

2018年度 課程博士学位論文

2価パラジウム触媒を用いる立体選択的環化反応を利用した
縮環型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の合成と評価

薬品化学分野 大西康司

本論文は、以下の論文の内容を総括したものである。

- 1) Kouji Ohnishi, Haruka Sakurai, Kazuya Kobayashi, Hidefumi Makabe, Kenta Teruya, Kenichi Akaji, Yasunao Hattori. Syntheses of a pyrrolidine analog of a tetrahydrofuran containing acetogenin, *cis*-solamin. *Heterocycles* **2015**, 91, 573-582. [第 1 章]
- 2) Kouji Ohnishi, Yasunao Hattori, Kazuya Kobayashi, Kenichi Akaji. Evaluation of a non-prime site substituent and warheads combined with a decahydroisoquinolin scaffold as SARS 3CL protease inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 425-435. [第 2 章]

目次

略語表

理論の部

序論 1

本論

第1章 バンレイシ科アセトゲニン類誘導体 *aza-cis-solamin* の合成

第1節 緒言 4

第2節 *aza-cis-solamin* の合成 7

第1項 逆合成解析 7

第2項 環化前駆体の合成 8

第3項 2価パラジウム触媒を用いたジアステレオ選択的な環化反応 9

第4項 *aza-cis-solamin* への誘導 11

小括 13

第2章 新規相互作用部位を付与した縮環型 SARS 3CL プロテアーゼ

阻害剤の合成と評価

第1節 緒言 14

第2節 新規相互作用部位を有する SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成 16

第1項 新規阻害剤の設計 16

第2項 逆合成解析 17

第3項 2価パラジウム触媒を用いた環化反応の検討 18

第4項 阻害剤候補化合物の合成 22

第3節 SARS 3CL プロテアーゼ阻害活性の評価 25

小括 27

総括 28

実験の部

第1章の実験の部 31

第2章の実験の部 38

謝辞 56

文献 57

NMR data

第1章 NMR data 60

第2章 NMR data 72

略号表

本論文で使用した略号を以下に示す。

構造に関する略号

Ac : acetyl

Ala : alanine

Arg : arginine

Bn : benzyl

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

Bu : butyl

Cha : cyclohexylalanine

Et : ethyl

Fmoc : 9-fluorenylmethyloxycarbonyl

Gln : glutamine

Gly : glycine

Leu : leucine

Lys : lysine

MOM : methoxymethyl

Ph : phenyl

Phe : phenylalanine

Ser : serine

TBDMS : *tert*-butyldimethylsilyl

THF : tetrahydrofuran

THP : tetrahydropyran

Trp : tryptophane

Trt : trityl

p-Ts : *p*-tosyl

Val : valine

溶媒、試薬に関する略号

AQN : anthraquinone

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

dba : dibenzylideneacetone

DHQD : dihydroquinidine

DHQ : dihydroquinine

DIABAL-H : diisobutylaluminium hydride

DIAD : diisopropyl azodicarboxylate

DIPEA : diisopropylcarbodiimide
DMAP : *N,N*-4-dimethylaminopyridine
DMF : *N,N*-dimethylformamide
DMT-MM : 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
DMSO : dimethyl sulfoxide
DPPA : diphenylphosphoryl azide
DTT : dithiothreitol
EDCI : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
HATU : *O*-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAt : 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
MS : molecular sieve
MTPA : α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetyl chloride
NBA : nitrobenzoic acid
NBS : *N*-bromosuccinimide
NMM : *N*-methylmorpholine
NMO : *N*-methylmorpholine *N*-oxide
ODS : octadecylsilyl
PHAL : phthalazine
TBAF : tetrabutylammonium fluoride
TFA : trifluoroacetic acid
TIS : triisopropylsilane
TPAP : tetrapropylammonium perruthenate

その他略号

ACE : angiotensin converting enzyme
BA : bioavailability
CI : chemical ionization
CL^{pro} : chymotrypsine-like protease
CoV : coronavirus
de : diastereomeric excess
DNA : deoxyribonucleic acid
dr : diastereomeric ratio
EI : electron ionization
ESI : electrospray ionization
FAB : fast atom bombardment
HPLC : high performance liquid chromatography
MERS : middle east respiratory syndrome

MOE : molecular operating environment

MS : mass spectrometry

NMR : nuclear magnetic resonance

NOE : nuclear Overhauser effect

PDB : protein data bank

PP : polyprotéine

RNA : ribonucleic acid

SARS : severe acute respiratory syndrome

WHO : world health organization

理論の部

序論

複素環とは炭素以外の元素を環構成成分とする環式化合物の総称であり、ヘテロ環化合物として知られている。ヘテロ原子は一般に窒素・酸素・硫黄などがあり、これらヘテロ原子の種類、置換数、環サイズなどで様々な複素環が命名されている¹。自然界には様々な複素環を有した分子が存在しており、すべての生命体の代謝過程において極めて重要な役割を果たしていると考えられている。以下いくつかの例を挙げる (図 1)。

必須アミノ酸であるトリプトファン (Trp: tryptophane) はインドールを有し、ヒスチジン (His: histidine) はイミダゾールを有している。核酸ではアデニン、グアニンにプリンが含まれ、他にも各種ビタミン類のチアミンやリボフラビン、葉酸にも複素環を構成成分とする分子が存在している。このように複素環は生体内において生命維持に必要な役割を果たしている。

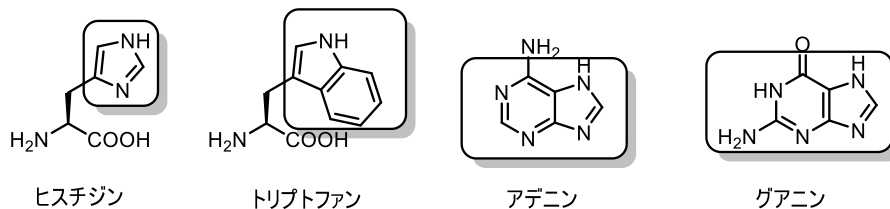


図 1 複素環を有する生体内分子

天然物のなかにもアルカロイドやフラボノイドとして多様な複素環を有する成分が多く含まれている。いくつかの例を挙げると抗マラリア薬のキニーネ、疼痛治療に用いるモルヒネ、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるフィゾスチグミンなどは天然物の成分がそのまま医薬品になっている。このように複素環を有した天然物もまた様々な生物活性を有している (図 2)。

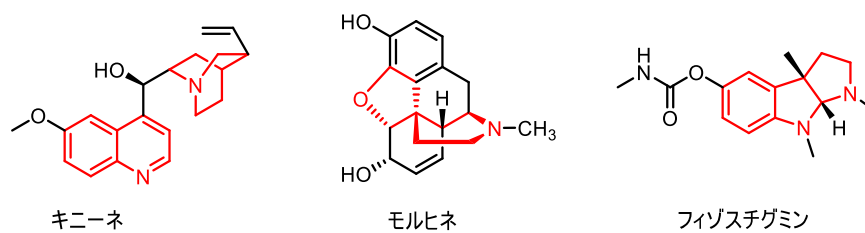


図 2 複素環を有する天然物

前述の例以外にも天然物は臨床で医薬品として利用されており、複素環を含む分子は有用性の高いものである。そのため現在上市されている医薬品の多くは合成ヘテロ環を含む化合物が多く、医薬品の重要な部分構造として利用されている。医薬品にとって脂溶性と水溶性のバランスは極めて重要で脂溶性が高いと BA (bioavailability) は良くなるが、標的タンパク質以外のタンパク質と結合する可能性が懸念され副作用の恐れが生じる。また一方で水溶性が高いと膜透過能が低下し BA が減少する。この物性を調節するために複素環は適した部分構造であり、なかでも含窒素複素環は金属キレート能を有するだけでなく自身が水素結合に関与することができるため多くの医薬品に含まれている。下図に一例を示した。ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害剤であるカプトプリル、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル、DNA (deoxyribonucleic acid) ジヤイレース阻害剤であるノルフロキサシンなど多様な作用機序を有する医薬品が創出されている (図 3)。

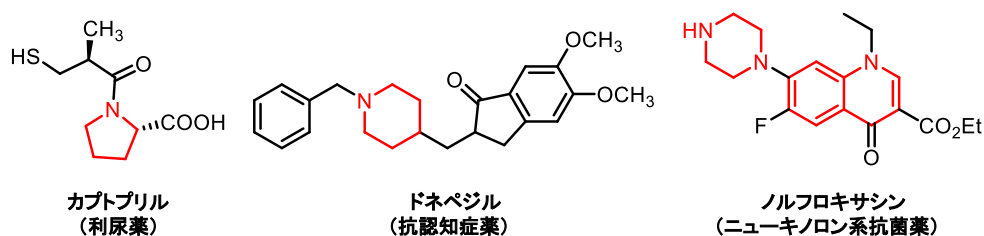


図 3 複素環を有する医薬品の例

そのため含窒素複素環の合成には多くの手法が開発されている²⁻⁵。芳香族複素環合成と比べ脂肪族複素環の合成は基質や温度における制約が多く、立体化学をコントロールすることも必要である。図 4 に含窒素複素環の合成の一例を示した。環化反応には (a) に示すような求核付加反応を主とした単純なものから (b) のような遷移金属を用いる分子内酸化的付加など多くの実例があるが、加熱などの過酷な条件を必要とする反応では立体化学のコントロールが困難となる。そこで著者は脂肪族複素環合成法のなかで (c) に示す、真壁らの研究グループが報告していた環化反応に注目した (図 4)⁵。この 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応は室温や氷冷下で反応が進行することが確認されており、含窒素複素環の立体化学の構築において有用であると考えたためである。

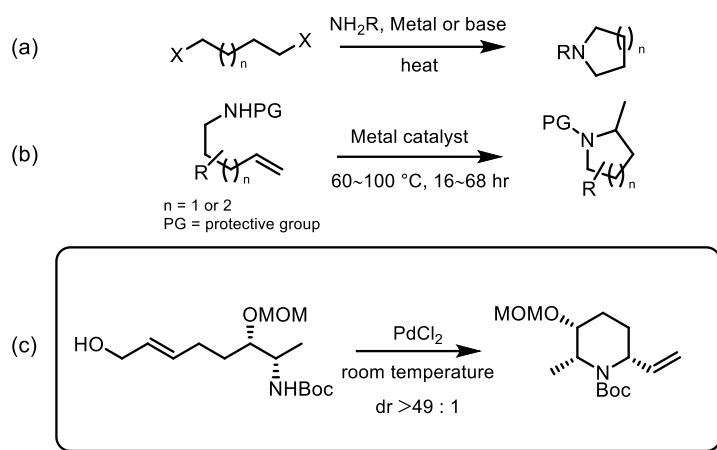


図 4 含窒素複素環の合成法

以上の研究動向を踏まえ、著者は本環化反応を天然物誘導体の骨格構築と医薬品候補化合物の縮環構造の構築へと適応した。すなわち、効率的な誘導体合成と多様な阻害剤候補化合物を行うこととした。

第 1 章では広範かつ顕著な生物活性を有するバンレイシ科アセトゲニン類に特徴的な酸素含有複素環に注目し、含窒素複素環へと置換した誘導体の立体選択的合成について論じた。アセトゲニン類の合成には中心の環状骨格周辺の置換基の立体化学の制御が重要になるため立体選択的合成が必要となる。この環状骨格を構築するのに際し、2 価パラジウム触媒を用いたジアステレオ選択的環化反応を用いることで煩雑なジアステレオマー分離が不要な効率的立体選択的合成を試みた。

第 2 章では新規相互作用部位を導入した SARS (severe acute respiratory syndrome) 3CL^{PRO} (chymotrypsine-like protease) 阻害剤の設計と合成、阻害活性評価および阻害様式について論じた。新規相互作用部位を付与したデカヒドロイソキノリン骨格の構築は 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応により可能と考えた。これにより新規の SARS 3CL^{PRO} 阻害剤候補化合物の合成法を確立することに成功し、構造活性相関研究を進める上で重要となる阻害剤候補化合物合成への展開を試みた。

第1章 バンレイシ科アセトゲニン類誘導体 *aza-cis-solamin* の合成

第1節 緒言

熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物は古来より薬用植物や食用果実として利用されており、テルペノイドやアルカロイドなどの様々な化合物が単離・構造決定されてきた⁶⁻⁸。アセトゲニン類はバンレイシ科植物に含まれる生理活性成分の一つで、1982年に新規化合物として *uvaricin*⁹ が単離・構造決定されて以来、現在までにバンレイシ科植物より単離・構造決定された関連化合物は500を超えている(図5)。

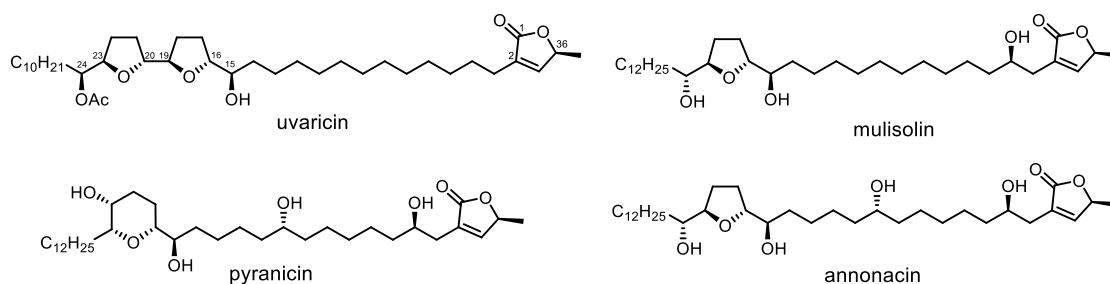


図5 アセトゲニン類の構造

これらアセトゲニン類は抗腫瘍、殺虫、細胞毒性などの幅広い生物活性を示すことが知られている。その作用発現メカニズムはミトコンドリア電子伝達系における *NADH-oxidoreductase (complex I)* の阻害であるとされていたが、その結合サイトは長年不明のままであった。しかし近年、三芳らにより、アセトゲニン類は *complex I* の ND1 (*NADH dehydrogenase subunit 1*) ドメインと 49kDa サブユニットの境界面に位置することが報告されている(図6)¹⁰。

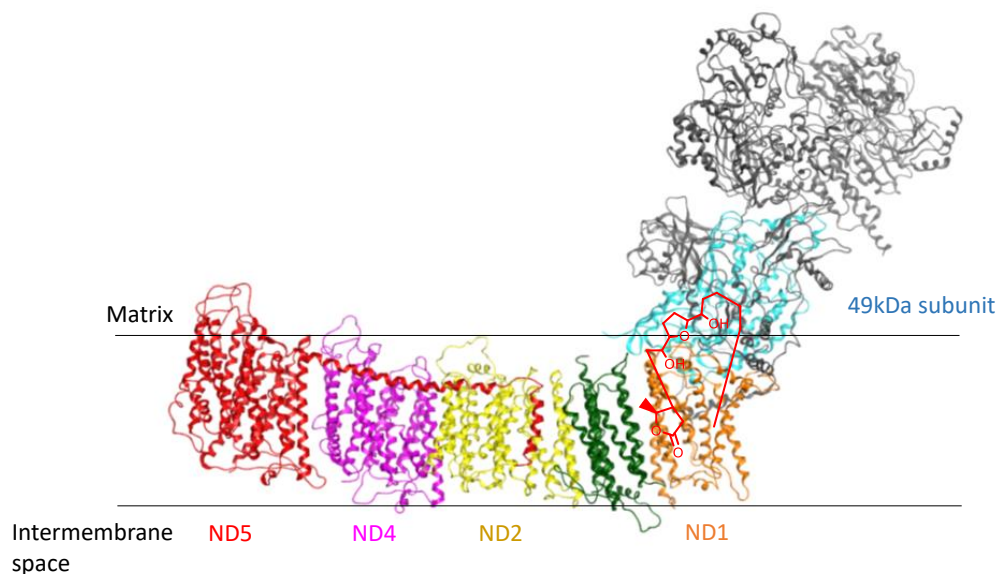


図6 アセトゲニン類とミトコンドリア *complex I* との推定相互作用(PDB: 5LNK)

アセトゲニン類は炭素数 35 ないし 37 の長鎖脂肪酸であり、その脂肪酸の間には 1 から 3 個の THF (tetrahydrofuran) 環や THP (tetrahydropyran) 環などの環状エーテルと、これらに隣接する水酸基を有し、末端には γ -ラク톤を有しているという特徴がある。これらの構造的な特徴はアセトゲニン類がミトコンドリア内膜で作用を発現するために必要な構造と考えられ、これまでに多くの構造活性相関研究が行われてきた¹¹⁻¹³。特に γ -ラク톤環での官能基変換が数多く報告されている^{14,15}。一方、THF 部分での構造活性相関研究については真壁らの研究グループにより以下の相関が報告されている (図 7)¹⁶⁻¹⁸。

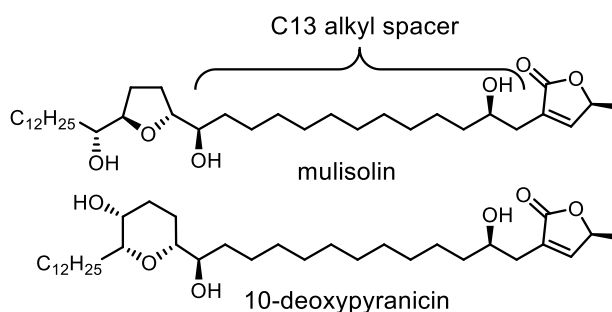


図 7 構造活性相関図

- 1) THF 環周りの立体化学は活性に影響しない。
- 2) THF 環と γ -ラク톤を連結する炭化水素上の水酸基の位置及び立体化学は活性に影響しない。
- 3) THF 環と γ -ラク톤を連結する炭素数は 13 が最も良い。
- 4) THF 環を THP 環に変換すると活性が若干低下する。

しかしながら、ヘテロ環構造に着目した構造活性相関研究は少なく、とくに THF の酸素原子を窒素原子に置換した化合物の報告は 1 例のみである¹⁹。そこで、著者はアセトゲニン類に特有の THF 環や THP 環のヘテロ原子置換に着目した。現在までに環状酸素原子がミトコンドリア complex I 阻害活性に及ぼす影響を評価した報告はなく、含窒素複素環へと変換することで新たな知見を得ることができると考えたためである。また窒素原子上への置換基の導入が可能となるため、さらなる構造活性相関への展開が期待できると考えた。合成上の観点からはアセトゲニン類誘導体の合成には煩雑なジアステレオマー分離を行う必要があるが、含窒素複素環構築にはパラジウム触媒を用いた立体選択的環化反応が有効であろうと考えた。

以上の考察のもと、含窒素複素環を有したアセトゲニン類誘導体の合成を行うこととし、まず mono-THF 型アセトゲニン類の一種である *cis*-solamin²⁰ (**1**) を親化合物として選択した。*cis*-solamin (**1**) は mono-THF 型アセトゲニン類の中では最も単純な構造を有し、そのミトコンドリア complex I 阻害活性は IC₅₀ (50% Inhibition Concentration) = 2.5 nM と強い阻害活性を示す。従って、*cis*-solamin (**1**) の THF 環上の酸素原子を窒素原子に置換した *aza-cis*-solamin (**2**) を合成の標的化合物とし、合成に着手することとした(図 8)。

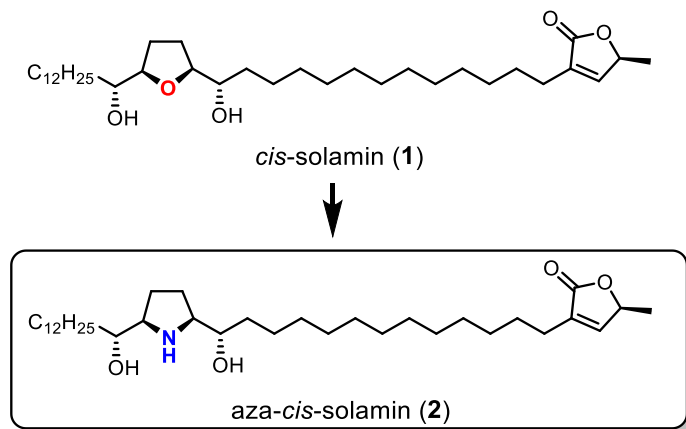


図 8 標的化合物 *aza-cis*-solamin (2)

標的化合物はその構造中に 5 つの不斉炭素を有している。特にピロリジン環ユニット構築には立体化学の制御された環形成反応が必要となる。著者はこの合成には 2 価パラジウム触媒による環化反応が応用可能であり^{5,21}、鍵中間体となるピロリジン環構築には環化前駆体に対する 2 価パラジウム触媒を利用した立体選択的環化反応が有効ではないかと考えた。そこで、この環化反応を基に標的化合物 *aza-cis*-solamin (2) の逆合成経路を立案した。

第2節 aza-cis-solamin の合成

第1項 逆合成解析

標的化合物である aza-cis-solamin (2) はピロリジン部分 3 と γ -ラクトン部分 4 の2つのユニットのカップリングにより合成できると考えた (図9)。すなわち、 γ -ラクトン部分 4 は文献既知の方法²²で合成が可能であり、それに対応するピロリジン部分 3 の合成は鍵反応となる2価パラジウム触媒を用いた立体選択的な環化反応によりピロリジン環の立体化学を構築後、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化による不斉反応で隣接する水酸基の立体を制御することとした。鍵中間体 5 は環化前駆体のアリルアルコール 6 より合成でき、前駆体 6 はアセトゲニン類の分解産物として知られている(-)-muricatacin^{23,24} (7) を出発原料として数工程で誘導化することで合成が可能であると考えた。

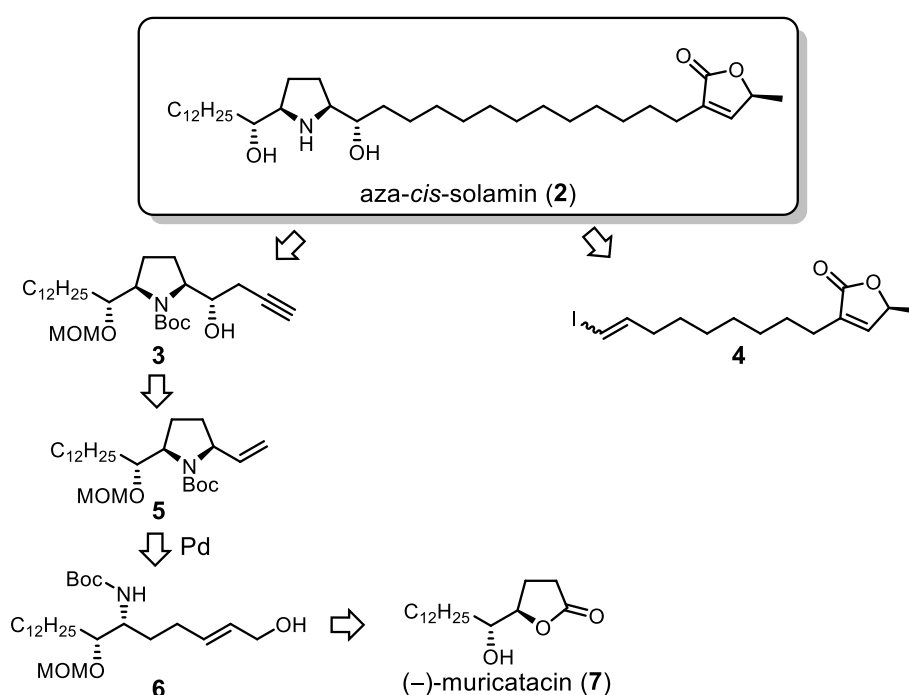
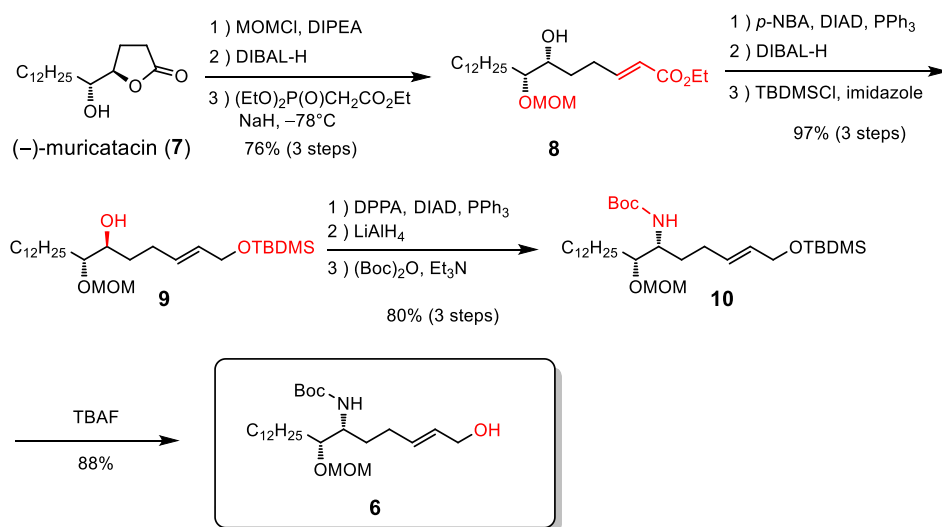


図9 逆合成解析

第2項 環化前駆体の合成

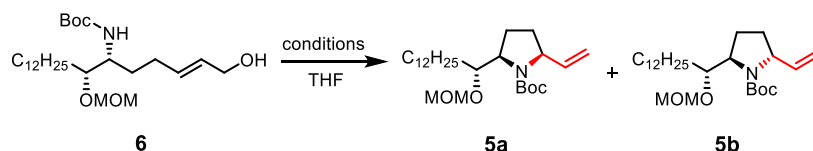
アセトゲニン類の分解産物であると考えられている(-)-muricatacin (7) を出発原料とし、メトキシメチルエーテルで2級水酸基を保護した。続いて DIBAL-H による還元を行いへミアセタールとし、Horner-Wadsworth-Emmons 反応に供し2段階の反応で化合物 8 を得た¹²。化合物 8 の水酸基の立体化学を光延反応を用いて反転させ²⁵、DIBAL-H で2つのエステル部分を還元後、1級水酸基のみを TBDMS 基で保護することで化合物 9 とした。化合物 9 を再度光延条件下、DPPA を用いたアジ化反応を行うことで必要とする立体化学を有するアジド化合物とし、LiAlH₄ による還元でアミン 10 とした。得られたアミン 10 を Boc 基で保護し、TBAF を用いて TBDMS 基の脱保護を行うことで環化前駆体 6 を得た (Scheme 1)。



Scheme 1 環化前駆体 6 の合成

第3項 2価Pd触媒を用いたジアステレオ選択的な環化反応

環化前駆体 **6** に対し触媒なし、あるいは10%の触媒を用いた環化反応を行った。結果を表1に示す。Entry 1 および 2 で触媒なしの条件および0価パラジウム触媒での反応を試みたところ、反応は進行せず原料回収となった。Entry 3 のリガンドにトリフェニルホスフィンを有した2価のパラジウム試薬である $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ を用いた条件でも同様の結果となった。一方リガンドフリーの2価パラジウム試薬である PdCl_2 を用いた条件 (entry 4) では反応が進行し、環化成績体 **5** を単一のジアステレオマーとして得ることができた。



entry	catalyst (10 mol%)	time (h)	yield (%)	de ^b (%)
1	–	72	N.R. ^a	–
2	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	72	N.R. ^a	–
3	$\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$	72	N.R. ^a	–
4	PdCl_2	10	86	>94

^aNo Reaction. ^bDetermined by ¹H NMR.

表1 環化反応の条件検討

環化成績体の相対立体配置を NOE 相関により決定した。図10に示すように、ピロリジン2位と5位の水素に相関が見られ、2位水素と4位の水素の1つと弱い相関が確認され、5位水素と4a水素の間に4bよりも強い相関が観測されたことから *cis*-2,5 配置をもつピロリジン環が形成されていると決定した。すなわち、2価パラジウム試薬である PdCl_2 を触媒として用いた結果、目的の立体化学を有したピロリジン環を構築することに成功した。

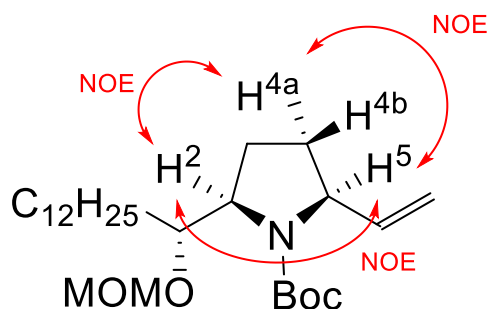


図10 NOE相関による相対立体配置の決定

推定反応機構は次のように考えられる。まず、第 1 段階でパラジウム- π 錯体を形成する。ついで第 2 段階として求核性窒素原子からのアザパラデーションが起きる。最後に第 3 段階で $\text{PdCl}(\text{OH})$ として脱離が起これば末端オレフィンが生成する。第 1 段階の遷移状態では Boc カーバメート、アリルアルコールがパラジウムに配位しパラジウム- π 錯体を安定化させる構造をとる。その際 2,5-*trans* の立体配置 (b) では Boc の *t*-Bu 基とアリルアルコール部分の立体反発の影響により 2,5-*cis* の立体配置を有した遷移状態 (a) よりも不安定となり、遷移状態 (a) からアザパラデーションが起き生成する **5a** が優先的に得られたと推定された (図 11)。

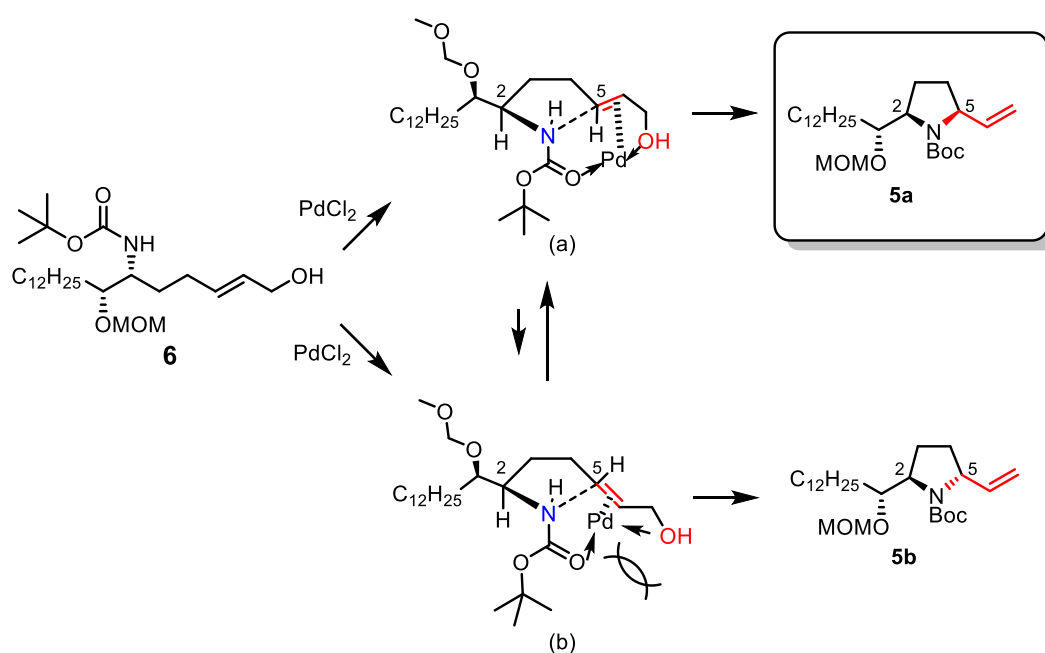


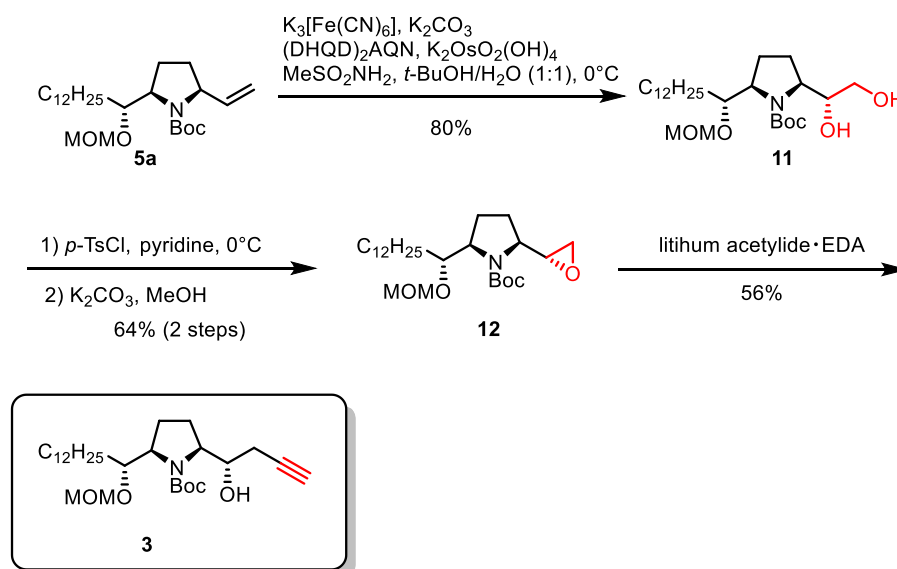
図 11 推定反応機構

第4項 aza-cis-solamin への誘導

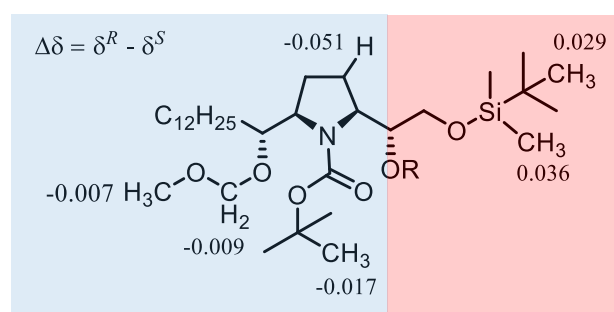
得られた環化体 **5a** を(DHQD)₂AQN を不斉配位子として用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応に供することでジオール **11** (92% de)を得た²⁶。

ジオール **11** の立体化学を新 Mosher 法により *R* と決定した²⁷。すなわち、第1級水酸基を TBDMS で保護した後、第2級水酸基を(*R*)-または(*S*)-MTPA エステルとしてそれぞれについて ¹H NMR 測定を行った。測定結果として得られたエステルに関して(*R*)-MTPA エステルのケミカルシフトを δ^R 、(*S*)-MTPA エステルのケミカルシフトを δ^S とし、それらのケミカルシフト差 ($\Delta\delta = \delta^S - \delta^R$) の結果を図12に示す。

得られたジオール **11** の第1級水酸基のみを Ts 化し、次いで炭酸カリウム、MeOH の条件に供することによりエポキシド **12** を得た。得られた **12** に対してリチウムアセチドエチレンジアミン複合体を用いることでピロリジン部分 **3** を合成した(Scheme 2)。



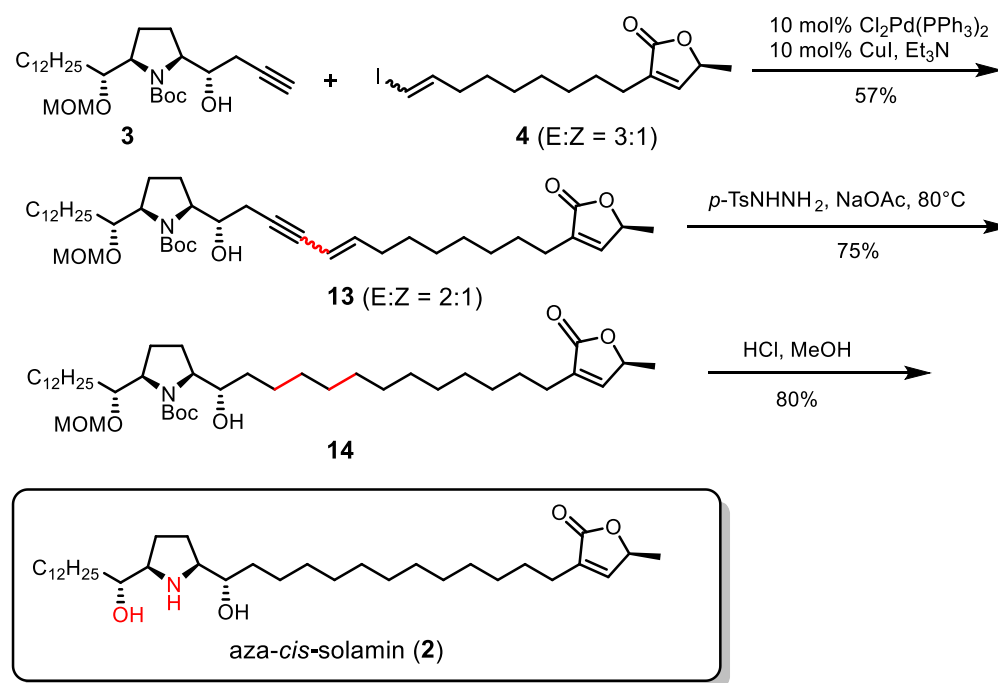
Scheme 2 ピロリジン部分 **3** の合成



R = (+)- or (-)-MTPA (methoxytrifluoromethylphenylacetate)

図12 新 Mosher 法による立体化学の決定

ついで得られたピロリジン部分 **3** と別途合成した γ -ラクトン部分 **4** との菌頭クロスカップリング反応によりエニン **13** とし、ジイミド還元による還元を行うことで化合物 **14** を合成した。得られた化合物 **14** の Boc 基および MOM 基を塩酸・メタノールで脱保護し、全 18 工程・総収率 5% で目的化合物 *aza-cis-solamin* (**2**) の合成を達成した (Scheme 3)。



Scheme 3 *aza-cis-solamin* (**2**) の合成

小括

アセトゲニン類はその構造中央に 1 から 3 個の複素環を有しているが、この複素環に注目した構造活性相関の例は少ない。特にヘテロ原子置換を行った例は 1 例のみである。そこで著者は mono-THF 型アセトゲニン類のなかで最も単純な構造を有する *cis*-solamin (**1**) を親化合物として選択し、*cis*-solamin (**1**) の THF をピロリジンへと変換した *aza-cis*-solamin (**2**) を合成の標的化合物として選択した。出発原料である(-)-muricatacin (**7**) から既知の合成法に従い誘導化と官能基変換を行うことで環化前駆体を合成し、鍵反応である 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応を行った。本環化反応で最適であった触媒はリガンドフリーの PdCl₂ で、収率 86%、94% de と良好な収率と高い選択性で望みの立体化学を有する鍵中間体 **5a** を得ることに成功した。この環化体 **5a** を誘導化し、別途合成した γ -ラクトン部分 **4** との菌頭クロスカップリング反応を行い、還元、脱保護を行うことで *aza-cis*-solamin (**2**) を全 18 工程・総収率 5% で合成した。

