

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	エン反応形式に基づくアルドール型反応の不斉触媒化
Title(English)	
著者(和文)	松川 覚
Author(English)	Satoru Matsukawa
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第3424号, 授与年月日:1997年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第3424号, Conferred date:1997/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

エン反応形式に基づく
アルドール型反応の不斉触媒化

東京工業大学 理工学研究科
化学工学専攻
中井・三上研究室
94D08050

松川 覚

エン反応形式に基づくアルドール型反応の不斉触媒化

1 章 緒論	1
引用文献	16
2 章 向山アルドール反応の不斉触媒化：ケイ素移動エン反応メカニズムの可能性	
2-1 はじめに	21
2-2 エナンチオ選択性	25
2-3 反応メカニズムの考察	29
2-4 シリル基の移動についての競争実験	33
2-5 ab-initio分子軌道計算によるケイ素移動エン型遷移状態の妥当性の検証	36
2-6 エステルKSAを用いた触媒的不斉アルドール反応	41
2-7 まとめ	43
引用文献	47
実験項	50
3 章 ジアステレオ面選択的向山アルドール反応の不斉触媒化	
3-1 はじめに	82
3-2 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いる触媒的不斉アルドール反応： 異常なノンキレーション- <i>syn</i> 選択性	87
3-3 β -ベンジルオキシアルデヒドを用いる触媒的不斉アルドール反応： β -ラクトン合成への展開	94
3-4 まとめ	99
引用文献	101
実験項	103
4 章 向山アルドール反応の不斉触媒化：水素移動エン型反応メカニズムの可能性	
4-1 はじめに	120
4-2 水素移動エンメカニズムの可能性	123
4-3 双方向向山アルドール反応	131
4-4 水素移動対ケイ素移動2つのエンメカニズム： ペリ選択性とab-initio計算	133
4-5 まとめ	137
引用文献	139
実験項	140

5章 アリルシランおよびビニルスルフィドを用いるカルボニル付加反応の不斉触媒化	
5-1 はじめに	167
5-2 桜井-細見反応の不斉触媒化：水素移動エンメカニズムの可能性	173
5-3 ビニルスルフィドの調製	177
5-4 ビニルスルフィドを用いるカルボニル-エン反応の不斉触媒化： E/Z選択性	179
5-5 ビニルスルフィドを用いるカルボニル-エン反応の不斉触媒化： ジアステレオ選択性	181
5-6 まとめ	185
引用文献	187
実験項	189
6章 ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応	
6-1 はじめに	216
6-2 アキラルな活性化剤による活性化効果	221
6-3 ラセミ触媒の不斉活性化剤によるエナンチオマー選択的活性化	225
6-4 ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化： 速度論的解析と錯体の構造解析	229
6-5 ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化： 活性化法の利点と分子組織化	239
6-6 まとめ	247
引用文献	250
実験項	252
7章 結論	260

報文目録

謝辞

第1章 緒論

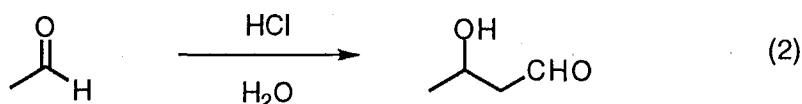
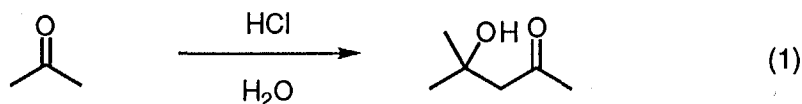
有用な生理活性物質の多くは不斉炭素を有しており、その三次元構造（立体化学）が生理活性の発現と密接な関係を持っている。最近では、光学活性化合物の需要は生理活性物質のみならず機能性材料にまで及んでいる。従って、効率的かつ高選択的に不斉炭素骨格を構築する不斉合成反応の開発は、現代の有機合成化学において最も重要な課題の一つと言えよう。

不斉合成反応は、基質に存在する不斉中心を利用し生成物の新たに生成する不斉中心の立体化学を制御する"基質制御型不斉合成"と不斉反応剤を利用し生成物の立体化学を制御する"反応剤制御型不斉合成"の2つに大きく分類することができる。さらに、"反応剤型不斉合成"には反応剤すなわち不斉源を当量以上用いる"量論的不斉合成"と不斉反応剤を触媒量だけ用いる"触媒的不斉合成"とに分類することができる。特に"触媒的不斉合成"は触媒量の不斉源から原理的には無限個の光学活性化合物を得ることのできる、いわゆる"不斉増殖"が可能であることから極めて効率的な手法であるといえる。とりわけ炭素骨格構築法である、炭素-炭素結合生成反応の"不斉触媒化"は特に重要であり、現在盛んに研究が行なわれている¹⁾。触媒的不斉合成を達成するためには、高い不斉誘起能を有する不斉配位子、中心金属の選択を行わなくてはならない。さらに、アキラルな反応剤を当量用いる反応形式に基づいては不斉触媒化を達成しにくい場合には、反応形式を考え直して新しい反応形式に基づいて不斉触媒化を検討する必要もある。そうした試みは合成有機化学における新しい反応形式や反応機構の発見につながるとも考えられる。

そこで本研究では、数ある炭素-炭素結合生成反応のうち最も重要な反応の一つであるアルドール反応に着目し、その不斉触媒化を検討することにした。

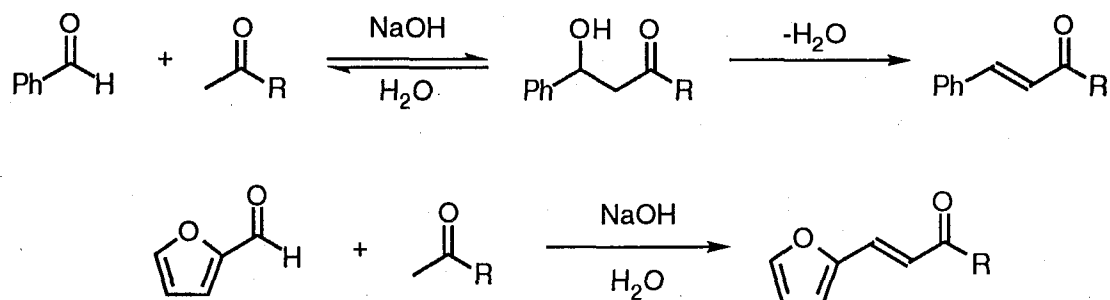
アルドール反応²⁾は最も基本的な炭素-炭素結合生成反応であり、マクロリド抗生物質や糖質の立体選択的合成においてかかすことのできない有用な反応である。アルドール反応の歴史は古く、アセトンの酸条件下の2量化反応が発見された1838年にまでさかのぼる³⁾（式1）。1872年にはアセトアルデヒドの塩酸による2量化体（アルドール）の合成が報告され⁴⁾、プロトン性溶媒中で塩基または酸を用いることによりアルデヒドまたはケトンがエノラートあるいはエノールを経由して、2分子間で炭素-炭素結合を生成した β -ヒドロキシケトンもしくは β -ヒドロキシアルデヒドを生成する反応を一般にアルドール反応と呼ぶようになった（式2）。

Scheme 1



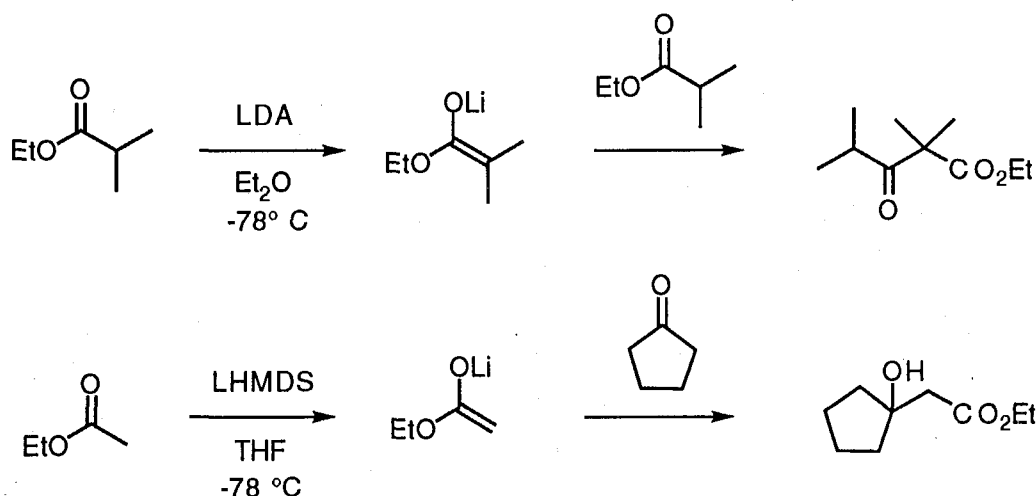
次いで異なった2種のカルボニル化合物間の水酸化ナトリウムによる交差アルドール反応も報告された⁵⁾。しかしながら交差アルドール反応では4種類の生成物が得られる可能性があり、生成物への連続的なアルドール反応や生成物の脱水反応が起こるために複雑な混合物が得られることが多い。従って、交差アルドール反応を行う場合には一方のカルボニル化合物（エノラート受容体）としてはベンズアルデヒドやホルムアルデヒドのような α -水素の無いものを用いるのが一般的である。その際に多くの場合生成物として脱水した α, β -不飽和カルボニル化合物が得られてくる(Claisen-Schmidt反応)⁵⁾(Scheme 2)。

Scheme 2

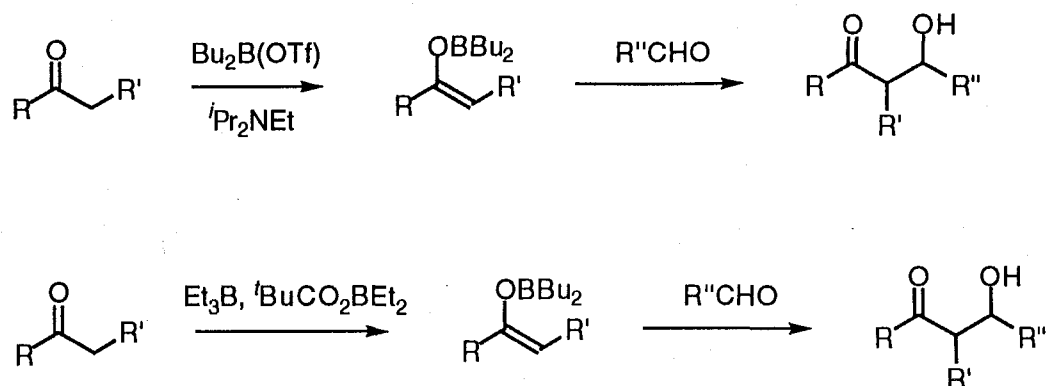


このように、プロトン性溶媒中での酸、塩基条件での交差アルドール反応ではカルボニル化合物と生成するエノラートとの間に平衡が存在するため、単一な生成物を与えるのは非常に難しい。そこで、いったんカルボニル化合物のエノラートを生成して他方のカルボニル化合物と反応させる方法が編み出されてきた。こうした金属エノラートによる交差アルドール反応はリチウムジイソプロピルアミド(LDA)^{6a)}、リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)^{6c)}によるリチウムエノラート⁶⁾の生成が報告されて以来急速に発展し⁷⁾、その後エノラートの対カチオンとなる金属としてリチウムをはじめホウ素⁷⁾、亜鉛⁸⁾、マグネシウム⁹⁾、アルミニウム¹⁰⁾といった典型金属からチタン¹¹⁾、ジルコニウム¹²⁾、スズ¹³⁾、ロジウム¹⁴⁾、セリウム¹⁵⁾、モリブデン¹⁶⁾、タングステン¹⁷⁾、ルテニウム¹⁸⁾といった遷移金属を用いる金属エノラートを用いるアルドール反応が開発されてきた。特に、リチウム (Scheme 3)、ホウ素エノラート (Scheme 4) は調製が容易であり、立体選択的な反応¹⁹⁾として開発されている。

Scheme 3

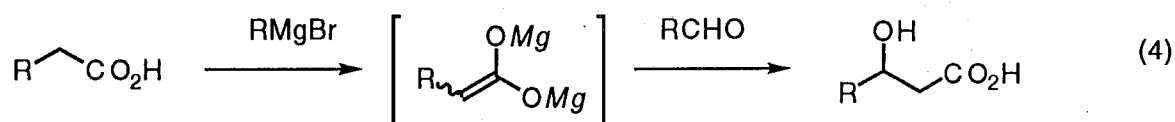
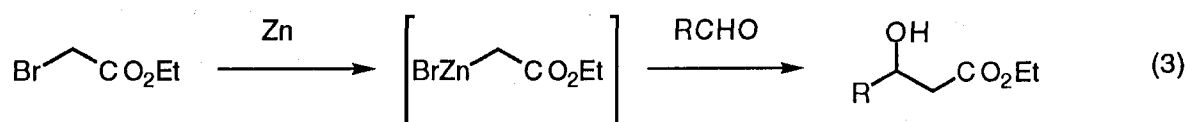


Scheme 4

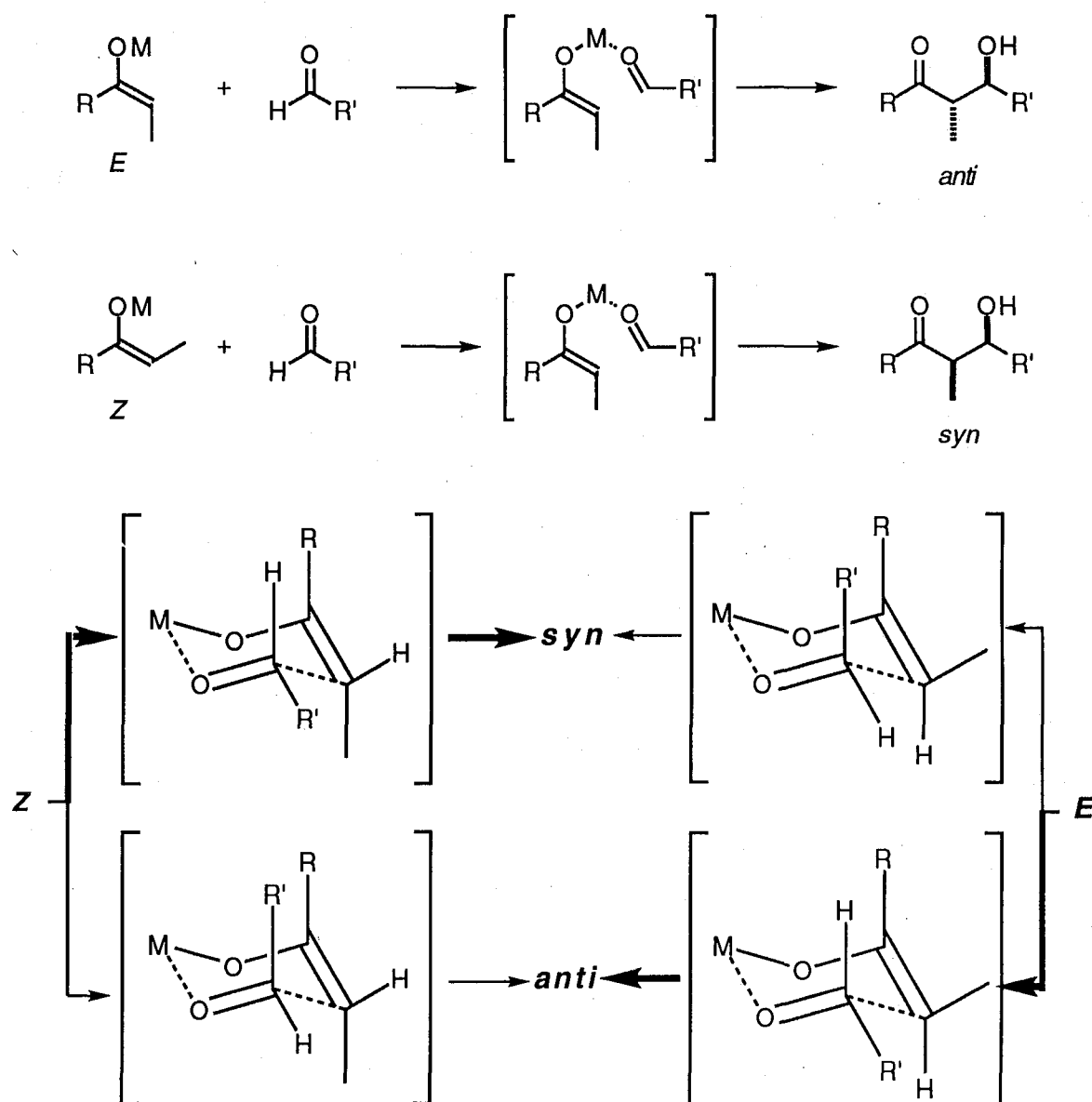


一般に、このような金属エノラートを用いる反応では、対カチオンである金属がルイス酸性を有していることから金属がカルボニルに配位してその後に炭素-炭素結合が生成する形式で反応が進行する。その際の反応の環状遷移状態は、Zimmerman-Traxler型²⁰⁾と呼ばれる椅子型の6員環遷移状態を経て進行するとされており、3置換の金属エノラートを用いて反応を行う際に、新たに生成する結合間に生じる立体異性体間に syn 、 $anti$ の2種のジアステレオマーが存在するが、6員環遷移状態における1,3-ジアキシャルの立体反発をさけるようなエクアトリアル遷移状態から反応が進行し、 E -エノラートからは $anti$ 体が、 Z -エノラートからは syn 体が主生成物として得られることになる。すなわち、ジアステレオ選択性は用いるエノラートの幾何配置に依存しているわけであり、言い換えればエノラートを E 体、 Z 体と立体選択的に作り分けることにより syn 、 $anti$ の両ジアステレオマーを作り分けることが可能となる (Scheme 5, Fig. 1)。

* 1 LDAによるリチウムエノラートのアルドール反応より以前に α -ブromoカルボニル化合物と金属亜鉛から亜鉛エノラートを発生しカルボニル化合物と反応させるというReformatsky反応^{8a,b)} (式3) や、カルボン酸とGrignard試薬からマグネシウムエノラートを生成するIvanov反応^{9a,b)} (式4) が報告されていた。



Scheme 5



このような環状の遷移状態についてはHoukが*ab-initio*計算を行い²¹⁾、6員環いす型よりも舟型が本来的には安定であると報告している。中村ら²²⁾はその結果に基づき、エノラートやアルデヒドの置換基や対カチオン上の置換基の立体的効果の大きい系では舟型の遷移状態は不安定になり、いす型の反応遷移状態を経て反応が進行していると考え、従来のいす型の遷移状態モデルに加え舟型の遷移状態をも考慮した方がジアステレオ選択性をより一般的に説明できると報告している (Fig. 2)。

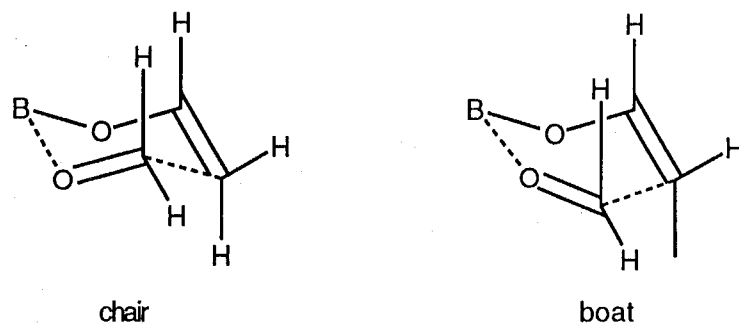
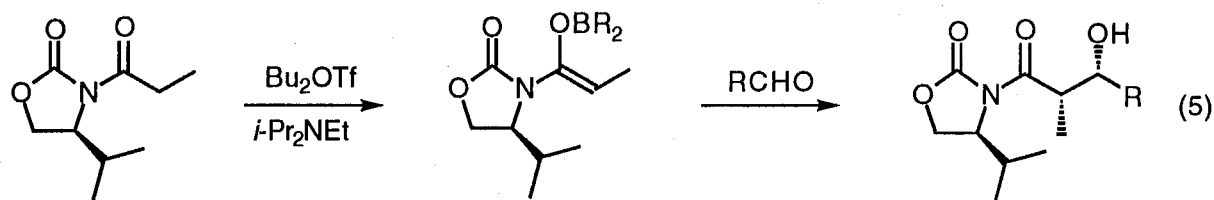


Fig. 2

このようにして金属エノラートを用いる交差アルドール反応が発展してきたが、実際にマクロリド抗生物質や糖質合成へと応用するためには光学活性な生成物を得る必要があり、不斉アルドール反応が開発されるようになった。

まず、不斉アルドール反応として、キラルな基質を用いるジアステレオ面選択的な不斉アルドール反応が開発された。これにはキラルなカルボニル化合物から調製した金属エノラートを用いる例²³⁾ (式5) とキラルなアルデヒドを用いる例²⁴⁾ (式6) の2通りがある。

Evans (1981)



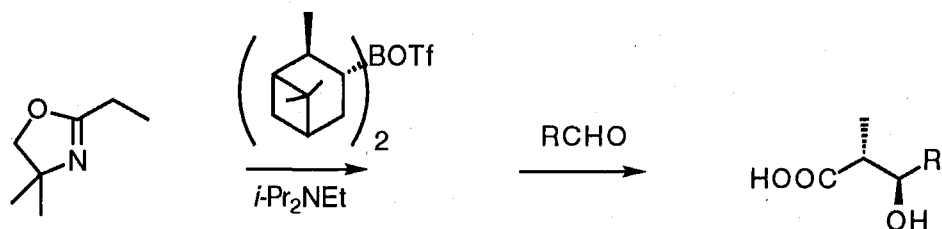
Heathcock (1980)



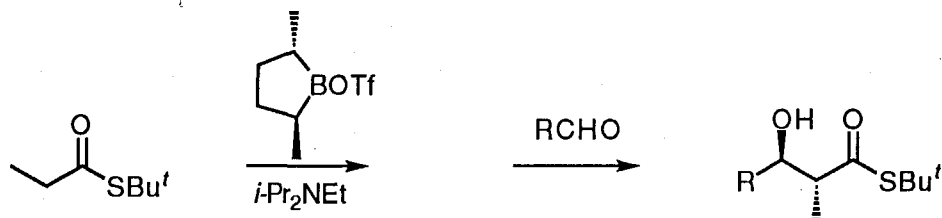
Scheme 6

次に、金属エノラートの金属上に不斉配位子を導入することによりエノラート側に不斉な反応場を作ることによって光学活性な生成物を得る方法が開発された²⁵⁾ (Scheme 7)。特に、伊藤、林ら^{25f)}は触媒量のキラルなフェロセニルホスフィン配位子とする金(I)錯体を用いてイソシアノ酢酸エステルのエノラート発生を経由してアルドール反応の不斉触媒化に成功している。この反応では、不斉金錯体が触媒的にエノラートの生成を行っている点が特筆される。

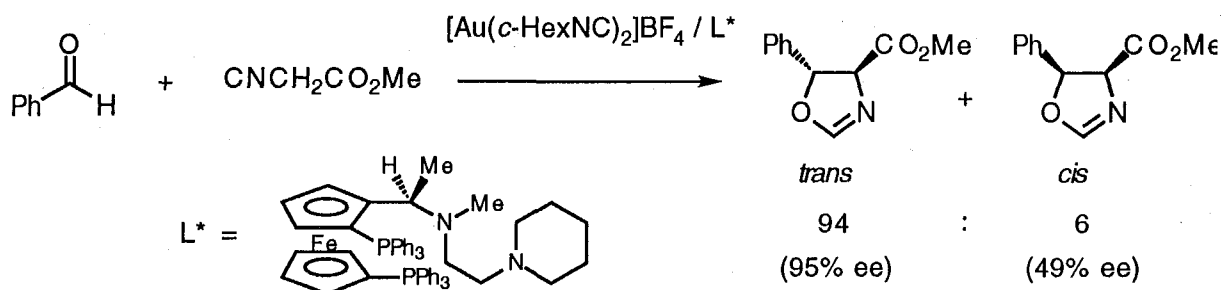
Meyers 1981



Masamune 1986



Ito, Hayashi 1986



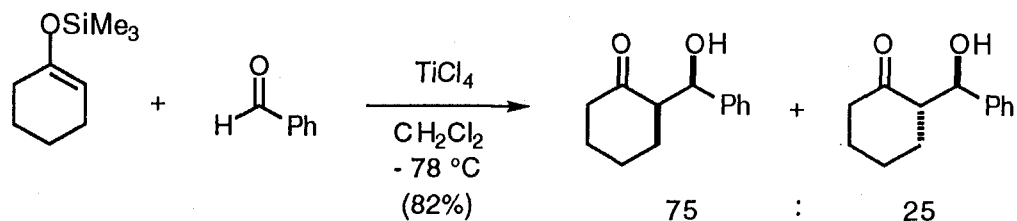
Scheme 7

これらの例はいずれも非常に優れた不斉アルドール反応の例であるが、基質への不斉補助基の導入、除去といった操作や、反応基質に対して当量以上の不斉源が必要である。また、伊藤らの反応にしても用いることのできる基質はイソシアノ酢酸エステルに限られる。そこで、触媒量の不斉源から光学活性な生成物を得ることができる一般性の高い手法を確立することはこうした金属エノラートを基盤とする手法では困難であった。

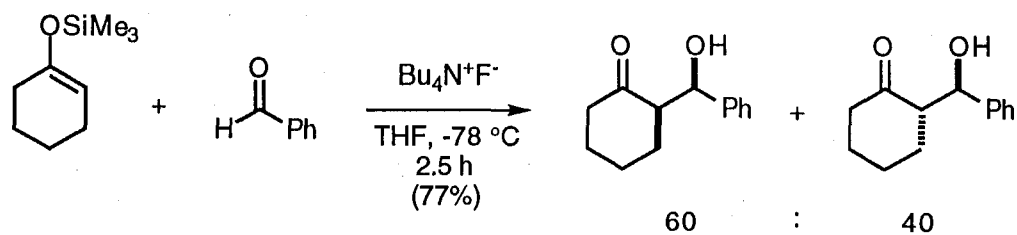
一方、ケイ素エノラートであるシリルエノールエーテル²⁶⁾を用いるアルドール反応の開発も行われるようになってきた。シリルエノールエーテルは安定で貯蔵可能なエノラート等価体である。エノラートの対カチオンであるケイ素自体のルイス酸性が低いことから、他の金属エノラートの場合とは異なりシリルエノールエーテルとカルボニル化合物とを混ぜ合わせるだけでは反応は進行しない。そこで、ルイス酸²⁷⁾を始め、フッ素アニオン²⁸⁾、高压条件下²⁹⁾、水中³⁰⁾、高温条件下³¹⁾、遷移金属錯体³²⁾へとトランスメタル化する方法、一電子還元³³⁾などによる反応の活性化を経由させて反応を進行させることができる (Scheme 8)。*2

Scheme 8

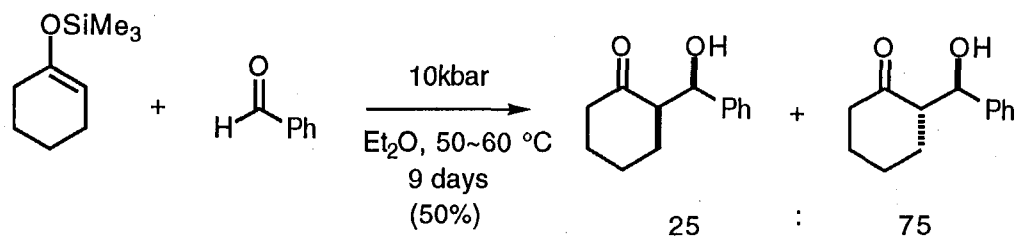
Mukaiyama (1973)



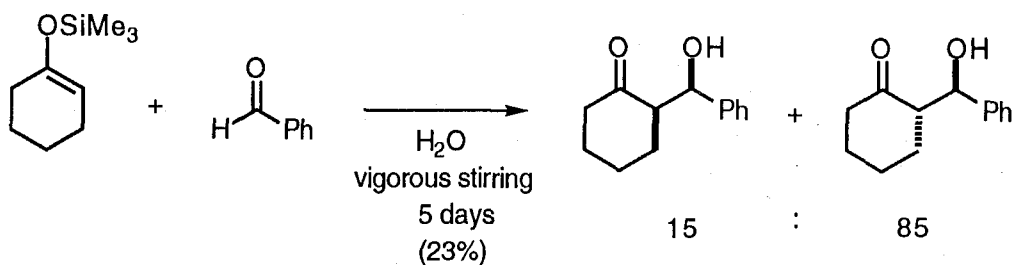
Kuwajima, Nakamura, Noyori (1983)



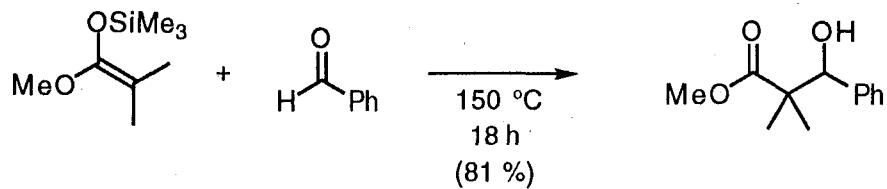
Yamamoto, Matsumoto (1983)



Lubineau (1986)

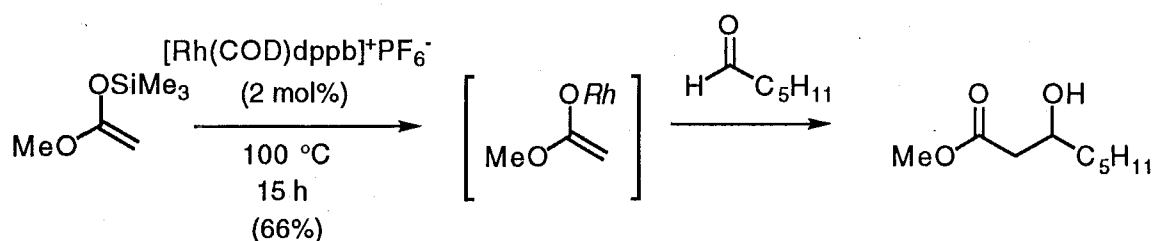


Creger (1972)

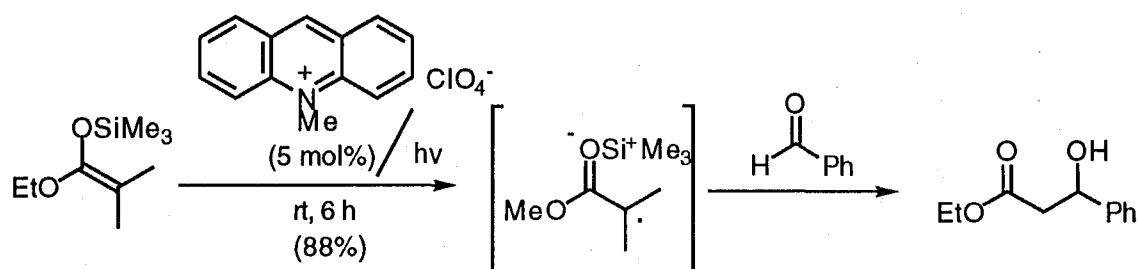


Scheme 8 (continue)

Sato (1986), Reetz (1987)

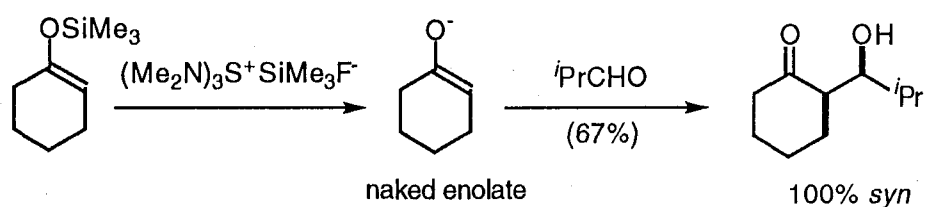


Otera, Fukuzumi (1991)

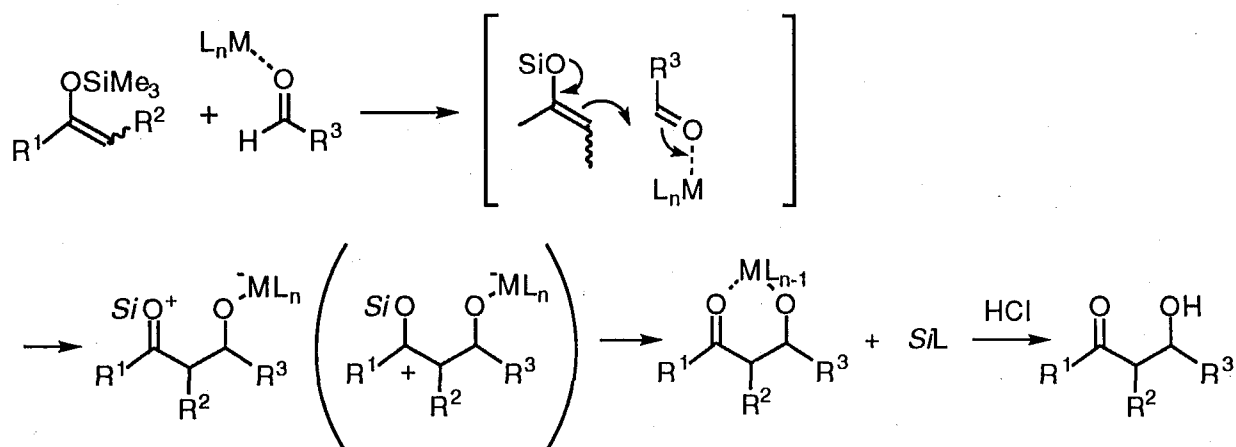


また、野依らはフッ化トリシアミノスルフォニウム塩を反応させ、安定な「裸のエノラート」を生成させてアルドール反応を行っている³⁴⁾(Scheme 9)。

Scheme 9



特に向山らによって報告されたルイス酸を用いカルボニル化合物を活性化して反応を促進させる"向山アルドール反応"は種々のシリルエノールエーテルに対し反応が適用できることから数多くの研究がなされてきた。向山アルドール反応の反応形式は、まずルイス酸がカルボニル基に配位し活性化する。次に炭素-炭素結合生成反応が進行すると同時にルイス酸の中心金属と酸素の間に結合を作り、カチオン中間体を生成する。その後、中間体の脱シリル化を経て生成物としてキレート配位した金属アルコキシドを生成するとされている³⁵⁾(Scheme 10)。



向山アルドール反応の遷移状態としては2つの酸素が静電的な反発により互いに反対側を向くようなアンチペリプラナーの非環状遷移状態を経て進行するとされている³⁶⁾(Fig 3)。こうした遷移状態から反応が進行すると生成物のジアステレオ選択性は用いるシリルエノールエーテルの幾何配置によらずに*syn*選択性を示すことになる。これは、環状遷移状態を経る金属エノラートのアルドール反応の場合とは大きく異なる点である。

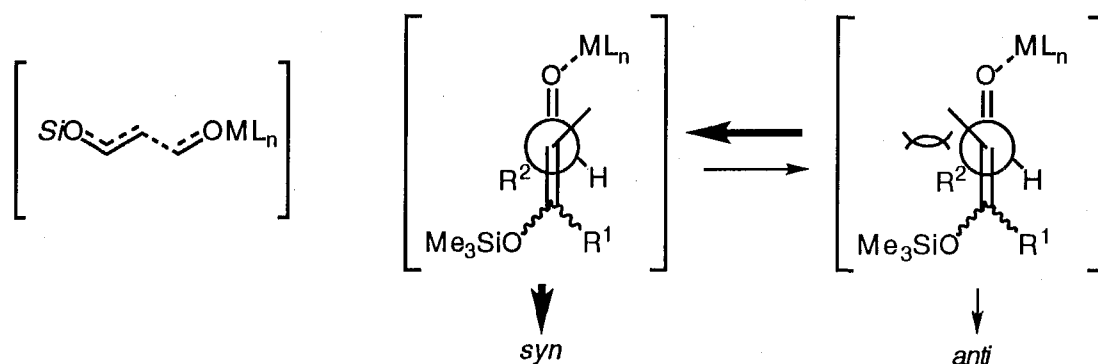


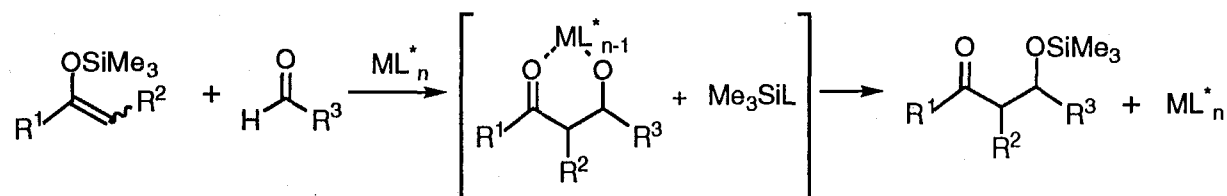
Fig. 3

このように、アルデヒドをルイス酸によって活性化し、シリルエノールエーテルと反応させる向山アルドール反応において、ルイス酸に不斉配位子を導入したキラルルイス酸で反応を行えば光学活性な生成物が得られることになり、さらに触媒量のキラルルイス酸で反応を行うことが出来れば不斉触媒化も可能になる。

向山アルドール反応の不斉触媒化は1990年代に入ってから幾例か報告されるようになってきた。本研究を開始する前には中心金属としてスズ³⁷⁾、ホウ素³⁸⁾、チタン³⁹⁾、亜鉛⁴⁰⁾、ユーロピウム⁴¹⁾を用いるキラルルイス酸の例が報告されていた。チタン、亜鉛、ユーロピウムを用いた場合にはそのメカニズムについて記述されてはいないが、スズ、ホウ素を中心金属とする場合には以下のような反応形式で進行しているとされている。

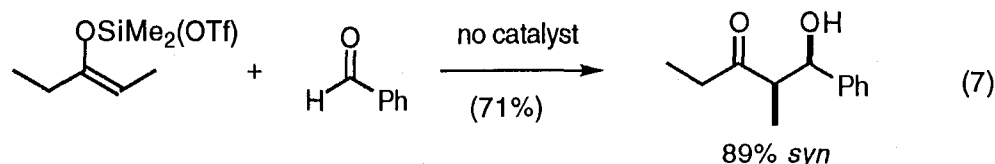
まず、キラルなルイス酸がアルデヒドに配位することにより活性化すると同時にアルデヒドの周辺に不斉な反応場を作り出す。次に、炭素-炭素結合を生成し、生成物としてキラルな金属アルコキシドを与える。ここで、シリルと金属Mとの金属交換反応（金属アルコキシドのシリル化）が迅速に進行すれば、反応は触媒的に進行し、生成物としてシリルアルコキシドを得ると同時にキラルなルイス酸を再生するというものである。

Scheme 11

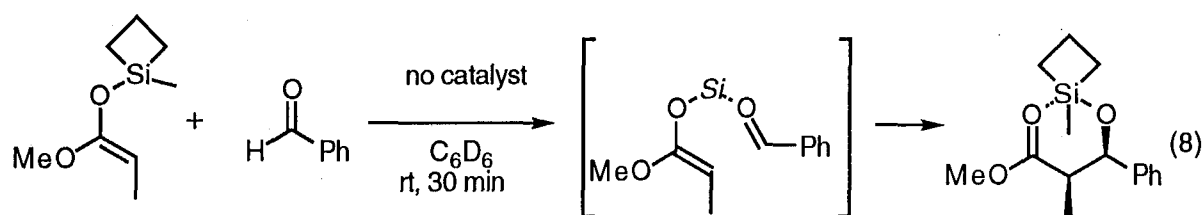


* 2 最近では、ケイ素上に電気陰性基を導入⁴²⁾したり、ひずみを持たせることよりケイ素に十分なルイス酸性を持たせて⁴³⁾反応を進行させる例や、トリクロロシリルエノールエーテルに触媒量のリン酸トリアミドを加えることにより反応を促進するといった例⁴⁴⁾も報告されている(式7～9)。特に後者ではキラルなリン酸トリアミドを用いて不斉触媒化も試みられている(式9)。

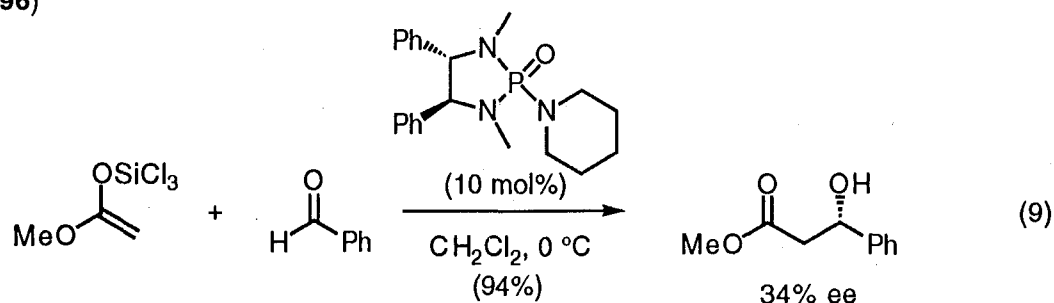
Kobayashi (1992)



Myers (1992), Denmark (1993)

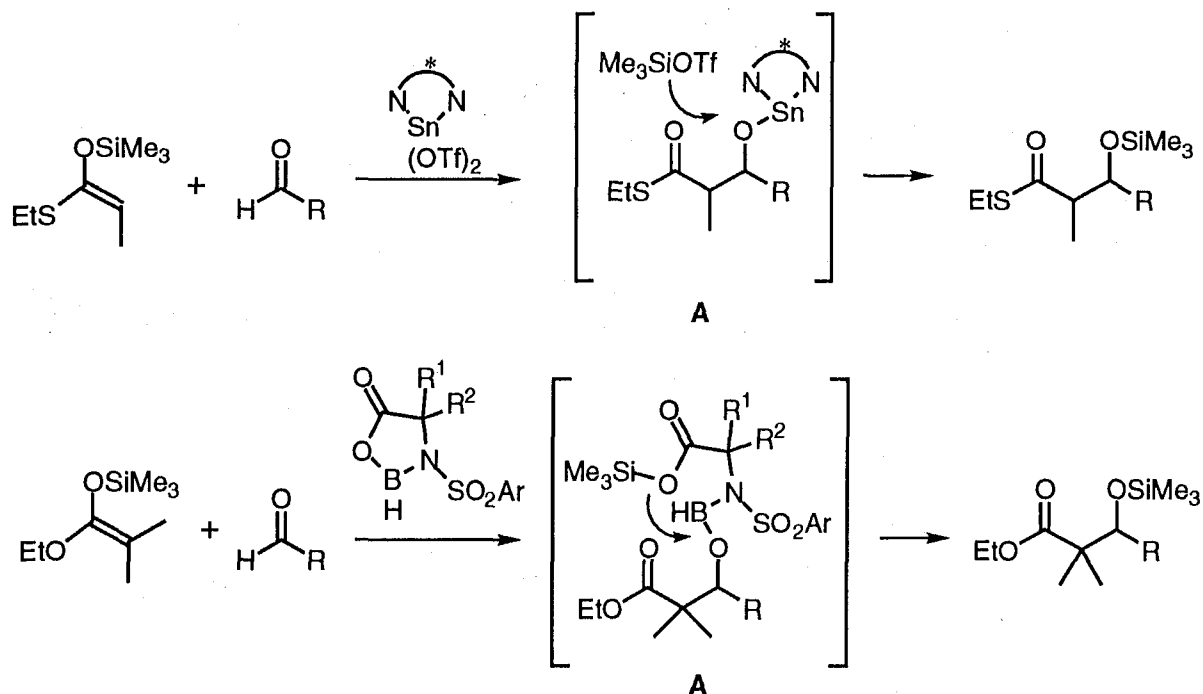


Denmark (1996)



しかしながら、その不斉触媒化にも問題点があった。キラルスズトリフレートを用いる場合には金属アルコキシド中間体(A)生成時に副成するシリルトリフレートが、また、キラルホウ素錯体を用いる場合にはアルコキシホウ素中間体そのものがルイス酸として作用する恐れがあり^{*3}、それらが反応に関与すると、結果として十分な不斉誘起が行なえないということになる。従って、いずれの場合も金属アルコキシドのシリル化をいかに迅速に行うかが不斉触媒化を達成する鍵となっている。上記の例は、迅速なシリル化を達成するため、極性溶媒の選択や反応基質をゆっくり滴下するといった実験操作の改善、キラルな配位子の設計などにより、副生成物による反応の関与を極力抑えて不斉触媒化に成功しているものである (Scheme 12)。

Scheme 12

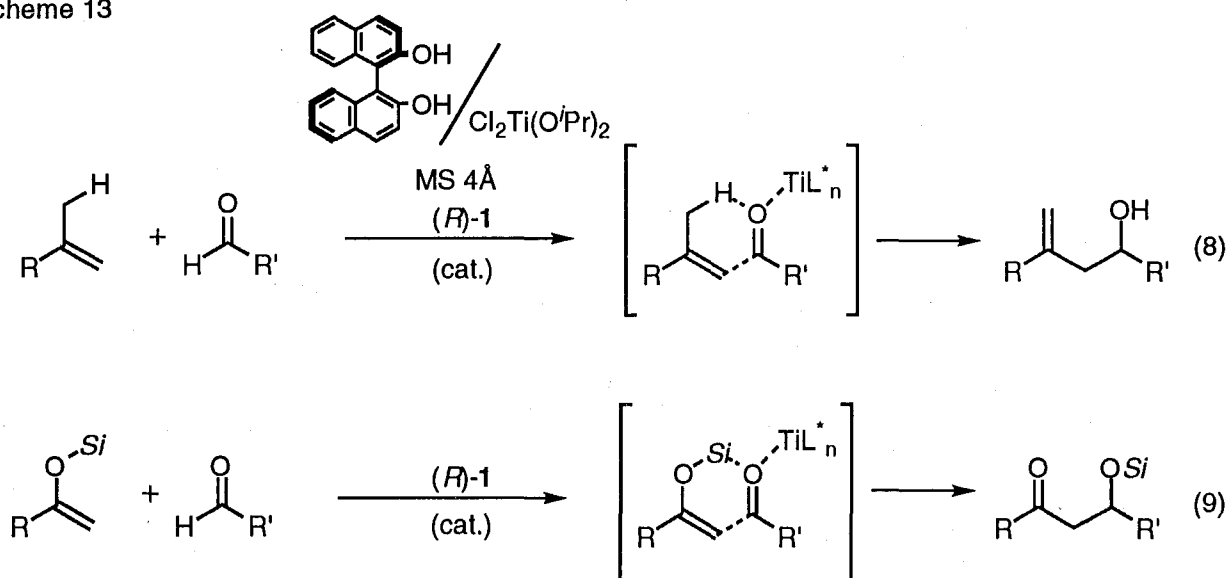


このように、従来型の不斉触媒化ではルイス酸性を持つ副生成物の触媒作用を完全に抑えることは難しく、キラルなルイス酸のもつ不斉誘起能を完全には発揮できない可能性があった。実際、触媒量のルイス酸を用いて反応を行なった場合には化学量論量のルイス酸を用いて反応を行なった場合に比べ、いずれの場合もエナンチオ選択性は若干ながら低下している^{37,38b)}。また、触媒量とは言っても20 mol%も用いている。そこで筆者は、ルイス酸性を持つ副生成物が生成しないような新しい向山アルドール反応のメカニズムを仮定し、それに基づいて不斉触媒化を検討することにした。その概要について以下に述べる。

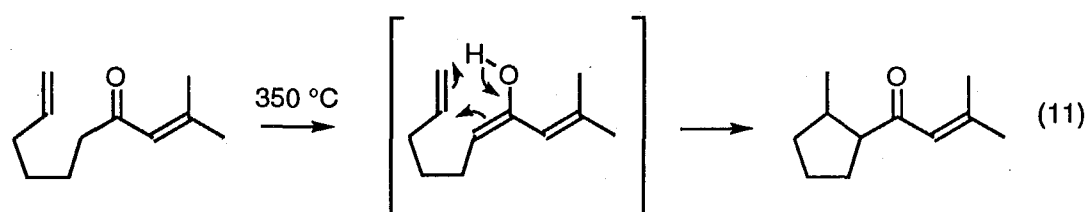
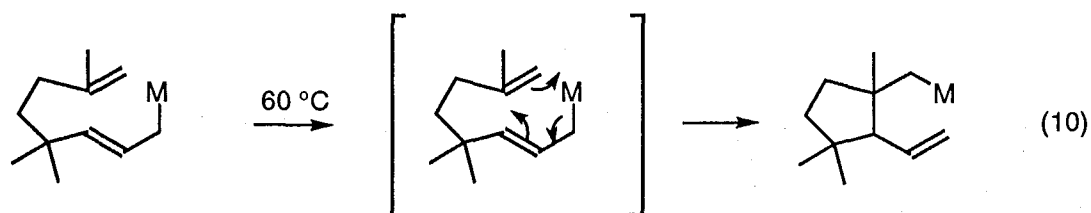
* 3 Bosnichはチタントリフレート錯体を用いる不斉触媒的な向山アルドール反応の研究において、副成するシリルトリフレートが反応を触媒する速度について検討し、シリルトリフレートが副成する反応においては、シリルトリフレート自体が触媒となる可能性が極めて高いと報告している。⁴⁵⁾

当研究室では、カルボニル-エン反応の不斉触媒化を研究している⁴⁶⁾。エン反応は、アリル水素を持つオレフィン（エン体）と、電子不足多重結合成分（親エン体）との、1,5-水素移動を伴う付加反応の総称⁴⁷⁾である（式8）。そこで筆者は、この1,5-移動のエン反応メカニズムを向山アルドール反応に適用してみることにした。すなわち向山アルドール反応はシリルエノールエーテルのシリル基が1,5-移動するペリ環状型付加反応と考えてみた^{*4)}。この反応メカニズムで進行するならば、反応は本来、触媒的に進行するはずであり、また、キラルズズ錯体やホウ素錯体を用いた時のようにルイス酸性を持つ副生成物ができないことから、キラルなルイス酸の持つ不斉誘起能を損なうことなく反応が進行することになる。この反応メカニズムは、ケイ素が1,5-移動するのでケイ素移動エンメカニズムと呼ぶことができ、一方、通常のエン反応は、水素が1,5-移動するので水素移動エン反応と呼んで区別することができよう（式9）。

Scheme 13



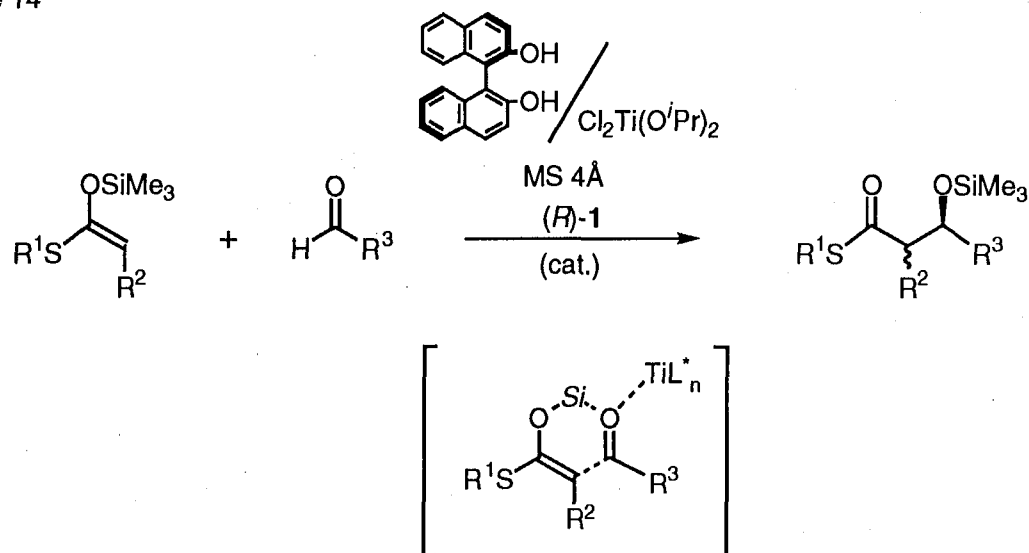
* 4 拡張型エン反応の例としてはアリルマグネシウムをエン体とするマグネシオ-エン反応（式10, M=Mg）⁴⁸⁾、アリルパラジウムをエン体とするパラダ-エン反応（式10, M=Pd）⁴⁹⁾、エノールをエン体とするConiaエン反応（式11）⁵⁰⁾が報告されている。



こうしたエン反応型の反応形式に基づいて、向山アルドール反応の不斉触媒化の検討を行うことにした。用いる不斉触媒としては、当研究室において水素移動エン反応の有効な不斉触媒であると既に報告しているビナフトール由来のキラルチタン錯体を用いることにした。

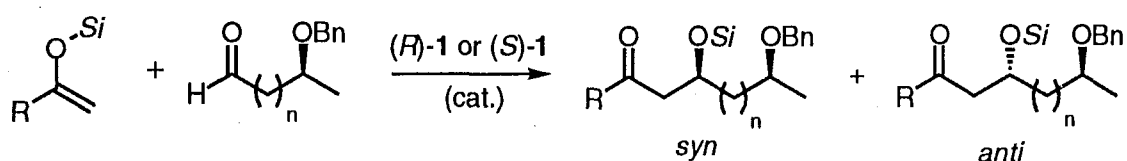
第2章では、チオエステル由来のケテンシリルアセタール(KSA)を用い、触媒的不斉向山アルドール反応を行い、反応がケイ素移動エン反応型で進行している可能性について検討した結果を述べる (Scheme 14)。

Scheme 14



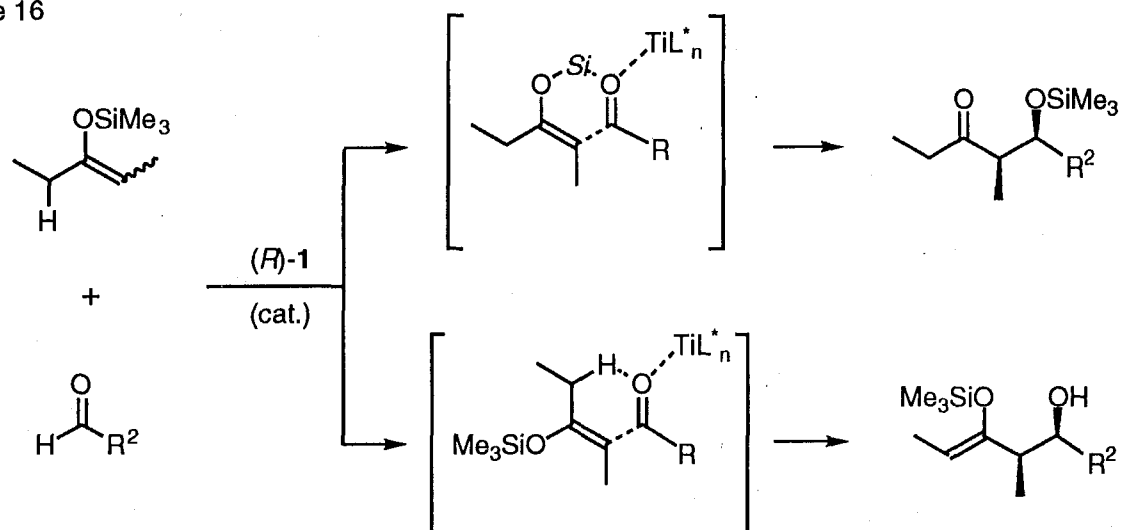
第3章では、 α -および β -位に不斉中心を有するキラルなアルコキシアルデヒドのジアステレオ面選択的な向山アルドール反応について検討した結果を述べる。また、この反応の合成的な有用性についても併せて述べる (Scheme 15)。

Scheme 15



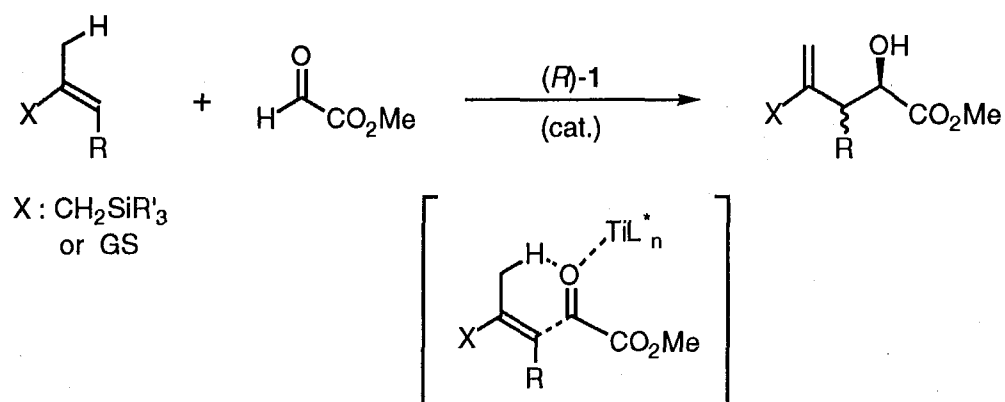
第4章では、アリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルを用いる向山アルドール反応の不斉触媒化を検討した結果について述べる。この場合にはケイ素移動エン型反応に加え、水素移動エン型反応が進行する可能性もありいずれで反応するかは興味を持たれる (Scheme 16)。

Scheme 16



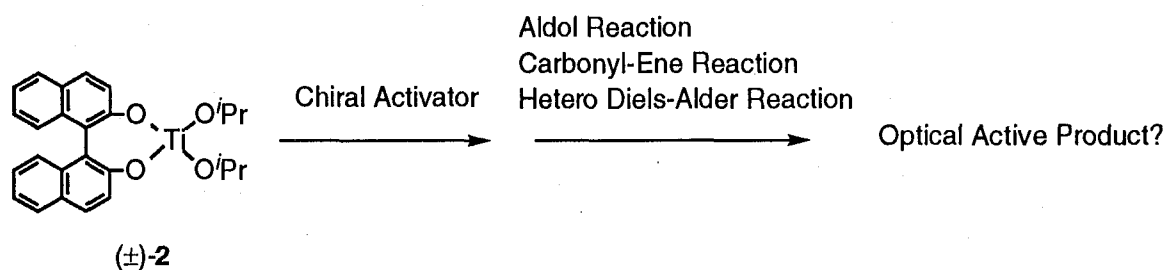
5章では、アリルシランおよびビニルスルフィドを用いた水素移動エン反応について検討した結果について述べる (Scheme 17)。

Scheme 17



6章では、ラセミ触媒のエナンチオマー選択的な活性化に基づく不斉触媒反応の検討を行った結果について述べる。すなわち、ラセミのビナフトール-チタン錯体に対し種々のキラルな活性化剤を加えることによる不斉触媒反応の検討を行った (Scheme 18)。

Scheme 18



以上、「エン型反応形式に基づく向山アルドール反応の不斉触媒化に関する研究」と題する本研究は、ビナフトール由来のキラルチタン錯体を不斉触媒としてケイ素移動型、水素移動型の2つの反応形式に基づき向山アルドール反応をはじめとしてアリルシランのカルボニル付加反応、ビニルスルフィドのカルボニル-エン反応の不斉触媒化について検討し、高いエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性で不斉触媒化が達成できることを明らかにしたものである。さらに、ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化に基づく不斉触媒反応によって、ラセミ触媒から、光学活性な生成物が得られることを明らかにしたものである。以下、本研究の成果を5章に分けて述べる。

References for Chapter 1.

1 Reviews:

- (a) *Advances in Catalytic Processes: Asymmetric Chemical Transformations* Doyle, M. P., Ed.; JAI Press: Greenwich, Connecticut, Vol. 1, (1995).
- (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* Wiley: New York (1994).
- (c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* Ojima, I., Ed.; VCH: New York, (1993).
- (d) Kagan, H. B. *Comprehensive Organic Chemistry* Pergamon: Oxford, Vol. 8 (1992).
- (e) Mikami, K.; Terada, M.; Narasawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255.
- (f) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Yukagaku* **1990**, 39, 837.
- (g) Tomioka, K. *Synthesis* **1990**, 541.
- (h) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249.
- (i) Brunner, H. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 129.; *Synthesis* **1988**, 645.
- (j) Noyori, R.; Kitamura, M. In "Modern Synthetic Methods 1989"; R. Scheffold, Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1989; Vol. 5.
- (k) ApSimon, J. W.; Collier, T. L. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5257.
- (l) Bosnich, B. "Asymmetric Catalysis"; Martinus Nijhoff Publishers: Dordrecht, **1986**.
- (m) Morrison, J. D. "Asymmetric Synthesis"; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 3B.
- (n) Kagan, H. B. In "Comprehensive Organic Chemistry"; G. Wilkinson, Ed.; Pergamon: Oxford, **1982**; Vol. 8.

2 Reviews:

- (a) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 1.5.; Chap. 1.6
- (b) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 1.7
- (c) Rathke, M. W.; Weipert, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 1.8.
- (d) Peterson I. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 1.9
- (e) Chan, T.-H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 2.3
- (f) Gennari, C. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2; Chap. 2.4.
- (g) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.
- (h) Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 24, 1.

- (i) Heathcock, C. H. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1984, Vol. 3; Chapter 2.
- (j) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.
- 3 (a) Kane, R. *Ann. Phys. Chem., Ser 2* **1838**, 44, 475.
 (b) Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1938**, 15, 129.
- 4 (a) Wurtz, A. *Bull. Soc Chim. Fr., Part 2* **1872**, 17, 436.
 (b) Wurtz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 326.
 (c) Wurtz, A. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1872**, 74, 1861.
- 5 (a) Schmitt, J. G. *Ber. Ber.* **1880**, 13, 2342.; **1881**, 14, 1459.
 (b) Claisen, L.; Claparède, A. *Ber.* **1881**, 14, 349.
 (c) Nielsen, A. T.; Honlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, 16, 1.
 (d) House, H. D. *Modern Synthetic reactions*, W. A. Benjamin: Menlo Park, California, 2nd Ed. **1972**, 632.
- 6 (a) Hauser, C. R.; Puterbaugh, J. *Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2972.
 (b) Hammell, M.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 162.
 (c) Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3222.
 (d) Olofson, R. A.; Dougherty, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 581.
- 7 (a) Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5936.
 (b) Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, 559.
 (c) Inoue, T.; Uchimar, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 153.
 (d) Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.
 (e) Hiram, M.; Masamuna, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 153.
 (f) Van Horn, D. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2229.
 (g) Evans, D. A. Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120.
 (h) Masamune, S.; Choy, W. *Aldrichchim. Acta* **1982**, 15, 47.
 (i) Mukaiyama, T. *Isr. J. Chem.* **1984**, 24, 162.
 (j) Fenzl, W.; Köster, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1322.
- 8 (a) Refomatsky, S. N. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1210.
 (b) Shriner, R. L. in '*Organic Reactions*', ed. R. Adams, Wiley: New York., 1942, vol. 1. P. 1.
 (c) Hansen, M. M.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *Organometallics* **1987**, 6, 2069.
- 9 (a) Ivanov, D.; Mihova, M. M.; Christova, E. T. *Bull. Soc. Chim.* **1932**, 1321.
 (b) Weston, A. W.; Denet, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4221.
 (c) Nielsen, A. T.; Gibbons, C.; Zimmerman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4696.
 (d) Crisp, G. T.; Scott, W. J.; Syille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500.
 (e) Kobatashi, K.; Suginome, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2635.
- 10 (a) Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 365.; 373
 (b) Etras, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 1451.

- 11 (a) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1.
(b) Reetz, M. T. '*Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*', Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 12 (a) Evans, D. A.; McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3975.
(b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4607.
- 13 (a) Mukaiyama, T. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 57, 505.
(b) Mukaiyama, T.; Stevens, R. W.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **1982**, 353.
- 14 Slough, G. A.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 938.
- 15 Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5233.
- 16 Heathcock, C. H.; Doney, J. J.; Bergman, R. G. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1789.
- 17 Doney, J. J.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3724.
- 18 Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5954.
- 19 (a) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1066.
(b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.
(c) Hirama, M.; Garvey, D. S.; Lu, L. D.-L.; Masamuna, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3937.
(d) Masamune, S.; Mori, S.; Van Horn, D. E.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1665.
- 20 (a) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 59, 1920.
(b) Dubois, J. E.; Dubois, M. *Chem. Commun.* **1968**, 1567; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3120.
(c) Fellmann, P.; Dubois, J. E. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1349.
- 21 Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 481.
- 22 Yamago, S.; Machii, D.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2098.
- 23 (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
(b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5812.
(c) Helmchen, G.; Leikauf, U.; T-Knopfel, I.; *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 874.
- 24 (a) Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pirrung, M. C.; White, C. T.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3846.
(b) Masamune, S.; Ali, S. K.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 557.
- 25 (a) Meyers, A. I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4278.
(b) Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8279.
(c) Peterson, I.; Lister, M. A.; McClure, C. K. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 4787.

- (d) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495.
- (e) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- (f) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- 26 (a) Stork, G.; Hundrik, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462.
- (b) House, H. O.; Czuba, L. J.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.
- (c) Ojima, I.; Kogure, T.; Nihonyanagi, M.; Nagai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3506.
- 27 (a) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- (c) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
- 28 (a) Nakamura, E.; Shimizu, M.; Kuwajima, I.; Sakata, J.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 322.
- (b) Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 181.
- (c) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reyé, C. J. J. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 999.
- 29 Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6963.
- 30 Lubineau, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142.
- 31 (a) Creger, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 79.
- (b) Kita, Y.; Tamura, O.; Itou, F.; Yasuda, H.; Kishino, H.; Ke, Y. Y.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 554.
- 32 (a) Sato, S.; Matsuda, I.; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5517.
- (b) Reetz, M. T.; Vougioukas, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 793.
- 33 (a) Otera, J.; Wakahara, Y.; Kamei, H.; Sato, T.; Nozaki, H.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2405.
- (b) Fukuzumi, S.; Fujita, M.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5405.
- 34 (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1223.
- (b) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106
- 35 For rapid-injection NMR study of the chelation-controlled Mukaiyama aldol reaction. NMR analysis of Mukaiyama aldol reactions See:
Reetz, M. T.; Raguse, B.; March, C. F.; Hugel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731.
- 36 (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248
- (b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4607.
- (c) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899.
- (d) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.
- 37 (a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.
- (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455.

- 38 (a) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365.
 (b) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041.
 (c) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.
 (d) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927.
- 39 (a) Reetz, M. T.; Kyung, S. H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824.
 (b) Mukaiyama, T.; Inubusi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1015.
- 40 Mukaiyama, T.; Takashima, T.; Kusaka, H.; Shimpuku, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1777.
- 41 Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. Annual Meeting of the Chemical society of Japan, Kyoto, April 1-4, 1986; Abstract No. 3Y29.
- 42 Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2647.
- 43 (a) Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *113*, 9672.
 (b) Myers, A. G.; Widdowson, K. L.; Kukkola, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2765.
 (c) Myers, A. G.; Kephart, S. E.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7922.
 (d) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 988.
 (e) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schunute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026
- 44 Denmark S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404.
- 45 Horris, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570.
- 46 (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940.
 (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.
- 47 Reviews on ene reactions:
 (a) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
 (b) Snider, B. B. in "*Comprehensive Organic Synthesis*"; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: London, 1991; Vols. 2 and 5.
 (c) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476.
 (d) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556.
- 48 Oppolzer, W.; Battig, K. *Tetrahedron. Lett.* **1982**, *23*, 4669.
- 49 (a) Oppolzer, W.; Swenson, R. E.; Gundin, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5529.
 (b) Yamamoto, K.; Terakado, M.; Murai, K.; Miyazawa, M.; Tsuji, J.; Takahashi, K.; Mikami, K. *Chem. Lett.* **1989**, 955.
- 50 Conia, J.-M.; Le Perche, P. *Synthesis* **1975**, 1.

第2章 向山アルドール反応の不斉触媒化：ケイ素移動エン型反応メカニズムの可能性

2-1 はじめに

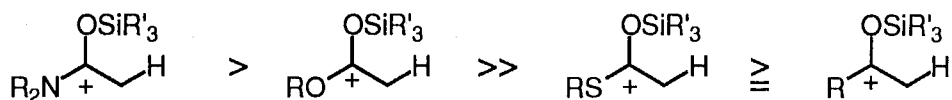
緒論で述べたように、向山アルドール反応をケイ素が1,5-移動するケイ素移動エン型反応としてとらえ、それを指導原理として不斉触媒化を検討することにした。それではケイ素移動エン型メカニズムに基づき向山アルドール反応の不斉触媒化を行うにはどのような反応系、反応条件の設定が必要なのか？考えてみたい。

ケイ素移動エン型で反応を進行させるためには、反応を"より協奏的"にする必要があり、反応が段階的、すなわちカチオンの進行しにくい反応系、反応条件の設定が重要となる。そう考えると以下に示す4つの選択肢が重要と考えられる。

1) シリルエノールエーテルの選択

シリルエノールエーテルから生成するカチオンの安定性が高いと反応は段階的に進行しやすい。そこで反応をより協奏的に進行させるということは、いいかえればカチオンを不安定化することである。従ってカチオン安定性の低いシリルエノールエーテルを用いる必要があると考えられる。シリルエノールエーテル類をプロトン化した生成物のカチオン安定性は下記に示す通りである¹⁾ (Scheme 1)。従って、エステルKSAよりも、チオエステル由来のKSAもしくは、ケトンシリルエノールエーテルを用いるのがよいと考えられる。

Scheme 1



2) 溶媒の選択

反応をより協奏的に進行させるためには極性の低い溶媒の方が適していると考えられる。従って、従来のホウ素やスズを中心金属として用いた例において極めて有効であると報告されている²⁾ プロピオニトリルやニトロエタンのような極性溶媒よりもむしろトルエンのような非極性溶媒の方がよいと考えられる。

3) シリル基の選択

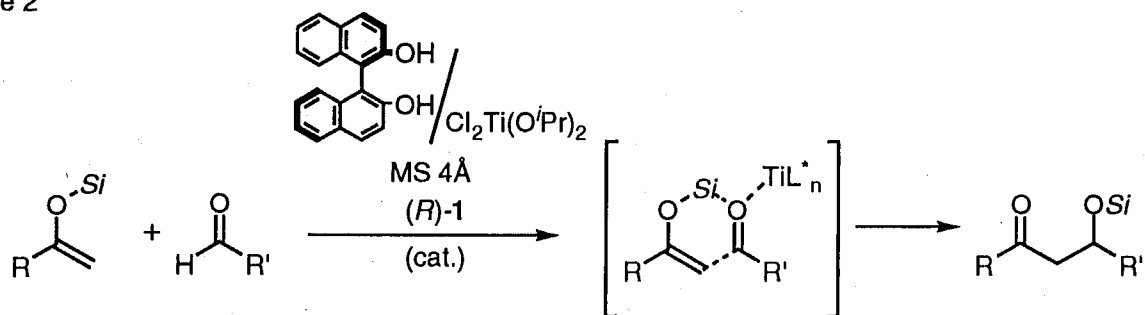
用いるシリル基としては立体的に小さいシリル基を用いた方が速やかに1,5-移動すると考えられる。

4) キラルなルイス酸の選択

向山アルドール反応を不斉触媒化するには、用いるルイス酸の選択が最も重要となる。すなわち、高い不斉誘起能を持つ不斉配位子、中心金属の選択は最重要項目である。さらに、反応をより協奏的に進行させるためにはそのルイス酸性も重要な要素となる。ルイス酸性が高すぎると、シリル基が1,5-移動する前に、従来型のカチオンの反応メカニズムで反応が進行し、金属アルコキシドを生成してしまう可能性が高い。しかし、ルイス酸性が低すぎると反応そのものが進行しにくくなるということになり、適度のルイス酸性を持つルイス酸が良いと考えられる。

以上の考えに基づき、今回筆者は、当研究室でカルボニル-エン反応³⁾、ディールス-アルダー反応⁴⁾といった競争的な付加反応において極めて有効な不斉触媒であるとすでに報告しているビナフトール由来のキラルチタン錯体(1)を用い、向山アルドール反応の不斉触媒化について検討することにした (Scheme 2)。

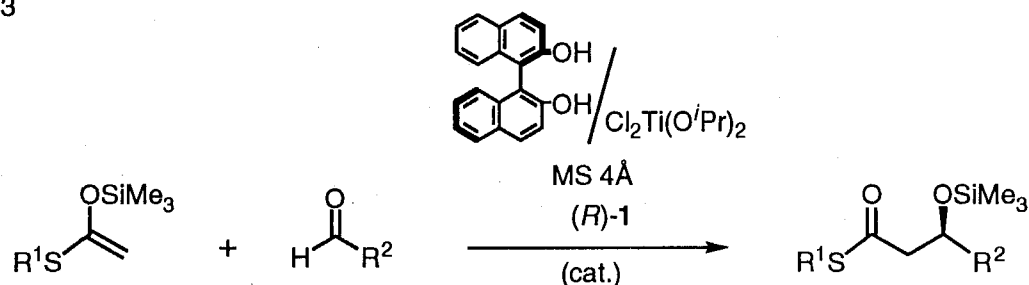
Scheme 2



本章では、用いるシリルエノールエーテルとして、カチオン安定化効果のより小さいチオエステル由来のケテンシリルアセタール(KSA)を用い向山アルドール反応の不斉触媒化について検討した結果について述べる。

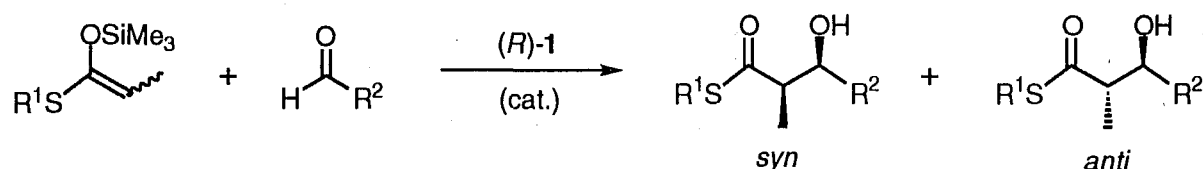
2-2節では、酢酸チオエステル由来のKSAを用い、向山アルドール反応の不斉触媒化について検討した結果を述べる。まず、不斉触媒として用いるビナフトール-チタン錯体(1)が、果たして向山アルドール反応においても高いエナンチオ選択性を与えるかどうか、さらにその際の溶媒効果、アルデヒドの適用範囲について述べる (Scheme 3)。

Scheme 3



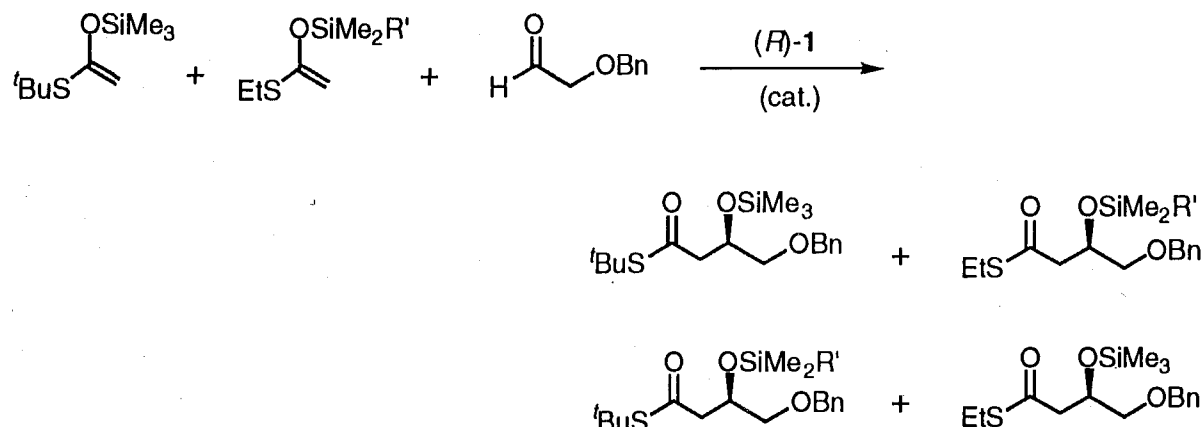
2-3節では、本反応のメカニズムについて考察した結果を述べる。プロピオン酸チオエステル由来のKSAを用いてジアステオ選択性について検討を行い、その選択性を基に本反応の遷移状態を考察した(Scheme 4)。

Scheme 4



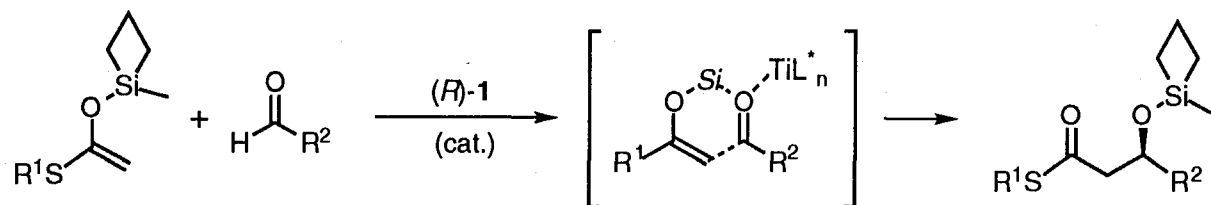
2-4節では、この反応におけるシリル基の移動過程について考察した。すなわち、競争実験を行ない分子内、分子間いずれでシリル化が起こっているのか検討した結果を述べる(Scheme 5)。

Scheme 5



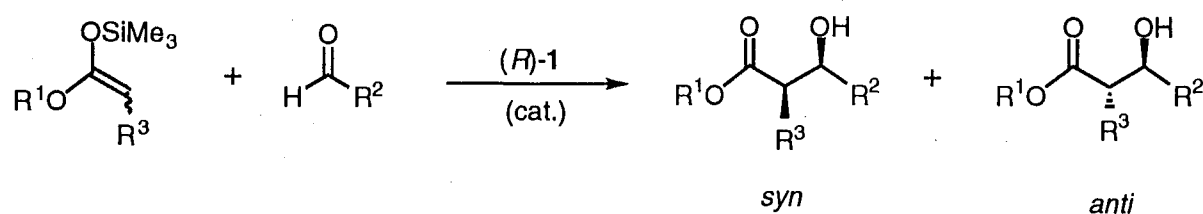
2-5節では、本反応の反応メカニズムについてab-initio計算を基に考察する。まず、ケイ素移動エン型の環状遷移状態が存在しうるのかどうかab-initio計算により検討した結果について述べる。さらに計算結果に基づき、より移動しやすいシリル基としてシラシクロブタンに着目し、シラシクロブタンを有するKSAを用いて反応を検討した結果についても述べる(Scheme 6)。

Scheme 6



2-5節ではエステル由来のKSAを用い、向山アルドール反応の不斉触媒化について検討した結果について述べる(Scheme 7)。エステル由来のKSAは、チオエステル由来のKSAに比べカチオンの安定性が高いので、それがエナンチオ選択性、反応メカニズムにどの様に影響するのか、非常に興味深い問題である。

Scheme 7



2-2 エナントチオ選択性

まず、KSAとしては、酢酸チオエステル由来のものを用い、また、アルデヒドとしては、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いてエナントチオ選択性の検討を行うことにした。反応は、アルデヒドに対して5mol%のキラルチタン錯体のトルエン溶液に、0℃でアルデヒドとKSAを加えて行った。その結果をTable 1に示す。なお、生成物の光学純度は、光学的に純粋な(*R*)-および(*S*)-MTPAエステルに導いた後、 ^1H NMR分析により決定した。また生成物の絶対配置は、改良 Mosher法⁵⁾により、3位の絶対配置を*R*と決定した。

Scheme 8

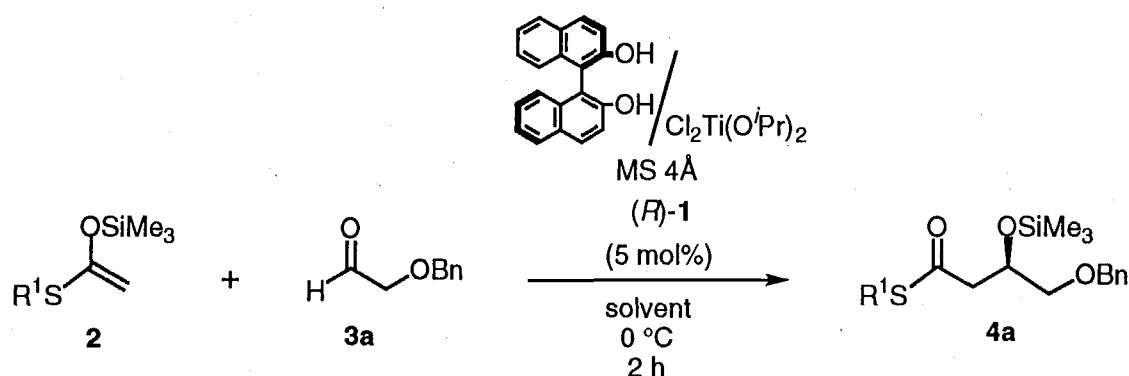


Table 1 Asymmetric aldol reaction catalyzed by BINOL-Ti complex (1)^a.

Entry	2 (R ¹)	solvent	yield (%)	% ee (config) ^b
1	Et	toluene	81	94 (<i>R</i>)
2		CH ₂ Cl ₂	71	91 (<i>R</i>)
3		C ₂ H ₅ NO ₂	96	85 (<i>R</i>)
4		C ₂ H ₅ CN	0	-
5	Bu ^t	toluene	80	80 (<i>R</i>)

^a Conditions as in text.

^b Determined by analysis of 300 MHz ^1H NMR spectra of the (*S*)- and (*R*)-MTPA ester derivatives and / or chiral HPLC (Daicel chiral OD column) analysis.

その結果、2時間程度で反応は完結し、収率良く生成物が得られた。さらに生成物のエナンチオ選択性は用いる溶媒に依存し、非極性のトルエン溶媒を用いた際に94%eeと極めて高いものであった (Table 1, entry 1)。用いる溶媒を塩化メチレン、ニトロエタンと溶媒の極性を上げて行くにつれエナンチオ選択性は低下した (entry 1 vs 2, 3)。また、プロピオニトリルを溶媒とした場合には触媒が失活してしまうためか反応が全く進行しなかった (entry 4)。これは、従来のホウ素やスズを中心金属として用いて触媒的不斉向山アルドール反応の場合には良いと報告されているのとは対照的である。また、S上の置換基としてはエチル基よりも、かさ高い*tert*-ブチル基を用いた方がより高いエナンチオ選択性を示した (entry 1 vs 5)。

次に、種々のアルデヒドについて検討した結果をTable 2に示す。その結果、グリオキシラートのみならず、合成的に有用である α -ヘテロ置換アルデヒドを始めとして、脂肪族アルデヒド、 α 、 β -不飽和アルデヒドなどの官能基化されたアルデヒドにおいても極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。すなわち、ビナフトール-チタン錯体には、グリオキシラートに限らず、広範囲のアルデヒドに対し極めて高い不斉誘起能があることが明らかとなった。また、反応温度については、0℃から-30℃へ反応温度を下げて反応を行なってみたところ、エナンチオ選択性は若干向上する程度であった (entry 7 vs 8)。また、先に述べた溶媒効果およびS上の置換基効果は脂肪族のアルデヒドを用いた場合に、より顕著であることも見出した (entry 6 vs 7, entry 7 vs 9)。

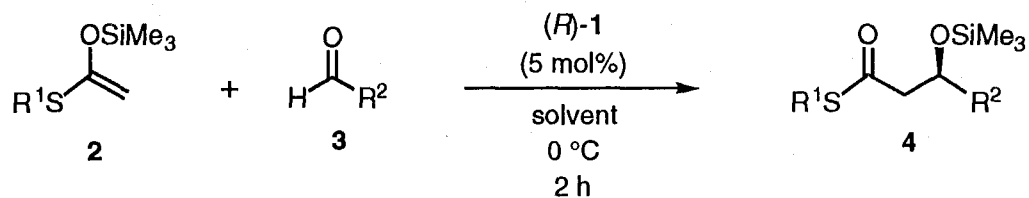


Table 2 Asymmetric aldol reaction catalyzed by BINOL-Ti complex (**1**)^a.

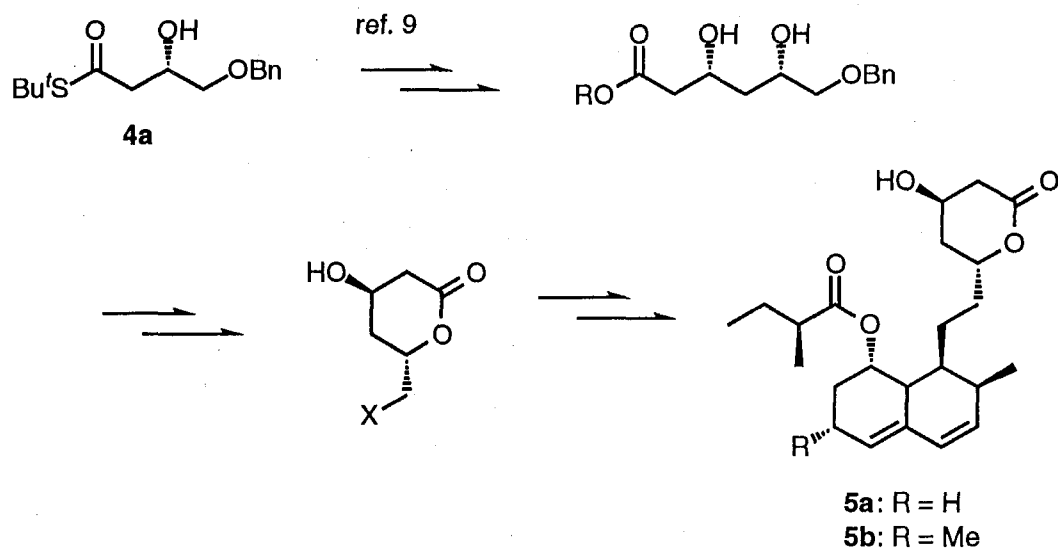
Entry	2 (R ¹)	3 (R ² CHO)	solvent	yield (%)	% ee (config) ^b
1	Et		toluene	81	94 (<i>R</i>)
2	Bu ^t	3a		80	96 (<i>R</i>)
3 ^c	Bu ^t			61	91 (<i>R</i>)
4 ^c		3b	CH ₂ Cl ₂	60	81 (<i>R</i>)
5 ^c	Et			47	80 (<i>R</i>)
6	Bu ^t		toluene	60	91 (<i>S</i>) ^d
7	Et	3c		67	86 (<i>S</i>) ^d
8 ^e				64	87 (<i>S</i>) ^d
9			CH ₂ Cl ₂	60	60 (<i>S</i>) ^d
10	Et		toluene	61	85 (<i>R</i>)
11	Et		toluene	60	81 (<i>R</i>)
12	Et		CH ₂ Cl ₂	64	88 (<i>R</i>)
13 ^c	Et		toluene	84	95 (<i>R</i>)

^a Conditions as in text. ^b Determined by analysis of 300 MHz ¹H NMR spectra of the (*S*)- and (*R*)- MTPA ester derivatives and / or chiral HPLC (Daicel chiral OD column) analysis. ^c Run at -20 °C.

