

**Dendroamide A 及びその類縁体の合成に  
関する研究**

**2021**

**曲田 拓司**

# 目次

緒論	1
本論	
第一章 One-pot エナミド環化反応を用いた非天然型オキサゾールユニットの 合成および、基質適用性の検討	10
第一節 <i>N</i> -アシルエナミド体 <b>11</b> の合成	10
第二節 オキサゾール環構築反応の検討	14
第三節 オキサゾール環形成反応の反応中間体の単離と反応機構の推定	18
第四節 One-pot エナミド環化反応の基質適用性の検討	21
第二章 ジアステレオ選択的還元による非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット の合成および、基質適用性の検討	23
第一節 ケトン体 <b>21a</b> 合成の検討	23
第二節 キラル <i>tert</i> -ブタンスルフィニルケチミン <b>22a</b> の合成および還元の検討	27
第三節 2,5-二置換チアゾールユニット <b>6a</b> への誘導および絶対配置の決定	30
第四節 ジアステレオ選択的還元の基質適用性の検討	31
第三章 キラルスルフィニルイミンに対する立体選択的チアゾール導入反応を 利用したチアゾールユニットの合成および、基質適用性の検討	39
第一節 キラルスルフィニルイミンに対するチアゾールの立体選択的導入	39

第二節	キラルスルフィニルイミンに対する	
	5-ブロモチアゾールの立体選択的導入	44
第三節	キラルスルフィニルイミンに対する付加反応の	
	ジアステレオ選択性に関する考察	46
第四節	Pd 触媒を用いるチアゾール環の 5 位フェノキシカルボニル化の検討	48
第五節	簡便合成法による基質適用性の検討および,	
	天然型 2,4-二置換チアゾールユニット <b>28</b> の合成	52
第四章	Dendroamide A および, アゾール環位置異性体 <b>2-4</b> の合成と	
	P-gp 阻害活性の評価	55
第一節	オキサゾール部変換 dendroamide A 誘導体	
	( <i>m</i> Ozl ユニット変換体) ( <b>2</b> ) の合成	55
第二節	チアゾール部変換 dendroamide A 誘導体	
	[(Val)Thz ユニット変換体] ( <b>3</b> ) の合成	60
第三節	チアゾール部変換 dendroamide A 誘導体	
	[(Ala)Thz ユニット変換体] ( <b>4</b> ) の合成	62
第四節	Dendroamide A ( <b>1</b> ) の合成	64
第五節	Dendoroamide A および, その類縁体 <b>2-4</b> の P-gp 阻害活性の評価	65
結論		67

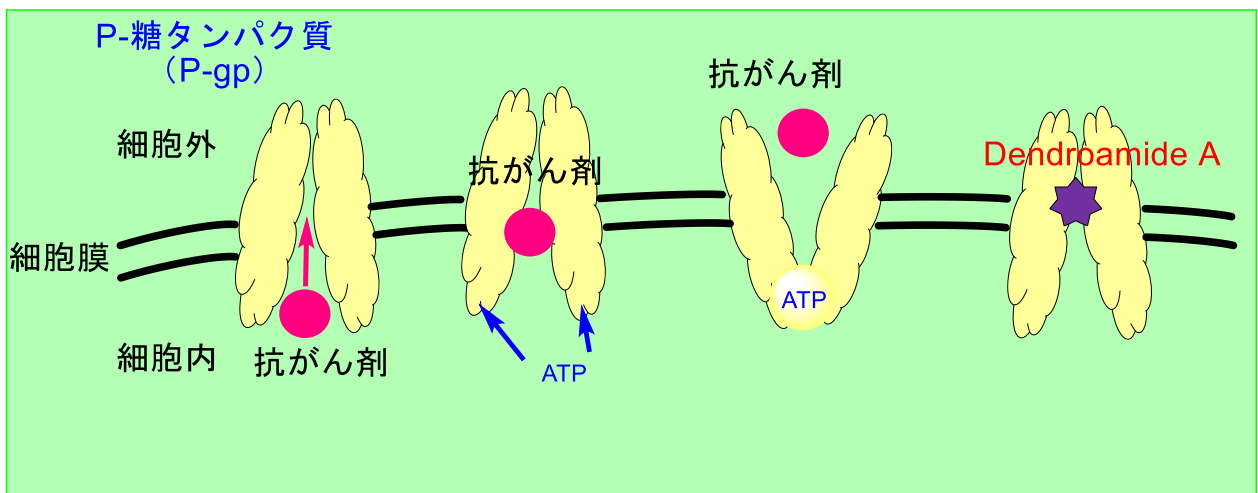
謝辞	69
実験の部	70
第一章の実験	71
第二章の実験	78
第三章の実験	100
第四章の実験	109
引用文献	126

## 緒論

現在、医療現場では癌治療の初回化学療法の際に生き残った腫瘍細胞の多くが投与した抗がん剤のみならず、他の抗がん剤に対しても、抵抗性を示す多剤耐性 (MDR) が問題となっている。この多剤耐性の獲得に重要な役割を果たしているのが P-糖タンパク質 (P-gp) の過剰発現であると考えられている。<sup>1)</sup>

薬物を細胞内外へ輸送するトランスポーターのうち、アデノシン三リン酸 (ATP) を駆動エネルギーとして作用するものが ATP 結合カセット (ABC) トランスポーターと呼ばれ、そのファミリーに属する ABC トランスポーターサブファミリー B メンバー 1 (ABCB1) が P-gp として知られている。

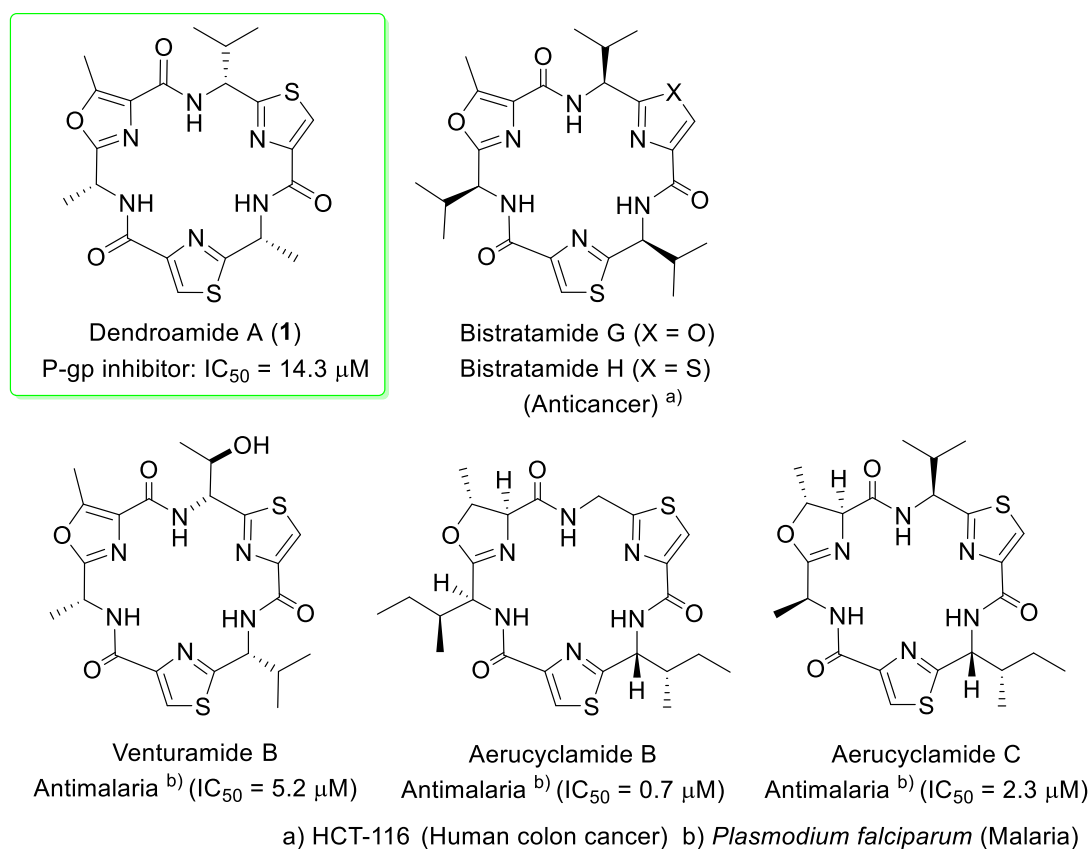
この P-gp は細胞内に取り込まれた抗がん剤を細胞外に排出するポンプの役割を果たし、抗がん剤の効果を無力化することでがん細胞の多剤耐性に寄与している輸送タンパク質である (Figure 1)。



**Figure 1.** Mechanism of multidrug resistance in cancer cells by P-gp.

シアノバクテリア (blue-green algae) は、チアゾール環やオキサゾール環などの複素環がペプチド結合で紡がれたネックレス状の特異な環状ペプチドを産生する。そのひとつである dendroamide A (**1**) は、1996年に Smith らによってシアノバクテリア *Stigonema dendronium fermy* から単離された環状ペプチドのひとつであり、<sup>2)</sup> 輸送タンパク P-gp の内部にはまり込み、その働きを有効に阻害することが見出された。P-gp の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 14.3 μM であり、<sup>3)</sup> 複数のグループによりその全合成研究が行われた (Figure 2). <sup>4)</sup>

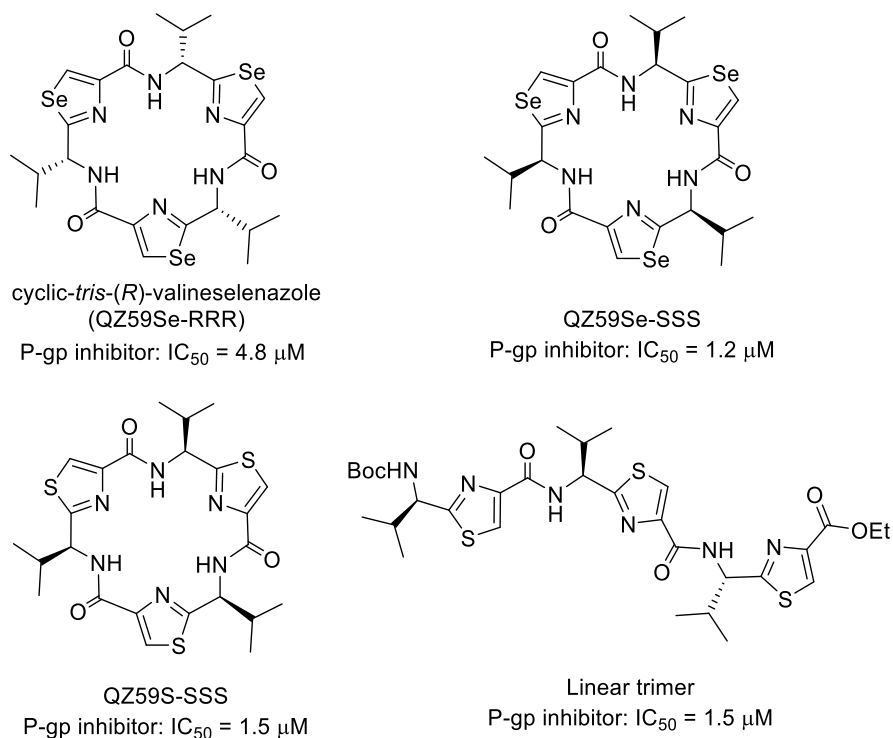
これまでに Smith らは様々な側鎖を持つアゾール環を含む環状三量体の合成に関する特許を出願している。<sup>5)</sup> また松儀らは、dendroamide A の全ての立体異性体の合成に成功したことを報告している。<sup>6)</sup>



**Figure 2.** Representativeazole-containing compounds and biological activities.

他にも、シアノバクテリアからヒト大腸がん細胞 (HCT-116) に対する細胞毒性を持つ bistratamide H<sup>7)</sup> や、抗マラリア活性を持つ venturamide B,<sup>8)</sup> aerucyclamide B,<sup>9)</sup> aerucyclamide C<sup>10)</sup> 等の様々な構造を持つ類縁体が単離、構造決定され、その生物活性に興味を持たれている。また Chang らは、P-gp 阻害作用を示すイソプロピル側鎖を持つ 1,3-セレナゾール環を有する環状三量体 cyclic-*tris*-(*R*)-valineselenazole (QZ59Se-RRR; IC<sub>50</sub> = 4.8 μM) とそのエナンチオマー (QZ59Se-SSS; IC<sub>50</sub> = 1.5 μM) を合成し、P-gp との共結晶構造を報告している。<sup>1)</sup> Dendroamide A と同じ立体配置を持つ類似体の阻害作用がそのエナンチオマーよりも弱いことは興味深い。さらに Talele らは、チアゾール等価体 (環状三量体, QZ59S-SSS; IC<sub>50</sub> = 1.5 μM) が対応する鎖状 (非環状) 三量体 (linear trimer; IC<sub>50</sub> = 1.5 μM) と阻害活性が同等であることを発見し、新規チアゾール含有 P-gp モジュレーターを開発している (Figure 3).<sup>11)</sup>

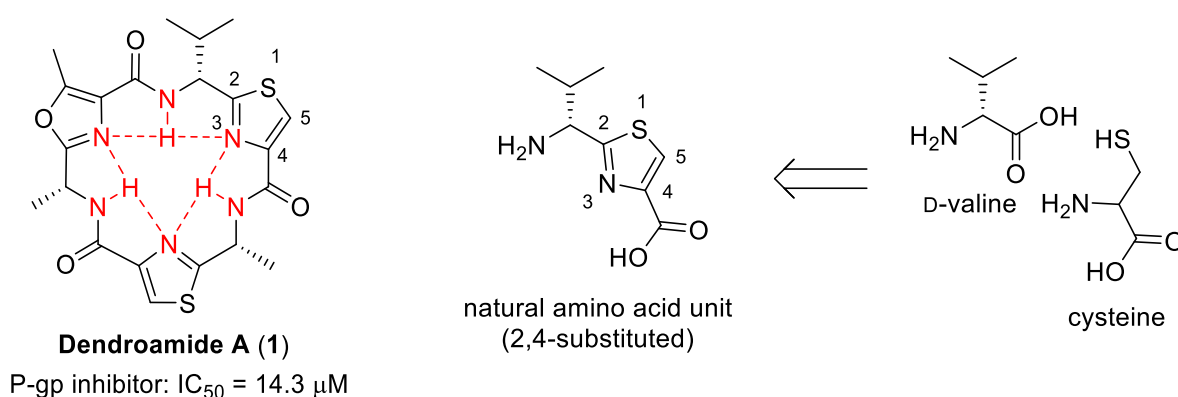
これらの知見から、P-gp 阻害活性において構造変換によりさらに高活性な化合物へと誘導できる可能性を示唆し、構造の特異性と併せて研究への興味がそそられた。<sup>12)</sup>



**Figure 3.** Structures of P-gp inhibitors; QZ59Se-RRR, QZ59Se-SSS, QZ59S-SSS, linear trimer.

Dendroamide A は、6つのアミノ酸がペプチド結合と複素環形成によって連結することにより形成された環状ペプチドである。Dendroamide A の構成ユニットの一つであるチアゾール環をもつ天然型のアミノ酸ユニットは、D-バリンとシステインから生合成されるため、複素環の置換様式は2位にN末端、4位にC末端が置換した2,4-置換型の構造に限定され、アゾール環の全ての窒素原子が大環状構造の内側を向いている (Figure 4).

そのため、含複素環アミノ酸ユニットの2,5-置換位置異性体は自然界では存在せず、これまでに dendroamide A の P-gp 阻害活性に対する複素環の配向の影響を報告した例はない。<sup>13)</sup> Dendroamide A はアミド結合の水素原子と電子密度の高いアゾール環上の窒素の連続した構造が分子内水素結合によって、分子の剛性や平面性を保っていると考えられ、<sup>14)</sup> その性質が P-gp 阻害作用発現に大きく関与していると予想される。そのため、アゾール環の配向を変換させ、分子サイズや疎水性などの物性をある程度保ちつつ分子の剛性や平面性に影響を与え、大環状構造を歪めることで、隣接基との相互作用やファーマコフォアの空間配置を変化させることができると考えた。

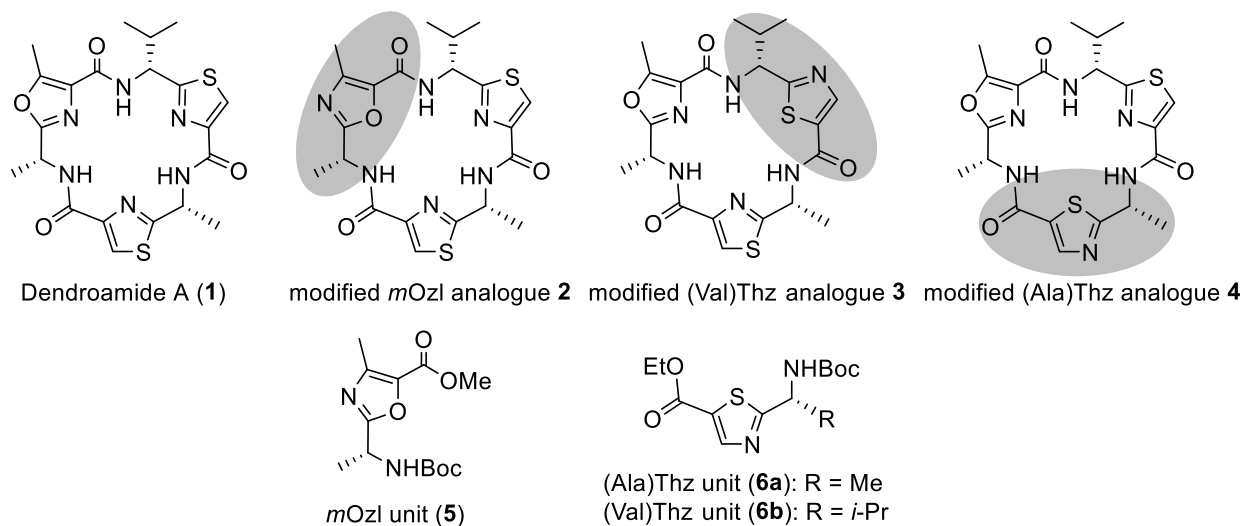


**Figure 4.** Dendroamide A and biosynthetic pathway of thiazole amino acid unit.



そこで、著者は dendroamide A に含まれている 3 つの複素環に着目し、その位置異性体の活性および、物性に与える影響を調べ、構造活性相関に関する新たな知見を得るとともに、特徴的な生物活性をもつ新規化合物を見出すことを目的に、dendroamide A の構成ユニットの一つを天然型の 2,4-置換体からそれぞれ対応するアゾール環の C 末端が 5 位に置換した非天然型 2,5-置換型に変換した dendroamide A 誘導体 **2-4** [4-メチルオキサゾールユニット変換体 (*mOzl* ユニット変換体) (**2**), イソプロピル側鎖をもつチアゾールユニット変換体 [(Val)Thz ユニット変換体] (**3**) および、メチル側鎖をもつチアゾールユニット変換体 [(Ala)Thz ユニット変換体] (**4**)] の合成を目指した (Figure 5).

本論文は、その構成ユニットとなる 3 種の非天然型 2,5-置換アミノ酸ユニット **5**, **6a**, **6b** の新規不斉合成法の開発および、3 種の dendroamide A アナログ **2-4** の合成とその P-gp 阻害活性についての研究を以下の項目に分け、詳述する.

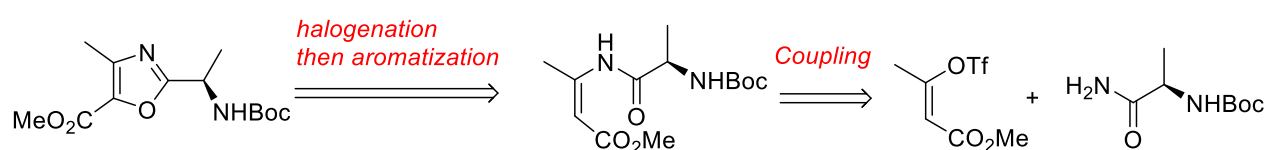


**Figure 5.** Dendroamide A, three kinds of analogues containing a reversed azole ring, and amino acid units.

## One-pot エナミド環化反応を用いた非天然型オキサゾールユニットの合成および基質適用性の検討 (第一章) <sup>15)</sup>

生合成経路からは得られない置換様式をもつ人工ペプチドの合成を目指し、初めに *mOzl* ユニットの合成を検討した。 *mOzl* ユニット類縁体の合成は、アミノ基の保護基がフタルイミドのものを Cox らが、<sup>16)</sup> ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基のものを Trukhin らが合成しているが、<sup>17)</sup> *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 保護基を持つ基質には適用ができなかった。唯一、Boc 基で保護された基質で合成に成功している Liu らの方法においても、部分的なラセミ化が進行し、光学純度が 84% *ee* まで低下することが報告されている。<sup>18)</sup>

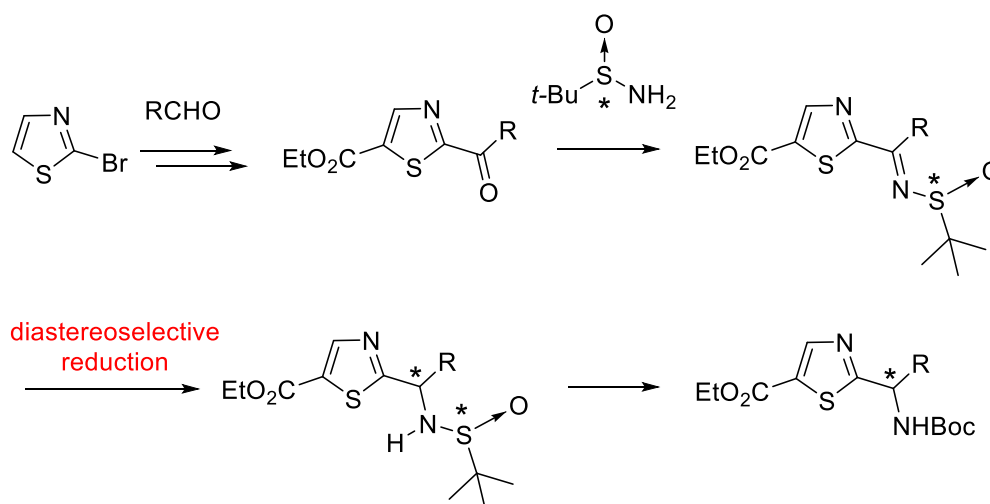
そこで著者は、Martín らのヨード環化反応<sup>19)</sup> を参考に新たな合成経路による *mOzl* ユニットの合成を検討した (Scheme 1)。その結果、パラジウム触媒下カップリング反応を行い、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いたブロモ環化反応により、オキサゾール環を構築させることで、高い光学純度で *mOzl* ユニットの合成に成功した。



Scheme 1. Synthesis of *mOzl* unit.

## ジアステレオ選択的還元による非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットの合成および基質適用性の検討 (第二章) <sup>20)</sup>

次にチアゾールユニットの合成を目指した. 非天然型チアゾールユニットの合成は, アミノ酸由来のチオアミドを用いた Hantzsch 法 <sup>21)</sup> や Xie <sup>13)</sup> らの方法があるが, ラセミ化が進行し, 光学純度が低下している. そこで, 市販の 2-ブロモチアゾールを出発原料に, Ellman らによって開発されたキラル *tert*-ブチルスルフィニルケチミンのジアステレオ選択的還元を鍵反応とする新たな非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットの合成を計画した (Scheme 2). <sup>22)</sup>



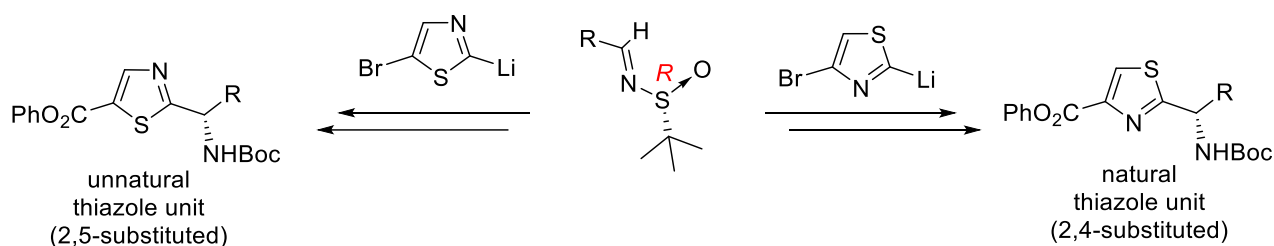
**Scheme 2.** Synthesis of 2,5-disubstituted thiazole units via diastereoselective reduction of *tert*-butylsulfinyl ketimines as a key reaction.

側鎖が立体的に小さいアラニン側鎖を持つ基質について, ケトン体を (*R*)-*tert*-ブタンスルフィニルアミドと反応させイミノ化後, ジアステレオ選択的還元を検討した. 還元剤として水素化トリ(*sec*-ブチル)ホウ素リチウム (L-Selectride<sup>®</sup>) <sup>23)</sup> を用いたところ, ジアステレオ選択的に還元が進行することを見出した. *tert*-ブタンスルフィニル基の脱保護, Boc 化することで, (Ala)Thz ユニットの高い光学純度で得ることができた.

## キラルスルフィニルイミンに対する立体選択的チアゾール導入反応を利用したチアゾールユニットの合成 (第三章) <sup>24)</sup>

キラル *N-tert*-ブチルスルフィニルケチミンの不斉還元を鍵反応とする合成法は、2-ブロモチアゾールを出発原料として 10 工程と多段階を要し、dendroamide A アナログ合成の障害となっていた。

そこで、チアゾールユニットを短工程かつ、多様な側鎖を持つユニットの合成を可能とする汎用性の高いルートの開発を目指し、キラルスルフィニルイミンへのジアステレオ選択的な 2-リチオチアゾールの導入を鍵反応とする合成経路を検討した (Scheme 3)。



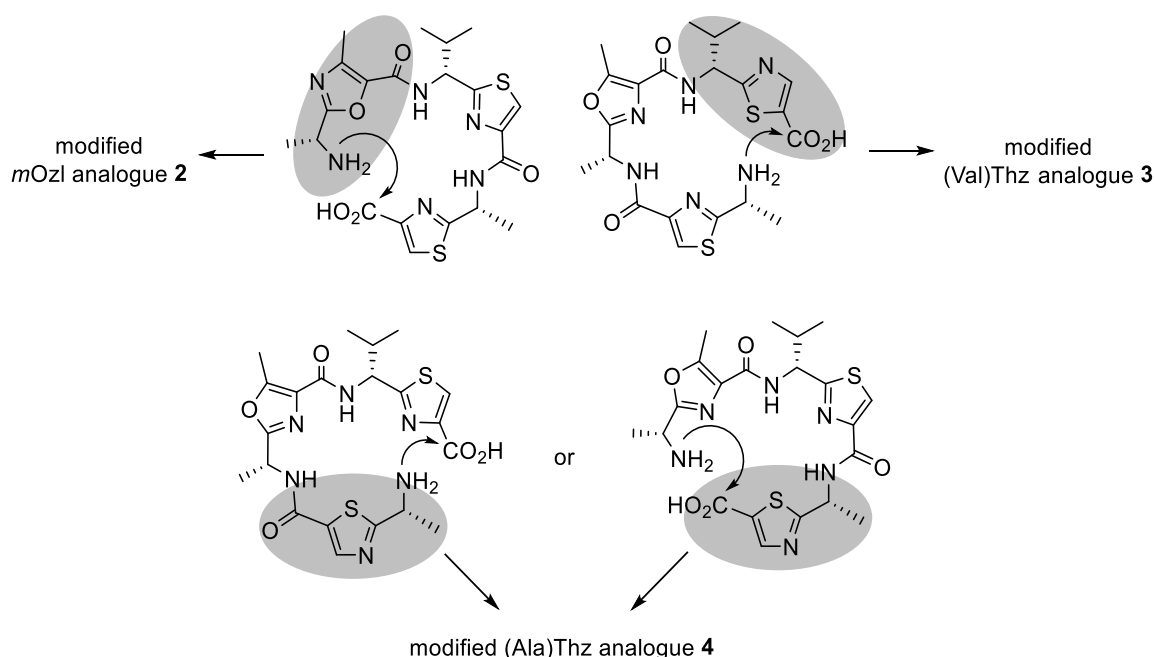
**Scheme 3.** Synthesis of 2,5- and 2,4-disubstituted thiazole units via diastereoselective introduction of 2-lithiothiazole to chiral sulfinyl imine.

2,5-ジブロモチアゾールの 2 位を *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) で位置選択的にリチオ化後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) を添加し、キラルスルフィニルイミンと反応させたところ、高ジアステレオ選択的に反応が進行し、単一のジアステレオマーが得られた。その後、スルフィニル基を Boc 基に変換し、パラジウム触媒下、ギ酸フェニルを一酸化炭素源とする真鍋らの手法によるフェノキシカルボニル化<sup>25)</sup>の検討を行い、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ]、炭酸セシウム ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) を用いることで非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットを 3 工程に短縮でき、かつ高い光学純度で合成することに成功した。また、同法において 2,4-ジブロモチアゾールを基質として用いれば、天然型 2,4-二置換チアゾールユニットも合成できることが分かった。

## Dendroamide A および、アゾール環位置異性類縁体 2-4 の合成と

### P-gp 阻害活性の評価 (第四章) <sup>26)</sup>

Dendroamide A の構成ユニットの天然型 2,4-置換体からアゾール環位置異性体である非天然型 2,5-置換アミノ酸ユニットに変換した **5** および, **6a**, **6b** の合成に成功したので, dendroamide A アナログ **2-4** の合成を行った. 閉環位置は立体障害を軽減するために, かさ高いイソプロピル側鎖近傍での環化を回避することを計画した (Figure 6). アゾールアミノ酸ユニットの縮合は, まず 2 つの 2,4-二置換アゾールユニット (天然型ユニット) を縮合させた後, 2,5-二置換アゾールユニット (非天然型ユニット) を二量体に導入し, 閉環反応を行い, オキサゾール部変換 dendroamide A アナログ (*mOzl* ユニット変換体) (**2**), チアゾール部変換 dendroamide A アナログ **3** および, **4** をそれぞれ合成し, その P-gp (ABCB1) 阻害活性を評価した.



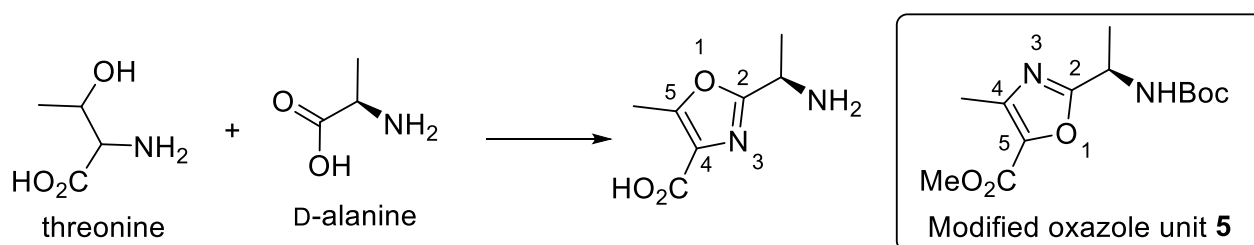
**Figure 6.** Macrocyclization precursors of dendroamide A analogues.

# 本論

## 第一章 One-pot エナミド環化反応を用いた非天然型オキサゾールユニットの合成

### 第一節 *N*-アシルエナミド体 **11** の合成

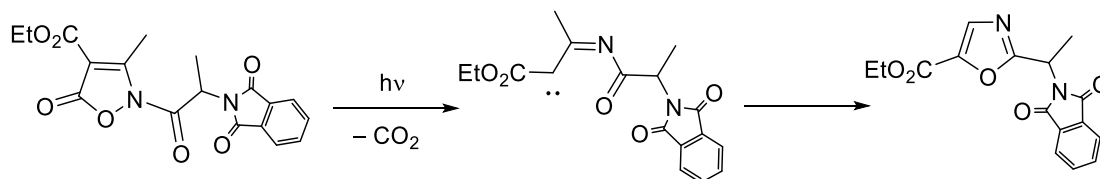
Dendroamide A に含まれるオキサゾール環は、トレオニンと D-アラニンの 2 つのアミノ酸が複素環形成することによって構築される。従って、複素環の置換様式は 2 位に N 末端、4 位に C 末端が置換した 2,4-置換型に限定される。我々は、上記の生合成経路からは生成しない置換様式をもつ人工ペプチド化合物の生物活性に興味をもち、アゾール環のヘテロ原子を入れ替えた非天然型 2,5-二置換オキサゾールユニット **5** の合成を目指し、その新規合成法の開発を行った (Figure 7).



