

博士論文

単体硫黄のレドックス特性を利用した含硫黄化合物合成法と
可視光レドックス触媒系による新規脱保護法の開発

2023 年度

村上 翔

目次

第一章 総論	2
第二章 単体硫黄の温和な活性化を利用した含硫黄化合物合成法の開発	11
第一節 単体硫黄の求核的活性化を利用したチオアミド合成	11
第一項 チオアミドについて	11
第二項 戦略および反応条件最適化	14
第三項 基質適用範囲の探索	19
第四項 生物活性物質の合成と化学選択性の確認	21
第五項 チオアミド合成における反応機構の考察	23
第二節 単体硫黄の一電子還元による活性化を利用したチオエステル合成	27
第一項 チオエステルについて	27
第二項 戦略および反応条件最適化	30
第三項 基質適用範囲の探索	32
第四項 チオエステル合成の詳細な反応機構解析	33
第三節 総括	39
第三章 可視光レドックス触媒系を用いた新規脱保護法の開発	40
第一節 可視光レドックス触媒系を用いた脱保護反応	40
第二節 トリチル保護基の光触媒系による脱保護反応の開発	42
第一項 トリチル保護基脱保護の戦略	42
第二項 トリチル保護チオールの脱保護	43
第三項 トリチル保護アルコールの脱保護	45
第四項 反応機構解析	47
第三節 結論	50
第四章 総括	51
実験項	52
参考文献	102
論文目録	107
謝辞	108

第一章 総論

第16族に属する硫黄 (S)は、生命にとって不可欠であるとともに、様々な機能性分子に含まれる重要元素である¹。含硫黄官能基を有する生物活性物質は多く、天然から単離された抗生物質であるペニシリンGはスルフィド構造を、胃食道逆流症治療薬であるパントプラゾールはスルホキシド構造を有している。さらには、低分子抗精神病薬であるレキササティはベンゾチオフェン構造を、鎮痛薬中毒解消に用いるアミフェナゾールはチアゾール骨格を持つ。また、高い抗腫瘍活性を示すチオミリストイルリシン化合物は、リシン側鎖がチオアシル化されている² (Figure 1)。

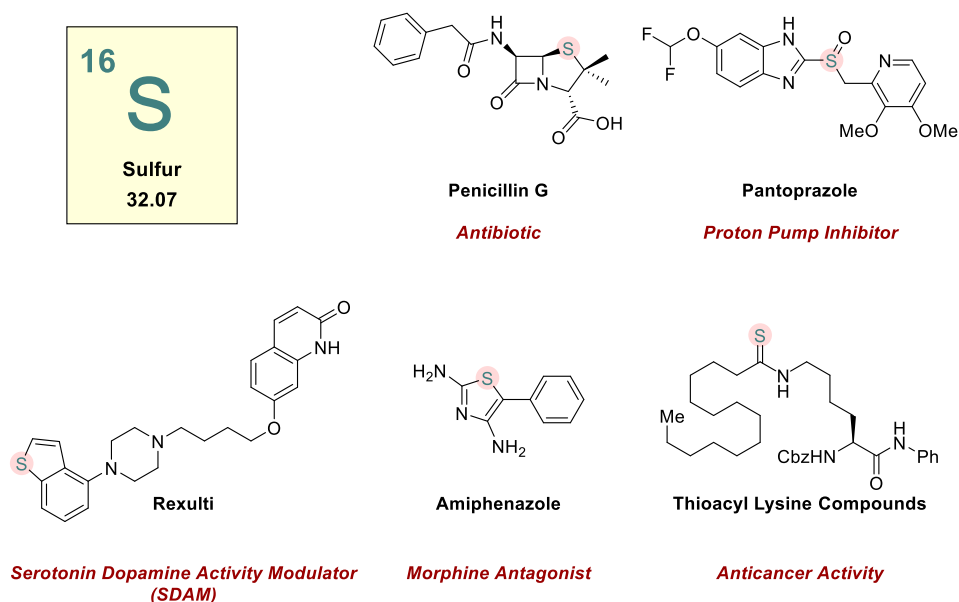


Figure 1. Sulfur Atoms in Bioactive Compounds²

含硫黄官能基は、医薬品を始めとした生物活性物質の部分構造として重要なだけでなく、生体内でも大きな役割を果たしていることが知られている。例えば、天然に存在する必須アミノ酸であるシステインとメチオニン、チオールおよびスルフィドを有しており、多くのタンパク質の重要な構成要素である³。特に、システインのフリーチオールは、酸化条件下で酸化されジスルフィド結合を形成し (Figure 2)、還元条件下でチオールが再生する可逆性を有しており、タンパク質のコンフォメーション変化に大きな影響を及ぼす⁴。

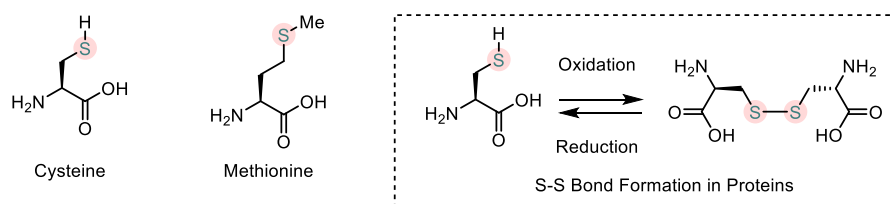


Figure 2. Sulfur Containing Amino Acids

一方で、システインが過剰酸化を受けると、スルフィン酸やスルホン酸を不可逆的に生成し、タンパク質の機能が低下することが知られている。最近では、システインポリスルフィド(CysS_nH)が過剰酸化されて生じる、酸化化合物群(CysS_nOH , $\text{CysS}_n\text{O}_2\text{H}$, $\text{CysS}_n\text{O}_3\text{H}$)が可逆的に還元されシステインが再生する仕組みが発見された。この仕組みによってタンパク質の過度な酸化による損傷が抑制されている (Figure 3)⁵。このように生物学的観点からも生体内でのポリスルフィド化合物のレドックス特性が注目を集めている。

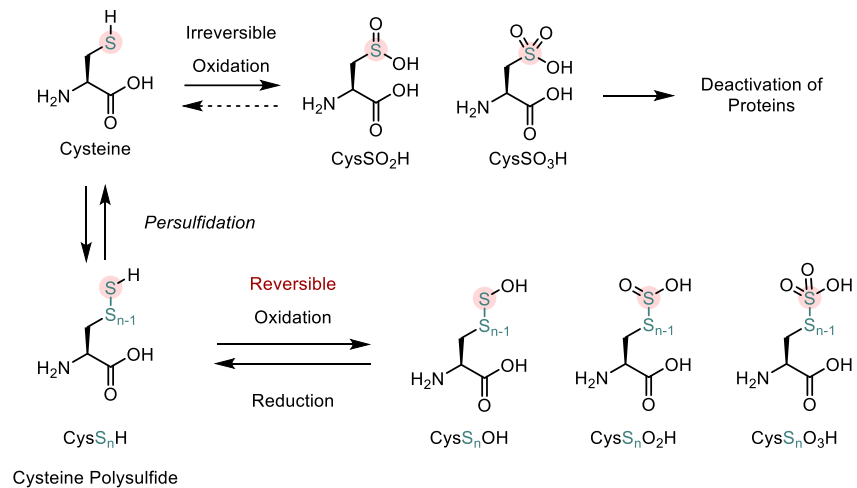


Figure 3. Roles of Polysulfides in Our Body

生物活性物質の重要な構成要素である含硫黄官能基を合成化学的に導入する際は、チオールやチオカルボン酸を始めとした、Figure 4 に示す比較的入手容易な硫黄源を利用するが、通常悪臭や取り扱いづらさが課題となる。そのような背景のもと、筆者は無臭かつ安価で取り扱い容易な単体硫黄⁶に着目した。

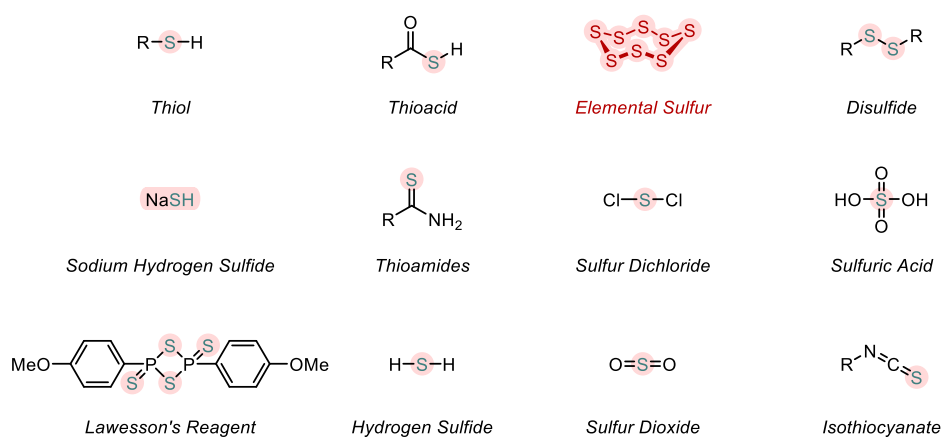


Figure 4. Various Sulfur Sources for Organic Synthesis

単体硫黄⁶は火山地域を中心に世界的に産出され、自然硫黄として天然に安定に存在し、火山大国である日本でも産出される身近な存在である (Figure 5 left)。そして今日では、石油精製プロセスから回収された単体硫黄はその需要を大きく上回っていることから、大量に得られる単体硫黄を硫黄資源として有効に活用出来る手法の開発が求められている (Figure 5 right)⁷。



Natural Sulfur
@ Berlin Natural History Museum



Exposed Deposit of S_8
from Petroleum Refining Processes⁷

Figure 5. Elemental Sulfur⁷

単体硫黄は通常室温では八員環状分子として存在し、斜方硫黄または、結晶系が少し不安定な針状の単斜硫黄として存在する (Figure 6)⁸。興味深いことに、この環状八員環分子は加熱することで容易にポリマー化が進行し、急冷することでゴム状硫黄が得られる。単原子でカテナーション (同族元素の原子が長鎖状に結合すること) を起こしポリスルフィドを形成する性質は、含硫黄化合物の物性に大きく関わっている。

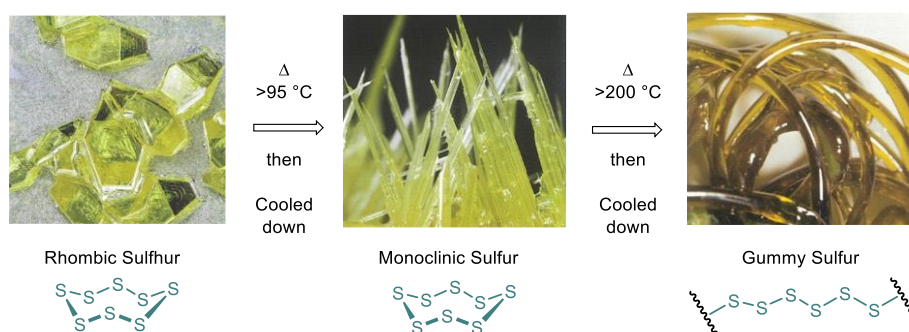


Figure 6. Structures of Sulfur¹

今までに有機合成化学の分野において、安価で安定な単体硫黄を硫黄源として利用した含硫黄化合物合成法が数多く報告されてきたが^{9,10}、安定な単体硫黄を有機合成へ活用するためには、通常強酸や強塩基、高温などの過酷な条件や遷移金属触媒を用いて高反応性硫黄化学種を発生させる必要がある (Figure 7)¹⁰。そのため、これらの手法は、医薬品候補化合物の実用的合成に適用できない点が課題である。

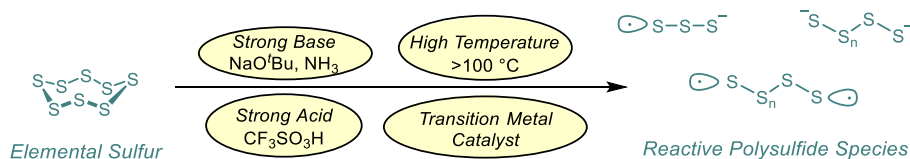
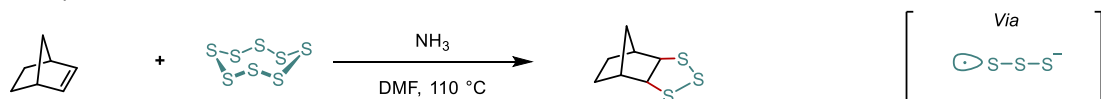


Figure 7. Reactive Polysulfide Species

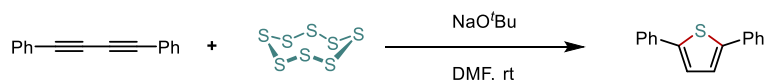
今までに報告されている単体硫黄を用いた有機合成反応の具体例を示す。アンモニアやナトリウム *tert*-ブトキシドなどの強塩基を用いて単体硫黄を活性化することで、トリスルフィドラジカルアニオン種を系中で発生させることが可能である。生じたトリスルフィドラジカルアニオン種をオレフィンやアルキンと反応させることで、環状トリスルフィドやチオフェンを合成する例が報告されている (Scheme 1. A, B)^{10a, b}。山口、有澤らは、ロジウム触媒による単体硫黄の活性化を利用したスルフィド合成を報告している (Scheme 1. C)^{10c}。また、高温条件下で単体硫黄は S-S 結合のホモリティックな開裂を起こしポリスルフィドジラジカル種を発生する。Olah らは強酸溶媒中加熱条件下、単体硫黄とシクロアルカンからジアルキルスルフィドを合成出来ることを報告しており (Scheme 1. D)^{10d}、村井らは加熱条件下当量の DMAP を用いることで単体硫黄を活性化し、ローソン試薬を用いることなくアミドからチオアミドへ変換出来ることを報告している (Scheme 1. E)^{10e}。

A) Trisulfides Synthesis



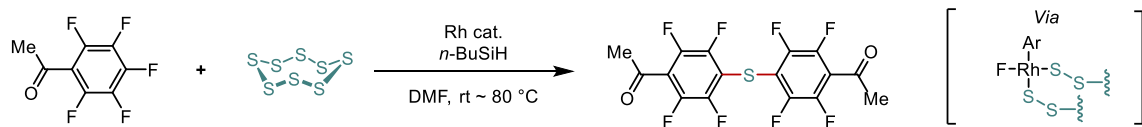
Kurtz, A. N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5415.

B) Thiophene Synthesis



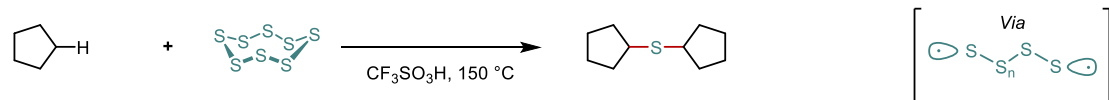
C) Sulfides Synthesis

Lei, A. *et al. Org. Lett.* **2014**, *16*, 6156.



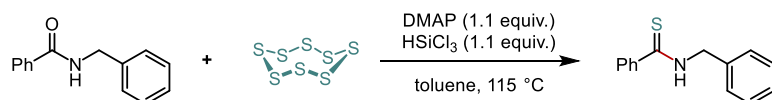
Yamaguchi, M. *et al. Org. Lett.* **2012**, *14*, 5318.

D) Sulfides Synthesis



E) Thioamides Synthesis

Olah, G. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3697.



Murai, T. *et al. Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064.

✓ Harsh conditions ✓ Low chemoselectivity ✓ Low functional group tolerance

Scheme 1. The Activation of Elemental Sulfur under Harsh Conditions

このような背景のもと筆者は、多官能性複雑分子の実用的合成に適用出来る硫黄原子導入反応の開発を目指し、温和な条件での単体硫黄由来の活性硫黄化学種の発生を起点とした複雑分子への硫黄原子導入反応の開発を計画した。

既存法では、硬い求核剤と加熱条件が必要であったが、カルコゲン-カルコゲン相互作用に着目したチオールによる求核攻撃によって温和な条件でポリスルフィドアニオン種発生が可能と考え、含硫黄化合物合成へ適用可能と想定した (Figure 8)。

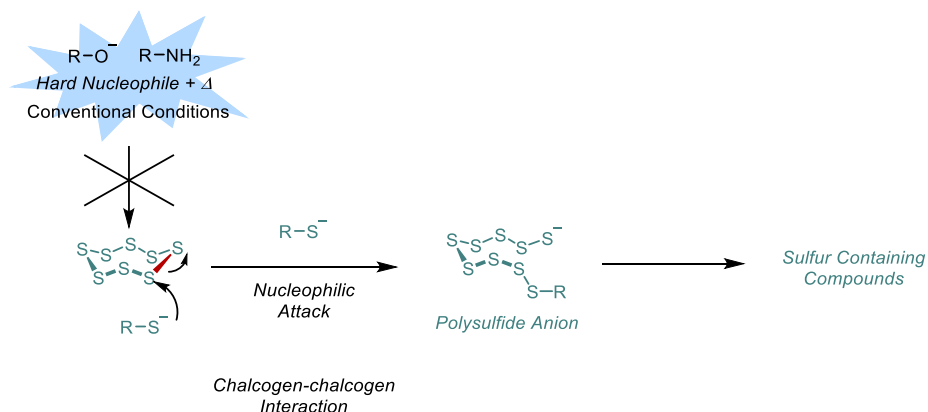


Figure 8. Our Strategy for Activation of Elemental Sulfur by Nucleophilic Attack

また、求核的活性化とは異なる温和な単体硫黄の活性化法を模索し、単体硫黄が一電子還元されやすいことから可視光レドックス触媒系に着目した。その可視光レドックス触媒系は、同一反応系中で基質の一電子酸化と一電子還元を同時に行うことを可能とする反応系である (Figure 9)¹¹。上手く反応を設計することで犠牲酸化剤などを添加することなく基質のみで触媒系を設計することが出来る点で有用な反応系である。

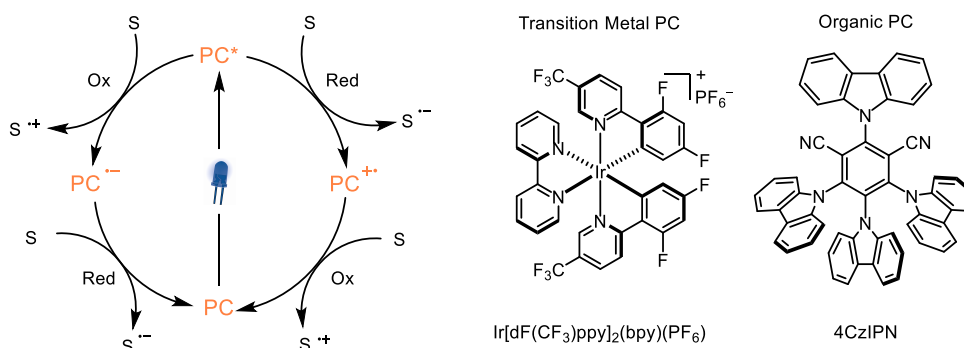


Figure 9. Photocatalysis

この可視光レドックス触媒系を用いることで、2 つ目の単体硫黄の活性化法として単体硫黄の一電子還元を起点とした、高反応性ポリスルフィドラジカルアニオン種の生成が可能であると想定した (Figure 10)。

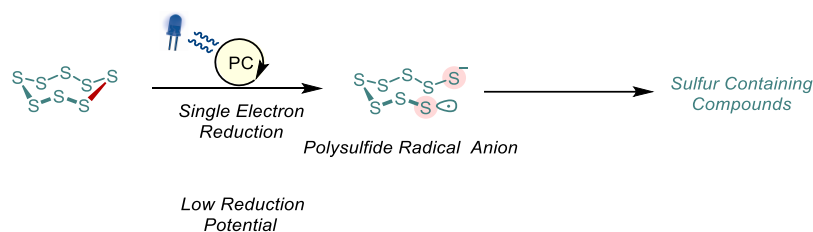


Figure 10. Our Strategy for Activation of Elemental Sulfur by Photocatalysis

そして、可視光レドックス触媒系の研究をしている際に、単体硫黄のレドックス特性のみならず、含硫黄化合物のレドックス特性に対しても興味を持ち、チオエーテル構造を有するチオール保護基の可視光レドックス触媒系による中性条件下での脱保護反応へテーマを展開した (Figure 11)。

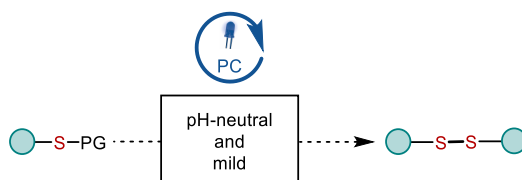


Figure 11. Deprotection of Protecting Groups using Photocatalysis

上記の着想に基づき検討を重ねた結果、以下に示す反応の開発に成功した (Figure 12)。その内容について次章以降でその詳細を述べる。

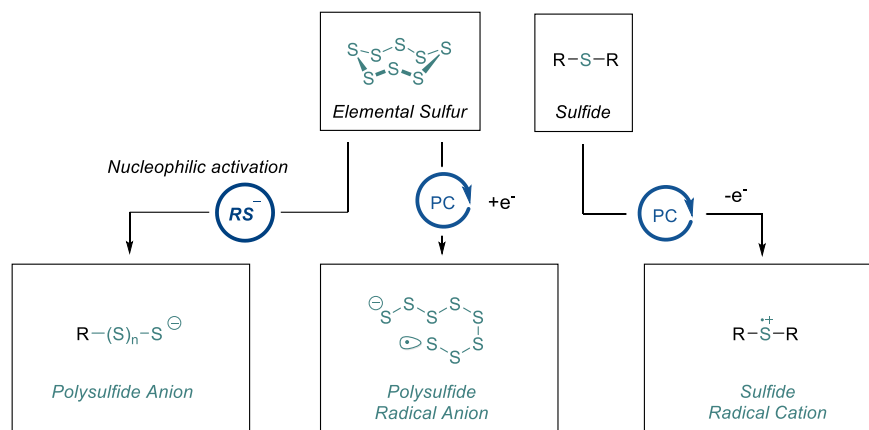
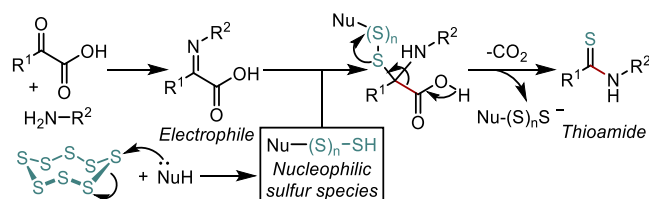


Figure 12. The Methods of Generating Reactive Sulfur Species for Chemical Reactions

(1) 単体硫黄の求核的活性化を利用した化学選択的チオアミド合成 (第二章 第一節)

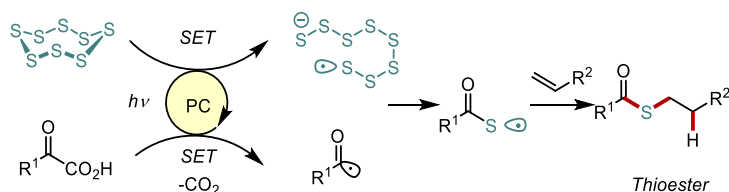
筆者は、単体硫黄にソフトな求核剤であるチオールを作用させることで温和に活性化し、系中で生じたイミノ酸と反応させることでチオアミドが高収率で得られることを見出した (Scheme 2)。本チオアミド合成法は非常に高い官能基共存性を有するため、医薬品をはじめとした複雑骨格を有する基質への適用が可能である。



Scheme 2. Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of S₈

(2) 単体硫黄の一電子還元による活性化を利用したチオエステル合成 (第二章 第二節)

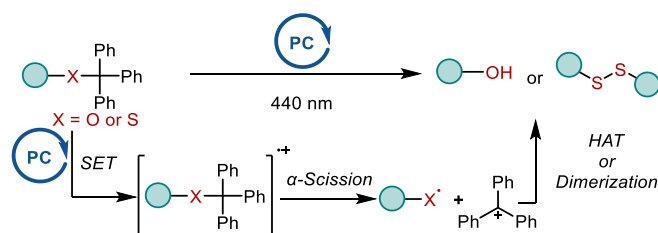
筆者は、単体硫黄が容易に一電子還元される性質を利用することで、単体硫黄の一電子還元と α -ケト酸の一電子酸化を起点とした三成分連結型チオエステル合成法の開発に成功した (Scheme 3)。可視光レドックス触媒系を利用した本チオエステル合成において、硫黄化学種は硫黄源、酸化剤そして HAT メディエーターとして複数の役割を有しており、非常にユニークな反応系である。



Scheme 3. Photocatalytic Activation of S₈ Enables a Chemoselective Three-Component Thioesterification.

(3) トリチル保護基の光触媒系による脱保護反応の開発 (第三章 第二節)

筆者は、硫黄化合物の性質に注目する中で、通常酸性条件で脱保護が必要なトリチル保護されたチオールに対して、フォトレドックス触媒系による一電子酸化を用いることで中性条件という温和な条件での脱保護が可能となると予想した。そして、トリフェニルメチルカチオンが安定である性質を利用することで可視光レドックス触媒により中性条件下でチオールおよびアルコールのトリチル保護体の酸化的脱保護反応を達成した (Scheme 4)。



Scheme 4. Photocatalytic Deprotection of Trityl Protected Groups

第二章 単体硫黄の温和な活性化を利用した含硫黄化合物合成法の開発

第一節 単体硫黄の求核的活性化を利用したチオアミド合成

第一項 チオアミドについて

チオアミドはアミドと等電子構造を有する硫黄官能基¹²である。化合物のアミド部位をチオアミドに置換することで、アミドの酸素原子を硫黄原子へ置換したことに起因するNHプロトンの酸性度の劇的な向上、水素結合アクセプターとしての能力の低下、C-N結合回転障壁の上昇により、置換部位のみならず分子全体の水素結合能や構造の剛直さに多大な影響を与える (Figure 13)¹³。

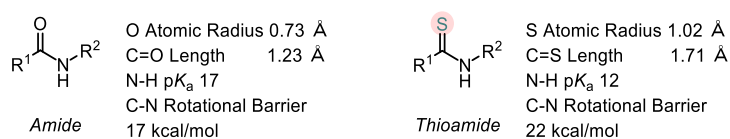


Figure 13. Differences Between Amides and Thioamides

これらの性質の差異により、生物活性分子のアミド部位をチオアミドに変換することで活性や安定性が大きく変化する例が報告されている¹⁴。例えば、Figure 14 に示す小分子化合物は、アミドの酸素原子を硫黄原子に変換するのみで、代謝安定性を損なうことなく抗腫瘍活性が数千倍にも劇的に向上する^{14a}。このような背景のもと、チオアミドをアミドのバイオイソスター (生物学的等価体)として利用する医薬化学的研究が盛んに行われている。

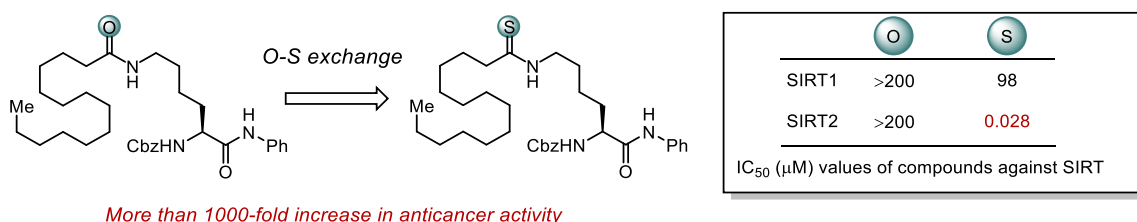
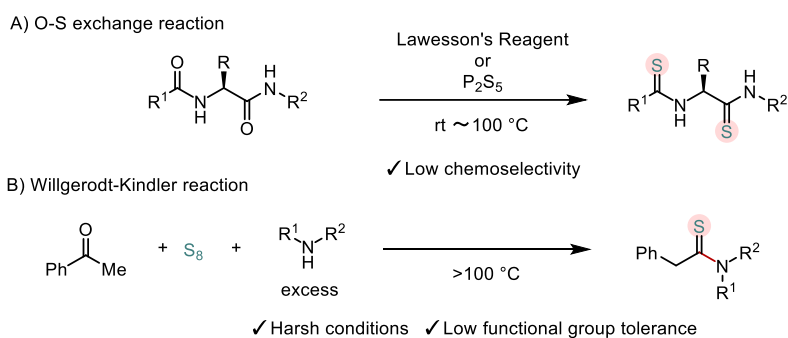


Figure 14. Thioacyl Lysine Compounds can Strongly Inhibit the Activity of SIRT2.

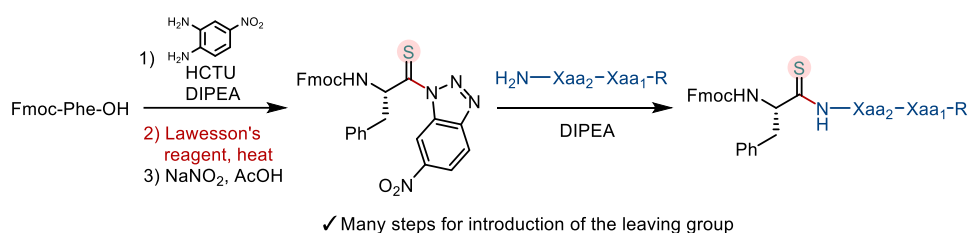
このような医薬化学分野での大きな需要から、生物活性分子を始めとした有機化合物へのチオアミド構造導入法の開発が精力的に研究されてきた。現在チオアミド導入の際に最も信頼性が高く頻用される方法は、ローソン試薬や五硫化二リンなどを利用した酸素-硫黄原子交換反応 (Scheme 5. A) である¹⁵。本方法はアミドを対応するチオアミド構造に変換できる信頼性の高い方法であるが、ペプチドなどの複数のアミド部位を有する化合物へ化学選択的にチオアミド構造を導入することが困難であり、医薬品の特定のアミドのみをチオアミドに変換したチオアミド類縁体合成に適用できない。他に単体硫黄、カルボニル化合物とアミンを原料とした Willgerodt-Kindler 反応¹⁶ が古典的に知られており、現在に至るまで様々な変法が報告されているが¹⁷、特殊な基質を必要とする上に過酷な条件が必要であり、様々な官能基を有する医薬品候補化合物に適用する上で官能基共存性の観点から課題が残る (Scheme 5. B)。



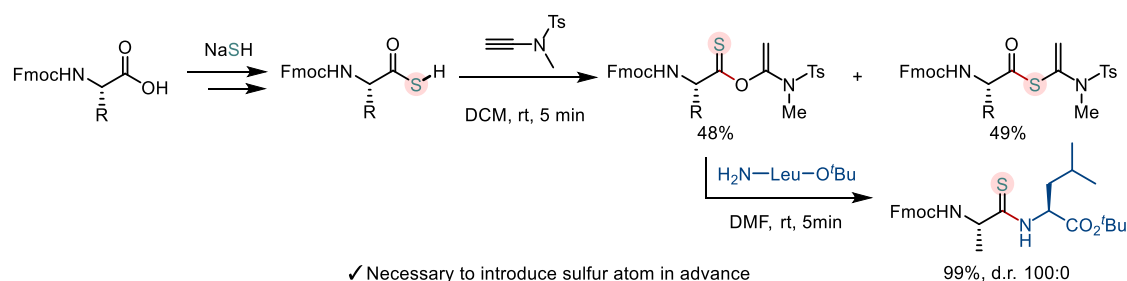
Scheme 5. Reliable Methods for Introduction of Thioamide Moieties

最近では、ペプチドへの応用を指向したチオアシル化反応 (Scheme 6)¹⁸ がいくつか報告されている。Chatterjee らは、ベンゾトリアゾールを良い脱離基としたチオアシル化試薬を用いて、ペプチド N 末端に対する化学選択的チオアシル化を達成している (Scheme 6. A)^{18a}。また、Zhao らは、チオカルボン酸とイナミドを原料としたチオアシル化試薬を用いたチオアミド構造導入法を開発している (Scheme 6. B)^{18b}。これらの良い脱離基を用いたチオアシル化反応は、反応時間が短くエピメリ化の懸念がない点で優れている。一方で、総論においても言及したが、ローソン試薬や硫化水素ナトリウム (NaSH) などの悪臭があり取り扱いづらい試薬を利用して前もってチオアシル化試薬を調整する必要がある点で課題が残る。また、反応後に脱離基が当量の副生成物として生成する。そこで筆者は、単体硫黄という安定で取り扱い容易な硫黄源を用いて、前もって硫黄源の導入を必要としない高化学選択的な脱炭酸型チオアミド導入反応の開発を目指し研究に着手した。

A) Site-specific incorporation of thioamides into peptides



B) Thioacylation reagents derived from Ynamides

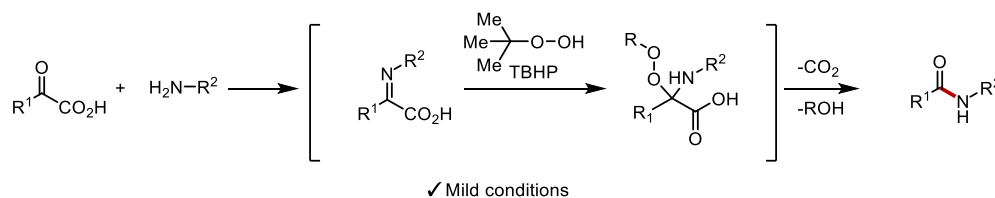


Scheme 6. Reliable Methods for Introduction of Thioamide Moieties

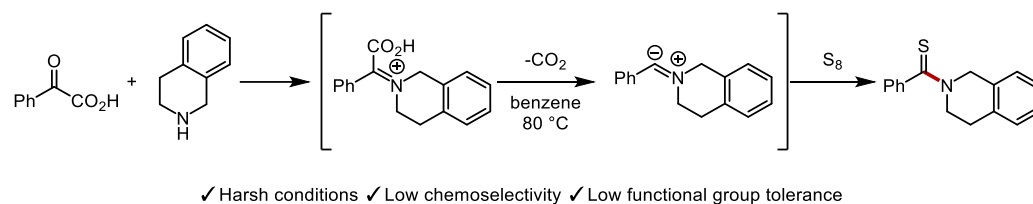
第二項 戦略および反応条件最適化

最近、筆者の所属研究室では、 α -ケト酸とアミンから系中でイミノ酸を形成させ、TBHP を作用させることで、室温という極めて温和な条件で脱炭酸型アミド化反応が進行することを報告している (Scheme 7. A)¹⁹。本反応は α -ケト酸を用いることで、普遍的に存在するカルボン酸やアルコールを始めとした様々な官能基存在下においてもアミド縮合反応が進行する点で非常に魅力的な反応である。ところで、1988年に Grigg らは、同様の基質である芳香族ケト酸と第二級アミンを基質として、系中でイミノ酸を形成させ、高温条件下脱炭酸を経て生じるアニオン種に対して単体硫黄を作用させることで、チオアミドが得られることを報告している²⁰ (Scheme 7. B)。しかし、本反応は、高温という過酷な条件が反応進行に必須であり、化学選択性や基質適用範囲の観点から課題を残す。