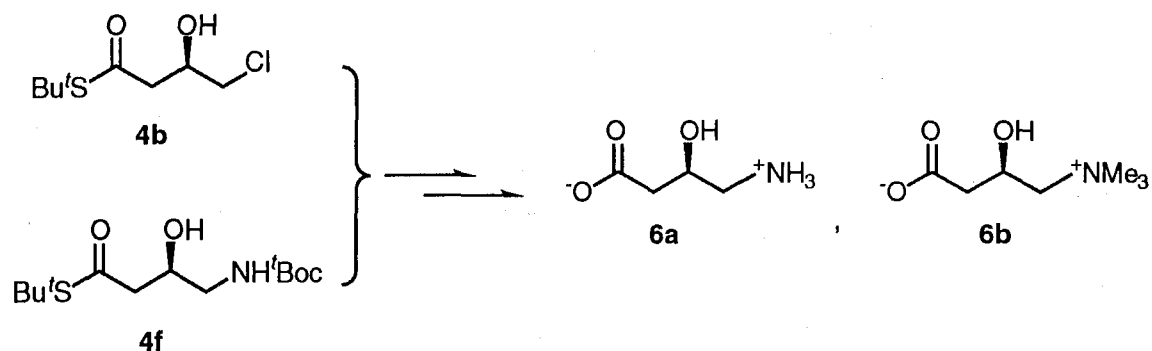
^d Due to the priority of groups attached to the chiral carbon. ^e Run at -30 °C.

このように官能基化されたアルデヒドを用いる触媒的不斉向山アルドール反応の合成的な有用性は高く、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いた場合の生成物(4a)からは、コレステロールの合成阻害剤として注目されているcompactin⁹(5a)やmevinolin⁷(5b)といったHMG-CoA還元酵素阻害剤⁸の鍵中間体であるラクトン部分へと導くことが可能である⁹(Scheme 9)。また、クロロアセトアルデヒドおよび α -アミノアルデヒドを用いた場合の生成物(4b, 4f)からは、代謝異常疾患、静脈疾患の治療薬として注目されているcarnitine¹⁰(6a)および、血圧降下作用や抗けいれん作用を有するGABOB¹¹(6b)が合成可能である(Scheme 10)。

Scheme 9



Scheme 10



2-3 反応メカニズムの考察

前節で述べたように、ビナフトール-チタン錯体を不斉触媒として用いると、種々のアルデヒドに対し極めて高いエナンチオ選択性でアルドール反応生成物が得られることが明らかとなった。しかしながら、この反応が果してシリル基が1,5-移動するような反応メカニズムで実際に進行しているかどうかは不明のままである。そこでまず、プロピオン酸チオエステル由来のKSAを用いジアステレオ選択性について検討し、ジアステレオ選択性に基づいてこの反応の遷移状態、さらにはメカニズムの考察をすることにした。

アルデヒドとしては、ブチルグリオキシラートと α -ベンジルオキシアルデヒドを用い前節と同様の条件で実験を行い、チオエステル由来のKSAの幾何配置によるジアステレオ選択性の変化について調べることにした。結果をTable 3に示す。

Scheme 11

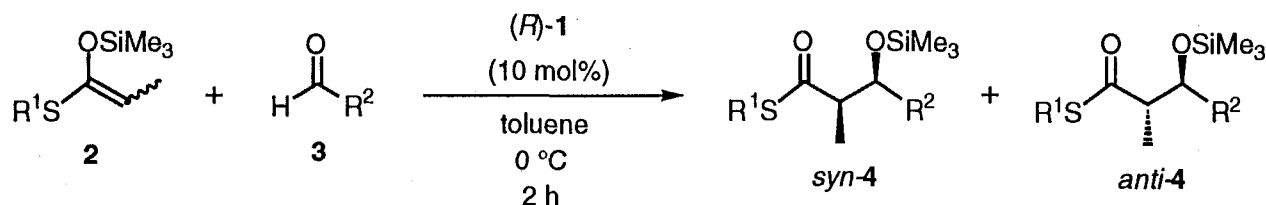
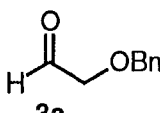
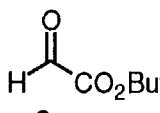


Table 3 Asymmetric aldol reaction catalyzed by BINOL-Ti complex (1)^a.

Entry	2 (R ¹)	E / Z	3	yield (%)	syn / anti ^b	% ee (config) ^c
1	Et	77% E	 3a	85	72 : 28	90 (R)
2			 3g	64	92 : 8	98 (R)
3	Bu ^t	95% E	3g	57	57 : 43	88 (R)
4	Et	95% Z	3a	80	48 : 52	86 (R)
5			3g	73	62 : 38	93 (R)
6	Bu ^t	93% Z	3a	72	8 : 92	90 (R)
7			3g	81	20 : 80	86 (R)

^a Conditions as in text.

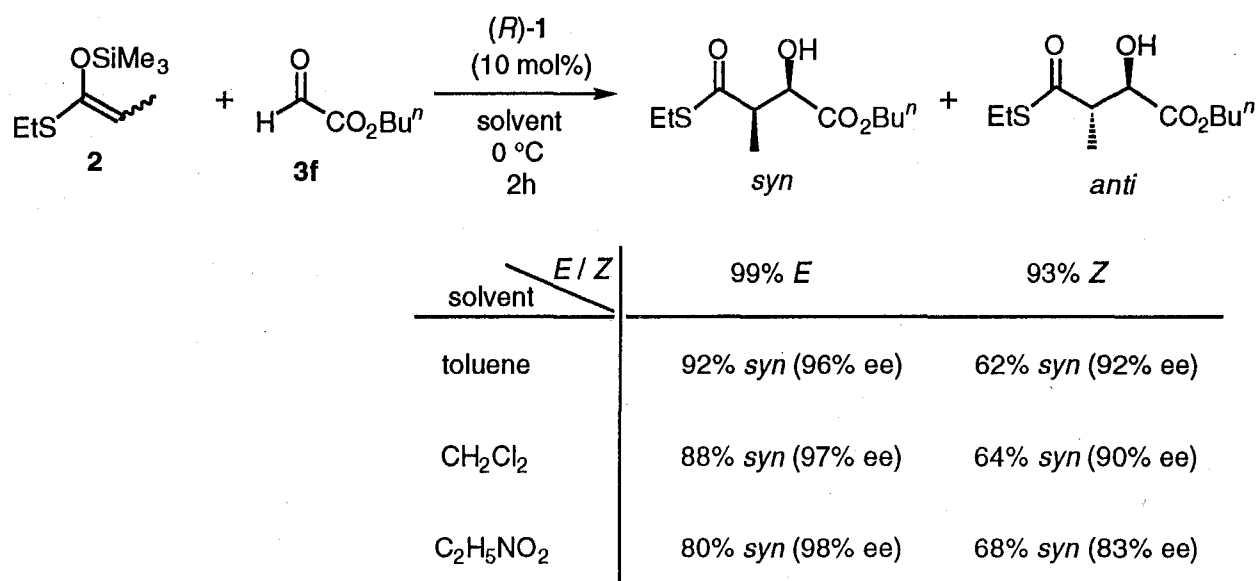
^b The isomeric ratio was determined by analysis of 300 MHz ¹H NMR spectra.

^c The values correspond to the major isomer.

その結果、用いるアルデヒドやKSAのエステル部のかさ高さにより、若干ジアステレオ選択性の程度は異なるものの、*E*体の基質からは*syn*体が、*Z*体の基質からは*anti*体が主生成物として得られた。言い替えれば、アルデヒドとKSAを選択することになる*syn*体 (92% *syn*, 98% ee (*R*)) (entry 2)、*anti*体 (92% *anti*, 90% ee (*R*)) (entry 6)と作り分けることが可能であるということである。しかしながら、その選択性にはばらつきがあり、特にエチルチオKSAの*Z*体とブチルグリオキシラートを用いた場合には選択性は低いものの例外的に*syn*選択性となった。なお、生成物の*syn, anti*の決定についてはHeathcockらの報告^{*1}に従い、¹H NMRおよび、¹³C NMRにより決定した。

つぎに、ブチルグリオキシラートとチオプロピオン酸エチル由来のKSAを用い、溶媒およびチオエステルKSAの幾何配置によるジアステレオ選択性の変化について調べることにした (Scheme 12)。

Scheme 12



*1 Heathcockらは、40組の α -メチル- β -ヒドロキシカルボニル化合物の¹³C NMRの化学シフトの傾向を系統的に調べ、全ての場合に α -位のメチル基のピークは*syn*体が高磁場側、*anti*体が低磁場側に現れることから、¹³C NMR分析が*syn, anti*の相対配置決定の有効な手段となることを報告している¹²⁾ (Fig.1)。

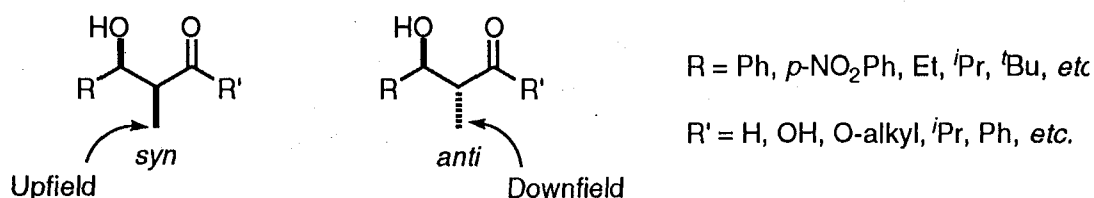


Fig. 1

その結果、*E*体の基質を用いた際、溶媒の極性を上げるにつれ*syn*選択性が低下するのに対し、*Z*体の基質を用いた際には、溶媒の極性を上げると*syn*選択性が向上することが明らかとなった。言い替えれば、トルエン溶媒を用いた場合には、チオエステル由来のKSAの幾何配置により*syn*ジアステレオ選択性の程度が異なったのに対し、ニトロエタンのような極性溶媒を用いた場合には、チオエステル由来のKSAの幾何配置によるジアステレオ選択性の程度にあまり差が見られない、すなわち*E*体からも*Z*体からもほぼ同じ程度の*syn*選択性で生成物が得られることが明らかとなった。

以上の結果に基づき本反応の遷移状態を考えることにした。まず、触媒的な向山アルドール反応の遷移状態として一般的であるアンチペリプラナー遷移状態モデル(A)¹³⁾を用いて、本反応のジアステレオ選択性を説明しようと試みた(Fig. 2)。しかし、アンチペリプラナー遷移状態モデルの場合には、用いるシリルエノールエーテルの幾何配置によらずに同じ*syn*ジアステレオマーを与えることになる。従って、本反応の結果 (Table 3)、すなわち*E*体からは*syn*体が、*Z*体からは*anti*体が得られることを説明するのには適していないと考えられる。

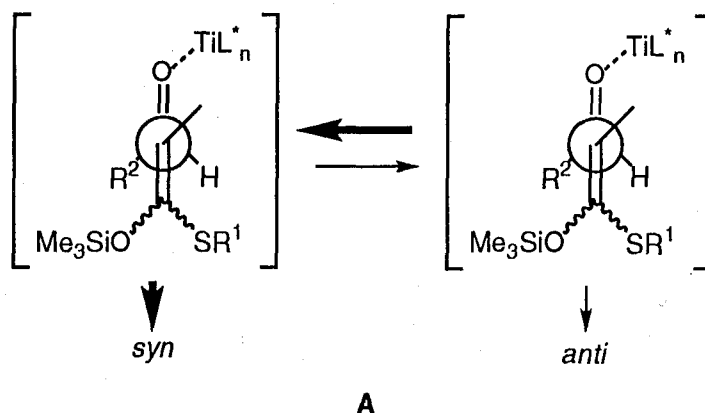


Fig. 2

もし、本反応がケイ素移動エン型で進行するならば、シリル基の含まれる6員環遷移状態を経て反応が進行するはずである。そこで、シリル基の含まれる6員環遷移状態モデル(B)を用いて本反応のジアステレオ選択性を説明することにした(Fig. 3)。この遷移状態において、アルデヒドのアルキル基が1,3-ジアキシャル反発を避けるようにエクアトリアル位を向くと考え、*E*体からは*syn*体が、*Z*体からは*anti*体が得られるということになり、本実験結果を説明するのに適している。また、この遷移状態モデルに基づくKSAのエステル部および用いるアルデヒドのかさ高さにより立体反発の程度が異なり、その結果としてジアステレオ選択性にばらつきがみられると説明できる。また、極性溶媒を用いた場合には、反応がカチオンのように進行しやすくなり、部分的にアンチペリプラナー遷移状態をとるためにジアステレオ選択性が変化したものと考えられる。

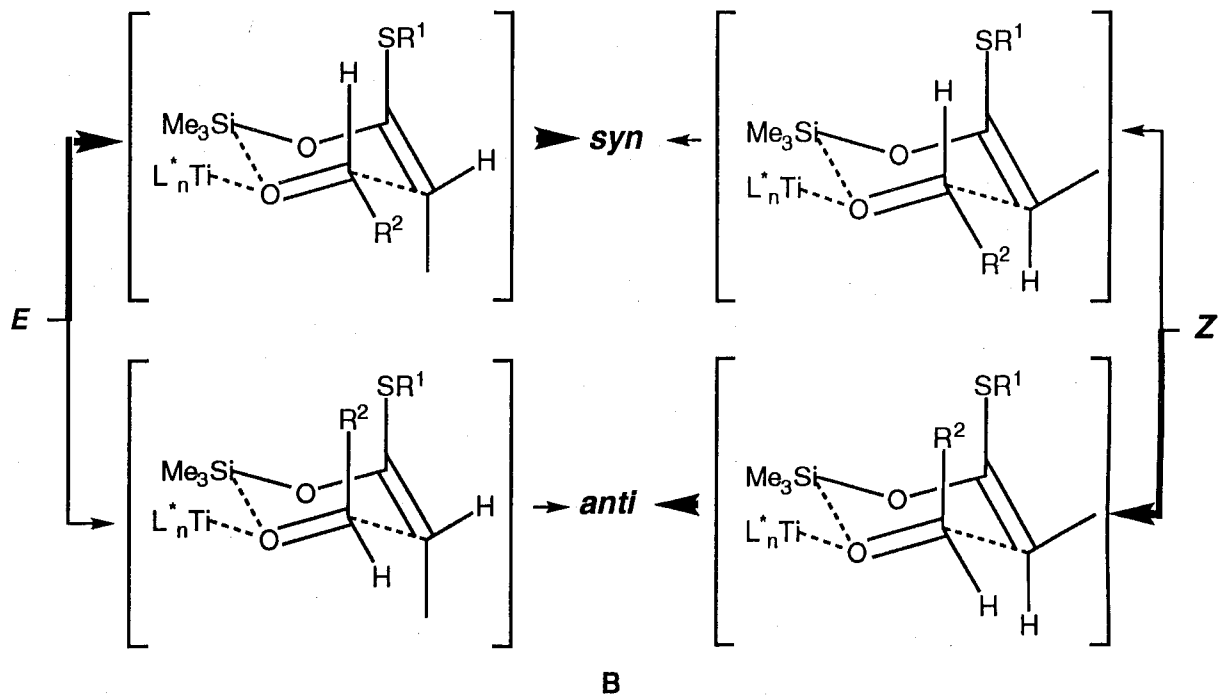


Fig. 3

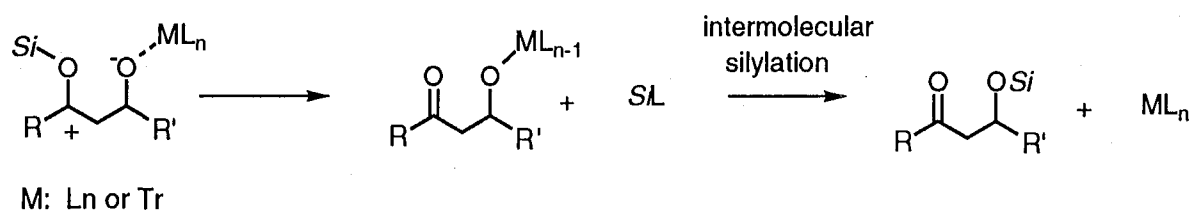
このように、プロピオン酸チオエステル由来のKSAを用いた反応のジアステレオ選択性はシリル基の含まれる6員環遷移状態モデルを用いると容易に説明が可能である。このことから本反応が従来型とは異なったケイ素移動エン反応形式で進行していることが示唆される。

2-4 シリル基の移動についての競争実験

前節で述べたように、本反応のジアステレオ選択性を説明するにはケイ素移動エン型のシリル基を含む6員環遷移状態モデルが最も適している。もし、ケイ素移動エン型で反応進行するならば、シリル基は分子内的に移動するはずである。

シリル基の分子内対分子間移動についての研究が本研究終了後、Carreira¹⁴⁾、Denmark¹⁵⁾によって報告がされた。彼等は、それぞれ希土類トリフラート、トリチルパークロレートに触媒とする向山アルドール反応においてシリル基の移動形式について研究し、いずれの場合にも金属（トリチル）アルコキシドが生成し、その際に副成するシリルトリフラートまたはシリルパークロレートによる分子間のシリル化がおきると報告している (Scheme 13)。さらに、Bosnich¹⁶⁾は触媒的不斉向山アルドール反応においてシリルトリフラートまたはシリルパークロレートが副成するとそれらが反応に関与して高いエナンチオ選択性で生成物を得るのは困難であると報告している。

Carreira (1994), Denmark (1994)



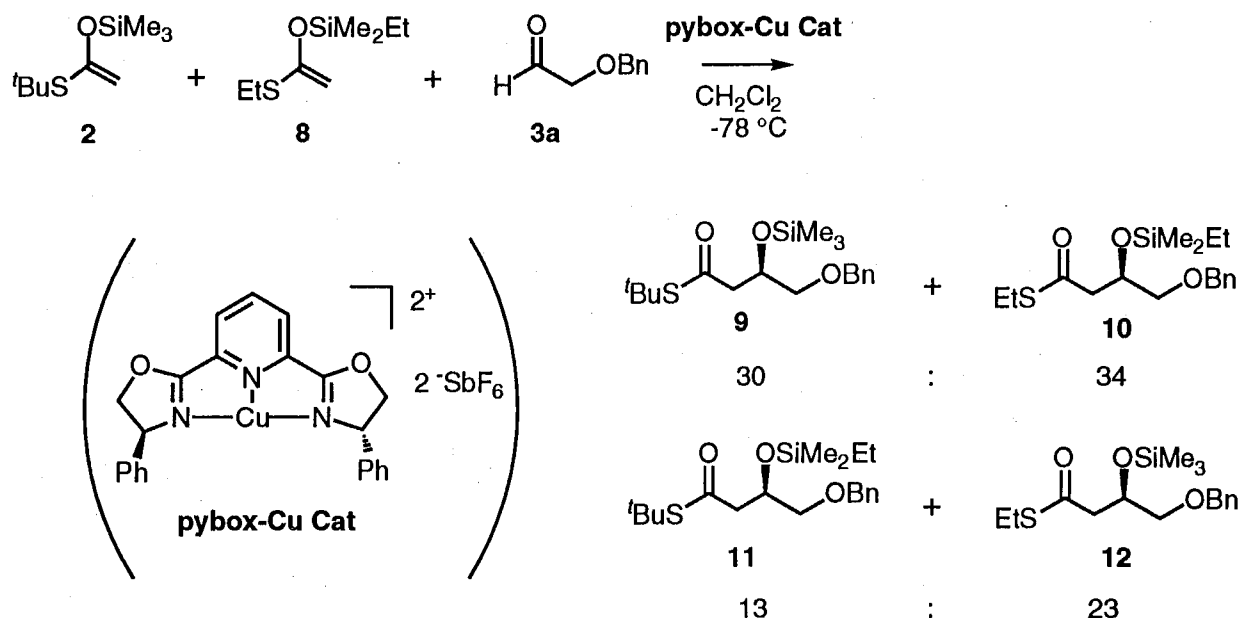
Scheme 13

また、つい最近Evansらは、pybox-Cu(II) 錯体を用いる不斉触媒的アルドール反応の研究の一貫として、シリル基の移動について報告している (Scheme 14)¹⁷⁾。その結果、シリル基が分子間的に移動した生成物も得られ、 R_3SiSbF_6 が生成しそれが分子間的にシリル化に関与しているとしている。

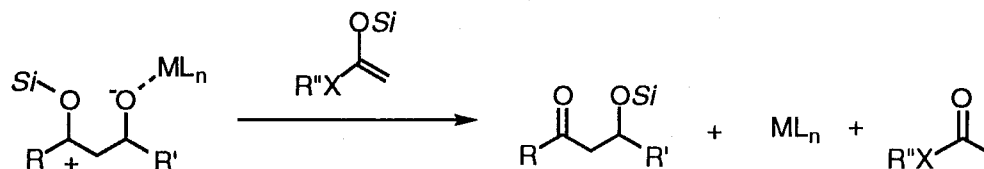
以上にのように、金属アルコキシドを生成してシリル種を副成するような場合には副成したシリル種による分子間のシリル化がおこる。また、こうした金属アルコキシドを生成しない場合にも、シリル基の分子内的移動が遅い場合には、例えばKSAによる分子間のシリル化^{*2)}が起こる可能性も考えられる (Scheme 15)。

* 2 北らは、KSAとアルコール、カルボン酸、アミン、チオールを混ぜ合わせるだけで対応するシリル化体の合成に成功している¹⁸⁾。

Scheme 14

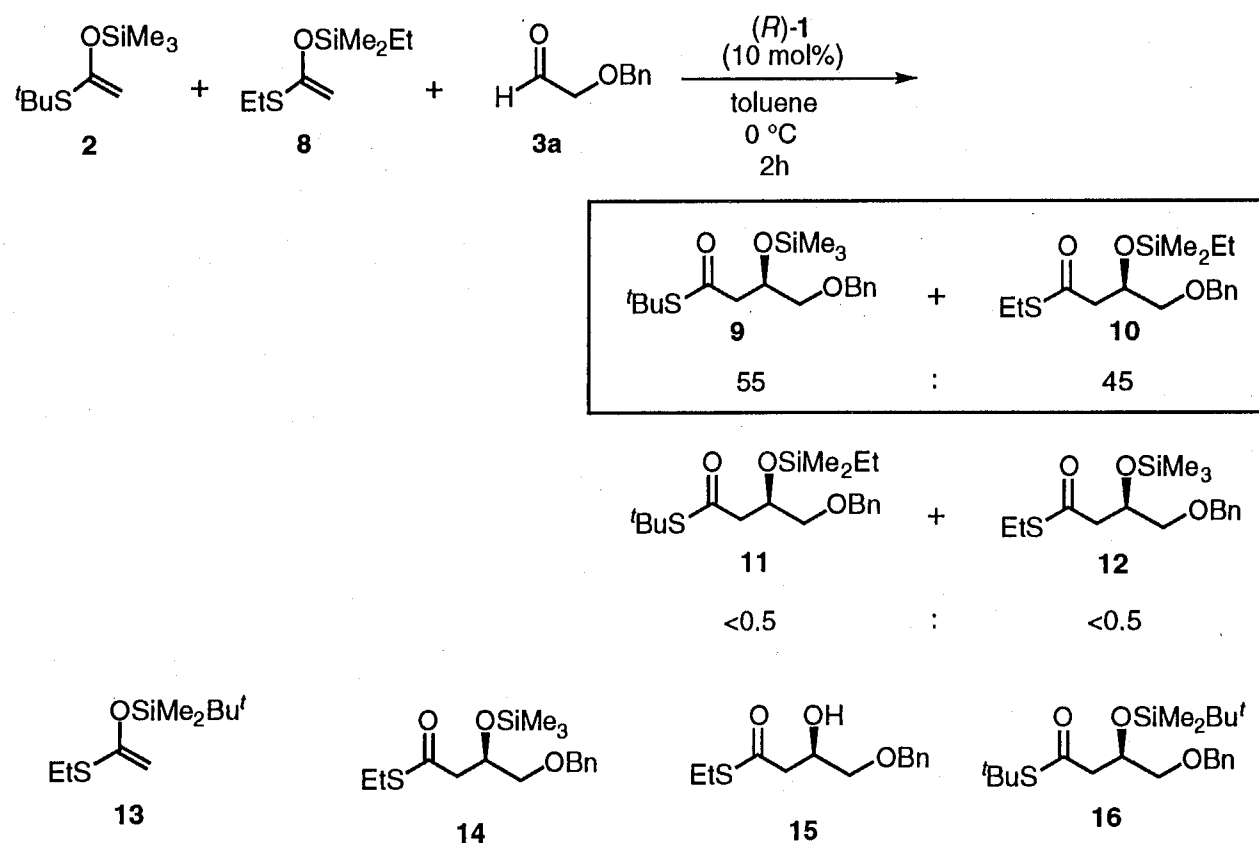


Scheme 15



そこで、本反応系において実際に競争実験を行ないシリル基が分子内的に移動するか？分子間的に移動するか？検討することにした。エチルチオのエチルジメチルシリルエーテルと、*tert*-ブチルチオのトリメチルシリルエーテル(**2**)との混合溶液にアルデヒド(**3a**)を加え反応を行なった (Scheme 16)。生成物としてシリル基が分子内的に移動した生成物である**9,10**と、シリル基が分子間的に移動した生成物である**11,12**の4種類が考えられるが、 ^1H NMRおよびキャピラリーGCにより得られた生成物の分析を行なったところ、得られた生成物は、考えられる4つの生成物のうち、シリル基が分子内的に移動した生成物である**9,10**のみであり、シリル基が分子間的に移動した生成物である**11,12**は全く得られないという結果を得た。このことから、本反応系ではシリル基は分子内的に移動していることが明らかになった。一方、**8**の代わりにかさ高いシリル基を持つエチルチオの*tert*-ブチルジメチルシリルエーテル(**13**)を用いると、分子間的にトリメチルシリル化されたと考えられる生成物**14**およびOH体の生成物**15**も得られてきた。また、*tert*-ブチルジメチルシリル基によって分子間的にシリル化された生成物**16**は得られてこないことから、この場合にはかさ高いシリル基である*tert*-ブチルジメチルシリル基はシリル移動が遅いために、前述したようにKSAが反応中間体をシリル化していると考えることができる。

Scheme 16



このように、ビナフトール-チタン錯体を不斉触媒とする向山アルドール反応の不斉触媒化に成功し、その反応メカニズムが分子内的にシリル基が1,5-移動する反応形式であることが実験的に示された。

2-5 ab-initio分子軌道計算によるケイ素移動エン型遷移状態の妥当性の検証

前節までにビナフトール-チタン錯体を不斉触媒とする向山アルドール反応の不斉触媒化に成功し、その反応メカニズムが、シリル基が分子内的に1,5-移動する反応形式すなわち、ケイ素移動エン型であることを実験的に示した。

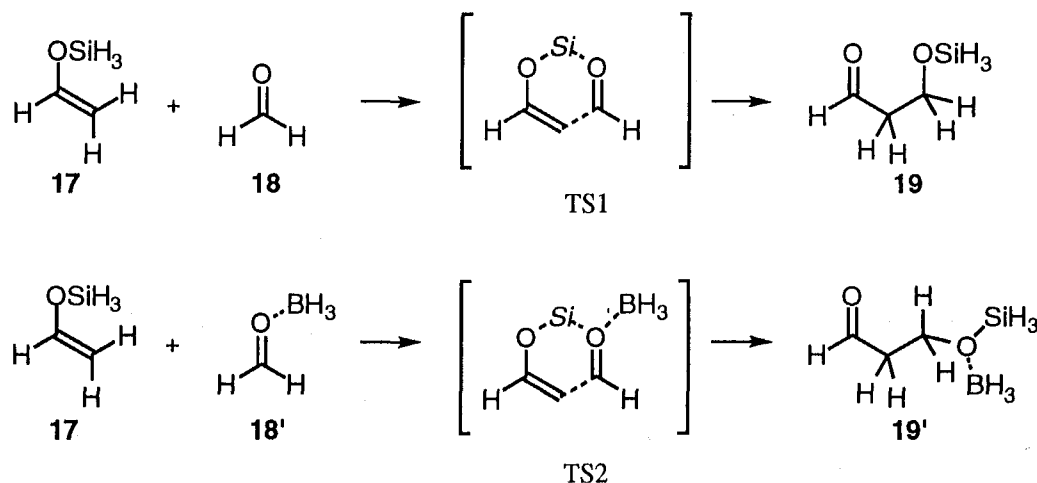
本節ではab-initio分子軌道計算を用いてケイ素移動エン型の遷移状態が存在するかどうか？検討を行うことにした。ab-initio分子軌道計算は名古屋大学情報文化学部の中賀伸明先生にいただいた。アルデヒドとしてホルムアルデヒド(17)、シリルエノールエーテルとしてアセトアルデヒドのトリヒドロシリルエーテル(18)を用い、 BH_3 をルイス酸として用いた (Scheme 17)。

BH_3 を用いた場合、用いない場合それぞれについて原料、原料とルイス酸のコンプレックス、遷移状態、生成物の構造をab-initio計算により構造最適化をした。RHF/6-31G*, MP2/6-31G*/RHF/6-31G*, RHF/6-311G*およびMP2/6-311G*を基底関数として用いた。計算はGaussian92¹⁹⁾ およびGaussian94²⁰⁾で行った。

遷移状態を求める計算は以下のようにして行った。

- 1) まず、分子を環状に組む。^{*3}
- 2) 最適化計算を行う。その際に結合を生成する原子間の距離が接近していることを確認する。
- 3) 振動解析を行い、虚の振動数が一つだけ存在していることを確認する。
- 4) 得られた遷移状態から正しい原料および生成物へと変化することを確認する。

Scheme 17



*3 遷移状態を探す方法としては原料と生成物の構造を基に遷移状態を探すSADDLE計算もあるが、一般的に長い計算時間が必要であり、また、必ずしも遷移状態が得られるわけではない。そこで、あらかじめ遷移状態を環状と仮定し、それが遷移状態として存在しうるかという方法で検証している。

計算の結果、いずれの場合においても遷移状態として環状の遷移状態が得られてきた(Fig. 4)。このことから、シリル基が分子内的に1,5-移動する反応形式すなわち、ケイ素移動エン型のメカニズムが存在しうることが計算化学的にも明らかになった。特に、 BH_3 を用いた場合にはいす型、舟型の2つの6員環遷移状態が得られてきた。この時の BH_3 の配位方向は、いす型の場合にはアキシャル、舟型の場合にはエクアトリアルとなること見い出された⁴。また、舟型の遷移状態の方が安定であることも見い出された。実際の反応において、いす型、舟型いずれの遷移状態で反応が進行するかは、用いるルイス酸や置換基のかさ高さなどにより変化するものと考えられる。

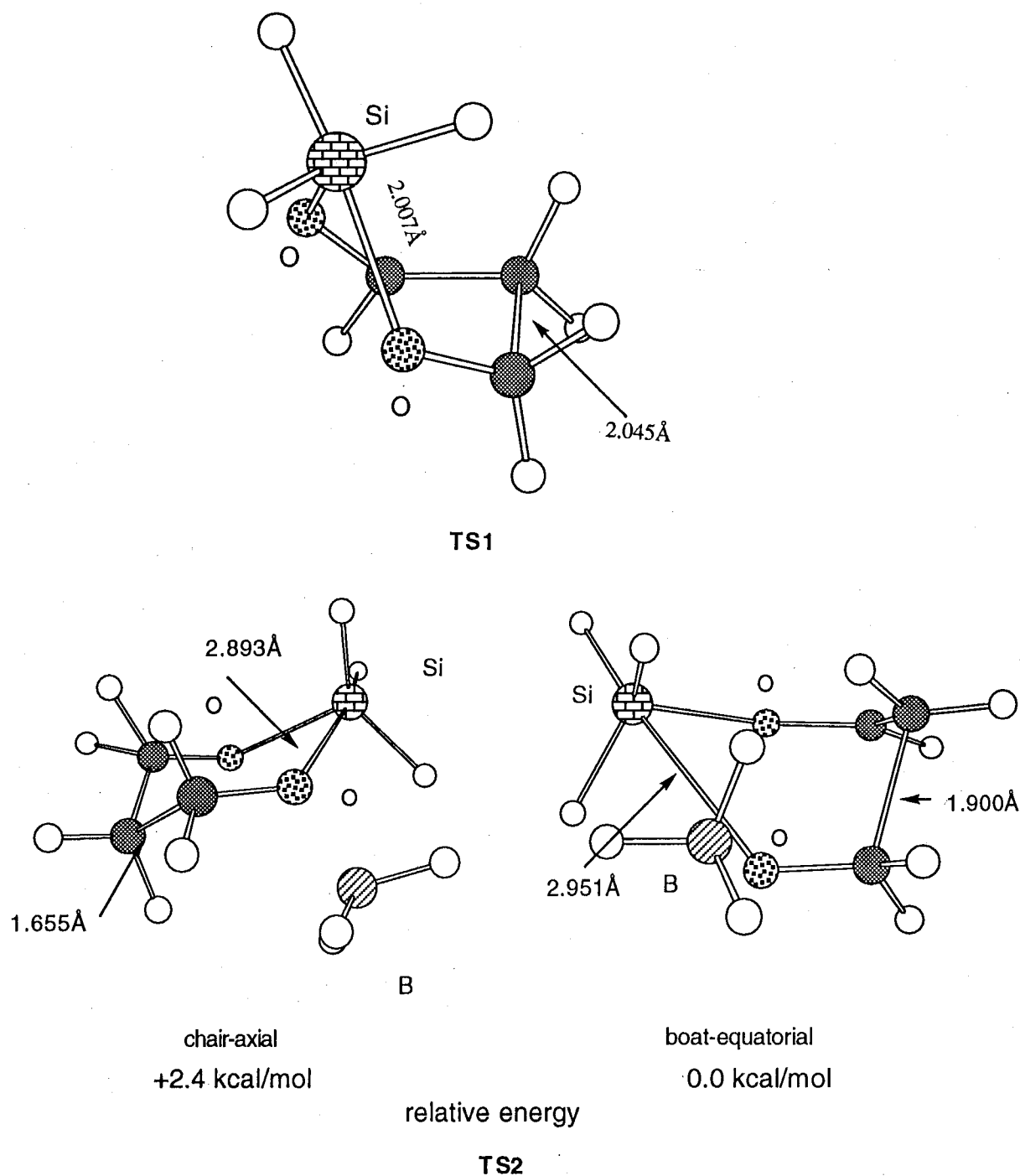
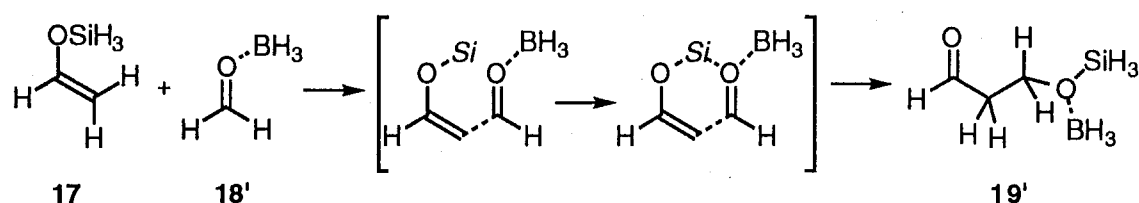


Fig. 4

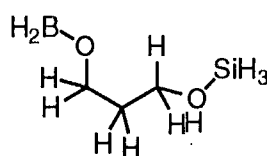
次に、計算で得られてきた遷移状態について詳細にみてみた。まず、原子間の距離を見てみると、ルイス酸のない系では、結合が生成するO-Si間の距離が2.007 Å, C-C間の距離は2.045 Åであるのにくらべ、ルイス酸としてBH₃を用いた系ではO-Si間の距離が2.9 Å前後とかなり長く、また結合が生成するC-C間の距離は1.7-1.9 Åと比較的短いことが見て取れる。このことから、BH₃を用いた系では、まずC-C結合が生成し、その後にSi基が移動する asynchronous な結合交換がおきていると思われる。すなわち、反応のメカニズムとしてSiがアルデヒドを活性化しているのではなく、BH₃がアルデヒドを活性化しC-C結合が生成し、その後にSi基が分子内的に1,5-移動しているものと考えられる(Scheme 18)。すなわち、ここで得られた遷移状態は、メタルエノラートのようにエノラートの対カチオンとなっている金属がまずアルデヒドを活性化し、その後C-C結合を生成しているメカニズムとは異なっていることが明らかとなった。

Scheme 18



つぎに、シリル基に着目してみるとシリル基が三方両錐型の立体配置をとり、5配位に近い状態になっていることが見て取れる。すなわち、シリル基が分子内的に移動する際に4配位→5配位→4配位と変化していると考えられる。すなわち、5配位状態をとりやすいシリル基を用いると、速やかにシリル基が分子内的に1,5-移動するものと考えられ、反応性も向上するものと思われる。そこで、KSAのシリル基として、その立体的な効果から5配位状態をとりやすい²⁰⁾と考えられているシラシクロブタン(19)を用いて反応を検討することにした(Scheme 19)。

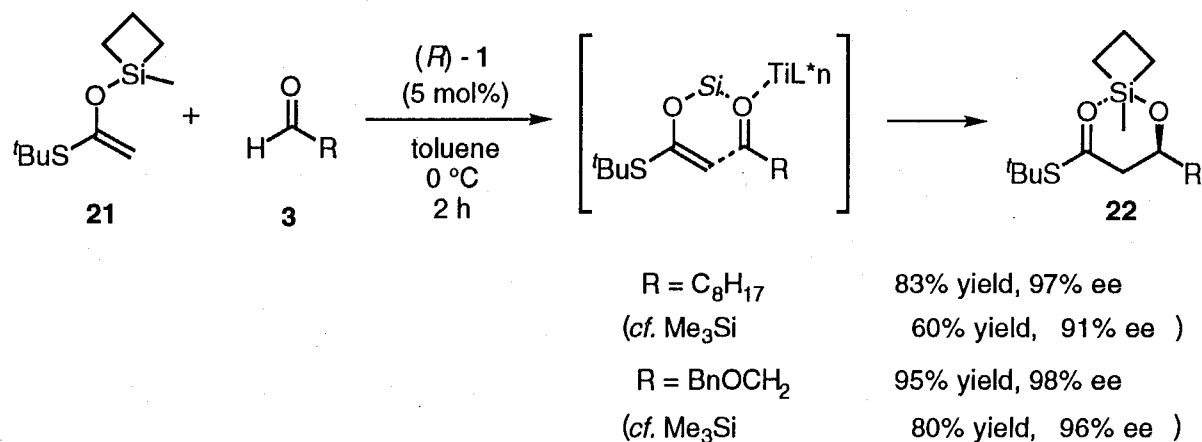
* 4 いす型のエクアトリアル、舟型のアキシシャルの遷移状態も得られてきたが、生成物へと変化させるとBH₃によってカルボニルが還元された(20)が得られてくるのでこれらはケイ素移動エン型の遷移状態ではない。清岡らはキラルホウ素錯体を用いる不斉向山アルドール反応においてかさ高いシリル基を有するKSAを用いた場合に還元された生成物が得られることを報告している²²⁾が、そうした遷移状態とも考えられ、更に検討を行っている。



20

Fig. 5

Scheme 19

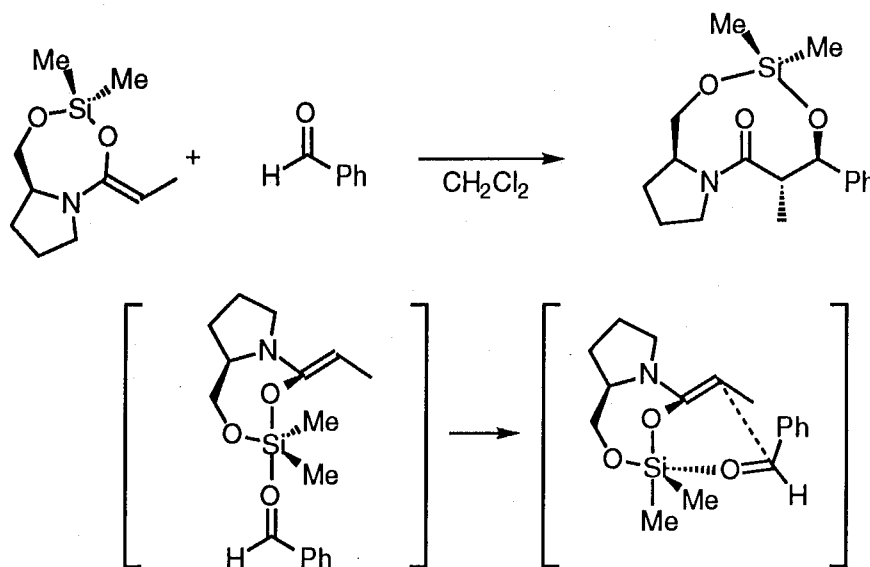


その結果、対応するトリメチルシリルエーテルに比べ、短時間でかつ高い収率で反応が進行し、さらに生成物のエナンチオ選択性も向上することが明らかになった。

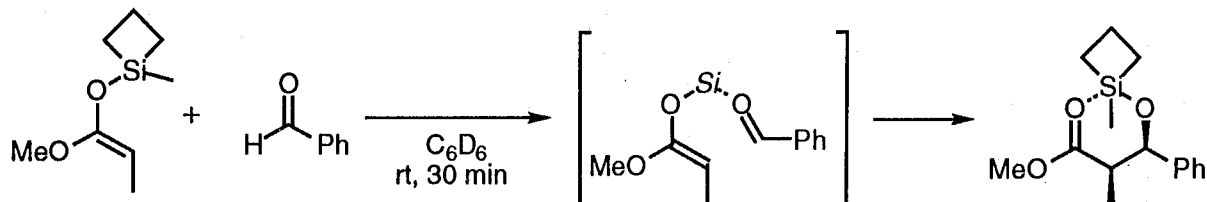
一方、こうした歪みをもったケイ素はルイス酸性を有し、無触媒でも反応が進行する可能性もある。実際、Myers²³⁾, Denmark²⁴⁾らは特殊なアルコキシシリル基やシラシクロブタンを有するシリルエノールエーテルを用いると、カルボニルがシリルにより活性化され、無触媒で反応が進行することを報告している(Scheme 20)²⁵⁾。

Scheme 20

Myers (1990)

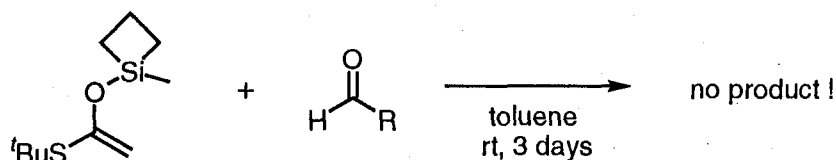


Myers (1992), Denmark (1993)



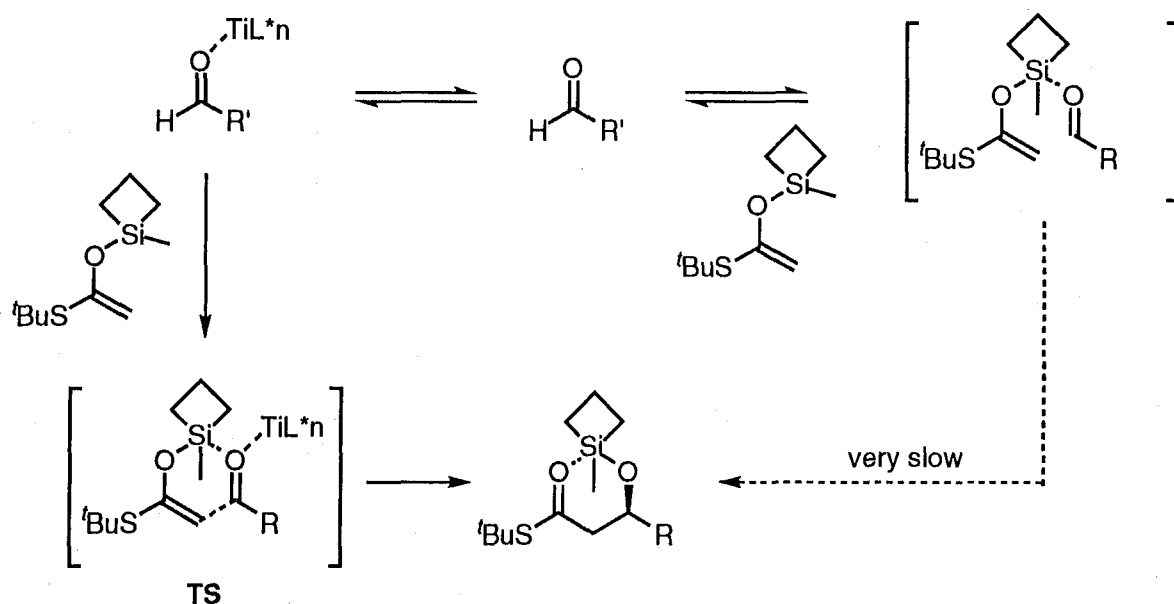
当然、本反応においても無触媒で反応が進行する可能性もある。そこで、エノキシシラシクロブタンとノニルアルデヒドを無触媒条件下、室温で反応を検証した(Scheme 21)。

Scheme 21



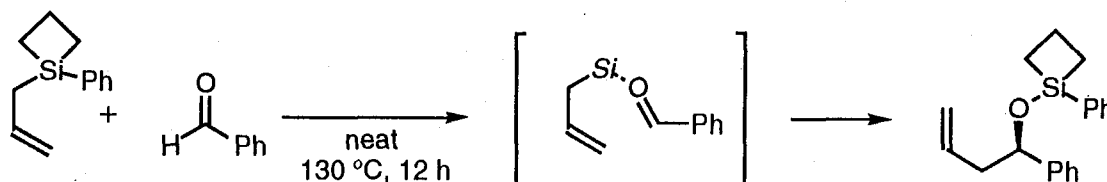
その結果、室温で3日反応を行っても生成物が得られなかった。これは、Myers, Denmarkらが用いているアミドあるいはエステルKSAに比べて本反応で用いているチオエステルKSAでは、反応性が低く、シラシクロブタンによるアルデヒドの活性化では反応を進行させるには不十分であることを示している。すなわち、ルイス酸が存在している本実験系では、シリル基がアルデヒドを活性化をするのではなく、ルイス酸がアルデヒドを活性化して反応が進行しているということが確かめられた(Scheme 22)。

Scheme 22



* 5 大瀧、内本らは、アリルフェニルシラシクロブタンを用いる無触媒条件下のアルデヒドのアリル化反応を検討している(Scheme 23)²⁵⁾。この場合にはシリル基上の置換基としてフェニル基であることが必要であり、また、130度に加熱して反応を行わなくてはならない。

Scheme 23



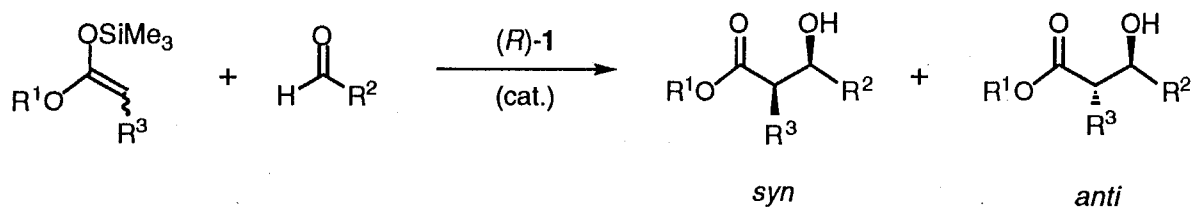
2-6 エステルKSAを用いた不斉触媒的アルドール反応

前節までに、チオエステルKSAを用いると、高いエナンチオ選択性で生成物が得られるという結果を得た。本節では、エステルKSAを用いた場合はどうなるかという点について検討してみることにした。

エステルKSAは、チオエステルKSAに比べ、カチオン安定性が高いことは緒論で述べた通りである。カチオン安定性の高いKSAを用いて反応を行うと反応が段階的に進行し、ケイ素移動エン型で進行しないとも考えられ、この場合にもチオエステルKSAと同様に高いエナンチオ選択性で生成物が得られるかどうかというのは興味深い点である。

エステルKSAを種々検討し反応を行った結果をTable 4に示す。まず、エステル部の違いにより生成物のエナンチオ選択性が大きく異なるという結果が得られ、フェニルエステルの場合にのみ高い選択性を示した。アルキルエステルを用いた場合には低いエナンチオ選択性しか示さず、フェニル基とかさ高さがほぼ同程度であるイソプロピル基(A values, Ph: 2.9, ^tPr: 2.1)を用いても低いエナンチオ選択性でしか生成物が得られなかった。これらの結果は、高いエナンチオ選択性を与えるにはエステル基のかさ高さよりも電子的効果が重要であることを示している。すなわち、エステル部がフェニル基のような電子吸引性のものであればエステルKSAのカチオン安定性が低下しチオエステルKSAと同様な性質を示し、反応がケイ素移動エン型に進行しやすく、その結果高いエナンチオ選択性を示したものと考えられる。その反面、アルキルエステルの場合にはエステルKSAのカチオン安定性が高いため、反応がカチオンの進行しやすく、部分的には非環状の遷移状態を経て反応が進行したために高いエナンチオ選択性を示さなかったと考えられる。

Scheme 24

Table 4 Asymmetric aldol reaction with KSAs derived from esters catalyzed by BINOL-Ti complex (1)^a.

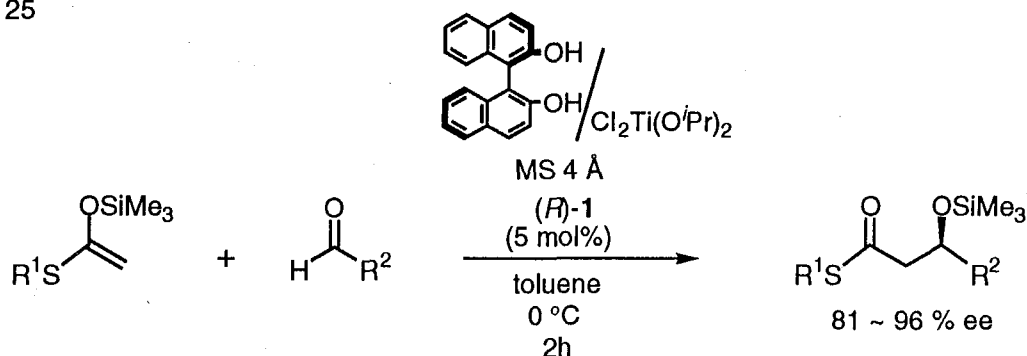
Entry	2 (R ¹)	3 (R ² CHO)	yield(%)	syn ^a (% ee) : anti (% ee)
1			78	46 (15% ee) : 54 (18% ee)
2			79	38 (16% ee) : 62 (21% ee)
3		3f	67	45 (14% ee) : 55 (22% ee)
4 ^b		3f	80	54 (90% ee) : 46 (80% ee)
5 ^c		3g	83	41 (74% ee) : 59 (3% ee)
6		3f	88	(21% ee)
7		3g	85	(30% ee)
8		3f	67	(80% ee)

^a The isomeric ratio was determined by analysis of 300 MHz ¹H NMR spectra.^b Run at 0 °C.^c Run at room temperature.

2-7 まとめ

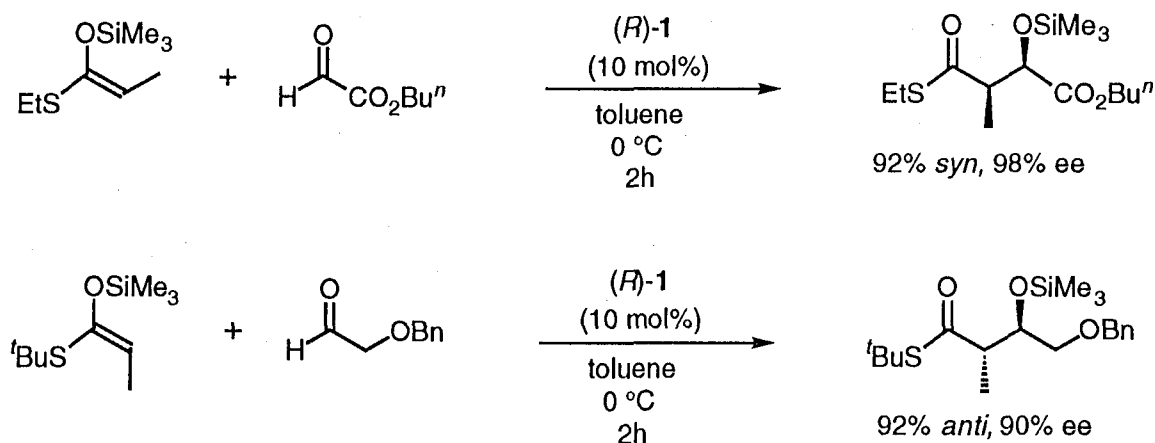
本章では、シリル基が分子内的に1,5-移動する「ケイ素移動エンメカニズム」という考えに基づき、向山アルドール反応の不斉触媒化について検討した。その結果、チオエステルKSAを用いると種々のアルデヒドに対し、ビナフトール-チタン錯体を不斉触媒として、極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られることを明らかにした(Scheme 25)。

Scheme 25



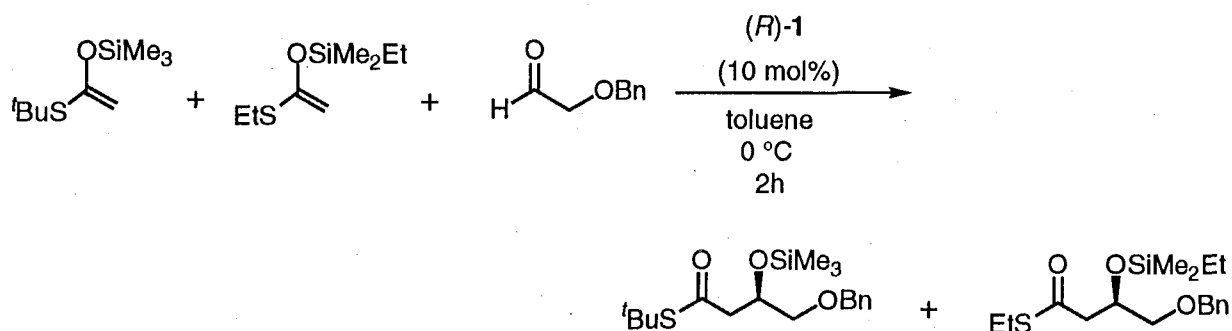
また、ジアステレオ選択性は用いるチオエステルKSAの幾何配置に依存し、*E*体からは*syn*体が、*Z*体からは*anti*体が主生成物として得られることを見出し、ジアステレオマーの作りわけが可能であることも同時に明らかにした。このジアステレオ選択性を説明するのには従来用いられていたアンチペリプラナー遷移状態ではなく、シリル基を含む6員環遷移状態に基づいて合理的に説明できることを明らかにした(Scheme 26)。

Scheme 26



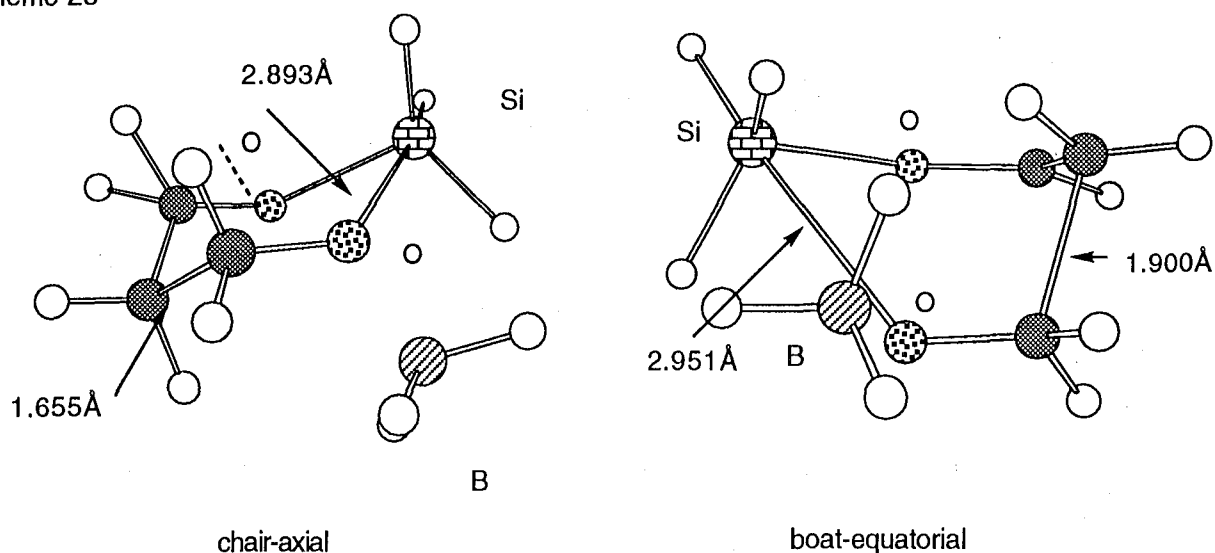
さらに、競争実験を行った結果、シリル基が分子内的に移動していることを明らかにし、ピナフトール由来のキラルチタン錯体を用いた不斉触媒的アルドール反応が、シリル基が分子内的に1,5-移動する「ケイ素移動エン反応メカニズム」で進行していることを実験的に示した(Scheme 27)。

Scheme 27

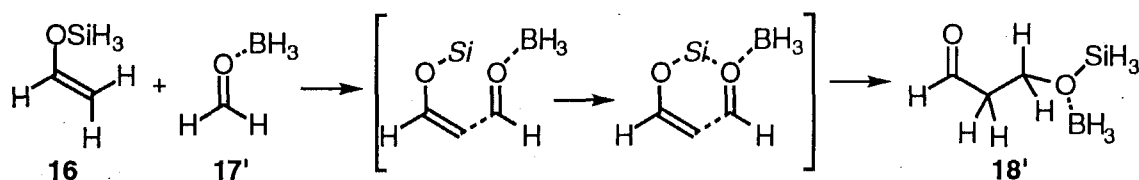


次に、ab-initio分子軌道計算によりケイ素移動-エンメカニズムの存在を検証したところ、asynchronousではあるがpericyclicな遷移状態が存在することが明らかになった(Scheme 28)。すなわち、遷移状態を詳細に見てみるとまずC-C結合が生成し次にSi基が移動するasynchronousな結合交換が起こっていることが明らかとなった。さらにSi基は5価に近い状態になっていることが分かり、4配位→5配位→4配位となることにより速やかなSi基の移動が起こっていることも明らかとなった(Scheme 29)。

Scheme 28

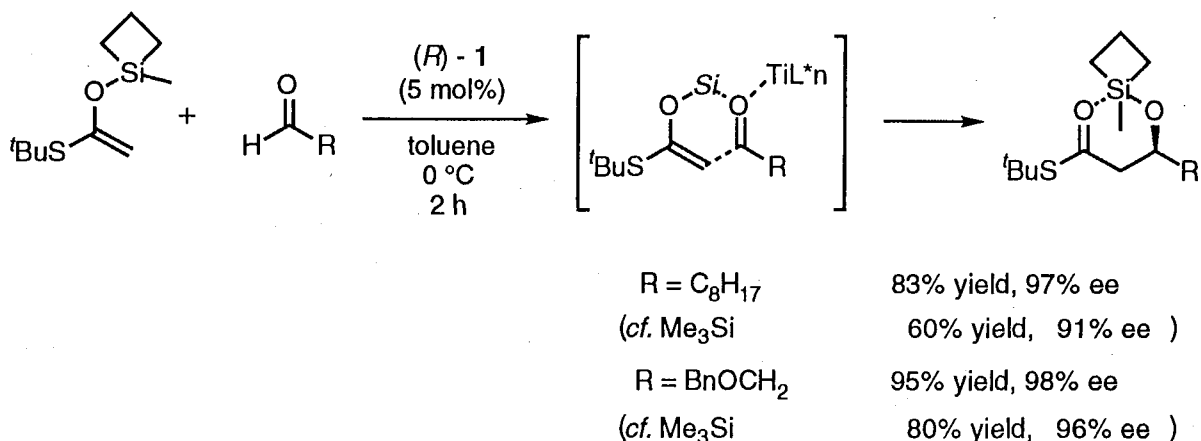


Scheme 29



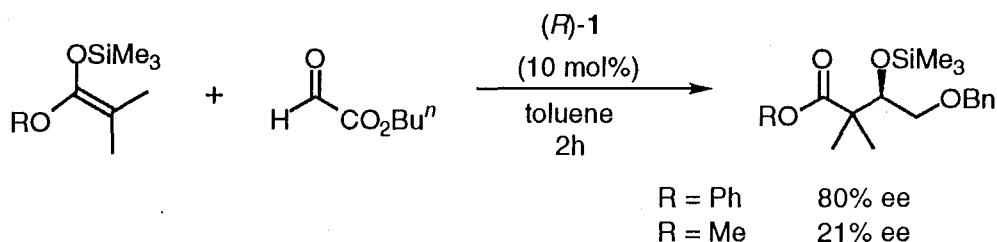
その知見を基に、立体的なひずみにより5配位状態をとりやすいとされているシラシクロブタンをシリル基として用いると対応するトリメチルシリルエーテルに比べ収率・エナンチオ選択性ともに向上することも明らかにした(Scheme 30)。

Scheme 30



最後に、エステルKSAを用いて反応を行うと、エステル部位によりエナンチオ選択性が異なることが明らかになった。すなわち、電子吸引性であるフェニルエステルを用いた場合には、高いエナンチオ選択性を示すことを明らかにし、電子供与性の高いアルキルエステルではカチオン安定性が高いためか、エステル部のかさ高さに依らずに低いエナンチオ選択性を示すという事実を明らかにした(Scheme 31)。

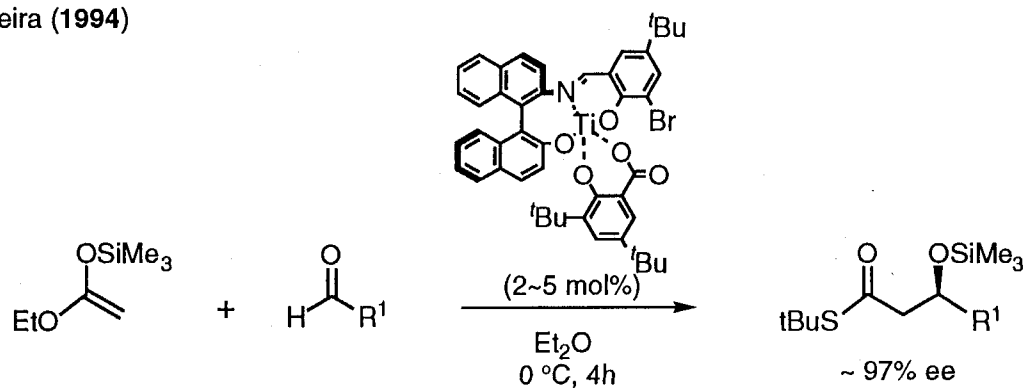
Scheme 31



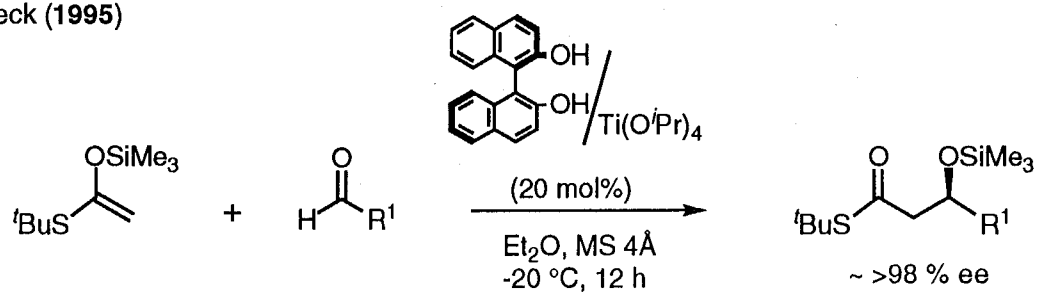
本研究の発表後、Carreiraら²⁶⁾、Keckら²⁷⁾によってビナフトールを不斉配位子とするキラルチタン錯体を用いる向山アルドール反応の不斉触媒化が相次いで報告された(Scheme 32)。こうした事実は本研究がキラルチタン錯体を用いる向山アルドール反応の不斉触媒化の先導的役割を果たしたとも評価することが出来る。

Scheme 32

Carreira (1994)



Keck (1995)



References for Chapter 2.

- 1 Kita, Y.; Tamura, O.; Tamura, Y. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1986**, *44*, 1118.
- 2 (a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.
 (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455.
 (c) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365.
 (d) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041.
 (e) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907.
 (f) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927.
- 3 (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940.
 (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.
- 4 Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- 5 (a) Kusumi, T.; Ohtani, I.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4731.
 (b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godelski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
 (c) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- 6 Review: Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4909.
- 7 Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1346.
- 8 Alberts, A. O. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensens, O.; Hirshfeld, J.; Hoogsteen, K.; Ljesch, J.; Springer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 3957.
- 9 Shao, L.; Seki, T.; Kawano, H.; Saburi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699. Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997.
- 10 (a) Zhou, B.; Gopalan, A. S.; Van Middlesworth, F.; Shieh, W. R.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5925.
 (b) Seebach, D.; Zuger, M. F.; Giovannini, F.; Sonneleitner, B.; Fiechter, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 151.
 (c) Gopalan, A. S.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5235.
 (d) Fuganti, C.; Grasselli, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 101.
 (e) Pellegata, R.; Dosi, I.; Villa, M.; Lesma, G.; Palmisano, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5607.
 (f) Rajaskhar, B.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5480.
 (g) Bianchi, D.; Gabri, W.; Gesti, P.; Flancalanci, F.; Ricci, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 104.
 (h) Rosslein, L.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 47.

- (i) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1555.
- 11 (a) Jung, M. E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6304.
 (b) Brehm, L.; Jacobsen, P.; Johansen, J. S.; K.-Larsen, P. *J. Chem. Soc., Perkin, 1* **1983**, 1459.
 (c) Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3707.
 (d) Renaud, P.; Seebach, D. *Synthesis* **1986**, 424.
 (e) Takano, S.; Yanase, M.; Sekiguchi, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1783.
 (f) Bongini, A.; Gardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandtri, S.; *Tetraherdon.* **1987**, 43, 4377.
 (g) Braun, M.; Waldmuller, D. *Synthesis* **1989**, 856.
 (h) Larcheveque, M.; Henrot, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4277.
- 12 Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4924.
- 13 (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3248
 (b) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4607.
 (c) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3899.
 (d) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4259.
- 14 Carreira, E. M.; Singer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4323.
- 15 Denmark, S. E.; Chen, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4327.
- 16 Horris, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570.
- 17 Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814.
- 18 Kita, Y.; Haruta, J.; Segawa, J.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4311.
- 19 Gaussian 92, Revision Frisch, G.; Trucks, M.; Head-Gordon, M.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Johnson, B. G.; Schlegel, H. B.; Robb, M. A.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1992.
- 20 Gaussian 94, Revision B.3, Frisch, G.; Trucks, M.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, J. V.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, A. Gaussian, Inc.; Pittsburgh, PA, 1995.
- 21 (a) Tamao, K. *J. Org. Synth. Jpn.* **1990**, 457.
 (b) Hosomi, A.; Kohra, A.; Tominaga, Y. *J. Org. Synth. Jpn.* **1988**, 457.
 (c) Sakurai, H. *Synlett* **1989**, 1, 1.
 (d) Denmark, S. E.; Jacobs, R. T.; Dai-Ho, G.; Wilson, S.; *Organometallics* **1990**, 9, 3015.
- 22 Kaneko, Y.; Matsumoto, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4107.

- 23 (a) Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *113*, 9672.
(b) Myers, A. G.; Widdowson, K. L.; Kukkola, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2765.
(c) Myers, A. G.; Kephart, S. E.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7922.
Group transfer mechanism has also been reported for the Michael addition of KSA:
(d) Webster, O. W.; Hertler, W.; R.; Sogah, D. Y.; Farnham, W. B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706.
(e) RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2083.
- 24 (a) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 988.
(b) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schunute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026
- 25 Matsumoto, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7152.
- 26 Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- 27 Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.

Experimental Section for Chapter 2.

General:

^1H NMR and ^{13}C NMR were measured on a Varian Gemini 300 (300 MHz) spectrometers. Chemical shifts of ^1H NMR were expressed in parts per million downfield from tetramethylsilane as an internal standard ($\delta = 0$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Significant ^1H NMR data were tabulated in the following order: multiplicity (s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; sep: septet; bs: broad singlet; br: broad; m: multiplet). Chemical shifts of ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.1$), unless otherwise noted.

IR spectra were measured on a JASCO FT/IR-5000 spectrometer.

Optical rotations were measured on a JASCO DIP-140.

Mass spectra were obtained with a JEOL JMS-AH-500 or JMS-AH-505H or HITACHI M-2500.

Capillary gas chromatographic analyses were conducted on a Shimadzu GC-14B instrument equipped with FID detector and capillary column coated with PEG-20 M, OV-1 25 M, OV-1701 30 M by using N_2 as a carrier gas. Peak areas were calculated by a Shimadzu C-R6A as an automatic integrator.

Liquid chromatographic analyses were conducted on a Shimadzu LC-6A instrument equipped with model SPD 6A spectrometers as an ultra violet light (at 254 nm), respectively. Peak area were calculated by a Shimadzu C-R6A as an automatic integrator.

Analytical thin layer chromatography (TLC) were performed on a glass plates and/or aluminum sheets pre-coated with silica gel (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, layer thickness 0.25 and 0.2 mm). Visualization was accomplished by UV light (254 nm), anisaldehyde, KMnO_4 , and phosphomolybdic acid.

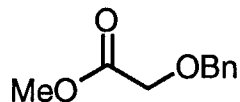
Molecular sieves (MS 4A, activated powder) was purchased from Aldrich Chemical Co.

All experiments were carried out under nitrogen or argon atmosphere.

Tetrahydrofuran, diethylether, benzene, and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl immediately prior to use. Dichloromethane, hexane, pentane, propionitrile, and nitroethane were freshly distilled over CaH_2 .

Preparation of Aldehyde.

Methyl Benzyloxyacetate.

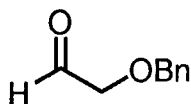


To a suspension of NaH containing 55% ash (23.0 g, 660 mmol) in THF (280 ml) was added dropwise a THF (120 ml) solution of benzyl alcohol (35.7 g, 330 mmol). The mixture was refluxed for 2 h and cooled to 0 °C. To a solution was added dropwise a THF solution of bromoacetic acid (41.7 g, 300 mmol) at 0 °C. After refluxed for 1h, the resultant solution was poured into water at 0 °C and washed with ether (200 ml). The aqueous layer was acidified with conc. HCl at 0 °C and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The solution was evaporated under reduced pressure to give the crude acid, which was esterified without purification.

The crude material was dissolved in MeOH (150 ml). Conc. H₂SO₄ (0.5 ml) was added dropwise to the solution at 0 °C. After stirring for 12 h at room temperature, the reaction mixture was poured into sat. NaHCO₃ solution (50 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation under reduced pressure, the concentrated mixture was distilled under reduced pressure (76 ~ 81 °C / 0.2 mmHg) to give methyl benzyloxyacetate in 78% yield.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.35 (m, 5H).

Benzyloxyacetaldehyde.



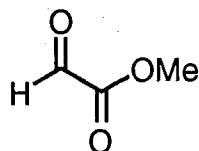
To a solution of methyl benzyloxyacetate (1.80 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) was added a 1 N hexane solution of DIBAL-H (10.5 ml, 10.5 mmol) at -78 °C. After stirring for 30 min at that temperature, the reaction mixture was poured into water at 0 °C and stirred for 30 min. 1 N HCl was added to the mixture at 0 °C until the turbidity was disappeared. The mixture was extracted with ethyl acetate and organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (73 ~ 75 °C / 0.3 mmHg) to give benzyloxyacetaldehyde in 77% yield.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.10 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.36 (m, 5H), 9.72 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 73.6, 75.2, 128.0, 128.2, 128.6, 200.4.

IR (neat) 3420, 2870, 1740, 1460, 1260, 1200, 740, 700 cm^{-1} .

Methyl Glyoxylate.

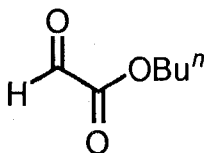


A 1-L round-bottomed flask was equipped with mechanical stirrer and charged with powdered dimethyl tartrate (DMT) (17.8 g, 100 mmol) and diethyl ether (250 ml). The suspension was stirred for 30 min at room temperature but all DMT couldn't be dissolved under this condition. The suspension was added powdered molecular sieves 4A (MS 4A) (7 g) and cooled to 0 °C, the resultant suspension was added $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (34.2 g, 150 mmol) at one portion. On addition of $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, heat was evolved. Vigorous stirring was continued for 1 h at that temperature. The flask was allowed to warm to room temperature over 10 min period. At this point, it should be observed that the reaction mixture was turned to clear solution along with viscous precipitate. The resultant mixture was filtered off through a pad of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure at room temperature to give polymeric methyl glyoxylate. The crude material was roughly purified by trap-to-trap distillation under the influence of P_2O_5 (ca. 1 g) (<1 mmHg, bath temp. >150 °C, dry-ice/acetone trap). The distilled product was fractionally re-distilled under the influence of P_2O_5 (5 g) (bath temp. >150 °C, 60 mmHg) to furnish pure methyl glyoxylate in 30 ~ 40% yield (5.4 ~ 7.1 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ 3.97 (s, 3H), 9.53 (s, 1H).

bp 62 °C / 60 mmHg.

Butyl Glyoxylate.

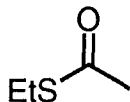


^1H NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 4.33 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 9.41 (s, 1H).

bp 80°C / 35 mmHg.

Preparation of (Thio)Ester.

S-Ethyl Thioacetate.

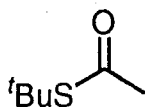


To a solution of ethanethiol (6.21 g, 100 mmol) and pyridine (7.91 g, 100 mmol) in CH_2Cl_2 (67 ml) was added dropwise acetyl chloride (10.18 g, 110 mmol) at 0 °C. After stirring over 3 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with 1 N HCl and brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (63 °C / 148 mmHg) to give S-ethyl thioacetate in 88% yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.87 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.8, 23.6, 30.7, 196.1.

S-tert-Butyl Thioacetate.



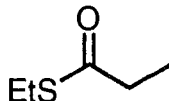
The titled compound was prepared in 63% yield according to the procedure as described for S-ethyl thioacetate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 29.9, 31.5, 48.0, 196.6.

bp 75 °C / 70 mmHg.

S-Ethyl Thiopropionate.



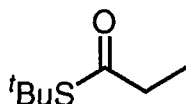
The titled compound was prepared in 85% yield according to the procedure as described for S-ethyl thioacetate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.52 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.7, 14.8, 23.2, 37.4, 200.5.

bp 68 °C / 30 mmHg.

***S*-tert-Butyl Thiopropionate.**



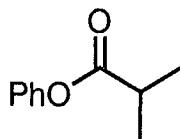
The titled compound was prepared in 61% yield according to the procedure as described for *S*-ethyl thioacetate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.47 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.6, 29.8, 37.8, 47.6, 201.1.

bp 71 °C / 30 mmHg.

Phenyl Isobutyrate.



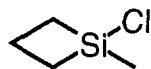
The titled compound was prepared in 70% yield according to the procedure as described for *S*-ethyl thioacetate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.79 (sep. $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.0, 34.2, 121.5, 125.7, 129.4, 150.9, 175.6.

bp 65 °C / 1 mmHg.

Preparation of Silacyclobutane: 1-Chloro-1-methylsilacyclobutane.



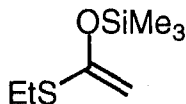
To a solution of magnesium (3.79 g, 150 mmol) in Et₂O (10 ml) was added a Et₂O (100 ml) solution of 3-chloromethylchlorosilane (10 g, 52 mmol) over 30 min *via* an dropping funnel. The reaction was stirred for 2 days, the magnesium chloride and excess magnesium was removed *via* suction filtrate through a glass funnel. Fractional distillation (102 -104 °C) of the filtrate provided 1-chloro-1-methylsilacyclobutane in 30% yield.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.66 (s, 3H), 1.43 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 3.6, 15.2, 15.8, 20.7.

Preparation of Ketene Silyl Acetal.

1-Ethylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene.

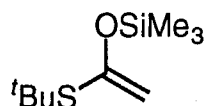


To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. Then the mixture was added *S*-ethyl thioacetate (2.08 g, 20 mmol) at -78 °C. After 30 min, to the mixture was added trimethylsilyl chloride (2.61 g, 24 mmol) at that temperature. After stirring for an additional 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (70 °C / 20 mmHg) to give 1-ethylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene in 78 % yield (procedure A).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.69 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.42 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 0.0, 14.4, 25.6, 93.0, 153.3.

1-*tert*-Butylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene.



The titled compound was prepared in 73% yield according to the procedure **A**.

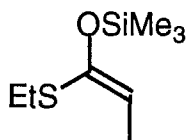
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.26 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 4.59 (s, 1H), 4.68 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.3, 31.6, 45.6, 102.5, 152.8.

bp 68 °C / 17 mmHg.

1-Ethylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.

Z-Isomer.

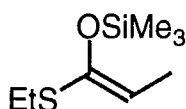


The titled compound was prepared in 64% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.1, 13.5, 15.3, 24.9, 108.4, 144.8.

E-Isomer.



To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. The solution was added HMPA (6.9 ml) and then cooled to -78 °C. To the mixture was added *S*-ethyl thiopropionate (2.36 g, 20 mmol) at -78 °C. After 30 min, to the mixture was added trimethylsilyl chloride (2.61 g, 24 mmol) at that temperature. The mixture was stirred for an additional 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with water and brine, then dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (75 °C / 20

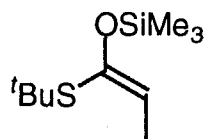
mmHg) to give 1-ethylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene in 59% yield (procedure B).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.3, 11.9, 14.4, 25.7, 111.2, 143.6.

1-*tert*-Butylsulfanyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.

Z-Isomer.



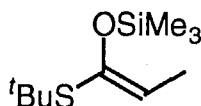
The titled compound was prepared in 72% yield according to the procedure A.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 5.28 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.5, 14.9, 31.9, 46.6, 115.3, 145.6.

bp 85 °C / 20 mmHg.

E-Isomer.

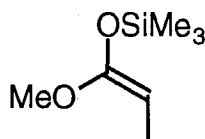


The titled compound was prepared in 49% yield according to the procedure B.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.22 (s, 9H), 0.32 (s, 9H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 5.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.6, 12.5, 31.4, 45.7, 119.6, 144.2.

(E)-1-Methoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.



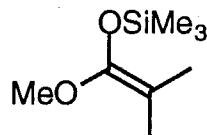
The titled compound was prepared in 72% yield according to the procedure A.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.24 (s, 9H), 1.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.3, 9.3, 54.7, 78.9, 154.3.

bp 77 °C / 70 mmHg.

1-Methoxy-2-methyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.

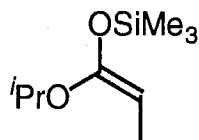


The titled compound was prepared in 70% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).

bp 71 °C / 50 mmHg.

(E)-1-Isopropoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.

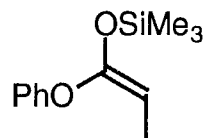


The titled compound was prepared in 72% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.30 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H).

bp 70 °C / 55 mmHg.

(E)-1-Phenoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.



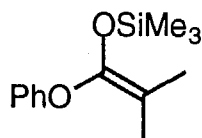
The titled compound was prepared in 75% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.17 (s, 9H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.31 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.1, 9.9, 111.9, 116.9, 122.2, 129.4, 155.6.

bp 65 °C / 1mmHg.

2-Methyl-1-phenoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propene.

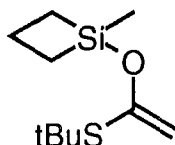


The titled compound was prepared in 88% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.13 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 6.98 (m, 3H), 7.28 (m, 2H).

bp 66 °C / 1mmHg.

1-[1-*tert*-Butylsulfanylvinyl)oxy]-1-methylsilacyclobutane.



To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. Then the mixture was added *S*-*tert*-butyl thioacetate (2.21 g, 20 mmol) at -78 °C. After 30 min, to the mixture was added 1-chloro-1-methylsilacyclobutane (3.02 g, 25 mmol) at that temperature. After stirring for an additional 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was evaporated under reduced pressure, the concentrated solution was added hexane (50 ml) and stirred for 30 min. The suspension was filtered with a pad of celite. The filtrate was distilled under reduced pressure (90 °C / 20 mmHg) to give 1-[1-*tert*-butylsulfanylvinyl)oxy]-1-methylsilacyclobutane in 43 % yield.

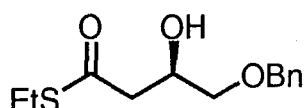
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.40 (s, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.75 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.2, 13.3, 13.8, 20.2, 31.3, 45.8, 103.9, 152.5.

Preparation of MS-Free (*R*)-BINOL-Derived Titanium Complex.

A 200-ml three-necked, round-bottomed, flask equipped with a magnetic stirring bar, and argon inlet was charged with powdered molecular sieves 4A (15.0 g), (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol (859 mg, 3.00 mmol), and 90 ml of CH₂Cl₂. After stirring for 20 min at ambient temperature, diisopropoxytitanium dichloride (711 mg, 3.00 mmol) was added into the resulting suspension at one portion. At this point, the reaction mixture turned red-brown suspension. After stirring for 3 h at that temperature, the resultant suspension was transferred with a cannula to a centrifuging tube capped with rubber septum. Centrifuged at 4000 rpm for 20 min, molecular sieves were sedimented. The resultant supernatant was transferred with a cannula to 200-ml two-necked, round-bottomed, flask equipped with distillation apparatus and magnetic stirring bar. The stirred mixture was evaporated at 30 °C under reduced pressure to give deep reddish residue. The resulting residue was suspended by adding 50 ml of pentane. The suspension was stirred for 20 min and pentane was then decanted with a syringe. The resulting precipitate was vacuum-dried to give the binaphthol-titanium complex in 90 ~ 95% yield and used as a catalyst.

Typical Procedure for the (*R*)-BINOL-Derived Titanium Complex-Catalyzed Aldol-type Reactions with Ketene Silyl Acetals: *S*-Ethyl (*R*)-4-Benzyloxy-3-hydroxybutanethioate.



To a solution of chiral titanium complex, (*R*)-1 (21.5 mg, 0.05 mmol) in toluene (3 ml) was added 1-ethylsulfanyl-1-(trimethylsilyl)oxyethene (176 mg, 1 mmol) and α -benzyloxyacetaldehyde (150 mg, 1 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into pH 7 buffer (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product as the silylated form. The crude product was treated with 10% HCl-MeOH. Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 20 : 1) gave *S*-ethyl (*R*)-4-benzyloxy-3-hydroxybutanethioate in 84% yield.

$[\alpha]_D^{26} +11.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (94% ee).

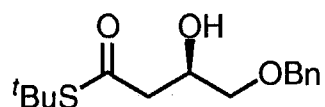
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.74 (dd, $J = 1.0, 11.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 1H), 2.89 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.07 (br, 1H), 3.45 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.7, 23.5, 47.4, 67.7, 73.1, 73.7, 127.8, 128.5, 137.8, 198.4.

IR (neat) 3560, 2870, 1690, 1460, 1270, 960, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 254.0975, found. 254.0952.

***S*-tert-Butyl (*R*)-4-Benzyloxy-3-hydroxybutanethioate.**



$[\alpha]_D^{26} +10.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (96% ee).

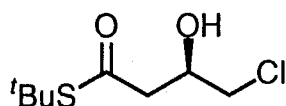
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.69 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 4.7, 9.6$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.28 ~ 7.38 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 29.6, 47.7, 48.5, 67.7, 73.1, 73.5, 127.9, 128.6, 137.4, 199.6.

IR (neat) 3450, 2970, 1680, 1460, 1370, 1200, 1100, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 282.1289, found. 282.1313.

***S*-tert-Butyl (*R*)-4-Chloro-3-hydroxybutanethioate.**



$[\alpha]_D^{26} +23.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (91% ee).

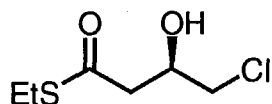
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 2.72 (dd, $J = 5.5, 13.1$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 6.6, 13.1$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 5.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.9, 11.2$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 29.7, 47.8, 48.3, 48.8, 68.5, 199.3.

IR (neat) 3430, 2970, 1680, 1460, 1370, 1160, 990 cm^{-1} .

HRMS for $C_8H_{15}O_2SCl$, calcd. 210.0480, found. 210.0472.

S-Ethyl (*R*)-4-Chloro-3-hydroxybutanethioate.



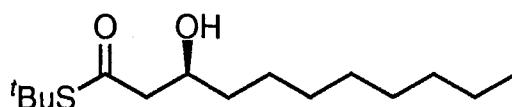
$[\alpha]_D^{26} +23.8^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$) (80% ee).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.92 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.02 (bs, 1H), 3.57 (dd, $J = 5.6, 11.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.0, 11.2$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.5, 23.5, 47.5, 48.2, 68.3, 198.1.

IR (neat) 3410, 2970, 1680, 1470, 1370, 1270, 1200, 1050, 760 cm^{-1} .

S-*tert*-Butyl (*S*)-3-Hydroxyundecanethioate.



$[\alpha]_D^{26} +15.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$) (91% ee).

