

エポキシシラン転位を利用する 新規合成反応の開発

2006 年

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科

佐々木 道子

目次

緒論	1
本論	
第一部 γ 位に脱離基を有するエポキシシランを用いる合成反応の開発	10
第一章 アクロレイン β -アニオン等価体の開発	
第一節 背景	11
第二節 脱離基を持つエポキシシラン類の合成	15
第三節 脱離基を持つエポキシシラン類とアルキル化剤との反応	17
第四節 シリル化／脱離基の脱離反応の検討	19
第五節 ワンポット反応の検討	20
第六節 結論	23
第二章 ジエノールシリルエーテル合成法の開発	
第一節 背景	24
第二節 ホスホリル基を持つエポキシシランの合成とその反応	26
第三節 ホスフィノイル基をもつエポキシシランの合成とその反応	27
第四節 ホスホニオ基をもつエポキシシランの合成とその反応	30
第五節 結論	33

第二部	エポキシドからカルバニオンへの不斉転写反応の開発	34
第一章	エポキシシラン転位を利用するアルキル化反応の開発	
第一節	O-シリルシアノヒドリンを有するエポキシシランの合成	38
第二節	エポキシシラン転位を利用するアルキル化反応の開発	40
第三節	エポキシシラン転位を利用するアルキル化の反応機構	46
第四節	結論	74
第二章	[2,3]-Wittig 転位を利用するエポキシドからカルバニオンへの不斉転写反応の開発	
第一節	背景	75
第二節	[2,3]-Wittig 転位を利用する不斉転写反応の開発	78
第三節	絶対構造の決定	94
第四節	結論	98
結語		99
実験の部		102
第一部第一章に関する実験の部		103
第一部第二章に関する実験の部		110
第二部第一章に関する実験の部		115
第二部第二章に関する実験の部		133
謝辞		146

略語一覽

HMPA	hexamethylphosphoric triamide
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
Red-Al [®]	sodium bis(methoxyethoxy)aluminiumhydride
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl
TBSCl	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl chloride
TBSCN	<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl cyanide
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl

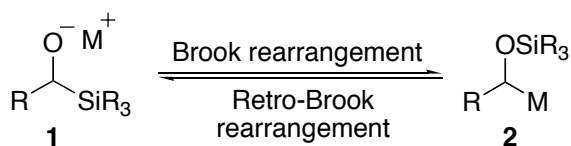
緒 論

多数の結合の切断・形成が連続的に起こる、いわゆるタンDEM型の反応は、通常多段階を要する過程を1回の反応で行うことを可能にするため、合成反応の効率を格段に向上させる。特に、連続的炭素-炭素結合形成反応を基盤とする新規有機合成反応の開発は、実用的な観点から、非常に価値の高いものである。

当研究室では、数年来、Brook 転位をトリガーとする新しい系をデザインすることにより、数工程に相当する反応を1回の操作で行うことができる新しい反応の開発をおこなっている。Brook 転位¹とは、1958年にA. G. Brook²によって報告された α -シリルアルコキシド **1** におけるケイ素の炭素原子から酸素原子への分子内1,2-アニオニック転位である (Scheme 1)。Brook 転位はその発見以来、主に反応機構的な観点から研究が展開されており、合成反応としての有用性はかなり限定されたものであった。その最も大きな原因はこの転位反応が平衡反応であるという点にある。すなわち、 α -シリルアルコキシド **1** と転位により生成する α -シロキシカルバニオン **2** との平衡が一般に **1** の側に偏っており、合成反応に組み込むには、何らかの方法で生成するカルバニオンを安定化する必要がある。

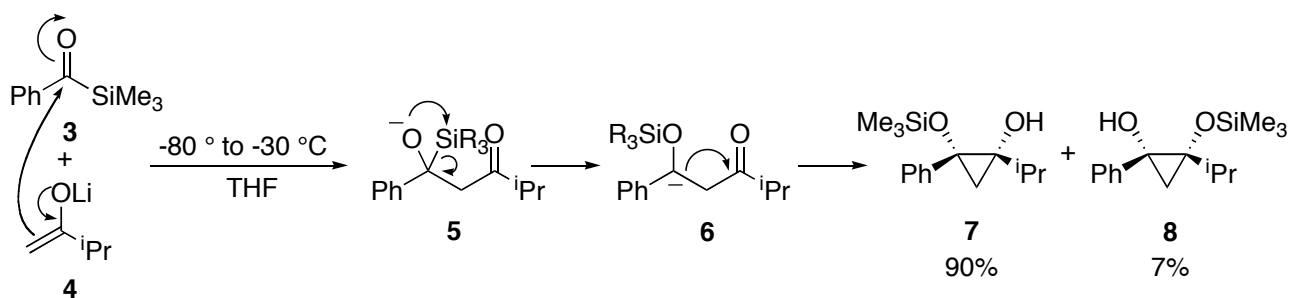
-
- (1) Brook 転位の総説については以下を参照: (a) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2000. (b) Brook, A. G.; Bassindale, A. R. In *Rearrangements in Ground and Excited States*; de Mayo, P., Ed.; Academic Press: New York, 1980; pp 149-221. (c) Brook, A.G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84. Brook 転位を利用したタンDEM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.
- (2) Brook, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886-1889.

Scheme 1



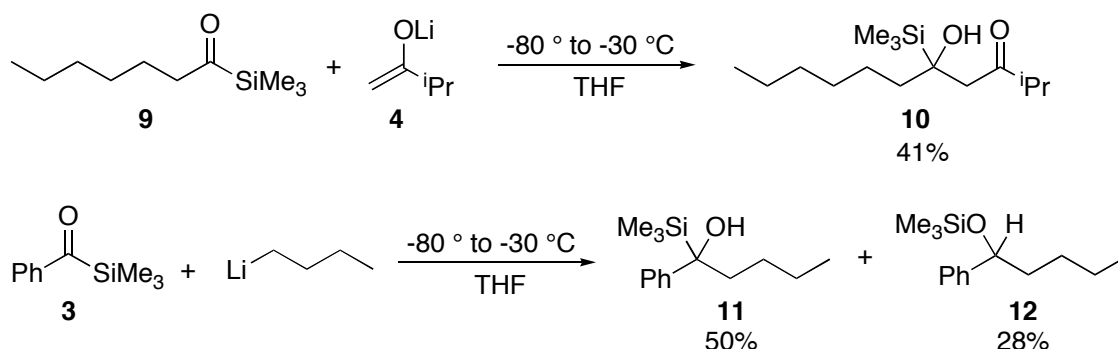
これまでの当研究室での研究により、以下のことが明らかになっている。ベンゾイルシラン **3** にケトンエノレート **4** を反応させると、**5** における Brook 転位によって生成するカルバニオン **6** が β -カルボニル基によって捕捉され、シクロプロパンジオール誘導体 **7** とその 1,4-*O,O*-シリル転位体 **8** が高収率で得られる (Scheme 2).

Scheme 2



しかし、ヘプタノイルシラン **9** とケトンエノレート **4** との反応では、付加体 **10** のみが生成し、Brook 転位体は得られない。また、ベンゾイルシラン **3** と *n*-butyllithium (*n*-BuLi) との反応でも付加体 **11** が主成績体となる (Scheme 3).

Scheme 3

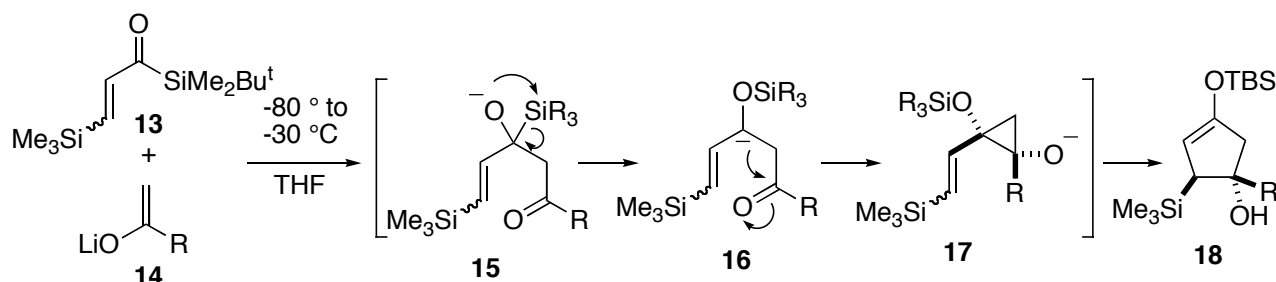


これらの結果は Brook 転位を効率よく進行させるためには、 β -カルボニル基単独では不十分であり、隣接する不飽和基の存在が不可欠であるが、 β -カルボニル基による加速効

果がかなり大きなものであることを示している³。さらに、当研究室では、これらの結果をふまえ、[3 + 2]型の環化付加反応⁴ ([3 + 2]アニュレーション) や[3 + 4]型の環化付加反応⁵ ([3 + 4]アニュレーション) などの開発に成功している。

[3 + 2]アニュレーションは、(β -(trimethylsilyl)acryloyl)silane **13** に、メチルケトンのリチウムエノレート **14** を付加させることにより生じる付加体 **15** において Brook 転位がおこり、生成したカルバニオン **16** 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 **17** 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 **18** が生成するというものである (Scheme 4)。

Scheme 4



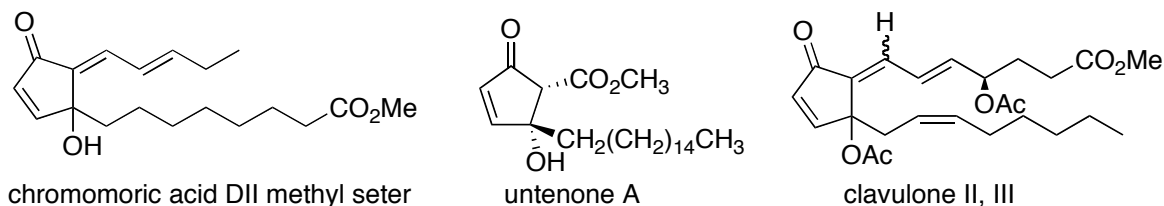
このタイプの環化反応の合成反応としての有用性は4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン骨格を含む数種の天然物の合成を行うことにより実証された (Figure 1)⁶。

(3) Takeda, K.; Nakatani, J.; Nakamura, H.; Sako, K. Yoshii, E.; Yamaguchi, K. *Synlett*, **1993**, 115, 841-843.

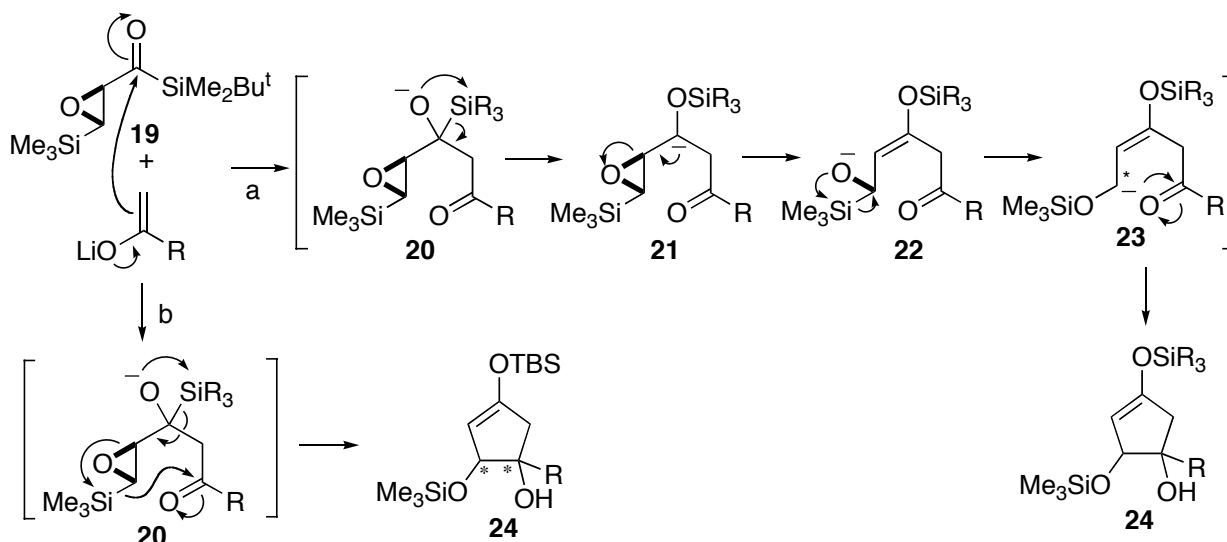
(4) (a) Takeda, K.; Fujisawa, M.; Makino, T.; Yoshii, E.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9351-9352. (b) Takeda, K.; Yamowaki, K.; Hatakeyama, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1786-1794.

(5) (a) Takeda, K.; Takeda, M.; Nakajima, A.; Yoshii, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6400-6401. (b) Takeda, K.; Nakajima, A.; Takeda, M.; Okamoto, Y.; Sato, T.; Yoshii, E.; Koizumi, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4947-4959. (c) Takeda, K.; Nakajima, A.; Takeda, M.; Yoshii, E.; Zhang, J.; Boeckman, Jr. R. K. *Org. Synth.* **1999**, 76, 199-213.

(6) (a) Takeda, K.; Nakajima, A.; Yoshii, E. *Synlett* **1994**, 1994, 178-178. (b) Takeda, K.; Kitagawa, K.; Nakayama, I.; Yoshii, E. *Synlett* **1997**, 1997, 251-252.

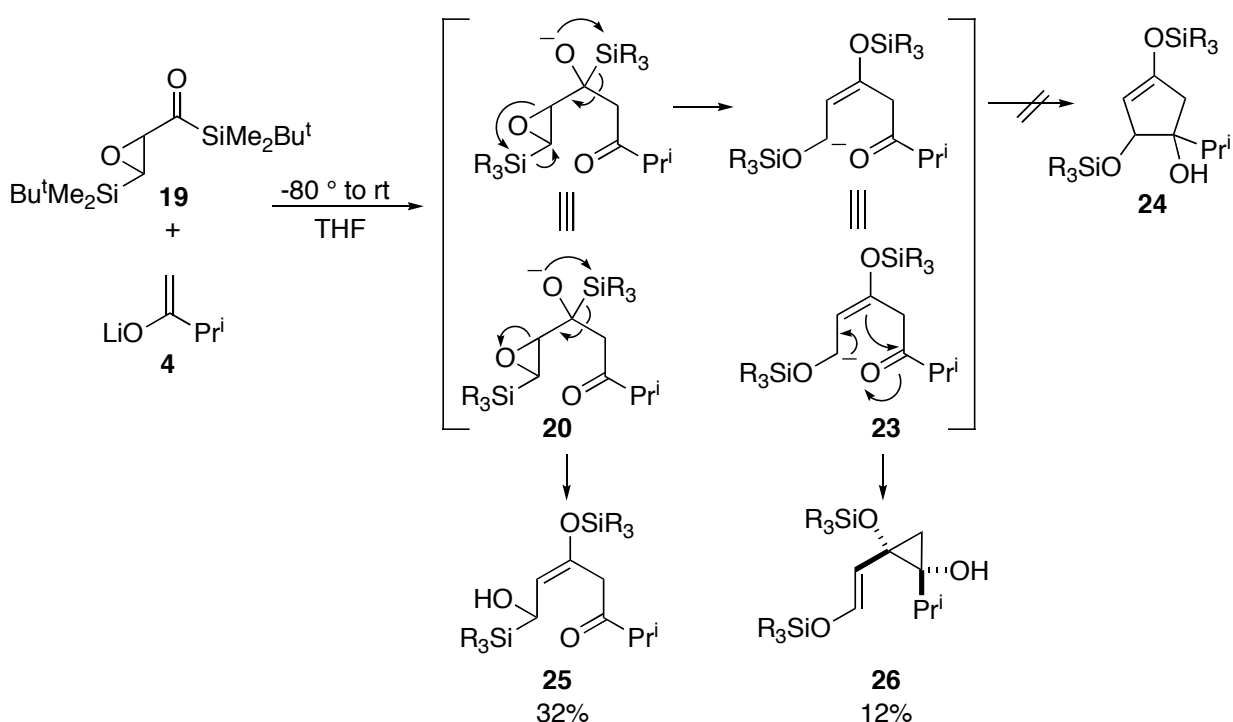
Figure 1

次に、この反応を不斉反応に展開することが検討された。すなわち、C3単位として、光学活性なエポキシドを有する β -silyl- α,β -epoxyacylsilane **19** を用いた場合、ケトンエノレートの付加体 **20** において Brook 転位がおり、エポキシシランの γ 位にカルバニオンが発生する。その後、エポキシドの開環 (**21**→**22**)、2度目の Brook 転位 (**22**→**23**) がおり、生成したカルバニオンがカルボニル基に付加することで、五員環 **24** が生成すると考えられる (経路 a)。このとき、カルバニオン **23** を経由すれば、不斉が保持される可能性は低いが、経路 b に示すように、エポキシドの開環/Brook 転位/カルボニル基への付加、が協奏的に進行し、**23** のような中間体を經由せずに反応が進行すれば、エポキシドの不斉が転写された、光学活性な五員環が得られる可能性がある。(Scheme 5)。

Scheme 5

まず、ラセミ体の β -silyl- α,β -epoxyacylsilane **19** を合成し、エノレート **4** と反応させたところ、予想に反して、五員環 **24** 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 **25** に加えて、二度目の Brook 転位により生じた α -シロキシアリルカルバニオン **23** 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 **26** が得られた⁷ (Scheme 6).

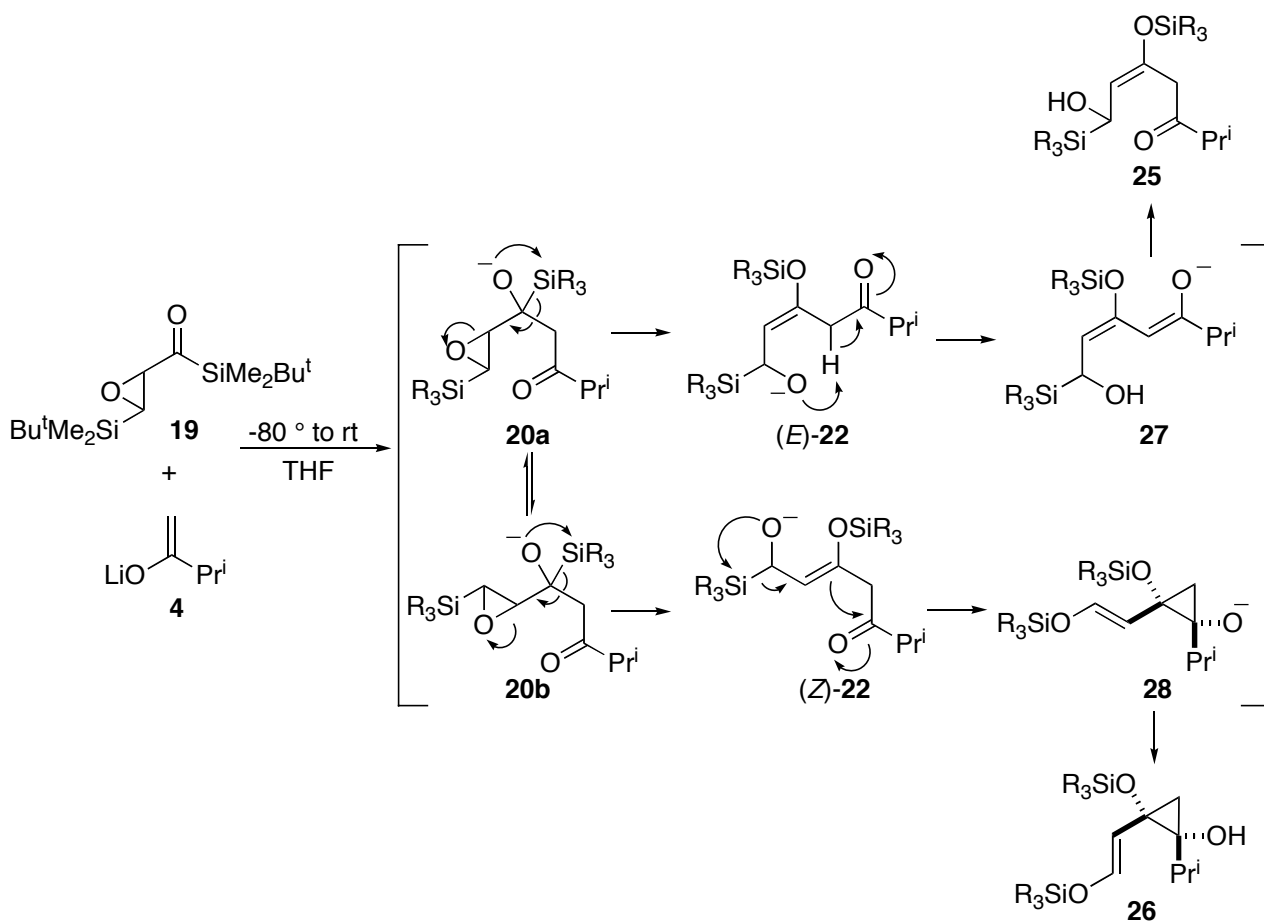
Scheme 6



この結果は次のように説明できる。すなわち、付加体 **20** にはコンフォメーション **20a**, **20b** が考えられるが、これらが Brook 転位/エポキシドの開環をおこすことにより、**20a** からは (*E*)-**22** が、**20b** からは (*Z*)-**22** が生成する。(*E*)-**22** においては、分子内プロトン移動により、エノレート **27** を経て **25** が生成するのに対し、(*Z*)-**22** 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であるため、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 **26** が生成するというものである (Scheme 7).

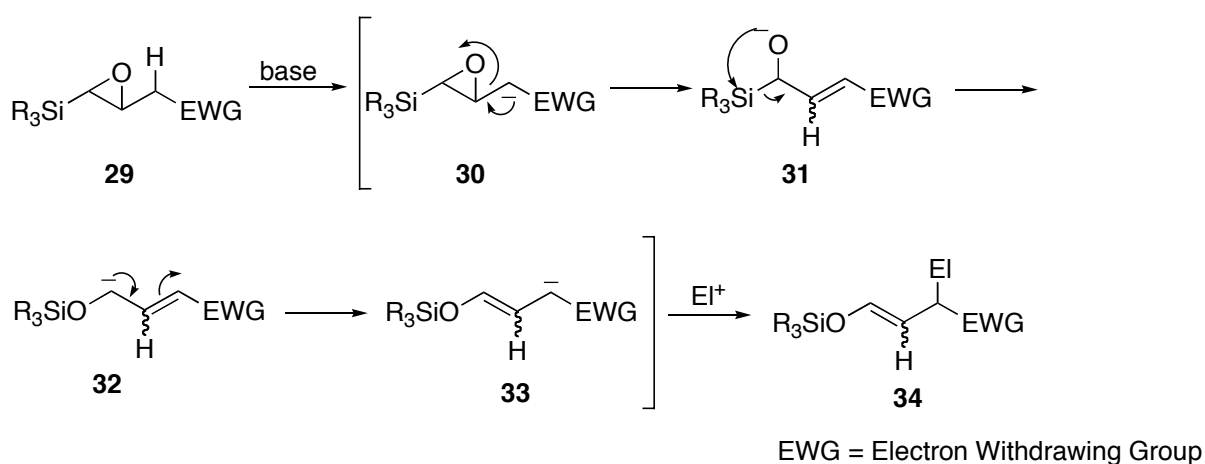
(7) 武田 敬, 大西裕司 未発表データ

Scheme 7



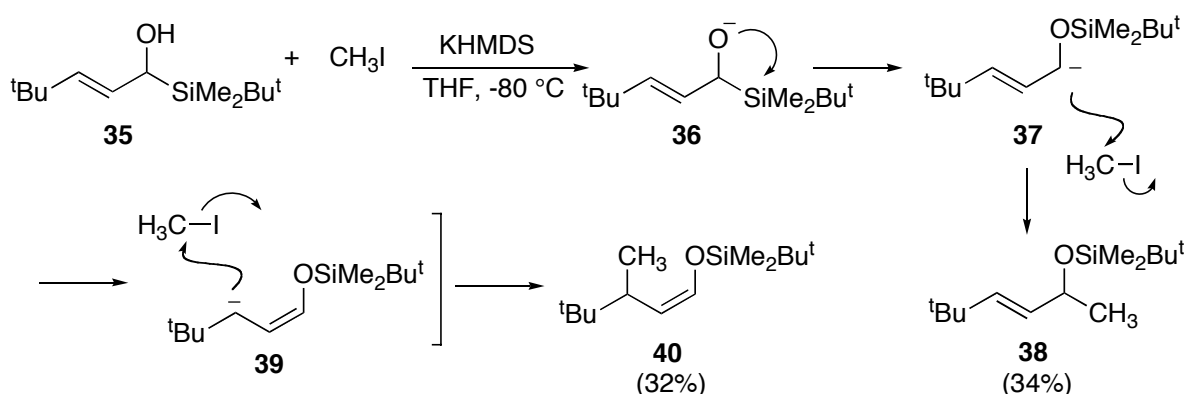
目的とした五員環は得られなかったものの、この結果は、エポキシシランの隣接位にカルバニオンを発生させることにより、エポキシドの開環/Brook 転位/アリル転位/求核剤との反応 (**20b**→**28**) が連続的に起こりうることを示唆している。そこで、最も容易に α,β -エポキシシランの γ 位にカルバニオンを発生させる方法として、**29** のような電子吸引性基を隣接位に有するエポキシシランを塩基で処理することを考えた (Scheme 8)。この反応では、 α,β -エポキシシランの γ -アニオン **30** をエノールシリルエーテルの α -アニオン **33** の等価体とみなすことができる。また、エノールシリルエーテルを加水分解することで、アルデヒドに導くことができるため、ホモエノレート等価体としての機能も併せ持っている。したがって、電子吸引性基、求電子剤を検討することで、種々の新規有機合成反応の開発に結びつけることができると考えられる。

Scheme 8



さらに、 α -シリルアルコール **35** をヨウ化メチルの存在下、potassium hexamethyldisilazide (KHMDS)で処理すると、Brook 転位(**36**→**37**)／アルキル化成績体 **38** と共に、Brook 転位／アリル転位(**37**→**39**)／アルキル化成績体 **40** が得られ、アルキル化剤の存在下、**36** のようなアニオンを発生させても、Brook 転位／アリル転位が連続的に起こることも明らかになっている (Scheme 9).

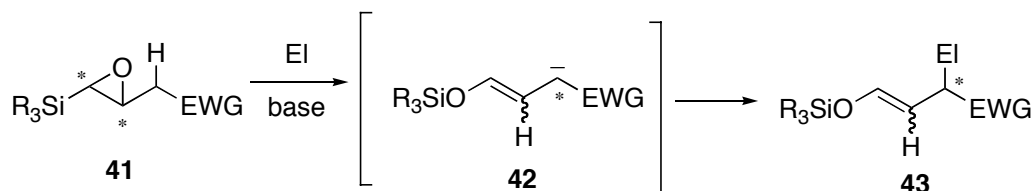
Scheme 9



このことは、Brook 転位／アリル転位／アルキル化が協奏的に進行している経路が存在する可能性を示唆しており、このことから、光学活性なエポキシドを用いれば、一連の過程を経て、エポキシドの不斉を形式的にカルバニオンに転写し、求電子剤との反応によっ

て、新たな不斉点を構築するという、これまでにないコンセプトに基づく不斉反応の開発にもつながると考えられる (Scheme 10) .

Scheme 10

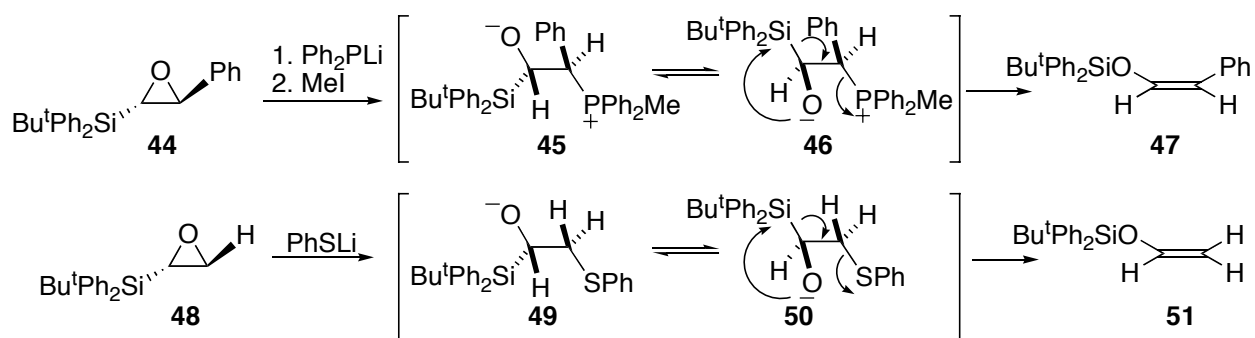


塩基によるエポキシドのアリルアルコールへの異性化反応については多数の報告例があるが⁸, エポキシシランを用い, エポキシドの開環/Brook 転位の連続的な過程を利用する反応は González-Nogai らによって報告された二例があるのみである⁹. すなわち, α, β -epoxysilane **44**, **48** に lithium diphenylphosphide あるいは lithium phenylsulfide が求核付加した後に Brook 転位/ヘテロ原子の脱離により, エノールシリルエーテル **47**, **51** を得るというものであり (Scheme 11), 塩基によるエポキシドの開環/Brook 転位を含む連続的な過程を経由した求電子剤との反応の試みはこれまでに報告例がない.

(8) 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. β 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.; Rösslein, 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.

(9) 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.

Scheme 11



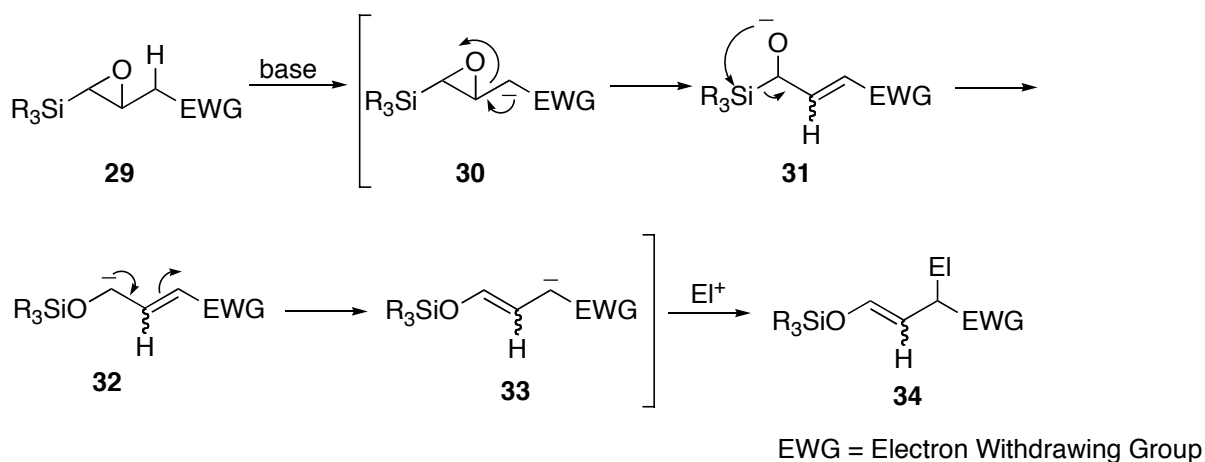
そこで著者は、Scheme 8 に示したタイプの反応を利用する新規合成反応の開発とエポキシドからの不斉転写反応の開発を目的として、研究に着手した。

本論

第一部 γ 位に脱離基を有するエポキシシランを用いる合成反応の開発

Scheme 8 に示すタンデム型の反応を合成反応に展開する上で最も重要なことは、電子吸引性基 (Electron Withdrawing Group) の選択である。電子吸引性基の性質としては、目的の反応が効率良く進行することに加えて、生成物を有用な合成中間体に導くことが可能な合成的柔軟性を持つことが要求される。

Scheme 8



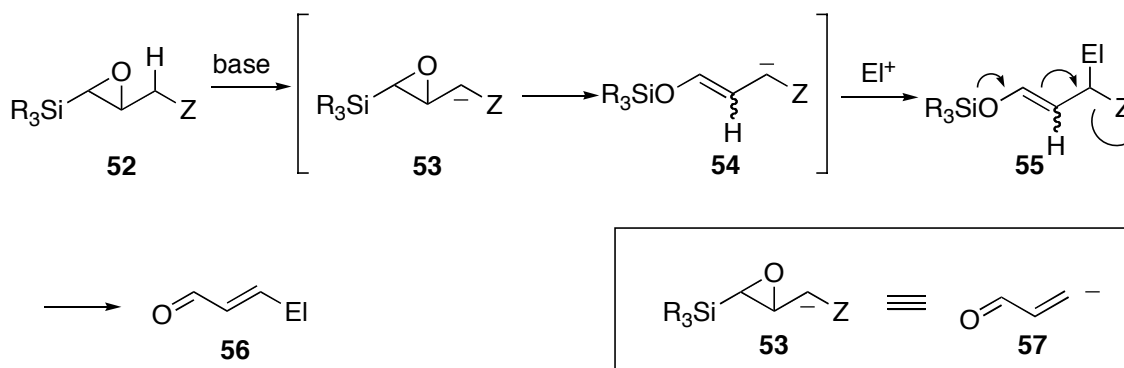
電子吸引性基としては、エステル基 (-C(O)OR), ニトロ基 (-NO₂), ニトリル基 (-CN), スルホニル基 (-SO₂R), ホスホリル基 (-P(O)(OR)₂) などが考えられる。エステル基, ニトロ基, ニトリル基などは, 種々の置換基に変換が可能であるという利点を有する一方で, スルホニル基, ホスホリル基などは, 脱離基としても機能する, という特性を持っている。著者は, 後者の性質に注目し, これを利用する有用な新規合成反応を開発することにした。

第一章 アクロレインβ-アニオン等価体の開発

第一節 背景

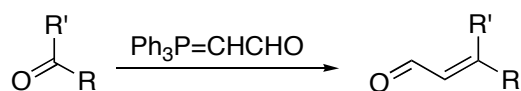
脱離基としても機能する電子吸引性基 (Z) を有するエポキシシラン **52** を塩基で処理し, **54** へ異性化させた後, 求電子剤と反応させれば, **55** が得られ, この化合物の脱シリル化 / 協奏的な Z の脱離により, α,β-不飽和アルデヒド **56** に導くことができると考えられる. すなわち, **53** が, アクロレインβ-アニオン等価体 **57** として機能することになる (Scheme 12).

Scheme 12



α,β-不飽和アルデヒドは, 多くの生理活性物質に含まれている構造単位であり, また, 種々の化学変換における合成中間体としても重要な位置を占めている. この官能基を合成するために最も一般的に使われている手法は Wittig-type の反応である¹⁰ (Scheme 13).

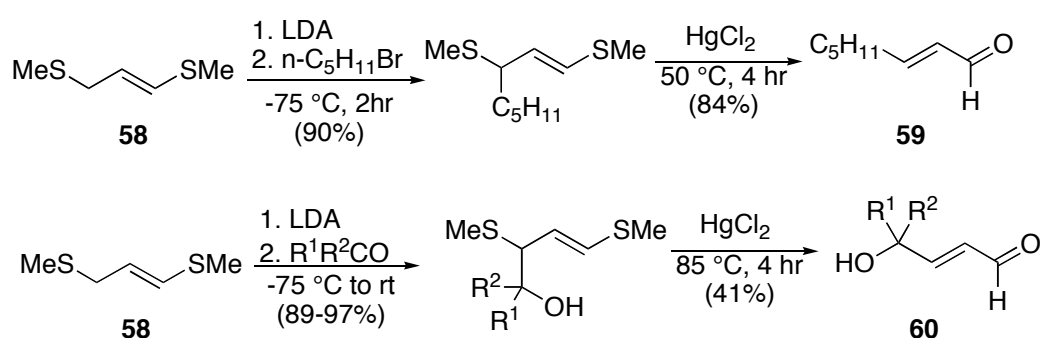
Scheme 13



(10) (a) Nicolaou, K. C.; Harter, Michael W.; Gunzner, Janet L.; Nadin, A. *Liebigs Annalen/Recueil* **1997**, 1283-1301. (b) Mann, S.; Carillon, S.; Breyne, O.; Marquet, A. *Chemistry-A European Journal* **2002**, 8, 439-450.

しかし、この場合、反応前駆体がケトンあるいはアルデヒドに限定される。1971年、Coreyにより、1,3-bis(methylthio)allyllithium をアクロレインβ-アニオン等価体として利用する手法が報告された¹¹ (Scheme 14)。すなわち、1,3-bis(methylthio)propene **58** を LDA, ついで、アルキル化剤もしくはアルデヒド、ケトンと反応させた後、塩化水銀で処理することにより、**59**, **60** のような共役アルデヒドを得るというものである (Scheme 14)。

Scheme 14

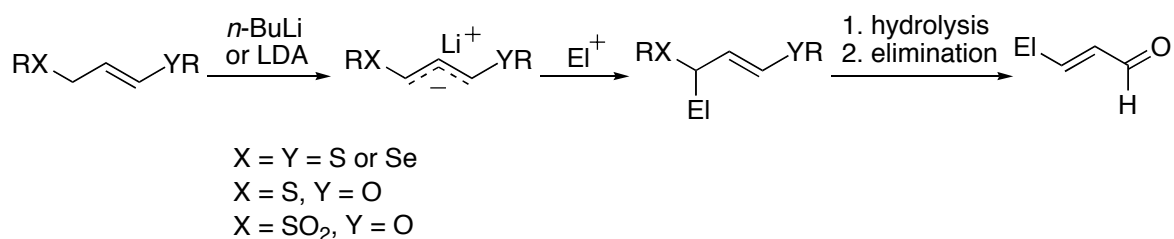


この報告の後、種々のカルバニオン安定化能を有する置換基を持つアリル化合物をメタル化して求電子剤と反応させた後、得られたエノールエーテル誘導体をカルボニル基に加水分解すると同時に、脱離基を脱離させる、というコンセプトに基づくアクロレインβ-アニオン等価体の開発が精力的に行われてきたが、いずれの場合も、加水分解の段階で過酷な条件を必要とする¹² (Scheme 15)。

(11) Corey, E. J.; Erickson, B. W.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1724-1729.

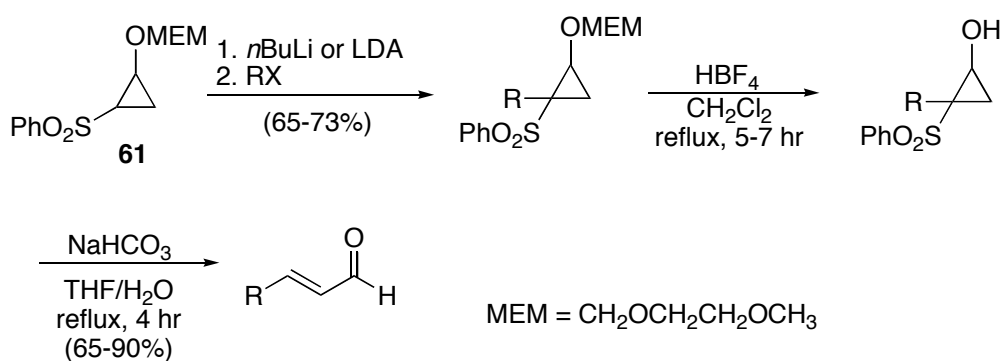
(12) (a) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1891-1928. (b) Reich, H. J.; Clark, M. C.; Willis, W. W., Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1618-1623. (c) Ogura, K.; Iihama, T.; Takahashi, K.; Iida, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2671-2674. (d) Clinet, J.-C.; Linstumelle, G. *ibid.* **1980**, *21*, 3987-3990. (e) Cohen, T.; Bennett, D. A.; Mura, A. J., Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2506-2507. (f) Wada, M.; Nakamura, H.; Taguchi, T.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, *4*, 345-348. (g) Kondo, K.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1007-1010. (h) Nakai, T.; Shiono, H.; Okawara, M. *ibid.* **1974**, 3625-3628. (i) Leroux, Y.; Mantione, R. *ibid.* **1971**, 591-592.

Scheme 15



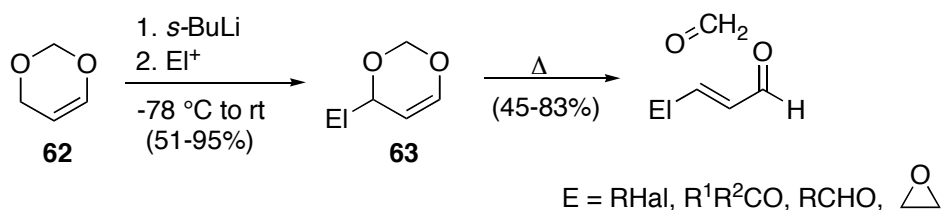
一方、Pohmakotr らは 2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylsulfonylcyclopropane **61** をアクロレインβアニオン等価体として用いる方法を報告しているが、この方法においても、MEM 基の加水分解、スルホニル基の脱離の際に、過酷な条件を必要とする¹³ (Scheme 16).

Scheme 16



また、Funk らは、4*H*-1,3-dioxin **62** をアクロレインβアニオン等価体として用いる方法を報告している¹⁴。この方法は、求電子剤と反応させた **63** における, retro Diels-Alder 反応を利用するもので、加熱のみ、という比較的緩和な条件で生成物を得ることができる (Scheme 17).

Scheme 17



(13) Pohmakotr, M.; Pisutjaroenpong, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3613-3616.

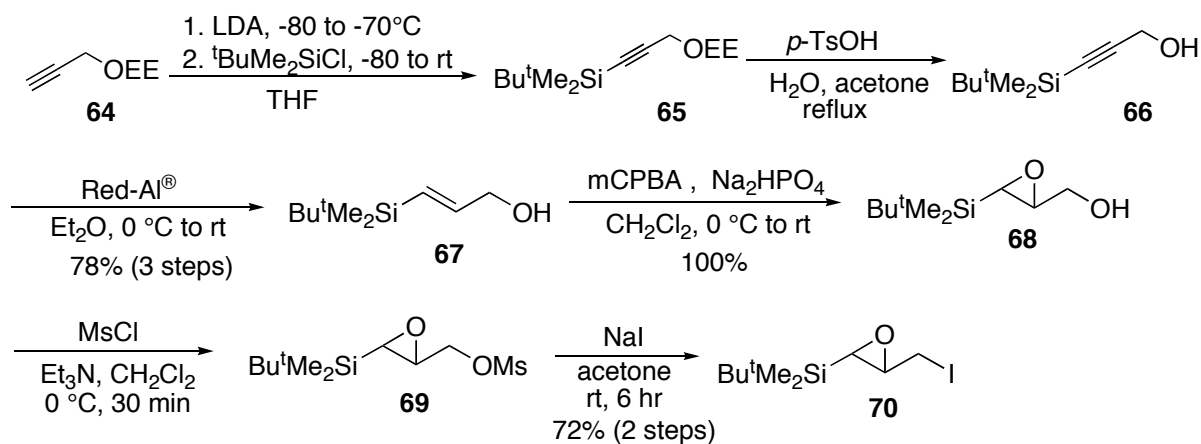
(14) Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1290-1292.

著者らの方法では、エノールシリルエーテルの加水分解とともに置換基 Z の脱離をおこなうので、Z が適当なカルバニオン安定化能と脱離能を持っていれば、さらに緩和な条件で α, β -不飽和アルデヒドを得ることができると期待される。

第二節 脱離基を持つエポキシシラン類の合成

この反応の成否の鍵をにぎっているのは、置換基 Z の選択であり、Z として、次の性質が要求される。(1) 低温においても容易にエポキシドの開環が起こる程度の酸性度を α -プロトンに与えるが、生じた α -カルバニオンが求電子剤と反応するのに十分な反応性を有する程度の適度な電子吸引性を持つこと。(2) 緩和な条件下容易に脱離すること、である。この条件に合致する電子吸引性基として、4,5-dihydrothiazole-2-thio 基, pyridine-2-thio 基, pyridin-2-sulfinyl 基, phenylsulfonyl 基, *p*-toluenesulfonyl 基を持つ基質を検討することにし、以下に示す経路により合成を行った。propargyl alcohol のエトキシエチル保護体 **64** を、lithium diisopropylamide (LDA) 次いで *tert*-butyl(dimethyl)silyl chloride (TBSCl) と反応させ **65** 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®) 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 **67** を 78% (3 steps) の収率で合成した。**67** を、*m*-chloroperbenzoic acid (*m*CPBA) と反応させ、エポキシアルコール **68** とした後、メシル化を行い **69** を、さらに、ヨウ化ナトリウムを用いた置換反応により **70**¹⁵を得た。(Scheme 18).