第2章 新規相互作用部位を付与した縮環型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価

第1節 緒言

SARS は 21 世紀初頭に中国広東省で発生し、これまでに 8500 人を超える症例と約 800 人の死者を出した致死率の高い呼吸器疾患である²⁸⁻³⁰。2002 年にこの疾患の原因ウイルスが新種のコロナウイルス (CoV: coronavirus) であることが確認され、以降は感染も緩やかとなり 2003 年には WHO より終息宣言が発令された。しかし 2005 年に SARS 類似の CoV が発見され、2014 年には新種の CoV を発症原因とする MERS (middle east respiratory syndrome) が中東地域で流行した。従って CoV による再パンデミックの危険性が問題視されているが、未だ CoV に対する有効な治療薬やワクチンは開発されていない。

SARS CoV は一本鎖 (+) の RNA を持つウイルスで、増殖には自身の RNA から直接複製に必要なプロテアーゼを転写・翻訳する。このとき複製に必要なプロテアーゼを産生するために、PP1a (~450 kDa) と PP1ab (~750 kDa) という 2 つの巨大な複合タンパク質を利用する³¹⁻³³。宿主細胞に感染した SARS CoV は自身の RNA を一度 PP1a、PP1ab に転写、翻訳し、この PP を切断することでウイルス複製に必要な RNA レプリカーゼなどを産生する。これらの活性酵素産生には、SARS 3CL^{pro} が必須であり (図 13)³⁴、SARS 3CL^{pro} 阻害剤は有望な SARS 治療薬として期待されている^{35,36}。

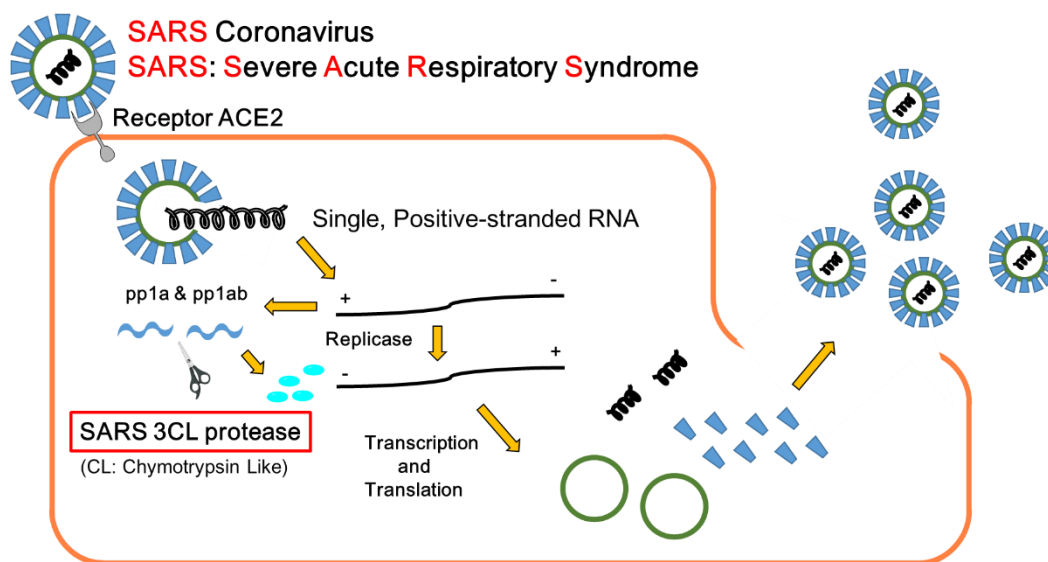


図 13 SARS CoV の増殖サイクル

著者の所属研究グループでは SARS 治療への応用を目指した SARS 3CL^{pro} 阻害剤の開発研究を進めている³⁷。新たに調製された分解抵抗性変異型 SARS 3CL^{pro} を用いた評価系により、これまでに SARS 3CL^{pro} の基質配列を基にしたペプチドアルデヒド型阻害剤の構造最適化が行われ、Ac-Thr-Val-Cha-His-H 配列を有するペプチドアルデヒド型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **15** が IC₅₀ = 98 nM と非常に強力な阻害活性を示すことが見出されていた (図 14)³⁸。さらにペプチ

ドアルデヒド型 SARS 3CL^{PRO} 阻害剤 **15** と酵素との X 線複合体結晶解析から、次の 3 つの特徴が明らかとされていた。すなわち、①酵素活性中心に位置するアルデヒド官能基はプロテアーゼ活性中心のシステインチオール基と水素結合距離にある、②S1 ポケットには His 側鎖のイミダゾール基が適切である、③S2 サイトでの相互作用は疎水性相互作用が主要因子となる。

一方、ペプチド性化合物では生体内安定性が乏しいことなどペプチドに一般的な問題があるため、より drug like な化合物設計を目指した非ペプチド化が検討された。すなわち、S2 ポケットでの疎水性相互作用に着目し、阻害剤 **15** の Cha の側鎖であるシクロヘキサン環 2 位と主鎖のアミド窒素原子とをメチレンリンカーを介して連結させた新規のデカヒドロイソキノリンを核とする阻害剤が設計された³⁹。合成されたデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{PRO} 阻害剤 **16** は明らかな阻害活性 (IC₅₀ = 63 μM) を示したが、その阻害活性は親化合物である阻害剤 **15** と比較すると減弱していた。阻害剤 **16** とプロテアーゼとの X 線複合体結晶解析から、酵素活性中心には反応官能基であるアルデヒド基が位置し、S1 ポケットには His 側鎖のイミダゾール環が、S2 ポケットにはデカヒドロイソキノリン骨格が収容されていたが、ペプチド型阻害剤 **15** で見られていた S3 以降での相互作用が欠落していることが明らかにされた (図 14)。そこで著者は S3 以降での相互作用部位を新たに導入することで非ペプチド型阻害剤の阻害活性の向上が可能ではないかと考え新たな阻害剤の設計に着手した。

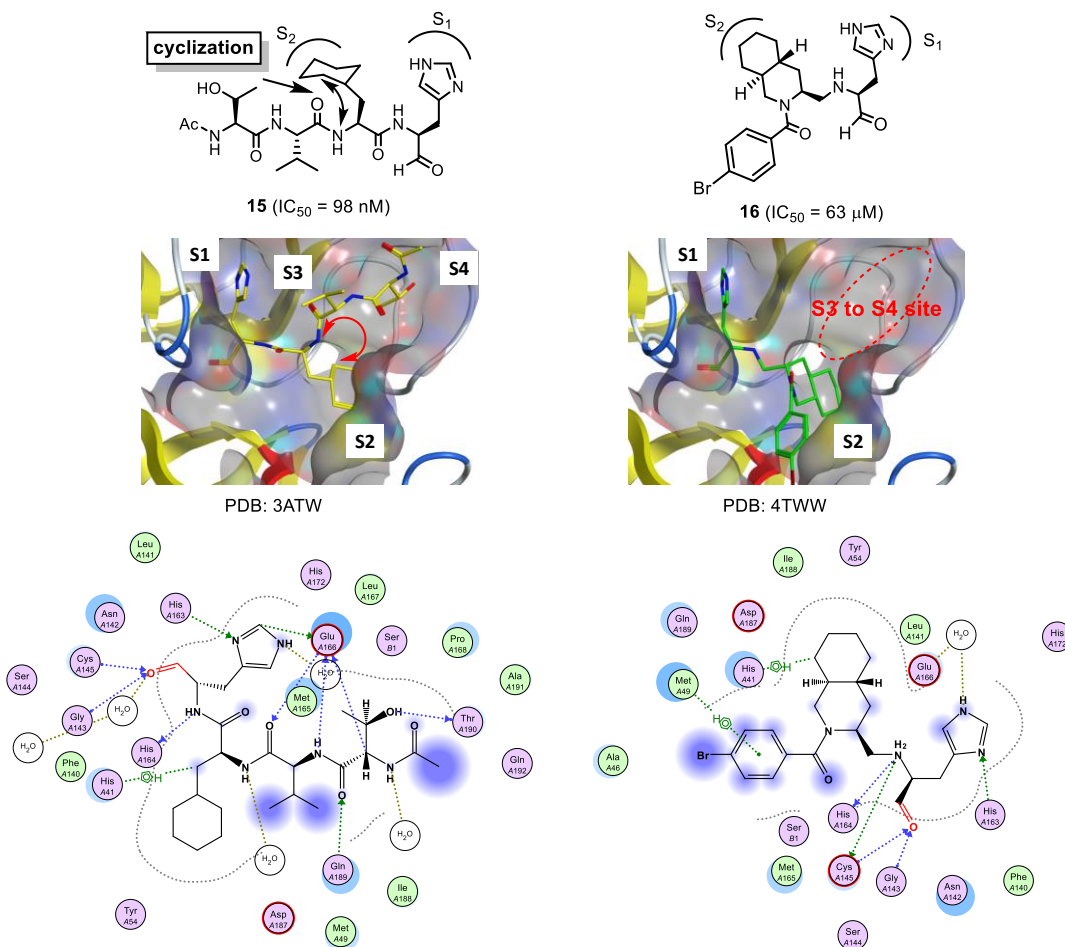


図 14 阻害剤 **15** および **16** と SARS 3CL^{PRO} の X 線複合体共結晶解析図

第2節 新規相互作用部位を有する SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成

第1項 新規阻害剤の設計

阻害剤 **15** と阻害剤 **16** の X 線結晶構造を重ね合わせたところ、阻害剤 **16** のデカヒドロイソキノリン 4 位炭素と阻害剤 **15** の Cha の窒素原子との距離が 1.63 Å であると推測された。この距離は C-N 結合の距離に近いので、4 位炭素に直接窒素原子を導入し S3 以降での新規の相互作用部位として阻害剤 **15** の部分構造を模倣した Ac-Thr-Gly-のジペプチドを導入できるのではないかと考え化合物 **17** を設計した (図 15)。合成経路は、新たに導入する相互作用部位の立体配置の影響を評価するため新規相互作用部位の立体選択的な導入が可能な経路とすることとした。さらに新たな置換基を付与した鍵中間体の合成には前章で述べた 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応の推定反応機構から置換基の有無に関わらず、アリルアルコールと求核性窒素原子に付随するアシル基との立体障害を考慮することで立体化学が制御されたユニット構築が可能であると考えた。また、アルデヒドを有する化合物はその反応性の高さから酵素阻害剤としての活性は高いものの、選択性の低下が懸念される。このため酵素活性中心での相互作用に関する新たな知見を得るため、アルデヒド基に代わり酵素活性中心との反応する warhead 官能基を有する阻害剤も併せて設計した。

以上をまとめると

- ① 新規相互作用部位の導入による効果
- ② 新規相互作用部位の立体配置の影響
- ③ 酵素活性中心と warhead との相互作用

を検討するため、2 価パラジウム触媒を用いた環化反応を鍵とするデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤の合成を行うこととした。

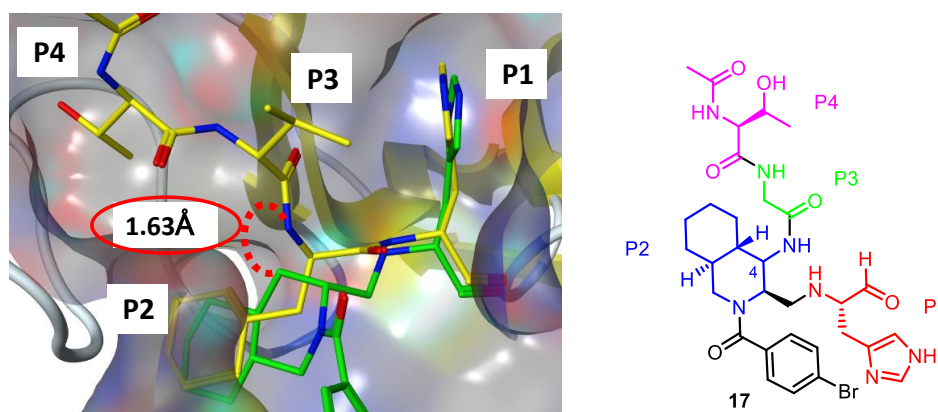


図 15 X 線共結晶の重ね合わせ図と新規阻害剤の設計

酵素内部に位置するそれぞれの残基は以下の通りである。P1 部分には赤色で示すヒスチジン、P2 部分には青色で示すデカヒドロイソキノリン、P3 部分には緑色で示すグリシン、P4 部分には紫色で示すスレオニン配置した。また酵素表面の外へと伸びるとされているアシル基部分は黒色で示す *p*-ブromo安息香酸を導入した。

第2項 逆合成解析

阻害活性向上のため新規相互作用部位を組み込んだデカヒドロイソキノリン型阻害剤には第1章で述べた2価パラジウム触媒を用いた環化反応による立体化学を制御した合成法を適用することとし³⁹⁻⁴²、各種不斉反応を応用しつつ阻害剤の合成ルートを設定した。前述の通り① 新規相互作用部位の導入、② 新規相互作用部位の立体配置の影響、③ 酵素活性中心とwarheadとの相互作用検討を行うための化合物設計を行った。新規相互作用部位の導入ならびにwarheadとなるヒスチジン誘導体の導入を合成終盤にすることで構造活性相関研究がより容易になると考え、全体の合成ルートを設定した(図16)。目的化合物**18**は環化物**19**より縮合反応による新規相互作用部位の導入と、還元的アミノ化によるヒスチジン誘導体の導入により得られると考えた。環化体**19**は環化前駆体**20**より鍵反応となる2価パラジウム触媒を用いたジアステレオ選択的な環化反応によって得られ、前駆体**20**は化合物**21**より増炭と窒素原子導入後のアシル化によって得られると考えた。化合物**21**は市販で入手可能な(1*S*,2*S*)-cyclohexanedimethanol(**22**)からSharpless不斉ジヒドロキシ化反応等を用いる官能基変換反応により得られると考えた²⁶。Sharpless不斉ジヒドロキシ化反応の際に配位子を変更することで新規相互作用部位の反転した4位エピマー体の合成も可能であろうと推定した。

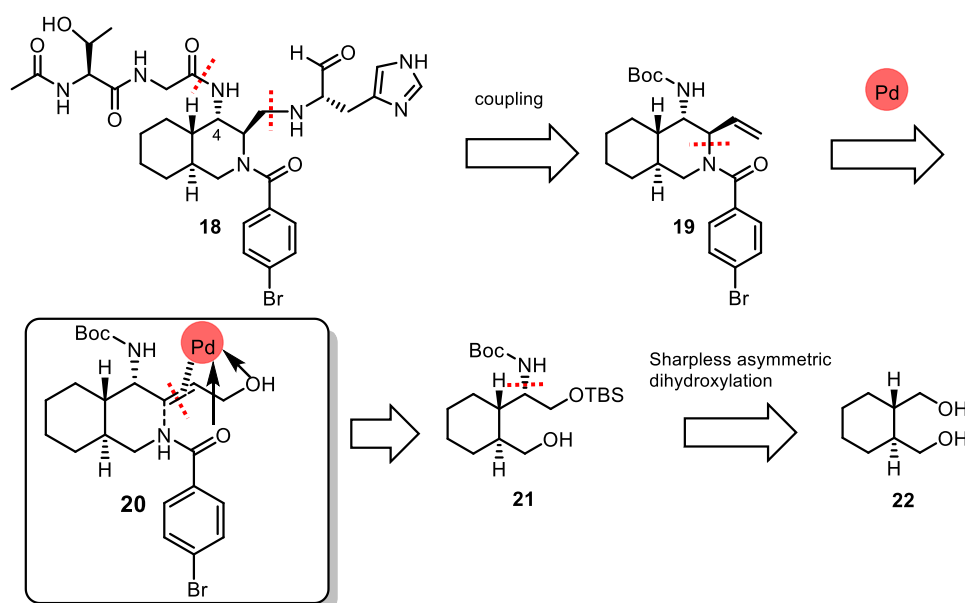
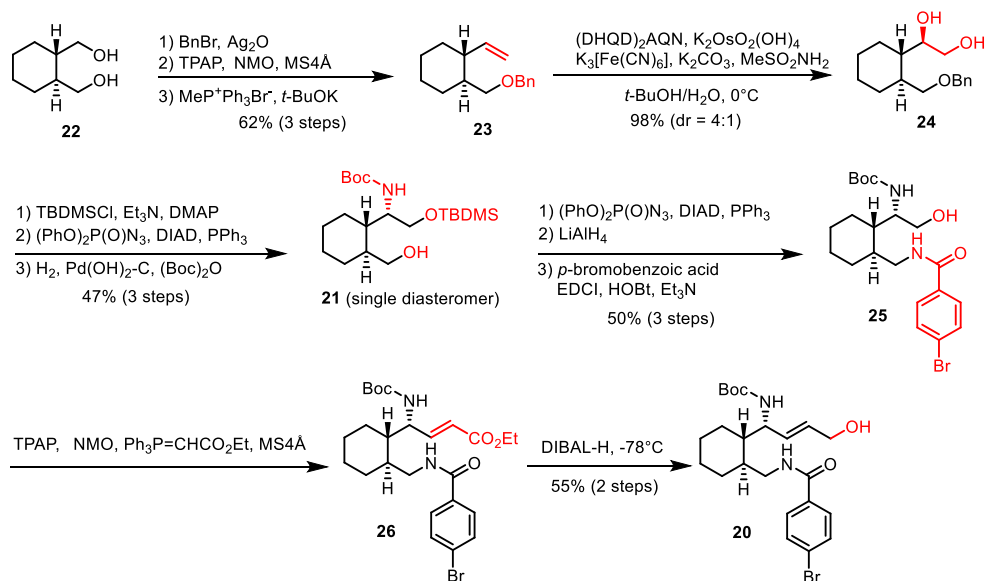


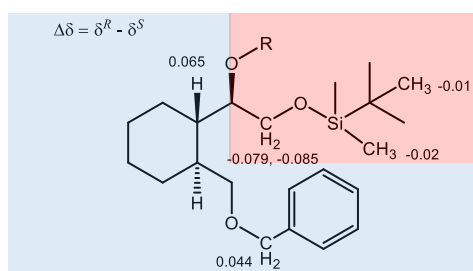
図16 標的化合物**18**の逆合成解析

第3項 2価パラジウム触媒を用いた環化反応の検討

まず、出発原料である市販の(1*S*,2*S*)-cyclohexanedimethanol (**22**) に対しベンジル保護を行い片側の水酸基のみを保護したモノベンジル保護体を合成した。その後、Ley-Griffith 酸化と Wittig 反応を行い、末端オレフィン体 **23** を得た。得られた **23** に対し不斉配位子として (DHQD)₂AQN を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応を行いジアステレオ比 (dr = 4:1) で目的のジオールを得た。その後、第1級水酸基を TBDMS 基で保護することでアルコール **24** とした。このアルコール **24** の一部に対し MTPA を用いた新 Mosher 法を行うことで水酸基の立体化学を **1R** と決定した (図 17)²⁸。続いて、光延反応によってアジドを導入し、Pearlman 触媒を用いた接触還元によりアジドの還元とベンジル基の脱保護を行い、反応系中に (Boc)₂O を加えることで還元反応により生成したアミンの Boc 保護を行い新規相互作用部位の導入の足場となるアミノ基をもつアルコール **21** を合成した。アルコール **21** は *epi*-**21** の TBDMS 基が脱保護されたことでアルコール **21** の単離が可能となり単一の化合物として得た。再度、光延反応によってアジド基を導入後、LiAlH₄ 還元と続く *p*-ブロモ安息香酸との縮合を行うことで化合物 **25** を得た。続いて化合物 **25** を Ph₃P=CHCO₂Et 試薬存在下で Ley-Griffith 酸化に供しワンポットで α,β -不飽和エステル **26** とした。最後にエステル **26** を DIBAL-H で還元し環化前駆体であるアリルアルコール **20** を合成した (Scheme 4)。



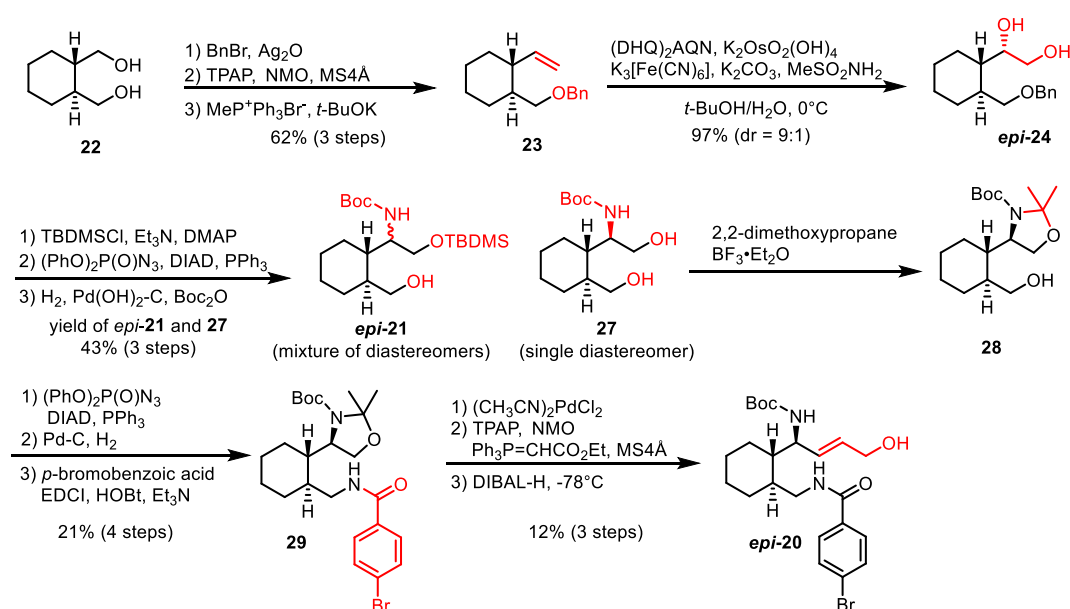
Scheme 4 環化前駆体 **20** の合成



R = (+)- or (-)-MTPA (methoxytrifluoromethylphenylacetate)

図 17 新 Mosher 法による立体の決定

新規相互作用部位の足場となるアミノ基の立体配置を反転させたエピマーについては Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応の配位子を (DHQ)₂AQN に変更することで合成を行い、目的の立体化学を有するジオール *epi-24* を dr = 9:1 で得た。ついで先の合成と同様の方法で水酸基の保護とアミノ基導入を行ったところ *epi-21* のジアステレオマー混合物と併せて接触還元時に TBDMS 基が脱離した化合物 **27** が同時に生成した。*epi-21* はジアステレオマー混合物として得られたが、ジオール **27** は単一のジアステレオマーとして得られたため、**27** を用いて以降の実験を行うこととした。ジオール **27** の水酸基と窒素原子をアセトニドで架橋し化合物 **28** を得た。その後、遊離の水酸基を光延反応によってアジ化し、接触還元によるアジドの還元を行い、得られたアミンと *p*-ブロモ安息香酸を縮合し化合物 **29** を得た。得られた化合物 **29** のアセトニド基を (CH₃CN)₂PdCl₂ で脱保護し⁴³、先の合成と同様にワンポットでの酸化と Wittig 反応を行い α,β-不飽和エステルとし、DIBAL-H を用いた還元によって環化前駆体 *epi-20* を合成した (Scheme 5)。



Scheme 5 環化前駆体 *epi-20* の合成

ついで 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応を検討した。既報のデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤の合成法と同様の手法を用い、環化前駆体 **20** を 2 価パラジウム触媒 (CH₃CN)₂PdCl₂ を用いて反応させたところ望みの環化体 **19** を 78% の収率で単一のジアステレオマーとして得た。目的物 **19** と併せて、原料である前駆体 **20** を 17% 回収した。この回収した原料は環化反応に再度利用可能であることを確認した。本環化反応は既報のデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **16** の合成研究で示された推定反応機構と同様の機構で反応が進行したと考えられる³⁹。すなわち、図に示すようにアリルアルコールとアシル基部分の立体障害によって遷移状態 (a) が (b) よりも安定になると推定され、この遷移状態 (a) を経て、環化体 **19** が優先的に生成したと考えられる (図 18)。

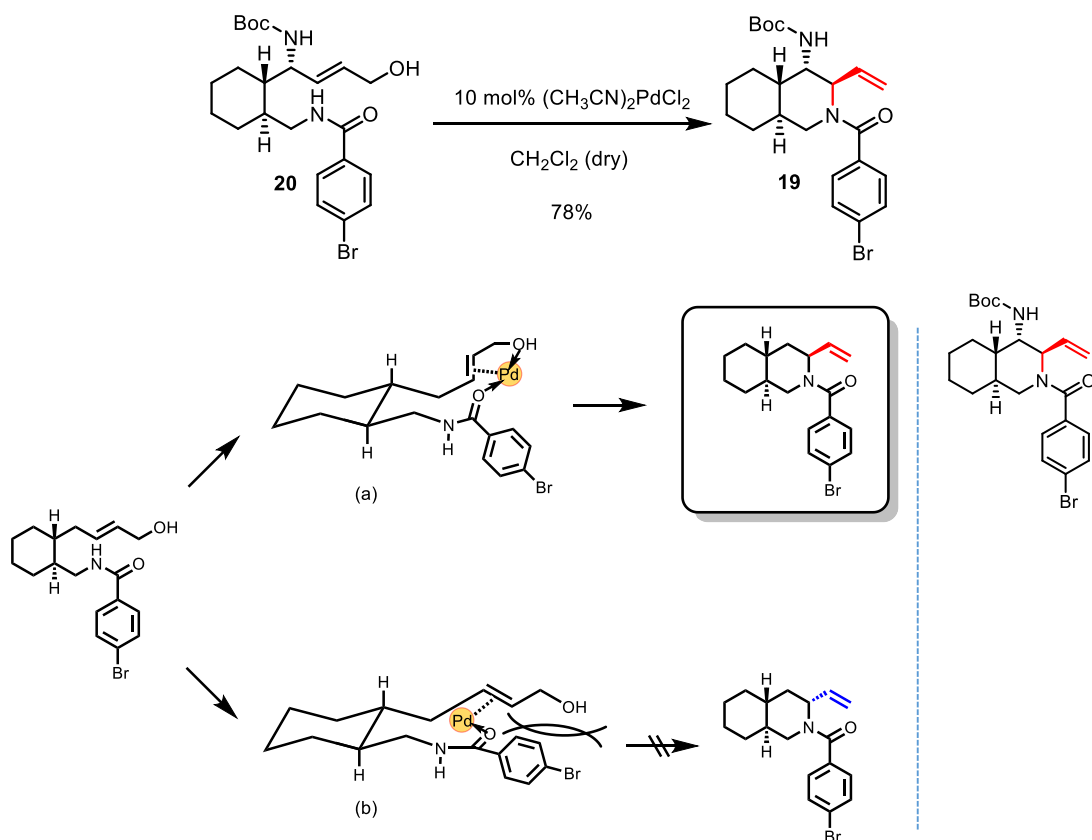
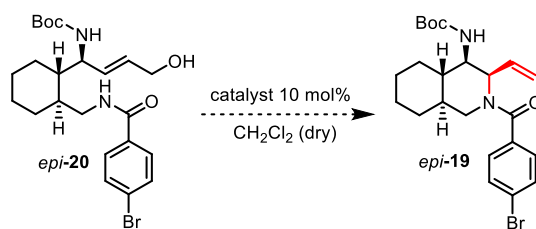


図 18 環化反応と推定反応機構

次に環化前駆体 *epi-20* についても同様の環化反応を試みた (表 2)。化合物 **20** と同条件で反応を行ったが、望みの環化体 *epi-19* および原料である環化前駆体 *epi-20* のいずれも得ることができず複数の副生成物のみが確認された。目的生成物が得られなかったため、いくつかの条件検討を行った。まず、温度条件を変更したところ副生成物の生成が抑えられ原料回収がみられたが目的の生成物を得るには至らなかった。配位子をアセトニトリルからベンズニトリルへと変更した $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ を触媒として用いると原料回収が増加したが、目的物は得られず副生成物のパターンは entry 2 と同様であった。また、配位子を持たない PdCl_2 を用いたところ反応は一切進行せず原料回収となった。



entry	catalyst	temp. (°C)	yield (%)		
			<i>epi</i> -20	<i>epi</i> -19	byproducts
1	(CH ₃ CN) ₂ PdCl ₂	r.t.	-	(-)	(++)
2	(CH ₃ CN) ₂ PdCl ₂	0 → r.t.	20	(-)	(+)
3	(PhCN) ₂ PdCl ₂	0 → r.t.	40	(-)	(+)
4	PdCl ₂	0 → r.t.	100	(-)	(-)

表 2 2価パラジウム触媒による環化反応の条件検討

生成した副生成物のうちの1つは ¹H NMR のスペクトルデータから **30** であると推定された (図 19)。本副生成物は一旦生成した *epi*-**19** の末端オレフィンとデカヒドロイソキノリン 4 位の窒素原子がパラジウム触媒と再度反応し 5-エンド付加環化することで化合物 **30** に変換されることで生成したのではないかと考えられた。化合物 **19** および *epi*-**19** の最安定化構造に基づいた MD 計算によると、環化成績体の末端オレフィンとデカヒドロイソキノリン 4 位窒素原子との距離は *epi*-**19** では 2.54 Å となり再度環化反応が起こることのできる距離であるのに対し、**19** では 4.29 Å と十分な距離があるため再環化反応が起こらず目的の環化物 **19** が得られたと推定された。

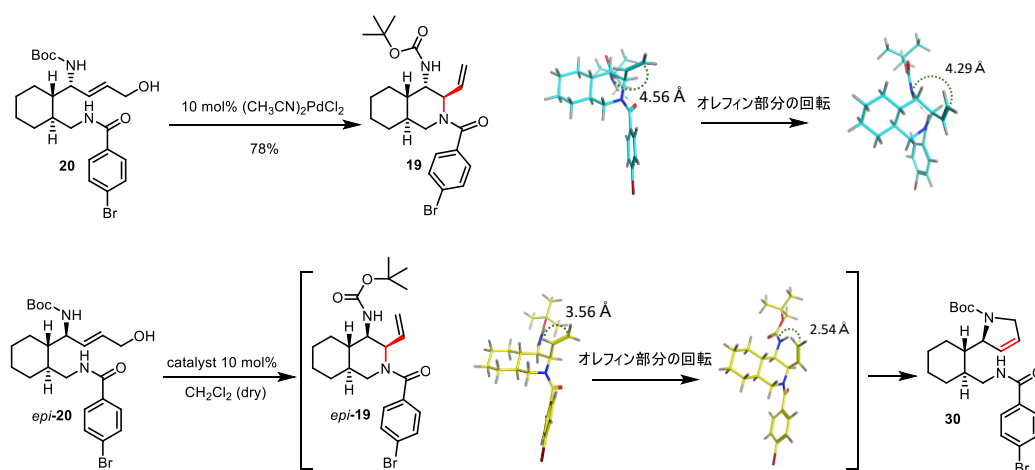


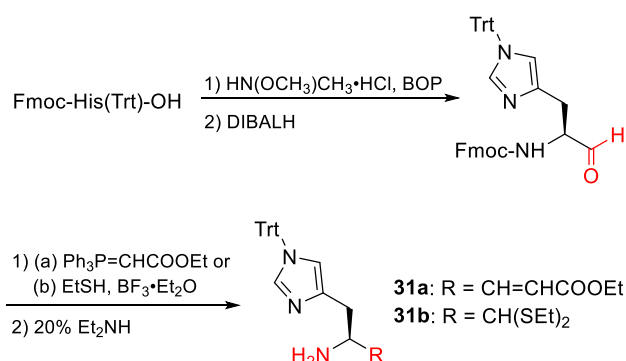
図 19 MD 計算による環化反応の推定

化合物 **19** と *epi*-**19** の MOE による推定最安定構造図を算出した。結果、オレフィン末端炭素と 4 位窒素原子との距離が化合物 **19** では 4.56 Å、*epi*-**19** では 3.56 Å となり差が生じた。さらに 3 位ビニル基を恣意的に回転させオレフィン末端炭素と 4 位窒素原子との距離が最も近接するときの構造を導いたところ、化合物 **19** は 4.29 Å、*epi*-**19** は 2.54 Å となり大幅に距離に差が生じた。

第4項 阻害剤候補化合物の合成

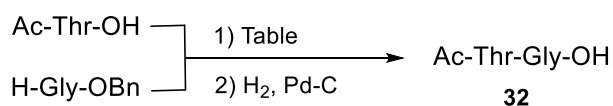
まず P1 フラグメントであるヒスチジン誘導体の合成および新規相互作用部位となる P3、P4 フラグメントであるジペプチドの合成を行った。

ヒスチジン誘導体に関してはヒスチジンの Weinreb アミド⁴⁴、システインプロテアーゼ阻害剤の官能基としてよく利用されるマイケルアクセプター型の **31a** と疎水性の高いアルデヒド前駆体としてチオアセタール **31b** を合成することとした⁴⁵。Weinreb amide を DIBAL-H により還元することで得られたアルデヒドに対して Wittig 反応ならびにチオアセタール保護を行い、Fmoc 基を脱保護することで P1 フラグメント **31a**、**31b** の合成を行った (Scheme 6)。



Scheme 6 P1 フラグメントの合成

さらに P3、P4 フラグメントのジペプチドを市販の Ac-Thr-OH と H-Gly-OBn を縮合することで合成した。本縮合反応に用いる縮合剤として EDCI/HOBt⁴⁶ を用いた時に最も高い収率で目的のジペプチド **32** が得られた (表 3)。



Entry	reagent (eq.)	yield (%)
1	Et ₃ N (1.5), HATU (1.1)	3
2	Et ₃ N (2.0), HATU (1.1), HOAt (1.2)	20
3	Et ₃ N (2.0), DCC (1.1), HOBt (1.2)	43
4	Et ₃ N (2.0), EDCI (1.1), HOBt (1.2), DMAP (0.01)	70

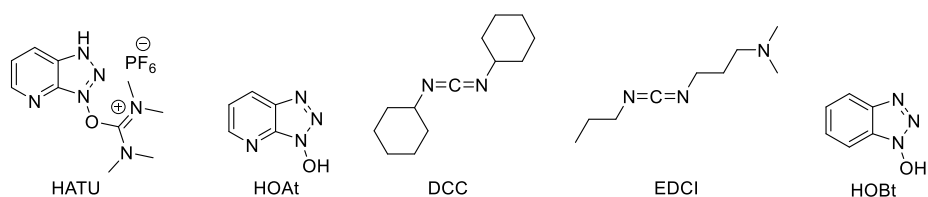
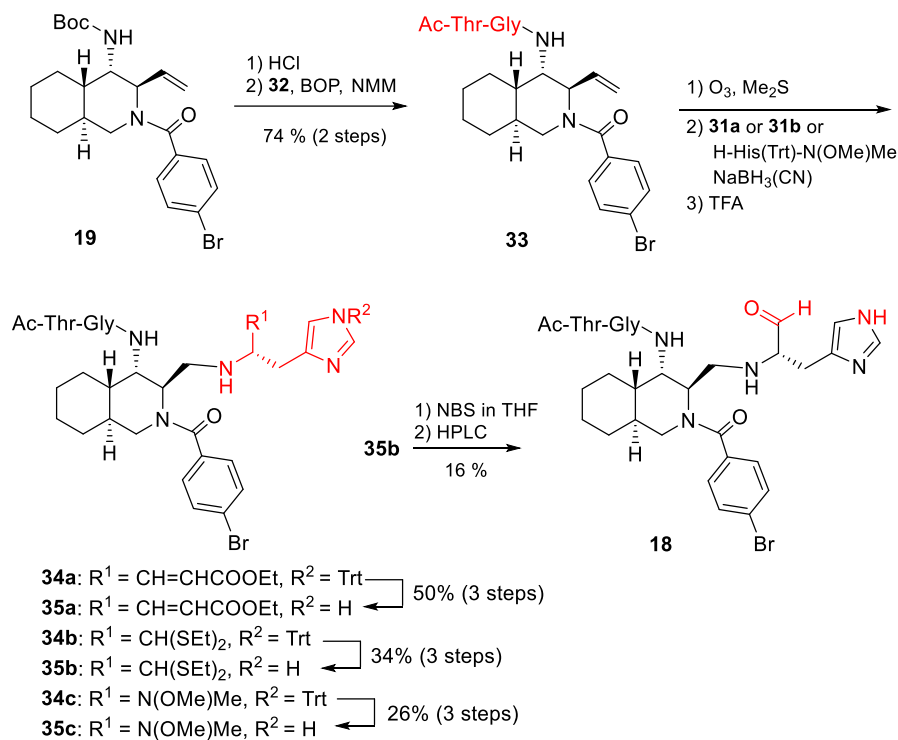


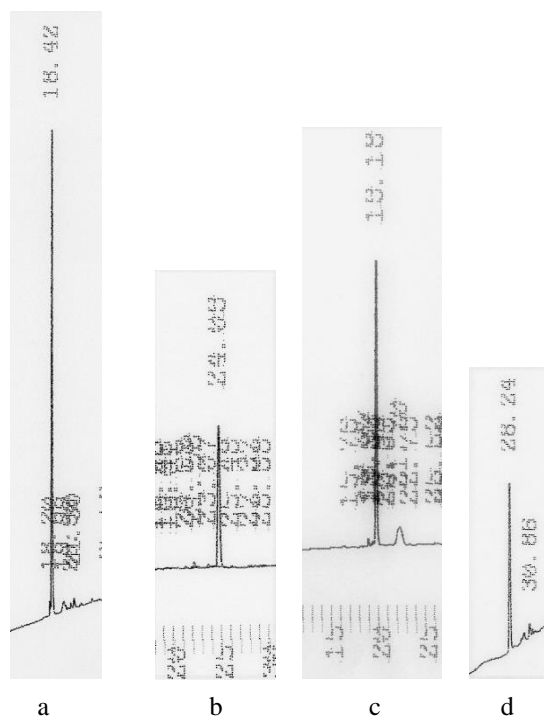
表3 P3、P4 フラグメントの合成

ついで、2価パラジウム触媒による環化反応で得られた環化物 **19** の Boc 基を脱保護し、新規相互作用部位として準備したジペプチド **32** を BOP を用いて縮合させ化合物 **33** を合成した (Scheme 7) ⁴⁷。このオレフィン **33** をオゾン酸化し、還元的アミノ化によって3種類のアミノ誘導体の導入を行い化合物 **34a-c** を得た。その後 Trt 基を脱保護し、エーテル沈澱することによって **35a-c** を得た。最後に、**35b** を NBS 処理することによって目的のアルデヒド **18** を合成することに成功した。得られた阻害剤候補化合物に関して分析用 HPLC を用いて純度検定を行ったところ、いずれの化合物も単一のメインピークを与えることを確認した (図 20)。



Scheme 7 SARS 3CL^{pro} 阻害剤候補化合物の合成

Flow: 0.9 mL/min, COSMOSIL 5C18-ARII column (4.6×150 mm)



- a) Profile of **35a** (t_R 18.42 min), 0.05% TFA in CH₃CN (5-95%), 40 min, detected at 280 nm
b) Profile of **35b** (t_R 24.09 min), 0.05% TFA in CH₃CN (20-60%), 50min, detected at 254 nm
c) Profile of **35c** (t_R 19.18 min), 0.05% TFA in CH₃CN (5-95%), 40min, detected at 254 nm
d) Profile of **18** (t_R 28.24 min), 0.05% TFA in CH₃CN (5-95%), 40min, detected at 280 nm

