

光学活性スルホキシドの不斉誘導能を利用した
propargylic alcohol の立体選択的合成

薬品分子化学研究室

小林 大治郎

目次

序論	1
本論	
第1節 背景	5
第2節 光学活性な β -sulfinyl enone の合成	7
第3節 β -Sulfinyl enone に対する立体選択的アルキニル化の検討	10
第4節 β -Sulfinyl enone に対する種々の lithium acetylide によるアルキニル化の検討	12
第5節 種々の β -sulfinyl enone を用いた不斉アルキニル化の検討	14
第6節 光学活性な sulfinylpropargylic alcohol からの脱 sulfinyl 化条件の検討	16
総括	20
実験の部	23
参考文献	46
謝辞	48

略語一覽

Ac: Acetyl

Ar: Aryl

aq: Aqueous

BINAP: 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

BINOL: 1,1'-Bi-2-naphthol

Bu: *normal*-Butyl

Cbz: Benzyloxycarbonyl

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCM: Dichloromethane

de: Diastereomeric excess

DIBAL: Diisobutylaluminium hydride

DMP: Dess-Martin-Periodinane

dr: Diastereomeric ratio

ee: Enantiomeric excess

er: Enantiomeric ratio

Et: Ethyl

HMPA: Hexamethylphosphoric triamide

mCPBA: *m*-Chloroperbenzoic acid

Me: Methyl

MMPP: Magnesium Monoperoxyphthalate

NMP: *N*-Methylpyridine

Ph: Phenyl

PMP: *p*-Methoxyphenyl

Pr: Propyl

*c*Pr: Cyclopropyl

*i*Pr: *iso*-Propyl

rt: Room temperature

TBAF: Tetrabutylammonium fluoride

TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl

TES: Triethylsilyl

Tf: Trifluoromethansulfonyl

THF: Tetrahydrofuran

TMS: Trimethylsilyl

Ts: *p*-Toluenesulfonyl

序論

生体とは本質的にキラルなものである。これは生体を構成するタンパク質が多くのキラルなアミノ酸から構成される事に由来する。そのため、物理的及び化学的には等価に振る舞うエナンチオマーも、生体は全く異なる物質として認識する。例えば(*R*)-(+)-limonene と (*S*)-(-)-limonene は互いにエナンチオマーの関係にあるが、前者はオレンジの香りを持つのに対し、後者はレモンの香りを持つ。もしすべてのエナンチオマーの生物学的特性がこの程度の感覚的な違いであれば、「不斉合成」の需要は今より遥かに低かっただろう。しかし実際には、このような性質が社会的に大きな事件を引き起こした例が存在する。中でも特に有名なものはサリドマイド薬害事件である。サリドマイドは当初安全な催眠鎮静剤としてラセミ体のまま発売されたが、妊婦に投与した際に催奇形性が現れ、多数の被害者が出る事件となった。サリドマイドは不斉中心を1つ持つが、*R*体のサリドマイドは催眠鎮静作用を示す一方で、*S*体は催奇形性を有する事が知られている。実際のところ、後にサリドマイドは生体内においてラセミ化する事が報告されたためこの問題の根本的な解決には未だ至っているとは言い難いが、¹⁾本事件を契機として光学活性と生物活性の関係、特に光学活性医薬品の使用に際して各エナンチオマー間の生物活性の違いに対し注意が払われるようになった。

また、主作用を強めるためにも医薬品を単一エナンチオマーとする事は効果的である。代表的なものに、胃・十二指腸潰瘍治療薬であるエソメプラゾールがある。エソメプラゾールはラセミ体であるオメプラゾールの *S*-エナンチオマーを分離した所謂キラルスイッチ製剤であるが、生体内においてオメプラゾールはその98%がCYP2C19により代謝されるのに対し、エソメプラゾールの代謝に関与するCYP2C19の割合は73%と低い。CYP2C19には遺伝子多型が存在し、日本人を含むモンゴロイドでは13~20%がPoor Metabolizerだと報告されている。その為、エソメプラゾールはオメプラゾールと比較して日本人に対する薬物動態及び薬力学的作用の個体間変動が小さく、オメプラゾール以上の臨床効果を発揮する。²⁾

以上のように、生体がキラルであることを鑑みれば医薬品の光学異性体間での生物活性が異なるのは当然であり、毒性を軽減させる意味でも、また作用を増強する意味でも医薬品を単一の光学活性体として合成する事は社会的に重大な役割を持つ。このような背景により、光学活性化化合物のうち一方のみを得る不斉合成の研究は医薬品業界にとって非常に重要な分野である事が分かる。

有機合成において、光学活性な化合物を得る手法は大きく分けて3つある。第一に、ラセミ体の目的物を2つのエナンチオマーに分ける光学分割法。第二に、純粋なエナンチオマーである天然物を出発物として合成を行うキラルプール法。そして第三に、反応系中にキラルな要素を組み込む事で目的物をキラルに誘導する不斉合成法である。

光学分割法においてはしばしばその分離手段としてキラルカラムの使用が挙げられるが、これは工業的製法にあまりに不向きである事から、実際には化合物をジアステレオマー塩

に誘導、あるいは不斉補助基によってジアステレオマーとした上で再結晶などを用いて単離する手法が一般的である。本手法は出発物が例えばラセミ体であっても純粋なエナンチオマーを、それも安易に得る事ができるという点で確実性が高いが、一方でこの手法では目的物を最大 50%しか得る事ができない。このため、現実的には医薬品等の合成過程において不斉反応で得た化合物の光学純度を更に上げる目的で用いる事が望ましい。

キラルプール法は、天然に存在する既成のキラルな化合物を出発物とし、単一エナンチオマーの目的物を得る手法である。本手法は原料の時点で単一化合物であるため高い光学純度が保証されており、尚且つ化合物を光学的に精製する過程を要しないため経済的にも非常に優れた方法であるが、標的化合物には入手容易な天然物との高い構造類似性が求められ、出発物が天然物に限られるため、適用可能な化合物は限定的となってしまう。

不斉合成法はキラルな要素を反応剤に導入する不斉反応剤と、キラルな要素を基質に導入する不斉補助基を用いたものに大別される。野依らの開発した BINAP-Ru(II)触媒に代表される不斉反応剤は、通常 1 段階で高い光学純度を持つ目的物を得る事が可能であるため、合成化学的には優秀な手法である。³⁾ しかし重金属や希少金属を用いる事が多い事から生体及び環境にとって理想的とは言い難く、非常に高精度な精製法が求められるといった欠点を有する。また、その反応機構の複雑さから不斉誘導の予測は困難であり、通常用いられる試薬が高価な事も相まって実際の医薬品合成に本手法を取り入れる事は容易ではない。一方で不斉補助基法はアキラルな基質にキラルな官能基を導入する事で反応の立体選択性を制御する手法である。本手法は不斉補助基の着脱過程が必要になるというデメリットを持つが、反応がジアステレオ選択的に進行するため不斉触媒反応と比較して選択性の予測・考察が容易であり、また生成物はジアステレオマーとして得られる事から目的物をそのまま光学分割法により単離する事も可能であるなど実用性の高い利点を有する。

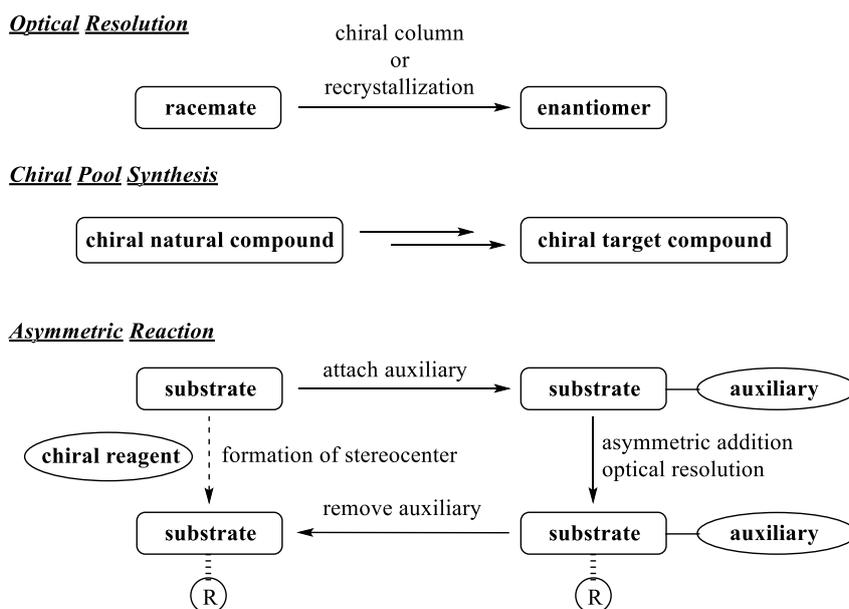
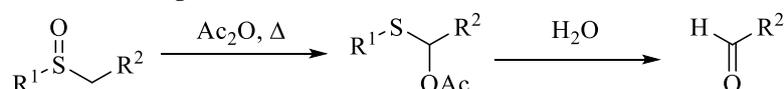


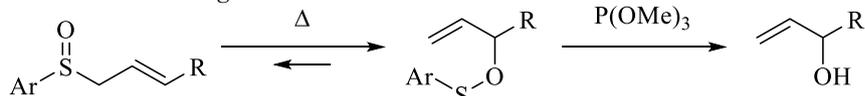
Fig. 1 代表的な不斉合成手法の概要

不斉補助基法において用いられる補助基としてはキラルオキサゾリジノンやカンファースルタムのほか、キラルスルホキシドが知られる。スルホキシドは硫黄原子上に非共有電子対を持ち、三角錐の sp^3 様構造をとっている為はその硫黄原子はキラル中心として機能し、このキラリティーがジアステレオトピックな面を認識する事で高い不斉誘導能を発揮する。また、スルホキシドは **Pummerer 転位** や **Mislow-Evans 転位** をはじめとする他の官能基にはないユニークな反応性を有する為には有機合成上有用な官能基であり、⁴⁾ 更にその α 位プロトンは酸性度が高くカルボアニオンを形成しやすい。このような性質から、スルホキシドは有機硫黄化合物の中でも最も研究されており、有機合成の研究においても広く利用されている。

Pummerer Rearrangement

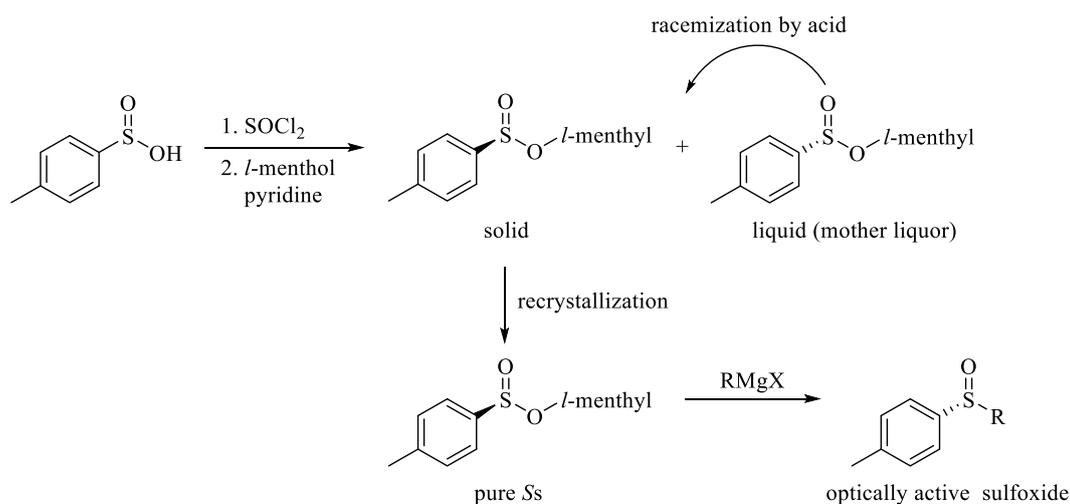


Mislow-Evans Rearrangement



Scheme 1. スルホキシドの独特な転位反応

キラルスルホキシドは 4-トルエンスルフィン酸と *l*-メントールから合成される *l*-menthyl (*Ss*)-sulfinate を出発物質とし、Grignard 試薬などで *l*-メンチル残基を置換する事で合成される。この方法は Andersen キラルスルホキシド合成と呼ばれ、*l*-menthyl (*Ss*)-sulfinate を得る際に生じた母液を塩酸酸性下で保存する事で含まれる *l*-menthyl (*R*s)-sulfinate をラセミ化させ、再度目的物を得る事が可能である。その為、本手法は出発物がラセミ体の光学分割法であるにも関わらず目的物を 50%以上の収率で得る事が可能となる優れた基質合成法である。⁵⁾

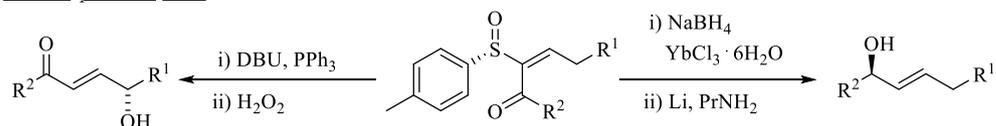


Scheme 2. Andersen キラルスルホキシド合成

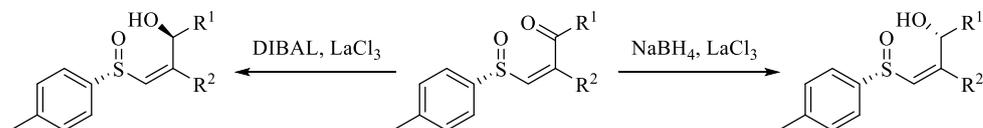
キラルスルホキシドを用いた不斉制御は多岐にわたり、 β -ketosulfoxide の不斉還元を初めとして、マイケル型付加、Diels-Alder 反応、[1,3]-双極子付加環化、Pauson-Khand 反応を用いたシクロヘキセノンの合成等、様々な研究が報告されている。⁶⁾ またキラルスルホキシドを用いた合成例としては、生理活性物質前駆体となる heptacosane-6,8-diol、3-hydroxyoxolane 及び 3-hydroxyoxane、抗生物質 rubiginone A₂、muscarine のエピマーである epimusarine、そして合成例の少ない 1,4-ジカルボニル骨格の合成等が達成されている。⁷⁾