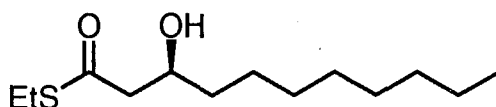
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 ~ 1.45 (m, 14H), 1.47 (s, 9H), 2.54 (dd, $J = 8.4, 15.7$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 3.3, 15.7$ Hz, 1H), 2.78 (br, 1H), 3.99 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.2, 22.8, 25.6, 29.4, 29.5, 29.7, 29.9, 32.6, 36.6, 48.6, 51.0, 68.9, 200.6.

IR (neat) 3470, 2930, 1670, 1460, 1370, 1270, 1160, 760 cm^{-1} .

HRMS for $C_{15}H_{30}O_2S$, calcd. 274.1965, found. 274.1979.

S-Ethyl (*S*)-3-Hydroxyundecanethioate.



$[\alpha]_D^{26} +15.2^\circ$ (c 1.3, $CHCl_3$) (87% ee).

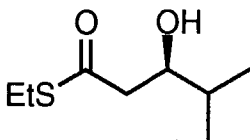
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.28 ~ 1.43 (m, 14H), 2.70 (dd, $J = 8.3, 15.7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 3.5, 15.7$ Hz, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.90 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.04 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.2, 14.7, 22.7, 23.5, 25.5, 29.3, 29.6, 29.6, 31.9, 36.6, 50.7, 68.8, 199.8.

IR (neat) 3450, 2930, 1680, 1460, 1260, 1050, 760 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$, calcd. 246.1652, found. 246.1675.

S-Ethyl (S)-3-Hydroxy-4-methylpentanethioate.



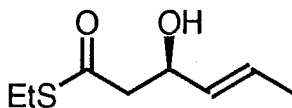
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +36.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (85% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 8.9, 15.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 3.2, 15.6$ Hz, 1H), 2.77 (br, 1H), 2.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.83 (ddd, $J = 3.2, 5.6, 8.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.8, 17.7, 18.5, 23.6, 33.3, 48.0, 73.4, 200.1.

IR (neat) 3450, 2970, 1670, 1460, 1270, 1050, 760 cm^{-1} .

S-Ethyl (3R, 4E)-3-Hydroxy-4-hexenethioate.



$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +7.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3) (81% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 1.6, 6.5$ Hz, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.50 (td, $J = 6.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.47 (ddd, $J = 1.6, 6.7, 16.6$ Hz, 1H), 5.71 (qd, $J = 6.5, 16.6$ Hz, 1H).

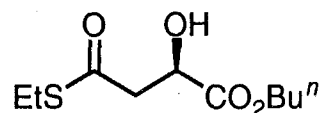
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.8, 17.8, 23.6, 50.8, 69.6, 127.0, 131.2, 203.1.

IR (neat) 3470, 2950, 1670, 1450, 970, 820, 750 cm^{-1} .

HPLC (Daicel chiralcel OB column, hexane/*i*-PrOH = 20 : 1, flow rate 0.9 ml/min, detection UV). t_R of *R*-isomer 9.5 min, t_R of *S*-isomer 12.3 min.

HRMS for $C_8H_{14}O_2S$, calcd. 174.0714, found. 174.0729.

Butyl (*R*)-3-(Ethylthiocarbonyl)-2-hydroxypropionate.



$[\alpha]_D^{26} +19.5^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$) (95% ee).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 4.3, 15.9$ Hz, 1H), 3.10 (br, 1H), 4.21 (td, $J = 6.6, 14.3$ Hz, 1H), 4.23 (td, $J = 6.7, 14.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 4.3, 6.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.7, 14.6, 19.1, 23.6, 30.5, 47.4, 66.1, 67.5, 173.5, 196.5.

IR (neat) 3470, 2970, 1740, 1680, 1460, 1260, 1160, 970, 760 cm^{-1} .

HPLC (Daicel chiralcel OD column, hexane/*i*-PrOH = 20 : 1, flow rate 0.9 ml/min, detection UV). t_R of *R*-isomer 13.9 min, t_R of *S*-isomer 16.2 min.

HRMS for $C_{10}H_{18}O_4S$, calcd. 234.0926, found. 234.0925.

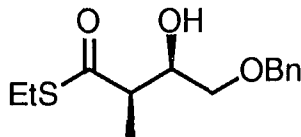
***S*-Ethyl 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methylbutanethioate.**

$[\alpha]_D^{26} -3.3^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$) (72% *syn*, 90% ee).

IR (neat) 3460, 2940, 1680, 1460, 1270, 1100, 960, 750 cm^{-1} .

HRMS for $C_{14}H_{20}O_3S$, calcd. 268.1132, found. 268.1103.

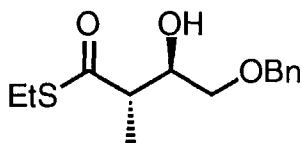
***syn*-Isomer.**



^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.48 (br, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 4.04 (dt, $J = 4.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.25 ~ 7.38 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.1, 14.5, 23.2, 50.8, 71.2, 71.6, 73.5, 127.9, 128.6, 137.8, 203.1.

anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.48 (br, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.89 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.94 (dt, $J = 4.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.25 ~ 7.39 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.5, 15.2, 23.2, 50.7, 71.8, 72.6, 75.3, 127.9, 128.5, 137.7, 203.3.

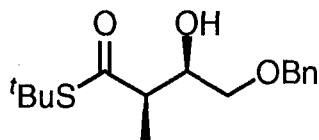
S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methylbutanethioate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (92% *anti*, 90% ee).

IR (neat) 3430, 2960, 1680, 1460, 1270, 1070, 960, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 296.1449, found. 296.1447.

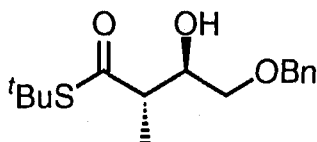
syn-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.76 (m, 1H), 3.14 (br, 1H), 3.57 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72.6, 73.8, 75.4, 128.1, 128.8.

anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.80 (dt, $J = 4.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.83 (bs, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.0, 9.7$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 4.3, 9.7$ Hz, 1H), 3.90 (ddd,

$J = 4.3, 4.4, 6.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.7, 29.7, 48.3, 50.4, 71.9, 72.7, 73.5, 128.0, 128.6, 136.9, 204.4.

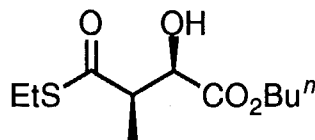
Butyl 3-(Ethylthiocarbonyl)-2-hydroxybutyrate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -3.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (92% *syn*, 98% ee).

IR (neat) 3500, 2970, 1730, 1680, 1460, 1270, 1210, 970, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$, calcd. 248.1080, found. 248.1075.

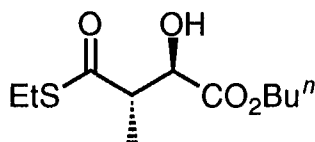
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.59 (dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.5, 13.7, 14.6, 19.1, 23.5, 30.6, 51.3, 66.1, 71.6, 173.3, 200.9.

***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.87 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.26 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 14.0, 14.6, 19.1, 23.4, 30.6, 51.2, 65.8, 72.8, 173.1, 200.6.

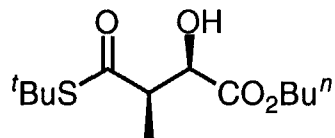
Butyl 3-(*tert*-Butylthiocarbonyl)-2-hydroxybutyrate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +9.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (80% *anti*, 86% ee).

IR (neat) 3500, 2960, 1740, 1680, 1460, 1260, 1200, 760 cm^{-1} .

HRMS for C₁₃H₂₄O₄S, calcd. 276.1393, found. 276.1372.

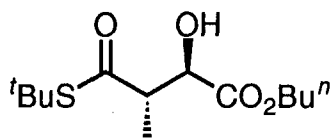
***syn*-Isomer.**



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 2.97 (dq, *J* = 3.8, 7.0 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 3.8, 5.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.8, 13.8, 19.2, 29.9, 30.7, 48.5, 51.7, 66.0, 71.6, 173.4, 202.0.

***anti*-Isomer.**



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.04 (dq, *J* = 4.3, 7.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.23 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.8, 14.3, 19.2, 29.9, 30.7, 48.6, 51.6, 65.8, 73.0, 173.5, 201.9.

Determination of the Enantiomeric Purities of the β-Hydroxy Thioesters.

The enantiomeric purities of the β-hydroxy thioesters were determined by ¹H NMR analysis after conversion to the corresponding (*R*)- and (*S*)-MTPA esters. To a solution of β-hydroxy thioester (10 ~ 15 mg) and pyridine (0.2 ml) in CH₂Cl₂ (1 ml) was added (*R*)- and (*S*)-MTPA chloride (2 ~ 3 drops) at room temperature. After the reaction was monitored for completion by TLC, the resultant solution was poured into water. Usual work-up followed by short-path column chromatography gave (*R*)- and (*S*)-MTPA esters of the β-hydroxy thioester in quantitative yield.

(*R*)-MTPA Ester of *S*-Ethyl 4-Benzoyloxy-3-hydroxybutanethioate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.82 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 5.4, 17.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 7.8, 17.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 5.5, 11.6 Hz,

1H), 3.69 (dd, $J = 3.9, 11.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.23 ~ 7.56 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of S-Ethyl 4-Benzyloxy-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.87 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 4.7, 17.1$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 8.2, 17.1$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 4.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.23 ~ 7.55 (m, 10H).

(R)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.31 (s, 9H), 2.37 (dd, $J = 4.8, 16.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 8.1, 16.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 6.0, 10.8$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.83 (dddd, $J = 3.6, 4.8, 6.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.85 ~ 7.32 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.32 (s, 9H), 2.44 (dd, $J = 3.9, 16.5$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 8.7, 16.5$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 3.0, 11.1$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 4.5, 11.1$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.87 ~ 7.26 (m, 10H).

(R)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 4-Chloro-3-hydroxy-butanethioate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 2.87 (dd, $J = 5.4, 15.2$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.5, 15.2$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 4.2, 11.2$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.40 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 4-Chloro-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.93 (dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 8.1, 15.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 5.1, 12.0$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.40 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of S-Ethyl 4-Chloro-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 2.83 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.92 (dd, $J = 5.6$, 16.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 7.3$, 16.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 4.9$, 12.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 4.1$, 12.2 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.40 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of S-Ethyl 4-Chloro-3-hydroxybutanethioate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 2.90 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 3.02 (dd, $J = 5.6$, 16.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 7.6$, 16.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 4.7$, 12.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 4.8$, 12.0 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.40 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 3-Hydroxyundecanthioate

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.13 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.13 ~ 1.32 (m, 14H), 1.33 (s, 9H), 2.36 (dd, $J = 4.8$, 15.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 8.1$, 15.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 7.00 ~ 7.16 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of S-tert-Butyl 3-Hydroxyundecanthioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.10 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.10 ~ 1.30 (m, 14H), 1.36 (s, 9H), 2.34 (dd, $J = 3.8$, 15.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 8.1$, 15.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 6.07 ~ 7.15 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of S-Ethyl 3-Hydroxyundecanthioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.10 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.13 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.32 ~ 1.60 (m, 14H), 2.53 (dd, $J = 4.5$, 16.3 Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.83 (dd, $J = 8.1$, 16.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.83 (m, 1H), 7.22 ~ 7.34 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of S-Ethyl 3-Hydroxyundecanthioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 1.08 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.15 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.21 ~ 1.52 (m, 14H), 2.55 (dd, $J = 3.9$, 16.1 Hz, 1H), 2.80 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.88 (dd, $J = 8.3$, 16.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.83 (m, 1H), 7.11 ~ 7.30 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of S-Ethyl 3-Hydroxy-4-methylpentanethioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 3.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.82 (dd, $J = 7.7, 15.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.77 (m, 1H), 7.16 ~ 7.33 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of S-Ethyl 3-Hydroxy-4-methylpentanethioate.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 3.2, 15.6$ Hz, 1H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J = 8.1, 15.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.77 (m, 1H), 7.17 ~ 7.33 (m, 5H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of S-Ethyl 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methylbutanethioate.

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.57 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.03 ~ 7.21 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.00 ~ 7.21 (m, 10H).

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.11 (s, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.18 (s, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.00 ~ 7.22 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.53 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.00 ~ 7.22 (m, 10H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methylbutanethioate.

(R)-MTPA Ester of anti-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.14 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 5.0, 11.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 2.4, 11.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.52 (ddd, $J = 2.4, 5.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.24 ~ 7.40 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of anti-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.15 (qd, $J = 7.1, 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 4.7, 11.5$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 2.8, 11.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.50 (ddd, $J = 2.8, 4.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.18 ~ 7.37 (m, 10H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Butyl 3-(Ethylthiocarbonyl)2-hydroxybutyrate.

(R)-MTPA Ester of syn-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.81 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of syn-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.92 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.45 (m, 5H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Butyl 3-(tert-Butylthiocarbonyl)-2-hydroxybutyrate.

(R)-MTPA Ester of syn-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.72 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H).

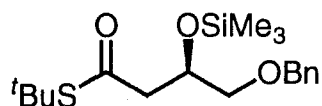
(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H).

Crossover Experiment: *S*-*tert*-Butyl 4-Benzyloxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]butanethioate and *S*-Ethyl 4-Benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate.

To a solution of chiral titanium complex, (*R*)-**1** (21.5 mg, 0.05 mmol) in toluene (3 ml) was added 1-*tert*-butylthio-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene (95 mg, 0.5 mmol) and 1-ethylthio-1-[(ethyldimethylsilyl)oxy]ethene (102 mg, 0.5 mmol) and α -benzyloxyacetaldehyde (150 mg, 1 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into pH 7 buffer (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure and separation by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 50 : 1) gave 55 : 45 mixture of *S*-*tert*-butyl 4-benzyloxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]butanethioate and *S*-ethyl 4-benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate in 75% yield (combined).

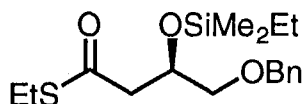
***S*-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]butanethioate.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.10 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.61 (dd, $J = 7.8, 14.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 4.7, 14.7$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 5.5, 9.7$ Hz, 1H), 3.40 (dd, 5.8, 9.7 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

Capillary GLC (PEG 20M, 25 m, 230 $^\circ\text{C}$) t_R : 10.67 min.

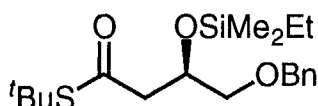
***S*-Ethyl 4-Benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.70, (dd, $J = 8.2, 15.0$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 5.2, 15.0$ Hz, 1H), 2.87 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

Capillary GLC (PEG 20M, 25 m, 230 $^\circ\text{C}$) t_R : 14.02 min.

***S*-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate.**

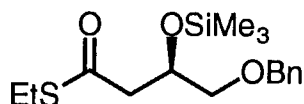


S-tert-Butyl 4-benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate and *S*-ethyl 4-benzyloxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]butanethioate were independently prepared: To a solution of *S*-tert-butyl 4-benzyloxy-3-hydroxybutanethioate (10 mg) and imidazole (0.2 g) in DMF (3 ml) was added ethyldimethylsilyl chloride (2 ~ 3 drops) at room temperature. After stirring for 24 h, the mixture was poured into a solution of hexane (10 ml) and water (10 ml). After the reaction was monitored for completion by TLC, the resultant solution was poured into water. Usual work-up followed by short-path column chromatography gave *S*-tert-butyl 4-benzyloxy-3-[(ethyldimethylsilyl)oxy]butanethioate in quantitative yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (s, 9H), 0.52 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.61 (dd, $J = 7.7, 14.6$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 5.4, 14.6$ Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

Capillary GLC (PEG 20M, 25 m, 230 $^\circ\text{C}$) t_R : 12.37 min.

S-Ethyl 4-Benzyloxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]butanethioate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.70 (dd, $J = 8.0, 14.6$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 5.8, 14.6$ Hz, 1H), 2.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

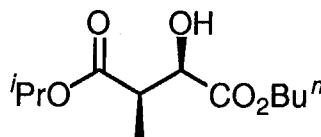
Capillary GLC (PEG 20M, 25 m, 230 $^\circ\text{C}$) t_R : 11.23 min.

Aldol Reactions with KSA from Ester.

Butyl Isopropyl 2-Hydroxy-3-methylsuccinate.

IR (neat) 3450, 2960, 1740, 1680, 1460, 1260, 1200, 960 cm^{-1} .

syn-Isomer.



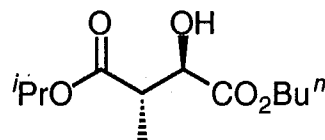
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.88 (dq, $J = 3.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J = 3.6, 5.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.8, 13.7, 19.2, 21.9, 30.6, 43.3, 65.9, 68.5, 71.5, 171.4, 173.4.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.96 (dq, $J = 3.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 3.5, 6.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.3, 13.7, 19.2, 21.8, 30.6, 43.4, 65.8, 68.5, 72.5, 171.1, 172.5.

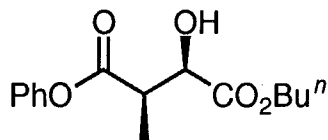
(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.40 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

Butyl Phenyl 2-Hydroxy-3-methylsuccinate.

IR (neat) 3430, 2970, 1740, 1680, 1460, 1260, 1200, 960, 740, 690 cm^{-1} .

syn-Isomer.



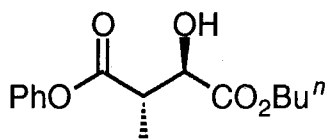
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.20 (bs, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.75 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.01 ~ 7.39 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.7, 12.9, 19.1, 30.6, 43.4, 66.2, 71.5, 121.5, 125.9, 129.5, 172.6, 173.2.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.29 (bs, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 1.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.03 ~ 7.41 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 15.3, 19.1, 30.7, 43.5, 66.2, 72.4, 121.5, 124.7, 129.1, 171.1, 171.8.

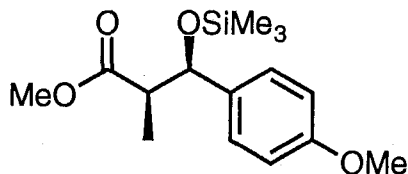
(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

Methyl 3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]propionate.

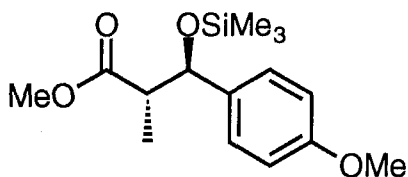
IR (neat) 2960, 1730, 1470, 1250, 1140, 740 cm^{-1} .

***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.00 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.20 (m, 2H).

***anti*-Isomer.**

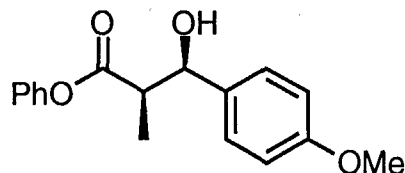


^1H NMR (CDCl_3) δ -0.06 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.23 (m, 2H).

Phenyl 3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropionate.

IR (neat) 3450, 2960, 1730, 1470, 1250, 1200, 960, 740, 690 cm^{-1} .

***syn*-Isomer.**



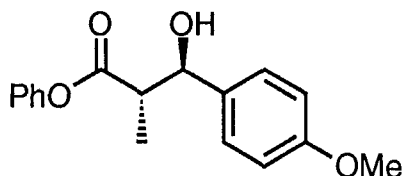
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.88 ~ 7.39 (m, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.1, 27.8, 49.4, 75.9, 113.5, 121.5, 128.0, 129.3, 135.0, 173.0.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

***anti*-Isomer.**



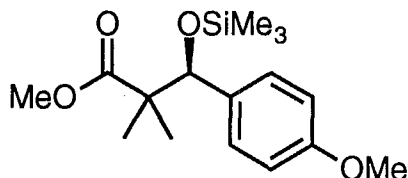
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.88 ~ 7.39 (m, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 27.5, 49.5, 77.5, 113.7, 121.6, 128.3, 129.4, 134.0, 174.0.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.17 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.06 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H).

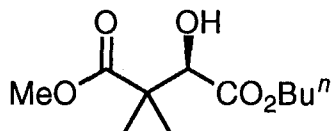
Methyl 3-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]-propionate.



IR (neat) 2970, 1740, 1460, 1260, 760 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.16 (m, 2H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.2, 19.2, 21.8, 49.2, 51.7, 55.2, 78.8, 112.8, 128.8, 132.9, 158.8, 177.4.

Butyl Methyl 2-Hydroxy-3,3'-dimethylsuccinate.



IR (neat) 3430, 2970, 1740, 1680, 1460, 1260, 760 cm^{-1} .

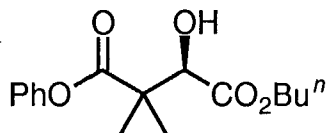
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.6, 19.0, 20.0, 22.1, 30.5, 46.7, 52.0, 65.9, 75.3, 173.3, 175.9.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.56 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.51 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H).

Butyl Phenyl 2-Hydroxy-3,3'-dimethylsuccinate.



IR (neat) 3430, 2960, 1740, 1680, 1460, 1250, 760, 690 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.07 ~ 7.39 9m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 19.1, 20.0, 22.2, 30.6, 47.1, 66.3, 75.2, 121.5, 125.9, 129.5, 173.3, 173.9.

(*R*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.90 ~ 7.39 (m, 10H).

(*S*)-MTPA ester of this compound: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.90 ~ 7.39 (m, 10H).

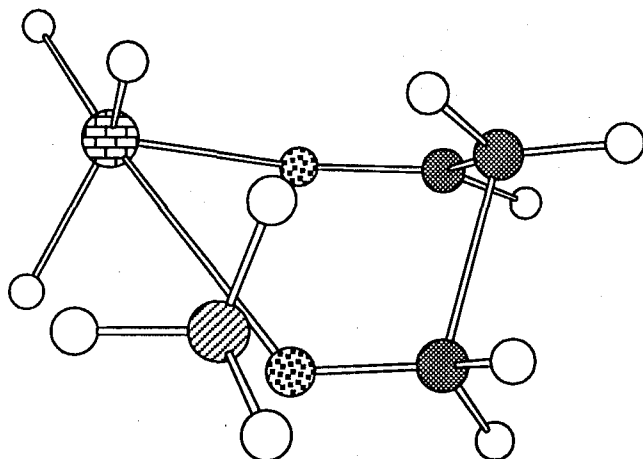
General Method for MO Calculations.

All the MO calculations were performed with a GAUSSIAN92 and GAUSSIAN94 program. The structures of the stationary points without BH_3 were optimized without any geometrical assumptions at the HF/6-31G*, HF/6-311G*, and MP2/6-311G* levels. For the reactions catalyzed by BH_3 the structures were optimized only at the RHF/6-31G* level, and we carried out at the structures thus obtained the energy calculations at the MP2/6-311G* level, in order to obtain better energetics. It was confirmed that the electron correlation effect does not change the structures drastically, by comparing the boat TS structures for silatropic-ene reaction with BH_3 between the RHF/6-31G* and MP2/6-31G* level. Normal coordinate analysis was performed for all stationary points at each level to confirm their nature and to obtain the zero point energy (ZPE). In addition, we followed the intrinsic reaction coordinate (IRC) in order to identify the reactant and product corresponding to each TS.

For discussion of energetics was employed the enthalpy at 0 K, (H), which is the sum of the potential energy and the zero point energy (ZPE). The Gibbs free energy (G) and the entropy(S) at 298.15 K and 1 atm were also evaluated. For the BH_3 catalyzed reaction, these quantities were evaluated from the MP2/6-311G* potential energies and the thermal energy and entropy calculated at the RHF/6-31G* level.

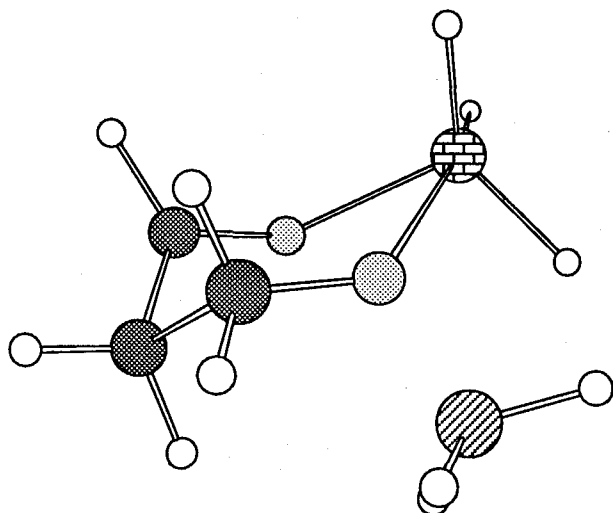
Sirotropic-ene Tansion State.

$C_2H_3OSiH_3 + CH_2O + BH_3$, TS , HF/6-31G*
HF=-583.2406553 (a.u.)



Cartesian Coordinates				
		X	Y	Z
C	1	.061276	1.216206	.859442
O	2	1.052062	.414629	.815275
C	3	-.562632	1.762391	-.247904
H	4	-.305665	1.395889	1.853016
H	5	-1.251686	2.565677	-.054816
H	6	.034105	1.868919	-1.136184
Si	7	1.836998	-.537602	-.366583
H	8	1.582688	-1.944677	-.100055
H	9	1.451145	-.097459	-1.709462
H	10	3.251807	-.208976	-.140918
C	11	-1.666663	.236006	-.814497
O	12	-1.108785	-.875043	-.536258
H	13	-1.650499	.533214	-1.851215
H	14	-2.565513	.498894	-.279997
B	15	-1.562812	-1.541148	.828901
H	16	-2.729615	-1.844170	.697951
H	17	-.825111	-2.477112	1.014503
H	18	-1.433660	-.662335	1.680450

$C_2H_3OSiH_3 + CH_2O + BH_3$, TS , HF/6-31G*
HF=-583.24066 (a.u.)



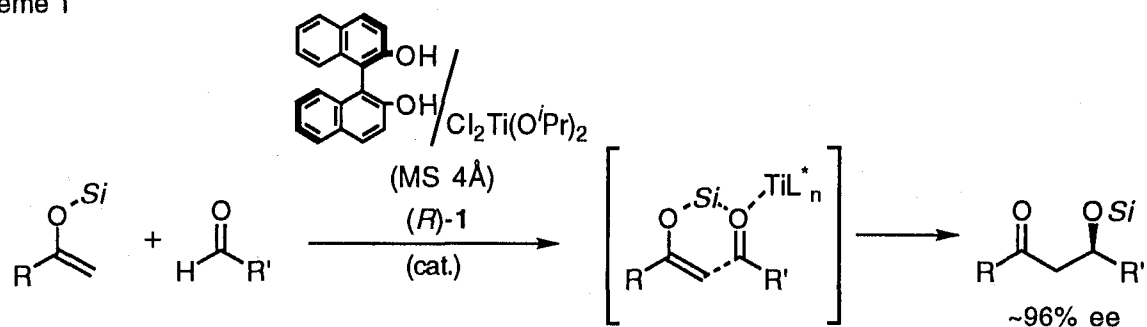
Cartesian Coordinates				
		X	Y	Z
C	1	-.020131	-1.560588	-.033244
O	2	-.976783	-.887251	-.460394
C	3	1.326594	-1.331038	-.440991
H	4	-.226802	-2.254065	.773333
H	5	1.978986	-2.176155	-.275381
H	6	1.412723	-.884934	-1.418017
Si	7	-1.970789	.421335	.136646
H	8	-1.858728	.399012	1.594074
H	9	-1.623997	1.652386	-.541009
H	10	-3.299786	-.061781	-.263831
C	11	1.693092	-.139499	.647329
O	12	.854625	.892940	.539328
H	13	2.721821	.089500	.390293
H	14	1.669239	-.588477	1.638632
B	15	1.195555	1.920115	-.583767
H	16	.909824	1.408213	-1.670185
H	17	.516353	2.903846	-.372794
H	18	2.393558	2.154429	-.519367

第3章 ジアステレオ面選択的向山アルドール反応の不斉触媒化

3-1 はじめに

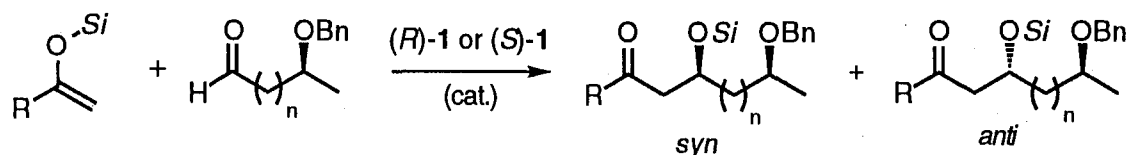
2章では、ビナフトール-チタン錯体を不斉触媒として、シリル基が分子内的に、1,5-移動する「ケイ素移動エンメカニズム」という指導原理に基づき向山アルドール反応の不斉触媒化を試み、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性ともに極めて高い選択性で向山アルドール反応の不斉触媒化に成功した (Scheme 1)。

Scheme 1



本章では、アルデヒドとして α -および β -ベンジルオキシアルデヒドを用いてジアステレオ面選択的な触媒的不斉向山アルドール反応の検討を行うことにした (Scheme 2)。すなわち、*syn* 体、*anti* 体のいずれが優先的に生成するのか、さらには得られた生成物の合成的有用性についても述べる。

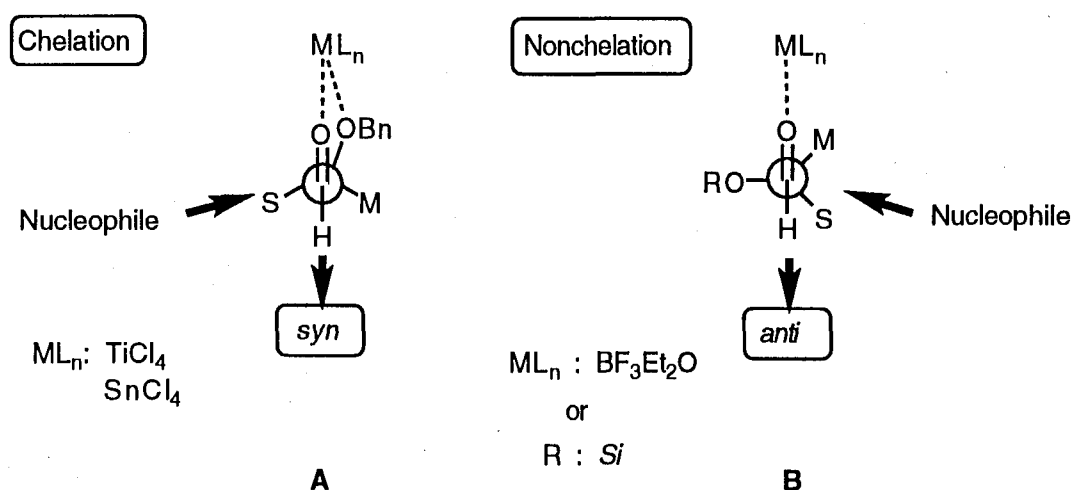
Scheme 2



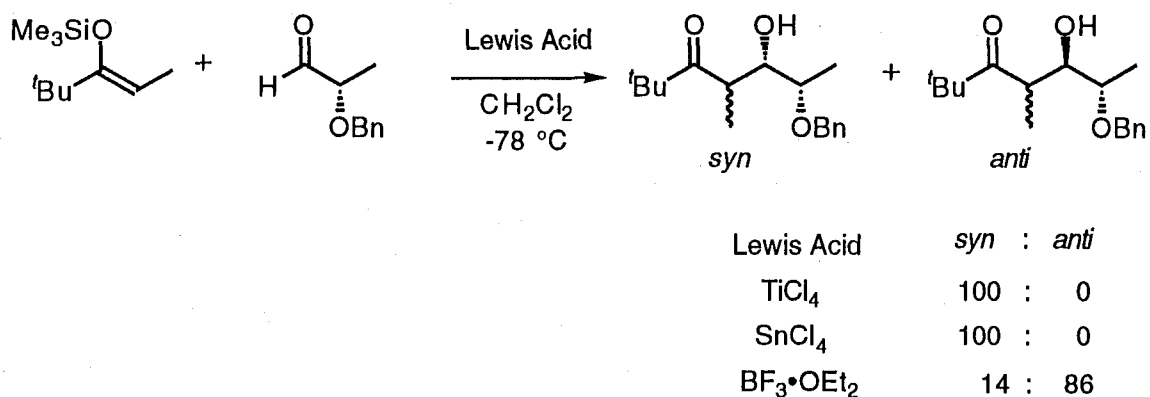
α 位に不斉中心を有するカルボニル化合物への付加反応の立体化学の問題は1950年代に Curtin²⁾やCram³⁾によって詳細に検討され、立体選択性を説明する経験則としてはCram則がよく知られている。その後、Cornforth⁴⁾、Felkin⁵⁾、Anh⁶⁾らによってさらに研究が進められ、現在では α 位に不斉中心を有するカルボニル化合物に対する求核試薬の付加反応の立体選択性を説明するには、Felkin-Anhモデル^{5,6)}とCramのキレーションモデル⁷⁾の2つを場合により使い分けて説明するのが一般的である。 α 位の置換基を大(L)、中(M)、小(S)とし、最も大きい置換基(L)、あるいはハロゲンやアルコキシ基(X)が、その σ^* - π^* 共役によりそのカルボニル平面に対し垂直となるコンホメーションに対して、求核剤がより込み合いの少ない方向から Bürgi-Dunitz trajectoryに従って近づくとして立体選択性を説明したものがFelkin-Anhモデルである。一方、置換基Xとして、OH、OR、NRR'が存在する場合にはそれらが金属に配位または結合して5員環

キレートを作り易く、そのコンホメーションに対する立体選択性を説明したものがCramのキレーションモデルである。

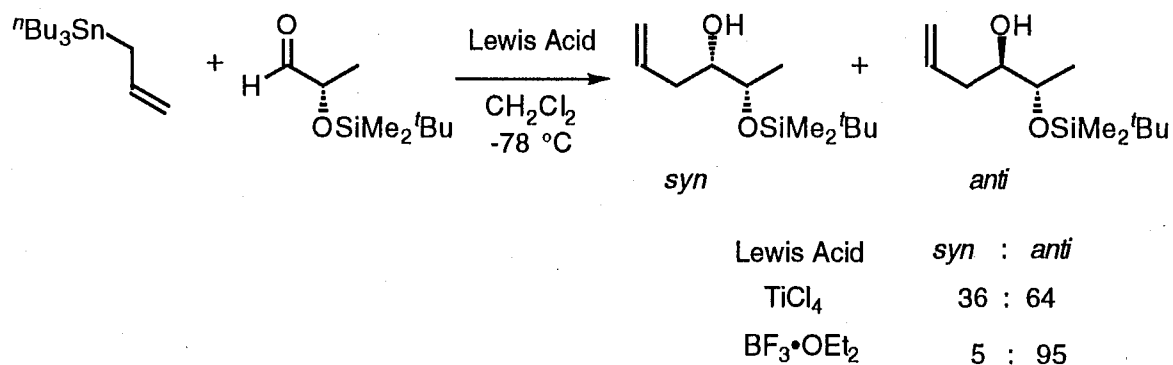
更に詳細にアルコキシアルデヒドに対する求核試薬の反応を考えると、ジアステレオ面選択性は以下のように場合分けができる。ベンジルオキシアルデヒドのような配位しやすいエーテル酸素を α -位に有するアルデヒドを用いる場合には、四塩化チタンのような多座配位可能なルイス酸を用いた場合にはルイス酸がカルボニル酸素とベンジルオキシ酸素との双方に配位（キレーション）して反応が進行するとされ、Cramのキレーションモデル(A)に従い、*syn*体の生成物が主に得られる(*syn*ジアステレオ面選択性)。一方、3フッ化ホウ素のような多座配位しにくいルイス酸を用いる場合にはルイス酸がカルボニル酸素にのみに配位（ノンキレーション）して反応が進行するとされ、Felkin-Anhモデル(B)に従い*anti*体の生成物を主として与える (*anti*ジアステレオ面選択性) (Scheme 3)⁹。また、かさ高いシロキシアルデヒドを用いた場合には立体的、さらには電子的な要因によりシロキシの酸素に配位しにくいとされ、この場合にはいずれのルイス酸を用いても単座配位（ノンキレーション）を経て反応が進行するとされ、Felkin-Anhモデル(B)に従い*anti*体の生成物を主として与える (Scheme 4)⁹。すなわち、ルイス酸がアルコキシアルデヒドに対する付加反応の立体選択性は、ルイス酸が単座配位するか、二座配位するかによって求核剤の攻撃するカルボニルのジアステレオ面が逆になる。



Scheme 3



Scheme 4



さらに、ルイス酸としてキラルなルイス酸を用いて反応を行うとキラルルイス酸の持つカルボニルの面制御とアルデヒドに対する配位形式によるカルボニルの面制御の2つが組み合わさることになり、用いるキラルルイス酸とアルデヒドとのキラリティーにマッチング、ミスマッチングが生じることになる。例えば(*S*)-体の α-ベンジルオキシアルデヒドに対し反応を行う場合に反応がキレーションで進行するならば、(*S*)-体を与えるキラリティーを有するルイス酸がマッチングとなり、反応がノンキレーションで進行するならば(*R*)-体を与えるキラリティーを有するルイス酸がマッチングとなる(Fig. 2)。

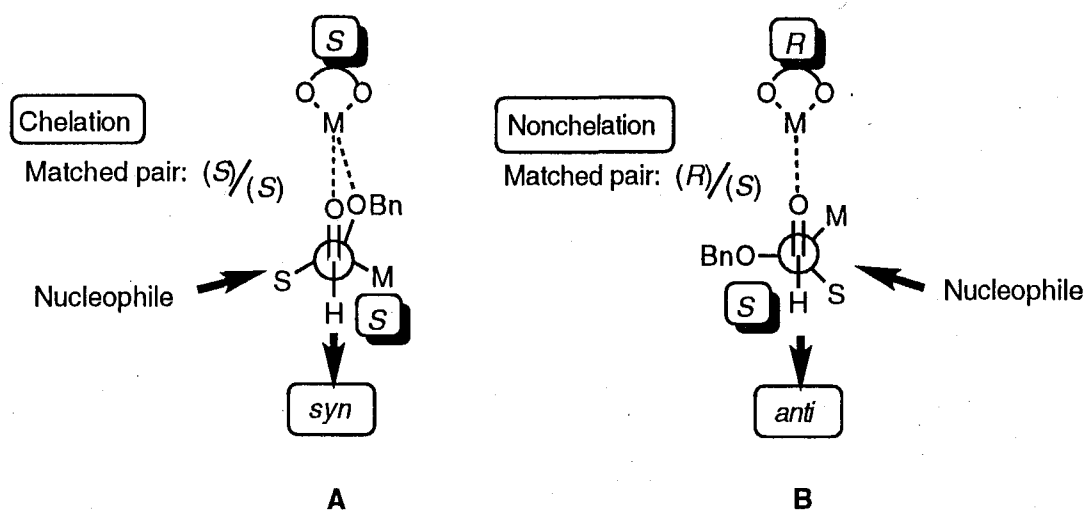


Fig. 2

当研究室の澤は、実際にビナフトール-チタン錯体(1)をキラルなルイス酸として、(S)-体の α -ベンジルオキシアルデヒド(2)を用いる水素移動エン反応について研究し、その際に、(S)-体の α -ベンジルオキシアルデヒド(2)に対し(R)-体のビナフトール-チタン錯体(1)がマッチングとなり高い*anti*選択性を示すことを見だし、ビナフトール-チタン錯体(1)はノンキレーション型にベンジルオキシアルデヒドに配位し、反応が進行して異常な*anti*ジアステレオ優先性を示すことを報告している(Scheme 5, Fig 3)¹⁰⁾。

Scheme 5

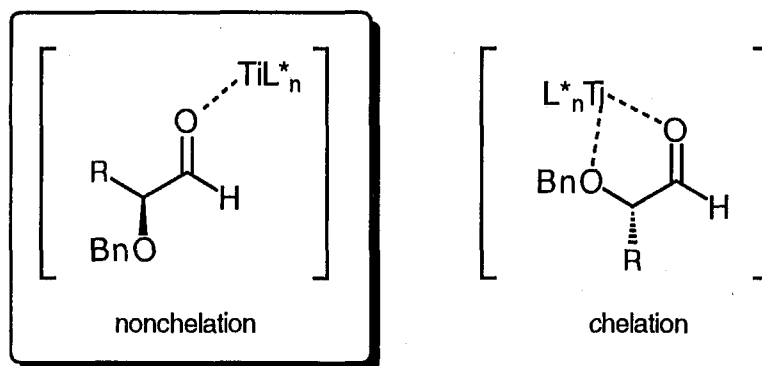
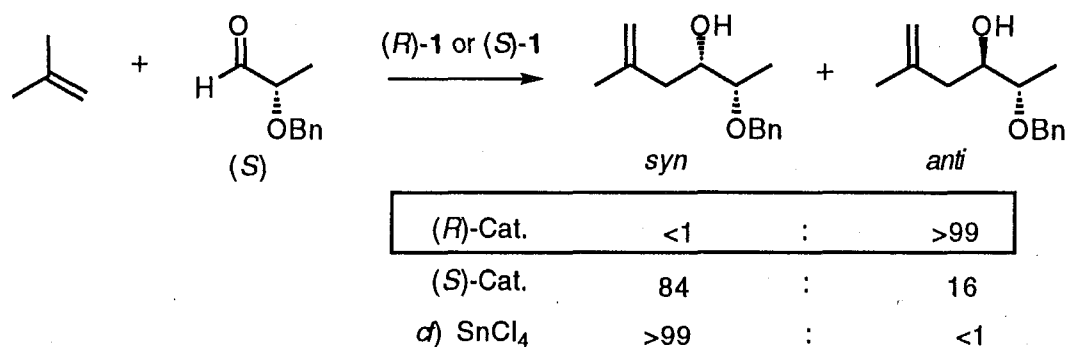
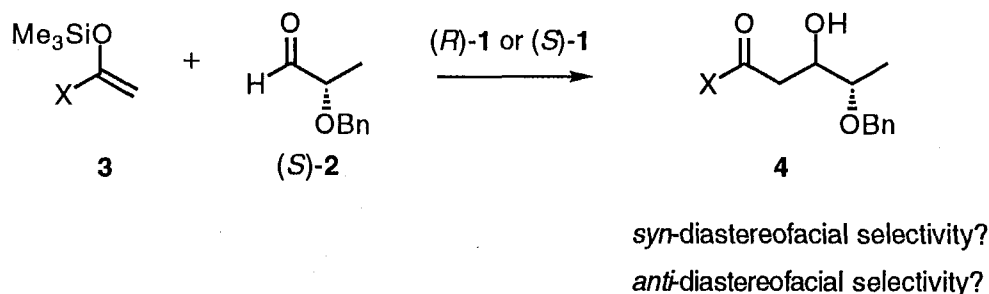


Fig. 3

そこで、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用い、向山アルドール反応の検討を行うことにした。アキラルなルイス酸を用いる α -ベンジルオキシアルデヒドを用いるジアステレオ面選択的な向山アルドール反応の検討は数多くの研究例があり、四塩化チタンや四塩化スズを用いた場合にはキレーションで反応が進行して*syn*ジアステレオ面選択性を示し、3フッ化ホウ素を用いた場合にはノンキレーションで反応が進行して*anti*ジアステレオ面選択性を示すことが明らかとなっている。

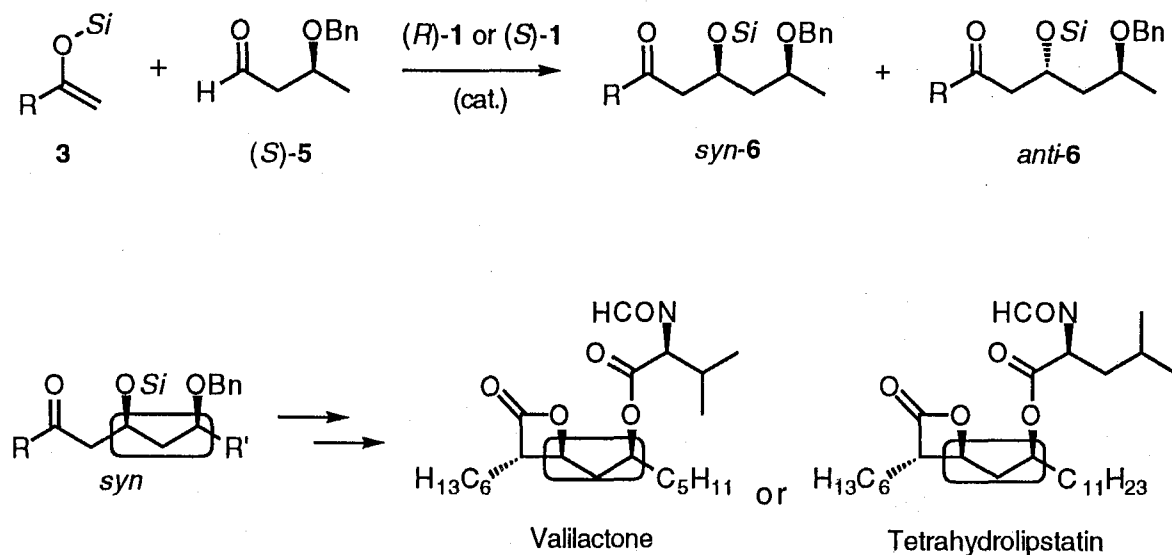
この場合にも水素移動エン反応の場合と同様にノンキレーションで高い*anti*選択性を示すのかどうか非常に興味を持たれる(Scheme 6)。また、通常のリイス酸を用いて反応を行うとキレーションで*syn*選択性を示し、高い*anti*選択性で生成物を得ることはできない。そこで、本反応で高選択的に1,2-*anti*ジオールが合成できれば、合成的な有用性も考えられる。検討した結果について3-2節で述べる。

Scheme 6



さらに、 β -位に不斉点を有する β -ベンジルオキシアルデヒド(5)を用いて反応を検討した(Scheme 7)。この反応で得られるアルドール反応生成物(6)は1,3-ジオールユニットを有し、もし1,3-*syn*ジオールを高い選択性で得られれば、バリラクトン¹¹⁾やテトラヒドロリプスタチン¹²⁾等の β -ラク톤の有用な合成法ともなりうる。検討した結果を3-3節で述べる。

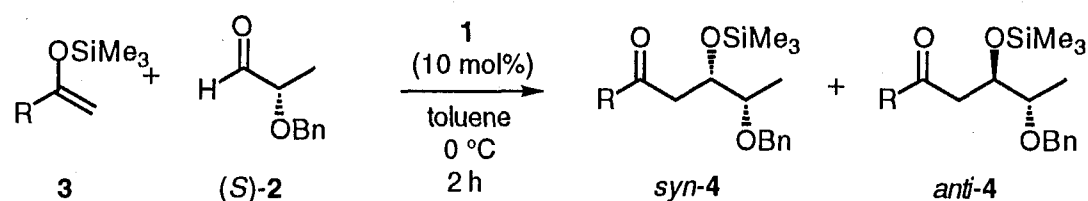
Scheme 7



3-2 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いる触媒的不斉向山アルドール反応：異常なノンキレーション-*syn*選択性

まず、(*S*)-体の α -ベンジルオキシアルデヒド(2)と種々のKSA(3)を(*R*)-および(*S*)-体のビナフトール-チタン錯体(1)を用いて反応を行い、いずれがマッチングとなるのか生成物のジアステレオ選択性を見ることにした。反応はキラルチタン錯体(1)のトルエン溶液に0℃でアルデヒドとKSAを加え行った。得られた生成物は酸処理した後、カラムクロマトグラフィーにより単離生成した。生成物の*syn/anti*比はガスクロマトグラフィー分析 (PEG 20 M, 250℃)により決定した。結果を以下に示す(Scheme 8)。

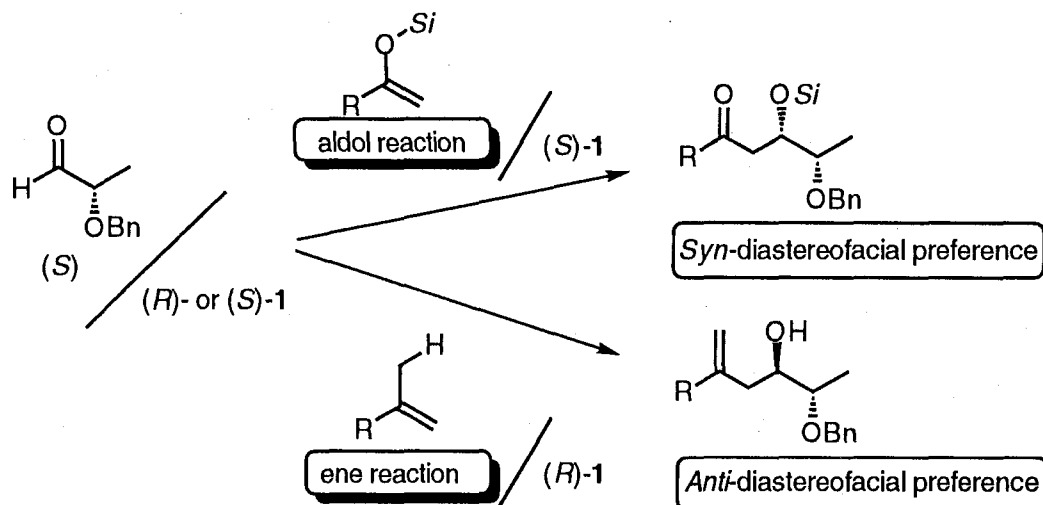
Scheme 8



KSA	1	% yield	<i>syn</i>	:	<i>anti</i>
	(<i>R</i>)	71	17	:	83
	(<i>S</i>)	73	98	:	2
	(<i>R</i>)	45	18	:	82
	(<i>S</i>)	65	97	:	3
	(<i>R</i>)	61	18	:	82
	(<i>S</i>)	68	98	:	2

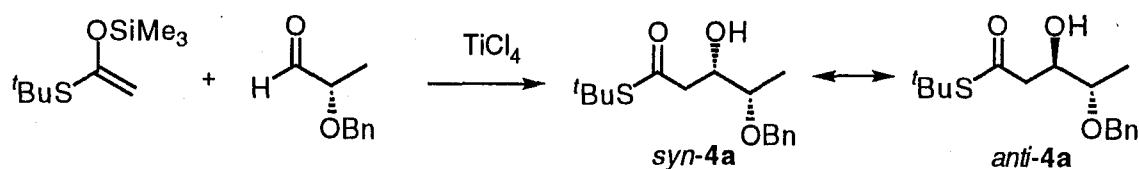
反応の結果、(*S*)-体のチタン錯体を用いる場合に得られる*syn*選択性が(*R*)-体のチタン錯体を用いる場合に得られる*anti*選択性より15%程度も高いことが見いだされた。すなわち、(*S*)-体の α -ベンジルオキシアルデヒドに対して、(*S*)-体のビナフトール-チタン錯体(1)がマッチングになることが見いだされた。すなわち、向山アルドール反応においては水素移動エン反応の*anti*優先性とは異なり*syn*ジアステレオ面優先性を示すことが明らかとなった(Scheme 9)。

Scheme 9

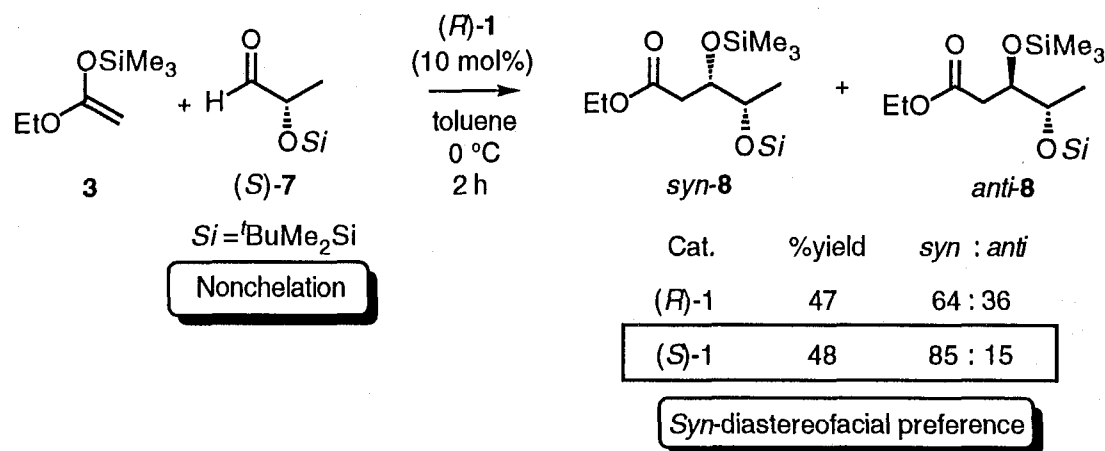


この反応生成物の *syn, anti* の決定は、*syn-4a* が Gennari らによって報告されている^{13a)} 生成物であり、¹H NMR の比較により主生成物を *syn* 体と決定した (Scheme 10)。また、その他の生成物についてはルイス酸として四塩化チタンを当量用いた場合に主生成物として得られるものを *syn* 体である¹³⁾ とし、実際に別途合成を行い¹H NMR の比較によりこのビナフトール-チタン錯体による向山アルドール反応の主生成物を *syn* 体と決定した。

Scheme 10

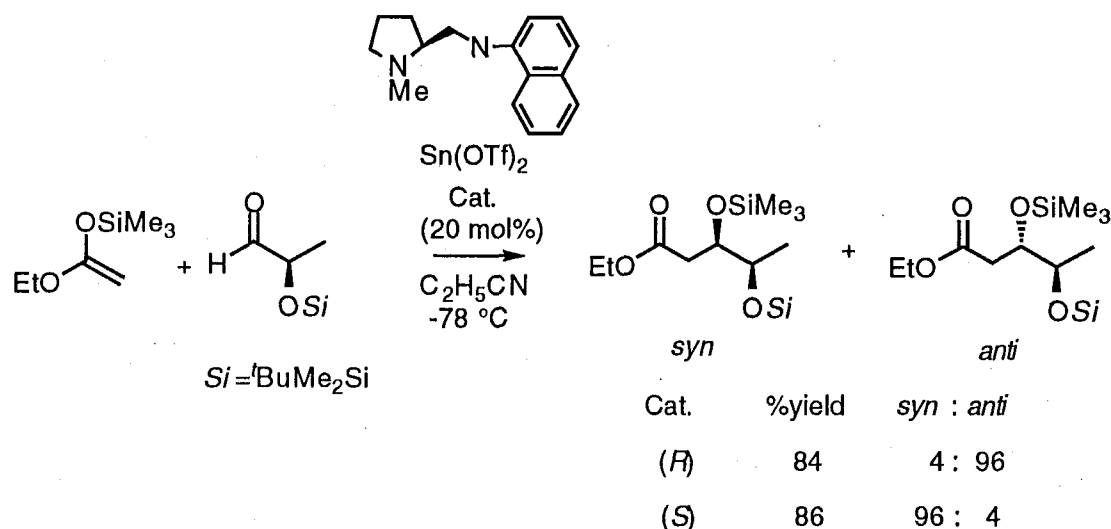


この向山アルドール反応で得られた *syn* ジアステレオ面優先性は、キラルルイス酸の配位形式が水素移動エン反応の場合と同じくノンキレーションながら異常な *syn* ジアステレオ面優先性を示したのか？ 配位形式がノンキレーションからキレーションへと変化して反応が進行するため *syn* ジアステレオ面優先性を示したのか？ 興味深い。そこで、いずれで *syn* ジアステレオ面優先性を示したのか確認するため、ノンキレーションで反応が進行するとされている⁹⁾ *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基を有するアルコキシアルデヒド¹⁾ を用いて反応を検討した (Scheme 11)。

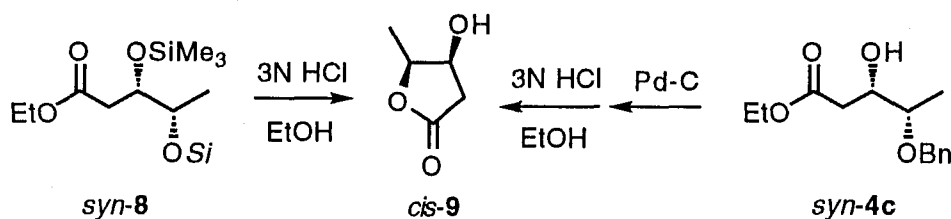


その結果、この場合にも *syn* ジアステレオ面選択性を示すことを見いだした。従って、ピナフトール-チタン錯体(**1**)と α -ベンジルオキシアルデヒド(**2**)を用いるジアステレオ面選択的な向山アルドール反応においてはノンキレーションながら異常な *syn* ジアステレオ面優先性を示すことが明らかとなった。この生成物の *syn, anti* の決定は、3*N*塩酸によりラクトン(**9**)へと導きベンジルオキシアルデヒドから得られる *syn* 体の生成物からも、脱ベンジル化を行い、同様にラクトンへと導き ¹H NMR の比較により主生成物を *syn* 体と決定した(Scheme 12)^{9b)}。

* 1 小林、向山はスズトリフレートキラルジアミンを不斉触媒として、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基を有するアルコキシアルデヒドを用いる向山アルドール反応の検討を行っている¹⁴⁾。この場合のジアステレオ面選択性は用いるアルデヒドのキラリティーとは独立に不斉触媒のキラリティーにのみ依存している。しかしながら、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いた場合にはキレーション条件化で反応が進行し、いずれの不斉触媒を用いても *syn* ジアステレオ面優先性を示す。



Scheme 12



念のため、アキラルな α -ベンジルオキシアルデヒドを用いてキラルチタン錯体のエナンチオ面選択性を調べたが、エン反応、向山アルドール反応いずれも、*R*の錯体からは2位の立体化学としては*R*のアルコールが得られ、*S*の錯体からは2位の立体化学としては*S*のアルコールが得られることが明らかとなった(Fig. 4)。

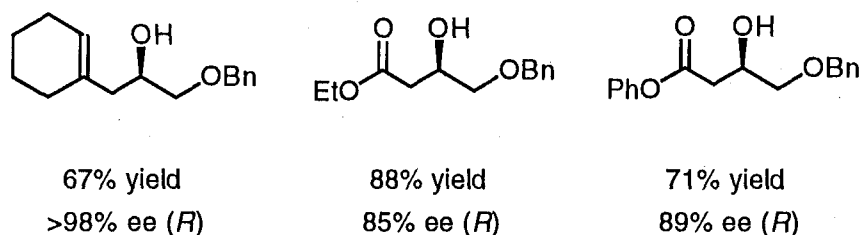
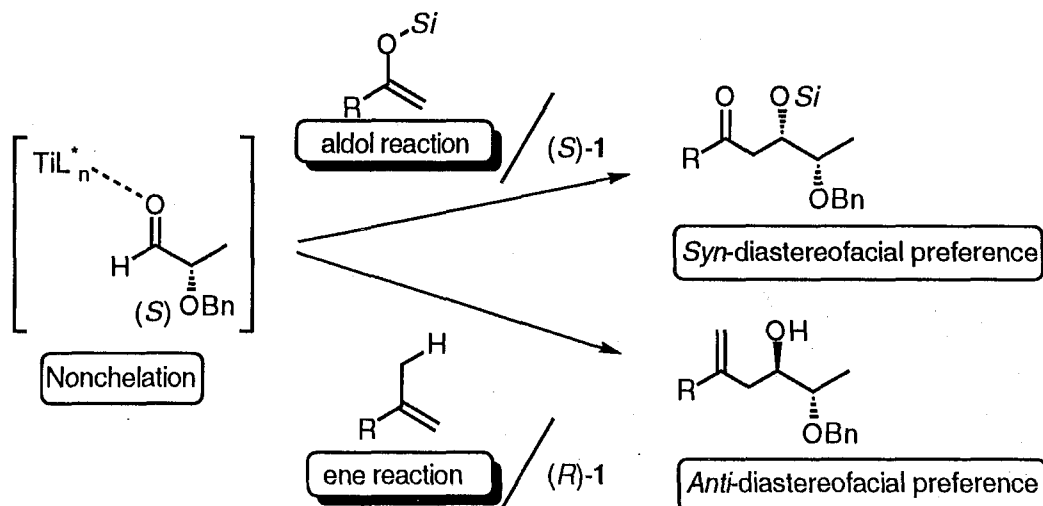


Fig. 4

すなわち、ビナフトール-チタン錯体(1)をキラルルイス酸として α -ベンジルオキシアルデヒド(2)に対し求核試薬を反応させると、同じノンキレーションという配位形式ながら、*syn*体、*anti*体のどちらのジアステレオマーを優先的に与えるかは求核試薬に依存し、求核試薬としてオレフィンを用いる水素移動エン反応の場合には*anti*ジアステレオ面優先性、求核試薬としてKSAを用いる向山アルドール反応の場合には*syn*ジアステレオ面優先性を示すことが明らかとなった(Scheme 13)。

Scheme 13



このようなジアステレオ面選択性の2分律はどのような要因に基づくのであろうか Felkin-Anhモデルと環状遷移状態モデルに基づいて考察を行うことにした。まず、水素移動エン反応の場合には、2つの遷移状態C, Dのうち通常のFelkin-Anhモデルに従い α 位の置換基の最もすいている側から反応が進行するCの遷移状態の方が有利であることから*anti*ジアステレオ面優先性が説明できる。次にKSAを用いる向山アルドール反応の場合には、前章で述べたようにケイ素を含む6員環遷移状態E, Fを経て反応が進行し、この場合には本来有利であるはずの*anti*を与える遷移状態は6員環内に存在するメチル基とシリル基上のメチル基との間に立体反発が生じ不利となりその結果、本来不利であるはずの*syn*体を与える遷移状態が相対的に有利となり*syn*ジアステレオ面選択性を示すと説明することができる。

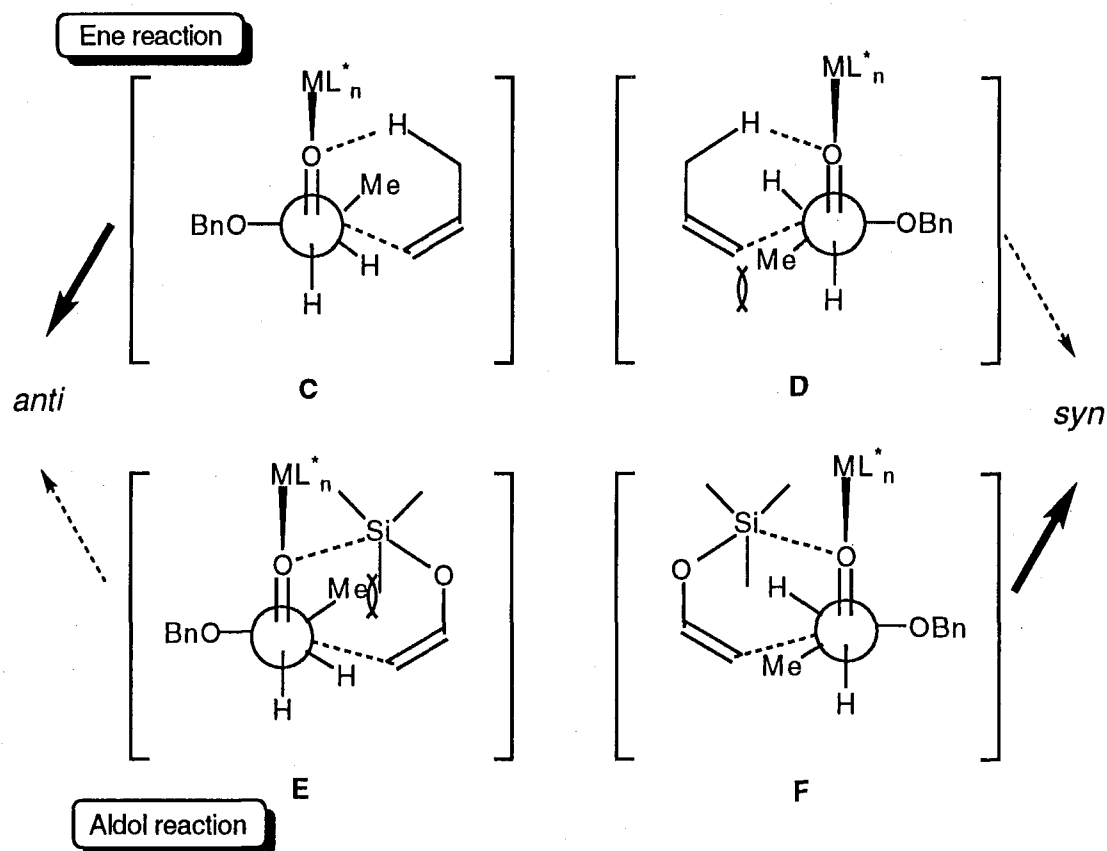
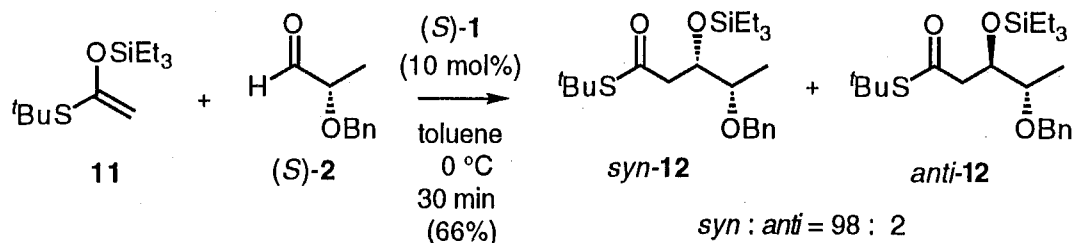


Fig. 5

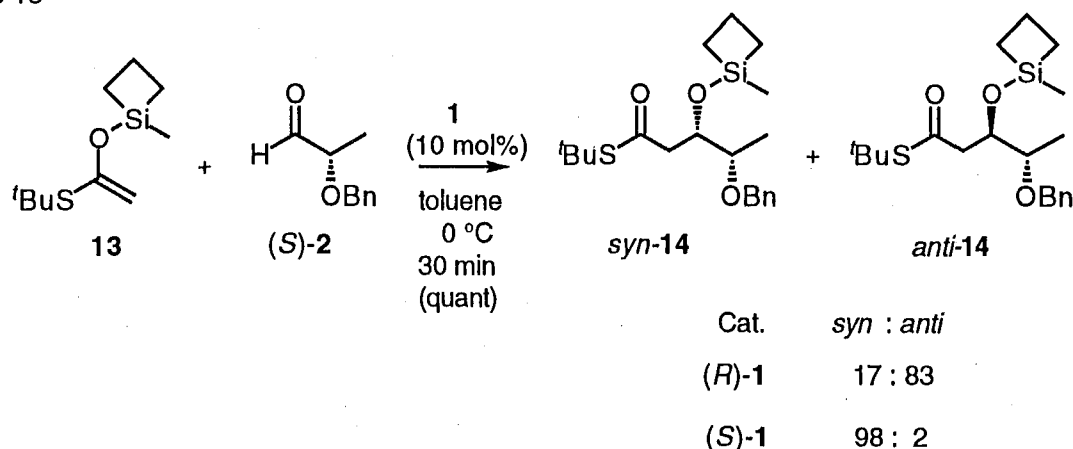
もし、この考えが正しければシリル基をトリメチルシリルからトリエチルシリル基に変えれば α 位に置換しているメチル基との立体反発が増加し、より高い*syn*選択性を示すはずである。そこで、実際に反応を検討したところ、予想通り若干ながら*syn*選択性が向上した(Scheme 14)。

Scheme 14



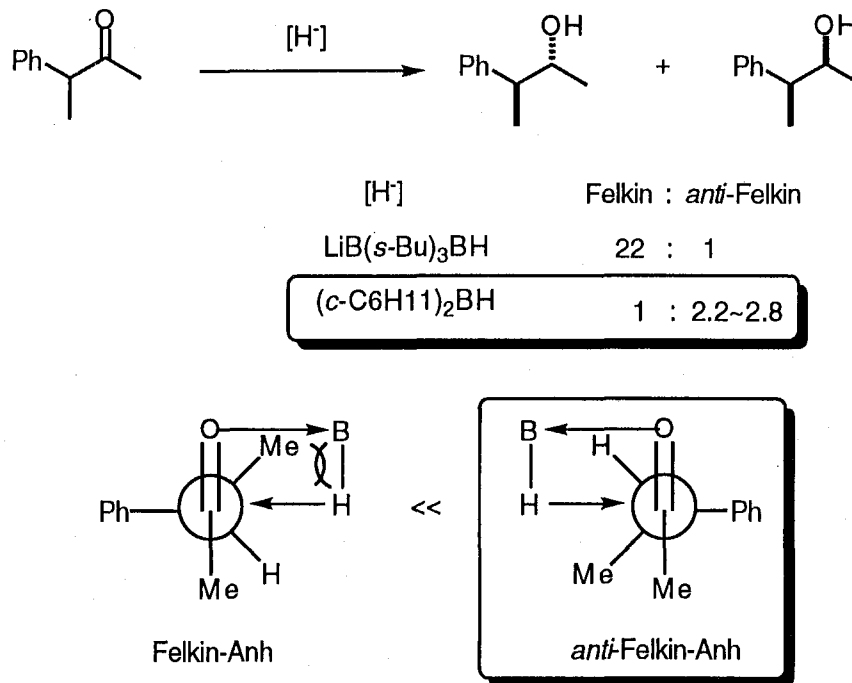
さらに、トリメチルシリル基からシラシクロブチル基に変えて反応を行った。この場合には5価になりやすいシリル基を用いたことから6員環がより強固になることが予想され、その結果 α 位に置換しているメチル基との立体反発が増加することが予想される。実際反応を行うと、この場合にも*syn*選択性が若干ながら向上した(Scheme 15)。

Scheme 15



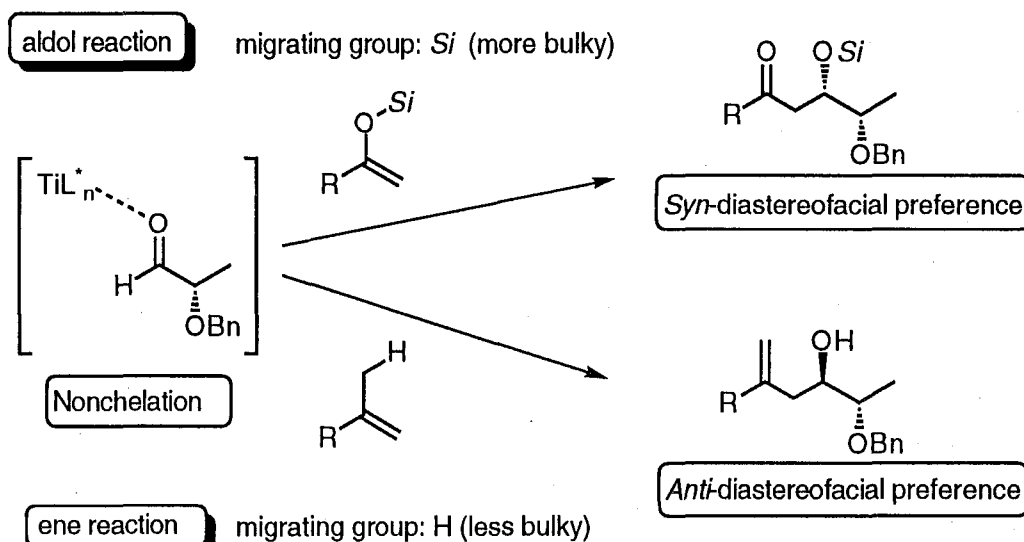
このような環状の遷移状態を経て反応が進行する場合に環内に存在する α 位に置換しているメチル基との立体反発で本来のジアステレオ面選択性と逆になる例として、Midlandらによるボラン還元の場合がある¹⁵⁾。この場合には、遷移状態において4員環の環内に、より小さい水素が位置するようなコンホメーションが有利となりFelkin-Anhと逆の選択性を示したものと説明されている(Scheme 16)。

Scheme 16



以上述べてきたように、ピナフトール-チタン錯体(1)をキラルルイス酸として α -ベンジルオキシアルデヒド(2)を用いる向山アルドール反応においてノンキレーションながら異常な *syn* ジアステレオ面優先性を示すことが明らかとなり、澤の水素移動エン反応の結果と合わせると、ノンキレーションという同じ配位形式ながらジアステレオ面選択性が *syn* と *anti* とに2分されることが明らかとなった(Scheme 17)。2分される理由としては水素移動エン反応の場合には移動するものが水素とかさ高くないものであったため、通常のFelkin-Anhモデルに従い *anti* ジアステレオ面優先性を示したのに対し、向山アルドール反応の場合にはシリル移動エン型で反応が進行していると考えられ、シリル基上のメチル基と6員環内に存在する α 位に置換しているメチル基との間に立体反発が生じ、そのため本来のFelkin-Anh選択性と逆の *syn* ジアステレオ面優先性になると説明することができる。

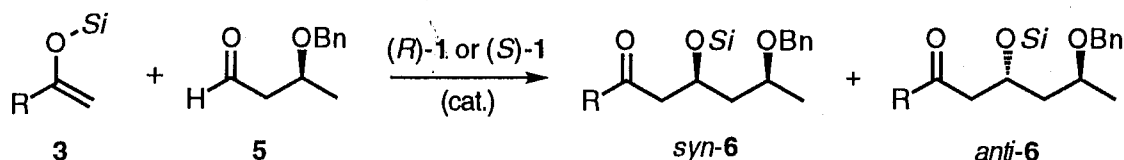
Scheme 17



3-3 β -ベンジルオキシアルデヒドを用いる触媒的不斉向山アルドール反応： β -ラク톤の不斉合成への展開

3-2節では α -ベンジルオキシアルデヒド(2)を用いる向山アルドール反応について検討し、ノンキレーションながら異常な syn ジアステレオ面選択性を示すことを明らかにした。ここでは、アルデヒドとして β -ベンジルオキシアルデヒドを用いた結果を述べる(Scheme 18)。

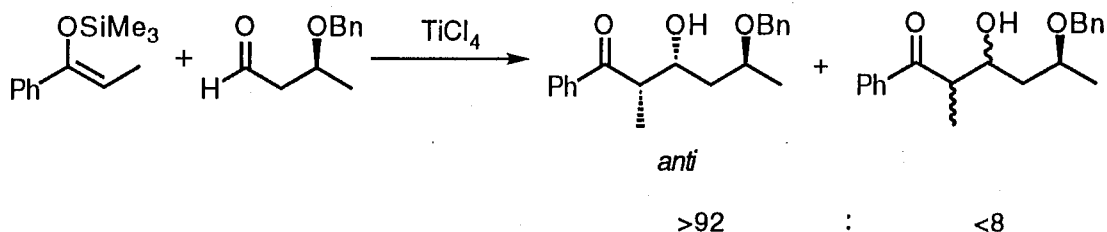
Scheme 18



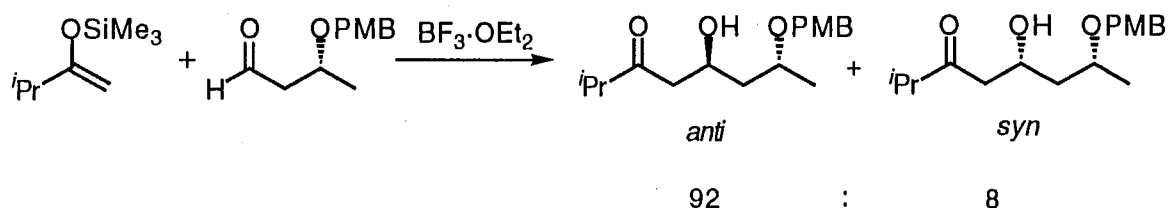
β -アルコキシアルデヒドを用いるカルボニル付加反応においては、アキラルなルイス酸を用いる向山アルドール反応の場合、キレーション条件下¹⁶⁾、ノンキレーション条件下¹⁷⁾いずれの場合においても1,3- $anti$ 選択性を示し、1,3- syn 生成物を得ることは困難である(Scheme 19)。

Scheme 19

Reetz (1984)

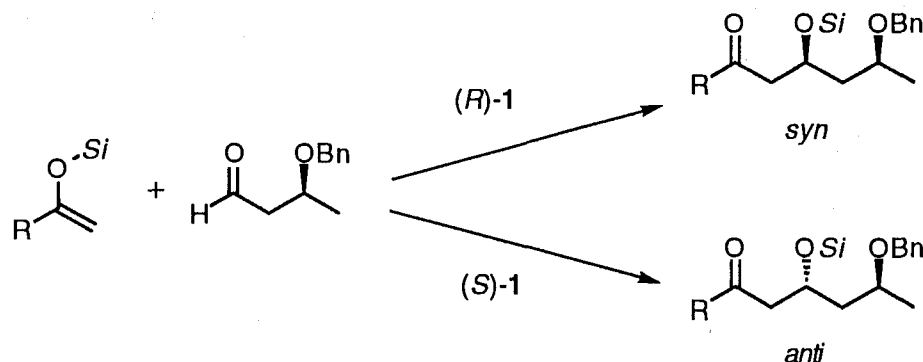


Evans (1994)



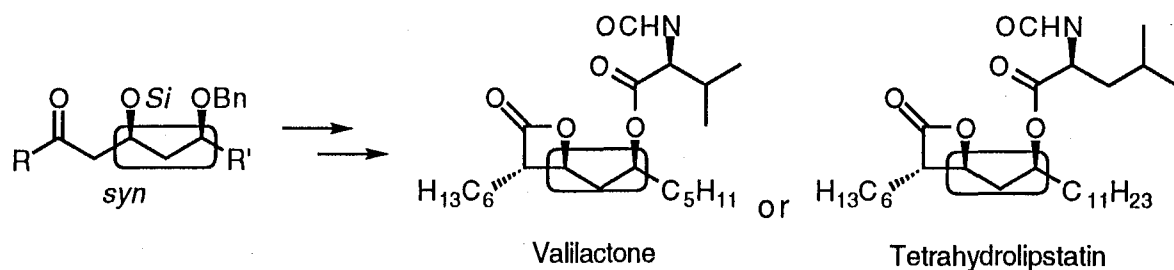
しかしながら、ビナフトール-チタン錯体(1)をキラルルイス酸として用いれば、ノンキレーションで反応が進行し、さらに β -ベンジルオキシアルデヒドは不斉点が β 位と遠いことから、ジアステレオ選択性は用いるキラルルイス酸のキラリティーにのみに制御され、アルデヒドの不斉点による影響を受けないのではないかと考えた。もし、ジアステレオ選択性をキラルルイス酸のキラリティーのみで制御が可能であったならば、キラルルイス酸を(R)-体、(S)-体と使い分けることにより syn 体、 $anti$ 体の両ジアステレオマーを作り分けることが可能ではないかと考えた(Scheme 20)。

Scheme 20



さらに、この反応で得られる1,3-ジオールユニットは合成的にも有用性が高いと考えられ、高いジアステレオ選択性で1,3-*syn*ジオールが合成可能であれば、例えばバリラクトン¹⁸⁾やテトラヒドロリプスタチン¹⁹⁾といったβ-ラク톤の不斉合成の鍵反応ともなりうると思った(Scheme 21)。そこで、実際に反応を検討してみることにした。

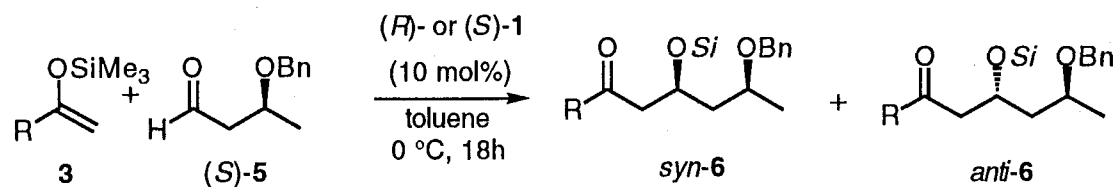
Scheme 21



そこで、実際に反応を検討してみることにした。(S)-体のβ-ベンジルオキシアルデヒド(5)と種々のKSA(3)を(R)-および(S)-ピナフトール-チタン錯体(1)を用いて反応を行い、生成物のジアステレオ選択性を見ることにした。反応はキラルチタン錯体(1)のトルエン溶液に0℃でアルデヒドとKSAを加え行った。得られた生成物は酸処理した後、カラムクロマトグラフィーにより単離生成した。生成物の*syn/anti*比はガスクロマトグラフィー分析 (PEG 20 M, 250℃)または¹H NMR 分析により決定した。結果をScheme 22に示す。

反応を行った結果、(R)-体のチタン錯体から得られる*syn*選択性の程度と(S)-体のチタン錯体から得られる*anti*選択性の程度に差はほとんどなく、このことからβ-ベンジルオキシアルデヒドを用いた場合にはアルデヒドの持つキラリティーは影響せずチタン錯体の持つエナンチオ面制御能のみで生成物のジアステレオ選択性が決まることが明らかとなった。しかしながらジアステレオ選択性の程度は用いるKSAに依存し、エチルチオエステルや、フェニルエステル由来のKSAを用いた場合には高いジアステレオ選択性を示したが、*tert*-ブチルチオエステルやフェニルチオエステル由来のKSAを用いた場合には低いジアステレオ選択性を示した。

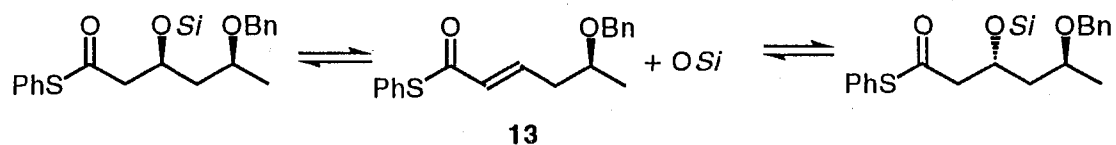
Scheme 22



KSA	Cat.	% yield	syn	:	anti
	(<i>R</i>)	42	96	:	4
	(<i>S</i>)	38	8	:	92
	(<i>R</i>)	58	90	:	10
	(<i>S</i>)	57	13	:	87
	(<i>R</i>)	62	80	:	20
	(<i>S</i>)	61	23	:	77
	(<i>R</i>)	62	64	:	36
	(<i>S</i>)	57	40	:	60
	(<i>R</i>)	70	59	:	42
	(<i>S</i>)	72	40	:	60

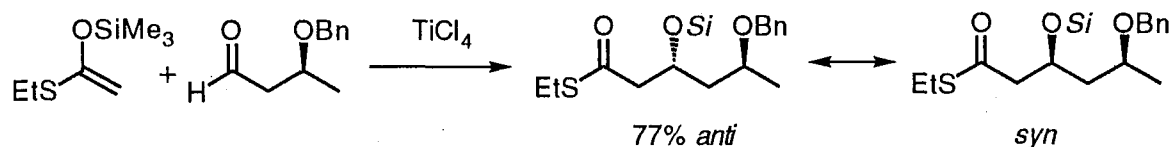
この理由として、フェニルチオエステル由来のKSAを用いた場合に副生成物としてヒドロキシル基が脱離したもの(**13**)が少量ながら得られていることから、生成物のヒドロキシル基が付加、脱離することにより異性化したことも考えられる(Scheme 23)。

Scheme 23



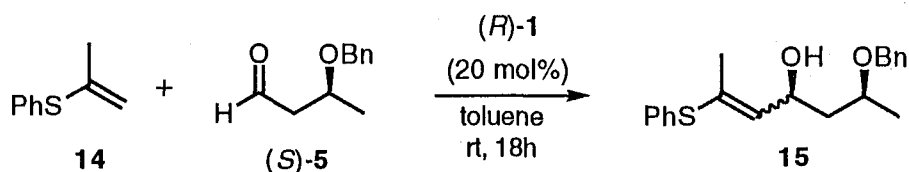
生成物の *syn/anti* の決定は、四塩化チタンを用いてキレーション条件下の反応を行い、得られた主生成物を *anti* 体と仮定し、 ^1H NMR のケミカルシフトを比較して決定した (Scheme 24)。

Scheme 24



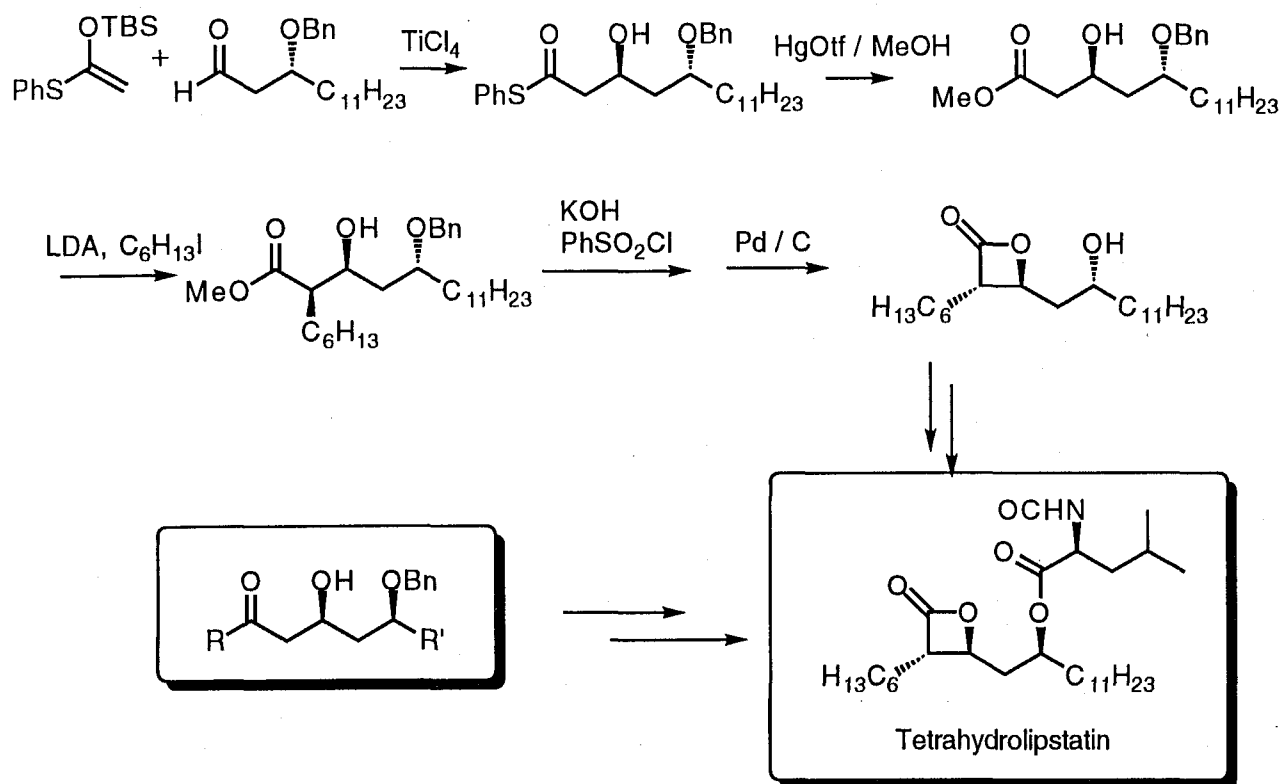
次に、ビニルスルフィドを用いて水素移動エン反応の検討を行ったが、得られた生成物は本来の水素移動エン反応生成物であるホモアリルアルコールではなくアリルアルコール型の生成物であった。またそのジアステレオ選択性は高いものであった (Scheme 25)。

Scheme 25



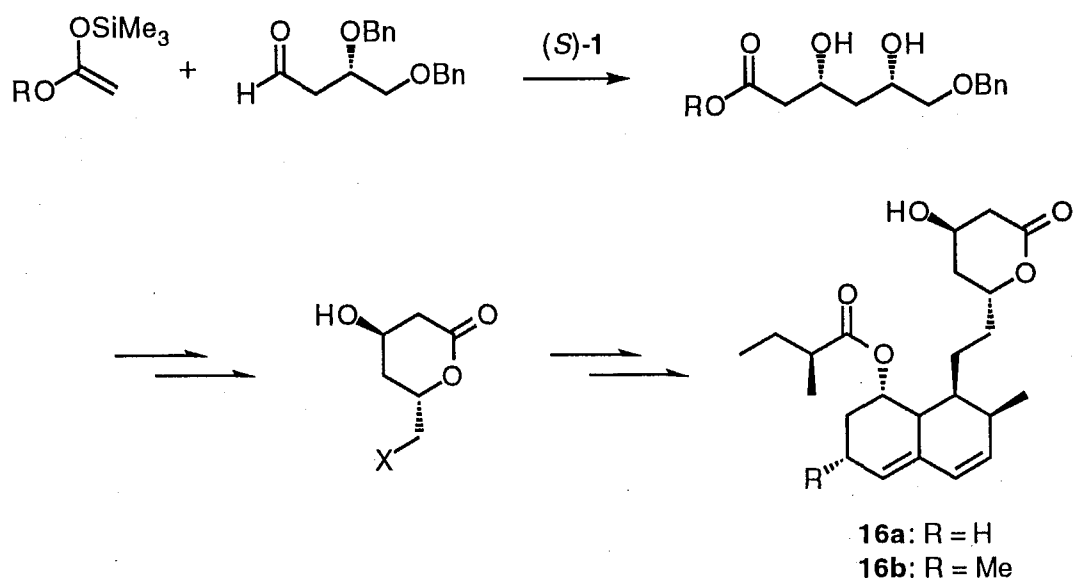
このように、 β -ベンジルオキシアルデヒドを用いて向山アルドール反応を行うと、アルデヒドのキラリティーとは独立に、キラルチタン錯体のキラリティーによってジアステレオ面制御がなされることが明らかとなった。さらにこの反応で得られた1,3-*syn*ジアステレオマーはバリラクトン、テトラヒドロリプスタチンなどの β -ラク톤の有用な合成中間体となりうることも明らかとなった。最近 Hanessian らによって報告されたテトラヒドロリプスタチンの全合成ルート¹⁸⁾に基づくと、以下のように形式的全合成が達成されることになる (Scheme 26)。

Scheme 26



さらに、こうした高い選択性で作れる1,3-*syn*ジオールの合成法は、コレステロールの生合成阻害剤として注目されているcompactin¹⁹⁾(16a)やmevinolin²⁰⁾(16b)といったHMG-CoA還元酵素阻害剤²¹⁾の鍵中間体であるラクトン部分の合成へと応用も可能である(Scheme 27)。

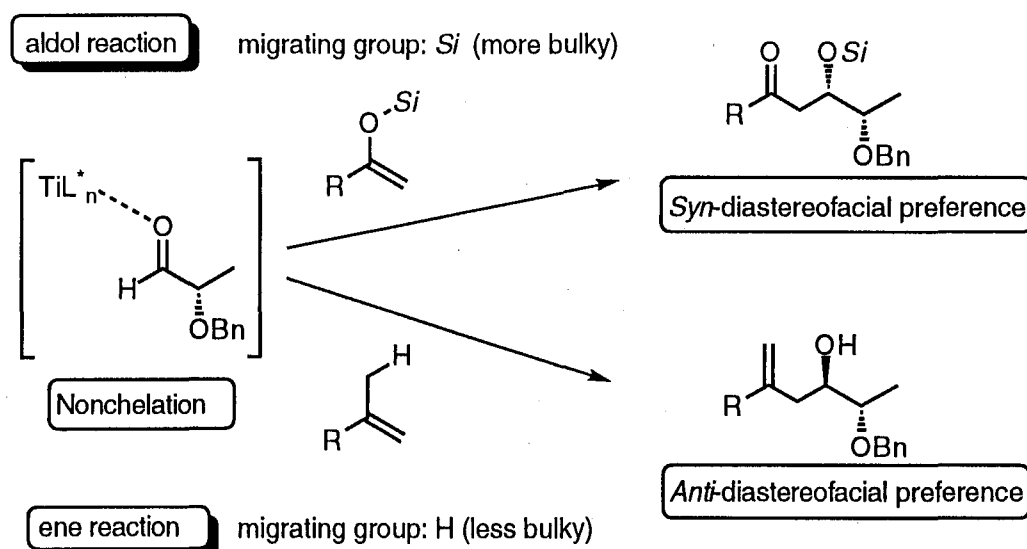
Scheme 27



3章では、ビナフトールチタン錯体(1)を用いる α -および β -ベンジルオキシアルデヒドの不斉触媒的向山アルドール反応の検討した結果を述べた。

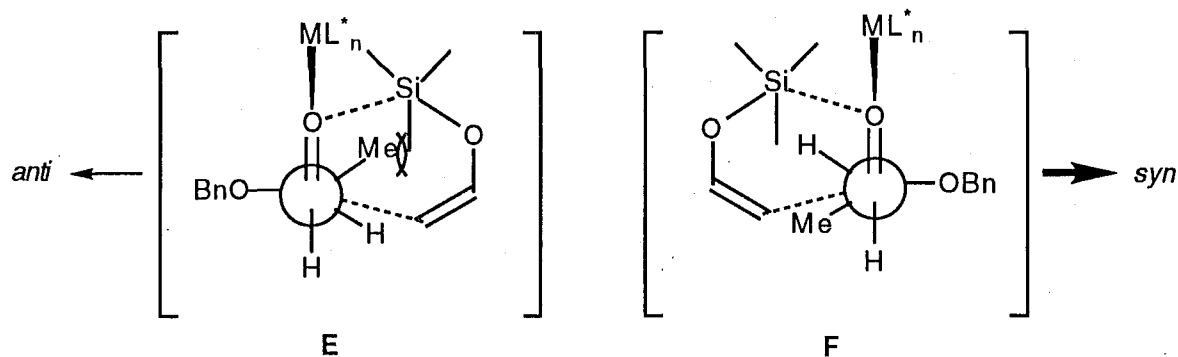
まず、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いて反応を検討すると、ノンキレーションながら異常な*syn*ジアステレオ面優先性を示すことが明らかとなった。水素移動エン反応の結果と併せると、ノンキレーションという同じ配位形式から反応の違い、言い換えれば求核試薬の違いによってジアステレオ面優先性が*syn*と*anti*に2分されることも明らかにした(Scheme 28)。

Scheme 28



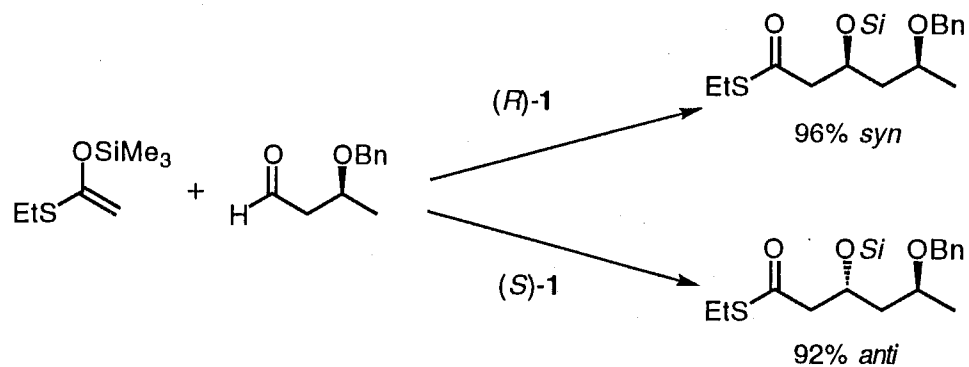
また、向山アルドール反応における*syn*ジアステレオ面優先性は、Felkin-Anhモデルとケイ素移動エン型の6員環遷移状態を用いれば説明できることが明らかとなった。すなわち、本来有利である*anti*を与える遷移状態がシリル基上のメチル基と6員環内に存在する α 位に置換するメチル基との間に立体反発が生じ不利となり、そのため本来の選択性と逆の*syn*ジアステレオ面優先性を示したと説明することができる(Scheme 29)。

Scheme 29



最後に、 β -ベンジルオキシアルデヒドを用いて向山アルドール反応を検討し、アルデヒドのキラリティーとはほとんど独立に、キラルチタン錯体のキラリティーによってジアステレオ面制御がなされ、*syn*体、*anti*体を高度に作り分けることが可能であることが明らかとなった。さらにこの反応で得られた1,3-*syn*ジアステレオマーはバリラクトン、テトラヒドロリプスタチンなどの β -ラク톤の有用な合成中間体となりうることも述べた(Scheme 30)。

Scheme 30



References for Chapter 3.

