

学位論文

β -Sulfinyl enone と aryl Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応

日本大学薬学部

中北 敏賀

指導教員

本橋 重康

略語一覽

Ac = acetyl

Bu = butyl

Et = ethyl

Me = methyl

THF = tetrahydrofuran

DCM = dichloromethane

n = normal

Ph = phenyl

FAB = fast atom bombardment

TBDPS = tertiary butyldiphenylsilyl

TES = triethylsilyl

HRMS = high resolution mass spectrum

LRMS = low resolution mass spectrum

DMSO = dimethyl sulfoxide

D.r. = diastereomeric ratio

DMP = Dess-Martin periodinane

IR = infrared

Mp = melting point

Sat = saturated

s = singlet

d = doublet

t = triplet

q = quartet

quin = quintet

Ar = aryl

ppm = parts *per* million

NMR = nuclear magnetic resonance

equiv = equivalent

m = multiplet

dd = double doublet

TBAF = tetrabutylammonium fluoride

目次

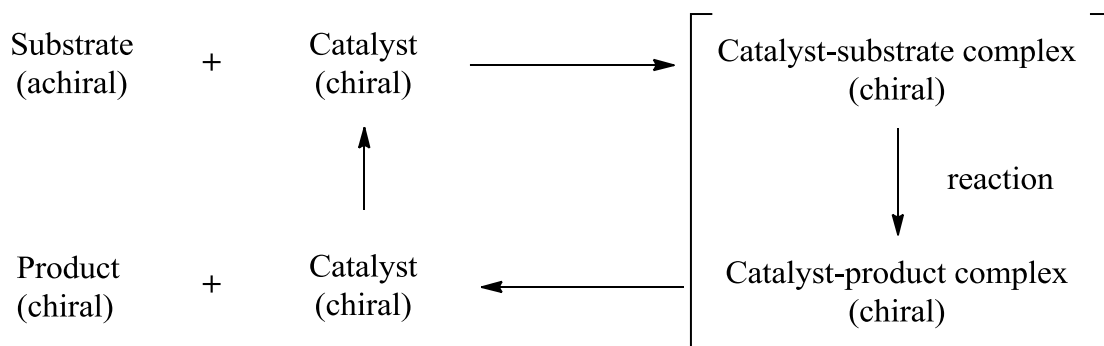
序論	1
本論	5
第一章 β -Sulfinyl enone と Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応の検討	
第1節 背景	5
第2節 光学活性な β -sulfinyl enones の合成	8
第3節 β -sulfinyl enone の立体選択的 1,2-付加反応	13
第4節 光学活性第三級アリルアルコールの合成	18
第5節 立体反応経路の考察	20
第6節 まとめ	22
実験の部	26
参考文献	55

序論

医薬品を含む多くの生物活性物質は光学活性を示すものが多く、その鏡像異性体同士は異なる作用を示すものや、作用の強さに違いがあるものがほとんどである。その代表的な例として、サリドマイドが挙げられる。サリドマイドの *S* 体には催奇形性作用、*R* 体には催眠鎮静作用があることが広く知られている¹⁾。そのため、近年ではオメプラゾールの *S* 体のみを製剤化したネキシウムカプセル、ジルテックの *R* 体のみを製剤化したザイザルなどを筆頭に、キラルスイッチ製剤化、すなわち、ラセミ体の薬から光学活性な薬を使用する傾向にあり、今後もキラルスイッチ製剤がますます増えると考えられている^{2,3)}。また、現在では、新しく上市される医薬品のうち一部の例外を除き全て光学活性を有している⁴⁾。そのため、光学活性な化合物を得ることは、大変重要な意味を持つ。

このような光学活性な化合物を得る手法は、大きく分けて3つある。まず、一つ目はキラルプール法である。キラルプール法とは、天然に存在する入手用意なアミノ酸、糖などの光学活性化合物から化学変換により、目的とする光学活性体を得る手法である。この手法は、光学純度の高い化合物を得ることが可能であるが、利用可能な出発原料に限りがあり、かつラセミ化しない反応を選ぶ必要があるため反応工程が長くなる傾向にある。2つ目は、光学分割法である。この手法は、目的とする化合物のラセミ体を合成し、それぞれ分離する手法である。例えば、ラセミ体をキラルカラムにより分離することである。この手法はラセミ体を合成することでそれぞれを容易に得ることは出来るが、最大の収率が50%でしか得られないという欠点がある。3つ目は、不斉合成法である。この手法は2種類あり、エナンチオ選択的反応とジアステレオ選択的反応とに分けられる。エナンチオ選択的反応とは、アキラルな基質と光学活性な触媒と反応剤から、光学活性な生成物を得る手法である。触媒は基質が全て反応するまで反応サイクルが回るため、少量のキラル触媒から大量の基質に対して不斉を誘導することが可能である。しかし、その触媒のほとんどは高価で、基質特異性を有するため適用範囲には限りがあるという欠点がある。一方、ジアステレオ選択的反応とは、アキラルな基質とキラル補助基からキラルな生成物を合成する手法である。キラル補助基由来の不斉点を利用し、ジアステレオ選択的反応を行い、新たな不斉を有した生成物を得ることで、目的物の不斉を誘導することが可能である。この反応では基質とキラル補助基を結合する必要があり、キラル補助基が化学量論量必要である点では、エナンチオ選択的反応には劣っている。しかし、エナンチオ選択的反応に比べ汎用性、選択性の面では優れている。

Enantioselective reaction



Diastereoselective reaction

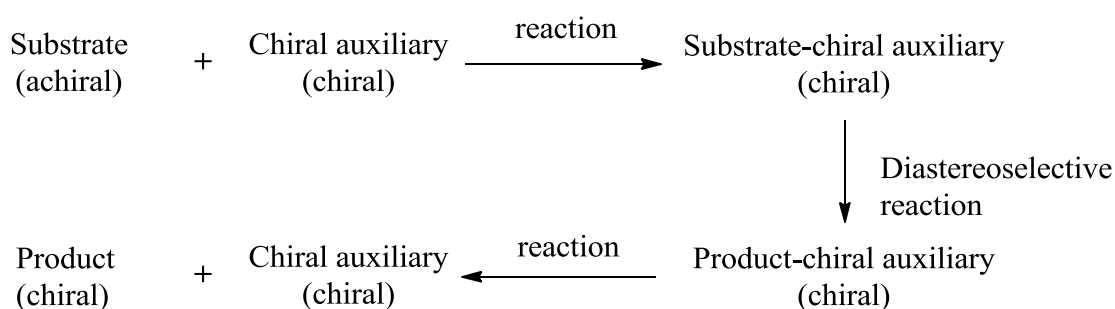


Fig. 1 Enantioselective reaction と diastereoselective reaction

一方、有機硫黄化学に関する研究は20世紀の初めに報告されて以来急速に発展してきた領域の一つである。有機硫黄化合物には、チオール、チオエーテル、ジスルフィド、スルホキシド、スルホンなどが含まれ、中でもスルホキシドは有機硫黄化合物の中で容易に得られる光学活性化合物として広く知られている。スルホキシドはスルフィドをおだやかに酸化し、酸素原子を一つだけ硫黄原子上に結合させることで得られる。スルホキシドの硫黄-酸素間の結合は、スルホンのそれと比べずっと弱く、しかも半極性で分極しているため反応性が高い。また、スルホキシドは硫黄原子の有する強いs性と3d軌道の存在により3つのσ結合と1組の非共有電子対はsp³様の三角錐構造を形成しているため、非共有電子対がそのまま混成軌道上に存在する。その結果、dimethyl sulfoxideのような対称なスルホキシドを除き殆ど全てのスルホキシドには不斉な硫黄原子が存在する。ゆえに、このスルホキシドは有機硫黄化学の研究領域においても汎用性の高い物質として広く用いられ、その化学も発展してきた⁵⁾。

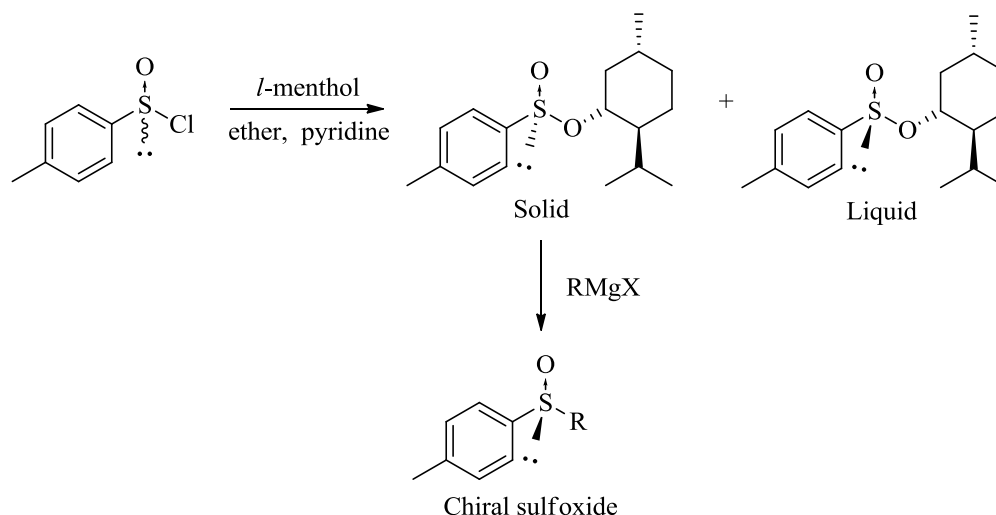
光学活性スルホキシドは、1960年代初頭から注目され始め、現代でもなおス

ルホキシドの不斉誘導能を利用した多くの不斉合成研究が多くの研究者によって盛んに行われている。光学活性スルホキシドの有用性は、主に以下の様なものである。

- 1) 不斉補助基として用いることで反応の立体を制御できること
- 2) 転位や還元、熱分解反応などにより容易にスルホキシドを取り除けること
- 3) スルホキシドに隣接した炭素原子に結合する水素原子の酸性度はかなり大きく、塩基で処理することで容易に α -sulfinyl carbanion を形成し、炭素-炭素結合形成反応などを容易に行えること

光学活性スルホキシドは *sulfinic acid* と *l*-menthol から得られる *l*-menthyl sulfinate から容易に合成可能であることが Andersen らにより見出され、以来この手法により得られた光学活性なスルホキシドを基質に用いた不斉反応が数多く開発されてきた。光学活性スルホキシドを得る他の合成法には、スルフィドの化学的⁷⁻⁸⁾または生物学的な不斉酸化⁹⁾などが存在する。しかし、不斉酸化によって得られる光学活性スルホキシドは光学的に純粋なものを得ることが難しいことから、今なお光学活性スルホキシドの調製には Andersen らが開発した手法を用いるのが一般的である。

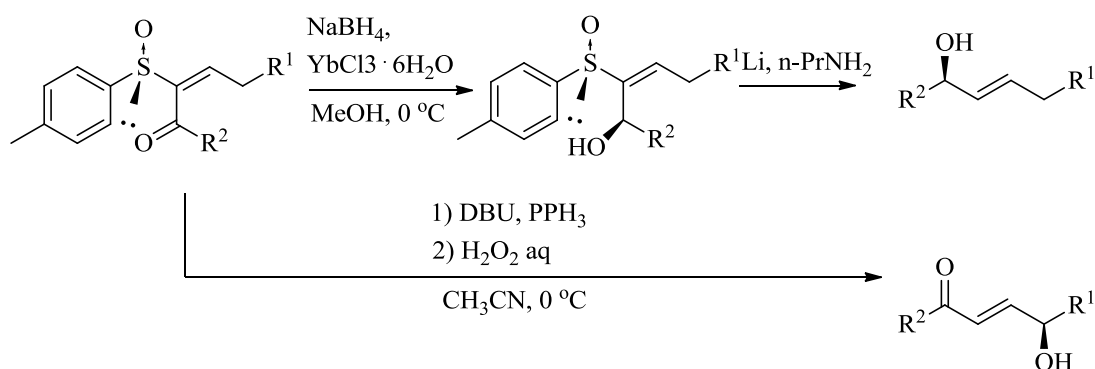
Scheme 1, Synthesis of chiral sulfoxide with Andersen method



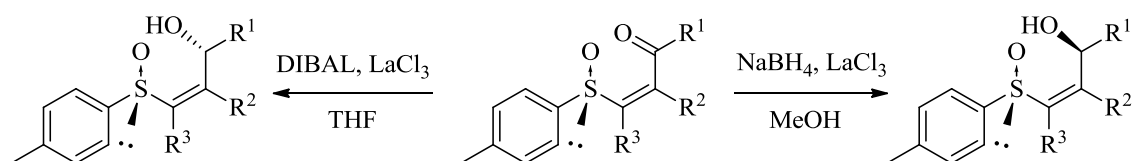
光学活性スルホキシドを不斉補助基として用いた反応は β -ketosulfoxide の不斉還元¹⁰⁻¹²⁾を初め、 α,β -unsaturated sulfoxide に対する Michael 付加反応¹³⁻¹⁴⁾、カルバニオンを発生させた系での炭素-炭素結合形成反応¹⁵⁻¹⁶⁾、sulfinyl enone を用いたシグマトロピー転位¹⁷⁾、Diels-Alder 反応¹⁸⁻¹⁹⁾など多岐に渡っており、医薬品合成などにも応用されている。

当研究室においても、この光学活性スルホキシドを用いた不斉反応をいくつか見出してきた。例えば、 α -sulfinyl enone に YbCl_3 存在下、 NaBH_4 で処理すると立体選択的還元反応が進行し R 体のアリルアルコールを得られることが判明した²⁰⁾。また、 α -sulfinyl enone に DBU、 PPh_3 で処理後、過酸と反応させることで 2,3-シグマトロピー転位することが見出した¹⁷⁾。 α -Sulfinyl enone の立体選択的還元反応において、 S 体のアリルアルコールの合成には至らなかったため、次に β -sulfinyl enone を用いて立体選択的還元反応の検討が行われた。結果、 β -sulfinyl enone を、 LaCl_3 存在下、DIBAL で処理すると S 体のアリルアルコールが得られ、 NaBH_4 で処理すると R 体のアリルアルコールを得られることを示した²¹⁾。

Scheme 2, α -Sulfinyl enones の立体選択的還元反応と 2,3-シグマトロピー転位反応



Scheme 3, β -Sulfinyl enone の立体選択的還元反応



光学活性スルホキシドの研究は有機合成化学分野において、有用な不斉合成反応の一つであり、本論文ではこの光学活性スルホキシドを用いた新規不斉合成反応の開拓に関して述べる。

本論

第1章 β -Sulfinyl enone と Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応の検討

第1節 背景

光学活性な第三級アリルアルコールもしくは第三級アルコール部位を有する化合物は医薬品を含む多くの生物活性物質に含まれている。例えば、プロスタグランジン製剤である、Arbaprostil や Prostalene、頻尿治療薬である Oxybutynin などが知られている。また天然に存在する生物活性物質は、海洋細菌 CNH-741 や真菌 CNC-979 から単離される (+)-curcutetranol や *Aspergillus sp.* より単離された (+)-sydonol などの化合物²²⁾においても光学活性第三級アルコール部位を持つ。従って、このような光学活性な第三級アルコール構造を選択的に合成することは非常に重要である。

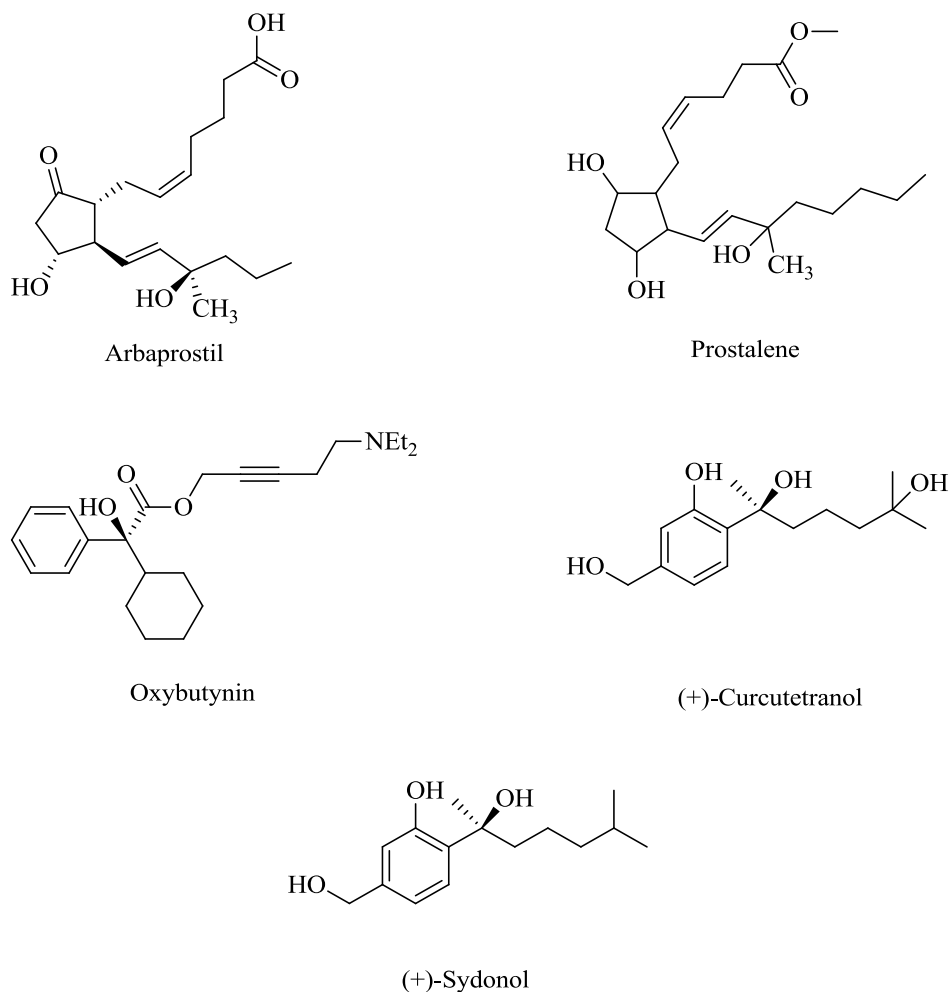


Fig. 1-1 光学活性な第三級アルコール部位を持つ医薬品の例

光学活性な第三級アリルアルコールもしくはアルコールを得る簡単な合成ルートの一つとして、エノン、あるいはケトンに対する求核剤による不斉付加反応が有力である。しかしエノンに対し求核付加反応を行う際、同時に 1,4-付加反応も起こる可能性が考えられるため、第三級アリルアルコールを高収率で得るにはこの反応を抑える戦略が求められる。

