

エポキシシランの連続的開環-転位反応を利用する  
アルキル化反応の開発とその反応機構

平成 14 年度入学

佐々木道子

指 導 教 官

武 田 敬

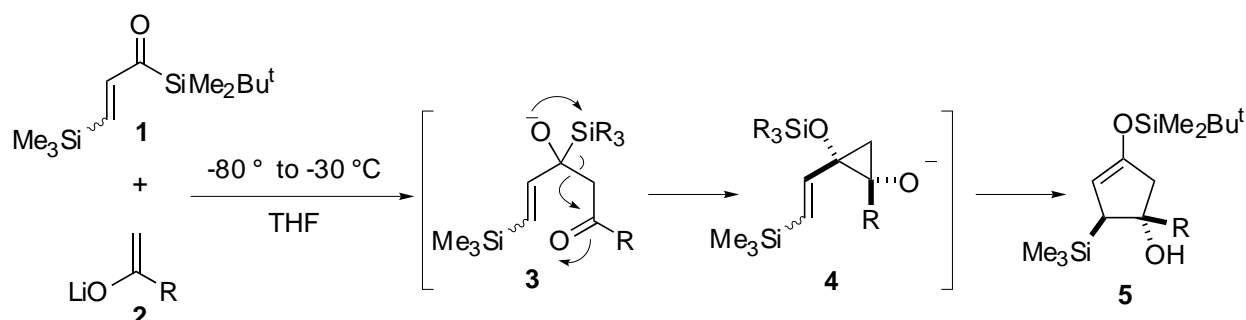
# 目次

|   |  |    |
|---|--|----|
| 緒論  |  | 1  |
| 本論  |  |    |
| 第一章 エポキシシランの連続的開環-転位反応を利用するアルキル化  |  |    |
| 反応の開発   |  |    |
| 第一節 2-( <i>tert</i> -butyldimethysiloxy)-4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile <b>47a,b</b> の合成         |  | 8  |
| 第二節 2-( <i>tert</i> -butyldimethysiloxy)-4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile <b>47a,b</b> のアルキル化      |  | 11 |
| 第二章 2-( <i>tert</i> -butyldimethysiloxy)-4-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile <b>47a,b</b> のアルキル化の反応機構 |  |    |
| 第一節 生成物の <i>E/Z</i> 比に影響を及ぼす因子  |  | 18 |
| 第二節 エポキシド開環の機構  |  | 32 |
| 第三節 アルキル化前駆体 <b>51</b> における異性化の可能性の検討   |  | 44 |
| 結論  |  | 50 |
| 実験の部  |  | 52 |
| 第一章に関する実験の部   |  | 53 |
| 第二章 第一節に関する実験の部   |  | 59 |
| 第二章 第二節に関する実験の部   |  | 64 |
| 第二章 第三節に関する実験の部   |  | 67 |
| 謝辞  |  | 68 |

## 緒論

当研究室ではこれまでに、ケイ素の特性を利用した [3 + 2] 型の環化付加反応 ([3 + 2] アニユレーション) の開発に成功している。<sup>1)</sup> 本反応は、C<sub>3</sub> 単位である (β-(trimethylsilyl)acryloyl)silane **1** と C<sub>2</sub> 単位であるメチルケトンのリチウムエノレート **2** との付加体 **3** において Brook 転位<sup>2)</sup> が起こり、生成したカルバニオンが β-カルボニル基を攻撃してビニルシクロプロパノレート **4** となった後、ビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位によって多官能性五員環 **5** が生成するというものである (Scheme 1)。

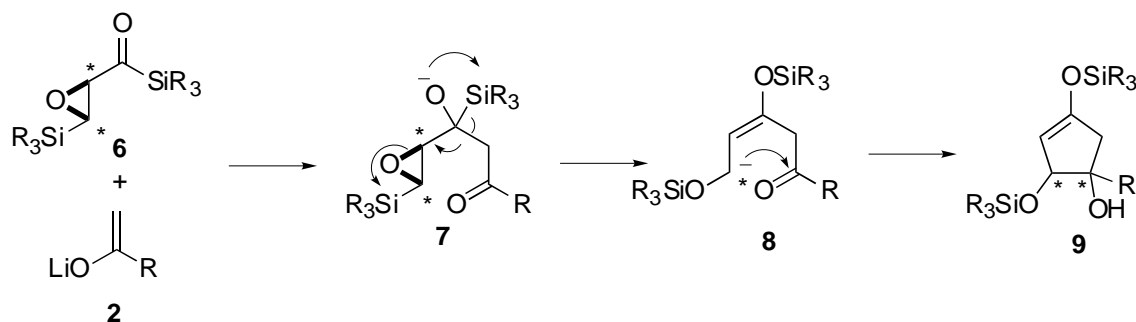
Scheme 1



- 1) (a) Takeda, K.; Fujisawa, M.; Makino, T.; Yoshii, E.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9351-9352. (b) Takeda, K.; Yamawaki, K.; Hatakeyama, N.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1786-1794. (c) Takeda, K.; Ohtani, Y.; Ando, E.; Fujimoto, K.; Yoshii, E.; Koizumi, T. *Chem. Lett.* **1998**, 1157-1158. (d) Takeda, K.; Nakayama, I.; Yoshii, E. *Synlett*, **1994**, 178-178. (e) Takeda, K.; Kitagawa, K.; Nakayama, I.; Yoshii, E. *Synlett* **1997**, 255-25.
- 2) Brook 転位の総説については以下を参照: (a) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2000. (b) Brook, A. G.; Bassindale, A. R. In *Rearrangements in Ground and Excited States*; de Mayo, P., Ed.; Academic Press: New York, 1980; pp 149-221. (c) Brook, A.G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84. Brook 転位を利用したタンデム型の結合形成反応については以下を参照: (d) Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065-2084. Also, see: (e) Ricci, A.; Degl'Innocenti, A. *Synthesis* **1989**, 647-660. (f) Bulman Page, P. C.; Klair, S. S.; Rosenthal, S. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 147-195. (g) Qi, H.; Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Moody, C. J., Eds.; Pergamon, Oxford, 1995, pp 409-431. (h) Cirillo, P. F.; Panek, J. S. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1992**, *24*, 553-582. (i) Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 7-31.

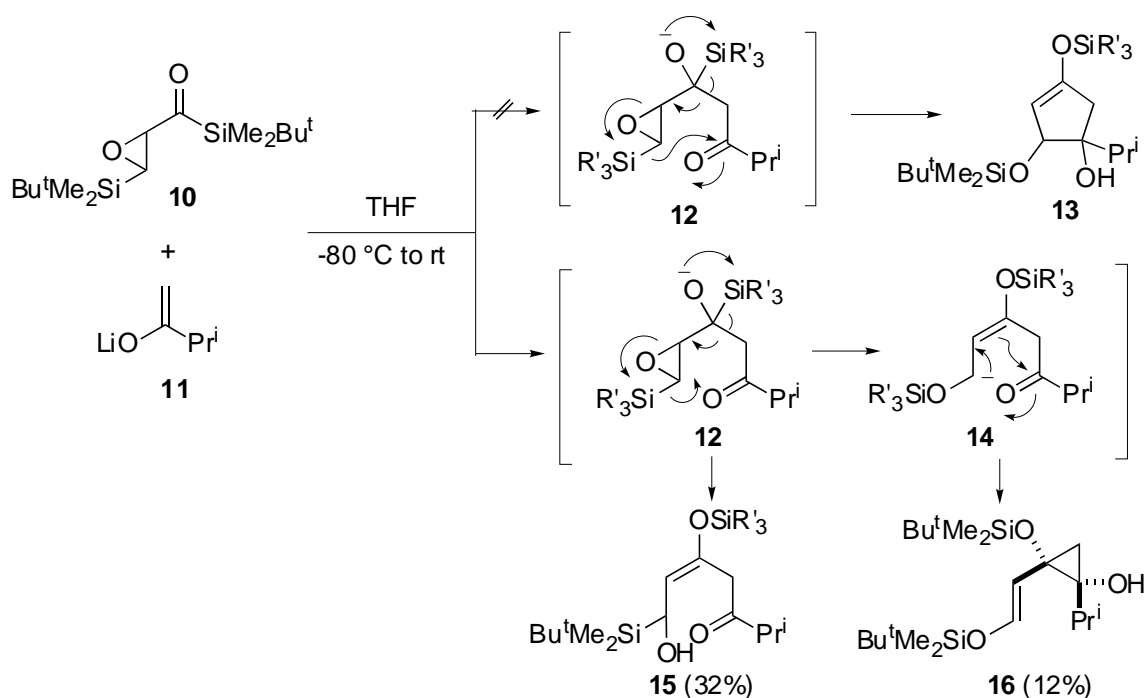
ここで， $C_3$  単位として光学活性な  $\beta$ -silyl- $\alpha,\beta$ -epoxyacylsilane **6** のような基質を用いれば，Brook 転位 / エポキシドの開環 / 二度目の Brook 転位 (**7** → **8**)，が連続的に起こることによりエポキシドのキラリティがカルバニオン **8** に転写され，さらに協奏的なカルボニル基への攻撃によって光学活性な五員環 **9** が得られるのではないかと考えた (Scheme 2) .

Scheme 2



そこで，ラセミ体の  $\beta$ -silyl- $\alpha,\beta$ -epoxyacylsilane **10** を  $C_3$  単位として用いエノレート **11** と反応させたところ，当初の予想に反して五員環 **13** は全く検出されず，Brook 転位 / エポキシドの開環により生成した **15** に加えて，二回目の Brook 転位により生じた  $\beta$ -シロキシアリルカルバニオン **14** が  $S_E2'$  型でカルボニル基に付加したシクロプロパンジオール誘導体 **16** が得られた (Scheme 3) .<sup>3)</sup>

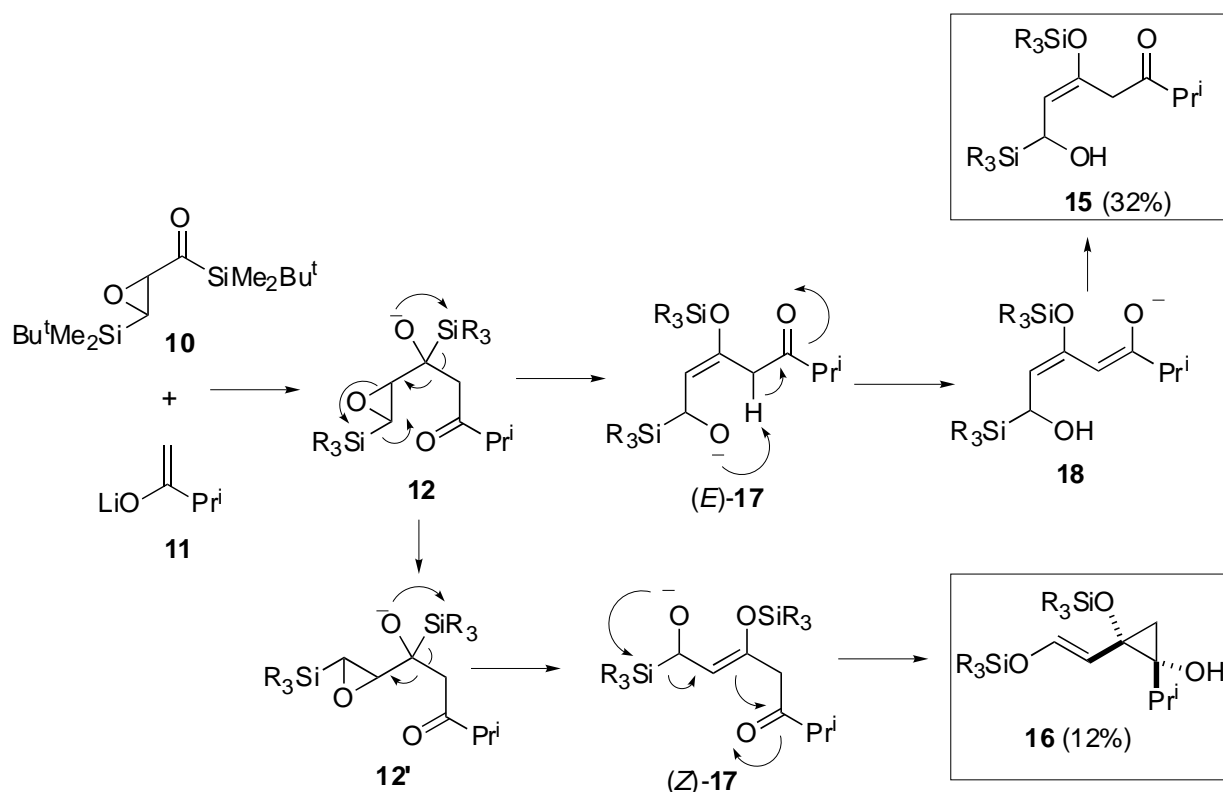
Scheme 3



3) 武田 敬，大西裕司，未発表データ .

この結果は次のように説明できる．すなわち，**12**のようなコンフォメーションから Brook 転位 / エポキシドの開環を経て生成する (*E*)-**17** においては，分子内プロトン移動によりエノレート **18** を経て **15** が生成するのに対し，**12'**から導かれる (*Z*)-**17** では立体的な制約から分子内プロトン移動や五員環形成が不可能なため，アリルカルバニオンが  $S_E2'$  型でカルボニル基に付加して三員環 **16** が生成するというものである (Scheme 4) ．

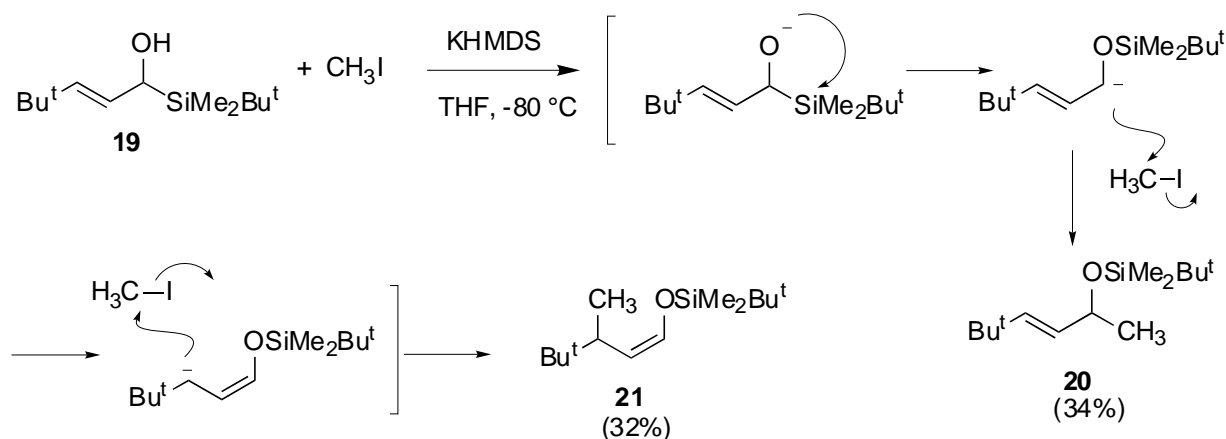
**Scheme 4**



目的とした五員環は得られなかったものの，この結果は，エポキシシランの隣接位にカルバニオンを発生させることにより，エポキシドの開環 / Brook 転位 / アリル転位 / 求核攻撃が連続的に起こりうることを示唆している．一方， $\beta$ -シリルアルコール **19** をヨウ化メチルの存在下  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  (KHMDs) で処理すると，Brook 転位 / アルキル化成績体 **20** とともに，Brook 転位 / アリル転位 / アルキル化成績体 **21** が得られ，脱プロトン化の際にアルキル化剤が共存しても，アルキル化される前に Brook 転位 / アリル転位が連続的に起こることが明らかになっている (Scheme 5).<sup>4)</sup>

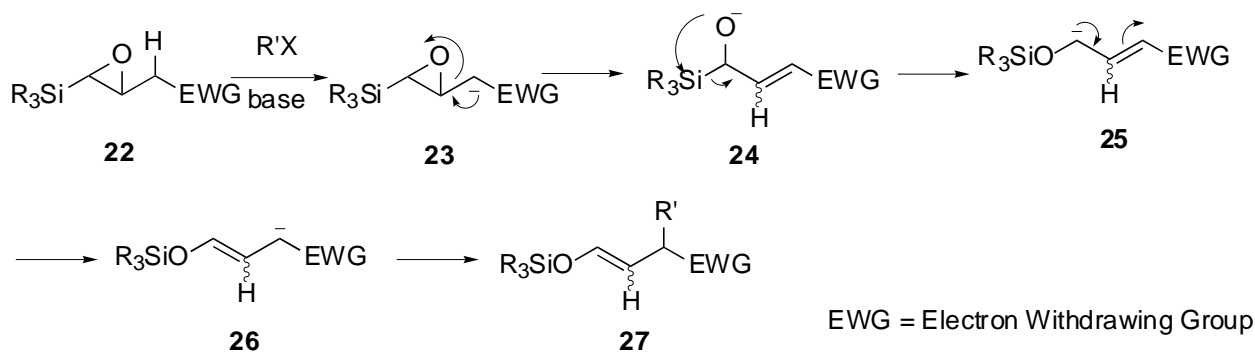
4) 武田敬，大西裕司 未発表データ．

### Scheme 5



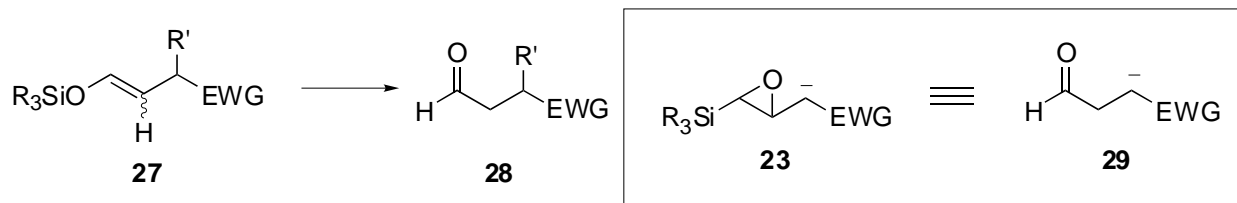
以上の結果は，求電子剤としてアルキル化剤の存在下，エポキシシランの隣接位にカルバニオンを発生させると，エポキシドの開環 / Brook 転位 / アリル転位 / アルキル化が連続的に起こり得ることを示唆している．すなわち，**22** のような電子吸引基を隣接位に有するエポキシシランをアルキル化剤の存在下，塩基で処理することによりカルバニオンを発生させれば，一連の過程を経て，**27** を生成することが期待される (Scheme 6) ．

### Scheme 6



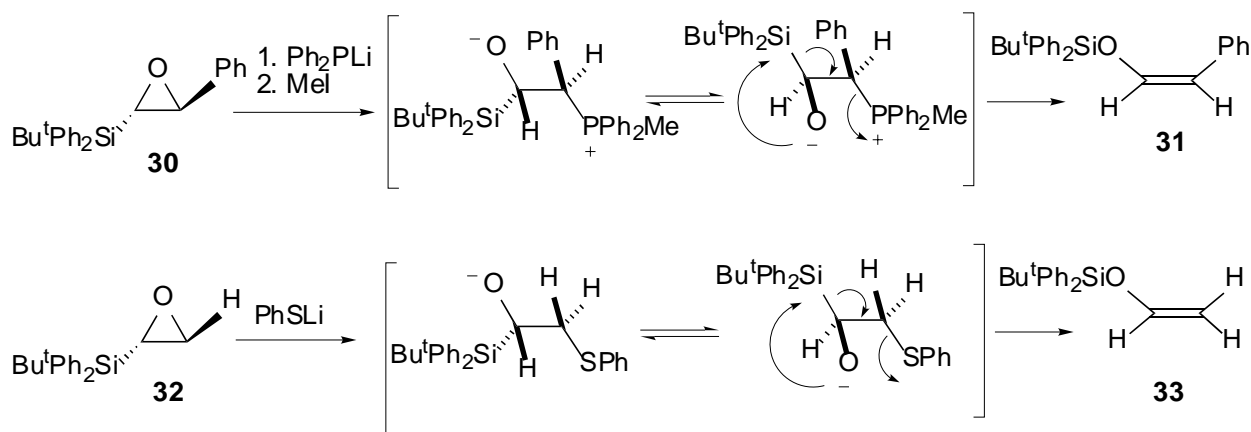
**27** は脱シリル化することにより，アルデヒド **28** に変換できるので，アルデヒドの位がアルキル化されたことになり，結果的に **23** がホモエノレート等価体 **29** として機能することになるため，合成反応として非常に有用であると考えられる (Scheme 7) ．

## Scheme 7



塩基によるエポキシドのアリルアルコールへの異性化反応については多数の報告例があるが<sup>5)</sup>，エポキシシランの反応で，エポキシドの開環 / Brook 転位の連続的な過程を含む反応は González-Nogai らによって報告された 2 例があるのみである (Scheme 8).<sup>6)</sup> すなわち， $\alpha,\beta$ -epoxysilane **30,32** に，lithium diphenylphosphide あるいは lithium phenylsulfide が求核付加した後，Brook 転位，ヘテロ原子の脱離によりエノールシリルエーテル **31,33** を得るというものであり，エポキシドの開環 / Brook 転位を含む連続的な過程を経由したアルキル化の試みはこれまでに報告例がない。

## Scheme 8

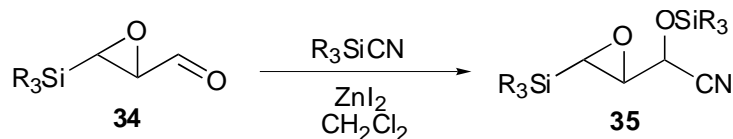


5) エポキシドの塩基による異性化については以下を参照: (a) Crandall, J. K.; Apparau, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345-443. (b) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303-3325. 位に電子吸引基を持つエポキシドの塩基による異性化については以下を参照: (エポキシニトリル) (c) Fleming, F. F.; Wang, Q.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2171-2174. (エポキシアミド) (d) Brooks, P. B.; Marson, C. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9613-9622. (エポキシエステル) (e) Mohr, P.; Röslein, L.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2513-2516. (f) Cory, R. M.; Ritchie, B. M.; Shrier, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6789-6792.

6) a) Cuadrado, P.; González-Nogai, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1111-1114. (b) Cuadrado, P.; González-Nogai, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8117-8120.

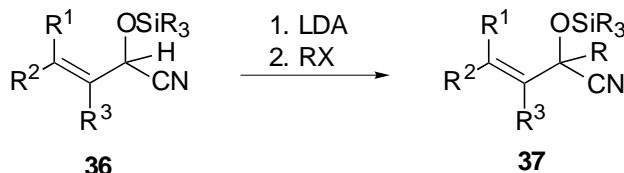
22 に対応する化合物として，34 とシリルシアニドの反応で容易に合成できる，*O*-シリルシアノヒドリン誘導体 35 に着目した (Scheme 9) .

### Scheme 9



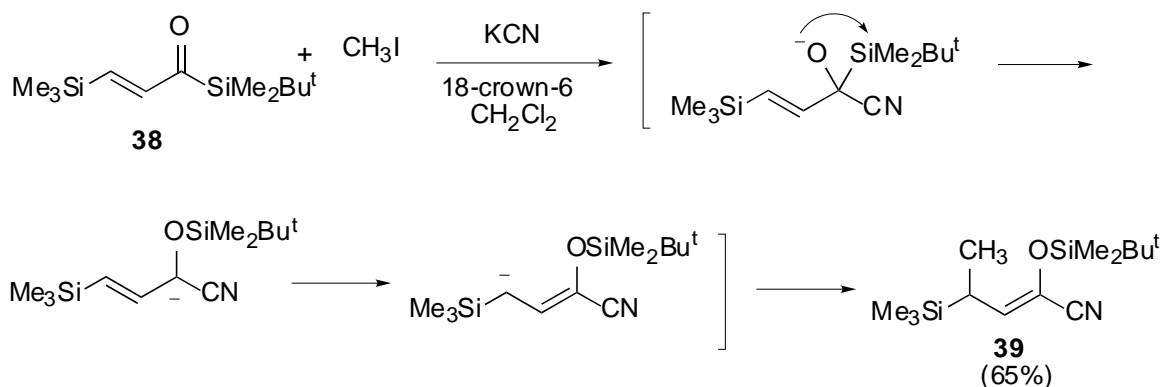
36 のようなアリルシアノヒドリンのアルキル化反応については，Hünig らによって検討されており， $\alpha$  位選択的であることが報告されている (Scheme 10).<sup>7)</sup>

### Scheme 10



また，当研究室において，acryloylsilane 38 をヨウ化メチルの存在下，KCN/18-crown-6 と反応させるとニトリルアニオンの付加 / Brook 転位によってシアノヒドリンのシリルエーテルの  $\alpha$  位にカルバニオンが生じ，さらにアリル転位 / メチル化がおこった 39 が得られることを見いだしている (Scheme 11).<sup>8)</sup> この時， $\alpha$  位で選択的にアルキル化されたのは，シリル基による  $\alpha$ -カルバニオン安定化能によるものと考えられる (Scheme 11) .

