

FMO 法および分子動力学法を用いた HIV-1 逆転写酵素  
阻害剤アルケニルジアリールメタン類の開発  
—デザイン・合成・活性評価—

武井 貴紀

# 目次

## 序論

## 本論

### 第1章 計算化学的な構造活性相関の解析

#### 第1節 FMO法による相互作用解析

#### 第2節 水分子の影響および相互作用解析

#### 第3節 新規ADAM誘導体のデザイン

### 第2章 分散相互作用の増強を目的とした新規ADAM誘導体の開発

#### 第1節 アルキル側鎖にイオウ原子を導入したADAM誘導体の効率的合成

#### 第2節 生物活性評価

#### 第3節 相互作用解析

### 第3章 静電相互作用の増強を目的とした新規ADAM誘導体の開発

#### 第1節 ラセミスルホキシドを導入した新規ADAM誘導体の合成

#### 第2節 ラセミスルホキシドを導入した新規ADAM誘導体の生物活性評価

#### 第3節 キラルスルホキシドの不斉合成の検討

#### 第4節 キラルスルホキシドを導入した新規ADAM誘導体の合成

#### 第5節 キラルスルホキシドを導入した新規ADAM誘導体の生物活性評価

#### 第6節 ヒドロキシメチル基を導入した新規ADAM誘導体の合成

#### 第7節 ヒドロキシメチル基を導入した新規ADAM誘導体の生物活性評価

## 結論

## 謝辞

## 実験の部

## 引用文献

## 略語

用語の略語を以下に示す。

ADAM	Alkenyldiarylmethane
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ART	Antiretroviral therapy
ATA	Aurintricarboxylic acid
BAA	Bond attached atom
BDA	Bond detached atom
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CHP	Cumene hydroperoxide
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DET	Diethyl tartrate
DNA	Deoxyribonucleic acid
DMDS	Dimethyl disulfide
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DOR	Doravirine
DTT	Dithiothreitol
E.e.	Enantiomeric excess
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirine
FAD	Food and Drug Administration
FBS	Fetal bovine serum
FMO	Fragment molecular orbital
GTP	Guanosine triphosphate
HIV	Human immunodeficiency virus
HPLC	High performance liquid chromatography
IFIE	Inter fragment interaction energy
RMSD	Root mean square deviation
RMSF	Root mean square fluctuation
RNA	Ribonucleic acid
RPV	Rilpivirine
RT	Reverse transcriptase
INI	Integrase inhibitor

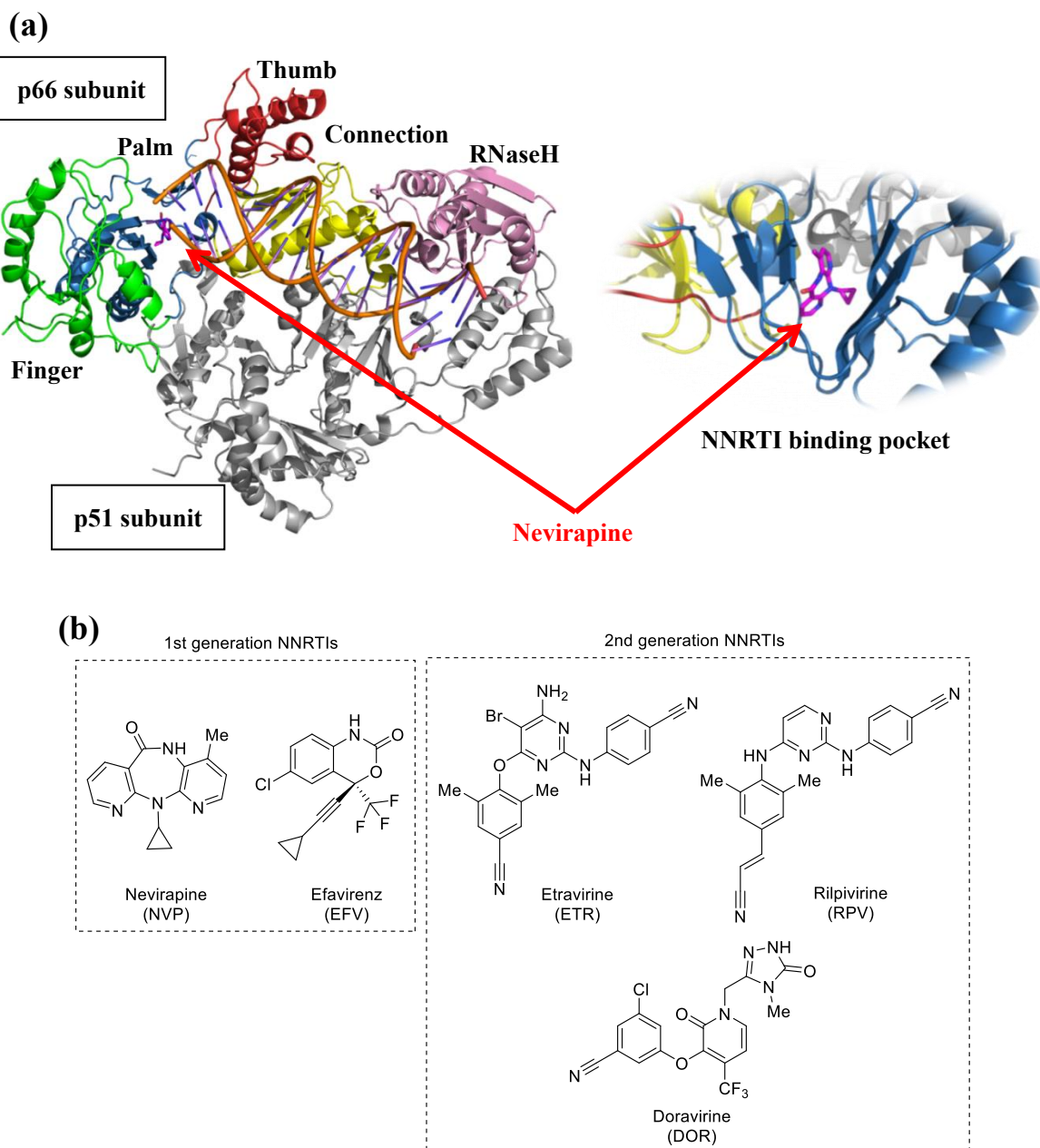
MD	Molecular dynamics
MM	Molecular mechanics
MOM	Methoxymethyl
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NVP	Nevirapine
PDB	Protein data bank
PPI	Proton pump inhibitor
PI	Protease inhibitor
PIEDA	Pair interaction energy decomposition analysis
QM	Quantum mechanics
TBAB	Tetrabutylammonium bromide
TCA	Trichloroacetic acid
TEA	Triethylamine
THF	Tetrahydrofuran
XTT	2,3-Bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2 <i>H</i> -tetrazolium-5-carboxanilide
YASARA	Yet another scientific artificial reality application

## 序論

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因となる病原体であり、2019 年には世界の感染者数が 3800 万人以上に達している<sup>1,2</sup>。HIV は増殖速度が非常に速く、高頻度に変異を起こすウイルスであり<sup>3,4</sup>、薬剤耐性変異株の出現が近年の主要な問題点の一つとされている。この問題に対処するため抗 HIV 治療では薬剤耐性変異株に対して、多剤併用療法 (ART) が行われている<sup>5</sup>。ART で使用される治療薬は、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬 (PI)、インテグラーゼ阻害薬 (INI)、CCR5 (C-C chemokine receptor 5) 阻害薬の 5 つに分類され、ART ではバックボーンドラッグとして HIV 抑制効果を高める役割を持つ NRTI 二剤と、キードラッグとして HIV を抑制する効果がより強力な NNRTI、PI または INI の中から一剤を組み合わせた治療が一般的に行われている。しかしながら、HIV の体内からの根絶は非常に困難であり<sup>6</sup>、HIV 感染者は生涯に渡って薬物治療が必要となり、長期服用によるアドヒアランスの低下および薬剤耐性変異株の出現によって治療効果の低下を招いている<sup>7</sup>。ART の普及によって世界の死亡者数は減少傾向にあるが、近年では横ばい状態にある。

HIV-1 逆転写酵素 (RT) は、p51 と p66 のサブユニットからなり、p66 サブユニットは Finger、Palm、Thumb、Connection、RNaseH の 5 つのドメインで構成される (Figure 1a)。また、逆転写酵素は RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ活性とポリヌクレアーゼ活性を持つ酵素であり、ポリメラーゼ活性部位は Finger、Palm、Thumb によって構成されている (Figure 1a)。ART で用いられる NNRTI は、逆転写酵素のポリメラーゼ活性部位近傍に存在する疎水性ポケットに結合することによって、アロステリックな阻害作用を示すことが知られている<sup>8-10</sup>。これまで世界的に承認された NNRTI は 7 種類存在し、日本で承認されている NNRTI は、第一世代のネビラピン (NVP)、エファビレンツ (EFV) と、第二世代のエトラビルン (ETR)、リルピビルン (RPV)、ドラビルン (DOR) の 5 種類である (Figure 1b)。第一世代の NVP、EFV は化学構造が非常にリジッドであるのに対し、第二世代の ETR、RPV、DOR は単結合が多くフレキシブルな構造を有している。ETR と RPV はジアリールピリミジン系の構造類似体であり 2020 年に承認された DOR は新たな構造とより良い耐性プロファイルを持った NNRTI である<sup>11-14</sup>。構造の柔軟性は変異株に対する有効性維持に不可欠と考えられており、第二世代 NNRTI はアミノ酸変異により生じる NNRTI 結合ポケット内の三次元的な構造変化に対応することが可能であることから、多くの変異株への高い有効性が報告されている<sup>5,15</sup>。NNRTI を用いた治療において高頻度で発現する K103N に対しても<sup>16,17</sup>、これら第二世代 NNRTI は有効性を示している。しかしながら、現在 NNRTI の第一選択薬として用いられている RPV では、活性の低下を引き起こす変異株 (K101P、Y181I、E138K や L100I/K103N 二重耐性変異株など) が存在することや<sup>14,18-20</sup>、神経系の副作用、また薬剤相互作用 (CYP3A 誘導薬による代謝促進、またプロトンポンプインヒビター (PPI) による吸収低下)

といった問題点があげられており、使用できる患者が制限されている<sup>21</sup>。また、新たに承認された DOR は、日本人における使用経験が乏しいことから現在第一選択薬として使用されてはいないが<sup>5</sup>、今後の使用増加に伴い新たな変異株が出現する可能性が考えられる。これらのことから、安全性が高く、かつ広いスペクトルまたは新たな耐性プロファイルを有する新規 NNRTI の開発が必要とされる。

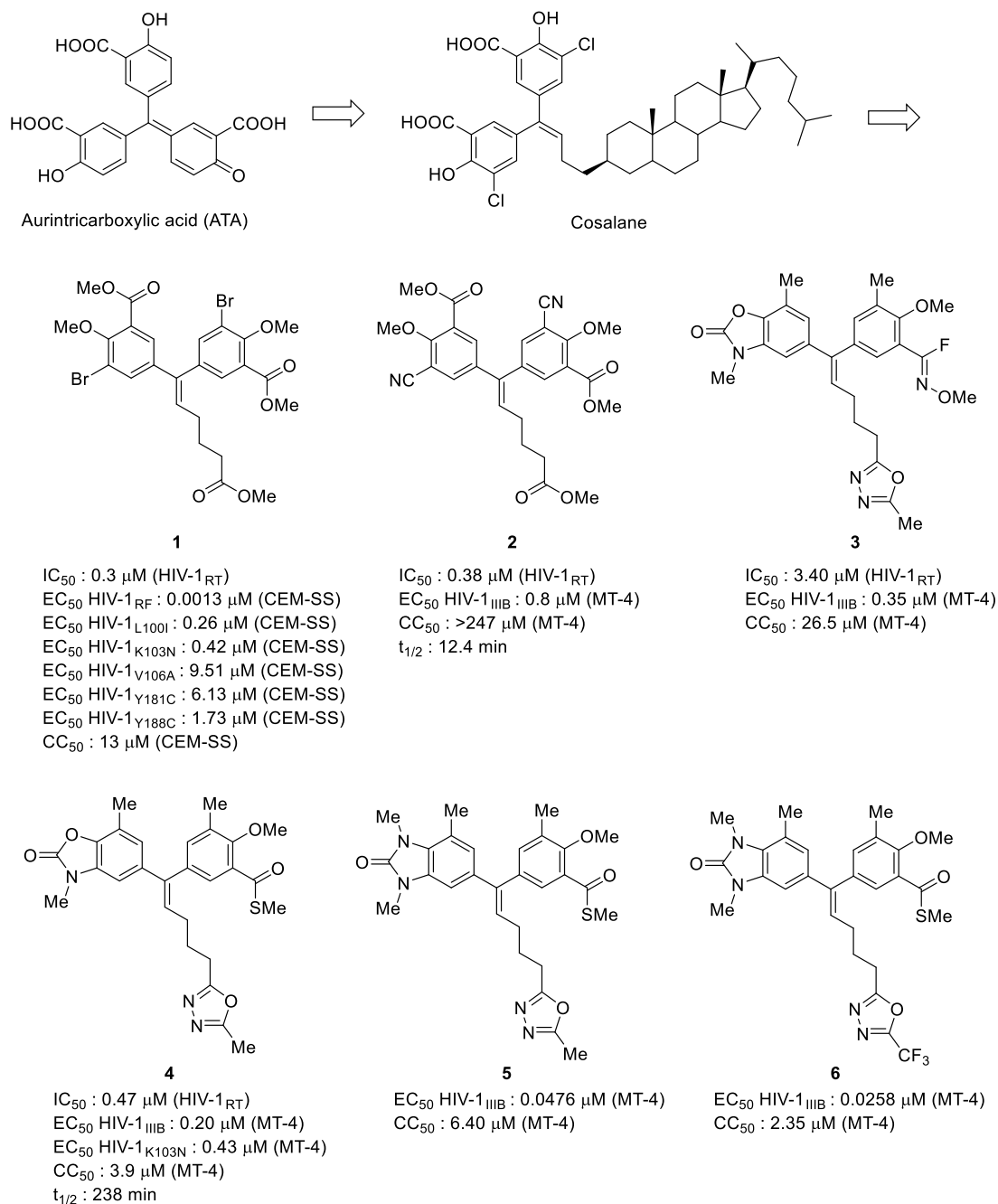


**Figure 1.** (a) The structure of HIVRT – NVP complex (PDB code: 3V81). RT and RNA are ribbon. In p66 subunit, Finger, palm, Thumb, Connection, and RNase are green, blue, red, yellow, and pink, respectively. p51 Subunit is also grey, NVP (stick) is magenta. (b) Structures of the second-generation NNRTIs approved by the FAD.

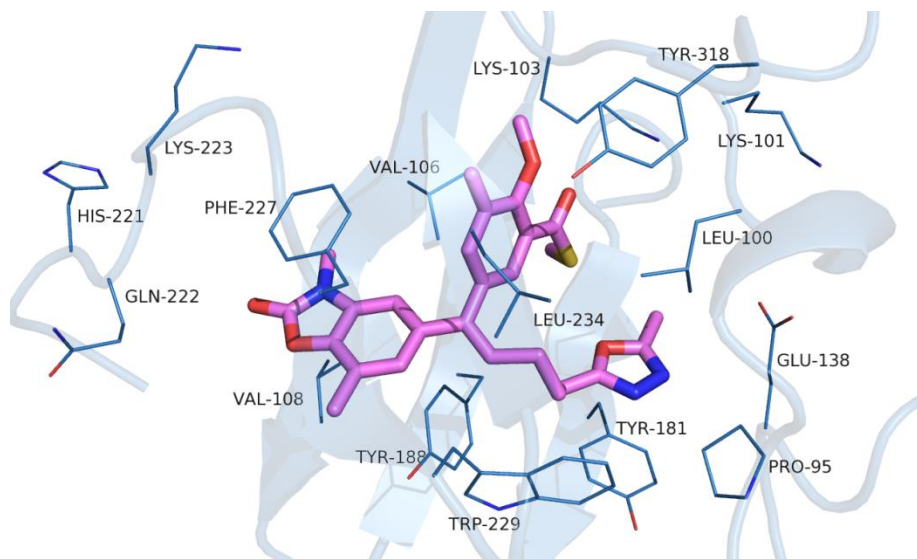
アルケニルジアリールメタン (ADAM) 類は二つの芳香環部位とアルキル側鎖部位からなる構造を有しており、HIV に対して抗ウイルス作用を示すオウリントリカルボン酸 (ATA) 誘導体のコサランをシード化合物として、これまでに多くの誘導体が合成されている (Figure 2)<sup>22-28</sup>。また、ADAM 類は第二世代 NNRTI 同様にフレキシブルな構造であることから変異株に対して有効性を示し、また既存の NNRTI とは異なる骨格であるため新たな耐性プロファイルを示す可能性があると考えられている。ADAM の抗 HIV-1 活性および細胞毒性は、HIV-1 逆転写酵素活性の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>)、HIV-1 細胞変性効果の 50% 阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) および正常細胞における 50% 細胞変性濃度 (CC<sub>50</sub>) によって評価される。特に ADAM 1 は良好な EC<sub>50</sub> を示し、さらに数種類の変異株に対する有効性が報告されている<sup>25</sup>。しかしながら、ADAM 1、2 の芳香環およびアルキル側鎖のカルボン酸のメチルエステルは血中エステラーゼによって容易に加水分解を受けて失活する問題があり、ADAM 2 の血中半減期は短い ( $t_{1/2} = 12.4 \text{ min}$ )。そのため、エステル部位を加水分解抵抗性のメチルエステル等価体 (ベンゾオキサゾロン、オキサジアゾール、*N*-メトキシイミドイルフルオリド、チオエステル) に変換し、代謝安定性を向上させた ADAM 3 および ADAM 4 が開発された<sup>26,27</sup>。*N*-メトキシイミドイルフルオリドを導入した ADAM 3 では、血中半減期が大幅に向上したが ( $t_{1/2} = 3641 \text{ min}$ )、十分な活性を得られてはいない。一方、ADAM 4 は野生株に対してより強い活性が得られており、また Lys103 変異株に対しても中程度の活性を示した。しかし、チオエステル部位は化学的に加水分解を受けやすいことから望ましい血中半減期は得られていない ( $t_{1/2} = 238 \text{ min}$ )。そのため、メチルエステルやチオエステルに代わる加水分解抵抗性の置換基を導入した ADAM 誘導体の開発が必要とされている。また、近年では、ベンゾオキサゾロン環の代わりにベンゾイミダゾロン環を導入した ADAM 5 や、オキサジアゾール環上にトリフルオロメチル基を導入した ADAM 6 が設計されており、強い活性を示している<sup>29</sup>。しかしながら、これらの ADAM 誘導体であっても、既存の NNRTI で効果不十分な Tyr181 や Tyr188 変異株などに対して強い活性は得られておらず、変異株への有効性に着目した誘導体のデザインが必要とされている。

2009 年には、X 線結晶構造解析により、ADAM 2 および ADAM 4 の逆転写酵素複合体構造が報告されており (Figure 3)<sup>27</sup>、これらの構造をモデルとして ADAM-RT 間の相互作用が推定されている。アロステリックサイトである NNRTI 結合部位には<sup>30,31</sup>、Leu100、Val106、Tyr181、Tyr188、Trp229、Phe227、Tyr318 などの脂溶性アミノ酸が多く存在しており、これら脂溶性アミノ酸によって、ADAM 類は主に  $\pi$ - $\pi$  スタッキングや CH- $\pi$  相互作用などの分散相互作用を形成していると考えられている。分散相互作用は、水素結合やイオン結合に比べて弱い相互作用であり、わずかな分子間距離の変化によって相互作用エネルギーも大きく変化する。このため、タンパク質やリガンドの原子座標が固定されている X 線結晶構造からフレキシブルな ADAM 誘導体の構造活性相関の解明は困難である。また、ADAM 3 のベンゾオキサゾロン環部位およびチオエステル部位はそれぞれ Lys223、Lys103 と水素結合を形成すると予測されているが<sup>23</sup>、X 線結晶構造では ADAM と Lys の側鎖第 4 級アンモニウムカチオンとの距離が離れており、明確な相互作用の形

成は報告されていない。従来の ADAM 誘導体の多くは、リガンドベースによりデザインされていたが、より強力な ADAM 誘導体の開発においてはターゲットタンパク質の構造に基づくデザインが適している。そのためには、逆転写酵素との相互作用を明確にすることが重要な課題の一つであり、計算化学的なアプローチによる相互作用解析を行う必要がある。



**Figure 2.** Typical ADAM derivatives. HIV-1<sub>RF</sub> and HIV-1<sub>III B</sub> are wild strains in CEM-SS cell and MT-4 cell, respectively. HIV-1<sub>L100I</sub>, HIV-1<sub>K103N</sub>, HIV-1<sub>V106A</sub>, HIV-1<sub>Y181C</sub> and HIV-1<sub>Y188C</sub> are mutant strains in CEM-SS and MT-4 cell.



**Figure 3.** Structure of ADAM 4 – RT complex (PDB code: 3IRX).

タンパク質とリガンド間の相互作用解析では、主に molecular mechanics (MM) や quantum mechanics (QM) の手法が用いられる。MM はニュートンの運動方程式に基づいた動的挙動解析が可能であり、QM ではシュレディンガー方程式による量子論に基づいた電子状態の計算が可能となる。MM は、結合伸縮エネルギー ( $E_{bond}$ )、変角エネルギー ( $E_{angle}$ )、ねじれ角エネルギー ( $E_{tors}$ ) および非結合相互作用エネルギー ( $E_{non-bond}$ ) (Lennard-Jones potential;  $E_{vdw}$ 、静電相互作用エネルギー;  $E_{elect}$ ) から原子のポテンシャルエネルギーを計算し、運動方程式によって原子に働く力を計算する手法である (Figure 4)。MM の手法を利用した分子動力学 (MD) シミュレーションは、微小時間変化 (フェムト秒スケール) の計算サイクルを繰り返すことによってナノ秒-ミリ秒スケールの原子・分子の時間発展による構造変化を得ることが可能であり、NNRTI の開発においてタンパク質やリガンドの動的変化の調査にも用いられている<sup>32-35</sup>。一方で、分子の電子状態を計算できる QM は、計算コストが非常に膨大 (分子サイズの三乗から四乗に比例) であることが問題であったが、1999 年に北浦らによって開発されたフラグメント分子軌道 (FMO) 法により、少ない計算コストでタンパク質などの巨大分子に対する量子力学計算が可能となった<sup>36-38</sup>。FMO 法では、 $sp^3$  炭素で共有結合したフラグメント間分子軌道を、射影演算子を用いて分割しており、タンパク質においてはアミノ酸の  $\alpha$  炭素部位でフラグメント分割を行っている (Figure 5)。分割の際、共有結合中の電子対を片方のフラグメントに帰属させており、電子対が追加された原子は bond attached atom (BAA)、電子対が取り除かれた原子は bond detached atom (BDA) と呼ばれる。FMO 法は、フラグメントの各モノマーと各ダイマーの分子軌道計算により系全体のエネルギーの解析を行うことが可能な手法である (Figure 5)。二体の FMO 計算における全エネルギーは、全モノマーのエネルギーの和とダイマーIJ からモノマーI と J のエネルギーを差し引いたエネルギーの各組合せを足し合わせることで得られ (Figure 5. 式(1))、周囲のフラグメントからの

影響は環境静電ポテンシャルとして導入される。また、フラグメント間相互作用エネルギー (inter fragment interaction energy; IFIE) は、式(2)によって表され、IFIE によってタンパク質-リガンド間の相互作用情報を得ることが可能となる。さらに FMO 法では、式(3)で示したように IFIE を、静電相互作用 (ES)、交換反発相互作用 (EX)、電荷移動相互作用 (CT+mix)、分散相互作用 (DI) の 4 種類のエネルギー成分に分割することができる<sup>39</sup>。この手法は、pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA) と呼ばれ、相互作用の詳細な評価が可能であることから、創薬における分子設計に極めて有用である。

2016 年に報告された ADAM 類においては FMO 法による相互作用解析が行われているが<sup>28</sup>、報告された解析は真空条件で行われており、生体内で実際に分子運動している逆転写酵素や ADAM を想定していないことから、正確に分子間相互作用が解析されていない可能性がある。また、アロステリックサイトである NNRTI 結合部位におけるファンデルワールス相互作用の解明のためには、逆転写酵素や ADAM のコンフォメーション変化が重要となる。そこで本研究では、HIV-1 逆転写酵素と ADAM 誘導体との相互作用をより明確にするため、MD 法と FMO 法を組み合わせた解析を行い、より生体内に近い条件での相互作用を検討することとした。MD 法では、水和条件でのタンパク質の揺らぎや三次元的な構造変化、水分子を介した水素結合などを解析することが可能であることから、ADAM の相互作用解析に有用である。そして、得られた情報に基づき、野生株、変異株に対する抗 HIV-1 活性および化学的安定性の向上を目的とし、新規 ADAM 誘導体の開発を行うこととした。

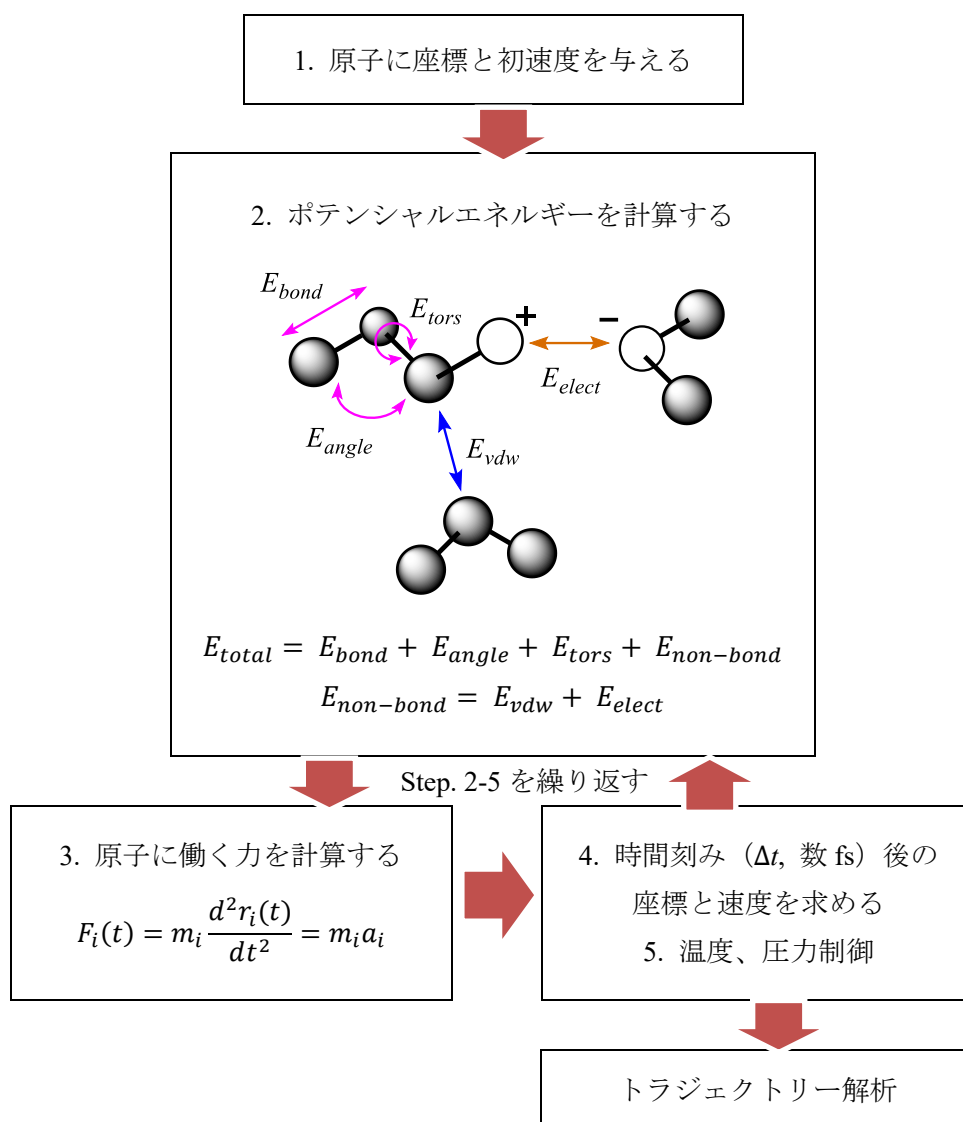
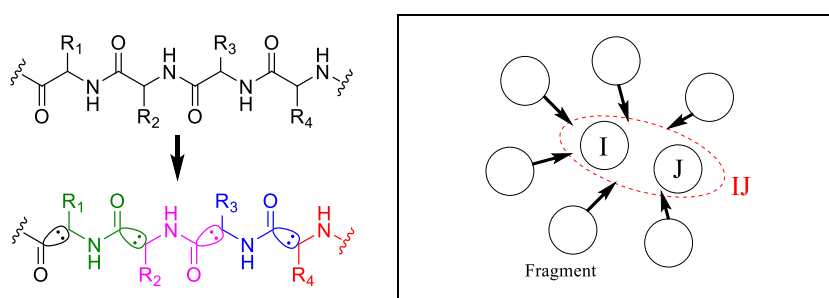


Figure 4. Analysis of MD method.



$$E_{total} = \sum_l^N E_l + \sum_{l>j}^N (E_{lj} - E_l - E_j) + \sum_{l>j}^N Tr(\Delta D^{lj} V^{lj}) \quad \text{式(1)}$$

$$\Delta E_{lj}^{int} = \Delta E'_{lj} + Tr(\Delta D^{lj} V^{lj}) \quad \text{式(2)}$$

$$\Delta E_{lj}^{int} = \Delta E_{lj}^{ES} + \Delta E_{lj}^{EX} + \Delta E_{lj}^{CT+mix} + \Delta E_{lj}^{DI} \quad \text{式(3)}$$

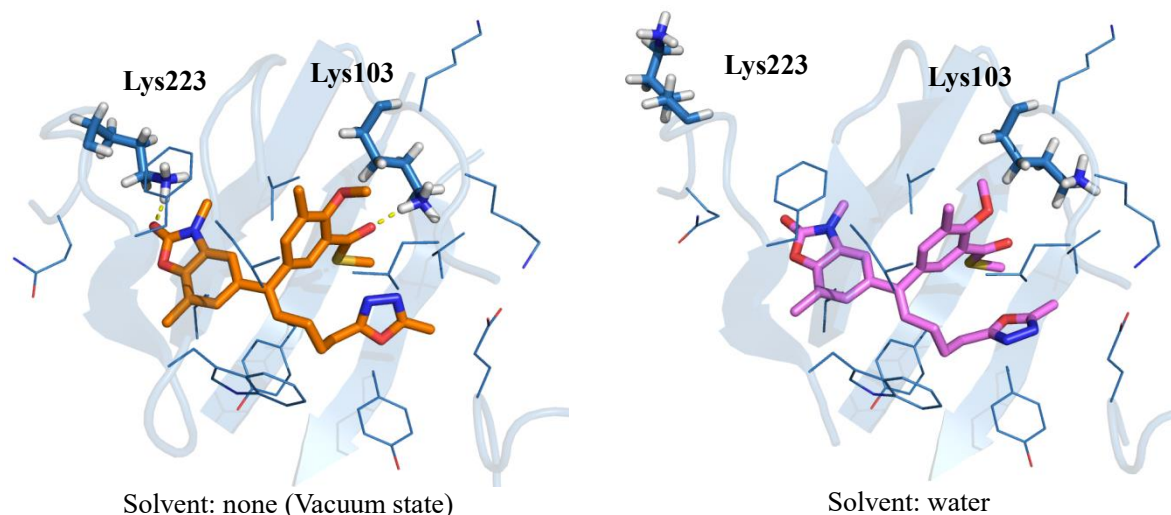
Figure 5. Interaction analysis of FMO method.

# 本論

## 第 1 章 計算化学的な構造活性相関の解析

リガンド-タンパク質間との相互作用に、水分子を介した水素結合ネットワークが数多く確認されており、水分子は分子間相互作用を形成する上で重要な要因である<sup>40-44</sup>。ADAM4-RT 複合体の NNRTI 結合部位の Lys103 や Lys223 などの極性アミノ酸は逆転写酵素の表面近くに位置しており (Figure 6)、水分子が ADAM 4 との相互作用に大きく関与していると考えられる。しかし、ADAM 4-RT 複合体の X 線結晶構造 (PDB code: 3IRX) は分解能が低く (2.80 Å)、結晶水情報がないことから、水分子を考慮した相互作用はこれまで検討されていない。

FMO 計算などによる相互作用解析の前処理として、極小化計算を行う必要があるため、ADAM 4-RT 複合体構造に関して、真空条件下 (Solvent: none) と、新たに水分子を考慮した水和条件下 (Solvent: water) で極小化計算を行った。両者の結果を比較すると、ADAM 4 と Lys103 や Lys223 との相互作用に明確な差が確認され、水和条件下においてはこれら極性アミノ酸との間に水素結合が形成されなかった (Figure 6)。これは、水和によって Lys 側鎖のアンモニウムカチオンが安定化されたためと推測される。なお、水和条件下の極小化計算は、誘電率を用いて水和を疑似的に再現する方法である。このように極性アミノ酸の相互作用は水分子により影響を強く受けると考えられる。そこで本章では、水分子の影響やコンフォメーション変化に伴う相互作用の変化を考察するため、MD 法と FMO 法を併用して構造活性相関を解析した。



**Figure 6.** Effect of water molecules in the minimization (Software: Maestro, Method: PRCG, Forcefield: OPLS3).

## 第 1 節 FMO 法による相互作用解析

初めに、MD シミュレーションによる相互作用変化を比較するため、前処理として極小化計算を施した ADAM 4 – RT 複合体構造に対して FMO 計算を行った (Software: ABINIT-MP、計算レベル: MP2/6-31G\*)。また、ADAM はリガンドとしては構造が大きく、一つのアミノ酸に対して複数箇所相互作用を形成する可能性がある。そこで、ADAM を二つの芳香環部位と一つのアルキル側鎖部位のフラグメントに分割して FMO 計算を行い、各フラグメントの相互作用をより明確にした (Figure 7)。リガンドをフラグメントに分割する方法は、不明瞭な疎水性アミノ酸との相互作用解析に特に有効である。また、FMO 計算は膨大な計算時間を必要とするが、スーパーコンピュータ (京、TSUBAME、Oakforest-PACS) を用いることによって計算コストが大幅に改善し、解析が可能となった。

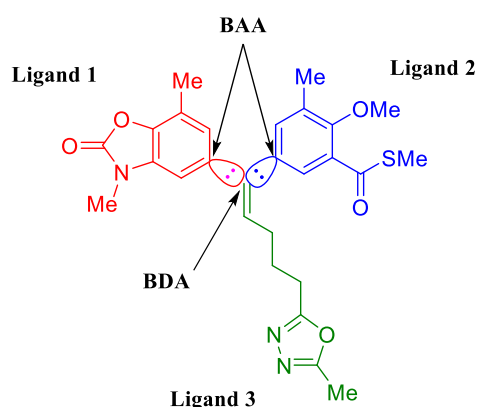
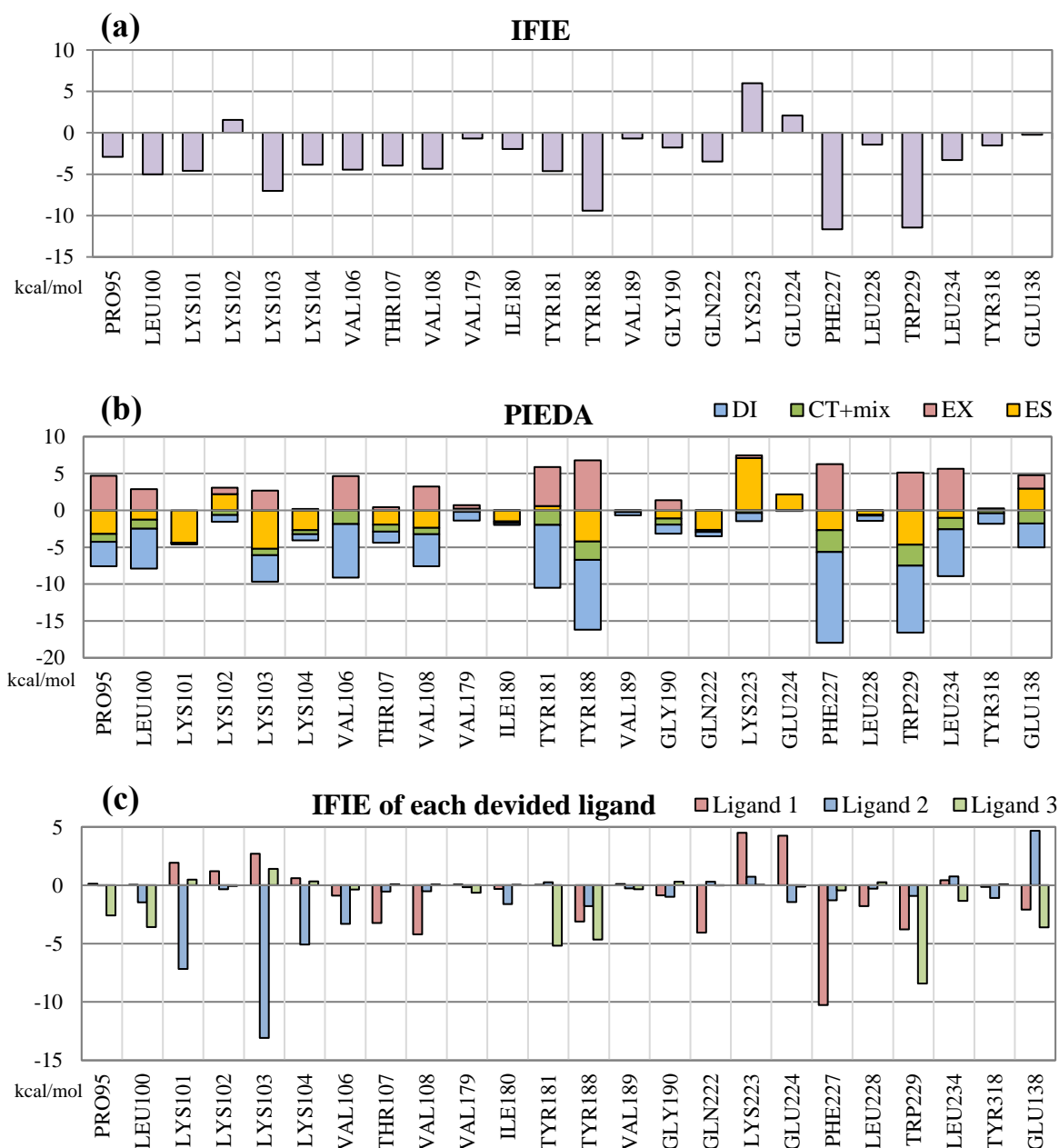


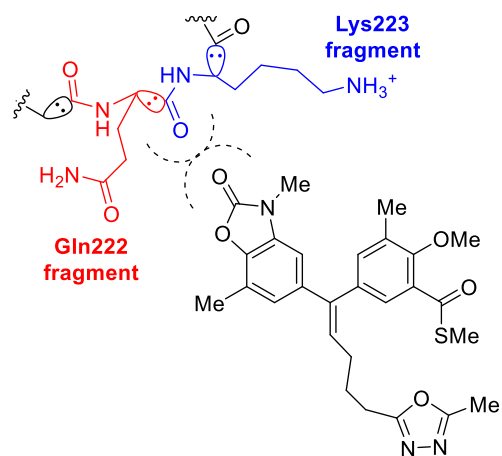
Figure 7. Ligand division of ADAM in FMO calculation.

ADAM 4 の単一リガンドに対する FMO 計算の結果、Val106、Tyr181、Tyr188、Phe227、Trp229 に対して強い分散相互作用を形成することが示された (Figure 8a, b)。一方で、ベンゾオキサゾロン環部位と Lys223 側鎖のアンモニウムカチオンとの水素結合は確認されず、予想に反して Lys223 との強い静電的な反発相互作用が観測された。FMO 計算では、タンパク質はアミノ酸の  $\alpha$  炭素部位でフラグメント分割するため、Gln222 の主鎖ペプチド結合のカルボニル基が Lys223 のフラグメントに含まれているが、実際には、反発相互作用は Gln222 とベンゾオキサゾロン環のカルボニル基間の反発に起因している (Figure 9)。チオエステル部位では、予想していた Lys103 側鎖のアンモニウムカチオンとの静電相互作用は計算上では弱い相互作用を示した (Figure 8a, b)。また、リガンド分割した FMO 計算の結果、Tyr188、Trp229、Glu138 においては ADAM の複数の箇所相互作用を形成し (Figure 8c)、疎水性アミノ酸について着目すると、Ligand 1 のベンゾオキサゾロン環部位は Thr107、Val108、Tyr188、Phe227、Trp229、また Ligand 3 のアルキル側鎖部位では Pro95、Leu100、Tyr181、Tyr188、Trp229 と主に相互作用していることが明らかとな

った。一方、Ligand2 のチオエステル部位は Val106 以外で脂溶性アミノ酸との強い相互作用は見られず、ほとんどが Lys などの極性アミノ酸との相互作用であった。このように、極小化計算を施した構造から、疎水性アミノ酸との強い分散相互作用は得られたが、静電相互作用については明確な相互作用は確認されなかった。そのため、水分子を考慮した MD シミュレーションによるコンフォメーション変化および相互作用変化について検討を行った。



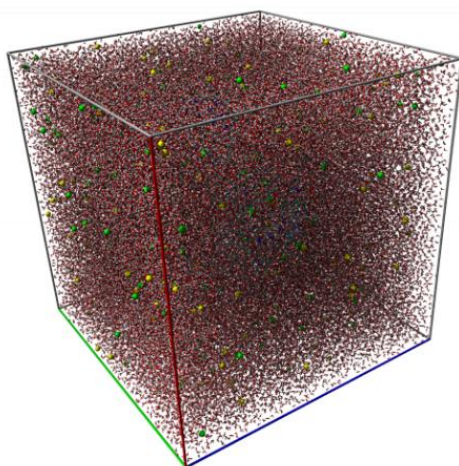
**Figure 8.** FMO analysis of ADAM 4. (a) Total energy (b) PIEDA analysis (c) Total energy of each divided ligand.



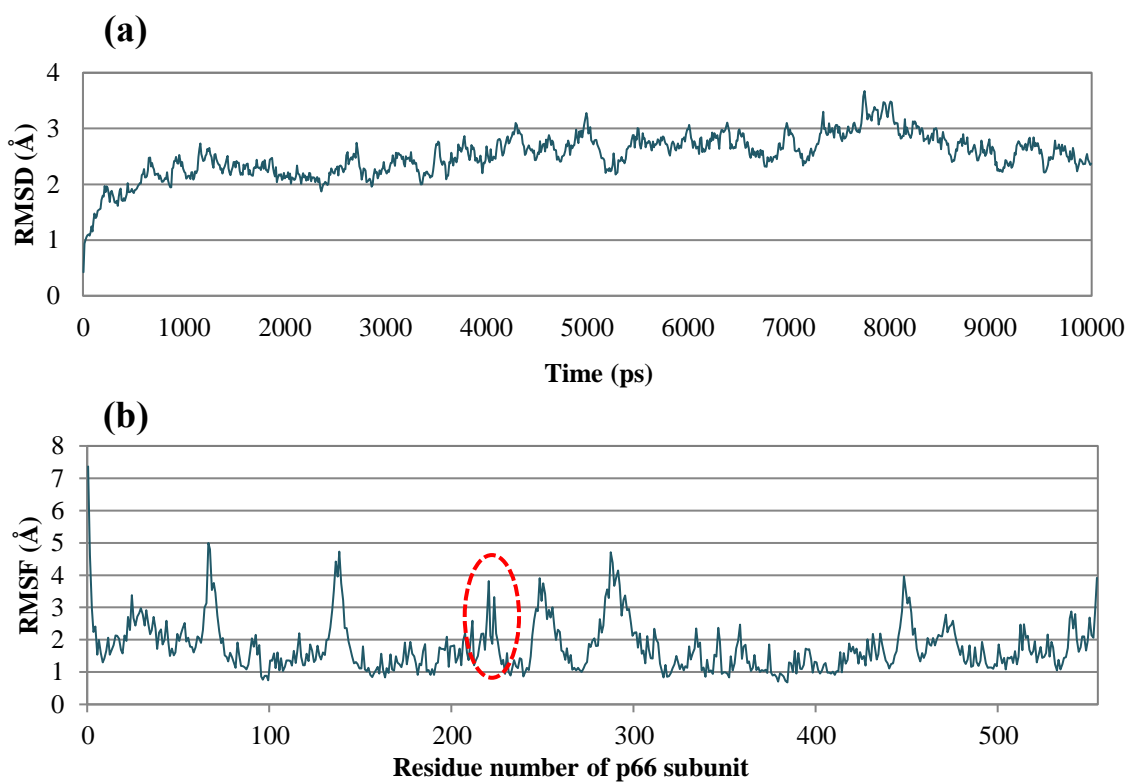
**Figure 9.** Carbonyl-carbonyl group repulsion between benzoxazolone and Gln222.

