

ペプチド性チオストレプトン系抗生物質
シオマイシンAの全合成

平成 18 年度

森 智紀

目次

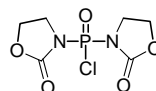
序論	1
本論	
第一章 概要	2
第二章 シオマイシン A の逆合成解析	18
第三章 4 置換デヒドロピペリジン部分(セグメント A)の合成	
第一節 セグメント A の最適化	20
第二節 第三章まとめ	23
第四章 チアソリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペントペプチド部分(セグメント B)の合成	
第一節 チアソリンを含むトリペプチド部分(セグメント B1)の合成	24
第二節 ジヒドロキシイソロイシン部分(セグメント B2)の合成	27
第三節 セグメント B1 とセグメント B2 の連結	30
第四節 第四章まとめ	31
第五章 4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C)の合成	
第一節 第一世代の合成	32
第二節 第二世代の合成	35
第三節 第五章まとめ	41
第六章 連続するデヒドロアミノ酸部分(セグメント D および E)の合成	
第一節 セグメント D および E の合成	42
第二節 第六章まとめ	44
第七章 ジヒドロキノリン部分を含む 27 員環の構築	
第一節 アミノ基のエポキシドへの付加反応による環化反応(ルート)	45
第二節 エポキシドのアミノ基による付加反応のモデル実験	48
第三節 縮合による環化反応(ルート)	50
第四節 第七章まとめ	55

第八章 シオマイシン A の全合成	
第一節 27 員環ペプチドとセグメント B の縮合	56
第二節 TMSE エステルの選択的脱保護	57
第三節 チオアミド - ジカルボン酸に対する位置選択的環化反応(ルート)	58
第四節 チアゾリン - ジカルボン酸に対する位置選択的環化反応(ルート)	59
第五節 第八章まとめ	63
総括	64
実験項	67
参考文献	143
謝辞	158

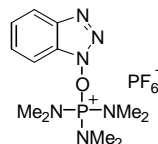
Abbreviation

本論文において以下に示す略号を用いた。

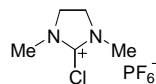
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Alloc	allyloxycarbonyl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOP-Cl	<i>N,N</i> -bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphordiamidic chloride



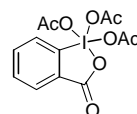
BOP	benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
-----	--



Bpoc	1-(4-biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl
Burgess reagent	(methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammonium hydroxide inner salt, MeO ₂ CNSO ₂ NEt ₃
CIP	2-chloro-1,3-dimethyl-2-imidazolium hexafluorophosphate

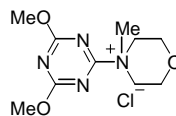


CMD	chemical manganese dioxide
COSY	correlated spectroscopy
<i>m</i> CPBA	3-chloroperbenzoic acid
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	(dimethylamino)sulfur trifluoride, Et ₂ NSF ₃
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexyl carbodimide
DEAD	diethyl azodicarboxylate
Dess-Martin periodinane	1,1,1-tris(acetoxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one



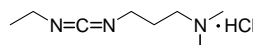
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine

DMTMM 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride



DPPA diphenoxyphosphinyl azide

EDC 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride



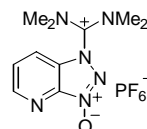
EI electron impact or electron ionization

ESI electrospray ionization

FAB fast atom bombardment

Fm 9-fluorenylmethoxycarbonyl

HATU 2-(1-oxy-7-azabenzotriazol-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylguanidium hexafluorophosphate

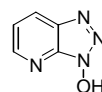


HMBC ¹H-detected multiple-bond heteronuclear multiple quantum coherence spectrum

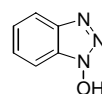
HMPA hexamethylphosphoramide

HMQC ¹H-detected multiple quantum coherence spectrum

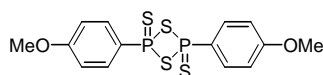
HOAt 1-hydroxy-7-azabenzotriazole



HOBt 1-hydroxybenzotriazole



Lawesson's reagent 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide



MALDI matrix assisted laser desorption/ionization

NHMDS sodium bis(trimethylsilyl)amide

NBS *N*-bromosuccinimide

NOE nuclear magnetic resonance

NMM *N*-methylmorpholine

NMO *N*-methylmorpholine *N*-oxide

序論

1928年、Fleming がペニシリンを発見することにより人類は細菌感染に対して大いなる対抗手段を手に入れた。その後、ワックスマンが「微生物が生産し、他の微生物の発育を阻害する物質」のことを、'antibiotics' すなわち「抗生物質」と呼ぶことを提唱し、現在に至るまで様々な抗生物質が発見され、様々な抗菌薬が化学合成によって合成されている。このように、細菌感染はもはや脅威ではなくなったと考えられた。しかしながら、細菌は様々な姿、形を変え抗生物質の効かない耐性菌へと進化していった。すなわち、院内感染で問題となっている MRSA(=methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)、VRE(=vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*)などである。このような耐性菌の対抗手段として、現在新たな抗生物質の開発が強く求められている。

こうした背景のなか、チオストレプトンは1955年、*Streptomyces azureus* の抽出液より単離され、1970年に Viswamitra らの X 線結晶構造解析によりその構造が確定された(Figure 1)。その他の類縁体として、シオマイシン類、チオペプチン類、Sch 18640、Sch 40832 が単離・構造決定され、さらに、より単純な構造を持つチオペプチド類も数多く単離・構造決定されている。これらの天然物はグラム陽性菌に対して高い活性を有し、さらに多剤耐性菌に対しても高い活性を示す天然物も存在する。一方、その構成成分の大半が異常アミノ酸からなる 26 および 27 員環の 2 環性ペプチドであり、他の天然物には類のない極めて複雑かつ特異な構造をもつ天然物である。しかしながら、有機合成化学上非常に興味深い天然物であるにもかかわらず、チオストレプトン系抗生物質は構造確定から 30 年以上も経過しているが、合成研究の報告は少なく、2004年に Nicolaou らのグループがチオストレプトンの全合成を報告しているのみである。当研究室においては1998年からシオマイシン類を標的化合物とし合成研究を開始した。すなわち、逆合成解析により分割した5つのセグメントをそれぞれ合成し、それらを連結後、26 および 27 員環である2つの環構造を構築し、最終的にシオマイシン A の全合成を達成した¹⁾。

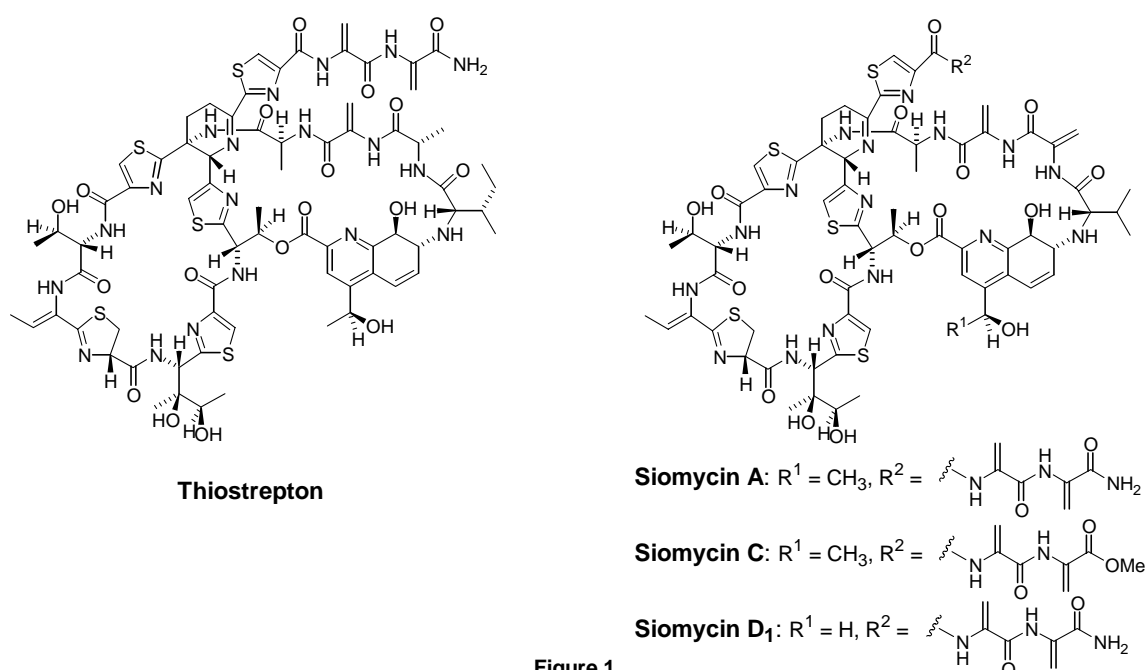


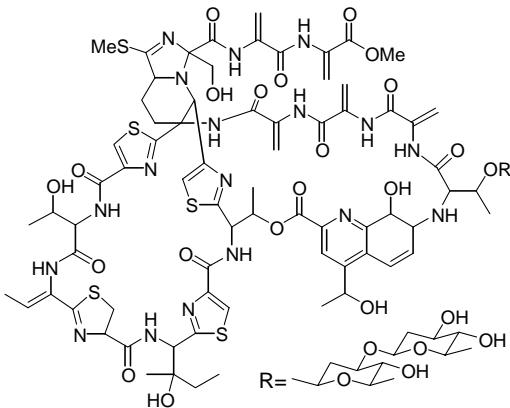
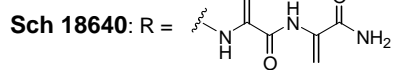
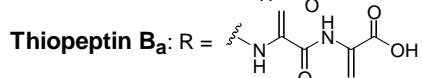
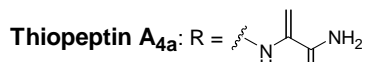
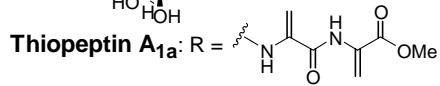
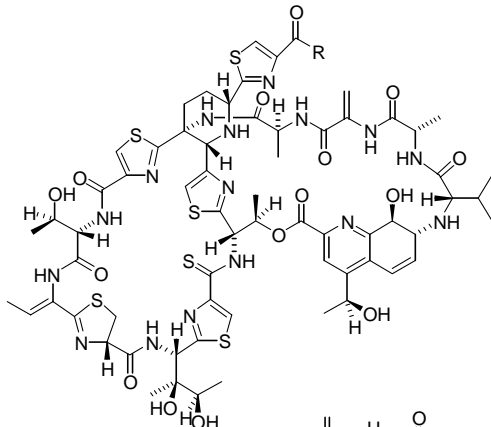
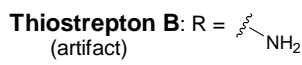
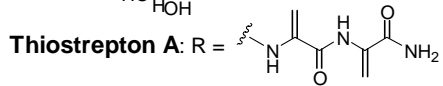
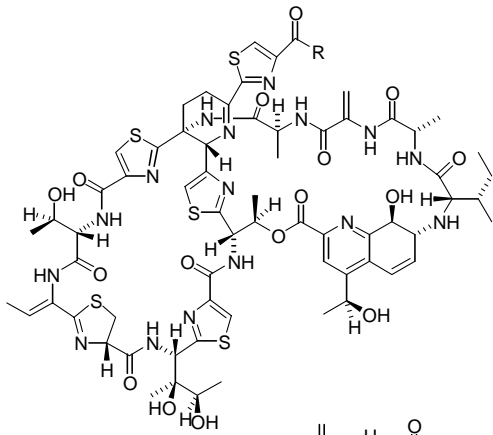
Figure 1

本論

第一章 概要

『単離・構造決定』

チオストレプトンは 1955 年に Squibb のグループによって *Streptomyces azureus* の培養液より単離されたペプチド性チオストレプトン系抗生物質である。²⁾ その後、天然物の chemical degradation³⁾、各種 NMR スペクトル解析⁴⁾、X 線結晶構造解析⁵⁾などにより 1970 年にその構造が確定された (Figure 2)。一方、シオマイシン A は 1961 年に塩野義製薬のグループによって *Streptomyces sioyaensis* の培養液より単離され^{6a)}、1969 年にシオマイシン B がシオマイシン A のアーティファクトであることが判明し、また、シオマイシン C も同じ培養液より単離された (Figure 2)^{6b)}。さらに、1980 年にはシオマイシン D₁ がシオマイシン類のマイナー成分として同じ培養液より単離された^{6c)}。これらシオマイシン類は chemical degradation⁷⁾、各種スペクトルデータ^{4a-4d, 6c, 8)}をチオストレプトンと比較することにより、最終的にアラニン - イソロイシンとデヒドロアラニン - バリン部分のみが異なる構造であることが判明した。その他のチオストレプトン系抗生物質として、チオペプチン類^{4c, 4d, 4f, 4g, 9)}、Sch 18640¹⁰⁾、Sch 40832¹¹⁾が単離・構造決定されている (Figure 2)。さらに、チオストレプトン系抗生物質よりもより単純な構造を持つチオペプチド類も数多く存在し、micrococcin 類¹²⁾、thiocillin 類¹³⁾、YM-266183¹⁴⁾、YM-266184¹⁴⁾、QN3323 類¹⁵⁾、berninamycin 類¹⁶⁾、sulfomycin 類¹⁷⁾、methylsulfomycin¹⁷⁾、thiotipin¹⁸⁾、promoinducin¹⁹⁾、geninthiocin²⁰⁾、promothiocin 類²¹⁾、thioxamycin²²⁾、thioactin²³⁾、radamycin²⁴⁾、GE2270 類²⁵⁾、GE37268A²⁶⁾、A10255 類²⁷⁾、amythiamicin 類²⁸⁾、cyclothiazomycin²⁹⁾、nosiheptide³⁰⁾、glycothiohexide α ³¹⁾、O-methyl-glycothiohexide α ³¹⁾、S 54832 A-1³²⁾、MJ347-81F4 類³³⁾、nocathiacin 類³⁴⁾が単離・構造決定されている (Figures 3-6)。また、チオストレプトン、チオペプチド系抗生物質の生合成機構として、チオストレプトン³⁵⁾、berninamycin 類³⁶⁾、nosiheptide³⁷⁾、A10255 類³⁸⁾、sulfomycin 類³⁹⁾、GE2270 類⁴⁰⁾に関して報告されている。



Sch 40832

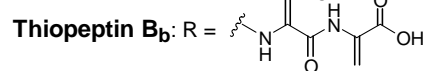
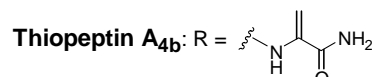
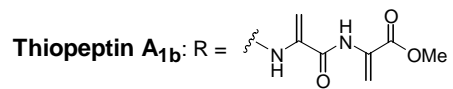
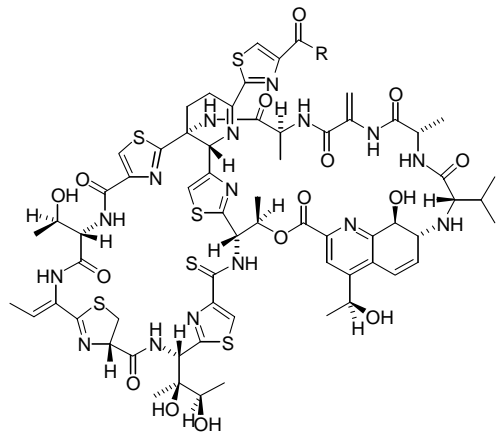
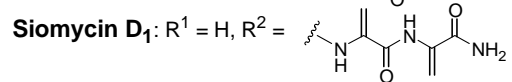
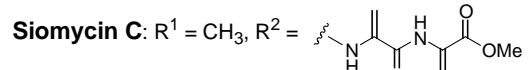
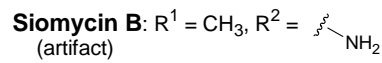
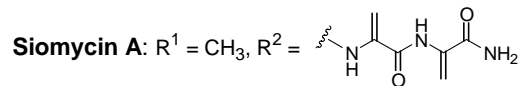
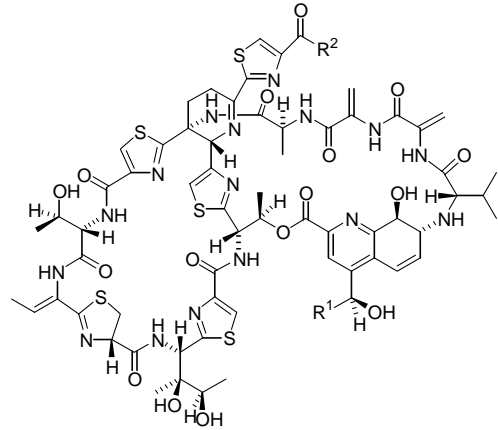
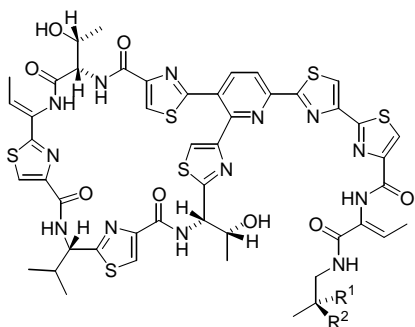
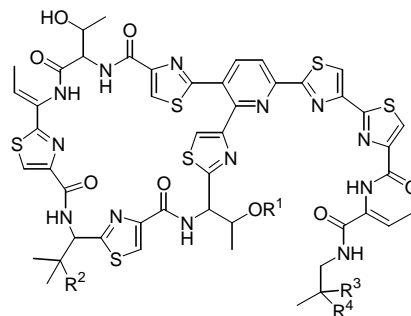


Figure 2



Micrococcin P1: $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

Micrococcin P2: $R^1 = R^2 = \text{O}$



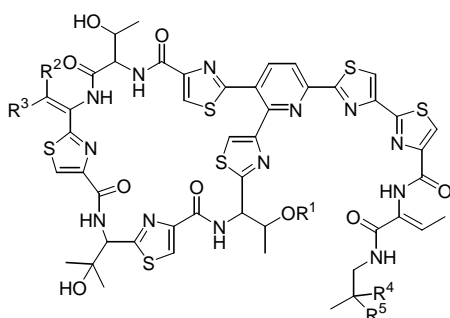
Thiocillin I: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$

Thiocillin II: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$

Thiocillin III: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$

YM-266183: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}, R^3 = R^4 = \text{O}$

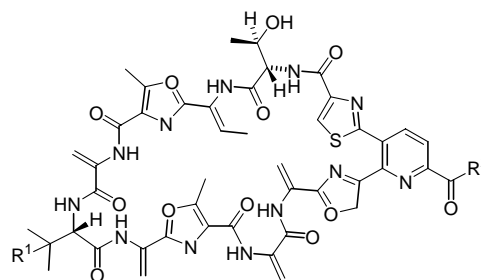
YM-266184: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{OH}, R^3 = R^4 = \text{O}$



QN3323A: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}, R^4 = R^5 = \text{O}$

QN3323B: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Me}, R^4 = R^5 = \text{O}$

QN3323Y¹: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OH}, R^5 = \text{H}$

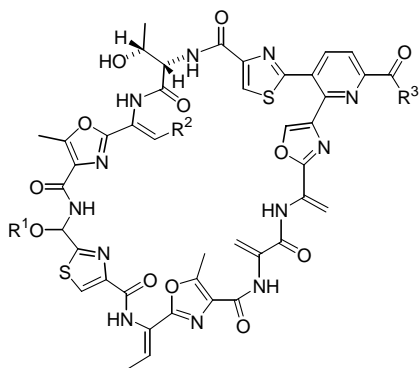


Berninamycin A: $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

Berninamycin B: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

Berninamycin C: $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

Berninamycin D: $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{NH}_2$



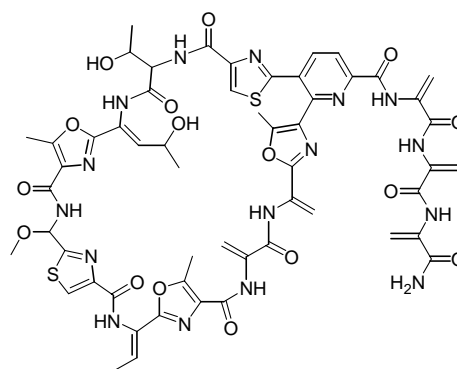
Sulfomycin I: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CH(OH)Me}, R^3 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

Sulfomycin II: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CH}_2\text{Me}, R^3 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

Sulfomycin III: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CH}_2\text{OH}, R^3 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$

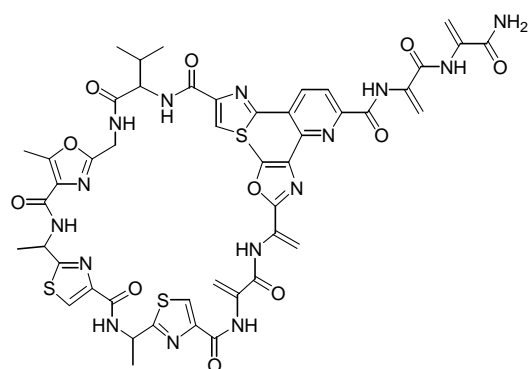
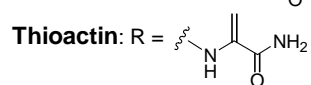
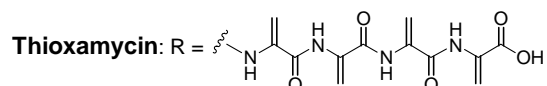
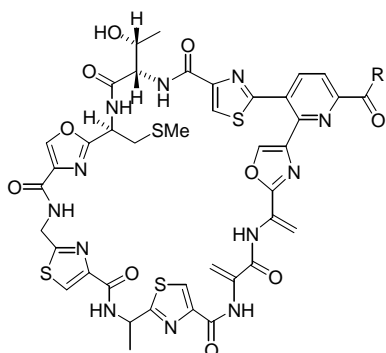
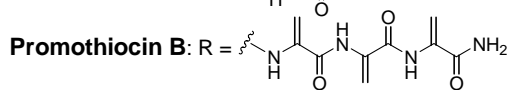
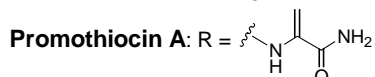
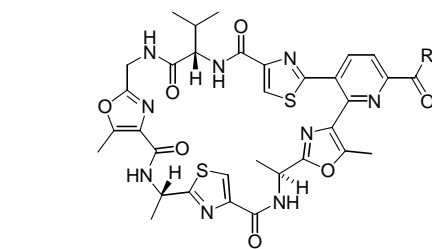
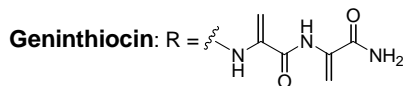
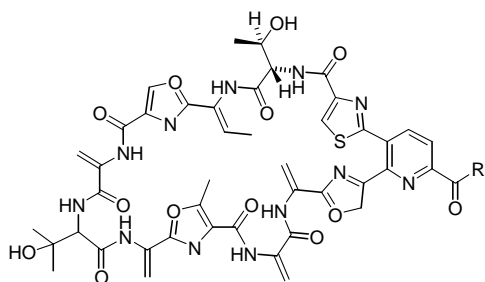
Thiotipin: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CH(OH)Me}, R^3 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-OH}$

Promoinducin: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-OH}$

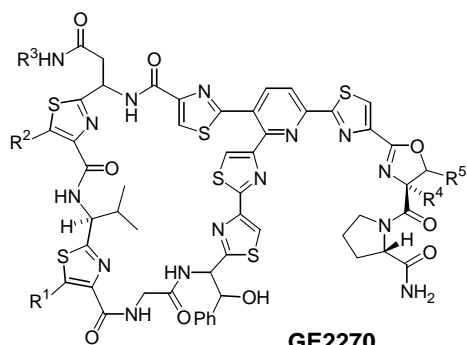


Methylsulfomycin

Figure 3

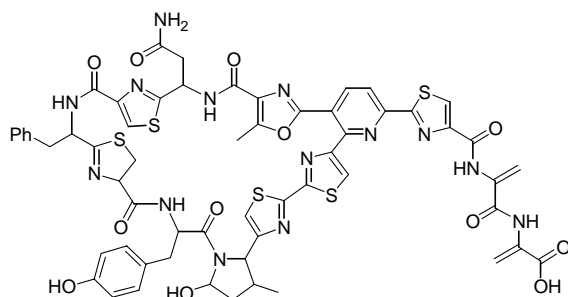


Radamycin



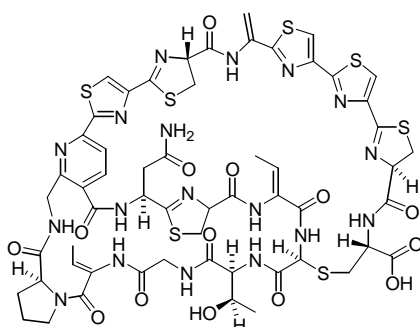
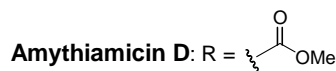
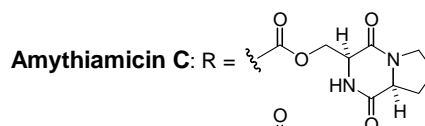
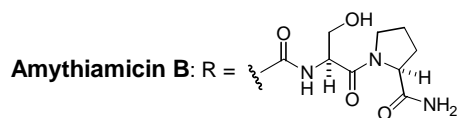
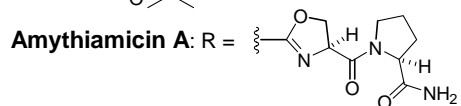
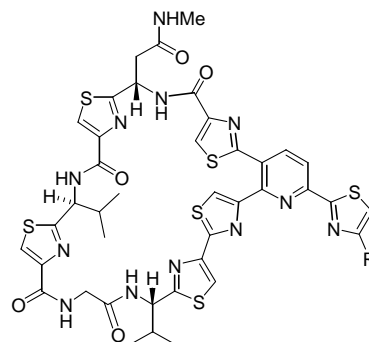
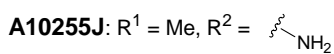
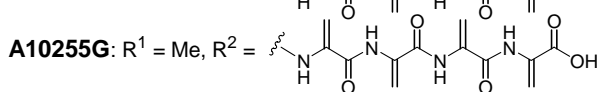
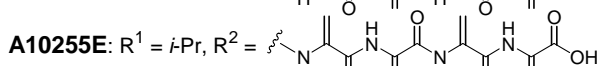
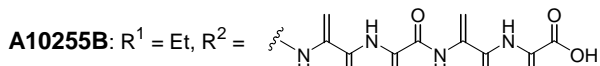
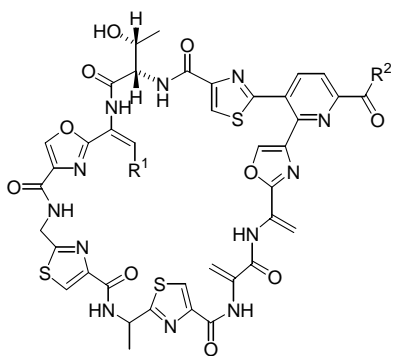
GE2270

Factor	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ , R ⁵
A	CH ₂ OMe	CH ₃	CH ₃	H
B1	CH ₂ OMe	CH ₃	H	H
B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
C1	H	CH ₃	CH ₃	H
C2a	CH ₂ OMe	CH ₂ OH	CH ₃	H
C2b	CH ₂ OMe	H	CH ₃	H
D1	H	CH ₃	H	H
D2	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H
E	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
T	CH ₂ OMe	CH ₃	CH ₃	π-bond

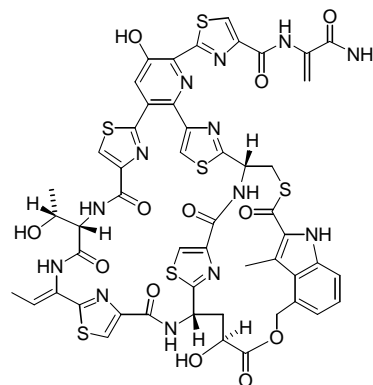


GE37468A

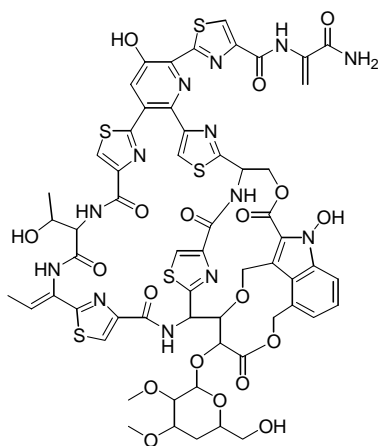
Figure 4



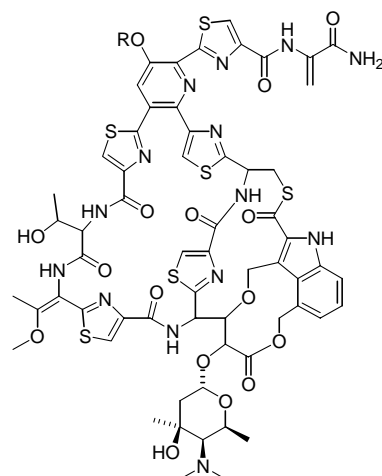
Cyclothiazomycin



Nosiheptide



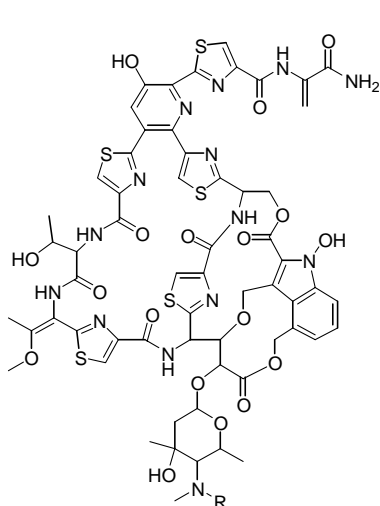
S 54832 A-1



Glycothiohexide α : $R = \text{H}$

O-Methyl-glycothiohexide α : $R = \text{Me}$

Figure 5



MJ347-81F4 A (nocathiacin I): R = Me

MJ347-81F4 B: R = Me

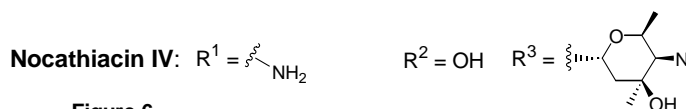
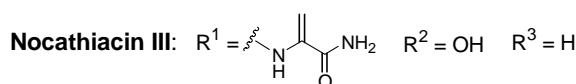
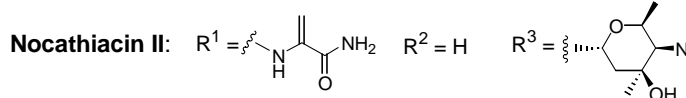
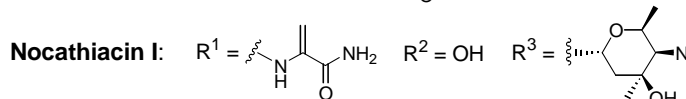
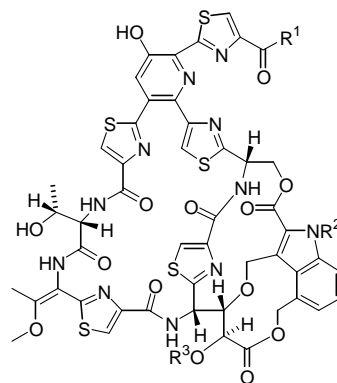
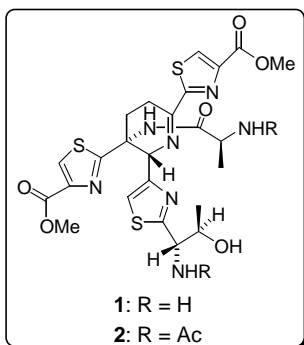


Figure 6

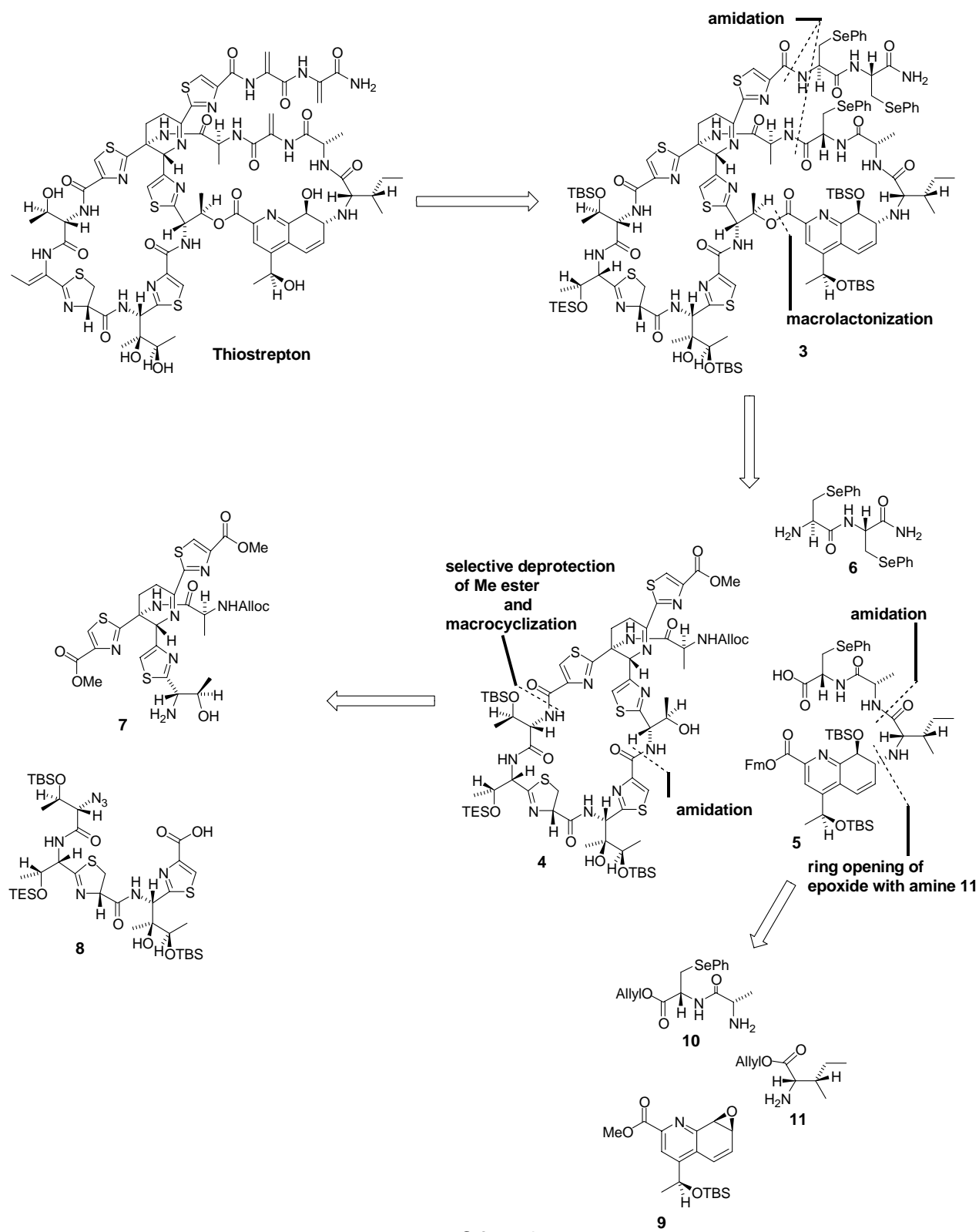
『生理活性』

チオストレプトン系およびチオペプチド系抗生物質に関しては様々な興味深い生理活性が報告されている⁴¹⁾。一般に、これらの天然物はグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を示すがグラム陰性菌に対しては活性を示さない⁴²⁾。また当初、チオストレプトンはペニシリンに匹敵する活性を持つことから臨床薬として期待されていたが^{2a)}、すでに耐性菌が存在すること⁴²⁾、また水溶性が低い^{2a)}、といったことから臨床薬には用いられておらず、獣医学において使用されているだけである⁴³⁾。しかしながら、多剤耐性菌である MRSA に対して高い活性を有するチオペプチド類も報告されていることから、現在も期待がもたれている^{14a,15,17e,19,28a,31a,33)}。チオストレプトンやチオペプチドの生理活性の機構は、L11 タンパクの結合ドメインである 23S リボソーム RNA と結合すること、タンパク質合成の伸長に参与する Ef-Tu タンパクに結合することが判明している⁴⁴⁾。また、家畜の成長促進作用を示すこと⁴⁵⁾、チオストレプトンが放線菌の *tipA* 遺伝子に作用することにより、TipAL タンパクの発現が誘発されることが報告されているが⁴⁶⁾、その役割に関してはまだ詳しくは分かっていない。さらに、その他の活性として、人マラリア原虫に対して成長阻害活性を有することから抗マラリア剤としての可能性を秘めていること⁴⁷⁾、抗腫瘍活性⁴⁸⁾、免疫抑制効果⁴⁹⁾を示すことも報告されている。



チオストレプトンの部分構造の活性試験も行われている。すなわち、側鎖のデヒドロアミノ酸部分⁵⁰⁾やチアゾール - スレオニン - チアゾリン部分⁵¹⁾の構造活性相関が調べられたが、その生理活性は低いものであった。しかしながら、Nicolaouらはチオストレプトンの全合成において用いた部分構造の生理活性についてチオストレプトンよりも強い抗腫瘍活性が得られたと報告している⁵²⁾。すなわち、各種癌細胞に対して平均して0.9 μM (チオストレプトンは平均 2.3 μM)の活性を示し、さらには、卵巣癌の耐性種に関しても平均して0.19 μM の活性を示すと報告している。また、4置換デヒドロピペリジン部分である1がMRSAとVREのどちらに対しても5.0 μM (チオストレプトンは0.2 μM と1.0 μM)で抗菌活性を示し、興味深いことに1のジアミンをアセチル基で保護した2には全く抗菌活性がないと報告している。

『チオストレプトン系抗生物質の合成研究』



Scheme 1

チオストレプトンに関しては 2004 年に Nicolaou らが全合成を達成している。その合成戦略について以下に示す(Scheme 1)⁵³。

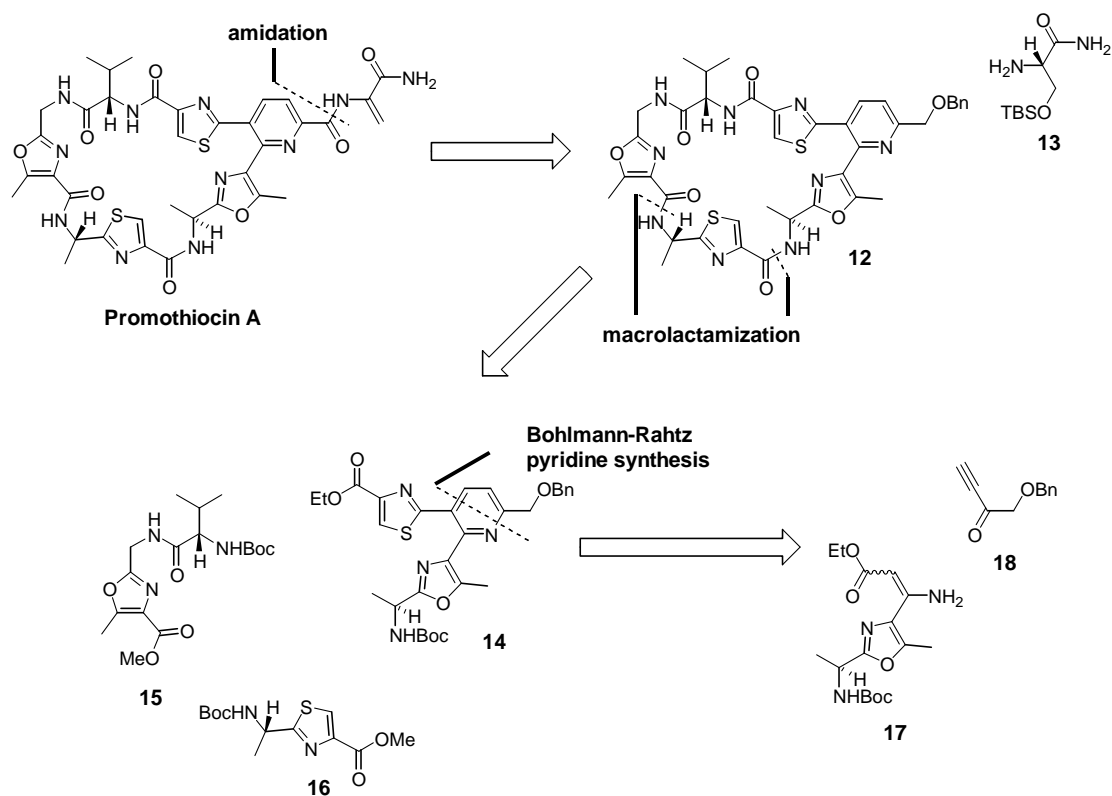
Nicolaou らは、4 置換デヒドロピペリジン部分 **7** とチアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分 **8** を縮合()した後に、2 つのメチルエステルの Me_3SnOH ⁵⁴)を用いた選択的脱保護(約 2 : 1)、続く環化縮合反応()により 26 員環ペプチド **4** を合成した。次に、エポキシド **9** に対して L-Val-OAllyl (**11**)のアミノ基を付加()させた後に、ジペプチド **10** と縮合()し **5** を合成した。**4** に **6** と **5** を縮合()し環化前駆体とした後に、山口ラクトン化()により 27 員環を構築し、2 環性ペプチド **3** を合成した。最後に、**3** のフェニルセレノ基の酸化的脱離によるデヒドロアミノ酸の構築、HF・ピリジンによる TBS 基の脱保護と 3 置換デヒドロアミノ酸の構築を行い、チオストレプトンの全合成を達成している。

『チオペプチド系抗生物質の合成研究』

チオストレプトン系抗生物質とは異なり、チオペプチド系抗生物質の合成研究は盛んに行われており、数々の合成研究が報告されている⁵⁵⁻⁶⁵。しかしながら、現在までに全合成が達成されているのは promothiocin A と amythiamicin D の 2 例だけである。以下にその合成戦略に関して示す。

最初に全合成が達成されたのは、1998 年に Moody らが行った promothiocin A である⁵⁵。Promothiocin A は *Streptomyces* sp. SF2741 より単離された天然物である²¹。その構造は NMR スペクトル解析により報告されていたが、その絶対立体配置に関しては明らかにされていなかった。そこで彼らは 3 つの立体中心は天然型アミノ酸より導かれていると考え、L-アミノ酸を用いて合成を行った。

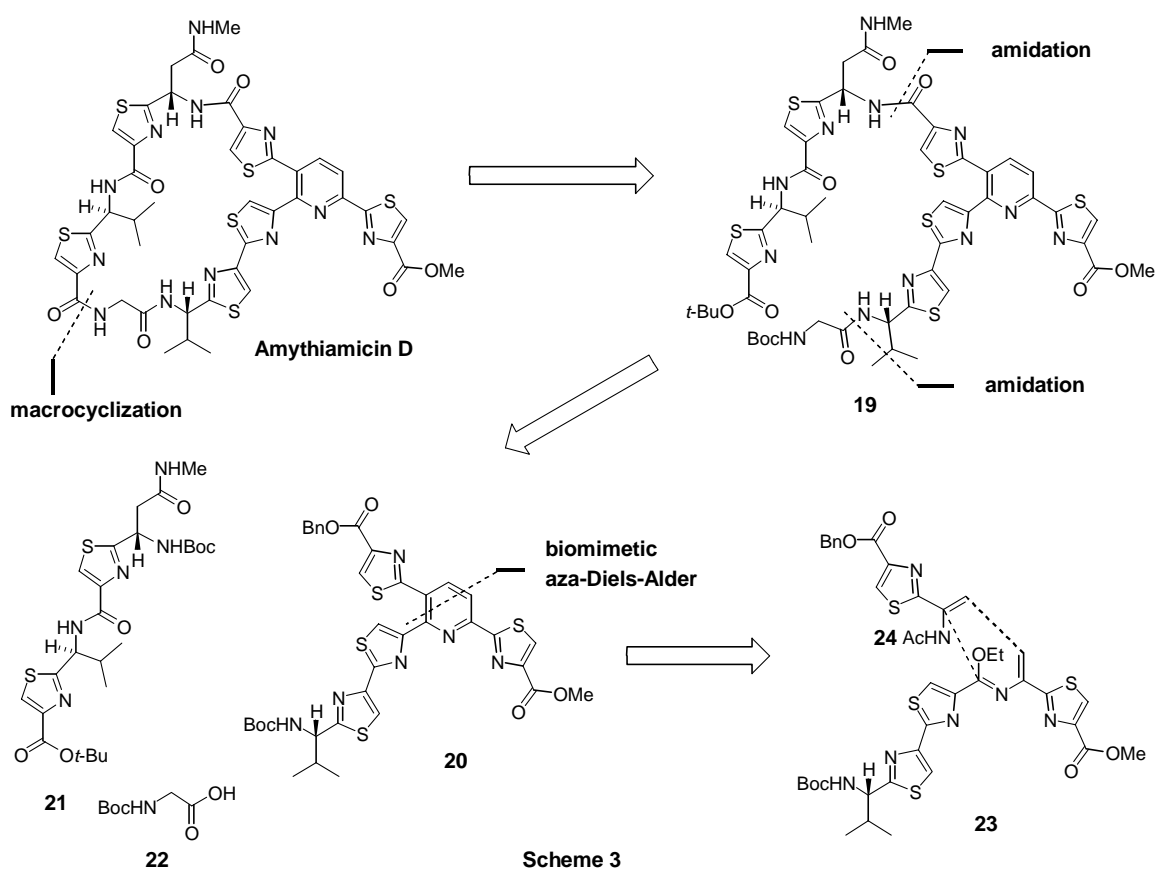
彼らの合成戦略は、核となる三置換ピリジン環の構築をエナミン **17** とイノン **18** を用いた Bohlmann-Rahtz ピリジン合成法()を鍵反応として **14** を合成し、その後、**15**、**16** を縮合した後に 2 つの部分でそれぞれ環化縮合反応()を行い環状ペプチド **12** を構築し、最後に、**13** を縮合()してデヒドロアラニンとすることにより promothiocin A の全合成を達成した(Scheme 2)。



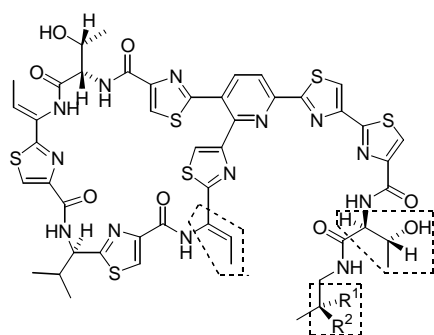
Scheme 2

次に全合成が達成されたのは、2004年に Moody らが行った amythiamicin D である⁵⁶⁾。Amythiamicin D は *Amycolatopsis* sp. MI481-42F2 より単離された天然物である²⁸⁾。この化合物も promothiocin A と同様に、その構造は NMR スペクトル解析により報告されていたが、その絶対立体配置に関しては明らかにされていなかったため、天然型である L-アミノ酸を用いて合成を行った。

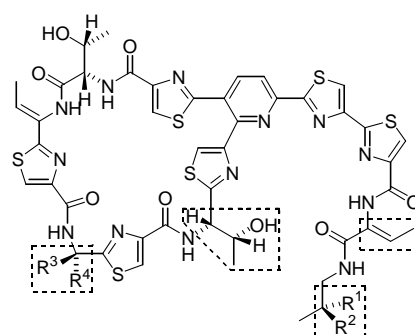
彼らの合成戦略は、核となる三置換ピリジン環の構築を promothiocin A の際に利用した Bohlmann-Rahtz 反応ではなく、Bycroft、Floss らの提唱^{12p,36c,37)}している生合成機構を模倣した経路を鍵反応として用いている。すなわち、アザジエン **23** とデヒドロアラニン **24** の aza-Diels-Alder 反応()により 3 置換ピリジン **20** を構築した後に、**21**、**22** を縮合(,)し **19** を合成し、環化縮合反応()にて amythiamicin D の全合成を達成した(Scheme 3)。



全合成はいまだ達成されていないが、盛んに合成研究が報告されているチオペプチド類に micrococcin がある(Figure 7)⁵⁷⁾。Micrococcin の構造は、1977 年に Walker、Lukacs らによって最初に報告され^{12o)}、1978 年に Bycroft、Gowland らによってその平面構造の訂正が行われたが^{12p)}、スレオニンのチアゾール誘導体とバリンのチアゾール誘導体の絶対立体配置に関しては不明確なままであった。その後、辛らによって、Walker - Lukacs 構造 (25a)と Bycroft - Gowland 構造 (26a)の側鎖のイソアラニノールのエピ体(25c)、(26c)が合成され^{57e,57f,57g,57h)}、さらに Ciufolini らによって、Bycroft - Gowland 構造 (26a)が合成されたが天然物とは一致しなかった^{57j)}。その後、Ciufolini らが詳細な NMR 解析により、Bycroft - Gowland の提唱した平面構造が正しいと報告し^{57j)}、さらに、Bagley らがバリンのチアゾール誘導体の絶対立体配置は *S*体であると報告^{57m)}したことから、現在は 26d、26e が正しい構造と考えられている。



Walker-Lukas structure of
25a: Micrococcin P1: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$
25b: Micrococcin P2: $R^1 = R^2 = \text{O}$
 Shin's synthetic epimer of
25c: Micrococcin P1: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$

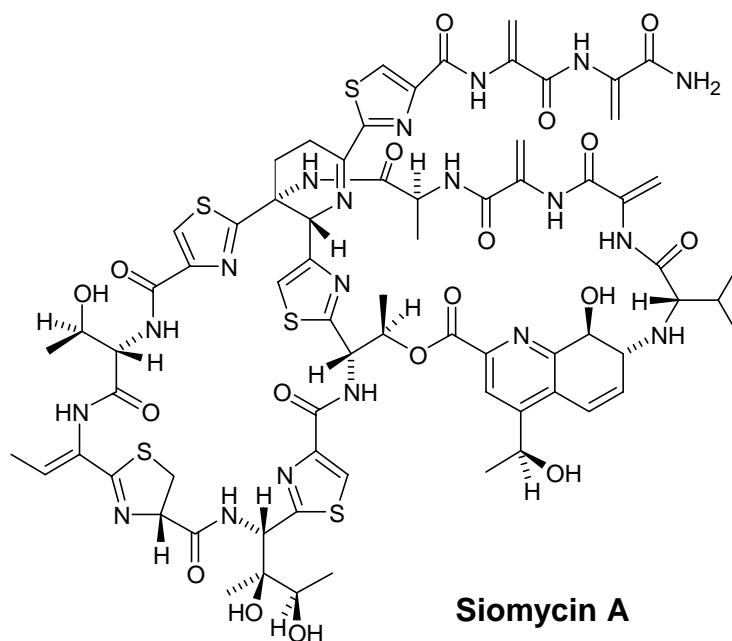


Bycroft-Gowland structure of
26a: Micrococcin P1: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CHMe}_2$, $R^4 = \text{H}$
26b: Micrococcin P2: $R^1 = R^2 = \text{O}$, $R^3 = \text{CHMe}_2$, $R^4 = \text{H}$
 Shin's synthetic epimer of
26c: Micrococcin P2: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CHMe}_2$, $R^4 = \text{H}$
 structure of
26d: Micrococcin P1: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CHMe}_2$
26e: Micrococcin P2: $R^1 = R^2 = \text{O}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CHMe}_2$

Figure 7

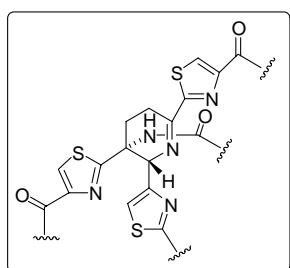
その他のチオペプチド系抗生物質として、berninamycin 類⁵⁸⁾、nosiheptide⁵⁹⁾、sulfomycin 類⁶⁰⁾、cyclothiazomycin⁶¹⁾、A10255 類⁶²⁾、GE2270A⁶³⁾、thiocilline 類⁶⁴⁾、nocathiacin 類⁶⁵⁾に関しても部分合成研究が数多く報告されている。

『チオストレプトン系抗生物質の構造の特徴』

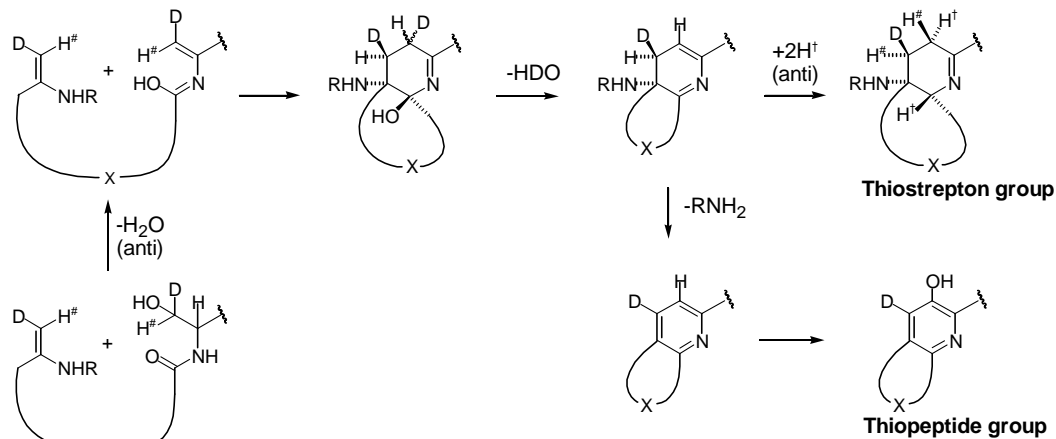


次にチオストレプトン系抗生物質の構造の特徴について示す。チオストレプトン系抗生物質の大きな特徴として、ピペリジン環もしくはデヒドロピペリジン環を核とし、チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含む 26 員環とジヒドロキノリン部分を含む 27 員環の 2 つのマクロ環を有することがあげられる。27 員環に関しては、アミド結合よりも弱いエステル結合が存在する。また、その構成成分のほとんどが非タンパク性のアミノ酸であり、非常に複雑で特異な構造であるといえる。以下にそれぞれの構造の特徴について詳細を示す。

「(A) 4 置換デヒドロピペリジン環」

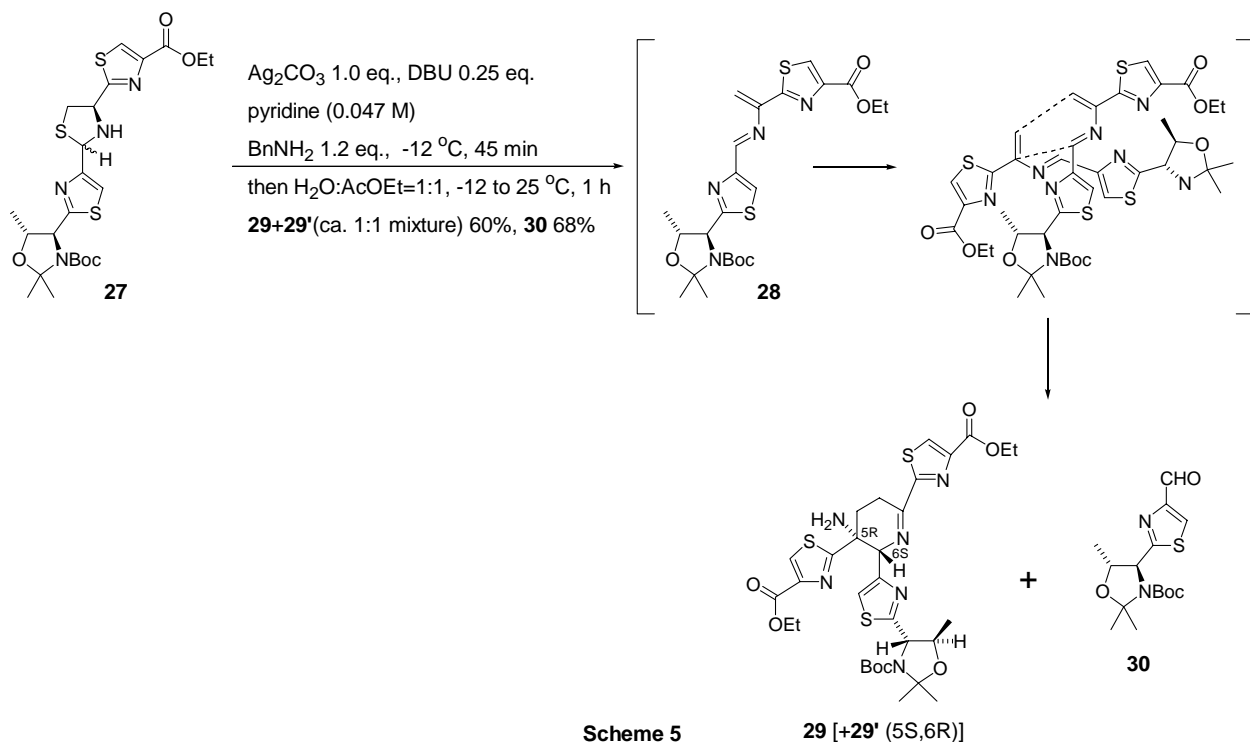


4 級不斉炭素を有する 4 置換ピペリジン - デヒドロピペリジン環はチオストレプトン系抗生物質に特有の構造であり、他の天然物には例がない。チオストレプトン、シオマイシン類、チオペプチン類“b”シリーズが 4 置換デヒドロピペリジン環構造であり、チオペプチン類“a”シリーズと Sch 18640 が 4 置換ピペリジン環構造となっている。チアゾール環はシステインより生合成されるため、この構造は α, α -2 置換- α -アミノ酸と見なすことができる。また、4 置換デヒドロピペリジン環の生合成機構に関して、Bycroft、Floss らによって以下の経路が提唱されている (Scheme 4)^{12p,35d,36c,37c.}。



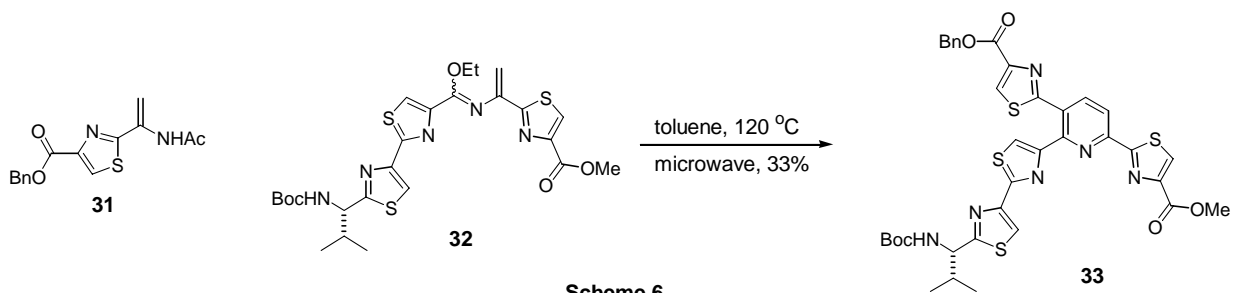
Scheme 4

この生合成機構を模倣した経路が、チオストレプトンとチオペプチド系抗生物質の合成研究で報告されている。Nicolaou らはチオストレプトンの全合成において、チアゾリジン **27** より Ag_2CO_3 - DBU を用いてアザジエン **28** を合成し、aza-Diels-Alder 反応の二量化によりデヒドロピペリジン **29** を合成した(Scheme 5)^{53b,53d,53f}。また、Moody らは amythiamicin D の全合成において、デヒドロアミノ酸 **31** とアザジエン **32** による aza-Diels-Alder 反応によりピリジン **33** を合成した(Scheme 6)⁵⁷。



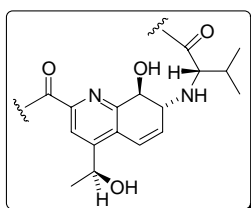
Scheme 5

29 [+**29'** (5S,6R)]



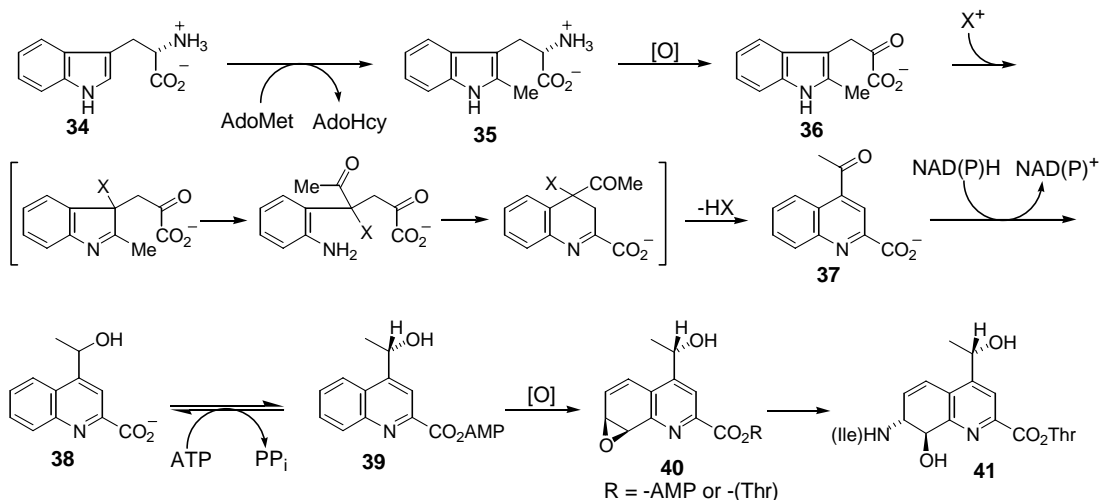
Scheme 6

「(B) 4 置換ジヒドロキノリン環」



4 置換ジヒドロキノリン環はチオストレプトン系抗生物質に特有の構造であり、他の天然物には例がない。シオマイシン D₁ のみ C4 位がヒドロキシメチル基となっており不斉中心が 1 つ少ない構造である。この構造の生合成機構に関しては Floss らによって以下の経路が提唱されている (Scheme 7)^{35b,35c,35e}。すなわち、トリプトファン(34)とメチオニンより 2-メチルトリプトファン(35)が生成し酸化(35 → 36)された後に、分子内転位によるキノリン酸 37 の構築、続いて還元(37 → 38)、酸化(39 → 40)を経た後、活性中間体 40 のエポキシドに対して L-イソロイシンのアミノ基が求核的開環反応することにより 41 が合成されるという機構である。

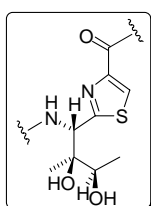
4 置換ジヒドロキノリン環はチオストレプトン系抗生物質に特有の構造であり、他の天然物には例がない。シオマイシン D₁ のみ C4 位がヒドロキシメチル基となっており不斉中心が 1 つ少ない構造である。この構造の生合成機構に関しては Floss らによって以下の経路が提唱されている (Scheme 7)^{35b,35c,35e}。すなわち、トリプトファン(34)とメチオニンより 2-メチルトリプトファン(35)が生成し酸化(35 → 36)された後に、分子内転位によるキノリン酸 37 の構築、続いて還元(37 → 38)、酸化(39 → 40)を経た後、活性中間体 40 のエポキシドに対して L-イソロイシンのアミノ基が求核的開環反応することにより 41 が合成されるという機構である。



AdoMet: S-adenosylmethionine, AdoHcy: S-adenosylhomosysteine, NADP: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
ATP: adenosine 5'-triphosphate, AMP: adenosine 5'-monophosphate

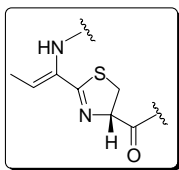
Scheme 7

「(C) β,γ-ジヒドロキシイソロイシンのチアゾール誘導体(thiostreptin)」



β,γ-ジヒドロキシイソロイシンのチアゾール誘導体は thiostreptin と命名されており、4 級不斉炭素を含む 3 つの連続する不斉中心を有している。この部分構造もチオストレプトン系抗生物質に特有の構造である。

「(D) チアゾリン環と共役したデヒドロアミノ酸」



チアゾリン環の C2 位の α 位炭素は酸、塩基によりエピ化を起こしやすい。また、C4 位にカルボニル基が置換している場合は C4 位についても容易にエピ化してしまう(Figure 8)⁶⁶⁾。3 置換デヒドロアミノ酸は幾何異性が存在するため、選択的に合成する必要がある。

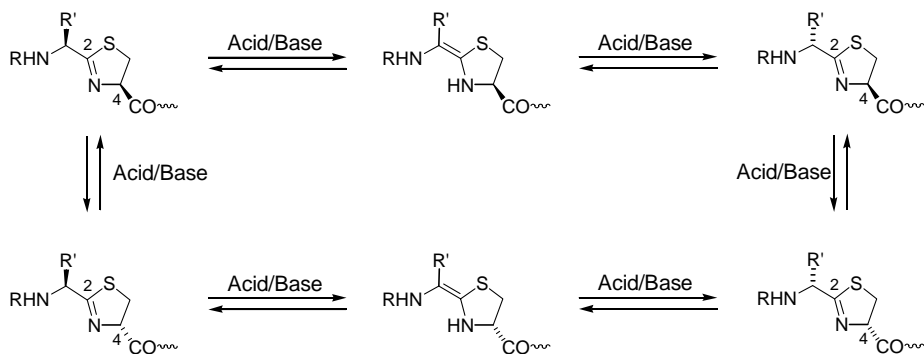
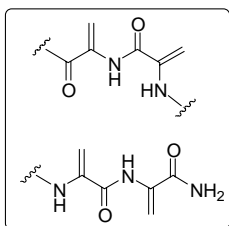


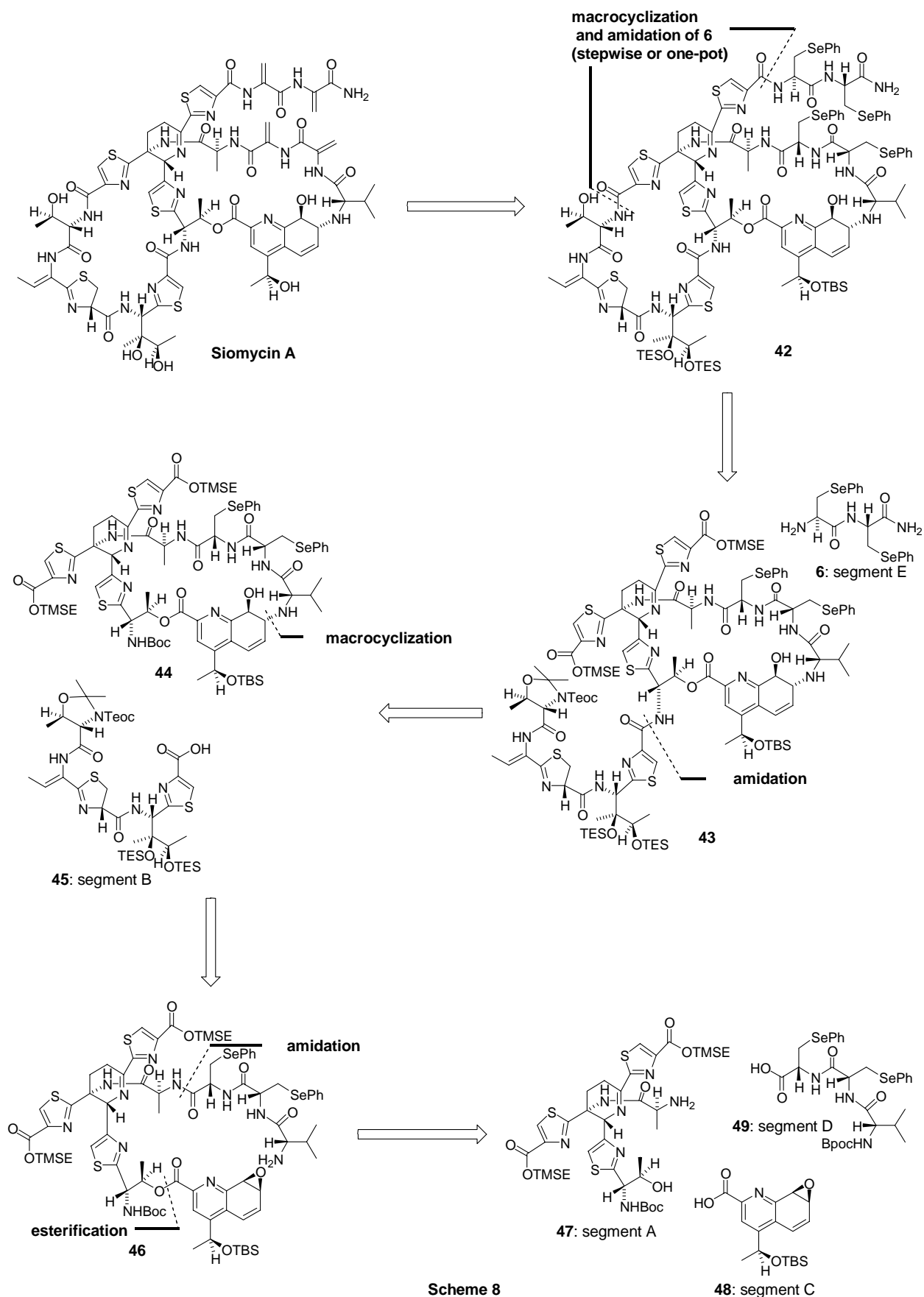
Figure 8. Thiazoline epimerization.

「(E)複数のデヒドロアミノ酸」



α 、 β -デヒドロアミノ酸は不安定であり、また縮合反応も進行しにくいことが知られている⁶⁷⁾。デヒドロアミノ酸を含む天然物が数多く単離されていることから、様々な合成法が開発されている。また、近年、デヒドロアミノ酸を用いて不斉水素化による α -アミノ酸の合成が行われている。

第二章 シオマイシン A の逆合成解析

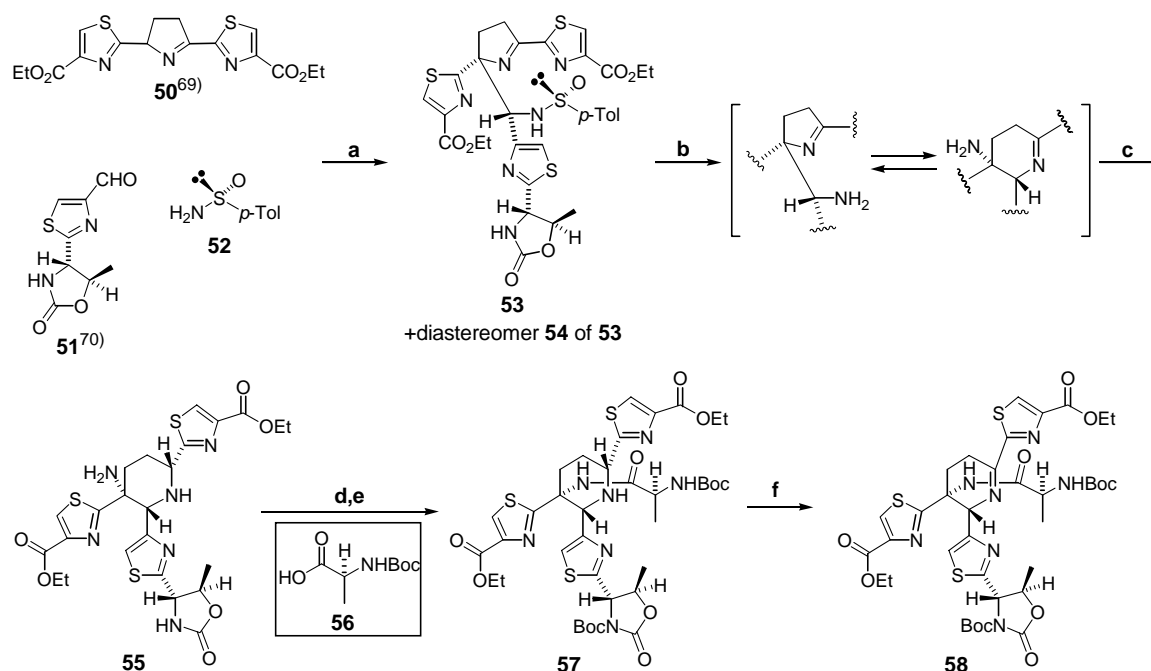


シオマイシン A の逆合成解析を示す(Scheme 8)。シオマイシン A は 42 の 4 つのフェニルセレノ基の酸化的シン脱離、ならびに TES、TBS 基の脱保護により合成できると考えた。一般的にデヒドロアミノ酸は不安定であり、また縮合反応を起こしにくいことから、デヒドロアミノ酸の前駆体としてフェニルセレノアミノ酸を用いることが有効であると考えた。2 つのマクロ環の構築は、Nicolaou らがチオストレプトンの全合成において 27 員環の構築を最後に行っているのに対して、26 員環を最後に構築する経路を考案した。すなわち、チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含む 26 員環の構築において、セグメント A の合成経路上、2 つのエステルの区別が困難であることから、「43 の 2 つの TMSE エステルを選択的脱保護、続く環化縮合反応()、もう一方の TMSE エステルの脱保護、セグメント E 6 の縮合()」、もしくは「43 の 2 つの TMSE エステルを脱保護して得られるジカルボン酸に対する位置選択的な環化縮合反応()、続く、段階的もしくはワンポットでセグメント E 6 の縮合()」を行うことにより合成できると考えた。43 は 44 の Boc 基の脱保護、続くセグメント B 45 との縮合()により合成できると考えた。ジヒドロキノリン部分を含む 27 員環 44 の構築に関しては、アミノ基のエポキシドへの付加反応による環化反応()により構築できると考えた。また、46 はセグメント A 47 とセグメント C 48 とを縮合しエステル化()した後に、セグメント D 49 を縮合()することにより得られると考えた。

第三章 4置換デヒドロピペリジン部分(セグメントA)の合成

第一節 セグメントAの最適化

4置換デヒドロピペリジン部分の合成は前任者の東林が行っている。以下にその合成経路を示す(Scheme 9)^{1a,68}。



Scheme 9. Synthesis of dehydropiperidine **58**. Reagents and conditions: (a) **51** 1.2 eq., **52** 1.2 eq., LiClO₄ 10 eq., NEt₃ 10 eq., THF, rt, 5 h, then -40 °C, **50** 1.0 eq., -20 °C, 1 d, **53** 71% and **54** 17% from **50**; (b) TFA 5.0 eq., EtOH, rt, 1 h, then aq. NaHCO₃; (c) AcOH 10 eq., NaBH₃CN 3.0 eq., EtOH, rt, 2 h, **55** 70% from **53**; (d) Boc₂O 1.1 eq., DMAP 0.2 eq., NEt₃ 1.1 eq., THF, 0 °C, 1 h; (e) **56** 2.0 eq., CIP 2.0 eq., HOAt 2.0 eq., *i*-Pr₂NEt 4.5 eq., CH₂Cl₂, rt, 1 d, 78% from **55**; (f) *t*-BuOCl 1.1 eq., THF, -78 °C, 30 min, then DMAP 0.2 eq., NEt₃ 10 eq., rt, 5 h, 95%.

アルデヒド **51**⁷⁰、光学活性スルフィナミド **52** よりスルフィニミンを調製し、ワンポットでデヒドロピペリジン **50**⁶⁹と1,2付加^{71,72,73}させ **53** を合成した。続いて、スルフィニル基の除去、立体選択的還元によりピペリジン **55** を合成した。次に、オキサゾリジノンの Boc 基による保護に続き、Boc-L-Ala-OH (**56**)を縮合し **57** を合成した。最後に *t*-BuOCl⁷⁴による *N*-クロロ化、位置選択的脱 HCl⁷⁵することによりデヒドロピペリジン **58** を合成した。

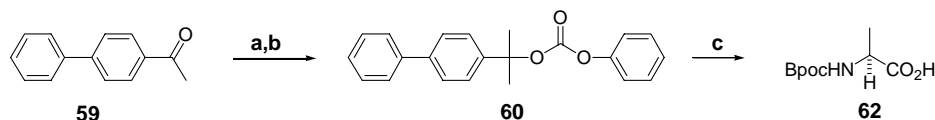
このように4置換デヒドロピペリジン部分の合成法は確立されているが、全合成するにあたって以下の点が問題であると予想した。

全合成の後半の工程においてエチルエステルの脱保護が困難である

オキサゾリジノン環の開環後は、アミノ基の保護基である2つの Boc 基を区別することができない

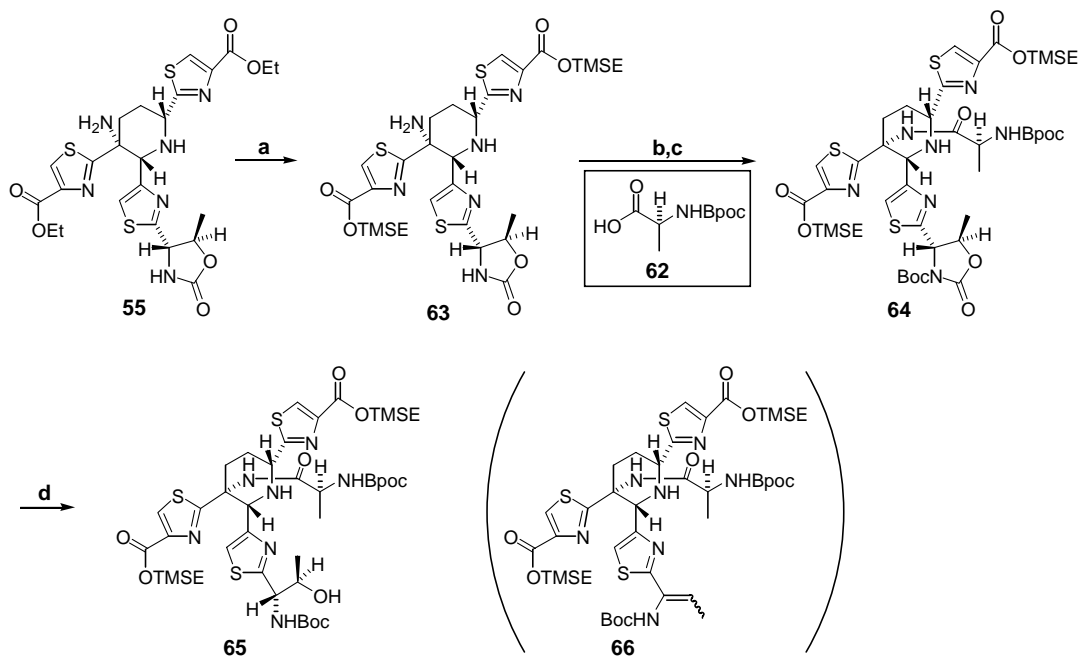
これらの問題点を解決するため、エチルエステルをより穏和条件下で脱保護可能な TMSE エステルへ、アラニン部分のアミノ基の保護基を弱酸により脱保護可能な Bpoc 基へ変更することにした。

まず、Bpoc-Ala-OH (**62**)⁷⁶⁾の合成を行った(Scheme 10)。4-アセチルビフェニル(**59**)に対して Grignard 試薬を作用させアルコールとした後に、クロロギ酸フェニルを作用させ、Bpoc 化試薬である **60** を調製した。最後に L-アラニン(**61**)を **60** と Triton B により Bpoc 化し、Bpoc-L-Ala-OH (**62**) を合成した。



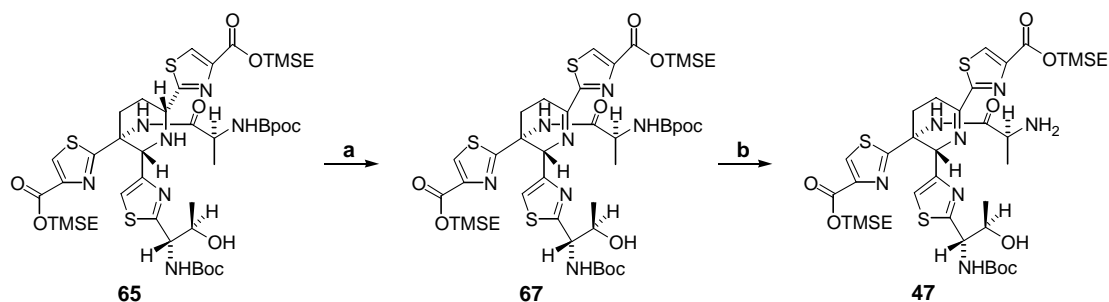
Scheme 10. Synthesis of Bpoc-L-Ala-OH (**62**). Reagents and conditions: (a) 3 M MeMgBr in Et₂O solution 2.2 eq., Et₂O, rt, 1 h, 90%; (b) ClCO₂Ph 1.2 eq., pyridine 1.48 eq., CH₂Cl₂, 0 °C, 1 d, 87%; (c) L-alanine (**61**) 1.0 eq., **60** 1.1 eq., 40wt% Triton B in MeOH 1.1 eq., DMF, 50 °C, 2 h, 67%.

次に合成中間体 **55**^{1a)}を用いて、Seebach らの報告⁷⁷⁾により、Ti(O*i*Pr)₄ 存在下トリメチルシリルエタノール中加熱することにより、収率良く **55** の 2 つのエチルエステルを TMSE エステルへ変換した(Scheme 11)。次に、得られた **63** のオキサゾリジンを Boc 基で保護した後、縮合剤に CIP⁷⁸⁾を用いて Bpoc-L-Ala-OH (**62**)と縮合し **64** を合成した。続いて、国枝らの報告⁷⁹⁾を参考にし、オキサゾリジノン環の開環反応を検討した。Cs₂CO₃ - 溶媒(DMF - H₂O、THF - H₂O、dioxane - H₂O、DMSO - H₂O)の条件では全く反応は進行せず、40 wt% *n*-Bu₄NOH in H₂O - THF の条件では、目的化合物 **65** が 37%得られたが、副生成物 **66** も 21%生じてしまうという結果にとどまった。しかしながら、Cs₂CO₃ - トリメチルシリルエタノールを用いた際には目的化合物 **65** を 80%の収率で得ることができた。なお、溶媒に用いたトリメチルシリルエタノールは反応終了後、減圧蒸留により回収した。



Scheme 11. Synthesis of piperidine **65**. Reagents and conditions: (a) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 10 eq., $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 1.0 eq., 100°C , 6 h, 75%; (b) Boc_2O 1.0 eq., DMAP 0.2 eq., NEt_3 1.5 eq., THF, rt, 1.5 h, 93%; (c) **62** 2.0 eq., CIP 2.0 eq., HOAt 2.0 eq., $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 5.0 eq., CH_2Cl_2 , rt, 3.5 h, 84%; (d) Cs_2CO_3 1.0 eq., $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, rt, 10 h, 80%.