### Scheme 11



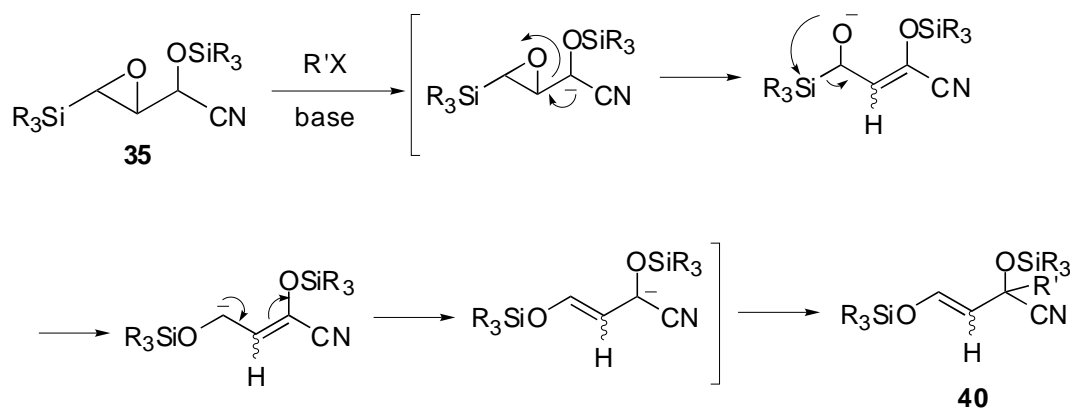
7) Hertenstein, U.; Hünig, S.; Öller, M. *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 3783-3802.

8) Takeda, K.; Ohnishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4169-4172.



そこで著者は、エポキシシラン **35** をアルキル化剤の存在下、塩基で処理することにより Scheme 12 に示すような一連の過程を経て生成するアルキル化体 **40** を与えるような反応を開発することを目的として、**35** を合成することから研究に着手した。

### Scheme 12



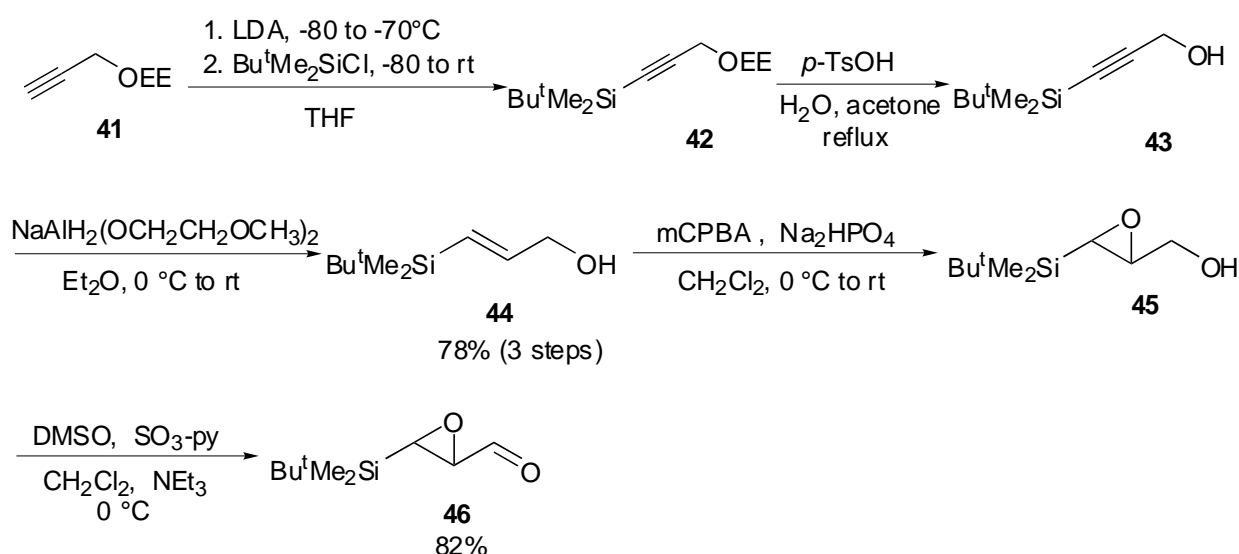
# 本論

## 第一章 エポキシシランの連続的開環-転位反応を利用するアルキル化反応の開発

### 第一節 2-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile 47a,b の合成

エポキシシアノヒドリン誘導体 **47** の前駆体であるエポキシアルデヒド **46** は、以下に示す経路により合成することができた (Scheme 13) . propargyl alcohol のエトキシエチル保護体 **41** を、lithium diisopropylamide (LDA) 次いで *tert*-butyl(dimethyl)silyl chloride (TBSCl) と反応させ 3-(1-ethoxyethoxy)-1-propyne **42** とした後、エトキシエチルエーテルの加水分解、Sodium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydride (Red-Al<sup>®</sup>) による三重結合の二重結合への還元を経て、*trans*-アリルアルコール **44** を 78% (3 steps) の収率で合成した。次いで、**44** を *m*-chloroperbenzoic acid (mCPBA) と反応させ、エポキシアルコール **45** とした後、Parich 酸化を行うことにより、エポキシアルデヒド **46** を得ることができた。<sup>9)</sup>

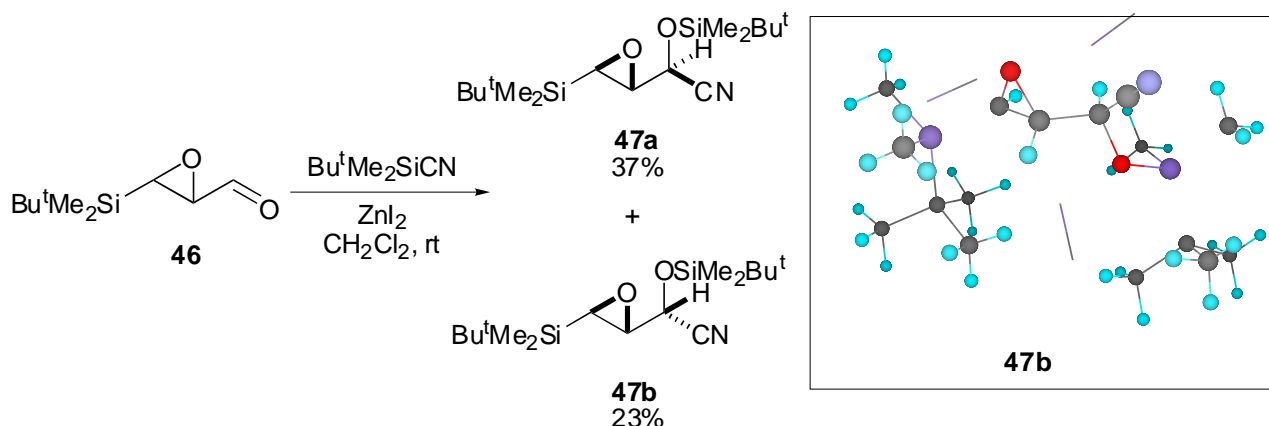
Scheme 13



9) **46** のトリメチルシリル誘導体の合成に関しては以下を参照; Urabe, H.; Matsuka, T.; Sato F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4179-4182

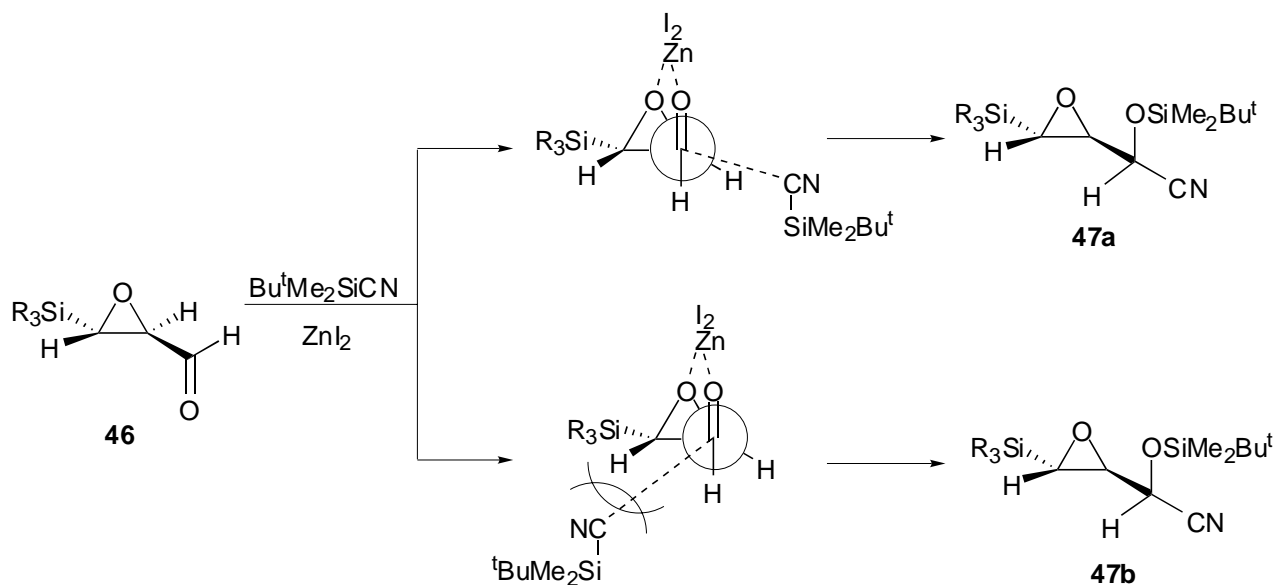
エポキシアルデヒド **46** のシアノヒドリン誘導体 **47** への変換は、ヨウ化亜鉛の存在下、*tert*-butyl(dimethyl)silyl cyanide (TBSCN) を反応させて行い、カラムクロマトグラフィーで分離可能な diastereomer **47a** (less polar isomer), **47b** (more polar isomer) をそれぞれ 37% , 23% の収率で得ることができた。シアノヒドリン誘導体 **47a,b** の相対配置は **47b** の X 線結晶構造解析に基づいて決定した (Scheme 14)。

Scheme 14



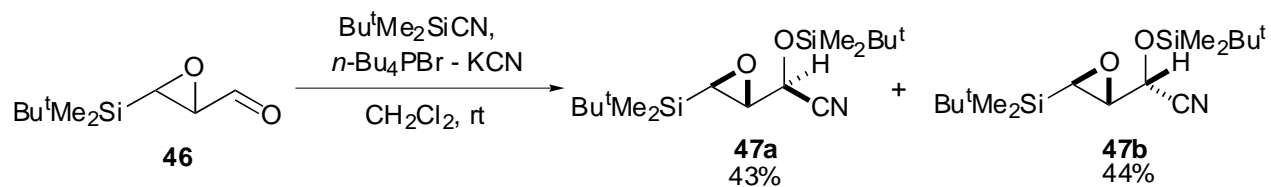
シアノヒドリン誘導体 **47** の生成における選択性 (**47a:47b** = 1.6:1.0) は、以下に示すようにヨウ化亜鉛がエポキシドの酸素原子とアルデヒドの酸素原子に配位したキレーションモデルを考えることによって、説明可能である (Scheme 15)。

Scheme 15



また，触媒としてヨウ化亜鉛の代わりに *n*-tetrabutylphosphonium bromide/KCN を用いると収率が向上し，**47a** を 43%，**47b** を 44% の収率で得ることができた (Scheme 16) .

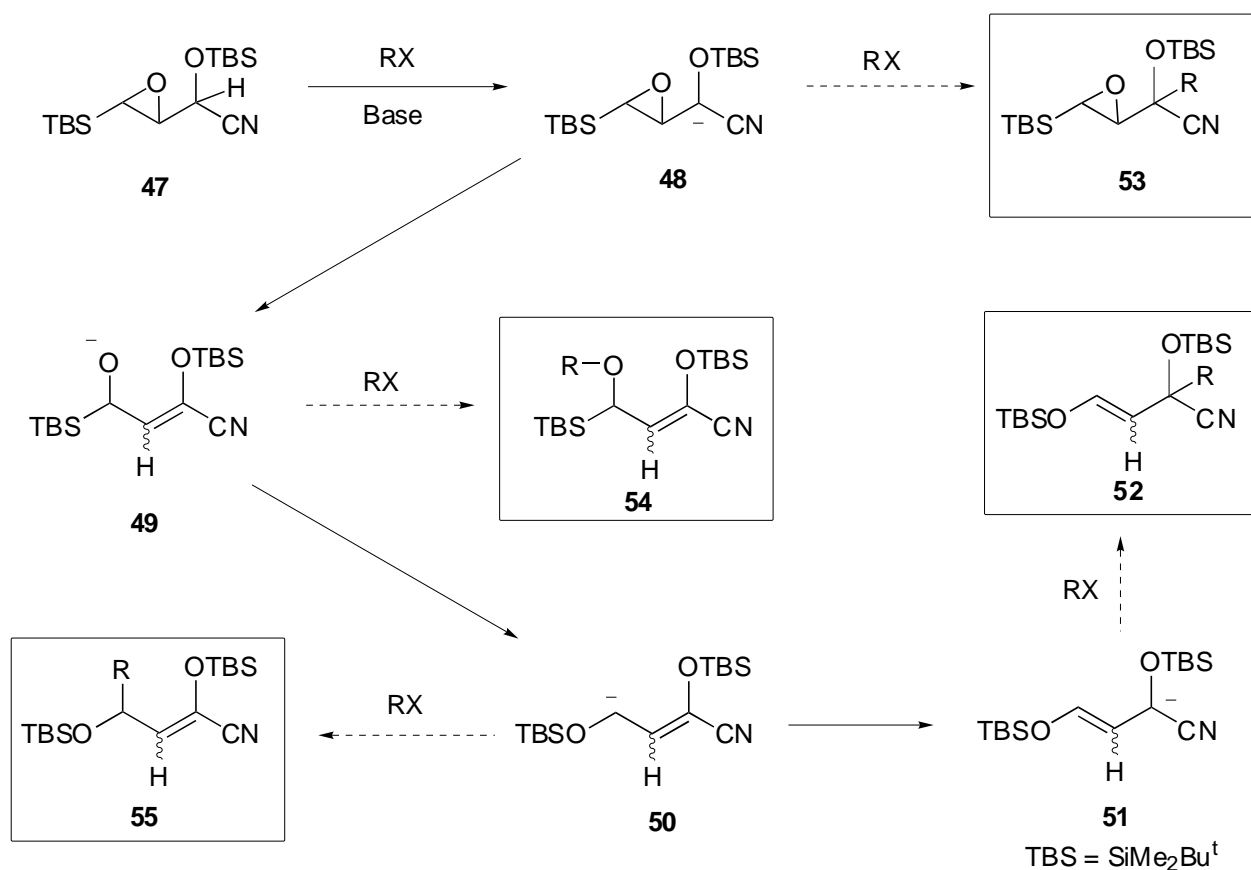
### Scheme 16



第二節 2-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile  
47a,b のアルキル化

47a,b をアルキル化剤の存在下，塩基で処理すると，望みのアルキル化体 52 の他に，エポキシドが開環する前にアルキル化された 53，エポキシドの開環の後に *O*-アルキル化された 54，エポキシドの開環，Brook 転位の後にアルキル化された 55 の三種類のアルキル化体が生成する可能性がある (Scheme 17) .

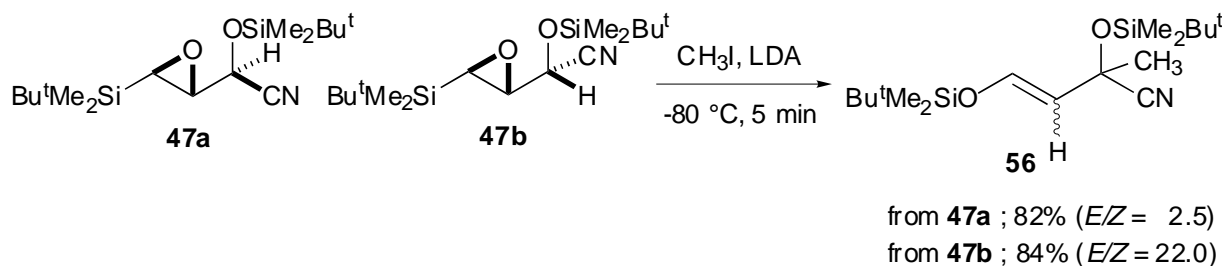
Scheme 17



最初に，47a,b とヨウ化メチル (1.2 eq) の THF 溶液に -80 °C で LDA (1.1 eq) を加え，同温で 5 分間反応させたところ，高収率で 52 に対応するメチル化体 56 が得られ，その他のメチル化体は全く検出されなかった (Scheme 18) . 56 の構造はエノールシリルエーテルの二重結合に特徴的な小さな結合定数を持つ一対のオレフィンプロトンのピーク，すな

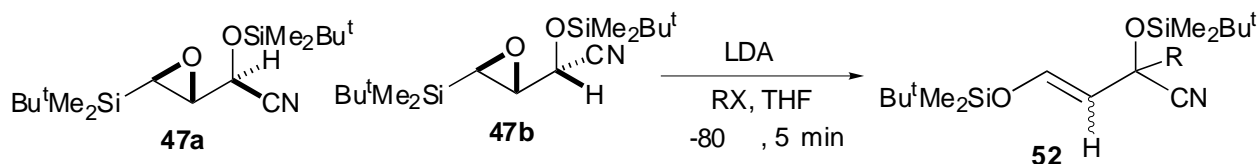
わち，*E* 体においては，5.07, 6.79 ppm ( $J = 12.0$  Hz)，*Z* 体においては，4.51, 6.21 ppm ( $J = 6.4$  Hz) が観察されたことから決定した．**56** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製可能であり，*E/Z* 比は  $^1\text{H}$  NMR の積分比によって算出し，*E* 体と *Z* 体の分離は中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) を用いて行った．

### Scheme 18



次にアルキル化剤の構造と反応性との関係を明らかにするため，ヨウ化メチル以外の種々のハロゲン化アルキルを用いて同様の反応を行った．その結果，嵩高いヨウ化イソプロピルをアルキル化剤として用いた場合，特に **47a** で収率が 58% と低下したものの，他のアルキル化剤では，高収率でアルキル化体を得ることができた．また生成物の二重結合の *E/Z* 比が，**47a** からは平均 2.9，**47b** からは平均 34.0 と，ジアステレオマー間で大きく異なることも明らかになった (Table 1) ．

**Table 1**



| RX                                    | diastereomer | yield(%) | E/Z  |
|---------------------------------------|--------------|----------|------|
| MeI                                   | <b>47 a</b>  | 82       | 2.5  |
| EtI                                   | <b>47 a</b>  | 76       | 2.9  |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 a</b>  | 58*      | 2.8  |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 a</b>  | 86       | 2.7  |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 a</b>  | 83       | 3.4  |
| MeI                                   | <b>47 b</b>  | 84       | 22.0 |
| EtI                                   | <b>47 b</b>  | 74       | 28.0 |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 b</b>  | 74       | 31.0 |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 b</b>  | 98       | 47.0 |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 b</b>  | 87       | 40.0 |

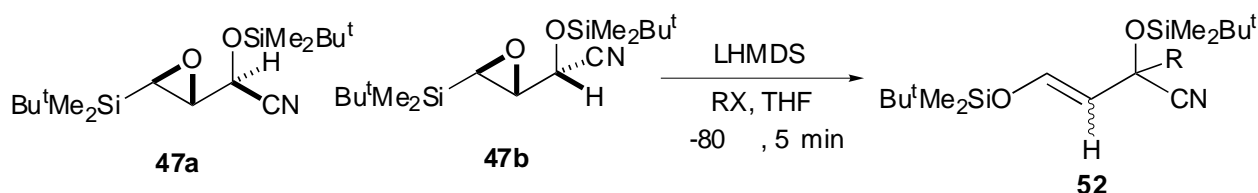
\* 12% の **52** (R = H) が得られた.

そこで次に , *E/Z* 選択性 , 及び収率の向上を目指し , 塩基として , lithium hexamethyldisilazide (LHMDS) , sodium hexamethyldisilazide (NHMDS) , potassium hexamethyldisilazide (KHMDS)<sup>10)</sup> を用いて同様の反応を行った .

10) アミド塩基の対カチオンによって生成物の立体化学が異なる反応の例: Stork, G.; Boeckman, R. K., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2016-2017.

LHMDS を用いた場合，**47a** では著しく収率が低下し，ジアステレオマー間で収率に大きな差が生じた．**47b** でも **47a** ほどではないが，アルキル化剤が嵩高くなるにつれて収率が低下し，メチル化では収率 83%，エチル化では収率 64%，イソプロピル化では収率 44% であり，4 種類の塩基の中で唯一原料を回収した．*E/Z* 比に関しては **47a** からは平均 23.0，**47b** からは平均 53.0 であり，LDA を用いた場合に比較して *E* 選択性が高く，ジアステレオマー間での選択性の差が小さいが，LDA と同様に **47b** からのほうが選択性が高かった (Table 2) ．

**Table 2**



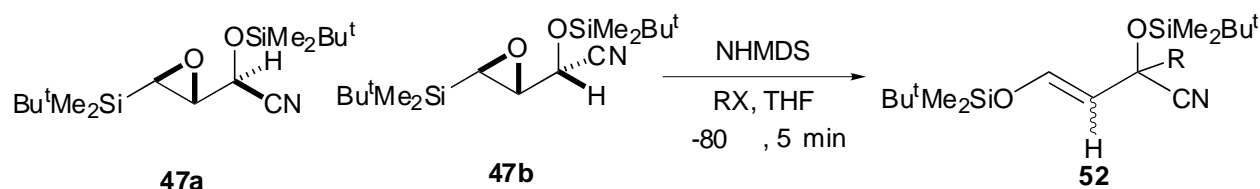
| RX                                    | diastereomer | yield(%) | <i>E/Z</i> | SM(%) |
|---------------------------------------|--------------|----------|------------|-------|
| Mel                                   | <b>47 a</b>  | 44       | 23.0       | 40    |
| Etl                                   | <b>47 a</b>  | 24       | 16.0       | 70    |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 a</b>  | 15       | 14.0       | 61    |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 a</b>  | 56       | 30.0       | 26    |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 a</b>  | 45       | 31.0       | 42    |
| Mel                                   | <b>47 b</b>  | 83       | 31.0       | -     |
| Etl                                   | <b>47 b</b>  | 64       | 28.0       | 18    |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 b</b>  | 44       | 37.0       | 35    |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 b</b>  | 75       | 82.0       | -     |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 b</b>  | 80       | 89.0       | 23    |

SM ; 原料 (**47a** or **47b**)



NHMDS を用いたとき，最も良い結果が得られた．収率はすべてのハロゲン化アルキルについて高く，生成物の *E/Z* 比は平均 47.0 であり，立体選択性も優れている．また，ジアステロオマー間で収率，生成物の *E/Z* 比に大きな違いはみられなかった (Table 3) ．

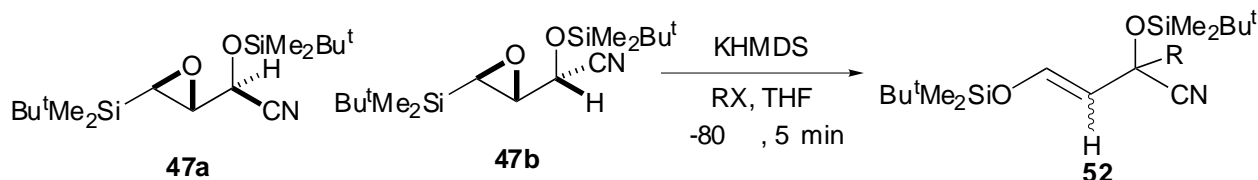
**Table 3**



| RX                                    | diastereomer | yield(%) | <i>E/Z</i> |
|---------------------------------------|--------------|----------|------------|
| MeI                                   | <b>47 a</b>  | 91       | 40.0       |
| Etl                                   | <b>47 a</b>  | 90       | 42.0       |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 a</b>  | 80       | 62.0       |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 a</b>  | 85       | 28.0       |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 a</b>  | 90       | 39.0       |
| MeI                                   | <b>47 b</b>  | 92       | 47.0       |
| Etl                                   | <b>47 b</b>  | 89       | 42.0       |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 b</b>  | 89       | 75.0       |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 b</b>  | 84       | 52.0       |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 b</b>  | 92       | 41.0       |

KHMDS では，LDA と同様に，ヨウ化イソプロピルの場合を除き，ジアステレオマー間で収率に大きな違いはないが，*E/Z* 比については，**47a** からは平均 1.1，**47b** からは平均 27.0 と，大きな差が生じた．立体選択性は他の塩基に比較して低い (Table 4)．

**Table 4**



| RX                                    | diastereomer | yield(%) | <i>E/Z</i> |
|---------------------------------------|--------------|----------|------------|
| Mel                                   | <b>47 a</b>  | 84       | 0.9        |
| Etl                                   | <b>47 a</b>  | 76       | 0.7        |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 a</b>  | 42*      | 2.1        |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 a</b>  | 83       | 0.9        |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 a</b>  | 80       | 1.1        |
| Mel                                   | <b>47 b</b>  | 87       | 9.7        |
| Etl                                   | <b>47 b</b>  | 81       | 16.0       |
| <i>i</i> -PrI                         | <b>47 b</b>  | 73**     | 83.0       |
| PhCH <sub>2</sub> Br                  | <b>47 b</b>  | 88       | 13.0       |
| CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br | <b>47 b</b>  | 83       | 14.0       |

\* 27%の **52** (R = H) が得られた.

\*\*11%の **52** (R = H) が得られた.