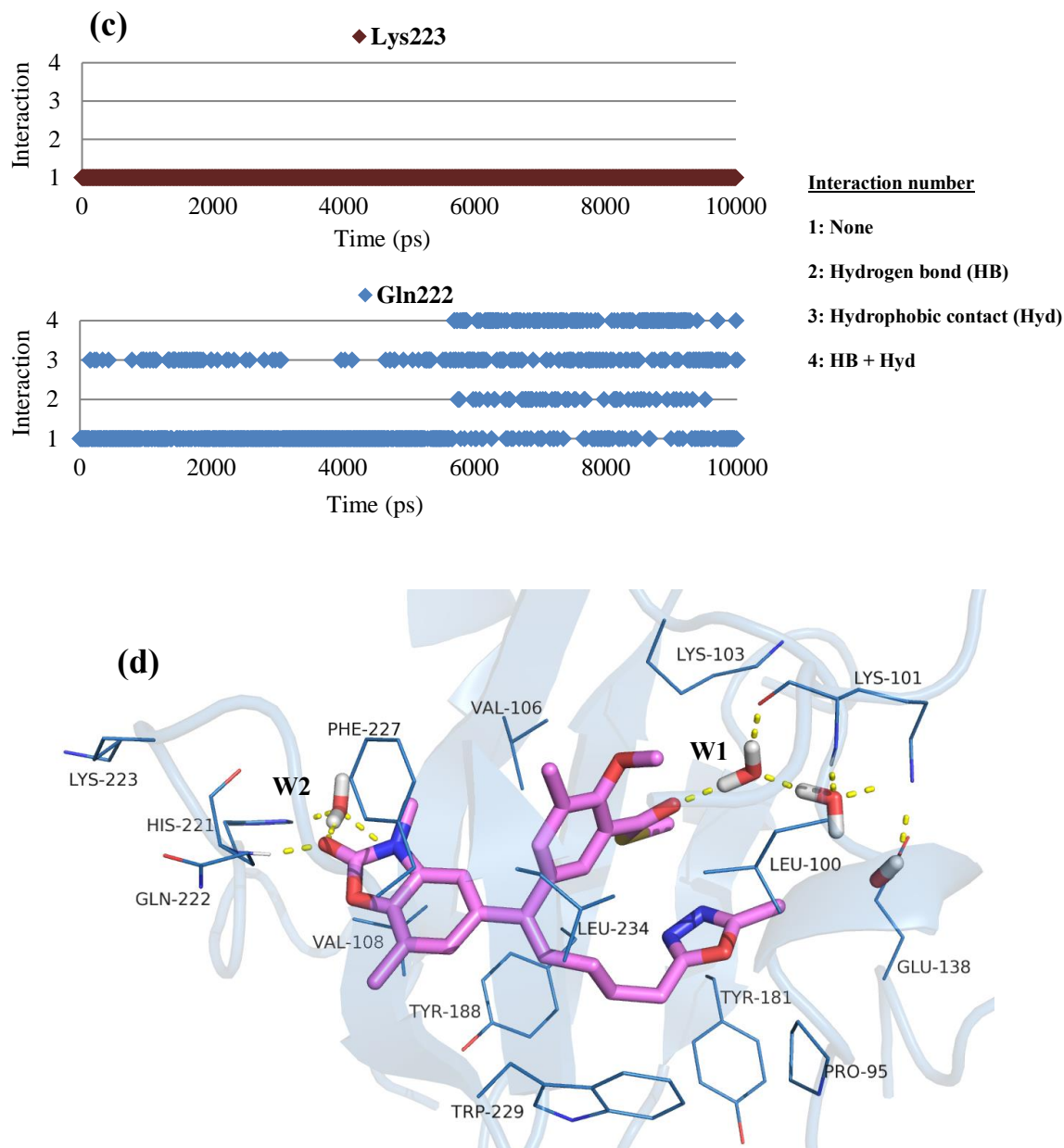
## 第2節 水分子の影響および相互作用解析

MD シミュレーションは生体高分子分子動力学ソフトの YASARA 17.8.15 を用いて<sup>45-47</sup>、タンパク質周囲に水分子を満たしたセル内で 10 ナノ秒 (ns) の解析を行った (Figure 10)。10 ns の MD シミュレーションを行った後、初期構造との平均二乗偏差 (RMSD) の解析から構造が平衡状態に達したことを確認した (Figure 11a)。10 ns におけるシミュレーションでは、逆転写酵素のマクロな構造変化を解析するのは困難であるが、結合部位におけるアミノ酸および ADAM のコンフォメーション変化や水分子による影響を調査することは十分可能である。また、平均二乗揺らぎ (RMSF) によってタンパク質の運動性を解析した結果、リルピビリンなどの従来の NNRTI ではアミノ酸残基 220 から 225 は低い運動性であるのに対し<sup>32</sup>、ADAM ではこの領域は非常に運動性が高いことが明らかとなった (Figure 11b)。先行研究で推測されていたベンゾオキサゾロン環部位と Lys223 の側鎖アミンとの直接の水素結合は一度も確認されず (Figure 11c)、周囲のタンパク質の運動性が高いためにベンゾオキサゾロン環部位のカルボニル基が明確に相互作用を形成しているアミノ酸を特定することはできなかった。しかしながら、低頻度ではあるがベンゾオキサゾロン環のカルボニル基は、この領域のアミノ酸の中で唯一 Gln222 と水素結合を形成している結果が得られた (Figure 11c)。そこで、ADAM と逆転写酵素間の結合エネルギー解析を行い、最安定構造を抽出したところ、ベンゾオキサゾロン環のカルボニル基は Gln222 主鎖のアミドと水素結合を形成していることが明らかとなった (Figure 11d)。また、シミュレーション中では Gln222 側鎖のアミドとの水素結合も確認された。一方、チオエステル部位は低頻度で Lys103 主鎖アミドと水素結合が観測されたが、Lys103 側鎖アンモニウムカチオンとの直接的な相互作用は確認されなかった。しかしながら、MD シミュレーションによって水分子による影響が明らかとなり、新たにベンゾオキサゾロン環部位、チオエステル部位では水分子を介した水素結合ネットワークが形成されることが新たに判明した (Figure 11d)。ベンゾオキサゾロン環部位では、水分子を介して His221 および Val108、チオエステル部位では Lys101 と水素結合を形成していることが確認された。MD シミュレーションは初期構造に大きく影響を受けるため、Lys223 および Lys103 と水素結合を形成している構造に対しても同様に MD シミュレーションを行ったが、開始数ピコ秒 (ps) 後には Lys223 や Lys103 との水素結合が失われることから、生体内の水和条件では、Lys223 や Lys103 のアミン側鎖と直接の水素結合は形成されず、水分子を介した相互作用が形成されることが明らかとなった。また、ベンゾオキサゾロン環部位近傍のアミノ酸は運動性が高く相互作用変化が激しいのに対し、チオエステル部位の水分子は結合部位に長時間留まっていることが確認された。そのため、チオエステル部位の水分子を介した水素結合ネットワークは安定して形成されると考えられる。



**Figure 10.** MD simulation cell ( $> 270000$  atoms).





**Figure 11.** MD simulation analysis for the ADAM 4 – RT complex. (a) RMSD of the reverse transcriptase. (b) RMSD of the reverse transcriptase p66 subunit. (c) Time-dependent intermolecular interaction for the reverse transcriptase p66 subunit. (d) The most stable structure of the ADAM 4 – RT complex in MD simulation.

抽出した最安定構造に対しても同様に FMO 解析を行い、MD シミュレーション前との相互作用エネルギーの比較を行った。MD シミュレーション後では、シミュレーション前と比べて Lys101 や Phe227 の相互作用の低下が確認されたが、多くのアミノ酸において相互作用は向上した (Figure 12)。特に、Gln222 や Lys223 との相互作用の変化が大きいことが明らかとなった。MD

シミュレーション後においても Try181、Tyr188 および Trp229 などの芳香族アミノ酸に対しては強い相互作用が確認され、特に Trp229 は最大の相互作用エネルギーを示した。そのため、これら芳香族アミノ酸との相互作用は生物活性に大きく寄与していると考えられる。また、水分子との相互作用エネルギーを計算することが可能であり、MD シミュレーション後ではチオエステル部位およびベンゾオキサゾロン環部位に存在する水分子 (W1、W2) との強い相互作用が確認された。また、ADAM のコンフォメーションに着目すると、MD シミュレーション後ではアルキル側鎖のオキサジアゾール環の環反転が高頻度で起こり、オキサジアゾール環部位は特に運動性が高い領域であることが明らかとなった。

ADAM の置換基ごとの相互作用をより明確にするため、リガンド分割した FMO 解析を行い (Figure 7)、特にコンフォメーション変化が大きいアルキル側鎖フラグメント Ligand 3 と近傍のアミノ酸残基との相互作用を調査した。オキサジアゾール環の環反転が生じた構造では Tyr181、Tyr188、Trp229 といった芳香族アミノ酸との相互作用の向上がみられ、近傍に存在する Glu138 との相互作用も向上した (Figure 13)。PIEDA による結果、オキサジアゾール環の環反転によって Pro95 や Tyr181、Glu138 との相互作用の性質が大きく変化しており、分散相互作用は低下しているが、反発相互作用の低下と静電相互作用の向上することが明らかとなった。このように、MD シミュレーションを組み合わせた FMO 解析によって、水分子の影響だけではなく、タンパク質および ADAM のコンフォメーション変化による相互作用変化を新たに見出すことに成功した。しかしながら、環反転による活性への影響等は不明であることから、運動性が高いオキサジアゾール環部位の構造活性相関についてはさらに解析する必要がある。

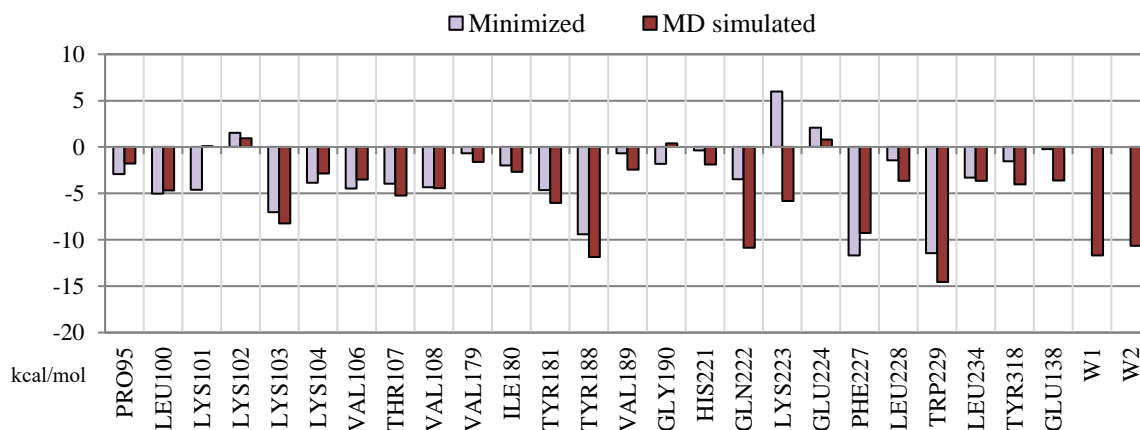
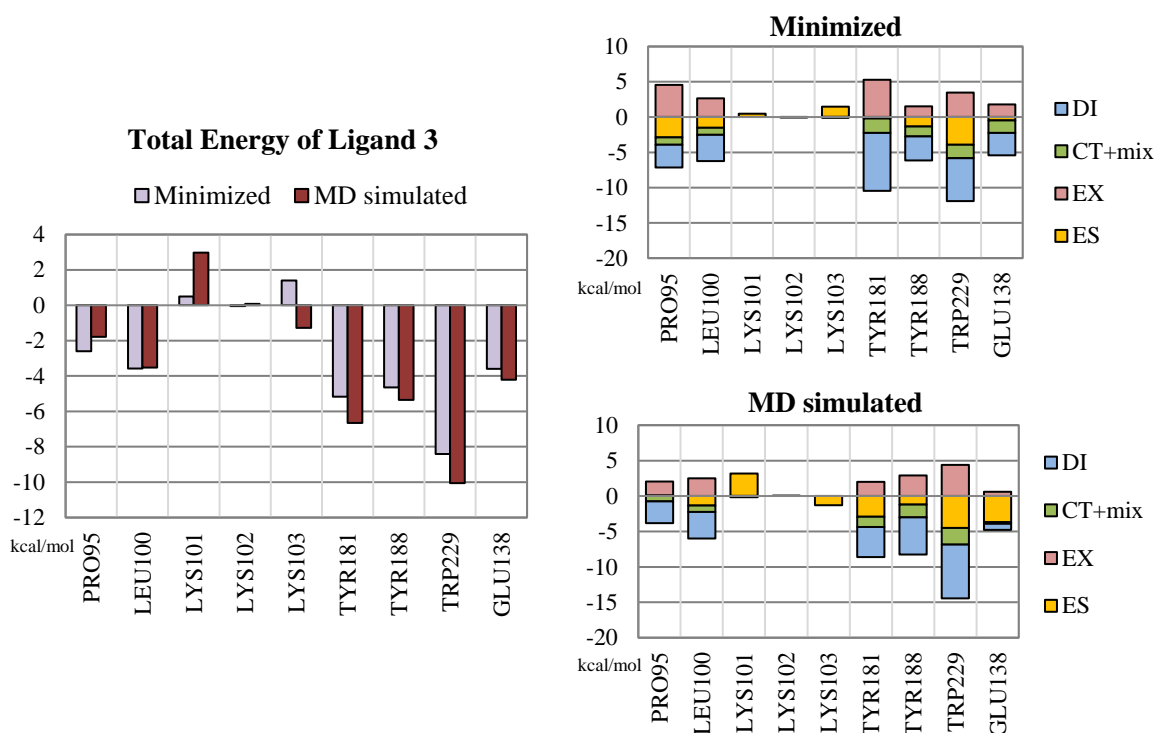


Figure 12. Interaction change of ADAM 4 – RT complex after MD simulation.



**Figure 13.** Interaction change of alkyl side chain fragment (Ligand 3) of ADAM 4 after MD simulation.

次に、MD シミュレーションによって得られた構造が生体内での相互作用を高精度で反映しているかどうかを検討するため、従来の ADAM 誘導體で構造が類似している *N*-メトキシイミドイルフルオライド、ベンゾイミダゾロン環をそれぞれ導入した ADAM 3、5 に対して FMO 計算による相互作用解析を行った (Figure 14) <sup>28,29</sup>。MD シミュレーションによって得られた最安定構造の ADAM 4-RT 複合体 (Figure 11d) を用いて、リガンドをそれぞれ ADAM 3、5 に変換し、構造の極小化後、FMO 計算に使用するモデルを作成した (Software: Maestro, Method: PRCG, Forcefield: OPLS3, solvent: water)。FMO 計算の結果、細胞レベルでの生物活性 EC<sub>50</sub> (MT-4 cell) が低下している ADAM 3 では、*N*-メトキシイミドイルフルオライド部位近傍の水分子 (W1) との相互作用が大きく低下した。一方、生物活性が大幅に向上している ADAM 5 では、Gln222 および W2 との相互作用が向上しており、また興味深いことに His221 との相互作用が大幅に向上した。量子力学計算によって、ベンゾイミダゾロン環のカルボニル酸素の負電荷はベンゾオキサゾロン環よりも強い結果が得られており <sup>29</sup>、これらベンゾイミダゾロン環の相互作用向上にはカルボニル基の負電荷が大きく寄与していると考えられる。これらの結果から、生物活性 EC<sub>50</sub> (MT-4 cell) と相互作用の間に良好な相関が確認でき (Table 1)、MD シミュレーションの結果を反映させた FMO 解析によって実際の生体内における相互作用を高精度で推測することが可能となった。

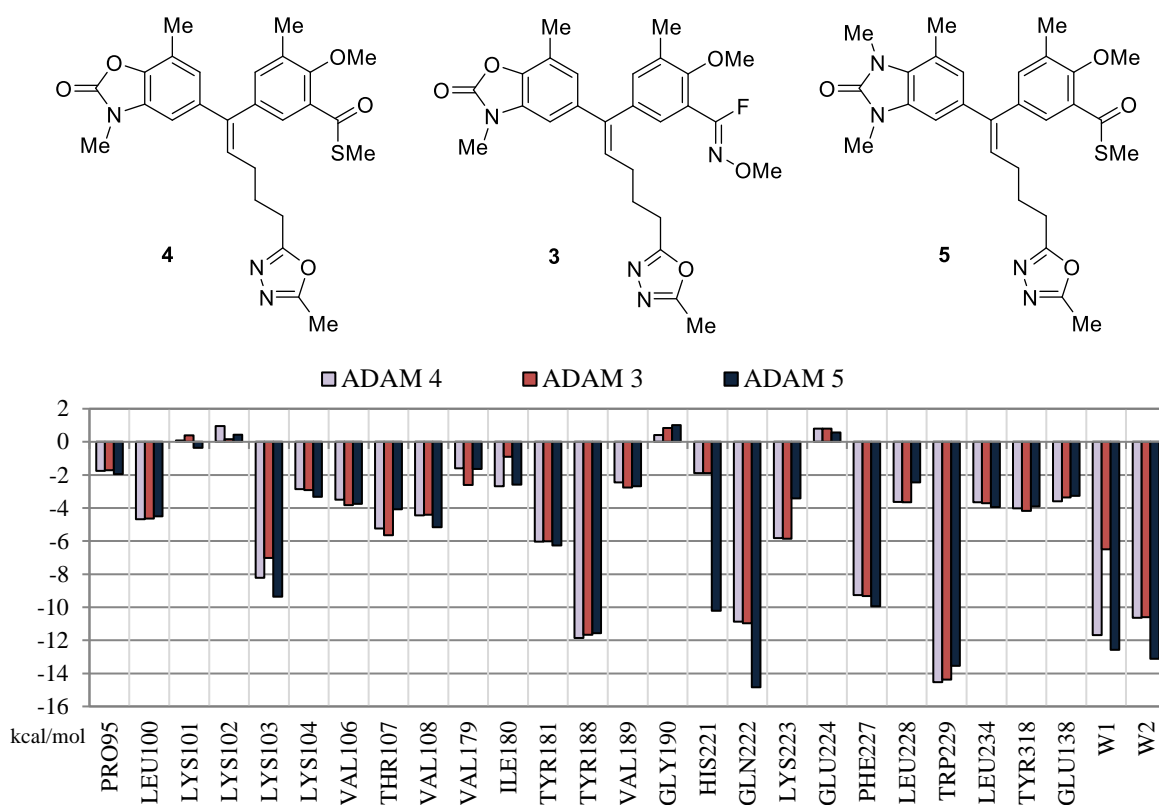


Figure 14. FMO analysis of ADAM 3, 4 and 5.

Compound	EC <sub>50</sub> (μM)	IFIE (kcal/mol)			
		His221	Gln222	W1	W2
4	0.20	-1.8908	-10.8683	-11.6864	-10.6498
3	0.35	-1.8967	-10.9801	-6.5078	-10.6097
5	0.0476	-10.2250	-14.8483	-12.5827	-13.1215

Table 1. Comparison of biological activity EC<sub>50</sub> and interaction of ADAM 3, 4 and 5.

本章では、MD と FMO 法を組み合わせた解析により、より明確に相互作用を解析することに成功した。周囲に水分子が存在する生体内に近似した条件において解析を行った結果、アルキル側鎖部位の Tyr188、Trp229 との分散相互作用、ベンゾオキサゾロン環部位の Gln222 との水素結合、およびチオエステル部位の水分子を介した静電相互作用は高い相互作用エネルギーを示した。しかし、ベンゾオキサゾロン環部位については、Gln222 が存在するドメインの運動性が非常に高く、長時間の安定した水素結合は形成されない。また、ADAM のコンフォメーション変化の解析から、オキサジアゾール環部位は運動性が高くコンフォメーション変化が激しいことが明らかとなり、明確な相互作用の解析は困難であった。このことから本研究では、運動性が低く、かつ安定した相互作用を形成するアミノ酸をターゲットとして新規 ADAM 誘導体をデザインした。

### 第3節 新規 ADAM 誘導体のデザイン

アルキル側鎖の脂溶性領域における分散相互作用の増強、およびチオエステル部位およびベンゾキサゾロン環部位の水溶性領域における静電相互作用の増強を目的に新規 ADAM 誘導体をデザインした。

多くのタンパク質において、芳香族アミノ酸 (Trp、Tyr、Phe) と含硫アミノ酸 (Met、Cys) の間に分散相互作用が報告されており<sup>48-50</sup>、またタンパク質-リガンド間においても報告されている<sup>51</sup>。そこで、ADAM にイオウ原子を導入することで Trp229 との分散相互作用が向上すると考えられ、先行研究において、ADAM のアルキル側鎖にイオウ原子を導入した誘導体がデザインされた (Figure 15)。また、Trp229 変異株では逆転写酵素活性の低下を引き起こすことが知られており<sup>52,53</sup>、これまで Trp229 の薬剤耐性変異株は報告されていない<sup>5</sup>。このことから、Trp229 との分散相互作用を向上させることが可能になれば変異株に対する有効性も期待できる。計算化学による解析により、Trp229 との相互作用が活性に大きく関与していることから、改めてイオウ原子を導入した誘導体の活性を検討した。

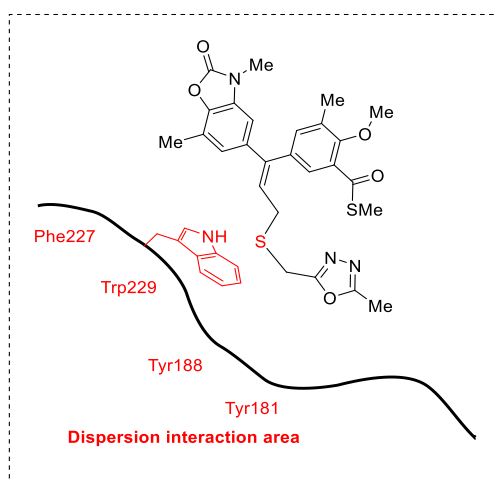


Figure 15. Design of new ADAMs aimed at enhancing dispersion interaction.

チオエステル部位の水溶性領域においては、静電相互作用だけでなく、化学的安定性の向上も目的として、加水分解を受けないスルホキシドを導入した新規誘導体をデザインした (Figure 16、左図)。量子力学計算のソフトウェアである Gaussian 16 を用いてチオエステルおよびスルホキシドに対して自然結合軌道 (NBO) 解析を行った結果 (MP2/6-31G+dp)、スルホキシドの酸素原子は、チオエステルの酸素原子よりも強い負の電荷を示した (Figure 17)。静電相互作用を強めたスルホキシドを導入することで、水分子を介した Lys101 との水素結合の向上、または Lys103 主鎖アミドとの水素結合が期待される。また、スルホキシドはイオウ原子に不斉中心をもっており、エナンチオマーが存在する。そのため、ラセミスルホキシドだけでなく、エナンチオマーの合成

についても検討した。

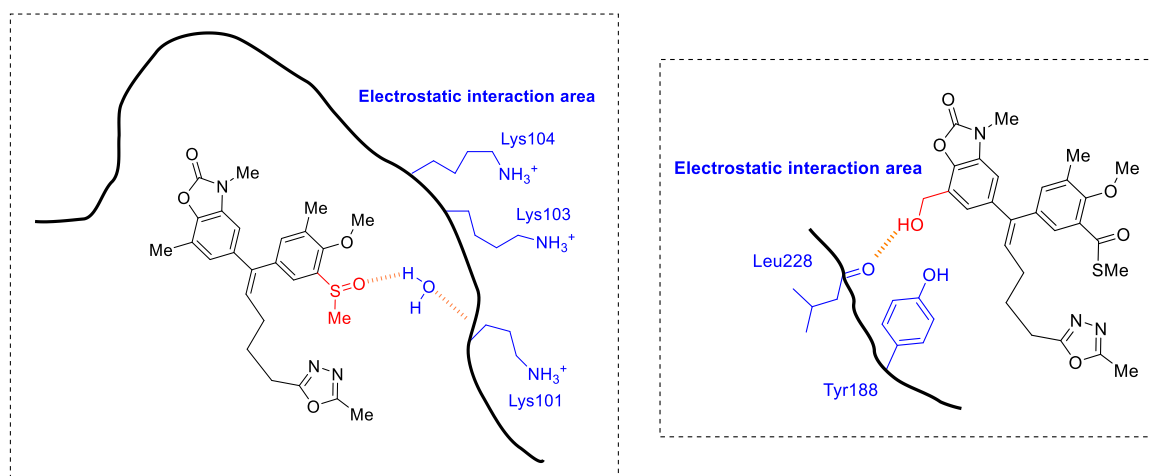


Figure 16. Design of new ADAMs aimed at enhancing electrostatic interaction.

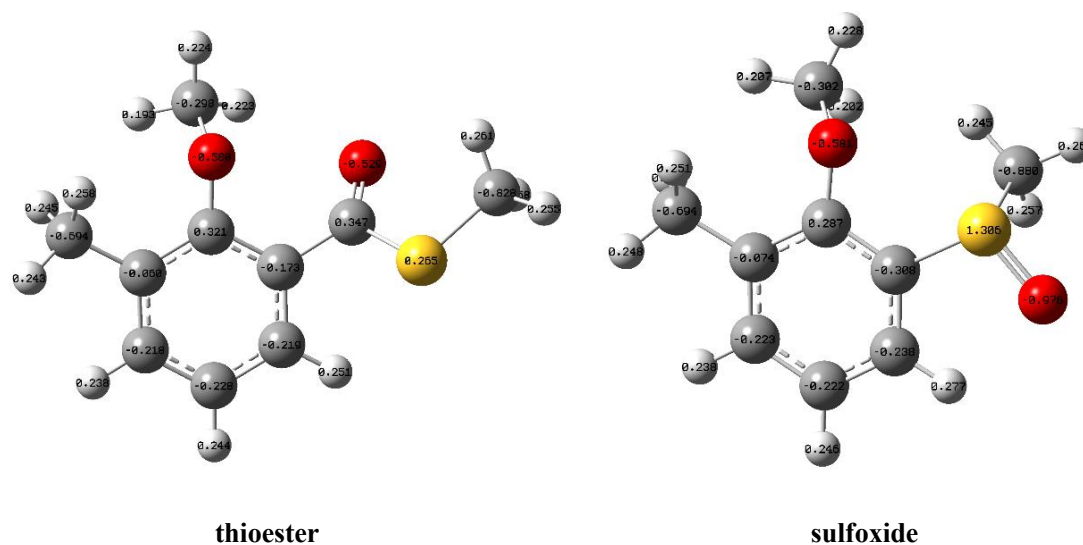


Figure 17. Atomic charge of thioester and sulfoxide computed by Gaussian 16.

また、MD シミュレーションによる解析から、ベンゾオキサゾロン環のカルボニル基周囲の Gln222 などの極性アミノ酸の運動性が高いことが明らかとなり、ADAM との相互作用は不安定であることが推測される。一方で、ベンゾオキサゾロン環上のメチル基周囲の Leu228、Tyr188 は Gln222 と比較して運動性が低いアミノ酸であることが判明した (Figure 18)。そのため、Leu228 の主鎖カルボニル基や Tyr188 のヒドロキシ基などと水素結合を形成することで、より強力に結合できる可能性がある。また、これまでに Leu228 をターゲットとした NNRTI は知られておらず、Leu228 の薬剤耐性変異株も報告されていない。そこで、ベンゾオキサゾロン環部位に Leu228 主鎖カルボニル基または Tyr188 ヒドロキシ基との水素結合形成を目的とした置換基の導入を検

討した。Tyr188 ヒドロキシ基との水素結合にはケトンやエステルなどの水素原子のアクセプターとなる置換基でも水素結合が可能であるが、Leu228 主鎖カルボニル基との水素結合にはドナーとして機能する置換基が不可欠である。一般的なドナーとしてヒドロキシ基およびアミノ基があげられるが、アミノ基は生体内でアンモニウムカチオンとなることから疎水性ポケットである NNRTI 結合部位での相互作用の形成には適していない。このことから、Leu228 または Tyr188 との水素結合の形成にはヒドロキシ基が最適であると考え、ベンゾオキサゾロン環部位にヒドロキシメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体をデザインした (Figure 16、右図)。メチレン基によって Leu228 主鎖カルボニル基や Tyr188 ヒドロキシ基と安定した位置での水素結合が可能となり、また柔軟な置換基であることから変異株に有効性を示す可能性がある。ヒドロキシメチル基を導入した医薬品として  $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬のサルメテロールやサルブタモール、ムスカリン受容体拮抗薬のフェソテロジンなどが知られており、ヒドロキシメチル基は化学的・代謝的に安定な置換基である。

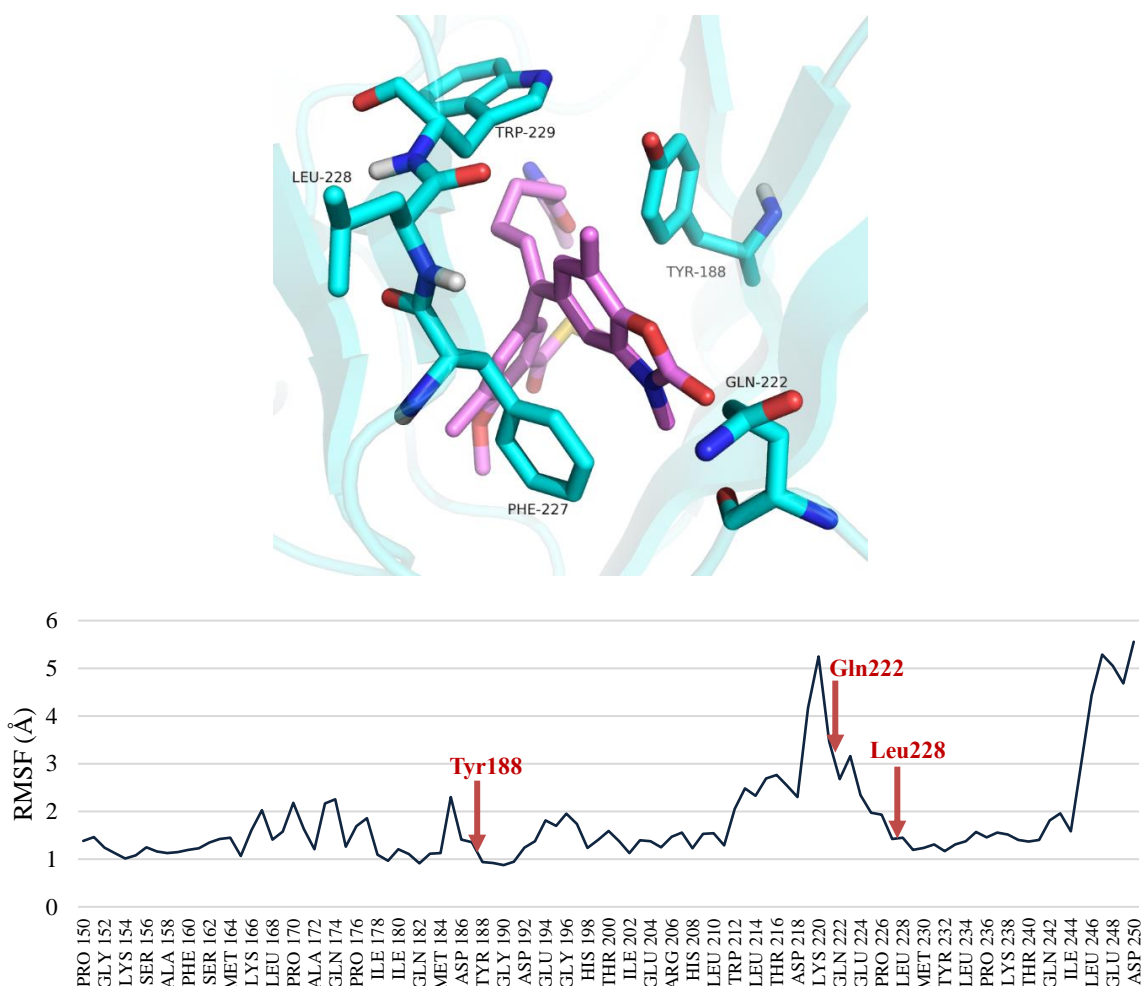


Figure 18. RMSF analysis for p66 subunit of ADAM 4 – RT complex (focused on residue 150-250).

## 第 2 章 分散相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の開発

先行研究において、Trp229 との分散相互作用増強を目的とした側鎖にイオウ原子を導入した ADAM **7-20** がデザインされた (Figure 19) <sup>29</sup>。また、イオウ原子を導入した ADAM 誘導体の合成が行われ、イオウ原子を含む複素環ユニット **26** および **27** を求核置換反応によって導入する合成法が見い出された (Scheme 1) <sup>29</sup>。1,2,4-オキサジアゾールユニット **26** は、収率は低いものの少ない工程数で簡便に合成することが可能であるが、1,3,4-オキサジアゾールユニット **27** は Large scale 条件では収率が低く (平均 ca. 5-30%)、また純度も低い結果であった (Scheme 2) <sup>29</sup>。そのため、1,3,4-オキサジアゾールを導入した ADAM 誘導体の大量合成はできておらず、変異株に対する有効性は検討されていない状況であった。しかしながら、一部の誘導体で野生株に対する良好な活性が得られており、変異株に対しても有効性を示す可能性が考えられた。そのため、本章では 1,3,4-オキサジアゾールユニット **27** の効率的な新たな合成法を検討し、側鎖にイオウ原子を導入した ADAM 誘導体の変異株に対する有効性を調査した。また、側鎖のイオウ原子における生物活性への影響を計算化学的解析によって明らかにすることとした。

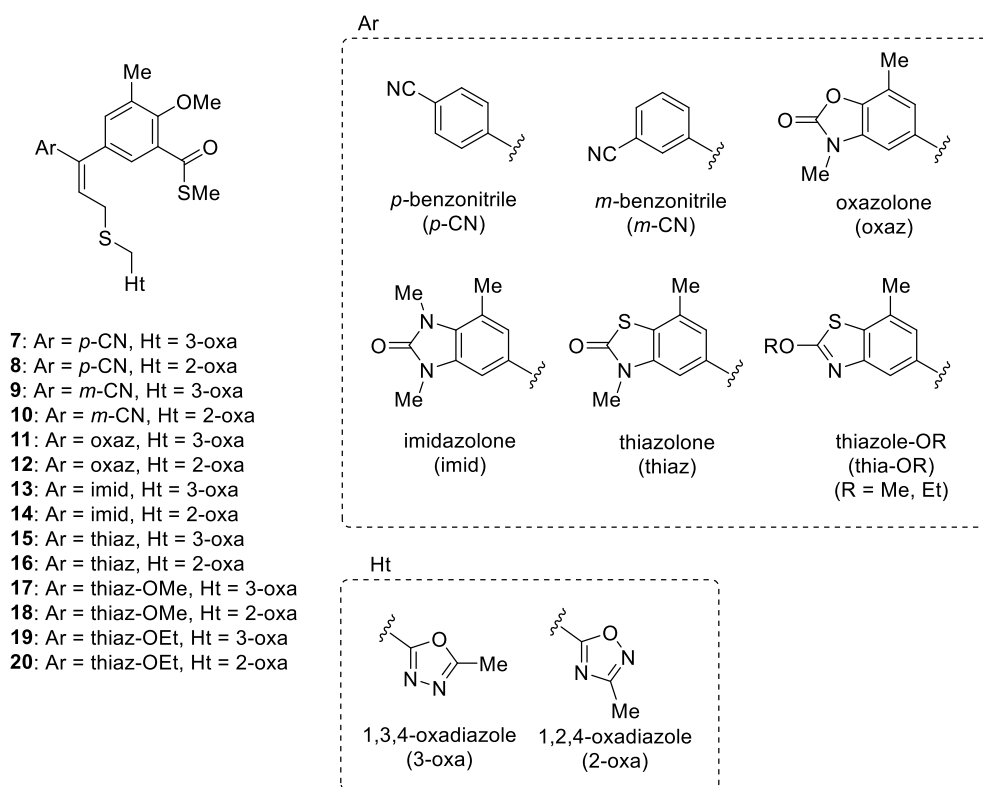
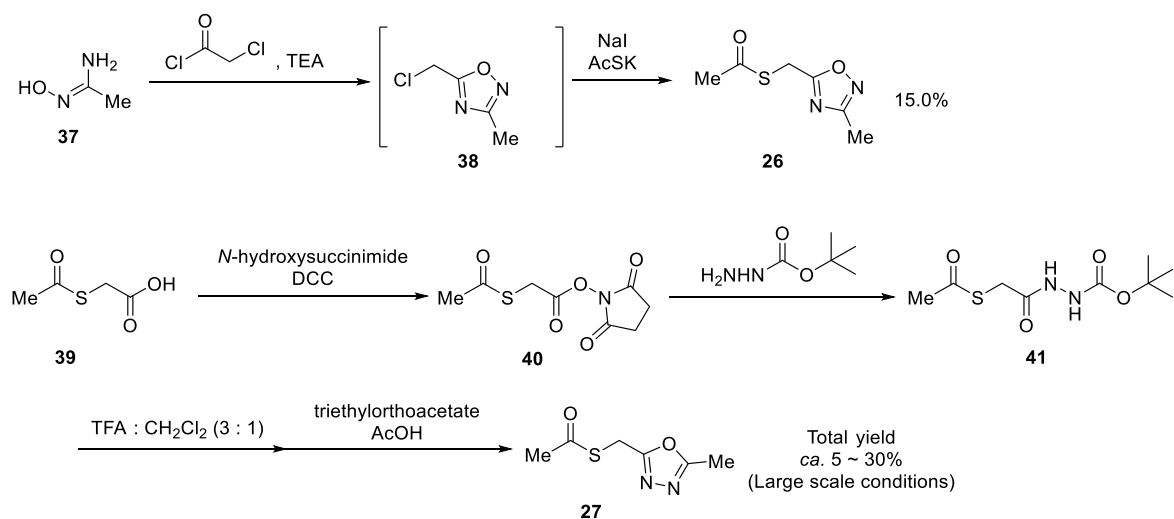
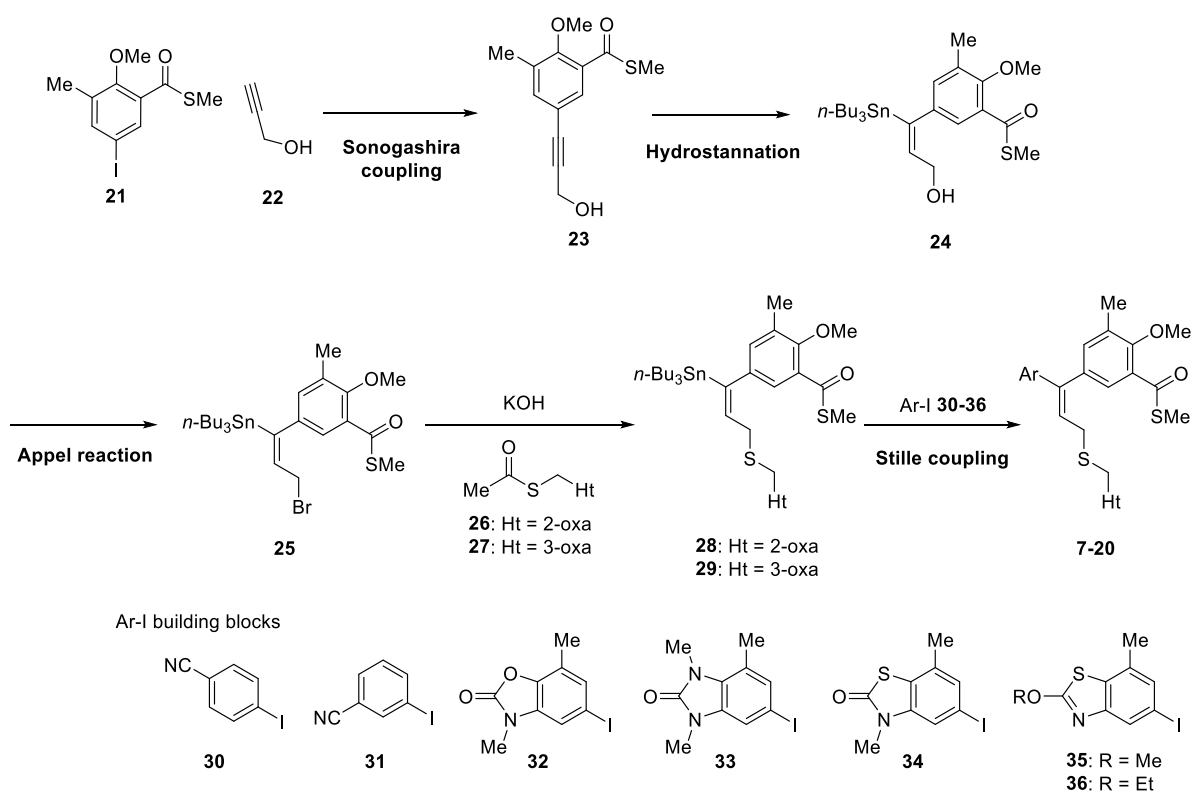
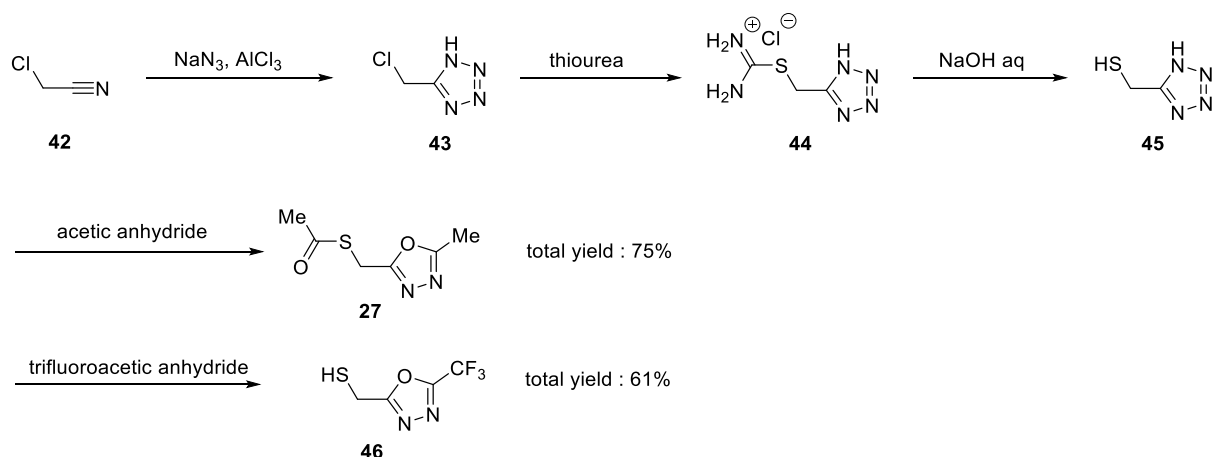


Figure 19. ADAMs containing sulfur atom in alkyl chain.



## 第 1 節 アルキル側鎖にイオウ原子を導入した ADAM 誘導体の効率的合成

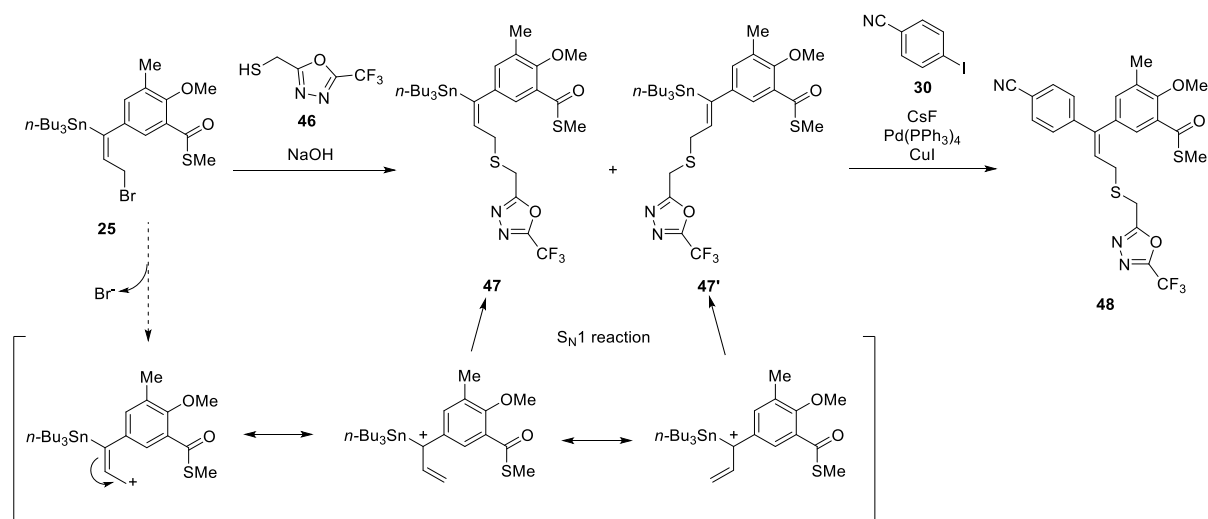
イオウ原子を導入した 1,3,4-オキサジアゾールユニット **27** は、クロロアセトニトリル **42** を原料として 4 工程で合成することに成功した (Scheme 3) <sup>54,55</sup>。新規合成法では、クロロアセトニトリル **42** からアジ化ナトリウムおよび塩化アルミニウムによってテトラゾール **43** を合成し、チオウレアによる求核置換反応によって塩酸塩 **44** を得た。その後、加水分解によってチオール **45** を合成し、無水酢酸を用いてテトラゾール環をオキサジアゾール環に変換することで目的の 1,3,4-オキサジアゾールユニット **27** を合成した。この合成法では、中間体 **43-45** はすべて固体であることから精製が非常に容易であり、高純度、高収率 (4 工程 75%) で合成することに成功した。また、最終工程に無水トリフルオロ酢酸を使用することによって、トリフルオロメチル基を導入した 1,3,4-オキサジアゾール環 **46** を 61% で合成することに成功した (Scheme 3) <sup>56</sup>。無水酢酸はチオールと反応し、チオエステルが生じるのに対し、無水トリフルオロ酢酸ではチオールと反応した生成物は得られなかった。トリフルオロメチル基を導入した 1,3,4-オキサジアゾールユニット **46** の合成が可能となり、新たにトリフルオロメチル基を導入した ADAM 誘導体の合成が可能となった。トリフルオロメチル基を導入した従来の ADAM **6** は強い生物活性を示していることから、側鎖にイオウ原子を有する ADAM 誘導体においても有効な置換基となりうる。



Scheme 3. New synthesis of 1,3,4-oxadiazole **27** and **46** containing sulfur atom.