図 20 HPLC による合成化合物群の純度確認

第3節 SARS 3CL プロテアーゼ阻害活性の評価

得られた阻害剤候補化合物を阻害活性試験に供した。基質ペプチドおよび阻害剤と R188I SARS 3CL^{PRO} を 37°C でインキュベートし基質ペプチドの減少を HPLC で定量した (図 21)。基質の切断率と阻害剤濃度をプロットすることで得られるシグモイド曲線から IC₅₀ を算出した。その結果、マイケルアクセプター型化合物 **35a** はほぼ活性を示さず、ワインレブアミド体の **35c** では IC₅₀ が 1000 μM 程度であった。一方、チオアセタール型の **35b** では IC₅₀ が 175 μM を示し、酵素との何らかの相互作用が強く示唆された。当初の目的であったアルデヒド型の **18** では IC₅₀ が 26 μM と今回合成した阻害剤候補化合物の中では一番強い阻害活性を示し、親化合物である阻害剤 **16** と比較して 2.4 倍の阻害能向上が認められた。すなわち、新規相互作用部位が酵素との新たな相互作用を形成した可能性が示唆された。

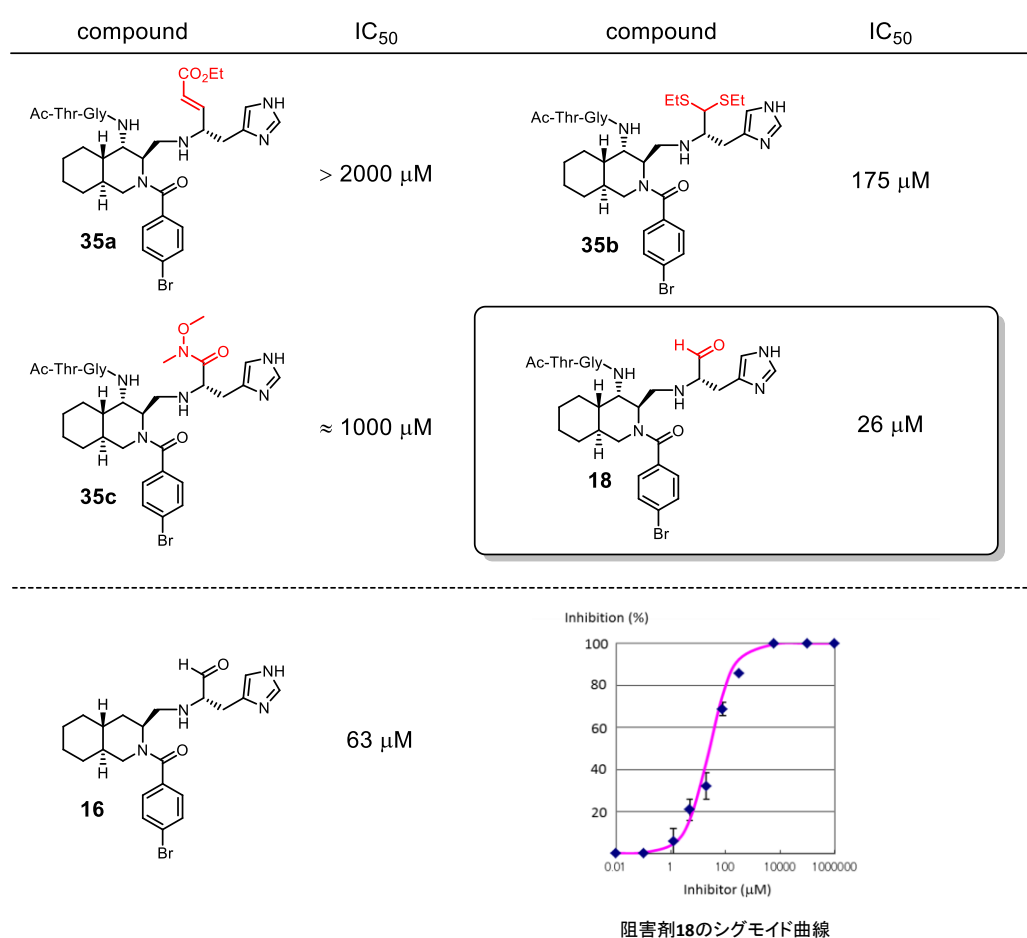


図 21 阻害活性試験結果

この相互作用様式を推定するため、MOE を用いた阻害剤 **18** と R188I SARS 3CL^{PRO} とのドッキングシミュレーションを行った。親化合物である阻害剤 **16** をベースに **18** をテンプレートドッキングによるドッキングシミュレーションを行ったところ、高い相互作用スコアを示す 2 つの構造が得られた。これらの構造とペプチド型阻害剤 **15** を重ね合わせた図より、両化合物でイソキノリンのアシル部分に差が見られるが、新たに導入した相互作用部位は期待通りペプチド型阻害剤と同様に S3、S4 ポケットへと伸びていることが示唆された (図 22、23)。現在、この推定が正しいかを確認するため複合体結晶を作成中である。

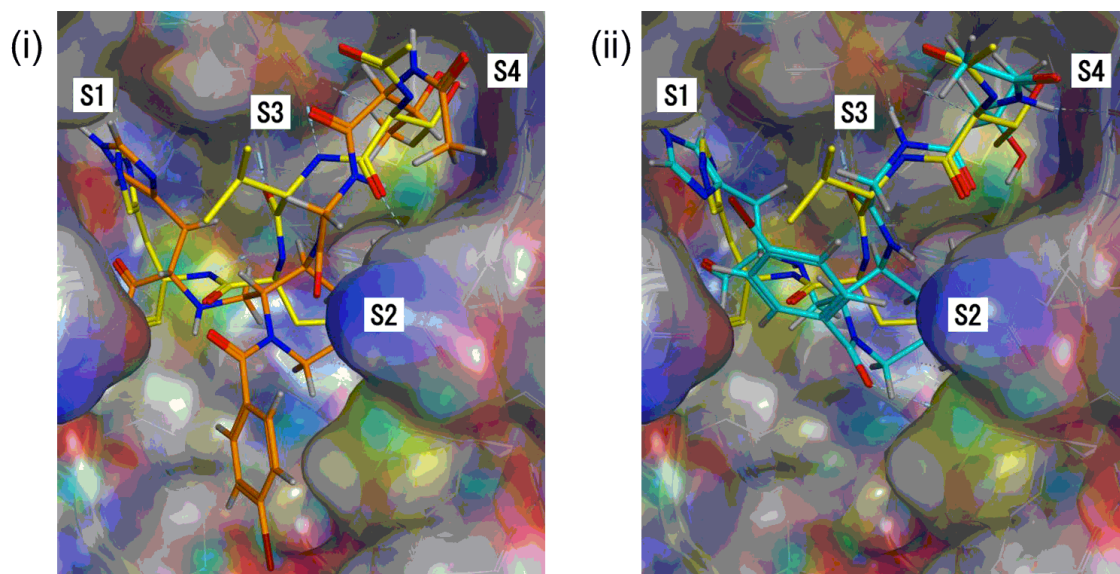


図 22 阻害剤 **18** の推定最安定構造図 (i オレンジ、ii 青) と阻害剤 **15** (黄色) の重ね合わせ

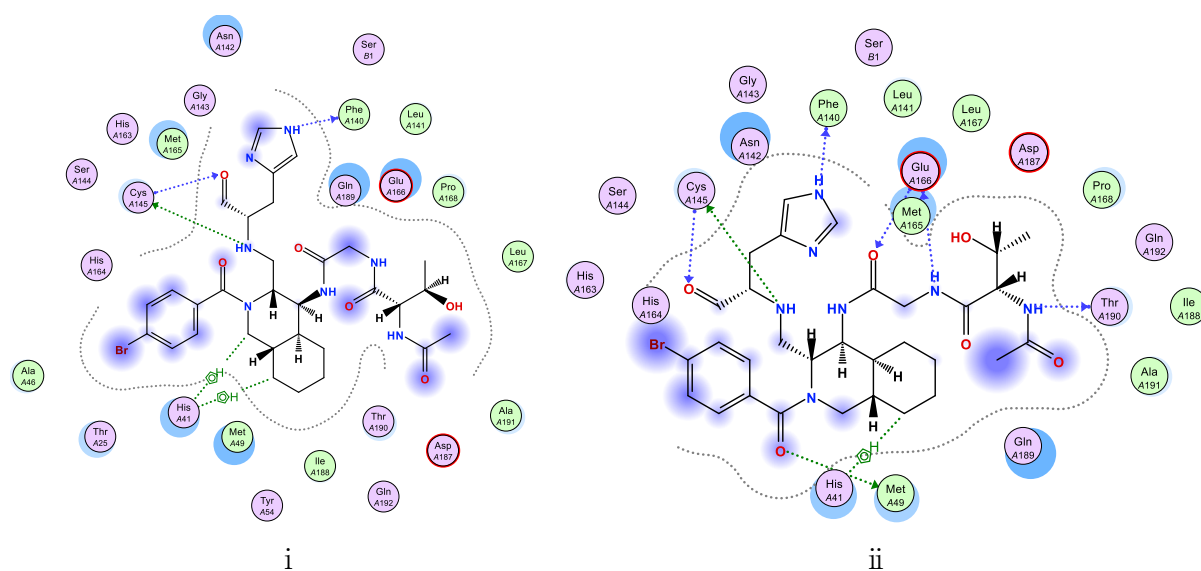


図 23 阻害剤 **18** と R188I SARS 3CL^{PRO} の相互作用図

小括

先行研究で得られていたデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **16** に新規相互作用部位を導入することで阻害活性向上すると考え、新たに相互作用部位を付与したデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **17** を設計した。また、プロテアーゼ活性中心との相互作用に対する新たな知見を得るため warhead の探索を行った。

出発原料の(1*S*,2*S*)-cyclohexanedimethanol (**22**) から新規相互作用部位を付与する足場を付与した環化前駆体を合成し、鍵反応である 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応を行った。環化反応の際、アミノ基が *S* 配置の前駆体 **20** では単一のジアステレオマー**19** を得ることに成功したが、*R* 配置の前駆体 *epi*-**20** では生成する環化物 *epi*-**19** と置換基が再度反応し副生成物 **30** が生じると推定された。得られた環化体 **20** を用いて続く誘導化を行い、warhead の異なる **35a-35c** とアルデヒド基を有する **18** を合成した。これら阻害剤候補を阻害活性試験に供し、アルデヒド基を有する **18** が IC₅₀ = 26 μM と親化合物 **16** の 2.4 倍の阻害活性を示すことを明らかとした。さらにチオアセタール基を有する阻害剤 **35b** も IC₅₀ = 175 μM を示し、チオアセタール基が酵素の活性中心と相互作用し得る新たな warhead と成り得る可能性を示した。

総括

第 1 章ではバンレイシ科アセトゲニン類のピロリジン誘導体の全合成を行った。鍵反応である 2 価パラジウム触媒を用いた環化反応によって立体化学の制御されたピロリジン環の合成に成功し、誘導化を行うことで *aza-cis-solamin* (**2**) の効率的な全合成を達成した。

第 2 章ではペプチド型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **15** とデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **16** の両化合物を X 線複合体結晶解析データに基づき比較し、デカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤に新規相互作用部位を付与した SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **17** を新たに設計した。また新たに導入する相互作用部位の立体化学の影響を評価するため立体選択的合成を試みた。鍵反応である 2 価パラジウム触媒での環化反応によりアミノ基が *S* 配置の前駆体 **20** では単一のジアステレオマー**19** を得ることに成功したが、*R* 配置の前駆体 *epi-20* では生成される環化物 *epi-19* と置換基が再度反応し副生成物 **29** が得られることが推定された。得られた目的環化物を誘導化し SARS 3CL^{pro} 阻害剤候補化合物を合成し、阻害活性試験に供した。その結果、合成した新規阻害剤 **18** の阻害活性は元の化合物 **15** の 2.4 倍に向上することを確認した。さらに、併せて合成したチオアセタール型化合物 **35b** が SARS 3CL^{pro} 阻害活性をもつことを初めて明らかにし、チオアセタール基が SARS 3CL^{pro} の活性中心と相互作用し得る新たな warhead となる可能性を見出した。

実験の部

使用機器等について

本実験において、反応に使用したジクロロメタンは水素化カルシウムで蒸留したものを用いた。THFは金属ナトリウムとベンゾフェノンを用いた sodium benzophenone ketyl で蒸留したものを用いた。各反応の定性にはシリカゲル 70F254Plate-Wako を用い、紫外線の確認には 254 nm の波長を使用した。発色試薬は EtOH に溶いた 5% のリンモリブデン酸、ニンヒドリンを反応に応じ使い分けた。カラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルはワコーゲル[®]60N、63~212 μm 、ワコーゲル[®]C-300E (45~75 μm) のいずれかを用い、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は 70PE254 Plate-Wako (厚さ 0.75 mm) を用い行った。

分析高速液体クロマトグラフィー (analytical HPLC) は HITACHI L7100 型 HPLC システム (ポンプ: HITACHI L-7100 型、紫外可視光検出器: HITACHI L-7400 型) を用い、分析用逆相カラム [COSMOSIL 5C₁₈-AR-II (4.6 × 150 mm)] を使用した。分取高速液体クロマトグラフィー (preparative HPLC) は Shimadzu SIL-10A HPLC システム (ポンプ: Shimadzu LC-10AT、紫外可視光検出器: Shimadzu SPD-10A) を用い、分取用逆相カラム [COSMOSIL 5C₁₈-AR-II (20 × 250 mm)] を使用した。分析、分取、純度確認での HPLC の溶出液は 0.05 % TFA を含む水溶液およびアセトニトリル溶液を用い、2 液の濃度勾配による溶出を行った。

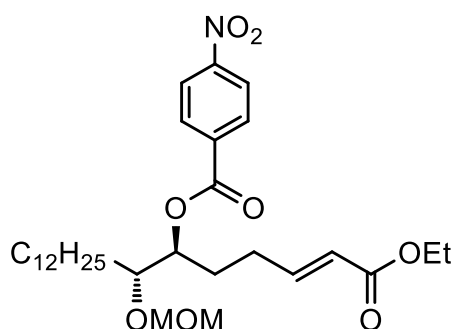
¹H NMR スペクトルは、Varian Inova Unity XL-400 (400 MHz)、JEOL-ECS-400 (400 MHz)、Bruker AM-300 (300 MHz) のいずれかを用い測定した。溶媒には特に記載のない限り CDCl₃ を用いた。ケミカルシフトには ppm を用い、特に記載のない限り ¹H NMR ではテトラメチルシランの 0 ppm を、¹³C NMR では内標準物質として CDCl₃ の 77.0 ppm を基準値として用いた。またカップリング定数には Hz を使用した。

高分解能質量測定は JMS-SX-102A (FAB) または JEOL GCmateII (EI、CI)、Shimadzu LCMS-IT-TOF (ESI) のいずれかを用い、低分解能質量測定は Shimadzu LCMS-2010EV (ESI) を用いた。

比旋光度は、自動旋光計 HORIBA SEPA-300、日本分光 P-2200 型旋光計を用いて測定した。

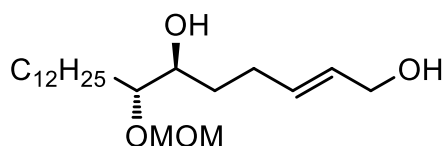
融点は、ヤナコ微量融点測定装置を用いて測定した。

第1章の実験の部



Ethyl (2*E*,6*S*,7*R*)-7-methoxymethoxy-6-(4-nitrobenzoyloxy)-nonadec-2-enoate

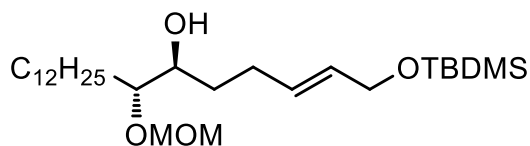
アルゴン雰囲気氷冷下、化合物 **8**¹² (3.47 g, 8.66 mmol) と PPh₃ (9.09 g, 34.6 mmol) および *p*-ニトロ安息香酸 (1.45 g, 34.6 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、混合溶液内に DIAD (6.80 mL, 34.6 mmol) を滴下し加えた。室温条件下で 16 時間攪拌の後に、反応停止のため濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20:1) で精製し、無色の油状物 (4.62 g, 97%) を得た。[α]_D²³ +8.8 (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz): δ = 8.32-8.28 (m, 2H), 8.22-8.19 (m, 2H), 6.94 (dt, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H) 3.35 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 19H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 166.3, 164.3, 150.5, 147.4, 135.5, 130.8, 123.6, 122.0, 96.1, 78.0, 76.4, 60.2, 55.9, 31.9, 30.9, 29.64, 29.61, 29.56, 29.5, 29.3, 28.6, 27.8, 25.7, 22.7, 20.4, 14.1; HRMS (FAB) Calcd. For C₃₀H₄₇NO₈Na [M+Na]⁺: 572.3199. Found: 572.3206.



(2*E*,6*S*,7*R*)-7-Methoxymethoxynonadec-2-ene-1,6-diol

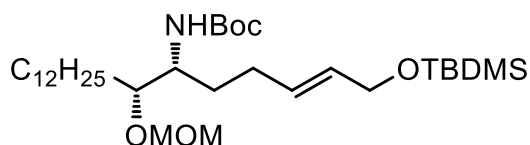
アルゴン雰囲気、-78°C 条件下でエステル (4.62 g, 8.40 mmol) を入れたジクロロメタン溶液 (50 mL) に、DIBAL-H (37.0 mL, 37.0 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した。反応停止のためメタノールを加え、混合溶液を室温まで昇温させ結晶が析出したところで、セライトとシリカゲルを充填した桐山漏斗に通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液の濃縮後、得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1) で精製し、無色の油状物 (3.02 g, quant.) を得た。[α]_D²³ -11.6 (*c* 1.04, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz): δ = 5.75-5.65 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.52 (dt, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 132.8, 129.4, 97.3, 84.3, 72.3, 63.7, 55.8, 31.9, 30.9, 30.4, 29.63, 29.60, 29.55, 29.3,

28.8, 26.0, 22.7, 14.1; HRMS (CI) Calcd. For C₂₁H₄₃O₄ [M+H]⁺: 359.3161. Found: 359.3154.



(2E,6S,7R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-methoxymethoxynonadec-2-en-6-ol, **9**

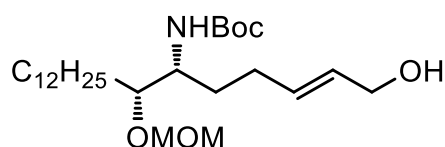
ジオール(3.02 g, 8.40 mmol)を溶かしたジクロロメタン溶液に Et₃N (1.8 mL, 13 mmol), TBDMSCl (1.39 g, 9.24 mmol), DMAP (103 mg, 0.840 mmol) を順に加え、この反応溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製し、無色の油状物(3.02g, quant.)を得た。[α]²⁸_D+7.4 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz): δ = 5.67-5.64 (m, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.32-1.26 (m, 18H), 0.84 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 130.7, 129.6, 97.3, 84.4, 72.4, 63.9, 55.7, 31.9, 31.0, 30.4, 29.63, 29.61, 29.58, 29.5, 29.3, 28.7, 26.0, 25.9, 22.6, 18.4, 14.1, -5.2; HRMS (EI) Calcd. For C₂₇H₅₆O₄Si [M]⁺: 472.3948. Found: 472.3954.



(2E,6S,7R)-6-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-methoxymethoxynonadec-2-ene, **10**

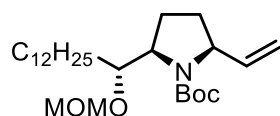
アルゴン雰囲気氷冷下、化合物 **9** (3.97 g, 8.40 mmol) と PPh₃ (8.9 g, 34 mmol) および DPPA (7.3 mL, 34 mmol) を THF (30 mL) に溶かし、混合溶液内に DIAD (7.3 mL, 34 mmol) を滴下し加えた。室温条件下で 16 時間攪拌の後に、反応停止のため濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1)で粗精製した。アルゴン雰囲気氷冷下、LiAlH₄ (638 mg, 16.8 mmol) の THF 懸濁液 (30 mL) に、THF (10 mL) に溶かした先の粗精製物をゆっくりと加えた。1 時間攪拌した後に、反応停止のため氷冷下で水および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと加えた。この溶液を酢酸エチルを用いて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 1:1)で粗精製した。この粗精製物をジクロロメタン(30 mL)に溶かし、Et₃N (1.8 mL, 13 mmol) と (Boc)₂O (2.1 mL, 9.2 mmol) を加えた。反応液を室温で 15 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した。酢酸エチルを用いて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製し、無色の油状物（3.84 g, 80%, 3 steps）を得た。 $[\alpha]_D^{28}$ -9.6 (c 0.60, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz): δ = 5.67-5.53 (m, 2H), 4.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33-1.25 (m, 20H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz): δ = 155.9, 130.5, 129.6, 95.9, 79.0, 78.9, 64.0, 55.9, 52.0, 32.6, 31.9, 31.3, 29.7, 29.64, 29.60, 29.5, 29.3, 28.9, 28.4, 26.0, 25.5, 22.7, 18.4, 14.1, -5.1; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{32}\text{H}_{65}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 571.4632. Found: 571.4628.



(2*E*,6*R*,7*R*)-6-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)]-7-methoxymethoxynonadec-2-en-1-ol, **6**

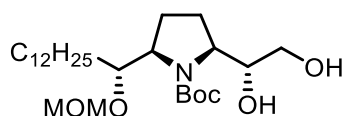
氷冷下、化合物 **10** (3.84 g, 6.72 mmol) を溶かした THF 溶液 (20 mL) に TBAF (13.5 mL, 13.5 mmol, 1.0 M THF 溶液) をゆっくり加えた。12 時間の攪拌後、反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で精製し、無色の油状物 (2.71g, 88%) を得た。 $[\alpha]_D^{28}$ -9.0 (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz): δ = 5.73-5.61 (m, 2H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00 (br s, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.25 (m, 20H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz): δ = 155.9, 132.2, 129.8, 95.9, 79.1, 79.0, 63.6, 55.8, 51.6, 32.2, 31.9, 31.3, 29.7, 29.60, 29.57, 29.4, 29.3, 28.8, 28.4, 25.5, 22.6, 14.1; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$: 457.3767. Found: 457.3763.



(2*R*,5*S*,1'*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)-5-vinylpyrrolidine, **5a**

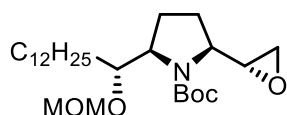
アルゴン雰囲気氷冷下、アリルアルコール **6** (1.04 g, 2.27 mmol) の THF 溶液 (15 mL) に PdCl_2 (40.2 mg, 0.227 mmol) を加えた。その後、室温下で 4 時間攪拌した後、反応停止のため濾過により固体のパラジウムを取り除き濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製し、無色の油状物 (860 mg, 86 %) を得た。 $[\alpha]_D^{29}$ +16.0 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 5.78 (ddd, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26-4.26 (m, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 11H), 1.36-1.25 (m, 20H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz): δ = 155.4, 139.9, 114.5, 96.8, 79.6,

79.1, 61.5, 60.9, 55.7, 31.9, 31.0, 29.67, 29.65, 29.63, 29.61, 29.57, 29.3, 28.4, 26.1, 25.1, 22.7, 14.1; HRMS (EI) Calcd. For C₂₆H₄₉NO₄ [M]⁺: 439.3662. Found: 439.3668.



(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1'',2''-dihydroxyethyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidine, **11**

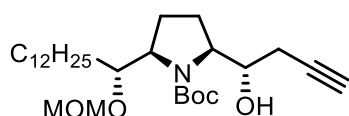
氷冷下、(DHQD)₂AQN (16.7 mg, 19.5 μmol)、オスミウム(VI)酸カリウム二水和物 (2.9 mg, 7.8 μmol)、フェリシアン化カリウム (1.93 g, 5.85 mmol)、炭酸カリウム (809 mg, 5.85 mmol) を *t*-BuOH と水の混合溶媒 (1:1, 10 mL) に溶かし 15 分攪拌した。この溶液に環化体 **5a** (860 mg, 1.95 mmol) を溶かした *t*-BuOH 溶液 (3.0 mL) をゆっくり加えた。さらに水 (3.0 mL) とメタンスルホンアミド (185 mg, 1.95 mmol) を加え、氷冷下で 22 時間攪拌した。反応停止のため亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) で精製し、無色の油状物 (713 mg, 80%) を得た。[α]²⁵_D -9.6 (*c* 1.5, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, 2:1 amide rotamer): δ = 5.56 (br s, 0.33H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.93 (br s, 0.33H), 3.86 (br s, 0.67H), 3.74-3.70 (m, 0.33H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 0.67H), 3.39 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.04 (br s, 0.67H), 2.13-1.73 (m, 5H), 1.53-1.37 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.32-1.26 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz): δ = 158.8, 157.2, 96.8, 96.6, 81.3, 81.0, 79.3, 78.8, 78.7, 75.5, 72.1, 64.5, 62.6, 61.5, 61.4, 61.1, 60.8, 55.8, 31.9, 29.7, 29.61, 29.58, 29.54, 29.49, 29.3, 28.28, 28.25, 26.0, 25.7, 26.0, 25.7, 22.6, 14.1; HRMS (CI) Calcd. For C₂₆H₅₂NO₆ [M+H]⁺: 474.3795. Found: 474.3787.



(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)-5-(oxiran-1''-yl)pyrrolidine, **12**

氷冷下、ジオール **11** (713 mg, 1.56 mmol) をピリジン (10 mL) に溶かし *p*-トルエンスルホンクロリド (327 mg, 1.72 mmol) を加えた。同条件化で 21 時間攪拌し、反応停止のため飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) で粗精製した。粗生成物をメタノール (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (2.16 g, 15.6 mmol) を加えた。10 時間の攪拌後、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) で精製し、無色の油状物 (455 mg, 64%, 2 steps) を得た。[α]²⁹_D +11.0 (*c* 0.100, CHCl₃);

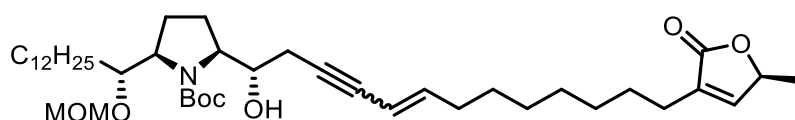
^1H NMR (400 MHz): δ = 4.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (br s, 1H), 2.83 (dd, J = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (br s, 1H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.38 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 18H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 155.4, 96.8, 80.0, 79.0, 60.9, 60.5, 55.8, 53.2, 47.5, 31.9, 29.72, 29.67, 29.65, 29.63, 29.61, 29.3, 28.4, 26.0, 25.3, 22.7, 14.1; HRMS (CI) Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.3689. Found: 456.3683.



(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1''-hydroxybut-3''-ynyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidine, **3**

氷冷下、リチウムアセチリドエチレンジアミン錯体 (348 mg, 3.78 mmol) を溶かした DMSO 溶液 (5.0 mL) にエポキシド **12** を溶解した DMSO 溶液 (5.0 mL) をゆっくりと加えた。その後室温で 18 時間攪拌し、反応停止のため飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物を PTLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1) で精製し、無色の油状物 (102 mg, 56%) を得た。

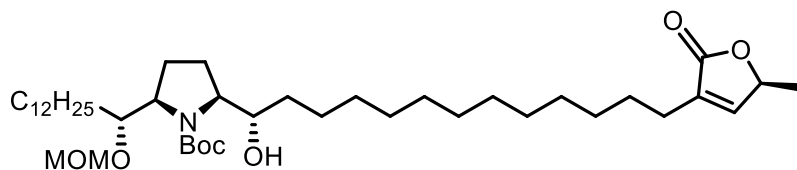
$[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ -10.0 (c 0.100, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz): δ = 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.00 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 156.5, 96.8, 82.1, 81.0, 80.0, 69.7, 69.4, 63.1, 60.8, 55.9, 32.6, 31.8, 29.8, 29.60, 29.52, 29.47, 29.3, 28.4, 27.4, 25.0, 23.6, 22.6, 22.4, 14.0; HRMS (CI) Calcd. For $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.3845. Found: 482.3842.



(8'*EZ*,5*S*,13'*R*,2''*S*,5''*R*,1'''*S*)-3-{13'-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-13'-hydroxy-2''-(1'''-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidin-5''-yl]-tridec-8'-en-10'-ynyl}-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one, **13**

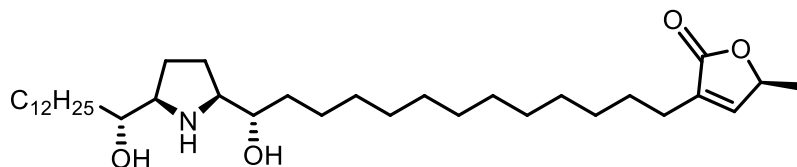
アルゴン雰囲気下、 γ -ラクトン **4** (30.9 mg, 0.0887 mmol) を溶解した Et_3N 溶液 (1.0 mL) にビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.30 mg, 8.87 μmol) を加えた。1 時間攪拌後、先のアルキン **3** (42.8 mg, 0.0887 mmol) を Et_3N (2.0 mL) に溶かしヨウ化銅 (I) (0.60 mg, 8.9 μmol) を加えた溶液を先の γ -ラクトン溶液にゆっくりと加えた。12 時間攪拌後、反応停止のため飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物を PTLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) で精製し、無色の油状物 (35.5 mg, 57%) を得た。 ^1H NMR

(400 MHz, 2:1 geometrical isomer): δ = 6.99-6.98 (m, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.25 (m, 30H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz): δ = 173.9, 156.5, 148.9, 143.7, 134.3, 109.7, 96.8, 80.6, 79.9, 77.4, 69.8, 69.5, 60.8, 56.0, 32.9, 31.9, 29.9, 29.65, 29.63, 29.59, 29.5, 29.3, 29.1, 28.7, 28.5, 27.4, 25.1, 22.7, 19.2, 14.1; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{NO}_7$ $[\text{M}]^+$: 701.5230. Found: 701.5228.



(5S,13'R,2''S,5''R,1'''S)-3-{13'-[N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-13'-hydroxy-2''-(1'''-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidin-5''-yl]-tridecanyl}-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one, **14**

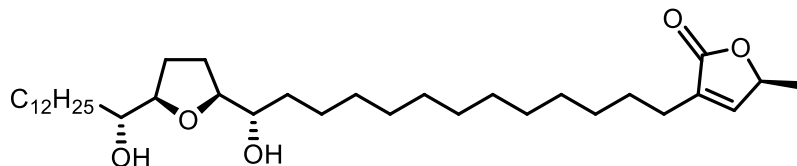
先の化合物 **13** (15.5 mg, 0.0221 mmol) を 1,2-ジエトキシエタン (1.0 mL) に溶解させ、この溶液に *p*-トルエンスルホニルヒドラジン (288 mg, 1.55 mmol) を加え 80°C で 2 時間攪拌した。その後、水 (1.0 mL) に溶解させた酢酸ナトリウム (154 mg, 1.88 mmol) をゆっくりと加え、さらに 80°C で 5 時間攪拌した。この溶液を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物を PTLC (ヘキサン: ジクロロメタン: ジエチルエーテル = 6:2:1) で精製し、無色の油状物 (11.7 mg, 75%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -4.0 (c 0.60, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz): δ = 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.07 (qd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.25 (m, 38H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ = 173.9, 156.7, 156.6, 148.8, 134.4, 131.9, 96.8, 81.8, 79.7, 70.9, 70.7, 60.9, 56.0, 55.9, 33.7, 31.9, 29.9, 29.8, 29.63, 29.59, 29.54, 29.51, 29.4, 29.34, 29.31, 29.2, 29.0, 28.5, 27.4, 26.3, 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; HRMS (CI) Calcd. For $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 708.5778. Found: 708.5782.



aza-*cis*-solamin (**2**)

先の化合物 **14** (11.7 mg, 0.0166 mmol) をメタノール (1.0 mL) に溶かし濃塩酸をゆっくりと加えた。1 時間の攪拌後、反応停止のため飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた濃縮物をヘキサンで 3 回洗い無色の結晶 (7.3 mg, 78%, 融点 82-85 °C) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ +7.8 (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz): δ = 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.03-

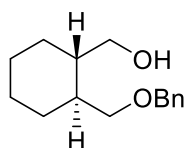
5.96 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 10H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 5H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.38-1.26 (m, 34H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): $\delta = 173.9, 148.8, 134.3, 73.9, 71.8, 62.8, 35.0, 33.8, 31.9, 29.7, 29.64, 29.61, 29.56, 29.5, 29.33, 29.27, 29.2, 29.1, 28.9, 28.8, 27.4, 26.1, 25.94, 25.85, 25.6, 25.1, 24.4, 22.7, 19.2, 14.1$; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{35}\text{H}_{65}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 563.4914. Found: 563.4920.



cis-solamin⁴⁸ (**1**)

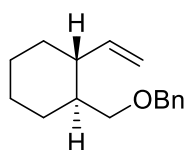
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.99 (dq, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.35 (br s, 1H), 2.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.00 (br s, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.20-2.05 (m, 48H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): $\delta = 173.9, 148.8, 134.4, 82.7, 77.4, 74.4, 34.2, 34.0, 32.5, 31.9, 30.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.2, 27.4, 25.7, 25.2, 22.7, 19.2, 14.1$

第2章の実験の部



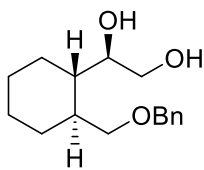
(1*S*,2*S*)-2-[(Benzyloxy)methyl]cyclohexanemethanol

(1*S*,2*S*)-1,2-シクロヘキサンジメタノール (**22**) (7.2 g, 50 mmol) と臭化ベンジル (6.5 mL, 55 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に溶解させ、酸化銀 (I) (17.4 g, 75.0 mmol) を加えた。その後、室温で 24 時間攪拌した後に反応停止のため濾過により酸化銀 (I) を取り除き濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) で精製し、無色の油状物 (10.5 g, 95%) を得た。 $[\alpha]_D^{25} -9.3$ (c 1.2, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.34\text{--}7.28$ (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.60 (dd, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.50–3.43 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.22 (br s, 1H), 1.74–1.62 (m, 4H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.33–0.76 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): $\delta = 137.7, 128.4, 127.69, 127.66, 75.6, 73.3, 66.9, 45.0, 40.2, 30.1, 29.9, 26.0$; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257.1512. Found: 257.1515.



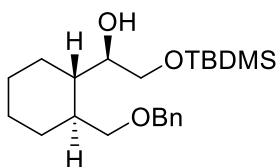
Benzyl (1*S*,2*R*)-2-vinylcyclohexylmethyl ether, **23**

先のアルコール (10.5 g, 47.5 mmol) をジクロロメタン (180 mL) に溶かし NMO (21.1 g, 180 mmol)、MS4 Å を順に加えた。最後に氷冷下で、この溶液に TPAP (0.32 mg, 0.90 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応停止のため、シリカゲルショートパッドカラムにかける過物を濃縮した。この混合物はこれ以上の精製は行わず続く反応へと用いた。アルゴン雰囲気氷冷下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (48.2 g, 135 mmol) を THF に溶解させ、*t*-ブトキシカリウム (15.1 g, 135 mmol) を加えた。その後 1 時間攪拌し、先ほどの酸化で得られたアルデヒドを THF に溶解し、この溶液をゆっくり滴下した。滴下後反応系を室温へと昇温させ 12 時間攪拌した。反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30:1) で精製し、無色の油状物 (6.9 g, 63%, 2 steps) を得た。 $[\alpha]_D^{28} +50.7$ (c 1.49, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.33\text{--}7.26$ (m, 5H), 5.62 (ddd, $J = 17.2, 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 16.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.45–1.33 (m, 1H), 1.32–1.05 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): $\delta = 143.2, 138.9, 127.4, 127.4, 127.3, 113.7, 74.0, 73.0, 45.0, 42.1, 33.5, 29.9, 25.9, 25.8$.



(R)-1-[(1S,2S)-2-[(Benzyloxy)methyl]cyclohexyl]ethane-1,2-diol

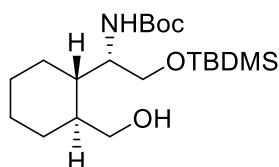
アルゴン雰囲気室温下、水と *t*-BuOH の混合溶媒 (1:1, 100 mL) 中に炭酸カリウム (12.4 g, 90.0 mmol)、フェリシアン化カリウム (29.6 g, 90.0 mmol)、(DHQD)₂AQN (0.26 g, 0.30 mmol) とオスミウム (VI) 酸カリウム二水和物 (437 mg, 0.120 mmol) を順に加え、この混合溶液を氷冷下で 30 分間攪拌した。その後、先のオレフィン **23** (6.9 g, 30 mmol) を水と *t*-BuOH の混合溶媒 (1:1, 20 mL) に溶かし加えた。氷冷下 24 時間の攪拌後、反応停止のためチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) で精製し、無色の油状物 (7.73 g, 98%, dr = 4:1) を得た。¹H NMR (300 MHz): δ = 7.31-7.24 (m, 5H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.12 (br s, 0.2H), 3.86 (br s, 0.8H), 3.71-3.69 (m, 0.2H), 3.63 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 3.8H), 3.10-3.00 (m, 0.8H), 2.66-2.60 (m, 0.2 H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.34-0.99 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 137.8, 137.9, 128.3, 127.6, 127.5, 74.8, 73.8, 73.2, 73.0, 72.8, 65.0, 63.9, 44.7, 44.4, 40.4, 38.9, 30.4, 26.9, 25.9, 25.7, 25.6, 25.5; HRMS (EI) Calcd. For C₁₆H₂₄O₃ [M]⁺: 264.1726. Found: 264.1717.



(R)-1-[(1S,2S)-2-[(Benzyloxy)methyl]cyclohexyl]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethan-1-ol, **24**

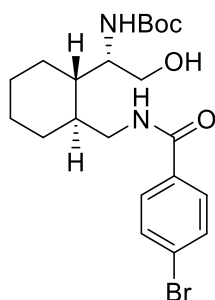
先のジオール (7.73 g, 29.3 mmol) をジクロロメタン (120 mL) に溶かし、Et₃N (6.1 mL, 44 mmol) と TBDMSCl (4.86 g, 32.2 mmol) を順に加え、最後に DMAP (0.36 g, 2.9 mmol) を加え、室温下で 16 時間攪拌した。反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20:1) で精製し、無色の油状物 (10.5 g, 95%) を得た。¹H NMR (300 MHz, 4:1 diastereomer): δ = 7.36-7.25 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 0.8H), 3.81-3.78 (m, 0.2H), 3.71-3.51 (m, 2.2H), 3.47-3.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1.6H), 3.40-3.35 (m, 0.2H), 2.04 (br s, 1H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 5H), 0.91 (s, 7.2H), 0.90 (s, 1.8 H), 0.07 (s, 2.4H), 0.06 (s, 2.4H), 0.05 (s, 0.6H), 0.04 (s, 0.6 H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 138.4, 128.31, 128.28, 127.6, 127.5, 127.4, 74.3, 74.1, 73.2, 73.0, 65.4, 64.1, 43.3, 42.7, 39.7, 38.9, 30.6, 30.3, 26.5, 26.0, 25.9, 25.7, 25.1, 18.3, -5.3, -5.37, -5.42; HRMS (EI) Calcd. For C₂₂H₃₈O₃Si [M]⁺: 378.2590

Found: 378.2596.