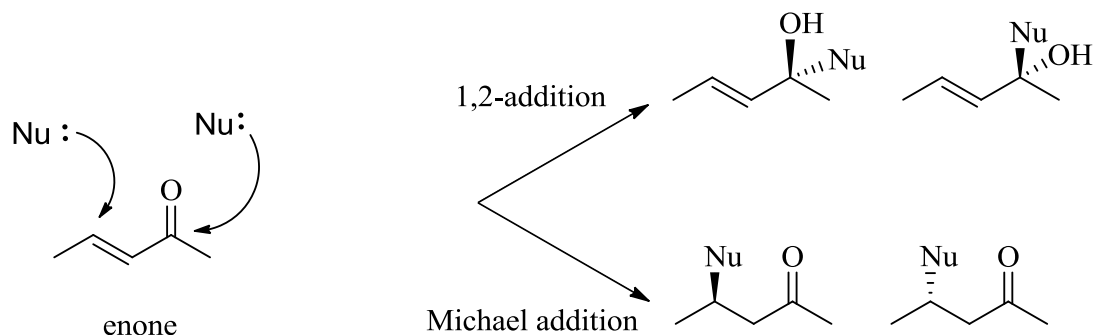


Fig. 1-2 Enone と求核剤の 1,2-付加、1,4-付加反応

アルデヒドへの求核剤とのエナンチオ選択的付加反応については、これまで膨大な数の報告²³⁾がなされているが、エノンやケトンへの求核剤への同様の反応ではその報告例は少なく課題も多い。

1990年代から、ケトンと求核剤との反応には、亜鉛²⁴⁾をはじめ、チタン²⁵⁾、ロジウム²⁶⁾、パラジウム²⁷⁾などの有機金属触媒がエナンチオ選択的付加反応を行う上で有効であることが報告されている。しかし、これらの試薬は、高価であり、基質特異性を有するため適用範囲には限りがあるという欠点がある。

一方、キラル補助基を用いたジアステレオ選択的反応は、光学活性アミナル²²⁾や光学活性スルホキシドを用いた第三級アルコールを合成する手法がいくつか見出されてきた。しかし、光学活性スルホキシドにおけるケトンに対する不斉付加反応では、その立体選択性に満足出来るものは少なく報告例も少ない (Fig. 1-3, Fig. 1-4)²⁸⁻²⁹⁾。

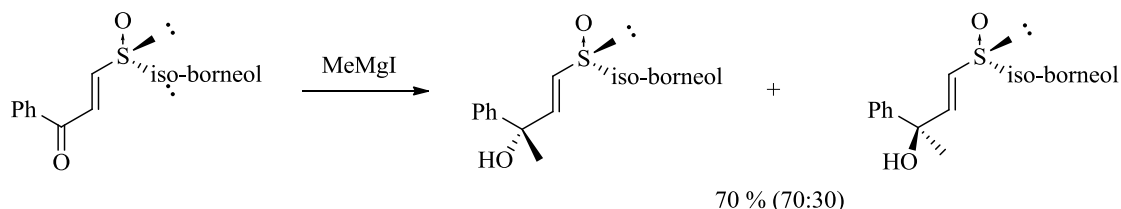


Fig. 1-3 スルホキシドを用いた第三級アリルアルコールの合成-1

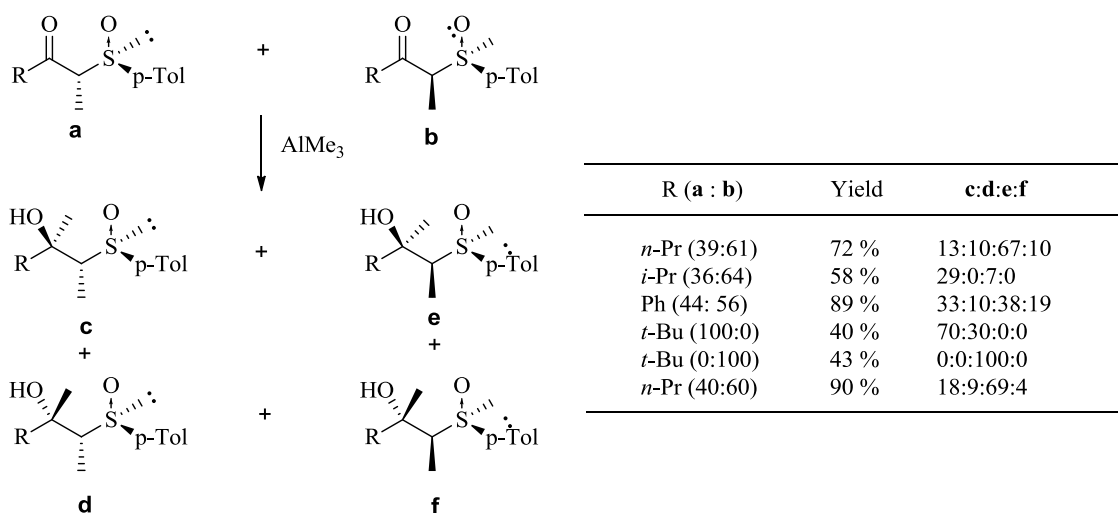


Fig. 1-4 スルホキシドを用いた第三級アルコールの合成-2

以上のことから、 β -sulfinyl enone に対して位置選択的かつ立体選択的に 1,2-付加反応を進行させる新たな手法を開発することは、キラルな生物活性物質、とりわけ第三級アリルアルコールの合成に有用であると考えられる。

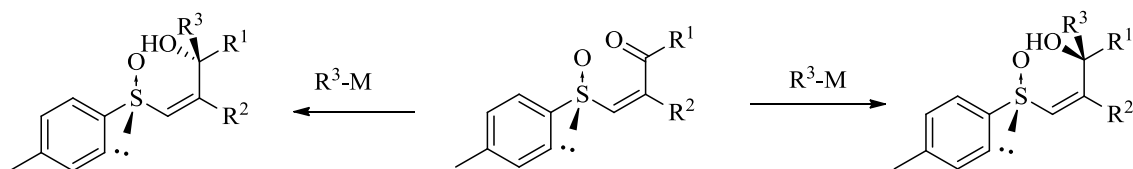


Fig 1-4 立体選択的 1,2-付加反応の検討

第 2 節 光学活性な β -sulfinyl enones の合成

反応基質となる β -sulfinyl enone は本橋らにより報告された方法²¹⁾及び β -sulfinyl aldehyde を経た方法により調製した。従来の合成方法では(Fig. 1)、4 段階で反応基質である β -sulfinyl enone を合成出来るが、化合物 2 を合成した段階で R^1 が決定してしまい、一度に種々の β -sulfinyl enone を合成するのに効率的ではない。そこで本研究では、反応工程数が 6 段階と増えるが、より多様な β -sulfinyl enone を効率的に得られる合成計画をたて、その検討を行った(Fig. 2-2)。

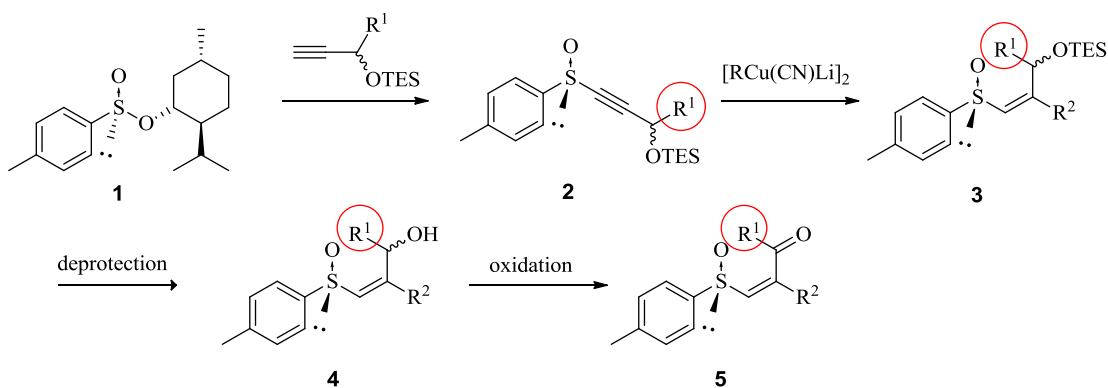


Fig. 2-1 従来の光学活性な β -sulfinyl enone 5 の合成法

本合成法の利点は、 β -sulfinyl aldehyde 9 を中間体として用いることにより、 β -sulfinyl aldehyde と種々の Grignard 試薬を反応させることで、アルキル側鎖(R^1)を自由に変えられる点にある。それにより多様な β -sulfinyl enones を合成することが可能であると考えられる。

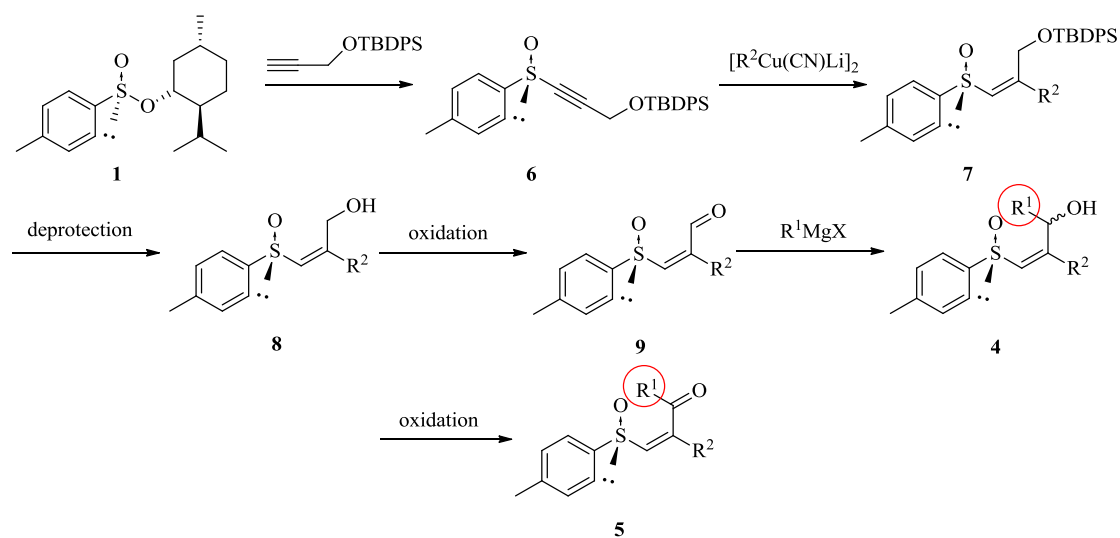


Fig. 2-2 光学活性な β -sulfinyl enone 5 の合成計画

化合物 **6** 及び **7** の合成は本橋らの報告を参考に合成した。いずれの反応においても良好な収率で化合物 **6**, **7** を得た(Fig 2-3)。

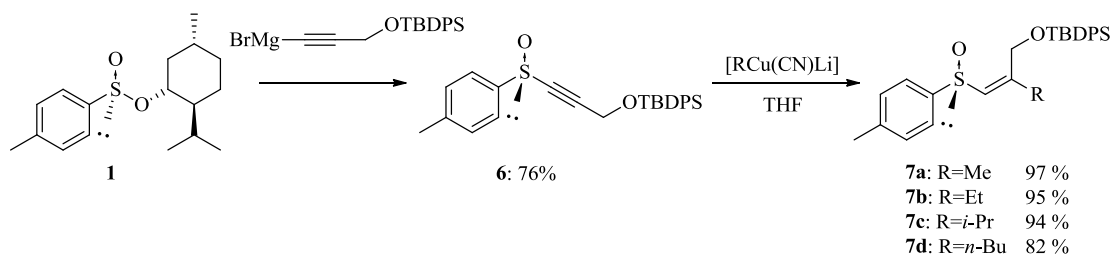


Fig. 2-3 光学活性な alkenyl sulfoxide **7** の合成

続いて TBAF を用いて化合物 **7** の脱保護し化合物 **8** を得、次いで DMP 酸化を行い光学活性な β -sulfinyl aldehyde **9** を得た (Fig2-4)。

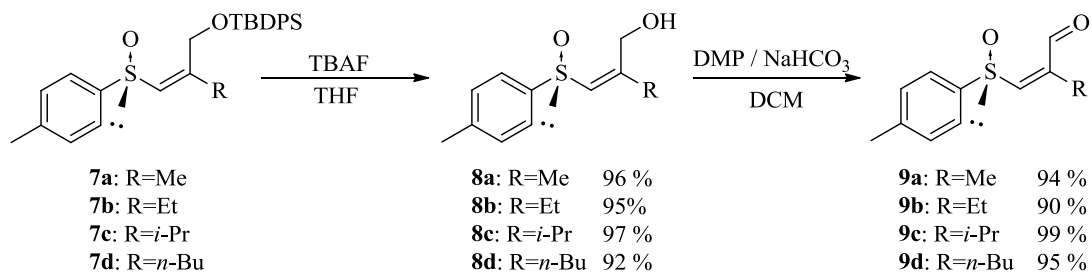
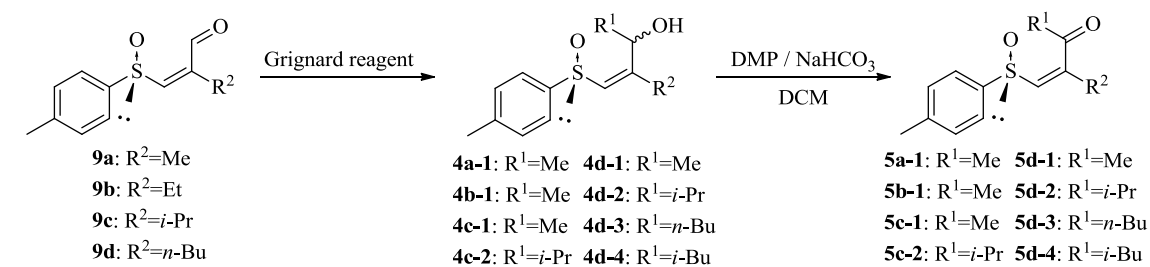


Fig. 2-4 光学活性な β -sulfinyl aldehyde **9** の合成

光学活性なβ-sulfinyl aldehyde **9** に種々の Grignard 試薬を反応させ、β-sulfinyl allylic alcohol **4** の合成を行った。まず、種々のβ-sulfinyl aldehyde に MeMgI を反応させたところ、良好な収率で目的とするβ-sulfinyl allylic alcohol **4** が得られた。(Table 1, entry 1-3,7)。一方、**9c** と *i*-PrMgBr の反応ではカルボニル基の還元反応やスルホキシドの S 原子に求核置換反応などの副反応が起き、目的とする **4c-2** が得られなかった(entry 4)。そこで、turbo Grignard 試薬を用いて反応を行ったところ、目的とする化合物 **4** を得ることが出来た。turbo Grignard 試薬は、LiCl を添加す

Table 1 光学活性なβ-sulfinyl enone **5** の合成



Entry	Substrate	Nucleophile	Lewis acid	Compound 4	Yield (%)	Product 5	Yield (%)
1	9a	MeMgI		4a-1	69	5a-1	98
2	9b	MeMgI		4b-1	48	5b-1	91
3	9c-1	MeMgI		4c-1	76	5c-1	quant.
4	9c-2	<i>i</i> -PrMgBr		4c-2	0		
5	9c-2	<i>i</i> -PrMgCl		4c-2	51		
6	9c-2	<i>i</i> -PrMgCl	LaCl ₃ LiCl	4c-2	60	5c-2	91
7	9d-1	MeMgI		4d-1	74	5d-1	79
8	9d-2	<i>i</i> -PrMgCl	LaCl ₃ LiCl	4d-2	0		
9	9d-3	<i>n</i> -BuMgI		4d-3	16		
10	9d-3	<i>n</i> -BuMgI	LaCl ₃	4d-3	29		
11	9d-3	<i>n</i> -BuMgI	LaCl ₃ 2LiCl	4d-3	32	5d-3	85
12	9d-4	<i>i</i> -BuMgI		4d-4	8		
13	9d-4	<i>i</i> -BuMgI	LaCl ₃	4d-4	9		
14	9d-4	<i>i</i> -BuMgI	LaCl ₃ 2LiCl	4d-4	21	5d-4	71

ると、会合体の Grignard 試薬を分解し、アニオン性が高くなることが知られている。そのため、ハード性の高いカルボニル基に Grignard 試薬が選択的に反応したのではないかと考えた(entry 5)。更に、LaCl₃ を添加し、turbo Grignard 試薬と反応させると、その収率は 60% に上昇した。La 塩は、カルボニルやイミンへ求核剤を 1,2-付加させる Luche 還元反応に用いられている。また、Grignard 試薬と用いることで副反応が抑えられることが知られている。そのため、この反応においても 1,2-付加反応を進行させたのではないかと考えた(entry 6)。同様の反応を **9d** にも試みたが、カルボニル基の還元反応及び S 原子に対する求核置換反応が起こり、目的とする化合物は得られなかった(entry 8)。**9d** と *n*-BuMgI 及び *i*-BuMgI との反応では、Lewis acid を添加することで収率の向上が認められたが、いずれも低収率であった。これは Grignard 試薬に用いたハロゲンがヨウ素原子であり、turbo Grignard 試薬の塩素原子と比べ、Grignard 試薬の求核性が低かったため収率が低かったのではないかと考えられる(entry 9-14)。また、得られた種々の β -sulfinyl allylic alcohol **4** を DMP 酸化すると、収率良く β -sulfinyl enone **5** が得られた。

以上のことから Grignard 試薬のアルキル側鎖が *i*-Pr 基、*n*-Bu 基の場合、カルボニル基の還元反応、スルホキシドの S 原子に対する求核置換反応性が高くなるため、本合成ルートを用いた基質合成だけでは β -sulfinyl enone の合成は難しいと考えた。