当研究室においても、本橋らによる β -sulfinyl enone の不斉還元をはじめとして、三浦らによる α -sulfinyl enone の不斉 Luche 還元や不斉 Favorskii 転位及び Mislow-Evans 転位、中北らによる β -sulfinyl enone の不斉アリール化など、キラルスルホキシドを用いた様々な不斉反応を見出してきた。⁸⁾ 特に三浦らによる不斉 Mislow-Evans 転位は不斉点の導入とスルホキシドの脱離が同時に進行するため、前述した不斉補助基の欠点がひとつ克服されており、キラルスルホキシドのユニークな性質を利用した質の高い反応である。

Miura's previous work



Motohashi's previous work



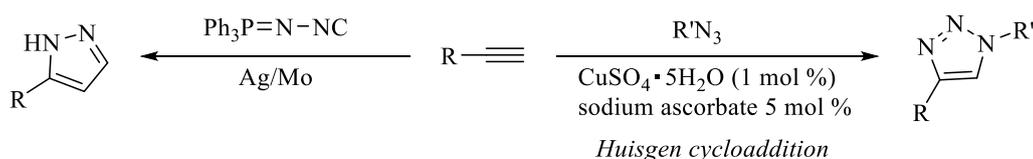
Scheme 3. 当研究室で開発された種々の不斉反応

以上のように、キラルスルホキシドを用いた不斉補助基法は有機合成化学における有用な不斉合成反応を数多く輩出するだけのポテンシャルを持っている。本論文ではこれを用いた新規不斉反応の開拓に関して述べる。

本論

第1節 背景

炭素-炭素三重結合は様々な官能基の土台として機能する事から医薬品をはじめとする多くの化合物のシントンとなり得るため、有機合成化学においては有用な官能基とされる。特に[3+2]双極子付加環化、中でも Huisgen 環化に関しては、官能基選択性が高く周囲の環境の影響を殆ど受けずに高収率で進行する事から、代表的なクリックケミストリーとして認知されており、今後更なる需要の拡大が期待される。⁹⁾



Scheme 4. アルキンの[3+2]双極子付加環化反応例

また炭素-炭素三重結合を有する化合物群の中でもプロパルギルアルコールは特に、それ自身を基質として非常に多様性のある構造変換が可能である。近年報告された例を見ても、*allenamide* や *4-oxoisoxazoline N-oxide*、*syn-1,3-diol*、そして *oxetan-3-one* のように、その生成物の構造には一貫性がなく、突出した変換能を有している事が分かる。¹⁰⁾ 以上のように、プロパルギルアルコールは大変複雑な骨格構造を幅広く合成可能という点で重要性が高く、当該骨格を用いた構造変換反応は未だ尚精力的に研究されている。プロパルギルアルコールの構造変換における注目すべき点として、生成物を立体特異的に得る反応が多い事が挙げられる。これは即ち、プロパルギルアルコールを立体選択的に得る事は、有機合成化学において非常に高い需要を有するという事を物語っている。

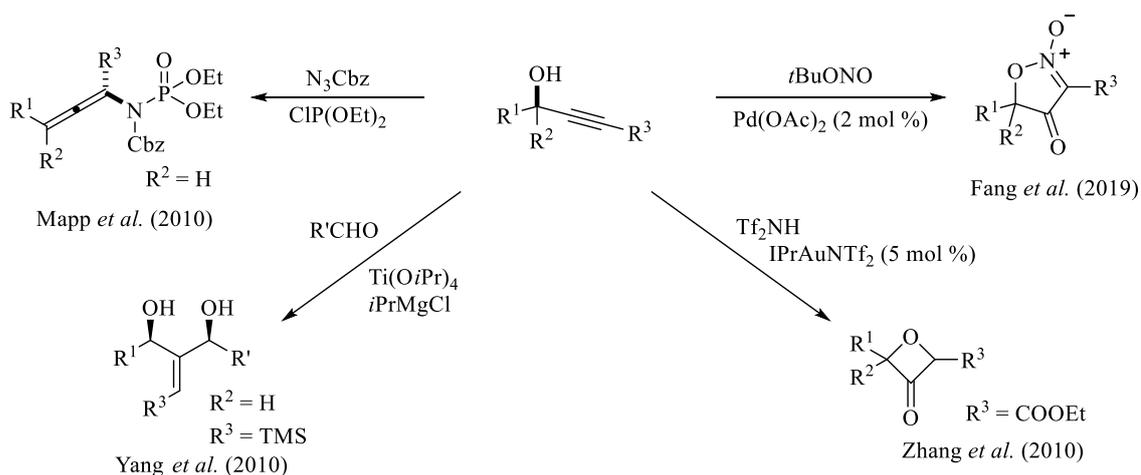


Fig 2. 近年報告されたプロパルギルアルコールの化学変換反応

プロパルギルアルコールの合成においては通常ケトンまたはアルデヒドに対する金属アセチリドの付加が用いられるが、高い収率と立体選択性を両立した例は決して多くない。1994年、Corey と Cimprich は *alkynylstannane* を求核剤とし、有機ホウ素試薬を用いる事でこれを達成した。¹¹⁾ 金属アセチリドにおける金属としては、Ti と Zn によるアルキ

ニル化の報告や、¹²⁾ In(III)-BINOL 触媒等もしばしば用いられる。¹³⁾ しかしながら、重金属元素は一般的に高価な傾向にある上、グリーンケミストリーが重視される昨今においてはこれらの利用は可能な限り避けたい。その点において、容易に調製する事ができる ethynylmagnesium halide や lithium acetylide は求核剤として優れているが、それらのみを用いて、即ち重金属元素を含む添加剤なしに立体選択的なプロパルギルアルコールの合成を行う事は困難であるためか、報告例は非常に少ない。近年の興味深い報告としては、2015年 Schreiner らによって報告されたカルシウムカーバイドを用いたカルボニル基のアルキニル化が挙げられる。¹⁴⁾ 本報告はアセチレンソースとして安価なカルシウムカーバイドを利用しており、また添加剤は水と TBAF だけである事から非常にグリーンな反応条件を達成する事に成功している。しかし求核剤となるアルキンの官能基許容性に乏しい上、立体選択的なプロパルギルアルコールの合成には未だ至っていない。このように、立体選択的なプロパルギルアルコールの合成において簡便な条件と高い立体選択性を両立する事は非常に困難であり、その開発が望まれる状況である。

一方、前述したように当研究室ではキラルスルホキシドを不斉補助基として利用した様々な不斉反応を報告してきた。中でも 2014 年に中北らが報告した β -sulfinyl enone の不斉アリール化において、基質のスルホキシドに結合した 4-tolyl 基と ArMgI の π 電子が π - π 相互作用する事で遷移状態の立体配座が固定され、立体選択的に反応が進行すると推定されている。^{8e)} この理論に基づけば、同じく π 電子を持った求核剤であれば同様に立体選択的な反応が進行する可能性がある。

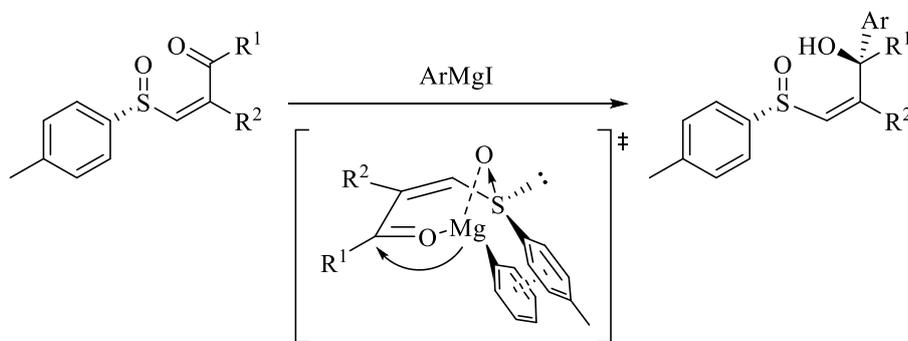
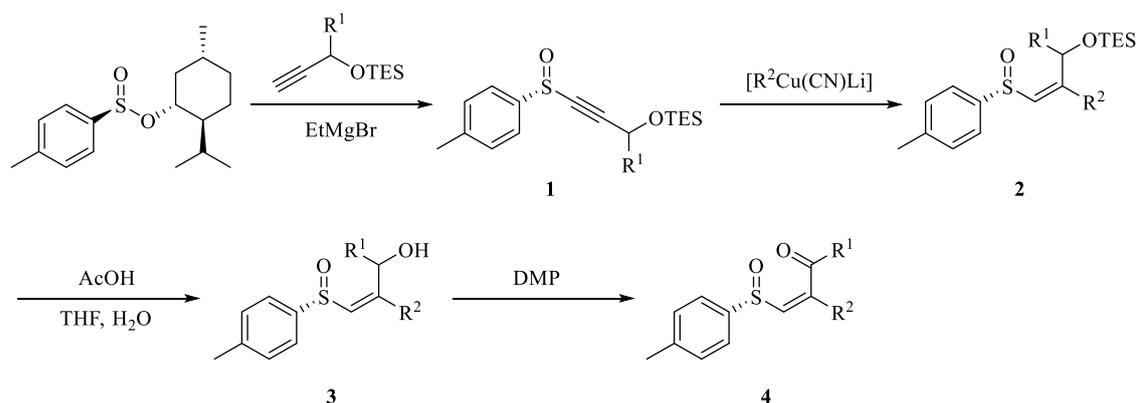


Fig. 3 π - π 相互作用による反応中間体の立体制御

以上の背景より、同基質に対する金属アセチリドの求核付加反応を行えば、立体選択的に、かつ重金属元素を用いずにプロパルギルアルコールの合成を行えるのではないかと考え、 β -sulfinyl enone に対する金属アセチリドの不斉アルキニル化の検討を実施した。

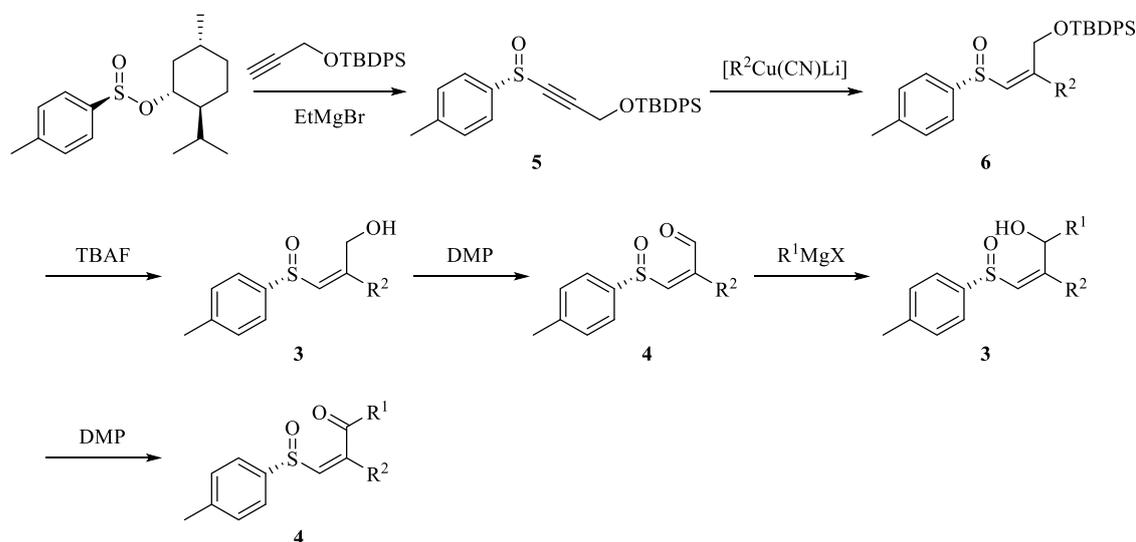
第2節 光学活性な β -sulfinyl enone の合成

反応基質となる β -sulfinyl enone は、本橋らによって報告された手法及び中北らによって報告された手法を用いて合成した。^{8a)} 本橋らの合成方法では4段階で反応基質を合成する事が可能だが、最初の段階で用いる求核剤によって側鎖 R^1 が決定してしまうため、種々の β -sulfinyl enone を効率的に合成するという点においては不利となる。



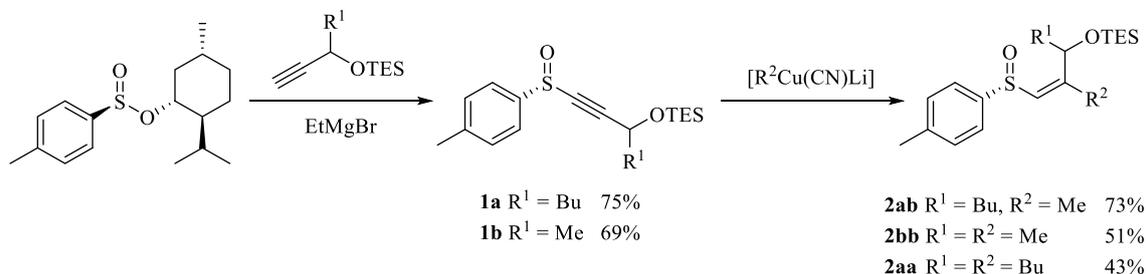
Scheme 5. 本橋らによる β -sulfinyl enone の合成手法

一方、中北らによる β -sulfinyl enone の合成手法では反応工程数が6段階に増えてしまうものの、 β -sulfinyl enal に対して Grignard 試薬で置換基 R^1 を導入する事により種々の β -sulfinyl enone 合成に用いる事が可能であり、様々な反応基質を合成する上では本橋らの手法より利便性が高いという特徴がある。^{8e)}

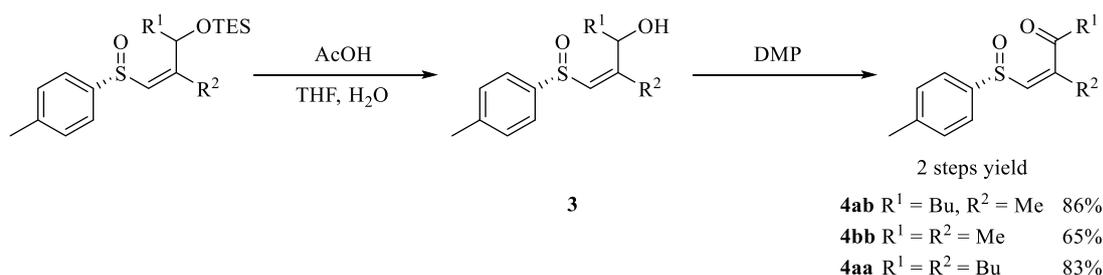


Scheme 6. 中北らによる β -sulfinyl enone の合成手法

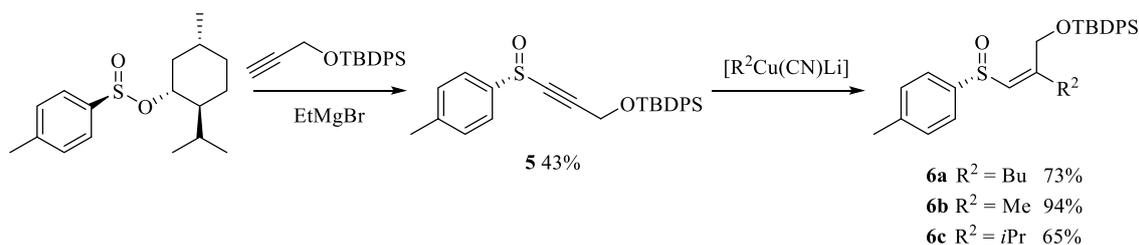
3-(Triethylsilyloxy)hept-1-yne と EtMgBr から調製した alkynylmagnesium bromide を *l*-menthyl (*Ss*)-sulfinate と反応させ、alkynyl sulfoxide **1** を得た。得られた **1** を Gilman 試薬と反応させ、種々の alkenyl sulfoxide **2** を得た。



