

단 신

키랄성 보조기를 이용한 *meso* diol로부터 얻어진 acetal의 키랄성 하이드록시 벤질 에테르로의 전환반응

김진연*

서남대학교 의과대학 생화학 교실

(2007. 5. 8 접수)

Conversion of *meso* diol Acetals to Chiral Hydroxy Benzyl Ethers by Chiral Auxiliary

Jin Yeon Kim*

Department of Biochemistry, College of Medicine, Seonam University, Namwon 590-170, Korea

(Received May 8, 2007)

주제어: MCPBA 산화, 메조 다이올 아세탈, 하이드록시 벤질이터

Keywords: MCPBA Oxidation, *Meso* diol Aactal, Hydroxy Benzyl Ethers, (1R, 2R, 3S, 4S)-3-Methylbicyclo[2,2,1]heptane 2-carboxaldehyde

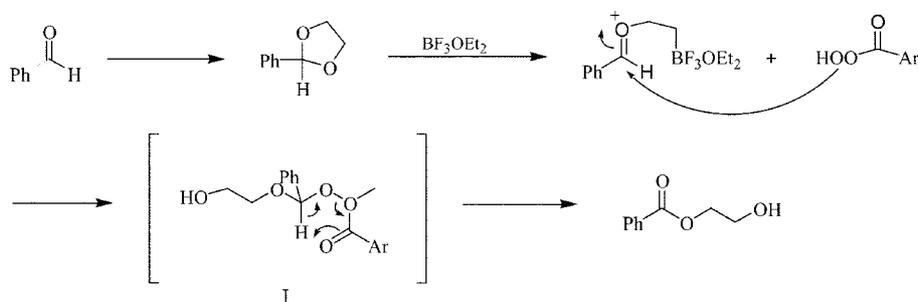
지난 수년간 *m*-Chloroperbenzoic acid(MCPBA)를 이용한 다양한 산화 반응이 연구되어 왔다.¹ MCPBA는 대부분의 유기용매에 잘 녹는 비교적 안정한 고체이며, 많은 작용기와 반응할 수 있는 친전자성 시약으로 alkene, sulfide, selenide, phosphorous 등의 산화 반응에 이용되었다.²

우리는 aldehyde의 보호기로 합성되어진 고리형 아세탈을 분리하지 않고 MCPBA 및 BF₃OEt₂를 이용하여 에스터 및 하이드록시 에스터를 합성할 수 있는 방법을 보고 하였다.^{3,7} 제안된 메카니즘은^{8,9} 아래

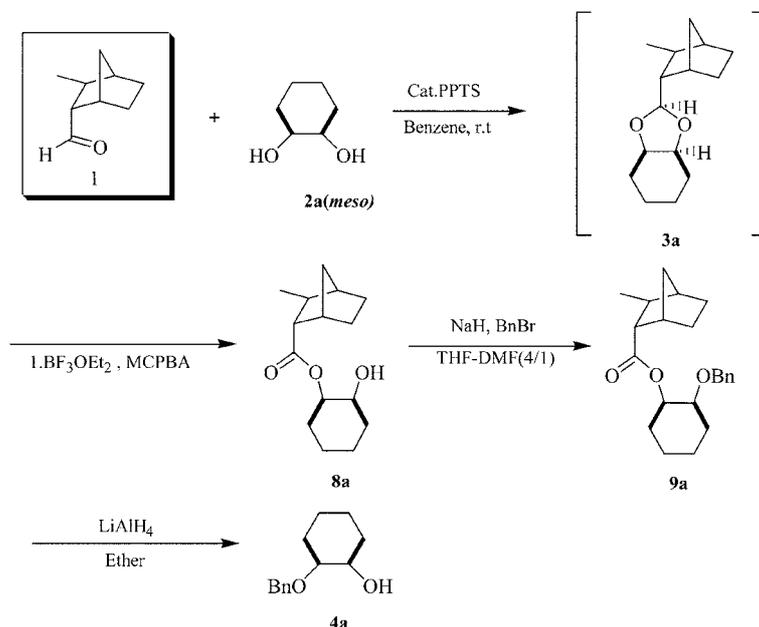
와 같으며(Scheme 1) MCPBA의 친핵성 첨가반응에 의한 과산화물(1)의^{8,9} 분해과정을 포함 한다.

