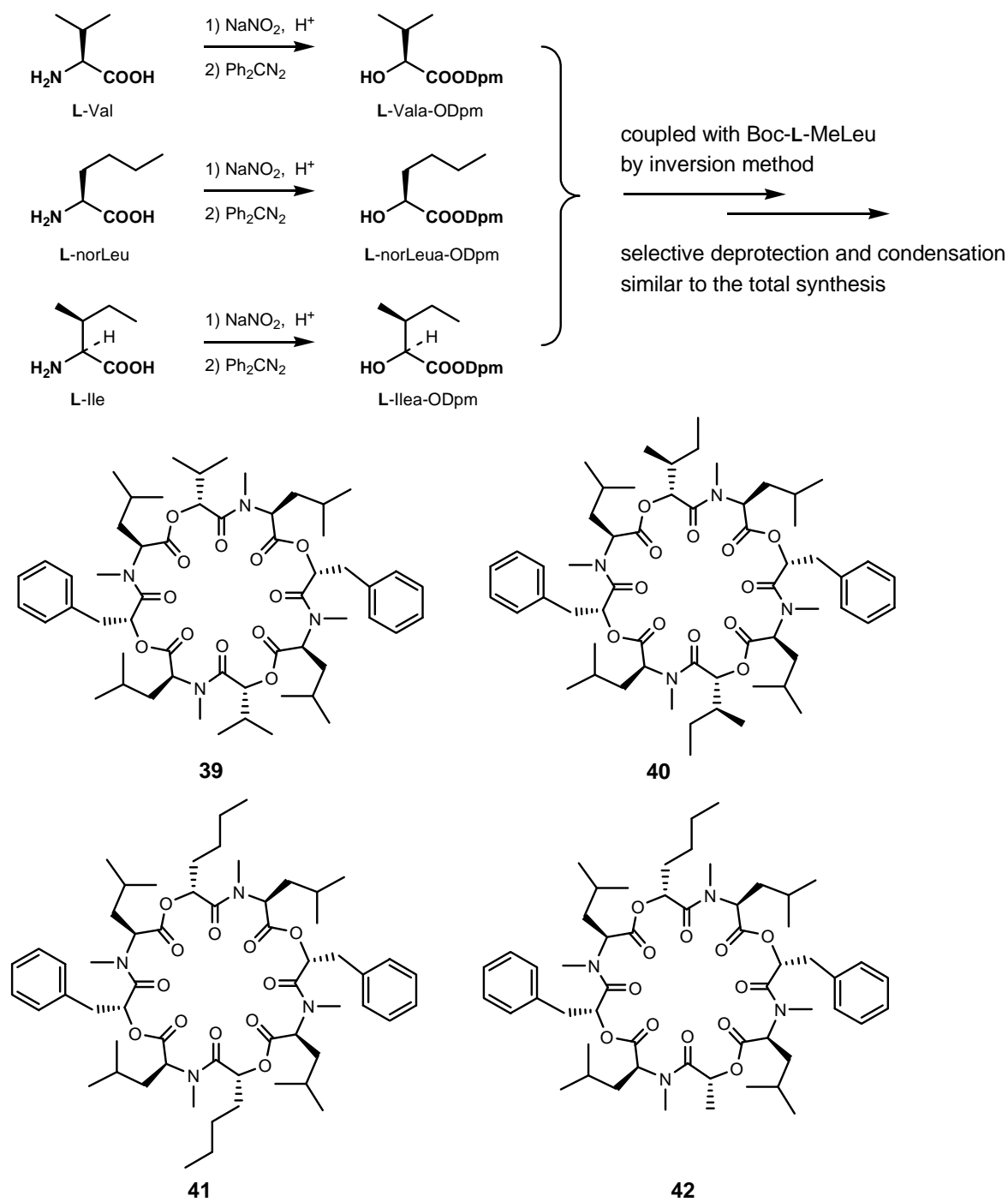


図2-3-3 乳酸置換体の合成概略



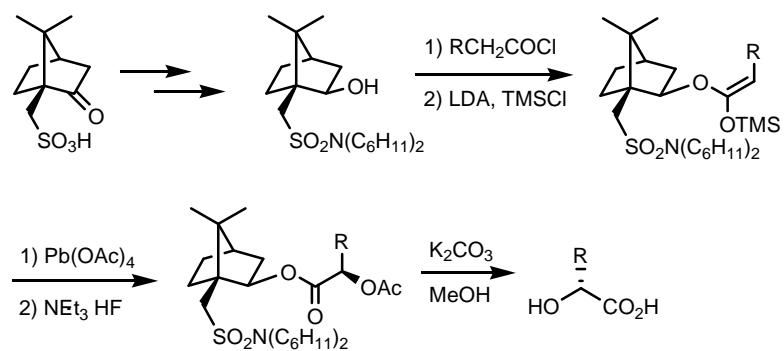


図2-3-5 光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシ酸の合成<sup>13)</sup>

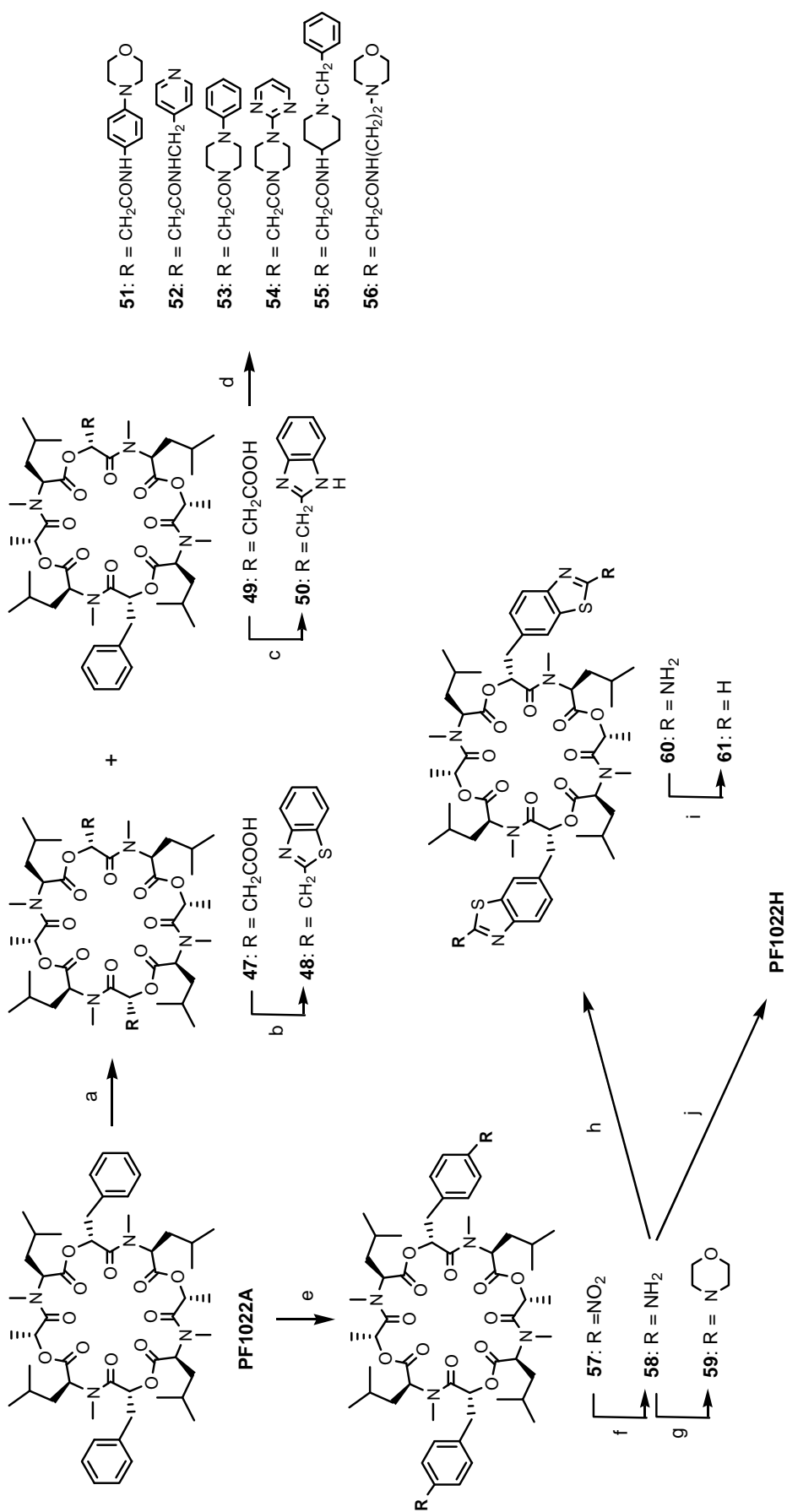
## 2-4 天然物の化学修飾による誘導体合成

全合成の手法は特定のアミノ酸、ヒドロキシ酸のみを変換できる有用な手法であるが、用意すべき部分構造が多岐に渡り、効率的とはいえない。そこで天然から容易に入手可能な PF1022A、PF1022E、PF1022H を用いて誘導化の検討を行った。ただし、PF1022H については培養生産性が低かったため、実質的には PF1022A からの半合成で調製した PF1022H を用いた。

### 2-4-1 PF1022A の誘導化

PF1022A からの誘導化について図 2-4-1 にまとめた。PF1022A の三塩化ルテニウムを用いた触媒的な酸化分解により、カルボン酸誘導体 **47**、**49** を合成した。この際、共存させるオルト過ヨウ素酸、もしくは過ヨウ素酸ナトリウムの量を調節することで **47**、**49** の存在比をある程度制御できることが可能であった。すなわち、PF1022A に対し、共酸化剤を 15 当量程度加えると **49** が主成分で、30 当量程度加えると **47** が主成分となった。

Hendrickson らの方法<sup>14)</sup> に倣い、**47** からベンゾチアゾール **48** を、**49** からベンズイミダゾール **50** を調製した。また、モノカルボン酸 **49** をアミド化し、化合物 **51**～**56** を調製した。PF1022A のニトロ化、還元により、アミノ体 **58** を調製し、**58** からベンゾチアゾール体 **60**、**61** を得た。対照薬として Emodepside**59** を **58** から調製した。Emodepside は 2005 年に Bayer 社から発売された Profender® の有効成分の 1 つである。さらにアミノ体 **58** のジアゾ加水分解で PF1022H を調製した。PF1022A のニトロ化の際に 6 種の可能な位置異性体が全て生じることが判明したため、試薬、反応条件を検討した結果を次節で述べる。



**Reagents:** (a) RuCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, (b) 2-aminobenzenethiol, Ti<sub>2</sub>O, Ph<sub>3</sub>PO (c) 1,2-phenylenediamine, Ti<sub>2</sub>O, Ph<sub>3</sub>PO (d) DCC, HOBT, amine (e) fuming HNO<sub>3</sub> (f) H<sub>2</sub>, Pd / C (g) (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, NaI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (h) NH<sub>4</sub>SCN, Br<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOH (i) isoamyl nitrite (j) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> then heat

図2-4-1 PF1022Aの誘導化

## 2-4-2 PF1022A のニトロ化

PF1022A のニトロ化については、Nishiyama らの特許<sup>4)</sup>に記載されていたが、著者らは詳細に検討を行い、用いる試薬の種類、温度などによって位置選択性がかなり変化することを明らかにした。初めに生成する6種の異性体の構造を図2-4-2に示した。これらの異性体の分析については、通常用いられる逆相 HPLC では完全には分離できず、ナカライテスクの Cosmosil NPE カラムを用いることで分離が可能となった。(図2-4-3)それを基に1つのベンゼン環に対し、ニトロ基がどのような割合で入るか、すなわち位置選択性を計算した。

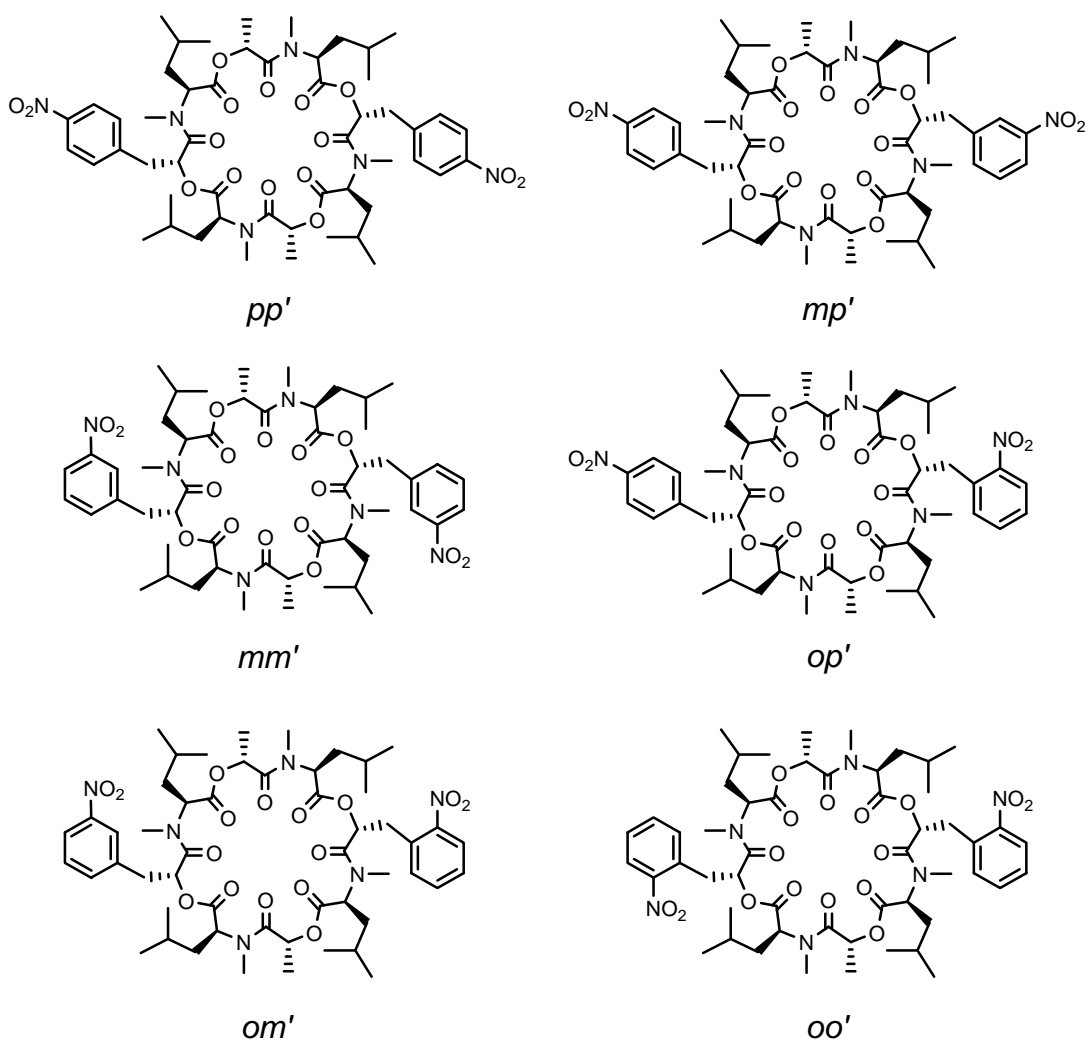
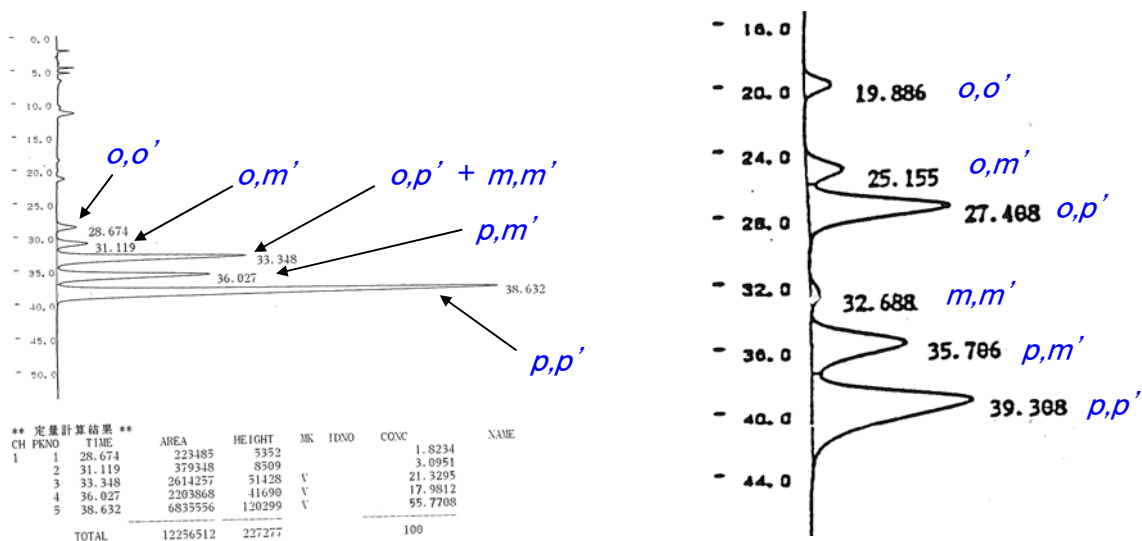


図2-4-2 ニトロ体の6種の異性体



Cosmosil 5NPE (4.6  $\phi$   $\times$  150mm)  
 THF/H<sub>2</sub>O=1/1  
 50°C、210nm  
 0.5ml/min

Cosmosil 5NPE (4.6  $\phi$   $\times$  150mm)  
 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O=1/2/1  
 50°C、210nm  
 0.5ml/min

図 2-4-3 ニトロ体の HPLC 分析例

一般にニトロ化反応の反応種はニトロニウムイオン (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) であり、ニトロ基が芳香環のどこに入るか、すなわち位置選択性は主として以下の要因によって決まる。

- 1) 反応する芳香環の電子的環境
- 2) 反応種 (ニトロニウムイオン) の生成法、対イオンの嵩高さ
- 3) 溶媒、温度

このうち、配向性を決定する主要因である 1) については、基質によって決まるので、PF1022A の場合は全ての試薬に対して電子的環境は等しいと考えられる。従って、初めに反応種と溶媒、温度、添加剤についてスクリーニングを行った。結果を表 2-4-1 にまとめた。

表 2-4-1 PF1022A のニトロ化試薬のスクリーニング (1)

Exp No.	Substrate [g]	reagents [eq.]	Solvent [ml]	Temp [°C]	Time	Yield [%]	Isomers ratio [%]						Selectivity [%]			Ref.
							pp	mp	mm	op	om	oo	p	m	o	
1-1	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [1140]	-	0	5h	77	45.4	19.6	1.3	24.8	5.4	3.4	68	13	19	4)
1-2	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [100]	-	-57~-50	30min	98	52.1	19.7	(22.5)		3.8	2.0	72	14	14	
1-3	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [100]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	-76~rt	1d	93	56.5 (18.3)		20.5	2.4	1.4	76	10	14		
1-4	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [16.4]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	0~rt	2d	100	41.8	18.2	1.3	28.0	6.1	4.5	66	12	22	
1-5	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [2.2]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [2]	0~rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-	
1-6	0.1	c.HNO <sub>3</sub> [3200]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [3]	0~rt	4d	-	(88% of subst. remained)						-	-	-	
1-7	0.1	c.HNO <sub>3</sub> [1300] AcOH [1500]	-	0~40	4d	-	(95% of subst. remained)						-	-	-	15)
1-8	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [1140] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [2300]	-	0	1h	86	42.1	35.4	(17.6)		4.2	0.7	65	27	8	
1-9	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [22] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [2500]	-	5	4h	79	33.6	30.0	6.2	19.3	8.3	2.7	58	25	17	
1-10	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [2.2] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [360]	-	3	4h	100	32.2	29.6	(26.3)		9.0	3.0	57	25	18	
1-11	0.1	c.HNO <sub>3</sub> [210] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [2500]	-	0	4h	76	41.7	33.5	6.9	11.7	5.2	1.0	64	26	10	
1-12	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [3] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [70]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [15]	-40~rt	3d	90	41.5	33.5	(19.2)		4.8	0.9	64	26	10	
1-13	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [5] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [34] Drierite [70]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [15]	-60~-50 ~rt	17.5h 24h	91	33.8	28.1	(26.2)		8.9	3.0	58	25	17	16)
1-14	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [10] MsOH [60]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [8]	-62~-42 -38~-35	1d 1d	94	30.1	22.9	(30.2)		11.0	5.0	55	23	22	
1-15	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [680] Ac <sub>2</sub> O [500]	-	5	1h	89	30.6	17.4	2.4	32.2	9.2	8.3	55	16	29	17)
1-16	0.1	f.HNO <sub>3</sub> [230] TFAA[472]	-	3	4h	72	40.9	16.2	1.1	30.7	5.8	5.2	65	11	24	18)
1-17	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [3] Tf <sub>2</sub> O [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	0~rt	2d	92	29.1	25.0	4.8	27.2	10.2	4.7	55	22	23	
1-18	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [20] Ac <sub>2</sub> O [60] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [6]	-	5	1h	100	20.6	20.0	(35.0)		14.2	10.1	45	23	32	
1-19	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [20] Ac <sub>2</sub> O [60] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [3]	-65~-60	5d	85	40.8	18.4	(30.3)		5.7	4.7	64	12	22	
1-20	1.0	TBAN [3] TFAA [24]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	0~rt	8d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :32%, mono-NO <sub>2</sub> :43%, subst.:13%)						-	-	-	19)
1-21	1.0	TBAN [3] Ms <sub>2</sub> O [10]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [8]	0~rt	1d	92	26.4	31.6	8.6	18.4	12.3	2.7	52	30	18	
1-22	1.0	TBAN [3] Tf <sub>2</sub> O [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6]	0	2h	88	26.6	26.1	6.1	26.5	9.9	4.8	54	23	23	
1-23	1.0	TBAN [3] TFAA [20] 18-C-6 [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [4]	rt	9d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :39%, mono-NO <sub>2</sub> :43%, subst.:18%)						-	-	-	20)
1-24	1.0	TBAN [3] Ms <sub>2</sub> O [10] 18-C-6 [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	0~rt	8d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :35%, mono-NO <sub>2</sub> :48%, subst.:15%)						-	-	-	
1-25	1.0	TBAN [3] Tf <sub>2</sub> O[6] 18-C-6 [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	0~rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-	
1-26	1.0	TBAN [3] Tf <sub>2</sub> O[5] NEt <sub>3</sub> [5]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6]	-68~rt	3d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :20%, mono-NO <sub>2</sub> :42%, subst.:37%)						-	-	-	
1-27	1.0	TBAN [2.6] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [72]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-67~+3	2h	-	(decomposition)						-	-	-	

表 2-4-1 PF1022A のニトロ化試薬のスクリーニング (2)

Exp No.	Substrate [g]	reagents [eq.]	Solvent [ml]	Temp [°C]	Time	Yield [%]	Isomers ratio [%]						Selectivity [%]			Ref.
							<i>pp</i>	<i>mp</i>	<i>mm</i>	<i>op</i>	<i>om</i>	<i>oo</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>o</i>	
1-28	1.0	iBu-nitrate [40] PPA [5g]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt~reflux	7d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :21%, mono-NO <sub>2</sub> :27%, subst.:52%)						-	-	-	21)
1-29	1.0	iBu-nitrate [34] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [34]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt	4d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :78%, mono-NO <sub>2</sub> :10%, subst.:10%)						-	-	-	22)
1-30	1.0	iBu-nitrate [40] BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> [30]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt	8d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :53%, mono-NO <sub>2</sub> :42%, subst.:5%)						-	-	-	23)
1-31	1.0	iBu-nitrate [40] AlCl <sub>3</sub> [20]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt	5d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :61%, mono-NO <sub>2</sub> :14%, subst.:25%)						-	-	-	
1-32	1.0	iBu-nitrate [40] PA [50]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt~reflux	8d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :38%, mono-NO <sub>2</sub> :49%, subst.:13%)						-	-	-	
1-33	1.0	neoPentylnitrate [20] PPA [6.2] P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [8.8]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	rt	5d	-	(no reaction)						-	-	-	21)
1-34	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [6] P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [6]	CHCl <sub>3</sub> [10]	0~rt	7d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :32%, mono-NO <sub>2</sub> :42%, subst.:26%)						-	-	-	24)
1-35	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [8.4] PPA [6] P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [8.8]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6]	0~rt	1d	87	35.5	(22.3)	30.4	6.6	5.2	60	17	23	21)	
1-36	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [3] TMSOTf [3.4] Tf <sub>2</sub> O [3.2]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-48~rt	2d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :78%, mono-NO <sub>2</sub> :16%, subst.:6%)						-	-	-	
1-37	1.0	f.HNO <sub>3</sub> [5] TfOH [10] Tf <sub>2</sub> O [3]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [15]	-80~-76 ~-56 ~rt	2h 1d 3d	-	(complicated mixture)						-	-	-	
1-38	1.0	NO <sub>2</sub> BF <sub>4</sub> [2.4] 18-C-6 [3]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [11]	-15~rt	4d	85	29.2	31.3	8.4	18.8	8.7	3.5	54	29	17	25)
1-39	1.0	NO <sub>2</sub> BF <sub>4</sub> [5] 18-C-6 [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6] sulfolane [10]	rt	5d	100	24.5	25.0	(30.4)	13.3	6.9	50	23	27		
1-40	0.5	NaNO <sub>2</sub> [1] c.HNO <sub>3</sub> [280]	CCl <sub>4</sub> [10] CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [2]	rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-	26)
1-41	1.0	NaNO <sub>2</sub> [6] Tf <sub>2</sub> O [6]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6]	0~rt	2d	-	(no reaction)						-	-	-	
1-42	1.0	NaNO <sub>3</sub> [2] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [360]	-	0~rt	1d	97	35.7	29.3	5.5	19.4	8.1	2.0	61	24	15	27)
1-43	0.5	NaNO <sub>3</sub> [2] AlCl <sub>3</sub> [6.6] TMSCl [5]	CCl <sub>4</sub> [10] CHCl <sub>3</sub> [10]	0~rt	4d	-	(no reaction)						-	-	-	28)
1-44	1.0	AgNO <sub>3</sub> [2.2] BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> [24]	CH <sub>3</sub> CN [5]	0~rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-	29)
1-45	1.0	nitropyrazole [26] BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> [26]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	0~rt	5d	-	(bis-NO <sub>2</sub> :7%, mono-NO <sub>2</sub> :35%, subst.:57%)						-	-	-	30)

(注) f.HNO<sub>3</sub>: 発煙硝酸 (1.52)、c.HNO<sub>3</sub>: 濃硝酸 (1.40)、Drierite: 無水硫酸カルシウム、18-C-6: 18-Crown-6、TFAA: Trifluoroacetic anhydride、Tf<sub>2</sub>O: Trifluoromethanesulfonic anhydride、TfOH: Trifluoromethanesulfonic acid、TBAN: Tetrabutylammonium nitrate、Ms<sub>2</sub>O: Methanesulfonic anhydride、PPA: Polyphosphoric acid、PA: Phosphoric acid、TMSOTf: Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate、TMSCl: Chlorotrimethylsilane

表 2-4-1 から次のような傾向が見られた。

- 1) 発煙硝酸を用いた場合、比較的パラ選択性が高い (Exp. 1-1～Exp. 1-4)
- 2) 硝酸-スルホン酸の組合せは、1) に比べ、メタ選択性が高い (Exp. 1-8～Exp. 1-14)
- 3) 硝酸-酸無水物の組合せは、1) に比べ、オルト選択性が高い (Exp. 1-15～Exp. 1-19)
- 4) 硝酸塩-酸無水物の組合せは、メタ選択性、オルト選択性が高い (Exp. 1-21～Exp. 1-22)
- 5) 硝酸アルキルによるニトロ化は、酸の種類に関わらず反応が遅い (Exp. 1-28～Exp. 1-33)

これらの結果から低温側では主として速度論的支配（オルトパラ配向性）で反応が起こり、高温側では熱力学的支配（メタ配向性）と競合するように反応が起こることが推定される。