A) Decarboxylative amidation using α -ketoacids (Reported by Takemoto in 2019)



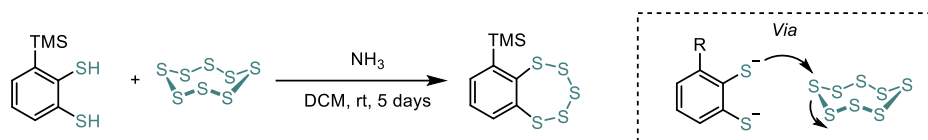
B) Decarboxylative thioamide synthesis under harsh conditions (Reported by Grigg in 1988)



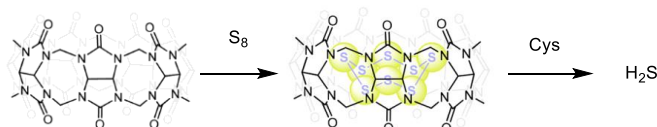
Scheme 7. Using α -Ketoacid and Amine for Organic Synthesis

1994年に佐藤先生らによって1,2-ジチオフェノールに対してアンモニア存在下チオラートを単体硫黄と反応させることで、5日間と長時間を要するものの室温下で7員環状ポリスルフィド化合物が生成することが報告されていた (Scheme 8. A)²¹。最近、筆者らの論文発表後にいくつかのグループによって、単体硫黄にチオールを作用させることで硫化水素が発生させることが出来ること (Scheme 8. B)²² や、単体硫黄にチオラートを作用させることで硫黄含有ポリマーが合成可能であること (Scheme 8. C)²³ が報告されている。

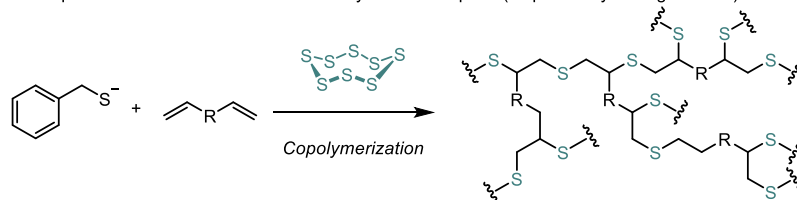
A) Reaction using thiolate with elemental sulfur (Reported by Sato in 1994)



B) Supramolecular activation of S₈ by thiols (Reported by Pruthi in 2022)

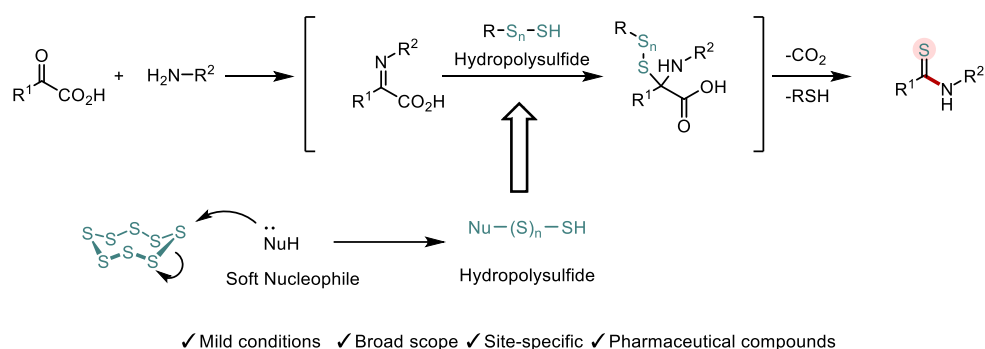


C) Nucleophilic activation of elemental sulfur by soft nucleophile (Reported by Zhang in 2023)



Scheme 8. Reported Reactions using Thiolate and Elemental Sulfur

このような背景のもと、筆者は、アミド合成の際に使用した TBHP の代わりにヒドロポリスルフィド (RS_nSH)²⁴ をイミノ酸へ作用させることで、チオアミドが温和な条件で化学選択的に得られると考えた。すなわち、基質の α -ケト酸とアミンが系中でイミノ酸を形成し、求電子的なイミノ酸に対してヒドロポリスルフィドが求核攻撃することで、続く脱炭酸を経て目的のチオアミドが得られると想定した (Scheme 9)。そして、Scheme 8. A の佐藤先生らの報告を参考に、単体硫黄に対して軟らかい求核剤を適切に作用させれば²⁵、温和な条件でヒドロポリスルフィドの発生が可能であると考えた。



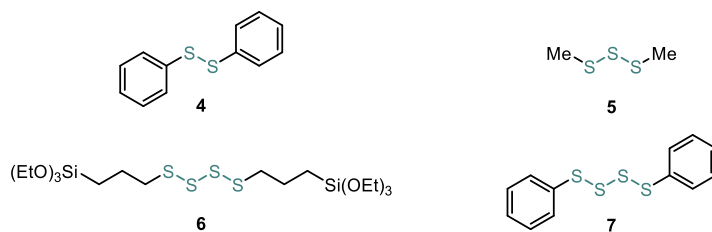
Scheme 9. Our Strategy for Chemoselective Thioacylation

以上の作業仮説に基づき、 α -ケト酸 **1**、アミン **2**、単体硫黄を用いた反応条件の検討を行った (Table 1)。 α -ケト酸 **1** およびアミン **2** を、単体硫黄存在下 THF 中室温で反応させると、目的のチオアミド **3** の生成は低収率に留まった (Entry 1)。今までに単体硫黄を求核剤で活性化する例として、加熱条件下アミン求核剤およびリン求核剤を用いる手法が報告されていた²⁶。そこで、種々の求核剤を検討することとした。最初に窒素およびリン求核剤として、ピリジン、DMAP、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニルホスフィンオキシドなどを添加して検討したが収率は向上しなかった (Entries 2-5)。この結果は既存の窒素およびリン求核剤を用いた活性化法において、高温という条件が活性化進行に必要であるからと考えられる。そこでカルコゲン-カルコゲン相互作用²⁵に着目し、軟らかい求核剤として硫黄求核剤を利用することとした。種々のチオールを検討したところ、システイン、チオフェノール、ドデカンチオールなどを用いた際は良好に反応が進行した (Entries 6-8)。以上の結果から、試薬の価格および悪臭を考慮して、以後ドデカンチオールを使用して検討を進めることとした。なお、ドデカンチオールは触媒量でも十分な加速効果が見られ、1 当量用いた際と同様に高収率でチオアミドが得られている (Entry 9)。一方で、チオールを 10 当量用いた際には収率が顕著に低下したことから、単体硫黄の過度な分解が進行しているものと推察される (Entry 10)。次に溶媒の検討を行ったところ、DMF のような極性溶媒を用いた際は反応が良好に進行し (Entry 11)、トルエンおよびジクロロメタンを用いた際は低収率に留まった (Entries 12, 13)。最後に単体硫黄との比較の目的で種々のポリスルフィド **4-7** を用いて反応を検討したところ、ジフェニルテトラスルフィド **7** のみ収率良く反応が進行した。この結果から、単体硫黄とドデカンチオールから生じると考えられるジアルキルポリスルフィド種は、チオールによる求核攻撃に不活性である可能性が示唆された。また、硫黄源であるポリスルフィドがチオールによる求核攻撃によって開環するためには、化合物 **7** のようなフェニル基を有する脱離能の高いポリスルフィドチオラート種を発生させる設計が必要であることがわかった (Entries 14-17)。

Table 1. Optimization of Thioamide Synthesis

Entry	S source (mmol)	Additive	Solvent	Yield (%) ^a
1	S ₈ (0.3) ^b	none	THF	17
2	S ₈ (0.3) ^b	none	THF/Py	12
3	S ₈ (0.3) ^b	DMAP	THF	12
4	S ₈ (0.3) ^b	PCy ₃	THF	trace
5	S ₈ (0.3) ^b	Ph ₂ P(O)H	THF	0
6	S ₈ (0.3) ^b	cysteine	THF	96
7	S ₈ (0.3) ^b	PhSH	THF	quant.
8	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	84 (91) ^c
9 ^d	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	84
10 ^e	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	21
11	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	DMF	86
12	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	Toluene	16
13	S ₈ (0.3) ^b	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	DCM	23
14	4 (0.1)	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	0
15	5 (0.1)	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	trace
16	6 (0.1)	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	trace
17	7 (0.1)	ⁿ C ₁₂ H ₂₅ SH	THF	74

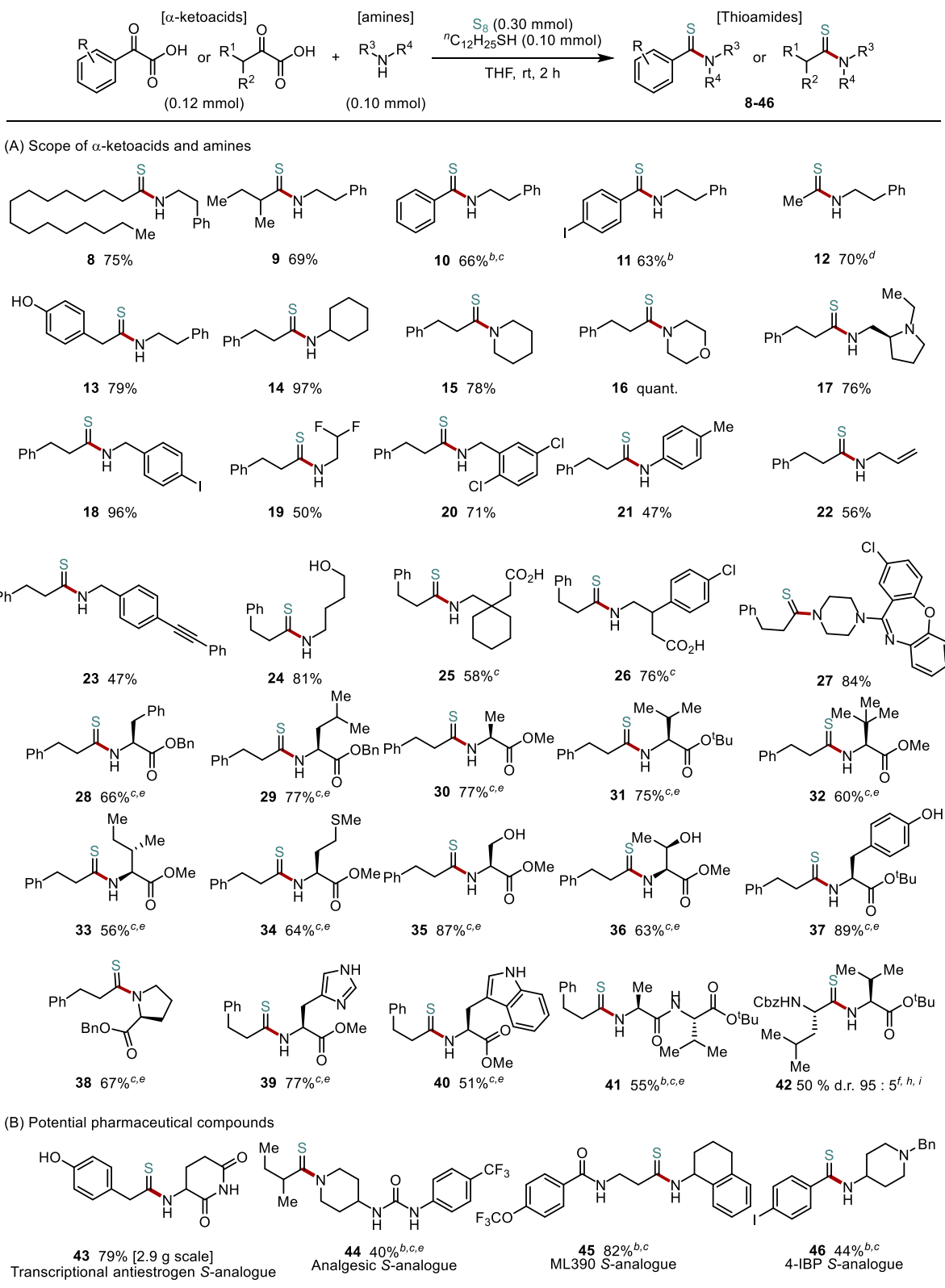
^aThe yields were determined by ¹H NMR spectroscopy using dimethyl terephthalate as the internal standard. ^bEquivalent was calculated as the number of S atoms. ^cIsolated yield. ^d10 mol% ⁿC₁₂H₂₅SH was employed. ^e10 equiv of ⁿC₁₂H₂₅SH was employed.



第三項 基質適用範囲の探索

次に得られた最適条件 (Table 1, Entry 8) を用いて基質適用範囲の探索を行った (Table 2)。まず α -ケト酸の一般性について種々検討を行った。長鎖アルキル基やフェノール構造を有する α -ケト酸、 α 位が 3 置換炭素である α -ケト酸を用いた際にも良好な収率で目的物が得られた (化合物 **8-11, 13**)。オキサロ酢酸を原料として用いた際は、ケト酸部位のみならずカルボン酸部位も脱炭酸して減炭された化合物 **12** が良好な収率で得られた。次にアミンの適用範囲についても検討した。 α 位が 3 級炭素であるアミン、第 2 級アミン、酸化される可能性のある第 3 級アミン部位を有するアミンを用いた際も 76~99%の収率で反応が進行した (化合物 **14-17**)。官能基共存性を確認する観点からヨウ素、フッ素、塩素部位を有する基質やアルキンやオレフィン、無保護のヒドロキシ基、カルボキシ基を含有する基質を検討したところ、いずれも問題無く反応は進行した (化合物 **18-26**)。また、アミン部位を有する医薬品であるアモキサピンのチオアシル化も良好に進行した (化合物 **27**)。続いてアミノ酸誘導体についても検討したところ、異なる置換基を有する多彩なアミノ酸やジペプチドを用いた際にも中程度以上の収率でいずれも反応が進行した (化合物 **28-41**)。またロイシン由来の α -ケト酸とバリンを用いたチオアミド化反応では、アミンおよびチオールを滴下するという実験操作上の工夫は必要であったものの、ほとんどエピメリ化を起こすことなく目的物を得ることに成功した (化合物 **42**)。さらには、ローソン試薬を用いる際は適用が困難であるイミドやウレア、アミド部位を有する基質をチオアシル化の反応条件に付しても、医薬品のチオアミド類縁体がそれぞれ良好な収率で得られた (化合物 **43-46**)。

Table 2. Substrate Scope

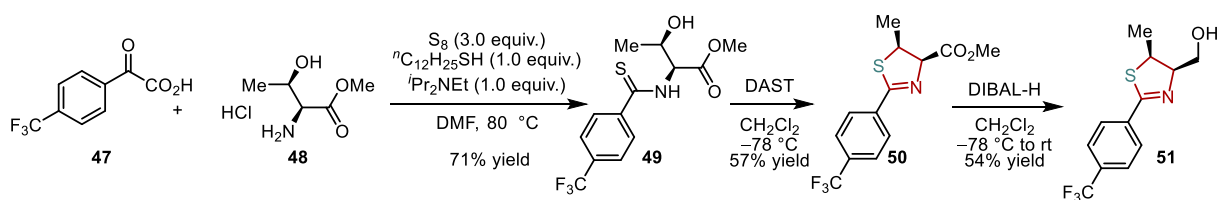


^aIsolated yields are shown. ^bThe reaction was performed at 50 °C. ^cThe reaction was performed in DMF. ^dOxaloacetic acid was used as the α -ketoacid. ^eAmine hydrochloride salt (0.10 mmol) and ⁱPr₂NEt (0.10–0.20 mmol) were used. ^f α -Keto acid (0.10 mmol), amine (0.12 mmol), and 5-tertbutyl-2-methylbenzenethiol (0.10 mmol) were reacted in DMF/CS₂ (9:1). ^gA solution of the amine and the thiol was added dropwise over 4 h at 80 °C. ^hThe dr values were estimated by chiral SFC analysis. ⁱThe reaction was performed at 80 °C.

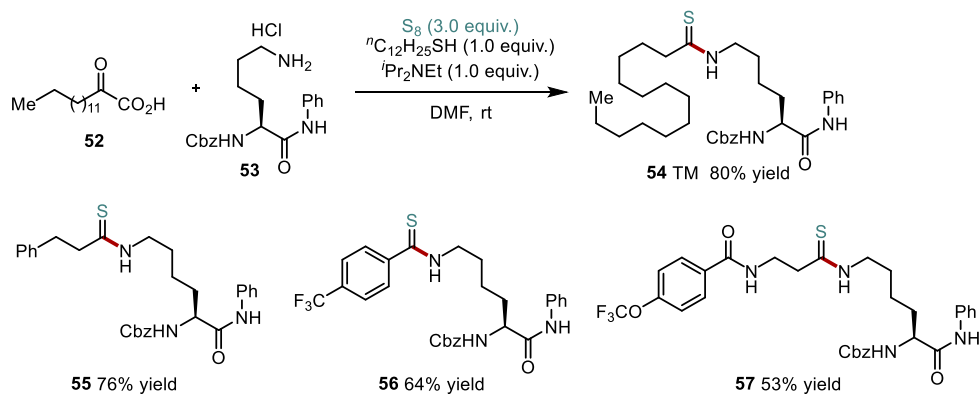
第四項 生物活性物質の合成と化学選択性の確認

続いて、本チオアシル化反応を用いて生物活性物質の合成を行った。2位に芳香環を有するチアゾリン骨格は様々な生物活性物質や天然物に見られる有用な構造である²⁷。今回見出した手法を用いることで、トレオニンのチオアシル化が円滑に進行し、チアゾリン前駆体であるチオアミド **49** が収率良く得られた。チオアミド **49** は DAST を用いた環化と続くエステル部位の還元を経ることでヒトの PPAR δ に対する高いアゴニスト活性を有する化合物 **51** に簡便に変換可能である (Scheme 10. A)²⁸。次にアニリドとチオアミドの両方を含有する抗腫瘍活性化合物であるチオアシルリシン化合物 (TM)^{14a} の短工程合成を検討した。出発物質であるリシン誘導体をチオアシル化することで、アニリド部位が影響を受けることなく TM を収率 80% で得ることに成功した。また種々の α -ケト酸を原料として用いることで様々なチオアシル部位を有する TM 誘導体 (**55-57**) の分岐的な合成も達成した (Scheme 10. B)。

A) Rapid construction of bioactive thiazoline scaffolds

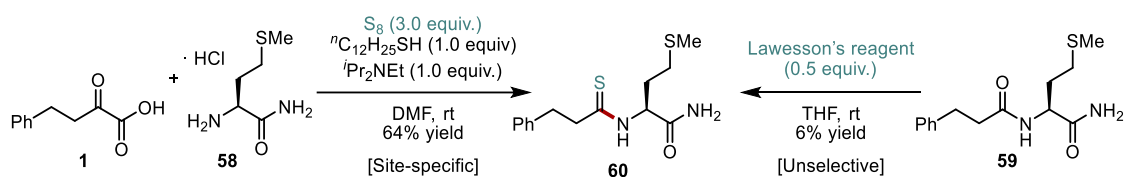


B) Synthesis of thiomristoyl lysine (TM) exhibiting anticancer properties



Scheme 10. Synthetic Applications of the Decarboxylative Thioacylation of Amines

さらに本反応とローソン試薬を用いた反応条件の比較を行う目的で、以下に示す実験を行った。 α -ケト酸 **1** とメチオニンアミド **58** を本チオアシル化条件に付したところ、目的のチオアミド **60** が収率 64% で得られた。一方で化合物 **59** に対してローソン試薬を用いた場合には、第 1 級アミド部位がチオアミド化された化合物との混合物となり目的のチオアミド **60** の収率は 6% に留まった (Scheme 11)。このことから本方法はローソン試薬と相補的であり、化合物の特定のアミド部位をチオアミドに変換した化合物を合成する際に有効な反応であることが明らかになった。

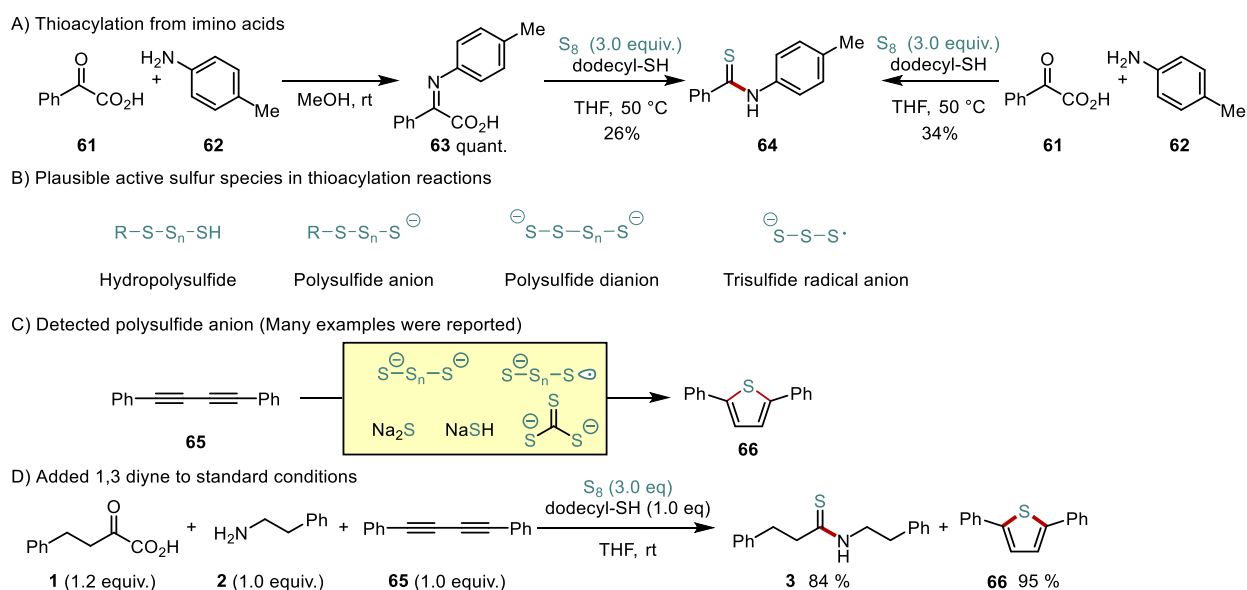


Scheme 11. Site Specific Incorporation of a Thioamide Moiety into a Primary Amide-containing Molecule

第五項 チオアミド合成における反応機構の考察

最後に本反応の反応機構への知見を得るために次に示す実験を行った。芳香族 α -ケト酸 **61** と *p*-トルイジン **62** をメタノール中攪拌することでイミノ酸 **63** が定量的に得られる。単離したイミノ酸 **63** に対して単体硫黄とドデカンチオールを反応させたところ、チオアミド **64** が収率 26% で得られた (Scheme 12. A)。本結果は芳香族 α -ケト酸と *p*-トルイジンの混合物に対してチオアシル化の条件を付した時と同程度の収率であることから、イミノ酸が本反応の中間体の一つである可能性が示唆された。

系中で反応に関与する硫黄化学種は、ヒドロポリスルフィド、ポリスルフィドアニオン、ポリスルフィドジアニオンおよびトリスルフィドラジカルアニオンの可能性が考えられる。本反応において発生する硫黄化学種に関して考察するために以下の実験を行った (Scheme 12. B)。一般的に様々な硫黄アニオン種が 1,3 -ジイン **65** と反応して速やかにチオフエン **66** を与えることが知られている^{10b, 29} (Scheme 12. C)。本チオアシル化反応の最適条件に 1,3 -ジインを添加した際に、チオアミドおよびチオフエンの両者が高収率で生成していた (Scheme 12. D)。この結果から、本反応系中において硫黄アニオン種が生成している可能性が示唆された。



Scheme 12. Mechanistic Studies 1

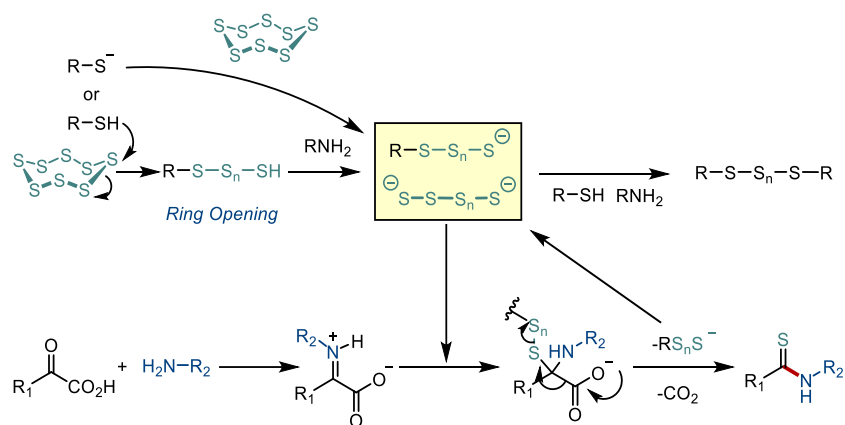
より詳細な活性種への知見を得るために、多硫化カリウムを用いたチオアミド合成反応を検討した。多硫化カリウムはポリスルフィドジアニオン種であり、DMSO 等の特定の溶媒に溶かすことで、ポリスルフィドジアニオンおよびトリスルフィドラジカルアニオンが生成することが知られている (Scheme 13. A)。実際に単体硫黄とチオール代わりに多硫化カリウムのみを用いて DMSO 中および THF 中で検討したところ、反応が極めて円滑に進行することを新たに見出した (Scheme 13. B)。この実験結果から、イミノ酸と反応し得る硫黄化学種は、ポリスルフィドジアニオンまたは、トリスルフィドラジカルアニオンである可能性が示唆された。

筆者らの論文発表後に、千葉先生らによって多硫化カリウムが光触媒の前駆体としても利用出来ることが報告された³⁰。その際に多硫化カリウムを DMSO に溶解させることで、トリスルフィドラジカルアニオン種が発生し、UV-vis 測定によって 300 nm と 600 nm 前後に特徴的な可視光吸収波長が確認出来ることが報告されていた。そこで、単体硫黄、チオールおよびアミンを最適溶媒である THF 中混合し、UV-vis 測定を行ったところ、トリスルフィドラジカルアニオン種のピークは確認できなかった (Scheme 13. C)。このことから、ポリスルフィドラジカルアニオンは単体硫黄とチオールを用いたチオアミド合成においては、発生していないことが示唆された。

また興味深いことに、本反応は α -ケト酸を 1.2 当量から 2.0 当量へ増やすと、予想に反して収率が顕著に低下する (Scheme 13. D)。この結果は、酸性条件下においてポリスルフィドアニオンがプロトン化されることでイミノ酸への求核性が下がるためであると考えられる。

これらのことから、ポリスルフィドジアニオン種やポリスルフィドアニオン種が本反応の活性種である可能性が高いと考えている (Scheme 13. E)。

最後に想定反応機構を示す (Scheme 14)。チオール、もしくはアミンにより脱プロトン化を受けて生じたチオラートが単体硫黄に対して求核攻撃し、開環と共にポリスルフィドチオラートが生成する。その後、系中で生成したチオラート化学種が、イミノ酸に対して求核付加し、脱炭酸を伴いながらチオアミドが生成すると予想される。本反応は添加するチオールが触媒量でも良好に反応が進行することから、脱炭酸の際に生じるポリスルフィドチオラート種は再度、イミノ酸へと求核攻撃を行うサイクルが存在すると考えられる。



Scheme 14. Proposed Reaction Mechanism

第二節 単体硫黄の一電子還元による活性化を利用したチオエステル合成

第一項 チオエステルについて

チオエステルは、カルボン酸とチオールが脱水縮合した構造を有する化合物であり、生化学的にも合成化学的にも非常に重要な化合物である³¹。生化学的にはチオエステル構造はアセチル CoA に含まれており、ポリケチド合成においてアシル化剤としての役割を果たしていることが知られている (Figure 15. B)。また、合成化学的にはチオエステルを原料として、アシル化³²、還元のカップリング³³、還元によるアルデヒド合成³⁴、脱酸素化によるスルフィド合成³⁵など様々な化合物を合成可能である (Figure 15. C)。特にアシル化反応は、主に Native Chemical Ligation (NCL)³⁶において利用される (Figure 15. D)。

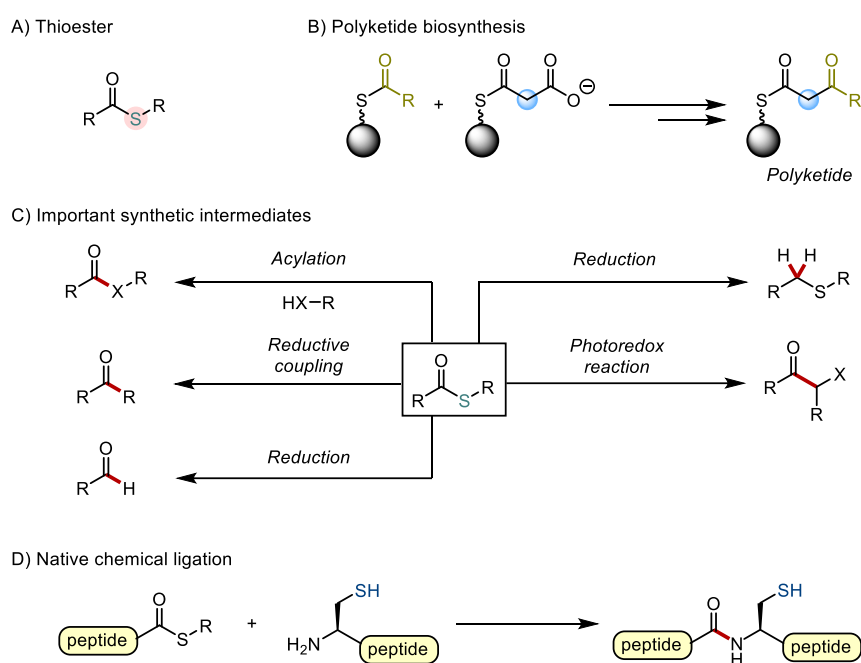
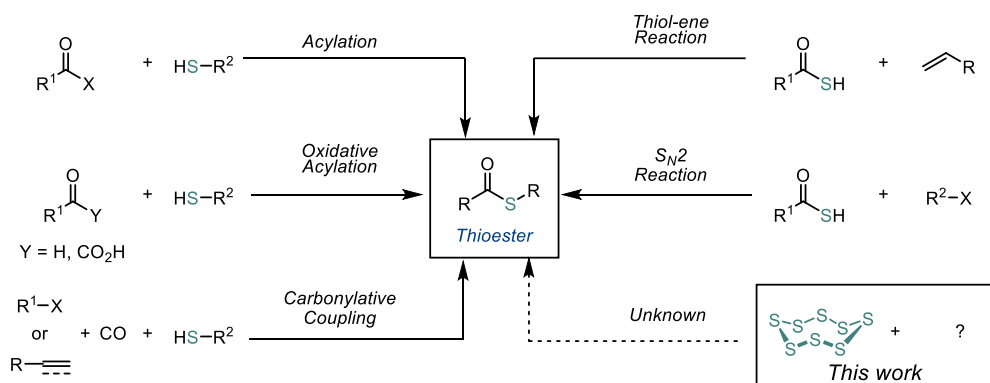


Figure 15. Thioesters

このように生化学および合成化学、両分野において重要な部分構造であるチオエステルの合成法の開発は古くから盛んに行われてきた。既存のチオエステル合成法は、硫黄源としてチオールやチオカルボン酸を用いる方法が中心である (Figure 16)。チオールを用いた手法にはチオールのアシル化反応³⁷、チオールとアルデヒドとの酸化的カップリング反応³⁸、一酸化炭素挿入を経る3成分連結型反応³⁹などが報告されている。またチオカルボン酸を用いる方法にはオレフィンとラジカル的に反応させるチオールエン反応⁴⁰、チオカルボン酸とハロアルカンなどの求電子剤を用いたS_N2反応⁴¹が主流である。これらの方法は良好な収率で信頼性高くチオエステルを合成できる反面、総論において言及したように、安定性や悪臭の観点から取り扱いづらい硫黄化合物を用いる必要があるのが現状である。そこで筆者は、安価で取り扱い容易な単体硫黄に着目し、チオールやチオカルボン酸などの取り扱いづらい化合物を経由することのない三成分連結型のチオエステル合成法の開発に着手した。



✓Thioacid and thiol have unpleasant odor and not easy to handle.