본 연구에서는 고리형 아세탈의 키랄성을 도입하기 위하여(1R, 2R, 3S, 4S)-3-Methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxaldehyde(1)을 합성 하여 *meso* diol 2a와 반응시켜 고리형 *cis* 아세탈 중간체 3a를¹⁰ 얻은 후, 분리하지 않고 MCPBA로 산화시켜 얻어진 키랄성 Hydroxy benzyl ether 4a의 합성 반응을 보고 하고자 한다(Scheme 2).

키랄성 aldehyde 1은 N-crotonyl-(4S)-isopropyl-2-



Scheme 1.

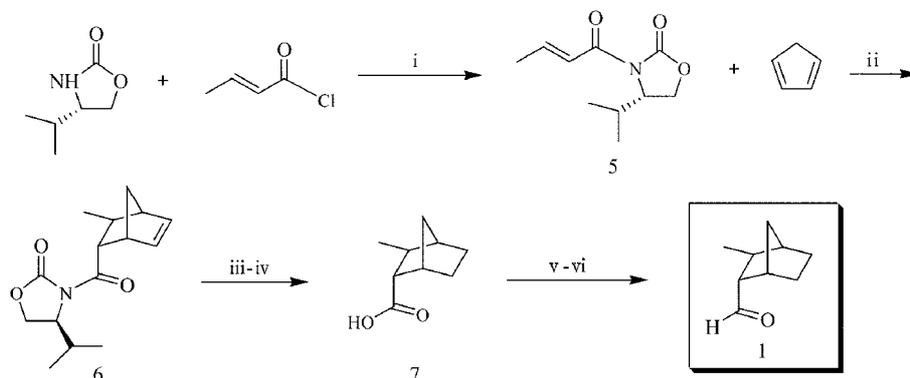


Scheme 2.

oxazolidinone(5)를 출발물질로 하여 합성 하였다. Oxazolidinone 5를 사이클로 펜타디엔과 비대칭 Diels-Alder 반응(Evans's method)¹¹으로 키랄성 oxazolidinone이 결합된 bicyclo[2,2,1]heptene 6을 얻었다. lithium benzyl oxide로 처리 후 환원시켜서 bicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylic acid 7을 얻었다. 7의 절대배열은¹² specific rotation값[+45.1(c 5.30, 95% ethanol)]을 측정하여 문헌값¹²과 비교 하여 확인하였다. 이어서 LiAlH₄로 환원 시킨 후 Swern oxidation 반응을 진행 하여 원하는 화

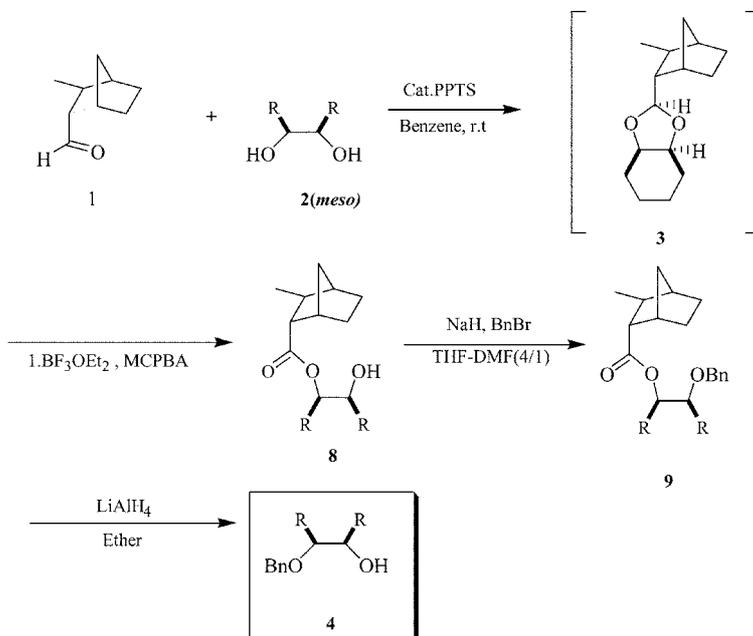
합물 1을 합성 하였다(Scheme 3). 화합물1의 광학순도는 키랄성 lanthanide 이동시약인 Eu[hfc]₃(hfc=heptafluoro hydroxymethylene *d*-camphorato)를 넣고 NMR 분석을 하여 91%의 광학순도로 얻어졌음을 확인 하였다.