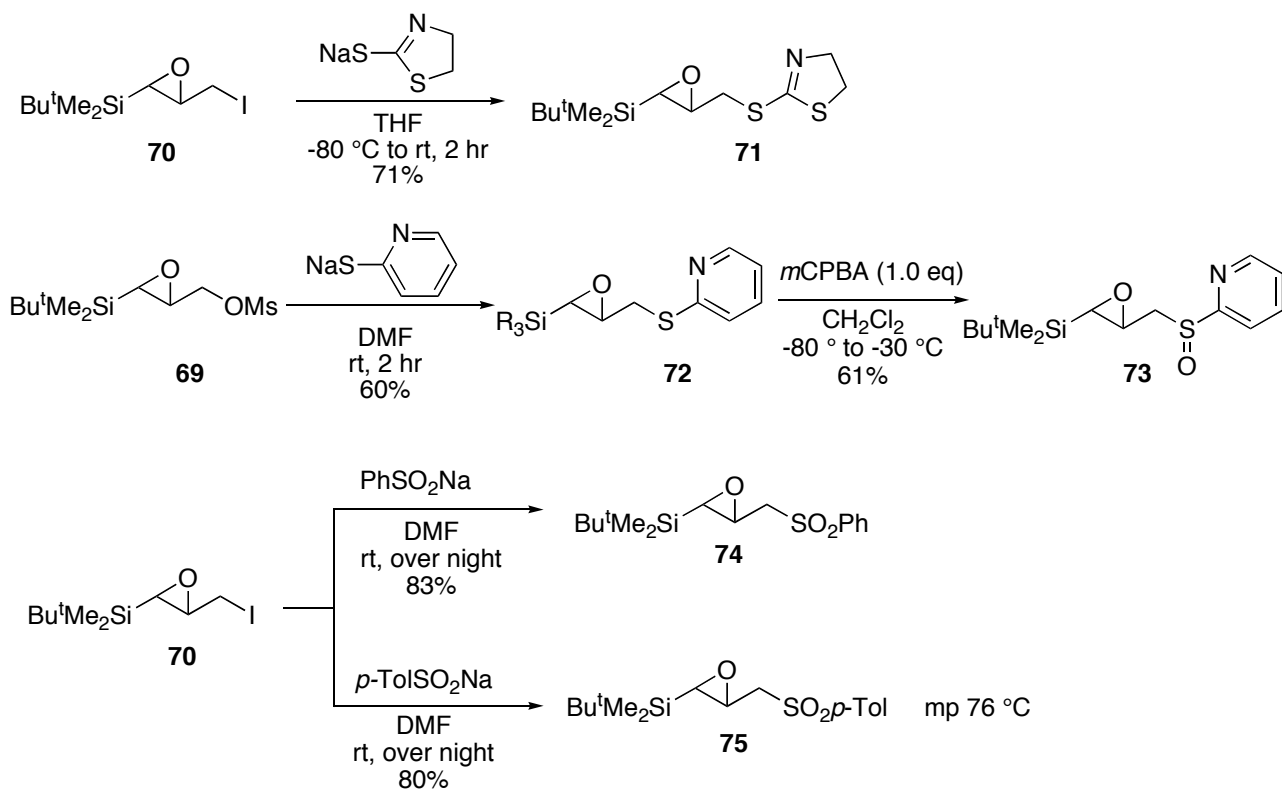
Scheme 18



(15) Achmatowicz, B.; Raubo, P.; Wicha, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1995**, *17*, 2193-2195.

ヨウ素化体**70**と2-mercapto-2-thiazoline sodium salt を反応させることで**71**を、*O*-メシル体**69**と2-mercaptopyridine sodium saltを反応させることで**72**を得た。また、**72**を一当量の*m*CPBAで酸化することにより、スルフィニル基を持つ**73**に導いた。スルホン基を持つ2つの化合物**74**、**75**はヨウ素体**70**と対応するスルフィン酸ナトリウムとの反応によって得ることができた (Scheme 19).

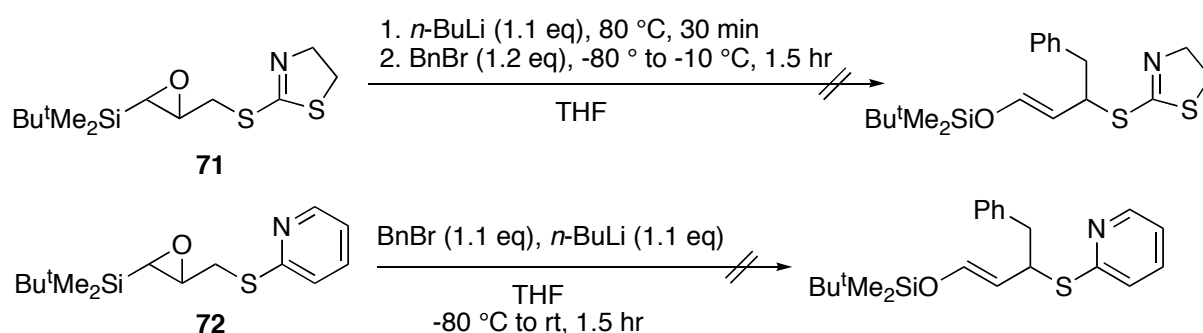
Scheme 19



第三節 脱離基を持つエポキシシラン類とアルキル化剤との反応

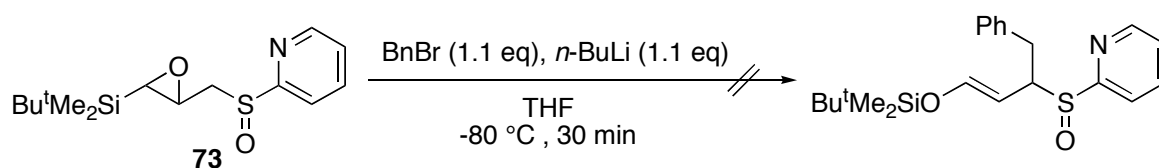
4,5-dihydrothiazole-2-thio 基を有する基質 **71** を, THF 中, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ において *n*-BuLi で 30 分間処理し, アルキル化剤として臭化ベンジルを加え, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温したが, 原料回収に終わった. pyridine-2-thio 基を有する基質 **72** を用いた場合も, 同様に原料回収に終わった (Scheme 20).

Scheme 20



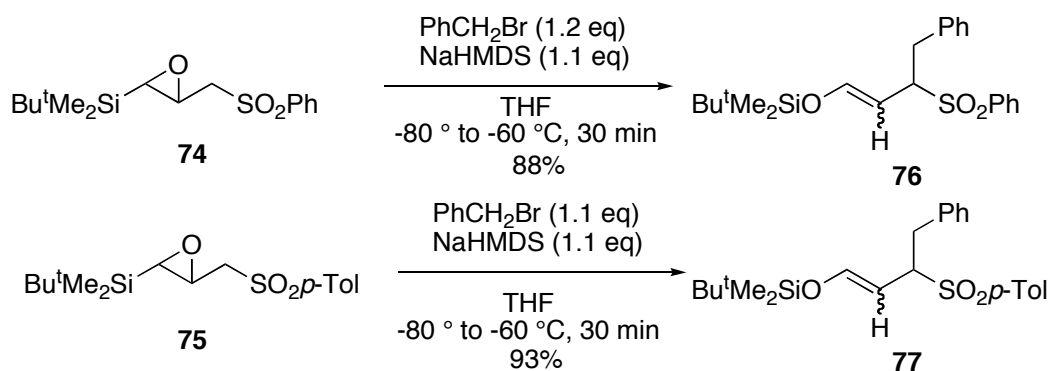
pyridin-2-sulfinyl 基を有する基質 **73** を用いた場合は, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ においても, 複雑な混合物を与え, 目的とする生成物を得ることはできなかった (Scheme 21).

Scheme 21



benzenesulfonyl 基を持つ基質 **74** とベンジルブロマイドの THF 溶液に $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS) を加え、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温させたところ、88% の収率で目的のエノールシリルエーテルのベンジル化体 **76** が得られた。また、*p*-toluenesulfonyl 基を持つ基質 **75** を同様の反応に付したても、93%の収率で **77** が得られた (Scheme 22)。 **77** 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のピーク、すなわち、*E*体においては 4.97, 5.85 ppm ($J = 11.9\text{ Hz}$)、*Z*体においては 4.39, 5.85 ppm ($J = 5.4\text{ Hz}$) が観察されたことから決定した。

Scheme 22

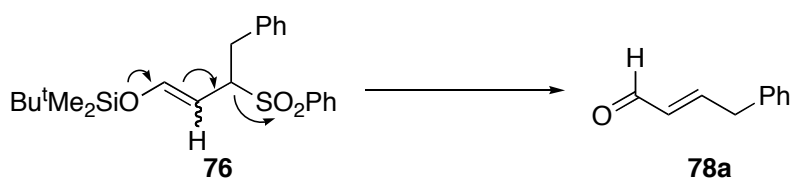


これらのことから、電子吸引性基としてスルホニル基を有する基質では、塩基によるタンドム反応と、続くアルキル化が効率良く進行することが明らかになった。

第四節 シリル化/脱離基の脱離反応の検討

ベンジル化体 **76** を α , β -不飽和アルデヒド **78a** に導くための検討を行った. 脱シリル化剤として, H_2SiF_6 を用いた場合, 反応が進行せず, 原料回収に終わった. また, 0°C において, tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) で処理したが, 複雑な混合物が得られるのみであった. しかし, -70°C において, TBAF で 15 分間処理したところ, 85% の収率で, 目的の **78a**¹⁶ を得ることができた (Table 1).

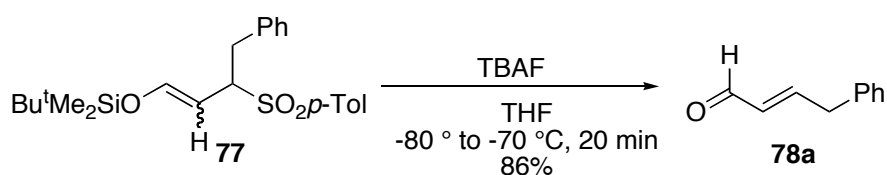
Table 1



conditions	yield (%)
H_2SiF_6 , THF/ H_2O , rt, overnight	starting material recovered
TBAF, THF, 0°C , 10 min	decomposed products
TBAF, THF, -70°C , 15 min	85

p-toluenesulfonyl 基を有する基質 **77** についても, -80°C から -70°C において, TBAF で 20 分間処理することにより, 高収率で **78a** が得られた (Scheme 23).

Scheme 23



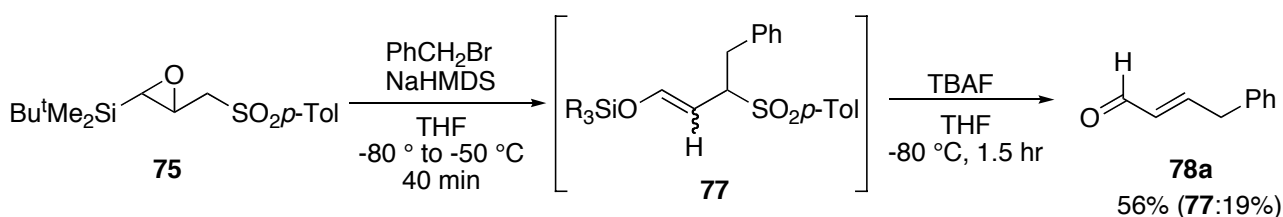
塩基によるタンデム反応/アルキル化と, 脱シリル化/脱離基の脱離が収率良く進行することが明らかになったので, これらのワンポット反応を検討することにした. また, **74**, **75**, の両方とも同程度に反応が進行するが, **75** のほうが結晶性が良く, 合成の際, 再結晶のみで精製が可能であるため, 今後の検討は **75** を用いて行うことにした.

(16) Rodney, F. A.; Pradeep, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1275-1278.

第五節 ワンポット反応の検討

75 をベンジルブプロマイド存在下、NaHMDS で処理した後、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ において TBAF を加え、1.5 時間攪拌したが、反応が完全に進行せず、不飽和アルデヒド **78a** (56%) とともに、脱シリル化前の **77** (19%) が回収された。条件を種々検討したが、再現性に乏しく、低収率にとどまった (20 – 60%) (Scheme 24).

Scheme 24



再現性が乏しい原因は、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ において、TBAF (1.0M in THF) の粘性が増し、反応液の均一性が保たれないことに起因するのではないかと考え、TBAF を希釈して加えたが、反応速度が著しく低下した。また、 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上に昇温したところ、生成物が分解した。これは、反応の進行とともに生成する求核性の高い ammonium *p*-toluenesulfinate 誘導体による副反応が関与しているのではないかと予測し、この副反応をおさえるため、アルコールを添加することを考えた。アルコールを加えることにより、sulfinate 誘導体の求核性が低下することに加え、TBAF の溶解性が上昇し、低温でも反応が加速することが期待される。

75 と臭化ベンジルの THF 溶液に -80 °C において NaHMDS を加え、-60 °C まで昇温した後、反応溶液を -80 °C に再冷却し、TBAF (1.0 eq)-EtOH (3.0 eq) を加えて、-70 °C まで昇温させたところ、目的の不飽和アルデヒド **78a** が 85% の収率で得られた。臭化ベンジル以外のハロゲン化アルキルを用いても反応は収率良く進行した¹⁷。また、興味深いことに、シロキシ基や、エステル基などの官能基も共存できることが明らかになった (entry 4, 5) (Table 2).

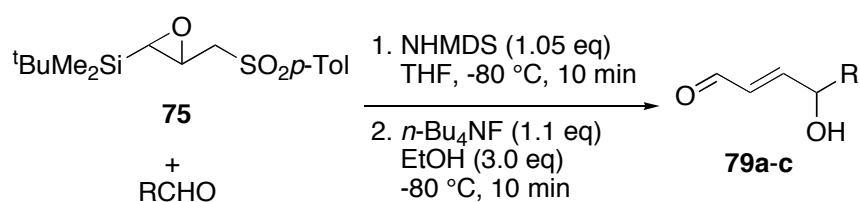
Table 2

entry	RX	conditions	yield (%)
1	BrCH ₂ Ph	1. -80 ° to -60 °C, 30 min 2. -80 ° to -70 °C, 15 min	85
2	ICH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	1. -80 ° to -50 °C, 40 min 2. -80 ° to -70 °C, 20 min	84
3	BrCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ CH ₃	1. -80 ° to -50 °C, 30 min 2. -80 ° to -70 °C, 15 min	82
4	ICH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OSiMe ₂ Bu ^t	1. -80 to -40 °C, 45 min 2. -80 ° to -70 °C, 15 min	68
5	ICH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	1. -80 °C, 5 min; then RX -80 ° to -40 °C, 45 min 2. -80 ° to -70 °C, 20 min	74

(17) (a) Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1290-1292. (b) Craig, D.; Etheridge, C. J.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7445-7446.

次に、求電子剤としてアルデヒドを用いて同様の反応を行った。75 の THF 溶液に、-80 °C において NaHMDS を加え、10 分間攪拌した後に、アルデヒドを加え、-60 °C ままで昇温した。その後、反応溶液を-80 °C に再冷却し、*n*-Bu₄NF (1.0 eq)-EtOH (3.0 eq) を加え、同温で 10 分間攪拌したところ、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和アルデヒド 79 が良い収率で得られた (Table 3)¹⁸。

Table 3



entry	RCHO	yield (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO	77 ^a
2	(CH ₃) ₂ CHCHO	71
3	(CH ₃) ₃ CCHO	80

^a 脱シリル化の際にCH₃COOH (1.0 eq) を加えた。

(18) Sasaki, M. Takeda, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4849-4851.

第六節 結論

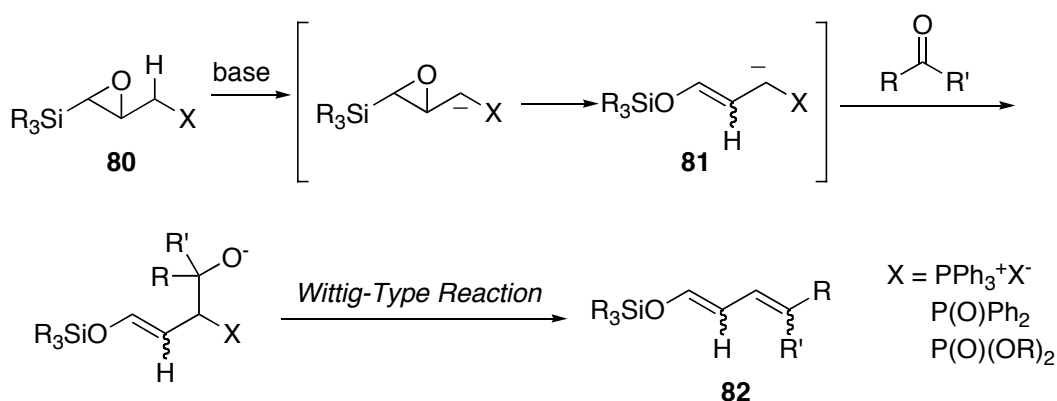
γ -スルホニル- α,β -エポキシシラン **75** が, Brook 転位を含むタンデム反応を経由し, 合成反応的に有用な, アクロレイン β アニオン等価体として機能することを見いだした. この一連の反応は-80 °C から-50 °C という低温条件で進行するため, 種々の置換基の共存が可能である. また, **75** は再結晶で精製が可能であり, 室温下, 極めて安定であることから, アクロレイン β アニオン等価体試薬として, 広く使われることが期待される.

第二章 ジエノールシリルエーテル合成法の開発

第一節 背景

電子吸引性基として、ホスホニオ基、ホスフィノイル基、ホスホリル基等のリン原子を持つ化合物 **80** を塩基で処理し、**81** に異性化させた後、アルデヒド、あるいはケトンと反応させれば、Wittig タイプの反応が進行し、ジエノールシリルエーテル **82** が得られると考えられる (Scheme 25). ジエノールシリルエーテルは Diels-Alder 反応¹⁹をはじめとする種々の合成反応に用いられる非常に有用な合成中間体であるが、合成法は限られており、立体選択的な合成法についてはほとんど報告例がない²⁰.

Scheme 25

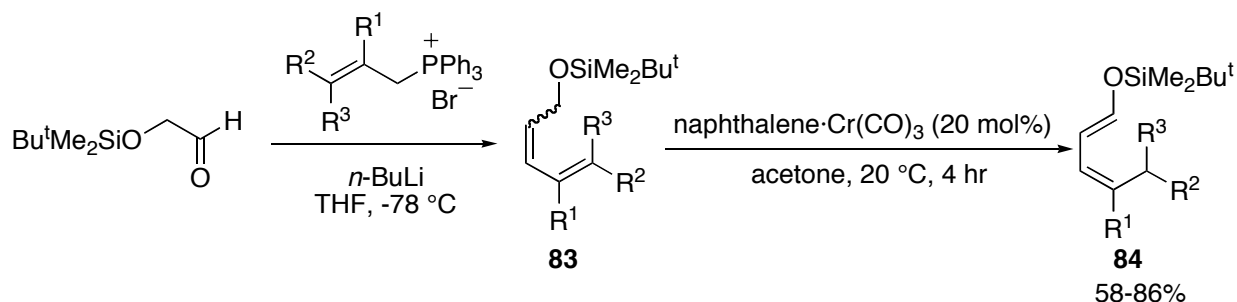


(19) (a) Petrzilka, M.; Grayson, J. I. *Synthesis*, **1981**, 753-786. (b) Brownbridge, P. *Synthesis*, **1983**, 85-104.

(20) ジエノールシリルエーテルの合成法については以下を参照 : (a) Fleming, I.; Goldhill, J.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3209-3212. (b) Suzuki, H.; Koyama, Y.; Morooka, Y.; Ikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1415-1418. (c) Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089-2100. (d) Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3227-3230. (e) Kozikowski, A. P.; Jung, S. H., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3402-3405. (f) Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906-4911.

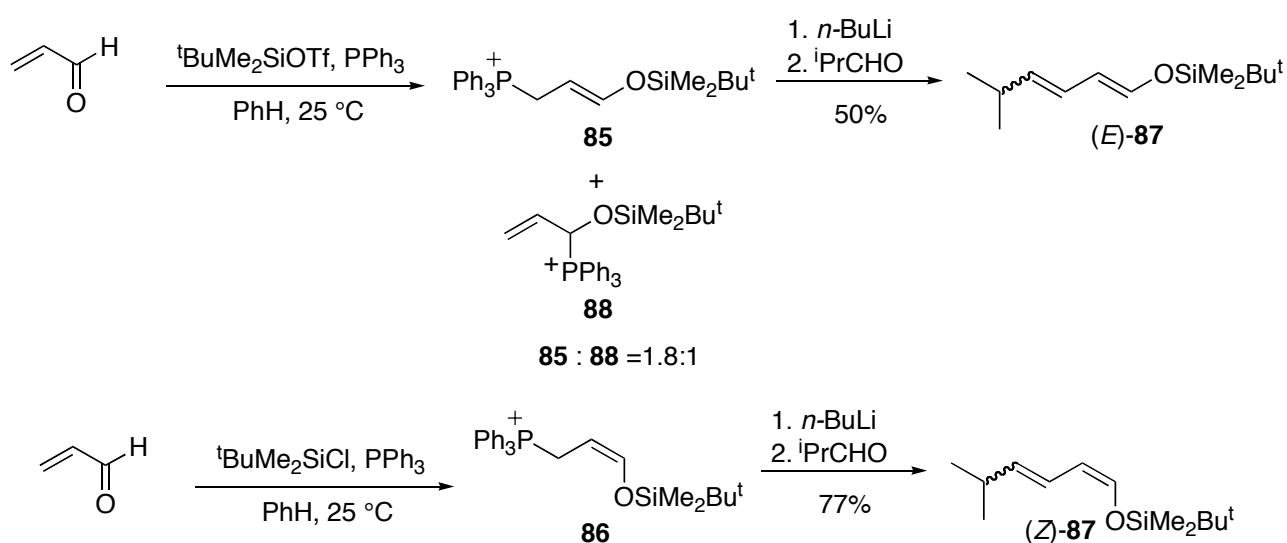
柴崎らは、(silyloxy)acetaldehyde を用いた Wittig 反応により得られる (*Z*)-1-[(silyloxy)-methyl]butadiene **83** を (naphthalene)Cr(CO)₃ で異性化させることにより、(1*E*, 3*Z*)-ジエノールシリルエーテル **84** が得られることを報告している^{2f}。副生する(*E*)-1-[(silyloxy)-methyl]butadiene **83** は回収される (Scheme 26)。

Scheme 26



Kozikowski らは、acrolein を ^tBuMe₂SiOTf/PPh₃ で処理すると、(*E*)-シリルエノールエーテル **85** が、^tBuMe₂SiCl/PPh₃ で処理すると、(*Z*)-シリルエノールエーテル **86** が生成することを明らかにし、それぞれを isobutylaldehyde と反応させることで、ジエノールシリルエーテル **87** を得ている (Scheme 27).^{2d}

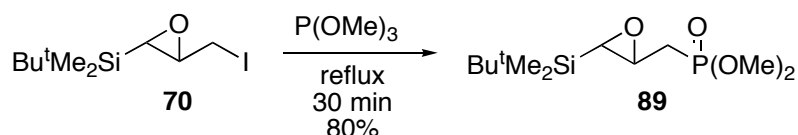
Scheme 27



第二節 ホスホリル基を持つエポキシシランの合成とその反応

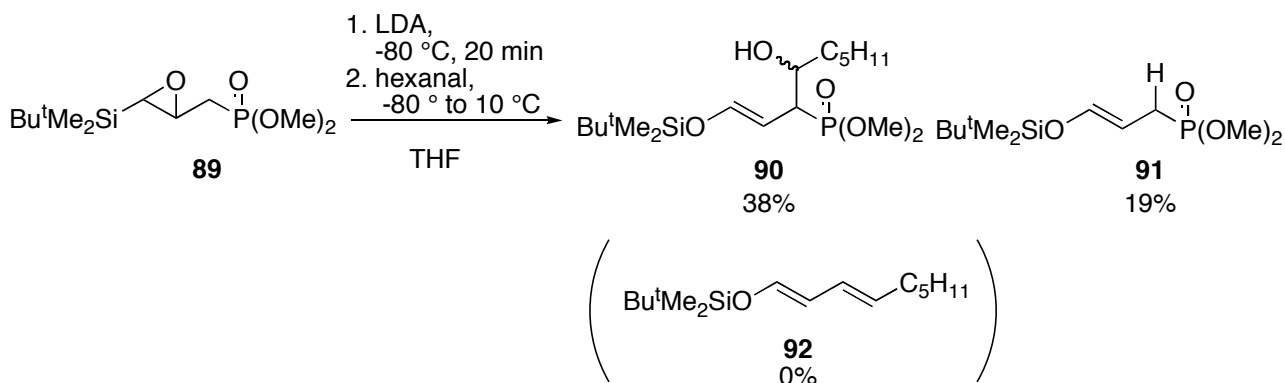
第一章に示した経路により合成した **70** と亜リン酸トリメチルとの Arbuzov 反応により, γ -ホスホリルエポキシシラン **89** を 80% の収率で得た (Scheme 28).

Scheme 28



得られた **89** に, -80°C において LDA を加え, 20 分間攪拌した後, hexanal を滴下し, 10°C まで昇温させたところ, 一連のアニオン移動がおこった後, hexanal が付加した **90** と, hexanal と反応せず, プロトン化された **91** が得られたのみで, 目的とするジエノールシリルエーテル **92** は得られなかった (Scheme 29). 一般に, α 位にエステルなどの電子吸引性基を持たないホスホネートは Horner-Wadsworth-Emmons 反応が進行しにくく, 付加の段階で停止することが知られているため²¹, これ以上の検討はせず, 電子吸引性基を必要としないホスフィノイル基をもつエポキシシラン²²について検討することにした.

Scheme 29



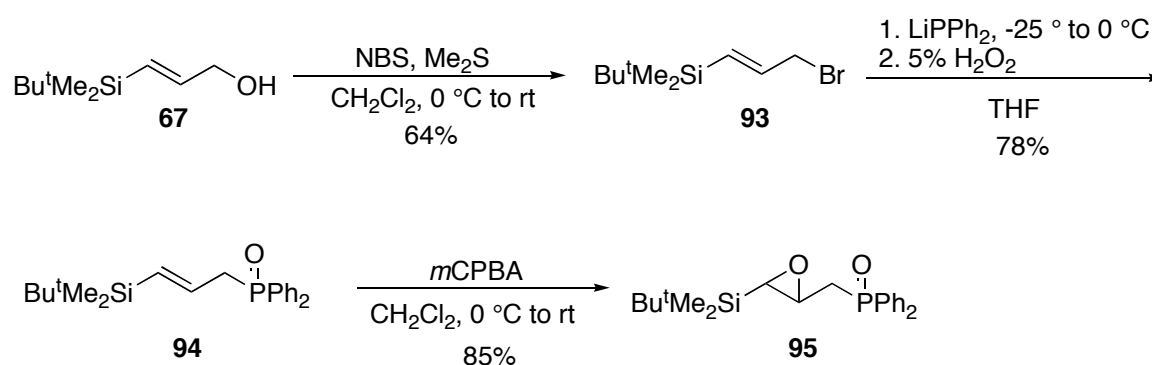
(21) (a) Wadsworth, Jr. W. S. *Org. React.* **1977**, 25, 73-253. (b) Marynoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863-927.

(22) Buss, A. D.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2307-2325.

第二節 ホスフィノイル基をもつエポキシシランの合成とその反応

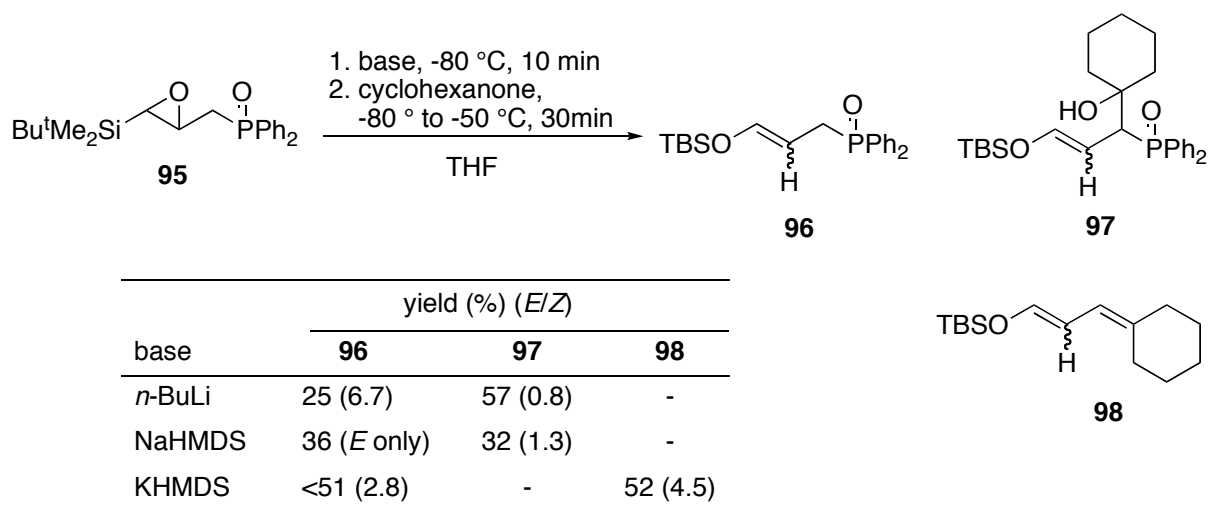
第一章に示した経路により合成したアリルアルコール **67** を, *N*-bromosuccinimide (NBS), Me₂S を用いてブロモ化²³した後, diphenylphosphine のリチウム塩を反応させ, 5%過酸化水素水で酸化することにより, ホスフィンオキサイド **94** に導き, *m*CPBA でエポキシ化することで目的の γ -ホスフィノイルエポキシシラン **95** を得た (Scheme 30).

Scheme 30

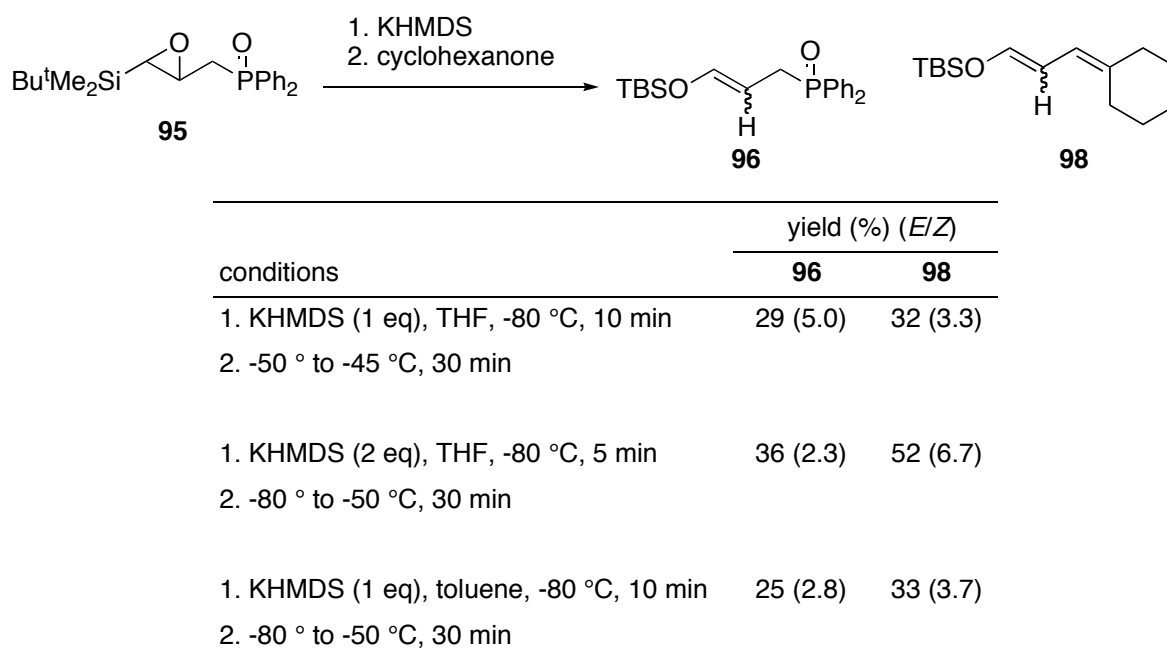


95 の THF 溶液に -80 °C において *n*-BuLi を加え, 10 分間攪拌した後, cyclohexanone を加えたところ, 一連のアニオン移動の後, プロトン化された **96** が 25%の収率で, そして cyclohexanone への付加体 **97** が 57%の収率で得られた. 塩基として NaHMDS を用いたときもほぼ同様の結果を示した. ところが, KHMDS を用いた場合, 付加体 **97** は全く得られず, 目的のジエノールシリルエーテル **98** が 52%の収率で得られた (Table 4). *E/Z*比は ¹H NMR の積分比によって算出し, *E*体と *Z*体の分離は中圧液体クロマトグラフィー (MPLC)で行なった.

(23) Okugawa, S.; Takeda, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2973-2975.

Table 4

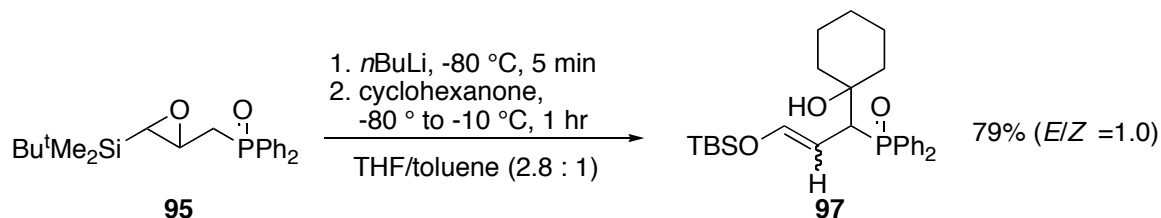
塩基として KHMDS を用いれば、ジエノールシリルエーテルまで変換されることが分かったため、反応温度、当量などの検討を行ったが、収率は改善されなかった (Table 5).

Table 5

また、KHMDS を用いた時に付加体 **97** がすべて **98** に変換されるのは、KHMDS (1.0M in toluene) に含まれる toluene に起因する可能性があると考え、toluene/THF 溶媒中、

n-BuLi を用いて反応を行った。その結果、ジエノールシリルエーテル **98** は得られなかったが、付加体 **97** が好収率で生成した (Scheme 31)。

Scheme 31



これらの結果から、まず、*n*-BuLi でケトンの付加を行った後、カウンターイオンをリチウムからカリウムに変換することで、収率向上が望めるのではないかと考えた。-80 °C において *n*-BuLi で処理し、cyclohexanone を加え、-50 °C まで昇温させた後、-80 °C に再冷却し、KHMDS を加えたところ、**98** が生成したが、収率は満足ゆくものではなかった。しかし、追加する塩基を NaHMDS としたところ、収率の向上がみられたため、NaHMDS の当量数を増やしたところ、3 当量用いた時に 77%の収率で **98** が得られ、**97** はほとんど単離されなかった。

Table 6

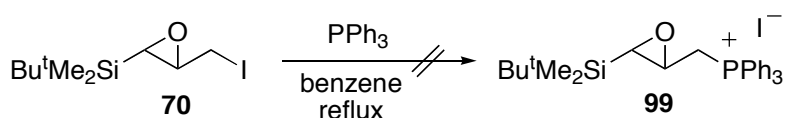
base (equiv)	yield (%)	
	97	98
KHMDS (2.0)	17	38
NaHMDS (1.1)	25	51
NaHMDS (2.0)	19	58
NaHMDS (3.0)	2	77

収率良くジエノールシリルエーテルが得られることが明らかになったが、塩基を 3 当量追加する必要があることから、次にホスホニオ基をもつ化合物を用いる Wittig 反応を検討することにした。

第三節 ホスホニオ基をもつエポキシシランの合成とその反応

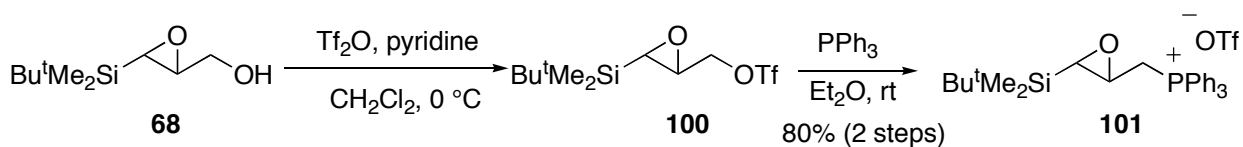
第一章に示した経路によって合成した **70** とトリフェニルホスフィンのベンゼン溶液を加熱還流させたが、目的のホスホニウム塩 **99** は得られず、複雑な混合物を与えた (Scheme 32).

Scheme 32



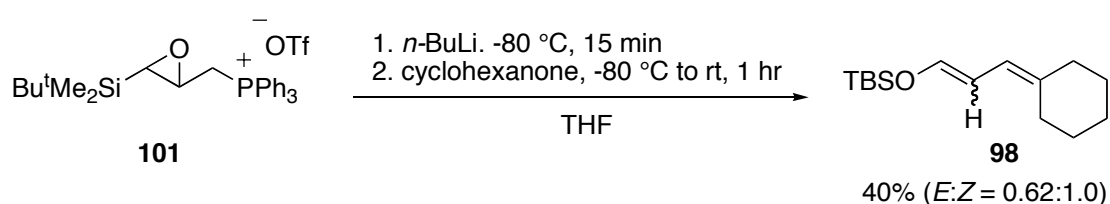
そこで、エポキシアルコール **68** を無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることで得られる **100** をジエチルエーテル中、トリフェニルホスフィンと反応させると、ホスホニウム塩 **101** が白色固体として得られた (Scheme 33).

Scheme 33



101 の THF 溶液に $-80\text{ }^\circ\text{C}$ において *n*-BuLi を加え、15 分間攪拌した後、cyclohexanone を加え、室温まで昇温したところ、ホスフィンオキサイド **95** の場合とは異なり、NaHMDS を加えなくとも、目的のジエノールシリルエーテルが 40% の収率で得られた (Scheme 34).

Scheme 34



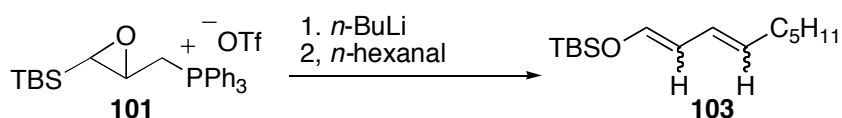
単工程でジエノールシリルエーテルが得られることが明らかになったが、収率が低いため、より反応性の高い benzaldehyde を用いて反応を検討することにした。-80 °Cにおいて *n*-BuLi ついで benzaldehyde を加えた場合、収率は 47%であったが (entry 1), 15 °C から 20 °C において反応を行ったところ、75%まで向上した (entry 2)。次に、立体選択性の向上を目指し、溶媒の検討を行った。1,4-dioxane を用いたところ、収率、*E/Z* 比に大きな変化はみられなかった (entry 3)。CH₂Cl₂ 中で反応を行うと、15 °C では全く反応が進行しなかったが、反応温度を低下させてゆくと、-40 °C において 65%の収率で **102** が得られた。また、エノールシリルエーテルの二重結合のジオメトリーは *E*:*Z* = 1.0:9.4 であり、高い *Z* 選択性が得られることが明らかになった (entry 4, 5, 6)。反応温度をさらに低下させると、収率が低下した (Table 7)。

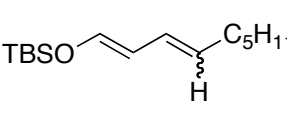
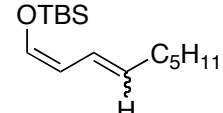
Table 7

entry	conditions	solvent	yield (%)		
1	1. -80 °C, 15 min 2. -80 °C, 30 min	THF	47	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.2)	3.4 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.1)
2	1. 15° to 20 °C, 3 min 2. 15° to 20 °C, 5 min	THF	75	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.3)	3.4 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.5)
3	1. 15° to 20 °C, 3 min 2. 15° to 20 °C, 5 min	1,4-dioxane	75	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.3)	2.3 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.2)
4	1. 15° to 20 °C, 3 min 2. 15° to 20 °C, 10 min	CH ₂ Cl ₂	0	-	-
5	1. -15 ° to -10 °C, 3 min 2. -15 ° to -10 °C, 30 min	CH ₂ Cl ₂	trace	-	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.4:1.0)
6	1. -40 ° to -35 °C, 3 min 2. -40 ° to -30 °C, 25 min	CH ₂ Cl ₂	65	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.8)	9.4 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.1:1.0)
7	1. -40 ° to -45 °C, 3 min 2. -50 ° to -40 °C, 10 min	CH ₂ Cl ₂	44	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.1:1.0)	10.7 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.2:1.0)
8	1. -80 °C, 3 min 2. -80 ° to -70 °C, 15 min	CH ₂ Cl ₂	38	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.6:1.0)	4.7 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.1:1.0)

hexanal を用いた場合も, CH₂Cl₂ 溶媒中, -40 °C で反応を行った時に, *E*:*Z* = 1.0:8.0 という高 *Z* 選択的に生成物が得られた (entry 6). また, toluene/THF (2:1) 中で反応を行うと, 低温では反応が進行しないが, 15 °C では 75% の収率で **103** が得られること (entry 3, 4), hexane 中では, 15 °C でも反応が進行しないこと (entry 5) などが明らかになった (Table 8).

Table 8



entry	conditions	solvent	yield (%)		
1	1. -80 °C, 20 min 2. -80 ° to -70 °C, 30 min	THF	54	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.0)	2.7 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.4)
2	1. -80 ° to -50 °C, 35 min 2. -50 °C, 30 min	THF	71	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.2)	2.6 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.7)
3	1. -80 ° to 20 °C, 5 min 2. -80 ° to -70 °C, 30 min	toluene/THF (2:1)	-	-	-
4	1. 15 ° to 20 °C, 3 min 2. 15 ° to 20 °C, 5 min	toluene/THF (2:1)	75	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.0)	5.3 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.6:1.0)
5	1. 15 ° to 20 °C, 3 min 2. 15 ° to 20 °C, 10 min	hexane	-	-	-
6	1. -40 ° to -35 °C, 3 min 2. -40 ° to -30 °C, 25 min	CH ₂ Cl ₂	60	1.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.2:1.0)	8.0 (<i>E</i> : <i>Z</i> = 1.0:1.9)

第五節 結論

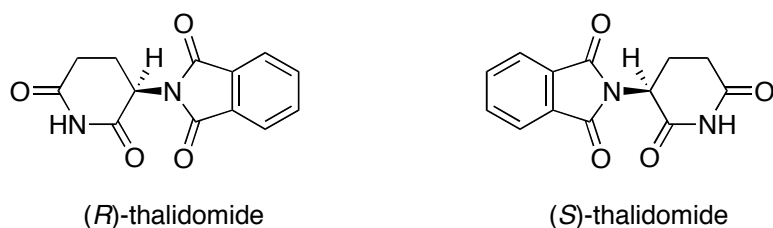
γ -ホスフィノイル- α,β -エポキシシラン **95**, および γ -ホスホニオ- α,β -エポキシシラン **101** がジエノールシリルエーテル前駆体として機能することを見いだした. γ -ホスフィノイル- α,β -エポキシシラン **95** では, *n*-BuLi, ケトン, NaHMDS (3 当量)で順次処理することにより, 高収率でジエノールシリルエーテルが得られる. γ -ホスホニオ- α,β -エポキシシラン **101** は, 室温で安定な固体であり, 濾過, 再結晶という簡便な操作によって精製が可能である. また, CH₂Cl₂ 中で反応を行うと, 高 *Z* 選択的にジエノールシリルエーテルが得られることが明らかになった. さらなる条件検討により, 選択性を向上させることが, 今後の課題である.