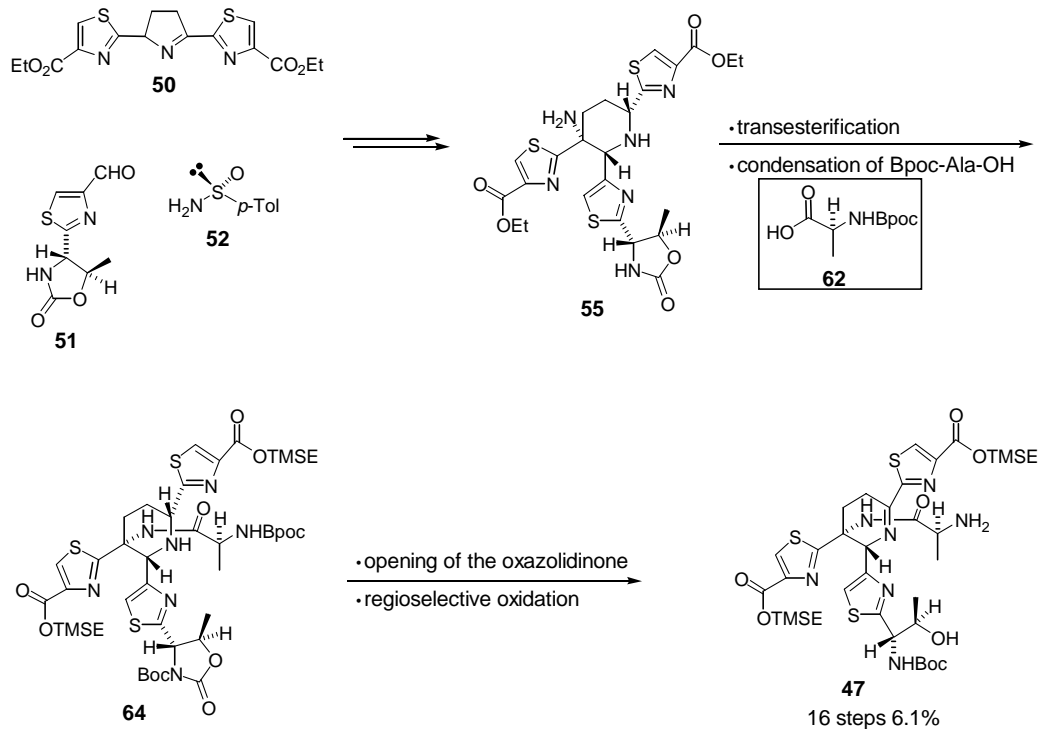
得られた **65** を $t\text{-BuOCl}$ ⁷⁴⁾ で *N*-クロロ化し、続く塩基性処理による位置選択的酸化⁷⁵⁾によりデヒドロピペリジン **67** を合成し、0.5% TFA - CH_2Cl_2 により Bpoc 基を脱保護^{76b)} し、セグメント A **47** の合成を達成した(Scheme 12)^{1e)}。



Scheme 12. Synthesis of dehydropiperidine **47**. Reagents and conditions: (a) $t\text{-BuOCl}$ 1.1 eq., THF, -78°C , 1 h, then DMAP 0.2 eq., NEt_3 10 eq., rt, 3 h, 76%; (b) 0.5% TFA- CH_2Cl_2 , rt, 30 min, 91%.

第二節 第三章まとめ

4 置換デヒドロピペリジン部分(セグメントA)として、50、51、52 の 3 成分より合成されるピペリジン 55 のエステル交換反応、Bpoc-L-Ala-OH (62)の縮合により 64 を合成し、オキサゾリジノンの開環、位置選択的酸化反応により縮合前駆体 47 を合成した(Scheme 13)^{1a,1e}。

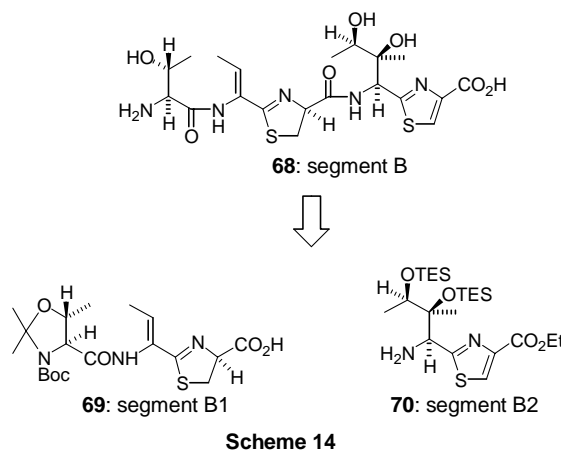


Scheme 13

第四章 チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペントペプチド部分(セグメント B)の合成

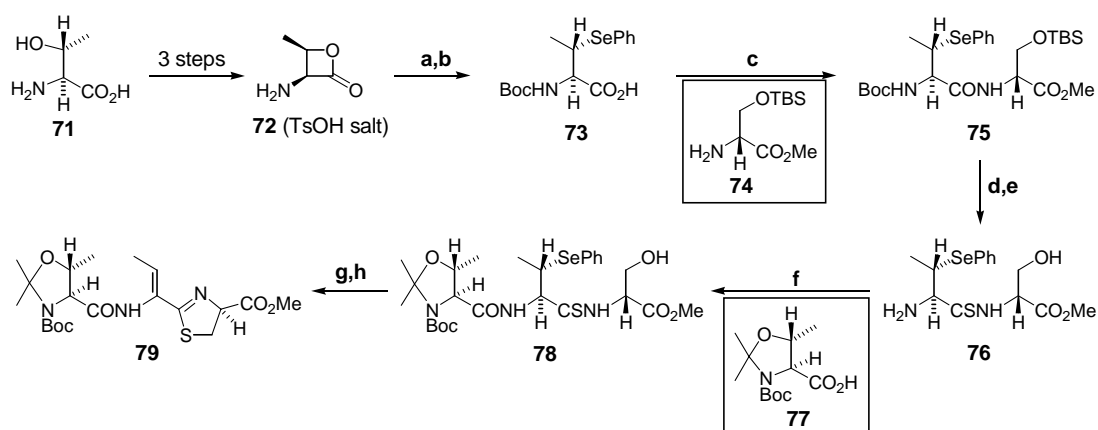
第一節 チアゾリンを含むトリペプチド部分(セグメント B1)の合成

チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペントペプチド部分(セグメント B)の逆合成解析を以下に示す(Scheme 14)。



セグメント B **68** は、チアゾリン環を有するデヒドロアミノ酸部分であるセグメント B1 **69** とチアゾール環を有する β , γ -ジヒドロキシイソロイシン部分であるセグメント B2 **70** の二つに分けて、それぞれを合成した後に縮合することにより得られると考えた。

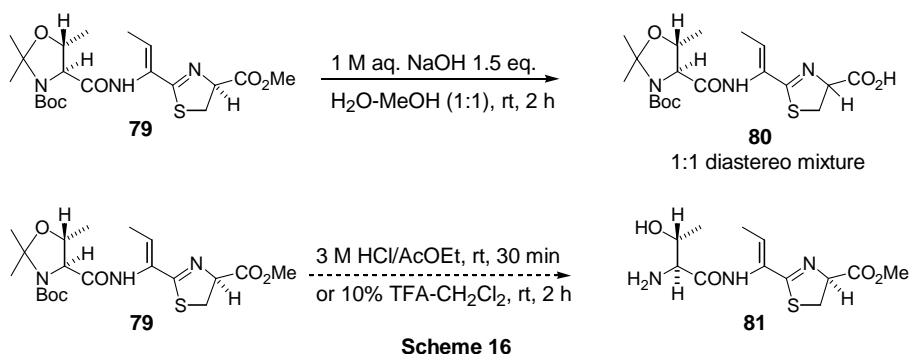
セグメント B1 の合成は前任者の東林が行っている。以下にその合成経路を示す(Scheme 15)⁶⁸⁾。



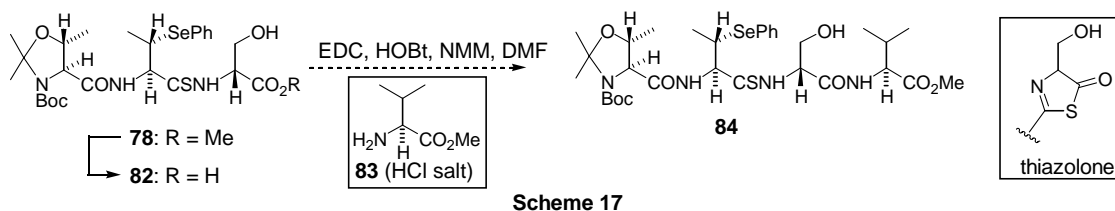
Scheme 15. Synthesis of tripeptide **79**. Reagents and conditions: (a) Boc_2O 2.0 eq., $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 1.2 eq., THF, rt, 16 h, 77%; (b) PhSeH 1.5 eq., DMF, 80 °C, 2 h, quantitative yield; (c) **74** 1.1 eq., EDC 1.1 eq., HOBT 1.0 eq., DMF, 3 h, 90%; (d) Lawesson's reagent 0.6 eq., toluene, reflux, 1.5 h, 80%; (e) 50% TFA- CH_2Cl_2 , rt, 1 h; (f) **77** 1.1 eq., EDC 1.2 eq., HOBT 1.1 eq., NMM 1.2 eq., DMF, rt, 6 h, 87% (two steps); (g) Burgess reagent 1.5 eq., THF, rt, 15 min, 99%; (h) TBHP in CH_2Cl_2 10 eq., CH_2Cl_2 -TFE (1:1), 0 °C, 9 h, 82%.

L-スレオニン(71)を出発原料として、Zervas、Vederas らの報告⁸⁰⁾に従ってβ-ラクトン 72 を合成した後、PhSeH による求核置換反応⁸¹⁾によりβ-ラクトンを開環し 73 を合成した^{82,83)}。74 を縮合し 75 とした後に、Lawesson 試薬⁸⁴⁾によりチオアミド化、Boc 基、TBS 基の酸による脱保護により 76 を得た。その後 77 を縮合しトリペプチド 78 を得た。最後に Burgess 試薬^{66b)}によるチアゾリン環の構築、PhSe 基の酸化的シン脱離^{82,83)}によりセグメント B1 79 の合成を達成している。

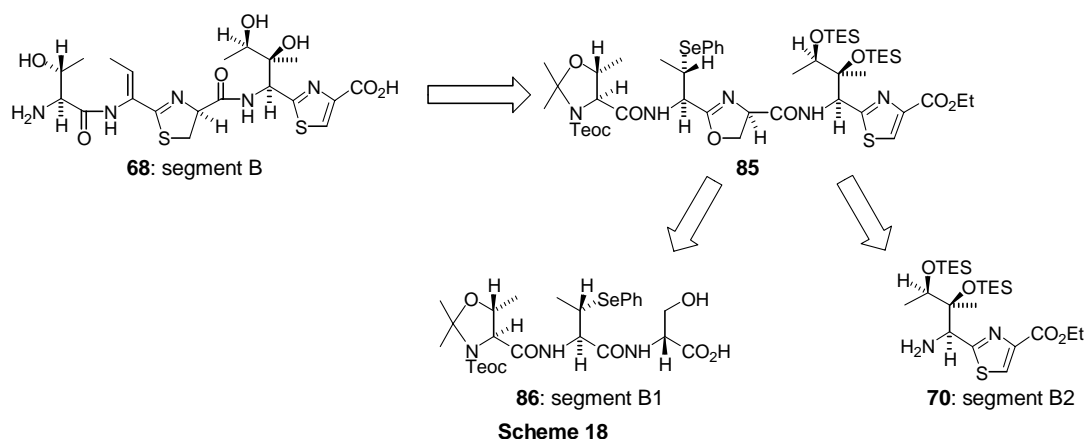
まず、このセグメント B1 79 に対してメチルエステルの脱保護、Boc 基の脱保護の検討を行った (Scheme 16)。



エステル 79 に対して NaOH を用い脱保護したところ、チアゾリンの C4 位が容易にエピ化し 1 : 1 のジアステレオマー混合物 80 が得られた⁶⁶⁾。また、Boc 基の酸による脱保護においては TLC 分析より、複数の生成物が生じ複雑な混合物となる結果であった。そこで、チアゾリン環とデヒドロアミノ酸を構築した後に脱保護するのは困難であると考え、チアゾリン環を構築する前のチオアミド 78 のメチルエステルを加水分解した 82 に対してモデル化合物として 83 を縮合させたところ、複数の生成物が生じるという結果に終わった (Scheme 17)⁸⁵⁾。これはカルボン酸が活性エステルとなった際に、チオアミドが環化しチアゾロン環が形成してしまったためと考えられる。

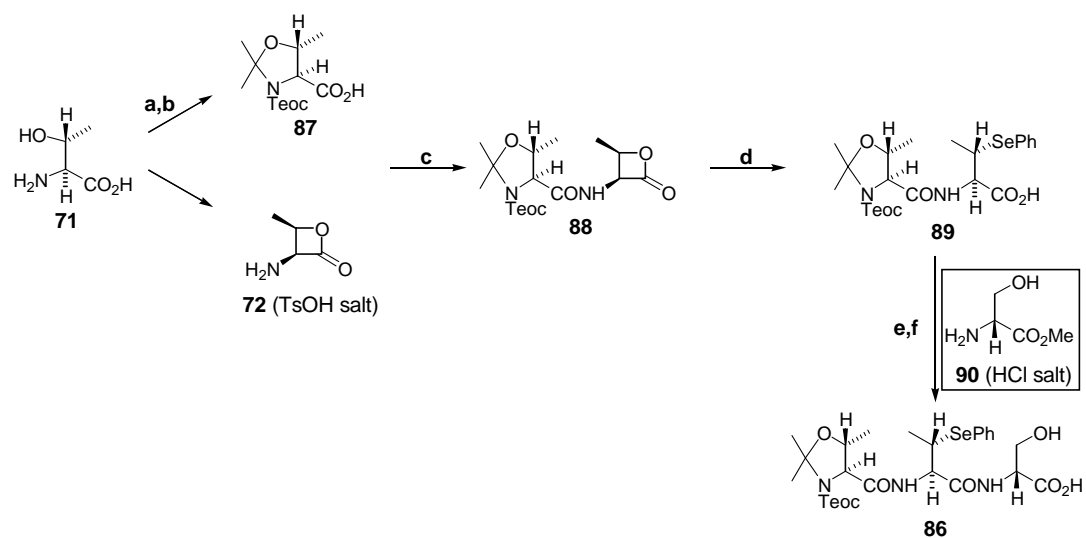


以上の結果より、セグメント B1 としては 78 や 79 は不適切であることが判明したため、以下のように新たにセグメント B の逆合成解析を行った (Scheme 18)。



チアゾリン環の構築は、全てのアミノ酸がそろった後に行うこととした。すなわち、セグメント B1 **86** と B2 **70** を縮合した後、Wipf らのオキサゾリン - チアゾリン変換法^{66d,66e,66f,85,86}にてチアゾリン環を構築できると考えた。またアミノ基の保護基は Boc 基から脱保護がより容易な Teoc 基へと変更することとした。

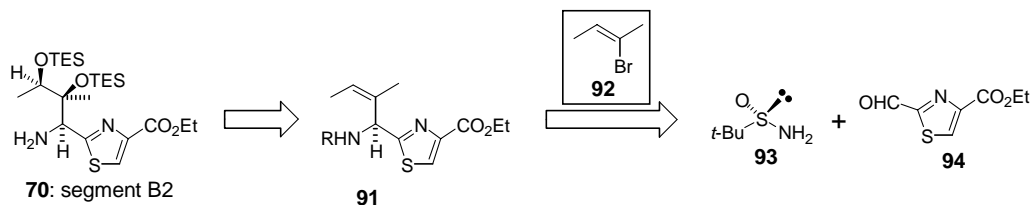
L-スレオニン(**71**)のアミノ基を TeocOPh(*p*-NO₂)⁸⁷を用いて Teoc 基で保護した後、水酸基とカーバメートのアセトニドで保護し **87** を合成した(Scheme 19)。一方、**71** より前任者と同様に Zervas、Vederas らの報告⁸⁰)に従い **72** を合成した。得られた **87** と **72** の縮合には、EDC - HOBt、PyBOP⁸⁸)、DMTMM⁸⁹)を用いたところ、縮合剤に PyBOP を用いた際に最も収率良く **88** を得ることができた。このラクトン **88** を PhSeH⁸¹)によりフェニルセレニル化しほぼ定量的に **89** を得ることができた。得られたジペプチド **89** に H-D-Ser-OH (**90**)を縮合させ、メチルエステルを脱保護することによりトリペプチド **86** を合成した。



Scheme 19. Synthesis of tripeptide **86**. Reagents and conditions: (a) TeocOPh(*p*-NO₂) 1.1 eq., NEt₃ 3.0 eq., dioxane-H₂O (1:1), rt, 20 h; (b) acetone dimethylacetal 3.0 eq., *p*-TsOH 0.1 eq., acetone, rt, 6 h, quantitative yield (two steps); (c) **87** 1.0 eq., **72** 1.1 eq., PyBOP 1.2 eq., *i*-Pr₂NEt 2.4 eq., CH₂Cl₂, rt, 2.5 h, 66% from **87**; (d) PhSeH 1.5 eq., DMF, 80 °C, 2 h, 94%; (e) **89** 1.0 eq., **90** 1.1 eq., DMTMM 1.1 eq., NMM 1.1 eq., MeOH, rt, 6 h, 82% from **89**; (f) 1 M aq NaOH 1.5 eq., MeOH-dioxane-H₂O (1:1:1), rt, 1 h.

第二節 ジヒドロキシイソロイシン部分(セグメント B2)の合成

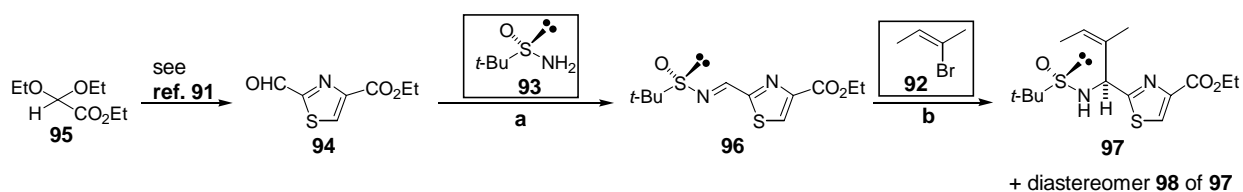
β,γ -ジヒドロキシイソロイシン部分(セグメント B2)の逆合成を以下に示す(Scheme 20)。



Scheme 20

セグメント B2 **70** は、オレフィン **91** を立体選択的ジヒドロキシル化することにより得られると考えた。また、オレフィン **91** は光学活性スルフィナミド **93**⁹⁰⁾とチアゾールアルデヒド **94**⁹¹⁾より合成される光学活性スルフィニミンに対するビニル金属試薬の付加反応⁹²⁾により合成できると考えた。

まず、既知化合物 **94** をエチルジエトキシアセテート(**95**)より 4 工程にて合成した(Scheme 21)。次に、得られたアルデヒド **94** と Ellman の *t*-ブタンスルフィナミド **93** を当研究室により開発された Cs₂CO₃ を用いた脱水反応⁹³⁾により結合し、スルフィニミン **96** を定量的に合成した。続いて、光学活性スルフィニミンに対するビニル金属試薬の付加反応について検討した(Table 1)。



Scheme 21. Synthesis of olefine **97**. Reagents and conditions: (a) **93** 1.0 eq., **94** 1.0 eq., Cs₂CO₃ 1.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 2 h, quantitative yield; (b) **92** 5.0 eq., *t*-BuLi in ether 10 eq., THF, -78 °C, 5 min, then ZnCl₂ in ether 5.0 eq., -78 °C to 0 °C, 15 min, then -78 °C, **96** 1.0 eq./THF, then -78 °C to -40 °C, 6 h, **97** 87%.

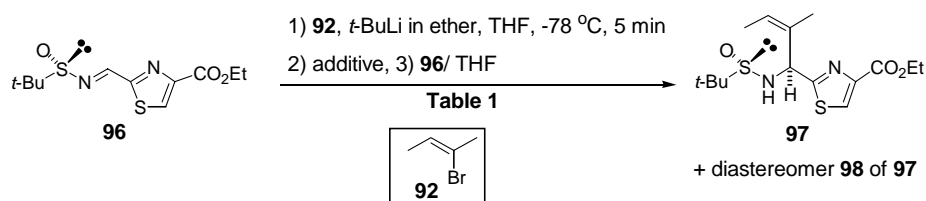


Table 1

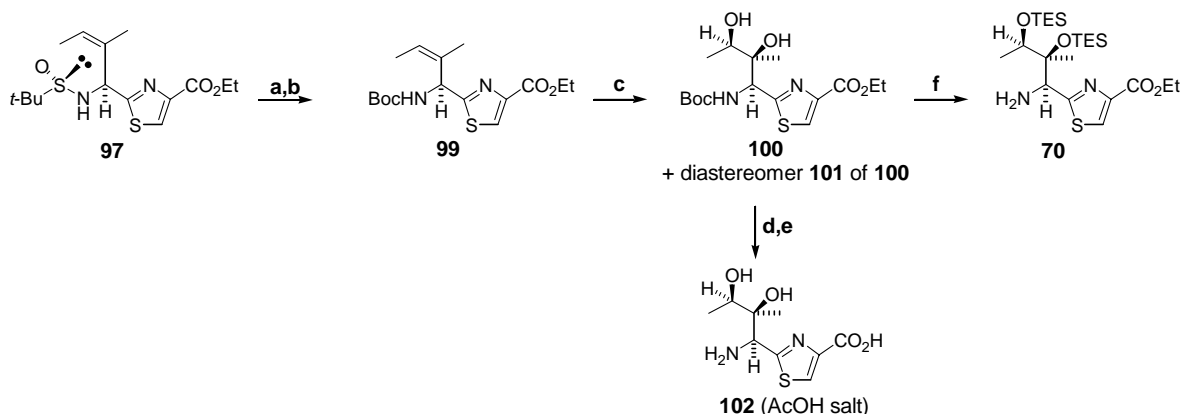
entry	92 (eq.)	<i>t</i> -BuLi (eq.)	additive (eq.)	transmetallation		reaction		ratio ^a of 97 : 98	yield ^b (%) of 97
				temp (°C)	time (min)	temp (°C)	time (h)		
1	1.1	2.2	-	-	-	-78~0	3	68 : 32	12
2	5.0	10	ZnCl ₂ 5.0	-78~0	15	-78~0	3	75 : 25	55
3	5.0	10	ZnCl ₂ 5.0	-78~0	15	-78~-40	6	97 : 3	87

^a The ratio of **97:98** was based on ¹H NMR analysis of the crude products.

^b Isolated yield of **97** after silica-gel column chromatography.

まず、THF あるいは Et₂O 中、-78 °C で (*Z*)-2-ブromo-2-ブテン(**92**)を *t*-BuLi を用いリチオ化した後、**96** を加えたところ、反応温度、反応時間を種々変化させたが、いずれにおいても TLC 分析より多数の生成物が生じ、複雑な混合物になるという結果にとどまった(entry 1)。そこで、ビニルリチウム試薬の反応性が高すぎると考え、ビニル亜鉛試薬へトランスメタル化することとした(entries 2 and 3)。THF 中、-78 °C で **92** をリチオ化した後、1.0 M ZnCl₂/エーテル溶液を加え 0 °C に昇温しトランスメタル化した後、再度 -78 °C にし **96** を加えた。反応温度を 0 °C にした際は選択比 75 : 25、収率 55%と中程度であったが(entry 2)、-40 °C で反応させたところ選択比 97 : 3、収率 87%と高収率かつ高立体選択的に目的とする **97** を得ることに成功した(entry 3)。なお **97** の絶対立体配置の決定は後の工程にて行った。

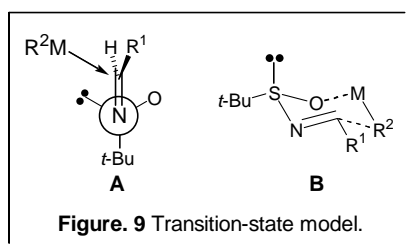
続いて、オレフィン **97** のジヒドロキシル化を検討した(Scheme 22)。アリルスルフィナミド **97** に対して OsO₄ を用いたジヒドロキシル化を行ったところ、スルフィナミドの酸化が起こりスルフォナミドが得られるという結果にとどまった⁹⁴⁾。また、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化⁹⁵⁾も検討したが、これは全く反応が進行しなかった。そこで、スルフィナミドを Boc 基へ変更した **99** に対するジヒドロキシル化を試みた。Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を含む様々な条件を試みた結果、OsO₄ - NMO - DABCO⁹⁶⁾の際に選択比 2 : 1 でジオール **100** を 56%で得ることができた。



Scheme 22. Synthesis of the dihydroxyisoleucine derivative **70**. Reagents and conditions: (a) 10 wt% HCl/MeOH, rt, 0.5 h; (b) Boc_2O 1.2 eq., NEt_3 1.2 eq., dioxane, rt, 2 h, 83% (two steps); (c) OsO_4 0.1 eq., NMO 3.0 eq., DABCO 0.2 eq., $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (85:15), rt, 12 h, **100** 56%, **101** 25% from **99**; (d) 1 M aq. NaOH 1.5 eq., EtOH-dioxane (2:1), rt, 0.5 h; (e) 3 M HCl/EtOAc, then DOWEX 50W, pyridine/acetic acid buffer (pH 3.1), 65% from **100**; (f) TESOTf 4.0 eq., 2,6-lutidine 6.0 eq., CH_2Cl_2 , rt, 1 h, 92% from **100**.

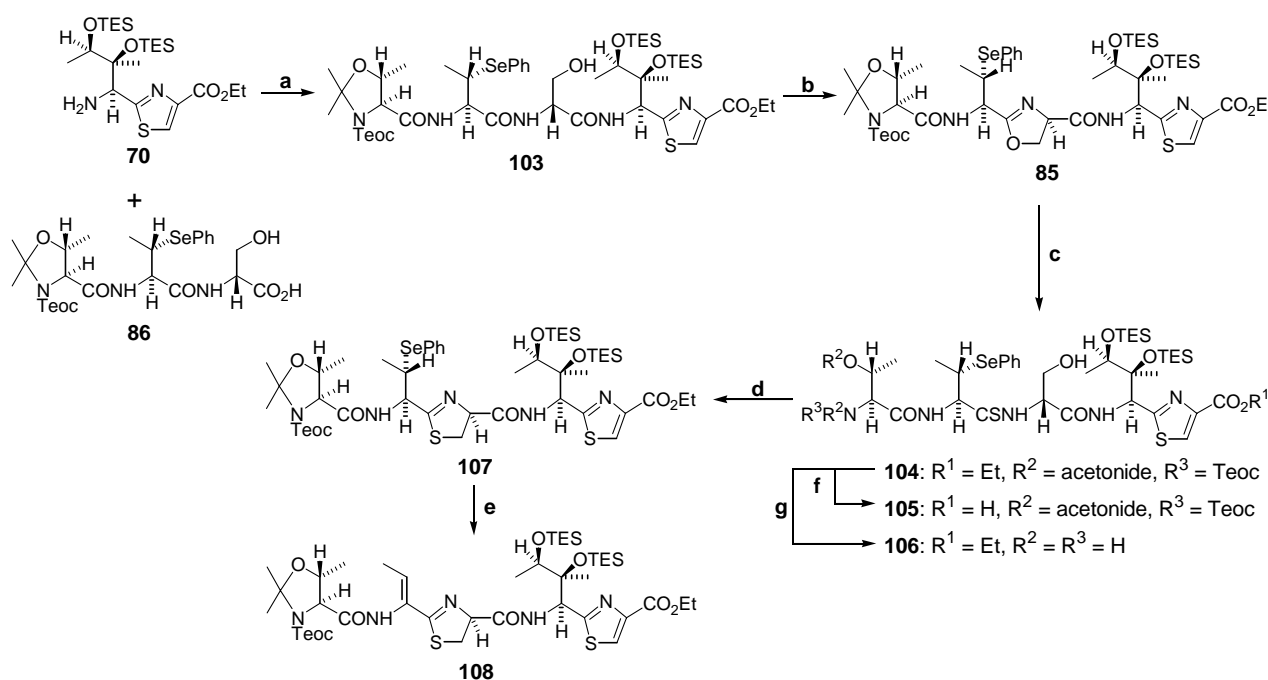
次に、得られた **100** の絶対立体配置を決定するために天然物の分解物^{3c,7a,9d}への誘導を行った (Scheme 22)。NaOH によりエチルエステルを脱保護、酸により Boc 基を脱保護した後に、DOWEX 50W を用いイオン交換を行い酢酸塩を得た。得られた **102** の各種スペクトルデータは天然物の分解物と一致したことから絶対立体配置を決定することができた⁹⁷。また、ジオール **100** を TESOTf により TES 化ならびに Boc 基の脱保護⁹⁸)を同時に行い、 β,γ -ジヒドロキシイソロイシン部分であるセグメント B2 **70** の合成を達成した。

ここで、光学活性スルフィニミンに対するビニル亜鉛試薬の付加反応の選択性について考察する。この反応の遷移状態は次の 2 種類が考えられる (Figure 9)。1 つは A のような非環状遷移状態^{73,90a,90b,92b,99})であり、イミンの *Si* 面より付加が起こる。もう 1 つは B のような 6 員環遷移状態であり、イミンの *Re* 面より付加が優先的に起こる。実際の **96** の反応においては *Si* 面付加の遷移状態 A で反応が進行したと考えられる。これは、**96** に存在する複数のヘテロ元素の存在のためキレーションが妨げられ、6 員環遷移状態 B よりも A が優先したと予測される。



第三節 セグメント B1 とセグメント B2 の連結

続いて、合成したセグメント B1 **86** とセグメント B2 **70** を CIP⁷⁸⁾ - HOAt にて縮合させて **103** を得た (Scheme 23)。次に Wipf らのオキサゾリン - チアゾリン変換法^{66d,66e,66f,85,86)}を試みた。まず、DAST¹⁰⁰⁾によりオキサゾリンを構築し **85** とした後、硫化水素によりオキサゾリン環を開環させチオアミド **104** とし、再度 DAST を作用させることにより、チアゾリン環 **107** を合成した。最後に、TBHP による酸化的シン脱離^{82a)}によりデヒドロアミノ酸を構築し、セグメント B **108** の合成を達成した^{1c)}。なお、**108** の構造に関しては、¹H および ¹³C NMR、HMQC、HMBC により確認した。

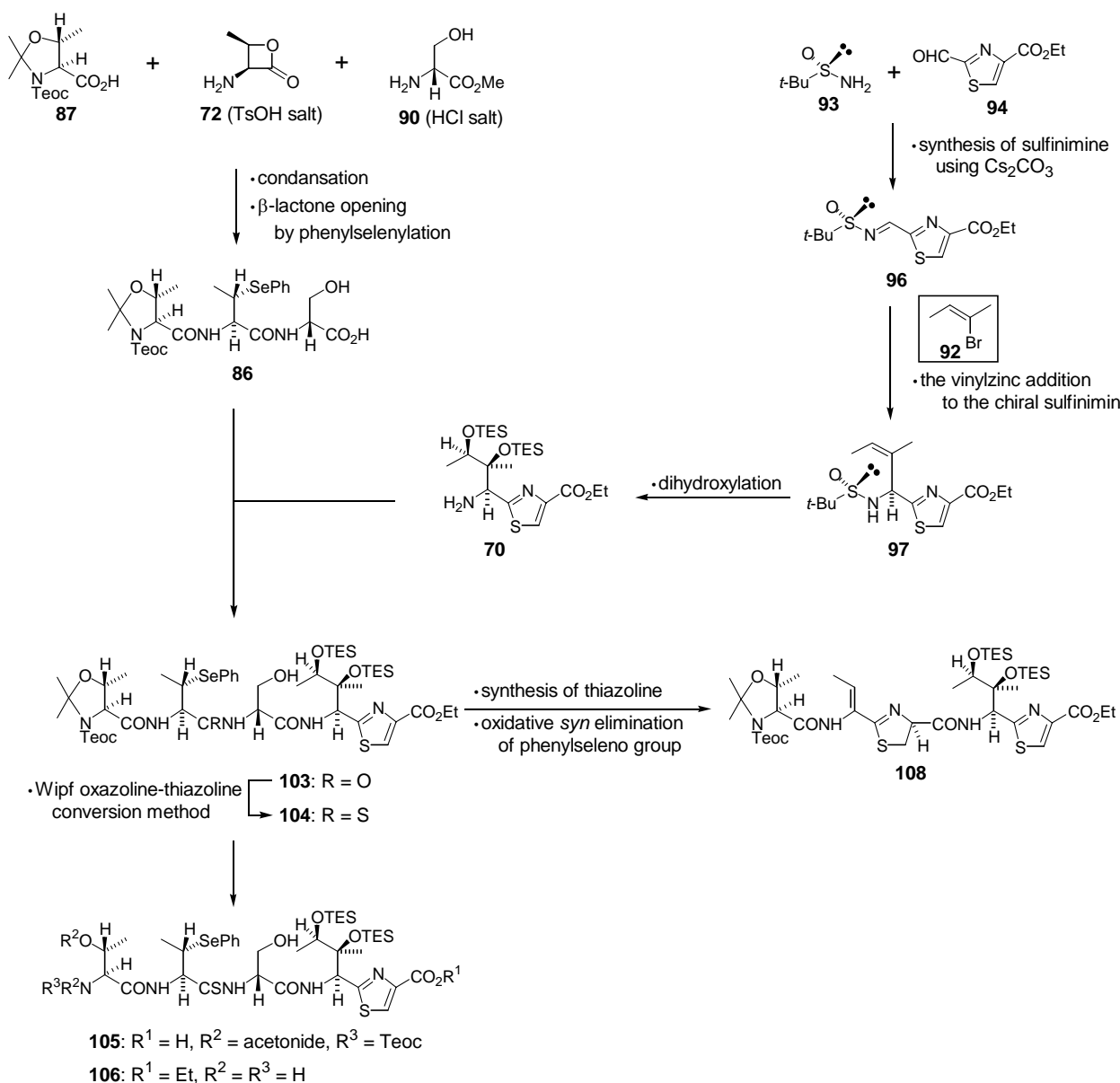


Scheme 23. Synthesis of pentapeptide **108**. Reagents and conditions: (a) **70** 1.0 eq., **86** 1.1 eq., CIP 1.2 eq., HOAt 1.2 eq., *i*-Pr₂NEt 2.4 eq., CH₂Cl₂, rt, 0.5 h, 83% from **70**; (b) DAST 1.5 eq., CH₂Cl₂, -78 °C, 5 min, 85%; (c) H₂S, MeOH-Et₃N (1:1), rt, 6 h, 90%; (d) DAST 1.5 eq., CH₂Cl₂, -78 °C, 5 min; (e) TBHP 10 eq., TFE-CH₂Cl₂ (1:1), rt, 2 h, 57% from **104**; (f) 1 M aq. NaOH 3.0 eq., EtOH/dioxane (2:1), rt, 5 h, quantitative yield; (g) 1.0 M ZnCl₂ in ether 15 eq., CH₃NO₂, rt, 15 h, 58%.

続いて脱保護の検討を行った。**108** に対して、NaOH、BaOH¹⁰¹⁾、TMSOK¹⁰²⁾を用いてエチルエステルの脱保護を試みたが、いずれの条件においてもチアゾリンの C4 位がエピ化してしまった¹⁰³⁾。また、Nicolaou らの報告している Me₃SnOH⁵³⁾を用いたチアゾリン存在下のメチルエステルの脱保護条件も試みたが、この条件においても約 20%程度エピ化が進行した。また、Teoc 基の脱保護において ZnCl₂¹⁰⁴⁾ - CH₃NO₂ - 50 という条件を用いたが、この条件でも約 20%程度エピ化が進行した。そのため、全合成に利用可能なセグメント B としては、チアゾリン環構築前のチオアミドのカルボン酸 **105** とアミン **106** がより適切な合成中間体であると考え、チアゾリン環は全合成の後半段階で構築することとした。カルボン酸 **105** は、チオアミド **104** を NaOH - EtOH - dioxane によりエチルエステルを脱保護し定量的に得ることができた。アミン **106** は、チオアミド **104** を ZnCl₂ - CH₃NO₂ により Teoc 基とアセトニドを同時に脱保護し 58%で合成した。

第四節 第四章まとめ

チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペントペプチド部分(セグメント B) **108** は以下の反応を鍵反応として合成した(Scheme 24)。すなわち、セグメント B1 **86** は、**87**、**72**、**90** の縮合反応とβ-ラク톤のフェニルセレノ化により合成した。またセグメント B2 **70** は、**93** と **94** との Cs₂CO₃ による脱水反応により合成される光学活性スルフィニミン **96** に対するビニル亜鉛試薬の立体選択的付加反応(**96** → **97**)、続く立体選択的ジヒドロキシル化により合成した。最後に、セグメント B1 **86** とセグメント B2 **70** を連結した後、Wipf らのオキサゾリン - チアゾリン変換法(**103** → **104** → **108**)、フェニルセレノ基の酸化的シン脱離によりセグメント B **108** の合成を達成した。さらに、全合成に利用可能な合成中間体 **105**、**106** を合成した^{1c)}。

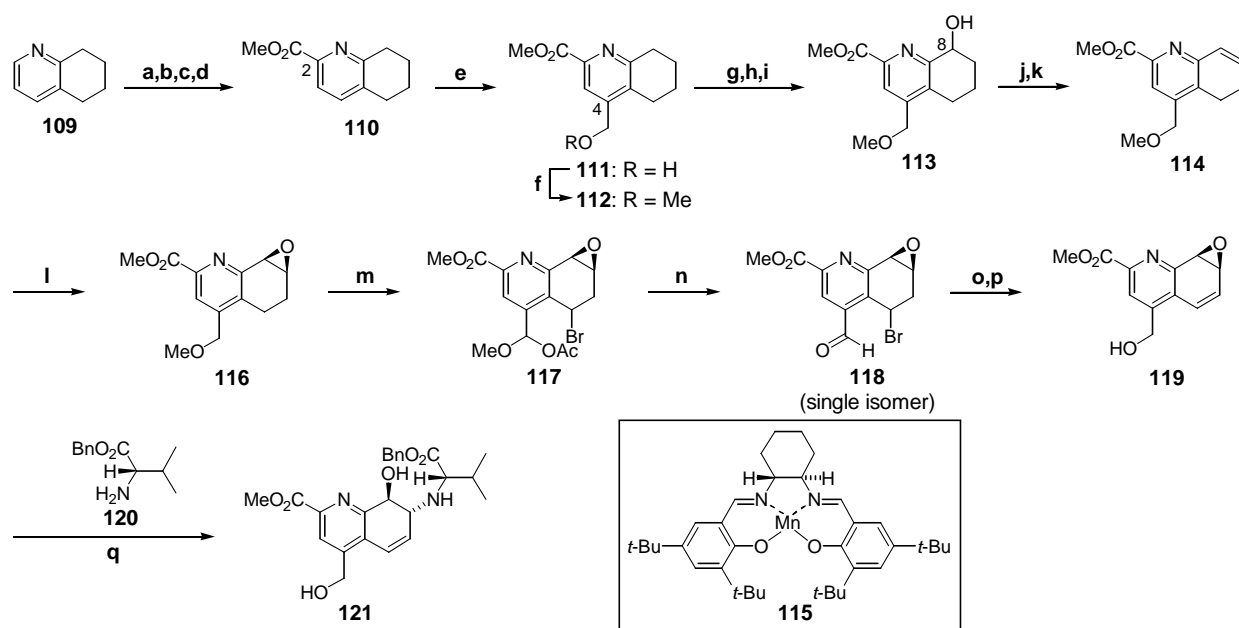


Scheme 24

第五章 4置換ジヒドロキノリン部分(セグメントC)の合成

第一節 第一世代の合成

4置換ジヒドロキノリン部分(セグメントC)の合成は前任者の東林が行っている^{1b,68)}。東林の経路を基に合成を行い、収率が向上した経路を以下に示す(Scheme 25)。



Scheme 25. Synthesis of the tetrasubstituted dihydroquinoline derivative **121**. Reagents and conditions: (a) *m*CPBA 1.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 2 h; (b) TMSCN 2.2 eq., Me₂NCOCI 2.2 eq., CH₂Cl₂, rt, 9 h, 92% (two steps); (c) 12 M aq. HCl, reflux, 2 h; (d) SOCl₂-MeOH (1:10), (MeO)₃CH 3.0 eq., reflux, 6 h, 87% (two steps); (e) H₂SO₄ 1.0 eq., (NH₄)₂S₂O₈ 2.0 eq., MeOH-H₂O (4:1), reflux, 2 h, 98%; (f) MeI 10 eq., NaH 1.4 eq., DMF, rt, 15 min, 81%; (g) *m*CPBA 2.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 5 h, 99%; (h) TFAA 1.2 eq., THF, rt, 30 min; (i) NaOMe, MeOH, rt, 30 min, 80% (two steps); (j) Burgess reagent 1.2 eq., THF, rt, 1 h; (k) benzene, reflux, 1 h, 61% (two steps); (l) Jacobsen Mn-Salen **115** 0.05 eq., 4-phenylpyridine *N*-oxide 0.5 eq., aq. NaClO, CH₂Cl₂, rt, 2.5 h, 43%, 91% ee; (m) NBS 3.0 eq., AcOH, rt, 1 d, 80%; (n) TFA-H₂O-CHCl₃ (1:1:4), 0 °C, 1 d, 82%; (o) NaBH₄ 1.0 molar amounts, MeOH, rt, 15 min, 88%; (p) DBU 3.5 eq., THF, rt, 1 h, 58%; (q) H-Val-OBn (**120**) 1.5 eq., LiClO₄ 5.0 eq., CH₃CN, 70 °C, 16 h, 38%.

5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(**109**)を出発原料として、改良 Reissert - Henze 反応による C2 位への位置選択的シアノ基の導入¹⁰⁵⁾およびメチルエステルへの変換(**109** → **110**)、ヘテロ環ラジカル置換反応による C4 位へのヒドロキシメチル基の導入(**110** → **111**)¹⁰⁶⁾、改良 Boekelheide 転位による C8 位への水酸基の導入(**112** → **113**)¹⁰⁷⁾、Burgess 試薬による脱水反応(**113** → **114**)¹⁰⁸⁾、Jacobsen Mn-Salen 錯体 **115** による不斉エポキシ化(**114** → **116**)^{109,110)}、臭素化¹¹¹⁾を含む数工程でのビニルエポキシドへの変換(**116** → **117** → **118** → **119**)¹¹²⁾、エポキシドへのアミノ基の付加反応¹¹³⁾による L-Val-OBn (**120**)の導入(**119** → **121**)を鍵反応とした経路にて、シオマイシン D₁ の 4 置換ジヒドロキノリン部分の合成を達成している。

このようにして合成された4置換ジヒドロキノリン部分 **121** はチオストレプトン系抗生物質のうちシオマイシン D₁ のみに存在する構成成分であるため、他のチオストレプトン系抗生物質に共通するジヒドロキノリン部分の合成を行った。

チオストレプトン、チオペプチン類、シオマイシン A、C に共通する4置換ジヒドロキノリン部分はシオマイシン D₁ と比べて、C4位のベンジル位(C12位)に不斉中心を持った構造となっている。そこで、Scheme 25 で得られたアルデヒド **118** の C5位の立体化学が単一であることを利用したジアステレオ選択的メチル化について検討した(Table 2)。なお、化合物 **118** の C5位の立体化学については、この段階では¹H NMR、NOEより*R*体であると推定した。その後、X線結晶構造解析により化合物 **130** の絶対立体配置を決定したことを基にして、**118** の立体化学も決定した(後述、p.38,39 参照)。

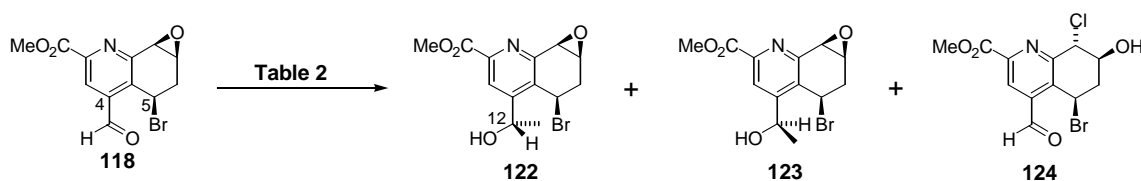


Table 2

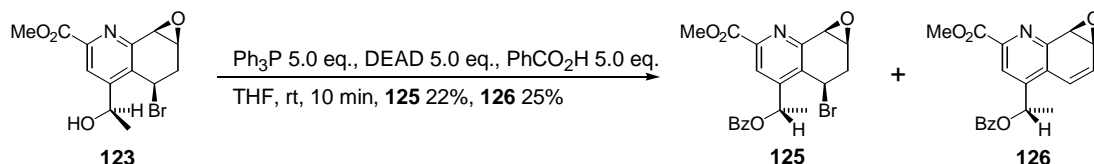
entry	reagents (eq.)	additive (eq.)	solvent	temp (°C)	time (h)	ratio ^a of 118 : 122 : 123	comments
1	MeMgBr 1.1	-	Et ₂ O	-78	24	56 : 30 : 14	
2	MeMgBr 1.1	-	toluene	-78	0.5	16 : 56 : 28	
3	MeMgBr 1.1	HMPA 1.1	toluene	-78	0.5	14 : 68 : 18	
4	MeMgBr 1.1	TMEDA 1.1	toluene	-78	0.5	- : - : -	multispot
5	MeLi 1.1	-	THF	-78	0.5	46 : 41 : 13	
6	MeLi 1.1	HMPA 1.1	THF	-78	0.5	57 : 35 : 8	
7	MeLi 1.1	TiCl ₄ 1.1	THF	-30	0.5		124

^a The ratio of **118**:**122**:**123** was based on ¹H NMR analysis of the crude products.

まず、MeMgBrを用い、溶媒、添加剤を種々検討したところ(entries 1-4)、MeMgBr - HMPA - トルエンの条件が最も良く、選択比約 3.8 : 1 で目的化合物 **122** を得ることができた(entry 3)。次に、MeLiを用い、同様に溶媒、添加剤を種々検討したところ(entries 5 and 6)、MeLi - HMPA - THF の条件で選択比約 4.4 : 1 とやや向上したが、原料 **118** が多く残るといった結果にとどまった(entry 6)。さらに、MeLi - TiCl₄より調製されるアルキルチタン試薬¹¹⁴⁾を検討したところ、強いLewis酸性と調製の際に生成するLiClにより、エポキシドが開環した**124**が主生成物として得られた(entry 7)。一般的に、ピリジンやキノリン類に含まれるアルデヒド基に対するアルキル化は低収率である¹¹⁵⁾。その理由として、ピリジンやキノリン類の窒素の非共有電子対にアルキル化剤が配位してしまい、錯体を形成してしまうためであると考えられる。また、原料 **118** を完全に反応させるためにアルキル化剤を過剰に用いると、アルデヒドの他に、メチルエステル、エポキシド、臭

素が存在するため、副反応を起こしやすく、試薬を過剰に用いることは困難である。そこで、最も選択比の良い entry 3 の条件を用い、アルキル化剤は当量使用し、未反応の原料は回収することとした。100 mg スケールの反応では、目的化合物 **122** が 48%、ジアステレオマー **123** が 15%、原料 **118** が 20% 回収という結果であった。しかしながら、スケールアップすると選択比、収率がともに低下するのが問題であった。

また得られた非天然型のジアステレオマー **123** を天然型へ変換するために光延反転¹¹⁶⁾を試みた。しかし、目的化合物 **125** は 22% と低収率であり、オレフィン **126** も生成した(Scheme 26)。



Scheme 26

ここで、ジアステレオ選択的メチル化の立体選択性について考察する(Figure 10)。アルデヒドに関しては、ピリジン環と同一平面に存在するコンホメーション A、B が有利と考えられる。そのため C5 位の立体障害を避けるように遷移状態 A が優先し、*Si* 面よりメチルアニオンが求核攻撃したと考えられる。

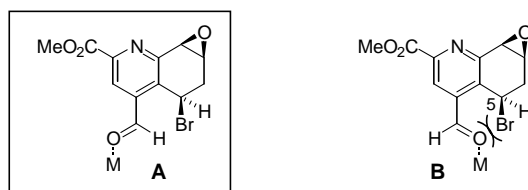
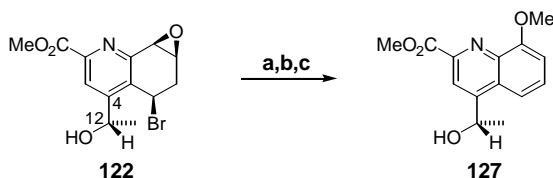


Figure 10. Plausible explanation for stereoselectivity in the reaction of **117** with MeMgBr

構築された C4 位のベンジル位(C12 位)の立体化学については、天然物の分解物へ誘導することにより決定した(Scheme 27)。すなわち、得られた主生成物 **122** を DBU によりオレフィンを構築した後、酸による芳香族化、続くフェノール性水酸基のメチル化により **127** を合成した。この **127** は天然物の分解物の旋光度ならびにスペクトルデータと一致¹¹⁷⁾したことから、主生成物 **122** の C12 位の立体化学は天然型であることを確認した。



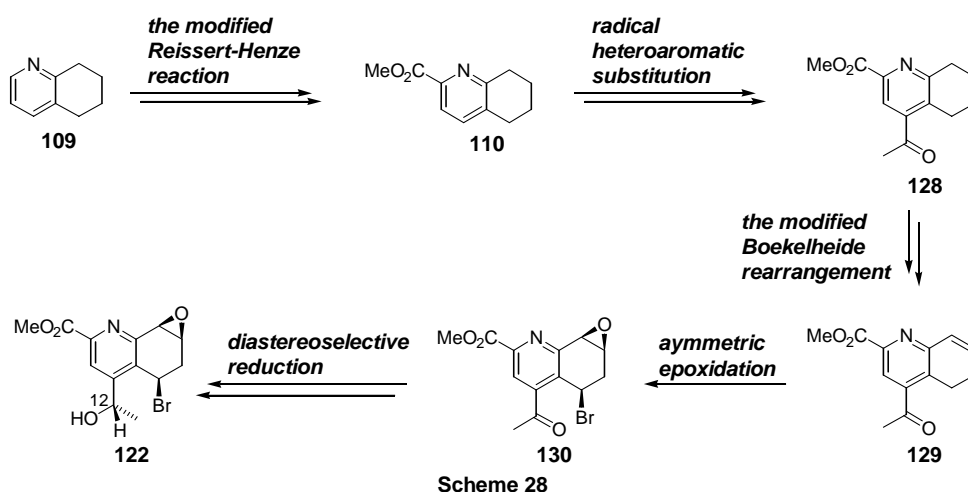
Scheme 27. Synthesis of quinoline **127**. Reagents and conditions: (a) DBU 3.0 eq., THF, rt, 1 h; (b) 1 M aq. HCl, rt, 6 h; (c) CH₂N₂, MeOH, rt, 1 h, 83% (three steps).

このジアステレオ選択的メチル化により、シオマイシン D₁ だけでなく他のチオストレプトン系

抗生物質に共通の 4 置換ジヒドロキノリン部分の合成が可能となった。しかしながら 122 まで 15 工程、全収率 4.2%と工程数が長く低収率であること、また大量合成に適さない工程(ジアステレオ選択的メチル化)を含むなどの問題があるため、次に改良合成を行った。

第二節 第二世代の合成

以下に改良合成の経路を示す(Scheme 28)。鍵反応は全て同じであるが、ヘテロ環ラジカル置換反応においては、ヒドロキシメチル基にかえてアセチル基^{35e,118)}を導入し、C12 位の不斉中心はジアステレオ選択的還元反応にて導入できると考えた。



ジアステレオ選択的還元の立体選択性に関しては以下のように推測した(Figure 11)。すなわち、アルデヒドの際とは異なりメチルケトンにおいては、カルボニル基とピリジン環が同じ平面に存在する遷移状態は立体障害から不利になる。そのため、カルボニル基はピリジン環に対して垂直方向に存在する遷移状態(C、D)が優先すると考えられる。この際に遷移状態 C で反応を進行させれば、立体選択性はアルデヒドの際とは逆の *Re* 面からのヒドリド攻撃となり、望む立体化学の 122 が得られると予想した。

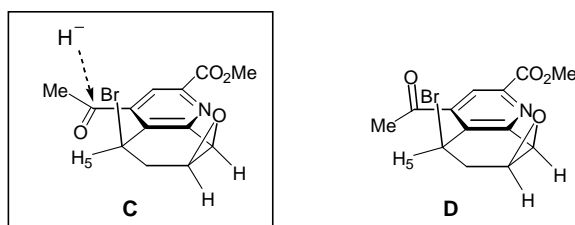
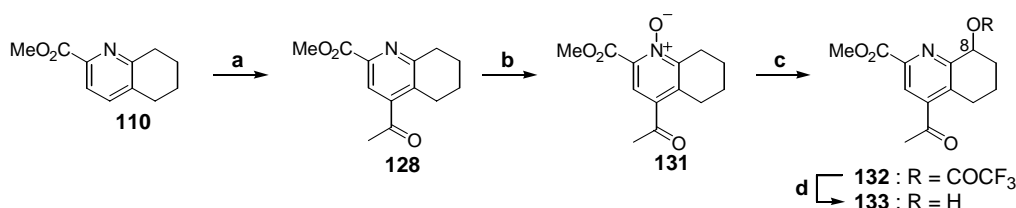


Figure 11. Plausible explanation for stereoselectivity in the reaction of 130

まずメチルエステル 110 に対して、ヘテロ環ラジカル置換反応にてアセチル基を導入し 128 を合成した(Scheme 29)。その後、*m*CPBA にて *N*-オキシドとした後、改良 Boekelheide 転位¹⁰⁷⁾を

試みた。TFAA を用い C8 位にトリフルオロアセテートを転位させた後ワンポットにて加水分解を行ったが、**132** が塩基に対して不安定であるため 52%と中程度の収率であった。



Scheme 29. Synthesis of **133**. Reagents and conditions: (a) MeCHO, H₂O, TFA 1.0 eq., FeSO₄·7H₂O 0.1 eq., 31% aq. H₂O₂ 2.0 eq., 0 °C, to rt, 3 h, 84%; (b) *m*CPBA 2.0 eq., CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 6 h, 88%; (c) TFAA 1.2 eq., THF, rt, 40 min; (d) NaOMe 2.0 eq., MeOH, rt, 20 min, 52% (two steps).

ここで、非プロトン性の溶媒中ではトリフルオロアセチル基の脱保護でなく、トリフルオロアセテートの脱離により C7 - C8 位に直接オレフィンを構築できるのではないかと考えた。そこで、TFAA により転位反応を行った後に、DBU を 3 当量加え室温で 20 分間反応させたところ、低収率ながら 22%で目的とするオレフィン **129** (Table 3 の図を参照)が得られた。それゆえ、TFAA の代わりに Tf₂O を用い松村 - Boekelheide 転位を行えば、より脱離能の高いトリフレートが転位し効果的にオレフィン **129** を合成できると考えた。以下に Tf₂O を用いた松村 - Boekelheide 転位^{119,120}を経由するワンポットオレフィン化の検討を示す (Table 3)。

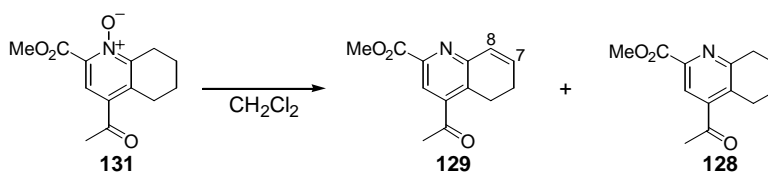


Table 3

entry	conditions	yield (%) ^a of 129 + 128	ratio ^b of 129 : 128
1	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then 2,6-lutidine (5.0 eq.) was added at 0 °C, then rt, 4 h	63	2.8:1
2	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then <i>i</i> -Pr ₂ NEt (5.0 eq.) was added at 0 °C, then rt, 4 h	54	3.8:1
3	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then 2 M <i>i</i> -Pr ₂ NEt (5.0 eq.)/CH ₂ Cl ₂ was added at 0 °C during 10 min, then rt, 5 h	66	5.6:1
4	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then 2 M NEt ₃ (5.0 eq.)/CH ₂ Cl ₂ was added at 0 °C during 10 min, then rt, 5 h	58	10:1
5	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then 0.45 M NEt ₃ (5.0 eq.)/CH ₂ Cl ₂ was added at 0 °C during 0.5 h, then rt, 5 h	74	129 only
6	Tf ₂ O (1.2 eq.) was added at 0 °C, then 0.45 M NEt ₃ (5.0 eq.)/CH ₂ Cl ₂ was added at 0 °C during 1 h, then rt, 5 h	98	129 only

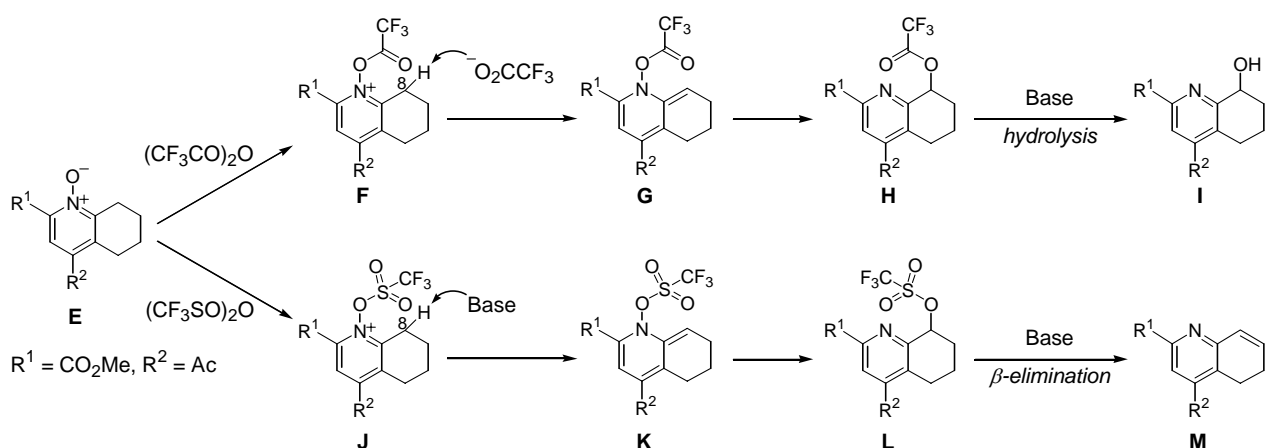
^a Isolated yield (**129**+**128**) after silica-gel column chromatography.

^b The ratio of **129**:**128** was based on ¹H NMR analysis of the isolated products.

まず、Tf₂O を加えた後に、2,6-lutidine または *i*-Pr₂NEt を加えたところ、予想通りオレフィン **129** が得られた (entries 1 and 2)。しかしながら *N*-オキシドがデオキシ化された分離困難な副生

成物 **128** が生成してしまった。そこで、副生成物を抑えるため *i*-Pr₂NEt を CH₂Cl₂ で希釈し加えたところ、生成比を 3.8:1 から 5.6:1 へ向上させることができた(entries 2 and 3)。さらに塩基を NEt₃ に変更したところ 10:1 まで向上した(entry 4)。最終的に、0.45 M NEt₃/CH₂Cl₂ 溶液をゆっくり滴下するという条件で、目的化合物 **129** のみを 98% という高収率で得ることに成功した。なお Tf₂O を用いる松村 - Boekelheide 転位は著者が調べた限りこれが最初の例である¹²¹⁾。

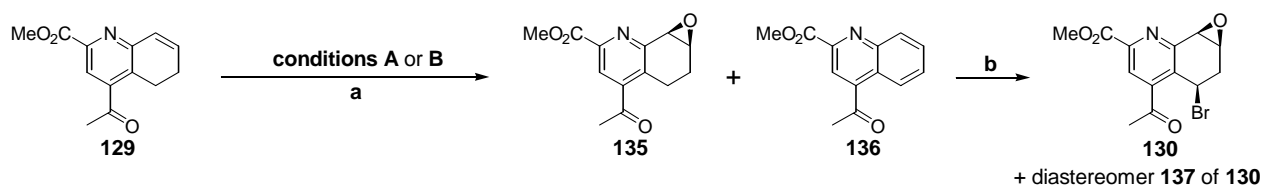
この反応機構について考察する。この反応の副反応である *N*-オキシドのデオキシ化については報告されているが¹²²⁾、オレフィン化については松村 - Boekelheide 転位を経由すると推測される (Scheme 30)。



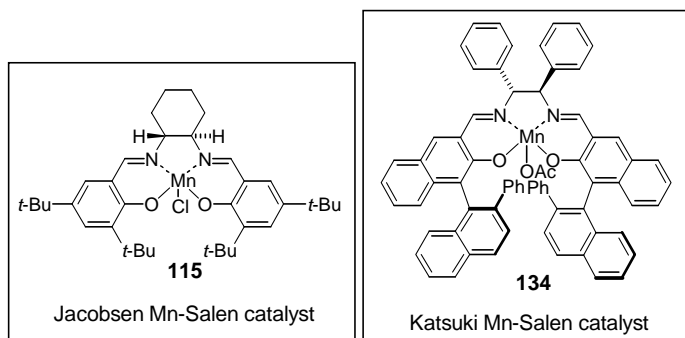
Scheme 30. Mechanisms for the Boekelheide rearrangement and one-pot olefination via the Matsumura-Boekelheide rearrangement.

TFAA を用いた Boekelheide 転位では、まず TFAA により *N*-オキシド **E** のアシル化が起こり **F** を与える。次にトリフルオロアセテートアニオンが C8 位のプロトンを引き抜き不安定な中間体 **G** が形成された後に転位を起こし **H** を与える。最後に、塩基により加水分解されアルコール **I** が得られる。一方、Tf₂O の際はまず *N*-オキシド **E** がスルホニル化され安定なトリフルオロメタンスルホニルオキシ塩 **J** が形成される。次に塩基が C8 位のプロトンを引き抜き不安定な中間体 **K** が形成された後に転位を起こし **L** を与える。最後に、塩基により 脱離を起こしオレフィン **M** が得られる。

続いて、得られたオレフィン **129** に対して不斉エポキシ化を行った(Scheme 31)。



Scheme 31. Synthesis of **130**. Reagents and conditions: (a) **conditions A**: **115** 0.05 eq., 4-phenylpyridine *N*-oxide 0.5 eq., PhIO 2.0 eq., CH₃CN, -10 °C, 12 h, **135** 54% (75%ee), **136** 18%; **conditions B**: **134** 0.05 eq., 4-phenylpyridine *N*-oxide 0.5 eq., PhIO 2.0 eq., CH₃CN, -10 °C, 15 h, **135** 73% (82%ee), **135**:**136**=24:1; (b) NBS 1.1 eq., AIBN 0.1 eq., CCl₄, 140 W sun lamp, 60 °C, 4 h, **130** 67%, **137** 11%.



まず、Scheme 25 のオレフィン **114** の不斉エポキシ化の Jacobsen Mn-Salen 触媒 **115**¹¹⁰⁾ と次亜塩素酸を再酸化剤に用いた条件では、次亜塩素酸の塩基性により基質が徐々に分解するという結果であった。そこで、再酸化剤をヨードソベンゼンに変え反応温度を -10 °C で行ったところ、目的化合物 **135** が 54% (75%ee)、芳香族化した **136** が 18% で得られた(**conditions A**)。また触媒を香月 Mn-Salen 触媒 **134**¹²³⁾ に変更したところ、目的化合物 **135** が 73% (82%ee) で得られ、収率、光学純度ともに向上し、さらに副生成物 **136** の生成を抑えることに成功した(**conditions B**)。なおエポキシドの絶対立体配置については次の工程にて決定した。続く **135** のベンジル位の臭素化を NBS - AIBN - CCl₄ - 日光ランプ照射^{112c)} により行ったところ、目的化合物 **130** を 67%、そのジアステレオマー **137** を 11% で得ることができた。この **130** は結晶性のよい固体であったため、1 : 3 ジオキサン - ヘキサン溶液により再結晶し、X線結晶構造解析によりその絶対立体配置を確認した(Figure 12)。



Figure 12.

続いて、メチルケトン **130** に対するジアステレオ選択的還元反応について検討した(Table 4)。

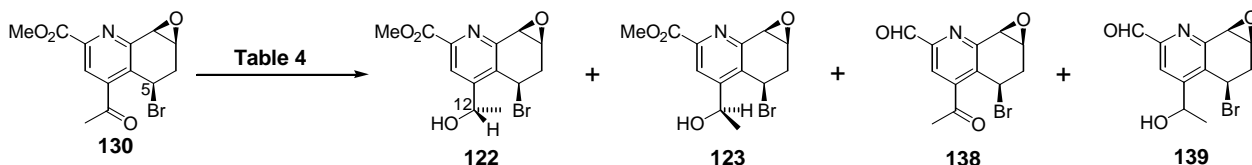


Table 4

entry	reagents (molar amount)	solvent	temp ()	time (h)	ratio ^a of 130 : 122 : 123 : 138 : 139	yield (%) ^b of 122
1	DIBAL 1.1	CH ₂ Cl ₂	-78	2	81 : - : - : 13 : 6	-
2	L-Selectride 1.1	THF	-78	2	33 : 11 : - : 56 : -	-
3	NaBH ₄ 4.5	MeOH	-78	19	- : 96 : 4 : - : -	95
4	NaBH ₄ 1.0, CeCl ₃ ·7H ₂ O 1.0	MeOH	-78	3	- : 86 : 14 : - : -	39
5	BH ₃ ·THF 1.0	THF	rt	6.5	10 : 80 : 10 : - : -	60
6	9-BBN 2.0	THF	-20~rt	3		no reaction
7	Zn(BH ₄) ₂ 1.5	Et ₂ O	0	22	41 : 42 : 17 : - : -	36
8	Me ₄ NHB(OAc) ₃ 1.7	CH ₃ CN	rt	20	23 : 71 : 6 : - : -	49

^a The ratio of **130**:**122**:**123**:**138**:**139** was based on ¹H NMR analysis of the crude products.

^b Isolated yield of **122** after silica-gel column chromatography.

まず、DIBAL、L-Selectride を試みたところ、どちらの試薬も目的とする **122** は優先的に得られず、エステルが還元されたアルデヒド **138**、**139** が得られた(entries 1 and 2)。これはピリジン環とエステルに金属が強く配位したため、エステルの還元が優先したものと推測される。そこでより配位能の小さい還元剤を用いることとした。NaBH₄ を用いたところ -78 で反応させることにより、選択比が 96 : 4、収率が 95% と高立体選択的かつ高収率にて目的とする **122** を得ることに成功した。また、添加剤に CeCl₃·7H₂O を加えた場合には、反応性は向上したが収率が大幅に低下するという結果であった(entry 4)。さらに、様々な還元剤を検討した。BH₃·THF、9-BBN、Zn(BH₄)₂、Me₄NHB(OAc)₃ をそれぞれ用いたところ、9-BBN 以外の還元剤において目的化合物を主生成物として得ることができたが、entry 3 の NaBH₄ の条件以上の結果は得ることができなかった(entries 5~8)。なお、非天然型 **123** は Dess-Martin 試薬¹²⁴⁾を用い酸化することにより 65% で **130** へ誘導することが可能であった。また、メチルケトン **130** のジアステレオ選択的還元により得られた **122** はアルデヒド **118** のジアステレオ選択的メチル化により得られた **122** と一致したため、これにより **118** の C5 位の立体化学を決定することができた。

ここで、アルデヒド **118** とメチルケトン **130** に対するジアステレオ選択的付加反応の選択性について再度述べる(Figure 13)。アルデヒド **118** に関しては、カルボニルに金属種が配位した遷移状態 A、B が考えられるが、立体障害のため A の方が有利である。そのため C5 位の臭素をさけるように紙面裏側すなわちアルデヒドの *Si* 面よりメチルアニオンが攻撃したと推測される。一方、メチルケトン **130** に関しては、カルボニル基とピリジン環が同一平面に存在する遷移状態として N、O

が考えられるが、どちらも立体障害のため不利である。そのため、同一平面に存在しない遷移状態として C、D が考えられるが、臭素とカルボニルの双極子反発のため C の方が有利であり、紙面裏側すなわちカルボニル基の *Re* 面よりヒドリドが攻撃したと考えられる。なお、Figure 12 の 130 の X 線結晶構造解析からもピリジン環とカルボニル基が直交し、カルボニル基と C5 位の臭素が逆向きに位置していることがわかる。このことから X 線結晶構造解析の結果も遷移状態 C を支持しているといえる。

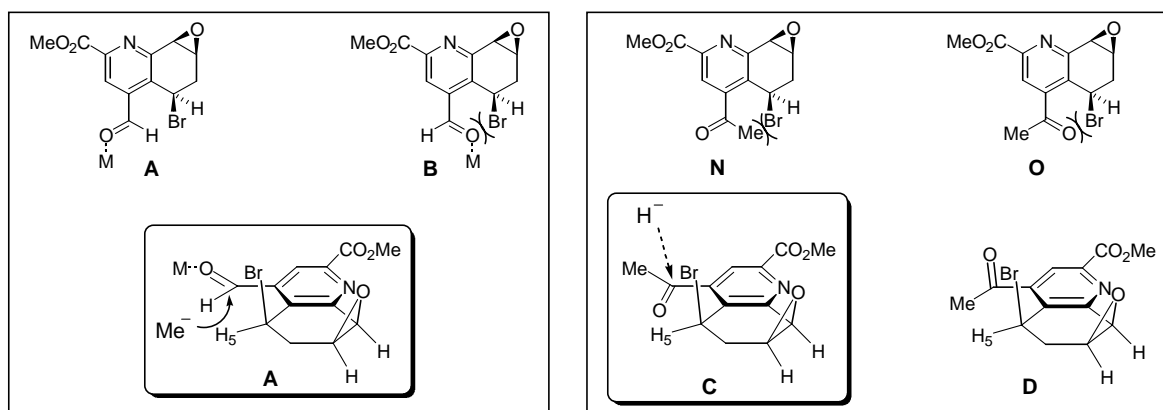
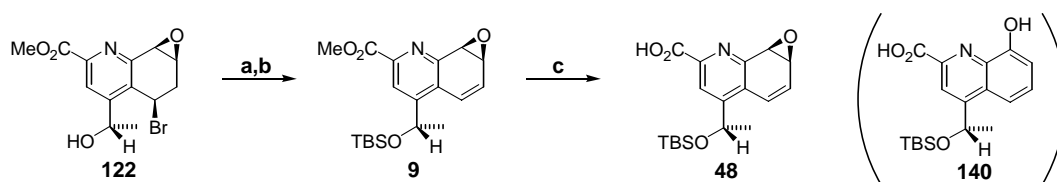


Figure 13. Plausible explanation for stereoselectivity in the reactions of 118 with MeMgBr and 130 with NaBH₄.

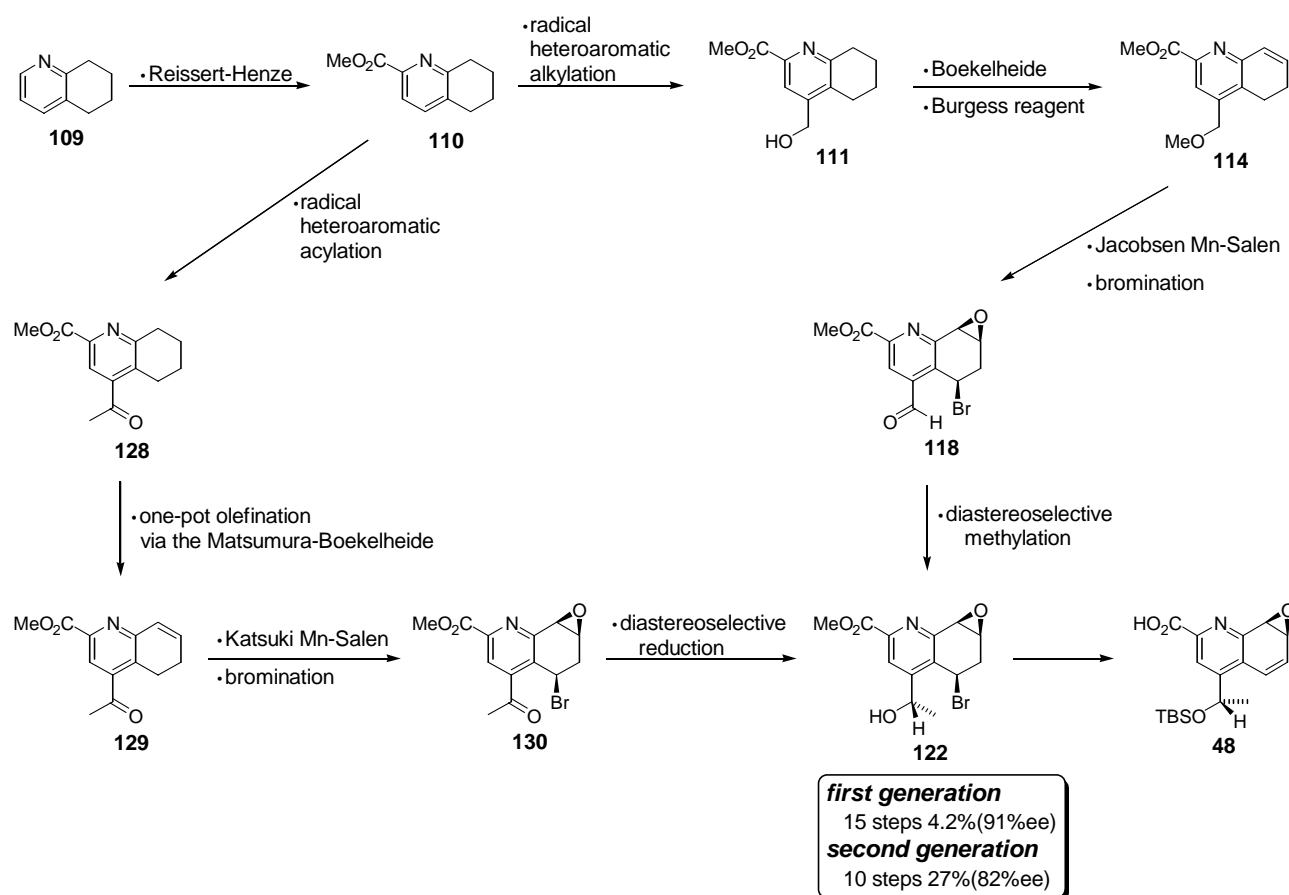
続いて 122 の 2 級水酸基を TBS 化した後に、DBU によりオレフィン 9 を合成した (Scheme 32)。次のメチルエステルの脱保護においては、LiOH、NaOH、Cs₂CO₃ を用いた加水分解条件では、いずれにおいても目的化合物 48 が主生成物として得られたが、副生成物としてエポキシドが開環し芳香族化した 8-キノリノール 140 も同時に得られた。しかも、48 と 140 のシリカゲルカラムによる分離精製において、48 が不安定であり精製中に分解し 140 となってしまうことが判明した。そこで 48 が単一で得られる条件を様々検討した結果、TMSOK¹⁰²⁾ を用いて脱保護した際には副生成物 140 を生成することなく、カルボン酸 48 を合成することに成功した^{1d)}。



Scheme 32. Synthesis of the dihydroquinoline segment 48. Reagents and conditions: (a) TBSOTf 1.2 eq., 2,6-lutidine 2.0 eq., CH₂Cl₂, 0 °C, 0.5 h, 82%; (b) DBU 3.5 eq., THF, rt, 1h, 95%; (c) TMSOK 1.0 eq., Et₂O, 0 °C, 0.5 h, quantitative yield.

第三節 第五章まとめ

4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C)は以下の2つの経路で合成した(Scheme 33)。すなわち、第一世代の経路は、109 を出発原料として、改良 Reissert - Henze 反応(109 110)、ヘテロ環ラジカル置換反応によるアルキル化(110 111)、改良 Boekelheide 転位、Burgess 試薬によるオレフィン化(111 114)、Jacobsen 不斉エポキシ化、ジアステレオ選択的ベンジル位臭素化(114 118)、ジアステレオ選択的メチル化(118 122)を鍵反応とし、15 工程、全収率 4.2%(91%ee)で 122 の合成を達成した。また、第二世代の経路は、第一世代の合成中間体 110 を用い、ヘテロ環ラジカル置換反応によるアシル化(110 128)、新たに開発した Tf₂O を用いた松村 - Boekelheide 転位を経たワンポットオレフィン化(128 129)、香月不斉エポキシ化、ジアステレオ選択的ベンジル位臭素化(129 130)、ジアステレオ選択的還元(130 122)を鍵反応とし、10 工程、全収率 27%(82%ee)で 122 の合成を達成した。その後、縮合前駆体 48 の合成を達成した^{1b,1d}。

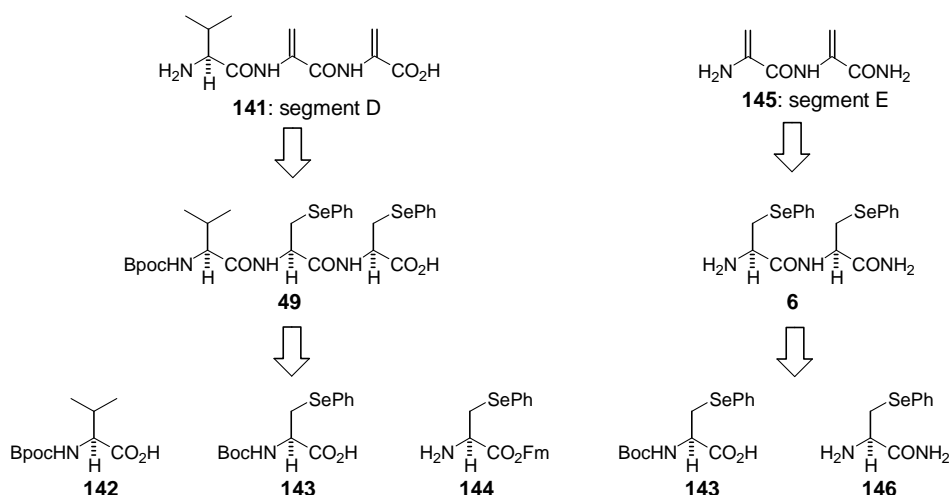


Scheme 33

第六章 連続するデヒドロアミノ酸部分(セグメントDおよびE)の合成

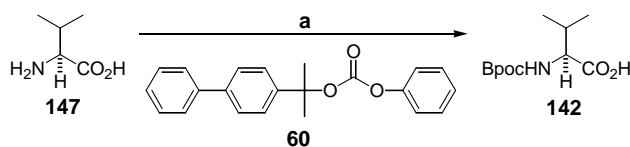
第一節 セグメントDおよびEの合成

連続するデヒドロアミノ酸部分を有するセグメントD **141**、セグメントE **145**の逆合成を以下に示す(Scheme 34)⁶⁸。セグメントDは3つのアミノ酸より、セグメントEは2つのアミノ酸より合成できる。またデヒドロアミノ酸に関してはフェニルセレンオアミノ酸⁸²⁾を前駆体として用いることにより、全合成の最終段階にて酸化的脱離によりデヒドロアミノ酸を構築できると考えた。



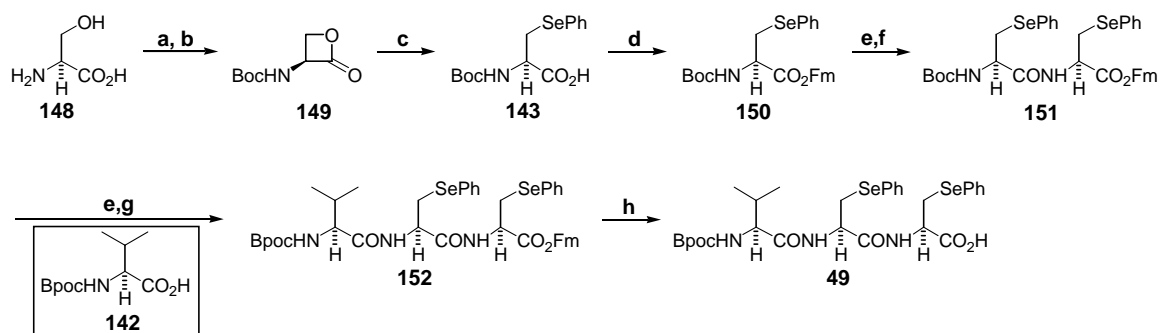
Scheme 34

まず、Bpoc-L-Val-OH (**142**)⁷⁶⁾の合成を行った。Scheme 10により調製した**60**をL-バリン(**147**)に作用させることによりBpoc-L-Val-OH (**142**)を合成した(Scheme 35)。



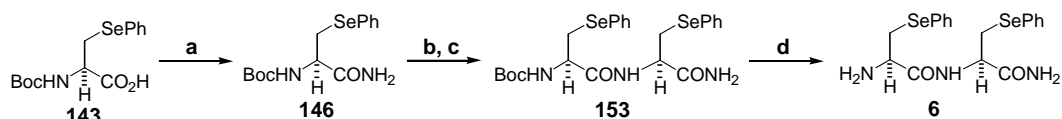
Scheme 35 (a) **60** 1.1 eq., Triton B 1.1 eq., DMF-THF (1:1), 50 °C, 5 h, 68%

次に、Vederasらの報告⁸⁰⁾に従って、L-セリン(**148**)を出発原料として、アミノ基のBoc化と光延反応によりβ-ラクトン**149**を得た(Scheme 36)。さらに、PhSeHをラクトンのβ位へ求核置換反応させることによりラクトンを開環し、*N*-Boc-L-β-phenylselenoalanine (**143**)を合成した。得られた**143**のカルボキシル基をFm基で保護¹²⁵⁾し**150**を合成した。**150**のBoc基を酸で脱保護した後、**143**を縮合させジペプチド**151**を合成した。**151**のBoc基を酸で脱保護した後、Bpoc-L-Val-OH (**142**)を縮合しトリペプチド**152**を合成した。最後に、Fm基を脱保護¹²⁵⁾しセグメントD **49**を合成した^{1e)}。



Scheme 36. Synthesis of tripeptide **49**. Reagents and conditions: (a) Boc_2O 1.2 eq., NEt_3 1.1 eq., H_2O -1,4-dioxane (1:1), rt, 4 h, quantitative yield; (b) PPh_3 1.1 eq., DEAD 1.1 eq., THF, -78°C to rt, 5 h, 54%; (c) PhSeH 1.2 eq., DMF, rt, 2 h, quantitative yield; (d) 9-fluorenylmethanol 1.2 eq., DCC 1.2 eq., DMAP 0.2 eq., CH_2Cl_2 , rt, 4 h, 82%; (e) 50% TFA- CH_2Cl_2 , rt, 1 h, ; (f) **143** 1.1 eq., CIP 1.1 eq., HOAt 1.1 eq., $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 4.0 eq., CH_2Cl_2 , rt, 1 h, 94% from **150**; (g) **142** 1.1 eq., CIP 1.2 eq., HOAt 1.0 eq., $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 2.5 eq., CH_2Cl_2 , rt, 3 h, 77% from **151**; (h) 50% Et_2NH - CH_2Cl_2 , rt, 30 min, 95%.