2-[(S)-1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl]cyclohexylmethanol, **21**

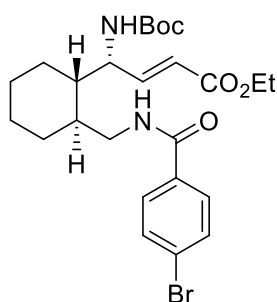
アルゴン雰囲気氷冷下、先のアアルコール **24** (10.5 g, 27.8 mmol) を THF (500 mL) に溶かし、PPh₃ (29.2 g, 111 mmol)、DIAD (21.9 mL, 111 mmol) と DPPA (24.1 mL, 111 mmol) を順に加えた。その後、室温まで昇温し 14 時間の攪拌後、反応停止のため濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30:1) で粗精製した。得られた粗生成物は不安定であるため、これ以上の精製を行わず次の反応に使用した。この粗生成物を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、(Boc)₂O (9.6 mL, 41.7 mmol) と水酸化パラジウム-活性炭素 (1.2 g, 10 wt%) を順に加えた後に水素ガス置換し、16 時間攪拌した。反応終了確認後、アルゴン置換し、さらに 30 分攪拌した。ろ過によりパラジウム-炭素を取り除き、濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) で精製し、無色の油状物 (5.38 g, single diastereomer, 50%, 2 steps) を得た。[α]_D²⁵ +52.4 (c 1.38, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 4.96 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.23-1.05 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 156.1, 79.3, 77.2, 65.0, 61.8, 52.0, 41.2, 41.0, 29.7, 28.3, 26.6, 25.9, 25.7, 18.1, -5.55, -5.58; HRMS (ESI) Calcd. For C₂₀H₄₁NO₄SiNa [M+Na]⁺: 410.2697. Found: 410.2699.



4-Bromo-N-[(2-[(S)-1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxyethyl]cyclohexyl)methyl]benzamide, **25**

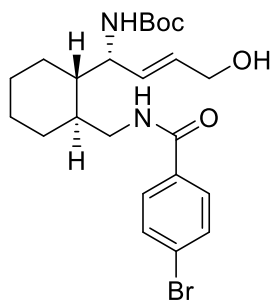
アルゴン雰囲気氷冷下、先のアアルコール **21** (5.38 g, 13.9 mmol) を THF (140 mL) に溶かし、PPh₃ (14.6 g, 55.6 mmol)、DIAD (11.0 mL, 55.6 mmol) と DPPA (12.1 mL, 55.6 mmol) を順に加えた。その後、室温まで昇温し 14 時間の攪拌後、反応停止のため濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30:1) で粗精製した。得られた粗生成物は不安定であるためこれ以上の精製を行わず次の反応に使用した。アルゴン雰囲気氷冷下、LiAlH₄ (1.16 g, 30.6 mmol) の入った THF 懸濁液 (30 mL) に、先の前生成物が入った THF 溶液 (30 mL) を滴

下し加えた。1時間攪拌した後に、反応停止のため氷冷下で水および1 M NaOH水溶液をゆっくりと加えた。この溶液をセライトとシリカゲルに通し残存している固形物を取り除いた。この濾液を濃縮後、メタノール(20 mL)に溶かし、氷冷下で*p*-ブロモ安息香酸とNMM(2.3 mL, 21 mmol)およびDMT-MM(4.2 g, 15 mmol)のメタノール溶液(40 mL)に加えた。室温で12時間攪拌後、反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液をジクロロメタンを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、白色結晶(3.16 g, 50%, 3 steps, 融点193-194 °C)を得た。 $[\alpha]_D^{25}$ -51.8 (*c* 0.325, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 8.03 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.3, 8.6, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.10 (br s, 0.8H), 2.16 (br s, 0.2H), 1.76-1.56 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.26-0.95 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 167.1, 156.8, 133.1, 131.3, 129.3, 125.9, 79.9, 60.7, 53.0, 42.2, 41.5, 39.3, 30.9, 28.4, 26.2, 26.0, 25.9; HRMS (EI) Calcd. For C₂₁H₃₁BrN₂O₄ [M]⁺: 454.1451. Found: 454.1467.



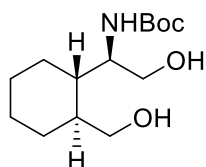
Ethyl (*R,E*)-4-[[[(1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzamido)methyl]cyclohexyl]-4-[*N*-(*tert*-butoxy carbonyl)amino]but-2-enoate, **26**

先のアルコール **25** (3.16 g, 6.96 mmol) をジクロロメタン (70 mL) に溶かし NMO (3.26 g, 27.8 mmol)、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(4.85 g, 13.9 mmol)、MS4 Å を順に加えた。最後にアルゴン雰囲気氷冷下で、この溶液に TPAP (49 mg, 0.14 mmol) を加えた。その後 16 時間攪拌し、反応停止のためにシリカゲルショートパッドカラムに通し、ろ過物を濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、無色の油状物(2.33 g, 67%)を得た。 $[\alpha]_D^{24}$ +275 (*c* 0.275 CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (dd, *J* = 13.8, 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 7H), 1.50 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 166.7, 165.8, 155.9, 143.9, 133.2, 131.4, 129.2, 125.8, 121.9, 80.5, 60.7, 52.1, 44.1, 41.3, 39.1, 30.7, 28.4, 26.5, 25.8, 25.6, 14.2; HRMS (ESI) Calcd. For C₂₅H₃₅BrN₂O₅Na [M+Na]⁺: 545.1605. Found: 545.1606.



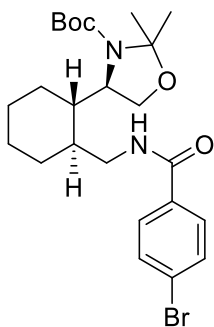
4-Bromo-*N*-[(2-((*R,E*)-1-[(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybut-2-enyl))(1*S*,2*S*)-cyclohexyl)methyl]benzamide, **20**

アルゴン雰囲気-78℃で、エステル **26** (2.33g, 4.46 mmol) のジクロロメタン溶液に DIBAL-H (37.0 mL, 37.0 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 20 分攪拌した。反応停止のためメタノールを加え、混合溶液を室温まで昇温させ結晶が析出したところで、セライトとシリカゲルを充填した桐山漏斗に通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液の濃縮後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1) で精製し、白色結晶 (1.75 g, 82%, 融点 101-102 °C) を得た。[α]²⁶_D+284 (*c* 0.240, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.85 (dt, *J* = 15.4, 4.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.69-1.41 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.27-1.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 166.8, 155.9, 133.2, 131.9, 131.3, 129.2, 126.4, 125.8, 80.0, 77.2, 62.7, 52.5, 43.6, 41.5, 38.9, 30.6, 28.4, 25.8; HRMS (ESI) Calcd. For C₂₃H₃₃BrN₂O₄Na [M+Na]⁺: 503.1516. Found: 503.1507.



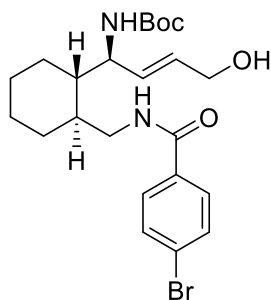
(*R*)-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1*S*,2*S*)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]ethanol, **27**

(1*S*,2*S*)-1,2-シクロヘキサンジメタノールから同様の方法で合成を行った。化合物 *epi*-**21** の合成の際、TBDMS 基が脱離した無色の油状の化合物 (5.0%, 7 steps) が得られた。[α]²⁵_D+6.1 (*c* 1.1, MeOH); ¹H NMR (300 MHz): δ = 4.92 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.17-3.16 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.74-1.53 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.24-1.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 158.7, 80.2, 79.6, 65.8, 64.0, 53.4, 41.9, 40.4, 31.1, 29.1, 27.2, 27.1, 26.5; HRMS (ESI) Calcd. For C₁₄H₂₇BrNO₄Na [M+Na]⁺: 296.1832. Found: 296.1837.



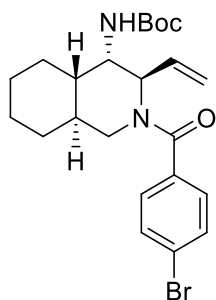
4-Bromo-*N*-[[(1*S*,2*S*)-2-[[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-(*R*)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]cyclohexyl)methyl]benzamide, **29**

アルコール **27** (819 mg, 3.00 mmol) のアセトン溶液 (60 mL) にアセトンジメチルアセタール (3.7 mL, 30 mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (18.9 μ L, 0.150 mmol) を順に加えた。室温で 10 分の攪拌後、反応停止のため水を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で粗精製しアセトナイド保護体 **28** を得た。これ以上の精製を行わず、この化合物 **28** を次の反応に用いた。アルゴン雰囲気氷冷下で得られた化合物を THF に溶解し、 PPh_3 (1.6 g, 6.0 mmol)、DIAD (1.2 mL, 6.0 mmol) と DPPA (1.3 mL, 6.0 mmol) を順に加えた。その後、室温まで昇温し 16 時間の攪拌後、反応停止のため濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1) で粗精製した。得られたアジド化合物は不安定であるためこれ以上の精製を行わず次の反応に使用した。アジド化合物をクロロホルム (0.5 mL) に溶かし、パラジウム-活性炭素 (80 mg, 10 wt%)、メタノール MeOH (5.5 mL) の順に加え、最後に水素ガス置換した。水素ガス雰囲気下で 8 時間攪拌後、アルゴンガス置換を行い 30 分攪拌した。その後、ろ過によりパラジウム-活性炭素を取り除き、濃縮した。さらに得られた混合物をメタノール (4 mL) に溶かし、*p*-ブロモ安息香酸 (332 mg, 1.70 mmol) と NMM (0.25 mL, 2.3 mmol)、DMT-MM (456 mg, 1.70 mmol) のメタノール溶液 (4 mL) に氷冷下で加えた。室温で 12 時間の攪拌後、反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液をジクロロメタンを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、白色のワックス (1.04 g, 21%, 4 steps) を得た。 $[\alpha]_D^{24} +3.3$ (c 2.8, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 8.47 (br s, 1H), 7.81 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27-4.26 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 14.0, 4.7, 3.6 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.41-1.07 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 165.9, 154.4, 133.5, 131.3, 128.9, 125.6, 94.7, 80.6, 69.3, 58.0, 55.3, 53.4, 49.8, 46.6, 39.5, 33.4, 28.3, 27.6, 25.9, 25.8, 24.2; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 517.1672. Found: 517.1678.



4-Bromo-*N*-[(2-{(*S,E*)-1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybut-2-enyl})(1*S*,2*S*)-cyclohexyl]methylbenzamide, *epi*-**20**

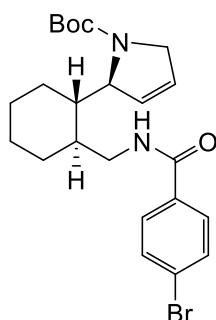
先の化合物 **29** を溶かしたジクロロメタン溶液 (3 mL) に $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ (77 mg, 0.30 mmol) を加え、室温で 30 時間攪拌した。その後、反応停止のため反応溶液をろ過し濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、無色の油状物 (157 mg, 55%) を得た。この化合物を環化前駆体 **20** の合成と同様の方法で誘導化することで無色の油状物を (35 mg, 21%, 2 steps) で得た。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +19.1$ (*c* 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.75$ (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.76 (dt, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 4.72 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.55 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 14.0, 7.1, 4.7 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.44 (br s, 0.7H), 2.15 (br s, 0.3H), 1.90 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.37-1.11 (m, 5H), 1.07-0.95 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): $\delta = 166.7, 156.2, 133.5, 131.6, 131.4, 129.6, 129.0, 125.7, 80.0, 62.8, 52.3, 46.9, 45.3, 39.2, 32.2, 28.3, 25.8, 25.5$; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 503.1516. Found: 503.1525.



(4-Bromophenyl){(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-vinyloctahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl} methanone, **19**

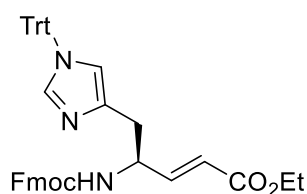
アルゴン雰囲気氷冷下、先の環化前駆体 **20** (1.75 g, 3.65 mmol) を溶かしたジクロロメタン溶液 (37 mL) に $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ (189 mg, 0.730 mmol) を加えた。反応温度を室温まで上げ、4 時間攪拌した。反応停止のため反応溶液をろ過し濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、無色の油状物 (1.32 g, 78%, 9:1 amide rotamer) を得た。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -36.9$ (*c* 1.62, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): $\delta = 7.56$ (br d, *J* = 7.5 Hz, 0.2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.8H), 7.33-7.29 (m, 0.2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.8H), 5.89-5.87 (m, 0.1H), 5.79 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 3.5 Hz, 0.9H), 5.45-5.42 (m, 0.1H), 5.37 (dd, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 0.9H), 5.25 (d,

$J = 17.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.9H), 4.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.1H), 4.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.2H), 4.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1.8H), 3.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.1H), 3.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.9H), 2.84 (t, $J = 12.2$ Hz, 0.1H), 2.61 (t, $J = 12.5$ Hz, 0.9H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 0.9H), 1.38 (s, 8.1H), 1.28-1.15 (m, 4H), 1.02-0.83 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz): $\delta = 171.5, 170.8, 155.2, 134.6, 133.6, 131.6, 128.8, 128.1, 124.0, 117.9, 79.7, 62.7, 53.5, 43.0, 39.0, 35.0, 30.1, 28.4, 28.3, 28.0, 25.8, 25.3$; HRMS (EI) Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 462.1518. Found: 462.1530.



4-Bromo-*N*-(((1*S*,2*S*)-2-{{*N*-(tert-butoxycarbonyl)}-(*S*)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl}cyclohexyl)methyl)benzamide, **30**

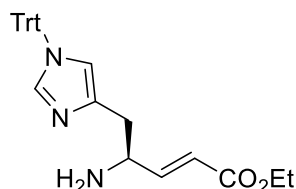
環化前駆体 *epi*-**20** に対し上記と同様の条件で反応を行った。複数の生成物が確認され分離不能な混合物として化合物 **30** を得た。 ^1H NMR (300 MHz): $\delta = 7.56$ - 7.52 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 5.95 - 5.89 (m, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.55 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.45 - 1.36 (m, 4H), 1.28 - 0.86 (m, 2H).



Fmoc-His(Trt)-CH=CHCOOEt

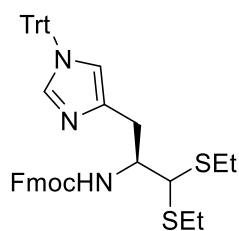
アルゴン雰囲気-78°C条件下、Fmoc-His(Trt)-N(OMe)Me (165 mg, 0.250 mmol) を溶かしたジクロロメタン溶液に DIBAL-H (0.5 mL, 0.5 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) をゆっくり加えた。同条件下で 20 分攪拌後、反応停止のためメタノールを加えた。この溶液を室温に昇温させ、白色の固形物の析出後、これをセライトとシリカゲルを充填した桐山漏斗でろ過をした。ろ液を濃縮し、得られたアルデヒド **30** の混合物の精製を行わず、続く反応へと供した。アルゴン雰囲気氷冷下、得られたアルデヒド **30** の混合物を溶かしたジクロロメタン溶液に $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ (0.18 g, 0.50 mmol) を加え、16 時間攪拌した。この反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、黄色の油状物 (160 mg, 95%, 2 steps) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -0.25$ (c 0.75, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz): $\delta = 7.75$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 - 7.30 (m, 14H), 7.11 - 7.09 (m, 6H), 6.86 (dd, $J = 15.6, 5.1$ Hz, 1H), 6.59

(s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.88 (br d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 14.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): $\delta = 166.1, 155.9, 147.8, 144.0, 143.9, 142.2, 141.2, 138.7, 136.6, 129.7, 128.0, 127.6, 125.5, 121.1, 119.9, 119.8, 77.2, 66.9, 60.3, 51.9, 47.2, 31.9, 14.2$; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 696.2833. Found: 696.2835.



H-His(Trt)-CH=CHCOOEt, **31a**

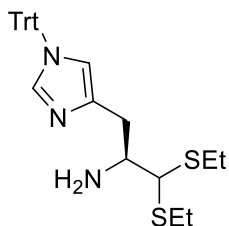
氷冷下、Fmoc-His(Trt)-CH=CHCOOEt (160 mg, 0.240 mmol) に 20%Et₂NH のアセトニトリル溶液を加え、その後室温で 2 時間攪拌した。反応停止のため濃縮し、この濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で粗精製し、これ以上の精製を行わず続く反応へと用いた。



Fmoc-His(Trt)-CH(SEt)₂

アルゴン雰囲気-78℃条件下、Fmoc-His(Trt)-N(OMe)Me (165 mg, 0.250 mmol) を溶かしたジクロロメタン溶液に DIBAL-H (0.5 mL, 0.5 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) をゆっくり加えた。同条件下で 20 分攪拌後、反応停止のためメタノールを加えた。この溶液を室温に昇温させ、白色の固形物の析出後、これをセライトとシリカゲルを充填した桐山漏斗でろ過をした。ろ液を濃縮し、得られたアルデヒド **30** の混合物の精製を行わず、続く反応へと供した。このアルデヒド **30** の混合物にメルカプトエタノール (100 μL , 1.38 mmol)、酢酸 (1 mL)、BF₃·Et₂O (100 μL) を順に加え、室温で 30 分攪拌した。水 (10 mL) を加え、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、白色のアモルファス (85.1 mg, 49%, 2 steps) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.54$ (c 4.80, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz): $\delta = 7.79-7.39$ (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.30-7.28 (m, 10H), 7.11-7.08 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 6.08 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42-4.11 (m, 5H), 4.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 5H), 1.28-1.19 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz): $\delta = 156.0, 144.0, 143.9, 142.2, 141.1, 138.2, 137.4, 129.6, 127.9, 127.5, 126.9, 125.3, 119.8, 119.5, 75.2, 66.8, 55.2, 55.1, 47.1, 29.3, 26.1, 14.5$; HRMS; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:

710.2869. Found: 710.2865.



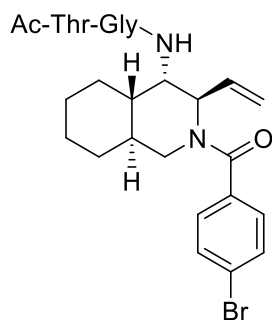
H-His(Trt)-CH(SEt)₂, **31b**

氷冷下、Fmoc-His(Trt)-CH(SEt)₂ (85 mg, 0.12 mmol) に 20% Et₂NH のアセトニトリル溶液を加え、その後室温で 2 時間攪拌した。反応停止のため濃縮し、この濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=1:1)で粗精製し、これ以上の精製を行わず続く反応へと用いた。

Ac-Thr-Gly-OH, **32**

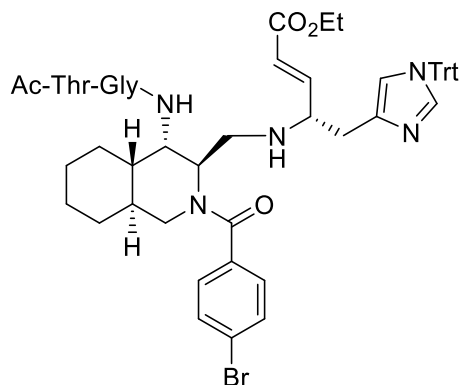
氷冷下、Ac-Thr-OH (645 mg, 4.00 mmol) を溶かした DMF 溶液 (16 mL) に Et₃N (1.70 mL, 12.0 mmol)、EDCI·HCl (844 mg, 4.40 mmol)、HOBt·H₂O (735 mg, 4.80 mmol) を順に加え、カルボン酸を活性化させた後に HCl·H-Gly-OBn (1.2 g, 6.0 mmol) と DMAP (4.9 mg, 0.040 mmol) を加えた。その後、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濃縮後、反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール= 10 : 1)で精製し、白色結晶の Ac-Thr-Gly-OBn (0.96 g, 78 %, 融点 109-111 °C)を得た。[α]²⁵_D -8.0 (*c* 4.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 7.41- 7.32 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.68 (s, 0.5H), 4.44 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.5, 4.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 0.5H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 173.9, 173.6, 171.4, 137.5, 129.9, 129.6, 128.6, 128.3, 68.6, 68.2, 60.5, 42.5, 42.2, 22.8, 20.2; HRMS (ESI) Calcd. For C₁₅H₂₀N₂O₅Na [M+Na]⁺: 331.1264. Found: 331.1266.

先の Ac-Thr-Gly-OBn を溶かしたクロロホルム溶液 (1.0 mL) にパラジウム-活性炭素 (100 mg, 10 wt%)、メタノール (10 mL) の順に加え、最後に水素ガス置換した。水素ガス雰囲気下 8 時間攪拌後、アルゴンガス置換を行い 30 分攪拌した。その後、ろ過によりパラジウム-活性炭素を取り除き、濃縮した。この濃縮物は精製を行わず続く反応に用いた。



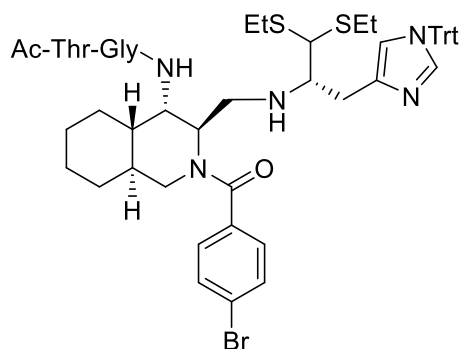
(4-Bromophenyl)[(3R,4S,4aS,8aS)-4-{N-[(N-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-vinyloctahydroisoquinolin-2(1H)-yl] methanone, **33**

氷冷下、環化物 **19** (1.32 g, 2.85 mmol) を溶かしたメタノール溶液 (6 mL) に濃塩酸 (6 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この混合溶液を濃縮し、この濃縮物を精製することなく続く反応に用いた。氷冷下、Ac-Thr-Gly-OH (680 mg, 3.13 mmol) の溶けた DMF 溶液 (6 mL) に NMM (2.19 mL, 20.0 mmol)、BOP (1.89 g, 4.27 mmol) を順に加えカルボン酸を活性化させた。最後に先のアミン混合物を溶かした DMF 溶液 (6 mL) を加え、室温まで昇温後、16 時間攪拌した。反応液を濃縮後、反応停止のため氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、白色結晶の化合物 (1.19 g, 74%, 2 steps) を得た。 $[\alpha]_D^{25}$ -20.4 (*c* 9.90, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 7.86 (br t, *J* = 5.6 Hz, 0.45H), 7.66 (br t, *J* = 5.3 Hz, 0.55H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9H), 7.53 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.1H), 7.14 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.84 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 3.9 Hz, 0.45H), 5.77 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 3.8 Hz, 0.55H), 5.36 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1.1H), 5.20 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.9H), 4.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 0.45H), 4.52 (dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 0.55H), 4.41-4.22 (m, 3H), 4.15 (dd, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 0.45H), 4.04 (dd, *J* = 17.0, 5.9 Hz, 0.55H), 3.96 (br d, *J* = 8.4 Hz, 0.55H), 3.84 (dd, *J* = 17.0, 5.0 Hz, 0.55H), 3.57 (dd, *J* = 15.3, 5.7 Hz, 0.45H), 3.37 (br d, *J* = 12.6 Hz, 0.45H), 2.84 (br t, *J* = 11.7 Hz, 0.45H), 2.73 (br s, 1H), 2.59 (br t, *J* = 12.0 Hz, 0.55H), 2.06 (s, 1.65H), 2.03 (s, 1.35H), 1.71-1.40 (m, 6H), 1.26-1.07 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.65H), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.35H), 0.99-0.82 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 172.6, 171.64, 171.58, 171.3, 169.5, 169.0, 134.6, 134.4, 133.5, 133.2, 131.8, 128.7, 127.9, 124.2, 124.0, 118.0, 117.9, 67.1, 66.2, 62.1, 58.5, 58.0, 56.4, 52.5, 51.3, 49.3, 44.4, 43.1, 42.8, 39.9, 39.1, 35.7, 34.3, 30.1, 29.7, 28.2, 25.8, 25.7, 25.1, 25.0, 23.0, 22.9, 19.4, 18.8; HRMS (ESI) Calcd. For C₂₆H₃₅N₄O₅Na [M+Na]⁺: 585.1683. Found: 585.1688.



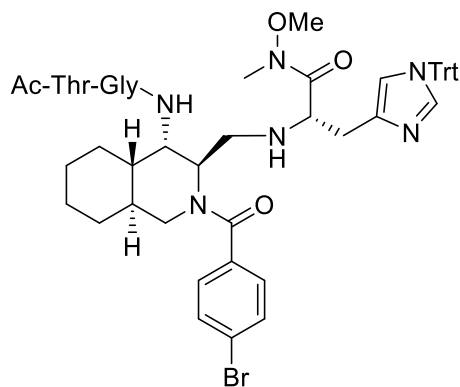
Ethyl(*S,E*)-4-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl)methyl]amino)-5-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)pent-2-enoate, **34a**

-78°C条件下、化合物 **33** (56 mg, 0.10 mmol) を溶かした酢酸エチル溶液 (4 mL) をオゾンガスで溶液が透明から青色へと変色するまで反応させた。オゾンガス飽和後、オゾンガスを酸素ガスで置換し、ジメチルスルフィド (60 μ L, 0.80 mmol) を加えた。この混合溶液を室温へと昇温後、10 分間攪拌した。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で粗精製した。このアルデヒド化合物は不安定であるため、これ以上の精製をすることなく続く反応に用いた。氷冷下、このアルデヒドを溶かしたジクロロメタン溶液に別途合成したヒスチジン誘導体 **31a** (54 mg, 0.12 mmol) を加えた。この反応溶液を室温下で 2 時間攪拌し、 NaBH_3CN (22 mg, 0.35 mmol) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応停止のため氷冷下、水を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、無色の油状物 (50 mg, 50%, 2 steps) を得た。 $[\alpha]_D^{25}$ -18.8 (*c* 0.225, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 7.61-7.52 (m, 1.2H), 7.48-7.37 (m, 4.8H), 7.33-7.31 (m, 10H), 7.14-7.03 (m, 6.67H), 6.98-6.93 (m, 0.33H), 6.87 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 0.67H), 6.62 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 0.33H), 6.62 (s, 0.33H), 6.53 (s, 0.67H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.67H), 5.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.33H), 4.78 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 0.67H), 4.32-4.30 (m, 1.67H), 4.25-4.11 (m, 2.33H), 4.19 (qd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 0.33H), 3.58-3.51 (m, 0.66H), 3.47-3.40 (m, 0.67H), 3.34-3.28 (m, 0.67H), 2.86-2.57 (m, 4H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.71-1.40 (m, 5H), 1.31-1.19 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.92-0.80 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 172.8, 171.8, 171.6, 171.5, 171.2, 169.3, 168.7, 166.2, 166.1, 150.2, 150.0, 142.4, 142.3, 140.1, 136.6, 138.4, 137.4, 137.0, 134.8, 131.6, 129.7, 129.5, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0, 124.0, 122.1, 120.1, 119.5, 75.2, 66.7, 65.8, 60.3, 60.2, 59.9, 59.7, 58.6, 58.1, 54.9, 49.9, 49.1, 46.2, 45.7, 44.5, 42.9, 42.7, 40.2, 39.1, 35.9, 34.7, 33.5, 30.3, 29.9, 29.7, 28.2, 25.8, 25.1, 23.0, 19.6, 19.2, 14.2; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{BrN}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1022.3786. Found: 1022.3783.



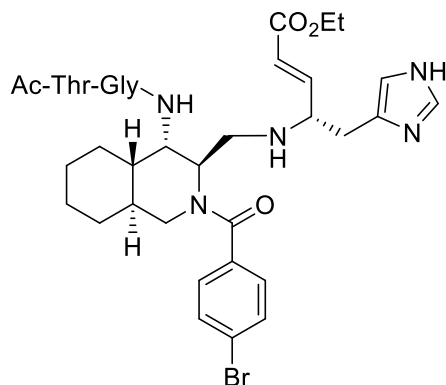
(4-Bromophenyl)[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-({[(*S*)-1,1-bis(ethylthio)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-yl]amino}methyl)octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl] methanone, **34b**

-78°C条件下、化合物 **33** (56 mg, 0.10 mmol) を溶かした酢酸エチル溶液 (4 mL) をオゾンガスで溶液が透明から青色へと変色するまで反応させた。オゾンガス飽和後、オゾンガスを酸素ガスで置換し、ジメチルスルフィド (60 μ L, 0.80 mmol) を加えた。この混合溶液を室温へと昇温後、10 分間攪拌した。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で粗精製した。このアルデヒド化合物は不安定であるため、これ以上の精製をすることなく続く反応に用いた。氷冷下、このアルデヒドを溶かしたジクロロメタン溶液に別途合成したヒスチジン誘導体 **31b** (58 mg, 0.12 mmol) を加えた。この反応溶液を室温下で 2 時間攪拌し、 NaBH_3CN (22 mg, 0.35 mmol) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応停止のため氷冷下、水を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、黄色の結晶 **34b** (34.0 mg, 34%, 2 steps, 融点 133-135 °C) を得た。 $[\alpha]_D^{23}$ -10.0 (*c* 0.170, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 7.84-7.81 (m, 0.36H), 7.61-7.49 (m, 3.64H), 7.45-7.37 (m, 5.78H), 7.34-7.32 (m, 6.42H), 7.14-7.09 (m, 6.44H), 6.96-6.93 (m, 0.36H), 6.78-6.76 (m, 0.36H), 6.68-6.67 (m, 0.42H), 6.66-6.64 (m, 0.22H), 5.36-5.33 (m, 0.22H), 4.97-4.94 (m, 0.42H), 4.88-4.83 (m, 0.36H), 4.64-4.60 (m, 0.22H), 4.45-4.42 (m, 0.36H), 4.38-4.17 (m, 2.78H), 4.08-3.97 (m, 0.42H), 3.92-3.85 (m, 0.42H), 3.80-3.70 (m, 0.44H), 3.68-3.64 (m, 0.36H), 3.62-3.43 (m, 0.58H), 3.37-3.08 (m, 2.42H), 3.06-2.87 (m, 1.64H), 2.83-2.75 (m, 1.78H), 2.66-2.28 (m, 7.58H), 2.08 (s, 0.78H), 2.04 (s, 0.42H), 2.03 (s, 1.8H), 1.73-1.33 (m, 6H), 1.26-0.99 (m, 12H), 0.92-0.80 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 172.5, 171.8, 171.6, 171.3, 169.4, 142.3, 140.3, 138.5, 137.8, 134.9, 131.5, 129.6, 129.5, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 123.9, 119.6, 119.5, 75.2, 66.0, 58.7, 58.6, 55.1, 49.3, 48.9, 45.2, 44.3, 40.4, 36.1, 30.0, 29.6, 28.2, 26.1, 26.0, 25.2, 23.0, 14.4, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{BrN}_7\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1036.3823. Found: 1036.3820.

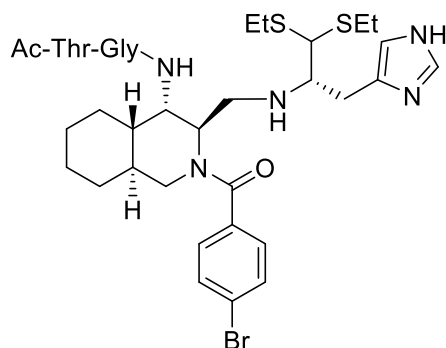


(S)-2-({[(3R,4S,4aS,8aS)-4-{N-[(N-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl]methyl}amino)-N-methoxy-N-methyl-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanamide, **34c**

-78°C条件下、化合物 **33** (56 mg, 0.10 mmol) を溶かした酢酸エチル溶液 (4 mL) をオゾンガスで溶液が透明から青色へと変色するまで反応させた。オゾンガス飽和後、オゾンガスを酸素ガスで置換し、ジメチルスルフィド (60 μ L, 0.80 mmol) を加えた。この混合溶液を室温へと昇温後、10 分間攪拌した。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で粗精製した。このアルデヒド化合物は不安定であるため、これ以上の精製をすることなく続く反応に用いた。氷冷下、このアルデヒドを溶かしたジクロロメタン溶液に別途合成した H-His(Trt)-N(OMe)Me (53 mg, 0.12 mmol) を加えた。この反応溶液を室温下で 2 時間攪拌し、NaBH₃CN (22 mg, 0.35 mmol) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応停止のため氷冷下、水を加えた。その後、この溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後に濃縮をした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、白色のワックス **34c** (25.7 mg, 26%, 2 steps) を得た。[α]_D²⁵ -18.3 (c 0.425, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz): δ = 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.8H), 7.43 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1.4H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.8H), 7.32-7.30 (m, 10H), 7.12-7.09 (m, 6.1H), 6.93 (br d, *J* = 8.1 Hz, 0.65H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.25H), 6.61-6.60 (m, 0.1H), 6.57-6.54 (m, 0.65H), 6.51 (s, 0.25H), 5.36-5.34 (m, 0.25H), 5.12-5.07 (m, 0.1H), 4.82-4.80 (m, 0.1H), 4.72 (br t, *J* = 8.0 Hz, 0.65H), 4.44 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 0.25H), 4.34-4.20 (m, 3.25H), 4.09-3.97 (m, 1.7H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.54 (s, 1.95H), 3.45-3.38 (m, 1.4H), 3.15 (s, 0.3H), 3.08 (s, 1.95H), 3.03 (s, 0.75H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.07 (s, 1.95H), 2.05 (s, 1.05H), 2.04-2.01 (m, 0.35H), 1.72-1.37 (m, 5H), 1.26-1.12 (m, 5H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 172.9, 171.8, 171.6, 169.1, 142.4, 138.2, 134.9, 131.7, 129.7, 128.6, 128.0, 123.9, 119.3, 75.1, 65.4, 58.4, 57.4, 54.5, 49.0, 48.6, 45.9, 45.0, 40.3, 36.0, 32.3, 29.9, 29.7, 28.3, 25.8, 25.2, 23.1, 19.7, 14.2, 14.1; HRMS (ESI) Calcd. For C₅₂H₆₁BrN₈O₇Na [M+Na]⁺: 1011.3739. Found: 1011.3730.

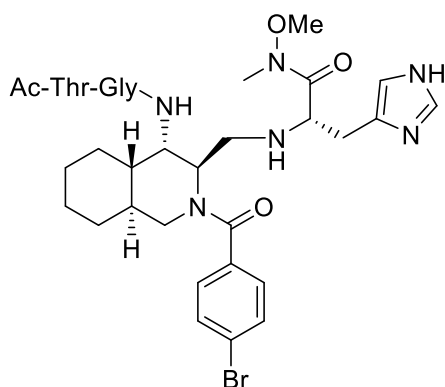


Ethyl(*S,E*)-4-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl)methyl]amino)-5-(1*H*-imidazol-4-yl)pent-2-enoate, **35a**
 TFA/ジクロロメタン/TIS/水 (10:10:1.0:1.0, 2.2 mL) を **34a** (50 mg, 50 μ mol) に加え、室温下で 30 分攪拌した。反応溶液を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、遠心分離機 (4000 rpm, 4 分) にかかけ、白色の固形物を残し上澄みのみを取り除いた。これを 3 回繰り返す、表題の化合物 (37.8 mg, quant.) を白色アモルファスとして得た。[α]_D²⁴ -45.1 (*c* 1.19, MeOH); ¹H NMR (300 MHz): δ = 8.87 (br s, 0.8H), 8.76 (br s, 0.2H), 8.45-8.41 (m, 0.4H), 7.93 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.6H), 7.59 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 0.8H), 7.25-7.17 (m, 0.2H), 6.92-6.81 (m, 0.8H), 6.70 (dd, *J* = 15.6, 8.6 Hz, 0.2H), 6.19 (d, *J* = 15.3 Hz, 0.8H), 5.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.2H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1.2H), 4.28-4.15 (m, 4.8H), 4.11-3.78 (m, 3H), 3.69-3.39 (m, 3.2H), 3.32-2.77 (m, 2.8H), 2.12-2.03 (m, 0.2H), 2.08 (s, 2.4H), 2.03 (s, 0.6H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 1.8H), 1.42-1.20 (m, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00-0.97 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz): δ = 174.7, 174.1, 174.0, 173.7, 172.5, 166.5, 163.1, 140.1, 136.4, 136.0, 135.8, 135.4, 133.4, 133.0, 131.1, 130.8, 130.1, 129.7, 128.2, 125.9, 125.1, 120.2, 119.7, 119.6, 118.7, 68.6, 68.3, 62.5, 62.3, 61.4, 61.0, 59.8, 54.0, 52.5, 51.8, 51.0, 50.6, 46.1, 44.7, 43.9, 43.6, 40.6, 39.6, 36.0, 35.6, 31.5, 31.0, 29.4, 28.6, 27.3, 26.7, 26.4, 22.9, 20.4, 14.7; HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₄₉BrN₇O₇ [M+H]⁺: 758.2871. Found: 758.2875.



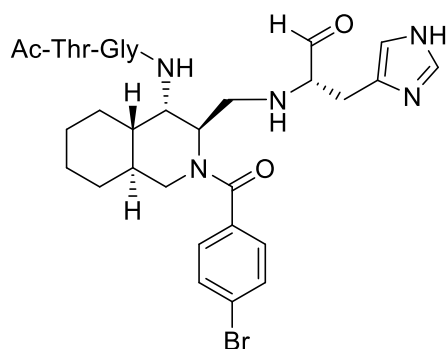
(4-Bromophenyl) [(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-({(*S*)-1,1-bis(ethylthio)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-yl]amino)methyl]octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]methanone, **35b**

上記と同様の方法を用いて反応を行った。 $[\alpha]_D^{24}$ -42.8 (*c* 1.57, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 8.90-8.74 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 0.25H), 7.73-7.63 (m, 2.5H), 7.58-7.40 (m, 3.75H), 7.37-7.22 (m, 2.5H), 4.76-4.72 (m, 0.5H), 4.43-4.27 (m, 4.5H), 4.12-3.91 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.34-3.09 (m, 2H), 3.04-2.65 (m, 6.5H), 2.57-2.49 (m, 0.5H), 2.17 (s, 1.5H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.12 (s, 1.5H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 8H), 1.22-0.95 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 174.1, 173.8, 173.5, 172.0, 136.8, 134.9, 133.4, 133.3, 133.1, 131.1, 130.6, 130.2, 128.6, 125.7, 118.4, 118.0, 68.5, 68.3, 63.2, 62.2, 61.5, 61.1, 56.4, 51.0, 45.9, 40.5, 39.8, 36.2, 35.7, 29.6, 27.7, 27.5, 27.4, 27.2, 26.7, 23.0, 22.9, 20.4, 20.3, 15.4, 15.2; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{BrN}_7\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 816.2547. Found: 816.2540.