オキサジアゾールユニットの簡便な新規合成法を見出したことにより、アルキル側鎖にイオウ原子を導入した ADAM **7-20** の効率的合成に成功した。また、トリフルオロメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体の合成も可能となった (Scheme 4)。トリフルオロメチル基を有する 1,3,4-オキサジアゾールユニット **46** の場合、水酸化ナトリウムを塩基として用いることで ADAM への導入が可能であった <sup>57,58</sup>。しかしながら、オキサジアゾールを導入する際、微量の幾何異性体 **47'** が生じることが明らかとなった。これは、S<sub>N</sub>1 反応がわずかに進行するためであると推測される

(Scheme 4)。その後、精製した化合物 **47** を用いて Stille カップリングにより新規 ADAM 誘導体 **48** の合成に成功した。イオウ原子を有する ADAM 誘導体にトリフルオロメチル基を導入することが可能であることを見出した。今後、さらなる誘導体の合成および活性評価を行う予定である。



**Scheme 4.** Synthesis of new ADAMs containing sulfur atom and trifluoromethyl group.

## 第 2 節 生物活性評価

第一章において、計算化学的解析による相互作用エネルギーと生物活性 EC<sub>50</sub> (MT-4 cell) の間に良好な相関が見られたことから、新規 ADAM 誘導体においても EC<sub>50</sub> (MT-4 cell) による生物活性の評価を行った。また、コントロールとして既存の NNRTI であるネビラピンとエトラビルンの活性測定も行った。

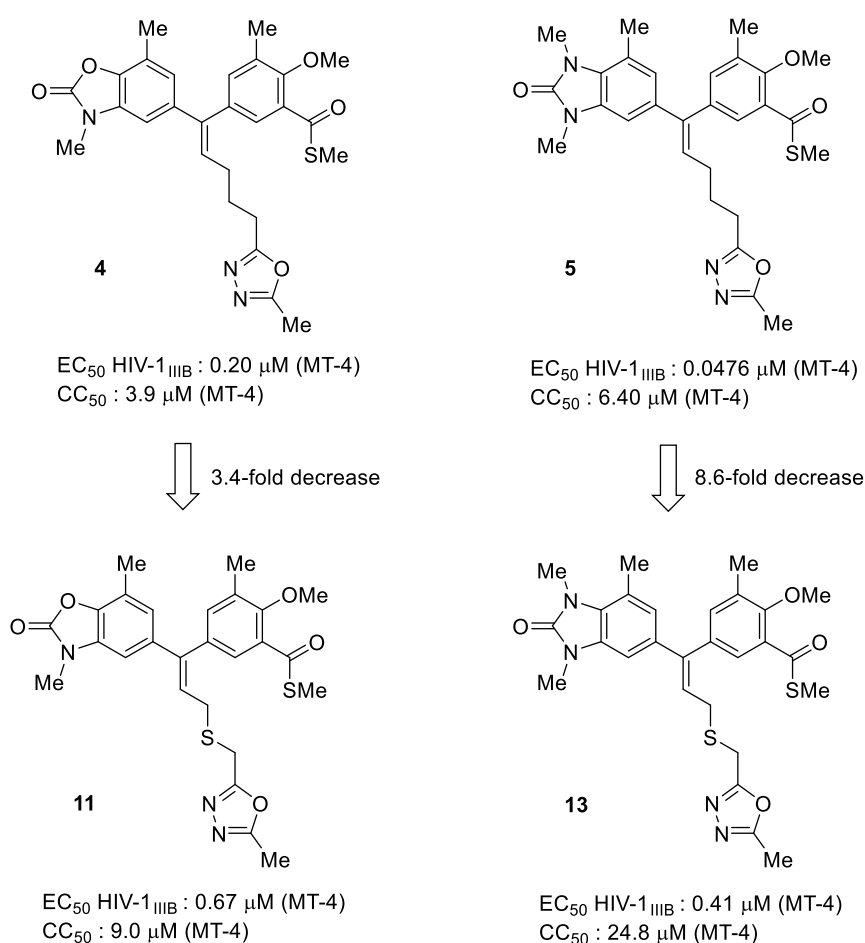
**Table 2.** Anti-HIV activity and cytotoxicity of ADAMs containing sulfur atom in alkyl chain.

Compound	EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> ± SD <sup>b</sup>					CC <sub>50</sub> (μM) <sup>c</sup> ± SD <sup>b</sup>
	III B	L100I	K103N	E138K	K103N + Y181C	
<b>7</b>	3.78 ± 0.41	6.27 ± 1.18	> 31.40	> 31.40	> 31.40	31.40 ± 5.43
<b>8</b>	8.46 ± 8.18	≥ 4.17	> 58.91	6.07 ± 1.18	> 58.91	5.98 ± 1.75
<b>9</b>	3.78 ± 0.26	4.17 ± 1.20	> 30.11	> 30.11	> 30.11	30.11 ± 2.71
<b>10</b>	4.34 ± 0.95	> 103.35	> 103.35	8.01 ± 1.83	> 103.35	103.35 ± 66.35
<b>11</b>	0.67 ± 0.038	1.12 ± 0.25	≥ 1.43	> 9.04	> 9.04	9.04 ± 2.13
<b>12</b>	0.68 ± 0.17	1.16 ± 0.019	2.87 ± 2.23	0.84 ± 0.076	> 55.36	55.36 ± 28.35
<b>13</b>	0.41 ± 0.20	1.10 ± 0.43	0.82 ± 0.019	1.00 ± 0.37	≥ 7.02	24.84 ± 3.77
<b>14</b>	0.15 ± 0.045	0.43 ± 0.019	1.04 ± 0.11	0.50 ± 0.24	> 5.98	5.98 ± 1.75
<b>15</b>	3.27 ± 2.53	≥ 7.16	8.86 ± 0.52	> 18.02	> 18.02	18.02 ± 8.18
<b>16</b>	0.92 ± 0.20	1.46 ± 0.13	6.04 ± 0.26	2.72 ± 0.78	> 87.76	87.76 ± 58.32
<b>17</b>	≥ 6.33	> 15.17	> 15.17	> 15.17	> 15.17	15.17 ± 8.29
<b>18</b>	≥ 8.71	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	> 37.29	37.29 ± 14.79
<b>19</b>	> 21.50	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	21.50 ± 3.20
<b>20</b>	> 11.37	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	11.37 ± 7.86
<b>Nevirapine</b>	0.25	3.27 ± 1.31	> 15.02	0.27 ± 0.0036	> 15.02	> 15.02
<b>Etravirine</b>	0.003	0.0119 ± 0.0028	0.0034 ± 0.00023	0.017 ± 0.0018	0.032 ± 0.011	2.27

<sup>a</sup> EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1 in MT-4 cells. <sup>b</sup> SD of at least two separate experiments. <sup>c</sup> CC<sub>50</sub> is the cytotoxic concentration for the mock-infected MT-4 cells. <sup>d</sup> Not tested.

Table 2 には野生株 (III B) および 7 種類の変異株 (L100I、K103N、Y181C、Y188L、E138K、F227L+V106A、K103N + Y181C) に対して抗 HIV-1 活性の測定を行った結果を示した。L100I、K103N、E138K、K103N + Y181C に対しては抗 HIV-1 活性を示す誘導体を得られたが、Y181C、Y188L、F227L+V106A に対してはすべて効果がなかった。芳香環 Ar にベンゾオキサゾロン環およびベンゾイミダゾロン環を導入した ADAM **11-14** では、野生株だけでなく変異株に対しても

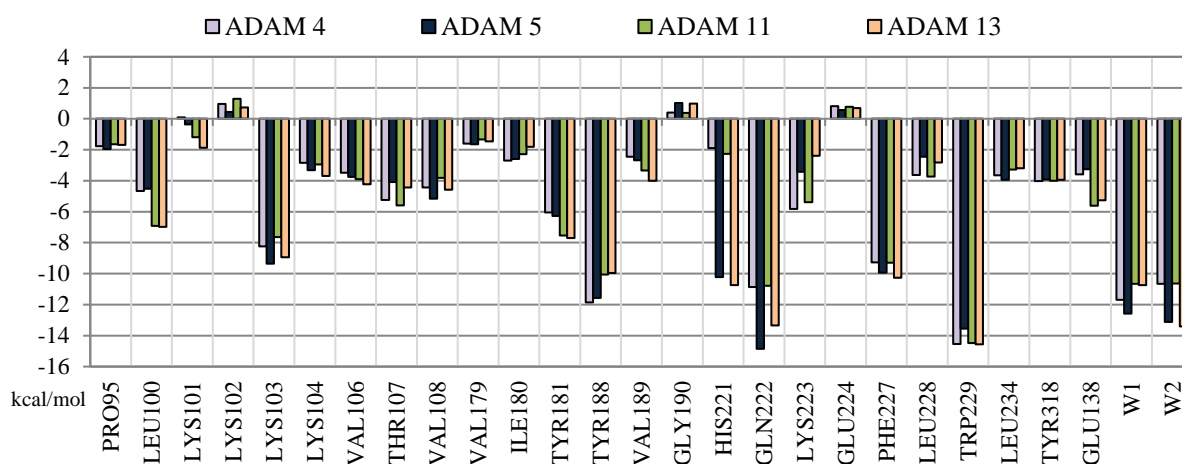
良好な活性を示した。特にベンゾイミダゾロン環を導入した ADAM **13**、**14** で高い活性を示しており、これは第一章でも述べたように Gln222 や His221 との相互作用が向上したためであると考えられる。中でも 2-oxa を複素環に有する ADAM **14** は野生株だけでなく、これら変異株に対しても強い抗 HIV-1 活性を示した。また、いくつかの ADAM 誘導体ではネビラピンで効果不十分な L100I、K103N に対しても有効性を示したことから、第一世代 NNRTI に勝る有効性を持つと考えられる。しかしながら、野生株に対する活性に着目すると、ADAM **11** および **13** は、イオウ原子を導入していない従来の ADAM **4** および **5** と比較して、抗 HIV-1 活性がそれぞれ約 3.4 倍、約 8.6 倍低下する結果となった (Figure 20)。そのため、イオウ原子を導入することによる Trp229 および周囲のアミノ酸への影響を計算化学的解析によって検討した。



**Figure 20.** Comparison about biological activities of ADAM **4** and **5** vs. sulfur-containing ADAM **11** and **13**.

### 第3節 相互作用解析

ADAM 4、5、11、13 に対して FMO 解析を行い、相互作用の比較を行った。MD シミュレーションによって得られた最安定構造の ADAM 4-RT 複合体 (Figure 11d) を用いて、リガンドをそれぞれ ADAM 11、13 に変換し、構造の極小化を行うことで FMO 計算に使用するモデルを作成した (software : Maestro, method: PRCG, forcefield: OPLS3, solvent: water)。しかしながら、このモデルに対する FMO 解析では、アルキル側鎖の炭素原子をイオウ原子に変換したことによる明確な相互作用の変化は示さなかった (Figure 21)。Tyr181 の相互作用向上および Tyr188 の相互作用低下は見られるものの、他に大きな相互作用の変化は見られなかった。そのため、イオウ原子を導入した ADAM 11 および 13 では、結合部位におけるコンフォメーションがこのモデルとは異なる可能性が考えられる。そこで、特に著しい活性の低下を示した ADAM 13 に対して MD シミュレーションを行い、コンフォメーション変化およびそれに伴う相互作用の変化を検討した。



**Figure 21.** FMO analysis of ADAM 4, 5, 11 and 13 using the most stable ADAM 4-RT complex structure obtained after MD simulation.

ADAM 13 の MD シミュレーションを行った後、トラジェクトリー解析により最安定構造を抽出した結果、アルキル側鎖部位に異なるコンフォメーションがみられた (Figure 22)。ADAM 4-RT 複合体をベースとした構造 (Figure 22, Blue: ADAM 13) では Trp-S 間距離は約 4.2 Å であったが、MD シミュレーション後 (Figure 22, Pink: MD simulated ADAM 13) では Trp-S 間距離が約 3.6 Å となり、MD シミュレーション後の方が Trp229 と近い距離であった。さらに、FMO 解析の結果、MD シミュレーション後ではイオウ原子周囲の Trp229 および Tyr188 との相互作用が低下する結果となり ( $\Delta 4.447$  kcal/mol、 $\Delta 2.722$  kcal/mol)、Trp229 は特に大きな相互作用の低下を示した (Figure 22)。一方で、Tyr181 とは相互作用が向上する結果を示した ( $\Delta 2.102$  kcal/mol)。His221 および Gln222 は運動性が非常に高いことから、今回のシミュレーションでは His221 およ

び Gln222 との相互作用は低い結果となった。脂溶性領域は運動性が低い領域であるため、Trp229 や Tyr181、Tyr188 の相互作用変化は、イオウ原子による影響を受けていると考えられる。しかしながら、Tyr188 および Trp229 は ADAM の複数個所で相互作用を形成していることから、イオウ原子による影響をより明確にするために、リガンド分割による FMO 解析を行った。リガンド分割による FMO 解析の結果、Tyr181 との相互作用エネルギーは向上したのに対し、Trp229 との相互作用は大きく低下し、Tyr188 に対しては ADAM 5 とほぼ等しい値を示した (Figure 23)。そのため、イオウ原子は特に Tyr181 および Trp229 との相互作用に影響を及ぼすと考えられる。さらに PIEDA の結果、アルキル側鎖にイオウ原子を導入することによって、Tyr181 では引力的相互作用がすべて向上しているのに対し、Trp229 では反発相互作用の増加に加えて静電相互作用低下が生じていることが明らかとなった。

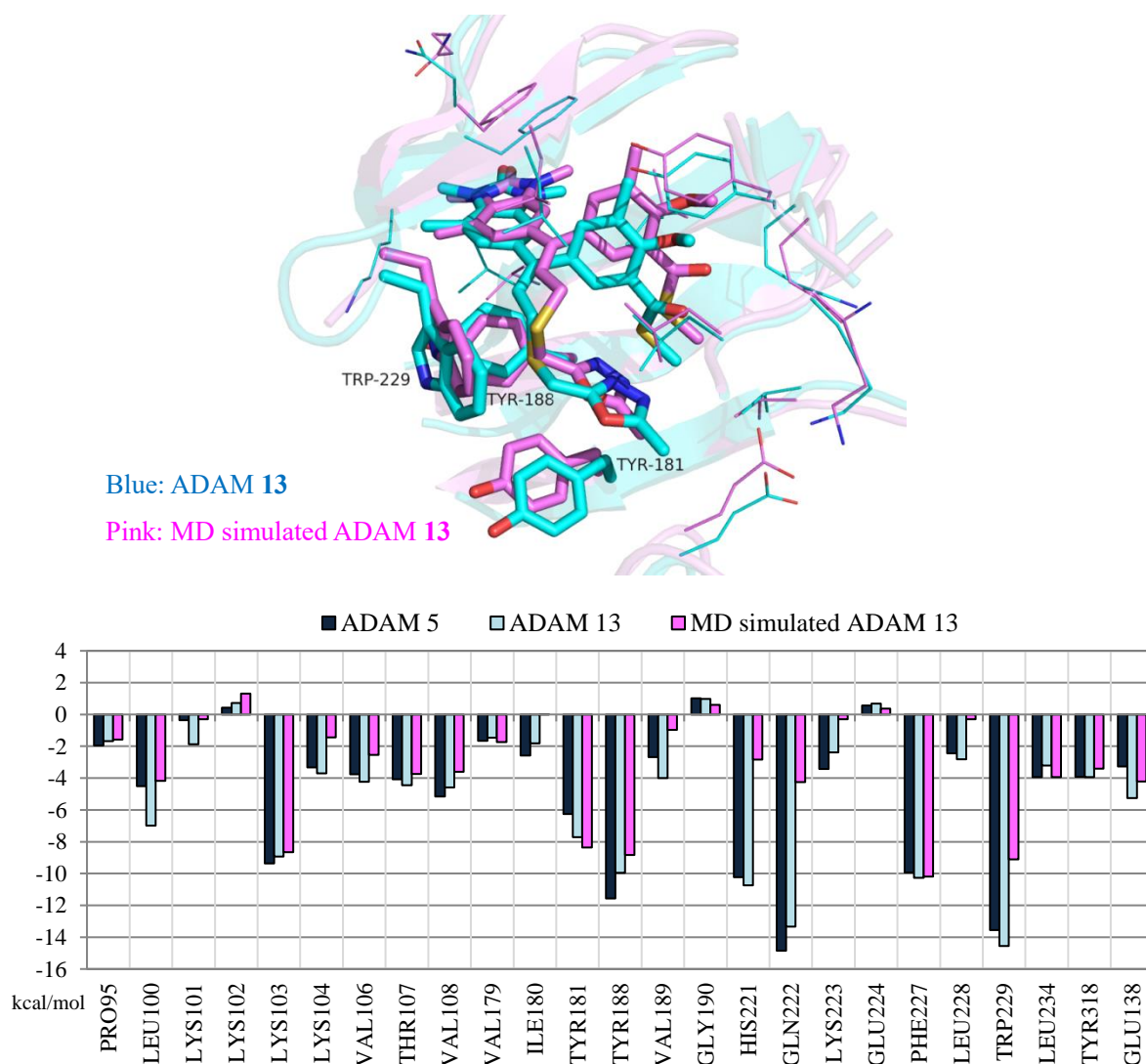
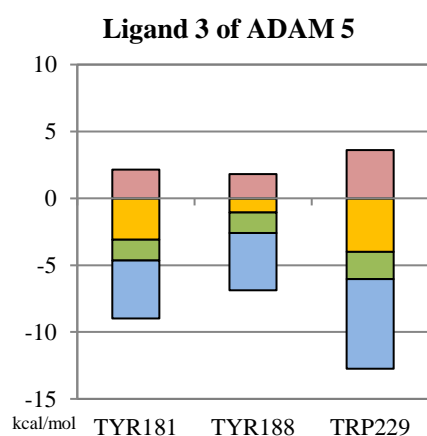
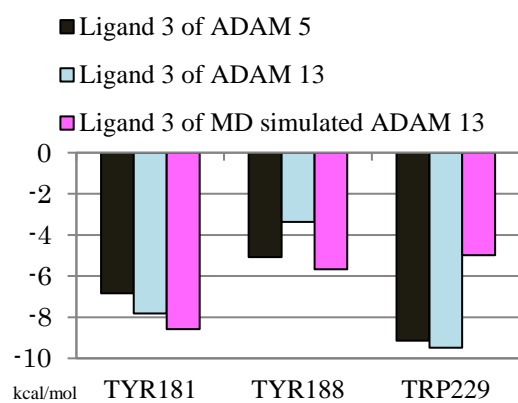
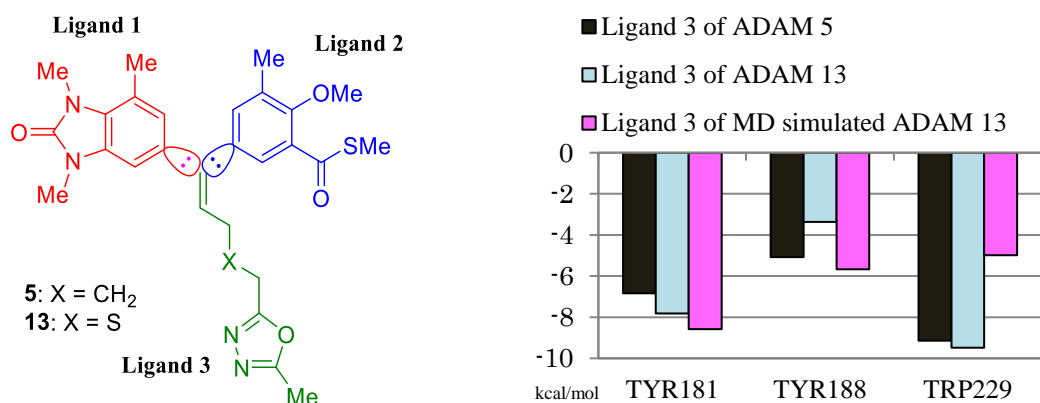
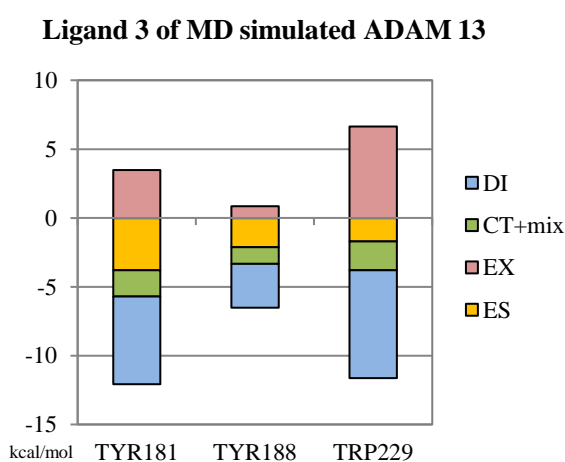


Figure 22. The interaction and conformation change of ADAM 13 after MD simulation.



	Tyr181	Tyr188	Trp229
Total	-6.835	-5.073	-9.142
DI	-4.342	-4.288	-6.704
CT+mix	-1.541	-1.543	-2.022
EX	2.148	1.807	3.595
ES	-3.100	-1.049	-4.010



	Tyr181	Tyr188	Trp229
Total	-8.585	-5.664	-4.984
DI	-6.351	-3.191	-7.845
CT+mix	-1.919	-1.212	-2.086
EX	3.480	0.860	6.651
ES	-3.795	-2.121	-1.704

**Figure 23.** PIEDA analyses of alkyl side chains (Ligand 3) by ligand division of ADAM 5 and 13.

MD シミュレーションおよび FMO 解析の結果により、イオウ原子による相互作用の変化および生物活性に及ぼす影響を明らかにすることができた。特に、イオウ原子を導入した ADAM 誘

導体の活性低下には、Trp229 の相互作用低下が大きく関与していると考えられる。Trp229 との静電相互作用低下の原因は不明であるが、強い反発相互作用についてはイオウ原子の大きい原子半径によるものと推測される。Trp-S 間の距離や角度は、相互作用エネルギーに大きく影響していると考えられるが、MD シミュレーションにおける構造の緩和を検討しても、良好な相互作用は確認されなかった。このことから、結合部位においてイオウ原子を導入によって Trp229 と良好な相互作用を形成するのは困難であると判断される。しかしながら、Trp229 との相互作用と生物活性に相関がみられることから、今後 Trp229 との相互作用を増強する誘導体をデザインすることによって、強力な抗 HIV-1 活性を得ることが可能であると考えられる。

### 第3章 化学的安定性および静電相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の開発

#### 第1節 ラセミスルホキシドを導入した新規 ADAM 誘導体の合成

初めに、化学的安定性および静電相互作用の向上を目的にスルホキシドを導入した ADAM 誘導体の効果を検討するため、ラセミスルホキシドを導入した 24 種類の ADAM **49-72** を合成した (Figure 24)。スルホキシド置換基  $R_1$  には、NNRTI 結合部位の空間の大きさを考慮して、置換基サイズの異なるメチル基 ( $R_1 = \text{Me}$ )、エチル基 ( $R_1 = \text{Et}$ )、イソプロピル ( $R_1 = i\text{-Pr}$ ) 基を導入した。また、オキサジアゾール環の置換基  $R_2$  がトリフルオロメチル基である ADAM **6** で良好な活性を示したことから、スルホキシド誘導体においてもメチル基 ( $R_2 = \text{Me}$ ) の他、トリフルオロメチル基 ( $R_2 = \text{CF}_3$ ) も導入した。芳香環 Ar には、従来の誘導体で比較的良好な活性が得られている *p*-CN、*m*-CN、oxaz、imid の 4 種類を導入した。

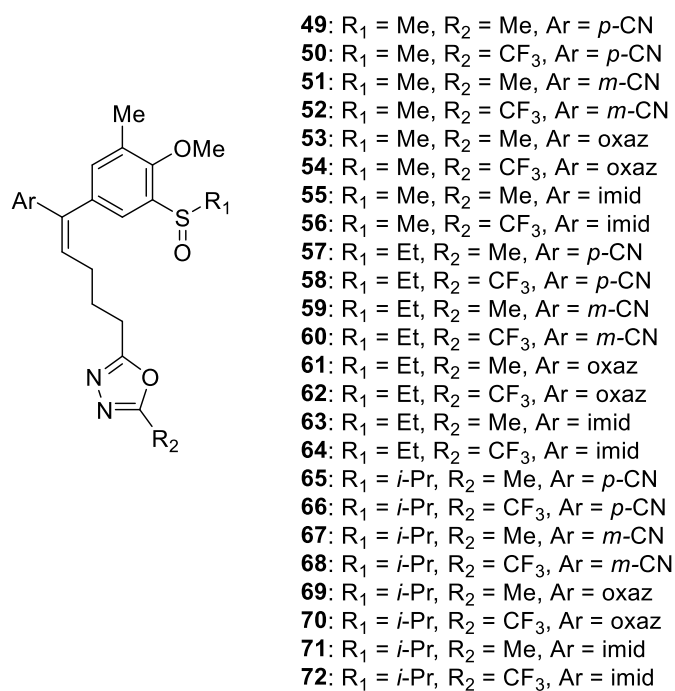
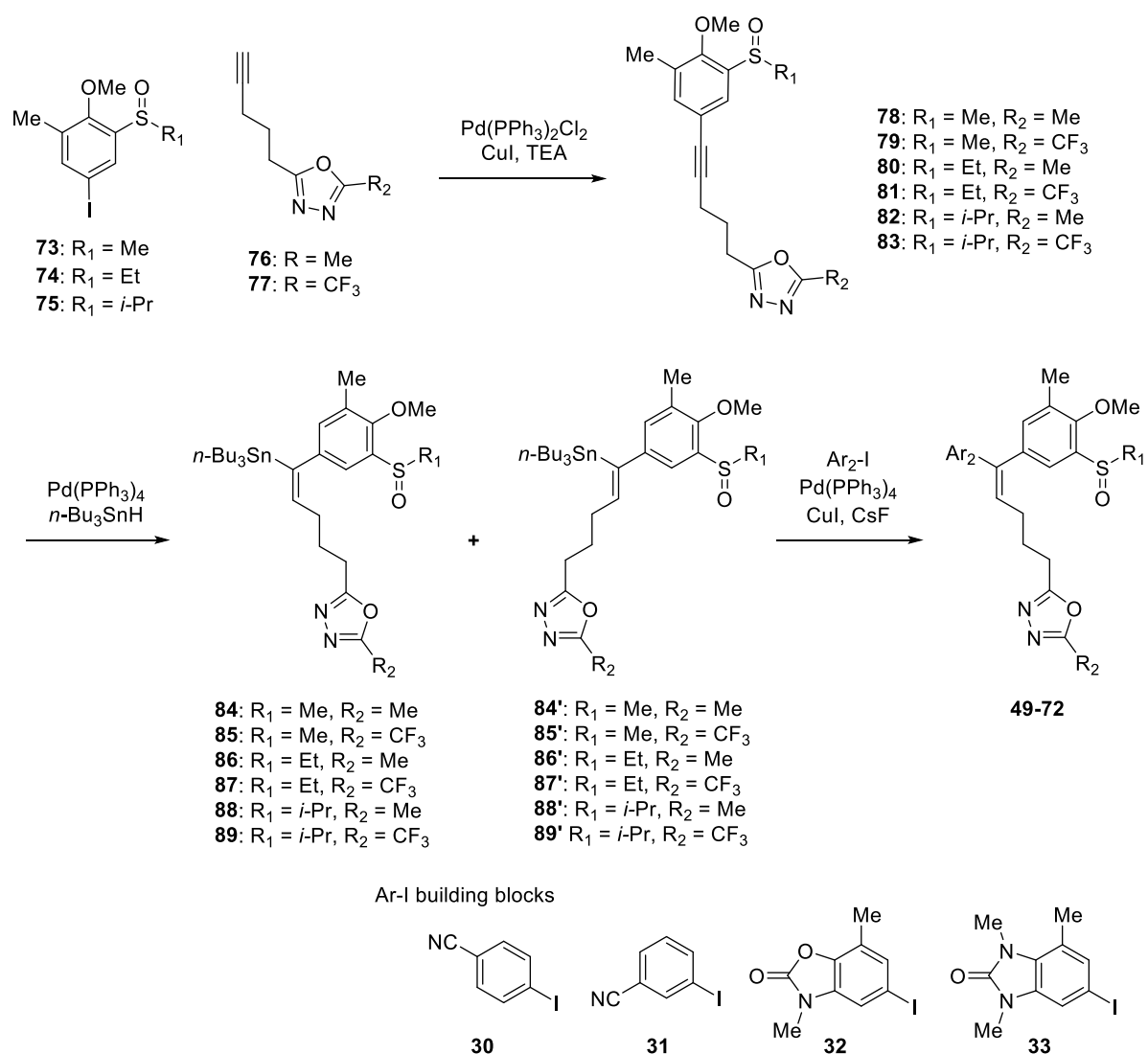


Figure 24. New designed ADAM with racemic sulfoxides.

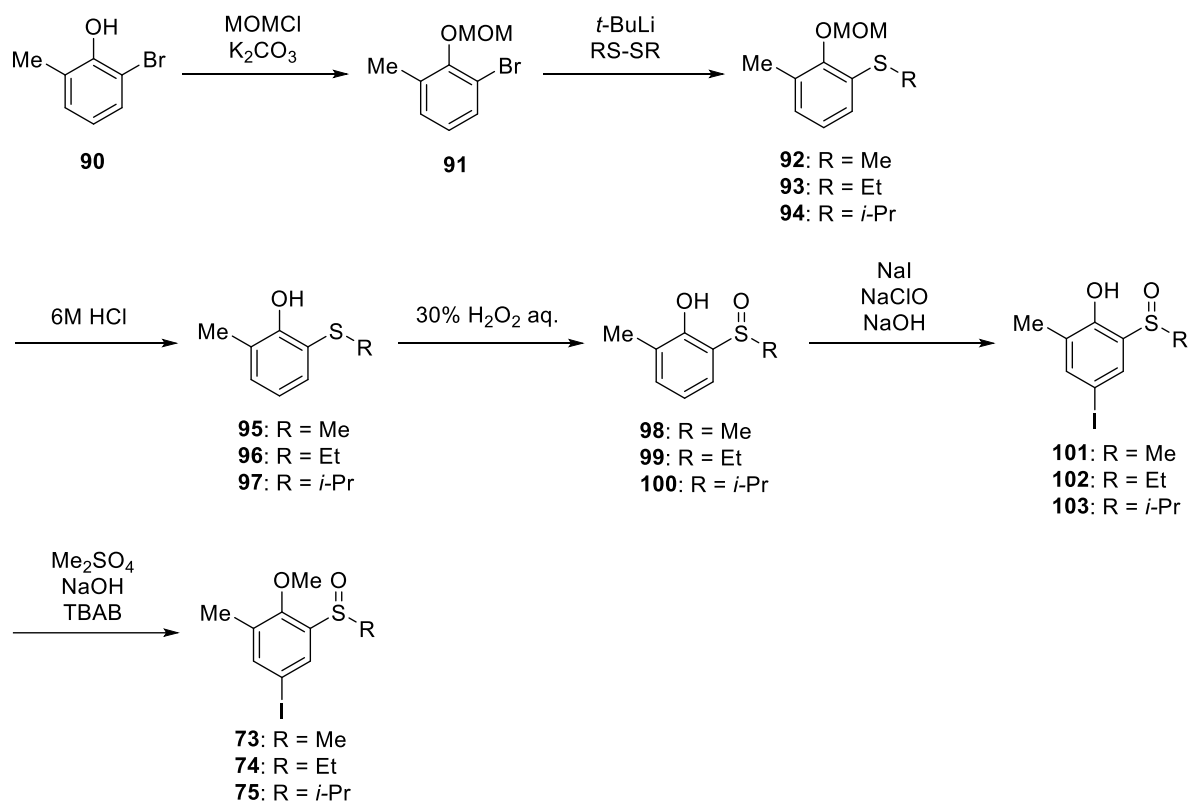
ラセミスルホキシドユニット **73-75**、芳香環ユニット **30-33** およびアルキル側鎖ユニット **76**、**77** をそれぞれ合成した後、パラジウム触媒反応 (Sonogashira カップリング、Hydrostannation、Stille カップリング) によって、ADAM **49-72** を合成することに成功した (Scheme 5)。Hydrostannation の際、幾何異性体 **84'-89'** がわずかに生じていることを  $^1\text{H NMR}$  から確認したが、

この段階では分離が困難であったため、Stille カップリング後に分離を行った。



**Scheme 5.** Synthesis of new ADAMs with racemic sulfoxides.

ラセミスルホキシドユニット **73-75** は Scheme 6 に示した合成経路によって合成した。化合物 **90** のフェノール性ヒドロキシ基をメトキシメチル (MOM) 基で保護した後、*t*-BuLi とジスルフィド試薬 (RS-SR) を用いることで高収率かつ高位置選択的にスルフィド体 **92-94** を得ることができた<sup>59,60</sup>。その後、MOM 基の脱保護<sup>61</sup>、スルフィドの酸化<sup>62</sup>、芳香環のヨウ素化を行い<sup>63</sup>、最終的にフェノール性ヒドロキシ基のメチル化を行い<sup>64</sup>、ラセミスルホキシドユニット **73-75** を高収率で合成した (6 工程収率 71%、61%、64%)。



**Scheme 6.** Synthesis of racemic alkyl aryl sulfoxides.

## 第2節 ラセミスルホキシド導入新規 ADAM 誘導体の生物活性の評価

ラセミスルホキシドを導入した ADAM **49-72** の生物活性 EC<sub>50</sub> (MT-4 cell) を評価した。コントロールとして承認薬のネビラピンとエトラビリンを用いた。Table 3 に野生株 (IIB) および7種類の変異株 (L100I、K103N、Y181C、Y188L、E138K、F227L+V106A、K103N+Y181C) に対する抗 HIV-1 活性を示した。しかしながら、ADAM **51**、**55**、**56**、**64**、**72** が、L100I、K103N、E138K に対して抗 HIV-1 活性を示したが、Y181C、Y188L、F227L+V106A、K103N+Y181C に対してはすべて失活した。

スルホキシドの置換基 R<sub>1</sub> の効果に着目すると、ADAM **49-56** (R<sub>1</sub> = Me) で中程度の活性を示し、ADAM **57-64** (R<sub>1</sub> = Et) および ADAM **65-72** (R<sub>1</sub> = *i*-Pr) のように、置換基 R<sub>1</sub> サイズが大きくなるにしたがって、活性が低下する傾向が見られた。また、従来 ADAM 誘導体と同様、芳香環 Ar にベンゾオキサゾロン環 (Ar = oxaz) やベンゾイミダゾロン環 (Ar = imid) を導入した ADAM **53-56**、**61-64**、**69-72** がより強い活性を示した。また、シアノフェニル基が置換した ADAM **49-52**、**57-60**、**65-68** の中では、ADAM **51** が最も強い活性を示した。

オキサジアゾール環上の置換基 R<sub>2</sub> に着目すると、従来 ADAM 誘導体と同様、トリフルオロメチル基置換体がより強い活性を示した。ADAM **56** (R<sub>1</sub> = Me、R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>、Ar = imid) は、これらラセミスルホキシド誘導体の中で最も強い活性を示し (EC<sub>50</sub> = 0.92 μM)、L100I、K103N、E138K に対しても中程度の活性を示した。また、興味深いことに、スルホキシドの置換基 R<sub>1</sub> よりも、オキサジアゾール環上の置換基 R<sub>2</sub> の方が活性に大きく影響した。顕著な例として、ADAM **55** (R<sub>2</sub> = Me)、**56** (R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>) の野生株、K103N、E138K に対する活性は、それぞれ 4.3 倍、≥7.37 倍、13.6 倍の差を示し、結合ポケットのアミノ酸残基との相互作用が大きく異なると考えられる。

これらラセミスルホキシドを導入した ADAM 誘導体は従来 ADAM 誘導体に勝る活性を示さなかったが、第二世代 NNRTI のエトラビリンと同様、ネビラピンが失活する K103N をはじめとして幅広く変異に対して有効性を示し、細胞毒性 CC<sub>50</sub> は全般に従来 ADAM 誘導体より著しく軽減した。

**Table 3.** Anti-HIV-1 activity and cytotoxicity of new ADAMs with racemic sulfoxide.

Compound	EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> ± SD <sup>b</sup>				CC <sub>50</sub> (μM) <sup>c</sup> ± SD <sup>b</sup>
	IIB	L100I	K103N	E138K	
<b>49</b>	35.13 ± 9.32	> 140.65	> 140.65	> 140.65	> 140.65
<b>50</b>	>28.66	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	28.663.45
<b>51</b>	1.68 ± 0.37	6.87 ± 1.63	≥ 33.75	4.04 ± 0.48	146.58 ± 18.44
<b>52</b>	4.92 ± 0.43	> 70.23	> 70.23	> 70.23	70.23 ± 47.27
<b>53</b>	5.61 ± 1.61	> 35.67	> 35.67	> 35.67	35.67 ± 10.15
<b>54</b>	1.77 ± 0.84	7.39 ± 1.22	> 99.21	3.37 ± 0.11	99.21 ± 79.46
<b>55</b>	3.97 ± 0.85	7.79 ± 2.10	≥ 37.75	23.20 ± 1.40	180.09 ± 55.42
<b>56</b>	0.92 ± 0.28	5.92 ± 1.62	5.12 ± 0.41	1.71 ± 0.25	37.86 ± 11.00
<b>57</b>	40.55 ± 5.05	> 110.06	> 110.06	> 110.06	110.06 ± 34.86
<b>58</b>	> 28.70	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	28.70 ± 4.07
<b>59</b>	19.57 ± 8.19	> 108.24	> 108.24	> 108.24	108.24 ± 47.42
<b>60</b>	> 23.83	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	23.83 ± 0.95
<b>61</b>	5.42 ± 1.43	≥ 8.93	> 30.22	> 30.22	30.22 ± 6.46
<b>62</b>	3.14 ± 0.71	> 25.52	> 25.52	4.58 ± 1.22	25.52 ± 2.80
<b>63</b>	3.41 ± 0.34	7.19 ± 0.78	> 50.09	> 50.09	50.09 ± 6.20
<b>64</b>	1.54 ± 0.47	4.42 ± 0.61	4.70 ± 0.19	2.84 ± 0.12	23.65 ± 0.69
<b>65</b>	≥ 43.79	> 88.14	> 88.14	> 88.14	88.14 ± 24.83
<b>66</b>	> 25.29	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	25.29 ± 4.79
<b>67</b>	≥ 33.87	> 78.32	> 78.32	> 78.32	78.32 ± 32.96
<b>68</b>	> 25.21	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	25.21 ± 1.74
<b>69</b>	6.00 ± 1.89	> 25.65	> 25.65	> 25.65	25.65 ± 6.65
<b>70</b>	3.60 ± 1.19	≥ 7.32	> 121.05	7.60 ± 0.88	121.05 ± 71.12
<b>71</b>	3.15±0.24	3.67±0.019	> 90.82	> 90.82	90.82 ± 63.56
<b>72</b>	2.44 ± 0.24	≥ 5.64	4.13 ± 0.68	3.32 ± 0.42	24.48 ± 4.05
<b>Nevirapine</b>	0.25	3.27 ± 1.31	> 15.02	0.27 ± 0.0036	> 15.02
<b>Etravirine</b>	0.003	0.0119 ± 0.0028	0.0034 ± 0.00023	0.017 ± 0.0018	0.032 ± 0.011

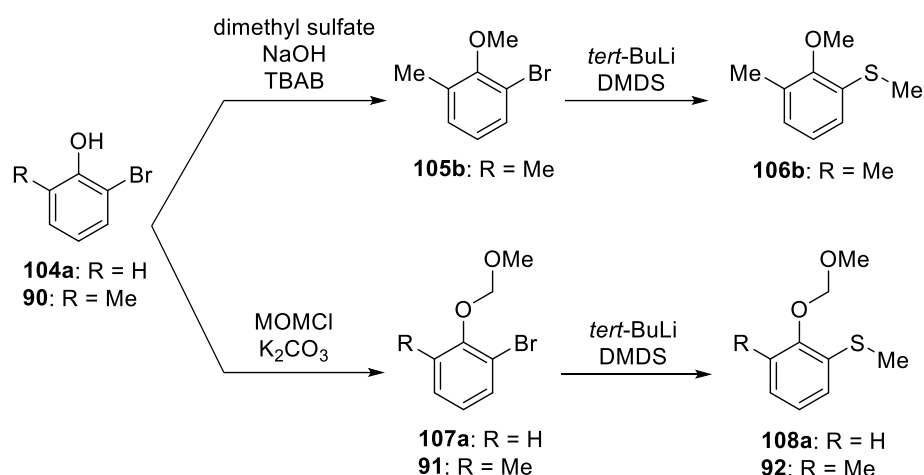
<sup>a</sup> EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1 in MT-4 cells. <sup>b</sup> SD of at least two separate experiments. <sup>c</sup> CC<sub>50</sub> is the cytotoxic concentration for the mock-infected MT-4 cells. <sup>d</sup> Not tested.

### 第3節 キラルスルホキシドの不斉合成の検討

不斉中心を持つ薬物ではエナンチオマー間の活性が異なることが知られている。スルホキシドを導入した ADAM 誘導体においてもエナンチオマー間の活性に差が生じると予想され、この活性の差異が結合部位のアミノ酸残基との相互作用をより明確にする可能性がある。そこで、エナンチオマーの活性を比較することを目的として、キラルスルホキシドを導入した ADAM 誘導体の不斉合成を試みた。

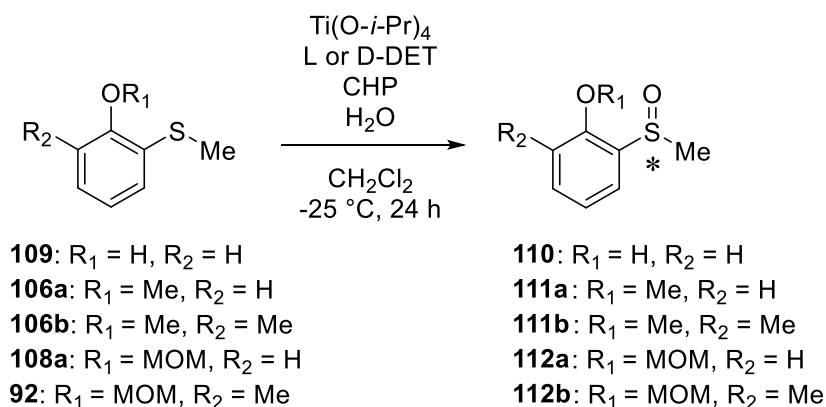
キラルスルホキシドの不斉合成法には、キラルなスルフィン酸エステルから求核置換反応を利用してキラルスルホキシドに変換する方法、ジアステレオ選択的不斉合成、エナンチオ選択的不斉酸化反応などがあり<sup>65-67</sup>、中でも Sharpless 不斉酸化反応を用いる方法は、緩和な条件下、良好なエナンチオ選択性を示すことが報告されている<sup>65,66,68-71</sup>。そこで、Sharpless 不斉酸化反応を用いてアルキルアリアルスルフィドから対応するキラルスルホキシドを合成し、ADAM に導入する方法を検討することとした。しかし、Sharpless 不斉酸化反応の不斉誘起能は、反応物質の構造、酸化剤、キラルリガンドに大きく依存するにも関わらず<sup>65,70,71</sup>、アリアルスルフィドの芳香環上の置換基交換の検討は不十分であり、ADAM 誘導体の合成に必要なオルト位置置換アリアルスルフィドについては良好なエナンチオ選択性は得られていない<sup>68,69</sup>。そこで、誘導体合成の基礎的知見を得るため、Sharpless 不斉酸化反応におけるアルキルアリアルスルフィドの置換基効果について詳細に検討した。アルキルアリアルスルフィドの合成法は Scheme 7 に示した。

オルト位にフェノール性ヒドロキシ基を持つスルフィド **109** の Sharpless 不斉酸化反応では、エナンチオ選択的に反応が進行しなかった (Table 4, Entry 1-2)。しかしながら、フェノール性ヒドロキシ基をメチル基や MOM 基で保護したスルフィド **92**、**106a-b**、**108a** では高エナンチオ選択的に反応が進行し、キラルスルホキシド **111a-b**、**112a-b** を合成することに成功した (Entry 3-11)。この際、MOM 基で保護した誘導体で最大の選択性 (94% e.e.) を示した (Entry 10)。また、通常、Sharpless 不斉酸化反応では、水の添加がエナンチオ選択性の向上に必要とされているが<sup>68-70</sup>、オルト位酸素官能基置換アリアルスルホキシドでは、無水条件下でエナンチオ選択性が向上するという知見を得ることができた。また、**110**、**111a** は既知化合物であるため、旋光度から絶対配置を決定した。**112a** は MOM 基の脱保護を行い **110** に変換して絶対配置を決定した。一方で、**112b** については、**101** に変換後、X 線結晶構造解析により絶対配置を決定し、**73** に変換した (Scheme 8, Figure 25)。**111b** の絶対配置は **73** に誘導して決定した<sup>72</sup>。なお、MOM 基の脱保護の際に、強い酸性条件ではスルホキシドのラセミ化が進行してしまうことから、10% HCl を用いた緩和な条件下で反応を行った<sup>73,74</sup>。また、絶対配置を決定したことにより、キラルリガンドとして L-DET を用いた場合は R 体、L-DET を用いた場合は S 体が生成することが明らかとなった。



**Scheme 7.** Synthesis of alkyl aryl sulfide with an oxygen functional group at ortho position.

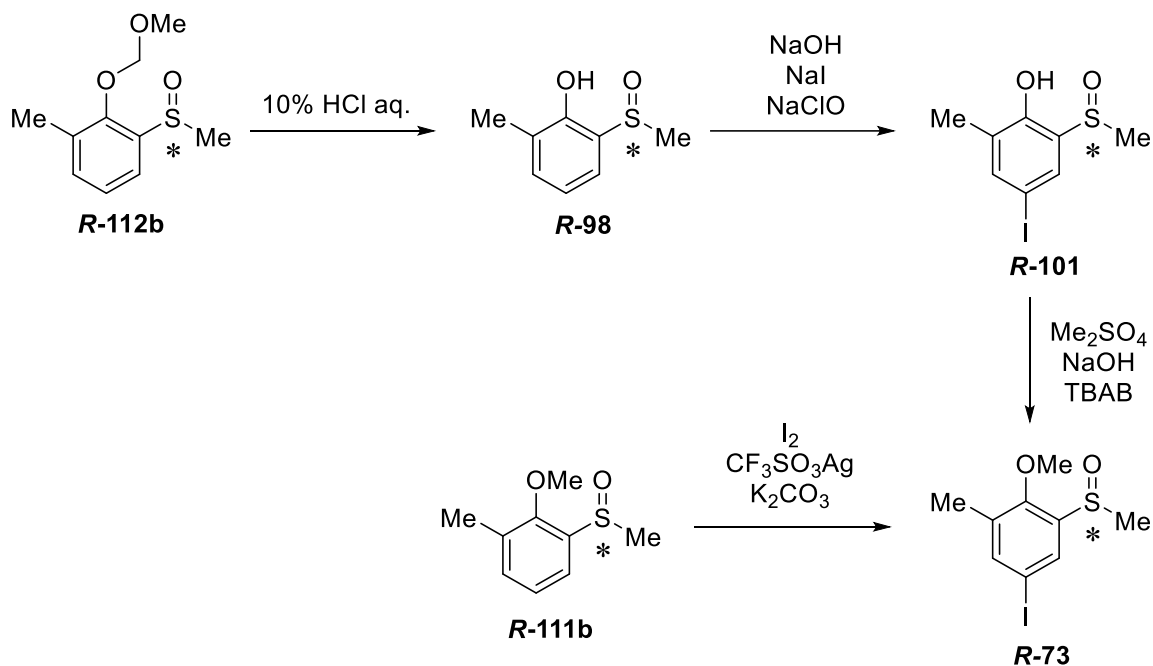
**Table 4.** The effect of ortho oxygen functional groups in Sharpless asymmetric oxidation.<sup>a</sup>



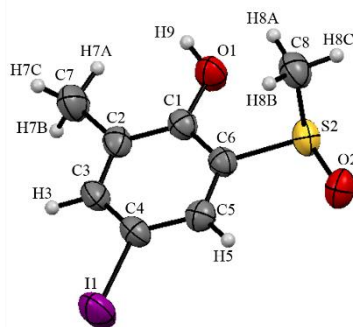
entry	sulfoxide	ligand	$\text{H}_2\text{O}$ (eq.)	yield <sup>b</sup> (%)	e.e. <sup>c</sup> (%)	config.
1	110	L-DET	1.0	51	4.3	$R^{75}$
2	110	L-DET	0	61	3.1	$R^{75}$
3	111a	L-DET	1.0	> 99	83	$R^{76}$
4	111a	L-DET	0	> 99	91	$R^{76}$
5	111b	L-DET	1.0	88	79	$R$
6	111b	L-DET	0	88	89	$R$
7	112a	L-DET	1.0	87	86	$R$
8	112a	L-DET	0	> 99	91	$R$
9	112b	L-DET	1.0	97	87	$R$
10	112b	L-DET	0	99	94	$R$
11	112b	D-DET	0	94	93	$S$

<sup>a</sup> Reaction condition: aryl sulfide /  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  / DET / cumene hydroperoxide (CHP) = 1 : 1 : 2 : 1.1.