Figure 16. Thioester Syntheses

筆者は前章にて言及した単体硫黄のチオールによる温和な活性化法を見出していたが、比較的高反応性を有するチオエステルは求核剤であるチオールと潜在的に反応し得ることから、単体硫黄を用いたチオエステル合成には別の温和な活性化法を利用する必要があった。そこで筆者は Savateev らの報告に着目した⁴²。Savateev らは、単体硫黄を一電子還元するコンセプトのもと、不均一系光触媒である K-PHI を用いて、単体硫黄存在下トルエンおよびベンジルアミンの酸化二量化が進行しそれぞれジスルフィドおよびチオアミドが得られることを報告している (Figure 17. A)。つまり適切な可視光フォトレドックス触媒で単体硫黄を一電子還元することで、チオールによる求核的活性化同様のポリスルフィド種を系中で発生させることが出来ると予想した (Figure 17. B)。

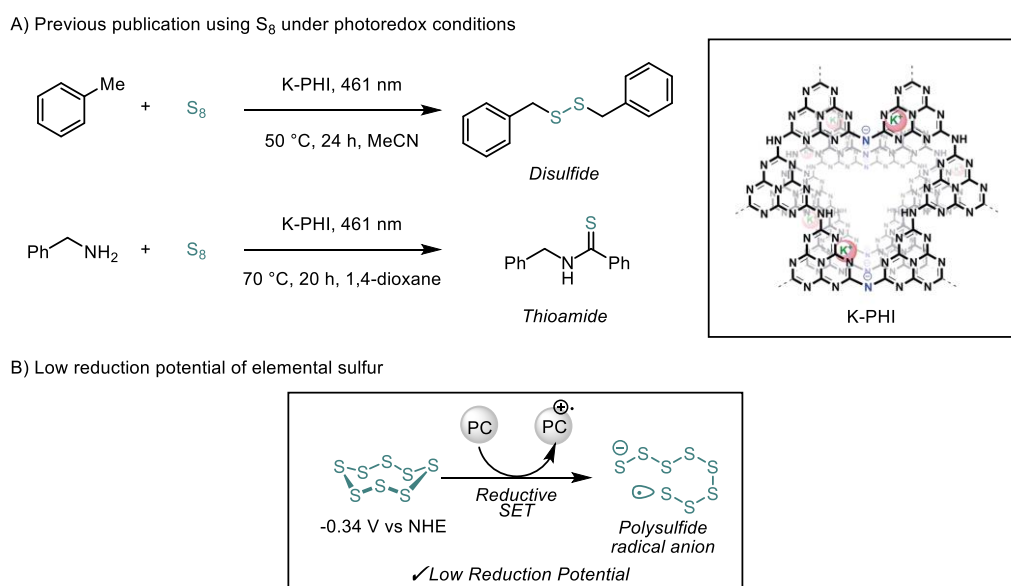
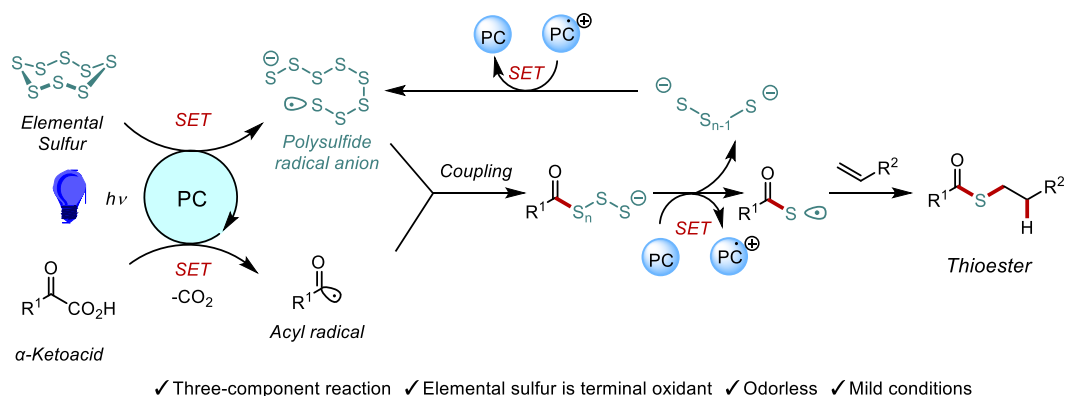


Figure 17. Our strategy for Activation of Elemental Sulfur under Photocatalysis

第二項 戦略および反応条件最適化

以上の戦略をもとに、均一系可視光レドックス触媒による単体硫黄の一電子還元を利用したチオエステル合成法の反応設計を行った (Scheme 15)。すなわち、フォトレドックス触媒によって単体硫黄を一電子還元すると同時に α -ケト酸を一電子酸化することでそれぞれポリスルフィドラジカルアニオン種およびアシルラジカル種を発生させることで反応を開始させる。その後生じたポリスルフィドラジカルアニオン種とアシルラジカル種がラジカル-ラジカルカップリングを経てポリスルフィドアニオン種が生成し、一電子還元を受けることでチオカルボン酸ラジカルが生じる。その際に生じたポリスルフィドジアニオン種は容易に酸化されポリスルフィドラジカルアニオン種が発生する。最終的に発生したチオカルボン酸ラジカルをオレフィンで捕捉することで、目的のチオエステルが得られると考えた。



Scheme 15. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

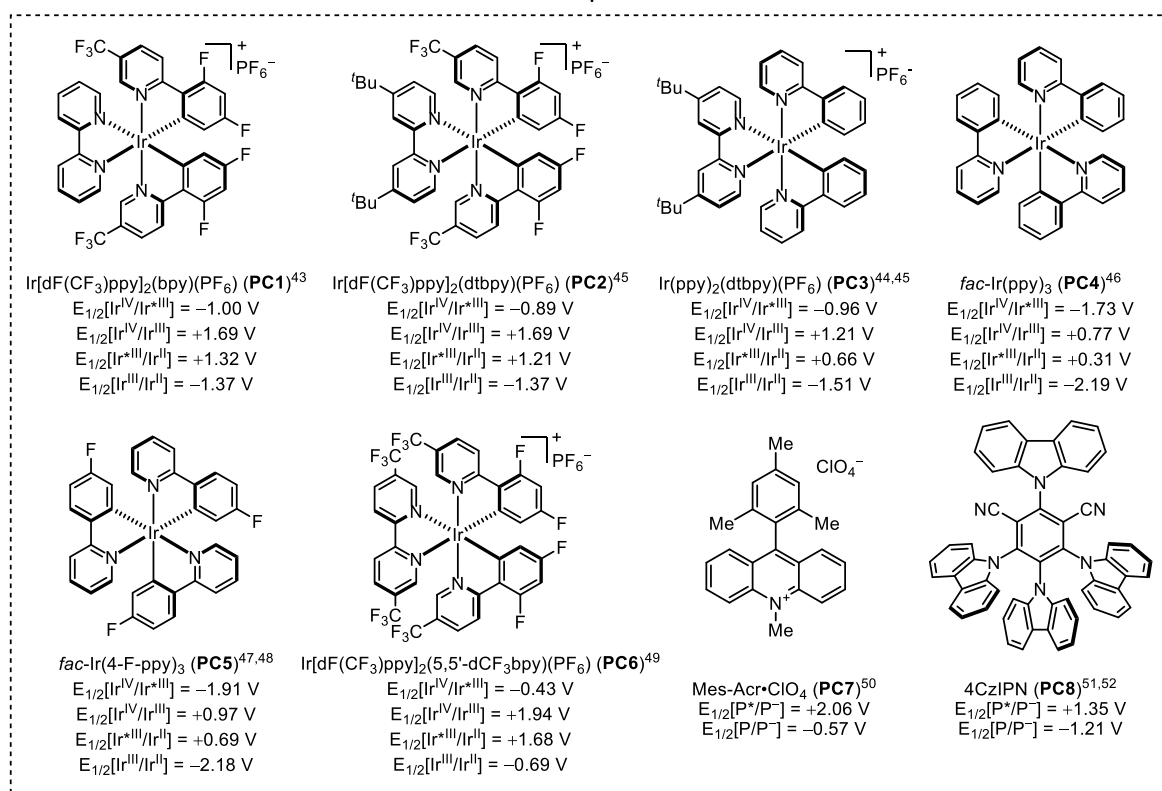
まず α -ケト酸、オレフィンを用いてチオエステル合成の検討を開始した (Table 3)。アセトニトリル中、オレフィン **67** に対して、 α -ケト酸 **1**、単体硫黄を基質として、光触媒、2,4,6-コリジン存在下 Blue LED を照射して検討を行った。酸化力が大きい **PC1**⁴³ を用いて反応を検討したところ目的のチオエステルが 71%と高収率で得られた (Entry 1)。本化合物は過去に報告された文献データと完全に一致することから、チオノエステルではなくチオエステルであることが確かめられた⁴⁴。**PC1**と同様に酸化力の大きい **PC2**⁴⁵を用いた際は 83%と最も良い収率を与えた (Entry 2)。一方で、**PC3**^{44,45}、**PC4**⁴⁶ や **PC5**^{47,48} といった酸化力の小さいイリジウム光触媒を用いた際には反応は全く進行しなかった (Entries 3-5)。還元的消光サイクルでは酸化力が大きいと予測される **PC6**⁴⁹を用いた際は、69%と比較的良好な収率で目的物が得られた (Entry 6)。有機光触媒として **PC7**⁵⁰ および **PC8**^{51,52}を用いた際は、前者は目的のチオエステルは全く得られなかったが、後者は 40%と中程度の収率で反応が進行した (Entries 7,8)。次に溶媒の検討を行ったところ、トルエン、THF

やジクロロメタンを用いた際は反応が良好に進行し (Entries 9-11)、DMF を用いた際には反応は全く進行しなかった (Entry 12)。続いて、理論的に触媒量でも反応が進行すると考えられる 2,4,6-コリジンの当量を検討した。2,4,6-コリジンを添加しない場合は反応ほとんど進行せず (Entry 13)、0.1 当量、0.3 当量と増やしていくと徐々に収率が向上した (Entries 14, 15)。最後に光触媒を添加しない条件および、暗所で条件を検討したが、反応は全く進行しなかった (Entries 16, 17)。

Table 3. Reaction Optimization of Thioester Synthesis

67 (1.0 equiv.) + S₈ (3.0 equiv.) + 1 (1.5 equiv.) $\xrightarrow[\text{solvent, Blue LEDs, 6 h}]{\text{PC (1 mol%), 2,4,6-collidine (x equiv.)}}$ 68

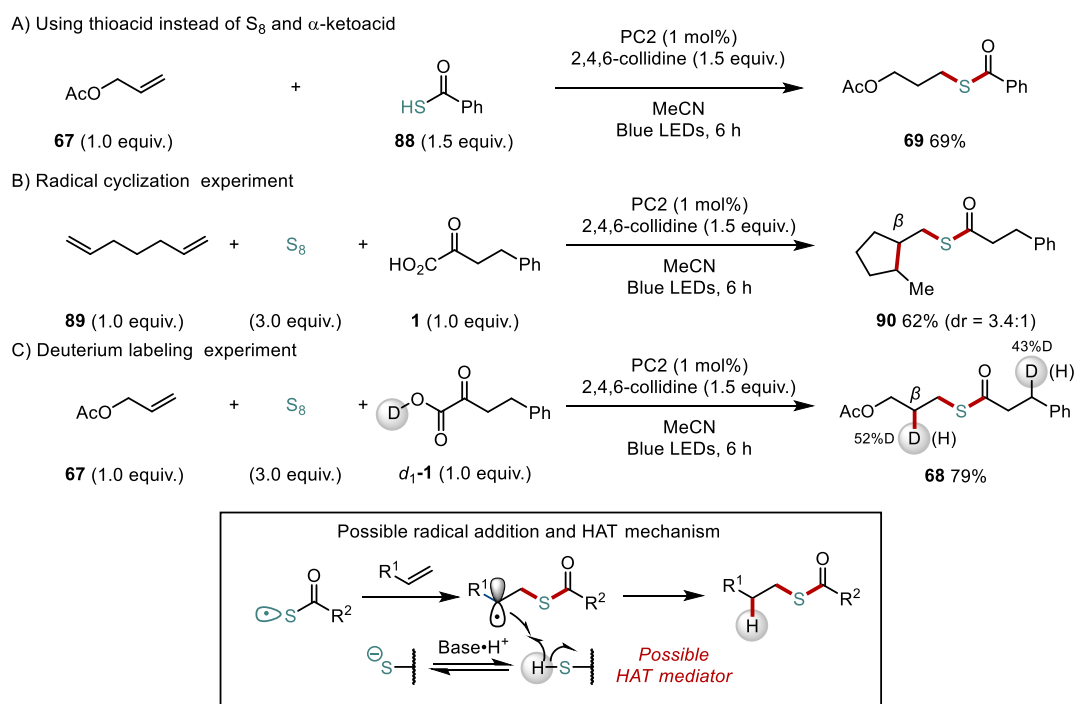
Entry	PC	solvent	x (equiv.)	yield ^a (%)	Entry	PC	solvent	x (equiv.)	yield ^a (%)
1	PC1	MeCN	1.5	71	9	PC2	toluene	1.5	74
2	PC2	MeCN	1.5	83	10	PC2	THF	1.5	70
3	PC3	MeCN	1.5	0	11	PC2	CH ₂ Cl ₂	1.5	77
4	PC4	MeCN	1.5	0	12	PC2	DMF	1.5	0
5	PC5	MeCN	1.5	0	13	PC2	MeCN	0	2 ^c
6	PC6	MeCN	1.5	69	14	PC2	MeCN	0.1	33
7 ^b	PC7	MeCN	1.5	0	15	PC2	MeCN	0.3	59
8 ^b	PC8	MeCN	1.5	40	16	none	MeCN	1.5	0
					17 ^d	PC2	MeCN	1.5	0



^aIsolated yields. All redox potentials are against SCE. ^b2.5 mol% of photocatalyst was used. ^cThe yields were determined by using dimethyl terephthalate as an internal standard. ^dReaction was performed in the dark.

第四項 チオエステル合成の詳細な反応機構解析

系中における反応中間体への知見を得るために種々検討を行った。以前光触媒存在下チオカルボン酸ラジカルを原料としたチオールエン反応が報告されており、その際の活性化学種がチオカルボン酸ラジカルであることが示唆されていた⁵³。α-ケト酸および単体硫黄の代わりにチオ酸を原料として検討したところ、収率 69% で目的のチオエステル **69** が得られた (Scheme 16. A)。このことから本反応はチオ酸ラジカルを経由して反応が進行していると考えられる。系中で生成しているラジカル種を推定するために分子内ラジカル捕捉実験を行った。分子内に 2 つのオレフィンを含む基質 **89** を用いてチオエステル合成を検討したところ 5-*exo* 環化体 **90** が良好な収率で得られた (Scheme 16. B)。このことから、硫黄原子β炭素における炭素ラジカルの生成が示唆された。ラジカル付加後の水素源への知見を得るために酸性プロトンを重水素化したケト酸 *d*₁-**1** を用いて重水素ラベル実験を行ったところ、硫黄原子β位に D 原子が導入されたチオエステルが得られた (Scheme 16. C)。このことから、ケト酸由来の水素原子が硫黄原子β位に生じるアルキルラジカルへ水素原子移動していることが示唆された。これらの実験結果から、生じたチオ酸ラジカル種のオレフィンへの付加後、硫黄原子β位でアルキルラジカルが生成し、チオール様の化合物からの水素原子移動によってチオエステルが生成していると予想される。



Scheme 16. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

次に消光サイクルに関する知見を得るために消光実験を行った。サイクリックボルタンメトリー測定により、単体硫黄の酸化還元電位は-0.57 V vs SCE ケトカルボキシレートは 1.12 V vs SCE であることが明らかになった。良好な収率で目的物が得られる最適触媒 PC2 に対して Stern-Volmer 解析を行ったところ、ケトカルボキシレートおよびオレフィンと比較して、単体硫黄が最も効率よく消光したことから最適触媒 PC2 の励起状態は酸化的消光されていることが示唆された。触媒と基質の酸化還元電位を消光サイクルと照らし合わせたところ、矛盾のない結果であることがわかった (Figure 18)。

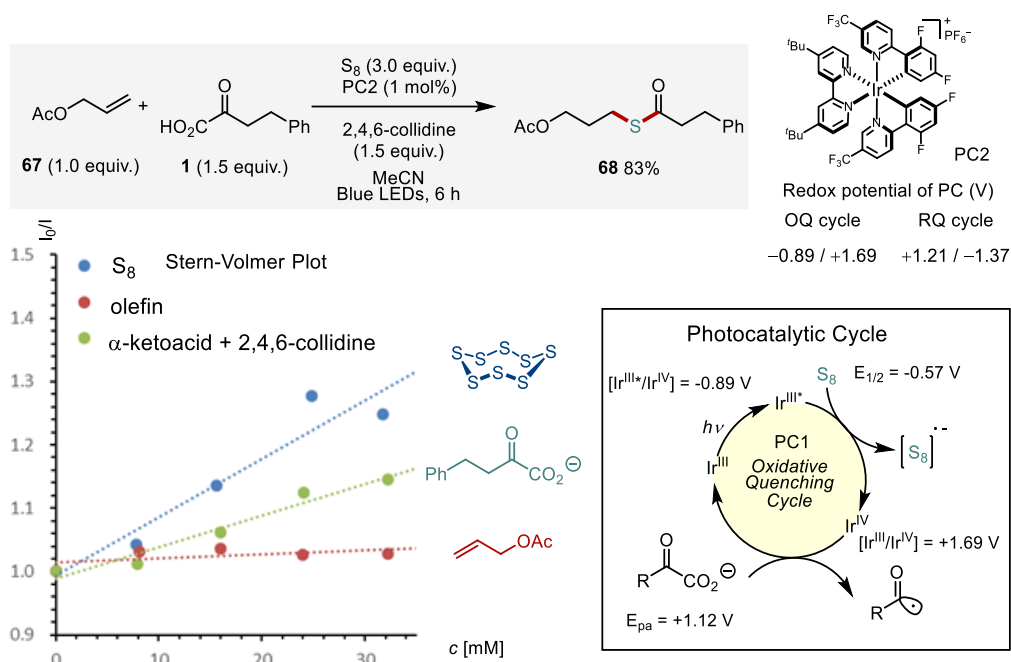


Figure 18. Stern-Volmer Analysis using PC2

一方で、酸化的消光サイクルでは、単体硫黄を還元できずに反応が進行しないと考える PC6 を用いた際には、比較的良好な収率で目的のチオエステルが得られる。そこで、PC6 に対して Stern-Volmer 解析を行ったところ、単体硫黄、ケト酸、オレフィンと比較して、ケトカルボキシレートが最も効率よく消光したことから PC6 の励起状態は還元的消光されていることが示唆された。触媒と基質の酸化還元電位を消光サイクルと照らし合わせたところ、矛盾のない結果であることがわかった (Figure 19)。

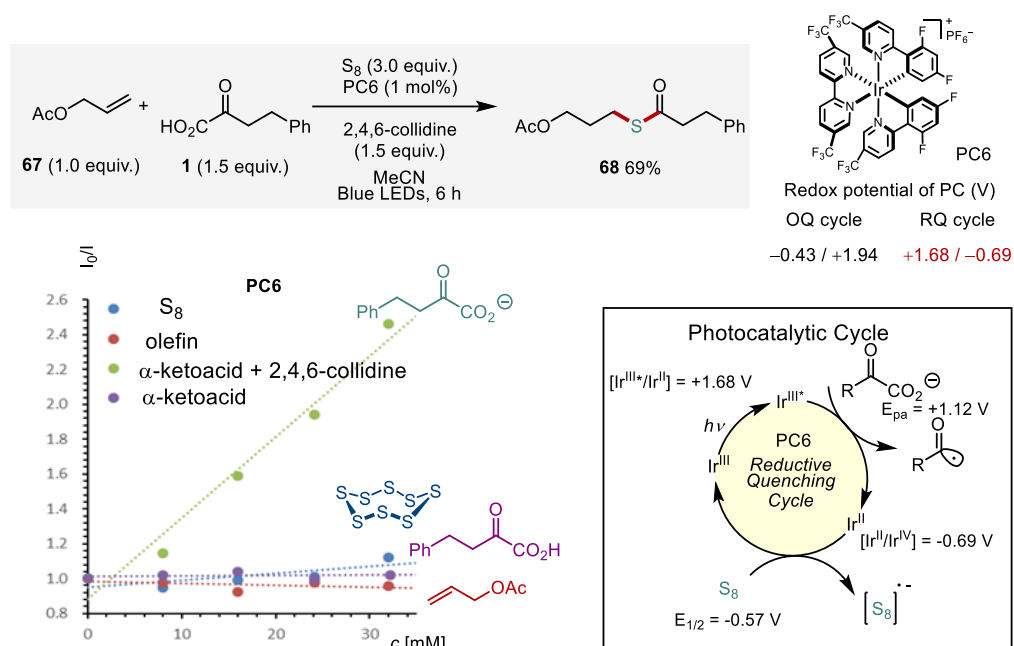


Figure 19. Stern-Volmer Analysis using PC6

第1節でも言及したが、ポリスルフィドアニオン種やポリスルフィドラジカルアニオン種は、1,3-ジイン化合物と反応してチオフエンを生じる^{10b,29} (Figure 20. A)。そこで、標準条件に1,3-ジイン **65** を当量添加して反応を検討したところ、チオエステルは全く得られず定量的にチオフエンが得られることが分かった (Figure 20. B)。チオエステルが全く得られない理由としては、チオフエン生成の際のラジカル反応中間体が一電子酸化を受けやすく、 α -ケトカルボキシレートの一電子酸化を阻害しているためであると考えられる。この結果と消光実験から、単体硫黄はフォトレドックス触媒によって一電子還元され、その後開環を経てポリスルフィドアニオン種として系中に存在し反応に関与していることが示唆された。

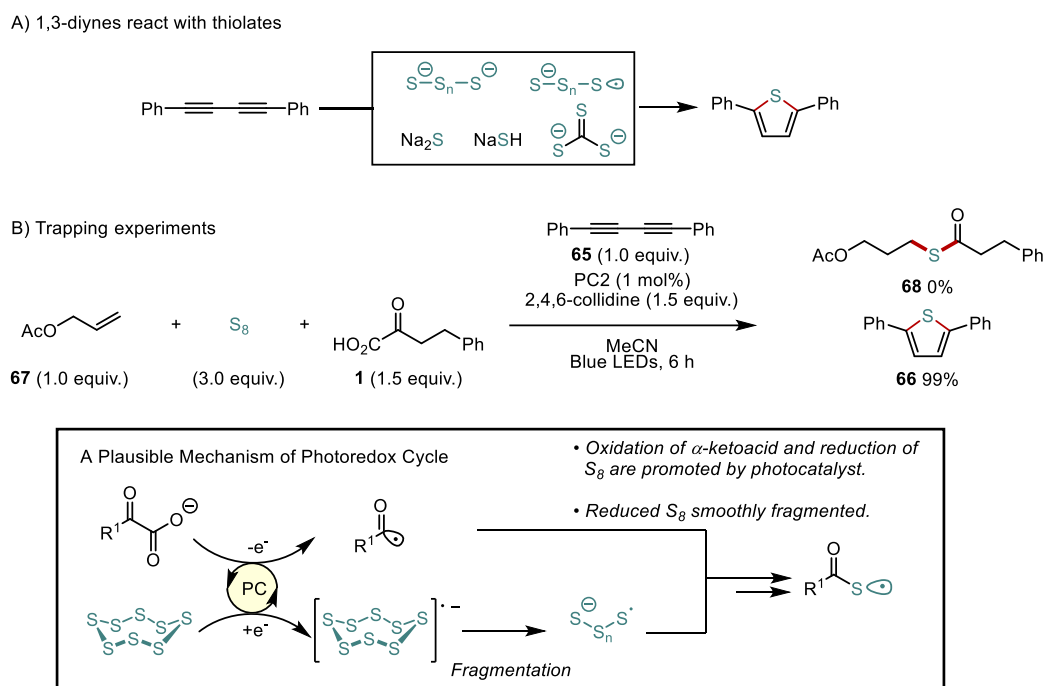


Figure 20. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

本反応が可視光条件下のみで進行するか確認するために以下の実験を行った。標準反応条件下、オレフィン **91** と α -ケト酸 **1** を用いて可視光 on-off 実験を行った。30 分間可視光照射と 15 分間暗所で攪拌を繰り返し、系中の α -ケト酸 **1** とチオエステル **75** の増減を React IR によって測定した (Figure 21)。React IR において、原料の α -ケト酸 **1** のカルボニル基のピークは 1713 cm^{-1} 、目的のチオエステル **75** のカルボニル基のピークは 1691 cm^{-1} である。すなわち、可視光照射下において α -ケト酸 **1** は単調減少する一方で、チオエステル **75** は単調増加し、暗所ではどちらの化合物も増減しないことがわかった。本反応は可視光照射下のみで反応が進行することから、ラジカル連鎖機構でない可能性が示唆された。

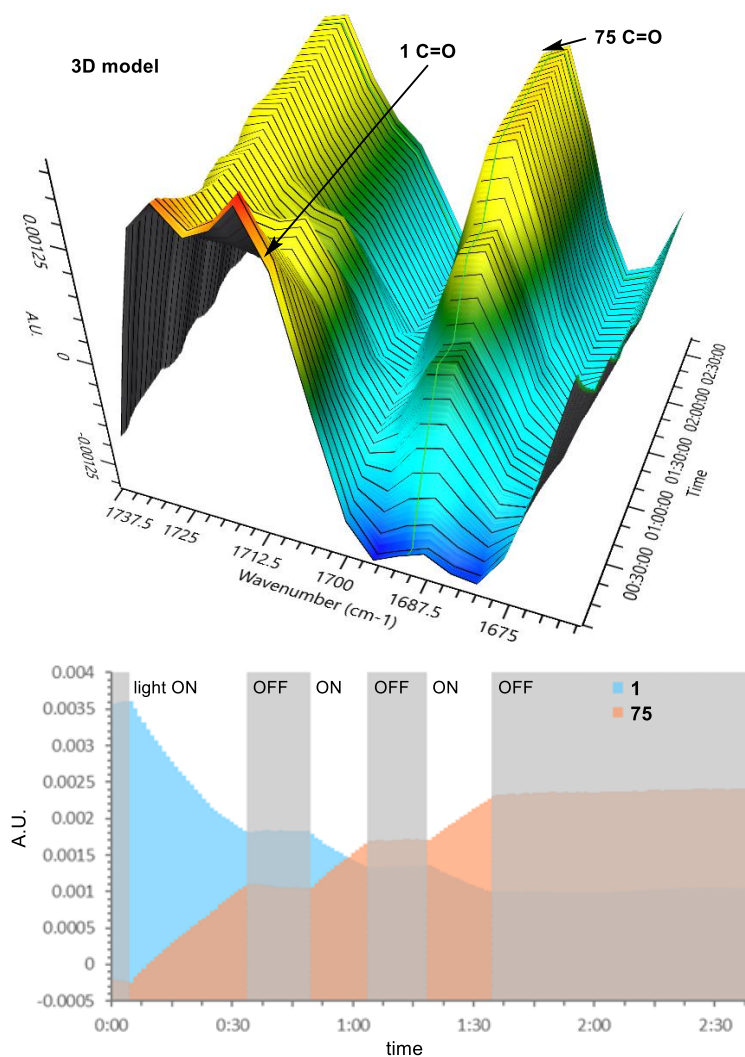
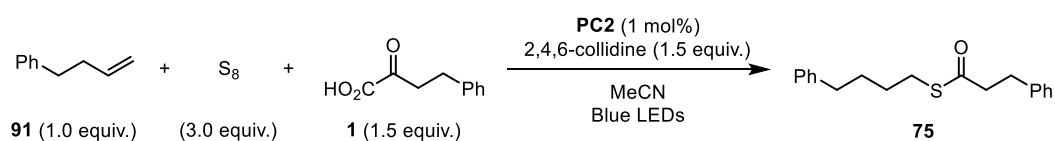


Figure 21. 3D Model of IR Spectra and Time Course for Thioesterification.

以上の知見をもとにした想定反応機構を示す (Figure 22)。励起されたイリジウム触媒は単体硫黄を一電子還元しIV価になると同時にポリスルフィドラジカルアニオン種を生成する。IV価イリジウム触媒はケトカルボキシレートを一電子酸化し基底状態に戻ると同時にアシルラジカルを生じる。アシルラジカル A はポリスルフィドラジカルアニオン種もしくは単体硫黄と反応することで化合物 B が生成する。その後化合物 B は、直接一電子還元されるもしくは、0 価硫黄の脱離とともに一電子酸化されることでチオカルボン酸ラジカル C が生成する。その後オレフィンへのラジカル付加により硫黄 β 位でアルキルラジカルが生成し、チオール様化合物による HAT (水素原子移動)により目的のチオエステルが得られていると推測される。本反応において硫黄化学種は、1. 触媒の再酸化剤、2. 硫黄源、3. HAT メディエーターとして働いており、これらの3つの性質が円滑な反応進行に大きな役割を果たしている。

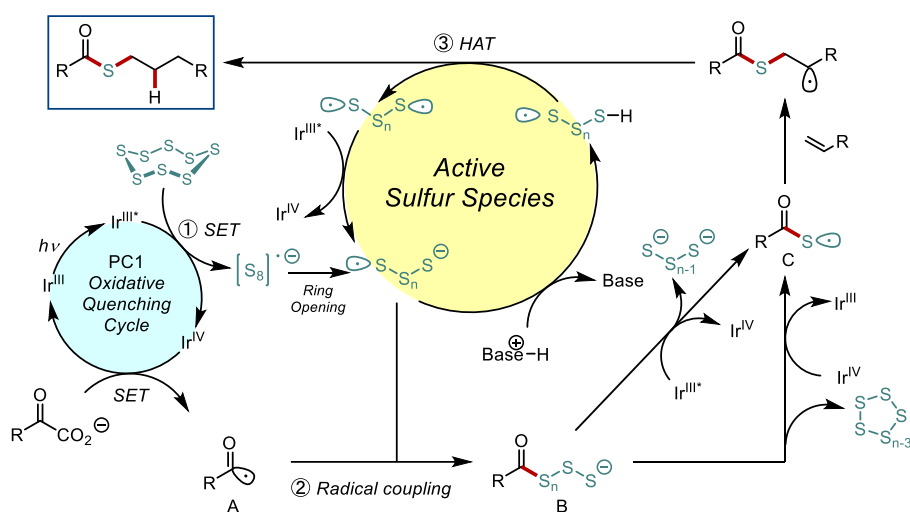


Figure 22. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

第三節 総括

筆者は、単体硫黄の温和な活性化法を基盤とした含硫黄化合物合成法の開発を達成した。第一節では、チオールによる単体硫黄の求核的な活性化を利用して、 α -ケト酸とアミンを基質としたチオアミド合成法を確立した。また、第二節では、フォトレドックス触媒系による一電子還元によって単体硫黄を温和に活性化し、 α -ケト酸とオレフィンを基質としたチオエステル合成法を確立した。

これらの単体硫黄の温和な活性化法を基盤とした含硫黄化合物合成法は、今までに報告されてきた単体硫黄を用いた反応と比較して反応条件が温和であることが特徴であり、様々な医薬品候補化合物への適用が可能である点で革新的である。

第三章 可視光レドックス触媒系を用いた新規脱保護法の開発

第一節 可視光レドックス触媒系を用いた脱保護反応

可視光レドックス触媒系を用いた脱保護反応は、温和な条件下で官能基を損なうことなく脱保護が可能であることから注目を集めている。特に従来法と比較して、酸化剤などの試薬を当量使うことなく中性条件で脱保護が可能である点で魅力的である (Figure 23)。

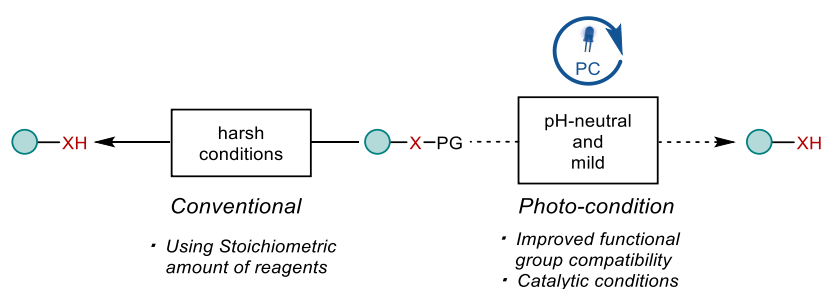
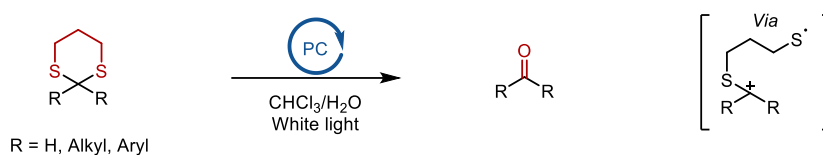


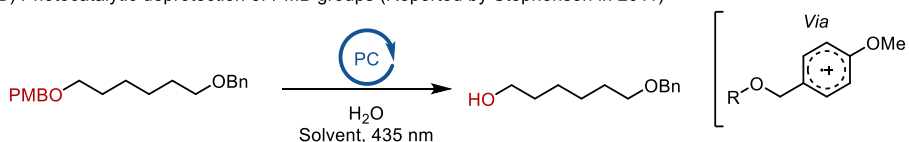
Figure 23. Photocatalysis and Deprotection of Protecting Groups

最近では、1,3-ジチアンが、光触媒存在下一電子酸化を受け、ケトンやアルデヒドへ脱保護されることが報告されている (Scheme 17. A)⁵⁴。また、通常当量の DDQ を用いて脱保護を行う *p*-メトキシベンジル基を、光触媒による一電子酸化により脱保護する方法が複数報告されている (Scheme 17. B)⁵⁵。また、最近筆者の共同研究者である Pieber 博士らは、DDQ を光触媒としてベンジル基の酸化的な化学選択的脱保護反応を報告している (Scheme 17. C)⁵⁶。Pieber 博士らによって開発された本手法は実際に全合成終盤のベンジル基脱保護に利用されるなど、実用的な反応として認識されつつある⁵⁷。このように光触媒系を用いることで、中性条件かつ温和な条件で脱保護が可能となるが、光触媒系条件下で脱保護可能な保護基は、未だ限定的である。

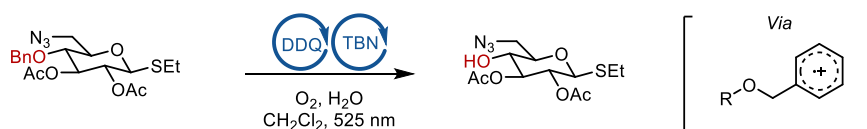
A) Photocatalytic deprotection of 1,3-dithianes (Reported by Opatz in 2020)



B) Photocatalytic deprotection of PMB groups (Reported by Stephenson in 2011)



C) Photocatalytic deprotection of benzyl groups (Reported by Pieber in 2021)



Scheme 17. Photocatalytic Deprotection of Protecting Groups

第二節 トリチル保護基の光触媒系による脱保護反応の開発

第一項 トリチル保護基脱保護の戦略

このような背景のもと、頻用される保護基の可視光レドックス触媒系による酸化的脱保護法の開発に着手することとした。そこで筆者らはトリチル基⁵⁸に着目した (Figure 24. A)。トリチル基は、核酸、ペプチド糖化学においてアルコールやチオールを保護するために利用される保護基であり、その古典的な脱保護法は、トリフェニルメチルカチオンの安定性⁵⁹を利用した酸性条件による脱保護が一般的である。筆者は可視光レドックス触媒系を用いて脱保護を行うことで中性条件下トリチル基の脱保護が可能となると想定した (Figure 24. B)。戦略を以下に示す。基質を可視光レドックス触媒によって一電子酸化し、ラジカルカチオン種を生成する。その後、トリフェニルメチルカチオン中間体の安定性を駆動力とした α 開裂⁶⁰、炭素-ヘテロ原子結合の開裂を経てラジカル中間体とカチオン種を生成し、HAT (水素原子移動)または二量化を経て目的の脱保護体が得られると想定した。その際にトリフェニルメチルカチオンを Electron acceptor として利用することで当量の試薬を用いることなく触媒反応が進行すると予想した。