(*S*)-2-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl]methyl}amino)-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanamide, **35c**

上記と同様の方法を用いて反応を行った。 $[\alpha]_D^{24}$ -34.6 (*c* 0.565, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 8.88-8.83 (m, 1.5H), 7.92 (br d, *J* = 8.1 Hz, 0.5H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (s, 0.5H), 7.51-7.49 (m, 0.5H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 4.88-4.73 (m, 1H), 4.50-4.25 (m, 4H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 1.5H), 3.84-3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 1.5H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.33-3.04 (m, 3H), 3.32 (s, 1.5H), 3.27 (s, 1.5H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.17 (s, 1.5H), 2.12 (s, 1.5H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.60-1.28 (m, 7H), 1.21-0.95 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz): δ = 174.1, 174.0, 173.7, 173.5, 172.1, 136.8, 136.2, 135.6, 135.1, 133.4, 133.1, 130.6, 130.1, 125.7, 124.9, 118.8, 118.4, 68.6, 68.3, 63.0, 62.8, 58.4, 58.1, 51.0, 51.7, 46.8, 44.7, 43.9, 43.6, 40.3, 39.5, 36.2, 35.6, 32.8, 31.6, 31.1, 29.5, 28.9, 28.1, 27.5, 27.3, 26.7, 26.6, 23.0, 22.9, 20.4, 20.2; HRMS (ESI) Calcd. For $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{BrN}_8\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 769.2643. Found: 769.2651.



(S)-2-({[(3R,4S,4aS,8aS)-4-{N-[(N-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl]methyl}amino)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanal, **18**

ジチオアセタール **35b** (5.0 mg, 6.3 μ mol) に NBS (0.40 mL, 40 μ mol, 0.1 M THF 溶液) を加え、室温下で 5 分攪拌した。この反応溶液をそのまま HPLC [B 液の濃度比率を 5% から 45% へと 40 分かけて上昇させた (B: 0.05% TFA のアセトニトリル溶液, A: 0.05% TFA 水溶液)] で精製し、白色結晶のアルデヒド **18** (0.7 mg, 16%) を得た。¹H NMR (300 MHz): δ = 8.60-8.48 (m, 0.67H), 8.10-8.09 (m, 1.33H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1.33H), 7.23 (br s, 0.67H), 4.37-4.36 (m, 1.67H), 4.28-4.18 (m, 3.33H), 4.03-3.97 (m, 3H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.92-2.68 (m, 6H), 2.13 (s, 1.2H), 2.07 (s, 1.8H), 1.81-1.26 (m, 7H), 1.02-0.90 (m, 1H); HRMS (ESI) Calcd. For C₃₁H₄₂BrN₇O₆Na [M+Na]⁺: 710.2272. Found: 710.2264.

MD 計算

MOE 2018.01 (力場 Amber10) を用いて環化物 **19** および *epi-19* の推定最安定化構造を算出した。オレフィン末端炭素と 4 位窒素原子の距離が **19** では 4.56 Å、*epi-19* では 3.56 Å と計測された。その後、デカヒドロイソキノリン 3 位のビニル基を自由回転させ末端炭素が 4 位窒素原子と最も近くなる推定構造を導き出したところ、オレフィン末端炭素と 4 位窒素原子の距離が **19** では 4.29 Å、*epi-19* では 2.54 Å と計測された。

酵素阻害活性試験

基質ペプチド [H-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-NH₂] (111 μ M) を反応液 (25 μ L of 20 mM Tris-HCl buffer pH 7.5 containing 7 mM DTT) 中に加え、37°C で R188I SARS 3CL^{pro} および合成阻害剤と共に 90 分間インキュベートした。反応混合物を分析用 HPLC [B 液の濃度比率を 10% から 20% へと 30 分かけて上昇させた (B: 0.1% TFA のアセトニトリル溶液, A: 0.1% TFA 水溶液)] で溶出し、基質エリア面積の減少から基質切断率を算出した。この切断率と阻害濃度とをプロットすることでシグモイド曲線を描き、IC₅₀ を算出した。これらの試験を 3 回行い、平均値を取った。

ドッキングシミュレーション

MOE 2018.01 (力場 Amber10) を用いてドッキングシミュレーションを行った。デカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **17** (PDB: 4TWW) のアルデヒドおよびヒスチジン、デカリン

環をテンプレートとした新規阻害剤 **18** のテンプレートドッキングを実行した。良好な GBVI/WSA dG score を示した構造は 2 種類推定され、それぞれのスコアは-11.0665 kcal/mol (i)、-10.9356 kcal/mol (ii) であった。これら 2 つの構造上にペプチド型 SARS 3CL^{pro} 阻害剤 **16** (PDB: 3ATW) のみを配置することで親化合物 **16**、**17** との相互作用比較を行った。

謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました京都薬科大学 薬品化学学分野 赤路健一教授、小林数也准教授、ならびに京都薬科大学 共同利用機器センター 服部恭尚講師 に衷心より深甚なる敬意を表します。

副査としてご助言を戴くとともに本論文の細部にわたりご指導を戴いた薬化学分野 古田巧教授、並びに、薬品製造学分野 山下正行教授 に深謝申し上げます。

高分解能質量測定におきまして、大変お世話になりました 京都薬科大学 共同利用機器センター 長谷川功紀准教授、織田佳代子講師、照屋千香子技術専門職員に深く感謝申し上げます。

オゾン酸化を行うにあたり、多大な御指導、御助言を受け賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 山下正行教授、小島直人准教授、岩崎宏樹助教に厚く御礼申し上げます。

また、本研究に際しご協力下さいました信州大学 真壁秀文教授、東北大学 照屋健太准教授はじめ諸先生方に御礼申し上げます。

天然物誘導体合成に関して、多大なご協力をいただきました櫻井春華学士に深く感謝いたします。

また、学部学生時代に苦楽を共に分かち合い貴重な意見をいただいた嶋本康広博士、岸一俊学士、古田早紀学士、葛山昌伴氏に御礼申し上げます。

研究を進めるにあたって、多くの助言をいただきました薬品化学分野 吉澤慎一郎学士、大谷拓也学士、薬品製造学分野 松本卓也学士をはじめ院生の皆様に深く感謝致します。

大学院での研究生生活を送る上で、4年間共に研究に励み協力をいただきました許千晴氏、島恭平氏、清水勇帆氏、藤原采耶花氏、宮村未佳氏ならびに薬品化学分野に在籍した諸氏に感謝いたします。

本研究の一部は、日本学術振興会特別研究員制度の助成の下に行いました。

最後に、10年間と長い京都薬科大学での生活をサポートしていただき、理解を示していただいた家族に心より感謝申し上げます。

文献

1. 國枝武久、永松朝文、日比野俐、前波勇、村上泰興、2002、ヘテロ環の化学—医薬品の基礎—、化学同人
2. Fujita, K.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. Cp*Ir complex-catalyzed *N*-heterocyclization of primary amines with diols: A new catalytic system for environmentally benign synthesis of cyclic amines. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525- 3528.
3. Ju, Y.; Varma, R, S. Aqueous *N*-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: microwave-assisted syntheses of *N*-azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 135-141.
4. Han, X. Widenhoefer, R. Gold (I)-catalyzed intramolecular hydroamination of alkenyl carbamates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747-1749.
5. Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M. Total synthesis of (–)-cassine. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 27-29.
6. Konno, H. Synthesis of bioactive natural products as protein inhibitors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2012**, *76*, 1257-1261.
7. Hattori, Y.; Konno, H.; Miyoshi, H.; Makabe, H. バンレイシ科アセトゲニン類の合成とミトコンドリア complex I に対する阻害活性. *J.Syn.Org.Chem.Jpn.* **2011**, *69*, 159-168.
8. Liaw, C-C.; Wu, T-Y.; Chang, F-R.; Wu, C-Y. Historic perspectives on annonaceous acetogenins from the chemical bench to preclinical trials. *Planta Med.*, **2010**, *76*, 1390-1404.
9. Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. Uvaricin, a new antitumor agent from *uvaria accuminata* (Annonaceae). *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3151–3153.
10. Masuya, T.; Murai, M.; Ifuku, K.; Morisaka, H.; Miyoshi, H. Pinpoint chemical modification of Asp160 in the 49 kDa subunit of bovine mitochondrial complex I via a combination of ligand-directed tosyl chemistry and click chemistry. *Biochemistry*, **2014**, *53*, 7816-7823.
11. Shi, J-F.; Wu, P.; Jiang, Z-H.; Wei, X-Y. Synthesis and tumor cell growth inhibitory activity of biotinylated annonaceous acetogenins. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 248-258.
12. Hattori, Y.; Furuhashi, S.; Okajima, M.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H.; Goto, T.; Makabe, H. Synthesis of pyranicin and its inhibitory action with bovine heart mitochondrial complex I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 717-720.
13. Bachan, S.; Tony, K-A.; Kawamura, A.; Montenegro, D.; Joshi, A.; Garg, H.; Mootoo, D-R. Synthesis and anti-tumor activity of carbohydrate analogues of the tetrahydrofuran containing acetogenins. *Bioorg.Med.Chem.* **2013**, *21*, 6554-6564.
14. Kojima, N.; Fushimi, T.; Tatsukawa, T.; Tanaka, T.; Okumura, M.; Akatsuka, A.; Yamori, T.; Dan, S.; Iwasaki, H.; Yamashita, M. Thiophene-3-carboxamide analogue of annonaceous acetogenins as antitumor drug lead. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 684-689.
15. Liu, Y.; Xiao, Q.; Liu, Y.; Li, Z.; Qiu, Y.; Zhou, G-B.; Yao, Z-J.; Jiang, S. Biological evaluation of

- new mimetics of annonaceous acetogenins: Alteration of right scaffold by click linkage with aromatic functionalities. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 248-258.
16. Hattori, Y.; Kimura, Y.; Moroda, A.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H.; Goto, T.; Makabe, H. Synthesis of murisolin, (15*R*,16*R*,19*R*,20*S*)-murisolin A, and (15*R*,16*R*,19*S*,20*S*)-16,19-*cis*-murisolin and their inhibitory action with bovine heart mitochondrial complex I. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 874-904.
 17. Abe, M.; Kubo, A.; Yamamoto, S.; Hatoh, Y.; Murai, M.; Hattori, Y.; Makabe, H.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. Dynamic function of the spacer region of acetogenins in the inhibition of bovine mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I). *Biochemistry* **2008**, *47*, 6260-6266.
 18. Furuhashi, S.; Hattori, Y.; Okajima, M.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H.; Goto, T.; Makabe, H. Synthesis of pyranicin and its deoxygenated analogues and their inhibitory action with bovine heart mitochondrial complex I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7695-7703.
 19. Wang, M.; Chen, Y.; Lou, L.; Tang, W.; Wang, X.; Shen, J. Synthesis of pyrrolidine analogues of solamin. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5309.
 20. Makabe, H.; Miyawaki, A.; Takahashi, R.; Hattori, Y.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H. Synthesis of two possible diastereomers of reticulatin-1. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 973-977.
 21. Lemen, G-S.; Wolfe, J-P. Pd-Catalyzed Carboamination of Oxazolidin-2-ones: A stereoselective route to *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2322.
 22. Makabe, H. Tanaka, A.; Oritani, T. Total synthesis of solamin and reticulatin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1975-1981
 23. Makabe, H. Synthesis of annonaceous acetogenins from muricatatin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2367-2374.
 24. Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. Synthesis of (-)-muricatatin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1028-1029.
 25. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. Preparation of esters of phosphoric acid by the reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in the presence of alcohols. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.
 26. Hentges, S. G.; Barry Sharpless, K. B. Asymmetric induction in the reaction of osmium tetroxide with olefins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4263-4625.
 27. (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and .alpha.-methoxy-.alpha.-trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. High-field FT NMR application of Mosher's method. The absolute configurations of marine terpenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *11*, 4092-4096.
 28. Lee, N.; Hui, D.; Wu, A.; Chan, P.; Cameron, P.; Joynt, G. M.; Ahuja, A.; Yung, M. Y.; Leung, C. B.; To, K. F.; Lui, S. F.; Szeto, C. C.; Chung, S.; Sung, J. J. Y. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1986-1994.

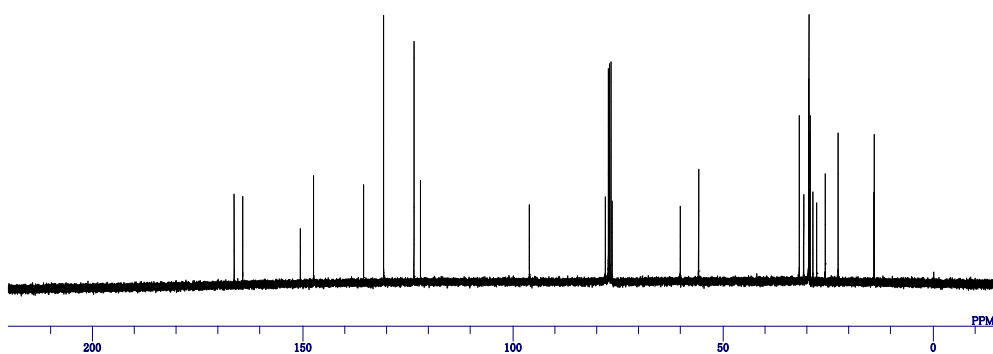
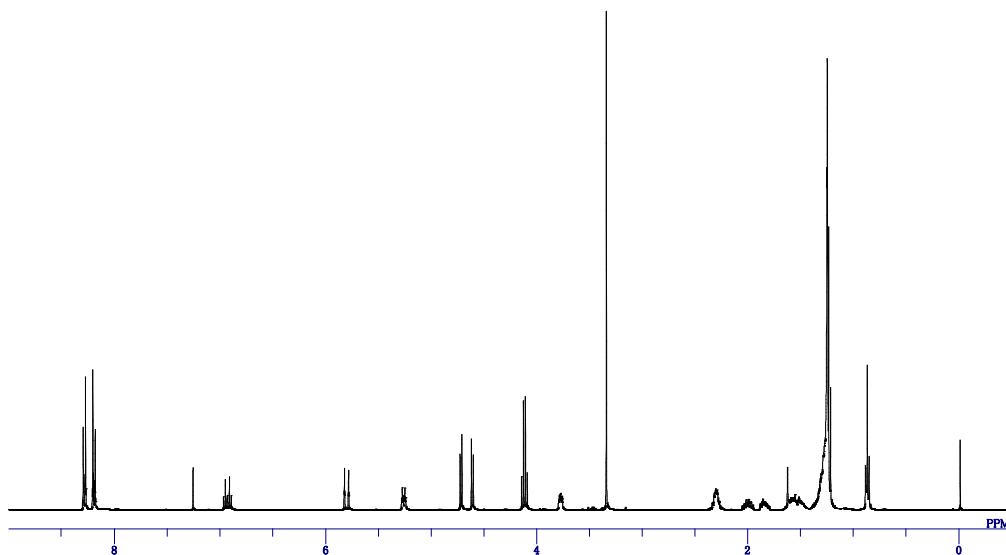
29. Drosten, C.; Günther, S.; Preiser, W.; Ven der Werf, S.; Brodt, H. R.; Becker, S.; Rabenau, H.; Panning, M.; Kolensnikova, L.; Fouchier, R. A. M.; Berger, A.; Burguière, A. M.; Cinatl, J.; Eickmann, M.; Escriou, N.; Grywna, K.; Kramme, S.; Manuguerra, J. C.; Müller, S.; Rickerts, V.; Stürmer, M.; Vieth, S.; Klenk, H. D.; Osterhaus, A. D. M. E.; Schmitz, H.; Doerr, H. W. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1967-1976.
30. Ksiazek, T. G.; Erdman, D.; Goldsmith, C. S.; Zaki, S. R.; Peret, T.; Emery, S.; Tong, S.; Urbani, C.; Comer, J. A.; Lim, W.; Rollin, P. E.; Dowell, S. F.; Ling, A. E.; Humphrey, C. D.; Shieh, W. J.; Guarner, J.; Paddock, C. D.; Rota, P.; Fields, B.; DeRisi, J.; Yang, J. Y.; Cox, N.; Hughes, J. M.; LeDuc, J. W.; Bellini, W. J.; Anderson, L. J. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1953-1966.
31. Rota, P. A.; Oberste, M. S.; Monroe, S. S.; Nix, W. A.; Campagnoli, R.; Icenogle, J. P.; Penaranda, S.; Bankamp, B.; Maher, K.; Chen, M. H.; Tong, S.; Tamin, A.; Lowe, L.; Frace, M.; DeRisi, J. L.; Chen, Q.; Wang, D.; Erdman, D. D.; Peret, T. C. T.; Burns, C.; Ksiazek, T. G.; Rollin, P. E.; Sanchez, A.; Liffick, S.; Holloway, B.; Limor, J.; McCaustland, K.; Olsen-Rasmussen, M.; Fouchier, R.; Gunther, S.; Osterhaus, A. D. M. E.; Drosten, C.; Pallansch, M. A.; Anderson, L. J.; Bellini, W. J. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* **2003**, *300*, 1394-1399.
32. Marra, M. A.; Jones, S. J. M.; Astell, C. R.; Holt, R. A.; Brooks-Wilson, A.; Butterfield, Y. S.; Khattra, J.; Asano, J. K.; Barber, S. A.; Chan, S. Y.; Cloutier, A.; Coughlin, S. M.; Freeman, D.; Girn, N.; Griffith, O. L.; Leach, S. R.; Mayo, M.; McDonald, H.; Montgomery, S. B.; Pandoh, P. K.; Petrescu, A. S.; Robertson, A. G.; Schein, J. E.; Siddiqui, A.; Smailus, D. E.; Sott, J. M.; Yang, G. S.; Plummer, F.; Andonov, A.; Artsob, H.; Bastien, N.; Bernard, K.; Booth, T. F.; Bowness, D.; Czub, M.; Drebot, M.; Fernando, L.; Flick, R.; Garbutt, M.; Gray, M.; Grolla, A.; Jones, S.; Feldmann, H.; Meyers, A.; Kabani, A.; Li, Y.; Normand, S.; Stroher, U.; Tipples, G. A.; Tyler, S.; Vogrig, R.; Ward, D.; Watson, B.; Brunham, R. C.; Krajden, M.; Petric, M.; Skowronski, D. M.; Upton, C.; Roper, R. L. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus, *Science* **2003**, *300*, 1399-1404.
33. Thiel, V.; Ivanov, K. A.; Putics, Á.; Hertzog, T.; Schelle, B.; Bayer, S.; Weißbrich, B.; Snijder, E. J.; Rabenau, H.; Doerr, H. W.; Gorbalenya, A. E.; Ziebuhr, J. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. General Virol.* **2003**, *84*, 2305-2315.
34. Zhu, X.; Liu, Q.; Du, L.; Lu, L.; Jiang, S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J. Thorac. Dis.* **2012**, *5(S2)*, S142-148.
35. Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Namasivayam, V.; Hayashi, Y.; Jung, S-H. An overview of severe acute respiratory syndrome–coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: Peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6595-6628, and references cited therein.
36. Akaji, K. Advances in the design of ligands interacting with 3CL protease of novel coronaviruses causing infectious respiratory syndrome. *Amino Acids Pept. Proteins*, **2018**, *42*, 228-279, and

references cited therein.

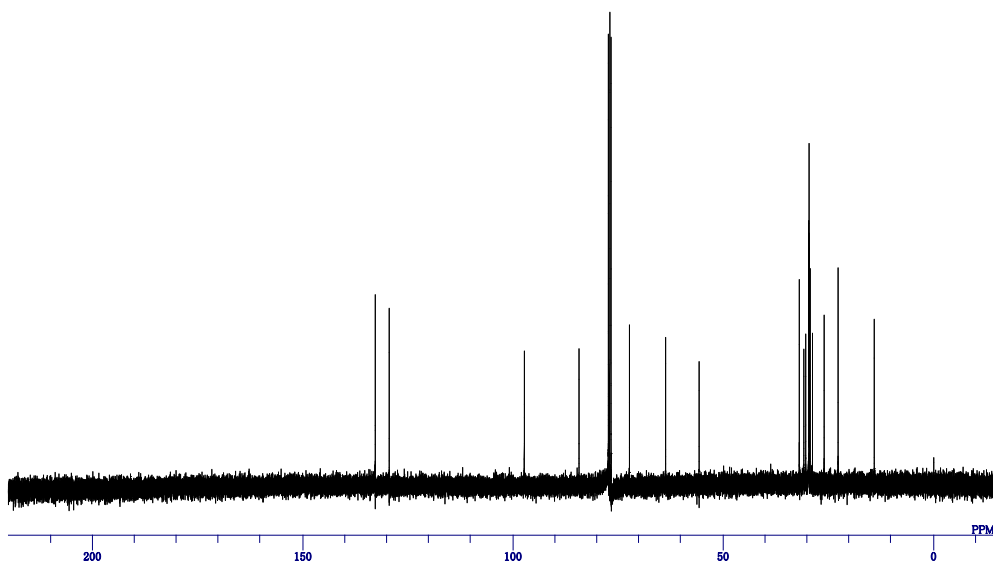
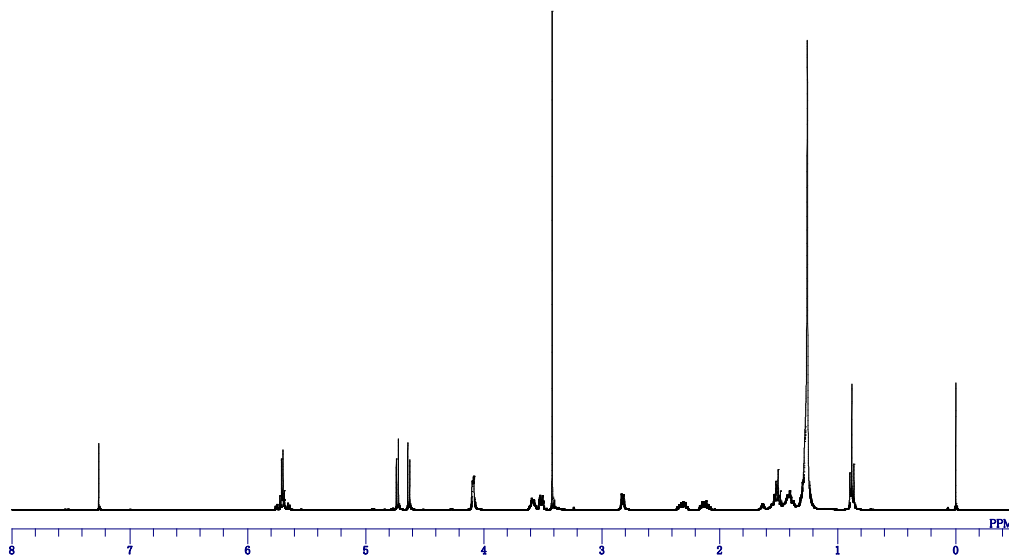
37. Akaji, K.; Konno, H.; Onozuka, M.; Makino, A.; Saito, H.; Nosaka, K. Evaluation of peptide-aldehyde inhibitors using R188I mutant of SARS 3CL protease as a proteolysis-resistant mutant. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9400-9408.
38. Akaji, K.; Konno, H.; Mitsui, H.; Teruya, K.; Shimamoto, Y.; Hattori, Y.; Ozaki, T.; Kusunoki, M.; Sanjoh, A. Structure-based design, synthesis, and evaluation of peptide-mimetic SARS 3CL protease inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7962-7973.
39. Shimamoto, Y.; Hattori, Y.; Kobayashi, K.; Teruya, K.; Sanjoh, A.; Nakagawa, A.; Yamashita, E.; Akaji, K. Fused-ring structure of decahydroisoquinolin as a novel scaffold for SARS 3CL protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 876-890.
40. Kurogome, Y.; Kogiso, M.; Looi, K. K.; Hattori, Y.; Konno, H.; Hirota, M.; Makabe, H. Total synthesis of (+)-azimine via diastereoselective aminopalladation. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8349-8352.
41. Katsuyama, M.; Furuta, M.; Kobayashi, K.; Teruya, K.; Makabe, H.; Akaji, K.; Hattori, Y. Divergent synthesis of 2,6-disubstituted piperidine alkaloid, (+)-spectaline by palladium-catalyzed cyclization. *Heterocycles*, **2015**, *91*, 959-969.
42. Ohnishi, K.; Sakurai, H.; Kobayashi, K.; Makabe, H.; Teruya, K.; Akaji, K.; Hattori, Y. Syntheses of a pyrrolidine analog of a tetrahydrofuran containing acetogenin, *cis*-solamin. *Heterocycles* **2015**, *91*, 573-582.
43. Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. Pd(II)-catalyzed acetal/ketal hydrolysis/exchange reactions. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705-708.
44. Basha, A.; Lipton, J.L.; Weinreb, S. M. A mild, general for conversion of esters to amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4174.
45. Konno, H.; Sema, Y.; Ishii, M.; Hattori, Y.; Nosaka, K.; Akaji, K. Practical synthesis of peptide C-terminal aldehyde on a solid support. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4848-4850.
46. Sheehan, J.; Cruickshank, P.; Boshart, G. A convenient synthesis of water-soluble carbodiimides. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528.
47. Castro, B.; Dormoy, J.-R.; Evin, G.; Selve, C. Reactifs de couplage peptidique IV (1) - l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl *N*-oxytrisdiméthylamino phosphonium (B.O.P.). *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219-1222.
48. Konno, H.; Makabe, H.; Hattori, Y.; Nosaka, K.; Akaji, K. Synthesis of solamin type mono-THF acetogenins using cross-metathesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7946-7953.

第 1 章 NMR data

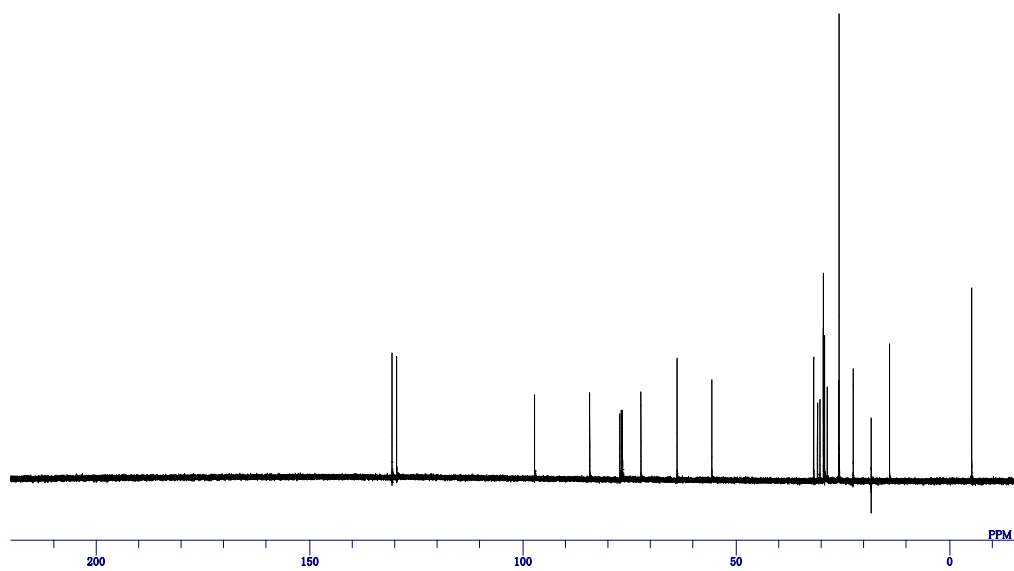
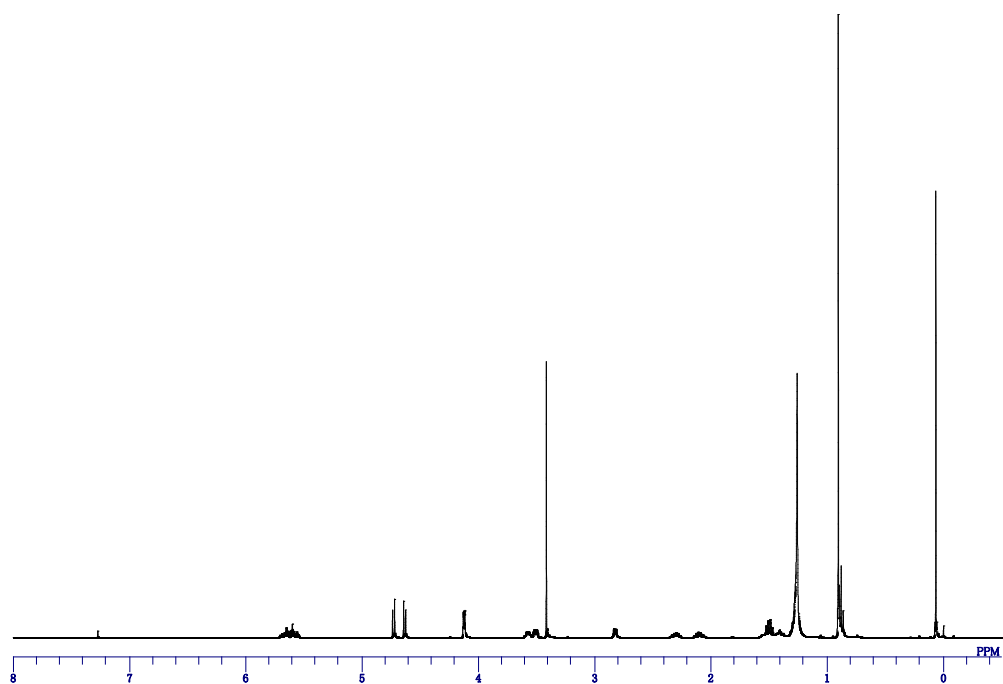
Ethyl (2*E*,6*S*,7*R*)-7-methoxymethoxy-6-(4-nitrobenzoyloxy)-nonadec-2-enoate



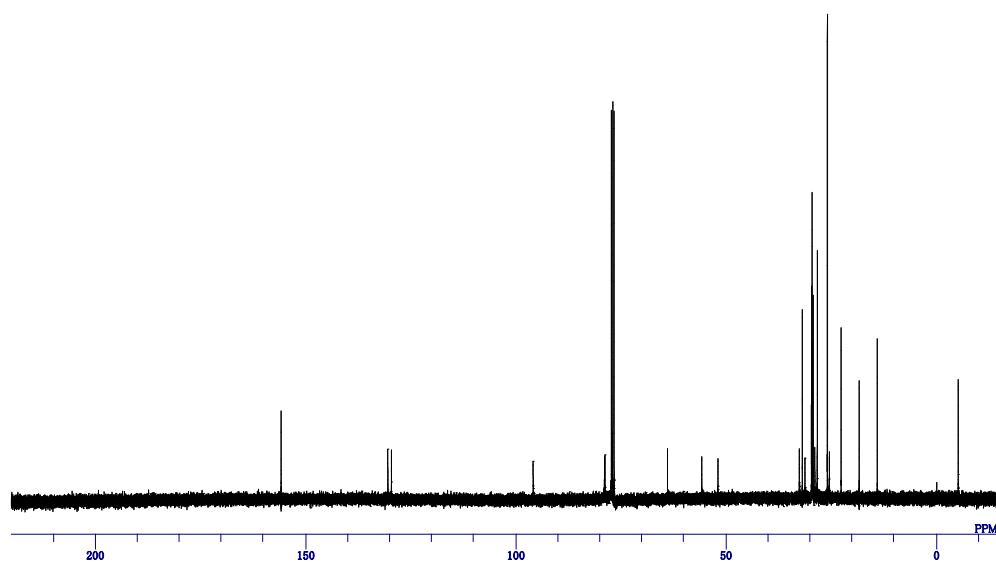
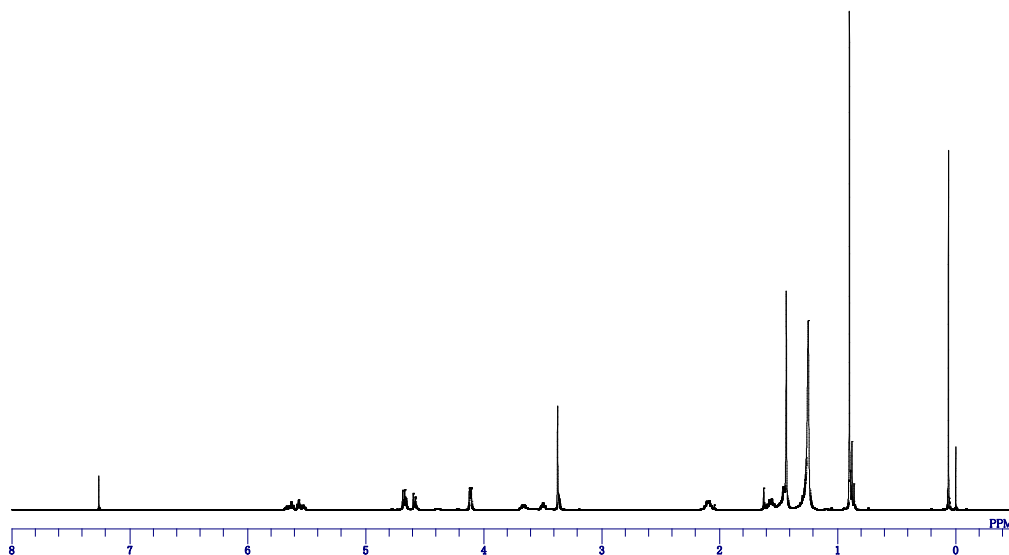
(2*E*,6*S*,7*R*)-7-Methoxymethoxynonadec-2-ene-1,6-diol



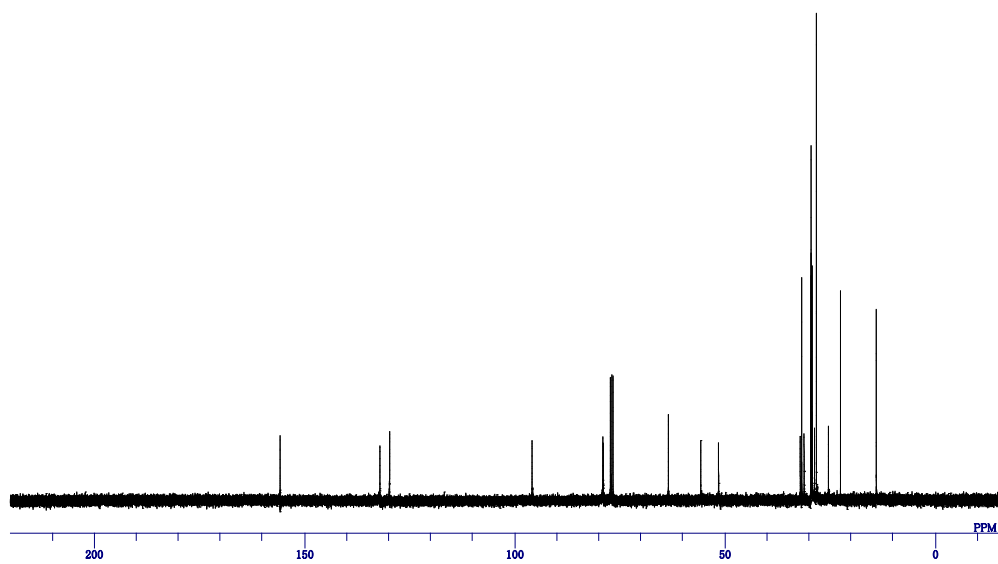
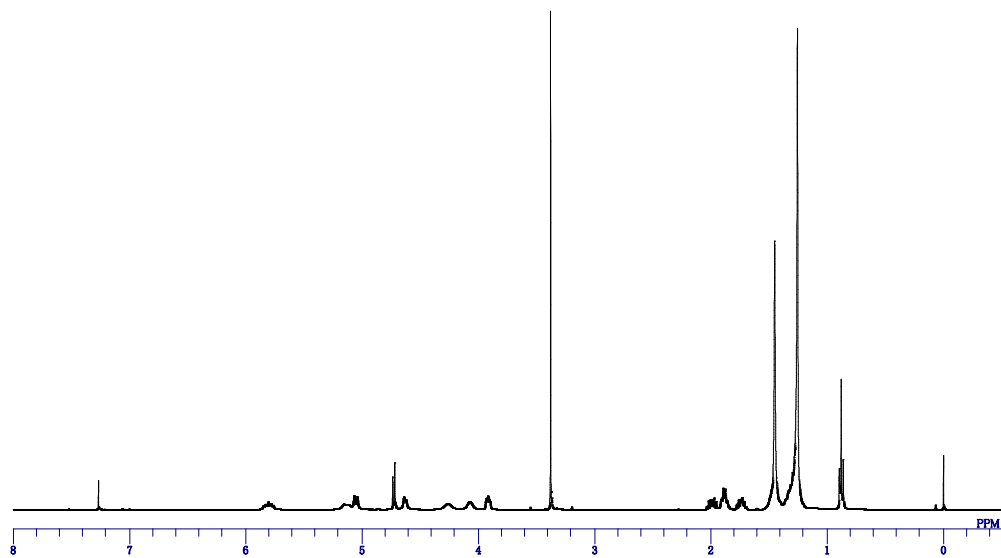
(2*E*,6*S*,7*R*)-1-(*tert*-Buthyldimethylsilyloxy)-7-methoxymethoxynonadec-2-en-6-ol, **9**