また、文献<sup>25)</sup>でパラ選択性が高いと記載されていた  $\text{NO}_2\text{BF}_4/18\text{-Crown-6}$  もメタ選択性が高く、反応種の嵩高さを利用した選択性の改善も難しいと思われた。ニトロソニウムイオンの方がニトロニウムイオンよりパラ選択性が高いという報告<sup>26)</sup>があり、亜硝酸ナトリウムを用いたニトロソ化を行ってみたが、反応は全く進行しなかった。以上のことから発煙硝酸をニトロニウムイオンのソースとし、次に溶媒、温度などを検討し、表 2-4-2 にまとめた。

表2-4-2 PF1022Aのニトロ化条件検討(1)

Exp No.	Substrate [g]	f.HNO <sub>3</sub> [eq.]	Solvent [ml]	Temp [°C]	Time	Yield [%]	Isomers ratio [%]						Selectivity [%]		
							<i>pp</i>	<i>mp</i>	<i>mm</i>	<i>op</i>	<i>om</i>	<i>oo</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>o</i>
2-1	1.0	2.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	0~rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-
2-2	1.0	4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	4~rt	1d	-	(no reaction)						-	-	-
2-3	1.0	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	2~rt	6h	-	(bis-NO <sub>2</sub> :9%, mono-NO <sub>2</sub> :41%, subst.:50%)						-	-	-
2-4	1.0	17	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	0~rt	2d	100	41.8	18.2	1.3	28.0	6.1	4.5	66	12	22
2-5	1.0	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	4~rt	2h	96	39.3	19.0	(29.8)		6.6	4.8	63	15	22
2-6	1.0	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [9]	-72~+11	1d	93	42.0	(17.3)		(31.7)		8.3	65	14	21
2-7	1.0	42	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [8]	-78~+12	1d	89	51.0	(18.8)		(27.0)		2.6	71	13	16
2-8	1.0	46	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-65~-60	10h	91	51.3	18.1	(24.2)		3.9	2.5	72	12	16
2-9	1.0	70	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-68~-40	4h	92	53.7	18.1	(22.7)		3.5	2.0	73	13	14
2-10	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-76~+15	1d	93	56.5	(18.3)		20.5	2.4	1.4	76	10	14
2-11	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-62~-56	1h	96	54.7	17.8	(21.8)		3.3	1.8	74	12	14
2-12	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-50~-40	1h	93	54.6	(17.9)		(25.3)		1.9	74	11	15
2-13	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-32~-28	20min	95	49.6	(17.3)		(29.3)		2.9	70	12	18
2-14	1.0	100	CHCl <sub>3</sub> [5]	-62~-52	20min	95	54.0	18.5	(21.7)		3.4	1.8	73	13	14
2-15	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [6] tBuOH [1.5]	-70~rt	1d	100	47.3	17.3	(24.4)		4.2	2.8	69	13	18
2-16	1.0	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [3] CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> [3]	-65~-50	2d	93	44.2	19.5	(27.0)		5.4	3.4	67	15	18

表 2-4-2 から以下のような傾向が見られた。

- 1) 発煙硝酸が 10 当量以下では反応が非常に遅いか、事実上進行しない (Exp. 2-1~Exp. 2-3)
- 2) 発煙硝酸が 20 当量程度の場合、室温以上に温度を上げなくては反応が完結しない (Exp. 2-4~Exp. 2-6)
- 3) 発煙硝酸の必要量は 20-50 当量程度と考えられる
- 4) 反応温度が-40°C 以下では選択性にほとんど差がなく、それより高温側では若干選択性が低くなる (Exp. 2-11~Exp. 2-13)

溶媒については、通常用いられる溶媒のうち、発煙硝酸に対して安定なものは限られており、ジクロロメタン、クロロホルム、混合溶媒 (ジクロロメタン/*t*-ブタノール、ジクロロメタン/ニトロメタン) を検討したが、特に大きな差はなかった。(Exp. 2-14~Exp. 2-16)

最後に添加剤の効果を検討した。初めに市販の発煙硝酸に含まれている亜硝酸の影響を確認するため、亜硝酸ナトリウムを添加したものと亜硝酸を除去するのに用いる尿素を添加したものを比較した。その結果、亜硝酸については何の影響も及ぼしていないことが判明した。以下、脱水剤、酸触媒、ルイス酸、カチオントラップ剤、吸着剤などを試したが、カチオントラップ剤が反応を阻害した以外は、特に影響

はなかった。(表 2-4-3) これは反応種がカチオンであることを裏付ける妥当な結果である。

表2-4-3 PF1022Aのニトロ化条件検討(2)

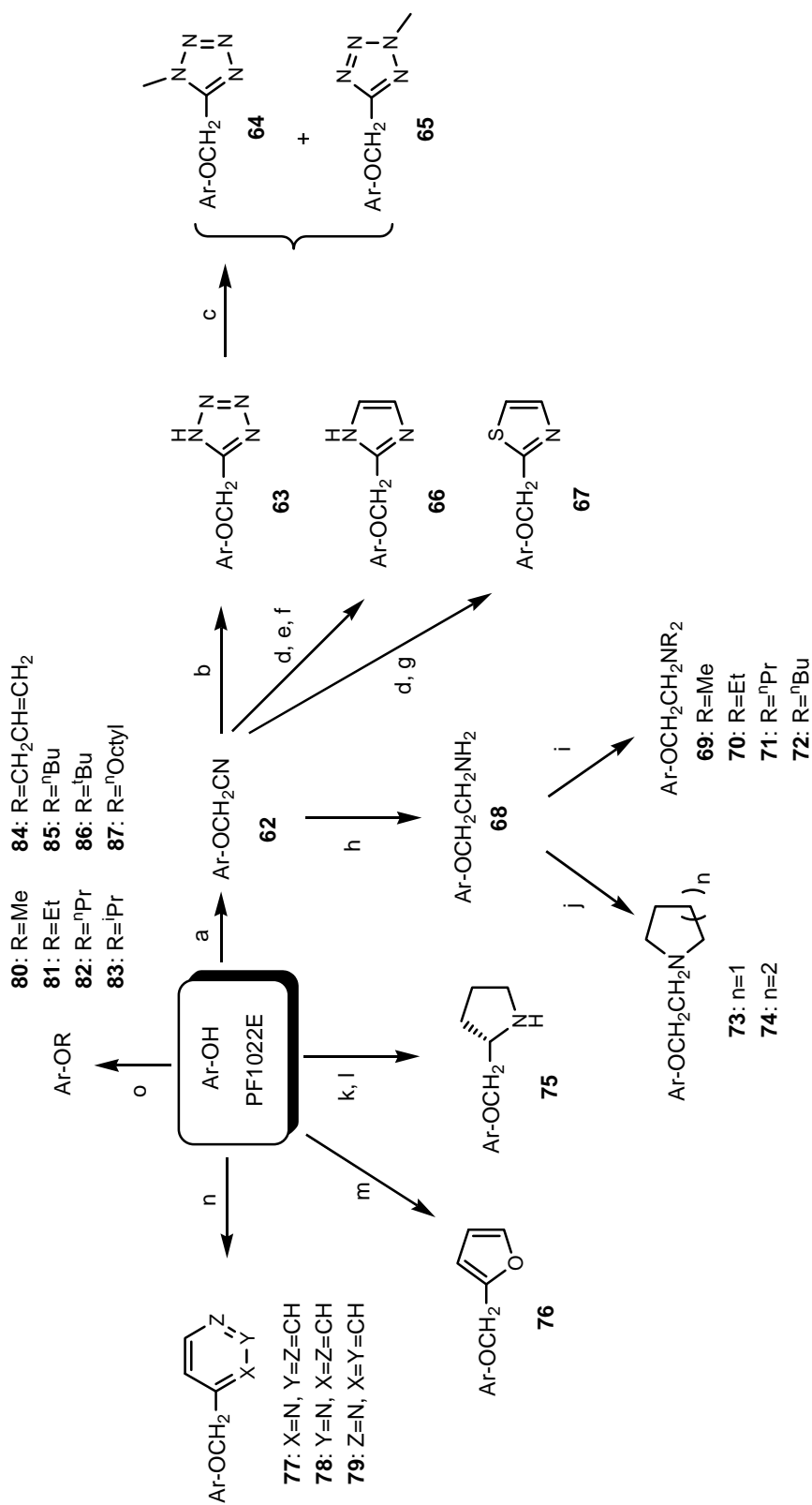
Exp No.	Substrate [g]	f.HNO <sub>3</sub> [eq.]	Additive [eq.]	Solvent [ml]	Temp [°C]	Time	Yield [%]	Isomers ratio [%]						Selectivity [%]			Ref.
								<i>pp</i>	<i>mp</i>	<i>mm</i>	<i>op</i>	<i>om</i>	<i>oo</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>o</i>	
3-1	1.0	50	NaNO <sub>2</sub> [1]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-68~-50	2h	94	53.5	18.0	(22.4)	3.4	2.0	73	13	14		
3-2	1.0	50	Urea [0.24]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-69~-50	1h	94	54.1	18.1	(21.8)	3.3	1.8	73	13	14		
3-3	1.0	50	MS13X [1g]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-70~-60	1.5h	94	54.8	18.0	(21.3)	3.2	1.8	74	12	14		
3-4	1.0	50	K10 Clay [1g]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-75~+10	1d	91	56.8	(17.8)	(23.1)	1.7	76	11	13	31)		
3-5	1.0	20	HMPA [5.7]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-60~-50	21h	-	(no reaction)						-	-	-	
3-6	1.0	20	AlCl <sub>3</sub> [0.7]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [10]	-68~-53	2d	99	51.4	17.4	(24.5)	3.9	2.6	72	12	16		
3-7	1.0	50	C-200 [1g]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [5]	-50+12	3h	93	53.5	18.4	(21.7)	3.5	2.0	73	13	14		
3-8	1.0	50	C-200 [2g]	n-hexane [10]	-72~-57	6h	94	54.4	19.7	(20.8)	3.3	1.6	74	13	13		

(注) K10 Clay : Montmorillonite K 10 (Aldrich)、HMPA : Hexamethylphosphoric triamide、C-200 : Wakogel C200

以上の検討から、反応についてはほぼ最適化することができた。後処理、精製に関しては、メタノールまたはニトロメタンから結晶化を数回繰り返すことで、純度 95% 以上のニトロ体を 30% 以上の収率で単離することができ、以降の誘導化に利用した。

### 2-4-3 PF1022E、PF1022H の誘導化

PF1022E からの誘導化について図 2-4-4 にまとめた。BrCH<sub>2</sub>CN を用いて PF1022E にシアノメチル基を導入し、これを鍵中間体として、テトラゾール **63**、イミダゾール **66**、チアゾール **67** を合成した。**63** をメチル化すると分離精製可能な 2 種の異性体 **64**、**65** が得られた。メチル基の位置については **64** のメチル基と OCH<sub>2</sub> 基との間に NOE が観測されたことから決定した。PF1022E のフェノール性水酸基に対し、光延反応を適用し、プロリノール誘導体 **75**、フルフリル誘導体 **76** を合成した。化合物 **77**~**87** については、典型的な *O*-アルキル化 (base、alkyl halide) を適用し、合成した。

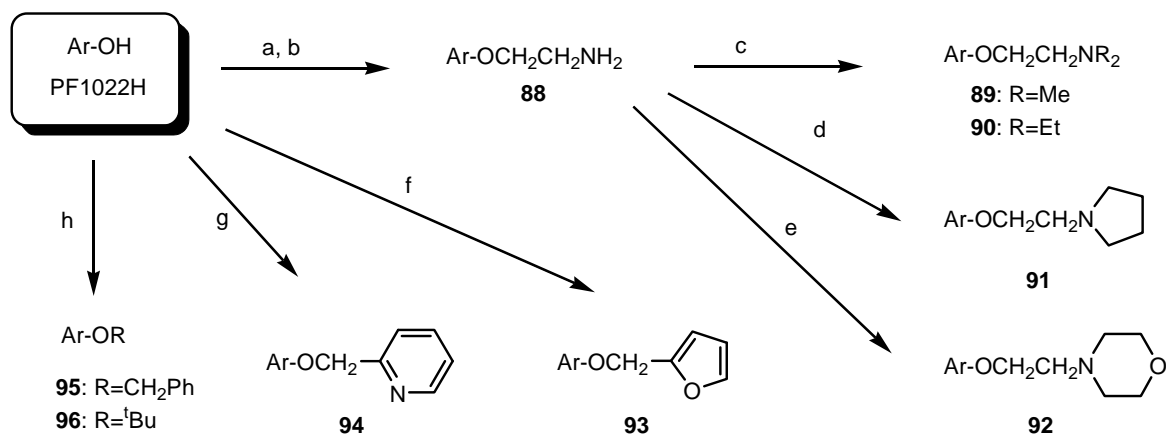


Ar: benzene ring of *p*-hydroxyphenyllactic acid moiety of PF1022E

**Reagents:** (a)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, BrCH<sub>2</sub>CN (b)NaN<sub>3</sub> (c)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI (d)O,O'-Diethyl dithiophosphate (e)MeI (f)Aminoacetaldehyde dimethyl acetal, 6N-HCl (g)Bromoacetaldehyde diethyl acetal, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (h)H<sub>2</sub> (45psi), Pd / C (i) H<sub>2</sub>, Pd / C (j)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, dibromoalkane (k)(S)-*tert*-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate, DEAD, Ph<sub>3</sub>P (l)TFA (m)2-hydroxymethylfuran, DEAD, Ph<sub>3</sub>P (n)2,3, or 4-picoly chloride, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (o)NaH, alkylhalide (other than **86**) or isobutene, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (for **86**)

図2-4-4 PF1022Eの誘導化

PF1022H からの誘導化については PF1022E の誘導化とほぼ同じ手法で図 2-4-5 のように合成した。



Ar: each benzene ring of *p*-hydroxyphenyllactic acid moiety of PF1022H

**Reagents:** (a)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, BrCH<sub>2</sub>CN (b)H<sub>2</sub> (45psi), Pd / C (c) H<sub>2</sub>, Pd / C, formaldehyde(for **89**) or acetaldehyde (for **90**) (d)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, 1,4-dibromobutane (e)(BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, NaI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (f)2-chloromethylfuran, NaI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (g)2-picoyl chloride, NaI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (h)K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, benzylbromide (for **95**) or isobutene, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (for **96**)

図2-4-5 PF1022Hの誘導化

## 2-5 小括

本章では、PF1022 類の構造活性相関を解明するために、各種誘導体の合成、すなわち PF1022A の全合成、全合成の手法による PF1022 類縁体の合成、天然から得られる PF1022A、PF1022E、PF1022H を用いた誘導化について記した。誘導化の過程で課題となったニトロ化反応の位置選択性についても詳細に検討し、反応の最適化を行った。天然物からの誘導化については、カルボン酸、ニトリル基、アミノ基などを有する汎用中間体を合成し、これらから構造の多様性も加味した誘導体群を調製した。

## 2-6 文献

- 1) Montalbetti, C. A. G. N. and Falque, V. (2005) : Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **61**, 10827-10852
- 2) Kanaoka, M, Isogai, A. and Suzuki, A. (1979) : Synthesis of Bassianolide and Its Two Homologs, Enniatin C and Decabassianolide. *Agric. Biol. Chem.* **43**, 1079-1083
- 3) 大山 真、米田利夫、飯沼勝春、岡田忠明(1992) : 環状デプシペプチド PF1022 物質の合成法. 特願平 4-131139
- 4) Nishiyama, H., Oogaki, M., Yamanishi, R. and Hara, T. (1993) : Depsipeptide derivatives, production thereof and Use thereof. WO1993/19053
- 5) Ohyama, M., Iinuma, K., Isogai, A. and Suzuki, A. (1994) : Total synthesis of the anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. *Biosci. Biotech. Biochem.* **58**, 1193-1194
- 6) Dutton, F. E. and Nelson, S. J. (1994) : Synthesis of PF1022A, an anthelmintic cyclodepsipeptide. *J. Antibiot.* **47**, 1322-1327
- 7) Kobayashi, M., Nanba, T., Toyama, T. and Saito, A. (1994) : Synthesis and anthelmintic activity of the cyclodepsipeptide PF1022A. *Annual Report of Sankyo Research Laboratories* **46**, 67-75
- 8) Scherkenbeck, J., Plant, A., Harder, A. and Mencke, N. (1995) : A highly efficient synthesis of the anthelmintic cyclooctadepsipeptide PF1022A. *Tetrahedron* **51**, 8459-8470
- 9) Cheung, S. T. and Benoiton, N. L. (1977) : *N*-Methylamino acids in peptide synthesis V. The synthesis of *N*-*tert*-butoxycarbonyl, *N*-methylamino acids by *N*-methylation. *Can. J. Chem.*, **55**, 906-910
- 10) Mitsunobu, O. (1981) : The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis*. **1981**, 1-28
- 11) Kataoka, H. and Katagi T. (1987) : Synthesis of macrocycles from L-amino acid and their selective transport of amino ester salts through an organic liquid membrane. *Tetrahedron* **43**, 4519-4530
- 12) Scherkenbeck J., Harder A., Plant A. and Dyker H. (1998) :

- PF1022A - A Novel Anthelmintic Cyclooctadepsipeptide. Modification and Exchange of the N-Methyl Leucine Residues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1035-1040
- 13 ) Oppolzer, W. and Dudfield, P. (1985): Asymmetric  $\alpha$ -acetoxylation of carboxylic esters. *Helv. Chim. Acta.* **68**, 216-219
- 14) Hendrickson J. B and Hussoin Md. S, (1987) : Seeking the Ideal Dehydrating Reagent. *J. Org. Chem.* **52**, 4137-4139
- 15) Henry, C., E. D. Hughes, M. H. Jones and Marion G, Peeling. (1952) : Effects of Alkyl Groups in Electrophilic Additions and Substitutions. *Nature.* **169**, 291
- 16) バートン・ミリガン、ドナルド・ジー・ミラー. (1976) : 「芳香族及び置換芳香族化合物の選択的ニトロ化法」. 特開昭 51-136626
- 17) M. L. Scheinbaum. (1969) : Nitration of *p*-Quaterphenyl. *Chem. Comm.* 1235
- 18) F. G. Bordwell, Edgar W. Garbisch Jr. (1960) : Nitrations with Acetyl Nitrate. I. The Nature of the Nitrating Agent and the Mechanism of Reaction with Simple Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3588-3598
- 19) Bernardo Masci. (1989) : The selectivity of electrophilic aromatic nitration and the effect of the organic solvents. *Tetrahedron*, **45**, 2719-2730
- 20) Bernardo Masci. (1985) : Effect of crown ethers on the selectivity of electrophilic aromatic nitration. *J. Org. Chem.* **50**, 4081-4087
- 21) S. M. Tsang, A. P. Paul, M. P. DiGiaino. (1964) : The Nitration of Toluene with Alkyl Nitrates and Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.* **29**, 3387-3390
- 22) H. Raudnitz. (1927) : Über die Einwirkung von Äthylnitrat auf Diphenyl und Diphenyl-Abkömmlinge. *Chem. Ber.* **60**, 738-740
- 23) George A. Olah, Henry C. Lin. (1974) : Aromatic substitution. XXXV. Boron trifluoride catalyzed nitration of benzene, alkylbenzenes, and halobenzenes with methyl nitrate in

- nitromethane solution. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2892-2898
- 24) R. B. Moodie, K. Schofield and A. R. Wait. (1984) : Electrophilic Aromatic Substitution. Part 31. The Kinetics and Products of Nitration of Naphthalene, Biphenyl, and Some Reactive Monocyclic Aromatic Substrates in Aqueous Phosphoric Acid containing Nitric Acid or Propyl Nitrate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 921-926
- 25) Rodrigue Savoie, Marie Pigeon-Gosselin, André Rodrigue, and Robert Chénevert. (1983) : Synthesis and vibrational spectra of 1:1 stoichiometric complexes of nitronium and nitrosonium tetrafluoroborate with 18-crown-6. *Can. J. Chem.* **61**, 1248-1252
- 26) Malcolm J. Thompson, Petrus J. Zeegers. (1991) : Two-phase nitration of phenols, part 3: The nitration of anisole. *Tetrahedron* **47**, 8787-8790
- 27) Gordon N. Mitchell, Robert L. McKee. (1974) : Nitration and bromination of isocytosine-6-acetic acid. Corrections. *J. Org. Chem.* **39**, 176-179
- 28) Olah, George A. ; Ramaiah, Pichika; Sandford, Graham; Orlinkov, Alexander; Surya Prakash, G. K. : (1994) : Aluminum Chloride Catalyzed Nitration of Aromatics with Sodium Nitrate/Chlorotrimethylsilane. *Synthesis* 468-469
- 29) George A. Olah, Alexander P. Fung, Subhash C. Narang, Judith A. Olah. (1981) : Aromatic substitution. 48. Boron trifluoride catalyzed nitration of aromatics with silver nitrate in acetonitrile solution. *J. Org. Chem.* **46**, 3533-3537
- 30) George A. Olah, Subhash C. Narang, Alexander P. Fung. (1981) : Aromatic substitution. 47. Acid-catalyzed transfer nitration of aromatics with N-nitropyrazole, a convenient new nitrating agent. *J. Org. Chem.* **46**, 2706-2709
- 31) André Cornélis, Lionel Delaude, André Gerstmans, Pierre Laszlo. (1988) : A procedure for quantitative regioselective nitration of aromatic hydrocarbons in the laboratory. *Tetrahedron Lett.* 5657-5660

## 第3章 PF1022Aの配座解析

### 3-1 緒言

生理活性物質が生体内でその作用標的と結合し、活性を発現する際に、その実際の3次元構造、すなわちコンフォメーション（配座）が重要な意味を持つことは論を俟たない。また、生理活性物質単独での安定配座と作用標的との結合時の配座とは必ずしも一致するとは限らない。配座を決定する手段としては、固体（結晶状態）ではX線結晶構造解析、溶液中ではNMRによる解析が常套手段である。PF1022Aについては、既にKodamaらがX線結晶構造解析による結晶構造<sup>1)</sup>を解明しているため、著者は溶液中での配座を解明することを目的として各種溶媒中でのNMR測定、添加剤の有無による配座への影響などを検討した。

### 3-2 NMRによる配座解析

SasakiらはPF1022Aの単離・構造決定の論文<sup>2)</sup>で、PF1022Aは溶液中ではNMRで分離可能な2種類の配座が存在することを指摘している。そこで著者は初めに重メタノール中でのNMRスペクトルの帰属を行い、NOE測定により主配座を決定することを試みた。PF1022Aの重メタノール中の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図3-2-1に示す。

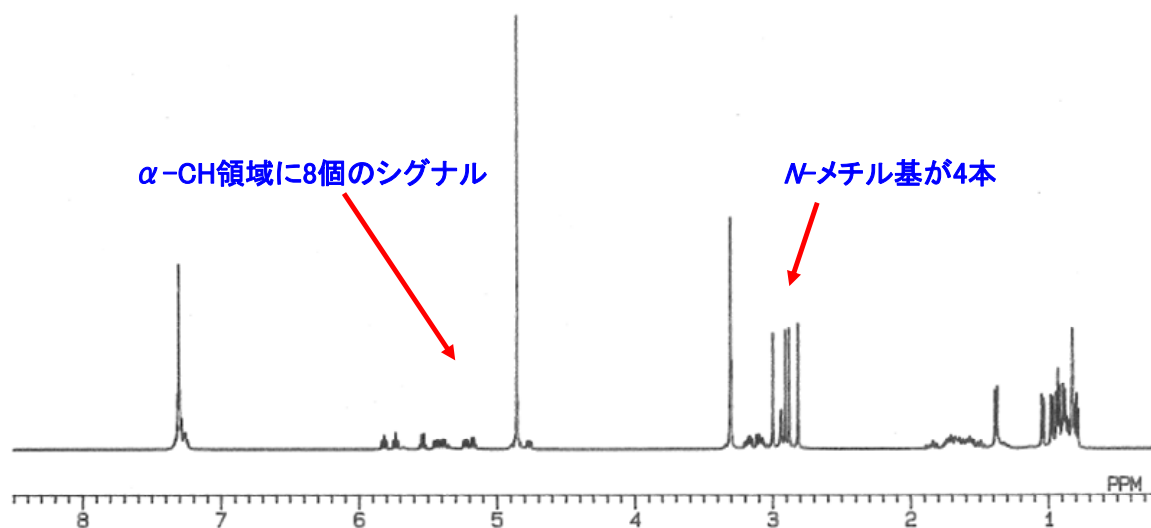


図 3-2-1 PF1022A の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz)

図 3-2-1 から明らかなように、3ppm 付近の *N*-メチル基のシグナルが主成分として 4 本あり、4.8-5.8ppm 付近の  $\alpha$ -CH 領域のシグナルが 8 個観測される。このことはこの物質が分子全体として非対称の配座で存在していることを示している。COSY、HSQC、HMBC などの各種 2 次元 NMR 測定により、 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  の全てのシグナルを帰属し、NOESY 測定により NOE 相関を調べた。結果を表 3-2-1、図 3-2-2 にまとめた。

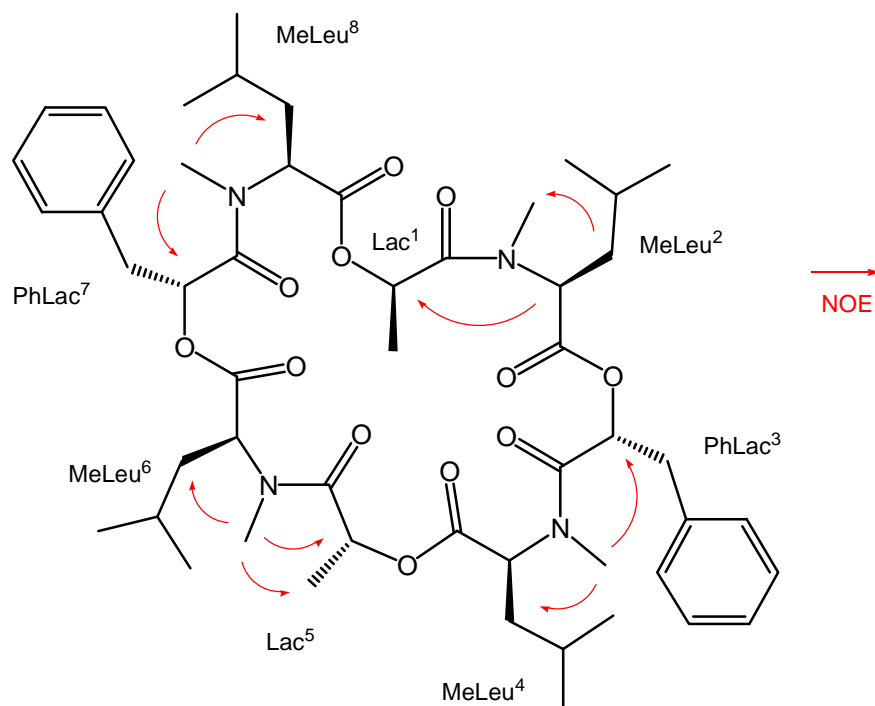
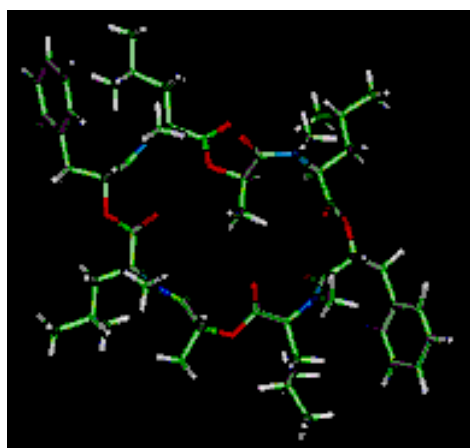