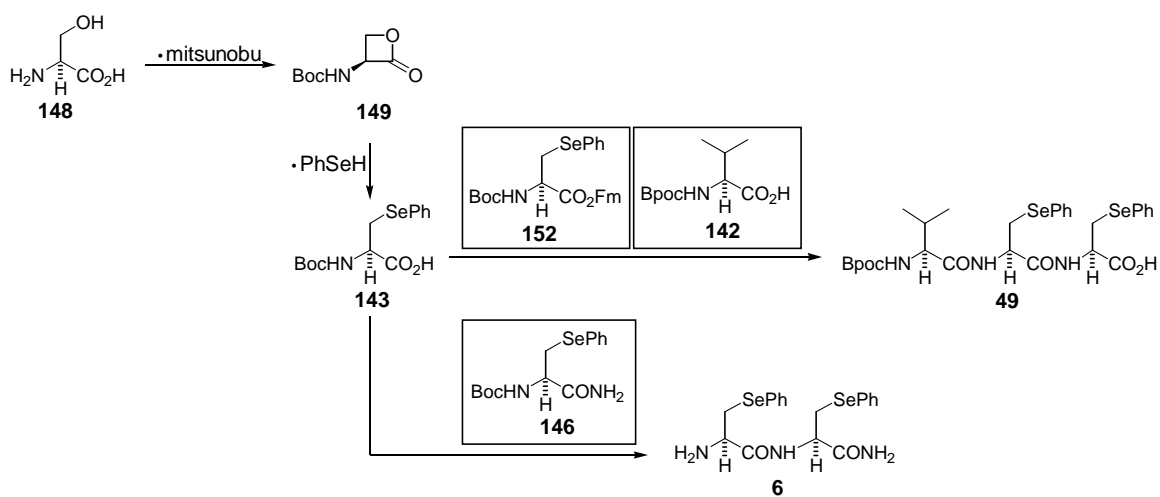
また側鎖部分であるセグメントEに関しては、カルボン酸 **143** を混合酸無水物にした後、アンモニア水で処理することにより酸アミド **146** とし、Boc 基の除去、**143** との縮合によりセグメントE **6** の合成を達成した(Scheme 37)^{53c,53f}。



Scheme 37. Synthesis of dipeptide **6**. Reagents and conditions: (a) ClCO_2Et 1.05 eq., NEt_3 1.05 eq., THF, 15°C , 10 min, then, 28% NH_4OH , -15°C , 30 min, then rt, 30 min, 79%; (b) 50% TFA- CH_2Cl_2 , rt, 1.5 h; (c) **143** 1.1 eq., CIP 1.1 eq., HOAt 1.1 eq., $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 4.0 eq., rt, 5 h, 92% from **146**; (d) 50% TFA- CH_2Cl_2 , rt, 2 h, 93%.

第二節 第六章まとめ

連続するデヒドロアミノ酸部分はその前駆体としてフェニルセレンオアミノ酸を用いた。すなわち、L-セリン(148)より光延反応により合成したβ-ラクトン 149 を PhSeH により開環し 143 を合成した。143、152、142 を順次縮合することでセグメント D 49 を合成し、143、146 を縮合することでセグメント E 6 を合成した(Scheme 38)^{1e)}。



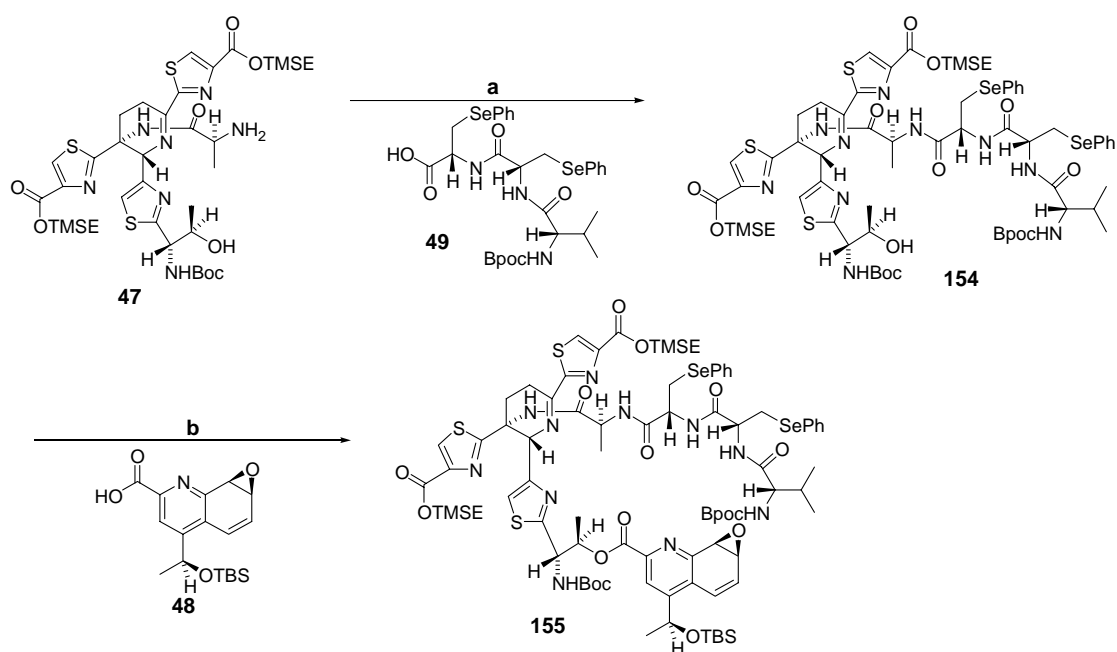
Scheme 38

第七章 ジヒドロキノリン部分を含む 27 員環の構築

第一節 アミノ基のエポキシドへの付加反応による環化反応(ルート)

全てのセグメントが合成できたので、続いて各セグメントの連結を行った(Scheme 39)。

まず、デヒドロピペリジン(セグメント A) **47** とトリペプチド(セグメント D) **49** の縮合について検討した。すなわち、EDC - HOAt - *i*-Pr₂NEt - DMF、CIP⁷⁸⁾ - HOAt - *i*-Pr₂NEt - CH₂Cl₂、DMTMM⁸⁹⁾ - NMM - MeOH の縮合条件のうち、DMTMM を用いた条件において、75%と最も良好な収率で **154** を得ることができた。次に、**154** とジヒドロキノリン(セグメント C) **48** の縮合の検討を行った(Table 5)。



Scheme 39. Synthesis of **155**. Reagents and conditions: (a) **47** 1.0 eq., **49** 1.2 eq., DMTMM 1.2 eq., NMM 1.2 eq., MeOH, rt, 2 h, 75% from **47**; (b) **48** 3.0 eq., CIP 3.0 eq., DMAP 6.0 eq., *i*-Pr₂NEt 6.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 1 h, 84%.

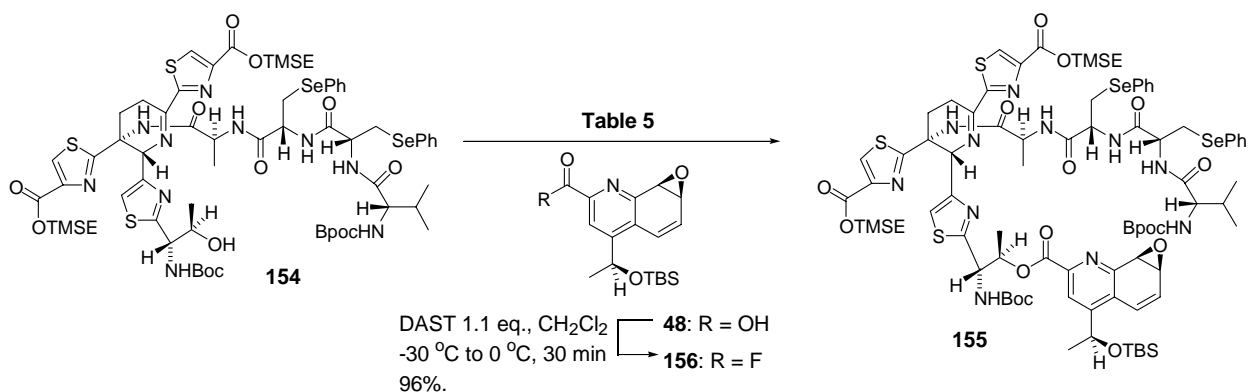


Table 5

entry	substrate (eq.)	reagents (eq.)	solvent	temp ()	time (h)	results
1	48 1.5	DCC 1.5, DMAP 0.2	CH ₂ Cl ₂	rt	7	no reaction
2	48 1.5	BOP-Cl 1.5, NEt ₃ 5.0, DMAP 5.0	CH ₂ Cl ₂	rt	7	no reaction
3	48 1.5	BOP 1.5, NEt ₃ 5.0	CH ₂ Cl ₂	rt	6.5	no reaction
4	48 1.5	1) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride 1.5, NEt ₃ 5.0 2) DMAP 3.0	THF toluene ^a	rt rt ^a	2 16.5	no reaction
5	156 1.5	<i>i</i> -Pr ₂ NEt 2.0	CH ₂ Cl ₂	rt	48	no reaction
6	156 1.5	NHMDS 1.0	THF	-78~0	2	decomposition
7	48 1.5	CIP 1.5, DMAP 3.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 3.0	CH ₂ Cl ₂	rt	2.5	155 47% ^b
8	48 3.0	CIP 3.0, DMAP 6.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 6.0	CH ₂ Cl ₂	rt	1	155 84% ^b

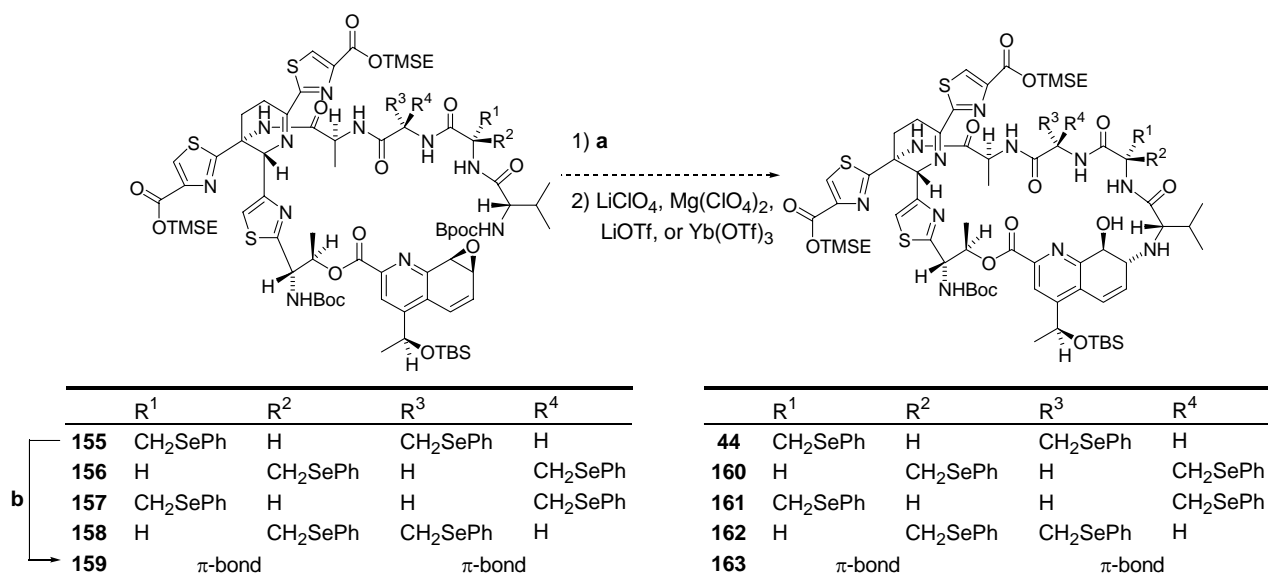
^a benzene, 1,4-dioxane, or CH₂Cl₂, rt: N.R., toluene 80 °C: decomposition.

^b Isolated yield of **155** after silica-gel column chromatography.

まず、エステル形成において一般的に用いられる縮合剤、DCC (entry 1)、BOP-Cl¹²⁶⁾ (entry 2)、BOP¹²⁷⁾ (entry 3)を用いたがいずれも反応は進行せず原料回収という結果に終わった。そこで2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドを用いる山口法¹²⁸⁾を試みたが、これも反応は全く進行しなかった。基質のコンホメーションを変化させる目的で、溶媒、反応温度を種々検討したが効果はなかった (entry 4)。次に、反応性の高いとされる酸ハライドを試みた。酸ハライドの中では酸クロリドがしばしば用いられるが、ジヒドロキノリンが酸に対して不安定であることから調製が困難であると予想したため、酸フルオリドを用いることとした。近年、酸フルオリドは立体的に混んでいる α,α -2置換アミノ酸の縮合の際に有効であり、酸クロリドよりも収率よく目的化合物を与えると報告されている¹²⁹⁾。そこで、ジヒドロキノリン **48** に対して DAST¹³⁰⁾を作用させ定量的に酸フルオリド **156** を合成した。この **156** に対して、塩基に *i*-Pr₂NEt (entry 5)を用いたところ反応は進行せず、また強塩基である NHMDS^{129f,129g)} (entry 6)を用いたところ、基質の分解という結果に終わった。最後に、立体的に嵩高い基質に対して有効である縮合剤 CIP⁷⁸⁾(entries 7 and 8)を試みたところ、反応は速やかに進行し基質 **48** を 3.0 当量用いた際に 84%で目的化合物 **155** を得ることができた。

続いて、エポキシドのアミノ基による分子内開環反応による環化反応について検討した(Scheme 40)。

まず、 $Mg(ClO_4)_2$ を用いて **40** で反応させることにより、エポキシドを芳香族化させることなく Bpoc 基を脱保護¹³¹⁾し、環化前駆体を合成した。続いて、高希釈条件下、Lewis 酸に $LiClO_4$ ¹¹³⁾、 $Mg(ClO_4)_2$ ¹¹³⁾、 $LiOTf$ ¹³²⁾、 $Yb(OTf)_3$ ¹³³⁾を用い、溶媒、反応温度を変化させ検討したところ、反応が全く進行しない、もしくは反応条件を厳しくするとエポキシドが開環した後に芳香環化が起こるのみであった。また、環化前駆体のコンホメーションを変えるため、フェニルセノアラニンの立体化学を変化させた **156**¹³⁴⁾、**157**¹³⁴⁾、**158**¹³⁴⁾と **155** の *m*CPBA を用いたフェニルセノ基の酸化的脱離により合成したデヒドロペプチド **159** を合成し、Bpoc 基を脱保護した後、同様に環化反応を検討した。しかしながら、これら 4 種の環化前駆体に対して Lewis 酸を用いた環化反応を検討したが反応は進行せず、エポキシドが開環した後に芳香環化した分解物が得られるのみであった。



Scheme 40. Reagents and conditions: (a) $Mg(ClO_4)_2$ 5.0 eq., CH_3CN , 40 °C, 1 h; (b) *m*CPBA 2.6 eq., CH_2Cl_2 , -80 °C, 9 h, 45%.

第二節 エポキシドのアミノ基による付加反応のモデル実験

エポキシドのアミノ基による分子内開環反応による環化反応が進行しなかったため、分子間のエポキシド開環反応についてモデル実験を行った。すなわち、Boyd らの報告^{112c)}に従い合成したラセミ体のエポキシド **164**¹³⁵⁾と L-Val-OBn (**120**)を基質とし、エポキシドの活性化には Lewis 酸を用いて検討した(Table 6)。

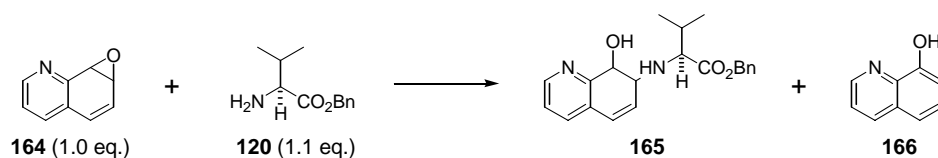


Table 6

entry	Lewis acid (eq.)	solvent	temp (°C)	time (h)	ratio ^a of 164 : 165 : 166	results
1	LiClO ₄ 5.0	CH ₃ CN	70	15	0 : 49 : 51	165 40% ^b
2	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ 2.0	THF	reflux	25	90 : 10 : 0	-
3	Zn(OTf) ₂ 1.0	CH ₃ CN	rt	22		decomposition
4	Cu(OTf) ₂ 0.1	CH ₃ CN	70	22	21 : 0 : 79	-
5	CeCl ₃ ·7H ₂ O 0.5	CH ₃ CN-H ₂ O (9:1)	rt	22		no reaction
6	Yb(OTf) ₃ 0.5	CH ₂ Cl ₂	rt	21		decomposition
7	Yb(OTf) ₃ 0.1	THF	reflux	30	40 : 30 : 30	-
8	Yb(OTf) ₃ 0.2	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O (1:10)	rt	24	9 : 91 : 0	165 73% ^b

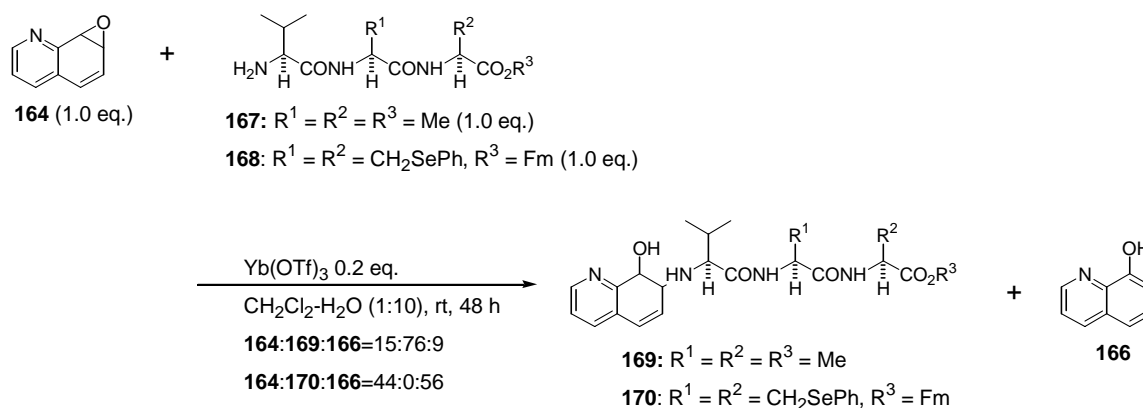
^a The ratio of **164**:**165**:**166** was based on ¹H NMR analysis of the crude products.

^b Isolated yield of **165** after silica-gel column chromatography.

LiClO₄を用いた条件¹¹³⁾では、付加体 **165** と 8-ヒドロキシキノリン(**166**)が約 1:1 であり、40%で **165** を得た(entry 1)。他の Lewis 酸である Ti(O*i*-Pr)₄¹³⁶⁾、Zn(OTf)₂¹¹³⁾、Cu(OTf)₂¹³⁷⁾、CeCl₃·7H₂O¹³⁸⁾においては良好な結果は得られなかった(entries 2~5)。また Yb(OTf)₃¹³³⁾に関しては、Crotti ら、山本らにより報告されており、山本らによると、付加反応は反応溶媒に大きく依存し、CH₂Cl₂においては再現性がなく低収率であるが THF を用いた際には収率良く反応が進行すると報告されている。事実、CH₂Cl₂を用いた場合では基質の分解が起こったが、THF を用いた際には目的化合物 **165** が得られた(entries 6 and 7)。さらなる検討の結果、1:10 CH₂Cl₂ - H₂O の 2 相系の溶媒¹³⁹⁾を用いた際に、**166** を生成することなく目的化合物 **165** を 73%で合成することに成功した(entry 8)。これは Yb(OTf)₃ が CH₂Cl₂ に難溶であるため、不安定なエポキシドが Lewis 酸により必要以上に活性化されず、CH₂Cl₂ - H₂O の界面で反応が進行することにより **166** の生成を抑えられ、さらに疎水性効果により反応速度が速くなったと考えられる。

不安定なエポキシド **164** に対して、効果的にアミノ酸のアミノ基を付加させることに成功したため、続いて、ペプチドのアミノ基を付加させることを試みた(Scheme 41)。ペプチドとして、**167**¹⁴⁰⁾、

168¹⁴⁰⁾を用い、Table 6 でもっとも収率の良かった Yb(OTf)₃ - CH₂Cl₂ - H₂O の条件を試みたところ、167 に関しては目的化合物 169 が主生成物として得られたものの、168 に関しては全く目的化合物 170 は得られず、エポキシドが開環した後に芳香環化した 166 が得られたのみであった。この理由は、ペプチドのコンホメーションが関係していると考えられるが詳細は不明である。また、Yb(OTf)₃ - CH₂Cl₂ - H₂O の条件を 155 の環化反応(Scheme 40)にも試みたが反応は全く進行しなかった。

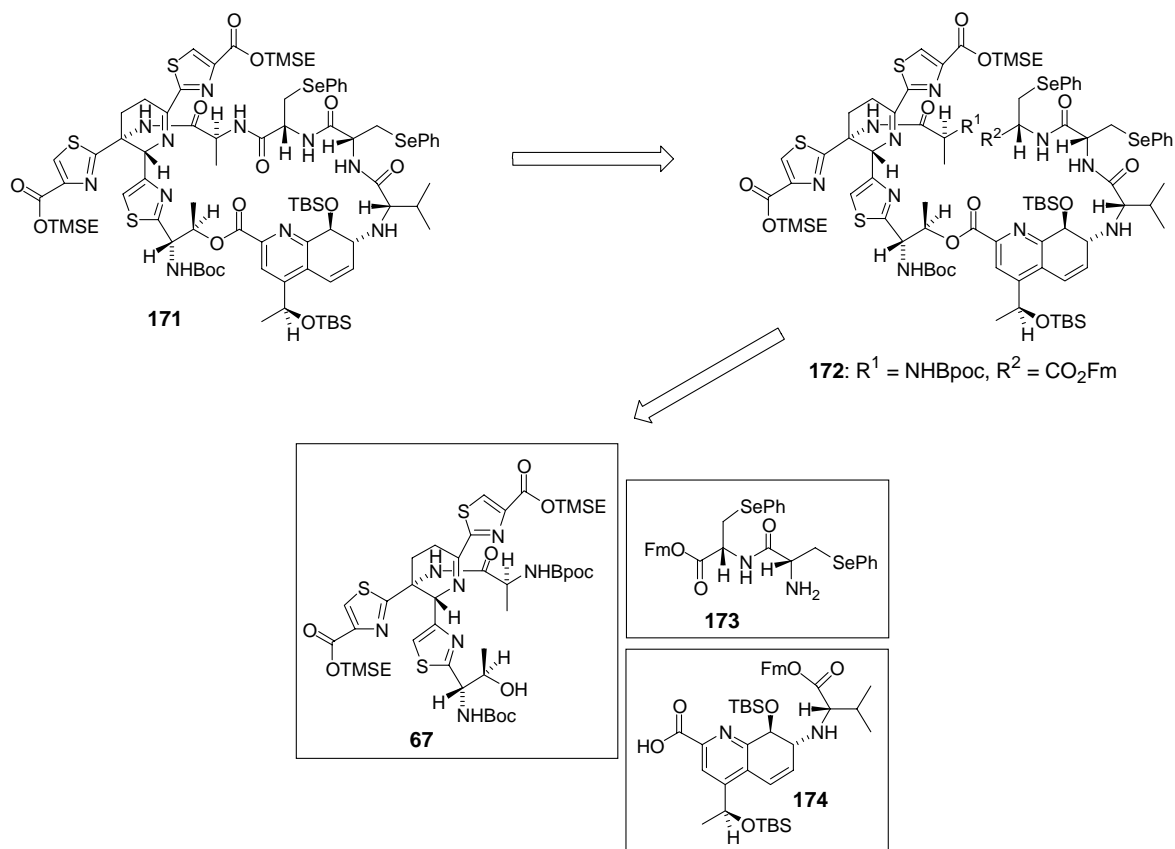


Scheme 41

以上のように、エポキシドへの付加反応に関しては、単一のアミノ酸では反応が進行するが、フェニルセレノアミノ酸を有するトリペプチドでは反応が進行しないため、段階的にペプチド鎖を伸長することとし、新たな合成経路を考えた。

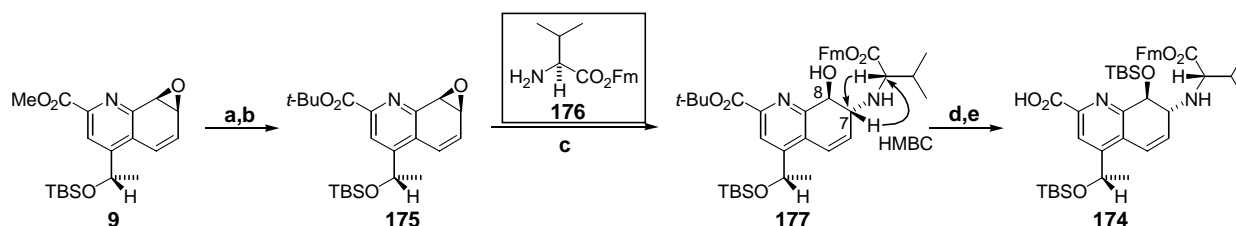
第三節 縮合による環化反応(ルート)

4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C)は L-バリンを導入した **174** を使い、**67** と縮合しエステル化した後に **173** と縮合することによりペプチドを伸長することとした。また環化反応はセグメント A - D 間で行うこととした(Scheme 42)。



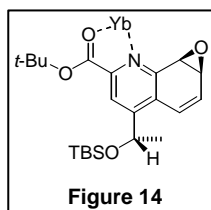
Scheme 42

デヒドロピペリジン **67** とジペプチド **173** はそれぞれ Scheme 12、Scheme 36 にてすでに合成した中間体であるため、まずはジヒドロキノリン **174** の合成を行った(Scheme 43)。なお L-バリンのカルボン酸の保護基には後の工程にて脱保護が容易な Fm エステルを用いることとした。



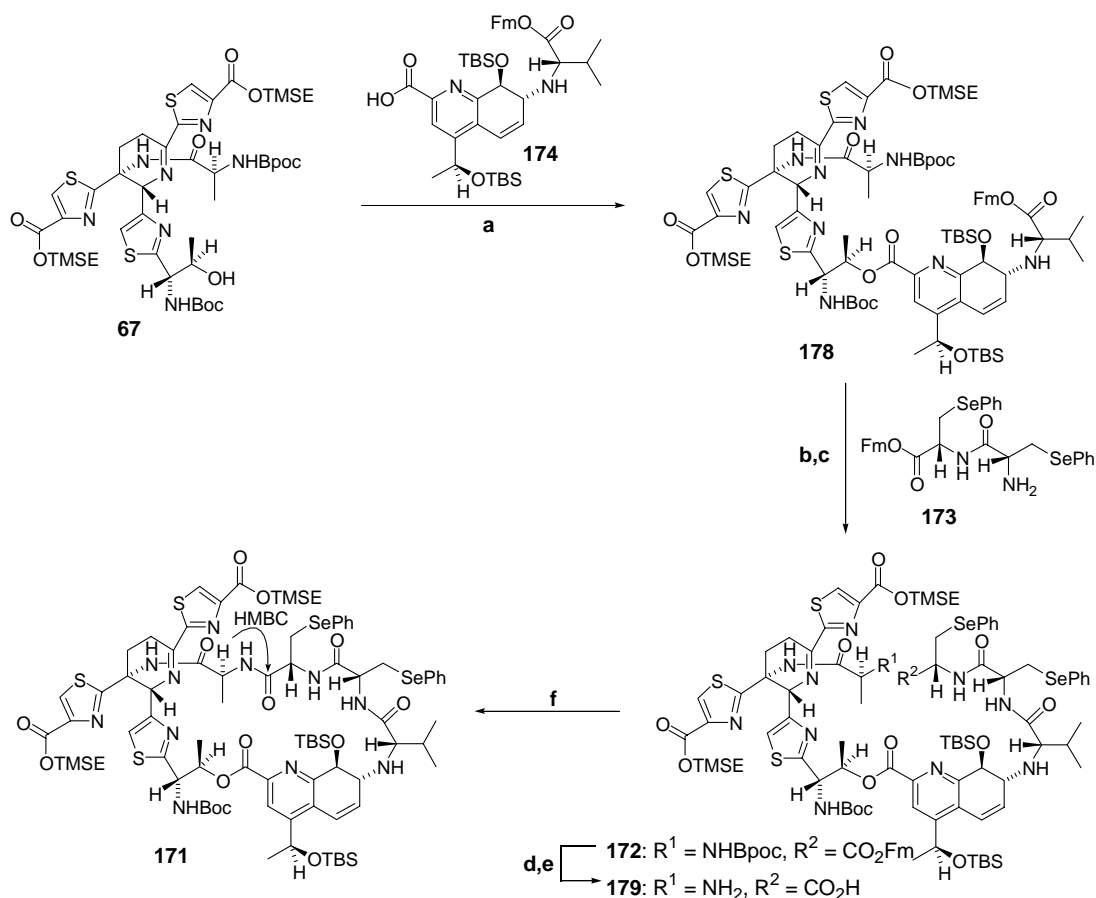
Scheme 43. Synthesis of dihydroquinoline carboxylic acid **174**. Reagents and conditions: (a) TMSOK 1.0 eq., Et₂O, 0 °C, 0.5 h; (b) Boc₂O 2.0 eq., DMAP 0.3 eq., *t*-BuOH, rt, 3 h, 86% (two steps); (c) **175** 1.0 eq., **176** 2.0 eq., Yb(OTf)₃ 0.2 eq., CH₂Cl₂-H₂O (1:2), rt, 5 d, **177** 48%, diastereomer of **177** 7%, regioisomer of **177** 6%, recovery of **175** 13%; (d) TBSOTf 3.0 eq., 2,6-lutidine 10 eq., CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 96%; (e) *B*-bromocatecholborane 2.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 1 d, 79%.

当初、キノリン C2 位のエステルはメチルエステルのまま合成を進めたが、Fm エステル存在下、メチルエステルの脱保護が困難であることが判明したため、いったん *t*-ブチルエステルへ変更することとした。すなわち、**9** のメチルエステルを脱保護した後、竹田らの Boc₂O - DMAP による *t*-ブチルエステル化¹⁴¹⁾を行い **175** を合成した。このエポキシド **175** に対し、L-Val-OFm (**176**)¹⁴²⁾を Yb(OTf)₃ - CH₂Cl₂ - H₂O の条件にて付加反応を試みた。モデル実験と比較して反応速度が非常に低下したが、75%ee の光学純度のエポキシド **175** を用いた際に、目的化合物 **177** が 48%、**175** のエナンチオマー由来のジアステレオマーが 7%の収率で得られ、さらに **177** の位置異性体(C8 位付



加体)が 6%、原料 **175** が 13%回収されるという結果であった。反応速度が低下した原因は、Lewis 酸である Yb(OTf)₃ がエポキシドを活性化するのではなく、ピリジン環の窒素とエステルのカルボニルとの配位が優先してしまったためと考えられる(**Figure 14**)。また、得られた **177** は HMBC にて C7 位にバリンが付加したことを確認した。最後に、2 級水酸基を TBS 基で保護した後、*t*-ブチルエステルを *B*-プロモカテコールボラン¹⁴³⁾を用い脱保護しカルボン酸 **174** を合成した。

全てのセグメントが合成できたので、続いて各セグメントの連結を行った(Scheme 44)。



Scheme 44. Synthesis of cyclic peptide **171**. Reagents and conditions: (a) **67** 1.2 eq., **174** 1.0 eq., CIP 1.2 eq., DMAP 0.5 eq., *i*-Pr₂NEt 2.5 eq., CH₂Cl₂, rt, 10 min, 67% from **67**; (b) 50% Et₂NH-CH₂Cl₂, rt, 1 h; (c) **173** 1.2 eq., CIP 1.2 eq., HOAt 1.2 eq., *i*-Pr₂NEt 2.5 eq., CH₂Cl₂, 0 °C, 0.5 h, 94% (two steps); (d) Mg(ClO₄)₂ 5.0 eq., CH₃CN, 40 °C, 5.5 h; (e) 10% Et₂NH-CH₂Cl₂, rt, 2.5 h, 67% (two steps); (f) HATU 5.0 eq., NMM 5.0 eq., CH₂Cl₂ (1 mM), rt, 24 h, 79%.

まず、デヒドロピペリジン(セグメント A) **67** とジヒドロキノリン(セグメント C) **174** のエステル化では、Table 5 においてもっとも効果的に反応が進行した CIP⁷⁸⁾ - DMAP - *i*-Pr₂NEt の条件を用いることにより、67%の収率で **178** を得ることができた。なおこの際に DMAP を 0.5 当量以上用いると、Fm 基の脱保護が起こり収率が低下する。次に、Fm 基を 50% Et₂NH - CH₂Cl₂¹²⁵⁾により脱保護した後に、ジペプチド(セグメント D) **173** を CIP⁷⁸⁾ - HOAt - *i*-Pr₂NEt により縮合させ、2 工程 94%という高収率にて **172** を合成した。続いて、Bpoc 基を Mg(ClO₄)₂¹³¹⁾により脱保護、Fm 基を 10% Et₂NH - CH₂Cl₂¹²⁵⁾により脱保護した後、環化縮合反応の検討を行った(Table 7)。

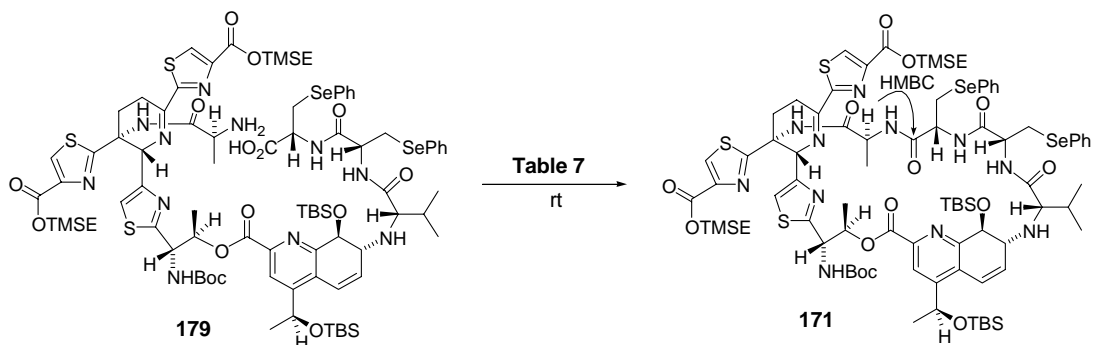


Table 7

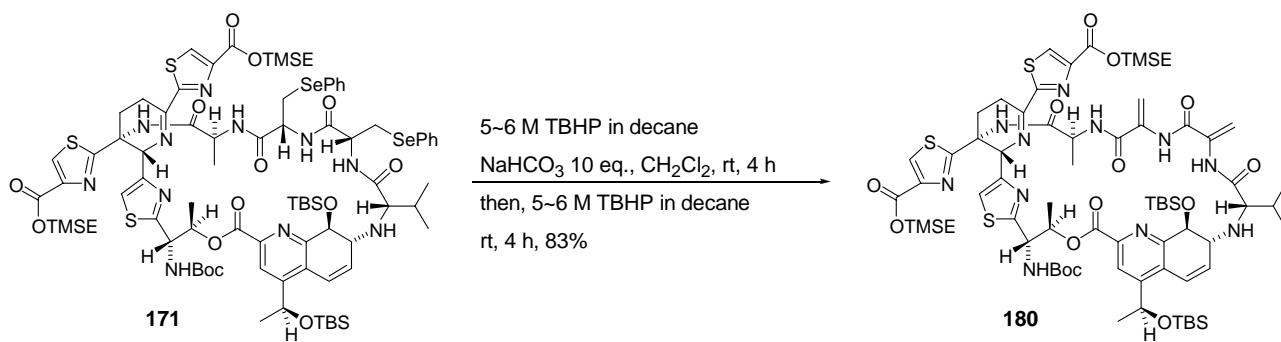
entry	reagents (eq.)	solvent (1 mM for 179)	time (h)	yield (%) ^a of 171
1	EDC 5.0, HOAt 5.0, NMM 5.0	DMF	25	49
2	PyBOP 5.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	45	49
3	DPPA 5.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	45	19 ^b
4	HATU 5.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	22	58
5	HATU 5.0, NMM 5.0	CH ₂ Cl ₂	24	79
6	HATU 5.0, 2,4,6-collidine 5.0	CH ₂ Cl ₂	24	46
7	HATU 5.0, NMM 5.0	DMF	25	45
8	HATU 5.0, NMM 5.0	THF	45	14 ^b
9	HATU 2.0, HOAt 5.0, 2,4,6-collidine 5.0	CH ₂ Cl ₂	24	45

^a Isolated yield of **171** after silica-gel column chromatography.

^b multispot

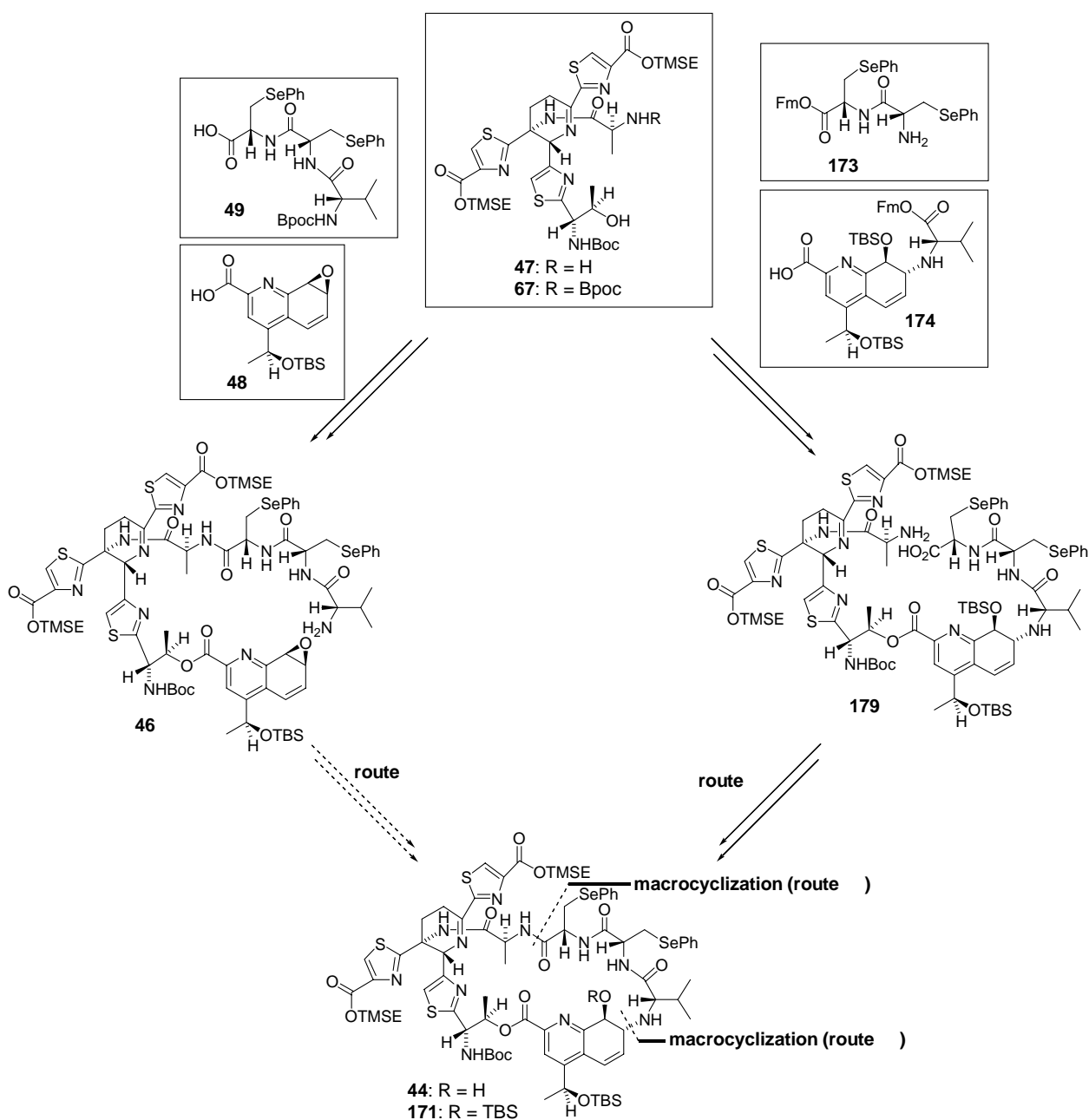
縮合剤、活性化剤に EDC - HOAt (entry 1)、PyBOP⁸⁸⁾ (entry 2) を用いた HOAt 系の反応条件においては反応は進行するものの 49% と中程度の収率であった。また、塩入らの開発した縮合剤である DPPA¹⁴⁴⁾ (entry 3) を用いた際には構造不明物が生成し、収率も 19% と低収率であった。そこでより活性の高い HOAt 系の条件で検討を行った (entries 4~9)。縮合剤に HATU¹⁴⁵⁾ を用いて、塩基、溶媒を種々検討した結果、HATU - NMM - CH₂Cl₂ の条件において 79% ともっとも良い収率で環化体 **171** を合成することに成功した (entry 5)。また、Bpoc 基脱保護 - Fm 基脱保護 - 環化反応の 3 工程を精製することなく粗生成物のまま進めても収率が低下することなく環化体 **171** を得ることができ、2.4 g スケールでは 3 工程 62% と良好な収率であった。なおこの環化体 **171** については、H - H COSY、HMQC、HMBC を含む ¹H、¹³C NMR、およびマススペクトルにおいてその構造を確認した。

また、環化体 **171** の2つのフェニルセノアミノ酸を TBHP により酸化的脱離^{53e,53g}させることにより、デヒドロペプチド **180** を合成した(Scheme 45)。これによりデヒドロピペリジン - ジヒドロキノリン - 連続するデヒドロアラニンを含む 27 員環の構築に成功した。



第四節 第七章まとめ

4 置換デヒドロピペリジン部分(セグメント A)、4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C)、連続するデヒドロアミノ酸部分(セグメント D)の連結を行い、27 員環の構築を行った(Scheme 46)。すなわち、セグメント A 47 とセグメント C 48 を縮合しエステル化した後、セグメント D 49 を縮合し、環化前駆体 46 を合成したが、エポキシドに対するアミノ基の付加による環化反応は進行しなかった(ルート)。しかしながら、セグメント A 67、セグメント C 174 とセグメント D 173 より環化前駆体 179 を合成し、環化縮合反応により 27 員環 171 の合成を達成した(ルート)^{1e)}。



Scheme 46

第八章 シオマイシン A の全合成

第一節 27 員環ペプチドとセグメント B の縮合

シオマイシン類の 2 つのマクロ環のうちキノリン部分を含む 27 員環の構築に成功したため、続いてセグメント B の連結について検討した。

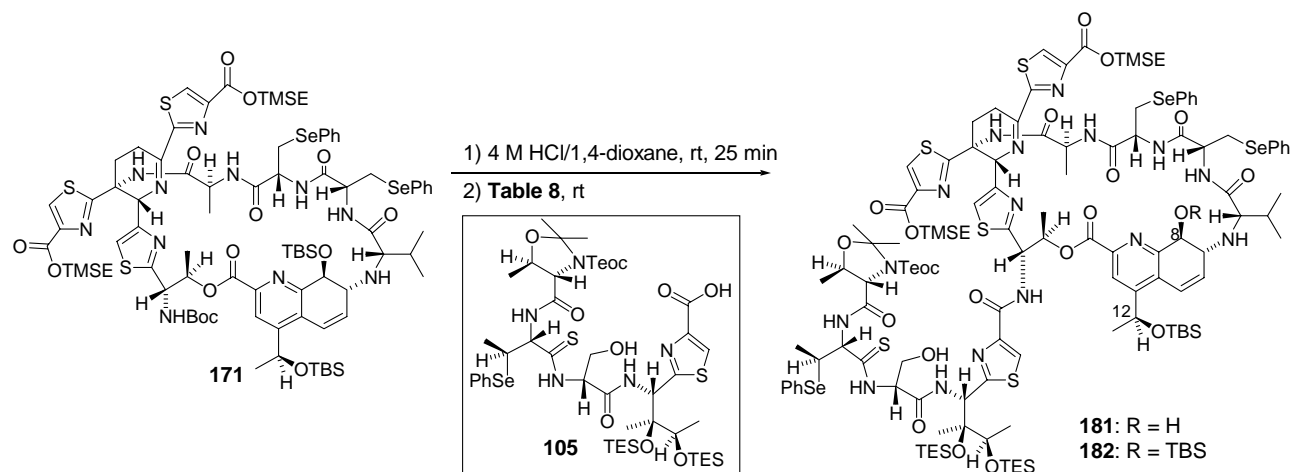


Table 8

entry	105 (eq.)	reagents (eq.)	solvent	time (h)	yield (%) ^a of 181
1	1.5	HATU 1.5, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	1	40 ^b
2	1.2	PyBOP 5.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	2	36
3	1.2	DMTMM 1.2, NMM 5.0	MeOH	2	33
4	1.0	HATU 1.0, <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0	CH ₂ Cl ₂	5	56
5	1.0	EDC 1.0, HOAt 1.0, NMM 5.0	DMF	2	39
6	1.5	EDC 1.5, HOAt 1.5, NMM 7.0	DMF	2	56

^a Isolated yield of **181** after silica-gel column chromatography.

^b The compound **183** was isolated in 9% yield.

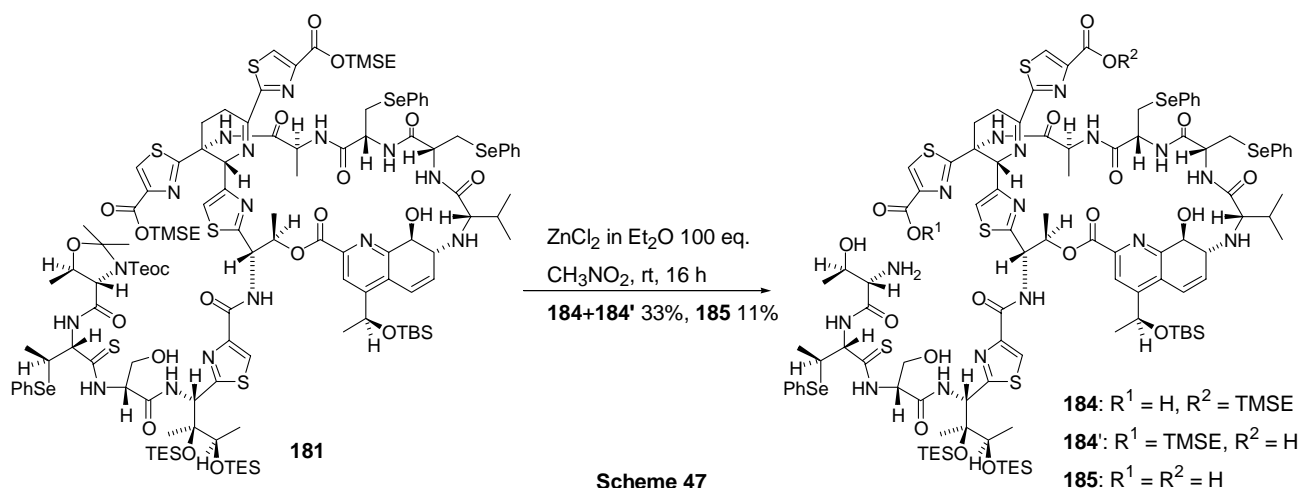
171 の Boc 基を 4 M HCl/1,4-dioxane¹⁴⁶⁾により脱保護した後にカラムクロマトグラフィー精製せず塩酸塩のまま、**105** との縮合反応を行った(Table 8)。縮合剤に HATU¹⁴⁵⁾ - *i*-Pr₂NEt を用いたところ目的とする **181**¹⁴⁷⁾を 40%で得ることができたが、副生成物として **181** にさらにセグメント B **105** が縮合したと考えられる化合物 **183** が 9%生成した(entry 1)。この化合物 **183** は NMR スペクトルが非常に複雑であったため MS スペクトルの値から判断した。そのため構造決定は行っていないが、目的化合物 **181** の 1 級水酸基(セグメント B 部分の D-セリン側鎖の水酸基)がさらに縮合したものと推測した。そこで、反応性を抑えるために縮合剤に PyBOP⁸⁸⁾、DMTMM⁸⁹⁾を用いたところ、副生成物の生成は抑えることができたが、**181** の収率はそれぞれ 36%、33%にとどまった(entries 3 and 4)。そこで、セグメント B **105** を 1.5 当量から 1.0 当量へ減らし、縮合剤に HATU を用いたところ、副生成物の生成を抑え、かつ収率も 56%に向上させることができた(entry 5)。さらに、EDC - HOAt - *i*-Pr₂NEt を用いて縮合を行ったところ、セグメント B **105** を 1.0 当量用いた際に

は 39%であったが、1.5 当量と過剰に加えた場合においても化合物 **183** を生成することなく 56%で目的化合物を得ることができた。なお、entry 4 の条件でスケールアップした際には **181** が 60%、**182** が 8%の収率で得られた。

第二節 TMSE エステルの選択的脱保護

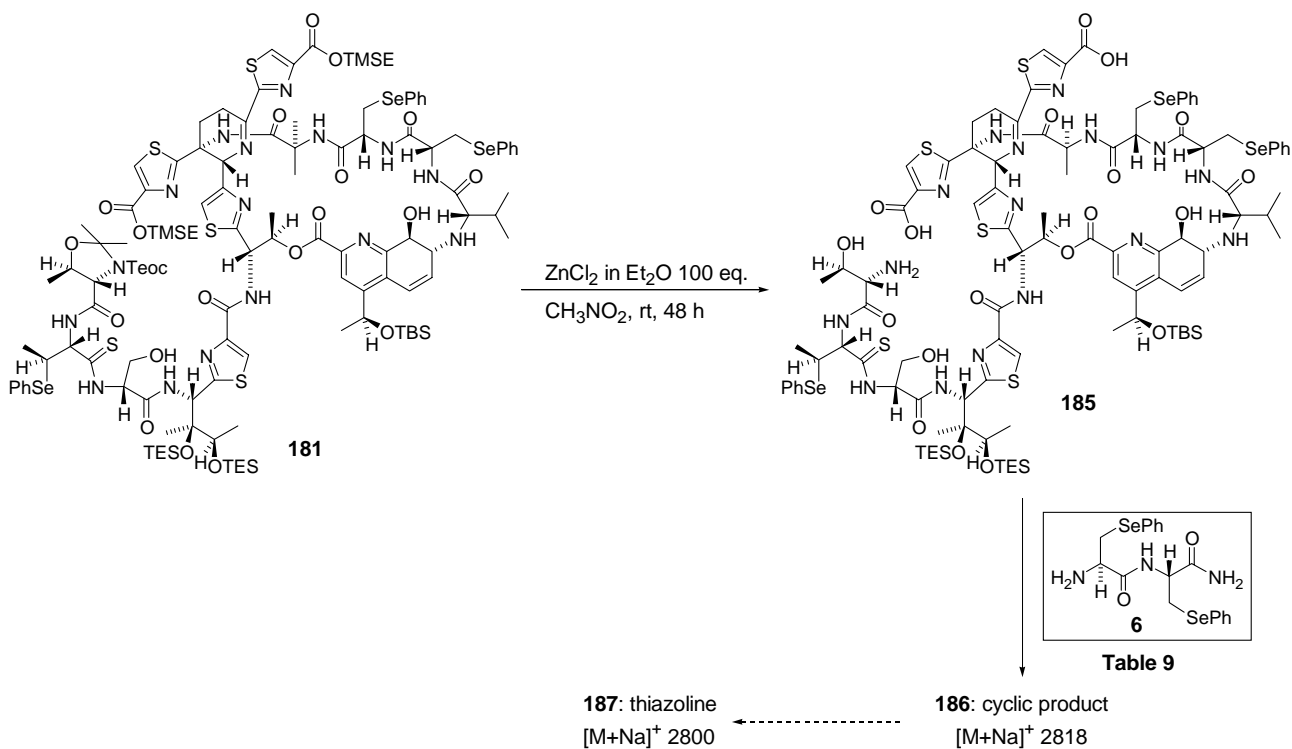
続いて、チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含む 26 員環マクロ環の構築の検討を行った。このマクロ環の構築に関しては 2 つのルートが考えられる。すなわち、「2 つの TMSE エステルを選択的に脱保護し環化する方法」と「ジカルボン酸に対して位置選択的に環化する方法」である。

まず最初に、2 つの TMSE エステルの選択的脱保護を試みた(Scheme 47)。セグメント B の合成において Teoc 基の脱保護に $ZnCl_2$ ¹⁰⁴⁾を用いているが(Scheme 23)、同様に TMSE エステルの脱保護も可能と考えた。すなわち、1.0 M $ZnCl_2$ エーテル溶液 100 当量 - ニトロメタン - 室温 - 24 時間で反応させたところ、目的とするモノカルボン酸 **184**、**184'**が、ジカルボン酸 **185** との混合物として得られた。しかし、非選択的であり、低収率という結果にとどまった。Nicolaou らがチオストレプトンの全合成において行っている 26 員環構築の際には、2 つのメチルエステルを Me_3SnOH により選択的に脱保護を行っているが、その選択比は 2 : 1 程度であり、目的とするモノカルボン酸が優先しているかどうか明らかではない^{53d,53g)}。



第三節 チオアミド - ジカルボン酸に対する位置選択的環化反応(ルート)

TMSE エステルの選択的脱保護が困難であることから、次にジカルボン酸に対する位置選択的な環化反応を検討した。1.0 M ZnCl₂ エーテル溶液 100 当量 - ニトロメタン - 室温 - 48 時間¹⁰⁴⁾により Teoc 基、2つの TMSE 基、アセトニドを同時に脱保護し、環化前駆体 **185** を合成した(Scheme 48)。



Scheme 48

Table 9

entry	conditions	yield (%) ^a of 186 from 181
1	1) EDC 5.0 eq., HOAt 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), rt, 24 h 2) 6 2.0 eq., EDC 1.5 eq., HOAt 1.5 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 3.0 eq., DMF, rt, 16 h	- ^b
2	1) EDC 5.0 eq., HOAt 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), 0 °C, 3 h 2) 6 2.0 eq., EDC 1.5 eq., HOAt 1.5 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 3.0 eq., DMF, rt, 15 h	17
3	1) HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), 0 °C, 3 h 2) 6 2.0 eq., HATU 1.5 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 3.0 eq., DMF, rt, 15 h	<12 ^c
4	EDC 5.0 eq., HOAt 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq. rt, 17 h	17

^a Isolated yield of **186** after preparative TLC on silica-gel.

^b **186** was not obtained.

^c Contaminated with two minor products which lose one H₂O and two H₂O from **186**.

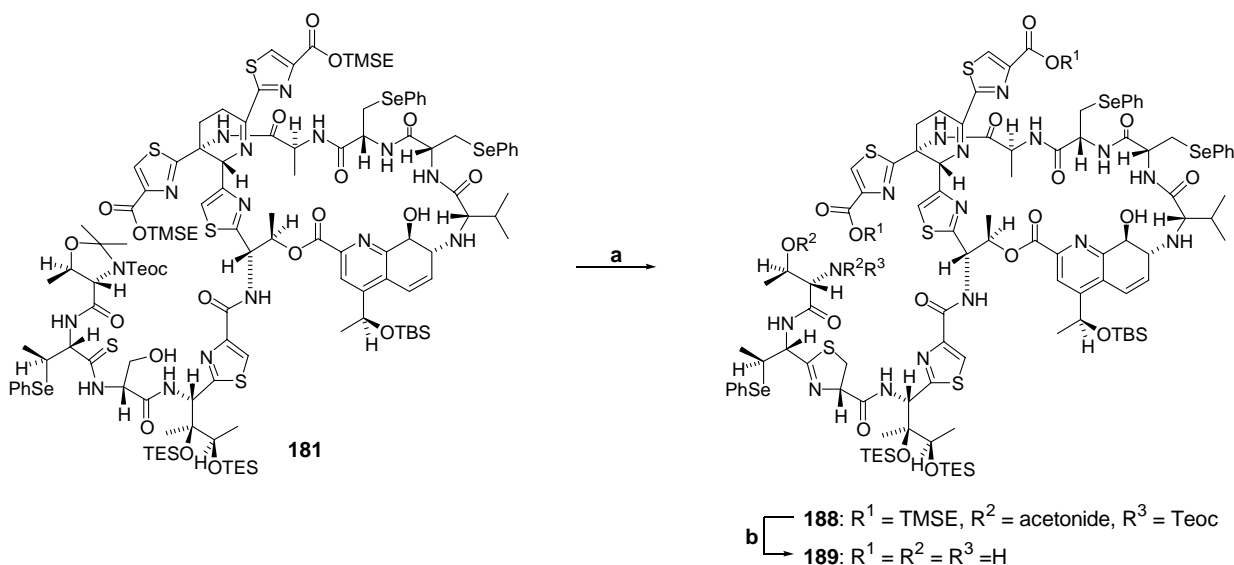
続いて、環化反応とセグメント E **6** の縮合について検討した(Table 9)。なお、反応終了後は過剰の **6** を Sephadex LH-20 で除去した後、PTLC による精製を行った。まず、EDC - HOAt - *i*-Pr₂NEt

- DMF により環化反応を行なった後に、精製せずに側鎖部分 **6** の縮合を同様の反応条件で行った (entry 1)。しかしながら目的化合物 **186** をほとんど得ることができなかった。これは、環化反応の段階において反応時間が長いため、活性エステルが副反応を起こしたものと推測した。そこで、環化反応の反応時間、反応温度を検討した結果、0、3 時間で行うことで目的化合物 **186** を 3 工程 17% で得ることができた (entry 2)。また縮合剤に HATU¹⁴⁵⁾ を用いた際にはやや収率が低下し、MS スペクトルから **186** よりさらに脱水された化合物も観測された (entry 3)。さらに、EDC - HOAt - *i*-Pr₂NEt - DMF の反応条件を用いて、ワンポットによる環化反応 - セグメント E の伸長を行ったところ、目的化合物 **186** を 2 工程 17% と entry 2 と同様の収率で得ることに成功した (entry 4)。なお環化反応の位置選択性に関しては、この段階での決定が困難であるため確認していない。

続いて、得られた環化体 **186** に対してチアゾリン環の構築を検討した。反応条件として DAST¹⁰⁰⁾、Burgess 試薬^{66b)}、光延反応¹⁴⁸⁾ を用い、試薬量、反応時間、反応温度を種々検討したが、MS スペクトルより、反応が進行しない、もしくは過剰に脱水された化合物が主生成物として得られるという結果に終わった。

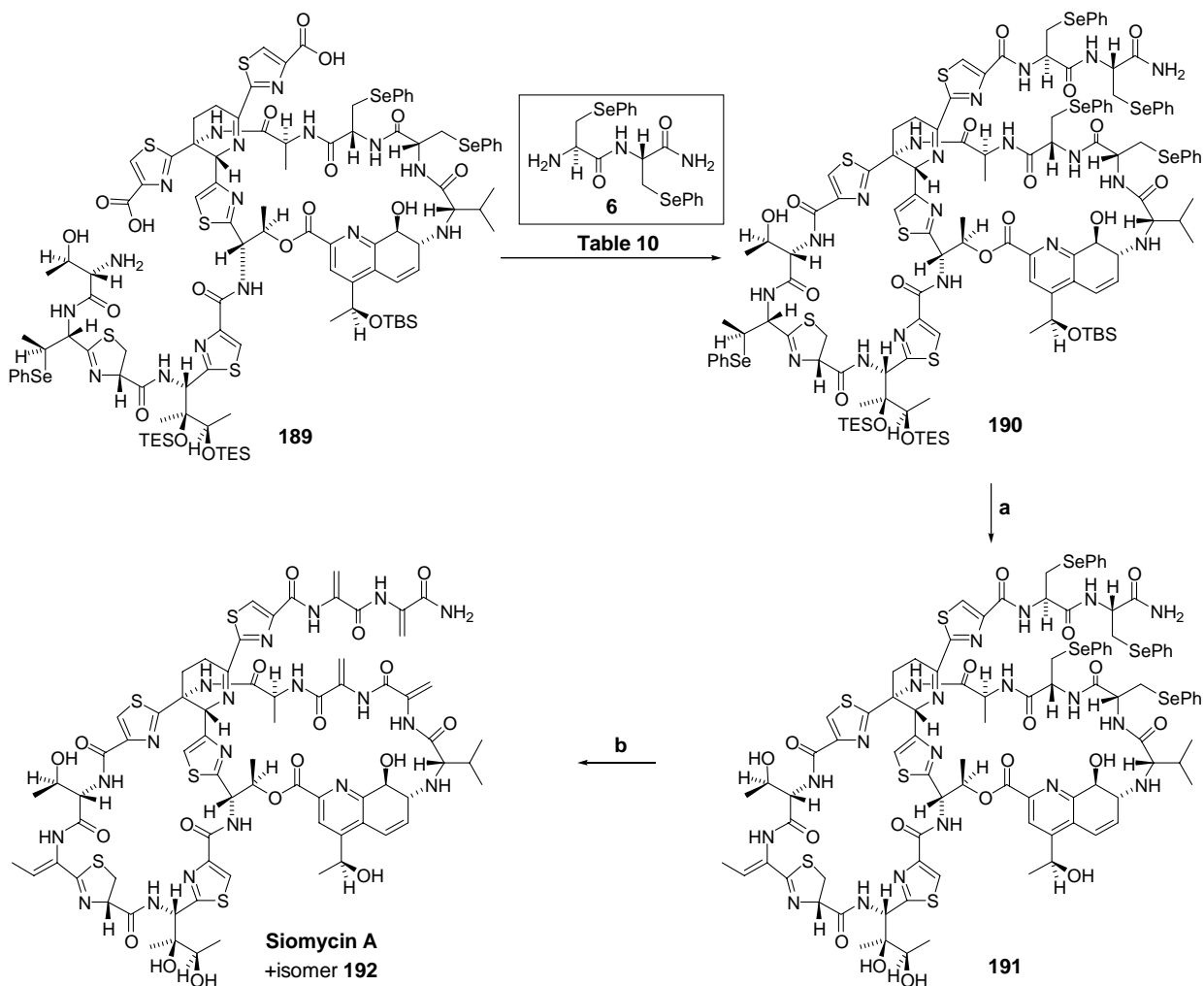
第四節 チアゾリン - ジカルボン酸に対する位置選択的環化反応(ルート)

環化した後にチアゾリン環を構築するのが困難であるため、環化する前にチアゾリン環を構築する経路を行った。チオアミド **181** に対して DAST¹⁰⁰⁾ を用いることによりチアゾリン **188** を 87% の収率で合成した後、1.0 M ZnCl₂ エーテル溶液 100 当量 - ニトロメタン - 室温 - 48 時間¹⁰⁴⁾ により Teoc 基、2 つの TMSE 基、アセトニドを同時に脱保護し、環化前駆体 **189** を合成した (Scheme 49)。



Scheme 49. Synthesis of **189**. Reagents and conditions: (a) DAST 1.6 eq., CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, then 0 °C, 1 h, 87%; (b) 1.0 M ZnCl₂ in ether 100 eq., CH₃NO₂, rt, 48 h.

続いて、環化反応 - セグメントEの縮合の検討を行った (Scheme 50、Table 10)。



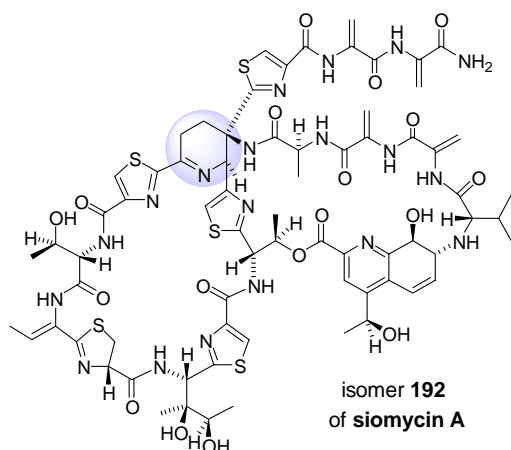
Scheme 50. Synthesis of siomycin A. Reagents and conditions: (a) HF·pyridine-THF (1:4), rt, 20 h, (b) 3.98 M TBHP in CH₂Cl₂ 600 eq., TFE-CH₂Cl₂ (1:5), rt, 1 h.

Table 10

entry	conditions	yield (%) ^a of siomycin A from 188	yield (%) ^a of isomer 192 from 188
1	1) EDC 5.0 eq., HOAt 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), 0 °C, 3 h 2) 6 3.0 eq., EDC 2.0 eq., HOAt 1.5 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 3.0 eq., DMF, rt, 24 h	1	4
2	HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq., rt, 24 h	2	18
3	HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., THF(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq., rt, 24 h	0	3
4	HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., dioxane(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq., rt, 24 h	3	0
5	HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF-CH ₃ CN (1:4)(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq., rt, 24 h	4	8
6	HATU 5.0 eq., <i>i</i> -Pr ₂ NEt 5.0 eq., DMF-CH ₂ Cl ₂ (1:4)(1 mM), 0 °C, 3 h then 6 5.0 eq., rt, 24 h	7	8

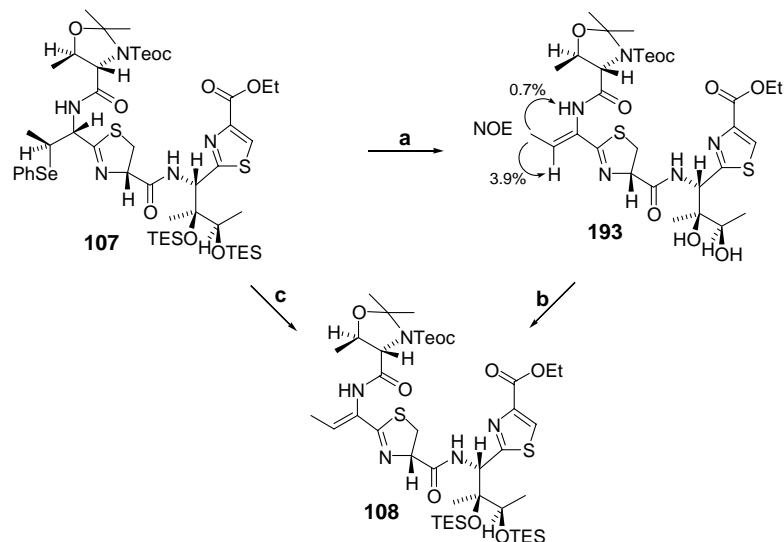
^a Isolated yield after preparative TLC on silica-gel.

反応条件には、EDC - HOAt - *i*-Pr₂NEt - DMF(entry 1)、HATU¹⁴⁵ - *i*-Pr₂NEt - 溶媒(entries 2-6)、すなわち、DMF、THF、1,4-ジオキサン、DMF - CH₂Cl₂ (1:4)、DMF - CH₃CN (1:4)を用いた。最適条件は entry 6 の HATU - *i*-Pr₂NEt - DMF - CH₂Cl₂ (1:4、1 mM)であり、環化縮合反応を 0、3 時間で行った後に、セグメント E **6** を加え、反応終了後、過剰の **6** を Sephadex LH-20 で除去することにより、ワンポットで環化縮合 - セグメント E 縮合反応を行うことに成功した。なお、この段階では構造確認が困難であったため、天然物まで誘導することとした。すなわち、HF・



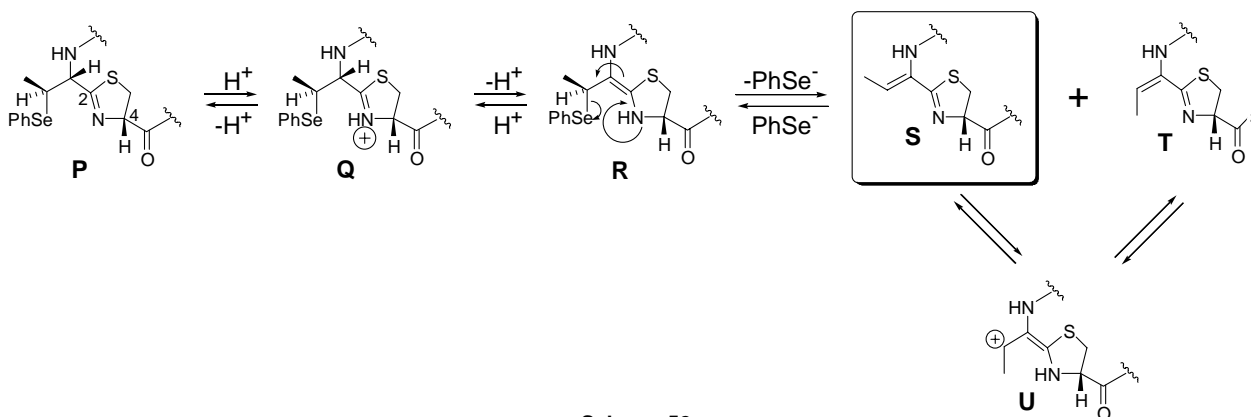
ピリジン - THF (1:4)^{53e,53g}により **191** とした後に、最後に 3.98 M TBHP/CH₂Cl₂ - TFE - CH₂Cl₂ (1:5)^{82a})によりフェニルセレン基を酸化的に脱離することにより、**188**より4工程7%でシオマイシン A の全合成を達成した。合成品のシオマイシン A の各種スペクトルデータは天然品(塩野義製薬株式会社から提供)と良い一致を示した。なお、この際に ¹H NMR、H - H COSY、MS スペクトルより環化反応の位置異性体と推測される **192** も得られたが、現在のところ構造決定には至っていない。

ここで、最後の2工程について考察する。チオストレプトンを全合成した Nicolaou らは最後の2工程を TBHP、HF・ピリジンの順で行っている^{53e,53g}。この合成手法をシオマイシン A の合成において用いたところ、シオマイシン A を得ることはできなかった。実際に天然のシオマイシン A を HF・ピリジン - THF (1:4) - 室温 - 24 時間の条件にさらしたところ、徐々に分解が起こり、シオマイシン A は側鎖部分のデヒドロアラニンが切断されたシオマイシン B (artifact)^{6b})へと変化していった。さらに、モデル実験としてペプタペプチド **107**^{1c})を HF・ピリジン - THF (1:4) - 室温 - 4 時間の条件にさらしたところ *Z*-オレフィン **193** が単一生成物として70%で得られた(Scheme 51)。なお、この幾何異性に関しては、NOE 差スペクトルにより決定し、さらに、**193** を TES 化して得られる基質が **107** を TBHP により酸化的に脱離して得られる **108**^{1c})と一致したことから再確認した。チアゾリンの C2 位のα位での脱 PhSeH では熱力学的に安定な *Z*-オレフィンが優先すると考えられることから、**190** から **191** での *Z* 選択性が説明できる。



Scheme 51. Synthesis of **193**. Reagents and conditions: (a) HF·pyridine-THF (1:4), rt, 4 h, 70%; (b) TESOTf 4.0 eq., 2,6-lutidine 10 eq., CH₂Cl₂, rt, 0.5 h, 71%; (c) 3.98 M TBHP in CH₂Cl₂ 10 eq., TFE-CH₂Cl₂ (1:1), rt, 2 h.

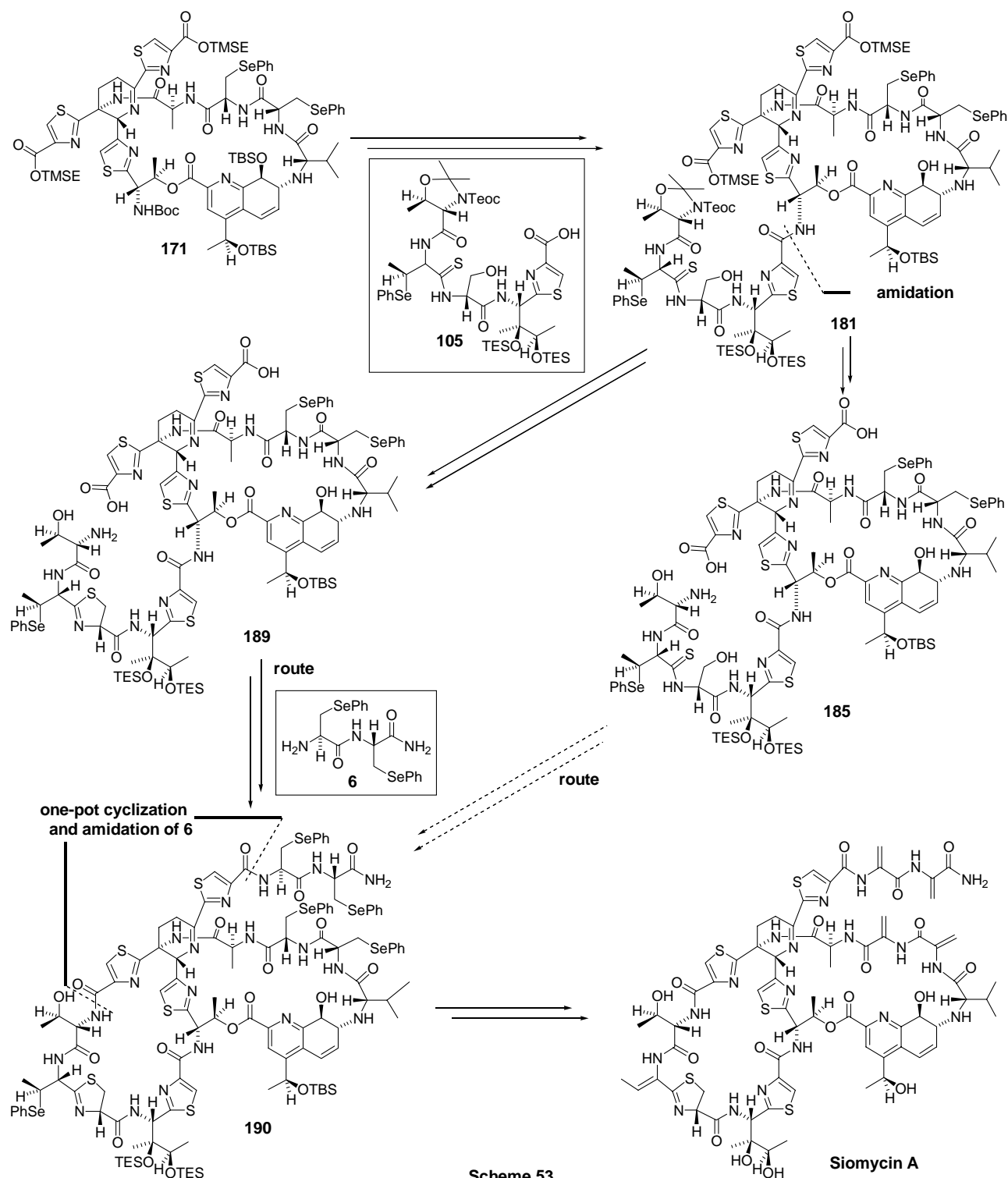
ここで、反応機構について考察する(Scheme 52)。この脱離機構は E1cB で進行していると考えられる^{66a)}。すなわち、HF・ピリジンによりチアゾリンの窒素がプロトン化され Q となった後に、 α 位が脱プロトン化されエナミン R が生成する。その後、窒素からの電子の押し出し、フェニルセレン基の脱離を経て、オレフィン S、T が生成する。この際、熱力学的に安定な Z 体が優先すると考えられるが、E 体はプロトン化を経て生成する U を経由して Z 体に異性化すると考えられるため、Z 体が単一生成物として得られたと推測した。



Scheme 52

第五節 第八章まとめ

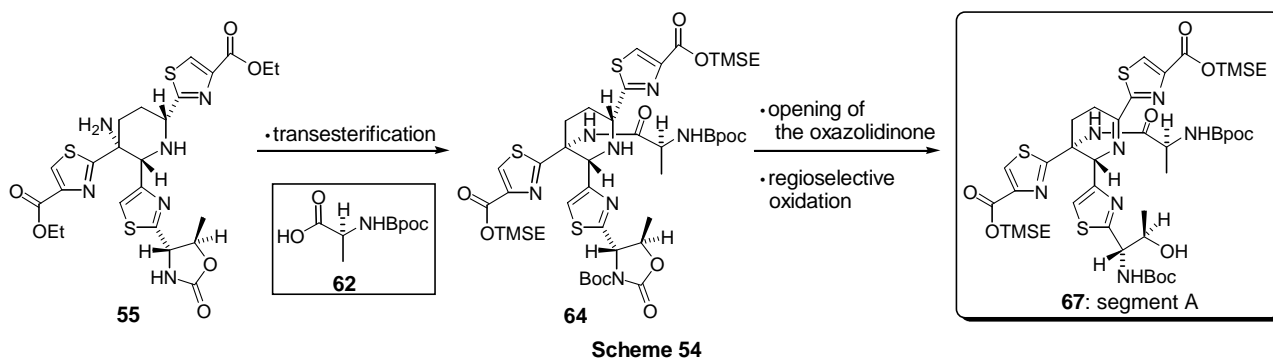
ジヒドロキノリン部分を含む 27 員環マクロ環 **171** の Boc 基を脱保護した後に、ペントペプチド部分(セグメント B) **105** を縮合()した。環化後にチアゾリン環を構築するルートは困難であったが、チアゾリン環構築後に環化するルートにより位置選択的環化縮合反応 - セグメント E **6** の縮合をワンポットで行い()、シオマイシン A の全合成を達成した(Scheme 53)。



総括

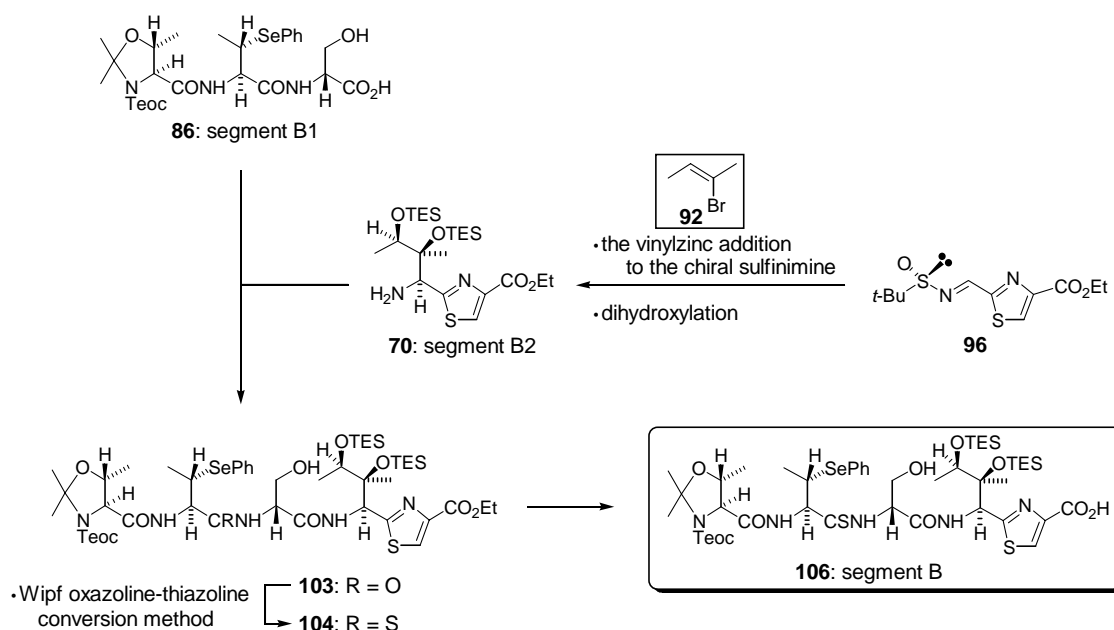
『4置換デヒドロピペリジン部分(セグメント A)の合成』

4置換デヒドロピペリジン部分(セグメント A) **67** は、**55** のエステル交換反応、Bpoc-L-Ala-OH (**62**)の縮合、オキサゾリジノン環の開環、位置選択的酸化反応によりを合成した(Scheme 54)。



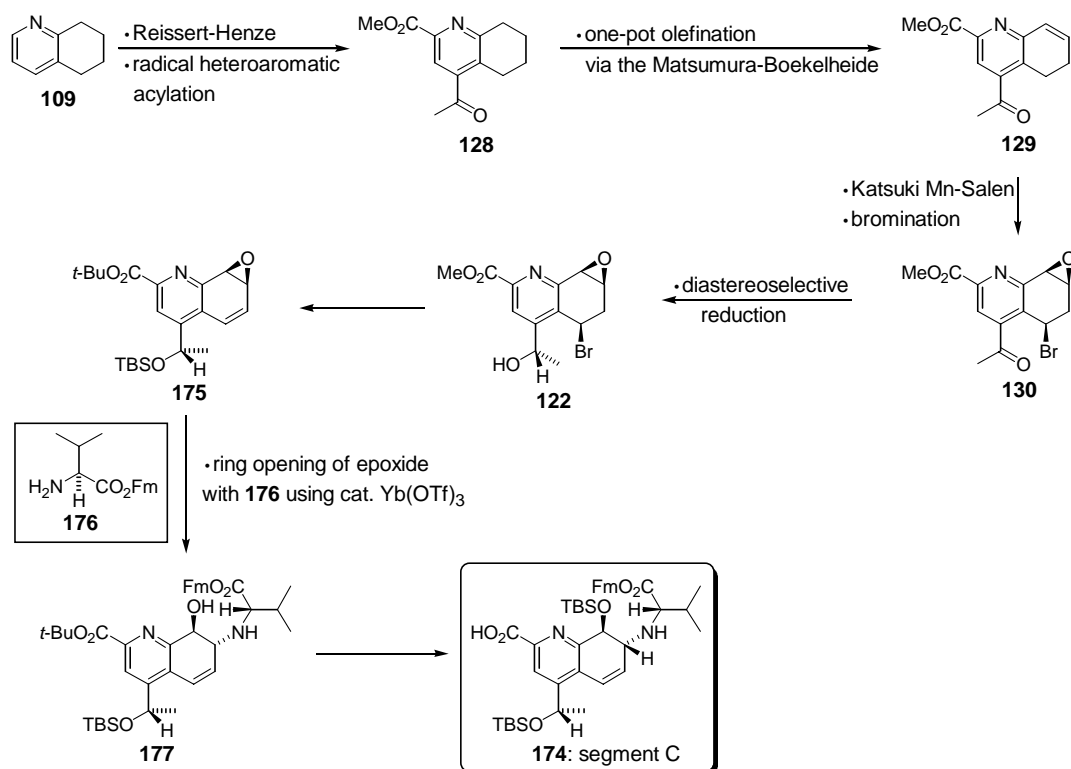
『チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペタペプチド部分(セグメント B)の合成』

チアゾリン - ジヒドロキシイソロイシン部分を含むペタペプチド部分(セグメント B) **106** は、トリペプチド(セグメント B1) **86** とジヒドロキシイソロイシン部分(セグメント B2) **70** より合成した(Scheme 55)。すなわち、光学活性スルフィニミン **96** に対するビニル亜鉛試薬の立体選択的付加反応、続くジヒドロキシル化により合成したセグメント B2 **70** とセグメント B1 **86** を連結した後、Wipfらのオキサゾリン - チアゾリン変換法(**103** - **104**) によりセグメント B **106** の合成を達成した。



『4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C)の合成』

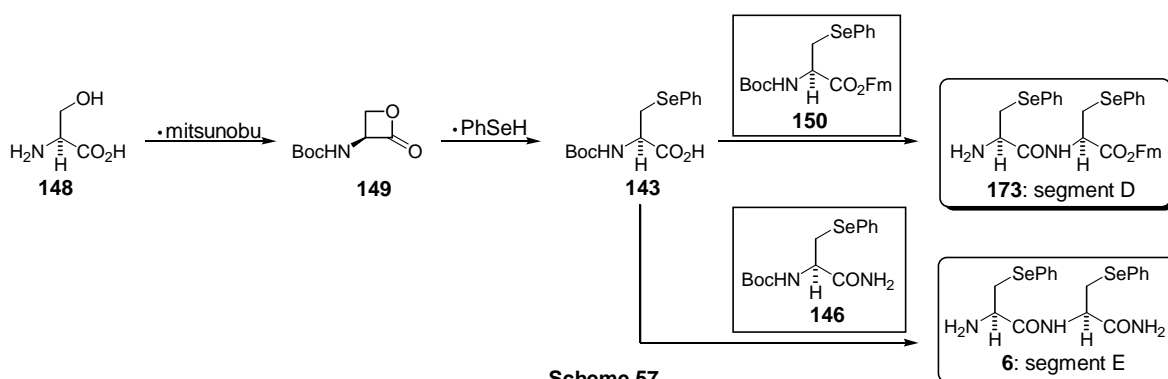
4 置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C) **174** は、改良 Reissert - Henze 反応(**109** - **128**)、ヘテロ環ラジカル置換反応によるアシル化(**109** - **128**)、新たに開発した Tf₂O を用いる松村 - Boekelheide 転位を経たワンポットオレフィン化(**128** - **129**)、香月不斉エポキシ化(**129** - **130**)、ジアステレオ選択的還元(**130** - **122**)、Yb(OTf)₃ を触媒に用いた **176** のエポキシドに対する開環反応(**175** - **177**)を鍵反応として合成を達成した(Scheme 56)。



Scheme 56

『連続するデヒドロアミノ酸部分(セグメント D および E)の合成』

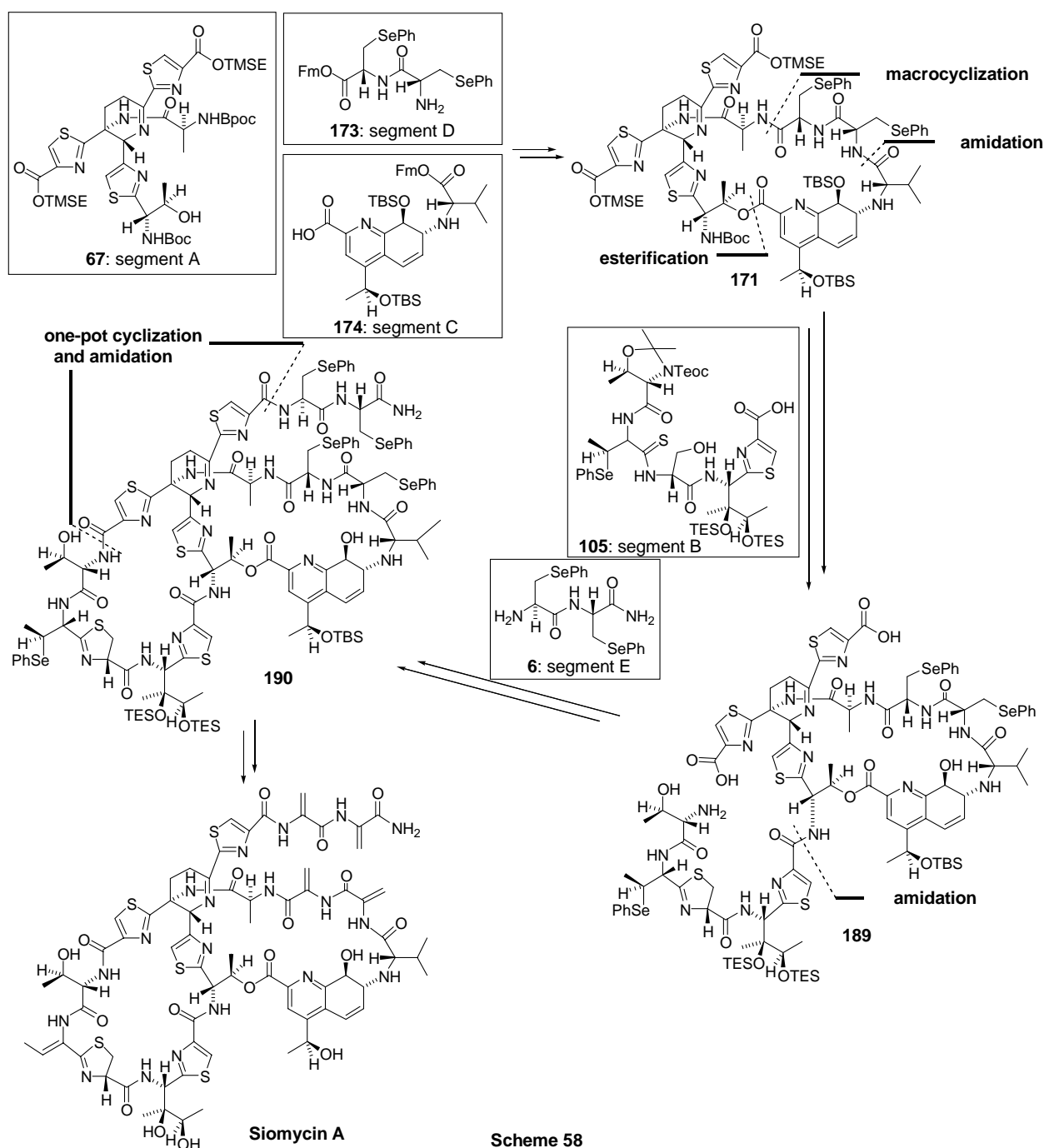
連続するデヒドロアミノ酸部分はその前駆体としてフェニルセレノアミノ酸を用いた。すなわち、L-セリン(**148**)より光延反応により合成したβ-ラクトン **149** を PhSeH により開環し **143** を合成した。**143** に対して **150**、**146** をそれぞれ縮合することにより、セグメント D **173**、セグメント E **6** を合成した(Scheme 57)。



Scheme 57

『セグメントの連結とシオマイシン A の全合成』

それぞれ合成した5つのセグメントの連結を行った(Scheme 58)。すなわち、4置換デヒドロピペリジン部分(セグメント A) **67**と4置換ジヒドロキノリン部分(セグメント C) **174**を縮合しエステル結合を形成()した後、ジペプチド(セグメント D) **173**の縮合()、続くセグメント A - D 間での環化縮合反応()により、ジヒドロキノリン部分を含む 27 員環マクロ環 **171** の合成を達成した。続いて、**171** の Boc 基を脱保護した後に、ペントペプチド部分(セグメント B) **105** を縮合()し、位置選択的環化縮合反応 - セグメント E **6** の縮合をワンポットで行い()、シオマイシン A の全合成を達成した。

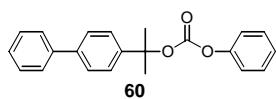


実験項

The melting points were determined on a micro hot-stage Yanaco MP-S3 and were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-360 polarimeter. IR spectra were recorded on a JASCO FT IR-200 spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were measured on a JEOL GSX-270 spectrometer, a JEOL LAMBDA 300 spectrometer, or a Varian MERCURY plus 300 spectrometer. Chemical shifts of ^1H NMR spectra are expressed in ppm relative to TMS (tetramethylsilane) = 0 in CDCl_3 or solvent residual signal = 7.26 in CDCl_3 , 3.31 in CD_3OD , 2.50 in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 1.94 in CD_3CN , 7.38 in $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (4:1) as an internal standard unless otherwise noted. Chemical shifts of ^{13}C NMR spectra are expressed in ppm relative to solvent signal = 77.00 in CDCl_3 , 49.00 in CD_3OD , 206.26 in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 118.26 in CD_3CN , or 24.55 in THF-d_8 as an internal standard unless otherwise noted. Low and high resolution mass spectra were recorded on a JEOL GCmate (EI and FAB), JEOL the Accu TOF JMS-T100LCS (ESI), or Bruker Ultraflex (MALDI). Silica-gel TLC and preparative TLC (PTLC) were performed on a Merck 60F-254. Silica-gel column chromatography was performed on Fuji-Davison PSQ100B. Air and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an atmosphere of argon with oven-dried glassware. In general, the organic solvents were purified and dried by appropriate procedures, and evaporation and concentration were carried out under reduced pressure below 30 °C.