<sup>b</sup> Isolated yield with column flash chromatography. <sup>c</sup> Determined by HPLC analyses on CHIRALPAK IF or CHIRALPAK AY-3.



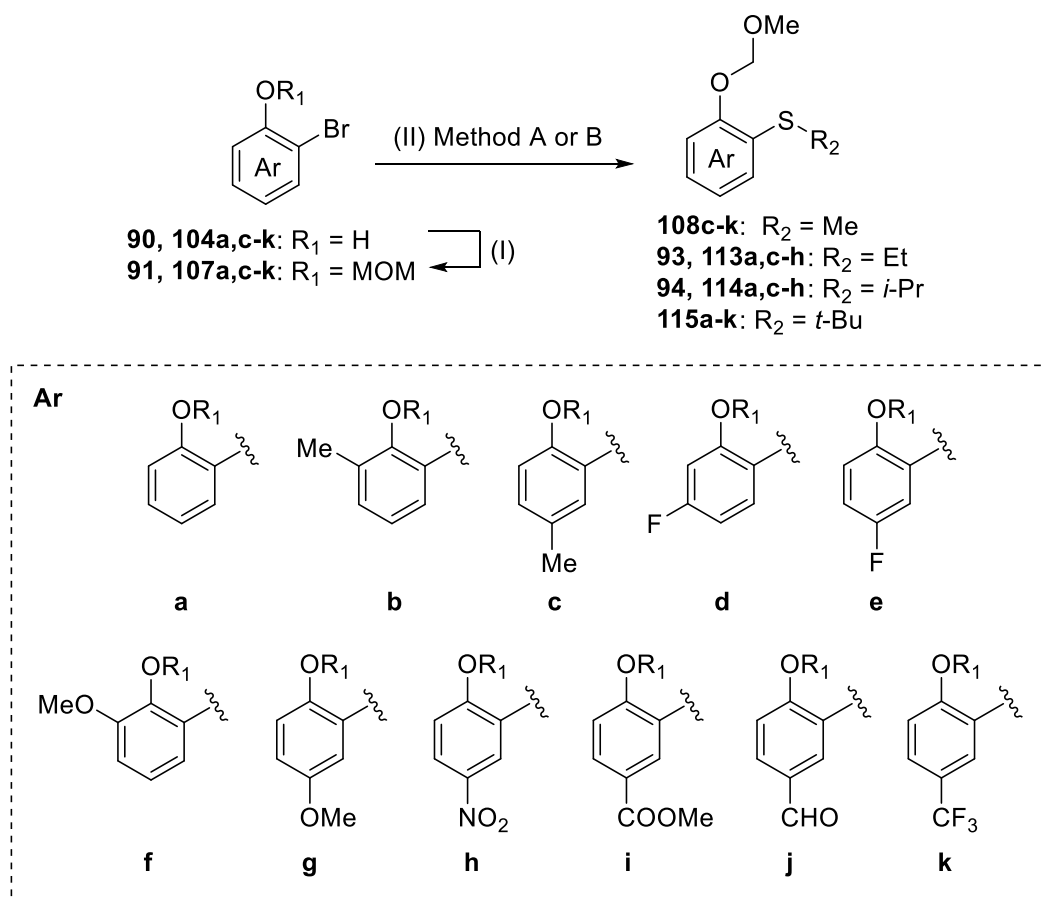
**Scheme 8.** Synthesis of **R-73** for the absolute configuration determination of **111b** and **112b**.



**Figure 25.** X-ray crystallographic analysis of **R-101**.

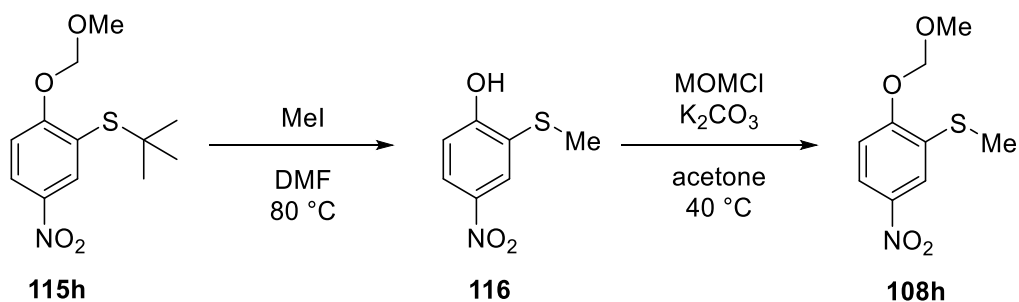
次いで、アルキルアールスルフィドのアルキル基の影響を検討するため、 $R_2$ がメチル基 (Me) の他、置換基サイズの異なるエチル基 (Et)、イソプロピル基 (*i*-Pr)、さらに *tert*-ブチル基 (*t*-Bu) を導入したアールスルフィドに対して反応を試みた。また、酸素官能基以外の置換基をアルキルアールスルフィドの芳香環に導入し、電子的効果についても検討した (Scheme 9、Table 5)。

反応物質のアルキルアールスルフィドはフェノール性ヒドロキシ基を MOM 基で保護した後、Method A: *t*-BuLi とジスルフィドを用いた求核置換反応、または Method B: Pd と Xantphos を用いたカップリング反応によって合成した (Scheme 9) <sup>77,78</sup>。化合物 **108h** については、化合物 **115h** からヨードメタンを用いたアルキル基交換反応によって合成した (Scheme 10) <sup>79</sup>。



(I) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MOM-Cl, acetone, 40 °C, (II) Method A: *t*-BuLi, R<sub>2</sub>S-SR<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C to r.t., Method B-1: *t*-BuONa, *t*-BuSH, cat. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, cat. Xantphos, xylene, reflux; Method B-2: *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, R<sub>2</sub>SH, cat. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, cat. Xantphos, 1,4-dioxane, 70-80 °C; Method B-3: NaSMe, cat. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, cat. Xantphos, 1,4-dioxane, reflux.

**Scheme 9.** Synthesis of alkyl aryl sulfides with various functional groups.



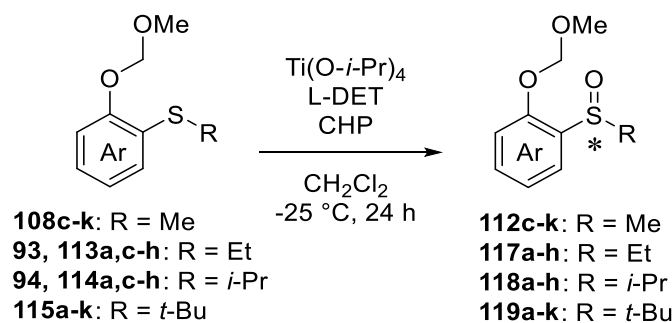
**Scheme 10.** Synthesis of **108h**.

Sharpless 不斉酸化反応の結果を Table 5 に示した。スルフィドの置換基 R に着目すると、Me 基では高エナンチオ選択性で反応が進行し、Et 基、*i*-Pr 基と置換基サイズが大きくなるにつれて

選択性は低下した。しかし、*t*-Bu 基は Et 基や *i*-Pr 基より置換基サイズが大きいにもかかわらず、*i*-Pr 基以上の選択性を示した (Table 5, entry 1-36)。芳香環上の置換基については、電子供与性基よりも電子求引性基を導入した場合に高い選択性を示し、ニトロ基を導入した Ar 基 **h** 置換スルホキシドが高い選択性を示した (entry 27-30)。特に **119h** (R = *t*-Bu) は他の **119a-g** より顕著に選択性が向上した (88% e.e.) (entry 30)。さらに、他の電子求引性基 (エステル、アルデヒド、トリフルオロメチル基) においても、同様に **112i-k** (R = Me)、**119i-k** (R = *t*-Bu) で高い選択性を示した (entry 31-36)。

Sharpless 不斉酸化反応では、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>-酒石酸ジエチル (DET) -クメンヒドロペルオキシド (CHP) 系からなる複合体による立体制御によって、イオウ原子の一方の非共有電子対がエナンチオ選択的に酸化されると考えられている<sup>68,80</sup>。このため、アルキルアリールスルフィドの左右の置換基サイズに差があるほうが有効と考えられ、Me > Et > *i*-Pr の順に選択性が低下したと推測される。加えて、アリール基の電子供与性基と電子求引性基によって選択性が大きく異なることから、スルフィドの左右の置換基の電子密度差も影響していると考えられる。水の影響やアルキル基が *t*-Bu 基の場合においてエナンチオ選択性が向上した要因は明らかではないが、これまでに報告されていない知見を得ることができた。また、これらの結果は、比較的強い活性を示した ADAM **55**、**56** の不斉合成に有用であり、新たなスルホキシド誘導体の合成にも役立つと考えられる。

**Table 5.** Effect of substituents of alkyl aryl sulfides for Sharpless asymmetric oxidation.



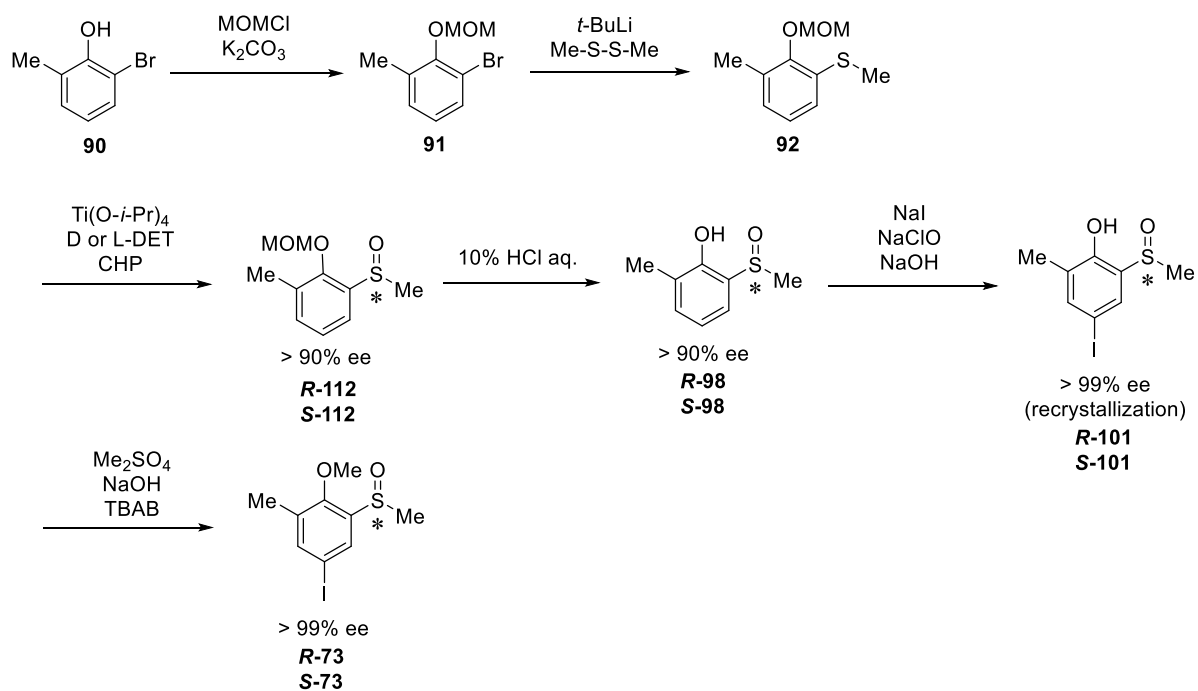
entry	compd.	Ar	R	yield (%) <sup>a</sup>	e.e. (%) <sup>b</sup>	[α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> (in CHCl <sub>3</sub> )
1	<b>117a</b>	a	Et	88	68	+215.3 ( <i>c</i> = 3.2)
2	<b>118a</b>	a	<i>i</i> -Pr	79	26	+81.3 ( <i>c</i> = 3.1)
3	<b>119a</b>	a	<i>t</i> -Bu	78	64 (98) <sup>c</sup>	+160.1 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 3.1)
4	<b>117b</b>	b	Et	85	67	+215.5 ( <i>c</i> = 3.6)
5	<b>118b</b>	b	<i>i</i> -Pr	80	33	+103.8 ( <i>c</i> = 3.6)
6	<b>119b</b>	b	<i>t</i> -Bu	50	55	+146.0 ( <i>c</i> = 1.6)
7	<b>112c</b>	c	Me	83	95	+213.2 ( <i>c</i> = 1.5)
8	<b>117c</b>	c	Et	> 99	74	+191.4 ( <i>c</i> = 1.5)
9	<b>118c</b>	c	<i>i</i> -Pr	75	41	+85.6 ( <i>c</i> = 1.9)
10	<b>119c</b>	c	<i>t</i> -Bu	68	65 (> 99) <sup>c</sup>	+189.8 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.2)
11	<b>112d</b>	d	Me	87	93	+235.8 ( <i>c</i> = 1.4)
12	<b>117d</b>	d	Et	94	62	+179.3 ( <i>c</i> = 2.6)

<b>13</b>	<b>118d</b>	d	<i>i</i> -Pr	98	15	+35.7 ( <i>c</i> = 2.0)
<b>14</b>	<b>119d</b>	d	<i>t</i> -Bu	77	62 (87) <sup>c</sup>	+94.1 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.4)
<b>15</b>	<b>112e</b>	e	Me	91	92 (> 99) <sup>c</sup>	+249.0 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 3.1)
<b>16</b>	<b>117e</b>	e	Et	> 99	68	+177.4 ( <i>c</i> = 4.1)
<b>17</b>	<b>118e</b>	e	<i>i</i> -Pr	82	38	+108.9 ( <i>c</i> = 1.6)
<b>18</b>	<b>119e</b>	e	<i>t</i> -Bu	61	67	+149.6 ( <i>c</i> = 1.4)
<b>19</b>	<b>112f</b>	f	Me	72	93	+159.0 ( <i>c</i> = 1.4)
<b>20</b>	<b>117f</b>	f	Et	64	66	+131.5 ( <i>c</i> = 2.1)
<b>21</b>	<b>118f</b>	f	<i>i</i> -Pr	68	16	+25.5 ( <i>c</i> = 1.5)
<b>22</b>	<b>119f</b>	f	<i>t</i> -Bu	44	47 (68) <sup>c</sup>	+77.8 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.1)
<b>23</b>	<b>112g</b>	g	Me	99	92	+195.4 ( <i>c</i> = 1.5)
<b>24</b>	<b>117g</b>	g	Et	92	78	+159.8 ( <i>c</i> = 2.1)
<b>25</b>	<b>118g</b>	g	<i>i</i> -Pr	60	55	+130.6 ( <i>c</i> = 1.5)
<b>26</b>	<b>119g</b>	g	<i>t</i> -Bu	78	51 (97) <sup>c</sup>	+171.4 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.1)
<b>27</b>	<b>112h</b>	h	Me	91	99 (> 99) <sup>c</sup>	+200.0 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.1)
<b>28</b>	<b>117h</b>	h	Et	97	78	+177.7 ( <i>c</i> = 1.8)
<b>29</b>	<b>118h</b>	h	<i>i</i> -Pr	85	61	+136.8 ( <i>c</i> = 1.3)
<b>30</b>	<b>119h</b>	h	<i>t</i> -Bu	82	88	+157.0 ( <i>c</i> = 1.7)
<b>31</b>	<b>112i</b>	i	Me	> 99	96 (> 99) <sup>c</sup>	+178.0 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.3)
<b>32</b>	<b>119i</b>	i	<i>t</i> -Bu	54	87 (> 99) <sup>c</sup>	+173.2 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.2)
<b>33</b>	<b>112j</b>	j	Me	84	96 (> 99) <sup>c</sup>	+203.5 <sup>d</sup> ( <i>c</i> = 1.2)
<b>34</b>	<b>119j</b>	j	<i>t</i> -Bu	> 99	76	+143.0 ( <i>c</i> = 4.0)
<b>35</b>	<b>112k</b>	k	Me	87	94	+194.4 ( <i>c</i> = 1.1)
<b>36</b>	<b>119k</b>	k	<i>t</i> -Bu	55	66	+123.9 ( <i>c</i> = 1.0)

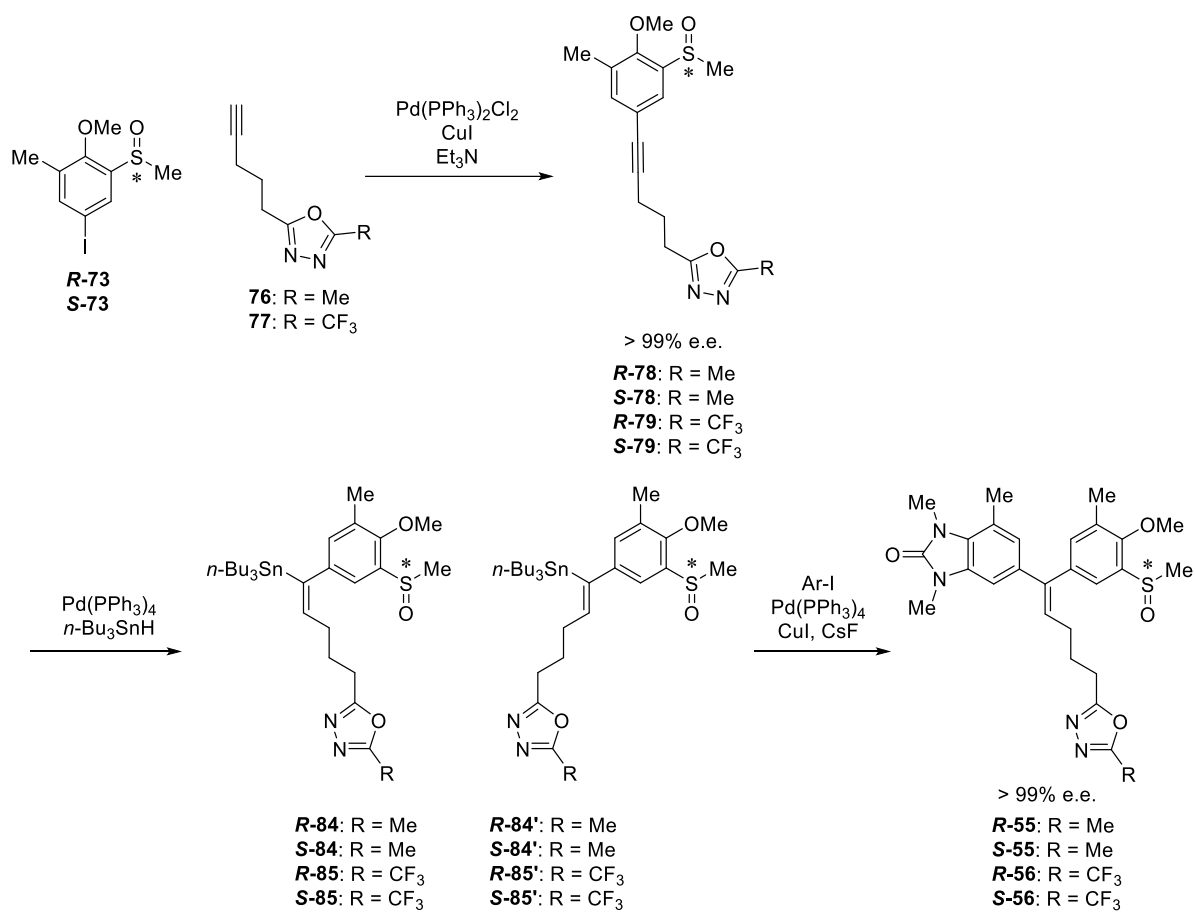
<sup>a</sup> Isolated yield via column flash chromatography. <sup>b</sup> Determined by HPLC analyses on CHIRALPAK IF or CHIRALPAK AY-3. <sup>c</sup> Enantiomeric excess (e.e.) after one recrystallization. <sup>d</sup> Specific rotation after one recrystallization.

#### 第4節 キラルスルホキシドを導入した新規 ADAM 誘導体の合成

条件検討を行った Sharpless 不斉酸化反応の条件を用いて、キラルスルホキシドユニット **R-73**、**S-73** を高い光学純度 (>99% e.e.) でエナンチオ選択的に合成した (Scheme 11)。キラルスルホキシドユニット **73** の絶対配置の決定については第3章第3節に記載した (Scheme 8, Figure 25)。次いで、合成したキラルスルホキシドユニット **73** を用いて、パラジウム触媒反応 (Sonogashira coupling、Hydrostannation、Stille coupling) により、ADAM **55**、**56** のそれぞれエナンチオマーを非常に高い光学純度 (>99% e.e.) で合成することに成功した (Scheme 12)。Hydrostannation の際に、幾何異性体がわずかに生成していることを <sup>1</sup>H NMR で確認したが、最終工程の Stille カップリングで分離除去した。



Scheme 11. Synthesis of chiral sulfoxide.



**Scheme 12.** Synthesis of ADAM **55** and **56** with chiral sulfoxides.

## 第 5 節 キラルスルホキシド導入新規 ADAM 誘導体の生物活性評価

ラセミ体 *rac-55*、*rac-56* および、キラル体 *R-55*、*S-55*、*R-56*、*S-56* を用いて、酵素レベルでの逆転写酵素阻害活性 ( $IC_{50}$ ) の測定を行った (Table 6)。また、コントロールとして従来の誘導体でも最も強い阻害活性 ( $IC_{50}$ ) を示す ADAM 4 および承認薬のネビラピンを用いた。活性測定の結果、オキサジアゾール環上にメチル基を導入した ADAM 55 では良好な活性は得られなかったが、トリフルオロメチル基を導入した ADAM 56 では中程度の活性を示した。また、エナンチオマー間を比較すると、ADAM 55、56 の両方で S 体よりも R 体の方が強い活性であった。しかし、これらスルホキシド誘導体の  $IC_{50}$  は、 $EC_{50}$  と同様に、ADAM 4 やネビラピンよりも低い値であった。そこで、スルホキシド置換基が抗 HIV-1 活性に及ぼす影響を明らかにするため、スルホキシド誘導体の中で最も良好な活性を示した ADAM 56 のエナンチオマーに対して計算化学的に相互作用解析を行った。

**Table 6.** Reverse transcriptase inhibitory activity of racemic and chiral ADAM 55 and 56.

Compound	$IC_{50}^a$ ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SD <sup>b</sup>
<i>rac-55</i>	39.48 $\pm$ 2.57
<i>R-55</i>	40.06 $\pm$ 1.39
<i>S-55</i>	143.19 $\pm$ 12.95
<i>rac-56</i>	10.40 $\pm$ 1.07
<i>R-56</i>	6.34 $\pm$ 0.37
<i>S-56</i>	8.80 $\pm$ 0.02
4	0.31 $\pm$ 0.01
Nevirapine	1.22 $\pm$ 0.03

<sup>a</sup> Inhibitory activity versus the HIV-1 RT with poly(rA):oligo(dT) as the template primer. <sup>b</sup> SD of at least two separate experiments.

スルホキシド誘導体 56 のエナンチオマーに対する MD シミュレーションでは、エナンチオマー間でスルホキシドの酸素原子やメチル基の向きが異なるコンフォメーションを示した (Figure 26)。さらに FMO 解析の結果、R 体の方が Try181 や Trp229 との相互作用は強く、一方で Lys103 に対しては S 体の方がわずかに強い相互作用を示した (Figure 26)。スルホキシド誘導体では R 体の方が活性は強い傾向であることから、Lys103 との水素結合よりも Try181 や Trp229 との相互作用の方が活性に寄与している可能性がある。エナンチオマー間の差は大きい値ではなく、構造活性相関の解明のためにはさらなる解析が必要である。

また、従来のチオエステルを有する ADAM4 と相互作用を比較すると、Tyr181 や Trp229 に対して大きな差は見られないが、Lys103 に対して非常に強い静電相互作用を示した (Figure 26)。しかし、スルホキシド誘導体は従来のチオエステル誘導体よりも低活性であり (Table 5)、スルホキシド誘導体では活性と相互作用解析との間に相関はみられなかった。そのため、スルホキシド誘導体の活性低下は NNRTI 結合部位の侵入過程において影響を及ぼしていると推測される。ADAM や逆転写酵素は生体内で水和により安定化されるが、ADAM が疎水性ポケットの結合部位に侵入する際には水和水を解放する必要がある。そのため、非常に高い極性官能基であるスルホキシドを導入した誘導体では、従来のチオエステル誘導体と比較して強い水和を受け、NNRTI 結合部位への侵入が抑制された可能性が考えられる。侵入過程への影響を明らかにするためには、NNRTI 結合部位内部での相互作用解析だけでは不十分であり、今後 MD シミュレーションによる NNRTI 結合部位への侵入過程の解析や水和エネルギーを検討する必要がある。

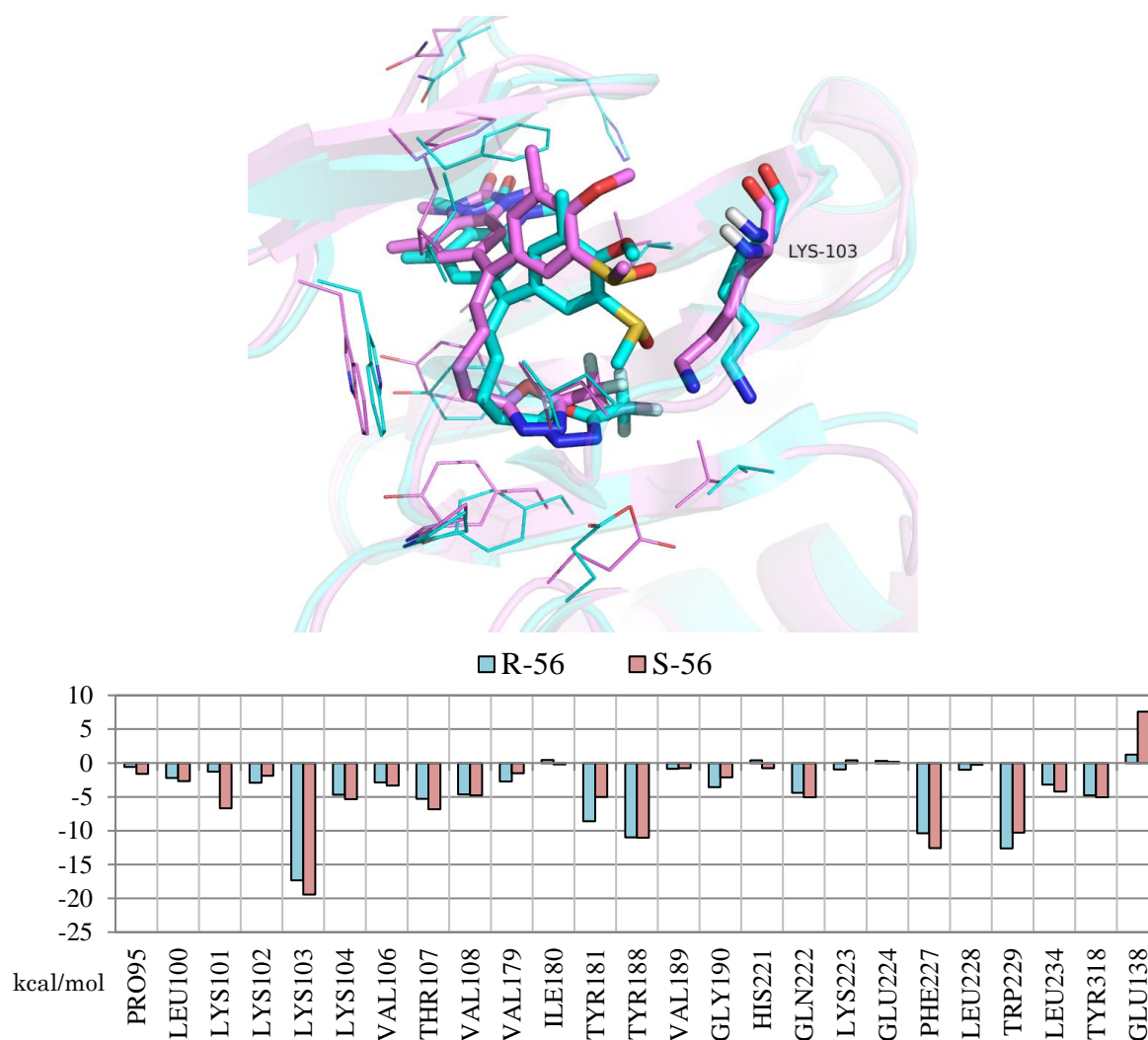


Figure 26. MD and FMO analyses for ADAM R-56 and S-56.

## 第6節 ヒドロキシメチル基導入新規 ADAM 誘導体の合成

新たに Leu228 主鎖カルボニル基または Tyr188 ヒドロキシ基と水素結合を形成することを目的に、ベンゾオキサゾロン環およびベンゾイミダゾロン環にヒドロキシメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体 **120-123** の4種類を合成した (Figure 27)。また、オキサジアゾール環上の置換基には、従来の誘導体で高い抗 HIV-1 活性を示しているトリフルオロメチル基を導入した。

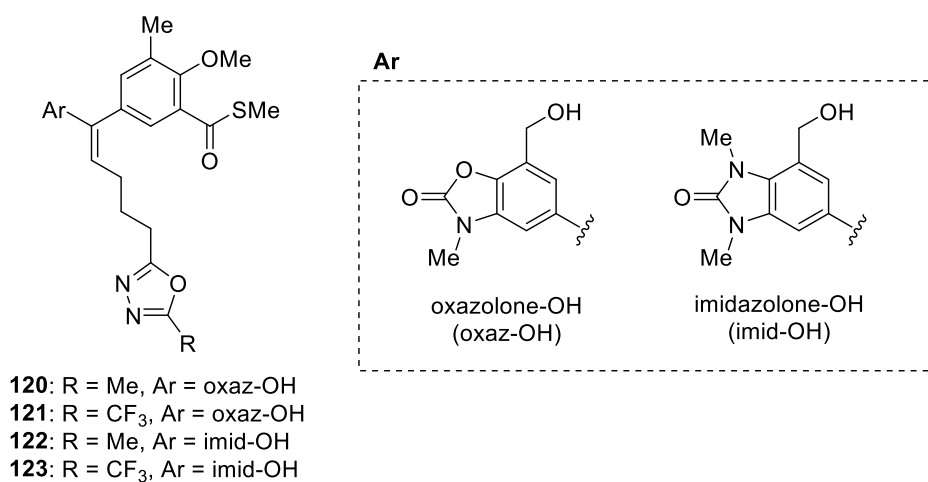
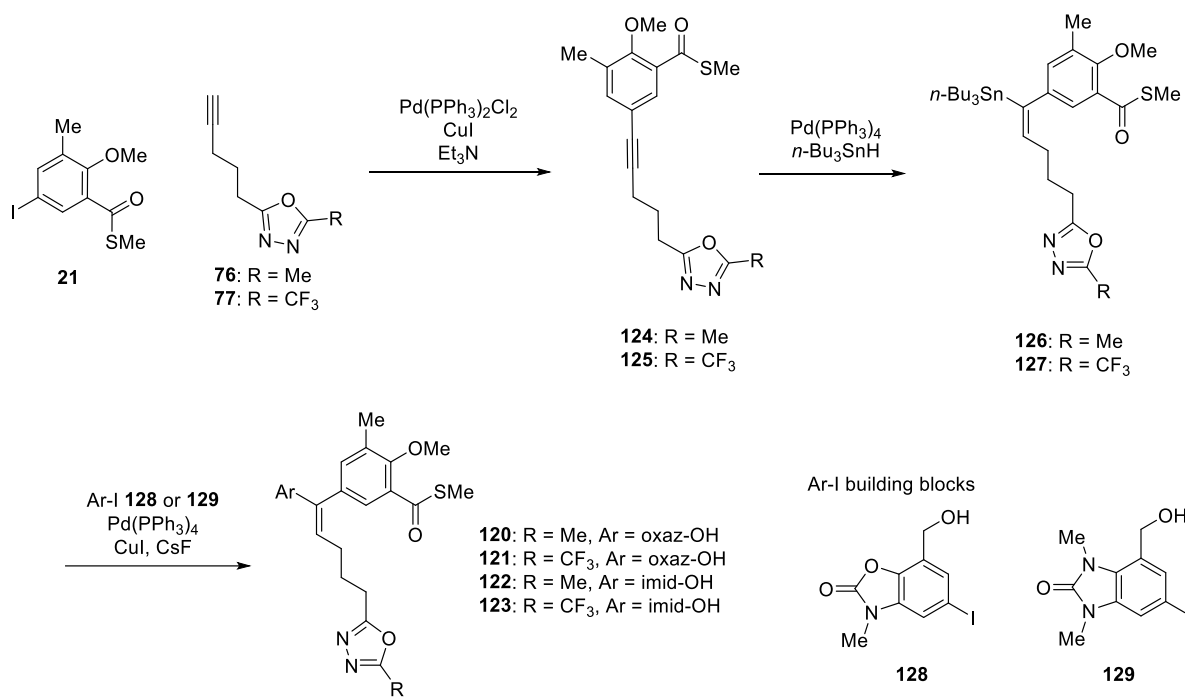


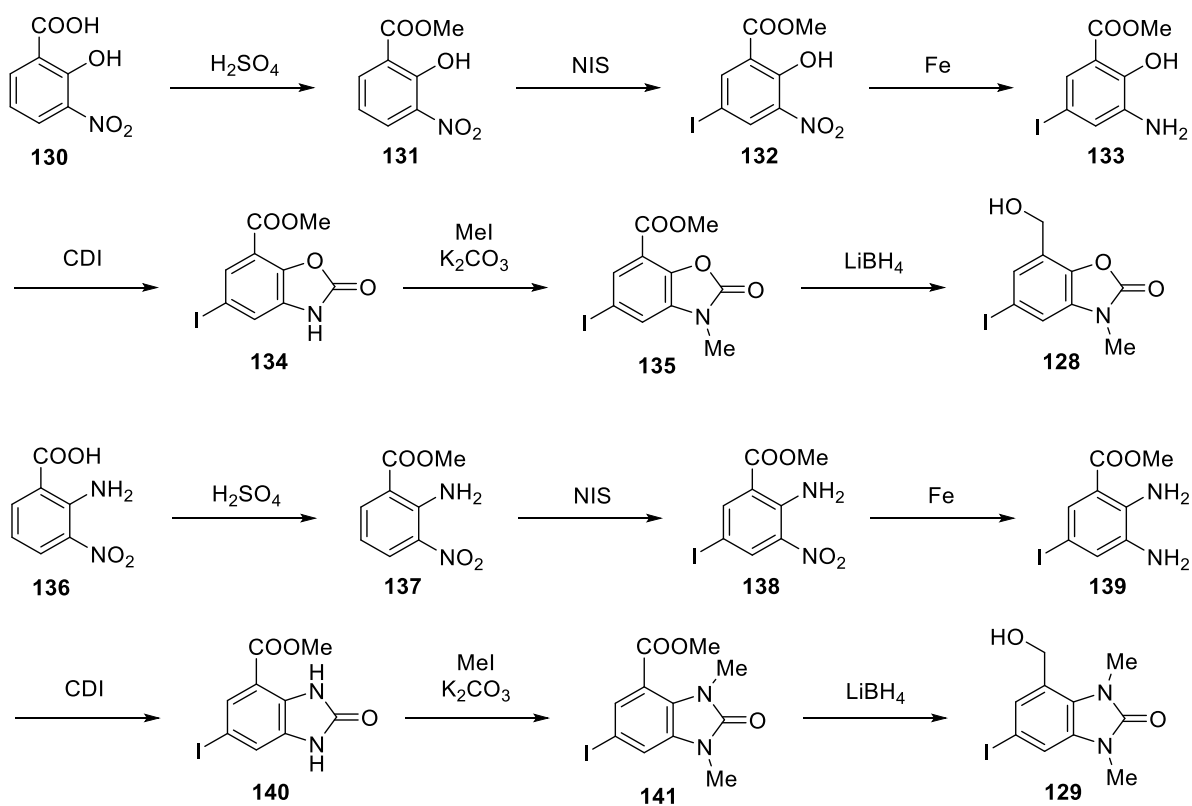
Figure 27. New designed ADAMs with hydroxymethyl group.

ヒドロキシメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体は、従来の合成法であるパラジウム触媒反応 (Sonogashira カップリング、Hydrostannation、Stille カップリング) を用いることで全 15 工程を経て合成することに成功した (Scheme 13)。Stille カップリングにおいては、合成した oxa-OH ユニット **128** および imid-OH ユニット **129** を導入した。

oxaz-OH ユニット **128** および imid-OH ユニット **129** は、どちらもエステル化<sup>81</sup>、ヨウ素化<sup>82</sup>、鉄粉を用いたニトロ基の還元反応<sup>83</sup>、CDI (1,1'-Carbonyldiimidazole) を用いた環化反応<sup>84</sup>、*N*-メチル化<sup>85</sup>、そして水素化ホウ素リチウムによるエステルの還元反応<sup>86</sup>による 6 工程 (収率 21%、22%) を経て合成した (Scheme 14)。ほとんどの工程において高収率での合成が可能であったが、最終工程の還元反応では、oxaz-OH ユニット **128** を安定して精製することが困難であり、低収率 (35%) となった。一方で、ベンゾイミダゾロン環の場合は、2つのアミド窒素の *N*-メチル化反応が完全に進行せず、未反応物質およびモノメチル化体が生じることから低収率 (42%) となった。



**Scheme 13.** Synthesis of new ADAMs **120-123** with hydroxymethyl group.



**Scheme 14.** Synthesis of oxaz-OH unit **128** and imid-OH unit **129**.

## 第7節 ヒドロキシメチル基導入新規 ADAM 誘導体の生物活性評価

合成したヒドロキシメチル基導入新規 ADAM 誘導体 **120-123** を用いて、酵素レベルでの逆転写酵素阻害活性 ( $IC_{50}$ ) の測定を行った (Table 7)。また、コントロールとして従来の誘導体でも最も強い阻害活性 ( $IC_{50}$ ) を示す ADAM **4** および承認薬のネビラピンを用いた。活性測定の結果、ヒドロキシメチル基を導入した ADAM 誘導体 **120-123** のすべてが従来の誘導体よりも強い阻害活性を示した。オキサジアゾール環上にトリフルオロメチル基を導入した **121**、**123** では非常に強い阻害活性を示し、特にベンゾイミダゾロン環をもつ **123** は ADAM **4** の約 14 倍活性が強く、従来の誘導体の中で最も強い阻害活性 ( $IC_{50}$ ) であった。従来の誘導体と同様、トリフルオロメチル基およびベンゾイミダゾロン環によって活性の向上が見られた。

**Table 7.** Reverse transcriptase inhibitory activity of novel ADAM **120-123** with hydroxymethyl group.

Compound	$IC_{50}^a$ ( $\mu$ M) $\pm$ SD <sup>b</sup>
<b>120</b>	0.23 $\pm$ 0.02
<b>121</b>	0.049 $\pm$ 0.001
<b>122</b>	0.23 $\pm$ 0.02
<b>123</b>	0.022 $\pm$ 0.004
<b>4</b>	0.31 $\pm$ 0.01
<b>Nevirapine</b>	1.22 $\pm$ 0.03

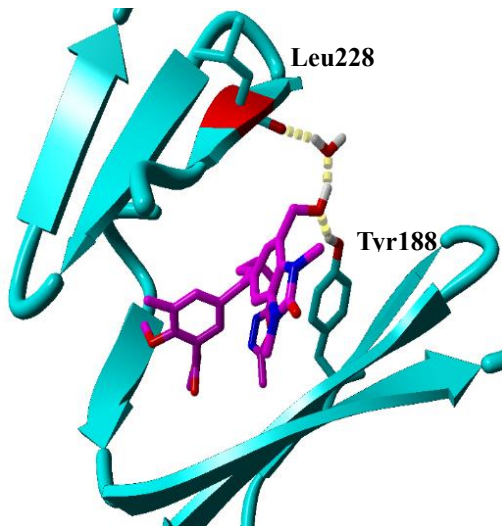
<sup>a</sup> Inhibitory activity versus the HIV-1 RT with poly(rA):oligo(dT) as the template primer. <sup>b</sup> SD of at least two separate experiments.

従来の誘導体と比較して、ヒドロキシメチル基を導入したことにより逆転写酵素阻害活性は大幅に向上した。活性向上の要因を明らかにするため、ヒドロキシメチル基の相互作用に着目して MD 解析を行った。

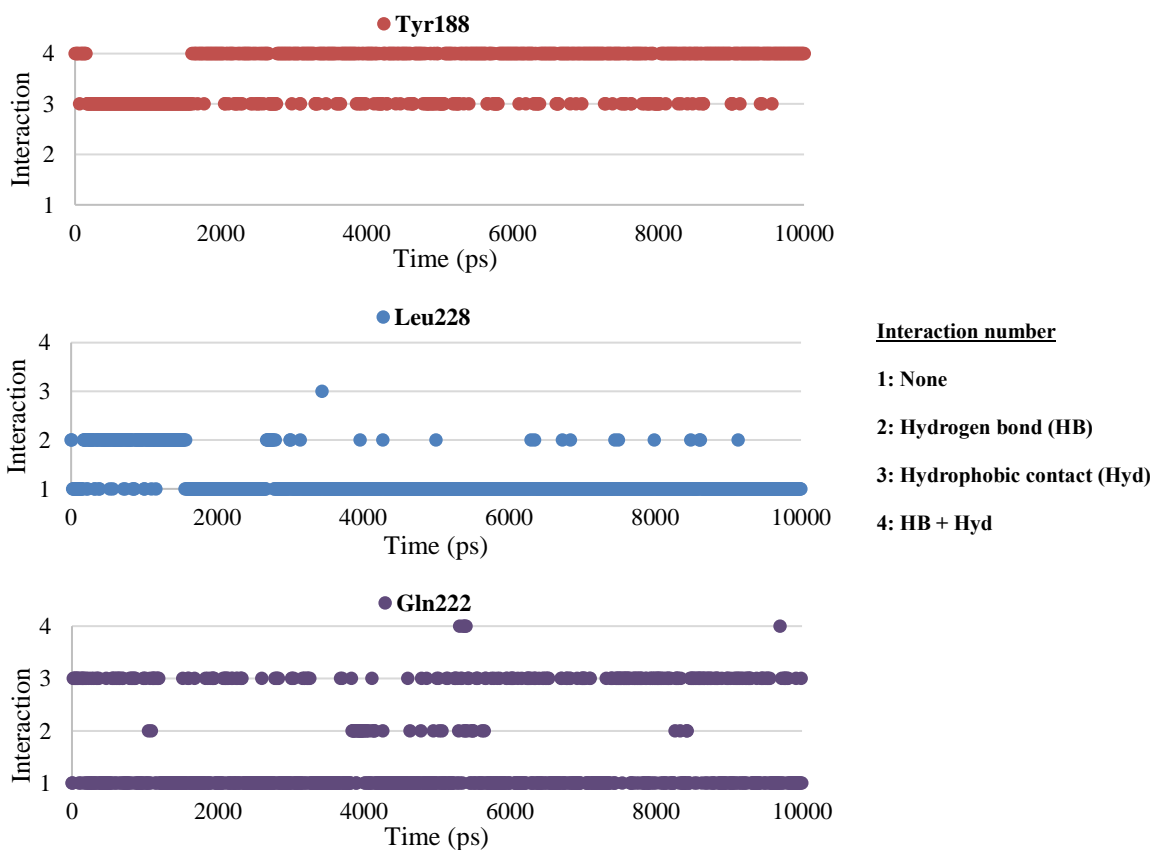
MD シミュレーションによる相互作用解析の結果、ヒドロキシメチル基は近傍の Tyr188 のヒドロキシ基および Leu228 主鎖カルボニル基との直接的または水分子を介した水素結合が観測された (Figure 28)。Tyr188 との直接的な水素結合は高頻度で観測され、運動性が高い領域に存在する Gln222 との水素結合よりも安定な相互作用を示した (Figure 29)。Tyr188 は ADAM のアルキル側鎖と分散相互作用も形成していることから、重要なアミノ酸残基であると考えられる。

さらに、逆転写酵素の RMSF 解析によって、Leu228 周囲のアミノ酸配列 (p66 サブユニット 226-280、293-318) の運動性の低下がみられた (Figure 30a,b)。アロステリック酵素の一つである逆転写酵素は、タンパク質のコンフォメーション変化が活性発現に重要であり、タンパク質の運動性変化は活性に影響を及ぼす可能性がある。Leu228 周囲の領域は逆転写酵素活性部位の一部

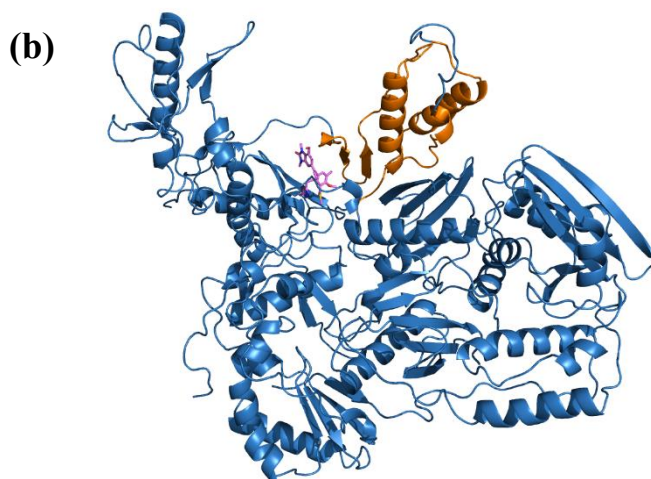
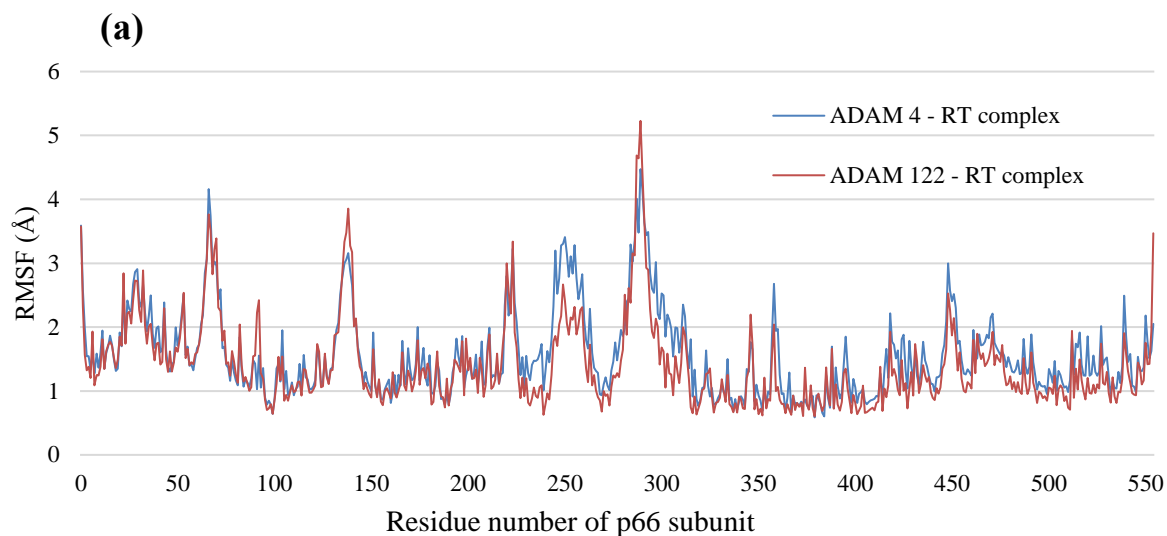
を構成しており、ヒドロキシメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体がこの活性領域の運動性低下を引き起こすことにより、逆転写酵素活性を阻害すると推測される。



**Figure 28.** Interaction with Tyr188 and Leu228 in MD simulated ADAM 122 – RT complex.



**Figure 29.** Time-dependent intermolecular interaction for the reverse transcriptase p66 subunit.



**Figure 30.** (a) Comparison of RMSF for p66 subunit of ADAM 4 – RT complex and ADAM 122 – RT complex. (b) Structure of MD simulated ADAM 122 – RT complex. Areas with reduced mobility are orange.