そこで、本橋らの合成ルートも用いて種々の β -sulfinyl enone の合成も行った。

本橋らの合成方法に従い、3-(triethylsilyloxy)-1-heptyne を Grignard 試薬に変換し、*l*-menthyl sulfinate **1** と反応させ高収率で化合物 **2** を得た。**2** を Gilman 試薬と反応させ化合物 **3** を得た。

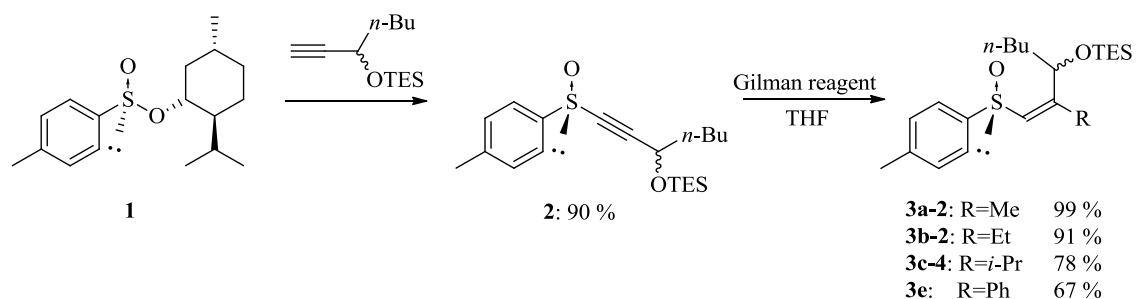


Fig. 2-5 Alkenyl sulfoxide **3** の合成

Alkenyl sulfoxide **3** を酸条件下で脱保護を行い β -sulfinyl allylic alcohol **4** を高収率で得、続いて DMP 酸化し種々の β -sulfinyl enone **5** を高収率で得た。

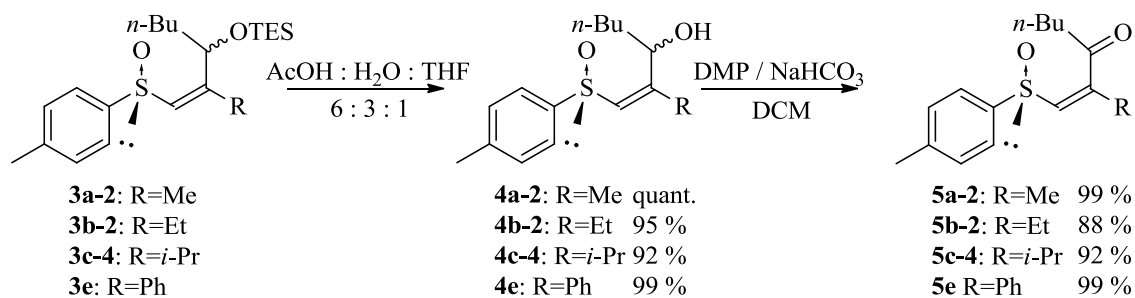


Fig. 2-6 β -Sulfinyl enone **5** の合成

第3節 β -Sulfinyl enone の立体選択的 1,2-付加反応

第2節で合成した β -sulfinyl enone を用いた立体選択的 1,2-付加反応の検討を行った。中村らの報告²¹⁾では、2-sulfinyl benzaldehyde に対する求核剤との反応において、有機リチウム試薬より、Grignard 試薬のほうが、高収率及び立体選択的 1,2-付加反応が進行していることから、種々の Grignard 試薬を用いて検討を行った。

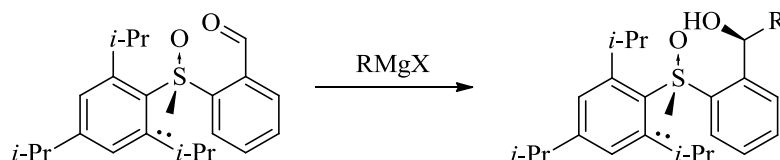
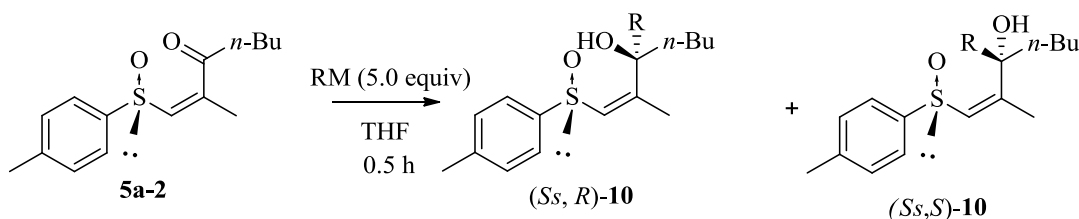


Fig. 3-1 Sulfinyl benzaldehyde の立体選択的 1,2-付加反応

まず初めに β -sulfinyl enone **5a-2** に対して Me 基の導入を試みたところ、収率は 86%と良好であったものの、その立体選択性は 54 %de と満足いくものではなかった(entry 1)。次に、**5a-2** に *i*-Pr 基の導入を試みたところ、1,2-付加反応と還元反応が同時に進行したため、収率が低下し、その立体選択性も低下し、生成物は、*R* 体、*S* 体の等量混合物であるラセミ体であった(entry 2)。しかし、 π 電子を含む vinyl 基及び Ph 基の導入では、立体選択的に 1,2-付加反応が進行することを見出した。特に Ph 基の導入では、高い収率で目的とする第三級アリルアルコールが得られた(entry 3, 4)。

Table 2 β -Sulfinyl enone **5a-2** の 1,2-付加反応の検討-1



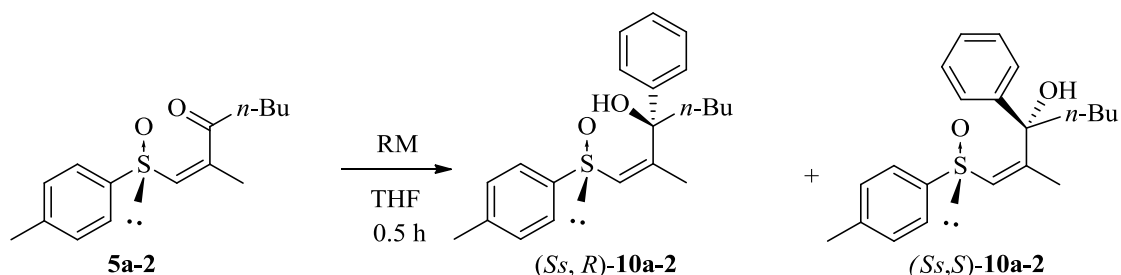
Entry	RM	D.r. ^a	Yield ^b
1	MeMgI	23 : 77	86
2	<i>i</i> -PrMgI	49 : 51	71
3	VinylMgI	100 : 0	43
4	PhMgI	99.1 : 0.9	85

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product at the vinyl proton.

^b Isolated yield.

反応のより最適な条件を見出すためにβ-sulfinyl enone **5a-2** に対し様々な条件で立体選択的かつ高収率で得られる反応系の検討を行った。

Table 3 β-Sulfinyl enone **5a-2** の 1,2-付加反応の検討-2



Entry	RM	Temp.	Lewis acid	D.r. (R:S) ^a	Yield (%) ^b
1	PhMgI (1.0 equiv)	−78 °C			0
2	PhMgI (2.0 equiv)	−78 °C		99.5:0.5	59
3	PhMgI (5.0 equiv)	−78 °C		99.1:0.9	88
4	PhMgI (5.0 equiv)	0 °C		98.0:2.0	81
5	PhMgBr (5.0 equiv)	−78 °C		98.5:1.5	85
6	PhMgI (5.0 equiv)	−78 °C	LaCl ₃	98.3:1.7	27
7	PhMgI (5.0 equiv)	−78 °C	YbCl ₃	97.2:2.8	37
8	PhLi (5.0 equiv)	−78 °C		99.5:0.5	6

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR of the crude product at the vinyl proton.

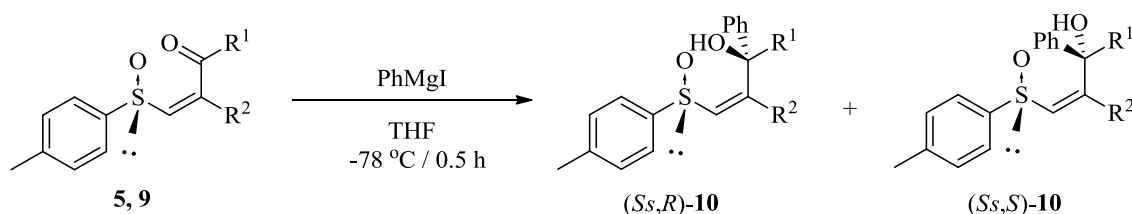
^b The yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude product using CH₂Br₂ as an internal standard.

Grignard 試薬を用いた場合、基質に対してその当量を増やすごとに目的物の収率も増加することが認められ、更に立体選択的に反応が進行した(entries 1-3)。同様の反応を 0 °C で行ったところ、収率、選択性はわずかに低下した(entry 4)。次

に、反応の遷移状態における立体構造を固定する目的及び β -ketosulfoxide に対し、ルイス酸を添加した反応系とルイス酸を用いていない反応系での DIBAL 還元では、反応の立体選択性が反転する傾向があることから³⁰⁾、ルイス酸を加え同様の反応を試みたが、収率は低下し、目的物の立体選択性もほぼ変わらなかった (entries 6,7)。一方、Grignard 試薬の代わりに有機リチウム試薬を用いた場合、収率が著しく低下した (entry 8)。これは、有機リチウム試薬の高い求核性により、スルホキシドに対して求核攻撃がおり、結果的に基質が分解されたためと考えられる。従って Grignard 試薬単独で処理したほうが高収率、高立体選択的に反応が進行することが判明した。

本不斉 1,2-付加反応は、置換基 R^1 , R^2 を様々なアルキル基又はフェニル基に変更してもその立体選択性は保持され、高い収率で生成物を与えることが判明した (Table 4)。

Table 4 種々の β -sulfanyl enone を用いた不斉 1,2-付加反応の検討



Entry	Substrate	Substrate		Product		
		R^1	R^2	D.r. (R:S)	Yield (%)	
1	9c	H	<i>i</i> -Pr	4c-3	91:9	72
2	9d	H	<i>n</i> -Bu	4d-5	91:9	62
3	5a-1	Me	Me	10a-1	100:0	86
4	5a-2	<i>n</i> -Bu	Me	10a-2	99.1:0.9	85
5	5b-1	Me	Et	10b-1	100:0	88
6	5b-2	<i>n</i> -Bu	Et	10b-2	99.7:0.3	79
7	5c-1	Me	<i>i</i> -Pr	10c-1	99.4:0.6	84
8	5c-4	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	10c-4	99.0:1.0	68
9	5d-1	Me	<i>n</i> -Bu	10d-1	99.8:0.2	81
10	5d-3	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	10d-3	100:0	63
11	5d-4	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	10d-4	99.3:0.7	72
12	5e	<i>n</i> -Bu	Ph	10e	99.0:1.0	32

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product the vinyl proton.

^b Isolated yield.

本不斉反応により得られる第三級アリルアルコールの絶対配置を検証するため X 線結晶構造解析によって決定した(Fig. 3-2)。Fig. 3-2 より不斉炭素の絶対配置は、*R* 配置（メチル基を奥に置いた場合に、水酸基、硫黄を含む残基、フェニル基が時計回り）であることがわかった。これまでに記述した化合物の絶対配置はこの X 線結晶構造解析の結果に基づいている。

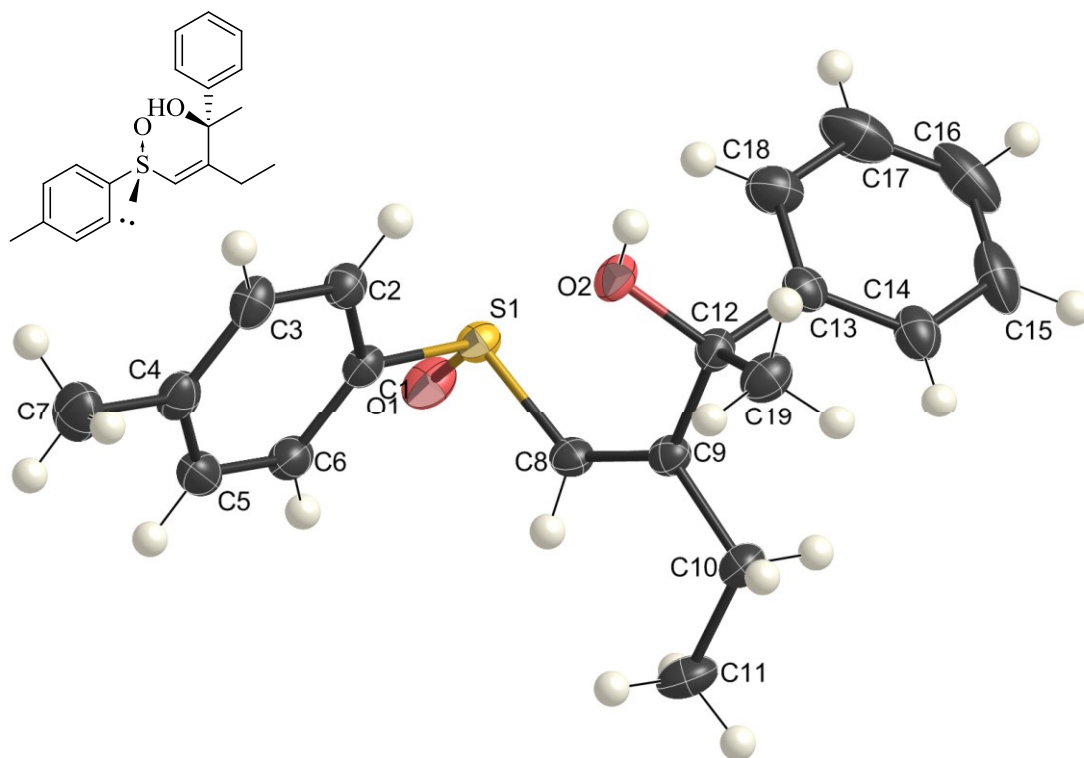
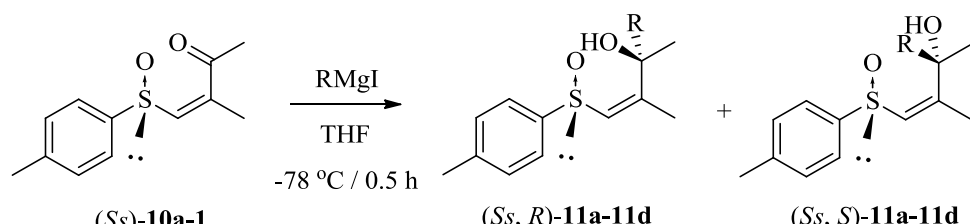


Fig. 3-2 10b-1 の X 線結晶構造解析

次に、**5a-1** に対し、3 位または 4 位に電子求引性基もしくは電子供与性基を持つ aryl Grignard 試薬を用いて反応に及ぼす影響について検討した。3 位、4 位に電子供与性基または電子求引性基が存在していても、反応は収率良く立体選択的に進行していることが判明した(Table 5)。

Table 5 **5a-1** に対する種々の Grignard 試薬による 1,2-付加反応の検討



Entry	R	D.r. (R:S) ^a	Product	Yield (%) ^b
1	4-H ₃ COC ₆ H ₄	93:7	11a	63
2	4-ClC ₆ H ₄	98:2	11b	73
3	4-H ₃ CC ₆ H ₄	92:8	11c	81
4	3-H ₃ CC ₆ H ₄	93:7	11d	73

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product at the vinyl proton.

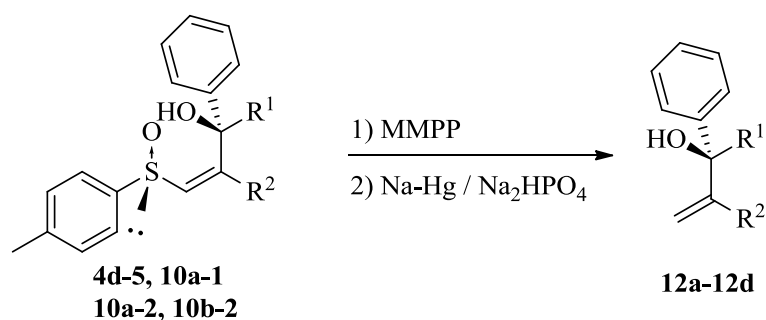
^b Isolated yield.

今回行った不斉 1,2-付加反応の研究より、β-sulfinyl enone は基質の大小を問わず高い立体選択性を示した。また収率においても反応基質である **5e** を除く全てが良好な収率で立体選択的に 1,2-付加反応が進行することが判明した。**5e** はフェニル基を持つ化合物で、スチレン構造を有している。そのため、他の化合物と比べ反応性が違うことが考えられる。そのため、Grignard 試薬が S 原子に求核置換反応が起き、結果として基質が分解されてしまう反応が進行したため、低収率になったのではないかと考えた。以上より、β-sulfinyl enone に対し aryl Grignard 試薬を用いることで効率良く 1,2-付加出来る有用な反応系であることが判明した。

第4節 光学活性第三級アリルアルコールの合成

不斉1,2-付加反応は光学活性な β -sulfinyl enoneを高い立体選択性でかつ良好な収率目的とする光学活性な第三級 sulfinyl allylic alcoholを得ることが分かった。しかし、この化合物自身を更に一般的で有用な化合物にするため脱硫させた後、単純な形の第三級アリルアルコールを得る手法も同時に確立する必要がある。通常、脱スルホキシド反応には Raney-Ni を用いた還元的脱硫反応が一般的である。また、スルホキシドからスルホンを経て、Na-Hg による還元的脱硫反応も多く用いられている。本橋らの報告によると、 β -sulfinyl allylic alcohol を MMPP によりスルホンとした後、Na-Hg で還元的に脱硫反応させることで、収率良く目的とする二級アリルアルコールの合成を行えていることから²⁰⁾、本化合物においても同様の手法を用いて脱硫を行った。

Table 6. 光学活性第三級アリルアルコールの合成



Entry	Substrate (d.r.)	Product	2 steps yield		$[\alpha]_D$
			(%) ^{a)}	E.r. (%) ^{b)}	
1	4d-5 (91:9)	12a	81	86:14	-21
2	10a-1 (100:0)	12b	65	96:4	+23
3	10a-2 (99.1:0.9)	12c	76	97:3	+15
4	10b-2 (99.7:0.3)	12d	78	92:8	+20

^a Isolated yield.