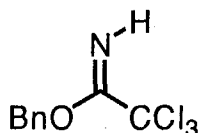
- 1 Reviews:
 - (a) Kauffmann, T. *Synthesis*, **1995**, 745-755.
 - (b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.
 - (c) Gennari, C. In "*Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*"; D. Schinzer, Ed.; Kluwer Academic Publ.: Dordrecht, 1989; Chapter 4.
 - (d) Keck, G. E. In "*Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*"; D. Schinzer Ed., Kluwer Academic Publ.: Dordrecht, 1989. Chapter 5.
 - (e) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243-249.
 - (f) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556-569.
- 2 Curtin, D. Y.; Harris, E. E.; Meislich, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2901.
- 3 Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.
- 4 Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- 5 Cherest, M.; Felkin, H.; Purdent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.
- 6 Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61.
- 7 Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245.
- 8 Reetz, M. T.; Kecseles, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4327.
- 9 (a) Keck, G. E.; Bordon, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 265.
 (b) Terada, M. Dr. Thesis, Tokyo Inst. of Tech. (1993), Chapter 4.
- 10 Sawa, E. Master Thesis, Tokyo Inst. of Tech. (1993), Chapter 2.
- 11 Kitahara, M.; Asawo, M.; Naganawa, H.; Maeda, K.; Hamada, M.; Aoyagi, T.; Umezawa, H.; Iitaka, Y.; Nakamura, H. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1647.
- 12 (a) Weibel, E. K.; Hadvary, P.; Hochuli, E.; Kupfer, E.; Lengsfeld, H. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1081.
 (b) Hochuli, E.; Kupfer, E.; Maurer, R.; Meister, W.; Mercadal, Y.; Schmidt, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1086.
- 13 For the *syn*-selective aldol reactions promoted by TiCl₄, see:
 - (a) Gennari, C.; Cozzi, D. G. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5965.
 - (b) Heathcock, C. H. Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippen, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3027.
- 14 Kobayashi, S.; Ohtsubo, A.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 831-834.
- 15 Midrand, M. M.; Kwon, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3725.
- 16 Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4833.
- 17 (a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537.
 (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6619.
 (c) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- 18 Hanessian, S.; Tehim, A.; Chen, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7768.

- 19 Review: Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4909.
- 20 Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 1346.
- 21 Alberts, A. O. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensens, O.; Hirshfeld, J.; Hoogsteen, K.; Liesch, J.; Springer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 3957.

Experimental Section for Chapter 3.

Preparation of Aldehyde.

Benzyl Trichloroacetimidate



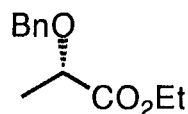
To a solution of benzyl alcohol (54g, 500 mmol) was added sodium (0.58 g, 26 mmol), and stirred at room temperature for 2 h. After being cooled the mixture to 0 °C, trichloroacetonitrile was added dropwise and stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was neutralized with acetic acid (1.50 g, 25 mmol) and diluted by 150 ml of ether. The mixture was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated with a rotary evaporator. The residue was distilled at reduced pressure (98 ~ 110 °C / 1mmHg) to afford 113 g (90%) of product.

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.35 (s, 2H), 7.30 ~ 7.47 (s, 5H), 8.40 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 70.7, 91.3, 127.6, 128.2, 128.4, 135.4, 162.4.

IR (neat) 3330, 2900, 1660, 1280, 1060, 800 cm⁻¹.

Ethyl (S)-2-Benzoyloxypropionate.

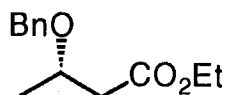


To a solution of ethyl (S)-lactate (5.9 g, 50 mmol) and benzyl trichloroacetimidate (18.9 g, 75 mmol) in a mixture of cyclohexane (50 ml) and CH₂Cl₂ (20 ml) was added trifluoromethanesulfonic acid (0.2 ml, 5 mol%) at room temperature and stirred for 2 h. The crystalline trichloroacetamide was removed by filtration and the filtrate was washed by sat. NaHCO₃, water and brine. After being dried over MgSO₄, the organic layer was evaporated. The residue was distilled at reduced pressure to afford ethyl 2-benzoyloxypropanoate in 62% yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (qd, $J = 1.5, 7.1$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.26 ~ 7.45 (m, 5H).

IR (neat) 1730, 1100, 700 cm^{-1} .

Ethyl (S)-3-Benzoyloxybutyrate.

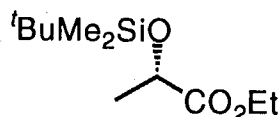


The titled compound was prepared in 67% yield according to the procedure as described for ethyl 2-benzoyloxypropanoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.44 (dd, $J = 5.8, 15.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 7.3, 15.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.0, 42.0, 51.7, 70.9, 72.0, 127.6, 128.3, 138.4, 173.1.

Ethyl (S)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propionate.



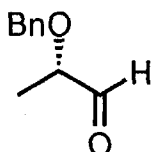
A flame dried 200-ml three necked, round bottomed flask was charged with DMF (100 mL), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (15.7 g, 100 mmol), and ethyl (S)-lactate (11.8 g, 100 mmol). After cooling down to 0 °C, to the solution was added dropwise a DMF (60 mL) solution of imidazole (8.17 g, 120 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature and additionally stirred for 2 h at 40 °C. The resultant solution was poured into water (200 ml) and extracted with ether (70 ml x 5). The combined organic layer was washed with sat. NH_4Cl solution, water, and brine and dried over MgSO_4 . The silyl ether solution was evaporated and fractionally distilled under reduced pressure (83 °C / 5 mmHg) to give ethyl (S)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propionate in 90% yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) 0.90 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.19 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H).

IR (neat) 1760, 1740, 1250, 890 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -27.2^\circ$ (c 1.76, CHCl_3).

(S)-2-Benzyloxypropanal



A flame dried 200-ml three necked, round bottomed flask was charged with hexane (100 ml) and ethyl (S)-benzyloxypropionate (10.4 g, 50 mmol). To the solution was added dropwise an 1 N hexane solution of DIBAL-H (55 ml, 55 mmol) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 20 min at that temperature and then poured into water (10 ml). The resultant suspension was dissolved by addition of 1 N HCl at 0°C . The mixture was extracted with ether (70 mL x 3), washed with satd. NaHCO_3 solution and brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure to give crude aldehyde. Fractional distillation under reduced pressure ($70^\circ\text{C} / 0.2 \text{ mmHg}$) furnished pure (S)-benzyloxypropanal in 80% yield.

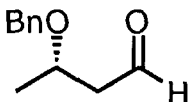
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 3.90 (dq, $J = 1.8, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.66 ($J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 ~ 7.38 (m, 5H), 9.67 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.2, 72.0, 94.3, 128.0, 128.2, 128.7, 137.4, 203.8.

IR (neat) 2800, 1710, 1440, 1360, 1080, 710, 670 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -49.5^\circ$ (c 1.76, CHCl_3).

(S)-3-Benzyloxybutanal



The titled compound was prepared in 70% yield according to the procedure as described for (S)-2-benzyloxypropanal.

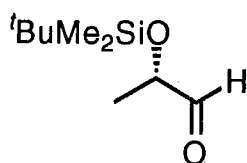
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.51 (dd, $J = 5.0, 16.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 7.4, 16.3$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 9.78 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.0, 50.6, 70.3, 70.7, 127.6, 128.4, 138.2, 201.2.

IR (neat) 1710, 1460, 1360, 1110, 740, 690 cm^{-1} .

bp. 110 $^\circ\text{C}$ / 0.2 mmHg.

(S)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal.



The titled compound was prepared in 43% yield according to the procedure as described for (*S*)-2-benzyloxypropanal.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.07 (dq, $J = 2.0, 6.6$ Hz, 1H), 9.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

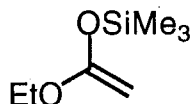
IR (neat) 1740, 1250, 1000, 890, 780 cm^{-1} .

bp 85 $^\circ\text{C}$ / 15 mmHg.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -10.6 $^\circ$ (neat).

Preparation of Ketene Silyl Acetal

1-Ethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene.



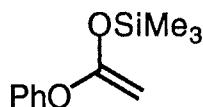
To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. After 30 min, to the mixture was added trimethylsilyl chloride (2.61 g, 24 mmol) at that temperature. Then the mixture was added ethyl acetate (1.76 g, 20 mmol) at -78 °C. After stirring for an additional 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (70 °C / 70 mmHg) to give 1-ethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene in 34 % yield.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.73 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H).

¹³C NMR δ 0.0, 14.3, 60.2, 63.4, 161.0.

IR (neat) 1720, 1660, 1440, 1280, 1250, 1030, 850 cm⁻¹.

1-Phenoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene.

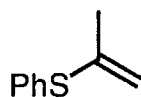


The titled compound was prepared in 40% yield according to the procedure as described for 1-ethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.00 (s, 9H), 3.10 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 7.30 (m, 5H).

bp. 60 °C / 0.2 mmHg.

Preparation of 2-Phenylsulfanyl-1-propene.



To a mixture of S-phenyl thioacetate (7.3 ml, 54 mmol), pyridine (0.35 ml), toluene (80 ml), and THF (30 ml) was added dropwise a 0.5 M toluene solution of the Tebbe reagent (120 ml, 60 mmol) at -40 °C. After stirring for 30 min at that temperature, the reaction mixture was warmed up to ambient temperature over an additional 90 min period. The reaction was carefully quenched by the addition of 50 ml of 5% NaOH solution at 0 °C. After gas evolution was ceased, the dark green solution was diluted with ether (100 ml). The precipitate was filtered off through a pad of Celite. The filtrate was extracted with ether, washed with brine, and dried over MgSO₄. After filtration, the solution was concentrated *in vacuo* to give the crude vinylic sulfide. Purification with short-path column followed by distillation under reduced pressure (68 °C / 5 mmHg) furnished 2-phenylthio-1-propene in 72% yield.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.43 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 23.2, 113.3, 127.9, 129.2, 133.4, 134.5, 141.2.

IR (neat) 3064, 2972, 1713, 1615, 1584, 1477, 1189, 1025, 859, 748, 692 cm⁻¹.

bp 68 ~ 69 °C / 5.5 mmHg.

Typical Procedure for Non-chelation Controlled Mukaiyama Aldol

Reaction: Ethyl 4-Benzyloxy-3-hydroxyvalerate.

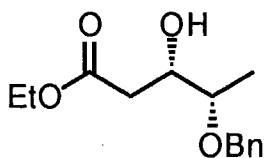
To a solution of chiral titanium complex, (*R*)-**1** (43.0 mg, 0.10 mmol) in toluene (3 ml) was added 1-ethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-ethene (80.0 mg, 1 mmol) and 2-benzoyloxypropanal (164 mg, 1 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into pH 7 buffer (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 20 : 1) gave ethyl 4-benzyloxy-3-hydroxypentanoate in 73% yield.

IR (neat) 3450, 2980, 1740, 1460, 1380, 1280, 740, 700 cm⁻¹.

Capillary GLC (PEG 20 M, 250 °C) *syn* t_R = 10.39 min ; *anti* t_R = 10.80 min.

HRMS for C₁₄H₂₀O₄, calcd. 252.1362, found 252.1366.

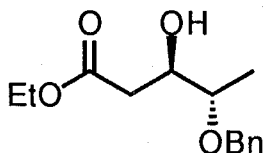
syn-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.45 (dd, *J* = 6.0, 15.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 6.1, 15.3 Hz, 1H), 2.90 (bs, 1H), 3.50 (dq, *J* = 5.1, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.1, 15.1, 38.0, 60.5, 71.1, 76.7, 127.7, 127.8, 128.4, 138.4, 172.2.

anti-Isomer.



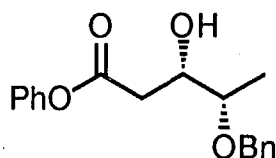
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.90 (bs, 1H), 3.50 (dq, $J = 5.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 15.1, 37.3, 60.5, 71.2, 77.0, 127.7, 128.0, 128.4, 138.4, 172.7.

Phenyl 4-Benzyloxy-3-hydroxyvalerate.

IR (neat) 3500, 2980, 1750, 1620, 1600, 1490, 1460, 1250, 740, 690 cm^{-1} ;
Capillary GLC (PEG 20 M, 250 $^\circ\text{C}$) *syn* 9.66 min ; *anti* 9.35 min; HRMS for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$, calcd. 300.1362, found 300.1390.

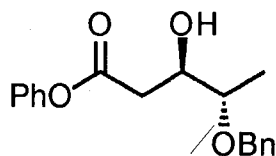
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (br, 1H), 3.61 (dq, $J = 4.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.05 ~ 7.41 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.1, 38.2, 71.1, 71.3, 76.6, 121.7, 126.1, 127.9, 128.0, 129.6, 138.3, 171.0.

***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J = 8.6, 16.3$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 3.9, 16.3$ Hz, 1H), 3.10 (br, 1H), 3.65 (dq, 4.9, 6.3 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.00 ~ 7.38 (m, 10H).

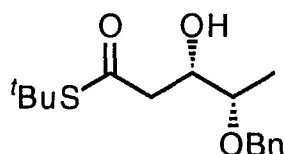
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.2, 37.3, 71.1, 71.2, 77.0, 121.7, 126.1, 128.0, 128.7, 129.6, 138.3, 171.5.

S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxypentanethioate.

IR (neat) 3500, 2980, 1750, 1620, 1600, 1490, 1460, 1250, 740, 690 cm^{-1} ;

Capillary GLC (PEG 20 M, 250 $^{\circ}\text{C}$) *syn* t_R = 15.92 min ; *anti* t_R = 16.44 min.

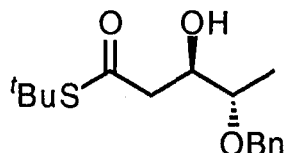
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.50 (br, 1H), 2.62 (dd, J = 6.4, 16.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.3, 16.3 Hz, 1H), 3.50 (dq, J = 4.8, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.1, 29.8, 47.5, 48.4, 71.1, 71.6, 76.6, 128.0, 128.7, 138.4, 199.7.

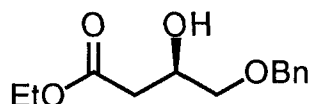
***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.50 (br, 1H), 2.70 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.0, 29.7, 46.6, 48.5, 71.0, 71.3, 77.0, 127.9, 128.6, 138.5, 200.4.

Ethyl 4-Benzyloxy-3-hydroxybutyrate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 4.7, 9.6 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 38.2, 60.8, 67.3, 73.2, 73.5, 127.9, 128.6, 137.9, 172.4.

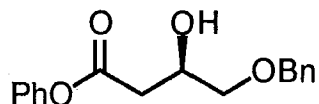
IR (neat) 3450, 2980, 1740, 1460, 1380, 1280, 740, 700 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +9.29$ (c 0.5, CHCl_3) (85% ee).

HPLC (Daicel chiral OD column, hexane/*i*-PrOH = 20 : 1, flow rate 0.8 ml/min, detection UV). t_{R} of *R*-isomer 34.6 min, t_{R} of *S*-isomer 29.0 min.

HRMS for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$, calcd. 238.1205, found 238.1196.

Phenyl 4-Benzyloxy-3-hydroxybutanoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 5.8, 9.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.04 ~ 7.40 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 38.4, 67.2, 73.1, 73.5, 121.0, 126.1, 128.0, 128.7, 129.6, 137.9, 150.6, 170.8.

IR (neat) 3500, 2980, 1750, 1620, 1600, 1490, 1460, 1250, 740, 690 cm^{-1} .

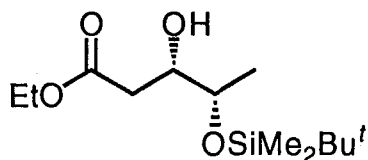
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +8.81$ (c 1.0, CHCl_3) (89% ee).

HRMS for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$, calcd. 286.1205, found 286.1211.

Ethyl 4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(trimethylsilyl)oxy]valerate.

IR (neat) 2970, 1680, 1460, 1370, 1250, 1100 cm^{-1} .

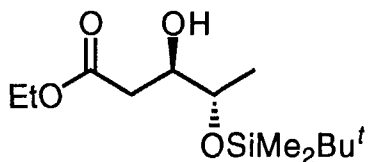
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06 (s, 6H), 0.09 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.30 (dd, $J = 9.4, 15.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 2.9, 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.11 (m, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.9, 0.1, 14.2, 18.2, 18.4, 25.8, 36.3, 60.3, 70.3, 72.7, 173.0.

***anti*-Isomer.**



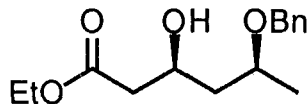
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06 (s, 6H), 0.09 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.36 (dd, $J = 8.3, 15.1$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 3.2, 15.1$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.11 (m, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.8, 0.2, 16.6, 18.2, 19.7, 25.9, 39.4, 60.4, 71.9, 73.9, 173.0.

Ethyl 5-Benzyloxy-3-hydroxyhexanoate.

IR (neat) 3450, 2980, 1740, 1460, 1380, 1280, 740, 700 cm^{-1} .

***syn*-Isomer.**

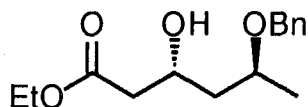


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.51 (dd, $J = 5.1, 15.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 7.2, 15.3$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (q,

$J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 19.5, 38.0, 60.5, 71.1, 74.1, 76.7, 128.3, 128.7, 172.2.

***anti*-Isomer.**



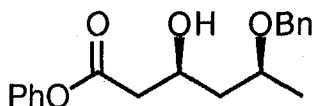
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 5.2, 15.3$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 7.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 19.6, 37.3, 60.5, 71.2, 72.7, 77.0, 128.3, 128.7, 172.7.

Phenyl 5-Benzyloxy-3-hydroxyhexanoate.

IR (neat) 3500, 2960, 1740, 1490, 1460, 1250, 1200, 740, 690 cm^{-1} .

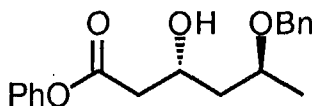
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 5.3, 16.9$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.3, 16.9$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.00 ~ 7.40 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.5, 42.0, 43.2, 67.9, 70.4, 75.1, 121.7, 127.7, 128.7, 129.6, 131.8, 177.2.

***anti*-Isomer.**



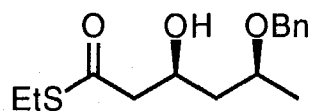
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 5.4, 16.9$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.5, 16.9$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.00 ~ 7.40 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.7, 42.2, 43.1, 67.8, 70.8, 74.2, 121.9, 127.7, 128.6, 129.7, 132.2, 177.5.

S-Ethyl 5-Benzyloxy-3-hydroxyhexanethioate.

IR (neat) 3500, 2980, 1770, 1640, 1490, 1460, 1250, 1110, 740, 690 cm^{-1} .

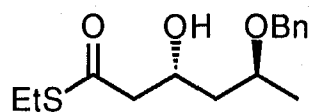
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J = 2.9, 3.9, 10.8$ Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 5.2, 15.0$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 7.5, 15.0$ Hz, 1H), 2.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.8, 19.7, 23.6, 43.3, 51.3, 68.4, 70.4, 75.2, 127.8, 128.5, 137.8, 198.1.

***anti*-Isomer.**

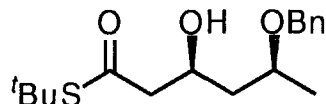


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 5.2, 14.4$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 7.3, 14.4$ Hz, 1H), 2.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.8, 19.6, 23.6, 42.8, 51.2, 65.9, 70.8, 72.3, 127.8, 128.4, 138.3, 199.7.

S-tert-Butyl 4-Benzyloxy-3-hydroxyhexanethioate.

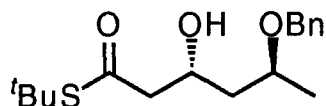
syn-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 5.1, 15.0$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 7.6, 15.0$ Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.36 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.9, 29.9, 42.8, 51.4, 65.9, 70.7, 75.1, 127.8, 128.5, 138.1, 201.4.

anti-Isomer.

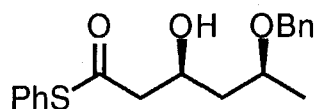


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 5.2, 14.7$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 7.3, 14.7$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.6, 29.9, 42.8, 50.7, 68.4, 70.8, 72.3, 127.8, 128.5, 138.3, 199.9

S-Phenyl 4-Benzyloxy-3-hydroxyhexanethioate.

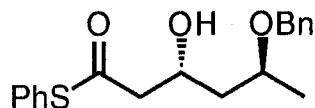
syn-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 5.4, 15.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 7.8, 15.1$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.33 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.5, 43.1, 50.6, 65.4, 68.4, 75.1, 127.1, 127.6, 128.7, 129.4, 134.1, 134.6, 200.2.

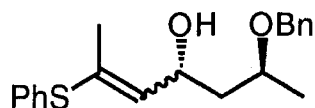
anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 7.2, 15.3$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.33 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.3, 43.2, 50.1, 70.3, 77.7, 126.7, 127.2, 127.9, 128.5, 200.1.

6-Benzyloxy-2-phenylthio-2-hepten-4-ol.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.00 ~ 7.50 (m, 10H).

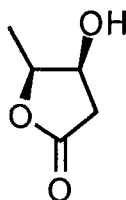
Determination of Relative Stereochemistry of Ethyl 4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-(trimethylsilyl)oxyvalerate.

The relative stereochemistry was determined by chemical correlation after conversion to 3-hydroxy-4-pentanolide, authentic sample of which was obtained *via* hydrogenolysis and then lactonization of ethyl 4-benzyloxy-3-hydroxyvalerate.

Lactonization of Ethyl 4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-(trimethylsilyl)oxyvalerate: 3-Hydroxy-4-pentanolide.

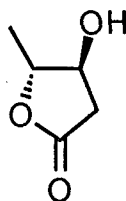
To a solution of ethyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(trimethylsilyl)oxyvalerate (0.5 mmol, *syn/anti* mixture) in ethanol (3 ml) was added 3 *N* HCl (2 ml). After stirring for 3 h, the resultant mixture was neutralized by saturated NaHCO₃ solution (*ca.* 5 ml). The mixture was extracted with AcOEt (totally 30 ml) and washed with brine (10 ml). Evaporation under reduced pressure followed by silica gel column chromatography furnished 3-hydroxy-4-pentanolide in quantitative yield along with *cis* and *trans* stereoisomers. IR (neat) 3450, 1780, 1470 cm⁻¹.

***cis*-Isomer.**



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.56 (dd, *J* = 1.5, 18.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 4.9, 18.3 Hz, 1H), 3.14 (bs, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.60 (m, 1H).

***trans*-Isomer.**



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.52 (dd, *J* = 4.5, 18.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 6.6, 18.8 Hz, 1H), 3.14 (bs, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.60 (m, 1H).

Determination of the Enantiomeric Purities of Products.

The enantiomeric purities of products were determined by ^1H NMR analysis after conversion to the (*R*)- and (*S*)-MTPA esters. To a solution of product (10 ~ 15 mg) and pyridine (0.2 mL) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added (*R*)- and (*S*)-MTPA chloride (2 ~ 3 drops) at room temperature. After the reaction was monitored for completion by TLC, the resultant solution was poured into water. Usual work-up followed by short-path column chromatography gave (*R*)- and (*S*)-MTPA esters of product in quantitative yield.

(*R*)-MTPA Ester of Ethyl 4-Benzoyloxy-3-hydroxybutyrate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.20 ~ 7.60 (m, 10H).

(*S*)-MTPA Ester of Ethyl 4-Benzoyloxy-3-hydroxybutyrate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.56 (dd, $J = 4.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.20 ~ 7.60 (m, 10H).

(*R*)-MTPA Ester of Phenyl 4-Benzoyloxy-3-hydroxybutyrate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.96 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.20 ~ 7.70 (m, 15H).

(*S*)-MTPA Ester of Phenyl 4-Benzoyloxy-3-hydroxybutyrate.

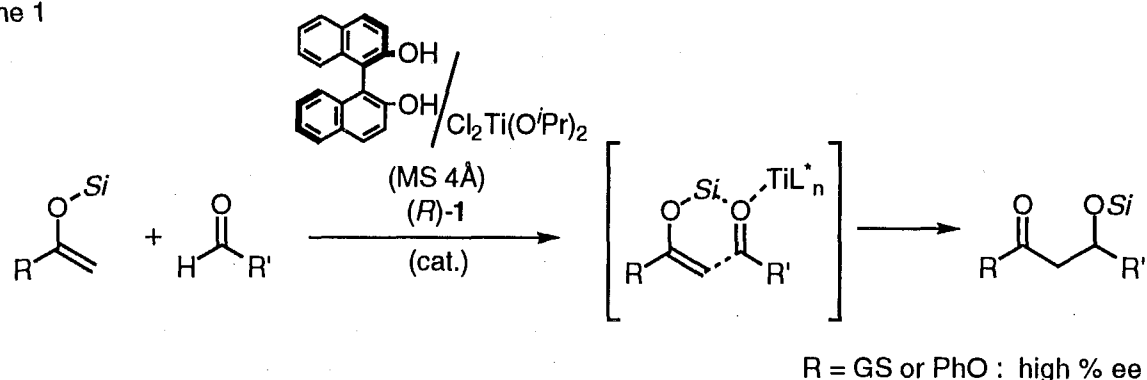
^1H NMR (CDCl_3) δ 3.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.12 ~ 7.68 (m, 15H).

第4章 向山アルドール反応の不斉触媒化：水素移動エン型反応メカニズムの可能性

4-1 はじめに

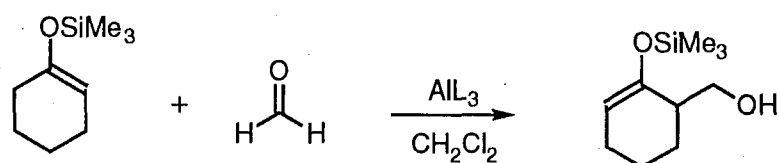
2章では、ビナフトール-チタン錯体を不斉触媒として、シリル基が分子内的に1,5-移動する「ケイ素移動エンメカニズム」という指導原理に基づき向山アルドール反応の不斉触媒化を試み、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性ともに極めて高い選択性で向山アルドール反応の不斉触媒化に成功した(Scheme 1)。その際、シリルエノールエーテルの選択が重要であり、カチオン安定化効果の低いと考えられるチオエステル由来のKSAまたは、フェニルエステル由来のKSAを用いた場合に高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。本章では、カチオン安定化効果がチオエステルKSAと同等、もしくは低いとされている¹⁾ケトンシリルエノールエーテルを用いて向山アルドール反応の不斉触媒化の検討を行うことにする。

Scheme 1

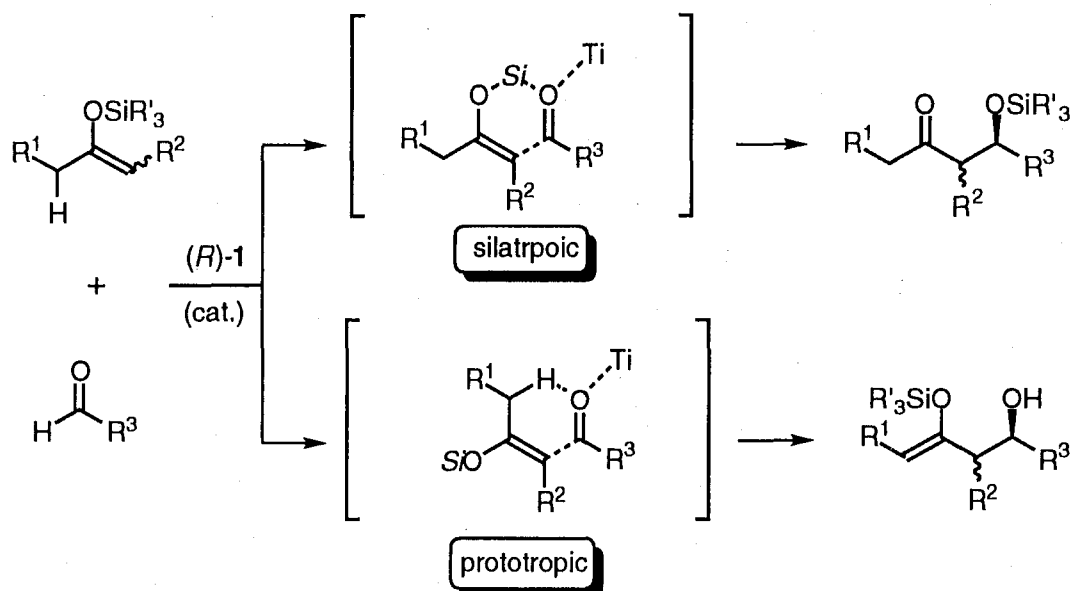


ケトンシリルエノールエーテルを用いて向山アルドール反応の不斉触媒化の検討を行う際に、アリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルを反応に用いると、2章のようにシリル基が1,5-移動するケイ素移動エン型反応の他に、アリル位の水素が1,5-移動する水素移動エン型²⁾で反応が進行する可能性もある。実際、Sniderら³⁾、山本、丸岡ら⁴⁾はそれぞれシクロヘキサノンのトリメチルシリルエノールエーテルとホルムアルデヒドとの反応で、ルイス酸としてアルミニウム化合物を用いてカルボニル-エン反応を行っている(Scheme 2)。従って、ビナフトール-チタン錯体を用いて反応を行った場合に、2通りの反応経路のうちいずれで反応が進行するのか興味深い(Scheme 3)。

Scheme 2

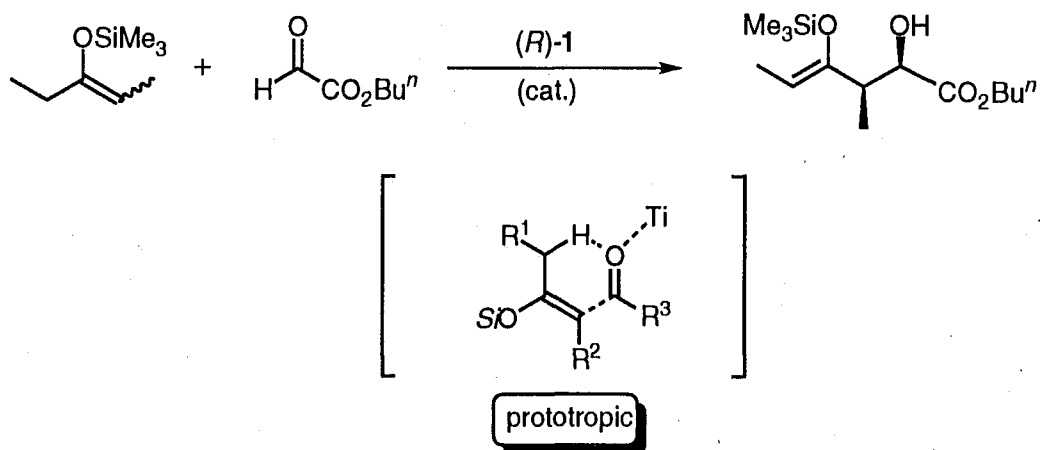


Scheme 3



まず、4-2節の前半ではケトンシリルエノールエーテルを用い、グリオキシラートと反応を行なうと水素移動エン型反応が進行するという結果を述べる。さらに、得られた生成物の立体選択性について環状遷移状態モデルに基づき説明する(Scheme 4)。

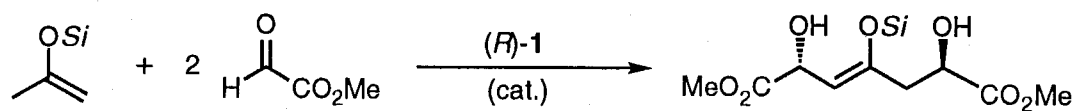
Scheme 4



次に、このような水素移動エンメカニズムの適用範囲についてケトンシリルエノールエーテルを種々変えて検討した結果について4-2章の後半で述べる。

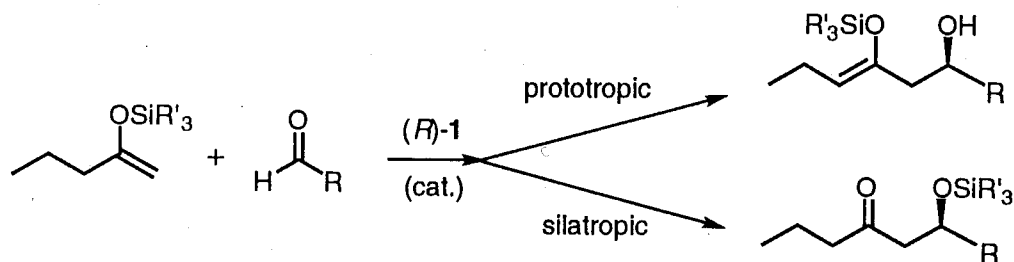
また、シリルエノールエーテルに対して2当量のアルデヒドを加えると、双方向に反応が進行した⁵⁾生成物が得られた(Scheme 5)。その生成物の立体選択性などについて4-3節で述べる。

Scheme 5



さらに、水素移動エン型の遷移状態についてもab-initio分子軌道計算を行い、どのような場合に反応が水素移動エン型で進行して、どのような場合に反応がケイ素移動エン型で進行するのか考察した結果について4-4節で述べる(Scheme 6)。

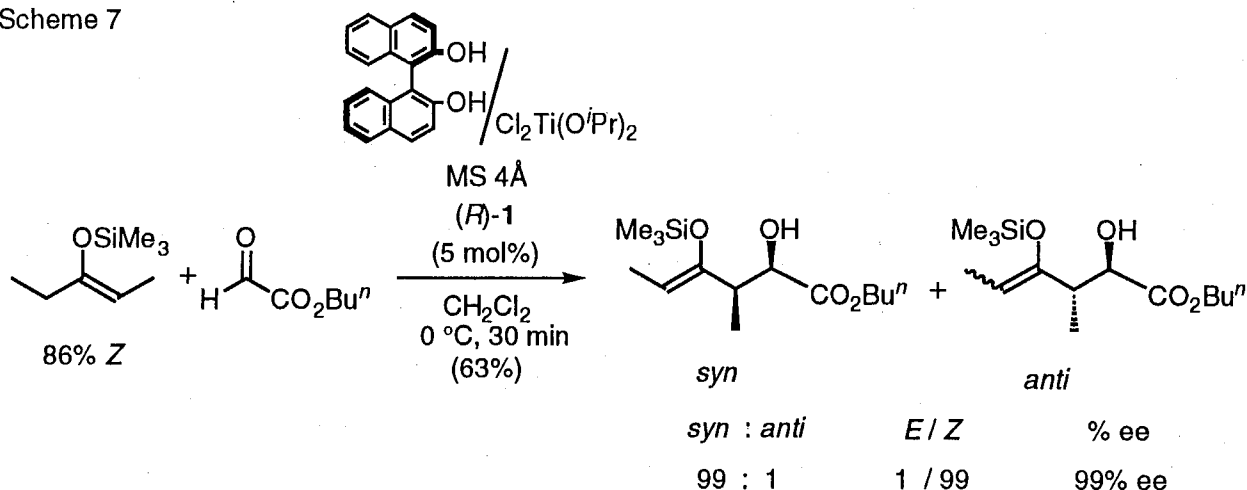
Scheme 6



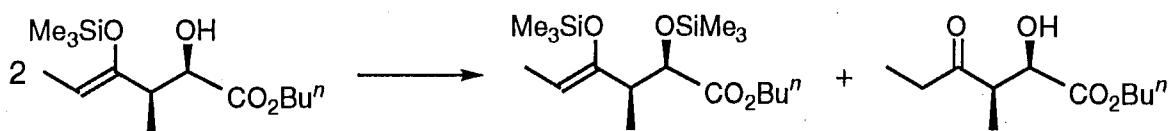
4-2 水素移動エンメカニズムの可能性

まず、ジエチルケトン由来のシリルエノールエーテルを用い、ブチルグリオキシラートとの反応を検討した。反応は、アルデヒドに対し5 mol%のキラルチタン錯体の塩化メチレン溶液に、0℃でアルデヒドとシリルエノールエーテルを加えて行ない、30分後^{*1}に飽和重炭酸ソーダ溶液により反応を停止した。その結果、得られた生成物は通常のアldール反応生成物であるβ-ヒドロキシケトンまたはβ-シロキシケトンではなく、β-ヒドロキシシリルエノールエーテルのみであった。この結果は、この反応が水素移動エン型で進行していることを示している^{*2}。

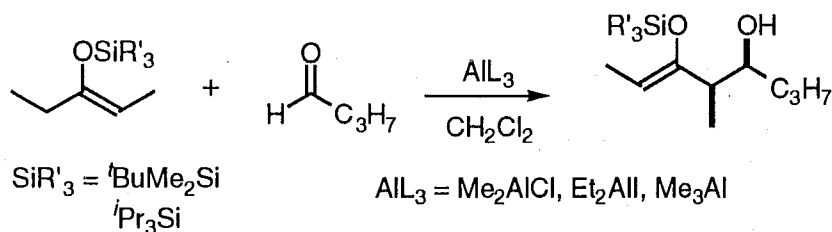
Scheme 7



* 1 2時間攪拌すると副生成物としてβ-ヒドロキシシリルエノールエーテルとβ-ヒドロキシケトンが得られる、おそらくこれは反応系中でβ-ヒドロキシシリルエノールエーテルが不均化し、一方が他方をシリル化したものと考えられる。

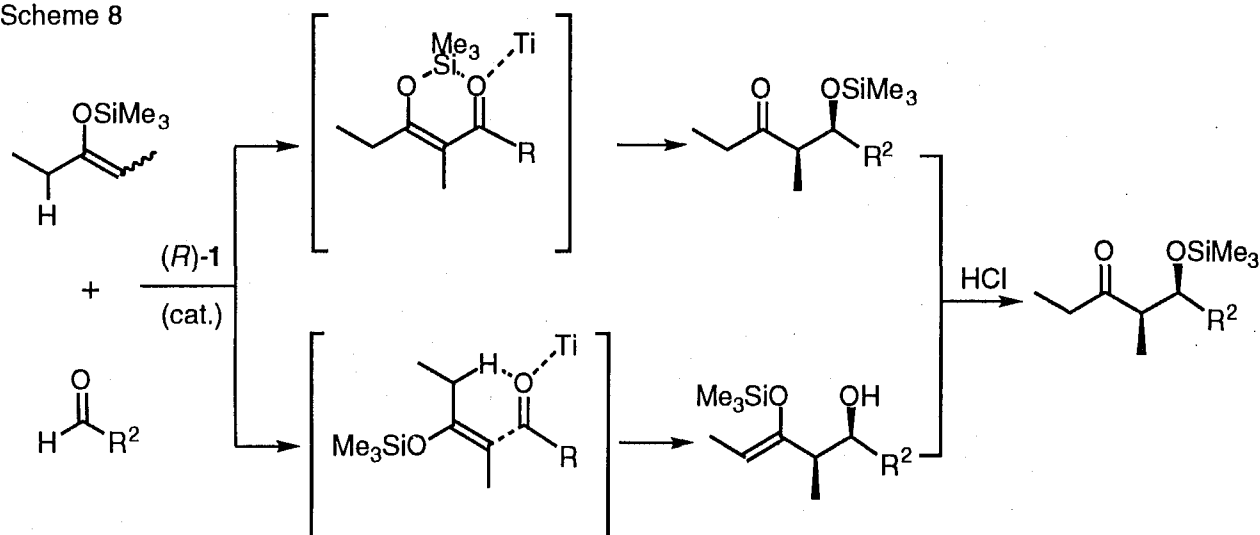


* 2 本研究途中、桑嶋らはアルミウム化合物をルイス酸として、かさ高いシリル基により保護されたシリルエノールエーテルと、種々のアルデヒドの反応を行い、水素移動エン型で反応が進行することを報告している⁶⁾。



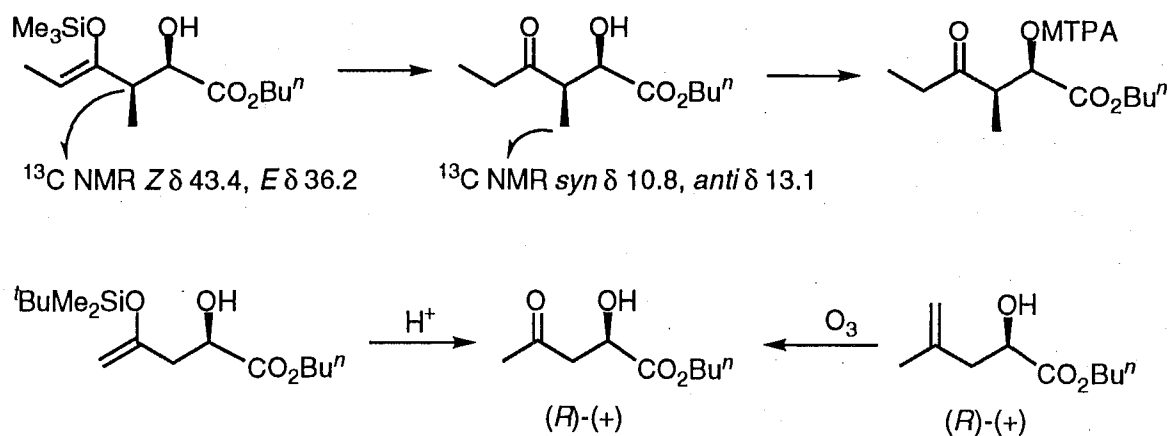
この反応生成物は、塩酸で加水分解することにより β -ヒドロキシケトンへと容易に導くことが可能であり、このことは向山アルドール反応においてアリル水素が分子内的に1,5-移動する水素移動エンメカニズムが存在することを示している(Scheme 8)⁴³。

Scheme 8



なおこの反応生成物の立体選択性及び構造決定は以下のように行った(Scheme 9)。まず、 β -ヒドロキシシリルエノールエーテルのビニルプロトンの ^1H NMRにより *syn*体の *E/Z*比を求め、アリル位の炭素の ^{13}C NMRのケミカルシフトにより主生成物を *Z*体と決定した。次に、加水分解後得られた β -ヒドロキシケトンのアルコール部分の ^1H NMRにより *syn/anti*比を求め、2章の場合と同様に α 位に置換しているメチル基の ^{13}C NMRのケミカルシフト⁷⁾により主生成物を *syn*体と決定した。またエナンチオ選択性については、対応する光学的に純粋な (R) -および (S) -MTPA エステルへと導いたのち ^1H NMRの積分値により決定した。さらに、改良Mosher法⁸⁾及び、すでに構造が決まっているエン反応生成物⁹⁾をオゾン分解したものと旋光度を比較することにより2位の絶対配置を *R*と決定した。すなわち、従来のカルボニル-エン反応の場合と同様に (R) -体のチタン錯体を用いると (R) -体の生成物が得られることが明らかとなった。

Scheme 9



次に、ケトンシリルエノールエーテルを種々変えて検討を行なった(Table 1)。その結果、いずれのケトンシリルエノールエーテルにおいても水素移動エン型の生成物が得られた。

Scheme 10

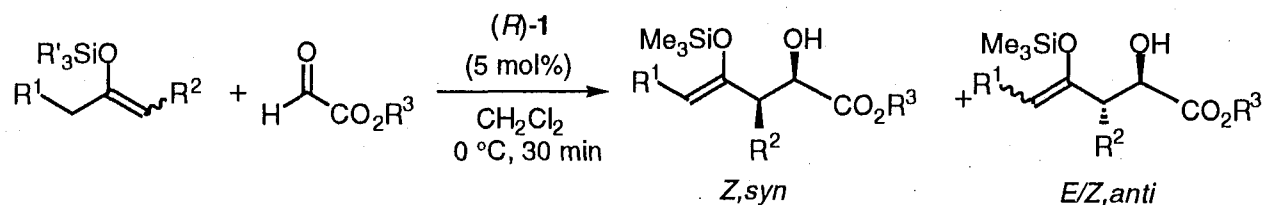


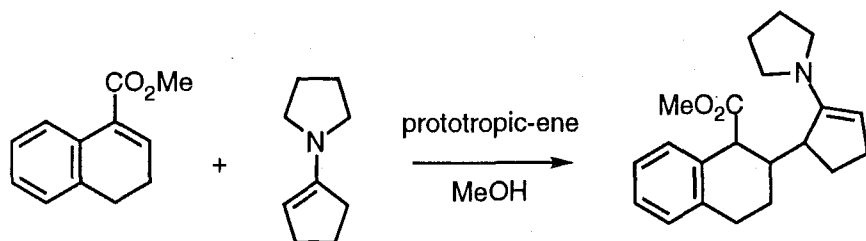
Table 1. BINOL-Ti (1)-Catalyzed Aldol-Type Reaction of Ketone Silyl Enol Ethers with Glyoxylates.

entry	silyl ethers	R ₃	yield(%)	syn / anti ^a	Z / E ^a	% ee ^b (config.)
1		Bu	63	99 / 1	99 / 1	99 (R)
2	(86% Z)	Me	58	98 / 2	94 / 6	99 (R)
3		Me	54	98 / 2	96 / 4	99 (R)
4	(73% E)	Bu	63	98 / 2	88 / 12	99 (R)
5		Me	71	-	-	>99 (R)
6		Bu	73	-	-	>99 (R)
7		Bu	67	-	95 / 5	>99 (R)

^a The isomeric ratio was determined by analysis of 300-MHz ¹H NMR spectra.

^b The values correspond to the major isomers

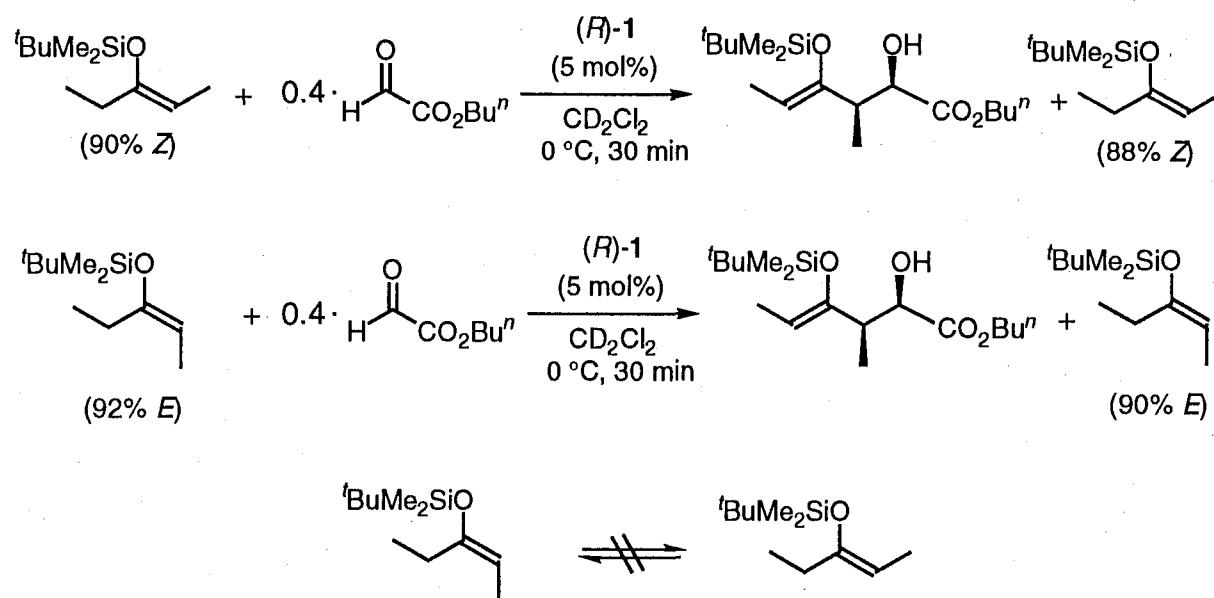
* 3 このような「水素移動エンメカニズム」は、エナミンのMichael付加反応においても確認されている¹⁰⁾。



生成物は用いるシリルエノールエーテルの幾何配置によらず、高い syn, Z 選択性を示した。このジアステレオ選択性の傾向は、2章で述べたチオエステル由来のKSAを用いたアルドール型反応のジアステレオ選択性の傾向とは大きく異なっている。すなわち、チオエステル由来のKSAの場合には用いる基質の幾何配置によりジアステレオ選択性が異なるのに対し、ケトンシリルエノールエーテルを用いた場合には用いる基質の幾何配置によらず、 syn ジアステレオ選択性を示した (Table 1, entry 2 vs 3)。また、最も重要であるエナンチオ選択性も99% eeから>99% eeと極めて高いものであった。こうして、アリル水素を持つケトンシリルエノールエーテルとグリオキシラートを用いて向山アルドール反応を行うと水素移動エン型反応が進行することが明らかとなった。

次に、この反応における立体選択性について述べる。この反応において、用いるケトンシリルエノールエーテルの幾何配置によらず同じ syn, Z 選択性を示した。その際、ケトンシリルエノールエーテルが反応系中で異性化し、どちらか一方の幾何配置の基質でのみ反応が進行した為、用いる基質の幾何配置によらずに同じ syn, Z 選択性を示した可能性も考えられた。そこで重塩化メチレンを溶媒としてNMR実験を行ない、反応系中でケトンシリルエノールエーテルの幾何配置に異性化が起こっているかどうか確認をすることにした。ケトンシリルエノールエーテルに対し、0.4当量のアルデヒドを反応させ、反応せずに残ったケトンシリルエノールエーテルが異性化しているかどうか調べたところ、異性化はほとんど起こっていないことが明らかとなった (Scheme 11)。すなわち、この反応では E 体からも Z 体からも同様に高い syn 選択性、高い Z 選択性を示したことになる。

Scheme 11



次に、この反応における高い syn 選択性、高い Z 選択性について環状遷移状態モデルを用いて説明をすることにした。まずジアステレオ選択性について考えた。用いるケトンシリルエノールエーテルの幾何配置によらずに syn ジアステレオ選択性を示すという結果は、本研究室のLohらがアルキルアルミニウムトリフラートをルイス酸として $trans$ および cis の2-ブテンを用いたグリオキシラート-エン反応を行なった際に得た syn ジアステレオ選択性¹⁰⁾と同様である。そこでLohの例に従い6員環遷移状態モデルを用い説明することにした(Fig. 1)。 *anti*体を与える遷移状態は E 体の基質を用いた場合にはチタンとアルキル置換基 R^2 に立体反発があり不利となり、また Z 体の基質を用いた場合にはアルデヒドとアルキル置換基 R^2 の1,2-ジエクアトリアル反発があり不利となる。その結果、いずれの幾何配置の場合も syn ジアステレオ選択性を示したものと考えられる。また、この反応における遷移状態においては1,3-ジアキシャルの立体反発はほとんど影響が無いということになる。これは、2章で述べたチオエステルKSAを用いたアルドール型反応の際は6員環遷移状態において、1,3-ジアキシャルの立体反発が最も重要であったのに対して対照的である。この1,3-ジアキシャルの立体反発は、トリメチルシリル基に比べかさ高い $tert$ -ブチルジメチルシリル基を用いると増大すると考えられ、実際、 Z 体の基質を用いた際の syn ジアステレオ選択性は大きく低下することが見いだされた(Scheme 12)。また、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いると1,3-ジアキシャルの立体反発が減少して、比較的高い syn ジアステレオ選択性を示す。

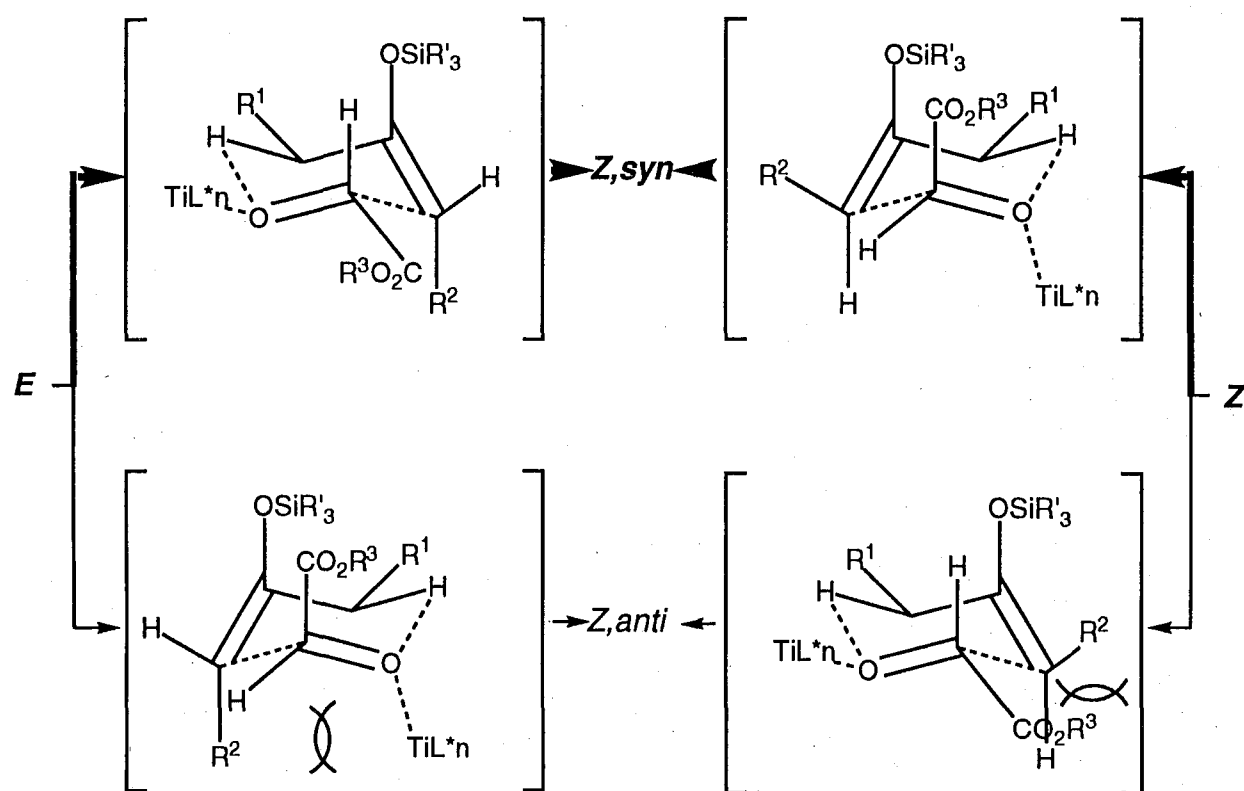
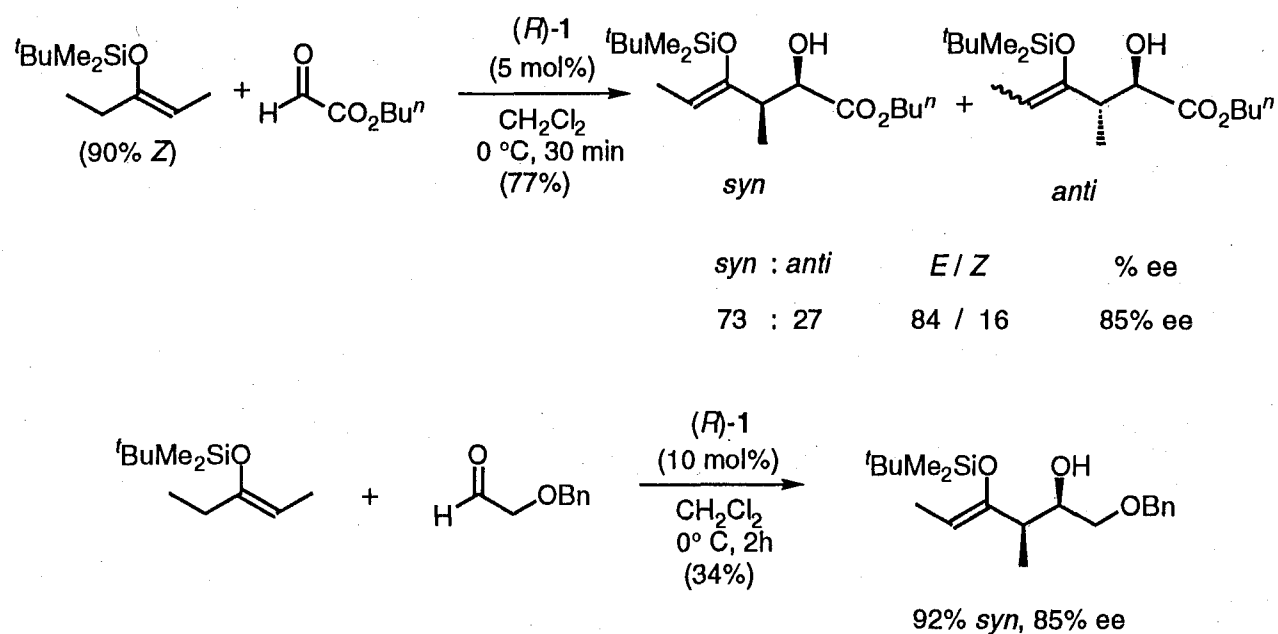


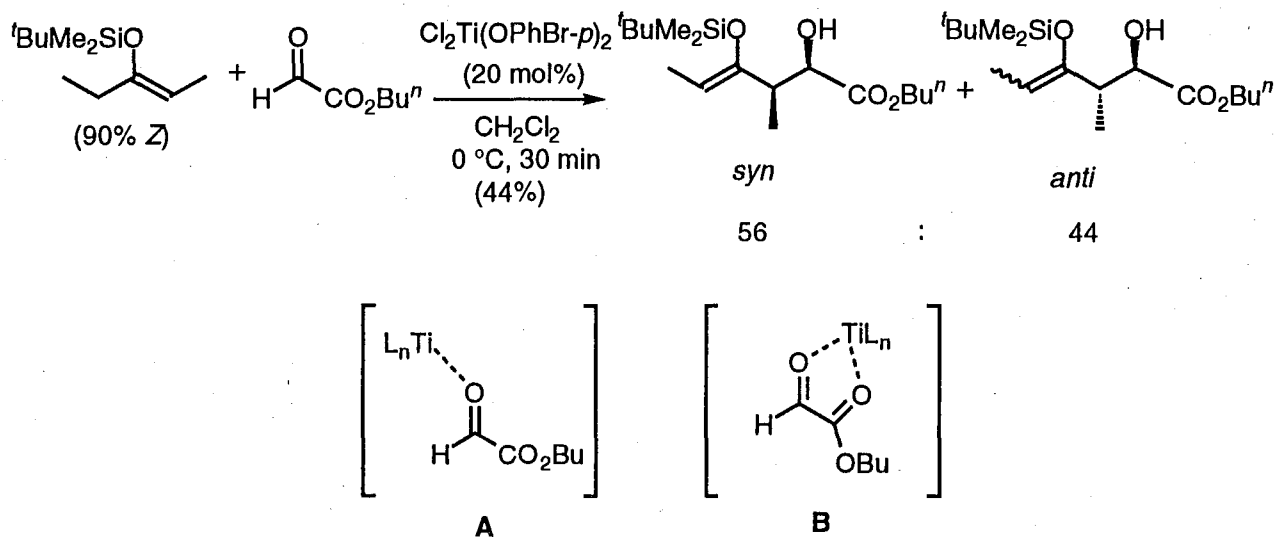
Fig. 1

Scheme 12



さらに、ルイス酸性の高いジクロロチタンジ-p-ブロモフェノキシドを用いると配位形式が、単座配位(A)から部分的に二座配位(B)に変化し、その結果遷移状態が変化する(Fig. 2)と考えられた。実際、*syn*選択性はさらに低下し、ジアステレオ選択性はほぼ1:1になることが見いだされた(Scheme 13)。

Scheme 13



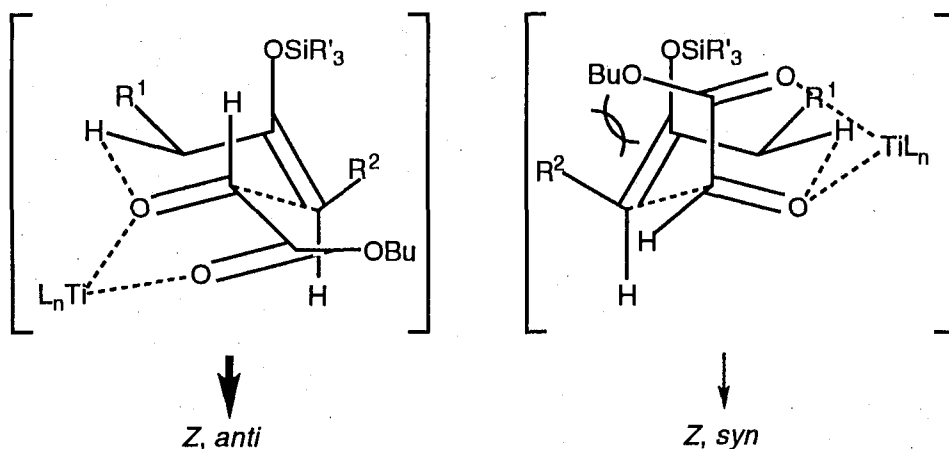
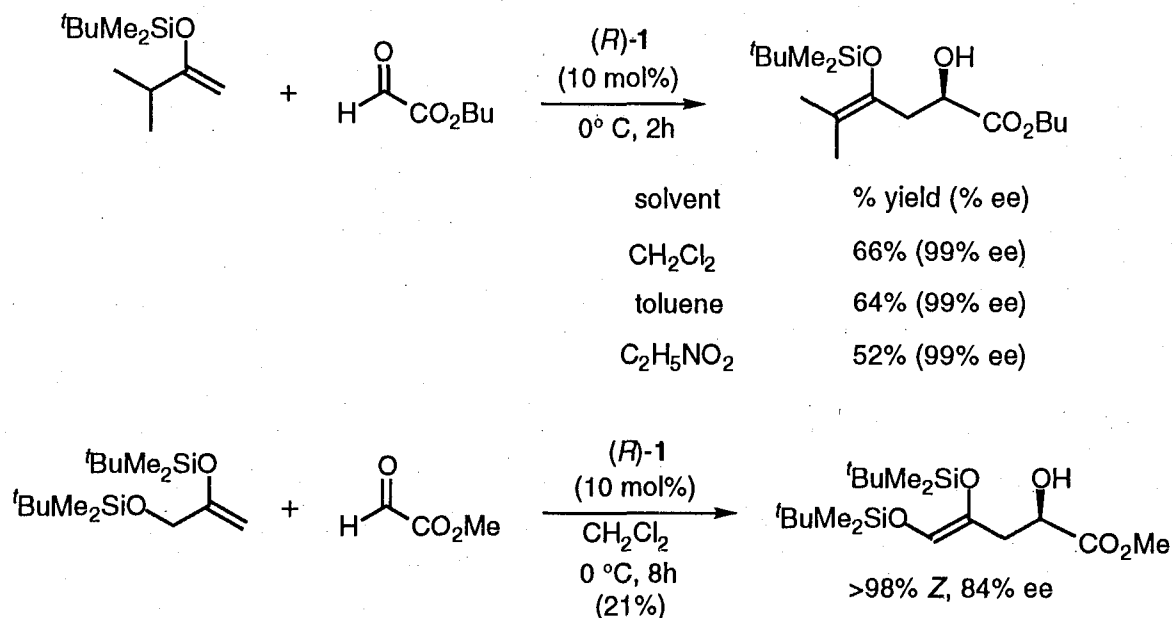


Fig. 2

次に、(Z)-オレフィン選択性については、アルキル置換基 R^1 が6員環のエカトリアル位を向くためと考えられる。ちなみにこの(Z)（言い換えれば*trans*）-オレフィン選択性はカルボニル-エン反応においては極めて一般的な傾向である²⁾。

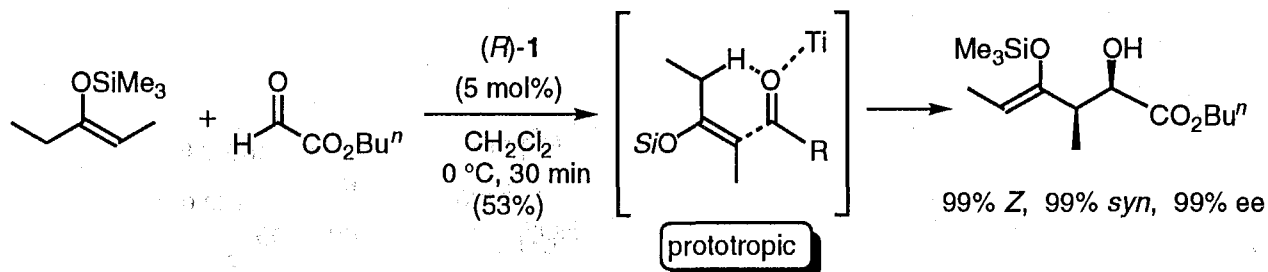
次に、この水素移動エンメカニズムの適用範囲について検討を行なった。すなわち、シリルエノールエーテルをエン体ととらえ、どの程度の水素移動エン反応性を持つエン体まで用いることが可能であるか検討を行なった。その結果、アリル位の水素がより1,5-移動しにくいとされるメチンプロトンを持つ基質や、アルコキシ基を持つ基質に対しても水素移動-エン型で反応が進行することを見いだした。また、用いる溶媒の効果についても検討を行なったが、用いる溶媒の極性にほとんど関係なく、極めて高いエナンチオ選択性で水素移動-エン型の反応生成物のみが得られるという結果を得た(Scheme 14)。

Scheme 14

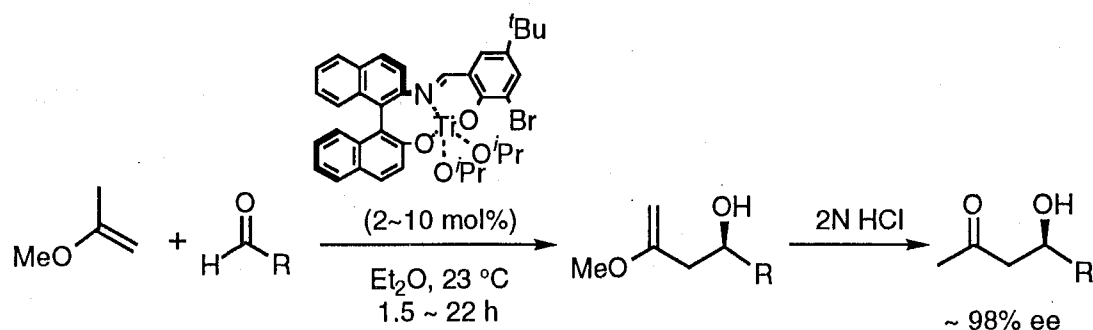


以上のように、アリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルとグリオキシラートを用いて向山アルドール反応を行うと水素移動エン型の生成物が得られることを見だし、向山アルドール反応のメカニズムの一つとしてアリル水素が分子内の1,5-移動する水素移動エンメカニズムの関与を明らかにした(Scheme 15)^{*4}。

Scheme 15



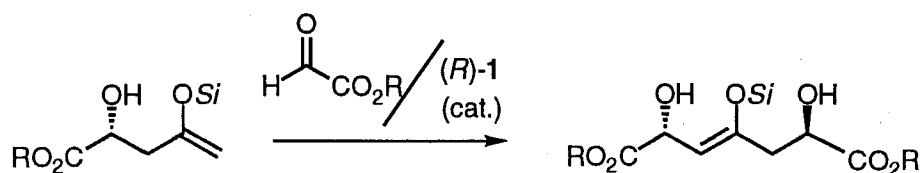
* 4 本研究の発表後、Carreiraらは、キラルなチタン錯体を不斉触媒として、2-メトキシプロペンを用いる水素移動エン型の向山アルドール反応を報告している¹²⁾。この場合にも水素移動エン型の生成物を塩酸で処理することにより β -ヒドロキシケトンを高エナンチオ選択性で得たと報告している。



4-3 双方向向山アルドール反応

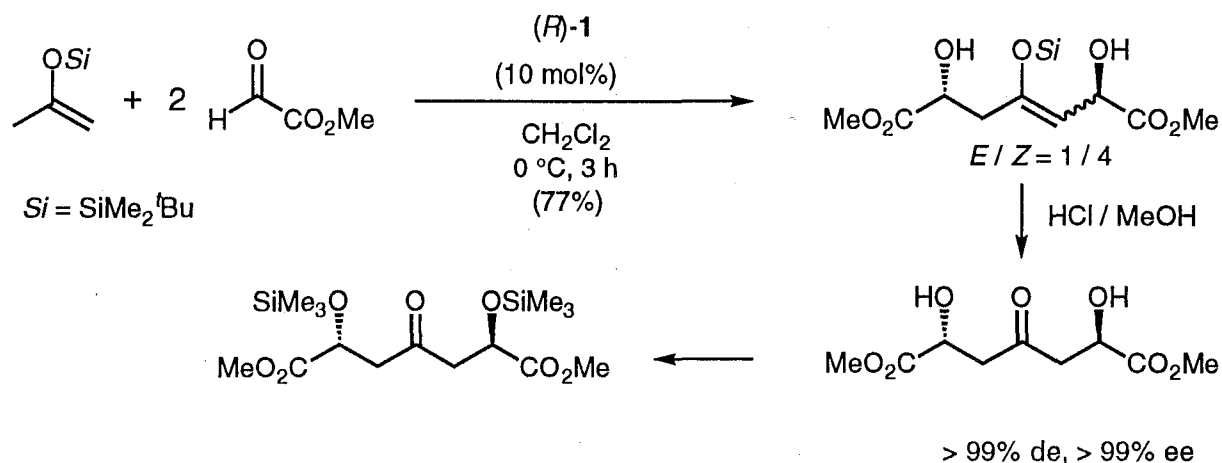
前節では、ケトンシリルエノールエーテルを用いる水素移動エン型の向山アルドール反応について述べた。その際、得られる生成物は依然としてシリルエノールエーテルの形をしていることから、もう1当量のアルデヒドと反応が可能であろうと考えた(Scheme 16)。

Scheme 16



そこで、実際にアセトン由来のシリルエノールエーテルに対し、2当量のメチルグリオキシラートを加えて反応を行うとシリルエノールエーテルに対し双方向に反応が進行した生成物が収率良く得られた。得られた生成物を塩酸で加水分解処理するとC₂対称の生成物へと導くことができた(Scheme 17)。

Scheme 17



次に、得られた生成物の立体化学について調べてみた。双方向反応生成物には1つの二重結合と2つの不斉点が存在する。まず、オレフィンのE/Zは、5位のアリル炭素の¹³C NMRケミカルシフトから、立体圧縮効果に基づいて低磁場側にある主生成物をZ体と決定した。その結果、E/Z選択性は1:4であることが分かった(Fig. 3)。

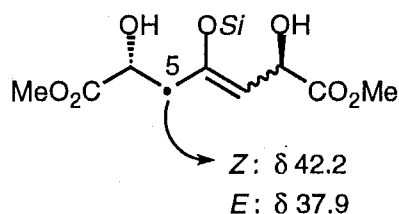
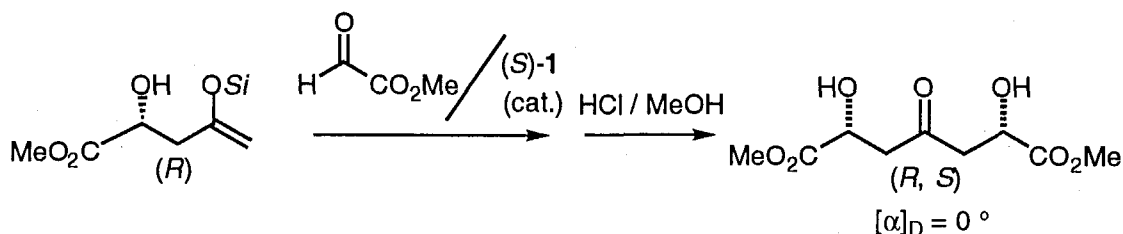


Fig. 3

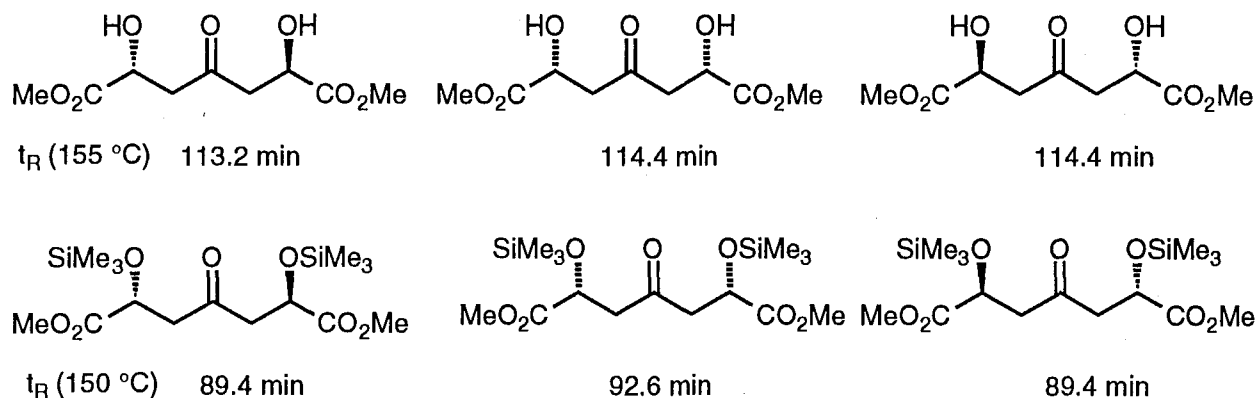
次に、2つの不斉点の立体配置は以下のように決定した。加水分解後に得られる可能な異性体は、(R, R), (S, S)のdl体、(R, S)のmeso体の3種であるが、(R)-チタン錯体を用いると(R)-体の1方向生成物が得られることが分かっているので2つ目の不斉点の絶対配置も(R)配置であり、(R, R)-体が主生成物であろうと予想がつく。実際、(R)-体の1方向生成物に対し(S)-体のチタン錯体で反応を行うと、旋光度が0度のもの、すなわちmeso体である(R, S)-体が予想通り得られ、先の(R, R)-体とは異なっていることを¹H NMRにより確認した(Scheme 18)。

Scheme 18



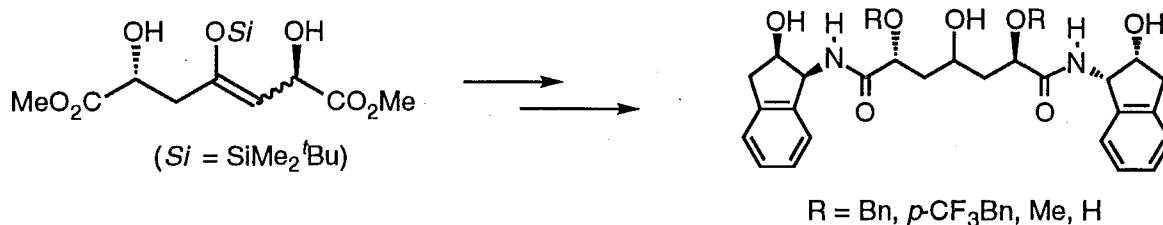
さらに、(S, S)-体も別途合成し、ジヒドロキシ体およびジシロキシ体に対し、キラルガスクロマトグラフィー分析を行った結果、dl:meso(RR, SS:RS)比、エナンチオ選択性ともに>99:<1という極めて高い選択性で(R, R)-体が得られていることが明らかとなった。

chiral capillary GLC (CP-Cyclodextrin-B2,3,6-M-19, 25m) analysis



さらに、この双方向向山アルドール反応の極めて高い立体選択性と得られた生成物が疑C₂対称性を有しており、しかもシリルエノールエーテルという形で保護されていることを利用してC₂対称性のHIVプロテアーゼ阻害剤¹³⁾へと誘導を試みたが、詳細は当研究室の長島がすでに報告している¹⁴⁾のでここでは述べない(Scheme 19)。

Scheme 19



前節までにアリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルとグリオキシラートを用いて向山アルドール反応を行うと水素移動エン型で反応が進行することを明らかにした。本節では、ab-initio分子軌道計算を用いて水素移動エン型の反応遷移状態の計算を行い、2章で求めたケイ素移動エン型の反応遷移状態と比較し、どのような場合に反応が水素移動-エン型で進行して、どのような場合に反応がケイ素移動エン型で進行するのか考察を行うことにした。