以上の結果から，本アルキル化反応は-80 という低温下，瞬時に進行するという極めて高い反応性を持つこと，また，塩基として NHMDS を用いることにより，ヨウ化イソプロピルのような嵩高いアルキル化剤でも *E* 選択的なアルキル化体が高収率で得られることが明らかになり，全く新しい概念によるホモエノレート等価体の創出に成功した．

また，全体を通して，ジアステレオマー間で異なる結果が得られたということは，共通の中間体を經由しない，協奏的な反応経路の存在を示唆している．すなわち，少なくとも

二重結合のジオメトリーが決定される以前に，生成したカルバニオンが完全には反転しないような経路があるということであり，不斉反応への展開の観点からも反応機構的に非常に興味もたれる．そこで，さらに反応機構の詳細について検討することにした．

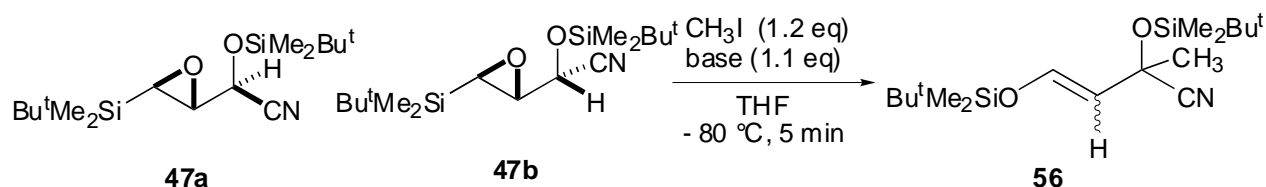
## 第二章 2-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitrile

### 47a,b のアルキル化の反応機構

#### 第一節 生成物の *E/Z* 比に影響を及ぼす因子

第一章で述べたシアノヒドリン誘導体 **47a,b** のアルキル化反応の結果のうち、ヨウ化メチルをアルキル化剤として用いたものを以下に示す (Table 5) . メチル化体の *E/Z* 比に着目すると、塩基として NHMDS を用いた場合、**47a** からは *E/Z* = 40.0 , **47b** からは *E/Z* = 47.0 と *E* 選択性が高く、また、ジアステレオマー間での差が小さい . LHMDS でも NHMDS 程ではないが *E* 選択性が高い . それに比較して LDA を用いると、**47a** からは *E/Z* = 2.5 と、*Z* 体の生成比が著しく上昇し、ジアステレオマー間の差がかなり開いている . KHMDS では **47b** からも *Z* 体の生成比が上昇し、**47a** からは *E/Z* = 0.9, **47b** からは *E/Z* = 9.7 であるが、やはり、ジアステレオマー間での差は大きい .

Table 5



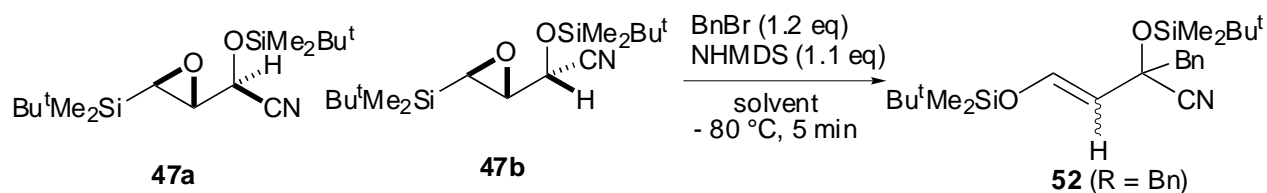
| base                                 | diastereomer | yield (%) | <i>E/Z</i> | SM |
|--------------------------------------|--------------|-----------|------------|----|
| LDA                                  | <b>47a</b>   | 82        | 2.5        |    |
| (in Hexane/THF)                      | <b>47b</b>   | 84        | 22.0       |    |
| LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>47a</b>   | 44        | 23.0       | 40 |
| (1.0M in THF)                        | <b>47b</b>   | 83        | 31.0       |    |
| NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>47a</b>   | 91        | 40.0       |    |
| (1.0M in THF)                        | <b>47b</b>   | 92        | 47.0       |    |
| KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | <b>47a</b>   | 84        | 0.9        |    |
| (0.5M in toluene)                    | <b>47b</b>   | 87        | 9.7        |    |

以上の結果の違いは、NHMDS, LHMDS は 1.0M の THF 溶液を使用したため、溶媒が THF のみであるのに対して、LDA には *n*-BuLi 由来の hexane が含まれていること、KHMDS の場合は 0.5M の toluene 溶液を使用したことに起因するのではないかと考えた。最終的な溶媒組成は、LDA では hexane/THF (ca. 0.1 : 1.0), KHMDS では toluene/THF (ca. 1.7 : 1.0) となっている。そこで、種々の溶媒中で同様の反応を行うことにより、溶媒の二重結合の geometry に対する影響を調べることにした。溶媒としては hexane, toluene, diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) を用いることとし、アルキル化剤として臭化ベンジル、塩基として、*E* 選択性が高い NHMDS を用いて検討した。ただし、NHMDS が THF 溶液であるため、最終的な溶媒組成は hexane (Et<sub>2</sub>O or toluene)/THF (8.2 : 1.0) となる。その結果、hexane, toluene, Et<sub>2</sub>O 中、いずれにおいても *Z* 体の生成比が上昇し、**47a** については *E/Z* 比が THF 中では 52.0 であるのに対して hexane 中では 1.5、toluene 中では 1.0、Et<sub>2</sub>O 中では 1.9 となった。これらの溶媒の誘電率は hexane が 1.89、benzene が 2.27、Et<sub>2</sub>O が 4.2、THF が 7.58 であり、極性が低いほど、*Z* 体の生成比が上昇する傾向にあることがわかる。<sup>11)</sup> また、**47b** より **47a** の方が *Z* 体の生成比が上昇する割合が高いので、ジアステレオマー間で差が開く傾向にある (Table 6)。

---

11) Riddick, J.; Bunger, W. B.; Sakano, T. K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed. (Technique of Chemistry, Vol. II); Wiley-Interscience: New York, 1986.

**Table 6**

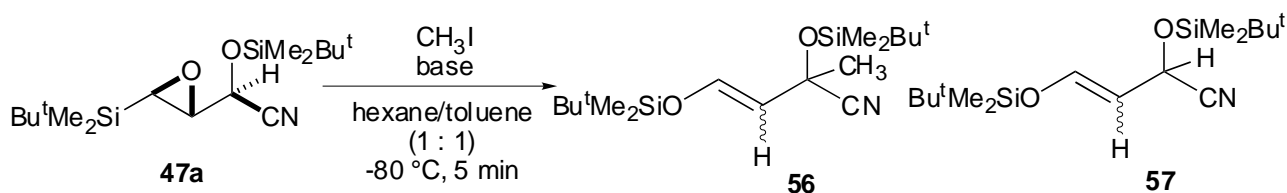


| solvent* | diastereomer | yield (%) | E/Z  |
|----------|--------------|-----------|------|
| hexane   | <b>47a</b>   | 93        | 1.5  |
|          | <b>47b</b>   | 78        | 6.0  |
| toluene  | <b>47a</b>   | 86        | 1.0  |
|          | <b>47b</b>   | 83        | 24.0 |
| ether    | <b>47a</b>   | 84        | 1.9  |
|          | <b>47b</b>   | 77        | 28.0 |
| THF      | <b>47a</b>   | 85        | 28.0 |
|          | <b>47b</b>   | 84        | 52.0 |

\*塩基を加えた後の最終的な溶媒組成； hexane, toluene, Et<sub>2</sub>O : THF = 8.2 : 1

また、*Z* 選択性のより高い **47a** について、THF を全く含まない溶媒中で反応を行うと、より *Z* 選択性が上昇するのではないかと考え、アルキル化剤としてヨウ化メチル、塩基として LDA を用い、hexane / toluene (1 : 1) 中で反応を行った。その結果、収率は 11% に低下したものの、*E/Z* = 0.1 と、*Z* 体生成比が著しく上昇した。また、同時に単離されたプロトン化体 **57** の *E/Z* 比も 0.07 であった (Table 7)。

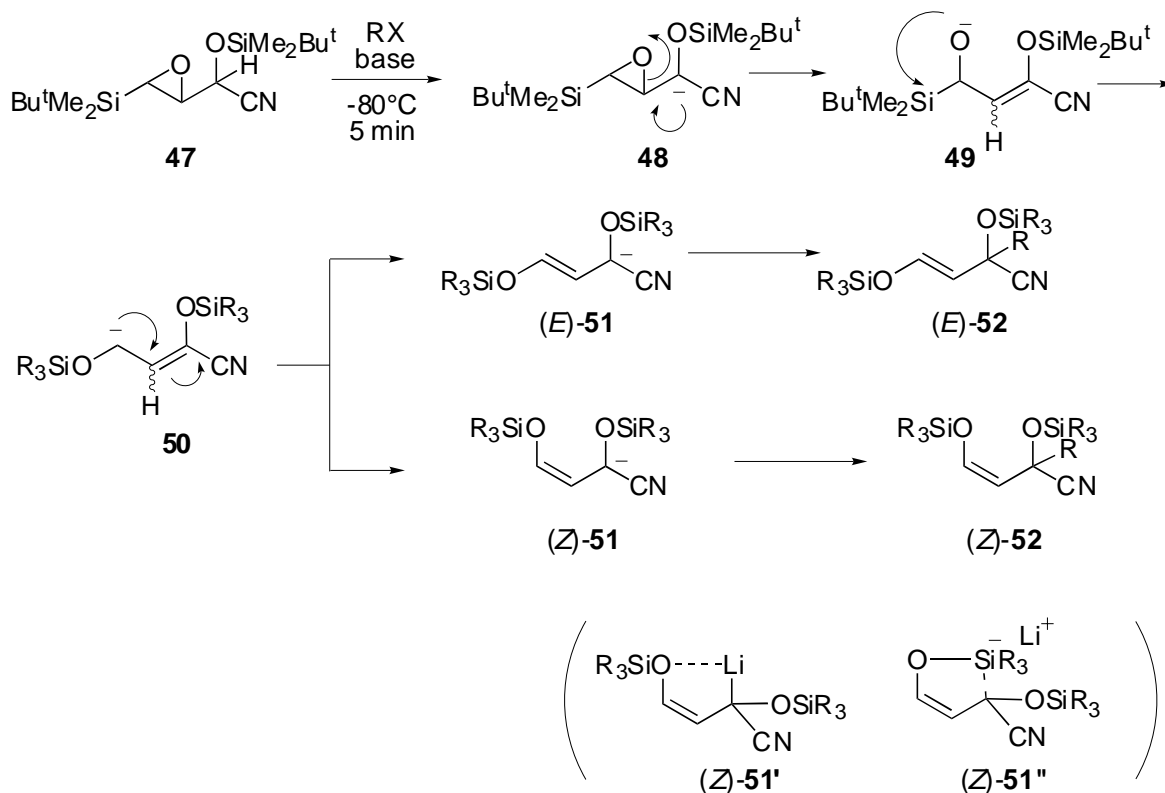
**Table 7**



| Base  | electrophile                 | 56        |            | 57        |            | SM         |
|-------|------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
|       |                              | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%). |
| LDA   | CH <sub>3</sub> I (1.2eq)    | 11        | 0.1        | 35        | 0.07       | 4          |
|       | CH <sub>3</sub> I (10.0eq)   | 27        | 0.1        | 21        | 0.06       | 3          |
| KHMDS | CH <sub>3</sub> I (10.0eq)   | 24        | 1.1        | 43        | 0.19       |            |
|       | CH <sub>3</sub> COOH (1.2eq) |           |            | 28        | 0.30       | 54         |

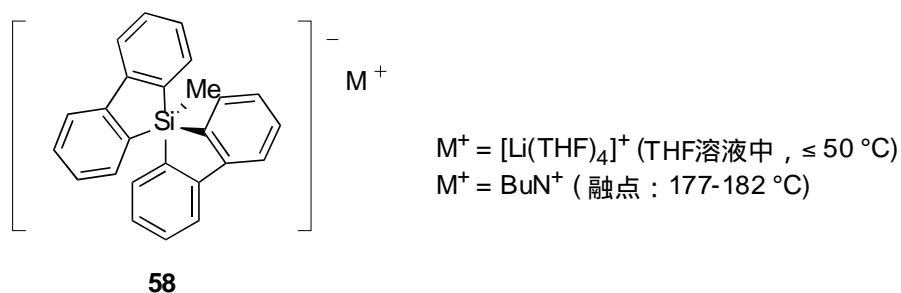
これらの結果から，生成物二重結合の geometry には溶媒の極性が大きな影響を及ぼすことが明らかになった．hexane, toluene のような低極性溶媒中で *Z* 選択性が上昇するという結果は，(*Z*)-51' や (*Z*)-51'' のようなキレーション構造を取りうる (*Z*)-51 が低極性溶媒中でより有利になるということにより説明が可能である (Scheme 19) ．

**Scheme 19**



(Z)-51'のように金属に *O*-シリル基の酸素原子が配位したキレーション構造はこれまでに報告されているが<sup>12)</sup>, (Z)-51''のようにケイ素自身がアニオンに配位し, 五配位となるキレーション構造についてはあまり報告例がない. しかし, 最近, Lammertsma らによって, 58 のようなすべての置換基がアルキル基である五配位のケイ素を含む化合物が THF 中, 50 まで安定に存在しうることが報告されたことから<sup>13)</sup>, (Z)-51'' が Z 体生成に関与している可能性も除外できない (Scheme 20). そこでこれらのキレーション構造がアルキル化の反応過程に介在しているかどうかを検証することにした.

### Scheme 20



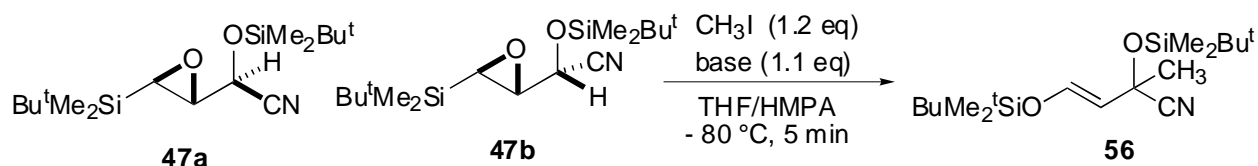
まず, 金属イオンとのキレーションを阻害する HMPA (4.0 当量) を添加することにより, (Z)-51' のような金属イオンを含むキレーションが関与しているかを検討した. その結果, ほとんどの塩基について著しく *E* 選択性が上昇し, 金属イオンを含むキレーションが Z 体生成に関わっている可能性が高いことが明らかになった (Table 8). ただし, 理由は不明だが, 47a を LHMDs で処理した場合にかぎり, ほとんど変化がみられなかった.

12) (a) Enda, J.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5495-5501. (b) Kato, M.; Mori, A.; Oshino, H.; Enda, J.; Kobayashi, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1773-1778.

13) Deerenberg, S.; Schakel, M.; de Keijzer, A. H. J. F.; Kranenburg, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lammertsma, K. *Chem. Commun.* **2002**, 348-249.



**Table 8**



| diastereomer | HMPA  | LDA      |          |        | LHMDS    |          |        |
|--------------|-------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|
|              |       | yield(%) | E/Z      | SM (%) | yield(%) | E/Z      | SM (%) |
| <b>47a</b>   | ( - ) | 82       | 2.5      | -      | 44       | 23.0     | 40     |
| <b>47a</b>   | ( + ) | 61       | 28.0     | 26     | 87       | 19.0     | -      |
| <b>47b</b>   | ( - ) | 84       | 22.0     | -      | 83       | 31.0     | -      |
| <b>47b</b>   | ( + ) | 85       | <i>E</i> | 8      | 81       | <i>E</i> | -      |

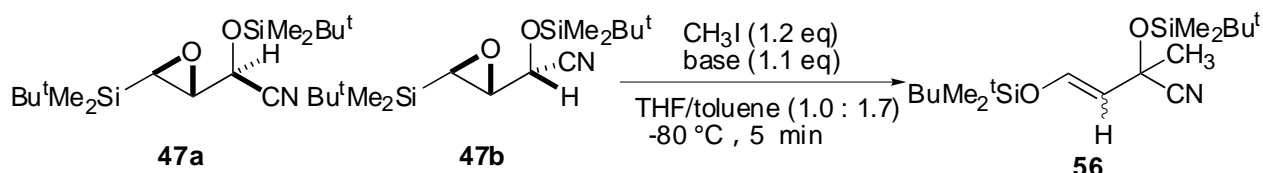
  

| diastereomer | HMPA  | NHMDS    |          |        | KHMDS    |          |        |
|--------------|-------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|
|              |       | yield(%) | E/Z      | SM (%) | yield(%) | E/Z      | SM (%) |
| <b>47a</b>   | ( - ) | 88       | 55.0     | -      | 84       | 0.9      | -      |
| <b>47a</b>   | ( + ) | 84       | <i>E</i> | -      | 92       | 15.0     | -      |
| <b>47b</b>   | ( - ) | 92       | 47.0     | -      | 87       | 9.7      | -      |
| <b>47b</b>   | ( + ) | 91       | <i>E</i> | -      | 84       | <i>E</i> | -      |

対カチオンを含むキレーションが Z 体生成に関与していることが示唆されたので、同一の溶媒組成中で反応を行い、対カチオンの違いが及ぼす影響について検討することにした。一般にカリウム、ナトリウム、リチウムの順にアニオンとの共有結合性が強くなるため、キレーションが強くなり、Z 体の生成比が上昇すると予想される。実際に溶媒を THF / toluene (1.0 : 1.7) に統一して反応を行ったところ、**47a** については、LHMDS では  $E/Z = 0.4$ 、NHMDS では  $E/Z = 1.4$ 、KHMDS では  $E/Z = 0.9$  であり、大きな違いはみられなかった。**47b** については、LHMDS では  $E/Z = 34.0$ 、NHMDS では  $E/Z = 16.0$ 、KHMDS では  $E/Z = 9.0$  であり、予想とは逆の傾向であった。ただし、差が小さいことに加えて、LHMDS, NHMDS は THF 溶液 (1.0 M) なので、**47** の THF-toluene 溶液に塩基を加える

のに対し，toluene 溶液である KHMDS の場合，**47** は THF 溶液となるので，反応開始直後の溶媒組成は大きく異なっているということも考慮に入れなければならない，必ずしも有意な差があるとは言えない (Table 9) .

**Table 9**

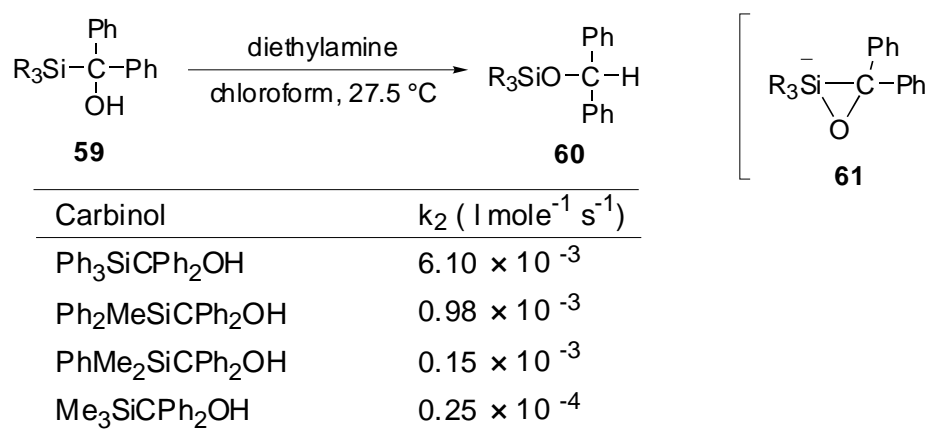


| base                                 | diastereomer | yield (%) | E/Z  | sm |
|--------------------------------------|--------------|-----------|------|----|
| LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>47a</b>   | 19        | 0.4  | 67 |
|                                      | <b>47b</b>   | 18        | 34.0 | 63 |
| NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>47a</b>   | 86        | 1.4  |    |
|                                      | <b>47b</b>   | 97        | 16.0 |    |
| KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | <b>47a</b>   | 84        | 0.9  |    |
|                                      | <b>47b</b>   | 90        | 9.0  |    |

次に (Z)-**51''** ( 21 ページ , scheme 19 ) のような五配位のケイ素を含むキレーションが関与しているかどうかを検討することにした . Brook らは ,  $\alpha$ -silylcarbinol **59** と diethylamine との反応におけるケイ素上の置換基と Brook 転位の速度との関係について報告している.<sup>14)</sup> すなわち , ケイ素上の 1 つのメチル基をフェニル基に置換すると , 転位の速度は 6 倍速くなり , 3 つのメチル基がフェニル基に変わると , 240 倍速く転位がおこる (Table 10) . この結果は , フェニル基が導入されることにより , Brook 転位の三員環中間体 **61** に含まれる五配位のケイ素が安定化されることに起因すると説明されている .

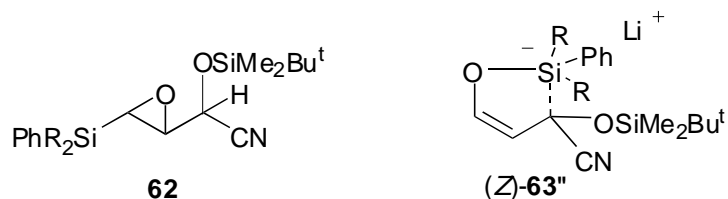
14) Brook, A. G.; LeGrow, G. E.; MacRae, D. M. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 239-253.

**Table 10**



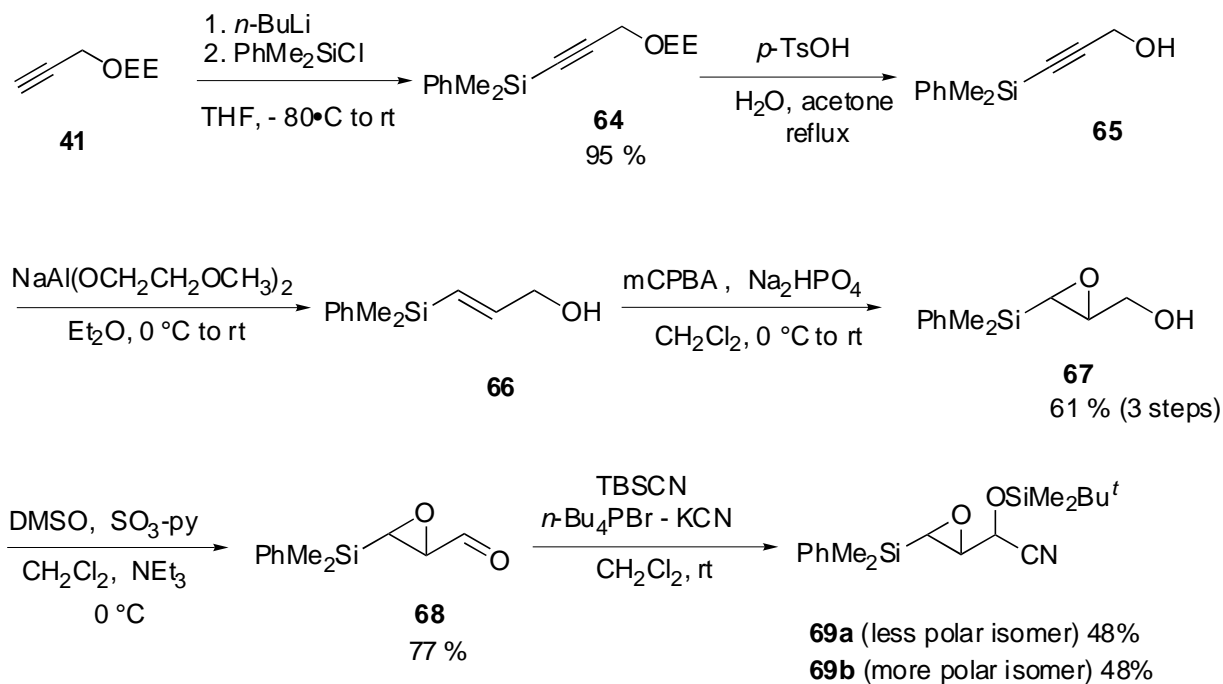
このことから，35においてエポキシドの 位のケイ原子上にフェニル基を導入した基質 62 を用いれば，(Z)-63''のようなキレーション構造が安定化され，Z体の生成比が上昇するのではないかと考えた (Scheme 21) .

**Scheme 21**



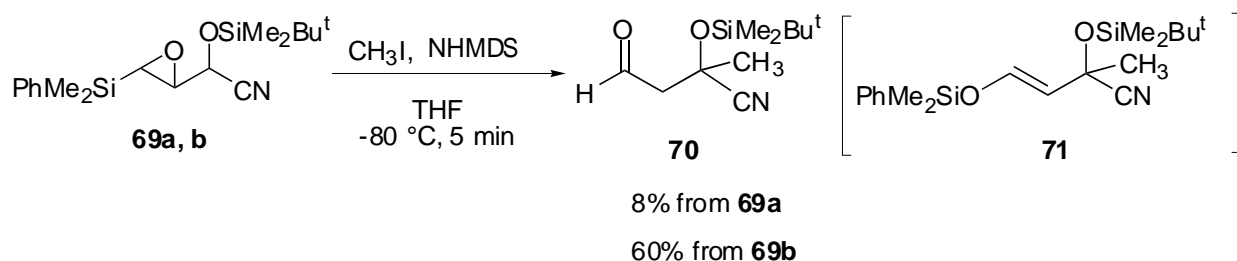
そこで，エポキシドの 位の TBS 基を phenyldimethylsilyl 基に換えた基質 69 を同様の反応に付し，Z体生成比が上昇するか検討することにした．69 は TBS 体 47 と同様の方法で合成することができ，収率，反応時間についても TBS 体 47 の合成と比較して大きな変化はなかった (Scheme 22) .