상온에서 1당량의 화합물 1을 *meso* diol 2a와 PPTS 촉매를 사용하여 고리형 아세탈 3a를 얻은 후 분리 하지 않고(Scheme 4) 0.2당량의 BF₃OEt₂ 및 1당량의 MCPBA로 산화 시켜서 hydroxy ester 8a를 얻었고, 이를 benzyl bromide로 처리 하여 9a를 분리 하였다.



Reagents and Conditions: i) *n*-Butyllithium, THF, -78 °C(98%); ii) Et₃AlCl(1.8M in Toluene), CH₂Cl₂, -78 °C(82%); iii) Benzylalcohol, *n*-Butyllithium, THF, -78 °C(94%); iv) H₂, 1 atm, Pd/C, Ethanol(98%); v) LiAlH₄, THF, r.t.(97%); vi) Swern oxidation(70%)

Scheme 3.



Scheme 4.

분리된 **8a-8d** 및 **9a-9d**는 NMR 분석결과 키랄 중심 수소의 chemical shift 차이가 보이지 않았으나 (-)-MTPA와 반응시켜서 얻어진 화합물(**8a-MTPA**)의 흡수 peak로부터 **8a-8d**가 부분입체 이성질체의 혼합물임을 알 수 있었다. *Meso* diol과의 입체 선택적 반응을 위해 도입된 키랄성 aldehyde **1** 골격을 LiAlH₄로 환원 하여 제거시켜 최종 생성물인 (+)-2-benzyloxy cyclohexanol **4a**를 얻었고, 각 단계별 수득율을 Table 1에 정리 하였다.

4a의 광학순도는 Mosher's method로 결정¹³하였고, 절대배열은 specific rotation을 측정[-6.3 (c, 0.85,

CHCl₃)]하여 분헌값 [+16.4(c, 0.85, CHCl₃)]¹⁴과 비교하여 결정 하였다. 고리형 *meso* diol과 비고리형 *meso* diol의 hydroxy benzyl ether로의 전환반응에서 광학순도의 큰 차이는 보이지 않았다.

본 연구에서는 키랄성 aldehyde **1**을 합성 하여 *meso* diol과 아세탈을 만든 후, 산화 반응을 통하여 키랄성 hydroxy benzyl ether로의 전환 반응을 고찰 하였다. 키랄성 아세탈 중간체의 두 산소에 대한 Lewis acid의 discrimination을 높이기 위한 방법을 모색 하고 있다.

실 험

본 연구에 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 알려진 방법에 따라 정제 하였다. 생성물 확인에 IR 스펙트럼은 Perlin Elmer 710B 및 Galaxy 2020 spectrometer를, ¹H 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300(300 Mhz) NMR spectrometer를 사용하였으며 내부 표준물질은 TMS를 사용 하였다. Optical rotation값은 Autopol III Automatic polarimeter를 이용하였고, MS는 기초과학 지원센터의 기기를 이용 하였다. 알려진 화합물은 MS를 측정

Table 1. The conversion of *meso* diols to the corresponding hydroxy benzyl ethers by MCPBA

Entry	<i>Meso</i> diol (2a-2d)	Yield, % ^a			Ee of 4 (%)
		8 (a-d)	9 (a-d)	Product 4	
1	2a R = -(CH ₂) ₄ -	90	91	83	38(4a) ^b
2	2b R = -(CH ₂) ₃ -	89	88	85	37(4b) ^b
3	2c R = -CH ₃	93	94	87	31(4c) ^b
4	2d R = - ⁿ Pr	92	93	86	32(4d) ^b

^aDetermined by ¹H-NMR spectroscopy.

^bYields refer to isolated products.

측정값 [α]_D +6.3(c, 0.85, CHCl₃), 분헌값 [α]_D +16.4(c, 0.85, CHCl₃) *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 213-219.

하지 않고 Aldrich Library의 FT ¹H-NMR을 이용하여 확인 하였다.