第二部 エポキシドからカルバニオンへの不斉転写反応の開発

現在、医薬品合成における不斉合成の重要性は極めて高い。現在使用されている医薬品の多くが不斉炭素原子を持っているが、2つのエナンチオマーのうち、望みの活性を有するものは、ほとんどの場合、片方のみであり、「逆の」エナンチオマーは活性がないか、もしくは全く異なる生物活性を持ち、副作用の原因となることも少なくない。

一方のエナンチオマーに重篤な副作用があることにより、多数の被害者を出した医薬品として最も有名なものはサリドマイドである。サリドマイドは、睡眠薬として発売され、催奇形性を有することから発売停止になった医薬品であるが、催奇形性を有するのは *S* 体のみであるといわれている。

Figure 2

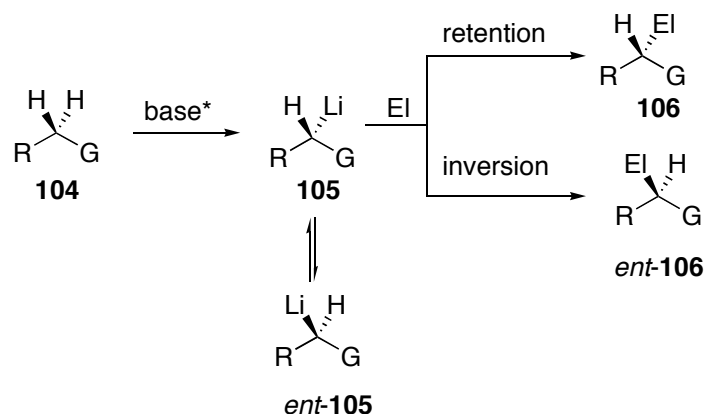


近年、サリドマイドのハンセン病や、エイズをはじめとする種々の難病に対する優れた薬効が再び注目され、臨床現場においてなくてはならない薬剤となっている。しかし、サリドマイドの場合、不斉炭素に結合した水素原子の酸性度が高いため、生体内で容易にラセミ化してしまい、*R* 体のみを使用しても催奇形性を完全に防ぐことはできない。したがって、ラセミ化の中間体と考えられるカルバニオン、特にカルボニル基のような多重結合に隣接するカルバニオンのキラリティの立体化学的安定性に関する理解が重要となるが、これらに関する研究については、生体反応はおるかフラスコ内の化学反応においても十分とはいえないのが現状である。

有機化学における不斉合成の研究が脚光を浴びるようになった大きなきっかけは、1980年代末にアメリカ合衆国食品医薬品局（FDA）が、医薬品開発において、キラルな構造をもつものについては、エナンチオマー双方の異性体の薬理活性・副作用などの知見を義務づけたことである。我が国でも同様の指針が示され、それ以降、創薬の上でも光学活性医薬品が主流となっている。したがって、新しいコンセプトに基づく不斉合成反応の開発は、現代有機化学における最重要課題といっても過言ではない。

光学活性化合物の合成において、エナンチオ選択的な脱プロトン化 (**104**→**105**)によって発生させたキラルなカルバニオンと求電子剤との立体特異的な反応 (retention もしくは inversion) による炭素—炭素結合形成反応は、その簡便さから最も理想的な手段であるが、脱プロトン化によって容易に調製できるようなカルバニオンは非常にラセミ化しやすいことが知られている (Scheme 35)。例えば、ベンジルリチウムの回転障壁は $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ においても 9.4 kcal/mol であることが報告されている²⁴。このことから明らかなように、リチウム種の調製の容易さとその立体化学的安定性は両立せず、脱プロトン化により立体化学的に安定な有機リチウム種を調製するのは困難であると考えられてきた。

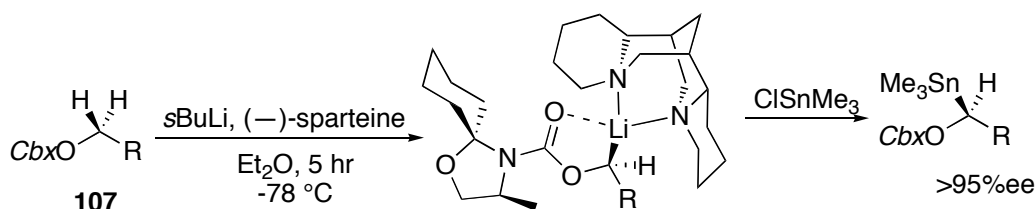
Scheme 35



(24) Peoples, P. R.; Grutzner, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4709-4715.

しかし、1990年、キラル配位子であるスパルテインとカルバモイル基を組み合わせたキラルカルバニオン形成法が Hoppe らにより報告されるに至ってキラルカルバニオンを用いる不斉炭素-炭素形成反応が脚光を浴びるようになった。この手法は、*sec*-BuLi と (-)-sparteine をカルバメート **107** に作用させ、*pro*-(*S*)-H を選択的に脱プロトン化させた後、生じたアルキルリチウムがカルバモイル基と (-)-sparteine により安定化されることにより、不斉が保持され、求電子剤と立体特異的に反応するというものである²⁵ (Scheme 36).

Scheme 36



著者らは、独自に開発したエポキシシランの塩基による転位反応を利用すれば、入容易なエポキシドの不斉をカルバニオンに転写するという、全く異なるコンセプトに基づく不斉反応が開発可能なのではないかという着想を持った。

光学活性エポキシドは、Shapless 法²⁶、Shi 法²⁷などにより、極めて入手容易であることから、有機合成における最も重要な不斉合成素子の一つであるが、そのキラリティは開環反応を経てキラルな酸素官能基の導入に用いられるのが一般的である。しかし、Brook 転位を組み込むことで、カルバニオンにその不斉を転写できる可能性がある。すなわち、**41** のようなエポキシシランを塩基で処理することにより、脱プロトン化/エポキシドの開環/Brook 転位を経て、エポキシドの不斉がカルバニオンに転写される (**41**→**110**).

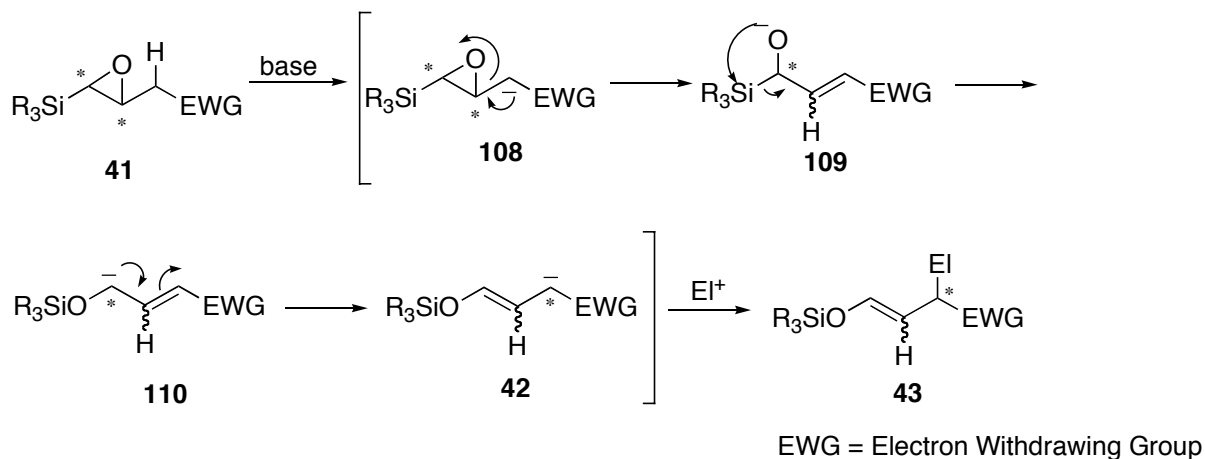
(25) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422-1424.

(26) Shapless 法に関する総説: Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299.

(27) Tu, Y.; Wang Z. -X., Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.

さらにアリル転位を経たカルバニオンが、求電子剤と立体特異的に反応 (**42**→**43**)して、新たな不斉点が構築される、というものである (Scheme 37).

Scheme 37



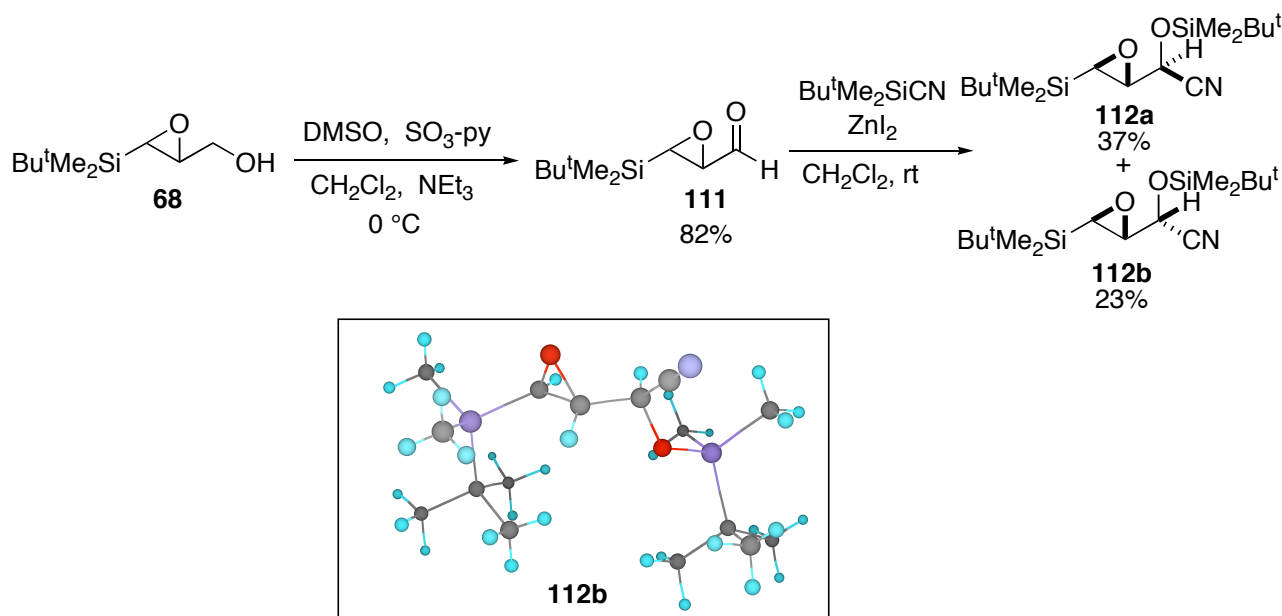
この反応のコンセプトは、キラル配位子などの外部不斉源が存在しない状態で、キラルカルバニオンがラセミ化する前に求電子剤で捕捉する、というものであり、従来の方法論とは本質的に異なる。この反応の開発に成功すれば、新規不斉合成反応の開発にとどまらず、カルバニオンの構造や安定性などについての有機化学の根幹に関わる知見が得られると考えられる。

第一章 エポキシシラン転位を利用するアルキル化反応の開発

第一節 *O*-シリルシアノヒドリンを有するエポキシシランの合成

この反応を開発するにあたり、合成的な簡便性および柔軟性を考慮に入れ、シアノヒドリン誘導体 **112** に着目した²⁸。まず、ラセミ体を用いて反応条件を検討することとし、ラセミ体の合成を検討した。エポキシアルコール **68** を Parich 酸化により、アルデヒド **111** に導き、これをヨウ化亜鉛の存在下、*tert*-butyl(dimethyl)silyl cyanide (TBSCN) と反応させることによって、カラムクロマトグラフィーで分離可能なジアステレオマー **112a** (less polar isomer), **112b** (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 **112a**, **b** の相対配置は **112b** の X 線結晶構造解析に基づいて決定した (Scheme 38)。

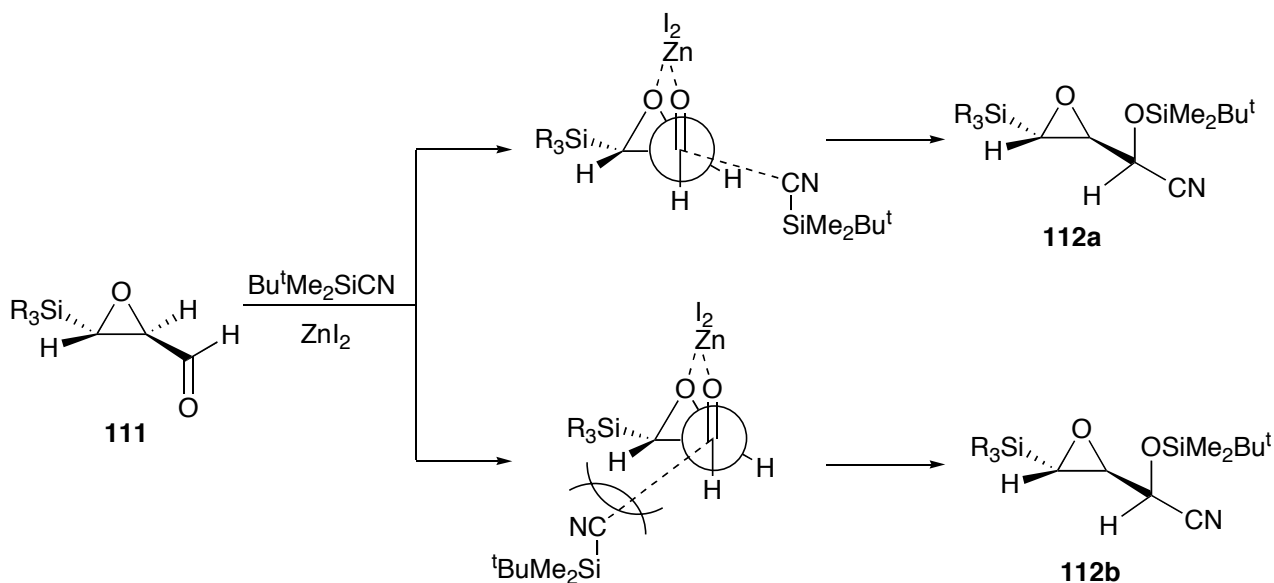
Scheme 38



(28) *O*-シリルシアノヒドリン類のアルキル化反応については以下を参照：(a) Arseniyadis, S.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *Org. React.* **1984**, *31*, 1-364. (b) Albright, J. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207-3233.

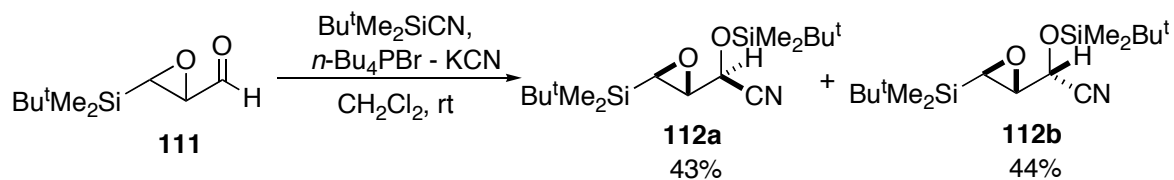
シアノヒドリン誘導体 **112** の生成における選択性 (**112a**:**112b** = 1.6:1.0) は、以下に示すようにヨウ化亜鉛がエポキシドの酸素原子とアルデヒドの酸素原子に配位したキレーションモデルを考えることによって、説明可能である (Scheme 39).

Scheme 39



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、**112a** を 43%、**112b** を 44% の収率で得ることができた (Scheme 40).

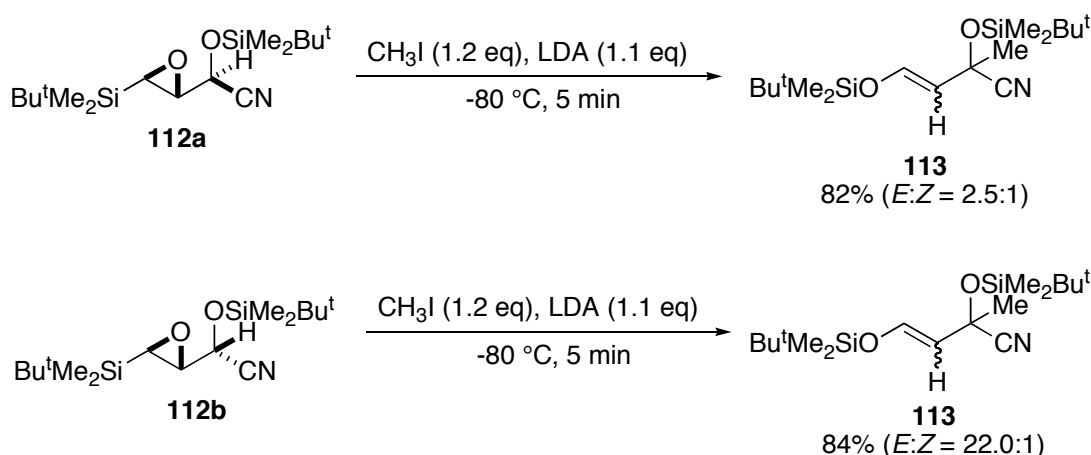
Scheme 40



第二節 エポキシシラン転位を利用するアルキル化反応の開発

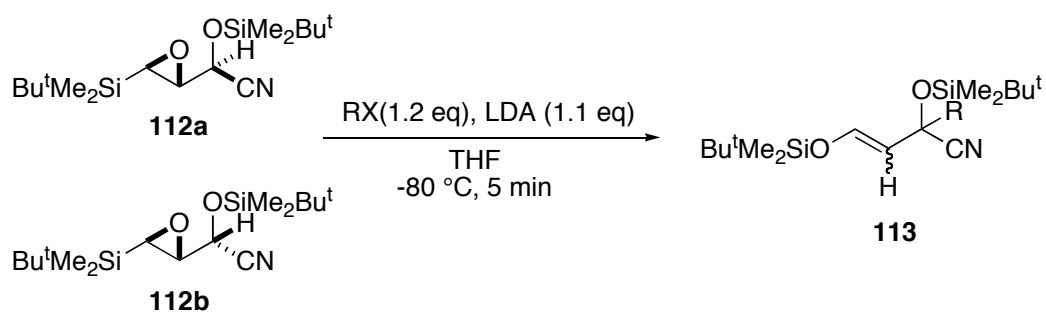
112a, b とヨウ化メチル (1.2 当量) の THF 溶液に $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で LDA を加え、同温で 5 分間反応させたところ、 γ 位にスルホニル基などを持つ基質と同様に、脱プロトン化/エポキシドの開環/Brook 転位/アリル転位がおこった後にメチル化された **113** ($R = \text{Me}$) がそれぞれ 82% と 84% の収率で得られた (Scheme 41). **113** ($R = \text{Me}$) の構造はエノールシリルエーテルの二重結合に特徴的な小さな結合定数を持つ一対のオレフィンのピーク、すなわち、*E* 体においては 5.07, 6.79 ppm ($J = 12.0\text{ Hz}$), *Z* 体においては 4.51, 6.21 ppm ($J = 6.4\text{ Hz}$) が観察されたことから決定した. *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) で行なった.

Scheme 41



次に、アルキル化剤の種類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なった。その結果、かさ高いヨウ化イソプロピルを用いた場合、特に **112a** 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、二重結合の *E/Z* 比が **112a** からの生成物は平均 2.9:1.0, **112b** からの生成物は平均 34.0:1.0, 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 9).

Table 9



RX	from 112a		from 112b	
	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
MeI	82	2.5:1	84	22.0:1
EtI	76	2.9:1	74	28.0:1
<i>i</i> -PrI	58 ^a	2.8:1	74	31.0:1
PhCH ₂ Br	86	2.7:1	98	47.0:1
CH ₂ =CHCH ₂ Br	83	3.4:1	87	40.0:1

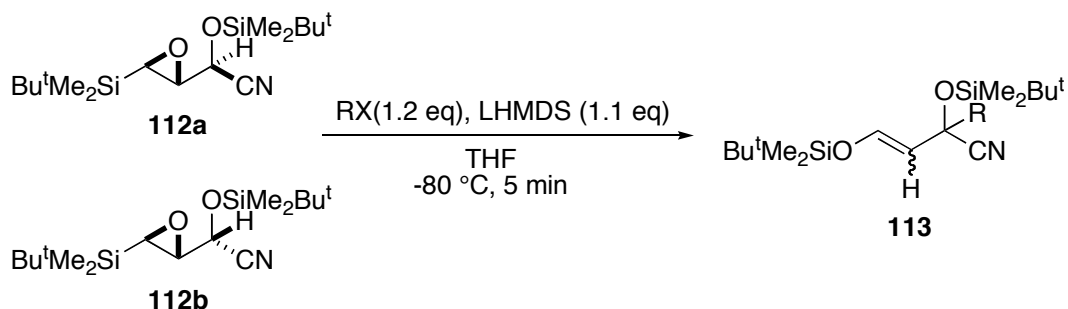
^a 12% の **113** (R = H) が得られた.

そこで、収率、*E/Z* 比に影響を及ぼす要因に関する情報を得ることを目的として、塩基として、lithium hexamethyldisilazide (LHMDS), sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS), potassium hexamethyldisilazide (KHMDS)²⁹を用いて同様の反応を行なうことにした.

(29) 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, **112a** について著しい収率の低下が見られ, ジアステレオマー間での収率に大きな差が現れた. **112b** についても **112a** ほどではないが, アルキル化剤がかさ高くなるにつれて収率は低下し, 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, 四種類の塩基の中で, 唯一, 原料が回収された. *E/Z* 比については **112a** からの生成物は平均 23.0:1.0, **112b** からの生成物は平均 53.0:1.0 であり, LDA を用いた時に比較し, *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, **112b** からの方が選択性が高いという傾向は一致している (Table 10).

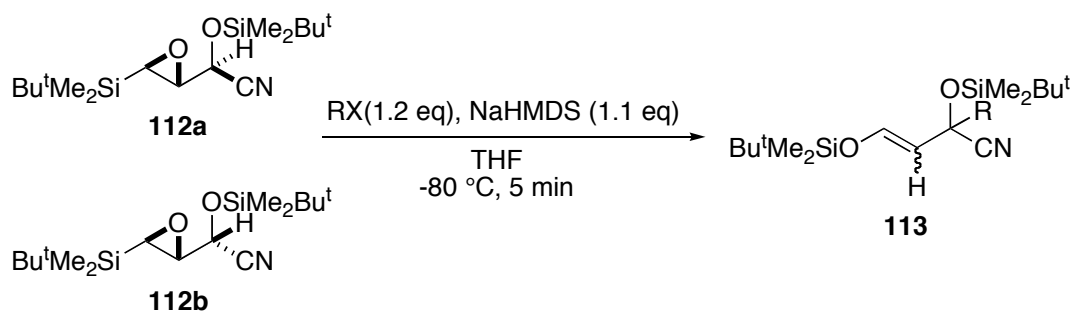
Table 10



RX	from 112a			from 112b		
	yield (%)	<i>E:Z</i>	SM (%)	yield (%)	<i>E:Z</i>	SM (%)
Mel	44	23.0:1	40	83	31.0:1	40
Etl	24	16.0:1	70	64	28.0:1	70
<i>i</i> -PrI	15	14.0:1	61	44	37.0:1	61
PhCH ₂ Br	56	30.0:1	26	75	82.0:1	26
CH ₂ =CHCH ₂ Br	45	31.0:1	42	80	89.0:1	42

NaHMDS を用いた場合、かさ高いヨウ化イソプロピルを用いた場合でも、高収率でアルキル化体が得られ、原料は回収されなかった。また、ジアステレオマー間で、生成物の *E/Z* 比に大きな差は見られず、平均 47.0:1.0 と、高い *E* 選択性を示した (Table 11)。

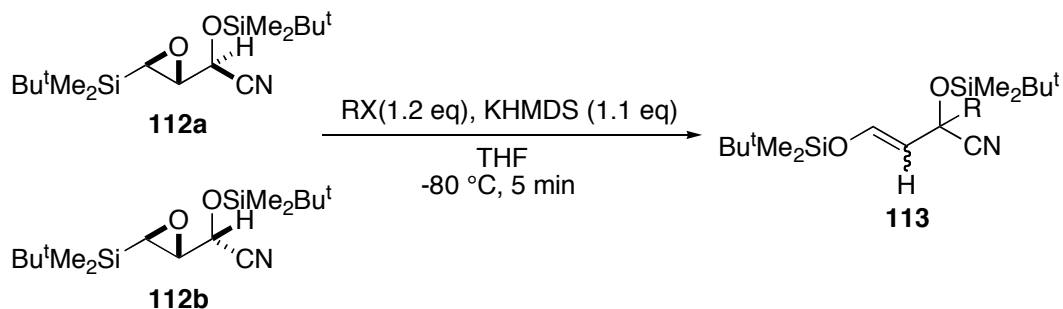
Table 11



RX	from 112a		from 112b	
	yield (%)	<i>E:Z</i>	yield (%)	<i>E:Z</i>
MeI	91	40.0:1	84	47.0:1
EtI	90	42.0:1	74	42.0:1
<i>i</i> -PrI	80	62.0:1	74	75.0:1
PhCH ₂ Br	85	28.0:1	98	52.0:1
CH ₂ =CHCH ₂ Br	90	39.0:1	87	41.0:1

KHMDS を用いた場合, LDA と同様に, ヨウ化イソプロピルの場合を除き, ジアスレテオマー間で収率に大きな違いはみられなかったが, *E/Z* 比については **112a** からの生成物は平均 1.1:1.0, **112b** からの生成物は平均 27.0:1.0 と, 大きな差が生じた (Table 12).

Table 12



RX	from 112a		from 112b	
	yield (%)	<i>E:Z</i>	yield (%)	<i>E:Z</i>
MeI	84	1.0:1.1	87	9.7:1
EtI	76	1.0:1.4	81	16.0:1
<i>i</i> -PrI	42 ^a	2.1:1.0	73 ^b	83.0:1
PhCH ₂ Br	83	1.0:1.1	88	13.0:1
CH ₂ =CHCH ₂ Br	80	1.1:1.0	83	14.0:1

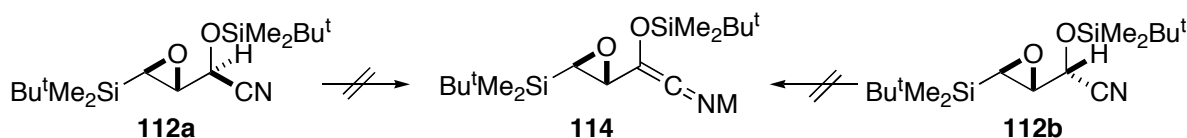
^a 27% の **113** (R = H) が得られた.

^b 11% の **113** (R = H) が得られた.

以上の結果から、本アルキル化反応は-80 °C という低温下、瞬時に進行すること、NaHMDS を塩基として用いることにより、ヨウ化イソプロピルのようなかさ高いアルキル化剤を用いても、アルキル化体が高収率で得られることが明らかになった³⁰。

また、ジアステレオマー間で *E:Z* 比が異なるということから、ケテンイミネート **114** などの共通の中間体を經由しない、協奏的な反応経路が存在するということが示唆される。このことから、不斉反応へ展開する上で、本反応の反応機構の解明は非常に重要であると考えられる (Scheme 42)。そこで、不斉反応に展開するための基礎的な情報を得ることを目的として反応機構の詳細について検討することにした。

Scheme 42

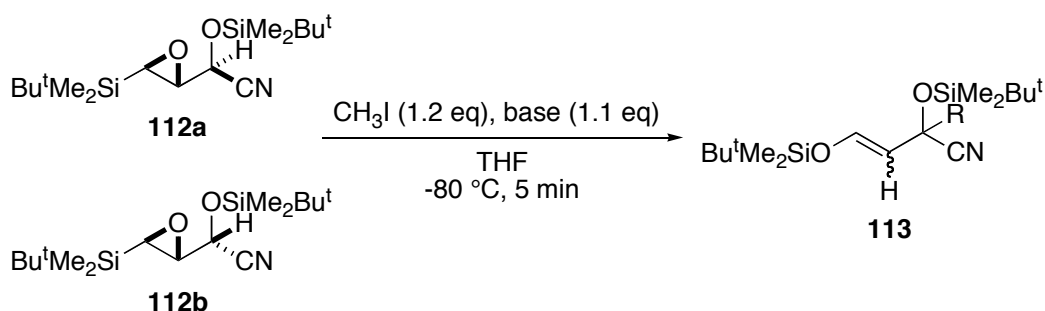


(30) Takeda, K.; Kawanishi, E.; Sasaki, M.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* 2002, 4, 1511-1514.

第三節 エポキシシラン転位を利用するアルキル化の反応機構

前節で述べたシアノヒドリン誘導体 **112a, 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時のものを以下に示す (Table 13). メチル化体の *E/Z* 比に着目すると、塩基として NaHMDS を用いた場合、**112a** からは *E:Z* = 40.0:1, **112b** からは *E:Z* = 47.0:1 であり、*E* 選択性が高い. LHMDS を用いた時も NaHMDS ほどではないが、*E* 選択性が高い. それに比較して、LDA では **112a** からは *E:Z* = 2.5:1 と、*Z* 体の生成比が著しく上昇し、ジアステレオマー間での差が大きく開いている. KHMDS でも *Z* 体の生成比が上昇し、**112a** からは *E:Z* = 1:1.1, **112b** からは *E:Z* = 9.7:1 であり、やはり、ジアステレオマー間での差は大きい.

Table 13



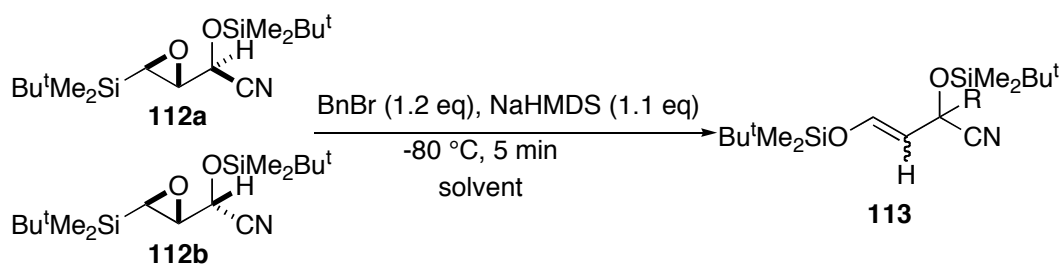
base	diastereomer	yield (%)	<i>E:Z</i>	SM
LDA	112a	82	2.5:1	-
(in hexane/THF)	112b	84	22.0:1	-
LHMDS	112a	44	23.0:1	40
(1.0 M in THF)	112b	83	31.0:1	-
NaHMDS	112a	91	40.0:1	-
(1.0 M in THF)	112b	92	47.0:1	-
KHMDS	112a	84	1:1.1	-
(0.5 M in toluene)	112b	87	9.7:1	-

以上の違いは、NaHMDS, LHMDS は 1.0 M 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可能性がある。反応溶液の塩基滴下終了後の溶媒組成は、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なうことにより、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 (Et₂O)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 NaHMDS を用いて検討した。ただし、NaHMDS が THF 溶液であるため、最終的な溶媒組成は hexane (toluene or Et₂O)/THF (8.2:1.0)となる。その結果、hexane, toluene, Et₂O 中、いずれにおいても *Z* 体の生成比が上昇し、**112b** については THF 中では *E*:*Z* = 52.0:1 であるのに対して、hexane 中では *E*:*Z* = 6.0:1, toluene 中では *E*:*Z* = 24.0:1, Et₂O 中では *E*:*Z* = 28.0:1 となった。これらの溶媒の誘電率は、hexane が 1.89, benzene が 2.27, Et₂O が 4.2, THF が 7.58 であり、極性が高いほど、*E* 体の生成比が上昇する傾向にあることがわかる。³¹ また、**112b** より **112a** 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の差が増大する傾向にある (Table 14).

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

Table 14

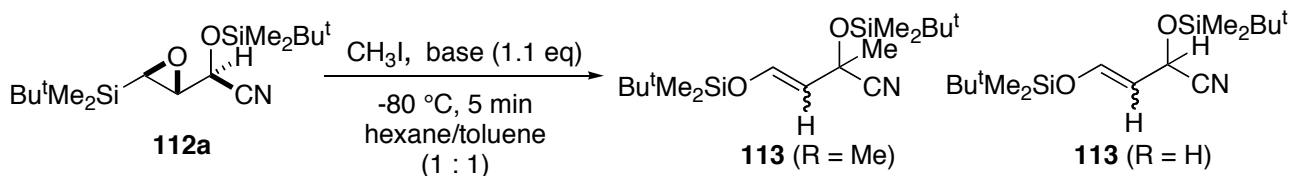


solvent	diastereomer	yield (%)	<i>E:Z</i>
hexane	112a	93	1.5:1
	112b	78	6.0:1
toluene	112a	86	1.0:1
	112b	83	24.0:1
Et ₂ O	112a	84	1.9:1
	112b	77	28.0:1
THF	112a	85	28.0:1
	112b	84	52.0:1

塩基を加えた後の最終的な溶媒組成 : hexane, toluene, Et₂O:THF = 8.2:1

また、*Z*選択性の高い **112a** について、THF を全く含まない溶媒中で反応を行なえば、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) 中で反応を行なった。その結果、収率は 11% に低下したが、*E:Z* = 1:10.0 と、*Z*体の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 **113** (R = H) についても *E:Z* = 1:14.0 であった (Table 15)。

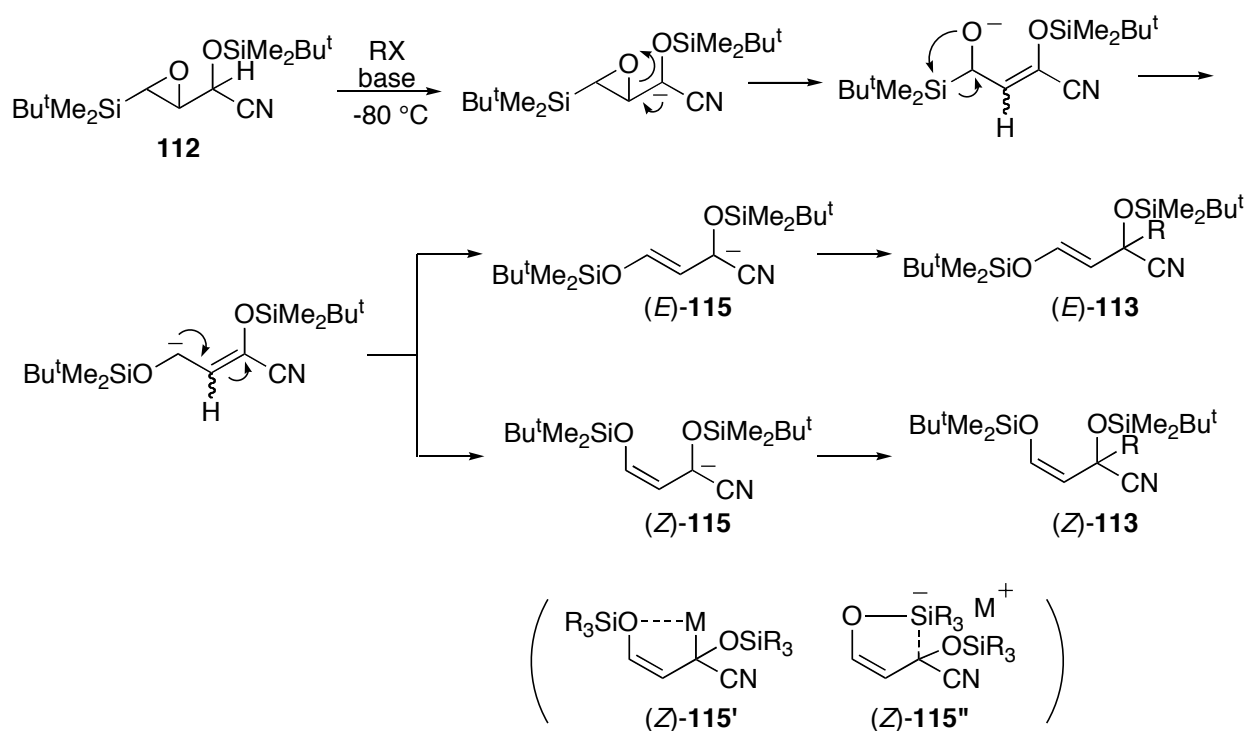
Table 15



base	CH ₃ I (equiv.)	113 (R = Me)		113 (R = H)		SM
		yield (%)	<i>E:Z</i>	yield (%)	<i>E:Z</i>	yield (%)
LDA	1.2	11	1.0:10.0	35	1.0:14.0	3
	10.0	27	1.0:10.0	21	1.0:17.0	4
KHMDS	10.0	24	1.1:1.0	43	1.1:5.3	-

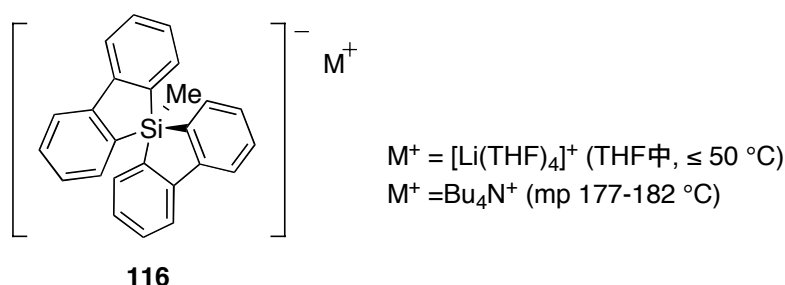
これらの結果から、生成物の二重結合のジオメトリーには溶媒の極性が大きな影響を及ぼすことが明らかになった。hexane, toluene のような低極性溶媒中で、Z 選択性が上昇するという結果は、M-O 結合を含む(Z)-115'のようなキレーション構造や五配位のケイ素原子を含む(Z)-115''のようなキレーション構造をとりうる(Z)-115 が、低極性溶媒中でより有利になるということにより、説明可能である (Scheme 43)。

Scheme 43



(Z)-**115'**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、³² (Z)-**115''**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の報告例は少ない。³³ しかし、最近、Lammertsma らによって、**116** 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 °C まで安定に存在し得ることが報告されたことから、³⁴ (Z)-**115''** が Z 体生成に関与している可能性も除外できない (Figure 3). 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。

Figure 3



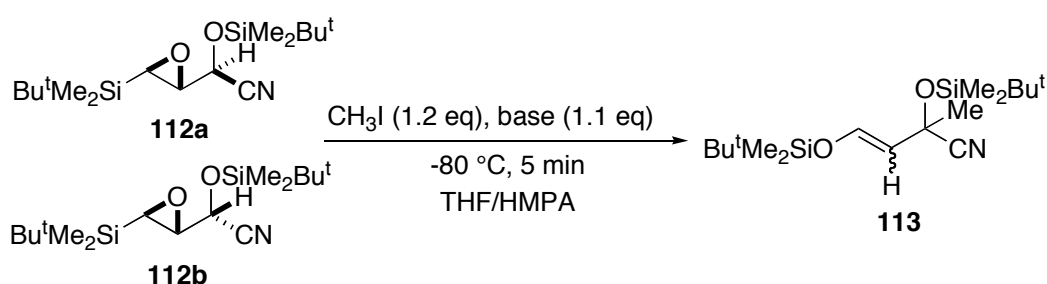
(32) (a) Enda, J.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5495-5501. (b) Kato, M.; Mori, A.; Oshino, H.; Enda, J.; Kobayashi, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1773-1778.

(33) 五配位のケイ素化合物に関しては以下を参照: (a) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2000. chapter 4. (b) Kost, D.; Kalikhman, I. Hypervalent Silicon Compounds, In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Rappoport, Z.; Apeloig, Y., Eds., Wiley: Chichester, UK, 1998, Vol. 2, Chap. 23. (c) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448.

(34) Deerenberg, S.; Schakel, M.; de Keijzer, A. H. J. F.; Kranenburg, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lammertsma, K. *Chem. Commun.* **2002**, 348-349.

まず、(Z)-**115'**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するため、金属イオンとのキレーションを阻害するHMPA (4.0 当量)を添加して反応を行った。その結果、ほとんどの塩基について著しく *E* 選択性が向上し、金属イオンを含むキレーションが *Z* 体生成に関与している可能性が高いことが明らかになった (Table 16)。ただし、理由は不明であるが、**112a** を LHMDS で処理した場合に限り、ほとんど変化がみられなかった。

Table 16



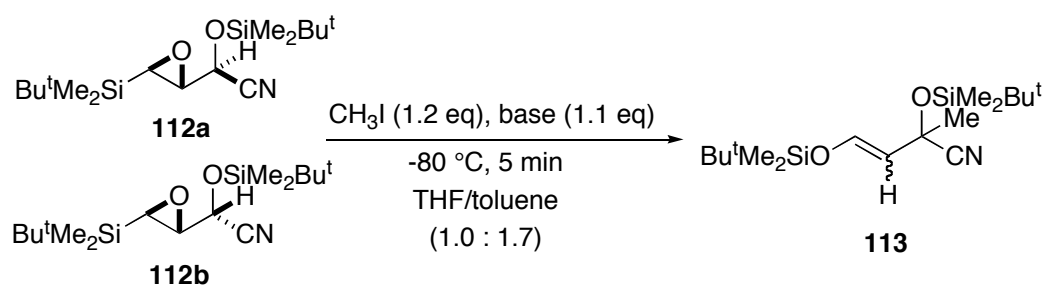
	HMPA	LDA			LHMDS		
		yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	SM (%)	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	SM (%)
112a	(-)	82	2.5:1	-	44	23.0:1	40
112a	(+)	61	28.0:1	26	87	19.0:1	-
112b	(-)	84	22.0:1	-	83	31.0:1	-
112b	(+)	85	<i>E</i>	8	81	<i>E</i>	-

	HMPA	NaHMDS			KHMDS		
		yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	SM (%)	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	SM (%)
112a	(-)	88	55.0:1	-	84	1:1.1	-
112a	(+)	84	<i>E</i>	-	92	15.0:1	-
112b	(-)	92	47.0:1	-	87	9.7:1	-
112b	(+)	91	<i>E</i>	-	84	<i>E</i>	-

金属イ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、同一の溶媒組成で反応を行ない、金属イ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 (1.0:0.7)に統一して反応を行なったところ、**112a** については、LHMDS では $E:Z = 1:2.5$, NaHMDS では $E:Z = 1.4:1$, KHMDS では $E:Z = 1:1.1$, であり、大きな違いはみられなかった。しかし **112b** については、LHMDS では $E:Z = 34.0:1$, NaHMDS では $E:Z = 16.0:1$, KHMDS では $E:Z = 9.0:1$ であり、予想とは逆の傾向を示した。ただし、差が小さいことに加えて、THF 溶液 (1.0 M)である LHMDS, NaHMDS を用いる場合、**112** の THF-toluene 溶液に塩基を加えるのに対して、toluene 溶液 (0.5 M)である KHMDS を用いる場合は、**112** の THF 溶液に塩基を加えるので、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る必要があり、必ずしも有意な差があるとは言えない (Table 17).