アセトンのトリヒドロシリルエノールエーテルとホルムアルデヒド、生成物としては、今回は水素移動エン型とケイ素移動エン型の2つの遷移状態が考えられるので、 β -ヒドロキシシリルエノールエーテルと β -シロキシケトンの2つを仮定し計算を行った。計算は2章の場合と同様に行った。その結果、水素移動エン型の遷移状態が得られてきた(Fig. 4)。この遷移状態において生成する炭素-炭素結合の長さは1.586Å、生成する酸素-ケイ素結合の長さは1.393Åといずれも短く、このことから水素移動エン反応ではsynchronousな結合交換が起こっていると考えられる。また、水素移動エン型の遷移状態に加え当然ながらケイ素移動エン型の遷移状態も得られてきた。双方の遷移状態のエネルギー差をみると若干ながら水素移動エン型の遷移状態の方が有利であった。しかしながら双方の遷移状態にはそれほど大きなエネルギー差は無く、用いるシリルエノールエーテルのシリル基のかさ高さやアルデヒドによって反応形式が水素移動かケイ素移動いずれかに決まるのではないかと考えられた(Scheme 20)。

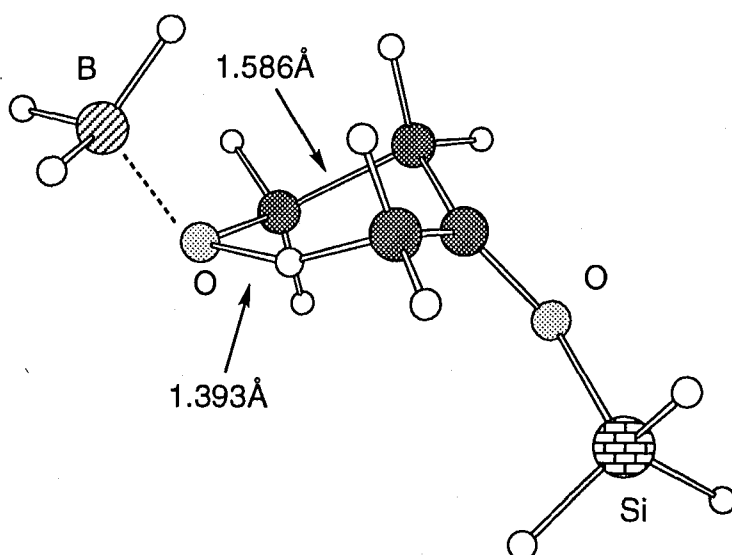
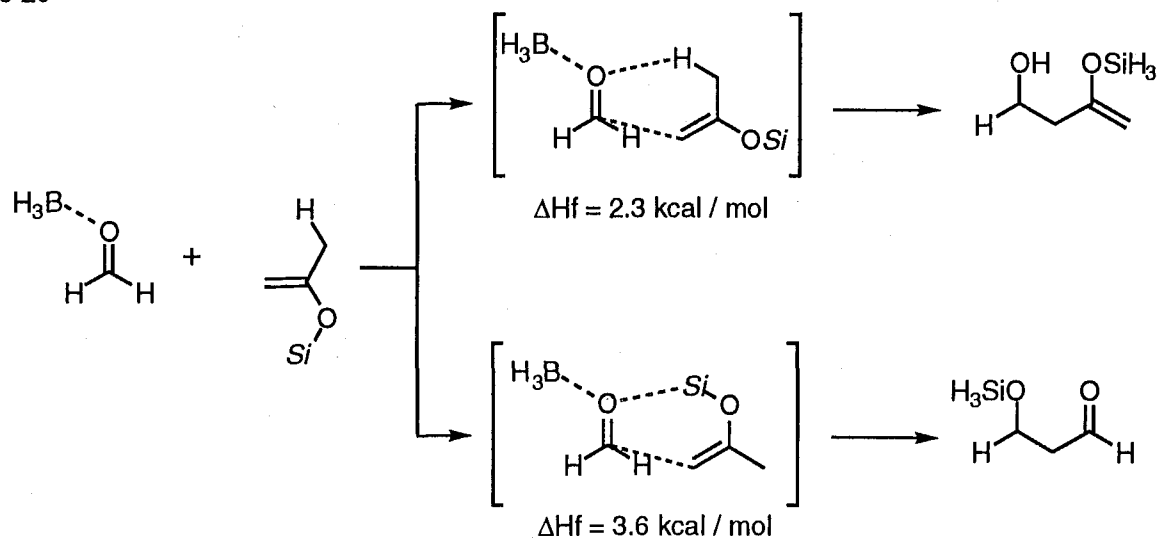


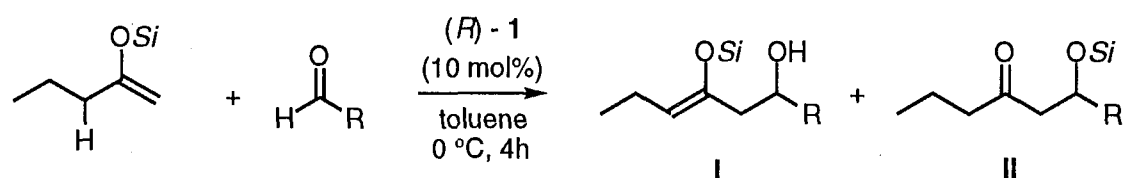
Fig. 4

Scheme 20



そこで、メチルプロピルケトン由来のシリルエノールエーテルを用いて、アルデヒド、シリル基を変えて反応を種々検討した(Scheme 21)。

Scheme 21

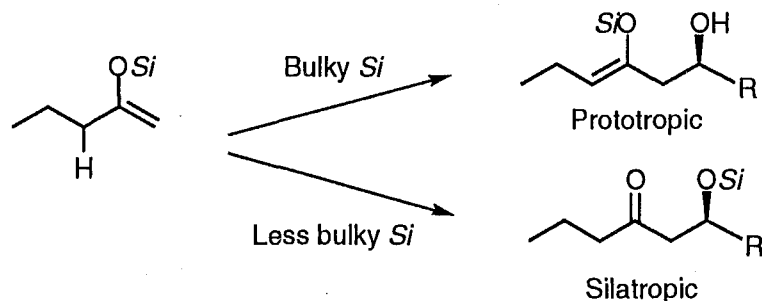


entry	RCHO	Si	I (% ee)	II (% ee)
1		SiMe ₃	—	49% (89% ee)
2		SiMe ₂ ^t Bu	57% (92% ee)	—
3		SiMe ₃	—	36% (85% ee)
4		SiMe ₂ ^t Bu	—	—
5		SiMe ₃	—	34% (42% ee)
6		SiMe ₂ ^t Bu	—	—
7		SiMe ₃	67% (>99% ee)	—
8		SiMe ₂ ^t Bu	72% (>99% ee)	—

その結果、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いた場合、*tert*-ブチルジメチルシリルエノールエーテルを用いた場合には、同様に水素移動エン型で反応が進行した(entry 1)。その生成物の立体選択性は、グリオキシラートの場合と同様に高いZ選択性であり、またエナンチオ選択性も92% eeと高いものであった。次に、トリメチルシリルエノールエーテルを用いた場合には、 β -シロキシケトン体が得られた(entry 2)。さらに、アルデヒドとして脂肪族のアルデヒドや、芳香族のアルデヒドを用い、トリメチルシリルのシリルエノールエーテルを用いた場合にも β -シロキシケトン体を得た(entries 3 and 5)。しかしながら、*tert*-ブチルジメチルシリルのシリルエノールエーテルを用いた場合には反応性が不十分であったためか、反応生成物が得られなかった(entries 4 and 6)。

ここで得られた β -シロキシケトン体は2章と同様にケイ素移動エン型で反応が進行した生成物であると考えられる。以上の結果より、反応が水素移動、ケイ素移動いずれで進行するかは、まずシリル基のかさ高さに依存することが見いだされた。すなわち、シリル基としてかさ高い*tert*-ブチルジメチルシリル基を用いると反応が水素移動エン型で、かさ高くないトリメチルシリル基を用いると反応がケイ素移動エン型で進行することが明らかになった。言い換えれば、かさ高くない移動しやすいシリル基の場合にはシリル基が速やかに1,5-移動し、かさ高く移動しにくいシリル基の場合には、シリル基ではなく今度はアリル水素が1,5-移動するということである(Scheme 22)。

Scheme 22



一方、グリオキシラートを用いた場合にはシリルエノールエーテルのかさ高さによらずに水素移動エン型で反応が進行している(entries 7 and 8)が、これはアルデヒドのLUMOエネルギー準位を基に以下のように説明可能である。種々のアルデヒドに対して仮想ルイス酸としてH⁺を配位させたものをPM3¹⁵計算を行いそれらのLUMOのエネルギー準位を比較した。その結果、グリオキシラートのLUMOの値が他のアルデヒドに比べかなり低い値を示していることが明らかになった(Fig. 5)。低いLUMOエネルギーを有するアルデヒドはエン体のHOMOと相互作用しやすく、その結果反応が協奏的に進行しやすい。すなわち、グリオキシラートを用いて反応を行った場合には、シリル基のかさ高さによらずにsynchronousに反応が進行する水素移動エン型で進行するものと考えられる。

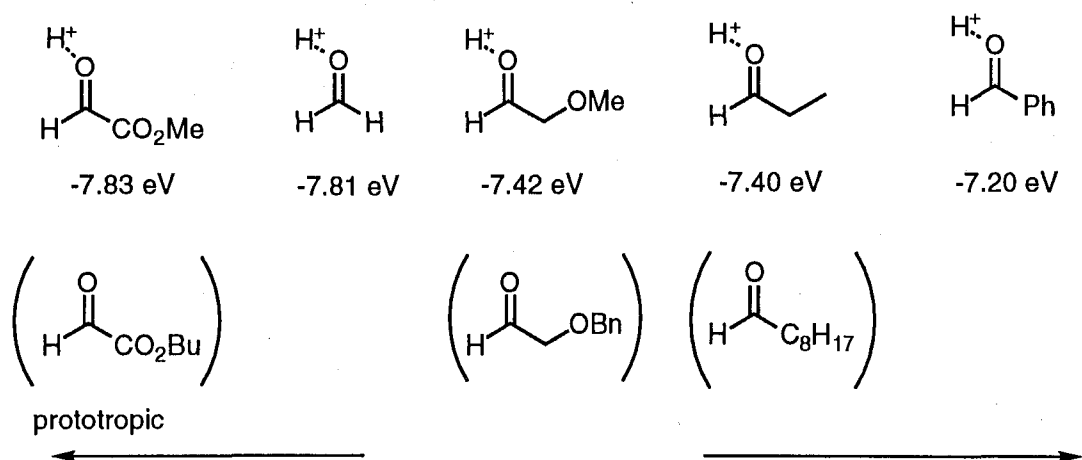
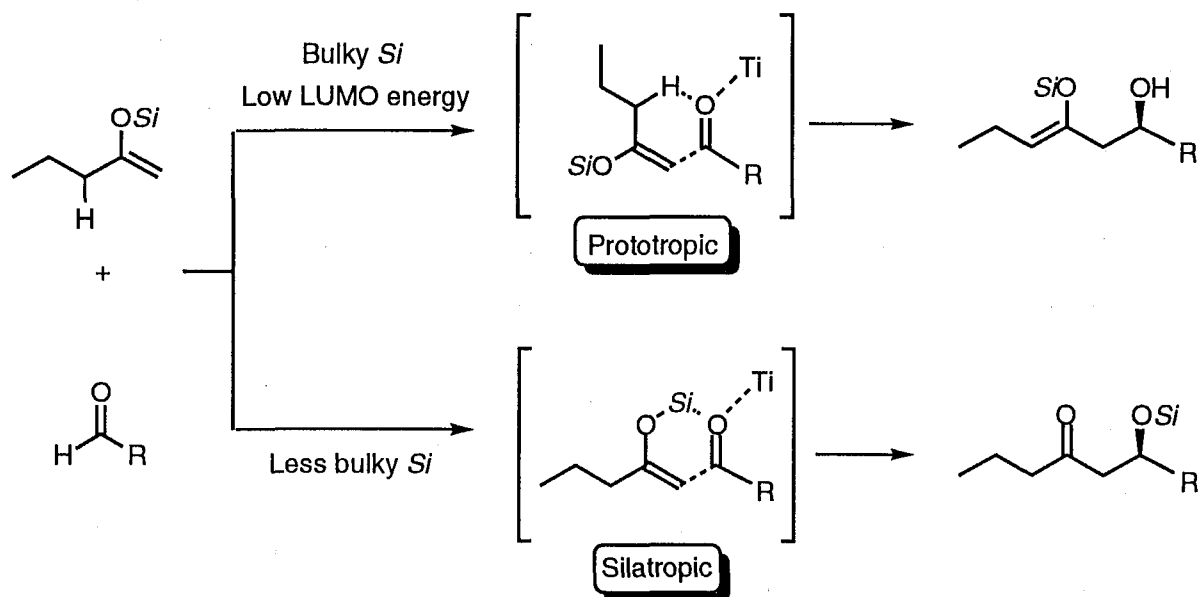


Fig. 5

以上の結果をまとめると、アリル水素を持つケトンシリルエノールエーテルをもちいて向山アルドール反応を行うと、反応経路として水素移動エン型とケイ素移動エン型の2つが存在し、いずれの経路で反応するかは用いるケトンシリルエノールエーテルのシリル基のかさ高さとアルデヒドのLUMOエネルギーに依存し、かさ高いシリル基を持つケトンシリルエノールエーテルおよび低いLUMOエネルギーを持つアルデヒドを用いた場合には反応が水素移動エン型で進行し、かさ高くないシリル基を持つケトンシリルエノールエーテルを用いた場合には反応がケイ素移動エン型で進行することが明らかとなった(Scheme 23)。

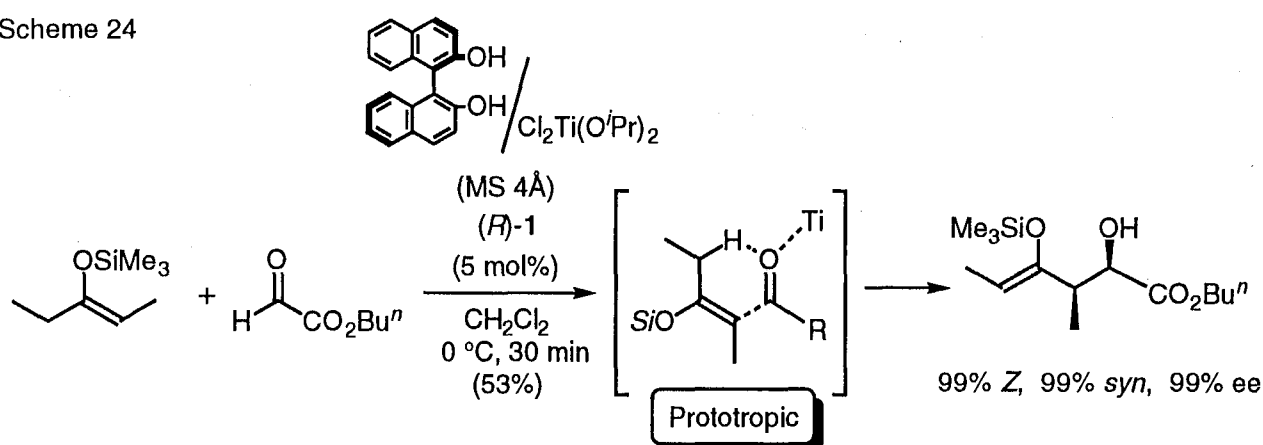
Scheme 23



本章では、アリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルを用いた向山アルドール反応の不斉触媒化について検討を行った。

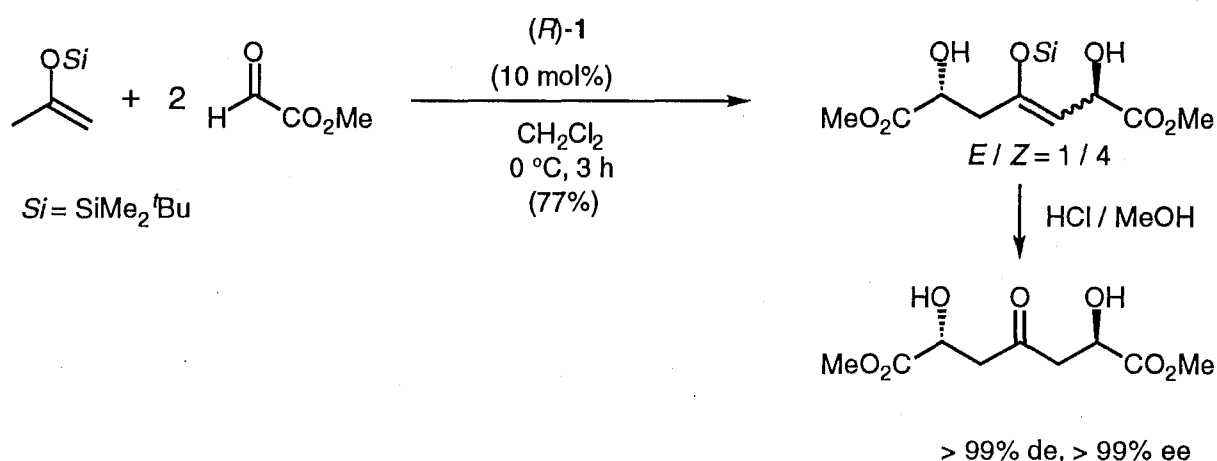
まず、グリオキシラートを用いて反応を行ったところ、水素移動エン反応生成物のみが得られた。これは向山アルドール反応において、エン反応型の反応メカニズムすなわち、水素移動エンメカニズムが存在することを明らかにしたものである(Scheme 24)。また、得られた生成物の立体化学は用いるシリルエノールエーテルに幾何配置によらず、極めて高い*Z,syn*選択性であり、エナンチオ選択性も極めて高いものであった。この立体選択性は環状の遷移状態モデルを用いて説明できることも明らかにした。

Scheme 24



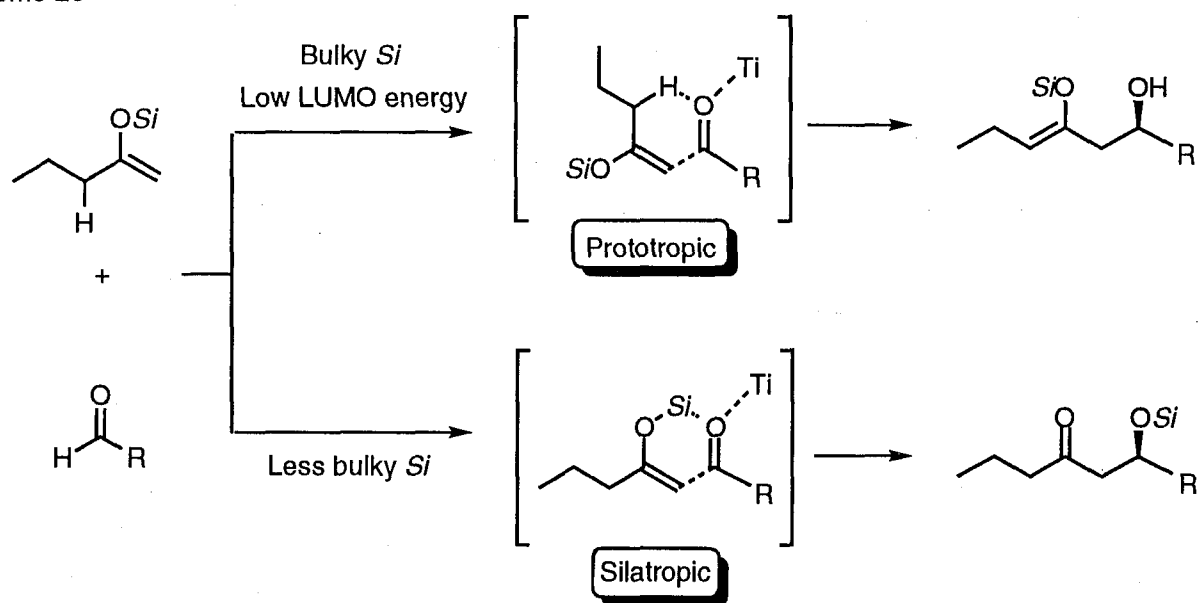
また、アセトン由来のケトンシリルエノールエーテルを用い 2 当量のグリオキシラートと反応を行うと、反応が連続的かつ双方向に進行した生成物を極めて高いジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で得られることも明らかにした(Scheme 25)。

Scheme 25



さらに、ケトンシリルエノールエーテルのシリル基および、アルデヒドを変え種々検討を行った結果、反応経路として水素移動エン型とケイ素移動エン型の2つが存在することが明らかになった。いずれの経路で反応するかは用いるケトンシリルエノールエーテルのシリル基のかさ高さやアルデヒドのLUMOエネルギーに依存し、かさ高いシリル基を持つケトンシリルエノールエーテルおよび低いLUMOエネルギーを持つアルデヒドを用いた場合には反応が水素移動エン型で進行し、かさ高くないシリル基を持つケトンシリルエノールエーテルを用いた場合には反応がケイ素移動エン型で進行することが明らかとなった(Scheme 26)。

Scheme 26



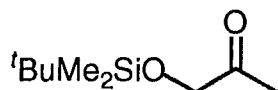
References for Chapter 4.

- 1 Kita, Y.; Tamura, O.; Tamura, Y. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1986**, *44*, 1118.
- 2 Reviews on ene reactions:
 - (a) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
 - (b) Snider, B. B. in "*Comprehensive Organic Synthesis*"; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: London, 1991; Vols. 2 and 5.
 - (c) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476.
 - (d) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556.
- 3 Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2789.
- 4 Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Hirayama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**
 - (a) Schreiber, S. L. *Chemica Scripta* **1987**, *27*, 563.
 - (b) Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9.
 - (c) Magnuson, S. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167.
- 6 Shoda, H.; Nakamura, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6284.
- 7 Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4924.
- 8
 - (a) Kusumi, T.; Ohtani, I.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4731.
 - (b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godelski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
- 9
 - (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940.
 - (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.
- 10 Pandit, U. K.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3901.
- 11 Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6305.
- 12 Carreira, E. M.; Lee, W.; Singer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649.
- 13
 - (a) Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.
 - (b) Erickson, J. et al. *Science* **1990**, *249*, 527.
 - (c) Bone, R.; Vacca, J. P.; Anderson, P. S.; Holloway, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9382.
- 14 Nagashima, M. Mr. Thesis Chap. 2
- 15 Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.

Experimental Section for Chapter 4.

Preparation of Substituted Ketone.

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]acetone.



To a solution of 1-hydroxyacetone (2.22 g, 30 mmol) and imidazole (4.08 g, 60 mmol) in DMF (30 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.97 g, 33 mmol) at room temperature. After stirring for 24 h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with water and brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (105 °C / 40 mmHg) to give 1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]acetone in 95 % yield

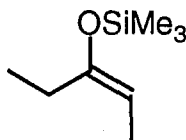
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 4.13 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.6, 18.2, 25.7, 69.6, 209.6.

Preparation of Kenone Silyl Enol Ethers.

3-[(Trimethylsilyl)oxy]-2-pentene.

E-Isomer.



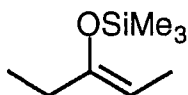
To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. Then the mixture was added 3-pentanone (1.72 g, 20 mmol) at -78 °C and stirred for 30 min, the mixture was added trimethylsilyl chloride (2.61 g, 24 mmol) at that temperature. Then, the mixture was stirred further 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (50 °C /

40 mmHg) to give 3-[(trimethylsilyl)oxy]-2-pentene in 77 % yield (*E* / *Z* = 73 : 27) (procedure **A**).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.17 (s, 9H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.5, 11.8, 24.1, 100.5, 153.3.

Z-Isomer.



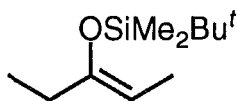
To a solution of (trimethylsilyl)trifluoromethanesulfonate (8.01 g, 36 mmol) and triethylamine (3.13 g, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) was added 3-pentanone (2.58 g, 30 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, the concentrated solution was distilled under reduced pressure (55 °C / 50 mmHg) to give 3-[(trimethylsilyl)oxy]-2-pentene in 71% yield (procedure **B**).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.18 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.02 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.52 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.7, 10.8, 29.6, 101.0, 152.1.

3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentene.

Z-Isomer

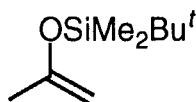


The titled compound was prepared in 85% yield according to the procedure **B**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.13 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.02 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -2.8, 10.8, 11.9, 18.2, 26.0, 29.6, 100.6, 152.9.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propene.



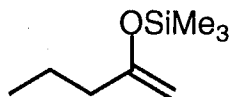
The titled compound was prepared in 85% yield according to the procedure **B**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.15 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 4.04 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.6, 18.1, 22.8, 25.7, 91.3, 156.3.

bp 70 °C / 30 mmHg.

2-[(Trimethylsilyl)oxy]-1-pentene.



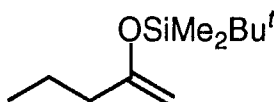
The titled compound was prepared in 66% yield according to the procedure **A**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.3, 13.7, 20.1, 38.7, 90.0, 159.5.

bp 64 °C / 50 mmHg.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-pentene.



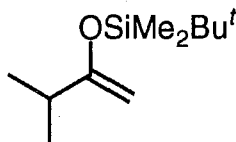
To a solution of diisopropylamine (2.22 g, 22 mmol) in THF (20 ml) at 0 °C was added a 1.6 M hexane solution of *n*-butyllithium (13.8 ml, 22 mmol) and stirred for 20 min at that temperature. Then the mixture was added 2-pentanone (1.72 g, 20 mmol) at -78 °C and stirred for 30 min, the mixture was added a THF (10ml) solutions of HMPA (6.9 ml) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.93 g, 26 mmol) at that temperature. Then the mixture was stirred further 30 min, the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was poured into a solution of hexane (80 ml) and water (40 ml). The organic layer was washed with water and brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure,

the concentrated solution was distilled under reduced pressure (77 °C / 10 mmHg) to give 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-pentene in 63 % yield (procedure **C**).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.16 (s, 6H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.4, 13.8, 18.3, 20.2, 25.9, 38.8, 89.7, 159.5.

2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methyl-1-butene.



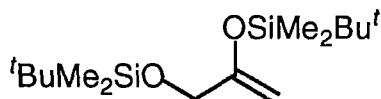
The titled compound was prepared in 85% yield according to the procedure **C**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.16 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.22 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 4.01 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.8, 18.1, 20.5, 25.7, 34.8, 86.7, 165.2.

bp 70 °C / 20 mmHg.

2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propene.



The titled compound was prepared in 55% yield according to the procedure **C**.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.16 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.40 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.1, -4.4, 18.3, 18.6, 25.8, 26.1, 64.1, 88.9, 157.9.

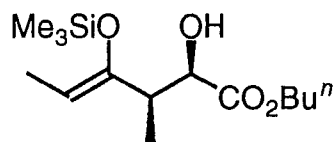
bp 100 °C / 0.1 mmHg.

Typical Procedure for the (*R*)-BINOL-Derived Titanium Complex Catalyzed Aldol-type Reactions with Ketone Silyl-Enol-Ethers: Butyl *syn*-2-Hydroxy-3-methyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-hexenoate.

To a solution of chiral titanium complex (*R*)-1 (21.6 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), was added (*Z*)-3-[(trimethylsilyl)oxy]-2-pentene (157 mg, 1 mmol) and sequentially a solution of freshly distilled butyl glyoxylate (130 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO₃ (10 mL) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 mL). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Separation by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 15 : 1) gave butyl 2-hydroxy-3-methyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-hexenoate in 63% yield (181 mg, 0.63 mmol).

IR (neat) 3510, 2960, 1730, 1460, 1260, 1060, 840, 760 cm⁻¹.

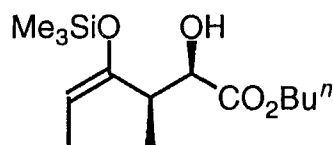
Z-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.20 (s, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.52 (dq, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (dd, *J* = 2.7, 5.4 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 0.7, 11.1, 13.7, 13.7, 19.1, 30.7, 43.4, 65.5, 71.4, 103.5, 151.0, 174.6.

E-Isomer.



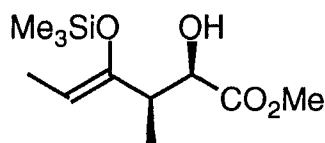
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -0.2, 11.7, 14.1, 14.1, 19.3, 30.7, 36.2, 64.6, 72.6, 103.1, 152.2, 174.6.

Methyl *syn*-2-Hydroxy-3-methyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-hexenoate.

IR (neat) 3510, 2960, 1740, 1460, 1260, 1060, 840, 760 cm^{-1} .

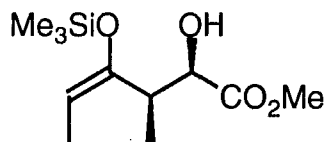
Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.22 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.53 (dq, J = 3.0, 6.9 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (dd, J = 3.0, 5.3 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.7, 11.3, 15.3, 43.5, 52.5, 71.6, 103.6, 150.9, 174.8.

E-Isomer.

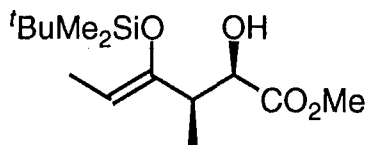


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.56 (m, 1H).

Methyl *syn*-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-3-methyl-4-hexenoate.

IR (neat) 3500, 2960, 1740, 1260, 840, 780 cm^{-1} .

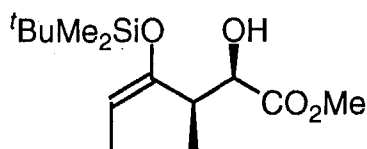
Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.15 (s, 6H), 0.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.72 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -3.8, 11.1, 15.1, 18.4, 25.9, 43.2, 52.6, 71.6, 103.4, 150.7, 174.9.

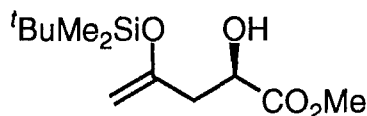
***E*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.51 (q, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -3.6, 11.0, 15.3, 18.3, 25.7, 38.9, 52.1, 73.0, 103.9, 159.3, 174.8.

Methyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-4-pentenoate.

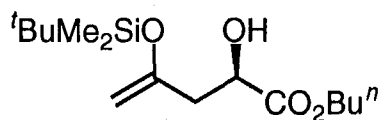


^1H NMR (CDCl_3) δ 0.19 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.39 (dd, J = 7.7, 14.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 4.2, 14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.39 (ddd, J = 4.2, 6.4, 7.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -3.8, 18.3, 25.9, 45.2, 52.6, 68.2, 92.7, 154.7, 174.5.

IR (neat) 3510, 2950, 1740, 1460, 1260, 840, 790 cm^{-1} .

Butyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.19 (s, 6H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 7.8, 14.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 4.2, 14.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.37 (ddd, J = 4.2, 6.3, 7.8 Hz, 1H).

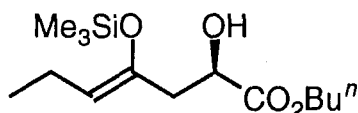
^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.6, -3.5, 13.7, 18.3, 19.1, 25.7, 30.7, 41.9, 65.5, 68.7, 92.9, 154.7, 174.9.

IR (neat) 3510, 2960, 1740, 1460, 1260, 1200, 830, 790 cm^{-1} .

Butyl 2-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-heptenoate.

IR (neat) 3450, 2970, 2360, 1740, 1460, 1260, 850, 760 cm^{-1} .

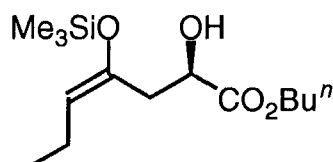
Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.20 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.29 (dd, $J = 8.2, 14.1$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 3.9, 14.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.35 (ddd, $J = 3.9, 6.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.6, 13.7, 14.4, 18.9, 19.2, 30.7, 42.1, 65.4, 68.8, 114.5, 144.8, 174.4.

E-Isomer.



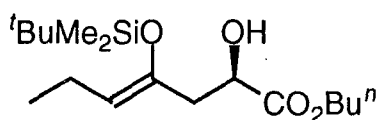
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.3, 14.2, 15.3, 19.2, 20.3, 30.7, 35.8, 65.4, 68.9, 112.3, 146.2, 174.5.

Butyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-4-heptenoate.

IR (neat) 3450, 2970, 2360, 1740, 1460, 1260, 850, 760 cm^{-1} .

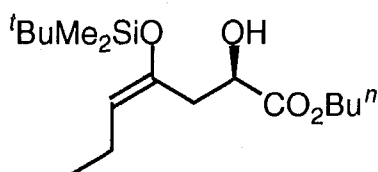
Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.12 (s, 6H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.29 (dd, $J = 8.1, 14.2$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 4.0, 14.2$ Hz, 1H), 2.80 (bs, 1H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H).

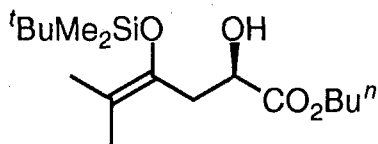
^{13}C NMR (CDCl_3) δ -4.1, 13.7, 14.5, 18.9, 18.9, 25.9, 47.9, 65.4, 68.8, 114.5, 144.8, 174.1.

***E*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

Butyl 4-[(*tert*-butyldimethyl)oxy]-2-Hydroxy-5-methyl-4-hexanoate.

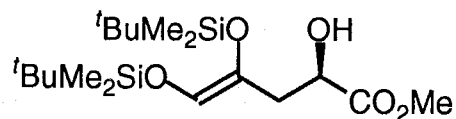


^1H NMR (C_6D_6) δ 0.23 (s, 6H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.23 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 4.6, 14.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 8.0, 14.8$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.62 (ddd, $J = 4.6, 6.8, 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (C_6D_6) δ -3.7, 13.9, 18.7, 19.4, 26.3, 31.0, 38.4, 65.4, 69.8, 113.5, 140.7, 175.5.

IR (neat) 3520, 2960, 1730, 1470, 1260, 1170, 840, 780 cm^{-1} .

Methyl (Z)-4,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-4-pentenoate.

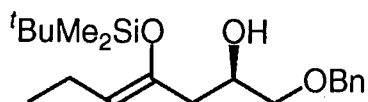


^1H NMR (CDCl_3) δ 0.13 (s, 6H), 0.16 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 2.16 (dd, $J = 7.7, 14.5$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 4.1, 14.5$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.36 (ddd, $J = 4.1, 6.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -5.3, -4.5, 18.2, 18.3, 25.8, 25.9, 38.1, 52.3, 69.6, 124.4, 145.6, 174.0.

IR(neat) 3520, 2960, 1680, 1260, 1140 cm^{-1} .

(Z)-1-Benzoyloxy-4-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-hepten-2-ol.

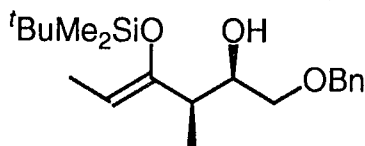


^1H NMR (C_6D_6) δ 0.12 (s, 6H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.99(m, 2H), 2.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 6.6, 14.1$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 6.8, 14.1$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (C_6D_6) δ -3.9, 14.5, 18.4, 18.9, 25.9, 41.2, 68.2, 73.4, 73.7, 113.5, 127.7, 128.4, 138.1, 145.9.

IR (neat) 3430, 2960, 1460, 1140, 760, 690 cm^{-1} .

***syn*-(Z)-1-Benzoyloxy-5-hydroxy-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methyl-4-hexene-2-ol.**

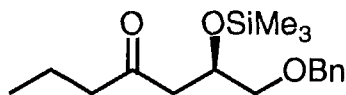


^1H NMR (C_6D_6) δ 0.10 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.09 (bs, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 7.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 5.0, 9.3$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.20 (m, 5H).

^{13}C NMR (C_6D_6) δ -3.0, 11.7, 14.1, 18.3, 26.5, 43.6, 72.4, 73.4, 73.7, 102.8, 127.7, 128.8, 149.5.

IR (neat) 3450, 2970, 1460, 740 cm^{-1} .

1-Benzyloxy-2-[(trimethylsilyl)oxy]-4-heptanone.

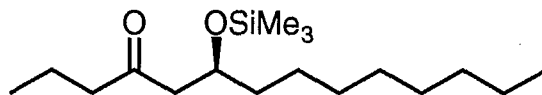


^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.56 (dd, $J = 4.9, 15.6$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 7.4, 15.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 5.3, 9.8$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.4, 13.9, 17.1, 46.5, 47.6, 68.1, 73.3, 74.2, 127.6, 128.3, 138.2, 209.3.

IR (neat) 2970, 1740, 1460, 1090, 740 cm^{-1} .

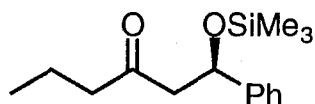
6-[(Trimethylsilyl)oxy]-4-tetradecanone.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.20 ~ 1.45 (m, 14H), 1.59 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.59 (dd, $J = 7.5, 15.3$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.5, 13.9, 14.3, 17.1, 22.3, 22.8, 25.7, 29.2, 29.8, 32.0, 38.0, 46.6, 50.5, 69.3, 202.8.

1-[(Trimethylsilyl)oxy]-1-phenyl-3-hexanone.



^1H NMR (CDCl_3) δ -0.05 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.58 (m, 2H), 2.34 (td, J = 7.1, 17.0 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 7.1, 17.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 3.9, 15.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 9.1, 15.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 3.9, 9.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 0.2, 13.9, 17.0, 46.5, 53.5, 71.6, 125.4, 128.1, 134.4, 192.2.

Aldol-type Reaction Promoted by (*p*-Br-PhO) $_2\text{TiCl}_2$: Butyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-Hydroxy-3-Methyl-4-hexenoate.

To a solution of (*p*-Br-PhO) $_2\text{TiCl}_2$ (92 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml), was added (*Z*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentene (173 mg, 1 mmol) and sequentially a solution of freshly distilled butyl glyoxylate (130 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) at 0 °C. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO_3 (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Separation by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 15 : 1) gave butyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-hydroxy-3-methyl-4-hexenoate in 44% yield (133 mg, 0.44 mmol).

Aldol-type Reaction Promoted by Me_3Al : Butyl 2-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-heptenoate.

To a solution of 2-[(trimethylsilyl)oxy]-1-pentene (157 mg, 1 mmol) and sequentially a solution of freshly distilled butyl glyoxylate (130 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added 1 *N* hexane solution of Me_3Al (1ml, 1 mmol) at 0 °C. After stirring for 4h at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO_3 (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the

filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Separation by silica gel chromatography (hexane/ AcOEt = 15 : 1) gave butyl 2-hydroxy-4-[(trimethylsilyl)oxy]-4-heptenoate in 72% yield (207 mg, 0.72 mmol).

Typical Procedure for Desilylation of Silyl Enol Ethers and β -Siloxy Ketones.

To a solution of silyl enol ether product or β -siloxy ketone (20 ~ 30 mg) in MeOH (2 ml) was added 10% HCl / MeOH (2 ~ 3 drops). After stirring for 5 min, the resultant mixture was evaporated under reduced pressure and separated by silica gel chromatography (hexane / AcOEt = 10 : 1) gave the ketone in quantitative yield.

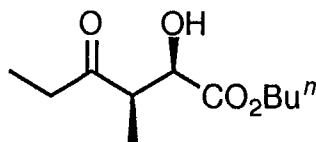
Butyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-oxohexanoate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +5.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (98% *syn*, 99% ee).

IR (neat) 3500, 2970, 1730, 1460, 1260, 760 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, calcd. 216.1362, found. 216.1368.

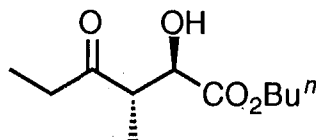
syn-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (dq, J = 3.9, 7.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 3.9, 4.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.6, 10.8, 13.7, 19.1, 30.6, 34.2, 49.2, 65.9, 71.2, 173.5, 211.8.

anti-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 3.04 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.5, 13.1, 15.3, 19.0, 30.5, 34.8, 49.1, 65.6, 72.8, 173.5, 211.7.

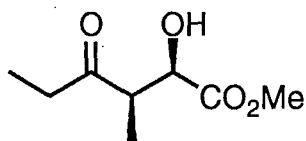
Methyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-oxohexanoate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.5^\circ$ (c 1.1, CHCl_3) (98% *syn*, 99% ee).

IR (neat) 3510, 2960, 1720, 1260, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$, calcd. 174.0892, found. 174.0886.

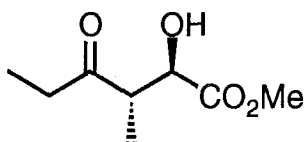
***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.55 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.94 (qd, $J = 3.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.12 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.0, 11.5, 34.8, 49.6, 53.8, 71.8, 174.4, 212.6.

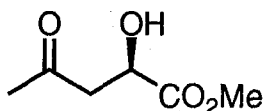
***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (qd, $J = 4.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.0, 13.9, 35.3, 49.4, 51.3, 73.5, 174.3, 212.6.

Methyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.



$[\alpha]_D^{26} +4.3^\circ$ (c 1.1, CHCl_3) (>99% ee).

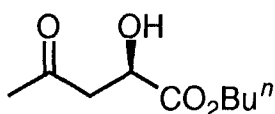
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.94 (bs, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.48 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 30.7, 46.9, 52.9, 67.1, 174.9, 206.3.

IR (neat) 3500, 2960, 1730, 1250, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$, calcd. 146.0579, found. 146.0587.

Butyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.



$[\alpha]_D^{26} +2.7^\circ$ (c 1.1, CHCl_3) (>99% ee).

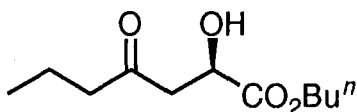
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 6.0, 17.3$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 4.1, 17.3$ Hz, 1H), 3.21 (br, 1H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 4.1, 6.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 19.1, 30.5, 30.6, 46.9, 65.8, 67.0, 173.8, 206.1.

IR (neat) 3500, 2960, 1720, 1370, 1260, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$, calcd. 188.1049, found. 188.1052.

Butyl 2-Hydroxy-4-oxoheptanoate.



$[\alpha]_D^{25} +5.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (>99% ee).

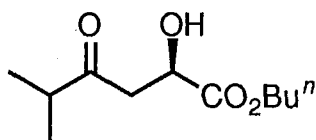
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.67 (br, 1H), 2.85 (dd, $J = 6.0, 17.3$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 4.5, 17.3$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 4.5, 6.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 17.0, 19.1, 30.6, 30.6, 45.4, 46.0, 65.8, 67.1, 173.9, 208.5.

IR (neat) 3470, 2970, 1720, 1460, 1260, 760 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, calcd. 216.1362, found. 216.1354.

Butyl 2-Hydroxy-5-methyl-4-oxohexanoate.



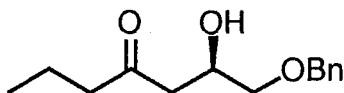
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.1^\circ$ (c 1.3, CHCl_3) (99% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.60 (sep, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 5.6, 17.5$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 4.3, 17.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.47 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.6, 17.7, 17.8, 18.9, 30.5, 41.3, 45.6, 65.7, 67.3, 174.7.

IR (neat) 3500, 2970, 1720, 1470, 1220, 1110, 760 cm^{-1} .

1-Benzyloxy-2-hydroxy-4-oxoheptanone.



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (92% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.53 (br, 1H), 2.59 (dd, $J = 5.0, 17.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 7.2, 17.1$ Hz, 1H), 3.45 (dd, 5.8, 9.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 4.8, 9.5$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 17.1, 45.7, 67.0, 73.3, 127.8, 128.5, 132.9, 211.0.

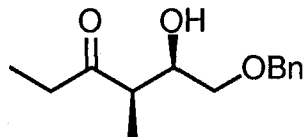
IR (neat) 3430, 2960, 1740, 1460, 1140, 760, 690 cm^{-1} .

6-Benzyloxy-5-hydroxy-4-methyl-3-hexanone.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -4.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (92% *syn*, 85% ee).

IR (neat) 3450, 2960, 1740, 1460, 1110, 760, 690 cm^{-1} .

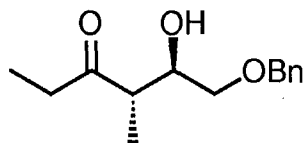
***syn* Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 6.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 4.9, 9.5$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.6, 11.7, 35.4, 47.7, 70.7, 71.6, 73.5, 127.9, 128.5, 137.8, 215.2.

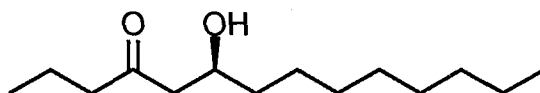
***anti* Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 4.1, 9.3$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 7.7, 14.2, 72.5, 73.7, 75.3.

6-Hydroxy-4-tetradecanone.



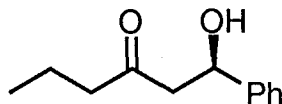
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (86% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 ~ 1.44 (m, 14H), 1.61 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 8.8, 17.4$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 3.0, 17.4$ Hz, 1H), 2.74 (br, 1H), 4.02 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.8, 14.3, 17.2, 22.8, 25.6, 29.4, 29.7, 32.0, 36.6, 45.6, 49.1, 67.7, 212.2.

IR (neat) 3420, 2960, 1700, 1470, 1100, 1030 cm^{-1} .

1-Hydroxy-1-phenyl-3-hexanone.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J = 3.8, 17.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 8.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 3.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.9, 17.2, 45.7, 51.1, 70.0, 125.6, 128.5, 142.7, 211.3.

IR(neat) 3500, 2960, 1720, 1460, 1110, 760, 690 cm^{-1} .

Determination of the Absolute Configurations of the Products: Methyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate: Ozonolysis of Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-4-pentenoate.

A stream of ozone was bubbled into a solution of the methyl 2-hydroxy-4-methyl-4-pentenoate in MeOH at -78°C until the color of the solution was turned pale blue. After removal of excess ozone by bubbling of dry nitrogen gas, dimethyl sulfide (1 mL) was added to the mixture, which was then warmed to room temperature. After evaporated under reduced pressure, the residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure followed by chromatographic separation by silica gel gave the methyl 2-hydroxy-4-oxovalerate in quantitative yield.

Determination of the Enantiomeric Purities of the β -hydroxy ketone.

The enantiomeric purities of the β -hydroxy ketone were determined by ^1H NMR analysis after conversion to the corresponding (*R*)- and (*S*)-MTPA esters. To the solution of β -hydroxy ketone (10 ~ 15 mg) and pyridine (0.2 ml) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added (*R*)- and (*S*)-MTPA chloride (2 ~ 3 drops) at room temperature. After the reaction was monitored for completion by TLC, the resultant solution was poured into water. Usual work-up followed by short-path column chromatography gave (*R*)- and (*S*)-MTPA ester of the β -hydroxy ketone in quantitative yield.

(*R*)- and (*S*)-MTPA Esters of Butyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-oxohexanoate.

(*R*)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (qd, $J = 4.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.13 (qd $J = 4.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

(*R*)- and (*S*)-MTPA Esters of Methyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-oxohexanoate.

(*R*)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.75 (dd, *J* = 4.2, 7.8 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-oxovalerate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-4-oxoheptanoate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (dd, *J* = 3.7, 17.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 8.2, 17.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.77 (dd, *J* = 3.7, 8.2 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-4-oxoheptanoate.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 4.7, 17.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 7.7, 17.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.72 (dd, *J* = 4.7, 7.7 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-5-methyl-4-oxohexanoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.63 (s, 3H), 4.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 ~ 7.52 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of Butyl 2-Hydroxy-5-methyl-4-oxohexanoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.51 (s, 3H), 4.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.50 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of 1-Benzyloxy-2-hydroxy-4-heptanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 5.5, 17.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 7.4, 17.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.22 ~ 7.55 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of 1-Benzyloxy-2-hydroxy-4-heptanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 5.0, 17.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 8.0, 17.6 Hz, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.22 ~ 7.55 (m, 10H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of 6-Benzyloxy-5-hydroxy-4-methyl-3-hexanone.

(R)-MTPA Ester of *syn* Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.33 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of *syn* Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.34 (m, 10H).

(R)-MTPA Ester of 6-Hydroxy-4-tetradecanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 ~ 1.38 (m, 14H), 1.49 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 4.9, 16.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 7.8, 16.8$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 5.53 (m, 1H), 7.34 ~ 7.59 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of 6-Hydroxy-4-tetradecanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 ~ 1.35 (m, 14H), 1.58 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 4.8, 16.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 8.0, 16.9$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.33 ~ 7.59 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of 1-Hydroxy-1-phenyl-3-hexanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.32 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 6.77 (dd, $J = 3.8, 9.1$ Hz, 1H), 7.10 ~ 7.77 (m, 10H).

(S)-MTPA Ester of 1-Hydroxy-1-phenyl-3-hexanone.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.38 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 3.9, 9.1$ Hz, 1H), 7.09 ~ 7.78 (m, 10H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 4,5-bis[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-2-Hydroxy-4-pentenoate.

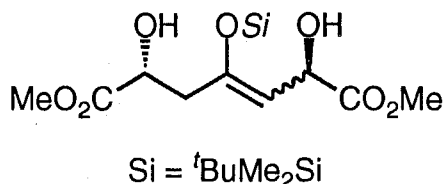
^1H NMR (CDCl_3) δ 3.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.41 (dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.37 ~ 7.65 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of Methyl 4,5-bis[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-2-Hydroxy-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.57 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.42 (dd, $J = 3.5, 8.9$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 7.36 ~ 7.60 (m, 5H).

General Procedure for Tandem and Two-directional Asymmetric Catalytic Mukaiyama-Aldol Reaction: The chiral binaphthol-titanium complex (10 mol%) was dissolved in 6 ml of dry CH_2Cl_2 at room temperature under an Ar atmosphere. After stirring for 7 min at that temperature, to the catalyst solution was added a freshly-distilled methyl glyoxylate (5 mmol) in 2 ml of dried CH_2Cl_2 and the silyl enol ether (2 mmol) at 0 °C. The reaction was completed within 3 h and quenched with saturated NaHCO_3 . The organic layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed with water and brine, and dried over MgSO_4 . The organic layers was filtered through a pad of Celite and florisil and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel gave the two-directional Mukaiyama-aldol product.

Dimethyl (2*R*,6*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,6-dihydroxy-3-heptenedioate.



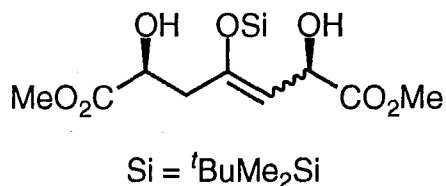
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -97.8 ° (*c* 1.0, CHCl_3) (>99% de, >99% ee); IR (neat) 3374, 1742, 1669, 1259, 1216, 1174, 1104, 1058, 996 cm^{-1} .

Z-Isomer: ^1H NMR (C_6D_6) δ 0.23 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 2.33 (dd, J = 14.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 14.4 Hz, 4.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.41 (ddd, J = 7.9 Hz, 6.5 Hz, 4.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 9.5 Hz, 6.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ -4.1, -3.9, 18.6, 26.0, 42.2, 52.1, 52.2, 66.4, 69.2, 110.0, 152.0, 174.9, 175.6.

E-Isomer: ^1H NMR (C_6D_6) δ 0.20 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 2.63 (dd, J = 14.1 Hz, 3.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.37 (s, 3H),

3.38 (s, 3H), 4.53 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 6.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ -4.6, -4.3, 18.6, 26.2, 37.9, 52.1, 52.2, 68.5, 68.6, 109.0, 153.9, 174.9, 175.6.

Dimethyl (2*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,6-dihydroxy-3-heptenedioate.



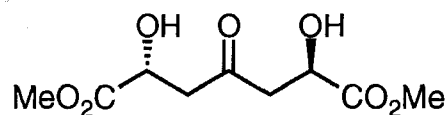
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +7.73^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (82.9% de, >99% ee).

E-Isomer: ^1H NMR (C_6D_6) δ 0.19 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 2.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.2$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ -4.5, -4.4, 18.4, 26.0, 37.8, 52.1, 52.2, 66.4, 68.7, 109.0, 153.9, 174.9, 175.6.

Z-Isomer: ^1H NMR (C_6D_6) δ 0.23 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 2.71 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ -4.5, -4.4, 18.6, 26.3, 42.1, 52.0, 52.1, 52.2, 66.4, 68.9, 109.8, 152.0, 174.9, 175.6.

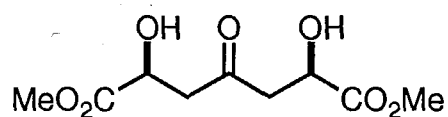
General Procedure for Desilylation: To a solution of the Mukaiyama-aldol product (0.1 mmol) in 1 mL of ether was added 10% HCl-MeOH at room temperature. Removal of the organic solvent *in vacuo* followed by silica gel column chromatography gave the desilylated product.

Dimethyl (2*R*,6*R*)-2,6-Dihydroxy-4-oxoheptanedioate.



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.18^\circ$ (c 0.15, CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃) δ 2.91 (dd, $J = 17.3$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 17.3$ Hz, 3.9 Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 4.50 (dd, $J = 6.4$ Hz, 3.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 46.7, 52.9, 66.8, 173.7, 205.5.

Dimethyl *meso*-2,6-Dihydroxy-4-oxoheptanedioate.



^1H NMR (CDCl₃) δ 2.92 (dd, $J = 17.3$ Hz, 6.2 Hz, 2H), 3.03 (dd, $J = 17.3$ Hz, 4.0 Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.50 (dd, $J = 6.2$ Hz, 4.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 46.7, 52.9, 66.8, 173.7, 205.5.

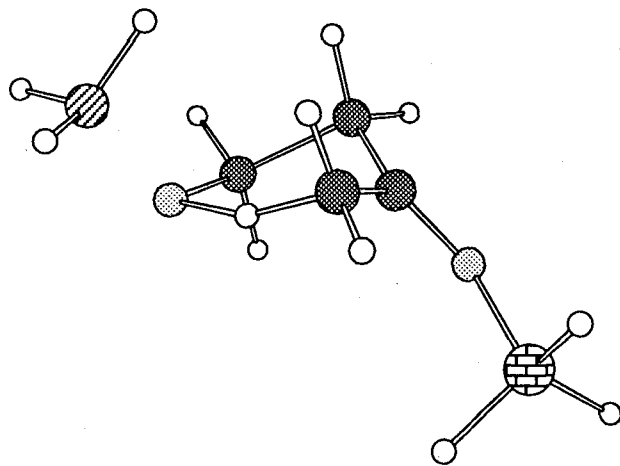
General Method for MO Calculations.

All the MO calculations were performed with a GAUSSIAN92 and GAUSSIAN94 program. The structures of the stationary points without BH_3 were optimized without any geometrical assumptions at the HF/6-31G*, HF/6-311G*, and MP2/6-311G* levels. For the reactions catalyzed by BH_3 the structures were optimized only at the RHF/6-31G* level, and we carried out at the structures thus obtained the energy calculations at the MP2/6-311G* level, in order to obtain better energetics. It was confirmed that the electron correlation effect does not change the structures drastically, by comparing the boat TS structures for prototropic-ene reaction with BH_3 between the RHF/6-31G* and MP2/6-31G* level. Normal coordinate analysis was performed for all stationary points at each level to confirm their nature and to obtain the zero point energy (ZPE). In addition, we followed the intrinsic reaction coordinate (IRC) in order to identify the reactant and product corresponding to each TS.

For discussion of energetics was employed the enthalpy at 0 K, (H), which is the sum of the potential energy and the zero point energy (ZPE). The Gibbs free energy (G) and the entropy(S) at 298.15 K and 1 atm were also evaluated. For the BH_3 catalyzed reaction, these quantities were evaluated from the MP2/6-311G* potential energies and the thermal energy and entropy calculated at the RHF/6-31G* level.

Prototropic-ene Tansition State.

$C_2H_4OSiH_3CH_3 + CH_2O + BH_3$, TS , HF/6-31G*
 HF=-595.9172051 (a.u.)



Cartesian Coordinates

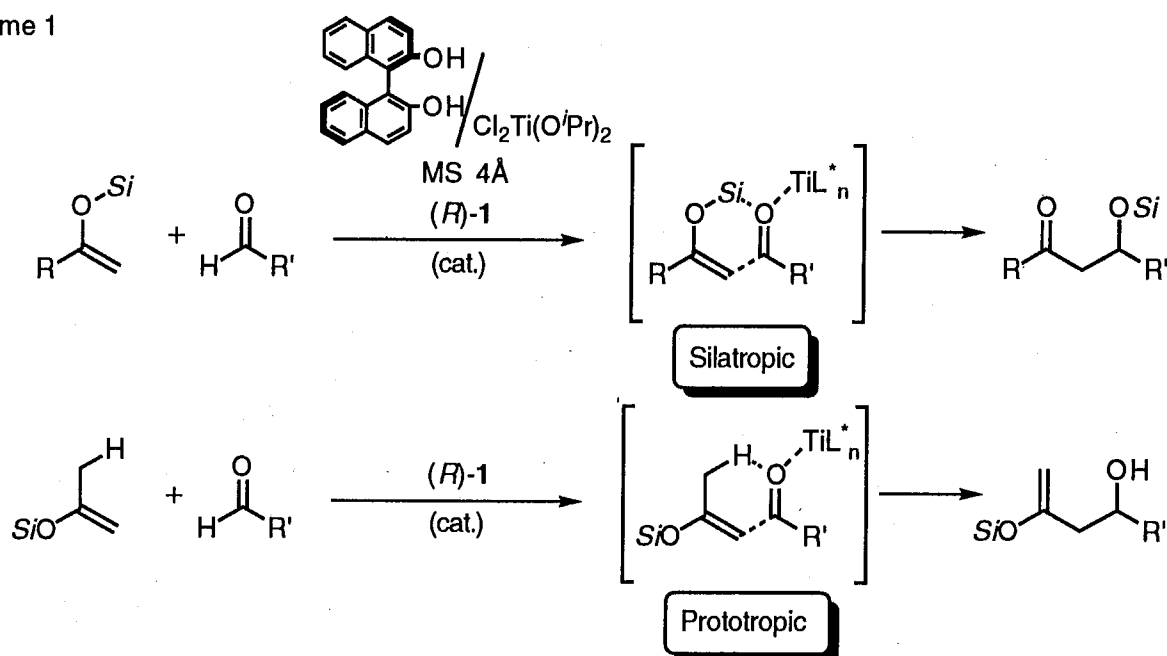
		X	Y	Z
C	1	0.405991	1.484940	-0.967500
C	2	-0.954376	0.811676	-1.426132
C	3	0.927734	0.618927	0.106750
O	4	1.807419	-0.262833	-0.242645
Si	5	2.542480	-1.538239	0.610855
C	6	0.227859	0.592941	1.320511
O	7	-1.753647	0.506302	-0.354752
B	8	-2.739929	1.646973	0.130310
H	9	-0.854340	0.314835	0.691864
H	10	1.094345	1.543991	-1.798767
H	11	0.174026	2.467697	-0.584702
H	12	-1.436432	1.519470	-2.086777
H	13	-0.717926	-0.089615	-1.984283
H	14	3.532242	-2.065475	-0.325943
H	15	1.514160	-2.526093	0.946716
H	16	3.164917	-0.984985	1.817902
H	17	-0.116882	1.549011	1.682602
H	18	0.530655	-0.101593	2.086777
H	19	-2.051941	2.643494	0.349197
H	20	-3.532227	1.841705	-0.767639
H	21	-3.241684	1.216843	1.146515
H	22	3.209564	-2.643494	-0.131088

5章 アリルシランおよびビニルスルフィドを用いるカルボニル付加反応の不斉触媒化

5-1 はじめに

2、3、4章で述べたきたように、ビナフトール由来のキラルチタン錯体を不斉触媒として向山アルドール反応の不斉触媒化を検討したところ、チオエステル由来のKSAを用いると反応がケイ素移動エン型で、アリル水素を有するシリルエノールエーテルを用いると水素移動エン型で反応が進行することが明らかとなった(Scheme 1)。

Scheme 1



本章では、まずアリルシランを用いるカルボニル付加反応の不斉触媒化の検討した結果を述べる。アリル金属のカルボニル付加反応は最も優れた立体化学制御法の1つとされており¹⁾、その開発研究は現在までに多数行なわれている。アリルシランはシリル基の σ - π 共役に基づく β -カチオン安定化効果があり、その結果高い求核性を有していることはよく知られている。Mayrらは、アリル金属、単純オレフィン、シリルエノールエーテル等のカルボニウムイオンとの反応の速度定数から、オレフィンの π -求核性を指標化している²⁾。トリメチルメタアリルシランは対応するイソブテンに比べ約7000倍 π -求核性が速い。以下にイソブテンを基準とした種々のアリル金属の相対速度を示す(Fig. 1)。

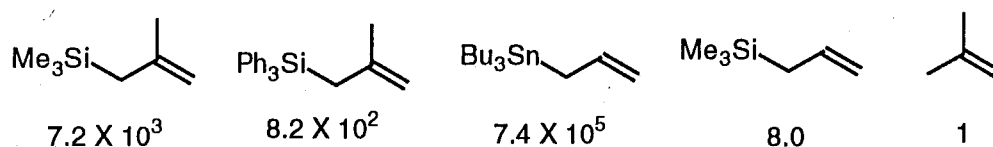
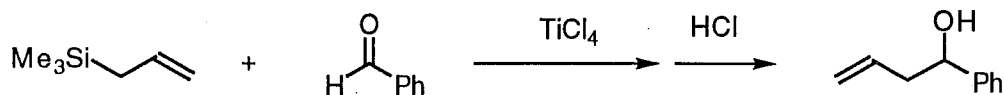


Fig.1 Relative rate constants and activation of the reaction of AnPhCH^+ or An_2CH^+ with alkene.

また、桜井、細見らは、アリルシランもシリルエノールエーテルと同様、ルイス酸によって反応が促進されることを報告している³⁾。アリルシランのルイス酸促進カルボニル付加反応は一般に「桜井-細見反応」と呼ばれている(Scheme 2)。

Scheme 2

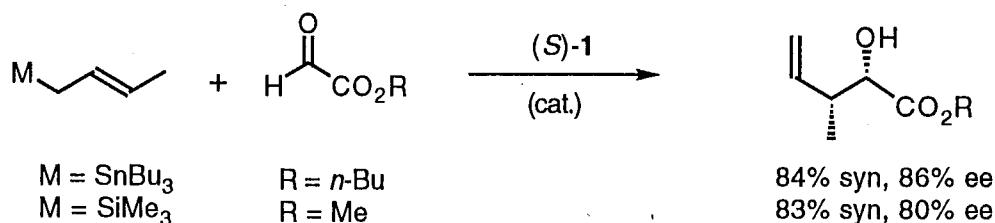
Sakurai, Hosomi (1976)



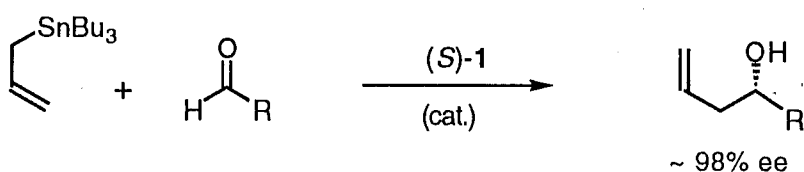
こうしたアリルシラン、さらにはアリルスズを用いたルイス酸促進カルボニル付加反応の不斉触媒化はいくつか検討されている⁴⁾。特に本研究の前後、ビナフトールを不斉配位子とするキラルチタン錯体を不斉触媒とするアリルシラン、アリルスズのカルボニル付加反応の不斉触媒化の成功例が当研究室^{4b)}をはじめとしてあいついで報告された(Scheme 3)。

Scheme 3

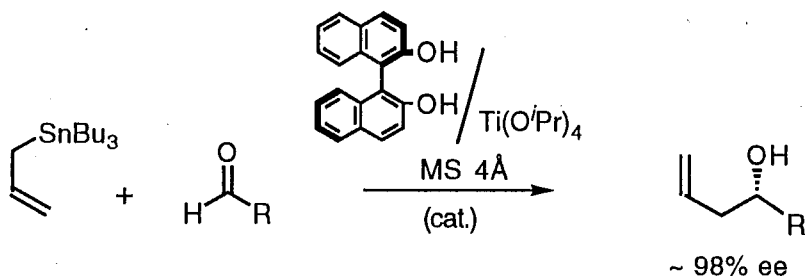
Mikami, Nakai (1993)



Umani-Ronchi (1993)



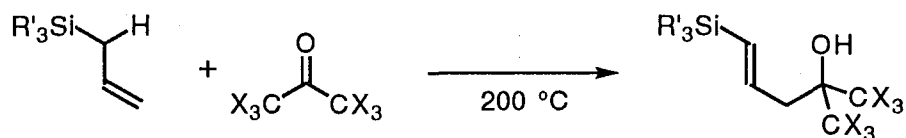
Keck (1993)



アリルシランはシリル基のβ-カチオン安定化効果があるために反応がカチオンのように進行しやすいとされ、通常桜井-細見反応はS_E2'型で反応が進行するとされている。しかしながらアリルシランを用いた場合にも当然ながらケイ素移動エン型で反応が進行する可能性がある。さらにアリル水素を有していることから水素移動エン型反応が進行する可能性もある。実際、Abelらは熱条件

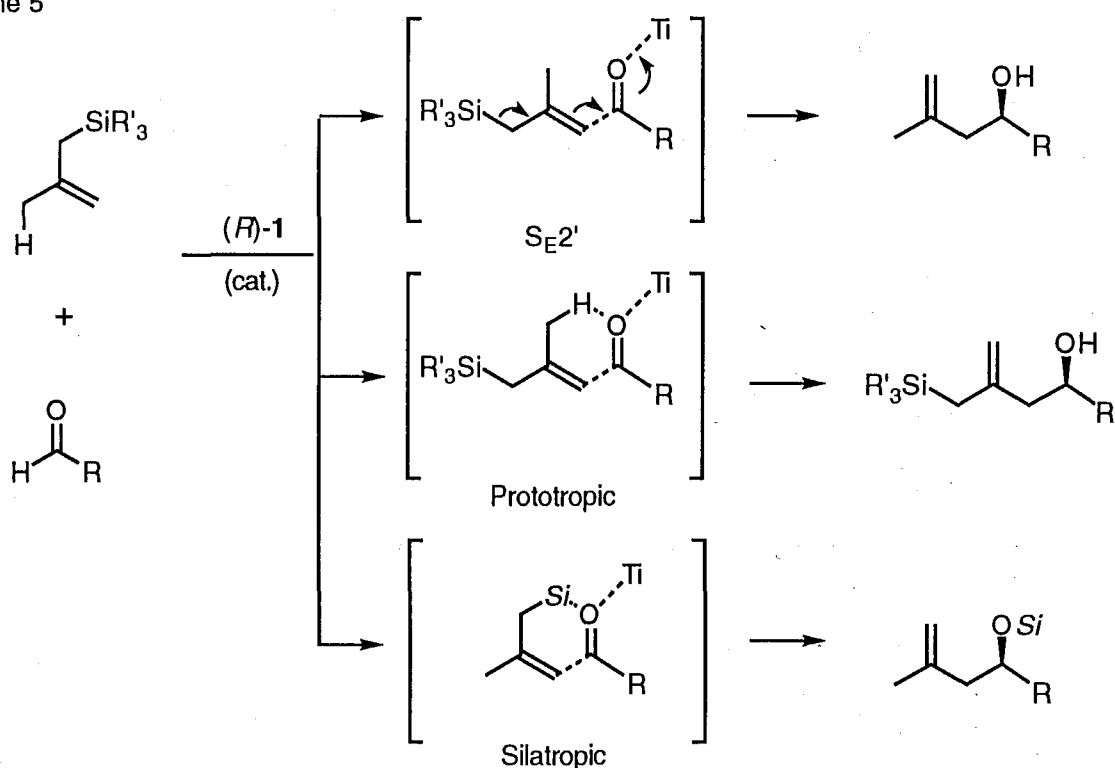
においてではあるがアリルシランのカルボニル付加反応の検討を行った結果、水素移動エン型の生成物を得たと報告している(Scheme 4)⁵⁾。

Scheme 4

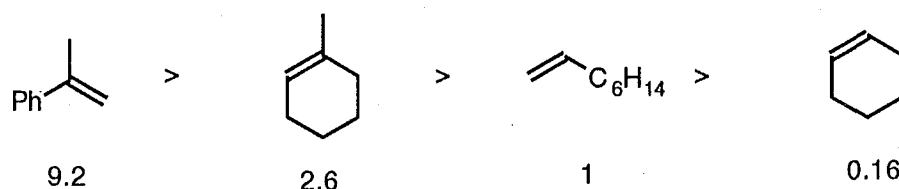


そこで、ピナフトール-チタン錯体を用いると上記の3つのメカニズムのうちいずれで反応が進行するのか興味を持たれた。アリルシランとしては、水素移動エン型で反応が進行する可能性を考えて1,1-2置換型のオレフィンであるメタアリルシランを用いることにした^{*1}。

Scheme 5



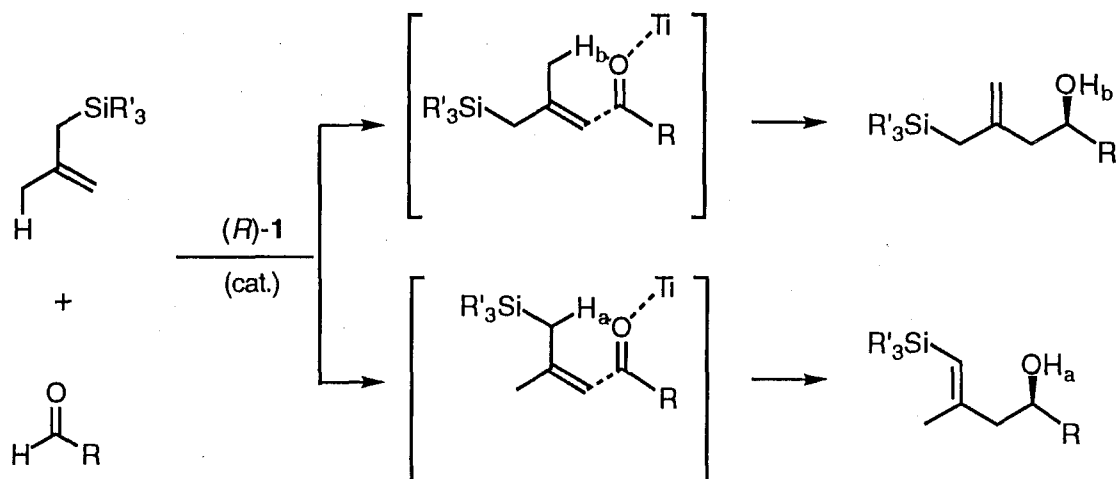
* 1 Gillらは、ルイス酸促進のクロラルを用いた水素移動エン反応において、オレフィンの水素移動エン反応の反応性について系統的に研究している⁹⁾。その反応性は以下に示すような順であり、1,1-2置換オレフィン是最も水素移動エン反応性の高いオレフィンである。



Relative reactivities of alkenes with chloral- AlCl_3

さらに、メタアリルシランの反応が水素移動エン反応型で進行する場合、1,5-移動するアリル水素としてシリル基側の水素 H_b とシリル基の無い側の水素 H_a の2つが存在するため位置選択性の問題⁷⁾も生じてくる(Scheme 6)。

Scheme 6



さらに、本章では、ビニルスルフィドを用いるグリオキシラート-エン反応のジアステレオ選択的不斉触媒化について検討した結果も述べる(Scheme 7)。この反応を行なう上で次の2点に興味をもたれた。まず、ビニルスルフィドは、チオエステル由来のKSAの酸素-ケイ素結合を炭素-水素結合に置き換えたものとみなすことが可能である。すなわち同じアルキルチオ基を有し、移動する原子がケイ素から水素へと変わったものとしてビニルスルフィドを考えた(Fig 2)。

Scheme 7

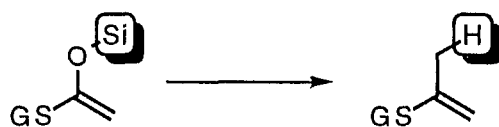
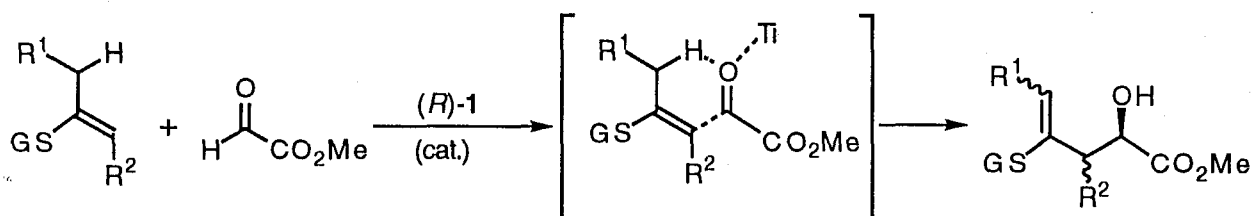
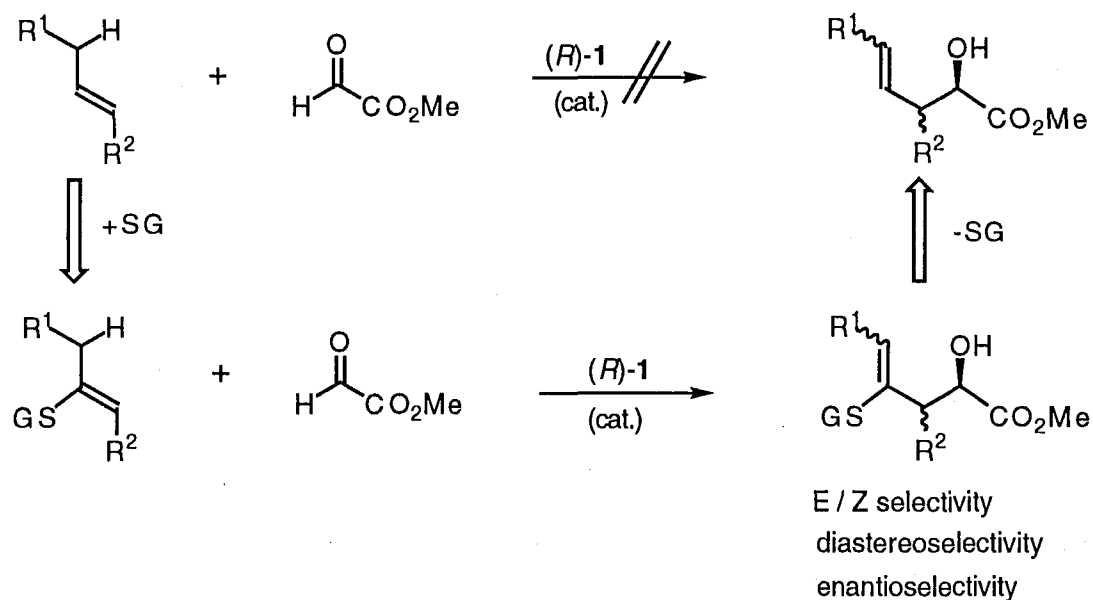


Fig. 2

ビニルスルフィドはエン体の反応性の向上という点からも興味ある基質である。当研究室では、ビナフトール-チタン錯体によるカルボニル-エン反応の不均触媒化に成功しているが⁹⁾、その際用いることのできるエン体は1,1-二置換オレフィンに限られており、エン反応性の低い1置換や1,2-二置換オレフィンを用いると反応は全く進行しなかった。そこでビニルスルフィドを用いることにした。なぜなら電子供与性のアルキルチオ基の置換したビニルスルフィドはHOMOレベルが上昇しエン反応性が向上するもの⁹⁾と考えられたからである¹²⁾。さらに生成物のアルキルチオ基は脱

硫により除去可能であり¹⁰⁾、それぞれ、1,1-二置換、三置換ビニルスルフィドを用いた反応生成物は、一置換、1,2-二置換オレフィンをを用いた反応生成物と合成的に等価となり、従来のエン反応の問題点を解決する有効な手法と考えられた(Scheme 8)。

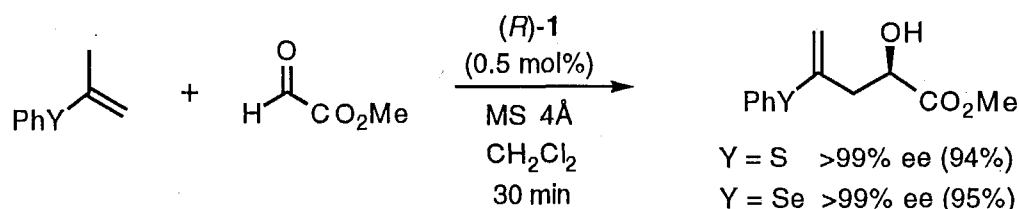
Scheme 8



さらに、この反応の立体化学も問題となってくる。生成物に新たに生じるオレフィンの幾何配置すなわち*E/Z*選択性、生成する2つの不斉点間の相対配置すなわちジアステレオ選択性、さらに、当然ながらエナンチオ選択性も同時に問題となってくる³⁾。そこで、ビニルスルフィドの幾何配置、S上の置換基(G)、アルキル置換基(R^1, R^2)の異なるビニルスルフィドを種々用いることにより、本反応の立体化学についても検討することにした。

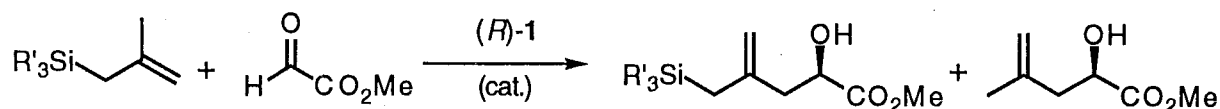
*2 ビニルスルフィドの場合には、“水素移動型”と“ケイ素移動型”との競争は問題とならない。従って、“水素移動型”エン反応を、簡略のためエン反応と呼ぶ。

*3 本研究室の寺田は、メチル置換のビニルスルフィド、ビニルセレニドをエン体として用い、極めて高いエナンチオ選択性と化学収率でグリオキシラート-エン反応の不斉触媒化に成功している¹¹⁾。



以上のことをふまえ、5-2節ではメタアリルシランを用いた桜井-細見反応の不斉触媒化について検討を行い、その結果水素移動エン反応型の生成物が得られた結果について述べる。さらに、その際の位置選択性、エナンチオ選択性についても述べる(Scheme 9)。

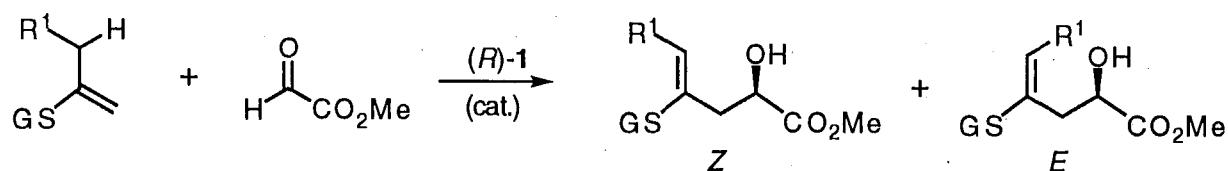
Scheme 9



次に、ビナフトール-チタン錯体によるビニルスルフィドを用いたグリオキシラート-エン反応のジアステレオ選択的不斉触媒化について検討を行なうことにした。反応に先立ち、ビニルスルフィドの調製法について検討した結果を5-3節で述べる。

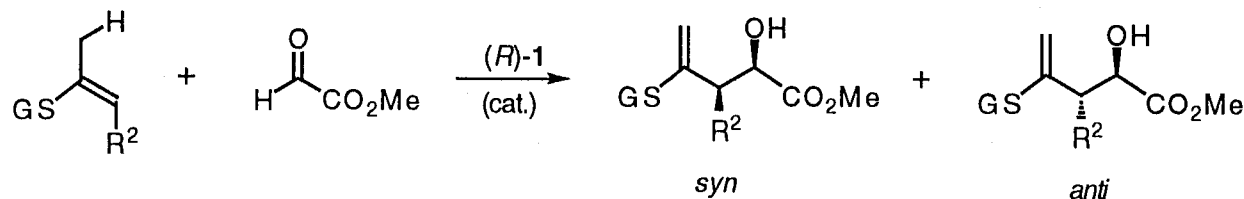
次に、1,1-二置換オレフィンを用いて*E/Z*選択性について検討した結果について述べ、この反応におけるビニルスルフィドのS上の置換基(G)による*E/Z*選択性の違いについて、ビニルスルフィドのコンフォメーション解析に基づき検討した結果を5-4節で述べる(Scheme 10)。

Scheme 10



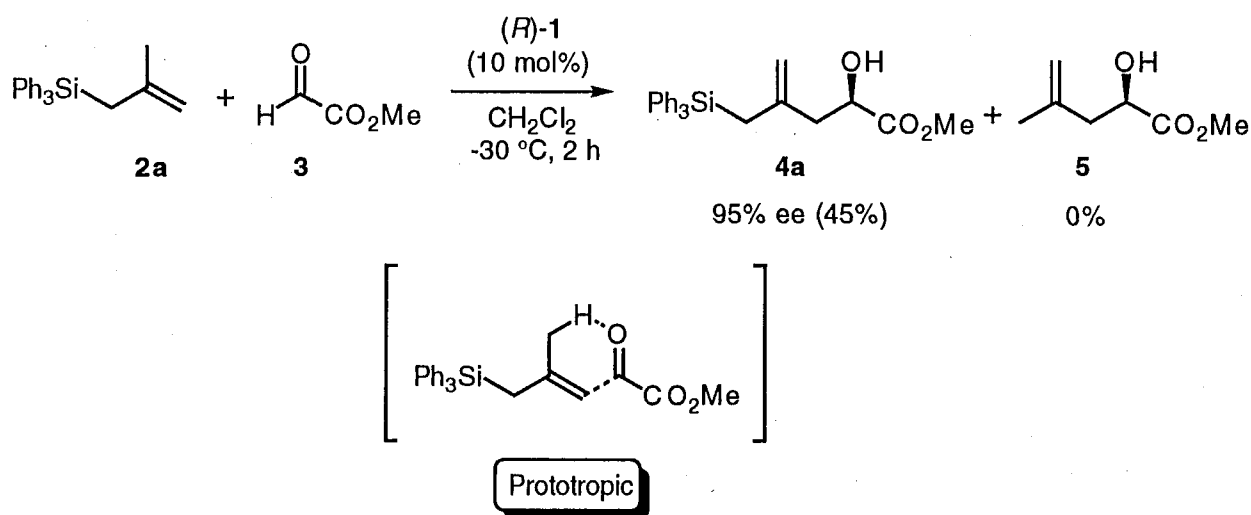
さらに、三置換オレフィンを用いてジアステレオ選択性について検討した結果について述べ、この反応におけるビニルスルフィドの幾何配置、S上の置換基(G)、さらにはアルキル置換基(R²)によるジアステレオ選択性の違いについて、ビニルスルフィドのコンフォメーション解析および遷移状態モデルに基づき検討した結果について5-5節で述べる(Scheme 11)。

Scheme 11

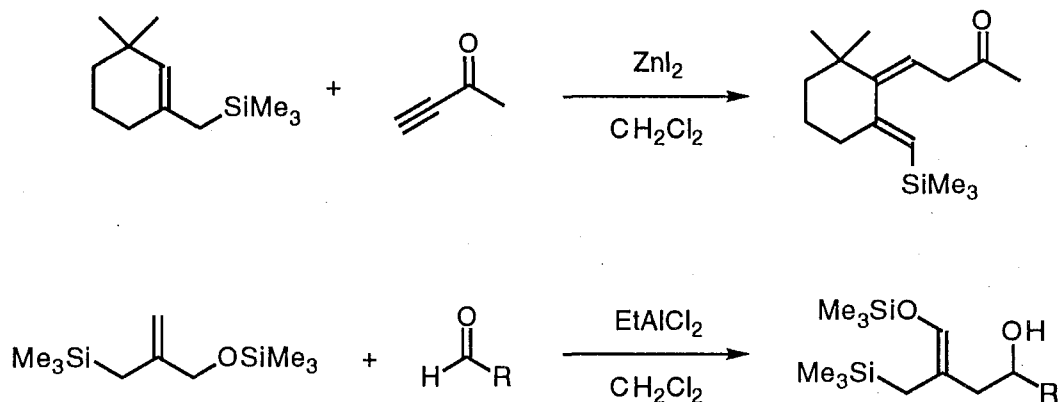


まず、トリフェニルメタアリルシラン(**2a**)を用い、アルデヒドとしてはメチルグリオキシラート(**3**)を用いて実際に反応を行なってみることにした。反応はアルデヒドに対し10 mol%のキラルチタン錯体の塩化メチレン溶液に、メタアリルシランとグリオキシラートを加え、-30℃で行なった。その結果得られた生成物はアリル水素が1,5-移動した水素移動エン反応型の反応生成物(**4a**)のみであった。また、位置選択性としてはシリル基の無い側の水素が1,5-移動した生成物のみが得られた^{*4}。このように、ビナフトール由来のキラルチタン錯体(**1**)を用いた場合にはアリルシランを用いても単純オレフィンを用いた場合と同様にアリル水素が1,5-移動した水素移動エン反応が進行することを見いだした(Scheme 12)。

Scheme 12

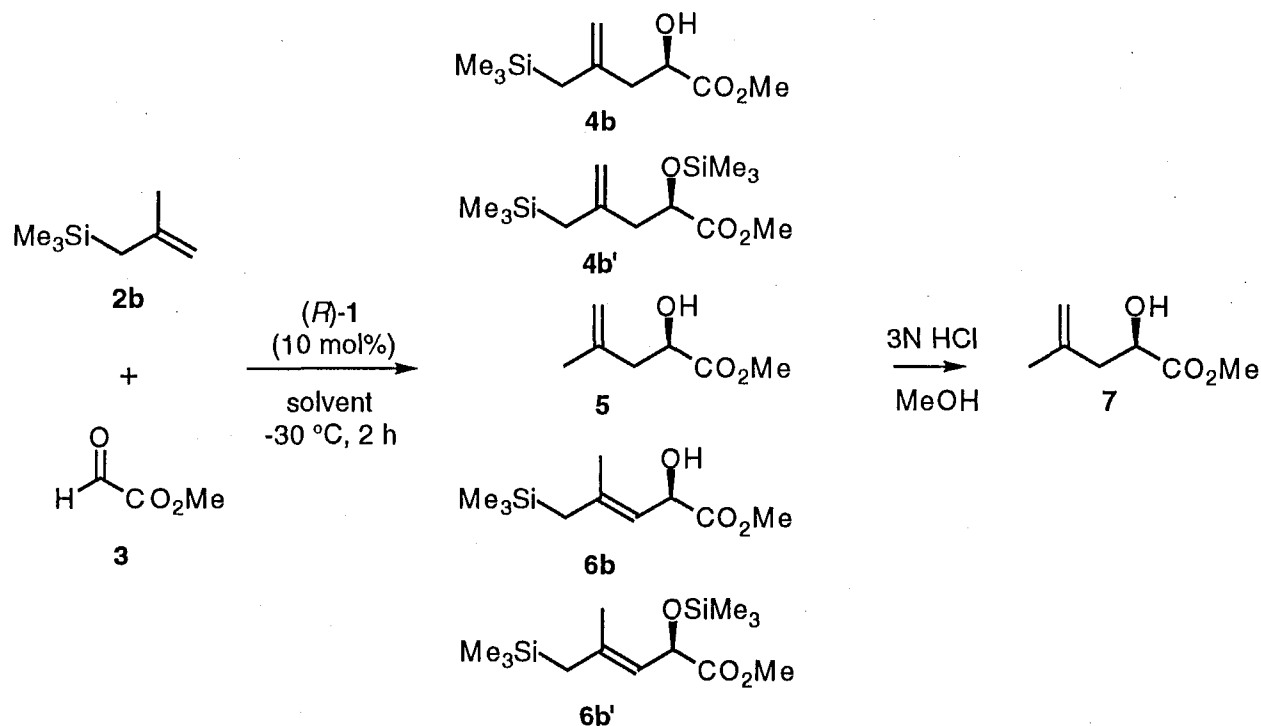


* 4 本研究の途中、当量のルイス酸を用いて桜井-細見反応を行ないエン型の反応生成物を得たという2例が報告された。その位置選択性は環状のアリルシランを用いた場合¹²⁾にはシリル基側のアリル水素が、また鎖状のアリルシランを用いた例¹³⁾においてはシリル基の無い側のアリル水素が移動すると報告されている。



次に、よりカチオン安定化効果の高いトリメチルメタアリルシラン(3b)を用いて同様に反応を行なった(Scheme 13)。その結果、同様に水素移動エン型の生成物(4b)を主生成物として得たが、カチオンの付加した生成物(6b)、 S_E2' 型の反応メカニズム由来の生成物(5)と考えられる生成物も同時に得られてきた。さらに、4b、6bがシリル化された生成物4b'、6b'も同時に得られた。これら5つの生成物はいずれも極めて高いエナンチオ選択性を示した。またこれら5つの生成物は3NHClにより単一のホモアリルアルコール(7)へと導くことができた。さらに、溶媒効果についても検討を行ったが、5種類の反応生成物の生成比もエナンチオ選択性も大きく変化することはないという結果が得られた。

Scheme 13



Asymmetric Sakurai-Hosomi Reaction Catalyzed by BINOL-Ti Complex (1).

solvent	product ratio ^a (% ee ^b)					7 (overall yield)
	4b	4b'	5	6b	4b	
CH ₂ Cl ₂	45 (94% ee)	: 17 (94% ee)	: 21 (86% ee)	: 10 (92% ee)	: 7 (92% ee)	75 (92% ee)
toluene	42 (92% ee)	: 19 (92% ee)	: 18 (92% ee)	: 12 (92% ee)	: 9 (92% ee)	70 (92% ee)

^a Determined by ¹H NMR analysis of the mixture of those products (4b, 4b', 5, 6b, 6b').