^b The e.r. was determined by HPLC. HPLC condition was Chiralpak OD-3 column, 3% isopropanol in hexane, 1.0 mL/min,

化合物 **4d-5** 及び **10** を MMPP によりスルホンとし、Na-Hg により還元的に切断することにより、光学活性な第三級アリルアルコールの合成を行った。結果として、良好な収率で目的とする第三級アリルアルコールの合成を行えた。

第5節 β -sulfinyl enone に対する Grignard 試薬の求核付加反応における立体反応経路の考察

前節で述べたように β -sulfinyl enone **10** と aryl Grignard 試薬による 1,2-付加反応は、立体選択的にかつ良好な収率で目的とする tertiary allylic alcohol が得られた。また、vinyl Grignard 試薬においても収率では満足できないものの、高い立体選択性を確認した。一方、 β -sulfinyl enone **10** と alkyl Grignard 試薬との反応では立体選択的に反応は進行しなかった。この結果から、著者は、 π 電子が反応途中でなんらかの影響を及ぼしているのではないかと考えた。以下これについて考察する。

中村ら³¹⁾は 2-(aryl sulfinyl) benzaldehyde と Grignard 試薬との反応では立体選択的に反応が進行していることを報告している。またこの反応遷移状態において、基質の酸素原子 2 つと Grignard 試薬の Mg がキレート構造を取っているのではないかと述べている(Fig. 5-1)。これを適用すると、本反応の過程でも β -sulfinyl enone **10** の酸素原子 2 つと Grignard 試薬の Mg はキレート構造を取っていると考えられる(Fig. 5-3)。

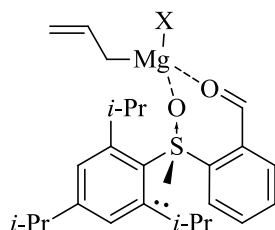


Fig. 5-1 Nakamura's chelation model

また、García Ruano ら³²⁾は、sulfinyl amine と塩基との反応遷移状態では、ベンゼン環とベンゼン環が π - π 相互作用により立体が固定され立体選択的に反応が進行したことを報告している(Fig. 5-2)。

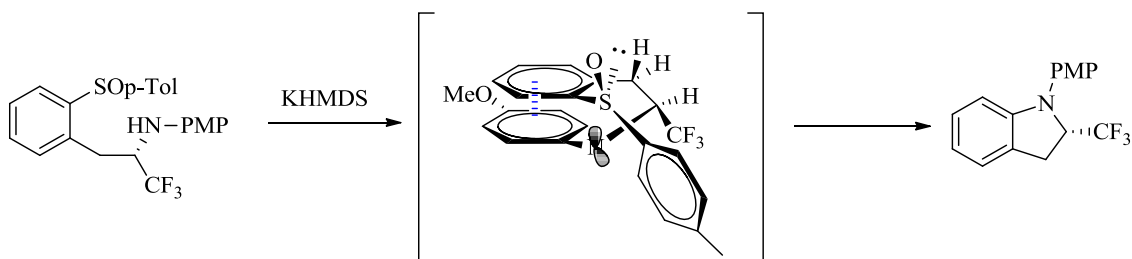


Fig. 5-2 García Ruano's chelation model

これを適用すると Fig. 5-3 に示すように、スルホキシドの *p*-tolyl 基と Grignard 試薬のベンゼン環が π - π 相互作用により重なり、カルボニル基の背面すなわち、孤立電子対の位置とは反対側から付加反応が起こったものと推測される。

以上より β -sulfinyl enone は ary Grignard 試薬により、立体選択的に 1,2-付加が起こり *R* 体の tertiary allylic alcohol が得られたものと推測した。

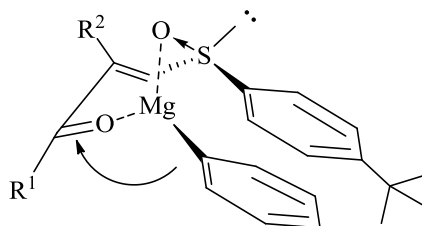


Fig. 5-3 β -Sulfinyl enone **10** の立体選択的 1,2-付加の考察

第6節 まとめ

第2節ではβ-sulfinyl aldehydeを中間体経た新たなβ-sulfinyl enoneの合成法を一部提示することが出来た。β-sulfinyl aldehydeまでの合成では、従来の手法を用いて合成を行った。その結果、基質に問わず、高収率で種々のβ-sulfinyl aldehydeの合成に成功した(Fig 6-1)。

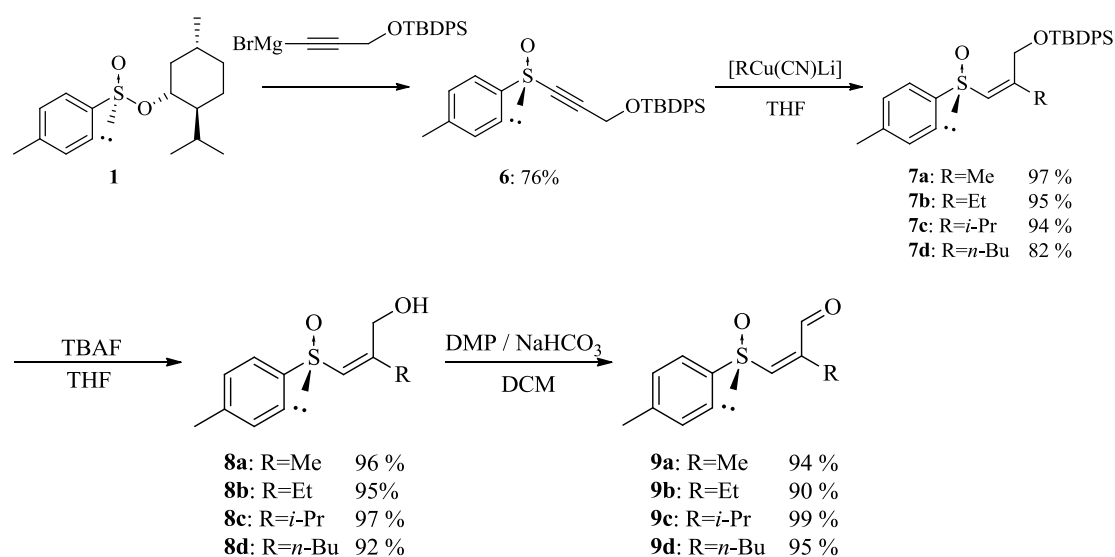


Fig. 6-1 β-Sulfinyl aldehyde の合成

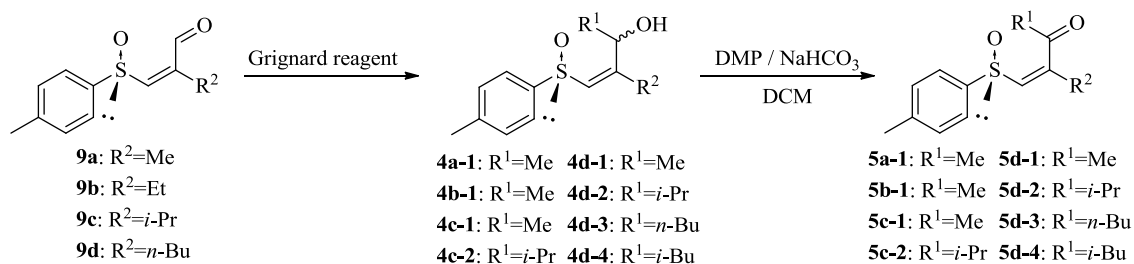


Fig. 6-2 β-Sulfinyl enone の合成

次に、種々のβ-sulfinyl aldehydeに対する MeMgI の導入は、収率良く対応する sulfinyl allylic alcohol を得た。一方、**9c** と *i*-PrMgBr の反応ではカルボニル基の還元反応やスルホキシドの S 原子に求核置換反応などの副反応が起きるため、目的とする **4c-2** が得られなかった。ところが、turbo Grignard 試薬を用いて反応を行ったところ、目的とする sulfinyl allylic alcohol **4** を 51 % で得ることが出来た。これは、turbo Grignard 試薬は、LiCl が添加されると、会合体の Grignard 試薬を

分解し、アニオン性が高くなることが知られている。そのため、ソフト性が優先する二重結合よりもハード性の高いカルボニル基に Grignard 試薬が反応したと考えられる。また、用いた Grignard 試薬のハロゲン原子を Br から Cl に変えた事により、より、反応性も高くなったので、目的とする化合物を得ることが出来たのではないかと考えられる。更に、LaCl₃ を添加し、turbo Grignard 試薬と反応させると、その収率は 60% に上昇した。La 塩は、カルボニルやイミンへ求核剤を 1,2-付加させる Luche 還元反応に用いられている。そのため、この反応においても 1,2-付加反応を促進的に進行させたのではないかと考えた。同様の反応を **9d** にも試みたが、カルボニル基の還元反応及び S 原子に対する求核置換反応が起こり、目的とする sulfinyl allylic alcohol **4** は得られなかった。**9d** と *n*-BuMgI 及び *i*-BuMgI との反応では、Lewis acid を添加することで収率の向上が認められたが、いずれも低収率であった。これは Grignard 試薬に用いたハロゲンがヨウ素であり、turbo Grignard 試薬の塩素と比べ、Grignard 試薬の求核性が低かったためと考えられる。また、*n*-Bu 基や *i*-Bu 基に比べ *i*-Pr 基では反応中心炭素が電子供与を強く受けているため、求核性が強くなり、ハード性の高いカルボニル基に反応がしやすかったのではないかと考えられる。

得られた種々の β -sulfinyl allylic alcohol **4** を DMP 酸化すると、収率良く β -sulfinyl enone **5** が得られた(Fig. 6-2)。

以上のことから Grignard 試薬のアルキル側鎖が *i*-Pr 基、*n*-Bu 基の場合、目的とする反応が起こらず、カルボニル基の還元反応、スルホキシドの S 原子に対する求核置換反応性が高くなるため、現在のところ本合成ルートを用いた基質合成だけでは多様性の在る β -sulfinyl enone を合成することは難しいと考えられる。

種々の β -Sulfinyl enone と aryl Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応が進行することを見出した。しかし、R² にフェニル基を持つ β -sulfinyl enone においては、立体選択的に 1,2-付加反応が進行するものの、低収率になってしまった。これはスチレン構造を有しているため、他の化合物と比べ反応性が違うことが考えられる。そのため、Grignard 試薬による S 原子に対する求核置換反応が起き、結果として基質が分解されてしまうためではないかと考えた(Fig 6-3)。

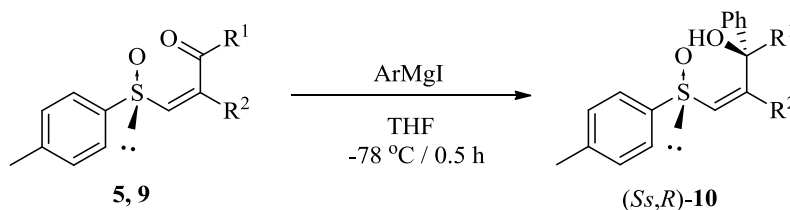


Fig. 6-3 β -Sulfinyl enone の立体選択的 1,2-付加反応

最後に β -sulfinyl enone を基質に Grignard 反応させて生じた第三級アリルアルコール中間体からキラル補助基であるスルホキシドを除く必要があるが、その処理法として、MMPP、次いで Na-Hg で処理することで、目的とする光学活性な第三級アリルアルコールが単離できた。

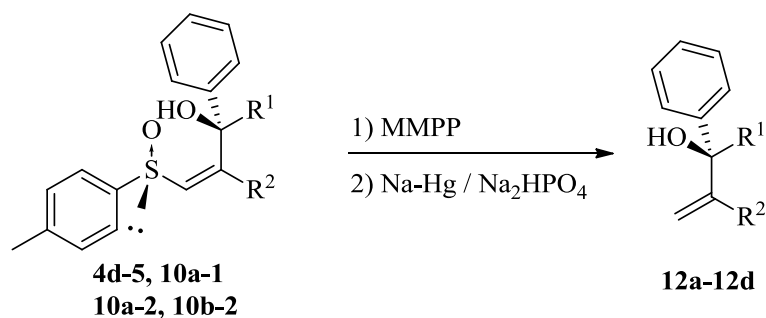


Fig. 6-4 脱硫反応

本研究では、光学活性な β -sulfinyl enone と aryl Grignard 試薬より立体選択的な 1,2-付加反応を行い、その後 MMPP、次いで Na-Hg で脱硫反応させることで光学活性な第三級アリルアルコールの合成が可能であることを示したものである。生物活性物質の合成に有用と期待している。

例えば、本手法による光学活性第三級アルコールの合成を用いることにより頻尿治療薬である Oxybutynin の合成に応用できると考えられる。 β -sulfinyl enone **13** に、立体選択的 1,2-付加反応を行い **14**、MMPP で酸化後、Na-Hg で処理し光学活性な第三級アリルアルコール **15** を得る。**15** に対しオゾン酸化³³⁻³⁴)を行い **16** とした後、NaClO₂ で酸化しカルボン酸 **16** を得る³⁵)。得られたカルボン酸 **16** とアミノエタノールを酸条件下で反応させれば目的とする (*S*)-Oxybutynin の合成³⁶⁻³⁷)が可能ではないかと期待できる(Fig 6-5)。また海洋細菌 CNH-741 や真菌 CNC-979 から単離される (+)-curctetranol や *Aspergillus sp.* より単離された (+)-sydonol などの構造を持つ医薬品及び生物活性物質の合成にも応用出来るであろう。

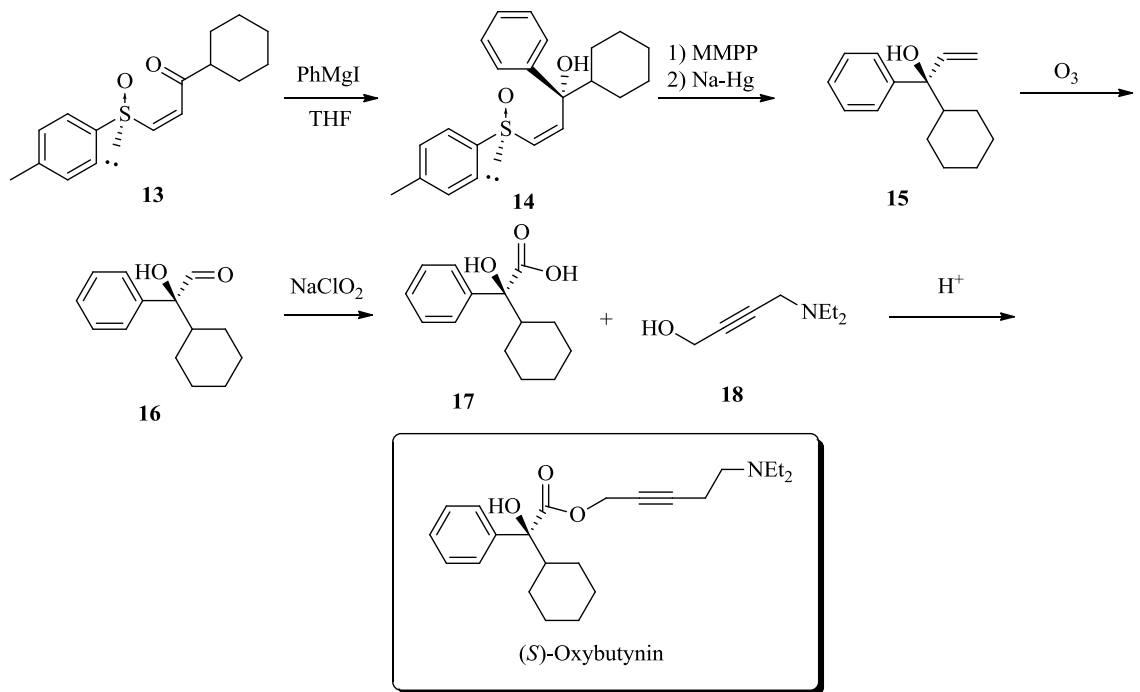


Fig. 6-5 (*S*)-Oxybutynin の合成

実験の部

試薬及び溶媒

本論文中に記載した反応溶媒は、「含水」「市販品のまま」等の特別な表記がないもの全てについては以下の乾燥溶媒を使用した。また、抽出及びクロマトグラフィー関係は全て市販のものを精製せずに使用した。

- THF, diethyl ether, DCM: 関東化学の脱水溶媒を使用した。
- MeLi (1.13 M solution in diethyl ether), *n*-BuLi (1.60 M solution in *n*-hexane), PhLi (1.60 M solution in cyclohexane-diethyl ether): 関東化学で購入したものを使用した。
- Isopropyl magnesium chloride (lithium chloride complex 1.3M solution in THF): 、Aldrich 社で購入したものを使用した。

分析方法

NMR 測定は ¹H-NMR、¹³C NMR 共に、JEOL JNM-LA 600FT (600 MHz for ¹H and 150 MHz for ¹³C) または、JNM-LA 500 FT (500 MHz for ¹H and 125 MHz for ¹³C) で測定した。また、測定溶媒は重クロロホルム(CDCl₃)または重 DMSO (DMSO-*d*₆) を用い、内標準物質に TMS を用いて、これを 0 ppm とした。

赤外線スペクトル(IR)は、FT/IR-4100 を用いて測定した。

質量スペクトル(MS)は、JEOL JMS-GCMATE と Waters Xevo G2-QToF を使用し、Electron Impact (EI) 及び Fast Atom Bombardment (FAB)、Electro Spray Ionization (ESI) で HRMS 及び LRMS をそれぞれ測定した。