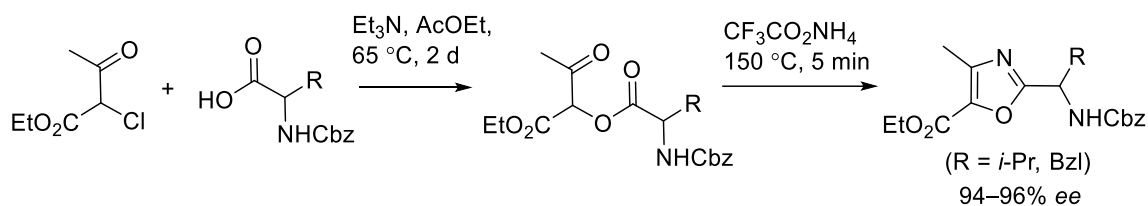
**Figure 7.** Biosynthesis of oxazole unit and modified oxazole unit.

これまでに *mOzl* ユニット **5** 類縁体の合成は、アミノ基の保護基がフタルイミド基のものを Cox らが、<sup>16)</sup> Cbz 基のものを Trukhin らが合成しているが、<sup>17)</sup> Boc 基で保護された基質の合成には適用することができなかつた。唯一、合成に成功している Liu らの方法も、*mOzl* ユニット **5** の合成に適用すると部分的なラセミ化が進行し、光学純度が 84% *ee* まで低下することが報告されている (Scheme 4).<sup>18)</sup>

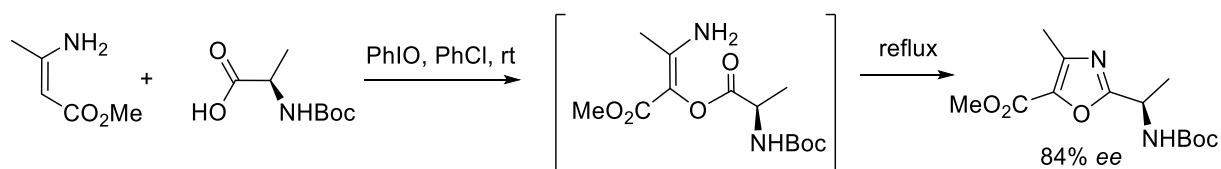
Flash vacuum pyrolysis of *N*-acylated isoxazol-5-ones (2003) <sup>16)</sup>



Cyclization of ketoester in the presence of ammonium salt (2005) <sup>17)</sup>

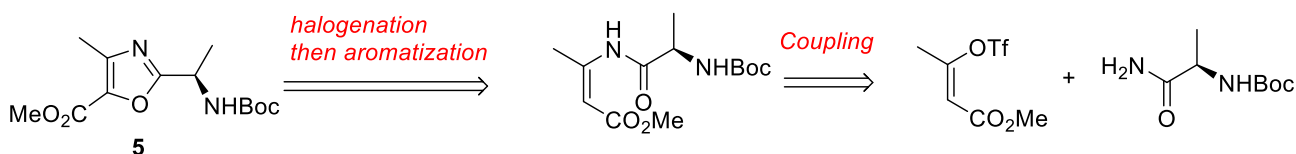


One-pot PhIO-mediated oxidative coupling and intramolecular condensation of  $\alpha$ -acyloxy enamines (2012) <sup>18)</sup>



**Scheme 4.** Previous synthesis of oxazole units.

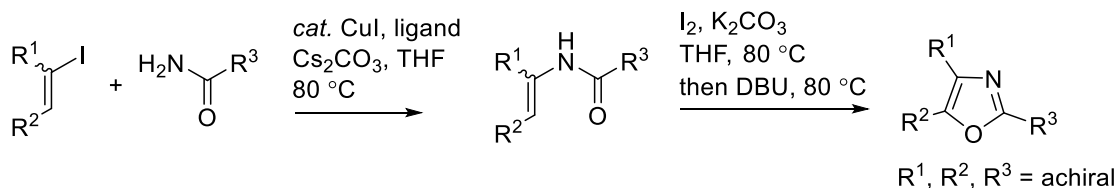
そこで著者は、下に示す Martín らのヨード環化反応 <sup>19, 脚注)</sup> を応用した新たなオキサゾールアミノ酸ユニット **5** の合成を検討することにした (Scheme 5).



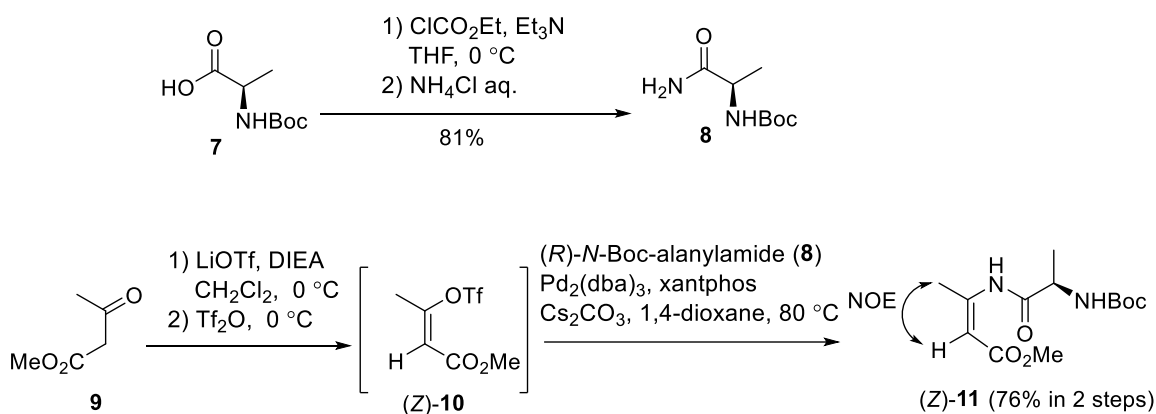
**Scheme 5.** Retrosynthetic analysis of *m*Ozl unit **5** applying modified Martín's oxazole synthesis.

Martín (2007) <sup>19)</sup>

(脚注)



初めに、ヨード環化反応の原料となる *N*-アシルエナミド体 **11** の合成を行った。まず、既知の方法で *N*-Boc-D-アラニン (**7**) をテトラヒドロフラン (THF) 中、クロロギ酸エチルによりカルボニル基を活性化し、塩化アンモニウム水溶液と反応させ、*N*-Boc-アラニルアミド **8** に収率 81% で導いた。<sup>27)</sup> 次に、アセト酢酸メチル (**9**) にリチウムトリフラート存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸を反応させることで、リチウムエノラートがエステルのカルボニル酸素に配位したキレート制御で反応が進行し、(*Z*)-トリフラート体 **10** が得られた。<sup>28)</sup> トリフラート体 **10** は不安定であるため、精製せず、すばやく次のカップリング反応を行った。カップリング反応はキサントホス、炭酸セシウム存在下、パラジウム触媒を用いて行った。<sup>29)</sup> その結果、(*Z*)-エナミド体 (*Z*)-**11** を **9** から 2 工程、収率 76% で得ることができた (Scheme 6)。また、立体構造はメチル基とアルケンの水素間の核オーバーハウザー効果 (NOE) の相関が観測されたことから確認した。

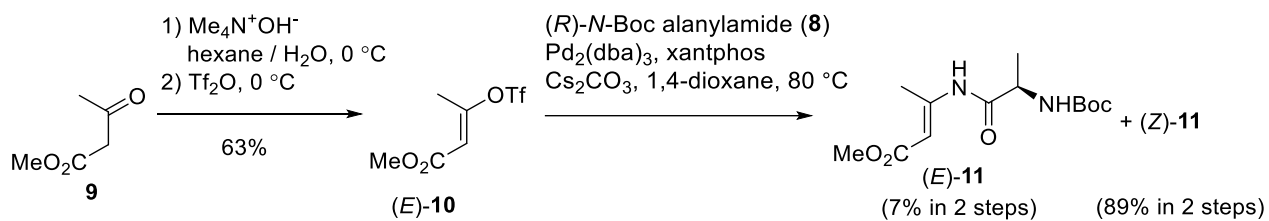


**Scheme 6.** Synthesis of enamide (*Z*)-**11**.

一方、立体障害が少ない (*E*)-トリフラート体 (*E*)-**10** は、かさ高い水酸化テトラメチルアンモニウムを塩基としてトリフラート化することで中程度の収率ではあるが、収率 60% で立体選択的に合成できた。<sup>28)</sup> しかし、カップリングの過程で異性化が進行し、(*Z*)-エナ



ミド体 (Z)-11 を主生成物として与え、目的の (E)-エナミド体 (E)-11 は収率 7% とわず  
かであった (Scheme 7).

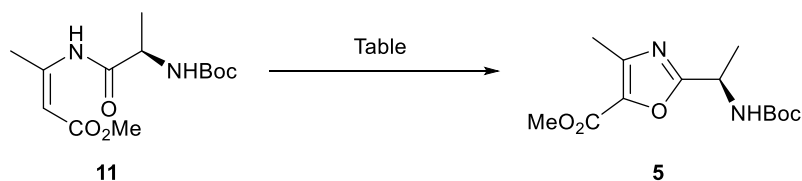


**Scheme 7.** Synthesis of enamide (*E*)-11.

## 第二節 オキサゾール環構築反応の検討

次に得られたエナミド体 (Z)-**11** からハロ環化反応とそれに続くオキサゾール環の構築を One-pot で行うエナミド環化反応 (以下, One-pot エナミド環化反応という) について, 検討を行った (Table 1).

最初に Martín らの条件を参考に行ったところ, オキサゾールユニット **5** が収率 44% で得られたが, 光学純度が著しく低下することが分かった (entry 1). オキサゾール環とアミノ基に隣接する炭素上の水素の酸性度が高く, ジアザビシクロウンデセン (DBU), 80 °C の条件によりラセミ化が進行したと考えられたので, 光学純度の低下を防ぐため室温 (rt) 条件下で 3 日間反応させたが, 生成物は全く得られなかった (entry 2). そこで, 最初のヨード化反応を 50 °C の加熱下で行い, DBU との反応のみ室温で行ったところ, 反応は円滑に進行し, 光学純度は低下せず, 15% の原料回収があったが, 単離収率 41%, 光学純度 98% *ee* で得ることに成功した (entry 3). さらに, 反応を完結させるためヨウ素を 1.5 当量に増量したが収率は改善しなかった (entry 4). そこでマイクロウェーブ照射による反応の活性化を試みたが, 予想に反して, 収率は低下した (entry 5).

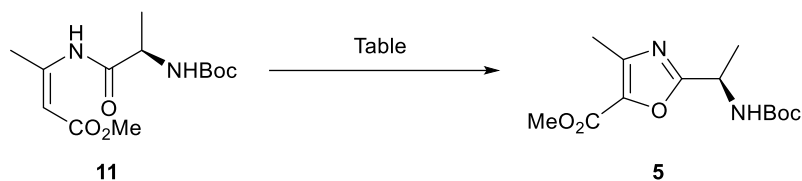
**Table 1.** Conversion of enamide (*Z*)-**11** into oxazole derivative **5**.

Entry	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>Ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 80 °C then DBU, 80 °C, 2 h	44 (15)	32
2	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 °C to rt, 3 d then DBU, rt, 1 h	0	—
3	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	41 (50)	98
4	I <sub>2</sub> (1.5 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	41 (31)	>98
5	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C (MW) then DBU, rt, 1 h	16 (16)	97

<sup>a</sup> Isolated yield. Yields in parentheses are of recovered starting material.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak® AS-H). *Ee* of (*Z*)-**11** was more than 98% *ee*, which was also determined by the same chiral HPLC.

次に反応を完結させる条件を見出すため、1,2-ジクロロエタン (DCE)、アセトニトリル、DCE : ヘキサン (5 : 1) の種々溶媒を検討したが、収率の改善は見られなかった (Table 2, entries 1–3). また、ヨード環化反応の塩基である炭酸カリウムを炭酸セシウムに、DBU を *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) に変更したが収率は低下した (entries 4 and 5). さらに添加剤として炭酸銀 (Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) やヨウ化銅 (CuI) を加えたが、収率は同程度であった (entries 6 and 7).

**Table 2.** Effects of solvents, bases and additives on the reaction.

Entry	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>Ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), DCE, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	39 (27)	97
2	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), MeCN, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	20 (37)	91
3	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), DCE : hexane (5 : 1), 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	26 (10)	98
4	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	23 (44)	98
5	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt, rt, 45 min	0	—
6	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.55 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	31 (51)	98
7	I <sub>2</sub> (1.1 eq.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), CuI (5 mol%), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	45 (25)	97

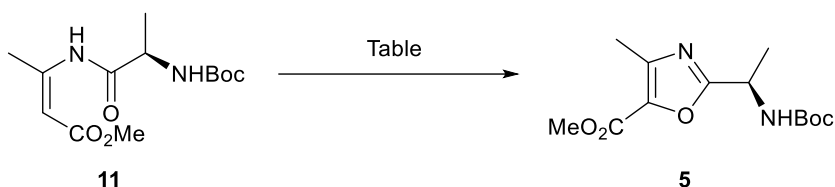
<sup>a</sup> Isolated yield. Yields in parentheses are of recovered starting material.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AS-H). *Ee* of (Z)-**11** was more than 98% *ee*, which was also determined by the same chiral HPLC.

続いてハロゲン化剤の検討を行った (Table 3). ヨウ素以外のハロゲンでも反応が進行することを期待し、ハロゲン化剤として NBS を 1.1 当量用いたところ、環化反応が進行することがわかった (entry 1). そこで、NBS を 1.5 当量に増量したところ、収率は 76%、光学純度 98% *ee* と大きく改善した。また、2.0 当量まで増量したが、変化は見られなかった (entries 2 and 3). その他、*N*-ヨードスクシンイミド (NIS), *N*-クロロスクシンイミド (NCS), 1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントイン (DIH), 臭素等の種々のハロゲン化剤を試

したが、良好な結果を示すものはなかった (entries 4–7). 以上の結果から, entry 2 が最適な条件であることが分かった.

**Table 3.** Effect of halogenating agent on the reaction.



Entry	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>Ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	NBS (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt	41 (32)	98
2	NBS (1.5 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C (3 h) then DBU, rt	76 (7)	98
3	NBS (2.0 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C (3 h) then DBU, rt	76 (12)	97
4	NIS (1.5 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt	49 (32)	98
5	DIH (0.75 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	27 (27)	98
6	NCS (1.5 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt, 45 min	0	—
7	Br <sub>2</sub> (1.1 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 eq.), THF, 0 to 50 °C then DBU, rt	0	—

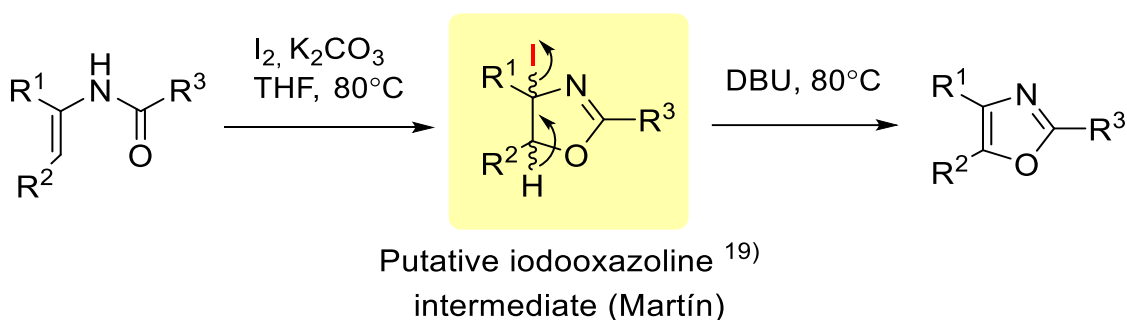
<sup>a</sup> Isolated yield. Yields in parentheses are of recovered starting material.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak® AS-H). *Ee* of (Z)-**11** was more than 98% *ee*, which was also determined by the same chiral HPLC.

非天然型オキサゾールユニットの合成検討を行い, Pd 触媒によるエノールトリフラーとアミドとのカップリング反応と, 続く環化反応ではハロゲン化剤として NBS を用いること, DBU 処理を室温で行うことにより, 目的物を高収率, 高い光学純度で合成することができた.

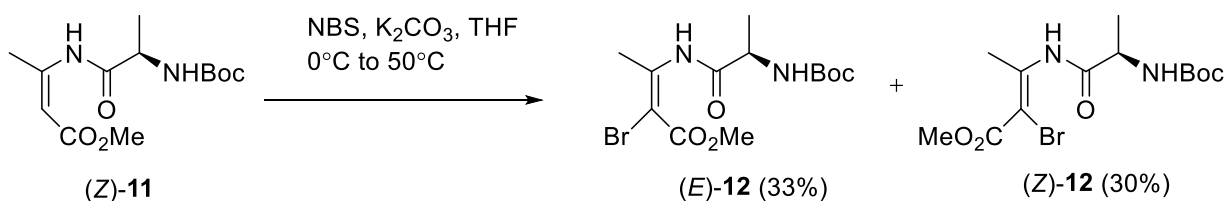
### 第三節 オキサゾール環形成反応の反応中間体の単離と反応機構の推定

Martín らは、*N*-アシルエナミドのヨード環化反応を利用したオキサゾール合成法を報告している。<sup>19)</sup> その報告では下記の推定ヨードオキサゾリン中間体を経由してオキサゾール環が構築されていると予測されているが、反応中間体が不安定なため単離できず、この反応機構は証明されていない (Figure 8).

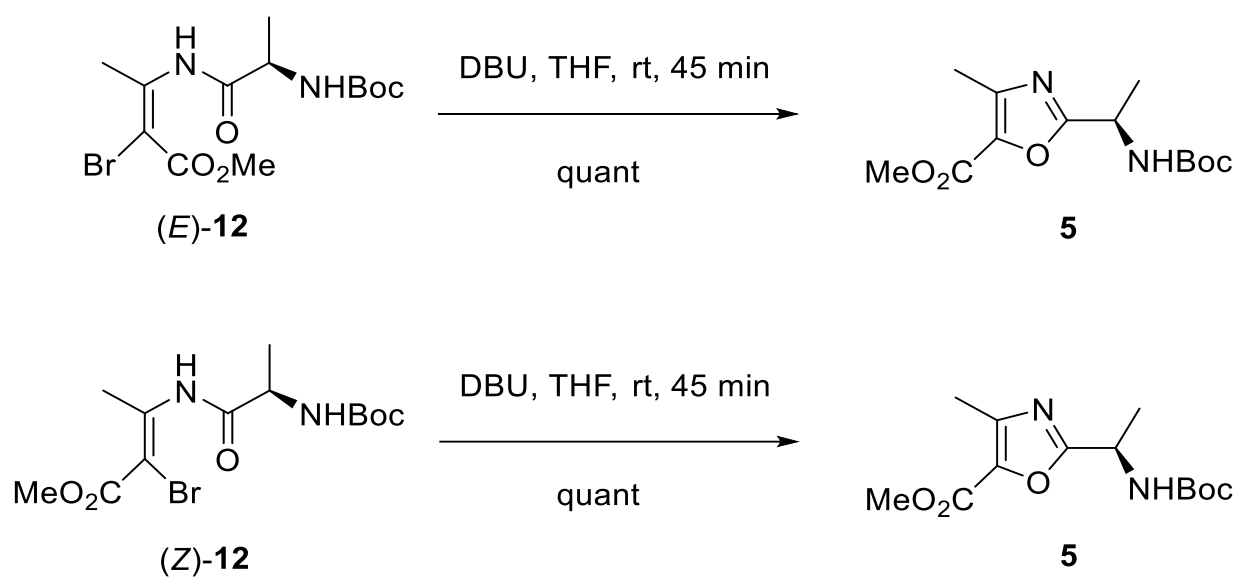


**Figure 8.** Putative iodooxazoline intermediate in oxazole ring formation reaction by Martín *et al.*

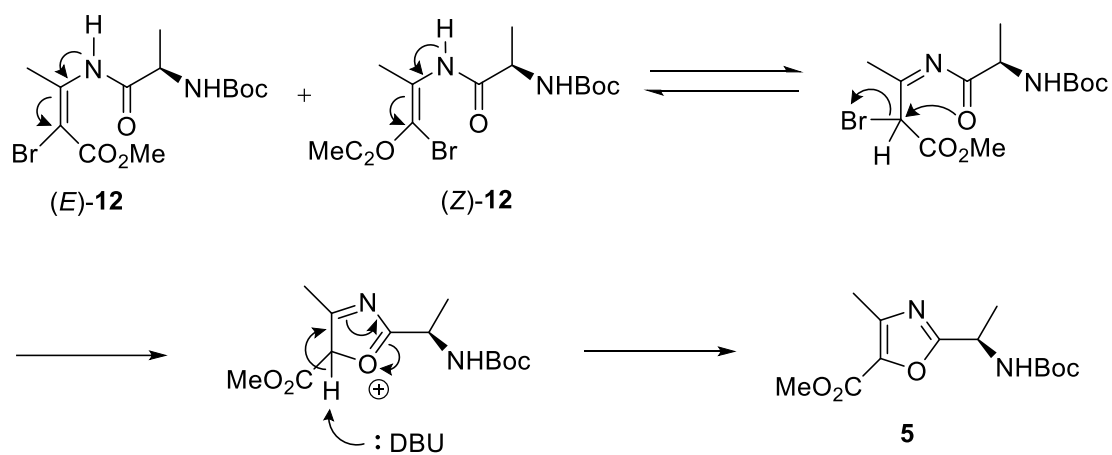
そこで著者は NBS を用いて生成するブロモ中間体がヨード中間体よりも安定していると考え、本基質での反応中間体の単離および、構造を決定し、その反応機構を考察した。(Z)-エナミド体 (Z)-11 に炭酸カリウム存在下、NBS を 50 °C で反応させ、エナミド体のブロモ化を行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で、反応中間体を容易に単離でき、臭化ビニルの幾何異性体、(E)-12 および、(Z)-12 であった (Scheme 8).



次に得られた臭化ビニル体 (*E*)-**12** および, (*Z*)-**12** について, DBU を用いて環化反応を行った. 両異性体は共に室温, 45 分間で反応は速やかに進行し, *mOzl* ユニット **5** が定量的に得られたことから, 臭化ビニル両異性体が *N*-アシルエナミド体のブロモ環化反応の中間体であることが確認できた (Scheme 9).



臭化ビニル両異性体から *mOzl* ユニット **5** が得られたことから, ハロゲン化剤として NBS を用いたオキサゾール環の構築反応について以下のような反応機構を推測した. 臭化ビニル体が互変異性を起こし, 分子内求核置換反応によりハロゲンが脱離し, 環が形成された後, DBU によって脱プロトン化され, オキサゾール環が構築されたと考えられる (Scheme 10).

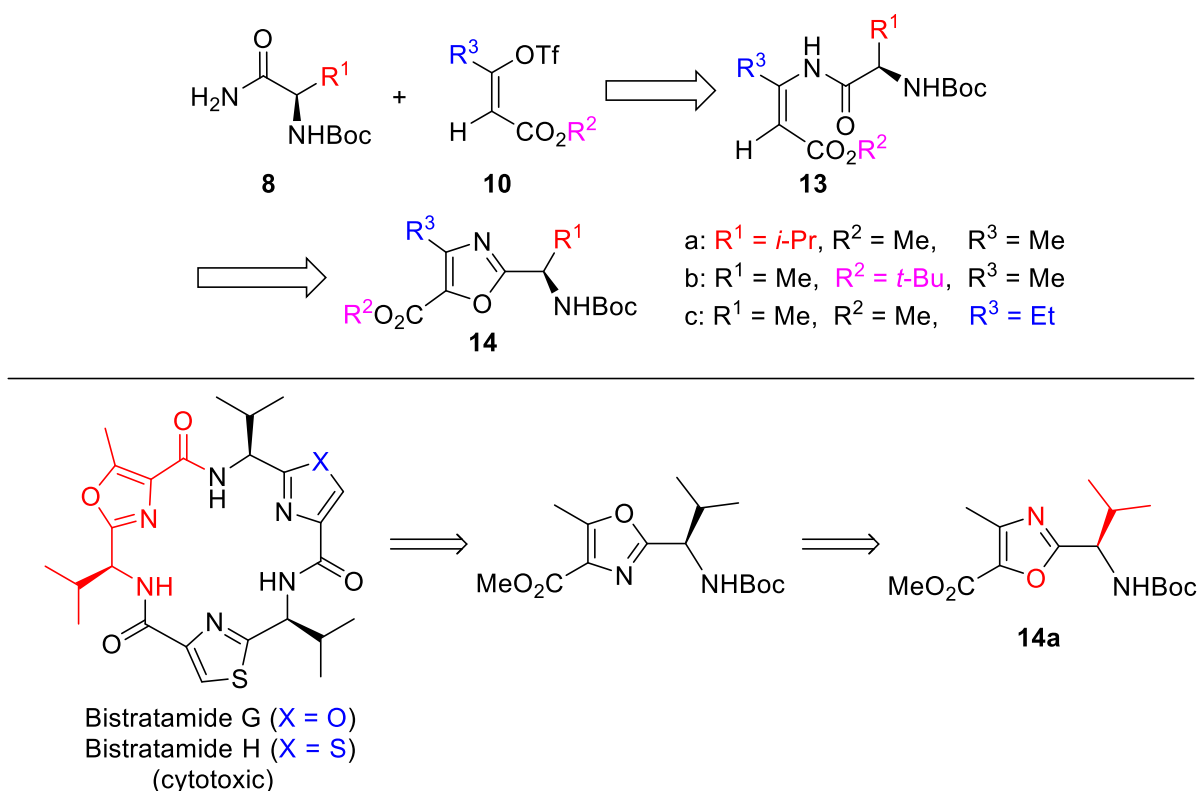


**Scheme 10.** Proposed mechanisms of oxazole ring formation reaction.



#### 第四節 One-pot エナミド環化反応の基質適用性の検討

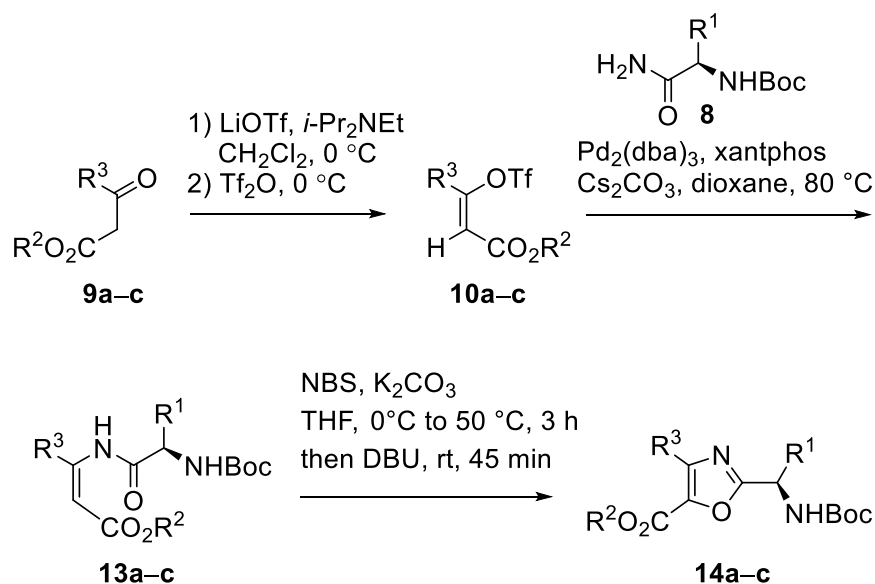
次に One-pot エナミド環化反応を用いて、オキサゾールユニットのアミノ酸側鎖やエステル部、オキサゾール環の 4 位置換基を変換したユニットの合成を目指し、本法の適用性の検討を行った。アミノ酸側鎖にイソプロピル基を持つオキサゾールユニット **14a** は、ヒト大腸がん細胞 (HCT-116) に対する細胞毒性をもつ bistratamide G および, bistratamide H のオキサゾール環の位置異性体に相当する (Figure 9). <sup>7)</sup>



**Figure 9.** Application of the reaction to other oxazole amino acid derivatives **14a-c**.

かさ高い置換基に変換したエナミド体 **13a-c** は (*Z*)-**11** に準じて対応するケトエステル体 **9a-c** から合成を行い、NBS を用いたブロモ環化反応を適用してオキサゾール誘導体 **14a-c** の合成を行った。その結果、収率は低下したが、それぞれ異なる部位が修飾されたオキサゾールユニット **14a-c** を高い光学純度で得ることに成功した (Table 4, entries 1-3)。エナミド部分にエチル基が入ったものでは、光学純度がわずかに低下する結果となった (entry 3)。

**Table 4.** Conversion of enamides **13a-c** into oxazole derivatives **14a-c**. <sup>a</sup>



Entry	Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>		<i>Ee</i> (%) <sup>c</sup>
					<b>13a-c</b>	<b>14a-c</b>	
1	<b>a</b>	<i>i</i> -Pr	Me	Me	82	42	>98
2	<b>b</b>	Me	<i>t</i> -Bu	Me	66	58	95
3	<b>c</b>	Me	Me	Et	84	50	92

<sup>a</sup> The reaction was carried out using 1.5 eq. of NBS, 2 eq. of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and 2 eq. of DBU in dry THF unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak® AS-H).

## 第二章 ジアステレオ選択的還元による非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットの合成 および基質適用性の検討

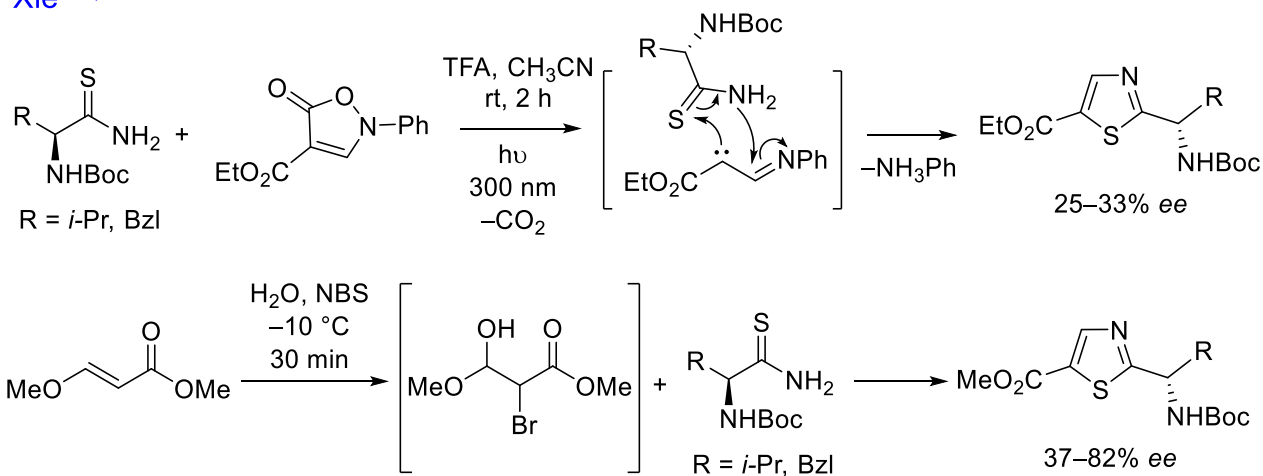
### 第一節 ケトン体 21a 合成の検討

前章にて非天然型オキサゾールユニット **5** の合成に成功したので、次に非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **6** の合成を目指した。非天然型チアゾールユニットの合成は、アミノ酸由来のチオアミドとクロロジカルボニル体を反応させる Hantzsch 法<sup>21)</sup> や Xie らのチオアミドとフェニルイソキサゾロンを用いた光分解やブロモヒドリンとの反応が報告されているが、いずれの反応もラセミ化が進行し、光学純度が低下することが明らかとなっている (Scheme 11).<sup>13)</sup>

#### Hantzsch<sup>21)</sup>

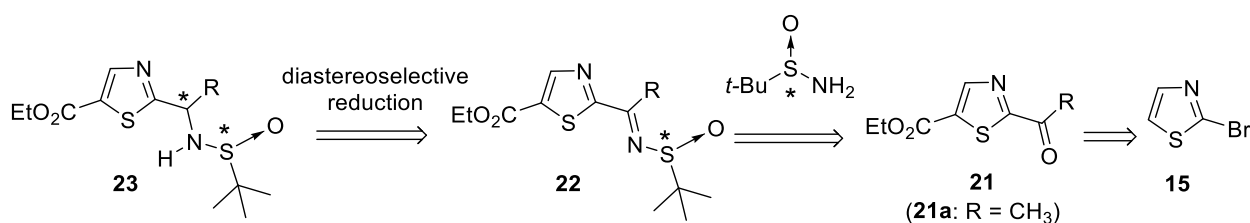


#### Xie<sup>13)</sup>



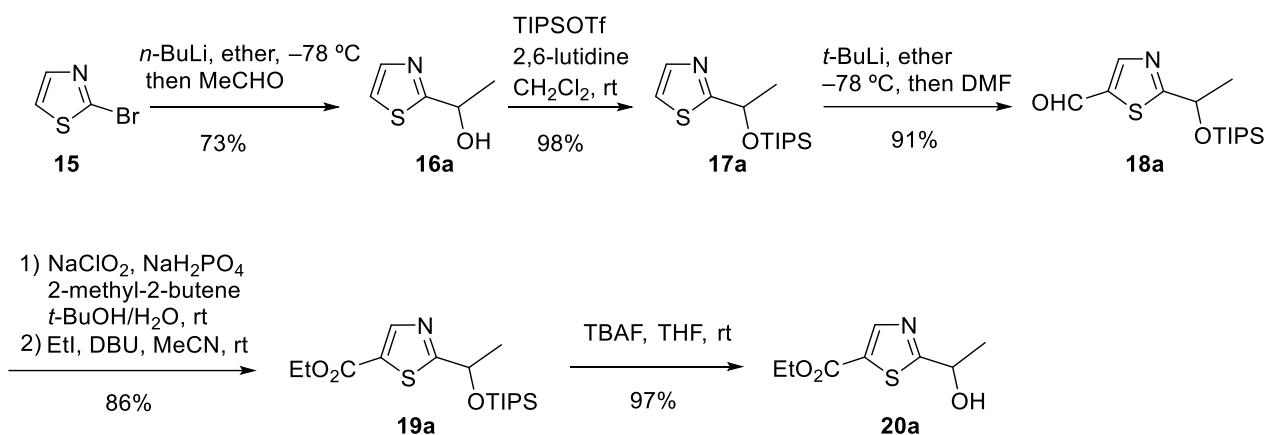
**Scheme 11.** Previous syntheses of unnatural thiazole units.

