



| | |
|---------------------|---|
| Title | 新規不斉配位子の設計・合成と触媒的不斉反応の開発に関する研究 |
| Author(s) | 田村, 雅史 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(薬学) |
| Dissertation Number | 甲第5093号 |
| Issue Date | 2000-03-24 |
| DOI | https://doi.org/10.11501/3168657 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/51641 |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | 000000353850.pdf |



博士論文

新規不斉配位子の設計・合成と触媒的不斉反応の開発
に関する研究

北海道大学大学院薬学研究科

創薬化学講座 薬品製造化学分野

田村 雅史

①

博士論文

新規不斉配位子の設計・合成と触媒的不斉反応の開発
に関する研究

北海道大学大学院薬学研究科

創薬化学講座 薬品製造化学分野

田村 雅史

謝辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究科 橋本俊一教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、多大なる御助言、御討論を賜りました北海道大学大学院薬学研究科 中島 誠助教授に深謝いたします。

有益なる御教示、御助言を頂きました北海道大学大学院薬学研究科 渡邊信英博士、中村精一博士、北垣伸治博士に心から感謝いたします。

本論文の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました北海道大学大学院薬学研究科 森美和子教授、佐藤美洋講師に深謝いたします。

有益なる御討論を頂きました北海道大学薬学部薬品製造学講座の皆様心から感謝いたします。

各種機器分析を行って頂きました北海道大学機器分析センターのオペレーターの皆様に感謝いたします。

2000年

田村 雅史

本論文において、下記の略語を使用した。

| | |
|----------------|---|
| Ac | Acetyl |
| acac | Acetylacetonate |
| <i>t</i> -Am | 1,1-Dimethylpropyl |
| BHT | 2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol |
| BINAP | (<i>R</i>)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BINAPO | (<i>R</i>)-2,2'-Bis(diphenylphosphinyloxy)-1,1'-binaphthyl |
| Bn | Benzyl |
| BSA | <i>N,O</i> -Bis-(trimethylsilyl)acetamide |
| <i>n</i> -Bu | Butyl |
| <i>i</i> -Bu | Isobutyl |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyl |
| CHIRAPHOS | (<i>S,S</i>)-2,3-Bis(diphenylphosphino)butane |
| <i>m</i> -CPBA | <i>m</i> -Chloroperbenzoic acid |
| COD | 1,5-Cyclooctadiene |
| 15-Crown-5 | 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecane |
| dba | (<i>E,E</i>)-Dibenzylideneacetone |
| DIBAL-H | Diisobutylaluminium hydride |
| DIOP | (<i>R,R</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane |
| DME | 1,2-Dimethoxyethane |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamide |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide |
| ee | Enantiomeric excess |
| Et | Ethyl |
| HMPA | Hexamethylphosphoramide |
| HPLC | High performance liquid chromatography |
| Ln | Ligand |
| LDA | Lithium diisopropylamide |
| Ms | Methanesulfonyl |
| Me | Methyl |
| NOE | Nuclear Overhauser effect |
| Nu | Nucleophile |
| Ph | Phenyl |
| PTTL | <i>N</i> -Phthaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| <i>i</i> -Pr | Isopropyl |
| PPA | Polyphosphoric acid |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Ts | <i>p</i> -toluenesulfonate |
| Tf | Trifluoromethanesulfonyl |
| TMS | Trimethylsilyl |

目次

総論の部

緒言

1

本論の部

第一章 新規スピロ型不斉配位子の設計・合成と不斉触媒反応の検討

第一節 新規スピロ型ビインダンジホスファイト

配位子の設計

2

第二節 新規スピロ型ビインダンジホスファイト配位子の合成

6

第三節 新規スピロ型配位子を用いたパラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応

13

第四節 スピロビインダンジホスファイトを配位子とする触媒的

不斉Pauson-Khand反応と不斉ヒドロホルミル化反応の試み

25

第二章 新規オキサゾリン配位子を用いた不斉触媒反応の開発

第一節 新規ビスオキサゾリン配位子の設計と合成

28

第二節 新規ビスオキサゾリン配位子を用いた銅を触媒とする

不斉Diels-Alder反応

33

第三節 新規ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子の設計・合成とパラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応

36

第四節 新規ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子を用いた

不斉ヒドロシリル化反応

41

結語

42

実験の部

44

参考文献

82

緒言

不斉配位子の設計は不斉触媒反応の開発における重要課題の一つである^{1a)}。C₂対称不斉配位子は、ジアステレオメリックな反応中間体の数の半減により活性種の単一性の確保が期待できるため、多くの不斉触媒反応に用いられている^{1b)}。Kaganらにより開発されたDIOP²⁾やBosnichらにより開発されたCHIRAPHOS³⁾はその先駆的例である。軸不斉配位子BINAPは、 α -アシルアミノケイ皮酸の不斉水素化反応にその有用性が見出された現在最も一般的なジホスフィン配位子の一つである⁴⁾。ビナフチル骨格には対称軸上にある程度の自由度が存在するが、遷移金属と錯体を形成すると、2個のリン原子上の4個のフェニル基が擬アキシャル位および擬エクアトリアル位に固定される。すなわち、骨格上の不斉がリン上のフェニル基の配向に転写されることにより反応場に不斉空間を形成する(図1)。

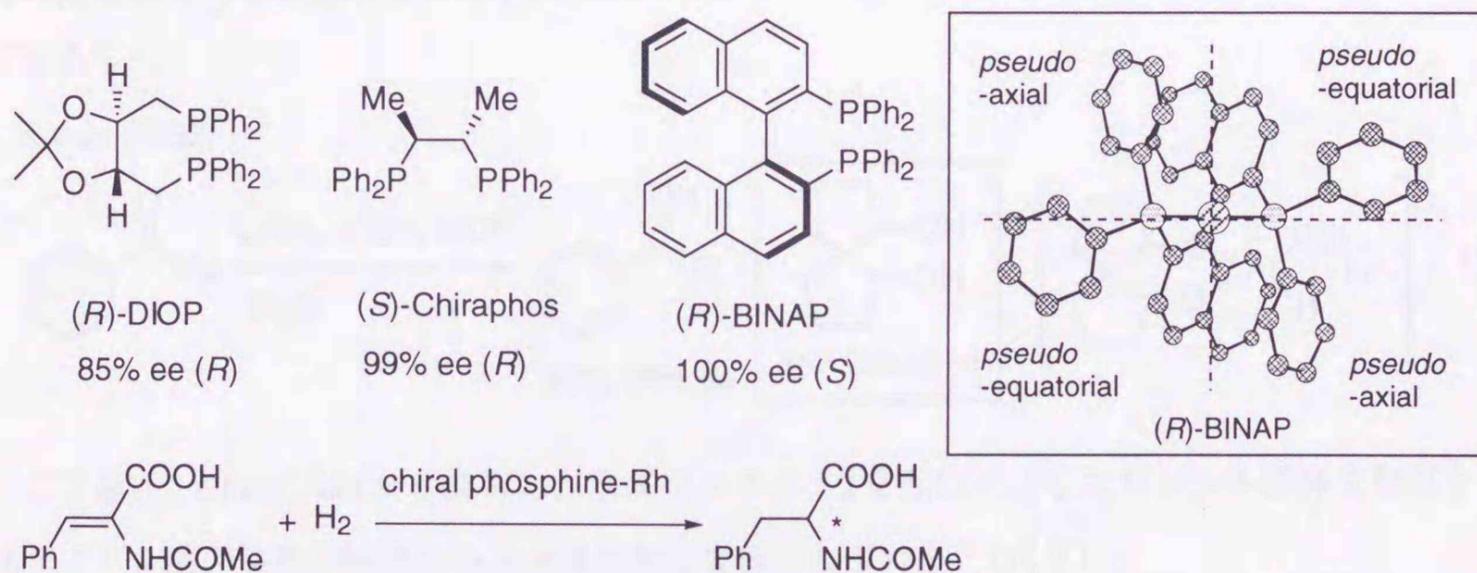


Figure 1. C₂-Symmetric Chiral Ligands in Enantioselective Hydrogenation

筆者は、有効な配位子の創製を目的とし、インダン骨格とする一連の新規不斉配位子、すなわち、C₂対称スピロビインダンジホスファイト、C₂対称ビスオキサゾリン、オキサゾリンホスフィンハイブリッド配位子、及びこれらの誘導体を設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応の開発を行った。

第一章では、新規スピロ型不斉配位子の合成とその触媒的不斉アリル位置換反応・不斉Pauson-Khand反応・不斉ヒドロホルミル化反応への応用について述べる。

第二章では、剛直な構造様式を持つ新規オキサゾリン配位子の設計・合成とその触媒的不斉Diels-Alder反応への応用、及び2個の異なる配位原子を持つハイブリッド配位子の合成とその触媒的不斉アリル位置換反応・触媒的不斉ヒドロシリル化反応への応用について述べる。

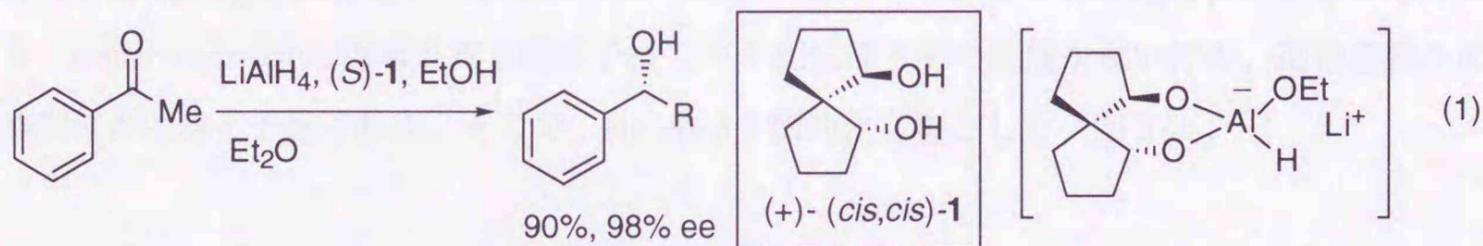
第一章 新規スピロ型不斉配位子の設計・合成と不斉触媒反応の検討

第一節 新規スピロ型ビインダンジホスファイト配位子の設計

軸不斉化合物としては、BINAPに代表されるビアリアル化合物以外に、スピロ化合物を不斉配位子の候補として挙げる事ができる。配座に自由度があるビアリアル化合物と異なり、スピロ化合物は剛直な骨格を持つため、強固な不斉環境を創製することが期待される。しかし、 C_2 対称スピロ化合物は、光学活性体として合成するためには極めて煩雑な経路をとっていたことから、配位子として不斉合成に利用された例は極めて少ない。

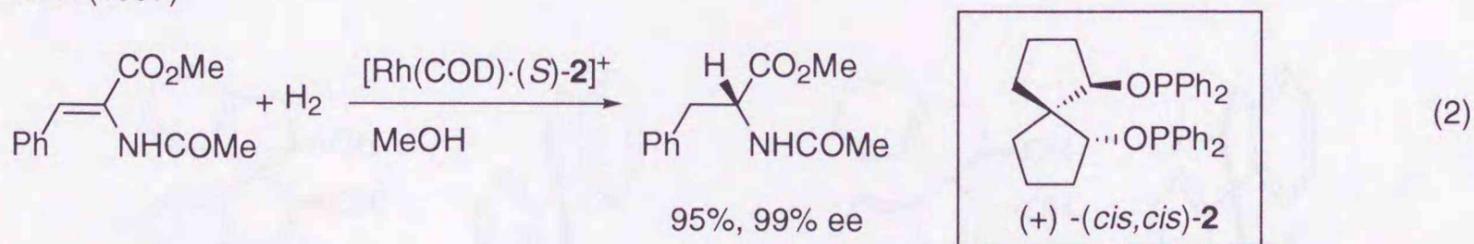
1992年、Kumarらは*cis, cis*-スピロ[4.4]ノナン-1, 6-ジオール (**1**) *と水素化アルミニウムリチウムから調製した錯体を用いたケトンの不斉還元反応を報告した⁵⁾ (式1)。本反応は C_2 対称スピロ配位子を利用した初めての不斉合成例であるが、後に再現性に問題があることが指摘されている⁶⁾。

Kumar (1992)

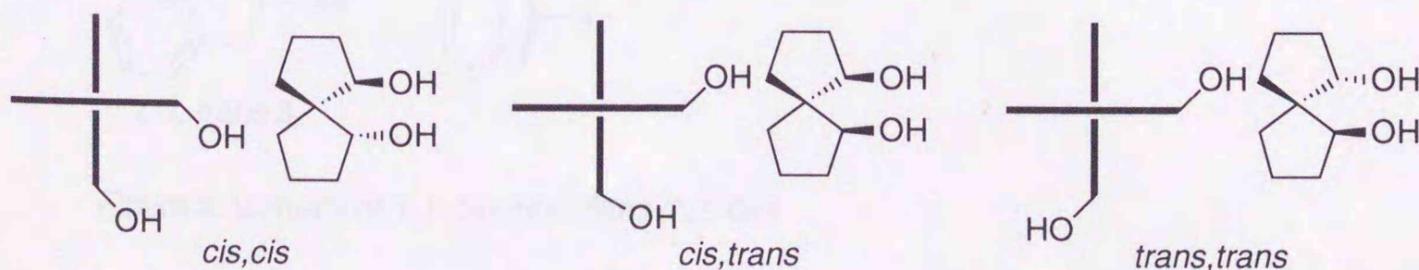


ごく最近、Chanらは**1**から誘導したホスフィナイト**2**を配位子としたロジウム錯体を触媒とするアクリル酸誘導体の触媒的不斉水素化反応を報告している⁷⁾ (式2)。

Chan (1997)



***1**の立体異性体の表記は下のよう定義されている⁸⁾。本論文においてもスピロ化合物の異性体表記はこれに準じている。なお、*cis, cis*異性体と*trans, trans*異性体が C_2 対称化合物である。



いずれの場合も**1**を基本骨格とした配位子が用いられている。さらに効果的な不斉環境の創製を期待して、筆者は**1**にベンゼン環を縮合させた C_2 対称スピロビインダン化合物**3**を設計した。**3**は、スピロ炭素に隣接してベンゼン環が縮環していることから**1**より剛直な骨格を持つ。また、水酸基部分にジフェニルホスフィンなどの官能基を導入した場合、インダンのベンゼン環が不斉空間を規定する配位原子上の置換基の配座を効果的に固定することが期待される(図2)。

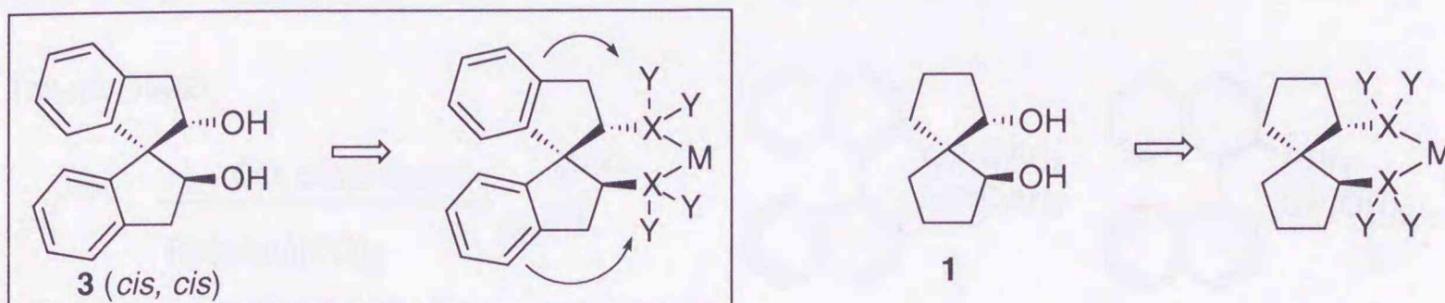


Figure 2. Design and Synthesis of Chiral Spirocyclic Ligands

スピロ骨格を持つジオールは*cis, cis-3*、*trans, trans-3*、*cis, trans-3*の三種類のジアステレオマーが考えられる。 C_2 対称構造をとる*cis, cis-3*、*trans, trans-3*から誘導できる C_2 対称配位子を考えたとき、*trans, trans-3*から誘導される配位子は二つの配位原子間の距離が遠いため、遷移金属への二座配位が困難と予想される。そこで、*cis, cis-3*を標的化合物とした(図3)。

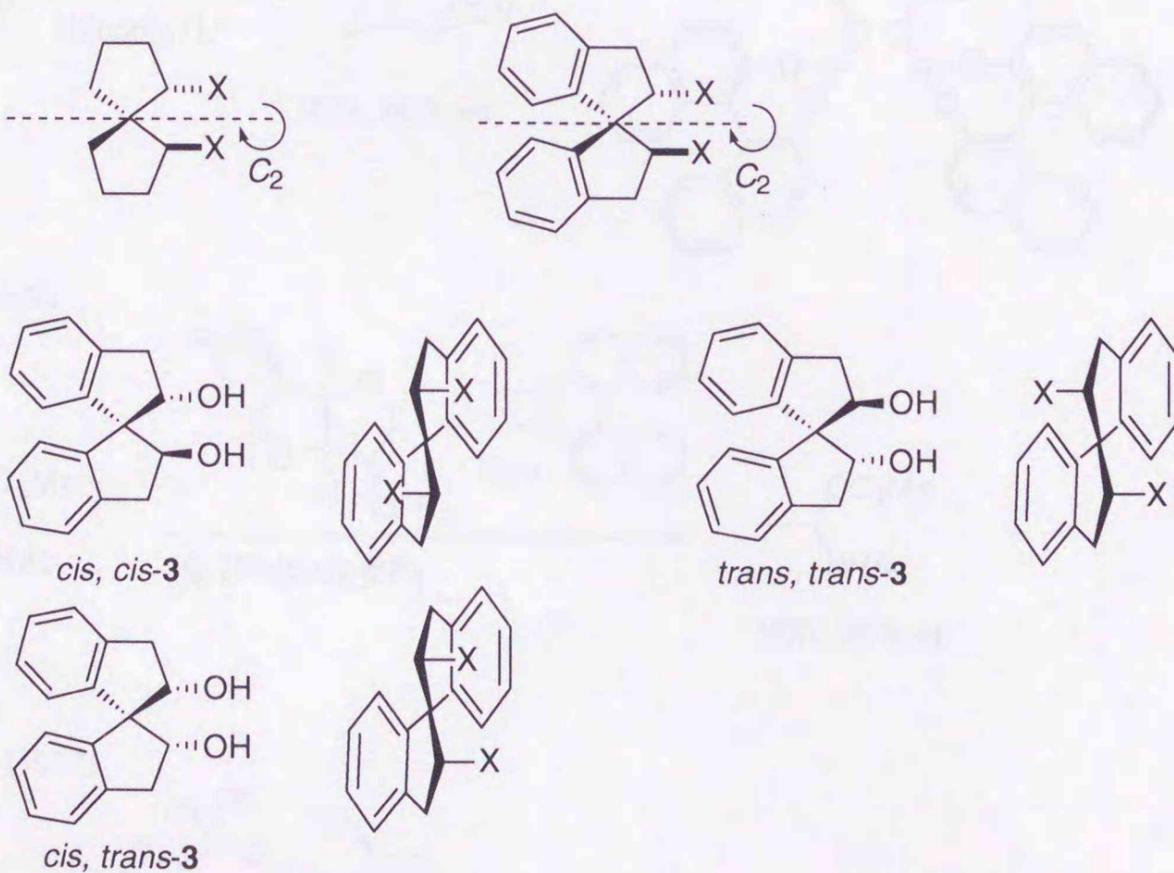
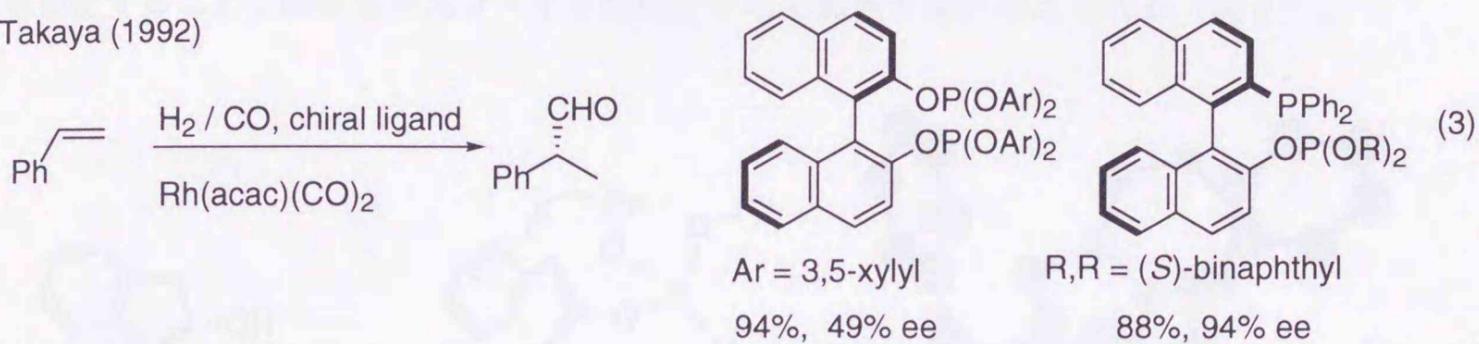