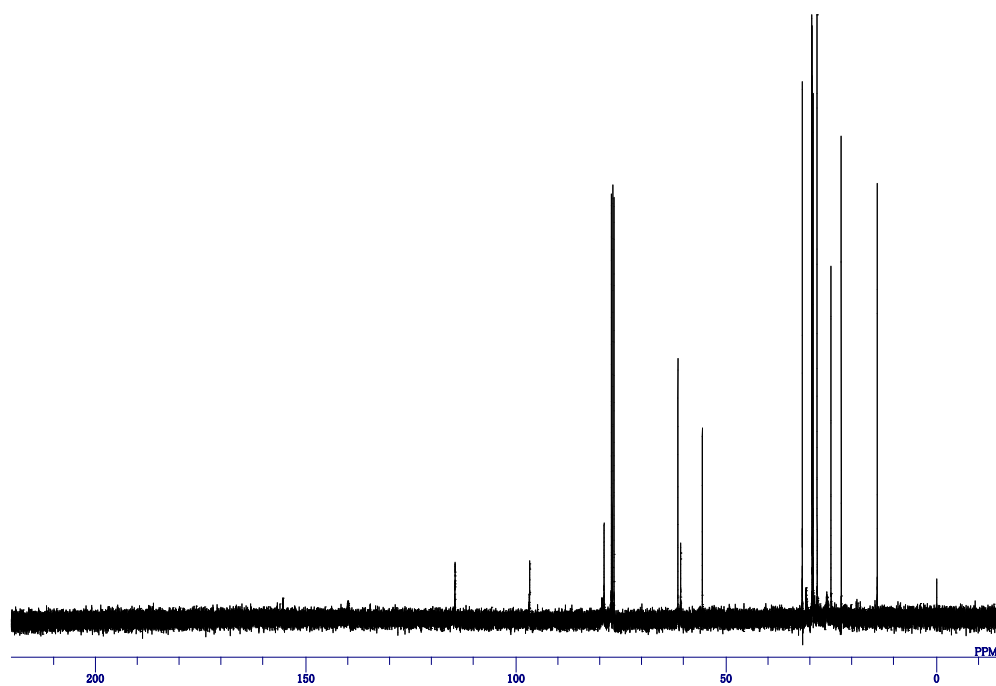
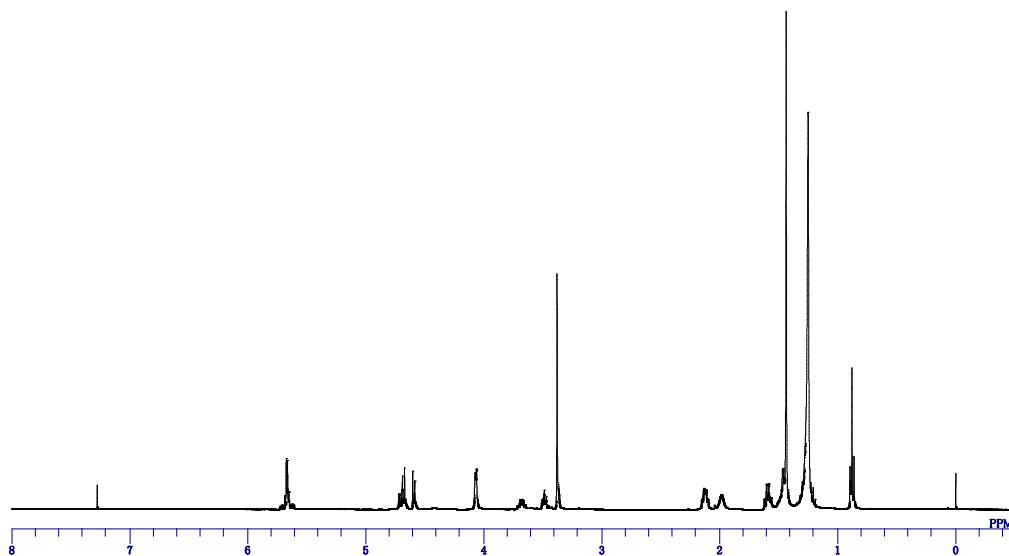
(2*E*,6*S*,7*R*)-6-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-methoxymethoxynonadec-2-ene, **10**



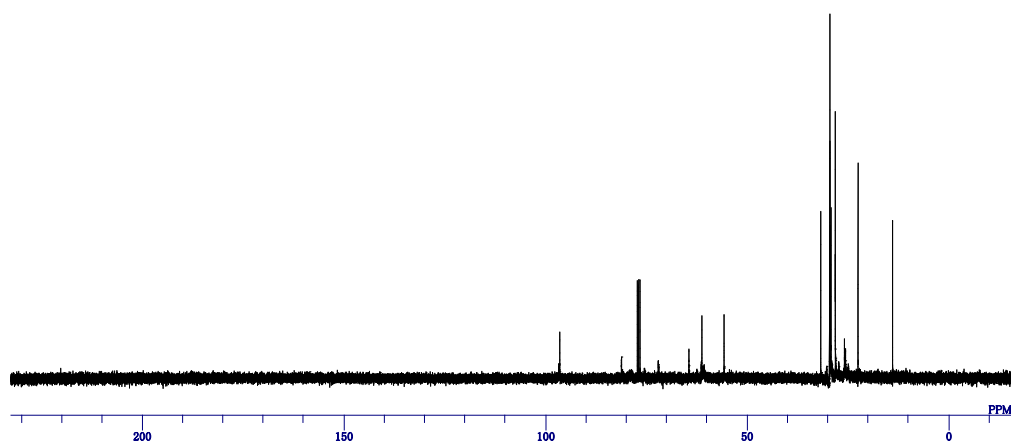
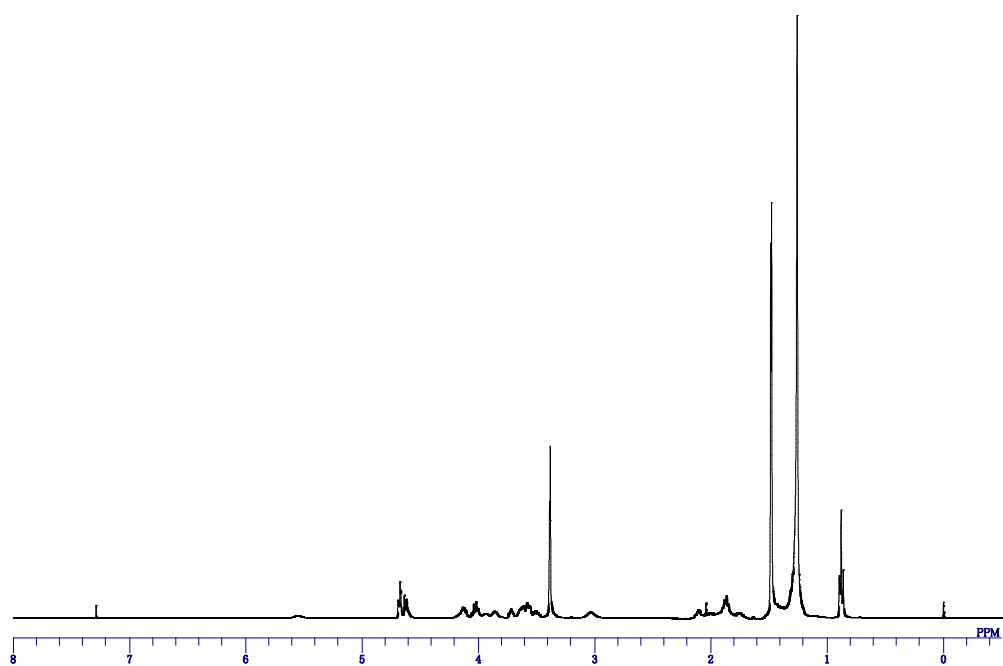
(2*E*,6*R*,7*R*)-6-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)]-7-methoxymethoxynonadec-2-en-1-ol, **6**



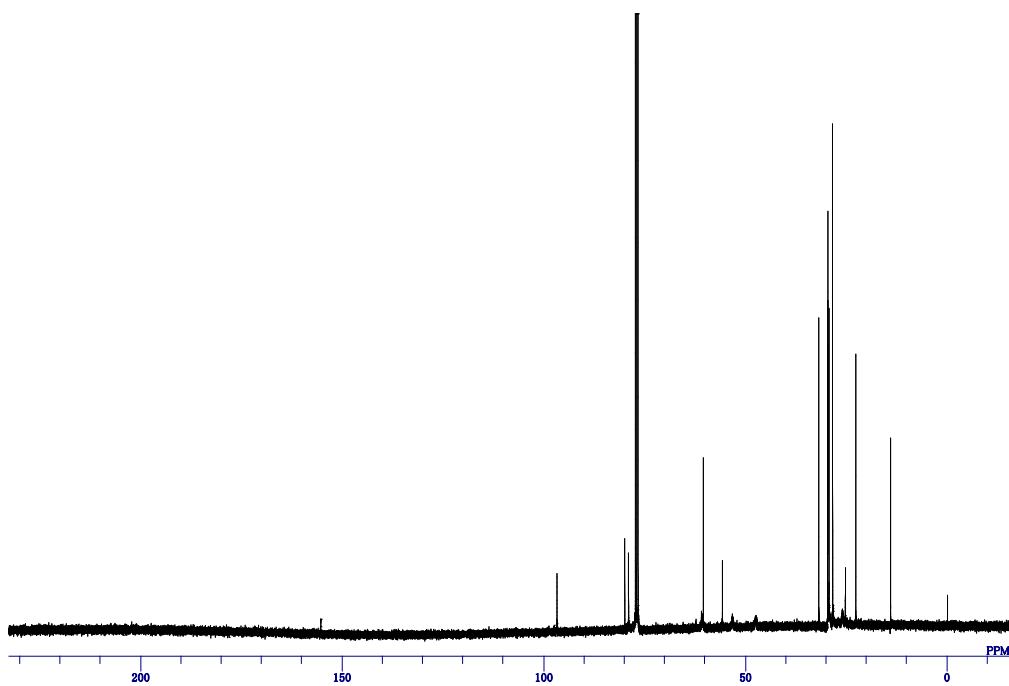
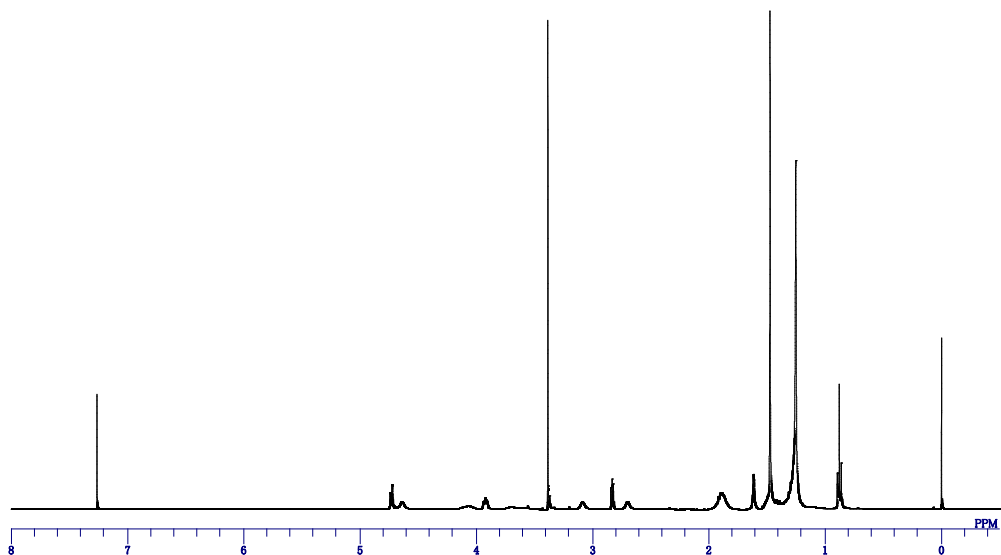
(2*R*,5*S*,1'*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)-5-vinylpyrrolidine, **5a**



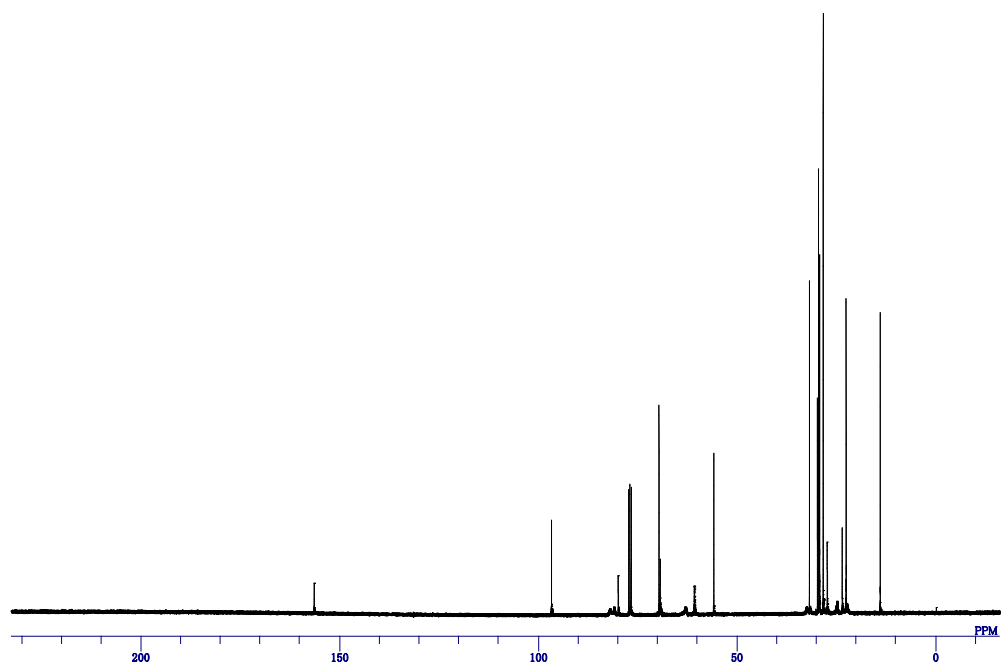
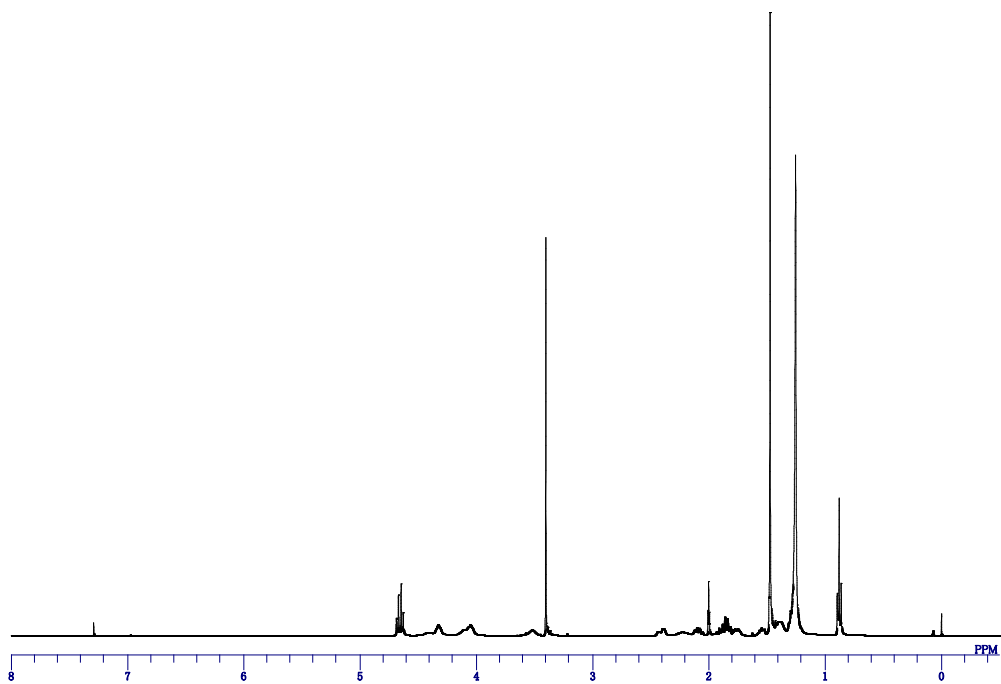
(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1'',2''-dihydroxyethyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidine, **11**



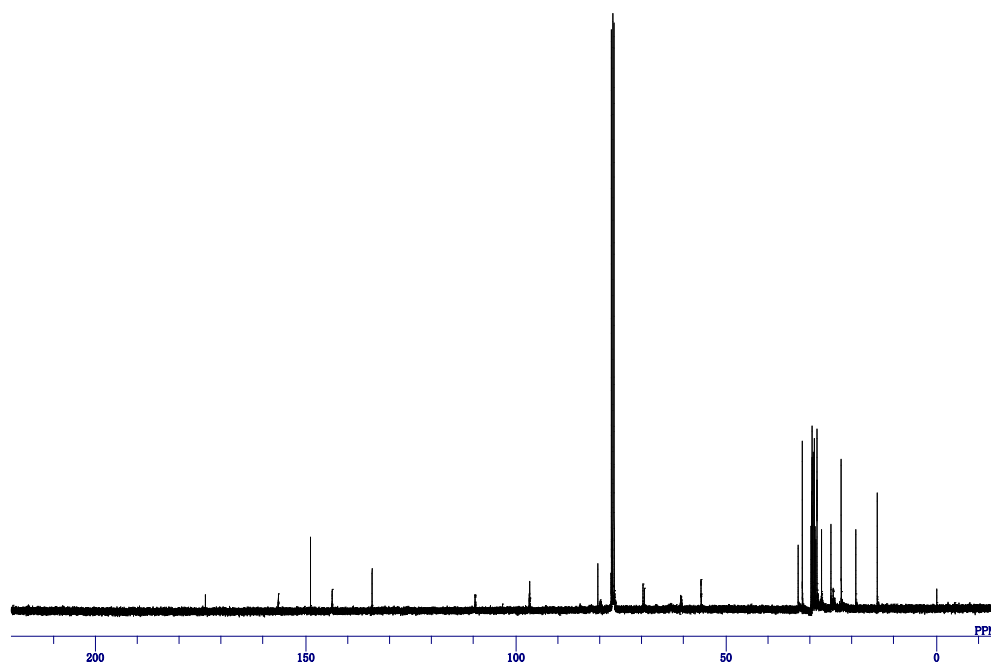
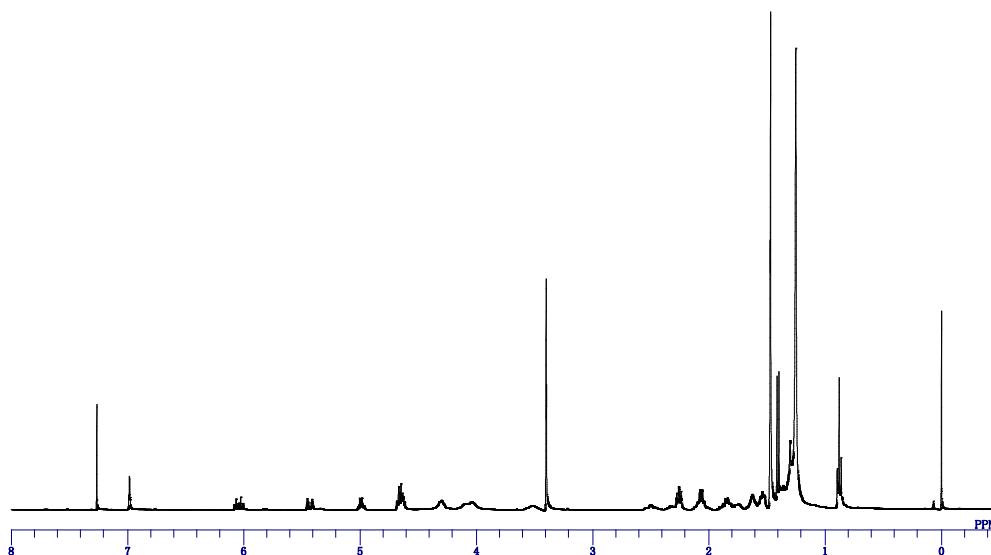
(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)-5-(oxiran-1''-yl)pyrrolidine, **12**



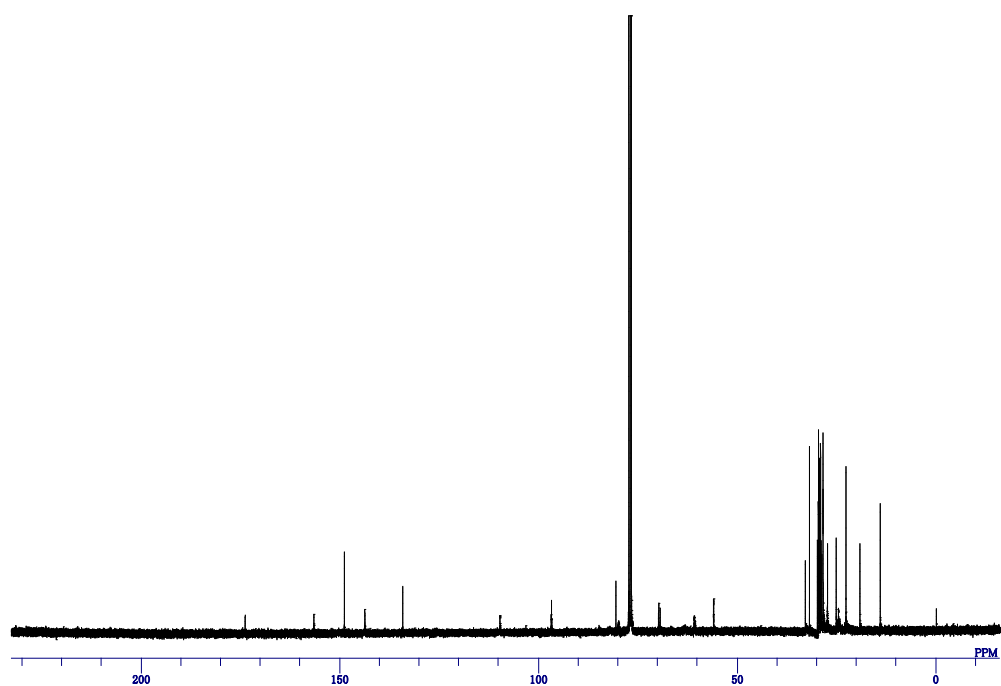
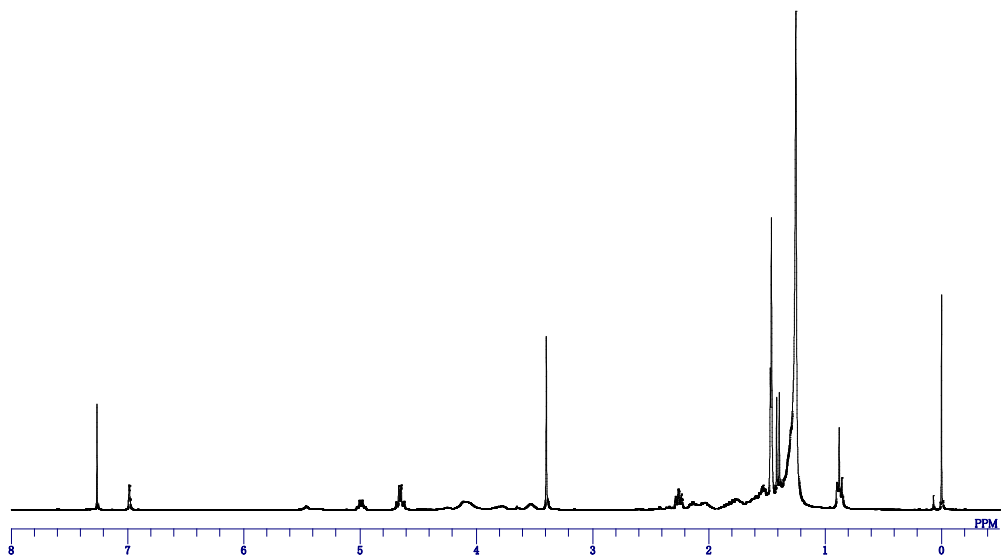
(2*R*,5*S*,1'*R*,1''*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1''-hydroxybut-3''-ynyl)-2-(1'-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidine, **3**



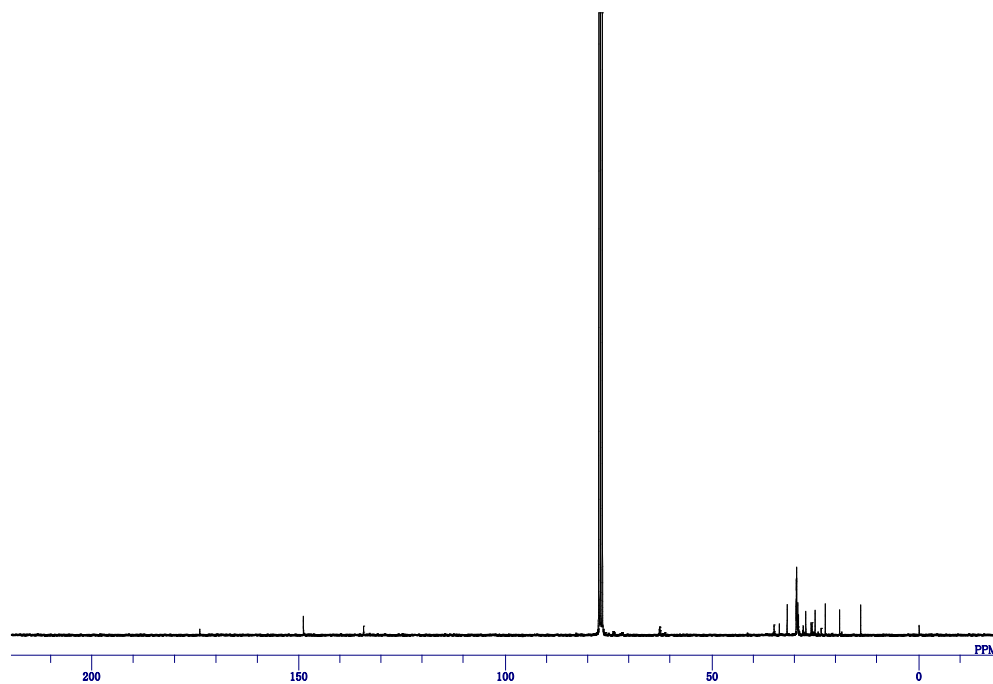
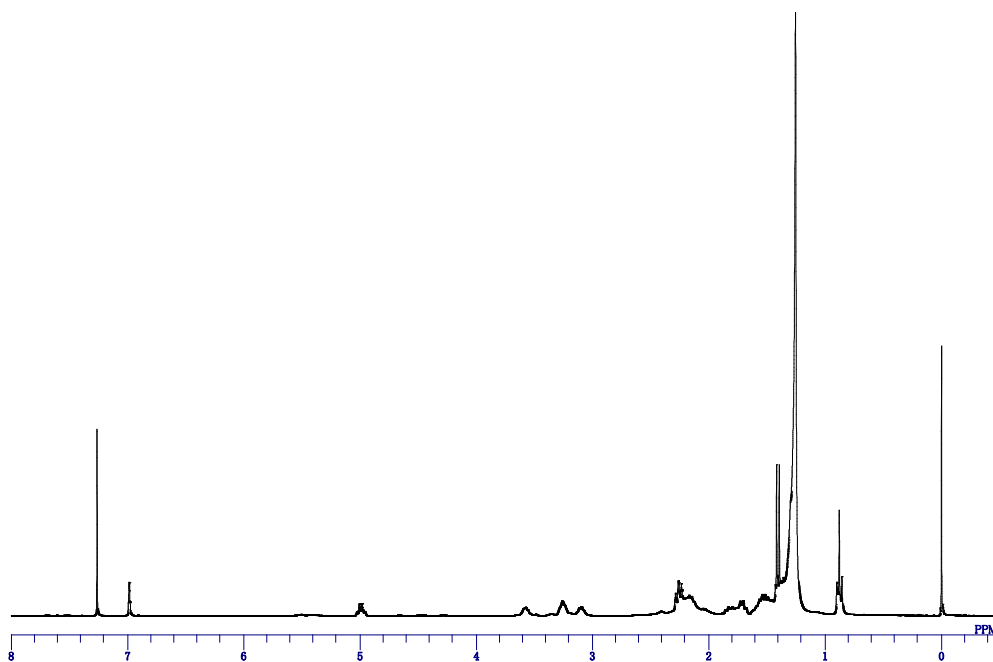
(8'*EZ*,5*S*,13'*R*,2''*S*,5''*R*,1'''*S*)-3-{13'-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-13'-hydroxy-2''-(1'''-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidin-5''-yl]-tridec-8'-en-10'-ynyl}-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one, **13**



(5*S*,13'*R*,2''*S*,5''*R*,1'''*S*)-3-{13'-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-13'-hydroxy-2''-(1'''-methoxymethoxytridecanyl)pyrrolidin-5''-yl]-tridecanyl}-5-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one, **14**

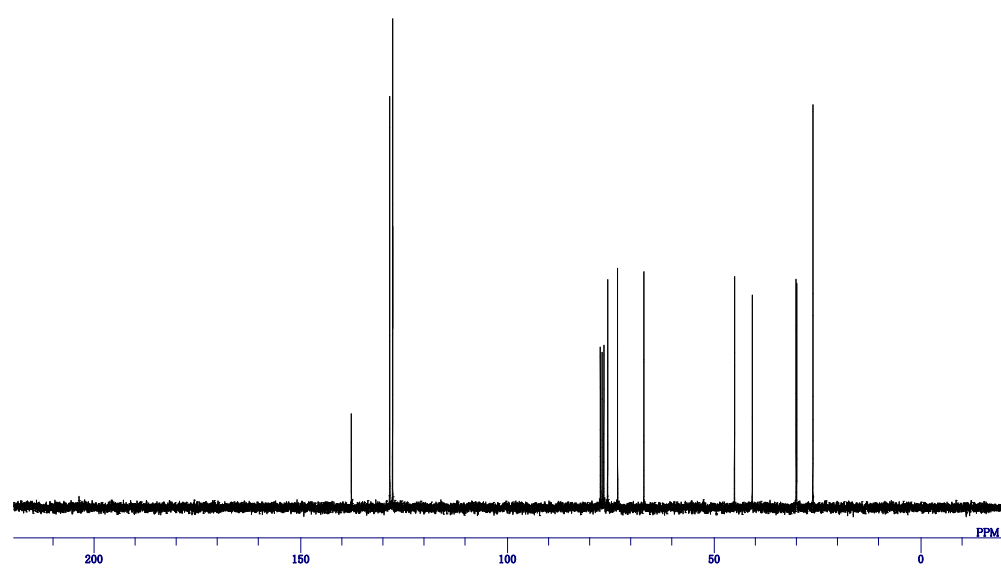
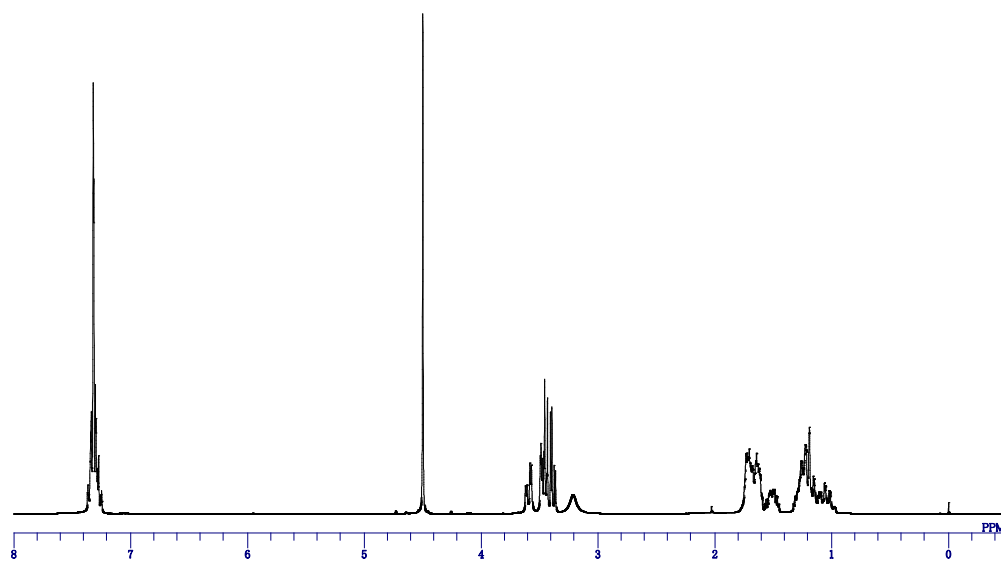


aza-*cis*-solamin (2)

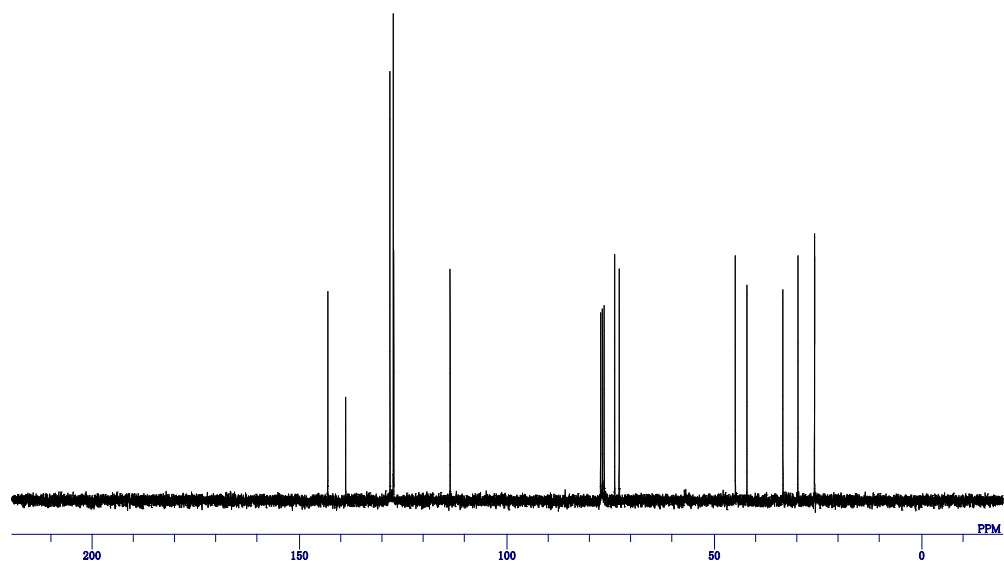
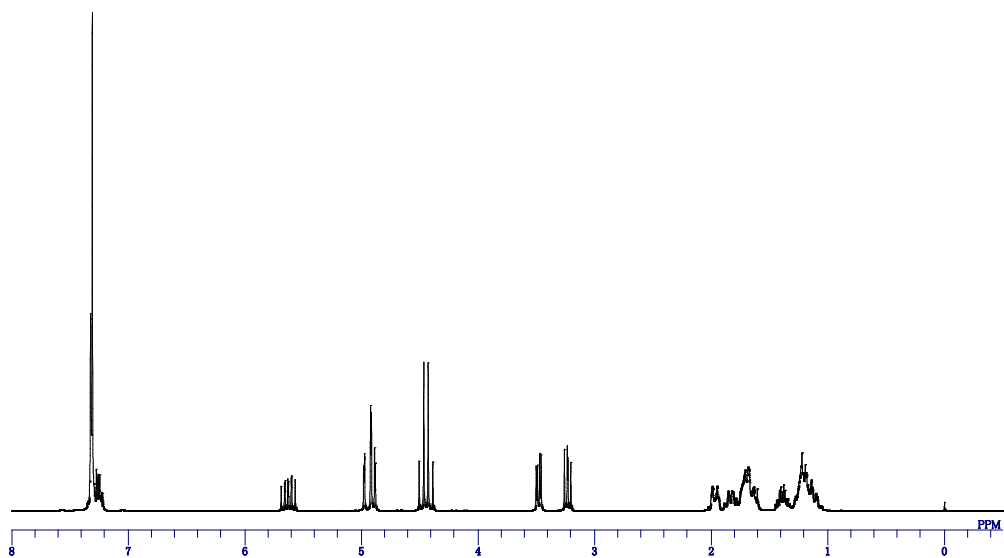


第 2 章 NMR data

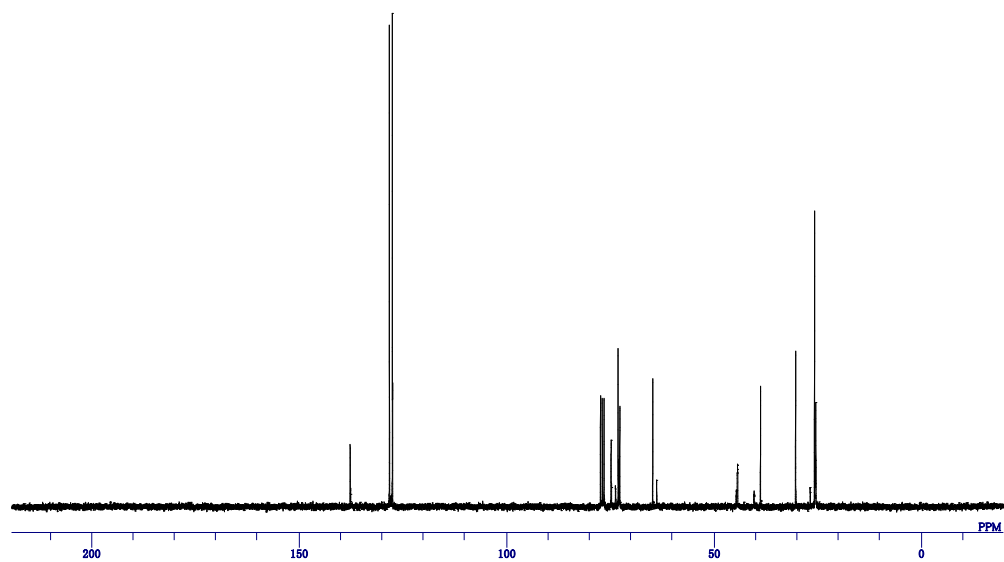
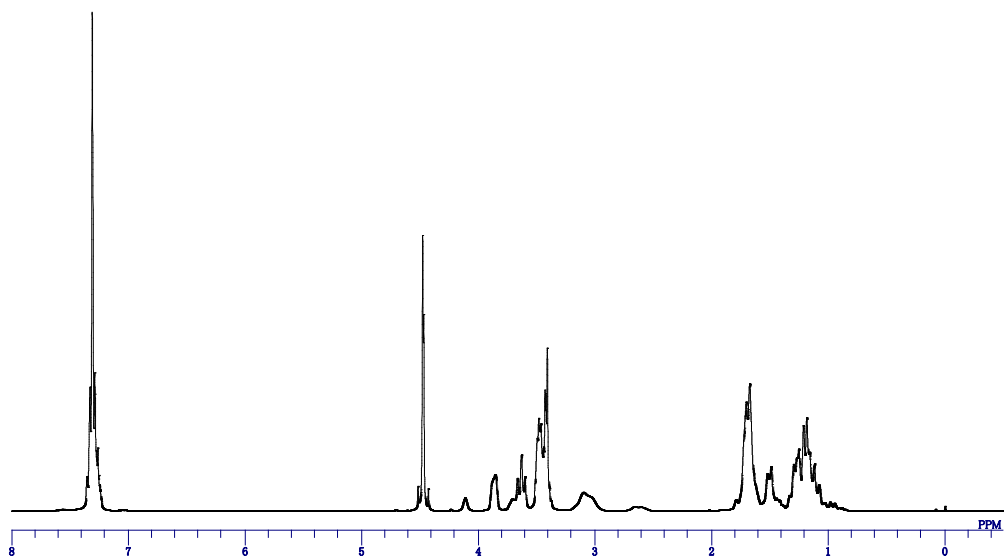
(1*S*,2*S*)-2-[(Benzyloxy)methyl]cyclohexanemethanol