## Scheme 22



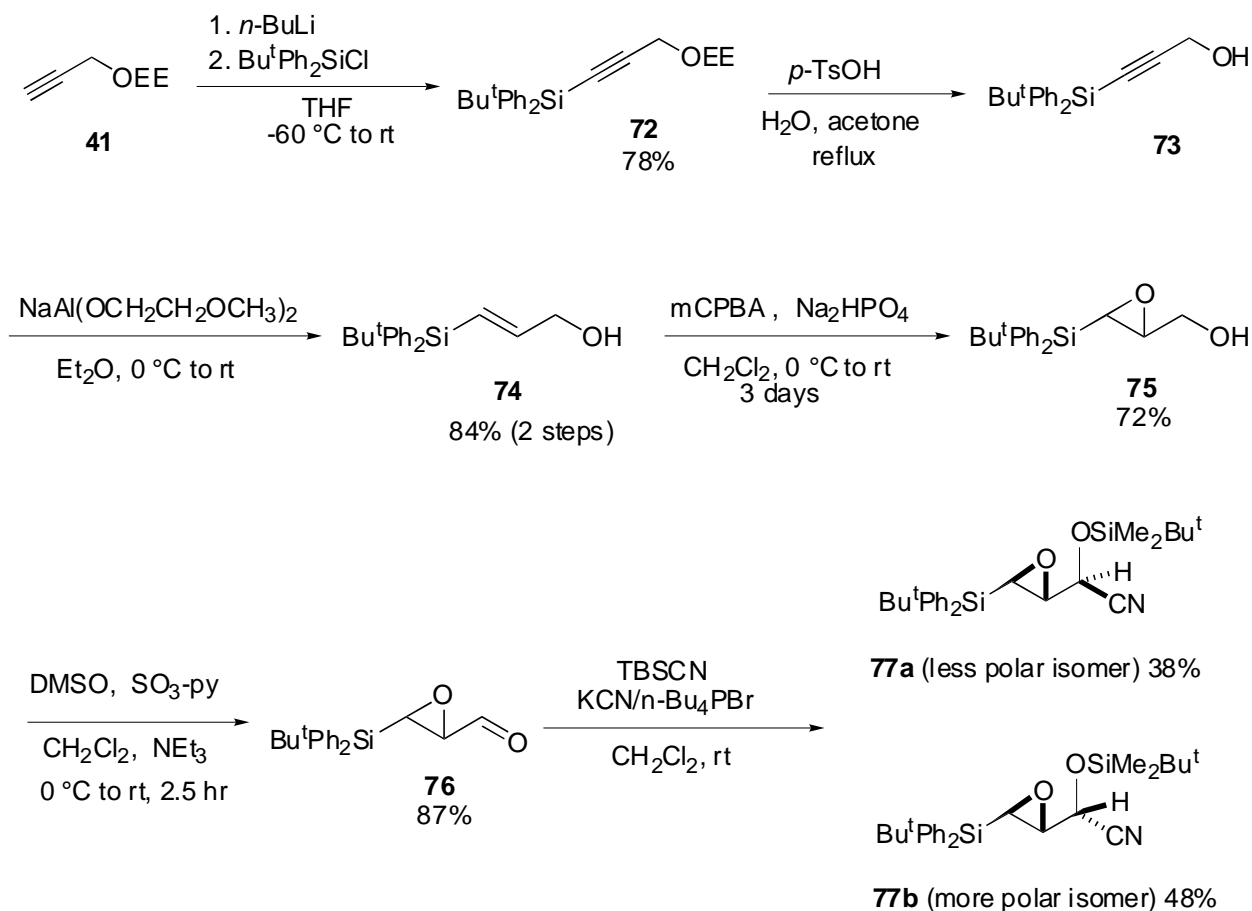
**69** をヨウ化メチルの存在下，NHMDS で処理したところ，エノールシリルエーテル **71** は単離されず，**71** が加水分解されたアルデヒド体 **70** が生成し，原料も回収した (Scheme 23)．**70** が生成してしまうと *E/Z* 比についての議論が不可能となるため，塩基，単離精製の方法，反応温度などについて，**71** が加水分解されない条件を検討したがすべて不成功に終わった．

## Scheme 23



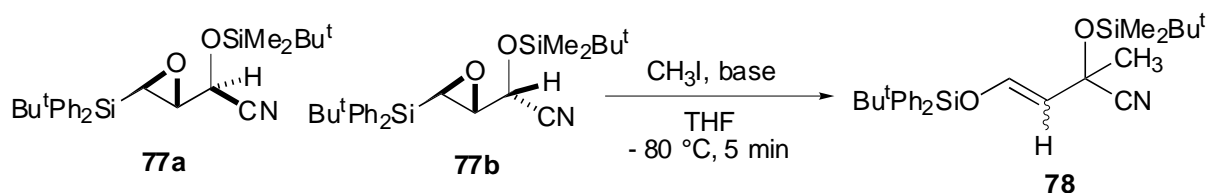
そこで，phenyldimethylsilyl 基のかわりに，より嵩高く加水分解されにくい *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) 基を導入した **77** を合成することにした．**77** の合成についても TBS 体 **47** と同様の方法で行ったが，エポキシ化に3日間を要した．これは *tert*-butyldiphenylsilyl 基の立体障害によるものと考えられる (Scheme 24)．**77a,b** の相対配置は **77b** の X 線結晶構造解析に基づいて決定した．

### Scheme 24



**77** を，アルキル化剤としてヨウ化メチルを用い，同様の条件下塩基で処理したところ，予想に反し，どの塩基についても *E* 体の生成比が著しく上昇した (Table 11)．したがって (*Z*)-**63''** のような五配位のケイ素を含むキレーションが介在することは確認できなかったが，TBDPS 基が嵩高いためにキレーション形成が阻害された，あるいは単なる立体反発により *Z* 体生成が不利になった可能性も否定できない．

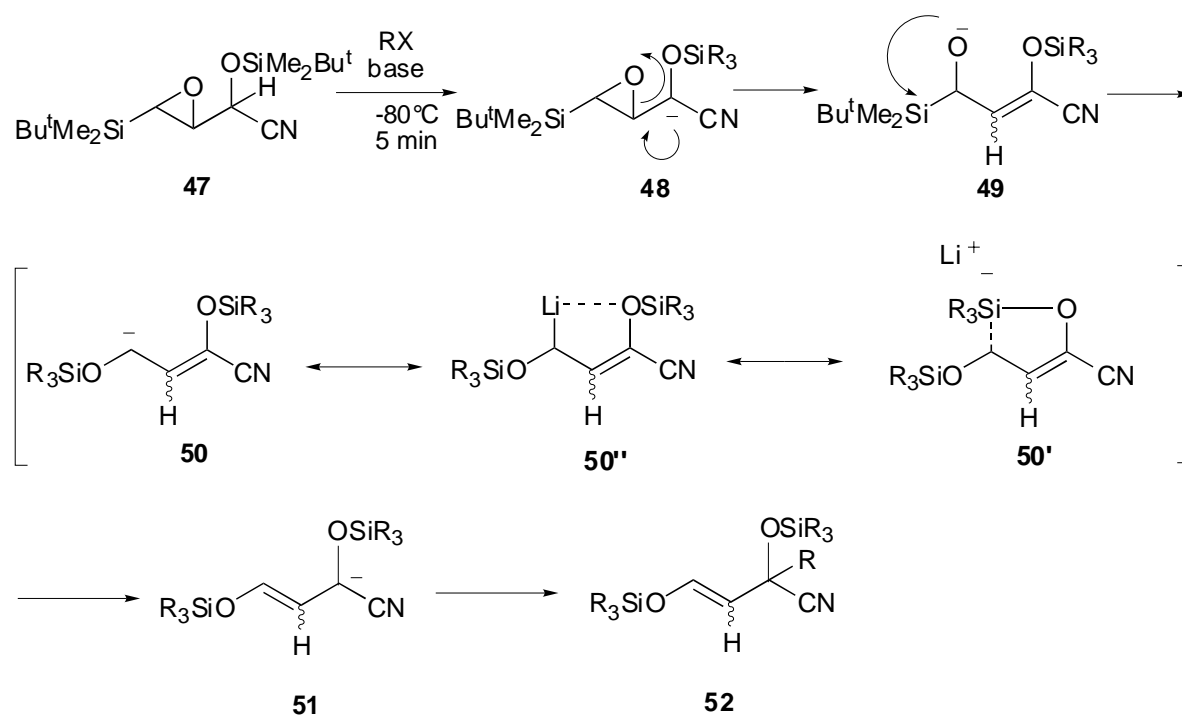
**Table 11**



| base                          | diastereomer | yield (%) | E/Z      | sm |
|-------------------------------|--------------|-----------|----------|----|
| LDA                           | <b>77a</b>   | 80        | 13.0     | 3  |
| (in Hexane/THF)               | <b>77b</b>   | 88        | <i>E</i> |    |
| $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ | <b>77a</b>   | 15        | <i>E</i> | 66 |
| (1.0M in THF)                 | <b>77b</b>   |           |          |    |
| $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ | <b>77a</b>   | 70        | 79.0     |    |
| (1.0M in THF)                 | <b>77b</b>   | 93        | <i>E</i> |    |
| $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  | <b>77a</b>   | 89        | 2.2      |    |
| (0.5M in toluene)             | <b>77b</b>   | 86        | 66.0     |    |

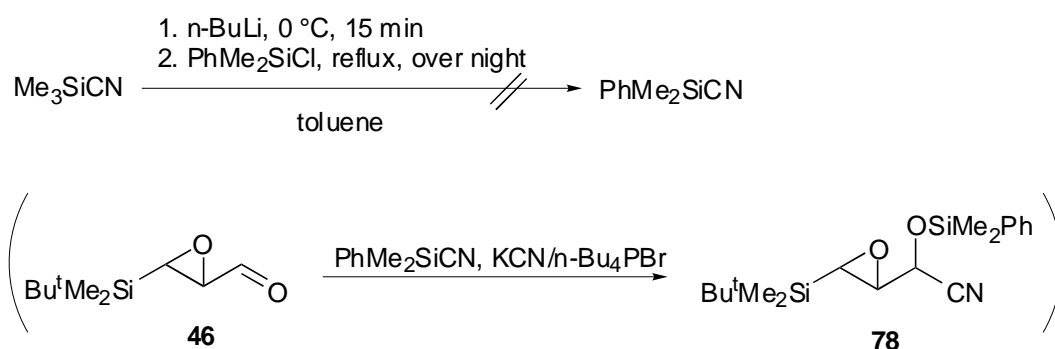
次に、シアノヒドリン部分の *O*-シリル基の *E/Z* 比に及ぼす影響についても検討することにした。シアノヒドリン部分の *O*-シリル基がキレーションを形成するような構造として考えられるのは、Brook 転位後のカルバニオンにケイ素が配位した **50'** のような構造である (Scheme 25)。このキレーション形成が、最終的な生成物の *E/Z* 比に及ぼす影響を明らかにするために、シアノヒドリン部分の *O*-シリル基にフェニル基を導入した基質を用いて反応を行うことにした。

### Scheme 25



まず，シアノヒドリン部分の *O*-シリル基を phenyldimethylsilyl 基に変えた基質 **78** を合成することにした．アルデヒド **46** を phenyldimethylsilyl cyanide と反応させて **78** を得ようと考え，trimethylsilyl cyanide を *n*-BuLi ついで phenyldimethylsilyl chloride と反応させて dimethylsilyl cyanide を合成しようとしたが，不成功に終わったため，この合成法は断念した (Scheme 26) ．

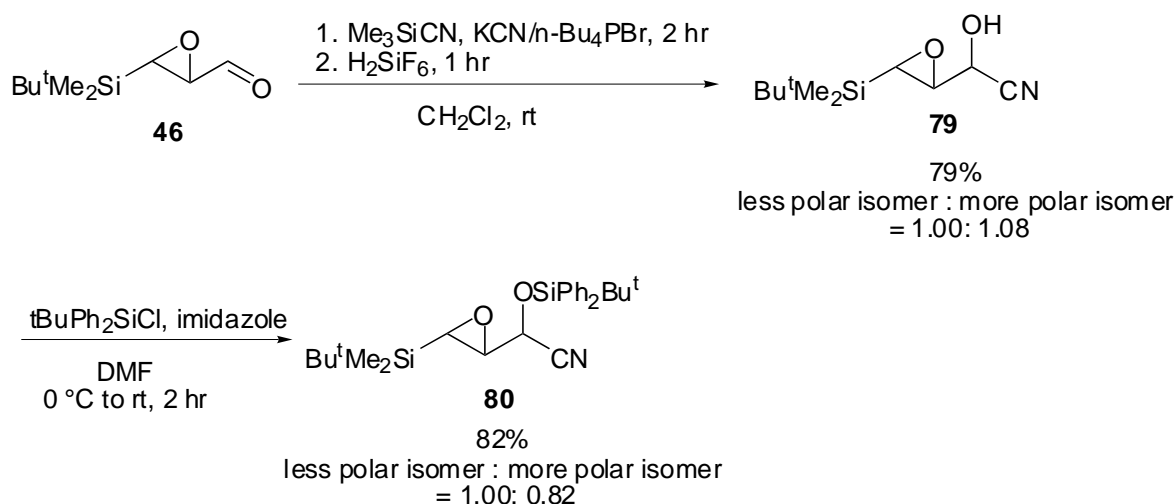
### Scheme 26



そこで **46** をシアノヒドリン **79** に導き，次いでシリル化するという方法を検討することにした．シアノヒドリン **79** は **46** を trimethylsilyl cyanide ，ついでヘキサフルオロケイ

酸で処理することにより 79% (less polar isomer : more polar isomer = 1.00 : 1.08) の収率で合成することができた。79 を imidazole 存在下，phenyldimethylsilyl chloride と反応させたところ，TLC 上で反応が進行していることは確認できたが，シリカゲル上で分解するため，カラムクロマトグラフィーによる精製，ジアステレオマーの分離が不可能であった。diphenylmethylsilyl chloride と反応させても，生成物は同様にシリカゲル上で分解した。そこで *tert*-butyldiphenylsilyl chloride と反応させたところ，80 を 82% (less polar isomer : more polar isomer = 1.00 : 0.82) の収率で得ることができた (Scheme 27)。

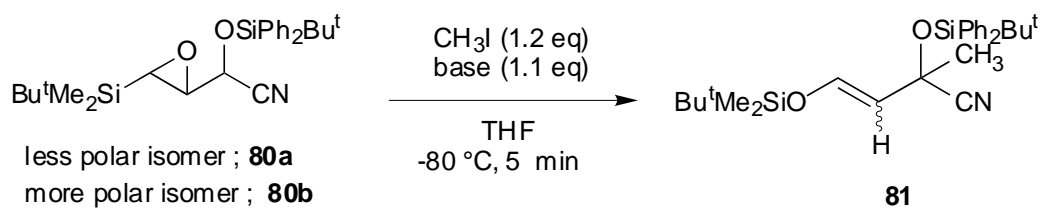
### Scheme 27



80 を同様にヨウ化メチル，塩基と反応させると，47 と比較し，*E/Z* 比に関しては大きな違いがみられなかった (Table 12)。このことから，シアノヒドリン部分のシリル基の違いは生成物の立体化学に影響しないということが明らかになった。また LHMDS を用いた場合，収率がかなり低下したが，これは TBDPS 基が脱プロトン化の際に立体障害になっているためと考えられる。



**Table 12**



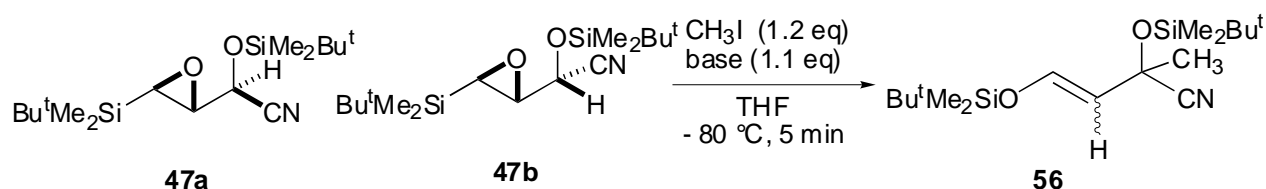
| base                          | diastereomer | yield (%) | E/Z      | sm |
|-------------------------------|--------------|-----------|----------|----|
| LDA                           | <b>80a</b>   | 60        | 1.1      | 15 |
| (in Hexane/THF)               | <b>80b</b>   | 67        | 23.0     | 15 |
| $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ | <b>80a</b>   | 1.6       | <i>E</i> | 81 |
| (1.0 M in THF)                | <b>80b</b>   | 2.7       | <i>E</i> | 79 |
| $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ | <b>80a</b>   | 91        | 66.0     |    |
| (1.0 M in THF)                | <b>80b</b>   | 90        | <i>E</i> |    |
| $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  | <b>80a</b>   | 82        | 0.4      |    |
| (0.5 M in toluene)            | <b>80b</b>   | 87        | 8.3      |    |

これまでの結果から，(1) *Z*体の生成には金属イオンを含むキレーションが関わっていること，(2) このキレーション形成には溶媒が大きな影響を及ぼし，対カチオンの種類が違ってもあまり影響を受けない，ということが明らかになった．

## 第二節 エポキシド開環の機構

前節において、塩基として LDA と KHMDS を用いた際に Z 体の生成比が上昇するのは塩基に含まれる低極性溶媒である hexane, toluene の影響であることが明らかになった。本反応では、塩基間だけでなく、ジアステレオマー間でも、生成物の E/Z 比が大きく異なる (LDA を用いた場合、**47a** からは  $E/Z = 2.5$ 、**47b** からは  $E/Z = 22.0$ ) (Table 5)。本節では、ジアステレオマー間での E/Z 比の違いに焦点を当て、その起源を明らかにすることにより反応機構解明の手がかりを得る。

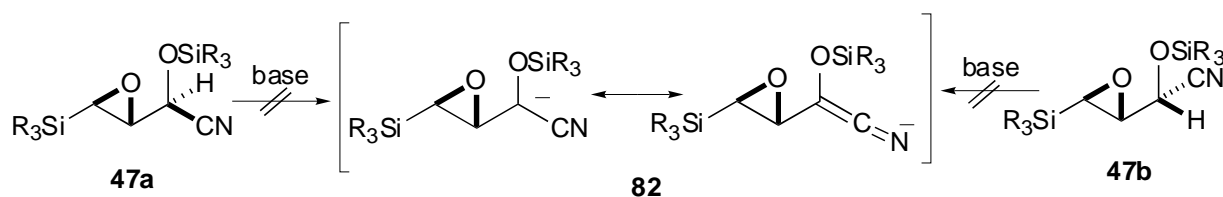
**Table 5**



| base   | diastereomer | yield (%) | E/Z  | SM |
|--|--------------|-----------|------|----|
| LDA<br>(in Hexane/THF)                                   | <b>47a</b>   | 82        | 2.5  |    |
|  | <b>47b</b>   | 84        | 22.0 |    |
| LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>(1.0M in THF)    | <b>47a</b>   | 44        | 23.0 | 40 |
|  | <b>47b</b>   | 83        | 31.0 |    |
| NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>(1.0M in THF)    | <b>47a</b>   | 91        | 40.0 |    |
|  | <b>47b</b>   | 92        | 47.0 |    |
| KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>(0.5M in toluene) | <b>47a</b>   | 84        | 0.9  |    |
|  | <b>47b</b>   | 87        | 9.7  |    |

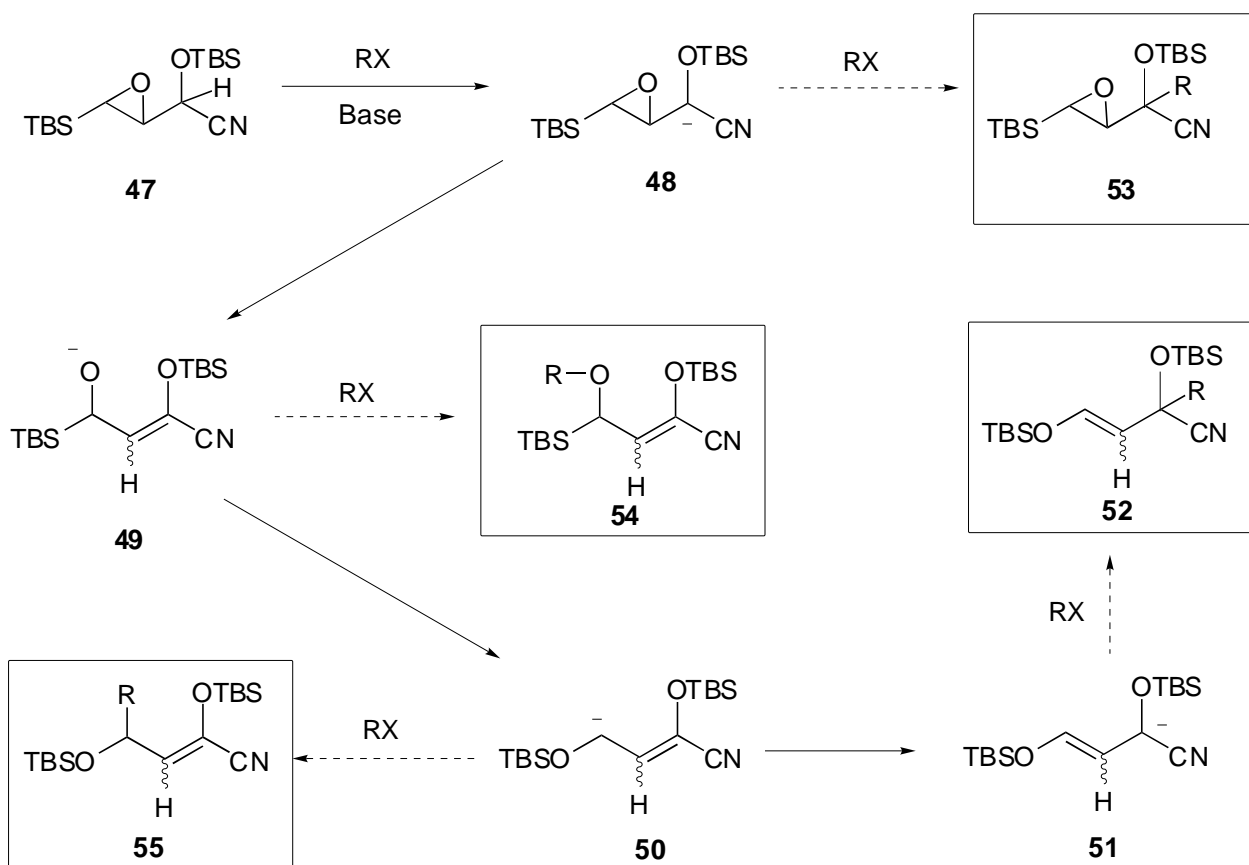
ジアステレオマー間で生成物の E/Z 比が異なるという結果は、例えば **82** のような共通の中間体を經由しない経路が存在するということを示唆している (Scheme 28)。

### Scheme 28



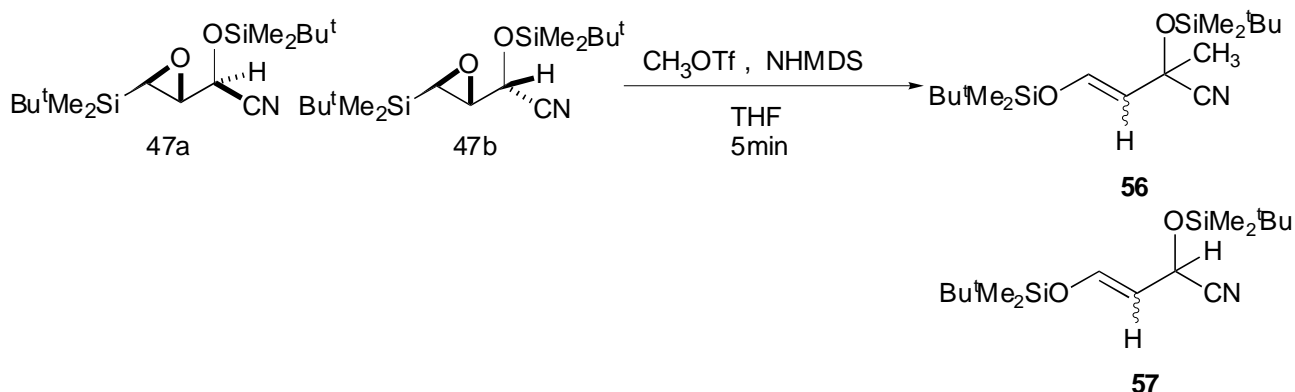
そこで、反応性の高いアルキル化剤を用いて反応を行えば、53,54,55のような中間体が捕捉されるのではないかと考え、メチル化剤として methyl trifluoromethanesulfonate (CH<sub>3</sub>OTf) を用いて反応を行うことにした (Scheme 17) .

### Scheme 17



47a と CH<sub>3</sub>OTf の THF 溶液に、-80 °C で NHMDS を加えたが、メチル化体として検出できたのは 52 に対応する 56 のみであり、他の中間体は捕捉されなかった。また、反応温度を-98 °C に下げて反応を行ったが、同様の結果であった (Table 13) .