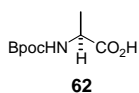
第三章

1-(4-Biphenyl)-1-methylethyl phenyl carbonate (60).



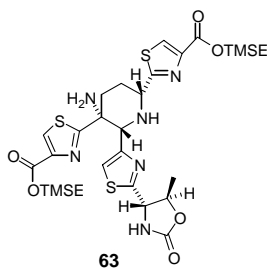
To a solution of 4-acetylbiphenyl **59** (15.0 g, 7.64×10^{-2} mol, FW 196.24) in dry Et₂O (380 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added 3 M MeMgBr in Et₂O (56.1 ml, 1.68×10^{-1} mol). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (500 ml) and H₂O (250 ml) and extracted with Et₂O (500 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford 1-(4-biphenyl)-1-methylethanol (14.6 g, 90%, FW 212.29) as a white solid: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63-7.30 (m, 9H, biphenyl), 1.62 (s, 6H, Me×2). To a solution of 1-(4-biphenyl)-1-methylethanol (4.14 g, 1.95×10^{-2} mol, FW 212.29) and dry pyridine (2.33 ml, 2.88×10^{-2} mol, FW 79.10, d 0.978) in dry CH₂Cl₂ (20 ml) at -5 °C under Ar atmosphere was added dropwise ClCO₂Ph (2.94 ml, 2.34×10^{-2} mol, FW 156.57, d 1.248) in dry CH₂Cl₂ (10 ml) over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 d and quenched with ice-cold water (10 ml) and CH₂Cl₂ (20 ml). The mixture was washed with H₂O (40 ml×3). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residual solid was recrystallized from AcOEt to afford carbonate **60** (5.65 g, 87%, FW 332.39) as a white solid: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63-7.23 (m, 14H, biphenyl and Ph), 1.63 (s, 6H, Me×2).

Bpoc-L-Ala-OH (62).



L-Alanine (**61**) (1.02 g, 1.14×10^{-2} mol, FW 89.09) was dissolved in 40wt% Triton B in MeOH (5.6 ml, 1.23×10^{-2} mol, FW 167.25, d 0.920) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then evaporated twice more with DMF (17 ml) at 45 °C under vacuum in order to remove traces of water. The syrup remaining was treated with carbonate **60** (4.10 g, 1.23×10^{-2} mol, FW 332.39) in DMF (17 ml) at 50 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (20 ml) at 0 °C and washed with Et₂O (20 ml×3). The aqueous layer was acidified with cold 1 M aq. citric acid to about pH 3 at 0 °C and extracted with Et₂O (20 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford Bpoc-L-Ala-OH (**62**) (2.50 g, 67%, FW 327.37) as a colorless syrup: *R*_f = 0.74 (15/55/65 H₂O/MeOH/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.80-9.80 (br s, 1H, CO₂H), 7.62-7.26 (m, 9H, biphenyl), 5.31 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H, BpocNH), 4.28 (br dq, *J* = 6.8, 7.4 Hz, 1H, Ala H-α), 1.79 (br s, 6H, Bpoc Me × 2), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ala Me-β).

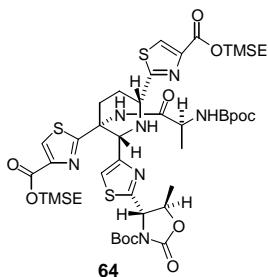
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((2*S*,3*R*,6*R*)-3-amino-2-{2-[(4*S*,5*R*)-5-methyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl]thiazol-4-yl}-6-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-piperid-3-yl)-thiazole-4-carboxylate (63). To a solution of bis-Et ester **55** (4.94 g, 8.33 mmol, FW 592.71) in 2-(trimethylsilyl)ethanol (11.9 ml, 8.35×10^{-2} mol, FW 118.25, d 0.83) was added Ti(*O**i*-Pr)₄ (2.44 ml, 8.33 mmol, FW 284.26, d 0.97). After stirring at 100 °C for 6 h, the reaction mixture was



quenched with H₂O (100 ml) and extracted with CHCl₃ (100 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (80% AcOEt/hexane) to afford bis-TMSE ester **63** (4.61 g, 75%, FW 737.08) as a white foam: *R*_f = 0.63 (100% AcOEt); [α]_D³⁰ +95.4 (*c* 1.00, CHCl₃); mp 84-85 ; IR (CHCl₃) 3440, 3320, 1760, 1720, 1480, 1390, 1340, 1100,

1040, 970 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, thiazole H-5), 7.89 (s, 1H, thiazole H-5), 6.92 (s, 1H, thiazole H-5), 6.70 (br s, 1H, oxazolidinone NH), 4.82 (s, 1H, piperidine H-2), 4.71 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H, oxazolidinone H-4), 4.51-4.34 (m, 6H, piperidine H-6, oxazolidinone H-5, and Me₃SiCH₂CH₂×2), 2.78-2.56 (m, 1H, piperidine H-4), 2.52-2.20 (m, 1H, piperidine H-5), 2.15-1.96 (m, 2H, piperidine H-4 and H-5), 1.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, oxazolidinone 5-Me), 1.18-1.04 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 0.06 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.05 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 181.52, 173.53, 169.30, 161.68, 161.47, 154.11, 150.82, 148.68, 147.64, 147.24, 127.40, 126.96, 117.65, 84.71, 75.76, 63.79, 63.74, 63.52, 62.40, 58.39, 58.10, 37.90, 27.79, 20.92, 17.45, 17.37, -1.45, -1.52; HRMS (FAB) *m/z* (M-H)⁻ calcd for C₃₀H₄₃N₆O₆S₃Si₂ 735.1945, obsd 735.1970.

2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((2*S*,3*R*,6*R*)-3-*N*{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-alanyl}amino-2-{2-[(4*S*,5*R*)-3-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-5-methyl-2-oxo-oxazolidin-4-yl]thiazol-4-yl}-6-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl]-piperid-3-yl}-thiazole-4-carboxylate (64**).**

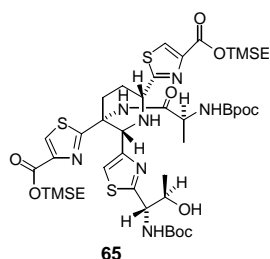


To a solution of amine **63** (5.31 g, 7.20 mmol, FW 737.08), DMAP (176 mg, 1.44 mmol, FW 122.17), and NEt₃ (1.50 ml, 1.08×10 mmol, FW 101.19, d 0.727) in dry THF (72 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added Boc₂O (1.66 ml, 7.23 mmol, FW 218.25, d 0.950). After stirring at 0 °C for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (80 ml) and extracted with AcOEt (100 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄,

filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford Boc-oxazolidinone (**64**) (5.61 g, 93%, FW 837.19) as a white foam: *R*_f = 0.80 (70% AcOEt/hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H, thiazole H-5), 7.91 (s, 1H, thiazole H-5), 6.93 (s, 1H, thiazole H-5), 4.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, oxazolidinone H-4), 4.88 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H, piperidine H-6), 4.55 (dq, *J* = 4.7, 6.6 Hz, 1H, oxazolidinone H-5), 4.49-4.36 (m, 5H, piperidine H-2, Me₃SiCH₂CH₂×2), 2.74-2.58 (m, 1H, piperidine H-4), 2.43-2.24 (m, 1H, piperidine H-5), 2.12-1.94 (m, 2H, piperidine H-4 and H-5), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, oxazolidinone 5-Me), 1.40 (s, 9H, Boc), 1.19-1.07 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 0.07 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.06 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂). To a solution of Boc-oxazolidinone (4.09 g, 4.89 mmol, FW 837.19), Bpoc-L-Ala-OH (**62**) (3.20 g, 9.77 mmol, FW 327.37), HOAt (1.33 g, 9.77 mmol, FW 136.11), and *i*-Pr₂NEt (4.25 ml, 2.44×10 mmol, FW 129.25, d 0.742) in dry CH₂Cl₂ (9.8 ml) at rt under Ar atmosphere was added CIP (2.72 g, 9.76 mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 3.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (20 ml) and extracted with CHCl₃ (30 ml×3). The

combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford piperidine **64** (4.70 g, 84%, FW 1146.55) as a white foam: *R_f* = 0.56 (60% AcOEt/hexane); [α]_D²⁵ +29.6 (*c* 1.00, CHCl₃) mp 100-102 °C; IR (CHCl₃) 3420, 3370, 1820, 1720, 1490, 1420, 1370, 1320, 1100, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H, CONH), 8.05 (s, 1H, thiazole H-5), 7.68 (s, 1H, thiazole H-5), 7.56-7.23 (m, 9H, Bpoc), 6.74 (s, 1H, thiazole H-5), 5.52 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH_{Bpoc}), 5.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, oxazolidinone H-4), 4.96-4.80 (m, 1H, oxazolidinone H-5), 4.48 (s, 1H, piperidine H-2), 4.46-4.31 (m, 5H, piperidine H-6, Me₃SiCH₂CH₂×2), 4.10 (dq, *J* = 6.0, 6.3 Hz, 1H, Ala H-α), 3.46 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1H, piperidine H-4), 2.71 (ddd, *J* = 3.3, 13.8, 13.8 Hz, 1H, piperidine H-4), 2.19 (br dd, *J* = 2.7, 13.8 Hz, 1H, piperidine H-5), 2.08-1.87 (m, 1H, piperidine H-5), 1.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H, oxazolidinone 5-Me), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, Ala Me-β), 1.16-1.04 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 0.05 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.03 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 174.69, 172.96, 172.81, 168.01, 161.25, 161.19, 154.53, 152.79, 150.60, 148.49, 146.96, 146.85, 145.12, 140.46, 139.43, 128.59, 127.10, 127.04, 126.82, 126.70, 124.66, 119.19, 84.85, 80.77, 75.50, 65.23, 63.60, 63.39, 61.48, 61.17, 58.06, 51.48, 30.51, 29.42, 27.73, 27.15, 20.30, 18.16, 17.34, 17.22, -1.55, -1.63; HRMS (FAB) *m/z* (M+Na)⁺ calcd for C₅₄H₇₁N₇O₁₁S₃Si₂Na 1168.3810, obsd 1168.3782.

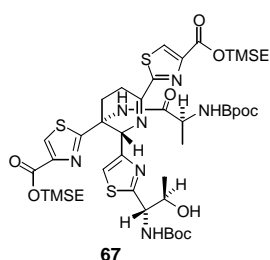
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((2*S*,3*R*,6*R*)-3-*N*{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-alanyl}amino-2-{2-[(1*S*,2*R*)-1-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-hydroxy-propyl]thiazol-4-yl}-6-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-piperid-3-yl)-thiazole-4-carboxylate (65**).** To a



solution of oxazolidinone **64** (805 mg, 7.02×10⁻¹ mmol, FW 1146.55) in 2-(trimethylsilyl)ethanol (7.0 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added Cs₂CO₃ (229 mg, 7.03×10⁻¹ mmol, FW 325.82). After stirring at rt for 10 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (5 ml) and H₂O (10 ml), and extracted with AcOEt (20 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The

residue was distilled under reduced pressure (15 mmHg, 59 °C) to afford recovered 2-(trimethylsilyl)ethanol. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford alcohol **65** (629 mg, 80%, FW 1120.56) as a white foam: *R_f* = 0.73 (60% AcOEt/hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (br s, 1H, piperidine 3-CONH), 8.07 (s, 1H, thiazole H-5), 7.62-7.23 (m, 10H, biphenyl and thiazole H-5), 6.49 (s, 1H, thiazole H-5), 5.58 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH_{Boc}), 5.43 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH_{Bpoc}), 4.81 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H, Thr H-α), 4.77-4.64 (m, 1H, Thr H-β), 4.52-4.25 (m, 6H, piperidine H-2, H-6, and Me₃SiCH₂CH₂×2), 4.14 (br dq, *J* = 8.1, 8.4 Hz, 1H, Ala H-α), 3.61 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H, Thr β-OH), 3.38 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H, piperidine H-4), 2.82-2.66 (m, 1H, piperidine H-4), 2.59-2.44 (br s, 1H, piperidine H-5), 2.24 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H, piperidine H-5), 1.75 (s, 3H, Bpoc Me), 1.68 (s, 3H, Bpoc Me), 1.54-1.34 (m, 3H, Thr Me-γ), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.18-0.98 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 1.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H, Ala Me-β), 0.07 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.05 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂).

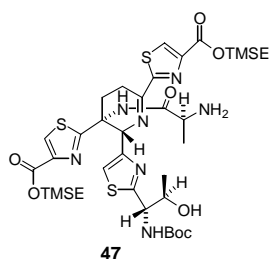
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((5*R*,6*S*)-5-*N*{*N*-[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-*L*-alanyl}amino-6-{2-[(1*S*,2*R*)-1-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-hydroxy-propyl]thiazol-4-yl}-5-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperid-2-yl)-thiazole-4-carboxylate



(67). To a solution of piperidine **65** (429 mg, 3.83×10^{-1} mmol, FW 1120.56) in dry THF (3.8 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added *tert*-butyl hypochlorite (47.6 μ l, 4.21×10^{-1} mmol, FW 108.57, d 0.96). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h and then DMAP (9.4 mg, 7.7×10^{-2} mmol, FW 122.17) and NEt_3 (533 μ l, 3.83 mmol, FW 101.19, d 0.727) was added. The temperature was raised to rt and the

reaction mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 ml) and aq. NaHCO_3 (4 ml), and extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford dehydropiperidine **67** (324 mg, 76%, FW 1118.54) as a yellow foam: $R_f = 0.45$ (60% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{25} +47.9$ (c 1.00, CHCl_3); mp 102-103 °C; IR (CHCl_3) 3430, 3300, 1710, 1500, 1370, 1100, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.61 (br s, 1H, piperidine 5-CONH), 8.17 (s, 1H, thiazole H-5), 7.62-7.28 (m, 10H, biphenyl and thiazole H-5), 6.63 (s, 1H, thiazole H-5), 5.66 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 5.40 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{NH}(\text{Bpoc})$), 5.20 (br s, 1H, piperidine H-6), 4.86 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H, Thr H- α), 4.63-4.52 (m, 1H, Thr H- β), 4.52-4.25 (m, 4H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 3.97 (br dq, $J = 6.6, 7.5$ Hz, 1H, Ala H- α), 3.74-3.43 (m, 2H, piperidine H-3 and H-4), 3.35 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H, piperidine H-3), 2.81 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H, piperidine H-4), 1.73 (s, 3H, Bpoc Me), 1.65 (s, 3H, Bpoc Me), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Ala Me- β), 1.21-1.00 (m, 7H, Thr Me- γ and $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 0.09 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.08 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.91, 175.02, 173.56, 169.13, 162.90, 161.39, 161.31, 155.82, 154.87, 152.75, 148.01, 147.03, 144.74, 140.49, 139.62, 130.26, 128.75, 127.48, 127.22, 126.93, 124.68, 117.48, 81.54, 80.20, 68.33, 66.66, 63.77, 63.43, 59.95, 57.75, 51.36, 28.95, 28.52, 28.29, 26.40, 24.60, 20.15, 18.70, 17.40, 17.33, -1.48, -1.55; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_3\text{Si}_2\text{Na}$ 1140.3861, obsd 1140.3877.

2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((5*R*,6*S*)-5-*N*(*L*-alanyl)amino-6-{2-[(1*S*,2*R*)-1-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-hydroxy-propyl]thiazol-4-yl}-5-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperid-2-yl)-thiazole-4-carboxylate (**47**). Carbamate **67** (21.3 mg, 1.90×10^{-2} mmol, FW 1118.54) was dissolved in 0.5% TFA- CH_2Cl_2 (190 μ l) at 0 °C. After



stirring at rt for 30 min, the reaction mixture was evaporated. The residue was quenched with H_2O (1 ml) and washed with hexane (1 ml \times 3). The aqueous layer was basified with saturated aq. NaHCO_3 and extracted with AcOEt (1 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was

chromatographed on silica gel (40% acetone/hexane) to afford amine **47** (15.2 mg, 91%, FW 880.26) as a yellow foam: $R_f = 0.51$ (30% acetone/hexane); ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (br s, 1H,

piperidine 5-CONH), 8.19 (s, 1H, thiazole H-5), 7.91 (s, 1H, thiazole H-5), 6.74 (s, 1H, thiazole H-5), 6.27 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H, NHBoc), 5.42 (br s, 1H, piperidine H-6), 4.92 (br dd, $J=1.5, 9.3$ Hz, 1H, Thr H- α), 4.53-4.29 (m, 7H, Thr H- β , piperidine H-6, Ala H- α , and $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\times 2$), 3.75-3.46 (m, 2H, piperidine H-4), 3.35 (br d, $J=13.8$ Hz, 1H, piperidine H-3), 2.97-2.73 (m, 1H, piperidine H-3), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.30 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, Ala Me- β), 1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, Thr Me- γ), 1.20-1.08 (m, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\times 2$), 0.09 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.08 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$).

第四章

(4*S*,5*R*)-3-*N*-(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carboxylic acid (**87**).

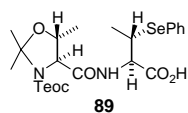
To a solution of L-threonine (**71**) (2.00 g, 1.68×10⁻² mmol, FW 119.12) in H₂O (8.4 ml) and dioxane (8.4 ml) at rt were added NEt₃ (7.0 ml, 5.04×10⁻² mmol, FW 101.19, d 0.727) and TeocOPh(*p*-NO₂) (5.23 g, 1.85×10⁻² mmol, FW 283.36). After stirring at rt for 21 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (10 ml) and washed with Et₂O (50 ml×1). The aqueous layer was acidified with 1 M aq. HCl to pH 3 at 0 °C and extracted with AcOEt (100 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (70% AcOEt/CHCl₃) to afford Teoc-L-Thr-OH (4.51 g, quantitative yield, FW 263.36) as a colorless syrup: *R*_f = 0.50 (70% AcOEt/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.94-5.76 (m, 1H, TeocNH), 4.56-4.27 (m, 2H, H-α and H-β), 4.27-4.02 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 1.24 (d, 3 H, *J* = 6.2 Hz, Me-β), 1.00 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, Me₃SiCH₂CH₂), 0.02 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂). To a solution of Teoc-L-Thr-OH (50.0 mg, 2.14×10⁻¹ mmol, FW 233.37) in acetone (1.9 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added acetone dimethylacetal (70.0 μl, 5.67×10⁻¹ mmol, FW 104.15, d 0.847) and *p*-TsOH (3.3 mg, 1.9×10⁻² mmol, FW 172.20). After stirring at rt for 6 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (10 ml) and then NaCl was added. The mixture was extracted with AcOEt (10 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford carboxylic acid **28** (65.0 mg, quantitative yield, FW 303.43) as a colorless syrup: *R*_f = 0.90 (70% AcOEt/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30-3.96 (m, 3H, Me₃SiCH₂CH₂ and H-β), 3.94-3.74 (m, 1H, H-α), 1.55 (s, 6H, oxazolidine 2-Me), 1.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, β-Me), 1.00 (br t, *J* = 8.2 Hz, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.02 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂).

(3*S*,4*R*)-4-Methyl-3-[(4*S*,5*R*)-3-*N*-(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-oxetan-2-one (**88**).

To a solution of carboxylic acid **87** (50.0 mg, 1.65×10⁻¹ mmol, FW 303.43) and β-lactone **72** (49.5 mg, 1.81×10⁻¹ mmol, FW 273.32) in dry DMF (1.5 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added *i*-Pr₂NEt (71.8 μl, 4.12×10⁻¹ mmol, FW 129.25, d 0.742) and PyBOP (103 mg, 1.98×10⁻¹ mmol, FW 520.40). After stirring at rt for 3.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (5 ml) and extracted with AcOEt (10 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (20% AcOEt/hexane) to afford dipeptide **88** (42.1 mg, 66%, FW 386.52) as a white foam: *R*_f = 0.80 (5% MeOH/CHCl₃); [α]_D²⁶ -4.78 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3682, 3620, 1832, 1698, 1520, 1478, 1420, 1456, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56-6.64 (m, 1H, CONH), 5.60 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H, β-lactone H-α), 4.90 (dq, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H, β-lactone H-β), 4.38-4.10 (m, 1H, oxazolidine H-5), 4.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 3.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, oxazolidine H-4), 1.63 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.57 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, oxazolidine 5-Me), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, β-lactone Me), 1.10-0.90 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.02

(s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.94, 168.81, 153.21(br), 95.29, 74.85, 74.02, 67.00, 64.22, 58.77, 27.31, 25.43, 19.01, 17.83, 15.02, -1.61; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: C, 52.83; H, 7.82; N, 7.25%. Found: C, 52.76; H, 7.82; N, 7.23%.

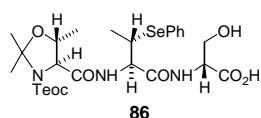
(2*R*,3*S*)-2-*N*-[(4*S*,5*R*)-3-*N*-(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanoic acid (89). To a solution of β -lactone **88** (42.1 mg,



1.09×10^{-1} mmol, FW 386.52) in degassed dry DMF (0.22 ml) at rt under Ar atmosphere was added benzeneselenol (17.4 μl , 1.64×10^{-1} mmol, FW 157.08, d 1.479). After stirring at 80 $^\circ\text{C}$ for 2 h, the reaction mixture was quenched with 1

M aq. NaOH (0.25 ml) and H_2O (0.50 ml), and washed with Et_2O (1.0 ml \times 3). The aqueous layer was acidified with 1 M aq. HCl to pH 3 at 0 $^\circ\text{C}$ and extracted with AcOEt (1.0 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (70% AcOEt/hexane) to afford carboxylic acid **89** (55.7 mg, 94%, FW 543.59) as a yellow foam: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60-7.48 (m, 2H, PhSe), 7.32-7.18 (m, 3H, PhSe), 6.88-6.38 (m, 1H, CONH), 4.82-4.68 (m, 1H, phenylselenoamino acid H- α), 4.28-3.98 (m, 3H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ and oxazolidine H-5), 3.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, oxazolidine H-4), 3.74-3.60 (m, 1H, phenylselenoamino acid H-4), 1.62 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.57 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), 1.04-0.88 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.02 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$).

***N*-[(2*R*,3*S*)-2-*N*-[(4*S*,5*R*)-3-*N*-(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanoyl]-D-serine (86).** To a solution of carboxylic acid **89**

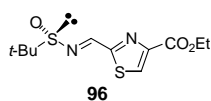


(55.7 mg, 1.02×10^{-1} mmol, FW 543.59) and D-Ser-OMe-HCl (**90**) (17.5 mg, 1.12×10^{-1} mmol, FW 155.58) in MeOH (1.0 ml) at 0 $^\circ\text{C}$ were added NMM

(27.0 μl , 2.46×10^{-1} mmol, FW 101.15, d 0.920) and DMTMM (34.0 mg, 1.23×10^{-1} mmol, FW 276.72). After stirring at rt for 6 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (2 ml) and extracted with AcOEt (2 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford tripeptide (54.4 mg, 82%, FW 644.69) as a white foam: $R_f = 0.80$ (10% MeOH/ CHCl_3); $[\alpha]_D^{26} -77.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3685, 3620, 3480, 3370, 1748, 1660, 1508, 1468, 1382, 1355, 1080, 1046 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.66-7.42 (m, 3H, CONH, PhSe), 7.36-7.21 (m, 3H, PhSe), 6.56-6.38 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CONH), 4.58 (ddd, $J = 3.0, 5.0, 8.0$ Hz, 1H, Ser H- α), 4.49 (dd, $J = 4.0, 7.2$ Hz, 1H, phenylselenoamino acid H- α), 4.36-4.12 (m, 3H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ and oxazolidine H-5), 4.10-3.82 (m, 3H, phenylselenoamino acid H- β and Ser H- $\beta \times 2$), 3.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, oxazolidine H-4), 1.70 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.66 (s, 3H, oxazolidine 2-Me), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Me), 1.04-0.88 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.02 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.43, 169.12, 168.59, 154.79, 134.74, 134.67, 129.36, 128.29, 127.73, 95.09, 74.22, 68.00, 65.88, 62.95, 56.13, 55.12, 52.28, 39.46, 27.37, 26.02, 18.41, 17.85, 16.30, -1.70; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8\text{SeSi}$: C, 50.30; H,

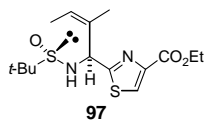
6.72; N, 6.52%. Found: C, 50.20; H, 7.04; N, 6.56%. To a solution of tripeptide (1.00 g, 1.55 mmol, FW 644.70) in MeOH (5.0 ml), H₂O (5.0 ml), and 1,4-dioxane (5.0 ml) at 0 °C was added 1 M aq. NaOH (2.3 ml). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl to pH 3 at 0 °C and extracted with AcOEt (20 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford crude carboxylic acid **86** (FW 630.66) as a yellow foam.

(S)-(+)-N-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl-methylidene)-2-methylpropane-sulfinamide (96).



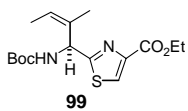
A solution of aldehyde **94** (1.53 g, 8.25 mmol, FW 185.20), sulfinamide **93** (1.00 g, 8.25 mmol, FW 121.20), and Cs₂CO₃ (2.69 g, 8.25 mmol, FW 325.82) in dry CH₂Cl₂ (45 ml) was stirred at rt for 2 h. The mixture was filtered through Celite, and evaporated for two times. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford sulfinimine **96** (2.50 g, quantitative yield, FW 288.39) as a yellow syrup: *R*_f = 0.80 (60% AcOEt/Hexane) ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, imine-H), 8.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, thiazole H-5), 4.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu).

Ethyl 2-[(S,S,1S)-1-N-(2-methylpropane-2-sulfinylamino)-2-methyl-(Z)-but-2-ene-1-yl]-thiazole-4-carboxylate (97).



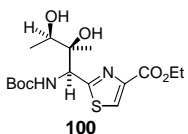
To a solution of 2-bromo-*trans*-2-butene (**92**) (1.32 ml, 1.30×10 mmol, FW 135.01, d 1.331) in dry THF (19 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added 1.62 M *t*-BuLi in Et₂O (16.0 ml, 2.60×10 mmol). After 5 min at -78 °C, 1.0 M ZnCl₂ in ether (13.0 ml, 1.30×10 mmol) was added and temperature was raised to 0 °C during a period of 15 min. The solution was cooled to -78 °C and sulfinimine **96** (749 mg, 2.60 mmol, FW 288.38) in dry THF (5.0 ml) was added and the temperature was raised to -40 °C. After stirring at the same temperature for 6 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (40 ml) and extracted with Et₂O (50 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (55% AcOEt/CHCl₃) to afford olefine **97** (778 mg, 87%, FW 344.49) as a colorless syrup: *R*_f = 0.40 (60% AcOEt/CHCl₃); [α]_D²⁵ +144 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3450, 3255, 3195, 3120, 2978, 1724, 1478, 1370, 1340, 1320, 1238, 1210, 1062, 1020, 960, 900, 880, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H, thiazole H-5), 5.79 (br d, 1H, *t*-BuS(O)NH), 5.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-γ), 4.80 (br d, 1H, H-α), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-γ), 1.61 (s, 3H, Me-β), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.31 (s, 9H, Boc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.17, 160.98, 146.68, 132.39, 127.93, 127.90, 61.26, 55.75, 54.51, 22.57, 18.13, 14.18, 13.42; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₂O₃S₂ 345.1304, obsd 345.1307.

Ethyl 2-[(S)-1-N-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methyl-(Z)-but-2-ene-1-yl]-thiazole-4-carboxylate (99). To a solution of **97** (778 mg, 2.26 mmol, FW 344.49) in MeOH (15 ml) at 0 °C was added 10% HCl/MeOH (15 ml). After stirring at rt for 0.5 h, the reaction mixture was evaporated,



quenched with saturated aq. NaHCO₃ (20 ml), and extracted with AcOEt (20 ml × 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford amine (FW 240.32) as a yellow oil. To a solution of this amine (FW 240.32) in 1,4-dioxane (22 ml) under Ar atmosphere were added NEt₃ (378 μl, 2.71 mmol, FW 101.19, d 0.727) and Boc₂O (651 μl, 2.71 mmol, FW 228.25, d 0.950). After stirring at rt for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (30 ml) and extracted with AcOEt (30 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (10% AcOEt/hexane) to afford **99** (635 mg, 83% from **97**, FW 340.44) as a colorless oil: *R*_f = 0.90 (70% AcOEt/CHCl₃); [α]_D²⁶ +80.0 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3425, 3355, 2975, 2938, 1720, 1500, 1368, 1322, 1238, 1210, 1166, 1098, 1060, 1016, 958, 880, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H, thiazole H-5), 6.06-5.74 (m, 2H, BocNH and H-α), 5.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-γ), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-γ), 1.59 (s, 3H, Me-β), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.37, 161.16, 154.91, 146.68, 134.25, 127.86, 124.62, 79.93, 61.41, 52.59, 28.34, 18.11, 14.30, 13.47; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₆H₂₅N₂O₄S 340.1457, obsd 340.1457.

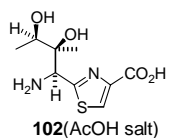
Ethyl 2-[(1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino-2,3-dihydroxy-2-methyl-butan-1-yl]-thiazole-4-carboxylate (100**).** To a solution of OsO₄ (47.4 mg, 1.86×10⁻¹ mmol, FW 254.20) in



t-BuOH/H₂O (85:15, 6.0 ml) were added **99** (635 mg, 1.87 mmol, FW 340.44) in *t*-BuOH/H₂O (85:15, 8.0 ml), NMO (656 mg, 5.60 mmol, FW 117.19) in *t*-BuOH/H₂O (85:15, 4.0 ml), and DABCO (41.9 mg, 3.74×10⁻¹ mmol, FW 112.18). The reaction mixture was stirred in the dark at rt for 12 h and Na₂S₂O₃ was added. The resulting solution was stirred at rt for 1.5 h and then H₂O (20 ml) was added. The mixture was extracted with AcOEt (30 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (35% AcOEt/hexane) to afford diol **100** (390 mg, 56%, FW 374.45) as colorless foam and its **diastereomer 101** (175 mg, 25%, FW 374.45) as colorless foam. **100**: *R*_f = 0.45 (50% AcOEt/Hexane); [α]_D²⁹ -46.5 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3420, 2980, 1720, 1498, 1370, 1340, 1326, 1220, 1164, 1100, 1016, 876, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, thiazole H-5), 6.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, BocNH), 5.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-α), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.30-4.16 (m, 1H, OH), 3.84-3.70 (m, 1H, H-γ), 3.16-3.02 (m, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me-γ), 1.12 (s, 3H, Me-β); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.02, 160.81, 156.58, 146.99, 127.04, 80.54, 69.35, 61.34, 57.19, 28.28, 18.46, 16.70, 14.21; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₆H₂₇N₂O₆S 375.1591, obsd 375.1590. **Diastereomer 101 of 100**: *R*_f = 0.30 (50% AcOEt/Hexane); [α]_D²⁸ -39.0 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3420, 2980, 1720, 1498, 1370, 1340, 1326, 1220, 1164, 1100, 1016, 876, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, thiazole H-5), 5.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, BocNH), 5.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-α), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 3.84-3.70 (dq, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 1H, H-γ), 3.49 (s,

1H, OH), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Me- γ), 1.25 (s, 3H, Me- β); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.02, 160.81, 156.58, 146.99, 127.04, 80.54, 69.35, 61.34, 57.19, 28.28, 18.46, 16.70, 14.21; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₁₆H₂₇N₂O₆S 375.1591, obsd 375.1590.

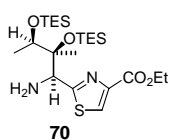
2-[(1*S*,2*S*,3*R*)-1-amino-2,3-dihydroxy-2-methyl-butan-1-yl]-thiazole-4-carboxylic acid acetic acid salt (102). To a solution of diol **100** (50.0 mg, 1.34×10⁻¹ mmol, FW 374.45) in EtOH (1.0



ml) and 1,4-dioxane (0.5 ml) at 0 °C was added 1 M aq. NaOH (0.2 ml). After stirring at rt for 0.5 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl to pH

3 at 0 °C and extracted with AcOEt (3 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was purified using preparative TLC (ODS) with (50% MeOH/H₂O) to afford carboxylic acid (35.5 mg, 77%, FW 346.40) as a colorless syrup: $R_f = 0.45$ (50% MeOH/H₂O, ODS) ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.24 (br s, 1H, thiazole H-5), 6.96 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, BocNH), 5.18 (br s, 1H, H- α), 3.77 (br q, $J = 5.8$ Hz, 1H, H- γ), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, γ -Me), 1.07 (s, 3H, Me- β). Carboxylic acid (35.5 mg, 1.02×10⁻¹ mmol, FW 346.40) was dissolved in 3 M HCl/AcOEt (1 ml). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was filtered and washed with AcOEt to afford **102(HCl salt)** (25.3 mg, 87%, FW 282.75) as a colorless solid: ¹H NMR (CF₃CO₂D) δ 8.69 (s, 1H, thiazole H-5), 5.56 (br s, 1H, H- α), 4.34 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H, H- γ), 1.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, γ -Me), 1.23 (s, 3H, Me- β). lit.^{9d}: ¹H NMR (CF₃CO₂H) 8.69 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.28 (s, 3H). **102(HCl salt)** was applied to an ion-exchange chromatograph (DOWEX 50W). Pyridine-acetic acid buffer (0.2 M, pH 3.1) was used as eluent to afford **102(AcOH salt)** as a yellow solid: $[\alpha]_D^{28} -2.8$ (c 1.00, 1 M AcOH) [lit.^{3c} $[\alpha]_D^{25} -4$ (c 1, 1 M AcOH), lit.^{7a} $[\alpha]_D^{20} -2.8$ (c 1, AcOH), lit.^{9d} $[\alpha]_D^{25} -4.4$ (c 1, 1 M AcOH)].

Ethyl 2-[(1*S*,2*S*,3*R*)-1-amino-2,3-bis(triethylsilyloxy)-2-methyl-butan-1-yl]-thiazole-4-carboxylate (70). To a solution of diol **100** (300 mg, 8.01×10⁻¹ mmol, FW 374.45) in dry CH₂Cl₂

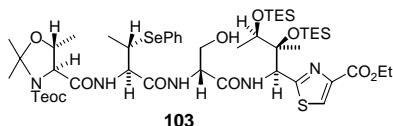


(8 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added 2,6-lutidine (560 μ l, 4.81 mmol, FW 107.16, d 0.920) and TESOTf (725 μ l, 3.20 mmol, FW 264.34, d 1.169). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (20 ml) and extracted with CHCl₃ (20 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄,

filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (20% AcOEt/hexane) to afford amine **70** (371 mg, 92%, FW 502.86) as a colorless syrup: $R_f = 0.70$ (40% AcOEt/Hexane); $[\alpha]_D^{24} -23.5$ (c 1.00, CHCl₃); IR (neat) 3385, 2956, 2905, 2880, 1720, 1458, 1418, 1370, 1322, 1238, 1200, 1118, 1012, 960, 740, 724 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H, thiazole H-5), 4.39 (dq, $J = 2.4, 7.0$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.31 (s, 1H, H- α), 4.04 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, H- γ), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.26 (s, 3H, Me- β), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Me- γ), 0.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.68-0.46 (m, 12H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 175.93, 161.63, 146.30, 127.86, 80.34, 71.70, 61.06, 60.48,

19.28, 18.09, 14.24, 7.17, 6.83, 6.73, 5.08; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₂₃H₄₇N₂O₄SSi₂ 503.2802, obsd 503.2795.

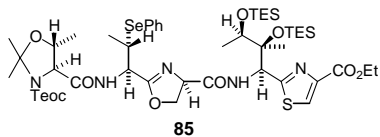
Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*{*N*-[*N*-[(2*R*,3*S*)-2-*N*((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanoyl]-*D*-seryl}amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (103). To a solution of amine



70 (199 mg, 3.96×10⁻¹ mmol, FW 502.86), carboxylic acid 86 (275 mg, 4.36×10⁻¹ mmol, FW 630.67), and HOAt (64.7 mg, 4.75×10⁻¹ mmol, FW 136.11) in dry CH₂Cl₂ (4.0 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added *i*-Pr₂NEt (166 μl, 9.53×10⁻¹ mmol, FW

129.25, d 0.742) and CIP (132 mg, 4.74×10⁻¹ mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (5 ml) and extracted with AcOEt (10 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford 103 (364 mg, 83%, FW 1115.51) as a white foam: R_f = 0.40 (40% AcOEt/Hexane); $[\alpha]_D^{26}$ -15.5 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3685, 3620, 3420, 1686, 1602, 1518, 1478, 1420, 1044 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H, thiazole H-5), 7.60-7.48 (m, 2H, PhSe), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CONH), 7.32-7.18 (m, 3H, PhSe), 7.14-6.74 (m, 2H, CONH×2), 5.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Ile H-α), 4.70-4.56 (m, 1H, phenylselenoamino acid H-α), 4.40-4.04 (m, 3H, Ser H-α and Me₃SiCH₂CH₂), 4.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.02-3.80 (m, 3H, Ser H-β×2 and oxazolidine H-5), 3.80-3.52 (m, 3H, phenylselenoamino acid H-β, Ile H-γ, and oxazolidine H-4), 1.63 (s, 3H, Me), 1.59 (s, 3H, Me), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.29 (s, 3H, Me), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, Me), 0.96 (t, *J* = 9.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.84 (t, *J* = 9.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89-0.76 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.68 (q, *J* = 9.0 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.58-0.44 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.02 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.01, 169.38, 169.32, 168.12, 161.19, 153.50 (br), 145.56, 135.02, 129.18, 128.52, 128.09, 127.91, 95.09, 78.23, 74.10, 72.30, 67.41, 64.10, 62.71, 61.24, 60.88, 57.28, 56.36, 40.32, 27.40, 25.45, 19.20, 18.98, 18.47, 17.91, 17.67, 14.24, 7.14, 7.02, 6.81, 6.76, 5.05, 4.65, -1.61; Anal. Calcd for C₄₉H₈₅N₅O₁₁SSeSi₃: C, 52.76; H, 7.68; N, 6.22%. Found: C, 52.65; H, 7.56; N, 6.22%.

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*{(4*R*)-2-[(1*R*,2*S*)-1-*N*((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-2-phenylselenoprop-1-yl]-oxazoline-4-carbonyl}amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (85). To a solution

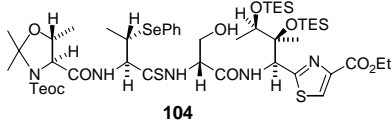


of 103 (516 mg, 4.63×10⁻¹ mmol, FW 1115.51) in dry CH₂Cl₂ (4.6 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added DAST (91.7 μl, 0.69 mmol, FW 161.19, d 1.220) in dry CH₂Cl₂ (4.6 ml). After stirring at -78 °C for 5 min, the reaction mixture was quenched

with saturated aq. NaHCO₃ (10 ml) and extracted with AcOEt (15 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was

chromatographed on silica gel (20% AcOEt/hexane) to afford **85** (432 mg, 85%, FW 1097.49) as a white foam: $R_f = 0.50$ (25% AcOEt/Hexane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H, thiazole H-5), 7.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, CONH), 7.65-7.57 (m, 2H, PhSe), 7.34-7.22 (m, 3H, PhSe), 7.00-6.82 (m, 1H, CONH), 5.47 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Ile H- α), 5.04 (dd, $J = 6.4, 8.0$ Hz, 1H, phenylselenoamino acid H- α), 4.70 (dd, $J = 8.2, 9.2$ Hz, 1H, Ser H- α), 4.52-4.30 (m, 2H, Ser H- $\beta \times 2$), 4.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.24-4.02 (m, 3H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ and oxazolidine H-5), 3.84-3.64 (m, 3H, oxazolidine H-4, phenylselenoamino acid H- β , and Ile H- γ), 1.62 (s, 3H, Me), 1.59 (s, 3H, Me), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (s, 3H, Me), 1.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, Me), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.04-0.80 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$).

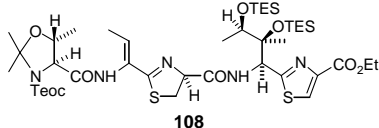
Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*{*N*-[(2*R*,3*S*)-2-*N*-((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanethionyl]-*D*-seryl}amino-2,3-bis-triethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (104). A solution of **85** (432



mg, 3.94×10^{-1} mmol, FW 1097.50) in MeOH (2.0 ml) and NEt_3 (2.0 ml) was saturated with H_2S and stirred at rt for 10 h. Ar was bubbled through the reaction mixture for 15 min and the mixture was evaporated. The residue was chromatographed on

silica gel (20% AcOEt/hexane) to afford **104** (346 mg, 78%, FW 1131.58) as a white foam: $R_f = 0.40$ (30% AcOEt/Hexane); $[\alpha]_D^{27} +21.1$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3685, 3620, 3418, 1682, 1518, 1475, 1420, 1340, 1046 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60-8.42 (m, 1H, CSNH), 8.11 (s, 1H, thiazole H-5), 7.61-7.48 (m, 2H, PhSe), 7.37-7.20 (m, 4H, CONH, PhSe), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CONH), 5.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ile H- α), 4.88-4.78 (m, 1H, phenylselenoamino acid H- α), 4.76-4.65 (m, 1H, Ser H- α), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.30-4.00 (m, 5H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$, Ser H- β , oxazolidine H-5, and phenylselenoamino acid H- β), 4.00-3.82 (m, 2H, oxazolidine H-4 and Ser H- β), 3.66 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, Ile H- γ), 1.65 (s, 3H, Me), 1.61 (s, 3H, Me), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Me), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (s, 3H, Me), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Me), 1.06-0.85 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.71 (q, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.62-0.44 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.20 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 201.39, 168.87, 168.71, 168.12, 161.14, 154.50-151.50 (br), 145.53, 134.43, 129.24, 128.55, 128.18, 127.99, 95.06, 78.10, 74.14, 72.38, 67.56, 64.15, 62.82, 62.01, 61.77, 61.24, 60.99, 42.82, 27.42 (br), 25.31 (br), 19.29, 17.91, 17.61, 14.23, 7.14, 6.84, 6.74, 5.10, -1.63; Anal. Calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{85}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2\text{SeSi}_3$: C, 52.01; H, 7.57; N, 6.19%. Found: C, 51.87; H, 7.30; N, 6.11%.

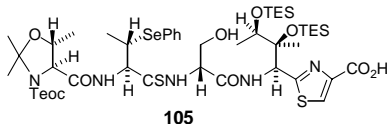
Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*{(4*S*)-2-[1-*N*-((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-(*Z*)-prop-1-enyl]-thiazoline-4-carbonyl}amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (108). To a solution of **104**



(33.1 mg, 2.93×10^{-2} mmol, FW 1131.57) in dry CH_2Cl_2 (0.3 ml) at -78°C under Ar atmosphere was added DAST (4.3 μl , 3.3×10^{-2} mmol, FW 161.19, d 1.220) in dry CH_2Cl_2 (0.3 ml). After stirring at -78°C for 5 min, the reaction mixture was quenched with

saturated aq. NaHCO_3 (2 ml) and extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated to afford thiazoline **107** (FW 1113.56). To a solution of thiazoline **107** (FW 1113.56) in dry CH_2Cl_2 (0.15 ml) and TFE (0.15 ml) at 0°C under Ar atmosphere was added 4.89 M TBHP in CH_2Cl_2 (59.8 μl). After stirring at 0°C for 2 h, the reaction was quenched with saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.5 ml) and extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (25% AcOEt/hexane) to afford **108** (16.1 mg, 56% from **104**, FW 956.49) as a white foam: $R_f = 0.60$ (30% AcOEt/Hexane); $[\alpha]_D^{26} -22.0$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3685, 3620, 3405, 1706, 1520, 1478, 1420, 1338, 1118, 1046, 498 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H, thiazole H-5), 7.73 (br s, 1H, CONH), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CONH), 6.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\Delta\text{Abu H-}\beta$), 5.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ile H- α), 5.02 (dd, $J = 9.2, 11.0$ Hz, 1H, Ser H- α), 4.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.42-4.24 (m, 1H, oxazolidine H-5), 4.24-4.02 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 3.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, oxazolidine H-4), 3.86-3.66 (m, 2H, Ser H- β , Ile H- γ), 3.57 (dd, $J = 9.2, 11.0$ Hz, 1H, Ser H- β), 1.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\Delta\text{Abu Me-}\gamma$), 1.67 (s, 3H, Me), 1.64 (s, 3H, Me), 1.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, Me), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (s, 3H, Me), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), 1.06-0.87 (m, 2H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.72-0.42 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.20 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.11, 170.86, 168.74, 167.34, 161.37, 152.80 (br), 146.01, 131.99, 128.16, 95.29, 79.47, 79.14, 74.65 (br), 72.02, 67.76, 63.79, 61.11, 59.37, 36.16, 27.15 (br), 25.20, 19.26, 18.95, 17.95, 17.78, 15.08, 14.33, 7.20, 6.91, 6.76, 5.08, -1.60; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{78}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_3$ 956.4519, obsd 956.4548.

2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*{*N*[(2*R*,3*S*)-2-*N*((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanethionyl]-*D*-seryl}amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylic acid (105**).** To a solution of Et

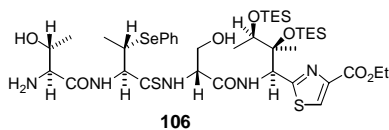


ester **104** (30.0 mg, 2.65×10^{-2} mmol, FW 1131.57) in EtOH (180 μl) and 1,4-dioxane (90 μl) at 0°C was added 1 M aq. NaOH (80 μl). After stirring at rt for 5 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl to pH 3 at 0°C and extracted with AcOEt (1

ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated to afford carboxylic acid **105** (FW 1103.52) as a white foam: $R_f = 0.10$ (30% AcOEt/Hexane); $[\alpha]_D^{24} +22.6$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3680, 3620, 3418, 1748, 1682, 1520, 1478, 1420, 1338, 1044, 498 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.14-8.90 (br s, 1H, CSNH), 8.21 (s, 1H, thiazole H-5), 7.62-7.48 (m, 2H, PhSe), 7.48-7.35 (m, 1H, CONH), 7.34-7.18 (m, 3H, PhSe), 6.95-6.66 (m, 1H, CONH), 5.52-5.20 (m, 1H, Ile H- α), 5.10-4.66 (m, 2H, Ser H- α and phenylselenoamino acid H- α),

4.43-4.17 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂, oxazolidine H-5, and phenylselenoamino acid H-β), 4.12 (br dd, 1H, Ser H-β), 4.01 (br dd, 1H, Ser H-β) 3.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, oxazolidine H-4), 3.73 (br q, 1H, Ile H-γ), 1.66 (s, 6H, Me), 1.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, Me), 1.38-1.18 (m, 6H, Me×2), 1.11 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, Me), 1.05-0.95 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.72 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.52 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.20 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂).

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*[*N*-((2*R*,3*S*)-2-*N*-L-threonylamino-3-phenylselenobutanethionyl)-D-serinyl]amino-2,3-bis(triethylsilyloxy)-2-methylbutan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (106). To a

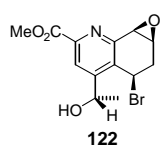


solution of carbamate **104** (32.0 mg, 2.83×10⁻² mmol, FW 1131.57) in CH₃NO₂ (0.28 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added 1.0 M ZnCl₂ in ether (0.42 ml, 4.2×10⁻¹ mmol). After stirring at rt for 15 h, the reaction mixture was quenched with

saturated aq. NaHCO₃ (1 ml) and extracted with AcOEt (3 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (5-10% MeOH/CHCl₃) to afford amine **106** (15.1 mg, 58%, FW 947.27) as a white foam: *R*_f = 0.50 (8% MeOH/CHCl₃); [α]_D²⁶ +41.1 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3682, 3620, 3420, 1722, 1676, 1518, 1478, 1420, 1044, 498 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90-8.72 (m, 1H, CSNH), 8.11 (s, 1H, thiazole H-5), 8.11-8.04 (m, 1H, CONH), 7.62-7.54 (m, 2H, PhSe), 7.38-7.20 (m, 4H, CONH, PhSe), 5.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Ile H-α), 4.98-4.87 (m, 1H, phenylselenoamino acid H-α), 4.81-4.72 (m, 1H, Ser H-α), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.27 (dq, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H, oxazolidine H-5), 4.18-4.04 (m, 2H, Ser H-β and phenylselenoamino acid H-β), 3.94 (dd, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H, Ser H-β), 3.71 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, Ile H-γ), 3.37 (br s, 1H, oxazolidine H-4), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.29 (s, 3H, Me), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.59-0.48 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 201.77, 173.79, 169.35, 168.48, 161.21, 145.56, 134.71, 129.23, 128.59, 128.44, 128.03, 78.40, 72.26, 68.03, 63.07, 61.73, 61.57, 61.36, 60.63, 59.63, 42.75, 29.67, 19.54, 18.69, 17.80, 17.39, 14.28, 7.20, 6.89, 6.78, 5.11; HRMS (FAB) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₄₀H₇₀N₅O₈S₂SeSi₂ 948.3375, obsd 948.3369.

第五章

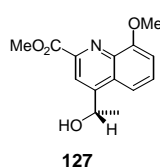
Methyl (5*R*,7*S*,8*R*)-5-bromo-7,8-epoxy-4-((1*S*)-1-hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (122). To a solution of aldehyde **118** (100 mg, 3.20×10^{-1} mmol, FW 312.12) in dry



toluene (3.2 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added HMPA (61.3 μ l, 3.52×10^{-1} mmol, FW 179.20, d 1.030) and 3 M MeMgBr in Et₂O (117 μ l, 3.51×10^{-1} mmol). After stirring at -78 °C for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (5 ml) and extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The

combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford alcohol **122** (50.0 mg, 48%, FW 328.16) as a white foam, its diastereomer **123** (15.8 mg, 15%, FW 328.16) as a white foam, and the recovered aldehyde **118** (20.0 mg, 20%, FW 312.12) as a white foam. **122**: R_f = 0.39 (70% AcOEt/hexane); mp 125-126 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{25}$ -22.3 (91%ee) (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3620, 1730, 1440, 1422, 1309, 1125, 876 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H, H-3), 5.39 (dq, J = 3.2, 6.4 Hz, 1H, CH(CH₃)OH), 5.34 (ddd, J = 1.8, 1.8, 5.4 Hz, 1H, H-5), 4.40 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-8), 4.02 (s, 3H, CO₂Me), 3.98-3.93 (m, 1H, H-7), 3.12 (ddd, J = 1.8, 1.8, 16.8 Hz, 1H, H-6), 2.51 (ddd, J = 0.9, 5.4, 16.8 Hz, 1H, H-6), 2.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH(CH₃)OH), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)OH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.07, 154.68, 152.54, 147.91, 130.48, 122.55, 64.19, 54.04, 53.10, 34.92, 30.38, 24.61; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₁₃H₁₅NO₄Br 328.0184, obsd 328.0187. **Diastereomer 123 of 122**: R_f = 0.24 (70% AcOEt/hexane); mp 128-129 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{29}$ $+21.0$ (91%ee) (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3620, 1728, 1440, 1423, 1310, 1128, 879 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H, H-3), 5.66 (ddd, J = 1.5, 1.5, 5.2 Hz, 1H, H-5), 5.30 (dq, J = 4.2, 6.4 Hz, 1H, CH(CH₃)OH), 4.41 (d, J = 1.5, 1.5, 3.8 Hz, 1H, H-8), 4.02 (s, 3H, CO₂Me), 3.99-3.94 (m, 1H, H-7), 3.13 (ddd, J = 1.5, 1.5, 16.8 Hz, 1H, H-6), 2.53 (ddd, J = 0.8, 5.4, 16.8 Hz, 1H, H-6), 1.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CH(CH₃)OH), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)OH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.14, 153.13, 147.75, 131.78, 122.85, 64.10, 54.23, 53.38, 53.15, 34.81, 30.83, 23.69; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₁₃H₁₅NO₄Br 328.0184, obsd 328.0181.

Methyl 4-[(1*S*)-1-hydroxyethyl]-8-methoxy-quinoline-2-carboxylate (127). To a solution of

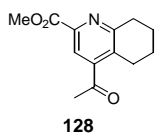


epoxide **122** (24.5 mg, 7.47×10^{-2} mmol, FW 328.16) in dry THF (0.75 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added DBU (33.5 μ l, 2.24×10^{-1} mmol, FW 152.24, d 1.018). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and then 1 M aq. HCl (0.75 ml) was added at 0 . After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was added

H₂O (1 ml) and extracted with AcOEt (2 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford crude 8-quinolinol (18.2 mg, FW 247.25). The crude 8-quinolinol was dissolved in MeOH (0.6 ml), followed by the addition of CH₂N₂. After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (2 ml) and extracted with AcOEt (2 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered

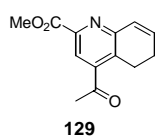
through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (15% acetone/hexane) to afford **127** (15.9 mg, 83%, FW 261.27) as a white solid: $R_f = 0.46$ (30% acetone/ CHCl_3); $[\alpha]_D^{25} -76.3$ (c 1.00, EtOH); UV (EtOH) λ_{max} nm (log ϵ): 343 (3.15), 303 (3.23), 254 (4.18); mp 170-171 °C (not recrystallized); IR (nujol) 3400, 1735; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H, H-3), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-5), 7.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-7), 7.05 (dd, $J = 3.4, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 5.61 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.08 (s, 3H, CO_2Me), 4.04 (s, 3H, OMe), 2.55 (br s, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8.37 (s, 1H, H-3), 7.60 (m, 2H, aromatic H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, aromatic H), 5.70 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 4.01 (s, 3H, CO_2Me), 3.98 (s, 3H, OMe), 1.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 166.06, 156.44, 152.80, 146.52, 139.63, 129.08, 127.58, 117.22, 114.49, 107.66, 66.46, 56.14, 53.05, 24.35; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 262.1079, obsd 262.1081. lit.^{7a}: $[\alpha]_D^{20} -79$ (c 1, EtOH); mp darkened at 161-168 °C, melted at 174 °C; IR (nujol) 3300, 1735; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ μm ($\text{E}_{1\text{cm}}^{1\%}$): 347 (128), 317, 307, 254 (1553); $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8.37 (aromatic H), 7.58 (side chain αH), 7.16, 4.00 (OMe), 1.60 (d, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 64.36, H 5.79, N 5.36, O 24.49%. Found: C 63.72, H 6.00, N 5.48, O 24.05%. lit.^{3c}: $[\alpha]_D^{20} -78$ (c 1.6, EtOH); mp about 161-168 °C to 175-177 °C; IR (nujol) 3400, 1750; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ μm ($\text{E}_{1\text{cm}}^{1\%}$): 347 (115), 254 (1500); $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 8.24 (s, pyridine H-3), 7.50 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.63 (d, 1H, side-chain α -carbon proton), 3.96 (s, 6H, OMe), 1.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 64.36, H 5.79, N 5.36. Found: C 64.50, H 6.09, N 5.58%.

Methyl 4-acetyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (128). To a solution of quinoline



110 (9.50 g, 4.97 \times 10 mmol, FW 191.23) in acetaldehyde (350 ml) and H_2O (250 ml) at 0 were slowly added TFA (3.69 ml, 4.97 \times 10 mmol, FW 114.02 d 1.535), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.38 g, 4.96 mmol, FW 278.01), and 31% aq. H_2O_2 (9.74 ml, 9.77 \times 10 mmol, FW 34.01, d 1.1). After stirring at rt for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO_3 (500 ml), saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (250 ml), and H_2O (250 ml). The mixture was extracted with AcOEt (1 \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (5% acetone/ CHCl_3) to afford ketone **128** (9.73 g, 84%, FW 233.26) as a white solid: $R_f = 0.62$ (50% AcOEt/hexane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H, H-3), 4.02 (s, 3H, CO_2Me), 3.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-8), 2.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-5), 2.61 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 1.91-1.82 (m, 4H, H-6 and H-7).

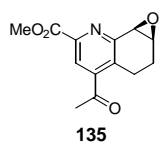
Methyl 4-acetyl-5,6-dihydroquinoline-2-carboxylate (129). To a solution of **128** (11.3 g,



4.84 \times 10 mmol, FW 233.26) in CH_2Cl_2 (162 ml) at 0 °C was slowly added 65% *m*CPBA (25.7 g, 9.68 \times 10 mmol, FW 172.57). After stirring at rt for 7 h, saturated aq. NaHCO_3 (150 ml), saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (100 ml), and H_2O (100 ml) were slowly added and the resulting mixture was extracted with CHCl_3 (250 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The

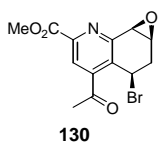
residue was chromatographed on silica gel (40% acetone/hexane) to afford *N*-oxide **131** (10.6 g, 88%, FW 249.26) as a white solid. To a solution of *N*-oxide **131** (7.00 g, 2.81×10 mmol, FW 249.26) in dry CH₂Cl₂ (280 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added dropwise Tf₂O (5.60 ml, 3.33×10 mmol, FW 282.13, d 1.677) over 10 min. After stirring at 0 °C for 10 min, a solution of NEt₃ (19.6 ml, 1.41×10² mmol, FW 101.19, d 0.727) in dry CH₂Cl₂ (280 ml) was added dropwise over 1 h. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h, quenched with H₂O (450ml), and extracted with CHCl₃ (1 l×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40/60/2 acetone/hexane/NEt₃) to afford olefine **129** (6.36 g, 98%, FW 231.25) as a colorless syrup: *R*_f = 0.63 (70% AcOEt/hexane); mp 118-120 °C (not recrystallized); IR (CHCl₃) 1720, 1695, 1450, 1425, 1315, 1240, 1155, 980, 895, 785 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, H-3), 6.82 (dt, *J* = 1.6, 10.0 Hz, 1H, H-8), 6.49 (dt, *J* = 4.5, 10.0 Hz, 1H, H-7), 4.02 (s, 3H, CO₂Me), 3.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-5), 2.64 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.45-2.32 (m, 2H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 200.63, 165.46, 155.26, 145.51, 144.11, 136.06, 132.81, 129.20, 121.12, 52.98, 29.73, 23.93, 22.12; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₃H₁₃NO₃ 231.0895, obsd 231.0889.

Methyl (7*S*,8*R*)-4-acetyl-7,8-epoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (135). To a



solution of olefine **129** (13.9 mg, 6.01×10⁻² mmol, FW 231.25) and 97% 4-phenylpyridine *N*-oxide (5.1 mg, 3.0×10⁻² mmol, FW 171.20) in CH₃CN (0.12 ml) at -10 °C were added (*R,R*)-Mn-Salen catalyst **134** (2.9 mg, 4.6×10⁻³ mmol, FW 635.21) and iodosobenzene (26.4 mg, 1.20×10⁻¹ mmol, FW 220.01). After stirring at -10 °C for 15 h, the reaction mixture was filtered through Celite and evaporated. H₂O (2 ml) was added and the mixture was extracted with AcOEt (2 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (20% acetone/hexane) to afford epoxide **135** (10.9 mg, 73%, 82%ee, FW 247.25) as a white solid. The enantiomeric excess of **135** was determined by chiral HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD column, 4.6 × 250 mm, 90:10 hexane-IPA; 1 mL/min, 254 nm, *t* = 20.6 min; enantiomer of **135**, *t* = 30.8 min). **135**: *R*_f = 0.40 (30% acetone/hexane); mp 90-93 °C (not recrystallized); [α]_D²⁷ +58.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3010, 2960, 1715, 1685, 1550, 1440, 1410, 1300, 1245, 1155, 1075, 1005, 820, 780 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H, H-3), 4.29 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-8), 4.05 (s, 3H, CO₂Me), 3.85 (m, 1H, H-7), 3.06 (dddd, *J* = 1.4, 1.4, 5.4, 17.2 Hz, 1H, H-5), 2.76 (ddd, *J* = 6.8, 13.2, 17.2 Hz, 1H, H-5), 2.61 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.57-2.43 (m, 1H, H-6), 1.76 (ddd, *J* = 5.4, 13.2, 14.1 Hz, 1H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 200.42, 165.00, 155.45, 145.70, 145.51, 133.74, 122.40, 55.10, 53.81, 53.15, 30.01, 20.88, 20.30; HRMS (EI) *m/z* (M)⁺ calcd for C₁₃H₁₃NO₄ 247.0845, obsd 247.00846. **136**: *R*_f = 0.56 (30% acetone/hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (dd, *J* = 1.0, 8.8 Hz, 1H, H-8), 8.45 (s, 1H, H-3), 8.36 (br d, *J* = 8.4, 1H, H-5), 7.86 (ddd, *J* = 0.8, 7.6, 8.8 Hz, 1H, H-7), 7.76 (ddd, *J* = 1.0, 7.6, 8.4 Hz, 1H, H-6), 4.13 (s, 3H, CO₂Me), 2.82 (s, 3H, CH₃C(O)).

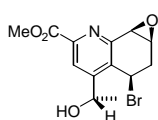
Methyl (5*R*,7*S*,8*R*)-4-acetyl-5-bromo-7,8-epoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (130).



130

To a solution of **135** (4.80 g, 1.94×10 mmol, FW 247.25) in CCl_4 (200 ml) were added NBS (3.83 g, 2.15×10 mmol, FW 177.99) and AIBN (321 mg, 1.95 mmol, FW 164.21). The reaction mixture was stirred and irradiated with a 140 W sun lamp at 60 °C for 5 h. H_2O (200 ml), saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml), and saturated aq. NaHCO_3 (100 ml) were added and the mixture was extracted with CHCl_3 (500 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford **130** (4.28 g, 68%, FW 326.14) as a white solid and **137** (685 mg, 11%, FW 326.14) as a white solid: **130**; $R_f = 0.45$ (40% AcOEt/ CHCl_3); mp 159-161 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{25} -92.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3085, 3005, 2955, 1720, 1560, 1420, 1320, 1250, 1150, 1130, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H, H-3), 6.04 (ddd, $J = 1.8, 1.8, 5.8$, Hz, 1H, H-5), 4.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-8), 4.07 (s, 3H, CO_2Me), 4.01-3.95 (m, 1H, H-7), 3.07 (ddd, $J = 1.8, 1.8, 17.2$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.57 (br dd, $J = 5.8, 17.2$ Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 200.70, 164.46, 154.18, 147.63, 145.72, 132.12, 122.49, 54.45, 53.37, 53.04, 33.63, 30.00, 29.78; HRMS (EI) m/z (M) $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Br}$ 324.9950, obsd 324.9960. **Diastereomer 137**; $R_f = 0.61$ (40% AcOEt/ CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H, H-3), 5.86 (dd, $J = 4.8, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 4.23 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-8), 4.07 (s, 3H, CO_2Me), 3.94-3.86 (m, 1H, H-7), 2.94 (ddd, $J = 3.5, 5.2, 16.0$ Hz, 1H, H-6), 2.71 (ddd, $J = 1.8, 4.8, 16.0$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$).

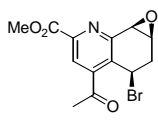
Methyl (5*R*,7*S*,8*R*)-5-bromo-7,8-epoxy-4-((1*S*)-1-hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (122).



122

To a solution of ketone **130** (4.60 g, 1.41×10 mmol, FW 326.14) in MeOH (141 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added NaBH_4 (2.40 g, 6.34×10 mmol, FW 37.83). After stirring at -78 °C for 19 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (50 ml) and H_2O (50 ml). The mixture was extracted with AcOEt (100 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (60% AcOEt/hexane) to afford alcohol **122** (4.38 g, 95%, FW 328.16) as a white foam and diastereomer **123** of **122** (170 mg, 4%, FW 328.16) as a white foam.

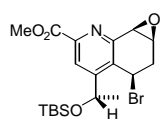
Methyl (5*R*,7*S*,8*R*)-4-acetyl-5-bromo-7,8-epoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (130).



130

To a solution of diastereomer **123** of **122** (12.7 mg, 3.87×10^{-2} mmol, FW 328.16) in dry CH_2Cl_2 (0.4 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added Dess-Martin periodinane (16.4 mg, 3.87×10^{-2} mmol, FW 424.14). After stirring at rt for 36 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (2 ml) and saturated aq. NaHCO_3 (1 ml). The mixture was extracted with CHCl_3 (2 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford ketone **130** (8.2 mg, 65%, FW 326.14) as a white solid.

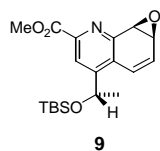
Methyl (7*S*,8*R*)-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-5-bromo-7,8-epoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-carboxylate To a solution of alcohol **122** (20.6 mg, 6.28×10^{-2} mmol, FW



328.16) in dry CH_2Cl_2 (0.63 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added 2,6-lutidine (14.6 μl , 1.25×10^{-1} mmol, FW 107.16, d 0.920) and TBSOTf (17.3 μl , 7.53×10^{-2} mmol, FW 264.34, d 1.151). After stirring at 0 °C for 0.5 h, the reaction

mixture was quenched with H_2O (2 ml) and saturated aq. NaHCO_3 (0.50 ml). The mixture was extracted with AcOEt (1 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford TBS ether (22.7 mg, 82%, FW 442.42) as a colorless syrup: R_f = 0.65 (70% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -35.3 (91%ee) (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3622, 1730, 1440, 1424, 1315, 1300, 1130, 875 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H, H-3), 5.31-5.22 (m, 2H, H-5 and $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-8), 4.00 (s, 3H, CO_2Me), 3.94-3.90 (m, 1H, H-7), 3.08 (br d, J = 16.8 Hz, 1H, H-6), 2.46 (br dd, J = 5.2, 16.8 Hz, 1H, H-6), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$) 0.91 (s, 9H, SiMe_2tBu), 0.09 (s, 3H, SiMe_2tBu), -0.05 (s, 3H, SiMe_2tBu); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.26, 155.62, 152.37, 147.84, 129.95, 122.77, 65.38, 53.91, 53.22, 34.85, 30.48, 26.58, 25.70, 17.97, -4.78, -4.93; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}^{81}\text{Br}$ 444.1029, obsd 444.1032.

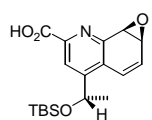
Methyl (5*R*,7*S*,8*R*)-5-bromo-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-epoxy-7,8-dihydroquinoline-2-carboxylate (9**).** To a solution of TBS ether (1.17 g, 2.64 mmol, FW 442.42)



in dry THF (26 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added DBU (1.38 ml, 9.23 mmol, FW 152.24, d 1.018). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (20 ml) and extracted with AcOEt (30 ml \times 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite,

and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford olefine **9** (909 mg, 95%, FW 361.51) as a white foam: R_f = 0.35 (30% AcOEt/hexane); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H, H-3), 7.08 (dd, J = 1.4, 10.0 Hz, 1H, H-5), 6.67 (dd, J = 3.4, 10.0 Hz, 1H, H-6), 5.17 (q, J = 6.5 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-8), 4.16 (ddd, J = 1.4, 3.4, 3.8 Hz, 1H, H-7), 4.02 (s, 3H, CO_2Me), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 0.87 (s, 9H, SiMe_2tBu), 0.04 (s, 3H, SiMe_2tBu), -0.08 (s, 3H, SiMe_2tBu); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.43, 153.05, 152.07, 146.33, 129.24, 126.18, 125.12, 122.56, 67.53, 58.51, 53.16, 52.96, 25.97, 25.63, 18.02, -4.93, -5.01; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$ 362.1788, obsd 362.1787.

(7*S*,8*R*)-4-[(1*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-epoxy-7,8-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (48**).** To a solution of Me ester **9** (12.8 mg, 3.54×10^{-2} mmol, FW 361.51) in dry Et_2O (0.35



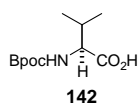
48

ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added 90% TMSOK (5.1 mg, 3.6×10^{-2} mmol, FW 128.29). After stirring at 0 °C for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH_4Cl (2 ml) and extracted with AcOEt (2 ml \times 3). The combined

extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated to afford carboxylic acid **48** (12.4 mg, quantitative yield, FW 347.48) as a white solid: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H, H-3), 7.15 (dd, J = 1.8, 9.8 Hz, 1H, H-5), 6.74 (dd, J = 3.8, 9.8 Hz, 1H, H-6), 5.21 (q, J = 6.0 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-8), 4.23 (ddd, J = 1.8, 3.8, 3.8 Hz, 1H, H-7), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$) 0.89 (s, 9H, SiMe_2tBu), 0.08 (s, 3H, SiMe_2tBu), -0.04 (s, 3H, SiMe_2tBu).

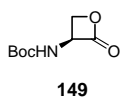
第六章

N[1-(4-Biphenyl)-1-methylethoxy]carbonyl-L-valine (**142**). L-Valine (**147**) (500 mg, 4.27 mmol, FW 117.15) and 40wt% Triton B in MeOH (2.13 ml, 4.69 mmol, FW167.25, d



0.920) were placed in flask and MeOH was evaporated. The residue was dissolved in dry DMF (4.7 ml) and dry THF (4.7 ml) under Ar atmosphere. Carbonate **60** (1.56 g, 4.69 mmol, FW 332.40) was added to the mixture and the mixture was stirred at 50 °C for 5 h. The reaction mixture was quenched with 1 M aq. citric acid and acidified to pH 4 at 0 °C. The mixture was extracted with Et₂O (50 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was dissolved in 1 M aq. NaOH (10 ml) and H₂O (10 ml) and washed with Et₂O (30 ml×3). The aqueous layer was acidified with 1 M aq. citric acid to pH 4 at 0 °C and extracted with Et₂O (50 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford **142** (1.03 g, 68%, FW 355.43): *R*_f = 0.79 (15/55/65 H₂O/MeOH/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61-7.29 (m, 9H, biphenyl), 5.28 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H, BocNH), 4.21 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H, H-α), 2.20 (m, 1H, H-β), 1.80 (s, 6H, Bpoc Me×2), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-β), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-β).

(*S*)-3-*N tert*-Butoxycarbonylamino-oxetan-2-one (**149**). To a solution of L-serine **148** (10.0 g,



9.43×10 mmol, FW 106.09) and NEt₃ (14.5 ml, 1.04×10² mmol, FW 101.19, d 0.727) in 1,4-dioxane (100 ml) and H₂O (100 ml) at 0 °C was added Boc₂O (26.0 ml, 1.13×10² mmol, FW 218.25, d 0.950). After stirring at rt for 4 h, the organic solvent was evaporated. The aqueous layer was washed with Et₂O (100 ml×2), acidified with 1 M aq. HCl to pH 2~3 at 0 °C, and extracted with AcOEt (200ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford Boc-L-Ser-OH (19.3 g, quantitative yield, FW 205.21): *R*_f = 0.61 (10/50/60 H₂O/MeOH/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02 (br s, 0.3H, BocNH), 5.83 (br d, *J* = 7.6 Hz, 0.7H, BocNH), 4.38 (br s, 0.7H, H-α), 4.20 (br s, 0.3H, H-α), 4.13-3.95 (m, 1H, H-β), 3.93-3.74 (m, 1H, H-β), 1.46 (s, 9H, Boc). To a solution of PPh₃ (4.22 g, 1.61×10 mmol, FW 262.29) in dry THF (50 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added 40wt% DEAD in toluene (7.00 g, 1.61×10 mmol, FW 174.16) in dry THF (35 ml). The reaction mixture was stirred for 10 min and Boc-L-Ser-OH (3.00 g, 1.46×10 mmol, FW 205.21) in dry THF (38 ml) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C to rt over 2 h and then at rt for 3 h. The solvent was evaporated and 20% AcOEt/hexane was added to the residue. The suspension was filtered through Celite, washed with 20% AcOEt/hexane, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford oxetanone **149** (1.49 g, 54%, FW 187.20): *R*_f = 0.60 (10% MeOH/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.23-5.04 (m, 2H, BocNH and H-α), 4.50-4.38 (m, 2H, H-β×2), 1.47 (s, 9H, Boc).

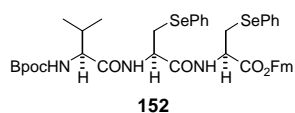
(*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl- β -phenylselenoalanine (143). To a solution of oxetanone **149** (1.00 g, 5.34 mmol, FW 187.20) in degassed dry DMF (13 ml) at rt under Ar atmosphere was added benzeneselenol (681 μ l, 6.41 mmol, FW 157.08, d 1.479). After stirring at rt for 2 h, the reaction mixture was quenched with 1 M aq. NaOH (6 ml) and H₂O (10 ml), and washed with Et₂O (10 ml \times 3). The aqueous layer was acidified with 1 M aq. HCl to pH 2 at 0 °C and extracted with AcOEt (30 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (0-5% MeOH/CHCl₃) to afford phenylselenoamino acid **143** (1.84 g, quantitative yield, FW 344.27): R_f = 0.61 (10% MeOH/CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60-7.48 (m, 2H, Ph), 7.30-7.18 (m, 3H, Ph), 5.50 (br d, J = 7.2 Hz, 1H, BocNH), 4.70-4.56 (m, 1H, H- α), 3.44 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H, H- β), (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H, H- β), 1.40 (s, 9H, Boc).