Table 17



base	diastereomer	yield (%)	$E:Z$	SM
LHMDS	112a	19	1:2.5	67
	112b	18	34.0:1	64
NaHMDS	112a	86	1.4:1	
	112b	97	16.0:1	
KHMDS	112a	84	1:1.1	
	112b	90	9.0:1	

次に、(Z)-**115**"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、 α -シリルカルビノール **117** 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。³⁵ 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、転位の速度が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倍速くなる (Table 18)。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（もしくは遷移状態）**119**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。

Table 18

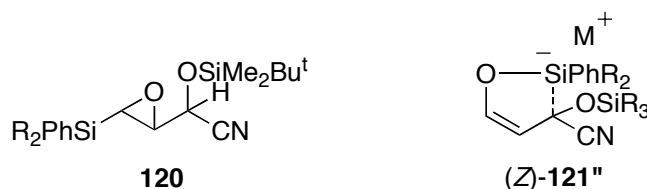
Carbinol	k_2 (l mole ⁻¹ s ⁻¹)
Ph ₃ SiCPh ₂ OH	6.10 X 10 ⁻³
Ph ₂ MeSiCPh ₂ OH	0.98 X 10 ⁻³
PhMe ₂ SiCPh ₂ OH	0.15 X 10 ⁻³
Me ₃ SiCPh ₂ OH	0.25 X 10 ⁻⁴

$$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{R}_3\text{Si}-\text{C}-\text{Ph} \\ | \\ \text{OH} \\ \mathbf{117} \end{array} \xrightarrow[\text{chloroform, 27.5 }^\circ\text{C}]{\text{diethylamine}} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{R}_3\text{SiO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{Ph} \\ \mathbf{118} \end{array}$$

$$\left[\begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{R}_3\text{Si}-\text{C}-\text{Ph} \\ | \\ \text{O} \\ \mathbf{119} \end{array} \right]$$

このことから、五配位のケイ素を含むキレーション構造が関与しているなら、**112**においてエポキシドの α 位のケイ原子上にフェニル基を導入した基質 **120** を用いれば、(Z)-**121**"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 (Figure 4)。

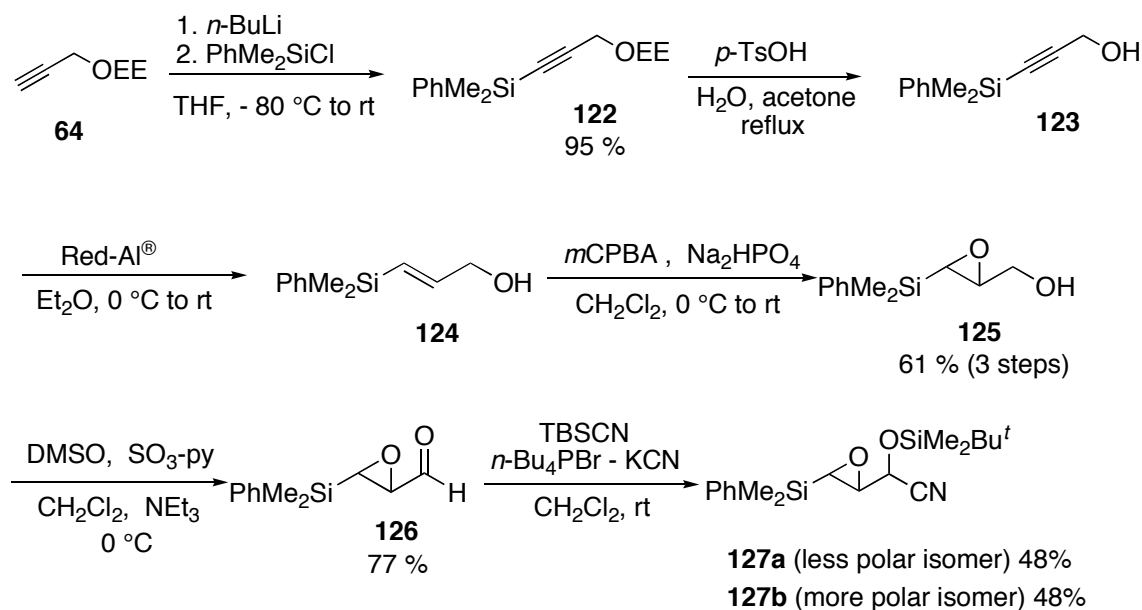
Figure 4



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

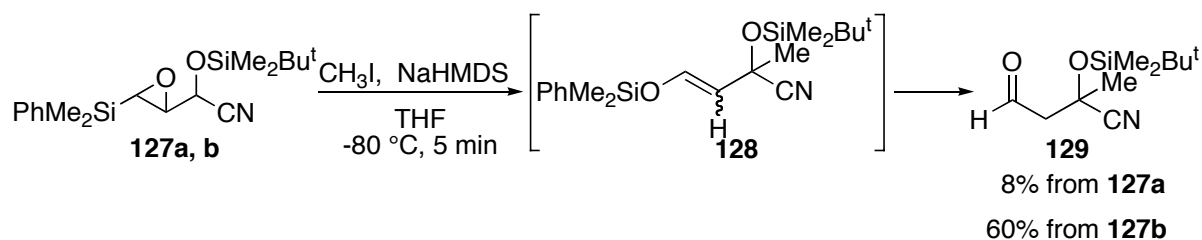
そこで、エポキシドの α 位の *t*-butyldimethylsilyl 基を phenyldimethylsilyl 基に換えた基質 **127** を同様の反応に付し、*Z*体生成比が上昇するか検討することにした。**127** は TBS 体 **112** と同様の方法で合成することができ、収率、反応時間についても **112** の合成と比較して大きな変化はなかった(Scheme 44)。

Scheme 44



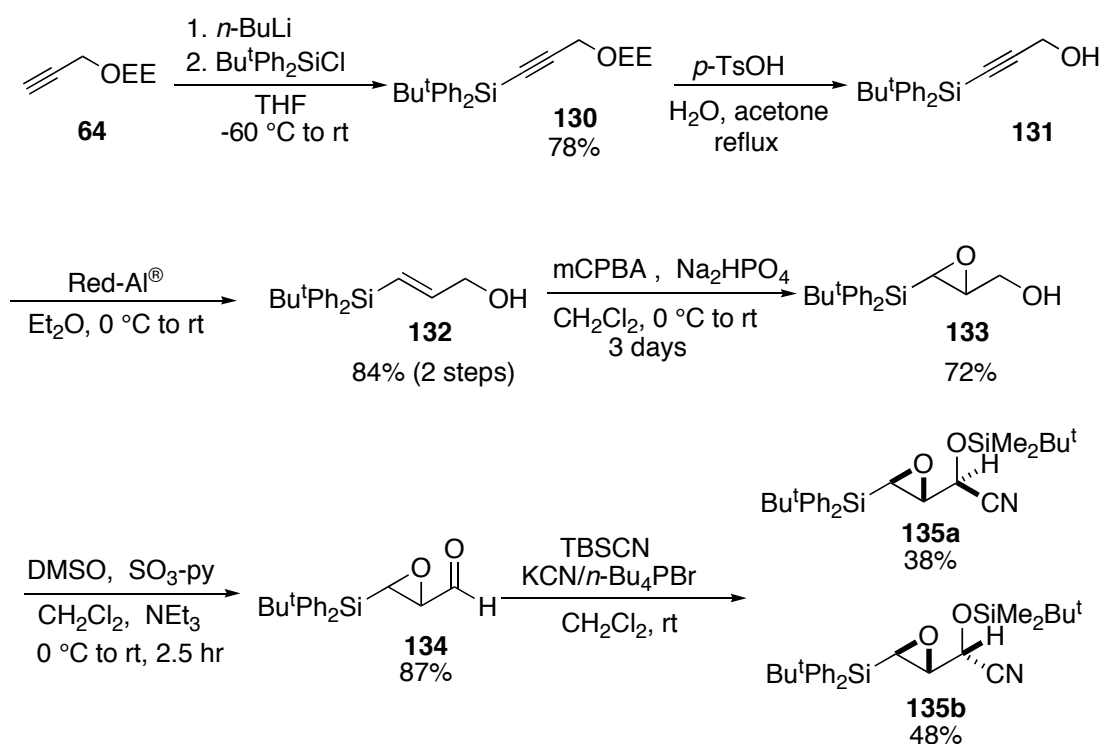
127a, b をヨウ化メチルの存在下、NaHMDS で処理したところ、エノールシリルエーテル **128** は単離されず、**128** が加水分解されたアルデヒド体 **129** が生成し、原料も回収された (Scheme 45)。 **129** が生成してしまうと *E/Z* 比についての議論が不可能となるため、塩基、単離精製の方法、反応温度などについて、**128** が加水分解されない条件を検討したがすべて不成功に終わった。

Scheme 45



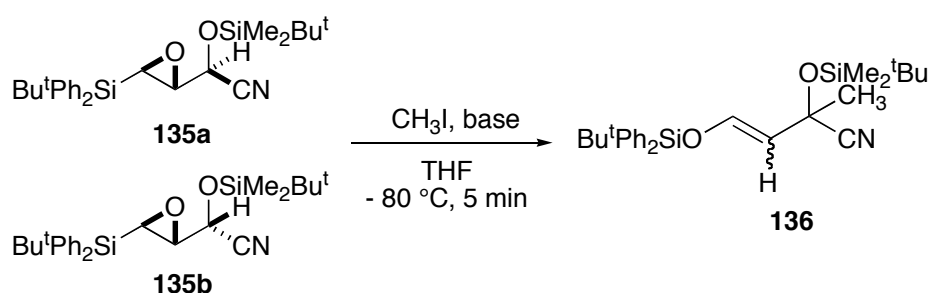
そこで、phenyldimethylsilyl 基のかわりに、よりかさ高く加水分解されにくい *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS)基を導入した **135** を合成することにした。 **135** の合成についても TBS 体 **112** と同様の方法で行ったが、エポキシ化に3日間を要した。これは *tert*-butyldiphenylsilyl 基の立体障害によるものと考えられる (Scheme 46)。 **135a,b** の相対配置は **135b** の X 線結晶構造解析に基づいて決定した。

Scheme 46



135 を、ヨウ化メチルの存在下、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 19). したがって (*Z*)-**115**" 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. *E* 体の生成比が上昇した理由としては TBDPS 基がかさ高いためにキレーション形成が阻害された, もしくは単なる立体反発により *Z* 体生成が不利になった, ということが考えられる.

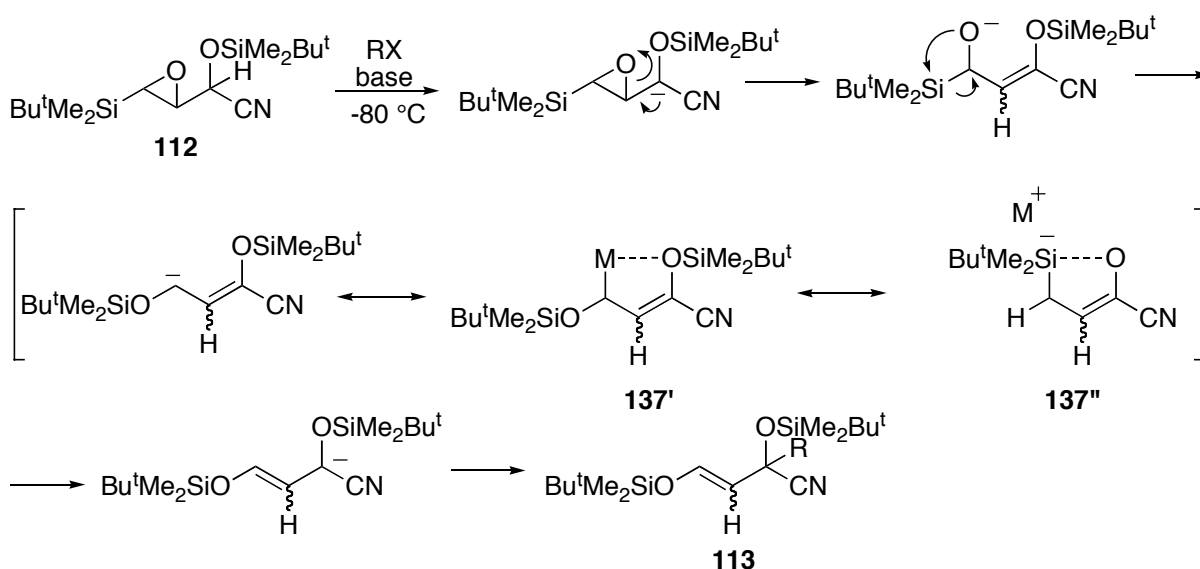
Table 19



base	diastereomer	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	SM
LDA	135a	80	13.0:1	3
	135b	88	<i>E</i>	
LHMDS	135a	15	<i>E</i>	66
	135b	-	-	
NaHMDS	135a	70	79.0:1	
	135b	93	<i>E</i>	
KHMDS	135a	89	2.2:1	
	135b	86	66.0:1	

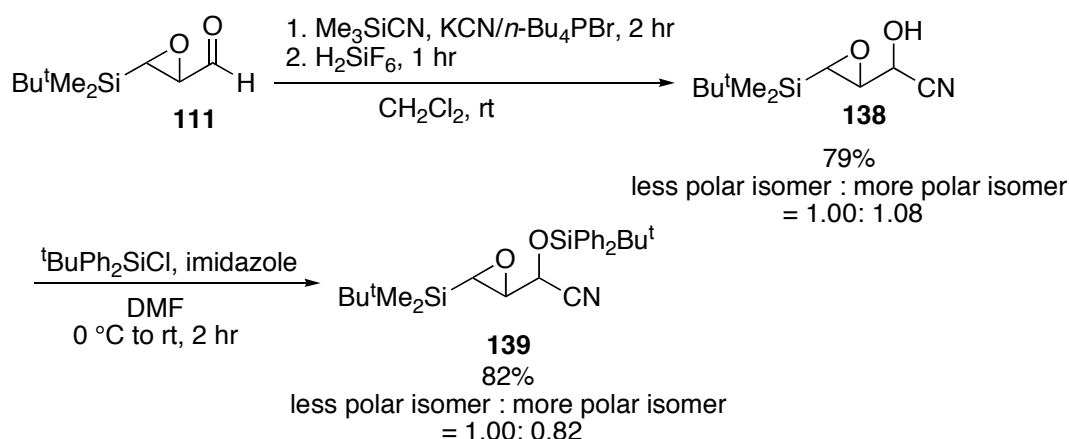
次に、シアノヒドリン部分の *O*-シリル基の *E/Z* 比に及ぼす影響についても検討することにした。シアノヒドリン部分の *O*-シリル基がキレーションを形成するような構造として考えられるのは、Brook 転位後のカルバニオンにケイ素が配位した **137''** のような構造である (Scheme 47)。このキレーション形成が、最終的な生成物の *E/Z* 比に及ぼす影響を明らかにするために、シアノヒドリン部分の *O*-シリル基にフェニル基を導入した基質を用いて反応を行うことにした。

Scheme 47



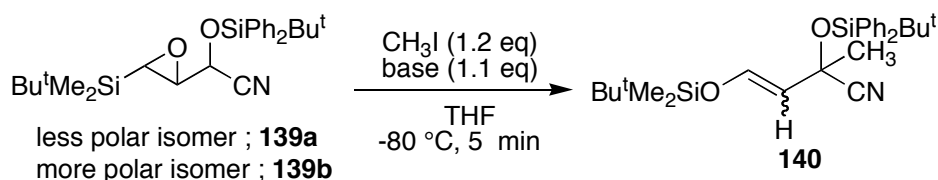
まず、シアノヒドリン部分の *O*-シリル基を phenyldimethylsilyl 基に変えた基質を合成した。**111** を trimethylsilyl cyanide, ついでヘキサフルオロケイ酸で処理することによりシアノヒドリン **138** を 79% (less polar isomer:more polar isomer = 1.00 : 1.08) の収率で合成した。**138** を imidazole 存在下, phenyldimethylsilyl chloride と反応させたところ, TLC 上で反応が進行していることは確認できたが, シリカゲル上で分解するため, 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, **139** 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 48)。

Scheme 48



139 を同様にヨウ化メチル、塩基と反応させたところ、OTBS 体 **112** と比較して、*E/Z* 比に関しては大きな違いがみられなかった (Table 20). 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 20

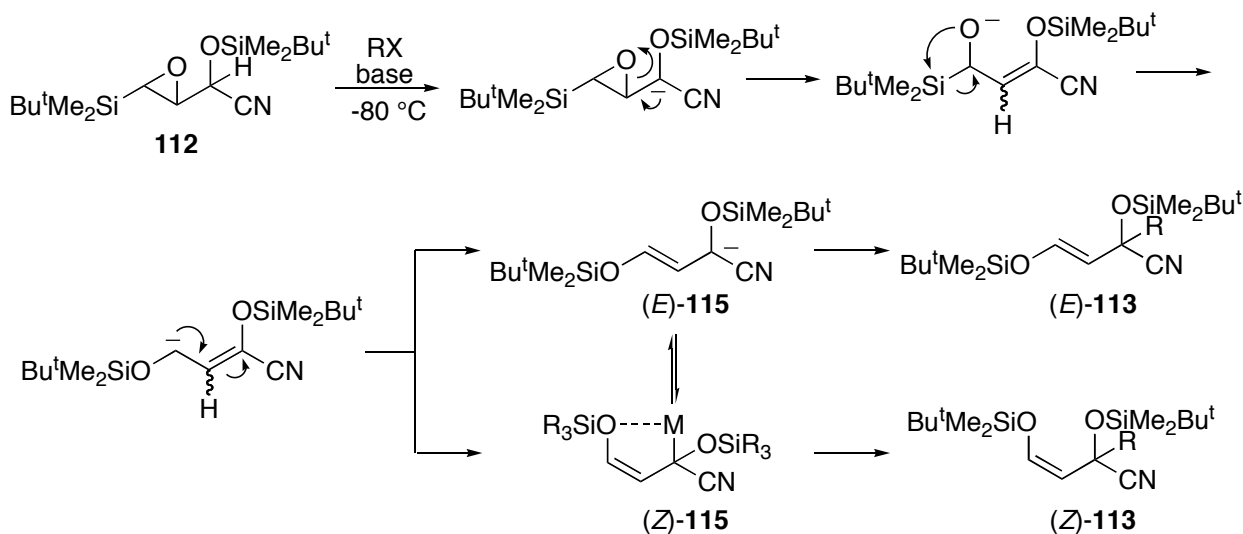


base	diastereomer	yield (%)	<i>E:Z</i>	SM
LDA	139a	60	1.1:1	15
(in Hexane/THF)	139b	67	23.0:1	15
LHMDS	139a	2	<i>E</i>	81
(1.0M in THF)	139b	3	<i>E</i>	79
NaHMDS	139a	91	66.0:1	
(1.0M in THF)	139b	90	<i>E</i>	
KHMDS	139a	82	1:2.5	
(0.5M in toluene)	139b	87	8.3:1	

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の極性が大きな影響を及ぼすが, 対カチオンの影響は小さい, ということが明らかになった.

(*Z*)-**115'**のようなキレーション構造は, 溶媒の極性が低くなるほど *Z*体の生成比が高くなる, という溶媒効果を説明できるが, ジアステレオマー間で *E/Z*比が異なるという事実は説明できない. (*Z*)-**115** と (*E*)-**115** の間に完全な平衡が存在すれば, ジアステレオマー間の違いはなくなってしまうからである (Scheme 49). しかし, 原料の立体配置に依存して, 異なった比率で (*Z*)-**115** と (*E*)-**115** が生成し, 系内にアルキル化剤が存在するため, それらが完全に平衡に達する前にアルキル化されている, と考えれば説明可能である.

Scheme 49



そこで, (*Z*)-**115** と (*E*)-**115** の間に平衡が存在するのを確認するため, **112** を塩基で 5 分間処理した後にヨウ化メチルを加えたところ, ヨウ化メチル存在下塩基を加えたときと比較して若干収率は低下したものの, *E/Z*比はほとんど変化せず, ジアステレオマー間での *E/Z*比の差は依然として存在した. (Table 21). このことから, (*E/Z*)-**115** 間での異性化がヨウ化メチルとの反応よりも遅いため, ジアステレオマー間で生成物の *E/Z*比が

異なっているという可能性は除外される。また、同時に、(Z)-**115'**のようなキレーション構造が E/Z 比に影響を及ぼしている可能性も除外される。

Table 21

diastereomer	order of addition	LDA		LHMDS		sm
		yield (%)	E:Z	yield (%)	E:Z	
112a	(1) CH ₃ I, (2) base	82	2.5:1	44	23.0:1	40
112a	(1) base, (2) CH ₃ I	76	2.9:1	36	39.0:1	56
112b	(1) CH ₃ I, (2) base	84	22.0:1	83	31.0:1	-
112b	(1) base, (2) CH ₃ I	69	38.0:1	68	54.0:1	-

diastereomer	order of addition	NaHMDS		KHMDS	
		yield (%)	E:Z	yield (%)	E:Z
112a	(1) CH ₃ I, (2) base	88	55.0:1	84	1:1.1
112a	(1) base, (2) CH ₃ I	86	38.0:1	78	1:3.3
112b	(1) CH ₃ I, (2) base	92	47.0:1	87	9.7:1
112b	(1) base, (2) CH ₃ I	85	124.0:1	66	12.0:1

これまで得られた結果を説明できる反応機構として次の2つの可能性が考えられる。

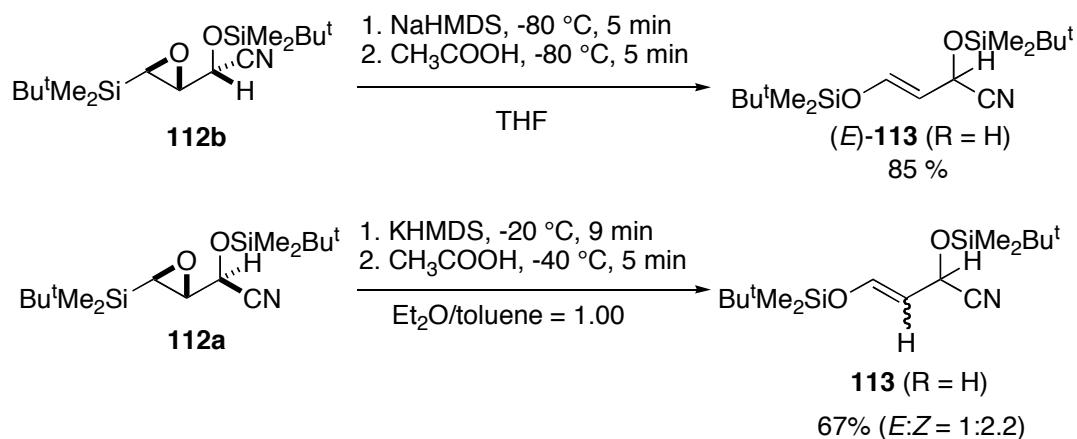
(1) 原料の立体配置に依存して、異なった比率で(Z)-**115**と(E)-**115**が生成し、それらが異性化することなくアルキル化される。溶媒効果は**115**が生成するより前の段階で(Z)-**115**と(E)-**115**の生成比に影響を及ぼしている。

(2) アルキル化の前駆体は**115**ではなく、別の中間体Xが存在し、そこから協奏的にアルキル化が進行している。Xは原料の立体配置を反映して2種類あり片方から(E)-**113**が、もう片方から(Z)-**113**が生成する。その生成比に溶媒の極性が影響を及ぼしている。

そこで次に、(E)-115 と(Z)-115 を別経路で発生させ、異性化の有無を確認することにした。異性化がおこれば、前者の可能性は除外される。(E)-115 と(Z)-115 は(E)-113 と(Z)-113 (R = H)を単離し、それぞれ脱プロトン化させることにより、発生させることができる。

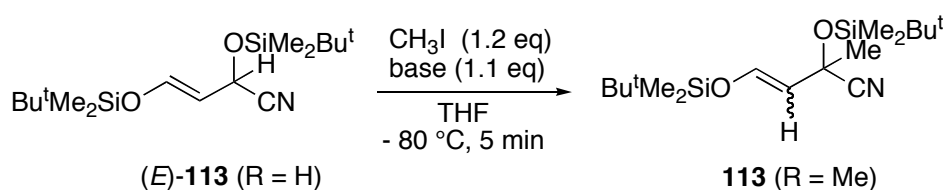
112b を THF 中、NaHMDS で処理し、酢酸でプロトン化することで、(E)-113 (R = H) を得た。また、112a を Et₂O/toluene 中、KHMDS で処理したところ、E:Z=1.0:2.2 で 113 が得られたので、MPLC で分離し、(Z)-113 (R = H) を得た (Scheme 50)。

Scheme 50



まず、(E)-**113** (R = H)とヨウ化メチルの THF 溶液に-80 °C 下塩基を加えるという条件で行ったが、いずれの塩基を用いてもメチル化成績体(E)-**113** (R = Me)においてほとんど異性化は観察されなかった。また、異性化する前にメチル化されている可能性もあるので、塩基で5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おこらなかった (Table 22)。

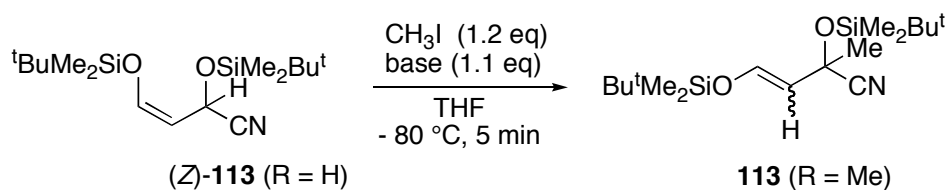
Table 22



Base	solvent	order of addition	113 (R = Me)		(E)-113 (R = H)
			yield (%)	E:Z	yield (%)
LDA	THF/hexane	(1) CH ₃ I, (2) base	90	E	-
		(1) base, (2) CH ₃ I	76	58.0:1	-
LHMDS	THF	(1) CH ₃ I, (2) base	41	E	47
		(1) base, (2) CH ₃ I	46	E	47
NaHMDS	THF	(1) CH ₃ I, (2) base	93	E	-
		(1) base, (2) CH ₃ I	81	E	6
KHMDS	THF/toluene (1.0:1.7)	(1) CH ₃ I, (2) base	92	137.0:1	-
		(1) base, (2) CH ₃ I	75	E	8

(Z)-**113** (R = H)についても同条件下で反応を行ったが、異性化はほとんどおこらなかった。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, NaHMDS, 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、異性化はおこらなかった (Table 23)。

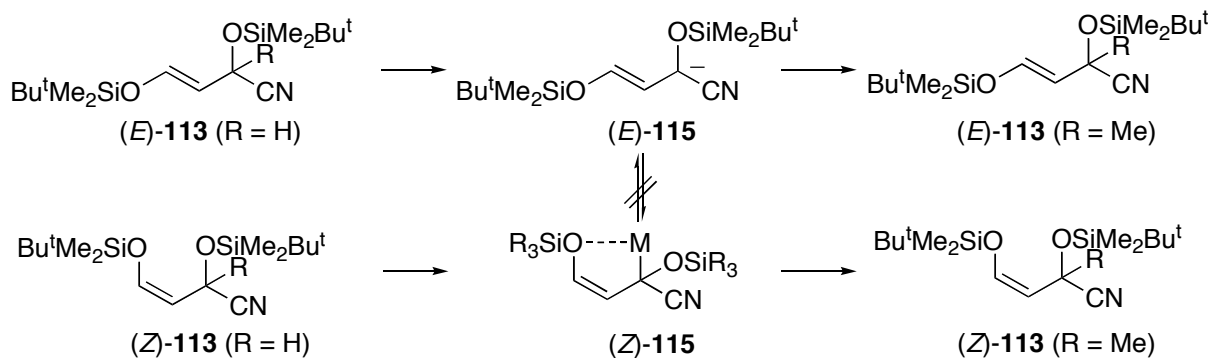
Table 23



Base	solvent	order of addition	113 (R = Me)		(E)-113 (R = H)
			yield (%)	<i>E:Z</i>	yield (%)
LDA	THF/hexane	(1) CH ₃ I, (2) base	31	1:25.0	39
		(1) base, (2) CH ₃ I	41	1:100.0	18
LHMDS	THF	(1) CH ₃ I, (2) base (1) base, (2) CH ₃ I	-	-	87
NaHMDS	THF	(1) CH ₃ I, (2) base	26	1:20.0	57
		(1) base, (2) CH ₃ I	30	1:50.0	57
KHMDS	THF/toluene (1.0:1.7)	(1) CH ₃ I, (2) base	87	1:50.0	4
		(1) base, (2) CH ₃ I	76	1:100.0	8

これらの結果から、**115** は一度形成されると *E* 体, *Z* 体ともに, 反応条件下異性化することはないということが明らかになった (Scheme 51). 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 α 位に局在化していることを示唆している.

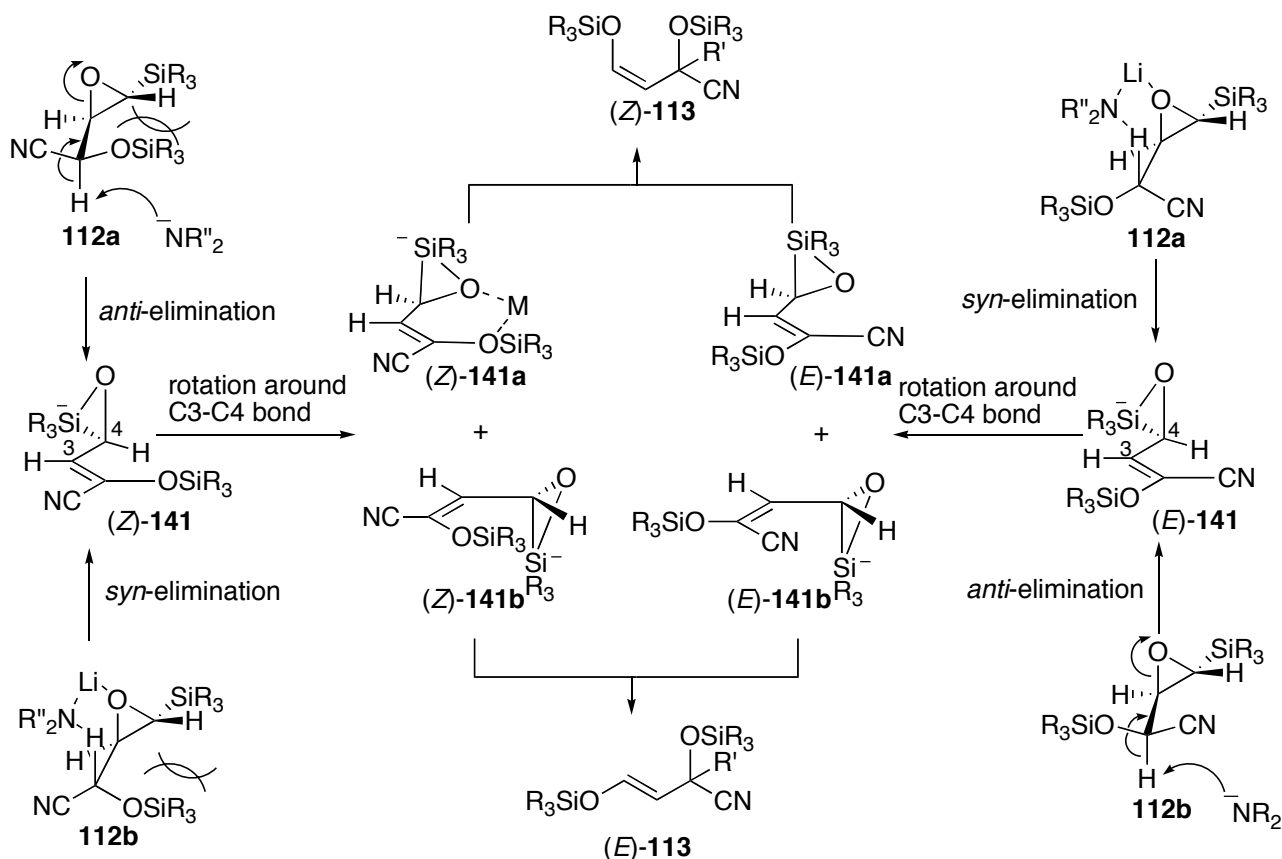
Scheme 51



前者の可能性は除外できなかったが、(Z)-115'のようなキレーション構造がZ体生成に関与している可能性は否定されたので、どちらの機構で進行しているにしても、ジアステレオマー間でのE/Z比の違いと溶媒効果を説明可能な、別のキレーション構造が存在すると考えられる。そこで、次のような仮説を立てた。すなわち、協奏的な脱プロトン化/エポキシドの開環反応によって生成した酸素アニオンがケイ素原子と結合をつくることにより、中間体として、五配位のシリケート種 (E)-141 と (Z)-141 が形成され、その後、協奏的に C4-Si 結合の切断/アリル転位がおこる、というものである。

シリケート (E)-141 は、112a の syn 脱離もしくは、112b の anti 脱離により形成され、(Z)-141 は、112a の anti 脱離もしくは、112b の syn 脱離を経て形成される。その後、協奏的に C4-Si の切断/アリル転位がおこるためには、C4-Si 結合と二重結合の π 軌道が平行に並ぶ必要があるため、C3-C4 結合が回転し、(E)-141 はコンフォメーション (E)-141a, b を、(Z)-141 はコンフォメーション (Z)-141a, b をとる。そして、(E)-141a と (Z)-141a からは (Z)-113 が、(E)-141b と (Z)-141b からは (E)-113 が生成する。(E)-141a, b, (Z)-141a, b のうち、(Z)-141a についてのみ、金属イオンとのキレーションが可能である。もし、このキレーションがZ体生成にかかわっているのなら、(Z)-141 からの方が (E)-141 からよりもZ体の生成比が高くなるはずである。ここで、ジアステレオマー112b と比較して 112a からの方がZ体の生成比が高いことから、この機構が正しいとすれば、エポキシドの開環は除去されるプロトンと切断される炭素-酸素結合が逆方向に配置したコンフォメーションを経る、いわゆる anti 脱離で進行しているはずである (Scheme 52)。

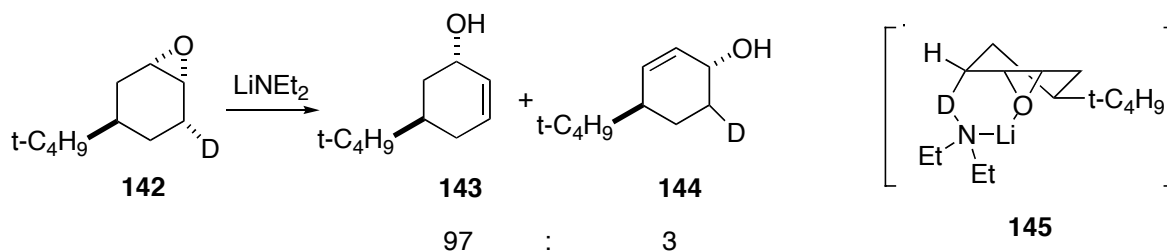
Scheme 52



アミド塩基によるエポキシドの開環を経るアリルアルコールへの異性化反応³⁶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 **142** を lithium diethylamide で異性化させると、高い位置選択性を示し、**143** 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、**145** 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 53).

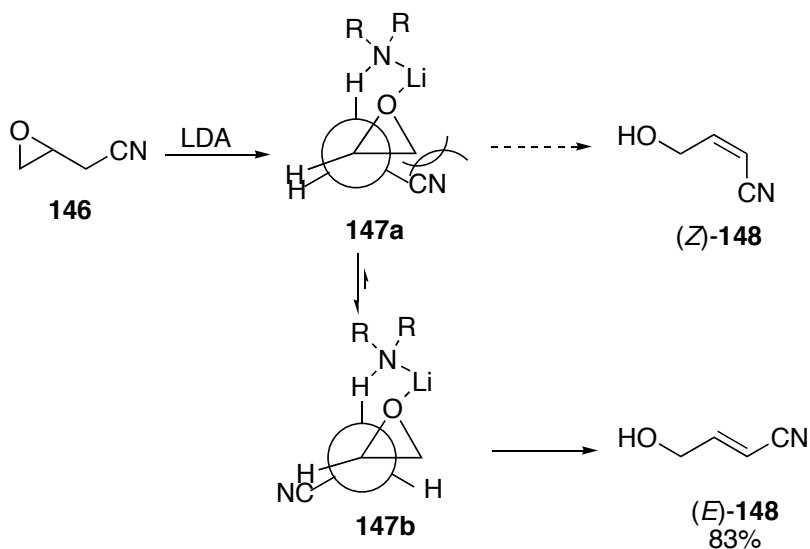
(36) 塩基によるエポキシドの異性化については以下を参照: Crandall, J. K.; Appar, N. *Org. React.* **1983**, *29*, 345-443.

Scheme 53



また、最近、Fleming らによって LDA による、 β,γ -エポキシニトリル **146** の不飽和ニトリル(*E*)-**148** への異性化が報告された。³⁷ Fleming らは、(*E*)-**148** 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 **147a** 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 **147b** が有利となり、(*E*)-**148** を生成するというものである(Scheme 54).

Scheme 54

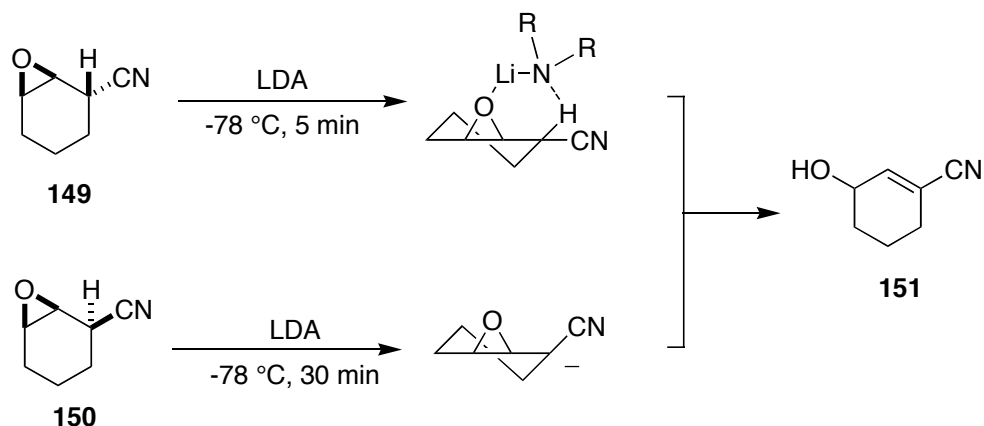


さらに、*syn* 脱離が可能な位置にプロトンが存在する **149** では反応が -78°C , 5 分間で進行し、**151** が得られるのに対し、*syn* 脱離が不可能な異性体 **150** では 30 分を要す

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

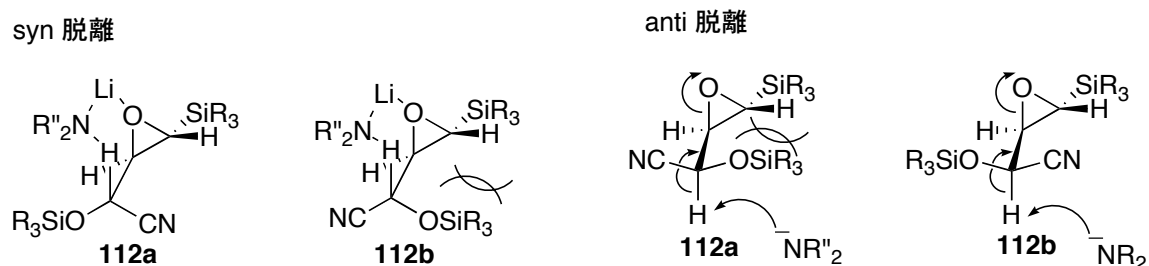
るという結果もエポキシニトリルの異性化が *syn* 脱離を経ていることを支持している (Scheme 55).

Scheme 55



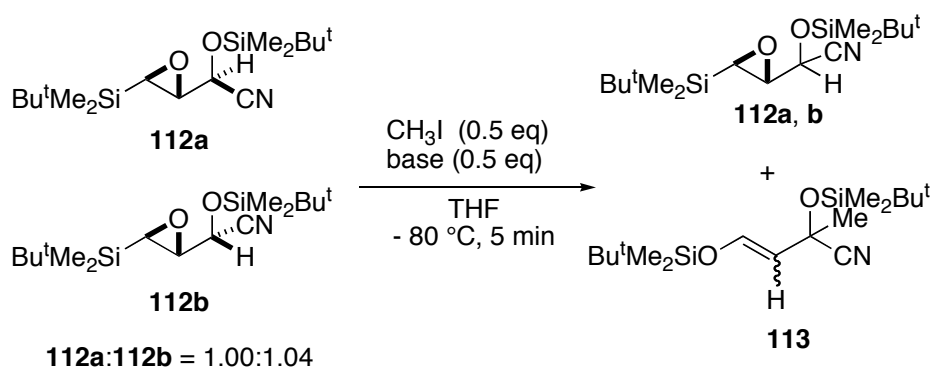
112a,b の開環反応が *anti* 脱離で進行しているのか、*syn* 脱離で進行しているのかを特定するため、ジアステレオマー間での競合実験をおこなうことにした。 *syn* 脱離で進行している場合、**112a** からの遷移状態では4位のプロトンと同じ側にあるのがニトリル基 (A value = 0.2) であるのに対し、**112b** からの遷移状態では立体反発の大きい OTBS 基 (OTMS 基の A value = 0.74) である。したがって、**112a** の方が **112b** よりも反応性が高いと考えられる。逆に *anti* 脱離の場合は **112b** の方が、反応性が高いと考えられる (Figure 5).

Figure 5



そこで、**112a:112b** = 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°C で 5 分間反応させたところ、35% のメチル化体 **113** ($\text{R} = \text{Me}$) とともに、**112** が 40% の収率で回収され、その比は **112a:112b** = 1.00:0.70 の比であった。この結果は **112b** の方が反応性が高いということを示しており、anti 脱離が occurring 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、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 **112** の比は **112a:112b** = 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った。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 NaHMDS を用いて同様に反応を行ったが、回収した **112** の比は **112a:112b** = 1.00:0.79、HMPA を加えても **112a:112b** = 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 **112a, 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 24)。

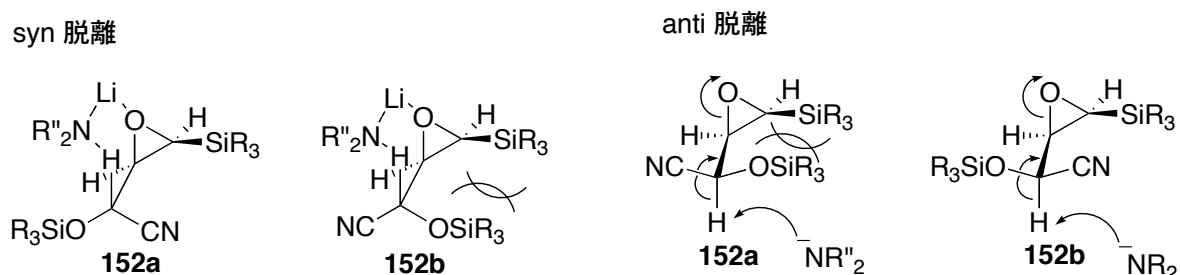
Table 24



base	HMPA	112		113	
		yield (%)	a:b	yield (%)	<i>E:Z</i>
LDA	(-)	40	1.00:0.70	35	6.6:1
	(+)	67	1.00:0.76	26	25.0:1
NaHMDS	(-)	52	1.00:0.79	40	41.0:1
	(+)	39	1.00:0.78	45	108.0:1

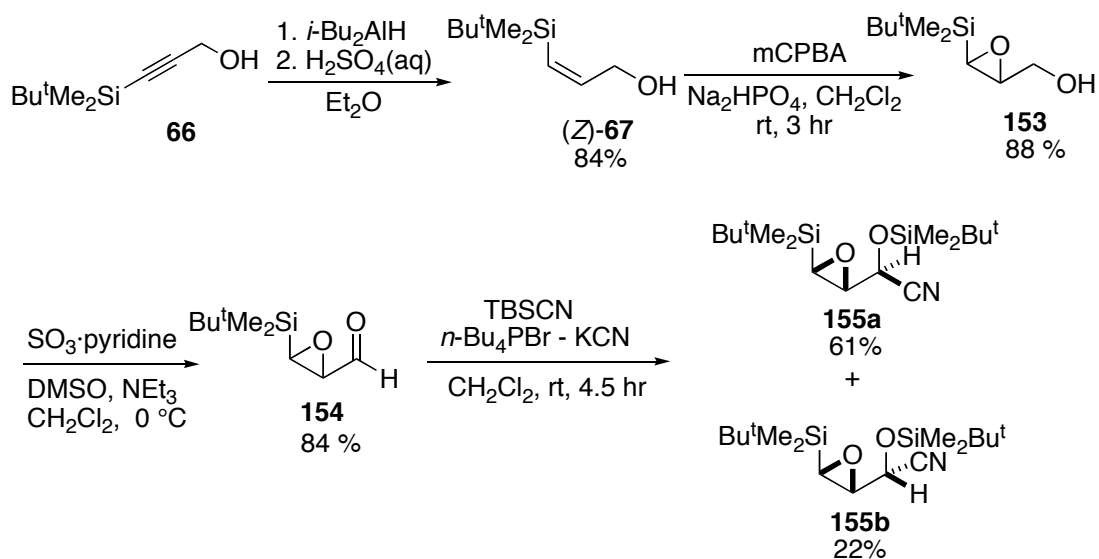
さらに、anti 脱離で進行している場合、**112** の cis-エポキシド異性体である **152** を同様の反応に付した場合、脱プロトン化の際にシアノヒドリン部分と立体障害をおこすのが4位のプロトンから嵩高いシリル基になるため、さらにジアステレオマー間の反応性の違いが大きくなると予測される。そこで、**152** を合成し、同様の反応を行うことにした (Figure 6).

Figure 6



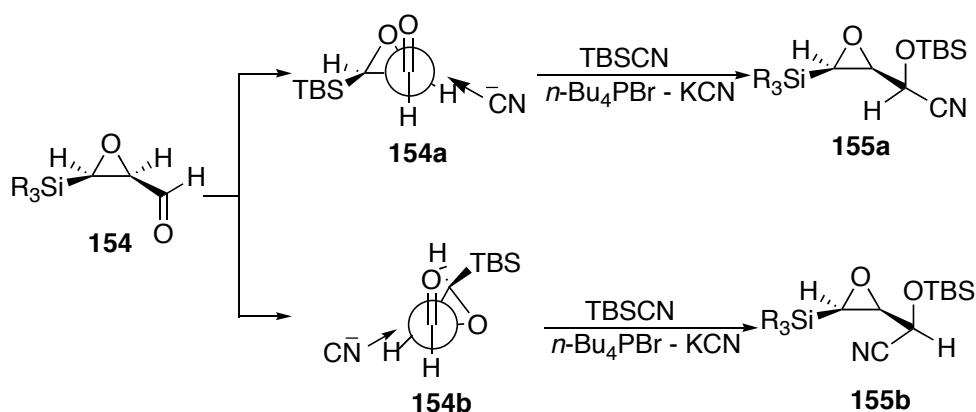
プロパギルアルコール誘導体 **66** を Et₂O 溶媒中、4.2 当量の DIBAL で処理すると 84% の収率で (*Z*)-**67** が得られ、それを *E* 体と同様にエポキシシ化、アルコールの酸化により **154** に導き、さらに TBSCN と反応させることで **155** を 83% (**155a**:**155b** = 1.00:0.36) の収率で得ることができた。**155a, b** の相対配置は **155b** の X 線結晶構造解析によって決定した (Scheme 56).

Scheme 56



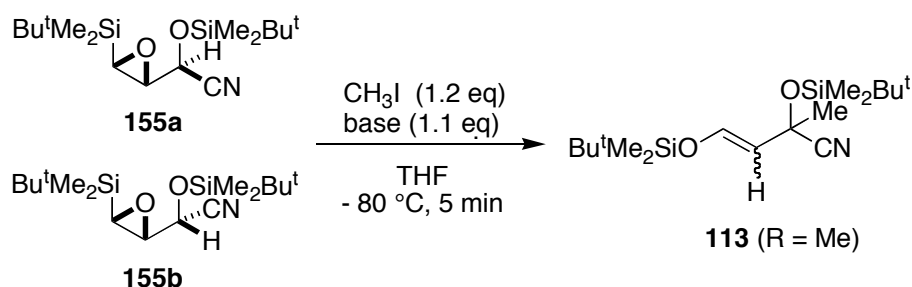
trans 異性体 **112** の場合とは異なり, **155a**, **155b** の生成比に差があるのは, Felkin-Anh モデルにより, 次のように説明できる. 攻撃するシアニドイオンとアンチペリプラナーの関係にある結合が, 立体的にかさ高い TBS 基を置換基として有するエポキシドの C-C 結合であると仮定した場合, **154a** から **155a** が生成する. また, 電気陰性度が大きい酸素原子を有するエポキシドの C-O 結合がアンチペリプラナー配座をとると仮定すると **154b** から **155b** が生成する. この時, **154b** では, 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 **154a** 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, **155a** の生成が優先したものと考えられる (Scheme 57).