そこで、市販の 2-ブロモチアゾール **15** を出発原料に、Ellman らによって開発されたキラル *N-tert*-ブタンスルフィニルケチミン **22** のジアステレオ選択的還元を鍵反応とする新たな非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットの合成を計画した。<sup>22)</sup> まず、2-ブロモチアゾール **15** を出発原料に側鎖および、エステル部を導入したケトン体 **21** を *tert*-ブタンスルフィンアミドと反応させイミノ化後、不斉還元を検討を行うことにした (Scheme 12).



**Scheme 12.** Retrosynthetic analysis of 2,5-disubstituted thiazole units via diastereoselective reduction of *tert*-butylsulfinyl ketimines as a key reaction.

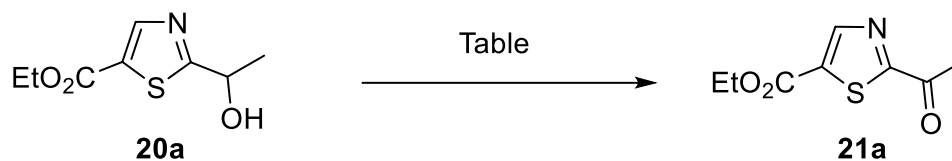
初めに、側鎖にメチル基を持つ非天然型チアゾールユニット **6a** の合成を検討した。化合物 **15** に対してジエチルエーテル中、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で *n*-BuLi を反応させ、チアゾール環の 2 位を選択的にリチオ化した後、アセトアルデヒドを反応させることで、アルコール体 **16a** を収率 73% で得た。その後、**16a** のヒドロキシ基をトリイソプロピルシリル (TIPS) 基で保護し、チアゾール環 5 位のエトキシカルボニル化を検討した。**17a** に対し、ジエチルエーテル中、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で *t*-BuLi を作用させ、チアゾール環 5 位をリチオ化し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を加えることで、5-ホルミル体 **18a** を収率 91% で得ることができた。得られた **18a** をピニック酸化でカルボン酸へと変換し、そのまま精製することなくヨウ化エチルと DBU を加え、エチルエステル化した。次に TIPS 基をテトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF) で脱保護し、目的のアルコール **20a** を合成した (Scheme 13).



**Scheme 13.** Synthesis of alcohol **20a**.

次に第二級アルコール体 **20a** からケトン体 **21a** への酸化について、種々の酸化反応を検討した (Table 5).

その結果、Desss–Martin 酸化, DMSO, SO<sub>3</sub> 酸化, TPAP 酸化, 向山試薬<sup>30)</sup>による酸化などでは中程度収率にとどまった (entries 1–5) のに対して, Swern 酸化が収率 82% (entry 6), 岩渕らの 2-ヒドロキシ-2-アザアダマンタン (AZADOL<sup>®</sup>) 酸化<sup>31)</sup> が収率 95% と良好な結果を示した (entry 7). 最終的に室温, 短時間で反応が進行し, 悪臭の問題がない AZADOL<sup>®</sup> 酸化を最適条件とした.

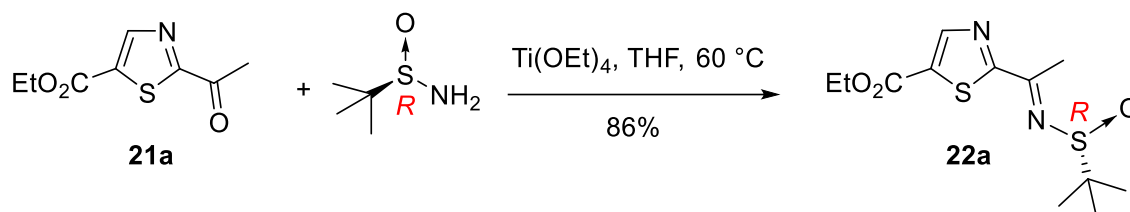
**Table 5.** Conversion of alcohol **20a** into ketone **21a**.

Entry	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>
1	Dess-Martin reagent (1.5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 4.5 h	39
2	DMSO (4.0 eq.), SO <sub>3</sub> ·pyridine (2.0 eq.), Et <sub>3</sub> N (6.0 eq.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 1 d	68
3	TPAP (10 mol%), NMO (3.0 eq.), MS4A, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 1d	57
4	<i>N</i> - <i>tert</i> -Butylbensulfenamide (10 mol%), NBS (2.0 eq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq.), 4A MS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt, 2.5 h	67
5	<i>N</i> - <i>tert</i> -Butylbensulfenamide (5 mol%), NCS (1.1 eq.) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.3 eq.), 4A MS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt, 3.5 h	53
6	DMSO (4.0 eq.), (COCl) <sub>2</sub> (3.0 eq.), Et <sub>3</sub> N (6.0 eq.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 1 h	82
7	AZADOL <sup>®</sup> (1 mol%), NaOCl·5H <sub>2</sub> O (1.4 eq.) <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 0.5 h	95

<sup>a</sup> Isolated yield.

## 第二節 キラル *tert*-ブタンスルフィニルケチミン **22a** の合成および還元を検討

ケトン体 **21a** からキラル *tert*-ブタンスルフィニルケチミン **22a** の合成を Ellman らの常法に従って行った。ケトン体 **21a** と (*R*)-*tert*-ブタンスルフィンアミドをチタン (IV) エトキシド [Ti(OEt)<sub>4</sub>] 存在下, THF 中 60 °C に加熱化反応させ, 86% の収率でスルフィニルケチミン体 **22a** が得られた (Scheme 14).<sup>22)</sup>

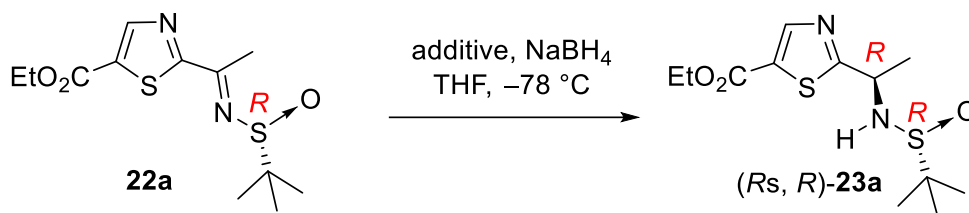


**Scheme 14.** Synthesis of *N*-*tert*-butanesulfinyl ketimine **22a**.

得られたスルフィニルケチミン体 **22a** に対してジアステレオ選択的還元を検討した (Table 6).

まず, 水素化ホウ素ナトリウム (NaBH<sub>4</sub>) で還元したところ, (*Rs*, *R*)-**23a** が優先して得られたが, その選択性は低く, ジアステレオマー比 (*dr*) は 4:1 程度にとどまった (entry 1). また, 得られたジアステレオマーは極性が近く, シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離が困難であった. そこで, キレート効果による選択性の向上を期待して種々のルイス酸を添加したが, 選択性の向上は見られなかった (entries 2–4).

**Table 6.** Effect of Lewis acid on diastereoselective reduction of *N-tert*-butanesulfinyl ketimine **22a** with NaBH<sub>4</sub>.<sup>a</sup>



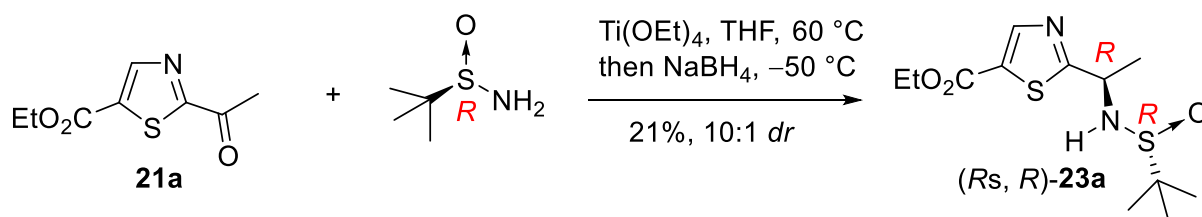
Entry	Additive	Yield (%) <sup>b</sup>	<i>Dr</i> <sup>c</sup>
1	none	46	4 : 1
2	ZnBr <sub>2</sub>	93	3 : 1
3	Ti(OEt) <sub>4</sub>	95	4 : 1
4	MgBr <sub>2</sub>	21	4 : 1

<sup>a</sup> Reaction was carried out with sulfinyl ketimine (1 eq.) and NaBH<sub>4</sub> (4 eq.) in THF at -78°C for 1 h.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined from <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic data.

さらに、スルフィニルケチミン体 **22a** の合成とその還元を one-pot で行うことを試みたところ、選択性の向上が見られたが、低収率となった (Scheme 15).<sup>32)</sup>

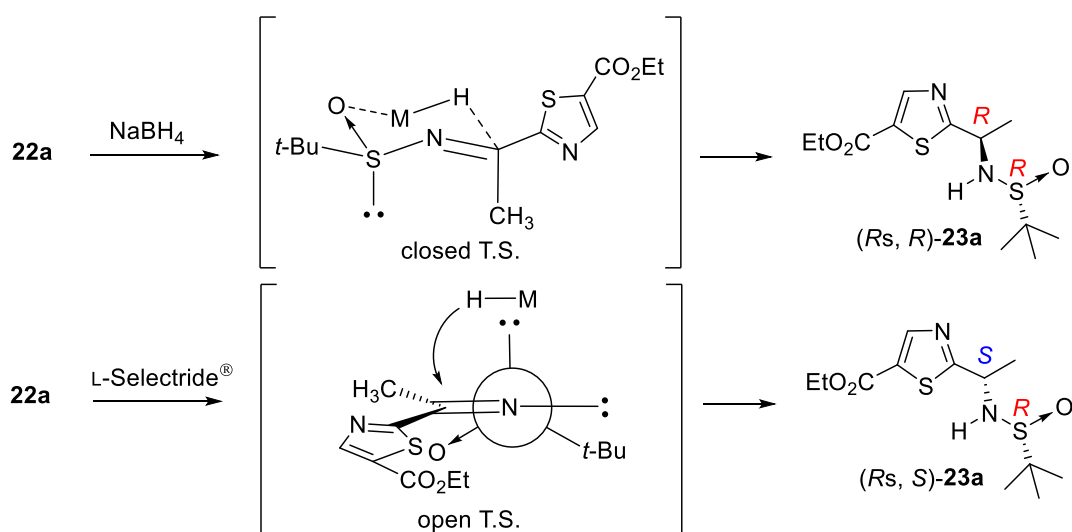


**Scheme 15.** One-pot synthesis of *N-tert*-butanesulfinamide **23a**.

NaBH<sub>4</sub> によるスルフィニルケチミンの還元は、還元剤がスルフィニル酸素に配位する 6 員環キレート遷移状態を経てジアステレオ選択的に進行すると考えられており、<sup>33)</sup> チアゾール環をフェニル基に置換した基質では、12 : 1 程度の高いジアステレオ選択性で進

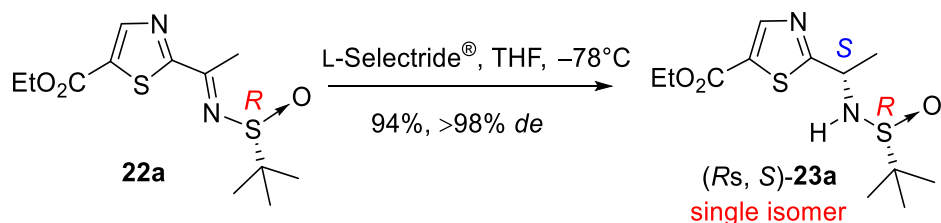


行することが報告されている。<sup>32)</sup> 本基質で十分な選択性が得られなかったのは、チアゾール環部が一部試薬に配位し、スルフィニル基と試薬との配位を妨げた結果ではないかと考えられた。一方、L-Selectride<sup>®</sup> を還元剤として用いると、反応機構がキレート制御から非キレート制御に変化し、ジアステレオ選択性が逆転することが報告されている (Figure 10).<sup>33)</sup>



**Figure 10.** Stereochemical rationale for the reduction of *N-tert*-butanesulfinyl ketimine.

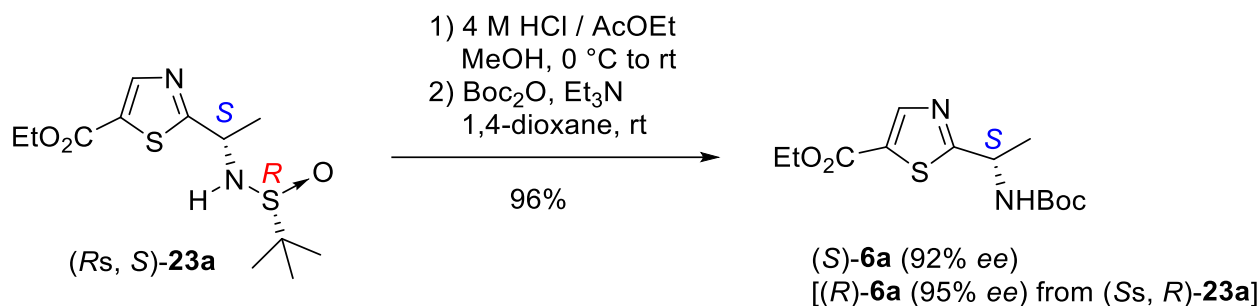
そこで L-Selectride<sup>®</sup> を用いた還元<sup>23)</sup>を行った結果、予期したように<sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて NaBH<sub>4</sub> 還元時の副成績体が主成績体として得られ、選択性が逆転した。また、非キレート制御では選択性が大きく向上し、単一のジアステレオマー (*Rs, S*)-**23a** が収率 94% で得られたことから、上記の仮説が支持され、L-Selectride<sup>®</sup> を用いれば高いジアステレオ選択性が得られることが明らかとなった (Scheme 16).



**Scheme 16.** Diastereoselective reduction of *N-tert*-butanesulfinyl ketimine **22a** with L-Selectride<sup>®</sup>.

### 第三節 2,5-二置換チアゾールユニット **6a** への誘導および絶対配置の決定

スルフィニアミド体 (*R<sub>s</sub>, S*)-**23a** を酸性条件下, 脱スルフィニル化を行い,<sup>34)</sup> 生成物を単離することなく Boc 保護し, 収率 96%, 光学純度 92% *ee* と高い光学純度で Ala(Thz) ユニット (*S*)-**6a** へ誘導した. また, (*S*)-*tert*-ブタンスルフィニアミド (*S<sub>s</sub>, R*)-**23a** を用い, 同様の方法にて, (*R*)-**6a** (95% *ee*) も得られ, 両立体異性体の合成が可能であることを確認した (Scheme 17).



Scheme 17. Synthesis of Ala(Thz) unit **6a**.

L-Selectride® 還元により得られた Ala(Thz) ユニット (*S*)-**6a** のアミノ基の絶対配置は, 改良 Mosher 法<sup>35)</sup> により決定し, (*S*)-配置であることを確認した (Figure 11).

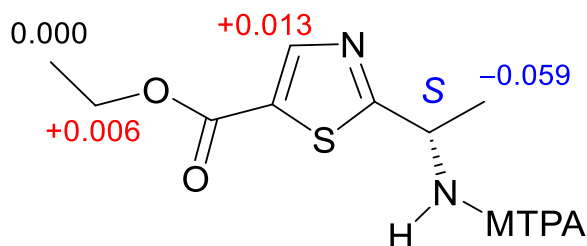
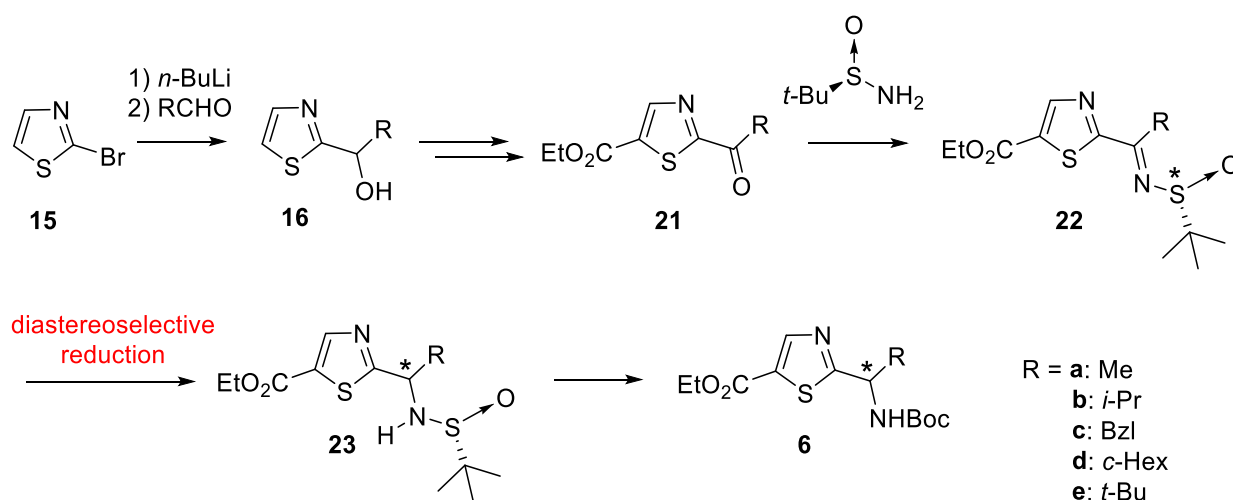


Figure 11. Determination of absolute configuration by modified Mosher's method; Differences of the <sup>1</sup>H NMR chemical shifts  $\Delta\delta$  values ( $\delta_{(-)\text{-MTPA}} - \delta_{(+)\text{-MTPA}}$ , CDCl<sub>3</sub>) between (-)- and (+)-MTPA amides of **6a** were shown in Hz (400 MHz).

#### 第四節 ジアステレオ選択的還元の基質適用性の検討

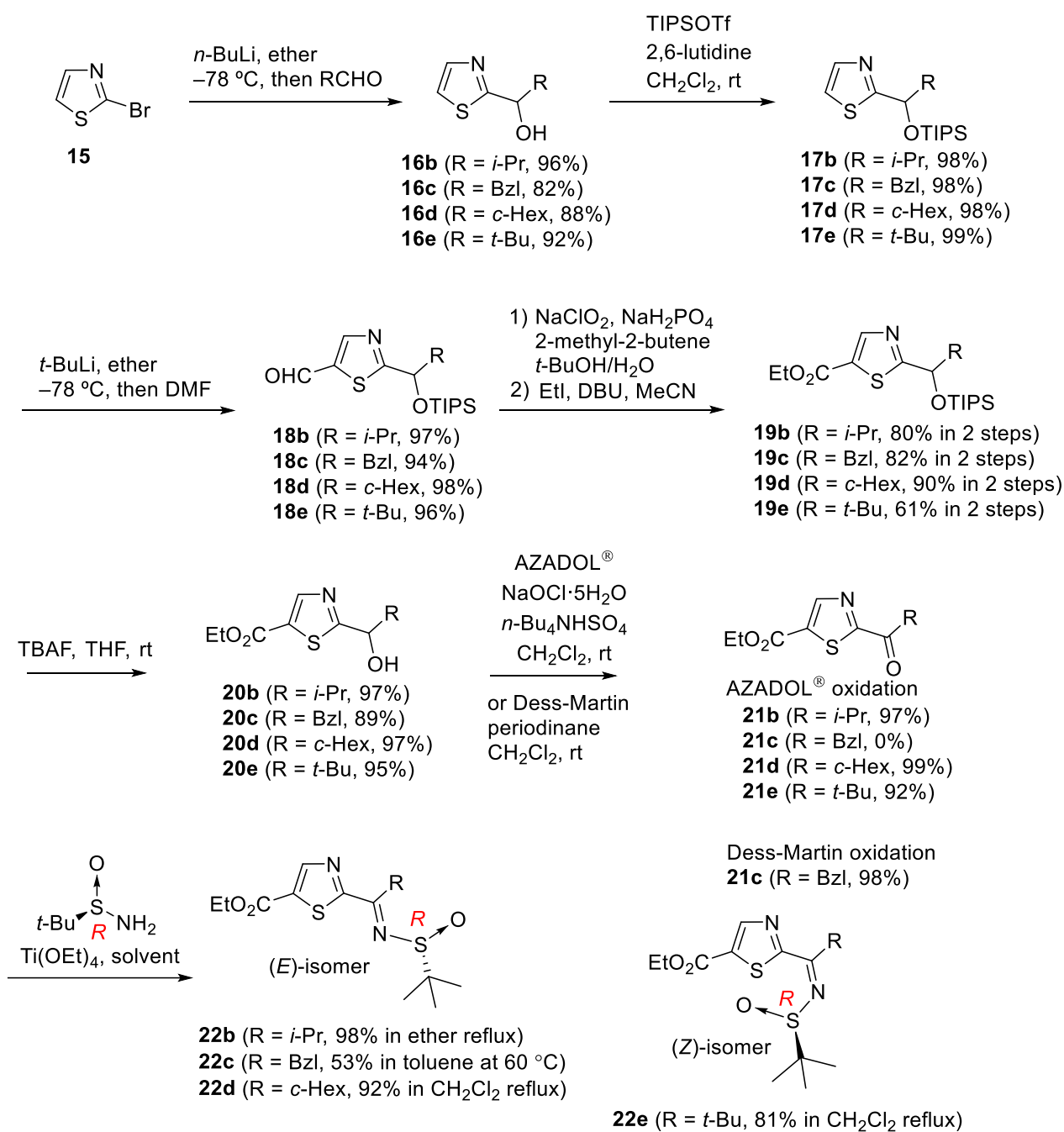
ジアステレオ選択的還元による非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **6** の合成法の開発に成功したので、側鎖に様々な置換基を持つ基質を用いて、*tert*-ブタンスルフィニルケチミン体 **22** の L-Selectride<sup>®</sup> による還元のジアステレオ選択性について検討を行った (Scheme 18). 側鎖として、Val(Thz) ユニット **6b** に相当するイソプロピル側鎖 (R = *i*-Pr) やかさ高い置換基としてフェニルアラニン残基となるベンジル側鎖 (R = Bzl), アミノ酸由来以外の側鎖であるシクロヘキシル基 (R = *c*-Hex), *tert*-ブチル基 (R = *t*-Bu) を選択した.



**Scheme 18.** Application of the method to other thiazole amino acid derivatives **6a–e**.

側鎖の置換基の導入は、**15** を *n*-BuLi によるハロゲン-リチウム交換反応でリチオ化した後、対応するアルデヒドを反応させ、アルコール体 **16b–e** を合成し、同様の条件で *tert*-ブタンスルフィニルケチミン体 **22b–e** へ誘導した. ケトン体 **21b–e** 合成の際、ベンジルアルコール体 **20c** では  $\alpha$  位の反応性が高いためか、AZADOL<sup>®</sup> 酸化では、ケトン体 **21c** が得られなかった. そこで、Dess–Martin 酸化を行ったところ、収率 98% と高い収率で

ケトン体 **21c** を得ることができた。最後にケトン体 **21b–e** を  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  存在下, (*R*)-*tert*-ブタン sulfonアミドと最適な溶媒で反応させることで, *tert*-ブタン sulfonフェニルケチミン体 **22b–e** の合成に成功した (Scheme 19)。 $^1\text{H}$  NMR スペクトル測定により, 全てのケチミン体 **22b–e** が単一のジアステレオマーで得られ, ケチミン体 **22b–d** は (*E*)-異性体, **22e** のみ (*Z*)-異性体であることが分かった。この立体化学については後に詳述する。

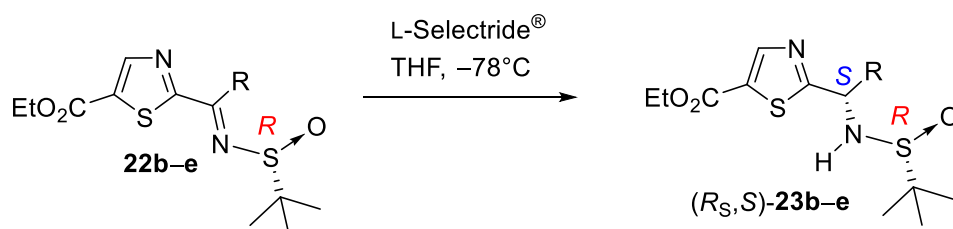


**Scheme 19.** Synthesis of *N*-*tert*-butanesulfinyl ketimines **22b–e**.

得られた *tert*-ブタンスルフィニルケチミン体 **22b–e** について、L-Selectride® を用いたジアステレオ選択的還元を行った (Table 7).

その結果, **22b–d** において優れたジアステレオ選択性で還元が進行し, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23b–d** が良好な収率 (67–89%) で得られた (entries 1–3). しかし, ケチミン体 **22e** ではケチミン部分の還元反応が遅く, エステル部が還元され, 更に反応が進んだ複雑な生成物となった (Table 7, entry 4).

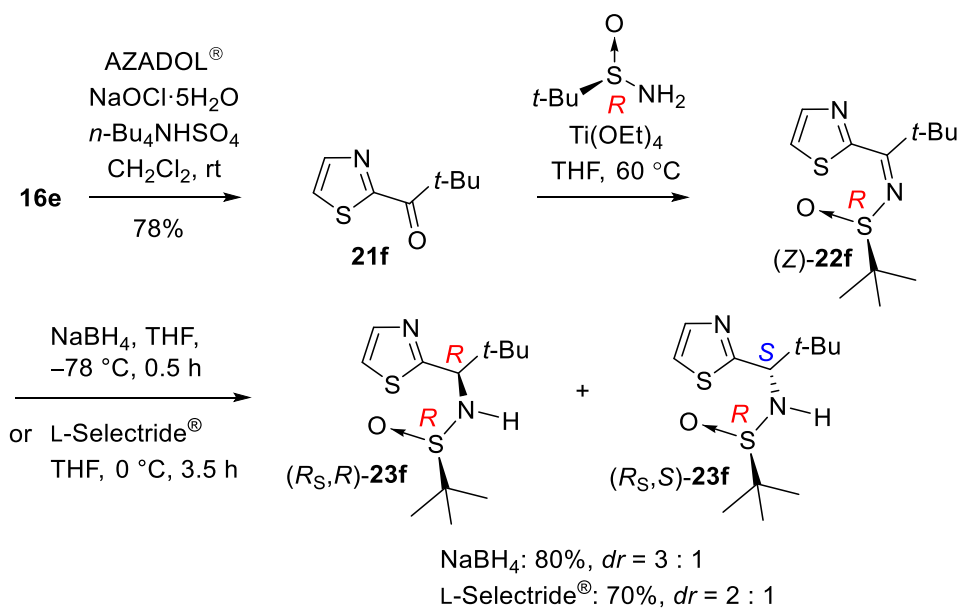
**Table 7.** Diastereoselective reduction of *tert*-butanesulfinyl ketimines **22b–e** with L-Selectride®. <sup>a</sup>



Entry	Compound	R	Product	Yield (%) <sup>b</sup>	<i>De</i> (%) <sup>c</sup>
1	<b>22b</b>	<i>i</i> -Pr	( <i>R</i> <sub>s</sub> , <i>S</i> )- <b>23b</b>	89	>98
2	<b>22c</b>	Bzl	( <i>R</i> <sub>s</sub> , <i>S</i> )- <b>23c</b>	67	>98
3	<b>22d</b>	<i>c</i> -Hex	( <i>R</i> <sub>s</sub> , <i>S</i> )- <b>23d</b>	87	>98
4	<b>22e</b> <sup>d</sup>	<i>t</i> -Bu	( <i>R</i> <sub>s</sub> , <i>S</i> )- <b>23e</b>	0	–

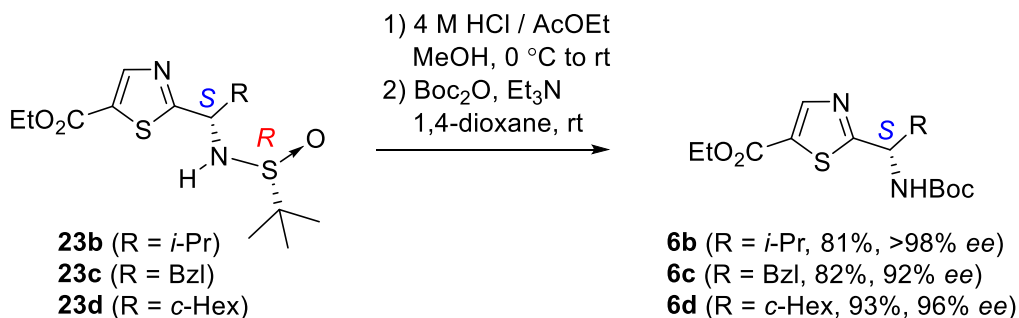
<sup>a</sup>Reaction was carried out with sulfinyl ketimine (1 eq.) and L-Selectride® (2 eq.) in THF at –78 °C for 0.5 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic data. <sup>d</sup> Geometry of C=N bond is assumed as *Z*.

そこで、エステル部を持たないスルフィニルケチミン (**Z**)-**22f** を用いて、L-Selectride® および NaBH<sub>4</sub> による還元のアステレオ選択性に対する 2 つの *t*-Bu 基の影響について検討した (Scheme 20). 得られたスルフィンアミド体 (*R*<sub>S</sub>, *R*)-**23f** は低いジアステレオマー比となり、また **22f** の還元のアステレオ性は、他のスルフィニルケチミン体 **22a-d** の結果と明らかに異なっていることが分かった. このアステレオ性については後に詳述する.



**Scheme 20.** Diastereoselective reduction of *tert*-butanesulfinyl ketimine **22f**.

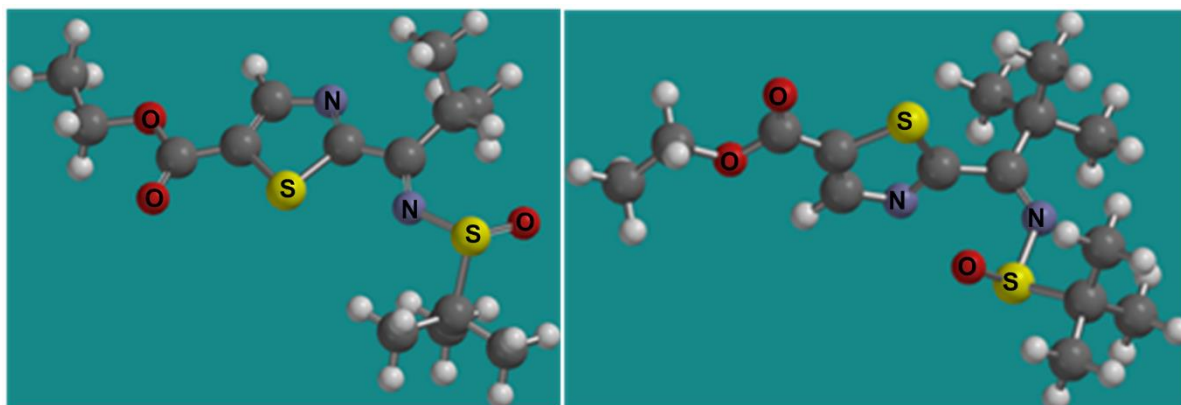
最後にスルフィンアミド体 **23b-d** を酸性条件下、脱スルフィニル化を行い、Boc 化を行うことで非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **6b-d** を高い光学純度で得ることに成功した (Scheme 21).



**Scheme 21.** Synthesis of thiazole amino acid derivatives **6b-d**.

スルフィニルケチミン体の側鎖の置換基による立体や反応性、選択性の違いを評価するために分子軌道計算を行った。スルフィニルケチミン体 **22a-d** の (*E*)-異性体は、対応する (*Z*)-異性体よりも 4.5–7.4 kcal/mol 安定していた。一方、**22e, f** の (*Z*)-異性体は、対応する (*E*)-異性体よりも 2.4–2.7 kcal/mol 安定であった (Figure 12)。

この計算結果は  $^1\text{H}$  NMR の化学シフトの差からも説明できる。ケチミン体 **22a-f** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルにおいて、スルフィニル部分の *t*-Bu (*S-t*-Bu) 基のプロトンの化学シフトがケチミン体 (*E*)-**22a-d** では 1.33–1.35 ppm の範囲に存在するのに対し、(*Z*)-**22e, f** は 1.28–1.29 ppm へと高磁場側にシフトしている。これは (*Z*)-異性体では *S-t*-Bu 基とチアゾール環が近傍に存在しているため、チアゾール環の遮蔽効果によって引き起こされたと考えられる。



Dihedral angles between two C=N bonds in (*E*)-**22b** and (*Z*)-**22e** were  $-169.10^\circ$  and  $-72.37^\circ$ , respectively.