旋光度は JASCO P-1030 を用いて測定した。

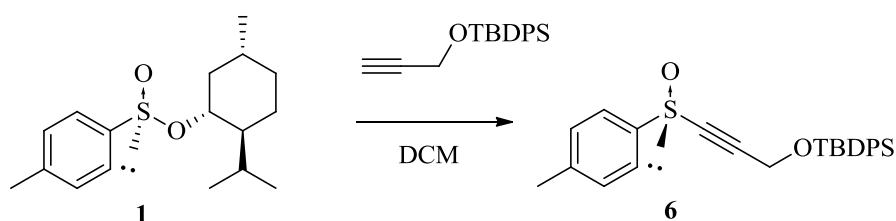
融点測定は、Yanaco MP-360 を用いて測定した。

High-performance liquid chromatography (HPLC) は Waters 600 systems を使用した。

TLC は Merck Silica gel 60 F₂₅₄ 0.25mm を 50 mm x 20 mm に切って使用した。

カラムクロマトグラフィーは、Kanto 40-100 μ m silica gel 60N (spherical) を用いて行った。

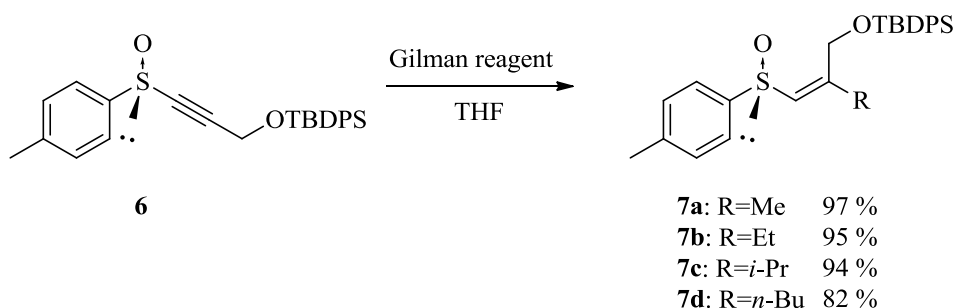
(Ss)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-yne **6**



金属 Mg (815 mg, 34.0 mmol) と EtBr (2.3 mL, 34.0 mmol) から調製した 3.8 M EtMgBr のエーテル溶液に **1** 位の水酸基を TBDPS 保護した 2-alkyne (12.0 g, 40.8 mmol) を加え、室温で 1 h 攪拌後、DCM (17.9 mL) で希釈し、alkynyl grignard reagent を調製した。*S*-Menthyl-(*S*)-4-tolylsulfinylate **1** の DCM 溶液 (0.34 M) を -78°C とし、これに先に調製した Grignard reagent を加え -78°C で 0.5 h 攪拌した。反応液を sat. aq. NH_4Cl で止め、反応液を AcOEt で抽出し、 H_2O 、brine の順で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 10 : 1) によって精製し、1-alkynyl sulfoxide **6** を 5.5 g (12.7 mmol, 76%) 得た。

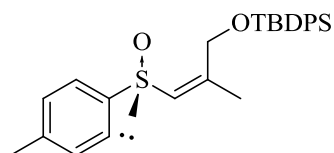
Yellow liquid, $[\alpha]_{\text{D}} = +23^{\circ}$ ($c = 1.20$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 4.45 (d, 2H, $J = 3.1$ Hz), 7.31-7.37 (m, 6H), 7.43 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.64 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 19.1, 21.5, 26.5, 52.8, 82.7, 101.3, 125.2, 127.8, 130.0, 132.3, 135.5, 140.5, 142.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2183, 1089, 1062, 808; HRMS(FAB $^+$) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.1657; found: 433.1656; LRMS (FAB $^+$): 433.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Z)-1-Alkenylsulfoxide 7



乾燥した丸底フラスコに THF (20 mL / mmol sulfoxide) と CuCN (3.0 equiv) を加え、この懸濁液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ とし、そこに有機リチウム試薬 (3.0 equiv) を滴下し 1 h 攪拌した。その後、THF (5.0 mL / mmol sulfoxide) に (*Ss*)-3-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-yne **6** を溶かした溶液を加えた。1 h 攪拌後、sat. aq. NH_4Cl で反応を止め、AcOEt で抽出した。有機層を H_2O 、brine の順で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)-1-alkenylsulfoxide **7** が得られた。

(Z)-(R*s*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-ene **7a**

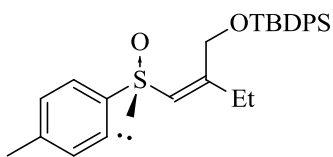


(*Ss*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-yne **6** 500 mg (1.16 mmol), CuCN 310.5 mg (3.47 mmol), MeLi in diethyl ether 1.07 M solution 3.2 mL (3.47 mmol, 3.6 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 4 : 1) to give the **7a**

(503.0 mg, 1.12 mmol) as colorless solid.

colorless solid, $[\alpha]_{\text{D}} = -156^{\circ}$ ($c = 1.15$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H), 1.96 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 2.37 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 8H), 7.67-7.69 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 19.2, 21.0, 21.3, 26.7, 63.1, 124.0, 127.8, 127.9, 129.8, 129.9, 130.0, 132.6, 132.9, 133.1, 135.4, 135.56, 135.59, 140.8, 141.4, 149.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2931, 1084, 1041, 820; HRMS(FAB $^+$) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.19705; found: 449.19702; LRMS (FAB $^+$): 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Z)-(Rs)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-ethyl-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-ene **7b**

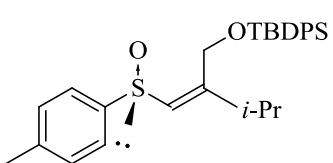


(Ss)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)-prop-1-yne **6** 6.20 g (14.3 mmol), CuCN 4.06 g (43.1 mmol), Mg 1030 mg (43.1 mmol), bromoethane 3.1 mL (43.1 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography

(hexane : AcOEt = 4 : 1) to give the **7b** (6.30 g, 13.6 mmol) as yellow liquid.

Yellow liquid, $[\alpha]_D = -161^\circ$ ($c = 1.01$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.08 (s, 9H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 4.58 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 6.01 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.47 (m, 8H), 7.68-7.70 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 11.4, 19.2, 21.3, 26.7, 27.1, 62.2, 124.1, 127.8, 127.9, 129.8, 129.91, 129.99, 132.0, 132.6, 132.9, 135.56, 135.59, 140.7, 141.5, 154.3 ; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2857, 1622, 1082, 822; HRMS(ESI^+) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 485.1946; found: 485.1964; LRMS(ESI^+): 485.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(Rs)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-ethylmethyl-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-ene **7c**

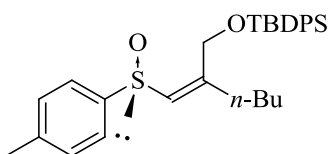


(Ss)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)-prop-1-yne **6** 2.27 g (5.25 mmol), CuCN 1.73 g (18.9 mmol, 3.6 equiv), *i*-PrMgCl•LiCl in THF 1.3 M solution 14.5 mL (18.9 mmol, 3.6 equiv) were used. It was purified by flash

column chromatography (hexane : AcOEt = 8 : 1) to give the **7c** (2.36 g, 4.95 mmol) as white solid.

Yellow liquid, $[\alpha]_D = -130^\circ$ ($c = 1.09$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.07 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.08 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 12.7\text{Hz}$), 6.01 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.48 (m, 8H), 7.68-7.70 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 19.2, 20.9, 21.1, 21.3, 26.8, 31.6, 61.5, 124.1, 127.83, 127.88, 129.8, 129.91, 129.99, 131.8, 132.6, 132.8, 135.5, 135.6, 140.6, 141.5, 158.0 ; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3049, 1109, 1041, 822; HRMS(FAB^+) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.22835; found: 477.22775; LRMS(FAB^+): 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Z)-(Rs)- 2-Butyl-3-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-ene **7d**

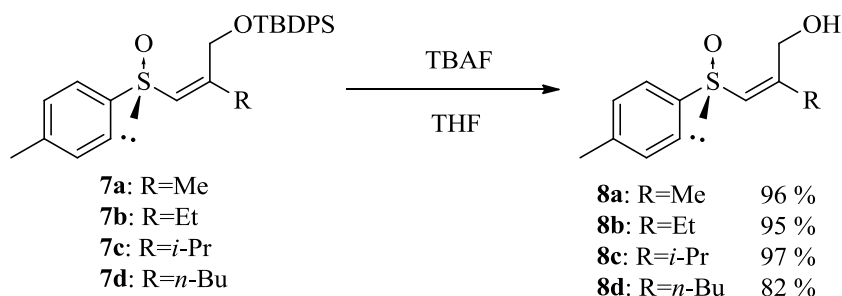


(Ss)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)-prop-1-yne **6** 3.10 g (7.17 mmol), CuCN 3.10 g (21.5 mmol), *n*-BuLi in hexane 1.63 M solution 15.5 mL (21.5 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 4 : 1) to give the **7d** (2.90 g, 5.91 mmol)

as yellow liquid.

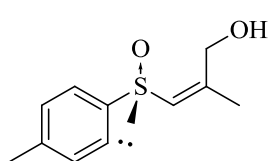
Yellow liquid, $[\alpha]_D = -172^\circ$ ($c = 1.00$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.08 (s, 9H), 1.27 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.36-1.42 (m, 2H), 2.28 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.39 (s, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 6.01 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 7.38-7.48 (m, 8H), 7.68-7.70 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 19.2, 21.3, 22.4, 26.8, 29.2, 33.9, 62.0, 124.1, 127.8, 127.9, 129.8, 129.9, 130.0, 132.6, 132.8, 132.9, 135.5, 135.6, 140.7, 141.5, 153.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2857, 1468, 1081, 821; HRMS(FAB $^+$) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{SiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.24400; found: 491.24424; LRMS(FAB $^+$): 491.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Z)- β -Sulfinyl alcohol **8**



THF (0.25 M) に alkenyl sulfoxide **7** を溶かし、そこに TBAF (1.3 equiv, ca 1.0 M THF solution) を加え、原料が消失するまで室温で攪拌した。反応を H₂O で止め、H₂O、*brain* で有機溶媒を洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。有機溶媒を減圧乾燥させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、(Z)- β -sulfinyl alcohol **8** を得た。

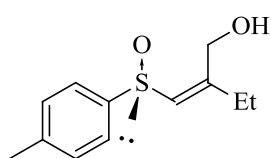
(Z)-(R_s)-2-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-ol **8a**



(Z)-1-Alkenylsulfoxide **7a** 2.03 g (4.53 mmol), TBAF 5.9 mL (5.89 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (AcOEt = 100 %) to give the **8a** (0.90 g, 4.29 mmol) as colorless solid.

Colorless solid, Mp : 67.0 - 68.5 °C, $[\alpha]_D = -277^\circ$ (c = 1.20, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.95 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz), 2.41 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, *J* = 5.5, 7.2 Hz), 4.39 (dd, 1H, *J* = 7.2, 13.8 Hz), 4.65 (dd, 1H, *J* = 5.5, 13.8 Hz), 6.05 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 21.4, 21.5, 62.5, 124.4, 130.1, 132.9, 140.9, 141.3, 150.2; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3350, 1627, 1081, 809; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₁H₁₅O₂S [M+H]⁺: 211.07927; found: 211.07928; LRMS (FAB⁺): 211.1[M+H]⁺

(Z)-(R_s)-2-Ethyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-ol **8b**

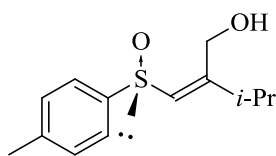


(Z)-1-Alkenylsulfoxide **7b** 200 mg (0.43 mmol), TBAF 0.6 mL (0.56 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 1) to give the **8b** (91.5 mg, 0.41 mmol) as yellow liquid.

Yellow liquid, $[\alpha]_D = -204^\circ$ (c = 1.00, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.05 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 2.29 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.40 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H, *J* = 7.4, 13.7 Hz), 4.65 (dd, 1H, *J* = 5.1, 13.7 Hz), 6.00 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 11.5, 21.3, 27.6, 61.2, 124.3,

129.9, 131.2, 140.9, 141.1, 155.7; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3350, 1627, 1081, 809; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₂H₁₆O₂NaS [M+Na]⁺: 247.0769; found: 247.0790; LRMS (FAB⁺): 247.1[M+Na]⁺

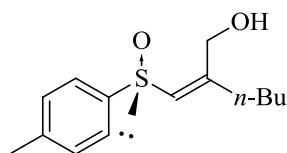
(Z)-(Rs)-2-Ethylmethyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-ol **8c**



(Z)-1-Alkenylsulfoxide **7c** 2.36 g (4.95 mmol), TBAF 6.45 mL (6.45 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 1) to give the **8c** (1.14 g, 4.78 mmol) as yellow liquid.

Yellow liquid, $[\alpha]_{\text{D}} = -144^{\circ}$ (c = 1.35, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.07 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, $J = 5.2, 7.5$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J = 7.5, 13.4$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $J = 5.2, 13.4$ Hz), 6.01 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 20.9, 21.1, 21.4, 33.7, 60.6, 124.7, 130.1, 131.3, 141.0; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3346, 1597, 1080, 808; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₃H₁₉O₂S [M+H]⁺: 239.11057; found: 239.11045; LRMS (FAB⁺): 239.1[M+H]⁺

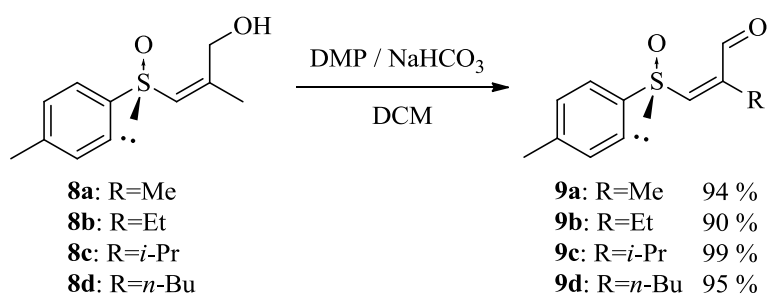
(Z)-(Rs)-2-Butyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-ol **8d**



(Z)-1-Alkenylsulfoxide **7d** 2.20 g (4.65 mmol), TBAF 5.3 mL (65.27 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 1) to give the **8d** (1.08 g, 4.29 mmol) as yellow liquid.

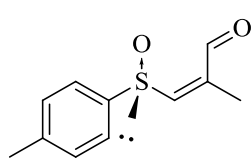
Yellow liquid, $[\alpha]_{\text{D}} = -169^{\circ}$ (c = 1.06, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (sex, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.41-1.46 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, $J = 5.2, 7.5$ Hz), 4.41 (dd, 1H, $J = 7.5, 13.4$ Hz), 4.63 (dd, 1H, $J = 5.2, 13.4$ Hz), 6.02 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 13.8, 21.3, 22.3, 29.3, 34.8, 61.4, 124.4, 130.01, 130.04, 132.22, 132.28, 140.9, 141.2, 154.0; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3346, 2956, 1620, 1080, 808; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₄H₂₁O₂S [M+H]⁺: 253.12622; found: 253.12613; LRMS (FAB⁺): 253.1[M+H]⁺

(Z)- β -sulfinyl aldehyde **9**



DCM (0.04 M)に(Z)- β -sulfinyl alcohol **8** を溶かし、そこに NaHCO₃ (5.0 equiv)、DMP (1.6 equiv)を加え室温で 0.5 h 攪拌した。反応を H₂O で止め、DCM で抽出した。有機層を H₂O、brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)- β -sulfinyl aldehyde **9** が得られた。

(Z)-(R_s)-2-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-al **9a**

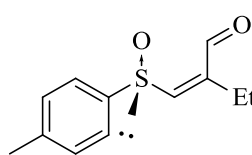


(Z)- β -Sulfinyl alcohol **8a** 0.92 g (4.36 mmol), NaHCO₃ 1.84 g (21.79 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 19.7g (6.97 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 2 : 1) to give the **9a** (0.85 g, 4.33 mmol) as colorless solid.

solid.

Colorless solid, Mp : 73.0 – 74.0 °C, [α]_D = –147 ° (c = 1.09, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-D₆) δ : 1.84 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz), 2.37 (s, 3H), 7.31 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 10.46 (s, 1H); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-D₆) δ :15.5, 20.9, 124.6, 130.2, 140.3, 141.5, 142.0, 149.4, 190.9; IR (KBr) ν_{\max} /cm⁻¹ 2923, 1686, 1079, 813; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₁H₁₃O₂S [M+H]⁺: 209.06361; found: 209.06362; LRMS (FAB⁺): 209.1[M+H]⁺

(Z)-(R_s)-2-Ethyl-3-(4-tolylsulfinyl) prop-2-en-1-al **9b**



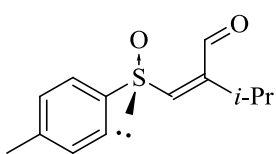
(Z)- β -Sulfinyl alcohol **8b** 1.00 g (4.46 mmol), NaHCO₃ 1.87 g (22.3 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 2.59 g (5.8 mmol, 1.3 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the **9b** (0.90 g, 4.01 mmol) as yellow solid.

4.01 mmol) as yellow solid.

Yellow solid, Mp : 62.0 – 64.0 °C, [α]_D = –196 ° (c = 1.00, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 6.90 (t, 1H, *J* = 1.1 Hz), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 10.56 (s, 1H); ¹³C-NMR

(150 MHz, CDCl₃) δ : 11.6, 21.4, 22.9, 124.3, 130.4, 139.7, 142.1, 147.9, 149.0, 189.7; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3005, 2865, 1685, 1079, 812; HRMS(ESI⁺) Calcd for C₁₂H₁₄O₂NaS [M+Na]⁺: 245.0612; found: 245.0629; LRMS (ESI⁺): 245.1[M+Na]⁺

(Z)-(R_s)-2-Ethylmethyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-al **9c**

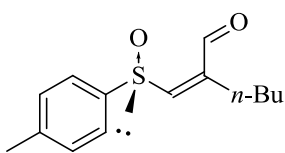


(Z)- β -Sulfinyl alcohol **8c** 1.34 g (5.62 mmol), NaHCO₃ 2.37 g (28.10 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 25.4 g (8.99 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the **9c** (2.29 g, 9.14 mmol) as

yellow solid.