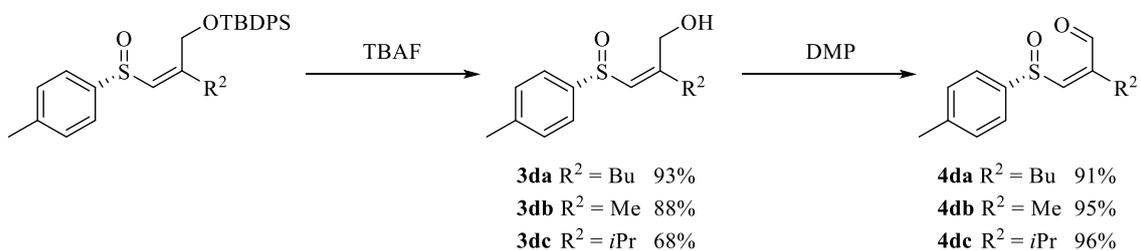
2 を AcOH : THF : H₂O の 6 : 1 : 3 溶液により脱保護し、sulfinylallyl alcohol **3** を得た。この際、過去の報告においてはカラムクロマトグラフィーを用いた精製操作を行っているが、化合物 **3** は化学量論的に得られるのに加え、脱保護により生じるシラノールは後の DMP 酸化を受けない事をふまえ、分液操作による精製のみで次の DMP 酸化を行い、 β -sulfinyl enone **4** を得た。



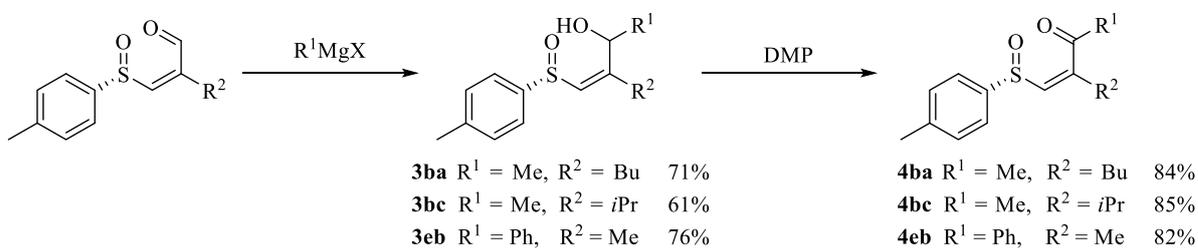
3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)prop-1-yne を EtMgBr から調製した alkynylmagnesium bromide を *l*-menthyl (*Ss*)-sulfinate と反応させ alkynyl sulfoxide **5** を得た。**5** を Gilman 試薬と反応させ、種々の alkenyl sulfoxide **6** を得た。



Alkenyl sulfoxide **6** を TBAF で脱保護し、sulfinylallyl alcohol **3** を得た。続く DMP 酸化により β -sulfinyl enal **4** を得た。

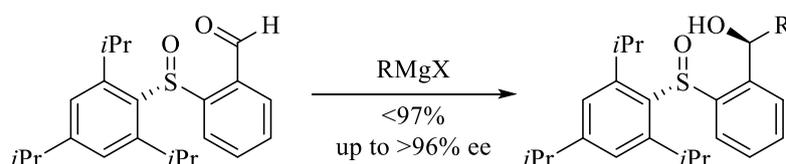


β -Sulfinyl enal **4** に種々の Grignard 試薬を反応させ、sulfinylallyl alcohol **3** としたのち、DMP 酸化して β -sulfinyl enone **4** を得た。



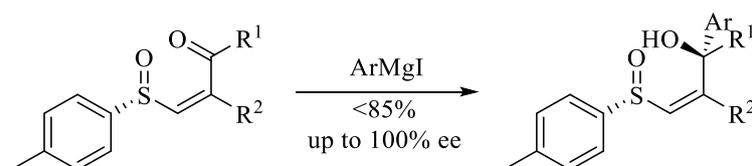
第3節 β -sulfinyl enone に対する立体選択的アルキニル化の検討

第2節で合成した β -sulfinyl enone を用いて立体選択的アルキニル化の検討を行った。中村らの報告では、2-sulfinyl benzaldehyde に対する求核付加においては、有機リチウム試薬と比較して Grignard 試薬を求核剤として用いた方が高収率及び高立体選択的に求核付加が進行する事が確認されている。¹⁵⁾



Scheme 7. 中村らによる 2-sulfinyl benzaldehyde の立体選択的 1,2-付加反応

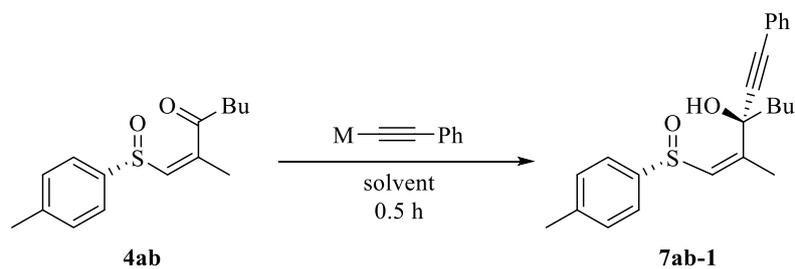
中北らの報告ではこれを参考とし、 β -sulfinyl enone の立体構造が 2-sulfinyl benzaldehyde と類似している事から、有機リチウム試薬より Grignard 試薬の方が高い立体選択性が得られると考え、実際にそのような結果を得ている。^{8e)}



Scheme 8. 中北らによる β -sulfinyl enone の立体選択的アリル化

本研究では上述した2つの報告と同様に、 β -sulfinyl enone に対する 1,2-付加反応である事から、有機リチウム試薬よりも Grignard 試薬の方がより高い立体選択性が得られると考え、検討を行った。はじめに β -sulfinyl enone に対して phenylethynylmagnesium bromide 及び lithium phenylacetylide による付加反応を行ったところ、どちらにおいても良好な結果が得られたものの、後者の方がより高収率かつ高立体選択的に反応が進行した(entries 1, 2)。この事から β -sulfinyl enone のアルキニル化における求核剤は、有機リチウム試薬の方が適している事が判明した。しかし、実際には Grignard 試薬を用いた際にも十分な選択性となっている事から、本反応の選択性発現における金属イオンの関与は少ないと考えられる。次に溶媒の影響を調査するため種々の反応溶媒を用いて反応を行ったところ、大きな影響はなく反応が進行した(entries 3, 4)。また、反応に用いる求核剤の量を化学当量まで減らしたが、収率、立体選択性共に良好なまま反応が進行した(entries 5, 6)。最後に反応温度を 0 °C 及び室温で反応を行ったところ、0 °C において最も高い立体選択性が得られた(entries 7, 8)。これは、本不斉アルキニル化においては基質の β -sulfinyl enone が *s*-シス型となった遷移状態を経て進行している事が原因だと思われる。即ち、*s*-トランス型と比較して僅かにエネルギー順位の高い *s*-シス型を形成する上で、0 °C 方が-78 °C よりも有利なため、より高い立体選択性を示したと考えられる。

Table 1. 光学活性なβ-sulfinyl enone に対する不斉アルキニル化の条件検討



entry	M	solvent	eq	temp (°C)	dr (<i>RR:RS</i>) ^a	yield (%) ^b
1	MgBr	THF	5.0	-78	96:4	90
2	Li	THF	5.0	-78	99:1	>95
3	Li	Toluene	5.0	-78	99:1	>95
4	Li	DCM	5.0	-78	99:1	89
5	Li	THF	2.0	-78	98:2	>95
6	Li	THF	1.0	-78	99:1	>95
7	Li	THF	1.0	0	>99:1	82
8	Li	THF	1.0	rt.	99:1	85

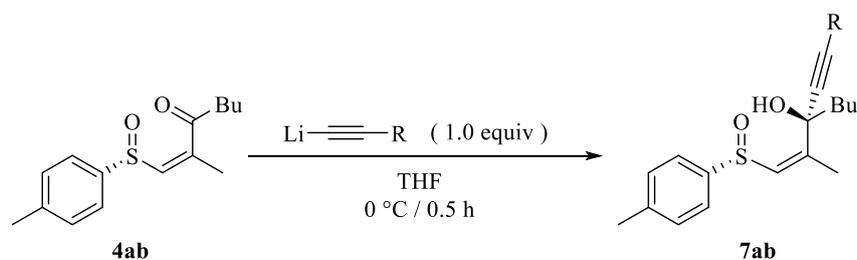
^a Determined by HPLC analysis.

^b Determined by ¹H-NMR analysis of the crude product using CH₂Br₂ as an internal standard.

第4節 β-sulfinyl enone に対する種々の lithium acetylide によるアルキニル化の検討

次に、求核剤上の置換基が反応に及ぼす影響を調査するため、種々の置換基を有するアルキンから調製した lithium acetylide を用い、反応を行った (Table 2)。結果、置換基 R は芳香族、脂肪族、またシリル系保護基でも反応に影響はなく、高収率、高立体選択的に進行する事が分かった (entries 1-4)。更に、求核剤の電子密度が反応に及ぼす影響を調査するため、電子供与性基及び電子求引性基を有する lithium acetylide を用いて反応を行ったところ電子供与性基であるメトキシ基を有する場合には収率、立体選択性共に良好なままであった (entry 5)。一方、電子求引性基であるフルオロ及びトリフルオロメチル基を有する求核剤を用いた場合、立体選択性に影響はなかったものの収率が大きく低下した (entries 6, 7)。これは電子求引性基の存在により求核剤である lithium acetylide 上の電子密度が低下し、反応性が低下した事が原因だと考えられる。

Table 2. 種々の置換基を有する lithium acetylide を用いた不斉アルキニル化



entry	R	product	dr (<i>RR:RS</i>) ^a	yield (%) ^b
1	Ph	7ab-1	99:1	93
2	Bu	7ab-2	98:2	78
3	TMS	7ab-3	99:1	89
4	<i>c</i> Pr	7ab-4	98:2	91
5		7ab-5	99:1	83
6		7ab-6	99:1	56
7		7ab-7	99:1	58

^a Determined by HPLC analysis.

^b Isolated yield.

本反応で得られるキラル sulfinyl propargylic alcohol の絶対配置を決定するため、化合物 **7ab-3** を単結晶とし X 線結晶構造解析による分析を行ったところ、その絶対配置は *R* 配置であり、中北らの報告した β -sulfinyl enone の不斉アリール化と同様の配置である事が判明した。アルキン-ベンゼン環間における π - π 相互作用は調査した限りでは報告されていなかったものの、本不斉アルキニル化においては上記報告で提唱された π - π 相互作用によって遷移状態の立体配座が固定され、立体選択的に反応が進行するという説と同様の機構を経て反応が進行している事が示唆された。また、下記の推定反応機構は基質の β -sulfinyl enone が *s*-シス型でなければ、スルホキシド酸素とカルボニル酸素の距離が離れすぎ、七員環遷移状態を形成する事ができない。本不斉アルキニル化が非常に高い立体選択性を伴って進行する事を考えると、*s*-シス型の遷移状態を経由して反応が進行していると推察される。

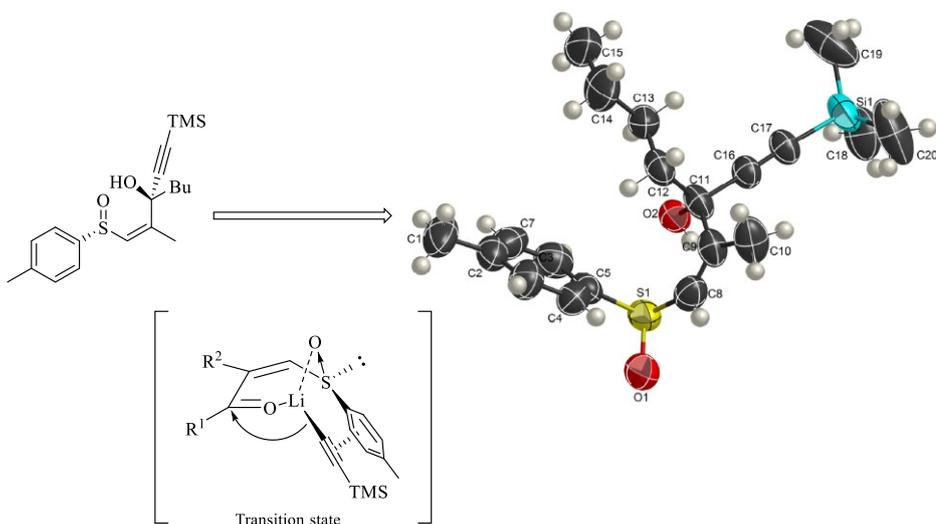
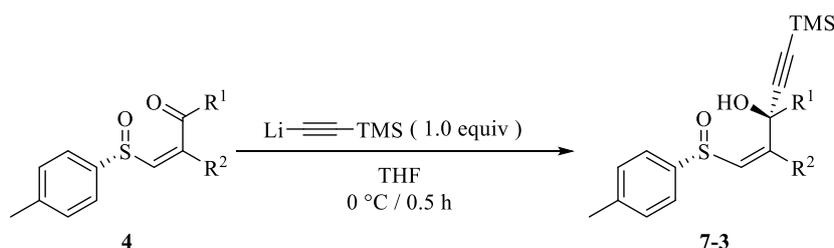