計算化学的解析により、ヒドロキシメチル基を導入した新規 ADAM 誘導体の非常に強い逆転写酵素阻害活性は、Leu228 および Tyr188 に対する水素結合形成に起因していると推測される。これまでに Leu228 および Tyr188 ヒドロキシ基との相互作用を形成した NNRTI は報告されていない。また、Leu228 には薬剤耐性変異株が報告されていないことから、既存の変異株に対して有効性を示す可能性があり、今後、細胞レベルで活性 ( $EC_{50}$ ) を測定し評価する必要がある。

## 結論

生体内により近似した条件で MD シミュレーションおよび FMO 法による相互作用解析を行うことによって、これまで不明瞭であった置換基効果を明らかにし、さらに計算化学的解析に基づいて新規 ADAM 誘導体を開発した。

水分子を考慮した相互作用解析および結合部位におけるコンフォメーション変化の評価を行い、ADAM 誘導体のベンゾオキサゾロン環部位およびチオエステル部位は水分子を介した水素結合ネットワークが形成されることを見出した。また、これまで予測されていた Lys223 や Lys103 の側鎖アンモニウムイオンとの相互作用は観測されず、ベンゾオキサゾロン部位では新たに Gln222 や His221 などとの相互作用の形成が強く示唆された。総合的な解析の結果、ADAM 誘導体の相互作用と生物活性の間に相関を見出すことができた。特に、ベンゾイミダゾロン環は Gln222 や His221 との相互作用が増強し、生物活性も大幅に向上していることから、非所に有効な置換基であると考えられる。また、MD シミュレーションによって、NNRTI 結合部位における個々のアミノ酸残基の運動性の評価が可能となり、ADAM 誘導体のアルキル側鎖部位とチオエステル部位は運動性が低く安定した相互作用を形成しているのに対し、ベンゾオキサゾロン環近傍のアミノ酸残基や、オキサジアゾール環は運動性が非常に高いことが明らかとなった。

アルキル側鎖にイオウ原子を導入した ADAM 誘導体およびスルホキシドを導入した ADAM 誘導体の活性は中程度であったが、変異株 L100I、K103N、E138K に対して有効性を示した。また、これら誘導体においてもベンゾイミダゾロン環を有する誘導体が高い生物活性を示し、第 1 章での相互作用解析を裏付ける結果が得られた。側鎖にイオウ原子を導入した誘導体においては、Trp229 との相互作用の重要性が明らかとなり、今後の ADAM 誘導体の開発を進展させる知見を得ることができた。スルホキシドを導入した誘導体では、エナンチオマー間で相互作用が大きく異なる可能性があるため、簡便で大量合成に適したキラルスルホキシドの合成法を検討し、ADAM 誘導体への導入を行った。さらに、酵素レベルでの活性測定を行い、エナンチオマー間の活性を比較した。しかしながら、これらスルホキシド誘導体においては活性と相互作用に相関性がないことから、NNRTI 結合部位への侵入過程において、スルホキシドが影響を及ぼしていると推測される。このことから、今後は結合部位への侵入過程においても計算化学的に検討を行う必要がある。また、ヒドロキシメチル基を導入した誘導体は、従来の誘導体よりも強い阻害活性を示した。また、ヒドロキシメチル基を導入した誘導体においても、ベンゾイミダゾロン環やオキサジアゾール環上のトリフルオロメチル基によって活性が向上する結果が得られた。このことから、ベンゾオキサゾロン環、オキサジアゾール環上のトリフルオロメチル基に加えて、本研究で新たに見出したヒドロキシメチル基は ADAM の生物活性に非常に重要な置換基であると言える。また、MD シミュレーションの解析によって、ヒドロキシメチル基を導入した誘導体の阻害活性向上は、逆転写酵素の運動性低下に起因している可能性が示唆された。これらヒドロキシ

メチル基の相互作用および逆転写酵素の運動性の変化に関する知見も、ADAM 誘導体の開発に有用である。

計算化学的解析において、変異株による生物活性への影響やオキサジアゾール部位の相互作用などの解明すべき点はまだ残されているが、より長時間の MD シミュレーション時間による解析を行うことによって解決できるものと思われる。

以上より、本論文では MD シミュレーションおよび FMO 法による相互作用解析および新規誘導体の活性評価を行うことによって、構造活性相関をより明らかにし、ADAM 誘導体の開発の発展に有益な情報を得ることに成功した。

## 謝辞

本研究に際して、ご指導とご鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科医薬品化学講座 教授 坂本 武史 先生に心より深く感謝いたします。

また、数々の有益かつ適切なお助言、ご指導を賜りました城西大学薬学部薬学科医薬品化学研究室 准教授 高山 淳 先生、助手 玄 美燕 先生に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり、終始貴重なお助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科生物有機化学講座 教授 杉田 義昭 先生、機能性食品科学講座 教授 古旗 賢二 先生に深謝の意を表します。

本論文作成、学位論文審査にあたり、ご教授とご校閲を賜りました城西大学大学院薬学研究科有機薬化学講座 教授 山ノ井 孝 先生、衛生化学講座 教授 工藤 なをみ 先生、製剤学講座 教授 夏目 秀視 先生に感謝の意を表します。

本研究の X 線結晶構造解析を測定して頂いた城西大学理学部化学科無機化学研究室 教授 宮前 博 先生に感謝の意を表します。

本研究の生物活性の測定をしていただいた Purdue 大学医薬品化学・分子薬理学研究科 教授 Mark S. Cushman 先生、Rega Institute for Medical Research Christophe Phannecouque 博士、ImQuest BioSciences Robert W. Buckheit, Jr. 博士と Tracy L. Hartman 博士に感謝の意を表します。

本研究の理論計算を実行するにあたり、貴重なお助言とご指導を賜りました星薬科大学薬学部薬品物理化学研究室 准教授 福澤 薫 先生に深く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、城西大学薬学部薬学科医薬品化学研究室配属生の皆様には、有機合成実験のご協力を頂きました。深く感謝いたします。また、NMR スペクトル、MS スペクトル、元素分析の測定を行っていただきました城西大学中央機器センターの皆様には感謝いたします。

最後に、大学院博士課程への進学を承諾し、支援して下さった家族に心より感謝いたします。

## 実験の部

### 極小化計算

ADAM 4 と逆転写酵素の X 線結晶構造 (PDB code: 3IRX) を PDB サイトからダウンロードした。Maestro モデリングソフト (Schrödinger K.K.) を用いて、3IRX の構造に水素を付加し、真空条件 (Solvent: none) もしくは水和条件 (Solvent: water) において、OPLS3 力場で PRCG method で極小化計算を行った。この際、リガンド周囲 12Å 以内を Freely moving atoms (Shell 1) とし、Shell 1 からさらに周囲 12Å のアミノ酸残基に拘束条件 (Force constant: 200) を設定し (Shell 2)、Shell 2 からさらに周囲 15Å のアミノ酸残基の座標を固定した (Frozen 領域、Shell 3)。また、エネルギーの収束勾配を 0.1 kcal/mol/Å とし、計算終了後収束条件を満たしたことを確認した。また、結晶構造にはない誘導体 (ADAM3、5、11、13) は、MD シミュレーションによって得られた ADAM 4-RT 複合体構造を用いて、Maestro によりリガンドの構造をそれぞれの誘導体に変換した後、同様の条件で極小化計算を行った。なお、MD シミュレーション後の構造に対しては、Sybyl-X 2.1.1 モデリングソフト (Tripos Inc. Louis, MO) を用いて、AMBER7 FF99 力場、Powell Method、エネルギー収束勾配 0.05 kcal/mol/Å で極小化計算を行うことで、立体障害を緩和した。

### MD シミュレーション

MD シミュレーションは、モデリングソフトの一つである YASARA 17.8.15 を用いて行った (ForceField: AMBER14、Cutoff 8 Å、Timestep: 分子内 1.25 fs, 分子間 2.5 fs)。温度および圧力はそれぞれ一定の条件で行った (NPT ensemble)。シミュレーションセルは、逆転写酵素の周囲 20 Å に対して水 (0.997 g/mL) を満たした Cube 型セルを設定し (Boundary periodic condition)、シミュレーション前には、構造の緩和を行うため ADAM-RT 複合体および水分子に対して、steepest descent 法によるエネルギーの極小化を行った。また、より生体内の環境を再現するため、pH および浸透圧は、それぞれ pH 7.4、0.9% NaCl に設定した。シミュレーションは、YASARA が提供しているシミュレーションスクリプト (md\_run.mcr) に従って行い、トラジェクトリー解析にも同様にスクリプト (md\_analysis.mcr、md\_analysisres.mcr、md\_bindenergy.mcr) を使用して行った<sup>45-47</sup>。構造のデータは 10ps ごとに記録を行った。

### FMO 計算

極小化計算を行った ADAM-RT 複合体構造に対して、Sybyl-X モデリングソフトを用いて、リガンド周囲 20 Å から外部のアミノ酸残基を削除した。末端アミノ酸を中性に処理し、AMBER7 FF99 力場、Powell Method、エネルギー収束勾配 0.05 kcal/mol/Å で水素原子のみを極小化した。FMO のインプットファイルを BioStation Viewer 5.0 (みずほ情報総研) によって作成した。FMO

計算はリガンド周囲約 200 残基のアミノ酸に対して、ABINIT-MP Open Ver.1 Rev.15 を用いて実行した (Calculation level: MP2/6-31G\*)。

### 細胞内抗 HIV-1 アッセイ

細胞内抗 HIV-1 アッセイはベルギー・ルーバン大学レガ医学研究所 Christophe Phannecouque 博士により行われた。MT-4 細胞におけるウイルス誘導細胞変性効果の抑制と HIV 増殖下の細胞生存率は XTT テトラジウム染色によって測定した。MT-4 細胞 ( $2.5 \times 10^3$  cell/well) は、10% FBS、2 mM l-glutamine、100 U/mL ペニシリン、100  $\mu$ g/mL ストレプトマイシンを添加した RPMI 培地 (96 ウェル U-bottomed tissue culture プレート) に播種した。希釈した試験化合物と HIV-1<sub>IMB</sub> をプレートに加え、37°C、5% CO<sub>2</sub> 存在下で 6 日間培養し、XTT 染色によって細胞生存率を測定し、EC<sub>50</sub> および CC<sub>50</sub> を得た。細胞培養プレートの吸光度は、Softmax Pro 4.6 software を用いて 450 nm から 650 nm の分光測定によって決定した。同様に、他の 7 種類の変異株 (L100I、K103N、Y181C、Y188L、E138K、F227L+V106A、K103N+Y181C) に対してもアッセイを行った。

### RT-assay

RT-assay はハムリー株式会社により行われた。被験化合物を DMSO に溶解させ、0.001  $\mu$ M、0.01  $\mu$ M、0.1  $\mu$ M、1  $\mu$ M、10  $\mu$ M、100  $\mu$ M、300  $\mu$ M、および 1000  $\mu$ M の濃度で RT-assay を行った。0.4 units の組換え HIV-1 Reverse transcriptase (Abcom) および EnzChek<sup>®</sup> Reverse Transcriptase Assay Kit (Thermo Fisher SCIENTIFIC, 製品番号 E-22064) を用いて RT-assay を行い、マルチマイクロプレートリーダー (プロメガ株式会社、GloMax-Multi + Detection System) を用いて測定した。なお各サンプルは duplicate で行い、HIV-1 reverse transcriptase の検量線は 0.02 – 0.5 units の範囲とした。測定結果は、検量線から得られた HIV-1 reverse transcriptase (unit) をもとに DMSO のみ (0.000  $\mu$ M) を 100% としたときの RT Activity (%) を算出し、IC<sub>50</sub> を得た。

### 化合物合成

試薬及び溶媒は市販品を生成することなく使用し、特に記載しない限り、単離した化合物の収率を記載した。カラムクロマトグラフィーによる精製、分離にはシリカゲル (40-50  $\mu$ m) または活性アルミナ (about 75  $\mu$ m) を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定には、Varian 400-MR を用いて測定し、<sup>1</sup>H NMR スペクトルは 400 MHz、<sup>13</sup>C NMR スペクトルは 100 MHz で測定した。重クロロホルム溶媒の場合はテトラメチルシラン、重メタノール溶媒の場合はメタノール、重ジメチルスルホキシドの場合はジメチルスルホキシドを内部標準として測定し、ppm 単位で記載した。赤外吸収スペクトルは neat 法または KBr を用いた錠剤法で IRAffinity-1 により測定した。High resolution mass spectrometry (HR-MS) は、EI または FAB によるイオン化を用いて測定した。元素分析は Yanaco MT-6 CHN CORDER により測定した。融点は微量融点測定装置を用いて測定した。エナンチオマー過剰率は CHIRALPAK IF または CHIRALPAK AY-3 を用いた高速液体

クロマトグラフィー (HPLC) (250 nm の UV) によって決定した。旋光度は溶媒にクロロホルムを用いて JASCO P-1020 polarimeter により測定した。アッセイを実施した全ての試験化合物は、HPLC (254nm の UV) によって 95%以上の純度であることを確認した。

本研究で合成した化合物のうち、*S*-Methyl 5-iodo-2-methoxy-3-methylthiobenzoate (**21**)、5-Iodo-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**32**)、6-Iodo-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (**33**)、5-Iodo-3,7-dimethyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**34**)、5-Iodo-2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazole (**35**)、2-Ethoxy-5-iodo-7-methyl-1,3-benzothiazole (**36**)、2-Methyl-5-(pent-4-yn-1-yl)-1,3,4-oxadiazole (**76**)、2-(Pent-4-yn-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (**77**)、Methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate (**131**)、Methyl 2-hydroxy-5-iodo-3-nitrobenzoate (**132**)、Methyl 3-amino-2-hydroxy-5-iodobenzoate (**133**)、Methyl 2-amino-3-nitrobenzoate (**137**)、Methyl 2-amino-5-iodo-3-nitrobenzoate (**138**)、Methyl 2,3-diamino-5-iodobenzoate (**139**) は文献既知の方法に従って合成した。また、Prop-2-yn-1-ol (**22**)、4-Iodobenzonitrile (**30**)、3-Iodobenzonitrile (**31**)、Chloroacetonitrile (**42**)、2-Bromo-6-methylphenol (**90**)、2-Bromophenol (**104a**)、2-Bromo-4-methylphenol (**104c**)、2-Bromo-5-fluorophenol (**104d**)、2-Bromo-4-fluorophenol (**104e**)、2-Bromo-6-methoxyphenol (**104f**)、2-Bromo-4-methoxyphenol (**104g**)、2-Bromo-4-nitrophenol (**104h**)、Methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate (**104i**)、3-Bromo-4-hydroxybenzaldehyde (**104j**)、2-Bromo-4-(trifluoromethyl)phenol (**104k**)、2-Methoxythioanisole (**106a**)、2-(Methylthio)phenol (**109**)、2-Hydroxy-3-nitrobenzoic acid (**130**)、2-Amino-3-nitrobenzoic acid (**136**) は市販のものを使用した。

## 第二章

**[5-(Trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methanethiol (46)**. ナスフラスコに無水トリフルオロ酢酸 (20 mL) を入れ、氷冷下でテトラゾール体 **45** (2.00 g, 17.2 mmol) をゆっくり加え、氷冷化で 30 分攪拌、室温で 30 分攪拌した。その後、氷冷化で sat. NaHCO<sub>3</sub> を用いて pH 8 に調整して反応を停止させた。次いで、Et<sub>2</sub>O (50 mL×10) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (pentane : Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) によって精製し、化合物 **46** (2.31 g, 73%) を得た。無色透明液体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 3.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 167.6, 155.5 (q, *J* = 44.1 Hz), 116.0 (q, *J* = 270.2 Hz), 17.6; IR (neat) 2953, 2563, 1587, 1560, 1404, 1283, 1223, 1206, 1169, 1134, 1024 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS calcd 183.9918 (M<sup>+</sup>), found 183.9922.

***S*-Methyl 2-methoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-1-(tributylstannanyl)-3-([5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (47)**. NaOH (0.0456 g, 1.14 mmol) を EtOH (6.0 mL) で溶解した後、氷冷下で EtOH (6.0 mL) で溶解した化合物 **45** (0.191 g, 1.04 mmol) および EtOH (6.0 mL) で溶解した化合物 **25** (0.627 g, 1.04 mmol) を滴下し、氷冷下で 55 分間攪拌、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、Et<sub>2</sub>O (25 mL×2) で抽出を行い、有機層を Brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(Hexane : EtOAc = 50 : 1) で精製し、化合物 **47** (0.263 g, 36%) および異性体 **47'** (0.024 g, 3.2%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.23 (sext, *J* = 7.6 Hz, 6H), 0.96-0.77 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.0, 166.7, 155.4 (q, *J* = 44.0 Hz), 154.4, 150.7, 138.6, 134.7, 133.2, 132.5, 131.3, 125.0, 116.0 (q, *J* = 271.0 Hz), 61.7, 31.3, 28.9, 27.2, 24.0, 16.0, 13.6, 12.3, 10.1; <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.2; IR (neat) 2955, 2926, 2870, 2853, 1680, 1464, 1418, 1242, 1211, 1169, 1132, 1013 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI) for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>120</sup>Sn calcd 709.1767 (MH<sup>+</sup>), found 709.6, C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>118</sup>Sn calcd 707.1762 (MH<sup>+</sup>), found 707.6, C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>116</sup>Sn calcd 705.1763 (MH<sup>+</sup>), found 705.6.

**S-Methyl 2-methoxy-3-methyl-5-[(1Z)-1-(tributylstannanyl)-3-([5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (47')**. 無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.26 (sext, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.02-0.91 (m, 6H), 0.90-0.83 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 166.6, 155.6 (q, *J* = 44.0 Hz), 154.7, 150.7, 142.1, 137.0, 133.1, 132.2, 131.2, 125.1, 116.1 (q, *J* = 270.9 Hz), 61.7, 36.4, 28.9, 27.2, 24.8, 16.0, 13.5, 12.4, 11.2; <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.2; IR (neat) 2957, 2928, 2870, 2853, 1678, 1472, 1416, 1244, 1206, 1169, 1130, 1013 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI) for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>120</sup>Sn calcd 709.1767 (MH<sup>+</sup>), found 709.6, C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>118</sup>Sn calcd 707.1762 (MH<sup>+</sup>), found 707.6, C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>116</sup>Sn calcd 705.1763 (MH<sup>+</sup>), found 705.6.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-cyanophenyl)-3-([5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl)sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (48)**. 化合物 **47** (0.105 g, 0.21 mmol) を、窒素ガスによって脱気した dry-DMF (4.0 mL) に溶解させた。ニトリル **30** (0.0631 g, 0.28 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0245 g, 0.021 mmol)、CuI (0.0485 g, 0.25 mmol)、CsF (0.116 g, 0.76 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2)で抽出し、有機層を Brine で洗浄し、その後 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え乾燥させた。20×20 シリカゲル TLC を用いた掻き取り (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Hexane : MeOH = 50 : 50 : 1) で精製し、化合物 **48** (0.0448 g, 41%) を得た。淡黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 166.4, 156.6, 155.5 (q, *J* = 44.0 Hz), 145.3, 143.1, 136.1, 133.4, 132.5, 132.2, 131.7, 128.2, 127.9, 126.3, 118.6, 116.0 (q, *J* = 270.9 Hz), 111.4, 61.7, 31.7, 24.5, 16.1, 12.4; <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.2; IR (neat) 3024, 3009, 2930, 2228, 1670, 1476, 1408, 1233, 1207, 1173, 1132, 1015 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> calcd 519.0892 (M<sup>+</sup>), found 519.0898; HPLC purity: 96.2%.

### Stille coupling (一般操作法)

有機スタンナン (1 当量) を dry-DMF で希釈し、0 °C に冷却し、アルゴンガスで 15 分間脱気した。ヨウ化アリール (1.3-1.5 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.08-0.1 当量)、CuI (1.2-1.25 当量)、CsF (3.6-4.0 当量) を加え、室温で攪拌した。反応終了後、EtOAc を用いてセライトろ過し、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶で精製した。

**4-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (49)**. 有機スタンナン **84** (0.365 g, 0.586 mmol)、4-ヨードベンゾニトリル **30** (0.176 g, 0.768 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0703 g, 0.0608 mmol)、CuI (0.135 g, 0.707 mmol)、CsF (0.359 g, 2.36 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 5 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:THF = 6 : 1) で精製し、化合物 **49** (0.200 g, 78%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3, 163.5, 152.9, 146.2, 140.4, 138.9, 135.5, 135.1, 131.9, 131.9, 131.7, 127.5, 123.1, 118.7, 110.5, 61.0, 42.2, 29.0, 26.0, 24.6, 15.5, 10.8; IR (neat) 3017, 2230, 1597, 1474, 1219, 1049, 764 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 435.1617 (M<sup>+</sup>), found 435.1601; HPLC purity: 99.8%.

**4-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzotrile (50)**. 有機スタンナン **85** (0.352 g, 0.520 mmol)、4-ヨードベンゾニトリル **30** (0.158 g, 0.688 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0627 g, 0.0543 mmol)、CuI (0.124 g, 0.649 mmol)、CsF (0.319 g, 2.10 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 6 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:THF = 20 : 1) で精製し、化合物 **50** (0.206 g, 81%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 155.1 (q, *J* = 44.0 Hz), 153.1, 146.1, 141.0, 139.0, 135.4, 135.0, 132.0, 131.9, 131.2, 127.6, 123.1, 118.7, 116.1 (q, *J* = 270.2 Hz), 110.7, 61.0, 42.2, 28.9, 25.7, 24.7, 15.6; IR (neat) 2940, 2230, 1597, 1474, 1412, 1211, 1165, 1134, 1056, 1003, 733 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 489.1334 (M<sup>+</sup>), found 489.1316; HPLC purity: 98.9 %.

**3-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (51)**. 有機スタンナン **84** (0.305 g, 0.489 mmol)、3-ヨードベンゾニトリル **31** (0.146 g, 0.639 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0579 g, 0.0501 mmol)、CuI (0.112 g, 0.587 mmol)、CsF (0.298 g,

1.96 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2.5 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: THF = 4 : 1) で精製し、化合物 **51** (0.118 g, 55%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 163.6, 153.0, 143.0, 140.0, 138.9, 135.6, 135.1, 131.8, 131.1, 131.0, 130.8, 130.5, 129.0, 123.0, 118.7, 112.2, 61.0, 42.3, 28.9, 26.1, 24.7, 15.6, 10.8; IR (neat) 3017, 2230, 1597, 1566, 1474, 1420, 1219, 1050, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 435.1617 (M<sup>+</sup>), found 435.1615; HPLC purity: 99.9%.

**3-[(1*Z*)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzonitrile (52)**. 有機スタンナン **85** (0.234 g, 0.346 mmol)、3-ヨードベンズニトリル **31** (0.115 g, 0.502 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.438 g, 0.0379 mmol)、CuI (0.0873 g, 0.458 mmol)、CsF (0.232 g, 1.53 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2.5 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Et<sub>2</sub>O : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 10) で精製し、化合物 **51** (0.0890 mg, 53%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 155.2 (q, *J* = 44.0 Hz), 153.1, 142.9, 140.5, 139.0, 135.4, 135.0, 131.9, 131.2, 130.8, 130.7, 130.4, 129.1, 123.1, 118.7, 116.1 (q, *J* = 270.2 Hz), 112.3, 61.0, 42.3, 28.8, 25.8, 24.7, 15.6; IR (neat) 2940, 2230, 1589, 1566, 1474, 1142, 1211, 1165, 1134, 1057, 1003, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 489.1334 (M<sup>+</sup>), found 489.1325; HPLC purity: 99.8%.

**5-[(1*Z*)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (53)**. 有機スタンナン **84** (0.367 g, 0.589 mmol)、オキサゾロン **32** (0.223 g, 0.772 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0689 g, 0.0596 mmol)、CuI (0.136 g, 0.714 mmol)、CsF (0.360 g, 2.37 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 7 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: THF = 3 : 1) で精製し、化合物 **53** (0.173 g, 59%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.6, 155.0, 152.8, 141.5, 140.6, 138.7, 138.5, 136.9, 135.2, 131.5, 131.3, 129.2, 123.7, 123.1, 119.9, 104.6, 61.1, 42.3, 29.0, 28.2, 26.4, 24.8, 15.7, 14.4, 10.9; IR (neat) 2947, 2878, 1175, 1643, 1605, 1566, 1466, 1404, 1366, 1304, 1258, 1219, 1180, 1049, 1026, 1003, 964 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S calcd 495.1828 (M<sup>+</sup>), found 495.1827; HPLC purity: 99.2%.

**5-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (54).** 有機スタンナン **85** (0.367 g, 0.541 mmol)、オキサゾロン **32** (0.205 g, 0.710 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0641 g, 0.0555 mmol)、CuI (0.126 g, 0.663 mmol)、CsF (0.330 g, 2.17 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 7 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : THF = 25 : 1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **54** (0.220 g, 74%) を得た。白色固体。mp 178-180 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 155.2 (q, *J* = 44.1 Hz), 155.0, 152.9, 142.0, 140.7, 138.6, 138.5, 136.7, 135.1, 131.6, 131.3, 128.5, 123.7, 123.1, 120.0, 116.2 (q, *J* = 270.2 Hz), 104.6, 61.1, 42.3, 28.8, 28.2, 26.1, 24.8, 15.6, 14.4; IR (KBr) 2924, 1767, 1466, 1211, 1126, 1060, 1003 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>3</sub>: C, 56.82; H, 4.77; N, 7.65. found: C, 56.71; H, 4.84; N, 7.52; HPLC purity: 98.2%.

**6-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (55).** 有機スタンナン **84** (0.358 g, 0.575 mmol)、イミダゾロン **32** (0.227 g, 0.751 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0670 g, 0.0580 mmol)、CuI (0.133 g, 0.696 mmol)、CsF (0.352 g, 2.32 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 8 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : THF = 4 : 1) および、再結晶 (hexane-acetone) で精製し、化合物 **55** (0.216 g, 74%) を得た。白色固体。mp 205-206 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.6, 155.1, 152.6, 141.9, 138.4, 137.3, 135.9, 135.2, 131.3, 130.3, 128.0, 127.4, 124.0, 123.2, 118.9, 104.4, 61.1, 42.4, 29.8, 29.0, 27.2, 26.5, 24.8, 18.1, 15.6, 10.9; IR (KBr) 2947, 1697, 1474, 1373, 1057 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 63.76; H, 6.34; N, 11.02. found: C, 63.59; H, 6.22; N, 10.92; HPLC purity: 99.5%.

**6-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(R)-methylsulfinyl]phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (R-55).** 有機スタンナン **84** (0.400 g, 0.642 mmol)、イミダゾロン **32** (0.289 g, 0.834 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0740 g, 0.0642 mmol)、CuI (0.147 g, 0.770 mmol)、CsF (0.351 g, 2.31 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : THF = 4 : 1) および、再結晶 (hexane-acetone) で精製し、化合物 **R-55** (0.192 g, 59%, > 99% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF,

MeCN only, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_R = 35.51$  min). mp 157-160 °C;  $[\alpha]_D = +36.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 63.76; H, 6.34; N, 11.02. found: C, 63.77; H, 6.18; N, 10.72.

**6-[(1Z)-1-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(S)-methylsulfinyl]phenyl}-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (S-55).** 有機スタンナン **84** (0.400 g, 0.642 mmol)、イミダゾロン **32** (0.289 g, 0.834 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0740 g, 0.0642 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.147 g, 0.770 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.351 g, 2.31 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ : THF = 4 : 1) および、再結晶 (hexane-acetone) で精製し、化合物 **S-55** (0.186 g, 57%, > 99% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, MeCN only, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_R = 40.80$  min)。mp 160 °C;  $[\alpha]_D = -37.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 63.76; H, 6.34; N, 11.02. found: C, 63.98; H, 6.33; N, 10.76.

**6-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (56).** 有機スタンナン **85** (0.373 g, 0.551 mmol)、イミダゾロン **32** (0.220 g, 0.730 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0650 g, 0.0562 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.134 g, 0.706 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.375 g, 2.47 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 15 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **56** (0.269 g, 87%) を得た。白色固体。mp 137-140 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 155.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 44.0$  Hz), 155.1, 152.7, 142.4, 138.5, 137.1, 135.7, 135.1, 131.4, 130.3, 127.5, 127.3, 124.0, 123.2, 118.9, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 104.4, 61.1, 42.4, 29.8, 28.8, 27.2, 26.2, 24.8, 18.1, 15.6; IR (KBr) 2947, 1705, 1474, 1211, 1126, 1057, 995  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 57.64; H, 5.20; N, 9.96. found: C, 57.57; H, 5.29; N, 9.76; HPLC purity: 99.3%.

**6-[(1Z)-1-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(R)-methylsulfinyl]phenyl}-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (R-56).** 有機スタンナン **85** (0.500 g, 0.738 mmol)、イミダゾロン **32** (0.290 g, 0.959 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0850 g, 0.0738 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.169 g, 0.886 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.404 g, 2.66 mmol)、dry DMF (8.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **R-56** (0.264 g, 64%, > 99% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 75 : 25, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_R = 61.04$  min)。mp 60-63 °C;  $[\alpha]_D = +36.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 57.64; H, 5.20; N, 9.96. found: C, 57.88; H,

5.28; N, 9.68.

**6-((1Z)-1-(4-Methoxy-3-methyl-5-((S)-methylsulfinyl)phenyl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl)-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (S-56).** 有機スタンナン **85** (0.500 g, 0.738 mmol)、イミダゾロン **32** (0.290 g, 0.959 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0850 g, 0.0738 mmol)、CuI (0.169 g, 0.886 mmol)、CsF (0.404 g, 2.66 mmol)、dry DMF (8.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で1時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **R-56** (0.238 g, 57%, >99% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 75 : 25, 0.50 mL/min, 250 nm, *t<sub>R</sub>* = 62.24 min)。mp 60-63 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -34.0 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.64; H, 5.20; N, 9.96. found: C, 57.61; H, 5.27; N, 9.74.

**4-((1Z)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (57).** 有機スタンナン **86** (0.300 g, 0.471 mmol)、4-ヨードベンズニトリル **30** (0.145 g, 0.612 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0435 g, 0.0377 mmol)、CuI (0.108 g, 0.565 mmol)、CsF (0.260 g, 1.70 mmol)、dry DMF (3.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で6時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: THF = 5 : 1) で精製し、化合物 **57** (0.101 g, 48%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 163.6, 153.2, 146.3, 140.5, 136.2, 135.2, 135.1, 132.0, 131.9, 131.8, 127.6, 124.5, 118.8, 110.6, 61.0, 47.5, 29.1, 26.1, 24.7, 15.6, 10.8, 5.4; IR (neat) 2994, 2230, 1597, 1566, 1474, 1219, 1119, 1049, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 449.1773 (M<sup>+</sup>), found 449.1754; HPLC purity: 99.8%.

**4-((1Z)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzotrile (58).** 有機スタンナン **87** (0.251 g, 0.364 mmol)、4-ヨードベンズニトリル **30** (0.110 g, 0.478 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0374 g, 0.0324 mmol)、CuI (0.0942 g, 0.495 mmol)、CsF (0.218 g, 1.43 mmol)、dry DMF (3.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で2時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) で精製し、化合物 **58** (0.162 g, 88%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.03 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.7, 155.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 44.0 Hz), 153.4, 146.2, 141.1, 136.4, 135.1, 135.0, 132.1, 131.9, 131.2, 127.6, 124.5, 118.8, 116.2 (q,

$J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 110.8, 61.0, 47.6, 29.0, 25.9, 24.8, 15.6, 5.5; IR (neat) 2940, 2230, 1597, 1566, 1474, 1412, 1211, 1165, 1134, 1057, 1003, 756  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 503.1490 ( $\text{M}^+$ ), found 503.1479; HPLC purity: 99.5%.

**3-[(1Z)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (59).** 有機スタンナン **86** (0.300 g, 0.471 mmol)、3-ヨードベンズニトリル **31** (0.144 g, 0.612 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0435 g, 0.0377 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.108 g, 0.565 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.260 g, 1.70 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 15 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ : THF = 3 : 2) で精製し、化合物 **59** (0.126 g, 59%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (dt,  $J = 1.4, 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.94 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 163.6, 153.2, 143.1, 140.0, 136.2, 135.2, 135.0, 131.8, 131.1, 130.9, 130.8, 130.5, 129.0, 124.4, 118.7, 112.3, 61.0, 47.5, 29.0, 26.1, 24.7, 15.6, 10.8, 5.4; IR (neat) 2955, 2230, 1597, 1566, 1474, 1435, 1219, 1049, 995, 733  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 449.1773 ( $\text{M}^+$ ), found 449.1773; HPLC purity: 98.5%.

**3-[(1Z)-1-[3-(ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzotrile (60).** 有機スタンナン **87** (0.300 g, 0.434 mmol)、3-ヨードベンズニトリル **31** (0.130 g, 0.564 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0401 g, 0.0347 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.102 g, 0.536 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.238 g, 1.56 mmol)、dry DMF (3.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{Et}_2\text{O} = 3 : 1$ ) で精製し、化合物 **60** (0.0885 g, 41%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (dt,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (dt,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.95 (s,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7, 155.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 44.0$  Hz), 153.4, 143.0, 140.5, 136.4, 135.1, 135.0, 131.9, 131.2, 130.9, 130.7, 130.2, 129.1, 124.5, 118.7, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 112.4, 61.0, 47.6, 28.9, 25.9, 24.8, 15.6, 5.5; IR (neat) 2932, 2230, 1589, 1566, 1474, 1412, 1211, 1165, 1134, 1049, 1003, 910, 756  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 503.1490 ( $\text{M}^+$ ), found 503.1485; HPLC purity: 99.8%.

**5-[(1Z)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (61).** 有機スタンナン **86** (0.300 g, 0.471 mmol)、オキサゾロン **32** (0.170 g, 0.588 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0544 g, 0.0471 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.108 g, 0.565 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.257 g, 1.69 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ : THF = 3 : 1) で精製し、

化合物 **61** (0.151 g, 63%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dq, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.7, 155.0, 153.0, 141.5, 140.6, 138.6, 136.5, 135.7, 135.1, 131.5, 131.3, 129.0, 124.6, 123.7, 119.9, 104.5, 61.0, 47.4, 29.0, 28.2, 26.4, 24.8, 15.7, 14.4, 10.9, 5.3; IR (neat) 2947, 1767, 1643, 1605, 1574, 1466, 1366, 1219, 1049, 1018 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S calcd 509.1984 (M<sup>+</sup>), found 509.1988; HPLC purity: 99.5%.

**5-[(1*Z*)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (62)**. 有機スタンナン **87** (0.300 g, 0.434 mmol)、オキサゾロン **32** (0.158 g, 0.547 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0551 g, 0.0477 mmol)、CuI (0.101 g, 0.530 mmol)、CsF (0.241 g, 1.59 mmol)、dry DMF (3.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: Et<sub>2</sub>O = 5:1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **62** (0.131 g, 53%) を得た。白色固体。mp 172-174 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (dq, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 2H), 2.24 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 155.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 44.0 Hz), 155.0, 153.1, 142.0, 140.7, 138.5, 136.3, 135.8, 135.0, 131.6, 131.3, 128.3, 124.5, 123.7, 120.0, 116.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 270.2 Hz), 104.5, 61.0, 47.4, 28.9, 28.2, 26.1, 24.8, 15.7, 14.4, 5.3; IR (KBr) 2924, 1767, 1620, 1589, 1566, 1474, 1366, 1211, 1157, 1126, 1060, 1003 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 57.54; H, 5.01; N, 7.46. found: C, 57.46; H, 5.01; N, 7.37; HPLC purity: 98.9%.

**6-[(1*Z*)-1-[3-(ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (63)**. 有機スタンナン **86** (0.313 g, 0.491 mmol)、イミダゾロン **33** (0.203 g, 0.672 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0570 g, 0.0493 mmol)、CuI (0.115 g, 0.604 mmol)、CsF (0.280 g, 1.84 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 15 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: THF = 3:1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **63** (0.167 g, 68%) を得た。白色固体。mp 159-161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dq, *J* = 2.5, 6.8 Hz, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 163.6, 155.1, 152.9, 141.8, 136.9, 135.9, 135.5, 135.2, 131.3, 130.3, 127.8, 127.4, 124.7, 124.0, 118.9, 104.4, 61.1, 47.4, 29.8, 29.0, 27.2, 26.6, 24.9, 18.1, 15.7, 10.9, 5.3; IR (KBr) 2947, 1697, 1605, 1566, 1450, 1373, 1258,

1057, 988  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 64.34; H, 6.56; N, 10.72. found: C, 64.25; H, 6.76; N, 10.51; HPLC purity: 99.6%.

**6-[(1Z)-1-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (64).** 有機スタンナン **87** (0.300 g, 0.434 mmol)、イミダゾロン **33** (0.172 g, 0.569 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0520 g, 0.0450 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.0990 g, 0.520 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.238 g, 1.57 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 15 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3 : \text{THF} = 3 : 1$ ) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **64** (0.166 g, 66%) を得た。白色固体。mp 149-151  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (dq,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 2H), 2.01 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 155.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 44.0$  Hz), 155.1, 152.9, 142.3, 136.7, 135.7, 135.5, 135.1, 131.4, 130.2, 127.4, 127.0, 124.6, 124.0, 118.9, 116.2 (q,  $J = 270.2$  Hz), 104.3, 61.0, 47.3, 29.8, 28.9, 27.2, 26.2, 24.8, 18.1, 15.6, 5.3; IR (KBr) 2940, 1705, 1589, 1566, 1466, 1404, 1258, 1211, 1157, 1134, 1049, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 58.32; H, 5.42; N, 9.72. found: C, 58.28; H, 5.52; N, 9.64; HPLC purity: 99.5%.

**4-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (65).** 有機スタンナン **88** (0.300 g, 0.460 mmol)、4-ヨードベンゾニトリル **30** (0.126 g, 0.552 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0532 g, 0.0460 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.105 g, 0.552 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.252 g, 1.66 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 6 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3 : \text{THF} = 4 : 1$ ) で精製し、化合物 **65** (0.0940 g, 43%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (dq,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 2H), 1.94 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 163.5, 153.6, 146.2, 140.5, 135.6, 135.0, 135.0, 131.9, 131.8, 131.7, 127.5, 124.9, 118.8, 110.5, 60.9, 52.0, 29.0, 26.1, 24.7, 17.4, 15.6, 12.2, 10.8; IR (neat) 2970, 2222, 1597, 1566, 1474, 1227, 1057, 1026, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 463.1930 ( $\text{M}^+$ ), found 463.1948, HPLC purity: 98.5%.

**4-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzotrile (66).** 有機スタンナン **89** (0.300 g, 0.425 mmol)、4-ヨードベンゾニトリル **30** (0.117 g, 0.510 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0491 g, 0.0425 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.0971 g, 0.510 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.232 g, 1.53 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、

室温で4時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O = 7 : 1) で精製し、化合物 **66** (0.111 g, 50%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (dq, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 155.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 153.8, 146.2, 141.1, 135.8, 135.0, 134.9, 132.1, 131.9, 131.2, 127.7, 125.0, 118.8, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 110.8, 61.0, 52.1, 29.0, 25.9, 24.8, 17.5, 15.7, 12.3; IR (neat) 2931, 2230, 1597, 1566, 1474, 1412, 1211, 1165, 1134, 1057, 1018 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 517.1647 (M<sup>+</sup>), found 517.1625; HPLC purity: 99.1%.

**3-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]benzotrile (67)**. 有機スタンナン **88** (0.300 m, 0.460 mmol)、3-ヨードベンゾニトリル **31** (0.126 g, 0.552 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0532 g, 0.0460 mmol)、CuI (0.105 g, 0.552 mmol)、CsF (0.252 g, 1.66 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で9時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : THF = 10 : 1) で精製し、化合物 **67** (0.0908 mg, 43%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (dt, *J* = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (dq, *J* = 2.5, 7.6 Hz, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 163.6, 153.6, 143.1, 140.0, 135.7, 135.1, 135.0, 131.8, 131.2, 130.8, 130.5, 129.0, 115.0, 118.7, 112.3, 60.9, 52.1, 29.0, 26.2, 24.8, 17.5, 15.7, 12.2, 10.9; IR (neat) 2970, 2230, 1597, 1566, 1474, 1250, 1227, 1057, 1026, 1003 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 463.1930 (M<sup>+</sup>), found 517.1645; HPLC purity: 99.8%.

**3-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]benzotrile (68)**. 有機スタンナン **89** (0.300 g, 0.425 mmol)、3-ヨードベンゾニトリル **31** (0.117 g, 0.510 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0491 g, 0.0425 mmol)、CuI (0.0971 g, 0.510 mmol)、CsF (0.232 g, 1.53 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で9時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O = 7 : 1) で精製し、化合物 **68** (0.139 g, 63%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dt, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (dq, *J* = 2.2, 7.6 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 155.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.8 Hz), 153.7, 143.0, 140.5, 135.8, 134.9, 134.9, 131.9, 131.2, 130.9, 130.7, 130.1, 129.1, 125.0, 118.7, 116.1 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 112.4, 60.9, 52.1, 28.9, 25.9, 24.8, 17.4, 15.6, 12.2; IR (neat) 2940, 2230, 1589, 1566, 1474, 1412, 1204, 1165, 1134, 1057, 1003 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 517.1647 (M<sup>+</sup>), found 517.1664; HPLC purity: 98.7%.

**5-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (69).** 有機スタンナン **88** (0.300 g, 0.460 mmol)、オキサゾロン **32** (0.160 g, 0.552 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0532 g, 0.0460 mmol)、CuI (0.105 g, 0.552 mmol)、CsF (0.252 g, 1.66 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 7 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>: THF = 8 : 1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **69** (0.188 g, 78%) を得た。白色固体。mp 166-167 °C; <sup>1</sup>H NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.6, 155.0, 153.4, 141.5, 140.7, 138.6, 136.3, 135.3, 135.1, 131.5, 131.3, 128.9, 125.1, 123.7, 119.9, 104.6, 61.0, 52.1, 29.1, 28.2, 26.5, 24.9, 17.5, 15.7, 14.4, 12.3, 10.9; IR (KBr) 2932, 1775, 1605, 1574, 1466, 1366, 1211, 1057, 1026, 995 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 64.22; H, 6.35; N, 8.02. found: C, 63.94; H, 6.41; N, 7.99; HPLC purity: 99.5%.

**5-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (70).** 有機スタンナン **89** (0.300 g, 0.425 mmol)、オキサゾロン **32** (0.148 g, 0.510 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0491 g, 0.0425 mmol)、CuI (0.0971 g, 0.510 mmol)、CsF (0.232 g, 1.53 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 5 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Et<sub>2</sub>O = 10 : 1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **70** (0.0712 g, 29%) を得た。白色固体。mp 164-165 °C; <sup>1</sup>H NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 155.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 155.0, 153.5, 142.0, 140.7, 138.4, 136.1, 135.3, 135.0, 131.6, 131.3, 128.2, 125.0, 123.7, 120.0, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 104.5, 61.0, 52.0, 28.9, 28.2, 26.1, 24.8, 17.5, 15.7, 14.4, 12.2; IR (KBr) 2940, 1782, 1474, 1412, 1366, 1211, 1165, 1134, 1057, 1011 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58.22; H, 5.23; N, 7.27. found: C, 58.20; H, 5.27; N, 7.44; HPLC purity: 99.7%.

**6-[(1Z)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (71).** 有機スタンナン **88** (0.300 g, 0.460 mmol)、イミダゾロン **33** (0.167 g, 0.552 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0532 g, 0.0460 mmol)、CuI (0.105 g, 0.552 mmol)、CsF (0.252 g, 1.66 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の

一般操作法に従い、室温で 7 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 30 : 1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **71** (0.163 g, 66%) を得た。白色固体。mp 176-178 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6..59 (s, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.94 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.6, 155.1, 153.2, 141.8, 136.7, 135.9, 135.2, 135.1, 131.3, 130.2, 127.6, 127.4, 125.1, 124.0, 118.8, 104.4, 61.0, 52.0, 29.8, 29.1, 27.2, 26.6, 24.9, 18.1, 17.5, 15.7, 12.3, 10.9; IR (KBr) 2932, 1705, 1605, 1574, 1466, 1381, 1265, 1211, 1057, 1026, 995 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 64.90; H, 6.76; N, 10.44. found: C, 64.80; H, 6.62; N, 10.39; HPLC purity: 99.2%.