Figure 3. Isomers of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

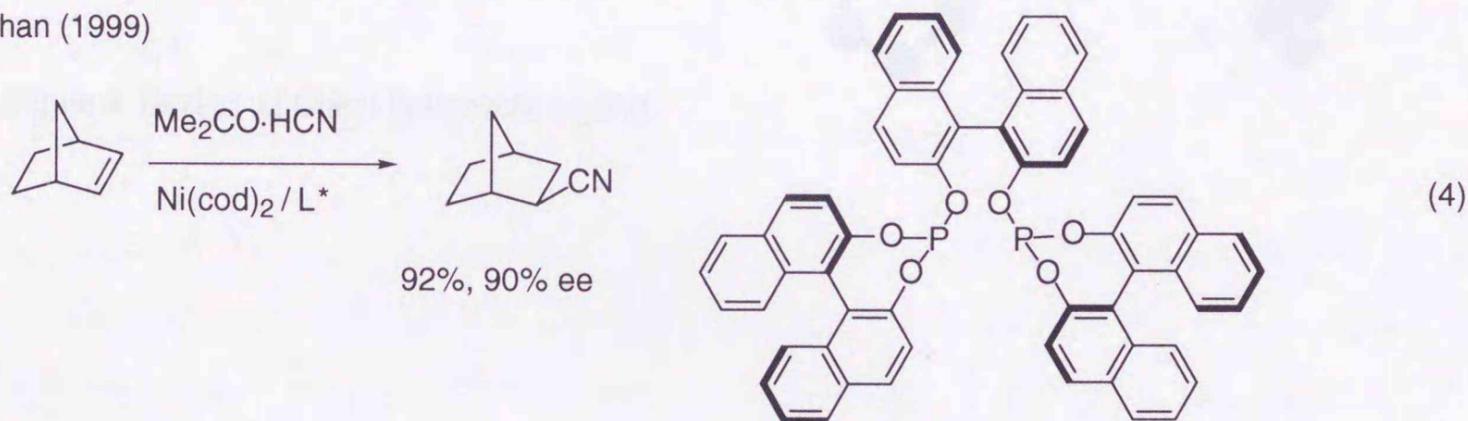
遷移金属触媒を用いる不斉触媒反応においては、ホスフィンが最も一般的な配位子である。ホスフィンとは立体的・電子的に異なった特徴を持ち、また、対応するアルコールから容易に合成できるホスファイトは、今まで不斉触媒反応の配位子として用いられた例は少なく、最近注目されつつある配位子である。例えば、ジホスフィン配位子BINAPではほとんど反応が進行しないスチレンのヒドロホルミル化反応において、ホスファイトを配位子としたときは良好な結果を与える⁹⁾ (式3)。

Takaya (1992)

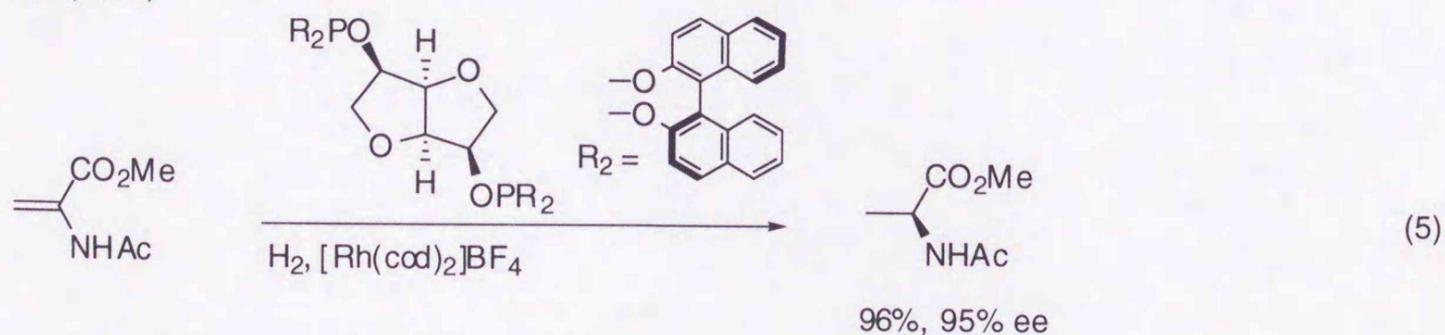


これ以外にも、ヒドロシアノ化反応¹⁰⁾ (式4)、水素化反応¹¹⁾ (式5)、共役付加反応¹²⁾ (式6)において不斉ホスファイト配位子の有用性が見出されている。

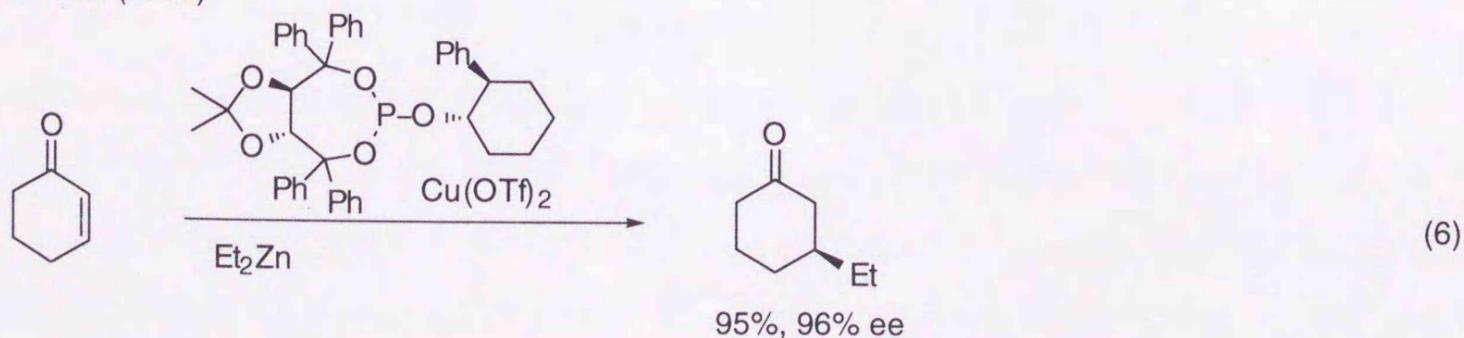
Chan (1999)



Reetz (1999)



Alexakis (1997)



しかし、ホスファイトはリン原子上に酸素原子を介した置換基が結合しており配座の自由度が増す。そこで高い不斉誘起能を持つホスファイト配位子は、同じリン原子上の2個の酸素原子がビナフチルなどのキラルな骨格で連結されるのが一般的であり、その多彩な修飾は困難である。従って、ホスファイト配位子を自在に設計・合成するには、骨格を剛直にする必要がある。C₂対称スピロビインダン骨格にジフェニルホスファイトを官能基として組み込んだ配位子は、ホスファイトの自由度を制御し、インダンのベンゼン環によりリン上のフェノキシ基の配座を規定することで剛直なホスファイト配位子として機能すると考えられる(図4)。

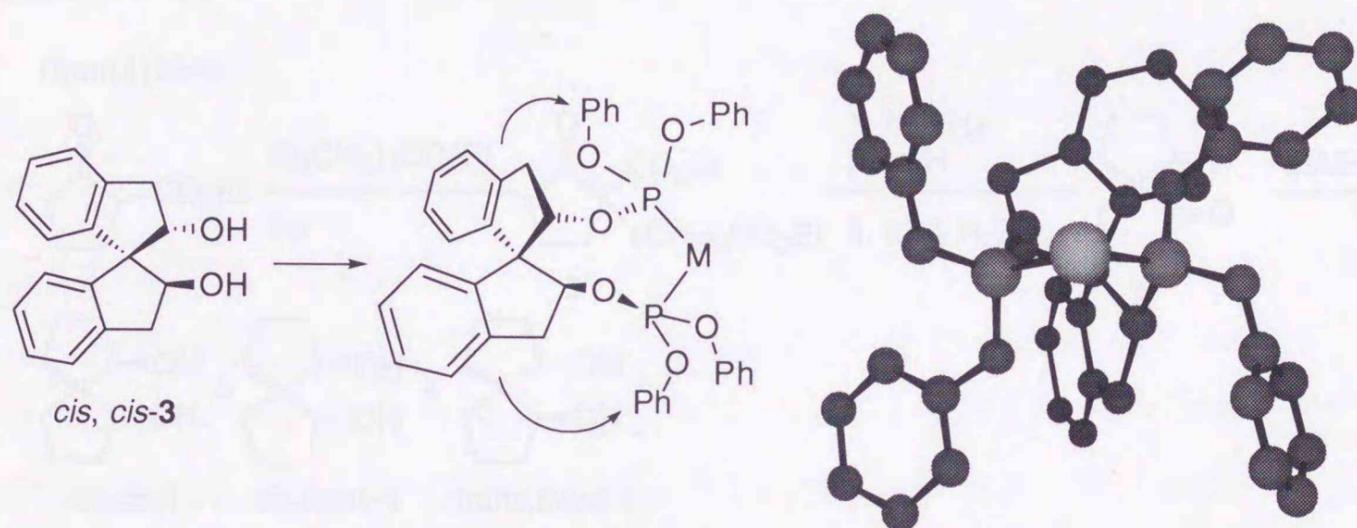
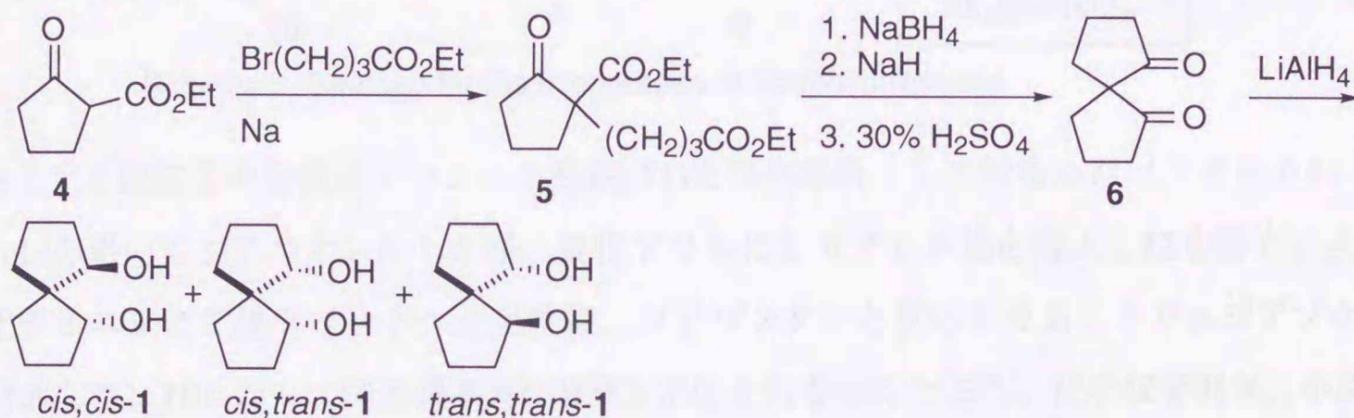


Figure 4. Design of Chiral Spirocyclic Ligand

第二節 新規スピロ型ビインダンジホスファイトの合成

スピロ型化合物であるスピロ[4.4]ノナン-1,6-ジオール(1)を光学活性体として合成する方法は一般に煩雑であった。ラセミ体としてはあるが、1を初めて合成したのはCramである(スキーム1)¹³⁾。2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル(4)より4工程で得られるスピロ[4.4]ノナン-1,6-ジオン(6)を水素化アルミニウムリチウムにて還元して3種類のジオールのジアステレオマー混合物とし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を幾度も繰り返すことでこれらを分離している。

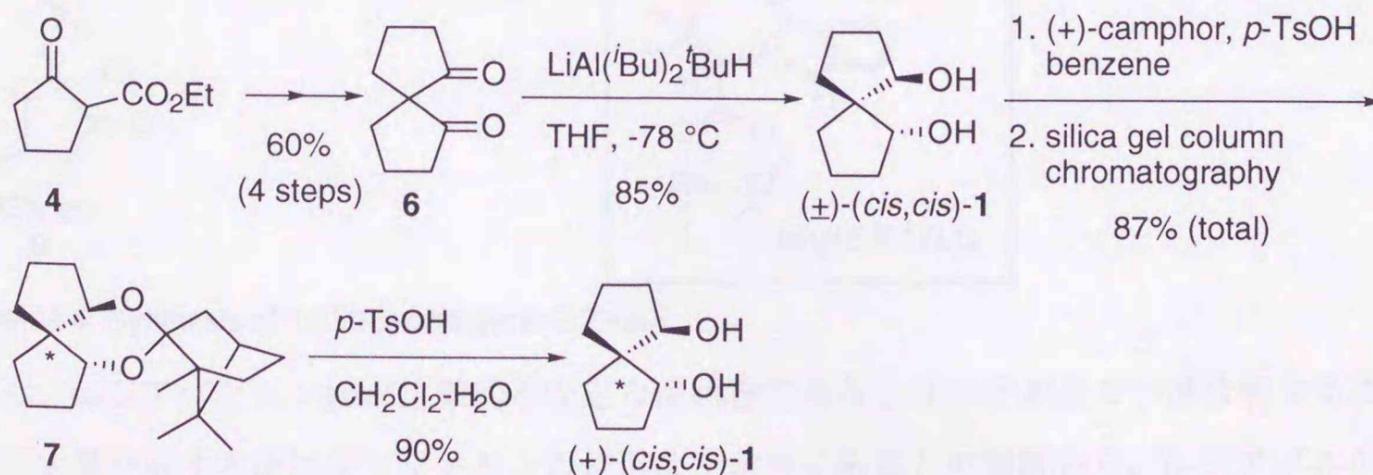
Cram (1954)



Scheme 1. Synthesis of Racemic *cis,cis*-Spiro[4.4]nonane-1,6-diol

最近Keayらは、スピロ[4.4]ノナン-1,6-ジオン(6)を $\text{LiAl}(\text{iBu})_2\text{tBuH}$ で還元すると反応が立体選択的に進行して*cis,cis*-配置のジオール(1)のみが得られることを見出し、カンファーとケタール(7)を形成させることで光学分割する、効率的な合成法を報告している(スキーム2)¹⁴⁾。

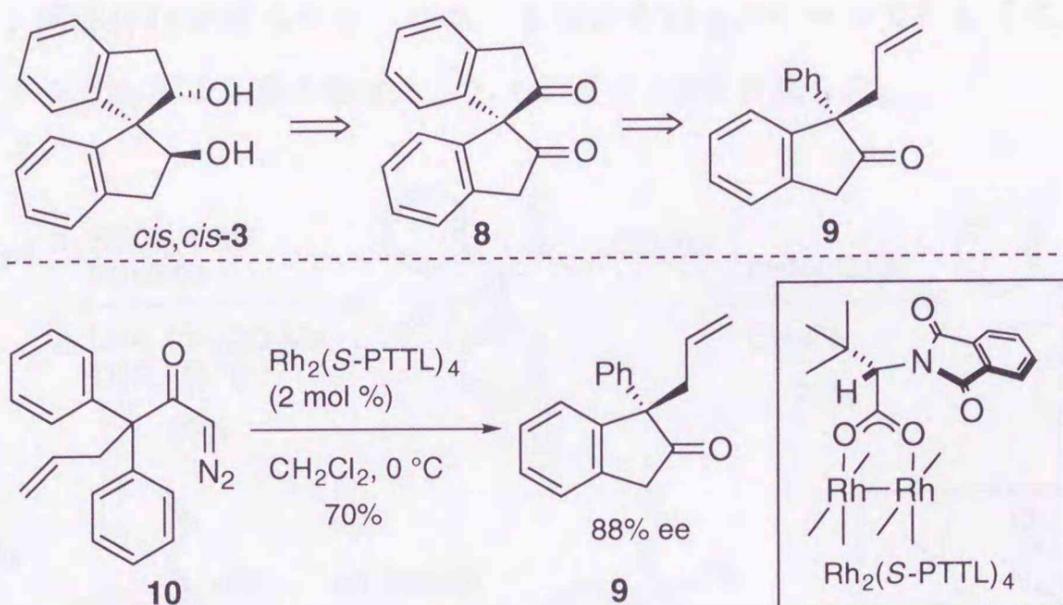
Keay (1993)