Scheme 57



155a,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 NaHMDS を用いた場合 **155a** については収率が 7%, 原料回収が 82%であるのに対して **155b** では収率 87%であった. その他の塩基でも **155b** の方が収率が高く, このことから anti 脱離がおこっていることが裏付けられた (Table 25).

Table 25



base	diastereomer	yield (%)	E/Z	SM
LDA	155a	3	1:1.1	90
(in Hexane/THF)	155b	22	6.3:1	33
$\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$	155a	7	6.5:1	82
(1.0M in THF)	155b	87	5.0:1	5
$\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$	155a	45	1.1:1	45
(0.5M in toluene)	155b	86	3.2:1	7

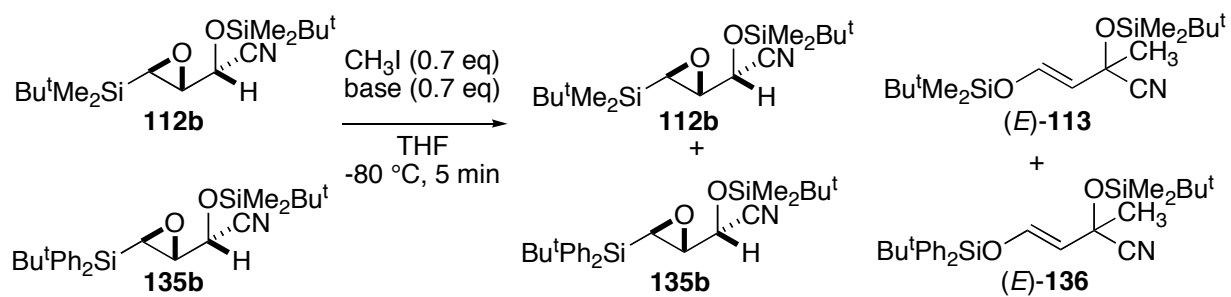
一般に、エポキシドの塩基による開環はキレーションによる syn 脱離で進行すると報告されているのに対し、エポキシシラン **112** の場合はなぜ anti 脱離で進行するのか、興味を持たれる。これは、脱プロトン化の段階で、O-Si 結合が一部形成されているため、六員環遷移状態をとることができないためではないかと考えた。そこで、電子的、立体的に異なるシリル置換基を有する **112b** と **135b** の間で競合実験を行うことにした。もし、脱プロトン化/エポキシドの開環が完全に起こった後で、O-Si 結合が形成されているなら、**112b** と **135b** とのあいだに反応性に差は生じないと考えられる。しかし、脱プロトン化/エポキシドの開環/O-Si 結合の形成が協奏的に進行しているなら、反応性が異なるはずである。すなわち、O-Si 結合形成のおこりやすさが電子的な要因に影響されるなら、フェニル基が含まれる TBDPS 基を持つ基質の方が、立体的な要因に影響されるなら、より立体障害の小さな TBS 基を持つ基質の方が反応性が高くなるはずである。**112b**, **135b** 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 °C で

5分間反応させたところ、メチル化体が、(E)-**113**:(E)-**136** = 3.1:1 の比率で生成し、未反応の原料を **112b** は 18%、**135b** は 40%の収率で回収した。このことから、**112b** の方が **135b** 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。この結果は以下のように説明できる。律速段階の遷移状態において O-Si 結合が形成されており、立体的に混んでいない TBS 基のほうが、TBDPS 基より、この結合ができやすいために脱プロトン化が速い。

しかし、TBDPS 基がかさ高いため、塩基が近づく際の立体障害になっている可能性もある。そこで、塩基のかさ高さを変化させ、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 (LiNEt₂)、かさ高い塩基として lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide(LTMP) を用いて反応を行ったところ、LiNEt₂ では (E)-**113**:(E)-**136** = 3.2:1 であり、LDA を用いた場合と比較して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)-**113**:(E)-**136** = 1.5:1 であった (Table 26)。LTMP を用いた場合に差が縮まる理由は明らかではないが、少なくとも塩基がかさ高くなるに従って反応性の差が増大するという傾向は見られず、エポキシドの α 位のシリル基が塩基が接近する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。

これらのことから、エポキシシランの塩基による開環において、脱プロトン化の際に、協奏的に O-Si 結合が形成されるため、anti 脱離で進行するということが示唆された。

Table 26

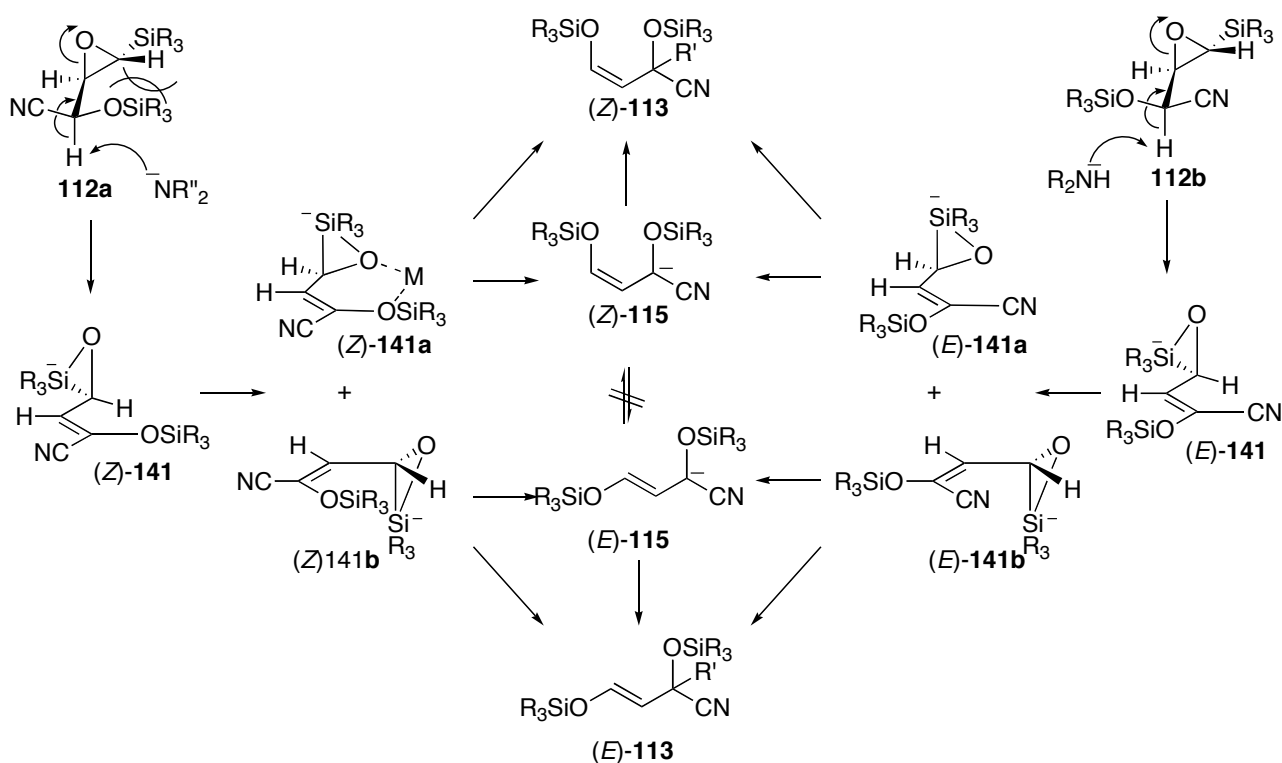


base	yield (%)		$(E)\text{-113}/(E)\text{-136}$	yield (%)	
	$(E)\text{-113}$	$(E)\text{-136}$		112b	135b
LDA	22	7	3.1	18	40
LiNEt_2	19	6	3.2	24	39
LTMP	22	15	1.5	19	30

第四節 結論

γ 位に *O*-シリルシアノヒドリンを有するエポキシシラン **112a,b** をアルキル化剤の存在下、塩基で処理することにより、エノールシリルエーテル誘導体 **113** が得られることを明らかにし、Scheme 58 に示すような反応機構を提出した。すなわち、anti 脱離によるエポキシドの開環と O-Si 結合の形成が協奏的におこることにより、シリケート中間体 (*E,Z*)-**141a,b** が形成され、協奏的にアルキル化される、もしくはアリルアニオン **115** を経由し、アルキル化されるというものである³⁸。

Scheme 58



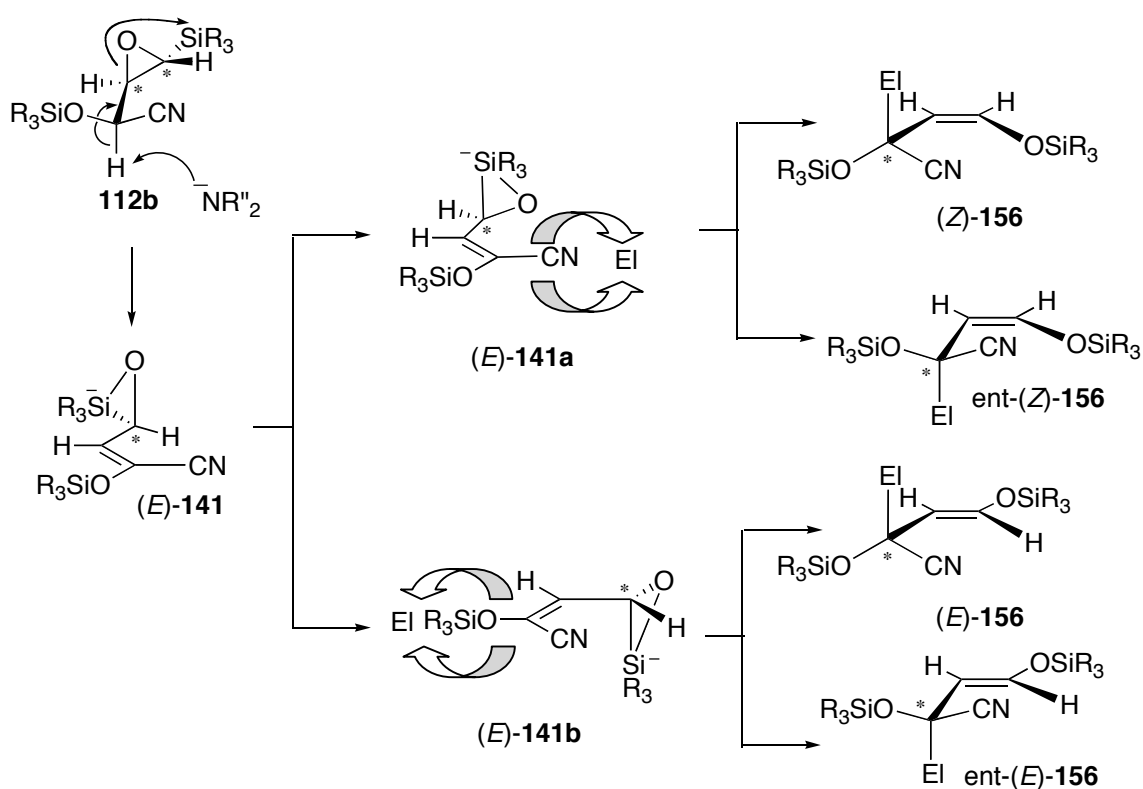
(38) Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Nakai, Y.; Matsumoto, T.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9330-9339.

第二章 [2,3]-Wittig 転位を利用するエポキシドからカルバニオンへの不斉転写反応の開発

第一節 背景

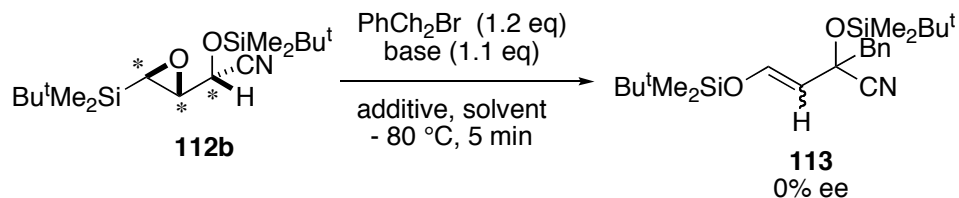
第一章に示した反応機構に基づいて、光学活性なエポキシドを用いたエポキシドからの不斉転写反応について考える。112b を例にとって考えると、シリケート中間体(E)-141a, bのうち、ロータマー(E)-141aにおいて、求電子剤との反応がC-Si結合に対してsynの配置からおこると(Z)-156が生成し、antiの配置からおこると, ent-(Z)-156が生成する。ロータマー(E)-141bにおいては、antiの配置からおこると(E)-156が生成し、synの配置からおこると、ent-(E)-156が生成する (Scheme 59)。このことから、エポキシドの不斉がラセミ化することなくシアノ基の α 位に転写されるためには、次の条件が必要となる。(1) 求電子剤との反応が anti もしくは syn 選択的に進行すること。(2) 求電子剤との反応が、シリケート中間体から協奏的に進行すること。もしくは、カルバニオンを経由する場合は、カルバニオンの反転よりも求電子剤との反応が速いこと。

Scheme 59



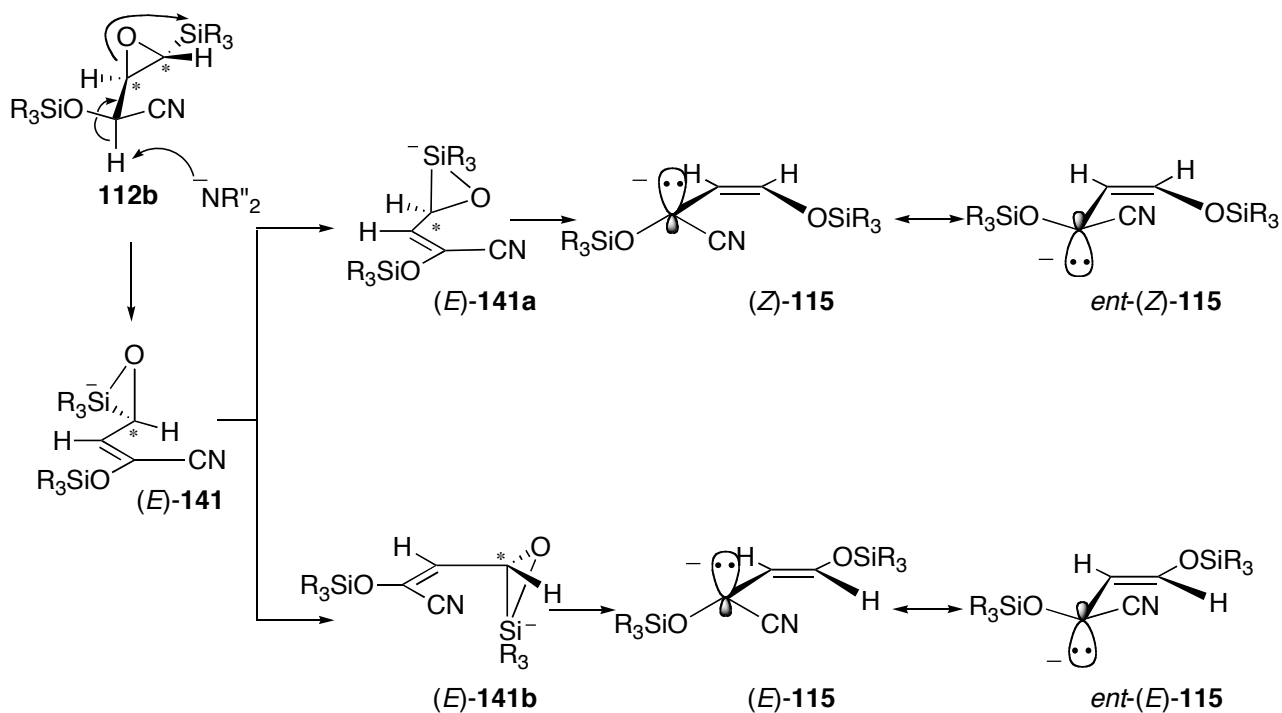
当研究室において、実際に、光学活性体が合成され、アルキル化剤との反応が検討された。³⁹ アルキル化剤として、臭化ベンジルを用い、種々の塩基、溶媒、添加剤を検討したが、得られた **113** はすべてラセミ体であった (Scheme 60).

Scheme 60



この原因として、反応の過程において、アニオン **115** を経由しており、求電子剤が反応する前にラセミ化している、という可能性がある (Scheme 61).

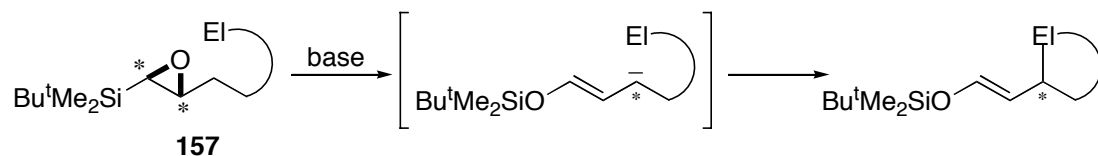
Scheme 61



(39) 武田 敬, 川西英治 未発表データ

この仮説が正しければ、アニオンのラセミ化の速度を低下させるか、アニオン **115** と求電子剤との反応速度を加速すれば、不斉転写がおこる可能性がある。そこで、著者は求電子剤との反応を加速することを目的として、アニオンと求電子剤との反応が分子内反応である **157** のような系を設計し、その反応を検討することにした (Scheme 62).

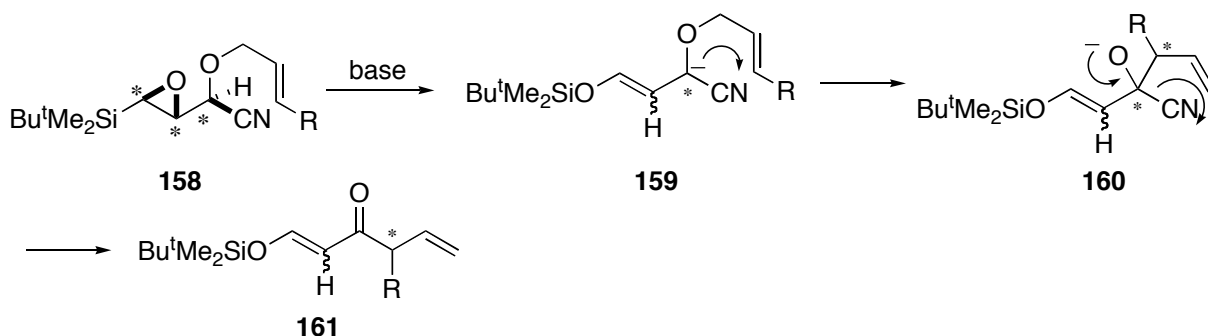
Scheme 62



第二節 [2,3]-Wittig 転位を利用する不斉転写反応の開発

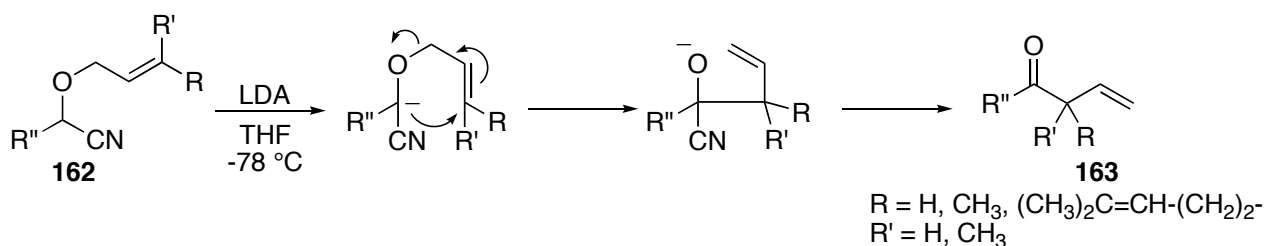
まず, **112** における *O*-シリル基を *O*-アシル基に変換した基質 **158** を考えた. **158** を塩基で処理することにより, 一連の過程を経て生成したアニオン **159** において, [2,3]-Wittig 転位⁴⁰が起これば, **160** となり, ニトリル基の α 位と β 位に不斉が転写される可能性がある. その後, ニトリル基は脱離し, α 位に不斉中心をもった化合物 **161** が得られると考えられる (Scheme 63).

Scheme 63



Julia らは, シアノヒドリン **162** を LDA で処理すると, 脱プロトン化/[2,3]-Wittig 転位/シアノ基の脱離が起これり **163** が生成することを報告している (Scheme 64).⁴¹

Scheme 64

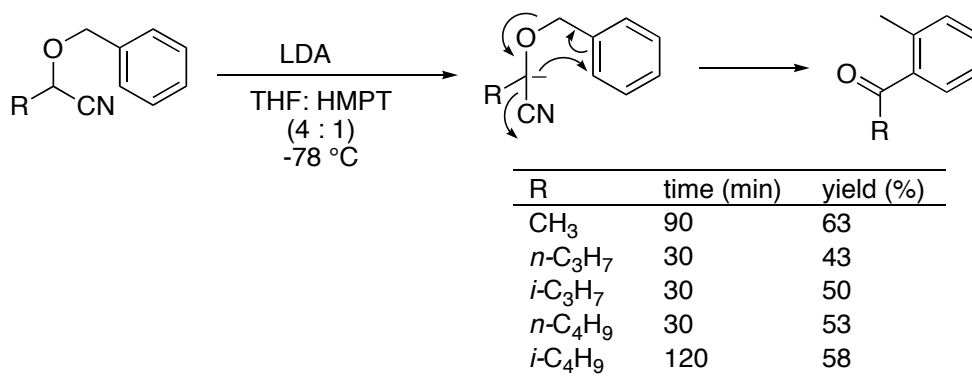


(40) [2,3]-Wittig rearrangement に関する総説については以下を参照: (a) Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885–902. (b) Marshall, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 3, pp 975–1014. (c) Mikami, K.; Nakai, T. *Synthesis* **1991**, 594–604. (d) Nakai, T. Mikami, K. *Org. React.* **1994**, *46*, 105–209. (e) Nakai, T.; Tomooka, K. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *696*, 595–600.

(41) Cazes, B.; Julia, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2655–2650.

また、この反応は二重結合がベンゼン環の一部であっても進行するほど、反応性が高いことも報告されている (Table 27).

Table 27



また、エナンチオ選択的な[2,3]-Wittig 転位については、不斉塩基⁴²、もしくは不斉リガンド/塩基⁴³の組み合わせを利用した例が数例報告されている。ただし、この場合、リガンドとの相性により、基質がかなり限定されるという問題点がある。また、脱プロトン化、[2,3]-Wittig 転位に至るまで、不斉リガンドの存在下進行しているため、キラルカルバニオンの介在というよりはジアステレオメリックな遷移状態を経由して反応が進行している可能性が高い (Scheme 65).

(42) (a) Marshall, J. A.; Lebreton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988** *110*, 2925-2931. (b) Marshall, J. A.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4108-4112.

(43) (a) Kang, J.; Cho, W. O.; Cho, H. G.; Oh, H. *J. Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 732-739.

(b) Manabe, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 737-738. (c) Manabe, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 335-336. (d) Kawasaki T.; Kimachi, T. *Synlett* **1998**, 1429-1431. (e) Tomooka, K.;

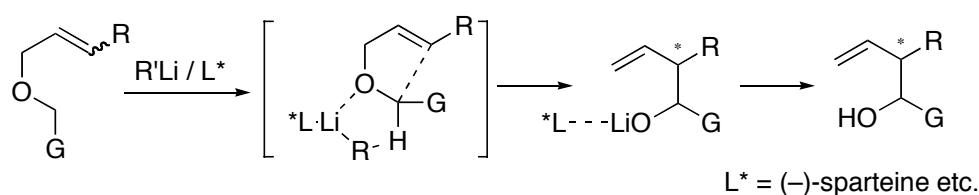
Komine N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5513-5516. (f) Kawasaki, T.; Kimachi, T.

Tetrahedron **1999**, *55*, 6847-6862. (g) Gibson, S. E.; Ham, P.; Jefferson, G. R. *J. Chem. Soc., Chem.*

Commun. **1998**, 123-124. (h) Tomooka, K.; Komine N.; Nakai, T. *Chirality* **2000**, *12*, 505-509. (i)

Barrett I. M.; Breeden, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3015-3017.

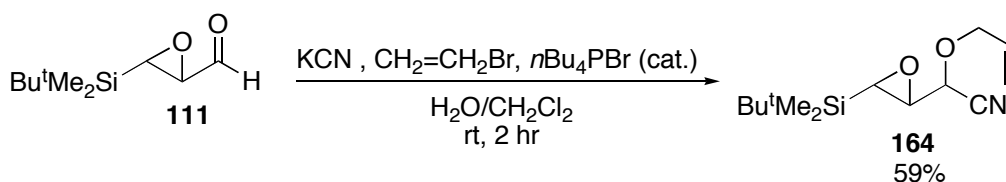
Scheme 65



今回計画した反応における不斉源は不斉エポキシドから不斉を転写されたカルバニオンのみであり、このようなコンセプトに基づく不斉[2,3]-Wittig 転位の報告例はこれまでにない。したがって、本反応が成功すれば、新規不斉[2,3]-Wittig 転位反応の開発にとどまらず、不斉アリルカルバニオンに対する新たな基礎的知見も得られる可能性がある。

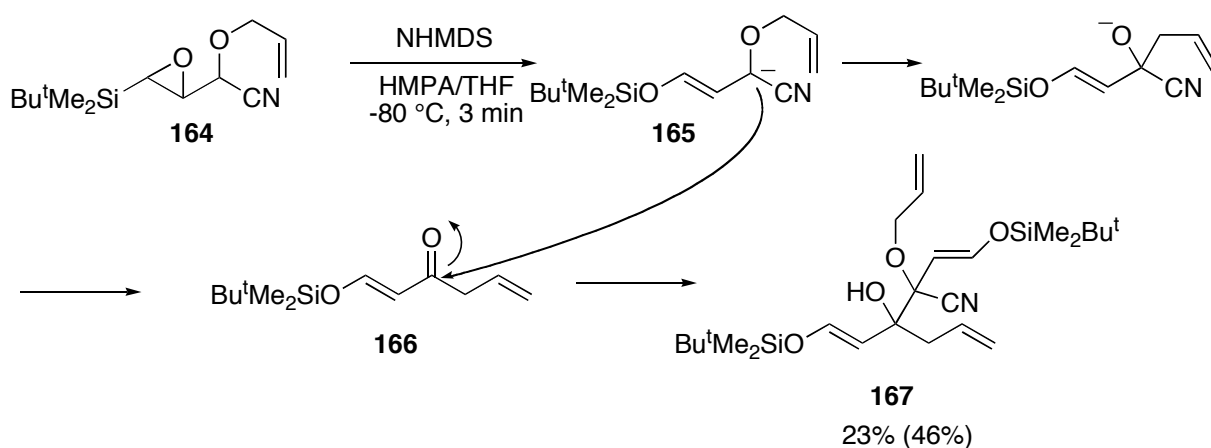
まず、ラセミ体を用いて反応条件を検討することとし、エポキシアルデヒド **111** を H₂O/CH₂Cl₂ 溶媒中、*n*-Bu₄PBr 存在下、KCN、臭化アリルで処理することにより、**164** を得た (Scheme 66).

Scheme 66



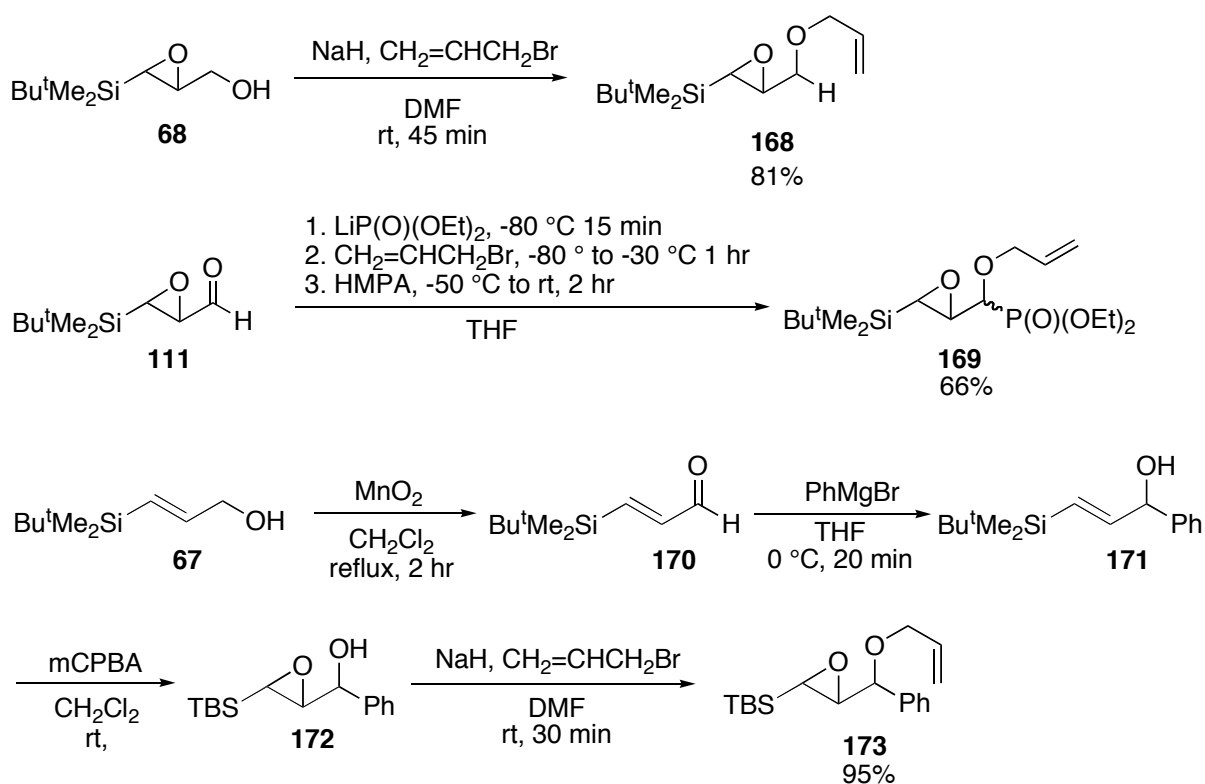
164 の THF 溶液に -80 °C において LDA を加え、30 分間攪拌したところ、複雑な混合物が得られたのみで、目的の **166** は生成しなかった。そこで、塩基として、NaHMDS を用い、HMPA/THF 中で反応させたところ、目的のケトン **166** に、転位前のカルバニオン **165** が付加した化合物 **167** が 23% (46%) 生成した (Scheme 67).

Scheme 67



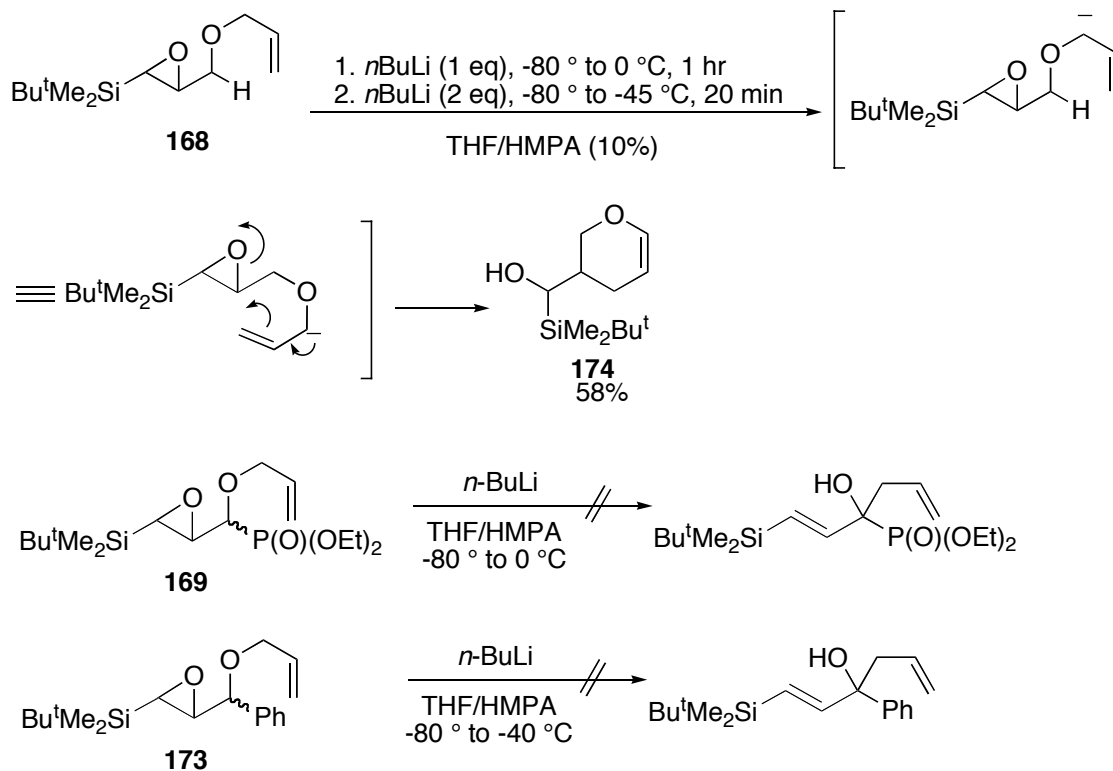
このことから、反応中に脱離可能な電子吸引性基を持つ基質は、この反応に適さないことが明らかとなった。そこで、電子吸引性基を持たない基質 **168**、電子吸引性基として、ホスホニル基を持つ基質 **169**、フェニル基を持つ基質 **173**、を合成した (Scheme 68).

Scheme 68



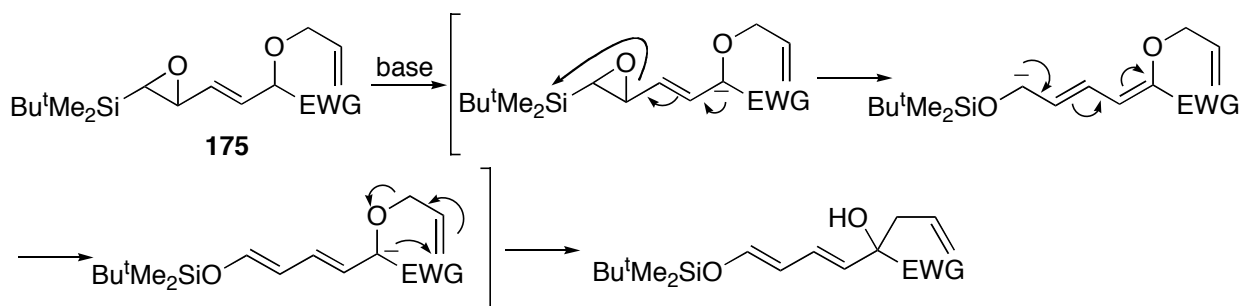
168のTHF/HMPA (10%)溶液に *n*-BuLiを加えたところ、エポキシドの α 位ではなく、アリル位が脱プロトン化され、生じたアニオンがエポキシドを攻撃した環化体 **174**が生成した。**169** および **173** を用いた場合は、脱プロトン化が進行せず、原料回収に終わった (Scheme 69).

Scheme 69



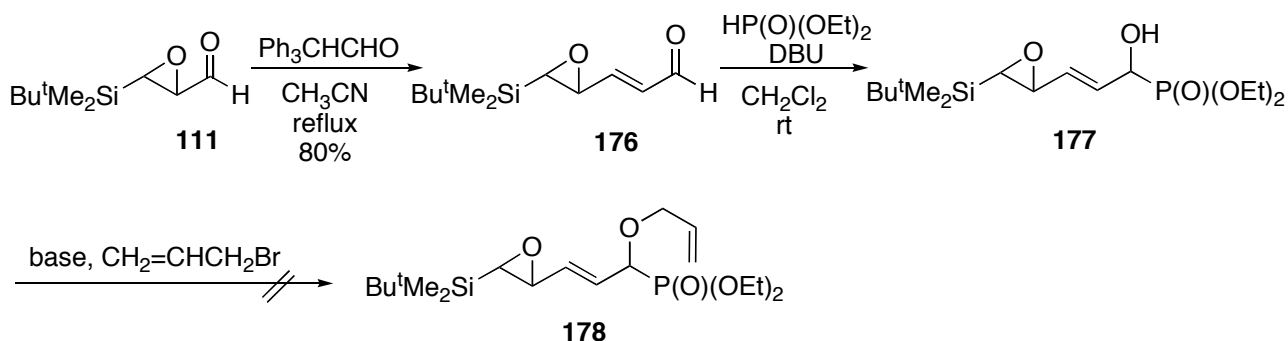
169 および **173** を用いたときに脱プロトン化が進行しないのは、プロトンの酸性度が低いことと、立体障害が原因であると考えられたので、エポキシドと *O*-アリル基の間に二重結合を導入した基質 **175** を合成して反応を検討することにした (Scheme 70).

Scheme 70



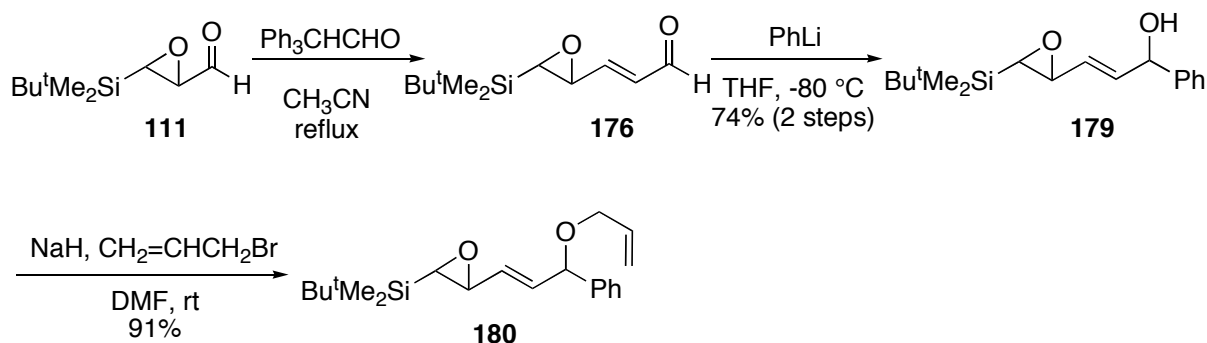
まず、アルデヒド **111** と (triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde との Wittig 反応により二重結合を導入した後に、ホスホン酸ジエチルを反応させて **177** に導いた後、種々の塩基を用いてアリル化を行おうとしたが、アルデヒド **176** が回収されるのみで、目的の **178** は得られなかった (Scheme 71).

Scheme 71



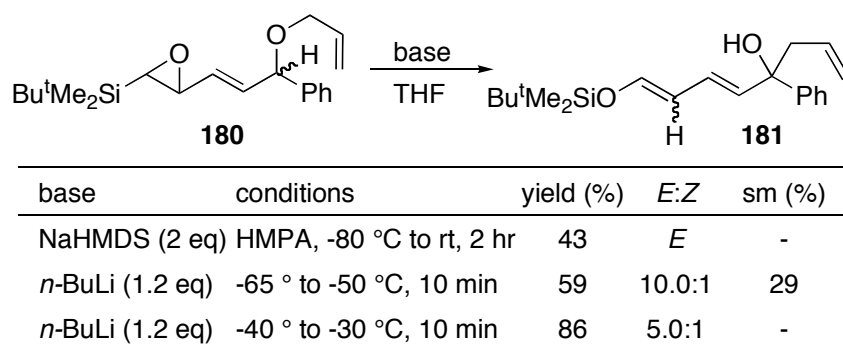
EWG としてフェニルを有する **180** は、**176** に phenyllithium を付加させた後、臭化アリルと水素化ナトリウムでアリル化することにより得ることができた (Scheme 72).

Scheme 72



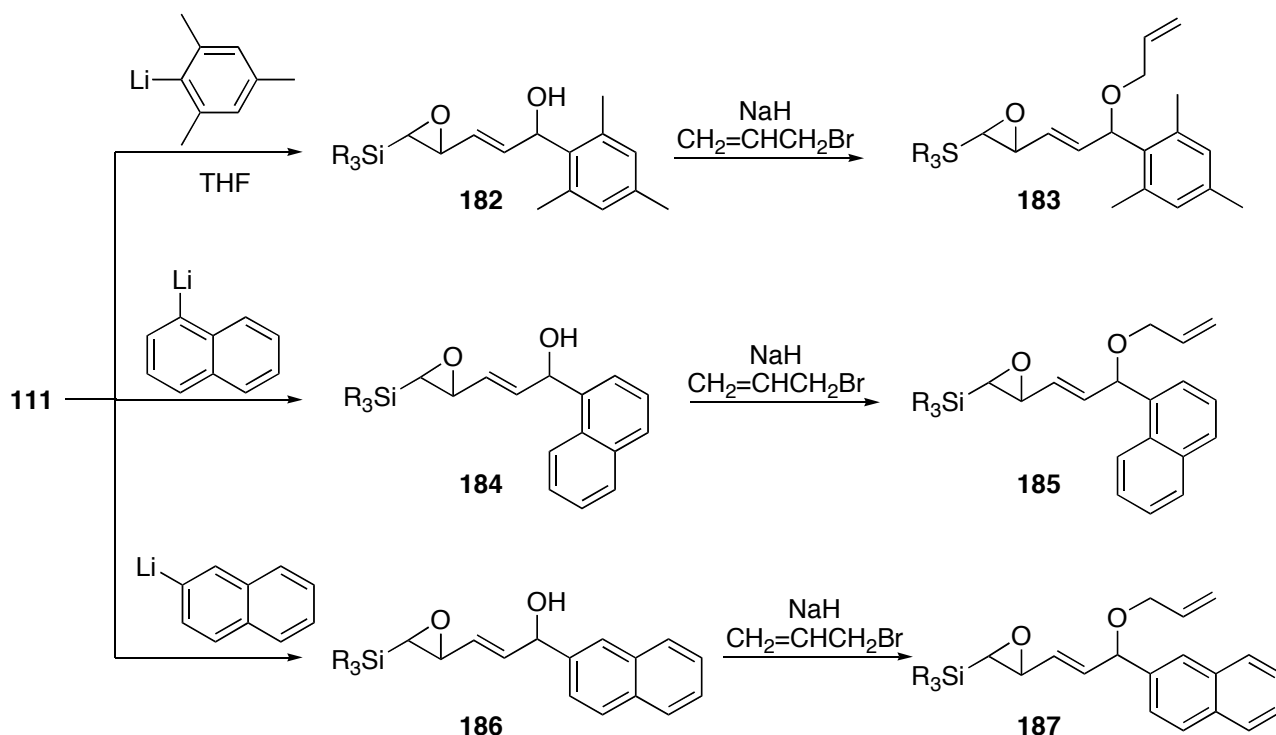
得られた **180** の THF/HMPA 溶液に $-80\text{ }^\circ\text{C}$ で NaHMDS を加え、室温まで昇温したところ、目的とするタンデムエポキシシラン転位/Wittig 転位成績体 **181** を 43% の収率で得ることができた。さらに塩基として *n*-BuLi を用い、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ から $-30\text{ }^\circ\text{C}$ において反応を行うと、86% まで収率が向上した (Table 28).