Boc-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-OFm (150). To a solution of carboxylic acid **143** (996 mg, 2.89 mmol, FW 344.26) and 9-fluorenylmethanol (568 mg, 2.89 mmol, FW 196.25) in dry CH₂Cl₂ (15 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added DMAP (35.3 mg, 2.89 \times 10⁻¹ mmol, FW 122.17) and DCC (597 mg, 2.89 mmol, FW 206.33). After stirring at rt for 4 h, the reaction mixture was evaporated and AcOEt was added to the residue. The suspension was filtered through Celite and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (10 % AcOEt/hexane) to afford **150** (1.23 g, 82%, FW 522.49): R_f = 0.61 (20% AcOEt/hexane); mp 109-110 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{25}$ +18.6 (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3620, 3435, 2980, 1765, 1710, 1580, 1420, 1300, 1130, 875 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.72 (m, 2H, fluorenyl), 7.57-7.15 (m, 11H, fluorenyl and PhSe), 5.34 (br d, J = 8.0 Hz, 1H, NH_{Boc}), 4.72 (dt, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H, H- α), 4.24 (br dd, J = 6.5, 9.2 Hz, Fm CH₂), 4.14-4.01 (m, 2H, Fm CH₂ and H-9), 3.28 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H- β), 1.42 (s, 9H, Boc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.57, 154.92, 143.36, 143.24, 141.24, 141.17, 133.67, 129.10, 128.78, 127.83, 127.50, 127.12, 127.09, 125.03, 124.93, 120.00, 119.97, 80.06, 67.16, 53.28, 46.49, 30.50, 28.23; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₂₈H₃₀NO₄Se 524.1340, obsd 524.1342.

Boc-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-OFm (151). To a solution of **150** (1.23 g, 2.35 mmol, FW 522.49) in dry CH₂Cl₂ (6.0 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was slowly added TFA (6.0 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and evaporated to afford crude amine. To a solution of crude amine in dry CH₂Cl₂ (12 ml) at 0 °C under atmosphere were added *i*-Pr₂NEt (1.00 ml, 5.74 mmol, FW 129.24, d 0.742), carboxylic acid **143** (895 mg, 2.60 mmol, FW 344.26), HOAt (354 mg, 2.60 mmol, FW 136.11), and CIP (724 mg, 2.60 mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 2 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (2 ml). The mixture was extracted with CHCl₃ (15 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (20% AcOEt/hexane) to afford dipeptide **151** (1.66 g, 94%, FW 748.63) as a white foam: R_f = 0.59 (40%

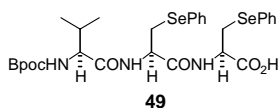
AcOEt/hexane); mp 120 °C (not recrystallized); $[\alpha]_D^{31} +0.00$ (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3620, 3420, 2975, 1765, 1710, 1680, 1580, 1475, 1420, 1370, 875 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79-7.15 (m, 18H, fluorenyl and PhSe \times 2), 6.95 (br d, J = 7.0 Hz, 1H, CONH), 5.05 (br s, 1H, NHBoc), 4.82 (ddd, J = 4.6, 4.6, 7.0 Hz, 1H, PhSeAla H- α), 4.34-4.16 (m, 1H, PhSeAla H- α), 4.27 (dd, J = 6.6, 10.0 Hz, 1H, Fm CH₂), 4.10 (dd, J = 6.6, 10.0 Hz, 1H, Fm CH₂), 4.02 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H, Fm H-9), 3.31 (dd, J = 4.6, 12.4 Hz, 1H, PhSeAla H- β), 3.24-3.04 (m, 3H, PhSeAla H- β \times 3), 1.43 (s, 9H, Boc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.96, 169.66, 155.05, 143.26, 143.13, 141.24, 141.15, 133.70, 133.04, 129.15, 128.78, 127.86, 127.60, 127.37, 127.16, 127.12, 124.93, 124.85, 120.00, 80.39, 67.28, 54.18, 52.46, 46.40, 29.69, 29.56, 28.23; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₃₇H₃₉N₂O₅Se₂ 751.1189, obsd 751.1174.

Bpoc-Val-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-OFm (152). Dipeptide **151**



(480 mg, 6.41 \times 10⁻¹ mmol, FW 748.63) in 3 M HCl/AcOEt (2.9 ml) was stirred at rt for 2 h and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in AcOEt (2 ml), basified with aq. NaHCO₃, and extracted with AcOEt (3 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford crude amine. To a solution of crude amine in dry CH₂Cl₂ (6.4 ml) at 0 °C under atmosphere were added *i*-Pr₂NEt (274 μ l, 1.57 mmol, FW 129.24, d 0.742), carboxylic acid **142** (251 mg, 7.06 \times 10⁻¹ mmol, FW 355.43), HOAt (105 mg, 7.71 \times 10⁻¹ mmol, FW 136.11), and CIP (215 mg, 7.71 \times 10⁻¹ mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 3 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (10 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (1 ml). The mixture was extracted with CHCl₃ (10 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford tripeptide **152** (484 mg, 77%, FW 985.92) as a white foam: R_f = 0.53 (40% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{26} -17.5$ (c 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 3295, 3060, 2965, 1700, 1650, 1505, 1485, 1200, 1145, 1100, 1020, 760, 740, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81-7.68 (m, 2H, Ph), 7.60-7.06 (m, 25H, fluorenyl, biphenyl, and PhSe), 6.94 (br d, J = 7.2 Hz, 1H, CONH), 6.64 (br d, J = 7.0 Hz, 1H, CONH), 5.20 (br b, J = 8.2 Hz, 1H, NHBpoc), 4.70 (m, 1H, PhSeAla H- α), 4.47 (m, 1H, PhSeAla H- α), 4.24 (dd, J = 6.4, 9.8 Hz, 1H, Fm CH₂), 4.12-3.96 (m, 2H, Fm CH₂ and Fm H-9), 3.88 (m, 1H, Val H- α), 3.30-2.98 (m, 4H, PhSeAla H- β \times 4), 2.14 (m, 1H, Val H- β), 1.81 (s, 6H, Bpoc Me \times 2), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Val H- γ), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Val H- γ); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 171.21, 169.55, 169.25, 155.14, 145.10, 143.29, 143.21, 141.25, 141.19, 140.68, 139.76, 133.64, 132.85, 129.28, 129.13, 128.67, 127.86, 127.63, 127.47, 127.16, 127.12, 127.04, 124.98, 124.92, 124.65, 120.00, 81.31, 67.26, 59.91, 52.74, 52.54, 46.42, 30.66, 29.10, 28.95, 19.33, 17.47; HRMS (ESI) m/z (M+Na)⁺ calcd for C₅₃H₅₃N₃NaO₆⁸⁰Se₂ 1010.2163, obsd 1010.2155.

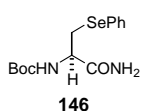
Bpoc-Val-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-OH (49). To a solution of



Fm ester **152** (83.3 mg, 8.45×10^{-2} mmol, FW 985.92) in CH_2Cl_2 (0.42 ml) at 0 °C was added HNEt_2 (0.42 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 1.5 h and evaporated. The residue was chromatographed on silica

gel (30% \rightarrow 50% acetone/hexane) to afford carboxylic acid (64.7mg, 95%, FW 807.70) as a white foam.

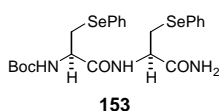
Boc-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]-NH₂ (146). To a solution of carboxylic acid **143** (1.05 g, 3.05



mmol, FW 344.26) in dry THF (30 ml) at -15 °C under Ar atmosphere were added NEt_3 (447 μl , 3.21 mmol, FW 101.19, d 0.727) and ClCO_2Et (306 μl , 3.20 mmol, FW 108.52, d 1.135). After stirring at -15 °C for 10 min, 28% aq. NH_3 (6.2 ml, 9.0×10

mmol, FW 17.03, d 0.9) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 30 min at -15 °C and then at rt for 2 h. The reaction mixture was evaporated and H_2O (20 ml) was added. The mixture was extracted with AcOEt (30 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt /hexane) to afford amide **146** (826 mg, 79%, FW 343.28) as a colorless syrup: R_f = 0.18 (50% AcOEt /hexane); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59-7.53 (m, 2H, PhSe), 7.32-7.22 (m, 3H, PhSe), 6.40 (br s, 1H, CONH_2), 5.98 (br s, 1H, CONH_2), 5.39 (br d, J = 6.8 Hz, 1H, BocNH), 4.37 (m, 1H, H- α), 3.25 (m, 2H, H- $\beta \times 2$), 1.42 (s, 9H, Boc).

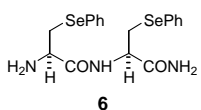
Boc-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]- [(*R*)- β -phenylselenoalanine]-NH₂ (153). To a solution of



amide **140** (75.3 mg, 2.08×10^{-1} mmol, FW 343.28) in dry CH_2Cl_2 (2.0 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was slowly added TFA (0.5 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and evaporated to afford crude amine (102

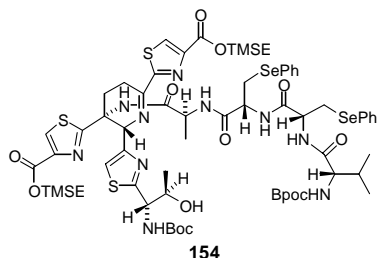
mg). To a solution of crude amine in dry DMF (2.2 ml) at 0 °C under atmosphere were added $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (151 μl , 8.67×10^{-1} mmol, FW 129.24, d 0.742), carboxylic acid **143** (82.3 mg, 2.40×10^{-1} mmol, FW 343.28), HOAt (32.5 mg, 2.39×10^{-1} mmol, FW 136.11), and CIP (66.6 mg, 2.39×10^{-1} mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 5 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (4 ml). The mixture was extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residual solid was recrystallized from acetone-hexane to afford dipeptide **153** (115 mg, 92%, FW 569.41) as a white solid: R_f = 0.78 (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$); mp 167-168 °C; $[\alpha]_D^{23}$ -72.9 (c 1.02, CHCl_3); IR (KBr) 3320, 3195, 2980, 1690, 1655, 1625, 1525, 1480, 1385, 1165, 735, 690, 670 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59-7.43 (m, 4H, PhSe), 7.33-7.21 (m, 6H, PhSe), 6.93 (br d, J = 8.4 Hz, 1H, CONH), 6.72 (br s, 1H, CONH_2), 5.44 (br s, 1H, CONH_2), 5.05 (br d, J = 5.4 Hz, 1H, NH(Boc)); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172.04, 170.22, 155.80, 133.31, 133.07, 129.43, 129.28, 127.91, 127.63, 81.21, 54.79, 52.74, 29.10, 28.74, 28.25; HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_4^{80}\text{Se}_2$ 594.0386, obsd 594.0388.

H-[(*R*)- β -phenylselenoalanine]- [(*R*)- β -phenylselenoalanine]-NH₂ (6**). To a solution of amide **153** (47.1 mg, 8.27×10^{-2} mmol, FW 569.41) in dry CH₂Cl₂ (0.67 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was slowly added TFA (0.67 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and evaporated. The residue was dissolved in AcOEt (5 ml), basified with aq. NaHCO₃, and extracted with AcOEt (5 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford amine **6** (36.1 mg, 93%, FW 469.30) as a white solid.**



第七章

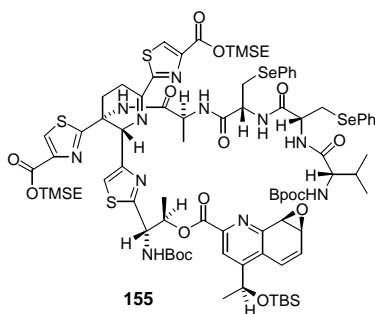
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((5*R*,6*S*)-5-*N*{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-valyl-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-L-alanyl}amino-6-{2-[(1*S*,2*R*)-1-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-hydroxy-propyl]thiazol-4-yl}-5-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperid-2-yl)-thiazole-4-carboxylate (**154**). To a solution of segment A



47 (17.9 mg, 2.03×10^{-2} mmol, FW 880.26), segment D **49** (19.7 mg, 2.44×10^{-2} mmol, FW 807.70) and NMM (3.0 μl, 2.7×10^{-2} mmol, FW 101.15, d 0.920) in MeOH (0.2 ml) at rt was added DMTMM (6.8 mg, 2.5×10^{-2} mmol, FW 276.72). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, quenched with H₂O (1 ml), and extracted with AcOEt (2 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered

through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford **154** (25.4 mg, 75%, FW 1669.94) as a yellow foam: $R_f = 0.87$ (100% AcOEt); $[\alpha]_D^{25} -13.3$ (c 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 3315, 2955, 1715, 1500, 1365, 1250, 1175, 1100, 1020, 935, 840, 765, 740, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, thiazole H-5), 8.04 (br s, 1H, piperidine 5-CONH), 7.85 (s, 1H, thiazole H-5), 7.60-7.11 (m, 20H, biphenyl, PhSe ×2, and Ala CONH), 7.10-7.00 (m, 1H, PhSeAla CONH), 6.80-6.68 (m, 1H, PhSeAla CONH), 6.76 (s, 1H, thiazole H-5), 5.85 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, BocNH), 5.43 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.27-5.06 (m, 1H, BpocNH), 4.88 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Thr H-α), 4.67-4.55 (m, 1H, Thr H-β), 4.52-4.27 (m, 5H, PhSeAla H-α, CH₂CH₂SiMe₃×2), 4.27-4.09 (m, 2H, PhSeAla H-α and Ala H-α), 3.81-3.68 (m, 1H, Val H-α), 3.56-3.42 (m, 1H, piperidine H-4), 3.36-2.66 (m, 7H, piperidine H-4 and H-3×2, and PhSeAla H-β×4), 2.20-2.03 (m, 1H, Val H-β), 1.95 (br s, 1H, OH), 1.81 (s, 3H, Bpoc Me), 1.78 (s, 3H, Bpoc Me), 1.48 (s, 9H, Boc), 1.31-1.20 (m, 6H, Ala Me-β and Thr H-γ), 1.20-1.08 (m, CH₂CH₂SiMe₃×2), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, Val Me-γ), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, Val Me-γ), 0.08 (s, 3H, CH₂CH₂SiMe₃), 0.06 (s, 3H, CH₂CH₂SiMe₃); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 175.02, 172.01, 171.92, 170.12, 169.68, 169.32, 162.97, 161.45, 161.40, 155.76, 152.32, 148.00, 147.03, 144.66, 140.40, 139.97, 132.99, 132.73, 130.20, 129.52, 129.24, 128.73, 128.34, 127.86, 127.67, 127.37, 127.29, 127.07, 126.97, 124.64, 118.22, 82.05, 80.13, 68.33, 66.47, 63.76, 63.49, 60.80, 59.94, 57.79, 53.69, 53.13, 50.30, 49.89, 30.02, 29.25, 28.79, 28.34, 26.98, 24.67, 22.09, 20.10, 19.28, 18.27, 17.76, 17.39, -1.47; HRMS (ESI) m/z (M+Na)⁺ calcd for C₇₆H₉₈N₁₀NaO₁₃S₃Se₂Si₂ 1693.4244, obsd 1693.4239.

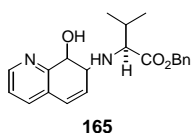
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-((5*R*,6*S*)-5-*N*{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-valyl-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-L-alanyl}amino-6-[2-((1*S*,2*R*)-1-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-2-((7*S*,8*R*)-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-epoxy-7,8-dihydroquinolin-2-oyl)oxy-propyl]thiazol-4-yl]-5-{4-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperid-2-yl)-thiazole-4-carboxylate (**155**). To a solution of alcohol **154** (32.2 mg, 1.93×10^{-2} mmol, FW 1669.96), segment C **48** (20.1 mg, 5.78×10^{-2} mmol, FW 347.49), DMAP (14.1 mg, 1.15×10^{-1} mmol, FW 122.17), and *i*-Pr₂NEt (20.0 μl, 1.15×10^{-1} mmol, FW 129.25, d



0.742) in CH_2Cl_2 (0.2 ml) at rt under Ar atmosphere was added CIP (16.1 mg, 5.78×10^{-2} mmol, FW 278.56). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and quenched with H_2O (1 ml). The mixture was extracted with CHCl_3 (1 ml \times 1) and AcOEt (1 ml \times 2). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on

silica gel (20% AcOEt/ CHCl_3) to afford ester **155** (32.4 mg, 84%, FW 1999.41) as a yellow foam: $R_f = 0.57$ (45% AcOEt/ CHCl_3); $[\alpha]_D^{22} -11.6$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) 2955, 2855, 1720, 1500, 1365, 1300, 1255, 1160, 1100, 1040, 970, 935, 840, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3CN , 50 $^\circ\text{C}$) δ 8.25 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 8.15 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 7.91 (br s, 1H, piperidine 5-CONH), 7.70-7.03 (m, 24H, biphenyl, PhSe \times 2, H-5, CONH \times 3, and quinoline H-3 or thiazole H-5), 7.09 (s, 1H, thiazole H-5), 6.73 (dd, $J = 3.8, 10.0$ Hz, 1H, quinoline H-6), 6.24 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH Boc), 5.87-5.67 (m, 1H, NH Bpoc), 5.72 (dq, $J = 3.8, 6.2$ Hz, 1H, Thr H- β), 5.56 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.31 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})$), 5.25 (dd, $J = 3.8, 8.8$ Hz, 1H, Thr H- α), 4.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, quinoline H-8), 4.52-4.26 (m, 6H, PhSeAla H- α \times 2 and $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ \times 2), 4.14 (ddd, $J = 1.6, 3.8, 3.8$ Hz, 1H, quinoline H-7), 4.04 (dq, $J = 6.4, 6.4$ Hz, Ala H- α), 3.84 (br s, 1H, Val H- α), 3.40-2.78 (m, 7H, PhSeAla H- β \times 2, piperidine H-3 and H-4), 2.57 (m, 1H, piperidine H-3 or H-4), 2.06 (m, 1H, Val H- β), 1.75 (s, 3H, Bpoc CH_3), 1.74 (s, 3H, Bpoc CH_3), 1.48-1.39 (m, 3H, Thr H- β), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OTBS})$), 1.19 (d, $J = 6.4, 3\text{H}$, Ala Me- β), 1.16-1.00 (m, 4H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ \times 2), 0.98-0.86 (m, 6H, Val H- γ), 0.93 (s, 9H, $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$), 0.09 and 0.05 (each s, 18H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$ \times 2, contaminated with 3H of $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$), -0.04 (s, 3H, $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$); ^{13}C NMR (CD_3CN , 50 $^\circ\text{C}$) δ 176.62, 173.68, 173.43, 171.58, 171.26, 170.66, 164.48, 163.95, 162.19, 162.09, 156.74, 154.52, 154.39, 153.65, 149.15, 147.77, 147.13, 146.92, 141.60, 140.49, 133.70, 133.35, 131.58, 131.26, 131.14, 130.65, 130.51, 130.30, 129.97, 128.71, 128.46, 128.10, 127.98, 127.81, 127.57, 126.13, 126.08, 123.99, 120.00, 82.02, 81.11, 74.78, 68.40, 66.58, 64.37, 64.06, 61.78, 60.49, 59.28, 59.10, 58.33, 54.95, 54.33, 54.24, 52.19, 31.53, 30.44, 29.88, 29.54, 29.44, 29.17, 28.82, 28.62, 26.48, 26.44, 26.28, 25.81, 19.84, 18.93, 18.39, 18.17, 18.14, 18.05, 17.73, -1.22, -1.23, -4.35, -4.49; HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{94}\text{H}_{121}\text{N}_{11}\text{NaO}_{16}\text{S}_3\text{Se}_2\text{Si}_3$ 2022.5691, obsd 2022.5674.

***N*-(8-Hydroxy-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valine benzyl ester (165).** To a solution of epoxide **64**

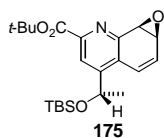


(15.7 mg, 1.08×10^{-1} mmol, FW 145.16) and H-L-Val-OBn (**120**) (24.7 mg, 1.19×10^{-1} mmol, FW 207.26) in $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10:1) (0.54 ml) at rt was added $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (13.4 mg, 2.16×10^{-2} mmol, FW 620.25). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h, then diluted with CHCl_3 (3 ml) and washed with brine (2

ml \times 2). The organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was preparative TLC on silica gel (60% AcOEt/hexane) to afford alcohol **165** (27.7 mg, 73% combined yield, FW 352.46) as a white foam: **165-diastereomer-1**: $R_f = 0.55$ (70% AcOEt/hexane); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 7.40-7.28 (m, 6H, Ph,

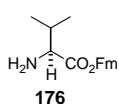
H-4), 7.16 (dd, $J = 5.0, 7.8$ Hz, 1H, H-3), 6.37 (dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz, 1H, H-5), 5.96 (dd, $J = 1.8, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 5.20 and 5.12 (ABq, $J = 12.2$ Hz, each 1H, PhCH₂), 4.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-8), 4.65 (br s, 1H, NH), 3.54 (ddd, $J = 1.8, 2.6, 12.4$ Hz, 1H, H-7), 3.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, Val H- α), 2.48 (br s, 1H, OH), 2.01 (m, 1H, Val H- β), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Val H- γ), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Val H- γ). **165-diastereomer-2**: $R_f = 0.51$ (70% AcOEt/hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.36 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 7.41-7.30 (m, 6H, Ph, H-4), 7.16 (dd, $J = 5.0, 7.8$ Hz, 1H, H-3), 6.37 (dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz, 1H, H-5), 5.86 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 5.21 and 5.14 (ABq, $J = 12.0$ Hz, each 1H, PhCH₂), 4.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-8), 4.41 (br s, 1H, NH), 3.66 (ddd, $J = 2.4, 2.6, 12.4$ Hz, 1H, H-7), 3.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, Val H- α), 2.14 (br s, 1H, OH), 2.02 (m, 1H, Val H- β), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val H- γ), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val H- γ).

tert-Butyl (7*S*,8*R*)-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-7,8-epoxy-7,8-dihydroquinoline-2-carboxylate (175). To a solution of Me ester **9** (12.8 mg, 3.54×10^{-2} mmol, FW 361.51) in dry Et₂O (0.35 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added 90% TMSOK (5.1 mg, 3.6×10^{-2} mmol, FW 128.29). After stirring at 0 °C for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl (2 ml) and extracted with AcOEt (2 ml \times 3). The combined extracts were dried and evaporated to afford carboxylic acid



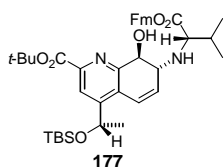
48 (12.4 mg, quantitative yield, FW 347.48) as a white solid. To a solution of carboxylic acid **48** (12.4 mg, 3.54×10^{-2} mmol, FW 347.48) in *t*-BuOH (0.35 ml) under Ar atmosphere were added DMAP (1.3 mg, 1.1×10^{-2} mmol, FW 122.17) and Boc₂O (16.3 μ l, 7.09×10^{-2} mmol, FW 218.25, d 0.950). After stirring at rt for 3 h, the reaction mixture was diluted with toluene (2 ml) and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford *t*-Bu ester **175** (12.3 mg, 86%, FW 403.59) as a white foam: $R_f = 0.65$ (50% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{26} -3.4$ (c 1.00, CHCl₃); IR (CHCl₃) 3620, 2975, 1720, 1370, 1310, 1150, 1140, 1090, 1050, 880 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H, H-3), 7.01 (dd, $J = 1.8, 9.9$ Hz, 1H, H-5), 6.65 (dd, $J = 3.6, 9.9$ Hz, 1H, H-6), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH(CH₃)OTBS), 4.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-8), 4.16 (ddd, $J = 1.8, 3.6, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 1.64 (s, 1H, *t*-Bu), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH(CH₃)OTBS) 0.90 (s, 9H, SiMe₂*t*-Bu), 0.06 (s, 3H, SiMe₂*t*-Bu), -0.07 (s, 3H, SiMe₂*t*-Bu); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 163.72, 152.94, 152.00, 147.83, 128.89, 125.44, 125.02, 121.78, 82.21, 67.17, 58.69, 53.13, 28.05, 26.02, 25.66, 18.02, -4.88, -5.03; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₂₂H₃₄NO₄Si 404.2257, obsd 404.2278.

H-L-Val-OFm (176). To a solution of L-valine (**147**) (3.29 g, 2.81×10^1 mmol, FW 117.15) and 1 M aq. NaOH (28.0 ml) in 1,4-dioxane (60 ml) and H₂O (30 ml) was added Boc₂O (7.10 ml, 3.09×10^1 mmol, FW 218.25, d 0.950). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and washed with Et₂O (50 ml \times 3). The aqueous layer was acidified with 1 M aq. HCl (30 ml) at 0 °C and extracted with Et₂O (50 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford Boc-L-Val-OH (6.10 g, quantitative yield, FW 217.26) as a colorless syrup. To a solution of Boc-L-Val-OH (1.67 g, 7.69 mmol, FW 217.26) and 9-fluorenylmethanol (1.51 g, 7.69 mmol, FW 196.25) in CH₂Cl₂ (30 ml) were added



DMAP (93.9 mg, 7.69×10^{-1} mmol, FW 122.17) and DCC (1.59 g, 7.69 mmol, FW 206.33). After stirring at rt for 2 h, the reaction mixture was evaporated and AcOEt was added to the residue. The suspension was filtered through Celite and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (8 % AcOEt/hexane) to afford to Boc-L-Val-OFm (2.76 g, 91%, FW 395.50) as a white solid. To a solution of Boc-L-Val-OFm (39.3 mg, 9.92×10^{-2} mmol, FW 395.50) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) at 0 °C was added TFA (0.5 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and evaporated. The residue was dissolved in Et_2O (3 ml), basified with aq. NaHCO_3 , and extracted with Et_2O (3 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated to afford L-Val-OFm (**176**) (29.3 mg, quantitative yield, FW 295.38) as a colorless syrup: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80-7.72 (m, 2H, Fm H-4 and H-5), 7.65-7.54 (m, 2H, Fm H-3 and H-6), 7.46-7.24 (m, 4H, Fm H-1, H-2, H-7 and H-8), 4.58-4.42 (m, 2H, Fm CH_2), 4.21 (br dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 1H, Fm H-9), 3.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H- α), 1.97 (m, 1H, H- β), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H- γ), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H- γ).

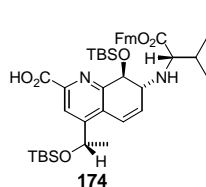
tert-Butyl (7*R*,8*S*)-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-7-[*N*-(1*S*)-1-(9-fluorenylmethoxy-carbonyl)-2-methylpropyl]amino-8-hydroxy-7,8-dihydroquinoline-2-carboxylate (177**).** To a



solution of epoxide **175** (75%ee) (20.0 mg, 4.96×10^{-2} mmol, FW 403.59) and L-Val-OFm (**176**) (29.3 mg, 9.92×10^{-2} mmol, FW 295.38) in CH_2Cl_2 (25 μl) was added $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (6.1 mg, 9.9×10^{-3} mmol, FW 620.25) in H_2O (50 μl). The reaction mixture was stirred at rt for 5 d, then diluted with CHCl_3 (2 ml), and washed with brine (2 ml \times 2). The organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford alcohol **177** (16.6 mg, 48%, FW 698.96) as a white foam, diastereomer of **177** (2.4 mg, 7%, FW 698.96) as a white foam, regioisomer of **177** (2.1 mg, 6%, FW 698.96) as a white foam, and recovery of **175** (2.6 mg, 13%, FW 403.59) as a white foam: **177**: R_f = 0.59 (30% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{26}$ -56.0 (c 1.00, CHCl_3); IR (CHCl_3) 3620, 2975, 1725, 1470, 1180, 1095, 1045, 900, 880 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H, quinoline H-3), 7.76-7.68 (m, 2H, Fm H-4 and H-5), 7.66-7.58 (m, 2H, Fm H-3 and H-6), 7.40-7.22 (m, 4H, Fm H-1, H-2, H-7 and H-8), 6.71 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H, quinoline H-5), 6.09 (dd, J = 1.8, 10.0 Hz, 1H, quinoline H-6), 5.01 (q, J = 6.5 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.80 (br s, 1H, NH), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H, quinoline H-8), 4.53 (d, J = 6.5 Hz, 2H, Fm CH_2), 4.21 (t, J = 6.5, 1H, Fm H-9), 3.40 (ddd, J = 1.8, 2.4, 12.0 Hz, 1H, quinoline H-7), 3.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H, Val H- α), 2.43 (s, 1H, OH), 1.95 (dq, J = 5.6, 6.8 Hz, 1H, Val H- β), 1.61 (s, 1H, CO_2tBu), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Val Me- γ), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Val Me- γ), 0.91 (s, 9H, SiMe_2tBu), 0.07 (s, 3H, SiMe_2tBu), -0.05 (s, 3H, SiMe_2tBu); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174.82, 163.79, 156.11, 150.50, 145.95, 143.69, 141.27, 135.02, 127.62, 127.03, 126.99, 126.08, 124.94, 121.50, 120.68, 119.87, 81.86, 72.73, 67.66, 65.98, 64.48, 59.30, 46.99, 31.85, 28.06, 25.68, 19.47, 18.25, 18.05, -4.91, -5.03; HRMS (FAB) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 699.3829, obsd 699.3807. **Diastereomer of 177**: R_f = 0.54 (30% AcOEt/hexane); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H, quinoline H-3), 7.78-7.69 (m, 2H, Fm H-4 and

H-5), 7.67-7.57 (m, 2H, Fm H-3 and H-6), 7.42-7.20 (m, 4H, Fm H-1, H-2, H-7 and H-8), 6.68 (dd, $J = 2.5, 10.4$ Hz, 1H, quinoline H-5), 5.92 (dd, $J = 1.8, 10.4$ Hz, 1H, quinoline H-6), 5.01 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.78 (br s, 1H, NH), 4.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, quinoline H-8), 4.55 (dd, $J = 6.4, 10.8$ Hz, 1H, Fm CH_2), 4.49 (dd, $J = 6.4, 10.8$ Hz, 1H, Fm CH_2), 4.22 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H, Fm H-9), 3.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, Val H- α), 3.55 (ddd, $J = 1.8, 2.5, 11.2$ Hz, 1H, quinoline H-7), 2.08-1.76 (m, 2H, Val H- β and OH), 1.62 (s, 1H, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.90 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.06 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.06 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$). **Regioisomer of 177**: $R_f = 0.41$ (30% AcOEt/hexane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H, quinoline H-3), 7.78-7.69 (m, 2H, Fm H-4 and H-5), 7.66-7.58 (m, 2H, Fm H-3 and H-6), 7.42-7.18 (m, 4H, Fm H-1, H-2, H-7 and H-8), 6.56 (dd, $J = 2.0, 10.4$ Hz, 1H, quinoline H-5), 6.24 (dd, $J = 1.8, 10.4$ Hz, 1H, quinoline H-6), 5.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.68 (dd, $J = 6.2, 10.8$ Hz, 1H, Fm CH_2), 4.50-4.37 (m, 2H, quinoline H-7, Fm CH_2), 4.22 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H, Fm H-9), 3.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, quinoline H-8), 3.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, NH), 2.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, Val H- α), 2.20-2.02 (m, 1H, Val H- β), 1.55 (s, 1H, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.91 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.06 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.04 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$).

(7*R*,8*S*)-8-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7-[*N*-(1*S*)-1-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-2-methylpropyl]amino-7,8-dihydroquinoline-2-carboxylic acid

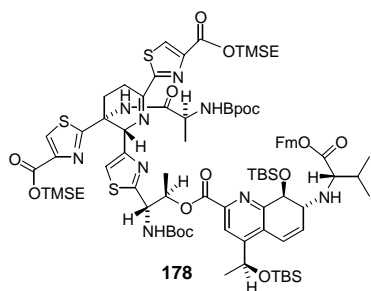


(174). To a solution of alcohol 177 (27.4 mg, 3.92×10^{-2} mmol, FW 698.96) in dry CH_2Cl_2 (0.39 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added 2,6-lutidine (45.7 μl , 7.84×10^{-2} mmol, FW 107.16, d 0.920) and TBSOTf (27.0 μl , 4.70×10^{-2} mmol, FW 264.34, d 1.151). After stirring at 0 °C for 15 min, the reaction

mixture was quenched with H_2O (2 ml) and saturated aq. NaHCO_3 (0.50 ml). The mixture was extracted with CHCl_3 (3 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (10% AcOEt/hexane) to afford TBS ether (30.5 mg, 96%, FW 813.22) as a colorless syrup. To a solution of TBS ether (20.6 mg, 2.53×10^{-2} mmol, FW 813.22) in dry CH_2Cl_2 (0.25 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added *B*-bromocatecholborane (10.1 mg, 5.07×10^{-2} mmol, FW 198.81). After stirring at rt for 1 d, the reaction mixture was quenched with H_2O (2 ml). The mixture was extracted with CHCl_3 (3 ml \times 1) and AcOEt 3 ml \times 2). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (3% MeOH/ CHCl_3) to afford carboxylic acid 174 (15.1 mg, 79%, FW 757.12) as a colorless syrup: $R_f = 0.60$ (10% MeOH/ CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -113.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) 2955, 2925, 2360, 2855, 1775, 1725, 1260, 1140, 1100, 840, 740 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H, quinoline H-3), 7.81-7.68 (m, 2H, Fm H-4 and H-5), 7.64-7.52 (m, 2H, Fm H-3 and H-6), 7.45-7.22 (m, 4H, Fm H-1, H-2, H-7 and H-8), 6.76 (dd, $J = 0.8, 10.2$ Hz, 1H, quinoline H-5), 6.15 (dd, $J = 3.4, 10.2$ Hz, 1H, quinoline H-6), 5.09 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 4.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, quinoline

H-8), 4.56 (dd, $J=6.3, 10.8$ Hz, 1H, Fm $\underline{\text{CH}}_2$), 4.50 (dd, $J=6.3, 10.8$ Hz, 1H, Fm $\underline{\text{CH}}_2$), 4.17 (dd, $J=6.3, 6.3$ Hz, 1H, Fm H-9), 3.47 (ddd, $J=0.8, 3.4, 7.6$ Hz, 1H, quinoline H-7), 3.10 (d, $J=5.5$ Hz, 1H, Val H- α), 1.81 (dq, $J=5.5, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, Val H- β), 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)\text{OTBS}$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.85 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.79 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.16 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.06 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.04 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.04 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 174.55, 164.18, 155.82, 152.38, 143.55, 143.22, 141.36, 133.38, 128.25, 127.81, 127.10, 127.06, 124.84, 124.75, 121.33, 120.50, 120.03, 74.04, 67.29, 66.02, 63.80, 56.95, 47.01, 31.73, 25.74, 25.69, 25.58, 19.37, 18.16, -4.23, -4.53, -4.87, -4.95; HRMS (FAB) m/z (M+H) $^+$ calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2$ 757.4068, obsd 757.4076.

***N*((7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-2,5-Bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-5-*N*-{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-alanyl]amino-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl]-2-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-methyl-ethoxycarbonyl}-8-*tert*-butyldimethylsiloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valine 9-fluorenylmethyl ester (178).**

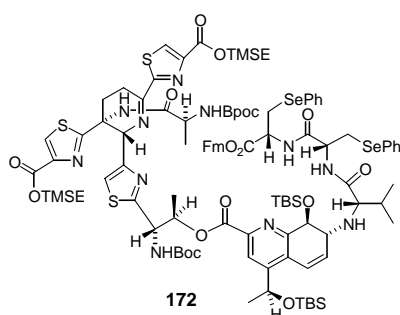


To a solution of segment A **67** (25.0 mg, 2.24×10^{-2} mmol, FW 1118.54), segment C **174** (14.1 mg, 1.86×10^{-2} mmol, FW 757.12), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (8.0 μl , 4.6×10^{-2} mmol, FW 129.25, d 0.742), and DMAP (1.1 mg, 9.0×10^{-3} mmol, FW 122.17) in dry CH_2Cl_2 (0.2 ml) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere was added CIP (6.2 mg, 2.2×10^{-2} mmol, FW 278.56). After stirring at rt for 10 min, the reaction mixture was quenched with H_2O (1 ml) and extracted with CHCl_3

(1 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford ester **178** (23.2 mg, 67%, FW 1857.64) as a yellow foam: $R_f = 0.40$ (30% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{26} -15.1$ (c 1.00, CHCl_3); IR (KBr) 2955, 2860, 1725, 1490, 1365, 1250, 1100, 840, 780, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 50 $^\circ\text{C}$) δ 8.51 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 8.47 (s, 1H, piperidin 5-CONH), 8.09 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 7.83 (m, 2H, Ph), 7.70-7.20 (m, 21H, quinoline H-3 or thiazole H-5, fluorenyl, biphenyl, NHboc , and NHboc), 6.87 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, quinoline H-5), 6.12 (dd, $J=3.8, 9.8$ Hz, 1H, quinoline H-6), 5.59 (m, 1H, Thr H- β), 5.47 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.22 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)\text{OTBS}$), 5.13 (m, 1H, Thr- α), 4.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, quinoline H-8), 4.56 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, Fm $\underline{\text{CH}}_2$), 4.46-4.18 (m, 5H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$ and Fm H-9), 3.78 (m, 1H, Ala H- α), 3.37 (m, 1H, quinoline H-7), 3.32 (m, 1H, piperidine H-4), 3.10-2.76 (m, 2H, piperidine H-3), 3.02 (m, 1H, Val H- α), 2.55 (m, 1H, piperidine H-4), 1.68-1.45 (m, 1H, Val H- β), 1.54 and 1.52 (each s, 6H, $\text{Boc Me} \times 2$), 1.42-1.17 (m, 9H, Thr Me- γ , Ala H- β , and $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)\text{OTBS}$), 1.34 (br s, 9H, Boc), 1.14-0.96 (m, 4H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.79 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.62 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.07 and 0.03 (each s, 18H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$, contaminated with 6H of $\text{SiMe}_2t\text{-Bu} \times 2$), -0.03 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.08 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$); ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 50 $^\circ\text{C}$) δ 175.02, 173.70, 172.88, 168.77, 163.25, 162.09, 160.47, 160.36, 156.21, 151.99, 150.05, 146.84, 145.60, 145.56,

144.48, 143.47, 143.40, 140.64, 139.76, 138.27, 132.15, 131.19, 128.60, 127.92, 127.36, 127.02, 126.82, 126.74, 126.49, 126.31, 126.06, 124.60, 121.62, 121.49, 119.79, 119.76, 119.25, 79.84, 78.79, 73.98, 72.22, 66.38, 65.31, 64.89, 63.08, 62.65, 62.35, 58.85, 56.28, 55.67, 51.35, 46.38, 30.74, 30.39, 29.40, 27.84, 25.52, 25.44, 25.21, 18.65, 17.81, 17.76, 17.53, 16.97, 16.77, -1.65, -1.69, -4.42, -5.06, -5.26, -5.34; HRMS (FAB) m/z (M+H)⁺ calcd for C₉₅H₁₂₉¹³CN₉O₁₅S₃Si₄ 1879.778, obsd 1879.778.

N((*7R,8S*)-2-((*1R,2S*)-2-[4-((*5R,6S*)-2,5-Bis{4-[(2-trimethylsilyleth)oxycarbonyl]thiazol-2-yl}-5-*N*-{*N*[1-(biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl]-L-alanyl}amino-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl]-2-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-methyl-ethoxycarbonyl}-8-*tert*-butyldimethylsiloxy-4-[(*1S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valyl)-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-[(*R*)-β-phenylselenoalane] 9-fluorenylmethyl ester (**172**). To a solution of **178** (20.6 mg,

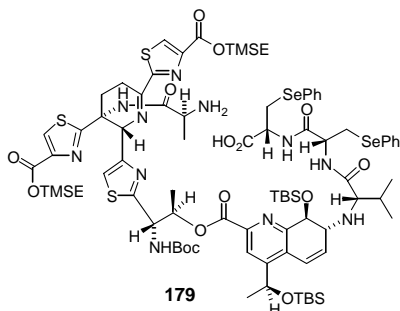


1.11×10⁻² mmol, FW 1857.64) in CH₂Cl₂ (0.55 ml) at 0 °C was added Et₂NH (0.55 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% acetone/hexane) to afford carboxylic acid (18.6 mg, quantitative yield, FW 1678.43) as a yellow foam. To a solution of carboxylic acid (18.6 mg, 1.11×10⁻² mmol, FW 1678.43), segment D **173** (8.6 mg, 1.33×10⁻² mmol, FW 648.51), *i*-Pr₂NEt (5.0 μl, 2.9×10⁻² mmol, FW 129.25, d 0.742), and HOAt

(1.8 mg, 1.3×10⁻² mmol, FW 136.11) in dry CH₂Cl₂ (0.11 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added CIP (3.7 mg, 1.3×10⁻² mmol, FW 278.56). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h and then at rt for 0.5 h. The mixture was quenched with H₂O (1 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (0.1 ml), and extracted with CHCl₃ (1 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (40% AcOEt/hexane) to afford amide **172** (24.0 mg, 94%, FW 2309.91) as a yellow foam: *R*_f = 0.69 (50% AcOEt/hexane); [α]_D²⁴ -29.0 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 2955, 2860, 1720, 1500, 1365, 1250, 1220, 1100, 930, 840, 780, 760, 740, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 50 °C) δ 8.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, PhSeAla CONH), 8.52 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 8.48 (br s, 1H, piperidine 5-CONH), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, PhSeAla CONH), 8.28 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 8.10 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 7.91-7.80 (m, 3H, Ph), 7.68-7.12 (m, 30H, NHBPoc, NHBoc, biphenyl, fluorenyl, PhSe and thiazole H-5), 6.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, quinoline H-5), 6.40 (dd, *J* = 4.0, 10.2 Hz, 1H, quinoline H-6), 5.60 (m, 1H, Thr H-β), 5.47 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.22 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)OTBS), 5.14 (m, 1H, Thr H-α), 4.77-4.63 (m, 1H, PhSeAla H-α), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, quinoline H-8), 4.50-4.25 (m, 7H, PhSeAla H-α, Fm CH₂, and Me₃SiCH₂CH₂×2), 4.20 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H, Fm H-9), 3.78 (m, 1H, Ala H-α), 3.57 (m, 1H, quinoline H-7), 3.31-3.16 (m, 1H, PhSeAla H-β), 3.14-2.78 (m, 6H, PhSeAla H-β, Val H-α, and piperidine H-3 or H-4), 2.57 (m, 1H, piperidine H-3 or H-4), 2.23 (m, 1H, piperidine H-3 or H-4), 1.62 (m, 1H, Val H-β), 1.54 (s, 3H, Bpoc Me), 1.52 (s, 3H, Bpoc Me), 1.40-1.21 (m, 9H,

CH(CH₃)OTBS, Ala H-β, and Thr Me-γ), 1.34 (br s, 9H, Boc), 1.16-0.94 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 0.84 (s, 9H, SiMe₂*t*-Bu), 0.82-0.71 (m, 6H, Val Me-γ), 0.77 (s, 9H, SiMe₂*t*-Bu), 0.07 and 0.04 (each s, 18H, Me₃SiCH₂CH₂×2, contaminated with 6H of SiMe₂*t*-Bu), -0.04 (s, 3H, SiMe₂*t*-Bu), -0.11 (s, 3H, SiMe₂*t*-Bu); ¹³C NMR(DMSO-d₆, 50 °C) δ 175.05, 173.22, 172.89, 170.03, 169.74, 168.77, 163.30, 162.10, 160.49, 160.34, 156.35, 151.97, 149.93, 146.84, 145.62, 144.50, 143.28, 143.17, 140.60, 140.55, 139.76, 138.28, 131.92, 131.85, 131.80, 131.19, 129.78, 129.02, 128.94, 128.83, 128.60, 127.49, 127.02, 126.88, 126.64, 126.56, 126.33, 126.08, 124.86, 124.80, 124.60, 121.59, 121.06, 119.86, 119.27, 79.82, 78.79, 74.39, 72.17, 66.35, 65.97, 63.60, 62.65, 62.35, 62.29, 58.86, 55.85, 52.19, 52.14, 51.74, 51.35, 46.15, 31.06, 29.62, 29.40, 27.86, 27.26, 26.57, 25.55, 25.44, 25.19, 24.16, 19.22, 18.51, 17.77, 17.53, 17.08, 16.98, 16.77, -1.64, -1.69, -4.40, -5.11, -5.24, -5.32; LRMS (MALDI) *m/z* (M+Na)⁺ calcd for C₁₁₄H₁₄₇N₁₁NaO₁₇S₃⁸⁰Se₂ Si₄ 2332.7, obsd 2332.9; HRMS (ESI) *m/z* (M+Na)⁺ calcd for C₁₁₄H₁₄₇N₁₁NaO₁₇S₃⁸⁰Se₂ Si₄ 2332.7444, obsd 2332.7452.

***N*-((7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-5-*N*-(L-Alanyl)amino-2,5-bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl]-2-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-methyl-ethoxycarbonyl}-8-*tert*-butyldimethylsiloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valyl-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-[(*R*)-β-phenylselenoalane]**

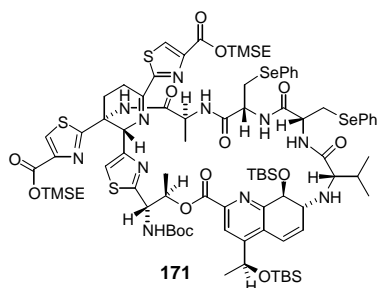


(**179**). To a solution of **172** (221 mg, 9.57×10⁻² mmol, FW 2309.91) in dry CH₃CN (1.5 ml) under Ar atmosphere was added Mg(ClO₄)₂ (107 mg, 4.49×10⁻¹ mmol, FW 223.21). After stirring at 40 °C for 5.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (3.0 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (0.5 ml), and extracted with AcOEt (4 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to

afford amine (FW 2071.63) as a yellow foam. To a solution of crude amine in CH₂Cl₂ (1.4 ml) at 0 °C was added Et₂NH (0.15 ml). The reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (100% AcOEt→5% MeOH/CHCl₃) to afford seco acid **179** (122 mg, 67%, FW 1893.40) as a yellow foam: *R*_f = 0.36 (5% MeOH/CHCl₃); [α]_D²⁴ -33.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 2955, 2860, 2360, 1720, 1500, 1370, 1250, 1220, 1100, 935, 840, 780, 740, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 80 °C) δ 8.47 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 8.22 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, PhSeAla CONH), 8.16-8.10 (m, 2H, PhSeAla CONH and piperidine 5-CONH), 8.09 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 7.98 (s, 1H, quinoline H-3 or thiazole H-5), 7.54-7.39 (m, 4H, PhSe), 7.32-7.17 (m, 7H, thiazole H-5 and PhSe), 7.04 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH*Boc*), 6.87 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, quinoline H-5), 6.41 (dd, *J* = 4.4, 9.8 Hz, 1H, quinoline H-6), 5.60 (m, 1H, Thr H-β), 5.53 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.24 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)OTBS), 5.16 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 1H, Thr H-α), 4.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, quinoline H-8), 4.76-4.58 (m, 1H, PhSeAla H-α), 4.48-4.27 (m, 5H, PhSeAla H-α and Me₃SiCH₂CH₂×2), 3.58 (m, 1H, quinoline H-7), 3.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ala H-α), 3.39-2.80 (m,

8H, PhSeAla H- β ×2, Val H- α , piperidine H-3 and H-4), 2.69-2.55 (m, 1H, piperidine H-3 or H-4), 1.69 (m, 1H, Val H- β), 1.42-1.23 (m, 6H, Thr H- γ and CH(CH₃)OTBS), 1.37 (br s, 9H, Boc), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H, Ala Me- β), 1.16-1.00 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 0.87 (s, 9H, SiMe₂*t*Bu), 0.84-0.72 (m, 6H, Val Me- γ), 0.78 (s, 9H, SiMe₂*t*Bu), 0.09 and 0.06 (each s, 18H, Me₃SiCH₂CH₂×2, contaminated with 6H of SiMe₂*t*Bu), -0.05 (s, 3H, SiMe₂*t*Bu), -0.07 (s, 3H, SiMe₂*t*Bu); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 80 °C) δ 174.92, 174.46, 173.10, 170.89, 169.49, 169.07, 168.65, 163.10, 162.03, 160.28, 156.05, 154.43, 151.93, 149.82, 146.79, 145.58, 144.46, 133.01, 131.74, 131.53, 130.85, 129.93, 129.71, 128.69, 128.64, 127.60, 126.37, 126.33, 121.25, 120.78, 118.78, 78.80, 74.22, 71.78, 65.99, 65.31, 63.67, 62.45, 62.15, 58.63, 55.78, 52.53, 52.08, 49.99, 30.86, 29.51, 28.63, 27.72, 26.41, 25.38, 25.33, 25.28, 24.98, 24.27, 19.76, 19.05, 18.13, 17.53, 17.35, 16.65, 16.32, -1.83, -1.86, -4.63, -5.25, -5.49; LRMS (MALDI) m/z (M+Na)⁺ calcd for C₈₄H₁₂₃N₁₁NaO₁₅S₃⁸⁰Se₂Si₄ 1916.6, obsd 1916.5; HRMS (ESI) m/z (M+Na)⁺ calcd for C₈₄H₁₂₃N₁₁NaO₁₅S₃⁸⁰Se₂Si₄ 1916.5667, obsd 1916.5691.

***N*((7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-5-amino-2,5-bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl]-2-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-methylethoxycarbonyl}-8-*tert*-butyldimethylsiloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valyl-[(*R*)- β -phenylselenoalanyl]-[(*R*)- β -phenylselenoalanyl]-L-alanine (4 \rightarrow 1)-lactam (171).**

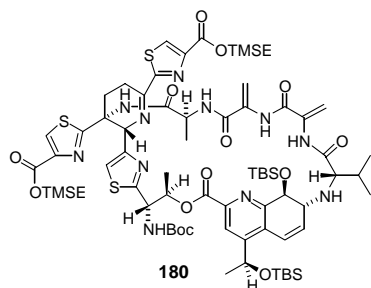


To a solution of **179** (122 mg, 6.44×10⁻² mmol, FW 1893.43) and NMM (35.4 μ l, 3.22×10⁻¹ mmol, FW 101.15, d 0.920) in CH₂Cl₂ (64 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added HATU (122 mg, 3.21×10⁻¹ mmol, FW 380.23). After stirring at rt for 24 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (30 ml) and extracted with CHCl₃ (30 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and

evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford cyclic peptide **171** (95.5 mg, 79%, FW 1875.39) as a yellow foam: R_f = 0.49 (50% AcOEt/hexane); [α]_D²⁷ -85.2 (c 1.00, CHCl₃); IR (KBr): 2955, 2895, 2860, 2360, 1720, 1500, 1480, 1405, 1255, 1220, 1095, 840, 780, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD, 40 °C) δ 8.28 (s, 1H, quinoline H-3), 8.26 (s, 1H, thiazole H-5), 7.94 (s, 1H, thiazole H-5), 7.53-7.40 (m, 4H, PhSe), 7.30-7.12 (m, 6H, PhSe), 7.27 (s, 1H, thiazole H-5), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H, quinoline H-5), 6.40 (dd, J = 5.4, 10.0 Hz, 1H, quinoline H-6), 5.85 (m, 1H, Thr H- β), 5.52 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.31 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)OTBS), 5.21 (m, 1H, Thr H- α), 4.94 (br s, 1H, quinoline H-8), 4.74-4.60 (m, 2H, PhSeAla H- α ×2), 4.52-4.33 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂×2), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H, Ala H- α), 3.52-2.68 (m, 9H, PhSeAla H- β , piperidine H-3, H-4, and Val H- α), 3.38 (dd, J = 1.2, 5.4 Hz, 1H, quinoline H-7), 2.01 (br s, 1H, Val H- β), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH(CH₃)OTBS), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H, Thr Me- γ), 1.33 (s, 9H, Boc), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H, Ala Me- β), 1.20-1.04 (m, 4H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H, Val Me- γ), 0.95 (s, 9H, SiMe₂*t*Bu), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Val Me- γ), 0.69 (s, 9H, SiMe₂*t*Bu), 0.10 and 0.08 (each s, 18H, Me₃SiCH₂CH₂×2,

contaminated with 6H of $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$ (2), -0.01 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.30 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$); ^{13}C NMR (CD_3OD , 40 °C) δ 176.55, 176.34, 175.14, 172.43, 171.13, 170.75, 165.85, 164.55, 162.84, 156.91, 156.85, 153.77, 152.49, 149.01, 148.05, 146.55, 134.21, 133.89, 132.36, 132.02, 131.60, 130.28, 130.20, 128.92, 128.44, 128.21, 128.09, 123.74, 122.94, 120.98, 81.55, 74.02, 73.08, 68.45, 67.77, 67.68, 67.29, 64.71, 64.59, 61.46, 61.29, 54.95, 52.63, 32.78, 30.40, 28.94, 28.85, 28.15, 26.44, 26.24, 25.95, 19.83, 19.10, 18.86, 18.29, 18.16, 17.98, -1.36, -1.41, -3.98, -4.15, -4.58, -4.65; LRMS (MALDI) m/z (M+Na) $^+$ calcd for $\text{C}_{84}\text{H}_{121}\text{N}_{11}\text{O}_{14}\text{NaS}_3^{80}\text{Se}_2\text{Si}_4$ 1898.6. obsd. 1898.5; HRMS (ESI) m/z (M+Na) $^+$ calcd for $\text{C}_{84}\text{H}_{121}\text{N}_{11}\text{NaO}_{14}\text{S}_3^{80}\text{Se}_2\text{Si}_4$ 1898.5562, obsd. 1898.5578.

***N*((7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-5-amino-2,5-bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl]-2-*N*(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-methyl-ethoxycarbonyl}-8-*tert*-butyldimethylsiloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl)-L-valyl-(α,β -dehydroalanyl)-(α,β -dehydroalanyl)-L-alanine (4 \rightarrow 1)-lactam (180).** To a solution of **171** (14.2 mg, 7.57×10^{-3} mmol, FW 1875.39) and NaHCO_3 (6.4 mg, 7.6×10^{-2} mmol, FW 84.01) in CH_2Cl_2 (0.15 ml) at 0 °C was added 5-6 M TBHP in decane (75.7 μl). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and then 5-6 M TBHP in decane (75.7 μl) was

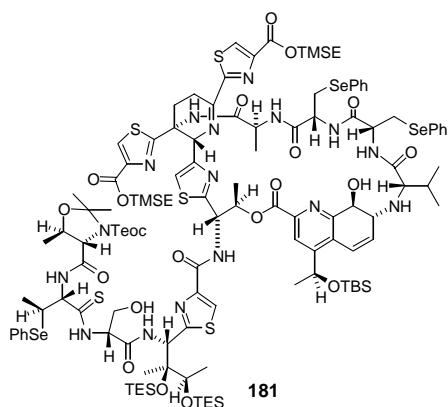


added. After stirring at rt for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 ml) and saturated aq. NaHCO_3 (1 ml). The mixture was extracted with CHCl_3 (3 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (30% AcOEt /hexane) to afford **180** (9.8 mg, 83%, FW 1561.24) as a yellow foam: R_f = 0.65 (40% AcOEt /hexane); ^1H

NMR (CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H, $\Delta\text{Ala CONH}$), 8.57 (s, 1H, $\Delta\text{Ala CONH}$), 8.47 (s, 1H, piperazine 5-CONH), 8.23 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 8.01 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 7.66 (s, 1H, quinoline H-3 or thioazole H-5), 6.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H, quinoline H-5), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ala CONH), 6.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H, $\Delta\text{Ala H-}\beta$), 6.48 (s, 1H, thiazole H-5), 6.26 (br dd, J = 6.0, 10.0 Hz, quinoline H-6), 5.93 (q, J = 6.8 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 5.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H, $\Delta\text{Ala H-}\beta$), 5.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H, NH Boc), 5.30 (br s, 1H, piperidine H-6), 5.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Thr H- α), 5.20-5.05 (m, 1H, Thr H- β), 5.14 (br s, 2H, $\Delta\text{Ala H-}\beta$), 4.82 (dq, J = 7.6, 7.6 Hz, Ala H- α), 4.56-4.35 (m, 5H, quinoline H-8 and $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 3.57-3.40 (m, 3H, quinoline H-7, piperidine H-3 or H-4), 3.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H, Val H- α), 3.03-2.72 (m, 2H, piperidine H-3 or H-4), 2.40 (m, 1H, Val H- β), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$), 1.52-1.39 (m, 6H, Thr Me- γ and Ala Me- β), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.22-1.06 (m, 7H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2 \times 2$ and Val Me- γ), 0.84-0.72 (m, 3H, Val Me- γ), 0.78 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.76 (s, 9H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.25 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), 0.10 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.08 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$), 0.04 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.07 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$), -0.16 (s, 3H, $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$).

第八章

N[(7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-5-Amino-2,5-bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazol-2-yl)-2-*N*{2-[(1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*(*N*{(2*R*,3*S*)-2-*N*[(4*S*,5*R*)-3-*N*(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-3-phenylselenobutanethionyl}-*D*-seryl)amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl]-thiazole-4-carbonyl}amino-1-methyl-ethoxycarbonyl)-8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl]-*L*-valyl-[(*R*)- β -phenylselenoalanyl]-[(*R*)- β -phenylselenoalanyl]-*L*-alanine (4 \rightarrow 1)-lactam (**181**). Carbamate **171** (110 mg, 5.87×10^{-2} mmol,

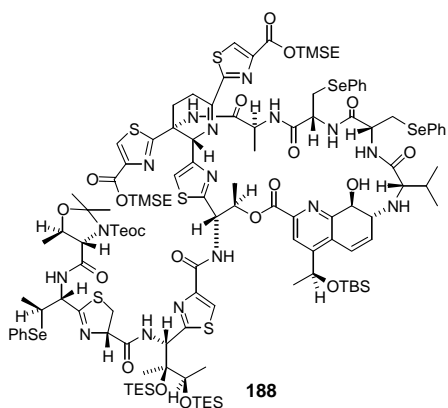


FW 1875.39) was dissolved in 4.0 M HCl in dioxane (1.2 ml). After stirring at rt for 25 min, the reaction mixture was evaporated to afford crude amine. To a solution of the crude amine in dry CH₂Cl₂ (1.8 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added *i*-Pr₂NEt (51.1 ml, 2.93×10^{-1} mmol, FW 129.25, d 0.742), segment B **105** (64.7 mg, 5.86×10^{-2} mmol, FW 1103.52), and HATU (22.3 mg, 5.86×10^{-2} mmol, FW 380.23). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h and then at rt for 6 h. The reaction mixture was quenched with H₂O

(3 ml) and extracted with CHCl₃ (4 ml \times 3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% AcOEt/hexane) to afford amide **181** (95.9 mg, 60%, FW 2746.52) as a yellow foam and **182** (13.2 mg, 8%, FW 2885.06) as a yellow foam. **181**: R_f = 0.27 (50% AcOEt/hexane); $[\alpha]_D^{26}$ -16.6 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (KBr) 3340, 2955, 2880, 1680, 1500, 1415, 1345, 1250, 1210, 1120, 1095, 940, 860, 840, 740, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃CN, 50 °C) δ 8.87 (br s, 1H), 8.25 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60-7.37 (m, 7H), 7.33-7.02 (m, 11H), 7.16 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 6.0, 9.8 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.66-5.48 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (dq, *J* = 4.4, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.46-4.26 (m, 4H), 4.24-3.96 (m, 6H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.40-3.13 (m, 3H), 3.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.13-2.90 (m, 5H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.38-1.24 (m, 9H), 1.21-1.00 (m, 15H), 0.98-0.78 (m, 21H), 0.76-0.50 (m, 15H), 0.66 (s, 9H), 0.07, 0.03, and -0.02 (each s, 27H, contaminated with 3H), -0.27 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃CN, 50 °C) δ 202.93, 176.32, 174.72, 173.89, 171.65, 171.37, 170.77, 170.55, 169.84, 165.67, 163.94, 162.22, 162.08, 156.34, 153.41, 152.50, 149.33, 149.21, 147.98, 146.78, 135.68, 133.72, 133.57, 132.28, 131.80, 130.85, 130.44, 130.39, 130.17, 129.13, 128.93, 128.32, 128.22, 127.93, 122.89, 122.65, 121.18, 95.98, 80.22, 75.54, 74.59, 73.44, 72.87, 68.87, 68.32, 67.14, 65.72, 64.40, 64.23, 62.14, 61.42, 60.85, 57.49, 54.53, 53.49, 51.81, 43.20, 32.51, 30.84, 29.77, 28.64, 27.85, 26.40, 25.71, 25.38, 20.50, 20.12, 18.89, 18.69, 18.56, 18.26, 18.21, 17.92, 7.83, 7.67, 6.25, -1.14, -1.17, -3.68, -3.97; HRMS (ESI) *m/z*

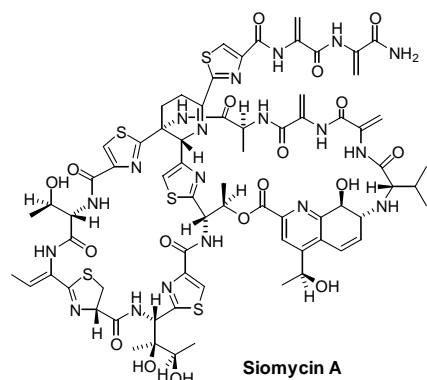
(M+Na)⁺ calcd for C₁₂₀H₁₇₈N₁₆NaO₂₁S₅⁸⁰Se₃Si₆ 2769.7965, obsd 2769.7969. **182**: *R*_f = 0.50 (50% AcOEt/hexane); ¹H NMR (CD₃CN, 50 °C) δ 8.80 (m, 1H), 8.16 (br s, 2H), 8.05-7.93 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.68-7.40 (m, 8H), 7.37-7.17 (m, 12H), 7.08 (br s, 1H), 6.84 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.42 (br dd, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 5.62 (br q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.34 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.91-4.73 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 4.48-4.30 (m, 5H), 4.22-3.67 (m, 7H), 3.66 (m, 1H), 2.38-2.96 (m, 9H), 2.64-2.46 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43-0.82 (m, 48H), 0.92 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70-0.51 (m, 12H), 0.63 (s, 9H), 0.10, 0.06, and -0.01 (each s, 27H, contaminated with 9H), -0.32 (s, 3H).

N[(7*R*,8*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-[4-((5*R*,6*S*)-5-Amino-2,5-bis{4-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]thiazol-2-yl}-1,2-dehydropiperidin-6-yl)thiazl-2-yl]-2-*N*{2-[(1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*(2-((1*R*,2*S*)-1-*N*[(4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-2-phenylselenoprop-1-yl}-thiazoline-4-carbonyl)amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methylbutan-1-yl]-thiazole-4-carbonyl}amino-1-methyl-ethoxycarbonyl)-8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-[(1*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-7,8-dihydroquinolin-7-yl]-*L*-valyl-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-[(*R*)-β-phenylselenoalanyl]-*L*-alanine (4→1)-lactam (**188**). To a solution of thioamide **181** (16.3



mg, 5.93×10⁻³ mmol, FW 2746.52) in dry CH₂Cl₂ (0.5 ml) at -78 °C under Ar atmosphere was added 0.076 M DAST in dry CH₂Cl₂ (125 μl, 9.50×10⁻³ mmol). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h and then at 0 °C for 1 h. The mixture was quenched with aq. NaHCO₃ (1 ml) and extracted with CHCl₃ (1 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (45% AcOEt/hexane) to afford thiazoline **188** (14.1 mg, 87%, FW 2728.50) as a yellow foam.

Siomycin A. To a solution of thiazoline **188** (14.5 mg, 5.31×10⁻³ mmol, FW 2728.50) in CH₃NO₂



(0.27 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added 1.0 M ZnCl₂ in ether (0.54 ml, 5.40×10⁻¹ mmol). After stirring at rt for 48 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (2 ml) and extracted with AcOEt (3 ml×3). The combined extracts were washed by 0.01 M aq. HCl (5 ml×3). The organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford crude bis-carboxylic acid **189** (12.7 mg, FW 2343.72). To a solution of crude bis-carboxylic acid **189** (12.7 mg, FW 2343.72) in DMF - CH₂Cl₂ (1:4) (5.4 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added 0.57 M *i*-Pr₂NEt in DMF (47.5 μl, 2.71×10⁻² mmol), HATU (10.3 mg,

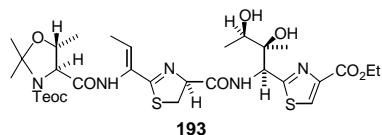
2.71×10⁻² mmol, FW 380.23). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and then segment **6** (12.7 mg, 2.71×10⁻² mmol, FW 469.30) was added at 0 °C. After stirring at rt for 24 h, the reaction mixture was quenched with 0.01 M aq. HCl (4 ml) and extracted with AcOEt (4 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was separated by gel filtration (Sephadex LH-20, CHCl₃) to afford crude bicyclic peptide **190** (16.4 mg, FW 2779.54). To a solution of the crude bicyclic peptide **190** (16.4 mg, FW 2779.54) in dry THF (1.4 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added HF·pyridine (0.36 ml). After stirring at rt for 20 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (30 ml) and extracted with AcOEt (30 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated to afford crude pentaol **191** (11.5 mg, FW 2277.14). To a solution of crude pentaol **191** (11.5 mg, FW 2277.14) in TFE - CH₂Cl₂ (1:5) (1.7 ml) at 0 °C was added 3.98 M TBHP in CH₂Cl₂ (0.76 ml, 3.02 mmol). After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. Na₂S₂O₃ (2 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (2 ml). The resulting solution was stirred at 0 °C for 0.5 h and extracted with AcOEt (4 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was washed with hexane (1 ml×3) and purified by preparative TLC on silica gel (10% MeOH/CHCl₃) to afford **siomycin A** (0.6 mg, 7% over 5 steps, FW 1648.85) as a yellow solid and its isomer **192** (0.7 mg, 8% over 5 steps, FW 1648.85) as a yellow solid. **siomycin A (natural)**: *R*_f = 0.57 (10% MeOH/CHCl₃); [α]_D²⁶ -88.8 (*c* 0.10, dioxane); IR (KBr) 3375, 2975, 2930, 1650, 1520, 1490, 1210, 1120, 1095, 935, 895, 810, 765 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, ca. 6.5 mM) δ 9.98 (br s, 1H, Deala-S-1 CONH), 9.84 (br s, 1H, ThstA CONH), 9.22 (br s, 1H, Deala-2 CONH), 8.99 (br s, 1H, Deala-S-2 CONH), 8.60 (br s, 1H, Deala-1 CONH), 8.51 (br s, 1H, Debut CONH), 8.28 (s, 1H, Thstn Thz-4 H-5), 8.27 (s, 1H, ThstA Thz-1 H-5), 8.19 (bd, *J* = 9.2 Hz, 1H, Thr-2 CONH), 8.10 (s, 1H, ThstA Thz-2 H-5), 7.55 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H, Thstn CONH), 7.43 (s, 1H, ThstA Thz-3 H-5), 7.32 (s, 1H, Q H-3), 6.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, Q H-5), 6.89 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H, Q 8-OH), 6.83 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Thr-1 CONH), 6.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Deala-S-1 H-β(t)), 6.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Deala-S-2 H-β(t)), 6.44 (m, 1H, Ala-1 CONH), 6.43 (m, 1H, Thr-2 H-β), 6.39 (br s, 1H, Deala-2 H-β(t)), 6.35 (m, 1H, Q H-6), 6.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, Debut H-β), 5.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Thr-2 H-α), 5.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, Thstn H-α), 5.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Deala-1 H-β(t)), 5.57 (br s, 1H, Deala-S-1 H-β(c)), 5.47 (br s, 1H, Deala-S-2 H-β(c)), 5.33 (br q, *J* = 6.4 Hz, 1H, Q H-11), 5.17 (br s, 1H, Deala-2 H-β(c)), 5.17 (br s, 1H, ThstA piperidine H-6), 5.15 (br s, 1H, Deala-1 H-β(c)), 4.96 (dd, *J* = 8.8, 13.2 Hz, 1H, (+)-Cys H-α), 4.78 (dq, *J* = 6.5, 8.0 Hz, 1H, Ala-1 H-α), 4.61 (br s, 1H, Q H-8), 4.48 (bd, *J* = 8.4 Hz, 1H, Thr-1 H-α), 4.11 (m, 1H, ThstA piperidine H-4e), 3.80 (br q, *J* = 6.2 Hz, 1H, Thstn H-γ), 3.71 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H, (+)-Cys H-β), 3.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Q H-7), 3.50 (m, 1H, ThstA piperidine H-3e), 3.11 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 1H, (+)-Cys H-β), 2.97 (m, 1H, ThstA piperidine H-3a), 2.94 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, Val H-α), 2.28 (m, 1H, ThstA piperidine H-4a), 2.12 (m, 1H, Val H-β), 1.68 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, Thr-2 Me-γ), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Debut Me-γ), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Ala-1 Me-β), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Q 11-Me), 1.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, Thstn γ-Me), 1.25 (m, 1H, Thr-1 H-β), 1.18 (s, 3H, Thstn β-Me), 1.03 (d,

$J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 1.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, Thr-1 Me- γ), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ); ^1H NMR (CDCl_3 , ca. 0.5 mM) δ 9.98 (br s, 1H, Deala-S-1 CONH), 9.83 (br s, 1H, ThstA CONH), 9.20 (br s, 1H, Deala-2 CONH), 8.99 (br s, 1H, Deala-S-2 CONH), 8.60 (br s, 1H, Deala-1 CONH), 8.48 (br s, 1H, Debut CONH), 8.29 (s, 1H, Thstn Thz-4 H-5), 8.25 (s, 1H, ThstA Thz-1 H-5), 8.11 (s, 1H, ThstA Thz-2 H-5), 7.56 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Thstn CONH), 7.44 (s, 1H, ThstA Thz-3 H-5), 7.40 (br s, 1H, Q H-3), 6.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Q H-5), 6.89 (br s, 1H, Thr-1 CONH), 6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Deala-S-1 H- β (t)), 6.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Deala-S-2 H- β (t)), 6.44 (br s, 1H, Deala-2 H- β (t)), 6.41 (m, 1H, Thr-2 H- β), 6.40 (m, 1H, Q H-6), 6.39 (m, 1H, Ala-1 CONH), 6.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, Debut H- β), 5.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Thr-2 H- α), 5.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Thstn H- α), 5.73 (br s, 1H, Deala-1 H- β (t)), 5.57 (br s, 1H, Deala-S-1 H- β (c)), 5.45 (br s, 1H, Deala-S-2 H- β (c)), 5.34 (bq, $J = 6.6$ Hz, 1H, Q H-11), 5.18 (br s, 1H, Deala-2 H- β (c)), 5.18 (br s, 1H, ThstA piperidine H-6), 5.15 (br s, 1H, Deala-1 H- β (c)), 4.96 (dd, $J = 8.4, 13.2$ Hz, 1H, (+)-Cys H- α), 4.77 (dq, $J = 6.2, 7.5$ Hz, 1H, Ala-1 H- α), 4.47 (dd, $J = 3.0, 8.2$ Hz, 1H, Thr-1 H- α), 4.11 (m, 1H, ThstA piperidine H-4e), 3.79 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H, Thstn H- γ), 3.71 (dd, $J = 8.4, 11.4$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β'), 3.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Q H-7), 3.48 (m, 1H, ThstA piperidine H-3e), 3.12 (dd, $J = 11.4, 13.2$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β), 2.98 (m, 1H, ThstA piperidine H-3a), 2.96 (m, 1H, Val H- α), 2.27 (m, 1H, ThstA piperidine H-4a), 2.22 (m, 1H, Val H- β), 1.69 (m, 3H, Thr-2 Me- γ), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Debut Me- γ), 1.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Ala-1 Me- β), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Q 11-Me), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Thstn γ -Me), 1.25 (m, 1H, Thr-1 H- β), 1.2 (s, 3H, Thstn β -Me), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Val Me- γ), 1.09-0.99 (m, 3H, Thr-1 Me- γ), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ); ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD (4:1), ca. 6.5 mM) δ 10.00 (br s, 1H, Deala-S-1 CONH), 9.82 (br s, 1H, ThstA CONH), 9.38 (br s, 1H, Deala-2 CONH), 9.13 (br s, 1H, Deala-S-2 CONH), 8.74 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Thr-2 CONH), 8.64 (br s, 1H, Deala-1 CONH), 8.54 (br s, 1H, Debut CONH), 8.30 (s, 1H, Thstn Thz-4 H-5), 8.29 (s, 1H, ThstA Thz-1 H-5), 8.17 (s, 1H, ThstA Thz-2 H-5), 7.57 (s, 1H, ThstA Thz-3 H-5), 7.56 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Thstn CONH), 7.32 (s, 1H, Q H-3), 7.23 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ala-1 CONH), 7.09 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Thr-1 CONH), 6.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Q H-5), 6.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Deala-S-1 H- β (t)), 6.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Deala-S-2 H- β (t)), 6.44 (dd, $J = 5.8, 10.0$ Hz, 1H, Q H-6), 6.41 (br s, 1H, Deala-2 H- β (t)), 6.37 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, Thr-2 H- β), 6.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, Debut H- β), 5.78 (br s, 1H, Deala-1 H- β (t)), 5.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Thr-2 H- α), 5.75 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Thstn H- α), 5.69 (br s, 1H, Deala-S-2 H- β (c)), 5.62 (br s, 1H, Deala-S-1 H- β (c)), 5.37 (br s, 1H, Deala-1 H- β (c)), 5.33 (bq, $J = 6.4$ Hz, 1H, Q H-11), 5.30 (br s, 1H, ThstA piperidine H-6), 5.15 (br s, 1H, Deala-2 H- β (c)), 4.98 (dd, $J = 9.0, 13.2$ Hz, 1H, (+)-Cys H- α), 4.79 (dq, $J = 6.4, 7.8$ Hz, 1H, Ala-1 H- α), 4.43 (dd, $J = 3.5, 7.4$ Hz, 1H, Thr-1 H- α), 4.38 (br s, 1H, Q H-8), 4.18-4.00 (m, 1H, ThstA piperidine H-4e), 3.81 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, Thstn H- γ), 3.68-3.54 (m, 1H, ThstA piperidine H-3e), 3.66 (dd, $J = 9.0, 11.4$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β'), 3.59 (dd, $J = 2.0, 5.8$ Hz, 1H, Q H-7), 3.17 (dd, $J = 11.4, 13.2$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β), 3.05-2.88 (m, 1H, ThstA piperidine H-3a), 3.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, Val H- α), 2.42 (m, 1H, Val H- β), 2.36-2.23 (m, 1H, ThstA piperidine H-4a), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Thr-2 Me- γ), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Debut Me- γ), 1.56 (dq, $J = 3.5, 6.5$ Hz, 1H, Thr-1 H- β), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Ala-1 Me- β), 1.38 (d, $J =$

6.4 Hz, 3H, Q 11-Me), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Thstn γ -Me), 1.15 (s, 3H, Thstn β -Me), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val Me- γ), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Thr-1 Me- γ), 0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val Me- γ); ^{13}C NMR (THF- d_8 , ca. 6.5 mM) δ 173.36, 172.68, 171.11, 170.94, 170.34, 169.55, 169.28, 167.45, 165.69, 165.29, 163.51, 161.82, 161.72, 161.53, 161.38, 161.06, 160.52, 158.92, 158.32, 154.88, 153.85, 151.19, 150.89, 147.12, 144.09, 135.31, 134.93, 134.26, 133.14, 130.41, 129.99, 129.66, 127.50, 127.38, 124.63, 124.51, 123.20, 122.70, 117.40, 101.22, 101.00, 100.67, 99.12, 79.75, 78.70, 77.79, 68.64, 67.69, 64.64, 64.21, 60.57, 57.71, 56.26, 55.80, 53.33, 51.89, 34.92, 31.78, 29.88, 29.47, 23.07, 19.89, 18.88, 18.79, 18.46, 17.22, 17.14, 16.72, 15.08; HRMS (ESI) m/z (M+Na) $^+$ calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{81}\text{N}_{19}\text{NaO}_{18}\text{S}_5$ 1670.4508, obsd 1670.4493. **siomycin A (synthetic)**: $R_f = 0.57$ (10% MeOH/ CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -90.5$ (c 0.11, dioxane); IR (KBr) 3380, 2960, 2925, 1650, 1530, 1495, 1210, 1120, 1095, 930, 895, 810, 760 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , ca. 0.5 mM) δ 9.98 (br s, 1H, Deala-S-1 CONH), 9.83 (br s, 1H, ThstA CONH), 9.21 (br s, 1H, Deala-2 CONH), 8.99 (br s, 1H, Deala-S-2 CONH), 8.60 (br s, 1H, Deala-1 CONH), 8.49 (br s, 1H, Debut CONH), 8.29 (s, 1H, Thstn Thz-4 H-5), 8.25 (s, 1H, ThstA Thz-1 H-5), 8.10 (s, 1H, ThstA Thz-2 H-5), 7.56 (bd, $J = 9.4$ Hz, 1H, Thstn CONH), 7.44 (s, 1H, ThstA Thz-3 H-5), 7.38 (br s, 1H, Q H-3), 6.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Q H-5), 6.89 (br s, 1H, Thr-1 CONH), 6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Deala-S-1 H- β (t)), 6.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Deala-S-2 H- β (t)), 6.45 (br s, 1H, Deala-2 H- β (t)), 6.43 (m, 1H, Thr-2 H- β), 6.40 (m, 1H, Q H-6), 6.40 (m, 1H, Ala-1 CONH), 6.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, Debut H- β), 5.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Thr-2 H- α), 5.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Thstn H- α), 5.73 (br s, 1H, Deala-1 H- β (t)), 5.57 (br s, 1H, Deala-S-1 H- β (c)), 5.45 (br s, 1H, Deala-S-2 H- β (c)), 5.34 (bq, $J = 6.5$ Hz, 1H, Q H-11), 5.18 (br s, 1H, Deala-2 H- β (c)), 5.18 (br s, 1H, ThstA piperidine H-6), 5.16 (br s, 1H, Deala-1 H- β (c)), 4.96 (dd, $J = 9.4, 13.5$ Hz, 1H, (+)-Cys H- α), 4.77 (dq, $J = 6.4, 7.2$ Hz, 1H, Ala-1 H- α), 4.47 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H, Thr-1 H- α), 4.11 (m, 1H, ThstA piperidine H-4e), 3.79 (bq, $J = 6.2$ Hz, 1H, Thstn H- γ), 3.71 (dd, $J = 9.4, 11.4$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β'), 3.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Q H-7), 3.48 (m, 1H, ThstA piperidine H-3e), 3.12 (dd, $J = 11.4, 13.5$ Hz, 1H, (+)-Cys H- β), 2.97 (m, 1H, ThstA piperidine H-3a), 2.96 (m, 1H, Val H- α), 2.28 (m, 1H, ThstA piperidine H-4a), 2.22 (m, 1H, Val H- β), 1.69 (m, 3H, Thr-2 Me- γ), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Debut Me- γ), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Ala-1 Me- β), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Q 11-Me), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Thstn γ -Me), 1.25 (m, 1H, Thr-1 H- β), 1.20 (s, 3H, Thstn β -Me), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ), 1.08-0.98 (m, 3H, Thr-1 Me- γ), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Val Me- γ); HRMS (ESI) m/z (M+Na) $^+$ calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{81}\text{N}_{19}\text{NaO}_{18}\text{S}_5$ 1670.4508, obsd 1670.4508. **Isomer 192 of siomycin A**: $R_f = 0.11$ (10% MeOH/ CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -19.3$ (c 0.10, dioxane); IR (KBr) 3370, 2975, 2935, 1655, 1520, 1490, 1220, 1120, 1065, 935, 895, 805, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD (4:1), ca. 4.8 mM) δ 9.64 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.91 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H, Thr-2 CONH), 8.66 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H, Thr-1 CONH), 8.08 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H, Thstn CONH), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ala-1 CONH), 7.38 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H, Q H-5), 6.52 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H, Δ Ala H- β), 6.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, Thr-2 H- β), 6.34 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Δ Ala H- β), 6.23 (br s, 1H, Δ Ala H- β), 6.18 (dd, $J = 2.5, 10.0$ Hz, 1H, Q H-6), 6.04 (br s, 1H, Δ Ala H- β), 5.80 (br s, 1H, Δ Ala H- β), 5.78 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, Debut H- β), 5.74 (d, $J =$

0.8 Hz, 1H, ΔAla H-β), 5.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, ΔAla H-β), 5.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, Thstn H-α), 5.44 (m, 1H, (+)-Cys H-α), 5.42 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H, Thr-2 H-α), 5.41 (br s, 1H, ΔAla H-β), 5.10 (bq, $J = 6.4$ Hz, 1H, Q H-11), 4.73 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Q H-8), 4.54 (dd, $J = 1.2, 9.5$ Hz, 1H, Thr-1 H-α), 4.48 (dq, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H, Ala-1 H-α), 4.34 (dq, $J = 1.2, 6.2$ Hz, 1H, Thr-1 H-β), 3.69 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, Thstn H-γ), 3.60 (m, 2H, (+)-Cys H-β and H-β'), 3.60-3.48 (m, 2H, ThstA piperidine H-3e and H-4e), 3.50 (m, 1H, Q H-7), 3.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, Val H-α), 3.02 (m, 1H, ThstA piperidine H-3a), 2.74 (m, 1H, ThstA piperidine H-4a), 2.27 (m, 1H, Val H-β), 1.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, Thr-2 Me-γ), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Q 11-Me), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Ala-1 Me-β), 1.25 (s, 3H, Thstn β-Me), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Thstn γ-Me), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val Me-γ), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Val Me-γ), 0.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Thr-1 Me-γ), 0.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Debut Me-γ); HRMS (ESI) m/z (M+Na)⁺ calcd for C₇₁H₈₁N₁₉NaO₁₈S₅ 1670.4508, obsd 1670.4500.