Scheme 2. Synthesis of Optically Active *cis,cis*-Spiro[4.4]nonane-1,6-diol

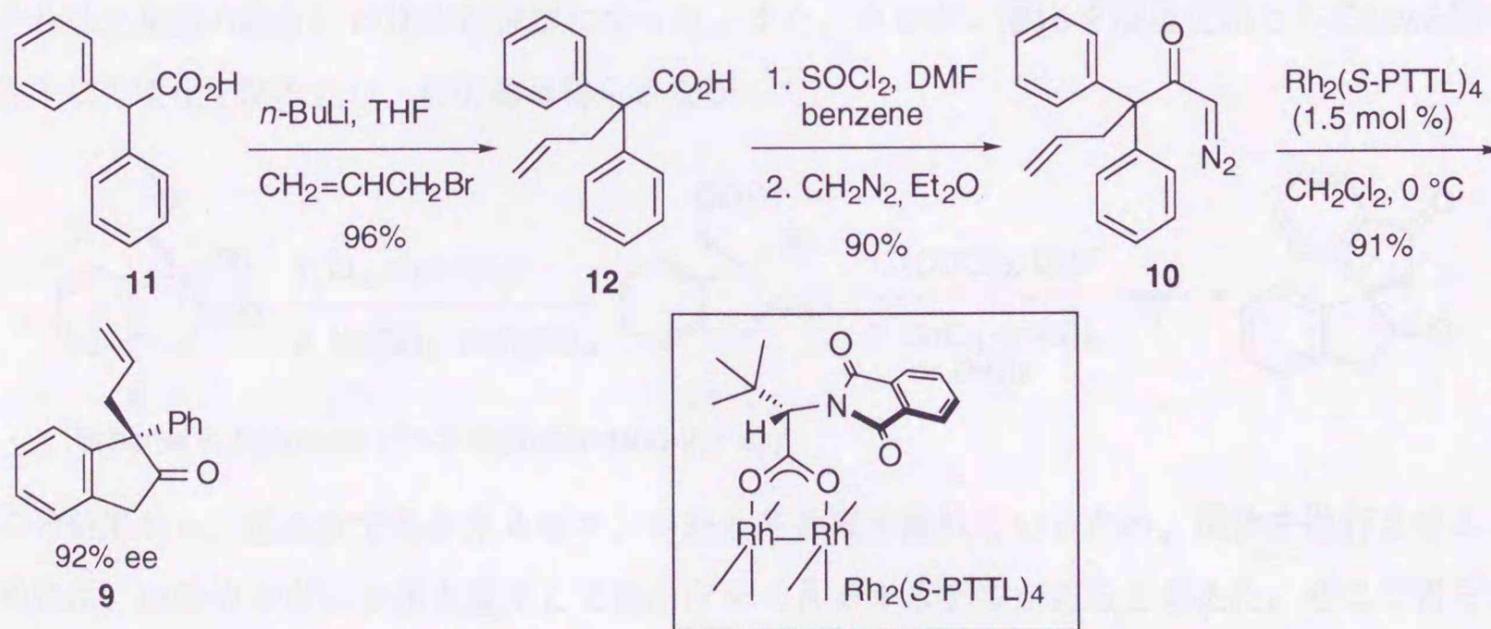
筆者らの研究室では、キラルなロジウム錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた芳香環不斉C-H挿入反応により、1位に第4級不斉炭素を持つ2-インダノン誘導体9が高いエナンチオ選択性で得られることを見出している(スキーム3)¹⁵⁾。そこでこの反応を鍵段階とし、新規スピロビインダンジオー

ル3を合成することとした。



Scheme 3. Strategy for the Preparation of Spirobiindanediol

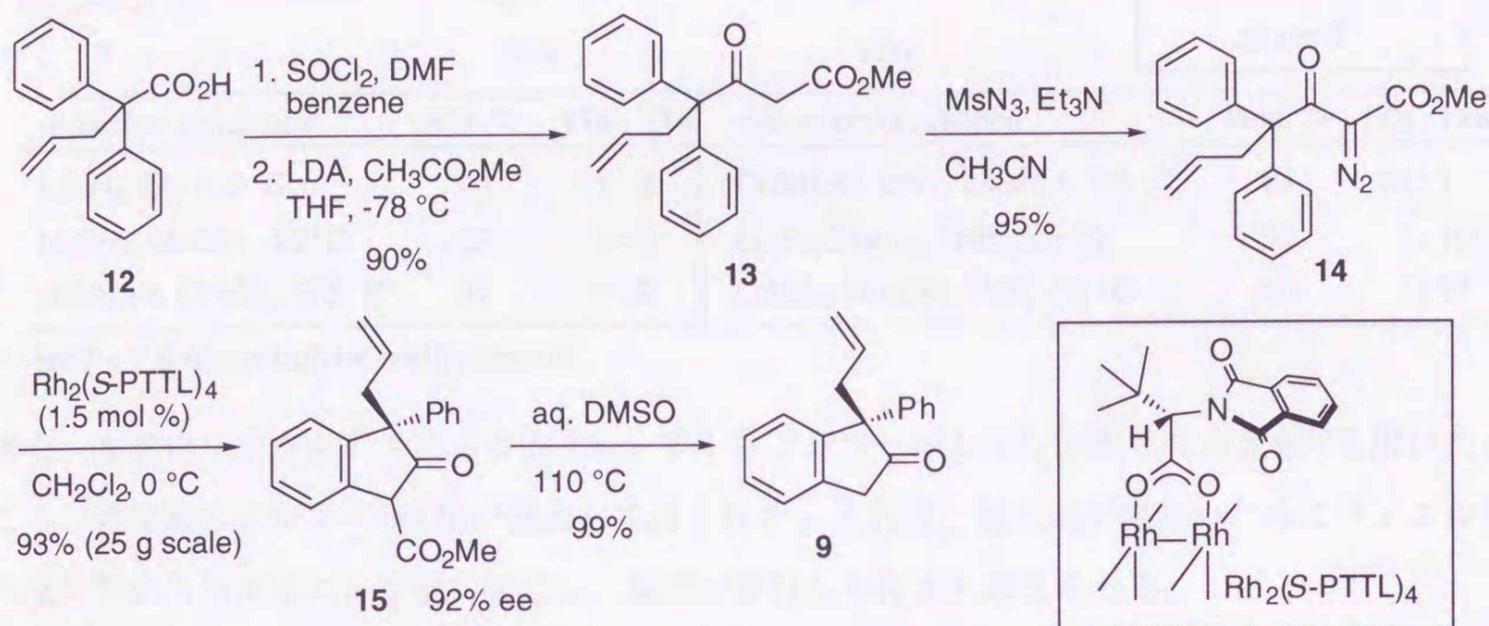
目的とする配位子の合成はジフェニル酢酸(11)を出発原料として行なった(スキーム4)。11を*n*-BuLiを用いてジアニオンとした後、臭化アリルによりアリル基を導入し12を得た。次に12を塩化チオニルにて酸クロリドへと変換後、ジアゾメタンと反応させることで α -ジアゾケトン10を合成した。10に対し、芳香環不斉C-H挿入反応を行なったところ、化学収率91%、不斉収率92%で環化成績体9が得られた。



Scheme 4. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

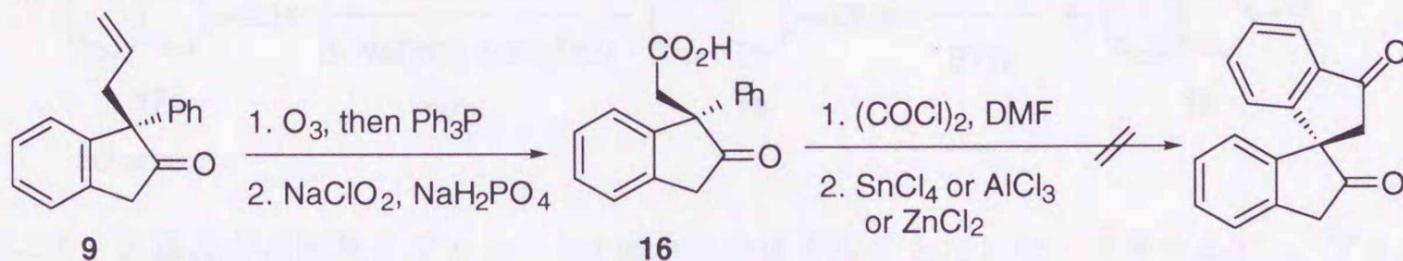
しかし、 α -ジアゾケトン10が比較的不安定な油状物でありシリカゲル上で一部分解すること、また、大量合成する際にジアゾメタンの使用は不適當であるとの判断から、 α -ジアゾ- β -ケトエステル14を基質とすることにした。12の酸塩化物に $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて酢酸メチルのリチウムエノラートを反応させることにより、 β -ケトエステル13とした(スキーム5)。13をメシルアジドでジアゾ化し、 α -ジアゾ- β -ケトエステル14を合成した。14は淡黄色の比較的安定な結晶であり、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 以下で長期間保存可能である。合成した14に対し、1.5 mol %の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いて芳香環

C-H挿入反応を行ったところ、 α -ジアゾケトン**10**を基質とした場合と同等の化学収率、不斉収率で2-インダノン誘導体**15**が得られた。なお、本反応を25 gスケールで行なうことも可能であった。**15**のメトキシカルボニル基を除去し、2-インダノン**9**を合成した。



Scheme 5. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

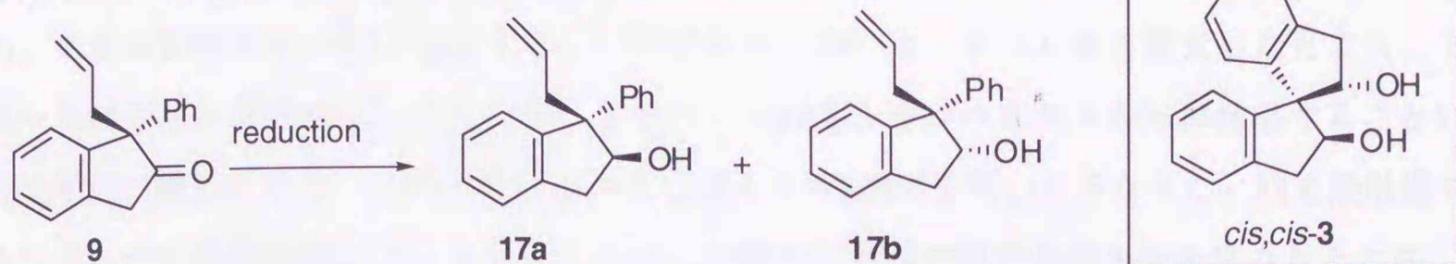
9の二重結合をオゾン分解後、亜塩素酸酸化によりカルボン酸**16**としてスピロ環の構築を試みた（スキーム6）。カルボン酸**16**をポリリン酸で処理したところ、80 °Cでは反応が進行せず、それ以上高温の場合には反応が複雑になった。また、カルボン酸**16**を酸塩化物としてLewis酸存在下にて環化を試みたが、目的物は得られなかった。



Scheme 6. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

この結果から、反応点であるカルボキシル基と芳香環が離れているため、環化を進行させるためには、**16**のカルボニル基を還元して自由度を大きくする必要があると考えた。そこで得られた2-インダノン**9**を目的とする*cis, cis*-スピロビインダンジオール**3**と同じ立体配置であるアルコール**17a**に還元するため、条件を検討した（表1）。その結果、**9**を水素化ジイソブチルアルミニウムと2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)から調製した反応剤¹⁶⁾で還元した時に、13 : 1の立体選択性で目的の立体配置を持つアルコール**17a**が優先して得られた。この立体選択性はフェニル基がアリル基より嵩高いために還元剤がアリル基側から接近し、反応が進行したためと考えたと説明できる。

Table 1. Stereoselective Reduction of Ketone **4**

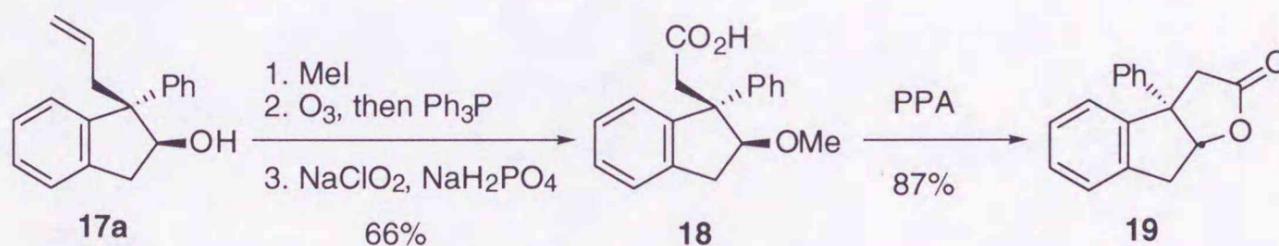


| reduction conditions | yield, % | 17a : 17b | reduction conditions | yield, % | 17a : 17b |
|---|----------|-----------|---|----------|-----------|
| LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0 °C | 98 | 1 : 3 | DIBAL-H, BHT, toluene, -78 °C | 94 | 13 : 1 |
| NaBH ₄ , MeOH, -10 °C | 95 | 1 : 3 | LiAlH(O ^t Bu) ₃ , THF, -40 °C | 95 | 1 : 10 |
| DIBAL-H, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C | 92 | 1 : 2 | LiAlH ₄ , ^t AmOH, THF, -78 °C | 96 | 1 : 14 |

BHT = 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol

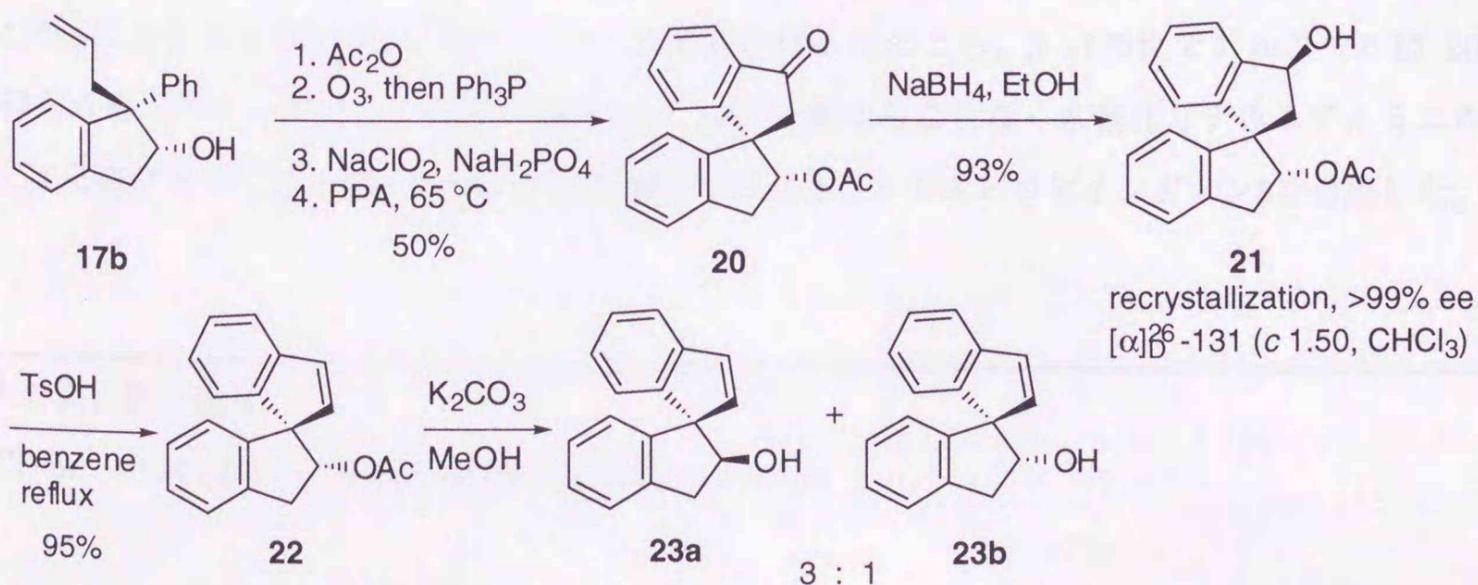
また、水素化リチウムアルミニウムと*tert*-アミルアルコールとから調製した還元剤¹⁷⁾を用いたところ、逆配置のアルコール**17b**が優先して得られた。これは、還元剤が嵩高いためにフェニル基の反対側からカルボニル平面に接近し、反応が進行したためと考えられる。

アルコール**17a**を緩やかな条件で脱保護が容易なアセタートとし、オゾン分解、亜塩素酸酸化、続いてポリリン酸で処理したところ、ラクトン**19**が生成することが分かった。また、アルコール**17a**の水酸基をメチルエーテルとした後に、同様にカルボン酸**18**へ誘導し、スピロ環の構築を試みたが、メチル基が脱離し、ラクトン**19**が得られた (スキーム7)。



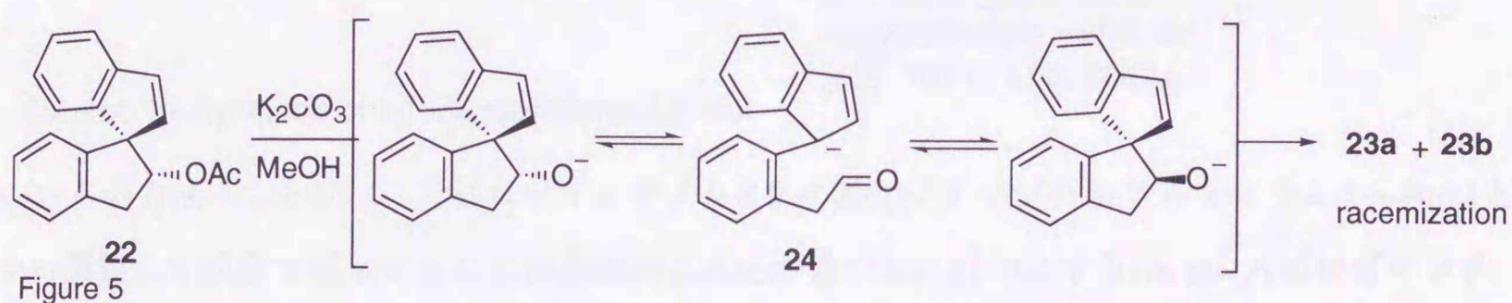
Scheme 7.