^b Determined by ¹H NMR analysis of the (R)- and (S)- MTPA ester derivatives.

この反応で得られる5種の生成物の生成比は粗生成物の状態において $^1\text{H NMR}$ の積分値により決定した。またエナンチオ選択性はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離したのち、対応する(*R*)-および(*S*)-MTPAエステルへと導き、 $^1\text{H NMR}$ の積分値より決定した。また5はすでに構造の決定されているエン反応生成物であり旋光度の比較により2位の絶対配置を*R*と決定した。

この反応においてシリル基の無い側のアリル水素が1,5-移動した生成物のみが得られるという位置選択性は、シリルメチル基が6員環外にある遷移状態(A)の方が、6員環に含まれる遷移状態(B)に比べ擬A^(1,2)立体反発も無く安定であるからであると考えられる(Fig.3)。

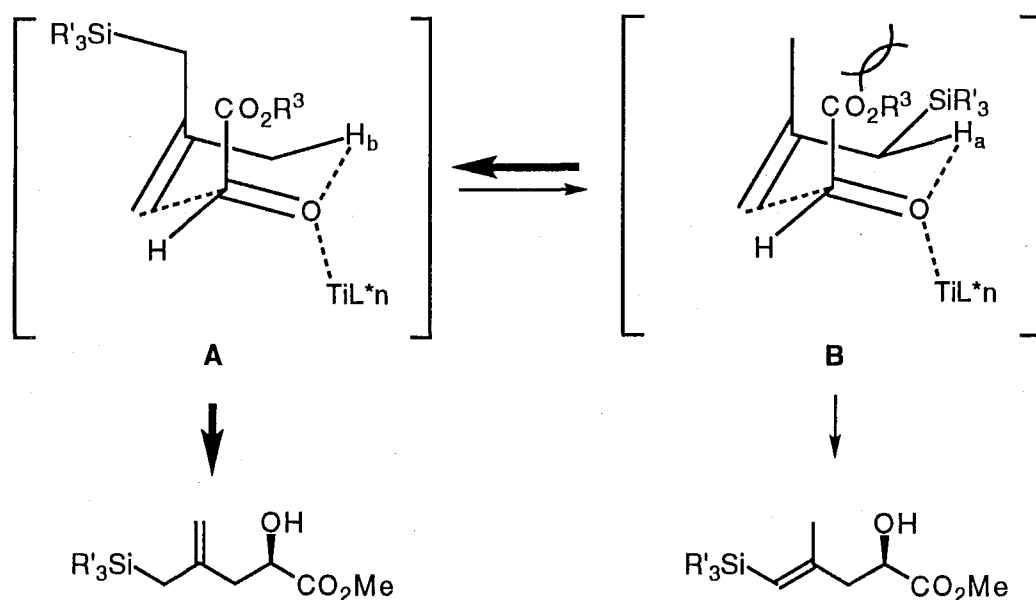
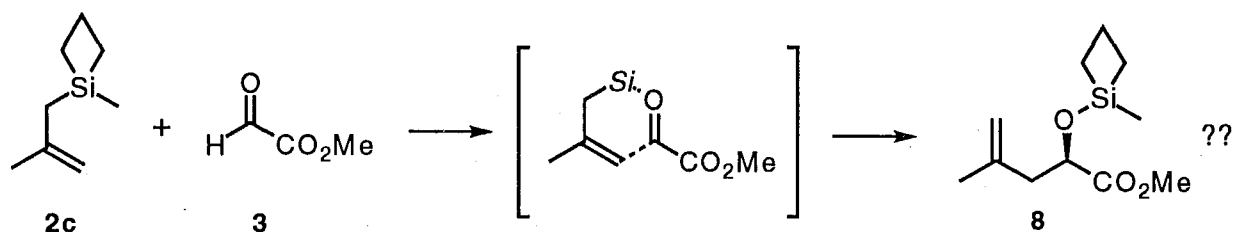


Fig. 3

次に、メタアリルメチルシラシクロブタン(2c)を用いてみることにした。2章でも述べたようにシラシクロブタンはそのひずんだ構造から5配位の状態をとりやすく¹⁴⁾、シリル移動型の遷移状態をとりやすくなり、反応がケイ素移動エン型で進行する可能性もあるのではないかと考えたからである(Scheme 14)。

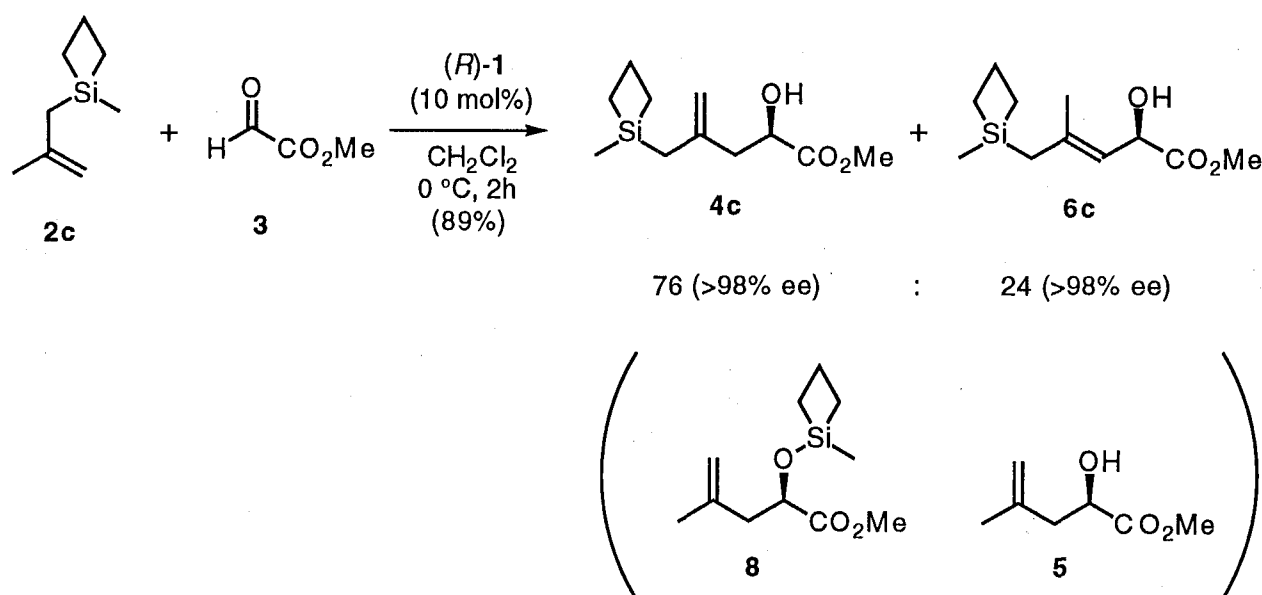
Scheme 14



実際、反応を行ってみた結果、得られた生成物は水素移動型の生成物4cと6cのみであり、ホモアリルアルコール(5)や、ケイ素移動エン型の生成物(8)は得られてこなかった(Scheme 15)。ま

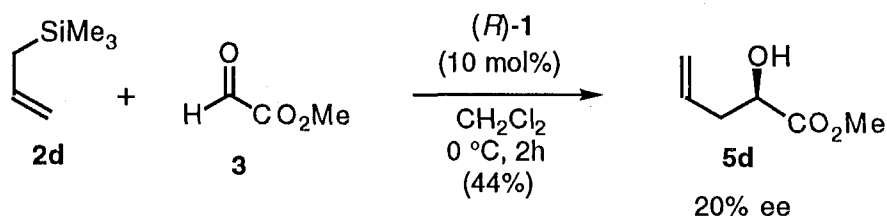
た、いずれの生成物も極めて高いエナンチオ選択性であった。この反応においてケイ素移動型の反応が進行しなかった理由としては以下のように考えられる。高配位ケイ素中間体を経るアリルシラン、シリルエノールエーテルの反応は、多くの場合フッ化物イオンもしくは陰性基（アルコキシ基）が2つ以上存在する場合に限られており¹⁵、シラシクロブタンのひずみだけではケイ素が5配位にはなりにくく、向山アルドール反応の時のようにケイ素上に酸素が存在しなくては5配位にはなり難いためと考えられる。また、いずれの生成物にもシリル基が残っていたことはカチオン中間体を経由するS_E2'型の反応が進行しなかったことを示しており、このことからシラシクロブタンのβ-カチオン安定化効果がトリメチルシリルに比べ小さいということが示唆される。

Scheme 15



さらに、アリルトリメチルシラン(**2d**)を用いて同様に反応を行なったが、この場合はエン反応性の極めて低い1置換オレフィンであることから反応はエン反応型では進行せず、通常のS_E2'型の生成物のみが一時生成物として得られた。また、生成物のエナンチオ選択性も満足のいくものではなかった(Scheme 16)。

Scheme 16

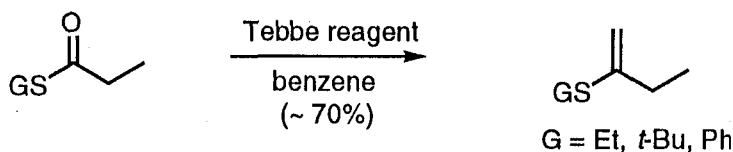


このように、1,1,2置換型のオレフィンであるメタアリルシランを用いて桜井-細見反応を行うと、水素移動エン型の反応が主として進行することを明らかにした。

次に、ビニルスルフィドを用いるジアステレオ選択的エン反応の検討を行うことにした。ビニルスルフィドとして、S上の置換基GがMe, Et, *t*-Bu, Ph、アルキル置換基R²がMe, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Buのものをを用いることにした。まずこれらのビニルスルフィドを調製しなければならず、三置換のオレフィンについてはE体,Z体をそれぞれを純度よく調製する必要があった。

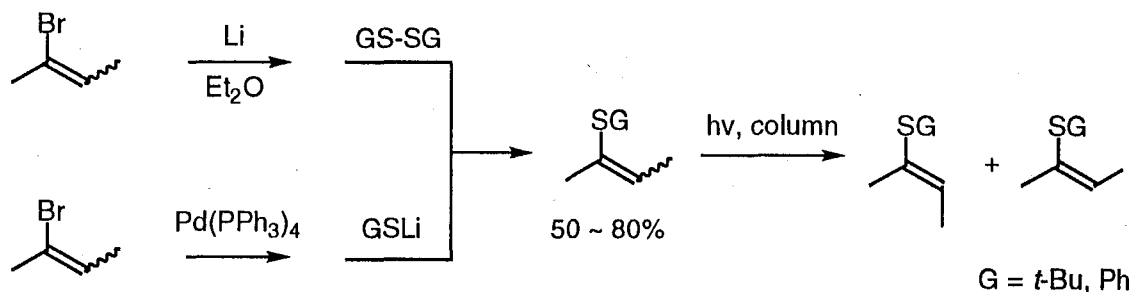
まず1,1-二置換のビニルスルフィドは対応するチオエステルをTebbe試薬によりメチレン化¹⁶⁾することにより調製した(Scheme 17)。

Scheme 17



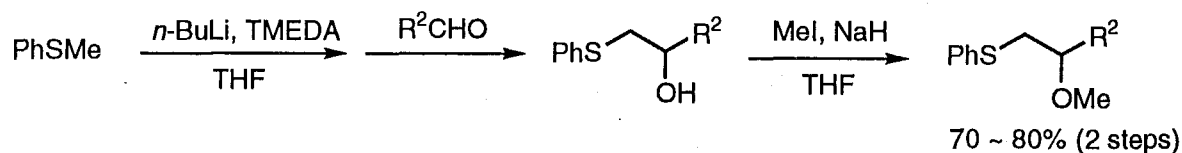
次に三置換のビニルスルフィドの調製法について種々検討を行なった。まずR²=Meのビニルスルフィドは2-ブロモ-2-ブテンに対しリチウム金属¹⁷⁾もしくはパラジウム錯体¹⁸⁾を用いてカップリングを行なうことにより調製し、光異性化を行なった後カラムクロマトグラフィーで分離しE体,Z体をそれぞれ調製した(Scheme 18)。

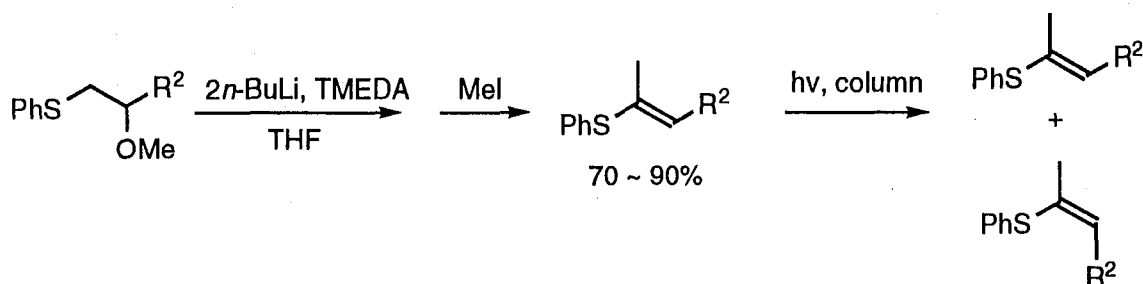
Scheme 18



R²=Et,*i*-Pr,*n*-Bu,*i*-BuのビニルスルフィドはG=Phの場合は武田らの報告¹⁹⁾に従い調製を行ない、光異性化を行なった後カラムクロマトグラフィーで分離しE体,Z体それぞれ調製した。これは硫黄原子がα位のアニオンを安定化する性質を利用した合成法である(Scheme 19)。

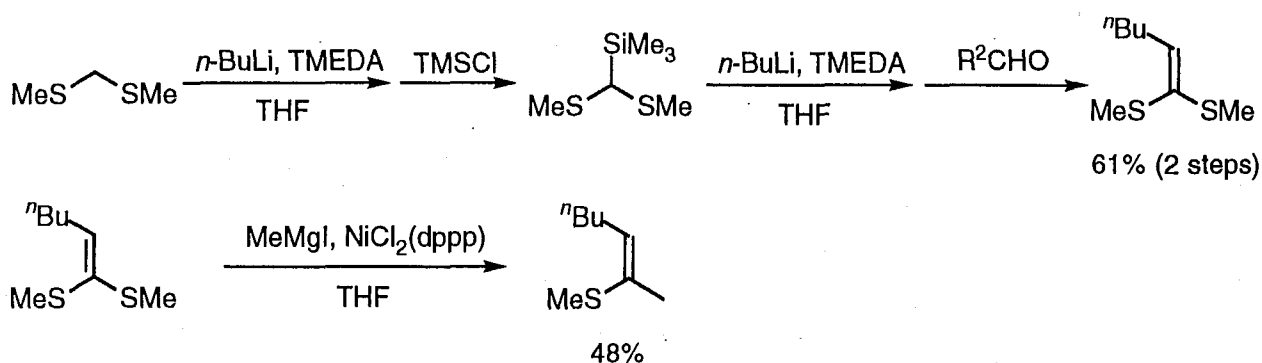
Scheme 19





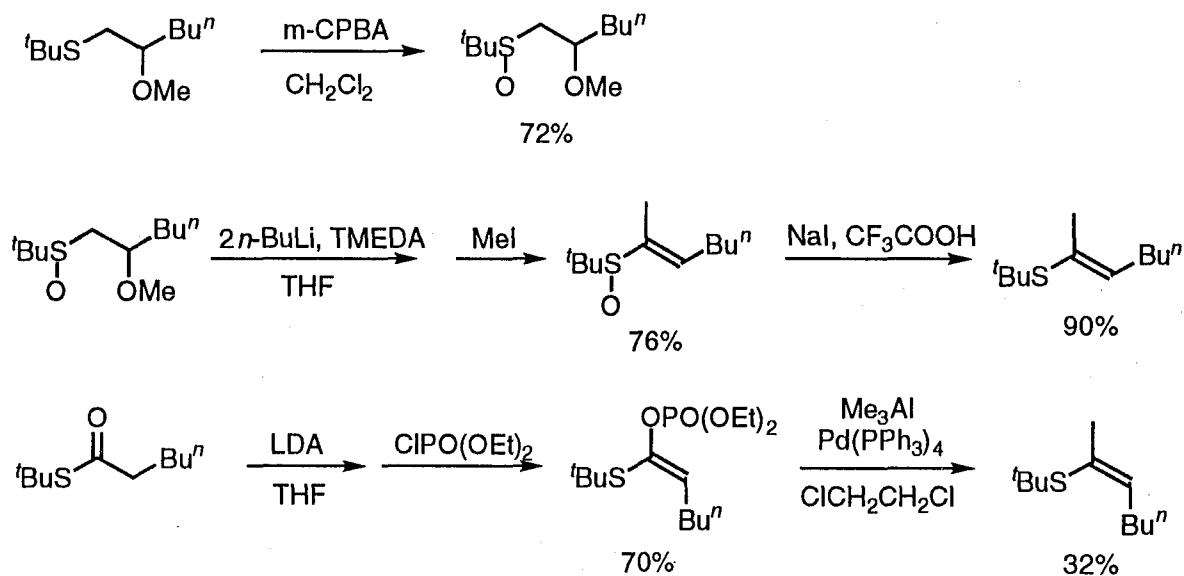
G=Meの場合、*E*体は武田らの方法で調製可能であったが、*Z*体はケテンジチオアセタールにメチルグリニヤール試薬でカップリングする²⁰⁾ことにより選択的に*Z*体を調製した(Scheme 20)。

Scheme 20



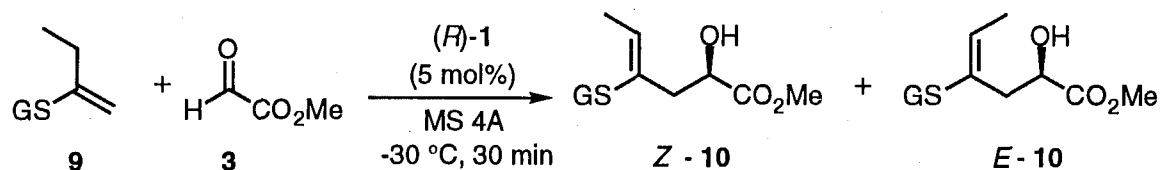
G=*t*-Buの場合、*E*体は一旦酸化してスルホキシドにした後、アニオンを発生させ選択的に調製²¹⁾を行なった。*Z*体はエノールホスフェートにトリメチルアルミニウムをパラジウム存在下反応させる²²⁾ことにより選択的に調製した(Scheme 21)。

Scheme 21



まず1,1-二置換のビニルスルフィドを用い、*E/Z*選択性について検討を行ない、S上の置換基によって*E/Z*選択性がどのように異なるのか検討を行なった(Scheme 22)。反応は、MS4A存在下、グリオキシラートに対して5 mol%のキラルチタン錯体(1)の塩化メチレン溶液に、-30 °Cでグリオキシラートとビニルスルフィドを加え行なった。その結果、反応は速やかに進行し、いずれの場合も高い*Z*選択性で生成物を得た。またエナンチオ選択性もいずれも極めて高いものであった。

Scheme 22



G	% yield	<i>Z</i>	/	<i>E</i>
Et	83	93 (>99% ee)	:	7 (>99% ee)
Ph	85	74 (>99% ee)	:	26 (>99% ee)
^t Bu	92	88 (>99% ee)	:	12 (>99% ee)

この場合にはS上の置換基としてかさ低いエチル基を用いると93%*Z*と高い*Z*選択性で生成物を得たが、かさ高いフェニル基、*tert*-ブチル基を用いると*Z*選択性が低下することを見いだした。なお*E*体,*Z*体の構造決定については3章と同様にアシル位のメチレン炭素の¹³C NMRにより低磁場にメチレン炭素を示す主生成物を*Z*体と決定した(Fig. 4)。



Fig. 4

次に、このE/Z選択性をビニルスルフィドのコンフォメーションに基づき考察した。MM2²³および、PM3²⁴によりビニルスルフィドのコンホメーションを求めた。その結果、エチルチオ基は*s-cis*になり、フェニルチオは逆に*s-trans*になることが明らかになった。従って、フェニルスルフィドの場合はA^{1,2}の立体反発が大きくなり、その結果Z(*trans*)選択性が低下したと考えられる(Fig. 5)。

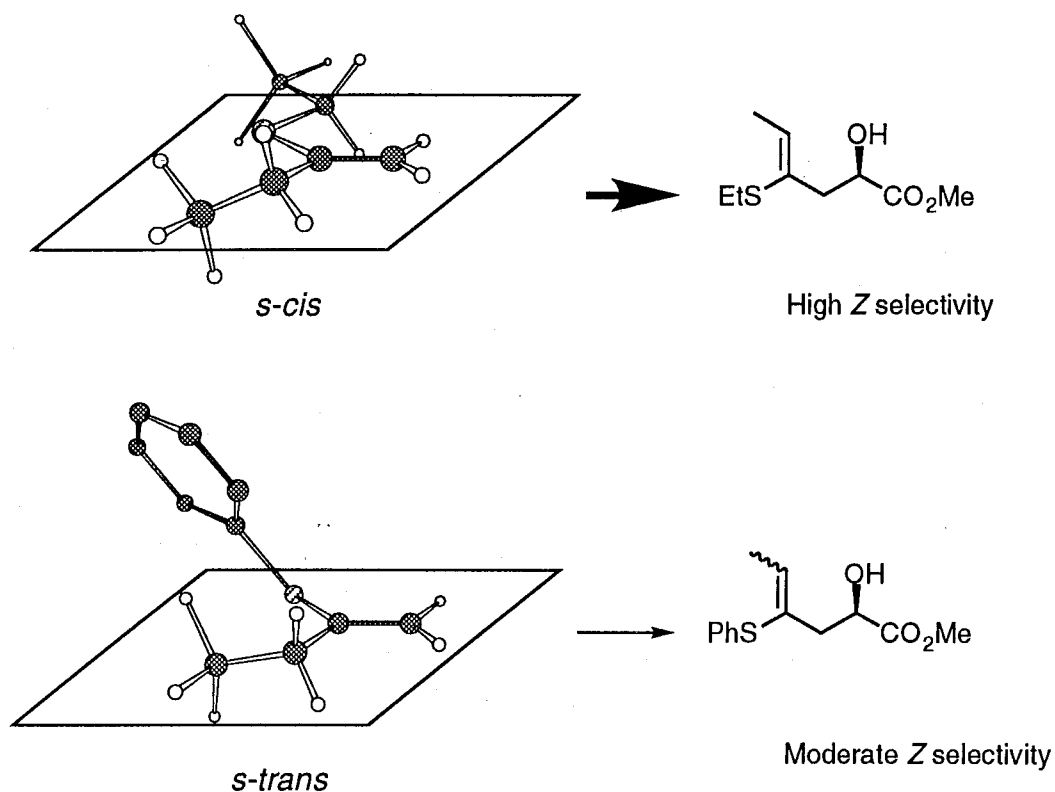


Fig. 5

5-5 ビニルスルフィドを用いるグリオキシレート-エン反応の不斉触媒化：ジアステレオ選択性

次に、三置換のビニルスルフィドを用いジアステレオ選択性の検討を行なった。反応は同様の条件で行なった。その結果をTable 1に示す。

Scheme 23

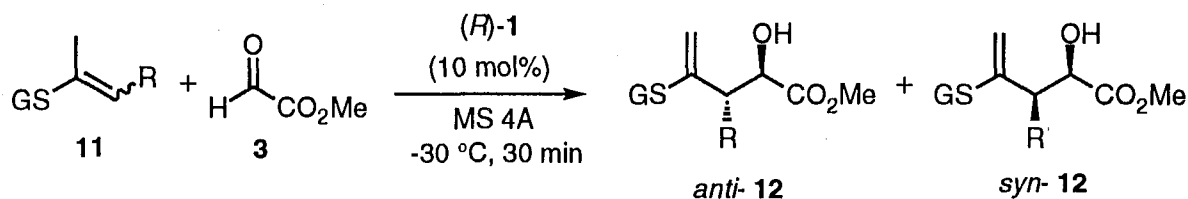


Table 1. Asymmetric Catalytic Glyoxylate-Ene Reaction with Vinyl Sulfides.^a

entry	G	geometry ^b	R	yield(%)	<i>anti</i> ^c (% ee ^d) : <i>syn</i> ^c (% ee ^d)	
1	Ph	>98% <i>E</i>	Me	91	45 (>99% ee)	: 55 (78% ee)
2	Ph	>98% <i>E</i>	Et	88	81 (>99% ee)	: 19 (84% ee)
3	Ph	>98% <i>E</i>	<i>n</i> -Bu	90	91 (>99% ee)	: 9 (>90% ee)
4	Ph	>98% <i>E</i>	<i>i</i> -Bu	94	95 (>99% ee)	: 5 (>90% ee)
5	Me	78% <i>E</i>	<i>n</i> -Bu	90	48 (>99% ee)	: 52 (72% ee)
6	Ph	>98% <i>Z</i>	Me	89	15 (>99% ee)	: 85 (65% ee)
7	Ph	>98% <i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	80	12 (>99% ee)	: 88 (59% ee)
8	Ph	>98% <i>Z</i>	<i>i</i> -Bu	93	12 (>99% ee)	: 88 (69% ee)
9	Me	90% <i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	92	70 (>99% ee)	: 30 (70% ee)

^a Conditions as in the text.

^b Geometric purity was determined by ¹H NMR analysis.

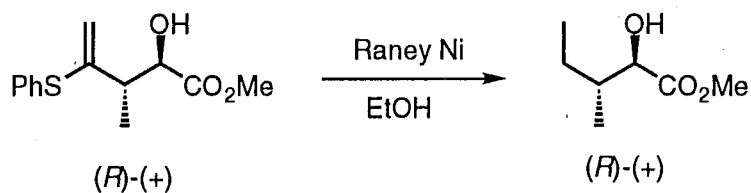
^c Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis.

^d Determined by analysis of ¹H NMR spectra of the (*R*)- and (*S*)-MTPA ester derivatives.

E体のビニルスルフィドの場合、フェニルスルフィドを用いるとアルキル置換基R²が*i*-Bu,*n*-Bu,Etの順に高い*anti*選択性を示し(entry 2~4)、同時に極めて高いエナンチオ選択性も示した。しかし、R=Meの場合にはジアステレオ選択性は極めて低かった(entry 1)。ここでメチルスルフィドに変えると、ジアステレオ選択性のセンスが逆転し、低いながらも*syn*選択性になった(entry 5)。Z体のビニルスルフィドの場合は、フェニルスルフィドを用いるとアルキル置換基Rに

よらずに高い*syn*選択性を示した(entry 6~8)。しかしながらそのエナンチオ選択性は中程度であった。さらにメチルスルフィドを用いた場合はジアステレオ選択性はさらに逆転し、低いながらも*anti*選択性を示した(entry 9)。以上の結果は、ビニルスルフィドのS上の置換基、幾何配置、アルキル置換基をうまく選択することにより*syn*体、*anti*体を高い選択性で作り分けることが可能であることを示している。さらにこの生成物の構造決定は以下のようにして行なった。まず、NMRシフト実験によるシフト値の大きい方を*anti*体と決定し、G=Ph, R²=Meのビニルスルフィドからの生成物のうち*anti*体をカラムクロマトグラフィーにより分取し、Raney-Niにより脱硫、水添を行ない、イソロイシン酸メチルエステルへ導き旋光度比較を行なうことにより、2位の絶対配置を(R)と決定した(Scheme 24)²⁵⁾。

Scheme 24



以上の結果をビニルスルフィドのコンホメーションおよび遷移状態モデルに基づき考察した。まず、E体のビニルスルフィドについて検討を行なった。MM2計算の結果、フェニルスルフィドは*s-trans*で π 平面からフェニル基がずれているようなコンホメーションであることが明らかとなった(Fig. 6)。さらに、PM3計算の結果は、アルキル置換基の反対側の方がローブが大きいことを示した。そこでアルキル置換基の反対側から反応が進行したと考えると、*syn*体を与える遷移状態はフェニル基とチタン錯体とに立体反発を生じ不利となりその結果*anti*選択性になったものと考えられる(Fig. 6)。

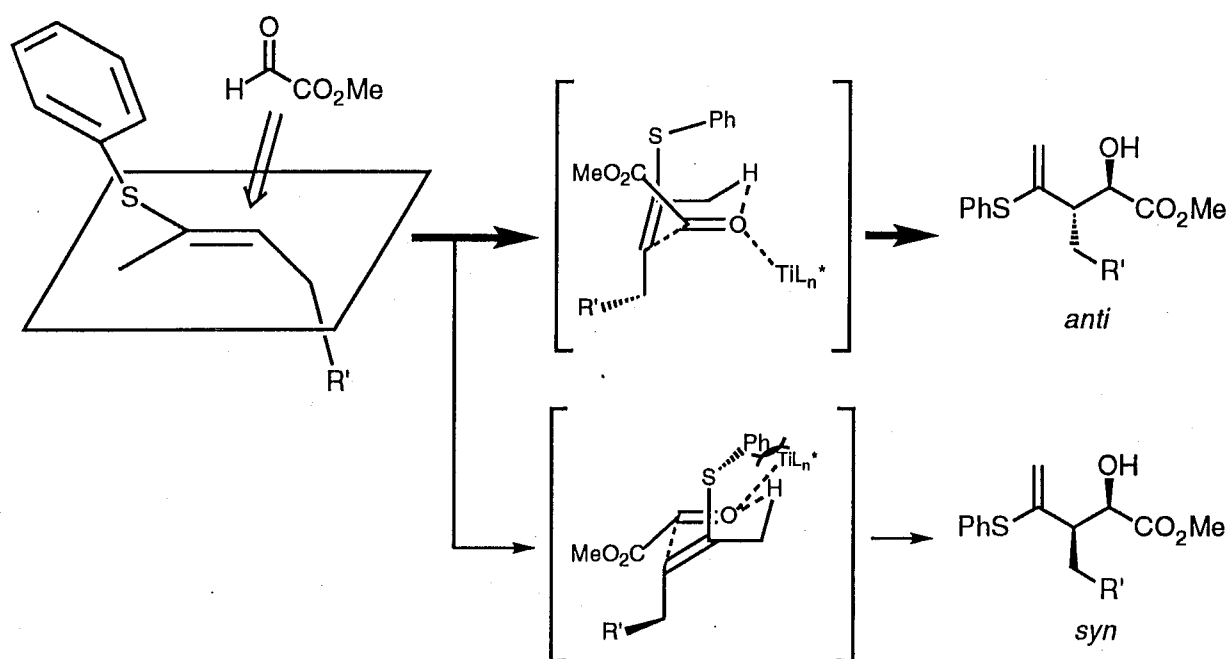


Fig. 6

一方、メチルスルフィドの場合には*s-cis*で π 平面上にメチル基があるコンホメーションであった。この場合にはフェニルスルフィドのようなチタンとアルキルチオ基との立体反発よりもむしろアルキルチオ基とメトキシカルボニル基間の1,3-ジアキシャルの立体反発の方が重要となり、その結果*syn*選択性になったものと考えられる。

次に、*Z*体のビニルスルフィドについて検討を行なった。MM2計算の結果、フェニルスルフィドは*s-trans*で π 平面上にフェニル基があるコンホメーションであることが明らかとなった。この場合にもPM3計算の結果、アルキル置換基の反対側のローブが大きいのでアルキル置換基の反対側から進行し、*anti*体を与える遷移状態はフェニル基とビナフトール-チタン錯体との間に立体、および静電的反発を生じ不利となりその結果*syn*選択性になったものと考えられる(Fig. 7)。

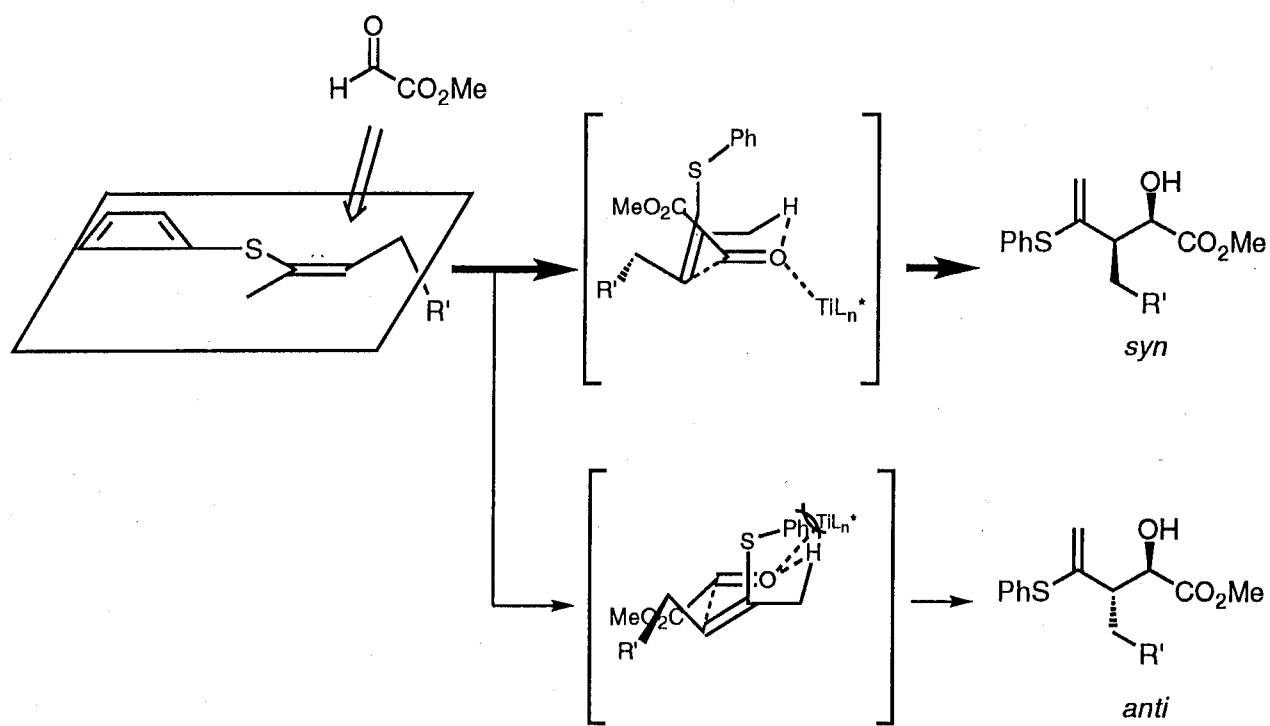


Fig. 7

このように、S上の置換基によりジアステレオ選択性が異なるのは立体効果なのか電子的効果なのかを調べるために *tert*-ブチルチオの3置換ビニルスルフィドを用い、同様に検討を行なった (Table2)。

Scheme 25

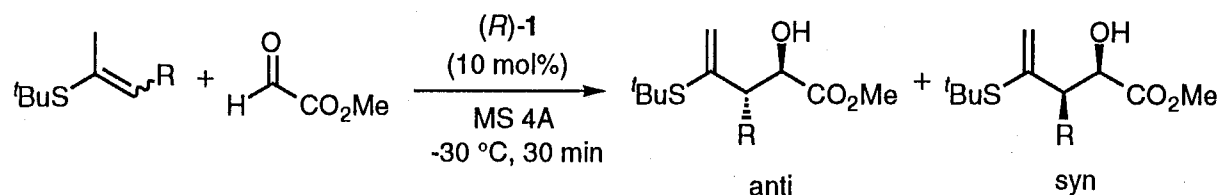


Table 2. Asymmetric Catalytic Glyoxylate-Ene Reaction with Vinyl Sulfides.^a

entry	geometry ^b	R	yield(%)	<i>anti</i> ^c (% ee ^d)	:	<i>syn</i> ^c (% ee ^d)
1	>98% <i>E</i>	Me	94	64 (>99% ee)	:	36 (78% ee)
2	>98% <i>E</i>	<i>n</i> -Bu	90	85 (>99% ee)	:	15 (84% ee)
3	>98% <i>Z</i>	Me	89	12 (>90% ee)	:	88 (72% ee)
4	>98% <i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	80	13 (>90% ee)	:	87 (62% ee)

^a Conditions as in the text.

^b Geometric purity was determined by ¹H NMR analysis.

^c Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis.

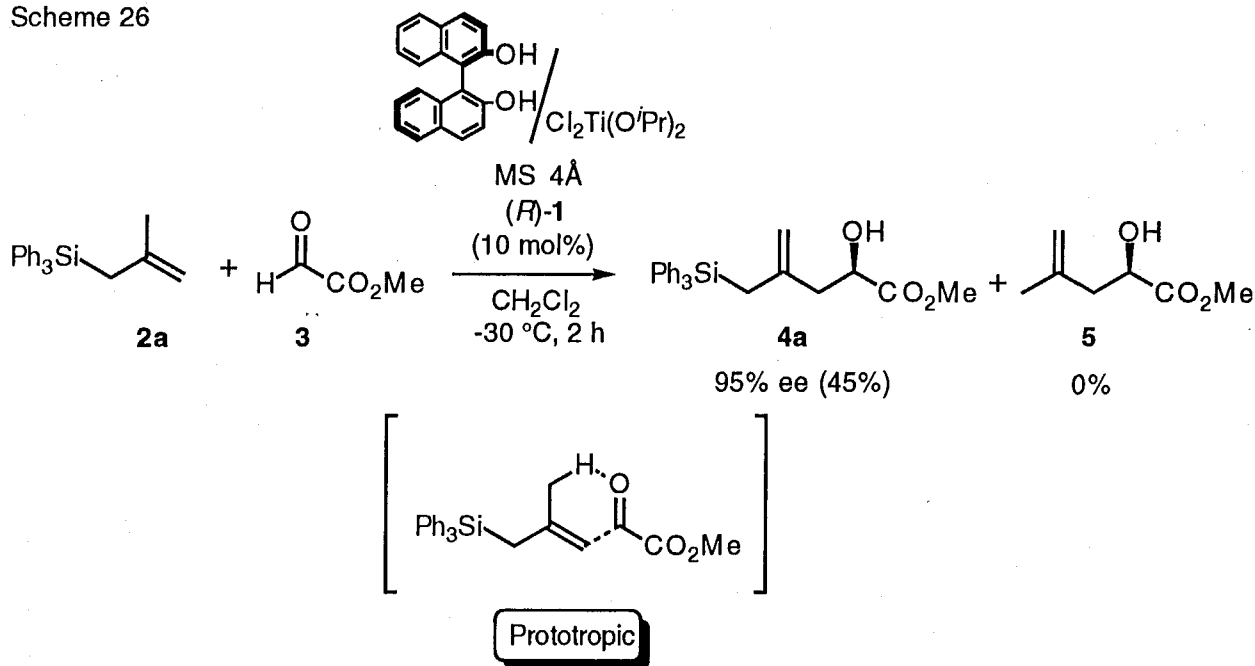
^d Determined by analysis of ¹H NMR spectra of the (*R*)- and (*S*)-MTPA ester derivatives.

その結果、ジアステレオ選択性はフェニルスルフィドの場合と同じ傾向、すなわち *E*体から *anti* 体、*Z*体から *syn*体 が得られるという結果が得られた。これは3置換ビニルスルフィドを用いたジアステレオ選択性においてS上の置換基のかさ高さが主として重要であることを示している。

本章では、桜井-細見反応および、ビニルスルフィドを用いたグリオキシラート-エン反応の不斉触媒化を行なった結果を述べた。

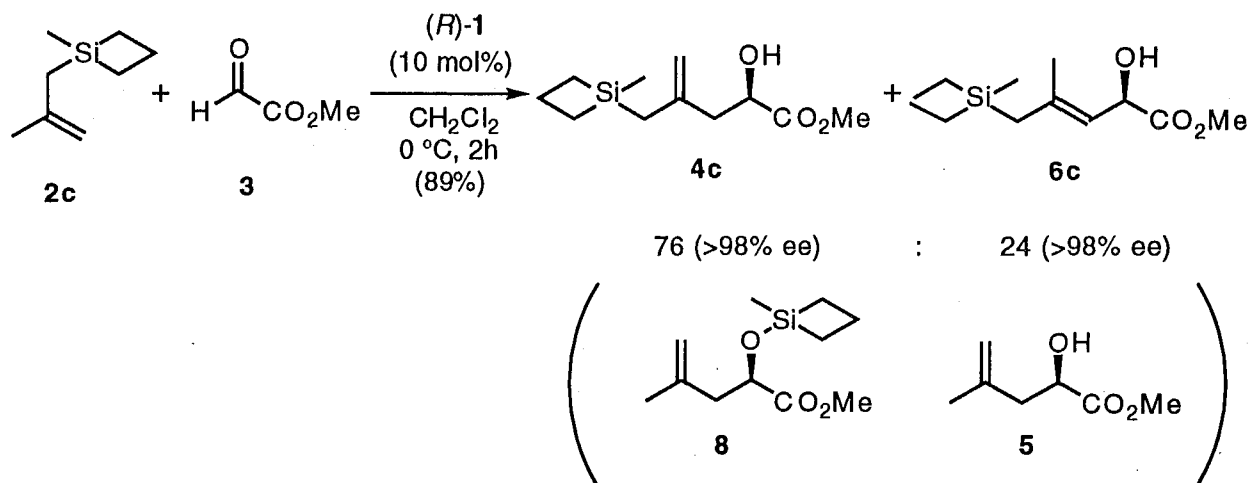
まず、桜井-細見反応の不斉触媒化の検討を行ったところ、シリル基の β -カチオン安定化効果があり、カチオン反応性が高いとされるアリルシランを用いたにもかかわらず、水素移動エン反応が進行することを明らかにした。その際に、移動する水素はシリル基のない側のアリル水素が選択的に移動することを明らかにした(Scheme 26)。

Scheme 26



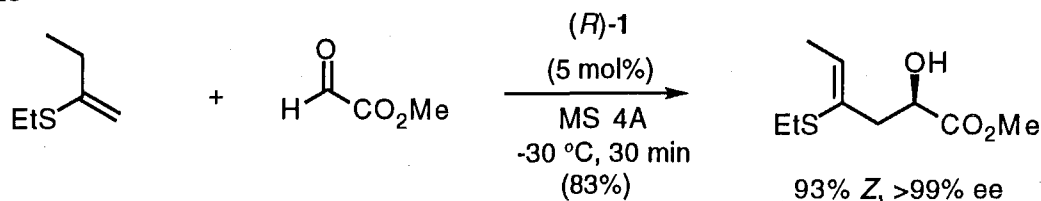
また、5配位になりやすいケイ素であるシラシクロブタンを用いても検討を行ったが、この場合にも水素移動型のエン反応生成物を主として得、ケイ素移動エン型の生成物は全く得られなかった(Scheme 27)。

Scheme 27



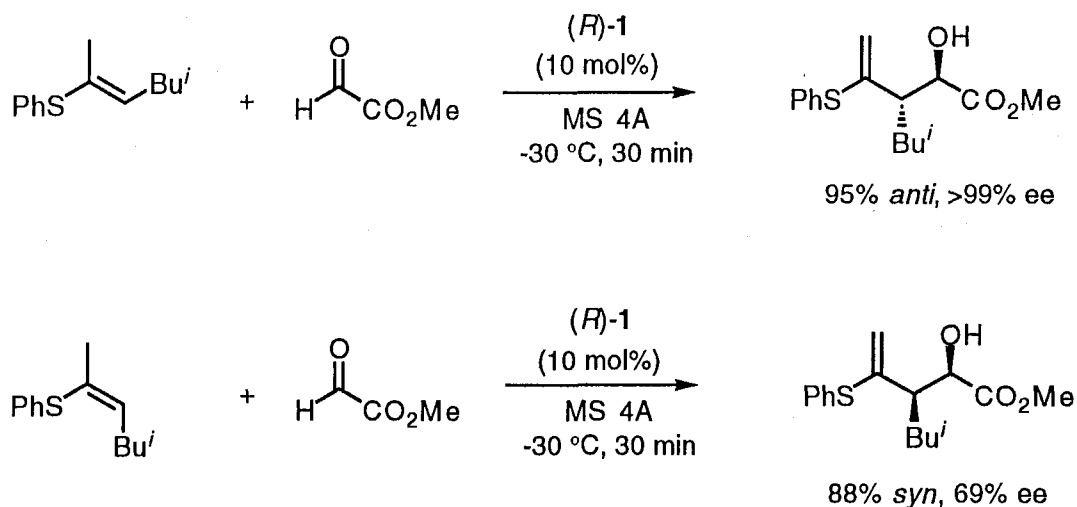
次に、ビニルスルフィドを用いるカルボニル-エン反応のジアステレオ選択的不斉触媒化の検討を行った。まず、*E/Z*選択性について検討を行なった結果、S上の置換基としてかさ低いものを用いると、高い*Z*選択性で生成物が得られることを見いだした。また*E/Z*選択性についてMM2計算によるコンホメーション解析に基づき説明した(Scheme 28)。

Scheme 28



次に、ジアステレオ選択性について検討を行なった結果、フェニルスルフィドの*E*体を用い、アルキル置換基をうまく選択すると高い*anti*選択性でかつ極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られることを見いだした(Scheme 29)。またジアステレオ選択性について、MM2計算およびPM3計算によるコンホメーション解析を基に遷移状態モデルを用いて説明した。

Scheme 29



References for Chapter 5.

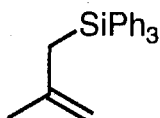
- 1 (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
 (b) Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon, London, 1991, Vol. 2.
 (c) Panek, J. S. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon, London, 1991, Vol. 1.
 (d) Majetich, G. *Organic Synthesis: Theory and Applications* JAI Press: London, 1989, Vol. 1.
 (e) Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. *Org. React.* **1989**, *37*, 57.
- 2 Hagen, G.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4054.
 Reviews: Mayr, H.; Patz, M. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938.
- 3 (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295.
 (b) Sakurai, H. *Synlett* **1989**, 1.
 (c) Hosomi, A. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200.
- 4 (a) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561. Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, M.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490.
 (b) Marshall, J. A.; Tang, Y. *Synlett* **1992**, 653.
 (c) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783.
 (d) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001.
 (e) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
 (f) Bedeschi, P.; Casolari, S.; Costa, A. L.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897.
- 5 Abel, E. W.; Rowley, R. J. *J. Organomet. Chem* **1978**, *34*, 2669.
 Review: Dubac, J.; Laporterie, A. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 319.
- 6 Benner, J. P.; Gill, G. B. Parrott, S. J.; Wallace, B.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 315.
- 7 For the ene-regiochemistry for the allylic and homoallylic silylethers as an ene component, see:
 (a) Mikami, K.; Shimizu, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2952.
 (b) Shimizu, M.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6105.
- 8 (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940.
 (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.
- 9 (a) Proton affinity of vinylic sulfides: Bernardi, F.; Czismadia, I. G.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1144.
 (b) Ene reaction with vinyl sulfide. see: Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasawa, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967.; Tanino, K.; Nakamura, T.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2165.

- 10 Reviews: (a) Luh, T.-Y.; Ni, Z.-J. *Synthesis*, **1990**, 89. (b) Luh, T.-Y. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 257.
- 11 Terada, M. Dr. Thesis. Tokyo Inst. of Tech. (1993), Chapter 6.
- 12 Audran, G.; Monti, H.; Leandri, G.; Monti, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3417.
- 13 Marko, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595.
- 14 (a) Myers, A. G.; Kephart, S. E.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7922.
(b) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schunute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7026.
- 15 (a) Tamao, K. *J. Org. Synth. Jpn.* **1990**, 457.
(b) Hosomi, A.; Kohra, A.; Tominaga, Y. *J. Org. Synth. Jpn.* **1988**, 457.
- 16 Tebbe, F. N.; Paeshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 100, 3611.
- 17 (a) Threlkel, R. S.; Bercan, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 136, 1.
(b) Seebach, D.; Newmann, H. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 847.
- 18 Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408.
- 19 (a) Takeda, T.; Furukawa, H.; Fujimori, M.; Suzuki, K.; Fujiwara, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1863.
(b) Takeda, T. *J. Org. Synth. Jpn.* **1988**, 46, 380.
(c) Oshima, K.; Shimoji, K.; Takahashi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2694.
- 20 (a) Iio, H.; Fujii, A.; Tokoroyama, T. Annual Meeting of the Chemical Meeting of Japan, Tokyo, April 1-4, 1991. Abstract No. 2D26.
(b) Okamura, H.; Miura, M.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 43.
- 21 (a) Takei, H.; Sugimura, H.; Miura, M.; Okamura, H. *Chem. Lett* **1980**, 1209.
(b) Okamura, H.; Mitsuhira, Y.; Miura, M.; Takei, H. *Chem. Lett* **1978**, 517.
- 22 (a) Takei, K.; Sato, M.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1984**, 57, 108.
(b) Sato, M.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1609.
- 23 (a) Bukert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, ACS: Washington, D. C., 1982.
(b) Allinger, N.L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8551.
(c) Clark, T. *Computational Chemistry*: Wiley. N. Y., 1985.
- 24 Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 221.
- 25 Mikami, K.; Fujimoto, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 6011.

Experimental Section for Chapter 5.

Preparation of Allylic Silane.

2-Methyl-1-(triphenylsilyl)-1-propene.

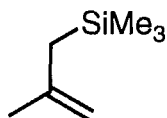


To a solution of magnesium turnings (1.0 g, 40 mmol) and 1,2-dibromoethane (2 ~ 3 drops) and triphenylsilyl chloride (4.40 g, 15 mmol) in THF (15 ml) was added 3-chloro-2-methyl-1-propene (2.87 g, 30 mmol) in THF (30 ml) over 30 min period under irradiation of ultrasonic at 0 °C, and irradiated of ultrasonic further 30 min at 0 °C. The mixture was warmed up to 40 °C and stirred for 4 h at that temperature. After hydrolysis with aqueous NH_4Cl solution and separation of the layers, the aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, recrystallized with diethyl ether to give 2-methyl-1-(triphenylsilyl)-1-propene in 78 % yield (3.62 g, 12 mmol).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.35 (s, 9H), 7.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.9, 25.7, 111.2, 127.9, 129.6, 135.0, 136.0, 142.5.

2-Methyl-1-(trimethylsilyl)-1-propene.

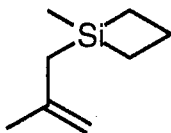


The titled compound was prepared in 85% yield according to the procedure as described for 2-methyl-1-(triphenylsilyl)-1-propene.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.03 (s, 9H), 1.54 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.58 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.3, 25.3, 28.7, 108.1, 143.0.

1-Methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)silacyclobutane.



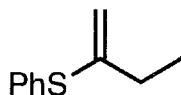
The titled compound was prepared in 59% yield according to the procedure as described for 2-methyl-1-(triphenylsilyl)-1-propene.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.28 (s, 3H), 1.01 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.63 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.7, 14.1, 14.1, 18.3, 25.1, 28.6, 108.6, 143.2.

Preparation of Vinyl Sulfide.

2-Phenylthio-1-butene.

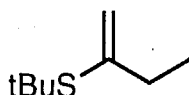


To a solution of *S*-phenyl thiopropionate (3.32g, 20 mmol) and pyridine (0.1 ml) in THF was added dropwise a benzene solution of the Tebbe reagent (60 ml of 0.5 *M* solution, 30 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at 0 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring over night, the mixture was filtered through a pad of Celite and extracted with diethyl ether. The combined organic layer was washed with brine, and dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane) gave 2-phenylthio-1-butene in 62 % yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.25 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.31 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.3, 29.7, 116.1, 127.7, 129.1, 133.1, 147.4.

2-*tert*-Butylthio-1-butene.

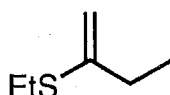


The titled compound was prepared in 42% yield according to the procedure as described for 2-phenylthio-1-butene.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.44 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.4, 31.4, 33.9, 45.5, 120.9, 145.3.

2-Ethylthio-1-butene.



The titled compound was prepared in 54% yield according to the procedure as described for 2-phenylthio-1-butene.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 5.07 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.3, 15.7, 24.6, 29.7, 112.0, 147.5.

2-Phenylthio-2-butene.

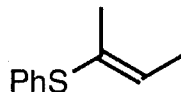
Lithium wire (3.2 mm diameter, 0.8% Na containing) was cut up into approximately 1-cm lengths and washed with hexane. A mixture of the cut-up lithium (0.97 g, 140 mmol) in ether (5 ml) was stirred well under an argon atmosphere. A small amount of 2-bromo-2-butene (*E* and *Z* mixture) (ca. 0.5 ml) was added dropwise to the suspension until the reaction began, as shown by warming of the reaction mixture and formation of bubbles on the surface of the lithium. At this point the mixture was diluted with an additional 45 ml of dry ether, and the remainder of the 2-bromo-2-butene (9.6 ml, totally 70 mmol) was added at a rate sufficient to maintain gentle reflux. After stirred for 1 h and additionally sonicated for 30 min, the mixture was cooled down to 0 °C. A solution of diphenyl disulfide (15.2 g, 70 mmol) in ether (20 ml) was added dropwise to the vinyl lithium solution. Stirring was continued for 3 h at room temperature following completion of this addition. The resultant yellowish solution was poured into water (100 ml) and extracted three times with ether (totally 100 ml). Combined ethereal solution was washed with water (50 ml) and brine (50 ml), and evaporated under reduced pressure to give the crude products, which was purified by fractional distillation and silica gel column chromatography. 2-Phenylthio-2-butene (*E* and *Z* mixture) was

eluted from MPLC (medium pressure liquid chromatography) with hexane triethylamine 1000 : 1 mixture to afford (*Z*)-2-phenylthio-2-butene and (*E*)-isomer in 22% and 11% yield, respectively.

IR (neat) 2950, 1580, 1480, 1440, 1030, 740, 690 cm^{-1} .

bp 80 ~ 90 $^{\circ}\text{C}$ / 4 mmHg.

***E*-Isomer.**

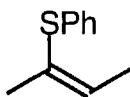


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.74 (dq, J = 6.9, 1.1 Hz, 3H), 1.88 (bs, 3H), 5.94 (qq, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.9, 17.8, 126.3, 128.9, 129.4, 123.0, 135.0.

R_f = 0.48 (hexane).

***Z*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.87 (dq, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 1.91 (bs, 3H), 5.91 (qq, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.7, 24.6, 126.1, 128.9, 130.0, 130.3, 130.6.

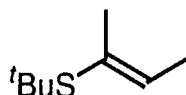
R_f = 0.48 (hexane).

2-*tert*-Butylthio-2-butene.

To a solution of 2-bromo-2-butene (4.05 g, 30 mmol) in benzene (40 ml) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.92 g, 0.8 mmol) at room temperature, and stirred at reflux for 2 h. To the mixture was added mixture of *tert*-butanethiol (2.71 g, 30 mmol) and a 1.6 *M* hexane solution of *n*-butyllithium (18.8 ml, 30 mmol) in THF (30 ml). After stirring at reflux for 12 h, the mixture was allowed to room temperature. The reaction mixture was quenched with 1 *N* HCl (30 ml) and extracted three times with diethyl ether (totally 100 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . After evaporated under reduced pressure to give the crude products, which was purified by fractional distillation and silica gel column chromatography. 2-*tert*-butylthio-2-butene (*E* and *Z* mixture) was

eluted from MPLC (medium pressure liquid chromatography) with hexane triethylamine 1000 : 1 mixture to afford (*Z*)-2-*tert*-butylthio-2-butene and (*E*)-isomer in 44% and 30% yield, respectively.

***E*-Isomer.**

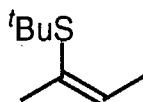


^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 6.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.5, 22.7, 32.1, 45.5, 130.6, 137.0.

$R_f = 0.31$ (hexane).

***Z*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H), 1.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 5.99 (q, $J = 9.3$ Hz, 1H).

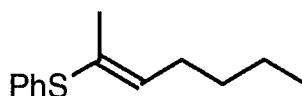
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.7, 29.2, 32.1, 46.8, 129.6, 134.3.

$R_f = 0.43$ (hexane).

2-Phenylthio-2-heptene.

The titled compound was prepared according to the literature procedure.⁶

***E*-Isomer.**

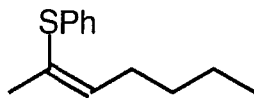


^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 5.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.0, 18.1, 22.4, 29.1, 36.2, 126.3, 128.9, 129.9, 136.8.

$R_f = 0.60$ (hexane).

Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.2, 22.4, 24.5, 29.7, 31.7, 126.7, 128.9, 130.1, 136.2.

$R_f = 0.68$ (hexane).

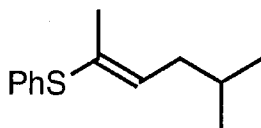
5-Methyl-2-phenylthio-2-hexene.

The titled compound was prepared according to the literature procedure.⁶

IR (neat) (*E/Z* mixture) 2960, 1580, 1480, 1440, 1380, 1030, 740, 690 cm^{-1} .

bp 74 ~ 76 $^{\circ}\text{C}$ / 0.2 mmHg.

E-Isomer.

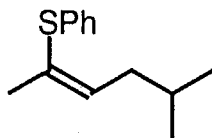


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (bs, 3H), 2.02 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 7.3 (m, 5H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 18.3, 22.5, 28.7, 38.5, 126.3, 128.8, 128.9, 130.0, 135.5, 135.6.

$R_f = 0.48$ (hexane).

Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.69 (m, 1H), 1.91 (bs, 3H), 2.23 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 7.3 (m, 5H).

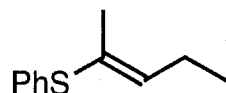
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.5, 24.6, 28.8, 39.1, 126.1, 128.9, 130.0, 130.1, 134.9, 139.2.

$R_f = 0.56$ (hexane).

2-Phenylthio-2-pentene.

The titled compound was prepared according to the literature procedure.⁶

E-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.14 (td, *J* = 7.4, 7.7 Hz, 2H), 5.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

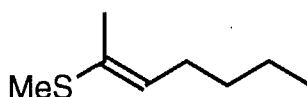
¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.2, 18.0, 23.1, 128.9, 126.3, 129.9, 131.5, 138.1.

R_f = 0.52 (hexane).

2-Methylthio-2-heptene.

E-Isomer.

The titled compound was prepared according to the literature procedure.⁶

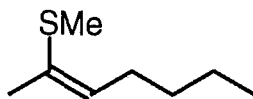


¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 5.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.2, 16.9, 22.4, 28.9, 31.6, 128.9, 135.6.

R_f = 0.50 (hexane).

Z-Isomer.

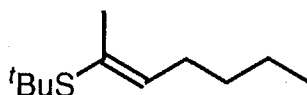


To a solution of 1,1-bis(methylthio)-1-hexene (1.73 g, 10 mmol) and bis(diphenylphosphinopropane)nickel(II) chloride (0.16 g, 3 mmol) in THF was added a 1 *M* ether solution of methylmagnesium iodide (12 ml) at room temperature. After stirring at reflux for 6 h, the mixture was allowed to room temperature. The resultant mixture was quenched with 1 *N* HCl (30 ml), and extracted with ether (totally 50 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation under reduced pressure, separation by silica gel chromatography (hexane) gave (*Z*)-2-methylthioheptene in 30% yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 5.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).
 $R_f = 0.59$ (hexane).

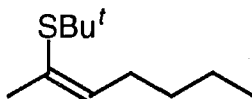
2-*tert*-Butylthio-2-heptene.

E-Isomer.



The titled compound was prepared according to the literature procedure.⁸
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 5.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 22.5, 29.1, 30.5, 31.5, 32.0, 45.1, 128.5, 140.2.
 $R_f = 0.30$ (hexane).

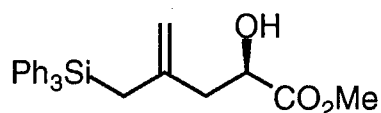
Z-Isomer.



To a solution of (*Z*)-1-*tert*-butylthio-1-[(dimethoxyphosphonyl)oxy]-hexene (3.26 g, 10 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 1,2-dichloroethane (50 ml) was added a 1 *M* hexane solution of trimethylaluminum (12 ml) at room temperature. After stirring at reflux for 4 h, the mixture was allowed to room temperature. The resultant mixture was quenched with 1 *N* HCl (30 ml), and extracted with ether (totally 100 ml). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . After evaporation under reduced pressure, separation by silica gel chromatography (hexane) gave (*Z*)-2-*tert*-butylthio-2-heptene in 50% yield.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 5.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 22.5, 29.2, 30.4, 31.6, 32.1, 128.5, 140.3.
 $R_f = 0.46$ (hexane).

Typical Procedure for the (*R*)-BINOL-Derived Titanium Complex Catalyzed Carbonyl Addition Reactions with Allylsilanes: Methyl 2-Hydroxy-4-[(triphenylsilyl)methyl]-4-pentenoate.



To a solution of chiral titanium complex (*R*)-1 (40.3 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), was added 2-methyl-3-(triphenylsilyl)-1-propene (314 mg, 1 mmol) and sequentially a solution of freshly distilled methyl glyoxylate (88 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at -30 °C. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO₃ (10 mL) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 mL). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. separation by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 15 : 1) gave butyl Methyl 2-hydroxy-4-[(triphenylsilyl)methyl]-4-pentenoate in 45% yield (181 mg, 0.45 mmol).

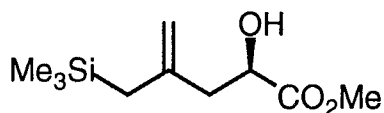
[α]_D²⁶ -19.2 ° (c 1.0, CHCl₃) (95 % ee).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.05 (dd, *J* = 4.2, 14.3 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 4.2, 14.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.54 (br, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.21 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 7.38 (m, 9H), 7.53 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.9, 43.2, 52.3, 69.3, 114.2, 128.0, 129.8, 134.6, 136.0, 141.3, 174.7.

IR (neat) 3480, 3070, 1740, 1430, 1260, 1110, 730, 690 cm⁻¹.

Methyl 2-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)methyl]-4-pentenoate.



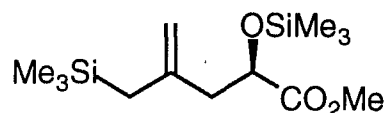
[α]_D²⁶ -53.9 ° (c 1.0, CHCl₃) (94 % ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.03 (s, 9H), 1.57 (s, 2H), 2.30 (dd, $J = 8.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 3.9, 14.2$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.32 (ddd, $J = 3.9, 5.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.73 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.5, 26.6, 43.1, 52.4, 69.3, 111.2, 142.8, 175.2.

IR (neat) 3480, 3060, 1740, 1430, 1260, 1110, 740, 690 cm^{-1} .

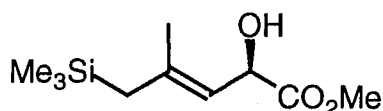
Methyl 4-[(trimethylsilyl)methyl]-2-[(Trimethylsilyl)oxy]-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.01 (s, 9H), 0.13 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.29 (dd, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 5.2, 14.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.30 (dd, $J = 5.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.66 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.5, -0.3, 26.8, 43.7, 51.4, 71.6, 110.7, 142.9, 174.0.

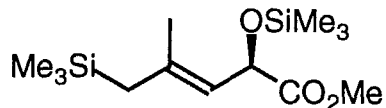
Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-5-(trimethylsilyl)-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.01 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 1.78 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.4, 19.5, 30.4, 52.5, 68.4, 119.4, 147.2, 175.2.

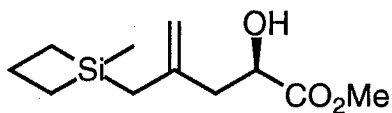
Methyl 4-methyl-5-trimethylsilyl-2-[(Trimethylsilyl)oxy]-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ -0.01 (s, 9H), 0.11 (s, 9H), 1.72 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.4, 0.0, 19.4, 30.4, 51.9, 69.9, 120.7, 152.7, 173.5.

Methyl 2-Hydroxy-4-[(1-methylsilacyclobutan-1-yl)methyl]-4-pentenoate.



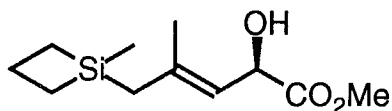
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -53.9 ° (c 1.0, CHCl_3) (94 % ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.28 (s, 3H), 0.99 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 8.3, 14.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 4.0, 14.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.75 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.8, 13.9, 18.0, 26.6, 43.0, 52.5, 69.3, 111.6, 142.0, 175.3.

IR (neat) 3430, 1740, 1460, 1260, 1110, 740, 690 cm^{-1} .

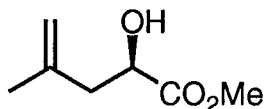
Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-5-(1-methylsilacyclobutan-1-yl)-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.26 (s, 3H), 1.00 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1.4, 14.0, 18.0, 19.3, 30.4, 52.6, 68.4, 119.8, 140.8, 175.3.

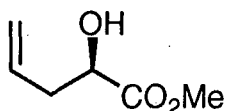
Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-4-pentenoate.



$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ +7.0 ° (c 1.0, CHCl_3) (92% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 6.2, 15.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 6.2, 15.7$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.73 (s, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.4, 42.6, 52.4, 69.2, 114.2, 141.0, 175.3.
IR (neat) 3490, 2950, 1740, 1440, 1100, 910 cm^{-1} .

Methyl 2-Hydroxy-4-pentenoate.



^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.23 (dd, $J = 5.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 5.82 (m, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 39.5, 51.9, 76.7, 118.2, 125.6, 175.1.
IR(neat) 3500, 2950, 1740, 1110, 930 cm^{-1} .

(*R*)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-[(triphenylsilyl)methyl]-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.63 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.22 (dd, $J = 4.6, 8.5$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-[(triphenylsilyl)methyl]-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.68 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 5.26 (dd, $J = 5.4, 8.5$ Hz, 1H).

(*R*)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)methyl]-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.52 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.56 (dd, $J = 3.5, 8.2$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)methyl]-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.68 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 4.7, 9.1$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-5-(trimethylsilyl)-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 5.07 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-5-(trimethylsilyl)-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.78 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 5.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 6.2, 15.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 6.2, 15.7$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.35 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-methyl-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 8.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 5.5, 15.6$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.38 (dd, $J = 5.5, 8.0$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.07 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.37 ~ 7.70 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of Methyl 2-Hydroxy-4-pentenoate.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.63 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.17 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.35 ~ 7.69 (m, 5H).

General Procedure for Ene Reactions with Vinylic Sulfides.

Methyl 2-Hydroxy-4-phenylthio-4-hexenoate.

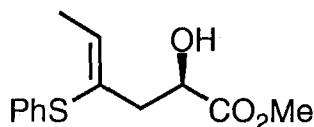
To a solution of the chiral titanium complex ((*R*)-1) (21.6 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), suspended with MS 4A (0.2 g), was added 2-phenylthio-1-butene (175 mg, 1 mmol) and sequentially a solution of freshly distilled methyl glyoxylate (106 mg, 1.2 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) at -30 °C. After stirring for 30 min at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO₃ (10 ml). The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Separation by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 15 : 1) gave methyl 2-hydroxy-4-phenylthio-4-hexenoate in 85% yield .

[α]_D²⁴ -66.5 ° (c 1.6, CHCl₃) (76% *Z*, >99% ee).

IR (neat) 3380, 2950, 1740, 1580, 1440, 1260, 120, 1090, 750, 690 cm⁻¹.

HRMS for C₁₃H₁₆O₃S, calcd. 252.0820, found 252.0797.

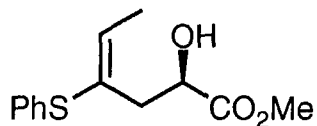
Z-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.92 (br, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.40 (dd, *J* = 3.0, 7.8 Hz, 1H), 6.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.0, 42.6, 52.4, 72.2, 115.3, 126.0, 129.2, 131.6, 136.3, 146.2, 174.8.

E-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.97 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (dd, *J* = 3.1, 8.7 Hz, 1H), 6.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.0, 35.4, 52.7, 73.3, 113.9, 125.4, 128.7, 131.3, 134.9, 145.2, 174.6.

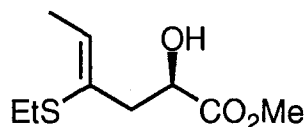
Methyl 4-Ethylthio-2-hydroxy-4-hexenoate.

$[\alpha]_D^{19}$ -16.0 ° (c 1.00, CHCl₃) (93% Z, >99% ee).

IR (neat) 3460, 2970, 1740, 1260, 1210, 1100, 910, 730 cm⁻¹.

HRMS for C₉H₁₆O₃S, calcd. 204.0821, found 204.0769.

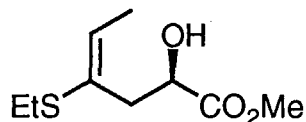
Z-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.66 (m, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (dd, *J* = 3.1, 7.4 Hz, 1H), 5.91 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.9, 15.6, 25.8, 41.8, 52.4, 69.4, 133.0, 152.8, 174.8.

E-Isomer.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 5.75 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H).

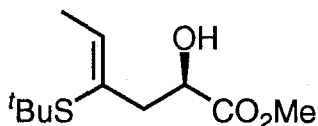
¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.9, 15.3, 35.6, 52.5, 69.8, 131.3, 148.2, 172.0.

Methyl 4-tert-Butylthio-2-hydroxy-4-hexenoate.

$[\alpha]_D^{19}$ -21.0 ° (c 1.00, CHCl₃) (88% Z, >99% ee).

IR (neat) 3460, 2970, 1740, 1260, 1210, 1100, 910, 730 cm⁻¹.

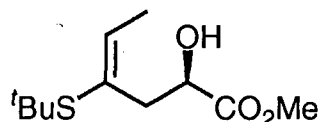
Z-Isomer.



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 1.90 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.63 (dd, $J = 7.8, 14.0\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (dd, $J = 4.2, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.7, 31.9, 46.0, 47.5, 52.1, 69.4, 129.0, 139.3, 175.0.

***E*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H), 1.77 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 3.77 (s, 3H).

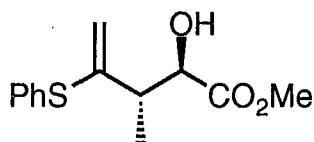
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31.3, 39.1.

Methyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-phenylthio-4-pentenoate.

IR (neat) 3470, 2960, 1730, 1590, 1210, 1070, 740 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 252.0820, found 252.0818.

***anti*-Isomer.**

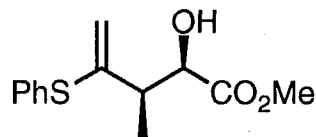


$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +107.9^\circ$ (c 1.02, CHCl_3) (>99% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.89 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (d, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.35 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 17.8, 43.9, 52.3, 73.3, 113.9, 128.3, 129.4, 132.4, 133.6, 145.1, 174.2.

***syn*-Isomer.**



$[\alpha]_{\text{D}}^{29} -68.4^\circ$ (c 1.23, CHCl_3) (78% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.0, 43.2, 52.7, 72.2, 115.3, 127.9, 129.3, 132.9, 133.0, 146.3, 174.6.

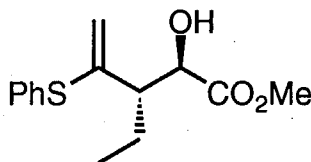
Methyl 3-Ethyl-2-hydroxy-4-phenylthio-4-pentenoate.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +16.1^\circ$ (c 0.89, CHCl_3) (81% *anti*, >99% ee).

IR (neat) 3490, 2970, 1740, 1440, 1270, 1220, 1070, 750, 690 cm^{-1} .

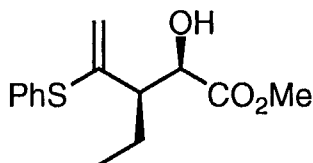
HRMS for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 266.0977, found 266.1006.

***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.93 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.37 (m, 5H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.8, 24.1, 51.6, 72.1, 112.3, 128.6, 129.3, 134.6, 144.5, 174.3.

***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.92 (br, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.33 (m, 5H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.8, 21.2, 52.4, 73.0, 113.1, 128.4, 129.3, 134.5, 145.4, 174.6.

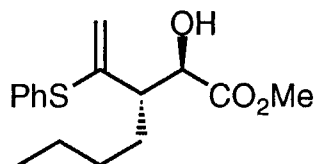
Methyl 3-Butyl-2-hydroxy-4-phenylthio-4-pentenoate.

$[\alpha]_D^{24} +41.3^\circ$ (c 1.02, CHCl_3) (91% *anti* >99% ee).

IR (neat) 3460, 2960, 1790, 1260, 1040, 740, 690 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 294.1290, found 294.1229.

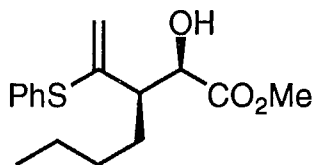
***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.94 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.36 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 29.4, 30.7, 49.8, 72.5, 112.2, 128.7, 129.4, 131.9, 134.7, 144.7, 174.3.

***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.92 (br, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.41 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.34 (m, 5H).

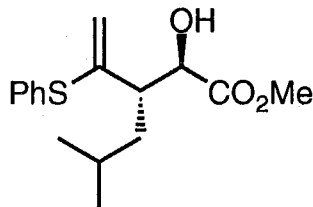
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.0, 22.6, 27.6, 29.2, 50.2, 73.1, 113.0, 128.5, 129.3, 134.4, 134.7, 145.7, 174.5.

Methyl 3-*iso*-Butyl-4-phenylthio-4-pentenoate.

IR (neat) 3470, 2960, 1740, 1440, 1240, 1090, 1050, 750, 690 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 294.1290, found 294.1356.

***anti*-Isomer.**

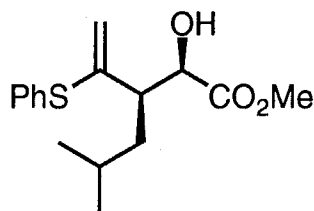


$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +33.9^\circ$ (c 1.60, CHCl_3) (>99% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.40 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.3, 23.1, 25.3, 39.9, 47.6, 52.3, 72.8, 112.1, 128.8, 129.4, 131.8, 134.9, 144.8, 174.3.

***syn*-Isomer.**



$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -36.1^\circ$ (c 0.79, CHCl_3) (69% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.78 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

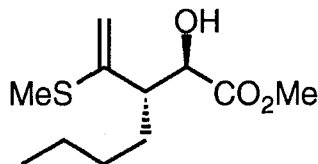
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.7, 23.7, 25.1, 37.0, 48.1, 52.5, 73.3, 113.0, 128.5, 129.3, 132.2, 134.6, 145.8, 174.5.

Methyl 3-Butyl-2-hydroxy-4-methylthio-4-pentenoate.

IR (neat) 3480, 2970, 1740, 1260, 1220, 1130 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$, calcd. 232.1133, found 232.1129.

***anti*-Isomer.**

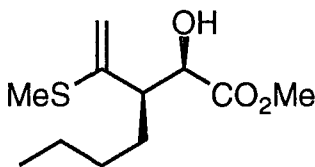


$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -22.1^\circ$ (c 0.79, CHCl_3) (>99% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (br, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (d $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.09 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.0, 22.6, 29.3, 30.5, 51.1, 73.2, 106.1, 134.1, 145.3, 174.1.

***syn*-Isomer.**



$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -25.5^\circ$ (c 0.91, CHCl_3) (72% ee).

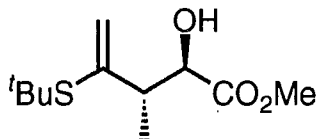
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.59 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.17 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.0, 22.6, 27.8, 29.4, 52.1, 73.7, 106.5, 136.7, 146.2, 174.4.

Methyl 4-*tert*-Butylthio-2-hydroxy-3-methyl-4-pentenoate.

IR (neat) 3490, 2970, 1760, 1260, 1110 cm^{-1} .

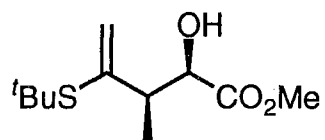
***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 2.80 (m, 1H), 3.00 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.51 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.5, 31.1, 47.1, 52.1, 73.2, 121.6, 142.6, 174.2.

***syn*-Isomer.**



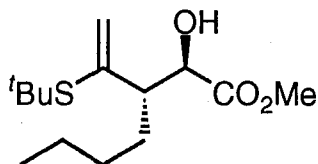
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 2.79 (m, 1H), 2.90 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.59 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 12.5, 31.3, 46.1, 52.6, 71.9, 122.0, 143.9, 174.9.

Methyl 3-Butyl-4-(*tert*-Butylthio)-2-hydroxy-4-pentenoate.

IR (neat) 3460, 2970, 1740, 1260, 1200, 1110 cm^{-1} .

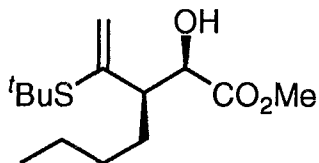
***anti*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.87 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.24 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.40 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.1, 23.0, 28.1, 30.9, 45.3, 52.5, 72.2, 118.3, 146.6, 174.3.

***syn*-Isomer.**



^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.52 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.9, 22.8, 27.3, 29.4, 31.2, 45.4, 52.3, 72.7, 120.1, 142.7, 174.7.

Determination of the Enantiomeric Purities of the Ene Products.

The enantiomeric purities of the ene products were determined by ^1H NMR analysis after conversion to (*R*)- and (*S*)-MTPA esters. To the solution of ene product (10 ~ 15 mg) and pyridine (0.2 ml) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added (*S*)-MTPACl (2 ~ 3 drops) at room temperature. After the reaction was monitored for completion by TLC, the resultant solution was poured into water. Usual work-up followed by short-path column chromatography gave (*R*)-MTPA ester of the ene product in quantitative yield.

(*R*)- and (*S*)-MTPA Esters of Methyl 2-Hydroxy-4-phenylthio-4-hexenoate.

(*R*)-MTPA Ester of *Z*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.54 (dd, $J = 3.3, 10.1$ Hz, 1H), 5.83 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H).

(*S*)-MTPA Ester of *Z*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.56 (dd, $J = 3.4, 10.1$ Hz, 1H), 6.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H).

(*R*)-MTPA Ester of *E*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.50 (m, 1H), 5.70 (m, 1H).

(*S*)-MTPA Ester of *E*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.53 (m, 1H), 6.02 (m, 1H).

(*R*)- and (*S*)-MTPA Esters of Methyl 2-Hydroxy-4-ethylthio-4-hexenoate.

(*R*)-MTPA Ester of *Z*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 5.54 (dd, $J = 3.1, 10.3$ Hz, 1H), 5.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of Z-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 5.57 (dd, J = 3.3, 10.1 Hz, 1H), 5.87 (q, J = 6.8 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of E-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.51 (m, 1H), 5.63 (m, 1H).

(S)-MTPA Ester of E-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.54 (m, 1H), 5.78 (m, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 4-Ethylthio-2-hydroxy-4-hexenoate.

(R)-MTPA Ester of Z-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.75 (dd, J = 10.9, 13.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 3.3, 13.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.65 (dd, J = 3.3, 10.9 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 5H).

(S)-MTPA Ester of Z-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H), 1.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.68 (dd, J = 10.7, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 3.3, 14.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.65 (dd, J = 3.3, 10.7 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 5H).

(R)-MTPA Ester of E-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.63 (s, 1H), 5.91 (s, 1H).

(S)-MTPA Ester of E-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.62 (s, 1H), 6.18 (s, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-phenylthio-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of anti-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 4.92 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 5.12 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-Ethyl-2-hydroxy-4-phenylthio-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.75 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.80 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.92 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.95 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-Butyl-2-hydroxy-4-phenylthio-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.75 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.79 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.61 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.68 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-*iso*-Butyl-4-phenylthio-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.93 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-Butyl-2-Hydroxy-4-methylthio-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.69 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.92 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.56 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.76 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-Butyl-4-(*tert*-Butylthio)-2-hydroxy-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.63 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 5.43 (s, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 5.54 (s, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.53 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.53 (m, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.64 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.59 (m, 1H).

(R)- and (S)-MTPA Esters of Methyl 3-Butyl-4-(*tert*-Butylthio)-2-hydroxy-4-pentenoate.

(R)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 5.37 (s, 1H).

(S)-MTPA Ester of *anti*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.40 (s, 1H).

(R)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.20 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

(S)-MTPA Ester of *syn*-Isomer.

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.25 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H).

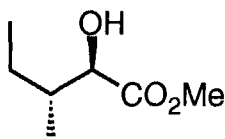
Determination of the Relative and Absolute Stereochemistry of Methyl 2-Hydroxy-3-methyl-4-phenylthio-4-valerate.

The relative stereochemistry of methyl 2-hydroxy-3-methyl-4-phenylthio-4-pentenoate was determined by correlation after conversion to *anti*-methyl 2-hydroxy-3-methylpentanoate (isoleucic acid methyl ester).

anti-Methyl 2-Hydroxy-3-methylvalerate (Isoleucic Acid Methyl Ester).

To a suspension of freshly prepared Raney-Ni W-4 (0.5 g) in ethanol (2 mL) and water (0.5 mL) was added methyl *anti*-2-hydroxy-3-methyl-4-phenylthio-4-valerate (50 mg) at room temperature. The suspension was stirred vigorously and refluxed for 10 h. The residual Raney-Ni was filtered off through a pad of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure and purified by column chromatography to give methyl *anti*-2-hydroxy-3-methylvalerate (isoleucic acid methyl ester) in 55% yield.

(2*R*,3*R*)-Isoleucic Acid Methyl Ester.



$[\alpha]_D^{26} -30.0^\circ$ (CHCl_3); lit.¹⁰ $[\alpha]_D^{19} +29.3^\circ$ (CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.78 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

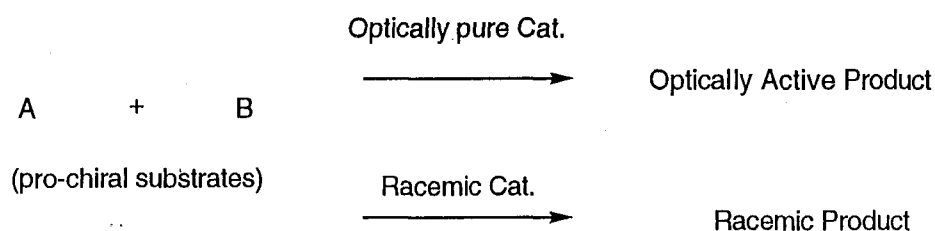
IR (neat) 3470, 2960, 1740, 1240, 1090, 1050 cm^{-1} .