Table 28



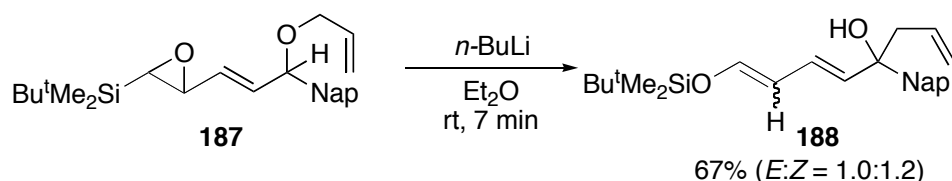
目的の反応が望み通り進行することが明らかになったが、光学活性体を用いて反応を行う場合、エポキシドとフェニル基の結合している炭素原子との相対配置に基づく二種類のジアステレオマー間で、生成する不斉中心が異なる立体配置を有することが前章の結果から予想されるので、ジアステレオマーを分離する必要がある。しかし、フェニル基を持つ基質 **180a, b** に関しては分離が不可能であったため、よりかさ高いメシチル基を持つ基質 **183**, ナフチル基を持つ基質 **185, 187** を合成し分離可能かどうかを検討することにした (Scheme 73)。その結果、アルデヒド **111** に 2-Naphthyllithium を付加させたアルコール **186** がカラムクロマトグラフィーで分離可能であることがわかった。

Scheme 73



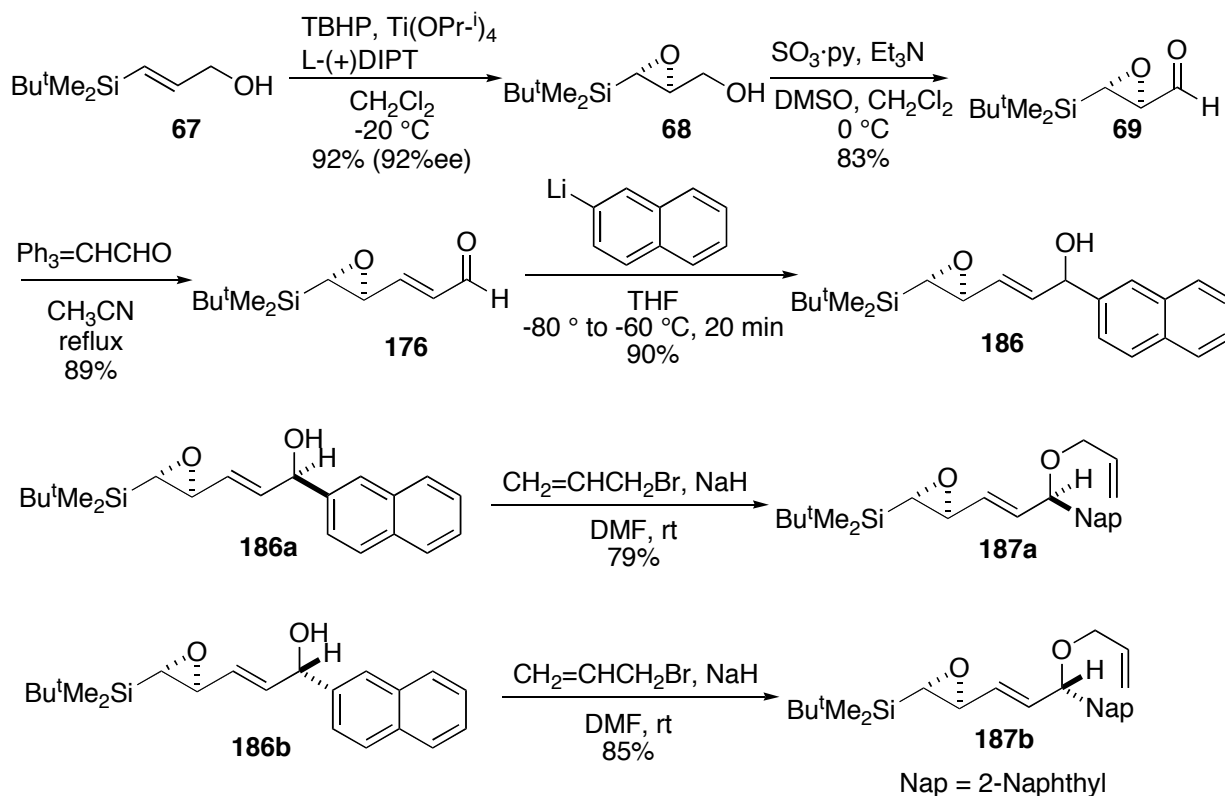
また, **187** を Et₂O 溶媒中, 室温下, *n*-BuLi で処理したところ, 67%の収率で目的の転位体 **188** が得られた(Scheme 74). さらに, この成績体の不斉収率は, (*E*)-**188** については, Chiralpak IA[®] (hexane:MeOH:EtOH = 100:1:0.5)を, (*Z*)-**188** については, Chiralcel OD-H[®] (hexane:PrOH) を用いて分析可能であることが明らかになったため, **187** の光学活性体を合成することにした.

Scheme 74



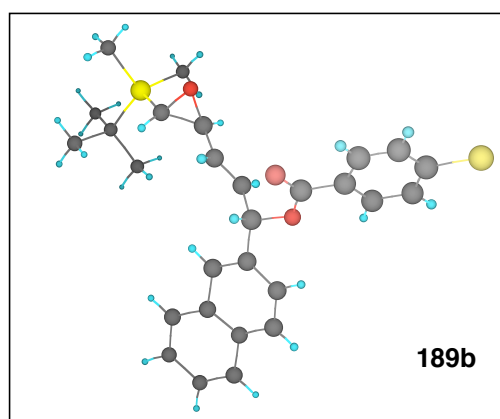
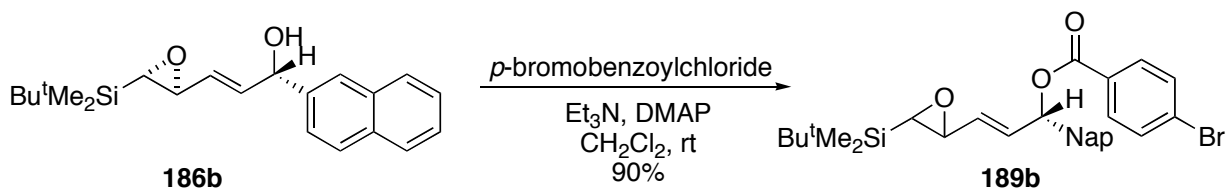
アリルアルコール **67** を Sharpless のエポキシ化反応に付し, 92% の不斉収率でエポキシアルコールを得た後, ラセミ体合成の場合と同様に, Parich 酸化, Wittig 反応, 2-naphthylithium の付加を経て, **186** に導いた. **186** の両ジアステレオマーを分離した後, それぞれを, アリル化することにより, **187a** および **187b** を得た (Scheme 75).

Scheme 75



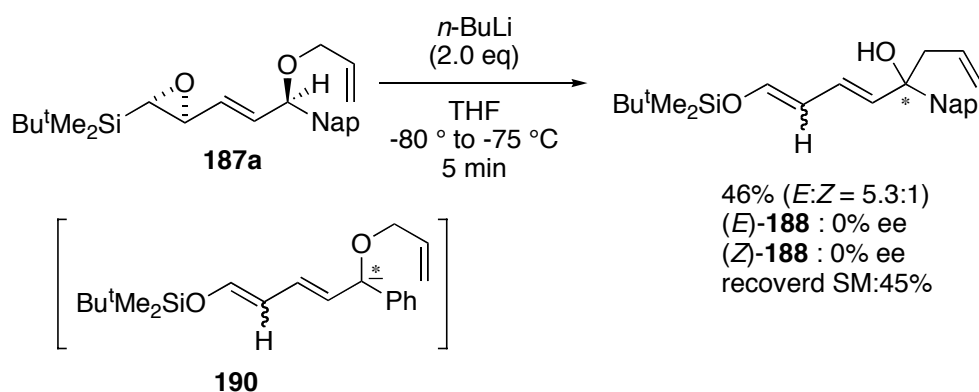
187a および **187b** の相対配置は **186b** を *p*-ブロモベンゾイル化し、**189b** に導いた後、X線結晶構造解析により決定した (Scheme 76).

Scheme 76



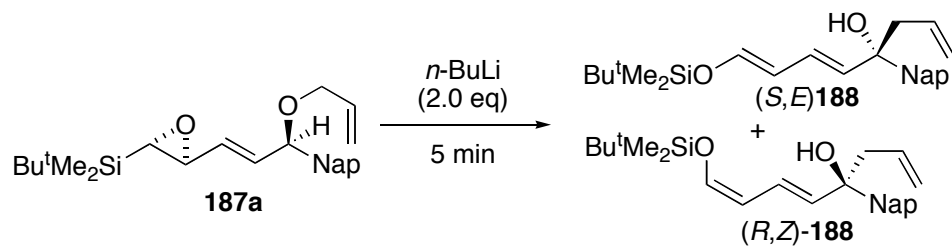
まず、**187a** の THF 溶液に $-80\text{ }^\circ\text{C}$ において *n*-BuLi を加え、5 分間反応させたところ、45%の原料とともに、目的の転位体 **188** が 46%の収率、*E*:*Z* = 5.3:1 で得られた。しかし、不斉収率は(*E*)-**188**、(*Z*)-**188** ともに 0% ee であった (Scheme 77)。本反応では、エポキシドからの不斉転写によって生成したカルバニオン **190** がラセミ化する前に、分子内反応である[2,3]-Wittig 転位により捕捉することを目的としていたが、この結果から、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ において、[2,3]-Wittig 転位がおこる前にカルバニオンのラセミ化がおこってしまうということが示唆された。そこで、反応温度を上昇させれば、[2,3]-Wittig 転位とカルバニオンのラセミ化の相対速度を変化させることができるのではないかと考え、反応温度を検討することにした。

Scheme 77



同様の反応を、 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ において行なったところ、それぞれ、88%、80%と、満足のいく収率で転位体が得られた。不斉収率に関しては、 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ では(E)-**188**、(Z)-**188**ともに 0% ee であったが、 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ では(E)-**188** に関しては 7% ee で光学活性体が得られた (entry 2, 3)。反応温度を高くすることで、わずかながら不斉転写が観察されたが、THF 溶媒では、これ以上の不斉収率は望めないと考え、他の溶媒を検討することにした。Et₂O 溶媒中で反応を行なったところ、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ では完全な原料回収におわったものの (entry 4)、 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ では 45%の収率で転位体が得られ、(S,E)-**188** が 81% ee、(R,Z)-**188** が 74% ee という高い不斉収率で不斉転写がおこった (entry 5)。さらに $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ において反応を行なうと、化学収率は 72%に、不斉収率は(S,E)-**188** に関しては 84% ee、(R,Z)-**188** に関しては 80% ee まで向上した (entry 6)。これらの結果から、溶媒が不斉収率に大きな影響を及ぼすこと、反応温度を高くすると不斉収率が向上すること、が明らかになった。そこで、同じエーテル系の溶媒で、沸点が $101\text{ }^{\circ}\text{C}$ であり、より反応温度を高くすることができる 1,4-dioxane を溶媒として検討することにした。まず、 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ において反応を行ったところ、85%の収率で、(S,E)-**188** が 96% ee という高い不斉収率で得られた (entry 7)。次に反応温度を $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ にして反応をおこなったが、化学収率、不斉収率に目立った変化はみられなかった (entry 8)(Table 29)。生成物の絶対配置の決定については次節で述べる。

Table 29

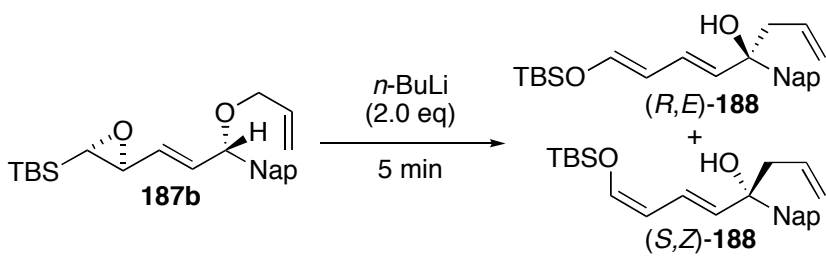


entry	solvent	temperature	yield (%)	recovered SM (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	ee (%) ^a	
						<i>E</i>	<i>Z</i>
1	THF	-80 ° to -75 °C	46	45	5.3:1	0	0
2	THF	-35 ° to -30 °C	88	-	2.4:1	0	0
3	THF	25 ° to 30 °C	80	-	1.2:1	7	0
4	Et ₂ O	-80 ° to -75 °C	0	94	-	-	-
5	Et ₂ O	-35 ° to -30 °C	45	35	1:9.5	81	74
6	Et ₂ O	25 ° to 30 °C	72	-	1:6.8	84	80
7	1,4-dioxane	25 ° to 30 °C	85	-	1:2.6	96	74
8	1,4-dioxane	50 ° to 60 °C	82	-	1:2.6	91	82

^a原料の不斉収率 (90% ee)をもとに算出.

次に、ジアステレオマー**187b**に関して、同様に THF, Et₂O, 1,4-dioxane 中での反応を検討した(Table 30). 化学収率, 不斉収率に対する溶媒効果はジアステレオマー**187a**を用いた時と同様の傾向を示した. ただし, 得られた転位体は *E* 体, *Z* 体ともにジアステレオマー**187a** から得られた転位体のエナンチオマーであった⁴⁴.

Table 30



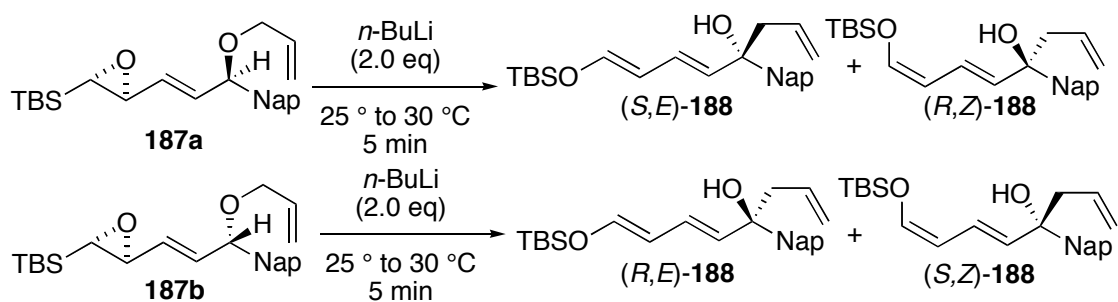
entry	solvent	temperature	yield (%)	recovered SM (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	ee (%) ^a	
						<i>E</i>	<i>Z</i>
1	THF	-80 ° to -75 °C	54	36	<i>E</i>	0	-
2	THF	-35 ° to -30 °C	91	-	<i>E</i>	0	-
3	THF	25 ° to 30 °C	90	-	15.4:1	5	0
4	Et ₂ O	-80 ° to -75 °C	0	84	-	-	-
5	Et ₂ O	-35 ° to -30 °C	51	41	12.0:1	90	36
6	Et ₂ O	25 ° to 30 °C	71	-	2.6:1	91	58
7	1,4-dioxane	25 ° to 30 °C	92	-	8.1:1	97	45
8	1,4-dioxane	50 ° to 60 °C	81	-	5.3:1	96	49

^a原料の不斉収率 (91% ee)をもとに算出.

Table 31 に, Et₂O 溶媒, 1,4-dioxane 溶媒中, 25 °C で反応を行なった時の結果を示す. 片方のジアステレオマーから得られる *E* 体と *Z* 体の不斉中心は互いにエナンチオマーの関係にあり, **187a** から得られる *E* 体と **187b** から得られる *E* 体, **187a** から得られる *Z* 体と **187b** から得られる *Z* 体もそれぞれエナンチオマーの関係にあった. *E* 体については **187b** からの成績体のほうが不斉収率が高く, *Z* 体については **187a** からの成績体のほうが不斉収率が高い. また, **187a** からは *Z* 体が主成績体であるのに対し, **187b** からは *E* 体が主成績体である.

(44) Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Org. Lett.* **2005**, in press.

Table 31

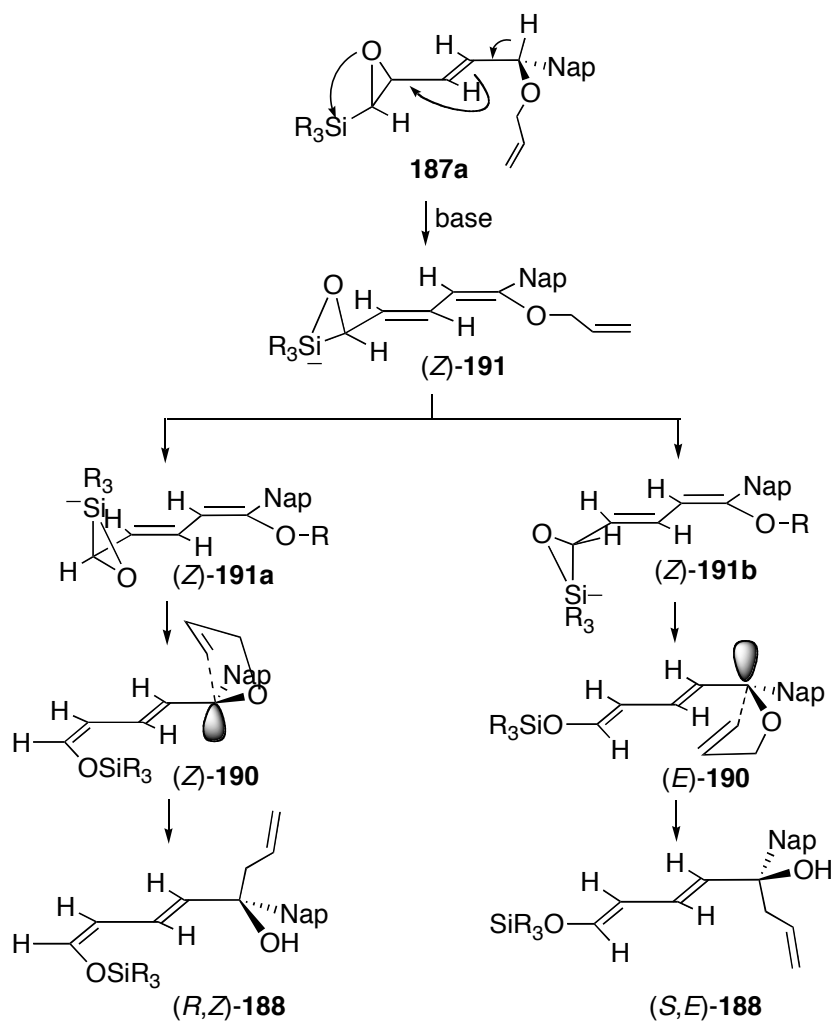


diastereomer	solvent	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	ee (%)	
				<i>E</i>	<i>Z</i>
187a	Et ₂ O	72	1:6.8	84	80
187a	1,4-dioxane	85	1:2.6	96	74
187b	Et ₂ O	71	2.6:1	91	58
187b	1,4-dioxane	92	8.1:1	97	45

成績体の絶対配置については次のような反応機構に基づいて説明することができる。

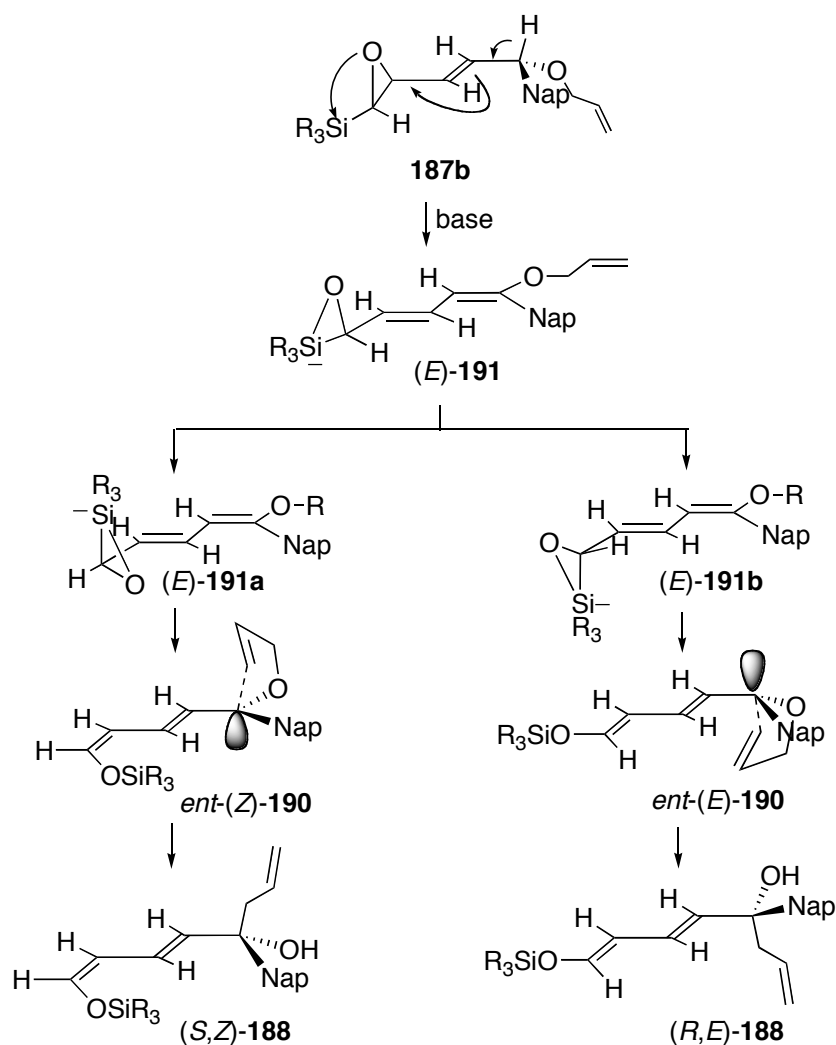
187a の脱プロトン化は、エポキシドの C-O 結合と syn の配座からおこり、シリケート中間体 (*Z*)-**191** が生成する。その後、C-Si 結合の開裂とアリル転位が協奏的におこるためには切断される C-Si 結合と 2 つの 2 重結合の π 電子がすべて平行に並ぶ必要があるが、それを満たす 2 通りのコンフォメーションのうち、(*Z*)-**191a** からは *Z* 体が、(*Z*)-**191b** からは *E* 体が生成する。(*Z*)-**191a** と (*Z*)-**191b** ではナフチル基とアリル基を含む平面に対して、C-Si 結合の向きが逆であるため、協奏的にナフチル基の α 位に移動したアニオン **190** も逆の配置を持つはずである。すなわち、*Z* 体と *E* 体の不斉中心はエナンチオマーの関係になるはずである。また、得られた生成物の絶対配置および [2,3]-Wittig 転位はアニオンに対して立体反転を伴うということを考慮に入れると、アリルシリケート **191** の Brook 転位が、炭素中心において立体反転をともなって進行している可能性も示唆される (Scheme 78)。

Scheme 78



ジアステレオマー**187b**も同様の反応機構で進行している場合、**187a**との違いはシリケート中間体**191**がE体であるということである。従って、必然的に成績体の絶対配置はE体、Z体ともに**187a**からのもののエナンチオマーとなるはずである (Scheme 79).

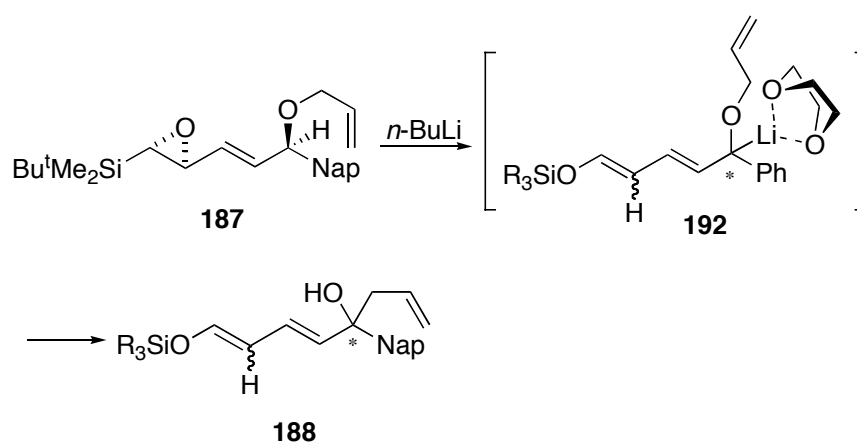
Scheme 79



この反応において最も注目すべき点は、室温下、高い不斉収率で転位体が得られるということと、同じエーテル系の溶媒であるにもかかわらず、THF 中ではラセミ体しか得られないのに対して、Et₂O, 1,4-dioxane 中では光学活性体が得られ、特に 1,4-dioxane 中では定量的に不斉転写がおこる、という高い溶媒依存性である。これまでの不斉カルバニオンの発生法においては、ラセミ化を抑えるため-80 °C 程度の低温条件下で行う必要があるというのが常識であった。それは、室温では不斉カルバニオンの寿命が極めて短時間であると考えられていたからである。しかし、今回の結果から、適切な溶媒を選択することで、不斉カルバニオンが、[2,3]-Wittig 転位によって捕捉されうる程度の寿命を持つ可能性が

あることが示された。また、1,4-ジオキサン中において高い不斉収率で転位体が得られるのは、1,4-ジオキサンが boat 型をとることでカルバニオンに配位し、ラセミ化を抑えているためではないかと考えている (Scheme 80)。1,4-dioxane は融点が 12 °C であるため、これまでカルバニオン形成反応の溶媒として用いられることがなかったが、アリルリチウムの異性化を抑えるのに極めて有効である可能性が示唆された。

Scheme 80

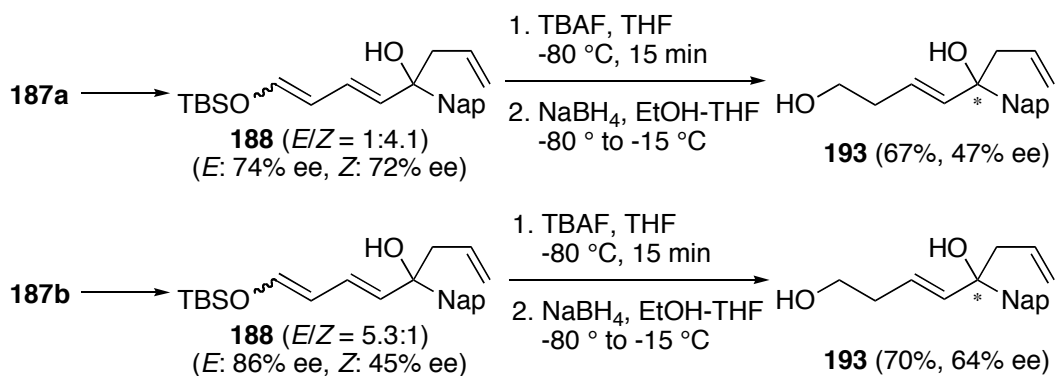


第三節 絶対構造の決定

[2,3]-Wittig 転位成績体である (*E*)-**188** と (*Z*)-**188** を種々の結晶性の化合物に導き、X線結晶構造解析により決定しようとしたが、すべて不成功に終わったため、**188** をアルコール体 **193** に導き、別経路で合成した絶対構造の明らかな **193** とのキラル HPLC における保持時間の比較によって、絶対構造を決定しようと考えた。

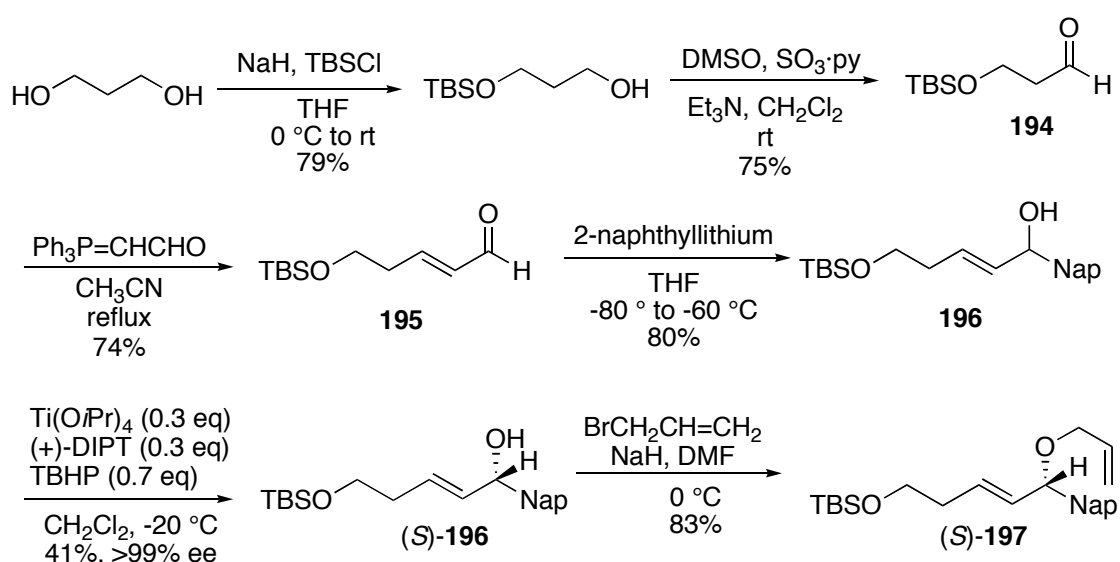
187a から生成する **188** (*Z*体が主成績体) と、**187b** から生成する **188** (*E*体が主成績体) をそれぞれ、TBAF, ついで NaBH₄ で処理することで、アルコール体 **193** に導き、キラル HPLC (Chiralcel OD-H®, hexane:PrOH = 80:1) で分析した結果、**187a** から生成する **193** と、**187b** から導かれる **193** は同一の絶対配置を有することが明らかになった (Scheme 81).

Scheme 81



絶対構造が明らかな **193** の別経路での合成は、以下のように行なった。まず、1,3-propanediol を TBS 化、アルコールの Parich 酸化、Wittig 反応に付すことにより得られるアルデヒド **195**⁴⁵ と naphthyllithium との反応によってアルコール体 **196** を合成した。 **196** を Shapless のエポキシ化を利用した速度論的光学分割法により分割することで、 (*S*)-**196** (>99% ee) を得た後、アリル化することで (*S*)-**197** に導いた。次いで、 (*S*)-**197** の塩基処理による [2,3]-Wittig 転位の後脱シリル化すれば、目的の (*S*)-**193** もしくは (*R*)-**193** が得られる (Scheme 82)。

Scheme 82

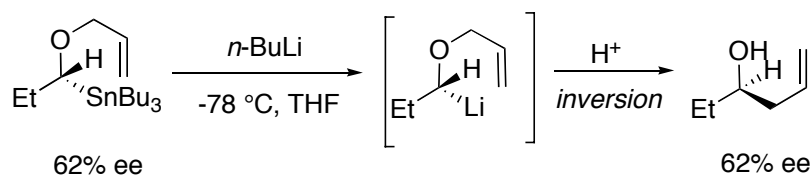


ここで問題となるのは[2,3]-Wittig 転位における立体化学である。友岡らは、絶対構造の明らかな α -(allyloxy)stannane を塩基で処理し、Wittig 転位後の立体配置を明らかにすることで、転位末端がアルキル基の場合、2,3-Wittig 転位は完全な立体反転を伴って進行することを報告している (Scheme 83).⁴⁶

(45) Wang, J.; Hsung, R. P.; Ghosh, S. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1939-1942. Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950-5951.

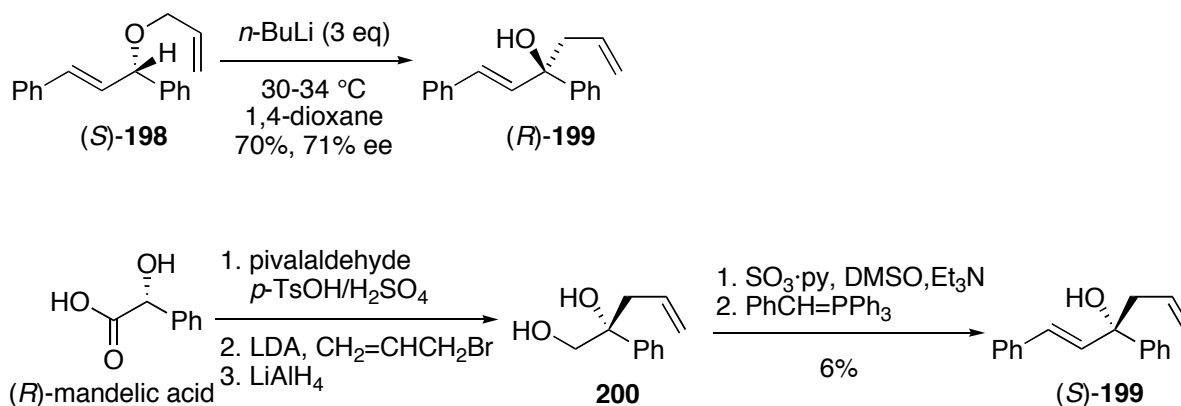
(46) Tomooka, K.; Igarashi, T. Watanabe, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5795-5798.

Scheme 83



これに対し、転位末端がアリル基の場合の[2,3]-Wittig 転位における立体化学に関する報告例はない。これは、アリルカルバニオンは不斉配位子などが無い状態では、容易にラセミ化してしまうと考えられて来たことに起因すると考えられる。しかし、当研究室では (*S*)-**198** を 1,4-dioxane 中、塩基で処理すると、71% ee で転位体 **199** が得られることを見いだしている⁴²。そこで、**199** を別経路で合成し、その絶対構造を決定することにより、転位末端がアリル基の場合の[2,3]-Wittig 転位の立体化学を明らかにすることにした。*(R)*-マンデル酸から3工程を経て合成した **200**⁴⁷を Parich 酸化、ついで Wittig 反応に付すことにより、6%ではあるが、(*S*)-**199** を合成した。これと転位体 **199** のキラル HPLC での保持時間を比較することで、転位体は *R* 体であることが分かった。このことから、転位末端がアリル基であっても、[2,3]-Wittig 転位は立体反転を伴って進行することが明らかになった (Scheme 84).

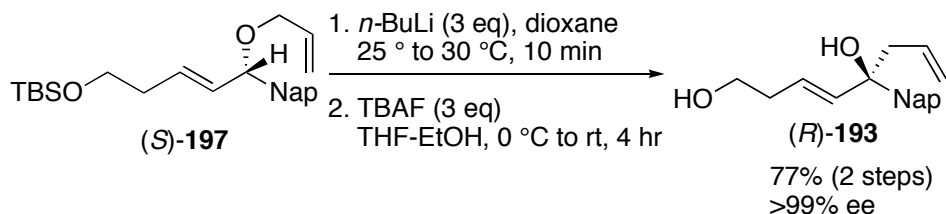
Scheme 84



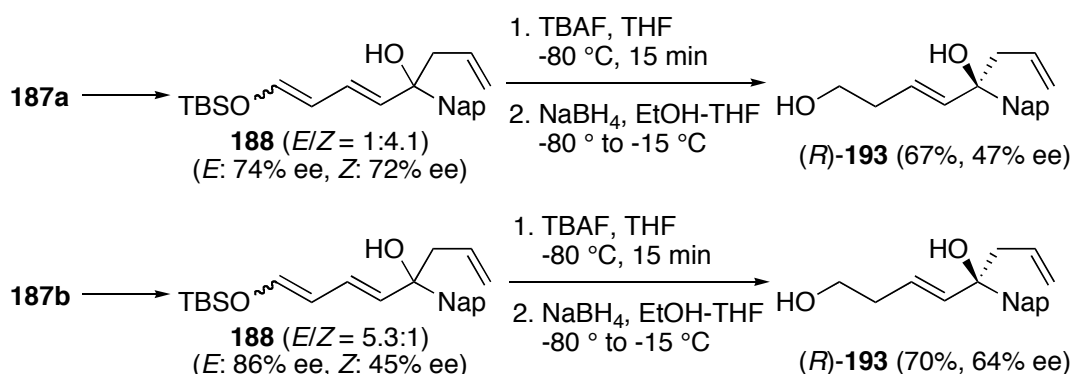
(47) Hof, R. P.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2051-2060.

(*S*)-**197** を 1,4-dioxane 中 [2,3]-Wittig 転位に付すと, (*R*)-**201** が得られることが明らかになったため, 実際に(*S*)-**197** を *n*-BuLi で処理し, TBAF で処理したところ, (*R*)-**193** が >99% ee の不斉収率で得られた (Scheme 85).

Scheme 85



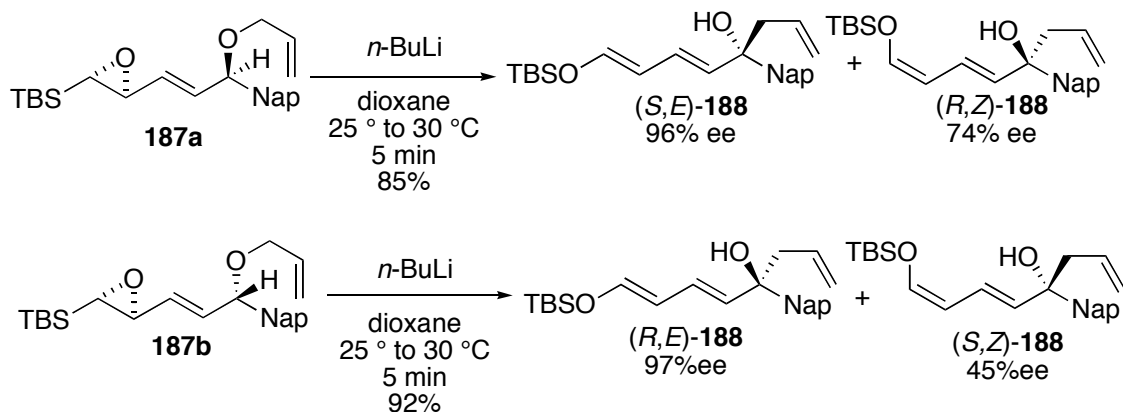
(*R*)-**193** のキラル HPLC における保持時間と比較することで, **187a** から生成する **193** と, **187b** から生成する **193** はともに *R* 体であることが判明した. 従って, **187a** から生成する (*Z*)-**188** と, **187b** から生成する (*E*)-**188** は *R* 体であり, **187a** から生成する (*E*)-**188** と, **187b** から生成する (*Z*)-**188** は *S* 体であることが明らかになった.



第四節 結論

容易に合成可能な光学活性エポキシシラン **187a** および **187b** を室温において *n*-BuLi で処理すると、エポキシドの開環/Brook 転位/[2,3]-Wittg 転位を含む一連の過程を経ることにより、アルコール **188** が最大 97% ee で得られることを明らかにし、当初の目的の一つであった、エポキシドからカルバニオンへの不斉転写反応の開発に成功した。また、不斉収率が溶媒に著しく依存することなど、興味深い事実が明らかになったので、不斉転写の立体過程を含む詳細な反応機構の解明が今後の課題である。

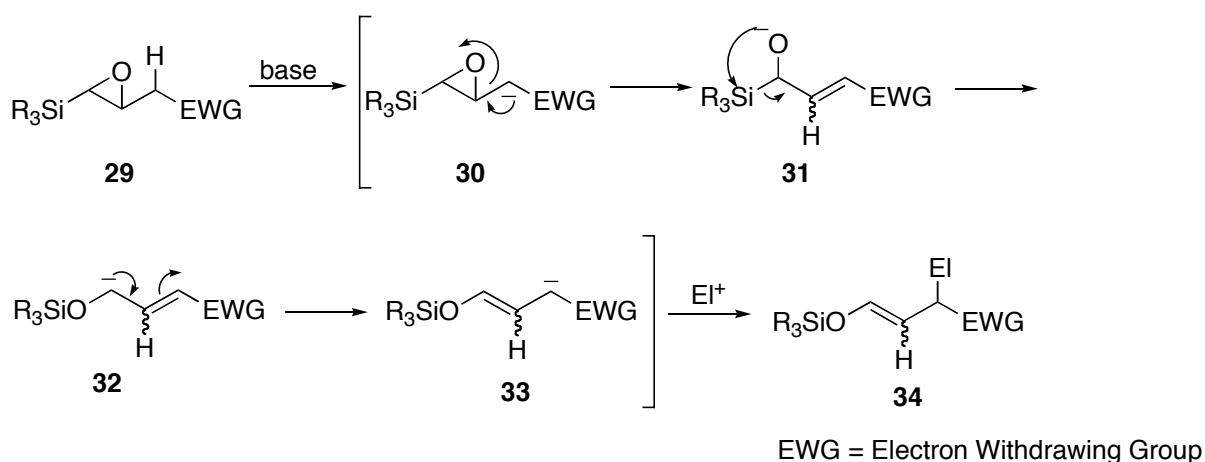
Scheme 86



結 語

エポキシシラン **29** を塩基で処理すると、脱プロトン化/エポキシドの開環/Brook 転位/アリル転位が連続的に進行しエノールシリルエーテルの α -アニオン **33** が得られるというタンデム反応, “エポキシシラン転位” を開発し, 対応する種々の基質を用いて, 新規合成反応の開発, 反応機構の解明および不斉反応への展開をおこなった (Scheme 8).

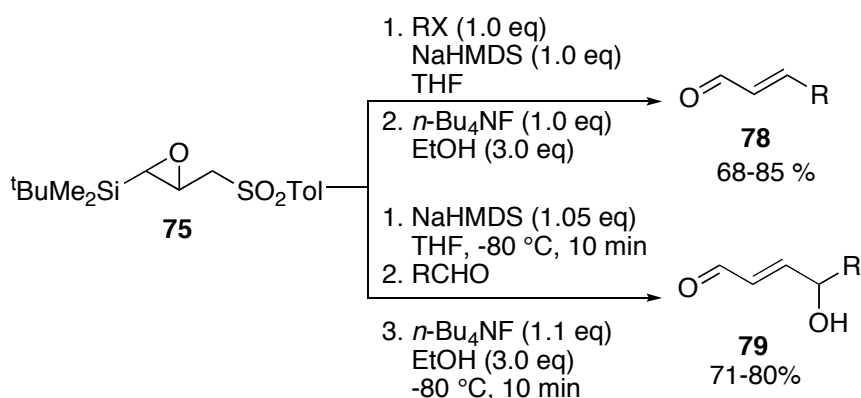
Scheme 8



具体的には以下のことを行なった.

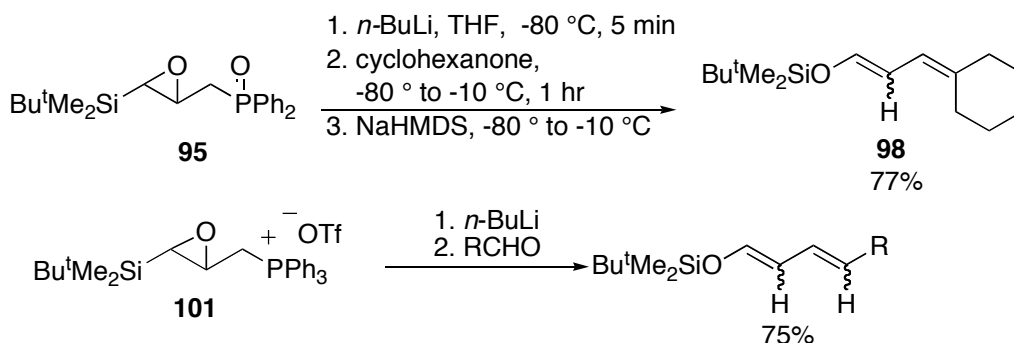
γ -スルホニル- α,β -エポキシシラン **75** を NaHMDS で処理し, アルキル化剤もしくはアルデヒドと反応させた後, TBAF により脱シリル化することで, α,β -不飽和アルデヒド **78, 79** がワンポットで得られること, すなわち, **75** はアクロレイン β アニオン等価体として機能することを見いだした (Scheme 87). この反応の特徴は, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下という緩和な条件で反応が進行する点で, このため, 種々の官能基の共存が可能である. また, **75** は室温で安定な固体であり, 再結晶で生成が可能であるため, 試薬としての使用が期待される.