そこで、水酸基が逆配置のアルコール**17b**から合成することにした (スキーム8)。アルコー

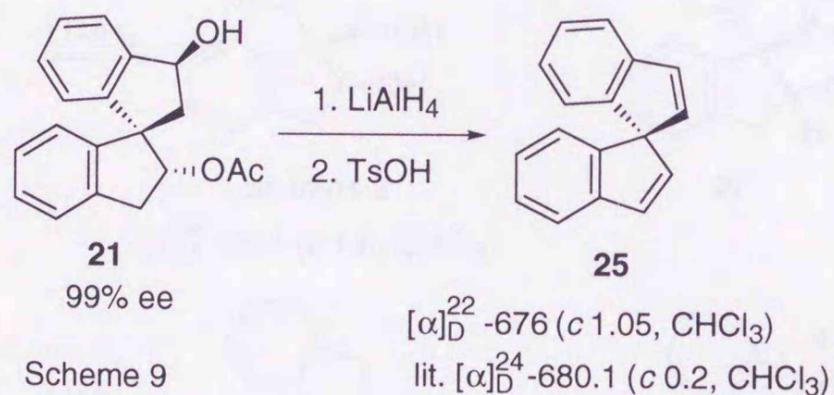


Scheme 8. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

ル**17b**の水酸基をアセチル基で保護し、カルボン酸へと誘導した後にポリリン酸で処理したところ、スピロ骨格を持つ**20**を合成することができた。**20**のカルボニル基を還元したところ、アルコール**21**が単一異性体として得られ、アルコール**21**をシクロヘキサンから再結晶することにより光学的に純品とした。**21**の光学純度の決定はキラルHPLCを用いて行なった。**21**を酸触媒で脱水しインデン誘導体**22**とし、メタノール中、炭酸カリウムで脱アセチル化を試みたところ、3:1の比で望みの立体配置を持つアルコール**23a**が優先して得られた。しかし、この異性化は脱アセチル化と共に、インダン環が一度開環して生成する安定なインデニルアニオン**24**が再閉環した結果であり、その過程でラセミ化を伴っていることが分かった(図5)。



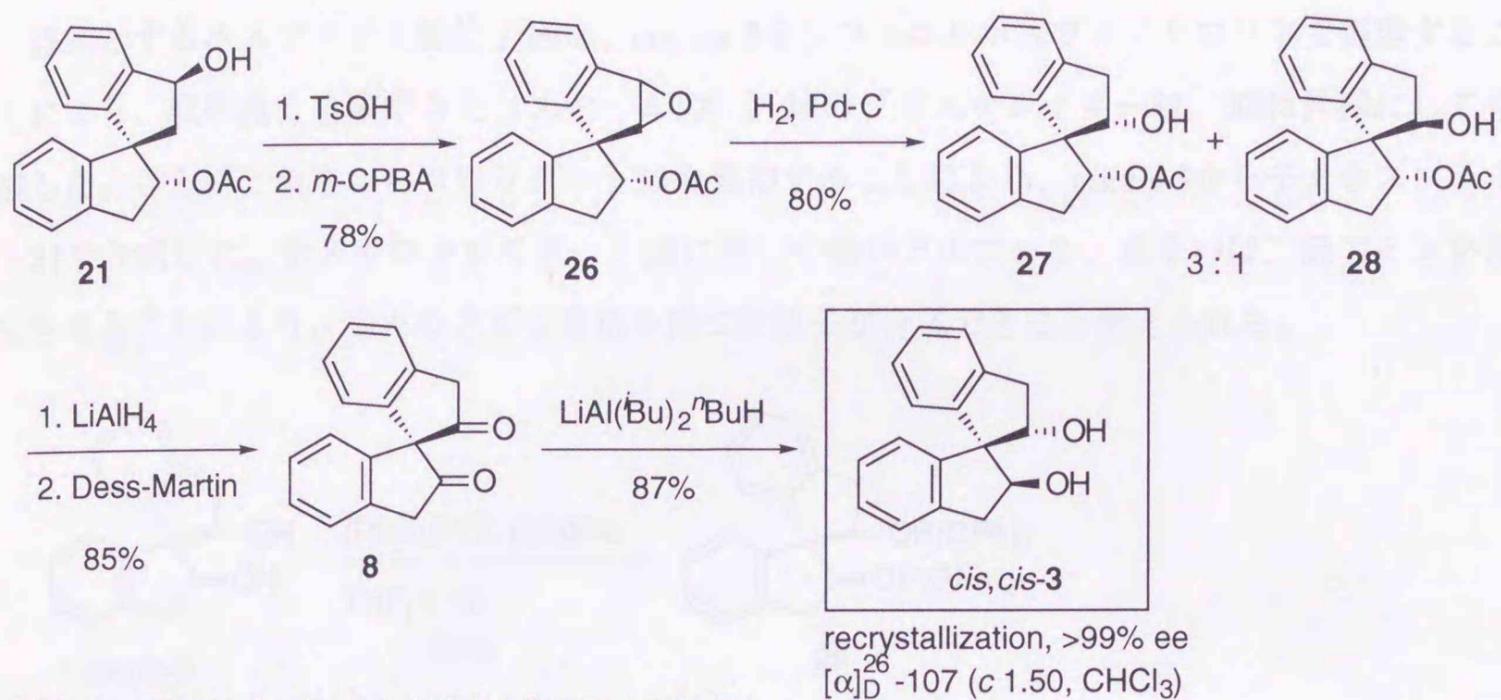
なお、スピロ中心の絶対配置はインダノン**9**のCDスペクトル解析*からR配置と予想していたが、**21**を文献既知のスピロビインデン**25**¹⁸⁾に誘導してそれを確認した(スキーム9)。



アルコール**21**の脱アセチル化を後で行うこととした。アルコール**21**を酸触媒により脱水後、*m*-CPBAによりエポキシ化し、続いて加水素分解を行ったところ、3:1の比でアルコール**27**、**28**が得られた(スキーム10)。これら異性体**27**、**28**を分離することなく水素化リチウムアルミニウムによる脱アセチル化、続いてDess-Martin酸化を行なうことでスピロビインダノン**8**を合成した。

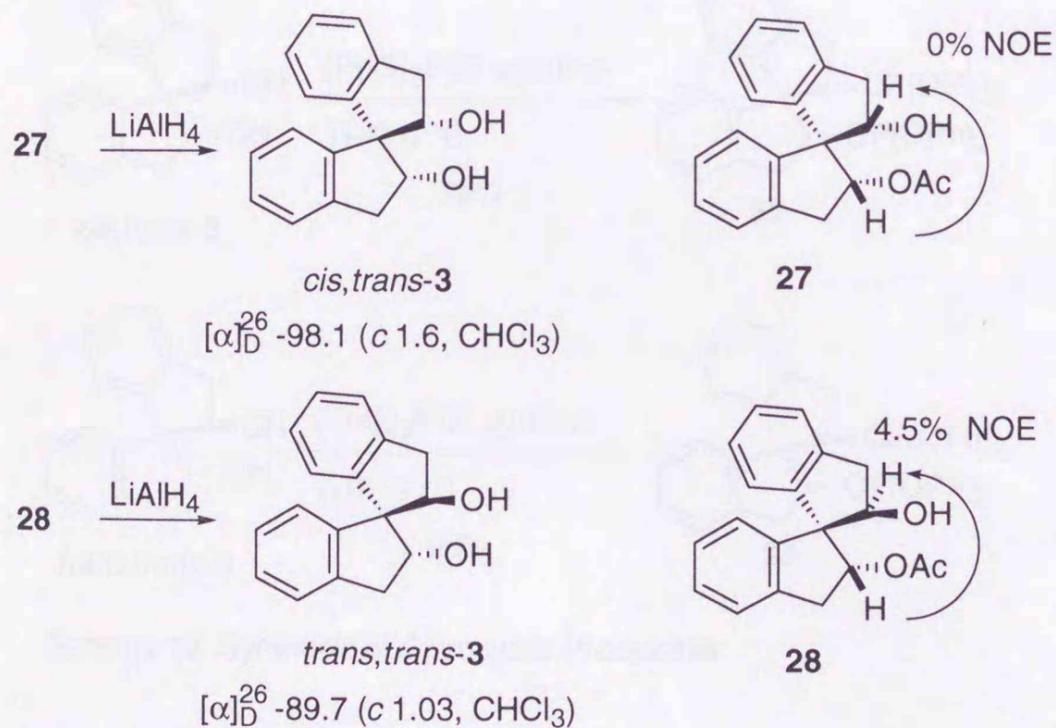
*大竹義仁修士論文

CD $\Delta\epsilon^{21} +0.30$ (251) (c , 0.007, EtOH) positive maximum



Scheme 10. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

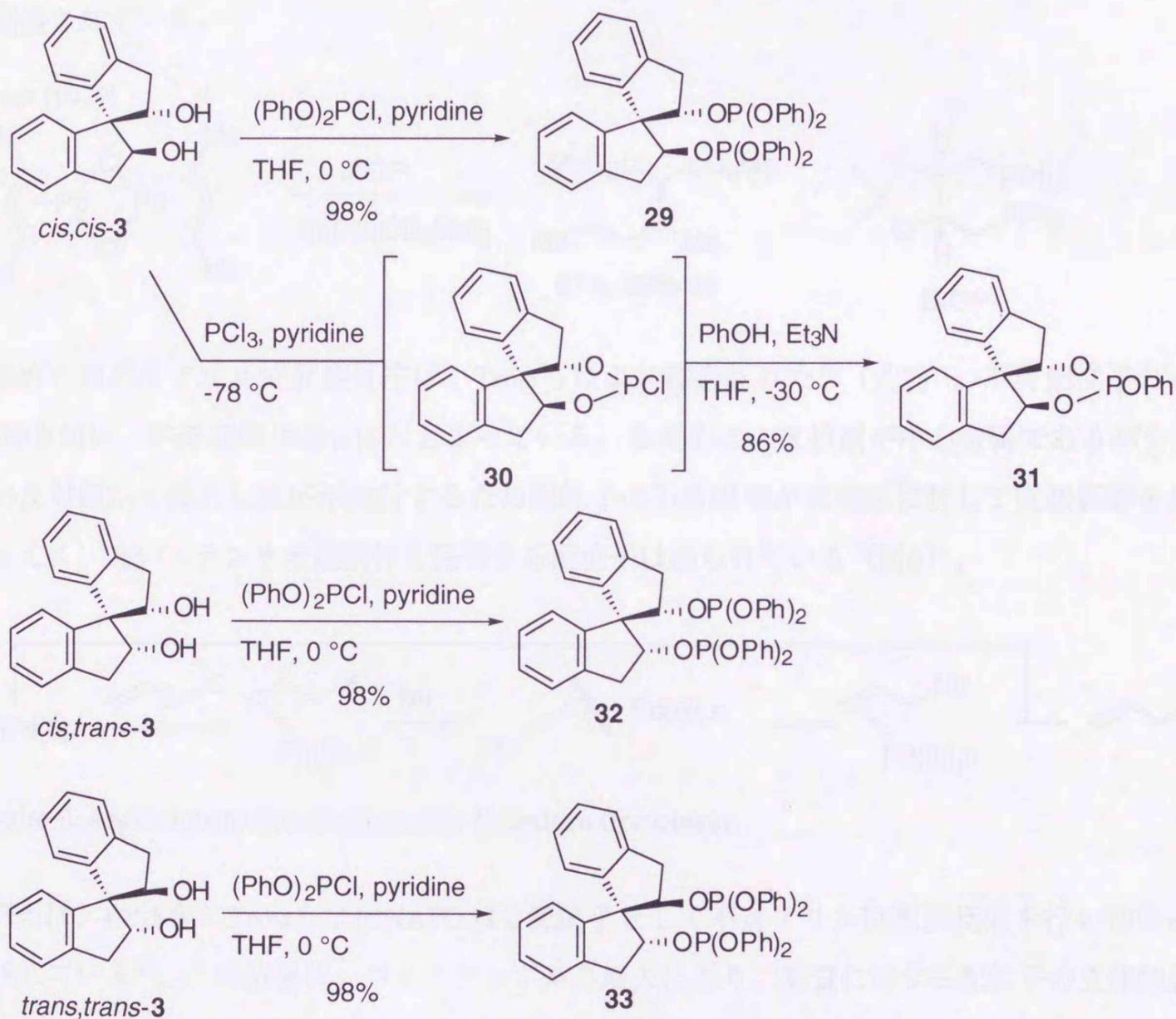
Keayらの方法¹⁴⁾にならい、スピロビインダノン $\mathbf{8}$ を水素化ジイソブチルアルミニウムと n -BuLiとから調製した試薬で還元すると立体選択的に反応が進行し、目的とする cis, cis -スピロビインダ



Scheme 11. Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-2,2'-diol

ンジオール $\mathbf{3}$ が得られた。 cis, cis - $\mathbf{3}$ の光学純度はキラルHPLCにて確認した。 cis, cis - $\mathbf{3}$ のジアステレオマーである $cis, trans$ - $\mathbf{3}$ 、 $trans, trans$ - $\mathbf{3}$ は、アセタート $\mathbf{27}$ 、 $\mathbf{28}$ をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した後に脱アセチル化しそれぞれ $cis, trans$ - $\mathbf{3}$ 、 $trans, trans$ - $\mathbf{3}$ に導いた(スキーム11)。これらのジオールの水酸基は他のヘテロ原子に変換可能であり、様々な配位子の重要な合成中間体になると考えられる。

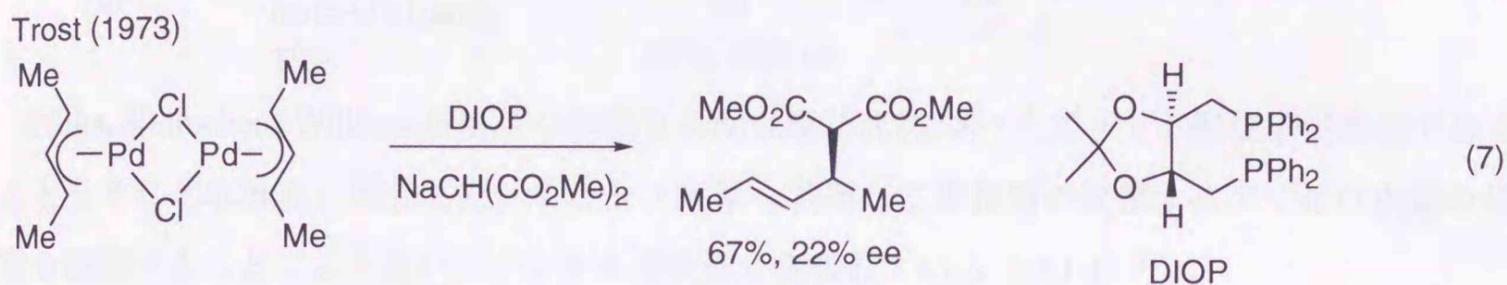
目的とするホスファイト配位子**29**は、*cis, cis-3*をジフェニルホスフィノクロリドで処理することにより、収率良く合成できた（スキーム12）。**29**のジアステレオマー**32**、**33**は同様にして合成した。さらに、ホスホクロリダート**30**を経由することにより、*cis, cis-3*からモノホスファイト**31**を合成した。ホスホクロリダート**30**に対して他のアルコール、あるいは二級アミンを反応させることにより、様々なスピロ骨格を持つ配位子が合成できると考えられる。



Scheme 12. Synthesis of Spirocyclic Phosphites

第三節 新規スピロ型配位子を用いたパラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応

スピロ型配位子の機能を評価することを目的とし、パラジウム触媒を用いる不斉アリル位置換反応について検討した。本反応は、キラルホスフィン配位子として様々な検討が行われており、高いエナンチオ選択性が得られているばかりでなく、その不斉誘起の機構について十分に議論されている。



初めての不斉アリル位置換反応は、Trostらにより報告された¹⁹⁾(式7)。不斉配位子としてDIOPを用い、不斉収率は22%にとどまっている。本反応は、求核剤が中心金属であるパラジウムの反対側から接近し反応が進行するため配位子の不斉環境が求核剤に対して直接影響を及ぼしにくく、高いエナンチオ選択性を獲得する配位子は限られている(図6)。

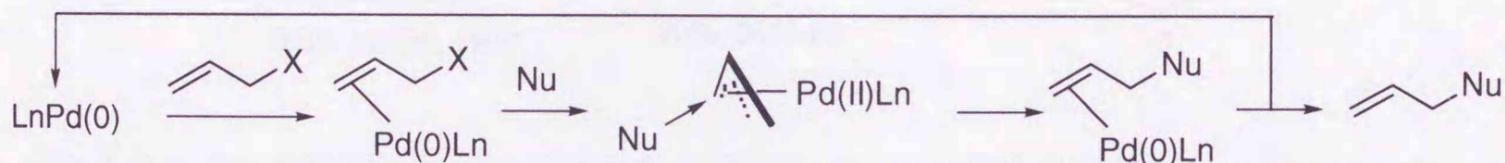
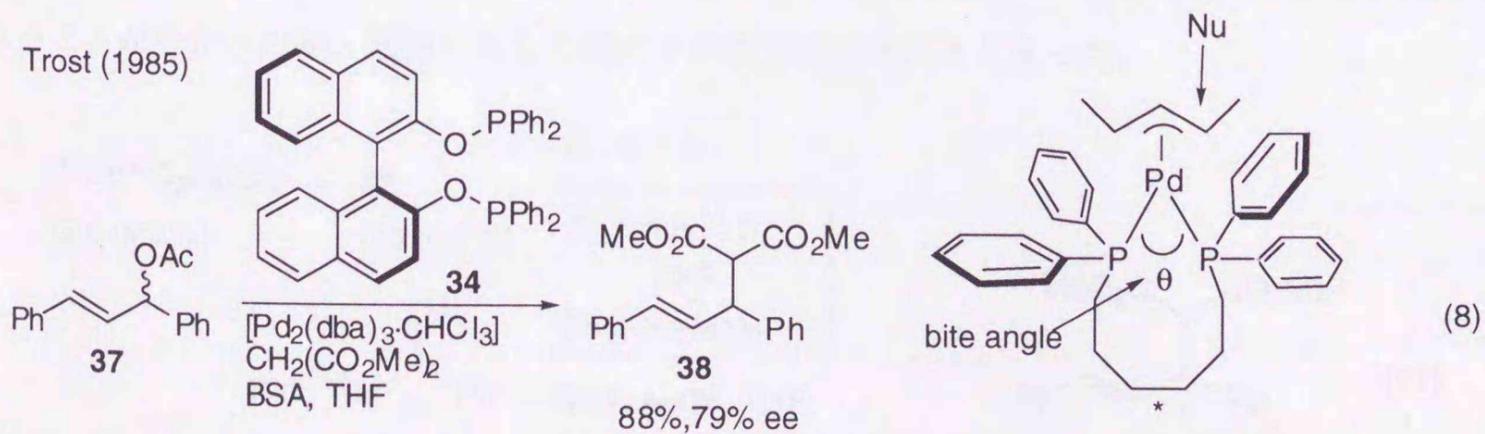


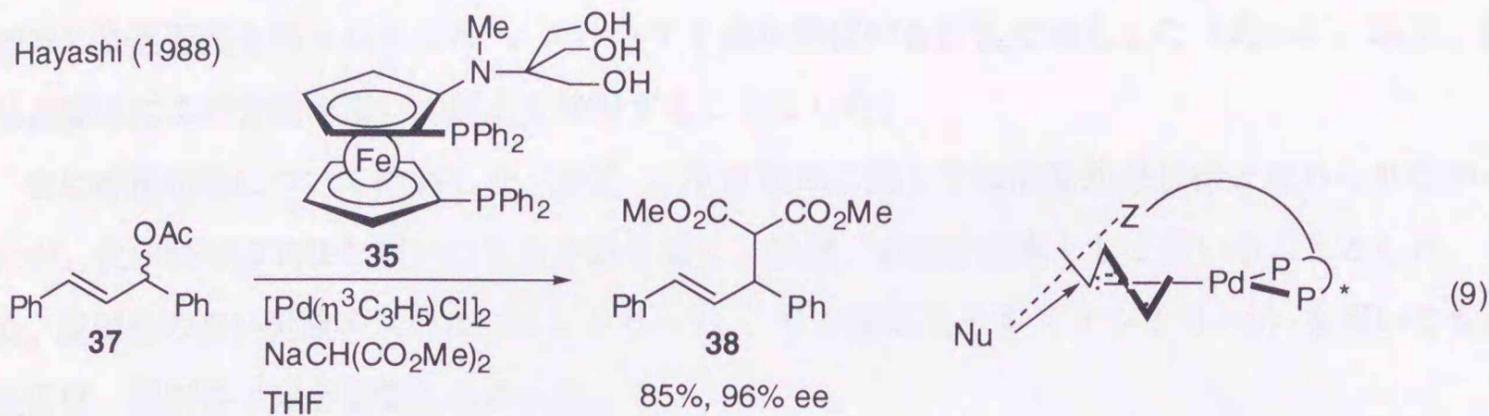
Figure 6. Allylic Substitution Catalyzed by Palladium Complexes

例えば、1985年にTrostらはBINAPO34を配位子として不斉アリル位置換反応を行い79% eeを達成している²⁰⁾。この結果は、バイトアングルの増大により、基質に対する配位子の立体的影響が大きくなることで選択性が向上したと説明されている(式8)。