図 3-2-2 PF1022A の NOE 相関



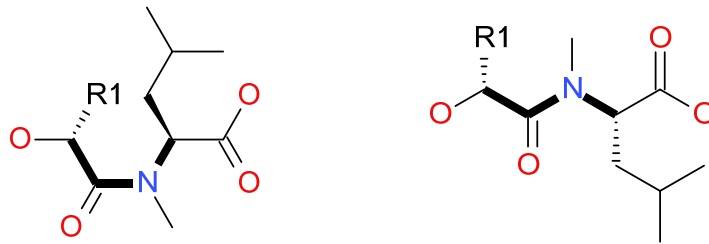
[参考] 結晶構造 (from MeOH/H<sub>2</sub>O)

表 3-2-1 PF1022A の NMR スペクトルの帰属

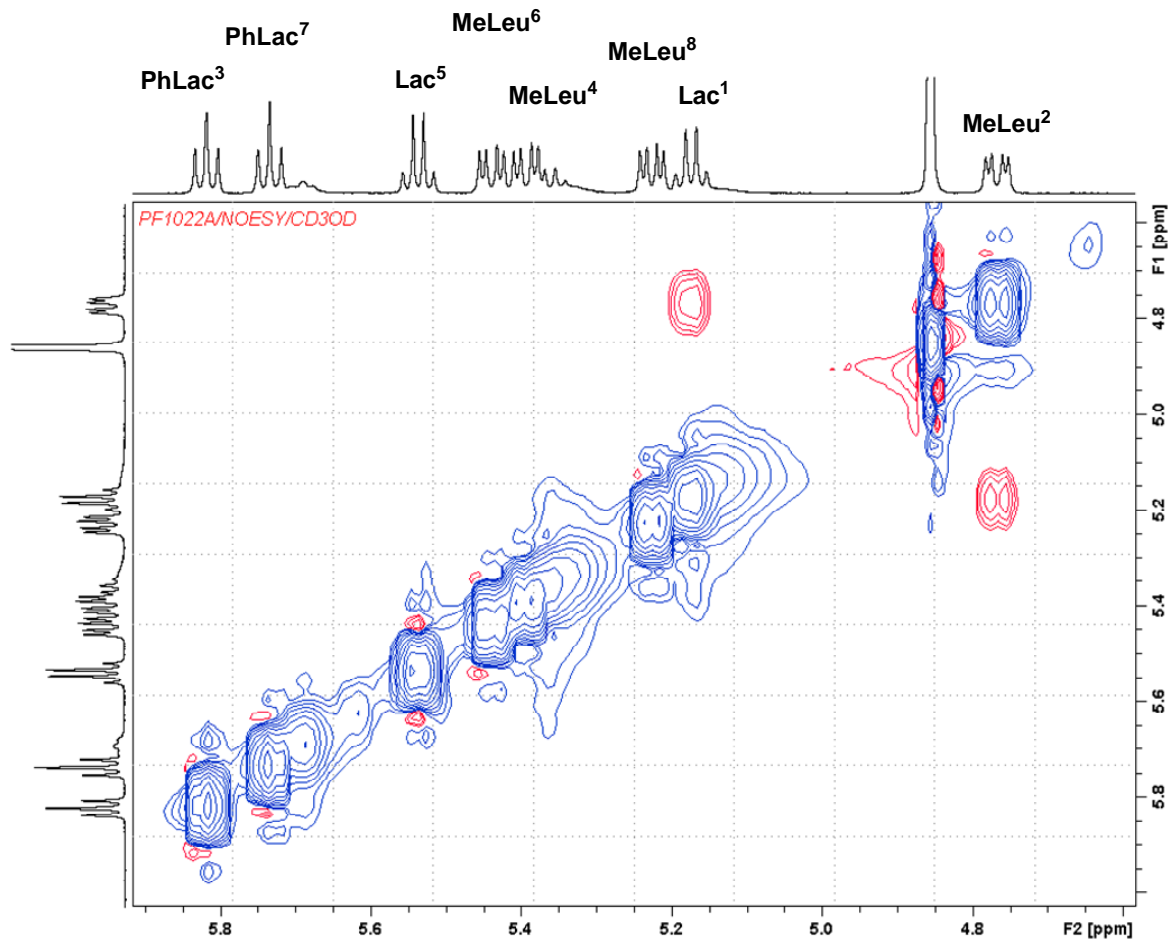
Position	$\delta$ C	$\delta$ H	J [Hz]	HMBC(major peaks)	NOE	
Lac <sup>1</sup>	1	174.4	–	–		
	2	69.9	5.17	q. 6.8	Lac <sup>1</sup> -1, MeLeu <sup>8</sup> -1	MeLeu <sup>2</sup> -2
	3	17.2	0.92	d. 6.8	Lac <sup>1</sup> -1	
MeLeu <sup>2</sup>	1	172.4	–	–		
	2	58.6	4.76	dd. 4.0, 11.3	Lac <sup>1</sup> -1, MeLeu <sup>2</sup> -1,3,N-Me	Lac <sup>1</sup> -2
	3	38.9	1.50-1.87	m		
	4	26.2	1.40	m		
	5	23.6*	0.75-1.02	d. 6.7		
	6	21.7**	0.75-1.02	d. 6.7		
	N-Me	30.0	2.81	s	MeLeu <sup>2</sup> -2, Lac <sup>1</sup> -1	MeLeu <sup>2</sup> -3
PhLac <sup>3</sup>	1	173.0	–	–		
	2	72.5	5.81	t. 7.6	MeLeu <sup>2</sup> -1, PhLac <sup>3</sup> -1	MeLeu <sup>4</sup> -N-Me
	3	38.6	3.09	dd. 8.0, 13.2	PhLac <sup>3</sup> -1	PhLac <sup>3</sup> -5
			3.17	dd. 7.4, 13.2	PhLac <sup>3</sup> -1	PhLac <sup>3</sup> -5
	4	136.2	–	–		
	5	130.7	7.23-7.34	m		
	6	129.7	7.23-7.34	m		
	7	128.3	7.23-7.34	m		
	8	129.7	7.23-7.34	m		
9	130.7	7.23-7.34	m			
MeLeu <sup>4</sup>	1	170.8	–	–		
	2	55.5	5.39	dd. 4.6, 11.6	PhLac <sup>3</sup> -1, MeLeu <sup>4</sup> -1,3,N-Me	
	3	37.9	1.50-1.87	m	MeLeu <sup>4</sup> -1	MeLeu <sup>4</sup> -N-Me
	4	25.6	1.40	m		
	5	23.6*	0.75-1.02	d. 6.7		
	6	21.7**	0.75-1.02	d. 6.7		
	N-Me	31.3	2.80	s	MeLeu <sup>4</sup> -2, PhLac <sup>3</sup> -1	MeLeu <sup>4</sup> -3, PhLac <sup>3</sup> -2
Lac <sup>5</sup>	1	173.4	–	–		
	2	68.5	5.53	q. 6.9	Lac <sup>5</sup> -1, MeLeu <sup>4</sup> -1	MeLeu <sup>6</sup> -N-Me
	3	17.5	1.38	d. 6.9	Lac <sup>5</sup> -1	MeLeu <sup>6</sup> -N-Me
MeLeu <sup>6</sup>	1	171.1	–	–		
	2	55.7	5.43	dd. 4.6, 11.6	Lac <sup>5</sup> -1, MeLeu <sup>6</sup> -1,3,N-Me	
	3	38.6	1.50-1.87	m	MeLeu <sup>6</sup> -1	MeLeu <sup>6</sup> -N-Me
	4	26.1	1.40	m		
	5	23.5*	0.75-1.02	d. 6.7		
	6	21.4**	0.75-1.02	d. 6.7		
	N-Me	31.1	2.90	s	MeLeu <sup>6</sup> -2, Lac <sup>5</sup> -1	MeLeu <sup>6</sup> -3, Lac <sup>5</sup> -2,3
PhLac <sup>7</sup>	1	173.1	–	–		
	2	72.3	5.73	t. 7.6	MeLeu <sup>6</sup> -1, PhLac <sup>7</sup> -1	MeLeu <sup>8</sup> -N-Me
	3	39.0	3.09	dd. 7.8, 13.2	PhLac <sup>7</sup> -1	PhLac <sup>7</sup> -5
			3.18	dd. 7.2, 13.2	PhLac <sup>7</sup> -1	PhLac <sup>7</sup> -5
	4	136.5	–	–		
	5	130.7	7.23-7.34	m		
	6	129.7	7.23-7.34	m		
	7	128.3	7.23-7.34	m		
	8	129.7	7.23-7.34	m		
9	130.7	7.23-7.34	m			
MeLeu <sup>8</sup>	1	172.1	–	–		
	2	55.5	5.22	4.6, 11.3	PhLac <sup>7</sup> -1, MeLeu <sup>8</sup> -1,3,N-Me	
	3	37.4	1.50-1.87	m	MeLeu <sup>8</sup> -1	
	4	25.2	1.40	m		
	5	23.5*	0.75-1.02	d. 6.7		
	6	21.0**	0.75-1.02	d. 6.7		
	N-Me	32.0	2.99	s	MeLeu <sup>8</sup> -2, PhLac <sup>7</sup> -1	MeLeu <sup>8</sup> -3, PhLac <sup>7</sup> -2

In CD<sub>3</sub>OD, <sup>13</sup>C NMR at 125MHz, <sup>1</sup>H NMR at 500MHz, \*, \*\* Assignments may be interchanged.

一般に NOE (Nuclear Overhauser Effect) は核間距離が 5 Å 以内の場合に観測され易い。図 3-2-2 に示したように、Lac<sup>1</sup>、MeLeu<sup>2</sup> の  $\alpha$ -CH 同士に NOE が観測され、このことはこの間のアミド結合が cis 配置であることを示している。他のアミド結合においてはそのような NOE は観測されず、*N*-メチル基とヒドロキシ酸の  $\alpha$ -CH、 $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)、 $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac) との間に NOE が観測されたため、trans 配置であることが明らかとなった。(図 3-2-3)



[参考図：アミド結合の cis、trans 配置]



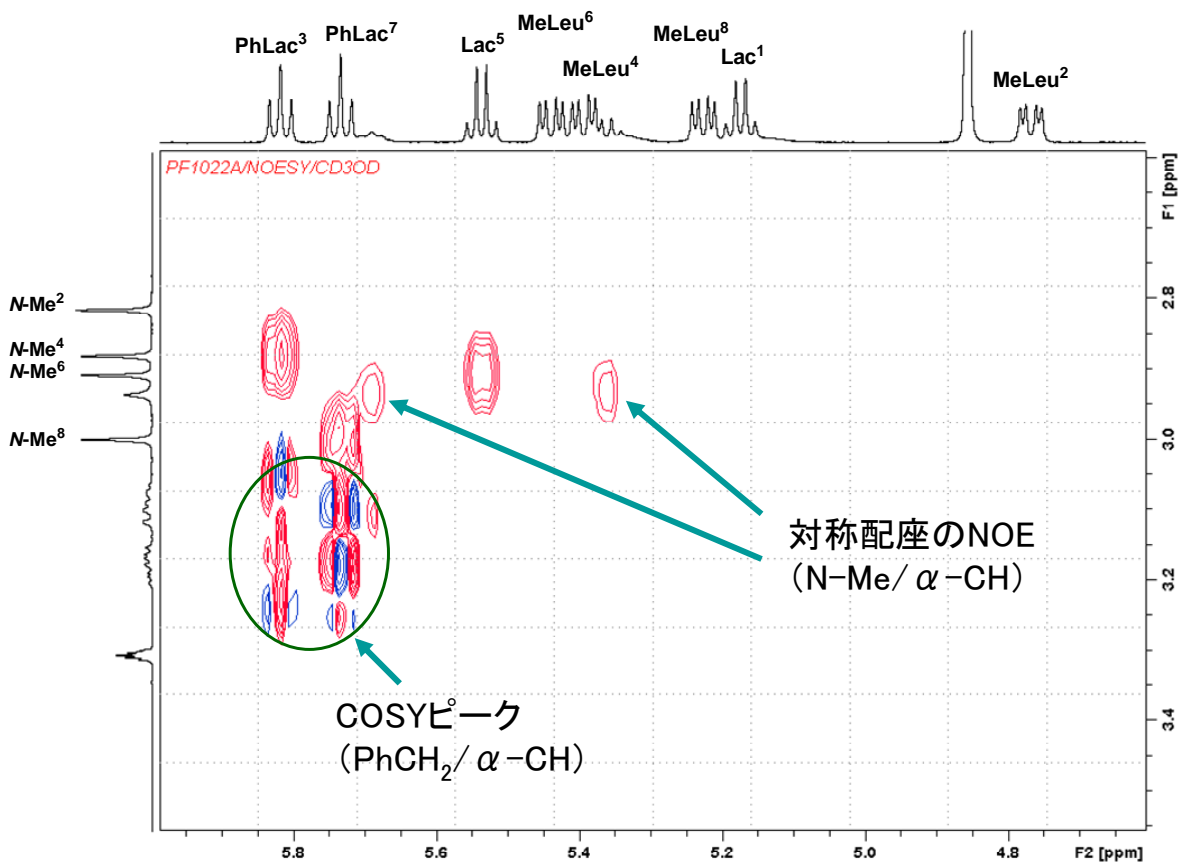


図 3-2-3 PF1022A の NOESY スペクトル (重メタノール中)

マイナー成分については、*N*-メチル領域に 2 本のメチル基のシグナルが存在すること、そのピークからの NOE が  $\alpha$ -CH 領域に観測されたこと、及び  $\alpha$ -CH 領域同士には NOE が観測されなかったことなどから、その配座はアミド結合が全てトランス配置となった対称配座であることが強く示唆された。

次に温度可変測定を行った結果を図 3-2-4 に示した。室温 (23.5°C)、35°C、55°C での測定では、化学シフト値は若干動くものの、1 つの配座に収束するような傾向は窺えなかった。

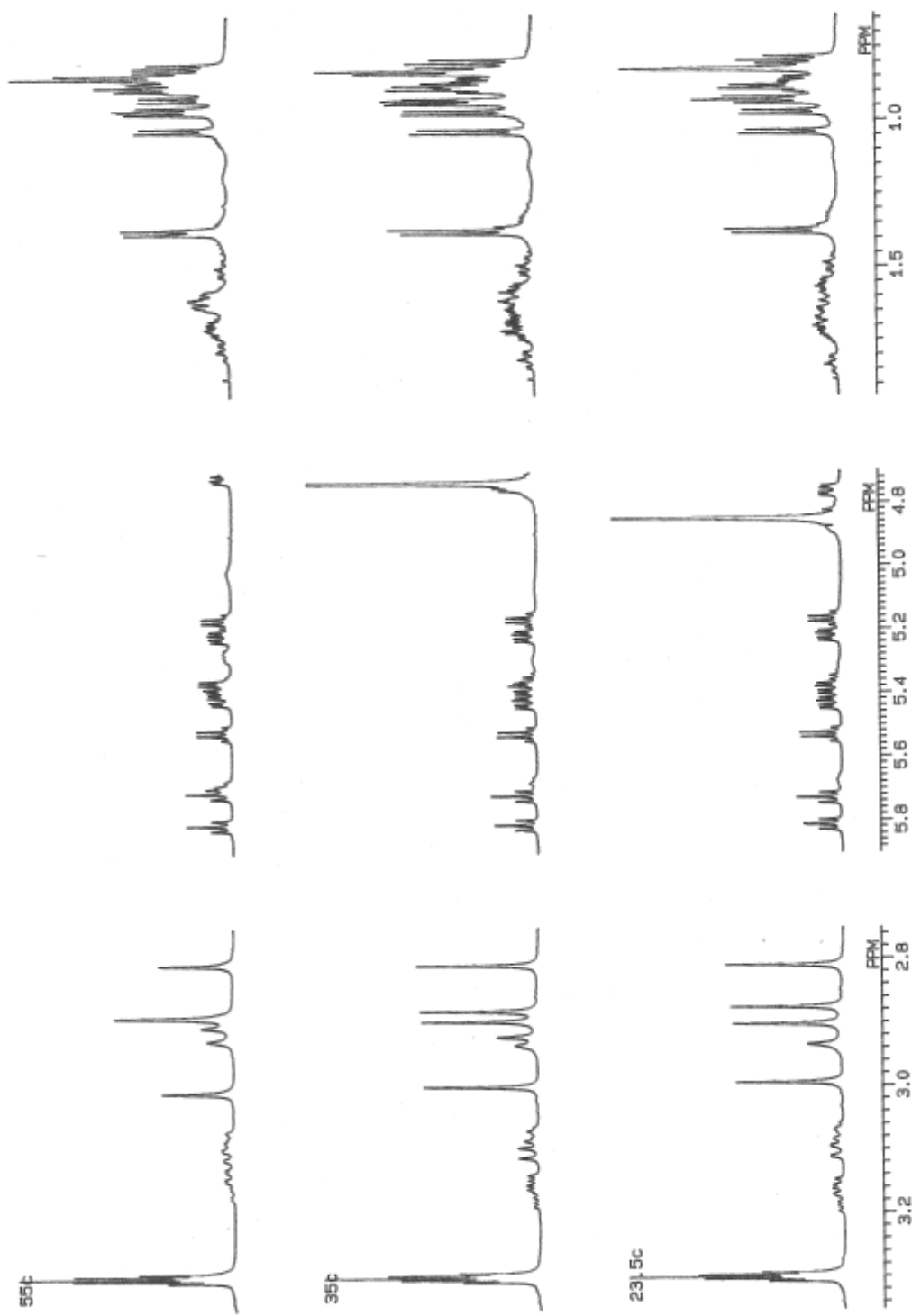


図3-2-4 PF1022Aの温度可変測定 (CD30D ; 各領域部分の拡大図)

次に PF1022A が溶解する重クロロホルム、重ピリジン、重ジメチルスルホキシド、重アセトン、重アセトニトリルでの  $^1\text{H-NMR}$  測定を行い、重メタノール中でのスペクトルと比較した。(図 3-2-5 *N*-メチル領域の拡大図、図 3-2-6  $\alpha$ -CH 領域の拡大図)

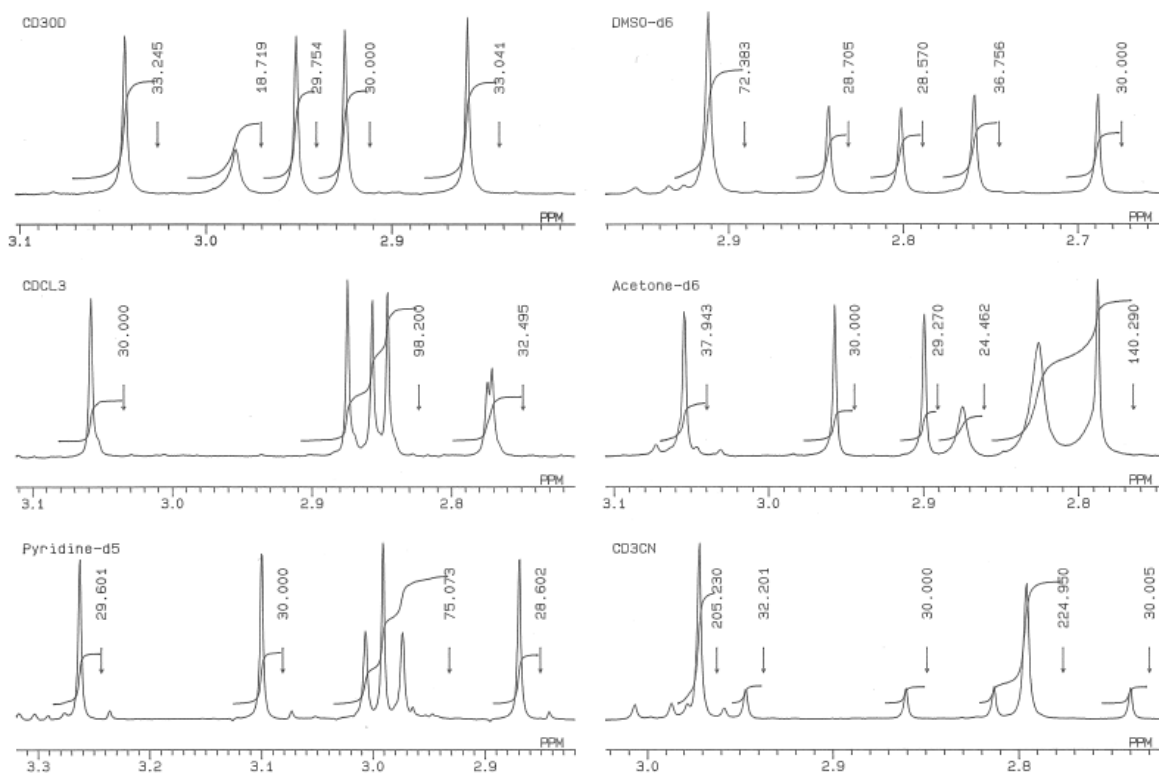


図 3-2-5 *N*-メチル領域の拡大図

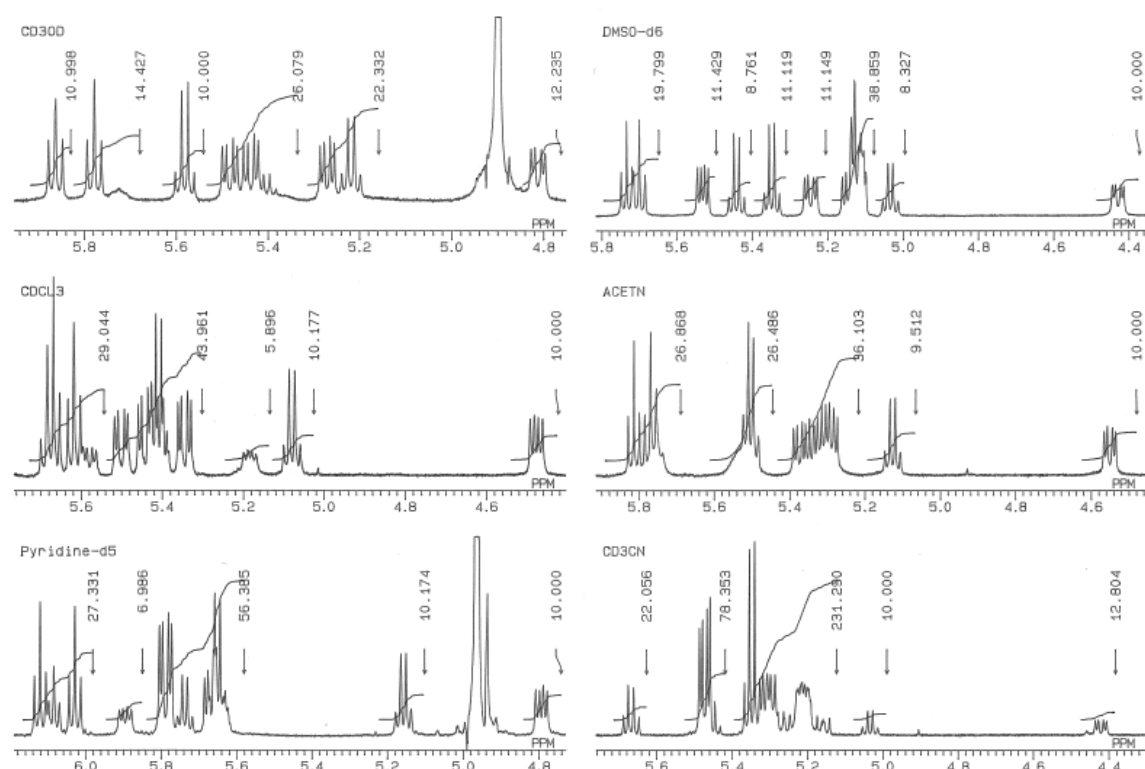


図 3-2-6  $\alpha$ -CH 領域の拡大図

*N*-メチル領域のチャートから、4本の同じ高さの *N*-メチル基と2本の同じ高さの *N*-メチル基が組となっていることがわかる。前者が非対称の配座で後者が対称配座のものである。重アセトニトリル以外の溶媒では、いずれも非対称の配座が優先して存在したのに対し、重アセトニトリル中では対称の配座が主配座であった。その理由については必ずしも明確ではないが、ニトリル基の分極によりプラスチャージを帯びた部分が PF1022A の主鎖 (24 員環) 部分のカルボニル酸素とうまく配位できるように位置することができ、24 員環の内部を向く *cis* 配置の乳酸のメチル基を外側に動かし、結果として *trans* 配置にする働きをしているのかもしれない。各シグナルの積分値より両配座の存在比を計算し、表 3-2-2 にまとめた。

表 3-2-2 各種溶媒中での両配座の存在比

溶媒	非対称配座 [%]	対称配座 [%]
CD <sub>3</sub> OD	87	13
CDCl <sub>3</sub>	80	20
Pyridine-d <sub>5</sub>	72	28
DMSO-d <sub>6</sub>	61	39
Acetone-d <sub>6</sub>	71	29
CD <sub>3</sub> CN	24	76

次にアルカリ金属イオンの影響を検討した。PF1022A は水にはほとんど溶けないので重メタノールに溶解するチオシアン酸塩を用いて検討した。NaSCN、KSCN、CsSCN をそれぞれ過剰量（10 当量程度）加えたときの <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを図 3-2-7、図 3-2-8、図 3-2-9 に示した。

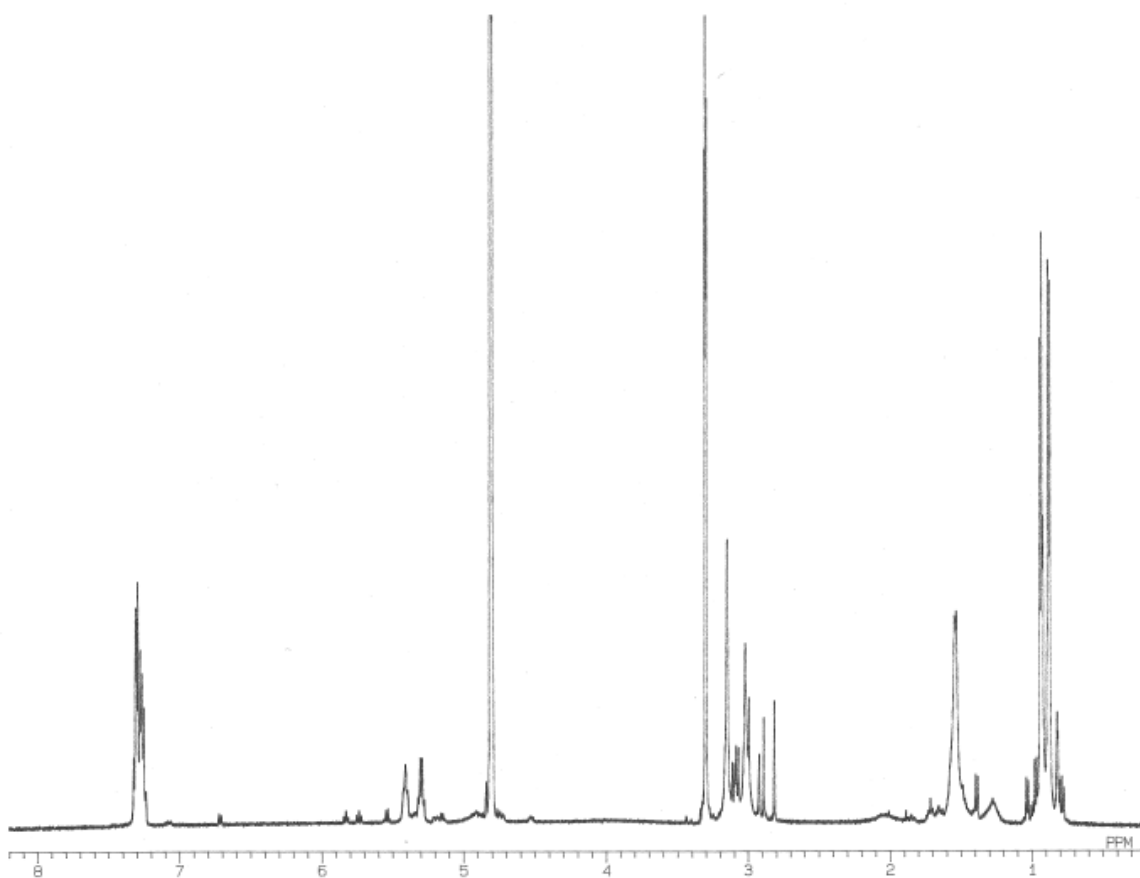


図 3-2-7 PF1022A の <sup>1</sup>H-NMR (NaSCN 添加時)