**Figure 12.** The minimum energy conformations for **22b** (Left) and **22e** (Right) based on calculations using Spartan' 10 software.

(Energy of the most stable conformation of **22a-f** was calculated by Spartan'10 software (Wavefunction Inc.: Irvine, CA, U.S.A.) starting from a list of low energy conformers, which were generated using Conformer Distribution obtained by MMFF Force Field. The conformers covering 95% of populations for Boltzmann distribution were resubmitted as geometry optimization using a Hartree-Fock/6-31G\* to determine the lowest energy conformer.)



また、スルフィニルケチミン体の立体化学が変化する理由を次のように考えている。Suna らは、(E)-異性体の優先性について、*o*-アミノアリール *N*-*tert*-ブチルスルフィニルケチミンでは芳香環のイミノ (C=N) 基と *o*-アミノ (N-H) 基間の分子内水素結合によって引き起こされると考察している。<sup>36)</sup> しかし、スルフィニルケチミン体 **22a-d** では、(E)-異性体を安定化するための分子内水素結合は存在せず、優先性を説明できない。そこで、Figure 12 の計算結果をもとに考察すると、(E)-**22b** ではチアゾール環とイミンの 2 つの C=N 結合の二面角は  $-169.10^\circ$  で、チアゾール環とイミノ基はほぼ同一平面上にあり、共鳴安定化している。それに対し、(Z)-**22b** では *tert*-ブタンスルフィニル (S-*t*-Bu) 基とチアゾール環との立体障害を回避するため、チアゾール環とイミノ基が同一平面にならず、共役が失われた不利な配座となっている。一方、ケチミン体 **22e, f** では、2 つの *t*-Bu 基間の立体反発を避ける配置が優位となり共役による安定化より勝っているため、(Z)-**22e, f** として存在していると考えられる (Figure 13)。

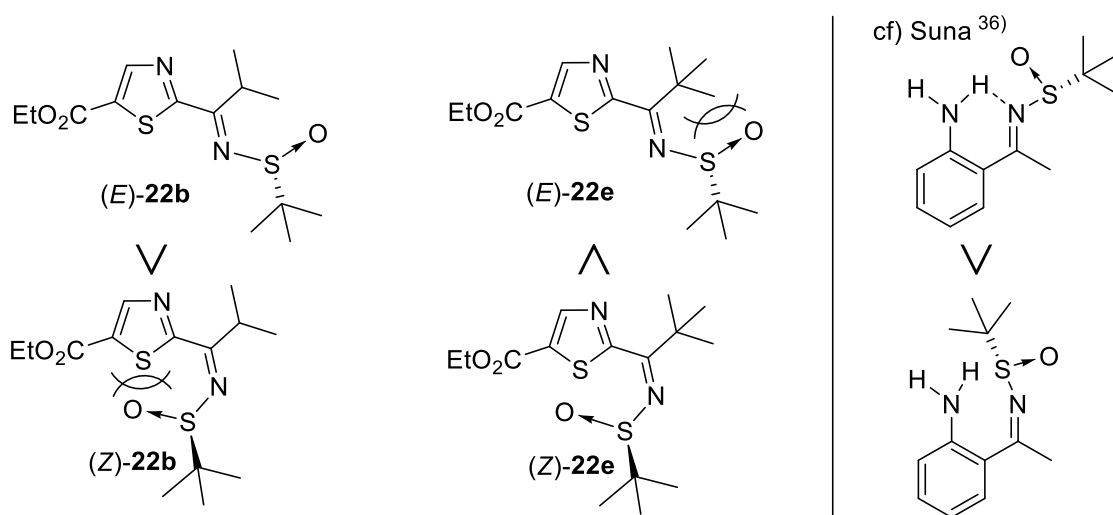
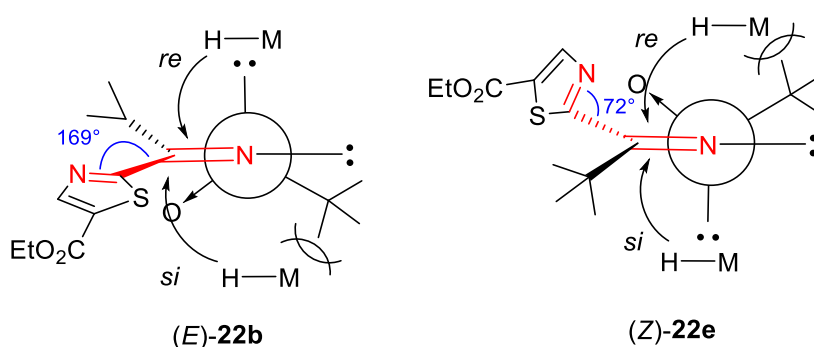


Figure 13. Isomers of *tert*-butanesulfinyl ketimines **22b, e**.

スルフィニルケチミンの立体化学の予測に基づいて、L-Selectride® による還元反応における反応性や立体選択性の違いは以下のように考察している。スルフィニルケチミン体 (*E*)-**22a-d** の *si*-面は、*S-t*-Bu 基によって遮蔽されているため、立体反発を避け、*re*-面で進行した。一方、(*Z*)-**22e,f** の *S-t*-Bu 基は、C=N 結合の *re*-面を遮蔽し、ジアステレオ選択性の逆転を起こした。この **22e,f** で見られた低い反応性と中程度の選択性は、C=N 平面の両面が 2 つの *t*-Bu 基により遮蔽されていること、並びに *t*-Bu 基間の立体反発を避けるために C=N 結合の二面角が  $-72.37^\circ$  とねじれ、チアゾール環とイミノ基の共役が失われていることから起こったと考えられる (Figure 14)。



**Figure 14.** Transition states for the reduction of *tert*-butanesulfinyl ketimines **22b, e**.

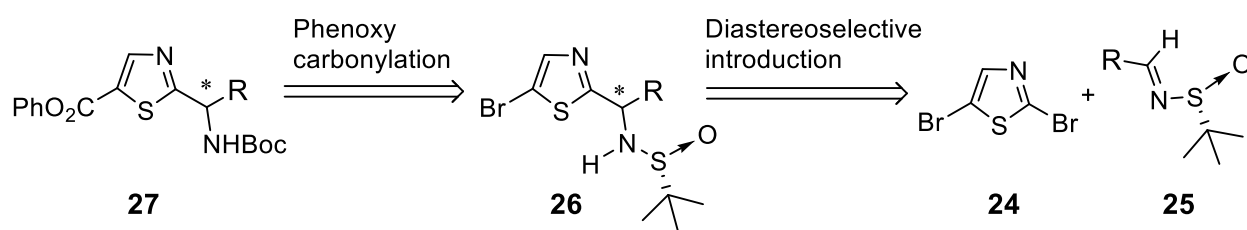
以上のように生理活性ペプチドアナログ合成の基礎となるチアゾールアミノ酸ユニット **6** の不斉合成法の開発を目指した研究を展開し、キラル *N-tert*-ブタンスルフィニルケチミンのジアステレオ選択的還元を鍵反応とする非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **6** の合成法を開発した。

### 第三章 キラルスルフィニルイミンに対する立体選択的チアゾール導入反応を利用したチアゾールユニットの合成および、基質適用性の検討

#### 第一節 キラルスルフィニルイミンに対するチアゾールの立体選択的導入

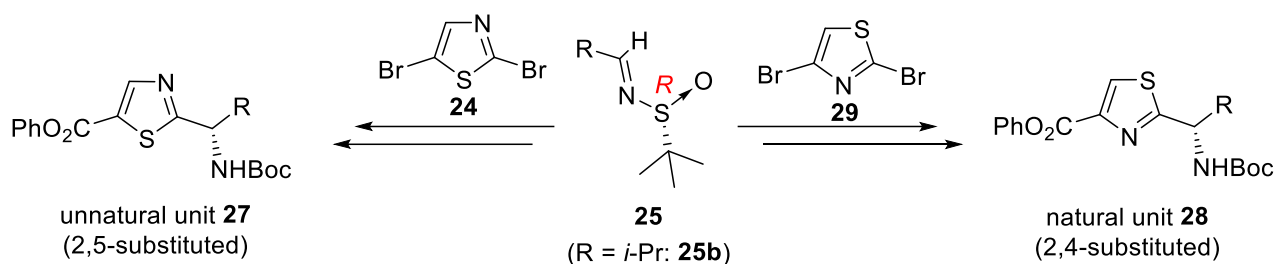
前章にてキラル *N-tert*-ブタンスルフィニルケチミンのジアステレオ選択的還元を鍵反応とするチアゾールユニット **6** の合成法の開発に成功した。しかし、本合成法は **15** から全 10 工程と多段階を要したため、チアゾールユニットの合成に要する工程数を短縮することを目的に、チアゾールユニットへのジアステレオ選択的な求核置換反応を鍵反応とする新規合成法の開発に着手した。

初めに 2,5-ジブロモチアゾール (**24**) を出発原料として、2 位を選択的にリチオ化し、キラルスルフィニルイミン **25** にジアステレオ選択的に付加させることで、アミノ基の結合する不斉炭素を構築する。次に、5 位のブロモ基を足掛かりとしてエステルを導入することでより簡便に非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **27** を合成できると計画した (Scheme 22)。



**Scheme 22.** Retrosynthetic analysis of 2,5-disubstituted thiazole units.

本手法では、2,4-ジブロモチアゾール (29) を出発原料とすれば、天然型 2,4-置換体のも可能であり、スルフィニルイミン 25 から天然型 (2,4-置換型) と非天然型 (2,5-置換型) を簡便に合成できる (Scheme 23).



**Scheme 23.** Synthesis of 2,5- and 2,4-disubstituted thiazole unit by diastereoselective introduction of 2-lithiothiazole to chiral sulfinyl imine.

最初に、イソプロピル基を持つキラルスルフィニルイミン **25b** を用いて、この合成の鍵となるジアステレオ選択的なチアゾールの導入反応について、塩基の種類、添加剤、溶媒などの反応条件を検討し、高いジアステレオ選択性を示す条件の最適化を行った。その予備検討として、2-ブロモチアゾール (**15**) を用いてモデル実験を行った (Table 8).

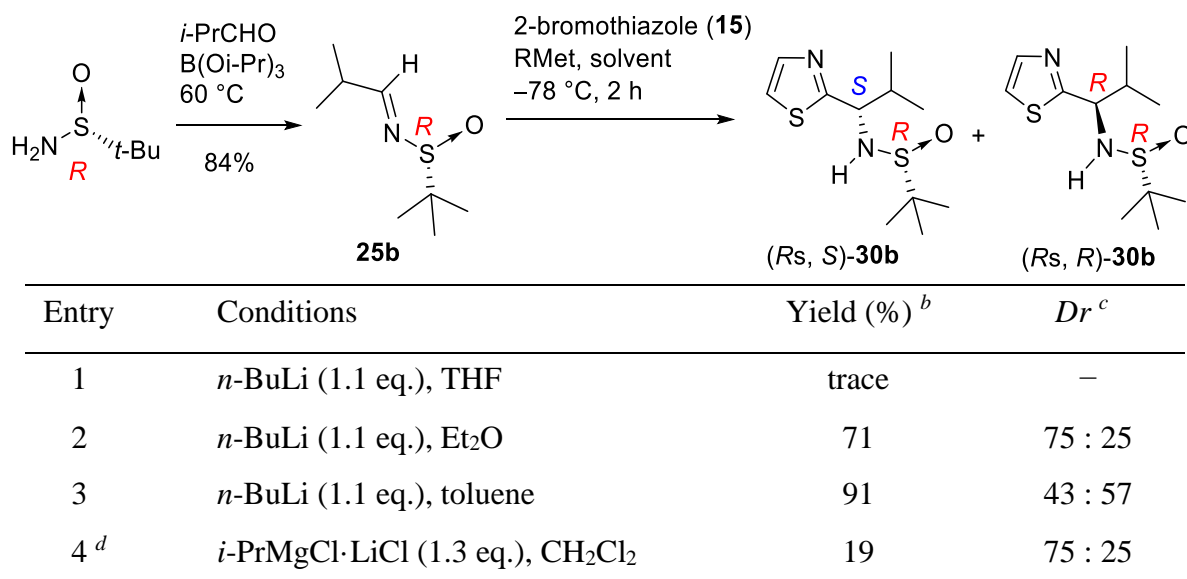
キラルスルフィニルイミン **25b** は、(*R*)-*tert*-ブタン sulfonamide とイソブチルアルデヒドをトリイソプロピルボレート [ $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ ] 中で加熱し、収率よく合成した。<sup>37)</sup>

**15** を THF 中、*n*-BuLi で 2 位をリチオ化し、キラルスルフィニルイミン **25b** と反応させたところ、スルフィニルイミン体 (*R**s*, *S*)-**30b** をわずかに得られたが、反応収率に再現性が見られなかった (entry 1). これは THF 中で生成する 2-リチオチアゾールが不安定であるためと考え、溶媒を極性の低いエーテルやトルエンに変更して反応を行ったところ、期待通り溶媒の極性が低いほど収率が向上したが、ジアステレオ選択性が低下し、トルエンでは選択性が全く見られない結果となった (entries 2 and 3).

Schultz-Fademrecht らは、キラルスルフィニルイミンへのチオフェンの付加反応を検討しており、Mg 塩へとトランスメタル化することで選択性が逆転し、(*R**s*, *R*)-体の割合が増

加することを報告している。<sup>38)</sup> これを参考に、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体 (*i*-PrMgCl·LiCl) を用いて Mg 塩へとトランスメタル化を行ったが、収率、ジアステレオ選択性ともに満足する結果は得られなかった (entry 4).

**Table 8.** Diastereoselective introduction of 2-bromothiazole to chiral sulfinyl imine **25b**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> The reaction was performed by adding a pre-cooled mixture of sulfinyl imine **25b** (1 eq.) to a thiazol-2-yllithium solution generated from **15** (1.3 eq.) and *n*-BuLi in solvent at -78 °C for 2 h.

<sup>b</sup> Combined yield of diastereoisomers (*Rs*, *S*)-**30b** and the (*Rs*, *R*)-isomer.

<sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

<sup>d</sup> The reaction was carried out at -48 °C for 20h.

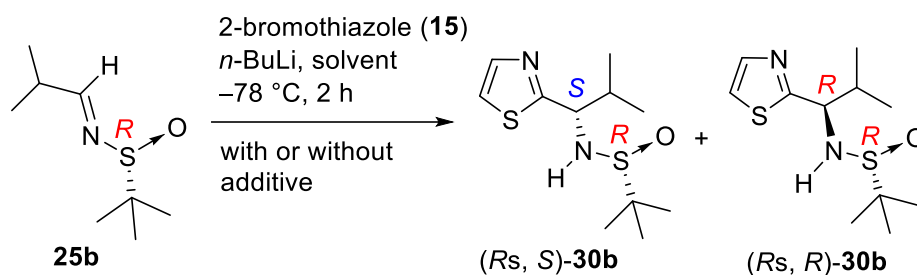
次に、添加剤について検討を行った (Table 9)。溶媒の検討で収率の良かったトルエン (Table 8, entry 3) を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-BuLi を反応させリチオ化した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却したキラルスルフィニルイミン **25b** と種々の添加剤を加えたトルエン溶液をカニューレーションにより加える方法で反応を行った。

金属イオンに配位するテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) やヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) を添加すると、ジアステレオ選択性が向上し、HMPA 添加条件では、ほぼ単一の成績体を与えた (entries 1-3)。しかしながら HMPA の添加条件では高いジアステレオ選択性は得られたものの、収率が 30% に低下したため、次にルイス酸の添加を検討した。

ルイス酸がスルフィニル酸素に配位することで、チアゾールアニオンのキレート形成を防ぎ、ジアステレオ選択性が向上することを期待し、二点配位型ルイス酸のトリメチルアルミニウム ( $\text{AlMe}_3$ ) や一点配位型ルイス酸  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  を添加して反応を行ったところ、収率が向上し、添加剤を加えないときに比べ (*R*<sub>s</sub>, *S*)-体の割合も増加した (entries 4 and 5)。特に  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  を添加した場合には収率 88% でほぼ単一の (*R*<sub>s</sub>, *S*)-**30b** が得られた (entry 5)。

臭化マグネシウムや臭化亜鉛のような金属塩では収率よく反応が進行したが、ジアステレオ選択性はエーテル中、添加剤なしの場合 (Table 8, entry 2) と同程度であった (entries 6 and 7)。また、ヨウ化銅を添加した場合には、生成物は得られなかった (entry 8)。

**Table 9.** Effect of additive on diastereoselective introduction of 2-bromothiazole to chiral sulfinyl imine **25b**.<sup>a</sup>



Entry	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>	<i>Dr</i> <sup>c</sup>
1	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq.), toluene	91	43 : 57
2	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), TMEDA (1.5 eq.), toluene	65	85 : 15
3	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), HMPA (1.5 eq.), toluene	30	>99 : 1
4	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), AlMe <sub>3</sub> (1.1 eq.), toluene	78	65 : 35
5	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.2 eq.), toluene	88	>99 : 1
6 <sup>d</sup>	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), MgBr <sub>2</sub> (1.5 eq.), ether / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81	76 : 24
7 <sup>d</sup>	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), ZnBr <sub>2</sub> (1.5 eq.), ether / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	89	73 : 27
8	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.), CuI (0.75 eq.), ether	0	—

<sup>a</sup> The reaction was performed by adding a pre-cooled mixture of sulfinyl imine **25b** (1 eq.) and additive to a thiazol-2-ylolithium solution generated from **15** (1.5 eq.) and *n*-BuLi in solvent at -78 °C for 2 h.

<sup>b</sup> Combined yield of diastereoisomers (*R*<sub>s</sub>, *S*)-**30b** and the (*R*<sub>s</sub>, *R*)-isomer.

<sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

<sup>d</sup> ether : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4 : 1

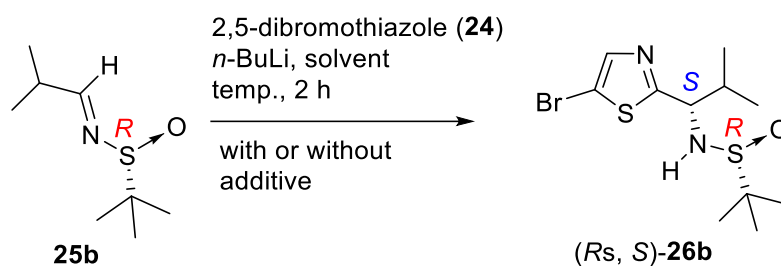
## 第二節 キラルスルフィニルイミンに対する 5-ブロモチアゾールの立体選択的導入

次に、チアゾール環の 5 位にエステル導入の足掛かりとなる臭素を備えたチアゾールアニオンの導入を検討することにした。2,5-ジブロモチアゾール (**24**) は、*n*-BuLi の臭素-リチウム交換反応が 2 位ブロモ基側で優先的に進行することが知られている。<sup>39)</sup>

そこで、第一節で得られた最適条件にて、**24** の 2 位選択的リチオ化を試みた (Table 10)。トルエン中、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-BuLi を反応させ、リチオ化した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却したキラルスルフィニルイミン **25b** と  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  のトルエン溶液をカニューレーションによって加えた。予想通り、リチオ化は 2 位で選択的に起こり、スルフィニルイミンへの付加反応のジアステレオ選択性も 2-ブロモチアゾール **15** のときと同様にほぼ一方的であったが収率が 35% と低かった (entry 1)。また、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  非存在下では、生成物は得られなかった (entry 2)。トルエンよりも極性の高い  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  や THF の溶媒も検討を行ったが、収率は減少した (entries 3 and 4)。2-ブロモチアゾールとの違いは、生成する 5-ブロモチアゾール-2-イルリチウムの不安定さに起因すると考え、反応温度を  $-90^{\circ}\text{C}$  にしたところ、わずかながら収率の向上が見られたため (entry 5)、**24** と *n*-BuLi を 2 当量に増量したところ、82% の高収率でスルフィニアミド体 (*Rs, S*)-**26b** を得ることができた (entry 6)。本条件はジアステレオ選択性の低下も見られず、(*Rs, S*)-体を高いジアステレオ選択性で得ることに成功した。



**Table 10.** Diastereoselective introduction of 5-bromothiazole anion to chiral sulfinyl imine **25b**.<sup>a</sup>



Entry	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>	De (%) <sup>c</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , toluene, -78°C	35	97
2	toluene, -78°C	0	–
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C	11	95
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , THF, -78°C	0	–
5	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , toluene, -90°C to -78°C	43	97
6 <sup>d</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , toluene, -90°C to -78°C	82	97

<sup>a</sup> All reactions were performed by adding a pre-cooled mixture of **25b** (1 eq.) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> to a (5-bromothiazol-2-yl)lithium solution generated from **24** (1.5 eq.) and *n*-BuLi (1.3 eq.) in solvent for 2 h, unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Combined yield of diastereoisomers (*Rs, S*)-**26b** and the (*Rs, R*)-isomer.

<sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

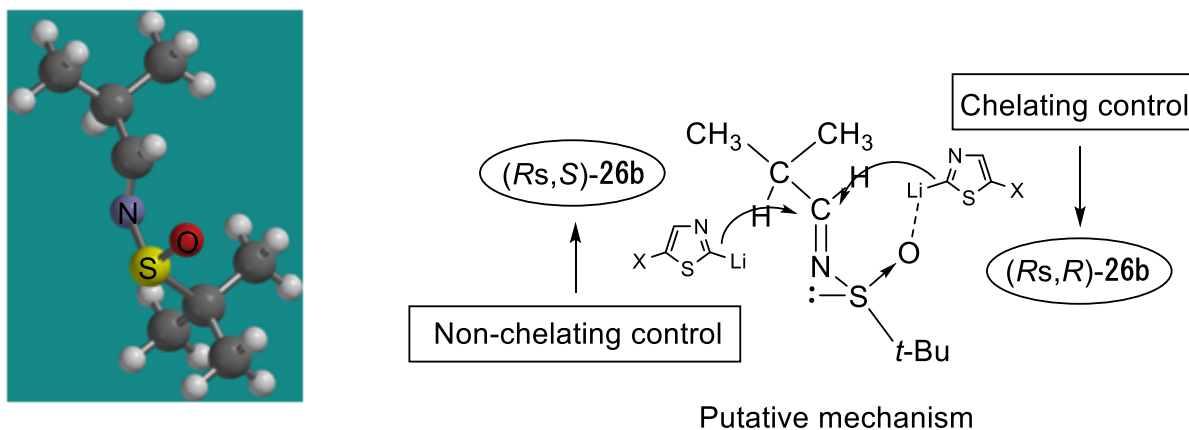
<sup>d</sup> Using **24** (2.0 eq.) and *n*-BuLi (2.0 eq.).

### 第三節 キラルスルフィニルイミンに対する付加反応のジアステレオ選択性に関する考察

原料となるキラルスルフィニルイミン **25b** の最安定配座を理論計算した結果をもとに、スルフィニルイミン **25b** に対するチアゾールアニオンの付加反応のジアステレオ選択性を考察した (Figure 15).

下図に示すスルフィニルイミンの最安定配座において、イミノ基右側は *tert*-ブチル基やスルフィニル酸素によって立体的に混みあっていると考えられる。このため、左側からの求核攻撃が優先し、全般に (*R<sub>s</sub>*,*S*)-体を優先的に与える (非キレート制御)。

しかし、チアゾールアニオンが金属イオンを介してスルフィニル酸素に配位した場合、右側からの反応を競合させ、選択性が低下すると考えられる (キレート制御)。<sup>40)</sup>



**Figure 15.** The minimum energy conformations for **25b** based on calculations using Spartan' 10 software and putative mechanism.

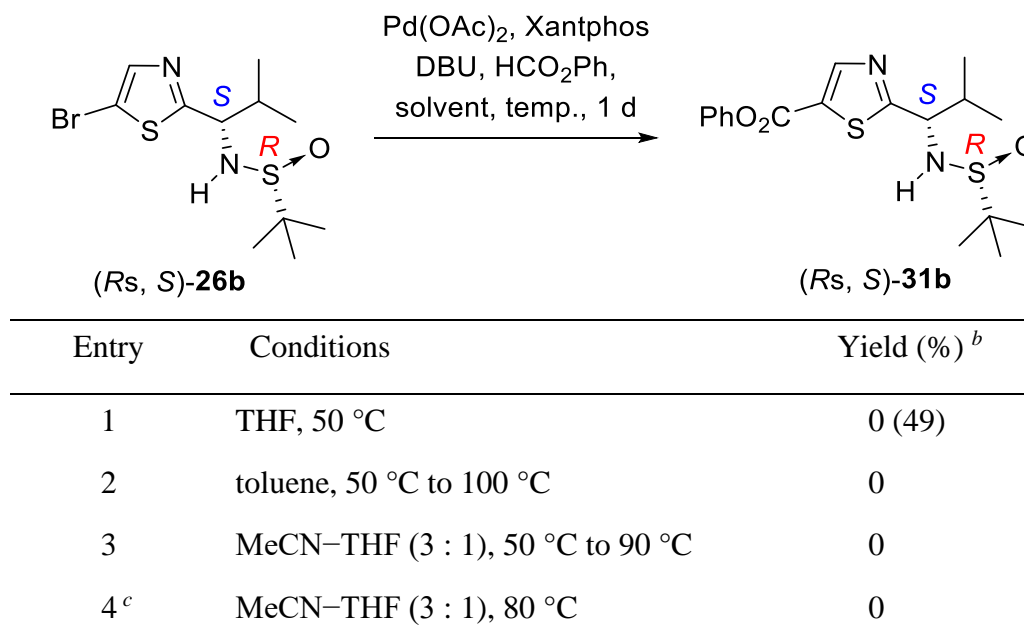
Energy of most stable conformation of **25b** was calculated by Spartan'10 software (Wavefunction Inc.: Irvine, CA, U.S.A.) starting from a list of low energy conformers, which were generated using Conformer Distribution obtained by MMFF Force Field. The conformers covering 95% of populations for Boltzmann distribution were resubmitted as geometry optimization using a Hartree-Fock/6-31G\* to determine the lowest energy conformer.

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  の効果としては、一点配位型ルイス酸である三フッ化ホウ素がスルフィニル酸素に配位することで、イミノ基右側を立体障害により防ぎつつリチオチアゾールとのキレート形成を防ぎ、チアゾールアニオンが左側から反応するのを助けていると考えられる。また、HMPA や TMEDA の効果としては、チアゾールアニオンのリチウムイオンに HMPA や TMEDA が配位することでリチオチアゾールがスルフィニル酸素に配位することを防ぐことで左側からの反応を促すと考えられる。

#### 第四節 Pd 触媒を用いるチアゾール環の 5 位フェノキシカルボニル化の検討

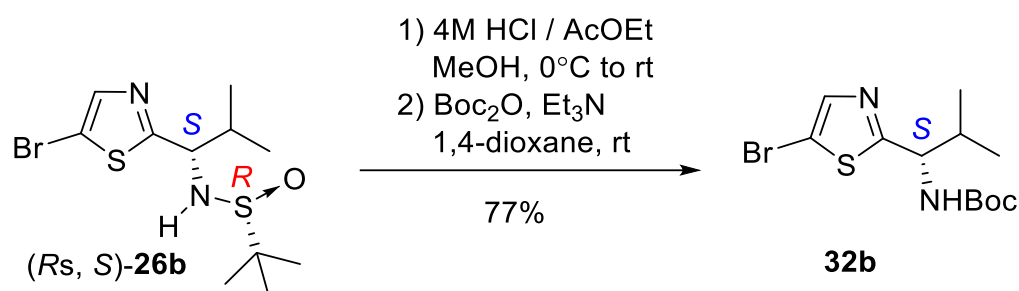
第二節にてキラルスルフィニルイミンへのジアステレオ選択的導入に成功したので、次に 5 位のブロモ基を足掛かりとしてエステル基の導入を検討した。スルフィニアミド体 (*Rs, S*)-**26b** に対してギ酸エステルを用いる真鍋らの方法<sup>25)</sup>を参考に、5 位フェノキシカルボニル化を検討した (Table 11)。触媒には酢酸パラジウム [Pd(OAc)<sub>2</sub>]、配位子にはキサントホスを用い、DBU 存在下、ギ酸フェニルを加え、THF 中 50 °C で 1 日反応させたが、目的とする (*Rs, S*)-**31b** は得られなかった (entry 1)。溶媒を低極性のトルエンや高極性の THF、アセトニトリル、触媒量を増量したが、基質の分解が進むのみであった (entries 2–4)。

Table 11. Phenoxycarbonylation of sulfinamide **26b**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> The reaction was performed using Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), Xantphos (10 mol%), HCO<sub>2</sub>Ph (1.5 eq.) and base (1.5 eq.) in THF under reflux. <sup>b</sup> Yields in parentheses are for recovered starting material. <sup>c</sup> Using Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mol%) and xantphos (40 mol%).

反応が進行しなかった原因は、スルフィニル基が反応条件に不安定であるためと考え、スルフィニル基を Boc 基に変換した後に同条件に付すことを検討した。酸性条件下、スルフィニル基の脱保護を行い、Boc 化したところ、収率 77% で Boc 体 **32b** を得ることができた (Scheme 24).

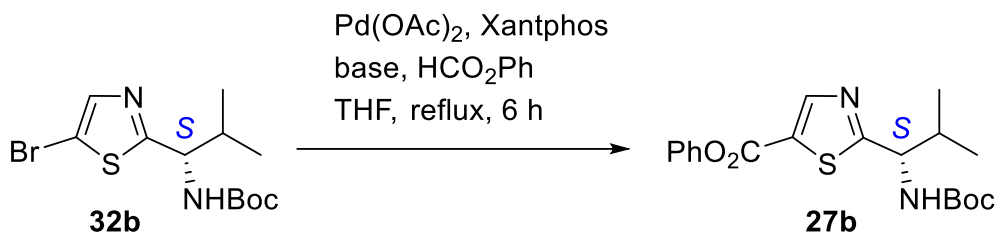


**Scheme 24.** Conversion to Boc protection **32b**.

得られた Boc 体 **32b** を用いて、5 位フェノキシカルボニル化を検討した (Table 12). Pd(OAc)<sub>2</sub>, キサントホス, DBU, ギ酸フェニルを用い, THF 中還流下でフェノキシカルボニル化を行った. その結果, 35% の低収率ではあるが, チアゾール環の 5 位にエステル基を導入することができた (entry 1). しかし, この条件では光学純度が 3% *ee* と著しく低下した. チアゾール環と NHBoc 基に隣接する炭素上の水素の酸性度が高いため, 比較的強塩基の DBU との加熱条件下では, ラセミ化を起こすと考えられたので, 反応時に添加する塩基の検討を行った.

まず, 塩基を DBU からトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) に変更したところ, 期待通り生成物の光学純度は 96% *ee* と顕著に向上した (entry 2). 炭酸カリウムや炭酸セシウムを用いたところ光学純度が改善し, 炭酸セシウムでは収率も改善された (entries 3 and 4). さらに炭酸ナトリウムで検討を行ったが, この場合には望む生成物は得られなかった (entry 5).

**Table 12.** Effect of bases on phenoxycarbonylation of **32b**.<sup>a</sup>

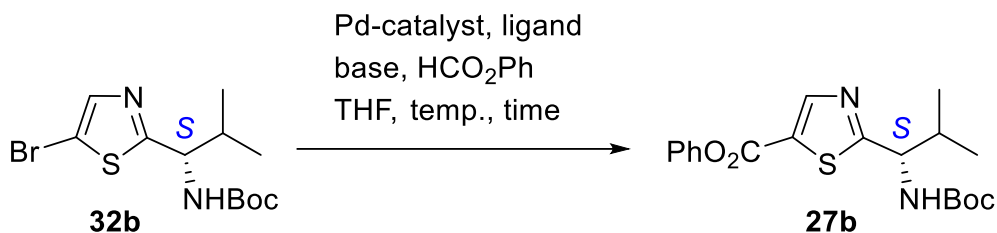


Entry	Base	Yield (%) <sup>b</sup>	<i>Ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	DBU	35	3
2	Et <sub>3</sub> N	18	96
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	42	95
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	68	96
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	—

<sup>a</sup>The reaction was performed using Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), Xantphos (10 mol%), HCO<sub>2</sub>Ph (1.5 eq.) and base (1.5 eq.) in THF under reflux. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak® AS-H).