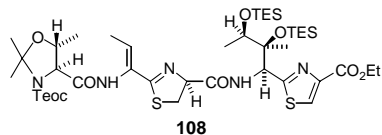
Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*-{(4*S*)-2-[1-*N*-((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-(*Z*)-prop-1-enyl]-thiazoline-4-carbonyl}amino-2,3-dihydroxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (193). To a solution of 108 (7.8 mg,



8.15×10⁻³ mmol, F W 956.49) in dry THF (1.9 ml) at 0 °C under Ar atmosphere was added HF·pyridine (0.47 ml). After stirring at rt for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NaHCO₃ (45 ml) and extracted with AcOEt (40 ml×3). The

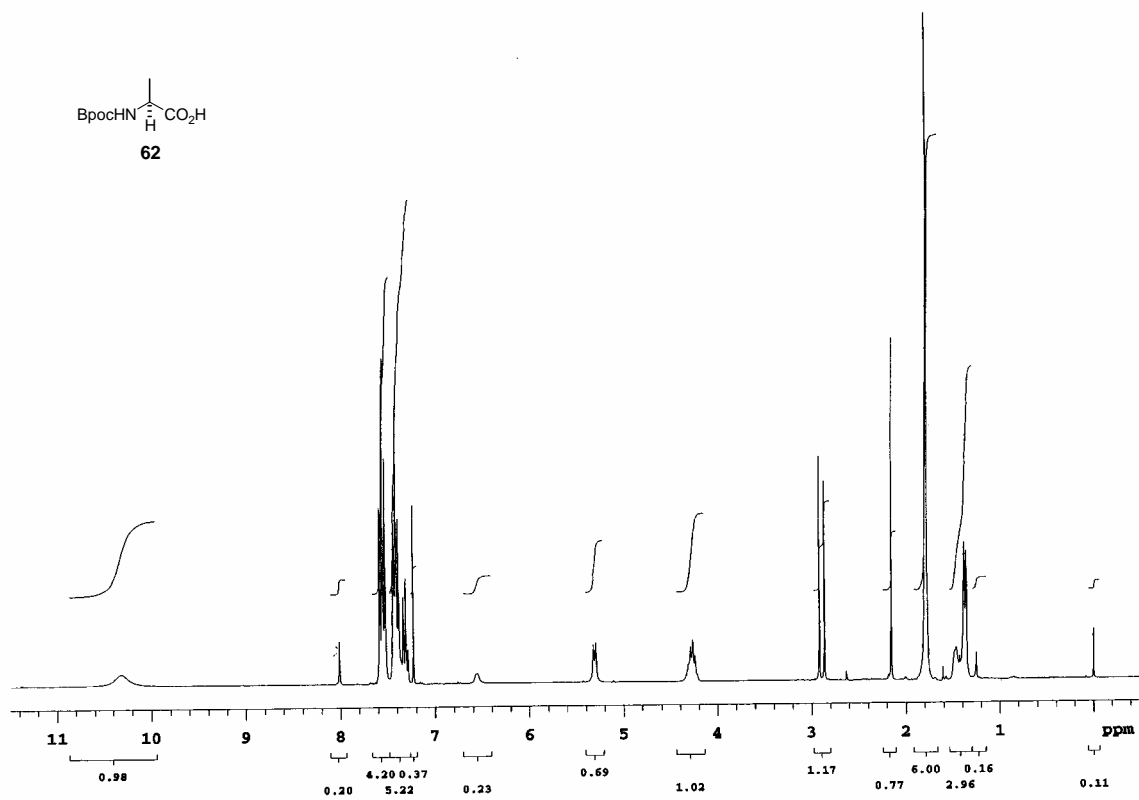
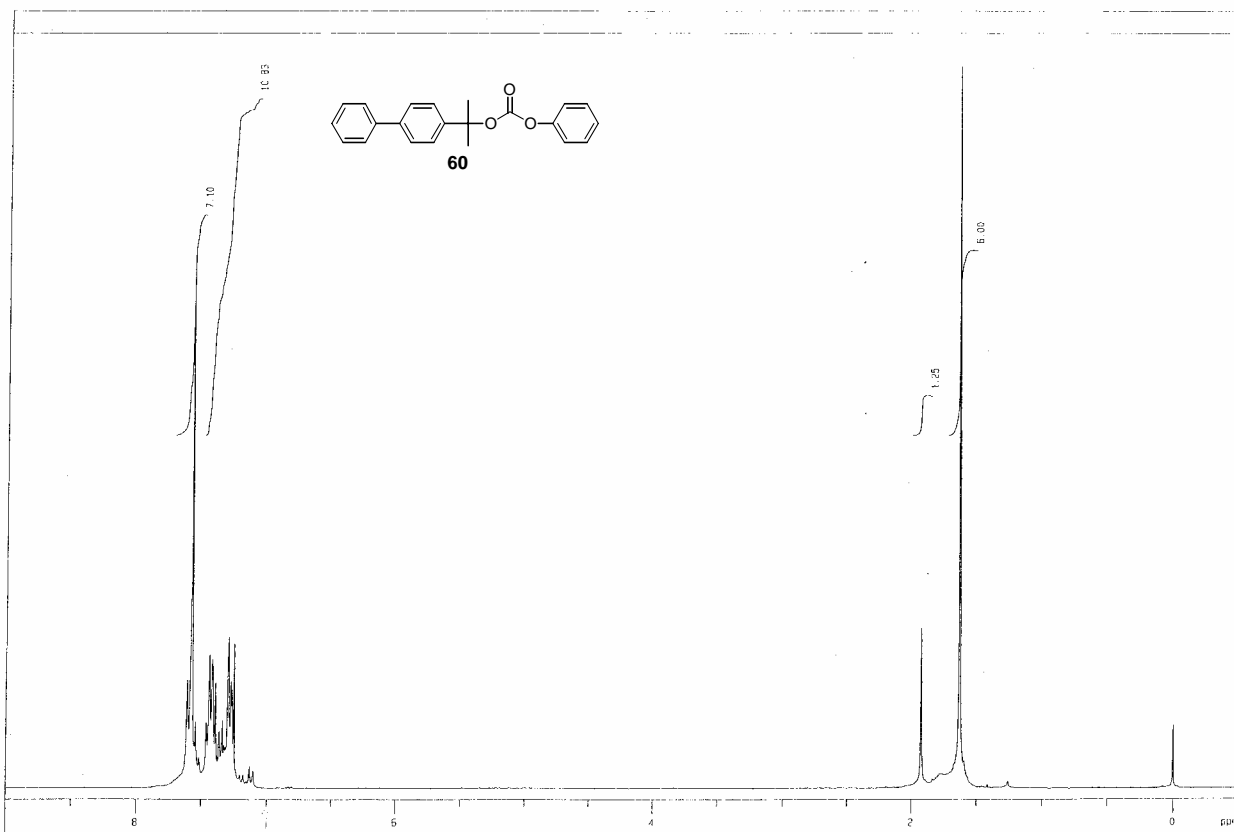
combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (40% acetone/hexane) to afford 193 (4.2 mg, 70%, FW 727.97) as a white foam: $R_f = 0.55$ (50% acetone/hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (br s, 1H, Ile CONH), 8.07 (s, 1H, thiazole H-5), 7.74 (br s, 1H, ΔAbu CONH), 6.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, ΔAbu H-β), 5.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ile H-α), 5.20 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, thiazoline H-4), 4.67 (br s, 1H, OH), 4.44-4.28 (m, 1H, oxazolidine H-5), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.18 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 4.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, oxazolidine H-4), 3.78-3.56 (m, 4H, thiazoline H-5×2, Ile H-γ, and OH), 1.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, ΔAbu Me-γ), 1.65 (s, 6H, oxazolidine 3-Me×2), 1.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, oxazolidine 5-Me), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.27 (s, 3H, Ile β-Me), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Ile γ-Me), 1.00 (m, 2H, Me₃SiCH₂CH₂), 0.02 (s, 9H, Me₃SiCH₂CH₂) (irradiation at 1.83 ppm produced a 0.7% NOE enhancement at 7.74 and a 3.9% NOE enhancement at 6.34 ppm).

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*)-1-*N*-{(4*S*)-2-[1-*N*-((4*S*,5*R*)-3-*N*-trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2,5-trimethyloxazolidine-4-carbonyl]amino-(*Z*)-prop-1-enyl]-thiazoline-4-carbonyl}amino-2,3-bistriethylsilyloxy-2-methyl-butan-1-yl)-thiazole-4-carboxylate (108). To a solution of diol 193



(3.1 mg, 4.26×10⁻³ mmol, FW 727.97) in dry CH₂Cl₂ (0.21 ml) at 0 °C under Ar atmosphere were added 2,6-lutidine (5.0 μl, 4.3×10⁻² mmol, FW 107.16, d 0.920) and TESOTf (4.9 μl, 2.2×10⁻²

mmol, FW 264.34, d 1.169). After stirring at rt for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with H₂O (2 ml) and extracted with CHCl₃ (2 ml×3). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and evaporated. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (30% AcOEt/hexane) to afford **108** (2.9 mg, 71%, FW 956.49) as a white foam.



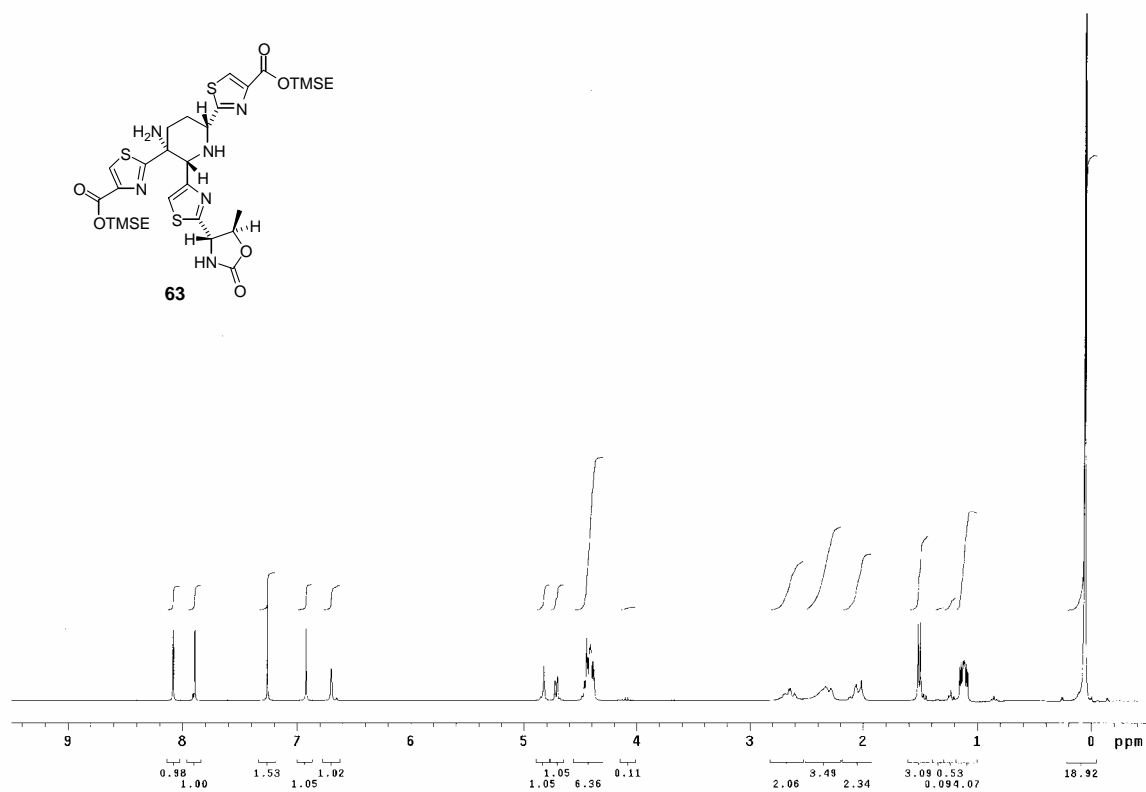


Figure 17 ^1H NMR spectrum of **63** (CDCl_3)

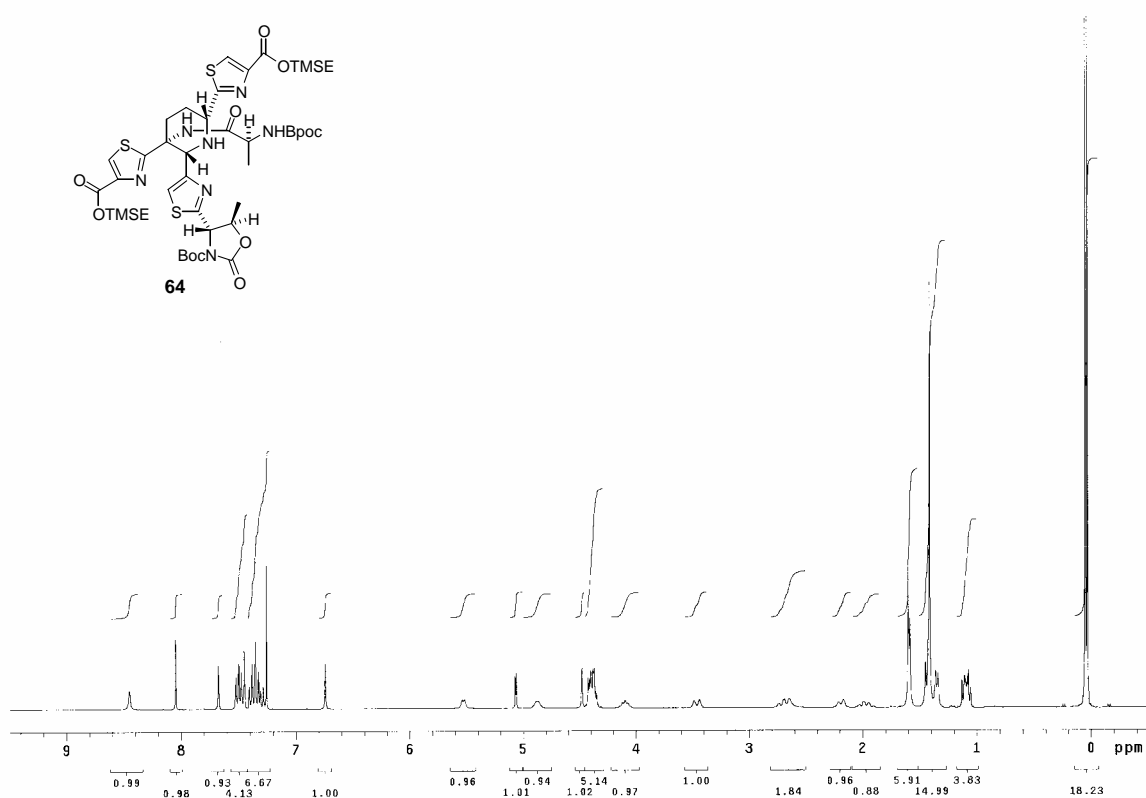


Figure 18 ^1H NMR spectrum of **64** (CDCl_3)

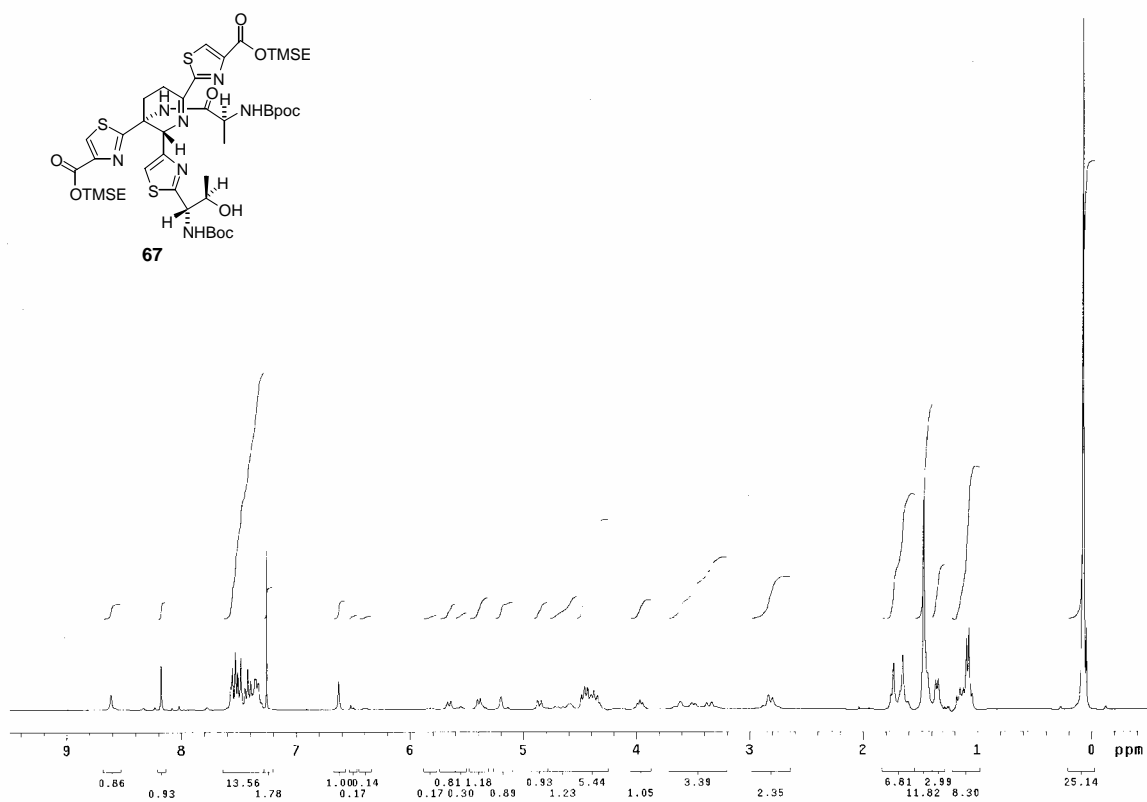
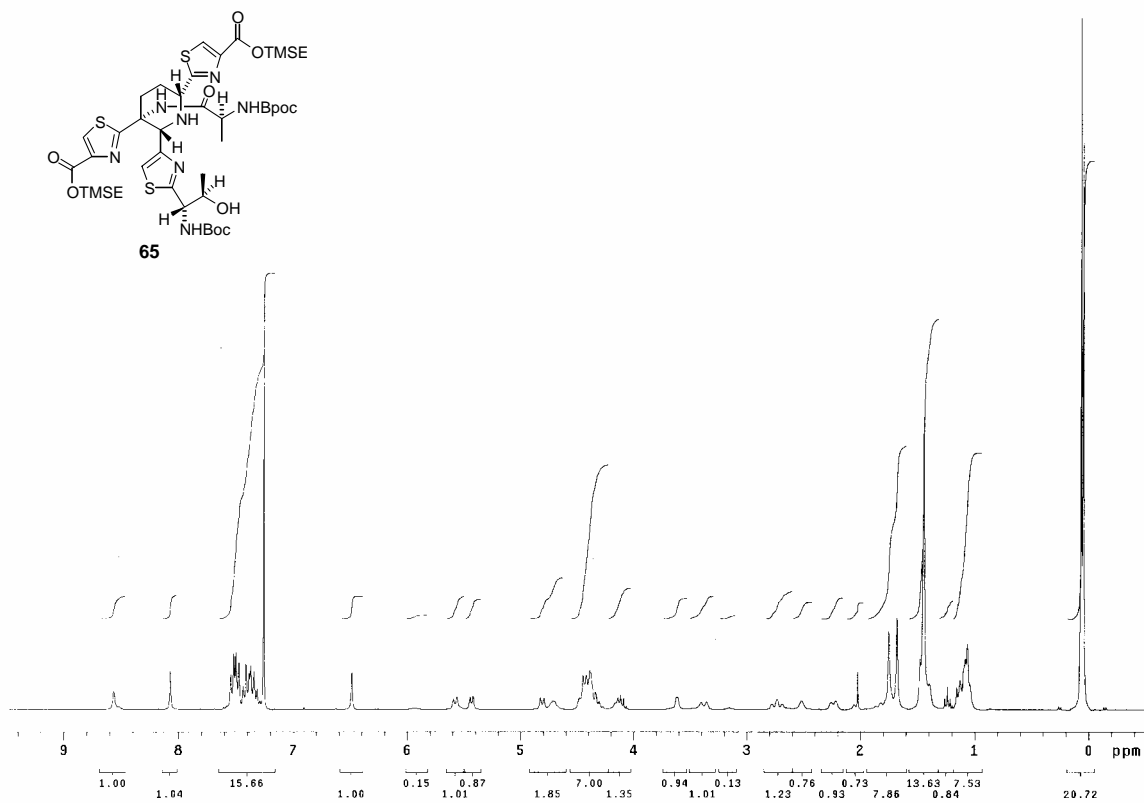


Figure 20 ^1H NMR spectrum of **67** (CDCl_3)

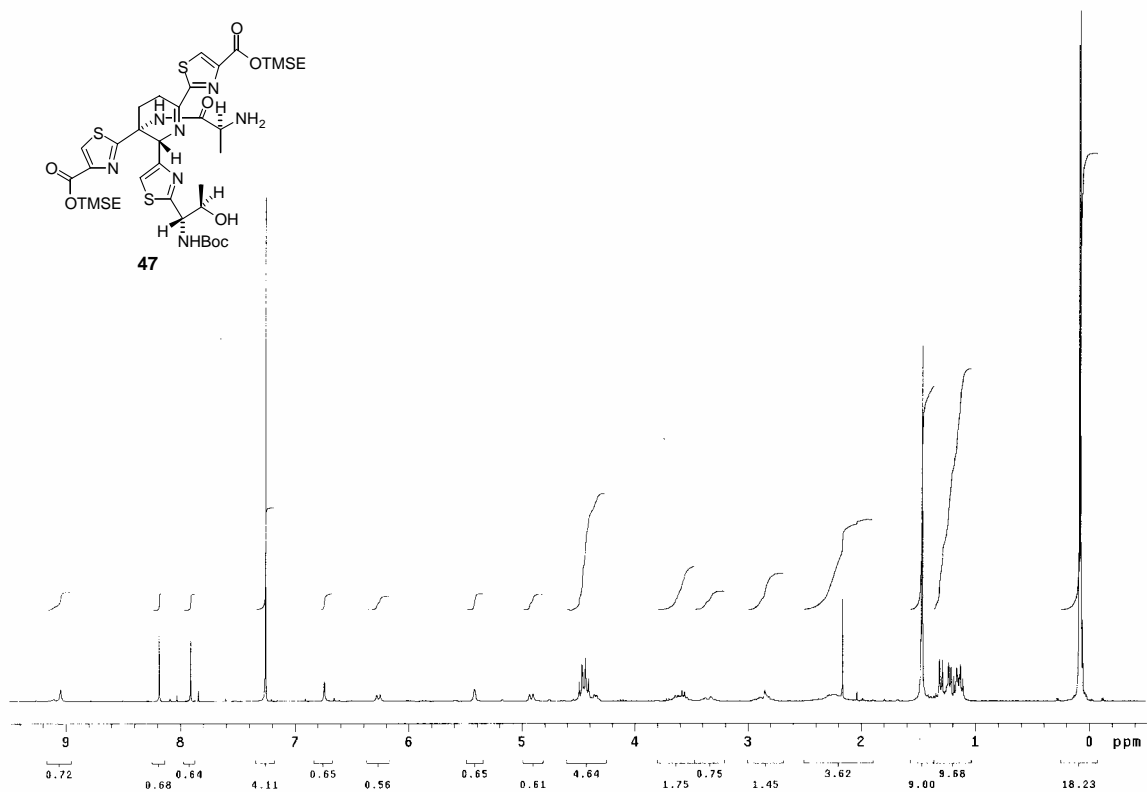


Figure 21 ^1H NMR spectrum of **47** (CDCl_3)

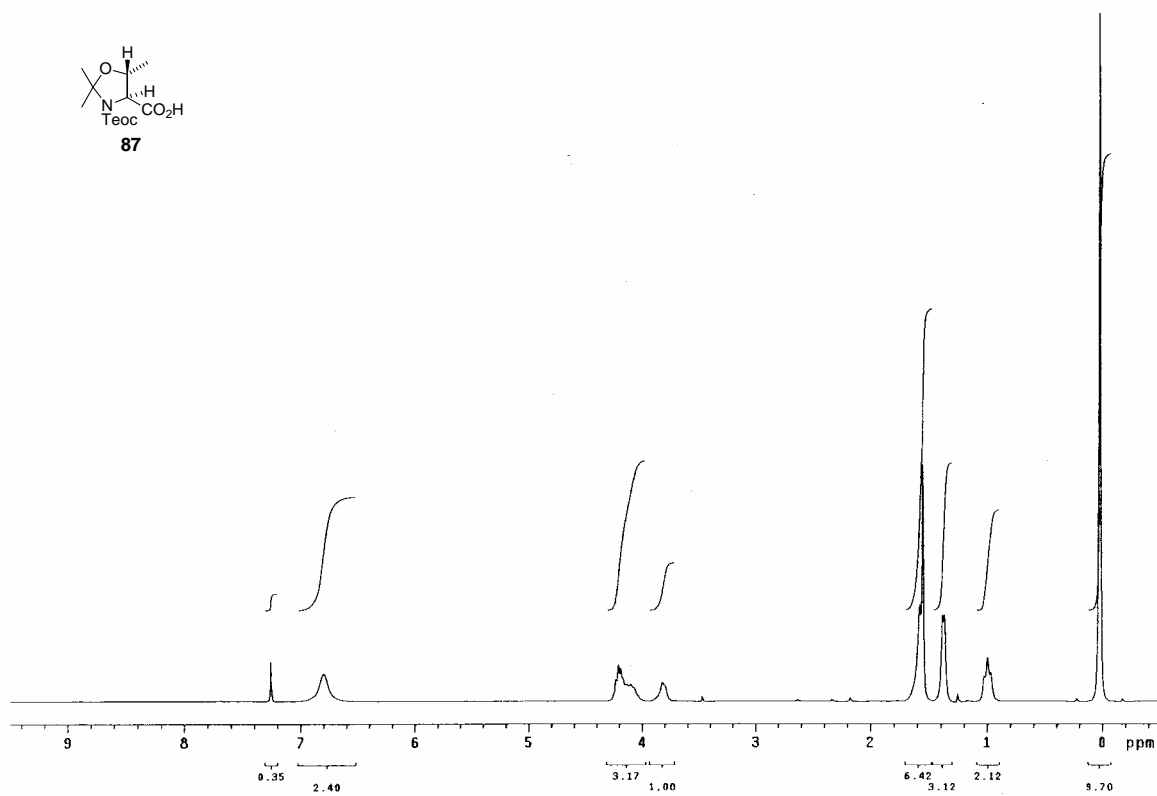
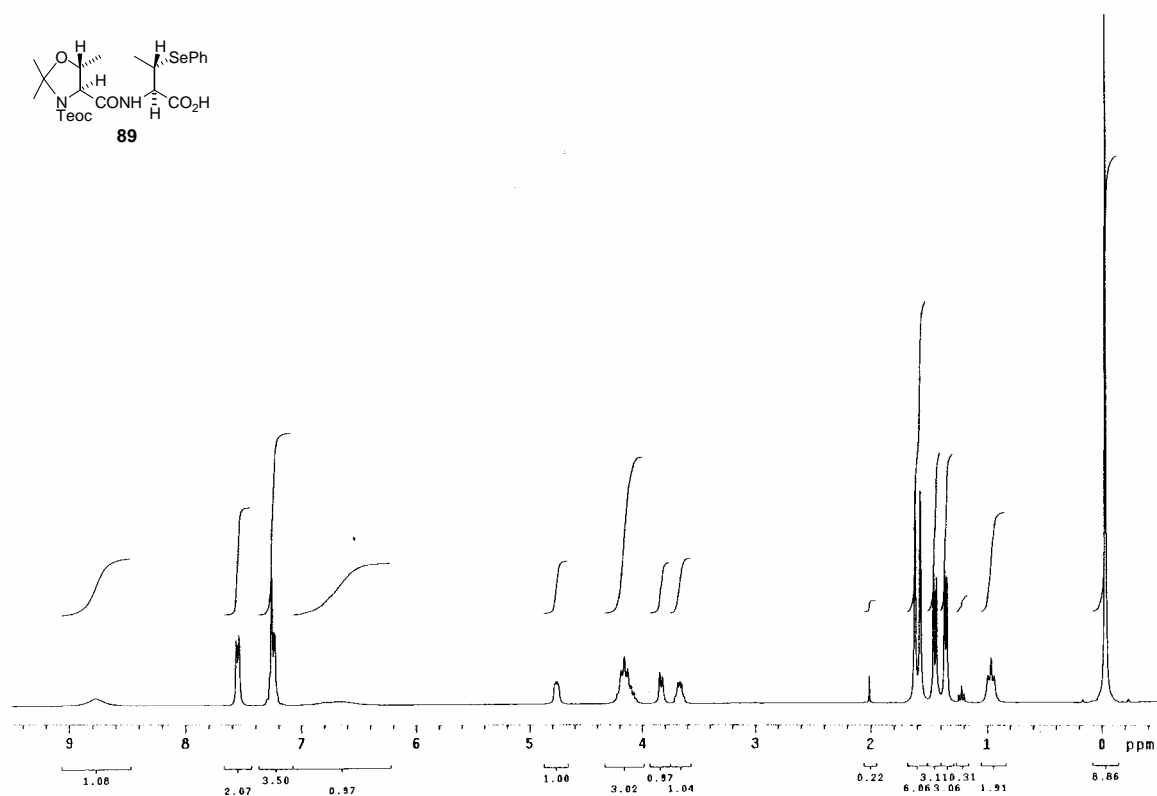
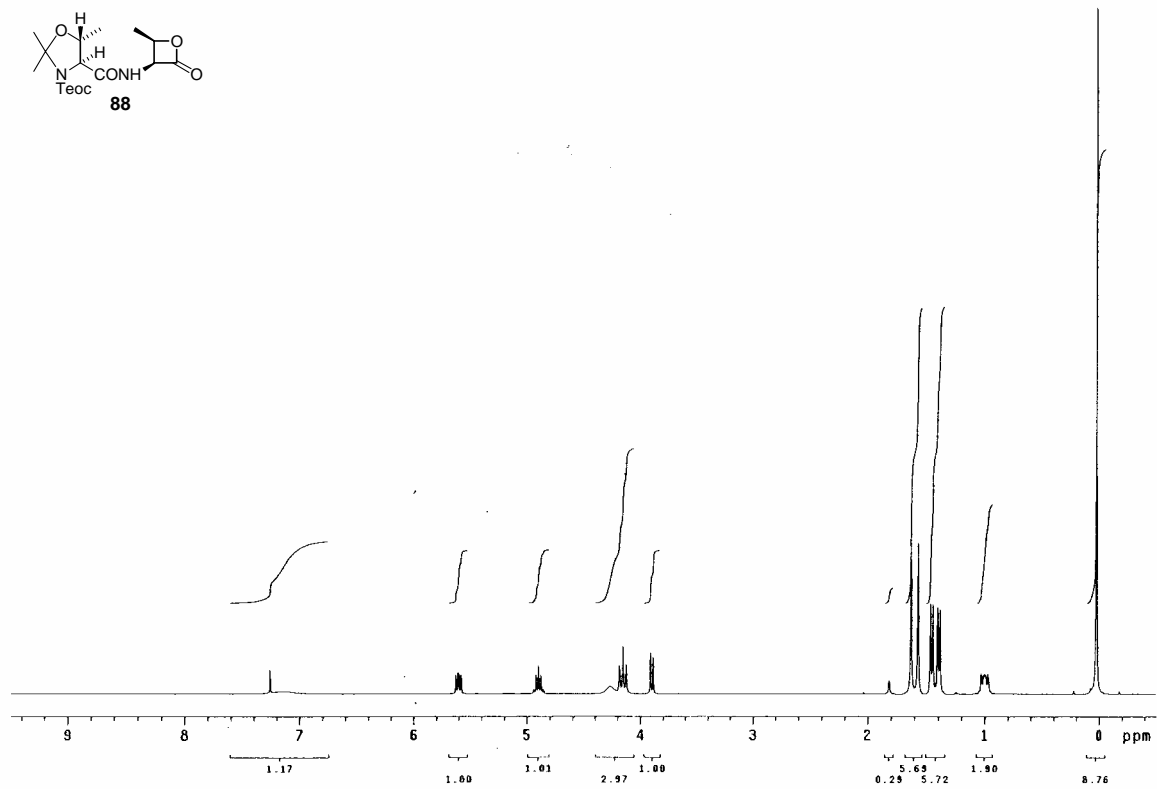


Figure 22 ^1H NMR spectrum of **87** (CDCl_3)



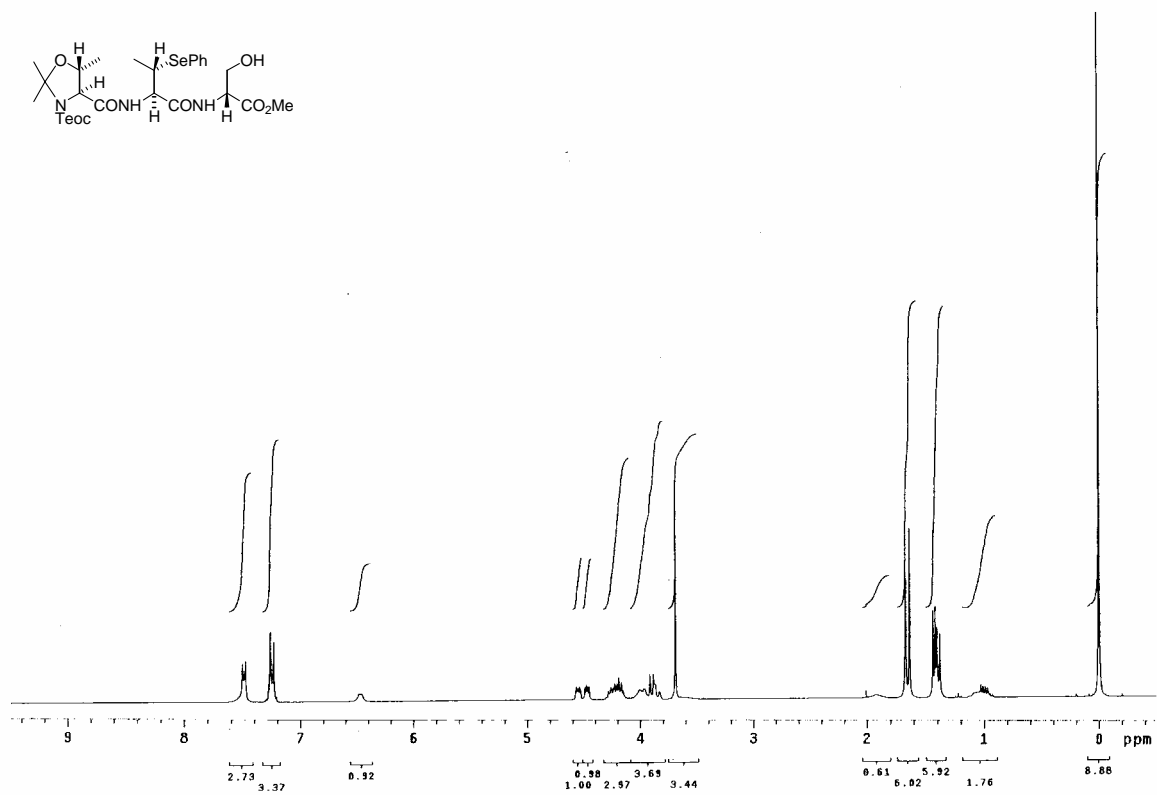


Figure 25 ¹H NMR spectrum of segment B1 Me ester (CDCl₃)

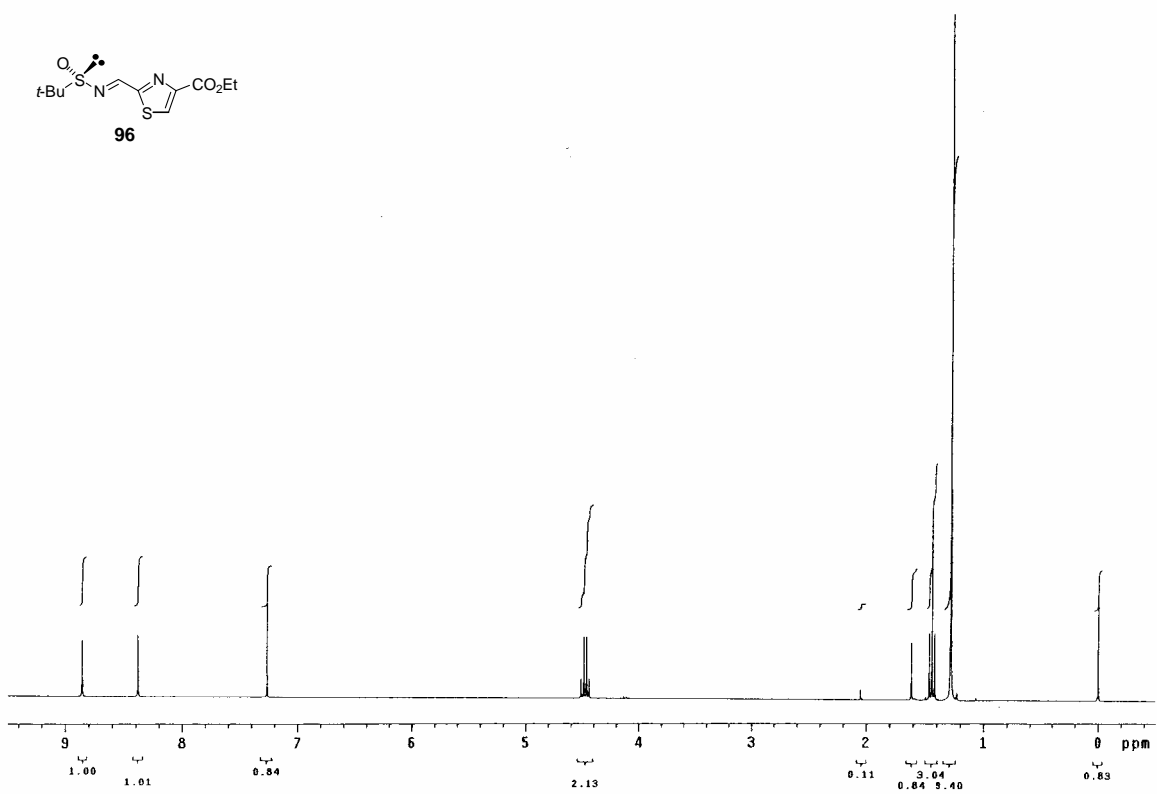


Figure 26 ¹H NMR spectrum of **96** (CDCl₃)

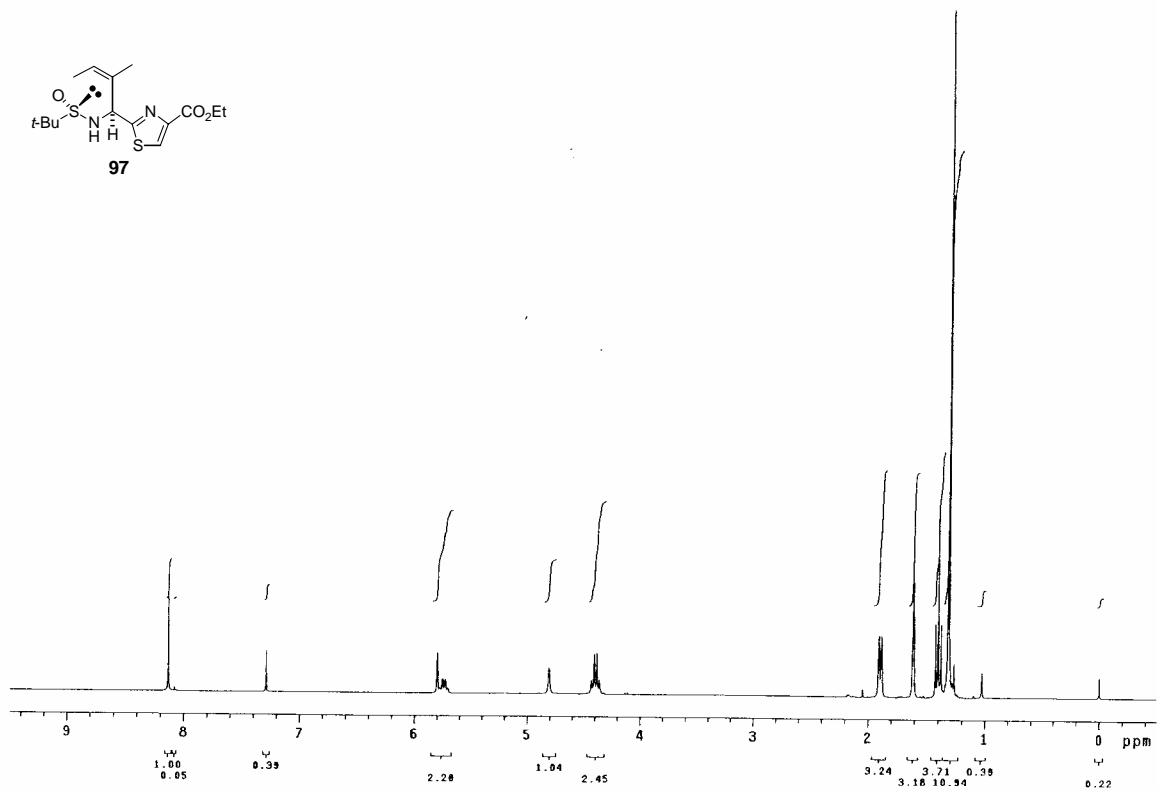


Figure 27 ¹H NMR spectrum of **97** (CDCl₃)

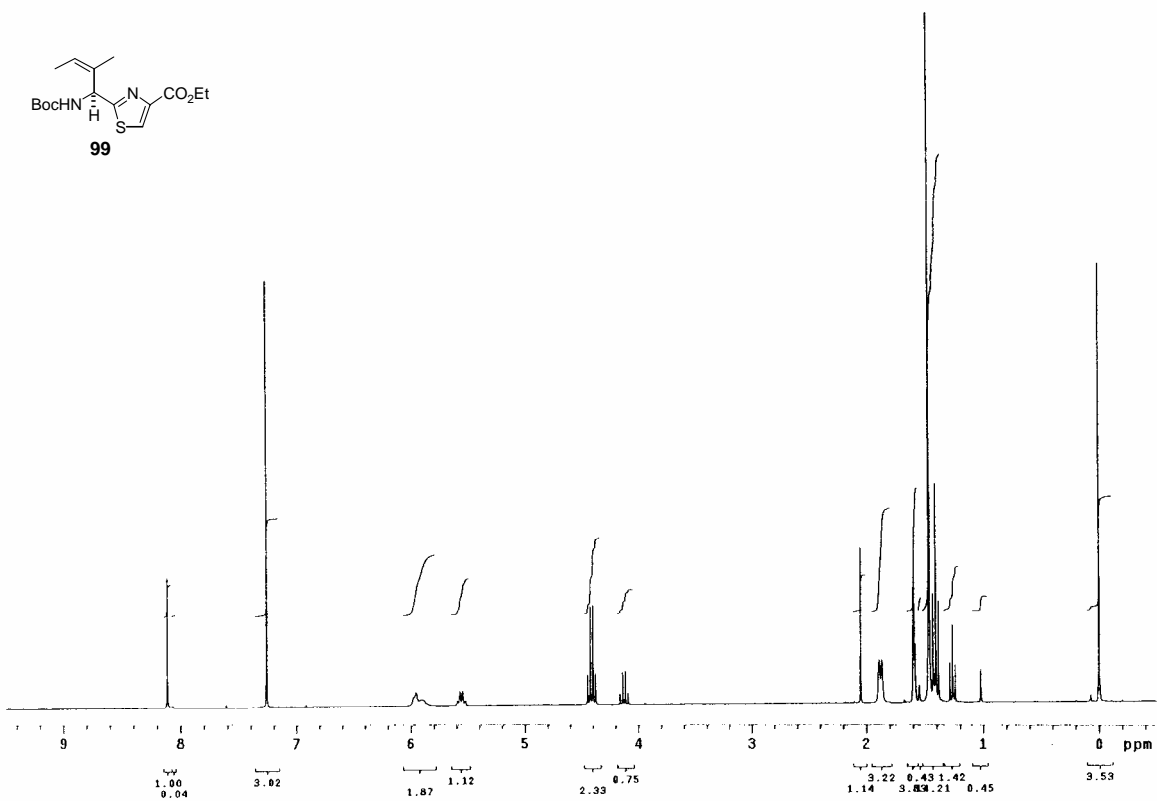


Figure 28 ¹H NMR spectrum of **99** (CDCl₃)

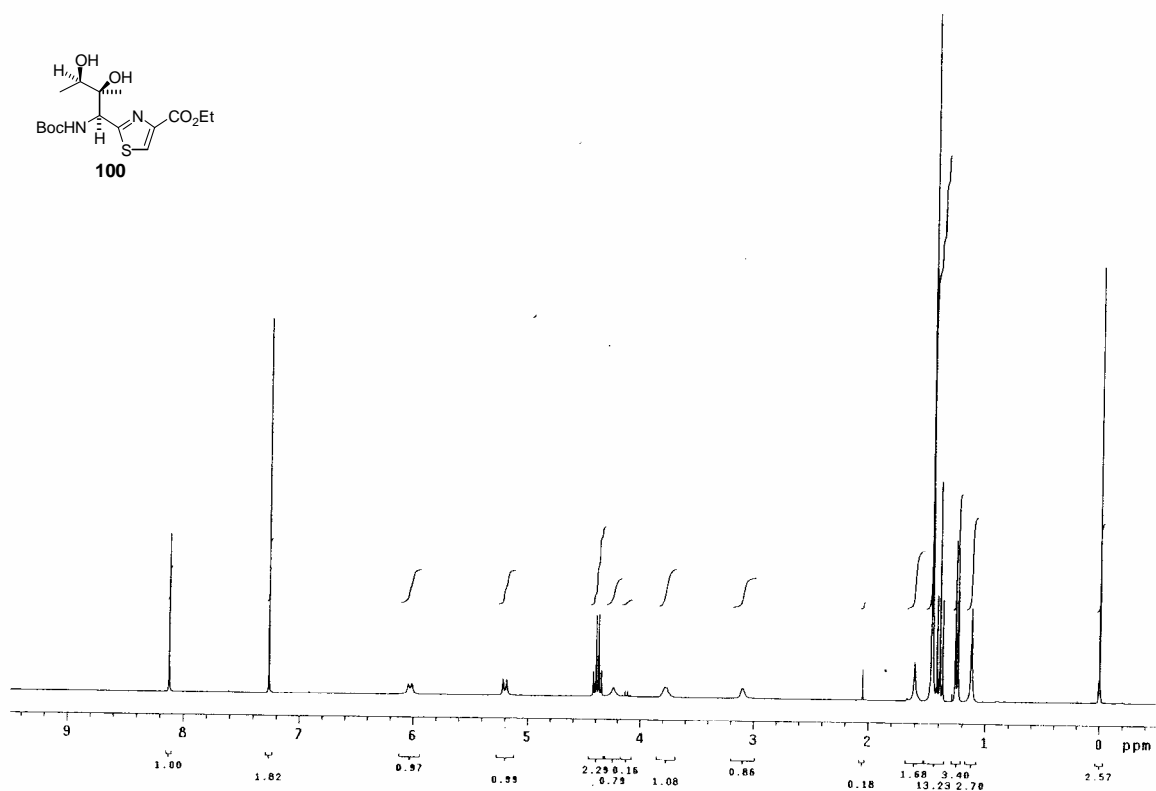


Figure 29 ^1H NMR spectrum of **100** (CDCl_3)

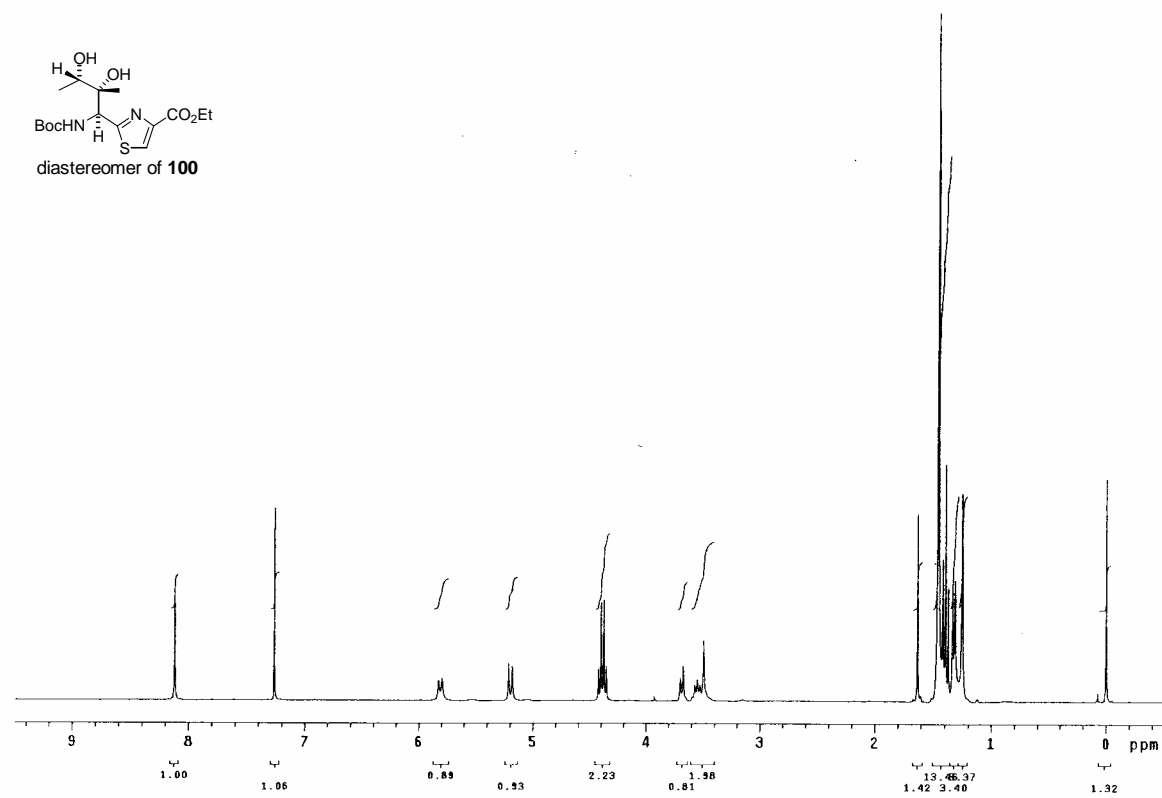


Figure 30 ^1H NMR spectrum of diastereomer of **100** (CDCl_3)

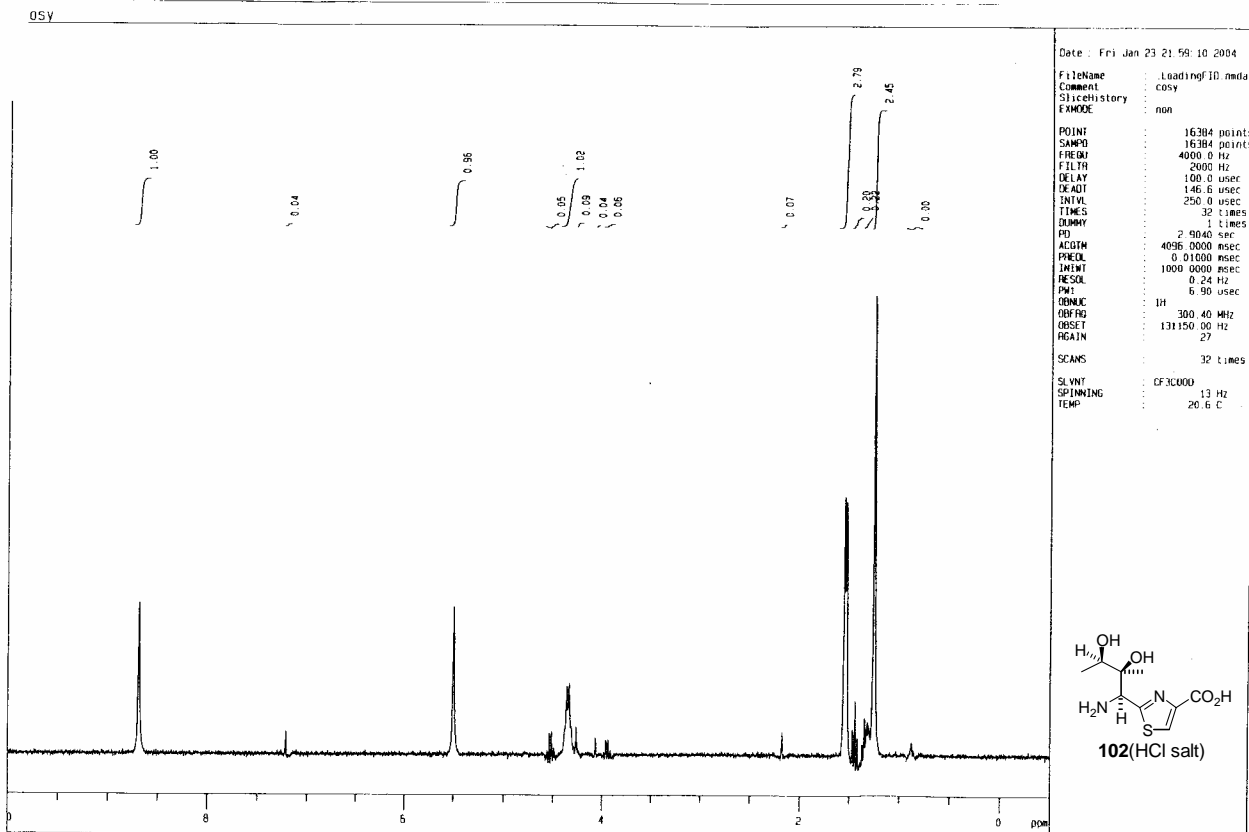


Figure 31 ^1H NMR spectrum of **102** ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)

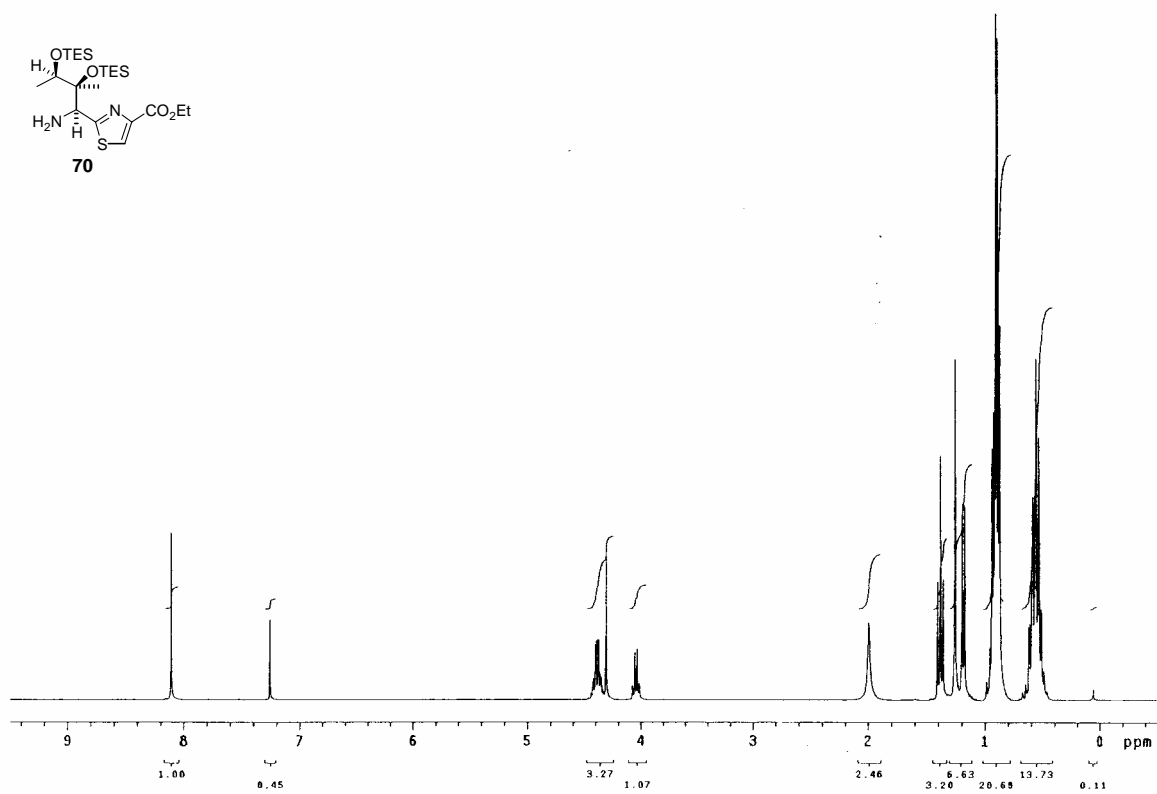


Figure 32 ^1H NMR spectrum of **70** (CDCl_3)

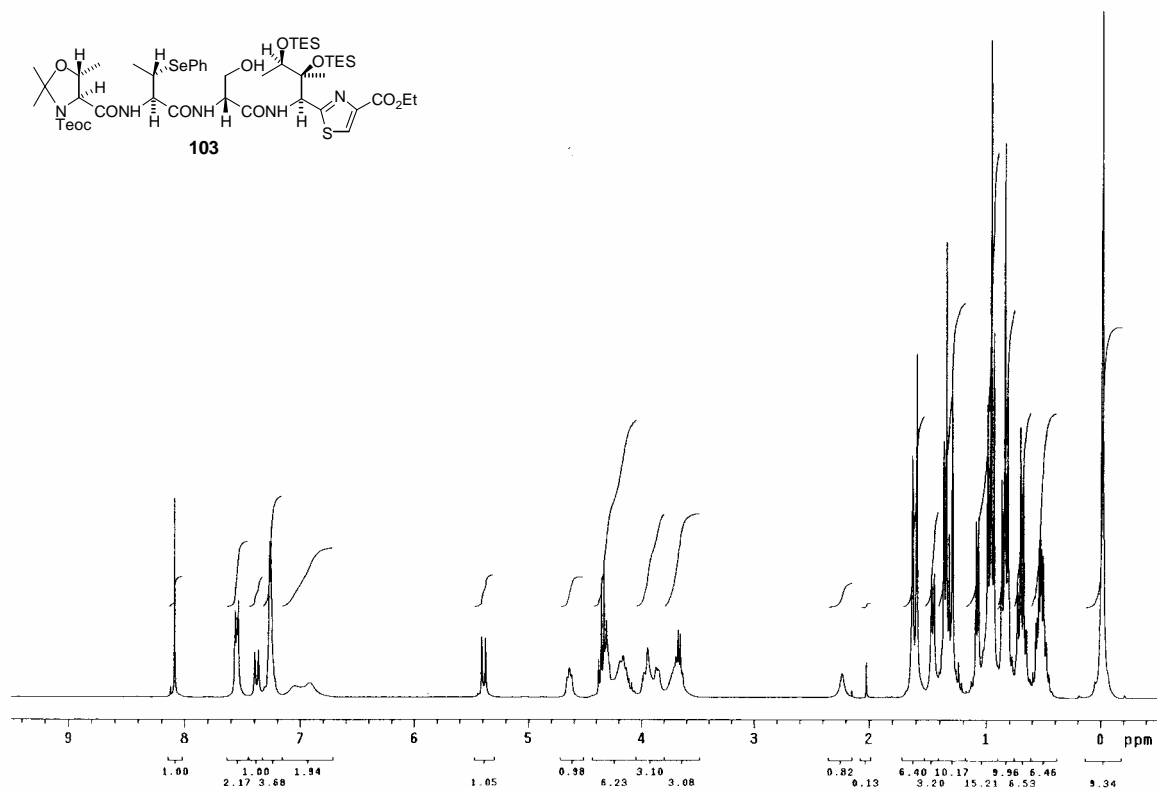


Figure 33 ^1H NMR spectrum of **103** (CDCl_3)

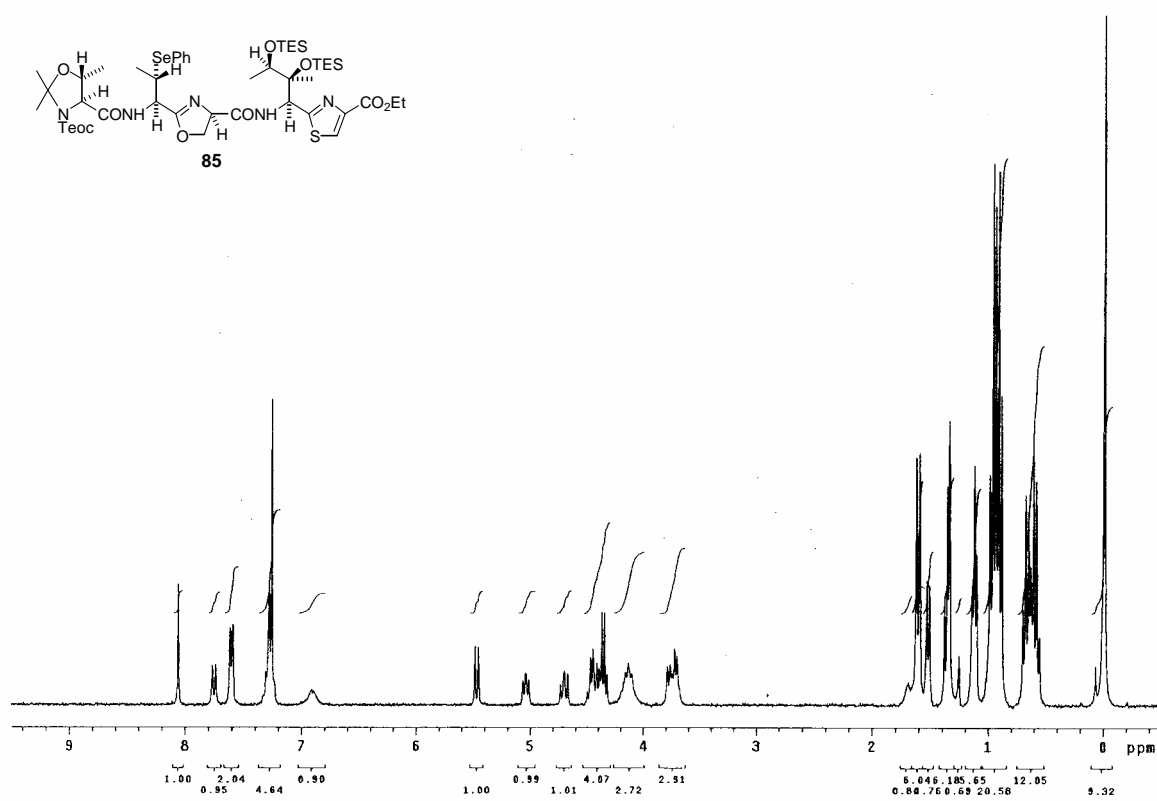


Figure 34 ^1H NMR spectrum of **85** (CDCl_3)

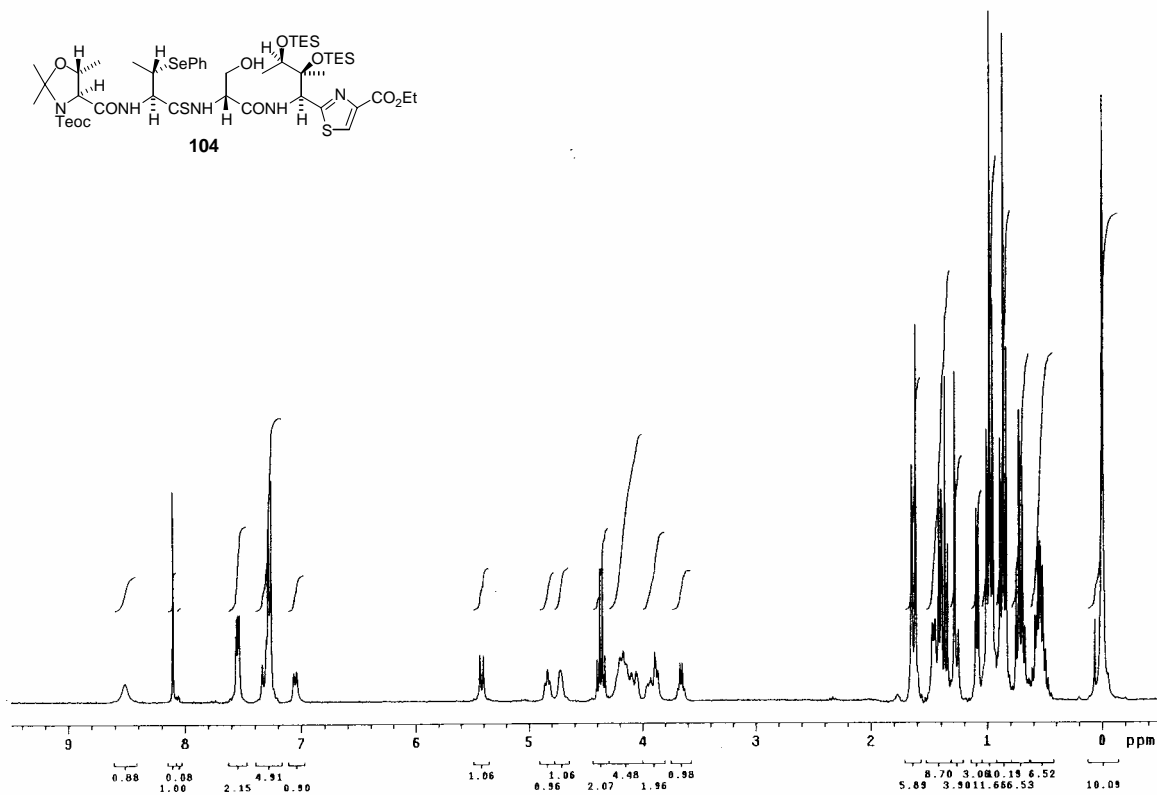


Figure 35 ^1H NMR spectrum of **104** (CDCl_3)

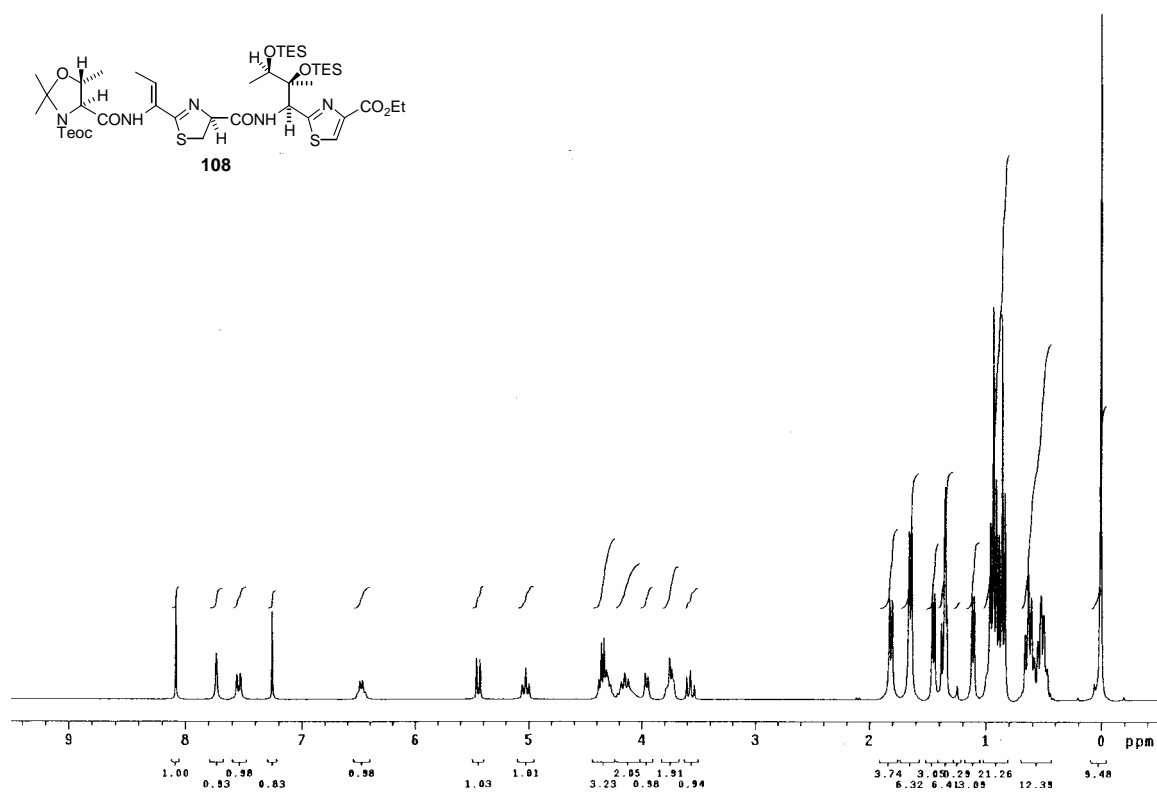
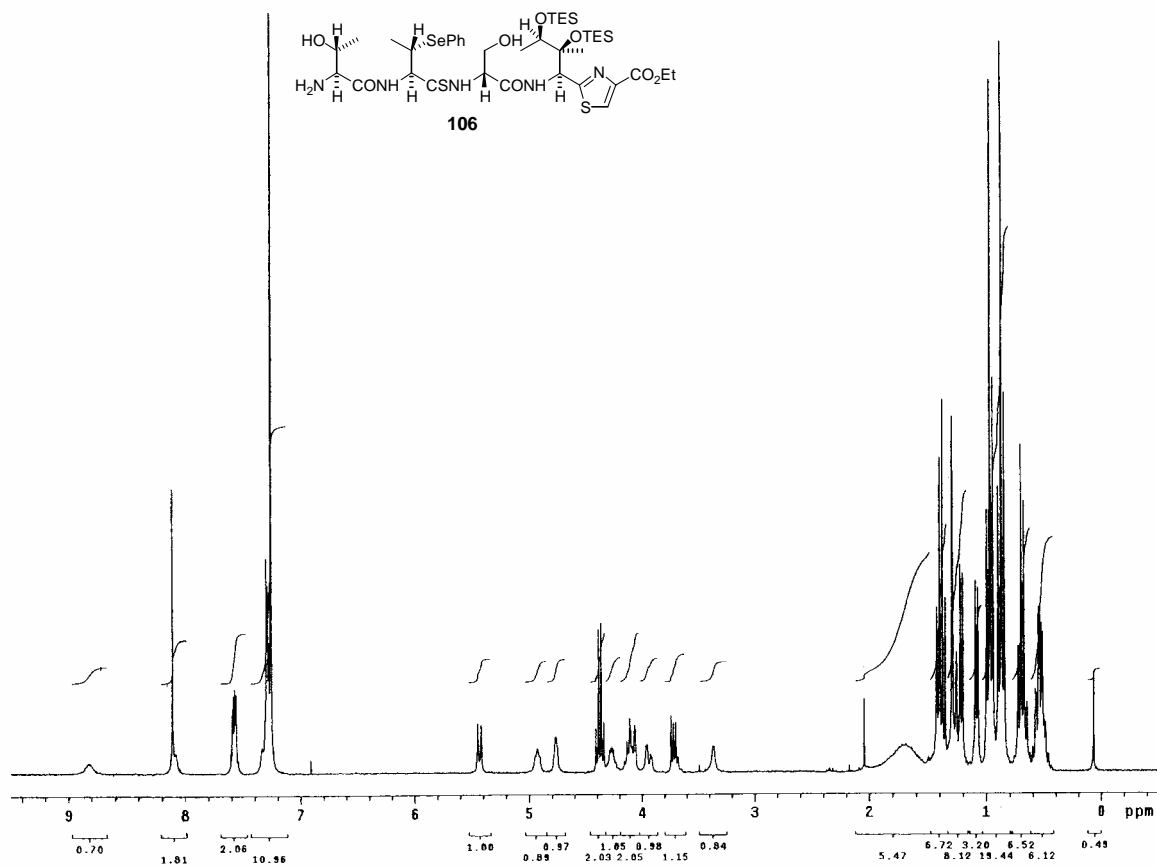
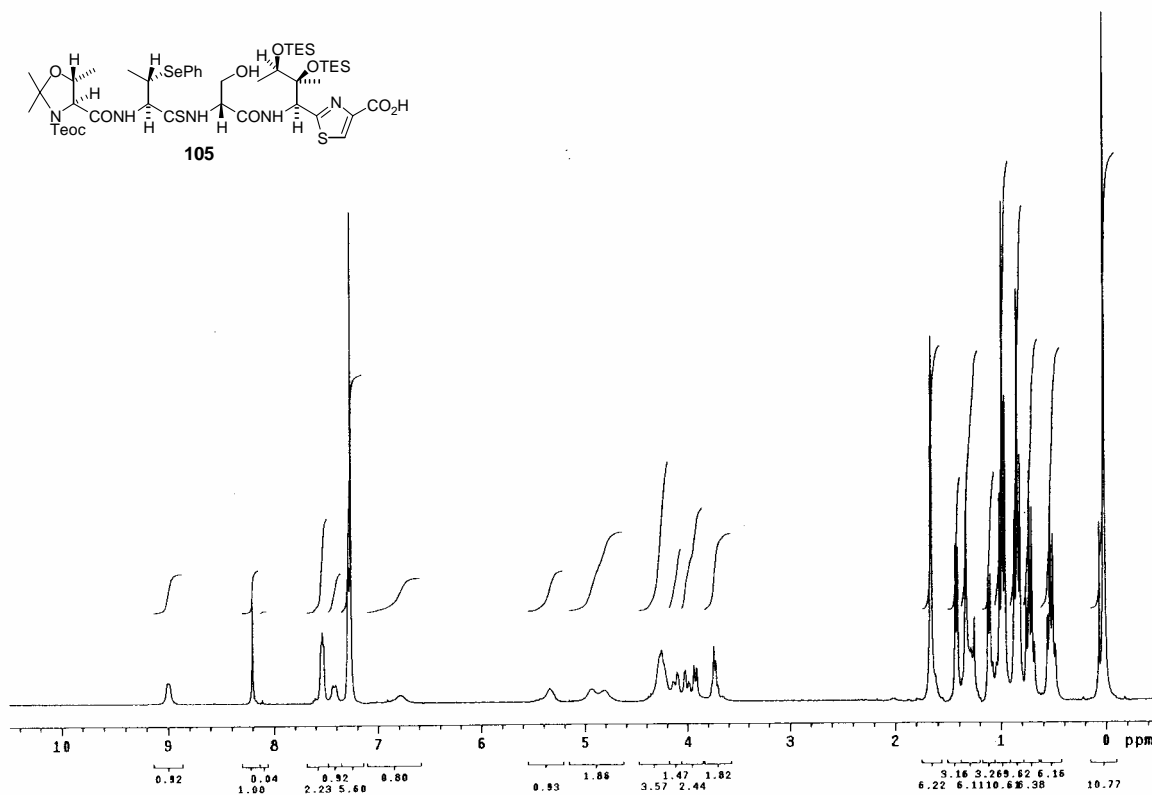


Figure 36 ^1H NMR spectrum of **108** (CDCl_3)



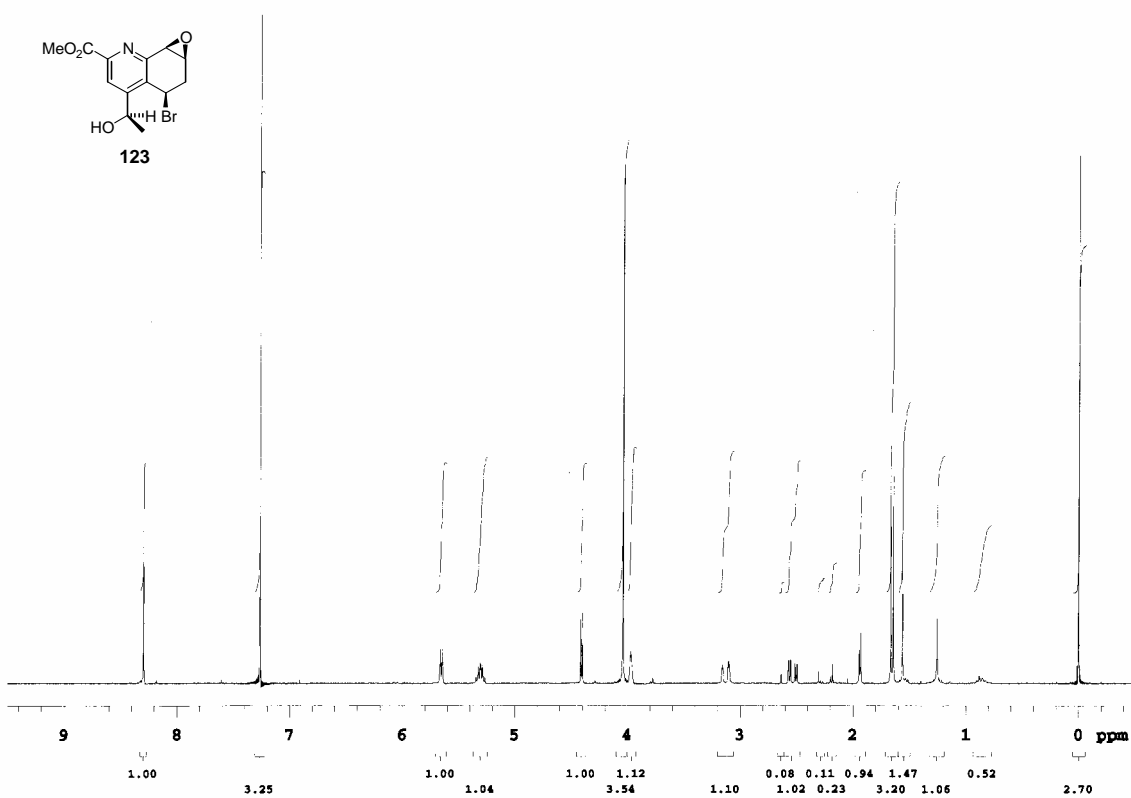
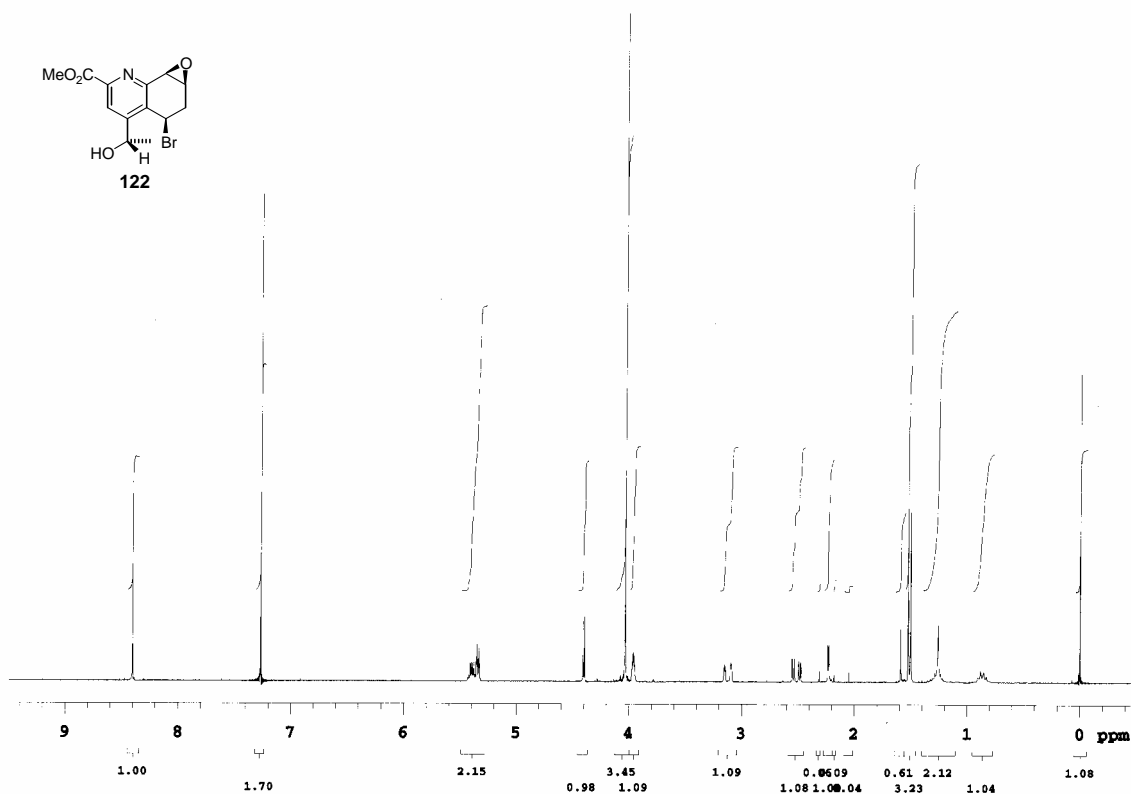


Figure 40 ^1H NMR spectrum of **123** (CDCl_3)

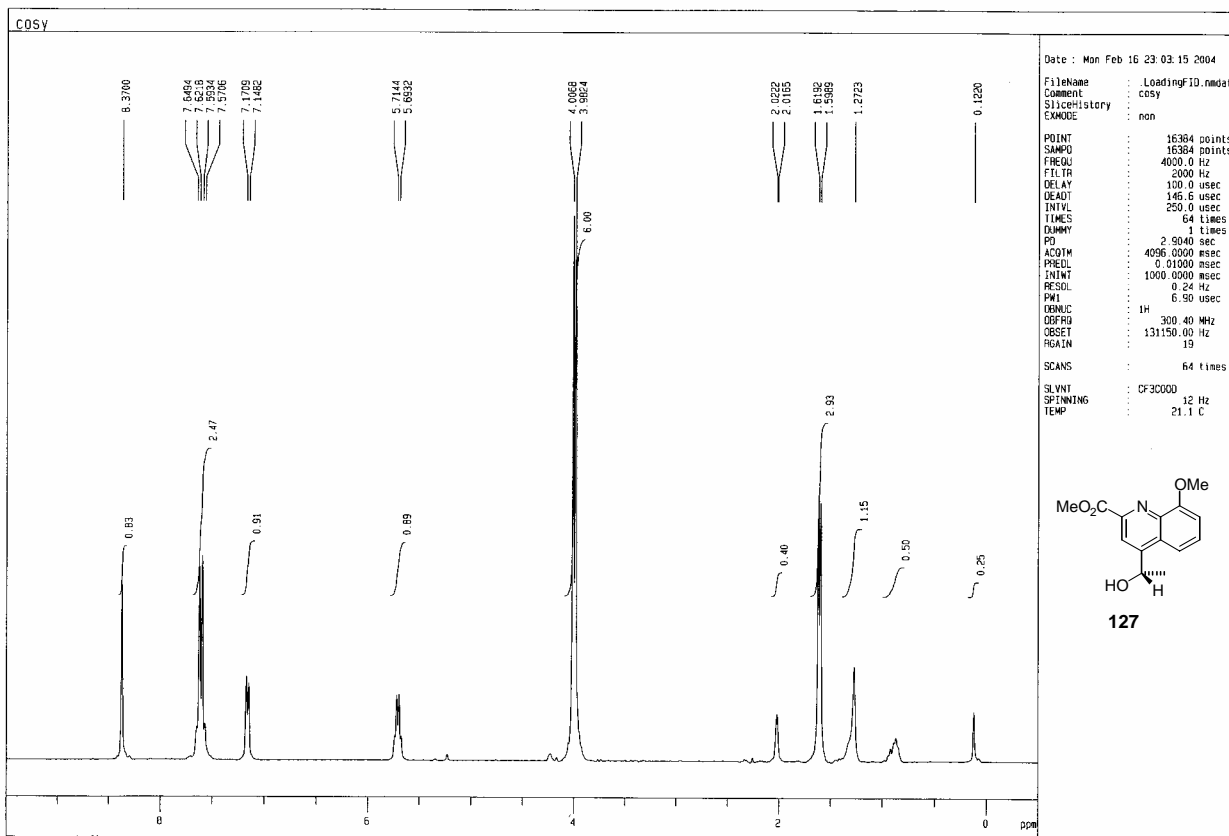


Figure 41 ^1H NMR spectrum of **127** ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$)