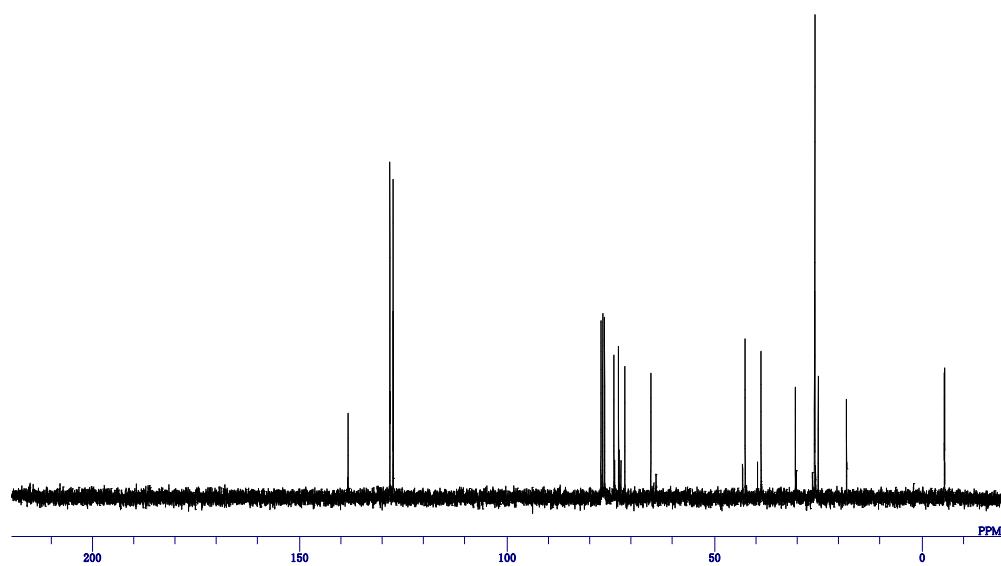
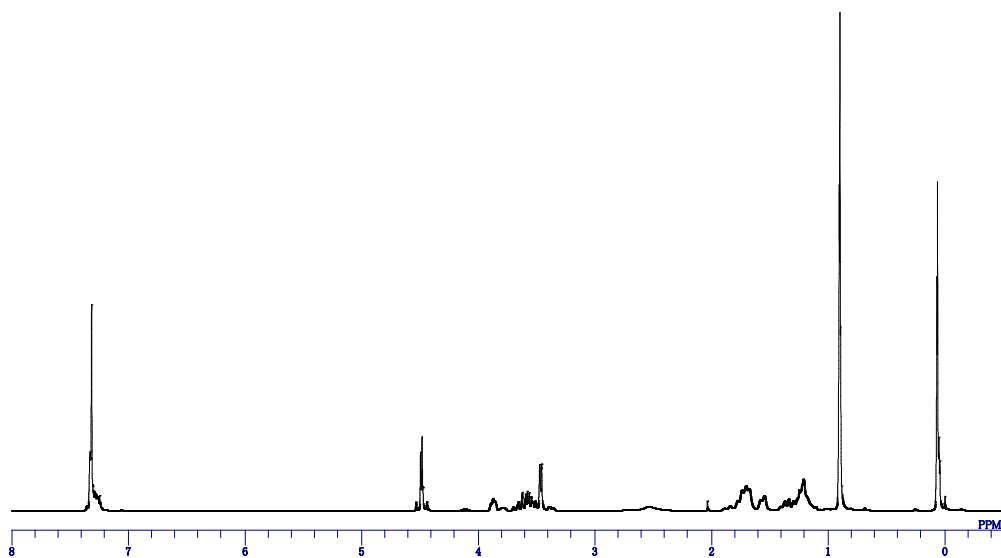
Benzyl (1*S*,2*R*)-2-vinylcyclohexylmethyl ether, **23**



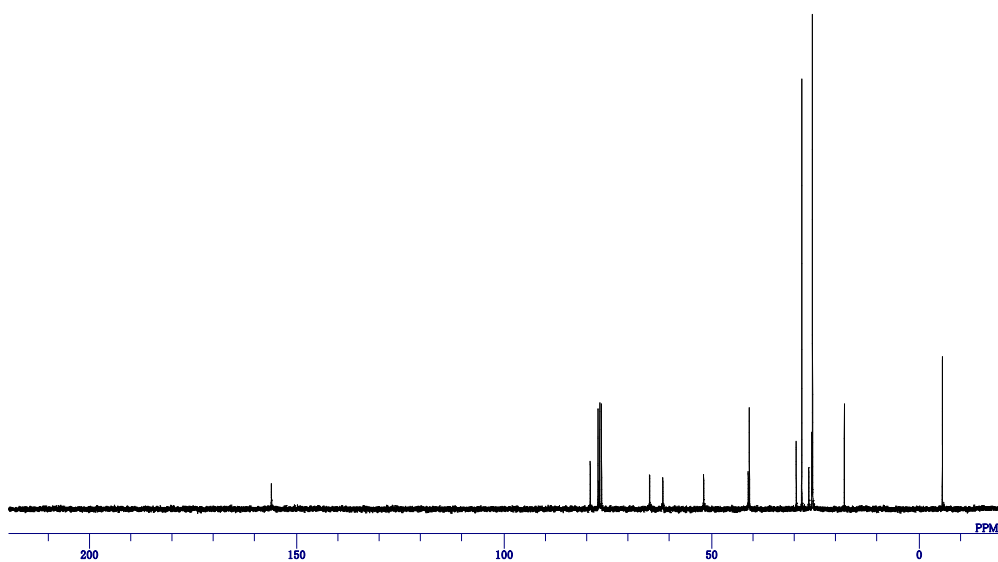
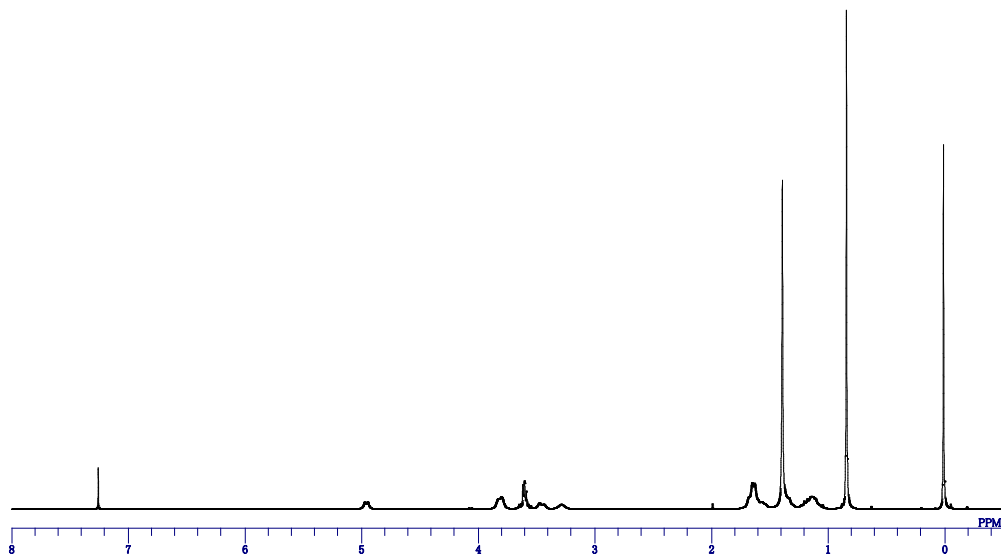
(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)methyl]cyclohexyl]ethane-1,2-diol



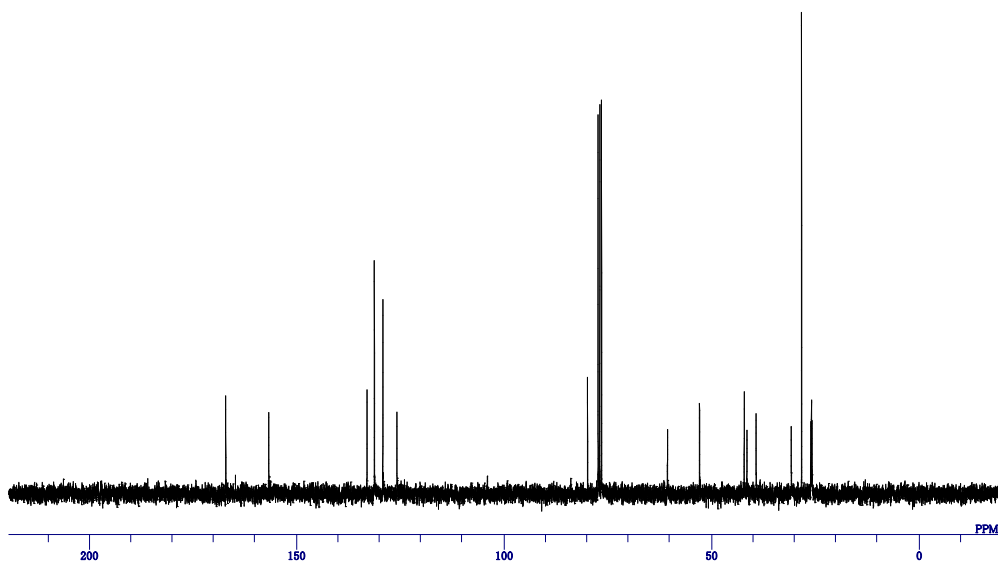
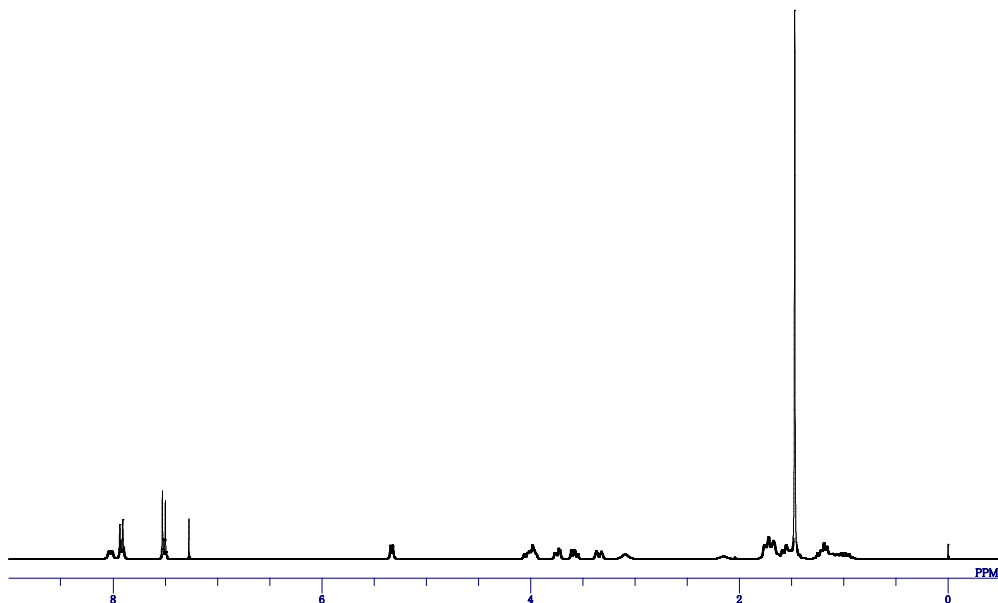
(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-2-[(Benzyloxy)methyl]cyclohexyl]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethan-1-ol, **24**



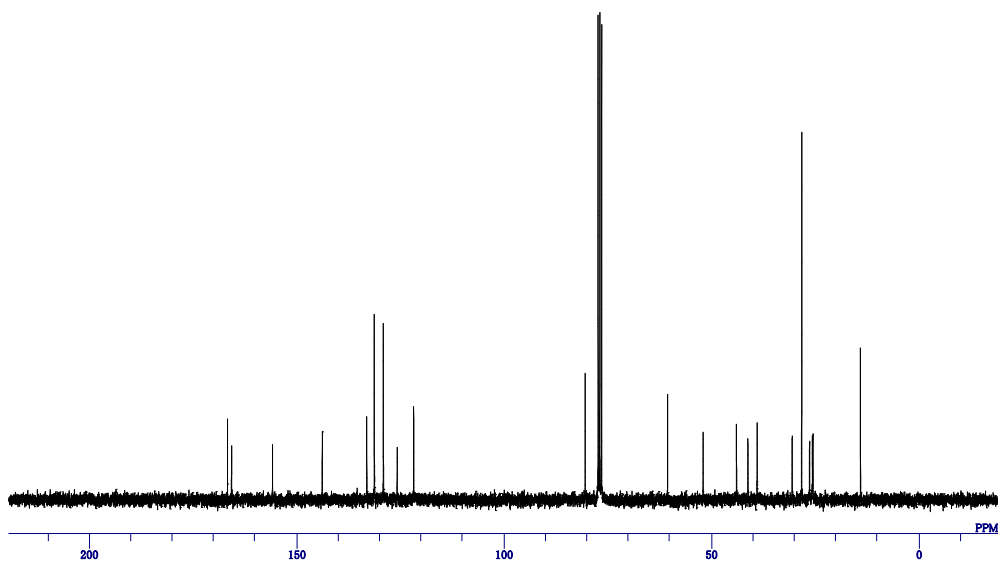
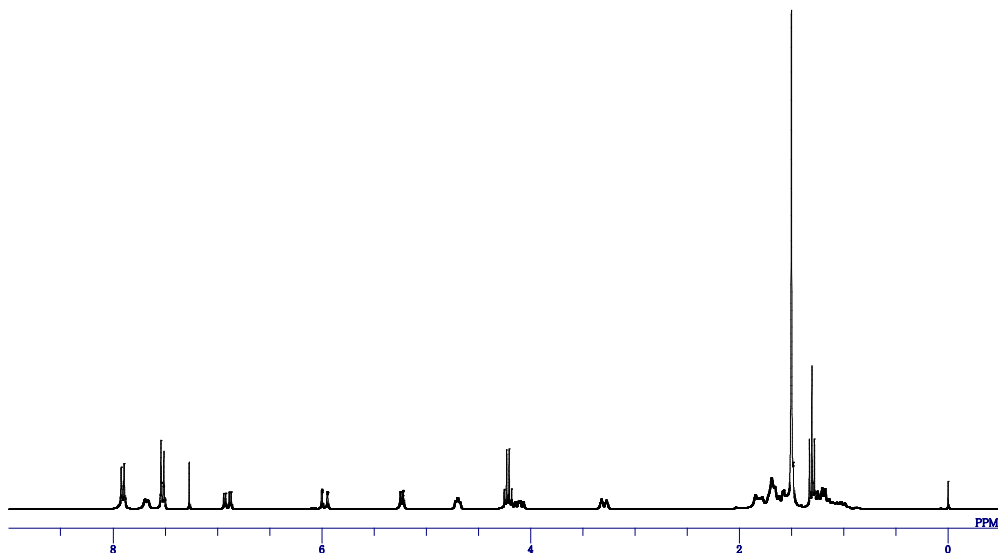
2-{(S)-1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}[(1S,2S)-cyclohexyl]methanol, **21**



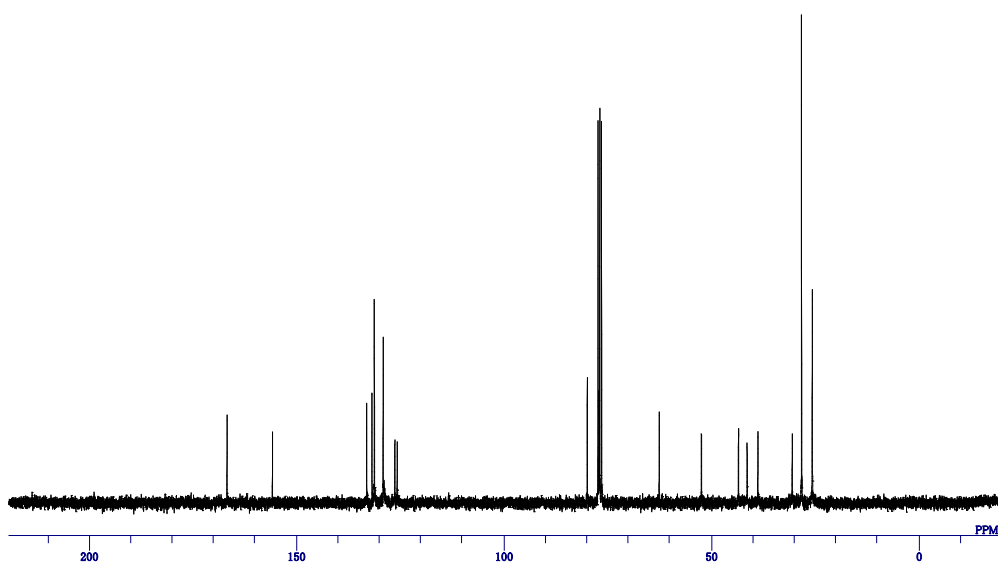
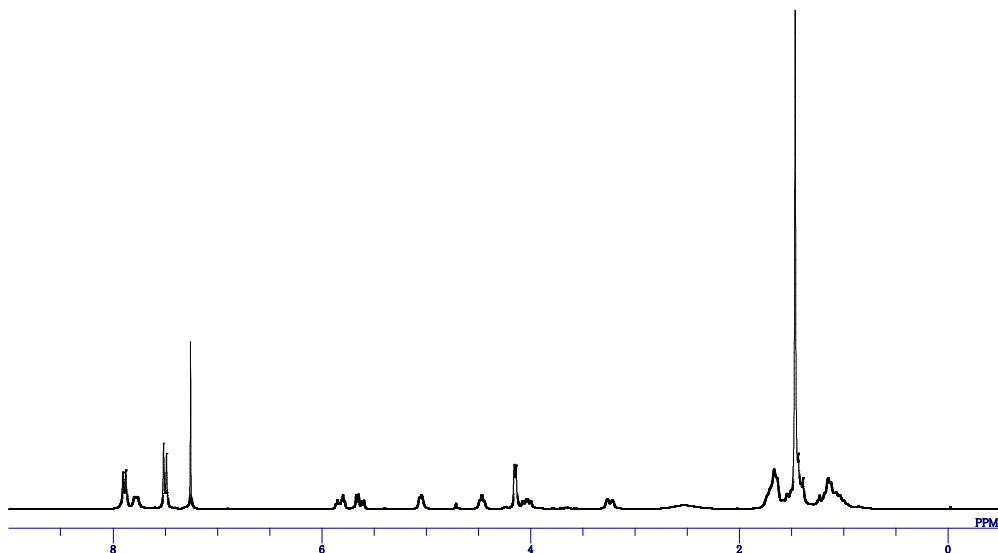
4-Bromo-*N*-[(2-{(*S*)-1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxyethyl}(1*S*,2*S*)-cyclohexyl)methyl]benzamide, **25**



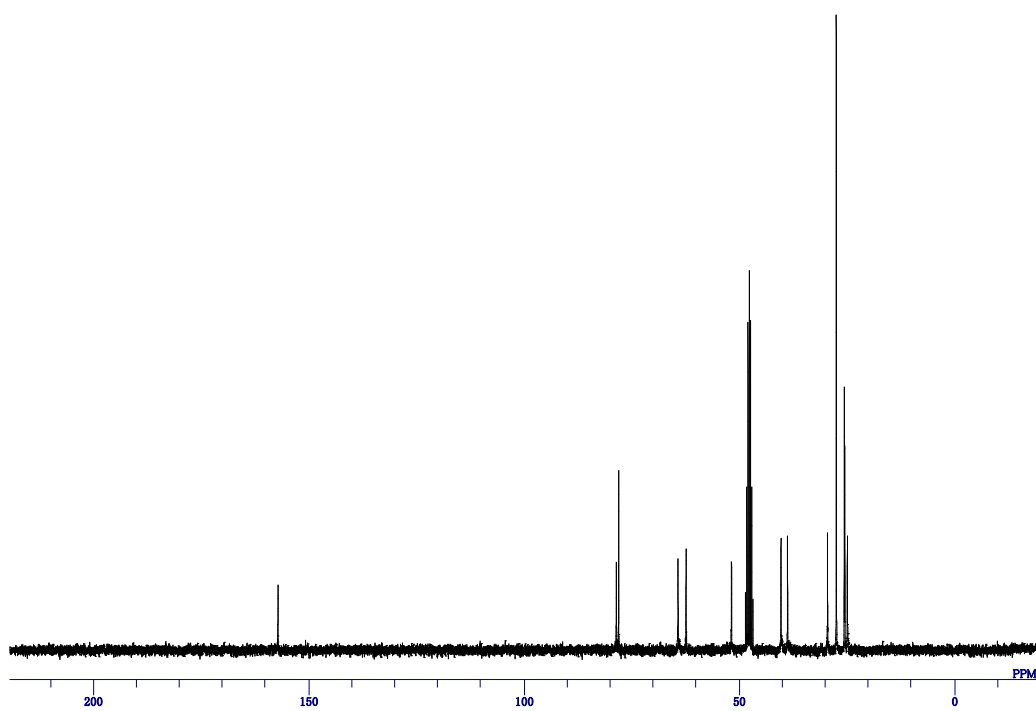
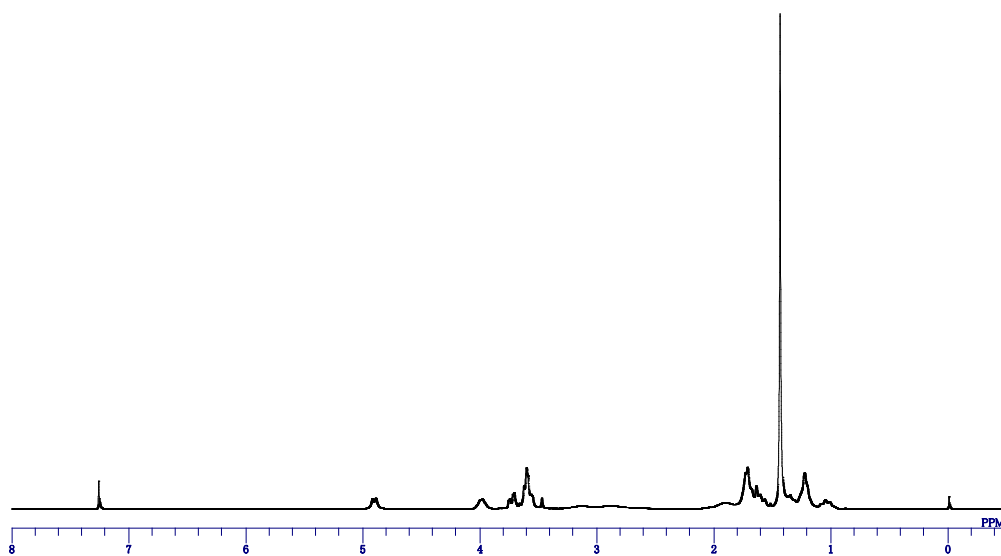
Ethyl (*R,E*)-4-[[*(1S,2S)*-2-(4-bromobenzamido)methyl]cyclohexyl]-4-[*N*-(*tert*-butoxy carbonyl)amino]but-2-enoate, **26**



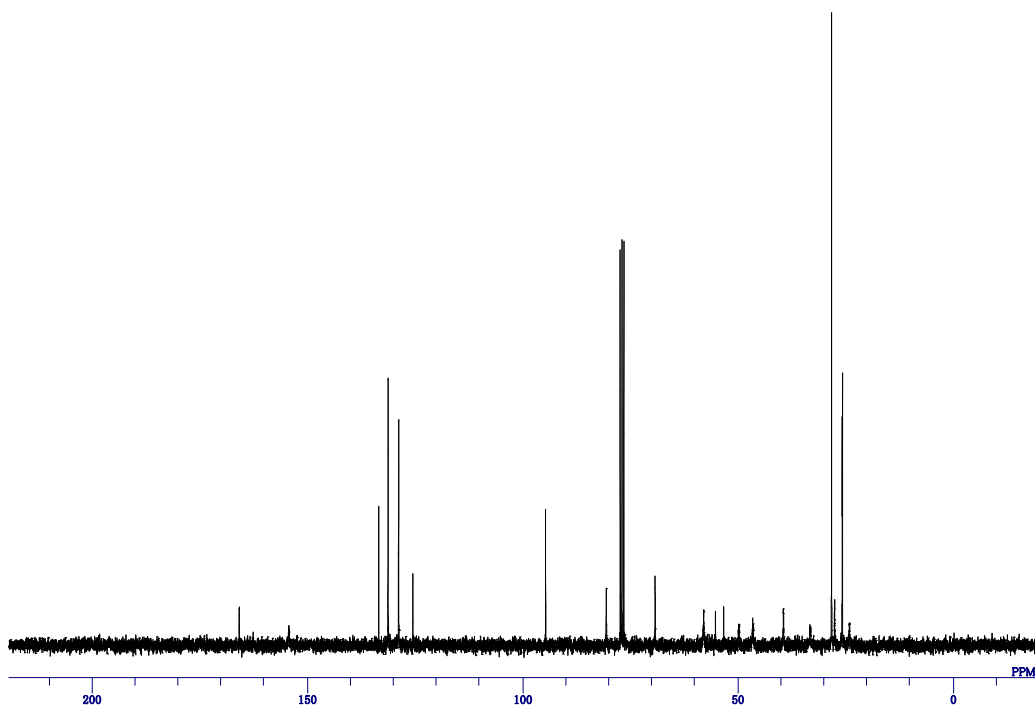
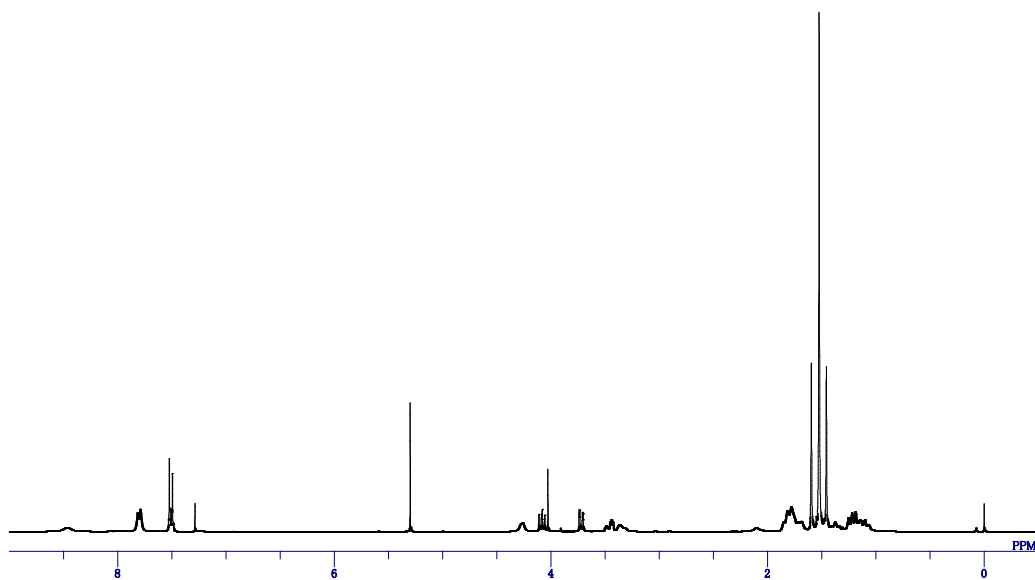
4-Bromo-*N*-[(2-{(*R,E*)-1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybut-2-enyl})(1*S*,2*S*-cyclohexyl)methyl]benzamide, **20**



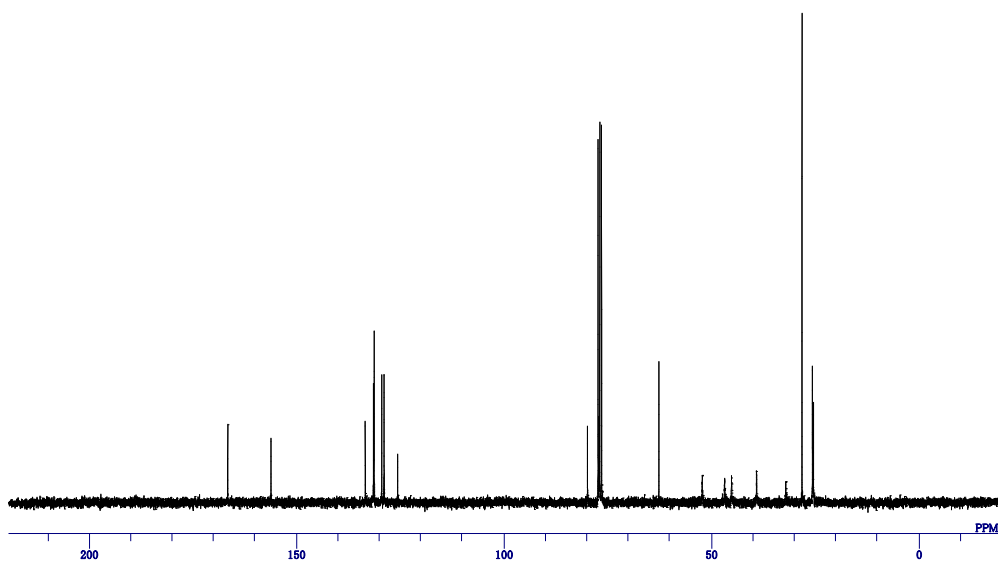
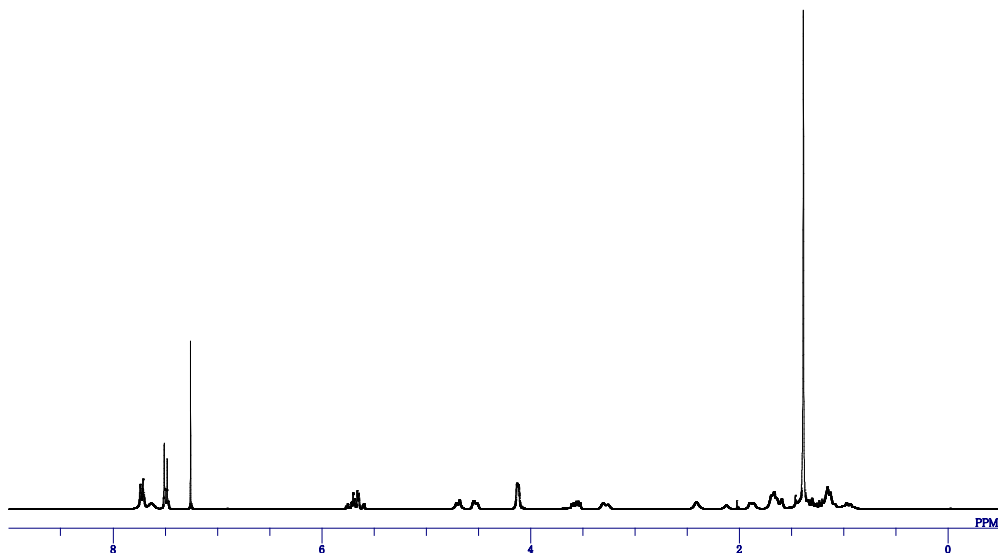
(*R*)-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1*S*,2*S*)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]ethanol, **27**



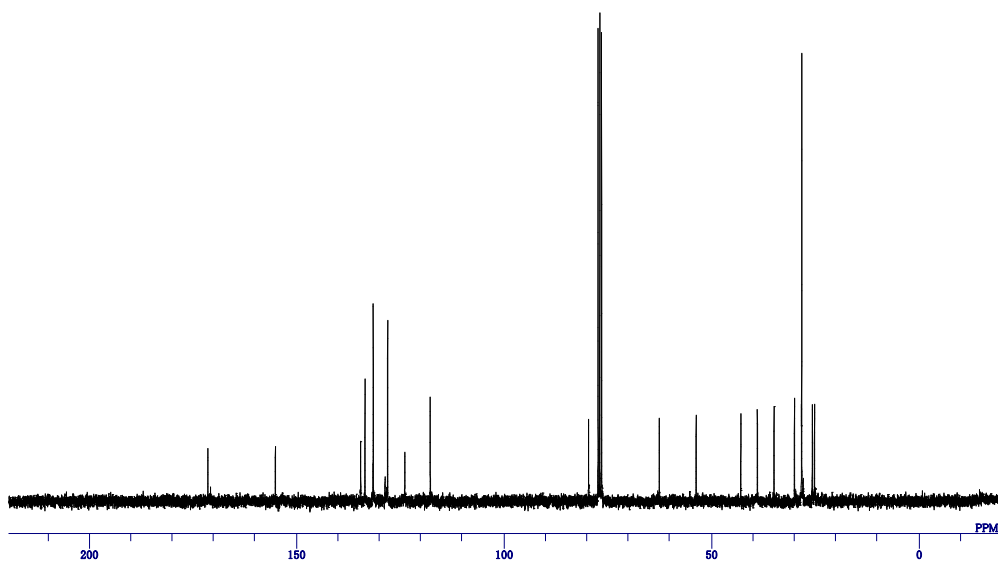
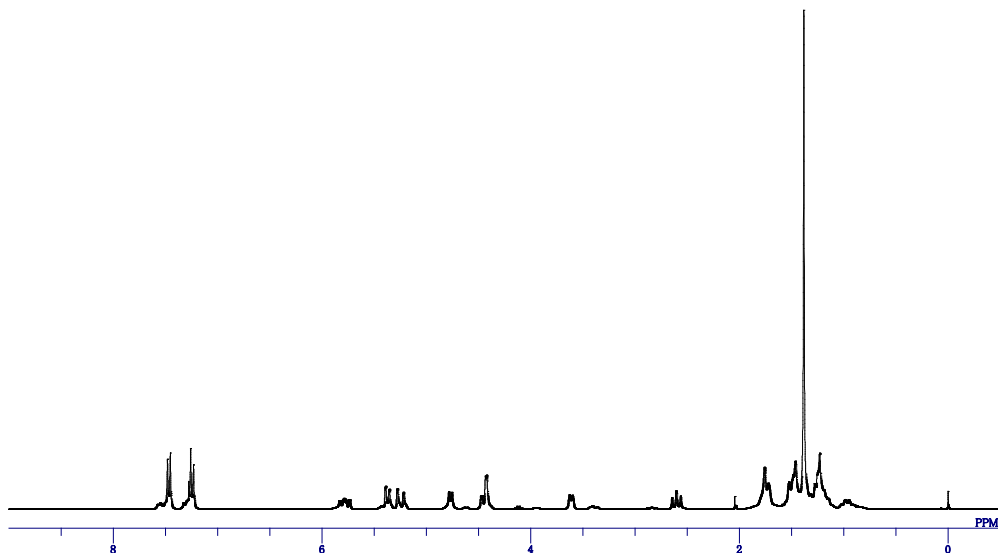
4-Bromo-*N*-[((1*S*,2*S*)-2-[[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-(*R*)-2,2-dimethyloxazolidin-4-yl]cyclohexyl)methyl]benzamide, **29**



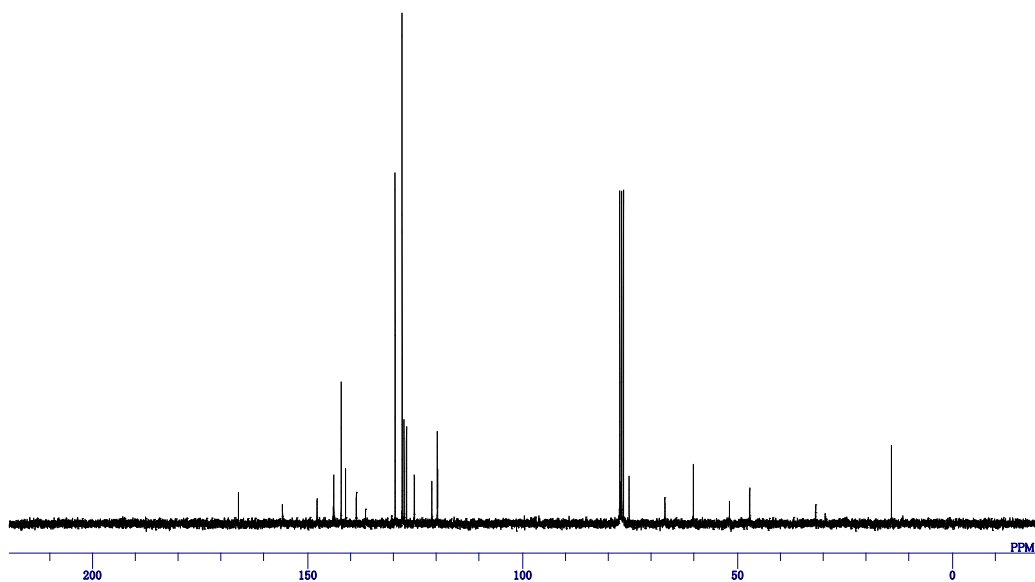
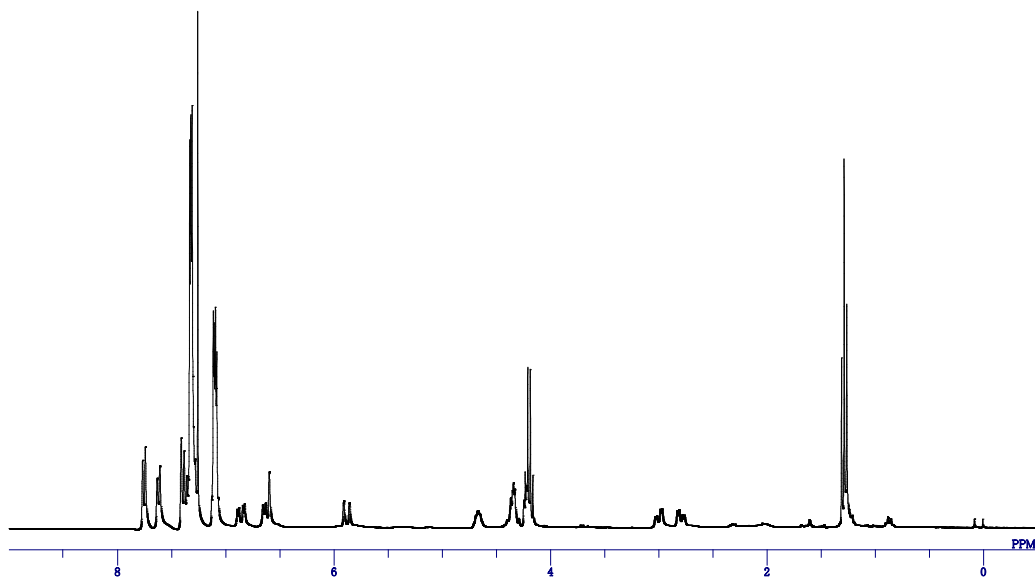
4-Bromo-*N*-[(2-{(*S,E*)-1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybut-2-enyl})(1*S*,2*S*)-cyclohexyl]methylbenzamide, *epi*-**20**