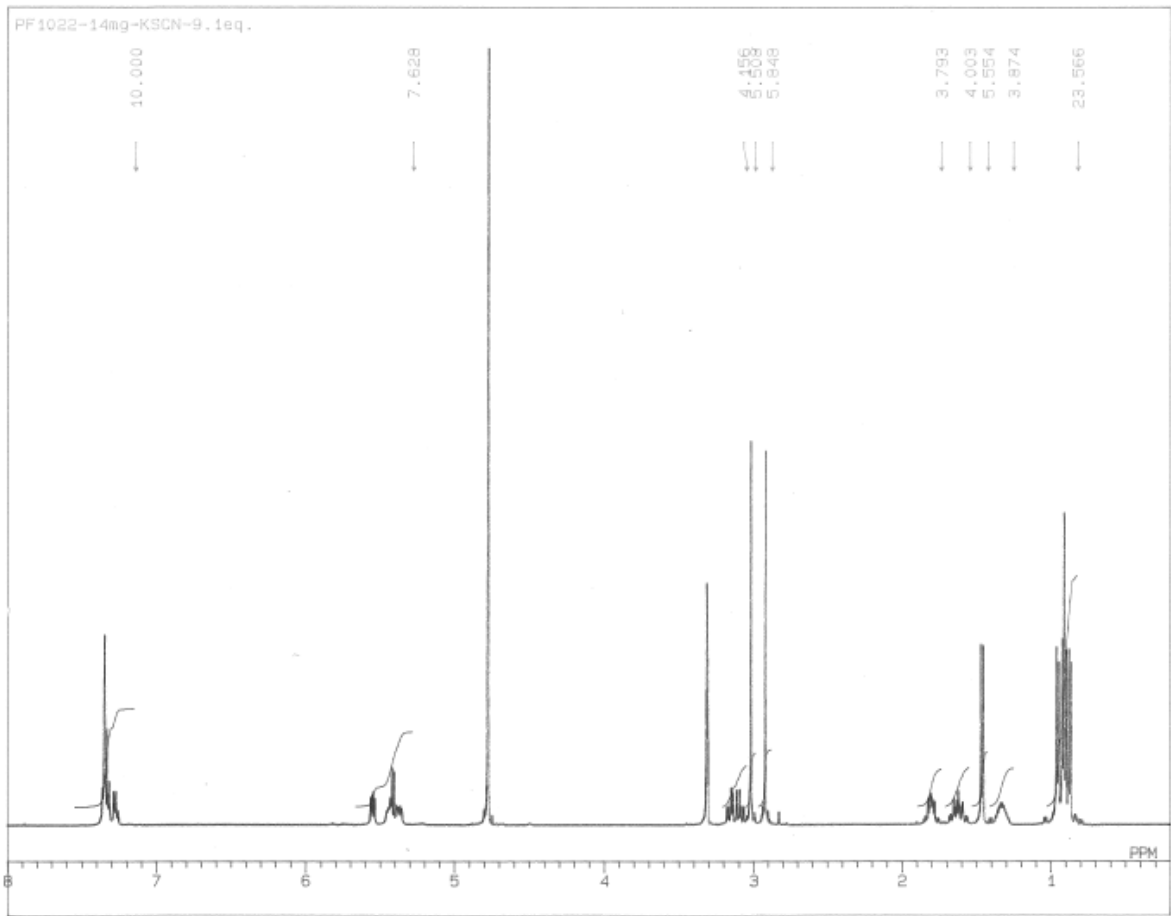


図 3-2-8 PF1022A の  $^1\text{H-NMR}$  (KSCN 添加時)

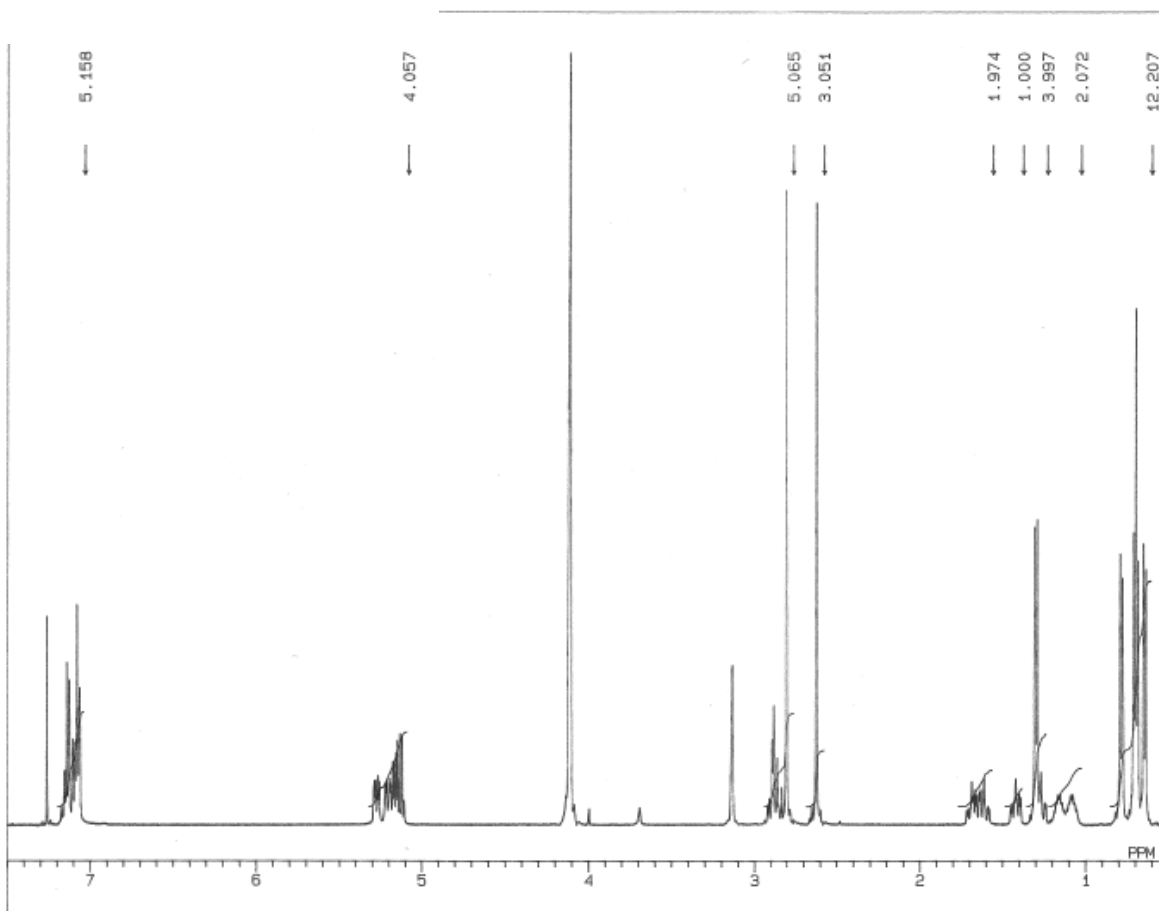


図 3-2-9 PF1022A の  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CsSCN}$  添加時)

いずれの場合も *N*-メチル領域のシグナルが 2 本になり、 $\alpha$ -CH 領域、メチルロイシンの  $\delta$ -メチル領域が単純化していることがわかる。ただし、 $\text{NaSCN}$  の場合は若干非対称配座も残っているように見える。このことはこれらの塩の添加により、対称配座が優先して存在していることを示している。

次に、 $\text{KSCN}$  の添加量によって PF1022A の配座異性体の存在比がどのように変化するかを検討した。(図 3-2-11) 図の *N*-メチル基の積分値から両異性体の存在比を計算し、 $\text{KSCN}$  添加量との関係を表 3-2-3 に示した。 $\text{KSCN}$  の添加量に従って対称配座の割合が増加し、1.5 当量程度加えると約半分が対称配座となった。

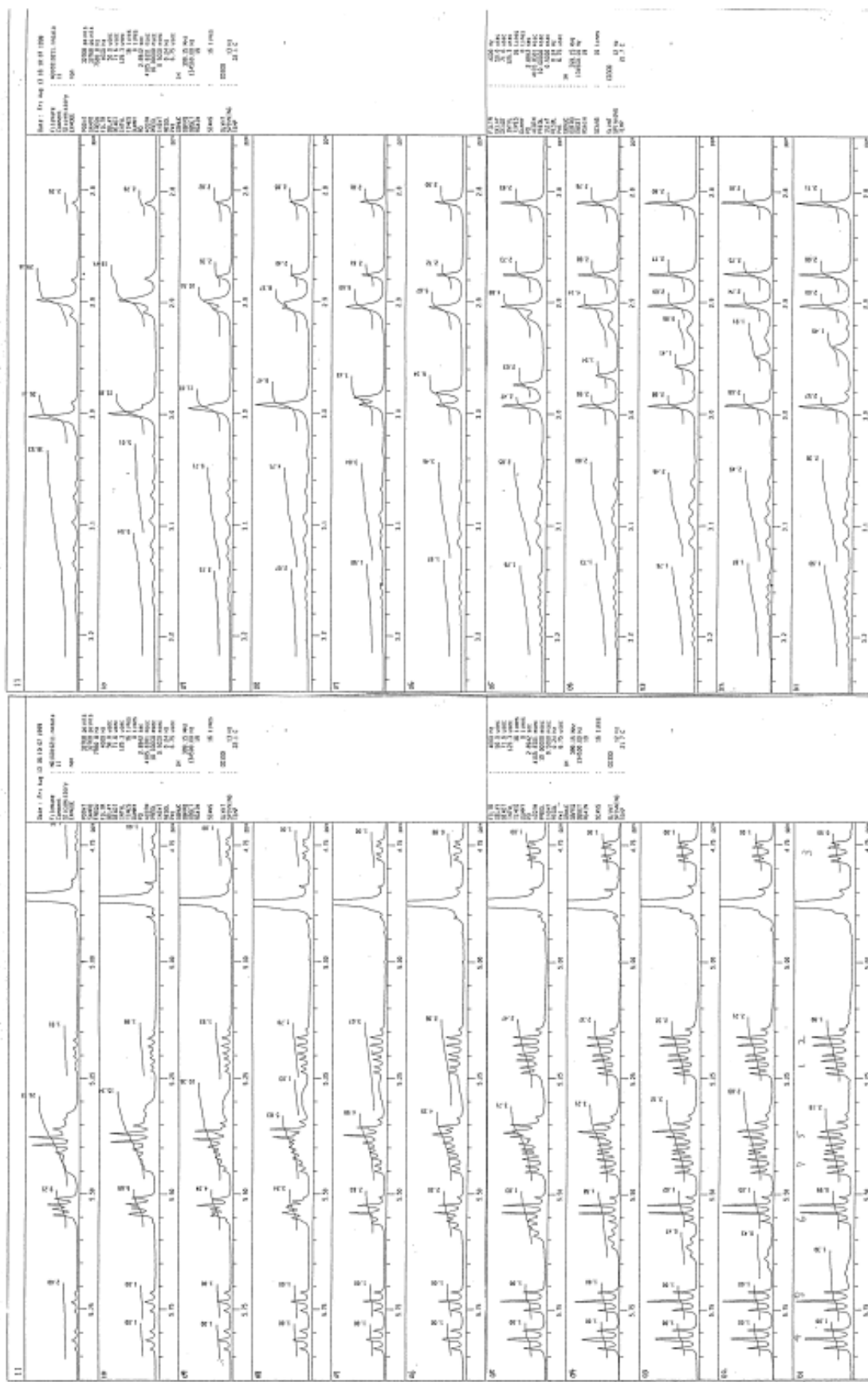


図3-2-10 KSCN添加時の配座異性体NMRスペクトル（ $\alpha$ -CH領域の拡大図）

表 3-2-3 KSCN 添加量と非対称配座の存在比

No.	KSCN 添加量 [eq.]	非対称配座 [%]
1	0	86.8
2	0.124	83.0
3	0.249	81.3
4	0.373	77.5
5	0.621	70.7
6	0.932	62.5
7	1.243	55.1
8	1.864	47.2
9	2.485	39.7
10	3.728	29.9
11	6.213	19.6

これらの数値を片対数プロットしたものが図 3-2-11 である。このグラフから KSCN 添加量と非対称配座の存在比の関係式を求めると以下のようなになる。

$$\log[AS] = 1.9385 - 0.104 \times [KSCN]$$

AS:非対称配座の存在比[%]、[KSCN]:KSCN 添加量[eq.]

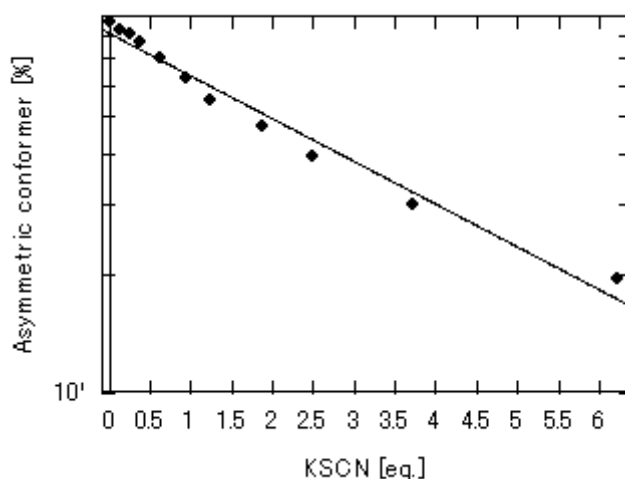


図 3-2-11 KSCN 添加量と非対称配座の存在比

### 3-3 小括

本章では PF1022A の溶液中での配座を解析するために、重メタノール中での  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  の帰属を行い、NOE による距離情報を得た。その結果から、主配座はメチルロイシン-乳酸の 1 つのアミド結合が cis 配置となった配座であることを明らかにした。マイナー成分については、全てのアミド結合が trans 配置となった対称配座であることが強く示唆された。温度可変測定では、化学シフト値の変化は見られるものの、デプシペプチド主鎖の配座を変化させることはなかった。このことは、アミド結合の cis/trans のエネルギー障壁が約 80kJ/mol と見積もられていること<sup>1)</sup> と矛盾しない。溶媒の違いにより配座異性体の存在比は変化し、重メタノール中では約 87% が非対称配座であるのに対し、重アセトニトリル中ではその割合は 24% にまで減少していた。さらに、チオシアン酸塩の添加によっても配座異性体の存在比が変化し、添加量の増加に伴い対称配座の割合も増加した。これらの事象から、PF1022A は溶媒分子や共存する塩の影響により、容易に安定配座が変化し、生理的条件下、あるいは作用標的との結合時の配座は必ずしも結晶構造で確認された非対称配座とは限らないことを示唆している。

#### 3-4 文献

- 1) Kodama, Y., Takeuchi, Y. and Suzuki, A. (1992) : The crystal and molecular structure of PF1022A. *Sci. Reports of Meiji Seika Kaisha*, **31**, 1-8
- 2) Sasaki, T., Takagi, M., Yaguchi, T., Miyadoh, S., Okada, T. and Koyama, M. (1992) : A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. *J. Antibiot.* **45**, 692-697



酸) のタンパク HC110-R を単離した。<sup>2)</sup> データベース検索と系統解析から、線虫 (*Caenorhabditis elegans*) の機能未知の 7 回膜貫通型タンパク CE B0457.1 と 76% の相同性があることが判明した。これら 2 つのタンパクは、レクチン様配列、スレオニストレッチ、システインモチーフ、PEST 配列などを持つ点で共通の特徴を有している。(図 4-2-1)

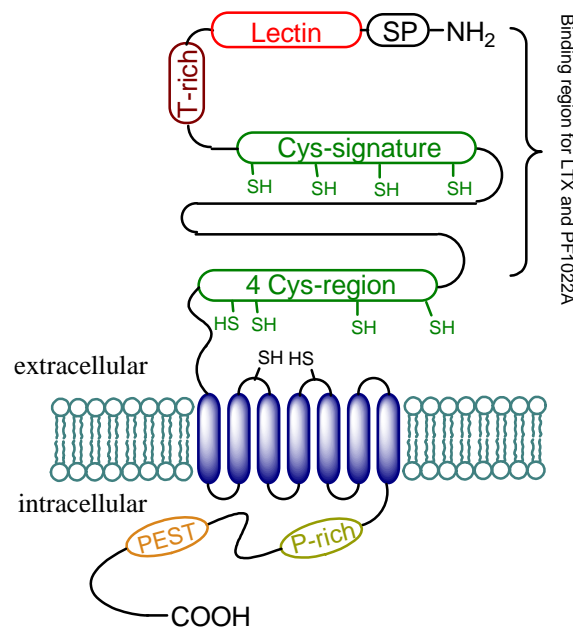


図4-2-1 HC110-Rの模式図

さらに HC110-R は、ヒトの脳から単離された受容体 latrophilin の配列と約 31% が一致している。Latrophilin は  $\text{Ca}^{2+}$  非依存性 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であり、クモ毒  $\alpha$ -latrotoxin (LTX) がそのリガンドとして知られている。<sup>3)</sup>

LTX は HC110-R の細胞外 N 末端領域 (54kDa 部分) と結合し、nifedipine で阻害される  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを通して細胞外の  $\text{Ca}^{2+}$  の流入を促すことが HC110-R を発現させた HEK-293 細胞で明らかにされた。PF1022A も同様に HC110-R の細胞外 N 末端領域と結合し、LTX のシグナルと拮抗した。<sup>4)</sup>

Welz らは HC110-R の相同分子種を探索し、ウシの毛様線虫 (*Cooperia oncophora* 及び *Ostertagia ostertagi*) からそれぞれ 91%、89% の相

同性を有するタンパクを同定し、これらの総称として depsiphilin と命名した。<sup>5)</sup> 厳密には生理機能については未解明であるが、配列上の特徴からも HC110-R と同一の機能を有していると推定される。

Mühlfeld らは AF1、AF10、PF2 といった神経ペプチドが HC110-R の本来のリガンドであることを推定している。<sup>6)</sup>

こうして明らかとなった PF1022A の作用標的は depsiphilin という受容体であり、従来の駆虫薬の作用機序とは明確に異なり、既存の駆虫薬と交叉耐性を示さないことを裏付けるものである。

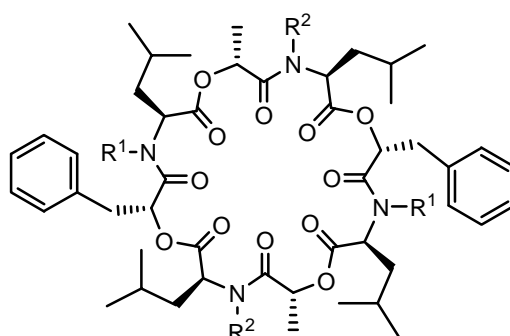
なお、2011年3月現在、depsiphilin に関する結晶構造の報告はなされていない。

#### 4-3 誘導体の駆虫活性と各種物性値との相関

第2章に記した各種誘導体の駆虫活性を文献記載の方法<sup>7)</sup>に従って測定した。駆虫活性と構造との関係が理解し易いように化合物の系統別に記す。

##### 4-3-1 メチルロイシン部分の変換

図4-3-1に合成した誘導体の構造と活性値を載せた。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>
<b>PF1022A</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2 / +++
<b>31<sup>2)</sup></b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	20 / -
<b>37</b>	CH <sub>3</sub>	H	5 / -
<b>38</b>	H	CH <sub>3</sub>	5 / -

1) : dose[mg/kg] / score against *Ascaridia galli* in chicken score is expressed as follows ;  
 +++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm or egg reduction  
 2) : antipode of PF1022A

図4-3-1 メチルロイシン置換体の駆虫活性

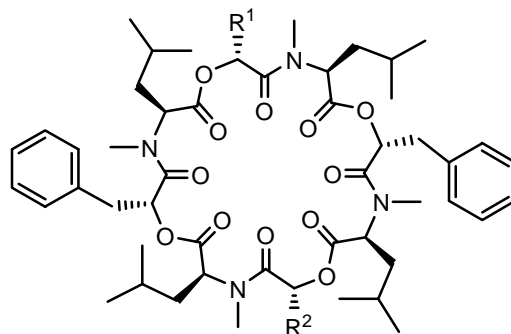
図に示したように *N*-デメチル体はその位置に関わらず活性は消失し、対掌体も完全に活性は消失した。対掌体が活性を示さないことから、PF1022Aは Valinomycin、Enniatin、Beauvericin といったイオンの膜透過性を高めるいわゆるイオノフォア抗生物質とは一線を画した駆虫薬であることが判明した。すなわち、何かしらの不斉認識をする生体高分子で認識されることで駆虫活性を発現することが示唆された。

一方、ScherkenbeckらはL-N-メチルロイシンのN-アルキル基とアミノ酸の置換体を合成、評価した。<sup>8)</sup> N-アルキル体についてはエチル、プロピルと脂溶性が増すにつれて活性が低下した。脂溶性が高過ぎることでバイオアベイラビリティ（BA）が低下したためと彼らは推察している。アミノ酸置換体については、イソロイシン、バリン、ノルバリン、アラニン、フェニルアラニンなどについて、それぞれ経口投与によりヒツジ捻転胃虫に対する駆虫活性を評価したが、脂溶性の程度に関わらずいずれも活性が著しく低下した。

これらの化合物は<sup>1</sup>H-NMRによるコンフォメーション解析では、PF1022Aと大きな差がなかったので、駆虫活性消失の原因はデプシペプチド主鎖の配座の差というよりは、側鎖の方向性や分子内の疎水結合の有無によるものかもしれない。いずれにせよメチルロイシン部分は駆虫活性発現に重要なファーマコフォアを形成していると考えられる。

#### 4-3-2 乳酸部分の変換

図 4-3-2 に合成した誘導体の構造と活性値を載せた。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>
<b>PF1022A</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2 / +++
<b>PF1022B</b>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	20 / -
<b>PF1022C</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	20 / -
<b>39</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5 / +++, 2 / -
<b>40</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5 / -
<b>41</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	5 / +
<b>42</b>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	5 / -

1) : dose[mg/kg] / score against *Ascaridia galli* in chicken  
 score is expressed as follows  
 +++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm or egg reduction

#### 図4-3-2 乳酸置換体の駆虫活性

乳酸部分の変換体については、今回合成した化合物 **39**~**42** と天然から得られる PF1022B、PF1022C について合わせて記載した。これらはすべて活性が低下した。<sup>9)</sup> 化合物 **39** については 5 mg/kg の経口投与では 100% の排虫率を示したが、2 mg/kg 以下では全く活性を示さなかった。

<sup>1</sup>H-NMR での解析では、PF1022B に関しては全てのアミド結合がトランス配置となる対称配座も半分程度存在していたが、残りの化合物は PF1022A と同様に 1 つのアミド結合がシス配置をとる非対称な配座が優先して存在していた。これらの誘導体の活性が著しく減弱したことから、メチルロイシン部分の置換体と同様に、乳酸部分についてもその配向、大きさが標的分子との相互作用に密接に関与していることが示唆された。

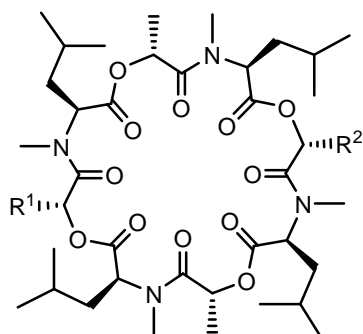
#### 4-3-3 フェニル乳酸部分の変換

メチルロイシン、乳酸の各パーツが活性発現に重要な働きをしてい

るのに対し、フェニル乳酸部分は比較的自由度が高いことが後述する実験で判明した。ここでは i) 脂肪族置換基への変換、ii) その他の変換、に分けて記す。

i) 脂肪族置換基への変換

脂肪族置換基への変換体については、今回合成した化合物 **43**~**47**、**49**、**56** と天然から得られる PF1022D、PF1022F について図 4-3-3 に記載した。図に示したように酸性または塩基性官能基を有する化合物 (**47**、**49**、**56**)、及び直鎖の長い脂肪族置換基を有する化合物 (**46**) は駆虫活性は完全に消失した。一方で PF1022D、PF1022F、**44** など立体的に影響の少ない化合物は活性は低下したものの、消失するまでには至らなかった。その理由については ii) と合わせて考察する。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>
<b>PF1022A</b>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	2 / +++
<b>PF1022D</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	10 / +++, 5 / +
<b>PF1022F</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10 / +++, 5 / ++
<b>43</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	10 / ++
<b>44</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5 / +++, 2 / +
<b>45</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	5 / +++, 2 / -
<b>46</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	5 / -
<b>47</b>	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> COOH	5 / -
<b>49</b>	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Ph	5 / -
<b>56</b>	CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Ph	5 / -

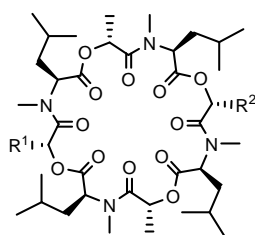
1) : dose[mg/kg] / score against *Ascaridia galli* in chicken  
score is expressed as follows  
+++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm or egg reduction

図4-3-3 フェニル乳酸置換体の駆虫活性 (脂肪族置換基への変換)

## ii)その他の変換

残りの誘導体に関しては、構造と駆虫活性と合わせて脂溶性のパラメータである cLogP と分子の極性表面積 (PSA : Polar Surface Area) の値を図 4-3-4 に示した。

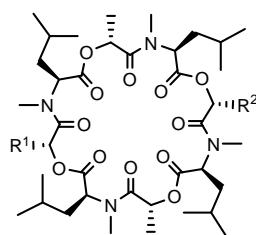
cLogP については脂溶性の指標として一般的に用いられ、経口吸収性の説明に用いられることが多い。PSA に関しても消化管からの吸収の説明に用いられ、薬物の吸収と物性の関係を論じる際に汎用されるパラメータである。<sup>10,11)</sup> 従って、*in vivo* の構造活性相関を論じるにはこれらを考慮すべきであると考えた。



Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>	cLogP	PSA
PF1022A	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.06	100.84
PF1022D	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+	4.37	102.72
PF1022E	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	-	5.33	145.54
PF1022F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++	2.68	105.98
PF1022G	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	-	3.63	147.20
PF1022H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	-	4.59	190.33
47	CH <sub>2</sub> COOH	= R <sup>1</sup>	-	1.43	208.64
49	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> Ph	-	3.74	153.66
48		= R <sup>1</sup>	-	6.81	148.26
50		CH <sub>2</sub> Ph	-	5.52	129.98
51	CH <sub>2</sub> CONH-	CH <sub>2</sub> Ph	-	4.21	135.83
52	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> Ph	-	3.28	143.06
53	CH <sub>2</sub> CON-	CH <sub>2</sub> Ph	-	4.96	115.40
54	CH <sub>2</sub> CON-	CH <sub>2</sub> Ph	-	4.40	132.31
55	CH <sub>2</sub> CONH-	CH <sub>2</sub> Ph	+	5.01	125.00
56	CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> Ph	-	2.50	114.85
57	CH <sub>2</sub>	= R <sup>1</sup>	-	5.52	244.26
58	CH <sub>2</sub>	= R <sup>1</sup>	-	3.50	216.01
60	CH <sub>2</sub>	= R <sup>1</sup>	-	5.41	319.34
61	CH <sub>2</sub>	= R <sup>1</sup>	-	5.65	182.33
59	CH <sub>2</sub>	= R <sup>1</sup>	+++	4.34	132.16
62	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+++	5.67	177.98
63	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	-	4.55	230.95
64	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+++	4.60	193.43
65	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+++	4.67	171.02
66	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+++	5.09	155.39
67	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.56	151.01