**Table 13**



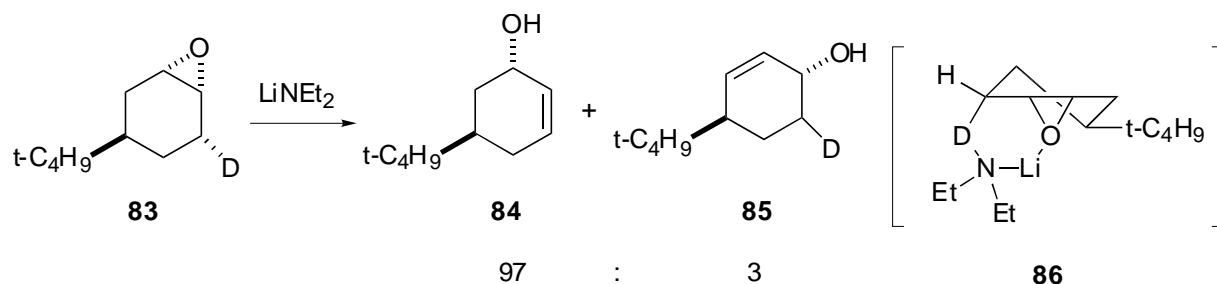
| diastereomer | temperature(°C) | 56        |            | 57        | sm        |
|--------------|-----------------|-----------|------------|-----------|-----------|
|              |                 | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%) | yield (%) |
| <b>47a</b>   | -80             | 53        | 77.0       | 14        | 1.0       |
| <b>47a</b>   | -98             | 47        | 59.0       | 0.8       | 26        |
| <b>47b</b>   | -98             | 58        | 44.0       | 12        | 19        |

このことから，本反応が協奏的な機構で進行しているか，あるいは中間体の寿命が非常に短いということが示唆される．そこでまず，最初の脱プロトン化 - エポキシドの開環の過程に着目し，その機構を明らかにすることにした．

アミド塩基によるエポキシドのアリルアルコールへの異性化反応は，キラルアルコールの合成に関連して数例の報告があり，その機構についても検討されている．例えば，重水素でラベルをした *trans*-4-*tert*-butylepoxycyclohexane **83** を lithium diethylamide で異性化させると，高い位置選択性を示し，**84** を主生成物として与え，また，その際，重水素が失われる．このことは，切断される C-O 結合と *syn* の位置にある水素原子が塩基によって優先的に引き抜かれるということを示しているが，この事実は，**86** のような，エポキシドの酸素の非共有電子対がリチウムに配位した六員環遷移状態を経由し，協奏的に開環すると仮定することで，説明可能である (Scheme 29) .<sup>15)</sup>

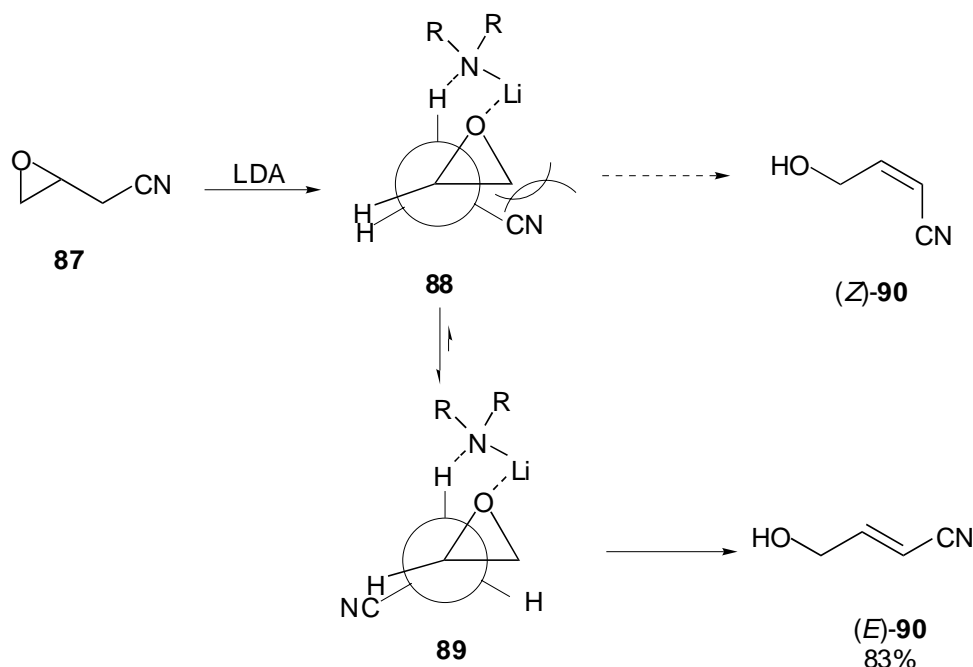
15) 塩基によるエポキシドの異性化については以下を参照: Crandall, J. K.; Apparau, N. *Org. React.* **1983**, 29, 345-443.

### Scheme 29



また、最近、Fleming らによって LDA による、 $\beta,\gamma$ -エポキシニトリル **87** の不飽和ニトリル (*E*)-**90** への異性化が報告された。<sup>16)</sup> Fleming らは、(*E*)-**90** のみが生成するという結果を、開環の際の六員環遷移状態の二つのコンフォメーションの安定性に基づいて説明している。すなわち、*Z*体が生成するコンフォメーション **88** では、エポキシドとニトリル基の間に立体反発が生じるため、*E*体が生成するコンフォメーション **89** が有利となり、(*E*)-**90** を生成するというものである (Scheme 30)。

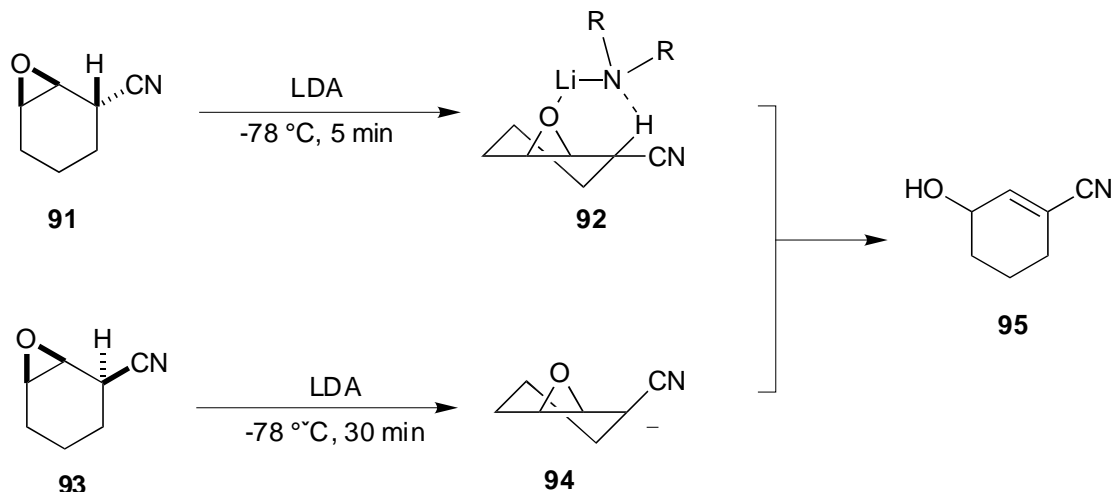
### Scheme 30



16) Fleming, F. F.; Wang, Q. Z.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2171-2174.

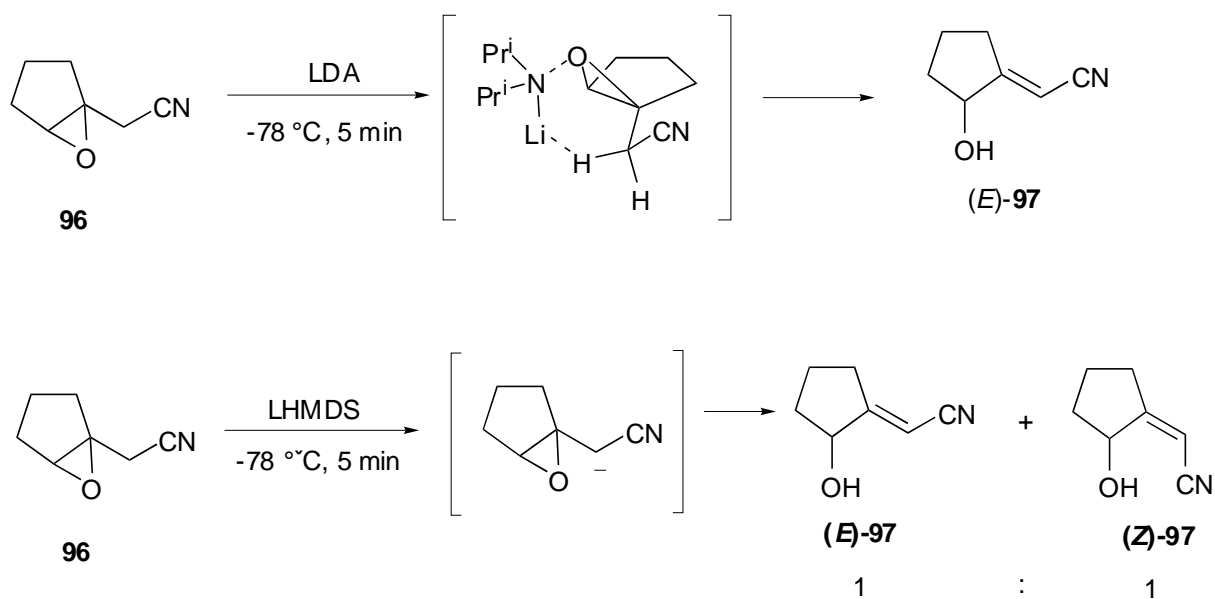
さらに，syn 脱離が可能な位置にプロトンが存在する **91** では反応が-78 °C，5 分間で進行するのに対し，syn 脱離が不可能な異性体 **93** では 30 分を要するという結果もエポキシニトリルの異性化が syn 脱離でおこることを支持している (Scheme 31)。

**Scheme 31**



また，**96** を LDA で処理すると (*E*)-**97** のみが生成するが，LHMDS のような嵩高い塩基を用いると，六員環遷移状態をとることができないため，*E*:*Z* = 1 : 1 の成績比で **97** が得られるということも上記の結果と矛盾しない (Scheme 32)。

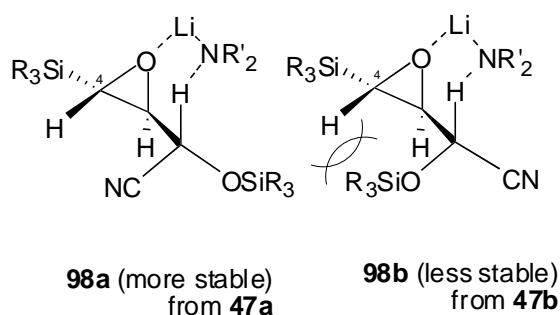
**Scheme 32**



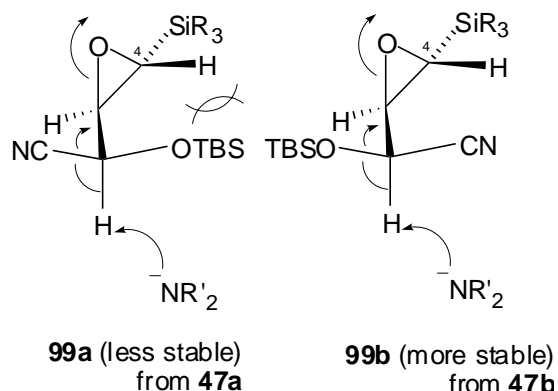
シアノヒドリン誘導体 **47a,b** の脱プロトン化-エポキシドの開環の過程がエポキシニトリルの場合と同様に *syn* 脱離で進行すると仮定すると、**47a** からの六員環遷移状態 **98a** では4位のプロトンと同じ側にあるのがニトリル基 (A value = 0.2) であるのに対し、**47b** からの環遷移状態 **98b** では立体反発の大きい OTBS 基 (OTMS 基の A value = 0.74) である。したがって、**98a** が **98b** と比較して安定であるため、**47a** の方が反応性が高くなると考えられる。一方、協奏的に脱プロトン化 エポキシドの開環がおこる機構として、*syn* 脱離の他に、切断される C-O 結合と *anti* の位置にあるプロトンが引き抜かれる *anti* 脱離も考えられるが、この場合は逆に **47b** の方が **47a** よりも反応性が高くなると考えられる (Scheme 33)。

### Scheme 33

*syn*-脱離



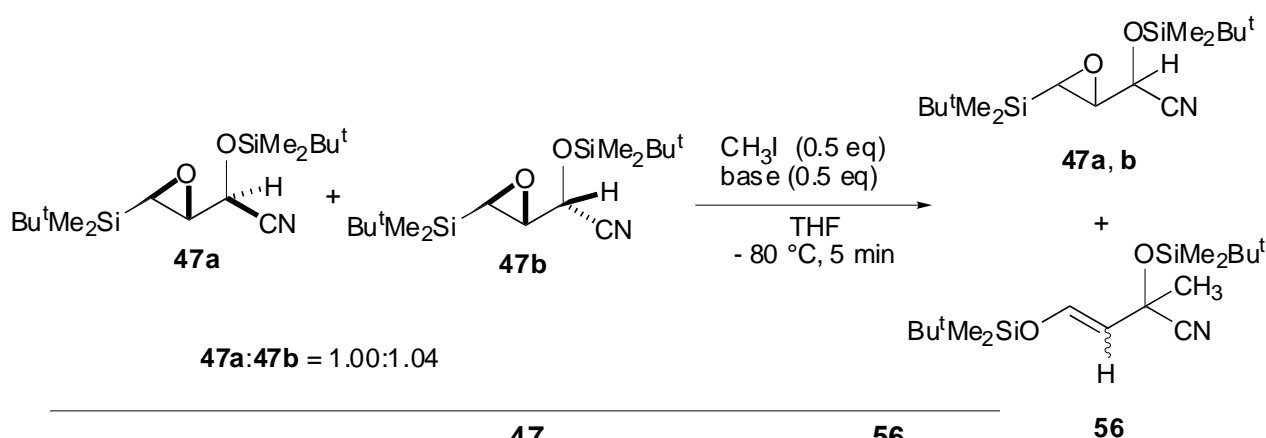
*anti*-脱離



そこで、**47a:47b** = 1.0:1.0 の混合物に 0.5 当量のヨウ化メチルの存在下、0.5 当量 LDA を加え、-80 で 5 分間反応させたところ、35% のメチル化体 **56** とともに、**47** が 40% の収率で回収され、その比は **47a:47b** = 1.00:0.70 の比であった。この結果は **47b** の方が反応性が高いことを示しており、*anti* 脱離がおこっていることが示唆された。さらに、HMPA (4.0 当量) を加えて金属とのキレーションを阻害し、**98a,b** のような六員環遷移状態をとることができない条件で同様の反応を行ったが、回収した **47** の比は **47a:47b** = 1.00:0.76 であり、HMPA を入れない場合と比較して大きな変化はみられなかつ

た．この結果はキレーション構造をとる syn 脱離では説明できない．また，塩基として NHMDS を用いて同様に反応を行ったが，回収した **47** の比は **47a:47b** = 1.00:0.79，HMPA を加えても **47a:47b** = 1.00:0.78 であり，LDA の場合とほぼ同様の結果が得られた．したがって，シアノヒドリン誘導体 **47a,b** の脱プロトン化 エポキシドの開環の過程は，これまでのエポキシドの塩基による異性化についての報告とは異なり，anti 脱離で進行するということが明らかになった (Table 14) ．

**Table 14**

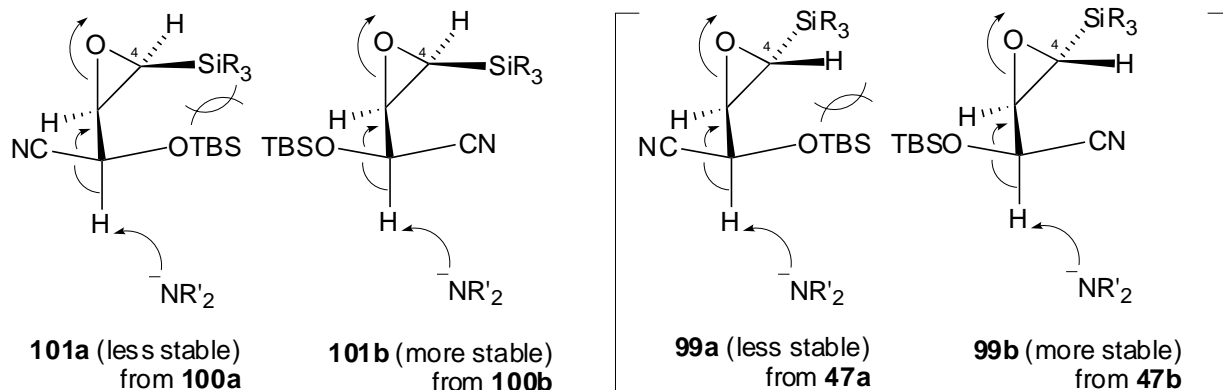


| base  | HMPA | <b>47</b> |           | <b>56</b> |       |
|-------|------|-----------|-----------|-----------|-------|
|       |      | yield (%) | a:b       | yield (%) | E/Z   |
| LDA   | (-)  | 40        | 1.00:0.70 | 35        | 6.6   |
|       | (+)  | 67        | 1.00:0.76 | 26        | 25.0  |
| NHMDS | (-)  | 52        | 1.00:0.79 | 40        | 41.0  |
|       | (+)  | 39        | 1.00:0.78 | 45        | 108.0 |

この考え方が正しければ，**47** の cis 異性体である **100** を同様の反応に付した場合，脱プロトン化の時シアノヒドリン部分と立体障害をおこすのが 4 位のプロトンから嵩高いシリル基になるため，さらにジアステレオマー間の反応性の違いが大きくなるはずなので，**100** を合成し，同様の反応を行うことにした (Scheme 34) ．

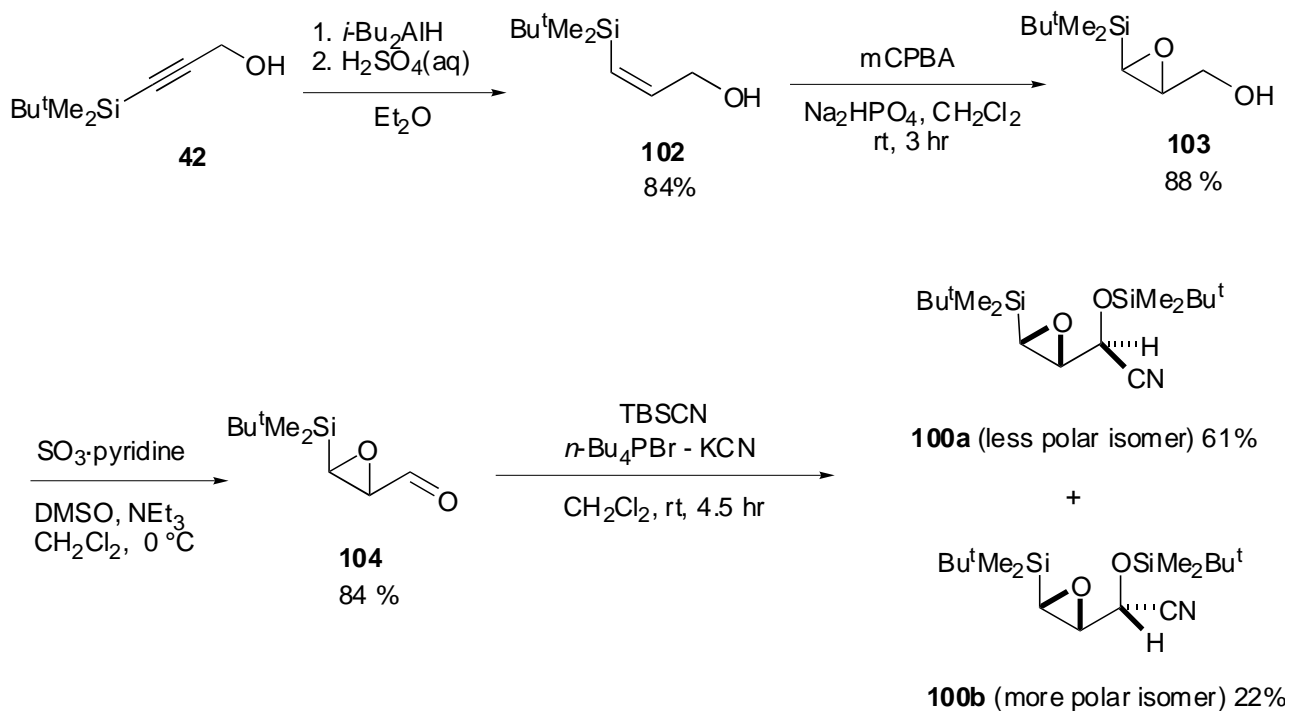


### Scheme 34



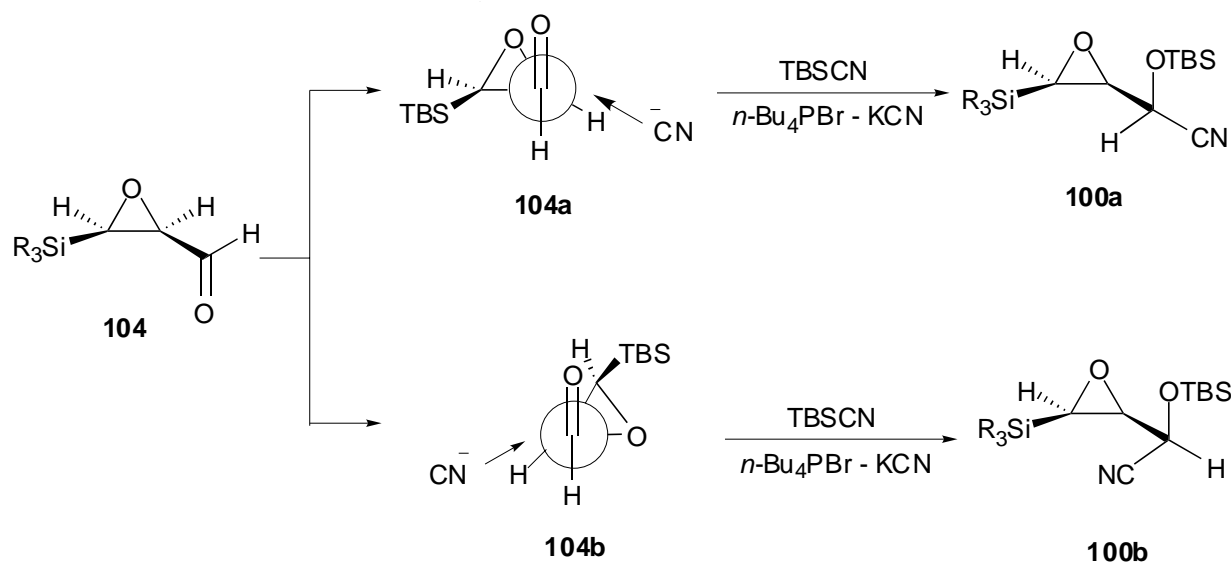
プロパギルアルコール誘導体 **42** を 4.2 当量の DIBAL で処理すると 84% の収率で Z 体のアリルアルコール **102** が得られ、それを E 体と同様にエポキシ化、アルコールの酸化をすることにより **104** に導き、さらに TBSCN と反応させることで **100** を 83% (**100a:100b** = 1.00:0.36) の収率で得ることができた。 **100a, b** の相対配置は **100b** の X 線結晶構造解析によって決定した (Scheme 35) 。

### Scheme 35



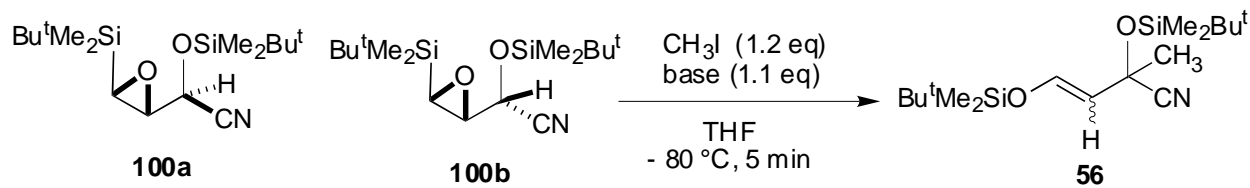
trans 異性体 47 の場合とは異なり，100a/100b 比に差があるのは，Felkin-Anh モデルにより，次のように説明できる．攻撃するシアニドイオンとアンチペリプラナーの関係にある結合が，立体的に嵩高い TBS 基を置換基として有するエポキシドの C-C 結合であると仮定した場合，104a から 100a が生成する．また，電気陰性度が大きい酸素原子を有するエポキシドの C-O 結合がアンチペリプラナー配座をとると仮定すると 104b から 100b が生成する．この時，104b では，4 位の TBS 基とアルデヒドの間に立体反発が生じるため，相対的に 104a のコンフォメーションに対してニトリルイオンが攻撃する割合が上昇した結果，100a の生成が優先したものと考えられる (Scheme 36) ．

Scheme 36



100a,b を用いてアルキル化反応を行ったところ，予想通り，ジアステレオマー間の反応性の差が著しく大きくなった．特に NHMDS の場合 100a については収率が 7%，原料回収が 82%であるのに対して 100b では収率 87%であった．その他の塩基でも 100b の方が収率が高く，このことから anti 脱離がおこなわれていることが裏付けられた (Table 15) ．