**6-[(1*Z*)-1-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (**72**)**. 有機スタンナン **89** (0.300 g, 0.425 mmol)、イミダゾロン **33** (0.154 g, 0.510 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0491 g, 0.0425 mmol)、CuI (0.0971 g, 0.510 mmol)、CsF (0.232 g, 1.53 mmol)、dry DMF (5.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 7 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O = 1 : 1) および、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **72** (0.135 g, 54%) を得た。白色固体。mp 136-138 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.02 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 155.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 155.1, 153.3, 142.3, 136.5, 135.7, 135.1, 135.1, 131.4, 130.2, 127.4, 126.9, 125.1, 123.9, 118.9, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 104.3, 60.9, 52.0, 29.8, 28.9, 27.2, 26.2, 24.8, 18.1, 17.5, 15.6, 12.3; IR (KBr) 2932, 1705, 1466, 1142, 1258, 1204, 1165, 1134, 1057, 1003 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58.97; H, 5.63; N, 9.49. found: C, 58.88; H, 5.60; N, 9.49; HPLC purity: 99.9%.

**S-methyl 5-[(1*E*)-1-[7-(hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (**120**)**. 有機スタンナン **126** (0.500 g, 0.787 mmol)、オキサゾロン **128** (0.312 g, 1.02 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.091 g, 0.0787 mmol)、CuI (0.180 g, 0.944 mmol)、CsF (0.430 g, 2.83 mmol)、dry DMF (8.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 1.5 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 5 : 1) で精製し、化合物 **120** (0.115 g, 28%) を得た。白色固体。mp 122 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (quint,

$J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.2, 166.7, 163.6, 155.7, 154.7, 141.1, 139.3, 139.0, 136.2, 134.9, 132.7, 131.4, 131.4, 129.4, 128.1, 123.1, 121.1, 106.4, 61.7, 58.9, 29.0, 28.3, 26.4, 24.8, 16.1, 12.4, 10.8; IR (KBr) 3480, 2932, 2862, 1759, 1643, 1574, 1466, 1389, 1242, 1219, 1142, 1042, 972  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  calcd 523.1777 ( $\text{M}^+$ ), found 523.1762; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 61.93; H, 5.58; N, 8.03. found C, 62.10; H, 5.50; N, 7.94; purity: 99.5 %.

**S-methyl 5-{(1E)-1-[7-(hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl}-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate**

**(121).** 有機スタンナン **127** (0.400 g, 0.580 mmol)、オキサゾロン **128** (0.230 g, 0.754 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.067 g, 0.0580 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.133 g, 0.696 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.317 g, 2.09 mmol)、dry DMF (6.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 2 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc : acetone = 2 : 2 : 1) で精製し、化合物 **121** (0.137 g, 41%) を得た。白色固体。mp 120-122  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.03 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.2, 168.9, 155.9, 155.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 44.0$  Hz), 154.7, 141.6, 139.4, 138.8, 136.1, 134.7, 132.9, 131.5, 131.4, 128.8, 128.1, 123.1, 121.1, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 106.4, 61.7, 59.1, 29.0, 28.3, 26.1, 24.8, 16.1, 12.4; IR (KBr) 3480, 2938, 2870, 1765, 1748, 1643, 1614, 1589, 1560, 1474, 1408, 1242, 1211, 1167, 1128, 1067, 1042, 997  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  calcd 577.1494 ( $\text{M}^+$ ), found 577.1484; Anal. calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 56.15; H, 4.54; N, 7.28. found: C, 56.28; H, 4.61; N, 7.11; purity: 98.3%.

**S-methyl-5-{(1E)-1-[7-(hydroxymethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-5-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl}-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate** (**122**).

有機スタンナン **126** (0.554 g, 0.872 mmol)、イミダゾロン **129** (0.277 g, 0.872 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.101 g, 0.0872 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.199 g, 1.05 mmol)、 $\text{CsF}$  (0.477 g, 3.14 mmol)、dry DMF (8.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 97 : 3) で精製し、化合物 **122** (0.169 g, 36%) を得た。白色固体。mp 134-137  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.82 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.05 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.95 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.2, 166.7, 163.6, 155.6, 154.9, 141.4, 136.3, 135.6, 135.3, 132.6, 131.3, 130.6, 128.2, 128.1, 127.5, 122.9, 121.7, 106.3, 62.0, 61.7, 29.2, 29.0, 27.3, 26.5, 24.8, 16.1, 12.4, 10.8; IR (neat) 3383, 3005, 2934, 1697, 1597, 1474, 1456, 1395, 1229, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  calcd 536.2093 ( $\text{M}^+$ ), found 536.2092; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 62.67; H, 6.01; N, 10.44. found C, 62.71; H, 6.06; N, 10.34; purity: 99.5 %.

**S-methyl-5-[(1E)-1-[7-(hydroxymethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methyl-3-methylbenzenecarbothioate (123).** 有機スタンナン **127** (0.400 g, 0.580 mmol)、イミダゾロン **129** (0.240 g, 0.754 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.067 g, 0.0580 mmol)、CuI (0.133 g, 0.696 mmol)、CsF (0.317 g, 2.09 mmol)、dry DMF (6.0 mL) を用いて Stille coupling の一般操作法に従い、室温で1時間攪拌させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : acetone = 2 : 1) で精製し、化合物 **123** (0.0664 g, 13%)を得た。白色固体。mp 105-110 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (brt, *J* = 5.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 169.0, 155.8, 155.1 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 155.0, 141.9, 136.2, 135.5, 135.1, 132.8, 131.4, 130.7, 128.2, 127.6, 127.4, 122.9, 121.7, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 106.3, 62.1, 61.7, 29.2, 29.0, 27.3, 26.3, 24.8, 16.2, 12.5; IR (neat) 3395, 2934, 1717, 1684, 1651, 1589, 1562, 1476, 1412, 1395, 1352, 1242, 1207, 1165, 1132, 1101, 1043, 1004 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S calcd 590.1811 (M<sup>+</sup>), found 590.1814; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56.94; H, 4.95; N, 9.49. found: C, 57.22; H, 5.00; N, 9.20; purity: 98.3%.

#### Sonogashira coupling (一般操作法)

アルキン (1.4-1.5 当量) を dry DMSO または dry THF で希釈しアルゴンガスで脱気した。その後、ヨウ化アリール (1.0 当量)、トリエチルアミン (3.0-14 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 当量)、CuI (0.1-0.3 当量)を加えて、室温-40 °C で攪拌した。反応終了後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加えて EtOAc (25 mL x 2) で抽出を行い、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

#### **2-{5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]pent-4-yn-1-yl}-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (78).**

アルキン **76** (0.216 g, 1.44 mmol)、ヨウ化アリール **73** (0.301 g, 0.970 mmol)、トリエチルアミン (1.9 mL, 13.7 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.0698 g, 0.097 mmol)、CuI (0.0571 g, 0.291 mmol)、dry DMSO (8.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、35 °C で15時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 9 : 1) で精製し、化合物 **78** (0.325 g, > 99%) を得た。淡黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 163.8, 153.2, 138.9, 137.0, 131.5, 125.4, 120.8, 89.0, 80.5, 61.2, 42.3, 25.2, 24.3, 18.7, 15.4, 11.0; IR (neat) 2995, 2942, 1597, 1570, 1472, 1236, 1061 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 332.1195 (M<sup>+</sup>), found 332.1171.

#### **2-(5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(R)-methylsulfinyl]phenyl}pent-4-yn-1-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole**

**(R-78).** アルキン **76** (0.363 g, 2.42 mmol)、ヨウ化アリール **R-73** (0.500 g, 1.61 mmol)、トリエチルアミン (0.68 mL, 4.84 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.113 g, 0.161 mmol)、CuI (0.0310 mg, 0.161 mmol)、dry THF (5.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、室温で2時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc = 1 : 2) で精製し、化合物 **R-78** (0.541 g, > 100%, > 99% e.e.) を得た。淡黄色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 75 : 25, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 37.18 min, *t*<sub>minor</sub> = 47.74)。[α]<sub>D</sub> = +78.0 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 332.1195 (M<sup>+</sup>), found 332.1200.

**2-(5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(S)-methylsulfinyl]phenyl}pent-4-yn-1-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole**

**(S-78).** アルキン **76** (0.327 g, 2.18 mmol)、ヨウ化アリール **S-73** (0.450 g, 1.45 mmol)、トリエチルアミン (0.61 mL, 4.35 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.102 g, 0.145 mmol)、CuI (0.0280 g, 0.145 mmol)、dry THF (5.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、室温で2時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc = 1 : 2) で精製し、化合物 **R-78** (0.494 g, > 100%, > 99% e.e.) を得た。淡黄色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 75 : 25, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 46.67 min, *t*<sub>minor</sub> = 38.50)。[α]<sub>D</sub> = -75.0 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 332.1195 (M<sup>+</sup>), found 332.1199.

**2-{5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]pent-4-yn-1-yl}-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-**

**oxadiazole (79).** アルキン **77** (0.599 g, 2.91 mmol)、ヨウ化アリール **73** (0.645 g, 2.08 mmol)、トリエチルアミン (4.1 mL, 29.5 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.147 g, 0.208 mmol)、CuI (0.0811 g, 0.416 mmol)、dry DMSO (9.5 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、35 °C で15時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **79** (0.822 g, > 99%) を得た。淡黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 155.1 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 44.0 Hz), 153.2, 138.8, 136.8, 131.4, 125.2, 120.4, 116.1 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 270.2 Hz), 88.1, 80.7, 61.0, 42.1, 24.7, 24.1, 18.5, 15.2; IR (neat) 2997, 2944, 1589, 1564, 1472, 1412, 1207, 1168, 1132, 1061, 1001 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 386.0912 (M<sup>+</sup>), found 386.0933.

**2-(5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(R)-methylsulfinyl]phenyl}pent-4-yn-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-**

**oxadiazole (R-79).** アルキン **77** (1.05 g, 5.13 mmol)、ヨウ化アリール **R-73** (1.06 g, 3.42 mmol)、トリエチルアミン (1.4 mL, 10.25 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.240 g, 0.342 mmol)、CuI (0.065 g, 0.342 mmol)、dry THF (8.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、室温で2時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合

物 **R-79** (1.38 g, >99%, >99% e.e.) を得た。淡黄色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 32.90$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.23$ )。 $[\alpha]_{\text{D}} = +74.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 386.0912 ( $\text{M}^+$ ), found 386.0912.

**2-(5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(S)-methylsulfinyl]phenyl}pent-4-yn-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (S-79)**. アルキン **77** (1.15 g, 5.61 mmol)、ヨウ化アリール **S-73** (1.16 g, 3.74 mmol)、トリエチルアミン (1.8 mL, 11.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.263 g, 0.374 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.071 g, 0.374 mmol)、dry THF (8.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、室温で2時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **S-79** (1.43 g, 98%, >99% e.e.) を得た。淡黄色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 39.32$  min,  $t_{\text{minor}} = 33.48$ )。 $[\alpha]_{\text{D}} = -74.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 386.0912 ( $\text{M}^+$ ), found 386.0909.

**2-(5-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]pent-4-yn-1-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (80)**. アルキン **76** (1.06 g, 6.97 mmol)、ヨウ化アリール **74** (1.51 g, 4.65 mmol)、トリエチルアミン (4.5 mL, 32.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.324 g, 0.465 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.179 g, 0.930 mmol)、dry THF (8.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、40 °C で15時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 9 : 1) で精製し、化合物 **79** (1.48 g, 92%) を得た。淡黄色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.54 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 163.1, 152.9, 136.3, 135.6, 130.9, 125.8, 119.8, 88.4, 79.9, 60.5, 47.1, 24.6, 23.7, 18.1, 14.9, 10.3, 5.0; IR (neat) 2991, 2937, 1597, 1570, 1472, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 346.1351 ( $\text{M}^+$ ), found 346.1348.

**2-(5-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]pent-4-yn-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (81)**. アルキン **77** (0.475 g, 2.33 mmol)、ヨウ化アリール **74** (0.503 g, 1.55 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL, 10.9 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.108 g, 0.155 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.0588 g, 0.310 mmol)、dry THF (5.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、40 °C で15時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **79** (0.622 g, 100%) を得た。淡黄色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.60 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 154.8 (q,  $J = 43.3$  Hz), 153.2, 136.5, 135.9, 131.1, 126.1, 119.8, 115.9 (q,  $J = 270.2$  Hz),

87.9, 80.4, 60.6, 47.2, 24.5, 23.9, 18.2, 14.9, 5.1; IR (neat) 2985, 2939, 1589, 1564, 1472, 1412, 1208, 1168, 1132, 1060, 1001  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 400.1068 ( $\text{M}^+$ ), found 400.1069.

**2-{5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]pent-4-yn-1-yl}-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (82).** アルキン **76** (0.187 g, 1.24 mmol)、ヨウ化アリール **75** (0.300 g, 0.887 mmol)、トリエチルアミン (0.86 mL, 6.21 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.0623 g, 0.0887 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.0169 g, 0.0887 mmol)、dry THF (5.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、 $35^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) で精製し、化合物 **79** (0.225 g, 72%) を得た。淡黄色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 163.8, 153.9, 136.9, 135.7, 131.4, 127.1, 120.3, 88.8, 80.6, 61.0, 52.4, 25.2, 24.3, 18.8, 17.4, 15.4, 12.6, 11.0; IR (neat) 2982, 2935, 1597, 1570, 1473, 1238, 1059, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 360.1508 ( $\text{M}^+$ ), found 360.1523.

**2-{5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]pent-4-yn-1-yl}-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (83).** アルキン **77** (0.427 g, 2.09 mmol)、ヨウ化アリール **75** (0.500 g, 1.49 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL, 10.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.105 g, 0.149 mmol)、 $\text{CuI}$  (0.0285 g, 0.149 mmol)、dry THF (8.0 mL)を用いて Sonogashira coupling の一般操作法に従い、 $35^\circ\text{C}$  で 22 時間攪拌した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **79** (0.600 g, 98%) を得た。淡黄色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.05 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.60 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 155.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 44.0$ ), 153.9, 136.8, 135.7, 131.4, 127.0, 119.9, 116.1 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 88.0, 80.9, 60.9, 52.2, 24.8, 24.2, 18.6, 17.3, 15.3, 12.4; IR (neat) 2973, 2937, 1589, 1564, 1473, 1411, 1209, 1169, 1132, 1059, 1025, 1002  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 414.1225 ( $\text{M}^+$ ), found 414.1214.

### Hydrostannation (一般操作法)

アルキンを dry THF で希釈しアルゴンガスで脱気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  を滴下して加えた後、室温で攪拌した。反応終了後、hexane / EtOAc (1 : 1) を用いてシリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去したのち、カラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製した。

**2-[(4E)-5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (84).** アルキン **78** (0.345 g, 1.04 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.0262 g, 0.0219 mmol)、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.42 mL, 1.56 mmol)、dry THF (5.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、

室温で 3.5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、化合物 **84** (0.437 g, 68%) を得た。幾何異性体 **84'** の存在比 3.5%。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.81 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.50-1.29 (m, 6H), 1.24 (sext, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.96-0.76 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.4, 150.8, 145.8, 142.0, 140.6, 138.1, 132.1, 130.9, 119.9, 61.0, 42.4, 29.2, 28.8, 27.1, 26.2, 24.6, 15.4, 13.5, 10.8, 9.9; IR (neat) 2955, 2924, 1597, 1566, 1466, 1219, 1064 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 625.2486 (MH<sup>+</sup>), found 625.2484.

**2-[(4E)-5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(R)-methylsulfinyl]phenyl}-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (R-84)**. アルキン **R-78** (0.470 g, 1.41 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.163 g, 0.141 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.57 mL, 2.12 mmol)、dry THF (5.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、化合物 **R-84** (0.657 g, 75%) を得た。幾何異性体 **R-84'** の存在比 3.8%。無色油状。HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 625.2486 (MH<sup>+</sup>), found 625.2481.

**2-[(4E)-5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(S)-methylsulfinyl]phenyl}-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (S-84)**. アルキン **S-78** (0.520 g, 1.56 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.181 g, 0.156 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.63 mL, 2.35 mmol)、dry THF (5.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、化合物 **S-84** (0.672 g, 69%) を得た。幾何異性体 **S-84'** の存在比 2.9%。無色油状。HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 625.2486 (MH<sup>+</sup>), found 625.2499.

**2-[(4E)-5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(methylsulfinyl)phenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (85)**. アルキン **79** (0.683 g, 1.77 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.204 g, 0.177 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.71 mL, 2.65 mmol)、dry THF (6.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) により精製し、化合物 **85** (0.862 g, 72%) を得た。幾何異性体 **85'** の存在比 7.3%。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.25 (sext, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.98-0.78 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 155.1 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 151.0, 146.7, 141.9, 139.9, 138.3, 132.1, 131.1, 120.0, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 61.1, 42.4, 29.1, 28.9, 27.2, 25.9, 24.7, 15.5, 13.6, 10.0; IR (neat) 2955, 2924, 1589, 1566, 1466, 1412, 1211, 1165, 1134, 1065, 1003 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 679.2203 (MH<sup>+</sup>), found 679.2200.

**2-[(4E)-5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(R)-methylsulfinyl]phenyl}-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (R-85).** アルキン **R-79** (1.38 g, 3.54 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.409 g, 0.345 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.4 mL, 5.31 mmol)、dry THF (10 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) により精製し、化合物 **R-85** (2.16 g, 90%) を得た。幾何異性体 **R-85'** の存在比 5.7%。無色油状。HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 679.2203 (MH<sup>+</sup>), found 679.2203.

**2-[(4E)-5-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(S)-methylsulfinyl]phenyl}-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (S-85).** アルキン **S-79** (1.43 g, 3.71 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.429 g, 0.371 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 mL, 5.56 mmol)、dry THF (10 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 1 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) により精製し、化合物 **S-85** (2.31 g, 92%) を得た。幾何異性体 **S-85'** の存在比 5.7%。無色油状。MS HRMS (FAB) for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 679.2203 (MH<sup>+</sup>), found 679.2212.

**2-[(4E)-5-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (86).** アルキン **80** (1.32 g, 3.80 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.351 g, 0.304 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 mL, 5.69 mmol)、dry THF (10 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 14 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 2) により精製し、化合物 **86** (1.47 g, 74%) を得た。幾何異性体 **86'** の存在比 3.8%。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.29 (m, 6H), 1.23 (sext, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.94-0.75 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.3, 151.1, 145.8, 141.5, 140.5, 135.1, 132.0, 130.8, 121.2, 60.9, 47.4, 28.8, 27.1, 26.2, 24.6, 15.4, 13.5, 10.7, 9.8, 5.2; IR (neat) 2955, 2924, 1597, 1573, 1466, 1219, 1065, 1003 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) for C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn calcd 639.2642 (MH<sup>+</sup>), found 639.2658.

**2-[(4E)-5-[3-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-5-methylphenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (87).** アルキン **81** (0.45 mg, 1.12 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0709 g, 0.0562 mmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>SnH (0.49 mL, 1.69 mmol)、dry THF (4.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 3 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 1) により精製し、化合物 **87** (0.605 g, 78%) を得た。幾何異性体 **87'** の存在比 7.4%。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.29 (m, 6H), 1.22 (sext, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.75 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 155.0 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 44.0 Hz), 151.2, 146.6,

141.3, 139.8, 135.3, 131.9, 130.9, 121.2, 116.1 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 60.8, 47.4, 29.0, 28.8, 27.1, 25.8, 24.5, 15.4, 13.5, 9.8, 5.2; IR (neat) 2955, 2924, 1736, 1589, 1566, 1466, 1412, 1211, 1173, 1134, 1049, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn}$  calcd 693.2360 ( $\text{MH}^+$ ), found 693.2367.

**2-[(4E)-5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (88).** アルキン **82** (0.718 g, 1.94 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.116 g, 0.0971 mmol)、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.78 mL, 2.91 mmol)、dry THF (5.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 16 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 10) により精製し、化合物 **88** (1.10 g, 85%) を得た。幾何異性体 **88'** の存在比 4.8%。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.04 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.70 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.81 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.24 (sext,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 163.5, 151.6, 145.9, 141.5, 140.6, 134.8, 132.1, 130.8, 121.8, 60.9, 52.1, 29.3, 28.9, 27.3, 26.3, 24.8, 17.4, 15.6, 13.6, 12.4, 10.9, 9.9; IR (neat) 2957, 2926, 2866, 1597, 1566, 1464, 1217, 1059, 1026, 1001  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn}$  calcd 653.2799 ( $\text{MH}^+$ ), found 653.2785.

**2-[(4E)-5-[4-Methoxy-3-methyl-5-(propan-2-ylsulfinyl)phenyl]-5-(tributylstannanyl)pent-4-en-1-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (89).** アルキン **83** (0.600 g, 1.45 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.167 g, 0.145 mmol)、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.58 mL, 2.17 mmol)、dry THF (5.0 mL) を用いて Hydrostannation の一般操作法に従い、室温で 3 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) により精製し、化合物 **89** (0.840 g, 82%) を得た。幾何異性体 **89'** の存在比 5.6%。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.90 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.26 (sext,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90-0.84 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 155.1 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 155.1$  Hz), 151.6, 146.6, 141.2, 139.9, 134.9, 132.0, 130.9, 121.7, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 60.8, 52.0, 29.1, 28.9, 27.2, 25.9, 24.7, 17.4, 15.5, 13.6, 12.3, 9.9; IR (neat) 2959, 2928, 2868, 1591, 1562, 1464, 1412, 1211, 1167, 1130, 1059, 1022, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn}$  calcd 707.2516 ( $\text{MH}^+$ ), found 707.2522.

### MOM 基による保護 (一般操作法)

フェノール体 (1.0 当量) をアセトンで希釈し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0-2.1 当量) およびクロロメチル=メチルエーテル (MOMCl) (1.46 当量) を加え、 $40^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、EtOAc (25 mL  $\times$  2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

**1-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzene (107a).**<sup>87</sup> 2-Bromophenol **104a** (5.00 g, 28.9 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.99 g, 57.8 mmol)、MOMCl (> 80%, 4.0 mL, 42.2 mmol)、アセトン (25 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107a** (6.37 g, > 99%) を得た。無色油状。

**1-Bromo-2-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene (91).** 6-Bromo-*o*-cresole **90** (5.22 g, 27.9 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.71 g, 55.8 mmol)、MOMCl (3.89 mL, 40.7 mmol)、アセトン (30 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **91** (6.40 g, 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.1, 133.8, 131.0, 130.3, 125.3, 117.3, 99.5, 57.7, 17.3; IR (neat) 2954, 2934, 1458, 1159, 1072, 960 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrO<sub>2</sub> calcd 229.9942 (M<sup>+</sup>), found 229.9928, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub><sup>81</sup>BrO<sub>2</sub> calcd 231.9922 (M<sup>+</sup>), found 231.9902.

**2-Bromo-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzene (107c).**<sup>88</sup> 2-Bromo-*p*-cresol **104c** (5.00 g, 26.7 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.40 g, 53.5 mmol)、MOMCl (> 80%, 3.7 mL, 39.0 mmol)、アセトン (30 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107c** (5.55 g, 90%) を得た。無色油状。

**1-Bromo-4-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (107d).**<sup>89</sup> 2-Bromo-5-fluorophenol **104d** (5.00 g, 26.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.24 g, 52.4 mmol)、MOMCl (> 80%, 3.6 mL, 38.2 mmol)、アセトン (25 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107d** (6.07 g, 99%) を得た。無色油状。

**2-Bromo-4-fluoro-1-(methoxymethoxy)benzene (107e).**<sup>90</sup> 2-Bromo-4-fluorophenol **104e** (5.00 g, 26.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.24 g, 52.4 mmol)、MOMCl (> 80%, 3.6 mL, 38.2 mmol)、アセトン (25 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107e** (6.02 g, 98%) を得た。無色油状。

**1-Bromo-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (107f).**<sup>87</sup> 2-Bromo-6-methoxyphenol **104f** (3.00 g, 14.8 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.09 g, 29.6 mmol)、MOMCl (> 80%, 2.1 mL, 21.6 mmol)、アセトン (10 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107f** (3.81 g, > 99%) を得た。無色油状。

**2-Bromo-4-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (107g).**<sup>91</sup> 2-Bromo-4-methoxyphenol **104g** (1.00 g, 4.93 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35 g, 9.80 mmol)、MOMCl (> 80%, 0.68 mL, 7.15 mmol)、アセトン (10 mL)

を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 30 : 1) で精製し、化合物 **107g** (1.13 g, 92%) を得た。無色油状。

**2-Bromo-1-(methoxymethoxy)-4-nitrobenzene (107h).**<sup>82</sup> 2-Bromo-4-nitrophenol **104h** (3.73 g, 17.1 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.73 g, 34.2 mmol)、MOMCl (> 80%, 2.4 mL, 25.0 mmol)、アセトン (10 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107h** (4.35 g, 97%) を得た。白色固体。

**Methyl 3-bromo-4-(methoxymethoxy)benzoate (107i).**<sup>93</sup> Methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate **104i** (5.00 g, 21.6 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.98 g, 43.3 mmol)、MOMCl (> 80%, 3.0 mL, 31.6 mmol)、アセトン (35 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107i** (5.81 g, 98%) を得た。白色固体。

**3-Bromo-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (107j).**<sup>94</sup> 3-Bromo-4-hydroxybenzaldehyde **104j** (5.00 g, 24.9 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.88 g, 49.7 mmol)、MOMCl (> 80%, 3.5 mL, 36.3 mmol)、アセトン (35 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107j** (5.94 g, 97%) を得た。白色固体。

**2-Bromo-1-(methoxymethoxy)-4-(trifluoromethyl)benzene (107k).**<sup>95</sup> 2-Bromo-4-(trifluoromethyl)-phenol **104k** (1.00 g, 4.15 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 g, 8.30 mmol)、MOMCl (> 80%, 0.58 mL, 6.08 mmol)、アセトン (10 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **107k** (1.13 g, 95%) を得た。無色油状。

**1-(Methoxymethoxy)-2-(methylsulfonyl)-4-nitrobenzene (108h).** フェノール体 **116** (0.290 g, 1.57 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.433 g, 3.13 mmol)、MOMCl (0.217 mL, 2.29 mmol)、アセトン (5.0 mL) を用いて MOM 基による保護の一般操作法に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane : EtOAc = 8 : 1) で精製し、化合物 **108h** (0.344 g, 96%) を得た。淡黄色固体。mp 79-81 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0, 142.7, 130.8, 121.5, 120.0, 112.5, 94.7, 56.6, 14.2; IR (KBr) 3113, 3092, 2990, 2947, 2920, 2859, 2830, 1574, 1510, 1495, 1476, 1443, 1342, 1329, 1302, 1267, 1244, 1204, 1165, 1142, 1128, 1086, 1063, 961 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S calcd 229.0409 (M<sup>+</sup>), found 229.0410; Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 47.15; H, 4.84; N, 6.11. found C, 47.44; H, 4.91; N, 5.95.

#### スルフィドの導入 (一般操作法 Method A)

二径フラスコに臭化アリール (1.0 当量) を入れアルゴンガスで置換した後、dry Et<sub>2</sub>O を加え、-78 °C 下で *t*-BuLi (2.2 当量) をゆっくりと滴下し、-78 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応溶液にジスルフィド (1.7 当量) をゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、Et<sub>2</sub>O (25 mL × 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

**2-(Methoxymethoxy)-1-methyl-3-(methylsulfanyl)benzene (92).** 臭化アリール **91** (8.00 g, 33.5 mmol)、*t*-BuLi 1.56 M ペンタン溶液 (47.2 mL, 73.6 mmol)、ジメチルジスルフィド (5.06 mL, 56.9 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (60 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **92** (6.78 g, > 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-6.96 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.7, 132.4, 131.6, 127.8, 124.8, 123.7, 98.9, 57.6, 16.8, 14.8; IR (neat) 2954, 2923, 1458, 1396, 1158, 1072, 964 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S calcd 198.0715 (M<sup>+</sup>), found 198.0717.

**1-(Ethylsulfanyl)-2-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene (93).** 臭化アリール **91** (6.00 g, 26.0 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (35.7 mL, 57.1 mmol)、ジエチルジスルフィド (5.40 mL, 44.1 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (30 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **93** (5.36 g, 97%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.6, 131.8, 130.5, 128.3, 126.1, 124.5, 98.9, 57.4, 26.0, 16.8, 13.9; IR (neat) 2969, 2929, 1457, 1158, 1072, 967 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S calcd 212.0871 (M<sup>+</sup>), found 212.0858.

**2-(Methoxymethoxy)-1-methyl-3-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (94).** 臭化アリール **91** (3.50 g, 15.1 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (19.0 mL, 30.3 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (4.10 mL, 25.7 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (25 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **94** (3.64 g, > 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (sep, *J* = 6.4, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.0, 132.2, 129.5, 129.4, 124.4, 99.2, 57.5, 57.5, 36.5, 23.0, 17.0; IR (neat) 2963, 2926, 1454, 1157, 1072, 966 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S calcd 226.1028 (M<sup>+</sup>), found 226.1031.

**1-(Methoxymethoxy)-4-methyl-2-(methylsulfanyl)benzene (108c).** 臭化アリール **107c** (1.00 g, 4.33 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.2 mL, 9.52 mmol)、ジメチルジスルフィド (1.17 mL, 7.36

mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **108c** (0.853 g, 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.7, 131.9, 127.7, 126.5, 126.1, 114.4, 95.0, 56.1, 20.7, 14.6; IR (neat) 2953, 2920, 2824, 1487, 1439, 1233, 1198, 1155, 1142, 1086, 1065, 995 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S calcd 198.0715 (M<sup>+</sup>), found 198.0709.

**4-Fluoro-2-(methoxymethoxy)-1-(methylsulfanyl)benzene (108d)**. 臭化アリール **107d** (1.00 g, 4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジメチルジスルフィド (0.64 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **108d** (0.834 g, 97%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dt, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (d, *J* = 243.6 Hz), 155.1 (d, *J* = 9.9 Hz), 127.9 (d, *J* = 9.1 Hz), 122.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 108.7 (d, *J* = 22.0 Hz), 102.6 (d, *J* = 25.8 Hz), 94.7, 56.1, 15.3; IR (neat) 2957, 2920, 2830, 1593, 1481, 1441, 1425, 1389, 1273, 1244, 1153, 1121, 1088, 1061, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 202.0464 (M<sup>+</sup>), found 202.0461.

**4-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-2-(methylsulfanyl)benzene (108e)**. 臭化アリール **107e** (1.00 g, 4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジメチルジスルフィド (0.64 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **108e** (0.860 g, 100%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dt, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4 (d, *J* = 239.8 Hz), 149.5 (d, *J* = 2.3 Hz), 130.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 115.4 (d, *J* = 8.3 Hz), 111.9 (d, *J* = 25.8 Hz), 111.0 (d, *J* = 22.8 Hz), 95.4, 56.1, 14.1; IR (neat) 2955, 2922, 2905, 2826, 1601, 1587, 1483, 1439, 1396, 1263, 1238, 1186, 1153, 1128, 1082, 1059, 995 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 202.0464 (M<sup>+</sup>), found 202.0467.

**1-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-(methylsulfanyl)benzene (108f)**. 臭化アリール **107f** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジメチルジスルフィド (0.61 mL, 6.89 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → hexane : EtOAc = 25 : 1) で精製し、化合物 **108f** (0.574 g, 66%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.42

(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.2, 142.3, 133.6, 124.6, 117.6, 109.3, 98.3, 57.8, 55.9, 14.8; IR (neat) 2994, 2959, 2920, 2835, 1584, 1468, 1437, 1398, 1292, 1265, 1157, 1074, 959  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 214.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 214.0663.

**4-Methoxy-1-(methoxymethoxy)-2-(methylsulfanyl)benzene (108g).** 臭化アリール **107g** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジメチルジスルフィド (0.61 mL, 6.89 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  hexane :  $\text{EtOAc}$  = 50 : 1) で精製し、化合物 **108g** (0.856 g, 99%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 147.9, 129.9, 115.9, 112.2, 109.3, 95.7, 56.1, 55.6, 14.4; IR (neat) 2994, 2953, 2938, 2920, 2905, 2832, 1585, 1487, 1437, 1273, 1221, 1196, 1155, 1140, 1082, 1059, 1043, 995  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 214.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 214.0661.

**1-(Methoxymethoxy)-2-(methylsulfanyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (108k).** 臭化アリール **107k** (0.500 g, 1.75 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (2.4 mL, 3.86 mmol)、ジメチルジスルフィド (0.27 mL, 2.98 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  hexane :  $\text{EtOAc}$  = 100 : 1) で精製し、化合物 **108k** (0.430 g, 97%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.34 (m, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8, 129.5, 124.6 (q,  $J$  = 32.6 Hz), 124.2 (q,  $J$  = 270.2 Hz), 122.8 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 122.1 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 113.2, 94.6, 56.4, 14.2; IR (neat) 2959, 2924, 2830, 1601, 1495, 1441, 1400, 1329, 1271, 1159, 1142, 1119, 1084, 1069, 986  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$  calcd 252.0432 ( $\text{M}^+$ ), found 252.0424.

**1-(Ethylsulfanyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (113a).** 臭化アリール **107a** (1.00 g, 4.60 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.6 mL, 10.1 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.96 mL, 7.84 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  1%  $\text{EtOAc}$ ) で精製し、化合物 **113a** (0.900 g, 99%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dt,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd,  $J$  = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.92 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.6, 128.4, 126.4, 126.1, 122.2, 114.5, 94.7, 56.1, 25.7, 13.9; IR (neat) 2963, 2928, 2826, 1580, 1474, 1439, 1261, 1231, 1198, 1155, 1132, 1086, 1067, 1043, 993  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$  calcd 198.0715 ( $\text{M}^+$ ), found 198.0718.

**2-(Ethylsulfanyl)-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzene (113c).** 臭化アリール **107c** (1.00 g, 4.33 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.8 mL, 9.52 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.90 mL, 7.36

mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **113c** (0.911 g, 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.6, 131.7, 129.2, 127.0, 125.7, 114.7, 94.9, 56.0, 25.9, 20.6, 13.9; IR (neat) 2963, 2926, 2824, 1738, 1487, 1233, 1198, 1157, 1142, 1086, 1065, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S calcd 212.0871 (M<sup>+</sup>), found 212.0867.

**1-(Ethylsulfanyl)-4-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (113d)**. 臭化アリール **107d** (1.00 g, 4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.88 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **113d** (0.902 g, 98%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dt, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2 (d, *J* = 244.3 Hz), 156.4 (d, *J* = 9.8 Hz), 131.6 (d, *J* = 9.1 Hz), 120.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 108.6 (d, *J* = 22.0 Hz), 102.9 (d, *J* = 25.8 Hz), 94.7, 56.1, 26.8, 14.0; IR (neat) 2963, 2928, 2870, 2830, 1593, 1481, 1425, 1389, 1271, 1153, 1121, 1088, 1061, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 216.0620 (M<sup>+</sup>), found 216.0624.

**2-(Ethylsulfanyl)-4-fluoro-1-(methoxymethoxy)benzene (113e)**. 臭化アリール **107e** (1.00 g, 4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.88 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **113e** (0.949 g, > 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 9.2, 8.4, 3.2 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0 (d, *J* = 239.8 Hz), 150.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.1 (d, *J* = 7.6 Hz), 115.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 113.7 (d, *J* = 25.8 Hz), 111.7 (d, *J* = 22.7 Hz), 95.3, 56.1, 25.3, 13.5; IR (neat) 2967, 2930, 2903, 2874, 2826, 1601, 1587, 1481, 1396, 1260, 1240, 1188, 1153, 1082, 1059, 995 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 216.0620 (M<sup>+</sup>), found 216.0622.

**1-(Ethylsulfanyl)-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (113f)**. 臭化アリール **107f** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.84 mL, 6.89 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → hexane : EtOAc = 50 : 1) で精製し、化合物 **113f** (0.721 g, 78%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.91

(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 143.0, 131.8, 124.3, 119.8, 109.7, 98.2, 57.7, 55.7, 25.9, 13.9; IR (neat) 2999, 2965, 2930, 2837, 1582, 1466, 1437, 1398, 1294, 1265, 1157, 1074, 1047, 961  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  calcd 228.0820 ( $\text{M}^+$ ), found 228.0825.

**2-(Ethylsulfanyl)-4-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (113g).** 臭化アリール **107g** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジエチルジスルフィド (0.84 mL, 6.89 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  hexane :  $\text{EtOAc} = 50 : 1$ ) で精製し、化合物 **113g** (0.852 g, 92%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8, 148.6, 128.0, 116.2, 114.1, 110.2, 95.6, 56.0, 55.4, 25.6, 13.7; IR (neat) 2959, 2930, 2903, 2872, 2832, 1595, 1485, 1464, 1398, 1263, 1219, 1196, 1155, 1140, 1082, 1058, 1042, 997  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  calcd 228.0820 ( $\text{M}^+$ ), found 228.0814.

**1-(Methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114a).** 臭化アリール **107a** (1.00 g, 4.60 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.6 mL, 10.1 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.25 mL, 7.84 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  1%  $\text{EtOAc}$ ) で精製し、化合物 **114a** (0.859 g, 86%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.7 (dt,  $J = 8.0, 1.6$ ), 7.11 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.96 (dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (sep,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8, 131.9, 127.6, 124.9, 122.1, 114.7, 94.7, 56.1, 36.0, 22.9; IR (neat) 2961, 2926, 2864, 1582, 1474, 1439, 1242, 1229, 1198, 1153, 1130, 1084, 1065, 1042, 995  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  calcd 212.0871 ( $\text{M}^+$ ), found 212.0867.

**1-(Methoxymethoxy)-4-methyl-2-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114c).** 臭化アリール **107c** (1.00 g, 4.33 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.8 mL, 9.52 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.17 mL, 7.36 mmol)、dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only  $\rightarrow$  1%  $\text{EtOAc}$ ) で精製し、化合物 **114c** (0.901 g, 92%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.9, 132.7, 131.5, 128.2, 124.5, 114.9, 94.9, 56.0, 36.1, 23.0, 20.4; IR (neat) 2961, 2924, 2864, 2824, 1487, 1233, 1198, 1157, 1144, 1084, 1065, 1001  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$  calcd 226.1028 ( $\text{M}^+$ ), found 226.1026.

**4-Fluoro-2-(methoxymethoxy)-1-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114d).** 臭化アリール **107d** (1.00 g,

4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.15 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **114d** (0.5620 g, 57%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.4, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.50 (3H), 3.40 (sep, 6.4 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.9 (d, *J* = 245.1), 157.8 (d, *J* = 10.7), 135.1 (d, *J* = 9.8 Hz), 119.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 108.6 (d, *J* = 21.3 Hz), 103.0 (d, *J* = 25.8 Hz), 94.8, 56.2, 37.0, 22.9; IR (neat) 2961, 2926, 2866, 2830, 1585, 1479, 1425, 1387, 1273, 1246, 1153, 1117, 1088, 1061, 1001 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 230.0777 (M<sup>+</sup>), found 230.0775.

**4-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114e)**. 臭化アリール **107e** (1.00 g, 4.25 mmol)、*t*-BuLi 1.53 M ペンタン溶液 (6.1 mL, 9.36 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.15 mL, 7.23 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → 1% EtOAc) で精製し、化合物 **114e** (0.933 g, 95%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.2, 8.0, 3.2 Hz, 1H), 5.18 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.47 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 (d, *J* = 240.5 Hz), 151.4 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.8 (d, *J* = 8.4 Hz), 116.6 (d, *J* = 24.3 Hz), 116.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 112.9 (d, *J* = 22.8 Hz), 95.4, 56.1, 35.7, 22.8; IR (neat) 2963, 2928, 2907, 2866, 2826, 1601, 1589, 1481, 1395, 1261, 1244, 1186, 1153, 1082, 1059, 997 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 230.0777 (M<sup>+</sup>), found 230.0776.

**1-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114f)**. 臭化アリール **107f** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.04 mL, 6.89 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → hexane : EtOAc = 25 : 1) で精製し、化合物 **114f** (0.742 g, 76%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (sep, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.8, 144.5, 130.8, 124.3, 123.2, 110.6, 98.4, 57.8, 55.8, 36.4, 23.0; IR (neat) 2961, 2926, 2864, 2835, 1574, 1466, 1452, 1435, 1396, 1292, 1261, 1227, 1204, 1157, 1072, 1047, 961 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S calcd 242.0983 (M<sup>+</sup>), found 242.0977.

**4-Methoxy-1-(methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114g)**. 臭化アリール **107g** (1.00 g, 4.05 mmol)、*t*-BuLi 1.64 M ペンタン溶液 (5.43 mL, 8.90 mmol)、ジイソプロピルジスルフィド (1.04 mL, 6.89 mmol)、dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method A に従った。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only → hexane : EtOAc = 25 : 1) で

精製し、化合物 **114g** (0.917 g, 94%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6, 149.8, 126.7, 117.1, 116.5, 111.8, 95.6, 56.1, 55.6, 36.0, 22.9; IR (neat) 2959, 2928, 2905, 2864, 2832, 1595, 1582, 1485, 1466, 1439, 1398, 1273, 1244, 1221, 1196, 1155, 1142, 1082, 1059, 1040, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S calcd 242.0977 (M<sup>+</sup>), found 242.0972.

### スルフィドの導入 (一般操作法 Method B-1)

二径フラスコに *t*-BuONa (1.25 当量) を入れて Ar 置換を 3 回行い、窒素ガスによって脱気したキシレンを加えた後、氷冷下で *t*-ブチルメルカプタン (1.25 当量) を滴下して加え、室温で 1 時間攪拌させた。臭化アリール (1.0 当量)、キサントホス (0.012 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.01 当量) を新たな二径フラスコに入れ、脱気したキシレンを加えて、室温で 20 分攪拌した。得られた褐色溶液をナトリウムチオラート溶液にシリンジを介して加え、加熱還流で 1.5-2 時間攪拌させた。得られたオレンジ色懸濁液を室温まで冷却した後、シリカゲルを用いてろ過 (hexane only → hexane : EtOAc = 10 : 1) を行い、ろ液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

**1-(tert-Butylsulfanyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (115a)**. 臭化アリール **107a** (0.500 g, 2.30 mmol)、*t*-BuONa (0.277 g, 2.88 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.33 mL, 2.88 mmol)、キサントホス (0.016 g, 0.0276 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.021 g, 0.0230 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 1.5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 100 : 1) で精製し、化合物 **115a** (0.519 g, > 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 140.3, 130.7, 121.6, 121.5, 115.1, 95.1, 56.3, 46.9, 31.0; IR (neat) 2959, 2940, 2920, 2897, 2860, 2826, 1582, 1474, 1437, 1364, 1269, 1233, 1198, 1153, 1128, 1084, 1063, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S calcd 226.1028 (M<sup>+</sup>), found 226.1038.

**1-(tert-Butylsulfanyl)-2-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene (115b)**. 臭化アリール **107b** (0.500 g, 2.16 mmol)、*t*-BuONa (0.259 g, 2.70 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.30 mL, 2.70 mmol)、キサントホス (0.015 g, 0.0259 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.020 g, 0.0216 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 2 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 100 : 1) で精製し、化合物 **115b** (0.523 g, > 99%) を得た。淡黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8, 137.7, 132.5, 132.2, 125.9, 123.8, 100.3, 57.6, 47.4, 31.1, 17.2; IR (neat) 2959,

2938, 2922, 2895, 2860, 2830, 1470, 1454, 1424, 1391, 1364, 1256, 1196, 1157, 1142, 1070, 970  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$  calcd 240.1184 ( $\text{M}^+$ ), found 240.1181.

**2-(*tert*-Butylsulfanyl)-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzene (115c).** 臭化アリール **107c** (0.500 g, 2.16 mmol)、*t*-BuONa (0.259 g, 2.70 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.30 mL, 2.70 mmol)、キサントホス (0.015 g, 0.0259 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.020 g, 0.0216 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 1.5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 100 : 1) で精製し、化合物 **115c** (0.502 g, 97%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.31 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.3, 140.5, 131.1, 130.9, 121.1, 115.1, 95.2, 56.1, 46.7, 31.0, 20.2; IR (neat) 2959, 2940, 2920, 2895, 2860, 2826, 1487, 1472, 1456, 1362, 1275, 1236, 1198, 1161, 1144, 1084, 1061, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$  calcd 240.1184 ( $\text{M}^+$ ), found 240.1185.

**1-(*tert*-Butylsulfanyl)-4-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (115d).** 臭化アリール **107d** (0.500 g, 2.13 mmol)、*t*-BuONa (0.256 g, 2.66 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.30 mL, 2.66 mmol)、キサントホス (0.015 g, 0.0255 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.019 g, 0.0213 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 2.5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : toluene : EtOAc = 50 : 50 : 1) で精製し、化合物 **115d** (0.497 g, 96%) を得た。無色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (dd,  $J=8.4, 6.8$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=10.8, 2.8$  Hz, 1H), 6.65 (dt,  $J=8.4, 2.8$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.24 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.1 (d,  $J=247.5$  Hz), 160.6 (d,  $J=10.6$  Hz), 141.1 (d,  $J=9.8$  Hz), 116.6 (d,  $J=3.7$  Hz), 108.4 (d,  $J=21.2$  Hz), 103.1 (d,  $J=25.8$  Hz), 95.1, 56.3, 46.8, 30.8; IR (neat) 2961, 2940, 2920, 2897, 2864, 2832, 1584, 1474, 1456, 1423, 1387, 1364, 1271, 1153, 1113, 1086, 1059, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{S}$  calcd 244.0933 ( $\text{M}^+$ ), found 244.0931.

**2-(*tert*-Butylsulfanyl)-4-fluoro-1-(methoxymethoxy)benzene (115e).** 臭化アリール **107e** (0.500 g, 2.13 mmol)、*t*-BuONa (0.256 g, 2.66 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.30 mL, 2.66 mmol)、キサントホス (0.015 g, 0.0255 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.019 g, 0.0213 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 2 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : acetone = 100 : 1) で精製し、化合物 **115e** (0.460 g, 89%) を得た。淡黄色固体。mp 35-36  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (dd,  $J=8.4, 3.2$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J=9.2, 4.8$  Hz, 1H), 7.02 (ddd,  $J=9.2, 7.6, 3.2$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.32 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8 (d,  $J=213.2$  Hz), 155.6 (d,  $J=25.8$  Hz), 125.7 (d,  $J=21.3$  Hz), 123.4 (d,  $J=7.6$  Hz), 116.8 (d,  $J=22.0$  Hz), 116.4 (d,  $J=7.6$  Hz), 95.7, 56.2, 47.4, 31.0; IR (KBr) 2970, 2957, 2924, 2909, 2860, 2826, 1485, 1456, 1387, 1364, 1306, 1261, 1248, 1204, 1186, 1157, 1132, 1078, 1049, 1005

cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub>S calcd 244.0933 (M<sup>+</sup>), found 244.0930; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub>S: C, 58.99; H, 7.01; N, 0.00. found C, 58.85; H, 6.94; N, 0.00.