Yellow solid, Mp : 37.5 – 38.0 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -77^\circ$ (c = 1.04, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 7.31 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 10.49 (s, 1H,); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-D₆) δ : 20.9, 21.0, 21.4, 28.1, 124.4, 130.4, 139.8, 142.0, 148.2, 151.9, 189.8; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2966, 1687, 1081, 802; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₃H₁₇O₂S [M+H]⁺: 237.09492; found: 237.09499; LRMS (FAB⁺): 237.1[M+H]⁺

(Z)-(R_s)-2-Butyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-al **9d**

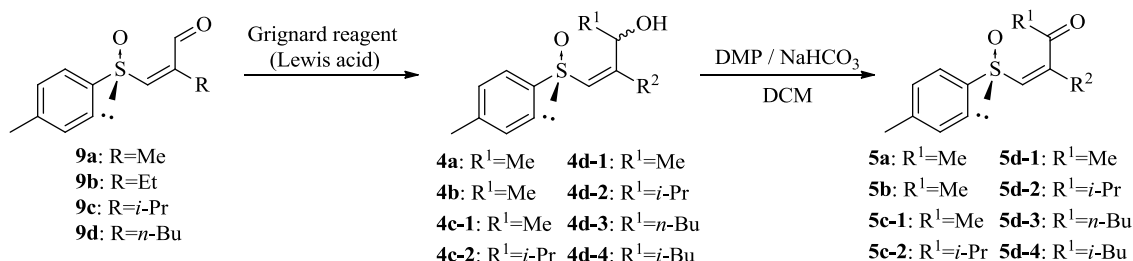


(Z)- β -Sulfinyl alcohol **8d** 2.32 g (9.22 mmol), NaHCO₃ 3.87 g (46.08 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 41.7 g (14.74 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 2 : 1) to give the **9d** (1.31 g, 5.55 mmol) as

white solid.

White solid, Mp : 32.0 – 34.0 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -164^\circ$ (c = 1.35, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.29 (sex, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.36-1.41 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 6.90 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 10.54 (s, 1H,); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 13.6, 21.4, 22.2, 29.4, 29.7, 124.3, 130.4, 139.7, 142.1, 146.7, 149.7, 189.8; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2955, 1686, 1079, 808; HRMS(FAB⁺) Calcd for C₁₄H₁₉O₂S [M+H]⁺: 251.11057; found: 251.11053; LRMS (FAB⁺): 251.0[M+H]⁺

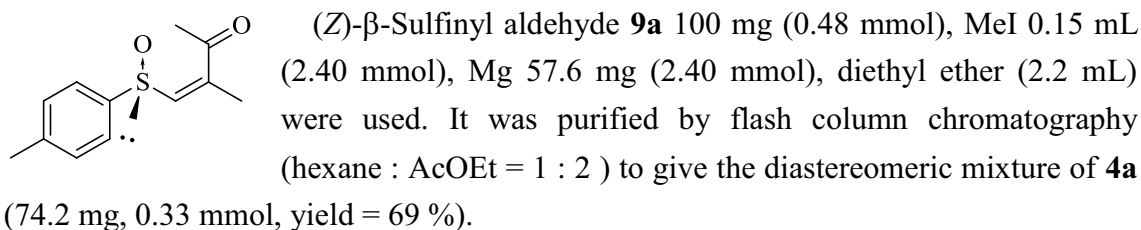
(Z)- β -Sulfinyl enone **5**



THF (0.1 M)に溶かした β -sulfinyl aldehyde **9**を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ とし、そこに調製した Grignard 試薬 (5.0 equiv) を滴下し 0.5 h 攪拌した。Sat. aq. NH_4Cl で反応を止め、AcOEt で抽出した。有機層を H_2O 、brine で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)- β -sulfinyl allylic alcohol **4** を得られた。

DCM (0.04 M) に得られた (Z)- β -sulfinyl allylic alcohol **4** を溶かし、そこに NaHCO_3 (5.0 equiv)、DMP (1.6 equiv)を加え室温で 0.5 h 攪拌した。反応を H_2O で止め、DCM で抽出した。有機層を H_2O 、brine で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)- β -sulfinyl enone **5** が得られた。

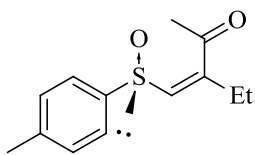
(Z)-(Rs)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)-but-1-ene-3-one **5a**



Diastereomeric mixture of **4a** 98.7 mg (0.42 mmol), NaHCO_3 186.6 mg (2.21 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 2.0 g (0.71 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 3) to give the **5a** (96.5 mg, 0.43 mmol, yield = 98 %) as yellow liquid.

Yellow liquid; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -427^\circ$ ($c = 1.55$, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.35 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.7, 21.4, 28.3, 125.1, 130.0, 141.2, 141.3, 141.5, 146.0, 199.6; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2920, 1688, 1588, 1490, 1443, 1360, 1304, 1181, 1036, 809; HRMS (FAB^+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.07927 ; found: 223.07931; LRMS (FAB^+): 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Z)-(Rs)-2-Ethyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-one **5b**

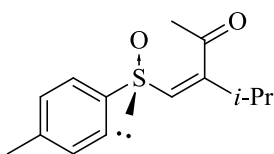


(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9a** 950 mg (4.28 mmol), MeI 1.3 mL (21.4 mmol), Mg 541 mg (21.4 mmol), diethyl ether (42.8 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4b** (489 mg, 2.05 mmol, yield = 48 %).

Diastereomeric mixture of **4b** 489 mg (2.05 mmol), NaHCO₃ 0.86 g (10.3 mmol), DMP 1.19 g (2.67 mmol, 1.3 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the **5b** (470 mg, 1.87 mmol, yield = 91 %) as yellow liquid.

Yellow liquid; $[\alpha]_D$: -236° (c = 1.36, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.11 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.39-2.49 (m, 8H), 6.27 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 7.9 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 11.7, 21.4, 26.2, 28.6, 124.9, 129.8, 141.1, 141.2, 142.3, 148.9, 200.5; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2972, 1687, 1461, 1077, 813; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₃H₁₆O₂S [M+Na]⁺: 259.0769 ; found: 259.0778; LRMS (ESI⁺): 259.1 [M+Na]⁺.

(Z)-(Rs)-2-(Methylethyl)-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-one **5c-1**

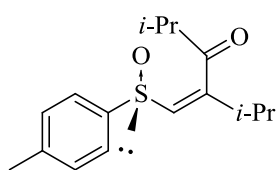


(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9c** 800 mg (3.38 mmol), MeI 2.1 mL (33.8 mmol), Mg 810 mg (33.8 mmol), diethyl ether (2.2 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 3 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4c-1** (635 mg, 2.52 mmol, yield = 76 %).

Diastereomeric mixture of **4c-1** 950 mg (3.73 mmol), NaHCO₃ 1.58 g (18.8 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 16.7 g (5.9 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the **5c-1** (1.103 g, 4.40 mmol, yield = 117 %) as yellow liquid.

Yellow liquid; $[\alpha]_D$ = -130° (c = 0.95, acetone); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.16 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 6.19 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 20.5, 21.3, 21.4, 29.7, 31.3, 124.7, 129.9, 137.5, 140.6, 141.2, 155.8, 201.9; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2967, 1700, 1463, 811; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₄H₁₈O₂S [M+H]⁺: 251.10609 ; found: 251.11074; LRMS (FAB⁺): 251.1[M+H]⁺

(Z)-(R_s)-4-Methyl-2-methylethyl-1-(4-tolylsulfinyl)pent-1-en-3-one **5c-2**

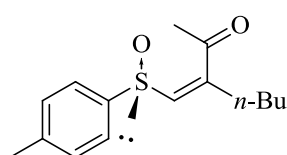


(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9c** 800 mg (3.38 mmol), LaCl₃ 1.98 g (5.07 mmol, 1.5 equiv), 1.3 M *i*-PrMgCl•LiCl in THF solution 26.0 mL (33.8 mmol, 10 equiv), THF (33.8 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4c-2** (635 mg, 2.52 mmol, yield = 60 %).

Diastereomeric mixture of **4c-2** 850 mg (3.03 mmol), NaHCO₃ 1.27 g (15.2 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 13.9 g (4.9 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the **5c-2** (765 mg, 2.74 mmol, yield = 91 %) as yellow solid.

Yellow solid; Mp: 49.5-50.5 °C, [α]_D = -90 ° (c = 1.02, acetone); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.00 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.25 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 1H), 3.01 (sept, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 17.4, 18.3, 20.1, 21.3, 21.8, 31.1, 38.8, 124.6, 129.8, 137.0, 140.6, 141.0, 156.3, 208.4; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 2972, 1687, 1461, 1077, 813; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₆H₂₃O₂S [M+H]⁺: 279.13739 ; found: 279.14181; LRMS (FAB⁺): 279.1[M+H]⁺

(Z)-(R_s)-2-Butyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-one **5d-1**

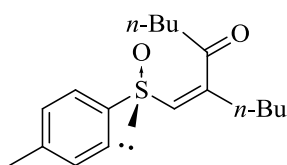


(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9d** 800 mg (3.38 mmol), MeI 2.1 mL (33.9 mmol), Mg 1.19 g (33.9 mmol), diethyl ether (33.9 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4d-1** (970 mg, 3.66 mmol, yield = 74 %).

Diastereomeric mixture of **4d-1** 970 mg (3.66 mmol), NaHCO₃ 1.53 g (18.3 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 20.7 g (7.32 mmol, 2.0 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 2 : 1) to give the **5d-1** (760 mg, 2.88 mmol, yield = 79 %) as yellow liquid.

Yellow liquid; [α]_D = -141° (c = 1.16, acetone); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.43 (qui, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.39-2.42 (m, 8H), 6.26 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 21.7, 22.1, 28.6, 29.6, 32.9, 125.0, 129.9, 141.0, 141.2, 142.5, 148.0, 200.6; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 2958, 2862, 1685, 1590, 1079, 812; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₅H₂₁O₂S [M+H]⁺ 265.12622; found: 265.12611; LRMS (FAB⁺): 265.0[M+H]⁺

(Z)-(Rs)-2-Butyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-ene-3-one **5d-3**

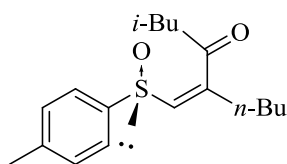


(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9d** 205 mg (0.80 mmol), $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ 0.33 M THF solution (3.6 mL, 1.20 mmol), *n*-BuI 0.93 mL (7.98 mmol, 10 equiv), Mg 190 mg (7.98 mmol, 10 equiv), diethyl ether (8.0 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4d-3** (489 mg, 2.05 mmol, yield = 32 %).

Diastereomeric mixture of **4d-3** 587 mg (1.90 mmol), NaHCO_3 800 mg (9.52 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 8.6 g (3.0 mmol, 1.3 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 2 : 1) to give the **5d-3** (496 mg, 1.62 mmol, yield = 85 %) as yellow liquid.

Yellow liquid; $[\alpha]_D$: -313° ($c = 1.70$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.37 (sex, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.65 (qui, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.08 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz), 2.39 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 2H), 6.30 (dd, 1H, $J = 0.9, 1.4$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 13.8, 21.3, 22.1, 22.2, 25.4, 29.5, 32.7, 40.7, 124.7, 129.8, 140.9, 141.0, 149.0, 203.5; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2956, 1689, 1591, 1460, 1077, 811; HRMS (FAB^+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.17316 ; found: 307.17311; LRMS (FAB^+): 307 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(Z)-(Rs)-2-Butyl-5-methyl-1-(4-tolylsulfinyl) hex-1-en-3-one **5d-4**



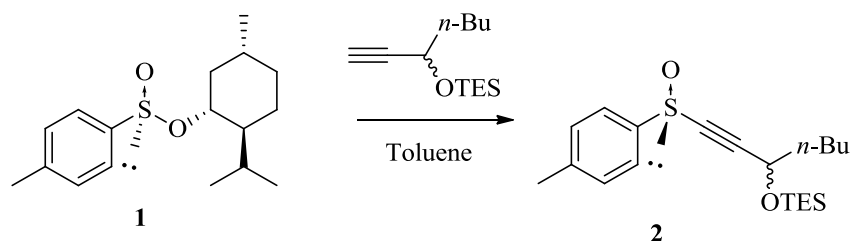
(Z)- β -Sulfinyl aldehyde **9d** 1.70 g (6.79 mmol), $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ 0.60 M THF solution (16.9 mL, 10.2 mmol), *n*-BuI 3.9 mL (33.9 mmol), Mg 810 mg (33.9 mmol), diethyl ether (33.9 mL) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 1 : 1) to give the diastereomeric mixture of **4d-4** (439 mg, 1.42 mmol, yield = 21 %).

Diastereomeric mixture of **4d-4** 539 mg (1.75 mmol), NaHCO_3 730 mg (8.74 mmol), DMP 963 mg (2.27 mmol, 1.3 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 2 : 1) to give the **5d-4** (378 mg, 1.23 mmol, yield = 71 %) as yellow liquid.

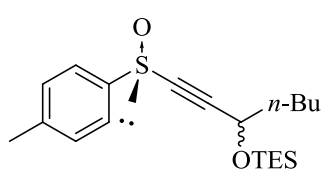
Yellow liquid; $[\alpha]_D$: -275° ($c = 1.28$, for acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.98 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.00 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.41 (qui, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 5H), 2.51 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, 17.1 Hz), 2.63 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, 17.1 Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 21.3, 22.1, 22.5, 22.6, 24.3, 29.6, 32.7, 49.8, 124.8, 129.8, 141.0, 141.3, 149.2, 203.1; IR

(KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2957, 1686, 1595, 1079, 811; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₈H₂₇O₂S
[M+H]⁺: 307.17316; found: 307.17321; LRMS (FAB⁺): 307.1[M+H]⁺

(3*RS*, *Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy-hept-1-yne

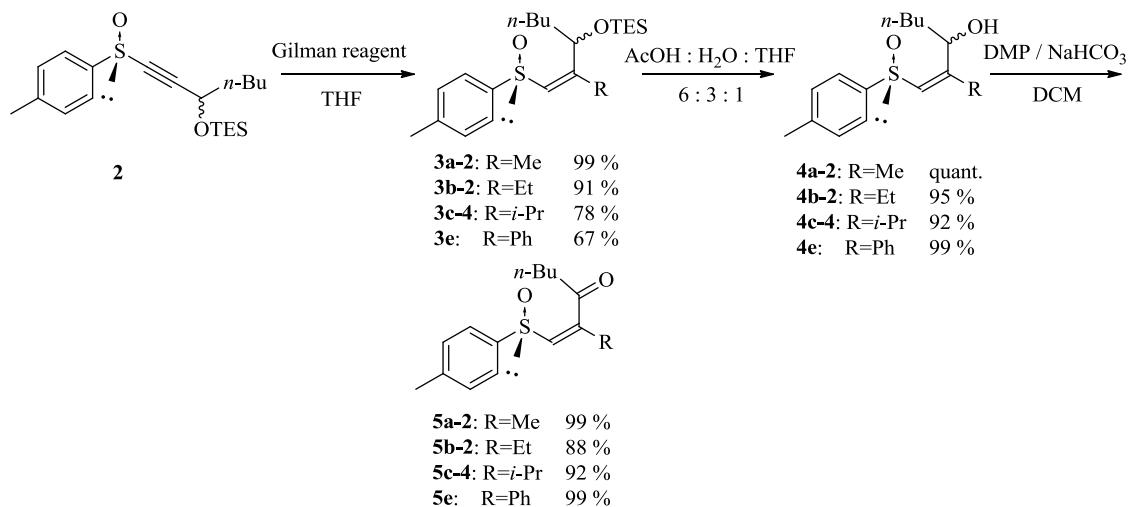


調製した EtMgBr (15.8 mmol, 3.8 M, ether solution) に 3-triethylsilyloxy-1-heptyne (5.38 g, 23.6 mmol) を室温で加え 0.5 h 攪拌後、これを $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷やし、これに dry toluene (41.0 mL) で溶かした *l*-menthyl-(*S*)-4-tolylsulfinate (2.32 g, 7.91 mmol) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 0.5 h、室温で 1 h 攪拌後、反応を sat. aq. NH_4Cl で止め、AcOEt で抽出した。有機層を H_2O 、brine で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、有機溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (3*RS*, *Ss*)-1-(4-tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy)-hept-1-yne (2.59 g, 7.12 mmol, 90 %) が得られた。



Yellow liquid; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.56 (qui, 12H, $J = 7.5$ Hz), 0.85-0.95 (m, 24H), 1.27-1.39 (m, 8H), 1.66-1.72 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 4.48 (t, 2H, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.33 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz), 7.67 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 4.6, 6.6, 13.9, 21.4, 22.24, 22.27, 27.1, 37.5, 62.92, 62.95, 82.0, 104.5, 104.7, 125.1, 130.1, 140.8, 142.3.

(Z)- β -Sulfinyl enones

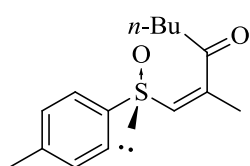


乾燥した丸底フラスコに THF (20 mL / mmol sulfoxide) と CuCN (3.0 equiv) を加え、この懸濁液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ とし、そこに有機リチウム試薬 (3.0 equiv) を滴下し 1 h 攪拌した。その後、THF (5.0 mL / mmol sulfoxide) に (3*RS*, *Ss*)-1-(4-tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy-hept-1-yne を溶かした溶液を加えた。1 h 攪拌後、sat. NH₄Cl で反応を止め、AcOEt で抽出した。有機層を H₂O、brine の順で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥し、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)-1-alkenylsulfoxide が得られた。

THF、H₂O 混合溶液に (Z)-1-alkenylsulfoxide を溶かし、そこに AcOH を加え原料がなくなるまで攪拌した (AcOH : H₂O : THF = 6 : 3 : 1)。その後、sat. aq. NaHCO₃ で反応を止め、AcOEt で抽出した。有機層を sat. aq. NaHCO₃、brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)- β -sulfinyl allyl alcohol が得られた。

DCM (0.04 M) に得られた (Z)- β -sulfinyl allyl alcohol を溶かし、そこに NaHCO₃ (5.0 equiv)、DMP (1.6 equiv) を加え室温で 0.5 h 攪拌した。反応を H₂O で止め、DCM で抽出した。有機層を H₂O、brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した後、有機溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(Z)- β -sulfinyl enone が得られた。

(Z)-(R*s*)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-one **5a-2**



(3*RS*, *Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy-hept-1-yne **2** 100 mg (0.274 mmol), CuCN 75.0 mg (0.84 mmol), MeLi in diethyl ether 1.50 M solution 0.55 mL (0.83 mmol) were used. It was

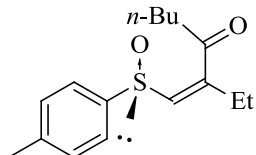
purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 4 : 1) to give diastereomeric mixture of **3a-2** (102.8 mg, 0.27 mmol).