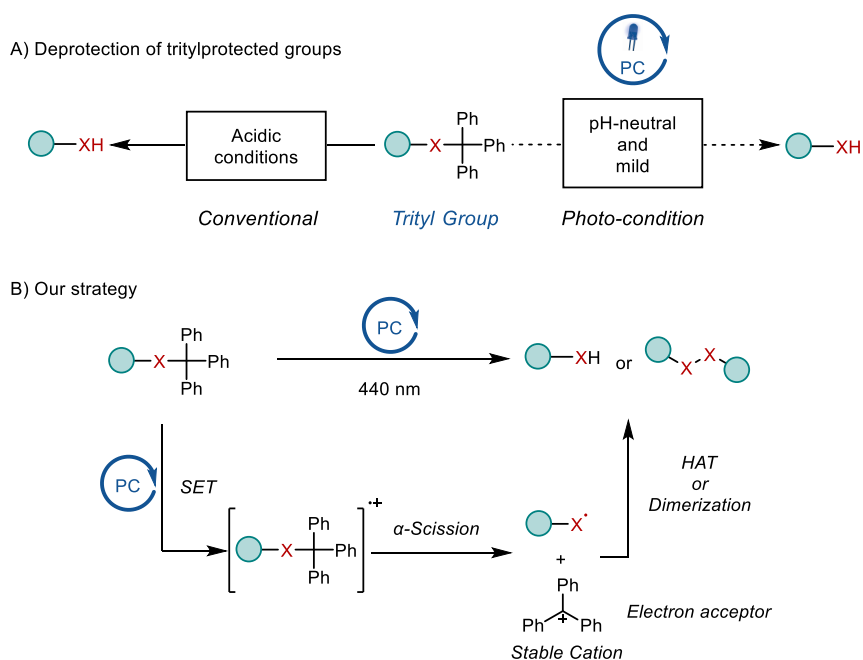


Figure 24. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

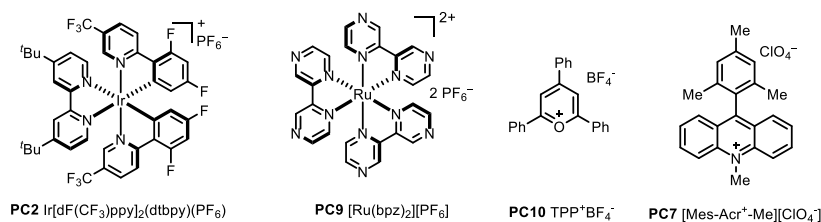
第二項 トリチル保護チオールの脱保護

以上の作業仮説に基づき、トリチル保護されたチオール **91** を用いて可視光レドックス触媒系による脱保護を検討した (Table 5)。**PC2** を用いてアセトニトリル中 1 時間 Blue LED を照射したところ目的の脱保護体であるジスルフィド **92** が収率 12% で得られた (Entry 1)。そこで、**PC2** より酸化力の高い中程度の酸化力を有する **PC9** を用いたが、目的の脱保護体は得られず原料回収に終わった (Entry 2)。次により高い酸化力を有する有機光触媒である **PC10** を用いたところ目的物が 50% 収率で得られたものの原料の分解が示唆された (Entry 3)。そこで、**PC10** より酸化力の小さい **PC7** を用いた際には、原料の分解なく目的物が中程度の収率で生成した (Entry 4)。反応時間を 6 時間まで延長することで 84% まで収率が向上した (Entry 5)。比較実験として光触媒を添加しない条件、および暗所での実験を行ったが、それぞれ目的のジスルフィドは生成しなかった (Entries 6, 7)。

Table 5. Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur for Thioester Synthesis

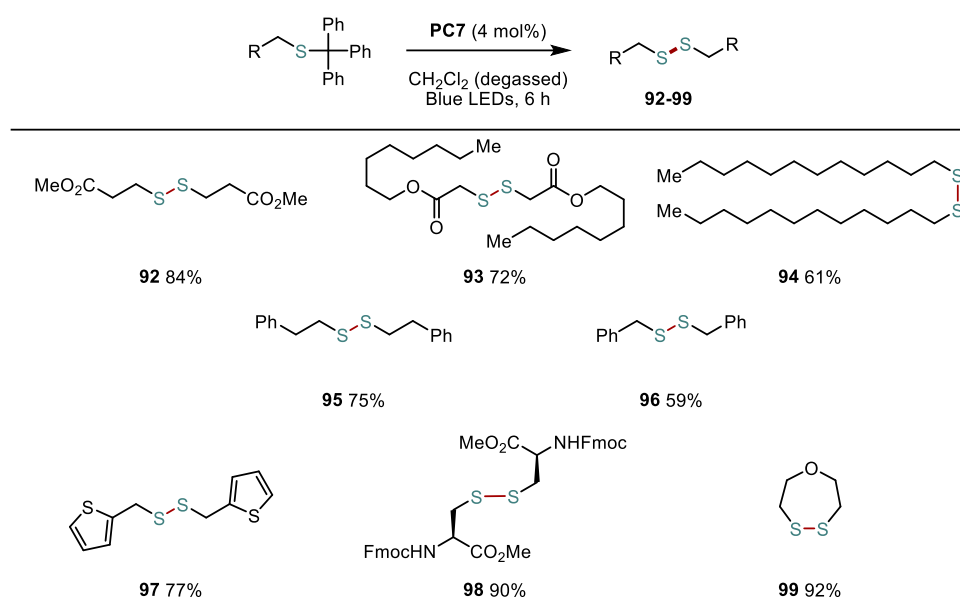
Entry ^a	Photocatalyst	[PC ⁺ /PC ⁻] (V vs SCE)	[PC ⁺ /PC ⁻] (V vs SCE)	Conv. (%) ^b	Yield (%) ^b
1	PC2 (1 mol%)	+1.21	-1.37	59	12
2	PC9 (1 mol%)	+1.45	-0.80	0	0
3	PC10 (2 mol%)	+2.30	-0.35	83	50
4	PC7 (4 mol%)	+2.06	-0.57	52	50
5 ^c	PC7 (4 mol%)	+2.06	-0.57	quant.	84
6	-	-	-	0	0
7 ^d	PC7 (4 mol%)	+2.06	-0.57	0	0

^aReaction conditions: methyl 3-(tritylthio)propanoate **1** (100 μmol), photocatalyst (1–4 mol%), MeCN (anhyd, degassed, 2 mL), 440 nm LED (2 × Kessil PR160L440 lamps at full power), rt. ^bConversion of **1** and Yield of **2** were determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. ^cReaction time = 6 h ^dUnder Dark



得られた最適条件を用いて基質適用範囲の探索を行った。エステル部位を有するチオール保護体、脂肪鎖チオール保護体、フェネチルチオール保護体を用いた際も良好に反応が進行した (化合物 **92-95**)。また、ベンジルチオール保護体、チオフエン部位を有する基質を用いた際もジスルフィドが高収率で得られた (化合物 **96-97**)。ペプチドへの適用を指向して Fmoc 保護基を有するシステイン基質を用いて検討を行ったところ、高収率で目的物が得られた (化合物 **98**)。分子内に 2 つトリチル保護されたチオールを有する基質を用いて検討を行ったところ、分子内環化体が高収率で得られることを見出した (化合物 **99**)。

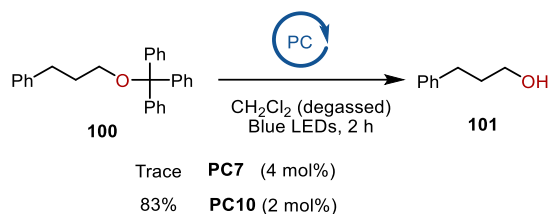
Table 6. Substrate Scope of Deprotection 1^a



^aSubstrate (300 μmol), [Mes-Acr⁺-Me][ClO₄⁻] (4 mol%), CH₂Cl₂ (anhyd, degassed 6 mL), 440 nm LED (2 × KessilPR160L-440 lamps at full power), rt, 6 h.

第三項 トリチル保護アルコールの脱保護

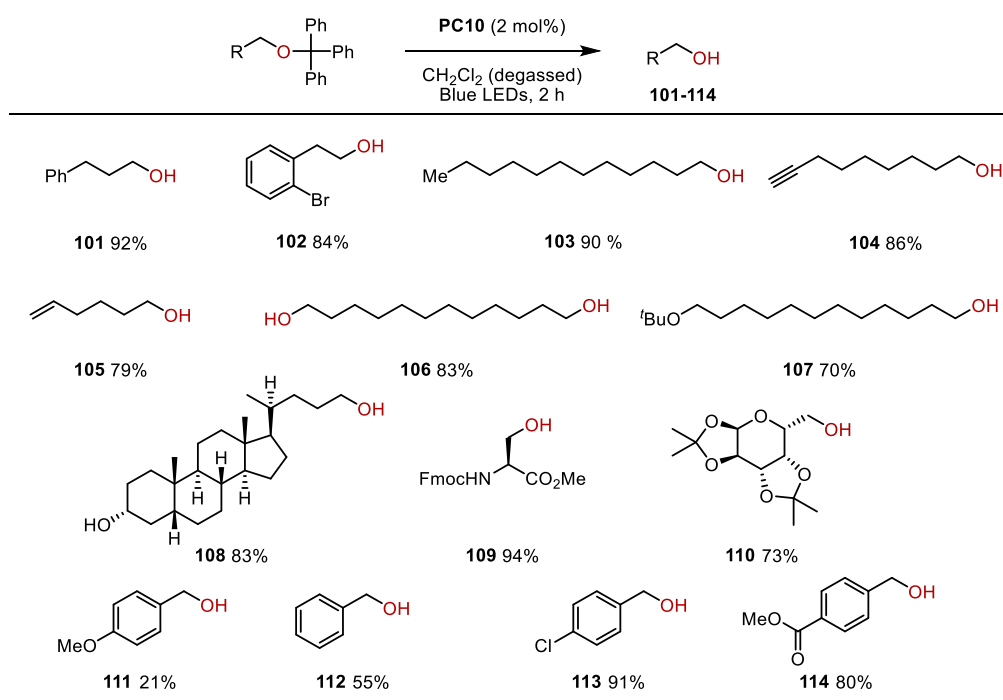
トリチル保護チオールのみならず、トリチル保護アルコールに対しても光触媒系による脱保護を適用するための検討を行った (Scheme 18)。トリチル保護アルコール **100** を用いて種々検討を行った結果、トリチル保護チオール脱保護の際の最適触媒だった **PC7** ではアルコール **101** はほとんど得られなかった。一方で、**PC10** を用いた際は 83% と良好な収率で脱保護が進行した。



Scheme 18. Photocatalytic Deprotection of Trityl-protected Alcohols

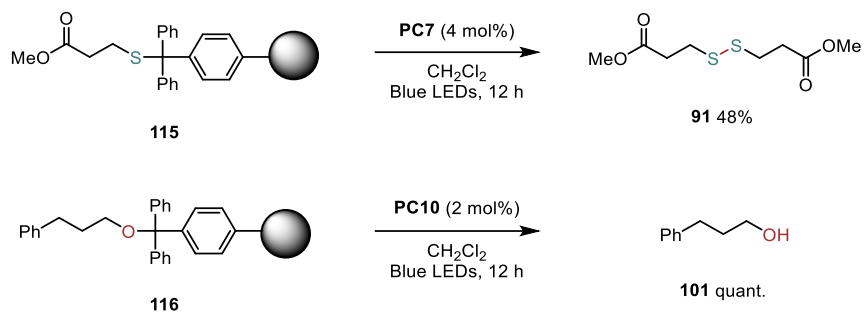
得られた最適条件を用いてアルコール保護体の基質適用範囲を探索した (Table 7)。臭素を有する基質、脂肪鎖アルコール、アルキン、オレフィン、**t**Bu 保護アルコールも収率良く脱保護が進行した (化合物 **101-107**)。ステロイド基質、アセタール保護基、Fmoc 基を有する基質を用いた際も収率よく反応が進行した (化合物 **108-110**)。メトキシ基、クロロ基、エステル基を有するベンジルアルコール保護体からそれぞれ目的のアルコールが比較的良好な収率で得られた (化合物 **111-114**)。

Table 7. Substrate Scope of Deprotection 2



Substrate (300 μmol), $\text{TPP}^+\text{BF}_4^-$ (2 mol%), MeCN or DCM (anhyd, degassed 6 mL), (1 \times Kessil PR160L-440 lamp at full power), rt, 2 h.

Resin 上に担持したトリチル保護基質を用いて光触媒条件による固相からの切り出しを検討した (Scheme 19)。それぞれチオールとアルコールを resin 上に担持させ、最適触媒存在下 12 時間光を照射することでチオール由来の基質では 48%、アルコール由来の基質では定量的に脱保護体が得られることを見出した。

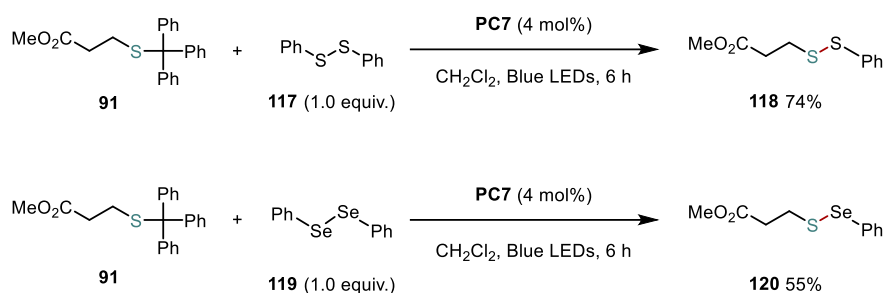


Scheme 19. Deprotection of C-S and C-O Bond from Resins

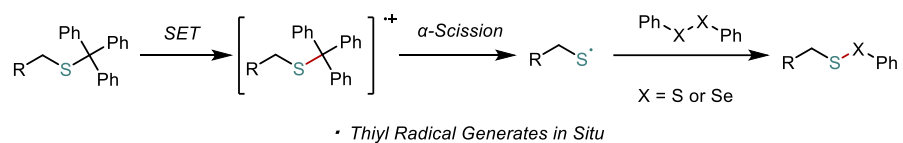
第四項 反応機構解析

反応機構解析としてチオールの脱保護条件に対してジスルフィド、およびジセレニドを添加する条件で検討を行った (Scheme 20. A)。最適条件に対して当量のジスルフィド **117** を添加することで非対称ジスルフィド **118** が 74%得られ、当量のジセレニド **119** を添加すると同様に 55%収率でセレンスルフィド **120** が合成可能だった。このことから系中においてチイルラジカル種が生成し、ラジカルカチオン中間体生成後に α 開裂が起こっている可能性が示唆された(Scheme 20. B)。

A) Synthesis of Unsymmetrical Disulfides and Selenosulfides



B) Proposed Mechanism



Scheme 20. Mechanistic Studies

次に消光サイクルに関する知見を得るために消光実験を行った。チオール保護体の最適触媒 **PC7** に対して Stern-Volmer 解析を行ったところ、基質のトリチル保護チオールが効率よく消光したことから **PC7** の励起状態は還元的消光されていることが示唆された (Figure 25 left)。同様にアルコール保護体の最適触媒 **PC10** に対して Stern-Volmer 解析を行ったところ、基質のトリチル保護アルコールが効率よく消光したことから **PC10** の励起状態は還元的消光されていることが示唆された (Figure 25 right)。

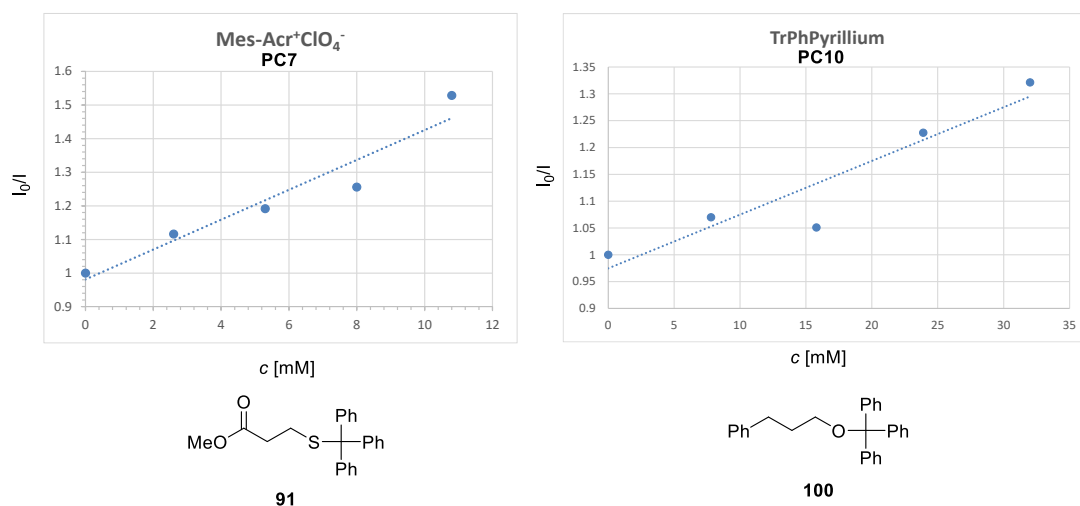


Figure 25. Stern-Volmer Analysis for Photocatalytic Deprotection

以上の知見をもとに想定反応機構を以下に示す (Figure 26)。Stern-Volmer 解析により、チオール保護体とアルコール保護体がそれぞれ最適触媒を消光することを確認している。すなわち、励起された光触媒は基質を一電子酸化することで、基質のラジカルカチオン中間体を生成する。その後 α 開裂を起こし、安定なトリフェニルメチルカチオンとラジカル種が発生する。チオール基質の場合はジスルフィド添加実験によりチルラジカル生成が示唆されている。つまり、生じたラジカル種はチオール基質の場合は二量化を経てジスルフィドが得られ、アルコール基質の場合は溶媒または基質からの水素原子移動を経てアルコールが得られる。同時に生成したカチオン種が電子アクセプターとして、光触媒から一電子還元を受けることで触媒サイクルが閉じる。水素化体であるトリフェニルメタンが副生成物として定量的に得られることから、トリフェニルメチルラジカルも溶媒または基質からの水素原子移動を介して得られると考えられる。

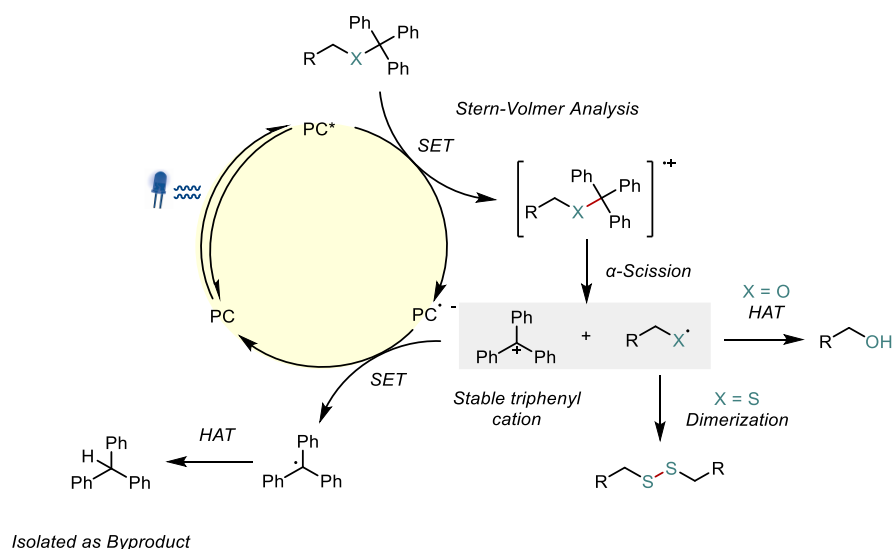


Figure 26. Proposed Mechanism

第三節 結論

筆者は可視光レドックス触媒系を用いることで、通常脱保護に酸性条件が必要なトリチル基を中性条件下で脱保護可能であることを見出した。本方法は様々な官能基を有する基質に適用可能であり、固相上からトリチル保護基の脱保護を伴う基質の切り出しが可能だった。

第四章 総括

以上述べたように筆者は、単体硫黄を温和に活性化することで有用な含硫黄化合物であるチオアミド、チオエステル合成を達成し、フォトレドックス触媒系を用いることで中性条件でのトリチル基の脱保護を達成した (Figure 27)。

筆者は、単体硫黄のレドックス特性に着目し、チオールの求核攻撃による活性化および、可視光レドックス触媒系による一電子還元を起点とした活性化が可能と考え、それぞれチオアミド合成およびチオエステル合成に適用した。本戦略のもと、単体硫黄をチオールにより求核的に活性化することで、 α -ケト酸、アミンを基質とした高化学選択的なチオアミド合成法の開発に成功した。また、単体硫黄を可視光レドックス触媒系によって一電子還元し、ポリスルフィドラジカルアニオン種を系中で効率的に発生させることで、 α -ケト酸およびオレフィンを経由したチオエステル合成も達成した。

これらの研究は、単体硫黄を原料とした有機合成の分野において、従来法では過酷な条件が必要であった活性化法を温和に行うことが可能であることを提示した。さらに今まで単体硫黄を用いた反応開発においてブラックボックスだった硫黄活性種に着目し、詳細に分析した点でも革新的である。

最後に、筆者はトリチル保護体のレドックス特性に着目し、トリフェニルメチルカチオンの安定である性質を利用することで可視光レドックス触媒により中性条件下でチオールおよびアルコールのトリチル保護体の酸化的脱保護反応が進行することを見出した。本研究は、今後発展していくフォトレドックス触媒系による脱保護反応の新たな指針になると考えられる。

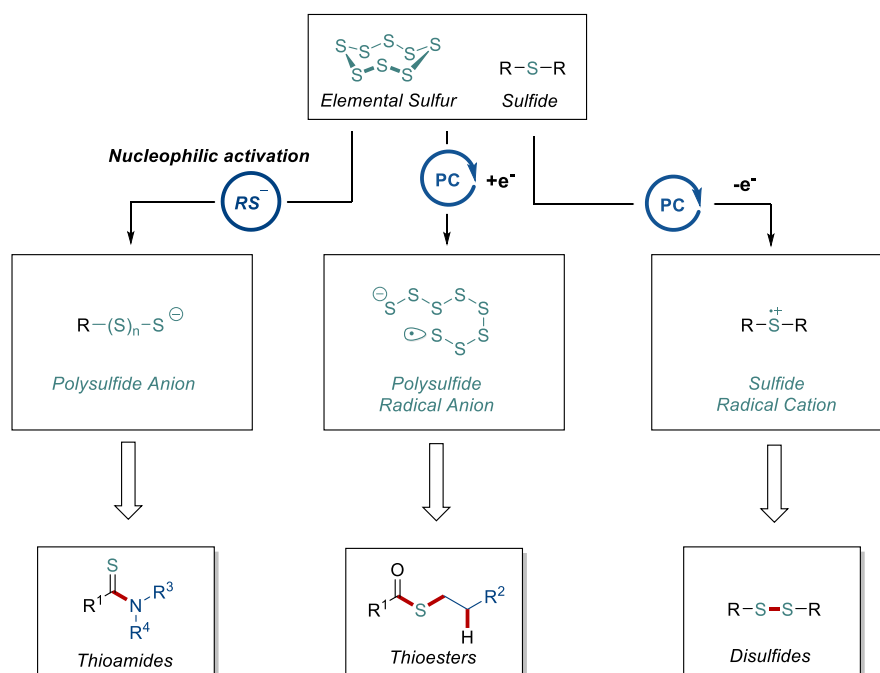


Figure 27. Summary

実験項

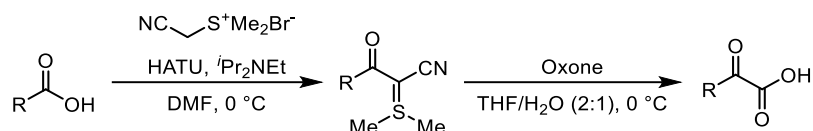
1. General Information

All reactions were carried out under air with no precautions taken to exclude moisture unless otherwise noted. All materials and solvents were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Merck KGaA, and other commercial suppliers and were used without purification. The Kessil® A160WE Tuna Blue and were used as the blue LED light source for the reactions (<https://kessil.com/science/PR160L.php>). Analytical thin-layer chromatography was performed with Merck Silica gel 60. Column chromatography was performed on Fuji Silysia silica gel (BW-300, COOH, DIOL, NH). Purification of final compounds was carried out by flash chromatography using Silica 60 M (0.04-0.063 mm) silica gel (Sigma Aldrich) or on the Reveleris X2 Flash Chromatography System from GRACE using prepacked columns with 40 μm silica gel. Silica 60 M (0.04-0.063 mm) silica gel (Sigma Aldrich) was used for dry loading of the crude compounds on the flash chromatography system. Preparative medium pressure liquid chromatography was performed with Büchi Pure Chromatography Instrument C-815 using Fuji Silysia Chromatorex Q-Pack (SI50). ^1H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA 500 (500 MHz), JNM-ECZ 600 (600 MHz), a Varian 400 spectrometer (400 MHz, Agilent) and an Ascend™ 400 spectrometer (400 MHz, cryoprobe, Bruker), are reported in ppm relative to Me_4Si (δ 0.00) in CDCl_3 and Methanol- d_4 (δ 3.31). Data reported as: integration; s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad; coupling constant(s) in Hz. Protondecoupled ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA 500 (126 MHz), JNM-ECZ 600 (151 MHz) and a Varian 400 spectrometer (400 MHz, Agilent) and an Ascend™ 400 spectrometer (400 MHz, cryoprobe, Bruker), are reported in ppm relative to CDCl_3 (δ 77.0) and Methanol- d_4 (δ 49.0). ^{19}F NMR were recorded on JEOL JNM-ECA 500 (471 MHz) and JNM-ECZ 600 (565 MHz) and are reported in ppm. High-resolution mass spectra were obtained on a SHIMADZU LCMS-IT-TOF fitted with an ESI-MS and JEOL JMS-700 double-focusing mass spectrometer, Thermo Scientific Exactive Plus, a Waters XEVO G2-XS 4K spectrometer with the XEVO G2-XS QTOF capability kit (ESI) and a GC-MS Trace DSQ II and a Micromass GC-TOF micro (Water Inc.) (EI). Infrared spectra were recorded on JASCO FT/IR-4100 Fourier-transform infrared spectrometer ATR (attenuated total reflectance). Supercritical Fluid Chromatography (SFC) analysis was performed on Waters ACQUITY UPC2 equipped with a UV detector. Optical rotations were determined with JASCO P-2200KDT polarimeter and are the average of five measurements and reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ concentration ($c = \text{g} / 100 \text{ mL}$, solvent). All melting points were measured on BÜCHI M-565 melting point apparatus and are uncorrected. Cyclic voltammetry (CV) was performed using an ECstat-302 with a glassy carbon working electrode, Ag/Ag⁺ reference electrode (0.1 M AgNO₃ + 0.1 M TBAP in MeCN), and a Pt wire counter electrode (EC Frontier CO., Ltd.). Luminescence intensities were recorded using the Horiba FluoroMax.

2. Preparation Method for α -Ketoacids

General procedure for preparation of α -ketoacids (GP1)

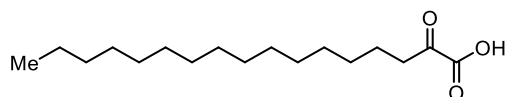
α -Ketoacids were prepared from the corresponding carboxylic acids according to the modified Bode's method^{61,62} using sulfonium salt. Other α -ketoacids are commercially available.



A 100 mL round-bottom flask was charged with a stir bar, carboxylic acid (5.0 mmol, 1.0 equiv.), sulfonium bromide (6.25 mmol, 1.25 equiv.), and DMF (25 mL) under argon atmosphere and cooled to 0 °C. To the stirred mixture were added ⁱPr₂NEt (2.6 mL, 15.0 mmol, 3.0 equiv.) then HATU (2.38 g, 6.26 mmol, 1.25 equiv.) portionwise over 10 min. After stirring at 0 °C for 2 hours, the reaction was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ solution, and the mixture was concentrated under reduced pressure to remove DMF and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 x 25 mL), water (2 x 25 mL), and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude sulfonium ylide as a white solid, which was used for the next reaction without further purification.

A 200 mL round-bottom flask was charged with a stir bar, the crude sulfonium ylide, and THF/H₂O (2:1, 100 mL) and cooled to 0 °C. To the stirred solution was added Oxone (6.15 g, 20.0 mmol, 4.0 equiv.) portionwise over 10 min. After stirring at 0 °C for 2 hours, the reaction was quenched by dimethylsulfide (1.48 mL, 20.2 mmol), and the mixture was concentrated under reduced pressure to remove THF. The residue was extracted with EtOAc (4 x 25 mL), and the combined organic layers were then washed with 10% aqueous citric acid (3 x 25 mL) and water (2 x 25 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography to afford α -ketoacid (**S1-S5**) (30-78% yields over 2 steps) as white solid.

2-Oxoheptadecanoic acid (**S1**)

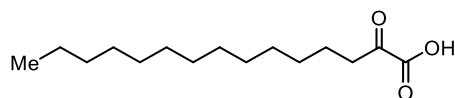


Following **GP1**, α -ketoacid **S1** was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.¹⁹

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.96 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.69-1.64 (2H, m), 1.38-1.21 (24H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 196.2, 158.8, 37.0, 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.2, 28.9, 23.1, 22.7, 14.1 (Two carbon signals were not observed due to overlapping); HRMS (FAB) m/z :

calcd. for $C_{17}H_{33}O_3$ ($[M+H]^+$): 285.2430, found: 285.2433; **IR (ATR)**: 2913, 2847, 1714 cm^{-1} ; **Melting Point**: 71.2-71.5 $^{\circ}C$.

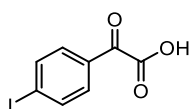
2-Oxopentadecanoic acid (S2)



Following **GP1**, α -ketoacid **S2** was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.¹⁹

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.94 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.70-1.62 (2H, m), 1.35-1.23 (20H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 196.0, 159.5, 37.3, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 23.0, 22.7, 14.1; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $C_{15}H_{28}O_3Na$ ($[M+Na]^+$): 279.1936, found: 279.1935; **IR (ATR)**: 2915, 2848, 1714 cm^{-1} ; **Melting Point**: 65.3-65.9 $^{\circ}C$.

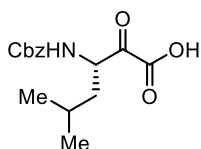
2-(4-Iodophenyl)-2-oxoacetic acid (S3)



Following **GP1**, α -ketoacid **S3** was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁶³

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (1H, brs), 8.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 1183.8, 161.5, 138.4, 132.2, 130.9, 105.0; **Melting Point**: 116.0-120.7 $^{\circ}C$.

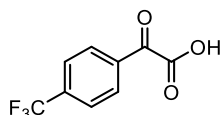
(S)-3-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-5-methyl-2-oxohexanoic acid (S4)



Following **GP1**, α -ketoacid **S4** was obtained as yellow oil.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.27 (5H, m), 7.17 (1H, brs), 5.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.20-5.01 (3H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.08-0.88 (6H, m); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 194.1, 160.6, 156.4, 135.7, 128.6, 128.3, 128.1, 67.5, 55.6, 39.8, 25.0, 23.1, 21.3; **HRMS (ESI) m/z** : calcd. for $C_{15}H_{18}NO_5$ ($[M-H]^-$): 292.1190, found: 292.1177; **IR (ATR)**: 3345, 2959, 1722, 1524 cm^{-1} .

2-Oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid (47)

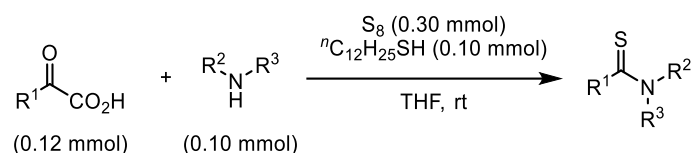


Following **GP1**, α -ketoacid **47** was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁶⁴

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 183.9, 161.8, 136.4 (q, J = 33.2 Hz), 134.4, 131.4, 125.9 (q, J = 3.6 Hz), 123.2 (q, J = 272.0 Hz); **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ :** -57.6; **Melting Point:** 56.8-58.8 °C.

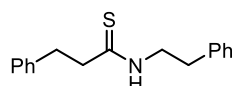
3. Procedure for Thioamide Synthesis

General procedure for decarboxylative thioacylation (GP2)



A sealed tube was charged with a stir bar, α -ketoacid (0.12 mmol, 1.2 equiv.), amine (0.10 mmol, 1.0 equiv.), and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) in THF (1 mL). To the stirred mixture was added n C₁₂H₂₅SH (24.0 μ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to afford the desired thioamide.

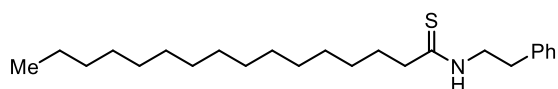
N-Phenethyl-3-phenylpropanethioamide (3)



Following **GP2**, thioamide **3** (24.5 mg, 91% yield) was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.01 (10H, m), 6.91 (1H, brs), 3.84 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.1, 140.2, 138.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.7, 126.4, 49.0, 46.7, 35.3, 33.6; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₇H₂₁NS ([M+H]⁺): 270.1316, found: 270.1313; **IR (ATR):** 3204, 1532 cm⁻¹; **Melting Point:** 74.4-74.9 °C.

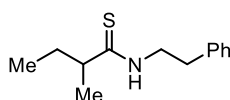
N-Phenethylhexadecanethioamide (8)



Following **GP2**, thioamide **8** (28.0 mg, 75% yield) was obtained as a white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.05 (6H, m), 3.95 (2H, q, J = 6.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.75-1.65 (2H, m), 1.33-1.20 (24H, m), 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 205.9, 138.2, 128.8, 128.7, 126.8, 47.4, 46.7, 33.7, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.3, 28.8, 22.7, 14.1 (Three carbon signals were not observed due to the overlapping); **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₂₄H₄₂NS ([M+H]⁺): 376.3038, found: 376.3036; **IR (ATR):** 3325, 1540 cm⁻¹; **Melting Point:** 75.7-75.9 °C.

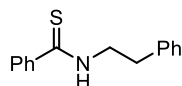
2-Methyl-*N*-phenethylbutanethioamide (**9**)



Following **GP2**, thioamide **9** (15.3 mg, 69% yield) was obtained as Colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.20 (5H, m), 7.13 (1H, brs), 4.04-3.91 (2H, m), 3.04-2.93 (2H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 1.78-1.69 (1H, m), 1.53-1.43 (1H, m), 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 210.9, 138.3, 128.8, 128.7, 126.8, 52.4, 46.3, 33.8, 29.9, 20.7, 11.9; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₃H₂₀NS ([M+H]⁺): 222.1316, found: 222.1315; **IR (ATR):** 3330, 1535 cm⁻¹.

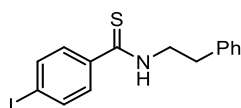
N-Phenethylbenzothioamide (**10**)



Following **GP2** (DMF, 50 °C), thioamide **10** (15.8 mg, 66% yield) was obtained as a yellow solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁶⁵

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.52 (1H, brs), 7.47-7.22 (8H, m), 4.15-4.08 (2H, m), 3.10 (2H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 199.3, 141.9, 138.2, 131.1, 128.9, 128.8, 128.5, 126.9, 126.5, 47.4, 33.8; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₅H₁₆NS ([M+H]⁺): 242.1003, found: 242.1005; **IR (ATR):** 3298, 1530 cm⁻¹; **Melting Point:** 91.7-92.1 °C.