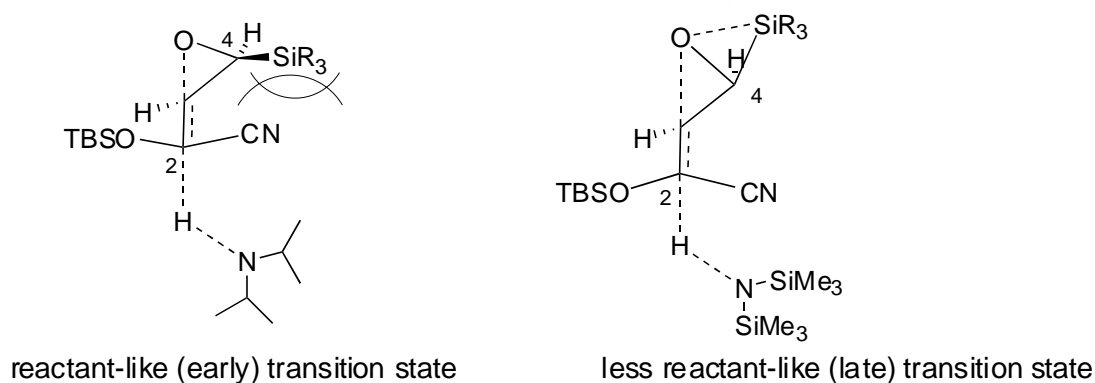
**Table 15**



| base                          | diastereomer | yield (%) | E/Z | sm |
|-------------------------------|--------------|-----------|-----|----|
| LDA                           | <b>100a</b>  | 3         | 0.9 | 90 |
| (in Hexane/THF)               | <b>100b</b>  | 22        | 6.3 | 33 |
| $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ | <b>100a</b>  | 7         | 6.5 | 82 |
| (1.0M in THF)                 | <b>100b</b>  | 87        | 5.0 | 5  |
| $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  | <b>100a</b>  | 45        | 1.1 | 45 |
| (0.5M in toluene)             | <b>100b</b>  | 86        | 3.2 | 7  |

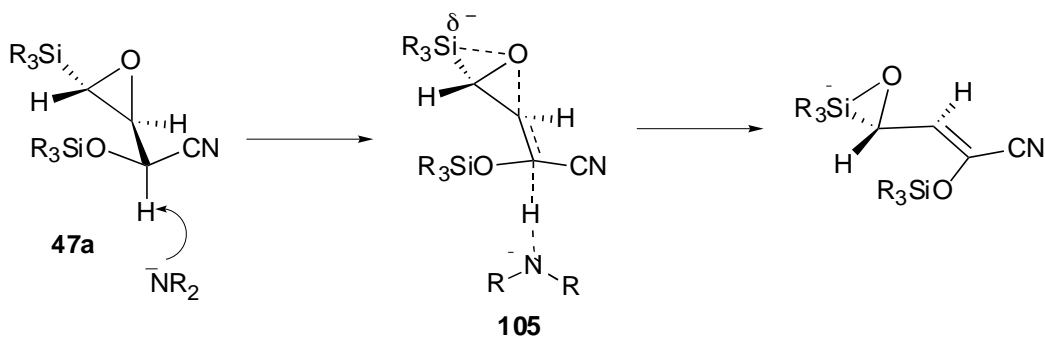
LDA を用いた場合，他の塩基では収率が高い **100b** についても反応性が低いのは，LDA は塩基性が大きいため（共役酸の  $\text{pK}_a = 35.7$ ；THF 中），遷移状態が reactant-like（C-2 が正四面体に近い構造）であり，4 位のシリル基とニトリル基の立体反発の影響が大きく現れたとすると，説明可能である．NHMDS や KHMDS では塩基性が比較的小さいため（共役酸の  $\text{pK}_a = 25.8$ ；THF 中），遷移状態が less reactant-like，すなわち二重結合がかなりの割合で生成し，しかも O-Si 結合の生成も始まっていることで，4 位のシリル基のニトリル基の立体反発がほとんどなくなっていると考えられる．

**Scheme 37**



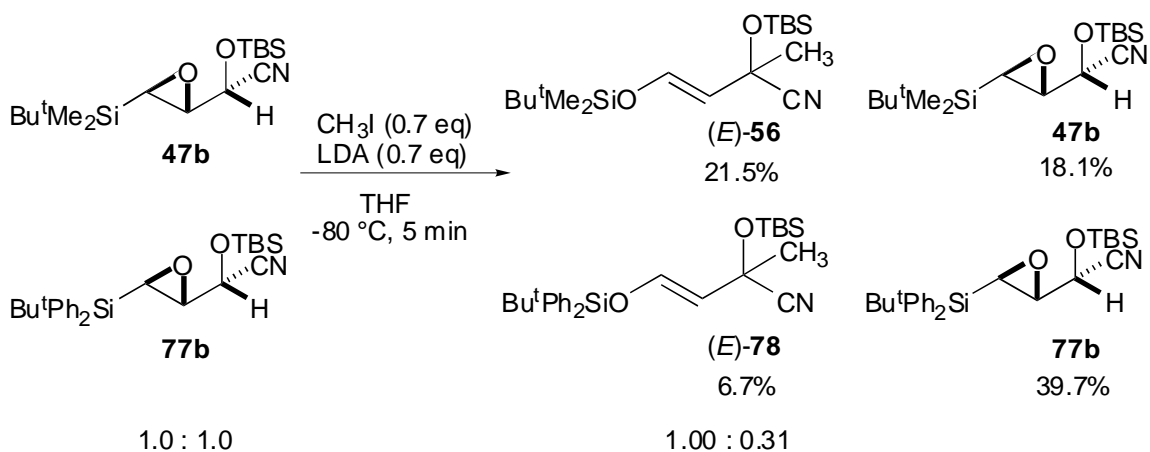
脱プロトン化 - エポキシドの開環の過程は協奏的な anti 脱離で進行していることが明らかになったので，次の Brook 転位がその協奏的過程に含まれるかどうかを検討することにした．もし，**105** のように脱プロトン化から Brook 転位までが協奏的に進行しているのであれば，ケイ素上に負電荷が部分的に発生するので，エポキシシランのケイ素上の置換基の違いによって脱プロトン化 - エポキシドの開環の速度に違いが現れる可能性がある (Scheme 38) .

**Scheme 38**



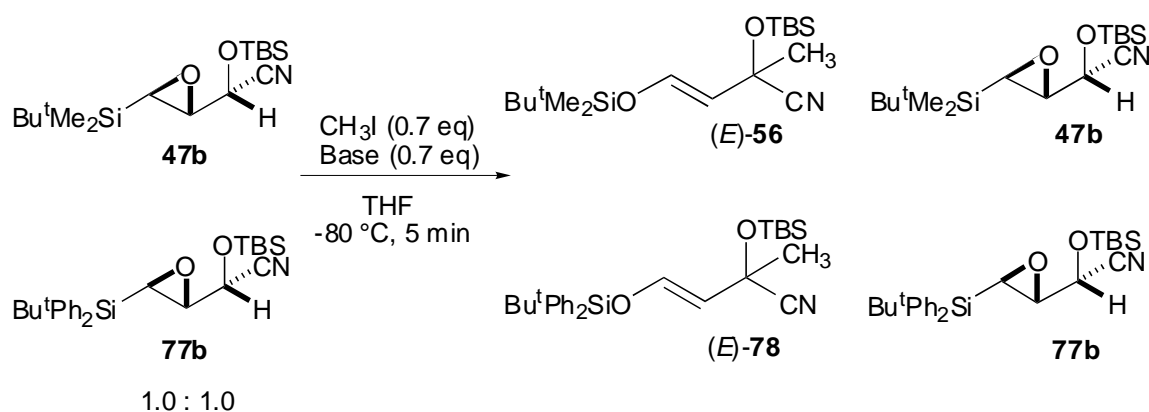
そこで，エポキシシランのケイ素上の置換基により脱プロトン化の速度が影響を受けるかどうかを明らかにするため，この置換基が異なる基質の反応の速度を比較することにした．*tert*-butyldimethylsilyl 基を持つ **47b**，*tert*-butyldiphenylsilyl 基を持つ **77b** の 1.0:1.0 の混合物に 0.7 当量のヨウ化メチルの存在下，0.7 当量の LDA を加え，-80 で 5 分間反応させたところ，**47b** のメチル化体 (*E*)-**56** が 21.5%，**77b** のメチル化体 (*E*)-**78** が 6.7% が得られた．よって (*E*)-**56**:(*E*)-**78** = 1.00:0.31 であり，**47b** の方が **77b** よりも脱プロトン化が速い，ということが明らかになった (Scheme 39) .

**Scheme 39**



ケイ素上に Brook 転位を加速させるフェニル基を有する TBDPS 基を持つ **77b** よりも立体的により小さい TBS 基を持つ **47b** の方が反応性が高いという結果から，このシリル基が塩基が近付く際の立体障害になっている可能性があると考え，塩基の嵩高さを変化させ，同様の反応を行い，比較することにした．LDA より小さい塩基として lithium diethylamide ( $\text{LiNEt}_2$ )，大きい塩基として lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP) を用いて反応を行ったところ， $\text{LiNEt}_2$  では  $(E)\text{-56}:(E)\text{-78} = 1.00:0.32$  であり，LDA を用いた場合と違いはみられなかった．LTMP を用いた場合は逆に反応性の差が縮まり， $(E)\text{-56}:(E)\text{-78} = 1.00:0.67$  であった (Scheme 40)．LTMP を用いた場合に差が縮まる理由は明らかになっていないが，少なくとも塩基が嵩高くなるに従って反応性の差が開くという傾向はみられず，エポキシドの 位のシリル基が塩基が近付く際の立体障害となっているという可能性は否定された．従って脱プロトン化 / エポキシドの開環と同時に酸素-ケイ素結合も一部形成されており，この結合はケイ素上の置換基が立体的に小さい程生成しやすいということが示唆された．

**Scheme 40**

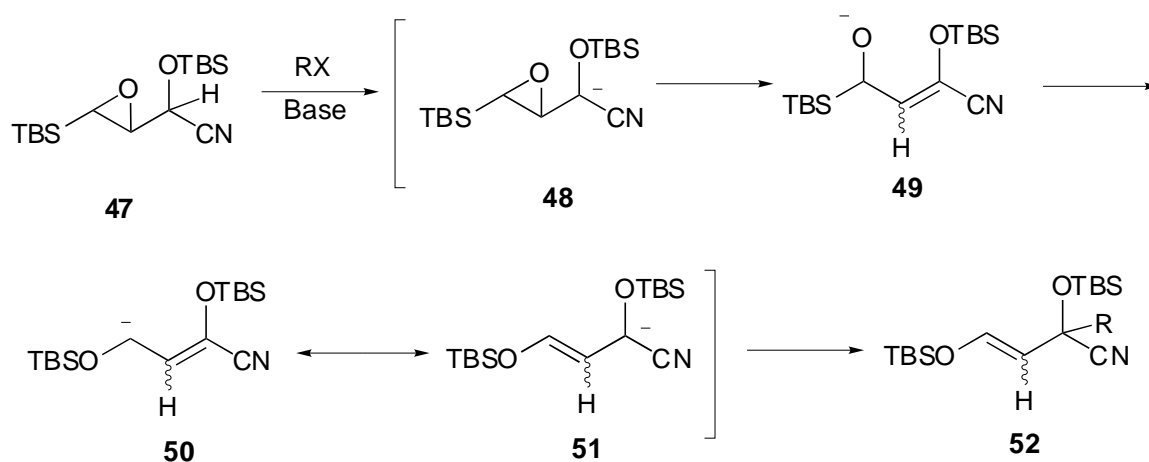


| base             | yield (%)       |                 | $(E)\text{-56}:(E)\text{-78}$ | yield (%)  |            |
|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|------------|------------|
|                  | $(E)\text{-56}$ | $(E)\text{-78}$ |                               | <b>47b</b> | <b>77b</b> |
| $\text{LiNEt}_2$ | 18.8            | 6.0             | 1.00 : 0.32                   | 24.4       | 39.1       |
| LDA              | 21.5            | 6.7             | 1.00 : 0.31                   | 18.1       | 39.8       |
| LTMP             | 22.1            | 14.8            | 1.00 : 0.67                   | 19.4       | 29.8       |

### 第三節 アルキル化前駆体 **51** における異性化の可能性の検討

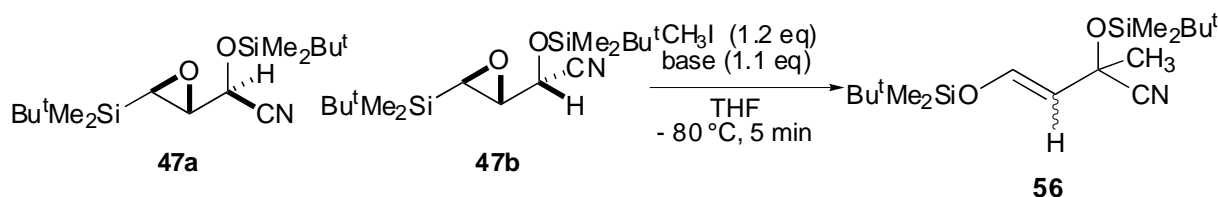
前節において脱プロトン化 - エポキシドの開環の過程は協奏的な anti 脱離で進行するという事、また脱プロトン化の速度はエポキシシランのシリル基の立体的な嵩高さに影響を受けることから、Brook 転位も協奏的な過程に含まれる可能性があるということが明らかになった。そこで、次に Brook 転位後に生成するアリルアニオン **50,51** に着目した (Scheme 50)。

**Scheme 50**



一般に **50,51** のようなアリルアニオン間には平衡が存在し、**51** は安定な geometry である *E* 体に異性化してしまうと考えられる。しかし、**47** のアルキル化反応では、ジアステレオマー間で生成物の *E/Z* 比に差があるため、少なくとも完全には異性化がおこっていないことが示唆される。本反応では、ヨウ化メチルがあらかじめ入っているために、異性化する前にメチル化されているのではないかと考え、**47a,b** を  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  下、塩基で 5 分間処理した後にヨウ化メチルを加えたが、ヨウ化メチル存在下塩基を加えた場合と比較して、若干収率は低下したものの、ジアステレオマー間での *E/Z* 比の差は減少しなかった (Table 16)。このことから、異性化する前にヨウ化メチルと反応してしまうために、*E/Z* 比に差が現れる、という可能性は除外される。

**Table 16**



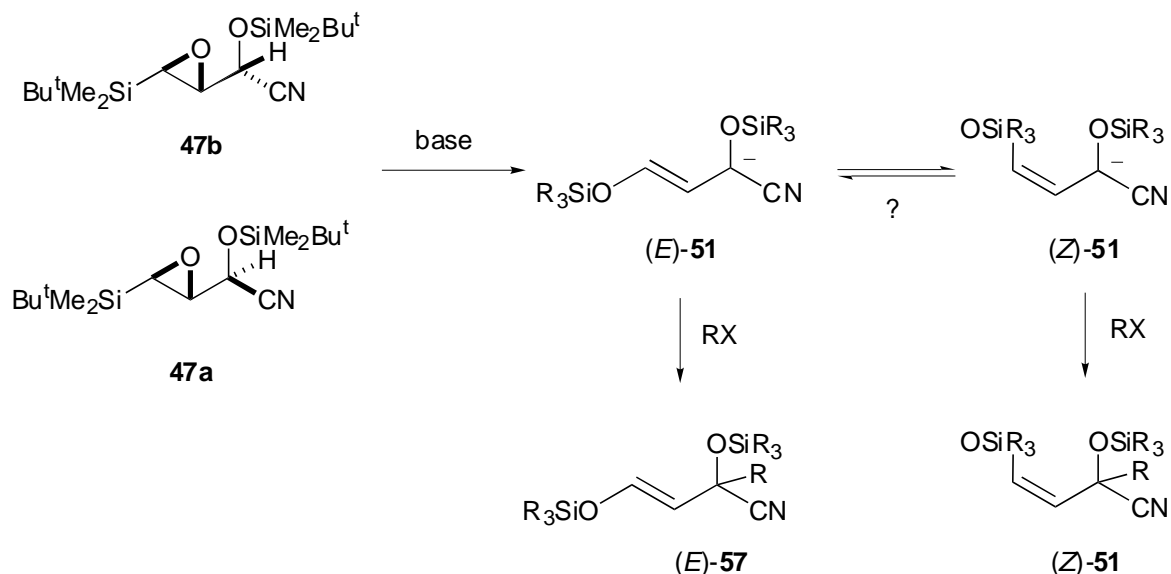
| diastereomer | order of addition               | LDA       |            | LHMDS     |            | sm |
|--------------|---------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|----|
|              |                                 | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%) | <i>E/Z</i> |    |
| 47a          | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 82        | 2.5        | 44        | 23.0       | 40 |
| 47a          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 76        | 2.9        | 36        | 39.0       | 56 |
| 47b          | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 84        | 22.0       | 83        | 31.0       | -  |
| 47b          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 69        | 38.0       | 68        | 54.0       | -  |

| diastereomer | order of addition               | NHMDS     |            | KHMDS     |            |
|--------------|---------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
|              |                                 | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%) | <i>E/Z</i> |
| 47a          | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 88        | 55.0       | 84        | 0.9        |
| 47a          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 86        | 38.0       | 78        | 0.3        |
| 47b          | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 92        | 47.0       | 87        | 9.7        |
| 47b          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 85        | 124.0      | 66        | 12.0       |

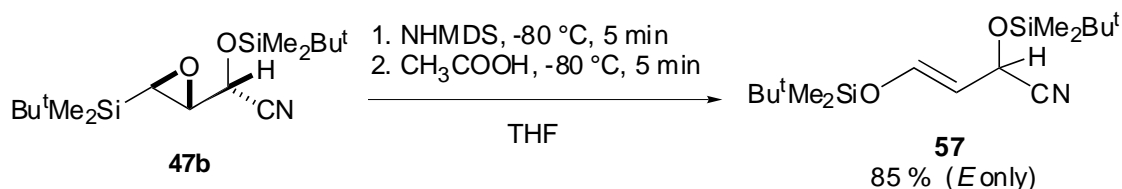
ここでヨウ化メチルを後から加えてもジアステレオマー間で差が生じるような機構として次の二つが考えられる．一つはアルキル化前駆体 (*E,Z*)-**51** 間で異性化はおこらず，メチル化体の二重結合の geometry は **51** の *E/Z* を反映するというものである．もう一つは，二重結合の *E/Z* に関する立体的な情報を保持した中間体が存在し，ヨウ化メチルとの反応が協奏的におこる，というものである．そこで，**57** を塩基で脱プロトン化する事により発生させた **51** が異性化すれば後者の機構であることが示されると考え，(*E*)-**57**, (*Z*)-**57** を合成することにした (Scheme 51) .

### Scheme 51



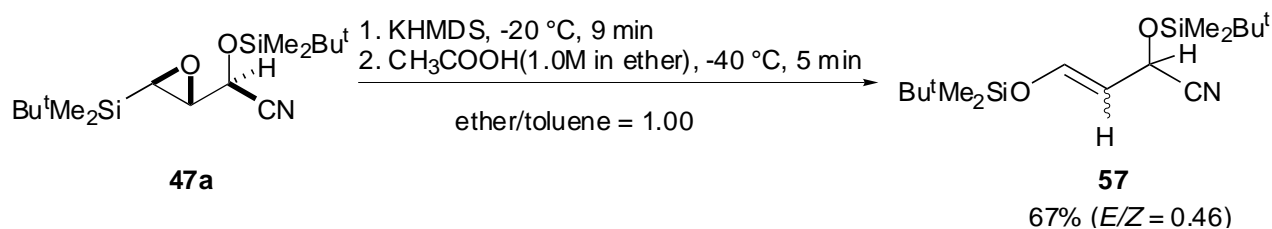
*(E)*-**57** は **48b** を THF 中 NHMDS で処理し，酢酸でプロトン化することで収率良く得ることができた (Scheme 52) .

### Scheme 52



次に *(Z)*-**57** を得るために **47a** を  $\text{Et}_2\text{O}$ /toluene 中 KHMDS で処理したところ，*E/Z* 比が 0.46 まで低下したが，*Z* 体のみを得ることはできなかつたので MPLC で分離した (Scheme 53) .

### Scheme 53





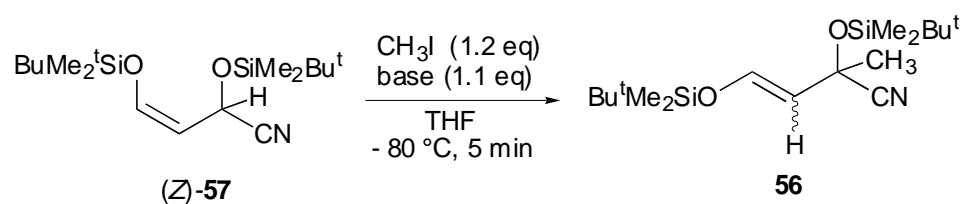
(*E*)-57, (*Z*)-57 をそれぞれ単離することができたので，まず (*E*)-57 とヨウ化メチルの THF 溶液に -80 °C 下，塩基を加えたが，どの塩基についてもほとんど異性化は起こらなかった．また，異性化する前にメチル化されている可能性があるので，塩基で五分間処理した後にヨウ化メチルを加えたが，同様にほとんど異性化は起こらなかった (Table 17) .

**Table 17**

| Base                                 | solvent                  | order of addition               | <b>56</b> |            | <b>(E)-57</b> |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------|------------|---------------|
|                                      |                          |                                 | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%)     |
| LDA                                  | THF/hexane               | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 90        | <i>E</i>   | -             |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 76        | 58.0       | -             |
| LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | THF                      | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 41        | <i>E</i>   | 47            |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 46        | <i>E</i>   | 47            |
| NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | THF                      | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 93        | <i>E</i>   | -             |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 81        | <i>E</i>   | 6             |
| KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | THF/toluene<br>(1.0:1.7) | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base | 92        | 137.0      | -             |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | 75        | <i>E</i>   | 8             |

(*Z*)-54 についても同条件下で反応を行ったが，興味深いことに異性化はほとんど起こらなかった．また，理由は不明だが，KHMDS を用いた時以外は収率が著しく低下し，LHMDS では全く反応が進行せず，原料回収に終わった．反応が進行した LDA, NHMDS, KHMDS については，塩基と 5 分間反応させた後にヨウ化メチルを加えるという条件でも反応を行ったが，異性化は起こらなかった (Table 18) .

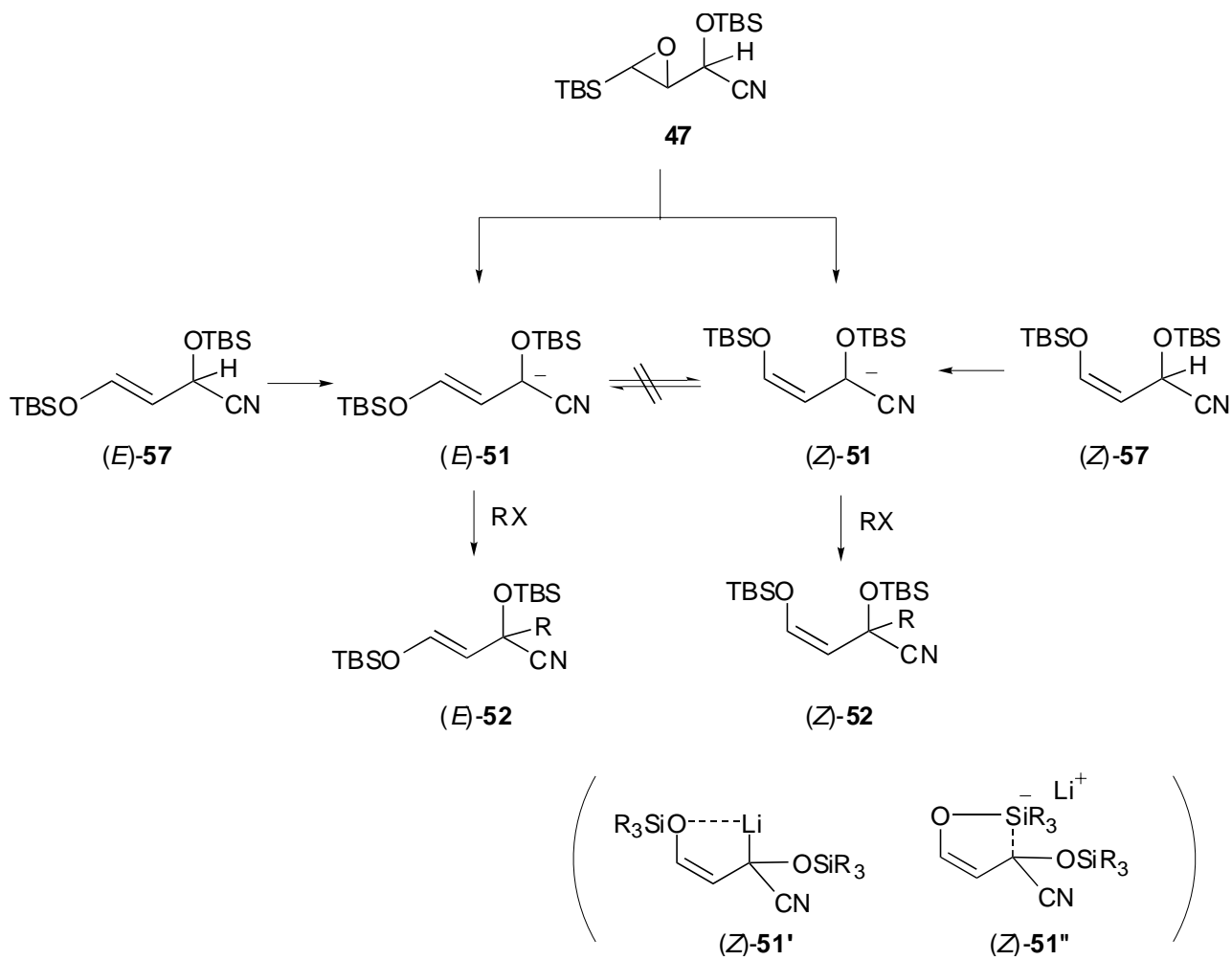
**Table 18**



| Base                                 | solvent                  | order of addition  | <b>56</b> |            | <b>(Z)-57</b> |
|--------------------------------------|--------------------------|--|-----------|------------|---------------|
|                                      |                          |  | yield (%) | <i>E/Z</i> | yield (%)     |
| LDA                                  | THF/hexane               | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base                                    | 31        | 0.04       | 39            |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I                                    | 41        | 0.01       | 18            |
| LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | THF                      | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base<br>(1) base, (2) CH <sub>3</sub> I | -         | -          | 87            |
| NaN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | THF                      | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base                                    | 26        | 0.05       | 57            |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I                                    | 30        | 0.02       | 57            |
| KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | THF/toluene<br>(1.0:1.7) | (1) CH <sub>3</sub> I, (2) base                                    | 87        | 0.02       | 4             |
|                                      |                          | (1) base, (2) CH <sub>3</sub> I                                    | 76        | 0.01       | 8             |

これらの結果から，**51** は一度形成されると *E* 体，*Z* 体ともに，異性化することはないということが明らかになった (Scheme 53) . このことは，アリルアニオンであるにもかかわらず，アニオンが非局在化せず，シアノヒドリンの 位に局在化していることを示唆している . また，この結果は，(Z)-**51'**, (Z)-**51''** のようなキレーション構造が *Z* 体生成比の上昇に寄与している可能性を否定している .