6章 ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応

6-1 はじめに

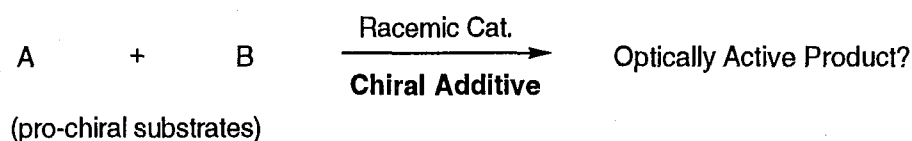
ここまで、ビナフトール-チタン錯体を用い、向山アルドール反応をはじめとする種々の炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化について述べてきた。当然ながら光学的に純粋な錯体を用いて反応を行ってきた。もしもラセミのビナフトール-チタン錯体を用いて反応を行えば生成物は当然のことながらラセミ体しか得られない(Scheme 1)。そこで、ラセミ体のチタン錯体を前駆体として光学活性な生成物を得ることはできないかと考えてみた(Scheme 2)。

Scheme 1



一般に不斉触媒の光学活性な不斉配位子は、アミノ酸のように天然に存在するものを変換して用いるか、もしくはラセミ体を合成してそれを光学分割して用いることが多い。その結果、光学的に純粋な不斉配位子は場合によっては非常に高価なものになってしまう。例えばビナフトールを例に挙げると、ラセミ体のビナフトールが2000円/5gに対し、光学的に純粋なビナフトールは25000円/5gといった具合である(Aldrich社)。従って、より安価であるラセミ体の不斉配位子を用いて触媒的不斉合成が可能であればきわめて効率的であろう。

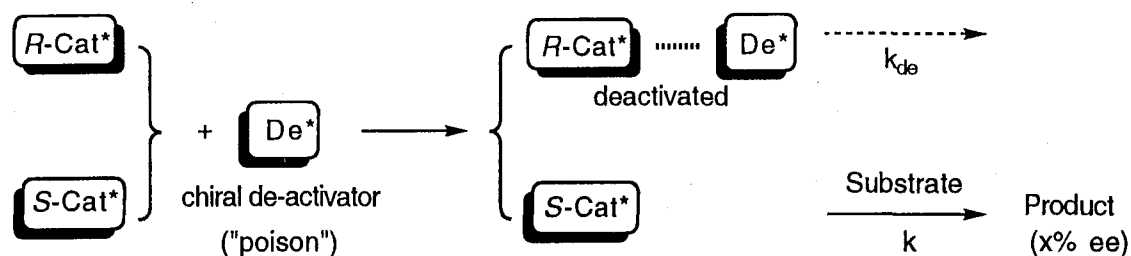
Scheme 2



これまでにラセミ体の不斉配位子または金属錯体を前駆体として用いる不斉合成は幾例かあるが極めて少なく、それらは言うなれば「エナンチオマー選択的不活性化法」と呼ぶべき手法である(Scheme 3)。すなわち、下式に示すようにラセミ体に対して、キラルな不活性化剤を加えることで、一方のエナンチオマーを選択的に不活性化し、残ったエナンチオマーの触媒で反応を進行させ光学活性な生成物を得るというものである¹⁾。すなわち、不活性化された触媒種の反応速度 k_d が不活性化されていない触媒種の反応速度 k に対し十分に遅ければ、不活性化されていない触媒種が優先的に反応に参与し、原理的には光学活性な触媒を用いた場合と同等なエナンチオ選択性を達成できる可能性もある。

Scheme 3

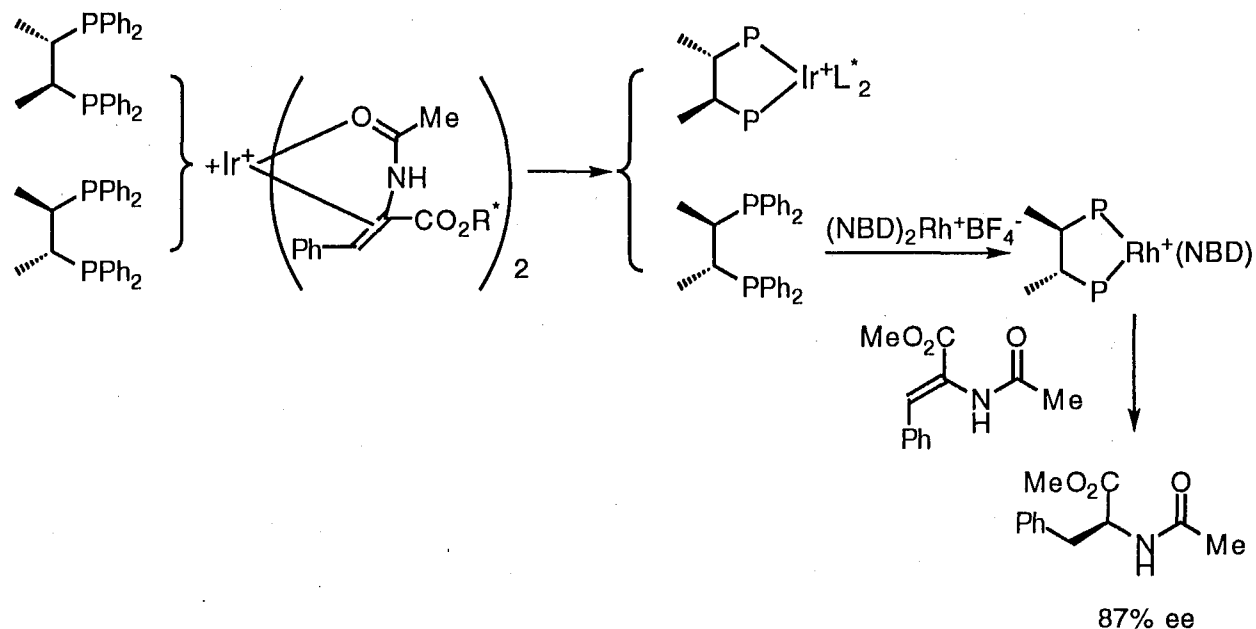
Enantiomer-selective Deactivation ("Chiral Poisoning") ($k \gg k_{de}$)



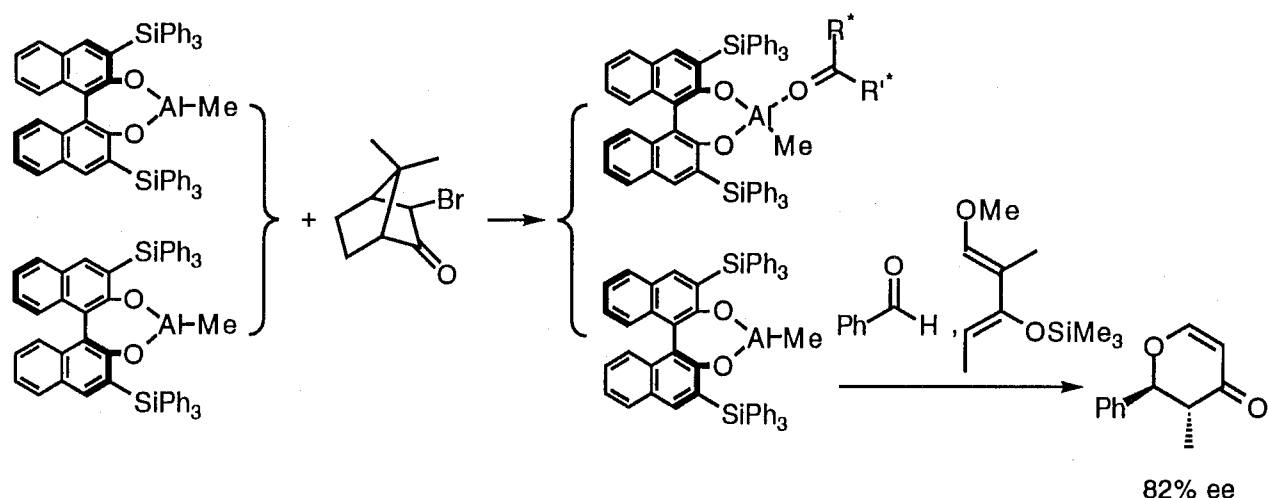
例えば、Brown^{1a)}はラセミ体のキラホスに光学的に純粋な(*S*)-体のイリジウム錯体を作用させ、(*R*)-体のキラホスとのコンプレックスを作ることにより不活性化し、残った(*S*)-体のキラホスをロジウム錯体としてデヒドロアミノ酸の不斉還元をしている(Scheme 4)。山本 (尚)、丸岡^{1b)}はラセミ体のビナフトール-アルミニウム錯体に対しキラルなケトンを加え、(*R*)-体のビナフトール-アルミニウム錯体とコンプレックスを作ることにより不活性化し、残った(*S*)-体のアルミニウム錯体を反応に関与させることで不斉ディールス-アルダー反応を行っている(Scheme 5)。さらに、Faller^{1c)}は、ラセミ体のロジウム錯体に不活性化剤としてメチオニン由来のホスフィン配位子を加え一方のエナンチオマーを不活性化することによってデヒドロアミノ酸の不斉還元を行っている。さらに、彼らは、このようなキラルな不活性化剤を"chiral poison"と命名した(Scheme 5)。

Scheme 4

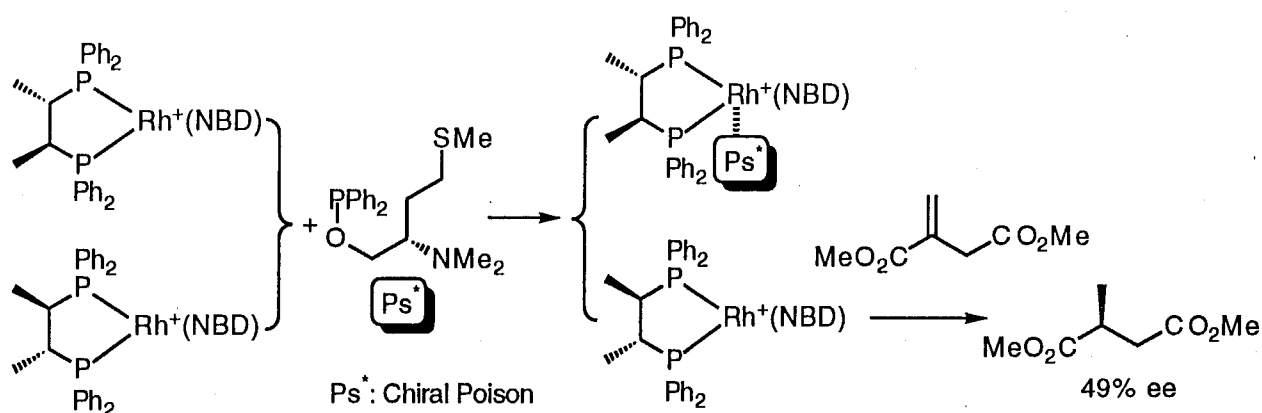
Brown (1986)



Maruoka, Yamamoto (1989)



Faller (1993)

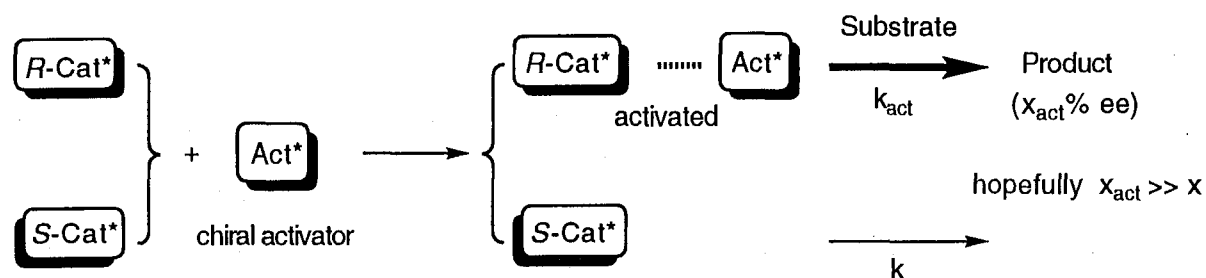


このような「エナンチオマー選択的不活性化法」は優れた手法であるが、生成物の化学収率は理論的には光学的に純粋な触媒を用いた場合の半分である。また、光学的に純粋な触媒を用いた場合に得られるエナンチオ選択性を超えることはできない。そうしたことから、「不活性化法」は不斉水素化反応のような光学的に純粋な触媒を用いた場合に高い収率、エナンチオ選択性が達成できるような反応にしか適用できず、汎用性という点では良いものではない。そこで、前駆体として用いるラセミ触媒の一方のエナンチオマーを不活性化するのではなく、下式に示すように一方のエナンチオマーを選択的に「活性化」することによって光学活性な生成物を得ることはできないかと考えた。すなわち、活性化された触媒種の反応速度 k_{act} が活性化されていない触媒種の反応速度 k に比べ十分に速ければ、反応は活性化された触媒種に支配され、高いエナンチオ選択性で生成物が得られるのではないかと考えた(Scheme 6)。さらに、活性化された触媒種の持つエナンチオ制御能($x_{act}\%$ ee)が、活性化されていない、もとの触媒種の持つエナンチオ制御能($x\%$ ee)よりも高ければ理想的には、光学的に純粋なものを用いた場合よりも高いエナンチオ選択性で生

成物を得ることも可能である。言い換えれば、「不活性化法」では、その収率、エナンチオ選択性が、光学的に純粋な前駆体を用いた場合を上回ることは不可能であるが、「活性化法」ではうまく活性化が行えれば光学的に純粋な前駆体を用いた場合を上回る収率、エナンチオ選択性を達成できる可能性があるわけである。すなわち、「活性化法」はより多くの反応に適用が可能ではないかと考えられる。

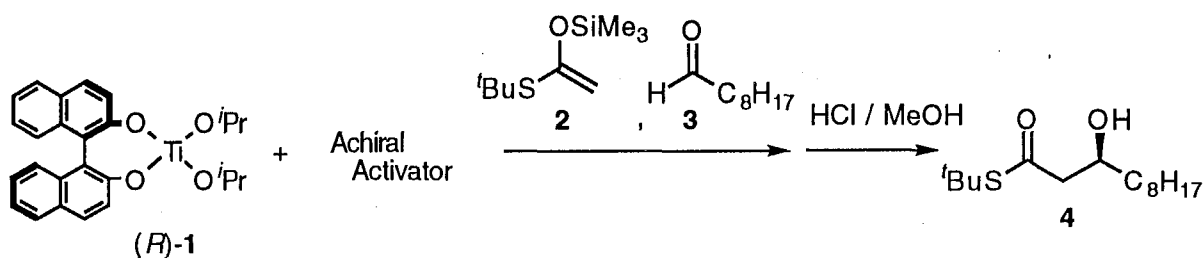
Scheme 6

Enantiomer-selective Activation ($k_{\text{act}} \gg k$)



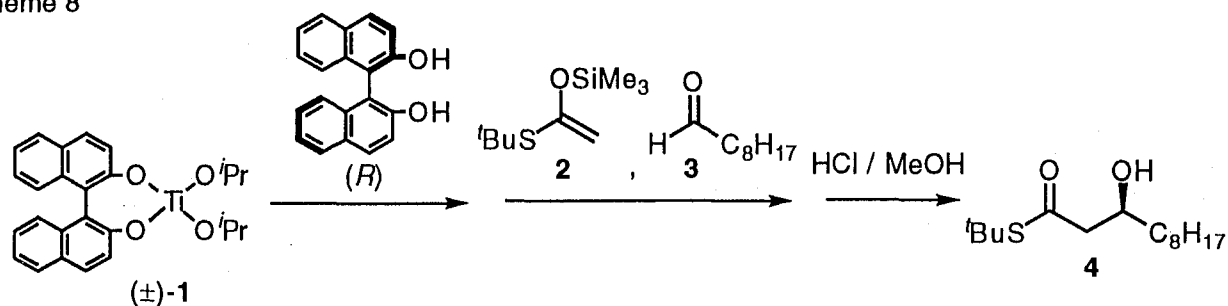
それでは、実際に「エナンチオマー選択的活性化」を実現するためには不斉活性化剤としてどのようなものを用いればよいであろうか？まず、触媒を活性化する、すなわちルイス酸性を増大させることを考えた。そこでまず、ビナフトールとチタンテトライソプロポキシドを1:1に混ぜ合わせることによって容易に調製できる光学的に純粋なキラルチタン錯体(1)²⁾を前駆体として種々のアキラルな活性化剤を加え、どのようなものが活性化能力が高いか検討を行うこととした。モデル反応としては2章で述べた、*tert*-ブチルチオエステル由来のKSA(2)とノニルアルデヒド(3)との向山アルドール反応を行うことにした。その結果について6-2節で述べる(Scheme 7)。

Scheme 7



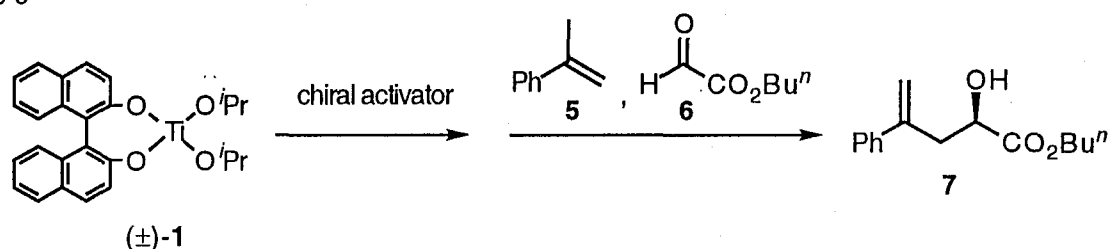
次に、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体((±)-1)を前駆体として不斉活性化剤としてビナフトールを用いてラセミ触媒のエナンチオ選択的活性化について検討した結果について6-3節で述べる(Scheme 8)。

Scheme 8



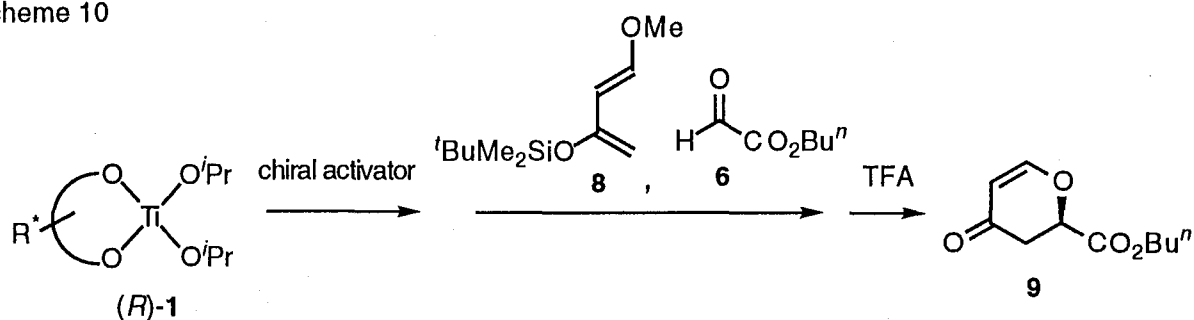
さらに、グリオキシラート-エン反応においても、ラセミ触媒のエナンチオ選択的活性化について検討した。ここでは、不斉活性化剤としてビナフトール以外にも種々のキラルジオールやキラルジアミンを加えた結果についても検討した(Scheme 9)。また、活性化された触媒種の構造や、反応の速度論的な解析を行いラセミ触媒に対し不斉活性化剤を加えた場合の分子組織化についても検討を加えた。以上の結果について6-4節で述べる。

Scheme 9



最後に、Danishefskyジエン³⁾を用いるヘテロディールス-アルダー反応⁴⁾についてもラセミ触媒のエナンチオ選択的活性化について検討した結果、光学活性な前駆体を用いた場合よりも飛躍的に高いエナンチオ選択性で生成物が得られることを見いだした(Scheme 10)。この結果を受け、「エナンチオ選択性活性化法」の有用性、不斉活性化剤の必要性について6-5節で述べる。

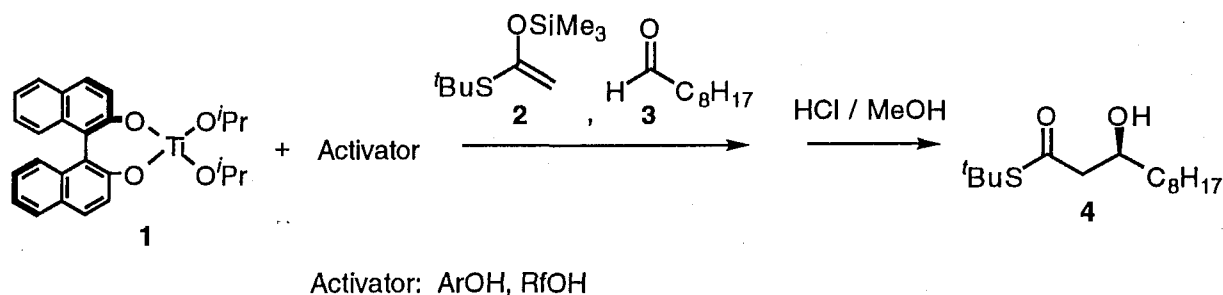
Scheme 10



6-2 アキラルな活性化剤による活性化効果

まず、光学的に純粋なビナフトールとチタンテトライソプロポキシドとを1:1に混合し容易に調製可能であるビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体を前駆体として、それに対し活性化剤を加えることにより収率、エナンチオ選択性が向上するかどうか検討することにした。加える活性化剤としてはチタン錯体の対配位子であるイソプロポキシ基、すなわちイソプロパノールより酸性度の高く、立体的にもかさ高いアルコールを加えれば収率、エナンチオ選択性ともに向上するのではないかと考えた。そこで、*tert*-ブチルチオエステル由来のKSAとノニルアルデヒドとの向山アルドール反応をモデル反応として、種々のアルコールを加え反応を検討した(Scheme 11)。

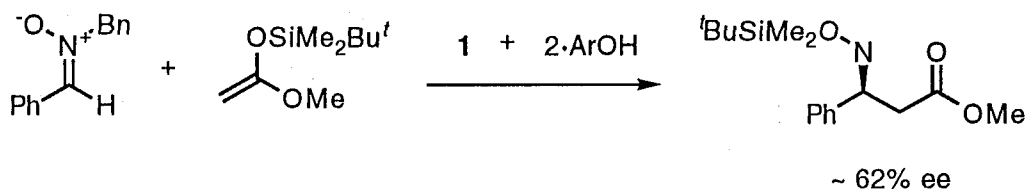
Scheme 11



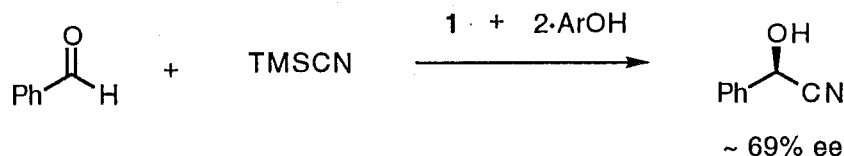
錯体は、トルエン中、ビナフトールとチタンテトライソプロポキシドを1:1で室温で混ぜ合わせ、20分後に活性化剤を加えてさらに20分間攪拌した。その後、触媒溶液を0度に冷却した後、アルデヒドとKSAを加え4時間攪拌を行ったのち飽和重炭酸ソーダ水溶液で反応を停止し、抽出、塩酸で脱シリル化を行った後にカラムクロマトグラフィーにてアルドール生成物を分離精製した。結果をTable1に示す。

* 1 本研究途中、村橋⁹⁾ら、中井⁹⁾らはビナフトール-チタンジイソプロピキシド錯体にアリアルアルコールを加えた錯体でそれぞれ、ニトロンの付加反応、シアノシリル化反応について検討している。

Murahashi (1995)



Nakai (1996)



まず、活性化剤を加えなかった場合は収率53%でエナンチオ選択性は91% eeであった。それに対し、イソプロパノールよりも酸性度の高いアルコールであるヘキサフルオロイソプロパノール、 β -ナフトール、フェノール、ペンタフルオロフェノールいずれを加えた場合においても収率、エナンチオ選択性ともに向上した。特に、ペンタフルオロフェノールを加えた場合がもっとも高いエナンチオ選択性を示したが、これは最も酸性度が強く、かさ高いためと考えられる。なお、フェノール、ペンタフルオロフェノールを加えた場合には2当量加えると収率が低下した。このことから1当量目のフェノールはチタン錯体の活性化に寄与したが、2当量目のフェノールは錯体の活性化よりもむしろKSAを分解してしまうといった効果をおよぼし、その結果収率が低下したものである。

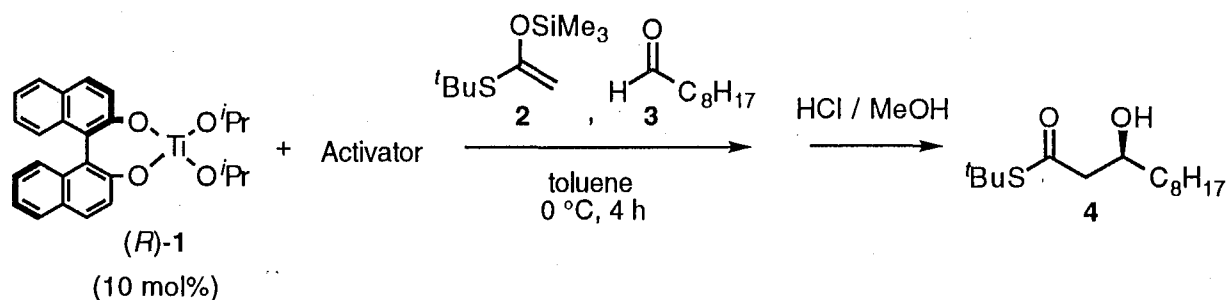
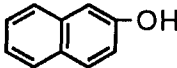
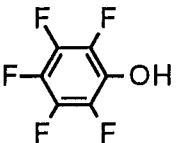
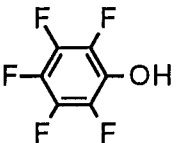
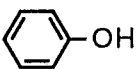
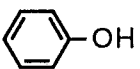


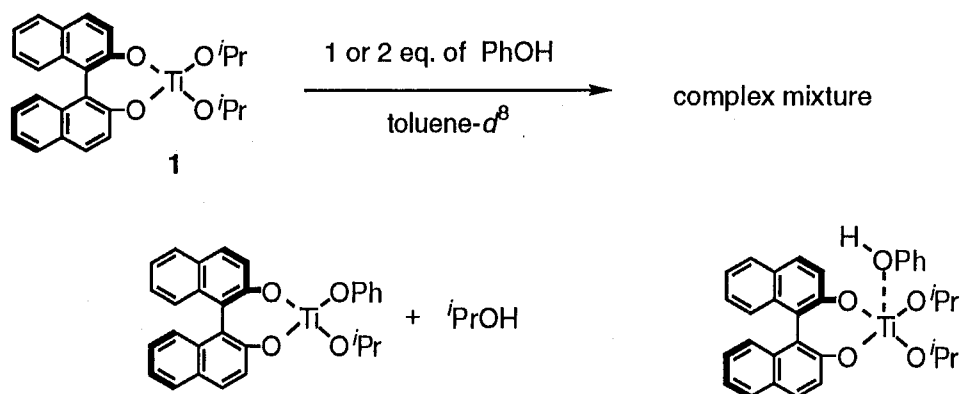
Table 1. The Mukaiyama Aldol Reaction Catalyzed by BINOL-Ti Aryloxide.^a

entry	Activator	eq. of activator	yield (%)	% ee
1	none	-	53	91
2	(CF ₃) ₂ CHOH	2 eq.	56	92
3		2 eq.	55	93
4		2 eq.	40	97
5		1 eq.	62	97
6		2 eq.	30	97
7		1 eq.	61	96

^a All reactions were carried out using 10 mol% of a catalyst.

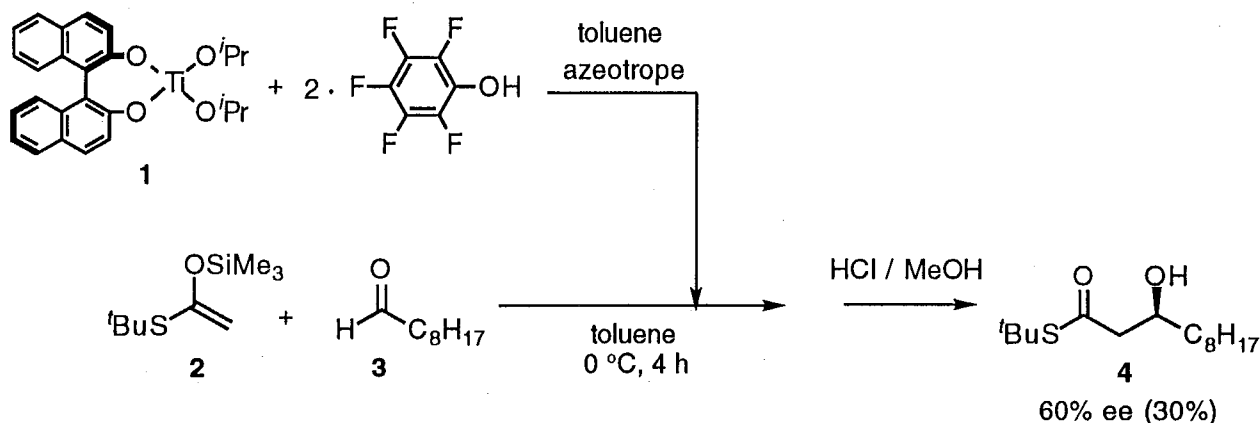
次に、この反応で生成している錯体の構造について解析を行った。ビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対しフェノールを1当量、2当量加えたものをそれぞれ ^1H NMR ^{13}C NMRを測定したがいずれもきわめて複雑なチャートしか得られず、フェノールを加えた場合に対配位子であるイソプロパノールとの配位子交換が起こっているのか、フェノールがチタン錯体に対し配位しているだけなのかいずれかを確認することはできなかった(Scheme 12)。

Scheme 12



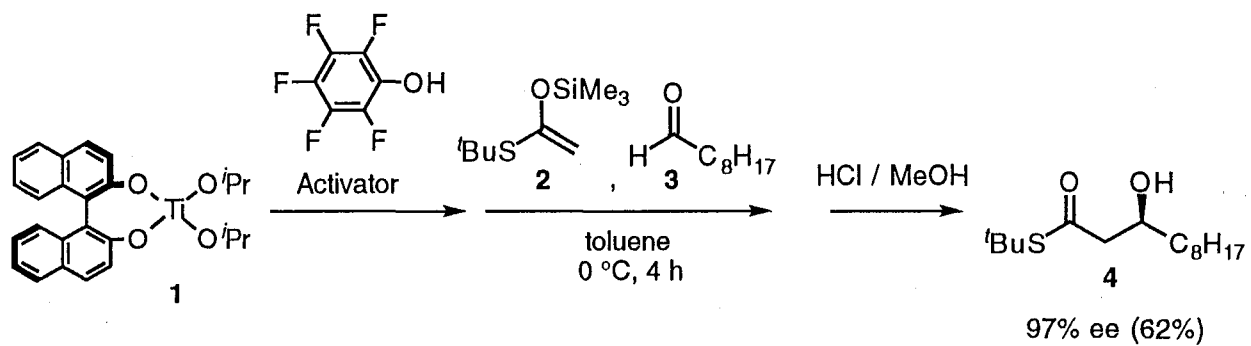
次に、ビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し2当量のペンタフルオロフェノールを加えた後、共沸を行うことにより配位子交換を積極的に行おうと検討したがこの錯体についてもNMR的にきわめて複雑なチャートしか得られなかった。さらにここで得られた錯体を反応に用いると収率、エナンチオ選択性ともに大きく低下した。このことから加熱を行うと錯体の構造が触媒活性の低いものへと変化したことが示唆される(Scheme 13)。

Scheme 13



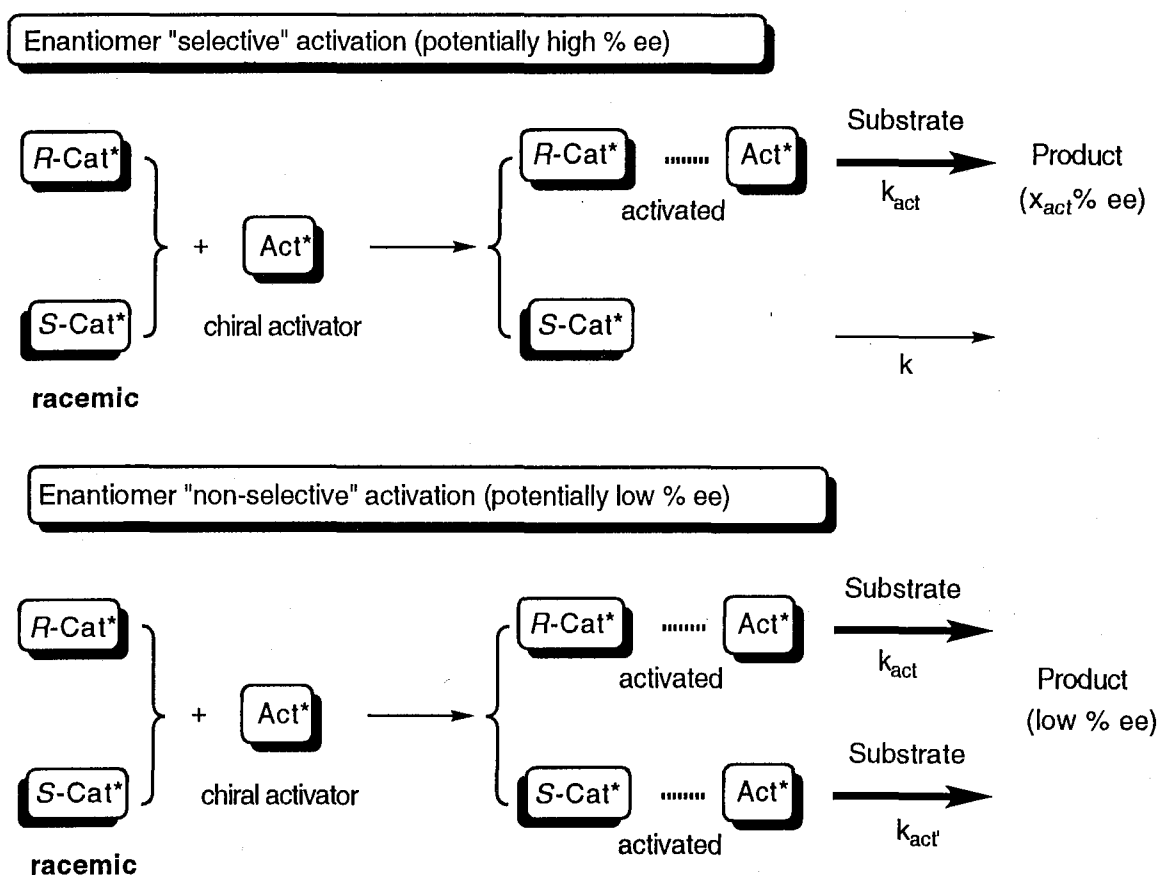
このように、光学的に純粋なビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し、アキラルな活性化剤としてフェノール、ペンタフルオロフェノールを加えるとチタン錯体が活性化され、収率、エナンチオ選択性ともに向上することが見いだされた(Scheme 14)。

Scheme 14



前節では光学的に純粋なビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体にフェノール性水酸基を有するものを加えるとチタン錯体が活性化できることを明らかにした。本節ではラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対してエナンチオマー選択的な活性化を検討した結果を述べる。エナンチオマー選択的な活性化を行うということは言い換えれば活性化剤が*R*体、*S*体を識別してどちらか一方に選択的に配位し、かつ活性化を行わなくてはならないということになる。例えば、ラセミのチタン錯体に前節で用いたアキラルな活性化剤であるフェノールを加えても*R*体、*S*体ともに均等に配位してしまうため、活性化は行えても「エナンチオマー選択的」ではないため、生成物は当然ラセミ体である。すなわち、「エナンチオマー選択的」に活性化を行うには少なくともキラルな活性化剤を加え、そのキラルな活性化剤が*R*体、*S*体のうちどちらかに選択的に配位または結合して十分に活性化を行わなくてはならない(Scheme 15)。

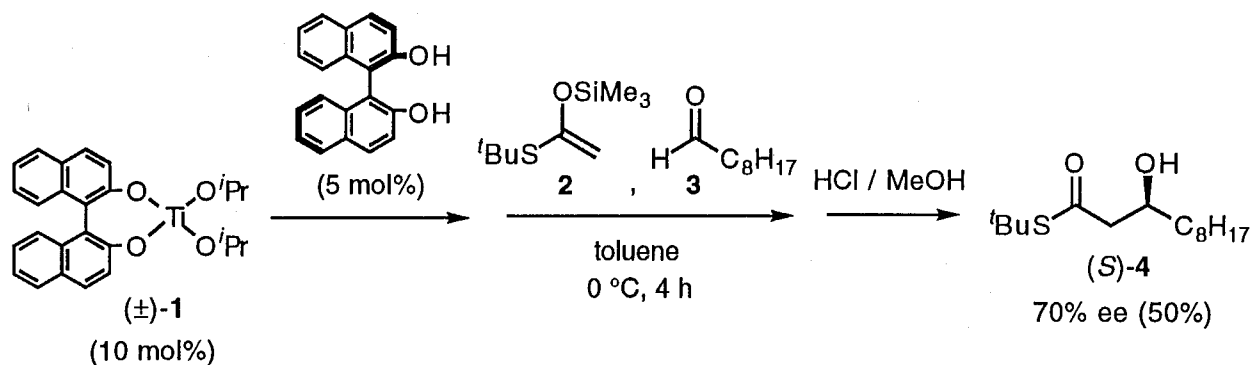
Scheme 15



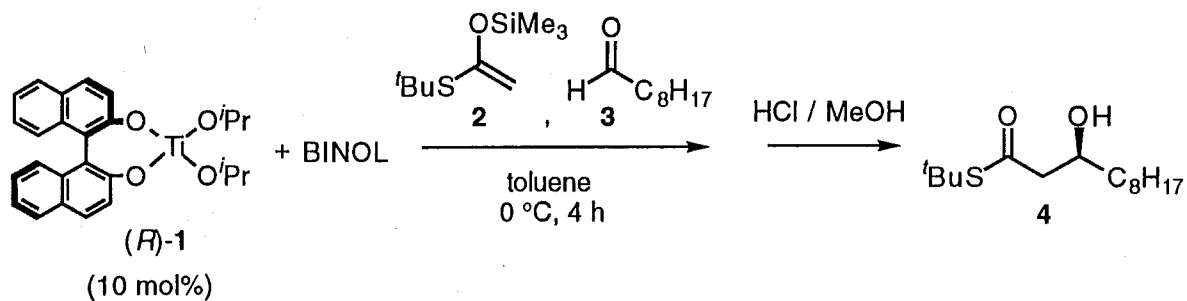
そこで、まずキラルな活性化剤として光学的に純粋なビナフトールを加えて*tert*-ブチルチオエステル由来のKSAとノニルアルデヒドとの向山アルドール反応についてラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化反応の検討を行うことにした。反応は、まずトルエン中室温下ラセミ体のビナフトールとチタンテトライソプロポキシドを1:1で混ぜ合わせ、20分後に(*R*)-体のビナフトールを0.5当量加え更に20分間攪拌した。その後錯体溶液を0℃に冷却しアルデヒドとKSAを加えた。4

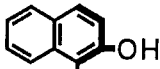
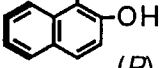
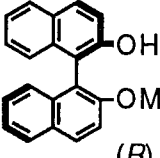
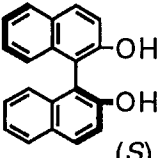
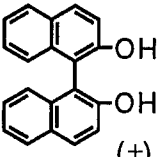
時間後に飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応を停止し、脱シリル化を行った後カラムクロマトグラフィーで精製をした。生成物のエナンチオ選択性はキラル液体クロマトグラフィー分析(Daicel chiral OD column)により求めた。その結果、ラセミ体のチタン錯体を前駆体として用いたにもかかわらず生成物は70% eeと光学活性体として得られた(Scheme 16)。また、生成物の絶対配置は*S*であった。

Scheme 16



次に、光学的に純粋な*R*体のビナフトール-チタン錯体に対して光学的に純粋な*R*および*S*のビナフトールを加えた場合にどのような活性化効果が見られるのか調べてみることにした。反応は、(*R*)-体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し(*R*)-もしくは(*S*)-ビナフトールを1当量加えて行った。その結果、(*R*)-ビナフトールを加えた場合には、化学収率、不斉収率ともに大きく向上した(entry 2)のに対し、(*S*)-ビナフトールを加えた場合には、化学収率、不斉収率ともに低下した(entry 5)。また、いずれの生成物も(*S*)-体の生成物が主として得られた。このことから明らかに(*R*)-ビナフトールは(*R*)-体のチタン錯体を選択的に活性化することが分かる。また、2当量加えると、化学収率が低下することが見いだされた(entry 3)。これは2当量目のビナフトールはチタン錯体の活性化よりもむしろKSAの分解に寄与してしまったものと考えられる。さらに、ビナフトールの一方のヒドロキシ基をメチルで保護したものを加えると最も良い収率で生成物が得られた(entry 4)。これは、キラルな活性化剤として加えるビナフトールのヒドロキシル基は、KSAの分解などの副作用もあることを示唆している。

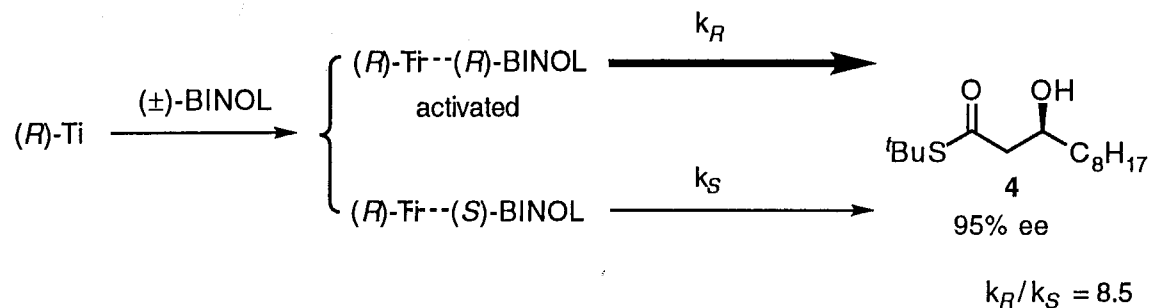
Table 2. The Mukaiyama Aldol Reaction Catalyzed by BINOL-Ti Complex.^a

entry	BINOL	eq. of activator	yield (%)	% ee
1	none	-	53	91
2		1 eq.	66	97
3	 (<i>R</i>)	2 eq.	52	97
4	 (<i>R</i>)	1 eq.	77	96
5	 (<i>S</i>)	1 eq.	41	78
6	 (±)	1 eq.	62	95

^a All reactions were carried out using 10 mol% of a catalyst.

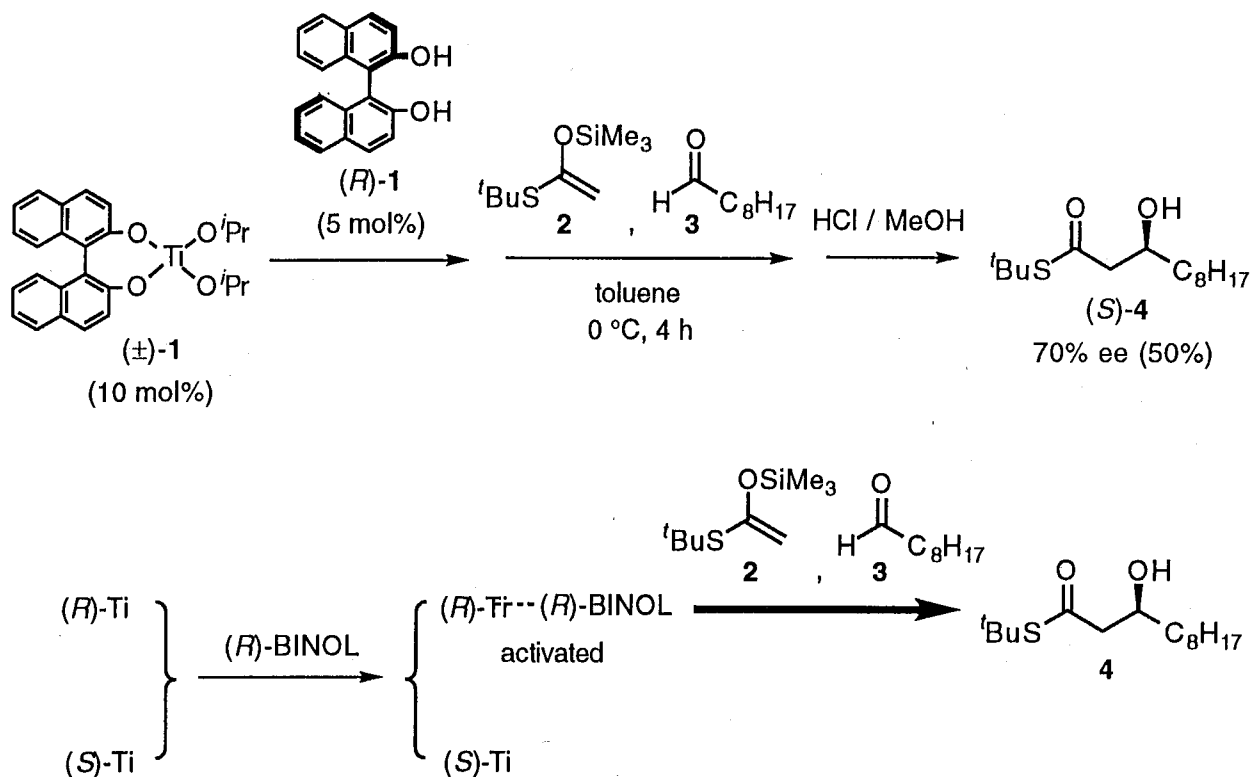
さらに、ラセミ体のビナフトールを1当量加えると生成物のエナンチオ選択性は95% eeであった(entry 6)。この場合には(*R*)-体のチタン錯体に対し(*R*)-ビナフトールによって活性化されたものと(*S*)-ビナフトールによって活性化されたものが1:1で生成することになるが、生成物のエナンチオ選択性から計算すると(*R*)-ビナフトールによって活性化されたものを用いる方が(*S*)-ビナフトールによって活性化されたものを用いるより8.5倍速いことが分かる(Scheme 18)。

Scheme 18



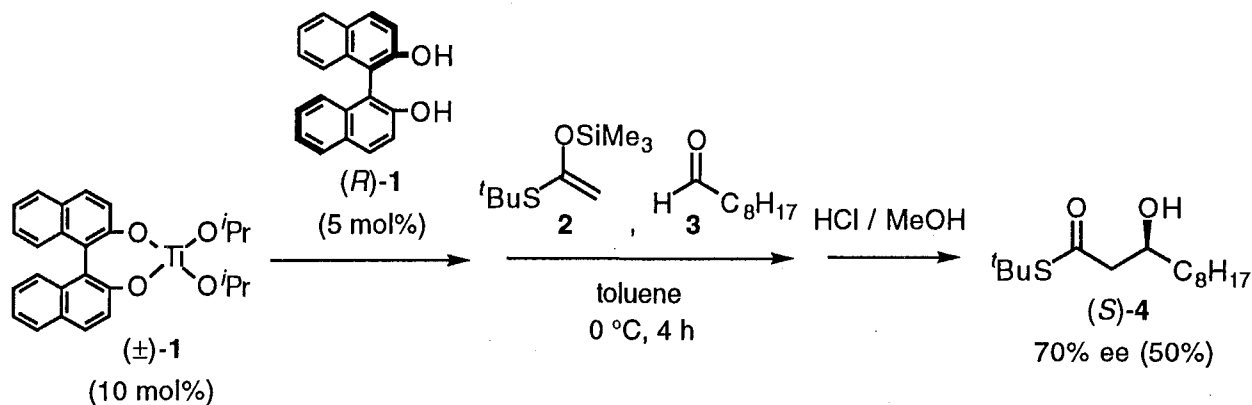
以上のように、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し、キラル活性化剤として0.5当量の(*R*)-ビナフトールを加えると(*R*)-体のチタン錯体を選択的に活性化し、ラセミ体の錯体を前駆体として用いているにもかかわらず光学活性な生成物が得られることが明らかとなった(Scheme 19)。

Scheme 19



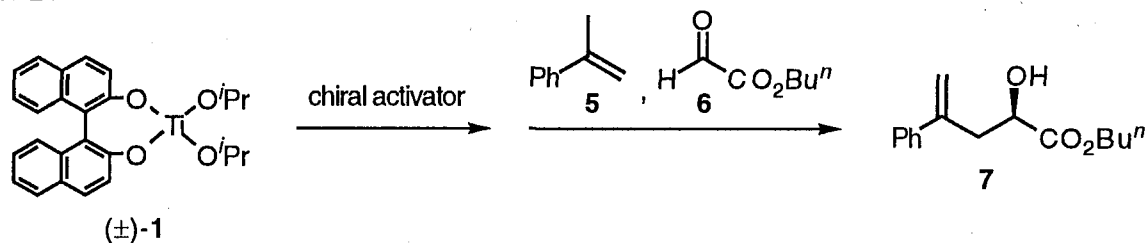
前節では、*tert*-ブチルチオエステルとノニルアルデヒドとの向山アルドール反応において、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し、キラル活性化剤として0.5当量の(*R*)-ビナフトールを加えると(*R*)体のチタン錯体を選択的に活性化して、ラセミ体の錯体を前駆体として用いているにもかかわらず光学活性な生成物が得られることを明らかにした(Scheme 20)。

Scheme 20



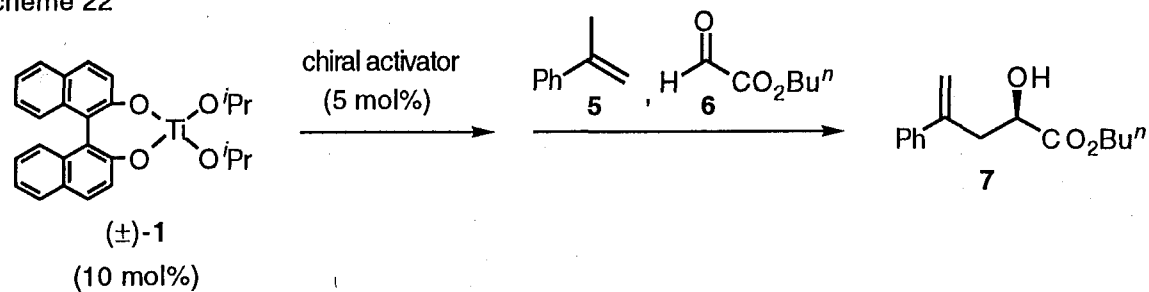
しかしながら、向山アルドール反応の場合、キラル活性化剤として加えるビナフトールがKSAを分解してしまう恐れもあり、活性化の効果を定量的に評価するのは困難である。そこで、活性化剤によって反応基質が分解しにくい反応系として α -メチルスチレンとグリオキシラートとのカルボニル-エン反応を選択し、活性化効果について速度論的に評価することにした(Scheme 21)。

Scheme 21



そこで、実際にカルボニル-エン反応におけるラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化反応を行うことにした。今度はキラル活性化剤としてビナフトール以外のキラルジオールやキラルジアミンについても検討を行った。反応はトルエン溶媒中ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対し、0.5当量のキラル活性化剤を加えて錯体を調製し、0℃でオレフィンとアルデヒドを加え、1時間で行った。収率はガスクロマトグラフィー(OV-1701, 30 m, 200 °C)でアセトフェノン基準物質として用いて求め、エナンチオ選択性はキラル液体クロマトグラフィー分析により(Daicel Chiral AS Column)求めた。結果をTable 3に示す。

Scheme 22

Table 3. Carbonyl-ene reactions with racemic BINOLate-Ti complex.^a

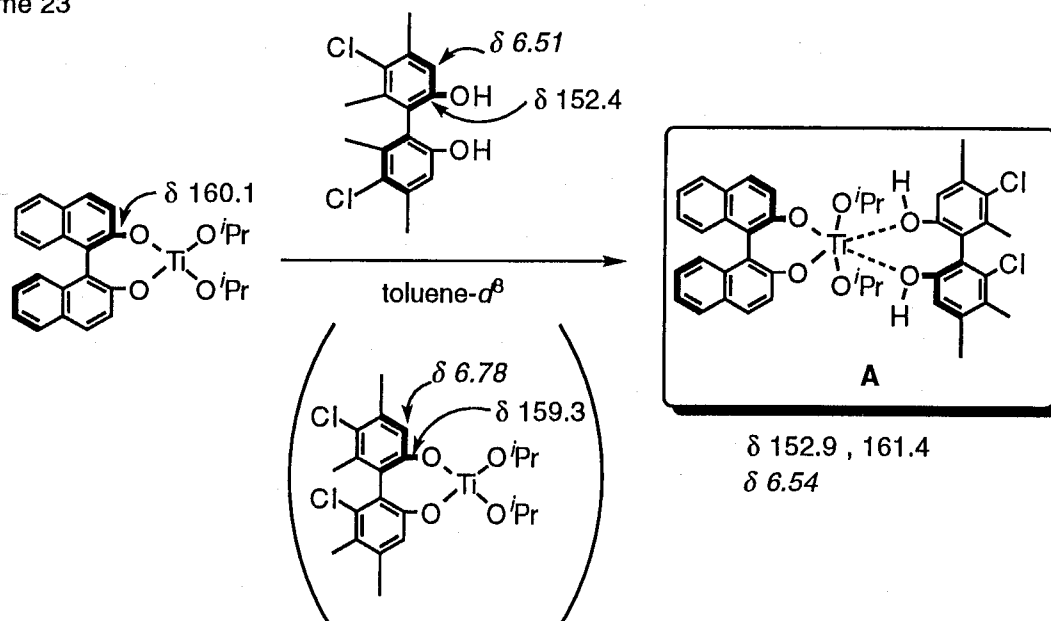
chiral activator	% yield ^b	% ee ^c
none	5.9	0
	20	0
	38	80.8
	52	89.8
	50	23.0
	40	0
	37	2
	36	0

^a Conditions as in the text.^b Chemical yields were determined by gas chromatography (OV-1, standard: benzophenone) analysis.^c Optical yields were determined by chiral HPLC (Daicel chiral AS column) analysis.

その結果、ビナフトールのみならず、キラルなビフェノールである5,5'-ジクロロ-4,4',6,6'-テトラメチルビフェノール(5Cl-BIPOL)を加えた場合にもラセミ触媒に対しエナンチオマー選択的な活性化が起こり、ラセミ触媒を前駆体として用いたにも関わらず光学活性な生成物(89.8% ee, 80.8% ee)が得られた。すなわち、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体を前駆体として、カルボニル-エン反応においてもラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化反応が可能であることを見いだした。しかし、活性化剤として、キラリティーを持たないビフェノールや酒石酸ジイソプロピル(DIPT)、さらにはキラルジアミンのジスルホンアミドを用いた場合には、収率は飛躍的に向上したものの、エナンチオマー選択的な活性化が行なえないことも見いだした。また、キラル活性化剤としてモノメチルビナフトールを用いた場合には20%eeと低いエナンチオ選択性しか与えず、これはモノメチルビナフトールはチタン錯体を活性化する能力は前述したように高いが、*R*, *S*両方のエナンチオマーに対して活性化をしてしまう、言い換えれば「エナンチオマー選択的」な活性化の能力は低いということを示している。

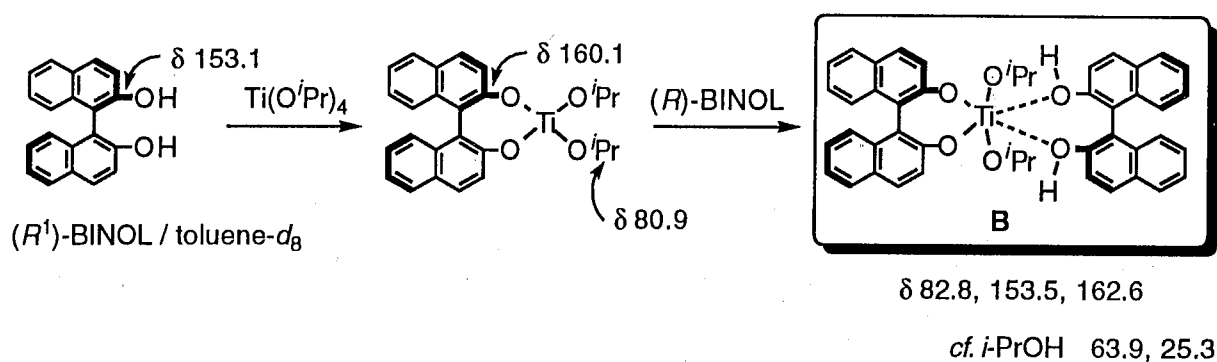
このように、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対してキラル活性化剤としてビナフトールもしくはキラルなビフェノール(5-Cl-BIPOL)を加えるとエナンチオマー選択的な活性化が起こり、ラセミ体の前駆体から光学活性な生成物が高いエナンチオ選択性で得られることが明らかとなった。次に、この際にできる錯体の構造をNMRにより分析を行ってみた。測定は重トルエン溶媒中でいったんシュレンク中で錯体を調製したものをNMRチューブに移して行った。まず、5-Cl-BIPOLを加え得られてきた錯体の¹H NMRは、フリーの5-Cl-BIPOLそのもの、5-Cl-BIPOLとチタンテトライソプロポキシドとを1:1で混ぜ合わせることによって生成する5-Cl-BIPOLチタンジイソプロポキシ錯体⁷⁾の¹H NMRのケミカルシフト、特に3位の水素のケミカルシフトと比較すると、得られてきた錯体の5-Cl-BIPOLに由来するケミカルシフトはフリーの5-Cl-BIPOLのケミカルシフトにきわめて近く、このことからビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対して5-Cl-BIPOLを加えた場合には5-Cl-BIPOLとイソプロポキシ基とで配位子交換は起こらず5-Cl-BIPOLがビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対して配位している(A)のような構造であろうと推定した(Scheme 23)。

Scheme 23



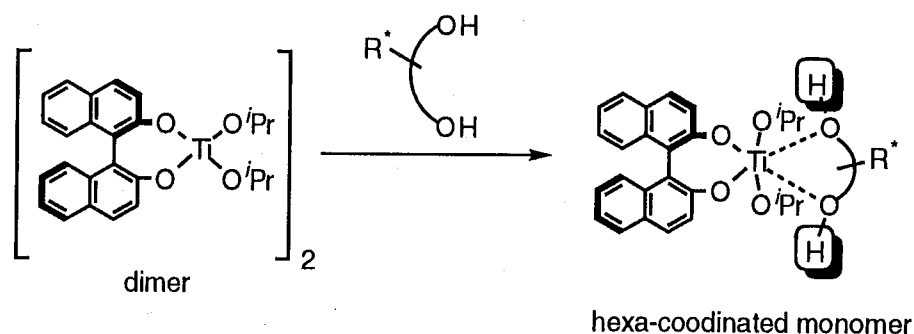
次に、ビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対して、ビナフトールを加えた場合には ^1H NMRでは構造の分析が難しいため、 ^{13}C NMRによって分析を行うことにした。フリーのビナフトール、ビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体、それぞれの ^{13}C NMRのケミカルシフトを基に、2位の炭素の ^{13}C NMRのケミカルシフトはビナフトールと配位子交換している場合は160ppm付近、フリーの場合には153ppm付近であることに基づいて、得られた錯体の ^{13}C 定量NMR(Inverse gated decoupling mode)により153ppmと162ppmにケミカルシフトが存在し、それらの強度比が約1:1であることが見いだされた。このことから、ビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対して、ビナフトールを加えた場合においても、生成する錯体は新たに加えたビナフトールがイソプロポキシ基と配位子交換したもの(C, D)ではなく、チタン錯体に対して配位している構造(B)であると推定した(Scheme 24)^{*2}。

Scheme 24

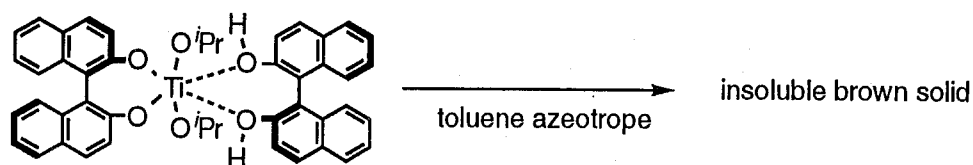


このように、ビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体に対して、5-Cl-BIPOL、またはビナフトールを加えた場合には、チタン錯体に対し5-Cl-BIPOL、またはビナフトールが配位している構造と考えられ、この場合に活性化が行われた理由としては通常2量体として存在しているビナフトール-チタンジイソプロポキシ錯体^{2a)}に対して、5-Cl-BIPOL、またはビナフトールが配位したことにより単量体化したことと、あるいは配位した錯体に存在するフェノール性水酸基による補足的な活性化の2つが考えられる(Scheme 25)。

Scheme 25

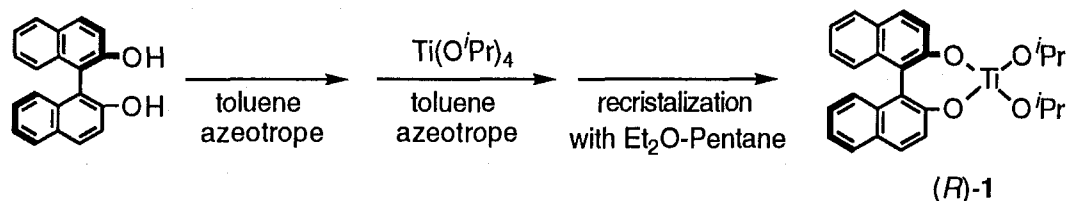


* 2 ここで生成した錯体を加熱することによりアルコール交換を促進しようと試みたがその場合には不溶性の茶色の個体が生成してしまった。これは明らかに活性な種ではなくオリゴマー化してしまったと考えられる。

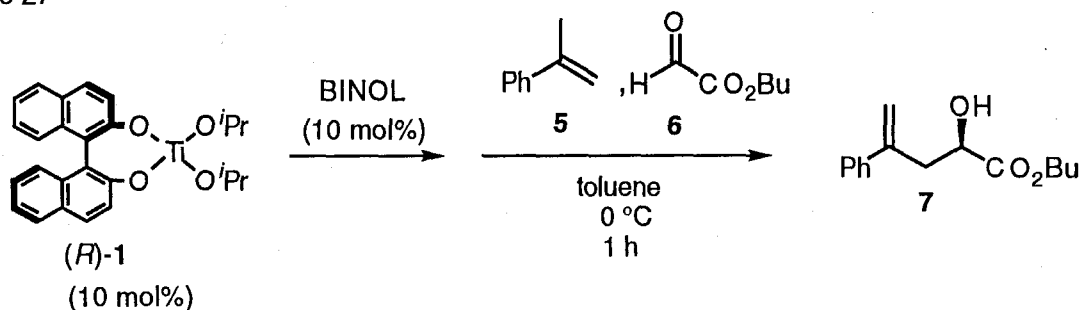


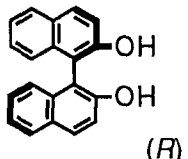
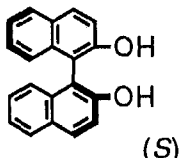
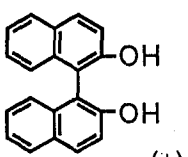
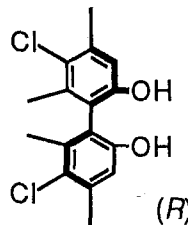
次に、活性化効果をより詳細に検討するために、光学的に純粋な(*R*)-体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体を調製し、それに対して(*R*)-5-Cl-BIPOL、(*R*)-ビナフトール、(*S*)-ビナフトールを加えて反応の活性化効果すなわち、収率とエナンチオ選択性の向上効果について検討を行うことにした。ビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体は、トルエン中でビナフトールとチタンテトライソプロポキシドを1:1で混ぜ合わせ、複製するイソプロパノールを共沸により留去したのち、エーテル-ペンタンにより再結晶したもの^{2a)}を用いた(Scheme 26)。結果をTable 4に示す。

Scheme 26



その結果、(*R*)-5-Cl-BIPOL、(*R*)-ビナフトールを加えると、加えなかった場合(19.8%, 94.5% ee)に比べて収率(82.1%, 66.0%)、エナンチオ選択性(96.8% ee, 97.2% ee)ともに大きく向上することが明らかとなった(entry 2, 5)。また、(*S*)-ビナフトールを加えた場合には収率は向上するがその程度は相対的には低く、またエナンチオ選択性も低下することが見いだされた(entry 3)。一方、ラセミ体のビナフトールを加えても、加えなかった場合に比べ収率(68.0%ee)、エナンチオ選択性(95.7%ee)ともに向上することも見いだした(entry 4)。次に、ここで得られたエナンチオ選択性の値を基にラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化の速度論的な解析を行うことにした。

Table 4 Carbonyl-ene reactions with enantio-pure (*R*)-BINOLate-Ti Complex.^a

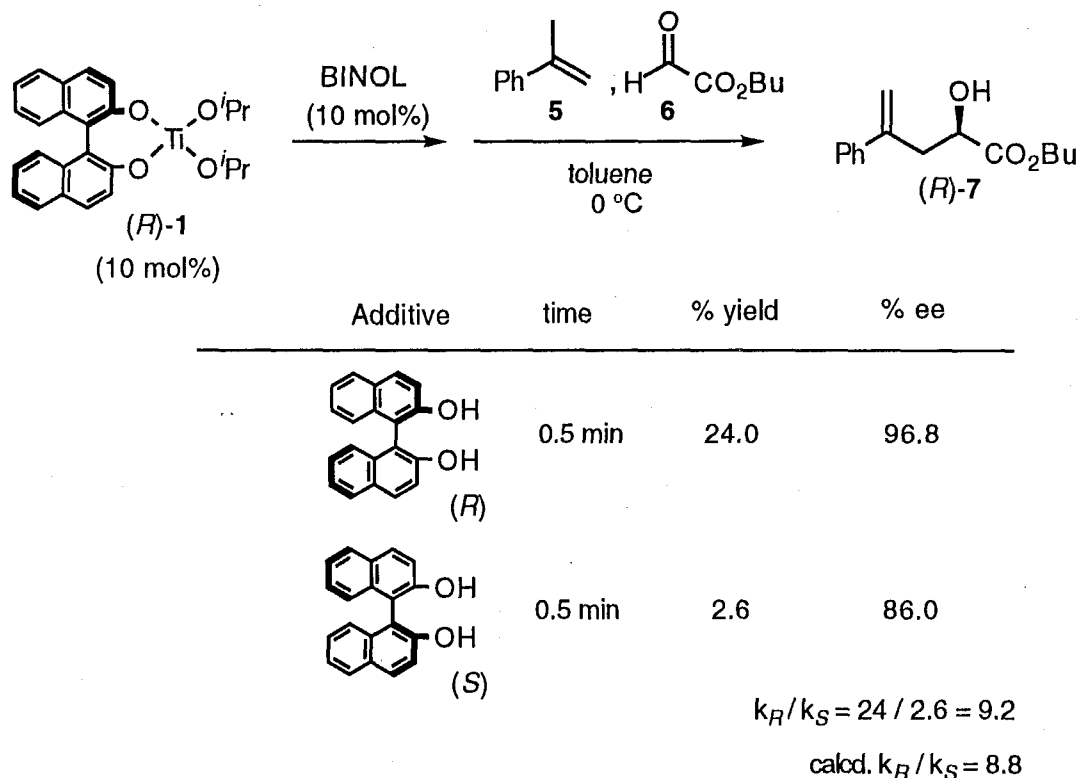
Entry	BINOL	% yield ^b	% ee ^c
1	none	19.8	94.5
2	 (<i>R</i>)	82.1	96.8
3	 (<i>S</i>)	48.0	86.0
4	 (±)	69.2	95.7
5	 (<i>R</i>)	66.0	97.2

^a Conditions as in the text.^b Chemical yields were determined by gas chromatography (OV-1, standard: benzophenone) analysis.^c Optical yields were determined by chiral HPLC (Daicel chiral AS column) analysis.

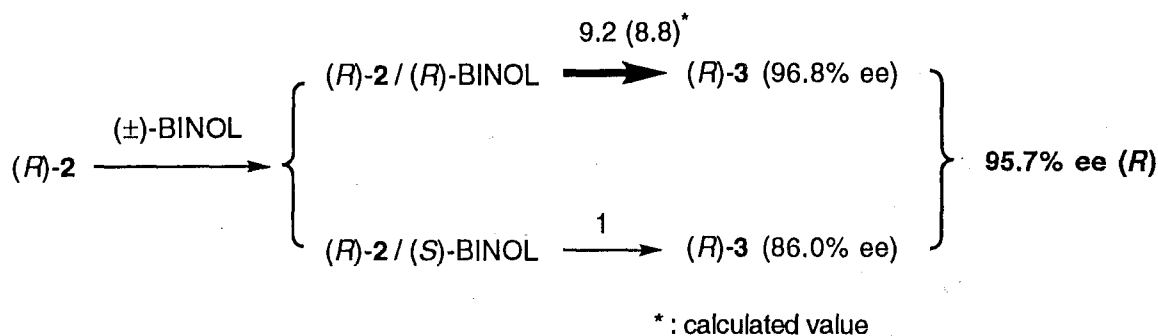
まず、(*R*)-ビナフトール-チタン錯体に対しラセミ体のビナフトールを加えると(*R*)-体のチタン錯体に(*R*)-ビナフトールが配位したものと(*R*)-体のチタン錯体に(*S*)-ビナフトールが配位したものが1:1で生成することになる。それぞれの錯体を与えるエナンチオ選択性(96.8%ee, 86.0%ee)とラセミ体のビナフトールを加えた系でのエナンチオ選択性の値(95.7%ee)から計算すると(*R*)-体のチタン錯体に(*R*)-ビナフトールが配位した錯体を用いた反応が(*R*)-体のチタン錯体に(*S*)-ビナフトール

ールが配位した錯体を用いた反応より計算上8.8倍早いことになる。そこで、実際に短時間でそれぞれの反応の収率を比較した(Scheme 28)。その結果、(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位した錯体で反応を行ったものが(R)-体のチタン錯体に(S)-ビナフトールが配位した錯体で反応を行ったものより実際に9.2倍早いことが実験的に明らかになった(Scheme 29)。このことから短時間における反応の収率の比を基にこの反応の相対速度比が容易に求まることが明らかとなった。

Scheme 28



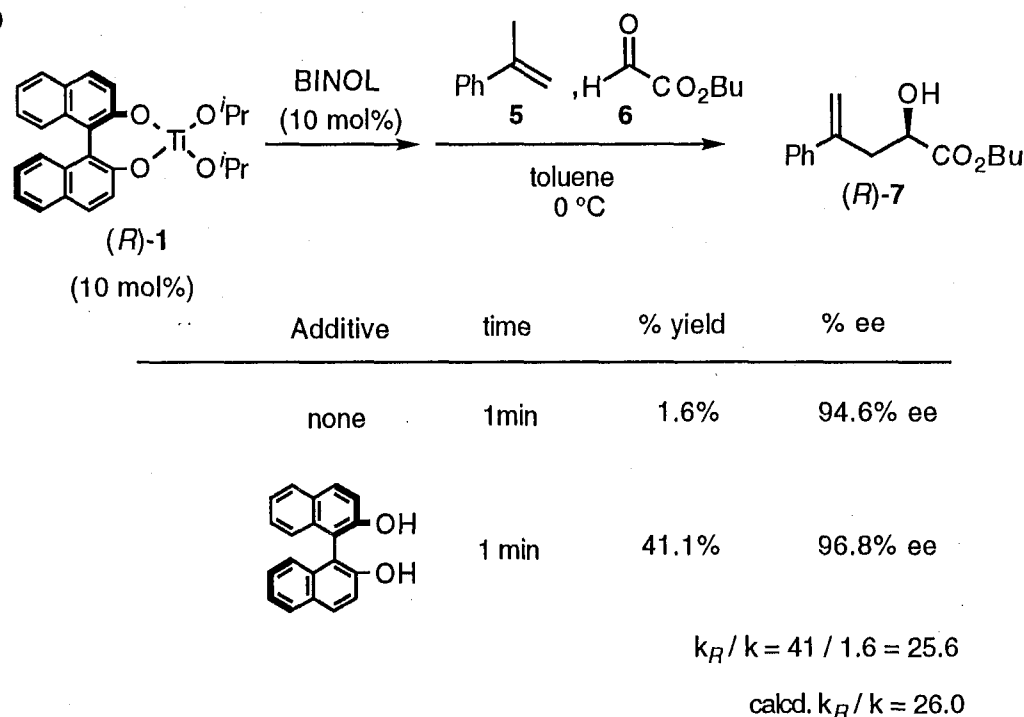
Scheme 29



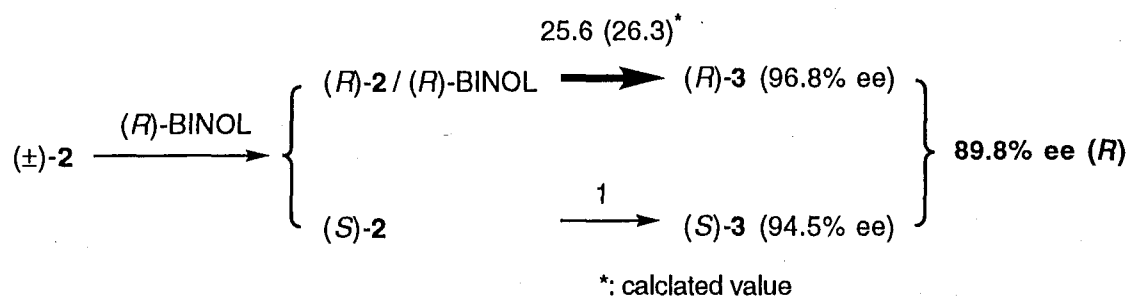
そこで、次にラセミのビナフトール-チタン錯体に対して0.5当量の(R)-体のビナフトールを加えた場合についても速度論的考察を行った。ラセミのビナフトール-チタン錯体に対して0.5当量の(R)-ビナフトールを加えた場合に(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位したものと(S)-体のチタン錯体が1:1で生成するものと仮定し、それぞれの錯体を与えるエナンチオ選択性(96.8%ee, 94.5%ee)とこの反応におけるエナンチオ選択性の値(89.8%ee)から相対速度比を計算した。その結果、(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位した錯体が(S)-体のチタン錯体に比べて26倍速

いと算出された(Scheme 31)。実際、それぞれの錯体について短時間で反応を行い収率を比較すると(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位したもので反応を行ったものが(S)-体のチタン錯体で反応を行ったものに比べて26倍速いことが実験的に証明された(Scheme 30)。このように、計算値と実験値がほぼ一致したことからラセミのビナフトール-チタン錯体に対して0.5当量の(R)-体のビナフトールを加えた場合には(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位したものと(S)-チタン錯体が1:1で生成するという分子組織化³が起こっていると考えられる。いいかえれば、(R)-体のビナフトールは(R)-体のチタン錯体に選択的に配位し、その活性化効果は活性化を受けていない場合に比べて26倍の相対速度を持つという非常に効果的なものであった。

Scheme 30



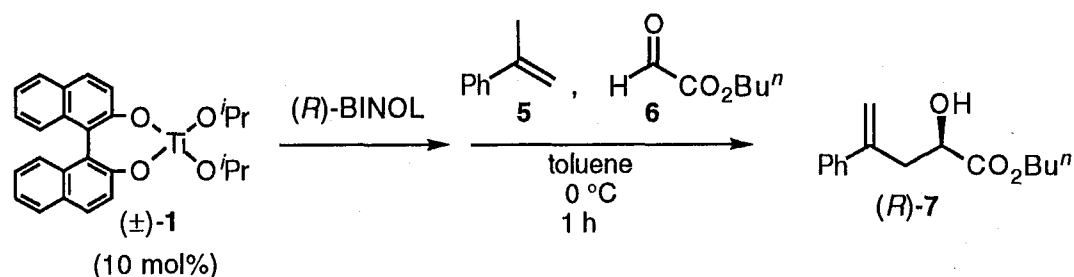
Scheme 31



このように、(R)-体のチタン錯体に(R)-ビナフトールが配位した錯体で反応を行ったものが(S)-体のチタン錯体で反応を行ったものに比べて26倍速いことが見いだされたので、それならばラセミのビナフトール-チタン錯体に対して加える(R)-体のビナフトールの量を0.5当量から0.25当量、さらには0.1当量と減らしても十分なエナンチオ選択性で生成物が得られるのではないかと考えた。そこで、実際に検討をしたところ0.25当量のキラル活性化剤でも80.0%eeで、0.1当量のキラル活性化剤でも60.0%eeで生成物が得

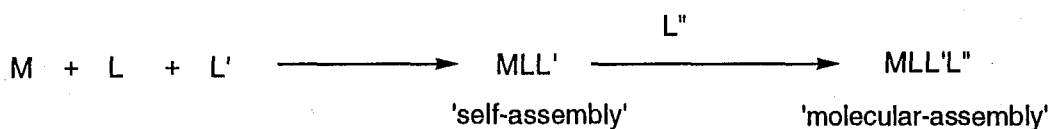
られてきた。このように「触媒量」のキラル活性化剤でもエナンチオマー選択的活性化が達成できることも明らかにした(Scheme 32)。対照的に、不活性化法では0.5当量の不活性化剤が必須であり、「触媒量」のキラルな活性化剤で十分な不斉誘起が可能であることは「エナンチオマー選択的活性化法」の有用性を示している。

Scheme 32



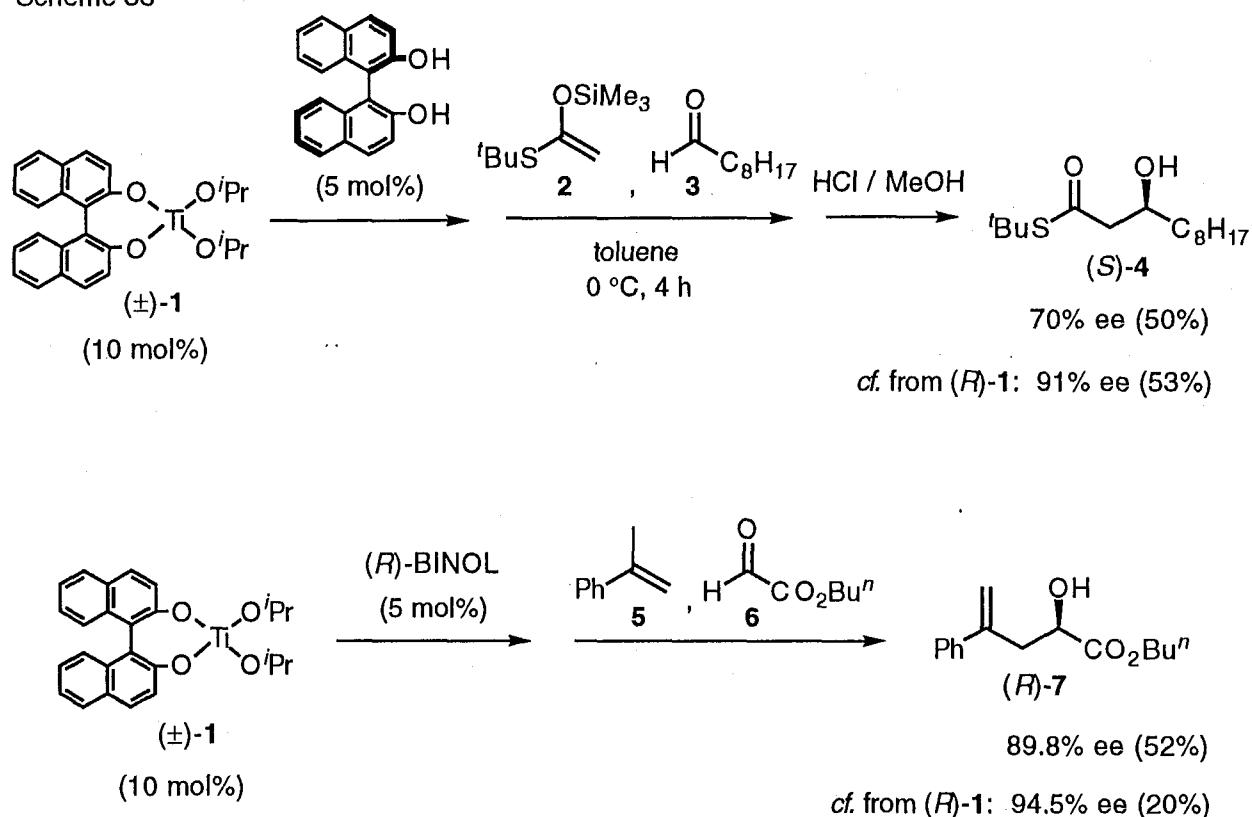
BINOL (mol%)	% yield	% ee
5	52	90
2.5	35	80
1	30	60

* 3 最近、「自己集合、自己組織化(self-assembly)」させることにより機能性分子を構築しようとする超分子化学が注目を浴びている⁸⁾。それに対し、いったん、自己集合した分子に対して新たな分子を加えてさらに新しい分子集合体を構築しようとする手法を「分子集合、分子組織化(molecular-assembly)」と呼び区別することにした。



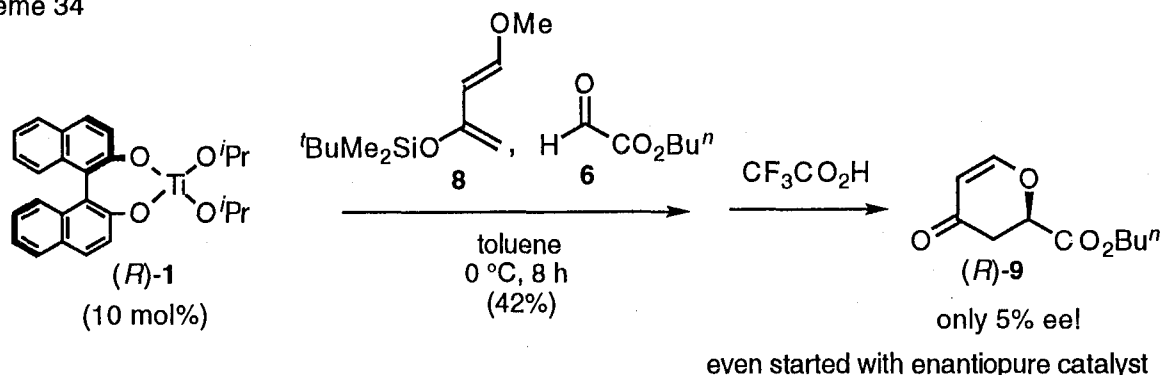
これまで、ラセミ体のビナフトール-チタン錯体を用いる向山アルドール反応、カルボニル-エン反応において、ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化に成功した結果について述べてきた。しかしながらこれまでの2例ではエナンチオマー選択的活性化によりエナンチオ選択性は高い値を示したものの、光学的に純粋な錯体(1)を用いた場合のエナンチオ選択性の値を上回ることではできなかった(Scheme 33)。

Scheme 33



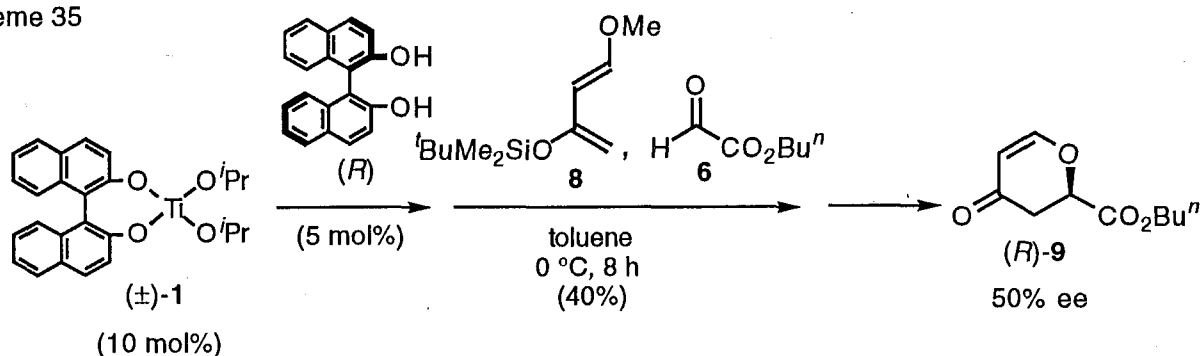
本節ではDanishefskyジエンを用いるヘテロディールス-アルダー反応について検討した結果を述べる⁴⁾。というのもこの反応では光学的に純粋なビナフトール-チタン錯体を用いても生成物のエナンチオ選択性はわずか5%eeでしかなく、不活性化法では5%ee以上のエナンチオ選択性で生成物を得ることは不可能であるからである(Scheme 34)。それに対して、エナンチオマー選択的活性化法では活性化された触媒種がより高いエナンチオ選択性を与える触媒種となり、それが優先的に反応に関与すれば5%eeを大きく上回るエナンチオ選択性で生成物が得られる可能性もあると考えた。そこで、実際に反応を検討してみることにした。

Scheme 34



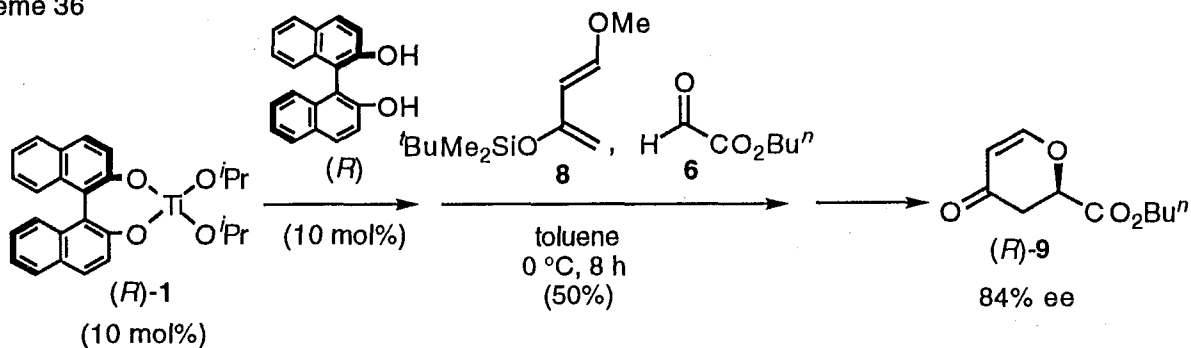
反応は、トルエン溶媒中ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に0.5当量の(*R*)-体のビナフトールを加え20分間攪拌した後触媒溶液を0℃に冷却し、アルデヒドとジエンを加えて行った。2時間後にトリフルオロ酢酸を加えその後に飽和重炭酸ソーダ水溶液を加え反応を停止した。その結果得られた生成物のエナンチオ選択性は50% eeであり、光学的に純粋な(*R*)-体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体を用いて反応を行った際に得られる5% eeというエナンチオ選択性を大きく上回るものであった(Scheme 35)。この結果は、活性化された触媒種、すなわち(*R*)-体のチタン錯体に(*R*)-ビナフトールが配位している触媒種の不斉誘起能が極めて高いことを示している。実際(*R*)-体のビナフトール-チタン錯体に(*R*)-ビナフトールを1当量加えた触媒で反応を行うと生成物のエナンチオ選択性は84% eeと活性化される前の触媒と比べ大きく向上していることが明らかとなった(Scheme 36)。このように、ラセミ触媒のエナンチオ選択的活性化による不斉合成において、前駆体として光学的に純粋な錯体を用いた場合に得られるエナンチオ選択性を大きく上回るエナンチオ選択性で生成物が得られるという本実験結果は「エナンチオマ—選択的な不斉活性化法」の有用性を端的に示している。