1) : Score against *Ascaridia galli* in chicken at 5mg/kg dosage.  
 Score is expressed as follows; +++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm reduction

図4-3-4 フェニル乳酸置換体の駆虫活性と物理化学的パラメータ



Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>	cLogP	PSA
69		CH <sub>2</sub> Ph	-	5.83	143.78
70		CH <sub>2</sub> Ph	-	6.90	106.28
71		CH <sub>2</sub> Ph	++	7.96	104.01
72		CH <sub>2</sub> Ph	-	9.02	104.01
73		CH <sub>2</sub> Ph	-	6.42	105.22
74		CH <sub>2</sub> Ph	-	6.99	104.60
75		CH <sub>2</sub> Ph	-	5.85	103.98
76		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.79	127.46
77		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.14	121.37
78		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.14	126.47
79		CH <sub>2</sub> Ph	-	6.14	125.48
80		CH <sub>2</sub> Ph	+++	5.98	111.58
81		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.51	104.26
82		CH <sub>2</sub> Ph	+++	7.04	103.75
83		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.86	102.41
84		CH <sub>2</sub> Ph	+++	6.78	105.65
85		CH <sub>2</sub> Ph	+++	7.57	103.39
86		CH <sub>2</sub> Ph	+++	7.21	110.56
87		CH <sub>2</sub> Ph	-	9.70	103.33
89		= R <sup>1</sup>	-	5.61	113.61
90		= R <sup>1</sup>	-	7.73	109.43
91		= R <sup>1</sup>	-	6.78	106.82
92		= R <sup>1</sup>	-	4.60	134.36
93		= R <sup>1</sup>	-	7.53	155.60
94		= R <sup>1</sup>	+	6.22	140.51
95		= R <sup>1</sup>	-	9.20	107.20
96		= R <sup>1</sup>	+	8.35	120.26

1) : Score against *Ascaridia galli* in chicken at 5mg/kg dosage.  
Score is expressed as follows; +++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm reduction

図4-3-4 フェニル乳酸置換体の駆虫活性と物理化学的パラメータ (2)

モノカルボン酸 **49** から導いたアミド誘導体 (**51-56**) については、PF1022A の 1 つのベンゼン環を他の芳香環に換え、デプシペプチド主鎖からの距離についての認容性を確認するために調製した。結果としていずれの誘導体も活性が消失した。ベンゼン環とアミドでは性質が異なり、受容体との親和性が低下したためと考えられる。

ベンゾチアゾール (**48**、**60**、**61**)、ベンズイミダゾール **50** は、PF1022A の一方もしくは両方のベンゼン環を換えることで駆虫活性にどのような影響が出るかを確認するために調製した。これらの誘導体も活性は消失し、PF1022A のベンゼン環は受容体への結合に重要な役割を果たしているか、もしくは結晶構造で確認された CH- $\pi$  相互作用により側鎖の配座を安定化させるのに寄与しているのかもしれない。

活性を向上させるためには作用標的との親和性を上げることが必要である。そこで疎水性相互作用、水素結合、 $\pi$ - $\pi$  スタッキングなどの新たな相互作用が付加されることを期待して、アルキル基、アミノ基、ヘテロ環を有する側鎖を PF1022A のベンゼン環のパラ位に導入した。

PF1022E の *o*-アルキル誘導体 (**80-87**) については、分岐型か直鎖型かを問わず、PF1022A と同程度の駆虫活性を示した。ただし、アルキル鎖が長くなるに連れ、活性は低下傾向を示した。このことは、PF1022A のフェニル乳酸部分の少なくとも大部分は受容体との結合に関与し、受容体側は空間的に余裕のある疎水的な環境となっていることを示唆している。

脂肪族アミンを有する誘導体 (**69-75**) については **71** を例外として、その嵩高さに関わらず全て活性が消失した。3 級アミンは受容体との親和性に悪影響を与えていることが示唆された。

ヘテロ環を有する誘導体 (**64-67**、**76-78**) については、PF1022A と同等の活性を示した。これらの誘導体のヘテロ環には窒素または酸素原子があり、水素結合受容体としての機能を有している。3 級アミンを有する誘導体とは水素結合をする原子が露出している点が大きく異なっている。

テトラゾールは創薬化学的にはカルボン酸の等価体とみなされており、**63** の PSA 値はそのメチル体 (**64**、**65**) と比べ、有意に大きく、膜

透過性は期待できない。これらのことからメチル基の有無で活性が大きく異なっただと思われる。

ピリジン誘導体 (77、78) が活性を維持したのに対し、79 は消失している。これは受容体側の水素結合ドナーの位置が固定されており、79 では水素結合が形成できないためと推察している。

PF1022E の誘導化で効果を示したフルフリル基、2-ピコリル基、*t*-ブトキシ基を PF1022H の 2 つのフェニル乳酸に導入してみたが、期待に反して活性は低下した。(93、94、96) おそらくはこれらの官能基は 1 ヶ所は受容体との結合に必要であるが、2 つ導入することで分子量が増大し、バイオアベイラビリティーの低下につながったのではないかと推察している。

次に駆虫活性のスコアが+++であった誘導体について、投与量を下げた駆虫活性を評価した。結果を表 4-3-1 に示す。これらの誘導体の中で、メチルテトラゾール 64、フルフリル誘導体 76 が PF1022A よりも高い駆虫活性を示した。

表 4-3-1 誘導体の低投与量での駆虫活性

	Anthelmintic efficacy <sup>1)</sup>	
	2 mg/kg	1 mg/kg
<b>PF1022A</b>	+++	++
<b>39</b>	-	NT
<b>44</b>	+	NT
<b>45</b>	-	NT
<b>59</b>	+++	-
<b>62</b>	-	NT <sup>2)</sup>
<b>64</b>	+++	+++
<b>65</b>	-	NT
<b>66</b>	-	NT
<b>67</b>	+	NT
<b>76</b>	+++	+++
<b>77</b>	+	NT
<b>78</b>	+++	-
<b>80</b>	+++	++
<b>81</b>	+++	+
<b>82</b>	+++	-
<b>83</b>	++	NT
<b>84</b>	+++	+
<b>85</b>	+++	-
<b>86</b>	+++	-

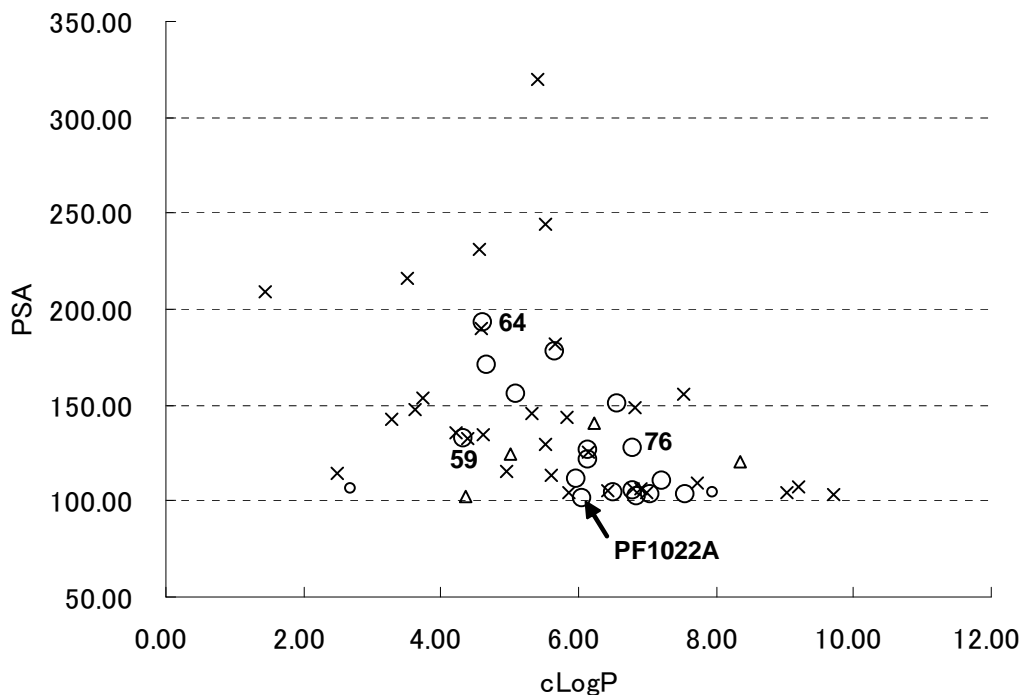
1) : Score against *Ascaridia galli* in chicken at the indicated dosage.

Score is expressed as follows;

+++:>90%, ++:75-90%, +:50-75%, -:<50% worm reduction

2) : NT; not tested

駆虫活性と各種誘導体の物理化学的パラメータとの関係を視覚化するために図 4-3-5 に散布図として示した。

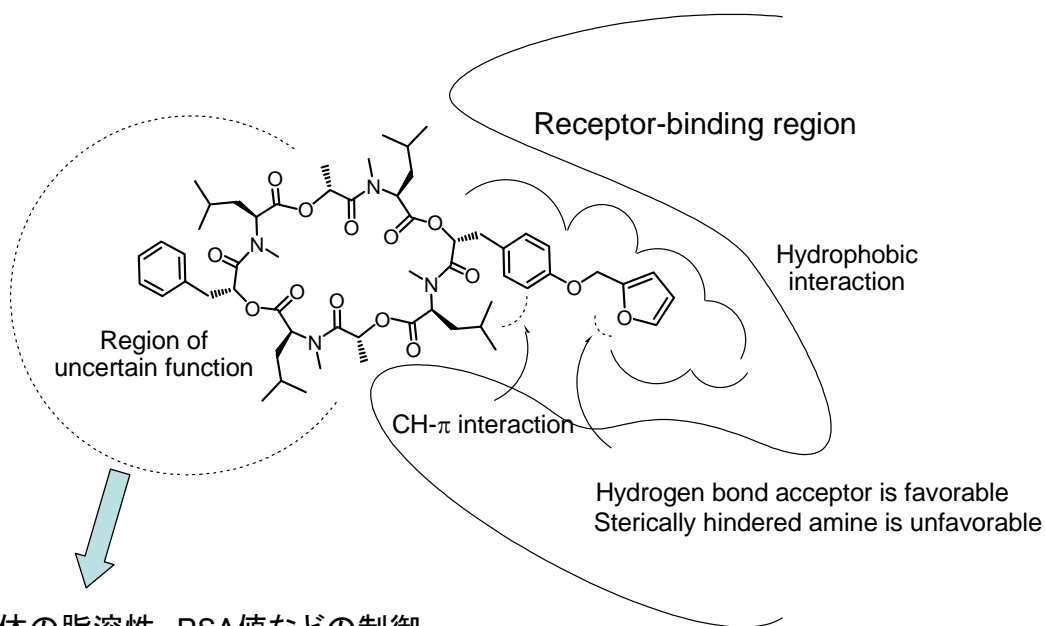


Each derivative was spotted according to its physicochemical parameters.  
 Symbols(O, o, Δ, ×) means anthelmintic score (O: +++, o: ++, Δ: +, ×: -).  
 Representative highly efficacious compounds(59, 64, 76) were marked aside.

図4-3-5 誘導体のcLogP値、PSA値と駆虫活性の関係

高活性誘導体の cLogP 値は 4.3-7.6 の範囲、PSA 値は 100-194 の範囲に入っていた。このことは、PF1022s 誘導体が高い駆虫活性を示すにはどちらのパラメータも至適範囲があることを示している。一方で、両パラメータが至適範囲に入っているにも関わらず低活性を示す誘導体も存在している。これまでに議論してきたようにこれらの誘導体は構造的、もしくは立体電子的な環境が受容体との親和性を低下させているものと考えられる。

以上の結果を総合的に勘案し、誘導体 76 を代表例として受容体結合モデルを作成した。(図 4-3-6)



- ・分子全体の脂溶性、PSA値などの制御
- ・デプシペプチド主鎖の配座、側鎖の方向性の規定

図 4-3-6 受容体結合モデル

図の機能不明な領域については、分子全体の脂溶性、PSA 値などを制御するとともにデプシペプチド主鎖の配座、側鎖の方向性を規定していることが考えられる。

#### 4-4 小括

本章では、合成した各種誘導体の駆虫活性を調べ、デプシペプチドを構成しているアミノ酸、ヒドロキシ酸の役割について考察した。PF1022Aのエナンチオマーについては活性が消失し、PF1022Aの駆虫作用がバリノマイシン類のようなイオンの膜透過性を高める単なるイオノフォア的作用ではなく、蛋白、イオンチャンネル、受容体のような何かしら不斉認識を行う生体高分子によって発現することが示唆された。*N*-メチルロイシン部分の変換、乳酸部分の変換については、いずれも活性が低下もしくは消失したことからこの部分は活性発現に重要なファーマコフォアを形成し、その配向、大きさが標的分子との相互作用に関与していることが示唆された。また、フェニル乳酸部分の置換体については、物理化学的パラメータと駆虫活性の関係を考察し、*cLogP* 値、*PSA* 値ともに至適範囲があることが示された。さらに各誘導体の構造と活性値を詳細に考察することで、受容体との結合モデルを作成した。

#### 4-5 文献

- 1) Pleiss, U., Harder, A., Turberg, A., Londershausen, M., Iinuma, K., Mencke, N., Jeschke, P. and Bonse, G. (1996) : Synthesis of a radiolabeled cyclodepsipeptide (<sup>3</sup>H-methyl) PF1022A. *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **38**, 61-69
- 2) Sager, B., Schmitt-Wrede, H-P., Dehnhardt, M., Benten, W. P., Krücken, J., Harder, A., Samson-Himmelstjerna, G., Wiegand, H. and Wunderlich, F. (2001) : Latrophilin-like receptor from the parasite nematode *Haemonchus contortus* as target for the anthelmintic depsipeptide PF1022A. *FASEB J.* **15**, 1332-1334
- 3) Lelianova, V. G., Davletov, B. A., Sterlin, A., Rahman, M. A., Grishin, E. V., Totty, N. F. and Ushkaryov, Y. A. (1997) :  $\alpha$ -Latrotoxin receptor, latroophilin, is a novel member of the secretin family of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.* **272**, 21504-21508
- 4) Harder, A., Schmitt-Wrede, H-P., Krücken, J., Marinovski, P., Wunderlich, F., Willson, J., Amliwala, K., Holden-Dye, L. and Walker, R. (2003) : Cyclooctadepsipeptide - an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **22**, 318-331
- 5) Welz, C., Harder, A., Schnieder, T., Hoglund, J. and Samson-Himmelstjerna, G. (2005) : Putative G protein-coupled receptors in parasitic nematodes - potential targets for the new anthelmintic class cyclooctadepsipeptides? *Parasitol. Res.* **97**, S22-S32
- 6) Mühlfeld S, Schmitt-Wrede HP, Harder A, Wunderlich F. (2009) : FMRFamide-like neuropeptides as putative ligands of the latrophilin-like HC110-R from *Haemonchus contortus*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **164**, 162-164
- 7) Sasaki, T., Takagi, M., Yaguchi, T., Miyadoh, S., Okada, T. and Koyama, M. (1992) : A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. *J. Antibiot.* **45**, 692-697

- 8) Scherkenbeck, J., Harder, A., Plant, A. and Dyker, H. (1998) : PF1022A - A novel anthelmintic cyclooctadepsipeptide. Modification and exchange of the *N*-methyl leucine residues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1035-1040
- 9) Ohyama, M., Ohishi, M., Okada, Y., Sumi, S., Murai, Y., Sakanaka, O., Yoneta, T., Iinuma, K., Koyama, M., Takagi, M., Okada, T. and Shibahara, S. (1994) : PF1022 Derivative, cyclic depsiptide. W01994/19334
- 10) Lipinski C. A, Lombardo F, Dominy B. W and Feeney P. J. (1997): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Del. Rev.* **23**, 3-25
- 11) Clark, D. E. (1999) : Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. *J. Pharm. Sci.* **88**, 807-814

## 第5章 総括

1990年 Sasaki らによって発見された PF1022A は、従来の駆虫薬には見られない構造上の新規性、強い駆虫作用とともに高い安全性を有することから注目を集め、これまでに全合成、誘導体合成や作用メカニズムに関する数多くの報告がなされてきた。2005年にはこうした研究の集大成として Profender® (PF1022A 誘導体 emodepside と praziquantel との合剤) がネコ用スポットオン製剤としてデブシペプチドというケミカルクラスとしては初めて欧州で上市された。

本論文では、駆虫活性を有する PF1022 類の構造活性相関を解明するために、各種誘導体の合成、すなわち PF1022A の全合成、全合成の手法による PF1022 類縁体の合成、天然から得られる PF1022A、PF1022E、PF1022H を用いた誘導化を行い、それらのニワトリ回虫に対する駆虫活性を評価した。また、PF1022A の溶液中での配座についても検討し、重メタノール中での主配座をメチルロイシン-乳酸の間の1つのアミド結合が cis 配置となった配座であることを明らかにした。合成した各種誘導体の構造と活性を詳細に検討し、誘導体の物理化学的パラメータとの関係を明らかにした。さらに受容体との結合モデルを作成した。

第2章では、リード化合物である PF1022A の全合成を行い、環状デブシペプチド類の一般化し得る合成法を確立した点について述べた。本法を用いて PF1022A のエナンチオマーを含めて、天然物からは容易に得ることのできない種々の誘導体を合成した。また、天然から容易に得られる類縁体を用いて、例えばベンゼン環の酸化的分解によるカルボン酸への変換、ベンゼン環へのニトロ基、ニトリル基の導入などを通して汎用性の高い有用合成中間体を合成した。誘導化の過程で課題となったニトロ化反応の位置選択性についても詳細に検討し、反応の最適化を行った。これらの合成中間体からさらに様々な化学修飾を施し、構造多様性のある誘導体群を調製した。

第3章では、PF1022Aの溶液中での配座を解析するために、重メタノール中での<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMRの帰属を行い、NOEによる距離情報を得た。その結果から、主配座はメチルロイシン-乳酸の1つのアミド結合がcis配置となった配座であることを明らかにした。マイナー成分については、全てのアミド結合がtrans配置となった対称配座であることが強く示唆された。温度可変測定では、化学シフト値の変化は見られるものの、デブシペプチド主鎖の配座を変化させることはなかった。このことは、アミド結合のcis/transのエネルギー障壁が約80kJ/molと見積もられていることと矛盾しない。溶媒の違いにより配座異性体の存在比は変化し、重メタノール中では約87%が非対称配座であるのに対し、重アセトニトリル中ではその割合は24%にまで減少していた。さらに、チオシアン酸塩の添加によっても配座異性体の存在比が変化し、添加量の増加に伴い対称配座の割合も増加した。これらの事象から、PF1022Aは溶媒分子や共存する塩の影響により、容易に安定配座が変化し、生理的条件下、あるいは作用標的との結合時の配座は必ずしも結晶構造で確認された非対称配座とは限らないことを示唆した。

第4章では、合成した誘導体のニワトリ回虫に対する駆虫活性を測定し、系統別に構造と駆虫活性の関係について考察した。PF1022Aのエナンチオマーについては活性が消失し、PF1022Aの駆虫作用がバリノマイシン類のようなイオンの膜透過性を高める単なるイオノフォアの作用ではなく、蛋白、イオンチャンネル、受容体のような何かしら不斉認識を行う生体高分子によって発現することが示唆された。*N*-メチルロイシン部分の変換、乳酸部分の変換については、いずれも活性が低下もしくは消失した。このことから*N*-メチルロイシン、乳酸部分については活性発現に重要なファーマコフォアを形成し、その配向、大きさが標的分子との相互作用に関与していることが示唆された。フェニル乳酸部分の変換については、脂肪族置換基への変換は概して活性が低下もしくは消失した。芳香族置換基への変換は、活性が消失するものから向上するものまでバラエティーに富んでいたため、これら誘導体の物理化学的パラメータとニワトリ回虫に対する駆虫活性との関係を考察した。その結果、cLogP、PSAともに最適な範囲があり、高活性

誘導体創出のための必要条件の一つを提示した。なお、合成した誘導体の中には、PF1022A よりも高い活性を示すものが複数存在した。さらに、構造ならびに活性の多様性のある誘導体群を用いてリガンド側から薬剤標的の活性ポケットに関する考察を行い、受容体結合モデルを作成した。

以上のように PF1022A をリード化合物として全合成、半合成の手法を用いて誘導化を図り、構造活性相関を解明するとともに高活性誘導体を創出することができた。本論文ではニワトリ回虫に対する駆虫活性について論じたが、他の寄生虫に対しても同様の実験、考察をすることにより駆虫スペクトルの広い実用的な駆虫剤の開発につながるものと確信している。さらに PF1022A には、今なお人類を苦しめているマラリアなどの感染症に対し、有効な対抗手段を提供できる可能性がある。実際、1999年に始まったWHOの抗マラリアプロジェクトにPF1022誘導体を提供し、そのうちいくつかの誘導体には、抗マラリア活性が確認されている。本論文の成果が、動物のみならずヒトを含めた次世代の駆虫薬、抗寄生虫薬の研究開発の一助となることを期待する。

#### 発表論文

1) Makoto Ohyama, Yumiko Okada, Masaaki Takahashi, Osamu Sakanaka, Maki Matsumoto and Kunio Atsum (2011) : Structure-Activity Relationship of Anthelmintic Cyclooctadepsipeptides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* in press

#### 参考論文

1) Ohyama M, Iinuma K, Isogai A and Suzuki A. (1994) : Total Synthesis of the Anthelmintic Cyclodepsipeptide, PF1022A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **58**, 1193-1194

2) Ohyama M. (2006) : Chemistry of anthelmintic cyclodepsipeptides. *Sci. Report of Meiji Seika Kaisha*, **45**, 8-34

#### 特許出願

1) 大山 真、米田利夫、飯沼勝春、岡田忠昭 (1993) : 環状デブシペプチド PF1022 の合成法. 特開平 5-320148

2) 大山 真、岡田裕美子、中川幸二、高木誠之、岡田忠昭、村井 安、飯沼勝春 (1994) : 環状デブシペプチドおよびその製造法. 特開平 6-184126 (特許-2873894)

3) 大山 真、大石麻紀、岡田裕美子、鷲見信二郎、村井 安、阪中 治、飯沼勝春 (1994) : 環状デブシペプチド PF1022 誘導体. W01994/019334

4) 大山 真、阪中 治、岡田裕美子、松本麻紀、高橋正明、村井 安、飯沼勝春 (1997) : 新規環状デブシペプチド PF1022 誘導体. W01997/011064 (特許-4001381)

5) 大山 真、高橋正明、重松義也、阪中 治、村井 安、飯沼勝春 (1998) : 環状デブシペプチド化合物の製造法と新規環状デブシペプチド. W01998/05655

#### 学会発表

1) 大山 真、磯貝 彰、鈴木昭憲 (1993) : 駆虫活性を有する環状オクタデブシペプチド PF1022A の全合成. 日本農芸化学会 1993 年度大

会 (仙台)

2) Sasaki, T., Yaguchi, T., Shimizu, M., Ohyama, M. and Takagi, M. (1993) : Anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022. 3rd International Conference on the Biotechnology of Microbial Products (California)

3) Ohyama, M., Okada, Y., Takahashi, M., Sakanaka, O., Iinuma, K., Isogai, A. and Suzuki, A. (2002): Total synthesis and structure-activity relationships of anthelmintic cyclooctadepsipeptides. 8th International Conference on Chemistry of Antibiotics and Related Microbial Products (Tokyo)

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始熱心なご指導ならびにご鞭撻を賜りました東京工業大学 渥美國夫連携教授に深く感謝の意を表します。また、本論文のご高閲と適切なお教示を賜りました東京工業大学大学院総合理工学研究科 淵上寿雄教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は、著者が1992年4月～1994年3月の間、東京大学農学部 生物有機化学研究室に出向中になされたものです。当時、大変お世話になりました東京大学 鈴木昭憲名誉教授、(現)奈良先端科学技術大学院大学 磯貝彰名誉教授、(現)東京大学大学院新領域創成科学研究科 片岡宏誌教授に心より感謝いたします。NMRについて幅広いご指導を賜りました東京大学農学生命科学研究科 降旗一夫博士に深く感謝の意を表します。また、研究室で日夜議論をし、苦楽を共にしました当時の研究室の皆様に感謝いたします。

会社におきましては、本研究を始めるきっかけを与えてくださいました明治製菓株式会社元常務取締役 故深津俊三博士、元薬品技術研究所長 西端健博士、元明治製菓株式会社執行役員 飯沼勝春博士に感謝いたします。また、著者が薬品技術研究所在籍当時にお世話になりました米田利夫博士、阪中治博士、(現)明治製菓株式会社執行役員村井安博士を初めとする共同研究者の皆様、駆虫活性を測定していただいた明治製菓株式会社生物産業研究所の関係者の皆様に感謝いたします。

本研究の一部はBayer社との共同研究で成されました。ドイツ、日本での会議の際、科学的な議論を通して有益な情報を提供して下さいましたAchim Harder博士らを初めとする共同研究者の皆様に感謝いたします。

著者が現在所属する部署におきましては、東京工業大学の社会人大学院プログラムに応募することを許可してくださいました元明治製菓株式会社医薬総合研究所長 小宮泉博士ならびに研究者、社会人としての哲学をご指導いただきました医薬研究所長 星子繁博士に感謝い

たします。また、分析関係では、医薬研究所分析・構造解析 G の皆様に大変お世話になりました。ここに改めて謝意を表します。

最後に、論文執筆に際して終始支えてくれた妻、我慢を強いた幼い子供たちに感謝します。

## 第 6 章 実験の部

### 6-1 第 2 章に関する実験

融点は、Yanagimoto Micro 融点測定器を用いて測定し、未補正である。比旋光度は JASCO DIP-370 Polarimeter を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) は日本電子製 JNM-GSX270、JNM-GSX500、Lambda400 または Bruker 社製 AVANCE500 を用いた。化学シフト値 ( $\delta$ ) は TMS (テトラメチルシラン; 0.0ppm) もしくは溶媒ピーク ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26ppm、 $\text{CHD}_2\text{OD}$ : 3.30ppm) を内部標準として表した。結合定数 ( $J$  値) の単位は全て Hz で表した。PF1022A 及びその誘導体は溶液中で複数の配座で存在するため、特に但し書きのない限り、主配座のデータを記載した。また、いくつかの NMR データは解析を容易にするために KSCN を添加して測定した。質量分析については、EI-MS、FD-MS 及び SIMS は Hitachi M-80B で、TSP-MS は Hewlett-Packard 5989A で、FAB-MS は JEOL JMS-700 で、高分解能測定 (HRMS) は Agilent6530 QTOF LC/MS システムを用いて測定した。シリカゲルカラムは Wakogel C-200、C-300 (Wako) または、富士ゲル BW-820MH を用いた。溶媒、試薬は市販のものをそのまま用いた。

#### (1) PF1022A の全合成

##### 1) L-Boc-*N*-MeLeu (1) の合成

市販の *N*-Boc-L-ロイシン 1 水塩 20.268g (81.30mmol) を DMF 100ml に溶解し、減圧濃縮した。減圧下十分に乾燥した後、THF 240ml に溶かし、氷冷下 MeI 20ml (320mmol) を加え、NaH 9.61g (240mmol) を徐々に加え、水素の発生がほぼ収まった後、室温で 21.5 時間攪拌した。そのまま溶媒を減圧下 100ml 程度まで濃縮し、酢酸エチル 100ml を加えた。氷冷下攪拌しながら 5% 食塩水 150ml、10%  $\text{KHSO}_4$  100ml、2N-HCl 47ml を徐々に加え、pH3.25 にした。酢酸エチル 200ml を加え、水層を除いた。有機層を 5%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  100ml で 2 回、飽和食塩水 100ml で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水、濾過後、濾液を濃縮乾固した。n-ヘキサン 250ml を加え、冷凍庫 ( $-10^\circ\text{C}$ ) に 2 日間放置し得られた結晶を濾取した。減圧下 1 日乾燥し、表題化合物 15.894g (80%) を無色針状晶として得た。

mp: 57.5–58.0°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.94 (d, 3H,  $J$  = 6.3), 0.96 (d, 3H,  $J$  = 6.3), 1.46 (s, 9H), 1.5~1.76 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.62 (dd, 0.5H,  $J$  = 4.3, 10.3), 4.82 (t, 0.5H,  $J$  = 7.5)