(4S)-3-((1R,2R,3'S,4'S)-3-methylbicyclo[2,2,1]-5'-heptene-2'-carbonyl)-4-(1-methylethyl)-2-oxazolidinone(6): 1.1 g (5.4 mmol)의 crotonated imide **5**와 11.2 ml(136 mmol, 25당량)의 cyclopentadiene을 무수 CH₂Cl₂ 11 ml에 녹인 후, -78°C로 온도를 낮추었다.

4.10 ml(1.6 M, in toluene, 7.6 mmol, 1.4 당량)의 Et₃AlCl를 가한 후 밝은 노란색이 될 때까지 30분정도 교반 하였다. 50 ml 1 M HCl용액을 가하고 CH₂Cl₂ (3×20 ml)로 추출 하였다. 추출한 유기용매층에 Na₂SO₄를 가하여 수분을 제거하고 관 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/5, v/v)로 1.2 g 흰색 고체를 얻었다. 수득율 97%, R_f=0.6, mp=96-98°C; ¹H-NMR δ 6.36(dd, J=3.0, 6.0 Hz, 1H), 5.74(dd, J=2.8, 6.0 Hz, 1H), 4.60-4.10(m, 3H) 3.55(dd, J=3.5, 4.5 Hz, 1H), 3.37(brs., 1H), 2.53(brs. 1H), 2.20-1.10(m 4H), 1.10(d, J=7 Hz, 3H), 0.88(d, J=7 Hz, 6H); ¹³C-NMR δ 173.84, 153.83, 139.92, 130.63, 60.04, 58.29, 51.93, 49.59, 47.83, 47.12, 35.55, 28.17, 20.41, 17.87, 14.49; MS m/z 263(M⁺, 14), 198(100), 182(14), 156(11), 130(15), 69(21).

(1R,2R,3S,4S)-3-methylbicyclo[2,2,1]-5-heptane-2-carboxylic acid(7): 무수 THF 50 ml에 benzyl alcohol 2당량을 가한 후 온도를 -78 °C로 낮추었다. 1.5당량의 butyllithium을 가한 후 화합물 **6** 1.0당량을 5 ml 무수 THF에 녹여 서서히 적가 하였다. 온도를 0 °C로 올린 후 3시간 교반 후 ammonium chloride를 가하여 quenching후 CH₂Cl₂로 추출하여 oxazolidinon기가 제거된 benzyl ester를 관 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/4)로 정제하여 얻었다. 얻어진 benzyl ester 500 mg을 30 ml ethanol에 녹인 후 100 mg pd/c을 가 했다. 1 atm의 H₂ 하에서 10시간 교반 후 celite로 용액을 걸러 주었다. 거른 용액을 감압제거하여 495 mg (97%)의 알려져 있는¹² carboxylic acid **7**을 결정으로 얻었다.

[α]_D -45.1(c, 5.30, 95% ethanol); ¹H-NMR δ 12.1 (broad, 1H), 3.52(dd, J=3.5, 4.5 Hz, 1H), 3.36(brs., 1H), 2.51(brs. 1H), 2.20-1.15(m 7H), 1.10(d, J=7 Hz, 3H); MS m/z 154 (M⁺, 12), 139(8), 69(24), 45(100).

(1R, 2R, 3S, 4S)-3-methylbicyclo[2,2,1]-5-heptane-2-carboxaldehyde(1): 3 mmol의 화합물 **7**(0.46 g)을 정제한 ether 50 ml에 녹인 후 상온에서 5당량의 LiAlH₄를 천천히 가한 후 2시간 교반 하였다. 5% NaOH 수

용액을 5 ml 가해 반응을 정지 시킨 후 ether(30 ml×3회)로 유기층을 추출 하여 감압 제거 후 관 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/4, rf=0.3)로 정제하여 0.41 g (97% 수득율)로 methylbicyclo[2,2,1]-5-heptane methanol을 얻었다. 또 다른 플라스크에 정제한 THF 30 ml에 DMSO 및 (COCl)₂를 3.5 mmol을 가한 후(Swern oxidation)¹⁵ bicyclo[2,2,1]heptane methanol 0.41 g과 Et₃N을 가하고 10시간 교반 하였다. 5% HCl을 가한 후 ether (30 ml×3회)로 유기층을 추출하여 관 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/4)로 정제하여 화합물 **1**을 얻었다.