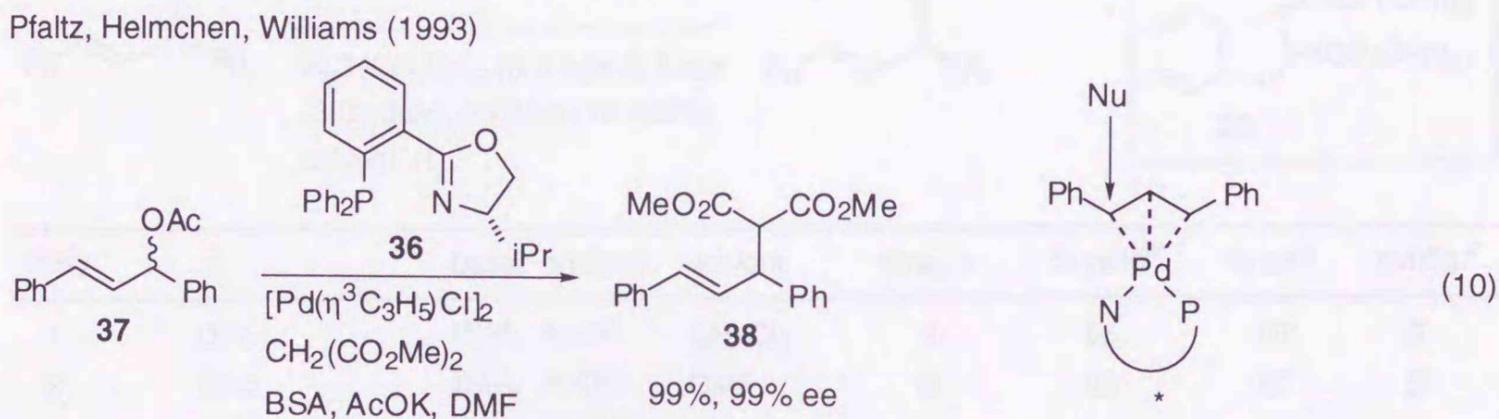


また、林らは求核剤を不斉な場に誘引することを期待してカチオン補足能を持つ置換基を導

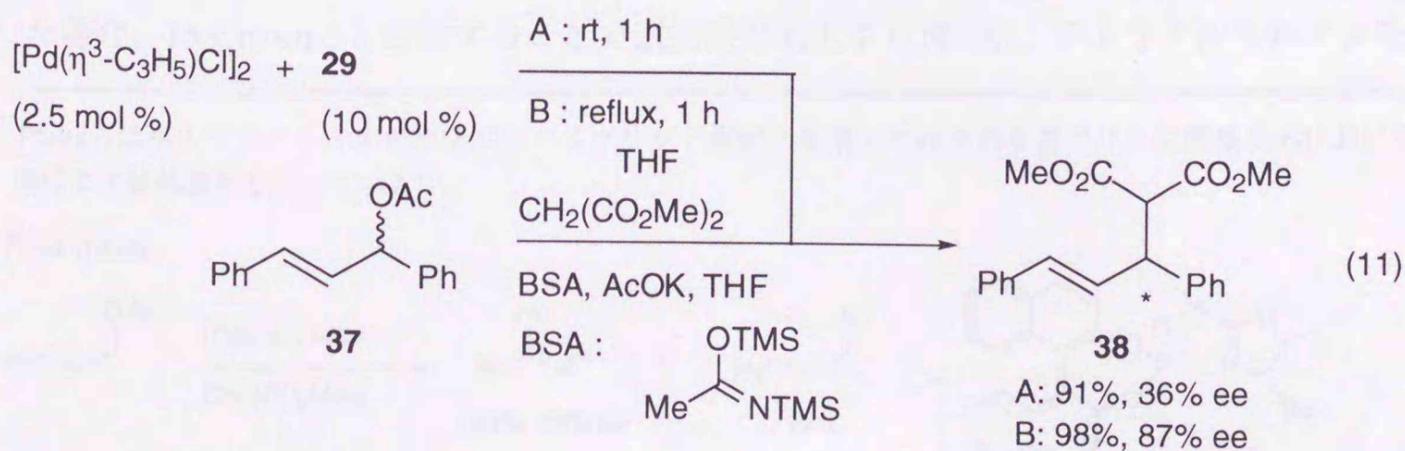
入したフェロセニルジホスフィン配位子**35**を用いて96%の高いエナンチオ選択性を獲得している(式9)²¹⁾。



Pfaltz, Helmchen, Williamsらは二つの異なる配位原子を持つハイブリッド配位子が有効であることをそれぞれ独自に報告した。トランス効果を利用して求核剤の攻撃するアリル位炭素の位置を制御することにより高いエナンチオ選択性を獲得している(式10)²²⁾。



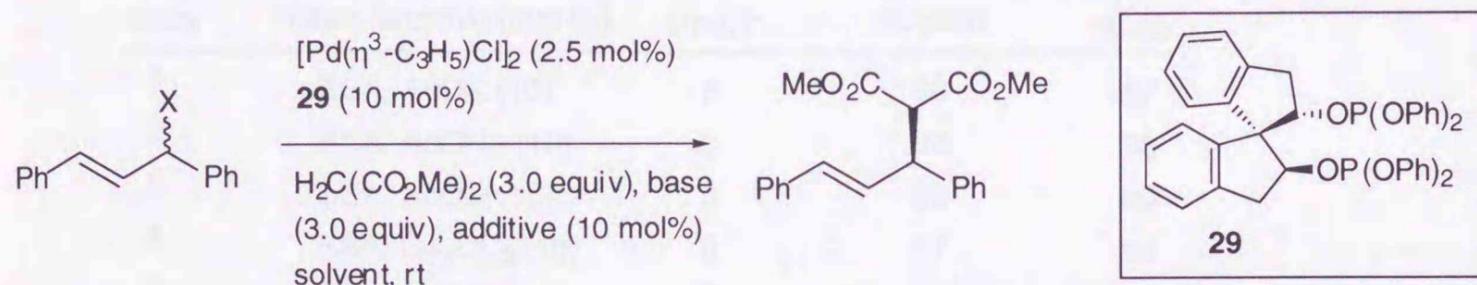
ジホスファイトを配位子とした例は知られていないため、現在最も一般的に用いられているTrostらの条件²⁰⁾に従い、溶媒としてTHF、塩基としてビストリメチルシリルアセタミド(BSA)、添加剤として酢酸カリウムを用いて酢酸1,3-ジフェニル-2-プロペニル**37**を基質とし、マロン酸ジメチルの不斉アリル位置換反応について検討した(式11)。室温で $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ とジホスファイト**29**を一時間攪拌し系内で調製した錯体を用いて同温度で反応を行ったところ、反応は円滑に進行し高収率で生成物**38**が得られ、ジホスファイト**29**が本反応の配位子として利用できることが分かったが、期待に反して**38**の不斉収率は36%にとどまった。



この結果は、ホスファイトはホスフィンと比較して電子供与性が低く、且つ同時にスピロ骨格が剛直であるため配位子が二座配位に最適な配座をとりにくいためと考えた。そこで錯体調製時に加熱還流を行ったところ^{*1}、エナンチオ選択性は87%にまで向上した(式11)。以下、錯体調製時にこの方法を用いて反応を検討することにした。

次に溶媒効果について検討した(表2)。不斉収率に関しては溶媒効果は殆ど認められなかったが、化学収率はTHFを用いたときが最も高く、以後、THFを溶媒として用いることとした。また、脱離能の高い炭酸エステル(エントリー7)、リン酸エステル(エントリー8)を用いても、反応性、選択性に殆ど影響しなかった。

Table 2. Effect of Solvent and Leaving Groups on the Allylic Alkylation Catalyzed by **29**-Pd Complex



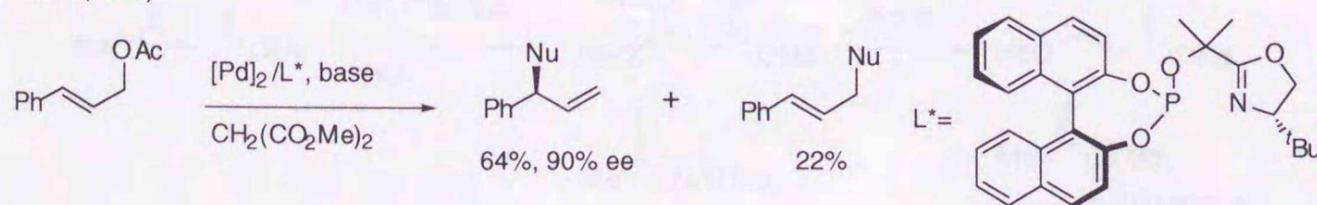
| entry | X | base, additive | solvent | time, h | % yield ^a | % ee ^b | config. ^c |
|-------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|---------|----------------------|-------------------|----------------------|
| 1 | OAc | BSA, AcOK | CH ₂ Cl ₂ | 4 | 93 | 87 | S |
| 2 | OAc | BSA, AcOK | DMF | 3 | 92 | 87 | S |
| 3 | OAc | BSA, AcOK | toluene | 10 | 93 | 86 | S |
| 4 | OAc | BSA, AcOK | CH ₃ CN | 3 | 96 | 87 | S |
| 5 | OAc | BSA, AcOK | THF | 3 | 98 | 87 | S |
| 6 | OAc | NaH | THF | 4 | 91 | 87 | S |
| 7 | OCO ₂ CH ₃ | NaH | THF | 4 | 94 | 86 | S |
| 8 | OP(O)(OEt) ₂ | NaH | THF | 4 | 85 | 84 | S |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD (hexane : i-PrOH = 20 : 1, flow rate 1.0 ml/min). ^c Determined by comparing the optical rotation.

ところで、BINAPを配位子とした酢酸1,3-ジフェニル-2-プロペニル**37**とマロン酸エステルの反応において、塩基としてNaHを用いると30%eeの選択性が、BSAを塩基とし、酢酸カリウムを添加剤とすると90%eeの選択性が得られることが報告されている^{24,25}。また、塩基としてNaHを用いた場合、15-Crown-5を添加することで選択性が向上する例²⁶や、テトラアルキルアンモニ

^{*1} Pfaltzらはホスファイト-オキサゾリンハイブリッド配位子を用いた以下の不斉アリル位置換反応において加熱条件にて錯体調製を行っている²³。

Pfaltz (1998)

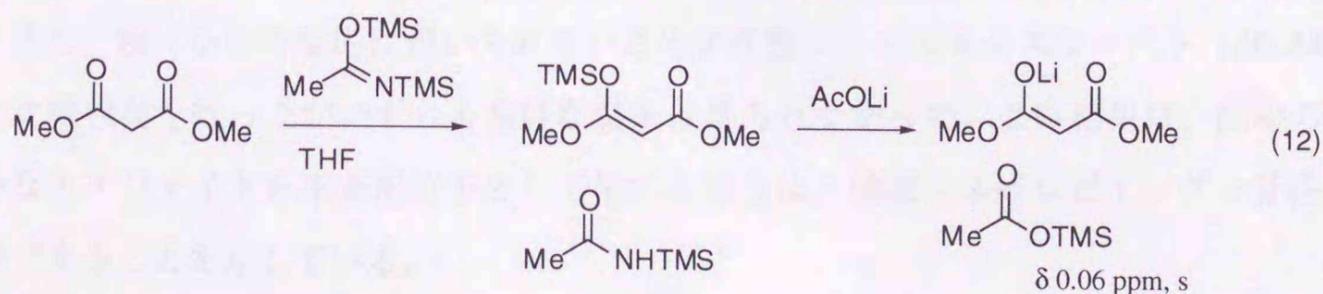


ウム塩を添加すると選択性が向上する例²⁷⁾が報告されている。筆者が用いたTrostらの条件（溶媒としてTHF、塩基としてビストリメチルシリルアセタミド（BSA）、添加剤として酢酸カリウム）においても、求核剤のカウンターカチオンが選択性に影響を与える可能性を考え、塩基及び添加剤の検討を行った（表3）。

Table 3. Effect of Lithium Cation on the Allylic Alkylation Catalyzed by Pd-29 Complex

| entry | base, additive (mol %) | time, h | % yield | % ee |
|-------|---|---------|---------|------|
| 1 | BSA, AcOK (10) | 3 | 98 | 87 |
| 2 | BSA, AcONa (10) | 3 | 98 | 96 |
| 3 | BSA, AcOLi (10) | 3 | 98 | 99 |
| 4 | BSA, Cs ₂ CO ₃ (10) | 6 | 97 | 94 |
| 5 | BSA, LiF (10) | 5 | 90 | 96 |
| 6 | BSA, LiCl (10) | 4 | 95 | 98 |
| 7 | BSA, LiBr (10) | 5 | 97 | 99 |
| 8 | BSA, Lil (10) | 8 | 93 | 97 |
| 9 | BSA | 16 | 80 | 86 |
| 10 | LiH | 3 | 98 | 98 |
| 11 | NaH | 4 | 91 | 87 |

酢酸カリウムを添加剤とした場合（エントリー1）と比べ酢酸ナトリウムを添加剤とした場合選択性は大きく向上し（エントリー2）、さらに酢酸リチウムを添加剤とすると、その選択性は99% eeにまで達した（エントリー3）。さらに、他のリチウム塩を添加剤とした場合や（エントリー5-8）、塩基として水素化リチウムを用いたときにも同様に高いエナンチオ選択性が得られたことから（エントリー10）、リチウムカチオンが選択性向上に大きく寄与していることが分かった²⁸⁾。本反応についてTrostらは、添加剤である酢酸カリウムの効果については議論していない。添加剤を加えずにBSAのみを用いて反応を行ったところ反応完結に長時間を要した（エントリー9）。この結果はBSAとマロン酸ジメチルから生成する求核性の低いシリルエノールエーテルが、酢酸塩を加えることにより求核性の高い金属エノラートを生成するためと考えられる（式12）。



また、本反応はジホスファイトが不斉アリル位置換反応に有用な配位子であることを示す初めての例である。

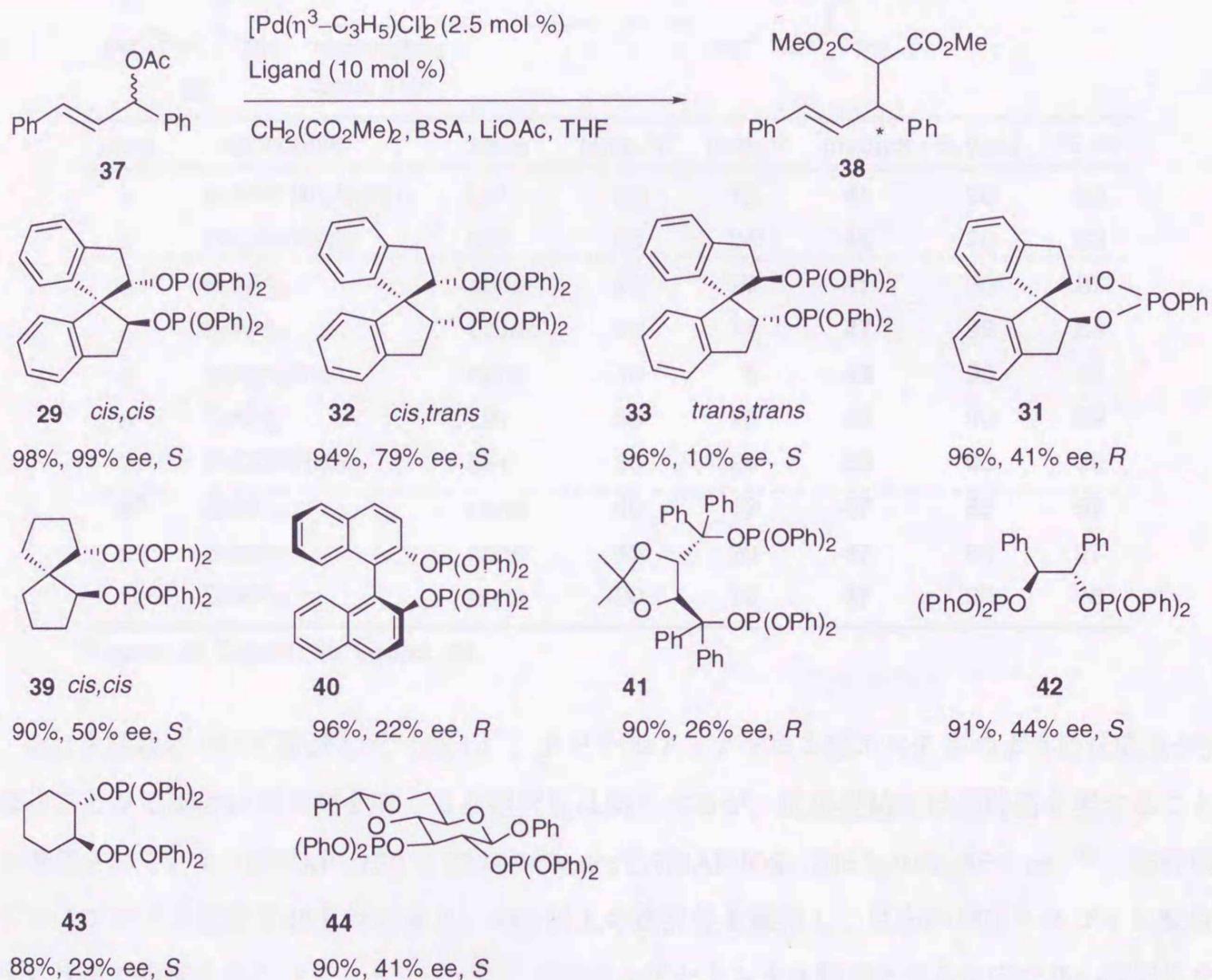


Fig. 7. Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by Phosphite-Palladium Complexes

次に各種ホスファイト配位子の比較検討を行った (図7)。予想どおり *cis, trans* 異性体**32**、*trans, trans* 異性体**33**やモノホスファイト**31**を配位子として用いたときは良好な結果は得られなかった。この結果は、**32**では配位子の C_2 対称性を失っていること、**33**では二つのリン原子間の距離が長く、パラジウムに二座配位できないためと考えられる。注目すべきは、スピロ[4.4]ノナン-1,6-ジオール(**1**)から合成したジホスファイト**39**を配位子として用いたとき、**38**の選択性が大きく低下したことである。この結果は**29**を配位子とした反応においてインダンのベンゼン環がリン上のフェノキシ基の配座を規定し、有効な不斉空間を構築していることを強く示唆している。また、様々な不斉反応に用いられている光学活性ジオールをホスファイト (**40-44**) へ誘導し、比較検討を行ったがいずれも良好な結果は得られなかった。この結果は、配座の自由度の大きなホスファイトを不斉配位子として用いる場合は、強固なスピロビインダン骨格が極めて有用であることを示している。

Table 4. Enantioselective Allylic Substitution Catalyzed by **29**-Pd Complex

| entry | nucleophile | base | temp, °C | time, h | product | % yield | % ee |
|-----------------|---|-------|----------|---------|-----------|---------|------|
| 1 | AcNHCH(CO ₂ Et) ₂ | LiH | 23 | 72 | 45 | 90 | 91 |
| 2 | CH ₂ (COMe) ₂ | LiH | 23 | 24 | 46 | 90 | 83 |
| 3 | BnNH ₂ | none | 23 | 20 | 47 | 90 | 87 |
| 4 | BnNH ₂ | LiOAc | 23 | 14 | 47 | 93 | 84 |
| 5 | morpholine | none | -10 | 5 | 48 | 98 | 88 |
| 6 | TsNH ₂ | LiH | 50 | 20 | 49 | 90 | 89 |
| 7 | PhCONHNH ₂ | LiH | 50 | 24 | 50 | 90 | 90 |
| 8 ^a | BnNH ₂ | none | 40 | 12 | 47 | 88 | 97 |
| 9 ^b | BnNH ₂ | none | 40 | 20 | 47 | 94 | 97 |
| 10 ^c | BnNH ₂ | none | -20 | 16 | 47 | 93 | 98 |