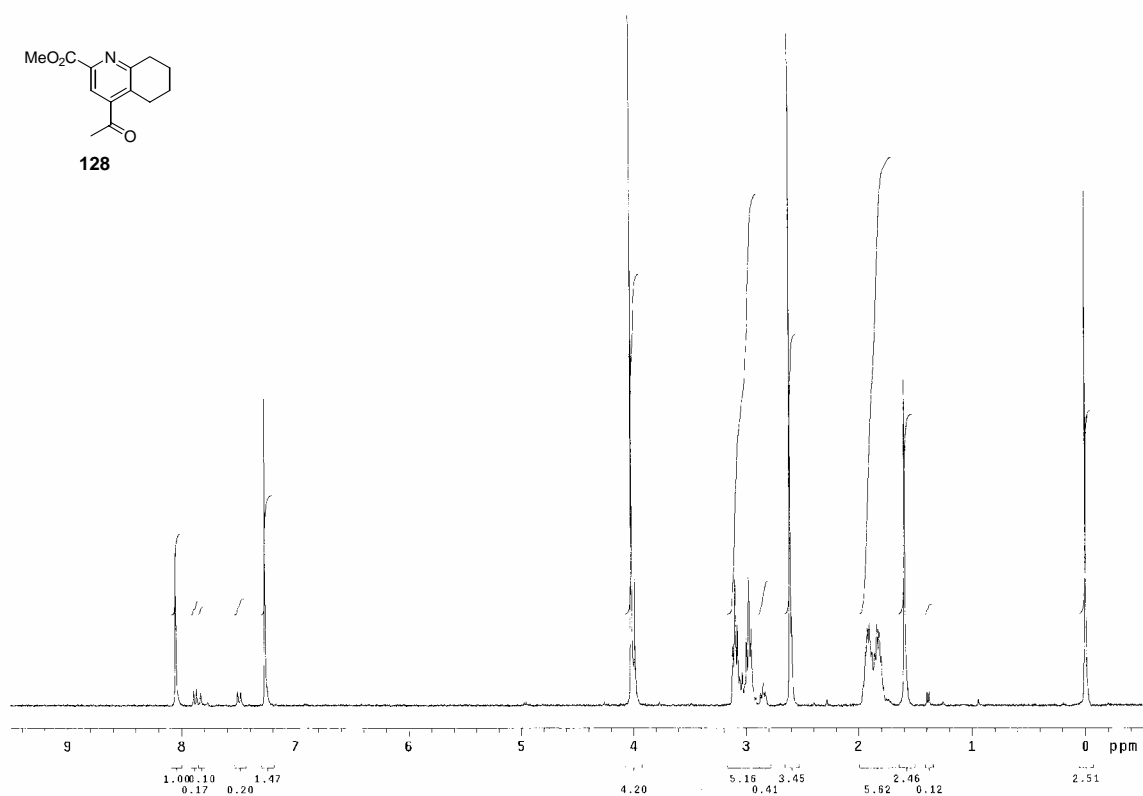


Figure 42 ^1H NMR spectrum of **128** (CDCl_3)

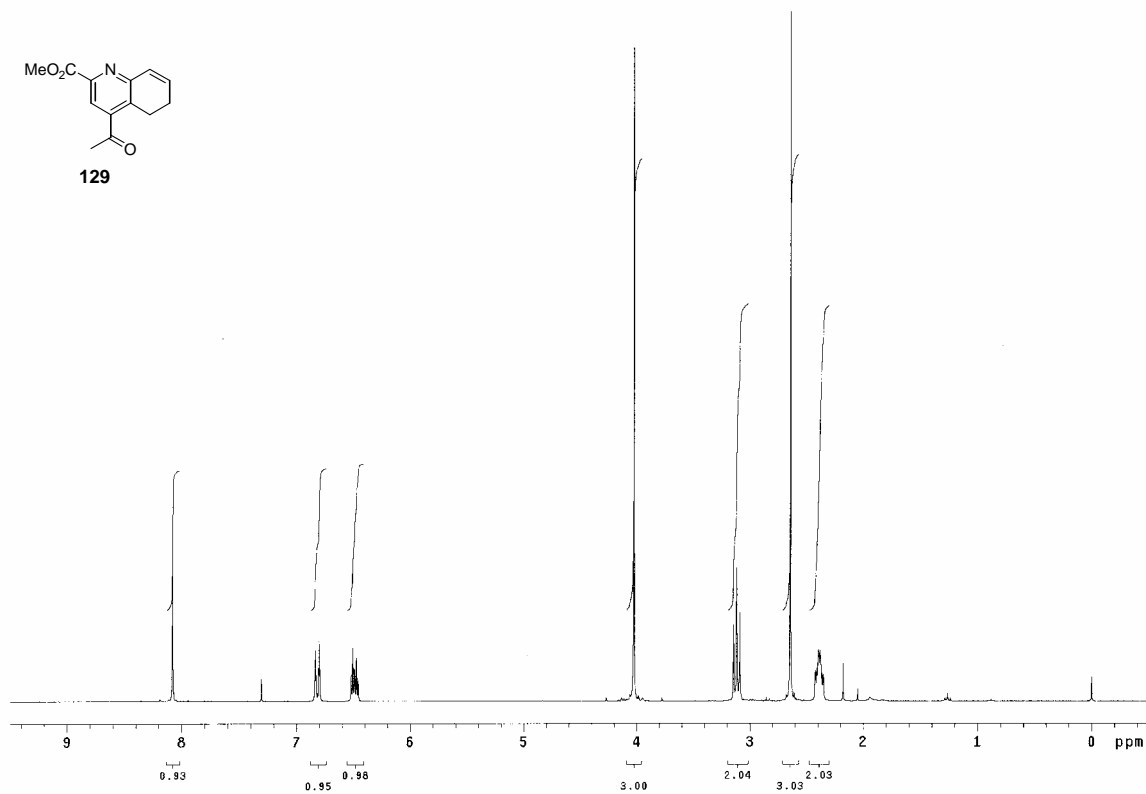
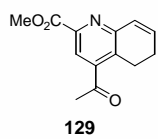


Figure 43 ¹H NMR spectrum of **129** (CDCl₃)

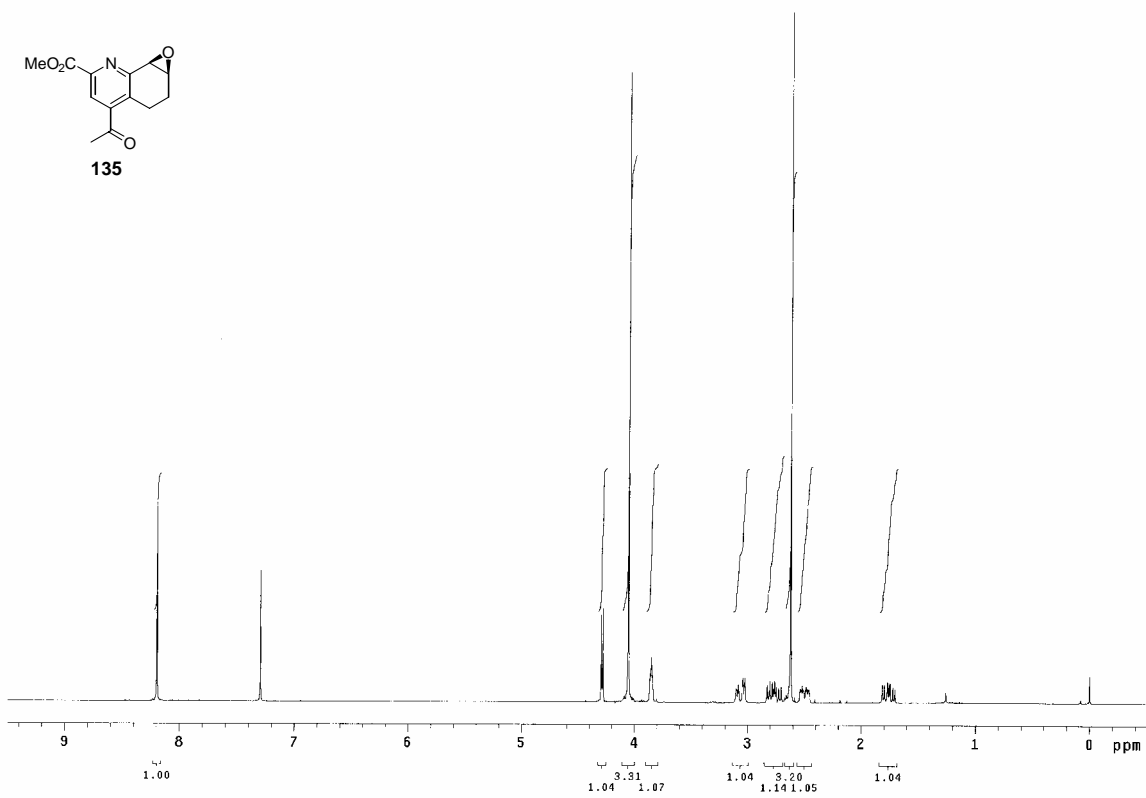
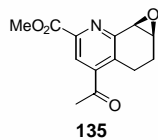


Figure 44 ¹H NMR spectrum of **135** (CDCl₃)

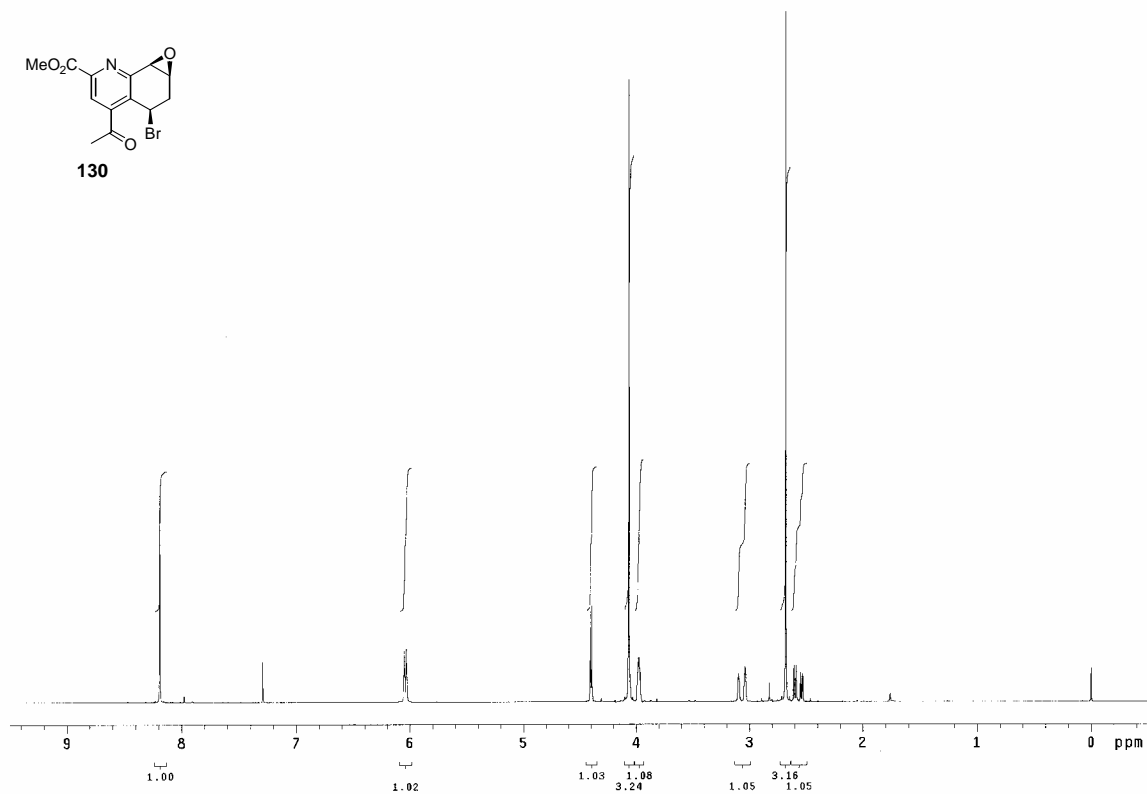
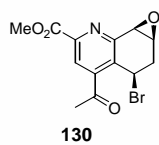


Figure 45 ^1H NMR spectrum of **130** (CDCl_3)

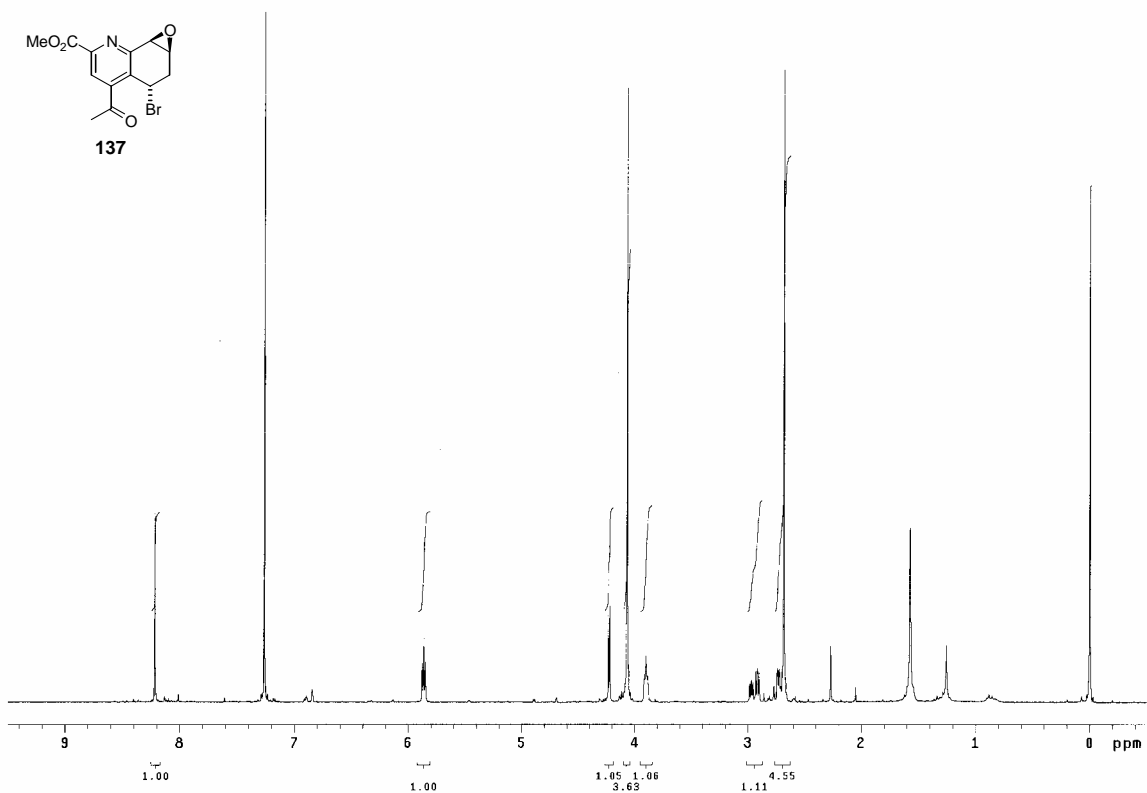
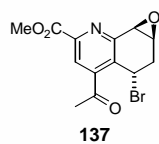


Figure 46 ^1H NMR spectrum of **137** (CDCl_3)

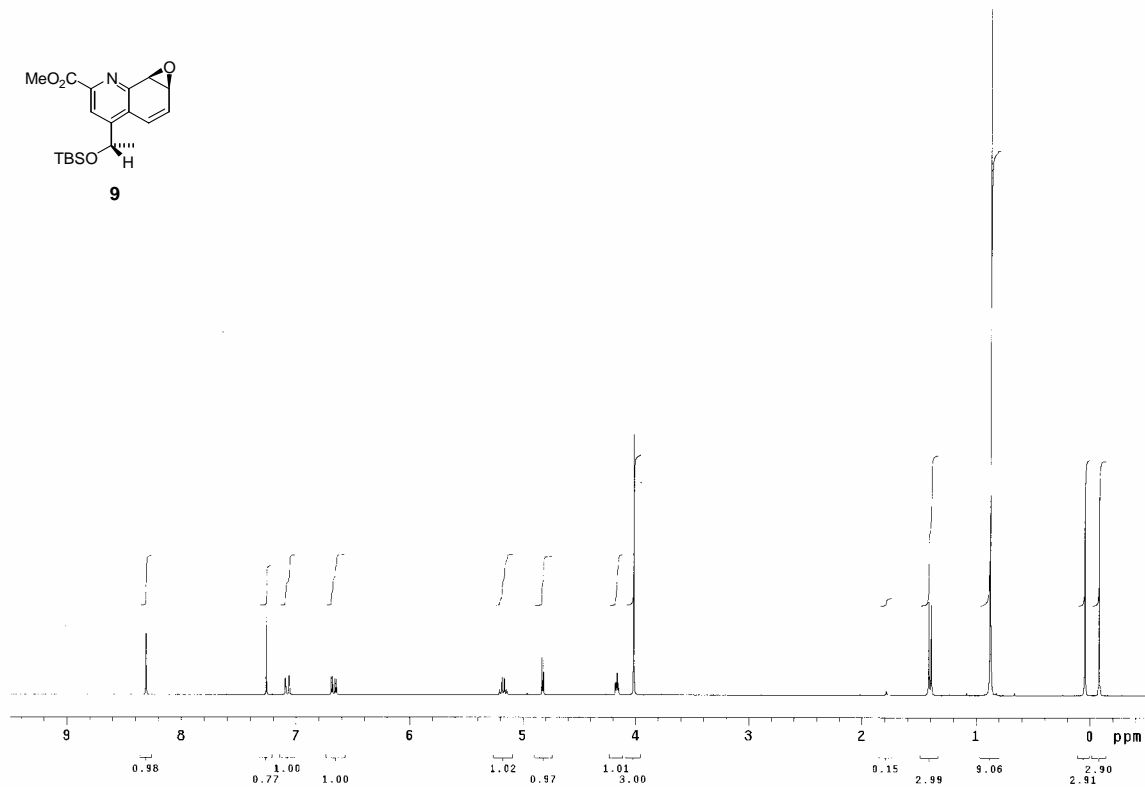
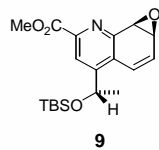


Figure 47 ^1H NMR spectrum of **9** (CDCl_3)

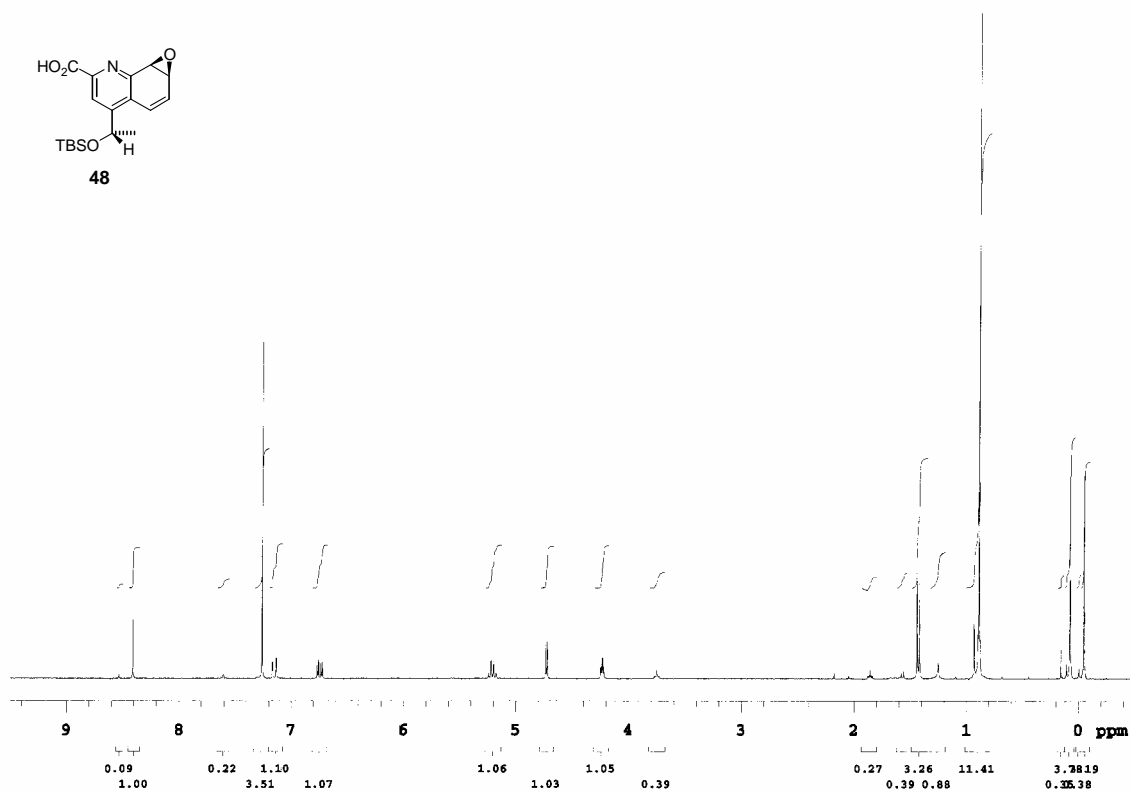
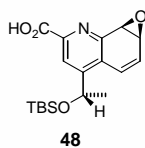


Figure 48 ^1H NMR spectrum of **48** (CDCl_3)

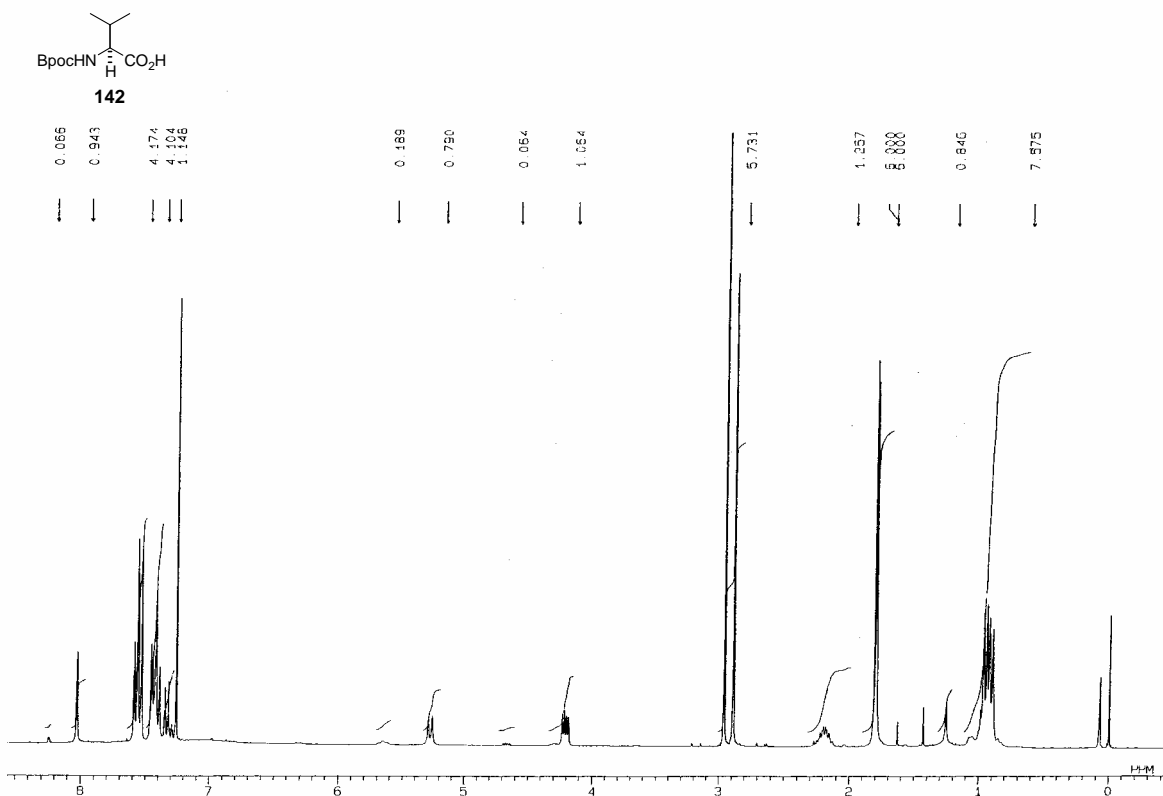


Figure 49 ^1H NMR spectrum of **142** (CDCl_3)

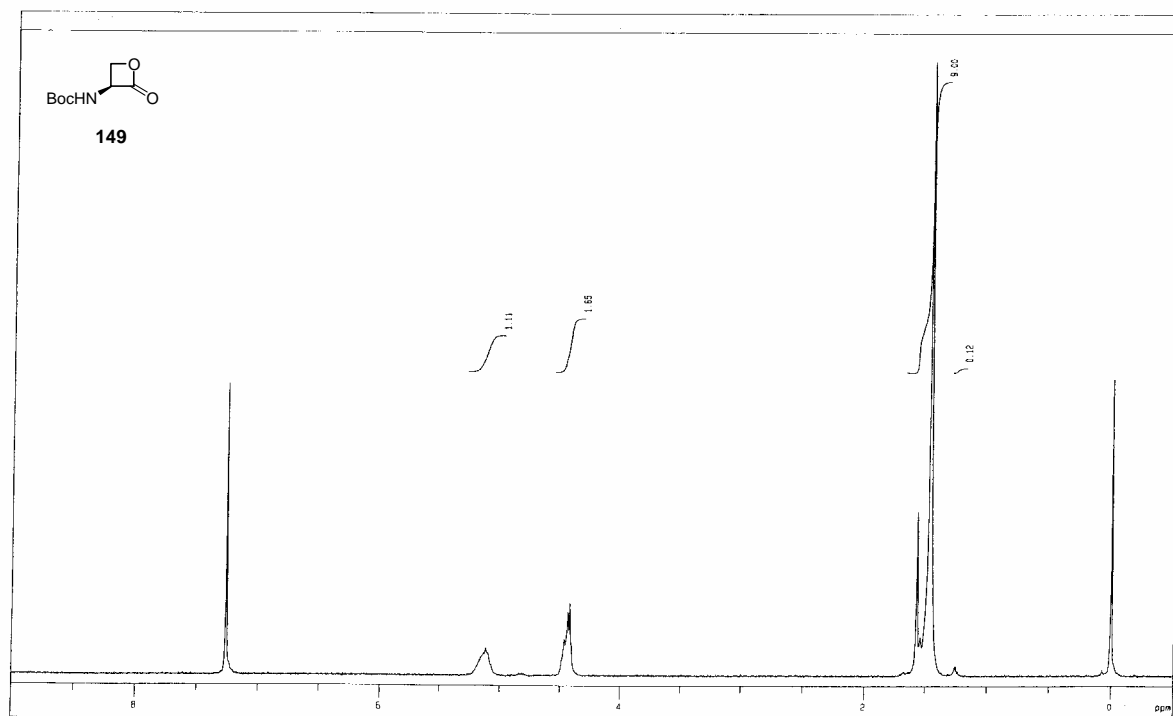


Figure 50 ^1H NMR spectrum of **149** (CDCl_3)

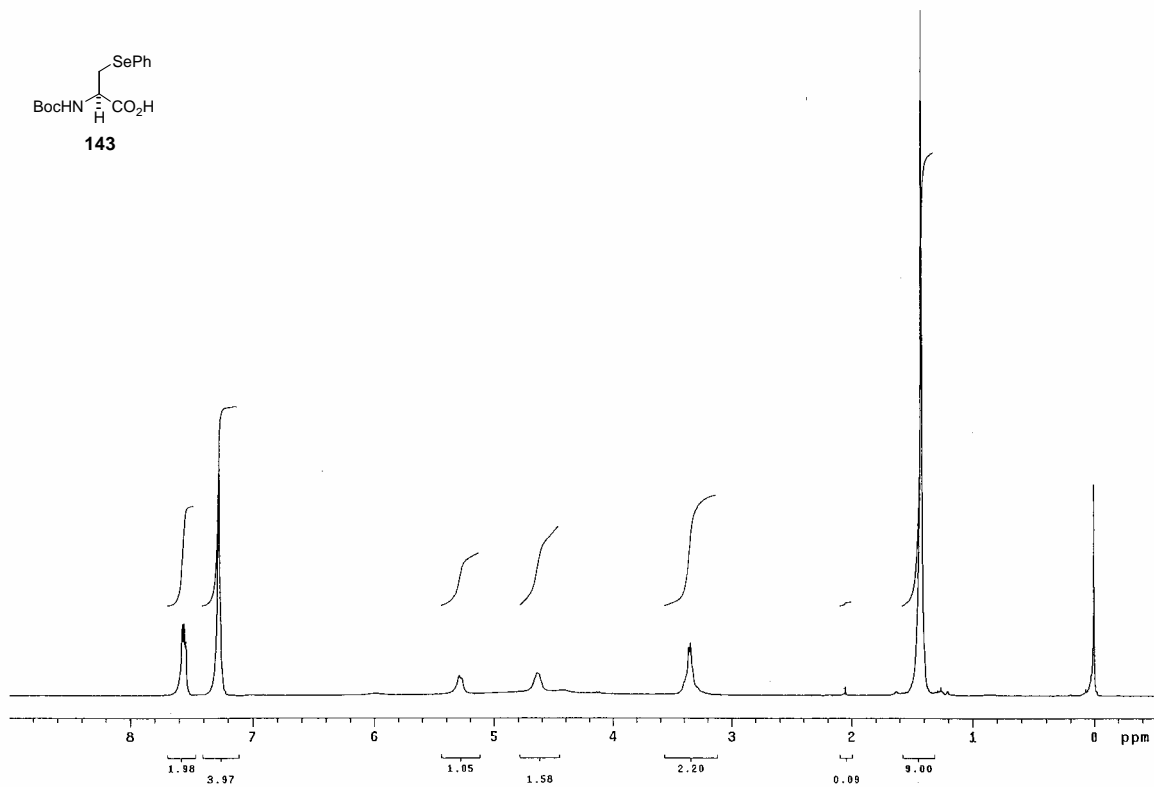


Figure 51 ¹H NMR spectrum of **143** (CDCl₃)

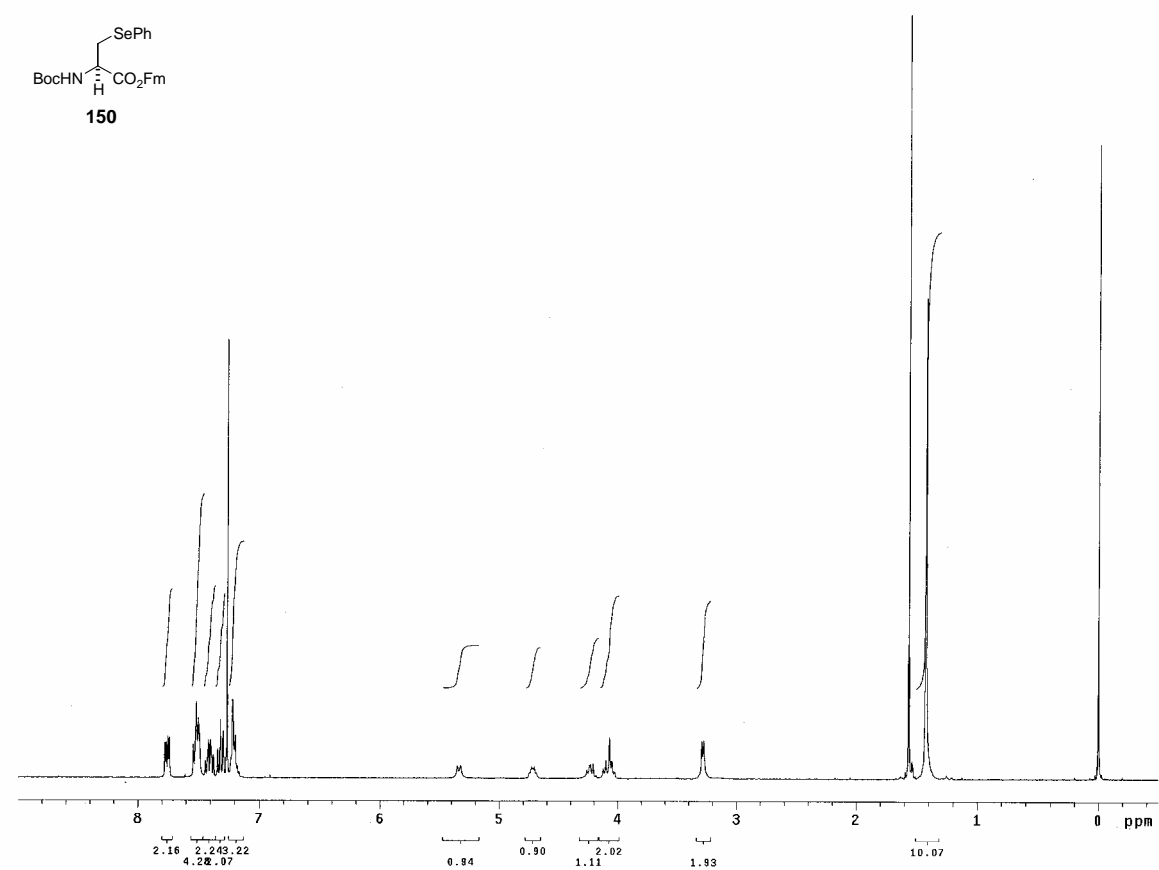


Figure 52 ¹H NMR spectrum of **150** (CDCl₃)

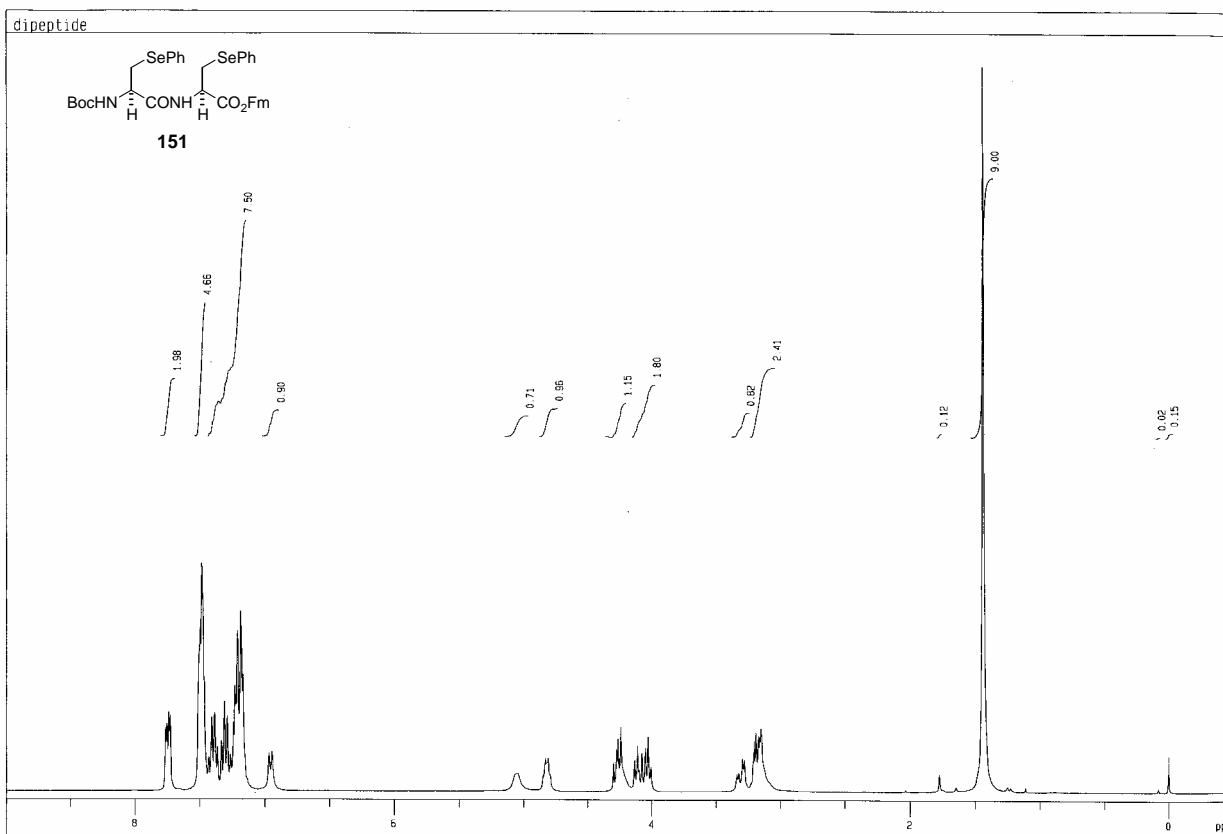


Figure 53 ^1H NMR spectrum of **151** (CDCl_3)

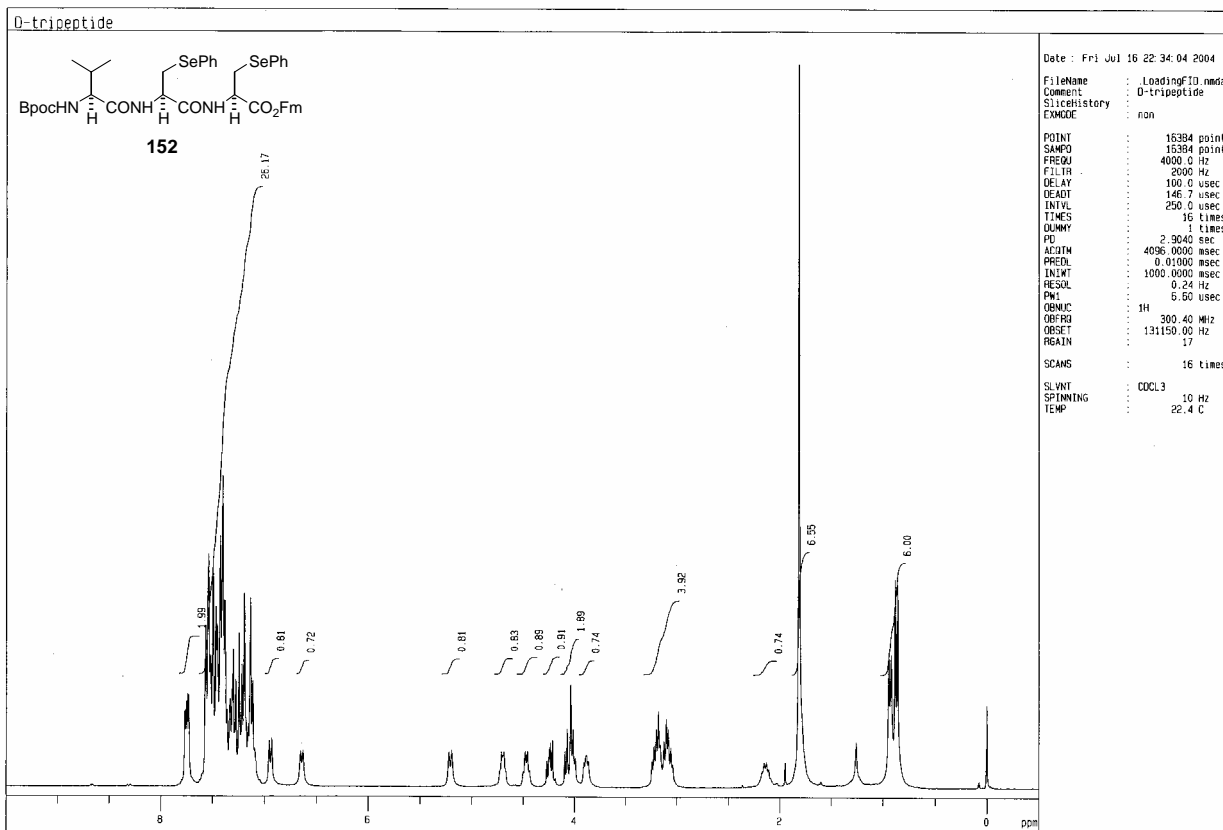


Figure 54 ^1H NMR spectrum of diastereomer of **152** (CDCl_3)

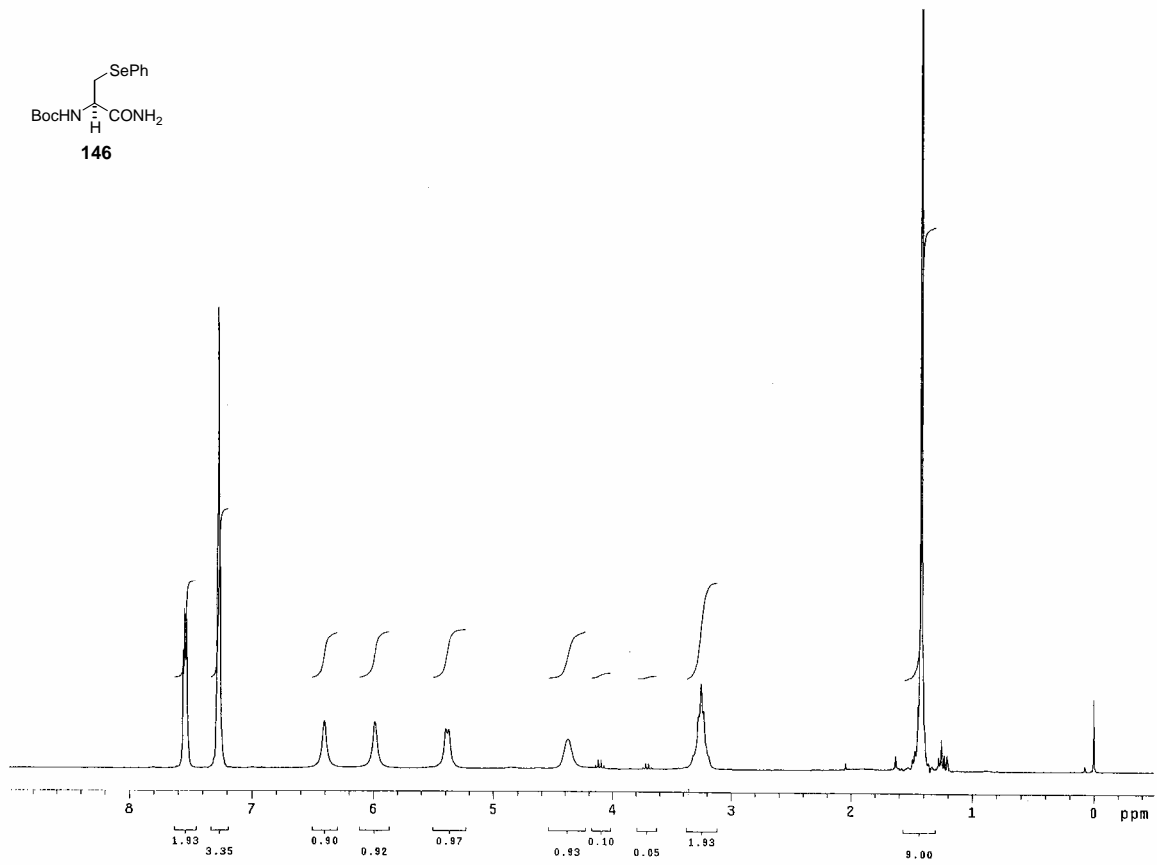


Figure 55 ^1H NMR spectrum of **146** (CDCl_3)

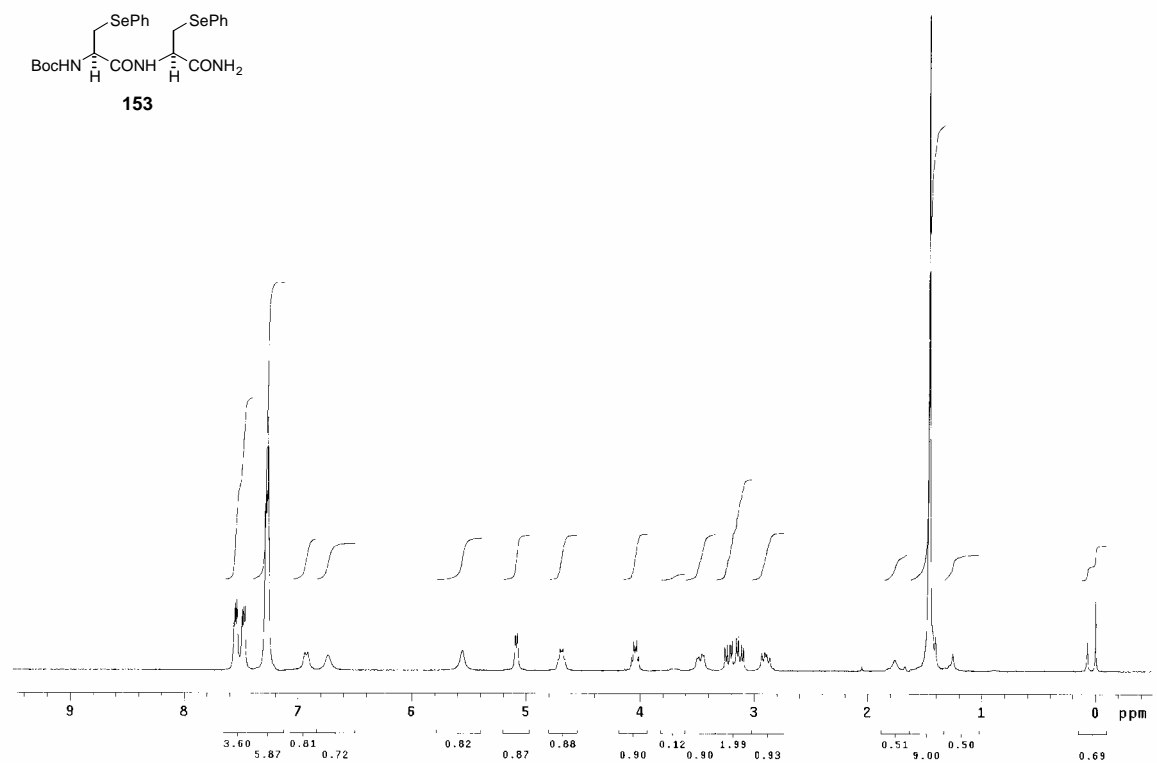


Figure 56 ^1H NMR spectrum of **153** (CDCl_3)

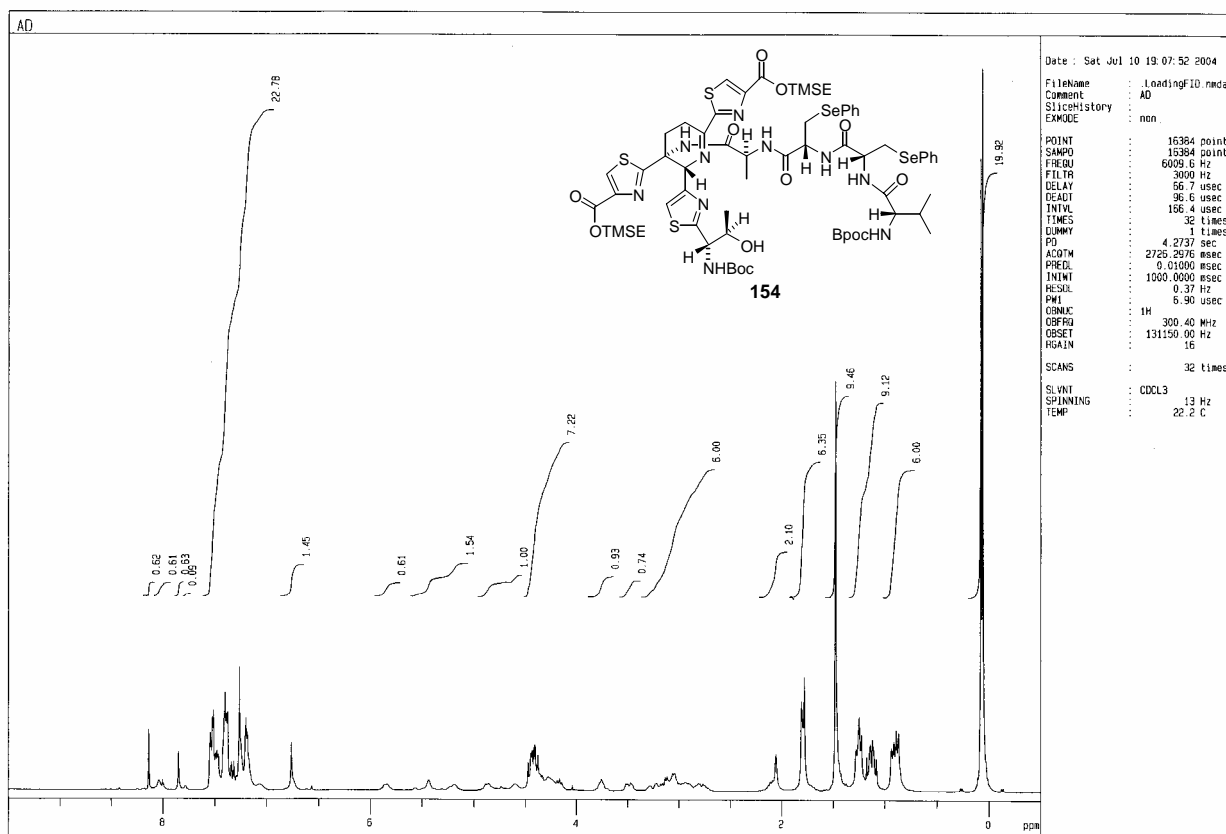


Figure 57 ¹H NMR spectrum of **154** (CDCl₃)

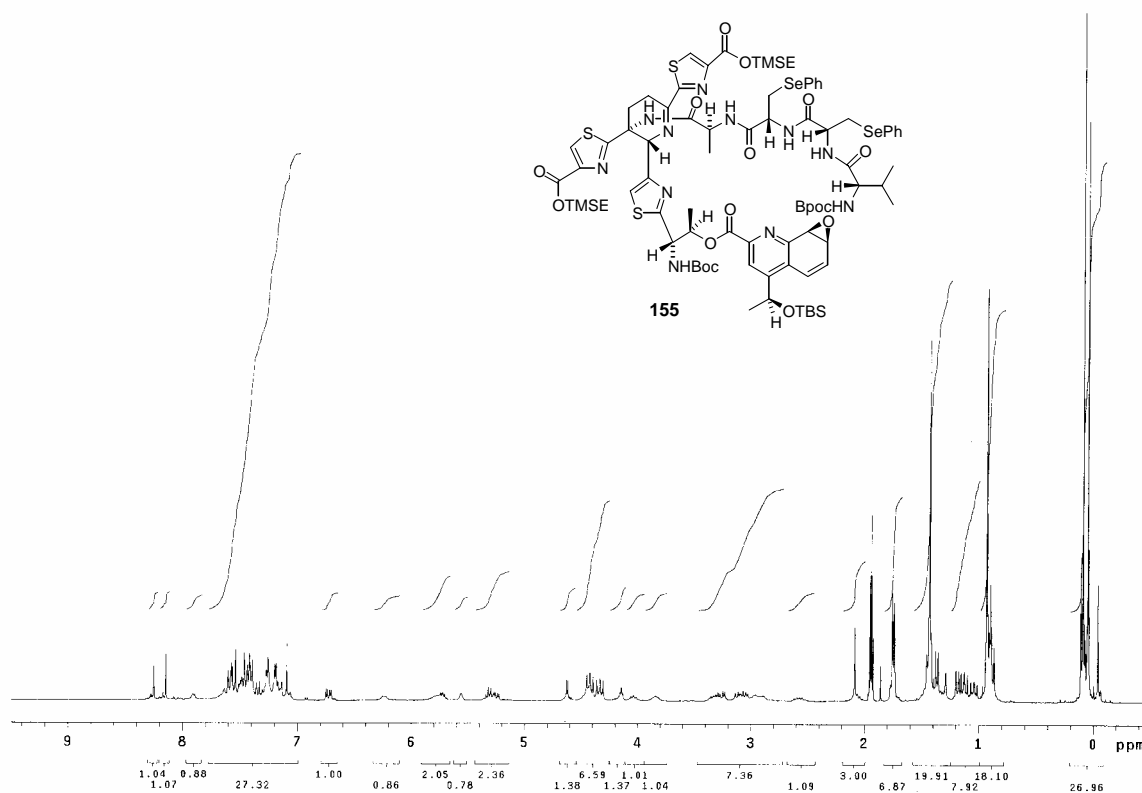


Figure 58 ¹H NMR spectrum of **155** (CD₃CN, 50 °C)

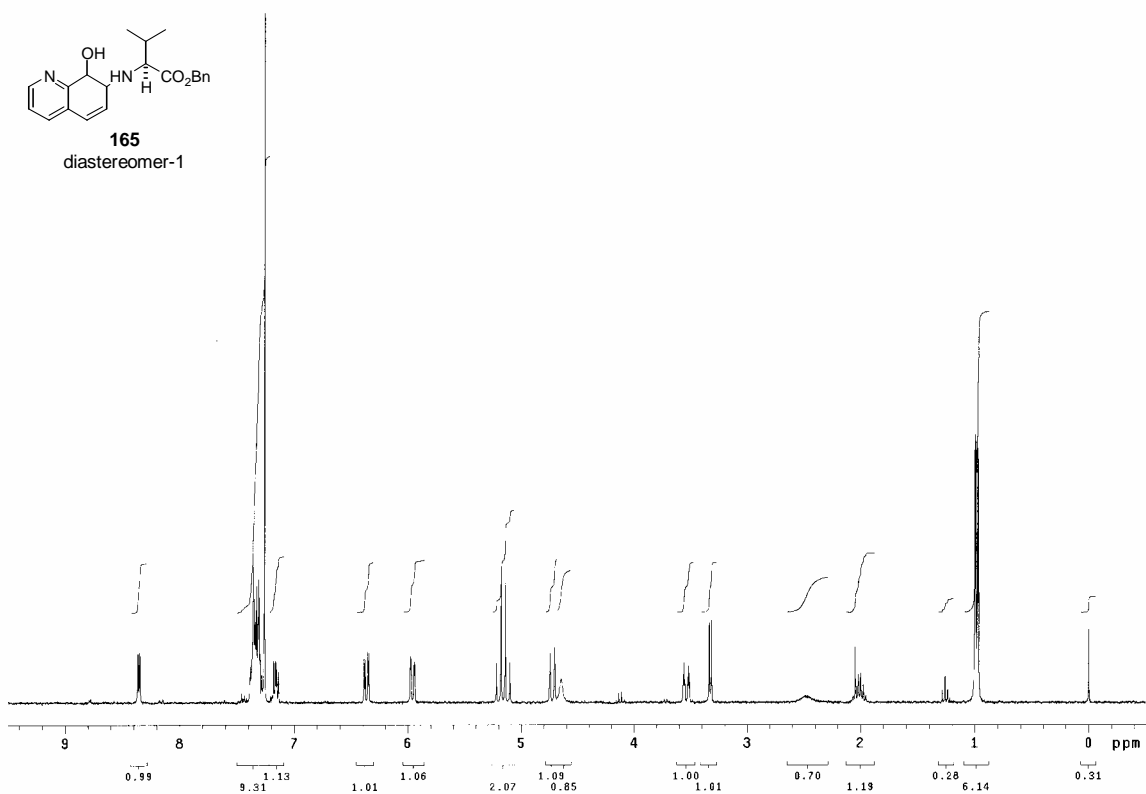


Figure 59 ^1H NMR spectrum of **165** diastereomer-1 (CDCl_3)

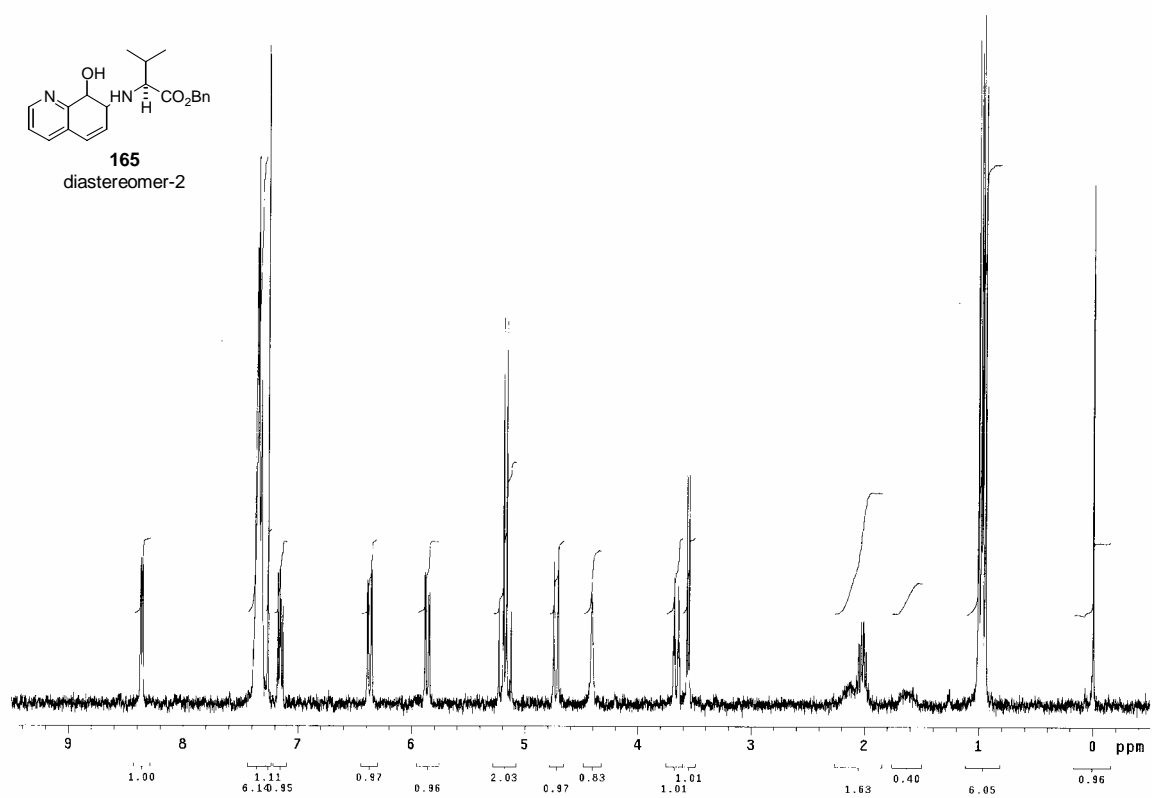


Figure 60 ^1H NMR spectrum of **165** diastereomer-2 (CDCl_3)

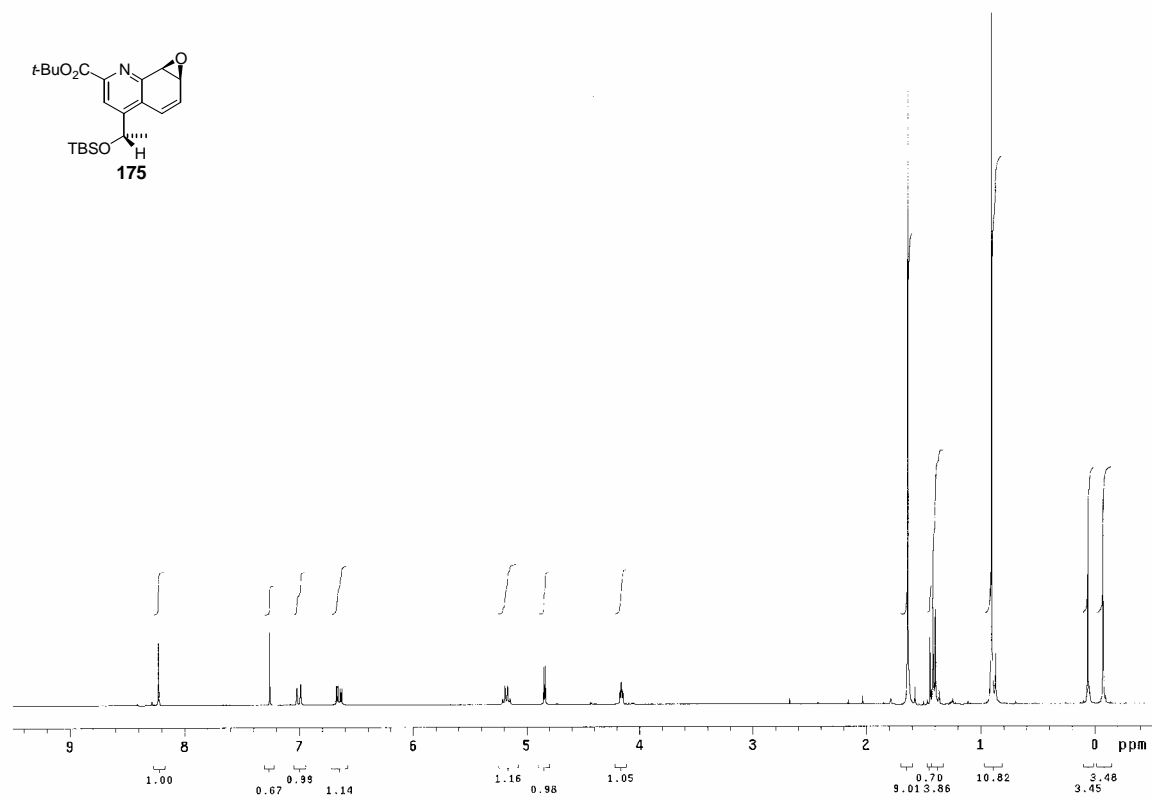


Figure 61 ¹H NMR spectrum of **175** (CDCl₃)

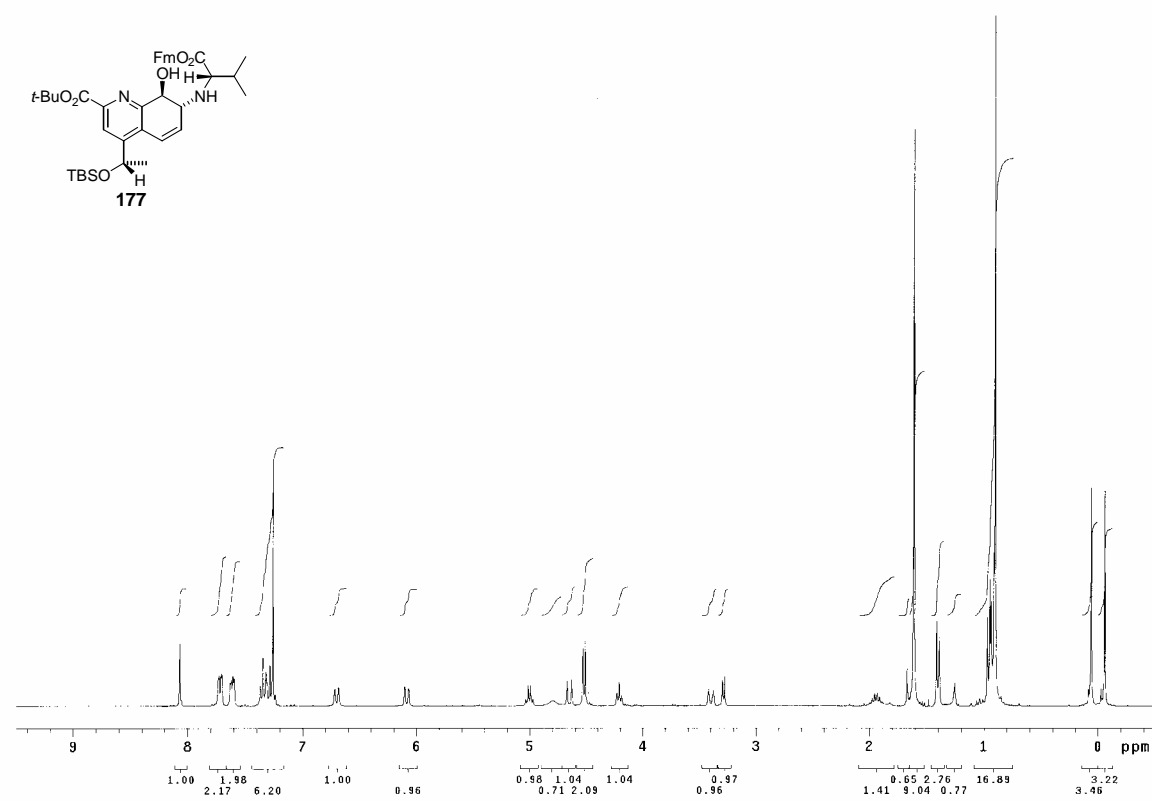


Figure 62 ¹H NMR spectrum of **177** (CDCl₃)

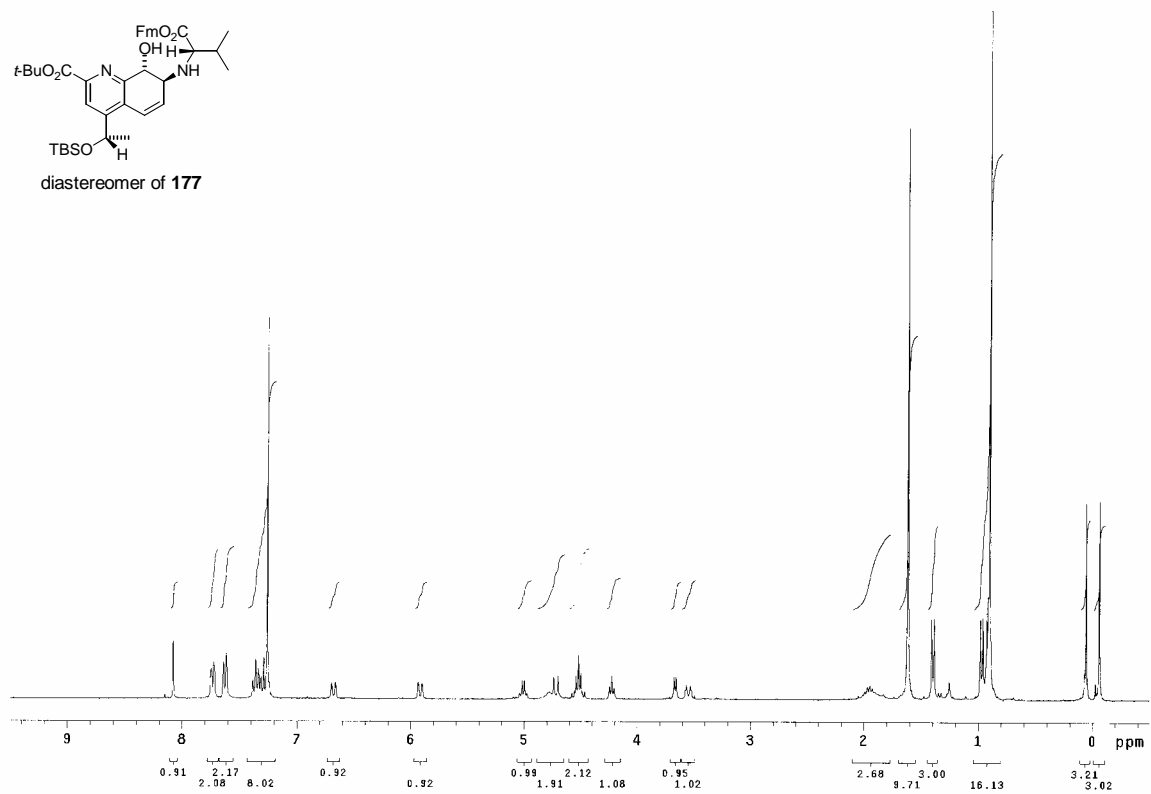
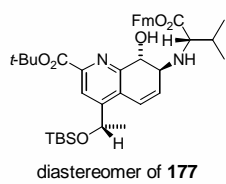


Figure 63 ^1H NMR spectrum of diastereomer of **177** (CDCl_3)

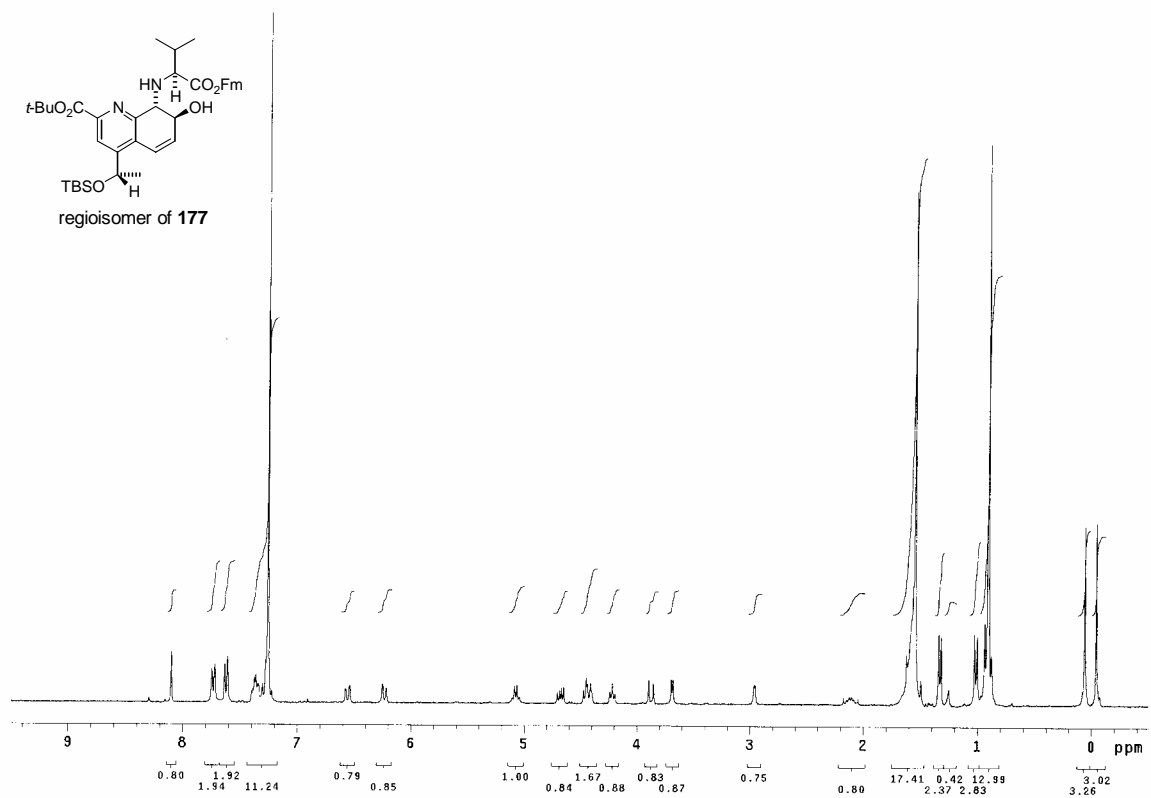
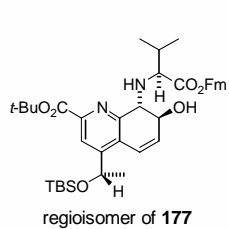


Figure 64 ^1H NMR spectrum of regioisomer of **177** (CDCl_3)

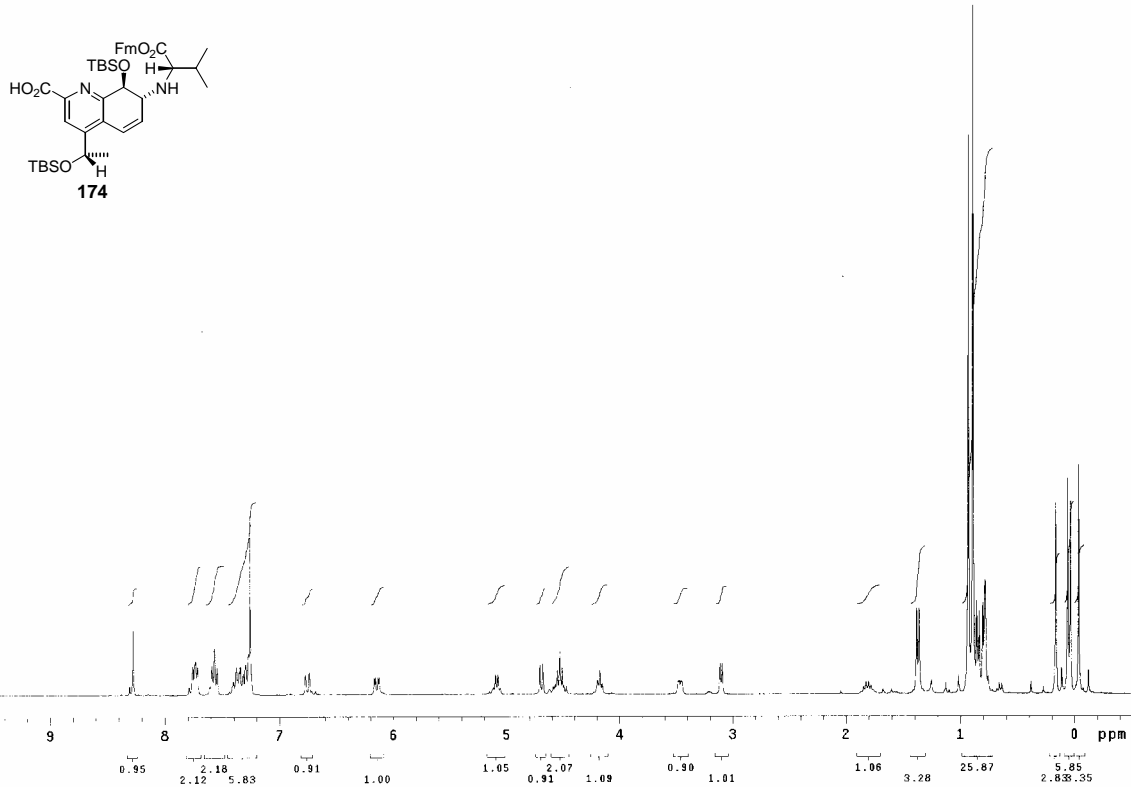


Figure 65 ¹H NMR spectrum of **174** (CDCl₃)

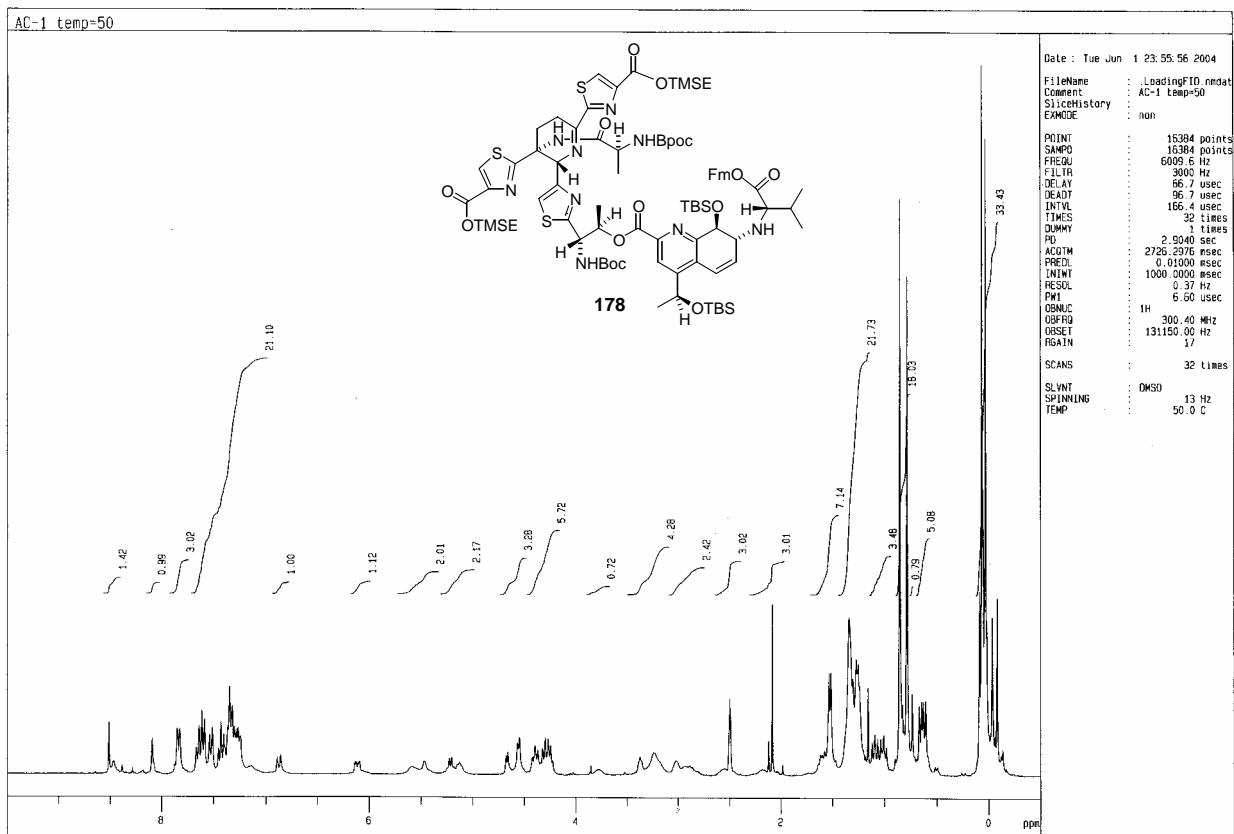


Figure 66 ¹H NMR spectrum of **178** (DMSO-d₆, 50 °C)

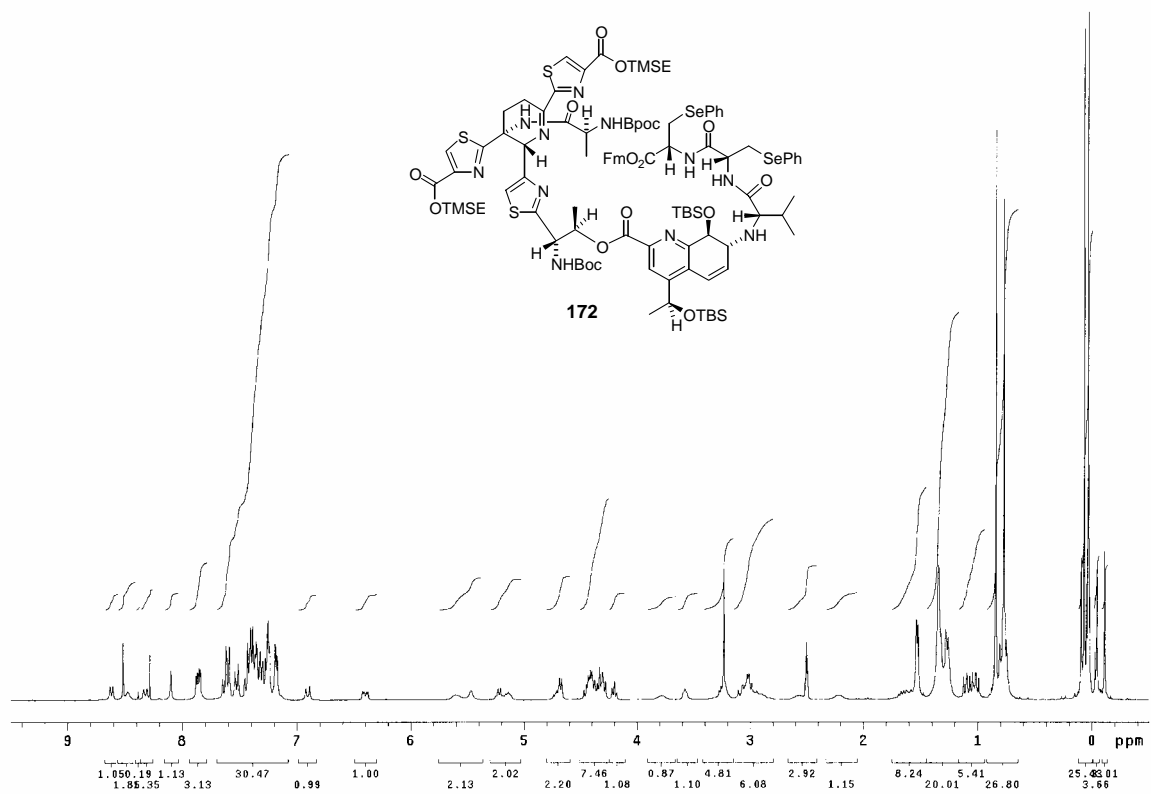


Figure 67 ^1H NMR spectrum of 172 (DMSO- d_6 , 50 °C)