次に、反応温度、Pd 触媒、配位子、塩基について検討を行った (Table 13). 反応温度が 50 °C では反応の進行が遅く、低収率となった (entries 1 and 2). 配位子については、真鍋らの報告でキサントホスとともに良い結果を示したトリ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート [P(*t*-Bu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>] を用いたところ、本基質においては収率が著しく低下した (entry 3). Pd 触媒を Pd(OAc)<sub>2</sub> から Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> に変更したところ、比較的良好な収率で目的物を得ることができた (entry 4). Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を半量にしたところ、収率が低下した (entry 5). ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム (II) [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] 触媒でも検討を行ったが、収率は大きく低下した (entry 6). Pd 触媒を Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、塩基を炭酸セシウムにしたところ最も収率よくフェノキシカルボニル化が進み、収率 74%、光学純度 96% *ee* で Val(Thz) ユニット **27b** の合成に成功した (entry 7).

**Table 13.** Effect of temperature, Pd-catalysts, ligands, bases on phenoxy carbonylation of **32b**.<sup>a</sup>



Entry	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>	Ee (%) <sup>c</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 6 h	42	95
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 50°C, 6 h	22	97
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> , P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 6 h	4	96
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , Xantphos, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 6 h	67	96
5 <sup>d</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , Xantphos, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 6 h	31	96
6	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> , Xantphos, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 6 h	11	96
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , Xantphos, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux, 2.5 h	74	96

<sup>a</sup> The reaction was performed using Pd-catalyst (5 mol%), ligands (10 mol%), HCO<sub>2</sub>Ph (1.5 eq.) and base (1.5 eq.) in THF under reflux. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak® AS-H).

<sup>d</sup> Using Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%).

以上の結果から、簡便合成法の開発により 10 工程を要した非天然型 2,5-二置換チアゾールユニットの合成を 3 工程に短縮でき、かつ高い光学純度で合成することに成功した。

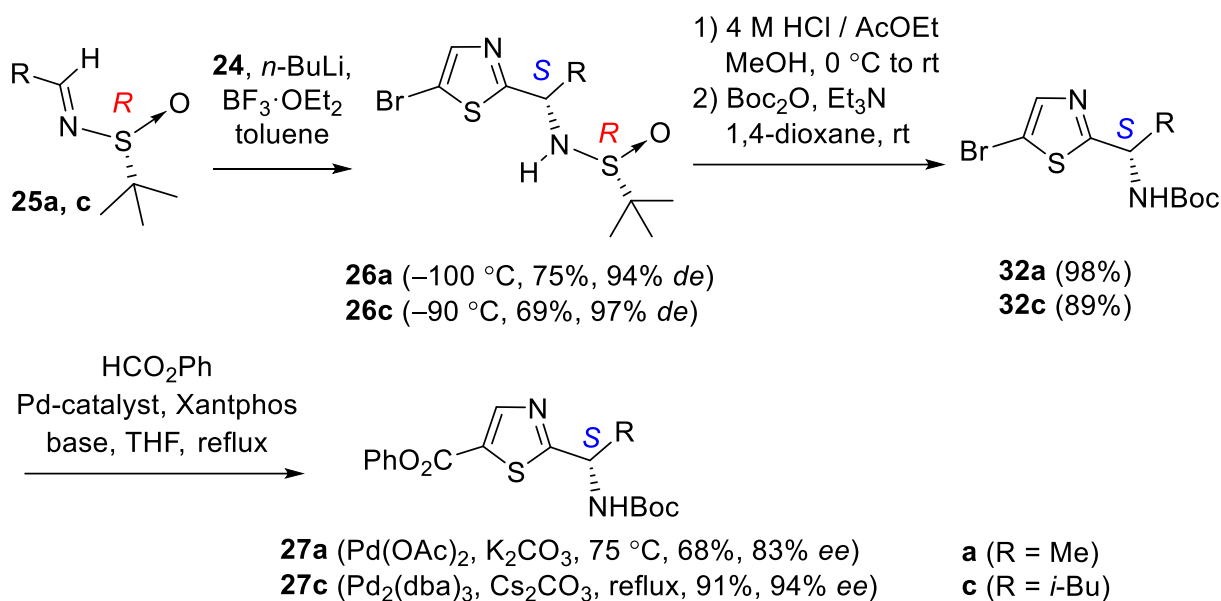
## 第五節 簡便合成法による基質適用性の検討および、天然型 2,4-二置換チアゾールユニット **28** の合成

簡便合成法を用いて、側鎖を変換した 2,5-二置換チアゾールユニットと天然型 2,4-二置換チアゾールユニットの合成を行い、本法の基質適用性の検討を行った。

初めに、2,5-ジブromoチアゾール (**24**) から側鎖をメチル基に変換した非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **27a** および、*i*-Bu 基に変換したユニット **27c** の合成を行った (Scheme 25). *N*-スルフィニルイミン **25a, c** から選択的に (*R*<sub>s</sub>, *S*)-**26a, c** を得ることに成功した (**26a**: 94% *de*, **26c**: 97% *de*). 置換基が小さなメチル基であったとしても、(5-ブromoチアゾール-2-イル)リチウムが高いジアステレオ選択性で *N*-スルフィニルイミン **25a** と反応したことは興味深い. 次に、スルフィニル基を Boc 基に変換した後、得られた **32a, c** についてフェノキシカルボニル化を検討した。

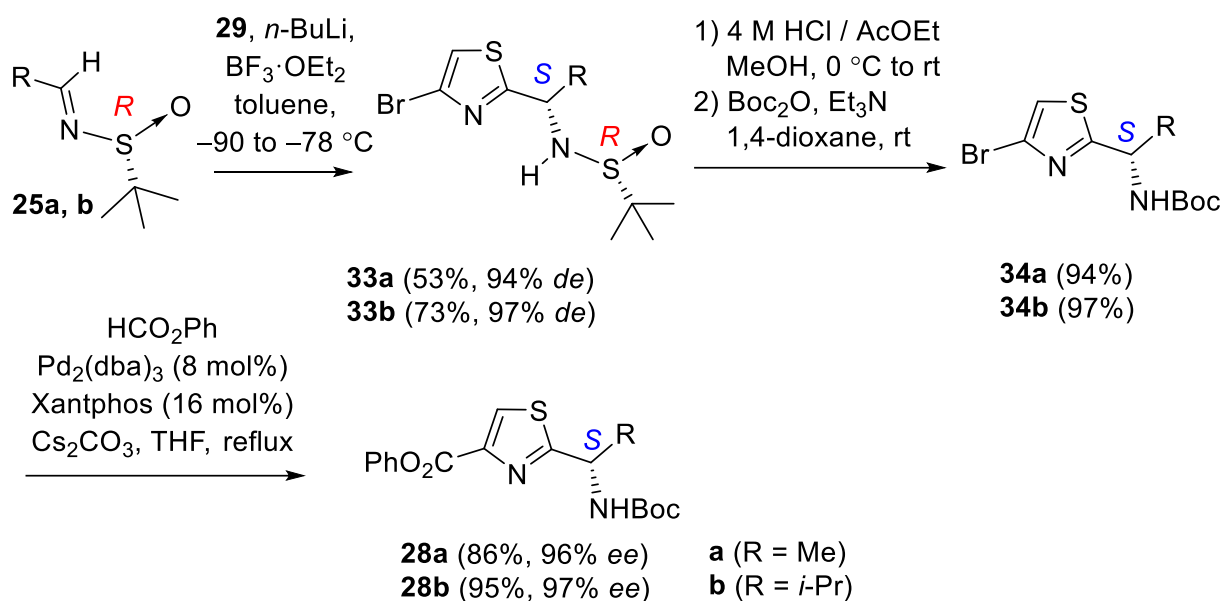
*i*-Bu 置換基を有する **32c** は収率 91%、光学純度 94% *ee* で **27c** を得ることに成功したが、メチル基を側鎖に持つ **32a** では部分的なラセミ化が起こり、光学純度 83% *ee* で **27a** を得る結果となった. これは恐らく、メチル置換基ではキラル中心の酸性プロトンを塩基から遮蔽するには立体障害が不十分であったためと考えられる。





**Scheme 25.** Synthesis of 2,5-disubstituted thiazole amino acid units **27a** and **27c**.

次に、本法を天然に存在するサブユニットである 2,4-二置換チアゾールユニット **28** の合成に適用した (Scheme 26). 2,4-ジブromoチアゾール (**29**) から生成した (4-ブromoチアゾール-2-イル)リチウムを用いた *N*-スルフィニルイミン **25a, b** のアリール化は高いジアステレオ選択性で進行し、ほぼ単一のジアステレオマー (*R<sub>s</sub>, S*)-**33a, b** が得られた (**33a**: 94% *de*, **33b**: 97% *de*). (*R<sub>s</sub>, S*)-**33a, b** の *tert*-ブタンスルフィニル基を Boc 基に誘導した後、4 位ブromo基をフェノキシカルボニル基に変換した. イソプロピル側鎖を持つ 4-ブromoチアゾール **34b** の反応は、対応する 5-ブromo位置異性体 **32b** との反応よりも遅かったため、収率を上げるために 8 mol% の Pd 触媒が必要であったが、**34a** および、**34b** からそれぞれ天然型チアゾールアミノ酸ユニット **28a** および、**28b** が得られた (**28a**: 96% *ee*, **28b**: 97% *ee*). また、2,5-二置換チアゾール **27a** とは対照的に、メチル置換基を持つ 2,4-二置換チアゾール **28a** は、光学純度を低下させることなく合成することができた.



**Scheme 26.** Synthesis of 2,4-disubstituted thiazole amino acid units **28a** and **28b**.

以上の結果から、(Ala)Thz ユニットの合成は、第二章のジアステレオ選択的還元による合成が適しているが、(Val)Thz ユニットは簡便合成法により短工程かつ高い光学純度で合成できること、さらに天然型 2,4-二置換チアゾールユニットでは、側鎖がメチル基でも簡便合成法により高い光学純度で得られることが明らかとなった。

#### 第四章 Dendroamide A および、アゾール環位置異性体の合成と P-gp 阻害活性の評価

##### 第一節 オキサゾール部変換 dendroamide A 誘導體 (mOzl ユニット変換体) (2) の合成

Dendroamide A の各構成ユニットのヘテロ原子を入れ替えた非天然型オキサゾールユニット **5** および、非天然型 2,5-二置換チアゾールユニット **6a, 6b** の合成に成功したので、dendroamide A のアゾールアミノ酸ユニットの 1 つをそれぞれ対応する 2,5-置換位置異性体に置き換えた dendroamide A アナログ **2-4** および、dendroamide A の合成を目指した (Figure 16). ユニットの縮合順序については、まず 2 つの 2,4-二置換アゾールユニット (天然型ユニット) を縮合させた後、2,5-二置換アゾールユニット (非天然型ユニット) を得られた二量体に導入し、かさ高いイソプロピル側鎖近傍での閉環を回避することを計画した.

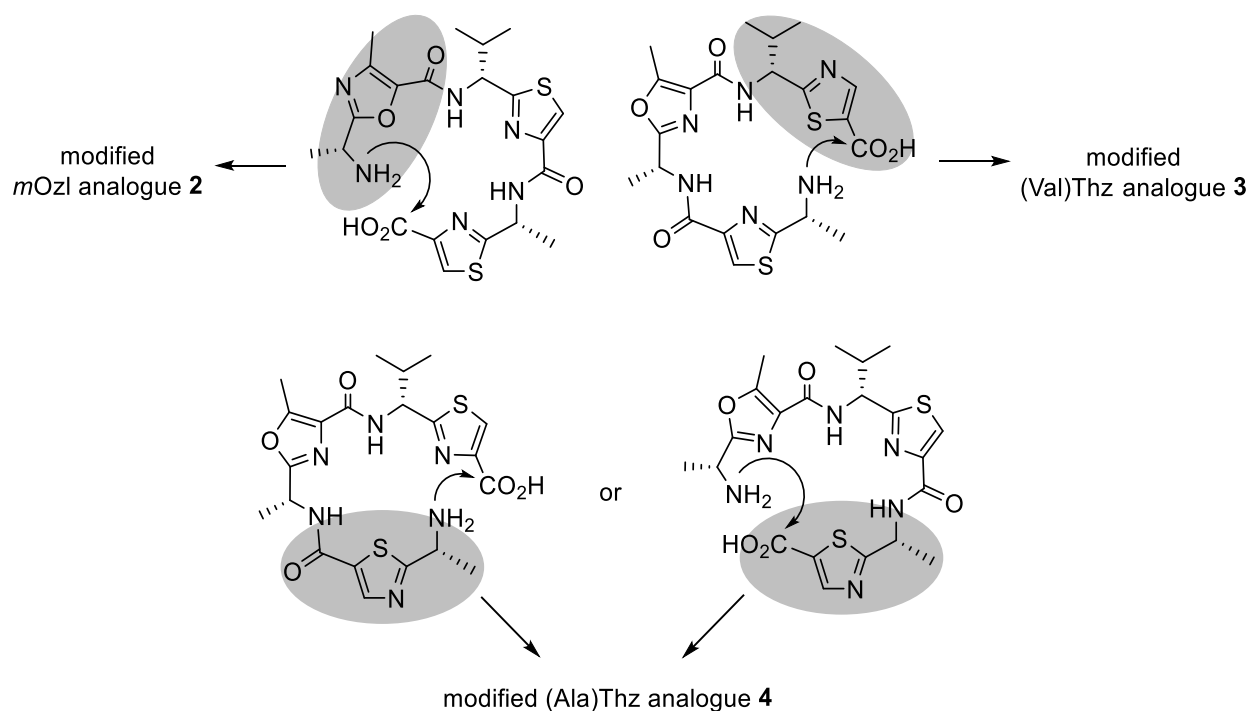
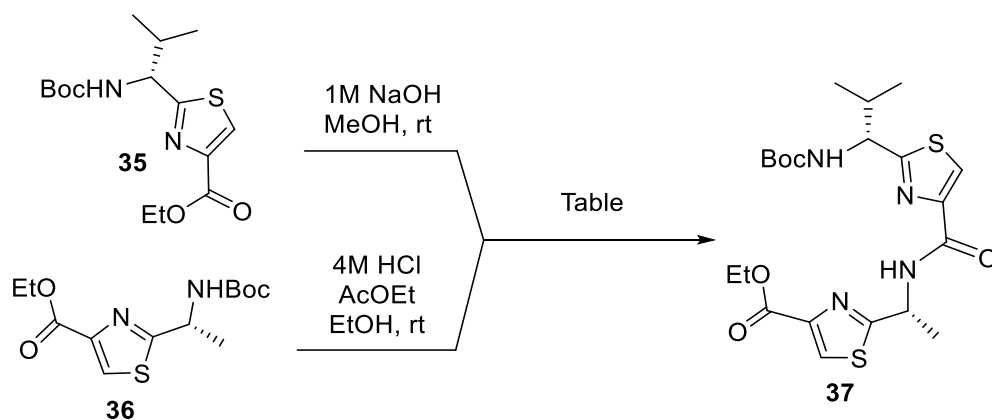


Figure 16. Macrocyclization of dendroamide A analogues.

初めに環状ペプチドのオキサゾール部のヘテロ原子を入れ替えたオキサゾール部変換 dendroamide A 誘導体 (*mOzl* ユニット変換体) (**2**) の合成を検討した。

Smith らの dendroamide A の合成法に従い、天然型 2,4-二置換チアゾールユニット **35** および、**36** を合成したのち、<sup>3)</sup> **35** は C 末端を水酸化ナトリウムにより加水分解し、**36** は N 末端を酸性条件下で脱保護した。得られた **35** のカルボン酸体と **36** のアミノ体とのカップリング反応を検討した (Table 14)。

縮合剤として ブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBrop<sup>®</sup>), 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU) および, 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)・エチル(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) の 3 種の縮合剤について検討し, PyBroP<sup>®</sup> を用いることでエピ化せずに収率良くダイマー体 **37** を得ることができた (entries 1-3)。また, 塩基の当量についても検討を行い, DIEA を 10 当量用いた時に最も収率良くダイマー体 **37** が得られることが分かった (entry 2)。他の縮合剤の HATU や HOAt・EDC では収率が低下した (entries 4 and 5)。

**Table 14.** Synthesis of dimer **37** containing the modified *mOzl* moiety.

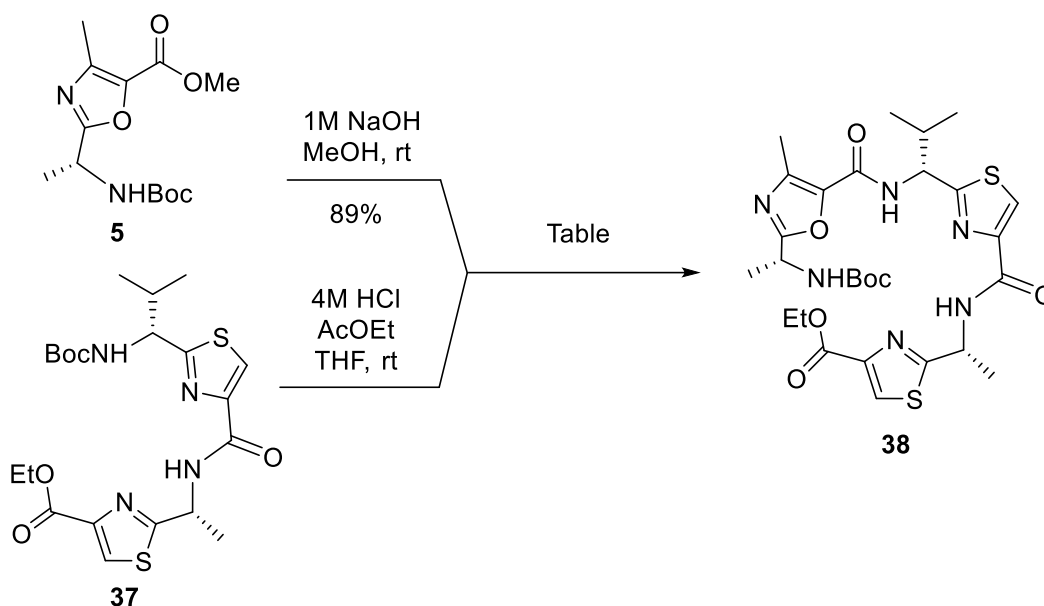
Entry	Conditions <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>a</sup>
1	PyBroP (1.5 eq.), DIEA (4.0 eq.), THF	61
2	PyBroP (1.5 eq.), DIEA (10 eq.), THF	82
3	PyBroP (1.5 eq.), DIEA (40 eq.), THF	73
4	HATU (1.1 eq.), Et <sub>3</sub> N (2.0 eq.), MeCN	29
5	HOAt (1.2 eq.), EDC·HCl (1.2 eq.), Et <sub>3</sub> N (4.0 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17

<sup>a</sup> The reactions were conducted by adding base and the condensing agent to a mixture of deprotected **35** and **36** with stirring at 0 °C. Then, the reaction mixture was stirred at rt for 2 h.

<sup>b</sup> Yields from **36**.

次にトリマー体 **38** の合成をダイマー体 **37** の合成と同様の手法にて行った。まず、非天然型 2,5-置換オキサゾールユニット **5** を水酸化ナトリウムにより加水分解し、カルボン酸体を収率 89% で得た後、ダイマー体 **37** を酸性条件下で脱 Boc 化し、これを精製せず、そのまま次の縮合に用いた (Table 15)。縮合剤として PyBroP<sup>®</sup> を用いた時に最も収率よくカップリング反応が進行し、収率 91% でトリマー体 **38** を得ることに成功した (entry 1)。縮合剤として (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP<sup>®</sup>) を用いたところ中程度の収率 56% で得られた (entry 2)。また、HATU や HOAt·EDC はダイマー体 **37** の合成と同様に低い収率となった (entries 3 and 4)。

**Table 15.** Synthesis of trimer **38** containing the modified *mOzl* moiety.



Entry	Conditions <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	PyBroP (1.5 eq.), DIEA (10 eq.), THF	91
2	PyBOP (1.5 eq.), DIEA (10 eq.), THF	56
3	HATU (1.5 eq.), DIEA (10 eq.), THF	4
4	HOAt (1.5 eq.), EDC·HCl (1.5 eq.), DIEA (10 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	39

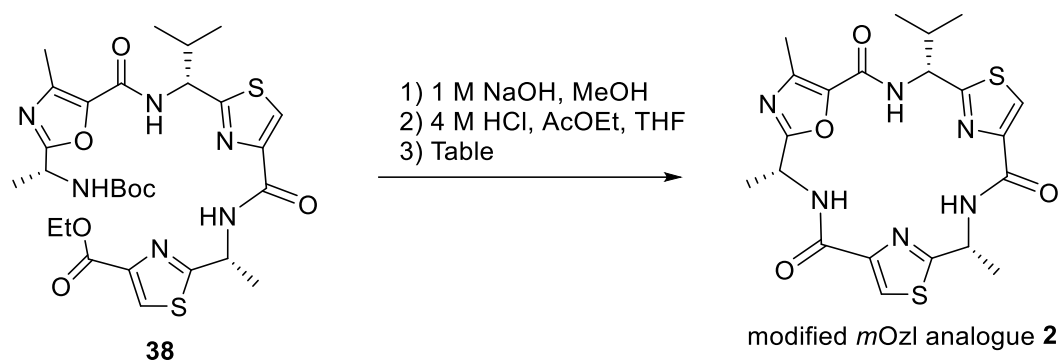
<sup>a</sup> The reactions were conducted by adding DIEA and the condensing agent to a mixture of deprotected **5** and **37** with stirring at 0 °C. Then, the reaction mixture was stirred at rt for 2 h.

<sup>b</sup> Yields from dimer **37**.

最後に変換したオキサゾール部を含む鎖状三量体 **38** について、閉環反応を検討した。トリマー体 **38** の C 末端を水酸化ナトリウムにより加水分解し、さらに、N 末端を酸性条件下で脱 Boc 化し、精製せずに閉環前駆体とし、そのまま閉環反応に用いた (Table 16). 閉環反応は CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と DMF の 2 : 1 混合溶媒を用いた高度希釈法を利用し、縮合剤を加えた多量の反応溶媒中に、閉環前駆体溶液を滴下する方法で行った。PyBroP<sup>®</sup> は閉環反応では、有効な試薬ではなく (entry 1), 縮合剤としてジフェニルリン酸アジド (DPPA) もしくは PyBOP<sup>®</sup> を用いることにより、収率よく *mOzl* ユニット変換体 (**2**) が得られた

(entries 2 and 3). 収率は同程度であったが不純物の分離が容易である点で DPPA が優れていた。さらに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{DMF}=3:1$  混合溶媒において、収率の向上が見られ、目的とする dendroamide A アナログ (**2**) を得ることができた (entry 4).

**Table 16.** Synthesis of dendroamide A analogue **2** containing the modified *mOzl* moiety.



Entry	Conditions <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	PyBroP (6.0 eq.), DIEA (6.0 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (2:1)	20
2	PyBOP (6.0 eq.), DIEA (6.0 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (2:1)	63
3	DPPA (6.0 eq.), DIEA (6.0 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (2:1)	62
4	DPPA (6.0 eq.), DIEA (6.0 eq.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (3:1)	73

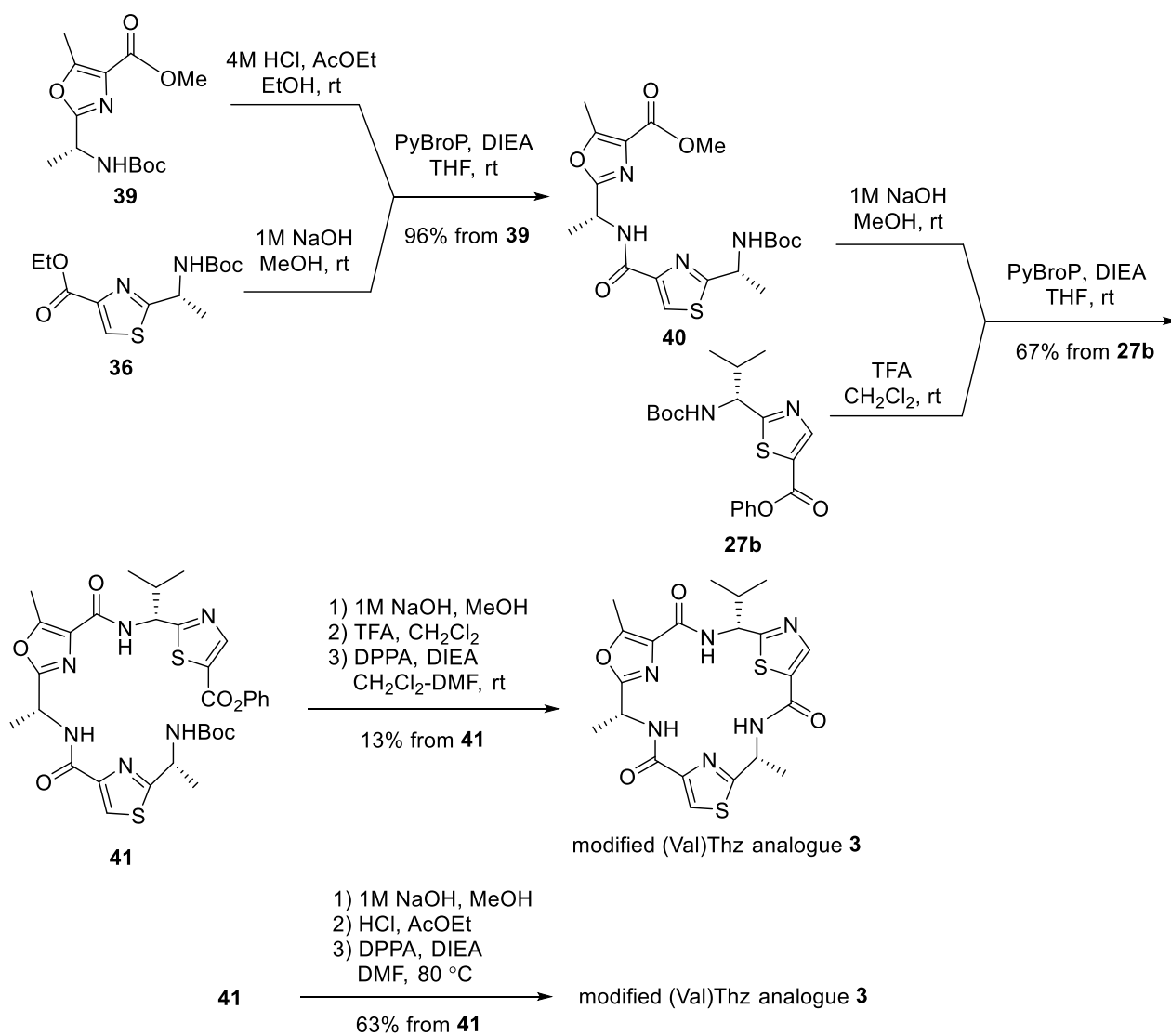
<sup>a</sup> The reactions were conducted by slow addition (3 h) of a solution of deprotected **38** in a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  mixture to a solution containing the condensing agent and a base using a syringe pump. The reaction mixture was then stirred at rt for 2 h.

<sup>b</sup> Yields from trimer **38**.

## 第二節 チアゾール部変換 dendroamide A 誘導体 [(Val)Thz ユニット変換体] (3) の合成

次にイソプロピル側鎖を持つ天然型 2,4-二置換チアゾールユニット部分を 2,5-二置換チアゾール環に変換したチアゾール部変換 dendroamide A アナログ [(Val)Thz ユニット変換体] (3) の合成を検討した (Scheme 27). 天然型 2,4-置換オキサゾールユニット **39** は、既知の方法で合成した.<sup>41)</sup> その後、天然型オキサゾールユニット **39** と天然型チアゾールユニット **36** からダイマー体 **40** を合成し、非天然型チアゾールユニット **27b** の N 末端を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、トリフルオロ酢酸 (TFA) で脱保護した後、PyBroP<sup>®</sup> を用いて縮合し、収率 67% でトリマー体 **41** へと変換した. 次いで、トリマー体 **41** の N 末端, C 末端をそれぞれ脱保護し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : DMF = 3 : 1 混合溶媒中、DPPA を用いた高度希釈条件下で (Val)Thz ユニット変換体 **3** へと閉環させたが 13% と低収率となった. これは、大きい S 原子を持つチアゾール環が環内部に配向するため、閉環反応を妨げたと考えられた. そこで、DMF を用いて 80 °C の加熱条件下で閉環反応を進行させ、トリマー体 **41** から 3 工程、収率 63% で (Val)Thz ユニット変換体 **3** を合成することに成功した.



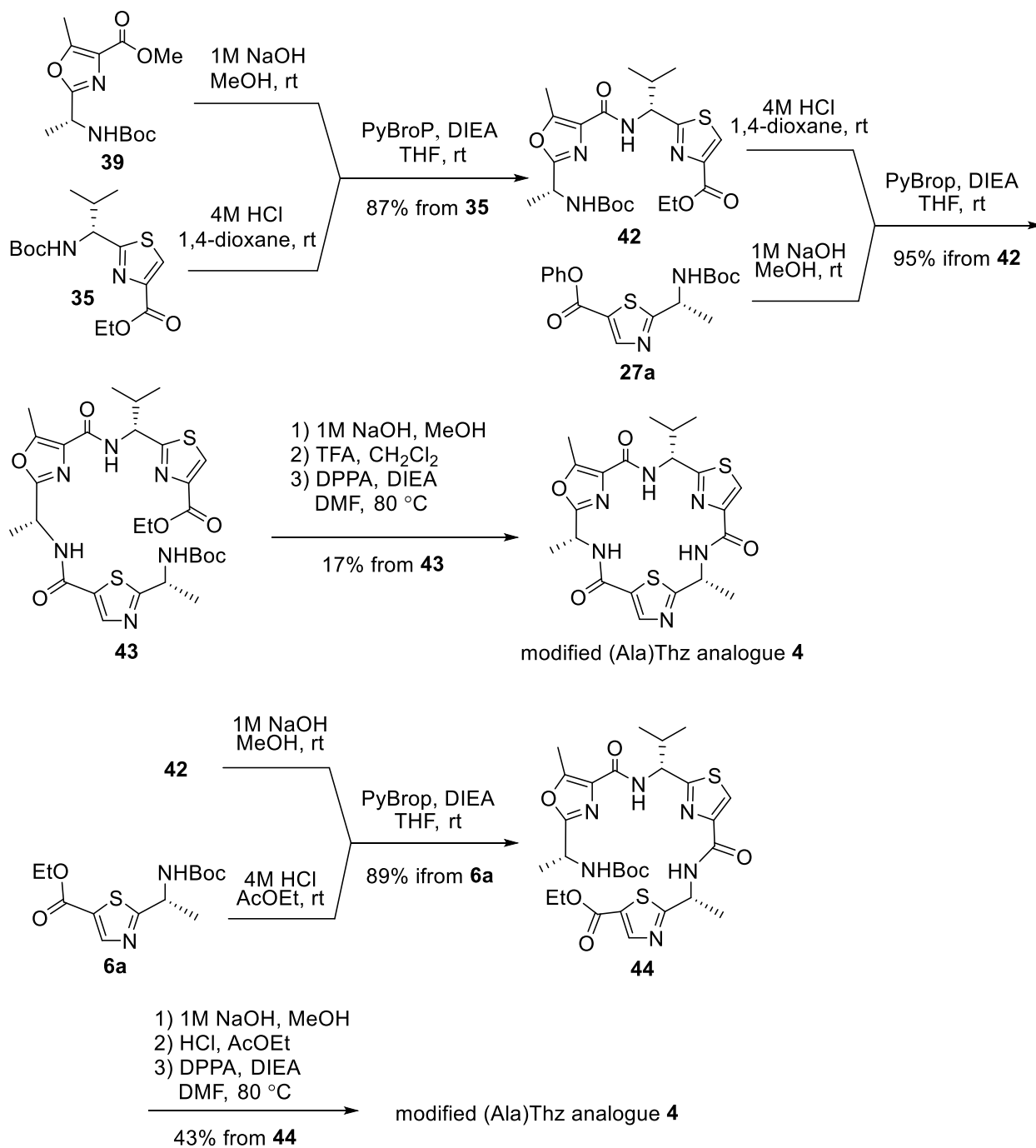


**Scheme 27.** Synthesis of dendroamide A analogue **3**.

### 第三節 チアゾール部変換 dendroamide A 誘導体 [(Ala)Thz ユニット変換体] (4) の合成

続いて、メチル側鎖を持つ天然型 2,4-二置換チアゾールユニット部分を 2,5-二置換チアゾール環に変換したチアゾール部変換 dendroamide A アナログ [(Ala)Thz ユニット変換体] (4) の合成を検討した (Scheme 28). アナログ 3 の合成経路に従って, 39 と 35 から収率 87% で天然型ダイマー体 42 を合成し, さらに非天然型 (Ala)Thz ユニット 27a と縮合させ, 収率 95% でトリマー体 43 とした. 得られたトリマー体 43 を用いて閉環反応を行ったが反応が遅く, アナログ 3 の合成で最適化された条件を使用したにも関わらず, (Ala)Thz ユニット変換体 4 が収率 14% と低収率で得られる結果となった.