4-Iodo-*N*-phenethylbenzothioamide (**11**)

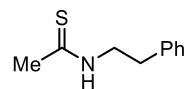


Following **GP2** (50 °C), thioamide **11** (23.0 mg, 63% yield) was obtained as a yellow solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, brs), 7.39-7.23 (7H, m), 4.08 (2H, q, J = 6.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.0, 141.1, 138.1, 137.6, 128.9, 128.7,

128.1, 127.0, 97.9, 47.5, 33.7; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $C_{15}H_{15}NS$ ($[M+H]^+$): 367.9970, found: 367.9963; **IR (ATR)**: 3288, 1527 cm^{-1} ; **Melting Point**: 137.5-138.1 $^{\circ}C$.

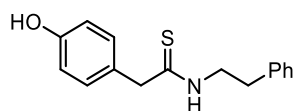
***N*-Phenethylethanethioamide (12)**



Oxaloacetic acid was used as α -ketoacid. Following **GP2**, thioamide **12** (37.7 mg, 70% yield) was obtained as brown oil.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.19 (6H, m), 3.95-3.88 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.50 (3H, s); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 200.9, 138.0, 128.7, 128.6, 126.7, 47.0, 34.2, 33.6; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $C_{10}H_{14}NS$ ($[M+H]^+$): 180.0847, found: 180.0849; **IR (ATR)**: 3226, 1540 cm^{-1} .

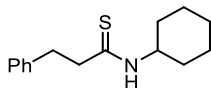
2-(4-Hydroxyphenyl)-*N*-phenethylethanethioamide (13)



Following **GP2**, thioamide **13** (21.5 mg, 79% yield) was obtained as a colorless solid.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.19 (2H, m), 7.07-6.94 (5H, m), 6.83-6.75 (2H, m), 5.42 (1H, brs), 4.01 (2H, s), 3.91-3.82 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.70 (1H, s); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 202.4, 155.4, 137.8, 131.0, 128.8, 128.5, 126.7, 126.1, 116.1, 52.2, 46.8, 33.5; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $C_{16}H_{18}NOS$ ($[M+H]^+$): 272.1109, found: 272.1103; **IR (ATR)**: 3324, 1533 cm^{-1} ; **Melting Point**: 98.9-100.8 $^{\circ}C$.

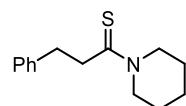
***N*-Cyclohexyl-3-phenylpropanethioamide (14)**



Following **GP2**, thioamide **14** (24.0 mg, 97% yield) was obtained as yellowish amorphous.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.20 (5H, m), 6.70 (1H, brs), 4.31-4.23 (1H, m), 3.13-3.08 (2H, m), 2.91-2.86 (2H, m), 1.95-1.87 (2H, m), 1.67-1.56 (3H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.18-1.08 (1H, m), 1.04-0.94 (2H, m); **^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$)**: δ 202.1, 140.2, 128.5, 128.5, 126.4, 54.0, 49.5, 35.4, 31.3, 25.3, 24.5; **HRMS (ESI) m/z** : calcd. for $C_{15}H_{22}NS$ ($[M+H]^+$): 248.1467, found: 248.1458; **IR (ATR)**: 3327, 1514 cm^{-1} .

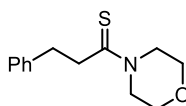
3-Phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (15)



Following **GP2**, thioamide **15** (18.2 mg, 78% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.19 (5H, m), 4.32-4.24 (2H, m), 3.57 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.15-3.06 (4H, m), 1.71-1.64 (4H, m), 1.53-1.47 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 200.9, 140.5, 128.5, 128.4, 126.4, 51.5, 50.8, 44.9, 35.6, 26.6, 25.3, 24.0; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₄H₂₀NS ([M+H]⁺): 234.1311, found: 234.1308; **IR (ATR):** 1495, 1442 cm⁻¹.

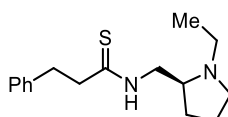
1-Morpholino-3-phenylpropane-1-thione (16)



Following **GP2**, thioamide **16** (25.2 mg, quant.) was obtained as yellowish oil. Spectral data were consistent with the literature data.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.21 (5H, m), 4.33 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.70 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.54 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.15-3.11 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 202.7, 140.1, 128.6, 128.6, 126.6, 66.4, 66.0, 50.1, 49.9, 44.2, 35.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₃H₁₈NOS ([M+H]⁺): 236.1104, found: 236.1095; **IR (ATR):** 1484 cm⁻¹.

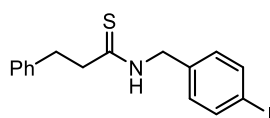
(S)-N-((1-Ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)-3-phenylpropanethioamide (17)



Following **GP2**, thioamide **17** (20.9 mg, 76% yield) was obtained as brown oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (1H, brs), 7.30-7.17 (5H, m), 3.84 (1H, dd, J = 14.3, 5.2 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 14.6, 4.3 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.02-2.91 (2H, m), 2.66-2.55 (2H, m), 2.16-2.07 (2H, m), 1.85-1.73 (1H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.54-1.45 (1H, m), 1.29-1.21 (1H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.8, 140.3, 128.4, 128.4, 126.3, 61.0, 53.1, 48.6, 47.5, 46.1, 35.3, 28.1, 22.4, 13.7; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₅N₂S ([M+H]⁺): 277.1733, found: 277.1719; **IR (ATR):** 3248, 1516 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]_D^{27}$ -76.1 (c 1.0, CHCl₃).

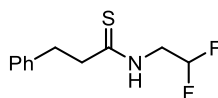
N-(4-Iodobenzyl)-3-phenylpropanethioamide (**18**)



Following **GP2**, thioamide **18** (36.7 mg, 96% yield) was obtained as a yellowish solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31-7.17 (5H, m), 7.04 (1H, brs), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.2 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.4, 140.0, 137.9, 135.5, 130.0, 128.6, 128.5, 126.5, 93.5, 49.4, 49.0, 35.4; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₁₇INS ([M+H]⁺): 382.0126, found: 382.0128; **IR (ATR):** 3217, 1539 cm⁻¹; **Melting Point:** 111.1-112.1 °C.

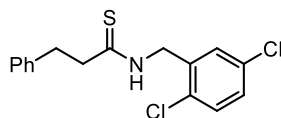
N-(2,2-Difluoroethyl)-3-phenylpropanethioamide (**19**)



Following **GP2**, thioamide **19** (11.5 mg, 50% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (5H, m), 7.06 (1H, brs), 5.89 (1H, tt, J = 55.6, 4.2 Hz), 4.01 (2H, tdd, J = 14.6, 6.0, 4.3 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.2 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 207.1, 139.8, 128.6, 128.3, 126.6, 112.3 (t, J = 241.7 Hz), 48.8, 47.2 (t, J = 26.4 Hz), 35.4; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz):** δ -122.4 (d, J = 57.8 Hz); **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₁H₁₄F₂NS ([M+H]⁺): 230.0810, found: 230.0800; **IR (ATR):** 3249, 1533 cm⁻¹.

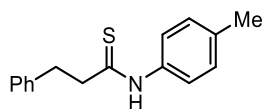
N-(2,5-Dichlorobenzyl)-3-phenylpropanethioamide (**20**)



Following **GP2**, thioamide **20** (22.9 mg, 71% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.15 (9H, m), 4.81 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.4 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.9, 139.9, 135.1, 132.9, 132.0, 130.7, 130.6, 129.4, 128.6, 128.3, 126.6, 48.8, 47.1, 35.3; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₆H₁₆Cl₂NS ([M+H]⁺): 324.0375, found: 324.0361; **IR (ATR):** 3232, 1523 cm⁻¹.

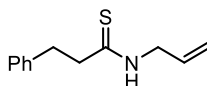
3-Phenyl-*N*-(*p*-tolyl)propanethioamide (**21**)



Following **GP2**, thioamide **21** (12.1 mg, 47% yield) was obtained and observed as a 7:2 mixture of rotamers in NMR spectra as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.29 (0.22H, brs), 8.24 (0.78H, brs), 7.35-7.05 (8.56H, m), 6.86 (0.44H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.20 (1.56H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 2.86 (0.44H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.86 (0.66H, s), 2.33 (2.34H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.6, 140.4, 140.2, 137.0, 135.8, 130.2, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.6, 125.6, 124.0, 50.5, 35.7, 21.1; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₁₈NS ([M+H]⁺): 256.1160, found: 256.1157; **IR (ATR):** 3027, 1529, 1508 cm⁻¹.

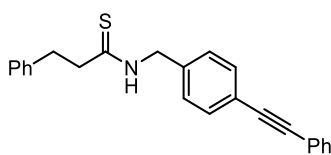
N-Allyl-3-phenylpropanethioamide (**22**)



Following **GP2**, thioamide **22** (23.6 mg, 56% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.19 (5H, m), 6.97 (1H, brs), 5.81-5.70 (1H, m), 5.16 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.4$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.2, 140.2, 131.6, 128.6, 128.4, 126.5, 118.5, 49.0, 48.3, 35.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₂H₁₆NS ([M+H]⁺): 206.0998, found: 206.0989; **IR (ATR):** 3227, 1527 cm⁻¹.

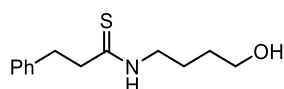
3-Phenyl-*N*-(4-(phenylethynyl)benzyl)propanethioamide (**23**)



Following **GP2**, thioamide **23** (16.6 mg, 47% yield) was obtained as a white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.48 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.31 (3H, m), 7.30-7.17 (5H, m), 7.09 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.72 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.2$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.2, 140.0, 135.9, 131.9, 131.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 126.5, 123.0, 89.9, 88.8, 49.8, 48.9, 35.4 (One carbon signal was not observed due to the overlapping); **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₂₄H₂₂NS ([M+H]⁺): 356.1473, found: 356.1468; **IR (ATR):** 3357, 3230, 3028, 1511 cm⁻¹; **Melting Point:** 98.9-102.1 °C.

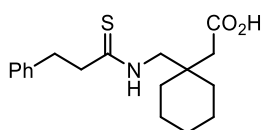
***N*-(4-Hydroxybutyl)-3-phenylpropanethioamide (24)**



Following **GP2**, thioamide **24** (19.2 mg, 81% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (1H, brs), 7.31-7.18 (5H, m), 3.60-3.53 (4H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (1H, brs), 1.66-1.59 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.6, 140.4, 128.5, 128.5, 126.4, 62.1, 48.9, 45.8, 35.4, 29.4, 24.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₃H₂₀NOS ([M+H]⁺): 238.1260, found: 238.1270; **IR (ATR):** 3234, 1539 cm⁻¹.

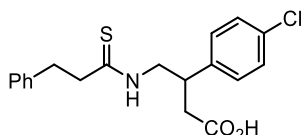
2-(1-((3-Phenylpropanethioamido)methyl)cyclohexyl)acetic acid (25)



Following **GP2** (DMF), thioamide **25** (18.5 mg, 58% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (1H, brs), 7.33-7.15 (5H, m), 3.65 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.11 (2H, s), 1.51 (2H, brs), 1.38 (4H, brs), 1.33-1.22 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.4, 177.7, 140.2, 128.6, 128.6, 126.4, 49.2, 37.4, 35.3, 34.4, 25.6, 21.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₈H₂₆NO₂S ([M+H]⁺): 320.1679, found: 320.1686; **IR (ATR):** 3291, 2930, 2853, 1699, 1533 cm⁻¹.

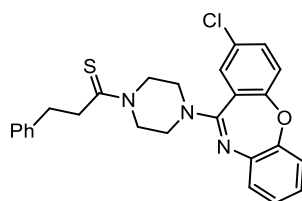
3-(4-Chlorophenyl)-4-(3-phenylpropanethioamido)butanoic acid (26)



Following **GP2** (DMF), thioamide **26** (27.4 mg, 76% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.18 (5H, m), 7.15 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, brs), 3.96-3.91 (1H, m), 3.68-3.63 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-2.81 (2H, m), 2.57-2.53 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.9, 176.9, 140.0, 138.7, 133.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 126.5, 50.4, 48.9, 39.3, 37.8, 35.2; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₉H₂₁ClNO₂S ([M+H]⁺): 362.0976, found: 362.0966; **IR (ATR):** 3297, 3027, 1708, 1535, 1494 cm⁻¹.

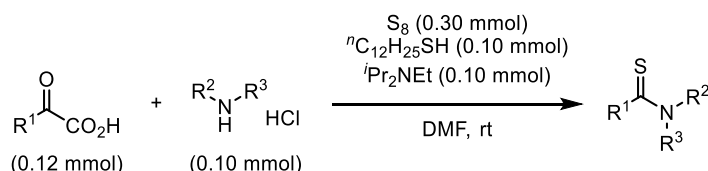
1-(4-(2-Chlorodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)piperazin-1-yl)-3-phenylpropane-1-thione (27)



Following **GP2**, thioamide **27** (38.7 mg, 84% yield) was obtained as colorless amorphous.

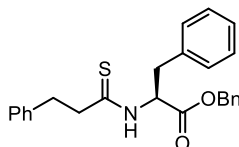
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.34-7.19 (7H, m), 7.15-7.08 (3H, m), 7.03 (1H, td, $J = 7.4, 1.7$ Hz), 4.43 (2H, brs), 3.71 (2H, brs), 3.57 (2H, brs), 3.39 (2H, brs), 3.20-3.09 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 202.9, 159.3, 158.1, 151.6, 140.1, 139.6, 132.9, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5, 127.1, 126.6, 125.9, 125.1, 124.4, 122.9, 120.2, 49.3, 48.9, 44.6, 35.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₆H₂₅ClN₃OS ([M+H]⁺): 462.1401, found: 462.1389; **IR (ATR):** 3298, 1530 cm⁻¹.

General procedure for decarboxylative acylation using amine hydrochloride salt (GP3)



A sealed tube was charged with a stir bar, α -ketoacid (0.12 mmol, 1.2 equiv.), amine hydrochloride salt (0.10 mmol, 1.0 equiv.), elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), and ⁱPr₂NEt (17.4 μ L, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (1 mL). To the stirred mixture was added ⁿC₁₂H₂₅SH (24.0 μ L, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to afford the desired thioamide.

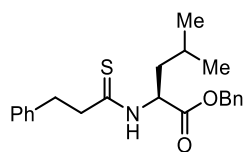
Benzyl (3-phenylpropanethioyl)-*L*-phenylalaninate (28)



Following **GP3**, thioamide **28** (24.2 mg, 66% yield) was obtained as brown oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.15 (14H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.49-5.39 (1H, m), 5.21-5.08 (2H, m), 3.17-2.96 (6H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.1, 170.6, 140.1, 135.1, 134.7, 129.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 127.1, 126.4, 67.5, 58.3, 48.6, 36.0, 35.3 (One carbon signal was not observed due to the overlapping); **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₅H₂₆NO₂S ([M+H]⁺): 404.1679, found: 404.1660; **IR (ATR):** 3338, 1739, 1510 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²⁵ +49.1 (c 1.0, CHCl₃).

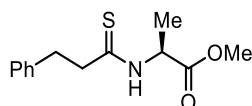
Benzyl (3-phenylpropanethioyl)-L-leucinate (**29**)



Following **GP3**, thioamide **29** (28.3 mg, 77% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.17 (11H, m), 5.21-5.12 (3H, m), 3.15-2.87 (4H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.59-1.53 (1H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 0.91-0.83 (6H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.7, 171.8, 140.0, 135.1, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 126.4, 67.3, 56.5, 48.7, 40.4, 35.3, 24.7, 22.4, 22.4; **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd. for C₂₂H₂₈NO₂S ([M+H]⁺): 370.1841, found: 370.1845; **IR (ATR):** 3275, 1724, 1532 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²⁶ -42.0 (*c* 1.36, CHCl₃).

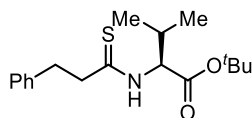
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-alaninate (**30**)



Following **GP3**, thioamide **30** (19.3 mg, 77% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (1H, brs), 7.32-7.18 (5H, m), 5.06 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz), 3.75 (3H, s), 3.11 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.03-2.87 (2H, m), 1.38 (3H, d, *J* = 7.4 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.9, 172.7, 140.0, 128.5, 128.5, 126.4, 53.2, 52.7, 48.7, 35.4, 17.0; **HRMS (ESI) *m/z*:** calcd. for C₁₃H₁₈NO₂S ([M+H]⁺): 252.1053, found: 252.1043; **IR (ATR):** 3313, 1739, 1526 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²⁶ -37.7 (*c* 1.14, CHCl₃).

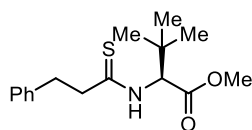
tert-Butyl (3-phenylpropanethioyl)-L-valinate (**31**)



Following **GP3**, thioamide **31** (24.1 mg, 75% yield) was obtained as yellowish oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (1H, brs), 7.31-7.17 (5H, m), 4.93 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 3.18-2.87 (4H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 1.47 (9H, s), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.74 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.2, 170.0, 140.0, 128.6, 128.4, 126.4, 82.8, 62.8, 49.0, 35.4, 30.8, 28.1, 18.8, 17.8; **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd. for C₁₈H₂₈NO₂S ([M+H]⁺): 322.1841, found: 322.1847; **IR (ATR):** 3300, 1710, 1517 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D¹⁹ -19.0 (*c* 1.26, CHCl₃).

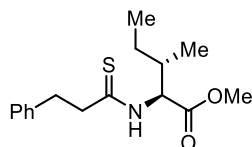
Methyl (*S*)-3,3-dimethyl-2-(3-phenylpropanethioamido)butanoate (**32**)



Following **GP3**, thioamide **32** (17.5 mg, 60% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.19 (6H, m), 5.08 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.17-2.96 (4H, m), 0.88 (9H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 205.5, 170.9, 139.9, 128.6, 128.5, 126.5, 65.4, 52.0, 48.9, 35.2, 35.1, 26.6; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₄NO₂S ([M+H]⁺): 294.1528, found: 294.1525; **IR (ATR):** 3326, 1739, 1722, 1518 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{26}_D -35.4$ (c 0.83, CHCl₃).

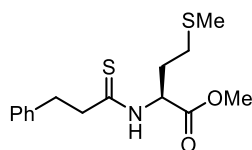
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-*L*-isoleucinate (**33**)



Following **GP3**, thioamide **33** (16.3 mg, 56% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (1H, brs), 7.31-7.18 (5H, m), 5.12 (1H, dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.18-3.08 (2H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 2.98-2.91 (1H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.46-1.38 (1H, m), 1.17-1.08 (1H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.70 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.4, 171.3, 140.0, 128.6, 128.4, 126.4, 61.7, 52.2, 48.9, 37.3, 35.4, 25.9, 14.9, 11.6; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₄NO₂S ([M+H]⁺): 294.1528, found: 294.1533; **IR (ATR):** 3323, 1724, 1521 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{26}_D -4.9$ (c 0.87, CHCl₃).

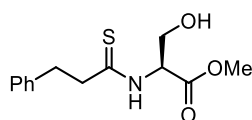
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-*L*-methioninate (**34**)



Following **GP3**, thioamide **34** (20.0 mg, 64% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.70 (1H, m), 7.33-7.18 (5H, m), 5.22 (1H, dt, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.20-3.07 (2H, m), 3.07-2.99 (1H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.35-2.18 (3H, m), 2.10-2.01 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.6, 171.5, 139.9, 128.6, 128.4, 126.5, 56.9, 52.7, 48.6, 35.3, 29.9, 29.5, 15.4; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₅H₂₂NO₂S₂ ([M+H]⁺): 312.1092, found: 312.1088; **IR (ATR):** 3252, 1740, 1526 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{26}_D +83.4$ (c 1.0, CHCl₃).

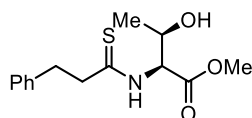
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-serinate (35)



Following **GP3**, thioamide **35** (23.2 mg, 87% yield) was obtained as colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (1H, brs), 7.34-7.21 (5H, m), 5.18 (1H, td, $J = 5.2, 2.5$ Hz), 3.90 (2H, d, $J = 2.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.17-3.05 (3H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 1.60 (1H, brs); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.7, 170.1, 140.0, 128.6, 128.6, 126.5, 61.8, 59.5, 52.9, 48.8, 35.6; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₃H₁₈NO₃S ([M+H]⁺): 268.1007, found: 268.1004; **IR (ATR):** 3314, 1733, 1516 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{19}_D -8.9$ (c 1.12, CHCl₃).

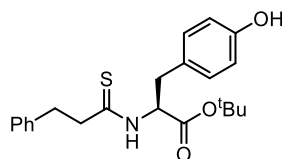
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-threoninate (36)



Following **GP3**, thioamide **36** (17.6 mg, 63% yield) was obtained as colorless oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (1H, brs), 7.33-7.18 (5H, m), 5.25 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 4.39-4.32 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.18-2.98 (4H, m), 1.90 (1H, brs), 1.06 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 206.4, 170.4, 140.0, 128.6, 128.5, 126.5, 67.9, 62.4, 52.8, 48.6, 35.4, 19.9; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₄H₂₀NO₃S ([M+H]⁺): 282.1164, found: 282.1161; **IR (ATR):** 3315, 1733, 1515 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{19}_D -18.7$ (c 1.09, CHCl₃).

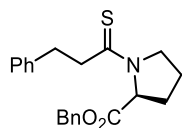
tert-Butyl (3-phenylpropanethioyl)-L-tyrosinate (37)



Following **GP3**, thioamide **37** (34.3 mg, 89% yield) was obtained as brown oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59-7.54 (1H, m), 7.30-7.18 (5H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.68 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.11 (1H, brs), 5.17 (1H, td, $J = 6.9, 4.4$ Hz), 3.16-2.98 (4H, m), 2.93-2.91 (2H, m), 1.41 (9H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.6, 170.1, 155.0, 140.1, 130.6, 128.5, 127.2, 126.4, 115.3, 83.1, 58.9, 48.6, 35.3, 35.2, 28.0 (One carbon signal was not observed due to the overlapping); **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₂H₂₈NO₃S ([M+H]⁺): 386.1784, found: 386.1778; **IR (ATR):** 3304, 1717, 1662, 1515 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{26}_D +68.9$ (c 1.0, CHCl₃).

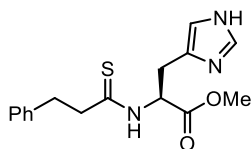
Benzyl (3-phenylpropanethioyl)-L-prolinate (38)



Following **GP3**, thioamide **38** (23.8 mg, 67% yield) was obtained as brown oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.19 (10H, m), 5.19 (2H, s), 5.08 (1H, dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz), 3.74-3.69 (1H, m), 3.51-3.48 (1H, m), 3.19-3.07 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.27-2.18 (1H, m), 2.15-2.04 (2H, m), 2.02-1.92 (1H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 202.0, 170.3, 140.7, 135.6, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 126.3, 67.0, 65.4, 50.9, 45.4, 35.3, 29.1, 24.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₁H₂₃NO₂SNa ([M+Na]⁺): 376.1342, found: 376.1324; **IR (ATR):** 2950, 1742, 1514, 1447 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]¹⁷_D -69.9 (c 1.52, CHCl₃).

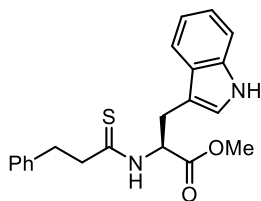
Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-histidinate (39)



Histidine methyl ester dihydrochloride and 2 equiv. of ¹Pr₂NEt were used. Following **GP3**, thioamide **39** (24.4 mg, 77% yield) was obtained as brown oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (1H, brs), 7.63 (1H, brs), 7.28-7.05 (7H, m), 6.73 (1H, brs), 5.31 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 3.20-3.02 (6H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 205.1, 170.7, 140.4, 134.8, 133.5, 128.5, 128.4, 126.2, 115.8, 57.9, 52.5, 48.0, 36.6, 35.2; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₀N₃O₂S ([M+H]⁺): 318.1271, found: 318.1264; **IR (ATR):** 3197, 1738, 1603, 1539 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]²⁶_D +23.1 (c 1.0, CHCl₃).

Methyl (3-phenylpropanethioyl)-L-tryptophanate (40)

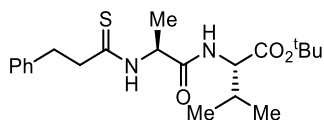


Following **GP3**, thioamide **40** (18.8 mg, 51% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (1H, brs), 7.56-7.07 (10H, m), 6.68 (1H, s), 5.48-5.43 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 14.9, 5.2$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 14.9, 4.0$ Hz), 3.54-3.31 (2H, m), 2.90-2.85 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.1, 171.4, 140.2, 136.0, 128.5, 128.5, 127.6, 126.3, 122.8, 122.3,

119.8, 118.5, 111.3, 109.5, 58.4, 52.5, 48.5, 35.1, 26.0; **HRMS (ESI) m/z** : calcd. for $C_{21}H_{23}N_2O_2S$ ($[M+H]^+$): 367.1475, found: 367.1480; **IR (ATR)**: 3327, 1735, 1660, 1514 cm^{-1} ; **Optical Rotation**: $[\alpha]^{26}_D +83.5$ (c 1.0, $CHCl_3$).

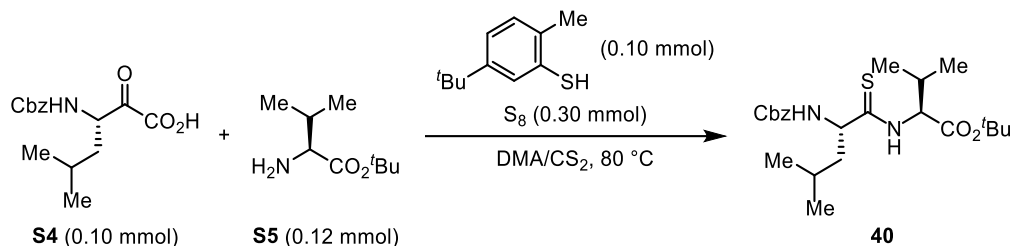
***tert*-Butyl (3-Phenylpropanethioyl)-*L*-alanyl-*L*-valinate (41)**



Following **GP3** (50 °C), thioamide **41** (21.6 mg, 55% yield) was obtained as brown oil.

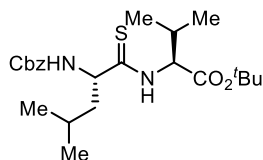
1H -NMR (500 MHz): δ 7.84 (1H, brs), 7.30-7.18 (5H, m), 6.43 (1H, brs), 5.05-4.98 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz), 3.14-3.05 (2H, m), 3.01-2.94 (1H, m), 2.92-2.86 (1H, m), 2.21-2.14 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.36 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.92-0.87 (6H, m); **^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$)**: δ 203.5, 170.9, 170.4, 140.0, 128.5, 128.5, 126.4, 82.3, 57.7, 54.1, 48.6, 35.4, 31.3, 28.0, 18.9, 17.5, 17.2; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $C_{21}H_{33}N_2O_3S$ ($[M+H]^+$): 393.2212, found: 393.2217; **IR (ATR)**: 3287, 2965, 1717, 1661, 1533 cm^{-1} ; **Optical Rotation**: $[\alpha]^{19}_D -96.0$ (c 1.0, $CHCl_3$).

Synthesis of peptide thioamide 42 using amino acid-derived α -ketoacid S4



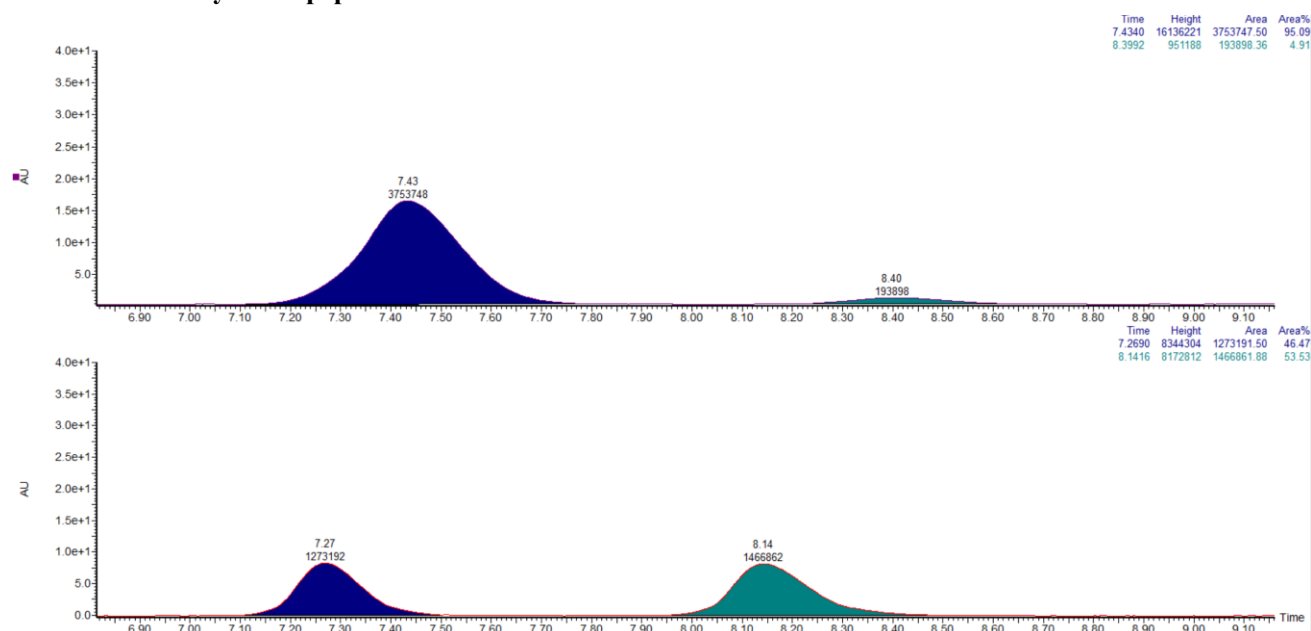
A sealed tube was charged with a stir bar, α -ketoacid **S4** (34.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) in DMA/CS_2 (9:1, 1 mL) and heated to 80 °C. To the stirred mixture was added the solution of H-Val-OtBu **S5** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) and 5-*tert*-butyl-2-methylbenzenethiol (18.2 μ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in DMA (1.0 mL) dropwise for 4 hours. After stirring at 80 °C for additional 2 hours the volatiles were removed under reduced pressure and the crude mixture was directly purified by preparative TLC to afford the desired peptide thioamide **42** (21.7 mg, 50% yield, dr = 95:5). The dr of the product was estimated by chiral SFC analysis: CHIRALPAK IB-3, 0.6 mL/min, 2% MeOH/ CO_2 , $\lambda = 210$ -400 nm, $t_{R(40)} = 7.3$ min, $t_{R(epi-40)} = 8.1$ min

***tert*-Butyl ((*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpentanethioyl)-*L*-valinate (42)**



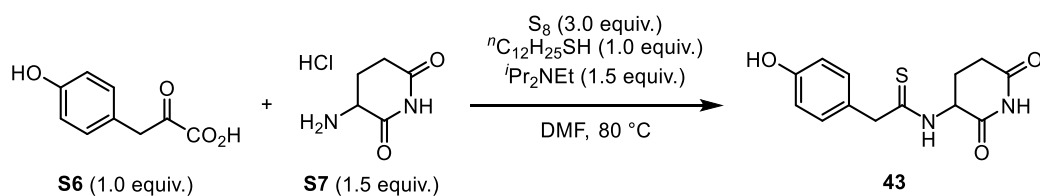
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (1H, brs), 7.40-7.22 (5H, m), 5.46 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.11 (2H, s), 4.95 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz), 4.56-4.40 (1H, m), 2.37-2.17 (1H, m), 1.76-1.60 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.07-0.79 (12H, m); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ 205.1, 169.5, 156.1, 136.2, 128.5, 128.1, 128.0, 82.6, 67.0, 62.8, 59.8, 44.5, 31.0, 28.0, 24.7, 22.8, 22.2, 18.6, 18.5, 18.2; **HRMS (ESI) *m/z*:** calcd. for C₂₃H₃₅N₂O₄S ([*M*-H]⁻): 435.2323, found: 435.2313; **IR (ATR):** 3342, 2961, 1510 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [*α*]_D²⁵ -21.1 (*c* 0.65, CHCl₃).

Chiral SFC Analysis for peptide thioamide 40



4. Synthesis of Potential Pharmaceutical Compound *S*-Analogues

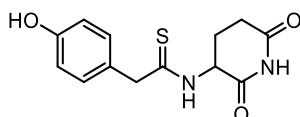
Gram scale synthesis of thioamide 43



A 300 mL flask was charged with a stir bar, α -ketoacid **S6** (2.34 g, 13.0 mmol, 1.0 equiv.), amine **S7** (3.21 g, 19.5 mmol, 1.5 equiv.), elemental sulfur (1.25 g, 39.0 mmol, 3.0 equiv.), and *i*Pr₂NEt (3.4 mL, 19.5 mmol,

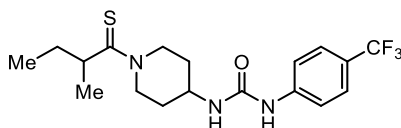
1.5 equiv.) in DMF (100 mL). To the stirred mixture was added $^{13}\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ (3.12 mL, 13.0 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred at 80 °C for 24 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, the crude mixture was directly purified by column chromatography (eluent; hexane/EtOAc = 2/8) to afford the desired thioamide **43** (2.87 g, 79% yield) as pale blue solid.

***N*-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-2-(4-hydroxyphenyl)ethanethioamide (43)**



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz), 3.92 (2H, s), 2.81-2.61 (2H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m); **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD):** δ 205.9, 174.6, 172.6, 157.6, 131.1, 128.9, 116.3, 56.4, 52.2, 31.8, 24.2; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 277.0652, found: 277.0662; **IR (ATR):** 3219, 3039, 1730, 1678, 1512 cm^{-1} ; **Melting Point:** 170.4 °C (decomposed).

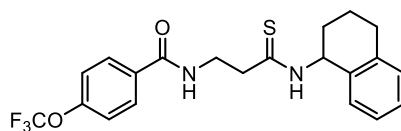
***1*-(1-(2-Methylbutanethioyl)piperidin-4-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea (44)**



Following **GP3** (50 °C), thioamide **44** (15.5 mg, 40% yield) was obtained as yellow oil and observed as a 1:1 mixture of rotamers in NMR spectra.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.57-7.49 (4H, m), 7.43-7.28 (1H, m), 5.52 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.48 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.38 (0.5H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.19-4.09 (1H, m), 3.49-3.33 (2H, m), 3.02-2.94 (1H, m), 2.32-2.20 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.52-1.28 (1H, m), 1.28-1.21 (2.5H, m), 1.20 (1.5H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.94-0.85 (3H, m); **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3):** δ 209.4, 209.2, 154.2, 142.3, 142.2, 126.3, 126.3, 126.3, 126.2, 124.6, 124.5, 124.3, 124.3, 124.23 (q, $J = 272.3$ Hz), 124.22 (q, $J = 272.3$ Hz), 118.2, 118.2, 49.8, 49.7, 48.2, 47.9, 46.5, 46.4, 43.8, 43.7, 34.4, 34.2, 32.1, 32.0, 30.8, 30.3, 21.2, 20.9, 12.3, 11.9; **$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3):** δ -61.9; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 388.1670, found: 388.1675; **IR (ATR):** 2922, 1605, 1551 cm^{-1} .