[α]_D +3.5(c, 1.20, CH₂Cl₂), 수득율 68%, R_f=0.65; ¹H-NMR δ 9.47(br s, 1H), 3.51(dd, J=3.5, 4.5 Hz, 1H), 3.37(brs., 1H), 2.51(brs. 1H), 2.20-1.15(m 7H), 1.10(d, J=7 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ 197.5, 60.64, 58.30, 51.91, 49.63, 47.86, 47.21, 35.52, 20.42; HRMS(EI) m/z Cal. for C₈H₁₄O: 138.1045 found; 138.1048.

Hydroxy Ester(8a-8d)의 일반적인 합성 방법: 건조 시킨 100 ml 플라스크에 aldehyde **1** 및 diol 2 mmol을 benzene 50 ml와 넣고 촉매인 PPTS를 0.1당량 가한 후 4시간 교반 하였다. 이어서 0.2 mmol BF₃·OEt₂ 및 MCPBA(72%, 3.5 mmol)을 가한 후 1시간 더 교반 후 Ethyl acetate 10 ml를 가하여 회색 시킨 후 0.5 M NaOH 용액 5 ml를 가해 반응을 정지 시켰다.

EA(10 ml×3회)로 유기층을 추출한 후 0.1 M HCl 10 ml로 다시 세척 하였다. Na₂SO₄로 수분을 제거한 후 관 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/8, v/v)로 정제 하였다.

2'-Hydroxycyclohexyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(8a): 수득율 90% R_f=0.30; ¹H-NMR δ 4.41(dd, J=9.4, 4.2 Hz, 1H), 3.93(td, J=7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.51(dd, J=3.5, 4.5 Hz, 1H), 3.36(br, 1H), 2.53(brs. 1H), 2.0-1.10(m 15H), 1.10(d, J=7 Hz, 3H); MS m/z 252(M⁺, 0.86), 237(15), 219(41), 155(90), 137(100), 116(23), 98(12).

2'-Hydroxycyclopentyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(8b): 수득율 89%, R_f=0.30; ¹H-NMR δ 4.42(dd, J=9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.94(td, J=7.7, 4.3 Hz, 1H), 3.52(dd, J=3.5, 4.3 Hz, 1H), 3.35(br, 1H), 2.53(brs. 1H), 2.0-1.10(m 13H), 1.15(d, J=7 Hz, 3H); MS m/z 239(M⁺+1, 3.2), 238(M⁺, 0.86), 223(31), 221(35), 220(34), 205(11), 155(92), 137(100), 101(15), 83(12).

2'-Hydroxy secbutyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(8c): 수득율 93%, R_f=0.35; ¹H-NMR δ 5.07

(dq, $J=6.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.96(dq, $J=6.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.51(dd, $J=3.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.37(br, 1H), 2.51(brs. 1H), 2.31 (br, OH), 1.28(d, $J=6.6, 3H$), 2.0-1.11(m 7H), 1.19 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.10(d, $J=7.5$ Hz, 3H); MS m/z 226(M^+ , 1.2), 211(21), 206(31), 193(34), 178(31), 163(21), 155(90), 137(100), 92(35), 74(28).

2'-Hydroxy-1'-propylpentyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(8d): 수득율 92%, $R_f=0.35$; 1H -NMR δ 5.17 (m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.51(dd, $J=3.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.37(br, 1H), 2.53(brs. 1H), 1.71(m, 4H), 1.47(m, 4H), 1.1-2.0(m, 7H), 1.2(d, $J=7.4, 3H$), 0.94(t, $J=7.2, 6H$); MS m/z 282(M^+ , 1.4), 267(21), 253(31), 239(41), 224(21), 196(21), 155(45), 137(100), 148(11).

(+)-MTPA ester(8a-MTPA)의 일반적인 합성 방법: 건조시킨 100 ml 플리스크에 benzene 40 ml에 **8a**를 2.0 mmol을 녹인 후 (-)-MTPA chloride 2.2 mmol 및 pyridine 2.2 mmol을 가하고 3시간 교반 하였다. 2 ml의 물을 가하여 반응을 정지 시킨 후 EA(20 ml \times 3회)로 유기층을 추출한 후 0.1 M HCl로 다시 세척 하였다. Na_2SO_4 로 수분을 제거 후 판 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/4, v/v)로 정제 하였다.