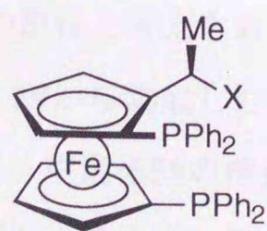
^aLigand : **51** ^bLigand : **52** ^cLigand : **53**

次に求核剤について検討した（表4）。アセチルアミノマロン酸エステルのように反応点が3級炭素となる嵩高い求核剤を用いると選択性は向上するが、反応完結には長時間を要することが報告されている（BINAP : 120 h, 92%, 94% ee ; CHIRAPHOS : 236 h, 91%, 86% ee）²⁴。筆者のジホスファイト配位子**29**を用いると、90%以上の選択性を維持し、反応時間はホスフィン配位子に比べて短縮された（エントリー1）。アセチルアセトンを用いた場合で高い選択性を得られる例は少ないが、**29**を用いた場合は83%eeを与えた。（エントリー2）。

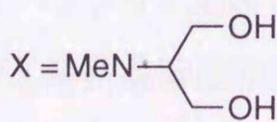
次に窒素求核剤について検討した。ベンジルアミンを求核剤とする場合、Evansのリン-イオウハイブリッド配位子**53**を除き、反応は40 °Cの加熱条件を要する（エントリー8-10）。

*

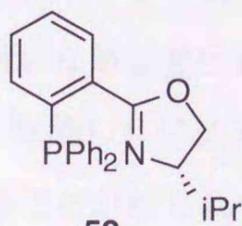
Hayashi



51 : BPPF-X

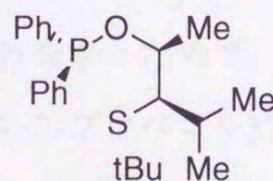


Pfaltz, Helmchen



52

Evans



53

ところが、**29**を用いると反応は室温で進行し、87% eeの良好な選択性が得られた（エントリー3）。また、マロン酸ジメチルを求核剤として用いた時に効果がみられた酢酸リチウムを添加したところわずかに反応時間が短縮された（エントリー4）。さらにモルホリンを求核剤としたとき、-10 °Cで反応は進行し88%の選択性が得られた（エントリー5）。トシルアミド、ベンゾイルヒドラジドを求核剤としたときは、室温では反応が進行せず加熱を要したが90%前後の良好な選択性が得られた（エントリー6、7）。選択性に若干の改善の余地はあるものの、ジホスファイト配位子**29**が、窒素求核剤のアリル化反応にも有用であることが分かった。

立体反応経路の考察と不斉空間の検証を目的としパラジウム錯体の構造解析を試みた。 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ と*cis, cis*-スピロビインダンジホスファイト**29**をTHF中、40 °Cで加熱し、室温にて AgPF_6 のTHF溶液を加え調製した錯体をヘキサン-塩化メチレン混合溶媒から再結晶し、得られた単結晶**54**についてX線結晶構造解析を行った（図8）。

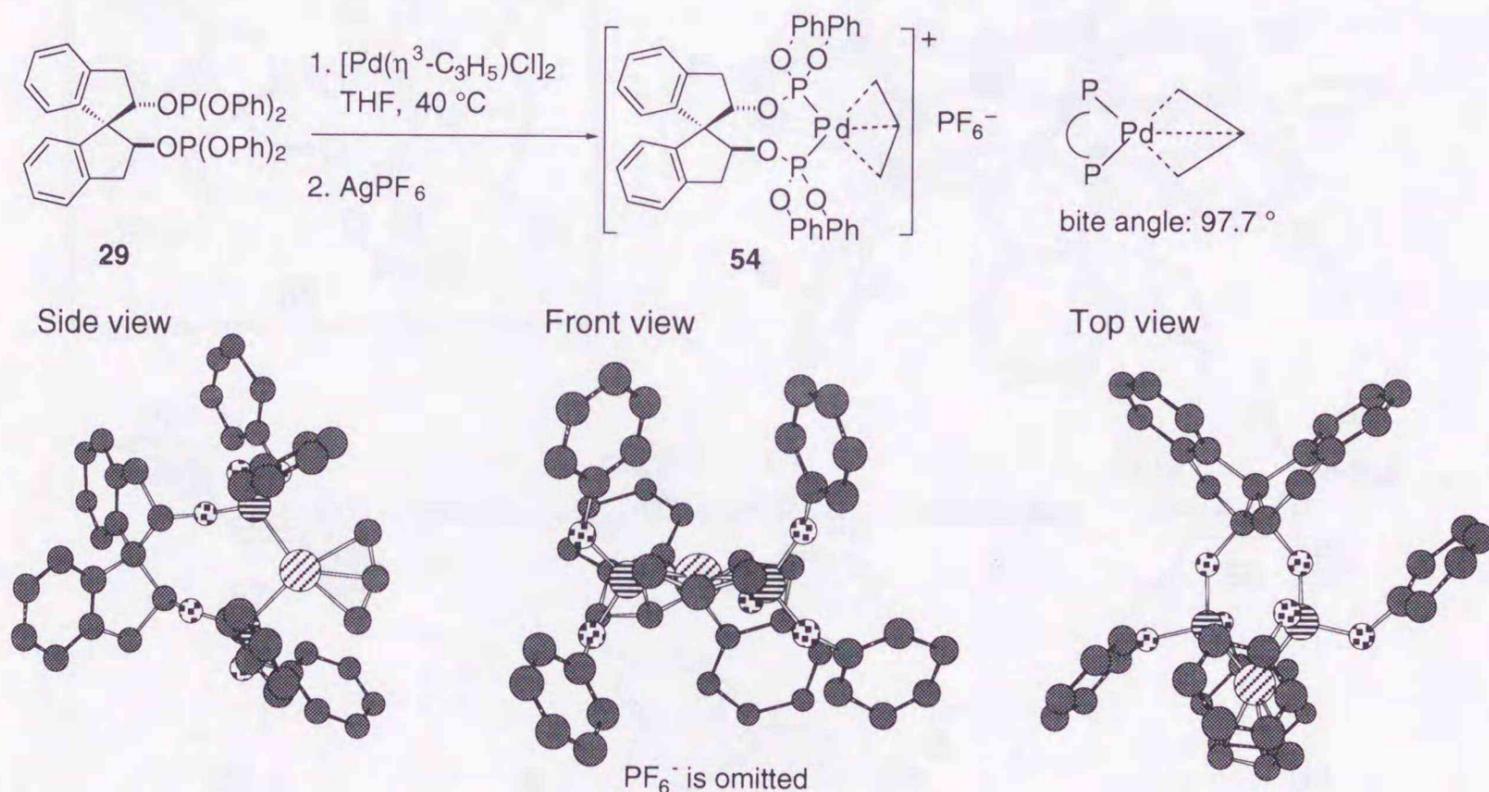


Figure 8. Crystal Structure of **29**-Pd Complex

その結果、配位子**29**とパラジウムは1:1で錯体を形成し、配位子**29**はパラジウムに二座配位していることが確認できた。また、アリル平面とP-Pd-P平面との二面角は105 °であり、二つのリン原子とパラジウムからなるバイトアングルは97.7 °である(BINAP : 93.1 °, bisoxazoline²⁹) : 87.6 °)。反応中間体と考えられるパラジウム錯体を、塩化パラジウム、酢酸1,3-ジフェニル-2-プロペニル**37**と**29**から調製したがX線結晶構造解析に適切な単結晶は得られなかったため、**54**の構造を参考に、中間体**55**の構造を推定した（図10）。酢酸1,3-ジフェニル-2-プロペニル**37**の π -アリルパラジウム錯体は一般に*syn, syn*配置が優先することが知られている（図9）。また、酢酸1,3-ジフェニル-2-プロペニル**37**とジホスファイト**29**から調製した錯体の³¹P NMRの結果からリン

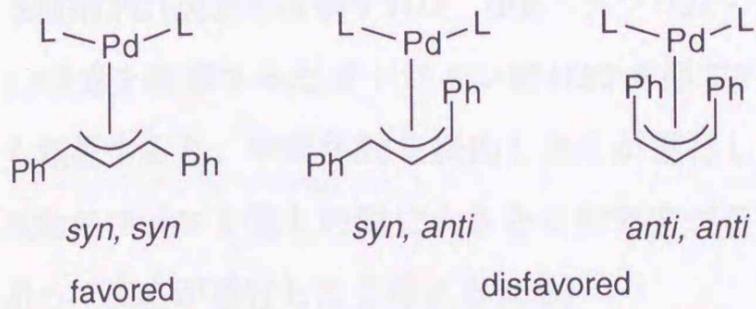


Figure 9. Geometry of Allyl Complexes

のシグナルは2本 (δ 120.1 ppm (d, $J = 79.8$ Hz), 115.6 ppm (d, $J = 79.8$ Hz)) のみが観測された。従って、中間体**55**の構造は単一である。筆者の行った反応においてS配置の生成物が99%の不斉収率で得られていることは、Pfaltzらが提唱している機構に従って説明できる。

対称基質**37**を用いた筆者の行った反応において、エナンチオ選択性は、中間体**55**のどちらのアリル末端炭素を求核剤が攻撃するかで決定される。

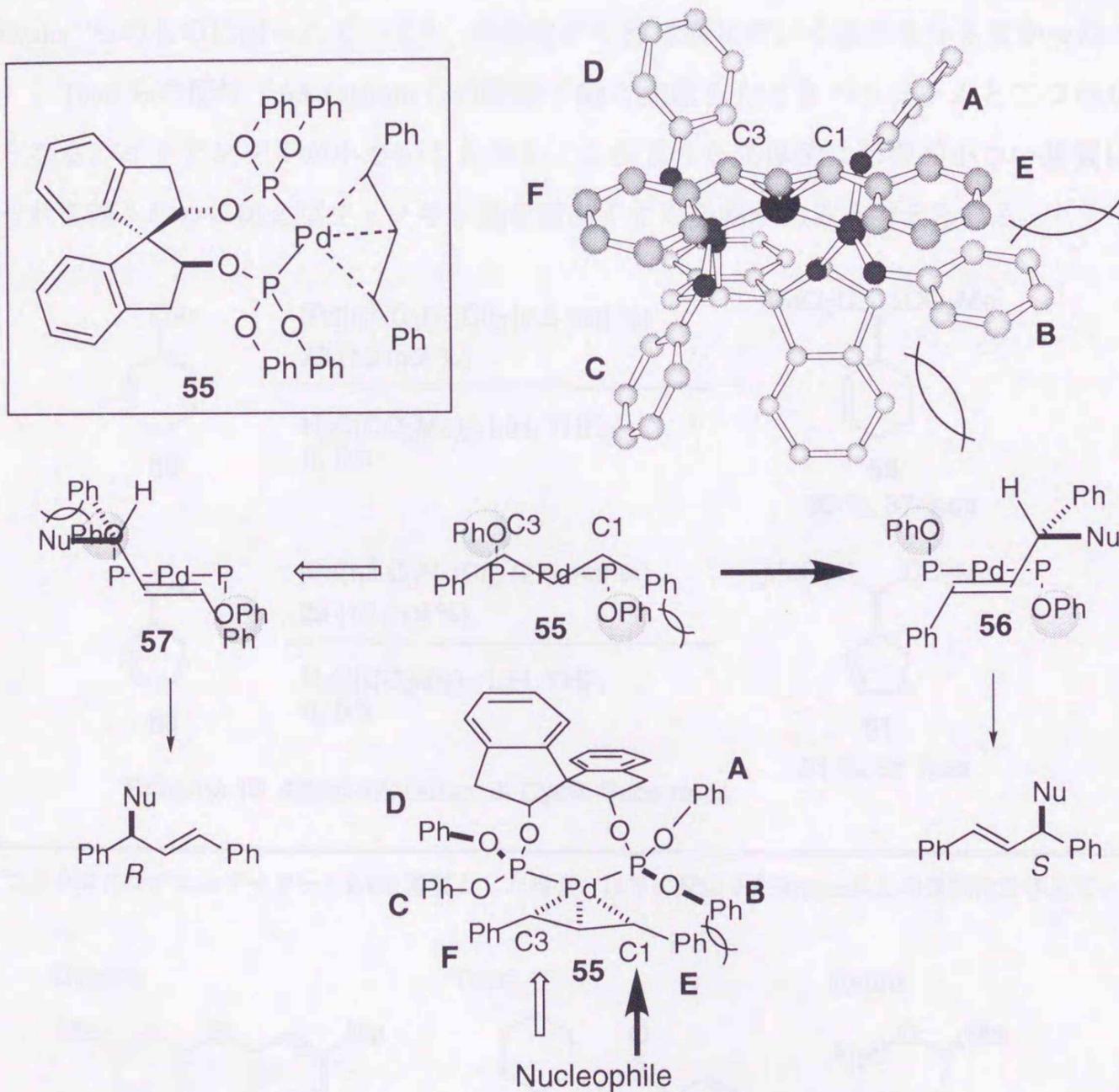
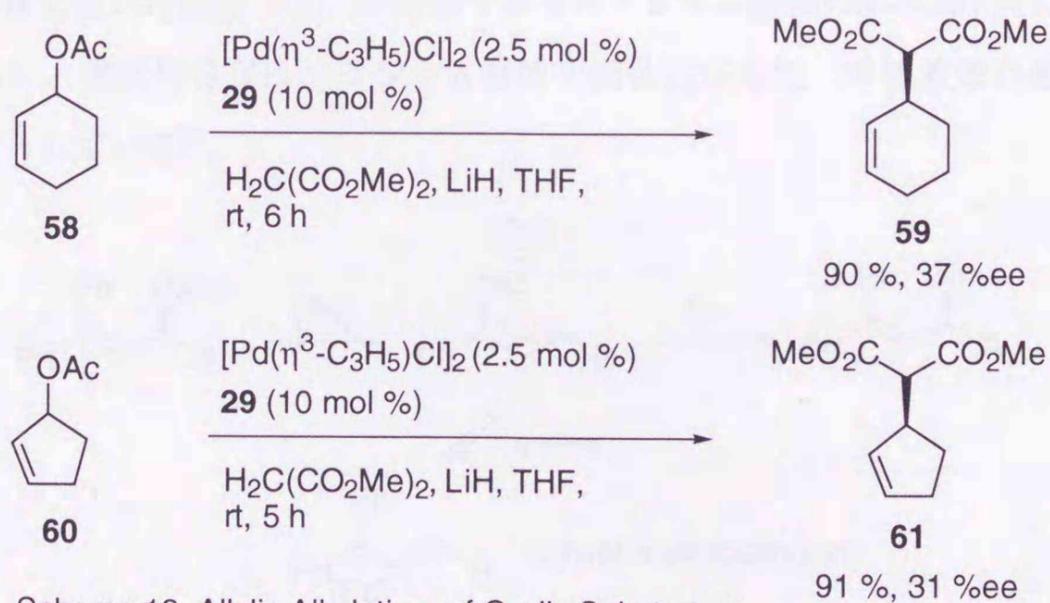


Figure 10. Mechanism of Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by **29**-Pd Complex

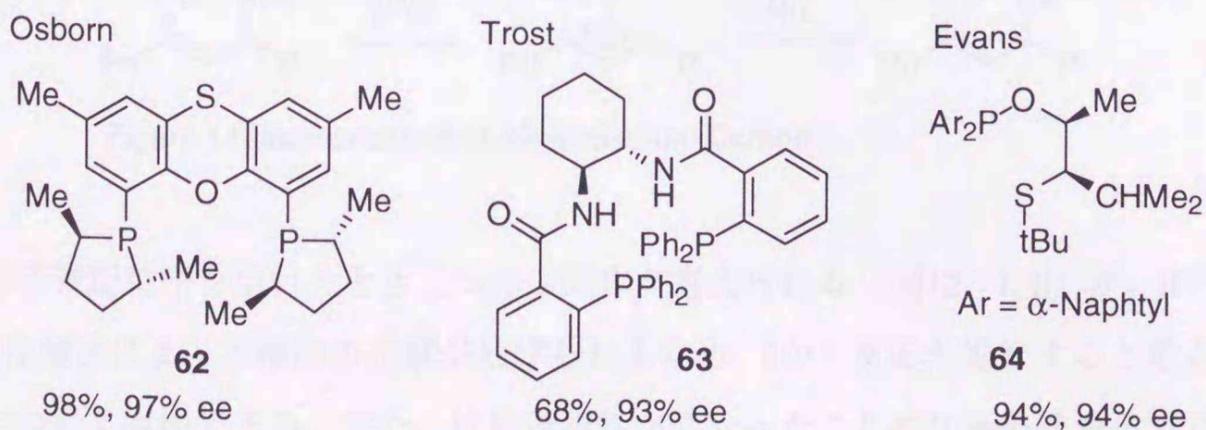
求核剤がC1炭素を攻撃すれば、0価パラジウム・オレフィン錯体**56**を経てS配置の生成物を与え、C3炭素を攻撃するとオレフィン錯体**57**を経てR配置の生成物を与えるが、生成物の絶対配置から類推すると、中間体**56**を経由し反応が進行したと考えられ、中間体**57**ではフェノキシ基と生成物のフェニル基との間に大きな立体障害が予想されることから中間体**56**を経由する黒矢印に沿って反応が進行したと考えられる。

ジホスファイト配位子**29**の適用範囲を明らかにするために、その他の基質について検討を行った。まず、環状の基質**58, 60**について検討した。環状の基質は先の鎖状の基質とは異なりアリル部分が*anti, anti*配置のパラジウム錯体を経由し反応が進行する(図9)。従って、基質の立体的な影響は鎖状の基質と比較して小さくなり高い不斉収率を与える配位子は、Trost²⁷⁾ら、Osborn³⁰⁾ら、Evans³¹⁾らのものに限られている*。残念ながら**29**は満足のいく結果を与えなかった(スキーム13)。Trostらの配位子**63**, Osbornらの配位子**62**と比較したときパラジウムと二つのリン原子とからなるバイトアングルが小さいことから、このような立体的に影響の小さい基質に対しては、それを補うために例えばフェノキシ基を嵩高くする必要があると考えられる。



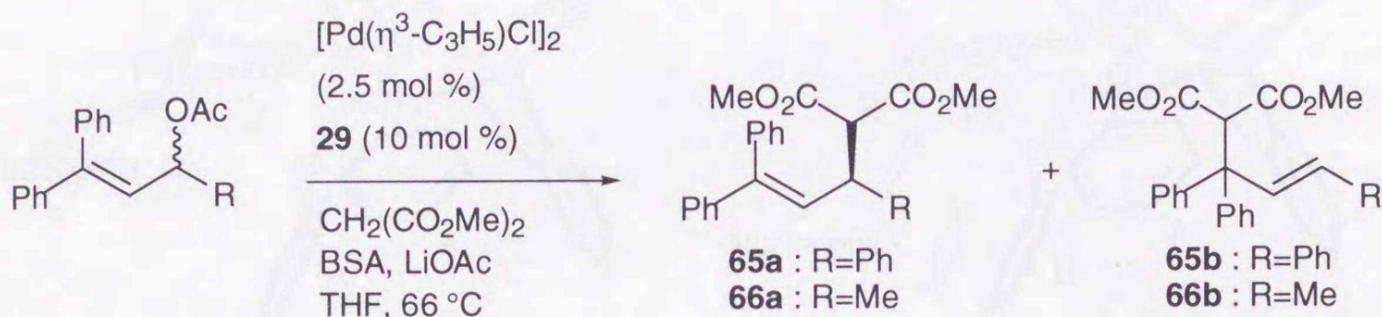
Scheme 13. Allylic Alkylation of Cyclic Substrates