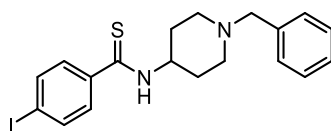
***N*-(3-((1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)-3-thioxopropyl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide (45)**



Following **GP2** (DMF, 50 °C), thioamide **43** (34.6 mg, 82% yield) was obtained as a yellowish solid. α -Ketoacid for this reaction was prepared according to **GP1** and the crude mixture after the filtration through short silica plug was used.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (1H, brs), 7.80-7.70 (2H, m), 7.40-7.09 (6H, m), 7.06-6.97 (1H, m), 5.88-5.82 (1H, m), 3.93-3.81 (2H, m), 3.04-2.90 (2H, m), 2.84-2.72 (2H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 2.00-1.87 (1H, m), 1.88-1.77 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 200.9, 166.1, 151.5, 137.7, 134.6, 132.4, 129.4, 128.8, 128.4, 127.8, 126.3, 120.6, 120.3 (q, $J = 259.0$ Hz) 53.5, 45.0, 38.7, 29.1, 28.2, 20.0; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₁H₂₂F₃N₂O₂S ([M+H]⁺): 423.1349, found: 423.1348; **IR (ATR):** 3235, 3046, 2934, 2860, 1645, 1538, 1500 cm⁻¹; **Melting Point:** 136.2-137.8 °C.

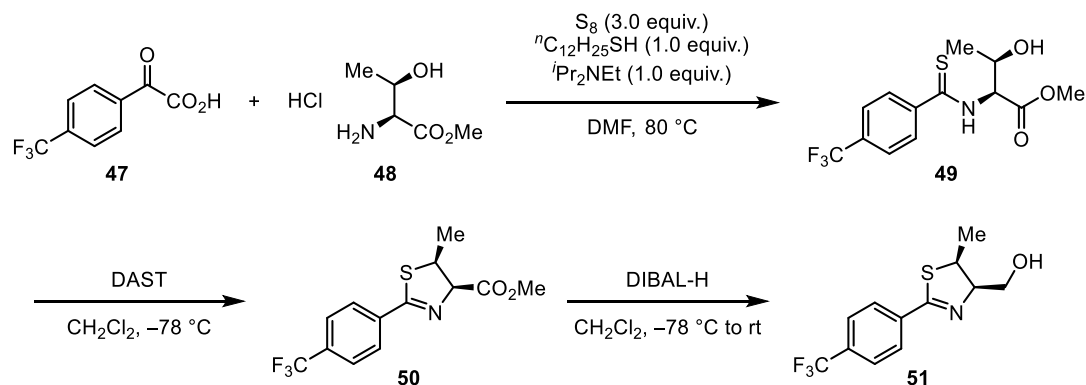
N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-iodobenzothioamide (**46**)



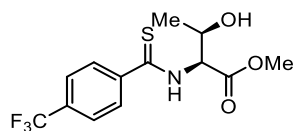
Following **GP2** (DMF, 50 °C), thioamide **46** (19.0 mg, 44% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.26 (5H, m), 4.57-4.50 (1H, m), 3.55 (2H, s), 2.92-2.85 (2H, m), 2.27-2.15 (4H, m), 1.70-1.60 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 197.0, 141.4, 137.9, 137.6, 129.1, 128.3, 128.1, 127.2, 97.7, 62.9, 51.9, 30.7 (One carbon signal was not observed due to the overlapping); **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₉H₂₂I₂S ([M+H]⁺): 437.0543, found: 437.0560; **IR (ATR):** 3234, 2938, 2807, 2764, 1581, 1519, 1479 cm⁻¹.

5. Synthesis of Bioactive Thiazoline Scaffolds



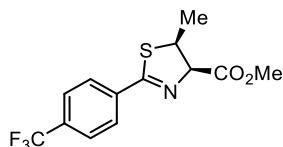
Methyl (4-(trifluoromethyl)phenylcarbonothioyl)-*L*-threoninate (**49**)



Following **GP3** (80 °C), thioamide **47** (22.7 mg, 71% yield) was obtained as brown oil. Spectral data were consistent with the literature data.²⁸

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.42 (1H, brs), 1.35 (3H, d, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 199.4, 170.4, 144.3, 132.8 (q, J = 33.0 Hz), 127.3, 125.5 (q, J = 3.6 Hz), 123.6 (q, J = 271.0 Hz), 68.0, 63.3, 52.9, 20.3.

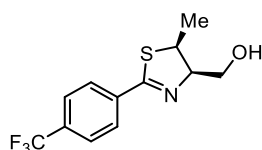
Methyl (4*R*,5*S*)-5-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylate (50)



To a stirred solution of thioamide **49** (28.6 mg, 0.089 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) was added (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST, 47.2 μ L, 0.36 mmol, 4.0 equiv.) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 2 hours, the mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 1 hours, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was directly purified by preparative TLC (eluent; hexane/EtOAc = 7/3) to afford the desired thioazoline **50** (15.4 mg, 57% yield) as yellowish oil. Spectral data were consistent with the literature data.²⁸

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.29 (1H, dq, J = 7.3, 7.3 Hz), 3.86 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 7.2 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 169.7, 168.9, 136.0, 133.2 (q, J = 32.4 Hz), 128.9, 125.4 (q, J = 3.6 Hz), 123.7 (q, J = 270.9 Hz), 81.8, 52.4, 47.6, 18.3.

((4*R*,5*S*)-5-Methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)methanol (51)



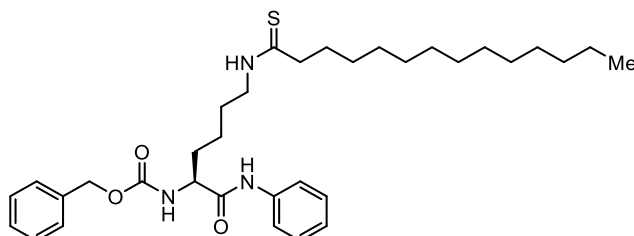
To a stirred solution of thiazoline **50** (14.0 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) was

added DIBAL-H (115 μ L, 0.12 mmol, 2.7 equiv.) at -78 $^{\circ}$ C. After stirring at -78 $^{\circ}$ C for 3 hours, DIBAL-H (45 μ L, 0.045 mmol, 1 equiv.) was added and stirred. After the completion of the reaction was observed on TLC, the reaction mixture was quenched by saturated aqueous Rochelle salt solution (3 mL) and stirred at room temperature for 1 hours. The mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and extracted with EtOAc (5 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was directly purified by preparative TLC (eluent; hexane/EtOAc = 8/2) to afford the desired alcohol **51** (6.8 mg, 54% yield) as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.50 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.18-4.07 (2H, m), 4.05-3.98 (1H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ 167.4, 132.9 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.6, 126.4, 125.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 123.8 (q, $J = 270.9$ Hz), 80.5, 61.8, 47.6, 17.0; **$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3)** δ : -62.8 ; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NOS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 276.0670, found: 276.0673; **IR (ATR):** 3254, 2922, 1732, 1680, 1532, 1513 cm^{-1} ; **Optical Rotation:** $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -10.9$ (c 0.53, CHCl_3).

6. Synthesis of Thiomyristoyl Lysine (TM)

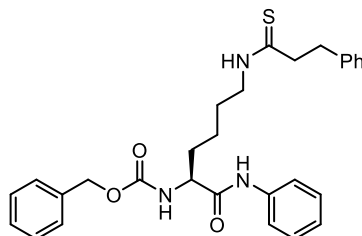
Benzyl (*S*)-(1-oxo-1-(phenylamino)-6-tetradecanethioamidohexan-2-yl)carbamate (TM, **54**)



Following **GP3**, thioamide **54** (46.5 mg, 80% yield) was obtained as yellowish oil. Spectral data were consistent with the literature data.^{14a}

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (1H, brs), 7.69 (1H, brs), 7.55-7.44 (2H, m), 7.38-7.24 (7H, m), 7.10 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.68 (1H, brs), 5.15-5.06 (2H, m), 4.36 (1H, brs), 3.72-3.60 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.99-1.91 (1H, m), 1.79-1.66 (5H, m), 1.52-1.40 (2H, m), 1.32-1.19 (20H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ 205.9, 170.0, 156.7, 137.4, 135.9, 129.0, 128.6, 128.4, 128.0, 124.7, 120.1, 67.4, 55.1, 47.2, 45.2, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 27.0, 22.7, 22.6, 14.1 (Three carbon signals were not observed due to the overlapping); **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 582.3729, found : 582.3726; **IR (ATR):** 3297, 2924, 1674, 1538, 1516 cm^{-1} ; **Optical Rotation:** $[\alpha]_{\text{D}}^{17} -11.8$ (c 0.70, CHCl_3).

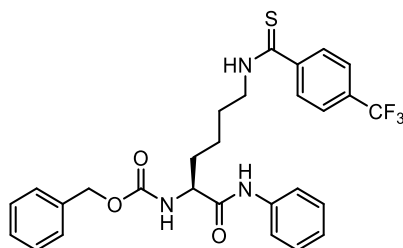
Benzyl (S)-(1-oxo-1-(phenylamino)-6-(3-phenylpropanethioamido)hexan-2-yl)carbamate (55)



Following **GP3**, thioamide **55** (38.1 mg, 76% yield) was obtained as yellowish solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (1H, s), 7.56-7.04 (16H, m), 5.57 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.13-5.06 (2H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.92-1.82 (1H, m), 1.74-1.61 (1H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34-1.25 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.1, 170.0, 156.7, 140.3, 137.3, 135.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 128.0, 126.3, 124.7, 120.0, 67.4, 55.1, 48.8, 45.1, 35.4, 31.4, 26.8, 22.4; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₂₉H₃₄N₃O₃S ([M+H]⁺): 504.2321, found : 504.2328; **IR (ATR):** 3274, 1675, 1540, 1445 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{17}_D -16.3$ (c 0.76, CHCl₃); **Melting Point:** 128.6-130.3 °C.

Benzyl (S)-(1-oxo-1-(phenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylthioamido)hexan-2-yl)carbamate (56)

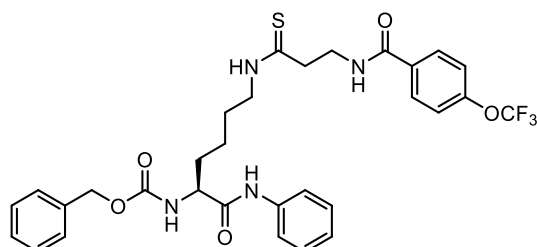


Following **GP3** (80 °C), thioamide **56** (34.5 mg, 64% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.35-7.21 (7H, m), 7.09 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.38 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.80 (2H, brs), 1.98-1.87 (1H, m), 1.84-1.72 (3H, m), 1.57-1.44 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 197.6, 170.1, 156.7, 144.7, 137.2 135.7, 132.3 (q, $J = 32.8$ Hz), 129.0, 128.6, 128.3, 127.9, 127.2, 124.8, 125.3 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.6 (q, $J = 272.3$ Hz), 120.1, 67.3, 55.1, 46.1, 31.6, 26.8, 22.6; **¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):** δ -62.8; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₂₈H₂₉F₃N₃O₃S ([M+H]⁺): 544.1882, found : 544.1886; **IR (ATR):** 3285, 2923, 1670, 1534 cm⁻¹; **Optical Rotation:** $[\alpha]^{24}_D -20.2$ (c

0.59, CHCl₃).

Benzyl(S)-(1-oxo-1-(phenylamino)-6-(3-(4-(trifluoromethoxy)benzamido)propanethioamido)hexan-2-yl) carbamate (57)

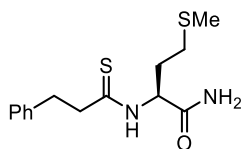


Following **GP3** (50 °C), thioamide **57** (33.6 mg, 53% yield) was obtained as white solid.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (2H, brs), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.34-7.22 (7H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.12-5.02 (2H, m), 4.40-4.30 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.61-3.50 (1H, m), 2.96-2.85 (2H, m), 1.91-1.82 (1H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.66-1.53 (2H, m), 1.50-1.36 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 201.8, 170.3, 166.5, 156.8, 151.5, 137.4, 135.8, 132.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 124.7, 120.6, 120.3 (q, J = 259.0 Hz), 120.1, 67.3, 55.2, 45.5, 44.6, 38.7, 31.9, 26.9, 22.7; **¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃):** δ -57.6; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₃₁H₃₄F₃N₄O₅S ([M+H]⁺): 631.2202, found : 631.2195; **IR (ATR):** 3276, 2922, 1646, 1544, 1500 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²³ -11.6 (c 0.34, CHCl₃).

7. Site-specific Thioamide Bond Formation of a Primary Amide-Containing Molecules

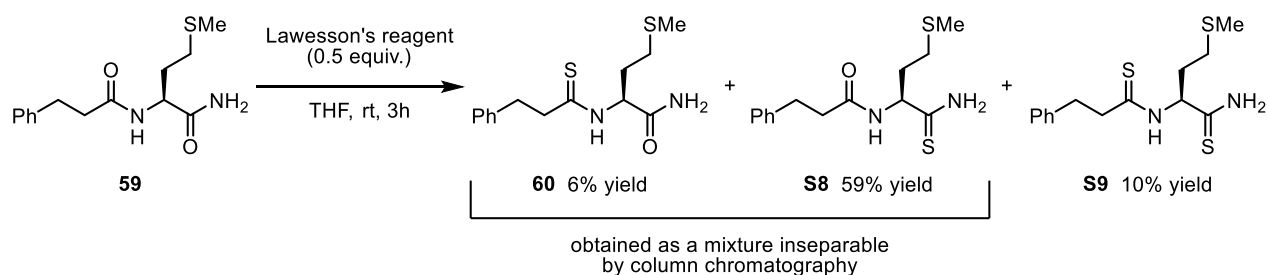
(S)-4-(Methylthio)-2-(3-phenylpropanethioamido)butanamide (60)



Following **GP3**, thioamide **60** (19.0 mg, 64% yield) was obtained as brown oil.

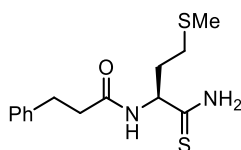
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.12 (1H, m), 7.34-7.17 (5H, m), 6.28 (1H, brs), 5.78 (1H, brs), 5.21 (1H, dt, J = 7.0, 7.0 Hz), 3.18-3.05 (2H, m), 3.05-2.89 (2H, m), 2.50-2.43 (1H, m), 2.43-2.35 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.08-2.01 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 204.5, 172.0, 139.9, 128.6, 128.5, 126.5, 57.0, 48.5, 35.3, 29.7, 29.7, 15.2; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₄H₂₁N₂OS₂ ([M+H]⁺): 297.1095, found: 297.1096; **IR (ATR):** 3228, 1684, 1521 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²⁶ -38.9 (c 1.0, CHCl₃).

Unselective thioamide formation from compound **59** with Lawesson's reagent



A sealed tube was charged with a stir bar, amide **59** (28.1 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), Lawesson's reagent (20.2 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), and THF (1 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After the volatiles were removed under the reduced pressure, the crude mixture was directly purified by preparative TLC to afford an inseparable mixture of monothioamides **60** and **S8** (19.3 mg, 65% yield) and bisthioamide **S9** (3.0 mg, 10% yield), respectively. Yields of monothioamides **60** and **S9** were determined as 6% and 59% based on the ratio in ^1H NMR spectra, respectively.

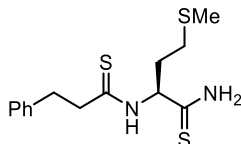
(*S*)-*N*-(1-Amino-4-(methylthio)-1-thioxobutan-2-yl)-3-phenylpropanamide (**S8**)



Following **GP3**, thioamide **S8** was obtained as pale brown oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.33-7.16 (5H, m), 6.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.98 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.58-2.52 (2H, m), 2.52-2.37 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.06-1.94 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 207.6, 172.1, 140.2, 128.6, 128.3, 126.4, 56.3, 38.1, 31.4, 29.8, 15.2, 14.2; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 297.1095, found: 297.1091; **IR (ATR)**: 3287, 3170, 1647, 1516, 1496 cm^{-1} ; **Optical Rotation**: $[\alpha]_D^{19} -37.4$ (c 1.47, CHCl_3).

(*S*)-4-(Methylthio)-2-(3-phenylpropanethioamido)butanethioamide (**S9**)



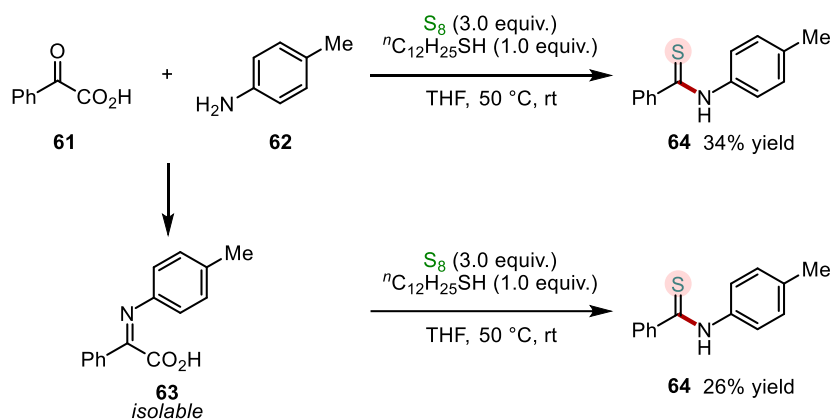
Following **GP3**, thioamide **S9** was obtained as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (1H, brs), 7.63 (1H, brs), 7.44 (1H, brs), 7.33-7.20 (5H, m), 5.55-5.49 (1H, m), 3.12 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.04-2.93 (2H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.25-2.19 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.98-1.91 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 205.5, 203.3, 139.8, 128.6, 128.5,

126.6, 61.0, 48.8, 35.2, 32.0, 29.6, 14.9; **HRMS (FAB) *m/z***: calcd. for C₁₄H₂₁N₂S₃ ([M+H]⁺): 313.0867, found : 313.0874; **IR (ATR)**: 3253, 2919, 1530, 1511 cm⁻¹; **Optical Rotation**: [α]²⁴_D -41.8 (*c* 0.26, CHCl₃).

8. Mechanistic Studies

(a) About Intermediate



α-Ketoacid **61** and amine **62** reacted in the presence of elemental sulfur and ¹²C₁₂H₂₅SH to provide thioamide **64** in 34% yield. Similarly, the treatment of α-iminoacid **63**, which could be easily prepared from α-ketoacid **61** and amine **62**,⁶⁶ with elemental sulfur and ¹²C₁₂H₂₅SH also afforded **64** in 26% yield. These results support that the decarboxylative thioacylation proceeded via the α-iminoacid intermediate.

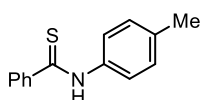
Procedure 1

A sealed tube was charged with a stir bar, α-ketoacid **61** (18.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.), amine **62** (10.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) in THF (1 mL). To the stirred mixture was added ¹²C₁₂H₂₅SH (24.0 μL, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred at 50 °C for 2 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, the crude mixture was directly purified by preparative TLC (eluent; hexane/EtOAc = 7/3) to afford the desired thioamide **S13** (7.8 mg, 34% yield).

Procedure 2

A sealed tube was charged with a stir bar, α-iminoacid **63**⁶⁶ (28.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) in THF (1.0 mL). To the stirred mixture was added ¹²C₁₂H₂₅SH (24.0 μL, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, the crude mixture was directly purified by preparative TLC (eluent; hexane/EtOAc = 7/3) to afford the desired thioamide **64** (6.0 mg, 26% yield).

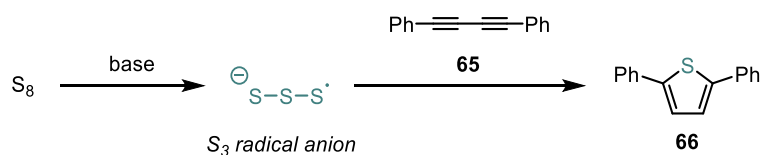
N-(*p*-Tolyl)benzothioamide (**64**)



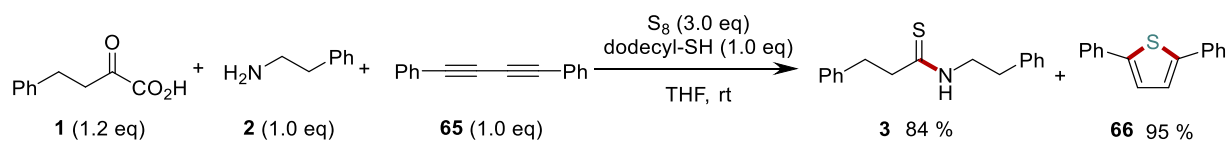
S13 was obtained as yellow solid. Spectral data were consistent with the literature data.^{17c}

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (1H, brs), 7.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48-7.34 (3H, m), 7.24-7.15 (2H, m), 2.31 (3H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.4, 143.1, 137.1, 136.5, 131.2, 129.6, 128.6, 126.7, 123.8, 21.2.

(b) Active species



It has been reported that elemental sulfur is activated in the presence of strong bases such as NaO^tBu to produce S₃ radical anions which react with 1,3-diyne **65** to afford thiophene **66**.^{10b}

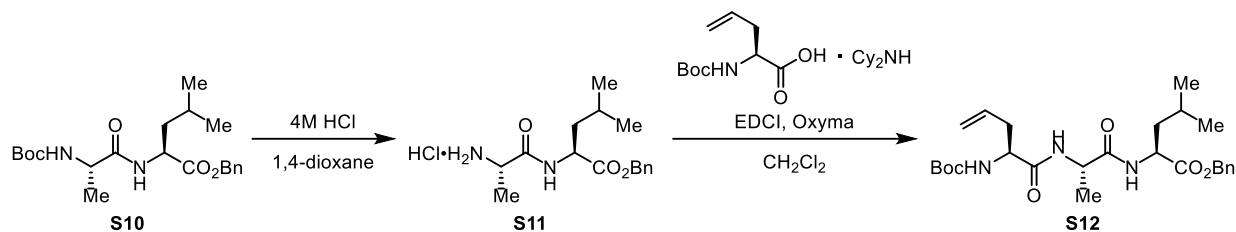


A sealed tube was charged with a stir bar, α -ketoacid (0.12 mmol, 1.2 equiv.), amine (0.10 mmol, 1.0 equiv.), **65** (20.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) in THF (1 mL). To the stirred mixture was added ¹²C₁₂H₂₅SH (24.0 μ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the volatiles were removed under reduced pressure, NMR yields were determined by using dimethyl terephthalate as an internal standard.

9. Preparation Method for α -Ketoacids Starting Materials for Thioester Synthesis:

All non-commercially available α -ketoacids and olefins were prepared according to the procedure shown as below or in previous reports.

Benzyl ((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoyl)-*L*-alanyl-*L*-leucinate (**S13**) :



A 50 mL round-bottom flask was charged with a stir bar and dipeptide **S10**⁶⁷ (565 mg, 1.44 mmol) and to the mixture was added HCl solution (4 M in 1,4-dioxane, 10 mL). After stirring at room temperature for 12 hours, the mixture was concentrated under reduced pressure to remove 1,4-dioxane to afford amine hydrochloride **S11** as a colorless oil. A 50 mL round-bottom flask was charged with a stir bar, *L*-allylglycine•dicyclohexylamine salt (516 mg, 1.30 mmol, 1.6 equiv.), amine hydrochloride **S2** (316 mg, 0.797 mmol, 1.0 equiv.), Oxyma (250 mg, 1.76 mmol, 2.2 equiv.), EDCI (337 mg, 1.76 mmol, 2.2 equiv.), and CH₂Cl₂ (15 mL) under Ar atmosphere. After stirring at room temperature for 12 hours, the mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 x 15 mL), water (2 x 15 mL), and brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (SiO₂, 20 mL, 10% → 50% EtOAc/hexane) to afford **S12** (326 mg, 0.666 mmol, 84% yield) as a white solid. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.32 (5H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.66 (1H, brs), 5.79-5.68 (1H, m), 5.23-5.09 (4H, m), 5.01 (1H, brs), 4.70-4.56 (1H, m), 4.55-4.45 (1H, m), 4.14 (1H, brs), 2.57-2.43 (2H, m), 1.70-1.54 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.96-0.85 (6H, m); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 171.5, 171.2, 155.6, 135.3, 132.8, 128.6, 128.4, 128.3, 119.3, 80.5, 67.1, 53.8, 50.9, 48.8, 41.2, 36.5, 28.3, 24.8, 22.8, 21.8, 18.0; HRMS (FAB) m/z : calcd. for C₂₆H₄₀N₃O₆ ([M+H]⁺): 490.2917, found: 490.2921; IR (ATR): 3278, 2967, 2934, 1736, 1697, 1671, 1639, 1550, 1520 cm⁻¹; Optical Rotation: $[\alpha]_D^{25}$ -52.8 (c 1.08, CHCl₃); Melting Point: 121.8-122.1 °C.

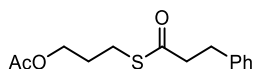
10. Thioester Synthesis:

General Procedure 4 (GP4):

A sealed tube was charged with a stir bar, α -ketoacid (0.150 mmol, 1.5 equiv.), **PC2** (1.1 mg, 0.00098 mmol, 1 mol%) and elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), and carried into a glove box. The mixture was dissolved in MeCN (1 mL) and to the mixture was added olefin (0.100 mmol, 1.0 equiv.) and 2,4,6-collidine (19.8 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.). The tube was carried out of the glove box and placed on a photoreactor.

After stirring for 12 to 24 hours under blue LEDs irradiation, the volatiles were removed under reduced pressure and the crude residue was directly purified by column chromatography to afford the desired thioesters.

3-((3-Phenylpropanoyl)thio)propyl acetate (68):



Following **GP4**, thioester **68** (22.1 mg, 83% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁴⁴

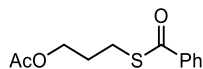
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.25 (2H, m), 7.23-7.16 (3H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.02-2.92 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.06 (3H, s), 1.94-1.85 (2H, m).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 198.3, 171.0, 139.9, 128.5, 128.3, 126.4, 62.8, 45.5, 31.4, 28.6, 25.4, 20.9.

HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₁₄H₁₈O₃SNa 289.0869; Found 289.0875.

IR (ATR): 2928, 1739, 1688, 1241 cm⁻¹

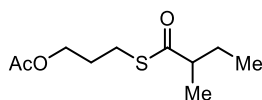
3-(Benzoylthio)propyl acetate (69):



Following **GP4**, thioester **69** (22.1 mg, 60% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁴⁴

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.09 (3H, s), 2.07-1.99 (2H, m).; **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 191.6, 171.1, 136.9, 133.4, 128.6, 127.2, 62.9, 28.7, 25.5, 20.9; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₂H₁₄O₃SNa ($[M+Na]^+$): 261.0556, found: 261.0558; **IR (ATR):** 2926, 1741, 1665, 1244, 1208 cm⁻¹.

3-((2-Methylbutanoyl)thio)propyl acetate (70):

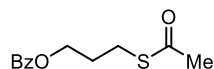


Following **GP4**, thioester **70** (18.2 mg, 83% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60-2.52 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.94-1.88 (2H, m), 1.78-1.68 (1H, m), 1.52-1.43 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 203.5, 171.1, 62.9, 50.2, 28.8, 27.2, 25.1, 20.9, 17.2, 11.6; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₀H₁₈O₃SNa ($[M+Na]^+$): 241.0869, found: 241.0867; **IR (ATR):** 2968, 1742, 1688,

1238 cm⁻¹.

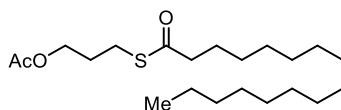
3-(Acetylthio)propyl benzoate (71):



Following **GP4**, thioester **71** (11.4 mg, 48% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁴⁴

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.53 (1H, m), 7.45 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (3H, s), 2.11-2.02 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 195.6, 166.5, 133.0, 130.1, 129.6, 128.4, 63.3, 30.6, 28.8, 25.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₂H₁₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 261.0556, found: 261.0557; **IR (ATR):** 2926, 1720, 1693, 1276 cm⁻¹.

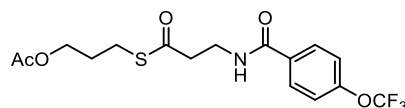
3-(Palmitoylthio)propyl acetate (72):



Following **GP4**, thioester **72** (12.4 mg, 67% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.06 (3H, s), 1.94-1.88 (2H, m), 1.68-1.60 (2H, m), 1.34-1.22 (24H, m), 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ 199.4, 171.0, 62.8, 44.1, 31.9, 29.7, 29.64, 29.60, 29.56, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 28.7, 25.6, 25.3, 22.7, 20.9, 14.1 (Two carbon signals are missing due to the overlapping); **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₁H₄₀O₃SNa ([M+Na]⁺): 395.2590, found: 395.2591; **IR (ATR):** 2925, 2853, 1746, 1695, 1241 cm⁻¹.

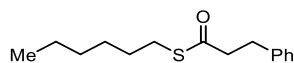
3-((3-(4-(Trifluoromethoxy)benzamido)propanoyl)thio)propyl acetate (73):



Following **GP4**, thioester **73** (16.0 mg, 81% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.82 (2H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 6.85 (1H, brs), 4.11 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.75 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.07 (3H, s), 1.92 (2H, tt, J = 6.6, 6.6 Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.9, 171.3, 166.1, 151.5, 132.7, 128.9, 120.6, 120.31 (q, J = 258.2 Hz), 62.2, 43.2, 36.0, 28.5, 25.3, 21.0; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₆H₁₈NO₅F₃SNa ([M+Na]⁺): 416.0750, found: 416.0746; **IR (ATR):** 3369, 1719, 1685, 1273 cm⁻¹.

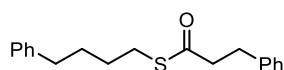
S-Hexyl 3-phenylpropanethioate (74):



Following **GP4**, thioester **74** (12.9 mg, 52% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.13 (5H, m), 3.03-2.90 (2H, m), 2.89-2.79 (4H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.37-1.21 (6H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.8, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 45.5, 31.5, 31.3, 29.5, 28.9, 28.4, 22.5, 14.0; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₅H₂₂OSNa ([M+Na]⁺): 273.1284, found: 273.1283; **IR (ATR):** 2955, 2927, 1690 cm⁻¹.

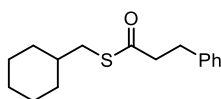
S-(4-Phenylbutyl) 3-phenylpropanethioate (75):



Following **GP4**, thioester **75** (30.2 mg, quant) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.24 (4H, m), 7.24-7.11 (6H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.72-1.53 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.7, 142.0, 140.1, 128.48, 128.45, 128.34, 128.29, 126.3, 125.8, 45.5, 35.3, 31.4, 30.4, 29.1, 28.7; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₉H₂₂OSNa ([M+Na]⁺): 321.1284, found: 321.1276; **IR (ATR):** 2936, 1685 cm⁻¹.

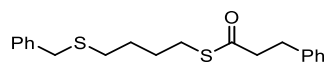
S-(Cyclohexylmethyl) 3-phenylpropanethioate (76):



Following **GP4**, thioester **76** (23.9 mg, 91% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.24 (2H, m), 7.23-7.14 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.77-1.61 (5H, m), 1.46-1.37 (1H, m), 1.27-1.08 (3H, m), 0.98-0.84 (2H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.8, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 45.5, 37.9, 35.7, 32.4, 31.5, 26.2, 26.0; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₃OS ([M+H]⁺): 263.1470, found: 263.1464; **IR (ATR):** 2922, 2851, 1688 cm⁻¹.

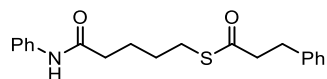
S-(4-(Benzylthio)butyl) 3-phenylpropanethioate (77):



Following **GP4**, thioester **77** (29.1 mg, 85% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.12 (10H, m), 3.69 (2H, s), 2.97 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.90-2.82 (4H, m), 2.40 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.69-1.51 (4H, m); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.5, 140.0, 138.4, 128.8, 128.50, 128.46, 128.3, 126.9, 126.3, 45.5, 36.2, 31.4, 30.7, 28.6, 28.4, 28.1; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₀H₂₄OS₂Na ([M+Na]⁺): 367.1161, found: 367.1146; **IR (ATR):** 2925, 2855, 1687, 1496, 1453 cm⁻¹.

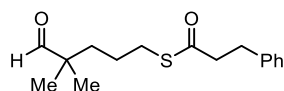
S-(5-Oxo-5-(phenylamino)pentyl) 3-phenylpropanethioate (78):



Following **GP4**, thioester **78** (32.1 mg, 94% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (1H, brs), 7.34-7.23 (4H, m), 7.22-7.15 (3H, m), 7.09 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.93-2.84 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.77 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.64 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 199.2, 170.9, 139.9, 137.9, 129.0, 128.5, 128.3, 126.3, 124.2, 119.7, 45.5, 36.8, 31.4, 29.0, 28.1, 24.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₀H₂₃NO₂SNa ([M+Na]⁺): 364.1342, found: 364.1326; **IR (ATR):** 3300, 2925, 1685, 1662, 1600, 1543, 1498, 1442 cm⁻¹.

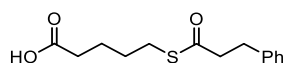
S-(4,4-Dimethyl-5-oxopentyl) 3-phenylpropanethioate (79):



Following **GP4**, thioester **79** (13.3 mg, 48% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (1H, s), 7.31-7.25 (2H, m), 7.23-7.16 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.89-2.83 (4H, m), 1.52-1.44 (4H, m), 1.04 (6H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 205.8, 198.4, 140.0, 128.5, 128.3, 126.3, 45.6, 45.5, 36.0, 31.4, 29.1, 24.6, 21.3; **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₁₆H₂₃O₂S ([M+H]⁺): 279.1419, found: 279.1413; **IR (ATR):** 2927, 1728, 1689 cm⁻¹.

5-(3-Phenylpropanoyl)thiopentanoic acid (80):

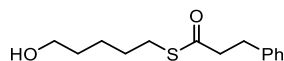


Following **GP4**, thioester **80** (24.2 mg, 91% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11.06 (1H, brs), 7.35-7.12 (5H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.92-2.83 (4H,

m), 2.37 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.74-1.58 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 179.5, 140.0, 128.5, 128.3, 126.3, 45.5, 33.4, 31.4, 28.9, 28.3, 23.6; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 267.1055, found: 267.1060; **IR (ATR)**: 2930, 1705, 1695 cm^{-1} .