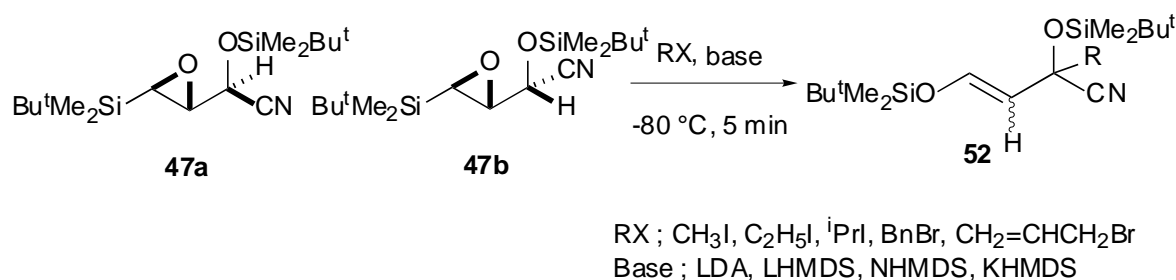
**Scheme 53**



## 結論

エポキシシランのシアノヒドリン誘導体 **47a,b** をアルキル化剤の存在下，塩基で処理すると，脱プロトン化 / エポキシドの開環 / Brook 転位 / アリル転位 / アルキル化が  $-80$  という低温下瞬時に起こり，**52** が得られ，新規ホモエノレート等価体の創出に成功した．また，塩基として NHMDS を用いたとき，収率，立体選択性ともに最も優れており，すべてのアルキル化剤について，84%以上の収率で *E*-選択的に **52** が得られることが明らかになった (Scheme 54) ．

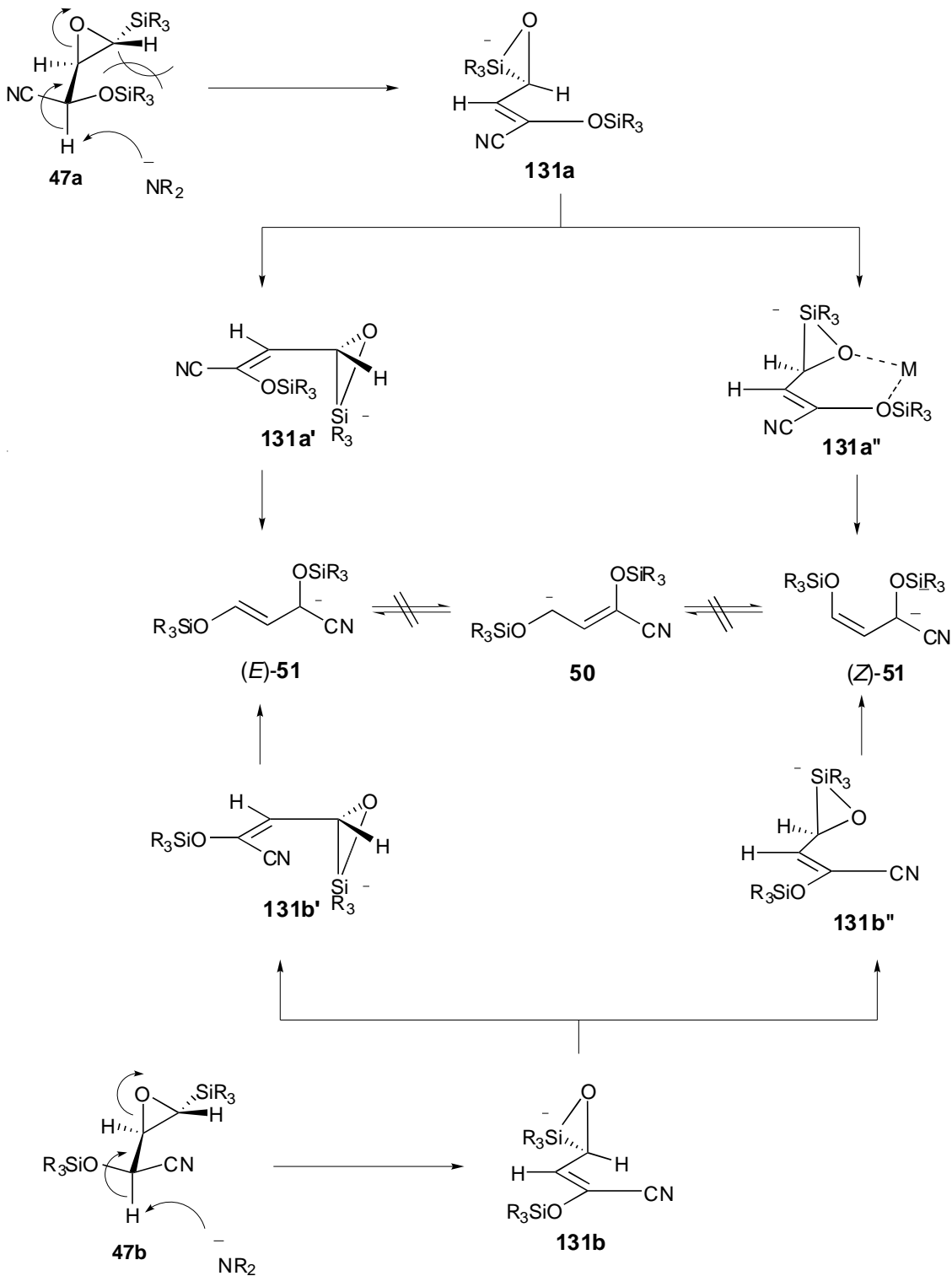
### Scheme 54



本アルキル化反応の反応機構に関して，(1) 生成物の二重結合の geometry には溶媒の極性が大きな影響を及ぼすこと，(2) 金属イオンを含むキレーションが *E* 体生成に関わっていること，(3) 脱プロトン化 - エポキシドの開環の過程は協奏的な anti 脱離によって進行しており，その後の Brook 転位も協奏的に進行している可能性が高いこと，(4) アルキル化前駆体であるアリルアニオン **51** は異性化しないこと，が明らかになった．これらの事実をもとに，Scheme 55 に示す機構を提出する．すなわち協奏的過程により，シリケート誘導体 **131** が中間体として生成し，コンフォメーション **131a'**, **131b'**からは *E* 体前駆体が，**131a''**, **131b''**からは *Z* 体前駆体が生成するというものである．**51'**, **51''**に替わる金属イオンを含むキレーション構造としては，**131a''**が考えられる．このキレーションの関与

により，47a からの方が Z 体の生成比が高いことが説明可能である．また，低極性溶媒中において 47a からの方が Z 体の生成比が上昇する割合が高いので，ジアステレオマー間で差が開く傾向にある，という結果も矛盾しない．

**Scheme 55**



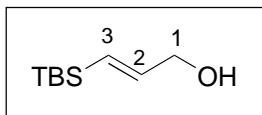
## 実験の部

### General Procedures.

IR spectra were recorded on a Horiba FT-710 spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR spectra were taken on JEOL alpha-400 (400 MHz) and ECP-500 (500 MHz) spectrometer in  $\text{CDCl}_3$  unless otherwise indicated with reference to  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7.26).  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured with JEOL alpha-400 (100 MHz) and ECP-500 (125 MHz) spectrometer in  $\text{CDCl}_3$  unless otherwise indicated with reference to the  $\text{CDCl}_3$  triplet ( $\delta$  77.2). Resonance patterns were described as s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, and br = broad. The assignment of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra is based on H-H decoupling and HMQC experiments. Low- and high-resolution mass spectra (EI-MS) were obtained with a JEOL JMS-SX102 spectrometer. Elemental analysis was obtained from the Instrument Center for Chemical Analysis, Hiroshima University. Liquid chromatography under medium pressures (MPLC) was carried out with a JASCO PU-980 pump system by using prepacked columns (22 mm x 300 mm, 10  $\mu$  silica gel or 34 mm x 420 mm, 5  $\mu$  silica gel) (Kusano Kagakukikai Co.). For routine chromatography, the following adsorbents were used: Fuji-Davison silica gel BW-200 (150-325 mesh) for column chromatography; Merck precoated silica gel 60 F-254 plates for analytical thin-layer chromatography. All moisture sensitive reactions were performed under a positive pressure of nitrogen. Anhydrous  $\text{MgSO}_4$  was used for drying all organic solvent extracts in workup, and the removal of the solvents was performed with a rotary evaporator. Dry solvents and reagents were obtained by using standard procedures.

## 第一章に関する実験の部

### (*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propyne-1-ol (44)



To a cooled (-80 °C) solution of 3-(1-ethoxyethoxy)-1-propyne (25.0 g, 195 mmol) in THF (200 mL) was added dropwise a solution of LDA prepared from diisopropylamine (31.5 mL, 224 mmol) and *n*-BuLi (2.66 M in hexane,

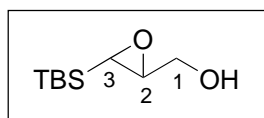
80.7 mL, 215 mmol) in THF (150 mL) over 50 min. The solution was stirred at the same temperature for 30 min before addition of *t*-butyldimethylsilyl chloride (32.3 g, 215 mmol) in THF (80 mL). After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction mixture was allowed to warm to 20 °C. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (200 mL), and then extracted with Et<sub>2</sub>O (150 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (200 mL), dried, and concentrated to give crude silylated compound (49.6 g). The product was used in the following step without further purification.

To a solution of the above compound in acetone-H<sub>2</sub>O (70:30, 250 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (5.6 g, 29.3 mmol). After being refluxed for 70 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (200 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (100 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine, dried, and concentrated to give crude 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propyne-1-ol (32.8 g). The product was used in the following step without further purification.

To a cooled (ice-water) solution of Red-Al<sup>®</sup> (65% in toluene, 82.3 g, 268 mmol) in Et<sub>2</sub>O (115 mL) was added dropwise a solution of the above compound (30.0 g) in Et<sub>2</sub>O (115 mL) over 70 min. After stirring at the same temperature for 15 min, the cooling bath was removed, and stirring was continued for 90 min. After addition of 3% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution (200 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was separated, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (150 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was distilled under reduced pressure to give the title compound (24.0 g, 78%), bp 62 °C/0.15 mmHg, a colorless clear oil. *R*<sub>f</sub> = 0.28 (hexane:AcOEt = 5:1). IR (film) 3318 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.03 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.71 (1H, br s, OH), 4.18 (1H, dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, H-1), 5.90 (1H, dt, *J* = 18.8, 1.7 Hz, H-2), 6.19

(1H, dt,  $J = 18.8, 4.4$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$   $-6.00$  ( $\text{SiMe}_2$ ),  $16.6$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $26.6$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $65.8$  (C-1),  $126.8$  (C-3),  $146.4$  (C-2). HRMS calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{OSi}$   $172.1283$ , found  $172.1322$ .

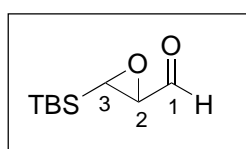
**(2*R*\*,3*R*\*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (45)**



To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propene-1-ol (24.0 g, 139 mmol) and  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (59.8 g, 167 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (278 mL) was added mCPBA (77% purity, 38.0 g, 167 mmol). After the cooling

bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (250 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (150 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 350 g, elution with hexane:AcOEt = 3:1) to give the title compound (23.3 g, 89%), a colorless clear oil.  $R_f = 0.35$  (hexane:AcOEt = 2:1). IR (neat)  $3425, 1283$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $-0.04$  and  $0.02$  (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ),  $0.96$  (9H, s, *t*-Bu),  $1.73$  (1H, dd,  $7.1, 5.9$  Hz, OH),  $2.34$  (1H, d,  $J = 3.7$  Hz, H-3),  $3.02$  (1H, ddd,  $J = 4.6, 3.7, 2.4$  Hz, H-2),  $3.60$  (1H, ddd,  $J = 12.5, 7.1, 4.6$  Hz, H-1),  $3.99$  (1H, ddd,  $J = 12.5, 5.9, 2.4$  Hz, H-1).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$   $-8.34$  ( $\text{SiMe}_2$ ),  $16.6$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $26.5$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $46.3$  (C-3),  $55.5$  (C-2),  $63.3$  (C-1). Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ : C, 57.40; H, 10.70. found: C, 57.19; H, 10.74.

**(2*R*\*,3*R*\*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanal (46)**



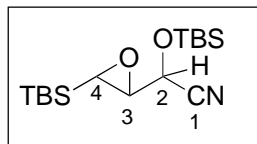
To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (23.3 g, 124 mmol), DMSO (177 mL, 2.49 mol), and  $\text{NEt}_3$  (139 mL, 1.00 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 mL) was added  $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$  (98%, 50.3 g, 310

mmol). After stirring at the same temperature for 75 min, the mixture was diluted with hexane- $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1, 100 mL). Phases were separated, and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ -hexane (1:1, 100 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (150 mL) and 1M hydrochloric acid (600 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 250 g, elution with hexane: $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1) to give **7** (17.9 g, 77%), a pale yellow oil.  $R_f = 0.35$  (hexane: $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:1). IR (film)  $1730, 1252$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $0.00$  and  $0.04$  (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ),  $0.97$  (9H, s, *t*-Bu),  $2.56$  (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-3),  $3.15$  (1H, dd,  $J = 6.6, 3.4$  Hz, H-2),  $8.82$  (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$   $-8.2$  and  $-8.1$  ( $\text{SiMe}_2$ ),  $17.0$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $26.6$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $46.6$  (C-3),  $56.2$  (C-2),  $199.2$  (CHO). HRMS calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ )  $129.0372$ , found



129.0343.

**(2R\*,3S\*,4S\* and 2R\*,3R\*,4R\*)-2-(tert-butyldimethylsiloxy)-4-(tert-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (47 a,b)**



Method A ; To a solution of **46** (16.1 g, 86.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (173 mL) was added ZnI<sub>2</sub> (4.15 g, 13.0 mmol) and TBSCN (97%, 13.8 g, 95.0 mmol). After stirring at room temperature for 12 h, the mixture was concentrated. The

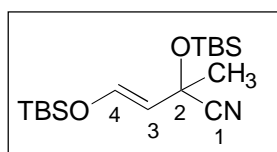
residue was purified by repeated column chromatography (elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 15:1) to give **47a** (12.0 g, 42%) and **47b** (6.4 g, 23%). Method B ; To a solution of **46** (214 mg, 1.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.3 mL) was added KCN (15 mg, 0.23 mmol), *n*-Bu<sub>4</sub>PBr (78 mg, 0.23 mmol), and TBSCN (97%, 201 mg, 1.38 mmol). After stirring at room temperature for 40 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 45 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 20:1) to give **47a** (162 mg, 43%) and **47b** (166 mg, 44%). **47a**: plates (hexane), mp 32.4-35.8 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 20:1). IR (KBr) 1253 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR -0.04 and 0.05 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.17 and 0.19 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.93(9H, s, *t*-Bu), 0.97(9H, s, *t*-Bu), 2.31 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-4), 3.11 (1H, dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, H-3), 4.23 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR -8.6 and -7.9 (SiMe<sub>2</sub>), -5.1 and -5.0 (OSiMe<sub>2</sub>), 16.7 (CMe<sub>3</sub>), 18.3 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 26.6(OSiCMe<sub>3</sub>), 47.1 (C-4), 56.7 (C-3), 66.2 (C-2), 117.2 (CN). MS (APCI-LC/MS) 345 (M+NH<sub>4</sub>). Anal Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> C, 58.66; H, 10.15; N, 4.28. found C, 58.37; H, 10.13; N, 4.37. **8b**: plates (hexane), mp 38.3-40.5 °C. *R*<sub>f</sub> = 0.28 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 20:1). IR (KBr) 1257 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR -0.03 and 0.03 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.14 and 0.19 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (9H, s, *t*-Bu), 2.37 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4), 3.09 (1H, dd, *J* = 4.4, 3.2 Hz, H-3), 4.39 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR δ -8.4 and -8.1 (SiMe<sub>2</sub>), -5.1 and -5.1 (OSiMe<sub>2</sub>), 16.8 (CMe<sub>3</sub>), 18.3 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.6 (CMe<sub>3</sub>), 26.6 (OSiCMe<sub>3</sub>), 48.0 (C-4), 55.9 (C-3), 64.1 (C-2), 117.7 (CN). MS (APCI-LC/MS) 345 (M+NH<sub>4</sub>). Anal Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> C, 58.66; H, 10.15; N, 4.28. found C, 58.35; H, 10.29; N, 4.28.

**General Procedure for alkylation of 47: Reaction of 47a with MeI and NHMDS**

This procedure is representative for the alkylation. To a cooled (-80 °C) solution of **47b** (100 mg,

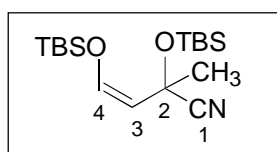
0.305 mmol) and MeI (23  $\mu$ L, 0.369 mmol) in THF (0.7 mL) was added a solution of NHMDS (1.02 M in THF, 0.330 mL, 0.337 mmol). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 mL), and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, elution with hexane:  $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1) to give **52** (R = Me) (102 mg, 98%). For separation of E/Z isomers, MPLC was used.

**(E)-52 (R = Me):**



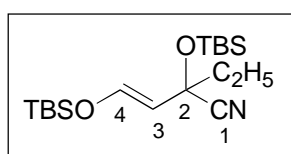
a colorless clear oil.  $R_f$  = 0.36 (hexane:  $\text{Et}_2\text{O}$  = 30:1). IR (film) 1662, 1472, 1258, 1195, 1114  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.16 and 0.21 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.17 (6H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.64 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.07 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz, H-3), 6.79 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.1, -5.0, -3.4, and -2.9 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.1 and 18.4 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 and 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ), 31.9 ( $\text{CH}_3$ ), 67.7 (C-2), 113.4 (C-3), 121.3 (CN), 144.0 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$ ), 326.1972, found 326.1929.

**(Z)-52 (R = Me):**



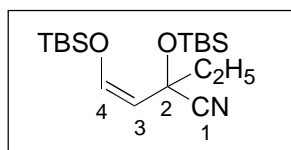
a colorless clear oil,  $R_f$  = 0.36 (hexane:  $\text{Et}_2\text{O}$  = 30:1). IR (film) 658, 1472, 1258, 1146, 1124, 1092  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.18 and 0.22 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.19 (6H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 1.72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.51 (1H, d,  $J$  = 6.4 Hz, H-3), 6.21 (1H, d,  $J$  = 6.1 Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.3, -5.2, -3.4, and -3.2 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.1 and 18.3 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 66.0 (C-2), 111.8 (C-3), 121.9 (CN), 140.8 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$ ), 326.1972, found 326.1929.

**(E)-52 (R = Et):**



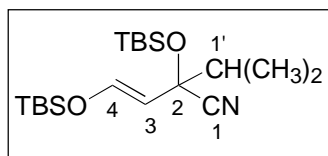
a colorless clear oil,  $R_f$  = 0.37 (hexane:  $\text{Et}_2\text{O}$  = 30:1). IR (film) 1661, 1472, 1257, 1208, 1118, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.14 and 0.22 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.18 (6H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 and 1.85 (each 1H, dq,  $J$  = 14.6, and 7.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.99 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz, H-3), 6.79 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.1, -3.7, and -2.8 ( $\text{SiMe}_2$ ), 8.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 and 18.4 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (C-2), 112.3 (C-3), 120.3 (CN), 144.4 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 326.1972, found 326.1929.

**(Z)-52 (R = Et):**



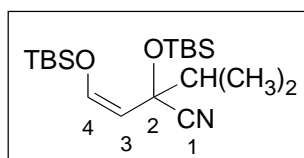
a colorless clear oil,  $R_f = 0.37$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1657, 1472, 1257, 1134, 1098 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.17 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.19 and 0.24 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.86-1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.38 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-3), 6.24 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-4). <sup>13</sup>C NMR δ -5.3, -5.2, -3.8, and -3.1 (SiMe<sub>2</sub>), 8.4 (CH<sub>3</sub>), 18.3 and 18.3 (CMe<sub>3</sub>), 25.7 and 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (C-2), 110.1 (C-3), 121.1 (CN), 140.8 (C-4). HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 326.1972, found 326.1929.

**(E)-52 (R = *i*-Pr):**



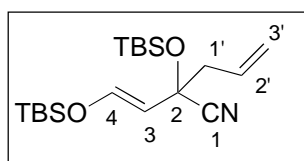
a colorless oil,  $R_f = 0.40$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1661, 1471, 1258, 1210, 1079 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.13 and 0.22 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.18 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.89 and 0.93 (each 9H, s, *t*-Bu), 0.97 and 1.06 (each 3H, d,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.89 (1H, sep,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 4.96 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-3), 6.77 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-4). <sup>13</sup>C NMR δ -5.0, -5.0, -3.8, and -2.7 (SiMe<sub>2</sub>Bu), 17.1 and 17.4 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 40.2 (C-1'), 75.8 (C-2), 111.0 (C-3), 119.8 (CN), 144.7 (C-4). HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 326.1972, found 326.1929.

**(Z)-52 (R = *i*-Pr):**



a colorless oil,  $R_f = 0.40$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1658, 1471, 1257, 1112, 1080 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.16, 0.17, 0.19 and 0.25 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.89 and 0.96 (each 9H, s, *t*-Bu), 1.02 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.06 (1H, sep,  $J = 6.8$  Hz, H-1'), 4.30 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-3), 6.27 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-4). <sup>13</sup>C NMR δ -5.3 and -5.2 and -4.0 and -3.1 (SiMe<sub>2</sub>), 16.6 and 17.3 (CH<sub>3</sub>), 18.3 and 18.4 (CMe<sub>3</sub>), 25.7 and 25.8 (CMe<sub>3</sub>), 39.7 (C-1'), 72.9 (C-2), 109.2 (C-3), 120.5 (CN), 140.7 (C-4). HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 326.1972, found 326.1929.

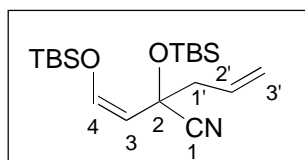
**(E)-52 (R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>):**



a colorless oil,  $R_f = 0.41$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1662, 1471, 1257, 1203, 1089 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.14 and 0.22 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.18 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.88 and 0.92 (each 9H, s, *t*-Bu), 2.49 and 2.57 (each 1H, dd,  $J = 13.9, 7.3$  Hz, H-1'), 5.02 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-3), 5.20 (1H, dd,  $J = 17.6, 1.2$  Hz, H-3'), 5.22

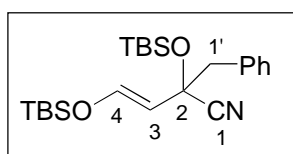
(1H, dd,  $J = 9.2, 1.2$  Hz, H-3'), 5.82 (1H, dddd,  $J = 17.6, 9.2, 7.3, 7.3$  Hz, H-2'), 6.79 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.1 and -5.0 and -3.6 and -2.8 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.3 and 18.4 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 and 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ), 48.7 (C-1'), 71.2 (C-2), 111.9 (C-3), 120.1 (CN), 120.4 (C-3'), 131.2 (C-2'), 144.6 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 326.1972, found 326.1929.

**(Z)-52 (R =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ):**



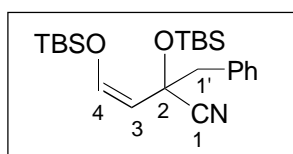
a colorless oil,  $R_f = 0.41$  (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 30:1$ ). IR (film) 1657, 1471, 1257, 1114, 1091  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.20 and 0.24 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.18 (6H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.88 and 0.96 (each 9H, s,  $t\text{-Bu}$ ), 2.65 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-1'), 4.42 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-3), 5.17 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H-3'), 5.18 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, H-3'), 5.86 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.4, 7.1$  Hz, H-2'), 6.25 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.3, -5.2, -3.8, and -3.2 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.3 and 18.3 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 and 25.7 ( $\text{CMe}_3$ ), 47.3 (C-1'), 68.8 (C-2), 109.9 (C-3), 119.7 (C-3'), 120.8 (CN), 131.9 (C-2'), 141.0 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 326.1972, found 326.1929.