Diastereomeric mixture of **3a-2** 1.14 g (3.0 mmol), 40 mL of AcOH : H₂O : THF = 6 : 3 : 1, were used. It was purified by by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give diastereomeric mixture of **4a-2** 795 mg (3.0 mmol).

Diastereomeric mixture of **4a-2** 795 mg (3.0 mmol), NaHCO₃ 1.33 g (15.9 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 13.7 g (4.78 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give the **5a-2** (732 mg, 2.77 mmol) as yellow liquid.

Yellow liquid; $[\alpha]_D = -453^\circ$ (c = 1.10, acetone); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.37 (sex, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.65 (qui, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.08 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 2H), 6.30 (dd, 1H, *J* = 0.9, 1.4 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.8, 19.4, 21.3, 22.1, 25.3, 40.2, 124.9, 129.8, 141.14, 141.19, 144.7, 202.3; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2934, 1687, 1593, 1462, 1072, 817; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₅H₂₁O₂S [M+H]⁺: 265.12622 ; found: 265.12619; LRMS (FAB⁺): 265[M+H]⁺

(*Z*)-(R*s*)-2-Ethyl-1-(4-tolylsulfinyl)-hept-1-en-3-one **5b-2**



(3*RS*, *Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxyhept-1-yne **2** 200 mg (0.548 mmol), CuCN 310 mg (3.29 mmol), Mg 39.5 mg (1.64 mmol), bromoethane 0.12 mL (1.64 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 4 :

1) to give the diastereomeric mixture of **3b-2** (198 mg, 0.501 mmol).

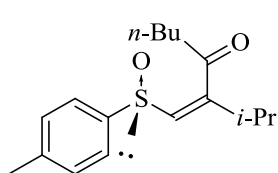
Diastereomeric mixture of **3b-2** 912 mg (2.31 mmol), 27 mL of AcOH : H₂O : THF = 6 : 3 : 1, were used. It was purified by by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 3 : 1) to give diastereomeric mixture of **4b-2** 619 mg (2.2 mmol).

Diastereomeric mixture of **4b-2** 619 mg (2.2 mmol), NaHCO₃ 927 mg (11.0 mmol), DMP 1.28 g (2.9 mmol, 1.3 equiv) were used. It was purified by flash column chromatography (DCM : AcOEt = 3 : 1) to give the **5b-2** (542 mg, 1.94 mmol) as yellow liquid.

Yellow liquid $[\alpha]_D : -326^\circ$ (c = 1.25, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.08 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.38 (sept, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.63-1.69 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 5H), 2.63-2.75 (m, 2H), 6.22 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 11.7, 13.8, 21.4, 22.2, 25.4, 26.0, 40.8, 124.9, 129.9, 140.7, 141.0, 141.1, 150.0, 203.5; IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3291,

2930 1596, 1444, 1134, 1073, 845; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₆H₂₂O₂NaS [M+Na]⁺: 301.1238; found: 301.1237; LRMS (ESI⁺): 301.1[M+Na]⁺.

(Z)-(R_s)-2-Phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)-hept-1-en-3-one **5c-4**



(3*RS*, *Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy-hept-1-yne **2**

500 mg (1.37 mmol), CuCN 367 mg (4.10 mmol), *i*-PrLi in pentane 0.7 M solution 5.85 mL (4.10 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 4 :

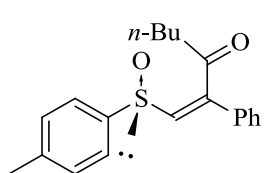
1) to give diastereomeric mixture of **3c-4** (433 mg, 1.06 mmol).

Diastereomeric mixture of **3c-4** 232 mg (0.568 mmol), 8 mL of AcOH : H₂O : THF = 6 : 3 : 1, were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give diastereomeric mixture of **4c-4** 154 mg (0.524 mmol).

Diastereomeric mixture of **4c-4** 154 mg (0.524 mmol), NaHCO₃ 220 mg (2.63 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 2.3 g (0.79 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give the **5c-4** (184 mg, 0.57 mmol) as pale yellow liquid.

Pale yellow liquid; [α]_D : -275° (c = 1.30, acetone), ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.41 (sext, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.66-2.82 (m, 3H), 6.14 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 20.4, 21.38, 21.45, 22.3, 25.5, 31.3, 42.0, 124.7, 129.9, 136.4, 140.7, 141.1, 156.8, 204.9; IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹ 2962, 2872, 1694, 1462, 1081, 1043 811; HRMS (FAB⁺) Calcd for C₁₇H₂₅O₂S [M+H]⁺: 293.15751; found: 293.15749; LRMS (FAB⁺): 293 [M+H]⁺.

(Z)-(R_s)-2-Phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)-hept-1-en-3-one **5e**



(3*RS*, *Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-triethylsiloxy-hept-1-yne **2**

300 mg (0.823 mmol), CuCN 220 mg (2.46 mmol), PhLi in cyclohexane-diethyl ether 1.15 M solution 2.14 mL (2.46 mmol) were used. It was purified by flash column chromatography

(hexane : AcOEt = 4 : 1) to give diastereomeric mixture of **3e** (244 mg, 0.55 mmol).

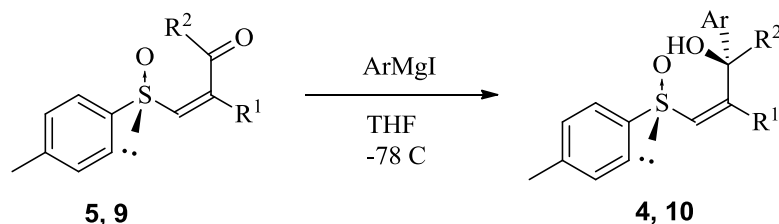
Diastereomeric mixture of **3e** 291 mg (0.658 mmol), 8 mL of AcOH : H₂O : THF = 6 : 3 : 1, were used. It was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give diastereomeric mixture of **4e** 215 mg (0.656 mmol).

Diastereomeric mixture of **4e** 215 mg (0.656 mmol), NaHCO₃ 274 mg (3.29 mmol), DMP in DCM (15 wt %) 2.9 g (0.99 mmol) were used. It was purified by flash column

chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 2) to give the **5e** (184 mg, 0.57 mmol) as yellow liquid.

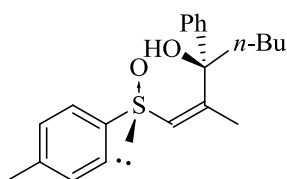
Pale yellow solid; Mp: 43.5 °C; $[\alpha]_D$: -174° (c = 1.10, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.67 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.55 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 4H), 7.37-7.40 (1m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 21.4, 22.1, 25.4, 42.5, 124.9, 127.4, 129.1, 129.9, 130.0, 133.7, 139.4, 140.4, 141.4, 148.9, 203.7; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2957, 2870, 1698, 1592, 1492, 1449, 1125, 1043, 810; HRMS (FAB^+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327.14186; found: 327.14218; LRMS (FAB^+): 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Remote induction of stereoselective 1,2-addition of aryl Grignard reagents to **5**, **9**



調製した Grignard 試薬(1.0 M, ether solution)を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ とし、そこに β -sulfinyl enone **5**を加えて 0.5 h 攪拌した。反応を sat. aq. NH_4Cl で止め、AcOEtで抽出した。有機層を H_2O 、brine で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機溶媒を減圧除去し、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**4**もしくは**10**が得られた。ジアステレオマーの比率は crude product を $^1\text{H-NMR}$ で測定し決定した。

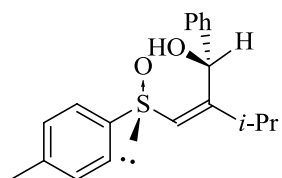
(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Methyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol



The title compound was prepared from **5a** (49.0 mg, 0.185 mmol) and PhMgI (Mg 22 mg, 0.925 mmol, PhI 0.10 mL, 0.925 mmol). Chromatography with $\text{DCM} : \text{AcOEt} = 4 : 1$ gave **6a** (53.9 mg, 0.157 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: $119.0\text{--}120.0\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} : -340^{\circ}$ ($c = 1.05$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.04–1.06 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 5.99 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 21.3, 21.7, 23.0, 25.4, 37.5, 80.9, 125.1, 126.0, 128.0, 128.7, 129.6, 135.4, 140.7, 143.4, 144.3, 150.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3291, 2930 1596, 1444, 1134, 1073, 845; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 365.1551; found: 365.1558; LRMS (ESI^+): 365.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Ethylmethyl-1-phenyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-ol **4c-3**

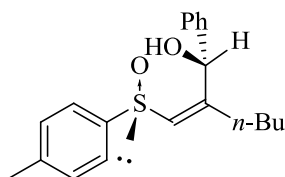


The title compound was prepared from **9c** (52.1 mg, 0.220 mmol) and PhMgI (Mg 26 mg 1.102 mmol, PhI 0.12 mL, 1.102 mmol). Chromatography with $\text{DCM} : \text{AcOEt} = 4 : 1$ gave **4c-3** (49.6 mg, 0.158 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: $129.0\text{--}131.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}} : -42.4^{\circ}$ ($c = 0.91$, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.77 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.11 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.50 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.12 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 6.18 (s, 1H),

7.27-7.31 (m, 3H), 7.34 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 23.3, 23.4, 29.6, 73.0, 124.7, 126.4, 127.7, 128.4, 130.0, 131.7, 140.5, 141.21, 141.28, 160.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3313, 2967, 1601, 1082, 804; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1238; found: 337.1241; LRMS (ESI $^+$): 337.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

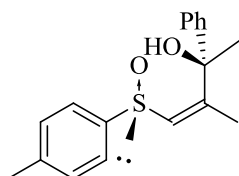
(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Buthyl-1-phenyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-ol **5d-5**



The title compound was prepared from **9d** (48.7 mg, 0.195 mmol) and PhMgI (Mg 23 mg 0.975 mmol, PhI 0.11 mL, 0.975 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 4 : 1 gave **5d-5** (39.8 mg, 0.121 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 83.0-84.0 °C [α] $_D$: -23.5° ($c = 1.16$, CHCl_3), ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.76 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.15-1.28 (m, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 4.56 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.16 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.37 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 21.3, 22.3, 29.7, 30.4, 72.1, 124.6, 126.3, 127.5, 128.4, 130.0, 132.0, 140.8, 141.0, 141.3, 156.6; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3348, 2956, 1611, 1420, 1132, 1081, 807; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.1395; found: 351.1398; LRMS (ESI $^+$): 351.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

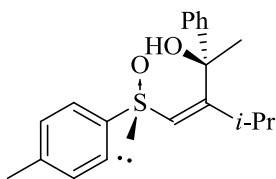
(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Methyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **10a-1**



The title compound was prepared from **5a-1** (50.4 mg, 0.227 mmol) and PhMgI (Mg 27 mg, 1.135mmol, PhI 0.13 mL, 1.135mmol). Chromatography with AcOEt : hexane = 2 : 1 gave **10a-1** (58.5 mg, 0.195 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 116.0-117.5 °C; [α] $_D$: -237° ($c = 1.00$, acetone), ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.69 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 1.79 (2, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 5.96 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.39 (dt, 2H, $J = 8.1, 7.2$ Hz), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.1, 7.2$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 22.1, 26.7, 78.4, 124.8, 125.7, 128.1, 128.8, 129.7, 134.0, 140.7, 142.8, 144.4, 151.9; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3154, 1596, 1080, 998, 850, 761; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 323.1082; found: 323.1099; LRMS (ESI $^+$): 323.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

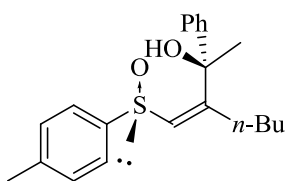
(Z)-(Ss, R)-2-Methylethyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **10c-1**



The title compound was prepared from **5c-1** (50.1 mg, 0.200 mmol) and PhMgI (Mg 24 mg, 1.000 mmol, PhI 0.13 mL, 1.000 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 4 : 1 gave **10c-1** (54.9 mg, 0.167 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 161.0-163.0°C; $[\alpha]_D$: -102° ($c = 0.97$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.75 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.79 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.77 (s, 3H), 2.02 (sept, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.54 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 23.9, 24.4, 25.9, 31.5, 79.4, 124.9, 126.2, 128.2, 129.7, 132.7, 140.7, 143.5, 143.8, 163.1; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3197, 2969, 1596, 1155, 1074, 818, 767, 700; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 351.1395; found: 323.1411; LRMS (ESI^+): 351.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

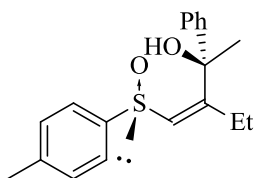
(Z)-(Ss, R)-2-Butyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **10d-1**



The title compound was prepared from **5d-1** (44.7 mg, 0.169 mmol) and PhMgI (Mg 21 mg, 0.845 mmol, PhI 0.09 mL, 0.845 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 4 : 1 gave **10d-1** (47.1 mg, 0.138 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; $[\alpha]_D$: -129° ($c = 1.29$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.76 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 5.96 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 21.3, 22.3, 26.7, 30.7, 33.6, 78.9, 124.9, 125.9, 128.2, 128.8, 129.7, 133.4, 140.7, 143.0, 144.6, 156.1; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3280, 2956, 1597, 1461, 1446, 1127, 1072, 808; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 365.1551; found: 365.1549; LRMS (ESI^+): 365.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(Ss, R)-2-Ethyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **10b-1**

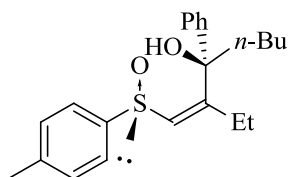


The title compound was prepared from **5b-1** (52.4 mg, 0.221 mmol) and PhMgI (Mg 27 mg, 1.058 mmol, PhI 0.12 mL, 1.058 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 4 : 1 gave **10b-1** (61.6 mg, 0.196 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 150.0-151.0 °C; $[\alpha]_D$: -174.2° ($c = 0.70$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.79 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 5.95 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.33 (t, 1H,

$J = 7.3$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 12.7, 21.3, 26.8, 78.9, 124.9, 125.9, 128.2, 128.8, 129.7, 132.9, 140.7, 143.0, 144.7, 157.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3209, 2857, 1595, 1079, 808; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1238; found: 337.1247; LRMS (ESI^+): 337.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

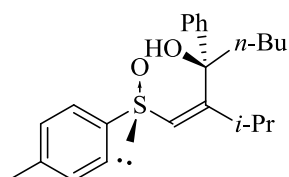
(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Ethyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol **10b-2**



The title compound was prepared from **5b-2** (49.0 mg, 0.176 mmol) and PhMgI (Mg 21 mg, 0.880 mmol, PhI 0.100 mL, 0.880 mmol). Chromatography with $\text{DCM} : \text{AcOEt} = 4 : 1$ gave **10b-2** (49.1 mg, 0.138 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 120.0-122.0 °C $[\alpha]_{\text{D}} : -199^\circ$ ($c = 2.65$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.96-1.02 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.36 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.54(d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 12.3, 13.9, 21.3, 23.0, 25.5, 26.0, 37.6, 81.3, 125.2, 126.1, 127.9, 128.6, 129.5, 134.0, 140.6, 143.7, 144.6, 155.7; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3383, 2955, 1446, 1097, 1075, 808; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 379.1708; found: 379.1713; LRMS (ESI^+): 379.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

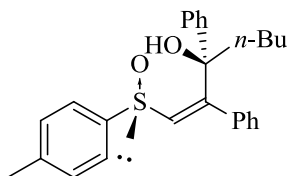
(*Z*)-(Ss, *R*)-2-Methylethyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol **10c-4**



The title compound was prepared from **5c-4** (44.3 mg, 0.151 mmol) and PhMgI (Mg 18 mg, 0.755 mmol, PhI 0.08 mL, 0.755 mmol). Chromatography with hexane : $\text{AcOEt} = 2 : 1$ gave **10c-4** (38.3 mg, 0.103 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; $[\alpha]_{\text{D}} : -128^\circ$ ($c = 1.03$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.60 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.99-1.03 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 21.4, 23.0, 24.4, 25.7, 31.0, 36.7, 81.8, 125.3, 126.5, 128.1, 128.6, 129.7, 133.9, 140.8, 143.8, 144.2, 161.8; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3281, 3057, 2954, 1596, 1465, 1112, 1078, 838; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 393.1864; found: 393.1870; LRMS (ESI^+): 393.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

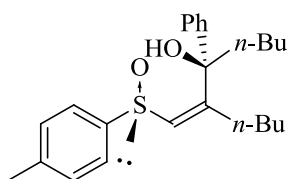
(Z)-(Ss, R)-2,3-Diphenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol **10e**



The title compound was prepared from **5e** (44.0 mg, 0.135 mmol) and PhMgI (Mg 16 mg, 0.675 mmol, PhI 0.08 mL, 0.675 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 3 : 1 gave **10e** (18.9 mg, 0.05 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; $[\alpha]_D$: -16.3° ($c = 1.42$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.78 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.13-1.38 (m, 1H), 1.32-1.38 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.66 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 21.4, 22.9, 25.4, 37.9, 80.9, 125.3, 126.8, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 128.8, 129.8, 139.0, 139.1, 141.0, 143.8, 154.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3346, 2923, 1596, 1424, 1115, 1073, 1115, 1073, 808; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 427.1708; found: 427.1713; LRMS (ESI^+): 427.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