*2-シクロペンテニルアセタート**60**を基質とした場合、以下の配位子が90% ee以上の選択性を与えている。



次に、非対称な基質について検討した（表5）。反応はTHF還流条件を要したが、位置選択性は中庸なもの、90% ee程度の良好な結果が得られた。

Table 5. Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by **29**-Pd Complex



| R | time, h | % yield | regioselectivity | % ee |
|----|---------|---------|---------------------------------|------|
| Ph | 8 | 78 | 65a : 65b = 5 : 1 | 88 |
| Me | 6 | 80 | 66a : 66b = 3 : 1 | 90 |

非対称な基質を用いた反応では、中間体であるパラジウム錯体の π - σ - π 平衡により相互変換するため（図11）、選択性発現はパラジウム錯体中間体の安定性、求核攻撃の起こり易さに依存することが知られている³²⁾。

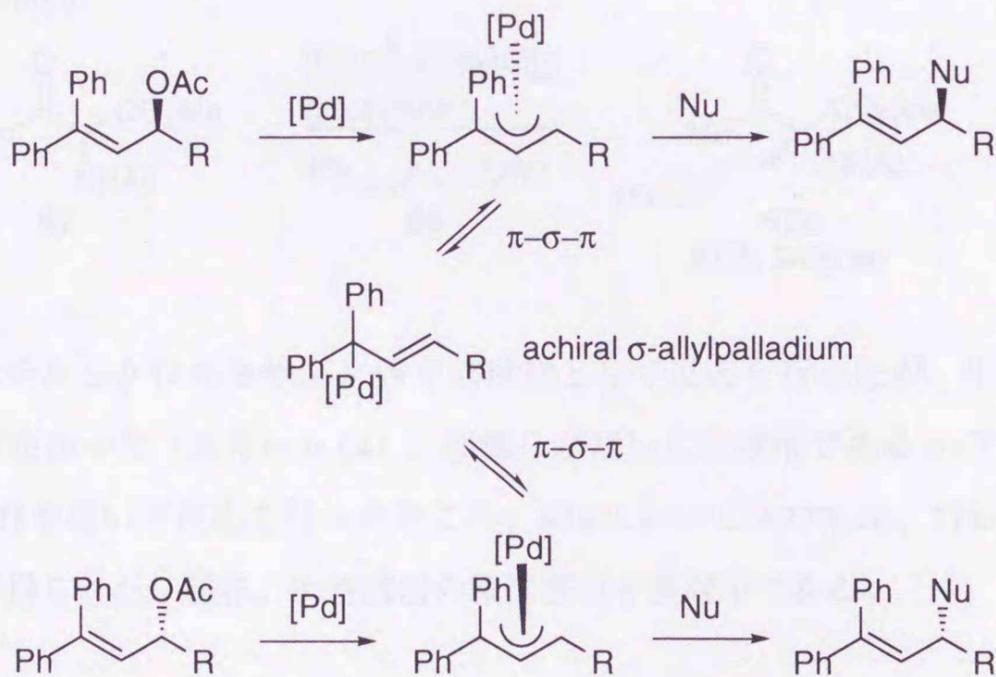


Figure 11. Isomerization of Allylpalladium Complex

C_2 対称不斉配位子を用いたとき二つの中間体が考えられる（図12、**i**, **ii**）が、**ii**ではフェニル基Bの立体障害により求核剤の攻撃が妨げられるため、**i**から反応が進行すると考えると立体反応経路について説明できる。また、位置選択性が低かったことや加熱条件が必要であったことは、中間体**i**において、基質が立体的に嵩高いために酸化的付加が困難であるためと考えられる。

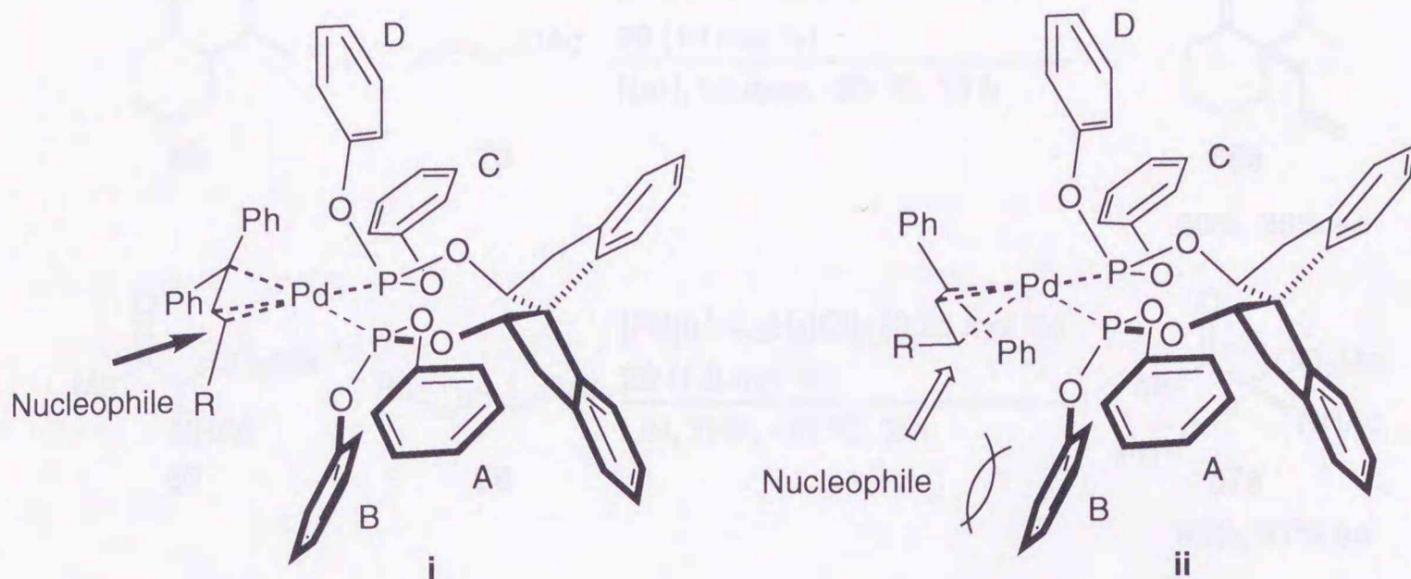
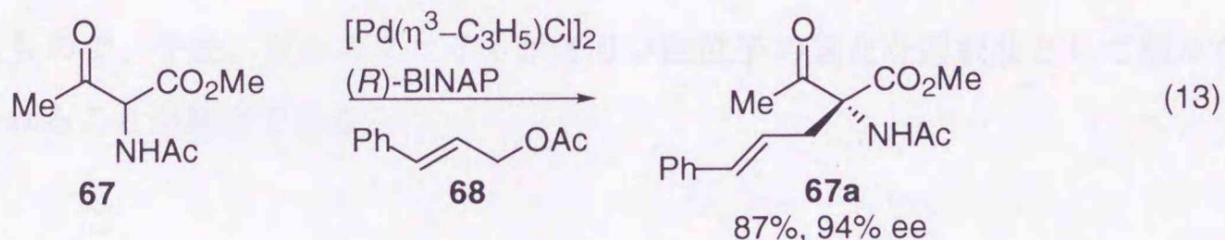


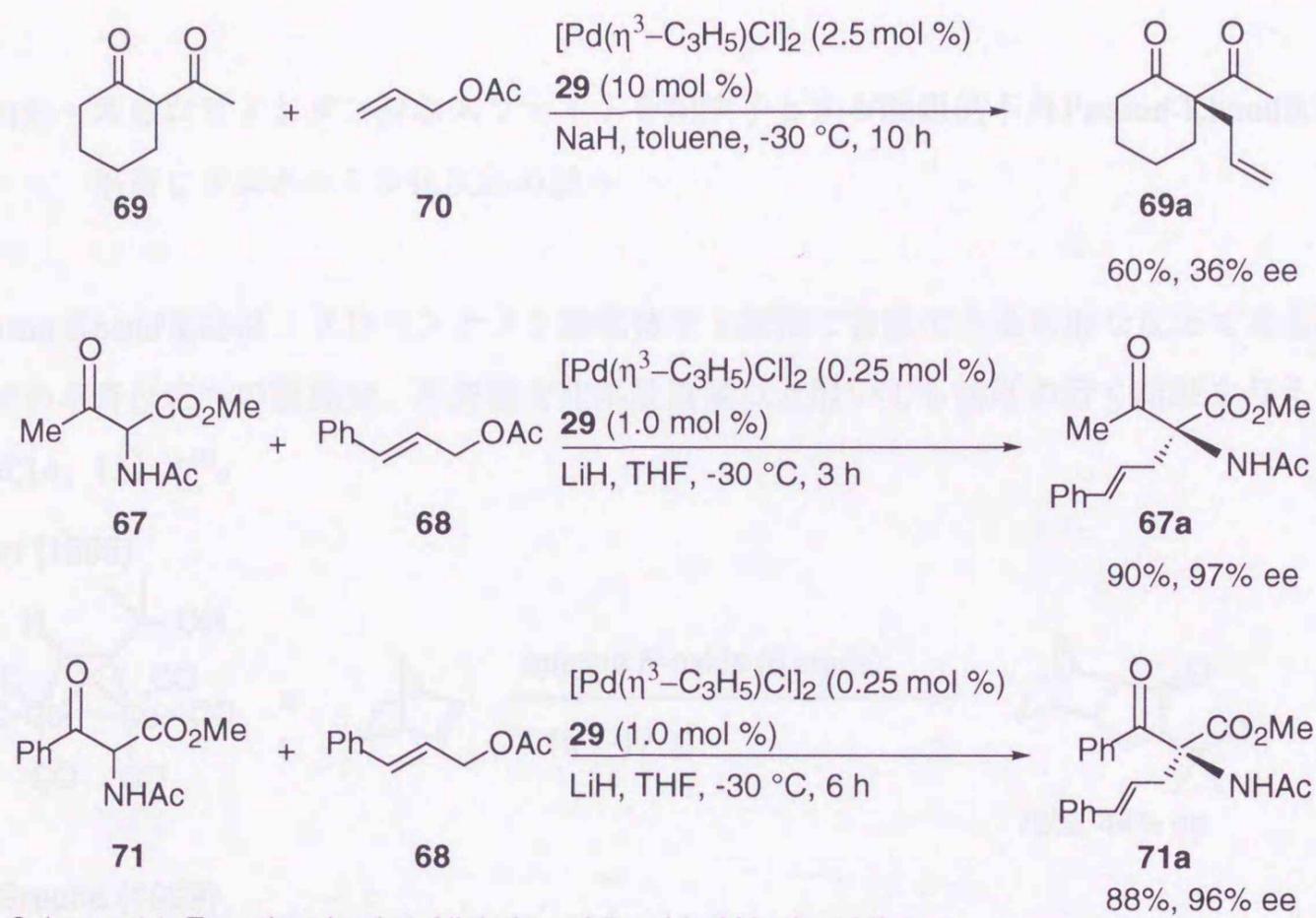
Figure 12. Possible Mechanism of Enantioselective Allylic Alkylation with **65** or **66**

次に、プロキラルな求核剤を用いて検討した。プロキラルな求核剤を用いたパラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応は、アリル位炭素の識別のみならず、接近する求核剤のプロキラル面を制御する必要がある。伊藤らは α -アセトアミド- β -ケトエステル**67**を求核剤として反応を行い94% eeの高い選択性を獲得している(式13)³³⁾。

Ito (1999)



まず、アセチルシクロヘキサノン**69**を求核剤として反応を行ったが、生成物**69a**の選択性は36% eeにすぎなかった(スキーム14)。伊藤らが用いた求核剤である α -アセトアミド- β -ケトエステル**67**, **71**を用いて反応を行ったところ、**67a**においては97% ee、**71a**においては96% eeの高い選択性が得られた。現在、不斉誘起の機構解明を検討中である。



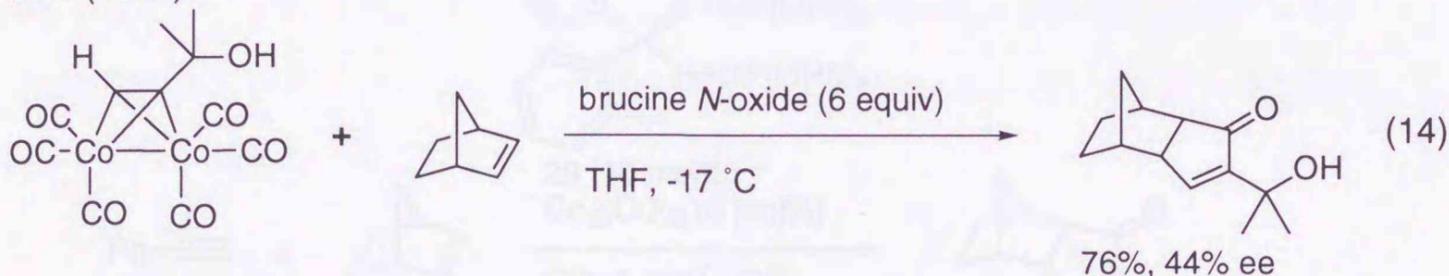
Scheme 14. Enantioselective Allylation of Prochiral Nucleophiles

以上、スピロビインダンジホスファイト **29** がアリル位置換反応の不斉配位子として有用であることを見出した。基質の適用範囲に限界はあるものの、プロキラルな求核剤の反応においては高いレベルの選択性を与えている。これは、ジホスファイトの配位子としての新たな可能性を示唆したもので、今後、ジホスファイトが含リン配位子の新たな選択肢として様々な触媒反応に活用されることが期待できる。

第四節 スピロビインダンジホスファイトを配位子とする触媒的不斉Pauson-Khand反応と
不斉ヒドロホルミル化反応の試み

Pauson-Khand反応はシクロペンテノン誘導体を1段階で合成できる有用な反応である。しかし、その不斉反応への展開は、不斉源を化学量論量以上用いても満足に行く結果を与えていない(式14、15)^{*34)}。

Kerr (1995)

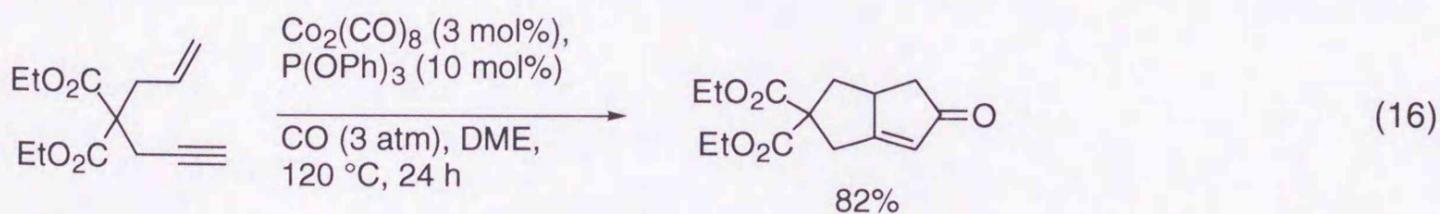


Greene (1999)



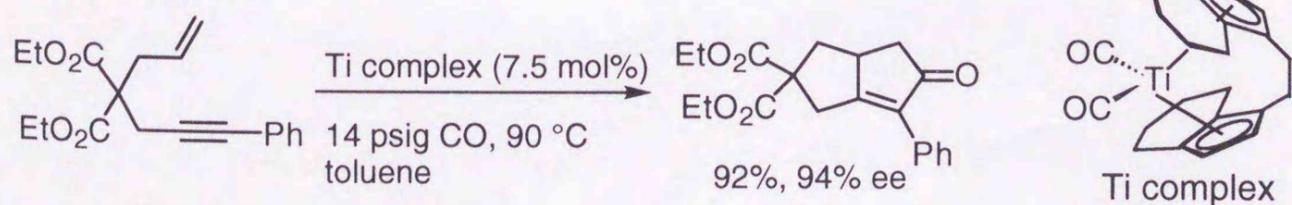
最近、Chungらによりホスファイトが助触媒として反応加速に有効であることが報告された(式16)³⁵⁾。そこで、筆者のホスファイトを用いれば触媒的不斉Pauson-Khand反応が実現できると考えた。

Chung (1994)

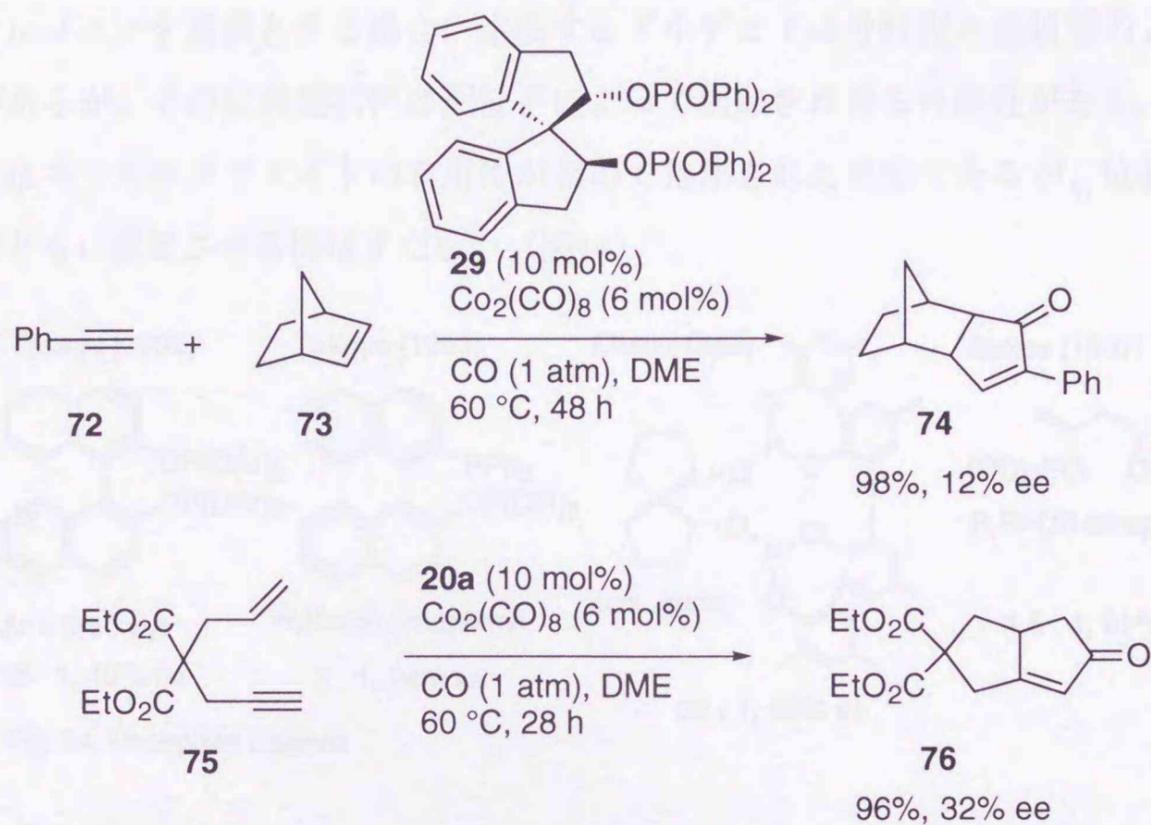


*最近、Buchwaldらはチタノセン錯体を触媒とする不斉Pauson-Khand型反応に成功している³⁶⁾。

Buchwald (1996)