Fig. 4 **7ab-3** の X 線結晶構造解析と反応中間体予想

第5節 種々のβ-sulfinyl enone を用いた不斉アルキニル化の検討

次に、反応点近傍の立体障害が反応に及ぼす影響を調査するため、R¹及びR²を様々なアルキル基に変換したβ-sulfinyl enone 及びβ-sulfinyl enal に対し lithium trimethylsilylacetylide を用いて反応を行った(Table 3)。結果、両置換基にアルキル基を有するβ-sulfinyl enone を基質として用いた場合にはすべての例において高収率、高立体選択的な反応の進行が確認された(entries 1-5)。また、置換基 R¹ にフェニル基を有する場合、僅かな立体選択性の低下は見られたものの、収率は良好なままであった。一方、基質としてβ-sulfinyl enal(R¹ = H)を用いた場合には収率が大幅に低下し(entry 7)、置換基 R² によっては HPLC による立体選択性の確認が出来ないほどに多くの同定不可能な副生成物を生じていた(entries 8, 9)。基質として用いたβ-sulfinyl enal は非常に不安定な化合物であった事から反応温度を 0 °C から−78 °C に変更して同様の反応を行ったところ、収率は大幅に改善され、高い立体選択性を持って反応が進行する事を確認した(entries 10-12)。

Table 3. 種々のβ-sulfinyl enone に対する TMS acetylide の付加



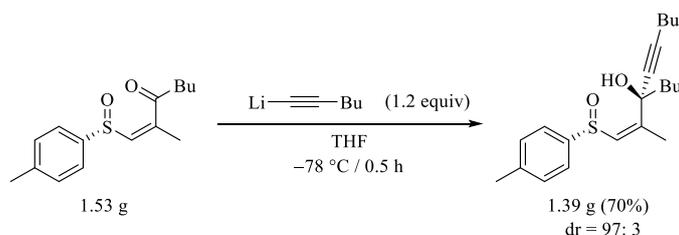
entry	substrate	R ¹	R ²	product	dr (RR:RS) ^a	yield (%) ^b
1	4ab	Bu	Me	7ab-3	99:1	89
2	4aa	Bu	Bu	7aa-3	99:1	73
3	4ba	Me	Bu	7ba-3	97:3	73
4	4bc	Me	<i>i</i> Pr	7bc-3	95:5	67
5	4bb	Me	Me	7bb-3	97:3	71
6	4eb	Ph	Me	7eb-3	92:8	79
7	4db	H	Me	7db-3	96:4	44
8	4dc	H	<i>i</i> Pr	7dc-3	–	10
9	4da	H	Bu	7da-3	–	–
10 ^c	4db	H	Me	7db-3	96:4	82
11 ^c	4dc	H	<i>i</i> Pr	7dc-3	92:8	67
12 ^c	4da	H	Bu	7da-3	99:1	84

^a Determined by HPLC analysis.

^b Isolated yield. ^c The reaction was performed at −78 °C.

本検討における注目すべき結果として、 β -sulfinyl enone 上の置換基 R^1 の立体障害が大きいほど立体選択性が向上する点が興味深い。これもまた、*s*-シス型遷移状態の関与によって説明する事ができる。即ち、置換基 R^1 の立体障害が大きくなることにより、 R^1 はスルホキシド残基側との立体反発を回避しようとするため、基質が *s*-シス型をより形成しやすくなり、高い立体選択性を示すのだと考えられる。対照的に、置換基 R^1 の立体障害が小さい β -sulfinyl enal においては立体選択性が低下する傾向にある。一方で、置換基 R^2 における立体障害に関してはイソプロピル基を有する際に立体選択性が低下する傾向にはあるものの、ブチル基を有する際にはむしろ向上する事から、未だ一定の規則性は見出せていないのが現状である。

今回開発した β -sulfinyl enone を用いた立体選択的プロパルギルアルコールの合成をグラムスケールに適用するため、lithium 1-hexynide (1.2 当量)を用いて反応を行ったところ、収率 70%、 $dr = 97:3$ と高収率、高立体選択的に化合物 **7ab-2** を合成する事が出来た。尚、 0°C 同条件下で同反応を行った場合の収率は 61 %まで低下した事から、大スケールにおける反応条件は -78°C の方が優れている事が考えられる。

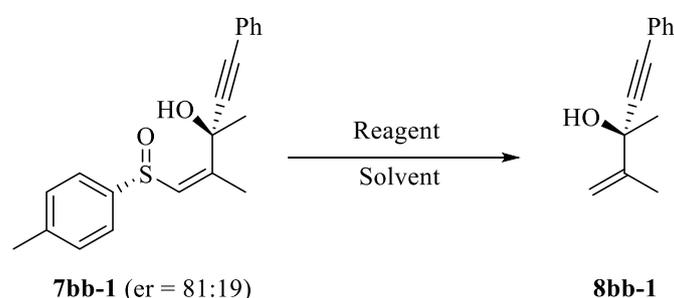


Scheme 9. **7ab-2** のグラムスケール合成

第6節 光学活性な sulfinyl propargylic alcohol からの脱 sulfinyl 化条件の検討

キラルスルホキシドは元来不斉補助基として用いられている事から、最終的には脱離可能でなければならない。そこで、今回の不斉アルキニル化によって生じた光学活性な sulfinyl propargylic alcohol を基質とし、ラセミ化の起こらない脱 sulfinyl 化条件を検討した。はじめはスルホキシド残基を化学変換する事なく、主に一電子還元が起こり得る試薬を用いて反応を行った(Table 4)。はじめに反応剤として BuLi を用いたところ、反応は極僅かしか進行せず、添加剤として HMPA を加えた場合においても同様の結果となった(entries 1, 2)。次に金属還元剤である SmI₂ 及び aluminum amalgam を用いたが、反応は全く進行しなかった。

Table 4. 脱スルフィニル化反応の条件検討



entry	reagent (eq)	solvent	temp (°C)	time (h)	er (<i>R:S</i>) ^a	yield (%) ^b
1	BuLi (4.0)	THF	-78	0.5	80:20	4
2	BuLi (5.0)	THF	-78	1	72:28	9
	HMPA (5.5)					
3	SmI ₂ (6.0)	THF	rt to 50	120	–	0
4	SmI ₂ (5.0)	THF	-20	1.5	–	0
	HMPA (5.0)					
5	Al(Hg)	THF-H ₂ O	0	12	–	0

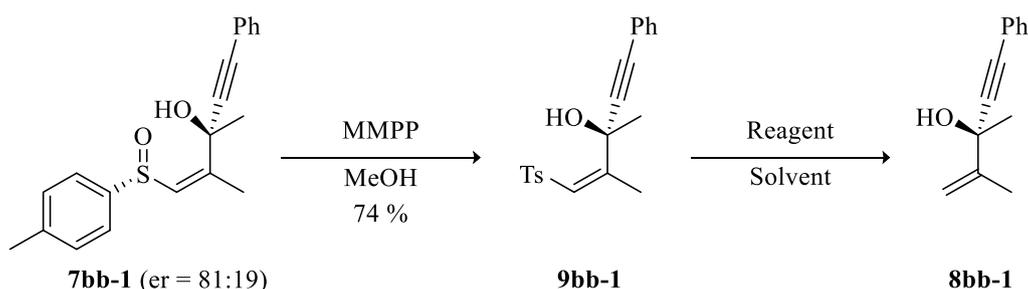
^a Determined by HPLC analysis.

^b Isolated yield.

上記検討では望ましい結果は得られなかったものの、元来スルホキシドは一部の転位反応などの特殊な例を除きそれ自体が脱離する事は非常に稀な置換基である。そこで化学変換なしでの脱離は困難と判断し、基質のスルホキシド残基を MMPP 酸化しスルホンとしたのち、脱離させる戦略を試みた。

スルホキシドと異なりスルホン基は脱離基として認識される事が多く、特に C-S 結合の切断においても汎用的な手法があるとまではいかないものの、スルホキシドよりは多くの例が存在する。そこで、基質を MMPP 酸化してスルホンとしたのち、種々の還元剤を用いた脱スルホニル化反応の検討を行った (Table 5)。はじめに sodium amalgam を用いて反応させたところ低収率ながらも目的物を得る事は出来たが、若干のラセミ化が起きてしまった (entry 1)。次に亜ジチオン酸ナトリウムを用いて反応を行ったが、同様にラセミ化が起きる上、収率が大幅に低下した (entry 2)。そこで炭酸水素ナトリウムを添加し、NMP-H₂O 溶媒系で反応を行ったところ、ラセミ化を防ぐことは出来たものの収率は低いままであった (entry 3)。また、塩化水銀(II)と金属 Mg による還元を試みたが、反応は全く進行しなかった (entry 4)。更に、還元系として知られる Mg-MeOH 系を用いて反応を行ったところ、良好な収率で反応が進行し、また化合物のラセミ化も認められなかった (entry 5)。以上の結果より、Mg-MeOH 系を用いる事でラセミ化なしに効率よく脱スルホニル化を行えることが確認された。

Table 5. 脱スルホニル化反応の条件検討



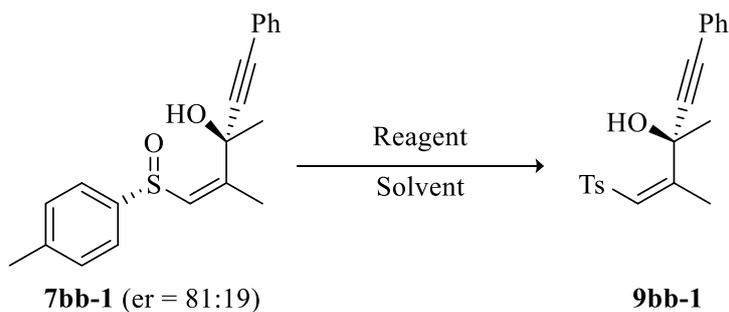
entry	reagent (eq)	solvent	temp (°C)	time (h)	er (R:S) ^a	yield (%) ^b
1	Na(Hg) Na ₂ HPO ₄ (4.0)	MeOH	rt.	2	70:30	28
2	Na ₂ S ₂ O ₄ (3.0)	THF	-78	1	72:28	9
3	Na ₂ S ₂ O ₄ (3.0) NaHCO ₃ (6.0)	NMP-H ₂ O	90	12	81:19	18
4	Mg (6.0) HgCl ₂	EtOH	0 to rt.	4	—	0
5	Mg (50.0)	MeOH	50	24	81:19	95

^a Determined by HPLC analysis.

^b Isolated yield.

前項の検討によりスルホンへの化学変換を介する事で、Mg-MeOH 系による脱硫反応が本基質に対して有用である事が分かった。そこで次に、酸化行程における収率の向上を目的とし、他の酸化反応の検討を行った(Table 6)。その結果、mCPBA 酸化において 98%と非常に高い収率で目的とするスルホンが得られた(entry 2)。

Table 6. Sulfinylpropargylic alcohol に用いる酸化剤の検討



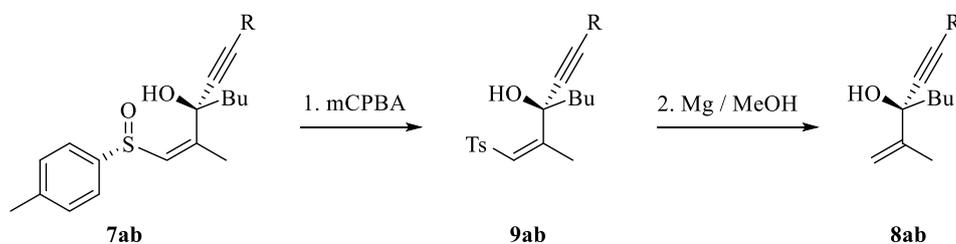
entry	reagent (eq)	solvent	temp (°C)	time (h)	er (R:S) ^a	yield (%) ^b
	AZADOL (1.0*10 ⁻⁴)					
1	KBr (0.1) TBAB (0.1) NaOCl (1.3)	DCM	0 to rt.	2	62:38	33
2	mCPBA (1.0)	DCM	rt.	0.5	79:21	98
3	H ₂ O ₂ (1.5)	CHCl ₃	0	3	70:30	31

^a Determined by HPLC analysis.

^b Isolated yield.

以上の検討により、sulfinylpropargylic alcohol の脱スルフィニル化反応の条件が定まったため、化合物 **2a-e** に対し本反応を適用した(Table 7)。

Table 7. Sulfinylpropargylic alcohol **7ab-1~5** に対する脱スルフィニル化



entry	substrate	R	9 yield (%) ^a	8 yield (%) ^a	total yield	er (<i>R:S</i>) ^b
1	7ab-1 (99:1)	Ph	79	77	61	96:4
2	7ab-2 (98:2)	Bu	90	79	71	92:8
3	7ab-3 (97:3)	TMS	99	70 ^c	69	96:4
4	7ab-4 (99:1)	<i>c</i> Pr	94	94	88	98:2
5	7ab-5 (98:2)	PMP	77	87	67	98:2

^a Isolated yield.

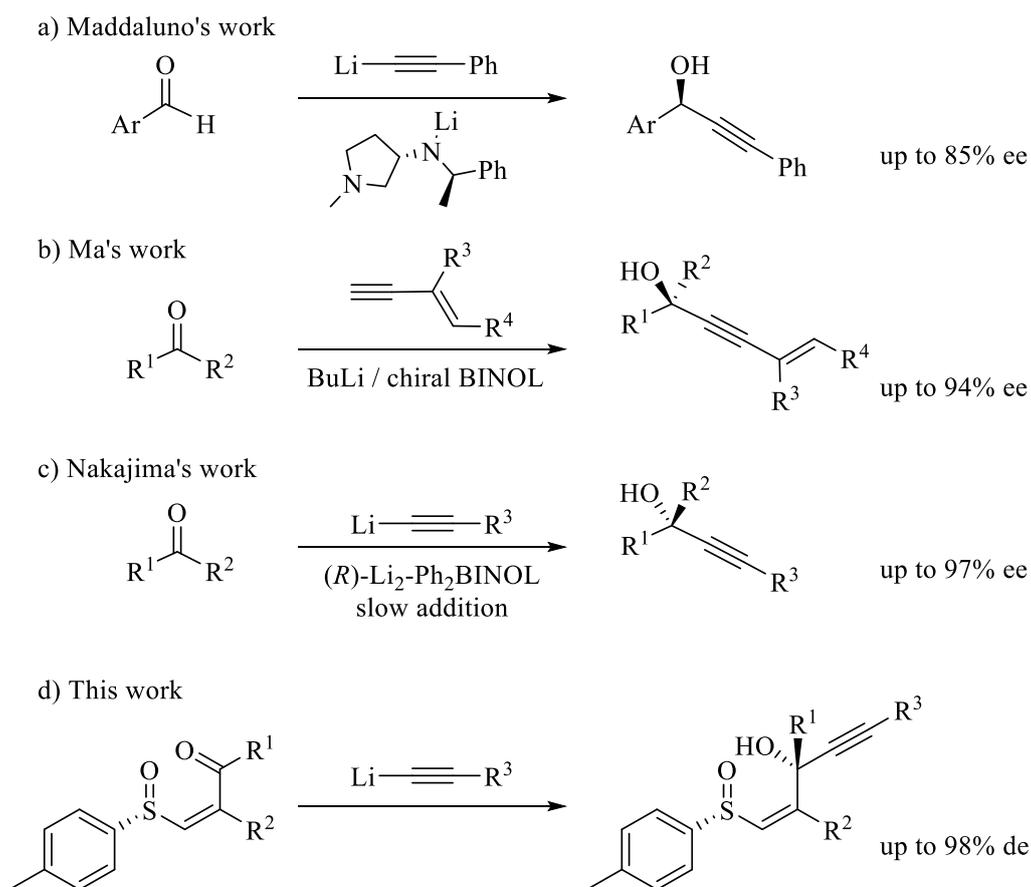
^b Determined by HPLC analysis.