この問題を回避するために, 閉環位置を変更した合成経路で検討を行った. 天然型ダイマー体 42 の C 末端を脱保護し, N 末端を脱保護した (Ala)Thz ユニット 6a を縮合させ, トリマー体 44 を収率 89% で合成した. 得られたトリマー体 44 の C 末端, N 末端をそれぞれ脱保護し, 閉環反応を行ったところ, 収率が若干向上し, 43% の収率で (Ala)Thz ユニット変換体 4 を得ることに成功した.



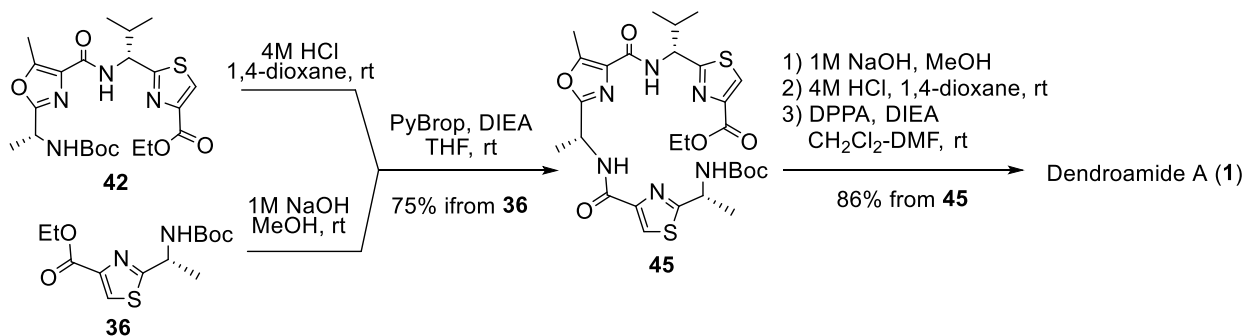
**Scheme 28.** Synthesis of dendroamide A analogue **4**.

#### 第四節 Dendroamide A (1) の合成

最後に P-gp 阻害活性評価のための陽性対照として、dendroamide A (1) の合成を行った。Dendroamide A の全合成に関する報告において、Smith らは各閉環位置での環化前駆体について、反応点であるアミノ基とアシルアジド基間の距離を計算し、mOzl 部分と (Ala)Thz 部分間のペプチド結合が最良の環化位置であると予測した。<sup>4e)</sup>その後、塩入らによって行われた計算結果により、環化前駆体の N 末端と C 末端の間の距離の差は小さく、他の閉環位置での環化も可能であることが報告されている。<sup>4a)</sup>

そこで著者は、Smith らが使用した縮合剤である DPPA を用いて、Smith らの計算結果で最も悪い閉環位置と予想された (Val)Thz 部分と (Ala)Thz 部分の間で環化を行うルートで dendroamide A の合成を検討した (Scheme 29)。

天然型ダイマー体 42 の N 末端に C 末端を脱保護した天然型チアゾールユニット 36 を導入することにより、2 工程で鎖状三量体 45 を収率 75% で合成した。N 末端と C 末端を脱保護したトリマー体の環化反応により、3 工程、86% の高収率で dendroamide A を合成することができた。この結果は塩入らの計算結果とよく一致するものであった。合成した dendroamide A の比旋光度は、文献値とよく一致した; 1:  $[\alpha]^{20}_D +77.7$  (*c* 0.46, CHCl<sub>3</sub>); lit.<sup>4c)</sup>:  $[\alpha]^{25}_D +83.8$  (*c* 0.76, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>4b)</sup>:  $[\alpha]^{26}_D +69.1$  (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>)。また、dendroamide A (1) の <sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR スペクトルも報告されたデータと完全に一致した。

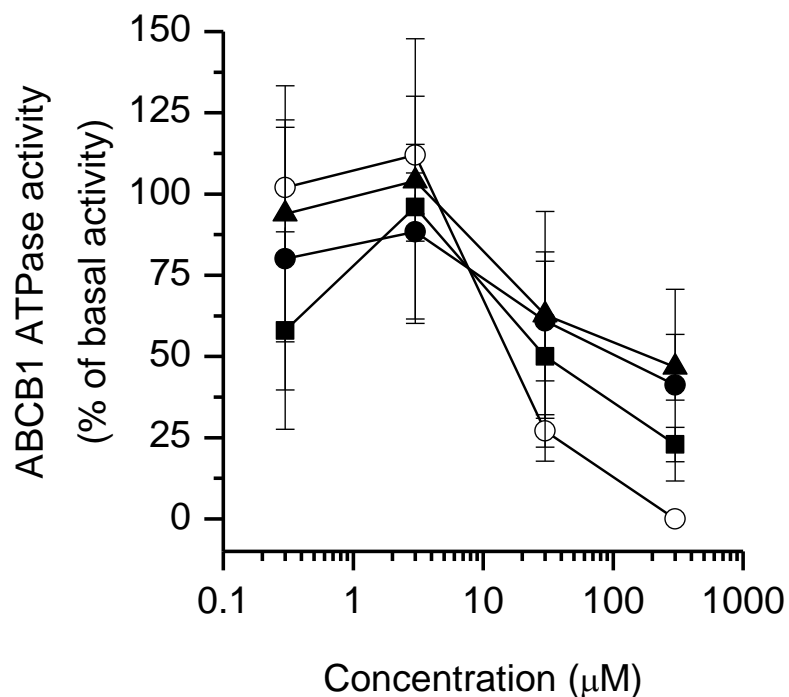


Scheme 29. Synthesis of dendroamide A (1).

## 第五節 Dendroamide A および、その類縁体の P-gp 阻害活性の評価

得られた dendroamide A および、そのアゾール環の位置異性体 **2-4** について、P-gp (ABCB1) 阻害活性の評価を行った。P-gp (ABCB1) は ATP の加水分解エネルギーを利用する多剤排出トランスポーターであるため、P-gp 阻害活性は ABCB1-ATPase 活性を測定することで評価できる。ABCB1-ATPase 活性は、PREDEASY™ ATPase アッセイキット (SOLVO Biotechnology 社) を用いて、メーカーのプロトコルに従い測定を行った (Figure 17).

Dendroamide A (**1**) および、アナログ **2-4** は、濃度依存的に ATP 加水分解を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 15.9, 61.6, 68.4 および、163 μM であった。3 種の類似体 **2-4** の P-gp 阻害活性は、dendroamide A と比較すると低下しており、dendroamide A の各アゾール環の配向が P-gp 阻害活性に重要であることを示唆している。また、アゾール環の配向変化によって P-gp 阻害活性が低下したのは、環内部の分子内水素結合ネットワークが弱められ、分子の剛性が低下したか、あるいはコンフォメーションが変化したためと考えている。



	IC <sub>50</sub> (mean±SD)
Dendroamide A	15.9 ± 3.31
modified <i>mOzl</i> analogue <b>2</b>	61.6 ± 13.1**
modified (Val)Thz analogue <b>3</b>	68.4 ± 53.9
modified (Ala)Thz analogue <b>4</b>	163 ± 45.4*

\*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$  vs. dendroamide A.

**Figure 17.** Effects of dendroamide A and the analogues on the ABCB1-ATPase activity; concentration of dendroamide A (**1**) (open circle), analogue **2** (filled circle), analogue **3** (filled triangle), and analogue **4** (filled square). IC<sub>50</sub> values are represented as mean±SD of three independent experiments performed in duplicate.

## 結論

シアノバクテリア *Stigonemadendronium fermy* から発見された環状ペプチド, dendroamide A および, アゾール環の位置異性体の合成研究を行い, 以下に示す結論を得た.

- エナミンのブロモ化とそれに続く塩基によるオキサゾール環形成反応を介して, 高い光学純度で非天然型 2,5-二置換オキサゾールアミノ酸ユニット **5** の合成に成功した. 2,5-置換体はラセミ化を起こしやすいが, 反応条件が非常に穏やかであるため, 反応中にラセミ化はほとんど起こらず, また, 反応中間体がブロモエナミド **12** であることも見出した.<sup>15)</sup>
- *tert*-ブチルスルフィニルケチミンのジアステレオ選択的な還元を用いた 2,5-二置換チアゾールアミノ酸ユニット **6** の新規合成法を開発した. L-Selectride® を使用した還元は, 高いジアステレオ選択性を持つことを見出した. また, 様々な置換基を側鎖にもつ基質においてもジアステレオ選択的に還元が進行することがわかった.<sup>20)</sup>
- キラル *N-tert*-ブタンサルフィニルイミンへのジアステレオ選択的な 2-リチオチアゾールの導入を鍵反応とする簡便合成法の開発に成功した. キラルサルフィニルイミンへの (ブロモチアゾール-2-イル)リチウムの付加反応では, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を添加することで, 高ジアステレオ選択的に反応が進行することを見出した. また, Pd 触媒によるフェノキシカルボニル化では, トルエン中, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> と Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いることで,

2,5- および, 2,4-置換チアゾールアミノ酸ユニットを短工程かつ高い光学純度で合成することに成功した.<sup>24)</sup>

- Dendroamide A (**1**) と 2,4-置換アゾール環の 1 つをそれぞれ対応する 2,5-置換位置異性体に置き換えた 3 種のアナログ **2-4** の合成に成功した. 縮合剤のスクリーニングの結果, PyBrop<sup>®</sup> は鎖状三量体の合成に適しており, DPPA は環化に適していることを見出した. 非天然型オキサゾールユニットの導入は, 環化に影響を与えなかったが, 非天然型チアゾール環の導入は環化を妨げた. しかし, 縮合条件と環化位置を最適化することにより, 収率を向上させることに成功した. Dendroamide A および 3 種の類縁体 **2-4** の ATPase アッセイによる評価から, すべてのアゾール環の配向が P-gp 阻害活性に重要であることを明らかにした.<sup>26)</sup>



## 謝辞

本研究の遂行ならびに論文作成にあたり，終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました大阪大谷大学薬学部 前崎 直容教授に深謝致します。また，本研究の実施にあたり有益な御指導，御助言を頂きました大阪大谷大学薬学部 広川 美視准教授に深く感謝致します。また，P-糖タンパク質についての御教示，ならびに阻害活性を評価していただいた大阪大谷大学薬学部 薬物動態学講座 橋爪 孝典教授，今堀 友喜氏に心から御礼申し上げます。

学生の頃から本研究の論文審査に至るまで多大なる御指導と御鞭撻を賜りました大阪医科薬科大学薬学部 宇佐美 吉英教授に心より感謝いたします。

本研究の論文審査にあたり，有益な御助言と御指導を賜りました大阪医科薬科大学薬学部 米山 弘樹助教，葉山 登助教に感謝致します。

さらに本研究に際し，多大な御協力を頂きました小南 淳学士，中井 雄人学士，木野平貴学士，大供 慶明学士，竹内 一永学士，田中 綾学士，風呂川 文学士，永野 冴佳学士，六波羅 友貴学士，遠藤 卓弥学士，川井田 純学士，埜尻 翔太朗学士，宮崎 亮汰学士，森口 裕介学士，横井 涼介学士，赤迫 冴梨学士，高橋 里奈学士，中山 椋太学士，長岡 志保学士，西田 宗貴学士，箱田 潤哉学士，田井 靖人学士，野上 雅司学士をはじめ，大阪大谷大学薬学部医薬品化学講座の諸氏に感謝致します。

最後に有機化学の魅力を教えて下さり本研究分野に進むきっかけを与えて下さった恩師，大阪薬科大学 名誉教授 春沢 信哉先生に心より感謝いたします。

## 実験の部

本実験に際し、各反応は特記のない限りアルゴン気流下で行い、反応溶媒は無水溶媒を使用し、抽出液は硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧で留去した。融点は柳本微量融点測定器を用いて測定し、すべて未補正である。旋光度は JASCO P-1020 デジタル旋光計を用い 589 nm で測定した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは JEOL JNM-AL-400 型核磁気共鳴装置 (400 MHz) および、JNM-ECZ-400S 型核磁気共鳴装置 (400 MHz) を使用し、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準 ( $\delta = 0$ ) として  $\text{CDCl}_3$  中で測定した。<sup>13</sup>C NMR スペクトルは JEOL JNM-AL-400 型核磁気共鳴装置 (100 MHz) および、JNM-ECZ-400S 型核磁気共鳴装置 (100 MHz) を使用し、 $\text{CDCl}_3$  を内部標準 ( $\delta = 77$ ) として  $\text{CDCl}_3$  中で測定した。分裂様式の記載は次のように標記した; broad = br, singlet = s, doublet = d, triplet = t, quartet = q, and multiplet = m。赤外吸収 (IR) スペクトルは JASCO FT-6300 型赤外分光光度計を使用し、KBr を用いた拡散反射法により測定した。IR スペクトルは主なピークのみ記載した。質量分析 (MS) スペクトルは JEOL GC-Mate II 型質量分析装置および、Jeol AccuTOF LC-plus 4G 型質量分析装置を用いて測定した。粗生成物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって行った。カラムクロマトグラフィーの吸着剤としては、特に述べない限り Fuji Silysia Silica Gel BW-300 を用いた。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) には、Silica gel 60F<sub>254</sub> (Merck) を用いた。

## 第一章 第一節の実験

### General procedure for enamide synthesis by Pd-catalyzed coupling reaction.

#### Methyl (*R,Z*)-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido]but-2-enoate [(*Z*)-11]

アセト酢酸メチル (1.16 g, 10.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 溶液に, トリフルオロメタンスルホン酸リチウム (3.12 g, 20.0 mmol) を加え,  $0^\circ\text{C}$  で攪拌下, *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (1.92 mL, 11.0 mmol) を滴下した.  $0^\circ\text{C}$  で 20 分間攪拌後, トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.85 mL, 11.0 mmol) をゆっくり滴下し,  $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) をゆっくり加えて反応を停止させた. 室温に戻し, ジクロロメタン (120 mL) で希釈し, 有機層を 1 M 塩酸 (20 mL), 水 (20 mL), 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した. 硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られたトリフラート体 (*Z*)-10 を精製することなく次の反応に用いた.

トリフラート体 (*Z*)-10 (2.48 g, 10.0 mmol), アミド **8** (941 mg, 5.0 mmol), キサントホス (115 mg, 0.20 mmol), 炭酸セシウム (3.26 g, 10.0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92 mg, 0.10 mmol) を無水 1,4-ジオキサン (20 mL) に加え, 超音波を用いて脱気した後,  $80^\circ\text{C}$  で 7 時間加熱した. 反応液を室温まで冷やし, シリカゲルでろ過し, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, エナミド体 (*Z*)-11 (1.08 g, 76 %) を得た.

Colorless powder; mp  $82\text{--}83^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +42.9$  ( $c$  1.27,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.39 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.26 (qn,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 11.6 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 18.54, 21.81, 28.28 (3C), 51.03, 51.60, 80.18, 97.16, 154.43, 155.11, 169.18, 171.93; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 3118, 1670, 1625, 1542, 1499; MS (FAB)  $m/z$ : 287 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ : 287.1607, found: 287.1609 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

## 第一章 第二節の実験

### General procedure of oxazole synthesis from enamide (Table 3, entry 2).

#### Methyl (*R*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-4-methyloxazole-5-carboxylate (**5**)

エナミド体 (*Z*)-**11** (57 mg, 0.20 mmol) と炭酸カリウム (55 mg, 0.40 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) に, 0 °C で攪拌下, NBS (54 mg, 0.30 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を滴下した. 50 °C で 3 時間加熱攪拌した後, 室温まで戻し, DBU (0.06 mL, 0.40 mmol) を加え, 室温で 45 分攪拌した. 反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和重層水 (5 mL), 飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し, オキサゾールユニット **5** (43 mg, 76 %, 98 % *ee*) を得た.

Pale yellow oil;  $[\alpha]_D^{16} +37.4$  (*c* 0.57, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 13.16, 20.09, 28.21 (3C), 45.08, 51.86, 80.10, 137.46, 145.92, 154.79, 158.92, 166.13; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3298, 3124, 1716, 1659, 1625, 1530; MS (FAB) *m/z*: 285 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 285.1450, found: 285.1452 [*M*+H]<sup>+</sup>.

## 第一章 第三節の実験

### Methyl (*R,E*)-2-bromo-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido]but-2-enoate [(*E*)-12] and Methyl (*R,Z*)-2-bromo-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido]but-2-enoate [(*Z*)-12]

エナミド体 (*Z*)-11 (57 mg, 0.20 mmol) と炭酸カリウム (55 mg, 0.40 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) に, 0 °C で攪拌下, NBS (53.4 mg, 0.30 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を滴下した. 50 °C で 3 時間加熱攪拌した. 反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和重曹水 (5 mL), 飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し, 低極性生成物 (*E*)-12 (24 mg, 33 %) と高極性生成物 (*Z*)-12 (22 mg, 30 %) を得た.

(*E*)-6: colorless powder; mp 81–82 °C;  $[\alpha]_D^{16} +29.1$  (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (qn, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 12.01 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 18.49, 21.35, 28.27 (3C), 51.75, 52.96, 80.29, 94.63, 153.57, 155.13, 166.48, 171.73; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3349, 2979, 1760, 1710, 1594; MS (FAB) *m/z*: 365 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 365.0712, found: 365.0708 [*M*+H]<sup>+</sup>.

(*Z*)-6: colorless oil.  $[\alpha]_D^{19} +46.1$  (*c* 0.56, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 17.58, 17.77, 28.29 (3C), 51.62, 52.80, 80.98, 95.31, 148.38, 155.31, 163.98, 171.45; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3333, 2979, 1719, 1594; MS (FAB) *m/z*: 285 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 365.0712, found: 365.0713 [*M*+H]<sup>+</sup>.

### Synthesis of oxazole (5) from (E)-12.

(E)-12 (37 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (1.0 ml) に, 室温で DBU (0.03 mL, 0.20 mmol) を加えて 45 分間攪拌した. 反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和重曹水 (5 mL), 飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し, オキサゾールユニット **5** (28 mg, quant) を無色油状として得た.

### Synthesis of oxazole (5) from (Z)-12.

(Z)-12 (32 mg, 0.09 mmol) の THF 溶液 (1.0 ml) に, 室温で DBU (0.027 mL, 0.18 mmol) を加えて 45 分間攪拌した. 反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL), 飽和重曹水 (5 mL), 飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し, オキサゾールユニット **5** (26 mg, quant) を無色油状として得た.

## 第一章 第四節の実験

### Methyl (*R,Z*)-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanamido]but-2-enoate (**13a**)

エナミド体 **13a** は, (*Z*)-**11** と同様の方法で合成されたが, 1.5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸リチウムを使用し, Pd 触媒カップリングは室温で 19 時間行った.

Pale yellow powder; mp 81–82 °C;  $[\alpha]_D^{27} +26.7$  (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  17.25, 19.33, 21.80, 28.21 (3C), 30.74, 50.98, 60.80, 79.96, 97.10, 154.22, 155.69, 169.17, 170.96; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3347, 1709, 1681, 1633, 1496; MS (FAB) *m/z*: 315 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 315.1920, found: 315.1921 [*M*+H]<sup>+</sup>.

### *tert*-Butyl (*R,Z*)-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido]but-2-enoate (**13b**)

エナミド体 **13b** は, (*Z*)-**11** と同様の方法で合成されたが, 1.5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸リチウムを使用し, トリフラート化は 1.5 時間, Pd 触媒カップリングは 50 °C で 19 時間行った.

Pale yellow powder; mp 109–110 °C;  $[\alpha]_D^{26} +25.3$  (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 11.61 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  18.71, 21.65, 28.19 (3C), 28.27 (3C), 51.39, 79.93, 80.22, 99.42, 153.14, 155.12, 168.50, 171.93; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3327, 1702, 1672, 1632, 1492; MS (FAB) *m/z*: 329 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 329.2076, found: 329.2076 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Methyl (*R,Z*)-3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanamido]pent-2-enoate (13c)**

エナミド体 **13a** は, (*Z*)-**11** と同様の方法で合成されたが, 1.5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸リチウムを使用し, Pd 触媒カップリングは室温で 17 時間行った.

Yellow oil;  $[\alpha]_D^{26} +38.9$  (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 11.55 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  12.32, 18.59, 27.24, 28.26 (3C), 51.07, 51.64, 80.11, 95.58, 155.15, 159.90, 169.45, 171.45; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3328, 1706, 1681, 1625, 1497; MS (FAB) *m/z*: 301 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 301.1763, found: 301.1764 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Methyl (*R*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]-4-methyloxazole-5-carboxylate (14a)**

オキサゾールユニット **14a** は, **5** と同様の方法で合成された.

Colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +38.1$  (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.78 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 13.26, 17.75, 18.78, 28.26 (3C), 32.80, 51.91, 54.41, 80.03, 137.38, 145.86, 155.32, 159.02, 165.26; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3360, 1719, 1616, 1520; MS (FAB) *m/z*: 313 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 313.1763, found: 313.1763 [*M*+H]<sup>+</sup>.



***tert*-Butyl (*R*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-4-methyloxazole-5-carboxylate (**14b**)**

オキサゾールユニット **14b** は, **5** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +29.1$  (*c* 0.95, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.45 (s, 9H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.58 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 13.33, 20.19, 28.22 (3C), 28.25 (3C), 45.02, 80.02, 82.51, 138.52, 144.47, 154.79, 157.90, 165.53; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3349, 1720, 1615, 1511; MS (FAB) *m/z*: 327 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 327.1920, found: 327.1920 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Methyl (*R*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-4-ethyloxazole-5-carboxylate (**14c**)**

オキサゾールユニット **14c** は, **5** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; Mp 84–85 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +32.7$  (*c* 0.43, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.856 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.860 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 12.81, 20.24, 20.45, 28.27 (3C), 45.16, 51.92, 80.11, 136.68, 151.31, 154.84, 158.96, 166.26; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3355, 1718, 1609, 1519; MS (FAB) *m/z*: 299 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 299.1607, found: 299.1606 [*M*+H]<sup>+</sup>.

## 第二章 第一節の実験

### General procedure for addition of 2-lithiothiazole to aldehyde

#### Synthesis of 1-(thiazol-2-yl)ethan-1-ol (16a).

2-ブロモチアゾール **15** (5.41 mL, 61.0 mmol) のジエチルエーテル溶液 (100 mL) に,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で *n*-BuLi (40.8 mL, 1.60 M in *n*-hexane, 65.3 mmol) をゆっくり滴下し,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 0.5 時間攪拌した後, アセトアルデヒド (18.3 mL, 5.0 M in THF, 91.5 mmol) を加え, 1 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし, 水 (80 mL) を加えて分液した. 水層から酢酸エチル (2×100 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, アルコール体 **16a** (5.79 g, 73%) を得た.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.62 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 4.72 (br s, 1H), 5.15 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 24.03, 67.68, 118.76, 141.97, 176.85; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3238, 1504; MS (FAB)  $m/z$ : 130 [ $M+H$ ] $^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{NOS}$ : 130.0327. Found: 130.0326 [ $M+H$ ] $^+$ .

### General procedure for TIPS protection of alcohol.

#### Synthesis of 2-[1-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole (17a).

アルコール体 **16a** (2.58 g, 20.0 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 溶液に,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  攪拌下で 2,6-ルチジン (2.56 mL, 22.0 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (5.64 mL, 21.0 mmol) を加え, 室温で 30 分間攪拌した. 反応液をクロロホルム (50 mL) で希釈し, 1 M 塩酸 (2×30 mL), 水 (30 mL), 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し, 硫酸マグ

ネシウムで乾燥後，溶媒を留去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(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) で精製し，TIPS 保護体 **17a** (5.59 g, 98%) を得た．

Colorless oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.00–1.20 (m, 21H), 1.60 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 5.30 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 12.25 (3C), 17.91 (3C), 17.93 (3C), 26.05, 69.85, 118.23, 142.06, 178.45; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1504; MS (FAB)  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NOSSi}$ : 286.1661. Found: 286.1661  $[M+H]^+$ .

### General procedure for C5-selective formylation of thiazole.

#### Synthesis of 2-[1-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole-5-carbaldehyde (**18a**).

TIPS 保護体 **17a** (9.95 g, 34.8 mmol) のジエチルエーテル (174 mL) 溶液に， $-78$  °C で  $t\text{-BuLi}$  (31.7 mL, 1.65 M in pentane, 52.3 mmol) をゆっくり滴下し，2 時間攪拌した．反応液に DMF (13.5 mL, 174 mmol) を加え，30 分間攪拌した．反応液に飽和塩化アンモニウム水 (20 mL) と水 (200 mL) を加えてクエンチし，分液した．水層からジエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出し，有機層を合わせ，飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後，硫酸マグネシウムで乾燥後，溶媒を留去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 (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 → 5 : 1) で精製し，ホルミル体 **18a** (9.92 g, 91%) を得た．  
Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.00–1.23 (m, 21H), 1.62 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 5.28 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 12.20 (3C), 17.87 (3C), 17.92 (3C), 25.48, 70.07, 138.76, 151.47, 182.36, 187.58; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1681, 1514; MS (FAB)  $m/z$ : 314  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 314.1610. Found: 314.1610  $[M+H]^+$ .

### General procedure for Pinnick oxidation and esterification.

#### Synthesis of ethyl 2-[1-[(Triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole-5-carboxylate (**19a**).

ホルミル体 **18a** (4.20 g, 13.4 mmol) と 2-メチル-2-ブテン (14.2 mL, 134 mmol) の THF/*i*-BuOH (1 : 1, 260 mL) 溶液に亜塩素酸ナトリウム (2.42 g, 26.8 mmol) とリン酸二水素ナトリウム二水和物 (8.36 g, 53.6 mmol) の水溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水 (150 mL) でクエンチし、分液した。水層から酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (150 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル (130 mL) に溶かし、ヨウ化エチル (3.22 mL, 40.2 mmol) と DBU (6.01 mL, 40.2 mmol) を加え、遮光条件下、室温で 16 時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル (250 mL) に溶かし、冷 1 M 塩酸 (50 mL)、飽和重曹水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、エステル体 **19a** (4.11 g, 86%) を得た。

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR δ: 1.00–1.23 (m, 21H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ: 12.20 (3C), 14.21, 17.87 (3C), 17.91 (3C), 25.71, 61.32, 69.99, 128.87, 147.98, 161.60, 184.60; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1719, 1522; MS (FAB) *m/z*: 358 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>SSi: 358.1872. Found: 358.1871 [*M*+H]<sup>+</sup>.

### General procedure for deprotection of TIPS ether.

#### Synthesis of ethyl 2-(1-hydroxyethyl)thiazole-5-carboxylate (**20a**).

エステル体 **19a** (3.72 g, 13.4 mmol) の THF (150 mL) 溶液に室温で TBAF (31.2 mL, 31.2 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (40 mL) と水 (40 mL) を加え、

酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (200 mL) で洗浄, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 1:1 → 1:2) により精製し, アルコール体 **20a** (2.04 g, 97%) を得た.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 4.35 (br, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.14 (qd,  $J = 6.5, 3.2$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 14.14, 23.87, 61.60, 68.13, 129.26, 147.83, 161.41, 182.85; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3294, 1717, 1523; MS (FAB)  $m/z$ : 202  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ : 202.0538. Found: 202.0539  $[M+H]^+$ .

#### General procedure for AZADOL oxidation (Table 5, entry 7).

#### Synthesis of ethyl 2-acetylthiazole-5-carboxylate (**21a**).

アルコール体 **20a** (300 mg, 1.50 mmol), AZADOL (2.3 mg, 0.015 mmol), テトラブチル硫酸アンモニウム (25 mg, 0.075 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (15 mL) に, 室温で次亜塩素酸ナトリウム五水和物 (345 mg, 2.10 mmol) を加え, 1 時間攪拌した. 飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え, 有機層を分離し, 水層から  $\text{CHCl}_3$  (3 × 30 mL) で抽出した. 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (30 ml) で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し, ケトン体 **21a** (282 mg, 95 %) を得た.

Colorless needles; mp 57–58 °C;  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.50 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 14.12, 25.82, 62.17, 135.43, 149.03, 160.69, 170.43, 191.70; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1708, 1693, 1501; MS (FAB)  $m/z$ : 200  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ : 200.0381. Found: 200.0385  $[M+H]^+$ .

## 第二章 第二節の実験

### General procedure for condensation of (*R*)-*tert*-butanesulfinamide.

#### Synthesis of Ethyl (*R<sub>s</sub>,E*)-2-[1-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]ethyl]thiazole-5-carboxylate (**22a**).

ケトン体 **21a** (598 mg, 3.00 mmol) と (*R*)-*tert*-ブタンスルフィンアミド (545 mg, 4.50 mmol) の THF 溶液 (21 mL) に Ti(OEt)<sub>4</sub> (1.89 mL, 9.00 mmol) を加え、60 °C で 17 時間加熱した。氷で冷却後、飽和重層水 (3.0 mL) を激しく攪拌しながら滴下し、さらに 1 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (30 mL) で希釈後、セライト® をろ過を行った。セライトをジエチルエーテル (200 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、えられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、スルフィニルケチミン体 **22a** (775 mg, 86%) を得た。

Yellow powder; mp 87–88 °C;  $[\alpha]_D^{27} +284.25$  (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.35 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.19, 18.31, 22.65 (3C), 58.87, 62.00, 133.68, 148.81, 160.96, 170.24, 172.68; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1718, 1602, 1510; MS (FAB) *m/z*: 303 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 303.0837. Found: 303.0838 [M+H]<sup>+</sup>.

### General procedure for reduction of sulfinyl ketimine with L-Selectride®.

#### Synthesis of ethyl 2-[(*R<sub>s</sub>,S*)-1-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]ethyl]thiazole-5-carboxylate [(*R<sub>s</sub>,S*)-**23a**].

スルフィニルケチミン体 **22a** (40 mg, 0.13 mmol) の THF 溶液 (1.30 mL) に、-78 °C で、L-Selectride® (0.26 mL, 1M in THF, 0.26 mmol) をゆっくり滴下し、30 分間攪拌した。MeOH (0.10 mL) を加え、クエンチし、酢酸エチル (10 mL) と飽和食塩水 (5 mL) を加えて分液後、有機層を分離し、水層から酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽

和食塩水 (5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、スルフィニアミド体 (*R,S*)-**23a** (38 mg, 94 %) を得た.

Pale yellow powder; mp 74–76 °C;  $[\alpha]_D^{25}$   $-21.08$  ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.30 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.85 (qn,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.22, 22.57 (3C), 23.83, 54.77, 56.47, 61.57, 129.72, 148.52, 161.32, 180.77; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3191, 1714, 1522; MS (FAB)  $m/z$ : 305  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 305.0994. Found: 305.0994  $[M+H]^+$ .

## 第二章 第三節の実験

### General procedure for *N*-Boc protection.

#### Synthesis of ethyl (*S*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-5-carboxylate (**6a**).

スルフィンアミド体 (*R<sub>S,S</sub>*)-**23a** (122 mg, 0.40 mmol) の MeOH 溶液 (2.0 mL) に、0 °C で、4M HCl / AcOEt (2.0 mL, 8.0 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、さらに MeOH (4.0 mL) を加え、溶媒を留去した。そのまま精製せず、次の反応に進んだ。

残渣を 1,4-ジオキサン (4.0 mL) に溶かし、Boc<sub>2</sub>O (105 mg, 0.48 mmol) と Et<sub>3</sub>N (0.067 mL, 0.48 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (15 mL) と飽和重層水 (10 mL) を加えて分液後、有機層を分離し、水層から酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 5 : 1) で精製し、チアゾールユニット **6a** (115 mg, 96%) を得た。

Colorless powder; mp 59–60 °C.  $[\alpha]_D^{26}$  –35.17 (*c* 0.29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.09 (qn, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.25, 21.60, 28.28 (3C), 49.03, 61.56, 80.34, 129.28, 148.24, 154.84, 161.35, 179.99; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3342, 1717, 1523 MS (FAB) *m/z*: 301 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 301.1222. Found: 301.1220 [*M*+H]<sup>+</sup>.



## 第二章 第四節の実験

### 2-Methyl-1-(thiazol-2-yl)propan-1-ol (16b)

アルコール体 **16b** は, **16a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.19 (m, 1H), 3.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.81 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 16.70, 18.61, 34.90, 75.92, 118.51, 141.45, 176.27; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3244, 1503; MS (FAB)  $m/z$ : 158  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NOS}$ : 158.0640. Found: 158.0641  $[M+H]^+$ .

### 2-Phenyl-1-(thiazol-2-yl)ethan-1-ol (16c)

アルコール体 **16c** は, **16a** と同様の方法で合成された.

Colorless plates; mp 71–72 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 3.03 (dd,  $J = 13.7, 8.7$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 13.7, 4.1$  Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 5.15 (dt,  $J = 8.7, 4.6$  Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 6H), 7.60 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 44.42, 72.53, 118.86, 126.75, 128.46 (2C), 129.57 (2C), 136.89, 142.10, 174.78; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1498; MS (FAB)  $m/z$ : 206  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}$ : 206.0640. Found: 206.0640  $[M+H]^+$ .