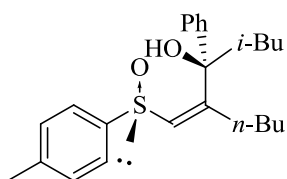
(Z)-(Ss, R)-2-Butyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol **10d-3**



The title compound was prepared from **5d-3** (50.7 mg, 0.165 mmol) and PhMgI (Mg 20 mg, 0.825 mmol, PhI 0.09 mL, 0.825 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 8 : 1 gave **10d-3** (39.9 mg, 0.104 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; $[\alpha]_D$: -135° ($c = 1.40$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.97-1.04 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 3H), 1.25-1.36 (m, 4H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 14.0, 21.3, 22.2, 23.0, 25.5, 30.2, 32.8, 37.5, 81.3, 125.2, 126.1, 128.0, 128.7, 129.5, 134.5, 140.6, 144.5, 154.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3281, 3057, 2955, 1597, 1074, 1110, 808; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.2021; found: 407.2029; LRMS (ESI^+): 407.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(Ss, R)-2-Butyl-5-methyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)hex-1-en-3-ol **10d-4**

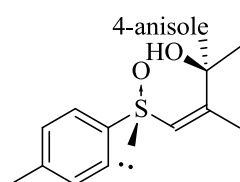


The title compound was prepared from **5d-4** (44.3 mg, 0.151 mmol) and PhMgI (Mg 18 mg, 0.755 mmol, PhI 0.08 mL, 0.755 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 2 : 1 gave **10d-4** (38.3 mg, 0.103 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; $[\alpha]_D$: -149° ($c = 1.03$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ :

0.72 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.06-1.15 (m, 3H), 1.25-1.31 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.96 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 14.1 Hz), 2.14 (dd, 1H, $J = 5.8$ Hz, 14.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.35 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 21.3, 22.3, 24.2, 24.7, 24.9, 30.2, 33.1, 46.0, 81.9, 125.1, 126.1, 127.9, 133.9, 140.7, 143.6, 145.2, 155.5; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3281, 3057, 2954, 1596, 1465, 1112, 1078, 838; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.2021; found: 407.2030; LRMS (ESI^+): 407.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

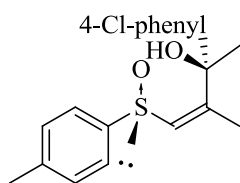
(*Z*)-(Ss, *R*)- 3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **11a**



The title compound was prepared from **5a-1** (50.0 mg, 0.225 mmol) and Grignard reagent (Mg 27 mg, 1.125 mmol, 4-iodoanisole 267 mg, 1.12 mmol). Chromatography with DCM : AcOEt = 4 : 1 gave **11a** (44.6 mg, 0.142 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 165.0-167.0 °C $[\alpha]_{\text{D}}$: -268° ($c = 2.65$, acetone), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.94 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 22.1, 26.7, 55.2, 78.1, 114.0, 124.8, 127.1, 129.7, 133.8, 136.5, 140.6, 142.9, 152.1, 159.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3153, 3014, 2962, 1607, 1579, 1106, 1079, 833; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.1187; found: 353.1185; LRMS (ESI^+): 353.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

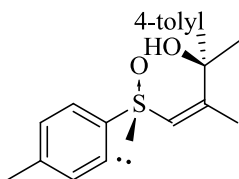
(*Z*)-(Ss, *R*)-3-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **11b**



The title compound was prepared from **5a-1** (47.0 mg, 0.211 mmol) and Grignard reagent (Mg 25 mg, 1.055 mmol, 1-chloro-4-iodobenzene 254 mg, 1.055 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 1 : 1 gave **11b** (51.9 mg, 0.155 mmol) as colorless crystal.

Colorless hite crystal; Mp: 184.0-185.0 °C $[\alpha]_{\text{D}}$: -248° ($c = 1.05$, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (d, 3H, $J = 1.3$ Hz), 1.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 5.96 (q, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 22.2, 26.8, 77.8, 124.8, 127.4, 128.8, 129.8, 133.9, 140.9, 142.4, 143.1, 151.7; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3156, 2971, 1654, 1108, 1080, 807; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NaSCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.0692; found: 357.0700; LRMS (ESI^+): 357.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

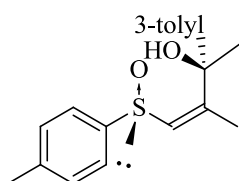
(Z)-(Ss, R)-2-Methyl-3-(4-tolyl)-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **11c**



The title compound was prepared from **5a-1** (48.3 mg, 0.217 mmol) and Grignard reagent (Mg 26 mg, 1.085 mmol, 4-iodotoluene 249 mg, 1.085 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 1 : 1 gave **11c** (55.4 mg, 0.176 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 174.0-176.0 °C [α]_D : -297° (c = 0.52, CHCl₃), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz), 1.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 5.92 (q, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 21.0, 21.3, 22.0, 26.6, 78.2, 124.8, 125.7, 129.6, 133.9, 137.8, 140.5, 141.5, 142.8, 151.9; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 3156, 2971, 1654, 1108, 1080, 807; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₉H₂₂O₂NaS [M+Na]⁺: 337.1238; found: 337.1245; LRMS (ESI⁺): 337.1[M+Na]⁺

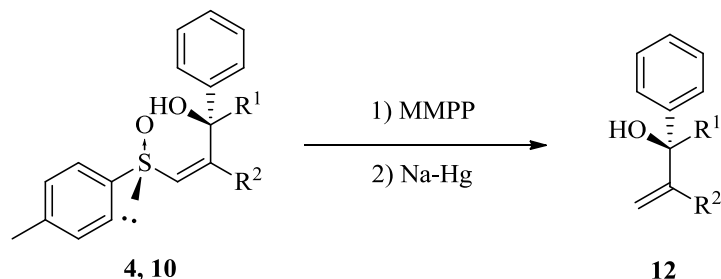
(Z)-(Ss, R)-2-Methyl-3-(3-tolyl)-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-en-3-ol **11d**



The title compound was prepared from **5d-1** (48.9 mg, 0.219 mmol) and Grignard reagent (Mg 26 mg, 1.095 mmol, 1-chloro-4-iodobenzene 0.14 mL, 1.095 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 1 : 1 gave **11d** (50.1 mg, 0.159 mmol) as colorless crystal.

Colorless crystal; Mp: 117.0-119.0 °C [α]_D : -178° (c = 1.04, CHCl₃), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.70 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz), 1.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 5.97 (q, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 21.3, 21.5, 22.1, 26.7, 78.3, 122.7, 124.8, 126.4, 128.6, 128.8, 129.7, 133.9, 138.5, 140.6, 142.8, 144.4, 151.9; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 3157, 2968, 1596, 1095, 1079, 810; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₉H₂₂O₂NaS [M+Na]⁺: 337.1238; found: 337.1239; LRMS (ESI⁺): 337.1[M+Na]⁺

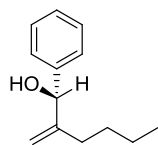
Cleavage of sulfoxide



0 °C でメタノールに溶かした化合物 **4d-5** もしくは **10** に MMPP を加えしばらく混ぜた後、室温で原料がなくなるまで反応させた。反応を飽和炭酸ナトリウム水溶液で止め、メタノールを減圧除去後、AcOEt で抽出した。有機層を H₂O、brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機溶媒を減圧除去し、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tosyl tertiary allylic alcohol が得られた。

懸濁させた Na-Hg と Na₂HPO₄ に、メタノールで溶かした tosyl tertiary allylic alcohol と室温で原料がなくなるまで反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を H₂O、brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機溶媒を減圧除去し、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tertiary allylic alcohol **12** が得られた。

(S)-2-Butyl-1-phenyl-prop-2-en-1-ol **12a**

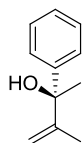


The title compound was prepared from **4d-5** (204 mg, 0.621 mmol) and MMPP (729 mg, 1.180 mmol) followed by Na-Hg (3.86 g, 9.135 mmol) and Na₂HPO₄ (355 mg, 2.48 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 10 : 1 gave **12a** (95.3 mg, 0.501 mmol) as colorless

liquid.

Colorless liquid; ee = 72 %, [α]_D : - 21 ° (c = 0.53, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.21-1.30 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 13.9, 22.4, 29.9, 31.4, 77.3, 109.5, 126.6, 127.6, 128.3, 142.1, 151.1; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 3375, 1594, 902, 761; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₁₈O [M]⁺: 190.13576; found: 190.13533; LRMS (EI⁺): 190.2 [M]⁺ HPLC condition: Chiralpak OD-3 column, 3% isopropanol in hexane, 1.0 mL/min, T_R = 11.79 (minor), 15.74 (major).

(S)-2-Methyl-3-phenyl-but-1-en-3-ol **12b**

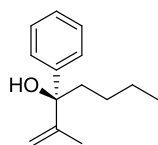


The title compound was prepared from **10a-1** (58.1 mg, 0.194 mmol) and MMPP (182 mg, 0.368 mmol) followed by Na-Hg (1.23 g, 2.91 mmol) and Na₂HPO₄ (111 mg, 0.776 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 10 : 1 gave **12b** (20.4 mg, 0.126 mmol) as colorless liquid.

Colorless liquid; ee = 92 %, [α]_D : + 22 ° (c = 1.74, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.62 (dd, 3H, *J* = 1.4, 0.7 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 4.96 (quin, 1H, *J* = 1.4 Hz), 5.19 (q, 1H, *J* = 0.7), 1.97-2.05 (m, 2H), 4.96 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz), 5.21 (dd, 1H, *J* = 1.4, 0.7 Hz), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.33 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.42 (dd, 2H, *J* = 8.2, 1.4 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 19.0, 28.6, 76.9, 110.6, 125.2, 126.9, 128.1, 145.9, 150.1; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 3462, 1128, 900, 699; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₁H₁₄O [M]⁺: 162.10446; found: 162.10438; LRMS (EI⁺): 162.1[M]⁺

HPLC condition: Chiralpak OD-3 column, 3% isopropanol in hexane, 1.0 mL/min, T_R = 11.81 (minor), 14.36 (major).

(S)-2-Methyl-3-phenyl-hept-1-en-3-ol **12c**



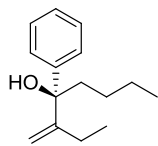
The title compound was prepared from **10a-2** (50.0 mg, 0.146 mmol) and MMPP (171.5 mg, 0.277 mmol) followed by Na-Hg (1.08 g, 2.55 mmol) and Na₂HPO₄ (84 mg, 0.584 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 10 : 1 gave **12c** (22.7 mg, 0.111 mmol) as colorless

liquid.

Colorless liquid; ee = 94 %, [α]_D : + 15 ° (c = 1.56, acetone), ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.14-1.22 (m, 1H), 1.27-1.36 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 4.96 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz), 5.21 (dd, 1H, *J* = 1.4, 0.7 Hz), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.32 (t, 3H, *J* = 7.9 Hz), 7.42 (dd, 2H, *J* = 7.9, 1.4 Hz); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.8, 19.3, 23.1, 25.6, 38.7, 77.2, 110.6, 125.6, 126.7, 128.0, 145.0, 149.3; IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹ 3417, 1589, 1100, 903, 765; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₄H₂₀O [M]⁺: 204.15141; found: 204.15188; LRMS (EI⁺): 204.1[M]⁺

HPLC condition: Chiralpak OD-3 column, 3 % isopropanol in hexane, 1.0 mL/min, T_R = 7.11 (minor), 7.67 (major).

(S)-2-Ethyl-3-phenyl-hept-1-en-3-ol 12d



The title compound was prepared from **10b-2** (85.5 mg, 0.240 mmol) and MMPP (282 mg, 0.456 mmol) followed by Na-Hg (1.53 g, 3.60 mmol) and Na₂HPO₄ (137 mg, 0.960 mmol). Chromatography with hexane : AcOEt = 10 : 1 gave **12d** (40.9 mg, 0.187 mmol) as colorless

liquid.

Colorless liquid; ee = 84 %, [α]_D : +20 ° (c = 0.53, acetone), ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.30 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.42 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.5 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 12.4, 14.0, 23.1, 23.8, 25.6, 39.1, 79.1, 107.9, 125.6, 126.6, 127.9, 145.3, 155.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3469, 1128, 901, 700; HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₂O [M]⁺: 218.16706; found: 218.16740; LRMS (EI⁺): 218.2[M]⁺

HPLC condition: Chiralpak OD-3 column, 3% isopropanol in hexane, 1.0 mL/min, T_R = 5.55 (minor), 5.87 (major).

Crystallographic data for

C₁₉H₂₂O₂S, M=314.43, *Orthorhombic*, Space group P2(1)2(1)2(1), a=8.8078(3) Å, b=11.2230(3) Å, c=17.0825(5) Å, V= 1688.60(9) Å³, Z=4, F(000)=672, D_{calc}=1.237 Mg/m³, μ (Cu K α)= 1.729 mm⁻¹, T=173 K, radiation=1.54178 Å, R1 = 0.0324 for [I>>2 σ (I)]. wR2 = 0.0837 for all data (10535 reflections), GOF=1.062 (203 parameters), Crystal size 0.22 x 0.15 x 0.15 mm³.

参考文献

- 1) Chiral drugs (Ed.; Cynthia, A. C), Ashgate, Aldershot, 2001, pp. 4-14
- 2) オメプラゾール (添付文書), ネキシウムカプセル (添付文書)
- 3) ジルテック (添付文書), ザイザル (添付文書)
- 4) キラル医薬品・医薬品中間体の研究・開発 (監修 大橋 武久), シーエムシー出版, 2005, pp. 255-270
- 5) 有機硫黄化学(合成反応編) (編集; 大饗 茂), 化学同人, 1982, pp. 163-200
- 6) Andersen, K. K.; *Tetrahedron Lett.*; **1962**, 3, 93.
- 7) Carmelo, D.; Lorenzo, C.; Jackson, R. F. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7221.
- 8) Matsumoto, K.; Yamaguchi, T.; Fujisaki, J.; Saito, B.; Katsuki, T. *Chemistry-Asian Journal*; **2008**, 3, 351.
- 9) Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19.
- 10) Motohashi, S.; Yasukawa, K.; Takido, M.; Akihisa, T.; Takagi, T.; Nishioka, R.; Tokutake, N. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4467.
- 11) Stefani, H.; Menezes, P. H.; Costa, I. M.; Silva, D. O.; Petragnani, N. *Synlett* **2002**, 1335.
- 12) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 551.
- 13) Walkar, A. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 961.
- 14) Nakamura, S.; Watanabe, Y.; Toru, T.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1758.
- 15) Nakamura, S.; Takemoto, H.; Ueno, Y.; Toru, T.; Kakumoto, T.; Hagiwara, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 469.
- 16) Nakamura, S.; Kusuda, S.; Kawamura, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 640.
- 17) Miura, M.; Toriyama, M.; Kawakubo, T.; Yasukawa, K.; Takido, T.; Motohashi, S.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 3882.
- 18) García Ruano, J, L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013.
- 19) García Ruano, J, L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981.
- 20) Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1269.
- 21) Motohashi, S.; Nagase, K.; Nakakita, T.; Matsuo, T.; Yoshida, Y.; Kawakubo, T.; Miura, M.; Toriyama, M.; Barybin, M. V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3922.
- 22) Ito, S.; Zhang, C.; Hosoda, N.; Asami, M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9879
- 23) Lesniac, S.; Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Obijalska, E. *Tetrahedron; Asymmetry*, **2013**, 24, 1336
- 24) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4535

- 25) Zhou, S.; Che, C. R.; Gau, H. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 48
- 26) Low, D. W.; Pattison, G.; Wiczysty, M. D.; Churchill, G. H.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2548
- 27) Song, J.; Shen, Q.; Xu, F.; Lu, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2947
- 28) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Ginnetto, P.; Giannetto, P.; Policicchio, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4845
- 29) Antczak, M. I.; Cai, F.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 184
- 30) Solladié, G.; Frechou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2867
- 31) Nakamura, S.; Oda, M.; Yasuda, H.; Toru, T. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 8469
- 32) García Ruano, J. L.; Parra, A.; Marcos, V.; Pozo, C. D.; Catalán, S.; Monteagudo, S.; Fustero, S.; Poveda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9432.
- 33) Gelson J.; Paulo J. S. M.; Augusto R. R. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 43
- 34) Karen, M. M.; Timothy, F. J.; *Organic Letters*, **2005**, *14*, 3077
- 35) Siddharth, R.; Anubha, S.; Nilmanadhav, C.; Subrata, C. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 7067
- 36) Priti, G.; Rodney, A. F.; Pradeep, K. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 4231
- 37) Bakale, R. P.; Lopez, J. L.; McConville, F. X.; Vandenbossche, C. P.; Senanayake, C. H. US Pat. 6,140, 529.

謝辞

本研究を行う機会を与えて頂き、終始御指導、御鞭撻を賜りました、日本大学薬学部薬品分子化学研究室 本橋重康教授に深甚なる謝意を申し上げます。

本学位論文をまとめるにあたり、数多くの御助言、御指導下さった、日本大学薬学部薬品分子化学研究室 鳥山正晴准教授、三浦 基文助教に篤く感謝致します。

本研究を行うにあたり副査として御指導、御鞭撻を賜りました、日本大学薬学部 飯島 洋 教授、宮入 伸一 教授に甚大なる感謝を申し上げます。

更に本学位論文を作成するにあたり、数多くの化合物データを測定して頂いた日本大学薬学部分析センター 目鳥幸一博士に深く感謝致します。

本研究は全て薬品分子化学研究室で行ったものであり、当研究室の酒井 啓延君、栗田 さとみさん、小林 健太郎君、宇田川 晴香さん、高橋 直博君、進士 将和君、岡本 未久さん、斯波 晃介君に実験の一部を担当して頂きました。ここに感謝の念を表します。また、共に励まし合いながら研究生生活を過ごした薬品分子化学研究室の皆様に深く感謝致します。

最後に、私の研究生生活を支えて頂いた、父 中北 二三生、私のことを理解し再び研究する機会を与えてくれた、母 中北 元子、同じ研究者として様々な助言を頂いた、姉 ケニヨン 充子、かげながら精神的に支えてくれた、兄 中北 大昭に深く感謝致します。

最後に、研究生生活を理解し、朝早くからよる遅くまで様々なフォローをしてくれた 我が妻 麻由実に心より感謝致します。