^c Trimethylsilyl group removed during the course of step 2.

総括

当初の想定通り、光学活性な β -sulfinyl enone に対し π 電子を有する lithium acetylide を反応させる事で立体選択的な propargylic alcohol の合成に成功した。本反応では求核剤として調製容易な lithium acetylide を用いているが、本試薬を用いて立体選択的アルキニル化を達成している例は少なく、添加剤もなしとなれば尚更である事から、本反応は不斉アルキニル化においてもかなり簡便な条件で達成されたといえる。そこで、近年報告された lithium acetylide を用いた不斉アルキニル化と比較して本反応を考察する(Scheme 10)。

2015年 Maddaluno らはキラルな 3-aminopyrrolidine 誘導体と lithium phenylacetylide から得た複合体をアリールアルデヒドに反応させる事で不斉アルキニル化を達成している。本例は簡便な手法で単純な構造のキラルプロパルギルアルコールを得られるといった点で優れている。しかしその ee は最高でも 85%と高くなく、また lithium acetylide の末端置換基は Ph しか適用できず、アルキル、シクロプロピル、TMS 等においては立体選択性が非常に低くなってしまふ。さらにその立体選択性及び収率は基質の構造に強い影響を受け、例えばベンズアルデヒドを用いた際には収率 47%、ee は 78%まで低下してしまうといった欠点を有する。¹⁶⁾



Scheme 10. 近年における lithium acetylide を用いた不斉アルキニル化

2014年 Ma らは lithium binaphtholate 触媒を用いた lithium vinylacetylide の不斉アルキニル化を報告した。本反応は簡便な反応条件を満たすと共に、求核剤上の置換基 R⁴ の適用性が広く、ヘテロアリール、アルキル、シクロプロピル等非常に多くの官能基を導入する事ができる。しかし、反応時間が5日と長い上、基質はケトンに限定される。¹⁷⁾

2014年 Nakajima らもまた、lithium binaphtholate を用いる事で立体選択的アルキニル化に成功している。本例は基質となるケトンの官能基許容性も比較的広く、また lithium acetylide 上の置換基も幅広く用いる事が出来るなど非常に優れた不斉アルキニル化である。しかし基質がアルデヒドの場合、立体選択性が大幅に低下してしまう。¹⁸⁾

一方、本反応は立体選択性に関しては既法と比べても十分に高い結果を得る事ができたといえる。ジアステレオ選択的反応ではあるが、最高で 98% de、最低でも 84% de と特筆すべき値を得る事が出来た。β-Sulfinyl enone における置換基の許容性も概ね高く、大半の基質で 90% de を超えている。さらに注目すべき点として、ケトン及びアルデヒドどちらの基質においても高立体選択的に反応が進行する事が挙げられる。これは lithium acetylide を用いた不斉アルキニル化の中でも珍しい事から、本反応の大きな特徴であるといえる。次に求核剤となる lithium acetylide の末端置換基 R³ に関してだが、こちらでもアルキル、アリール、シクロプロピル、そしてシリル系保護基すべてにおいて高い立体選択性を保持する事からその許容性は比較的広いと考えられる。電子求引性基を含む置換基を有する場合のみ収率が僅かに低下してしまうが、それでも高い立体選択性は保持される。

以上の結果より、不斉アルキニル化の部分に着目すれば近年の同様の報告と比較しても十分な結果が得られたと考えられる。

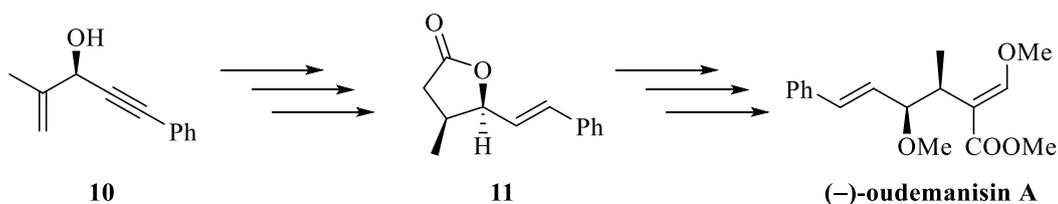
本不斉アルキニル化で得られる光学活性 sulfinyl propargyl alcohol の絶対配置は、過去に当研究室で報告されたβ-sulfinyl enone の不斉アリール化における絶対配置と同様の結果であった。その事から、本反応においても s-シス型の配座を形成した基質のカルボニル酸素とスルホキシド酸素が lithium acetylide 上のリチウムイオンに配位し、更に求核剤と 4-tolyl 基のπ電子のπ-π相互作用が遷移状態における不斉空間の構築を促進する事で高い立体選択性が発現したものと推測される。そして、各検討における一部の結果、具体的には反応温度や置換基 R¹ の立体障害の影響などは、本推定反応機構を更に支持するものとなっている。

また、得られた光学活性な sulfinylpropargylic alcohol からのスルホキシド残基の脱離は mCPBA でスルホンへと酸化したのち、Mg-MeOH 系を用いる事で達成された。不斉補助基として用いられるスルホキシドは多くの場合最終的に脱離させる必要があるが、他の補助基と異なりキラルスルホキシドに関してはその確実な脱離手法は未だ見出されておらず、MeLi-tBuLi 複合体や¹⁹⁾ amalgam 合金等、^{8c)} 危険性や環境毒性を有する試薬を用いる事が多い。BuLi を用いた脱離も用いられてはいるが、この手法では一般的に副反応が進行しやすく、収率も低い。²⁰⁾ 一方、今回適用した手法は温和な条件で進行し、収率も良好であり、ラセミ化も起こらない等、既存の手法を大幅に改善した条件を見出す事が出来た。

本反応の問題点として、基質が光学活性β-sulfinyl enone である事に由来する基質許容性の

低さ及び基質合成に多段階を要することが挙げられる。具体的には、基質合成の 1 段階目である *l*-menthyl (Ss)-4-toluenesulfinate に対する ethynylmagnesium bromide の置換反応の段階、そして最終的な DMP による酸化反応の段階である。前者には 2 つの問題があり、第一に Andersen キラルスルホキシド合成で知られる *l*-menthyl (Ss)-4-toluenesulfinate は様々なキラルスルホキシド化合物の合成に適用可能な優れた基質であるが、その際の副生成物として *l*-menthol を生じてしまう点、第二に ethynylmagnesium bromide による置換反応が起きた後、生成した目的物に対して過剰の試薬が Michael 付加反応を起こし、単離の難しい enyne 化合物を形成してしまう点が挙げられる。これらの問題により本反応の収率は低く、カラムクロマトグラフィーによる精製が必須となってしまうため大量スケールでの合成を困難なものにしており、基質合成の初期段階としてこれらの問題を解決するためには 4-tolyl ethynyl sulfide の不斉酸化により目的とする化合物を合成するのが望ましい。また、DMP 酸化に関しても同様に、副生成物として 2-iodobenzoic acid を形成してしまう事から大量合成には向いていない。この 2 点を改善する事が適えば、 β -sulfinyl enone の価値をより向上させ、それを基質とする多くの不斉反応の有用性を大幅に向上させる事が出来ると考える。

本不斉アルキニル化によって得られる vinyl propargylic alcohol は様々な生理活性物質の合成への応用が期待される。例として、2017 年に Zhong らによって報告された抗真菌作用や抗マalaria作用を有するマッシュルーム由来の天然物(-)-oudemanisin A の合成が挙げられる(Scheme 11)。²¹⁾ 本報告では、合成の初期段階において化合物 **10** が用いられているが、この化合物は今回検討した不斉アルキニル化によって合成可能である上、我々が用いた様々な基質を出発物質とする事で種々の置換基を有する(-)-oudemanisin A 類縁体も合成できると思われる。



Scheme 11. Zhong らによる(-)-oudemammnisin A の合成

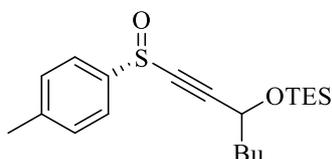
実験の部

General information

All reagents and solvents were as supplied commercially. Requiring dry condition reaction it was performed with apparatus that has dried by heat gun under reduced pressure followed by cooled under argon. And solvent was utilized dry solvent. Analytical TLC was carried out on Merck Silica gel 60 F₂₅₄ plates with detection by UV light, anisaldehyde stain solution. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded a JEOL JNM-LA 600FT (600 MHz for ¹H and 150 MHz for ¹³C) spectrometer using CDCl₃ as solvent and TMS as internal standard. Coupling constants (*J*) are reported in hertz (Hz). Low-resolution mass spectra (LRMS) and high-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a JEOL JMS-GCMATE spectrometer under Electron impact (EI) and Fast Atom Bombardment (FAB) mode and a Waters Xevo G2-QToF spectrometer under Electro Spray Ionization (ESI) mode. Infrared (IR) spectra were recorded on a FT/IR-4100 spectrometer and absorbance bands are reported in wavenumber (cm⁻¹). High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Waters 600 systems. X-Ray crystallography were recorded a Bruker ApexII Ultra (Cu). Melting points are uncorrected. Optical rotations were recorded on JASCO P-1030 polarimeter at 25°C.

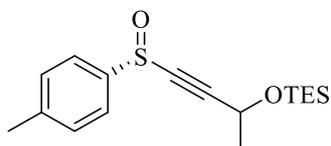
General procedure for the synthesis of β -sulfinyl enone and enal as a reaction substrate

(3*RS*, *RS*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)hept-1-yne **1a**



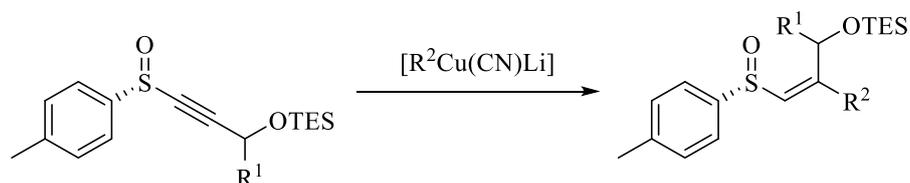
To a 3.8 M solution of EtMgBr in Et₂O (17.0 mmol, 4.5 mL) was quickly added 6.7 mL of 3-(triethylsilyloxy)-1-heptyne at room temperature under argon. After stirring for 1h, the reaction mixture was diluted with 10 mL of toluene, and to be added the solution of *l*-menthyl (-)-(*S*)-4-toluenesulfinate in toluene (2.50 g, 33 mL) at -78 °C, stirred for a period of 1h. Then the reaction mixture was warmed to 0 °C and stirring for 15 min before being quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography twiced (eluent: hexane/EtOAc = 4: 1, then hexane/EtOAc/DCM = 20: 1: 1) to afford a diastereomeric mixture of (3*RS*, *RS*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)hept-1-yne **1a** as a pale yellow oil (2.31 g, yield: 75%).

(3*RS*,*Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)but-1-yne **1b**



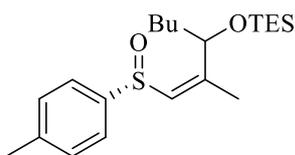
To a 3.8 M solution of EtMgBr in Et₂O (20.4 mmol, 5.4 mL) was quickly added 6.7 mL of 3-(triethylsilyloxy)-1-heptyne at room temperature under argon. After stirring for 1h, the reaction mixture was diluted with 15 mL of toluene, and to be added the solution of *l*-menthyl (-)-(*S*)-4-toluenesulfinate in toluene (3.0 g, 36 mL) at -78 °C, stirred for a period of 1h. Then the reaction mixture was warmed to 0 °C and stirring for 15 min before being quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/EtOAc/DCM = 12: 6: 1) to afford a diastereomeric mixture of (3*RS*,*Ss*)-1-(4-Tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)-1-butyne **1b** as a light yellow oil (2.28 g, yield: 69%).

Alkenyl sulfoxide **2**



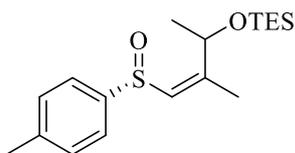
To a suspension of CuCN (3.0 equiv) in THF (20 mL / mmol of sulfoxide) was added organolithium reagent (3.0 equiv) at -78°C and stirred for 1h. Then a 0.2 M solution of substrate alkynyl sulfoxide in THF was added to the above mixture at -78°C . After stirring 1h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford alkenyl sulfoxide **2**.

(Z)-(3*RS*,*RS*)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)hept-1-ene **2ab**



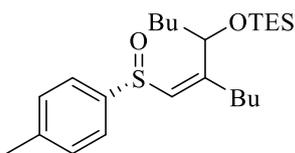
2.61 g of **1a**, Yield 73% (1.99 g). A 1.10 M solution of MeLi in Et₂O was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 4: 1.

(Z)-(3*RS*,*RS*)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)but-1-ene **2bb**



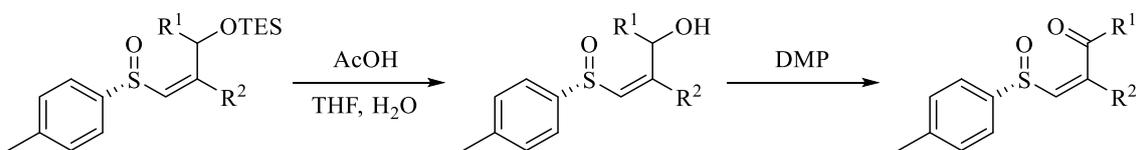
2.28 g of **1b**, Yield 51%. A 1.16 M solution of MeLi in Et₂O was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 4: 1.