### Cyclohexyl(thiazol-2-yl)methanol (16d)

アルコール体 **16d** は, **16a** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 106–107 °C;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.05–1.35 (m, 5H), 1.58–1.80 (m, 5H), 1.80–1.96 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 4.80 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 25.84, 26.01, 26.20, 27.22, 29.14, 44.87, 75.87, 118.67, 141.73, 175.39; IR (KBr)

cm<sup>-1</sup>: 3215, 1503; MS (FAB) *m/z*: 198 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NOS: 198.0953.  
Found: 198.0952 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2,2-Dimethyl-1-(thiazol-2-yl)propan-1-ol (16e)

アルコール体 **16e** は, **16a** と同様の方法で合成された.

Colorless needles; mp 81–82 °C; <sup>1</sup>H NMR δ: 0.98 (s, 9H), 4.12 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ: 25.67 (3C), 35.76, 79.37, 118.77, 141.28, 173.44; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3229, 1501; MS (FAB) *m/z*: 172 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOS: 172.0796. Found: 172.0799 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-[2-Methyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole (17b)

TIPS 保護体 **17b** は, **17a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR δ: 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94–1.15 (m, 24H), 2.06–2.17 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ: 12.47 (3C), 16.93, 17.95 (3C), 17.96 (3C), 18.14, 36.23, 77.97, 118.40, 141.51, 175.12; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3082, 1501; MS (FAB) *m/z*: 314 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NOSSi: 314.1974. Found: 314.1965 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-[2-Phenyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole (17c)

TIPS 保護体 **17c** は, **17a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR δ: 0.90–1.10 (m, 21H), 3.15 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.12–7.22 (m, 4H), 7.66 (d, *J*

= 3.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 12.34 (3C), 17.89 (3C), 17.91 (3C), 46.32, 74.24, 118.56, 126.42, 127.88 (2C), 130.03 (2C), 136.64, 141.67, 176.15; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3030, 1498; MS (FAB)  $m/z$ : 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NOSSi}$ : 362.1974. Found: 362.1974  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 2-[Cyclohexyl[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]thiazole (17d)

TIPS 保護体 **17d** は, **17a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 0.95–1.26 (m, 26H), 1.51–1.91 (m, 6H), 5.01 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 12.49 (3C), 17.96 (3C), 17.99 (3C), 26.18, 26.28, 26.43, 27.78, 28.56, 46.41, 77.68, 118.38, 141.47, 175.72; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1501; MS (FAB)  $m/z$ : 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NOSSi}$ : 354.2287. Found: 354.2288  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 2-[2,2-Dimethyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole (17e)

TIPS 保護体 **17e** は, **17a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 0.98–1.07 (m, 30H), 4.96 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 12.83 (3C), 18.00 (3C), 18.04 (3C), 26.02 (3C), 36.59, 81.49, 118.57, 140.97, 173.97; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1496; MS (FAB)  $m/z$ : 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NOSSi}$ : 328.2130. Found: 328.2129  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 2-[2-Methyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole-5-carbaldehyde (18b)

ホルミル体 **18b** は, **18a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00–1.17 (m, 24H), 2.17 (m, 1H), 5.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 12.46 (3C), 16.61, 17.81, 17.94 (3C), 17.98 (3C), 36.07, 78.00, 138.80, 150.88, 182.41, 184.58; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3079, 1682, 1513; MS (FAB)  $m/z$ : 342  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 342.1923. Found: 342.1928  $[M+H]^+$ .

### 2-[2-Phenyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole-5-carbaldehyde (18c)

ホルミル体 **18c** は, **18a** と同様の方法で合成された.

Yellow oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 0.95–1.19 (m, 21H), 3.19 (dd,  $J = 13.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 13.9, 5.5$  Hz, 1H), 5.46 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.01–7.06 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 9.95 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 12.28 (3C), 17.88 (3C), 17.91 (3C), 45.57, 74.31, 126.75, 127.99 (2C), 129.87 (2C), 135.56, 138.83, 150.91, 182.28, 185.33; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1681, 1513; MS (FAB)  $m/z$ : 390  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 390.1923. Found: 390.1922  $[M+H]^+$ .

### 2-[Cyclohexyl[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]thiazole-5-carbaldehyde (18d)

ホルミル体 **18d** は, **18a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil;  $^1\text{H NMR } \delta$ : 0.75–1.30 (m, 26H), 1.56–1.90 (m, 6H), 5.02 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.02 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 12.48 (3C), 17.95 (3C), 17.99 (3C), 26.12, 26.27, 26.30, 27.56, 28.19, 46.25, 77.82, 138.73, 150.91, 182.42, 185.20; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1513; MS (FAB)  $m/z$ : 382  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 382.2236. Found: 382.2237  $[M+H]^+$ .

### **2-[2,2-Dimethyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole-5-carbaldehyde (18e).**

ホルミル体 **18e** は, **18a** と同様の方法で合成された.

Brown oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.99 (9H, s), 0.90–1.10 (m, 21H), 4.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.03 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 12.90 (3C), 17.97 (3C), 18.07 (3C), 25.94 (3C), 36.88, 81.71, 138.94, 150.11, 182.38, 183.41; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1683, 1512; MS (FAB)  $m/z$ : 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{SSi}$ : 356.2080. Found: 356.2082  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### **Ethyl 2-[2-methyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole-5-carboxylate (19b)**

エステル体 **19b** は, **19a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95–1.20 (m, 21H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.14 (m, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 12.45 (3C), 14.28, 16.61, 17.90, 17.96 (3C), 17.99 (3C), 36.07, 61.46, 77.96, 129.03, 147.44, 161.71, 181.47; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3094, 1719, 1521; MS (FAB)  $m/z$ : 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{SSi}$ : 386.2185. Found: 386.2168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### **Ethyl 2-[2-Phenyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]ethyl]thiazole-5-carboxylate (19c)**

エステル体 **19c** は, **19a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.94–1.14 (m, 21H), 1.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.19 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.34 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.42 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.01–7.07 (m, 2H), 7.15–7.23 (m, 3H), 8.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 12.33 (3C), 14.24, 17.93 (3C), 17.95 (3C), 45.87, 61.47, 74.36, 126.64, 127.99 (2C), 129.14, 129.95 (2C), 135.90, 147.56, 161.61, 182.39; IR (KBr)

cm<sup>-1</sup>: 1718, 1521; MS (FAB) *m/z*: 434 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>SSi: 434.2185. Found: 434.2184 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Ethyl 2-[Cyclohexyl[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]thiazole-5-carboxylate (19d)**

エステル体 **19d** は, **19a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR δ: 0.90–1.30 (m, 26H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.54–1.85 (m, 6H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ: 12.48 (3C), 14.28, 17.98 (3C), 18.01 (3C), 26.14, 26.28, 26.36, 27.55, 28.30, 46.28, 61.45, 77.78, 128.96, 147.43, 161.70, 182.06; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1719, 1521; MS (FAB) *m/z*: 426 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>SSi: 426.2498. Found: 426.2497 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Ethyl 2-[2,2-Dimethyl-1-[(triisopropylsilyl)oxy]propyl]thiazole-5-carboxylate (19e)**

エステル体 **19e** は, **19a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR δ: 0.98 (s, 9H), 0.96–1.12 (m, 21H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.367 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.373 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR δ: 12.89 (3C), 14.26, 18.01 (3C), 18.09 (3C), 25.94 (3C), 36.73, 61.52, 81.68, 129.21, 146.75, 161.65, 180.39; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1519; MS (FAB) *m/z*: 400 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>3</sub>SSi: 400.2342. Found: 400.2340 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Ethyl 2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)thiazole-5-carboxylate (20b)**

アルコール体 **20b** は, **20a** と同様の方法で合成された.

Colorless needles; mp 49–50 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.80 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.21, 16.16, 18.73, 34.94, 61.60, 76.56, 129.26, 147.69, 161.45, 181.09; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 1717, 1523; MS (FAB)  $m/z$ : 230 [ $M+H$ ] $^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ : 230.0851. Found: 230.0869 [ $M+H$ ] $^+$ .

### **Ethyl 2-(1-hydroxy-2-phenylethyl)thiazole-5-carboxylate (20c).**

アルコール体 **20c** は, **20a** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 84–85 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.05 (dd,  $J = 13.7, 8.7$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.7, 4.1$  Hz, 1H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.17 (dt,  $J = 8.2, 4.1$  Hz, 1H), 7.18–7.35 (m, 5H), 8.27 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.22, 44.10, 61.58, 72.91, 127.13, 128.71 (2C), 129.48, 129.58 (2C), 136.17, 147.97, 161.40, 180.32; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3235, 1716, 1523; MS (FAB)  $m/z$ : 278 [ $M+H$ ] $^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ : 278.0851. Found: 278.0852 [ $M+H$ ] $^+$ .

### **Ethyl 2-[cyclohexyl(hydroxy)methyl]thiazole-5-carboxylate (20d)**

アルコール体 **20d** は, **20a** と同様の方法で合成された.

Colorless needles; mp 85–86 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.05–1.33 (m, 5H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.56–1.98 (m, 6H), 3.58 (br s, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.78 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.21, 25.82, 26.03, 26.11, 26.67, 29.18, 44.74, 61.57, 76.23, 129.21, 147.69, 161.43,

181.15; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3276, 1718, 1523; MS (FAB)  $m/z$ : 270  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ : 270.1164. Found: 270.1166  $[M+H]^+$ .

### **Ethyl 2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)thiazole-5-carboxylate (20e)**

アルコール体 **20e** は, **20a** と同様の方法で合成された.

Colorless plates; mp 36–37 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.01 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.61 (br s, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.63 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.22, 25.60 (3C), 36.00, 61.59, 79.65, 129.31, 147.12, 161.45, 179.31; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3268, 1719, 1523; MS (FAB)  $m/z$ : 244  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ : 244.1007. Found: 244.1007  $[M+H]^+$ .

### **Ethyl 2-isobutyrylthiazole-5-carboxylate (21b)**

ケトン体 **21b** は, **21a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.81 (m, 1H), 4.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 8.50 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.16, 18.41 (2C), 36.22, 62.13, 135.11, 149.03, 160.78, 170.18, 197.78; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1688, 1505; MS (FAB)  $m/z$ : 244  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ : 228.0694. Found: 228.0696  $[M+H]^+$ .

### **Dess–Martin oxidation of 21c**

#### **Synthesis of ethyl 2-(2-phenylacetyl)thiazole-5-carboxylate (21c).**

アルコール体 **20c** (416 mg, 1.50 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (18 mL) に室温で, Dess-Martin ペルヨージナン (891 mg, 2.10 mmol) を加え, 30分間攪拌した. 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL), 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え, 有機層を分離し, 水



層から  $\text{CHCl}_3$  (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、ケトン体 **21c** (403 mg, 98%) を得た。

Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.20–7.40 (m, 5H), 8.53 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.16, 44.66, 62.21, 127.20, 128.63 (2C), 129.83 (2C), 132.97, 135.65, 149.07, 160.68, 170.00, 191.16; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1692, 1502; MS (FAB)  $m/z$ : 276  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ : 276.0694. Found: 276.0693  $[M+H]^+$ .

#### **Ethyl 2-(cyclohexanecarbonyl)thiazole-5-carboxylate (21d)**

ケトン体 **21d** は、**21a** と同様の方法で合成された。

Colorless powder; mp 44–45 °C;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.20–1.35 (m, 1H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35–1.57 (m, 4H), 1.70–1.80 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 2H), 3.57 (tt,  $J = 11.2, 3.4$  Hz, 1H), 4.42 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.50 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.17, 25.48 (2C), 25.74, 28.65 (2C), 45.73, 62.13, 135.06, 149.00, 160.79, 170.44, 196.98; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1722, 1685, 1505; MS (FAB)  $m/z$ : 268  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ : 268.1007. Found: 268.1009  $[M+H]^+$ .

#### **Ethyl 2-pivaloylthiazole-5-carboxylate (21e)**

ケトン体 **21e** は、**21a** と同様の方法で合成された。

Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.48 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.19, 26.79 (3C), 44.07, 62.04, 134.21, 148.81, 160.90, 170.58, 198.56; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724, 1680 1505; MS (FAB)  $m/z$ : 242  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ : 242.0851. Found: 242.0851  $[M+H]^+$ .

### 2,2-Dimethyl-1-(thiazol-2-yl)propan-1-one (21f)

ケトン体 **21f** は、**21a** と同様の方法で合成された。

Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (s, 9H), 7.59 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 27.00 (3C), 43.92, 125.25, 144.26, 166.90, 198.50; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1672, 1482; MS (FAB)  $m/z$ : 170  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NOS}$ : 170.0640. Found: 170.0639  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ethyl (*R*,*E*)-2-[1-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-2-methylpropyl]thiazole-5-carboxylate (22b)

スルフィニルケチミン体 **22b** は、**22a** と同様の方法で合成されたが、エーテル溶液中、還流条件下で反応を行った。

Yellow oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +268.2$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.34 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.12 (br s, 1H), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.43 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.19, 19.97, 20.06, 22.65 (3C), 33.53, 58.67, 61.88, 132.70, 148.67, 161.00, 172.27, 177.77; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1586, 1510; MS (FAB)  $m/z$ : 331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 331.1150. Found: 331.1149  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ethyl (*R*,*E*)-2-[1-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-2-phenylethyl]thiazole-5-carboxylate (22c)

スルフィニルケチミン体 **22c** は、**22a** と同様の方法で合成されたが、トルエン溶液中、60 °Cで反応を行った。

Yellow powder; mp 87–88 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +155.0$  ( $c$  0.74,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 1.35 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.73 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 8.47 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 14.20, 23.00 (3C), 35.57, 59.63, 61.96, 126.83, 128.55 (2C), 129.87 (2C), 133.68, 134.91, 148.87, 160.94,

169.61, 172.57; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1719, 1592, 1509; MS (FAB)  $m/z$ : 379  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ :  
Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 379.1150. Found: 379.1150  $[M+H]^+$ .

**Ethyl (*R*,*E*)-2-[[(*tert*-butylsulfinyl)imino](cyclohexyl)methyl]thiazole-5- carboxylate (22d)**

スルフィニルケチミン体 **22d** は, **22a** と同様の方法で合成されたが, ジクロロメタン溶液中, 還流条件下で反応を行った.

Orange powder; mp 55–56 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +195.5$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.24–1.46 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.65–1.95 (m, 6H), 2.27 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 4.39 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.44 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.21, 22.59 (3C), 25.46, 25.87, 26.05, 29.53, 29.62, 44.54, 58.46, 61.89, 132.72, 148.62, 161.02, 166.21, 177.21; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1581, 1509; MS (FAB)  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 371.1463. Found: 371.1462  $[M+H]^+$ .

**Ethyl (*R*,*Z*)-2-[1-[(*tert*-butylsulfinyl)imino]-2,2-dimethylpropyl]thiazole-5- carboxylate (22e)**

スルフィニルケチミン体 **22e** は, **22a** と同様の方法で合成されたが, ジクロロメタン溶液中, 還流条件下で反応を行った.

Yellow oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -188$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.26 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 4.37 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 8.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.19, 22.47 (3C), 27.68 (3C), 42.60, 58.02, 61.77, 131.04, 147.18, 160.79, 165.79, 178.95; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1603, 1514; MS (FAB)  $m/z$ : 345  $[M+H]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 345.1307. Found: 345.1308  $[M+H]^+$ .

**(*R*<sub>s</sub>,*Z*)-*N*-[2,2-Dimethyl-1-(thiazol-2-yl)propylidene]-2-methylpropane-2- sulfonamide (**22f**)**

スルフィニルケチミン体 **22f** は, **22a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 42–43 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -191.8$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.25 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 7.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 22.36 (3C), 27.75 (3C), 42.66, 57.43, 120.38, 142.14, 160.36, 181.03; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1600; MS (FAB) *m/z*: 273 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 273.1095. Found: 273.1095 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Ethyl 2-[(*R*<sub>s</sub>,*S*)-1-(1,1-dimethylethylsulfonamido)-2-methylpropyl]thiazole-5-carboxylate [(*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23b**]**

スルフィンアミド体 (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23b** は, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23a** と同様の方法で合成された.

Colorless needles; mp 48°C–49 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -57.78$  (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.37 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.24, 17.61, 18.77, 22.56 (3C), 34.39, 56.51, 61.57, 63.25, 129.52, 148.38, 161.35, 179.21; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3212, 1715, 1520; MS (FAB) *m/z*: 333 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 333.1307. Found: 333.1307 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Ethyl 2-[(*R*<sub>s</sub>,*S*)-1-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-2-phenylethyl]thiazole-5-carboxylate [(*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23c**]**

スルフィンアミド体 (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23c** は, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 88–89 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -50.00$  (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.23 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.41 (dd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.0

Hz, 1H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.07 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.20–7.28 (m, 3H), 8.39 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.19, 22.49 (3C), 42.26, 56.51, 58.41, 61.56, 127.32, 128.69 (2C), 129.79, 130.25 (2C), 134.39, 148.62, 161.27, 179.58; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3283, 1715, 1521; MS (FAB)  $m/z$ : 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 381.1307. Found: 381.1309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ethyl 2-[(*R*<sub>s</sub>,*S*)-[(*tert*-butylsulfinyl)amino](cyclohexyl)methyl]thiazole-5- carboxylate [(*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23d**]**

スルフィンアミド体 (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23d** は, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23a** と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 62–63 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -33.29$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.00–1.35 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.60–1.90 (m, 5H), 1.95–2.10 (m, 1H), 3.80 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.62 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 14.26, 22.59 (3C), 25.90 (2C), 25.93, 28.24, 29.47, 44.24, 56.48, 61.57, 62.98, 129.49, 148.38, 161.37, 179.51; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3212, 1716, 1521; MS (FAB)  $m/z$ : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (FAB)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 373.1620. Found: 373.1620  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

***N*-[(*R*<sub>s</sub>,*R*)-2,2-Dimethyl-1-(thiazol-2-yl)propyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*R*<sub>s</sub>,*R*)-**23f**]  
and *N*-[(*R*<sub>s</sub>,*S*)-2,2-Dimethyl-1-(thiazol-2-yl)propyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23f**]**

スルフィンアミド体 (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23f** および, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23f** は, (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**23a** と同様の方法で合成された.

(*R<sub>S</sub>,R*)-**23f** (major isomer): Colorless powder; mp 61–62 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -126.87$  (*c* 0.24, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.00 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 22.84 (3C), 26.57 (3C), 36.44, 56.50, 66.26, 118.50, 142.15, 169.28; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3351, 1497; MS (FAB) *m/z*: 275 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 275.1252, found: 275.1256 [*M*+H]<sup>+</sup>.

(*R<sub>S</sub>,S*)-**23f** (minor isomer): Pale yellow powder; mp 82–83 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -64.82$  (*c* 0.69, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.05 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 3.91 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 22.42 (3C), 26.71 (3C), 35.59, 56.71, 65.78, 118.97, 142.22, 170.73; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3349, 1500; MS (FAB) *m/z*: 381 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 275.1252. Found: 275.1252 [*M*+H]<sup>+</sup>.

### **Ethyl (*S*)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]thiazole-5-carboxylate (**6b**)**

チアゾールユニット **6b** は, **6a** と同様の方法で合成された.

Colorless needles; mp 60–61 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -28.84$  (*c* 0.51, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.18, 17.20, 19.14, 28.20 (3C), 33.17, 58.10, 61.46, 80.05, 128.87, 148.23, 155.32, 161.22, 178.33; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3308, 1717, 1522; MS (FAB) *m/z*: 329 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 329.1535. Found: 329.1534 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Ethyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-phenylethyl]thiazole-5-carboxylate (6c)**

チアゾールユニット **6c** は, **6a** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 78–79 °C;  $[\alpha]_D^{26}$  –26.15 (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 3.26 (dd, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.27–5.30 (m, 1H), 7.085 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 7.15–7.35 (m, 3H), 8.33 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.22, 28.21 (3C), 41.30, 53.94, 61.58, 80.37, 127.05, 128.61 (2C), 129.33 (2C), 129.35, 135.84, 148.31, 154.85, 161.28, 178.21; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3357, 1715, 1521; MS (FAB) *m/z*: 377 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 377.1535. Found: 377.1537 [*M*+H]<sup>+</sup>.

**Ethyl (S)-2-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](cyclohexyl)methyl]thiazole-5-carboxylate (6d)**

チアゾールユニット **6d** は, **6a** と同様の方法で合成された.

Colorless oil;  $[\alpha]_D^{27}$  –15.53 (*c* 1.17, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.96–1.33 (m, 5H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.56–1.70 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.99 (br s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.87 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.23, 25.89 (2C), 26.01, 27.86, 28.26 (3C), 29.73, 43.00, 57.69, 61.50, 80.11, 128.85, 148.30, 155.28, 161.28, 178.33; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3336, 1717, 1521; MS (FAB) *m/z*: 369 [*M*+H]<sup>+</sup>; HRMS (FAB) *m/z*: Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 369.1848. Found: 369.1849 [*M*+H]<sup>+</sup>.

### 第三章 第一節の実験

#### **(*R<sub>s</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-(thiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*R<sub>s,S</sub>*)-**30b**]**

2-ブロモチアゾール (**15**) (0.066 mL, 0.75 mmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液に, -78 °C で, *n*-BuLi (0.45 mL, 1.65 M in hexane, 0.75 mmol) を滴下して, 0.5 時間攪拌した. 別容器に -78 °C で, スルフィニルイミン **25b** (88 mg, 0.50 mmol) のトルエン (1.0 mL) 溶液に BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.14 mL, 1.10 mmol) を加え, 0.5 時間攪拌しておき, それから 2-リチオチアゾール溶液を滴下し, -78 °C で 2 時間攪拌した. 反応を水 (10 mL) でクエンチし, クロロホルム (20 mL) で希釈した. 有機層を分離し, 水層からクロロホルム (2×20 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:3) で精製し, スルフィンアミド体 (*R<sub>s,S</sub>*)-**30b** (110 mg, 88%) を得た.

Colorless powder; mp 78–79 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> -73.0 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.31-2.43 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 17.82, 18.77, 22.49 (3C), 34.49, 56.30, 63.09, 118.80, 142.72, 172.77; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3448, 2958, 1498; MS (TOF) *m/z*: 283 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaOS<sub>2</sub>: 283.09093. Found: 283.09069 [M+Na]<sup>+</sup>.



### 第三章 第二節の実験

**General procedure for addition of (5-bromothiazol-2-yl)lithium to *N*-*tert*-butanesulfinyl imines (Table 10, entry 6).**

**(*R*<sub>s</sub>)-*N*-[(*S*)-1-(5-bromothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide**

**[(*R*<sub>s</sub>,*S*)-26b]**

2,5-ブロモチアゾール (**24**) (243 mg, 1.00 mmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液に,  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  で, *n*-BuLi (0.61 mL, 1.64 M in hexane, 1.00 mmol) を滴下して, 0.5 時間攪拌した. 別容器に  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で, スルフィニルイミン **25b** (88 mg, 0.50 mmol) のトルエン (1.0 mL) 溶液に  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.14 mL, 1.10 mmol) を加え, 0.5 時間攪拌しておき, それから (5-ブロモチアゾール-2-イル) リチウム溶液を滴下した.  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  で, 1 時間攪拌した後,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  でさらに 1 時間攪拌した. 反応を水 (10 mL) でクエンチし, クロロホルム (20 mL) で希釈した. 有機層を分離し, 水層からクロロホルム ( $2 \times 20\text{ mL}$ ) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し, スルフィンアミド体 (*R*<sub>s</sub>,*S*)-**26b** (140 mg, 82%) を得た.

Pale yellow oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -60.5$  (*c* 0.73,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR } \delta$  0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.34 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR } \delta$  17.68, 18.63, 22.53 (3C), 34.15, 56.44, 63.21, 108.83, 143.97, 174.61; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3208, 2961, 1501; MS (TOF) *m/z*: 362 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{NaOS}_2$ : 361.00154, found: 361.00156 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

### 第三章 第四節の実験

#### General procedure for acid-promoted desulfinylation and Boc protection.

##### *tert*-Butyl (*S*)-[1-(5-bromothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]carbamate (**32b**)

スルフィンアミド体 (*R<sub>S</sub>,S*)-**26b** (545 mg, 1.61 mmol) の MeOH (9.0 mL) 溶液に, 0 °C で, 4M HCl / AcOEt (9.0 mL, 36 mmol) を滴下し, 室温で 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, さらに MeOH (2.0 mL) を加え, 溶媒を留去した. そのまま精製せず, 次の反応に進んだ.

残渣を 1,4-ジオキサン (18 mL) に溶かし, Boc<sub>2</sub>O (421 mg, 1.93 mmol) と Et<sub>3</sub>N (0.27 mL, 1.93 mmol) を加え, 室温で 1.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 残渣に酢酸エチル (100 mL) と飽和重層水 (100 mL) を加えて分液後, 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した. 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し, Boc保護体 **32b** (414 mg, 77%) を得た.

Colorless powder; mp 82–83 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -35.2$  (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.32 (m, 1H), 4.81 (dd, *J* = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  17.3, 19.2, 28.3 (3C), 33.0, 58.0, 80.1, 108.0, 143.8, 155.4, 173.8; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3303, 2968, 1699, 1526; MS (TOF) *m/z*: 357 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S: 357.02428, found: 357.02435 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**General procedure for Pd-catalyzed phenoxy carbonylation (Table 13, entry 7).**

**Phenyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]thiazole-5-carboxylate (27b)**

Boc 保護体 **32b** (50 mg, 0.15 mmol), キサントホス (8.7 mg, 10 mol%), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7.3 mg, 5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0.23 mmol) の THF 溶液 (3.0 mL) に, 室温で, ギ酸フェニル (0.025 mL, 0.23 mmol) を滴下し, 80 °C (バス温度) で 2.5 時間加熱した. 室温に戻した後, 酢酸エチル (50 mL) と 飽和重曹水 (15 mL) を加えて分液後, 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (25 mL) で抽出した. 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残渣をジクロロメタン (2.3 mL) に溶かし, Et<sub>3</sub>N (0.064 mL, 0.46 mmol), DMAP (5.6 mg, 0.046 mmol) と Ac<sub>2</sub>O (0.043 mL, 0.463 mmol) を加え, 室温で 0.5 時間攪拌した. 反応液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し, 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し, チアゾールユニット **27b** (42 mg, 74%) を得た.

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} -23.4$  (*c* 0.56, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.42 (m, 1H), 4.94 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  17.25, 19.24, 28.27 (3C), 33.22, 58.32, 80.34, 121.48 (2C), 126.25, 128.03, 129.51 (2C), 149.65, 150.21, 155.37, 159.66, 179.80; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 2970, 1730, 1595; MS (TOF) *m/z*: 399 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S: 399.13490, found: 399.13465 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

### 第三章 第五節の実験

#### **(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*Rs,S*)-26a]**

スルフィンアミド体 (*Rs,S*)-26a は, (*Rs,S*)-26b と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 122–123 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -15.3$  (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.28 (s, 9H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.78 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  22.56 (3C), 23.52, 54.77, 56.43, 109.11, 144.08, 176.29; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3189, 2958, 1503; MS (TOF) *m/z*: 333 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>NaOS<sub>2</sub>: 332.97014, found: 332.97003 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

#### **(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*Rs,S*)-26c]**

スルフィンアミド体 (*Rs,S*)-26c は, (*Rs,S*)-26b と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 85–86 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -65.1$  (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (9H, s), 1.68–1.84 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.70–4.82 (m, 1H), 7.60 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  21.89, 22.54 (3C), 22.65, 24.40, 46.71, 56.34, 56.55, 108.96, 143.91, 176.08; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3408, 2958, 1500; MS (TOF) *m/z*: 375 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>NaOS<sub>2</sub>: 375.01709, found: 375.01701 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

#### **(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide [(*Rs,S*)-33a]**

スルフィンアミド体 (*Rs,S*)-33a は, (*Rs,S*)-26b と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 110–112 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} -23.2$  (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.29 (s, 9H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$

22.57 (3C), 23.95, 54.40, 56.46, 117.15, 124.97, 175.88; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 2982, 1479; MS (TOF)  $m/z$ : 333  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaOS}_2$ : 332.97014, found: 332.97011  $[M+\text{Na}]^+$ .

**(*R<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide**

**[(*R<sub>S</sub>*,*S*)-33b]**

スルフィンアミド体 (*R<sub>S</sub>*,*S*)-**33b** は, (*R<sub>S</sub>*,*S*)-**26b** と同様の方法で合成された.

Colorless prisms; mp 132–133 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$   $-53.0$  ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 3.68 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17.32, 18.87, 22.52 (3C), 34.17, 56.46, 62.89, 116.92, 124.86, 174.45; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3311, 2964, 1474; MS (TOF)  $m/z$ : 361  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{NaOS}_2$ : 361.00144, found: 361.00124  $[M+\text{Na}]^+$ .

***tert*-Butyl (*S*)-[1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl]carbamate (**32a**)**

Boc保護体 **32a** は, **32b** と同様の方法で合成された.

Colorless wax; mp 40–41 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$   $-39.2$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) (Data of (*S*)-isomer).  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.46 (s, 9H), 1.57 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 5.02 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.57 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  21.14, 28.27 (3C), 48.83, 80.25, 108.48, 143.58, 154.86, 175.40; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3303, 2979, 1096, 1516; MS (TOF)  $m/z$ : 329  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ : 328.99298, found: 328.99304  $[M+\text{Na}]^+$ .

***tert*-Butyl (S)-[1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl]carbamate (32c)**

Boc保護体 **32c** は, **32b** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 64–65°C;  $[\alpha]_D^{26} -48.1$  (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.60–1.78 (m, 2H), 1.78–1.94 (m, 1H), 4.90–5.14 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  21.87, 22.83, 24.75, 28.28 (3C), 44.31, 51.38, 80.18, 108.18, 143.73, 155.04, 175.23; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3318, 2959, 1701, 1518; MS (TOF) *m/z*: 371 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S: 371.03993, found: 371.04023 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

***tert*-Butyl (S)-[1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl]carbamate (34a)**

Boc保護体 **34a** は, **32b** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 80–81°C;  $[\alpha]_D^{19} -40.6$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  21.54, 28.25 (3C), 48.73, 80.23, 116.53, 124.44, 154.82, 174.99; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 2978, 1698, 1520; MS (TOF) *m/z*: 329 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S: 328.99298, found: 328.99299 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

***tert*-Butyl (S)-[1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylpropyl]carbamate (34b)**

Boc保護体 **34b** は, **32b** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 84–85 °C;  $[\alpha]_D^{20} -38.3$  (*c* 0.75, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.38 (octet, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 17.19, 19.28, 28.24 (3C), 33.16, 57.92, 80.10, 116.19, 124.66, 155.32, 173.35; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3326, 2973, 1705, 1510, 1478; MS (TOF) *m/z*: 357 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S: 357.02428, found: 357.02407 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**Phenyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-5-carboxylate (27a)**

チアゾールユニット **27a** は, **27b** と同様の方法で合成された.

Colorless powder; mp 82–83°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -29.8$  (*c* 0.45, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.47 (s, 9H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  21.47, 28.26 (3C), 49.18, 80.43, 121.45 (2C), 126.21, 128.24, 129.52 (2C), 149.61, 150.16, 154.86, 159.69, 181.48; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3331, 2977, 1725, 1594; MS (TOF) *m/z*: 371 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S: 371.10360, found: 371.10359 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**Phenyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-5-carboxylate (27c)**

チアゾールユニット **27c** は, **27b** と同様の方法で合成された.

Colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -30.7$  (*c* 0.76, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.65–1.82 (m, 2H), 1.82–1.98 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  21.77, 22.82, 24.79, 28.24 (3C), 44.52, 51.72, 80.32, 121.44 (2C), 126.19, 127.97, 129.47 (2C), 149.68, 150.15, 155.04, 159.66, 181.35; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3339, 2954, 1735, 1595; MS (TOF) *m/z*: 413 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S: 413.15055, found: 413.15020 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

**Phenyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-4-carboxylate (28a)**

チアゾールユニット **28a** は, **27b** と同様の方法で合成された.

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-35.3$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  1.46 (s, 9H), 1.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.29 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  21.67, 28.26 (3C), 48.95, 80.29, 121.60 (2C), 126.02, 128.80, 129.45 (2C), 146.17, 150.47, 154.88, 159.57, 175.40; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 2979, 1721, 1687, 1594; MS (TOF)  $m/z$ : 371  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ : 371.10360, found: 371.10354  $[M+\text{Na}]^+$ .

**Phenyl (S)-2-[1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxylate (28b)**

チアゾールユニット **28b** は, **27b** と同様の方法で合成された.

Pale yellow powder; mp 129–130°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$   $-38.5$  ( $c$  0.71,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.48 (octet,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.29 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$ : 17.21, 19.39, 28.24 (3C), 33.20, 58.07, 80.11, 121.61 (2C), 126.01, 128.45, 129.43 (2C), 146.35, 150.47, 155.40, 159.57, 173.75; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 1739, 1711, 1481; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360 (NH), 1743 (C=O), 1708 (C=O), 1481 (C=C); MS (TOF)  $m/z$ : 399  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ : 399.13490, found: 399.13486  $[M+\text{Na}]^+$ .