Scheme 87



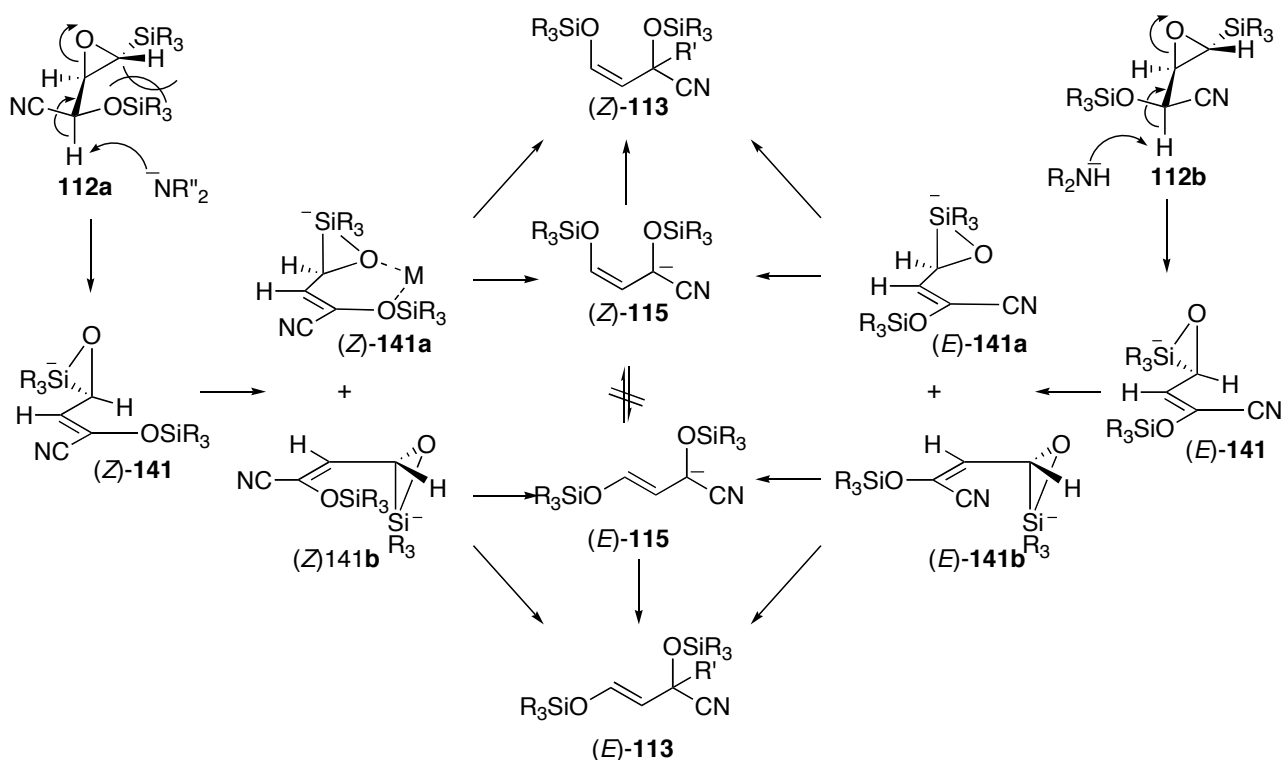
γ -ホスフィノイル- α,β -エポキシシラン **95** および γ -ホスホニオ- α,β -エポキシシラン **101** が、塩基処理/アルデヒド、ケトンとの Wittig タイプの反応を経て、ジエノールシリルエーテル前駆体として機能することを見いだした (Scheme 88)。また、**101** について、 CH_2Cl_2 中で反応を行なうと、高 Z 選択的にジエノールシリルエーテルが得られることを明らかにした。

Scheme 88



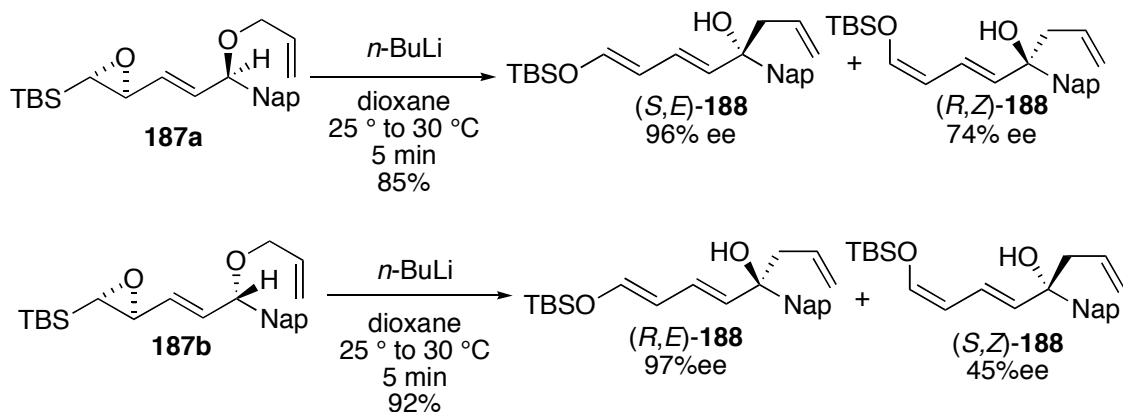
γ 位に O -シリルシアノヒドリンを有するエポキシシラン **112a, b** をアルキル化剤の存在下、塩基で処理するとアルキル化体 **113** が高収率で得られることを明らかにした。また、反応機構を明らかにするために種々の実験を行ない、Scheme 58 に示すような反応機構を提出した。すなわち、anti 脱離によるエポキシドの開環と $O\text{-Si}$ 結合の形成が協奏的におこることにより、シリケート中間体 (E,Z)-**141a,b** が形成され、協奏的にアルキル化される、もしくはアリルアニオン **115** を経由し、アルキル化されるというものである。

Scheme 58



上記の反応機構に基づき、アリルオキシ基を有する光学活性エポキシシラン **187a, b** を設計し、室温下、*n*-BuLi で処理すると、[2,3]-Wittig 転位によりキラルカルバニオンが捕捉され、アルコール **188** が最大 97% ee で得られた。このように、入手容易なエポキシドを利用し、カルバニオンに不斉を転写した例はこれまでになく、全く新しいコンセプトによる不斉反応を開発することができた (Scheme 86)。

Scheme 86

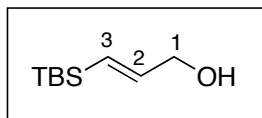


実験の部

General Procedures.

IR spectra were recorded on Horiba FT-710 spectrometer. Optical rotations were recorded on a Jasco DIP-1000 digital polarimeter. ^1H NMR spectra were taken on JEOL Delta-500 (500 MHz) spectrometer in CDCl_3 with reference to CHCl_3 (δ 7.26) or in C_6D_6 with reference to C_6H_6 (δ 7.20). ^{13}C NMR spectra were measured with JEOL Delta-500 (125 MHz) spectrometer in CDCl_3 with reference to the CHCl_3 triplet (δ 77.2) or in C_6D_6 with reference to C_6H_6 triplet (δ 128.0). Resonance patterns were described as s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sep = septet, m = multiplet, and br = broad. The assignment of ^1H and ^{13}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 spectrometers. Liquid chromatography under medium pressures (MPLC) was carried out with a TOSO CCPS-8020 system by using prepacked columns (22 mm x 300 mm, 10 μ silica gel) (Kusano Kagakukikai Co.). For routine chromatography, the following adsorbents were used: Kanto Kagaku silica gel 60N 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 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.

3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-propene-1-ol (67)



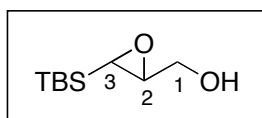
To a cooled (-80 °C) solution of 3-(1-ethoxyethoxy)-1-propyne **64** (25.0 g, 195 mmol) in THF (200 mL) was added dropwise a solution of LDA prepared from diisopropylamine (31.5 mL, 224 mmol) and *n*-BuLi (2.66 M in hexane, 80.7 mL, 215 mmol) in THF (150 mL) over 50 min. The solution was stirred at the 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 NaHCO₃ solution (200 mL), and then extracted with Et₂O (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-H₂O (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 NaHCO₃ solution (200 mL) and extracted with Et₂O (100 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 **66** (32.8 g). The product was used in the following step without further purification.

To a cooled (ice-water) solution of Red-Al[®] (65% in toluene, 82.3 g, 268 mmol) in Et₂O (115 mL) was added dropwise a solution of the above compound (30.0 g) in Et₂O (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 H₂SO₄ solution (200 ml), the mixture was

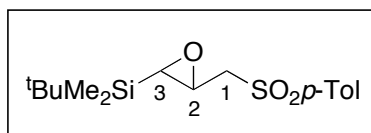
filtered through a pad of Celite. The filtrate was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (150 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was distilled under reduced pressure to give the title compound (24.0 g, 78%), bp 62 °C/0.15 mmHg, a colorless clear oil. $R_f = 0.28$ (hexane:AcOEt = 5:1). IR (film) 3318 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.03 (6H, s, SiMe₂), 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). ¹³C NMR δ -6.00 (SiMe₂), 16.6 (CMe₃), 26.6 (CMe₃), 65.8 (C-1), 126.8 (C-3), 146.4 (C-2). HRMS calcd for C₉H₂₀OSi 172.1283, found 172.1322.

(2*R,3*R**)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol (68)**



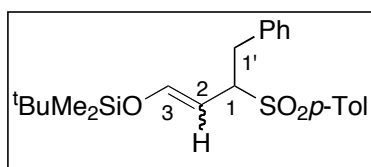
To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propene-1-ol (24.0 g, 139 mmol) and Na₂HPO₄·H₂O (59.8 g, 167 mmol) in CH₂Cl₂ (278 mL) was added mCPBA (77% purity, 38.0 g, 167 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution (250 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (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 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.04 and 0.02 (each 3H, s, SiMe₂), 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). ¹³C NMR δ -8.34 (SiMe₂), 16.6 (CMe₃), 26.5 (CMe₃), 46.3 (C-3), 55.5 (C-2), 63.3 (C-1). Anal. Calcd for C₉H₂₀O₂Si: C, 57.40; H, 10.70. found: C, 57.19; H, 10.74.

3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropyl *p*-tolyl sulfone (**75**)



To a solution of **70** (5.0 g, 16.8 mmol) in DMF (59 mL) was added *p*-TolSO₂Na (3.4 g, 19.3 mmol). After stirring at room temperature overnight, the mixture was diluted with hexane-CH₂Cl₂ (1:1, 150 mL) and washed with water (50 mL x 3), dried, and concentrated. The residual white solid was recrystallized from CH₂Cl₂-hexane to give **75** (3.2 g, 58%), colorless plates. mp 76 °C, *R_f* = 0.46 (hexane:Et₂O = 1:1). IR (KBr) 2928, 2856 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.06 and 0.05 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 2.07 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-3), 2.45 (3H, s, PhCH₃), 3.13 (1H, ddd, *J* = 6.4, 5.0, 3.2 Hz, H-2), 3.25 (1H, dd, *J* = 14.4, 5.0 Hz, H-1), 3.39 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, H-1), 7.37 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ph), 7.81 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ph). ¹³C NMR (CDCl₃) δ -8.3 and -8.1 (SiMe₂), 16.7 (CMe₃), 21.8 (CH₃), 26.6 (SiCMe₃), 49.0 (C-3), 49.2 (C-2), 61.4 (C-1), 128.2, 130.1, 136.8, and 145.2 (Ph). HRMS calcd for C₁₆H₂₆O₃SSi, 326.1372 found 326.1375. Anal Calcd for C₁₆H₂₆O₃SSi C, 58.85; H, 8.03. found C, 58.81; H, 8.14. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 120 g, elution with hexane:Et₂O = 3:1) to afford a second crop of **75** (1.2 g, 22%).

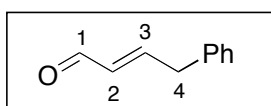
(*E*, *Z*)-**77**



To a cooled (-80 °C) solution of **75** (150 mg, 0.459 mmol) and BnBr (63 μL, 0.505 mmol) in THF (3.7 mL) was added a solution of NHMDS (1.0 M in THF, 0.505 mL, 0.505 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to -60 °C over 20 min before addition of 10% aqueous NH₄Cl solution (10 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (10 mL) and saturated

brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 6 g, elution with hexane:Et₂O = 5:1) to give **77** (178.5 mg, 93%) as an inseparable *E/Z* mixture, a colorless oil. $R_f = 0.35$ (hexane:Et₂O = 2:1). IR (KBr) 3057, 3030, 2953, 2932, 2981, 2857 cm⁻¹, ¹H NMR (C₆D₆) *E* isomer: δ -0.15 and -0.14 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.77 (9H, s, *t*-Bu), 1.92 (3H, s, Me), 2.81 (1H, dd, $J = 13.3, 11.4$ Hz, H-1'), 3.63 (1H, ddd, $J = 11.4, 10.1, 3.0$ Hz, H-1), 3.78 (1H, dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, H-1'), 4.97 (1H, dd, $J = 11.9, 10.1$ Hz, H-2), 5.85 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-3), 6.82-7.09 (7H, m, Ph), 7.85 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ph). *Z* isomer; δ -0.37 (6H, s, SiMe₂Bu), 0.63 (9H, s, *t*-Bu), 1.96 (3H, s, Me), 3.03 (1H, dd, $J = 13.5, 11.2$ Hz, H-1'), 3.94 (1H, dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, H-1'), 4.39 (1H, dd, $J = 10.4, 5.4$ Hz, H-2), 4.58 (1H, ddd, $J = 11.2, 10.4, 3.0$ Hz, H-1), 5.85 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-3), 6.82-7.09 (7H, m, Ph), 7.96 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ph). ¹³C NMR *E* isomer: δ -5.5 and -5.5 (SiMe₂Bu), 18.2 (CMe₃), 21.1 (CH₃), 25.5 (CMe₃), 35.0 (H-1'), 67.8 (C-2), 104.0 (C-3). *Z* isomer: δ -6.0 and -5.9 (SiMe₂Bu), 17.9 (CMe₃), 21.1 (CH₃), 25.3 (CMe₃), 33.9 (H-1'), 62.8 (C-2), 102.8 (C-3). 126.5, 126.7, 128.3, 128.4, 128.6, 129.2, 129.5, 129.6, 128.6, 129.7, 135.9, 136.9, 137.8, 138.1, 143.4, 143.8, 144.2, 147.6 (C-4 and Ph). MS 416 (M⁺).

78a



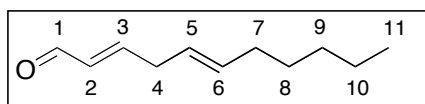
To a cooled (-80 °C) solution of **77** (178 mg, 0.427 mmol) in THF (4.3 mL) was added a solution of TBAF (1.0 M in THF, 0.470 mL, 0.470 mmol) in THF (1.0 mL). The reaction mixture was allowed to warm to -70 °C over 20 min before addition of water (10 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with 2% aqueous HCl (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to

column chromatography (silica gel, 6 g, elution with hexane:Et₂O = 5:1) to give **78a** (53.9 mg, 86%).

General procedure for the conversion of **75** to **78**: Reaction of **75** with BnBr

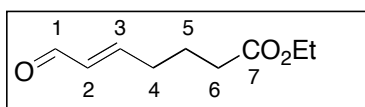
To a cooled solution of (-80 °C) solution of **75** (100 mg, 0.306 mmol) and BnBr (38 μL, 0.306 mmol) in THF (2.3 mL) was added a solution of NHMDS (1.0 M in THF, 0.306 mL, 0.306 mmol) and the reaction mixture was allowed to warm to -60 °C over 30 min. Then the mixture was recooled to -85 °C before successive addition of EtOH (54 μL, 0.918 mmol) in THF (0.4 mL) and TBAF (0.98 M in THF, 0.328 mL, 0.321 mmol) in THF (0.43 mL), and allowed to warm to -70 °C over 15 min. The mixture was diluted with water (10 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with 2% aqueous HCl (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), and saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 4 g, elution with hexane:Et₂O = 5:1) to give **78a** (38.0 mg, 85%).

78c



a colorless oil. $R_f = 0.28$ (hexane:Et₂O = 10:1). IR (film) 2926, 2278, 1691 cm⁻¹. ¹H NMR (C₆D₆) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, C-11), 1.93 (2H, td, $J = 6.6, 6.6$ Hz, H-7), 1.20-1.34 (6H, m, H-8, H-9, and H-10), 1.93 (2H, td, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-4) 2.50 (2H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, H-4), 5.15 (1H, td, $J = 15.4, 6.5$ Hz, H-5), 5.31 (1H, td, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H-6), 5.98 (1H, dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, H-2), 6.12 (1H, td, $J = 15.8, 6.5$ Hz, H-3), 9.36 (1H, $J = 7.8$ Hz, CHO). ¹³C NMR (C₆D₆) δ 14.2 (C-11), 22.8, 29.2, 31.7 (C-8, C-9, and C-10), 32.7 (C-7), 35.4 (C-4), 124.9 (C-5), 133.4 (C-2), 133.9 (C-6), 155.1 (C-3), 192.4 (C-1). HRMS calcd for C₁₁H₁₈O, 166.1358 found 166.1358.

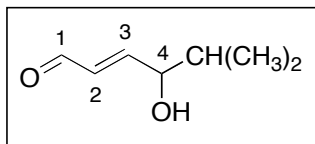
78e



a colorless oil. $R_f = 0.18$ (hexane:Et₂O = 2:1). IR (film) 2982, 2938, 1732, 1691 cm⁻¹, ¹H NMR (C₆D₆) δ 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃) 1.40 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 1.71 (2H, td, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-4), 1.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-6), 3.97 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 5.87 (1H, dd, $J = 16.5, 7.3$ Hz, C-2), 5.95 (1H, td, $J = 16.5, 7.3$ Hz, C-3), 9.30 (1H, $J = 7.3$ Hz, CHO), ¹³C NMR (C₆D₆) δ 14.2 (Me), 23.0 (C-5), 31.6 (C-4), 33.2 (C-6), 60.1 (OCH₂CH₃), 133.6 (C-2), 155.5 (C-3), 172.2 (C-1), 192.5 (C-7). HRMS calcd for C₉H₁₄O₃, 170.0943 found 170.0937.

General procedure for conversion of 75 to 79: Reaction of 75 with trimethylacetaldehyde

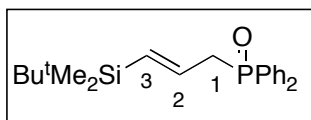
To a cooled (-80 °C) solution of **75** (200 mg, 0.613 mmol) in THF (4.0 mL) was added a solution of NHMDS (1.0 M in THF, 0.644 mL, 0.644 mmol) and stirred at the same temperature for 10 min. Trimethylacetaldehyde (98%, 70 μ L, 0.644 mmol) in THF (0.8 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to -60 °C over 20 min. The mixture was recooled to -80 °C before addition of TBAF (1.0 M in THF, 0.674 mL, 0.764 mmol) and EtOH (107 μ L, 1.84 mmol) in THF (1.0 mL). After being stirred at the same temperature for 10 min, 10% aqueous NH₄Cl solution (10 mL) was added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with 1% aqueous HCl (10 mL), water (10 mL), and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 6 g, elution with hexane:Et₂O = 1:1) to give **79c** (69.6 mg, 80%).

79b

a colorless oil. $R_f = 0.22$ (hexane:Et₂O = 1:1). IR (film) 3436, 2965, 1687 cm⁻¹. ¹H NMR (C₆D₆) δ 0.77 and 0.78 (each 3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.78 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 1.52 (1H, td, $J = 6.9, 6.9$ Hz, H-1'), 1.97 (1H, br s, OH), 3.68 (1H, br s, H-4), 6.21-6.29 (2H, m, H-2 and H-3), 9.33 (1H, dd, $J = 6.2, 0.9$ Hz, CHO). ¹³C NMR (C₆D₆) δ 17.2 (CH₃), 18.4 (CH₃), 33.7 (C-1'), 75.5 (C-4), 131.8 (C-2), 157.7 (C-3), 192.9 (C-1). HRMS calcd for C₇H₁₂O₂, 128.0837

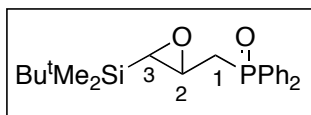
第一部 第二章に関する実験の部

***tert*-Butyl-[3-(diphenyl-phosphinoyl)-propenyl]-dimethylsilane (94)**



To a cooled (-40 °C) solution of diphenylphosphine (1.9 mL, 10.9 mmol) in THF (40 mL) was added a solution of *n*BuLi (2.3 M in hexane, 4.7 mL, 10.9 mmol), allowed to warm to -25 °C over 20 min and added a solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-propenyl bromide **93** (2.5 g, 10.6 mmol) in THF (6 mL). The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C over 30 min before addition of H₂O₂ (5% in water, 45 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (30 mL) and CHCl₃ (30 mL). Combined organic phases were successively washed with 10% aqueous sodium sulfite (40 mL), 10% aqueous K₂CO₃ solution (40 mL), saturated brine (10 mL) and saturated brine (40 mL), dried, concentrated. The residual white solid was recrystallized from AcOEt-hexane to give **94** (2.94 g, 78%), colorless plates. *R*_f = 0.32 (hexane:AcOEt = 1:1). IR (KBr) 1184, 835, 720 cm⁻¹. ¹H NMR (CD₃Cl) δ 0.10 (6H, s, SiMe₂), 0.70 (9H, s, *t*-Bu), 3.23 (2H, m, H-1), 5.70 (1H, dd, *J* = 18.4, 4.0 Hz, H-3), 6.01 (1H, dddd, *J* = 18.0, 4.8, 4.8, 4.8 Hz, H-2), 7.43-7.52 (6H, m, Ph), 7.72-7.75 (4H, m, Ph). ¹³C NMR (CD₃Cl) δ -5.83 (SiMe₂), 16.8 (CMe₃), 26.7 (SiCMe₃), 40.1 (C-1), 128.9, 129.1, 131.5, 131.6 and 133.5 (Ph), 132.2, 136.1 (C-1, C-2). Anal Calcd for C₂₁H₂₉OPSi C, 70.75; H, 8.20 found C, 70.88; H, 7.96.

***tert*-Butyl-[3-(diphenyl-phosphinoylmethyl)-oxiranyl]-dimethylsilane (95)**

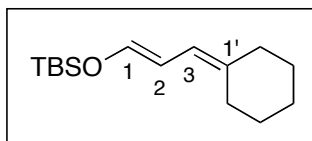


To a cooled (ice-water) solution of **94** (2.3 g, 6.45 mmol) in CH₂Cl₂ (21 mL) was added *m*CPBA (77% purity, 2.89 g, 12.9 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was

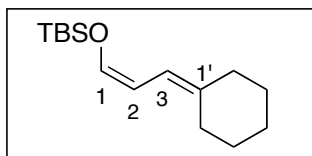
stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 solution (30 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL x 2). Combined organic phases were washed with saturated brine (30 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 80 g, elution with hexane:AcOEt = 2:3) to give the title compound (2.05 g, 85%), a colorless clear oil. $R_f = 0.26$ (hexane:AcOEt = 1:1). IR (neat) 2949, 1185, 697 cm^{-1} . ^1H NMR δ -0.22 and 0.12 (each 3H, s, SiMe_2), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 2.13 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-3), 2.37 (1H, ddd, $J = 13.2, 13.2, 6.8$ Hz, H-1), 2.92 (1H, ddd, $J = 13.2, 13.2, 6.8$ Hz, H-1), 3.01 (1H, m, H-2), 7.46-7.55 (6H, m, Ph), 7.74-7.79 (4H, m, Ph). ^{13}C NMR δ -8.26 and -8.36 (SiMe_2), 16.7 (CMe_3), 26.6 (CMe_3), 36.0 (C-1), 50.0 and 51.1 (C-2, C-3), 128.9, 128.9, 129.0, 130.9, 130.9, 131.0, 131.0, 132.1 (Ph). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{PSi}$: C, 67.71; H, 7.85. found: C, 67.66; H, 7.60.

***tert*-butyl(3-cyclohexylideneprop-1-enyl)dimethylsilane (98)**

To a cooled (-80 °C) solution of 95 (100 mg, 0.268 mmol) in THF (2.3 mL) was added a solution of *n*BuLi (2.3 M in hexane, 128 μL , 10.9 mmol), stirred at the same temperature for 10 min and added a solution of cyclohexanone (31 μL , 0.295 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to -50 °C, re-cooled to -80 °C, added a solution of NHMDS (0.87 M in THF, 924 μL , 0.804 mmol) and allowed to warm to -10 °C over 1 h. Then reaction mixture was diluted with 10% aqueous NH_4Cl solution (10 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL x 2). Combined organic phases were successively washed with water (10 mL), and saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 8 g, elution with hexane:AcOEt = 1:1) to give **98** (52.1 mg, 77%). For separation of *E/Z* isomers, MPLC was used.

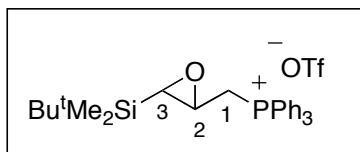
(E)-98

a colorless oil, $R_f = 0.42$ (hexane:CH₂Cl₂ = 5:1). IR (neat) 2929, 1168, 835 cm⁻¹. ¹H NMR δ-0.15 (6H, s, SiMe₂), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.44-1.56 (6H, m, (CH₂)₅), 2.04-2.10 (2H, m, (CH₂)₅), 2.15-2.20 (2H, m, (CH₂)₅), 5.62 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-3), 5.92 (1H, dd, $J = 11.6, 11.2$ Hz, H-2), 6.49 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-1). ¹³C NMR δ -4.43 (SiMe₂), 18.5 (CMe₃), 25.8 (CMe₃), 27.1, 27.8, 28.7, 29.3, 37.4 ((CH₂)₅), 110.1, 117.4, 138.8, 143.4 (C-1, C-2, C-3, C-1'), HRMS calcd for C₁₁H₁₉OSi (M⁺ - *t*-Bu), 195.1205 found 195.1230.

(Z)-98

a colorless oil, $R_f = 0.45$ (hexane:CH₂Cl₂ = 5:1). IR (neat) 2895, 1254, 837 cm⁻¹. ¹H NMR δ-0.15 (6H, s, SiMe₂), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 1.44-1.60 (6H, m, (CH₂)₅), 2.12-2.18 (2H, m, (CH₂)₅), 2.18-2.24 (2H, m, (CH₂)₅), 5.14 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, H-2), 6.15 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-3), 6.16 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-1). ¹³C NMR δ -4.43 (SiMe₂), 18.4 (CMe₃), 25.9 (CMe₃), 27.1, 27.9, 28.8, 29.3, 37.6 ((CH₂)₅), 106.7, 114.4, 138.9, 140.2 (C-1, C-2, C-3, C-1'), HRMS calcd for C₁₁H₁₉OSi (M⁺ - *t*-Bu), 195.1205 found 195.1177.

Trifluoro-methanesulfonate[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxiranylmethyl]-triphenyl-phosphonium (101)



To a cooled (ice-water) solution of pyridine (1.8 mL, 22.3 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added dropwise Tf₂O (3.75 mL, 22.3 mmol) over 5 min. The solution was stirred at the same temperature for 10 min before addition of a solution of **68** (4.0 g, 21.24 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with water (100 mL), and then extracted with CH₂Cl₂ (50 mL x 2). The combined organic phases were washed with saturated brine (50 mL), dried, and concentrated to give crude compound (6.37 g). The product was used in the following step without further purification.

To a solution of the above compound in Et₂O (40 mL) was added PPh₃ (5.23 g, 19.9 mmol) and stirred for 2.5 hr. The reaction mixture was filtered and the white solid was washed with Et₂O to give the title compound (9.93g, 80%). The white solid was recrystallized from CH₂Cl₂-Et₂O

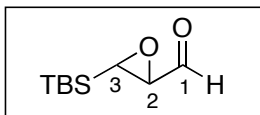
a colorless plate, IR (KBr) 1278, 1257, 1154 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.16 and -0.14 (each 3H, s, SiMe₂), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 2.48 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-3), 2.89 (1H, m, H-1), 2.92 (1H, m, H-1), 4.22 (1H, ddd, *J* = 14.8, 3.2 Hz, H-2), 7.68-7.82 (15H, m, Ph). ¹³C NMR δ -8.6 and -8.3 (SiMe₂), 16.7 (CMe₃), 26.5 (CMe₃), 28.8 (C-1), 49.0 and 52.8 (C-2 or C-3), 118.3 (CF₃), 130.5, 130.6, 133.9, 134.0, 135.3 (Ph). Anal. Calcd for C₂₈H₃₄F₃O₄PSSi: C, 57.72; H, 5.88; S, 5.50 found: C, 57.73; H, 5.99; S, 5.50.

General Procedure for Reaction of 101 with *n*-BuLi and aldehyde : Reaction of 101 with benzaldehyde at 15 ° to 20 °C

To a solution of **101** (150 mg, 0.257 mmol) in THF (4 mL) was added a solution of *n*-BuLi (2.15 M in hexane, 131 μ L, 0.283 mmol) at 17 °C, stirred at 15 ° to 20 °C for 3 min and added a solution of benzaldehyde (31 μ L, 0.308 mmol) in THF (1.14 mL). The mixture was stirred at 15 ° to 20 °C for 3 min before addition of 10% aqueous NH₄Cl solution (5 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (5 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (5 mL) and saturated brine (5 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 8 g, elution with hexane:CH₂Cl₂ = 2:1) to give **102** (50.3 mg, 75%) as an inseparable *E/Z* mixture. For separation of *E/Z* isomers, MPLC was used.

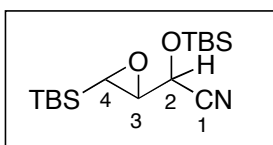
第二部 第一章に関する実験の部

(2*R*^{*},3*R*^{*})-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanal (111)



To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol **68** (7.38 g, 39.18 mmol), DMSO (55.9 mL, 0.79 mol), and NEt₃ (44.2 mL, 10.32 mol) in CH₂Cl₂ (96 mL) was added SO₃·pyridine (98%, 14.6 g, 90.1 mmol). After stirring at the same temperature for 1 hr, the mixture was diluted with hexane-Et₂O (1:1, 100 mL). Phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O-hexane (1:1, 100 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (100 mL) and 1M hydrochloric acid (100 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 200 g, elution with hexane:AcOEt = 3:1) to give **111** (6.0 g, 82%), a pale yellow oil. *R_f* = 0.35 (hexane:Et₂O = 5:1). IR (film) 1730, 1252 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.00 and 0.04 (each 3H, s, SiMe₂), 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). ¹³C NMR δ -8.2 and -8.1 (SiMe₂), 17.0 (CMe₃), 26.6 (CMe₃), 46.6 (C-3), 56.2 (C-2), 199.2 (CHO). HRMS calcd for C₅H₉O₂Si (M⁺ - C₄H₉) 129.0372, found 129.0343.

(2*R*^{*},3*S*^{*},4*S*^{*} and 2*R*^{*},3*R*^{*},4*R*^{*})-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (112 a,b)



Method A ; To a solution of **111** (16.1 g, 86.4 mmol) in CH₂Cl₂ (173 mL) was added ZnI₂ (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

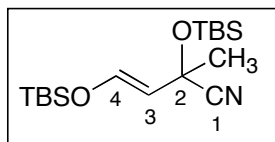
with hexane:Et₂O = 15:1) to give **112a** (12.0 g, 42%) and **112b** (6.4 g, 23%). Method B ; To a solution of **111** (214 mg, 1.15 mmol) in CH₂Cl₂ (2.3 mL) was added KCN (15 mg, 0.23 mmol), *n*-Bu₄PBr (78 mg, 0.23 mmol), and TBSCN (97%, 201 mg, 1.38 mmol). After stirring at room temperature for 40 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (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: Et₂O = 20:1) to give **112a** (162 mg, 43%) and **112b** (166 mg, 44%). **112a**: plates (hexane), mp 32.4-35.8 °C, *R_f* = 0.33 (hexane:Et₂O = 20:1). IR (KBr) 1253 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.04 and 0.05 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.17 and 0.19 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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). ¹³C NMR δ -8.6 and -7.9 (SiMe₂), -5.1 and -5.0 (OSiMe₂), 16.7 (CMe₃), 18.3 (OSiCMe₃), 25.7 (CMe₃), 26.6(OSiCMe₃), 47.1 (C-4), 56.7 (C-3), 66.2 (C-2), 117.2 (CN). MS (APCI-LC/MS) 345 (M+NH₄). Anal Calcd for C₁₆H₃₃NO₂Si₂ C, 58.66; H, 10.15; N, 4.28. found C, 58.37; H, 10.13; N, 4.37. **112b**: plates (hexane), mp 38.3-40.5 °C. *R_f* = 0.28 (hexane:Et₂O = 20:1). IR (KBr) 1257 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.03 and 0.03 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.14 and 0.19 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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). ¹³C NMR δ -8.4 and -8.1 (SiMe₂), -5.1 and -5.1 (OSiMe₂), 16.8 (CMe₃), 18.3 (OSiCMe₃), 25.6 (CMe₃), 26.6 (OSiCMe₃), 48.0 (C-4), 55.9 (C-3), 64.1 (C-2), 117.7 (CN). MS (APCI-LC/MS) 345 (M+NH₄). Anal Calcd for C₁₆H₃₃NO₂Si₂ C, 58.66; H, 10.15; N, 4.28. found C, 58.35; H, 10.29; N, 4.28.

General Procedure for alkylation of 112: Reaction of 112b with MeI and NHMDS

This procedure is representative for the alkylation. To a cooled (-80 °C) solution of **112b** (100 mg, 0.305 mmol) and MeI (23 μL, 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

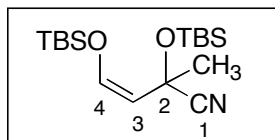
mixture was diluted with saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL), and extracted with Et_2O (10 mL x 3). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, elution with hexane: Et_2O = 20:1) to give **113** (R = Me) (102 mg, 98%). For separation of E/Z isomers, MPLC was used.

(E)-113 (R = Me):



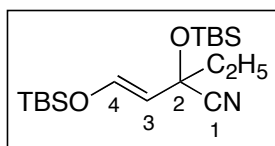
For separation of E/Z isomers, MPLC (elution with hexane: Et_2O = 60:1) was used. a colorless clear oil. R_f = 0.36 (hexane: Et_2O = 30:1). IR (film) 1662, 1472, 1258, 1195, 1114 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.16 and 0.21 (each 3H, s, SiMe_2), 0.17 (6H, s, SiMe_2), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.64 (3H, s, CH_3), 5.07 (1H, d, J = 12.0 Hz, H-3), 6.79 (1H, d, J = 12.0 Hz, H-4). ^{13}C NMR δ -5.1, -5.0, -3.4, and -2.9 (SiMe_2), 18.1 and 18.4 (CMe_3), 25.7 and 25.7 (CMe_3), 31.9 (CH_3), 67.7 (C-2), 113.4 (C-3), 121.3 (CN), 144.0 (C-4). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$, (M^+ - CH_3), 326.1972, found 326.1929.

(Z)-113 (R = Me):



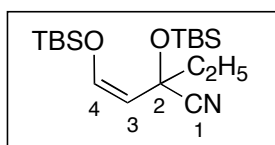
For separation of E/Z isomers, MPLC (elution with hexane: CH_2Cl_2 = 6:1) was used. a colorless clear oil, R_f = 0.36 (hexane: Et_2O = 30:1). IR (film) 658, 1472, 1258, 1146, 1124, 1092 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.18 and 0.22 (each 3H, s, SiMe_2), 0.19 (6H, s, SiMe_2), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 1.72 (3H, s, CH_3), 4.51 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-3), 6.21 (1H, d, J = 6.1 Hz, H-4). ^{13}C NMR δ -5.3, -5.2, -3.4, and -3.2 (SiMe_2), 18.1 and 18.3 (CMe_3), 25.7 (CMe_3), 30.6 (CH_3), 66.0 (C-2), 111.8 (C-3), 121.9 (CN), 140.8 (C-4). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$, (M^+ - CH_3), 326.1972, found 326.1929.

(E)-113 (R = Et):



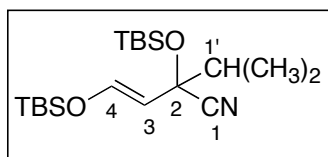
a colorless clear oil, $R_f = 0.37$ (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1661, 1472, 1257, 1208, 1118, 1090 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.14 and 0.22 (each 3H, s, SiMe₂), 0.18 (6H, s, SiMe₂), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃), 1.76 and 1.85 (each 1H, dq, $J = 14.6$, and 7.3 Hz, CH₂CH₃), 4.99 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-3), 6.79 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-4). ¹³C NMR δ -5.1, -3.7, and -2.8 (SiMe₂), 8.6 (CH₃), 18.2 and 18.4 (CMe₃), 25.7 (CMe₃), 37.5 (CH₂), 72.1 (C-2), 112.3 (C-3), 120.3 (CN), 144.4 (C-4). HRMS calcd for C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH₃), 326.1972, found 326.1929.

(Z)-113 (R = Et):



For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:CH₂Cl₂ = 7:1) was used. a colorless clear oil, $R_f = 0.37$ (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1657, 1472, 1257, 1134, 1098 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.17 (6H, s, SiMe₂), 0.19 and 0.24 (each 3H, s, SiMe₂), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃), 1.86-1.95 (2H, m, CH₂), 4.38 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-3), 6.24 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-4). ¹³C NMR δ -5.3, -5.2, -3.8, and -3.1 (SiMe₂), 8.4 (CH₃), 18.3 and 18.3 (CMe₃), 25.7 and 25.7 (CMe₃), 36.3 (CH₂), 69.7 (C-2), 110.1 (C-3), 121.1 (CN), 140.8 (C-4). HRMS calcd for C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH₃), 326.1972, found 326.1929.

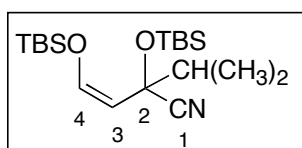
(E)-113 (R = *i*-Pr):



For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:Et₂O = 80:1) was used. a colorless oil, $R_f = 0.40$ (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1661, 1471, 1258, 1210, 1079 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.13 and

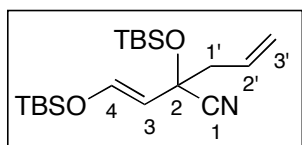
0.22 (each 3H, s, SiMe_2), 0.18 (6H, s, SiMe_2), 0.89 and 0.93 (each 9H, s, *t*-Bu), 0.97 and 1.06 (each 3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.89 (1H, sep, $J = 6.6$ Hz, H-1'), 4.96 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-3), 6.77 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-4). ^{13}C NMR δ -5.0, -5.0, -3.8, and -2.7 (SiMe_2Bu), 17.1 and 17.4 (CH_3), 18.4 (CMe_3), 25.7 (CMe_3), 40.2 (C-1'), 75.8 (C-2), 111.0 (C-3), 119.8 (CN), 144.7 (C-4). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$, ($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 326.1972, found 326.1929.

(Z)-113 (R = *i*-Pr):



For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:1$) was used. a colorless oil, $R_f = 0.40$ (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 30:1$). IR (film) 1658, 1471, 1257, 1112, 1080 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.16, 0.17, 0.19 and 0.25 (each 3H, s, SiMe_2), 0.89 and 0.96 (each 9H, s, *t*-Bu), 1.02 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2$), 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). ^{13}C NMR δ -5.3 and -5.2 and -4.0 and -3.1 (SiMe_2), 16.6 and 17.3 (CH_3), 18.3 and 18.4 (CMe_3), 25.7 and 25.8 (CMe_3), 39.7 (C-1'), 72.9 (C-2), 109.2 (C-3), 120.5 (CN), 140.7 (C-4). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2$, ($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 326.1972, found 326.1929.

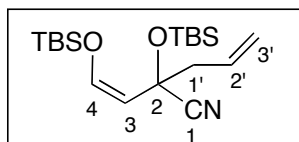
(E)-113 (R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$):



For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:1$). was used a colorless oil, $R_f = 0.41$ (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 30:1$). IR (film) 1662, 1471, 1257, 1203, 1089 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.14 and 0.22 (each 3H, s, SiMe_2), 0.18 (6H, s, SiMe_2), 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}C NMR δ -5.1 and -5.0 and -3.6 and -2.8 (SiMe_2), 18.3 and 18.4

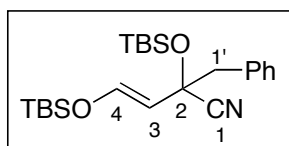
(CMe₃), 25.7 and 25.7 (CMe₃), 48.7 (C-1'), 71.2 (C-2), 111.9 (C-3), 120.1 (CN), 120.4 (C-3'), 131.2 (C-2'), 144.6 (C-4). HRMS calcd for C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH=CH₂), 326.1972, found 326.1929.

(Z)-113 (R = CH₂CH=CH₂):



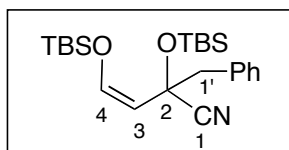
For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:CH₂Cl₂ = 8:1) was used. a colorless oil, *R_f* = 0.41 (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1657, 1471, 1257, 1114, 1091 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.20 and 0.24 (each 3H, s, SiMe₂), 0.18 (6H, s, SiMe₂), 0.88 and 0.96 (each 9H, s, *t*-Bu), 2.65 (2H, d, *J* = 7.1 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). ¹³C NMR δ -5.3, -5.2, -3.8, and -3.2 (SiMe₂), 18.3 and 18.3 (CMe₃), 25.7 and 25.7 (CMe₃), 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 C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH=CH₂), 326.1972, found 326.1929.

(E)-113 (R = CH₂Ph₂):



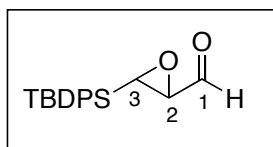
For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:Et₂O = 40:1) was used. a colorless oil, *R_f* = 0.38 (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1661, 1472, 1258, 1184, 1086 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.07 and 0.10 (each 3H, s, SiMe₂), 0.16 (6H, s, SiMe₂), 0.86 and 0.91 (each 9H, s, *t*-Bu), 3.04 and 3.08 (each 1H, 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). ¹³C NMR δ -5.1, -5.0, -3.9, and -2.9 (SiMe₂), 18.3 and 18.4 (CMe₃), 25.7 and 25.8 (CMe₃), 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 C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH=CH₂), 326.1972, found 326.1929.

(Z)-113 (R = CH₂Ph):



For separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:CH₂Cl₂ = 10:1) was used. a colorless oil, *R_f* = 0.38 (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film). ¹H NMR δ 0.02, 0.09, 0.16, and 0.19 (each 3H, s, SiMe₂), 0.86 and 0.99 (each 9H, s, *t*-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). ¹³C NMR δ -5.3, -5.1, -4.1, and -3.3 (SiMe₂), 18.2 and 18.3 (CMe₃), 25.7 and 25.8 (CMe₃), 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 C₁₆H₃₂NO₂Si₂, (M⁺ - CH₂CH=CH₂), 326.1972, found 326.1929.

(2*R*^{*},3*R*^{*})-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanal (134)



To a cooled (-80 °C) solution of 3-(1-ethoxyethoxy)-1-propyne **64** (4.5 g, 35.1 mmol) in THF (62 mL) was added *n*-BuLi (2.30 M in hexane, 16.0 mL, 36.9 mmol) over 10 min. The solution was stirred at the same temperature for 15 min before addition of *t*-butyldiphenylsilyl chloride (9.6 mL, 36.9 mmol). After being stirred at the same temperature for 1 hr, the cooling bath was removed and stirring was continued for 12 hr. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL), and then extracted with Et₂O (50 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (100 mL), dried, and concentrated to give crude silylated compound **130** (14.66 g). The product was used in the following step without further purification.

To a solution of the above compound in acetone-H₂O (70:30, 100 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.01 g, 5.3 mmol). After being refluxed for 3 hr, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and extracted with Et₂O (50 mL x 3). The

combined organic phases were washed with saturated brine, dried, and concentrated to give crude 3-(*t*-butyldiphenylsilyl)-2-propyn-1-ol **131** (11.89 g). The product was used in the following step without further purification.

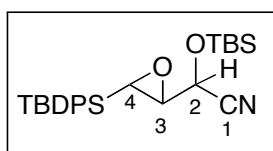
To a cooled (ice-water) solution of Red-Al[®] (65% in toluene, 16.4 g, 52.6 mmol) in Et₂O (40 mL) was added dropwise a solution of the above compound in Et₂O (20 mL) over 15 min. After stirring at the same temperature for 10 min, the cooling bath was removed, and stirring was continued for 1 hr. After addition of 3% aqueous H₂SO₄ solution (100 mL), the mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was separated, and the lower phase was extracted with Et₂O (50 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried, and concentrated to give crude 3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-propene-1-ol **132** (12.34 g). The product was used in the following step without further purification.

To a cooled (ice-water) solution the above compound and Na₂HPO₄·H₂O (15.1 g, 42.1 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) was added mCPBA (77% purity, 9.6 g, 42.1 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 NaHCO₃ solution (100 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (70 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 350 g, elution with hexane:AcOE = 3:1) to give (*tert*-Butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanol **133** (6.03 g, 55%), plates (hexane), mp 74.0-75.0 °C, *R*_f = 0.31 (hexane:AcOEt = 2:1). IR (film) 3305 cm⁻¹. ¹H NMR δ 1.19(9H, s, *t*-Bu), 1.86 (1H,br, CH₂OH), 2.90 (2H, m, H-2, H-3), 3.68 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, H-1), 3.99 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.3Hz, H-1), 7.33-7.46 (6H, m, Ph), 7.59-7.63 (4H, m, Ph). ¹³C NMR δ 18.8 (CMe₃), 28.0 (CMe₃), 45.2 (C-3), 55.8 (C-2), 62.9 (C-1), 127.9, 128.1, 129.8, 128.9, 132.1, 132.4, 136.1, 136.2 (Ph).

To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanol (1.31 g, 4.19

mmol), DMSO (6.0 mL, 83.8 mmol), and NEt₃ (4.67 mL, 33.5 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added SO₃·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-Et₂O (1:1, 20 mL). Phases were separated, and the lower phase was extracted with Et₂O-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 the title compound (1.13 g, 87%), a pale yellow oil. *R*_f = 0.34 (hexane:AcOEt = 6:1). IR (film) 1728 cm⁻¹. ¹H NMR δ 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), 7.34-7.47 (6H, m, Ph), 7.56-7.58 (4H, m, Ph). 8.95 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, CHO). ¹³C NMR δ 18.9 (CMe₃), 27.9 (CMe₃), 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). HRMS calcd for C₁₅H₁₃O₂Si, (M⁺ - C₄H₉), 253.0685 found 255.0680.