(Z)-(3*RS*,*RS*)-2-Butyl-1-(4-tolylsulfinyl)-3-(triethylsilyloxy)hept-1-ene **2aa**



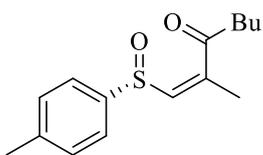
2.43 g of **1a**, Yield 46%. A 1.57 M solution of BuLi in hexane was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 4: 1.

β -Sulfinyl enone **4**



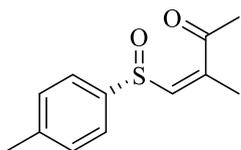
A 0.1 M solution of alkenyl sulfoxide **2** in 6: 1: 3 mixture of AcOH, THF and water was stirred for 45 min at room temperature. Then the reaction mixture was cooled and quenched with solid $NaHCO_3$. The product was extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM adjust a 0.04 M solution. $NaHCO_3$ (5.0 equiv) and DMP (1.3 equiv) was added to the above solution in order and stirred for 30 min. Then the reaction mixture was extracted with DCM, washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford target β -sulfinyl enone **4**.

(Z)-(R_s)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)-1-hepten-3-one **4ab**



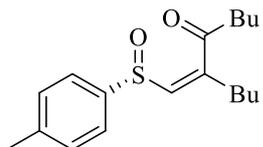
1.99 g of **2ab**, 2 steps yield 86% (1.19 g). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt = 4: 1.

(Z)-(R_s)-3-Methyl-4-(4-tolylsulfinyl)-4-buten-2-one **4bb**



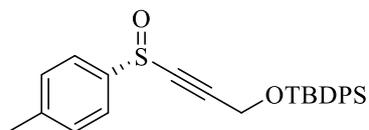
1.23 g of **2bb**, 2 steps yield 65% (529 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt = 4: 1.

(Z)-(R_s)-6-(4-Tolylsulfinylmethylidene)decane-5-one **4aa**



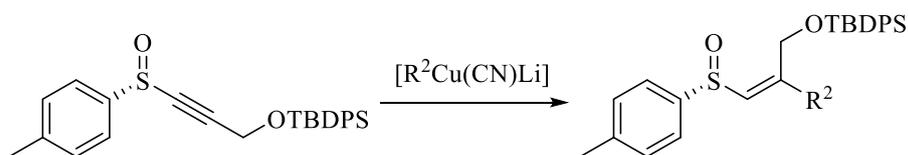
1.00 g of **2aa**, 2 steps yield 83% (605 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt = 8: 1

(*Ss*)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-yne **5**



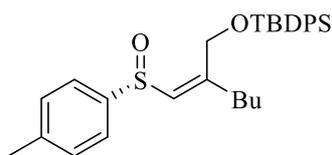
To a 3.8 M solution of EtMgBr in Et₂O (34.0 mmol, 9.0 mL) was quickly added 12.0 g of 3-(*t*-butyldiphenylsilyloxy)prop-1-yne at room temperature under argon. After stirring for 1h, the reaction mixture was diluted with 18 mL of DCM. Then, the above mixture was added to the solution of *l*-menthyl (-)-(*S*)-4-toluenesulfinate in toluene (5.0 g, 50 mL) at -78 °C, and stirred. After stirring 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography twiced (eluent: hexane/DCM/EtOAc = 12: 6: 1, then hexane/EtOAc = 6: 1) to afford a (*Ss*)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-yne **5** as a pale yellow oil (2.31 g, yield: 75%).

Alkenylsulfoxide **6**



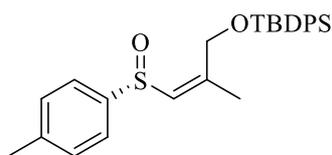
To a suspension of CuCN (3.0 equiv) in THF (20 mL / mmol of sulfoxide) was added organolithium reagent (3.0 equiv) at -78°C and stirred for 1h. Then a 0.2 M solution of substrate alkynyl sulfoxide **5** in THF was added to the above mixture at -78°C . After stirring 1h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , extracted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford alkenyl sulfoxide **6**.

(Z)-(Rs)-2-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hex-1-ene **6a**



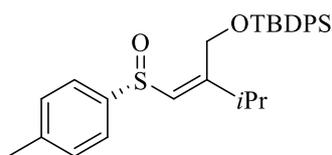
3.80 g of **5**, Yield 73% (3.10 g). A 1.60 M solution of BuLi in hexane was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 4: 1.

(Z)-(Rs)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)prop-1-ene **6b**



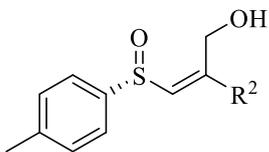
2.28 g of **5**, Yield 94% (2.22 g). A 1.16 M solution of MeLi in Et_2O was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 2: 1.

(Z)-(Rs)-2-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)methyl-3-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)but-1-ene **6c**



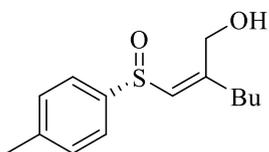
2.0 g of **5**, Yield 80% (1.76 g). A 1.3 M solution of *i*PrMgCl-LiCl in THF was used. Eluent of column chromatography: hexane/EtOAc = 8: 1.

(*Z*)- β -Sulfinyl alcohol **3d**



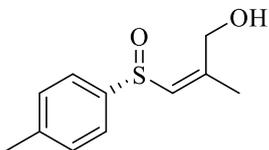
To a 0.25 M solution of alkenyl sulfoxide **6** in THF was added a 1.0 M solution of TBAF in THF (1.3 equiv) at room temperature and stirred for 3 min. Then the reaction mixture was extracted with AcOEt, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford β -sulfinyl alcohol **3d**.

(*Z*)-(*Rs*)-2-(4-tolylsulfinyl)methylidenehexanol **3da**



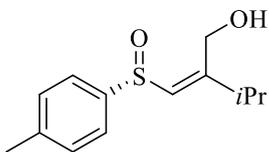
2.95 g of **6a**, Yield 93% (1041 g). Eluent of column chromatography: hexane/AcOEt = 1: 1.

(*Z*)-(*Rs*)-2-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-ol **3db**



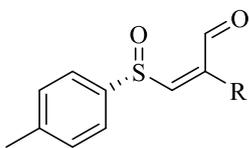
3.72 g of **6b**, Yield 88% (1.54 g). Eluent of column chromatography: hexane/AcOEt = 1: 1.

(*Z*)-(*Rs*)-3-Methyl-2-(4-tolylsulfinyl)methylidenebutanol **3dc**



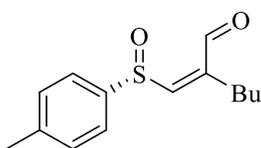
1.76 g of **6c**, Yield 56% (494 mg). Eluent of column chromatography: hexane/AcOEt = 1: 1.

(Z)- β -Sulfinyl enal **4d**



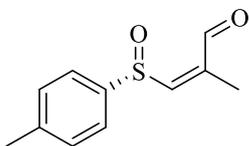
To a 0.04 M solution of **3d** was added NaHCO₃ (5.0 equiv) and DMP (1.3 equiv) in order and stirred for 30 min. Then the reaction mixture was extracted with DCM, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford target β -sulfinyl enal **4d**.

(Z)-(R_s)-2-(4-Tolylsulfinyl)methylidenehexanal **4da**



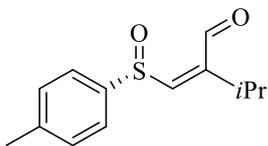
1.06 g of **3da**, Yield 91% (0.96 g). Eluent of column chromatography: hexane/AcOEt = 1: 1.

(Z)-(R_s)-2-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-enal **4db**



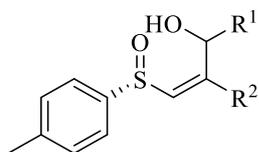
534 mg of **3db**, Yield 95% (507 g). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt = 2: 1.

(Z)-(R_s)-3-Methyl-2-(4-tolylsulfinyl)methylidenebutanal **4dc**



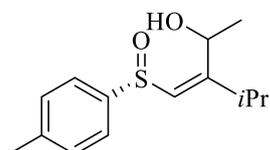
494 mg of **3dc**. Yield 96% (470 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt = 1: 1

(Z)- β -Sulfinyl allyl alcohol **3**



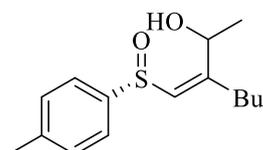
To a 0.1 M solution of **4d** in THF R^1MgI was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 30 min. Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford target (Z)- β -Sulfinyl allyl alcohol **3** as a diastereomeric mixture.

(Z)-(Rs)-4-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl)methylidenepentan-2-ol **3bc**



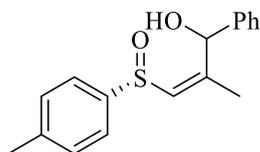
5.0 mL of 0.1 M solution of **4dc** in THF was used, Yield 61% (77 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt =3: 1.

(Z)-(Rs)-3-(4-Tolylsulfinyl)methylideneheptan-2-ol **3ba**



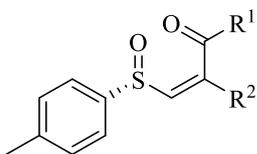
606 mg of **4da**, Yield 71% (459 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt =1: 1

(Z)-(Rs)-2-Methyl-1-phenyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-ol **4eb**



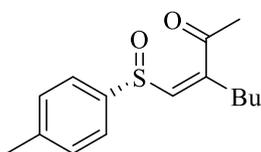
445 mg of **4eb**, Yield 76% (465 mg). Eluent of column chromatography: hexane/AcOEt =1: 1.

(Z)- β -Sulfinyl enone **4**



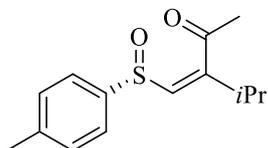
To a 0.04 M solution of **3** was added NaHCO₃ (5.0 equiv) and DMP (1.3 equiv) in order and stirred for 30 min. Then the reaction mixture was extracted with DCM, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to afford target β -sulfinyl enone **4**.

(Z)-(Rs)-3-(4-Tolylsulfinyl)methylideneheptan-2-one **4ba**



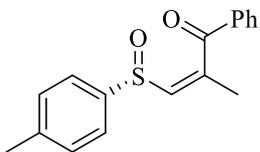
459 mg of **3ba**, Yield 84% (380 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt =2: 1.

(Z)-(Rs)-4-Methyl-3-(4-tolylsulfinyl)methylidenepentan-2-one **4bc**



77 mg of **3bc**, Yield 85% (65 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt =1: 1.

(Z)-(Rs)-2-Methyl-1-phenyl-3-(4-tolylsulfinyl)prop-2-en-1-one **4eb**

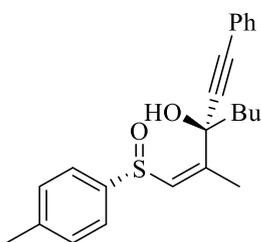


465 mg of **3eb**, Yield 82% (378 mg). Eluent of column chromatography: DCM/AcOEt =4: 1.

General procedure for addition of lithium acetylide to β -sulfinyl enone and spectroscopic data

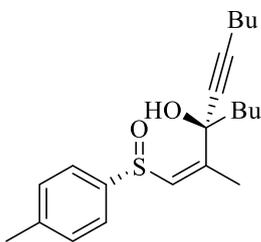
To a solution of β -sulfinyl enone **4** (1.0 equiv, in 0.1 M THF solution) was added a solution of lithium acetylide (prepared from alkyne and BuLi solution in hexane, 1.0 equiv, 1.0 M THF solution) at -78 °C under argon and the mixture was stirred for 30 min. After stirring, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution NH_4Cl , extracted with AcOEt. The organic layer were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography to afford the corresponding sulfinyl propargylic alcohol **7**.

(*Z*)-(3*R*, *R*_S)-2-Methyl-3-(2-phenyletynyl)-1-(4-tolylsulfonyl)hept-1-en-3-ol (**7ab-1**, Table 2, entry 1)



Substrate 64.2 mg of **4ab**, Yield 75 % (66.2 mg). White solid, mp 85-86 °C; R_f = 0.31 (hexane / ethyl acetate = 1 : 1); $[\alpha]_D$: -343° (c = 0.73, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.33 (m, 3H), 1.39-1.57 (m, 2H), 1.78-1.17 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.05-4.13 (bro s, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J = 9.4 Hz), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 21.5, 22.3, 22.8, 26.1, 41.8, 74.4, 86.1, 90.5, 122.4, 125.2, 128.5, 128.8, 129.9, 131.9, 134.5, 141.1, 142.7, 150.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3254, 2956, 2223, 1711, 1490, 1004, 758; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.1551; found: 389.1551; LRMS (ESI^+): 389.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

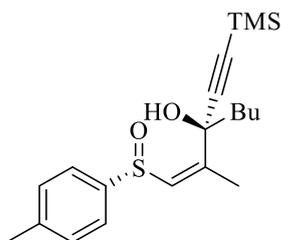
(*Z*)-(5*R*, *R*_S)-5-[1-Metyl-2-(4-tolylsulfinyl)vinyl]undec-6-yn-5-ol (**7ab-2**, Table 2, entry 2)



Substrate 69.8 mg of **4ab**, Yield 78 % (71.7 mg). Colorless oil; R_f = 0.36 (hexane / ethyl acetate = 1 : 1); $[\alpha]_D$: -280° (c = 1.25, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.91 (m, 6H), 1.26-1.49 (m, 8H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.19 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.39 (s, 3H), 3.65 (bro s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.3 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 14.2, 18.6, 21.5, 22.1, 22.8, 26.0, 30.6, 41.8, 74.1, 81.7, 86.9, 125.19, 129.8, 134.0, 140.9, 142.9, 150.9;

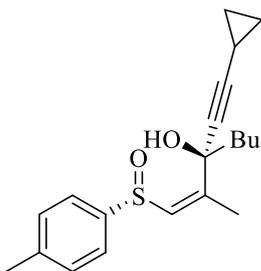
IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3255, 2956, 2233, 1462, 1004, 806; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₁H₃₀O₂NaS [M+Na]⁺: 369.1864; found: 369.1863; LRMS (ESI⁺): 369.2 [M+Na]⁺

(Z)-(3*R*, *Rs*)-2-Methyl-3-trimethylsilylethynyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol (**7ab-3**, Table 2, entry 3)