2'-(S)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyloxy-cyclohexyl-3methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate (8a-MTPA): 수득율 93% $R_f=0.40$; 1H -NMR δ 7.20-7.40 (m, 5H), 4.43(dd, $J=9.4, 4.2$ Hz, diastereomeric proton 1H), 4.41(dd, $J=9.4, 4.2$ Hz, diastereomeric proton 1H), 3.94(td, $J=7.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.51(dd, $J=3.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.36(br, 1H), 2.53(brs. 1H), 2.0-1.10(m 15H), 1.10(d, $J=7$ Hz, 3H), 1.08(d, $J=7$ Hz, 3H).

Benzyloxy Ester(9a-9d) 일반적인 합성방법: 건조시킨 100 ml 플리스크에 2 mmol **8a** 및 THF-DMF(4/1)용매를 40 ml 넣고 NaH 2.2 mmol을 가했다. 30분간 교반 후 benzyl bromide 2.2 mmol을 가하고 3시간 더 교반 하였다. 2 ml의 물을 가하여 반응을 정지시켰다.

EA(20 ml \times 3회)로 유기층을 추출한 후 0.1 M HCl로 다시 세척 하였다. Na_2SO_4 로 수분을 판 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/8, v/v)로 정제 하였다.

2'-Benzyloxycyclohexyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(9a): 수득율 91%, $R_f=0.65$; 1H -NMR δ 7.26-7.36(m, 5H), 4.63(d, 12.4 Hz, 1H), 4.51(d, 12.4 Hz, 1H), 3.86(brs. 1H), 3.52(brs. 1H), 3.50(dd, $J=3.5, 4.5$ Hz,

1H), 3.36(br. 1H), 2.53(br. 1H), 2.10-1.20(m, 15H), 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

2'-Benzyloxycyclopentyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(9b): 수득율 88%, $R_f=0.65$; 1H -NMR δ 7.26-7.36(m, 5H), 4.62(d, 12.4 Hz, 1H), 4.51(d, 12.4 Hz, 1H), 3.85(brs. 1H), 3.51(brs. 1H), 3.50(broad, 1H), 3.36 (br. 1H), 2.53(br. 1H), 2.02-1.20(m, 13H), 1.10(d, $J=6.9$ Hz, 3H).

2'-Benzyloxysecbutyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(9c): 수득율 94%, $R_f=0.60$; 1H -NMR δ 7.25-7.35(m, 5H), 4.99(dt, $J=3.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, 12.4 Hz, 1H), 4.54(d, 12.4 Hz, 1H), 3.96(dt, $J=3.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.51(dd, $J=3.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.36(brs. 1H) 2.51(brs. 1H), 1.28(d, 6.6 Hz, 3H), 1.12-1.86(m, 7H), 1.18(d, 6.5 Hz, 3H), 1.01(d, $J=7.2$ Hz, 3H).

2'-Benzyloxy-1'-propylpentyl-3-methylbicyclo[2,2,1]heptane-2-carboxylate(9d): 득율 93%, $R_f=0.65$; 1H -NMR δ 7.25-7.30(m, 5H), 4.63(d, 12.4 Hz, 1H), 4.58(d, 12.4 Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.48 (dd, $J=3.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.36(brs. 1H), 2.51(brs. 1H), 1.72(m, 4H), 1.45(m, 4H), 1.11-1.85(m, 7H), 1.21(d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.94(t, $J=7.1$ Hz, 6H).

Benzyloxy alcohol(4a-4d)의 일반적인 합성방법: 건조시킨 100 ml 플라스크에 **9a** 2.0 mmol을 무수 ether 40 ml에 녹인 후, 5.0 mmol $LiAlH_4$ 를 서서히 첨가 하였다. 상온에서 4시간 교반 후, 0.1 M NaOH 10 ml를 가해 반응을 정지 시킨 뒤 EA(10 ml \times 3회)로 추출 하였다. 유기층을 0.1 M HCl로 세척한 후, Na_2SO_4 로 수분을 제거 하였다. 용매를 감압 제거 후, 판 크로마토그래피(EtOAc/Hex=1/4, v/v)로 정제 하였다.