#### 2) L-Boc-MeLeu-D-Lac-ODpm (23) の合成

窒素雰囲気下、PPh<sub>3</sub> 1.313g (5.00mmol)、L-Lac-ODpm 1.538g の無水ジエチルエーテル 6ml 溶液中に L-Boc-MeLeu 1.227g、ジエチルアゾジカルボキシレート 0.78ml の無水ジエチルエーテル 5ml 溶液を室温で 15 分かけて滴下した。23 時間攪拌後、生じた沈澱を濾去し、ジエチルエーテル 12ml で洗浄した。濾液と洗液を合わせて濃縮後、残渣を酢酸エチル 100ml に溶かし、飽和重曹水 50ml、食塩水 50ml で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濾過し、濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム/酢酸エチル = 50/1) に付し、表題化合物を無色油状物として得た。収量 2.276g (94%)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.92 (d, 3H,  $J$  = 6.2)、0.93 (d, 3H,  $J$  = 6.2)、1.43 & 1.45 (s $\times$ 2, 9H)、1.51 (d, 3H,  $J$  = 6.96)、1.50–1.67 (m, 3H)、2.71 & 2.73 (s $\times$ 2, 3H)、4.73 (dd, 0.5H,  $J$  = 5.2, 10.1)、4.98 (dd, 0.5H,  $J$  = 5.8, 10.0)、5.21 (q, 1H,  $J$  = 6.96)、6.89 (s, 1H)、7.25–7.37 (m, 10H)

#### 3) L-Boc-MeLeu-D-PhLac-OBn (4) の合成

L-Boc-MeLeu 984mg (4.01mmol)、L-PhLac-OBn 1.03g (4.02mmol) を用いた他は 2) と同様にして表題化合物 1.64g (85%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.89 (d, 6H,  $J$  = 6.41)、1.43 & 1.49 (s $\times$ 2, 9H)、1.42–1.61 (m, 3H)、2.60 & 2.65 (s $\times$ 2, 3H)、3.11 (dd, 1H,  $J$  = 7.9, 14.5)、3.18 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 14.5)、4.70 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.2, 10.3)、5.00 (dd, 0.5H,  $J$  = 5.0, 9.9)、5.07–5.18 (m, 2H)、5.27 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 7.9)、7.13–7.35 (m, 10H)

#### 4) L-Boc-MeLeu-D-Lac-OH の合成

L-Boc-MeLeu-Lac-OBH 2.241g を窒素雰囲気下メタノール 25ml、酢酸 0.05ml に溶かし、10%Pd/C 240mg を加えた後、系内を水素に置換した。室温で 2 時間攪拌し、ハイフロを用いて触媒を濾過した濾過を濃縮し、

シリカゲルカラム（酢酸エチル/トルエン=1/1~2/1）で精製し、表題化合物 1.465g（100%）を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.93 (d, 3H,  $J$  = 6.3)、0.96 (d, 3H,  $J$  = 6.3)、1.46 & 1.47 (s $\times$ 2, 9H)、1.53 (d, 3H,  $J$  = 6.9)、1.52~1.77 (m, 3H)、2.82 (s, 3H)、4.74 (dd, 0.5H,  $J$  = 3.8, 10.4)、4.89 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.9, 9.1)、5.11 (q, 1H,  $J$  = 7.1)、10.47 (s, 1H)

#### 5) L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

L-Boc-Me-leu-D-PhLac-OBn 1.156g を室温でトリフルオロ酢酸 5ml に溶かし、室温で 20 分攪拌後そのまま濃縮した。酢酸エチル 50ml に溶かし、飽和重曹水 30ml で洗い、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濾過した。濾液を濃縮し、そのまま次反応に用いた。

#### 6) L-Boc-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn (24) の合成

L-Boc-MeLeu-D-Lac-OH 703mg、H-MeLeu-D-PhLac-OBn 869mg、HOBT 330mg (2.443mmol) を THF 10ml、ピリジン 1ml の混合溶媒に溶かし、氷冷下 DCC 550mg (2.666mmol) を加え 5°C で 3 日間攪拌した。生じた沈澱を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル 80ml に溶かし、5% KHSO<sub>4</sub> 水 40ml、飽和重曹水 40ml、飽和食塩水 40ml で順次洗い、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過した。濾液を濃縮後、シリカゲルカラム（クロロホルム/酢酸エチル=30/1 ~ 10/1）で精製し、表題化合物 1.378g (91%) を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.84-0.95 (d $\times$ 4, 12H)、1.22 (d, 1.5H,  $J$  = 6.8)、1.24 (d, 1.5H,  $J$  = 6.8)、1.28-1.95 (m, 6H)、1.43 & 1.45 (s $\times$ 2, 9H)、2.75, 2.82, 2.83, 2.85 (s $\times$ 4, 6H)、3.03-3.29 (m, 2H)、4.40 (dd, 0.5H,  $J$  = 5.7, 8.5)、4.76 (dd, 0.5H,  $J$  = 4.7, 11.2)、4.95 (t, 0.5H,  $J$  = 6.7)、5.14~5.41 (m, 2.5H)、5.08 (d, 1H,  $J$  = 12.0)、5.15 (d, 1H,  $J$  = 12.0)、7.12-7.39 (m, 10H)

#### 7) L-Boc-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OH の合成

L-Boc-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn 578mg、10% Pd/C 59mg を窒素雰囲気下メタノール 6ml に溶かし、系内を水素で置換後室温で 4 時間攪拌した。触媒をハイフラスーパーセルを用いて濾過後濾液を濃縮し、そのまま次反応に用いた。

#### 8) L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

L-Boc-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-OBn 602mg を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3ml に溶解し、氷冷下 TFA 3ml を加えた。5°C で 20 分攪拌後そのまま反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチル 30ml に溶かし、飽和重曹水 15ml で洗い、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、そのまま次反応に用いた。

#### 8) L-Boc-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-L-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-OBn (25) の合成

L-Boc-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-OH 500mg、  
L-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-OBn 513mg、HOBt 126mg、 $\text{NEt}_3$  0.12ml を THF 8ml に溶かし、氷冷下 DCC 213mg を加え、5°C で 4 日間攪拌した。生じた沈澱を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル 60ml に溶かし、5%  $\text{KHSO}_4$  水 30ml、飽和重曹水 30ml、飽和食塩水 30ml で洗い、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濾過した。濾液を濃縮後シリカゲルカラム（クロロホルム/酢酸エチル = 10/1）で精製し、表題化合物 689mg（71%）を無色固体として得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  : 0.81-0.91 (d $\times$ 8,  $J$  = 6.4)、1.44 (s, 9H)、1.25-1.80 (m, 18H)、2.72-3.30 (m, 16H)、4.35-5.55 (m, 10H)、7.14-7.35 (m, 15H)

#### 9) PF1022A の合成

L-Boc-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-L-Meleu-D-Lac-L-Meleu-D-PhLac-OBn 673mg を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4ml に溶かし、氷冷下トリフルオロ酢酸 2ml を加え 5°C で 40 分攪拌した。反応液をそのまま濃縮し、トルエン 5ml に溶解後、再び濃縮した。残渣を酢酸エチル 50ml に溶かし、飽和重曹水 30ml、飽和食塩水 30ml で洗い、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をメタノール 6ml に溶かし、10% Pd-C 65mg を加え、室温で 2 時間還元した。触媒を濾去した後、溶媒を減圧留去した。塩化リチウム 247mg、食塩 339mg、塩化カリウム 433mg、塩化セシウム 976mg、EDCI 1.1 g の THF 500ml、DMF 150ml の溶液を室温で攪拌しながら、先に得られた脱保護体と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 393mg の THF 80ml の溶液を加え、室温で 1 週間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル 160ml、水 80ml を加え水層を分離した。有機層を飽和重曹水 80ml、5%  $\text{KHSO}_4$  80ml、飽和食塩水 80ml で洗い、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

で乾燥した。濾過後、濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（クロロホルム/メタノール=100/1~50/1）で精製後、メタノール/水から結晶化し、表題化合物 466mg（80%）を得た。

mp : 136-138°C

$[\alpha]_D^{20}$  -99° (c 0.2, MeOH)

FAB-MS[m/z] : 949 (M+H)<sup>+</sup>

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz)  $\delta$  : 0.78-1.05 (d×9, 27H,  $J$  = 6.4-7.0)、1.38 (d, 3H,  $J$  = 7.0)、1.3-1.4 (m, 4H)、1.47-1.87 (m, 8H)、2.81, 2.88, 2.90, 2.99 (s×4, 12H)、3.087 (dd, 1H,  $J$  = 8.0, 13.2)、3.090 (dd, 1H,  $J$  = 7.8, 13.2)、3.168 (dd, 1H,  $J$  = 7.3, 13.2)、3.177 (dd, 1H,  $J$  = 7.2, 13.2)、4.76 (dd, 1H,  $J$  = 4.0, 11.3)、5.17 (q, 1H,  $J$  = 6.8)、5.22 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 11.3)、5.39 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 11.6)、5.43 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 11.6)、5.53 (q, 1H,  $J$  = 6.9)、5.73 (t, 1H,  $J$  = 7.6)、5.81 (t, 1H,  $J$  = 7.6)、7.23-7.34 (m, 10H)

## (2) PF1022A 対掌体 (31) の合成

原料として D-Boc-Leu を使用し、乳酸、フェニル乳酸との縮合に DCC/HOBt 法を用いた他は、PF1022A の合成と同様にして、**31** を合成した。

NMR、FAB-MS、mp は PF1022A と一致した。

$[\alpha]_D^{22}$  +100° (c 0.2, MeOH)

## (3) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dibenzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 12, 16, 24-tetramethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**37**) の合成

### 1) Boc-L-Leu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-Leu-OH 2.33g、D-PhLac-OBn 2.30g、HOBt 1.34g をピリジン 30ml に溶解し、氷冷下 DCC 2.23g を加え、一晚攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 400ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、5%食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=10/1）で精製し、

表題化合物 3.57g (85%) を油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.69 (d, 3H,  $J$  = 6.5)、0.78 (d, 3H,  $J$  = 6.5)、1.43 (s, 9H)、2.35 (s, 1H)、3.1-3.3 (m, 1H)、4.36 & 4.89 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、7.13-7.40 (m, 10H)

#### 2) Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Lac-OH 2.20g、L-Leu-D-PhLac-OBn 2.21g 及び HOBt 948mg を THF 30ml に溶解し、氷冷下 DCC 1.73g を加え、室温で 3 時間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題化合物 3.38g (72%) を油状物として得た。

#### 3) Boc-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OH 1.25g、L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac-OBn 1.29g 及び HOBt 373mg を THF 20ml に溶解し、氷冷下 DCC 569mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=3/1) で精製し、表題化合物 1.29g (50%) を無色油状物として得た。

#### 4) 化合物 37 の合成

LiCl 446mg、KCl 786mg、NaCl 615mg、CsCl 1.7g、EDCI·HCl 2.02g を THF 750ml と DMF 225ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-Lac-L-Leu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH 990mg、HOBt 712mg 及び NMM 0.23ml を THF 120ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 200ml を加え、水 100ml、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題化合物 586mg (56%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22}$  -94° ( $c$  0.48, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  : 0.86-0.99 (d $\times$ 9, 27H,  $J$  = 6.4-7.0)、1.36 (d, 3H,  $J$  = 6.7)、1.70-2.27 (m, 12H)、3.18-3.31 (m, 10H)、4.02-4.08

(m, 1H)、4.55-4.62 (m, 1H)、4.80-4.95 (m, 3H)、5.45-5.55 (m, 3H)、  
7.12-7.22 (m, 10H)

FD-MS [*m/z*] : 920 (M<sup>+</sup>)

(4) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-12, 24-dibenzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 16, 18-tetramethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**38**)  
の合成

#### 1) Boc-L-Leu-D-Lac-ODpm の合成

D-Lac-ODpm 5.13g、PPh<sub>3</sub> 10.5g を THF 30ml に溶解し、Boc-L-Leu 5.64g、DEAD 6.08ml の THF 溶液を氷冷下滴下し、室温で 3 日間攪拌した。析出物を濾過後、濾液を濃縮し、酢酸エチル 300ml を加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=20/1-10/1) で精製し、表題化合物 9.57g を定量的収率で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ : 0.9 (d, 6H, *J* = 6.2)、1.45 (s, 9H)、1.51 (d, 3H, *J* = 7.0)、1.5-1.7 (m, 3H)、4.4 (m, 1H)、4.9 (q, 1H, *J* = 7.0)、6.89 (s, 1H)、7.26-7.38 (m, 10H)

#### 2) Boc-L-Leu-D-Lac-OBn の合成

Boc-L-Leu-D-Lac-ODpm 9.56g、10%Pd/C 956mg を MeOH 100ml と水 10ml の混液に加え、水素雰囲気下、常圧で 2 時間攪拌した。不要物を濾去し、濾液を濃縮乾固した。残渣を DMSO 35ml に溶解し、臭化ベンジル 1.52ml、炭酸カリウム 2.94g を加え、40°C で 5 時間攪拌した。酢酸エチル 200ml を加え、水、10%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=20/1-10/1) で精製し、表題化合物 4.19g を定量的収率で得た。

#### 3) Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-PhLac-OH 4.45g、L-Leu-D-Lac-OBn 2.87g、HOBT 1.95g を THF 50ml に溶解し、氷冷下 DCC 2.97g を加え、室温で 3 時間攪拌した。析出物を濾過後、濾液を濃縮し、酢酸エチル 100ml を加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=50/1-10/1）で精製し、表題化合物 6.12g(90%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.85-0.91(d $\times$ 4, 12H,  $J$ =6.4-6.7)、1.2-1.8(m, 9H)、1.45(s, 9H)、2.8(s, 3H)、3.0-3.3(m, 2H)、4.37-5.40(m, 6H)、7.19-7.39(m, 10H)

#### 4) Boc-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OH 2.20g、L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac-OBn 2.18g 及び HOBt 649mg を THF 30ml に溶解し、氷冷下 DCC 990mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=10/1）で精製し、表題化合物 3.18g(70%)を無色油状物として得た。

#### 5) 化合物 38 の合成

LiCl 1.16g、KCl 2.05g、NaCl 1.60g、CsCl 4.62g、EDCI $\cdot$ HCl 5.26g を THF 1.9L と DMF 560ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-PhLac-L-Leu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH 2.47g、HOBt 1.85g 及び NMM 0.6ml を THF 300ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 400ml を加え、水 400ml、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル=10/1）で精製し、表題化合物 1.57g(62%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22}$  -41° ( $c$  0.5, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  : 0.83-0.94 (d $\times$ 9, 27H,  $J$  = 6.4-7.0)、1.41 (d, 3H,  $J$ =6.7)、1.69-2.22 (m, 12H)、2.93-3.34(m, 10H)、3.74-3.77 (m, 1H)、4.52-4.58 (m, 1H)、4.80-4.85 (m, 3H)、5.10-5.31 (m, 3H)、7.21-7.36 (m, 10H)

FD-MS [ $m/z$ ] : 920 (M<sup>+</sup>)

(5) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dibenzyl-3, 9, 15, 21-

tetraisobutyl-12, 24-diisopropyl-4, 10, 16, 22-tetramethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (39) の合成

1) (*S*)-benzhydryl 2-hydroxy-3-methylbutanoate (L-Vala-ODpm) の合成

L-バリン 23.4g を水 170ml、酢酸 170ml、1,4-ジオキサン 40ml の混液に加温溶解し、亜硝酸ナトリウム 41.4g の水 50ml 溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。飽和食塩水 300ml に反応液を加え、酢酸エチルで 5 回抽出した。(750ml、100ml×4) 有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 300ml に溶解し、ジフェニルジアゾメタン 38.8g の酢酸エチル 40ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。酢酸 30ml を加え、飽和重曹水 300ml で 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=20/1) で精製し、表題化合物 28.3g (50%) を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.76 (d, 3H,  $J=7.0$ )、1.02 (d, 3H,  $J=7.0$ )、2.4-2.5 (m, 1H)、2.67 (d, 1H,  $J=6.2$ )、4.3-4.4 (m, 1H)、6.96 (s, 1H)、7.19-7.39 (m, 10H)

2) Boc-L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Vala-OH 2.8g、L-MeLeu-D-PhLac-OBn 2.47g、HOBt 950mg を THF 30ml とピリジン 3ml の混液に溶解し、氷冷下 DCC 1.45g を加えて室温で一晩攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 280ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水各 140ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題化合物 3.20g (74%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{22} -38.5^\circ$  ( $c$  0.5, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.82-1.08 (d×6, 18H,  $J=6.4-7.0$ )、1.3-1.8 (m, 7H)、1.43 & 1.45 (s, 9H)、2.85 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、3.03-3.29 (m, 2H)、4.5-5.4 (m, 6H)、7.16-7.36 (m, 10H)

3) Boc-(L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-PhLac-OH 990mg、L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-PhLac-OBn 987mg 及び HOBt 282mg を THF 10ml に溶解し、氷

冷下 DCC 431mg を加え、室温で一晩攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 30ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=5/1）で精製し、表題化合物 1.38g(67%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{22} -63.9^\circ$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>)

#### 4) 化合物 39 の合成

LiCl 390mg、KCl 685mg、NaCl 537mg、CsCl 1.55g、EDCI·HCl 1.76g を THF 680ml と DMF 200ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH 910mg、HOBT 620mg 及び NMM 0.2ml を THF 110ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 230ml を加え、水 110ml、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル=10/1）で精製し、表題化合物 645mg(57%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -72^\circ$  ( $c$  0.2, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.79-1.1 (d×12, 36H,  $J$ = 6.4-6.7)、1.53-2.05 (m, 14H)、2.60-3.11 (s×6, 12H)、2.70-3.27 (m, 4H)、4.36-5.98 (m, 8H)、7.24-7.28 (m, 10H)

FD-MS [ $m/z$ ] : 1004 (M<sup>+</sup>)

(6) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dibenzyl-12, 24-di-sec-butyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 16, 22-tetramethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octalone (40) の合成

1) (2*S*, 3*S*)-benzhydryl 2-hydroxy-3-methylpentanoate (L-Ilea-ODpm) の合成

L-イソロイシン 25.0g を 1N-HCl 500ml、1,4-ジオキササン 50ml の混液に加温溶解し、亜硝酸ナトリウム 39.5g の水 50ml 溶液を滴下し、室温で 5 時間攪拌した。飽和食塩水 300ml に反応液を加え、酢酸エチルで 5 回抽出した。(750ml、100ml×4) 有機層を合わせ、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 300ml に溶解し、ジフェニルジアゾメタン 41.2g の酢酸エチル 60ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。酢酸 30ml を加え、飽和重曹水 300ml で 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=20/1）で精製し、表題化合物 9.97g(17%)を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.82 (t, 3H,  $J=7.3$ )、0.97 (d, 3H,  $J=6.6$ )、1.1-1.3 (m, 2H)、1.90 (m, 1H)、2.70 (d, 1H,  $J=5.9$ )、4.1-4.3 (m, 1H)、7.0 (s, 1H)、7.26-7.40 (m, 10H)

#### 2) Boc-L-MeLeu-D-Ilea-ODpm の合成

D-Ilea-ODpm 5.97g、PPh<sub>3</sub> 5.25g を THF 30ml に溶解し、Boc-L-MeLeu 5.89g、DEAD 3.78ml の THF 10ml 溶液を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。析出物を濾過後、濾液を濃縮し、酢酸エチル 300ml を加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=50/1-10/1）で精製し、表題化合物 7.01g(67%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{22} -13.8^\circ$  ( $c$  0.55, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.8-1.0 (m, 12H)、1.1-2.0 (m, 6H)、1.44 (s, 9H)、4.8 & 5.1 (m, 1H)、5.14 (t, 1H,  $J=7.0$ )、6.96 (s, 1H)、7.26-7.37 (m, 10H)

#### 3) Boc-L-MeLeu-D-Ilea-L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Ilea-OH 2.93g、L-MeLeu-D-PhLac-OBn 2.14g、HOBT 904mg を THF 30ml に溶解し、氷冷下 DCC 1.38g を加えて室温で一晩攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水各 100ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=10/1）で精製し、表題化合物 1.80g(48%)を無色油状物として得た。

#### 4) Boc-(L-MeLeu-D-Ilea-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Ilea-L-MeLeu-D-PhLac-OH 668mg、L-MeLeu-D-Ilea-L-MeLeu-D-PhLac-OBn 732mg 及び HOBT 194mg を THF 10ml に溶解し、氷

冷下 DCC 297mg を加え、室温で一晩攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 30ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=10/1-5/1）で精製し、表題化合物 555mg (37%) を無色油状物として得た。

#### 5) 化合物 40 の合成

LiCl 216mg、KCl 380mg、NaCl 298mg、CsCl 859mg、EDCI·HCl 977mg を THF 400ml と DMF 120ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-Ileu-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH 529mg、HOBt 345mg 及び NMM 0.11ml を THF 60ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 230ml を加え、水 110ml、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル=10/1-5/1）で精製し、表題化合物 134mg (29%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -74^\circ$  (*c* 0.37, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 270MHz)  $\delta$  : 0.8-1.1 (m, 36H)、1.2-2.0 (m, 18H)、2.8-3.1 (s × 6, 12H)、3.1-3.3 (m, 4H)、4.5-5.8 (m, 8H)、7.15-7.35 (m, 10H)

FD-MS [*m/z*] : 1032 (M<sup>+</sup>)

(7) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dibenzyl-12, 24-dibutyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 16, 22-tetramethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (41) の合成

#### 1) (*R*)-benzhydryl 2-hydroxyhexanoate (L-norLeua-0Dpm) の合成

L-ノルロイシン 9.18g を 1N-HCl 140ml、1, 4-ジオキササン 10ml の混液に溶解し、亜硝酸ナトリウム 14.5g の水 20ml 溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。飽和食塩水 200ml に反応液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。(400ml、100ml × 2) 有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 90ml に溶解し、ジフェニルジアゾメタン 15.1g の酢酸エチル 30ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。酢酸 10ml を加え、飽和重曹水 200ml で 3 回洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=20/1)で精製し、表題化合物 11.35g(55%)を淡黄色結晶性物質として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ : 0.85(t, 3H, *J* = 7.0)、1.28-1.83(m, 6H)、2.70(d, 1H, *J* = 6.2)、4.30(dd, 1H, *J* = 2.9, 6.2)、6.95 (s, 1H)、7.25-7.38 (m, 10H)

## 2) L-Boc-MeLeu-D-norLeua-ODpm の合成

窒素雰囲気下、PPh<sub>3</sub> 3.98g、L-norLeua-ODpm 5.37g の THF 6ml 溶液中に L-Boc-MeLeu 3.68g、DEAD 2.36ml の THF 10ml 溶液を室温で一晩攪拌した。生じた沈澱を濾去し、濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチル 200ml に溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(トルエン/酢酸エチル=20/1-10/1)に付し、表題化合物を無色油状物として得た。収量 7.5g (95%)

$[\alpha]_D^{22} -9.4^\circ$  (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ : 0.82-0.94 (m, 9H)、1.2-1.9(m, 9H)、1.44 (s, 9H)、2.70 & 2.72 (s×2, 3H)、4.74-4.78 (m, 0.5H)、4.98-5.02 (m, 0.5H)、5.11 (t, 1H, *J* = 6.7)、6.96 (s, 1H)、7.26-7.37 (m, 10H)

## 3) Boc-L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-norLeua-OH 3.0g、L-MeLeu-D-PhLac-OBn 2.19g、HOBt 924mg を THF 30ml に溶解し、氷冷下 DCC 1.41g を加えて室温で一晩攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水各 100ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=10/1)で精製し、表題化合物 2.17g(53%)を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ : 0.83-0.98 (m, 15H)、1.2-1.9(m, 12H)、1.44 (s, 9H)、2.73-2.87 (m, 6H)、4.7-5.3 (m, 6H)、7.13-7.36 (m, 10H)

## 4) Boc-(L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OH 892mg、L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OBn 800mg 及び HOBt 220mg を THF 10ml に溶解し、氷冷下 DCC 337mg を加え、室温で一晩攪拌した。析出物を濾

過し、酢酸エチル 30ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=10/1-5/1）で精製し、表題化合物 920mg (55%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{22} -50.5^\circ$  ( $c$  0.3, CHCl<sub>3</sub>)

#### 5) 化合物 41 の合成

LiCl 270mg、KCl 470mg、NaCl 370mg、CsCl 1.06g、EDCI·HCl 1.2g を THF 500ml と DMF 150ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-norIlea-L-MeLeu-D-PhLac)<sub>2</sub>-OH 663mg、HOBt 426mg 及び NMM 0.13ml を THF 80ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 150ml を加え、水 80ml、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル=10/1-5/1）で精製し、表題化合物 274mg (36%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -57^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.79-1.04 (m, 30H)、1.37-1.70 (m, 18H)、2.7-3.2 (m, 12H)、3.1-3.3 (m, 4H)、4.88 (m, 4H)、5.09-5.92 (m, 8H)、7.27-7.31 (m, 10H)

FD-MS [ $m/z$ ] : 1032 (M<sup>+</sup>)

(8) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dibenzyl-12-butyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 16, 22, 24-pentamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (42) の合成

1) L-Boc-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-OH 1.02g、L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OBn 0.98g を塩化メチレン 20ml に溶かし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 0.74ml、BOP-Cl 0.52g を加え、同温度で 16 時間攪拌した。塩化メチレン 50ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、20%食塩水で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=6/1-5/1）で精製し、表題化合物 1.52g(81%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -58^\circ$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  :0.7-1.0(m, 27H)、1.15-1.85(m, 21H)、2.7-3.3(m, 16H)、4.3-5.5(m, 8H)、5.12(m, 2H)、7.1-7.4 (m, 15H)

## 2) 化合物 42 の合成

LiCl 0.5g、KCl 0.87g、NaCl 0.68g、CsCl 1.97g、EDCI·HCl 2.24g を THF 1.06L と DMF 307ml の混液に加え、これに L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-norLeua-L-MeLeu-D-PhLac-OH 1.18g、HOBt 0.79g 及び NMM 0.51ml を THF 165ml に溶解した液を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 120ml を加え、5% $\text{KHSO}_4$ 、飽和重曹水、20%食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=3/1-2/1）で精製し、表題化合物 0.95g(82%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -71^\circ$  ( $c$  0.23,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  :0.80-1.05 (m, 30H)、1.23-1.76 (m, 18H)、2.7-3.2(m, 12H)、3.1-3.3 (m, 4H)、5.0-5.7(m, 8H)、7.27-7.31 (m, 10H)

FD-MS [ $m/z$ ] : 990 ( $M^+$ )

(9) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 18, 21-pentaisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (43) の合成

1) L-Boc-MeLeu-D-Leua-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn の合成

L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn 1.28g 、 L-Boc-MeLeu-D-Leua-OH 590mg を用いた他は、(8)の2)と同様の方法により、表題化合物 1.2g(73%)を得た。