(2*R*^{*},3*S*^{*},4*S*^{*} and 2*R*^{*},3*R*^{*},4*R*^{*})-2-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-3,4-epoxy-butanenitriles (135a,b)



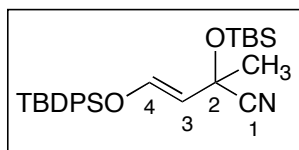
To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,3-epoxypropanal (2.00 g, 6.44 mmol) in CH₂Cl₂ (12.8 mL) was added KCN (20 mg, 0.31 mmol), *n*-Bu₄PBr (55 mg, 0.16 mmol), and TBSCN (97%, 954 mg, 6.56 mmol). After stirring at the same temperature for 10 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 2 hr. The mixture was diluted with hexane, filtrated through a plug of Al₂O₃ and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel 70 g, elution with hexane:Et₂O = 15:1) to give **135** (2.50 g, 86%, **135a:135b** = 1.00:1.24). For separation of diastereomers, MPLC (elution with hexane:ether = 25:1) was used. The relative stereochemistry in **135a** and **135b** was determined on the basis of X-ray

analysis of **135b**. **135a**: plates (hexane), mp 70.0-71.0 °C, R_f = 0.38 (hexane:Et₂O = 10:1). IR (KBr) 1250, 1117, 852, 841 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.13 and 0.18 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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). ¹³C NMR δ -5.1 and -5.0 (SiMe₂), 18.3 (CMe₃), 18.7 (OSiCMe₃), 25.7 (CMe₃), 28.0 (OSiCMe₃), 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⁺). Anal Calcd for C₂₆H₃₇NO₂Si₂ C, 69.13; H, 8.26; N, 3.10. found C, 68.78; H, 8.45; N, 3.29. **135b**: plates (hexane), mp 76.5-77.0 °C. R_f = 0.36 (hexane:Et₂O = 10:1). IR (KBr) 1268, 1259, 1114, 1096, 851, 841 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.15 and 0.18 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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). ¹³C NMR δ -5.1 (SiMe₂), 18.3 (CMe₃), 18.8 (OSiCMe₃), 25.7 (CMe₃), 28.0 (OSiCMe₃), 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 C₂₆H₃₇NO₂Si₂, 451.2363 found 451.2371.

General Procedure for methylation of 135: Reaction of 135b with NHMDS

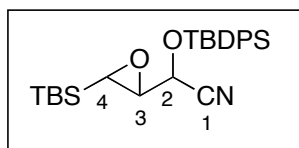
To a cooled (-80 °C) solution of **135b** (83 mg, 0.184 mmol) and MeI (6.0M in THF, 37 μL, 0.221 mmol) in THF (0.49 mL) was added a solution of NHMDS (0.95 M in THF, 0.21 mL, 0.202 mmol). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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: Et₂O = 30:1) to give (*E*)-**136** (79.3 mg, 93%).

(E)-136:



a colorless clear oil. $R_f = 0.30$ (hexane: Et₂O = 30:1). IR (film) 1662, 1469, 1113 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.08 and 0.12 (each 3H, s, SiMe₂), 0.80 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 1.56 (3H, s, CH₃), 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). ¹³C NMR δ -3.5 and -3.1 (SiMe₂), 18.1(SiMe₂CMe₃), 19.4 (SiPh₂CMe₃), 25.6 and 26.7 (CMe₃), 31.7 (CH₃), 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 C₂₃H₃₀NO₂Si₂, 408.1815 (M⁺ - C₄H₉), found 408.1778.

(2*R*^{*},3*S*^{*},4*S*^{*} and 2*R*^{*},3*R*^{*},4*R*^{*})-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3,4-epoxybutanenitriles (139a,b)



To a cooled (ice-water) solution of **111** (3.20 g, 17.2 mmol) in CH₂Cl₂ (51 mL) was added KCN (110 mg, 1.7 mmol), n-Bu₄PBr (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 H₂SiF₆ (33% in H₂O, 7.7 mL) was added and stirring was continued for 1 hr. The reaction mixture was diluted with H₂O (50 mL), and then extracted with Et₂O (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:Et₂O = 2:1) to give **138** (3.18 g, 79%, less polar isomer:more polar isomer = 1.08:1.00), a pail yellow oil.

To a cooled (ice-water) solution of **138** (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).

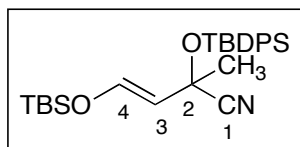
After stirring at the same temperature for 15 min, the cooling bath was removed and stirring was continued for 2 hr. . The reaction mixture was diluted with H₂O (100 mL), and then extracted with Et₂O (50 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (50 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 300 g, elution with hexane:Et₂O = 30:1) to give **139a** (1.74 g, 45%) and **139b** (1.43 g, 37%). **139a**: a colorless clear oil, *R_f* = 42 (hexane:Et₂O = 10:1). IR (film) 1252, 1114, 823 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.04 and 0.04 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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). ¹³C NMR δ -8.5 and -7.9 (SiMe₂), 16.7 (CMe₃), 19.4 (OSiCMe₃), 26.6 (CMe₃), 26.8(OSiCMe₃), 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 C₂₂H₂₈NO₂Si₂, 394.1659 (M⁺ - C₄H₉), found 394.1699. **139b**: a colorless clear oil, *R_f* = 0.37 (hexane:Et₂O = 10:1). IR (film) 1254, 1111, 826 and 786 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.06 and 0.02 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 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).. ¹³C NMR δ -8.4 and -8.0 (SiMe₂), 16.8 (CMe₃), 19.5 (OSiCMe₃), 26.6 (CMe₃), 26.8(OSiCMe₃), 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 C₂₂H₂₈NO₂Si₂, 394.1659 (M⁺ - C₄H₉), found 394.1620.

General Procedure for methylation of 80: Reaction of 139b with NHMDS

This procedure is representative for the alkylation. To a cooled (-80 °C) solution of **139b** (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 NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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: Et₂O = 30:1) to give (*E*)-**140** (R = Me) (93.0 mg, 90%).

(*E*)-**140** :



a colorless clear oil. $R_f = 0.29$ (hexane: Et₂O = 30:1). IR (film) 1660, 1469, 1259, 1197, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR δ 0.03 (6H, s, SiMe₂), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (9H, s, *t*-Bu), 1.61 (3H, s, CH₃), 4.92 (1H, d,

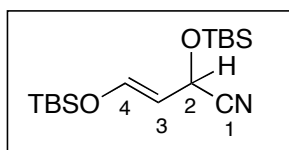
$J = 11.9$ Hz, H-3), 6.55 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-4), 7.37-7.45 (6H, m, Ph), 7.71-7.75 (4H, m, Ph). ¹³C

NMR δ -5.2 and -5.2 (SiMe₂), 18.3(SiMe₂CMe₃), 19.5 (SiPh₂CMe₃), 25.6 and 27.0 (CMe₃), 31.5

(CH₃), 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 C₂₃H₃₀NO₂Si₂, 408.1815 (M⁺ - C₄H₉), found 408.1826.

(*E*)-**113** (R = H):



To a cooled (-80 °C) solution of **112b** (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 CH₃COOH (1.0M in THF, 1.68 mL, 1.68 mmol). After being stirred at

the same temperature for 5 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl

solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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: Et₂O = 20:1) to give (*E*)-**35** (391.3 mg, 85%),

a colorless clear oil. $R_f = 0.25$ (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1662, 1469, 1258, 1200, 1072 cm⁻¹.

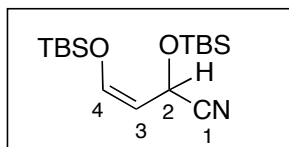
¹H NMR δ 0.14 and 0.16 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.16 (6H, s, SiMe₂Bu), 0.90 and 0.91 (each 9H, s,

t-Bu), 4.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-2), 5.14 (1H, dd, $J = 7.8, 11.9$ Hz, H-3), 6.63 (1H, d, $J = 11.9$ Hz,

H-4). ¹³C NMR δ -5.2, -5.2 and -4.8 (OSiMe₂), 18.2 and 18.3 (OSiCMe₃), 25.6 and 25.6 (OSiCMe₃),

60.2 (C-2), 107.6 (C-3), 119.2 (CN). 146.2 (C-4). HRMS calcd for C₁₆H₃₃NO₂Si₂, 327.2050 found 327.2035.

(Z)-113 (R = H):



To a cooled (-20 °C) solution of **112a** (703 mg, 2.14 mmol) in Et₂O (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 CH₃COOH (1.0M in Et₂O, 2.57 mL, 2.57 mmol). After being stirred at -40 °C for 5 min, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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: Et₂O = 30:1) to give **113** (468 mg, 67%, *E/Z* = 0.46). Separation of *E/Z* isomers, MPLC (elution with hexane:ether = 40:1) was used. a colorless clear oil *R_f* = 0.25 (hexane:Et₂O = 30:1). IR (film) 1654, 1472, 1257, 1237, 1084 cm⁻¹. ¹H NMR δ 0.13, 0.16, 0.16 and 0.18 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.90 and 0.93 (each 9H, s, *t*-Bu), 4.75 (1H, dd, *J* = 5.7, 8.9 Hz, H-3), 5.48 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2), 6.35 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, H-4). ¹³C NMR δ -5.3, -5.2, -5.0 and -4.8 (OSiMe₂), 18.3 and 18.3 (OSiCMe₃), 25.7 and 25.7 (OSiCMe₃), 55.6 (C-3), 106.6 (C-2), 119.9 (CN), 142.9 (C-4). HRMS calcd for C₁₆H₃₃NO₂Si₂, 327.2050 found 327.2035.

Isomerization of (*E,Z*)-113 (R = H)

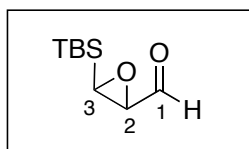
To a cooled (-80 °C) solution of (*E*)-**113** (R = H) (50 mg, 0.153 mmol) and MeI (6.0M in THF, 31 μL, 0.184 mmol) in THF (0.404 mL) was added a solution of NHMDS (0.95 M in THF, 0.117 mL, 0.168 mmol). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (5 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 5 g, elution with hexane: Et₂O = 40:1) to give (*E*)-**113** (R = Me) (48.4 mg, 93%).

Competitive Methylation Reaction of **112a** and **112b** with LDA/MeI.

To a cooled (-80 °C) solution of **112a** and **112b** (**112a**:**112b** = 1.00:1.04, 121 mg, 0.369 mmol) and MeI (11.5 μL, 0.184 mmol) in THF (1.17 mL) was added a solution of LDA (0.30 mL, 0.184 mmol) prepared from diisopropylamine (269 μL, 1.92 mmol) and *n*-BuLi (2.05 M in hexane, 898 μL, 1.84 mmol) in THF (1.84 μL). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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 12 g, elution with hexane: Et₂O = 30:1) to give **113** (R = Me) (44.6 mg, 35%) and **112** (48.4 mg, 40%, **112a**:**112b** = 1.00:0.70).

(2*R**,3*S**)-3-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-epoxypropanal (**154**)



To a cooled (ice-water) solution of DIBAL (0.93M in hexane, 45.6 mL, 42.4 mmol), which was concentrated in vacuo, in Et₂O (3 mL) was added dropwise a solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-propyn-1-ol **66** (1.72 g, 10.2 mmol) in Et₂O (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/Et₂O(1:10, 50 mL) was added. The mixture was allowed to warm to 0 °C, H₂O (100 mL) and 10% H₂SO₄ was added until the evolution of H₂ ceased completely. The mixture was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (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:Et₂O = 2:1) to

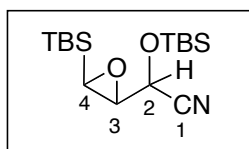
give (*Z*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-propene-1-ol (1.47 g, 84%), a colorless clear oil. ^1H NMR δ 0.10 (6H, s, SiMe_2), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 4.19 (1H, dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, H-1), 5.70 (1H, dt, $J = 14.4, 1.4$ Hz, H-3), 6.52 (1H, dt, $J = 14.4, 6.5$ Hz, H-2). ^{13}C NMR δ -4.0 (SiMe_2), 16.9 (CMe_3), 26.5 (CMe_3), 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 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (3.93 g, 10.2 mmol) in CH_2Cl_2 (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 3 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 solution (100 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (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 **153** (1.42 g, 88%), a colorless oil. $R_f = 0.27$ (hexane:AcOEt = 2:1). IR (film) 3429, 1254 cm^{-1} . ^1H NMR δ -0.01 and 0.07 (each 3H, s, SiMe_2), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 2.41 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-3), 3.36 (1H, ddd, $J = 7.8, 5.3, 2.7$ Hz, H-2), 3.48 (1H, dd, $J = 12.1, 7.8$ Hz, H-1), 3.86 (1H, dd, $J = 12.1, 2.7$ Hz, H-1). ^{13}C NMR δ -6.1, 5.9 (SiMe_2), 16.9 (CMe_3), 26.5 (CMe_3), 48.0 (C-3), 57.8 (C-2), 64.0 (C-1).

To a cooled (ice-water) solution of 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-epoxypropanol **153** (1.37 g, 7.27 mmol), DMSO (10.3 mL, 145 mmol), and NEt_3 (8.1 mL, 58.2 mol) in CH_2Cl_2 (18 mL) was added $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ (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 2 hr. the mixture was diluted with hexane- Et_2O (1:1, 70 mL). The organic phase was successively washed with 1M hydrochloric acid (100 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 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 the title compound (1.14 g, 84%), a colorless oil. $R_f = 0.41$ (hexane:AcOEt = 6:1). IR (film) 1727, 1256 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.03 and 0.14 (each 3H, s, SiMe_2), 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). ^{13}C NMR δ -5.9 and -5.8 (SiMe_2), 17.0 (CMe_3), 26.5 (CMe_3), 50.2 (C-3), 58.6 (C-2), 200.2 (CHO). HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{H}$) 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 (**155a,b**)**



To a solution of 3-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-epoxypropanal (885 mg, 4.75 mmol) in CH_2Cl_2 (11.4 mL) was added KCN (62 mg, 0.95 mmol), $n\text{-Bu}_4\text{PBr}$ (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_3 solution (20 mL), separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (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: $\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) to give **155a** (945 mg, 61%) and **155b** (344 mg, 22%). The relative stereochemistry in **155a** and **155b** was determined on the basis of X-ray analysis of **155b**. **155a**: plates (hexane), mp 34.0 °C. $R_f = 0.50$ (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$). IR (KBr) 1257 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.09 and 0.14 (each 3H, s, SiMe_2Bu), 0.17 (6H, s, SiMe_2Bu), 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). ^{13}C NMR δ -6.2 and -6.0 (SiMe_2), -5.0 and -4.8 (OSiMe_2), 17.0 (CMe_3), 18.3 (OSiCMe_3), 25.7 (CMe_3), 26.6 (OSiCMe_3), 47.8 (C-4), 59.4 (C-3), 64.8 (C-2), 117.6 (CN). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Si}_2$, ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 270.1346, found 270.1361. **155b**: colorless clear oil, $R_f = 0.42$ (hexane: $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$). IR (film) 1256 cm^{-1} . ^1H NMR δ 0.08 and 0.09 (each 3H, s, SiMe_2Bu), 0.20 and 0.28 (each 3H, s, SiMe_2Bu), 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). ^{13}C NMR δ -6.4 and -6.3 (SiMe_2), -4.5 and -4.2

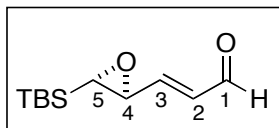
(OSiMe₂), 17.0 (CMe₃), 18.2 (OSiCMe₃), 25.7 (CMe₃), 26.5(OSiCMe₃), 50.6 (C-4), 57.8 (C-3), 63.1 (C-2), 118.4 (CN). Anal Calcd for C₁₆H₃₃NO₂Si₂ C, 58.66; H, 10.15; N, 4.28. found C, 58.30; H, 10.40; N, 4.17.

Competitive Methylation Reaction of **112b and **135b** with base/MeI**

To a cooled (-80 °C) solution of **112b** and **135b** (**112b**:**135b** = 1.00:1.00, 79.8 mg, 0.205 mmol) and MeI (9.0 μL, 0.144 mmol) in THF (1.75 mL) was added a solution of LDA (0.5M, 288 μL, prepared from diisopropylamine (147 μL, 1.05 mmol) and *n*-BuLi (2.30 M in hexane, 435 μL, 1.00 mmol) in THF (1.42 mL). After stirring at the same temperature for 5 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (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 12 g, elution with hexane: Et₂O = 25:1) to give a mixture (70.3 mg) of (*E*)-**113**(22%), (*E*)-**136**(7%), **112b**(18%) and **135b** (40%).

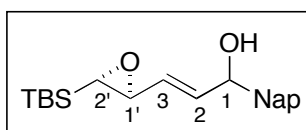
第二部 第二章に関する実験の部

(4*S*, 5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4,5-epoxy-(*E*)-2-pentenal (176)



A solution of (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxirane-2,3-epoxypropanal⁴⁸ (90% ee, 500 mg, 2.68 mmol) and (triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde (855 mg, 2.81 mmol) in CH₃CN (10 mL) was refluxed for 20 min before concentration. The residue was filtered and washed with Et₂O and the filtrate was concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel, 30 g; elution with hexane:CH₂Cl₂ = 1:1) to give **176** (508.3 mg, 89 %). a colorless oil, *R*_f = 0.35 (hexane:AcOEt = 6:1). IR (film) 1693, 1469, 1254, 1095 cm⁻¹. ¹H NMR δ -0.02 and 0.04 (each 3H, s, SiMe₂), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 2.34 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-5), 3.37 (1H, dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, H-4), 6.40 (1H, dd, *J* = 15.6, 7.1 Hz, H-2), 6.47 (1H, dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, H-3), 9.55 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, H-1). ¹³C NMR δ -8.3 and -8.1 (SiMe₂), 16.9 (CMe₃), 26.6 (CMe₃), 53.0 (C-5), 53.6 (C-4), 133.6 (C-3), 155.6 (C-2), 192.7 (CHO). HRMS calcd for C₁₁H₁₉O₂Si (M⁺ - H) 211.1154, found 211.1135. [α]_D³⁰ = -45.1 (c 1.00, CHCl₃).

(*E*)-3-((1*R*,1'*S*,2'*S* and 1*S*, 1'*S*,2'*S*)-2'-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxiranyl)-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-ol (186a and 186b)



a cooled (-80 °C) solution of 2-bromonaphthalene (2.00 g, 9.61 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise a solution of *t*-BuLi (1.6 M in pentane, 12.0 mL, 19.2 mmol) over 10 min. The solution was stirred at the same temperature for 10 min before addition of **176** (1.70 g, 8.01 mmol) in THF

(48) Le Bideau, F.; Gilloir, F.; Nilsson, Y.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7487–7510.

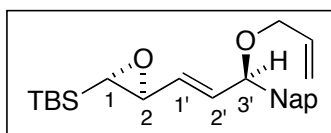
(5 mL). After warming to -60 °C, the mixture was diluted with 10% aqueous NH₄Cl solution (50 mL), and extracted with Et₂O (30 mL x 2). Combined organic phases were successively washed with water (30 mL) and saturated brine (30 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 120 g, elution with hexane:AcOEt = 4:1) to give **186** (2.46 g, 90%) as a diastomeric mixture, which was separated by repeated column chromatography (elution with CH₂Cl₂: Et₂O = 50:1).

186a: a pale yellow oil, 91% ee, $R_f = 0.40$ (CH₂Cl₂: Et₂O = 20:1). IR (film) 3400, 2952, 2929, 2856 cm⁻¹. ¹H NMR (C₆D₆) δ -0.09 and 0.01 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 2.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-2'), 3.20 (1H, dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, H-1'), 5.09-5.11 (1H, brs, H-1), 5.61 (1H, ddd, $J = 15.6, 8.0, 1.4$ Hz, H-3) 6.04 (1H, dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, H-2), 7.28-7.33 (2H, m, naphthyl), 7.44 (1H, dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, naphthyl), 7.65-7.72 (3H, m, naphthyl) 7.75 (1H, s, naphthyl). ¹³C NMR (C₆D₆) δ -8.3 and -8.2 (SiMe₂), 16.8 (CMe₃), 26.6 (SiMe₂Bu), 51.2 (C-2'), 55.0 (C-1'), 74.3 (C-1), 131.0 (C-2), 136.8 (C-3). 124.9, 125.3, 126.1, 126.3, 127.8, 128.0, 131.0, 133.5, 133.8, 140.8 (phenyl). HRMS calcd for C₂₁H₂₈O₂Si, 340.1859 found 340.1855. $[\alpha]_D^{29} = -18.8$ (c 0.985, CHCl₃). **186b**: a pale yellow oil, 91% ee, $R_f = 0.33$ (CH₂Cl₂: Et₂O = 20:1). IR (film) 3398, 2952, 2929, 2856 cm⁻¹. ¹H NMR (C₆D₆) δ -0.11 and 0.00 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 1.67 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, OH), 2.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-2'), 3.21 (1H, dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, H-1'), 5.11-5.13 (1H, brs, H-1), 5.65 (1H, ddd, $J = 15.6, 8.0, 1.6$ Hz, H-3) 6.05 (1H, dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, H-2), 7.27-7.33 (2H, m, naphthyl), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, naphthyl), 7.64-7.70 (3H, m, naphthyl) 7.75 (1H, s, naphthyl). ¹³C NMR (C₆D₆) δ -8.3 and -8.2 (SiMe₂), 16.8 (CMe₃), 26.6 (SiMe₂Bu), 51.2 (C-2'), 55.1 (C-1'), 74.3 (C-1), 130.9 (C-2), 136.8 (C-3). 125.0, 125.4, 126.1, 126.3, 127.8, 128.6, 133.5, 133.9, 140.7 (naphthyl). HRMS calcd for C₂₁H₂₈O₂Si, 340.1859 found 340.1865. $[\alpha]_D^{30} = -26.1$ (c 2.12, CHCl₃).

General procedure for allylation of **186b**: Reaction of **186b**

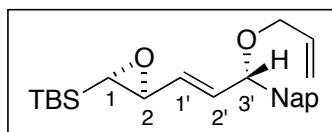
To a cooled (ice-water) solution of **186b** (1.97 g, 5.79 mmol) and allylbromide (614 μL , 6.95 mmol) in DMF (40 mL) was added NaH (60% oil suspension, 278 mg, 6.95 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL), and extracted with Et_2O (20 mL x 3). Combined organic phases were successively washed with water (20 mL) and saturated brine (20 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 150 g, elution with hexane: Et_2O = 10:1) to give **187b** (1.88 g, 85%).

((1*S*,2*S*)-2-((*R*,*E*)-3'-(Allyloxy)-3'-(naphthalen-2-yl)prop-1'-enyl)oxiran-2-yl)(*tert*-butyl)dimethylsilyl-lane (**187a**)



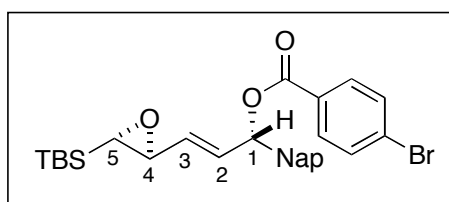
a pale yellow oil, 91% ee, R_f = 0.48 (hexane: Et_2O = 5:1), IR (film) 2952, 2928, 2856 cm^{-1} ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.05 and 0.00 (each 3H, s, SiMe_2Bu), 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 2.24 (1H, d, J = 3.4 Hz, H-1), 3.19 (1H, dd, J = 7.8, 3.4 Hz, H-2), 4.00 (2H, ddd, J = 5.5, 1.8, 1.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-3'), 5.19 (1H, dd, J = 10.3, 1.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (1H, dd, J = 17.2, 1.8 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 (1H, dd, J = 15.6, 7.8 Hz, H-1'), 5.92-6.00 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.11 (1H, dd, J = 15.6, 6.4 Hz, H-2'), 7.46-7.50 (3H, d, m, naphthyl), 7.78 (1H, s, naphthyl), 7.82-7.85 (3H, m, naphthyl). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -8.1 (SiMe_2), 16.9 (CMe_3), 26.7 (SiMe_2Bu), 51.8 (C-1), 55.1 (C-2), 69.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 81.2 (H-3'), 117.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.9 (C-1'), 134.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.2 (C-2'), 125.0, 126.0, 126.2, 126.3, 127.9, 128.1, 128.6, 133.3, 133.5, 138.3 (naphthyl). HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$, 380.2172 found 380.2171. $[\alpha]_D^{30}$ = -6.3 (c 1.00, CHCl_3).

((1*S*,2*S*)-2-((*S*,*E*)-3'-(Allyloxy)-3'-(naphthalen-2-yl)prop-1'-enyl)oxiran-2-yl)(*tert*-butyl)dimethylsilyl-lane (187b)



a pale yellow oil, 91% ee, $R_f = 0.48$ (hexane:Et₂O = 5:1), IR (film) 2952, 2929, 2856 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.06 and 0.01 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 2.22 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1), 3.19 (1H, dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, H-2), 3.98-4.05 (2H, m, OCH₂CH=CH₂), 5.02 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-3'), 5.20 (1H, ddt, $J = 11.5, 1.6, 1.6$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.30 (1H, ddt, $J = 19.0, 1.6, 1.6$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.46 (1H, ddd, $J = 15.4, 8.0, 1.1$ Hz, H-1'), 5.92-5.99 (1H, m, OCH₂CH=CH₂), 6.13 (1H, dd, $J = 15.4, 6.4$ Hz, H-2'), 7.46-7.51 (3H, m, naphthyl), 7.79 (1H, s, $J = 8.2$ Hz, naphthyl), 7.82-7.85 (3H, m, naphthyl). ¹³C NMR (CDCl₃) δ -8.2 and -8.1 (SiMe₂), 16.9 (CMe₃), 26.7 (SiMe₂Bu), 51.8 (C-1), 55.1 (C-2), 69.5 (OCH₂CH=CH₂), 81.1 (H-3'), 117.2 (OCH₂CH=CH₂), 132.1 (C-1'), 134.9 (OCH₂CH=CH₂), 135.3 (C-2'), 125.1, 126.1, 126.3, 127.9, 128.1, 128.6, 133.3, 133.5, 138.3 (naphthyl). HRMS calcd for C₂₄H₃₂O₂Si, 380.2172 found 380.2175. $[\alpha]_D^{32} = -38.7$ (c 1.00, CHCl₃).

Conversion of 186 into its *p*-bromobenzoate 189b



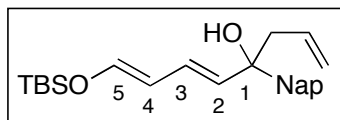
To a solution of *p*-bromobenzoyl chloride (110 mg, 0.504 mmol), NEt₃ (293 μL, 2.10 mmol), DMAP (25 mg, 0.21 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise a solution of **186b** (143 mg, 0.42 mmol). After stirring at the same temperature for 20 min, the mixture was diluted with 10% aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and extracted with Et₂O (10 mL x 2). Combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected

to column chromatography (silica gel 25 g, elution with hexane: Et₂O = 10:1) to give *p*-bromobenzoate derivative (198 mg, 90%). colorless plates (CH₂Cl₂:hexane), mp 100.0-100.5 °C, *R*_f = 0.48 (hexane : Ether = 5 :1). IR (film) 2952, 2923, 2852 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.04 and 0.01 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 2.23 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-5), 3.23 (1H, dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, H-4), 5.59 (1H, ddd, *J* = 15.6, 7.8, 0.9 Hz, H-3) 6.28 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.5Hz, H-2), 6.70 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, H-1), 7.48-7.58 (3H, m, naphthyl), 7.59 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, phenyl), 7.82-7.94 (4H, m, naphthyl), 7.96 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃) δ -8.2 and -8.1 (SiMe₂), 16.4 (CMe₃), 26.7 (SiMe₂Bu), 52.0 (C-5), 54.9 (C-4), 76.9 (C-1), 125.0, 126.6, 126.6, 126.7, 127.9, 128.3, 128.5, 128.8, 129.3, 133.4, 133.5, 136.1 (naphthyl and phenyl), 131.5, 132.0 (phenyl), 132.2 (C-2), 132.8 (C-3), 164.9 (C=O). HRMS calcd for C₂₈H₃₁O₃BrSi, 522.1226 found 522.1230. Anal Calcd for C₂₈H₃₁O₃BrSi C, 64.24; H, 5.97. found C, 64.11; H, 6.11. X-ray data : C₂₈H₃₁O₃BrSi; formula weight, 523.53; crystal system, monoclinic; space group, 2C/c; unit cell dimensions, a = 30.718(3) Å, α = 90°, b = 6.6546(6)Å, β = 105.942(2) , c = 26.833(3) Å, γ = 90° ; volume, 5274.0(9)Å³; Z = 8; R = 0.0669.

General Procedure for Reaction of **187** with *n*-BuLi: Reaction of **187b** in dioxane at 25 ° to 30 °C

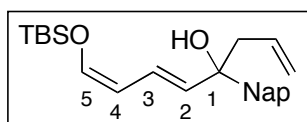
To a solution of **187b** (45.0 mg, 0.118 mmol) in THF (2.26 mL) was added a solution of *n*-BuLi (2.43 M in hexane, 97 μL, 0.236 mmol) at 25 °C. The mixture was stirred at 25 ° to 30 °C for 5 min before addition of a few drops of saturated aqueous NH₄Cl solution, diluted with Et₂O (15 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, elution with hexane: Et₂O = 10:1) to give **188** (41.6 mg, 92%, *E*:*Z* = 8.1:1). (*E*)-**188**: 88% ee (Chiralpak IA, hexane:MeOH:EtOH = 100:1:0.5, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t*_r = 7.0 min (minor) and 8.2 min (major)). (*Z*)-**188**: 41% ee (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 80:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t*_r = 11.4 min (minor) and 12.6 min (major)).

(E)-188



a colorless oil, $R_f = 0.41$ (hexane:Ether = 3:1). IR (film) 3553, 3463, 2954, 2931 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.14 (6H, s, SiMe_2Bu), 0.91 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 2.29 (1H, s, OH), 2.76 (1H, dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.86 (1H, dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.21 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.65-5.73 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.74 (1H, dd, $J = 11.9, 11.0$ Hz, H-4), 5.88 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, H-2), 6.14 (1H, dd, $J = 15.4, 11.0$ Hz, H-3), 6.54 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-5), 7.45-7.50 (2H, m, naphthyl), 7.54 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, naphthyl), 7.81-7.86 (3H, m, naphthyl), 7.95 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, naphthyl). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.1 (SiMe_2), 18.4 (CMe_3), 25.8 (SiMe_2Bu), 47.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 76.9 (C-1), 112.8 (C-4), 119.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 124.2, 124.6 (Naphthyl), 125.9, 126.2, 126.3 (Naphthyl, C-3), 127.7, 128.0, 128.4 (Naphthyl), 132.6 (Naphthyl), 133.4, 133.5, 133.6 (Naphthyl, C-2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 143.4 (Naphthyl), 145.8 (C-5). HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{OSi}$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 362.2066, found 362.2059.

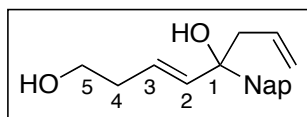
(Z)-188



a colorless oil, $E : Z = 0.13 : 1$, $R_f = 0.41$ (hexane:Ether = 3:1). IR (film) 3556, 3455, 2954, 2931 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.12 (6H, s, SiMe_2Bu), 0.87 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 2.30 (1H, s, OH), 2.79 (1H, dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.88 (1H, dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.21 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, C-4), 5.67-5.75 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.00 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-2), 6.21 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-5), 6.66 (1H, dd, $J = 15.6, 10.8$ Hz, H-3), 7.43-7.7.48 (2H, m, naphthyl), 7.55 (1H, dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, naphthyl), 7.80-7.86 (3H, m, naphthyl), 7.95 (1H, s, naphthyl). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.2 and -5.1 (SiMe_2), 18.4 (CMe_3), 25.7 (SiMe_2Bu), 47.1 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 76.9 (C-1), 110.2 (C-4),

119.8 (OCH₂CH=CH₂), 122.6 (C-3), 124.2, 124.5, 126.1, 127.6, 127.9, 128.4, 132.5, 133.4 (Naphthyl), 133.6 (CH₂CH=CH₂), 134.8 (C-2), 141.1 (C-5), 143.2 (Naphthyl). HRMS calcd for C₂₄H₃₀O₂Si (M⁺ - H₂O) 362.2066, found 362.2062.

Conversion of 188 to 193

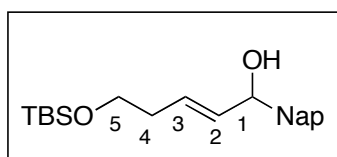


a cooled (-80 °C) solution of TBAF (1.46 M in THF, 310 μL, 0.452 mmol) and EtOH (101 μL, 1.74 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise a solution of **188** (132.3 mg, 0.348 mmol) (*E*:*Z* = 5.3:1, (*E*)-**188**: 86% ee (Chiralpak IA, hexane:MeOH:EtOH = 100:1:0.5, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_r* = 7.34 min (minor) and 8.55 min (major)), (*Z*)-**188**: 45% ee (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 80:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_r* = 11.44 min (minor) and 12.62 min (major)) in THF (2 mL) over 4 min. The solution was stirred at the same temperature for 10 min before addition of EtOH (6 mL) and NaBH₄ (excess). After warming to -15 °C, the mixture was diluted with saturated NH₄Cl solution (20 mL), and extracted with AcOEt (15 mL x 2). Combined organic phases were washed with saturated brine (20 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 15 g, elution with hexane:AcOEt = 1:1) to give **193** (65.0 mg, 70%, 64% ee (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 7:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_r* = 10.83 min (major) and 15.54 min (minor))). a color less oil, *R_f* = 0.31 (hexane:AcOEt = 1:1). IR (film) 3392, 3369, 2929, 2874 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) 2.02 (1H, brs, OH), 2.31 (2H, dt, *J* = 6.2, 6.2 Hz, H-4), 2.73 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, CH₂CH=CH₂), 2.79 (1H, brs, OH), 2.84 (1H, dd, *J* = 14.0, 6.9 Hz, CH₂CH=CH₂), 3.62 (2H, td, *J* = 6.2, 2.5 Hz, H-5), 5.13 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.16 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.64-5.72 (2H, m, CH₂CH=CH₂, H-3), 6.00 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-2), 7.44-7.53 (3H, m, naphthyl), 7.80-7.85 (3H, m, naphthyl) 7.94 (1H, s, *J* = 8.2 Hz, naphthyl). ¹³C NMR (CDCl₃) 35.8 (C-4), 47.1 (CH₂CH=CH₂),

61.9 (C-5), 76.9 (C-1), 119.8 (CH₂CH=CH₂), 126.2 (C-3), 133.5 (CH₂CH=CH₂), 138.9 (C-2) 124.1, 124.3, 126.0, 127.6, 128.0, 128.4, 132.5, 133.3, 143.1 (naphthyl). HRMS calcd for C₁₈H₁₈O (M⁺ - H₂O) 250.1358, found 250.1362.

The reaction of **188** (*E*:*Z* = 1:4.1, (*E*)-**188**: 74% ee chiral HPLC (Chiralpak IA, hexane:MeOH:EtOH = 100:1:0.5, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 7.37 min (major) and 8.63 min (minor)), (*Z*)-**188**: 72% ee (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 80:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 11.55 min (major) and 12.77 min (minor)) gave **193** (67%, 47%ee, (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 7:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 11.37 min (major) and 15.89 min (minor))).

(*E*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(naphthalen-2-yl)pent-2-en-1-ol (196**)**



a cooled (-80 °C) solution of 2-bromonaphthalene (3.83 g, 18.5 mmol) in THF (95 mL) was added dropwise a solution of *t*-BuLi (1.45 M in pentane, 25.5 mL) over 15 min. The solution was stirred at the same temperature for 15 min before addition of **195**⁴⁹ (3.6 g, 16.8 mmol) in THF (8 mL). After warming to -60 °C, the mixture was diluted with 10% aqueous NH₄Cl solution (100 mL), and extracted with Et₂O (50 mL x 2). 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:AcOEt = 5:1) to give **196** (4.60 g, 80% (Chiralpak IA, hexane:EtOH = 200:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 22.89 min and 24.95 min)). a colorless oil, *R*_f = 0.43 (hexane:AcOEt = 3:1). IR (film) 3390, 2953, 2930, 2857 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.04

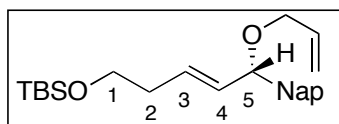
(49) Wang, J.; Hsung, R. P.; Ghosh, S. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1939-1942. Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950-5951.

and 0.04 (each 3H, s, SiMe_2Bu), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 2.06 (1H, brs, -OH), 2.28-2.32 (2H, m, H-4), 3.65 (1H, t, $J = 9.4$ Hz, H-5), 5.33 (1H, brs, H-1), 5.80-5.82 (2H, m, H-2, H-3), 7.46-7.48 (3H, m, naphthyl), 7.81-7.83 (4H, m, naphthyl). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.1 (SiMe_2), 18.4 (CMe_3), 26.1 (SiMe_2Bu), 36.0 (C-4), 62.9 (C-5), 76.9 (C-1), 129.5 and 134.3 (C-2 and C-3), 124.7, 124.8, 126.0, 126.3, 127.9, 128.2, 128.4, 133.2, 133.6, 140.8 (phenyl). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+) 342.2015, found 342.2018.

(*S,E*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(naphthalen-2-yl)pent-2-en-1-ol ((*S*)-196**)**

To a cooled (-20 °C) solution of **196** (500 g, 1.46 mmol), L-(+)-DIPT (103 mg, 0.44 mmol) and 4Å MS (100 mg) in CH_2Cl_2 (7 mL) was subsequently added $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (132 μL , 0.44 mmol) and TBHP (5.0-6.0M solution in decane, 204 μL). After stirring at the same temperature for 3 hr, the mixture was transferred to ice-cooled mixture of $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.83 g), tartaric acid (0.25 g), water (10 mL) and ether (10 mL), and the mixture was stirred at 0 °C for 1 hr. The mixture was washed with saturated brine (10 mL) and the aqueous layer was separated and extracted with ether (10mL x 2). The combined organic layers were dried and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 100 g, elution with hexane:AcOEt = 6:1 to 3:1) to give (*S*)-**196** (206 mg, 41%, >99% ee (Chiralpak IA, hexane:EtOH = 200:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 24.30 min)). $[\alpha]_D^{29} = +33.9$ (c 0.99, CHCl_3).

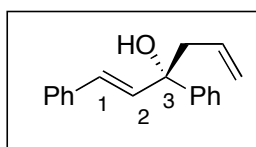
(*S,E*)-(5-(allyloxy)-5-(naphthalen-2-yl)pent-3-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane ((*S*)-197**)**



To a cooled (ice-water) solution of (*S*)-**196** (> 99% ee, 187 mg, 0.546 mmol) and allylbromide (57 μL , 0.655 mmol) in DMF (7 mL) was added NaH (60% oil suspension, 44 mg, 1.09 mmol). After stirring at the same temperature for 1 h, the mixture was diluted with saturated 10% NH_4Cl solution (10 mL), and extracted with Et_2O (10 mL x 2). Combined organic phases were successively washed

with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 20 g, elution with hexane:AcOEt = 30:1) to give (*S*)-**197** (173 mg, 83%). $[\alpha]_D^{31} = +16.7$ (c 1.02, CHCl₃), $R_f = 0.43$ (hexane:AcOEt = 3:1). a colorless oil, IR (film) 2953, 2930, 2890, 2857 cm⁻¹ ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.02 and 0.02 (each 3H, s, SiMe₂Bu), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 2.27-2.31 (2H, m, H-2), 3.65 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-1), 3.98 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.5, 1.4, 1.4$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 4.03 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.5, 1.4, 1.4$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 4.94 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-5), 5.19 (1H, ddt, $J = 10.5, 1.4, 1.4$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.30 (1H, ddt, $J = 17.4, 1.4, 1.4$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.72-5.75 (2H, m, H-3 and H-4), 5.97 (1H, ddt, $J = 17.4, 10.5$ Hz, 5.5 Hz, OCH₂CH=CH₂), 7.44-7.49 (3H, m, naphthyl), 7.78-7.83 (4H, m, naphthyl). ¹³C NMR (CDCl₃) δ -5.1 (SiMe₂), 18.4 (CMe₃), 26.1 (SiMe₂Bu), 36.1 (C-2), 62.9 (C-1), 69.3 (OCH₂CH=CH₂), 82.1 (C-5), 117.0 (OCH₂CH=CH₂), 130.2, 132.8 (C-3 and C-4), 135.2 (OCH₂CH=CH₂), 125.2, 125.8, 126.0, 126.2, 127.9, 128.1, 128.4, 133.2, 133.6, 139.3 (naphthyl). HRMS calcd for C₂₄H₃₄O₂Si (M⁺) 382.2328, found 342.2335.

Preparation of (*S*)-**199**



To a cooled (ice-water) solution of **200**⁵⁰ (100 mg, 0.568 mmol), DMSO (809 μ L, 11.4 mmol), and NEt₃ (632 μ L, 4.54 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 mL) was added SO₃·pyridine (98%, 216 mg, 1.36 mmol). After stirring at the same temperature for 2 hr, the mixture was diluted with ice-cooled 1M hydrochloric acid (10 mL) and Et₂O (10 mL). Phases were separated, and the organic phase was washed with water (10 mL x 2), dried, filtered through a pad of silica gel and concentrated. The product was used in the following step without further purification.

(50) Hof, R. P.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2051-2060.

To a cooled (ice-water) suspension of benzyltriphenylphosphonium chloride (317 mg, 1.68 mmol) in THF (15 mL) was added *n*-BuLi (2.50 M in hexane, 560 μ L, 1.40 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was recooled to -20 $^{\circ}$ C, and the above compound in THF (4 mL) was added. After warming to room temperature. The mixture was stirred for 3 hr before dilution with saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The mixture was extracted with Et_2O (10 mL x 2). Combined organic phases were successively washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel 20 g, elution with hexane: Et_2O = 5:1) to give (*S*)-**199** (8.1 mg, 6%, 88% ee (Chiralpak OD, hexane:*i*-PrOH = 9:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 7.94 min (minor) and 9.27 min (major))). R_f = 0.30 (hexane: Et_2O = 3:1). IR (film) 2553, 3448, 3060, 3026 cm^{-1} ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (1H, s, OH), 2.75 (1H, dd, J = 14.0, 7.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.79 (1H, dd, J = 14.0, 7.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.19 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2), 6.62 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-1), 7.16-7.49 (10H, m, phenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3) 47.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 75.9 (C-1), 120.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 125.7, 126.7, 127.2, 127.7, 128.5, 128.7, 135.5, 145.5 (Ph), 128.6 (C-1), 137.0 (C-2), 135.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}$ (M^+ - H_2O) 232.1252, found 232.1254.

Preparation of (*R*)-193 by [2,3]-Wittig rearrangement of (*S*)-197

To a solution of (*S*)-**197** (>99% ee, 127 mg, 0.332 mmol) in dioxane (6.6 mL) was added a solution of *n*-BuLi (2.15 M in hexane, 309 μ L, 0.664 mmol) at a room temperature. After stirring for 5 min at room temperature, a solution of *n*-BuLi (2.15 M in hexane, 155 μ L, 0.332 mmol) was added to complete the reaction. The mixture was stirred at room temperature for another 5 min before addition of a few drops of saturated aqueous NH_4Cl solution, and diluted with Et_2O (10 mL), dried, and concentrated.

To a cooled (ice-water) solution of the above compound and EtOH (30 μ L) in THF (10 mL) was

added TBAF (1.0 M in THF, 996 μ L, 0.996 mmol). After the cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The mixture was diluted with water (10 mL), and extracted with Et₂O (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 10 g, elution with hexane: AcOEt = 2:3) to give (*R*)-**193** (68.2 mg, 77%, >99 %ee (Chiralcel OD-H, hexane:*i*-PrOH = 7:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 11.38 min)). $[\alpha]_D^{30} = -4.54$ (c 2.215, CHCl₃).

学位論文の基礎となる原著

1. Michiko Sasaki, Eiji Kawanishi, Yoshio Nakai, Tatsuya Matsumoto, Kentaro Yamaguchi and Kei Takeda
Tandem Base-Promoted Ring-Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of *O*-Silyl Cyanohydrins of β -Silyl- α, β -epoxyaldehyde: Scope and Mechanism
Journal of Organic Chemistry, **2003**, 68, 9330-9339.
2. Michiko Sasaki, Kei Takeda
 γ -*p*-Toluenesulfonyl- α, β -epoxysilane: A New and Practical Acrolein β -Anion Equivalent
Organic Letters, **2004**, 6, 4849-4851.
3. Michiko Sasaki, Mariko Higashi, Hyuma Masu, Kentaro Yamaguchi and Kei Takeda
Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide
Organic Letters, in press.

謝 辞

本研究を行うにあたり、始終御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました武田 敬教授に心より感謝致します。

本研究に関して適切な御指導、御助言を頂きました、大塚 英昭教授、太田 茂教授、および、鈴木 一郎助教授、青木 伸助教授（現東京理科大学教授）、倉本 戴壽助教授、宇根 瑞穂助教授（現広島国際大学助教授）に深く感謝致します。

本論文の作成に関して適切な御助言を頂きました、小池 透教授、松浪 勝義講師に感謝致します。

本研究に関して有益な御討論をして頂きました創薬合成化学研究室の皆様感謝致します。X線結晶構造解析を行って下さいました徳島文理大学 山口 健太郎教授、榎 飛雄真博士に感謝致します。

質量分析、元素分析を行って頂きました、広島大学自然科学研究支援センター 楊井 美穂子氏、太田 恵美氏、灰野 裕子氏に感謝致します。また、分析機器を使用させて頂きました、医療分子探索施設に感謝致します。