Scheme 35



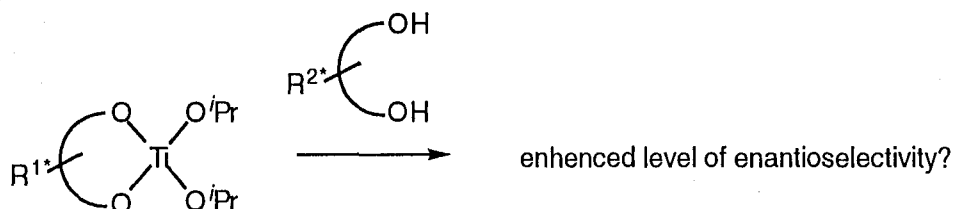
* 4 Keckらはビナフトールとチタントetraイソプロポキシドとトリフルオロ酢酸をMS4A存在下に混ぜ合わせた錯体を用いて α -ベンジルオキシアルデヒドとDanishefskyジエンを用いるヘテロディールスアルダー反応の不斉触媒化を報告している^{4g)}。

Scheme 36

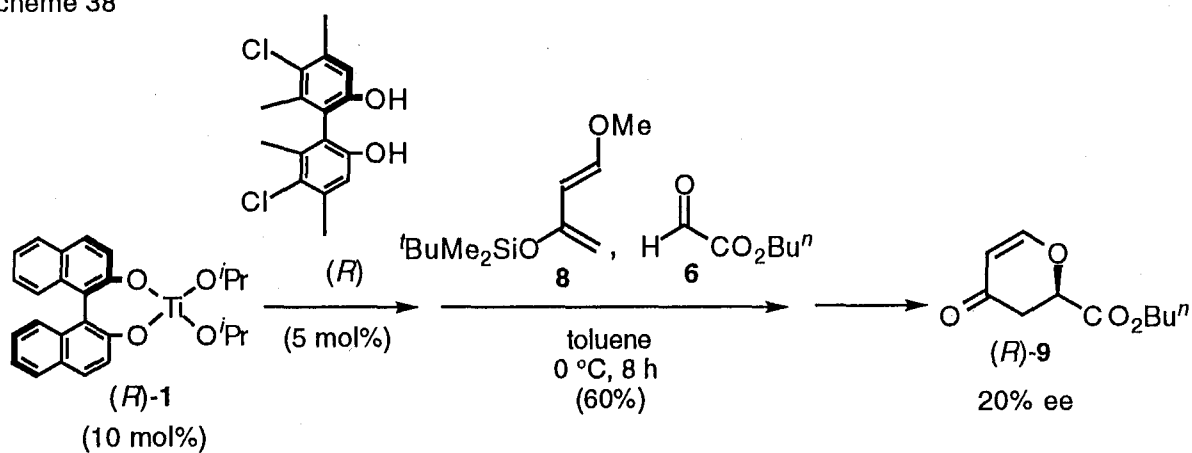


このように、光学的に純粋な触媒を用いたにもかかわらず低いエナンチオ選択性しか示さなかった場合に不斉活性化剤を加えることによって高いエナンチオ選択性で生成物を得ることが可能になる例は「不斉活性化」反応の顕著な例として興味をもたれる(Scheme 37)。そこで、(R)-ビナフトール-チタンテトライソプロポキシド錯体に対して5-Cl-BIPOLを不斉活性化剤として加えて同様に検討を行った。その結果、20% eeと程度は低かったものの、やはりエナンチオ選択性の向上がみられた(Scheme 38)。

Scheme 37

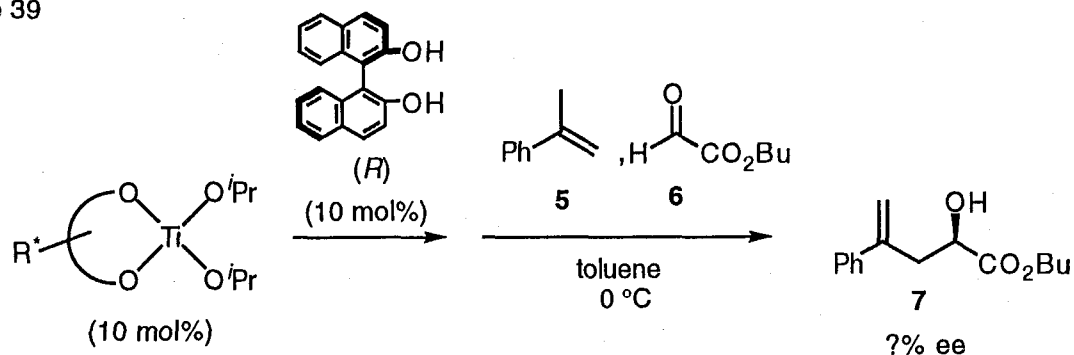


Scheme 38



次に、カルボニル-エン反応についても検討を行った。5-Cl-BIPOL、テトラアリールジオキソランジメタノール(TADDOL)、酒石酸ジイソプロピル由来のチタンジイソプロポキシドに対して、キラル活性化剤としてビナフトールを加えた場合に、加えない場合と比較して収率、エナンチオ選択性の向上効果⁵⁾を検討した。結果をScheme 39に示す。

Scheme 39



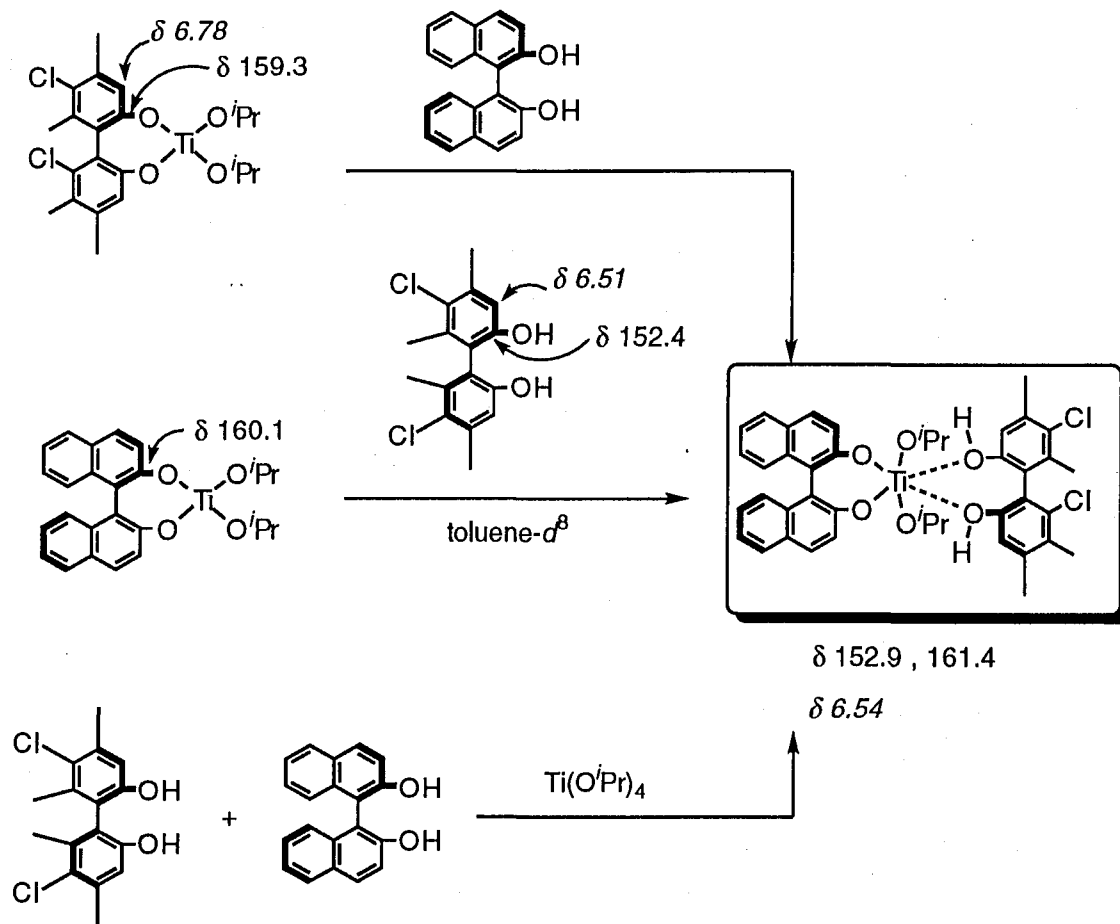
	Chiral activator	time	% yield	% ee
	none	4 h	13	75% ee
	(R)-BINOL	4 h	66	97% ee
	none	0 °C, 24h rt, 12h	4	0% ee
	(R)-BINOL	24 h	15	40% ee
	none	12 h		N. R.
	(R)-BINOL	12 h	50	91% ee

いずれの場合もキラルな活性化剤として(R)-ビナフトールを加えると、収率、エナンチオ選択性ともに大きく向上することが明らかとなった。すなわち、キラルな活性化剤を加えない場合には収率、エナンチオ選択性ともに不十分だったものが、キラルな活性化剤としてビナフトールを加えることにより十分な収率、エナンチオ選択性で生成物を得ることができるという結果を見いだした。特に、TADDOL由来のチタン錯体の場合には、TADDOLのチタン錯体だけでは反応しなかったのに対してビナフトールを加えることにより十分な化学収率、エナンチオ選択性で生成物を得ることが出来た。

* 5 Sharplessらは、触媒的不斉合成反応においてアキラルな金属錯体に対してキラルなリガンドを加えることによって反応が加速されることの重要性を「chiral ligand acceleration」と呼んでいる⁹⁾

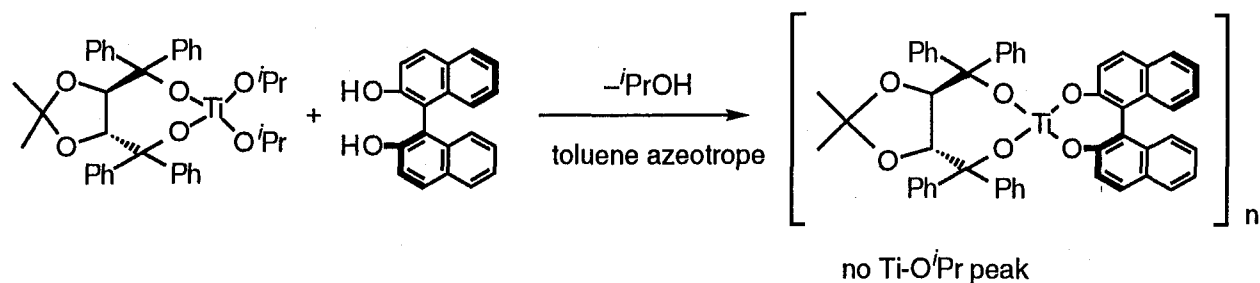
つぎに、ここで得られる錯体の構造についてNMRにより分析を行うことにした。まず、5-Cl-BIPOLのチタンジイソプロポキシド錯体に対しビナフトールを加えた錯体は ^1H NMR分析によると配位子が交換して6-4節で述べたビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体の5-Cl-BIPOLを加えたときと同じ錯体になることが明らかになった。また、はじめからビナフトールと5-Cl-BIPOLを1:1で混ぜ合わせた溶液に対してチタンテトライソプロポキシドを加えても同じ錯体が生成することも明らかとなった(Scheme 40)。これは、ビナフトールと5-Cl-BIPOLではアルコール交換反応に差があり、どのような混ぜ合わせ方をしてもビナフトールがチタンと結合を作って安定な錯体を形成し、5-Cl-BIPOLがチタンに配位するという構造になることを示している。

Scheme 40



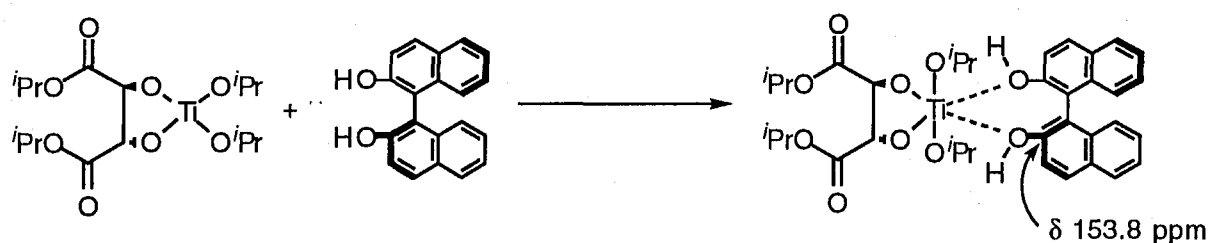
次に、TADDOLのチタンジイソプロポキシド錯体¹⁰⁾に対してビナフトールを加えるとビナフトールがチタン上のイソプロポキシドと配位子交換をして、スピロ型の構造になったと思われるNMRチャートが得られてきた。そこで、この錯体を加熱しイソプロパノールを共沸留去した後、トルエン-ヘプタンにより再結晶化したものを得、その ^1H NMRを測定するとイソプロパノール由来のピークの全くないチャートが得られてきた(Scheme 41)。しかしながら、各ピークが非常に幅広くなっていることからこの錯体は高度に会合している構造になっているものと考えられる。

Scheme 41



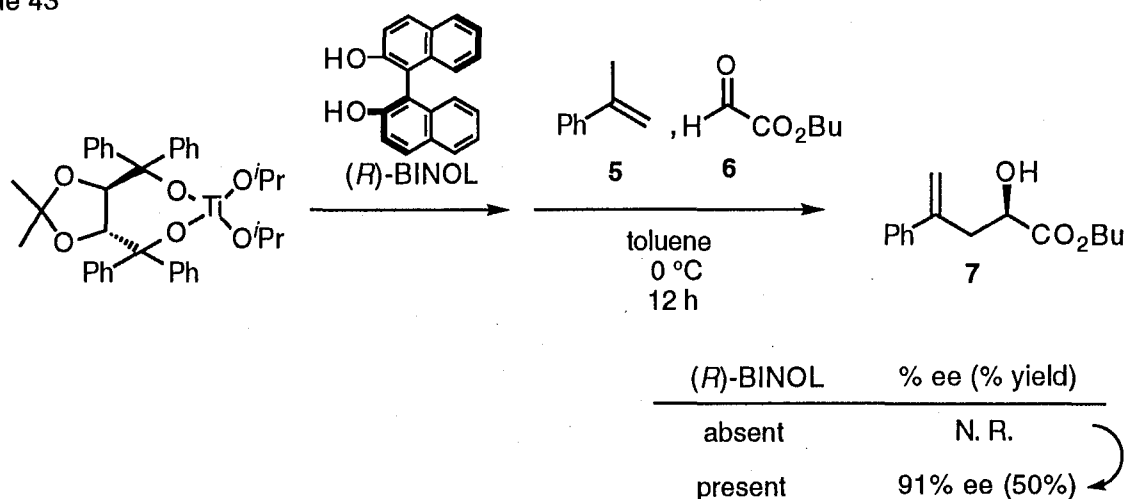
さらに、酒石酸ジイソプロピルのチタンジイソプロポキシド錯体¹¹⁾に対してビナフトールを加えた錯体についてもNMR分析を行った。ビナフトールの2位の¹³C NMRのケミカルシフトは153.8ppmであったので、このことからここで得られた錯体は酒石酸ジイソプロピルのチタンジイソプロポキシド錯体に対してビナフトールが配位しているものであると推定した(Scheme 42)。

Scheme 42



このように、種々のキラルジオール由来のチタン錯体に対して、キラルな活性化剤としてビナフトールを加えると、収率、エナンチオ選択性ともに大きく向上することが明らかとなり、キラルな活性化剤による活性化効果が光学的に純粋な触媒を前駆体とした場合にも重要であることも明らかとなった(Scheme 43)。

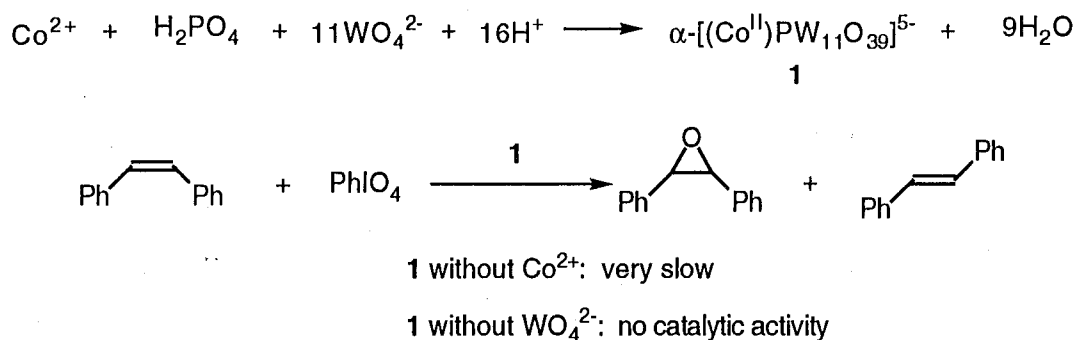
Scheme 43



上記の反応で見られたように、光学的に純粋な錯体を前駆体として使っても低いエナンチオ選択性しか与えないような場合にキラルな活性化剤を加えることによって高いエナンチオ選択性で生成物を得ることが可能になる例は、言ってみれば光学的に純粋な錯体とキラル活性化剤とが分子集合して「賢い不斉触媒」となったとみなすこともできる。

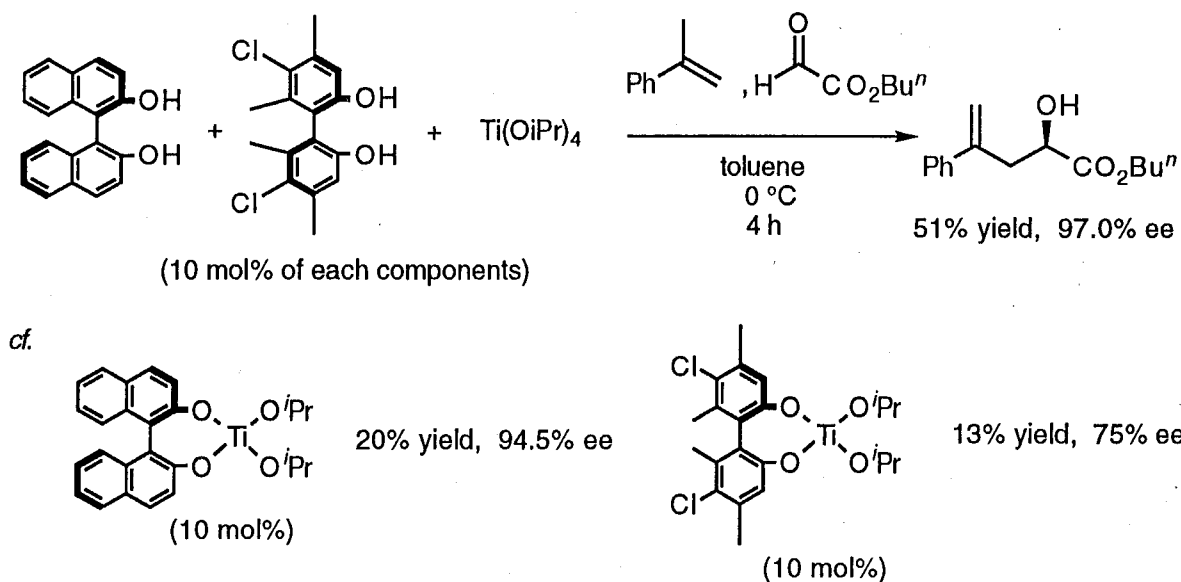
Hillら¹²⁾は、4成分からコバルト-タングステン錯体が自己組織化をし、“賢い触媒(smart catalysts)”としてエポキシ化反応を触媒することを報告している(Scheme 44)。この際に4つの成分のうち1つでも欠けると反応が進行しない。

Scheme 44



そこで、異なる2種のジオールとチタンテトライソプロポキシドを混ぜあわせ自己集合した触媒を用いて、先ほどのカルボニル-エン反応について「賢い不斉触媒」による不斉触媒反応の検討を行った(Scheme 45)。

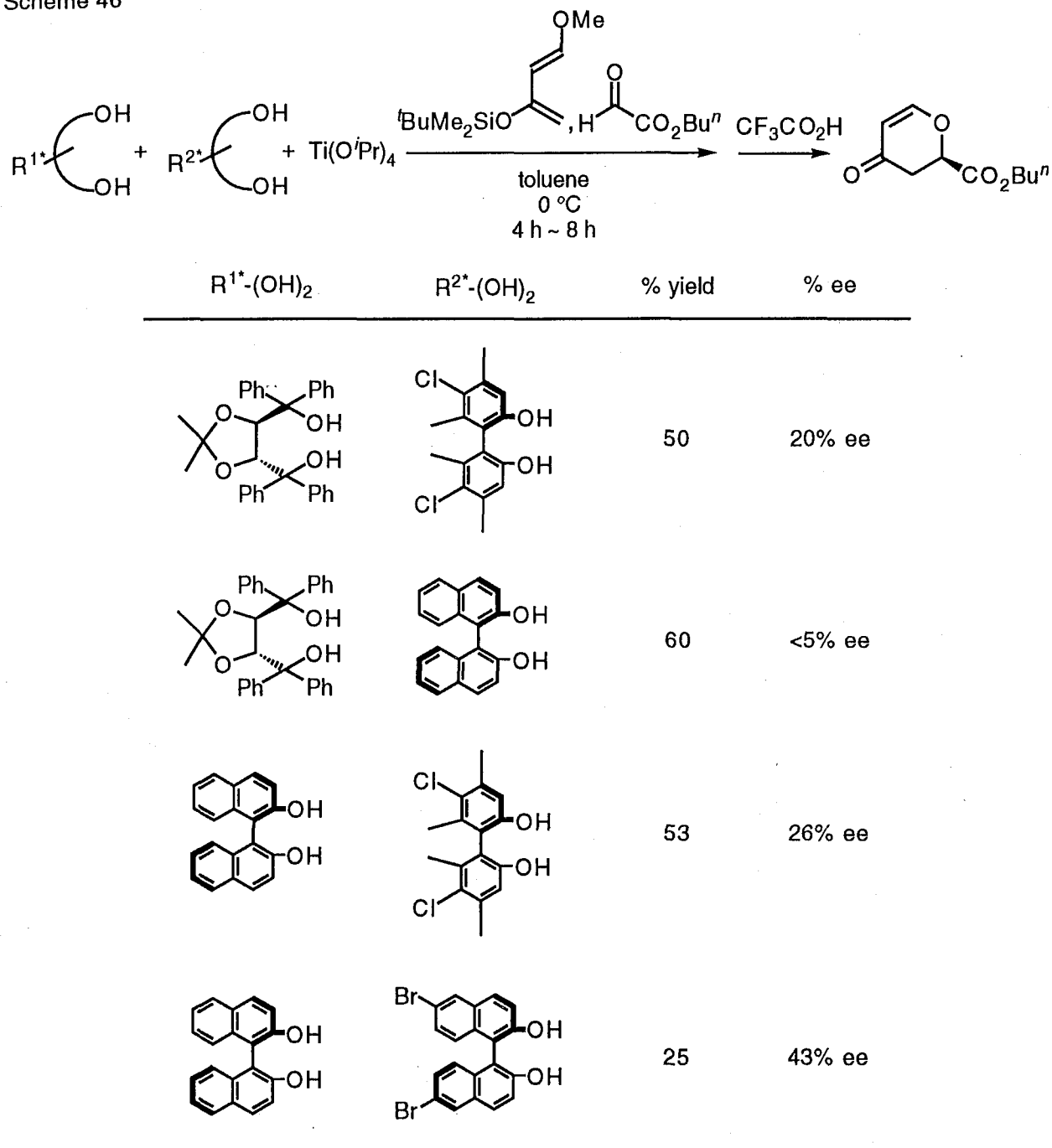
Scheme 45



その結果、キラルジオールを1種しか用いない場合に比べ、高い収率、エナンチオ選択性で生成物が得られることが明らかとなった。

次に、Danishefskyジエンを用いるヘテロディールス-アルダー反応についても検討を行った。キラルジオールとしてはビナフトール、TADDOL、6-Br-ビナフトール、5-Cl-BIPOLを用いて検討を行った。結果をScheme 46に示す。

Scheme 46

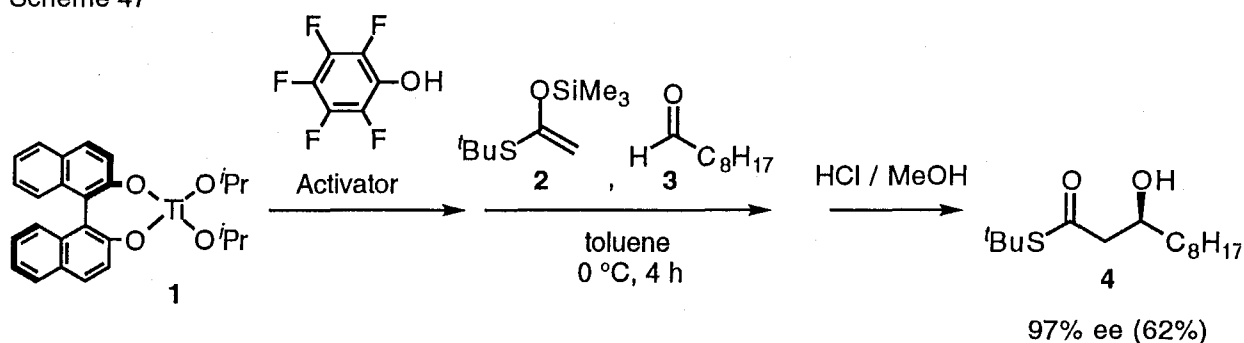


その結果、程度としては不十分な場合もあるが、自己集合した「賢い不斉触媒」がヘテロディールス-アルダー反応のよい不斉触媒となることも明らかにした。

本章ではラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応に対して検討を行った。

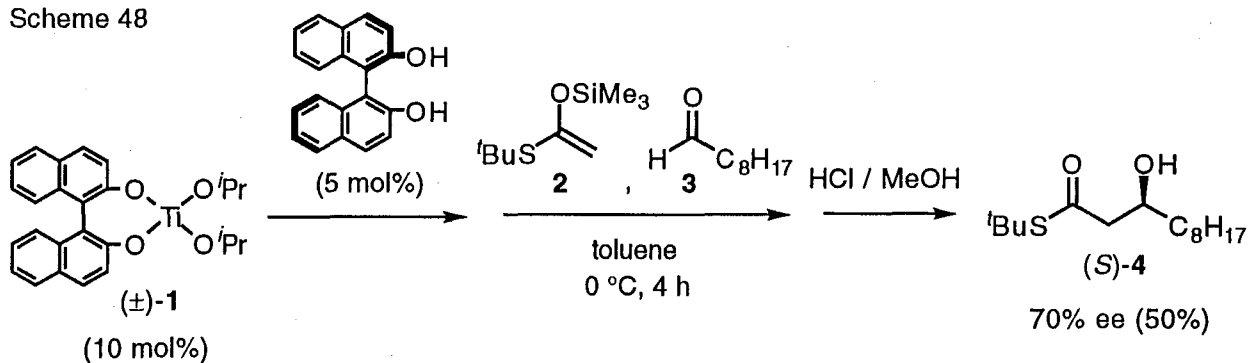
まず、向山アルドール反応において光学的に純粋なビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対して、ペンタフルオロフェノールなどのフェノール性水酸基を有するものを加えるとチタン錯体が活性化されて収率、エナンチオ選択性が向上することを明らかにした(Scheme 47)。

Scheme 47



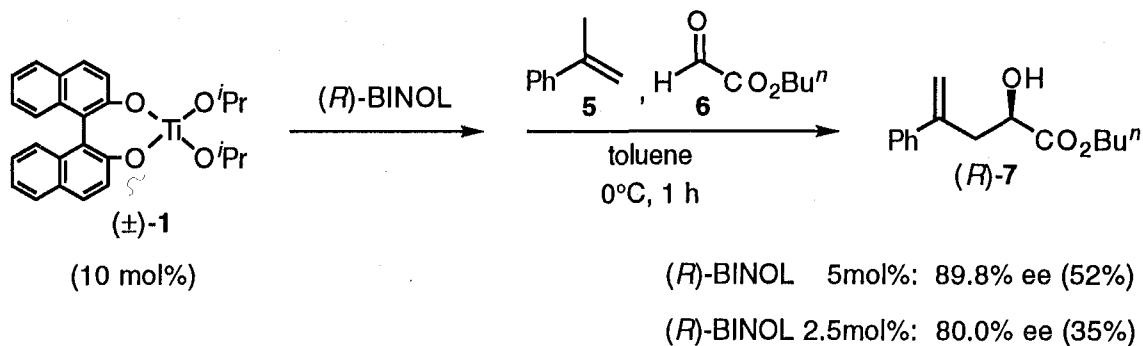
次に、ラセミ体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対して0.5当量の光学的に純粋なビナフトールを加えるとラセミ体のうち一方のエナンチオマーが選択的に活性化されてラセミ体の前駆体を用いているにも関わらず、光学活性な生成物が得られることが明らかとなった(Scheme 48)。

Scheme 48



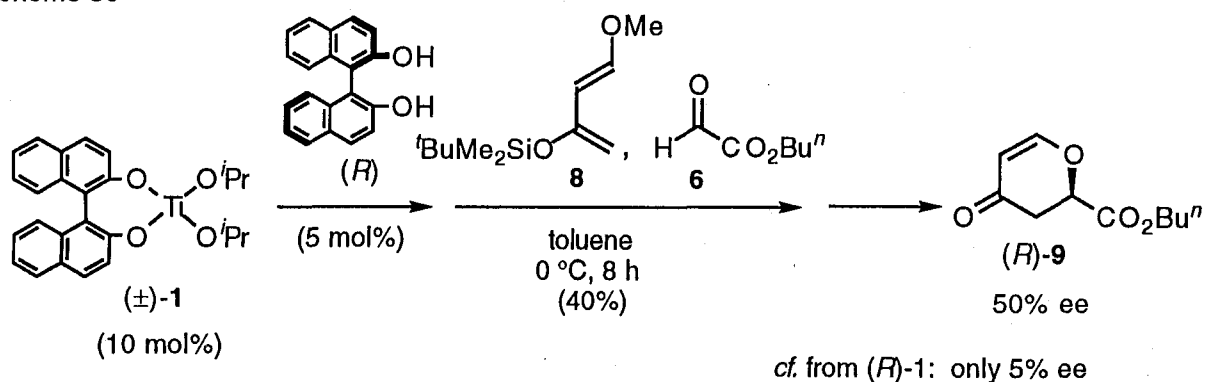
さらに、カルボニル-エン反応についても検討を行い、この場合にもラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応に成功した。さらに、速度論的な解析を行った結果、(R)-体のビナフトールによって活性化された(R)-体のビナフトール-チタン錯体は、活性化されていない(R)-体のビナフトール-チタン錯体にくらべ26倍の反応速度を有していることも明らかにした。また、「触媒量」のキラル活性化剤でもエナンチオマー選択的活性化が達成できることも明らかにした。一方、不活性化法では0.5当量の不活性化剤が必須であり、「触媒量」のキラルな活性化剤で十分な不斉誘起が可能であることは「エナンチオマー選択的活性化法」の有用性を示していることも明らかにした(Scheme 49)。

Scheme 49



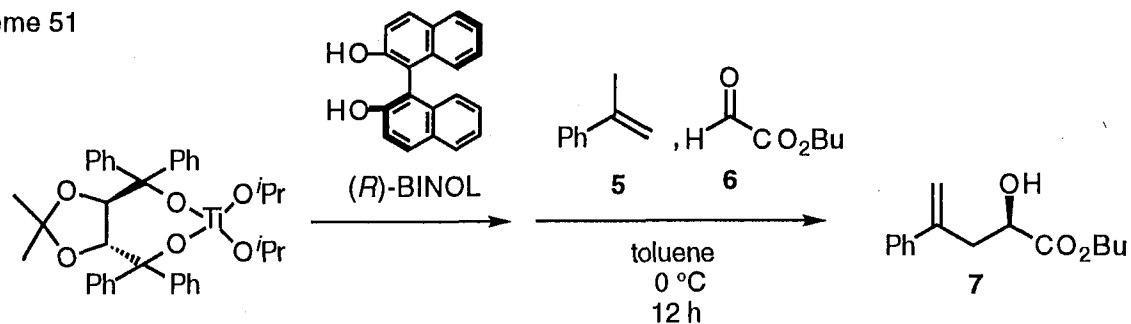
さらに、Danishefskyジエンとのヘテロディールス-アルダー反応についても検討を行い、その結果得られた生成物のエナンチオ選択性は50%eeであり、光学的に純粋な(*R*)-体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体を用いて反応を行った際に得られる5%eeというエナンチオ選択性を大きく上回ることを見いだした。このようなラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉合成において、前駆体として光学的に純粋なものを用いた場合に得られるエナンチオ選択性を大きく上回るエナンチオ選択性で生成物が得られるという本実験結果は「エナンチオマー選択的な不斉活性化法」の有用性を顕著に示していることを明らかにした(Scheme 50)。

Scheme 50

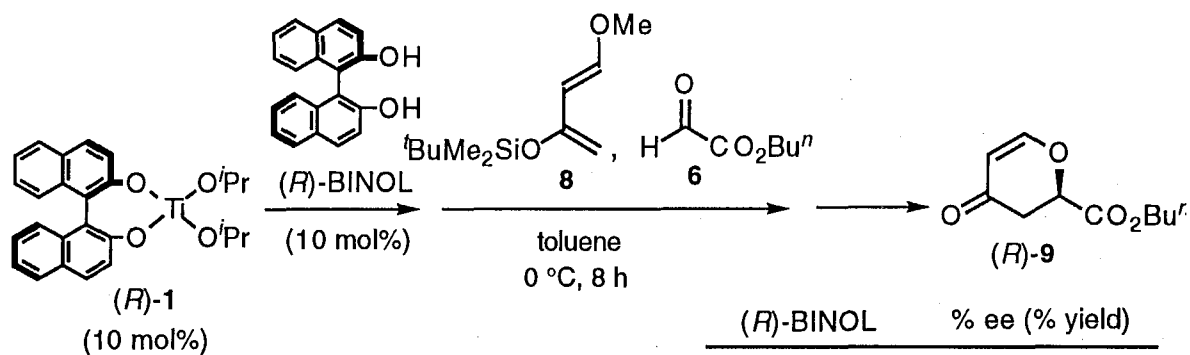


また、光学的に純粋な錯体を用いているにも関わらず、収率、エナンチオ選択性ともに不十分である反応系に対し、ビナフトールなどのキラルな活性化剤を加えると十分な収率、エナンチオ選択性で生成物を得ることができると明らかとなった。これはキラルチタン錯体とビナフトールがうまく分子集合することにより「賢い不斉触媒」となったとみなすこともできる(Scheme 51)。

Scheme 51



(<i>R</i>)-BINOL	% ee (% yield)
absent	N. R.
present	91% ee (50%)



(<i>R</i>)-BINOL	% ee (% yield)
absent	5% ee (42%)
present	84% ee (50%)

References for Chapter 6.

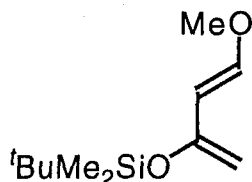
- 1 (a) Alcock, N. W., Brown, J. M. & Maddox, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1532.
 (b) Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789.
 (c) Faller, J. W.; Parr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804.
 (d) Faller, J. W.; Sams, D. W. I.; Liu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217.
 (e) Faller, J. W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3449.
- 2 (a) Private communication from Prof. K. B. Sharpless: Martin, C. A. Ph. D. thesis, MIT (1988).
 (b) Wang, J. T., Fan, X., Feng, X. & Qian, Y. M. *Synthesis* **1989**, 291.
 (c) Keck, G. E., Tarbet, K. H. & Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
- 3 (a) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.
 (b) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 538.
 (c) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3028.
- 4 For asymmetric catalytic Hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene:
 (a) Bednarsky, N.; Maring, C.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451.
 (b) Bednarsky, N.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060.
 (c) Maruoka, K.; Itoh, T.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310.
 (d) Togni, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 3106.
 (e) Gao, Q.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951.
 (f) Motoyama, Y.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1563.
 (g) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998.
- 5 Kawakami, T.; Harada, K.; Imada, I.; Murahashi, S. Annual Meeting of the Chemical Society of Japan, Kyoto, March 27-30, 1995; Abstract No. 2H105.
- 6 Mori, M. Master Thesis, Tokyo Inst. of Tech. (1996), Chapter 2.
- 7 For a similar type of biphenoxy titanium complex, see:
 Corey, E. J.; Letavic, M. A.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7553.
- 8 (a) Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89.
 (b) Lehn, J.-M., Rigault, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304.
 (c) Sauvage, J. P.; Hosseini, M. W. (Executive Eds.) *Templating, Self-Assembly and Self-Organization*, as vol. 9 of *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Lehn, J.-M. (Chair ed.): Pergamon Press, Oxford, 1996.
 (d) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795.
 (c) Fujita, M.; Yazaki, J., Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5645.
 (e) Fujita, M.; Ibukuro, F.; Hagiwara, M.; Ogura, K. *Nature* **1994**, *367*, 720.

- 9 Reviews: Berrisford, D. J., Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- 10 Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171.
- 11 (a) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. In *Asymmetric Synthesis*: Morrison, J. Ed.; Academic Press: New York, 1985, Chapter 8.
 (b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.
- 12 Hill, C. L.; Zhang, X. *Nature*, **1995**, *373*, 324.

Experimental Section for Chapter 6.

Preparation of Danishefsky's Dienes.

(*E*)-1-Methoxy-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1,3-butadiene.



To a solution of *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (6.89 ml, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) was added triethylamine (6.27 ml, 45 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, the mixture was slowly added *trans*-4-methoxy-3-butene-2-one (3.00g, 30 mmol) at that temperature. After stirring for 30 min, the mixture was warmed to room temperature, the mixture was poured into ice and hexane. The organic layer was washed with water, brine and dried over MgSO₄. After filtrated through a pad of Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by distillation (80 °C / 4 mmHg) gave (*E*)-1-methoxy-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1,3-butadiene in 45% yield.

IR (neat) 2960, 1660, 1600, 1470, 1320, 1260, 1200, 1020, 830 cm⁻¹.

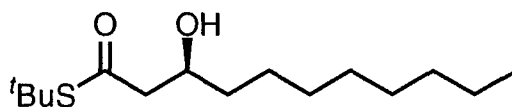
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.19 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 3.58 (s, 3H), 4.05 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ -4.6, 18.2, 25.8, 56.4, 90.9, 103.3, 150.2, 154.1.

Typical Procedure for Enantiomer-selective Activation of Racemic Titanium Complex with Chiral Activator.

The racemic catalyst was prepared first by stirring ($\pm$)-BINOL (28.6 mg, 0.1 mmol) and $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (29.4 μl , 0.1 mmol) in toluene for 20 min. 0.5 equivalent of chiral activator such as (*R*)-BINOL (14.3 mg, 0.05 mmol) was added into the racemic catalyst solution. The mixture was stirred for 20 min at ambient temperature to give a solution of BINOLate-Ti catalyst / chiral activator complex.

Mukaiyama Aldol Reaction: *S*-*tert*-Butyl 3-Hydroxydodecanethioate.



The Mukaiyama aldol reaction was carried out *in situ* by addition of 1-*tert*-Butylthio-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethene (201 mg, 1 mmol) and nonylaldehyde (142 mg, 1 mmol) at 0 °C to the toluene solution of the BINOLate-Ti catalyst/BINOL complex obtained above. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was poured into pH 7 buffer (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure to give the crude product as the silylated form. The crude product was treated with 10% HCl-MeOH . Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane/ AcOEt = 20 : 1) gave *S*-*tert*-butyl 3-hydroxydodecanethioate in 50% yield.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +15.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (91% ee).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 ~ 1.45 (m, 14H), 1.47 (s, 9H), 2.54 (dd, J = 8.4, 15.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 3.3, 15.7 Hz, 1H), 2.78 (br, 1H), 3.99 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.2, 22.8, 25.6, 29.4, 29.5, 29.7, 29.9, 32.6, 36.6, 48.6, 51.0, 68.9, 200.6.

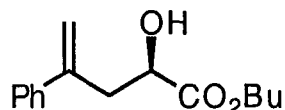
IR (neat) 3470, 2930, 1670, 1460, 1370, 1270, 1160, 760 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}$, calcd. 274.1965, found. 274.1979.

HPLC (Daicel chiral OD column, Hex / *i*PrOH = 200 / 1, flow rate 0.7 ml / min)

t_R = 22.5 min (*R*), 25.9 min (*S*).

Carbonyl-Ene Reaction: *n*-Butyl 2-Hydroxy-4-phenyl-4-pentenoate.



The carbonyl-ene reaction was carried out *in situ* by addition of an α -methylstyrene (118 mg, 1 mmol) and *n*-butyl glyoxylate (130 mg, 1 mmol) at 0 °C to the toluene solution of the BINOLate-Ti catalyst / chiral activator complex. After stirring for 1 h at that temperature, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO₃ (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product. Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 15 : 1) gave *n*-butyl 2-hydroxy-4-phenyl-4-pentenoate in 52% yield.

$[\alpha]_D^{26}$ -21.2 ° (c 0.7, CHCl₃) (97.5% ee).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 0.9, 7.5, 14.4 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 1.2, 4.5, 14.4 Hz, 1H), 4.03 (dddd, J = 6.3, 6.6, 10.8, 13.2 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 4.5, 6.0, 7.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 ~ 7.43 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 113.6, 19.8, 30.4, 40.5, 65.4, 69.2, 116.5, 126.4, 127.6, 128.3, 140.3, 143.6, 174.5.

IR (neat) 3470, 2970, 1740, 1450, 1270, 1210, 1090, 780, 710 cm⁻¹.

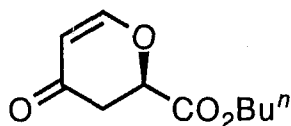
HPLC (Daicel chiral AS column, Hex / *i*PrOH = 3 / 1, flow rate 0.5 ml / min)

t_R = 9.48 min (*R*), 12.6 min (*S*).

Capillary GLC (OV-1701 30 M, 200 °C, standard: acetophenone)

t_R = 5.58 min (acetophenone), 9.06 min (carbonyl-ene product).

The Hetero Diels-Alder Reaction: Butyl 3,4-Dihydro-4-oxo-2H-pyran-2-carboxylate.



The hetero Diels-Alder reaction was carried out *in situ* by addition of (*E*)-1-methoxy-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1,3-butadiene (258 mg, 1.2 mmol) and *n*-butyl glyoxylate (130 mg, 1 mmol) at 0 °C to a toluene solution of the BINOLate-Ti catalyst / chiral activator complex. After stirring for 2 h at that temperature, the resultant mixture was added trifluoroacetic acid (0.1 ml) at 0 °C. After stirring for 5 min, the resultant mixture was poured into sat. NaHCO₃ (10 ml) at 0 °C. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was extracted three times with ether (totally 15 ml). The combined organic layer was washed with brine. The extract was then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product. Separation of the resultant mixture by silica gel chromatography (hexane/AcOEt = 10 : 1) gave butyl 3,4-dihydro-4-oxo-2H-pyran-2-carboxylate in 40% yield.

$[\alpha]_D^{26}$ -45.0 ° (c 1.0, CHCl₃) (50% ee).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H).

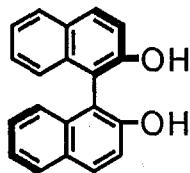
¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.7, 19.1, 30.5, 38.5, 66.2, 76.2, 108.1, 161.9, 168.1, 189.5.

IR (neat) 2970, 1760, 1680, 1600, 1400, 1280, 1210, 1040 cm⁻¹.

HPLC (Daicel chiral AD column, Hex / *i*PrOH = 10 / 1, flow rate 1.0 ml / min)

*t*_R = 10.8 min (*R*), 14.6 min (*S*).

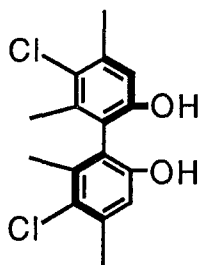
1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL).



^1H NMR (C_7D_8) δ 4.76 (bs, 2H), 6.97 (m, 4H), 7.03 ~ 7.22 (m, 6H), 7.78 (m, 4H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 111.2, 117.9, 123.9, 124.4, 127.4, 128.6, 129.6, 131.3, 133.9, 153.1.

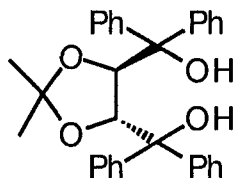
4,4'-6,6'-tetramethyl-5-chloro-biphenol (5-Cl-BIPOL).



^1H NMR (C_7D_8) δ 1.96 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 4.15 (s, 2H), 6.51 (s, 2H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 17.5, 21.2, 116.1, 119.2, 129.3, 132.9, 138.6, 152.4.

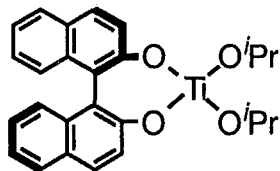
4,5-Bis(diphenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (TADDOL).



^1H NMR (C_7D_8) δ 0.94 (s, 6H), 3.95 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.00 (m, 6H), 7.15 (m, 6H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 27.3, 78.5, 81.8, 110.1, 127.4, 129.3, 143.6, 146.9.

BINOLate Titanium-diisopropoxide complex.

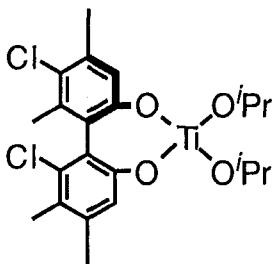


To a solution of BINOL (286 mg, 1mmol) (water was separated as the toluene azeotrope) in toluene (20 ml) was added titaniumtetraisopropoxide (294 μ l, 1 mmol) at room temperature. The mixture was being toluene azeotrope to remove isopropanol as a by-product, then the mixture was removed toluene under the reduced pressure. Recrystallized from Et₂O and pentane gave BINOLate titanium-diisopropoxide complex as a yellow solid.

¹H NMR (C₇D₈) δ 1.12 (bs, 12H), 4.49 (br, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (C₇D₈) δ 25.4, 80.9, 119.2, 121.8, 123.9, 126.1, 127.6, 128.3, 128.6, 130.8, 134.1, 160.1.

5-Cl-BIPOLate Titanium-diisopropoxide complex.

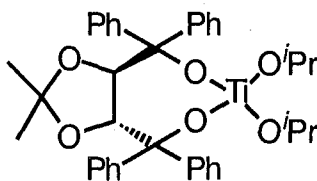


This complex was prepared *in situ* by mixing 5-Cl-BIPOL and titaniumtetraisopropoxide in C₇D₈

¹H NMR (C₇D₈) δ 1.01 (bs, 12H), 2.12 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 4.51 (br, 2H), 6.78 (s, 2H).

¹³C NMR (C₇D₈) δ 18.8, 21.2, 83.5, 120.1, 127.3, 135.9, 136.1, 141.2, 159.3.

TADDOLate Titanium-Diisopropoxide complex.

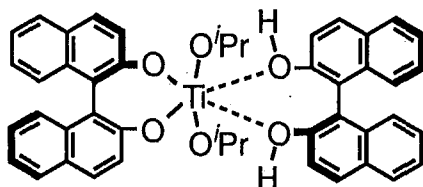


This complex was prepared *in situ* by mixing TADDOL and titaniumtetraisopropoxide in C_7D_8

^1H NMR (C_7D_8) δ 0.74 (s, 6H), 1.00 (bs, 12H), 3.84 (br, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.07 (m, 12H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.74 (m, 6H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 25.2, 27.2, 78.4, 81.3, 81.8, 109.5, 127.3, 129.1, 142.6, 142.6., 145.8.

BINOL Coordinated BINOLate Titanium-diisopropoxide complex.

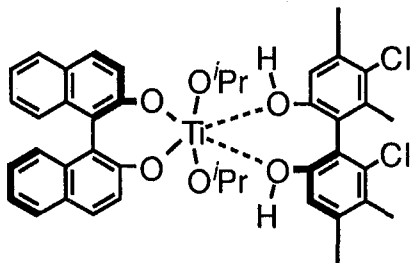


This complex was prepared *in situ* by mixing BINOL and BINOLate titanium-diisopropoxide complex in C_7D_8

^1H NMR (C_7D_8) δ 0.90 (br, 12H), 3.62 (br, 2H), 5.06 (br, 2H), 6.30 ~ 7.80 (m, 24H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 25.7, 82.8, 112.6, 118.0, 118.6, 118.7, 119.5, 124.1, 125.1, 125.4, 127.6, 128.4, 128.7, 128.8, 129.3, 130.6, 131.1, 131.3, 134.1, 134.7, 153.5, 162.6.

5-Cl-BIPOL Coordinated BINOLate Titanium-diispropoxide complex.

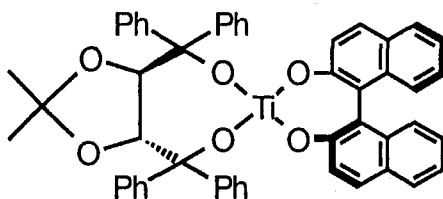


This complex was prepared *in situ* by mixing 5-Cl-BIPOL and BINOLate titanium-diispropoxide complex in C_7D_8

^1H NMR (C_7D_8) δ 0.93 (br, 12H), 2.04 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 3.72 (br, 2H), 5.05 ~ 5.60 (br, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.80 ~ 7.30 (m, 8H), 7.61 (m, 4H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 17.7, 21.2, 25.2, 81.6, 116.2, 118.3, 123.9, 126.1, 127~128, 131.2, 134.3, 138.1, 140.3, 152.9, 161.4.

TADDOLate Titanium-BINOL complex.



To a solution of BINOL (286 mg, 1mmol) and TADDOL (466 mg, 1 mmol) (water was separated as the toluene azeotrope) in toluene (20 ml) was added titanium tetraisopropoxide (294 μ l, 1 mmol) at room temperature. The mixture was being toluene azeotrope to remove isopropanol as a by-product, then the mixture was removed toluene under the reduced pressure. Recrystallized from toluene and heptane gave TADDOLate titanium-BINOL complex as a yellow solid.

^1H NMR (C_7D_8) δ 0.67 (br, 6H), 5.20 ~ 5.60 (br, 2H), 6.30 ~ 7.80 (br, 32H).

^{13}C NMR (C_7D_8) δ 27.2, 78.4, 81.9, 109.7, 111.9, 118.5, 126.9, 127.0, 127.3, 127.5, 127.6, 127.9, 129.5, 131.1, 134.5, 137.3, 143.7, 147.1, 159.8.

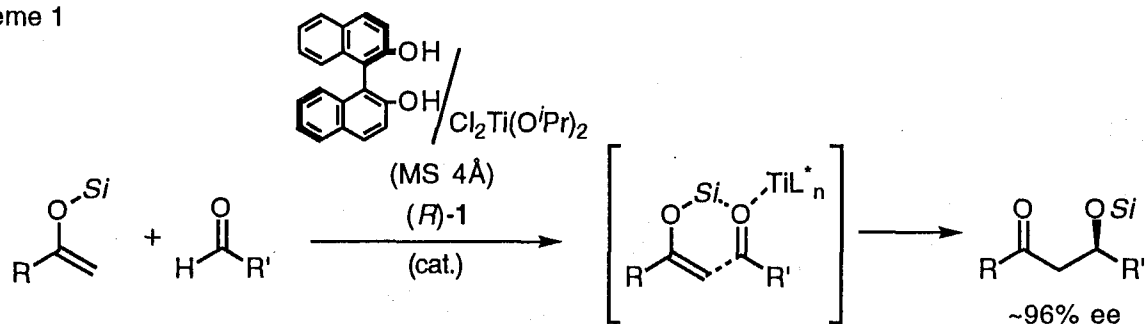
7章 結論

現代の有機合成化学において、標的化合物の骨格を構築しつつ生成する不斉中心の立体化学を制御する効率的な不斉合成法の開発が強く望まれている。その中でも触媒量の不斉源から原理的には無限個の光学活性化合物を得ることのできる触媒的不斉合成反応は極めて効率的な手法である。とりわけ、炭素骨格構築法である、炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化は特に重要である。触媒的不斉合成を達成するためには、高い不斉誘起能を有する不斉配位子、中心金属の選択を行わなくてはならない。さらに、アキラルな反応剤を当量用いる場合の反応形式に基づいては不斉触媒化が困難な場合には、反応形式を考え直して新しい反応形式に基づく不斉触媒化を検討する必要もある。本研究は、数ある炭素-炭素結合生成反応のうち、最も重要な反応の一つであるアルドール反応の不斉触媒化に関する研究を行ったものである。以下、本研究の成果を要約する。

第1章「緒論」では、まずアルドール反応の歴史や不斉さらには触媒的不斉アルドール反応に関する既往の研究を概観した。ついで、シリルエノールエーテルをエノラート等価体として用いる"向山アルドール反応"の新しい反応形式として、シリル基が1,5-移動するケイ素移動エン反応形式を考え、それに基づいて向山アルドール反応の不斉触媒化を行おうとする本研究の意義を述べた。

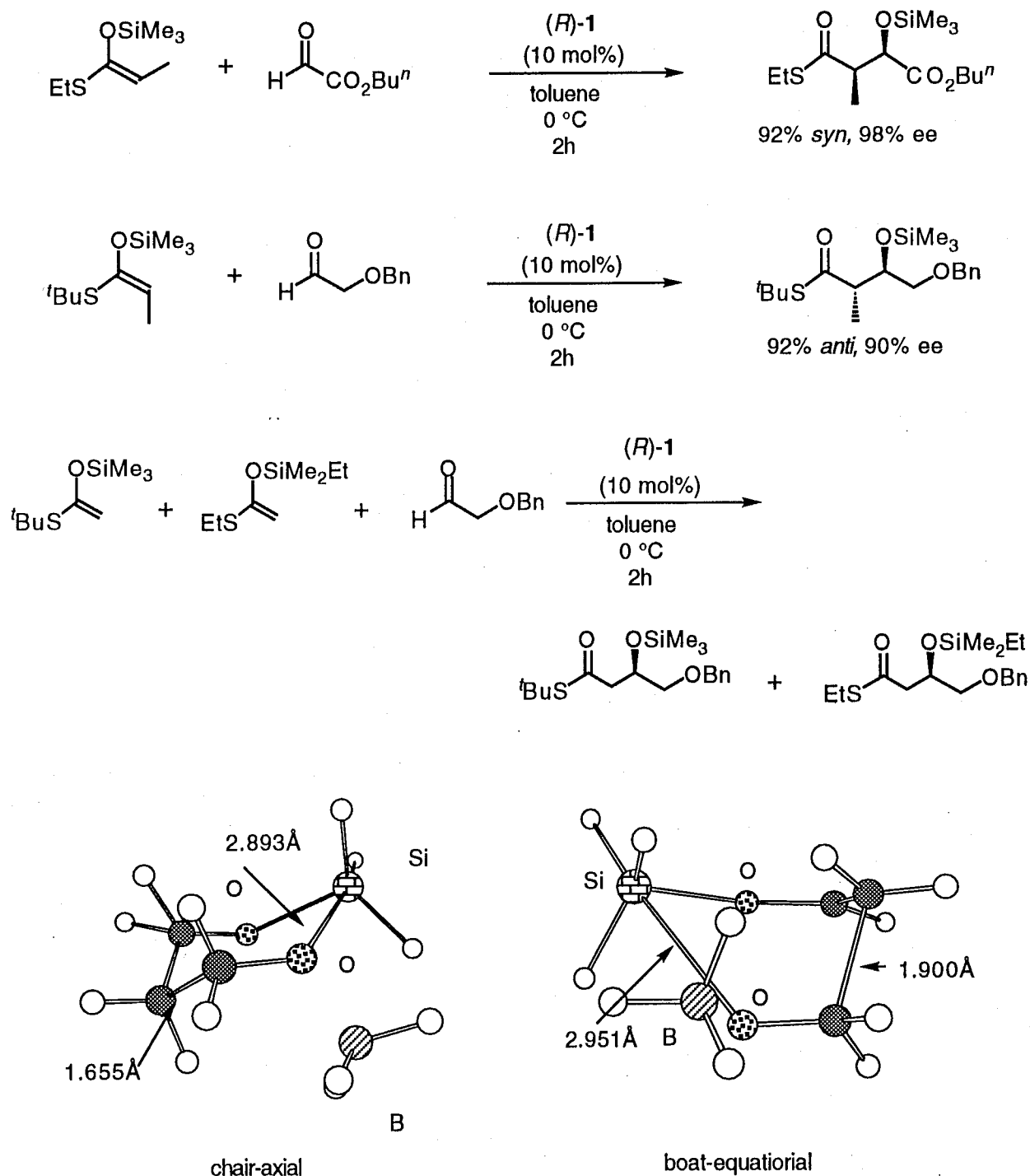
第2章「向山アルドール反応の不斉触媒化：ケイ素移動エン型反応メカニズムの可能性」では、まずケイ素移動エン反応形式で向山アルドール反応が進行しうるための反応条件について考察した。考察に基づき、不斉触媒としてはビナフトール由来のキラルチタン錯体を、シリルエノールエーテルとしてチオエステル由来のケテンシリルアセタールを選択した。その結果、極めて高いエナンチオ選択性で β -シロキシチオエステルが得られることを明らかにした(Scheme 1)。

Scheme 1



さらに、ジアステレオ選択性に基づく遷移状態の考察、シリル基の分子内対分子間移動に関する競争実験、ab-initio分子軌道計算に基づく遷移状態の考察を行い、この向山アルドール反応がケイ素移動エン型で進行している可能性を示した(Scheme 2)。

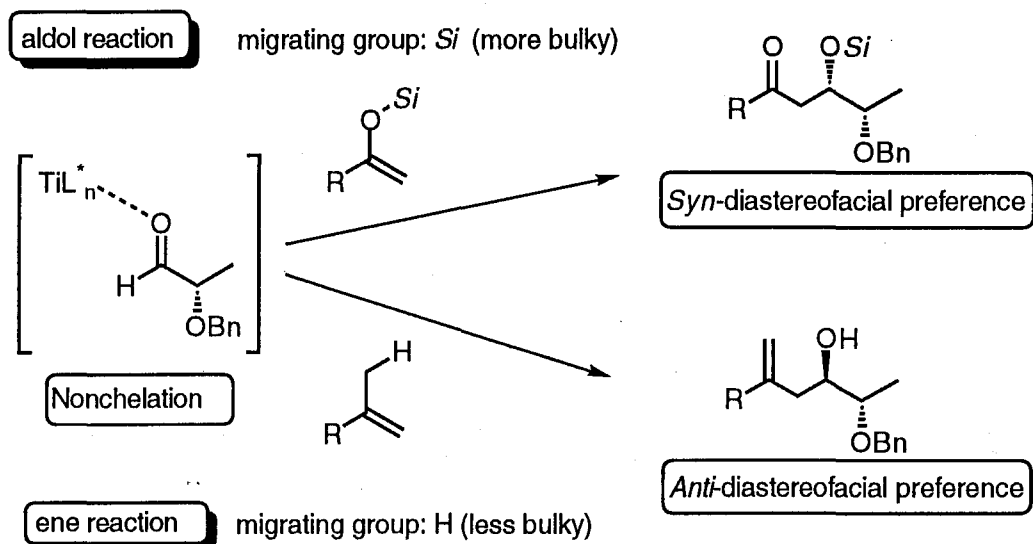
Scheme 2



第3章「ジアステレオ面選択的向山アルドール反応の不斉触媒化」では、キラルなアルデヒドとして α -および β -ベンジルオキシアルデヒドを用いて触媒的不斉アルドール反応におけるジアステレオ面優先性について検討した結果を述べた。まず、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いる

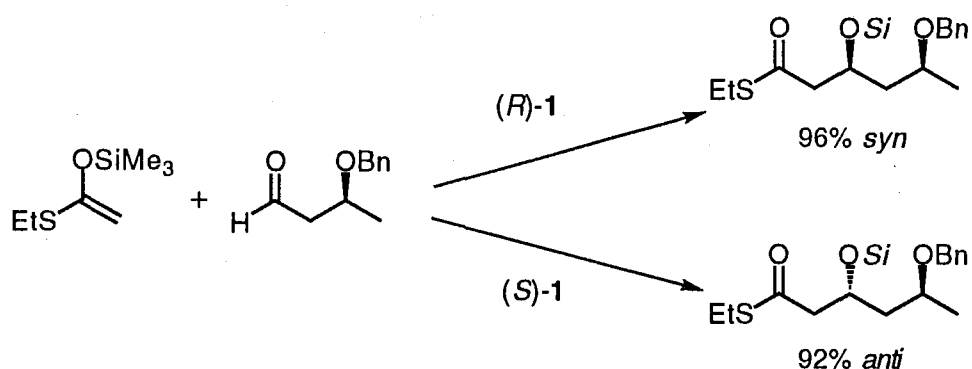
反応では、ノンキレーションながら異常な*syn*ジアステレオ面優先性を示すことを明らかにした。水素移動エン反応の結果と比較すると、ノンキレーションという同じ配位様式から、求核試薬の立体的なかさ高さの違いによってジアステレオ面優先性が*syn*と*anti*に二分されることも明らかにした(Scheme 3)。

Scheme 3



さらに、 β -ベンジルオキシアルデヒドを用いるアルドール反応では、アルデヒドのキラリティーとは無関係に、キラルチタン錯体のキラリティーによってジアステレオ面制御がなされ、*syn*体、*anti*体を高度に作り分けることが可能であることを明らかにした(Scheme 4)。

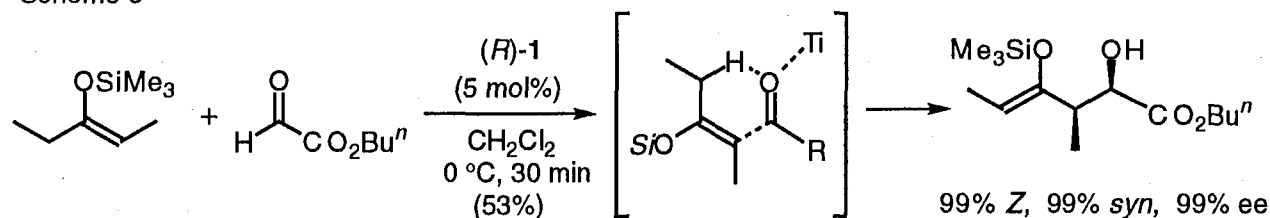
Scheme 4



第4章「向山アルドール反応の不斉触媒化：水素移動エン型反応メカニズムの可能性」では、アリル水素を有するケトンシリルエノールエーテルを用いるアルドール反応の不斉触媒化について検討した結果を述べた。まず、グリオキシラートを用いて反応を行ったところ、水素移動エン反応生成物のみが得られた(Scheme 5)。これはアルドール反応において、従来のエン反応メカニズム、すなわち水素移動エン型反応メカニズムも関与することを示している。また、 α -ベンジルオキシアルデヒドを用いても水素移動エン生成物が得られることも明らかにした。反応は、用い

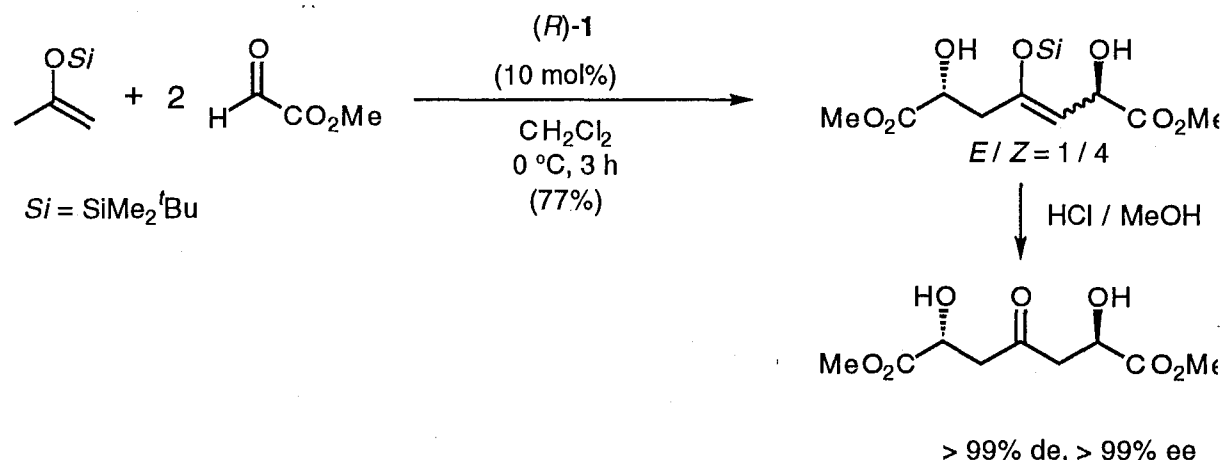
るシリルエノールエーテルの幾何配置によらず、極めて高いZ,syn選択的、さらにはエナンチオ選択的に進行し、これらの立体選択性は環状遷移状態モデルを用いて説明できることも明らかにした。

Scheme 5



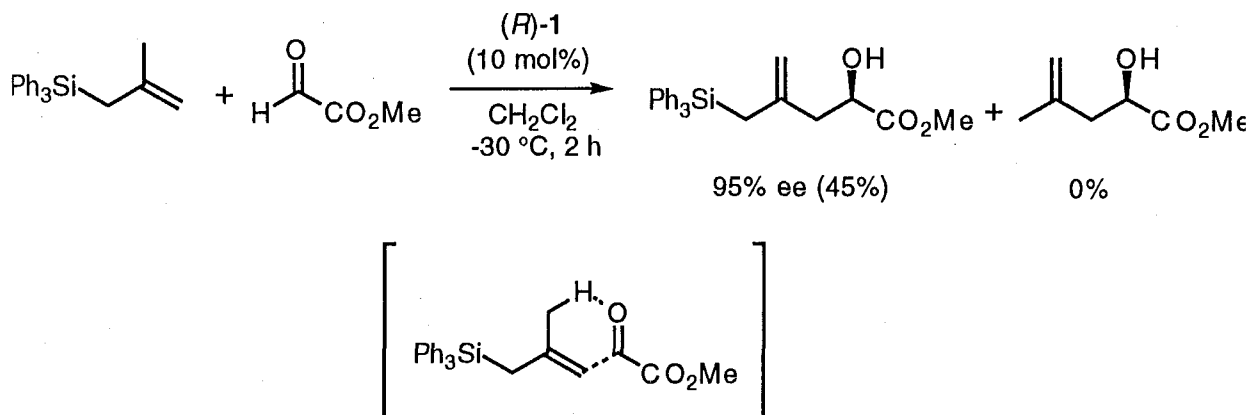
また、アセトン由来のケトンシリルエノールエーテルを用い2当量のグリオキシラートと反応を行うと、反応が連続的かつ双方向に進行した向山アルドール生成物を極めて高いジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で得られることも明らかにした(Scheme 6)。

Scheme 6



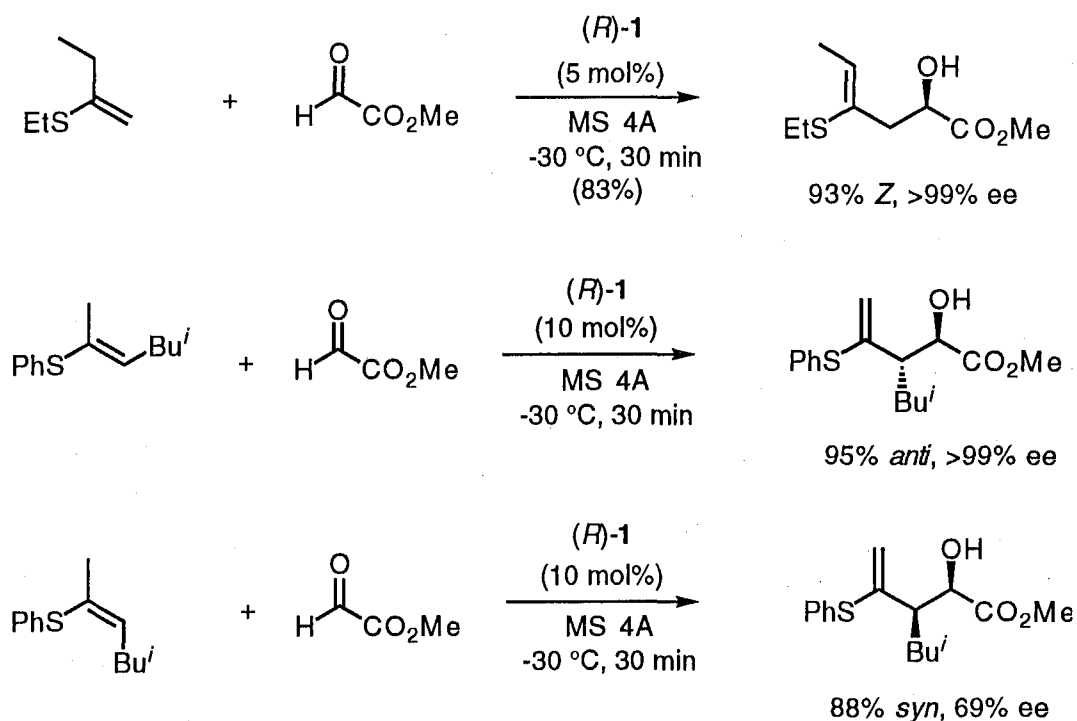
第5章「アリルシランおよびビニルスルフィドを用いるカルボニル付加反応の不斉触媒化」では、アリルシランおよびビニルスルフィドを用いたグリオキシラート-エン反応の不斉触媒化を行った結果を述べた。まず、アリルシランを用いたところ、シリル基の β -カチオン安定化効果がありカチオン反応性が高いとされるアリルシランを用いたにもかかわらず、水素移動エン反応が進行することを明らかにした。その際に、移動する水素はシリル基のない側のアリル水素が選択的に移動することも明らかにした(Scheme 7)。

Scheme 7



ビニルスルフィドを用いるカルボニル-エン反応のジアステレオ選択的不斉触媒化の検討を行った結果、*E/Z*選択性は、S上の置換基としてかさ高くないものを用いると、高い*Z*選択性で生成物が得られることを見いだした。ジアステレオ選択性は、フェニルスルフィドの*E*体を用い、アルキル置換基をうまく選択すると高い*anti*選択性でかつ極めて高いエナンチオ選択性で生成物が得られることを見いだした(Scheme 8)。

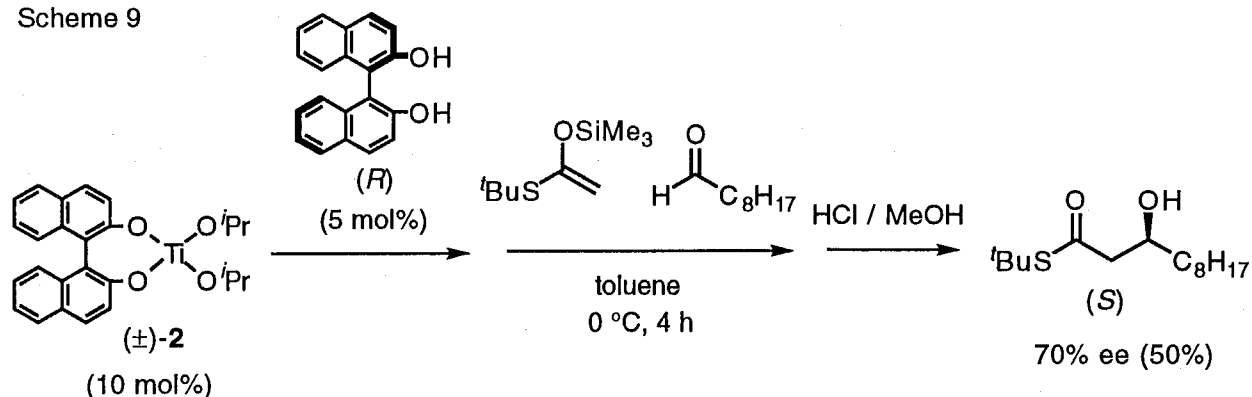
Scheme 8



第6章 「ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応」ではラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応に対して検討を行った。まず、向山アルドール反応において光学的に純粋なジナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対して、ペンタフルオロフェノールなどのフェノール性水酸基を有するものを加えるとチタン錯体が活性化され、より高いエナンチオ選択性と化学収率で生成物が得られることを明らかにした。次に、ラセミ体

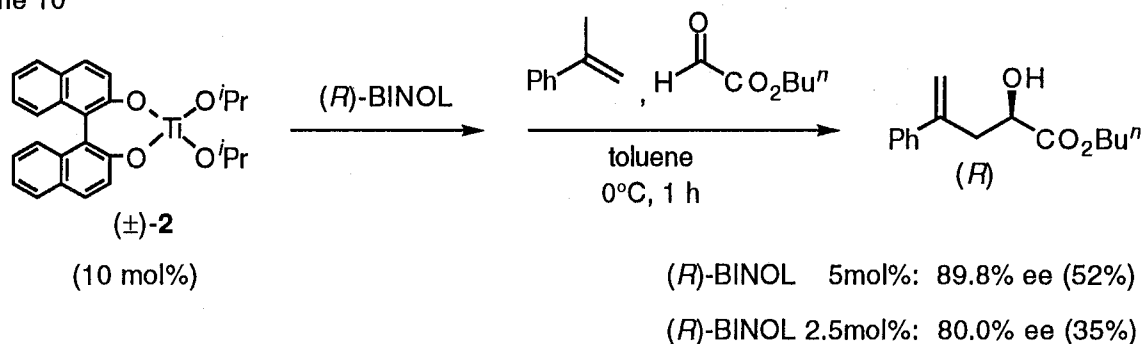
のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体に対して0.5当量の光学的に純粋なビナフトールを加えるとラセミ体のうち一方のエナンチオマーが選択的に活性化されラセミ触媒を用いているにも関わらず、光学活性な生成物が得られることが明らかとなった(Scheme 9)。

Scheme 9



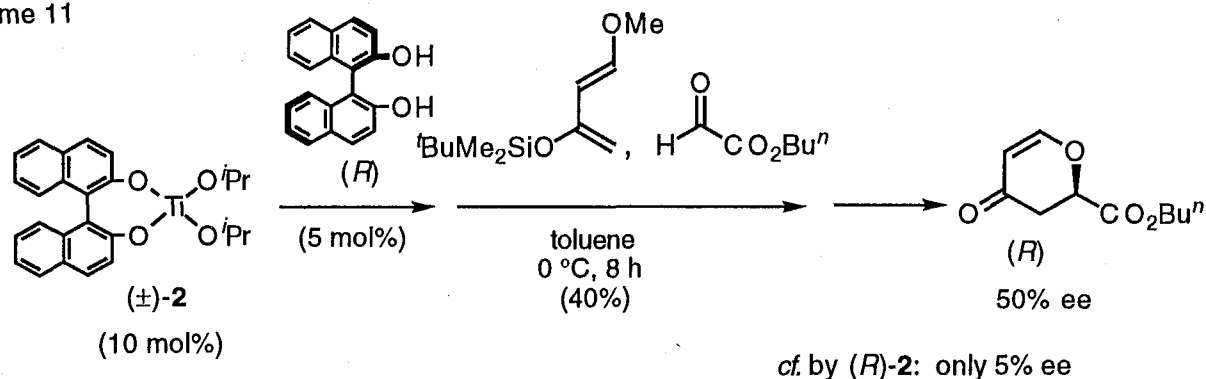
さらに、カルボニル-エン反応についても検討を行い、この場合にもラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉触媒反応に成功した。さらに、速度論的な解析を行った結果、(*R*)-体のビナフトールによって活性化された(*R*)-体のビナフトール-チタン錯体は、活性化されていない(*R*)-体のビナフトール-チタン錯体にくらべ26倍の反応速度を有していることも明らかにした。さらに、触媒量のキラル活性化剤でもエナンチオマー選択的活性化が達成できることも明らかにした(Scheme 10)。

Scheme 10



また、Danishefskyジエンとのヘテロディールス-アルダー反応についても検討を行い、その結果得られた生成物のエナンチオ選択性は50%eeであり、光学的に純粋な(*R*)-体のビナフトール-チタンジイソプロポキシド錯体を用いて反応の5%eeというエナンチオ選択性を大きく上回ることを見いだした。このようなラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化による不斉合成において、光学的に純粋な触媒のエナンチオ選択性を大きく上回るエナンチオ選択性で生成物が得られるという不斉活性化法の有用性を明らかにした(Scheme 11)。

Scheme 11



以上のように、「エン型反応形式に基づく向山アルドール反応の不斉触媒化に関する研究」と題した本研究は、向山アルドール反応の不斉触媒化を行うに際して、従来のカチオン型の反応形式に対し、新しい反応形式としてシリル基が分子内的に1,5-移動するエン型反応形式を提唱し、それを指導原理として向山アルドール反応の不斉触媒化に成功したものである。また、向山アルドール反応のもう一つの新しい反応形式としてアリル水素が分子内的に1,5-移動する水素移動エン型の反応形式も存在することを明らかにした。

さらに、こうした触媒的不斉合成法では光学的に純粋な金属錯体を用いるのが常識であったが、新しい触媒的不斉合成法として、ラセミ触媒に対してキラルな活性化剤を加えることによりラセミ体の一方のエナンチオマーを選択的に活性化して光学活性の生成物が得られる「エナンチオマー選択的活性化」についても明らかにしたものである。

こうした本研究の成果は炭素-炭素結合生成反応の触媒的不斉合成反応を行うに際して、新しい反応形式、新しい触媒的不斉合成法の開発に成功したものである。こうした開発研究を通して有機合成反応に関する新しい知見が得られ、それらが触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応、さらには有機合成反応一般の開発研究の発展へと寄与するものと期待される。

報 文 目 録

原 著 論 文

1. "Enantiomerically Pure Compound Synthesis by Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction with Vinylic Sulfides and Selenides Catalyzed by a Chiral Titanium Complex"
Masahiro Terada, Satoru Matsukawa and Koichi Mikami
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 327.
2. "Enantioselective and Diastereoselective Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction: Ene Mechanism in Titanium-Catalyzed Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers"
Koichi Mikami and Satoru Matsukawa
J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7039
3. "Asymmetric Catalytic Aldol-type Reaction with Ketene Silyl Acetals: Possible Intervention of the Silatropic Ene Pathway"
Koichi Mikami and Satoru Matsukawa
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 4077
4. "Ene Approach to Asymmetric Catalysis of the "Sakurai-Hosomi Reaction", Lewis Acid-promoted Carbonyl-Addition Reaction with Allylic Silanes"
Koichi Mikami and Satoru Matsukawa
Tetrahedron Lett., 1994, 35, 3133.
5. "Asymmetric Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction with Fluoral: A Highly Enantioselective Access to Fluorine-containing Aldols"
Koichi Mikami, Tsuyoshi Takasaki, Satoru Matsukawa and Masamichi Maruta
Synlett, 1995, 1057.
6. "Highly Enantioselective Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction by BINOL-Ti Perfluorophenoxide and Enoxysilacyclobutane"
Satoru Matsukawa and Koichi Mikami
Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2571
7. "Asymmetric Catalysis of Carbonyl-Ene and Aldol Reactions with Fluoral by Chiral Binaphthol-Derived Titanium Complex"
Koichi Mikami, Tomoko Yajima, Tsuyoshi Takasaki, Satoru Matsukawa, Masahiro Terada, Tadafumi Uchimaru and Masamichi Maruta
Tetrahedron, 1996, 52, 85

8. "Chiral Drugging: Chiral Activator-Induced Enantiomer Selective Activation of Racemic Catalyst for Asymmetric Amplifying Catalysis"
Satoru Matsukawa and Koichi Mikami
Enantiomer, 1996, 1, 69
9. "Asymmetric Synthesis by Enantiomer-selective Activation of Racemic Catalysts"
Koichi Mikami and Satoru Matsukawa
Nature, 1997, 385, 613
10. "Tandem and Two-Directional Asymmetric Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction"
Koichi Mikami, Satoru Matsukawa Masako Nagashima, Hiroshi Funabashi and Hajime Morishima
Tetrahedron Lett. 1997, 38, 519
11. "Asymmetric Carbonyl Addition Reactions to Chiral Benzyloxyaldehydes by Binaphthol Derived Titanium Catalyst: Anomalous Nonchelation and Dichotomous Sense of Anti- vs. Syn-Diastereofacial Selectivity."
Koichi Mikami, Satoru Matsukawa, Eiji Sawa, Akinori Harada and Nobuaki Koga
Tetrahedron Lett. in press
12. "Importance of Chiral Activators in the Asymmetric Catalysis of Diels-Alder Reactions by Chiral Titanium (IV) Complexes"
Satoru Matsukawa and Koichi Mikami
Tetrahedron: Asymmetry in press

解説類

1. "ラセミ触媒のエナンチオマー選択的活性化に基づく不斉合成
三上 幸一、松川 寛
化学, 1997, 52, 70.

口頭発表

1. 寺田 眞浩、松川 覚、三上 幸一
"ビニルスルフィドをエン体とする不斉触媒的グリオキシラート-エン反応：
 α -ヒドロキシ- β -アルキルエステルの高ジアステレオおよびエナンチオ選択的
合成法"
日本化学会第63回春季年会（大阪） 3E228, 1992.
2. 三上 幸一、松川 覚、清水 正毅、寺田 眞浩
"ビナフトール由来のキラルチタン錯体による向山アルドール反応の不斉触媒化"
日本化学会第65回春季年会（東京） 1G236, 1993.
3. 松川 覚
"向山アルドール反応の不斉触媒化"
有機合成化学協会関東支部主催 1993年度若手研究者のセミナー
4. 三上 幸一、松川 覚
"向山アルドール反応の不斉触媒化：Silatropic-エン反応の可能性"
日本化学会第67回春季年会（東京） 2C101, 1994.
5. 三上 幸一、松川 覚、松本 陽一
"桜井-細見反応の不斉触媒化：Prototropic-エン反応の可能性"
日本化学会第67回春季年会（東京） 2C102, 1994.
6. 松川 覚、澤 英治、三上 幸一
" α -ベンジルオキシアルデヒドの不斉触媒的向山アルドール反応：異常なノンキレ
ーション選択性とsyn対antiジアステレオ面選択性の二分法"
日本化学会第69回春季年会（京都） 3H105, 1995.
7. 松川 覚、三上 幸一
" β -ベンジルオキシアルデヒドの不斉触媒的向山アルドール反応： β -ラク톤の不
斉合成への展開"
日本化学会第69回春季年会（京都） 3H106, 1995.
8. 松川 覚、高崎 毅、澤 英治、寺田 眞浩、三上 幸一、原田 明紀、古賀 伸
明
"向山アルドール反応の不斉触媒化"
第67回有機合成シンポジウム（東京） 2-11, 1995.

9. 松川 覚、三上 幸一、原田 明紀、古賀 伸明
"Highly Enantioselective Catalysis of the Mukaiyama Aldol Reaction by BINOL-Ti Perfluoro phenoxide Complex and Enoxysilacyclobutane"
第42回有機金属討論会（広島）B117, 1995.
10. 松川 覚、原田 明紀、古賀 伸明、三上 幸一
"ケトンシリルエノールエーテルの不斉触媒的向山アルドール反応におけるSilaotropic対Prototropic 2つのエンメカニズム"
日本化学会第70回春季年会（東京）2H440, 1996.
11. 松川 覚、三上 幸一
"Chiral Drugging: キラルな活性化剤によるラセミ触媒のエナンチオ選択的な活性化"
日本化学会第70回春季年会（東京）2H441, 1996.
12. 松川 覚、三上 幸一
"Asymmetric Activaton and Molecular Assembly of Chiral Titanium Complexes for Catalytic Asymmetric reaction"
第42回有機金属討論会（東京）PB139, 1996.

あとがき

月日のたつのは早いもので、中井・三上研究室に入ってからもう6年経過してしまいました。

6年間を思い起こしてみると、長かったような短かったような何とも言えないような気がします。6年間を無意味にだらだらと過ごしていたようにも思われ、有効に時間を使うということがいかに難しいものであることか今更ながら痛感しています。

学部4年生の頃は、まさか6年間もここにいようとは夢にも思っていませんでした。修士2年では、博士課程の学生としてやって行くことができるのだろうかと思ひ不安になってしまった時期もありました。そうこうしているうちになんとかここまでたどり着きました。

毎日、毎日、一日の約半分を大岡山南1号館にて過ごしてまいりました。その間喜び、悲しみ、悩み等色々な出来事があり、また、幾人もの人が研究室の仲間となり、また去っていきました。その一人一人に感謝をしたいと思います。

これから、博士論文、修士論文を書かれる方、是非すばらしい博士論文、修士論文を書いて下さい。期待しております。

平成9年 3月4日 午後10時 569号室にて

松川 覚

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導ご鞭撻いただきました 中井 武教授に深く感謝いたします。

また、6年間の長きにわたって、直接ご指導、ご激励いただきました 三上 幸一助教授に心より感謝いたします。

6年間、時にはやさしく時には厳しく数々の有益なご指導、ご助言を頂きました 寺田真浩助手に心から感謝いたします。

実験において有益なご助言を頂きました 友岡 克彦助手に深く感謝いたします。

事務手続き等の仕事を快く引き受けてくださいました 赤坂 雪美事務官に深く感謝いたします。

共同研究としてab-initio分子軌道計算を快く引き受けていただいた名古屋大学情報文化学部 古賀伸明教授に深く感謝いたします。

同じ博士過程の学生として、ともに研究に励み、いろいろとお世話になりました 杉浦 正晴氏、多田 賢一氏、江幡 敏氏に深く感謝いたします。

さらに、筆者が研究を行う上で、ご助言、ご激励頂きました 本研究室の諸先輩方、ならびに、本研究室の皆様に、いろいろご迷惑をおかけしたことをお詫びすると同時に深く感謝いたします。

最後に、本論文の作成にあたって終始暖かく見守り育てていただきました両親に心より感謝いたします。

1997年 3月

松川 寛