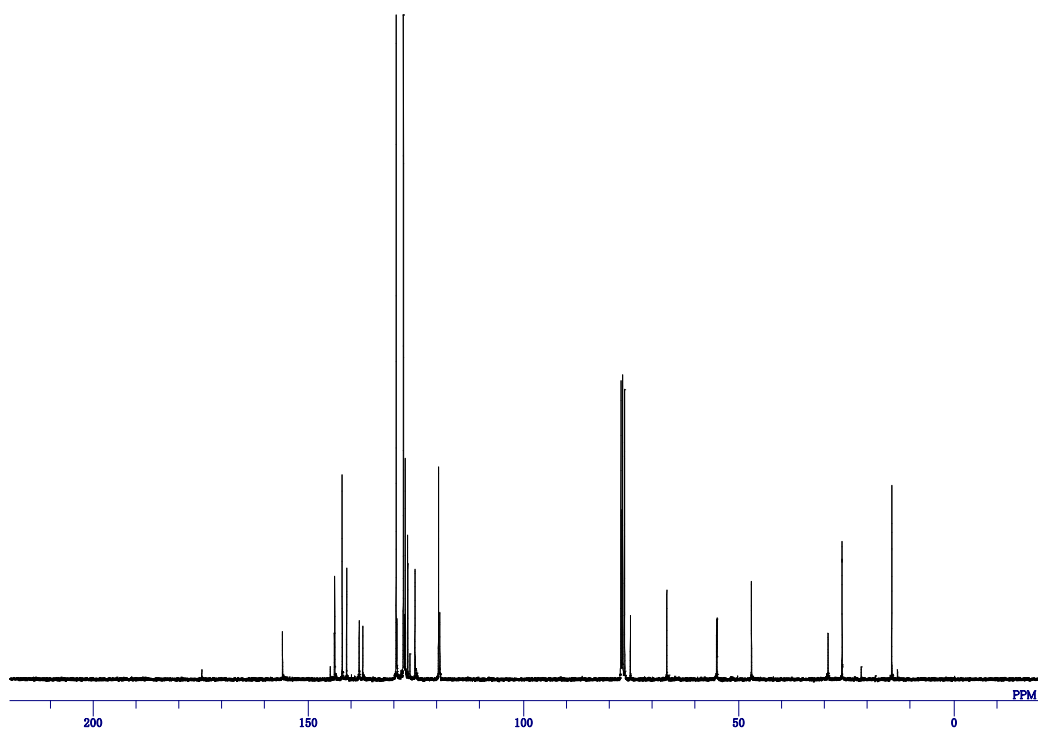
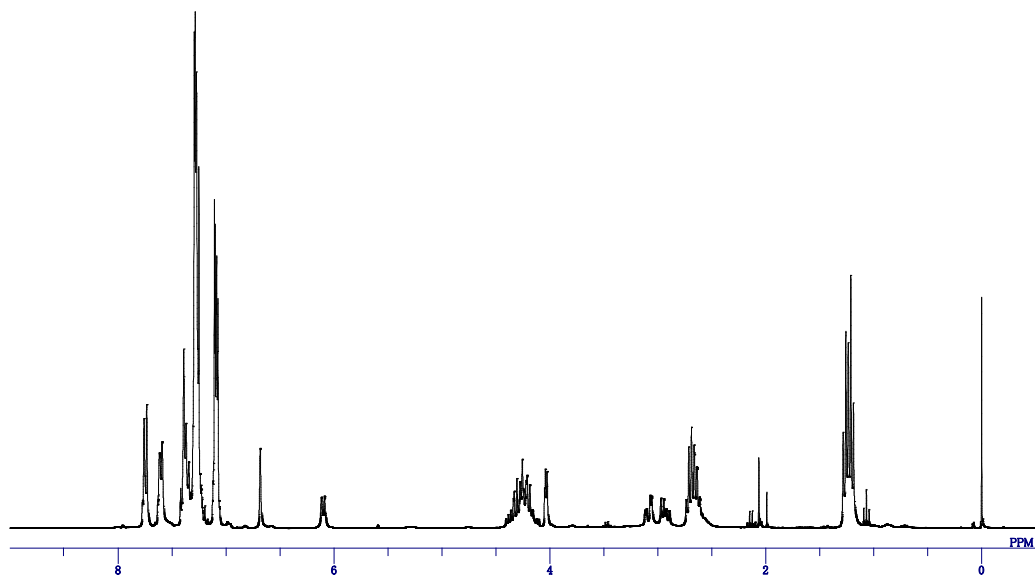
(4-Bromophenyl){(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-vinyloctahydroisoquinolin-2(*1H*)-yl} methanone, **19**



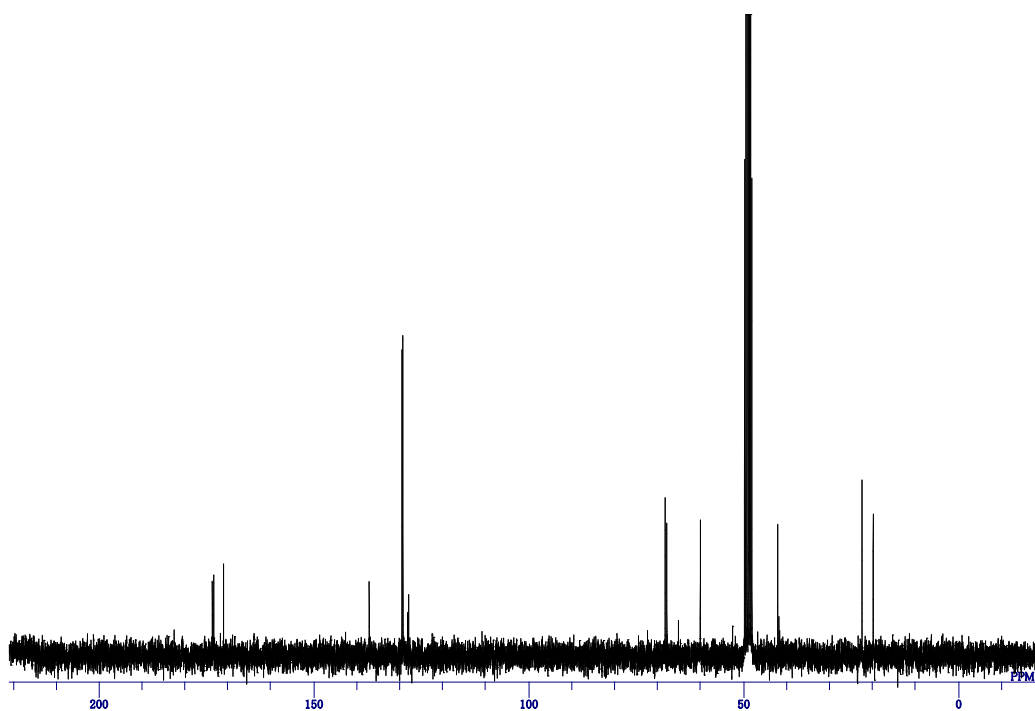
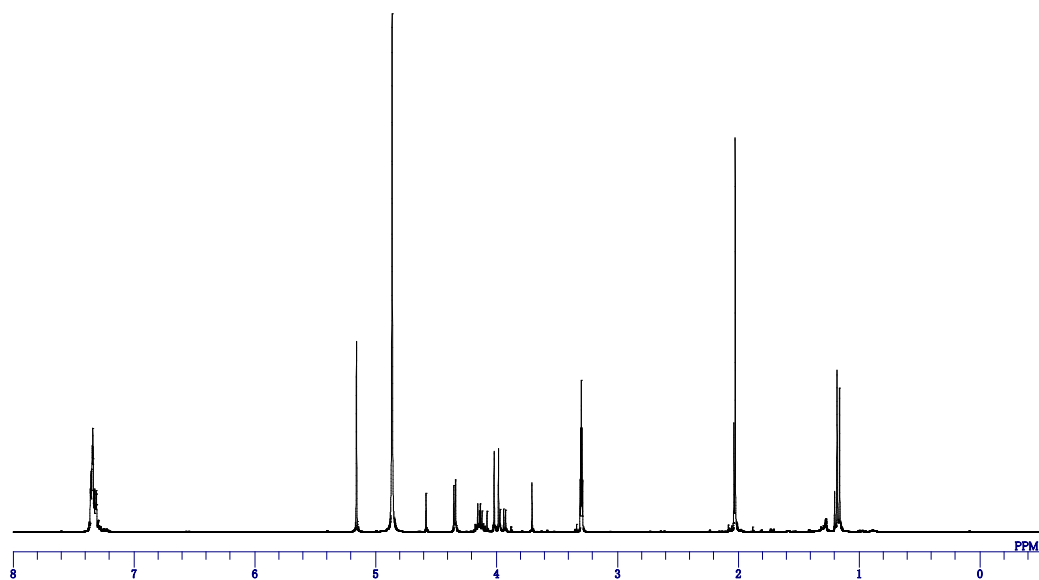
Fmoc-His(Trt)-CH=CHCOOEt



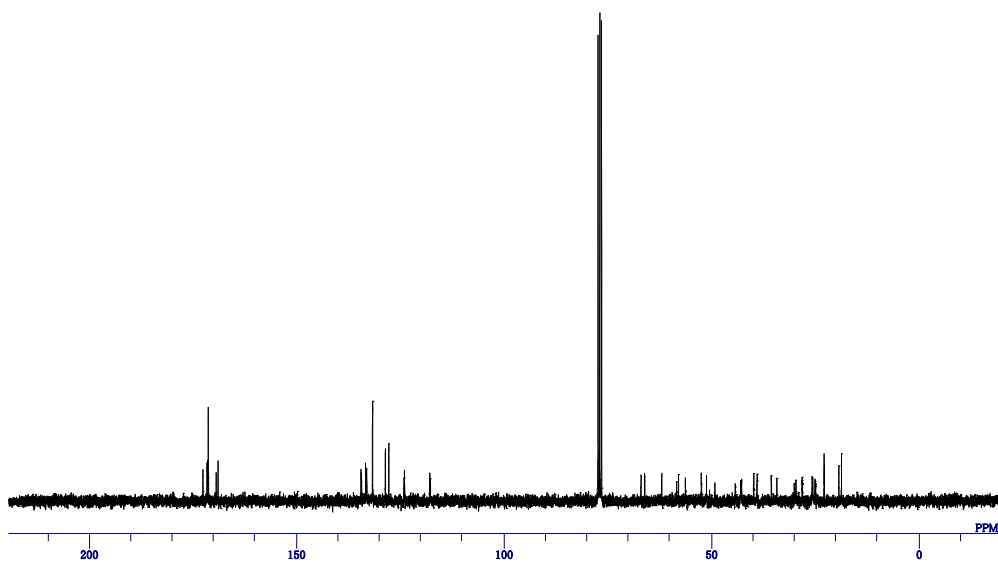
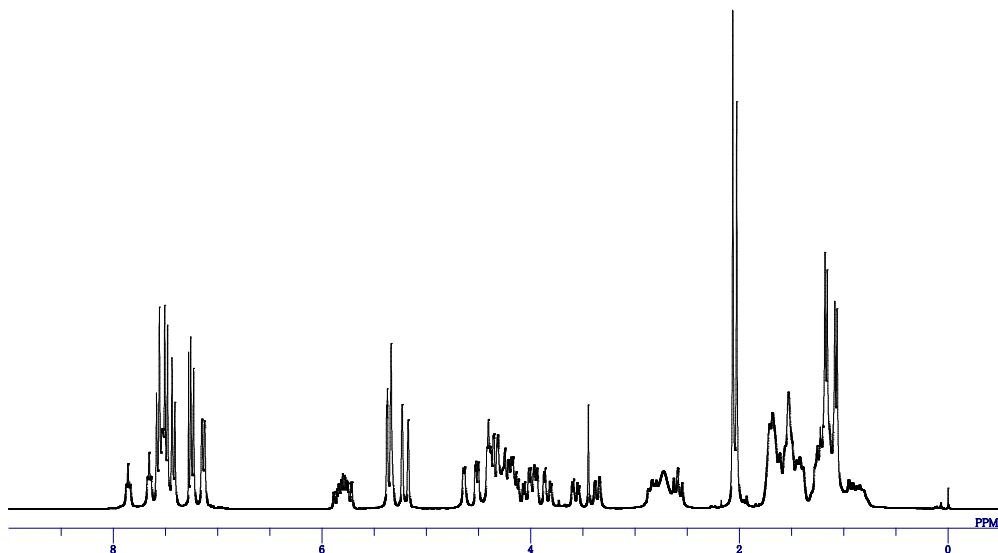
Fmoc-His(Trt)-CH(SEt)₂



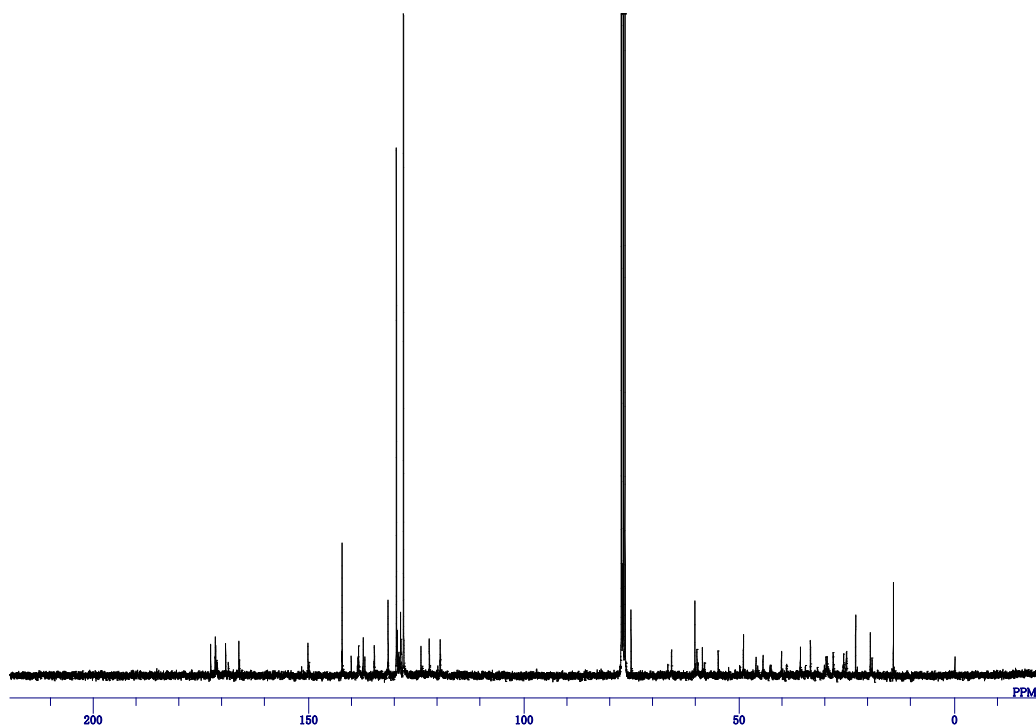
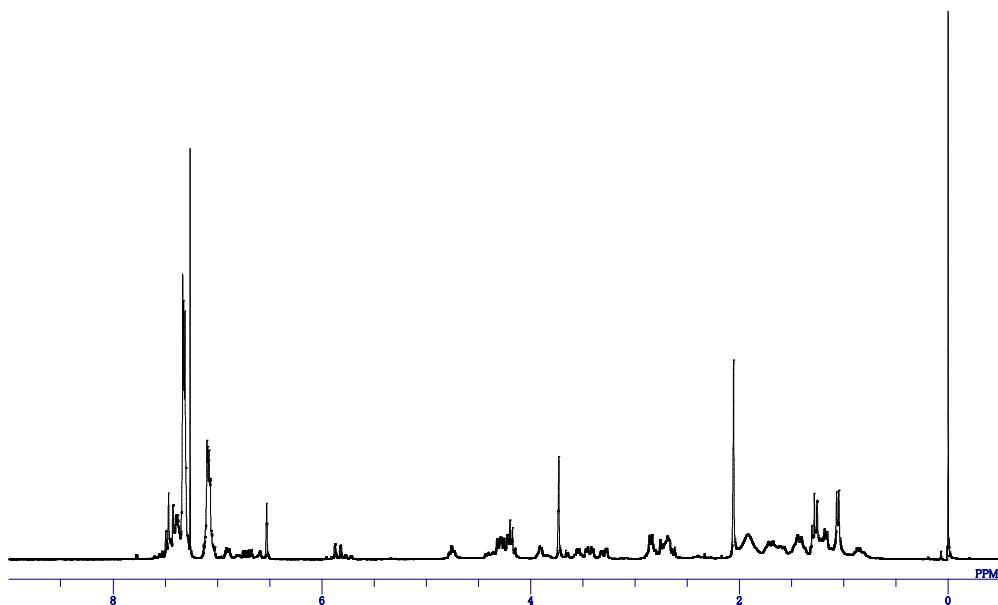
Ac-Thr-Gly-OBn



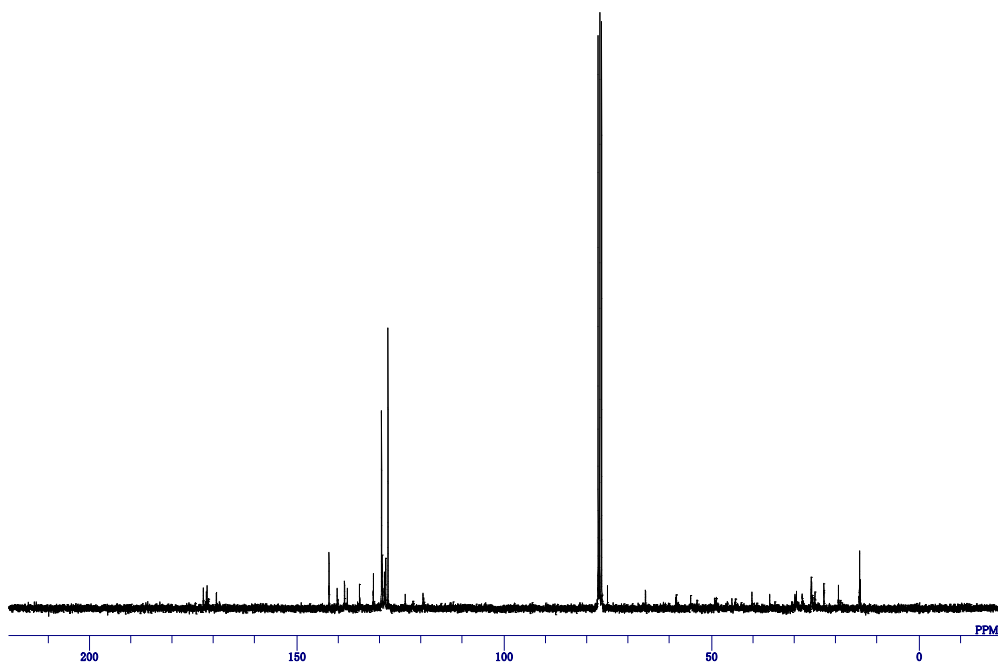
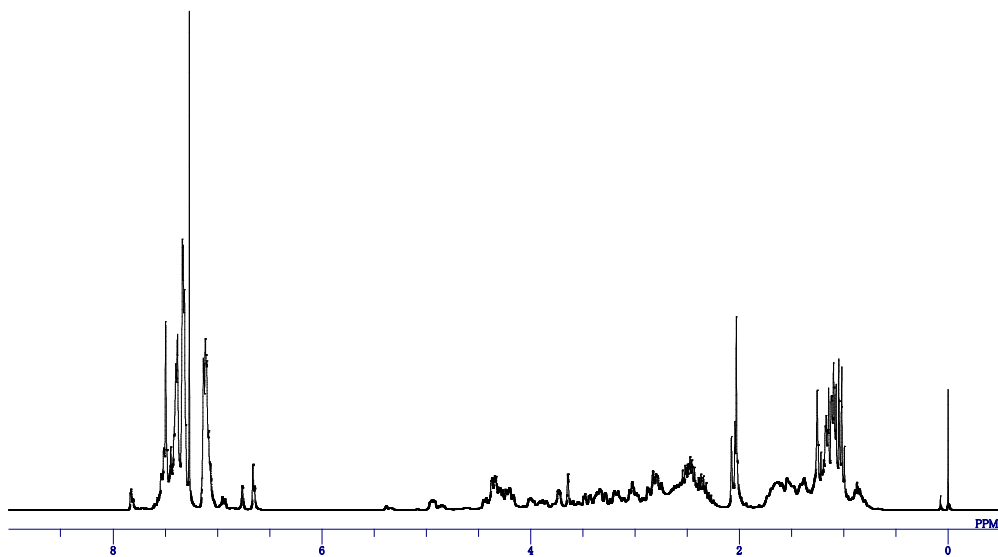
(4-Bromophenyl)[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-vinyloctahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl] methanone, **33**



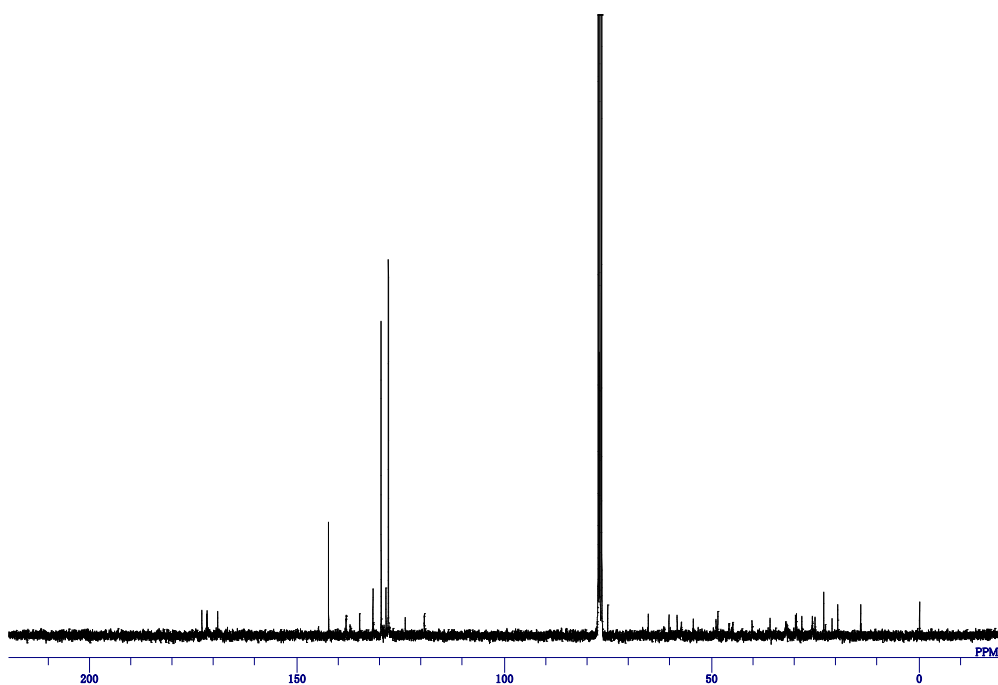
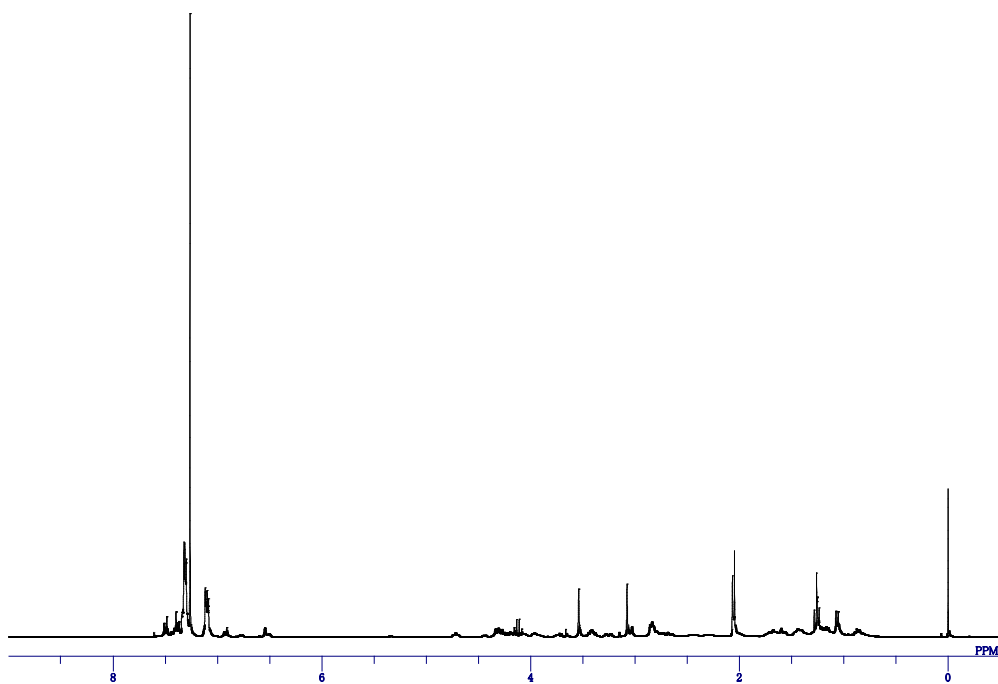
Ethyl(*S,E*)-4-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl)methyl}amino)-5-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)pent-2-enoate, **34a**



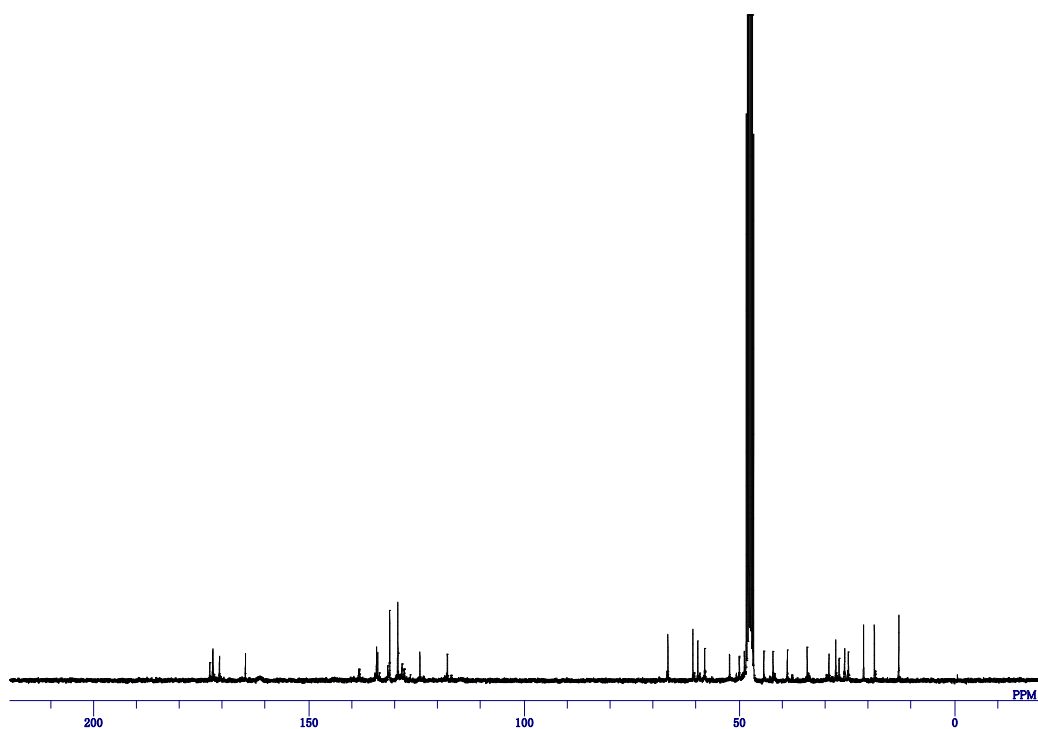
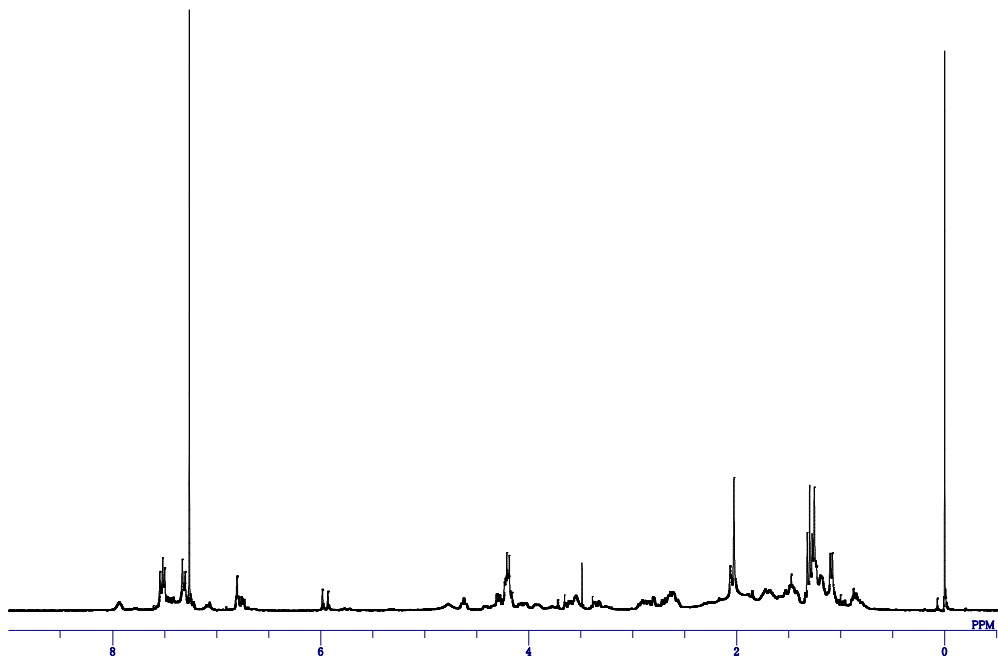
(4-Bromophenyl)[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-{*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-({[(*S*)-1,1-bis(ethylthio)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-yl]amino}methyl)octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl] methanone, **34b**



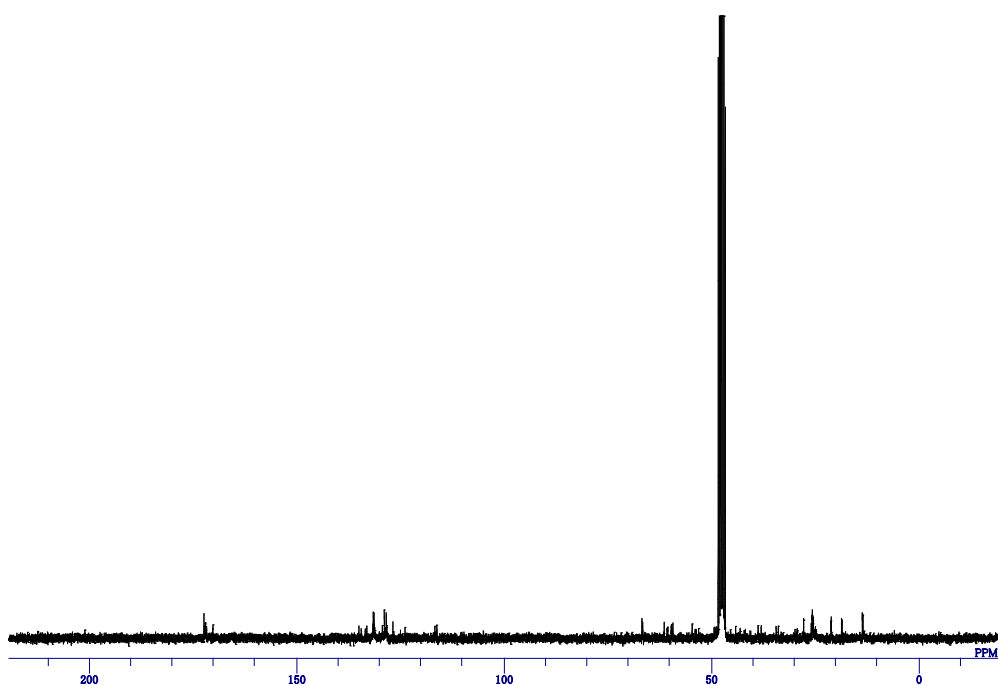
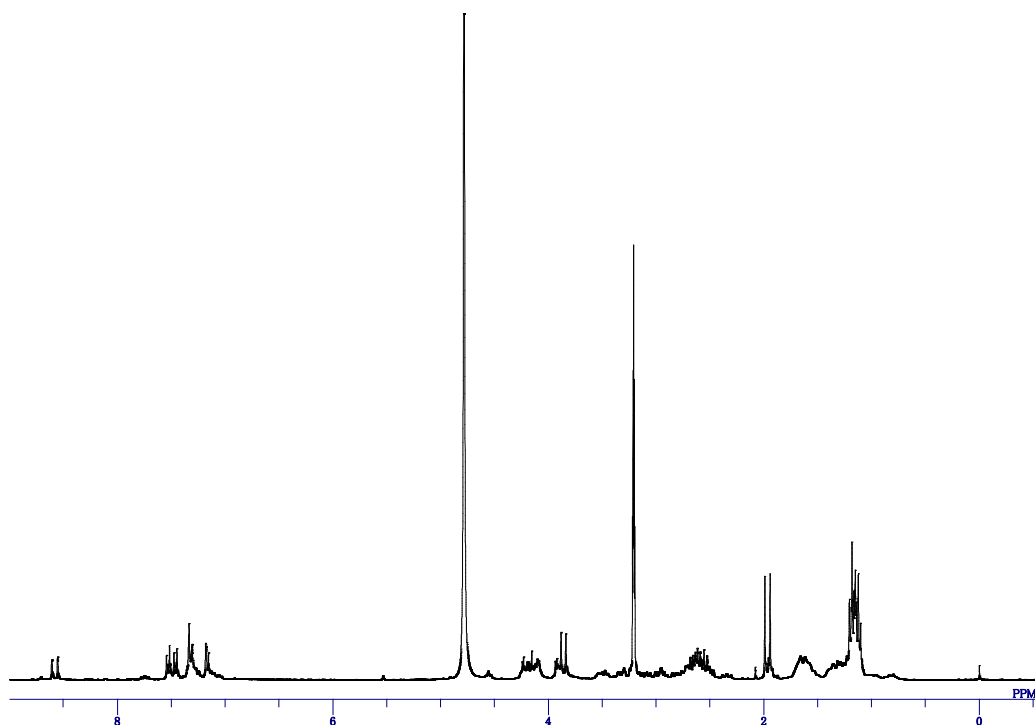
(*S*)-2-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl)methyl]amino)-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propanamide, **34c**



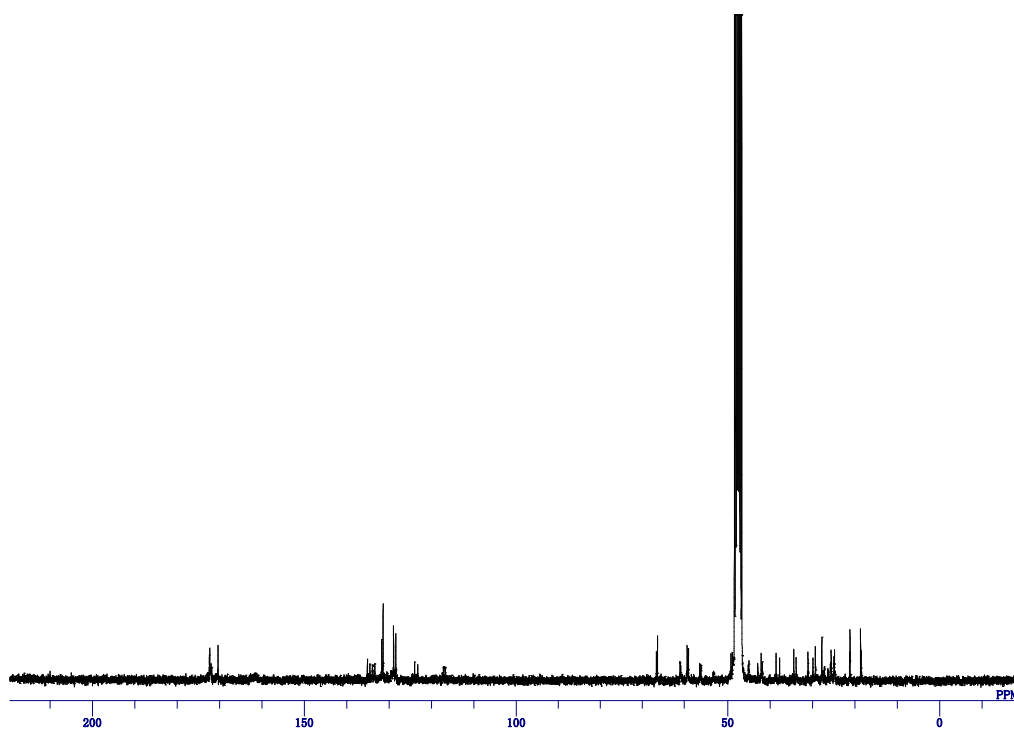
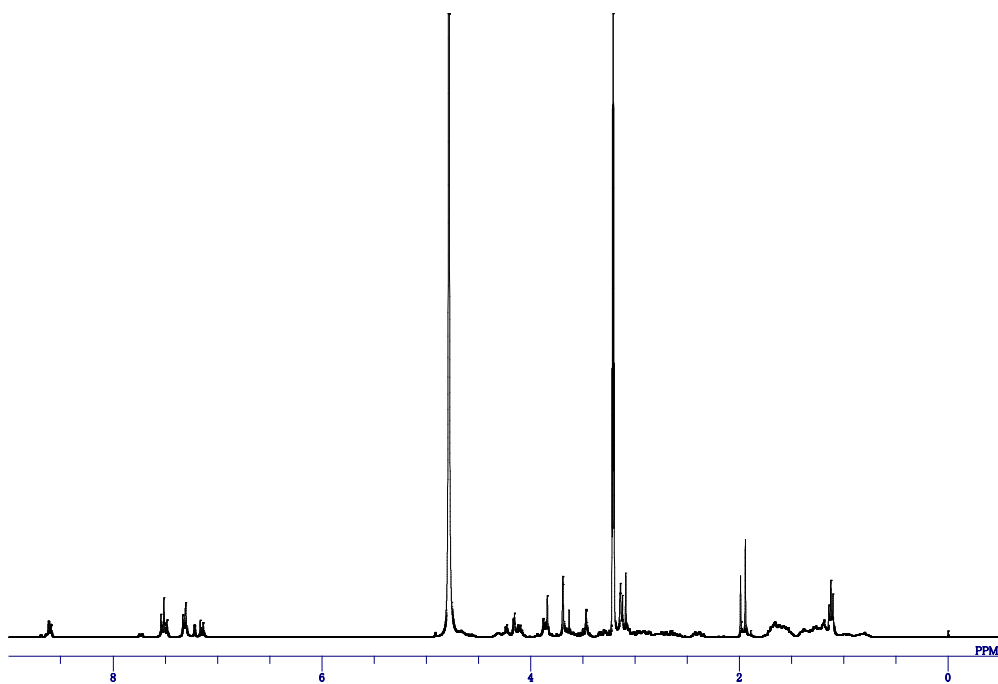
Ethyl(*S,E*)-4-({[(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl)methyl} amino)-5-(1*H*-imidazol-4-yl)pent-2-enoate, **35a**



(4-Bromophenyl) [(3*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-4-*N*-[(*N*-acetylthreonyl)glycyl]amino}-3-({[(*S*)-1,1-bis(ethylthio)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-yl]amino}methyl)octahydroisoquinolin-2(1*H*)-yl] methanone, **35b**



(S)-2-({[(3R,4S,4aS,8aS)-4-{N-[(N-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl]methyl}amino)-N-methoxy-N-methyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propanamide, **35c**



(S)-2-({[(3R,4S,4aS,8aS)-4-{N-[(N-acetylthreonyl)glycyl]amino}-2-(4-bromobenzoyl)decahydroisoquinolin-3-yl]methyl}amino)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanal, **18**