#### 第四章 第一節の実験

##### **Ethyl 2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxamido]ethyl]thiazole-4-carboxylate (37)**

チアゾールユニット **35** (65.7 mg, 0.20 mmol) の MeOH (1.0 mL) 溶液に、0 °C で、1 M NaOH (1.0 mL, 1.00 mmol) を滴下した。室温に戻し、0.5 時間攪拌した。酢酸エチル (7 mL) で希釈し、冷 1 M HCl (1.2 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層から酢酸エチル (2×7 mL) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (7 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、精製せず、次の反応に進んだ。

チアゾールユニット **36** (60 mg, 0.20 mmol) の EtOH (2.0 mL) 溶液に、0 °C で 4 M HCl / AcOEt (2.0 mL, 8.00 mmol) を滴下した。0 °C で、15 分間攪拌後、室温に戻し、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、精製せず、次の反応に用いた。

チアゾールユニット **35** のアミン塩酸塩体とチアゾールユニット **36** のカルボン酸体を THF (10 mL) に溶解し、0 °C で、PyBroP® (140 mg, 0.30 mmol), DIEA (0.35 mL, 2.00 mmol) を滴下し、室温に戻し、2 時間攪拌した。酢酸エチル (20 mL) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (10 mL), 飽和重曹水 (10 mL), 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去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 (ヘキサン:酢酸エチル = 3:2) で精製し、ジペプチド体 **37** (79 mg, 82%) を得た。

Pale yellow foam;  $[\alpha]_D^{17} +27.9$  (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>) (lit. 3e  $[\alpha]_D^{24} +29.4$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>)); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.36 (octet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.86 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.60 (qn, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 14.22, 17.41, 19.28, 20.84, 28.19 (3C), 32.94, 47.03, 57.87, 61.29, 80.07, 123.39, 127.33, 147.01, 149.14, 155.29, 160.42, 161.16, 172.85, 172.97; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3254, 3117, 1713,

1668, 1639, 1538, 1487; MS (TOF)  $m/z$ : 505  $[M+Na]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{21}H_{30}N_4O_5NaS_2$ : 505.15498, found: 505.15548  $[M+Na]^+$ .

**Ethyl 2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-4-methyloxazole-5-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxamido]ethyl]thiazole-4-carboxylate (38)**

オキサゾールユニット **8** (63 mg, 0.22 mmol) の MeOH (1.0 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (1.1 mL, 1.10 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 酢酸エチル (10 mL) で希釈し, 冷 1 M HCl (1.3 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (1 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

ダイマー **37** (97 mg, 0.20 mmol) に, 0 °C で, 4 M HCl / AcOEt (2.0 mL, 8.00 mmol) を加え, 室温に戻し, 1 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

アミン塩酸塩体とカルボン酸体を THF (10 mL) に溶解し, 0 °C で PyBroP® (140 mg, 0.30 mmol), DIEA (0.35 mL, 2.00 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 2 時間攪拌した. 酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (10 mL), 飽和重曹水 (10 mL), 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られた残渣を PTLC (SiO<sub>2</sub>; 酢酸エチル) で精製し, トリペプチド体 **38** (116 mg, 91%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_D^{21}$  -21.0 ( $c$  1.44, acetone); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.00 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.82 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.42 (octet,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 4.41 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.93 (qn,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J$  = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 5.61 (qn,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 12.88, 14.25, 18.14, 19.57, 19.77, 20.94, 28.20 (3C), 33.02, 44.57, 47.23, 55.74, 61.46, 80.14, 123.80, 127.37, 138.66, 143.39,

146.98, 149.24, 154.88, 157.78, 160.43, 161.27, 164.18, 170.83, 173.16; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3349, 1720, 1616, 1519; MS (TOF)  $m/z$ : 657  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 657.21356, found: 657.21350  $[M+\text{Na}]^+$ .

**(5<sup>2</sup>Z,9<sup>2</sup>Z,2R,6R,10R)-10-Isopropyl-1<sup>4</sup>,2,6-trimethyl-3,7,11-triaza-1(2,5)-oxazola-5,9(4,2)-dithiazolacyclododecaphane-4,8,12-trione [modified *mOzl* analogue] (2)**

トリマー **38** (100 mg, 0.16 mmol) の MeOH (0.8 mL) 溶液に、0 °C で、1 M NaOH (0.8 mL, 0.80 mmol) を滴下した。室温に戻し、45 分間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、冷 1 M HCl (5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層から酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、精製することなく、EtOH (1.6 mL) に溶解し、0 °C で 4 M HCl / AcOEt (1.6 mL, 6.40 mmol) を加え、0 °C で、15 分間攪拌後、室温に戻し、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、精製せず、次の反応に用いた。

閉環前駆体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / DMF (3 : 1, 8 mL) に溶解し、0 °C で、DPPA (0.21 mL, 0.96 mmol), DIEA (0.17 mL, 0.96 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / DMF (3 : 1, 32 mL) 溶液を 3 時間かけて滴下した。室温に戻し、2 時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (40 mL) , 飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を PTLC ( $\text{SiO}_2$ ; 酢酸エチル) で精製し、*mOzl* ユニット変換体 (**2**) (57 mg, 73%) を得た。

Colorless powder; Mp 194–195 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +100.44$  ( $c$  0.59,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 1.03 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.72 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 5.44 (dd,  $J$  = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 5.62 (qn,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (qn,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 8.01 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.146 (s, 1H), 8.154 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 12.89, 18.11, 18.77, 22.03, 24.66, 35.41, 44.04, 47.06, 55.37, 124.01, 124.06, 138.76,

143.64, 148.36, 148.76, 157.00, 159.20, 159.39, 161.94, 168.62, 171.28; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3336, 1711, 1681, 1630, 149; MS (TOF)  $m/z$ : 511  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{NaS}_2$ : 511.11927, found: 511.11971  $[M+\text{Na}]^+$ .

## 第四章 第二節の実験

### Methyl 2-[(*R*)-1-[2-[(*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-4-carboxamido]ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxylate (**40**)

チアゾールユニット **36** (300 mg, 1.00 mmol) の MeOH (5.0 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (5.0 mL, 5.00 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 冷 1 M HCl (6 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

オキサゾールユニット **39** (284 mg, 1.00 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に, 0 °C で 4 M HCl / AcOEt (10 mL, 40.0 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

チアゾールユニット **36** のアミン塩酸塩体とオキサゾールユニット **39** のカルボン酸体を THF (50 mL) に溶解し, 0 °C で PyBroP® (699 mg, 1.50 mmol), DIEA (1.74 mL, 10.0 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 2 時間攪拌した. 酢酸エチル (75 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (60 mL), 飽和重曹水 (60 mL), 飽和食塩水 (60 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) で精製し, ジペプチド体 **40** (420 mg, 96%) を得た.

Pale yellow foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12.3$  (*c* 0.59, acetone);  $^1\text{H NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 1.41 (s, 9H), 1.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.00 (qn,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.38 (qn,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 11.46, 18.52, 20.41, 27.99 (3C), 43.27, 49.21, 51.38, 79.18, 123.00, 127.50, 149.69,

155.52, 156.60, 160.71, 162.70, 162.86, 176.61; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314, 3114, 1713, 1661, 1623, 1539; MS (TOF)  $m/z$ : 461 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{NaS}$ : 461.14653, found: 461.14684 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

**Phenyl 2-[(*R*)-1-[2-[(*R*)-1-[2-[(*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-4-carboxamido]-ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-5-carboxylate (41)**

ダイマー **40** (44 mg, 0.10 mmol) の MeOH (0.5 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (0.5 mL, 0.50 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 酢酸エチル (50 mL) で希釈し, 冷 1 M HCl (1.5 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

チアゾールユニット **27b** (38 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) 溶液に, 0 °C でトリフルオロ酢酸 (0.38 mL, 5.00 mmol) を加え, 室温に戻し, 1 時間攪拌した. 溶媒を留去した後, トルエン (0.5 mL) を加え, 酸を共沸留去した. さらに HCl / MeOH (0.5 mL) を加え, 溶媒を留去することを 4 回繰り返した後, トルエン (0.5 mL) を加え, 溶媒留去し, 得られたアミン塩酸塩を精製せず, 次の反応に用いた.

カルボン酸体を THF (4.0 mL) に溶解し, 0 °C で PyBroP<sup>®</sup> (70 mg, 0.15 mmol), DIEA (0.17 mL, 1.00 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. それからアミン塩酸塩体の THF (4.0 mL) 溶液を加え, 2 時間攪拌した. 酢酸エチル (30 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (15 mL), 飽和重曹水 (30 mL), 飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られた残渣を PTLC ( $\text{SiO}_2$ ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, トリペプチド体 **41** (46 mg, 67%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_D^{25} +9.9$  ( $c$  0.56, acetone);  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.59 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 5.08 (qn,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.34 (dd,  $J = 8.9, 5.7$  Hz, 1H), 5.44 (qn,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.50 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 11.71, 17.79, 19.42, 19.53, 21.32, 28.25 (3C), 33.09, 42.95, 48.74, 56.14, 80.39, 121.43 (2C), 123.76, 126.24, 128.07, 128.45, 129.51 (2C), 149.09, 149.68, 150.15, 154.12, 154.88, 159.57, 160.29, 161.21, 161.59, 174.74, 178.21; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1708, 1665, 1494; MS (TOF)  $m/z$ : 705  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 705.21356, found: 705.21364  $[M+\text{Na}]^+$ .

**(12Z,5<sup>2</sup>Z,2R,6R,10R)-10-Isopropyl-1<sup>5</sup>,2,6-trimethyl-3,7,11-triaza-1(2,4)-oxazola-5(4,2),9(5,2)-dithiazolacyclododecaphane-4,8,12-trione [modified (Val)Thz analogue] (3).**

トリマー **41** (27 mg, 0.04 mmol) の MeOH (0.4 mL) 溶液に、0 °C で、1 M NaOH (0.4 mL, 0.40 mmol) を滴下した。室温に戻し、0.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、冷 0.33 M HCl (6 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層から酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、精製することなく、MeOH (0.75 mL) に溶解し、0 °C で 4 M HCl / AcOEt (0.75 mL, 3.00 mmol) を加え、室温に戻し、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を MeOH (3.0 mL) に希釈し、溶媒留去することを 2 回繰り返す。最後にトルエン (1.0 mL) で希釈し、溶媒留去を行い、精製せず、次の反応に用いた。

閉環前駆体を DMF (2.0 mL) に溶解し、80 °C で、DPPA (0.21 mL, 0.96 mmol), DIEA (0.17 mL, 0.96 mmol) の DMF (8.0 mL) 溶液を 2 時間かけて滴下した。室温に戻し、5 時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (20 mL), 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し

た。硫酸マグネシウムで乾燥後，溶媒を留去して得られた残渣を PTLC (SiO<sub>2</sub>, 酢酸エチル) で精製し，(Val)Thz ユニット変換体 **(3)** (12 mg, 63%) を得た。

Colorless foam;  $[\alpha]_D^{21} +108.6$  (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 5.32 (qn, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.40 (qn, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 11.49, 16.33, 19.69, 21.55, 24.18, 32.37, 43.81, 48.88, 57.14, 125.24, 129.72, 131.23, 147.12, 147.57, 153.42, 159.03, 159.24, 161.98, 162.49, 171.36, 177.57; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3385, 3008, 1667, 1534; MS (TOF) *m/z*: 511 [*M*+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF) *m/z*: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub>: 511.11927, found: 511.11961 [*M*+Na]<sup>+</sup>.



#### 第四章 第三節の実験

##### **Ethyl 2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxylate (42).**

オキサゾールユニット **39** (180 mg, 0.63 mmol) の MeOH (3.0 mL) 溶液に、0 °C で、1 M NaOH (3.0 mL, 3.00 mmol) を滴下した。室温に戻し、0.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル (50 mL) で希釈後、冷 1 M HCl (4 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層から酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、精製せず、次の反応に進んだ。

チアゾールユニット **35** (198 mg, 0.60 mmol) に、0 °C で 4 M HCl / 1,4-dioxane (3.0 mL, 12.0 mmol) を滴下した。室温に戻し、0.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、精製せず、次の反応に用いた。

オキサゾールユニット **39** のアミン塩酸塩体とチアゾールユニット **35** のカルボン酸体を THF (30 mL) に溶解し、0 °C で PyBroP® (420 mg, 0.90 mmol), DIEA (1.05 mL, 6.00 mmol) を滴下し、室温に戻し、4 時間攪拌した。酢酸エチル (75 mL) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (15 mL), 飽和重曹水 (15 mL), 飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、ジペプチド体 **42** (251 mg, 87%) を得た。

Pale yellow foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +59.3$  (*c* 0.71, acetone);  $^1\text{H NMR } \delta$ : 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.62 (octet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.92 (qn, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR } \delta$ : 11.61, 14.29, 17.88, 19.62, 20.02, 28.25 (3C), 32.86, 44.59, 55.88, 61.32, 80.07, 126.80, 128.40, 147.48, 153.61, 154.81,

161.23, 161.57, 161.75, 172.01; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3321, 1713, 1669, 1634, 1505; MS (TOF)  $m/z$ : 503  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{NaS}$ : 503.19348, found: 503.19329  $[M+\text{Na}]^+$ .

**Ethyl 2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-5-carboxamid-  
o]-ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxylate (43).**

チアゾールユニット **27a** (35 mg, 0.10 mmol) の MeOH (0.5 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (0.5 mL, 0.5 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 酢酸エチル (50 mL) で希釈後, 冷 1 M HCl (6 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

ダイマー **42** (48 mg, 0.10 mmol) に, 0 °C で 4 M HCl / 1,4-dioxane (0.5 mL, 2.00 mmol) を加え, 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

アミン塩酸塩体とカルボン酸体を THF (5.0 mL) に溶解し, 0 °C で, PyBroP® (70 mg, 0.15 mmol), DIEA (0.26 mL, 1.50 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 2 時間攪拌した. 酢酸エチル (20 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (5 mL), 飽和重曹水 (5 mL), 飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られた残渣を PTLC ( $\text{SiO}_2$ , ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) で精製し, トリペプチド体 **43** (61 mg, 95%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +45.4 ( $c$  0.61, acetone);  $^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 0.83 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.44 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.48 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.38 (octet,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 4.22 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.87 (qn,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J$  = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 5.23 (qn,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 11.54,

14.51, 18.63, 18.81, 19.86, 20.96, 28.48 (3C), 33.42, 44.08, 50.04, 56.97, 61.68, 79.59, 128.73, 129.41, 135.02, 144.24, 147.53, 154.27, 155.96, 160.65, 161.83, 162.04, 162.45, 173.01, 181.04; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3311, 1716, 1638, 1510; MS (TOF)  $m/z$ : 657 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 657.21356, found: 657.21346 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

**Ethyl 2-[(*R*)-1-[2-[(*R*)-1-[2-[(*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxamido]ethyl]thiazole-5-carboxylate (**44**).**

ダイマー **42** (154 mg, 0.3210 mmol) の MeOH (2.6 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (1.6 mL, 1.60 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 酢酸エチル (120 mL) で希釈後, 冷 1 M HCl (4.8 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (2 × 120 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

チアゾールユニット **6a** (95 mg, 0.32 mmol) に, 0 °C で 4 M HCl / AcOEt (1.6 mL, 6.40 mmol) を加え, 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

アミン塩酸塩体とカルボン酸体を THF (16 mL) に溶解し, 0 °C で, PyBroP® (224 mg, 0.48 mmol), DIEA (0.56 mL, 3.20 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 1 時間攪拌した. 酢酸エチル (60 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (15 mL), 飽和重曹水 (30 mL), 飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し, トリペプチド体 **44** (181 mg, 89%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -1.47$  ( $c$  0.51, acetone); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.03 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.53 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.78 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H),

2.49 (octet,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 4.34 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 8.9, 6.2$  Hz, 1H), 5.58 (qn,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 11.68, 14.22, 17.86, 19.58, 19.89, 21.04, 28.27 (3C), 33.03, 44.63, 47.34, 55.95, 61.57, 80.20, 123.71, 128.39, 129.50, 148.14, 149.18, 153.82, 154.83, 160.44, 161.24, 161.67, 161.78, 172.04, 178.17; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3308, 3117, 1712, 1664, 1509; MS (TOF)  $m/z$ : 657 [ $M+\text{Na}$ ] $^{+}$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 657.21356, found: 657.21326 [ $M+\text{Na}$ ] $^{+}$ .

**(1<sup>2</sup>Z,5<sup>2</sup>Z,4R,8R,12R)-4-Isopropyl-1<sup>5</sup>,8,12-trimethyl-3,7,11-triaza-1(4,2)-oxazola-5(2,4),9(2,5)-dithiazolacyclododecaphane-2,6,10-trione [modified (Ala)Thz analogue] (4) from 43**

トリマー **43** (13 mg, 0.02 mmol) の MeOH (0.2 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (0.2 mL, 0.20 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去後, 酢酸エチル (10 mL) で希釈し, 冷 0.33 M HCl (6 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製することなく, MeOH (0.38 mL) に溶解し, 0 °C で 4 M HCl / AcOEt (0.38 mL, 1.50 mmol) を加え, 室温に戻し, 1 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 残渣を MeOH (3.0 mL) に希釈し, 溶媒留去することを 2 回繰り返す. 精製せず, 次の反応に用いた.

閉環前駆体を DMF (1.0 mL) に溶解し, 80 °C で, DPPA (0.026 mL, 0.12 mmol), DIEA (0.020 mL, 0.12 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液を 2 時間かけて滴下した. 室温に戻し, 5 時間攪拌した. 酢酸エチル (50 mL) で希釈し, 水 (20 mL), 飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られた残渣を PTLC ( $\text{SiO}_2$ , ヘキサ

ン：酢酸エチル = 1 : 5 → クロロホルム：酢酸エチル：メタノール = 5 : 10 : 1) で精製し、(Ala)Thz ユニット変換体 (4) (1.6 mg, 17%) を得た。

**(1<sup>2</sup>Z,5<sup>2</sup>Z,4R,8R,12R)-4-Isopropyl-1<sup>5</sup>,8,12-trimethyl-3,7,11-triaza-1(4,2)-oxazola-5(2,4),9(2,5)-dithiazolacyclododecaphane-2,6,10-trione [modified (Ala)Thz analogue] (4) from 44**

トリマー **44** (57 mg, 0.09 mmol) の MeOH (1.0 mL) 溶液に、0 °C で、1 M NaOH (0.1 mL, 0.10 mmol) を滴下した。室温に戻し、0.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチル (60 mL) で希釈し、冷 0.33 M HCl (18 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層から酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、精製することなく、MeOH (2.0 mL) に溶解し、0 °C で 4 M HCl / AcOEt (1.88 mL, 7.50 mmol) を加え、室温に戻し、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を MeOH (6.0 mL) に希釈し、溶媒留去することを 2 回繰り返す。精製せず、次の反応に用いた。

閉環前駆体を DMF (5.4 mL) に溶解し、80 °C で、DPPA (0.12 mL, 0.54 mmol), DIEA (0.095 mL, 0.54 mmol) の DMF (21.6 mL) 溶液を 4 時間かけて滴下した。室温に戻し、10 時間攪拌した。酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (50 mL), 飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、さらに PTLC (SiO<sub>2</sub>, クロロホルム：酢酸エチル：メタノール = 5 : 10 : 1) で精製し、(Ala)Thz ユニット変換体 (4) (19.1 mg, 43%) を得た。

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +86.1$  (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 5.03 (qn, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 5.73 (dq, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ :

11.70, 19.09, 19.24, 20.39, 21.00, 35.01, 45.52, 47.82, 55.48, 123.84, 127.90, 123.16, 145.98, 149.95, 155.07, 159.67, 160.18, 160.21, 161.75, 168.92, 177.89; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3494, 3404, 3295, 3096, 1664, 1541; MS (TOF)  $m/z$ : 511  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{NaS}_2$ : 511.11927, found: 511.11953  $[M+\text{Na}]^+$ .

#### 第四章 第四節の実験

##### **Ethyl 2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[2-[(R)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]thiazole-4-carboxamido]ethyl]-5-methyloxazole-4-carboxamido]-2-methylpropyl]thiazole-4-carboxylate (45)**

チアゾールユニット **36** (90 mg, 0.30 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (1.5 mL, 1.5 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 酢酸エチル (100 mL) で希釈後, 冷 1 M HCl (3 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に進んだ.

ダイマー **42** (144 mg, 0.30 mmol) の 1,4-dioxane (0.5 mL) 溶液に, 0 °C で 4 M HCl / 1,4-dioxane (1.5 mL, 6.00 mmol) を加え, 室温に戻し, 50 分間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

アミン塩酸塩体とカルボン酸体を THF (15 mL) に溶解し, 0 °C で, PyBroP® (210 mg, 0.45 mmol), DIEA (0.52 mL, 3.00 mmol) を滴下し, 室温に戻し, 1.5 時間攪拌した. 酢酸エチル (60 mL) で希釈し, 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (15 mL), 飽和重曹水 (15 mL), 飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 2:3) で精製し, トリペプチド体 **45** (142 mg, 75%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +39.4$  (*c* 0.62, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.59 (octet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.09 (qn, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.42 (qn, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$ : 11.69, 14.28, 17.87, 19.53, 19.61, 21.14, 28.24 (3C), 32.93, 42.91, 48.71, 55.84, 61.35, 80.28, 123.77, 126.83, 128.49, 147.41, 149.01, 153.96, 154.93,

160.29, 161.13, 161.22, 161.53, 171.88, 174.69; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 3114, 1713, 1661, 1510; MS (TOF)  $m/z$ : 657  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{NaS}_2$ : 657.21356, found: 657.21388  $[M+\text{Na}]^+$ .

**(1<sup>2</sup>Z,5<sup>2</sup>Z,9<sup>2</sup>Z,2R,6R,10R)-10-Isopropyl-1<sup>5</sup>,2,6-trimethyl-3,7,11-triaza-1(2,4)-oxazola-5,9(4,2)-dithiazolacyclododecaphane-4,8,12-trione (Dendroamide A) (1)**

トリマー **45** (55 mg, 0.087 mmol) の MeOH (0.44 mL) 溶液に, 0 °C で, 1 M NaOH (0.44 mL, 0.44 mmol) を滴下した. 室温に戻し, 0.5 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 酢酸エチル (10 mL) で希釈後, 冷 0.33 M HCl (6 mL) で洗浄した. 有機層を分離し, 水層から酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し, 有機層を合わせ, 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 精製することなく, 1,4-dioxane (1.7 mL) に溶解し, 0 °C で, 4 M HCl / 1,4-dioxane (1.7 mL, 6.80 mmol) を加え, 室温に戻し, 1 時間攪拌した. 溶媒を留去し, 精製せず, 次の反応に用いた.

閉環前駆体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / DMF (3 : 1, 4.4 mL) に溶解し, 室温で DPPA (0.11 mL, 0.52 mmol), DIEA (0.091 mL, 0.52 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / DMF (3 : 1, 17.4 mL) 溶液を 3.5 時間かけて滴下し, その後, 室温で 4 時間攪拌した. 酢酸エチル (50 mL) で希釈し, 水 (10 mL), 飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した. 硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去して得られた残渣を PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 酢酸エチル) で精製し, dendroamide A (**1**) (36.4 mg, 86%) を得た.

Colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +77.7$  ( $c$  0.46,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 5.21 (qn,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz), 5.72 (qn,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.55 (br d,  $J = 8.0$  Hz), 8.65 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$ : 11.60, 18.27, 18.35, 20.94, 24.92, 35.06, 44.27, 47.02, 55.94, 123.65, 123.83, 128.39, 148.75, 148.78, 153.75,



159.55, 159.81, 160.54, 161.67, 168.23, 171.12; IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3494, 3395, 3120, 1668, 1638, 1540, 1509; MS (TOF)  $m/z$ : 511  $[M+\text{Na}]^+$ ; HRMS (TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ : 511.11927, found: 511.11980  $[M+\text{Na}]^+$ .

#### 第四章 第五節の実験

##### ATPase Assay Procedure <sup>42)</sup>

ABCB1-ATPase 活性は, SOLVO Biotechnology (ブダペスト, ハンガリー) の SB-MDR1 PREDEASY™ ATPase キットを用いて, 製品プロトコルに従い測定を行った.

MDR1-Sf9 膜小胞 (4  $\mu\text{g}$ ) を, 2 mM ATP と 0, 0.3, 3, 30 および, 300  $\mu\text{M}$  の試験化合物を含む 50  $\mu\text{L}$  の ATPase アッセイバッファー中で, 37 °C で 10 分間インキュベートした. ATPase 活性は, 1.2 mM オルトバナジン酸ナトリウムの存在下と非存在下で測定され, 無機リン酸遊離の差により決定した (バナジン酸塩感受性 ATPase 活性). アッセイは 3 回行った.

## 引用文献

- 1) (a) G. Szakács, J. K. Paterson, J. A. Ludwig, C. B. Genthe, and M. M. Gottesman, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, *5*, 219–234; (b) S. G. Aller, J. Yu, A. Ward, Y. Weng, S. Chittaboina, R. Zhuo, P. M. Harrell, Y. T. Trinh, Q. Zhang, I. L. Urbatsch, and G. Chang, *Science*, **2009**, *323*, 1718–1722.
- 2) J. Ogino, R. E. Moore, G. M. Patterson, and C. D. Smith, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 581–586.
- 3) Z. Xia and C. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3459–3466.
- 4) (a) T. Matsumoto, E. Morishitab, and T. Shioiri, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8571–8575; (b) Y. Yonezawa, N. Tani, and C. Shin, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 95–105; (c) S.-L. You and J. W. Kelly, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9506–9509; (d) A. Bertram and G. Pattenden, *Heterocycles*, **2002**, *58*, 521–561; (e) Z. Xia and C. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3459–3466; (f) A. Bertram and G. Pattenden, *Synlett*, **2000**, 1519–1521.
- 5) C. D. Smith, *PCT Int. Appl.* (1997), WO 9748708 A1 19971224.
- 6) H. Takahashi, N. Endo, H. Takanose, Y. Sugiyama, F. Eguchi, K. Oguri, H. Hamamoto, T. Shioiri, and M. Matsugi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 3971–3982.
- 7) L. J. Perez and D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 247–250.
- 8) R. G. Linington, J. Gonzalez, L. D. Urena, L. I. Romero, E. Ortega-Barria, and W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 397–401.
- 9) C. Portmann, J. F. Blom, K. Gademann, and F. Jüttner, *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1193–1196.
- 10) C. Portmann, J. F. Blom, M. Kaiser, R. Brun, F. Jüttner, and K. Gademann, *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1891–1896.
- 11) (a) B. A. Patel, B. Abel, A. M. Barbuti, U. K. Velagapudi, Z.-S. Chen, S. V. Ambudkar, and T. T. Talele, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 834–864; (b) S. Singh, N. R. Prasad, E. E. Chufan, B. A. Patel, Y.-J. Wang, Z.-S. Chen, S. V. Ambudkar, and T. T. Talele, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 4058–4072; (c) S. Singh, N. R. Prasad, K. Kapoor, E. E. Chufan, B. A. Patel, S. V. Ambudkar, and T. T. Talele, *ChemBioChem*, **2014**, *15*, 157–169.
- 12) Synthetic research of imidazole analogue: (a) E. Biron, J. Chatterjee, and H. Kessler, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2417–2420; (b) S.-L. You and J. W. Kelly, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1681–1683; (c) G. Haberhauer and F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3209–3218.

- 13) Recently, S. Xie and co-workers have reported a synthesis and characterization of the modified thiazole analogues corresponding to ascidiacyclamide and lissoclinamide 5: (a) M. Fong, W. K. Janowski, R. H. Prager, and M. R. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **2004**, *57*, 599–604; (b) S. Xie, A. I. Savchenko, M. Kerscher, R. L. Grange, E. H. Krenske, J. R. Hamer, M. J. Bauer, N. Broit, D. J. Watters, G. M. Boyle, P. V. Bernhardt, P. G. Parsons, P. Comba, L. R. Gahan, and C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 1465–1476; (c) S. Xie, A. I. Savchenko, E. H. Krenske, R. L. Grange, L. R. Gahan, and C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 3265–3270.
- 14) For rigidity and planarity of azole-containing cyclic peptides stem from interior hydrogen bond network, see: (a) S. Mehrparvar, A. Adam, and G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 4306–4316; (b) A. Adam, S. Mehrparvar, G. Haberhauer, K.-H. Glüsenkamp, and C. Wölper, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 2193–2203; (c) L. Somogyi, G. Haberhauer, and J. Rebek, Jr., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1699–1708.
- 15) T. Magata, S. Nagano, T. Endo, J. Kawaida, S. Nagaoka, Y. Hirokawa, and N. Maezaki, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 3628–3630.
- 16) M. Cox, R. H. Prager, C. E. Svensson, and M. R. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 897–901.
- 17) D. V. Trukhin, I. Y. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, T. V. Mikhalina, O. Y. Rogozhnikova, T. I. Troitskaya, and V. M. Tormyshev, *Synlett*, **2005**, 2072–2076.
- 18) X. Liu, R. Cheng, F. Zhao, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, and K. Zhao, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5480–5483.
- 19) R. Martín, A. Cuenca, and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5521–5524.
- 20) T. Magata, Y. Hirokawa, A. Furokawa, K. Takeuchi, Y. Ohtomo, T. Kino, J. Kominami, Y. Nakai, M. Kitamura, and N. Maezaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, *66*, 416–422.
- 21) (a) A. Hantzsch, J. H. Weber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 3118–3132; (b) A. Hantzsch, *Ann. Chem.*, **1888**, *249*, 1–6; (c) S. Heck, A. Dömling, *Synlett*, **2000**, *3*, 424–426; (d) B. Stump, R. C. Kohler, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Heterocycles*, **2007**, *72*, 293–326; (e) N. D. Obushak, V. S. Matiichuk, R. L. Martyak, N. I. Ganushchak, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1999**, *35*, 93–96.
- 22) (a) G. Liu, D. A. Cogan, and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9913–9914; (b) D. A. Cogan and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 268–269; (c) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1278–1284; (d) J.

- Tanuwidjaja, H. M. Peltier, and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 626–629.
- 23) G. Chelucci, S. Baldino, S. Chessa, G. A. Pinna, and F. Soccolini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 3163–3169.
- 24) T. Magata, Y. Hirokawa, Y. Moriguchi, R. Yokoi, S. Nojiri, R. Miyazaki, S. Akasako, R. Takahashi, M. Nishida, J. Hakoda, R. Nakayama, A. Tanaka, and N. Maezaki, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 718–720.
- 25) T. Ueda, H. Konishi, and K. Manabe, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3100–3013.
- 26) T. Magata, Y. Hirokawa, Y. Rokuhara, R. Nakayama, R. Takahashi, M. Nogami, Y. Tai, T. Imahori, T. Hashizume, and N. Maezaki, *Heterocycles*, **2021**, *102*, 900–919.
- 27) T. Noguchi, M. Sekine, Y. Yokoo, S. Jung, and N. Imai, *Chem. Lett.*, **2013**, *42*, 580–582.
- 28) (a) C. K. Winkler, D. Clay, S. Davies, P. O'Neill, P. McDaid, S. Debarge, J. Steflík, M. Karmilowicz, J. W. Wong, and K. Faber, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1525–1533; (b) D. Babinski, O. Soltani, and D. E. Frantz, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2901–2904.
- 29) J. E. Imbriglio, D. DiRocco, S. Raghavan, R. G. Ball, N. Tsou, R. T. Mosley, J. R. Tata, and S. L. Colletti, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4897–4900.
- 30) (a) J. Matsuo, D. Iida, H. Yamanaka, and T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6739–6750; (b) T. Mukaiyama, J. Matsuo, D. Iida, and H. Kitagawa, *Chem. Lett.*, **2001**, *30*, 846–847.
- 31) T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, M. Kirihara, T. Iwai, and Y. Kimura, *Synlett*, **2014**, *25*, 596–598.
- 32) G. Borg, D. A. Cogan, and J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6709–6712.
- 33) J. T. Colyer, N. G. Andersen, J. S. Tedrow, T. S. Soukup, and M. M. Faul, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6859–6862.
- 34) (a) L.R. Reddy, K. Prasad, and M. Prashad, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6296–6301; (b) T. P. Tang and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7819–7832.
- 35) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, and H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4092–4096.
- 36) (a) M. Martjuga, S. Belyakov, E. Liepinsh, and E. Suna, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2635–2647; (b) M. Martjuga, D. Shabashov, S. Belyakov, E. Liepinsh, and E. Suna, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2357–2368.
- 37) M. D. Visco, J. T. Reeves, M. A. Marsini, I. Volchkov, C. A. Busacca, A. E. Mattson, and C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1903–1905.

- 38) C. Schultz-Fademrecht, O. Kinzel, I. E. Markó, T. Pospisil, S. Pesci, M. Rowley, and P. Jones, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9487–9493.
- 39) E. J. Uzelac and S. C. Rasmussen, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5947–5951.
- 40) J. T. Colyer, N. G. Andersen, J. S. Tedrow, T. S. Soukup, and M. M. Faul, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6859–6862.
- 41) P. Wipf and C. P. Miller, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3604–3606.
- 42) B. Sarkadi, E. M. Price, R. C. Boucher, U. A. Germann, and G. A. Scarborough, *J. Biol. Chem.*, **1992**, *267*, 4854–4858.