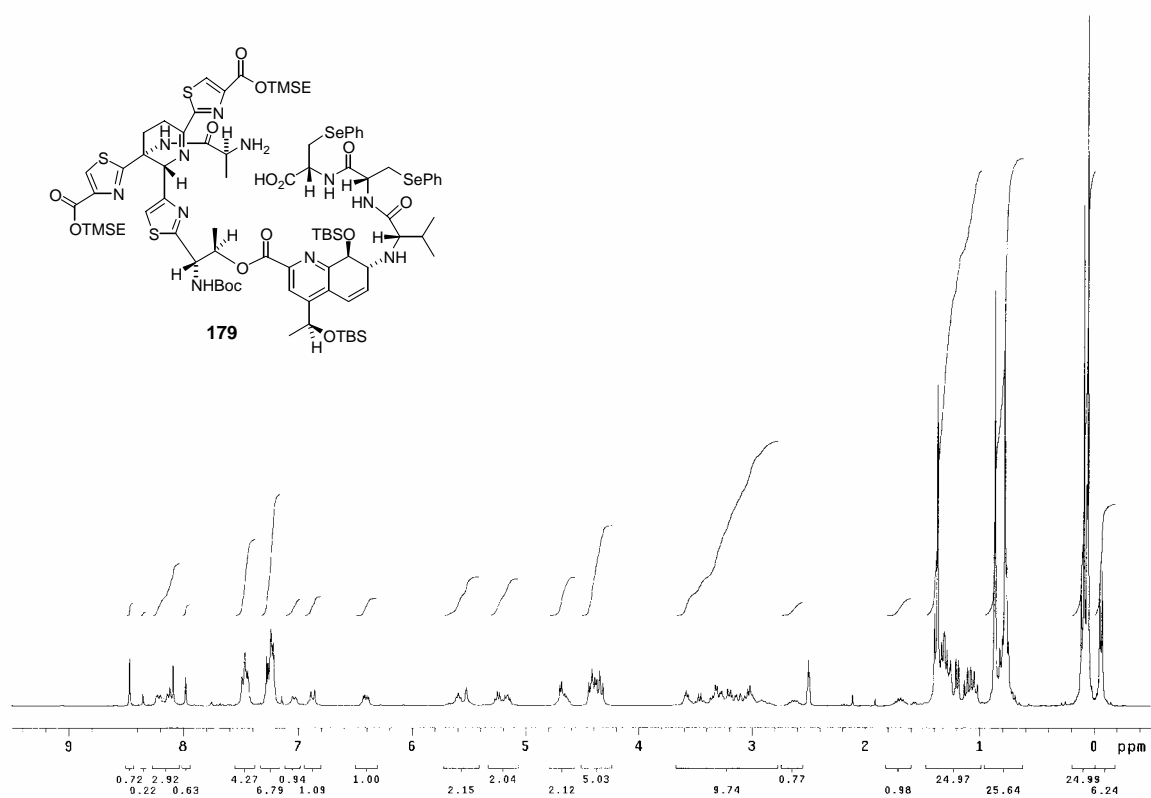


Figure 68 ^1H NMR spectrum of 179 (DMSO- d_6 , 80 °C)

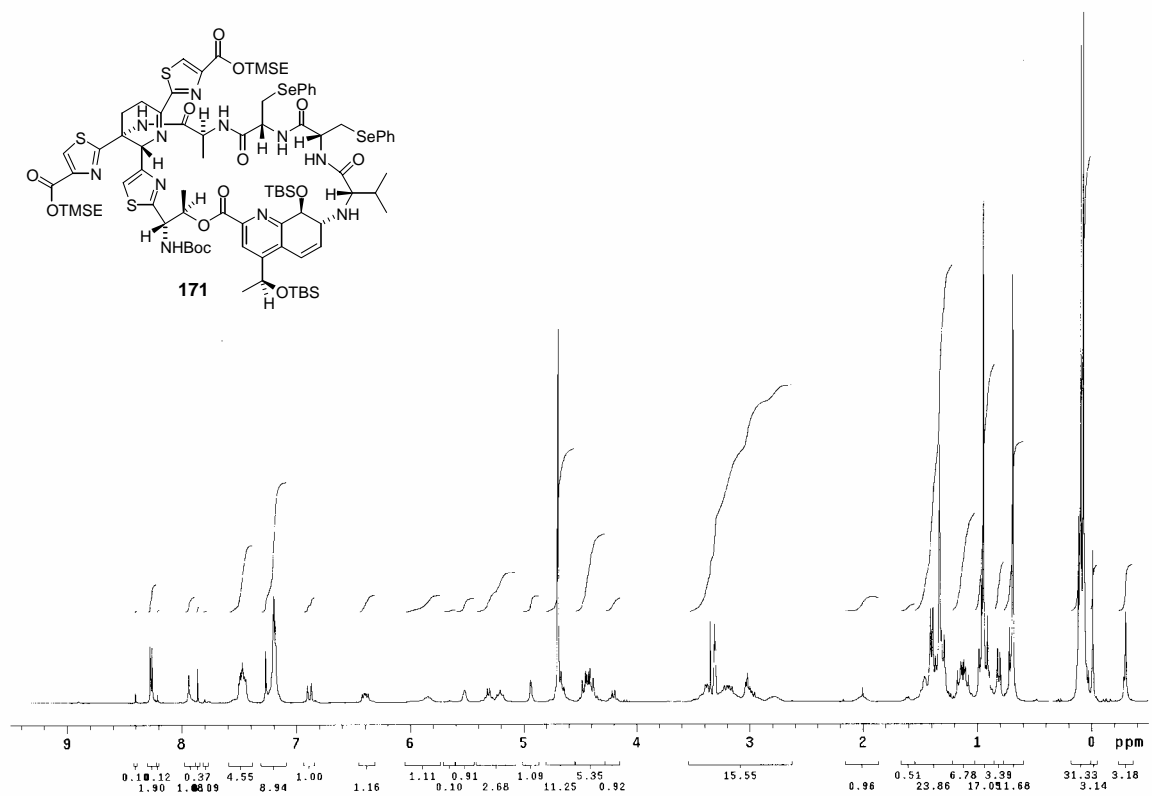


Figure 69 ^1H NMR spectrum of 171 (CD_3OD , 40°C)

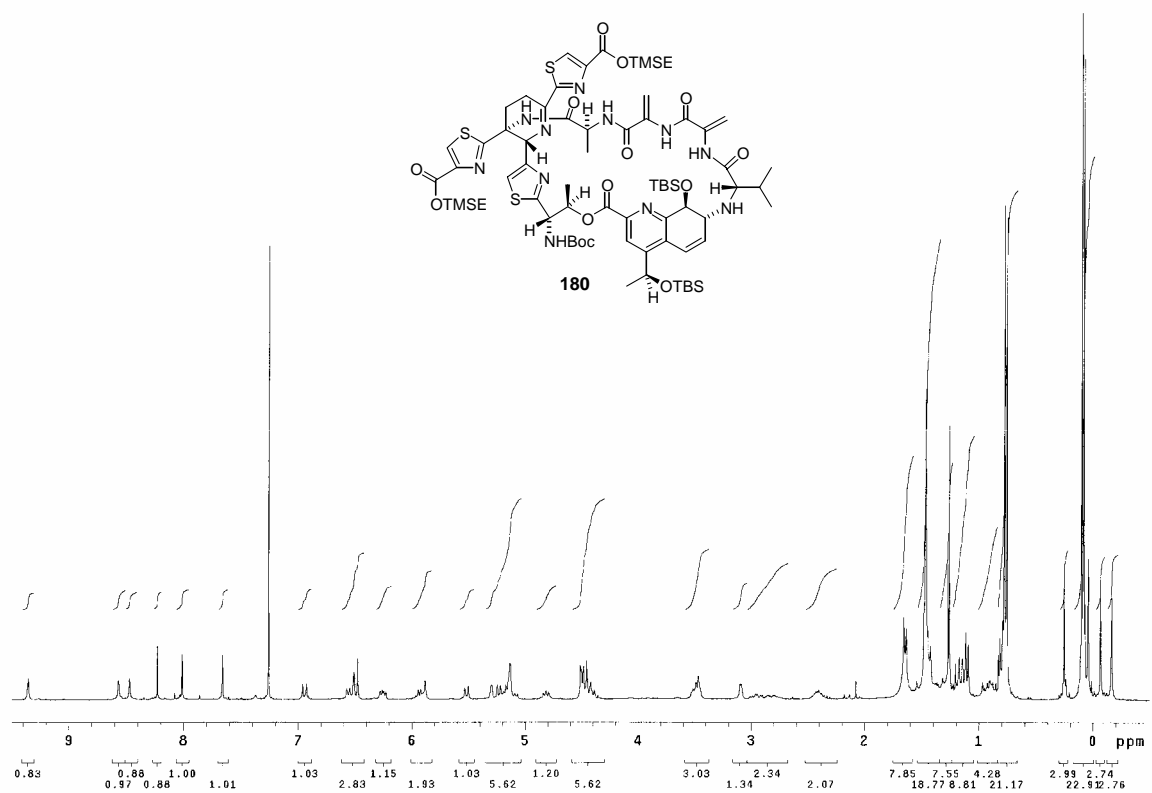


Figure 70 ^1H NMR spectrum of 180 (CDCl_3)

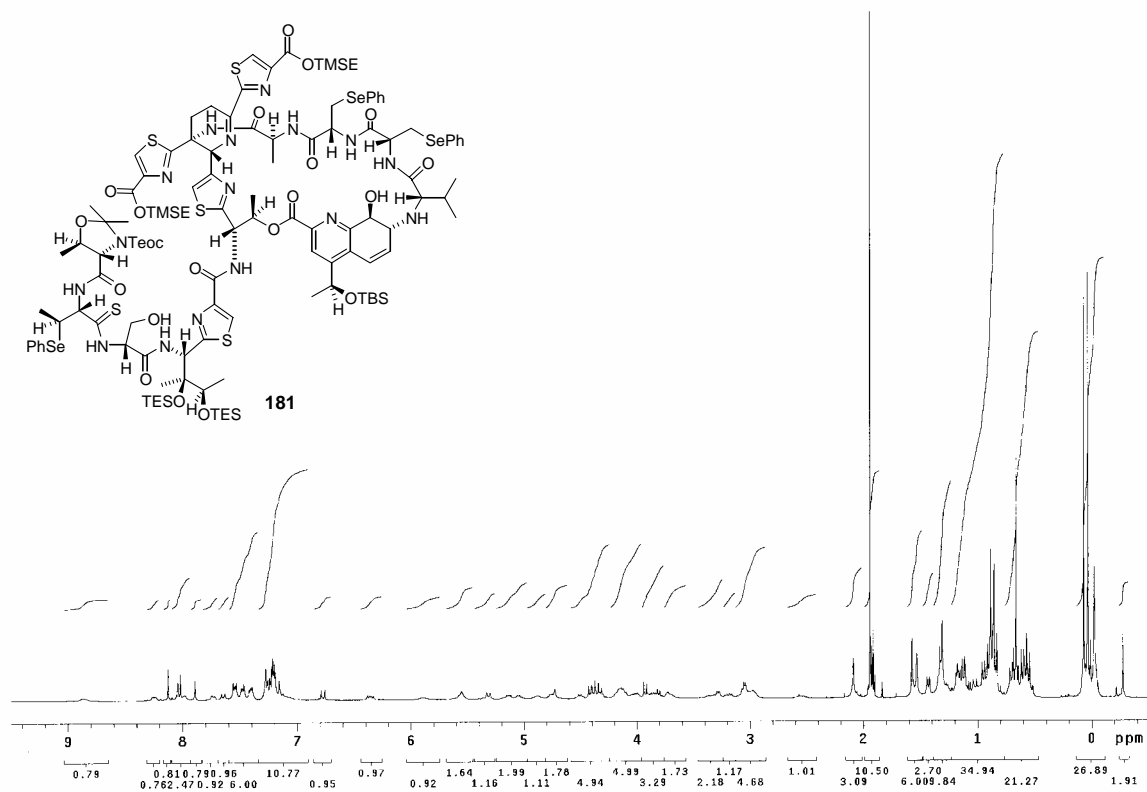


Figure 71 ¹H NMR spectrum of **181** (CD₃CN, 50 °C)

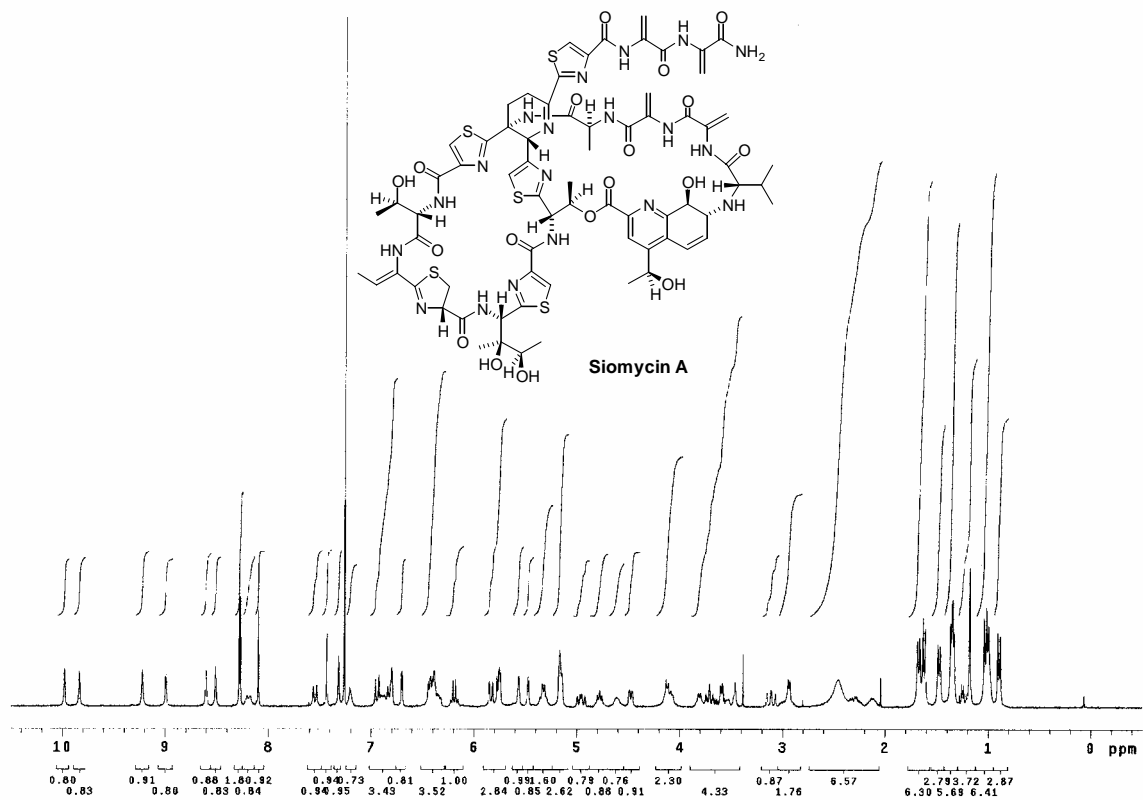


Figure 72 ^1H NMR spectrum of siomycin A (natural) (CDCl_3 , ca. 6.5 mM)

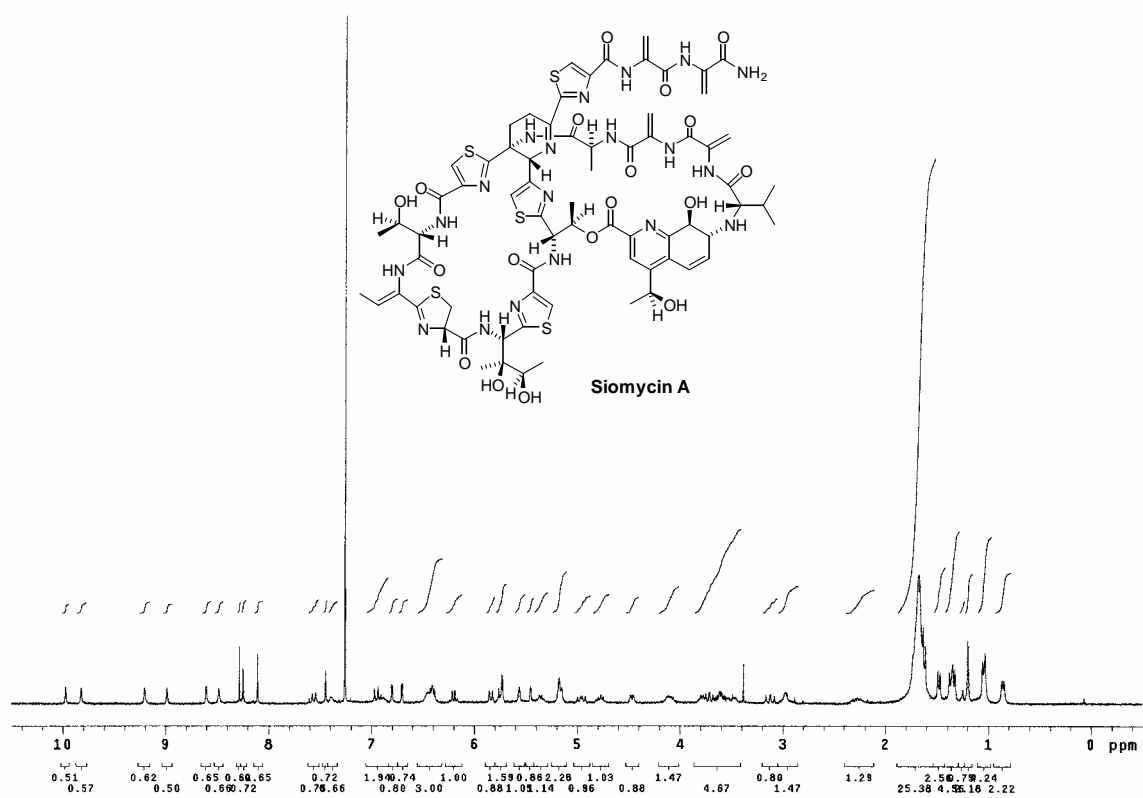


Figure 73 ^1H NMR spectrum of siomycin A (natural) (CDCl_3 , ca. 0.5 mM)

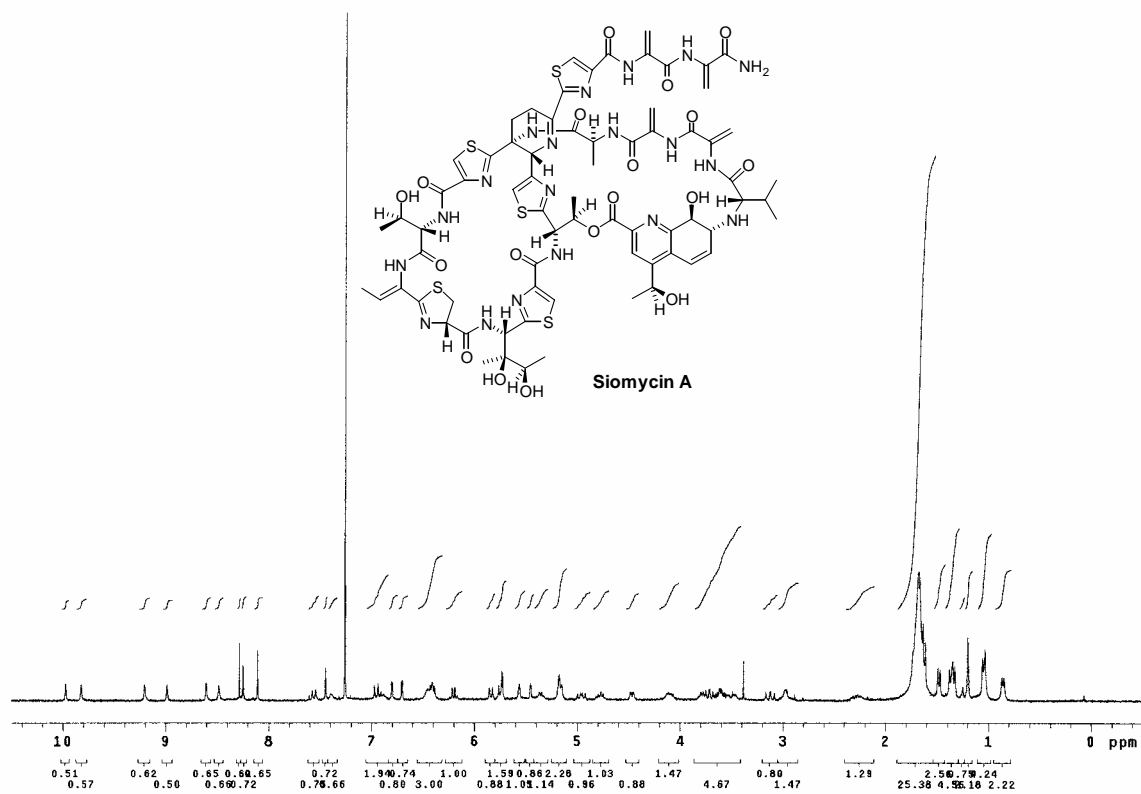


Figure 74 ^1H NMR spectrum of siomycin A (natural) (CDCl_3 , ca. 0.5 mM)

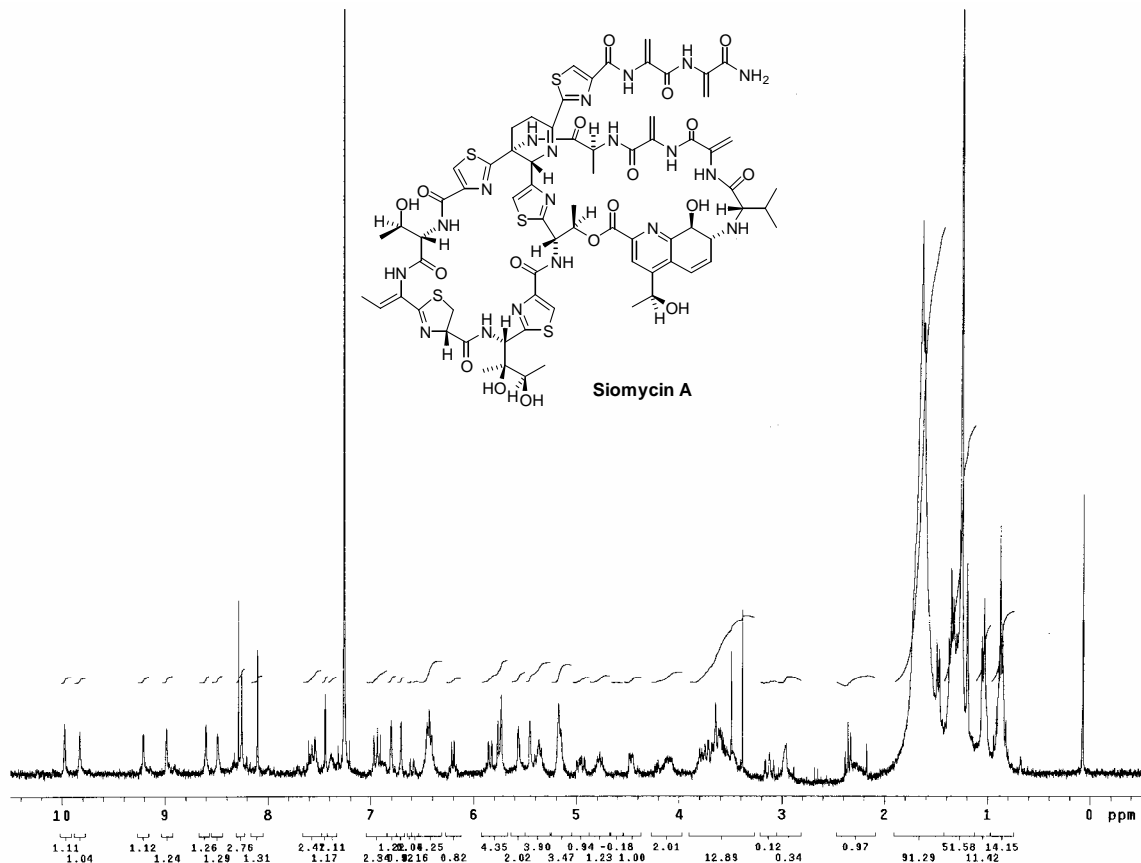


Figure 75 ^1H NMR spectrum of siomycin A (synthetic) (CDCl_3 , ca. 0.5 mM)

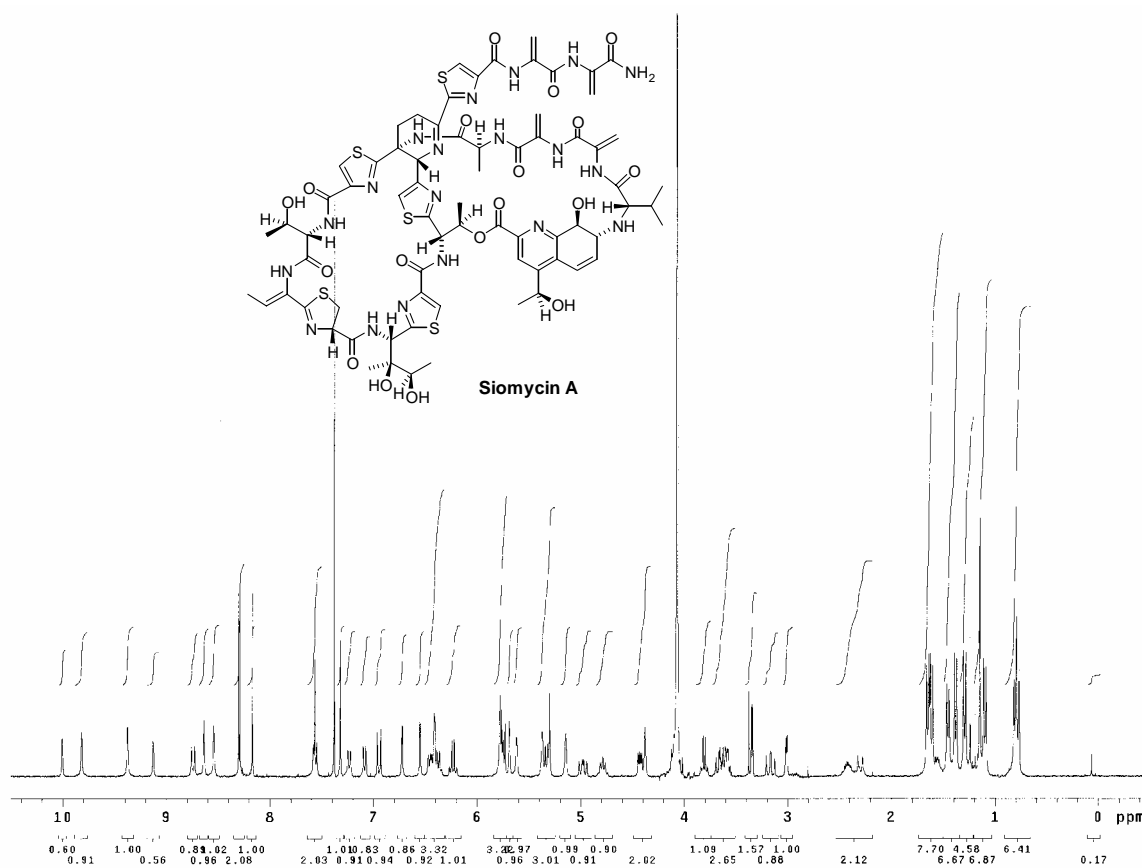


Figure 76 ¹H NMR spectrum of **siomycin A (natural)** (CDCl₃-CD₃OD (4:1), ca. 6.5 mM)

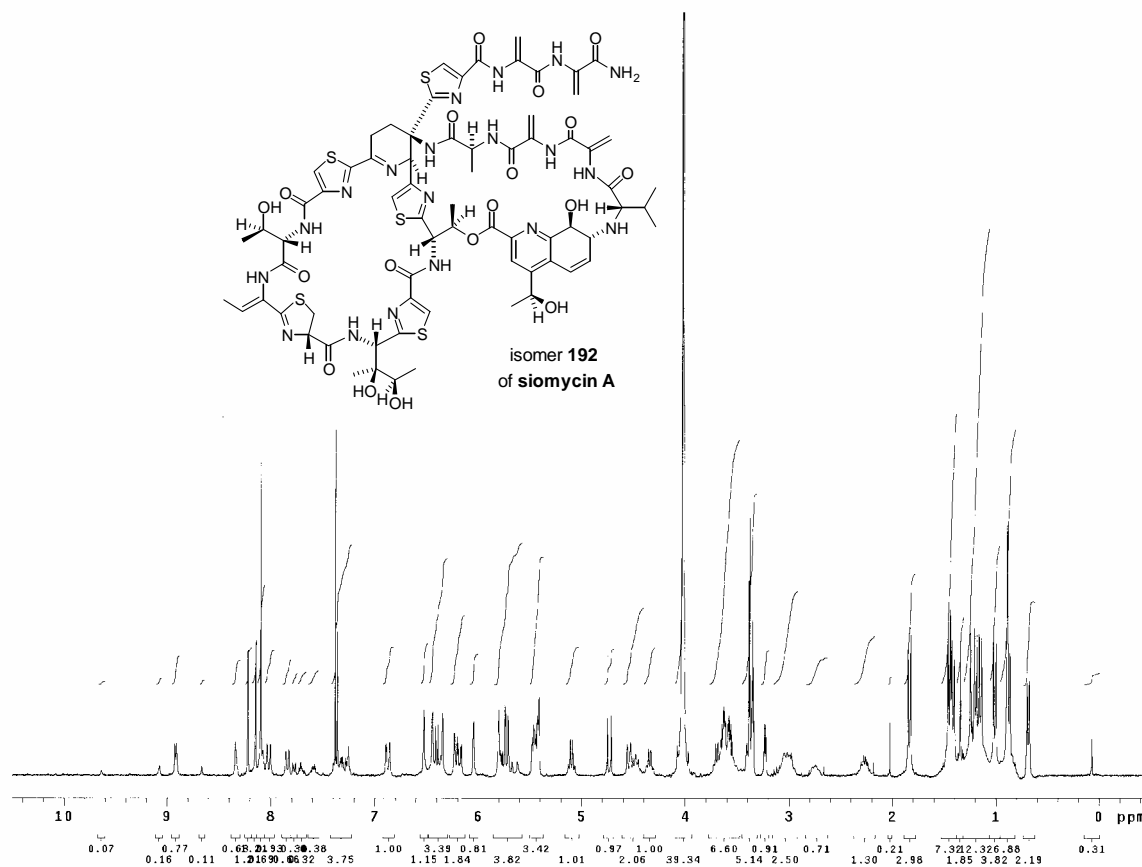


Figure 77 ¹H NMR spectrum of **isomer 192** (CDCl₃-CD₃OD (4:1), ca. 4.8 mM)

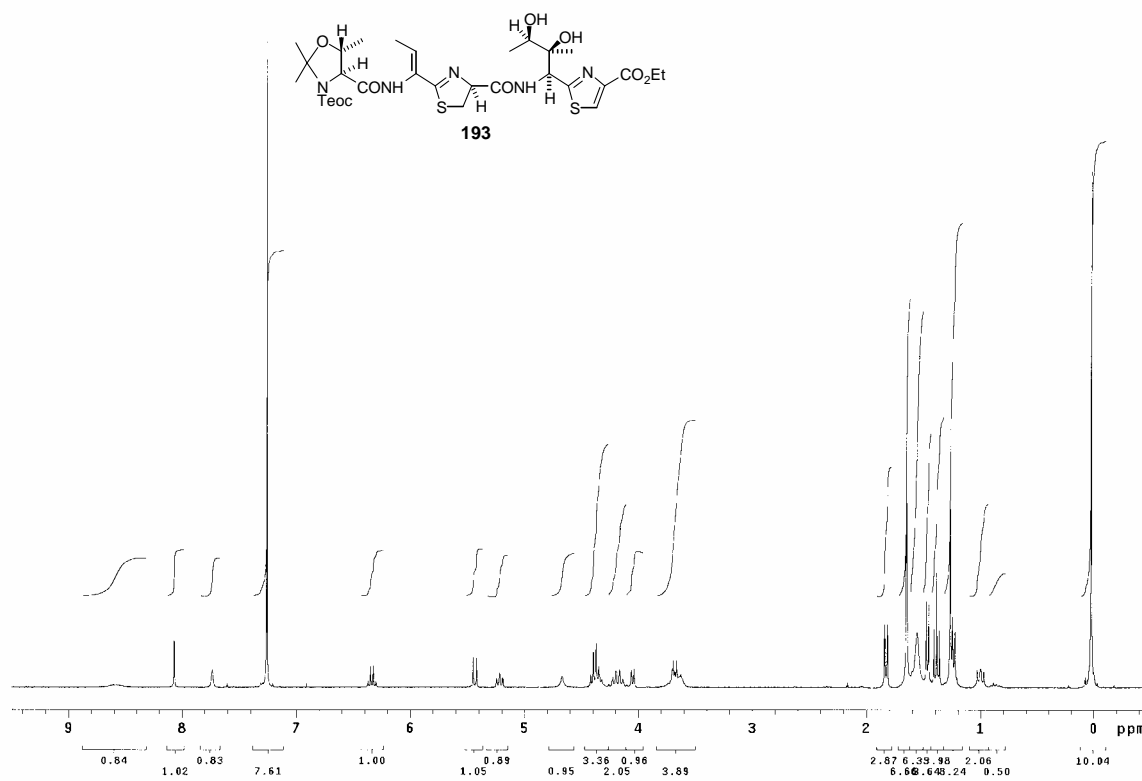


Figure 78 ¹H NMR spectrum of **193** (CDCl₃)

参考文献

- 1) (a) Higashibayashi, S.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 105-110. (b) Higashibayashi, S.; Mori, T.; Shinko, K.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 111-122. (c) Higashibayashi, S.; Kohno, M.; Goto, T.; Suzuki, K.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3707-3712. (d) Mori, T.; Satouchi, Y.; Tohmiya, H.; Higashibayashi, S.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6417-6422. (e) Mori, T.; Tohmiya, H.; Satouchi, Y.; Higashibayashi, S.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6423-6427.
- 2) (a) Pagano, J. F.; Weinstein, M. J.; Stout, H. A.; Donovick, R. *Antibiotics Ann.* **1955-1956**, 554-559. (b) Vandeputte, J.; Dutcher, J. D. *Antibiotics Ann.* **1955-1956**, 560-561. (c) Steinberg, B. A.; Jambor, W. P.; Suydam L. O. *Antibiotics Ann.* **1955-1956**, 562-565.
- 3) (a) Kenner, G. W.; Sheppard, R. C.; Stehr, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1960**, 23-26. (b) Cross, D. F. W.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C.; Stehr, C. E. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2143-2150. (c) Bodanszky, M.; Fried, J.; Sheehan, J. T.; Williams, N. J.; Alicino, J.; Cohen, A. I.; Keeler, B. T.; Birkhimer, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2478-2490. (d) Barton, M. A.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 2115-2119. (e) Bodanszky, M.; Scozzie, J. A.; Muramatsu, I. *J. Antibiotics* **1970**, *23*, 9-12.
- 4) (a) Tori, K.; Tokura, K.; Okabe, K.; Ebata, M.; Otsuka, H.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 185-188. (b) Olesker, A.; Valente, L.; Barata, L.; Lukacs, G.; Hull, W. E.; Tori, K.; Tokura, K.; Okabe, K.; Ebata, M.; Otsuka, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 577-578. (c) Tori, K.; Tokura, K.; Yoshimura, Y.; Okabe, K.; Otsuka, H.; Inagaki, F.; Miyazawa, T. *J. Antibiot.*, **1979**, *32*, 1072-1077. (d) Tori, K.; Tokura, K.; Yoshimura, Y.; Terui, Y.; Okabe, K.; Otsuka, H.; Matsushita, K.; Inagaki, F.; Miyazawa, T. *J. Antibiot.*, **1981**, *34*, 124-129. (e) Hensens, O. D.; Albers-Schönberg, G.; Anderson, B. F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 799-813. (f) Hensens, O. D.; Albers-Schönberg, G. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 814-831. (g) Hensens, O. D.; Albers-Schönberg, G. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 832-845. (h) Mocek, U.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1649-1652.
- 5) Anderson, B.; Hodgkin, D. C.; Viswamitra, M. A. *Nature*, **1970**, *225*, 233-235.
- 6) (a) Nishimura, H.; Okamoto, S.; Mayama, M.; Ohtsuka, H.; Nakajima, K.; Tawara, K.; Shimohira, M.; Shimaoka, N. *J. Antibiot., Ser. A*, **1961**, *14*, 255-263. (b) Ebata, M.; Miyazaki, K.; Otsuka, H. *J. Antibiot.*, **1969**, *22*, 364-368. (c) Tokura, K.; Tori, K.; Yoshimura, Y.; Okabe, K.; Otsuka, H.; Matsushita, K.; Inagaki, F.; Miyazawa, T. *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 1563-1567. 文献 4a, 4b, 4c, 4d も参照。
- 7) (a) Ebata, M.; Miyazaki, K.; Otsuka, H. *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 423-433. (b) Ebata, M.; Miyazaki, K.; Otsuka, H. *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 434-441.
- 8) Clayden, N. J.; Inagaki, F.; Williams, R. J. P.; Morris, G. A.; Tori, K.; Tokura, K.; Miyazawa,

T. *Eur. J. Biochem.* **1982**, *123*, 127-131.

9) (a) Miyairi, N.; Miyoshi, T.; Aoki, H.; Kohsaka, M.; Ikushima, H.; Kunugita, K.; Sakai, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 113-119. (b) Miyairi, N.; Miyoshi, T.; Aoki, H.; Kohsaka, M.; Ikushima, H.; Kunugita, K.; Sakai, H.; Imanaka, H. *Antimicrob. Ag. Chemother.* **1972**, *1*, 192-196. (c) Muramatsu, I.; Hikawa, E.; Hagitani, A.; Miyairi, N. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 537-538. (d) Muramatsu, I.; Motoki, Y.; Aoyama, M.; Suzuki, H. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 383-387. (e) Hensens, O. D.; Albers-Schönberg, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3649-3652. (f) Motoki, Y.; Muramatsu, I. *Peptide Chemistry* **1979**, 13-18. 文献 4c, 4d, 4f, 4g も参照

10) Puar, M. S.; Ganguly, A. K.; Afonso, A.; Brambilla, R.; Mangiaracina, P.; Sarre, O.; MacFarlane, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5231-5233.

11) Puar, M. S.; Chan, T. M.; Hegde, V.; Patel, M.; Bartner, P.; Ng, K. J.; Pramanik, B. N.; MacFarlane, R. D. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 221-224.

12) (a) Su, T. L. *Brit. J. Exp. Path.* **1948**, *29*, 473-481. (b) Heatley, N. G.; Doery, H. M. *Biochem. J.* **1951**, *50*, 247-253. (c) Fuller, A. T. *Nature* **1955**, *175*, 722-723. (d) Abraham; Heatley; Brookes; Fuller; Walker, *Nature* **1956**, *178*, 44-45. (e) Brookes, P.; Fuller, A. T.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1957**, 689-699. (f) Mijovic, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1957**, 909-916. (g) Brookes, P.; Clark, R. J.; Fuller, A. T.; Mijovic, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 916-925. (h) Brookes, P.; Clark, R. J.; Majhofer, B.; Mijovic, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 925-931. (i) Mijovic, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3381-3394. (j) Dean, B. M.; Mijovic, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3394-3400. (k) Clark, R. J.; Walker, J. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1354-1356. (l) Hall, G. E.; Walker, J. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 11357-1360. (m) James, M. N.; Watson, K. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1361-1371. (n) Hall, G. E.; Sheppard, N.; Walker, J. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1371-1373. (o) Walker, J.; Olesker, A.; Valente, L.; Rabanal, R.; Lukas, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 706-708. (p) Bycroft, B. W.; Gowland, M. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 256-258.

13) (a) Shoji, J.; Hindo, H.; Wakisaka, Y.; Koizumi, K.; Mayama, M.; Matsuura, S.; Matsumoto, K. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 366-374. (b) Shoji, J.; Kato, T.; Yoshimura, Y.; Tori, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1126-1136.

14) (a) Nagai, K.; Kamigiri, K.; Arao, N.; Suzumura, K.; Kawano, Y.; Yamaoka, M.; Zhang, H.; Watanabe, M.; Suzuki, K. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 123-128. (b) Suzumura, K.; Yokoi, T.; Funatsu, M. Nagai, K.; Tanaka, K.; Zhang, H.; Suzuki, K. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 129-134.

15) Kamigiri, K.; Watanabe, M.; Nagai, K.; Arao, N.; Suzumura, K.; Suzuki, K.; Kurane, R.; Yamaoka, M.; Kawano, Y. *PCT Int. Appl.* 072617, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 246602.

16) (a) Reusser, F. *Biochemistry* **1969**, *8*, 3303-3308. (b) Tanaka, T.; Endo, T.; Shimazu, A.; Yoshida, R.; Suzuki, Y.; Otake, N.; Yonehara, H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 231-237. (c) Liesch, J. M.; McMillan, J. A.; Pandey, R. C.; Paul, I. C.; Rinehart, K. L. Jr.; Rausser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 299-300. (d) Liesch, J. M.; Millington, D. S.; Oandey, R. C.; Rinehart, K. I. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8237-8249. (e) Abe, H.; Kushida, K.; Shiobara, Y.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1401-1404. (f) Lau, R. C. M.; Rinehart, K. L. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1466-1472.

- 17) (a) Egawa, Y.; Umino, K.; Tamura, Y.; Shimizu, M.; Kaneko, K.; Sakurazawa, M.; Awataguchi, S.; Okuda, T. *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 12-17. (b) Abe, H.; Ikeda, M.; Takaishi, T.; Ito, Y.; Okuda, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 735-736. (c) Okuda, T. *Heterocycles* **1977**, *8*, 461-463. (d) Abe, H.; Takahashi, T.; Okuda, T.; Aoe, K.; Date, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2791-2794. (e) Kumar, E. K. S. V.; Kenia, J.; Mukhopadhyay, T.; Nadkani, S. R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1562-1564. 文献 16e も参照
- 18) Yun, B.-S.; Hidaka, T.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 11659-11664.
- 19) Yun, B.-S.; Seto, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 876-880.
- 20) Yun, B.-S.; Hidaka, T.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 969-975.
- 21) (a) Yun, B.-S.; Hidaka, T.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 510-514. (b) Yun, B.-S.; Fujita, K.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9683-9687.
- 22) Matsumoto, M.; Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Tanimoto, T.; Matsumoto, K.; Yoshida, T.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1464-1469.
- 23) Yun, B.-S.; Hidaka, T.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1541-1545.
- 24) (a) Holgado, G. G.; Rodríguez, J. C.; Hernández, L. M. C.; Díaz, M.; Fernández-Abalos, J. M.; Trujillano, I.; Santamaría, R. I. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 383-390. (b) Rodríguez, J. C.; Holgado, G. G.; Sánchez, R. I. S.; Cañedo, L. M. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 391-395.
- 25) (a) Selva, E.; Beretta, G.; Montanini, N.; Saddler, G. S.; Gastaldo, L.; Ferrari, P.; Lorenzetti, R.; Landini, P.; Ripammonti, F.; Goldstein, B. P.; Berti, M.; Monatanaro, L.; Denaro, M. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693-701. (b) Kettenring, J.; Colombo, L.; Ferrari, P.; Tavecchia, P.; Nebuloni, M.; Vekey, K.; Gallo, G. G.; Selva, E. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702-715. (c) Tavecchia, P.; Gentili, P.; Kurz, M.; Sottani, C.; Bonfichi, R.; Lociuoro, S.; Selva, E. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1564-1567.
- 26) (a) Stella, S.; Nontanni, N.; Monnier, F. L.; Ferrari, P.; Colombo, L.; Landini, P.; Ciciliato, I.; Goldstein, B. P.; Selva, E.; Denaro, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 781-786. (b) Ferrari, P.; Colombo, L.; Stella, S.; Selva, S.; Zerilli, L. F. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1304-1311.
- 27) Dedono, M.; Molloy, R. M.; Oocolowitz, J. L.; Paschal, J. W.; Hunt, A. H.; Michel, K. M.; Martin, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5200-5208.
- 28) (a) Shimanaka, K.; Kinoshita, N.; Iinuma, H.; Hmada, M.; Takeuchi, Y. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 668-674. (b) Shimanaka, K.; Tahashi, Y.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1145-1152. (c) Shimanaka, K.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1153-1159. (d) Shimanaka, K.; Iinuma, H.; Hamada, M.; Ikeno, S.; S.-Tsuchiya, K.; Arita, M.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 182-184.
- 29) (a) Aoki, M.; Othuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 217-220. (b) Aoki, M.; Othuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 221-224. (c) Aoki, M.; Othuka, T.; Yamada, M.; Ohba, Y.; Yoshizaki, H.; Yasuno, H.; Sano, T.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 582-588.
- 30) (a) Prange, T.; Ducruix, A.; Pascard, C.; Lunel, J. *Nature* **1977**, *265*, 189-190. (b) Pascard, C.; Durcuix, A.; Lunel, J.; Prange, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6418-6423. (c) Depaire, H.;

Thomas, J. P.; Brun, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1395-1396. (d) Depaire, H.; Thomas, J. P.; Brun, A.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1397-1400. (e) Depaire, H.; Thomas, J. P.; Brun, A.; Hull, W. E.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1401-1402. (f) Depaire, H.; Thomas, J. P.; Brun, A.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1403-1406. (g) Endo, T.; Yonehara, H. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 623-625.

31) (a) Steinberg, D. A.; Bernan, V. S.; Montenegro, D. A.; Abbanat, D. R.; Pearce, C. J.; Korshalla, J. D.; Jacobus, N. V.; Petersen, P. J.; Mroczeni-Wildey, M. J.; Maiese, W. M.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 887-893. (b) Northcote, P. T.; Williams, D.; Manning, J. K.; Borders, D. B.; Maiese, W. M.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 894-900. (c) Northcote, P. T.; Siegel, M.; Borders, D. B.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908.

32) Keller-Juslen, C.; Kuhn, M.; DeLisle King, H. Ger. Offen. 2,-921, 148, 1979; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 6124k.

33) Sasaki, T.; Otani, T.; Matsumoto, H.; Unemi, N. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721.

34) (a) Constantine, K. L.; Mueller, L.; Huang, S.; Abid, S.; Lam, K. S.; Li, W.; Leet, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285. (b) Li, W.; Leet, J. E.; Ax, H. A.; Gustavson, D. R.; Brown, D. M.; Turner, L.; Brown, K.; Clark, J.; Yang, H. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 226-231. (c) Leet, J. E.; Li, W.; Ax, H. A.; Matson, J. A.; Huang, S.; Huang, R.; Cantone, J. L.; Drexler, D.; Dalterio, R. A.; Lam, K. S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 232-242.

35) (a) Floss, H. G.; Beale, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 146-177. (b) Zhou, P.; O'Hagan, D.; Mocek, U.; Zeng, Z.; Yuen, L.-D.; Frenzel, T.; Unkefer, C. J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7274-7276. (c) Smith, T. M.; Priestley, N. D.; Knaggs, A. R.; Nguyen, T.; Floss, H. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1612-1614. (d) Smith, U. M.; Zeng, Z.; O'Hang, D.; Zhou, P.; Fan, L.-D. G.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7992-8001. (e) Priestley, N. D.; Smith, T. M.; Shipley, P. R.; Floss, H. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1135-1147.

36) (a) Pearce, C. J.; Rinehart, K. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5069-5070. (b) Rinehart, Jr., K. L.; Weller, D.D.; Pearce, C. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 1-20. (c) Lau, R. C. M.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7606-7610.

37) (a) Houck, D. R., Chen, L.-C., Keller, P. J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1250-1252. (b) Houck, D. R., Chen, L.-C., Keller, P. J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5800-5806. (c) Mocek, U.; Knaggs, A. R.; Tsuchiya, R.; Nguyen, T.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7557-7568.

38) Favret, M. E.; Paschal, J. W.; Elzey, T. K.; Boeck, L. V. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1499-1511.

39) Fate, G. D.; Benner, C. P.; Grode, S. H.; Gilbertson, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11363-11368.

40) De Pietro, M. T.; Marazzi, A.; Sosio, M. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1066-1071.

41) チオストレプトン系抗生物質とチオペプチド系抗生物質の化学的、生物学的性質に関する review が報告されている : Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685-714.

- 42) (a) Reusser, H. *Biochemistry* **1969**, *8*, 3303. (b) Pestka, S.; Bodley, J. W. In *Antibiotics. Mechanisms of Action* **1975**, *3*, 551-573. (c) Cundliffe, E. *Antibiotics and Prokaryotic Ribosomes: Action, Interaction, and Resistance in Ribosomes Structure, Function, Genetics* **1980**, 555-581, University Park Press, Baltimore, MD. (d) Cundliffe, E.; Thompson, J. *Nature* **1979**, *278*, 859. (e) Thompson, J.; Cundliffe, E. *J. Bacteriol.* **1980**, *142*, 455. (f) Thompson, J.; Schmidt, F.; Cundliffe, E. *J. Mol. Biol.* **1982**, *257*, 7915. (g) Thompson, J.; Cundliffe, E.; Dahlberg, A. E. *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 457.
- 43) Dennis, S. M.; Nagaraja, T. G.; Dayton, A. D. *Res. Vet. Sci.* **1986**, *41*, 251-256.
- 44) (a) Xing, Y. Y.; Draper, D. E. *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581-1588. (b) Heffron, S. E.; Journak, F. *Biochemistry* **2000**, *39*, 37-45. (c) Lentzen, G.; Klinck, R.; Matassova, N.; Aboul-ela, F.; Murchie, A. I. H. *Chemistry & Biology* **2003**, *10*, 769-778. (d) Bowen, W. S.; Van Dyke, N.; Murgola, E. J.; Lodmell, J. S.; Hill, W. E. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 2934-2943.
- 45) (a) Mine, K.; Miyairi, N.; Takano, N.; Mori, S.; Watanabe, N. *Antimicrob. Chemother.* **1972**, *1*, 496-503. (b) Keppens, L.; DeGrote, G. *Rev. Agric.(Brussels)* **1979**, *32*, 159. (c) Muir, L. A.; Riches, E. L.; Duquette, P. F.; Smith, G. E. *J. Anim. Sci.* **1980**, *50*, 547-553. (d) Casteels, M.; Bekaert, H.; Buysse, F. X. *Rev. Agric.(Brussels)* **1980**, *33*, 1069. (e) Benazet, F.; Cartier, M.; Florent, J.; Godard, C.; Jung, G.; Lunel, J.; Mancy, D.; Pascal, C.; Renaut, J.; Tarridec, P.; Theilleux, J.; Tissier, R.; Dubost, M.; Ninet, L. *Experientia* **1980**, *36*, 414-416.
- 46) (a) Murakami, T.; Holt, T. G.; Thompson, C. J. *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 1459-1466. (b) Holmes, D. J.; Caso, J. L.; Thompson, C. J. *EMBO J.* **1993**, *12*, 3183-3191. (c) Chiu, M. L.; Folcher, M.; Griffin, P.; Holt, T.; Klatt, T.; Thompson, C. J. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2332-2341. (d) Chiu, M. L.; Folcher, M.; Katoh, T.; Puglia, A. M.; Vohradsky, J.; Yun, B.-S.; Seto, H.; Thompson, C. J. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 20578-20586. (e) Kahmann, J. D.; Sass, H.-J.; Allan, M. G.; Seto, H.; Thompson, C. J.; Grzesiek, S. *EMBO J.* **2003**, *22*, 1824-1834.
- 47) (a) Sullivan, M. L. J.; Kumar, S.; Rogers, M. J.; McCutchan, T. F. *Molecular and Biochemical Parasitology* **2000**, *109*, 17-23. (b) Clough, B.; Rangachari, K.; Strath, M.; Preiser, P. R.; Wilson, R. J. M. I. *Protist* **1999**, *150*, 189-195. (c) Rogers, M. J.; Cundliffe, E.; McCutchan, T. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 715-716. (d) Rogers, M. J.; Bukhman, Y. V.; McCutchan, T. F.; Draper, D. E. *RNA-a Publication of the RNA Society* **1997**, *3*, 815-820. (e) Clough, B.; Preiser, M.; Denny, P.; Wilson, I. *FEBS Lett.* **1997**, *406*, 123-125. (f) McCunkey, G. A.; Rogers, M. J.; McCutchan, T. F. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2046-2049.
- 48) Jonghee, K. *PCT Int. Appl.* WO 2002066046, [CAN 137: 195555], 2002.
- 49) Ueno, M.; Furukawa, S.; Abe, F.; Ushioda, M.; Fujine, K.; Johki, S.; Hatori, H.; Ueda, H. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 590-596.
- 50) Ayida, B. K.; Simonsen, K. B.; Vourloumis, D.; Hermann, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2457-2460.
- 51) Bower, J.; Drysdale, M.; Hebdon, R.; Jordan, A.; Lentzen, G.; Matassov, N.; Murchie, A.; Powles, J.; Roughley, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2455-2458.
- 52) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Rahimipour, S.; Estrada, A. A.; Lee, S. H.; O'Brate, A.;

- Giannakakou, P.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15042-15044.
- 53) (a) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Funke, C.; Zak, M.; Zécéri, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1937-1940. (b) Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Safina, B. S.; Zak, M.; Bulat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941-1945. (c) Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Zak, M.; Bulat, S.; Bella, M.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3418-3424. (d) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Estrada, A. A.; Lee, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087-5092. (e) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Lee, S. H.; Estrada, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092-5097. (f) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Lee, S. H.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A.; Funke, C.; Zécéri, F. J.; Bulat, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159-11175. (g) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Estrada, A. A.; Lee, S. H.; Nevalainen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176-11183.
- 54) (a) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382. (b) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 355-358. (c) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023-13034.
- 55) (a) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *Synlett* **1998**, 361-362. (b) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2049-2050. (c) Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301-3313.
- 56) (a) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Jenkins, R. L.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2004**, 102-103. (b) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 946-948. (c) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644-15651.
- 57) (a) Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4263-4266. (b) Nakamura, Y.; Shin, C.-g.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1992**, 1005-1008. (c) Okumura, K.; Shigekuni, M.; Nakamura, Y.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **1996**, 1025-1026. (d) Ciufolini, M. A.; Shen, Y. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3804-3805. (e) Shin, C.-g.; Okumura, K.; Shigekuni, M.; Nakamura, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 139-140. (f) Okumura, K.; Ito, A.; Yoshioka, D.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1319-1324. (g) Okumura, K.; Nakamura, Y.; Shin, C.-g. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1561-1569. (h) Okumura, K.; Suzuki, T.; Nakamura, Y.; and Shin, C.-g. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2483-2490. (i) Ciufolini, M. A.; Shen, Y.-C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1843-1846. (j) Fenet, B.; Pierre, F.; Cundliffe, E.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2367-2370. (k) Moody, C. J.; Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760-1761. (l) Yonezawa, Y.; Konn, A.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2735-2746. (m) Bagley, M. C.; Merritt, E. A. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 829-831.
- 58) (a) Kelly, T. R.; Echavarren, A.; Chandrakumar, N. S.; Köksal, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2127-2130. (b) Shin, C.-g.; Nakamura, Y.; Okumura, K.; *Chem. Lett.* **1993**, 1405-1408. (c) Yamada, T.; Okumura, K.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **2001**, 102-103. (d) Saito, H.;

Yamada, T.; Okumura, K.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **2002**, 1098-1099. (e) Shin, C.-g.; Saito, H.; Yonezawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *61*, 45-50.

59) (a) Koerber-Plé, K.; Massiot, G. *Synlett* **1994**, 759-760. (b) Koerber-Plé, K.; Massiot, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1309-1315. (c) Umemura, K.; Tate, T.; Yamaura, M.; Yoshimura, J.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Synthesis* **1995**, 1423-1426. (d) Shin, C.-g.; Nakamura, Y.; Yamada, Y.; Yonezawa, Y.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3151-3160. (e) Shin, C.-g.; Yamada, Y.; Hayashi, K.; Yonezawa, Y.; Umemura, K.; Tanji, T.; Yoshimura, J. *Heterocycles* **1996**, *43*, 891-898. (f) Umemura, K.; Noda, H.; Yoshimura, J.; Konn, A.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3539-3542. (g) Umemura, K.; Noda, H.; Yoshimura, J.; Konn, A.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1391-1396. (h) Bentley, D. J.; Fairhurst, J.; Gallagher, P. T.; Manteuffel, A. K.; Moody, C. J.; Pinder, J. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 701-708. (i) Fletcher, M. D.; Hurst, T. E.; Miles, T. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454-5463.

60) (a) Kelly, T. R.; Lang, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5319-5322. (b) Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633. (c) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4421-4424. (d) Kayano, T.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 72-73. (e) Xiong, X.; Bagley, M. C.; Chapaneri, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6121-6124. (f) Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389-1399. (g) Bagley, M. C.; Glover, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 66-72.

61) (a) Shin, C.-g.; Ito, A.; Okumura, K.; Nakamura, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 45-46. (b) Okabe, A.; Ito, A.; Okumura, K.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **2001**, 380-381. (c) Shin, C.-g.; Okabe, A.; Ito, A.; Ito, A.; Yonezawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1583-1596. (d) Endoh, N.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 643-644. (e) Bagley, M. C.; Xiong, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3401-3404.

62) (a) Okumura, K.; Ito, A.; Saito, H.; Nakamura, Y.; Shin, C.-g. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2309-2316. (b) Umemura, K.; Ikeda, S.; Yoshimura, J.; Okumura, K.; Saito, H.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **1997**, 1203-1204.

63) (a) Okumura, K.; Saito, H.; Shin, C.-g.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1863-1870. (b) Okumura, K.; Suzuki, T.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **2000**, *53*, 765-770. (c) Suzuki, T.; Nagasaki, A.; Okumura, K.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **2001**, *55*, 835-840. (d) Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199-1201. (e) Delgado, O.; Heckmann, G.; Muller, H. M.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4599-4608.

64) (a) Yonezawa, Y.; Saito, H.; Suzuki, S.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **2002**, *57*, 903-908. (b) Suzuki, S.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-g. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 814-815.

65) Nicolaou, K. C.; Lee, S. H.; Estrada, A. A.; Zak, M. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3802-3806;

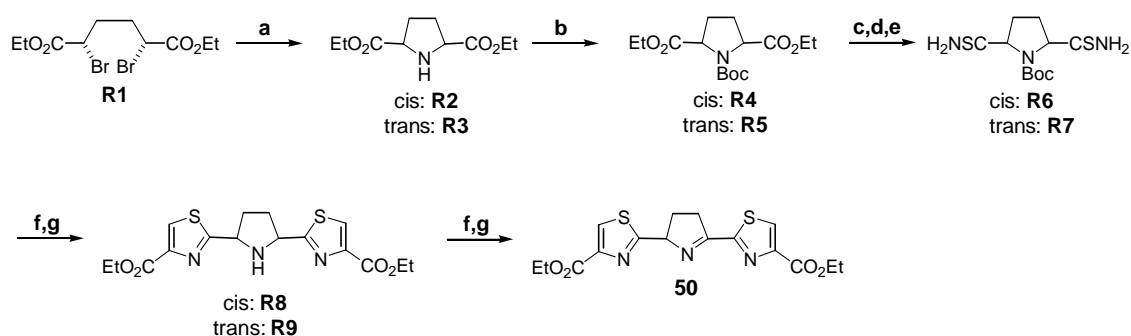
Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 3736-3740.

66) (a) Yonetani, K.; Hirotsu, Y.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3302-3305; (b) Wipf, P.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397-5400. (c) Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *Synlett* **1995**, 417-419. (d) Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395-6398. (e) Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358-12367; (f) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1-10.

67) (a) Schmidt, U.; Häusler, J.; Öhler, E.; Poisel, H. *Fortschr. Chem. Org.* **1977**, *37*, 251-327. (b) Noda, K.; Shimohigashi, Y.; Izumiya, N. *The Peptides*, Ed.; Gross, E. and Meienhofer, Academic Press, New York, **1983**, Vol.5, 285-339. (c) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159-172. (d) Humphrey, J. M.; Chamberlin, R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266. (e) Srinivasan, A.; Richards, K. D.; Olsen, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 891-894. (f) Bonauer, C.; Walenzyk, T.; König, B. *Synthesis* **2006**, 1-20.

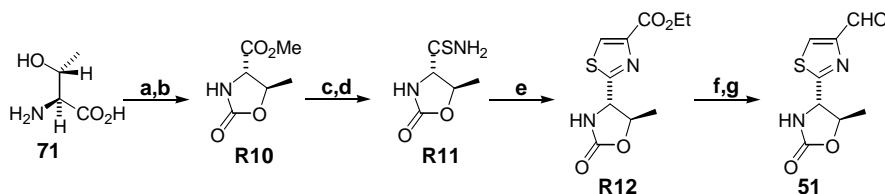
68) 「複素環を有する天然由来のアミノ酸およびペプチドの合成研究」(平成 13 年度博士論文)、東林修平.

69) 東林の経路⁶⁸⁾を基に行った合成経路を下に示す。



Scheme R1 Synthesis of dehydropyrrolidine **50**. Reagents and conditions: (a) NH_3/EtOH , 70°C , 25 h, **R2** 47%, **R3** 32%; (b) Boc_2O 1.5 eq., NEt_3 1.5 eq., THF, rt, 1 h, **R4** quantitative yield from **R2**, or Boc_2O 1.5 eq., DMAP 0.1 eq., NEt_3 1.5 eq., THF, rt, 1 h, then neat 50°C , 12 h, **R5** 94% from **R3**; (c) NaOH 3.0 eq., $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}-1,4\text{-dioxane}$ (2:1:1), rt, 3 h; (d) ClCO_2Et 2.2 eq., NEt_3 2.4 eq., THF, -15°C , 15 min, then NH_3 , 10 min, -15°C , 30 min, rt, 90 min; (e) Lawesson's reagent 0.6 eq., 1,4-dioxane, 90°C , 1.5 h, **R6** 82% from **R4**, **R6** 18% and **R7** 45% from **R5**; (f) ethyl bromopyruvate 2.0 eq., EtOH, reflux, 2 h, **R8** 61% and **R9** 17% from **R6**, **R8** 32% and **R9** 32% from **R7**; (g) $t\text{-BuOCl}$ 1.05 eq., THF, -78°C , 20 min, then NEt_3 4.0 eq., rt, 4 h, 95% from **R8**, 76% from **R9**

70) 東林の経路⁶⁸⁾を基に行った合成経路を下に示す。



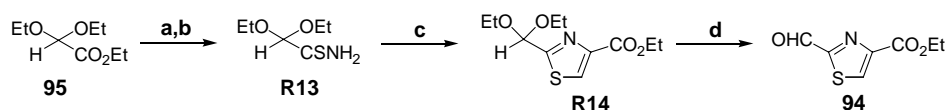
Scheme R2 Synthesis of aldehyde **51**. Reagents and conditions: (a) triphosgen 0.33 eq., NaOH 1.0 eq., K_2CO_3 1.5 eq., $\text{H}_2\text{O}:1,4\text{-dioxane}=3:2$, rt, 12 h, then 3 M aq. HCl ; (b) HCl/MeOH , $\text{HC}(\text{OMe})_3$ 3.0 eq., reflux, 3 h, 73% from **71**; (c) NH_3/MeOH , rt, 3 h; (d) Lawesson's reagent 0.55 eq., 1,4-dioxane, 80°C , 1 h; (e) ethyl bromopyruvate 1.1 eq., EtOH, reflux, 1 h, 80% from **R10**; (f) DIBAL 3.2 eq., CH_2Cl_2 , -78°C , rt, 2 h, 94%; (g) CMD 15 eq., $\text{AcOEt}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), rt, 20 h, 85%.

71) Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078-6092.

72) (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.;

- Martínez-Ripoll, M.; André, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2316-2317. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Alonso, M.; Guerrero-Strachan, C.; Fonseca, I. *Synlett* **1999**, 1543-1546.
- 73) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13-18.
- 74) (a) Bachmann, W. E.; Cava, M. P.; Dreiding, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5554-5555. (b) Scully, Jr. F. E.; Davis, R. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1467-1468.
- 75) 57のピペリジン C2位のプロトンよりも C6位プロトンの方がより酸性度が大きい:(a) Meyers, A. I.; Knaus, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3408-3410. (b) Knaus, G.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1189-1192. (c) Knaus, G.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1192-1195.
- 76) (a) Sieber, P.; Iselin, B. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 622-632; (b) Wang, S.; Merrifield, R. B. *Int. J. Protein Res. I*, **1969**, 235-244. (c) Feinberg, R. S.; Merrifield, R. B. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5865-5871.
- 77) Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis*, **1982**, 138-141.
- 78) (a) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kimura, T.; Fujiwara, Y.; Kiso, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3177-3180. (b) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kiso, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3315-3318. (c) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3350-3357.
- 79) Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4185-4188.
- 80) (a) Pu, Y.; Martin, F. M.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1280-1283. (b) Pu, Y.; Lowe, C.; Sailer, M.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3642-3655. (c) Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. In *Organic Synthesis*; Freeman, J. P., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1998; Collect Vol. 9, pp. 24-28.
- 81) Saito, S.; Tamai, H.; Usui, Y.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1243-1246.
- 82) (a) Hashimoto, K.; Sakai, M.; Okuno, T.; Shirahama, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1139-1140. (b) Sakai, M.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Heterocycles* **1997**, *44*, 319-324. (c) Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603-3606. (d) Ley, S. V.; Priour, A.; Heusser, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 711-714. (e) Ley, S. V.; Priour, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3995-4004.
- 83) (a) Ward, D. E.; Vazquez, A.; Pedras, M. S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8008-8009. (b) Ward, D. E.; Vázquez, A.; Pedras, M. S. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1657-1666. (c) Zhou, H.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1335-1338. (d) Nakamura, K.; Isaka, T.; Toshima, H.; Kodaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7221-7224.
- 84) Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O. In *Organic Syntheses*; Freeman, J. P., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1990; Collect. Vol. 7, p372-375.
- 85) (a) McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2573-2577. (b) McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2713-2727.
- 86) (a) Wipf, P.; Uto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5165-5169. (b) Wipf, P.; Uto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1037-1049.
- 87) Rosowsky, A.; Wright, J. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1539-1541.

- 88) Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
- 89) (a) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327-5330. (b) Kunishima, M.; Morita, J.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Synlett* **1999**, 1255-1256. (c) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Morita, J.; Terao, K.; Iwasaki, F.; Tani, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159-13170.
- 90) (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984-995. (b) Kochi, T.; Mukade, T.; Ellman, J. A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2004**, *62*, 128-139. (c) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913-9914. (d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011-8019. (e) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317-1320.
- 91) 次の Shiba ら、Toogood らの報告を参考にチアゾールアルデヒド **94** を合成した(Scheme R3)。: (a) Inami, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 352-360. (b) Toogood, P. L.; Hollenbeck, J. J.; Lam, H. M.; Li, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1543-1546.



Scheme R3. Synthesis of aldehyde **94**. Reagents and conditions: (a) NH₃ gas, EtOH, rt, 3 d, 99%; (b) P₂S₅, benzene, rt, 82%; (c) ethyl bromopyruvate 1.1 eq., MS4A, EtOH, rt, 2.5 h, 93%; (d) LiBF₄ 1.0 eq., CH₃CN, H₂O, rt, 3 h, 77%.

- Spectroscopic data for **94**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CHO), 8.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, thiazole H-5), 4.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).
- 92) 光学活性スルフィニミンへの PhLi + Et₂Zn (or ZnCl₂)の付加の報告例として : (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883-8904. キラルスルフィニミンへの R₂Zn の付加の報告例として : (b) Davis, F. A.; McCoull, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3396-3397.
- 93) Higashibayashi, S.; Tohmiya, H.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett* **2004**, 457-460.
- 94) 光学活性スルホキサイドを利用したオレフィンの立体選択的ジヒドロキシル化の報告例について : Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Clardy, J. C.; Bass, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2458-2459.
- 95) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 96) Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.
- 97) 化合物 **102**: [α]_D²⁸ -2.8 (*c* 1.00, 1 M AcOH) [lit.^{3c}] [α]_D²⁵ -4 (*c* 1, 1 M AcOH), lit.^{7a}] [α]_D²⁰ -2.8 (*c* 1, AcOH), lit.^{9d}] [α]_D²⁵ -4.4 (*c* 1, 1 M AcOH)]. スルフィナミド **93** のエナンチオマーから合成した **102** のエナンチオマーの旋光度は、+4.4 (*c* 1.00, 1 M AcOH, 28 °C)であった。また、**100** のマイナー成分であるジアステレオマー **101** から合成した **102** のジアステレオマーは天然物の分解物と ¹H NMR スペクトルが一致しなかった。
- 98) (a) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5543-5546. (b) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.
- 99) (a) Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881-3884. (b)

- Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7771-7774. (c) Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; Fustero, S.; Soler, J. G.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449-1458.
- 100) (a) Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649-3652. (b) Lafargue, P.; Dodi, A.; Ponchant, M.; Garcia, C.; Le Cavorsin, M.; Pujol, J.-F.; Lellouche, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 827-835. (c) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 947-958. (d) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Synlett* **1995**, 171-172. (e) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.
- 101) Inoue, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4063-4066.
- 102) Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831-5834.
- 103) チアゾリン環がエピ化を起こしやすいことから、C4 位でエピ化が起きたと推定した。
- 104) (a) Gioeli, C.; Balgobin, N.; Josephson, S.; Chattopadhyaya, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 969-972. (b) Björkman, S.; Chattopadhyaya, J. *Chemica Scripta* **1982**, *20*, 2-201-202.
- 105) (a) Fife, W. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1375-1377. (b) Fife, W. K.; Boyer, B. D. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121-1124.
- 106) (a) Buratti, W.; Gardini, G. P.; Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunno, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3655-3668. (b) Sawada, S.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, T.; Miyasaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2574-2580.
- 107) (a) Kobayashi, G.; Furukawa, S. *Pharm. Bull.* **1953**, *1*, 347-349. (b) Boekelheide, V.; Linn, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286-1291. (c) Koenig, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4045-4049. (d) Korytnyk, W.; Srivastava, S. C.; Angelino, N.; Potti, P. G. G.; Paul, B. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1096-1101. (e) Konno, K.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2169-2172. (f) Fontenas, C.; Bejan, E.; Haddou, H. A.; Balavoine, G. G. A. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 629-633.
- 108) (a) Burgess, E. M.; Penton, H. R. Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31. (b) Goldsmith, D. J.; Kezar, H. S. III *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3543-3546.
- 109) McGarrigle, E. M.; Giheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563-1602.
- 110) (a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803. (b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064. (c) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939-1942. (d) Larrow, J. F.; Roberts, E.; Verhoeven, T. R.; Ryan, K. M.; Senanayake, C. H.; Reider, P. J.; Jacobsen, E. N. In *Organic Synthesis*; Freeman, J. P., Ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2004; Collective Vol. 10, pp. 29-34. (e) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. In *Organic Synthesis*; Freeman, J. P., Ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2004; Collective Vol. 10, pp. 96-102.
- 111) (a) Blair, J.; Logan, W. R.; Newbold, G. T. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2443-2446. (b) Lovins, R. E.; Andrews, L. J.; Keefer, R. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2847-2850. (c) Deno, N. C.; Potter, N.

- H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3550-3554. (d) Deno, N. C.; Potter, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3555-3556.
- 112) (a) Agarwal, S. K.; Boyd, D. R.; Porter, H. P.; Jennings, W. B.; Grossman, S. J.; Jerina, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4253-4256. (b) Boyd, D. R.; Davies, R. J. H.; Dunlop, R.; Porter, H. P.; Hamilton, L.; McCullough, J. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 163-165. (c) Agarwal, S. K.; Boyd, D. R.; Davies, R. J. H.; Hamilton, L.; Jerina, D. M.; McCullough, J. J.; Porter, H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1969-1974.
- 113) (a) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4661-4664. (b) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942.
- 114) (a) Reetz, M. T.; Kyung, S. H.; Hüllmann, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2931-2935. (b) Weidmann, B. B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31-45.
- 115) Lutz, C.; Graf, C.-D.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10317-10328.
- 116) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- 117) 化合物 **127**: [α]_D²⁸ -76.3 (*c* 1.00, EtOH) [lit.^{3c)} [α]_D²⁰ -78 (*c* 1.6, EtOH), lit.^{7a)} [α]_D²⁰ -79 (*c* 1, EtOH)].
- 118) (a) Caronna, T.; Gardini, G. P.; Minisci, T. *Chem. Commun.* **1969**, 201. (b) Caronna, T.; Fronza, G.; Minisci, F.; Porta, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2035-2038.
- 119) 2-ピコリン *N*-オキサイドが TsCl により、2-トシロキシメチルピリジンを經由して 2-クロロメチルピリジンが合成される報告について : Matsumura, E. *Nippon Kagaku Kaishi* **1953**, *74*, 363-364.
- 120) ピリジン *N*-オキサイド、ピコリン *N*-オキサイドが Tf₂O と反応し、*N*-スルフォニルオキシトリフレート塩が生成する報告について : Chen, Z.-C.; Stang, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3923-3926.
- 121) 2,6-ルチジン、2,4,6-コリジンが Tf₂O と反応し、C2 位メチル基の水素がトリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメチルスルフィニルオキシ基に置換される報告について : Binkley, R. W.; Ambrose, M. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1776-1777.
- 122) アルカンスルホニルクロライドとトリエチルアミンによるピリジン *N*-オキサイドのデオキシ化の反応機構の報告例について : (a) Morimoto, Y.; Kurihara, H.; Yokoe, C.; Kinoshita, T. *Chem. Lett.* **1998**, 829-830. (b) Morimoto, Y.; Kurihara, H.; Kinoshita, T. *Chem. Commun.* **2000**, 189-190. (c) Morimoto, Y.; Kurihara, H.; Shoji, T.; Kinoshita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1471-1474.
- 123) Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827-11838.
- 124) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7278. (c) Ireland, R. E.; Liu, L. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. (d) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552. (e) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- 125) (a) Bednarek, M. A.; Bodanszky, M. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1983**, *21*, 196-201. (b)

Kessler, H.; Siegmeier, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 281-282.

126) (a) Diago, J.; Palomo, A. L. *Synthesis* **1980**, 547-551. (b) Arrieta, A.; Garcia, T.; Lago, J. M.; Palomo, C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 471-487. (c) Ballester, M.; Palomo, A. L. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 515-520.

127) Castro, B.; Evin, G.; Selve, C.; Seyer, R. *Synthesis* **1977**, 413.

128) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

129) (a) Carpino, L. A.; Sadat, D.; Chao, H. G.; DeSelms, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9651-9652. (b) Carpino, L. A.; Mansour, E.-S. M. E.; Sadat-Aalae, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2611-2614. (c) Wenschuh, H.; Beyermann, M.; Winter, R.; Bienert, M.; Ionescu, D.; Carpino, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5483-5486. (d) Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268-274. (e) Carpino, L. A.; Ionescu, D.; El-Faham, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 241-244. 嵩高い2級水酸基と酸フルオリドのエステル化の報告例について: (f) Mayer, S. C.; Joullié, M. M. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2367-2377. (g) Mayer, S. C.; Pfizenmayer, A. J.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1655-1664.

130) Kaduk, C.; Wenschuh, H.; Beyermann, M.; Forner, K.; Carpino, L. A.; Bienert, M. *Lett. Peptide Sci.* **1996**, *2*, 285-288.

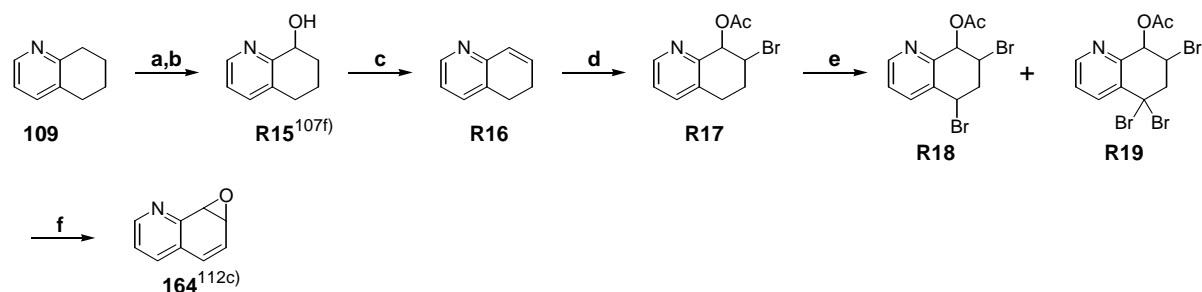
131) Wildemann, D.; Drewello, M.; Fischer, G.; Schutkowski, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1809-1810.

132) Augé, J.; Leroy, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 377715-7716.

133) (a) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 433-436. (b) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2597-2601.

134) D-セリンを用いて、Scheme 34 のβ-ラク톤を経由する合成法と同様に *N*-Boc-D-β-phenylselenoalanine を合成した。その後、Scheme 34、36 と同様の経路にて 156、157、158 を合成した。

135) Balavoine ら^{107f)}、Boyd ら^{112c)}の報告により、キノリンエポキシド 164 を合成した(Scheme R4)。



Scheme R4. Synthesis of epoxide **164**. Reagents and conditions: (a) *m*CPBA 1.0 eq., CH₂Cl₂, rt, 2 h, quantitative yield; (b) TFAA 2.5 eq., CH₂Cl₂, rt, 1.5 h, then 1 M aq. NaOH, MeOH, rt, 30 min, **R15** 81%, **R16** 7%; (c) polyphosphoric acid 120 °C, 30 min, 67%; (d) NBS 1.1 eq., LiOAc 3.0 eq., AcOH, rt, 17 h, 95%; (e) NBS 1.1 eq., AIBN 0.05 eq., CCl₄, 60 °C, daylight lump, 3 h, **R18** 73%, **R19** 17%; (f) NaOMe in MeOH, THF, rt, 4 h, 90 % from **R18**.

Spectroscopic data for **164**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.62 (br d, *J* = 7.8

Hz, 1H, H-4), 7.33 (dd, $J = 5.0, 7.8$ Hz, 1H, H-3), 6.75 (dd, $J = 1.4, 9.6$ Hz, 1H, H-5), 6.53 (dd, $J = 3.8, 9.6$ Hz, 1H, H-6), 4.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-8), 4.21 (m, 1H, H-7).

136) (a) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560. (b) Canas, M.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6931-6934.

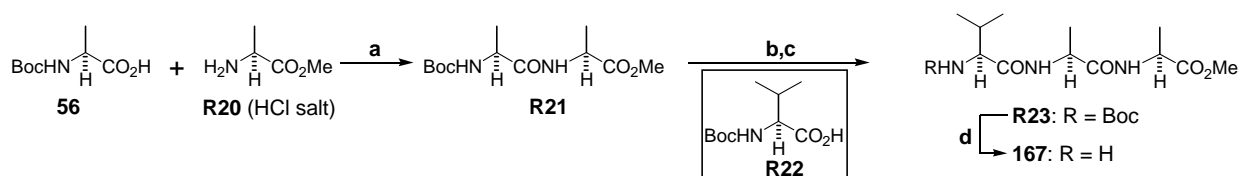
137) Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 287-289.

138) (a) Reddy, L. R.; Reddy, M. A.; Bhanumathi, N.; Rama Rao, K. *Synthesis* **2001**, 831-832. (b) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343-345.

139) H₂O の役割に関しては明らかでないが、H₂O 存在下での Yb(OTf)₃ を用いたアミンのエポキシドへの付加反応の報告例について : Beaton, M.; Gani, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8549-8552.

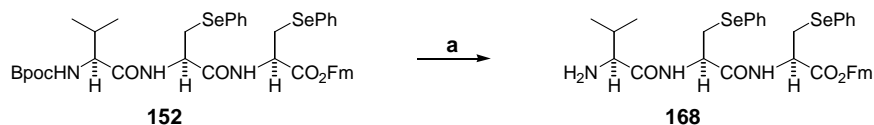
H₂O 存在下での Yb(OTf)₃ を用いた NaN₃ のエポキシドへの付加反応の報告例について : Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3554-3558.

140) モデル実験で用いたトリペプチド **167** は Boc-L-Ala-OH (**56**) と L-Ala-OMe (**R20**) より、またトリペプチド **168** は Scheme 36 で合成した **152** を用いて合成した (Schemes R5 and R6).



Scheme R5. Synthesis of tripeptide **167**. Reagents and conditions: (a) **56** 1.0 eq., **R20** 1.0 eq., EDC 1.1 eq., HOBT 1.1 eq., NMM 2.5 eq., THF, rt, 1 h, 83%; (b) 50% TFA-CH₂Cl₂, rt, 30 min; (c) **R22** 1.2 eq., EDC 1.2 eq., HOBT 1.2 eq., N 2.5 eq., THF, rt, 1 h, 93% from **R21**; (d) 50% TFA-CH₂Cl₂, rt, 20 min, quantitative yield.

Spectroscopic data for **R23**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.97 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CONH), 6.77 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CONH), 5.19 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH_{Boc}), 4.66-4.49 (m, 2H, Ala H-α×2), 3.98 (m, 1H, Val H-α), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 2.13 (m, 1H, Val H-β), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Ala Me-β), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Ala Me-β), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Val Me-γ), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Val Me-γ).



Scheme R6. Synthesis of tripeptide **168**. Reagents and conditions: (a) 2% TFA-CH₂Cl₂, rt, 20 min, 98%.

141) Takeda, K.; Akiyama, A.; Nakamura, H.; Takizawa, S.; Mizuno, Y.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. *Synthesis* **1994**, 1063-1066.

142) Henkel, B.; Zhang, L.; Bayer, E. *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 2161-2168.

143) (a) Boeckman, R. K., Jr.; Potenza, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411-1414. (b) King, P. F.; Stroud, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1415-1418.

144) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.

145) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.

146) Han, G.; Tamaki, M.; Hruby, V. J. *J. Peptide Res.* **2001**, *58*, 338-341.

147) TBS の脱保護に関しては、 ^1H NMR において 2 つの TBS 基を比較して、ケミカルシフトが高磁場側に検出される C12 位水酸基の TBS 基のピークが確認されたため、C8 位水酸基の TBS が脱保護されたと推定した。

148) (a) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807-2810.

(b) Wipf, P.; Miller, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部 中田雅也教授に深く感謝致します。

本研究に関して有益な御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 只野金一教授、慶應義塾大学理工学部 千田憲孝教授ならびに慶應義塾大学理工学部 須貝威助教授に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり、種々の有益な御助言を賜りました京都薬科大学 橋本貴美子助教授に深く感謝致します。

本研究に関して、有益な御助言をくださいました慶應義塾大学理工学部 垣内史敏教授に深く感謝致します。

貴重な天然物シオマイシン A のサンプルを御提供頂いた塩野義製薬株式会社 皆川和之博士に深く感謝致します。

X線結晶構造解析を測定して頂いた秋津貴城博士、八尾勝博士に深く感謝致します。

MALDI - TOF を測定して頂いた慶應義塾大学理工学部 松村秀一教授に深く感謝致します。

そして本研究の成果は、良き共同研究者であった、東林修平博士、後藤泰治氏、新古和幸氏、高野光功氏、遠宮拓氏、鈴木顕吾氏、里内友紀子氏、鈴木俊也氏の賜物であり、ここに心より感謝致します。

また、貴重な時間を共に過ごし、困難なときにも支えてくれた寺内毅博士、井出光昭博士、犀川陽子助手、市毛孝弘氏、田中大介氏、松浦正憲氏をはじめとする先輩、同輩、後輩の方々に深く感謝致します。

また、本研究は文部科学省 21 世紀 COE プログラム「慶應義塾大学・機能創造ライフコンジュゲートケミストリー(LCC)」の助成により実施されたものであり、ここに謝意を表します。

最後に、健康を気遣い励ましてくれた両親ならびに兄と姉に深く感謝します。