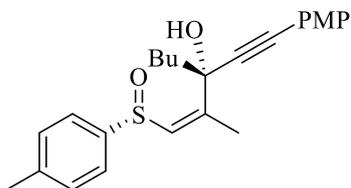
Substrate 106.4 mg of **4ab**, Yield 89 % (130.3 mg). White solid, mp 99–100 °C; R_f = 0.44 (hexane / ethyl acetate = 1 : 1); $[\alpha]_D$: -270° (c = 0.94, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.16 (s, 9H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.45-1.46 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.0, 21.4, 22.1, 22.7, 25.8, 41.5, 60.5, 74.1, 90.6, 106.6, 125.1, 129.8, 134.4, 140.9, 142.6, 149.9; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3158, 2957, 2869, 2168, 1440, 1251, 1006, 842; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₀H₃₀O₂NaSiS [M+Na]⁺: 385.1633; found: 385.1634; LRMS (ESI⁺): 385.2 [M+Na]⁺

(Z)-(3*R*, *Rs*)-3-Cyclopropylethynyl-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol (**7ab-4**, Table 2, entry 4)



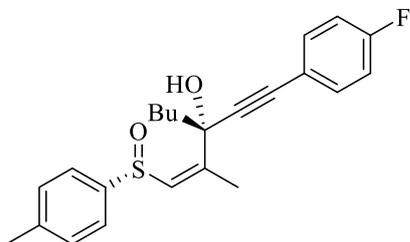
Substrate 87.3 mg of **4ab**, Yield 92 % (92.8 mg). White solid, mp 77 °C; R_f = 0.29 (dichloromethane / ethyl acetate = 4 : 1); $[\alpha]_D$: -221° (c = 1.19, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.65-0.68 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.21-1.45 (m, 5H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 3.8 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 8.33, 8.39, 14.2, 21.5, 22.2, 22.8, 26.0, 41.2, 74.0, 76.8, 90.0, 125.2, 129.9, 134.1, 141.0, 142.9, 150.8; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3256, 2956, 2235, 1597, 1439, 1003, 755; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₀H₂₆O₂NaS [M+Na]⁺: 353.1551; found: 353.1552; LRMS (ESI⁺): 353.2 [M+Na]⁺

(Z)-(3*R*, *R**s*)-3-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol (**7ab-5**, Table 2, entry 5)



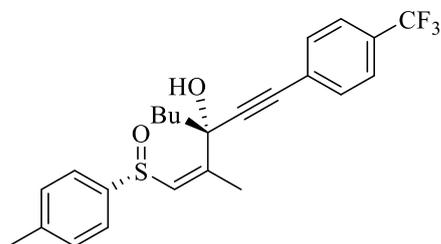
Substrate 111.3 mg of **4ab**, Yield 72 % (110.6 mg). Yellow oil; $R_f = 0.17$ (dichloromethane / ethyl acetate = 4 : 1); $[\alpha]_D : -320^\circ$ ($c = 0.66$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.32-1.56 (m, 4H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 14.4$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.64 (d, 2, $J = 8.2$ Hz), $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 21.5, 22.3, 22.8, 26.1, 41.8, 55.5, 74.4, 86.1, 89.2, 114.1, 114.4, 125.2, 129.9, 133.4, 134.4, 141.1, 142.8, 150.4, 160.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3272, 2951, 2224, 1510, 1249, 999, 832; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 419.1657; found: 419.1656; LRMS (ESI⁺): 419.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(3*R*, *R**s*)-3-[(4-Fluorophenyl)ethynyl]-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol (**7ab-6**, Table 2, entry 6)



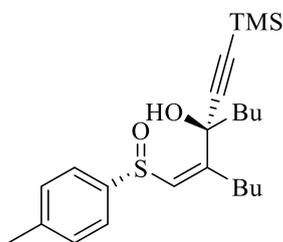
Substrate 128.5 mg of **4ab**, Yield 56 % (105.4 mg). Yellow oil; $R_f = 0.31$ (dichloromethane / ethyl acetate = 4 : 1); $[\alpha]_D : -192^\circ$ ($c = 2.08$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.35-1.39 (m, 2H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.01 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 21.6, 22.4, 22.8, 26.1, 41.7, 74.4, 85.1, 90.1, 115.8, 115.9, 125.2, 130.0, 133.8, 134.4, 141.3, 142.5, 150.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3242, 2957, 1506, 1006, 756; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{FNaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.1457; found: 407.1456; LRMS (ESI⁺): 407.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(3*R*, *R*_s)-3-[4-Trifluoromethylphenyl]ethynyl]-2-methyl-1-(4-tolylsulfinyl)hept-1-en-3-ol
(**7ab-7**, Table 2, entry 7)



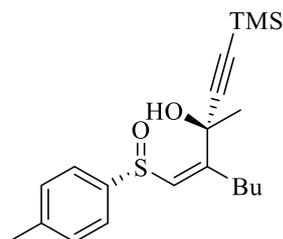
Substrate 103.0 mg of **4ab**, Yield 58 % (98.0 mg). White solid, mp: 98 °C; *R*_f = 0.41 (dichloromethane / ethyl acetate = 4 : 1); [α]_D : -269° (*c* = 1.25, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.85-2.06 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.29 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.2, 21.5, 22.3, 22.8, 26.1, 41.7, 74.2, 84.5, 93.1, 125.4, 125.4, 126.3, 130.0, 132.1, 134.5, 141.3, 142.4, 150.2; IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹ 3408, 2956, 2871, 1673, 1323, 1187, 812; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₄H₂₅O₂F₃NaS [M+Na]⁺: 457.1425; found: 457.1425; LRMS (ESI⁺): 457.1 [M+Na]⁺

(Z)-(5*R*, *R*_s)-5-Trimethylsilylethynyl-6-(4-tolylsulfinyl)methylidenedecan-5-ol (**7aa-3**, Table 3, entry 2)



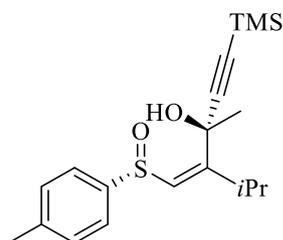
Substrate 91.2 mg of **4aa**, Yield 73 % (87.6 mg). Yellow oil; *R*_f = 0.32 (hexane / ethyl acetate = 2 : 1); [α]_D : -113° (*c* = 0.88, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.15 (s, 9H), 0.89 (t, 6H, *J* = 7.6 Hz), 1.24-1.57 (m, 8H), 1.69-1.85 (m, 2H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.0, 14.2, 21.6, 22.7, 22.8, 26.1, 26.4, 31.1, 31.3, 34.1, 42.1, 74.7, 90.8, 106.7, 125.4, 129.9, 133.6, 141.1, 142.9, 154.7, 154.7; IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹ 3252, 2957, 2164, 1465, 1250, 1009, 844; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₃H₃₆O₂NaSiS [M+Na]⁺: 427.2103; found: 427.2105; LRMS (ESI⁺): 427.2 [M+Na]⁺

(Z)-(3*R*, *R*_s)-3-Methyl-1-trimethylsilyl-4-(4-tolylsulfinyl)methylideneoct-1-yn-3-ol (**7ba-3**, Table 3, entry 3)



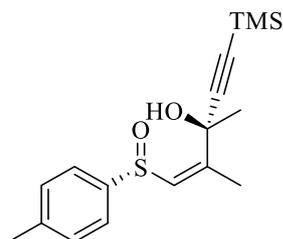
Substrate 111.3 mg of **4ba**, Yield 73 % (110.6 mg). Clear oil; $R_f = 0.23$ (hexane / ethyl acetate = 2 : 1); $[\alpha]_D : -116^\circ$ ($c = 0.88$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.15 (d, 9H, $J = 2.1$ Hz), 0.88 (td, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.32 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.61 (d, 3H, $J = 2.1$ Hz), 2.16-2.39 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.75 (s, 0.6H), 3.82 (s, 0.4H), 5.87 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 21.6, 22.7, 30.8, 31.2, 31.3, 34.4, 71.6, 90.0, 107.2, 125.2, 130.0, 132.9, 141.2, 142.5, 155.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3247, 2958, 2169, 1712, 1250, 1009, 845; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385.1633; found: 385.1637; LRMS (ESI⁺): 385.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(3R, Rs)-3,5-Dimethyl-1-(4-tolylsulfinyl)methylidenehex-1-yn-3-ol (**7bc-3**, Table 3 entry 4)



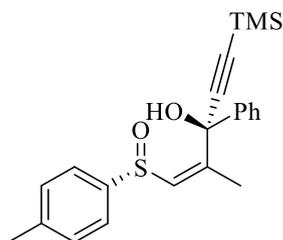
Substrate 58.3 mg of **4bc**, Yield 67 % (54.1 mg). White solid, mp 116 °C; $R_f = 0.46$ (hexane / 2-propanol = 9 : 1); $[\alpha]_D : -95^\circ$ ($c = 2.75$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.16 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, $J = 8.2$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.54 (d, 3H, $J = 4.1$ Hz), 2.39 (s, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 3.53 (s, 0.7H), 3.70 (s, 0.3H), 5.92 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 23.9, 24.6, 39.9, 32.1, 72.3, 89.5, 107.0, 125.3, 130.0, 132.5, 141.1, 143.0, 161.2; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3857, 3162, 1462, 1174, 844; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 371.1477; found: 371.1478; LRMS (ESI⁺): 371.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(3R, Rs)-2,3-Dimethyl-1-(4-tolylsulfinyl)-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-4-yn-3-ol (**7bb-3**, Table 3, entry 5)



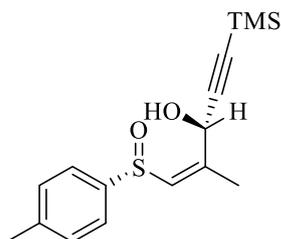
Substrate 47.2 mg of **4bb**, Yield 71 % (68.0 mg). White solid, mp 104-105 °C; R_f = 0.32 (hexane / ethyl acetate = 1 : 1); $[\alpha]_D$: -141° (c = 2.97, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.90-4.10 (bro s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 7.6 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 22.2, 30.2, 71.3, 90.0, 107.0, 125.1, 130.0, 133.6, 133.6, 141.1, 142.4, 150.5; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3132, 2787, 2165, 1446, 1248, 1029, 842; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1164; found: 343.1165; LRMS (ESI⁺): 343.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*Z*)-(3*R*, *R*_S)-2-Methyl-3-phenyl-1-(4-tolylsulfinyl)-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-4-yn-3-ol (**7eb-3**, Table 3, entry 6)



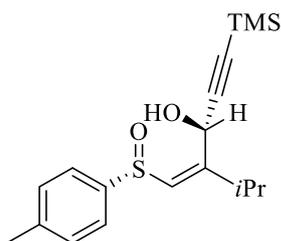
Substrate 43.8 mg of **4eb**, Yield 79 % (46.6 mg). White solid, mp 141 °C, R_f = 0.39 (dichloromethane / ethyl acetate = 4 : 1); $[\alpha]_D$: -22° (c = 2.15, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.24 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.02 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, J = 8.3); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 22.3, 76.7, 94.0, 104.5, 125.2, 126.6, 128.7, 128.8, 129.9, 130.1, 135.3, 141.3, 141.6, 143.0, 148.5; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3167, 2170, 1628, 1251, 998, 859; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 405.1320; found: 405.1320; LRMS (ESI⁺): 405.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*Z*)-(3*R*, *R*_S)-2-Methyl-1-(4-tolylsulfinyl)-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-4-yn-3-ol (**7db-3**, Table 3, entry 10)



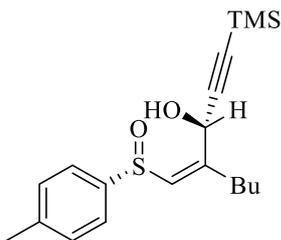
Substrate 54.8 mg of **4db**, Yield 72 % (57.8 mg). White solid, mp 150-152 °C, $R_f = 0.27$ (hexane / ethyl acetate = 1 : 1); $[\alpha]_D : -69^\circ$ ($c = 0.65$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.20 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.69 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 5.96-5.98 (m, 2H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 18.1, 21.6, 41.5, 90.9, 103.4, 124.2, 130.2, 132.3, 140.2, 141.4, 150.1; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3244, 2963, 2177, 1440, 1252, 1028, 845; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.1007; found: 329.1009; LRMS (ESI^+): 329.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*Z*)-(3*R*, *R*_S)-5-Methyl-1-trimethylsilyl-3-(4-tolylsulfinyl)hex-1-yn-3-ol (**7dc-3**, Table 3 entry 11)



Substrate 398.8 mg of **4dc**, Yield 67 % (373.1 mg). White solid, mp 134-135 °C, $R_f = 0.23$ (hexane / ethyl acetate = 2 : 1); $[\alpha]_D : -65^\circ$ ($c = 1.15$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.19 (s, 9H), 1.12 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.14 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.85 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.90 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.01 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 22.8, 23.9, 30.2, 61.8, 91.6, 104.0, 124.5, 130.1, 131.8, 140.7, 141.3, 159.3; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3789, 3659, 3302, 2963, 2177, 1463, 1251, 842; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.1320; found: 357.1323; LRMS (ESI^+): 357.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*Z*)-(3*R*, *R*_S)-1-Trimethylsilyl-4-(4-tolylsulfinyl)methylideneoct-1-yn-3-ol (**7da-3**, Table 3 entry 12)

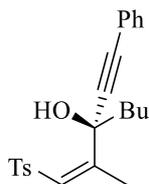


Substrate 597.0 mg of **4da**, Yield 84 % (696.0 mg). White solid, mp 100-101 °C, R_f = 0.33 (hexane / ethyl acetate = 2 : 1); $[\alpha]_D$: -62° (c = 1.00, acetone); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.20 (s, 9H), 0.86-0.89 (m, 3H), 1.29-1.33 (m, 3H), 1.48-1.53 (m, 3H), 2.37-2.44 (m, 5H), 3.77 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 5.98 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.54 (d, 2H, 8.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 21.6, 22.5, 30.1, 31.3, 39.1, 61.8, 91.5, 103.7, 124.4, 130.2, 132.4, 140.7, 141.4, 153.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3338, 2956, 2177, 1441, 1250, 1038, 844; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 371.1477; found: 371.1479; LRMS (ESI⁺): 371.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(c) General procedure for the removal of sulfoxide and spectroscopic data

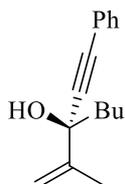
mCPBA (1.0 equiv.) was added to a solution of sulfinyl propargylic alcohol (1.0 equiv.) in dichloromethane (0.04 M) **7** at room temperature and stirred for 30 min. After stirring, the reaction mixture was extracted with chloroform and washed with H₂O, brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography to afford the corresponding sulfonyl propargylic alcohol **9**. To a magnesium turnings (50.0 equiv.) was added a solution of sulfonyl propargylic alcohol **9** (1.0 equiv, 0.05 M solution in dry methanol) under argon. Then, the reaction mixture was stirred, and allowed to 50 °C and stirred until generation of gas was occurring or 1h. After heating, the reaction mixture was cooled to ambient temperature, and stirred for overnight. After overnight, the reaction mixture become the suspension, it was quenched with an excess amount of saturated aqueous NH₄Cl till precipitate was dissolved. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, the combined organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl, H₂O, brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. the crude product was purified flash column chromatography to afford the corresponding propargylic alcohol **8**.