2) 化合物 43 の合成

L-Boc-Meleu-D-Leua-L-Meleu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OH 0.99g、HOBt 0.66g、NMM 0.22ml、KCl 0.72g、CsCl 1.86g、EDCI·HCl 1.87g を用いた他は、(7)の 4)と同様の方法により、表題化合物 433mg(44%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{21} -66^\circ$  ( $c$  0.15, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz)  $\delta$  : 0.81 (d, 3H,  $J$  = 6.4)、0.85 (d, 3H,  $J$  = 6.4)、0.86 (d, 3H,  $J$  = 6.6)、0.89 (d, 3H,  $J$  = 6.8)、0.91 (d, 3H,  $J$  = 6.8)、0.95 (d, 3H,  $J$  = 6.6)、0.98 (d, 6H,  $J$  = 6.8)、0.99 (d, 6H,  $J$  = 6.8)、1.01 (d, 3H,  $J$  = 6.6)、1.07 (d, 3H,  $J$  = 6.6)、1.36-1.65 (m, 5H)、1.44 (d, 3H,  $J$  = 6.8)、1.67-1.99 (m, 10H)、2.85 (s, 3H)、2.96 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、3.16 (s, 3H)、3.0-3.2 (m, 2H)、4.78 (dd, 1H,  $J$  = 4.3, 11.1)、5.19 (q, 1H,  $J$  = 6.8)、5.29 (dd, 1H,  $J$  = 5.6, 10.4)、5.44 (dd, 1H,  $J$  = 5.4, 11.1)、5.48 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 10.0)、5.64 (q, 1H,  $J$  = 6.8)、5.69 (t, 1H,  $J$  = 6.8)、7.23-7.34 (m, 5H)

FAB-MS [ $m/z$ ] : 915 (M+H)<sup>+</sup>

(10) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-6, 18-diisopropyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (44) の合成

1) Boc-L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-Lac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Vala-OH 2.22g、L-MeLeu-D-Lac-OBn 2.22g 及び HOBt 1.04g を THF 35ml に溶解し、氷冷下 DCC 1.59g を加え、5°C で 2 日間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=10/1-5/1) で精製し、表題化合物 2.12g(52%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{22} -50^\circ$  ( $c$  0.17, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.87-1.02 (m, 18H)、1.45 (s, 9H)、1.51 (d, 3H,  $J$  = 7.0)、1.41-1.74 (m, 7H)、2.8-3.0 (m, 6H)、5.15 (m, 2H)、

5.01-5.23 (m, 4H)、7.3-7.4 (m, 5H)

### 2) Boc-(L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-Lac-OH 1.12g、L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-Lac-OBn 1.20g、及び HOBt 0.33g を THF 28ml に溶解し、氷冷下 DCC 0.55g を加え、5°C で 2 日間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 75ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=5/1）で精製し、表題化合物 1.40g(64%)を白色プリズム晶として得た。

$[\alpha]_D^{20} -63^\circ$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.87-1.05 (m, 36H)、1.45 (s, 9H)、1.42-1.55 (m, 6H)、1.5-1.8 (m, 12H)、2.1-2.2 (m, 2H)、2.8-3.1 (m, 12H)、5.15 (m, 2H)、5.02-5.33 (m, 8H)、7.3-7.4 (m, 5H)

### 3) 化合物 44 の合成

LiCl 0.49g、KCl 0.85g、NaCl 0.67g、CsCl 1.93g、EDCI·HCl 2.20g を THF 900ml と DMF 260ml の混液に加え、これに (L-MeLeu-D-Vala-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH 1.0g、HOBt 0.77g 及び NMM 0.51ml を THF 140ml に溶解した液を加え、室温で 23 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、20%食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=3/1）で精製し、表題化合物 0.90g(92%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -65^\circ$  (*c* 0.1, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.86-1.08 (m, 39H)、1.43 (d, 3H, *J* = 7.0)、1.6-2.3 (m, 14H)、2.86-3.22 (m, 12H)、4.8-5.9 (m, 8H)

FD-MS [*m/z*]: 852 (M<sup>+</sup>)

(11) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-hexyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (45) の合成

### 1) (*R*)-2-hydroxyoctanoic acid の合成

文献 13) に従って合成した (2*R*)-((1*S*)-1-((*N,N*-dicyclohexyl sulfamoyl)methyl)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl) 2-acetoxyoctanoate 17.1g (26mmol) を MeOH 200ml に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 57.0g (0.41mol) を加え、室温で一晩攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、水 60ml を加え、2*N*-HCl 約 75ml を加えて pH2.1 に調整した。クロロホルム 100ml で 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1-20/1) で精製し、表題化合物 1.68g (40%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -2.6^\circ$  (*c* 2.1, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)  $\delta$ : 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8)、1.25-1.51 (m, 8H)、1.65-1.90 (m, 2H)、4.27 (dd, 1H, *J* = 4.2, 7.5)、6.2 (brs, 2H)

### 2) (*R*)-benzhydryl 2-hydroxyoctanoate [D-Octa-ODpm] の合成

(*R*)-2-hydroxyoctanoic acid 1.68g を酢酸エチル 26ml に溶解し、ジフェニルジアゾメタン 2.14g の酢酸エチル 19ml 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。酢酸 0.63ml を加え、室温で 3 時間攪拌後、飽和重曹水 30ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=100/1-50/1) で精製し、表題化合物 3.27g (96%) を白色結晶性粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} +22^\circ$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$ : 0.86 (t, 3H, *J* = 6.8)、1.23-1.42 (m, 8H)、1.62-1.86 (m, 2H)、2.75 (d, 1H, *J* = 5.9)、4.30 (m, 1H)、6.95 (s, 1H)、7.3-7.4 (m, 10H)

### 3) Boc-L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Octa-OH 3.26g、L-MeLeu-D-Lac-OBn 2.81g 及び HOBT 1.37g を THF 50ml に溶解し、氷冷下 DCC 2.08g、ピリジン 2.7ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 300ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題化合物 3.23g (57%) を白色結晶性粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -38^\circ$  ( $c$  0.27,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  : 0.87-1.01 (m, 15H)、1.23-1.42 (m, 8H)、1.45 (s, 9H)、1.51 (d, 3H,  $J=7.0$ )、1.64-1.79 (m, 8H)、2.87 (s, 3H)、2.95 (s, 3H)、5.07-5.34 (m, 6H)、7.3-7.4 (m, 5H)

4) Boc-L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-OH 845mg、L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OBn 844mg 及び HOBt 235mg を THF 20ml に溶解し、氷冷下 DCC 359mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 100ml を加え、5% $\text{KHSO}_4$ 、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題化合物 1.14g (68%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{20} -46^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

5) 化合物 45 の合成

LiCl 417mg、KCl 733mg、NaCl 575mg、CsCl 1.66g、EDCI·HCl 1.89g を THF 650ml と DMF 195ml の混液に加え、これに L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-Lac-OH 865mg、HOBt 664mg 及び NMM 0.22ml を THF 100ml に溶解した液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 400ml を加え、5% $\text{KHSO}_4$ 、飽和重曹水、20%食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=10/1-4/1) で精製し、表題化合物 210mg (25%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -73^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  : 0.80-1.05 (m, 30H)、1.29-1.37 (m, 18H)、1.41 (d, 3H,  $J=6.7$ )、1.68-1.85 (m, 14H)、2.7-3.2 (m, 12H)、3.1-3.3 (m, 2H)、4.4-5.7 (m, 8H)、7.27-7.31 (m, 5H)

FD-MS [ $m/z$ ] : 942 ( $M^+$ )

(12) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-dihexyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-

4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**46**) の合成

1) Boc-(L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OBn の合成

Boc-L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-OH 857mg、L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac-OBn 819mg、HOBt 237mg 及びピリジン 0.24ml を THF 13ml に溶解し、氷冷下 DCC 362mg を加え、室温で 16 時間攪拌した。析出物を濾過し、酢酸エチル 75ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=5/1）で精製し、表題化合物 875mg (54%) を白色結晶性粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -49^\circ$  (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.85-1.01 (m, 30H)、1.22-1.37 (m, 16H)、1.45 (s, 9H)、1.52 (d, 6H, *J* = 6.7)、1.72-1.77 (m, 16H)、2.8-3.1 (m, 12H)、5.14-5.3 (m, 10H)、7.27-7.31 (m, 5H)

2) 化合物 **46** の合成

LiCl 0.49g、KCl 0.85g、NaCl 0.67g、CsCl 1.93g、EDCI·HCl 2.20g を THF 900ml と DMF 260ml の混液に加え、これに H-(L-MeLeu-D-Octa-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-OH 1.00g、HOBt 0.77g 及び NMM 0.51ml を THF 140ml に溶解した液を加え、室温で 23 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチル 100ml を加え、5%KHSO<sub>4</sub>、飽和重曹水、20%食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/酢酸エチル=3/1）で精製し、表題化合物 0.90g (92%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{22} -46^\circ$  (*c* 0.1, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 0.84-1.06 (m, 30H)、1.25-1.34 (m, 18H)、1.43 (d, 6H, *J* = 6.7)、1.68-1.85 (m, 16H)、2.87 (s, 6H)、3.08 (s, 6H)、5.4-5.6 (m, 8H)

FD-MS [*m/z*] : 936 (M<sup>+</sup>)

(13) 2, 2' - ((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*) -5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octa-oxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosane

-2,14-diyl)diacetic acid(**47**)及び

2-((2*R*,5*S*,8*R*,11*S*,14*R*,17*S*,20*R*,23*S*)-14-benzyl-5,11,17,23-tetraisobutyl-4,8,10,16,20,22-hexamethyl-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxo-1,7,13,19-tetraoxa-4,10,16,22-tetraazacyclotetracosan-2-yl)acetic acid(**49**)の合成

1)PF1022A 4.0g(4.21mmol)とオルト過ヨウ素酸 9.15g(40.14mmol)とを CCl<sub>4</sub>(8ml)、CH<sub>3</sub>CN(8ml)、水(12ml)の混液に溶かし、塩化ルテニウム(III)・*n*水和物 11.4mg(約 0.043mmol)を室温で加えた。2時間ごとにオルト過ヨウ素酸 9.1g(39.9mmol)を2回加え、一昼夜攪拌した。氷冷下、Et<sub>2</sub>O 5mlを加え、さらに50分攪拌した。反応液に水 30mlを加え、CHCl<sub>3</sub> 30mlで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1-8/1)で精製し、若干の不純物を含む**47**と**49**の混合物 2.85gを得た。この操作を繰り返し、**47**と**49**の混合物、計 14.25gを得た。この全量を EtOAc(120ml)に溶かし、ジフェニルジアゾメタン 6.85gの酢酸エチル 50ml溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、酢酸 1mlを加え、さらに6時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、10%KHSO<sub>4</sub>、飽和食塩水で順次洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮した。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/EtOAc = 3/1 to 2/1)で精製し、**47**のビスジフェニルメチルエステル 4.07g、**49**のモノジフェニルメチルエステル 6.21gを得た。

2)ビスジフェニルメチルエステル 0.95g(0.78mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)に溶解し、TFA(3ml)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100/3 to 10/1)で精製し、0.62gの化合物**47**を白色粉末として得た。

3)モノジフェニルメチルエステル 5.11g(4.72mmol)、10%Pd/C(248mg)を MeOH(100ml)に加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。セライトを用いて濾過し、濾液を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(CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 50/1 - 10/1)で精製し、4.08g(4.45mmol)の化合物**49**を白色粉末として得た。

**47**; <sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.83(3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.86(3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.89(3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.92-0.97(12H, m), 0.99(3H,

d,  $J = 6.7$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.25-1.97 (12H, m), 1.42 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.85 (2H, dd,  $J = 7.1, 16.7$  Hz), 2.87 (3H, s), 2.91 (2H, dd,  $J = 6.9, 16.7$  Hz), 2.98 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.75 (1H, dd,  $J = 4.0, 11.1$  Hz), 5.18 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.29 (1H, dd,  $J = 4.5, 11.5$  Hz), 5.44 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.5$  Hz), 5.48 (1H, dd,  $J = 4.4, 11.9$  Hz), 5.56 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.83 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 5.90 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{42}H_{68}N_4NaO_{16}^+$   $[M+Na]^+$ , 907.4528; found, 907.4546

**49**;  $[\alpha]_D^{25} -70^\circ$  ( $c$  0.11, MeOH)

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$ : 0.78-1.10 (54H, m), 1.12-1.92 (30H, m), 2.30 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 2.60 (1H, dd,  $J = 10.2, 17.9$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J = 5.9, 17.1$  Hz), 2.79-3.28 (29H, m), 4.48 (1H, dd,  $J = 4.5, 11.5$  Hz), 4.58 (1H, dd,  $J = 4.7, 10.5$  Hz), 5.07 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.10 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.21-5.69 (9H, m), 5.73 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 5.79 (1H, dd,  $J = 5.8, 7.6$  Hz), 5.84 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.20-7.31 (10H, m)  
ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{47}H_{72}N_4NaO_{14}^+$   $[M+Na]^+$ , 939.4943; found, 939.4946

(14) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(benzo[*d*]thiazol-2-ylmethyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**48**) の合成

窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィンオキシド (3.65g, 13.12mmol) のジクロロエタン (20ml) 溶液に氷冷下、 $Tf_2O$  の 0.7M 塩化メチレン溶液 9.5ml を滴下した。30 分間同温度で攪拌後、化合物 **47** (1.16g, 1.31mmol) と 2-aminobenzenethiol (0.31ml, 2.90mmol) のジクロロエタン (11ml) 溶液を滴下し、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を  $CHCl_3$  (50ml) で薄め、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 ( $CHCl_3/EtOAc = 8/1 - 10/3$ ) で精製し、0.26g (19%) の化合物 **48** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -65^\circ$  ( $c$  0.10, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.55 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.57 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.85 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10-1.81 (12H, m), 2.84 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.42-3.74 (4H, m), 4.48 (1H, dd,  $J = 5.3, 9.7$  Hz), 5.08 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.25-5.57 (4H, m), 6.06 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.15 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.31-7.50 (4H, m), 7.80-7.95 (4H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{N}_6\text{O}_{16}\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1063.4884; found, 1063.4885

(15) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl)-18-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**50**) の合成

**49** を 1.68g、1,2-phenylenediamine 223mg を用いた他は **48** の合成と同様にして 248mg (13%) の **50** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -108^\circ$  ( $c$  0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , with KSCN)  $\delta$ : 0.66 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.77 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.84 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.43 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.46 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10-1.85 (12H, m), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.06-3.20 (2H, m), 3.33 (1H, dd,  $J = 10.0, 15.0$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J = 4.8, 15.0$  Hz), 5.28-5.46 (6H, m), 5.54 (1H, dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz), 5.84 (1H, dd,  $J = 4.9, 10.0$  Hz), 7.21-7.35 (7H, m), 7.55 (2H, brs)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{53}\text{H}_{77}\text{N}_6\text{O}_{12}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 989.5599; found, 989.5601

化合物 **51** - **56** は、以下に示す典型的な実験例に従って合成した。

化合物 **49** (0.2mmol)、amine (0.3mmol)、HOBt (0.4mmol) 及び DCC (0.4mmol) を THF (2ml) に加え、室温で 5-20 時間攪拌した。反応液に EtOAc (50ml) を加え、5% KHSO<sub>4</sub> (30ml)、飽和重曹水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 2/1 - 1/2) で精製し、目的物を得た。

(16) 2-((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*)-14-benzyl-5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaoxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2-yl)-*N*-(4-morpholinophenyl)acetamide (**51**)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -86^\circ$  (*c* 0.12, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD, with KSCN)  $\delta$  : 0.79 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.83 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.96 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.46 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.47 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.21-1.99 (12H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.84-3.22 (8H, m), 3.80-3.85 (4H, m), 5.36-5.49 (6H, m), 5.56 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz), 5.72 (1H, dd, *J* = 5.8, 8.2 Hz), 6.95 (2H, td, *J* = 2.2, 9.1 Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 7.48 (2H, td, *J* = 2.2, 9.1 Hz)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>57</sub>H<sub>84</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>14</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>, 1099.5943; found, 1099.5942

(17) 2-((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*)-14-benzyl-5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaoxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)acetamide (**52**)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -96^\circ$  (*c* 0.11, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.61 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.82-0.95 (15H,

m), 0.98(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.10(3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.43(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.51(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.16-2.02(12H, m), 2.25(1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 2.52(1H, dd,  $J = 10.3, 16.5$  Hz), 2.80(3H, s), 2.86(3H, s), 2.96(3H, s), 3.13(3H, s), 2.79-3.13(2H, m), 4.31(1H, dd,  $J = 4.7, 16.5$  Hz), 4.64(1H, dd,  $J = 5.7, 9.3$  Hz), 4.83(1H, dd,  $J = 7.3, 16.5$  Hz), 5.20(1H, dd,  $J = 4.4, 11.7$ Hz), 5.29(1H, dd,  $J = 4.0, 11.6$ Hz), 5.36-5.72(4H, m), 5.89(1H, d,  $J = 10.3$ Hz), 6.76(1H, dd,  $J = 5.2, 7.0$ Hz), 7.16-7.34(7H, m), 8.56(2H, d,  $J = 6.1$  Hz)  
ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{53}H_{78}N_6NaO_{13}^+$   $[M+Na]^+$ , 1029.5525; found, 1029.5533

(18) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**53**)  
白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -92^\circ$  (c 0.11, MeOH)

$^1H$ -NMR(270MHz,  $CDCl_3$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$  : 0.78-1.08(54H, m), 1.38(3H, d,  $J = 7.6$  Hz), 1.43(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.20-1.88(24H, m), 2.74-3.26(40H, m), 3.59-3.86(8H, m), 4.40-4.53(2H, m), 5.07(1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.09(1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.22-5.72(10H, m), 5.94(1H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.03(1H, dd,  $J = 6.1, 7.6$  Hz), 6.87-6.96(4H, m), 7.20-7.33(16H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{57}H_{85}N_6O_{13}^+$   $[M+H]^+$ , 1061.6175; found, 1061.6174

(19) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(2-oxo-2-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**54**)  
白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -66^\circ$  (c 0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$  : 0.79-1.07(54H, m), 1.38(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.43(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.21-2.12(24H, m), 2.74-3.21(32H, m), 3.48-3.98(16H, m), 4.42-4.52(2H, m), 5.08(1H, q,  $J = 6.6$  Hz), 5.10(1H, q,  $J = 6.3$  Hz), 5.21-5.71(10H, m), 5.95(1H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.03(1H, t,  $J = 5.1$  Hz), 6.56(2H, t,  $J = 4.7$  Hz), 7.20-7.32(10H, m), 8.33(4H, d,  $J = 4.7$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1085.5899; found, 1085.5893

(20) 2-((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*)-14-benzyl-5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaoxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2-yl)-*N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)acetamide (**55**)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -76^\circ$  (c 0.09, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.72(3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.82(3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.82-0.94(9H, m), 0.97(3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.99(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.15(3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.39(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.46(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.00-2.22(12H, m), 2.75(3H, s), 2.82(3H, s), 3.00(3H, s), 3.09(3H, s), 2.79-2.92(2H, m), 3.02-3.18(2H, m), 3.25(1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 3.48(1H, dd,  $J = 9.9, 13.2$  Hz), 3.53(1H, dd,  $J = 12.1, 13.2$  Hz), 4.70(1H, dd,  $J = 4.5, 10.6$  Hz), 5.24-5.75(6H, m), 5.92(1H, brd,  $J = 8.6$  Hz), 6.66(1H, brd,  $J = 8.3$  Hz), 7.21-7.35(10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{59}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{NaO}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1111.6307; found, 1111.6309

(21) 2-((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*)-14-benzyl-5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaoxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2-yl)-*N*-(2-morpholinoethyl)acetamide (**56**)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -66^\circ (c 0.10, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , with KSCN)  $\delta$ : 0.82-0.94(15H, m), 0.96(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.97(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.98(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.46(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.48(3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.10-1.98(12H, m), 2.44-2.54(6H, m), 2.64-2.77(2H, m), 2.91(3H, s), 3.00(3H, s), 3.03(3H, s), 3.06(3H, s), 2.84-3.47(4H, m), 3.70(4H, dd,  $J = 4.6, 4.8$  Hz), 5.35-5.49(6H, m), 5.55(1H, dd,  $J = 5.2, 9.0$  Hz), 5.66(1H, dd,  $J = 5.2, 8.5$  Hz), 7.22-7.38(5H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{53}\text{H}_{85}\text{N}_6\text{O}_{14}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 1029.6124; found, 1029.6113

(22) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-nitrobenzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (57) の合成

PF1022A 200.4g (0.21mol) を塩化メチレン 2L に溶解し、 $-67^\circ\text{C}$  に冷却した。発煙硝酸 ( $d=1.52$ ) 400ml を内温  $-62\sim-67^\circ\text{C}$  に保つように 5 時間かけて滴下後、 $-60^\circ\text{C}$  で 40 時間攪拌した。反応液を氷冷した 2*N*-NaOH 2L で洗浄した。水層を塩化メチレン 300ml で抽出し、有機層を合わせて 5% 重曹水、10% 食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗ニトロ体を得た。( $pp'$ :49.0%,  $pm'$ :19.7%,  $mm'+op'$ :24.3%,  $om'$ :4.4%,  $oo'$ :2.6%)

得られた粗ニトロ体を MeOH から 5 回結晶化を繰り返すことにより、 $pp'$  含量 96.1% の表題化合物 61.8g (28%) を得た。

白色結晶。

$[\alpha]_D^{25} -78^\circ (c 0.10, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , with KSCN)  $\delta$ : 0.83-0.99(24H, m)、1.22-1.40(4H, m)、1.46(6H, d,  $J = 6.7$ )、1.50-1.64(4H, m)、1.80-1.92(4H, m)、2.94(6H, s)、3.12(6H, s)、3.22(2H, dd,  $J = 9.6, 14.2$ )、3.38(2H, dd,  $J = 4.7, 14.2$ )、5.34-5.49(6H, m)、5.68(2H, dd,  $J = 4.6, 9.5$ )、7.66(4H, d,  $J = 8.9$ )、8.21(4H, d,  $J = 8.9$ )

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{52}H_{78}N_7O_{16}^+ [M+NH_4]^+$ , 1056.5505; found, 1056.5489

(23) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-aminobenzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**58**) の合成

ニトロ体 (**57**) 1.0g (0.96mmol) を MeOH 20ml に溶かし、10% Pd/C 100mg を加えた。水素雰囲気下で 2 時間攪拌し、不溶物をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮し、表題化合物を白色結晶として定量的収率で得た。

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{52}H_{78}N_6NaO_{12}^+ [M+Na]^+$ , 1001.5575; found, 1001.5565

(24) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-morpholinobenzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**59**) の合成

アミノ体 (**58**) 20.0g (20.4mmol) をプロピオニトリル 20ml に溶かし、Bis-(2-chloroethyl) ether 5.3ml、無水炭酸ナトリウム 4.74g、NaI 4.59g をを加え、91-93°C で 7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を MeOH 240ml から結晶化し、18.4g (80%) の emodepside (**59**) を白色結晶として得た。

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{60}H_{91}N_6NaO_{14} [M+H]^+$ , 1119.6593; found, 1119.6581

(25) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis((2-aminobenzol-*d*]thiazol-6-yl)methyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**60**) の合成

アミノ体 (**58**) 1.009g (1.030mmol)、NH<sub>4</sub>SCN 482mg (6.33mmol) を酢酸

9ml に溶かし、臭素の 1.564M クロロホルム溶液 1.3ml (2.0mmol) を 10-15°C で滴下した。40°C で 2 時間攪拌後、0°C に冷却した。28% NH<sub>4</sub>OH 15ml を徐々に滴下し、pH9.5 に調整した。酢酸エチルで 2 回 (60ml、40ml) 抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 40/1 - 10/1) で精製し、表題化合物 748mg (66%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -85^\circ (c 0.16, \text{MeOH})$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD, with KSCN)  $\delta$  : 0.82-1.00 (24H, m), 1.45 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10-1.88 (12H, m), 2.92 (6H, s), 3.03 (6H, s), 3.02-3.26 (4H, m), 5.30-5.51 (6H, m), 5.56 (2H, dd,  $J = 6.4, 8.7$  Hz), 7.26 (2H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for C<sub>54</sub>H<sub>77</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, 1093.5102; found, 1093.5105

(26) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(benzo[*d*]thiazol-6-ylmethyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**61**) の合成

化合物 **60** 533mg (0.488mmol) を DMF 8ml に溶かし、亜硝酸イソアミル 0.8ml (5.95mmol) を加え、65-70°C で 30 分攪拌した。反応液を水 (40ml) にあけ、クロロホルム 30ml で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 1/1 - CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 30/1) で精製し、289mg (56%) の化合物 **61** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -74^\circ (c 0.11, \text{MeOH})$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.67-0.90 (15H, m), 0.93 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.37 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.38 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.20-1.80 (12H, m), 2.79 (3H, s), 2.83 (6H, s), 3.06 (3H, s), 3.22 (1H, dd,  $J = 7.3, 13.7$  Hz), 3.33 (1H, dd,  $J = 7.9, 13.7$  Hz), 4.50 (1H, dd,  $J = 5.6, 9.4$  Hz),

5.09 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.4$  Hz), 5.36-5.54 (3H, m), 5.69 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.75 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J = 1.6, 8.6$  Hz), 7.81-7.85 (2H, m), 8.08 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.98 (1H, s), 8.99 (1H, s)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{54}H_{74}N_6NaO_{12}S_2^+ [M+Na]^+$ , 1085.4704; found, 1085.4706

化合物 **62**、**77** - **79** 及び **87** は下に示す Method A または Method B に従って合成した。

**Method A**; PF1022E (1.0 mmol)、ハロゲン化アルキル (2-10 mmol)、 $K_2CO_3$  または  $Cs_2CO_3$  (2-5 mmol)、NaI (0-1 mmol) をアセトン (20-30 ml) に加え、室温で 3-24 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、飽和重曹水 (70 ml)、10%  $KHSO_4$  (70 ml)、飽和食塩水 (70 ml) で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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で精製し目的物を得た。

**Method B**; 窒素雰囲気下、PF1022E (1.0 mmol)、ハロゲン化アルキル (3-10 mmol) を THF 20 ml に溶かし、NaH (1.9-2.4 mmol) を加え、室温で 3-24 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、飽和食塩水 60 ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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で精製し、目的物を得た。

(27) 2-(4-(((2*R*, 5*S*, 8*R*, 11*S*, 14*R*, 17*S*, 20*R*, 23*S*)-14-benzyl-5, 11, 17, 23-tetraisobutyl-4, 8, 10, 16, 20, 22-hexamethyl-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-octaoxo-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2-yl)methyl)phenoxy)acetonitrile (**62**)  
(method A)

白色粉末。

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.81-0.96 (36H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.04 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.37 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.38 (3H,

d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10-1.88 (24H, m), 2.81 (6H, s), 2.88 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.90 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.02-3.20 (8H, m), 4.76 (2H, dd,  $J = 3.8, 11.2$  Hz), 5.17 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 5.17 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 4.3, 11.1$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 4.4, 11.0$  Hz), 5.39 (2H, dd,  $J = 4.4, 11.7$  Hz), 5.43 (2H, dd,  $J = 4.5, 11.7$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 5.71 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 5.73 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 5.80 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 5.81 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.00 (4H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.22-7.34 (14H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{54}H_{77}N_5NaO_{13}^+$   $[M+Na]^+$ , 1026.5416; found, 1026.5407

(28) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-(4-((1*H*-tetrazol-5-yl)methoxy)benzyl)-18-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**63**) の合成

化合物 **62** 502mg (0.499mmol)、 $NaN_3$  103mg (1.423mmol)、triethylamine hydrochloride 208mg (1.513mmol) を DMF (2.5ml) に加え、 $80^\circ C$  で 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 50ml にあけ、4%  $NaHCO_3$  (30ml)、10%  $KHSO_4$  (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 ( $CHCl_3/MeOH = 20/1$  containing 0.05% acetic acid) で精製し、表題化合物 518mg (99%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -92^\circ$  ( $c$  0.11, MeOH)

$^1H$ -NMR (270MHz,  $CD_3OD$ , with KSCN)  $\delta$ : 0.85-0.96 (24H, m), 1.20-1.44 (4H, m), 1.46 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.47 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.52-1.72 (4H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.02 (6H, s), 3.02-3.21 (4H, m), 5.33-5.47 (6H, m), 5.45 (2H, s), 5.52 (1H, dd,  $J = 5.6, 8.7$  Hz), 5.55 (1H, dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.24-7.38 (7H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{54}H_{82}N_9O_{13}^+$   $[M+NH_4]^+$ , 1064.6032; found, 1064.6030