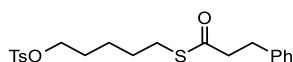
***S*-(5-Hydroxypentyl) 3-phenylpropanethioate (81):**



Following **GP4**, thioester **81** (23.0 mg, 91% yield) was obtained as yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.24 (2H, m), 7.24-7.15 (3H, m), 3.64 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.94-2.83 (4H, m), 1.65-1.52 (4H, m), 1.48-1.38 (2H, m), 1.33 (1H, brs); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 198.7, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 62.7, 45.5, 32.1, 31.4, 29.3, 28.7, 24.9; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 253.1262, found: 253.1267; **IR (ATR)**: 3353, 2929, 2859, 1688, 1046 cm^{-1} .

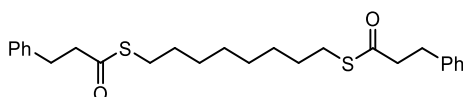
***S*-(5-(Tosyloxy)pentyl) 3-phenylpropanethioate (82):**



Following **GP4**, thioester **82** (26.7 mg, 66% yield) was obtained as yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 7.23-7.14 (3H, m), 4.01 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.88-2.78 (4H, m), 2.45 (3H, s), 1.64 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.50 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.39-1.32 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 198.5, 144.7, 140.0, 133.0, 129.8, 128.5, 128.3, 127.9, 126.3, 70.2, 45.5, 31.4, 28.9, 28.4, 28.3, 24.5, 21.6; **HRMS (FAB) m/z** : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 407.1351, found: 407.1345; **IR (ATR)**: 2926, 1686, 1360, 1189, 1177 cm^{-1} .

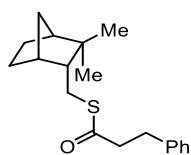
***S,S'*-(Octane-1,8-diyl) bis(3-phenylpropanethioate) (83):**



Following **GP4**, thioester **83** (26.4 mg, 60% yield) was obtained as yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.24 (4H, m), 7.24-7.16 (6H, m), 2.97 (4H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.92-2.80 (8H, m), 1.61-1.49 (4H, m), 1.38-1.23 (8H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 198.8, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 45.5, 31.5, 29.5, 28.9, 28.9, 28.7; **HRMS (ESI) m/z** : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 465.1892, found: 465.1899; **IR (ATR)**: 2926, 2854, 1685 cm^{-1} .

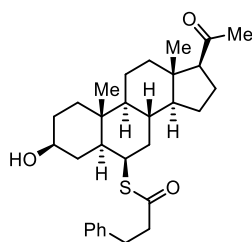
***S*-(((1*R*,2*S*,4*S*)-3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl) 3-phenylpropanethioate (84):**



Following **GP4**, thioester **84** (28.5 mg, 94% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.24 (2H, m), 7.23-7.15 (3H, m), 3.00-2.90 (3H, m), 2.90-2.80 (3H, m), 2.15 (1H, s), 1.76 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.63-1.51 (3H, m), 1.34-1.21 (3H, m), 1.16 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 0.97 (3H, s), 0.87 (3H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 198.8, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 49.7, 49.2, 45.5, 41.7, 37.6, 36.9, 32.2, 31.5, 27.3, 24.6, 21.2, 20.0; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₉H₂₆OSNa ([M+Na]⁺): 325.1597, found: 325.1582; **IR (ATR):** 2954, 1685 cm⁻¹.

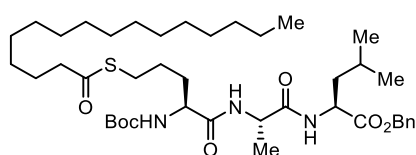
***S*-((3*S*,5*S*,6*R*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-Acetyl-3-hydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-6-yl) 3-phenylpropanethioate (85):**



Following **GP4**, thioester **85** (33.3 mg, 69% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (2H, m), 7.23-7.16 (3H, m), 3.85 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.67-3.62 (1H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.52 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 2.16 (1H, q, $J = 9.6$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.04-1.98 (1H, m), 1.81 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 1.75-1.67 (2H, m), 1.67-1.44 (7H, m), 1.43-1.30 (4H, m), 1.25 (1H, s), 1.17 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 0.99 (1H, td, $J = 13.6, 3.4$ Hz), 0.87 (3H, s), 0.76-0.68 (1H, m), 0.62 (3H, s); **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 209.5, 198.4, 140.0, 128.5, 128.3, 126.3, 71.0, 63.7, 55.9, 53.9, 46.2, 45.7, 44.5, 44.2, 39.5, 38.8, 38.3, 36.4, 36.1, 32.1, 31.6, 31.5, 31.1, 24.4, 22.7, 21.0, 15.3, 13.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₃₀H₄₂O₃SNa ([M+Na]⁺): 505.2747, found: 505.2729; **IR (ATR):** 3381, 2933, 2850, 1685, 1050 cm⁻¹; **Optical Rotation:** [α]_D²⁵ +1.60 (c 0.53, CHCl₃).

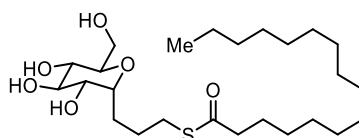
Benzyl ((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-(palmitoylthio)pentanoyl)-*L*-alanyl-*L*-leucinate (86):



Following **GP4**, thioester **86** (30.2 mg, 79% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.31 (5H, m), 6.80 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.13 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.60 (1H, td, J = 8.6, 5.2 Hz), 4.50-4.42 (1H, m), 4.27-4.10 (1H, m), 3.01-2.93 (1H, m), 2.86-2.78 (1H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.75-1.50 (7H, m), 1.44 (9H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.26-1.24 (26H, m), 0.96-0.86 (9H, m); **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ 200.4, 172.5, 171.9, 171.6, 155.7, 135.3, 128.5, 128.4, 128.2, 80.2, 67.0, 53.5, 50.9, 48.8, 44.1, 41.2, 31.9, 31.4, 29.64, 29.62, 29.57, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 28.3, 27.9, 25.9, 25.6, 24.7, 22.8, 22.7, 21.8, 17.7, 14.1. (Two carbon signals were not observed due to the overlapping); **HRMS (FAB) m/z :** calcd. for C₄₂H₇₂N₃O₇S ([M+H]⁺): 762.5091, found: 762.5095; **IR (ATR):** 3303, 2925, 2853, 1742, 1691, 1645, 1526 cm⁻¹; **Melting Point:** 71.2-71.5 °C; **Optical Rotation:** [α]_D²⁶ -23.2 (c 1.71, CHCl₃).

***S*-(3-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-Trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propyl)hexadecanethioate (**87**):**

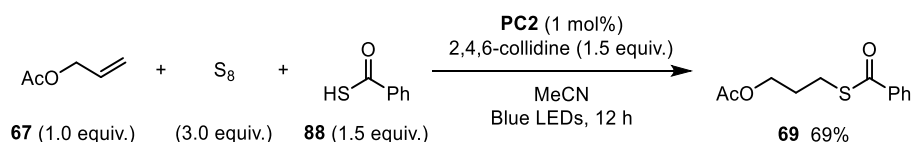


Following **GP4**, thioester **87** (12.1 mg, 51% yield) was obtained as white solid.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 3.86 (0.84H, dt, J = 9.0, 5.9 Hz), 3.82 (0.16H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 3.76 (0.84H, dd, J = 11.7, 2.8 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 11.7, 6.2 Hz), 3.56 (0.84H, dd, J = 9.3, 5.9 Hz), 3.49 (0.84H, t, J = 9.3 Hz), 3.39-3.34 (0.84H, m), 3.30-3.27 (0.16H, m), 3.23 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.19-3.16 (0.16H, m), 3.12 (0.16H, td, J = 9.1, 2.5 Hz), 3.02 (0.16H, t, J = 9.0 Hz), 2.98-2.88 (2H, m), 2.57-2.51 (2H, m), 1.80-1.67 (3H, m), 1.67-1.53 (3H, m), 1.40-1.16 (24H, m), 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz); **¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD):** δ 171.7, 76.0, 75.0, 74.5, 72.2, 71.0, 70.9, 70.2, 69.1, 68.5, 68.2, 61.2, 46.6, 37.1, 36.3, 35.28, 35.26, 35.2, 35.11, 35.05, 35.0, 34.7, 34.4, 34.3, 32.3, 32.2, 32.1, 30.3, 29.7, 22.2; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₅H₄₈O₆SNa ([M+Na]⁺): 499.3064, found: 499.3046; **IR (ATR):** 3369, 2920, 2851, 1686 cm⁻¹; **Melting Point:** 92.4-95.4 °C.

11. Mechanistic Analysis

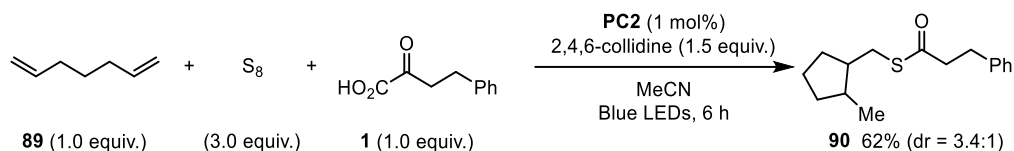
a) Use of Thioacid Instead of α -Ketoacid



According to **GP4**, olefin **67** (10.8 μ L, 0.100 mmol, 1.0 equiv.) reacted with thioacid **88** (17.6 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.), elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), 2,4,6-collidine (19.8 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.) and **PC2** (1.1 mg, 0.00098 mmol, 1 mol%) in MeCN (1 mL) under blue LEDs irradiation for 12 hours.

Yield: 16.5 mg, 0.0692 mmol, 69% yield

b) Radical Clock Experiment



According to **GP4**, diene **89** (13.5 μ L, 0.100 mmol, 1.0 equiv.) reacted with α -ketoacid **2** (17.8 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv.), elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), 2,4,6-collidine (19.8 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.), **PC2** (1.1 mg, 0.00098 mmol, 1 mol%) in MeCN (1 mL) under blue LEDs irradiation for 6 hours. The crude residue was purified by column chromatography (SiO_2 , 10 mL, 10% EtOAc/hexane) to afford **90** (dr = 3.4:1) as a yellow oil.

Yield: 16.2 mg, 0.0617 mmol, 62 % yield.

S-(2-Methylcyclopentyl)methyl 3-phenylpropanethioate (**90**):

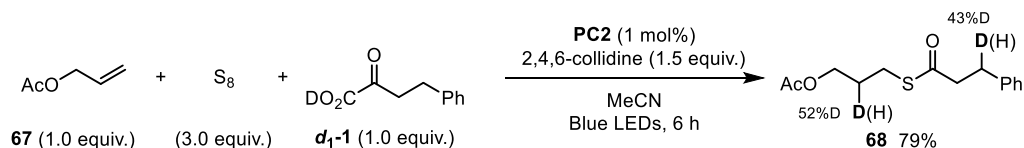
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.24 (2H, m), 7.24-7.15 (3H, m), (0.23H, dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95-2.75 (4H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.91-1.09 (6.57H, m), 1.00 (0.69H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.85 (2.31H, d, $J = 7.4$ Hz).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 199.0, 198.9, 140.1, 128.5, 128.3, 126.3, 46.9, 45.54, 45.51, 42.8, 40.0, 36.2, 34.7, 33.3, 33.2, 31.9, 31.5, 30.3, 29.8, 23.4, 22.5, 19.3, 14.9.

HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{16}H_{22}OSNa$ 285.1284; Found: 285.1270.

IR (ATR): 2953, 2869, 1687 cm^{-1}

c) Deuterium Labeling Experiment

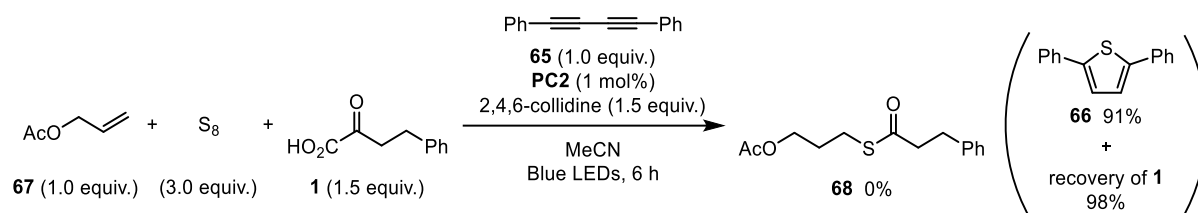


α -Ketoacid **d₁-1** was prepared from α -ketoacid **2** by the treatment with D_2O ⁶⁸. According to **GP4**, olefin **67** (10.8 μ L, 0.100 mmol, 1.0 equiv.) reacted with α -ketoacid **d₁-1** (26.9 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv.), elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), 2,4,6-collidine (19.8 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.) and **PC2** (1.1 mg,

0.00098 mmol, 1 mol%) in MeCN (1 mL) under blue LEDs irradiation for 6 hours. The ratio of deuteration was determined by ^1H NMR spectra.

Yield: 21.1 mg, 0.0792 mmol, 79% yield.

d) Addition of 1,3-Diyne



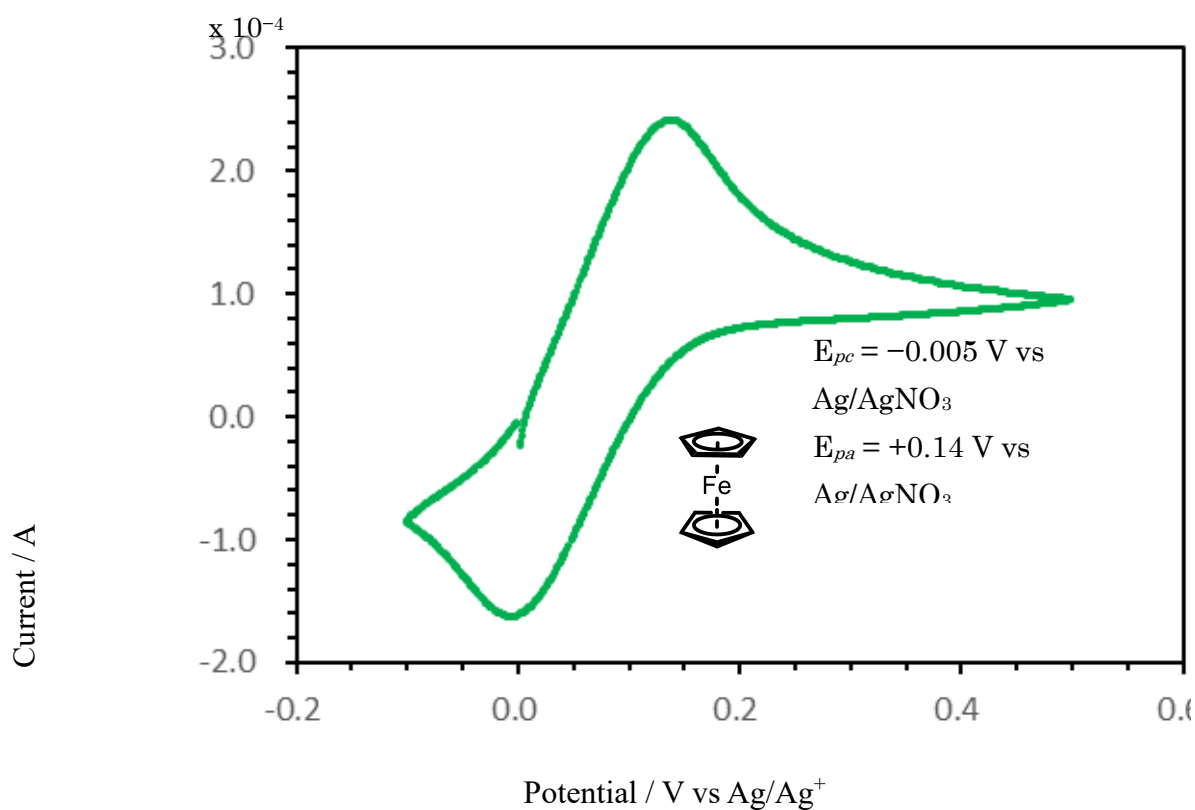
According to **GP4**, olefin **67** (5.4 μL 0.050 mmol, 1.0 equiv.) reacted with α -ketoacid **1** (13.4 mg, 0.0750 mmol, 1.5 equiv.), elemental sulfur (4.8 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv.), 2,4,6-collidine (9.9 μL , 0.075 mmol, 1.5 equiv.), **PC2** (0.6 mg, 0.0005 mmol, 1 mol%), and 1,4-diphenyl-1,3-diyne **65** (10.1 mg, 0.0500 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (0.5 mL) under blue LEDs irradiation for 6 hours. A traceable amount of thioester **68** was not observed on TLC and ^1H NMR spectra of the crude mixture and the yield of 1,4-diphenylthiophene **66**^{10b} and recovered α -ketoacid **1** was determined by ^1H NMR spectra of the crude mixture using dimethyl terephthalate (5.68 mg, 0.0292 mmol) as an internal standard.

NMR Yield: **68** 0% yield; **1** 0.0736 mmol, 98% rsm; **66** 0.0453 mmol, 91% yield.

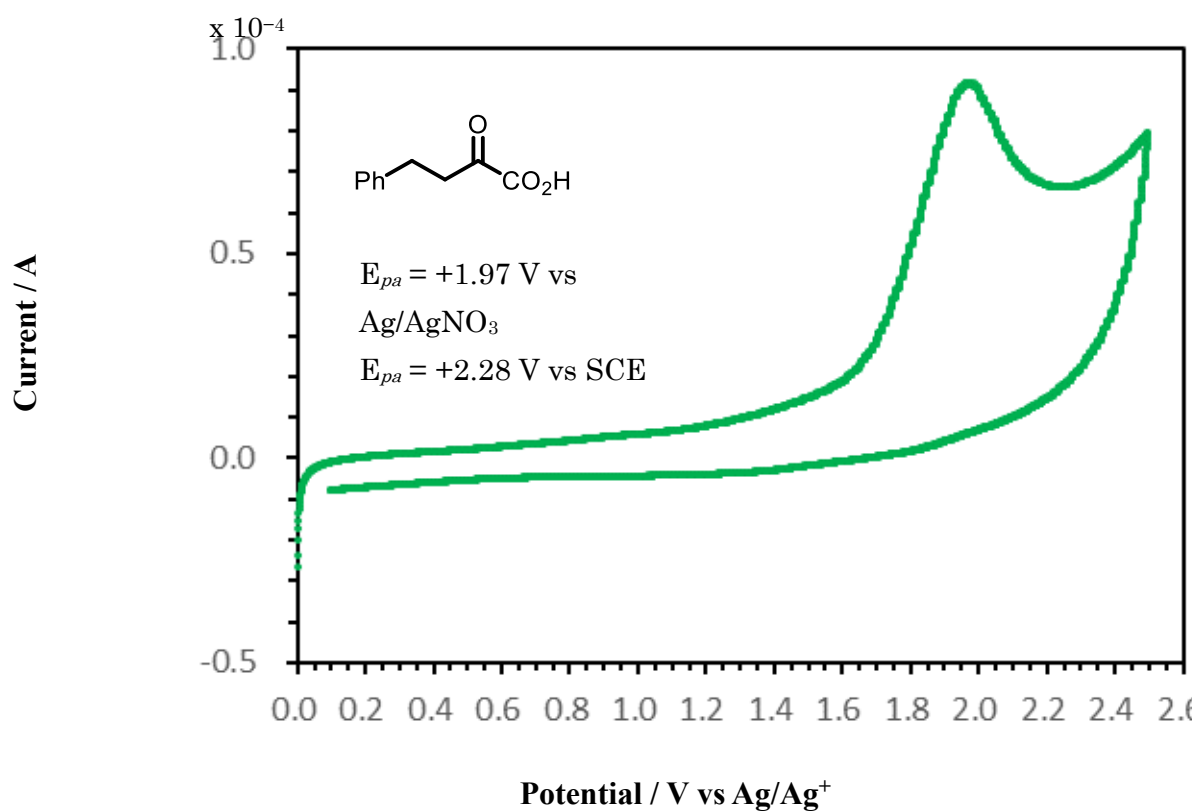
12. Cyclic Voltammetry and Determination of Redox Potentials

Cyclic voltammetry (CV) was performed using a BioLogic VSP potentiostat with a glassy carbon working electrode, a Ag/Ag⁺ reference electrode (0.1 M AgNO₃ + 0.1 M TBAP in MeCN), and a Pt wire counter electrode (EC Frontier CO., Ltd.). All measurements were taken at room temperature in a 10 mM MeCN solution of the substrate containing 100 mM of tetrabutylammonium hexfluorophosphate as supporting electrolyte. The scan rate was 80 mV/s. For conversion to the SCE couple, it is known that Fc/Fc⁺ is 380 mV more positive than SCE in MeCN⁶⁹ and we found that the Fc/Fc⁺ is 65 mV more positive than Ag/Ag⁺ in MeCN shown as below; 315 mV may be added to obtained potentials in Ag/Ag⁺ in order to determine potentials against SCE.

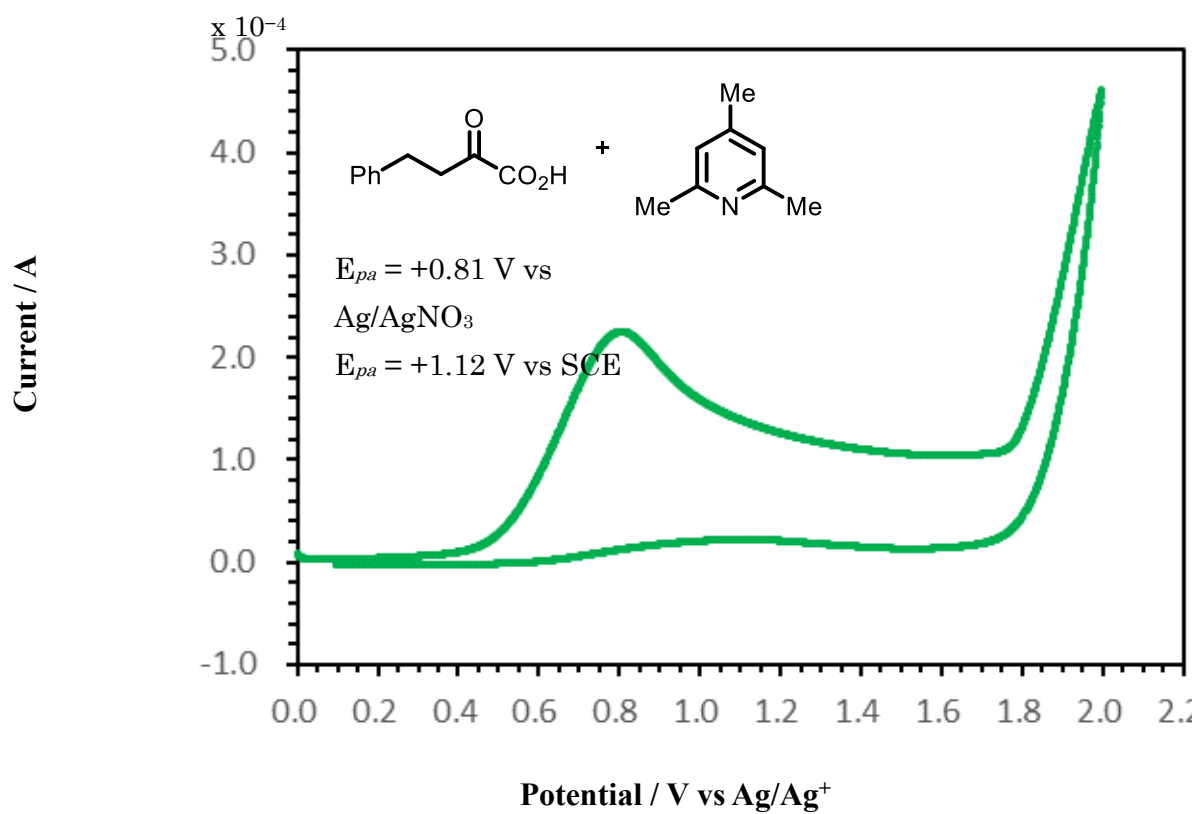
Ferrocene:



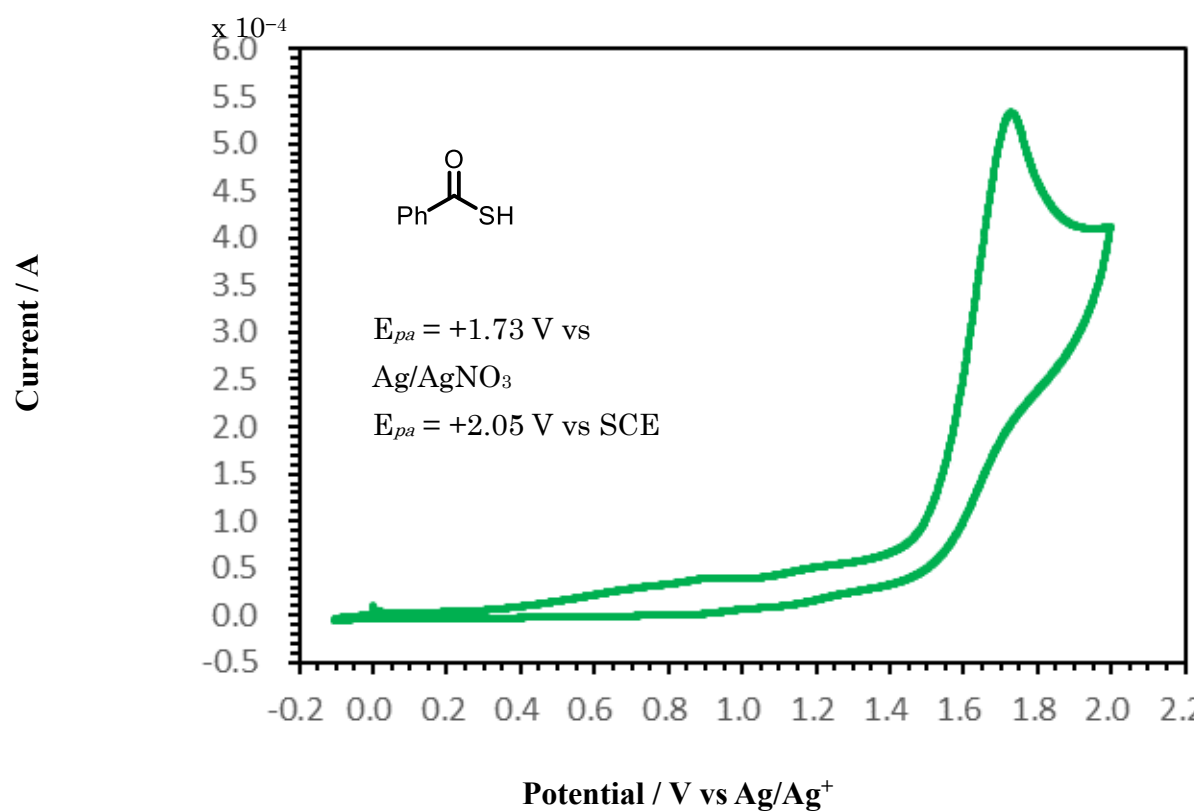
Ketoacid 1:



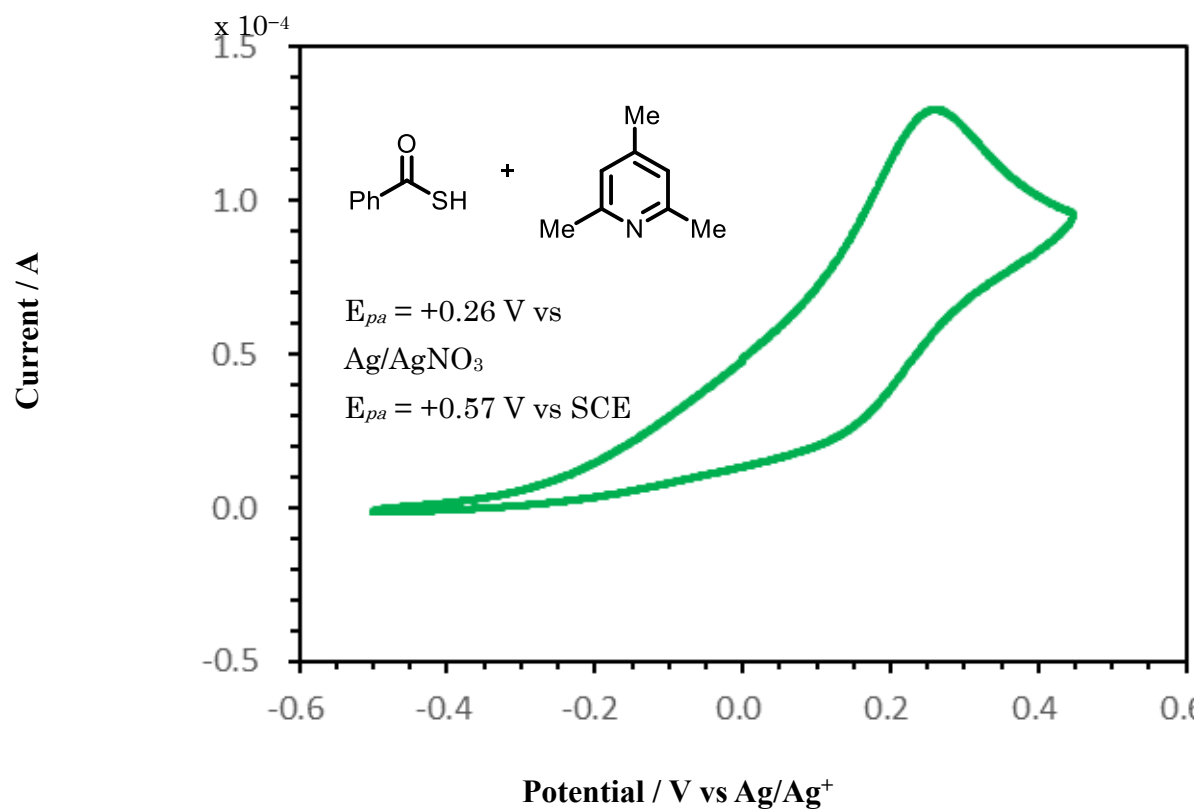
Ketoacid 1 + 2,4,6-Collidine (1:1):



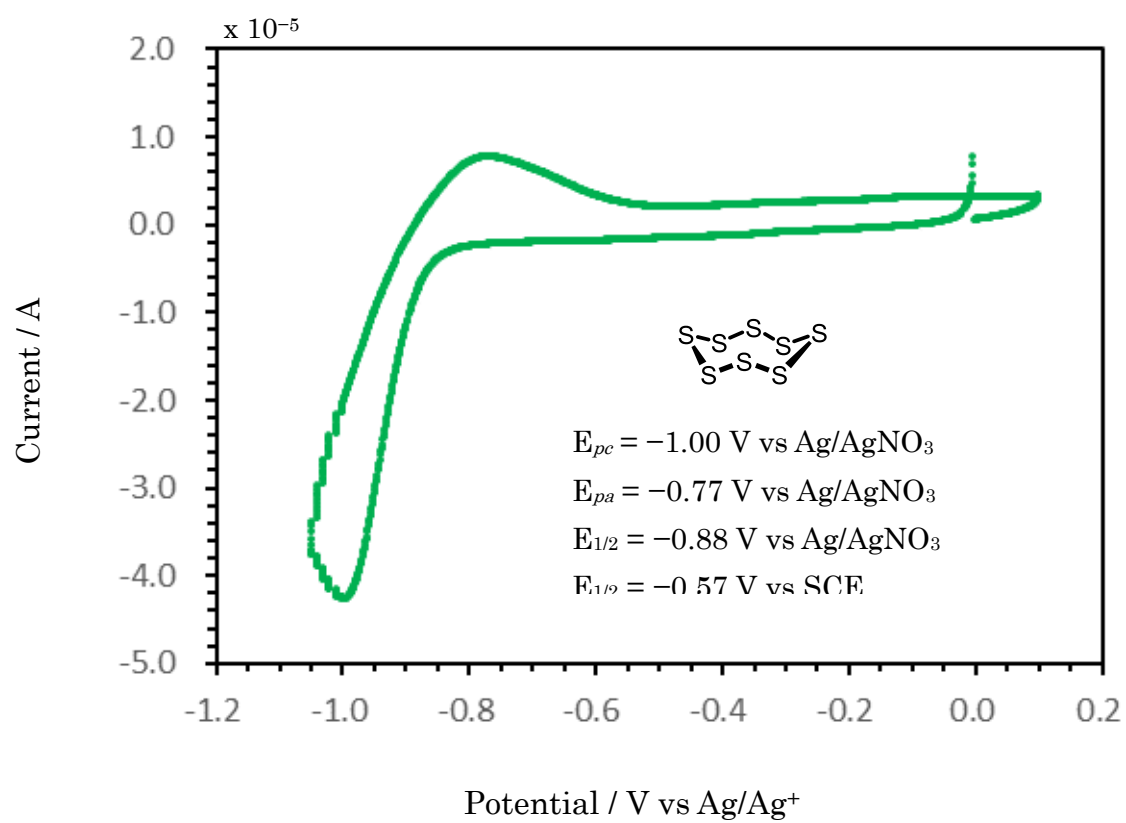
Thioacid 88:



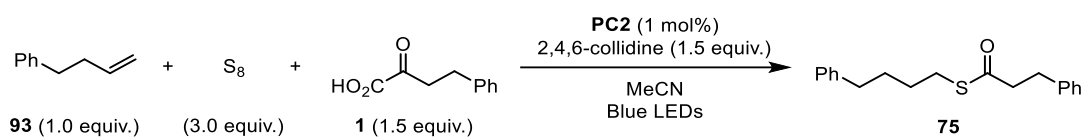
Thioacid 88 + 2,4,6-Collidine (1:1):



Elemental Sulfur (S₈):



13. Light On-Off Experiment



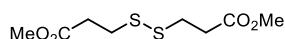
According to **GP4**, olefin **93** (15.0 μ L, 0.100 mmol, 1.0 equiv.) reacted with α -ketoacid **1** (26.7 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv.), elemental sulfur (9.6 mg, 0.30 mmol, 3.0 equiv.), 2,4,6-collidine (19.8 μ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv.), and **PC2** (1.1 mg, 0.00098 mmol, 1 mol%) in MeCN (1 mL) under blue LEDs irradiation. After stirring for 30 min, the light was switched off and the mixture was stirred for 15 min in the dark. Then the light was switched on then the mixture was stirred for 15 min and the light on-off was repeated every 15 min. The reaction was monitored by Mettler Toledo React IR 702L. The consumption of substrate and the formation of product during the reaction were followed by monitoring the changes in the peaks relating to the carbonyl groups of α -ketoacid **2** (1713 cm^{-1}) and thioester **75** (1691 cm^{-1}).

14. Photocatalytic Deprotection

General Procedure 5 (GP5):

An oven dried vial (19 \times 100 mm) equipped with a stir bar was charged with trityl-protected thiol, [Mes-Acr⁺-Me][ClO₄⁻] (4 mol%), and anhydrous CH₂Cl₂ (6.0 mL). The vial was sealed with a septum and Parafilm. The mixture was sonicated for 5–10 min and degassed by three cycles of freeze-pump-thaw. The mixture was irradiated by 440 nm LEDs (2 lamps at full power) with rapid stirring (800 rpm). After 6 h, the volatiles were removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by column chromatography.