**(E)-52 (R =  $\text{CH}_2\text{Ph}_2$ ):**



a colorless oil,  $R_f = 0.38$  (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 30:1$ ). IR (film) 1661, 1472, 1258, 1184, 1086  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.07 and 0.10 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.16 (6H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.86 and 0.91 (each 9H, s,  $t\text{-Bu}$ ), 3.04 and 3.08 (each 1H, d,  $J = 13.4$  Hz, H-1'), 5.04 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-3), 6.74 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-4), 7.27-7.31 (5H, m, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.1, -5.0, -3.9, and -2.9 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.3 and 18.4 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 and 25.8 ( $\text{CMe}_3$ ), 50.6 (H-1'), 71.9 (C-2), 112.0 (C-3), 120.1 (CN), 127.5, 128.1, 130.0 and 134.4 (Ph), 144.5 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 326.1972, found 326.1929.

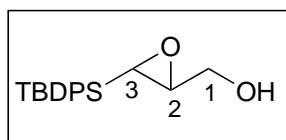
**(Z)-13 (R =  $\text{CH}_2\text{Ph}_2$ ):**



a colorless oil,  $R_f = 0.38$  (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 30:1$ ). IR (film).  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.02, 0.09, 0.16, and 0.19 (each 3H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.86 and 0.99 (9H, s,  $t\text{-Bu}$ ), 3.09 and 3.21 (each 1H, d,  $J = 13.4$  Hz, H-1'), 4.38 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-3), 6.23 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-4), 7.23-7.27 (5H, m, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -5.3, -5.1, -4.1, and -3.3 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.2 and 18.3 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.7 and 25.8 ( $\text{CMe}_3$ ), 48.3 (H-1'), 69.5 (C-2), 110.6 (C-3), 120.6 (CN), 127.2, 127.9, 131.4 and 135.1 (Ph), 140.7 (C-4). HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$ , ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 326.1972, found 326.1929.

## 第二章第一節に関する実験の部

### (2*R*\*,3*R*\*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanol (**75**)



To a cooled (-60 °C) solution of *n*-BuLi (2.30 M in hexane, 5.3 mL, 12.3 mmol) in THF (3.4 mL) was added dropwise a solution of 3-(1-ethoxyethoxy)-1-propyne (1.50 g, 11.7 mmol) in THF (5 mL) over 15 min.

The solution was allowed to warm to -30 °C over 30 min before addition of *t*-butyldiphenylsilyl chloride (3.4 g, 12.9 mmol) in THF (5 mL). After being stirred at the same temperature for 25 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 20 hr. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL), and then extracted with Et<sub>2</sub>O (50 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 200 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1) to give **72** (3.33 g, 78%). The product was used in the following step without further purification.

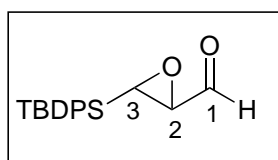
To a solution of the above compound in acetone-H<sub>2</sub>O (70:30, 20 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (257 mg, 1.35 mmol). After being refluxed for 90 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (30 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine, dried, and concentrated to give crude 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propyn-1-ol (**73**) (2.57 g). The product was used in the following step without further purification.

To a cooled (ice-water) solution of Red-Al<sup>®</sup> (65% in toluene, 4.19 g, 13.47 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added dropwise a solution of the above compound (2.57 g) in Et<sub>2</sub>O (6 mL) over 15 min. After stirring at the same temperature for 10 min, the cooling bath was removed, and stirring was continued for 1 hr. After addition of 3% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution (10 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was separated, and the lower phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (30 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (50 mL) and saturated brine (50 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 100 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 2:1) to give **74** (2.25 g, 84%), a colorless clear oil. *R*<sub>f</sub> = 42 (hexane:AcOEt = 2:1).. <sup>1</sup>H NMR δ 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 4.27 (1H, dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, H-1), 6.20 (1H,

dt,  $J = 18.8$ , 1.8 Hz, H-3), 6.36 (1H, dt,  $J = 18.8$ , 1.8 Hz, H-2), 7.33-7.59 (6H, m, Ph), 7.60 (4H, d, 1.4 Hz)<sup>13</sup>C NMR  $\delta$  18.3 (CMe<sub>3</sub>), 27.9 (CMe<sub>3</sub>), 65.7 (C-1), 122.5 (C-3), 127.8, 129.4, 134.7, 136.4 (Ph), 150.5 (C-2).

To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2-propene-1-ol (2.00 g, 6.75 mmol) and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (3.63 g, 12.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.5 mL) was added mCPBA (77% purity, 2.30 g, 12.2 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (30 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 200 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 2:1) to give the title compound (1.52 g, 72%), a colorless clear oil.  $R_f = 0.31$  (hexane:AcOEt = 2:1). IR (film) 3305 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.19(9H, s, *t*-Bu), 1.86(1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.90 (2H, m,  $J = 5.3$  Hz, H-2, H-3), 3.68 (1H, dd,  $J = 11.9$ , 3.4 Hz, H-1), 3.99 (1H, dd,  $J = 11.9$ , 2.3 Hz, H-1), 7.33-7.46 (6H, m, Ph), 7.59-7.63 (4H, m, Ph). <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  18.8 (CMe<sub>3</sub>), 28.0 (CMe<sub>3</sub>), 45.2 (C-3), 55.8 (C-2), 62.9 (C-1), 127.9, 128.0, 129.8, 128.9, 132.1, 132.4, 136.1, 136.2 (Ph). HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>Si, (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 255.0841 found 255.0755.

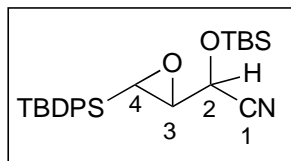
#### (2*R*\*,3*R*\*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanal (**76**)



To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (1.31 g, 4.19 mmol), DMSO (6.0 mL, 83.8 mmol), and NEt<sub>3</sub> (4.67 mL, 33.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.3 mL) was added SO<sub>3</sub>·pyridine (98%, 1.64 g, 10.1 mmol). After stirring at the same temperature for 1 hr, the cooling bath was removed and stirring was continued for 1.5 hr. The mixture was diluted with hexane-Et<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL). Phases were separated, and the lower phase was extracted with Et<sub>2</sub>O-hexane (1:1, 20 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with 1M hydrochloric acid (30 mL) and saturated brine (30 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 50 g, elution with hexane:AcOEt = 7:1) to give **76** (1.13 g, 87%), a pale yellow oil.  $R_f = 0.34$  (hexane: AcOEt = 6:1). IR (film) 1728 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 1.21 (9H, s, *t*-Bu), 3.03 (1H, dd,  $J = 6.4$ , 3.4 Hz, H-2), 3.08 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-3), 8.95 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, CHO). <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  18.9 (CMe<sub>3</sub>), 27.9 (CMe<sub>3</sub>), 45.8 (C-3), 56.5 (C-2), 128.1, 128.3, 130.3, 130.4, 131.0, 131.2,

136.0, 136.2 (Ph).198.8 (CHO).

**(2R\*,3S\*,4S\* and 2R\*,3R\*,4R\*)-2-(tert-butyldimethylsiloxy)-4-(tert-butyldiphenylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (77a,b)**



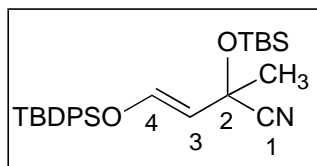
To a cooled (ice-water) solution of **76** (2.00 g, 6.44 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.8 mL) was added KCN (20 mg, 0.31 mmol), *n*-Bu<sub>4</sub>PBr (55 mg, 0.16 mmol), and TBSCN (97%, 954 mg, 6.56 mmol). After stirring at the same temperature for 10 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 2 hr. The mixture was diluted with hexane and *n*-Bu<sub>4</sub>PBr was removed by filtration through a plug of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The residue was purified by column chromatography (silica gel 70 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 15:1) to give **77a,b** (2.50 g, 86%, **77a:77b** = 1.00:1.24). For separation of diastereomers, MPLC was used. **77a**: plates (hexane), mp 70.0-71.0 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.38 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (KBr) 1250, 1117, 852, 841 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.13 and 0.18 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.91(9H, s, *t*-Bu), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 2.90 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4), 2.96 (1H, dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, H-3), 4.44 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-2), 7.33-7.46 (6H, m, Ph), 7.57-7.59 (2H, m, Ph), 7.63-7.65 (2H, m, Ph). <sup>13</sup>C NMR -5.1 and -5.0 (SiMe<sub>2</sub>), 18.3 (CMe<sub>3</sub>), 18.7 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 28.0 (OSiCMe<sub>3</sub>), 46.1 (C-4), 56.3 (C-3), 66.7 (C-2), 117.2 (CN), 128.0, 128.2, 130.0, 130.2, 131.6, 131.7, 136.2, 136.2(Ph). MS (APCI-LC/MS) 451 (M<sup>+</sup>). Anal Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> C,69.13; H, 8.26; N, 3.10. found C, 68.78; H,8.45; N, 3.29. **77b**: plates (hexane), mp 76.5-77.0 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.36 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (KBr) 1268, 1259, 1114, 1096, 851, 841 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.15 and 0.18 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.92(9H, s, *t*-Bu), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 2.92 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-4), 2.99 (1H, dd, *J* = 4.1, 3.2 Hz, H-3), 4.47 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, H-2), 7.33-7.47 (6H, m, Ph), 7.56-7.58 (2H, m, Ph), 7.62-7.64 (2H, m, Ph). <sup>13</sup>C NMR -5.1 (SiMe<sub>2</sub>), 18.3 (CMe<sub>3</sub>), 18.8 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 28.0 (OSiCMe<sub>3</sub>), 46.6 (C-4), 56.0 (C-3), 64.6 (C-2), 117.7 (CN), 128.0, 128.2, 130.1, 130.2, 131.6, 131.7, 136.1, 136.2(Ph). HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 451.2363 found 451.2371.

**General Procedure for methylation of 77: Reaction of 77b with NHMDS**

This procedure is representative for the alkylation. To a cooled (-80 °C) solution of **77b** (83 mg, 0.184 mmol) and MeI (6.0M in THF, 37 μL, 0.221 mmol) in THF (0.49 mL) was added a solution of NHMDS (0.95 M in THF, 0.21 mL, 0.202 mmol). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL), and extracted with

Et<sub>2</sub>O (5 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 30:1) to give (*E*)-**78** (R = Me) (79.3 mg, 93%).

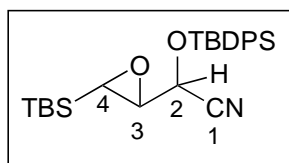
(*E*)-**78** :



a colorless clear oil.  $R_f = 0.30$  (hexane: Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1662, 1469, 1113 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.08 and 0.12 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.80 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 1.56 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.18 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz,

H-3), 6.78 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, H-4), 7.38-7.47 (6H, m, Ph), 7.65-7.67 (4H, m, Ph). <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  -3.5 and -3.1 (SiMe<sub>2</sub>), 18.1 (SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 19.4 (SiPh<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 25.6 and 26.7 (CMe<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>3</sub>), 67.5 (C-2), 114.1 (C-3), 121.2 (CN), 128.1, 128.2, 130.4, 132.2, 135.6, 135.6, (Ph), 144.2 (C-4). HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 408.1815 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), found 408.1778.

(**2R<sup>\*</sup>,3S<sup>\*</sup>,4S<sup>\*</sup>** and **2R<sup>\*</sup>,3R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>**)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (**80a,b**)



To a cooled (ice-water) solution of **46** (3.20 g, 17.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (51 mL) was added KCN (110 mg, 1.7 mmol), n-Bu<sub>4</sub>PBr (577 mg, 1.7 mmol), and TMSCN (95%, 2.65 mL, 18.9 mmol). After stirring at the same

temperature for 10 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 2.5 hr. Then H<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> (33% in H<sub>2</sub>O, 7.7 mL) was added and stirring was continued for 1 hr. The reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (50 mL), and then extracted with Et<sub>2</sub>O (50 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (30 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 150 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 2:1) to give **79** (3.18 g, 79%, less polar isomer:more polar isomer = 1.08:1.00), a pale yellow oil.

To a cooled (ice-water) solution of **79** (2.00 g, 8.57 mmol) and imidazole (1.16 g 17.1 mmol) in DMF (20 mL) was added *t*-butyldiphenylsilyl chloride (3.4 mL, 12.9 mmol) in DMF (8.5 mL). After stirring at the same temperature for 15 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 2 hr. The reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (100 mL), and then extracted with Et<sub>2</sub>O (50 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (50 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 300 g, elution with hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1) to give **80a** (1.74 g, 45%) and **80b** (1.43 g, 37%). **80a**: a colorless

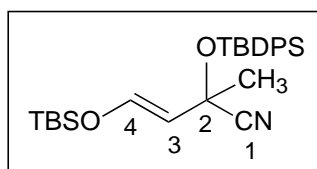


clear oil,  $R_f = 42$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (film) 1252, 1114, 823 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR -0.04 and 0.04 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.97(9H, s, *t*-Bu), 1.12 (9H, s, *t*-Bu), 2.29 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 3.14 (1H, dd,  $J = 5.7, 3.4$  Hz, H-3), 4.26 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz, H-2), 7.40-7.50 (6H, m, Ph), 7.68-7.72 (4H, m, Ph).. <sup>13</sup>C NMR -8.5 and -7.9 (SiMe<sub>2</sub>), 16.7 (CMe<sub>3</sub>), 19.4 (OSiCMe<sub>3</sub>), 26.6 (CMe<sub>3</sub>), 26.8(OSiCMe<sub>3</sub>), 47.1 (C-4), 56.3 (C-3), 66.6 (C-2), 116.8 (CN), 128.2, 130.6, 130.7, 131.4, 131.6, 135.9, 136.1(Ph). HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 394.1659 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), found 394.1699. **80b**: a colorless clear oil,  $R_f = 0.37$  (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (film) 1254, 1111, 826 and 786 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR -0.06 and 0.02 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.93(9H, s, *t*-Bu), 1.11 (9H, s, *t*-Bu), 2.20 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 3.06 (1H, dd,  $J = 4.4, 3.4$  Hz, H-3), 4.31 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz, H-2), 7.40-7.50 (6H, m, Ph), 7.67-7.72 (4H, m, Ph).. <sup>13</sup>C NMR -8.4 and -8.0 (SiMe<sub>2</sub>), 16.8 (CMe<sub>3</sub>), 19.5 (OSiCMe<sub>3</sub>), 26.6 (CMe<sub>3</sub>), 26.8(OSiCMe<sub>3</sub>), 48.1 (C-4), 55.7 (C-3), 64.8 (C-2), 117.3 (CN), 128.2, 130.7, 130.8, 131.4, 131.7, 136.0, 136.1(Ph). HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 394.1659 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), found 394.1620.

#### General Procedure for methylation of **80**: Reaction of **80b** with NHMDS

This procedure is representative for the alkylation. To a cooled (-80 °C) solution of **77b** (92 mg, 0.204 mmol) and MeI (6.0M in THF, 41 μL, 0.243 mmol) in THF (0.58 mL) was added a solution of NHMDS (0.95 M in THF, 0.26 mL, 0.243 mmol). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL), and extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 30:1) to give (*E*)-**81** (R = Me) (93.0 mg, 90%).

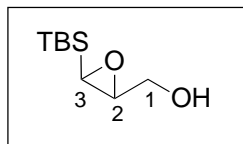
(*E*)-**81** :



a colorless clear oil.  $R_f = 0.29$  (hexane: Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1660, 1469, 1259, 1197, 1111 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR δ 0.03 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (9H, s, *t*-Bu), 1.61 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.92 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, H-3), 6.55 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, H-4), 7.37-7.45 (6H, m, Ph), 7.71-7.75 (4H, m, Ph). <sup>13</sup>C NMR δ -5.2 and -5.2 (SiMe<sub>2</sub>), 18.3(SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 19.5 (SiPh<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 25.6 and 27.0 (CMe<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 68.9 (C-2), 112.8 (C-3), 120.8 (CN), 127.8, 127.8, 130.1, 133.5, 133.8, 136.1, 136.3(Ph), 144.7 (C-4). HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 408.1815 (M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), found 408.1826.

## 第二章第二節に関する実験の部

### (2*R*\*,3*S*\*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (**103**)

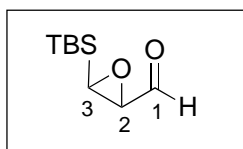


To a cooled (ice-water) solution of DIBAL (0.93M in hexane, 45.6 ml, 42.4 mmol), which was concentrated in vacuo, in Et<sub>2</sub>O (3 mL) was added dropwise a solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propyn-1-ol (1.72 g, 10.2 mmol) in

Et<sub>2</sub>O (4 mL) over 10 min. The reaction mixture was stirred at same temperature for 10 min and then at reflux for 3 hr. The mixture was cooled to -80 °C, MeOH/ether(1:10, 50 mL) was added. The mixture was allowed to warm to 0 °C, H<sub>2</sub>O(100 mL) and 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was added until the evolution of H<sub>2</sub> ceased completely. The mixture was separated, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (100 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 40 g, elution with hexane:AcOEt = 2:1) to give (*Z*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-propene-1-ol (**102**) (1.47 g, 84%), a colorless clear oil. <sup>1</sup>H NMR δ 0.10 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 4.19 (1H, dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, H-1), 5.70 (1H, dt, *J* = 14.4, 1.4 Hz, H-3), 6.52 (1H, dt, *J* = 14.4, 6.5 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR δ -4.0 (SiMe<sub>2</sub>), 16.9 (CMe<sub>3</sub>), 26.5 (CMe<sub>3</sub>), 63.5 (C-1), 129.7 (C-3), 147.6 (C-2).

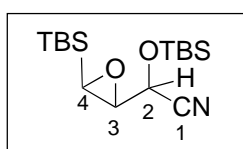
To a cooled (ice-water) solution of the above compound (1.47 g, 8.53 mmol) and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (3.93 g, 10.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL) was added mCPBA (77% purity, 2.32 g, 10.2 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 150 g, elution with hexane:AcOEt = 3:1) to give the title compound (1.42 g, 88%), a colorless oil. *R*<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:AcOEt = 2:1). IR (film) 3429, 1254 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR -0.01 and 0.07 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 2.41 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-3), 3.56 (1H, ddd, *J* = 7.8, 5.3, 2.7 Hz, H-2), 3.48 (1H, dd, *J* = 12.1, 7.8 Hz, H-1), 3.99 (1H, dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, H-1). <sup>13</sup>C NMR δ -6.1, 5.9 (SiMe<sub>2</sub>), 16.9 (CMe<sub>3</sub>), 26.5 (CMe<sub>3</sub>), 48.0 (C-3), 57.8 (C-2), 64.0 (C-1).

**(2*R*\*,3*S*\*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanal (104)**



To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (1.37 g, 7.27 mmol), DMSO (10.3 mL, 145 mmol), and NEt<sub>3</sub> (8.1 mL, 58.2 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) was added SO<sub>3</sub>·pyridine (98%, 2.83 g, 17.4 mmol). After 90 min, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. the mixture was diluted with hexane-Et<sub>2</sub>O (1:1, 70 mL). Phases were separated, and the lower phase was extracted with Et<sub>2</sub>O-hexane (1:1, 70 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with 1M hydrochloric acid (100 mL) and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 70 g, elution with hexane: AcOEt = 10:1) to give **104** (1.14 g, 84%), a colorless oil. *R*<sub>f</sub> = 0.41 (hexane:AcOEt = 6:1). IR (film) 1727, 1256 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.03 and 0.14 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.98 (9H, s, *t*-Bu), 2.66 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-3), 3.48 (1H, dd, *J* = 6.4, 6.0 Hz, H-2), 9.21 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, CHO). <sup>13</sup>C NMR δ -5.9 and -5.8 (SiMe<sub>2</sub>), 17.0 (CMe<sub>3</sub>), 26.5 (CMe<sub>3</sub>), 50.2 (C-3), 58.6 (C-2), 200.2 (CHO). HRMS calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup> - H) 185.0998, found 185.0980.

**(2*R*\*,3*S*\*,4*R*\* and 2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (100a,b)**

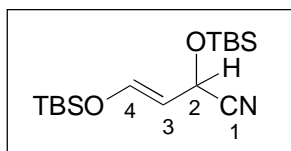


To a solution of **104** (885 mg, 4.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.4 mL) was added KCN (62 mg, 0.95 mmol), n-Bu<sub>4</sub>PBr (322 mg, 0.95 mmol), and TBSCN (97%, 830 mg, 5.70 mmol). After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (20 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 200 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 20:1) to give **100a** (945 mg, 61%) and **100b** (344 mg, 22%). **47a**: colorless clear oil, *R*<sub>f</sub> = 0.50 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (KBr) 1257 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.09 and 0.14 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.17 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (9H, s, *t*-Bu), 2.48 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-4), 3.48 (1H, dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, H-3), 4.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR -6.2 and -6.0 (SiMe<sub>2</sub>), -5.0 and -4.8 (OSiMe<sub>2</sub>), 17.0 (CMe<sub>3</sub>), 18.3 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 26.6(OSiCMe<sub>3</sub>), 47.8 (C-4), 59.3 (C-3), 64.8 (C-2), 117.6 (CN). HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup>

- C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 270.1346, found 270.1293. **104b**: plates (hexane), mp 34.0 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.42 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 10:1). IR (film) 1256 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.08 and 0.09 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.20 and 0.28 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.92(9H, s, *t*-Bu), 0.98(9H, s, *t*-Bu), 2.48 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-4), 3.40 (1H, dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, H-3), 4.11 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR -6.4 and -6.3 (SiMe<sub>2</sub>), -4.5 and -4.2 (OSiMe<sub>2</sub>), 17.0 (CMe<sub>3</sub>), 18.2 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 (CMe<sub>3</sub>), 26.5(OSiCMe<sub>3</sub>), 50.6 (C-4), 57.8 (C-3), 63.1 (C-2), 118.4 (CN). HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, (M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 270.1346, found 270.1402.

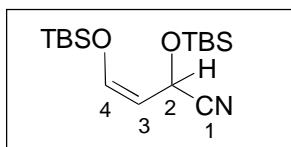
## 第二章第三節に関する実験の部

### (E)-57:



To a cooled (-80 °C) solution of **47b** (460 mg, 1.40 mmol) in THF (3.98 mL) was added a solution of NHMDS (0.95 M in THF, 1.62 mL, 1.54 mmol) The solution was stirred at the same temperature for 5 min before addition of CH<sub>3</sub>COOH (1.0M in Et<sub>2</sub>O, 2.57 mL, 2.57 mmol). After being stirred at the same temperature for 5 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL), and extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 20 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 20:1) to give (*E*)-**57** (391.3 mg, 85%), a colorless clear oil. *R<sub>f</sub>* = 0.25 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1662, 1469, 1258, 1200, 1072 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.14, 0.16, (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.16, (6H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.90 and 0.91 (each 9H, s, *t*-Bu), 4.86 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H-2), 5.14 (1H, dd, *J* = 7.8, 11.9Hz, H-3), 6.63 (1H, dd, *J* = 11.9, 1.0 Hz, H-4). <sup>13</sup>C NMR -5.2, -5.2 and -4.8 (OSiMe<sub>2</sub>), 18.2 and 18.3 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.6 and 25.6 (OSiCMe<sub>3</sub>), 60.2 (C-2), 107.6 (C-3), 119.2 (CN), 146.2 (C-4). HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 327.2050 found 327.2035.

### (Z)-57:



To a cooled (-20 °C) solution of **47a** (703 mg, 2.14 mmol) in Et<sub>2</sub>O (2.79 mL) was added a solution of KHMDS (0.44 M in toluene, 5.34 mL, 2.35 mmol) The solution was stirred at the same temperature for 9 min before addition of CH<sub>3</sub>COOH (1.0M in Et<sub>2</sub>O, 2.57 mL, 2.57 mmol). After being stirred at -40 °C for 5 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL), and extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 70 g, elution with hexane: Et<sub>2</sub>O = 30:1) to give **57** (468 mg, 67%, *E/Z* = 0.46). Separation of *E/Z* isomers, MPLC was used. a colorless clear oil *R<sub>f</sub>* = 0.25 (hexane:Et<sub>2</sub>O = 30:1). IR (film) 1654, 1472, 1257, 1237, 1084 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR 0.13, 0.16, 0.16 and 0.18 (each 3H, s, SiMe<sub>2</sub>Bu), 0.90 and 0.93 (each 9H, s, *t*-Bu), 4.75 (1H, dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, H-3), 5.48 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, H-2), 6.35 (1H, dd, *J* = 5.6, 1.0 Hz, H-4). <sup>13</sup>C NMR -5.3, -5.2, -5.0 and -4.8 (OSiMe<sub>2</sub>), 18.3 and 18.3 (OSiCMe<sub>3</sub>), 25.7 and 25.7 (OSiCMe<sub>3</sub>), 55.6 (C-3), 106.6 (C-2), 119.9 (CN), 142.9 (C-4). HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 327.2050 found 327.2035.

## 謝 辞

本研究に際して、始終御懇篤な御指導と御鞭撻を賜りました武田 敬教授，青木 伸  
助教授，倉本戴壽助教授，並びに宇根瑞穂学部内講師に深く感謝致します．

X線構造解析の測定をして頂きました千葉大学分析センターの山口健太郎助教授に感  
謝致します．機器データは広島大学医学部医療分子探索施設および広島大学機器分析セ  
ンタ - の機器を使用して得られたものであり，両施設に感謝の意を表します．