**1-(*tert*-Butylsulfanyl)-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (115f).** 臭化アリール **107f** (0.550 g, 2.23 mmol)、*t*-BuONa (0.267 g, 2.78 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.31 mL, 2.78 mmol)、キサントホス (0.015 g, 0.0267 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.020 g, 0.0223 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 2 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 50 : 1) で精製し、化合物 **115f** (0.474 g, 83%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.2, 148.5, 131.3, 127.5, 123.7, 113.2, 99.2, 57.7, 55.8, 47.4, 31.1; IR (neat) 2961, 2938, 2920, 2895, 2862, 2835, 1738, 1574, 1462, 1435, 1395, 1364, 1292, 1258, 1157, 1072, 1047, 964 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S calcd 256.1133 (M<sup>+</sup>), found 256.1143.

**2-(*tert*-Butylsulfanyl)-4-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (115g).** 臭化アリール **107g** (0.500 g, 2.02 mmol)、*t*-BuONa (0.240 g, 2.53 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.29 mL, 2.53 mmol)、キサントホス (0.014 g, 0.0243 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.019 g, 0.0202 mmol)、脱気したキシレン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 2 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 100 : 1) で精製し、化合物 **115g** (0.485 g, 94%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, 3.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.8, 153.6, 124.7, 122.7, 116.7, 115.8, 95.9, 56.1, 55.6, 47.1, 31.0; IR (neat) 2959, 2940, 2920, 2897, 2860, 2832, 1597, 1489, 1456, 1439, 1389, 1364, 1287, 1269, 1155, 1142, 1080, 1057, 1040, 1003 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S calcd 256.1133 (M<sup>+</sup>), found 256.1127.

**2-(*tert*-Butylsulfanyl)-1-(methoxymethoxy)-4-(trifluoromethyl)benzene (115k).** 臭化アリール **107k** (0.500 g, 1.75 mmol)、*t*-BuONa (0.210 g, 2.19 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.25 mL, 2.19 mmol)、キサントホス (0.012 g, 0.0210 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.016 g, 0.0175 mmol)、脱気したキシレン (6.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-1 に従い、混合溶液を 1 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 50 : 1) で精製し、化合物 **115k** (0.511 g, 99%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9 (d, *J* = 1.5), 136.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 127.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 270.2 Hz), 123.7 (q, *J* = 32.6 Hz), 122.4, 114.7, 94.9, 56.5, 47.5, 31.0; IR (neat) 2963, 2899, 2863, 1603, 1493, 1456, 1393, 1364, 1327, 1267, 1159, 1144, 1123, 1082, 1063, 988 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S calcd 294.0901 (M<sup>+</sup>), found 294.0900.

### スルフィドの導入 (一般操作法 Method B-2)

窒素ガスで脱気した 1,4-ジオキサンで臭化アリールを溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (2.0 当量)、アルキルメルカプタン (1.1 当量)、キサントホス (0.05 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.025 当量) を順次加え、70-110 °C で 3-3.5 時間攪拌した。得られたオレンジ色懸濁液を室温まで冷却した後、シリカゲルを用いてろ過 (hexane only → hexane : EtOAc = 10 : 1) を行い、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

**2-(Ethylsulfanyl)-1-(methoxymethoxy)-4-nitrobenzene (113h).** 臭化アリール **107h** (0.500 g, 1.91 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.66 mL, 3.82 mmol)、エチルメルカプタン (0.16 mL, 2.10 mmol)、キサントホス (0.055 g, 0.0954 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.044 g, 0.0477 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサン (5.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-2 に従い、混合溶液を 70 °C で 3 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : acetone = 100 : 1) で精製し、化合物 **113h** (0.433 g, 93%) を得た。淡黄色固体。mp 50-52 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6, 142.6, 129.2, 121.9, 121.8, 112.9, 94.8, 56.7, 25.3, 13.4; IR (KBr) 3111, 3090, 2970, 2947, 2932, 2909, 2872, 2837, 1576, 1506, 1481, 1472, 1447, 1352, 1263, 1236, 1204, 1161, 1140, 1084, 1065, 974 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S calcd 243.0565 (M<sup>+</sup>), found 243.0564; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76. found C, 49.66; H, 5.43; N, 5.53.

**1-(Methoxymethoxy)-4-nitro-2-(propan-2-ylsulfanyl)benzene (114h).** 臭化アリール **107h** (0.800 g, 3.05 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL, 6.11 mmol)、ジイソプロピルメルカプタン (0.31 mL, 3.36 mmol)、キサントホス (0.088 g, 0.153 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.070 g, 0.0763 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサン (8.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-2 に従い、混合溶液を 70 °C で 5.5 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> : EtOAc = 100 : 10 : 1) で精製し、化合物 **114h** (0.765 g, 97%) を得た。淡黄色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.04 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.58 (sep, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 142.3, 127.8, 124.7, 122.7, 113.2, 94.7, 56.6, 35.6, 22.7; IR (neat) 3103, 3086, 2965, 2926, 2909, 2866, 2830, 1576, 1516, 1474, 1342, 1263, 1250, 1161, 1138, 1088, 1061, 974 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S calcd 257.0721 (M<sup>+</sup>), found 257.0722.

**2-(tert-Butylsulfanyl)-1-(methoxymethoxy)-4-nitrobenzene (115h).** 臭化アリール **107h** (1.00 g, 3.82 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.3 mL, 7.63 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.47 mL, 4.20 mmol)、キサントホス (0.110 g, 0.191 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0874 g, 0.0954 mmol)、脱気した 1,4-ジオ

キサシ (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-2 に従い、混合溶液を 80 °C で 4 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : acetone = 100 : 1) で精製し、化合物 **115h** (1.02 g, 99%) を得た。淡黄色固体。mp 85-87 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 141.5, 134.8, 126.3, 123.2, 114.1, 95.0, 56.8, 47.9, 31.0; IR (KBr) 3105, 3084, 2963, 2922, 2899, 2859, 2828, 1593, 1578, 1506, 1472, 1456, 1342, 1261, 1163, 1138, 1125, 1082, 1051, 974 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S calcd 271.0878 (M<sup>+</sup>), found 271.0871; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 53.12; H, 6.31; N, 5.16. found C, 53.38; H, 6.26; N, 4.91.

**Methyl 3-(tert-butylsulfanyl)-4-(methoxymethoxy)benzoate (115i)**. 臭化アリール **107i** (1.00 g, 3.64 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.3 mL, 7.27 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.45 mL, 4.00 mmol)、キサシトホス (0.105 g, 0.182 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0832 g, 0.0909 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサシ (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-2 に従い、混合溶液を 80 °C で 22 時間攪拌した。残渣を再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **115i** (0.674 g, 65%) を得た。白色固体。mp 69-70 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3, 163.0, 141.6, 132.4, 123.4, 121.7, 114.1, 94.8, 56.6, 52.0, 47.3, 31.0; IR (KBr) 2990, 2957, 2922, 2899, 2860, 2832, 1709, 1591, 1485, 1456, 1427, 1385, 1364, 1300, 1287, 1256, 1206, 1146, 1113, 1084, 1057, 984 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S calcd 284.1082 (M<sup>+</sup>), found 284.1084; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59.13; H, 7.09; N, 0.00. found C, 59.13; H, 7.04; N, 0.00.

**3-(tert-Butylsulfanyl)-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (115j)**. 臭化アリール **107j** (1.00 g, 4.08 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL, 8.16 mmol)、*t*-ブチルメルカプタン (0.51 mL, 4.49 mmol)、キサシトホス (0.118 g, 0.204 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0934 g, 0.102 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサシ (10 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-2 に従い、混合溶液を 80 °C で 22 時間攪拌した。残渣を再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **115j** (0.814 g, 78%) を得た。白色固体。mp 63-66 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.91 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.5, 164.2, 141.9, 132.3, 130.4, 122.7, 114.7, 94.8, 56.7, 47.5, 31.0; IR (KBr) 2957, 2938, 2920, 2897, 2860, 2826, 2720, 1695, 1678, 1589, 1564, 1481, 1470, 1456, 1379, 1364, 1263, 1246, 1198, 1165, 1140, 1080, 1051, 980 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S calcd 254.0977 (M<sup>+</sup>), found 254.0974; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61.39; H, 7.13; N, 0.00. found C, 61.37; H, 7.08; N, 0.00.

### スルフィドの導入 (一般操作法 Method B-3)

窒素ガスで脱気した 1,4-ジオキサシで臭化アリールを溶解させ、キサシトホス、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、メチルメルカプタンナトリウムを順次加え、加熱還流で 4 時間攪拌した。得られたオレンジ色懸濁液

を室温まで冷却した後、シリカゲルを用いてろ過 (hexane only → hexane : EtOAc = 10 : 1) を行い、ろ液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

**Methyl 4-(methoxymethoxy)-3-(methylsulfonyl)benzoate (108i).** 臭化アリール **107i** (0.500 g, 1.82 mmol)、キサントホス (0.053 g, 0.0909 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.042 g, 0.0454 mmol)、メチルメルカプタンナトリウム (0.140 g, 2.00 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサン (5.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-3 に従った。得られた残渣を再結晶 (hexane-EtOAc) で精製し、化合物 **108i** (0.268 g, 61%) を得た。淡黄色固体。mp 54-55 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6, 157.1, 128.7, 127.7, 126.7, 124.2, 112.8, 94.5, 56.4, 52.0, 14.4; IR (KBr) 3105, 3009, 3001, 2984, 2967, 2947, 2918, 2833, 1713, 1587, 1487, 1429, 1321, 1290, 1258, 1240, 1207, 1165, 1146, 1113, 1088, 1065, 980, 966 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S calcd 242.0613 (M<sup>+</sup>), found 242.0627; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S: C, 54.53; H, 5.82; N, 0.00. found C, 54.74; H, 5.83; N, 0.00.

**4-(Methoxymethoxy)-3-(methylsulfonyl)benzaldehyde (108j).** 臭化アリール **107j** (0.500 g, 2.04 mmol)、キサントホス (0.059 g, 0.102 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.047 g, 0.0510 mmol)、メチルメルカプタンナトリウム (0.157 g, 2.24 mmol)、脱気した 1,4-ジオキサン (5.0 mL) を用いてスルフィドの導入の一般操作法 Method B-3 に従った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 **108j** (0.364 g, 84%) を得た。淡黄色固体。mp 45-49 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.7, 158.2, 131.0, 130.3, 129.4, 124.9, 112.9, 94.5, 56.5, 14.1; IR (KBr) 3103, 3001, 2982, 2957, 2938, 2924, 2903, 2847, 2830, 2806, 2756, 1697, 1587, 1572, 1487, 1369, 1319, 1240, 1204, 1167, 1140, 1092, 1065, 986 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S calcd 212.0507 (M<sup>+</sup>), found 212.0516; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.58; H, 5.70; N, 0.00. found C, 56.83; H, 5.71; N, 0.00.

#### アリールスルフィド体の MOM 基の脱保護

**2-Methyl-6-(propan-2-ylsulfonyl)phenol (97).** 化合物 **94** (3.13 g, 13.8 mmol) を THF (50 mL) で希釈し、濃塩酸 (8.30 mL, 82.9 mmol) を加え、40°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、Et<sub>2</sub>O (25 mL x 2) で抽出した。有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (1% Et<sub>2</sub>O-pentane) で精製し、化合物 **97** (1.84 g, 73%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.09 (sep, *J* = 6.8, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6, 134.2, 132.4, 124.0, 119.7, 117.3, 40.5, 23.3, 16.4; IR (neat) 3389, 2965, 2920, 1587, 1458, 1429, 1341, 1231 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>OS calcd 182.0765 (M<sup>+</sup>),

found 182.0767.

### キラルアリールスルホキシド体の MOM 基の脱保護

#### **2-Methyl-6-[(R)-methylsulfinyl]phenol (R-98)<sup>96</sup>**

化合物 **R-112b** (0.387 g, 1.80 mmol, 94% e.e.) を EtOH (5 mL) で希釈し、氷冷下で 10% HCl (6.9 mL, 18.9 mmol) をゆっくり加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **R-98** (0.280 g, 91%, 94% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 22.19$  min,  $t_{\text{minor}} = 30.05$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +114.0$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>); HRMS (EI) for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S calcd 170.0402 (M<sup>+</sup>), found 170.0407.

#### **2-Methyl-6-[(S)-methylsulfinyl]phenol (S-98)**

化合物 **S-112b** (1.12 g, 5.25 mmol, 92% e.e.) を EtOH (20 mL) で希釈し、氷冷下で 10% HCl (20.1 mL, 55.1 mmol) を加えた。その後、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **S-98** (869 mg, 97%, 92% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 30.84$  min,  $t_{\text{minor}} = 23.77$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = -116.0$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>); HRMS (EI) for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S calcd 170.0402 (M<sup>+</sup>), found 170.0402.

### ラセミスルホキシド合成 (一般操作法)

アリールスルフィド化合物を酢酸 (20 mL) で希釈し、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を滴下して加え、10 分間室温で攪拌した。反応終了後、sat. NaHCO<sub>3</sub> で中和、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄したのち、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

**2-(Ethylsulfanyl)-6-methylphenol (99)**. アリールスルフィド **96** (3.37 g, 20.0 mmol)、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9.1 mL, 80.1 mmol)、酢酸 (20 mL) を使用してラセミスルホキシド合成の一般操作法に従った。反応終了後、残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **99** (3.63 g, 98%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.6 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.5, 133.8, 128.6, 123.1, 119.5, 118.9, 49.0, 15.3, 6.8; IR (neat) 3012, 1465, 1254, 755 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S calcd 184.0558 (M<sup>+</sup>), found 184.0547.

**2-Methyl-6-(propan-2-ylsulfinyl)phenol (100)**. アリールスルフィド **97** (3.61 g, 19.8 mmol)、30%

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9.0 mL, 79.2 mmol)、酢酸 (15 mL) を使用してラセミスルホキシド合成の一般操作法に従った。反応終了後、残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **100** (3.74 g, 95%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.7 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9, 133.8, 128.5, 124.1, 118.6, 117.8, 54.5, 15.8, 15.3, 15.2; IR (neat) 2972, 1462, 1254, 988 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S calcd 198.0715 (M<sup>+</sup>), found 198.0713.

#### ヨウ素化 (一般操作法)

**4-Iodo-2-methyl-6-(methylsulfinyl)phenol (101)**. 化合物 **98** (3.12 g, 18.3 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) に溶解させ、NaOH (2.20 g, 55.0 mmol) 水溶液 (50 mL)、NaI (4.12 g, 27.5 mmol)、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAB) (591 mg, 1.83 mmol) を加え攪拌したのち、氷冷化で 5% NaClO 水溶液 (16.4 mL, 11.0 mmol) を滴下して加えた。反応終了後、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を加え、10% HCl 水溶液を加えて中和した後、EtOAc (50 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、得られた固体を再結晶 (EtOAc) することで、化合物 **101** (4.79 g, 88%) を得た。白色結晶。mp 156-159 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.5 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6, 142.1, 131.7, 130.4, 124.0, 80.2, 41.7, 15.0; IR (KBr) 2920, 1465, 1414, 1340, 1260, 1215, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>SI calcd 295.9368 (M<sup>+</sup>), found 295.9389; Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>SI: C, 32.45; H, 3.06. found: C, 32.50; H, 3.02.

**4-Iodo-2-methyl-6-[(*R*)-methylsulfinyl]phenol (*R*-101)**. 化合物 **R-98** (2.04 g, 12.0 mmol) を THF (50 mL) で希釈し NaOH (605 mg, 15.1 mmol)、NaI (2.21 g, 14.8 mmol)、水 (1mL) を加えて、溶解するまで攪拌した。氷冷下で 5% NaClO 水溶液 (11.0 mL, 7.39 mmol) を滴下して加え、1 時間攪拌する。反応終了後、氷冷下で 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液を加え、10% HCl 水溶液で pH 6 に調製した。EtOAc (25 mL x 2) を用いて抽出を行い、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、再結晶 (hexane-EtOAc) で精製することで、化合物 **R-101** (2.27 g, 64%, > 99% e.e.) を得た。白色結晶。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 1.00 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 18.14 min, *t*<sub>minor</sub> = 24.96 min)。mp 155-158 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +178.0 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>SI: C, 32.45; H, 3.06. found: C, 32.74; H, 3.11.

**4-Iodo-2-methyl-6-[(*S*)-methylsulfinyl]phenol (*S*-101)**. 化合物 **S-98** (869 mg, 5.10 mmol) を THF (20 mL) で希釈し NaOH (257 mg, 6.43 mmol)、NaI (941 mg, 6.28 mmol)、水 (1mL) を加えて、溶解するまで攪拌した。氷冷下で 5% NaClO 水溶液 (4.7 mL, 3.14 mmol) を滴下して加え、1 時間攪拌する。反応終了後、氷冷下で 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液を加え、10% HCl 水溶液で pH 6 に調製した。EtOAc (25 mL x 2) を用いて抽出を行い、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留

去し、再結晶 (hexane-EtOAc)で精製することで、化合物 **S-101** (961 mg, 64%, >99% e.e.) を得た。淡黄色結晶。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した(DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 1.00 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 22.99$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.05$  min)。mp 156-157 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = -172.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{SI}$ : C, 32.45; H, 3.06. found: C, 32.72; H, 3.04.

**2-(Ethylsulfinyl)-6-methylphenol (102)**. 化合物 **99** (3.63 g, 19.7 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) で希釈し、NaOH (2.36 g, 57.1 mmol) 水溶液 (25 mL)、NaI (4.43 g, 29.5 mmol)、TBAB (952 mg, 2.95 mmol) を加え攪拌したのち、氷冷化で 5% NaClO 水溶液 (20.5 mL, 13.8 mmol) を滴下して加えた。反応終了後、10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加え、10% HCl 水溶液を加えて中和した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1)で精製し、化合物 **64** (4.63 g, 76%) を得た。白色結晶。mp 89-92 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.6 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 142.0, 131.6, 131.0, 121.6, 79.9, 49.2, 15.0, 6.7; IR (KBr) 2972, 1466, 1337, 1215, 997  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$  calcd 309.9525 ( $\text{M}^+$ ), found 309.9530; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$ : C, 34.85; H, 3.57. found: C, 34.85; H, 3.59.

**4-Iodo-2-methyl-6-(propan-2-ylsulfinyl)phenol (103)**. 化合物 **62** (3.74 g, 18.8 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) で希釈し、NaOH (2.26 g, 56.5 mmol) 水溶液 (20 mL)、NaI (4.24 g, 28.3 mmol)、TBAB (608 mg, 1.88 mmol) を加え攪拌したのち、氷冷化で 5% NaClO 水溶液 (14.0 mL, 9.42 mmol) を滴下して加えた。反応終了後、10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  を加え、10% HCl 水溶液を加えて中和した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **65** (5.85 g, 96%) を得た。赤色油状。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.8 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.17 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9, 141.9, 131.9, 131.4, 120.0, 79.5, 54.9, 15.9, 15.0, 14.9; IR (neat) 2974, 1462, 1250, 1213, 991  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SI}$  calcd 323.9681 ( $\text{M}^+$ ), found 323.9672.

#### フェノール性ヒドロキシ基のメチル化 (一般操作法)

**5-Iodo-2-methoxy-1-methyl-3-(methylsulfinyl)benzene (73)**. フェノール体 **101** (435 mg, 1.47 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させ、NaOH (176 mg, 4.41 mmol) 水溶液 (5 mL)、TBAB (47 mg, 0.147 mmol) を加え、室温で攪拌しながら硫酸ジメチル (0.32 mL, 3.38 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **73** (456 mg, 100%) を得た。白色固体。mp 78-80 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.5, 152.7, 140.6, 134.0, 130.9, 88.6, 61.1, 42.3, 15.2; IR (KBr) 3054, 2954, 2915, 1462, 1416, 1254, 1215, 1162, 1061  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$  calcd 309.9524 ( $\text{M}^+$ ), found 309.9545; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$ : C, 34.85; H, 3.57. found: C, 34.92; H, 3.60.

**5-Iodo-2-methoxy-1-methyl-3-[(*R*)-methylsulfinyl]benzene (*R*-73).** フェノール体 **R-101** (960 mg, 3.24 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させ、TBAB (105 mg, 0.324 mmol)、NaOH (389 mg, 9.73 mmol) 水溶液 (10 mL) を加え、室温で攪拌しながら硫酸ジメチル (0.71 mL, 7.46 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、再結晶 (hexane-EtOAc) することで、化合物 **R-73** (0.879 g, 88%, >99% e.e.) を得た。白色結晶。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 34.82$  min,  $t_{\text{minor}} = 39.75$  min)。mp 80-82 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +94.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$ : C, 34.85; H, 3.57. found: C, 35.10; H, 3.47.

**5-Iodo-2-methoxy-1-methyl-3-[(*S*)-methylsulfinyl]benzene (*S*-73).** フェノール体 **S-101** (950 mg, 3.21 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させ、TBAB (103 mg, 0.321 mmol)、NaOH (380 mg, 9.62 mmol) 水溶液 (10 mL) を加え、室温で攪拌しながら硫酸ジメチル (0.70 mL, 7.38 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、再結晶 (hexane-EtOAc) することで、化合物 **S-73** (0.839 g, 84%, >99% e.e.) を得た。白色結晶。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 40.13$  min,  $t_{\text{minor}} = 35.58$  min)。mp 82-85 °C; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SI}$ : C, 34.85; H, 3.57. found: C, 34.97; H, 3.52;  $[\alpha]_{\text{D}} = -98.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**1-(Ethylsulfinyl)-5-iodo-2-methoxy-3-methylbenzene (74).** フェノール体 **102** (1.91 g, 6.17 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させ、NaOH (987 mg, 24.7 mmol) 水溶液 (10 mL)、TBAB (199 mg, 0.617 mmol) を加え、室温で攪拌しながら硫酸ジメチル (0.92 mL, 9.26 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **74** (1.90 g, 95%) を得た。白色固体。mp 33-36 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.8, 142.6, 138.2, 133.9, 132.0, 88.4, 61.0, 47.9, 15.2, 5.8; IR (KBr) 3049, 2970, 2933, 1457, 1416, 1253, 1215, 1156, 1057, 1043  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SI}$  calcd 323.9681 ( $\text{M}^+$ ), found 323.9685; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SI}$ : C, 37.05; H, 4.04. found: C, 37.08; H, 4.08.

**5-Iodo-2-methoxy-1-methyl-3-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (75).** フェノール体 **103** (5.85 g, 18.1 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) で希釈し、NaOH (2.89 g, 72.2 mmol) 水溶液 (50 mL)、TBAB (582 mg, 1.81 mmol) を加え、室温で攪拌しながら硫酸ジメチル (2.70 mL, 27.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **75** (5.98 g, 97.9%) を得た。無色油状。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.04 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2, 142.5, 137.5, 133.9, 132.4, 88.3, 60.9, 52.5, 17.3, 15.2, 12.5; IR (neat) 3055, 2968, 2933, 2867, 1461, 1418, 1252, 1215, 1161, 1060, 1025, 997 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>SI calcd 337.9838 (M<sup>+</sup>), found 337.9818.

#### アルキルアリールスルフィドのアルキル交換反応

**2-(methylsulfonyl)-4-nitrophenol (116).**<sup>97</sup> *tert*-ブチルスルフィド **115h** (0.500 g, 1.84 mmol) を dry DMF (5.0 mL) に溶解させ、ヨードメタン (1.2 mL, 18.4 mmol) を加えて、80 °C で24時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **116** (0.322 g, 94%) を得た。黄色固体。

#### Sharpless 不斉酸化反応 (一般操作法)

二径フラスコにアリールスルフィド (1 当量) を入れアルゴン置換を三回行った後、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加え L 体または R 体の酒石酸ジエチル (DET) (2 当量) および Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (1 当量) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、-25 °C に冷却し、クメンヒドロペルオキシド (CHP) (1.1 当量) をゆっくり加えて、-25 °C で24時間攪拌した。反応溶液を EtOAc で希釈し、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 水溶液を加えて室温で攪拌し、生じたゲルをセライトろ過 (EtOAc) で除去した。ろ液を EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

**2-[(*R*)-methylsulfinyl]phenol (R-110).**<sup>75</sup> アリールスルフィド **109** (0.200 g, 1.43 mmol)、L-DET (0.49 mL, 2.85 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.42 mL, 1.43 mmol)、80% CHP (0.29 mL, 1.57 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 7) で精製し、スルホキシド **R-110** (0.136 g, 61%, 4.3% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH : trifluoroacetic acid = 96 : 4 : 0.1, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 33.39 min, *t*<sub>minor</sub> = 35.92 min)。

**1-Methoxy-2-[(R)-methylsulfinyl]benzene (R-111a).**<sup>76</sup> アリールスルフィド **106a** (0.200 g, 1.30 mmol)、L-DET (0.44 mL, 2.59 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.38 mL, 1.30 mmol)、80% CHP (0.26 mL, 1.43 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL)を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 6 : 4) で精製し、スルホキシド **R-111a** (0.226 g, > 99%, 91% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 57.12 min, *t*<sub>minor</sub> = 60.62 min)。

**2-Methoxy-1-methyl-3-[(R)-methylsulfinyl]benzene (R-111b).** アリールスルフィド **106b** (0.200 g, 1.19 mmol)、L-DET (0.41 mL, 2.38 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.35 mL, 1.19 mmol)、80% CHP (0.24 mL, 1.31 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL)を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **R-111b** (0.192 g, 88%, 89% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 33.32 min, *t*<sub>minor</sub> = 36.21 min)。[α]<sub>D</sub> = +267.3 (*c* = 1.1 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.6, 138.5, 134.0, 131.3, 125.1, 122.0, 60.9, 42.3, 15.4; IR (neat) 3474, 2995, 2940, 2860, 2835, 1468, 1412, 1290, 1258, 1223, 1171, 1148, 1057, 999 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S calcd 184.0558 (M<sup>+</sup>), found 184.0564.

**1-(Methylsulfinyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (R-112a).** アリールスルフィド **108a** (0.200 g, 1.09 mmol)、L-DET (0.37 mL, 2.17 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.32 mL, 1.09 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 1.19 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **R-112a** (0.222 g, > 99%, 91% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, MeCN only, 0.50 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 10.80 min, *t*<sub>minor</sub> = 11.62 min)。[α]<sub>D</sub> = +269.3 (*c* = 2.8 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 152.3, 133.7, 131.8, 124.5, 122.7, 113.8, 94.4, 56.4, 41.4; IR (KBr) 3069, 3001, 2951, 2922, 2911, 2828, 1585, 1472, 1441, 1410, 1315, 1269, 1229, 1200, 1150, 1132, 1082, 1062, 1034, 980 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S calcd 200.0507 (M<sup>+</sup>), found 200.0500; Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S: C, 53.98; H, 6.04; N, 0.00. found: C, 54.16; H, 5.96; N, 0.00.

**2-(Methoxymethoxy)-1-methyl-3-[(R)-methylsulfinyl]benzene (R-112b).** アリールスルフィド **92** (1.00 g, 5.04 mmol)、L-DET (1.7 mL, 10.1 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (1.5 mL, 5.04 mmol)、80% CHP (1.0 mL, 5.55 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **R-112b**

(1.06 g, 99%, 94% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 73.89$  min,  $t_{\text{minor}} = 66.96$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +242.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 1.6, 7.4$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.0, 139.1, 134.0, 131.5, 125.3, 122.0, 99.5, 57.7, 41.9, 16.3; IR (neat) 3503, 2992, 2955, 2932, 1462, 1398, 1159, 1057, 959, 945  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 214.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 214.0661.

**2-(Methoxymethoxy)-1-methyl-3-[(S)-methylsulfinyl]benzene (S-112b).** アリールスルフィド **92** (1.00 g, 5.04 mmol)、D-DET (1.7 mL, 10.1 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (1.5 mL, 5.04 mmol)、80% CHP (1.0 mL, 5.55 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **S-112b** (1.12 g, >99%, 92% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 65.90$  min,  $t_{\text{minor}} = 74.66$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = -246.0$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 214.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 214.0660.

**1-(Methoxymethoxy)-4-methyl-2-(methylsulfinyl)benzene (112c).** アリールスルフィド **108c** (0.200 g, 1.01 mmol)、L-DET (0.35 mL, 2.02 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.30 mL, 1.01 mmol)、80% CHP (0.21 mL, 1.11 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112c** (0.179 g, 83%, 95% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane :  $i\text{-PrOH} = 90 : 10$ , 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 37.17$  min,  $t_{\text{minor}} = 39.65$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +213.2$  ( $c = 1.5$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.0, 133.2, 132.5, 132.2, 124.5, 113.8, 94.4, 56.2, 41.3, 20.4; IR (neat) 3495, 2994, 2953, 2920, 2828, 1489, 1416, 1271, 1159, 1142, 1084, 1070, 1038, 982  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 214.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 214.0661.

**4-Fluoro-2-(methoxymethoxy)-1-(methylsulfinyl)benzene (112d).** アリールスルフィド **108d** (0.200 g, 0.989 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.88 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.28 mL, 0.989 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.04 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112d** (0.187 g, 87%, 93% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 96 : 4, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 63.75$  min,  $t_{\text{minor}} = 61.10$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +235.8$  ( $c = 1.4$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 8.4, 6.4$  Hz,

1H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 5.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2 (d,  $J = 248.9$  Hz), 153.5 (d,  $J = 11.0$  Hz), 129.2 (d,  $J = 3.0$  Hz), 126.2 (d,  $J = 10.2$  Hz), 109.6 (d,  $J = 22.0$  Hz), 102.5 (d,  $J = 27.0$  Hz), 94.7, 56.6, 41.6 (d,  $J = 1.5$  Hz); IR (KBr) 3102, 3073, 3038, 2994, 2967, 2907, 2880, 2833, 1607, 1587, 1477, 1450, 1429, 1408, 1393, 1312, 1275, 1236, 1225, 1169, 1152, 1094, 1067, 1034, 988  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 218.0413 ( $\text{M}^+$ ), found 218.0410; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$ : C, 49.53; H, 5.08; N, 0.00. found: C, 49.81; H, 5.03; N, 0.00.

**4-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-2-(methylsulfinyl)benzene (112e).** アリールスルフィド **108e** (0.200 g, 0.989 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.88 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (0.28 mL, 0.989 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.04 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112d** (0.196 g, 91%, 92% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 69%、99% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 27.14$  min,  $t_{\text{minor}} = 35.00$  min)。mp 57-60 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +249.0$  ( $c = 3.1$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5 (d,  $J = 243.6$  Hz), 148.3 (d,  $J = 2.3$  Hz), 136.1 (d,  $J = 6.1$  Hz), 118.3 (d,  $J = 23.5$  Hz), 115.5 (d,  $J = 7.6$  Hz), 111.8 (d,  $J = 25.8$  Hz), 95.0, 56.5, 41.4; IR (KBr) 3105, 3034, 3003, 2961, 2947, 2911, 2835, 1485, 1479, 1406, 1315, 1288, 1263, 1244, 1209, 1184, 1153, 1132, 1088, 1065, 1030, 982  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 218.0413 ( $\text{M}^+$ ), found 218.0413; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{S}$ : C, 49.53; H, 5.08; N, 0.00. found: C, 49.58; H, 5.03; N, 0.00.

**1-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-(methylsulfinyl)benzene (112f).** アリールスルフィド **108f** (0.200 g, 0.933 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.87 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (0.27 mL, 0.933 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.03 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112f** (0.154 g, 72%, 93% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane :  $i$ -PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 46.63$  min,  $t_{\text{minor}} = 42.42$  min)。  $[\alpha]_{\text{D}} = +159.0$  ( $c = 1.4$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.5, 140.6, 139.6, 125.2, 115.6, 114.7, 98.6, 57.9, 56.0, 42.0; IR (neat) 3026, 3001, 2957, 2943, 2911, 2847, 2828, 1582, 1489, 1472, 1450, 1441, 1306, 1265, 1192, 1163, 1067, 1043, 1028, 941  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$  calcd 230.0613 ( $\text{M}^+$ ), found 230.0617.

**4-Methoxy-1-(methoxymethoxy)-2-(methylsulfinyl)benzene (112g).** アリールスルフィド **108fg**

(0.200 g, 0.933 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.87 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.27 mL, 0.933 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.03 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、スルホキシド **112g** (0.210 g, 99%, 92% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 30.89$  min,  $t_{\text{minor}} = 35.37$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +195.4$  ( $c = 1.5$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.5, 146.0, 134.9, 118.2, 115.8, 108.2, 95.1, 56.3, 55.9, 41.4; IR (neat) 2995, 2968, 2953, 2941, 2828, 1609, 1491, 1470, 1433, 1317, 1269, 1215, 1198, 1157, 1140, 1084, 1061, 1024, 986 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S calcd 230.0613 (M<sup>+</sup>), found 230.0609.

**1-(Methoxymethoxy)-2-(methylsulfinyl)-4-nitrobenzene (112h)**. アリールスルフィド **108e** (0.100 g, 0.436 mmol)、L-DET (0.15 mL, 0.872 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.13 mL, 0.436 mmol)、80% CHP (0.090 mL, 0.480 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112d** (0.0976 g, 91%, 99% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 44%、> 99% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 70 : 30, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 95.22$  min,  $t_{\text{minor}} = 31.35$  min)。mp 110-111 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +200.0$  ( $c = 1.1$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.9, 143.2, 136.1, 127.8, 121.4, 114.0, 95.0, 57.0, 41.2; IR (KBr) 3102, 2970, 2922, 2839, 1587, 1512, 1487, 1472, 1341, 1261, 1231, 1206, 1167, 1134, 1088, 1059, 1028, 949 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S calcd 245.0358 (M<sup>+</sup>), found 245.0354; Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 44.08; H, 4.52; N, 5.71. found: C, 44.33; H, 4.60; N, 5.87.

**Methyl 4-(methoxymethoxy)-3-(methylsulfinyl)benzoate (112i)**. アリールスルフィド **108i** (0.100 g, 0.413 mmol)、L-DET (0.14 mL, 0.825 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.12 mL, 0.413 mmol)、80% CHP (0.084 mL, 0.454 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **112i** (0.109 g, >99%, 96% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 47%、> 99% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 70 : 30, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 17.63$  min,  $t_{\text{minor}} = 20.00$  min)。mp 70-74 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +172.1$  ( $c = 1.3$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.52 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),

5.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 155.8, 134.3, 133.9, 126.6, 125.1, 113.5, 94.6, 56.8, 52.2, 41.4; IR (KBr) 3078, 3007, 2980, 2955, 2922, 2841, 1709, 1599, 1489, 1445, 1321, 1312, 1287, 1254, 1207, 1165, 1148, 1115, 1086, 1069, 1034, 955  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$  calcd 258.0562 ( $\text{M}^+$ ), found 258.0575; Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ : C, 51.15; H, 5.46; N, 0.00. found: C, 51.37; H, 5.46; N, 0.00.

**4-(Methoxymethoxy)-3-(methylsulfinyl)benzaldehyde (112j).** アリールスルフィド **108j** (0.100 g, 0.471 mmol)、L-DET (0.16 mL, 0.942 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.14 mL, 0.471 mmol)、80% CHP (0.096 mL, 0.518 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **112j** (0.0980 g, 91%, 94% e.e.) を得た。白色固体。1回再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 53%、> 99% e.e. であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 75 : 25, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 23.64$  min,  $t_{\text{minor}} = 29.88$  min)。mp 99-101 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +203.5$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.01 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.0, 156.9, 135.1, 132.6, 131.4, 127.9, 114.1, 94.7, 56.9, 41.2; IR (KBr) 3078, 3038, 2974, 2832, 2803, 2737, 1694, 1682, 1595, 1576, 1495, 1474, 1416, 1398, 1277, 1250, 1206, 1186, 1171, 1101, 1061, 1032, 943  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$  calcd 228.0456 ( $\text{M}^+$ ), found 228.0458; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ : C, 52.62; H, 5.30; N, 0.00. found: C, 52.72; H, 5.34; N, 0.00.

**1-(Methoxymethoxy)-2-(methylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (112k).** アリールスルフィド **108k** (0.200 g, 0.793 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.59 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.34 mL, 0.793 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 0.872 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **112k** (0.186 g, 87%, 94% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 12.71$  min,  $t_{\text{minor}} = 15.15$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +194.4$  ( $c = 1.1$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7 (d,  $J = 1.5$  Hz), 135.0, 129.2 (q,  $J = 3.8$  Hz), 125.2 (q,  $J = 33.4$  Hz), 123.7 (q,  $J = 270.9$  Hz), 122.5 (q,  $J = 3.8$  Hz), 113.9, 94.6, 56.7, 41.2; IR (KBr) 3061, 3007, 2965, 2940, 2926, 2832, 1611, 1582, 1497, 1416, 1331, 1261, 1238, 1204, 1150, 1115, 1074, 1038, 962  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 268.0381 ( $\text{M}^+$ ), found 268.0382; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 44.77; H, 4.13; N, 0.00. found: C, 45.06; H, 4.11; N, 0.00.

**1-(Ethylsulfinyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (117a).** アリールスルフィド **113a** (0.200 g, 1.01 mmol)、

L-DET (0.35 mL, 2.02 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.30 mL, 1.01 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 1.11 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **117a** (0.190 g, 88%, 68% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, MeCN only, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 10.80$  min,  $t_{\text{minor}} = 11.62$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +215.3$  ( $c = 3.2$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.42 (dt,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.08 (dq,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 2.83 (dq,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.4, 131.6, 130.9, 125.5, 122.2, 113.7, 94.3, 56.2, 46.5, 5.4; IR (neat) 3466, 2967, 2934, 2845, 1585, 1474, 1441, 1269, 1155, 1130, 1084, 1070, 1036, 978 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S calcd 214.0664 (M<sup>+</sup>), found 214.0665.

**1-(Ethylsulfinyl)-2-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene (117b)**. アリールスルフィド **93** (0.200 g, 0.942 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.88 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.28 mL, 0.942 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.04 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **117b** (0.183 g, 85%, 67% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 96 : 4, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 74.45$  min,  $t_{\text{minor}} = 71.06$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +215.5$  ( $c = 3.6$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (dq,  $J = 13.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.82 (dq,  $J = 13.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.2, 136.3, 133.9, 131.4, 124.9, 123.2, 99.5, 57.7, 47.5, 16.3, 5.7; IR (neat) 3466, 2967, 2934, 2876, 2828, 1460, 1429, 1398, 1159, 1072, 1057, 1045, 1022, 949 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S calcd 228.0820 (M<sup>+</sup>), found 228.0821.

**2-(Ethylsulfinyl)-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzene (117c)**. アリールスルフィド **113c** (0.200 g, 0.942 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.88 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.28 mL, 0.942 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.04 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **117c** (0.216 g, > 99%, 74% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 54.99$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.27$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +191.4$  ( $c = 1.5$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (dq,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.82 (dq,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.3, 132.2, 132.1, 130.6, 125.6, 113.8, 94.5, 56.2, 46.7, 20.4, 5.6; IR (neat) 3487, 2967, 2932, 2874, 2826, 1491, 1456, 1271, 1159, 1142, 1084, 1069, 1038, 982 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (EI) for  $C_{11}H_{16}O_3S$  calcd 228.0820 ( $M^+$ ), found 228.0823.

**1-(Ethylsulfinyl)-4-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (117d).** アリールスルフィド **113d** (0.200 g, 0.925 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.85 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.27 mL, 0.925 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.02 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **117d** (0.202 g, 94%, 62% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 95 : 5, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{major}$  = 60.63 min,  $t_{minor}$  = 58.38 min)。 $[\alpha]_D^{25} = +179.3$  ( $c = 2.6$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.62 (dd,  $J = 9.2, 6.4$  Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (dq,  $J = 13.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.69 (dq,  $J = 13.6, 7.2$  Hz, 1H), 1.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.9 (d,  $J = 248.9$  Hz), 153.5 (d,  $J = 10.6$  Hz), 127.1 (d,  $J = 9.9$  Hz), 126.4 (d,  $J = 3.1$  Hz), 109.1 (d,  $J = 22.0$  Hz), 102.3 (d,  $J = 26.6$  Hz), 94.5, 56.4, 46.6, 5.3; IR (neat) 3495, 2967, 2934, 2876, 2832, 1605, 1587, 1479, 1427, 1391, 1275, 1117, 1086, 1069, 1024, 988 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for  $C_{10}H_{13}FO_3S$  calcd 232.0569 ( $M^+$ ), found 232.0568.

**2-(Ethylsulfinyl)-4-fluoro-1-(methoxymethoxy)benzene (117e).** アリールスルフィド **113e** (0.200 g, 0.925 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.85 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.27 mL, 0.925 mmol)、80% CHP (0.19 mL, 1.02 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **117e** (0.228 g, > 99%, 68% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{major}$  = 22.40 min,  $t_{minor}$  = 30.75 min)。 $[\alpha]_D^{25} = +177.4$  ( $c = 4.1$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 (dq,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.74 (dq,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 1.13 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.1 (d,  $J = 242.5$  Hz), 148.5 (d,  $J = 3.0$  Hz), 133.3 (d,  $J = 5.3$  Hz), 118.0 (d,  $J = 22.7$  Hz), 115.4 (d,  $J = 7.6$  Hz), 112.7 (d,  $J = 26.6$  Hz), 94.9, 56.3, 46.5, 5.4; IR (neat) 3503, 2967, 2936, 2911, 2878, 2828, 1485, 1400, 1258, 1184, 1157, 1128, 1084, 1067, 1026, 979 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for  $C_{10}H_{13}FO_3S$  calcd 232.0569 ( $M^+$ ), found 232.0567.

**1-(Ethylsulfinyl)-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (117f).** アリールスルフィド **113f** (0.200 g, 0.877 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.75 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.26 mL, 0.877 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.965 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **117f** (0.138 g, 64%, 66% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{major}$  = 40.87 min,  $t_{minor}$

= 36.86 min)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +131.5 (*c* = 2.1 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.10 (dq, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.85 (dq, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.5, 140.8, 137.0, 124.8, 116.9, 114.6, 98.6, 57.9, 56.0, 47.5, 5.8; IR (neat) 3464, 2967, 2936, 2839, 1589, 1477, 1450, 1439, 1300, 1267, 1190, 1177, 1159, 1072, 1059, 1036, 945 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S calcd 244.0769 (M<sup>+</sup>), found 244.0768.

**2-(Ethylsulfinyl)-4-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (117g).** アリールスルフィド **113g** (0.200 g, 0.877 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.75 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.26 mL, 0.877 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.965 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **117g** (0.200 g, 92%, 78% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 25.99 min, *t*<sub>minor</sub> = 32.94 min)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +159.8 (*c* = 2.1 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.08 (dq, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (dq, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.2, 146.2, 132.2, 117.8, 115.7, 109.4, 95.0, 56.2, 55.7, 46.7, 5.6; IR (neat) 3482, 2959, 2936, 2909, 2832, 1491, 1441, 1267, 1194, 1157, 1138, 1082, 1067, 1043, 1026, 984 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S calcd 244.0769 (M<sup>+</sup>), found 244.0762.

**2-(Ethylsulfinyl)-1-(methoxymethoxy)-4-nitrobenzene (117h).** アリールスルフィド **113h** (0.130 g, 0.534 mmol)、L-DET (0.18 mL, 1.07 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.16 mL, 0.534 mmol)、80% CHP (0.11 mL, 0.588 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **117h** (0.135 g, 97%, 78% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 70 : 30, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 46.48 min, *t*<sub>minor</sub> = 28.95 min)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +177.7 (*c* = 1.8 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.13 (dq, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 2.85 (dq, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.1, 143.1, 133.5, 127.7, 122.4, 113.9, 94.9, 57.0, 46.6, 5.6; IR (KBr) 3102, 2978, 2940, 2916, 2876, 2835, 1585, 1510, 1487, 1458, 1342, 1261, 1200, 1159, 1132, 1088, 1061, 1026, 945 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S calcd 259.0514 (M<sup>+</sup>), found 259.0517; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 46.32; H, 5.05; N, 5.40. found: C, 46.62; H, 5.09; N, 5.53.

**1-(Methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118a).**<sup>98</sup> アリールスルフィド **114a** (0.200 g, 0.943 mmol)、L-DET (0.32 mL, 1.89 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.28 mL, 0.943 mmol)、80% CHP (0.19 mL,

1.04 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **118a** (0.170 g, 79%, 26% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, MeCN only, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 10.70$  min,  $t_{\text{minor}} = 11.70$  min)。

**2-(Methoxymethoxy)-1-methyl-3-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118b)**. アリールスルフィド **94** (0.300 g, 1.33 mmol)、L-DET (0.45 mL, 2.65 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.39 mL, 1.33 mmol)、80% CHP (0.27 mL, 1.45 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **118b** (0.258 g, 80%, 33% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, MeCN only, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 12.65$  min,  $t_{\text{minor}} = 13.60$  min).  $[\alpha]_{\text{D}} = +103.8$  ( $c = 3.7$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.12 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.5, 135.6, 133.9, 131.5, 124.8, 123.9, 99.5, 57.7, 51.8, 17.3, 16.4, 12.3; KBr (neat) 3466, 2967, 2930, 2868, 1462, 1429, 1396, 1159, 1072, 1057, 1024, 949 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S calcd 242.0979 (M<sup>+</sup>), found 242.0977.

**1-(Methoxymethoxy)-4-methyl-2-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118c)**. アリールスルフィド **114c** (0.200 g, 0.884 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.77 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.26 mL, 0.884 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.972 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **118c** (0.161 g, 75%, 41% e.e.) を得た。淡黄色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.50 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 60.53$  min,  $t_{\text{minor}} = 30.64$  min)。  $[\alpha]_{\text{D}} = +85.6$  ( $c = 1.9$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.8, 132.1, 132.0, 130.2, 126.2, 113.9, 94.6, 56.2, 51.1, 20.5, 17.2, 12.5; IR (neat) 3474, 2968, 2930, 2868, 2826, 1489, 1464, 1271, 1159, 1142, 1084, 1070, 1040, 1022, 984 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S calcd 242.0977 (M<sup>+</sup>), found 242.0979.

**4-Fluoro-2-(methoxymethoxy)-1-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118d)**. アリールスルフィド **114d** (0.200 g, 0.868 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.74 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.26 mL, 0.868 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.955 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、スルホキシド **118d** (0.209 g, 98%, 15% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 18.39$

min,  $t_{\text{minor}} = 14.97$  min)。  $[\alpha]_{\text{D}} = +35.7$  ( $c = 2.0$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 9.2, 6.4$  Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.06 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0 (d,  $J = 249.0$  Hz), 154.1 (d,  $J = 11.3$  Hz), 127.7 (d,  $J = 10.6$  Hz), 126.0 (d,  $J = 3.0$  Hz), 109.1 (d,  $J = 22.0$  Hz), 102.3 (d,  $J = 26.6$  Hz), 94.6, 56.4, 51.2, 16.9, 12.3; IR (neat) 3503, 2968, 2932, 2870, 2832, 1605, 1587, 1479, 1427, 1391, 1275, 1152, 1086, 1067, 1043, 1024, 988  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 246.0726 ( $\text{M}^+$ ), found 246.0728.