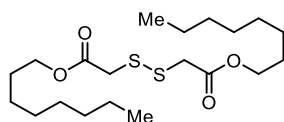
Dimethyl 3,3'-Disulfanediyldipropanoate (**92**):



Following **GP5**, disulfide **92** (30.1 mg, 84% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 6 H), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 4 H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 4 H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 140.2, 128.8, 128.7, 126.6, 40.3, 35.9; HRMS (EI) m/z : calcd. for C₁₆H₁₈S₂ ([M]⁺): 274.0844, found: 274.0854.

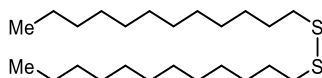
Diocetyl 2,2'-Disulfanediylacetate (**93**):



Following **GP5**, disulfide **93** (43.9 mg, 72% yield) was obtained as yellow oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 4 H), 3.58 (s, 4 H), 1.72–1.60 (m, 4 H), 1.45–1.13 (m, 20 H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 6 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 169.6, 66.0, 41.6, 31.9, 29.9, 29.3, 28.7, 26.0, 22.8, 14.2; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₀H₃₈O₄NaS₂ ([M+Na]⁺): 429.2104, found: 429.2101.

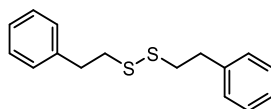
1,2-Didodecyldisulfane (**94**):



Following **GP5**, disulfide **94** (24.6 mg, 61% yield) was obtained as white solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷²

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.68 (t, 4 H), 1.67 (q, J = 7.2 Hz, 4 H), 1.48–1.16 (m, 36 H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 39.4, 32.1, 29.8, 29.79, 29.76, 29.7, 29.5, 29.4, 29.4, 28.7, 22.9, 14.3; **HRMS (EI) m/z :** calcd. for C₂₄H₅₀S₂ ([M]⁺): 402.3348, found: 402.3357; **Melting Point:** 35.0–35.6 °C.

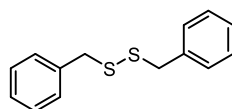
1,2-Diphenethyldisulfane (**95**):



Following **GP5**, disulfide **95** (30.7 mg, 75% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35–7.27 (m, 4 H), 7.25–7.18 (m, 6 H), 3.04–2.91 (m, 8 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 140.2, 128.8, 128.7, 126.6, 40.3, 35.9; **HRMS (EI) m/z :** calcd. for C₁₆H₁₈S₂ ([M]⁺): 274.0844, found: 274.0844.

1,2-Dibenzylidysulfane (**96**):

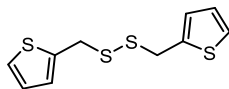


Following **GP5**, disulfide **96** (21.8 mg, 59% yield) was obtained as yellow solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.21 (m, 10 H), 3.62 (s, 4 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 137.5,

129.6, 128.6, 127.6, 43.4; **HRMS (EI) *m/z***: calcd. for C₁₄H₂₄S₂ ([M]⁺): 245.0453, found: 245.0458; **Melting Point**: 66.6-67.8 °C.

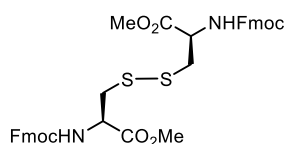
1,2-Bis(thiophen-2-ylmethyl)disulfane (97):



Following **GP5**, disulfide **97** (29.8 mg, 77% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27–7.20 (m, 2 H), 6.98–6.92 (m, 4 H), 3.87 (s, 4 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 139.9, 127.4, 127.1, 125.8, 37.8; **HRMS (EI) *m/z***: calcd. for C₁₀H₁₀S₄ ([M]⁺): 256.9582, found: 256.9588.

Dimethyl 3,3'-Disulfanediyldi(2R,2'R)-bis(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propanoate (98):



Following **GP5**, disulfide **98** (96.4 mg, 90% yield) was obtained as brown solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷³

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 4 H), 7.67–7.48 (m, 4 H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H), 7.35–7.19 (m, 4 H), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.80–4.61 (m, 2 H), 4.50–4.34 (m, 4 H), 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.76 (s, 6 H), 3.19 (d, *J* = 4.1 Hz, 4 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ 170.9, 155.8, 143.9, 143.8, 141.4, 127.9, 127.2, 125.2, 120.1, 67.4, 53.3, 53.0, 47.2, 41.2; **HRMS (EI) *m/z***: calcd. for C₃₈H₃₆N₂O₈S₂ ([M]⁺): 712.1908, found: 712.1922; **Melting Point**: 98.4-98.8 °C.

1,4,5-Oxadithiepane (99):



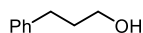
According to **GP5**, after completion, the solvent was removed under reduced pressure and 1,3,5-trimethoxybenzene (1.0 equiv) was added to the reaction vessel as an internal standard. The residue was dissolved in CDCl₃ (500 μL) and analyzed by ¹H-NMR spectroscopy which showed that **99** was formed in 92% yield. After several attempts, only small amounts **99** were isolated for characterization by column chromatography due to co-elution of unreacted starting material and unidentified side products. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁴

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.22–4.00 (m, 4 H), 3.11–2.93 (m, 4 H). **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 72.7, 41.2; **¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ 72.7, 41.2; **HRMS (EI) *m/z*:** calcd. for C₄H₈OS₂ ([M]⁺): 136.0011, found: 136.0024.

General Procedure 6 (GP6):

An oven dried vial (19 × 100 mm) equipped with a stir bar was charged with trityl-protected alcohol (300 μ mol, 1.0 equiv) and TPP⁺ BF₄⁻ (2.38 mg, 6.00 μ mol, 0.02 equiv). Subsequently, MeCN or CH₂Cl₂ (anhyd, 6.0 mL) was added and the vessel was sealed with a septum and Parafilm. The mixture was sonicated for 5 min, then degassed by bubbling argon for 10 min (MeCN) or by three cycles of freeze-pump-thaw (CH₂Cl₂). The mixture was irradiated by 440 nm LEDs (1 lamp at full power) with rapid stirring (800 rpm). After 2 h, the solvent was removed, and the crude mixture was purified by flash column chromatography.

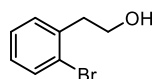
3-Phenylpropan-1-ol (101):



Following GP6, alcohol **101** (34.0 mg, 83% yield) was obtained as yellow oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (m, 2 H), 7.29–7.12 (m, 3 H), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 2.86–2.66 (m, 2 H), 2.05–1.77 (m, 2 H), 1.45 (bs, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 141.9, 128.4, 128.4, 125.8, 61.9, 34.2, 32.1; **HRMS (EI) *m/z*:** calcd. for C₉H₁₂O ([M]⁺): 136.0883, found: 136.0889.

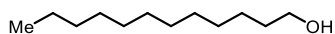
2-(2-Bromophenyl)ethan-1-ol (102):



Following GP6, alcohol **102** (50.7 mg, 84% yield) was obtained as colorless oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.30–7.21 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 1.63–1.48 (m, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 137.9, 133.1, 131.4, 128.3, 127.6, 124.8, 62.2, 39.5; **HRMS (ESI) *m/z*:** calcd. for C₈H₉BrNaO ([M+Na]⁺): 222.9729; found: 222.9726.

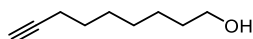
Dodecan-1-ol (103):



Following **GP6**, alcohol **103** (50.3 mg, 90% yield) was obtained as a white crystalline solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (m, 2 H), 1.67–1.45 (m, 3 H), 1.41–1.18 (m, 18 H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 63.1, 32.9, 32.1, 29.86, 29.83, 29.75, 29.72, 29.6, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2; **HRMS (EI) m/z :** calcd. for C₁₂H₂₆O ($[M]^+$): 186.1978, found: 186.1978; **Melting Point:** 24.0–25.1 °C.

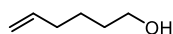
Dec-9-yn-1-ol (104)



Following **GP6**, alcohol **104** (39.8 mg, 86% yield) was obtained as colorless liquid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.70 (s, 1 H), 1.62–1.43 (m, 4 H), 1.43–1.25 (m, 8 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 84.8, 68.2, 63.0, 32.8, 29.4, 29.1, 28.5, 25.8, 18.5; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₀H₁₈KO ($[M+K]^+$): 193.0989, found: 193.0981.

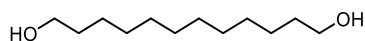
Hex-5-en-1-ol (105):



Following **GP6**, alcohol **105** (24.4 mg, 81% yield) was obtained as colorless liquid. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.80 (m, 1 H), 5.10–4.88 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.13–2.02 (m, 2 H), 1.83–1.67 (m, 1 H), 1.60–1.53 (m, 2 H), 1.49–1.40 (m, 2 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 138.8, 114.7, 62.9, 33.6, 32.3, 25.1.

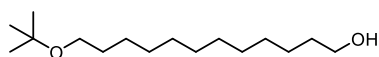
Dodecane-1,12-diol (106)



Following **GP6**, alcohol **106** (50.4 mg, 83% yield) was obtained as a white solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 1.63–1.50 (m, 4 H), 1.43 (s, 2 H), 1.37–1.20 (m, 16 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 63.2, 32.9, 29.7, 29.7, 29.5, 25.9; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₂H₂₆NaO₂ ($[M+Na]^+$): 225.1825, found: 225.1822; **Melting Point:** 82.8–83.6 °C.

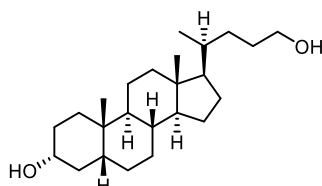
12-tert-Butoxydodecan-1-ol (107):



Following **GP6**, alcohol **107** (54.0 mg, 70% yield) was obtained as colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.60–1.47 (m, 4 H), 1.39–1.23 (m, 17 H), 1.18 (s, 9 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 72.6, 63.2, 61.8, 32.9, 30.8, 29.77, 29.74, 29.73, 29.70, 29.6, 27.7, 26.4, 25.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₆H₃₄NaO₂ ([M+Na]⁺): 281.2451, found: 281.2481.

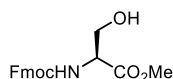
(3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((S)-5-Hydroxypentan-2-yl)- 10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol (108):



Following **GP6**, alcohol **108** (90.0 mg, 83% yield) was obtained as a white crystalline solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸⁰

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.52 (m, 3 H), 2.06–0.99 (m, 28 H), 0.94 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.69 (s, 3 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD):** δ 71.8, 62.9, 57.3, 57.0, 43.2, 42.9, 41.3, 40.9, 36.6, 36.5, 36.4, 35.8, 35.0, 32.6, 30.6, 29.6, 28.7, 27.7, 27.0, 24.7, 23.3, 21.3, 18.6, 11.8; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₂₄H₄₂NaO₂ ([M+Na]⁺): 385.3077, found: 385.3092; **Melting Point:** 174.4–175.3 °C.

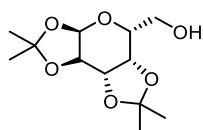
Methyl (((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-serinate (109)



Following **GP6**, alcohol **109** (93.6 mg, 94% yield) was obtained as a white crystalline solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 5.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.62–4.32 (m, 3 H), 4.21 (m, 1 H), 4.08–3.83 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.89 (s, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 171.2, 156.4, 143.9, 143.7, 141.4, 127.8, 127.2, 125.1, 120.1, 67.2, 63.1, 56.1, 52.8, 47.1; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₉H₂₀NO₅ ([M+H]⁺): 342.1336, found: 342.1349; **Melting Point:** 114.3–115.8 °C.

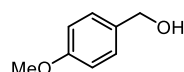
1,2:3,4-Di-O-isopropylidene-D-galactopyranose (110):



Following **GP6**, alcohol **110** (57.0 mg, 73% yield) was obtained as colorless syrup. Spectral data were consistent with the literature data.⁸²

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.54 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.59 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.93–3.78 (m, 2 H), 3.76–3.63 (m, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 1.5 Hz, 6 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 109.5, 108.8, 71.6, 70.8, 70.7, 68.2, 62.3, 26.1, 26.0, 25.0, 24.4; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₂H₂₀NaO₆ ([M+Na]⁺): 283.1152, found: 283.1173.

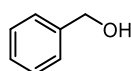
4-Methoxyphenylmethanol (111):



Following **GP6**, alcohol **111** (8.5 mg, 21% yield) was obtained as colorless oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁸³

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.20 (m, 2 H), 6.94–6.81 (m, 2 H), 4.61–4.53 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.16 (s, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 159.2, 133.2, 128.7, 113.9, 64.9, 55.4; **HRMS (EI) m/z :** calcd. for C₈H₁₀O₂ ([M]⁺): 138.0675, found: 138.0685.

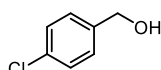
Phenylmethanol (112):



Following **GP6**, alcohol **112** (17.9 mg, 55% yield) was obtained as colorless oil. Spectral data were consistent with the literature data.⁷⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46–7.27 (m, 5 H), 4.73–4.61 (m, 2 H), 2.10 (s, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 140.9, 128.6, 127.7, 127.1, 65.3; **HRMS (EI) m/z :** calcd. for C₇H₈O ([M]⁺): 108.0570, found: 108.0573.

4-Chlorophenylmethanol (113):

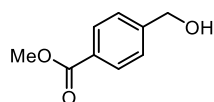


Following **GP6**, alcohol **113** (39.1 mg, 91% yield) was obtained as a white crystalline solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸³

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.25 (m, 4 H), 4.65 (s, 2 H), 1.91 (bs, 1 H); **¹³C-NMR (101 MHz,**

CDCl_3): δ 139.3, 133.4, 128.7, 128.4, 64.6; **HRMS (EI) m/z** : calcd. for $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}$ ($[\text{M}]^+$): 142.0180, found: 142.0180; **Melting Point**: 68.2-70.6 $^\circ\text{C}$.

Methyl 4-(Hydroxymethyl)benzoate (**114**):

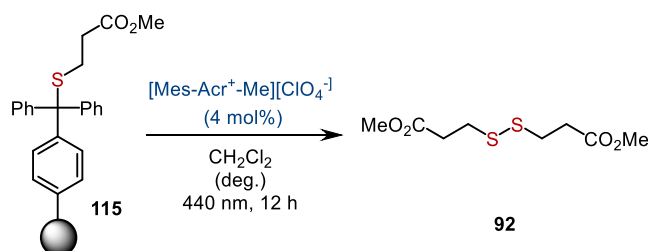


Following **GP6**, alcohol **114** (43.8 mg, 88% yield) was obtained as a pale yellow crystalline solid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸³

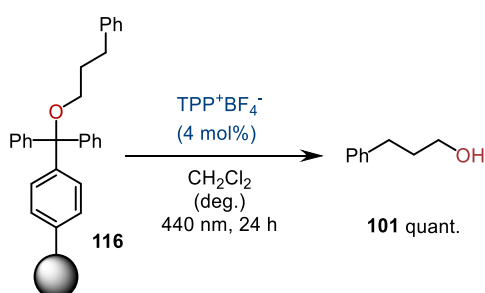
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23–7.78 (m, 2 H), 7.57–7.30 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.07 (s, 1 H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3):** δ 167.2, 146.3, 129.8, 129.1, 126.5, 64.4, 52.2; **HRMS (ESI) m/z** : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 167.0703, found: 167.0703; **Melting Point**: 46.4-47.1 $^\circ\text{C}$.

15. Cleavage of trityl resins

Photocatalytic resin cleavage



An oven dried vial (19 x 100 mm) equipped with a stir bar was charged with the loaded resin **115** (0.045 mmol), and $[\text{Mes-Acr-Me}^+][\text{ClO}_4^-]$ (0.741 mg, 0.18 μmol , 0.04 equiv). Subsequently, CH_2Cl_2 (anhydrous, 3.0 mL) was added and the vessel was sealed with a septum and Parafilm. The reaction mixture was sonicated for five minutes, followed by degassing by three cycles of freeze-pump-thaw. Thereafter, the reaction mixture was stirred at 800 rpm and irradiated with one 440 nm LED lamp at full power at room temperature. After 12 hours, the solvent was removed and 1,3,5-trimethoxybenzene (1.0 equiv) was added to the vial as an internal standard, dissolved in CDCl_3 (500 μL) and analyzed by ^1H NMR spectroscopy.



An oven dried vial (19 x 100 mm) equipped with a stir bar was charged with the loaded resin **116** (0.045 mmol), and TTP⁺ BF₄⁻ (0.713 mg, 0.18 μmol, 0.04 equiv.). Subsequently, CH₂Cl₂ (anhydrous, 3.0 mL) was added and the vessel was sealed with a septum and Parafilm. The reaction mixture was sonicated for five minutes, followed by degassing by three cycles of freeze-pump-thaw. Thereafter, the reaction mixture was stirred at 800 rpm and irradiated with one 440 nm LED lamp at full power at room temperature. After 24 h, the solvent was removed and 1,3,5-trimethoxybenzene (1.0 equiv) was added to the vial as an internal standard, dissolved in CDCl₃ (500 μL) and analyzed by ¹H NMR spectroscopy.

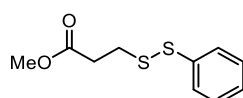
16. Mechanistic Studies

a) Synthesis of Unsymmetrical Disulfides

General Procedure 7 (GP7): Synthesis of Unsymmetrical Disulfides and Selenosulfides

An oven dried vial (19 × 100 mm) equipped with a stir bar was charged with trityl-protected thiol, [Mes-Acr⁺-Me][ClO₄⁻] (4 mol%), diphenyl dichalcogenide (0.60 mmol), and CH₂Cl₂ (anhyd, 6.0 mL). The vial was sealed with a septum and Parafilm. The mixture was sonicated for 5–10 min and degassed by three cycles of freeze-pumpthaw. The mixture was irradiated by 440 nm LEDs (2 lamps at full power) with rapid stirring (800 rpm). After 6 h, the volatiles were removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by column chromatography.

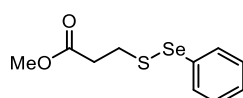
Methyl 3-(phenyldisulfaneyl)propanoate (**118**):



Following **GP7**, disulfide **118** (50.7 mg, 74% yield) was obtained as yellowish liquid. Spectral data were consistent with the literature data.⁸⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.2, 137.0, 129.2, 127.8, 127.1, 52.0, 33.7, 33.3; HRMS (EI) *m/z*: calcd. for C₁₀H₁₂O₂S₂ ([M]⁺): 228.0273, found: 228.0285.

Methyl 3-((phenylselanyl)thio)propanoate (**120**):



Following **GP7**, selenosulfide **120** (45.7 mg, 55% yield) was obtained as yellowish liquid. Spectral data were

consistent with the literature data.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 172.2, 131.9, 130.3, 129.4, 127.7, 52.0, 35.1, 32.5; **HRMS (ESI) m/z :** calcd. for C₁₀H₁₂O₂SeSNa ([M+Na]⁺): 298.9615, found: 298.9625.

参考文献

1. 現代有機硫黄化学 化学同人 高田十志和、村井利昭、小川悟、佐藤総一 編
2. Durckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 180–202.
3. Brosnan, J. T.; Brosnan, M. E. *J. Nutr.* **2006**, *136*, 1636–1640.
4. Hatahet, F.; Ruddock, L. W. *Antioxid Redox Signal* **2009**, *11*, 2807–2850.
5. Ida, T.; Sawa, T.; Ihara, H.; Akaike, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, 7606–7611.
6. Nguyen, T. B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1066–1130.
7. Chung, W. J.; Griebel, J. J.; Kim, E. T.; Yoon, H.; Simmonds, A. G.; Ji, H. J.; Dirlam, P. T.; Glass, R. S.; Wie, J. J.; Nguyen, N. A.; Guralnick, B. W.; Park, J.; Somogyi, A.; Theato, P.; Mackay, M. E.; Sung, Y.-E.; Char, K.; Pyun, J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 518–524.
8. Meyer, B. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 429–451.
9. For a recent review on organic reactions involving elemental sulfur, see: (a) Nguyen, T. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3448–3484. (b) Liu, S.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Synlett* **2021**, *32*, 142–158.
10. For recent reports on organic reactions involving elemental sulfur, see: (a) Shields, T. C.; Kurtz, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5415–5416. (b) Zhang, G.; Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6156–6159. (c) Arisawa, M.; Ichikawa, T.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5318–5321. (d) Olah, G. A.; Wang, Q.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3697–3698. (e) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064–3067.
11. For a recent review on photocatalyst for organic reactions, see: (a) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926. (b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
12. For reviews on thioamides as amide bioisosteres, see: (a) Mahanta, N.; Szantai-Kis, D. M.; Petersson, E. J.; Mitchell, D. A. *ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 142–163. (b) Choudhary, A.; Raines, R. T. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1801–1807.
13. For reviews on the effects of thioamide backbone substitution, see: (a) Walters, C. R.; Szantai-Kis, D. M.; Zhang, Y.; Reinert, Z. E.; Horne, W. S.; Chenowetha, D. M.; Petersson, E. J. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 2868–2877. (b) Mahanta, N.; Szantai-Kis, D. M.; Petersson, E. J.; Mitchell, D. A. *ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 142–163.
14. For selected reports on the effect of introducing thioamide groups into bioactive molecules, see: (a) Jing, H.; Hu, J.; He, B.; Negron Abril, Y. L.; Stupinski, J.; Weiser, K.; Carbonaro, M.; Chiang, Y.-L.; Southard, T.; Giannakakou, P.; Weiss, R. S.; Lin, H. *Cancer Cell* **2016**, *29*, 297–310. (b) Chen, X.; Mietlicki-Baase, E. G.; Barrett, T. M.; McGrath, L. E.; Koch-Laskowski, K.; Ferrie, J. J.; Hayes, M. R.;

- Petersson, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16688–16695. (c) Verma, H.; Khatri, B.; Chakraborti, S.; Chatterjee, J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2443–2451. (d) Spiegelman, N. A.; Hong, J. Y.; Hu, J.; Jing, H.; Wang, M.; Price, I. R.; Cao, J.; Yang, M.; Zhang, X.; Lin, H. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 744–748.
15. For selected reports on the O-S exchange reactions, see: (a) Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158. (b) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–5278.
 16. For selected reports on the Willgerodt–Kindler Reaction, see: (a) Willgerodt, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2467–2470. (b) Kindler, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1923**, *431*, 187–230. (c) Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7870–7880.
 17. For recent publications on the synthesis of thioamides, see: (a) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4274–4277. (b) Nguyen, T. B.; Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 310–313. (c) Guntreddi, T.; Vanjari, R.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3624–3627. (d) Wei, J.; Li, Y.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 340–343. (e) Xu, K.; Li, Z.; Cheng, F.; Zuo, Z.; Wang, T.; Wang, M.; Liu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2228–2231. (f) Morri, A. K.; Thummala, Y.; Adepu, R.; Sharma, G. V. M.; Ghosh, S.; Doddi, V. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7159–7163.
 18. (a) Mukherjee, S.; Verma, H.; Chatterjee, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3150–3153. (b) Yang, J.; Wang, C.; Xu, S.; Zhao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1382–1386. (c) Maini, R.; Kimura, H.; Takatsuji, R.; Katoh, T.; Goto, Y.; Suga, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20004–20008. (d) Yang, J.; Wang, C.; Yao, C.; Chen, C.; Hu, Y.; He, G.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1484–1494.
 19. Nanjo, T.; Kato, N.; Zhang, X.; Takemoto, Y. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 15504–15507.
 20. Aly, M. F.; Grigg, R. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 7271.
 21. Ogawa, S.; Yomoji, N.; Chida, S.; Sato, R. *Chemistry Letters*, **1994**, *23*, 507–510.
 22. Garcia, A. C.; Zakharov, L. N.; Pluth, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15324–15332.
 23. Yang, H.; Huang, J.; Song, Y.; Yao, H.; Huang, W.; Xue, X.; Jiang, L.; Jiang, Q.; Jiang, B.; Zhang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 14539–14547.
 24. For recent publications on the hydropersulfides, see: Chauvin, J.-P. R.; Griesser, M.; Pratt, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6484–6493,
 25. A Esseffar, M.; Herrero, R.; Quintanilla, E.; Davalos, J. Z.; Jimenez, P.; Abboud, J.-L. M.; Yáñez, M.; Mo, O. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 1796–1803.
 26. Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 7870–7880.
 27. Lin, Z.; Antemano, R. R.; Huguen, R. W.; Tianero, M. D. B.; Peraud, O.; Haygood, M. G.; Concepcion, G. P.; Olivera, B. M.; Light, A.; Schmidt, E. W. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1922–1926.
 28. Lee, S.-J.; Samala, M.; Woo, S. Y.; Hahn, D.; Kim, D.; Kadayat, T. M.; Jung, K.; Kim, J.; Kim, D.-S.; Kwon, S.; Kim, S.; Kim, K.-H.; Nam, S.-J.; Cho, S. J.; Chin, J. *ACS Omega* **2018**, *3*, 1970–1976.

29. For recent publications on the reaction using 1, 3-diynes with thiolates, see: (a) Tanga, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488–5490. (b) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252–8256. (c) Paixão, D. B.; Rampon, D. S.; Salles, H. D.; Soares, E. G. O.; Bilheri, F. N.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12922–12934.
30. Li, H.; Tang, X.; Pang, J. H.; Wu, X.; Yeow, E. K. L.; Wu, Jie.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 481–487.
31. For reviews on thioesters, see: (a) Franke, J.; Hertweck, C. *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 1179–1192. (b) Shokal, U.; Eleftherianos, I. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 759. (c) Agouridas, V.; El Mahdi, O.; Diemer, V.; Cargoët, M.; Monbaliu, J.-C. M.; Melnyk, O. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7328–7443.
32. Żądło-Dobrowolska, A.; Schmidt, N. G.; Kroutil, W. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1064–1068.
33. Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229–3231.
34. Vitale, J. P.; Wolckenhauer, S. A.; Do, N. M.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3255–3258.
35. Hauptmann, H.; Walter, W. F. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 347–404.
36. (a) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, *266*, 776–779. (b) Johnson, E. C. B.; Kent, S. B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6640–6646.
37. Kazemi, M.; Shiri, L. *J. Sulfur Chem.* **2015**, *36*, 613–623.
38. For selected reports on oxidative acylation reactions using aldehydes, see: (a) Takagi, M.; Goto, S.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 92–93. (b) Nambu, H.; Hata, K.; Matsugi, M.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 1082–1083. (c) Uno, T.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1901–1903. (d) Yi, C.-L.; Huang, Y.-T.; Lee, C.-F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2476–2484.
39. For selected reports on the carbonylative coupling of thiols, see: (a) Reppe, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 1–37. (b) Ogawa, A.; Kawakami, J.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380–12381. (c) Xiao, W.-J.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2609–2612. (d) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3530–3534. (e) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16794–16799.
40. For selected reports on thiol-ene reactions using thioacids, see: (a) Brown, R.; Jones, W. E.; Pinder, A. R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2123–2125. (b) Kanagasabapathy, S.; Sudalai, A.; Benicewicz, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3791–3794. (c) Weïwer, M.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 287–289. (d) Tyson, E. L.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2046–2050. (e) Levin, V. V.; Dilmann, A. D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8337–8343.
41. Zheng, T.-C.; Burkart, M.; Richardson, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 603–606.
42. (a) Savateev, A.; Kurpil, B.; Mishchenko, A.; Zhang, G.; Antonietti, M. A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3584–3591. (b) Kurpil, B.; Kumru, B.; Heil, T.; Antonietti, M.; Savateev, A. *Green Chem.* **2018**, *20*, 838–842.
43. Hanss, D.; Freys, J. C.; Bernardinelli, G.; Wenger, O. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4850–4859.

44. McCourt, R. O.; Scanlan, E. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15804–15810.
45. Lowry, M. S.; Goldsmith, J. I.; Slinker, J. D.; Rohl, R.; Pascal, Jr. R. A.; Malliaras, G. G.; Bernhard, S. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712–5719.
46. Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143–203.
47. Dedeian, K.; Djurovich, P. I.; Garces, F. O.; Carlson, G.; Watts, R. J. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1685–1687.
48. Singh, A.; Teegardin, K.; Kelly, M.; Prasad, K. S.; Krishnan, S.; Weaver, J. D. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 51–59.
49. Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268–271.
50. Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwata, R.; Souma, K.; Suzuki, N.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 601–603.
51. Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature* **2012**, *492*, 234–238.
52. Ishimatsu, R.; Matsunami, S.; Kasahara, T.; Mizuno, J.; Edura, T.; Adachi, C.; Nakano, K.; Imato, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6993–6996.
53. Maffei, V.; McCourt, R. O.; Petracca, R.; Laethem, O.; Camisasca, A.; Colavita, P. E.; Giordani, S.; Scanlan, E. M. *ACS Appl. Nano Mater.* **2018**, *1*, 4120–4126.
54. (a) Epling, G. A.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5909–5912. (b) Dharpure, P. D.; Bhowmick, A.; Warghude, P. K.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151407–151415. (c) Kamata, M.; Kato, Y.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4349–4352. (d) Krumb, M.; Kammer, L. M.; Forster, R.; Grundke, C.; Opatz, T. *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 101–104.
55. (a) Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5040–5042. (b) Liu, Z.; Zhang, Y.; Cai, Z.; Sun, H.; Cheng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 589–593. (c) Ahn, D. K.; Kang, Y. W.; Woo, S. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3612–3623.
56. Cavedon, C.; Sletten, E. T.; Madani, A.; Niemeyer, O.; Seeberger, P. H.; Pieber, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 514–518.
57. (a) Konrad, D. B.; Rühmann, K.-P.; Ando, H.; Hetzler, B. E.; Strassner, N.; Houk, K. N.; Matsuura, B. S.; Trauner, D. *Science* **2022**, *377*, 411–415. (b) Nicolaou, K. C.; Pan, S.; Shelke, Y.; Rigol, S.; Bao, R.; Das, D.; Ye, Q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2022**, *119*, e2208938119.
58. For a review on trityl protected groups, see: (a) Wuts, P. G.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed*; Wiley: Hoboken, **2006**. (b) Shchepinov, M. S.; Korshun, V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 170–180.
59. Horn, M.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 979–988.
60. Lanzi, M.; Merad, J.; Boyarskaya, D. V.; Maestri, G.; Allain, C.; Masson, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5247–

5250.

61. Ju, L.; Lippert, A. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4253–4255.
62. Nanjo, T.; Kato, N.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5766–5769.
63. Juhl, M.; Lee, J.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12318–12322.
64. Furukawa, K.; Inada, H.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4230–4233.
65. Wei, J.; Li, Y.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 340–343.
66. Xu, W.-T.; Huang, B.; Dai, J.-J.; Xu, J.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3114–3117.
67. Boggs, III, N. T.; Bruton, H. D.; Craig, D. H.; Helpern, J. A.; Marsh, H. C.; Pegram, M. D.; Vandenberg, D. J.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1812–1816.
68. Ji, P.; Zhang, Y.; Dong, Y.; Huang, H.; Wei, Y.; Wang, W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1557–1562.
69. Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877–910.
70. Oka, M.; Kozako, R.; Iida, H. *Synlett* **2021**, *32*, 1227–1230.
71. He, W.; Ding, Y.; Tu, J.; Que, C.; Yang, Z.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1659–1666.
72. Oba, M.; Tanaka, K.; Nishiyama, K.; Ando, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4173–4177.
73. West, C. W.; Estiarte, M. A.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1205–1208.
74. Goodrow, M. H.; Musker, W. K. *Synthesis* **1981**, *6*, 457–459.
75. Sakai, N.; Moriya, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920–5922.
76. Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Sanders, A. W.; Jantzi, K. L.; Tzschucke, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509–3521.
77. Miyamoto, K.; Tada, N.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772–2773.
78. Li, Z.; Baker, D. L.; Tigyi, G.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 629–635.
79. Saburi, H.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1730–1732.
80. Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 542–545.
81. Zajdel, P.; Nomezine, G.; Masurier, N.; Amblard, M.; Pawłowski, M.; Martinez, J.; Subra, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7547–7553.
82. Pedatella, S.; Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; De Nisco, M.; Palumbo, G. *Synthesis* **2006**, 305–308.
83. Shaikh, N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429–5432.
84. Zou, J.; Chen, J.; Shi, T.; Hou, Y.; Cao, F.; Wang, Y.; Wang, X.; Jia, Z.; Zhao, Q.; Wang, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11426–11430.

論文目録

第二章

1. “Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of Elemental Sulfur”

Masato Saito, Sho Murakami, Takeshi Nanjo, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto

J. Am. Chem. Soc. **2020**, *142*, 8130–8135.

2. “Photocatalytic Activation of Elemental Sulfur Enables a Chemoselective Three-Component Thioesterification”

Sho Murakami, Takeshi Nanjo, and Yoshiji Takemoto

Org. Lett. **2021**, *23*, 7650–7655.

第三章

3. “Photocatalytic Cleavage of Trityl Protected Thiols and Alcohols”

Sho Murakami, Cosima Brudy, Moritz Bachmann, Yoshiji Takemoto, Bartholomäus Pieber

Synthesis **2023**, *55*, 1367–1374.

謝辞

本研究に際し、終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授・竹本佳司先生に衷心より感謝の誠を捧げ御礼申し上げます。

また、本研究を遂行するうえで多大なる御助言、御協力を賜りました京都大学大学院薬学研究科助教・南條毅先生に深く感謝申し上げます。

加えて、有益な御助言、御協力を頂きました京都大学大学院薬学研究科准教授・中寛史先生、京都大学大学院農学研究科准教授・塚野千尋先生、京都薬科大学薬学部准教授・小林祐輔先生、ならびに大阪公立大学理学研究科助教・道上健一先生に厚く御礼申し上げます。また、研究生活や事務手続きでは竹本寛子氏に多大なるご支援を頂きました。心より深く感謝申し上げます。

第二章・第一節のチオアミド合成法の開発の際に指導していただいた斉藤真人博士にこの場を借りて深く感謝いたします。

留学先で快く研究室に受け入れてくださり、第三章・可視光レドックス触媒系による脱保護法の開発に関する研究指導をしていただいたオーストリア科学技術研究所・Bartholomäus Pieber 教授にこの場を借りて心より深く感謝いたします。

また、日夜討論を交わして共に研究に取り組んだ黒瀬朋浩博士、中辻雄哉博士、加藤夏己博士、徳弘佑介博士、松ヶ迫樹修士、湯村太一修士をはじめとした京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸氏に心より感謝いたします。

京都大学大学院薬学研究科教授・高須清誠先生、並びに大野浩章先生には、論文を査読して頂き、多大なる御教示を賜りました。深甚なる感謝の意を表します。

本研究の一部は、独立行政法人日本学術振興会の援助により達成されたものであり、ここに感謝の意を表します。

最後に、長きに亘る学生生活を支えて頂いた家族をはじめとして、親族ならびに友人の方々に深く感謝いたします。

2023年9月 村上 翔