(29) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-((1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)methoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**64**) 及び (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-((2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)methoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**65**) の合成  
化合物 **63** 188mg (0.179mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 74mg (0.535mmol)、MeI 0.11ml (1.8mmol) をアセトン 3ml に加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣を preparative TLC (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 2/3) で精製し、**64** を 98mg (51%)、**65** を 93mg (49%)、それぞれ白色粉末として得た。

**64**;  $[\alpha]_D^{25} -92^\circ$  (*c* 0.10, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD, with KSCN)  $\delta$ : 0.85-0.97 (24H, m), 1.20-1.42 (4H, m), 1.47 (6H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.53-1.71 (4H, m), 1.75-1.86 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.21 (4H, m), 4.18 (3H, s), 5.31-5.59 (8H, m), 5.50 (2H, s), 7.06 (2H, d, *J* = 8.9Hz), 7.24-7.38 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>55</sub>H<sub>80</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>, 1083.5743; found, 1083.5738

**65**;  $[\alpha]_D^{25} -91^\circ$  (*c* 0.10, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>OD, with KSCN)  $\delta$ : 0.79-1.00 (24H, m), 1.20-1.44 (4H, m), 1.47 (6H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.52-1.72 (4H, m), 1.75-1.86 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02-3.23 (4H, m), 4.38 (3H, s), 5.31 (2H, s), 5.32-5.52 (7H, m), 5.55 (1H, dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 8.6Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6Hz), 7.23-7.39 (5H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>55</sub>H<sub>80</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>, 1083.5743; found, 1083.5730

(30) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-(4-((1*H*-imidazol-2-yl)methoxy)benzyl)-18-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**66**) 及び  
(3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(thiazol-2-ylmethoxy)-benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**67**) の合成

化合物 **62** 2.07g (2.06mmol)、*o, o'*-diethyl dithiophosphate 3.0ml (16.1mmol) をクロロホルム (2ml)、トルエン (2ml)、水 (0.35ml) の混液に溶解し、80°C で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル 100ml を加え、水 (50ml)、飽和重曹水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 5/1 - 1/1) で精製し、1.67g (78%) のチオアミド中間体を白色粉末として得た。化合物 **47** を白色粉末として得た。

チオアミド 403mg (0.388mmol) のアセトン 40ml 溶液中に MeI 0.25ml (4.02mmol) を加え、30°C で 2 日間攪拌した。反応液を濃縮し、ベンゼン 4ml に再溶解し、aminoacetaldehyde dimethylacetal 0.04ml (0.37mmol) を加え、90 分間、加熱還流した。6N-HCl 4ml を加え、さらに 100°C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 50ml で希釈し、2N-NaOH 10ml と飽和重曹水 30ml の混液、飽和食塩水 30ml で順次洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100/1 - 30/1) で精製し、231mg (57%) の化合物 **66** を白色粉末として得た。

上で得られたチオアミド 280mg (0.270mmol) をトルエン 1.5ml に溶かし、bromoacetaldehyde diethylacetal 0.5ml (3.3mmol)、濃硫酸 2 滴を加え、90°C で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル 30ml にあけ、飽和重曹水 20ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 4/1 - 2/1) で精製し、87mg (30%) の化合物 **67** を白色粉末として得た。

**66**;  $[\alpha]_D^{20}$   $-94^\circ$  ( $c$  0.12, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78-0.92 (18H, m), 0.95 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.20-1.78 (12H, m), 1.39 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 2.75 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.92-3.21 (4H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 5.06-5.22 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.34 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.5$  Hz), 5.34-5.60 (3H, m), 5.61 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 5.67 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.07 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19-7.34 (5H, m)  
ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{55}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1045.5862; found, 1045.5860

**67**;  $[\alpha]_D^{20}$   $-102^\circ$  ( $c$  0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78-0.92 (18H, m), 0.95 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.20-1.83 (12H, m), 1.40 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.73 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.92-3.21 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 5.08 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.35 (2H, s), 5.30-5.72 (6H, m), 6.94 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz)  
ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{N}_5\text{NaO}_{13}\text{S}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1062.5473; found, 1062.5472

(3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-(4-(2-aminoethoxy)benzyl)-18-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**68**)

化合物 **62** 461mg (0.459mmol)、10%Pd/C 50mg、濃塩酸 0.2ml を EtOH 15ml に加え、水素雰囲気下 (3 気圧) 室温で 16 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣を 1,4-ジオキササン 10ml、水 10ml に溶かし、トリエチルアミン 0.25ml (1.80mmol)、di-*tert*-butyl dicarbonate 240mg (1.10mmol) を加えた。室温で 2.5 時間攪拌後、反応液を濃縮し、酢酸エチル 50ml で希釈し、5%クエン酸 30ml で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 2/1) で精製し、化合物 **68** の Boc 体 296mg (58%) を得た。TFA で Boc 基を除去し、定量的収率で表題化合物が得られ、次反応にそのまま使用した。

(32) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-(4-(2-(dimethyl-amino)ethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**69**) の合成

化合物 **68** 283mg (0.282mmol)、37% formaldehyde (0.43ml)、10% Pd/C (65mg) を EtOH 6ml に加え、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、192mg (69%) の化合物 **69** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -71^\circ$  (*c* 0.13, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80-1.05 (27H, m), 1.25-1.80 (15H, m), 2.41 (6H, s), 2.73-3.20 (20H, m), 4.08-5.75 (8H, m), 6.84 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.20-7.35 (5H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>56</sub>H<sub>86</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, 1036.6222; found, 1036.6216

(33) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-(4-(2-(diethyl-amino)ethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**70**) の合成

ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (3.9ml) を用いた他は **69** の合成と同様の方法で表題化合物 289mg (67%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -55^\circ$  (*c* 0.21, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80-1.07 (27H, m), 1.25-1.81 (15H, m), 1.38 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.61-3.15 (24H, m), 4.00-5.67 (8H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>58</sub>H<sub>90</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, 1064.6535; found,

1064. 6525

(34) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-(4-(2-(dipropyl-amino)ethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**71**) の合成

化合物 **68** 500mg (0.498mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112mg, 0.810mmol)、1-iodopropane (0.086ml, 0.88mmol) を DMF 5ml に加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル 50ml で希釈し、水 50ml で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、160mg (54%) の化合物 **71** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25}$  -82° (*c* 0.21, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80-1.05 (33H, m), 1.25-1.80 (19H, m), 2.48 (4H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.75-3.15 (20H, m), 3.90-5.67 (8H, m), 6.79-6.82 (2H, m), 7.12-7.30 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>60</sub>H<sub>94</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, 1092.6848; found, 1092.6848

(35) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-(4-(2-(dibutyl-amino)ethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclo-tetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**72**) の合成

1-iodopropane の代わりに 1-iodobutane (0.27ml) を用いた他は **71** の合成と同様の方法で表題化合物 529mg (44%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25}$  -82° (*c* 0.17, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.74-1.05 (33H, m), 1.24-1.74 (23H, m), 2.49 (4H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.73-3.16 (20H, m), 4.00-5.65 (8H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.12-7.29 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>62</sub>H<sub>98</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, 1120.7161; found, 1120.7162

(36) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetraiso-butyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**73**) の合成

NaI (49mg) 及び 1, 4-dibromobutane (0. 02ml) を用いた他は **71** の合成と同様の方法で表題化合物 55mg (39%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -85^\circ$  (*c* 0. 20, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 80-1. 04 (27H, m), 1. 35-1. 89 (19H, m), 2. 64-3. 15 (24H, m), 4. 00-5. 70 (8H, m), 6. 80-6. 86 (2H, m), 7. 12-7. 32 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for  $\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1062. 6379; found, 1062. 6382

(37) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**74**) の合成

NaI (79mg) 及び 1, 5-dibromopentane (0. 04ml) を用いた他は **71** の合成と同様の方法で表題化合物 162mg (74%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -80^\circ$  (*c* 0. 22, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 80-1. 05 (27H, m), 1. 35-1. 81 (21H, m), 2. 48-3. 15 (24H, m), 4. 07-5. 67 (8H, m), 6. 80-6. 86 (2H, m), 7. 12-7. 32 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for  $\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1076. 6535; found, 1076. 6527

(38) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-((S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**75**) の合成

(*S*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate 522mg (2. 594mmol) の THF 5ml 溶液中に氷冷下、DEAD (0. 16ml, 1. 02mmol)

及び PPh<sub>3</sub> (271mg, 1.03mmol) を加えた。30 分攪拌後、PF1022E 500mg (0.518mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。DEAD (0.16ml, 1.02mmol) 及び PPh<sub>3</sub> (271mg, 1.03mmol) を追加し、さらに室温で 10 日間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル 50ml を加え、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、化合物 **75** の Boc 誘導体 386mg (65%) を白色粉末として得た。TFA で Boc 基を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1 to 10/1) で精製し、182mg (51%) の化合物 **75** を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -80^\circ$  (*c* 0.11, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.80-1.05 (27H, m), 1.36-2.01 (19H, m), 2.75-3.15 (19H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 4.97-5.21 (1H, m), 5.31-5.67 (7H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.12-7.27 (7H, m)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>57</sub>H<sub>85</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>13</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>, 1070.6042; found, 1070.6034

(3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-18-(4-(furan-2-ylmethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetra-cosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**76**) の合成

2-hydroxymethylfuran (0.03ml) を用いた他は **75** の合成と同様の方法で表題化合物 168mg (51%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -93^\circ$  (*c* 0.11, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.80-1.05 (27H, m), 1.39 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.47-1.76 (12H, m), 2.73-3.02 (12H, m), 3.06-3.15 (4H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 4.35-4.53 (1H, m), 4.96-5.20 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.31-5.68 (6H, m), 6.40 (2H, m), 6.89 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.15 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.21-7.30 (5H, m), 7.44 (1H, d, *J* = 1.4 Hz)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>57</sub>H<sub>84</sub>N<sub>5</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1062.6015; found, 1062.6012

(40) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**77**) の合成 (method A) 白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -87^\circ$  (*c* 0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.80-1.04 (27H, m), 1.38 (3H, m), 1.47-1.76 (12H, m), 2.72-3.01 (12H, m), 3.05-3.16 (4H, m), 4.45-5.67 (8H, m), 5.17 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.70 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1056.5909; found, 1056.5908

(41) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(pyridin-3-ylmethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclopentacosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**78**) の合成 (method A) 白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -85^\circ$  (*c* 0.12, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , with KSCN)  $\delta$  : 0.80-0.99 (24H, m), 1.22-1.43 (4H, m), 1.45 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.46 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.56-1.88 (8H, m), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.01-3.20 (4H, m), 5.16 (2H, s), 5.31-5.50 (7H, m), 5.53 (1H, dd,  $J = 5.7, 9.0$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.28-7.36 (5H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 5.2, 7.9$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.50 (1H, dd,  $J = 1.5, 5.2$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1056.5909; found, 1056.5904

(42) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-18-(4-(pyridin-4-ylmethoxy)

y)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**79**) の合成 (method A)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -84^\circ$  ( $c$  0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , with KSCN)  $\delta$ : 0.80-0.99 (24H, m),

1.22-1.42 (4H, m), 1.45 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.46 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz),

1.54-1.86 (8H, m), 2.90 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.01 (3H,

s), 3.01-3.19 (4H, m), 5.19 (2H, s), 5.28-5.50 (7H, m), 5.53 (1H, dd,

$J = 5.5, 8.9$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz),

7.24-7.36 (5H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1056.5909; found,

1056.5901

(43) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-methoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**80**) の合成 (method B)

無色針状晶。融点: 103-105°C (from EtOAc-MeOH-water)

$[\alpha]_D^{22} -104^\circ$  ( $c$  0.13, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$ : 0.77-0.96 (42H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz),

0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz),

1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz),

1.10-1.90 (24H, m), 2.81 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H,

s), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (6H, s), 2.86-3.21 (8H, m),

3.77 (6H, s), 4.74-4.79 (2H, m), 5.17 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.22 (1H,

dd,  $J = 4.6, 7.6$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 4.6, 7.3$  Hz), 5.38 (1H, dd,

$J = 4.6, 11.7$  Hz), 5.39 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.7$  Hz), 5.44 (2H, dd,

$J = 4.8, 11.6$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.54 (1H, q,  $J = 6.8$

Hz), 5.70 (1H, dd,  $J = 7.7, 8.3$  Hz), 5.73 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.78 (1H,

dd,  $J = 7.1, 8.6$  Hz), 5.81 (1H, dd,  $J = 7.3, 7.8$  Hz), 6.86 (4H, d,

$J = 8.1$  Hz), 7.21 (4H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.22-7.35 (10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{53}H_{82}N_5O_{13}^+$   $[M+NH_4]^+$ , 996.5909; found, 996.5907

(44) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-ethoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**81**) の合成 (method B)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{20}$   $-67^\circ$  ( $c$  0.11,  $CHCl_3$ )

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CD_3OD$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$ : 0.78-0.96 (42H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.37 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.38 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.28-1.90 (24H, m), 2.81 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (6H, s), 2.90-3.21 (8H, m), 4.00 (4H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.74-4.79 (2H, m), 5.16 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 4.9, 11.8$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.3$  Hz), 5.38 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.8$  Hz), 5.39 (1H, dd,  $J = 5.1, 11.5$  Hz), 5.44 (2H, dd,  $J = 4.8, 11.5$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.54 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.69 (1H, dd,  $J = 7.5, 8.5$  Hz), 5.73 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.78 (1H, dd,  $J = 7.0, 8.5$  Hz), 5.81 (1H, dd,  $J = 7.3, 8.2$  Hz), 6.85 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.34 (10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{54}H_{80}N_4NaO_{13}^+$   $[M+Na]^+$ , 1015.5620; found, 1015.5623

(45) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-propoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**82**) の合成 (method B)

白色粉末。

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CD_3OD$ , integral values were sum of 1:1 mixture of

two conformers)  $\delta$  : 0.78-1.11(60H, m), 1.38(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.39(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.30-1.89(28H, m), 2.82(3H, s), 2.83(3H, s), 2.87(3H, s), 2.88(3H, s), 2.91(3H, s), 2.92(3H, s), 3.00(6H, s), 2.92-3.21(8H, m), 3.90(4H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.74-4.79(2H, m), 5.15-5.24(4H, m), 5.35-5.41(2H, m), 5.44(2H, dd,  $J = 4.7, 11.4$  Hz), 5.53(1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.54(1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.69(1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 5.73(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.78(1H, dd,  $J = 7.1, 8.2$  Hz), 5.82(1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.85(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.25-7.33(10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{55}H_{86}N_5O_{13}^+ [M+NH_4]^+$ , 1024.6222; found, 1024.6222

(46) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-isopropoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**83**) の合成 (method B)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -92^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

$^1H$ -NMR(500MHz,  $CD_3OD$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$  : 0.78-0.96(42H, m), 0.97(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.98(3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.04(6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.29(6H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.30(6H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.38(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.39(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.32-1.90(24H, m), 2.82(3H, s), 2.83(3H, s), 2.87(3H, s), 2.88(3H, s), 2.91(3H, s), 2.92(3H, s), 2.99(3H, s), 3.00(3H, s), 2.92-3.21(8H, m), 4.52-4.62(2H, m), 4.74-4.79(2H, m), 5.17(2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.20-5.25(2H, m), 5.39(2H, dd,  $J = 4.6, 11.6$  Hz), 5.44(2H, dd,  $J = 4.6, 11.6$  Hz), 5.53(1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.54(1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.69(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.73(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.77(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.82(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.84(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.18(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.34(10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{55}H_{86}N_5O_{13}^+ [M+NH_4]^+$ , 1024.6222; found, 1024.6229

(47) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-allyloxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**84**) の合成 (method B)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -93^\circ$  (*c* 0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$  : 0.78-0.96 (48H, m), 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.04 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.28-1.89 (24H, m), 2.81 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (6H, s), 2.90-3.20 (8H, m), 4.50-4.53 (4H, m), 4.74-4.79 (2H, m), 5.17 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.20-5.25 (4H, m), 5.35-5.41 (4H, m), 5.44 (2H, dd,  $J = 4.6, 11.6$  Hz), 5.50-5.56 (2H, m), 5.69 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.73 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.78 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.82 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.05 (2H, tdd,  $J = 5.2, 10.4, 15.6$  Hz), 6.88 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.20 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.33 (10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{55}\text{H}_{84}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 1022.6066; found, 1022.6068

(48) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-butoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**85**) の合成 (method B)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -90^\circ$  (*c* 0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$  : 0.77-1.01 (54H, m), 1.04 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.38 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.28-1.90 (32H, m), 2.82 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.92-3.21 (8H, m),

3.94(4H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.74-4.79(2H, m), 5.17(2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.19-5.24(2H, m), 5.36-5.41(2H, m), 5.44(2H, dd,  $J = 4.5, 11.8$  Hz), 5.53(1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.54(1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.70(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.73(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.79(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.81(1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.85(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19(4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.24-7.34(10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{56}H_{88}N_5O_{13}^+$   $[M+NH_4]^+$ , 1038.6379; found, 1038.6381

(49) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-*tert*-butoxybenzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**86**) の合成

PF1022E 701mg(0.726mmol)を塩化メチレン 10ml に溶かし、 $-40^\circ\text{C}$  でイソブテン 1.4ml、濃硫酸 0.11ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、 $0^\circ\text{C}$  に冷却し、トリエチルアミン 0.6ml を加え、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 70ml に溶かし、5% $\text{KHSO}_4$ 、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 4/1$ )で精製し、578mg(78%)の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -92^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80-1.05(27H, m), 1.32(9H, s), 1.40(3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10-1.80(12H, m), 2.70-3.20(16H, m), 5.30-5.80(8H, m), 7.00(2H, d,  $J = 8.5$ Hz), 7.21-7.35(7H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{56}H_{88}N_5O_{13}^+$   $[M+NH_4]^+$ , 1038.6379; found, 1038.6382

(50) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6-benzyl-3, 9, 15, 21-tetra-isobutyl-18-(4-(octyloxy)benzyl)-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**87**) の合成 (method B)

白色粉末。

$[\alpha]_D^{25} -84^\circ (c 0.1, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , integral values were sum of 1:1 mixture of two conformers)  $\delta$ : 0.77-0.96 (48H, m), 0.98 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.28-1.90 (48H, m), 2.82 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.92-3.21 (8H, m), 3.93 (4H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.76 (2H, brd,  $J = 10.4$  Hz), 5.17 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.19-5.24 (2H, m), 5.36-5.41 (2H, m), 5.44 (2H, dd,  $J = 4.6, 11.6$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.54 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.70 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.73 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.78 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.81 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.85 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.24-7.34 (10H, m)  
ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{60}\text{H}_{92}\text{N}_4\text{NaO}_{13}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1099.6559; found, 1099.6566

(51) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-(2-aminoethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**88**) の合成

化合物 **62** の合成と同様の方法により PF1022H のビスシアノメチル誘導体を調製し、化合物 **68** の合成と同様の方法により表題化合物を白色粉末として得た。これを次反応にそのまま使用した。

(52) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**89**) の合成

化合物 **69** の合成と同様の方法により、118mg (48%) の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -83^\circ (c 0.21, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80-1.05 (27H, m), 1.26-2.02 (27H, m),

2.74-3.06 (20H, m), 4.07 (4H, s), 4.42-4.58 (1H, m), 5.04-5.65 (7H, m), 6.78-6.90 (4H, m), 7.16-7.18 (4H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{60}H_{94}N_6NaO_{14}^+ [M+Na]^+$ , 1145.6726; found, 1145.6717

(53) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-(2-diethylaminoethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**90**) の合成

化合物 **70** の合成と同様の方法により、204mg (74%) の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -88^\circ$  ( $c$  0.13, MeOH)

$^1H$ -NMR (270MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  : 0.78-0.93 (15H, m), 0.93 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.95 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.09 (12H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.28-1.96 (12H, m), 2.68 (8H, q,  $J = 7.3$  Hz), 2.82 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.88-3.17 (8H, m), 4.07 (4H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.76 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.0$  Hz), 5.17 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 5.1, 10.6$  Hz), 5.34-5.47 (2H, m), 5.54 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.69 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.78 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 6.89 (4H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.21 (4H, d,  $J = 8.6$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{64}H_{103}N_6O_{14}^+ [M+H]^+$ , 1179.7532; found, 1179.7531

(54) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**91**) の合成

化合物 **73** の合成と同様の方法により、55mg (33%) の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -76^\circ$  ( $c$  0.2, MeOH)

$^1H$ -NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.78-0.93 (18H, m), 0.96 (3H, d,  $J = 6.4$

Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24–1.82 (20H, m), 2.04–2.30 (8H, m), 2.83 (3H, s), 2.84 (6H, s), 3.06 (3H, s), 2.75–3.13 (8H, m), 3.82–3.91 (4H, m), 4.44–4.56 (1H, m), 5.06 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.35 (1H, dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz), 5.39–5.59 (4H, m), 5.62 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.83 (4H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.17 (4H, d,  $J = 8.8$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{64}H_{98}N_6NaO_{14}^+$   $[M+Na]^+$ , 1197.7039; found, 1197.7030

(55) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-(2-morpholinoethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**92**) の合成

化合物 **88** 232mg (0.217mmol)、NaI 40mg (0.267mmol)、 $K_2CO_3$  180mg (1.305mmol) 及び 2-bromoethylether 0.07ml (0.50mmol) を DMF 5ml に加え、80°C で 5 時間攪拌した。反応液を 30ml の水にあけ、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 ( $CHCl_3/MeOH = 20/1$ ) で精製し、181mg (83%) の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -84^\circ$  ( $c$  0.19, MeOH)

$^1H$ -NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.76–0.92 (18H, m), 1.00 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 7.6$  Hz), 1.21–1.83 (12H, m), 2.57 (8H, t,  $J = 4.5$  Hz), 2.79 (4H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.83 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.90–3.14 (4H, m), 3.73 (8H, t,  $J = 4.5$  Hz), 4.07 (4H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.47 (1H, dd,  $J = 5.6, 9.0$  Hz), 5.07 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.18 (1H, dd,  $J = 5.4, 10.0$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.4$  Hz), 5.41 (1H, q,  $J = 7.6$  Hz), 5.50 (1H, dd,  $J = 3.9, 12.3$  Hz), 5.57 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.63 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.82 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{64}H_{99}N_6O_{16}^+$   $[M+H]^+$ , 1207.7118; found, 1207.7117

(56) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-(furan-2-ylmethoxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**93**) の合成

PF1022H 8.03g(8.18mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 19.7g(60.5mmol)、NaI 4.23g(28.2mmol)及び 2-chloromethylfuran 9.80g(84.1mmol)をアセトン 240ml、DMF 60ml の混液に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。アセトンを減圧下溜去した後、酢酸エチル 500ml にあけ、水 400ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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(CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1)で精製し、5.75g(62%)の表題化合物を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -95^\circ (c 0.13, \text{MeOH})$

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80-1.05(27H, m), 1.35-1.84(15H, m), 2.73-3.14(16H, m), 4.44-4.50(1H, m), 4.96(4H, s), 5.02-5.68(7H, m), 6.37-6.43(4H, m), 6.90(4H, d, *J* = 8.5Hz), 7.45(2H, d, *J* = 8.5Hz), 7.45(2H, d, *J* = 1.4Hz)

ESI-TOFMS *m/z*: calcd. for C<sub>62</sub>H<sub>88</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub><sup>+</sup> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 1158.6226; found, 1158.6215

(57) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 6, 10, 16, 18, 22-hexamethyl-12, 24-bis(4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzyl)-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**94**) の合成

**77** の合成と同様の方法にて表題化合物 175mg(50%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -83^\circ (c 0.12, \text{MeOH})$

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80-1.04(27H, m), 1.38(3H, m), 1.50-1.83(12H, m), 2.73-3.01(12H, m), 3.02-3.09(4H, m), 4.45-5.65(8H, m), 5.17(4H, s), 6.91(4H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.15(4H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.21-7.27(2H, m), 7.50(2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.68-7.77(2H, m), 8.60(2H, d, *J* = 4.6 Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{64}H_{87}N_6O_{14}^+$   $[M+H]^+$ , 1163.6280; found, 1163.6276

(58) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-(benzyloxy)benzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**95**) の合成

**62** の合成と同様の方法にて表題化合物 320mg (97%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} -85^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.80-1.05 (27H, m), 1.38 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.40-1.90 (12H, m), 2.82 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.90-3.20 (4H, m), 4.70-5.82 (8H, m), 5.05 (4H, s), 6.95 (4H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.21 (4H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.25-7.45 (10H, m)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{66}H_{88}N_4NaO_{14}^+$   $[M+Na]^+$ , 1183.6195; found, 1183.6189

(59) (3*S*, 6*R*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 18*R*, 21*S*, 24*R*)-6, 18-bis(4-tert-butoxybenzyl)-3, 9, 15, 21-tetraisobutyl-4, 10, 12, 16, 22, 24-hexamethyl-1, 7, 13, 19-tetraoxa-4, 10, 16, 22-tetraazacyclotetracosan-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-octaone (**96**) の合成

**86** の合成と同様の方法にて表題化合物 1.43g (36%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} -113^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85-0.93 (18H, m), 0.95 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.32 (18H, s), 1.39 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.38-1.86 (12H, m), 2.77 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.05 (2H, dd,  $J = 6.4, 13.6$  Hz), 3.10 (2H, dd,  $J = 7.4, 13.6$  Hz), 4.48 (1H, brt,  $J = 7.6$  Hz), 5.08 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.36-5.67 (6H, m), 6.91 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.12 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz)

ESI-TOFMS  $m/z$ : calcd. for  $C_{60}H_{92}N_4NaO_{14}^+ [M+Na]^+$ , 1115.6508; found, 1115.6511

(60) 化合物 **58** から PF1022H の調製

窒素雰囲気下、化合物 **58** 5.0g (5.11mmol) を水 500ml に懸濁し、10°C 以下で濃硫酸 1.65ml (60.6mmol) を加えた。亜硝酸ナトリウム 0.85g (12.3mmol) を少量の水に溶かし、10°C 以下で滴下した。15 分間そのままの温度で攪拌した後、室温まで昇温した。30 分かけて 90°C まで昇温後、室温に戻した。酢酸エチル 500ml で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル/n-ヘキサン = 2/1 - 酢酸エチル) に付した。所望の画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化することにより、3.1g (60%) の PF1022H を無色結晶として得た。物性値は下記文献値と一致した。

Ohyama M, Takahashi M, Shigematsu Y, Sakanaka O, Murai Y and Iinuma K, W01998/05655 (Dec. 2, 1998)

## 6-2 第3章に関する実験

NMRの測定機種については、第2章と同じである。PF1022Aは約9mg(10 $\mu$ mol)を0.7mlの重溶媒に溶解し、NMR測定に付した。NOESY測定については混合時間を600msecとし、位相検出法にて測定した。KSCNによる滴定実験では、全てPF1022Aを8 $\mu$ mol使用し、重メタノール0.8mlに溶解したサンプルを使用した。温度は室温(22 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C)で、積算回数は全て16回とした。

## 6-3 第4章に関する実験

### (1) 駆虫活性の測定

試験サンプルは、ニワトリ回虫(*Ascaridia galli*)を感染させたニワトリに経口投与した。投与後2週間、毎日排泄される虫体を数えた。2週間後、ニワトリを解剖し、消化管内に残存している虫体を数えた。排虫率(efficacy rate)は以下の式で算出した。

$$\text{排虫率}[\%] = \{(\text{排虫数}) / (\text{排虫数} + \text{残存数})\} \times 100$$

排虫率の値に応じて駆虫活性を以下の4つのクラスに分類した。

$$+++ : >90\%, \quad ++ : 75-90\%, \quad + : 50-75\%, \quad - : <50\%.$$

### (2) 計算に用いたソフトウェア

cLogP値はACD/Labs.のLogP DB version 7.04を用いて計算した。PSA値はAccerlysis社のDiscovery Studio version 3.0を用いて構造最適化した後、Tripos社のSybyl-X version 1.2を用いて計算した。