**4-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118e).** アリールスルフィド **114e** (0.200 g, 0.868 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.74 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.26 mL, 0.868 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.955 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、スルホキシド **118e** (0.130 g, 68%, 38% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane :  $i$ -PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 21.92$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.18$  min)。  $[\alpha]_{\text{D}} = +108.9$  ( $c = 1.6$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 5.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.1 (d,  $J = 243.6$  Hz), 148.9 (d,  $J = 2.3$  Hz), 133.0 (d,  $J = 5.3$  Hz), 118.1 (d,  $J = 23.5$  Hz), 115.5 (d,  $J = 7.6$  Hz), 113.1 (d,  $J = 25.8$  Hz), 95.0, 56.3, 51.1, 17.2, 12.2; IR (neat) 3482, 2970, 2934, 2909, 2870, 2828, 1485, 1400, 1258, 1184, 1157, 1128, 1084, 1069, 1022, 982  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 246.0726 ( $\text{M}^+$ ), found 246.0724.

**1-Methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118f).** アリールスルフィド **114f** (0.200 g, 0.826 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.65 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.25 mL, 0.826 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.909 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **118f** (0.145 g, 68%, 16% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane :  $i$ -PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 34.34$  min,  $t_{\text{minor}} = 30.80$  min)。  $[\alpha]_{\text{D}} = +25.5$  ( $c = 1.5$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.15 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.6, 141.2, 136.3, 124.6, 117.5, 114.5, 98.6, 58.0, 56.0, 51.8, 17.5, 12.4; IR (neat) 3462, 2967, 2934, 2839, 1587, 1476, 1450, 1439, 1300, 1267, 1190, 1175, 1159, 1072, 1059, 1038, 1024, 945  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 258.0926 ( $\text{M}^+$ ), found 258.0926.

**4-Methoxy-1-(methoxymethoxy)-2-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118g).**<sup>98</sup> アリールスルフィド **114g**

(0.200 g, 0.826 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.65 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.25 mL, 0.826 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.909 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、スルホキシド **118g** (0.130 g, 61%, 55% e.e.) を得た。無色油状。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 22.64 min, *t*<sub>minor</sub> = 33.58 min).

**1-(Methoxymethoxy)-4-nitro-2-(propan-2-ylsulfinyl)benzene (118h)**. アリールスルフィド **114h** (0.200 g, 0.777 mmol)、L-DET (0.27 mL, 1.55 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.23 mL, 0.777 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 0.855 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 13 : 7) で精製し、スルホキシド **118h** (0.165 g, 78%, 61% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 70 : 30, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 83.46 min, *t*<sub>minor</sub> = 21.66 min)。[α]<sub>D</sub> = +136.8 (*c* = 1.3 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4, 143.0, 133.1, 127.6, 122.8, 113.9, 95.0, 57.0, 51.3, 17.3, 12.5; IR (KBr) 3102, 2968, 2928, 2870, 2832, 1585, 1514, 1489, 1470, 1344, 1261, 1227, 1198, 1165, 1132, 1088, 1065, 1026, 955 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S calcd 273.0671 (M<sup>+</sup>), found 273.0669; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 48.34; H, 5.53; N, 5.12. found: C, 48.31; H, 5.47; N, 4.90.

**1-(tert-butylsulfinyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (119a)**.<sup>74</sup> アリールスルフィド **115a** (0.200 g, 0.884 mmol)、L-DET (0.30 mL, 1.77 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.26 mL, 0.884 mmol)、80% CHP (0.18 mL, 0.972 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。活性アルミナクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で L-DET を除去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製して、スルホキシド **119a** (0.168 g, 78%, 64% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 46%、98% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm, *t*<sub>major</sub> = 23.60 min, *t*<sub>minor</sub> = 14.11 min)。

**1-(tert-Butylsulfinyl)-2-(methoxymethoxy)-3-methylbenzene (119b)**. アリールスルフィド **115b** (0.200 g, 0.832 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.66 mmol)、Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> (0.25 mL, 0.832 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.915 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。活性アルミナクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) で L-DET を除去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製して、スルホキシド **119b** (0.108 g, 50%, 55% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL

CHIRALPAK AY-3, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 23.28$  min,  $t_{\text{minor}} = 21.07$  min).  $[\alpha]_{\text{D}} = +146.0$  ( $c = 1.6$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.2, 134.2, 134.0, 131.7, 125.0, 124.5, 99.5, 57.9, 57.8, 22.9, 16.5; IR (neat) 3447, 2961, 2928, 2903, 2868, 2828, 1458, 1429, 1396, 1364, 1256, 1159, 1072, 1043, 951  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$  calcd 256.1133 ( $\text{M}^+$ ), found 256.1128; Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ : C, 60.91; H, 7.86; N, 0.00. found: C, 60.96; H, 7.72; N, 0.00.

**2-(*tert*-Butylsulfinyl)-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzene (119c).** アリールスルフィド **115a** (0.200 g, 0.832 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.66 mmol)、Ti(*O-i*-Pr)<sub>4</sub> (0.25 mL, 0.832 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.915 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。活性アルミナクロマトグラフィー (EtOAc) で L-DET を除去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 7 : 3) で精製して、スルホキシド **119c** (0.146 g, 68%, 65% e.e.) を得た。白色固体。1 回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 27%、> 99% e.e. であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 32.43$  min,  $t_{\text{minor}} = 10.03$  min)。mp 84-85 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +189.8$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.9, 132.8, 131.8, 128.9, 127.3, 114.2, 94.9, 57.3, 56.4, 22.9, 20.6; IR (KBr) 2980, 2963, 2924, 2864, 2832, 1487, 1447, 1412, 1393, 1366, 1358, 1314, 1275, 1238, 1207, 1169, 1146, 1084, 1057, 1028, 980  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$  calcd 257.1211 ( $\text{MH}^+$ ), found 257.1214; Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ : C, 60.91; H, 7.86; N, 0.00. found: C, 61.13; H, 7.79; N, 0.00.

**1-(*tert*-Butylsulfinyl)-4-fluoro-2-(methoxymethoxy)benzene (119d).** アリールスルフィド **115d** (0.200 g, 0.819 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.64 mmol)、Ti(*O-i*-Pr)<sub>4</sub> (0.24 mL, 0.819 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.900 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 7 : 3) で精製し、スルホキシド **119d** (0.164 g, 77%, 62% e.e.) を得た。白色固体。1 回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 42%、87% e.e. であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 19.60$  min,  $t_{\text{minor}} = 11.07$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +94.1$  ( $c = 1.4$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.21 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2 (d,  $J = 249.7$  Hz), 156.2 (d,  $J = 10.6$  Hz), 129.0 (d,  $J = 10.7$  Hz), 124.9 (d,  $J = 3.0$  Hz), 109.3 (d,  $J = 22.8$  Hz), 102.4 (d,  $J = 25.8$  Hz), 95.0, 57.4, 56.6, 22.8; IR (KBr) 3096, 3073, 3034, 2988, 2970, 2928, 2828, 1605, 1589, 1476, 1454, 1427, 1396, 1368, 1315, 1273,

1240, 1219, 1161, 1121, 1084, 1053, 1032, 989  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 261.0961 ( $\text{MH}^+$ ), found 261.0959; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{S}$ : C, 55.36; H, 6.58; N, 0.00. found: C, 55.42; H, 6.58; N, 0.00.

**2-(tert-Butylsulfinyl)-4-fluoro-1-(methoxymethoxy)benzene (119e).** アリールスルフィド **115e** (0.200 g, 0.819 mmol)、L-DET (0.28 mL, 1.64 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.24 mL, 0.819 mmol)、80% CHP (0.17 mL, 0.900 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、スルホキシド **119e** (0.106 g, 50%, 67% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 21.92$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.18$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +149.6$  ( $c = 1.4$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.23 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (d,  $J = 242.9$  Hz), 151.1 (d,  $J = 2.2$  Hz), 131.7 (d,  $J = 5.3$  Hz), 118.9 (d,  $J = 23.6$  Hz), 115.8 (d,  $J = 6.9$  Hz), 114.1 (d,  $J = 25.1$  Hz), 95.4, 58.0, 56.5, 22.9; IR (KBr) 2965, 2928, 2909, 2868, 2830, 1489, 1472, 1458, 1394, 1366, 1263, 1190, 1161, 1132, 1084, 1053, 1030, 986  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FO}_3\text{S}$  calcd 261.1138 ( $\text{MH}^+$ ), found 261.0964; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{S}$ : C, 55.36; H, 6.58; N, 0.00. found: C, 55.54; H, 6.54; N, 0.00.

**1-(tert-Butylsulfinyl)-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (119f).** アリールスルフィド **115f** (0.200 g, 0.780 mmol)、L-DET (0.26 mL, 1.56 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.23 mL, 0.780 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 0.858 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、スルホキシド **119f** (0.0939 g, 44%, 47% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 27%、68% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 23.11$  min,  $t_{\text{minor}} = 34.58$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +77.8$  ( $c = 1.1$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.22 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.8, 143.1, 134.9, 124.3, 118.5, 114.7, 98.6, 58.1, 57.9, 55.9, 23.0; IR (KBr) 3071, 3028, 2999, 2976, 2957, 2899, 2862, 2837, 2781, 1581, 1481, 1440, 1391, 1366, 1360, 1304, 1265, 1234, 1200, 1163, 1076, 1049, 1011  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}$  calcd 273.1161 ( $\text{MH}^+$ ), found 273.1163; Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ : C, 57.33; H, 7.40; N, 0.00. found: C, 57.17; H, 7.31; N, 0.00.

**2-(tert-Butylsulfinyl)-4-methoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (119g).** アリールスルフィド **115f** (0.200 g, 0.780 mmol)、L-DET (0.26 mL, 1.56 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  (0.23 mL, 0.780 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 0.858 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 7 : 3) で精製し、スルホキシド

ド **119g** (0.165 g, 78%, 51% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 32%、97% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : *i*-PrOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 25.06$  min,  $t_{\text{minor}} = 57.10$  min)。mp 96-98 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +171.4$  ( $c = 1.1$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.23 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.9, 149.0, 130.4, 118.8, 116.1, 110.9, 95.5, 57.7, 56.4, 55.9, 23.0; IR (KBr) 3073, 3057, 2982, 2967, 2938, 2914, 2862, 2828, 1491, 1466, 1437, 1396, 1364, 1317, 1298, 1265, 1217, 1157, 1138, 1080, 1053, 1026, 980  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$  calcd 272.1082 ( $\text{M}^+$ ), found 272.1076.

**2-(tert-Butylsulfinyl)-1-(methoxymethoxy)-4-nitrobenzene (119h)**. アリールスルフィド **115h** (0.200 g, 0.737 mmol)、L-DET (0.25 mL, 1.47 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (0.22 mL, 0.737 mmol)、80% CHP (0.15 mL, 0.811 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。活性アルミナクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 2) で L-DET を除去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 3 : 2) で精製して、スルホキシド **119h** (0.174 g, 82%, 88% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK AY-3, hexane : EtOH = 70 : 30, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 34.55$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.29$  min)。 $[\alpha]_{\text{D}} = +157.0$  ( $c = 1.7$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 142.7, 131.8, 127.9, 123.9, 114.2, 95.2, 58.3, 57.1, 22.9; IR (KBr) 3107, 3082, 3067, 2978, 2963, 2930, 2860, 2830, 1587, 1520, 1506, 1479, 1458, 1342, 1306, 1269, 1171, 1146, 1090, 1053, 1030, 947  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$  calcd 288.0906 ( $\text{MH}^+$ ), found 288.0907; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ : C, 50.16; H, 5.96; N, 4.87. found: C, 50.23; H, 5.99; N, 4.78.

**Methyl 3-(tert-butylsulfinyl)-4-(methoxymethoxy)benzoate (119i)**. アリールスルフィド **115i** (0.200 g, 0.703 mmol)、L-DET (0.24 mL, 1.41 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (0.21 mL, 0.703 mmol)、80% CHP (0.14 mL, 0.774 mmol)、dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 3) で精製し、スルホキシド **119i** (0.114 g, 54%, 87% e.e.) を得た。白色固体。1回の再結晶後 (hexane-EtOAc) の収率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 30%、> 99% e.e.であった。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 80 : 20, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{\text{major}} = 15.40$  min,  $t_{\text{minor}} = 44.96$  min)。mp 118-120 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} = +173.2$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.24 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 158.4, 134.1, 129.9, 129.3, 124.4, 113.7, 94.8, 57.7, 56.8, 52.2, 22.9; IR (KBr) 3009, 2967, 2943, 2928, 1709, 1597, 1487, 1437, 1300, 1259, 1231, 1200, 1171, 1148, 1125, 1090, 1055, 1032, 978, 953  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB) for  $C_{14}H_{21}O_5S$  calcd 301.1110 ( $MH^+$ ), found 301.1115; Anal. Calcd for  $C_{14}H_{20}O_5S$ : C, 55.98; H, 6.71; N, 0.00. found: C, 56.23; H, 6.63; N, 0.00.

**3-(tert-Butylsulfinyl)-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (119j).** アリールスルフィド **115j** (0.200 g, 0.786 mmol)、L-DET (0.27 mL, 1.57 mmol)、 $Ti(O-i-Pr)_4$  (0.23 mL, 0.786 mmol)、80% CHP (0.16 mL, 0.865 mmol)、dry  $CH_2Cl_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、スルホキシド **119j** (0.218 g, > 99%, 76% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 80 : 20, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{major}$  = 20.77 min,  $t_{minor}$  = 52.21 min)。 $[\alpha]_D = +143.0$  ( $c = 4.0$  in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.1, 159.4, 132.7, 130.9, 130.8, 130.7, 114.4, 94.9, 57.9, 56.9, 22.9; IR (KBr) 3105, 2999, 2965, 2930, 2866, 2830, 1686, 1595, 1493, 1375, 1366, 1319, 1248, 1198, 1163, 1140, 1090, 1026, 968  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $C_{13}H_{19}O_4S$  calcd 271.1004 ( $MH^+$ ), found 271.1010; Anal. Calcd for  $C_{13}H_{18}O_4S$ : C, 57.76; H, 6.71; N, 0.00. found: C, 57.61; H, 6.64; N, 0.00.

**2-(tert-Butylsulfinyl)-1-(methoxymethoxy)-4-(trifluoromethyl)benzene (119k).** アリールスルフィド **115k** (0.200 g, 0.680 mmol)、L-DET (0.23 mL, 1.36 mmol)、 $Ti(O-i-Pr)_4$  (0.20 mL, 0.680 mmol)、80% CHP (0.14 mL, 0.748 mmol)、dry  $CH_2Cl_2$  (3.0 mL) を用いて Sharpless 不斉酸化反応の一般操作法に従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、スルホキシド **119k** (0.116 g, 55%, 66% e.e.) を得た。白色固体。エナンチオマー過剰率はキラル HPLC によって決定した (DAICEL CHIRALPAK IF, hexane : EtOH = 90 : 10, 0.75 mL/min, 250 nm,  $t_{major}$  = 10.46 min,  $t_{minor}$  = 22.86 min)。 $[\alpha]_D = +123.9$  ( $c = 1.0$  in  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.22 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  157.3, 130.6, 129.4 (q,  $J = 3.8$  Hz), 125.1 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.6 (q,  $J = 33.4$  Hz), 123.8 (q,  $J = 270.2$  Hz), 114.2, 94.9, 58.0, 56.8, 22.8; IR (KBr) 3040, 2974, 2924, 2866, 2835, 1607, 1580, 1493, 1472, 1456, 1368, 1323, 1263, 1204, 1159, 1142, 1121, 1080, 1059, 1034, 978  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) for  $C_{13}H_{18}F_3O_3S$  calcd 311.0929 ( $MH^+$ ), found 311.0937; Anal. Calcd for  $C_{13}H_{17}F_3O_3S$ : C, 50.31; H, 5.52; N, 0.00. found: C, 50.61; H, 5.34; N, 0.00.

## 環化反応

**Methyl 5-iodo-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (134).** 化合物 **133** (0.568 g, 1.94 mmol) を THF (5.0 mL) で溶解し、CDI (0.329 g, 3.88 mmol) を加えて加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。有機溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールに溶解し、氷水に加えて析出させることで目的の化合

物 **134** (0.605 g, 98%)を得た。白色固体。mp 235-240 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.0, 154.1, 143.1, 133.9, 130.9, 122.1, 114.7, 86.7, 53.0; IR (KBr) 3566, 3229, 3188, 1825, 1794, 1761, 1719, 1611, 1472, 1439, 1323, 1302, 1273, 1248, 1134, 920 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>I calcd 318.9342 (M<sup>+</sup>), found 318.9341; Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>I: C, 33.88; H, 1.90; N, 4.39. found C, 34.02; H, 1.91; N, 4.36.

**Methyl 6-iodo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-4-carboxylate (140)**. 化合物 **139** (1.38 g, 4.72 mmol) を DMF (10 mL) で溶解し、CDI (1.15 g, 7.08 mmol) を加えて 110 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。有機溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールに溶解し、氷水に加えて析出させることで目的の化合物 **140** (1.44 g, 96%)を得た。赤黄色固体。mp 287-289 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.2, 154.8, 132.5, 130.1, 129.0, 120.1, 112.4, 82.2, 52.1; IR (KBr) 3306, 3111, 3021, 3005, 1734, 1713, 1690, 1614, 1477, 1458, 1441, 1362, 1319, 1281, 1248, 1196, 1173, 1003 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>I calcd 317.9501 (M<sup>+</sup>), found 317.9500; Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>I: C, 33.99; H, 2.22; N, 8.81. found C, 34.23; H, 2.42; N, 8.65.

#### N-メチル化反応 (一般操作法)

アミド化合物を DMSO に溶解させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、ヨードメタンを加えて、室温で攪拌させた。反応終了後、EtOAc (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。有機溶媒を減圧留去し、残渣を再結晶 (hexane-EtOAc) によって精製した。

**Methyl 5-iodo-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (135)**. アミド化合物 **134** (2.39 g, 7.48 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.10 g, 22.4 mmol)、ヨードメタン (1.07 mL, 17.2 mmol)、DMSO (10 mL) を用いて、N-メチル化反応の一般操作法に従い、室温で 3 時間攪拌させた。残渣を再結晶によって生成し、化合物 **135** (2.15 g, 86%) を得た。白色固体。mp 176-182 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.8, 153.8, 141.7, 135.0, 131.1, 121.7, 114.5, 87.0, 53.1, 28.9; IR (KBr) 1794, 1730, 1713, 1603, 1476, 1431, 1368, 1267, 1221, 1128, 1045, 1007 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>I calcd 332.9498 (M<sup>+</sup>), found 332.9487; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>I: C, 36.06; H, 2.42; N, 4.21. found C, 35.94; H, 2.42; N, 4.09.

**Methyl 6-iodo-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-4-carboxylate (141)**. アミド化合物 **140** (3.89 g, 12.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.07 g, 36.7 mmol)、ヨードメタン (1.43 mL, 28.1 mmol)、DMSO (15.0 mL) を用いて、N-メチル化反応の一般操作法に従い、室温で 22 時間攪拌させた。残渣を再結晶によって生成し、化合物 **141** (1.78 g, 42%) を得た。白色固体。mp 164-167 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (s, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 154.7, 132.7, 131.4, 129.1, 118.9, 115.8, 81.7, 52.5, 31.3, 27.5; IR (KBr) 1732, 1711, 1684, 1607, 1487, 1445, 1387, 1263, 1240, 1200, 1111, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$  calcd 345.9814 ( $\text{M}^+$ ), found 345.9819; Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ : C, 38.17; H, 3.20; N, 8.09. found C, 38.46; H, 3.19; N, 7.99.

#### エステルの還元反応 (一般操作法)

エステル化合物を THF または  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  (1 : 3) に溶解させ、氷冷下で  $\text{LiBH}_4$  を加え、その後室温で攪拌した。反応終了後、氷冷下でゆっくりと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{LiBH}_4$  を失活させた。反応溶液を  $\text{EtOAc}$  (25 mL x 2) で抽出し、有機層を brine で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣を再結晶で精製した。

**7-(Hydroxymethyl)-5-iodo-3-methyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (128).** エステル化合物 **135** (0.500 g, 1.50 mmol)、 $\text{LiBH}_4$  (0.098 g, 4.50 mmol)、 $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  (2.0 mL/6.0 mL) を用いてエステルの還元反応の一般操作法に従い、室温で 14 時間攪拌した。残渣を再結晶 (hexane-EtOAc) によって精製し、化合物 **128** (0.155 g, 42%) を得た。白色固体。mp 188  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (brt,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  154.0, 139.2, 133.5, 129.7, 127.0, 116.4, 87.3, 56.9, 28.8; IR (KBr) 3439, 1786, 1761, 1605, 1479, 1368, 1209, 1074, 1009  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3\text{I}$  calcd 304.9549 ( $\text{M}^+$ ), found 304.9547; Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3\text{I}$ : C, 35.43; H, 2.64; N, 4.59. found C, 35.47; H, 2.62; N, 4.48.

**4-(Hydroxymethyl)-6-iodo-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (129).** エステル化合物 **141** (0.485 g, 1.40 mmol)、 $\text{LiBH}_4$  (0.092 g, 4.20 mmol)、THF (5.0 mL) を用いてエステルの還元反応の一般操作法に従い、室温で 17 時間攪拌した。残渣を再結晶 (EtOAc) によって精製し、化合物 **129** (0.301 g, 68%) を得た。白色固体。mp 226-230  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.39 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.66 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  154.1, 131.9, 130.7, 127.5, 126.2, 115.7, 83.5, 59.6, 29.4, 27.7; IR (KBr) 3393, 2938, 2895, 1692, 1672, 1601, 1483, 1449, 1414, 1391, 1267, 1200, 1171, 1115, 1084, 1067, 1022  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$  calcd 317.9865 ( $\text{M}^+$ ), found 317.9858; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$ : C, 37.76; H, 3.49; N, 8.81. found C, 37.95; H, 3.52; N, 8.68.

## 引用文献

1. UNAIDS: Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet.
2. WHO: Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake, July 2020.
3. L. M. Mansky, H. M. Temin, Lower In Vivo Mutation Rate of Human Immunodeficiency Virus Type 1 than That Predicted from the Fidelity of Purified Reverse Transcriptase. *J. Virol.* **1995**, *69*, 5087-5094.
4. J. M. Coffin, HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy. *Science* **1995**, *267*, 483-489.
5. H29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 抗 HIV 治療ガイドライン (2019 年)
6. J. D. Siliciano, J. Kajdas, D. Finzi, T. C. Quinn, K. Chadwick, J. B. Margolick, C. Kovacs, S. J. Gange, R. F. Siliciano, Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 727-728.
7. M. S. King, S. C. Brun, D. J. Kempf, Relationship between Adherence and the Development of Resistance in Antiretroviral-Naïve, HIV-1-Infected Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. *J. Infect. Dis.* **2005**, *191*, 2046-2052.
8. J. M. Seckler, M. D. Barkley, P. L. Wintrobe, Allosteric Suppression of HIV-1 Reverse Transcriptase Structural Dynamics upon Inhibitor Binding. *Biophys. J.* **2011**, *100*, 144-153.
9. D. W. Wright, S. K. Sadiq, G. De Fabritiis, P. V. Coveney, Thumbs Down for HIV: Domain Level Rearrangement Do Occur in the NNRTI-Bound HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12885-12888.
10. G. D. Schauer, K. D. Huber, S. H. Leuba, N. Sluis-Cremer, Mechanism of allosteric inhibition of HIV-1 reverse transcriptase revealed by single-molecule and ensemble fluorescence. *Nucl. Acids Res.* **2014**, *42*, 11687-11696.
11. M. Feng, D. Wang, J. A. Grobler, D. J. Hazuda, M. D. Miller, M. –T. Lai, *In Vitro* Resistance Selection with Doravirine (MK-1439), a Novel Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Distinct Mutation Development Pathways. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 590-598.
12. S. J. Smith, G. T. Pauly, A. Akram, K. Melody, Z. Ambrose, J. P. Schneider, S. H. Hughes, Rilpivirine and Doravirine have complementary efficacies against NNRTI-Resistant HIV-1 mutants. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2016**, *72*, 485-491.
13. M. –T. Lai, M. Feng, J. –P. Falgueyret, P. Tawa, M. Witmer, D. DiStefano, Y. Li, J. Burch, N. Sachs, M.

- Lu, E. Cauchon, L. –C. Campeau, J. Grobler, Y. Yan, Y. Ducharme, B. Côté, E. Asante-Appiah, D. J. Hazuda, M. D. Miller, *In Vitro* Characterization of MK-1439, a Novel HIV-1 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 1652-1663.
14. A. M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein, C. Charpentier, H. F. Günthard, R. Paredes, R. W. Shafer, D. D. Richman, 2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top. Antivir. Med.* **2019**, *27*, 111-121.
  15. K. Das, A. D. Clark, P. J. Lewi, J. Heeres, M. R. de Jonge, L. M. H. Koymans, H. M. Vinkers, F. Daeyaert, D. W. Ludovici, M. J. Kukla, B. De Corte, R. W. Kavash, C. Y. Ho, H. Ye, M. A. Lichtenstein, K. Andries, R. Pauwels, M. -P. de Béthune, P. L. Boyer, P. Clark, S. H. Hughes, P. A. J. Janssen, E. Arnold, Roles of Conformational and Positional Adaptability in Structure-Based Design of TMC125-R165335 (Etravirine) and Related Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors That Are Highly Potent and Effective against Wild-Type and Drug-Resistant HIV-1 Variants. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2550-2560.
  16. L. L. Ross, D. Shortino, M. S. Shaefer, Change from 2000 to 2009 in the Prevalence of HIV-1 Containing Drug Resistance-Associated Mutations from Antiretroviral Therapy-Naïve, HIV-1-infected Patients in the United States. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **2018**, *34*, 672-679.
  17. J. Hattori, T. Shiino, H. Gatanaga, S. Yoshida, D. Watanabe, R. Minami, K. Sadamasu, M. Kondo, H. Mori, M. Ueda, M. Tateyama, A. Ueda, S. Kato, T. Ito, M. Oie, N. Takata, T. Hayashida, M. Nagashima, M. Matsuda, S. Ibe, Y. Ota, S. Sasaki, Y. Ishigatsubo, Y. Tanabe, I. Koga, Y. Kojima, M. Yamamoto, J. Fujita, Y. Yokomaku, T. Koike, T. Shirasaka, S. Oka, W. Sugiura, Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* **2010**, *88*, 72-79.
  18. H. Azijn, I. Tirry, J. Vingerhoets, M. -P. de Béthune, G. Kraus, K. Boven, D. Jochmans, E. V. Craenenbroeck, G. Picchio, L. T. Rimsky, TMC278, a Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), Active against Wild-Type and NNRTI-Resistant HIV-1. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 718-727.
  19. C. J. Cohen, J. Andrade-Villanueva, B. Clotet, J. Fourie, M. A. Johnson, K. Ruxrungtham, H. Wu, C. Zorrilla, H. Crauwels, L. T. Rimsky, S. Vanveggel, K. Boven, Rilpivirine Versus Efavirenz With Two Background Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naïve Adults Infected With HIV-1 (THRIVE): A Phase 3, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Lancet* **2011**, *378*, 229-237.
  20. J. -M. Molina, P. Cahn, B. Grinsztejn, A. Lazzarin, A. Mills, M. Saag, K. Supparatpinyo, S. Walmsley, H. Crauwels, L. T. Rimsky, S. Vanveggel, K. Boven, Rilpivirine Versus Efavirenz With Tenofovir and Emtricitabine in Treatment-Naïve Adults Infected with HIV-1 (ECHO): A Phase 3 Randomised Double-

- Blind Active-Controlled Trial. *Lancet* **2011**, 378, 238-246.
21. H. Crauwels, R. P. G. van Heeswijk, M. Stevens, A. Buelens, S. Vanveggel, K. Boven, R. Hoetelmans, Clinical Perspective on Drug-Drug Interactions with the Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Rilpivirine. *AIDS Rev.* **2013**, 15, 87-101.
  22. M. Cushman, W. M. Golebiewski, L. Graham, J. A. Turpin, W. G. Rice, V. F. Boltz, R. W. Buckheit Jr., Synthesis and Biological Evaluation of Certain Alkenyldiarylmethanes as Anti-HIV-1 Agents Which Act as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3217-3227.
  23. P. Zhan, Z. Li, X. Liu, Cosalane and its Analogues: A Unique Class of Anti-HIV Agents. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 9 66-976.
  24. M. Cushman, A. C. Garcia, E. Hejchman, J. A. Ruell, M. Huang, C. A. Schaeffer, K. Williamson, W. G. Rice, R. W. Buckheit Jr., New Alkenyldiarylmethanes with Enhanced Potencies as Anti-HIV Agents Which Act as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2076-2089.
  25. A. Casimiro-Garcia, M. Micklatcher, J. A. Turpin, T. L. Stup, K. Watson, R. W. Buckheit, M. Cushman, Novel Modifications in the Alkenyldiarylmethane (ADAM) Series of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4861-4874.
  26. T. Sakamoto, M. D. Cullen, T. L. Hartman, K. M. Watson, R. W. Buckheit, C. Pannecouque, E. De Clercq, M. Cushman, Synthesis and Anti-HIV Activity of New Metabolically Stable Alkenyldiarylmethane Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Incorporating *N*-Methoxy Imidoyl Halide and 1,2,4-Oxadiazole Systems. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3314-3321.
  27. M. D. Cullen, W. C. Ho, J. D. Bauman, K. Das, E. Arnold, T. L. Hartman, K. M. Watson, R. W. Buckheit Jr., C. Pannecouque, E. De Clercq, M. Cushman, Crystallographic Study of a Novel Subnanomolar Inhibitor Provides Insight on the Binding interactions of Alkenyldiarylmethanes with Human Immunodeficiency Virus-1 Reverse Transcriptase. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6467-6473.
  28. A. Hoshi, T. Sakamoto, J. Takayama, M. Xuan, M. Okazaki, T. L. Hartman, R. W. Buckheit Jr., C. Pannecouque, M. Cushman, Systematic Evaluation of Methyl Ester Bioisosteres in the Context of Developing Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) for anti-HIV-1 Chemotherapy. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 3006-3022.
  29. 星絢子 2017年度博士論文「フラグメント分子軌道法に基づく HIV-1 逆転写酵素阻害剤アルケニルジアリールメタン類の分子設計・合成・活性評価」
  30. P. Iyidogan, K. S. Anderson, Current Perspectives on HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance. *Viruses* **2014**, 6, 4095-4139.
  31. J. Ding, K. Das, Y. Hsiou, S. G. Sarafianos, A. D. Clark Jr., A. Jacobo-Molina, C. Tantillo, S. H. Hughes, E. Arnold, Structure and Functional Implications of the Polymerase Active Site Region in a Complex

- of HIV-1 RT with a Double-stranded DNA Template-primer and an Antibody Fab Fragment at 2.8 Å Resolution. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 1095-1111.
32. B. Nizami, D. Sydow, G. Wolber, B. Honarparvar, Molecular insight on the binding of NNRTI to K103N mutated HIV-1 RT: molecular dynamics simulations and dynamic pharmacophore analysis. *Mol. BioSyst.* **2016**, *12*, 3385-3395.
33. A. Ivetac, J. A. McCammon, Elucidating the Inhibition Mechanism of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors through Multicopy Molecular Dynamics Simulations. *J. Mol. Biol.* **2009**, *388*, 644-658.
34. Z. Zhou, M. Madrid, J. D. Evanseck, J. D. Madura, Effect of a Bound Non-Nucleoside RT Inhibitor on the Dynamics of Wild-Type and Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17253-17260.
35. Y. Wan, Y. Tian, W. Wang, S. Gu, X. Ju, G. Liu, *In silico* studies of diarylpyridine derivatives as novel HIV-1 NNRTIs using docking-based 3D-QSAR, molecular dynamics, and pharmacophore modeling approaches. *RSC Adv.* **2008**, *8*, 40529-40543.
36. K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Pair interaction molecular orbital method: an approximate computational method for molecular interactions. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *312*, 319-324.
37. K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 701-706.
38. D. G. Fedorov, T. Nagata, K. Kitaura, Exploring chemistry with the fragment molecular orbital method. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 7562-7577.
39. D. G. Fedorov, K. Kitaura, Pair Interaction Energy Decomposition Analysis. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 222-237.
40. J. Schiebel, R. Gaspari, T. Wulsdorf, K. Ngo, C. Sohn, T. E. Schrader, A. Cavalli, A. Ostermann, A. Heine, G. Klebe, Intriguing role of water in protein-ligand binding studied by neutron crystallography on trypsin complexes. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3559.
41. K. Das, J. D. Bauman, A. D. Clark Jr., Y. V. Frenkel, P. J. Lewi, A. J. Shatkin, S. H. Hughes, E. Arnold, High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: Strategic flexibility explains potency against resistance mutations. *PNAS.* **2008**, *105*, 1466-1471.
42. X. Qiu, G. -D. Zhao, L. -Q. Tang, Z. -P. Liu, Design and synthesis of highly potent HIV-1 protease inhibitor with novel isosorbide-derived P2 ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2465-2468.
43. A. Casini, J. Antel, F. Abbate, A. Scozzafava, S. David, H. Waldeck, S. Schäfer, C. T. Supuran, Carbonic Anhydrase Inhibitors: SAR and X-ray Crystallographic Study for the Interaction of Sugar

- Sulfamates/Sulfamides with Isozymes I, II, and IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 841-845.
44. W. R. Shadrick, P. J. Slavish, S. C. Chai, B. Waddell, M. Connelly, J. A. Low, C. Tallant, B. M. Young, N. Bharatham, S. Knapp, V. A. Boyd, M. Morfouace, M. F. Roussel, T. Chen, R. E. Lee, R. K. Guy, A. A. Shelat, P. M. Potter, Exploiting a water network to achieve enthalpy-driven, bromodomain-selective BET inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 25-36.
45. G. Mahapatra, A. Varughese, Q. Ji, I. Lee, J. Liu, A. Vaishnav, C. Sinkler, A. A. Kapralov, C. T. Moraes, T. H. Sanderson, T. L. Stemmler, L. I. Grossman, V. E. Kagan, J. S. Brunzelle, A. R. Salomon, B. F. P. Edwards, M. Hüttemann, Phosphorylation of Cytochrome *c* Threonine 28 Regulates Electron Transport Chain Activity in Kidney. *J. Biol. Chem.* **2017**, *292*, 64-79.
46. J. A. Encinar, J. A. Menendez, Potential Drugs Targeting Early Innate Immune Evasion of SARS-Coronavirus 2 viia 2'-*O*-Methylation of Viral RNA. *Viruses* **2020**, *12*, 525.
47. E. Cuyàs, S. Verduna, J. Lozano-Sánchez, I. Viciano, L. Llorach-Parés, A. Nonell-Canals, J. Bosch-Barrera, J. Brunet, A. Segura-Carretero, M. Sanchez-Martinez, J. A. Encinar, J. A. Menendez, The extra virgin olive oil phenolic oleacein is a dual substrate-inhibitor of catechol-*O*-methyltransferase. *Food. Chem. Toxicol.* **2019**, *128*, 35-45.
48. K. S. C. Reid, P. F. Lindley, J. M. Thornton, Sulphur-aromatic interactions in proteins. *FEBS lett.* **1985**, *190*, 209-213.
49. R. J. Zauhar, C. L. Colbert, R. S. Morgan, W. J. Welsh, Evidence for a Strong Sulfur-Aromatic Interaction Derived from Crystallographic Data. *Biopolymers* **2000**, *53*, 233-248.
50. C. C. Valley, A. Cembran, J. D. Perlmutter, A. K. Lewis, N. P. Labello, J. Gao, J. N. Sachs, The Methionine-aromatic Motif Plays a Unique Role in Stabilizing Protein Structure. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 34979-34991.
51. H. Fan, S. Chen, X. Yuan, S. Han, H. Zhang, W. Xia, Y. Xu, Q. Zhao, B. Wu, Structural basis for ligand recognition of the human thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 27-33.
52. H. Pelemans, R. Esnouf, E. De Clercq, J. Balzarini, Mutational Analysis of Trp-229 of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase (RT) Identifies This Amino Acid Residue as a Prime Target for the Rational Design of New Non-Nucleoside RT Inhibitors. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 954-960.
53. H. Pelemans, R. Esnouf, K. -L. Min, M. Parniak, E. De Clercq, J. Balzarini, Mutations at Amino Acid Positions 63, 189, 396 of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase (RT) Partially Restore the DNA Polymerase Activity of a TRP229TYR Mutant RT. *Virology* **2001**, *287*, 143-150.
54. V. Lesnyak, S. V. Voitekhovich, P. N. Gaponik, N. Gaponik, A. Eychmüller, CdTe Nanocrystals Capped with a Tetrazolyl Analogue of Thioglycolic Acid: Aqueous Synthesis, Characterization, and Metal-

- Assisted Assembly. *ACS Nano* **2010**, *4*, 4090-4096.
55. L. I. Vereshchagin, A. V. Petrow, V. N. Kizhnyayev, F. A. Pokatilov, A. I. Smirnov, Polynuclear Nonfused Bis(1,3,4-oxadiazole)-Containing Systems. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1049-1055.
56. L. I. Vereshchagin, O. N. Verkhovina, F. A. Pokatilov, S. K. Strunevich, A. G. Proidakov, V. N. Kizhnyayev, Reaction of 5-Substituted Tetrazoles with Trifluoroacetic Anhydride. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1710-1714.
57. J. W. Sowell, Y. Tang, M. J. Valli, J. M. Chapman, L. A. Usher, C. M. Vaughan, J. W. Kosh, Synthesis and Cholinergic Properties of Bis[[dimethylamino)methyl]furanyl] Analogues of Ranitidine. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1102-1108.
58. C. H. Douse, N. Vrielink, Z. Wenlin, E. Cota, E. W. Tate, Targeting a Dynamic Protein-Protein Interaction: Fragment Screening against the Malaria Myosin A Motor Complex. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 134-143.
59. J. Deguchi, T. Sasaki, Y. Hirasawa, T. Kaneda, I. Kusumawati, O. Shiota, H. Morita, Two novel tetaracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1362-1365.
60. S. Y. W. Lau, B. A. Keay, A highly efficient strategy for the synthesis of 3-substituted salicylic acids by either directed *ortho*-lithiation or halogen-metal exchange of substituted MOM protected phenols followed by carboxylation. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1541-1545.
61. A. Kamimura, T. Nokubi, R. Watanabe, M. Ishikawa, K. Nasu, H. Uno, M. Sumimoto, 4,4'-Diarylsulfanyl-2,2',5,5'-tetraoxybiaryl Derivatives as a Water-Soluble Fluorescent Dye. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1068-1083.
62. K. Oyaizu, T. Mikami, F. Mitsuhashi, E. Tsuchida, Synthetic Routes to Polyheteroacenes: Characterization of a Heterocyclic Ladder Polymer Containing Phenoxathiinium-type Building Blocks. *Macromolecules* **2002**, *35*, 67-78.
63. D. A. Petrone, M. Lischka, M. Lautens, Harnessing Reversible Oxidative Addition: Application of Diiodinated Aromatic Compounds in the Carboiodination Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10635-10638.
64. B.-L. Deng, T. L. Hartman, R. W. Buckheit Jr., C. Pannecouque, E. De Clercq, P. E. Fanwick, M. Cushman, Synthesis, Anti-HIV Activity, and Metabolic Stability of New Alkenyldiarylmethane HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6140-6155.
65. I. Fernández, N. Khiar, Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

66. J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307-1350.
67. Y. Tang, Y. Sun, J. Liu, S. Duttwyler, Facile synthesis of enantioenriched phenol-sulfoxides and that aluminum complexes. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5580.
68. P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193.
69. S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, ASYMMETRIC OXIDATION OF SULFIDES MEDIATED BY CHIRAL TITANIUM COMPLEXES: MECHANISTIC AND SYNTHETIC ASPECTS. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135-5144.
70. H. B. Kagan, F. Rebiere, Some Routes to Chiral Sulfoxides with Very High Enantiomeric Excesses. *Synlett.* **1990**, 643-650.
71. M. Saitoh, J. Kunitomo, E. Kimura, T. Yamano, F. Itoh, M. Kori, Enantioselective Synthesis of the Novel Chiral Sulfoxide Derivatives as a Glycogen Synthase Kinase  $3\beta$  Inhibitor. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1252-1254.
72. J. Ruiz, A. Ardeo, R. Ignacio, N. Sotomayor, E. Lete, An efficient entry to pyrrolo[1,2-*b*]isoquinolines and related systems through Parham cyclisation. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311-3324.
73. G. Modena, U. Quintily, G. Scorrano, A Novel Route to Racemization of Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 202-208.
74. P. Wang, J. Chen, L. Cun, J. Deng, J. Zhu, J. Liao, Aryl *tert*-butyl sulfoxide-promoted highly enantioselective addition of allyltrichlorosilane to aldehydes. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3741-3747.
75. L. Peng, Y. Wen, Y. Chen, Z. Yuan, Y. Zhou, X. Cheng, Y. Chen, J. Yang, Biocatalytic Preparation of Chiral Sulfoxides through Asymmetric Reductive Resolution by Methionine Sulfoxide Reductase A. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 3284-3290.
76. A. Jalba, N. Régnier, T. Ollevier, Enantioselective Aromatic Sulfide Oxidation and Tandem Kinetic Resolution Using Aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and Chiral Iron-Bis(oxazolonyl)bipyridine Catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1628-1637.
77. C. Mispelaere-Canivet, J.-F. Spindler, S. Perrio, P. Beslin, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xantphos-catalyzed cross-coupling of thiols and aryl bromides/triflates. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253-5259.
78. T. Itoh, T. Mase, A General Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Bromides/Triflates and Thiols. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590.
79. D. Nawrot, M. Kolenič, J. Kuneš, F. Kostelansky, M. Miletin, V. Novakova, P. Zimcik, Transalkylation

- of alkyl aryl sulfides with alkylating agents. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 594-599.
80. I. D. Williams, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, S. J. Lippard, Crystal Structures of Two Titanium Tartrate Asymmetric Epoxidation Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6431-6433.
81. X. Shao, S. Pak, U. K. Velagapudi, S. Gobbooru, S. S. Kommaraju, W.-K. Low, G. Subramaniam, S. K. Pathak, T. T. Talele, Synthesis of 2,3-dihydrobenzo[*b*] [1,4]dioxine-5-carboxamide and 3-oxo-3, 4-dihydrobenzo[*b*] [1,4]oxazine-8-carboxamide derivatives as PARP1 inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2020**, *102*, 104075.
82. M. Bergström, G. Suresh, V. R. Naidu, C. R. Unelius, *N*-Iodosuccinimide (NIS) in Direct Aromatic Iodination. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3234-3239
83. D. Hédou, E. Deau, M. Harari, M. Sanselme, C. Fruit, T. Besson, Rational multistep synthesis of a novel polyfunctionalized benzo[*d*]thiazole and thiazolo[5,4-*b*]pyridine analogue. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5541-5549.
84. L. Yang, Y. Liu, M. Fan, G. Zhu, H. Jin, J. Liang, Z. Liu, Z. Huang, L. Zhang, Identification and characterization of benzo[*d*]oxazol-2(3H)-one derivatives as the first potent and selective small-molecule inhibitors of chromodomain protein CDYL. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111656.
85. B.-L. Deng, M. D. Cullen, Z. Zhou, T. L. Hartman, R. W. Buckheit Jr., C. Pannecouque, E. De Clercq, P. E. Fanwick, M. Cushman, Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2366-2374.
86. L. Ye, D. Ding, Y. Feng, D. Xie, P. Wu, H. Guo, Q. Meng, H. Zhou, Convenient and versatile synthesis of formyl-substituted benzoxaboroles. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8738-3744.
87. G. R. Stephenson, C. Roe, E. J. Sandoe, Electrophilic C<sub>12</sub> Building Blocks for Alkaloids: *1,1* Iterative Organoiron-Mediated Routes to (±)-Lycoramine and (±)-Maritidine. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1664-1681.
88. J.-G. Liu, Y. Naruta, F. Tani, Synthetic Models of the Active Site of Cytochrome *c* Oxidase: Influence of Tridentate or Tetradentate Copper Chelates Bearing a His-Tyr Linkage Mimic on Dioxygen Adduct Formation by Heme/Cu Complexes. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6365-6378.
89. M. W. Carson, M. W. Giese, M. J. Coghlan, An Intra/Intermolecular Suzuki Sequence to Benzopyridyloxepines Containing Geometrically Pure Exocyclic Tetrasubstituted Alkenes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2701-2704.
90. O. Obaro-Best, J. Reed, A. A. F. B. Norfadilah, R. Monahan, R. Sunasee, Bismuth trichloride-mediated cleavage of phenolic methoxymethyl ethers. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 586-593.
91. C. C. Hughes, D. Trauner, Palladium-catalyzed couplings to nucleophilic heteroarenes: the total

- synthesis of (-)-frondosin B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9675-9686.
92. K. E. Knewton, D. Rane, B. R. Peterson, Targeting Fluorescent Sensors to Endoplasmic Reticulum Membranes Enables Detection of Peroxynitrite During Cellular Phagocytosis. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 2595-2602.
93. P. Basabe, A. Diego, S. Delgado, D. Díez, I. S. Marcos, J. G. Urones, Short and efficient synthesis of (+)-subersic acids. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173-9177.
94. L. Chausset-Boissarie, R. Àrvai, G. R. Cumming, C. Besnard, E. P. Kündig, Total synthesis of ( $\pm$ )-Vertine with *Z*-selective RCM as a key step. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6264-6266.
95. M. Uryu, T. Hiraga, Y. Koga, Y. Saito, K. Murakami, K. Itami, Synthesis of Polybenzoacenes: Annulative Dimerization of Phenylene Triflate by Twofold C-H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6551-6554.
96. K. Oyaizu, T. Mikami, F. Mitsuhashi, E. Tsuchida, Synthetic Routes to Polyheteroacenes: Characterization of a Heterocyclic Ladder Polymer Containing Phenoxathiinium-type Building Blocks. *Macromolecules* **2002**, *35*, 67-78.
97. P. L. Donner, J. T. Randolph, A. C. Krueger, D. A. Betebenner, D. K. Hutchinson, D. Liu, Y. Liu, K. L. Longenecker, C. J. Maring, J. K. Pratt, T. W. Rockway, K. D. Stewart, R. Wagner, D. M. Barnes, S. Chen, T. S. Franczyk II, Y. Gao, A. R. Haight, J. E. Hengeveld, R. F. Henry, B. J. Kotecki, X. Lou, G. G. Z. Zhang, WO2009039135.
98. L. Gong, Z. Lin, K. Harms, E. Meggers, Isomerization-Induced Asymmetric Coordination Chemistry: From Auxiliary Control to Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7955-7957.