(*Z*)-(*R*)-2-Methyl-3-(2-phenylethynyl)-1-(4-tolylsulfonyl)hept-1-en-3-ol (**9ab-1**, Table 4, entry 1)



Substrate 65.8 mg of **7ab-1**, Yield 79 % (53.9 mg). Clear oil, *R*_f = 0.51 (CHCl₃ 100 %); [α]_D : -63° (*c* = 1.36, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.31-1.49 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.44 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.2, 21.8, 22.8, 25.0, 26.2, 42.0, 74.7, 85.9, 89.1, 122.5, 127.9, 128.1, 128.5, 128.8, 129.9, 131.9, 138.8, 144.6, 159.0; IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹ 3748, 3420, 2957, 2272, 1541, 1282, 1141, 668; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₃H₂₆O₃NaS [M+Na]⁺: 405.1500; found: 405.1500; LRMS (ESI⁺): 405.2 [M+Na]⁺

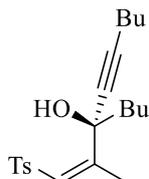
(*S*)-2-Methyl-3-phenylethynylhept-1-en-3-ol (**8ab-1**, Table 4, entry 1)



Substrate 50.1 mg of **9ab-1**, Yield 77 % (19.5 mg). Clear oil, *R*_f = 0.51 (CHCl₃ 100 %); [α]_D : -22° (*c* = 1.95, acetone); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.36-1.49 (m, 4H),

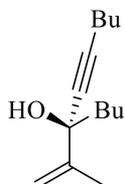
1.80-1.89 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 18.6, 23.0, 26.7, 40.3, 74.5, 85.5, 91.4, 112.1, 123.0, 128.5, 128.5, 131.9, 146.9; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3748, 3445, 2956, 2274, 1650, 1541, 1118, 756; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.1412; found: 251.1415; LRMS (ESI^+): 251.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(R)-5-[1-Methyl-2-(4-tolylsulfonyl)vinyl]undec-6-yn-5-ol (**9ab-2**, Table 4, entry 2)



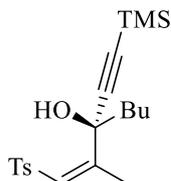
Substrate 194.9 mg of **7ab-2**, Yield 90 % (183.5 mg). Clear oil, $R_f = 0.23$ (hexane / ethyl acetate = 10 : 1); $[\alpha]_{\text{D}} : -65^\circ$ ($c = 2.47$, acetone); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.92 (m, 6H), 1.27-1.52 (m, 8H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.03 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz), 2.22 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.43 (s, 3H), 4.44 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 14.2, 18.6, 21.8, 22.1, 22.8, 25.0, 26.1, 30.7, 42.1, 74.4, 80.3, 86.8, 127.6, 127.8, 129.8, 138.9, 144.4, 159.9; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3427, 2958, 2870, 2233, 1598, 1283, 1142, 812; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385.1813; found: 385.1813; LRMS (ESI^+): 385.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(S)-5-(1-Methyl)vinylundec-6-yn-5-ol (**8ab-2**, Table 4, entry 2)



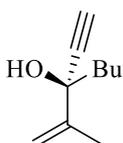
Substrate 183.5 mg of **9ab-2**, Yield 79% (83.7 mg). Clear oil, $R_f = 0.58$ (CHCl_3 100 %); $[\alpha]_{\text{D}} : -16^\circ$ ($c = 1.29$, acetone); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.90-0.94 (m, 6H), 1.31-1.53 (m, 8H), 1.62-1.76 (m, 2H) 1.83 (s, 3H), 1.95 (s, 1H), 2.23 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.89 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 5.29 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 14.3, 18.5, 18.6, 22.2, 23.0, 26.7, 40.4, 74.1, 82.4, 86.0, 111.6, 147.5; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3445, 2957, 2236, 1650, 1457, 904, 669; HRMS (ESI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1725; found: 231.1725; LRMS (ESI^+): 231.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(R)-2-Methyl-3-trimethylsilylethynyl-1-(4-tolylsulfonyl)hept-1-en-3-ol (**9ab-3**, Table 4, entry 3)



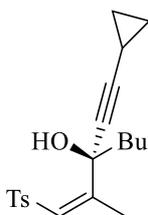
Substrate 326.9 mg of **7ab-3**, Yield 99 % (338.8 mg). Clear oil, $R_f = 0.21$ (hexane / ethyl acetate = 10 : 1); $[\alpha]_D : -38^\circ$ ($c = 1.52$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.16 (s, 9H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.27-1.38 (m, 4H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 21.8, 22.6, 22.7, 25.0, 26.0, 42.0, 74.7, 90.6, 105.1, 127.8, 128.0, 129.8, 138.7, 144.5, 158.8; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3417, 2959, 2871, 2169, 1599, 1284, 1141, 843; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSiS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 401.1583; found: 401.1586; LRMS (ESI⁺): 401.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(S)-3-Ethynyl-2-methylhept-1-en-3-ol (**8ab-3**, Table 4, entry 3)



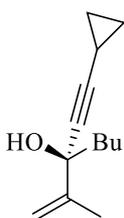
Substrate 54.7 mg of **9ab-3**, Yield 70 % (15.3 mg). Clear oil, $R_f = 0.33$ (CHCl_3 100%); $[\alpha]_D : -12^\circ$ ($c = 0.59$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (t, 3H, $J = 11.4$ Hz), 1.32-1.42 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.33 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 18.3, 22.9, 26.5, 40.1, 73.5, 74.0, 86.1, 112.3, 146.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3748, 2925, 2273, 1699, 1541, 1083, 669; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 152.1201; found: 152.1201; LRMS (ESI⁺): 152.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(R)-3-Cyclopropylethynyl-2-methyl-1-(4-tolylsulfonyl)hept-1-en-3-ol (**9ab-4**, Table 4, entry 4)



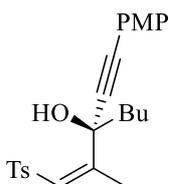
Substrate 141.2 mg of **7ab-4**, Yield 94 % (139.5 mg). Clear oil, $R_f = 0.54$ (CHCl_3 100%); $[\alpha]_D : -82^\circ$ ($c = 1.56$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.68-0.69 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.23-1.36 (m, 5H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.01 (d, 3H $J = 1.3$ Hz), 2.43 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 8.4, 8.5, 14.2, 21.8, 22.8, 24.9, 26.0, 42.1, 74.3, 75.4, 89.7, 127.6, 127.8, 129.8, 138.9, 144.4, 159.7; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3427, 2958, 2870, 2240, 1598, 1283, 1142, 813; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 369.1500; found: 369.1500; LRMS (ESI⁺): 369.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(S)-3-Cyclopropylethynyl-2-methylhept-1-en-3-ol (**8ab-4**, Table 4, entry 4)



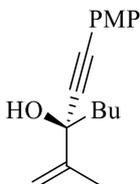
Substrate 76.5 mg of **9ab-4**, Yield 94 % (39.9 mg). Clear oil, $R_f = 0.49$ (CHCl_3 100%); $[\alpha]_D : -21^\circ$ ($c = 2.38$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.66-0.69 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.25-1.38 (m, 5H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 4.88 (t, 1H $J = 2.1$ Hz), 5.25 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 8.5, 8.5, 14.3, 18.5, 22.9, 26.6, 40.4, 74.0, 77.6, 89.0, 111.6, 147.4; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3748, 2956, 2866, 2239, 1651, 1541, 1080, 669; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 215.1412; found: 215.1410; LRMS (ESI⁺): 215.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(Z)-(*R*)- 3-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-1-(4-tolylsulfonyl)hept-1-en-3-ol (**9ab-5**, Table 4, entry 5)



Substrate 148.4 mg of **7ab-5**, Yield 77 % (118.3 mg). Clear oil, $R_f = 0.50$ (Dichloromethane 100%); $[\alpha]_D : -117^\circ$ ($c = 0.83$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.30-1.49 (m, 4H), 1.94-1.99 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.2, 21.8, 22.8, 25.0, 26.2, 42.1, 55.5, 74.7, 85.9, 87.8, 114.1, 114.6, 127.8, 127.9, 129.9, 133.4, 138.8, 144.5, 159.2, 160.0; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3418, 2958, 2224, 1605, 1510, 1141, 835, 580; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 435.1606; found: 435.1606; LRMS (ESI⁺): 435.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)ethynyl-2-methylhept-1-en-3-ol (**8ab-5**, Table 4, entry 5)



Substrate 42.0 mg of **9ab-5**, Yield 87 % (22.5 mg). Clear oil, $R_f = 0.40$ (Chloroform 100%); $[\alpha]_D : -22^\circ$ ($c = 0.11$, acetone); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.35-1.48 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.3, 18.6, 23.0, 26.7, 40.4, 55.5,

74.5, 85.3, 90.0, 112.0, 114.1, 115.1, 133.3, 147.1, 159.8; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3440, 2927, 2223, 1726, 1511, 1249, 1034, 832; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na]⁺: 281.1517; found: 281.1518; LRMS (ESI⁺): 281.2 [M+Na]⁺

参考文献

- (1) Knoche, B.; Blaschke, G. *J. Chromat. A*, **1994**, 666, 235.
- (2) Andersson, T.; Hassan-Alin, M.; Hasselgren, G.; Röhss, K.; Weidolf, L. *Clinical Pharmacokinetics* **2001**, 40, 411.
- (3) Takaya, H.; Ohta, T.; Inoue, S.; Tokunaga, M.; Kimura, M.; Noyori, R. *Org. Synth. Coll. Vol. IX* **1998**, 169.
- (4) (a) Laleu, B.; Machado, S. M.; Lacour, J. *Chem. Commun.* **2006**, 2786. (b) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9077.
- (5) (a) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173. (b) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
- (6) (a) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047. (b) Nakamura, S.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1758. (c) Carretero, J. C.; García Rumao, J. L.; Martín Cabrejas, L. M.; *Tetrahedron Asym.* **1997**, 8, 409. (d) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Teresa Peromnggo, M. *J. Org. Lett.* **2003**, 68, 10013. (e) Rodoríguez Rivero, M.; De La Rosa, C. J.; Carretero, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992.
- (7) (a) Motohashi, M.; Yasukawa, K.; Takido, M.; Akihisa, T.; Takagi, T.; Nishioka, R.; Tokutake, N. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4467. (b) Carreño, C. M.; Ribagorda, M.; Somoza, Á.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2755. (c) Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, T. -R.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3225. (d) Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. *Science* **2018**, 361, 664.
- (8) (a) 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. (b) Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Tetrahedron Asym.* **2007**, 18, 1269. (c) Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 259. (d) Miura, M.; Toriyama, M.; Kawakubo, T.; Yasukawa, K.; Takido, T.; Motohashi, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3882. (e) Nakakita, T.; Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S.; Barybin, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1090.
- (9) (a) Yi, F.; Zhao, W.; Wang, Z.; Bi, X. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3158. (b) V. Rostovtsev, V.; G. Green, L.; V. Fokin, V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- (10) (a) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8550. (b) Tian, G. -Q.; Kaiser, T.; Yang, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 288. (c) Danowitz, A. M.; Taylor, C. E.; Shrikian, T. M.; Mapp, A. K. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2574. (d) Feng, K. -W.; Ban, Y. -L.; Yuan, P. -F.; Lei, W. -L.; Liu, Q.; Fang, R. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3131.
- (11) Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151.
- (12) (a) Smirnov, P.; Katan, E.; Mathew, J.; Kostenko, A.; Karni, M.; Nijs, A.; Bolm, C.; Apeloig, Y.; Marek, I. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 12122. (b) Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10996. (c) Yang, F.; Xi, P.; Yang, L.; Lan, J.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5457. (d) Koyuncu, H.; Dogan, Ö. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3477. (e) Fang, T.; Du, D. -M.; Lu, S. -F.; Xu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7,

2081.

- (13) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.
- (14) Hosseini, A.; Seidel, D.; Miska, A.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2808.
- (15) Nakamura, S.; Oda, M.; Yasuda, H.; Toru, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8469.
- (16) Barozzino-Consiglio, G.; Yuan, Y.; Fressigné, C.; Harrison-Marchand, A.; Oulyadi, H.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2015**, *34*, 4441.
- (17) Cai, H.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J. -A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5484.
- (18) Kotani, S.; Kukita, K.; Tanaka, K.; Ichibakase, T.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4817.
- (19) Antczak, M. I.; Cai, F.; Ready, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 184.
- (20) Nakamura, S.; Yasuda, H.; Toru, T. *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 1509.
- (21) Zhou, Y.; Bian, Q.; Yang, P.; Wang, L.; Li, S.; Sun, X.; Wang, M.; Wang, M.; Zhong, J. *Tetrahedron Asym.* **2017**, *28*, 969

謝辞

本研究を行う機会を与えて頂き、ご指導、ご鞭撻を賜りました、日本大学薬学部薬品分子化学研究室 鳥山正晴教授に心より謝意を申し上げます。

本学位論文をまとめるに当たり、数多くの御助言、ご指導下さった、日本大学薬学部薬品分子化学研究室 三浦基文准教授に篤く感謝いたします。

本研究を行うにあたり副査としてご指導、ご鞭撻を賜りました、日本大学薬学部 内山武人教授、 飯島洋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、 X線結晶構造解析をして下さった千葉大学共用機器センター 枡飛雄真博士に深く感謝いたします。

本研究は全て薬品分子化学研究室で行ったものであり、当研究室の佐々木幸弘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、本研究を行うに当たり、終始ご教授を賜り、叱咤激励を送り続けて下さ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。

最後に、私の研究生生活を支え続けてくれた母 小林優子、応援し続けてくれた祖父 小林弘、 祖母 小林須美枝に深く感謝いたします。