(1R, 2S)-(+)-cis-2-(Benzyloxy)cyclohexanol(4a): 수득율 83%, $R_f=0.35$, $[\alpha]_D^{25} +6.3$ (c, 0.85, $CHCl_3$); 1H -NMR δ 7.26-7.35(m, 5H), 4.63(d, 12.4 Hz, 1H), 4.51 (d, 12.4 Hz, 1H), 3.86(br. 1H), 3.52(br. 1H), 2.41(br. H), 1.21-1.90(m, 8H); ^{13}C -NMR δ 132.8, 129.6, 129.4, 128.1, 85.2, 76.0, 74.3, 27.3, 20.4, 19.3, 19.1; HRMS(EI) m/z Cal. for $C_{15}H_{18}O_2$; 206.1307 found; 206.1304.

2-(Benzyloxy)cyclopentanol(4b): 수득율 83%, $R_f=0.35$; 1H -NMR δ 7.15-7.38(m, 5H), 4.61(d, 12.4 Hz, 1H), 4.51(d, 12.4 Hz, 1H), 3.86(dt, $J=7.4, 4.2$ Hz 1H), 3.51 (br. 1H), 2.6(br. OH), 1.20-1.90(m, 6H); ^{13}C -NMR δ 143.1, 129.4, 129.1, 128.4, 85.2, 78.1, 75.4, 27.4, 20.4, 19.3; HRMS(EI) m/z Cal. for $C_{15}H_{16}O_2$; 192.1150 found;

192.1154.

3-Benzoyloxy-2-butanol(4c): 수득율 87%, $R_f=0.30$; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.20-7.39(m, 5H), 4.85(dt, $J=7.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.62(d, 12.0 Hz, 1H), 4.5(d, 12.0 Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 1.19(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.01(d, 6.4 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 142.3, 129.4, 129.2, 128.3, 86.4, 76.1, 69.4, 17.9, 14.5; HRMS(EI) m/z Cal. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$; 180.1150 found; 180.1153.

5-Benzoyloxy-4-octanol(4d): 수득율 86%, $R_f=0.35$; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.25-7.31(m, 5H), 4.64(d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.98(m, 1H), 3.48(m, 1H), 1.72(m, 4H), 1.46(m, 4H), 0.94(t, $J=7.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 141.3, 128.6, 128.1, 127.9, 84.2, 69.8, 69.5, 27.1, 21.3, 18.6, 18.2, 14.4, 13.9; HRMS(EI) m/z Cal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$; 236.1777 found; 236.1774.

본 논문은 2006년도 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국 대학 교육 협의회 대학교수 국내교류 연구비 지원에 의한 것이며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- (a) Swen, D. *Organic Peroxide*, Wiley, New York, **1971**, 2, 355-533. (b) Ando, W. *Organic Peroxide*, Wiley, New York, **1992**, 425-477. (c) Plednicar, b. *Organic chemistry*, Academic, New York, Oxford, **1978**, 7, 211-294. (d) Rao, A. S. *Comprehensive Organic Synthesis*, Permon, oxford, **1991**, 7, chap 3.1.
- Krow, G. R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Permon, oxford, **1991**, 7, chap 5.1.
- Rhee, H.; Kim, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1365.
- Rhee, H.; Kim, J. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 355.
- Kim, J. Y.; Rhee, H. *J Korean chem. Soc.* **2002**, 46, 479-483.
- An, G.; Kim, J. Y.; Rhee, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2186.
- Rhee, H.; Kim, J. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 1720-1722.
- Grieco, P. A.; Oguri, T. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 419.
- Sha, C.; Chiu, R. Yang, C. *J. Am Chem. Soc.* **1997**, 119, 4130.
- There are some reports showing that acetalization of an aldehyde and a *cis*-diol tends to form a *cis*-acetal as a major product under kinetic control. For review, see a) Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, 491-513. b) Noyoshi, M. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6527-6546. c) Hiromich, F. *J. Am Chem. Soc.* **1997**, 119, 12016. The stereochemistry of the acetal **3a** was determined based on nuclear Overhauser Effect(NOE) measurement.
- Evans, D. A.; Chapman, Bisaha, K. T. *J. Am Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238-1256.
- Berson, J. A.; Hammons, J. H.; Merowe, A. W. *J. Am Chem. Soc.* **1967**, 89, 2590-2600.
- Dak, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519; Idem. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549.
- Naemura, K.; Takeuchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 213-219.
- Schultz, A. G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1380.