6 mol %の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と10 mol %のジホスファイト**29**とから系内で錯体を調製し、常圧の一酸化炭素雰囲気下、フェニルアセチレン**72**とノルボルネン**73**との反応を行ったが、殆ど不斉は誘起されなかった（スキーム15）。しかし、**75**を基質とした分子内反応において32% eeで対応する生成物**76**が得られた。選択性には改善の余地があるが、トリフェニルホスファイトを助触媒とした場合（式16：3気圧、120 °C）に比べ、緩和な条件（1気圧、60 °C）で反応が進行しており、ジホスファイトの本反応における助触媒としての可能性を見出すことができた。



Scheme 15. Enantioselective Pauson-Khand reaction Catalyzed by **29**-Cobalt Complex

ヒドロホルミル化反応は、オレフィン類から一炭素増炭したアルデヒド類を直接合成する方法として有用である (図13)。

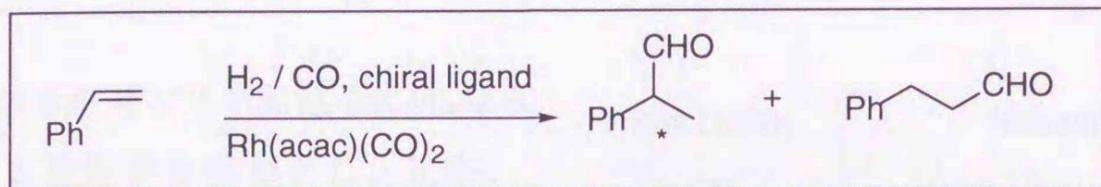


Fig. 13 Enantioselective Hydroformylation Catalyzed by Rhodium(I) Complexes

末端オレフィンを基質とする場合、生成するアルデヒドは分岐型と直鎖型の2種が生成する可能性があるが、その位置選択性は配位子によって制御され得る可能性がある。ヒドロホルミル化反応はキラルホスファイトの有用性が初めて見出された反応であるが、位置選択性、立体選択性をともに満足させる例はまだない (図14) 9)。

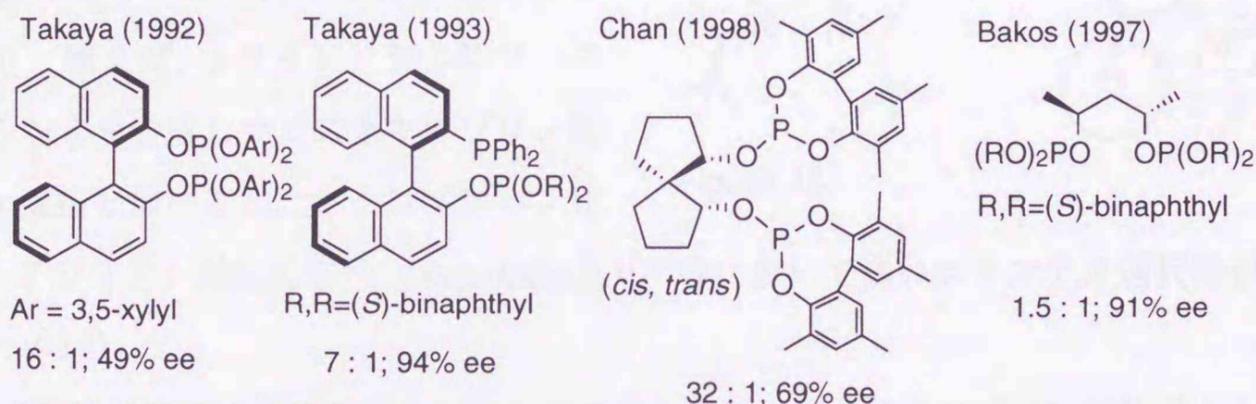
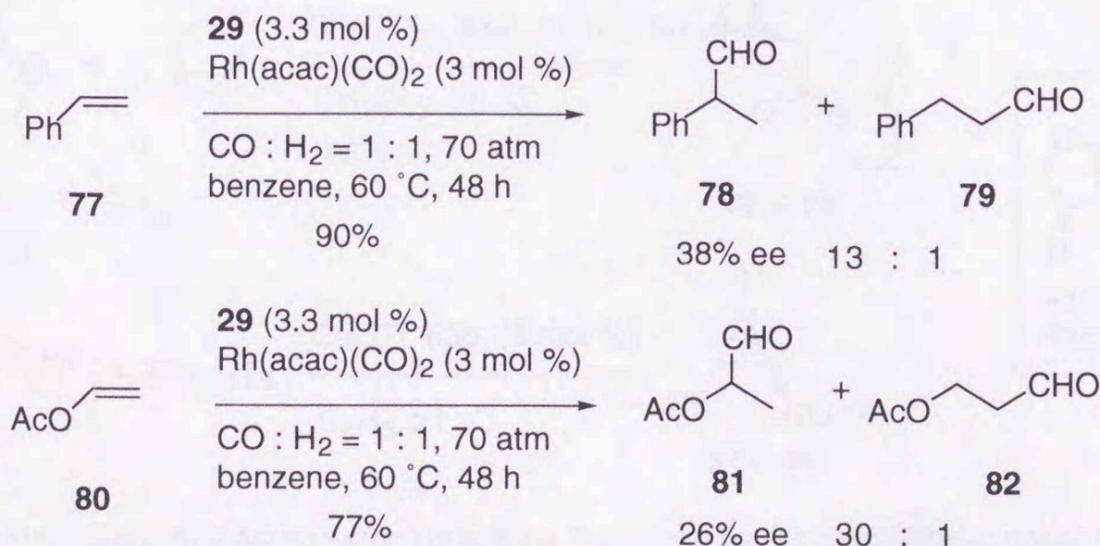


Fig. 14 Phosphite Ligands

スピロビインダンジホスファイト **29** を 3.3 mol %, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ を 3 mol % 用い 70 気圧の一酸化炭素と水素の 1:1 の混合ガス雰囲気下にて不斉ヒドロホルミル化反応を検討した (スキーム 16)。スチレン **77** を基質とすると、分岐型アルデヒド **78** と直鎖型アルデヒド **79** の生成比は 13:1 であったが **78** のエナンチオ選択性は 38% にとどまった。酢酸ビニル **80** を基質とすると、位置選択性は 30:1 に達したが、不斉収率は低いものであった。エナンチオ選択性の向上が今後の課題である。



Scheme 16. Enantioselective Hydroformylation Catalyzed by **29**-Rh(I) Complex

第二章 新規オキサゾリン配位子を用いた不斉触媒反応の開発

第一節 新規ビスオキサゾリン配位子の設計と合成

C_2 対称ビスオキサゾリン配位子はPfaltzらのセミコリン配位子を原型とし、正宗、Evansらにより開発された極めて汎用性に富む配位子の一つである³⁷⁾。金属と配位したビスオキサゾリンは強固な六員環キレート構造を形成し、配位窒素原子に隣接する炭素上に組み込まれた嵩高い置換基Rが効果的に反応部位に張り出すことで高い不斉誘起を示す(図15)。例えば、*t*-ロイシンおよびフェニルグリシンより合成したビスオキサゾリン配位子**83a**、**83b**を用いると、シクロプロパン化

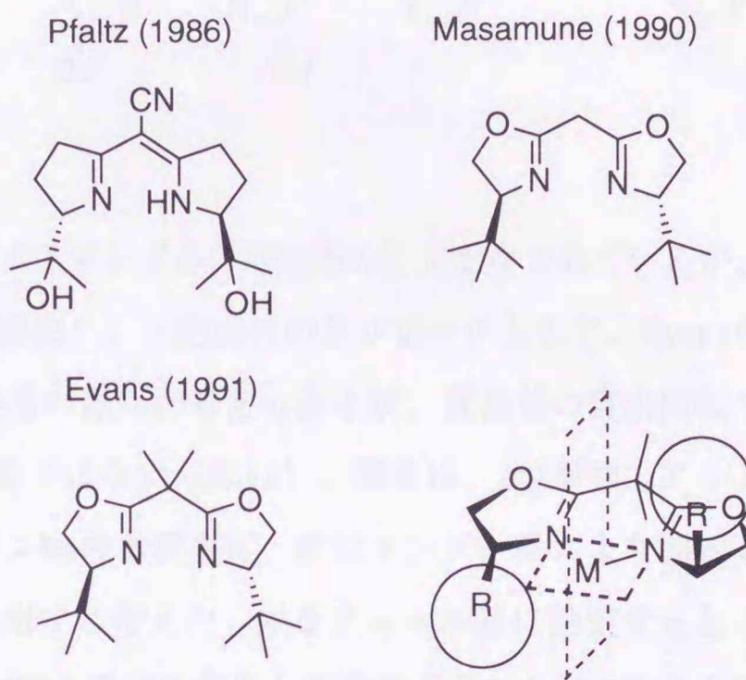
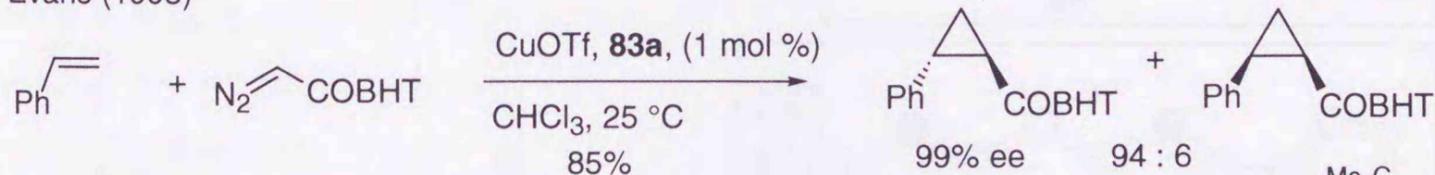


Figure 15.

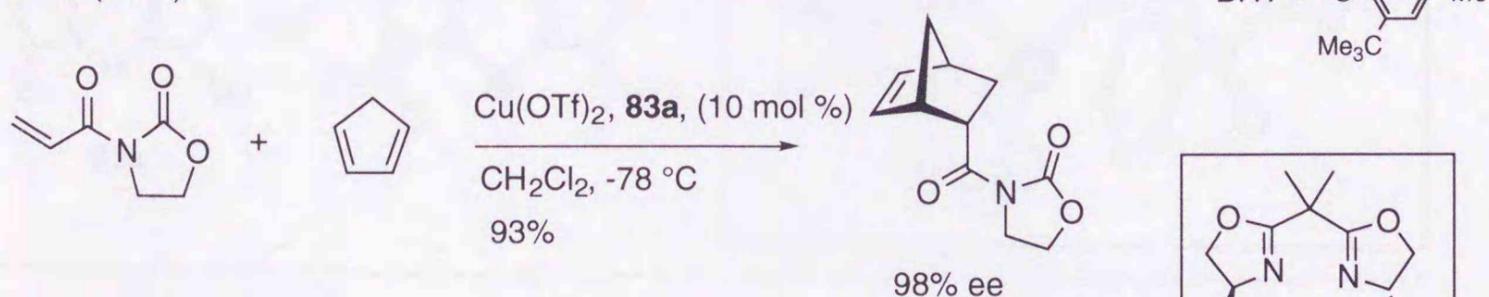
反応³⁸⁾、アジリジン形成反応³⁹⁾、Diels-Alder反応⁴⁰⁾等において高いエナンチオ選択性が得られる(スキーム17)。

Evansの配位子は適用範囲が広く、今もなお最も有効なビスオキサゾリン配位子として君臨しているが、万能ではない。反応部位により効果的に置換基を配置すべく、これまでに数多くの

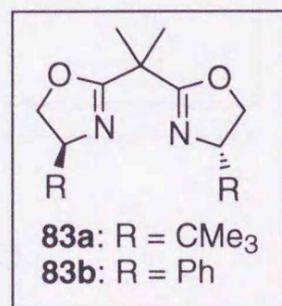
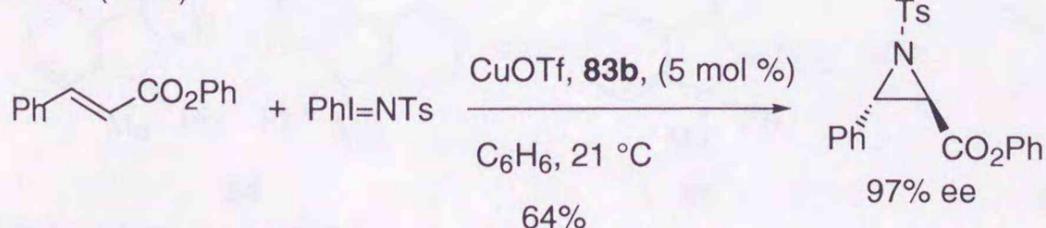
Evans (1993)



Evans (1993)



Evans (1993)



Scheme 17. Representative Asymmetric Reactions Catalyzed by Bis(oxazoline)-Copper Complexes

Masamune (1991)

Corey (1995)

Andersson, Knight (1996)

Davies, Ghosh (1996)

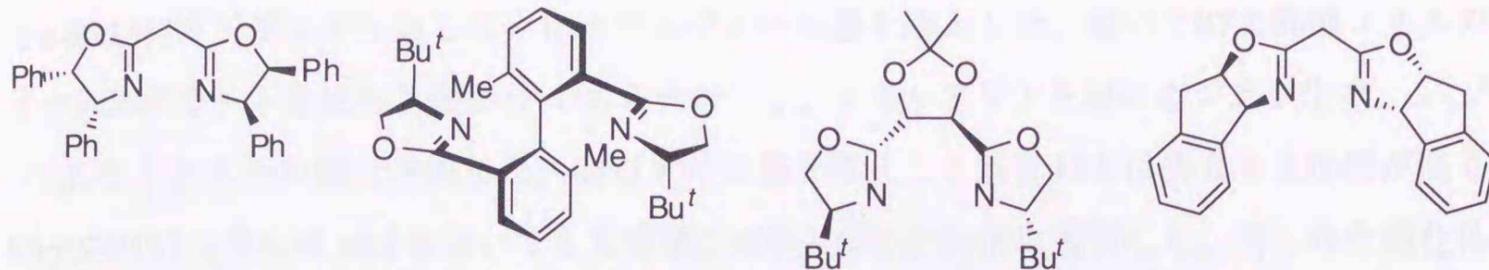


Figure 16. Bis(oxazoline) Ligands

研究グループによりオキサゾリン環の修飾⁴¹⁾やバイトアングルの可変等の工夫がなされているが、目覚ましい成果があがっているとは言い難い (図16)。上記以外のアプローチとして、Evansの配位子**83a**の*t*-ブチル基に代わるより嵩高い置換基の導入が考えられるが、置換基の自由回転を考慮すると有効に不斉空間を規定することは容易ではない (図17)。筆者は、3位置換2-アミノ-1-インダノール**85**より得られるビスオキサゾリン**84**の置換基R¹、R²はインダン環により固定され、特にR¹は効果的に金属中心に向かって張り出すと考えた。R¹をフェニル基に設定するとインダン骨格はスピロ型配位子と同様、芳香環C-H挿入反応を利用して構築することが可能である¹⁵⁾。そこで、R²をメチル基としたビスオキサゾリン配位子**84**を合成し、その評価を行なうこととした。

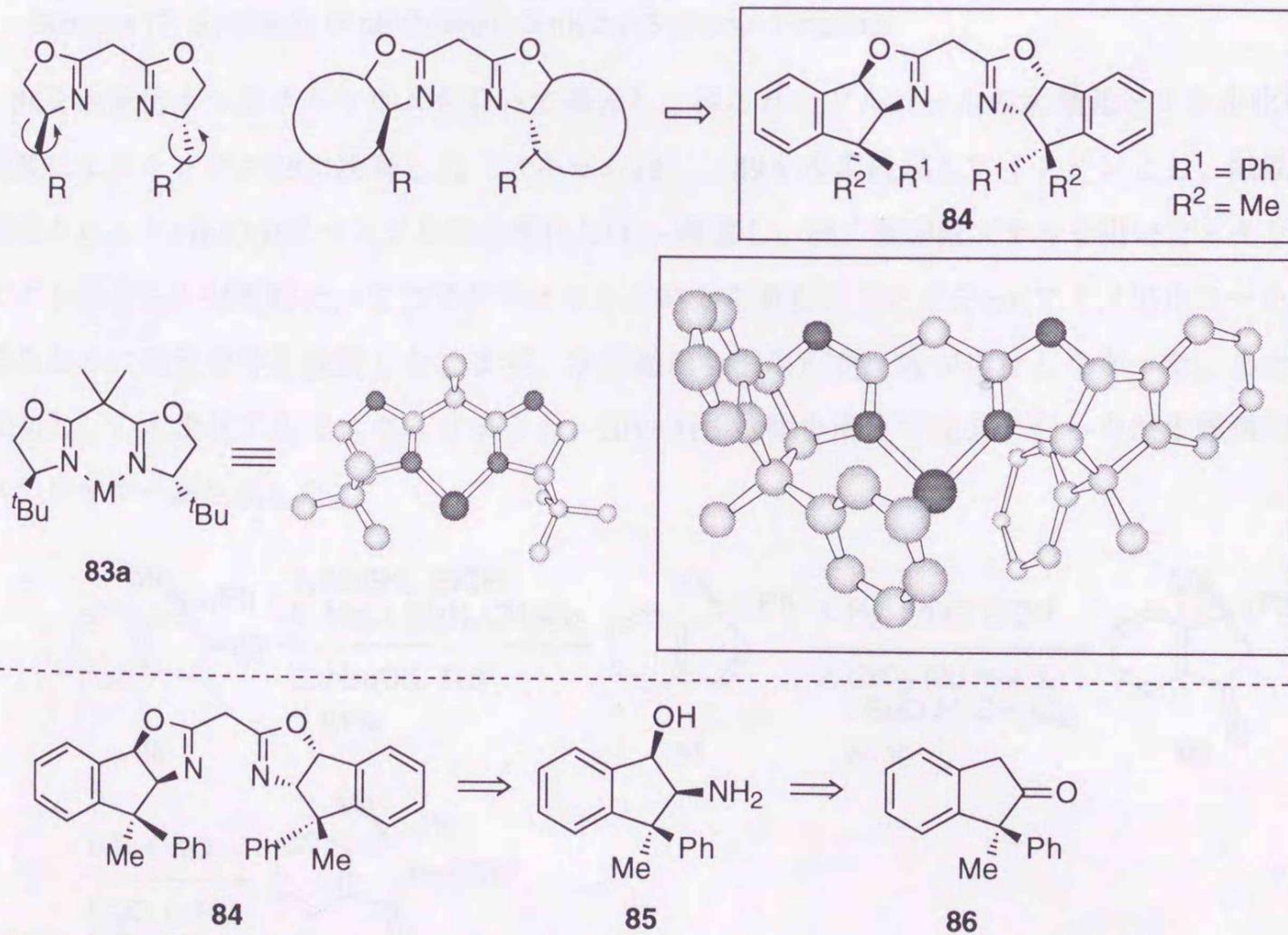
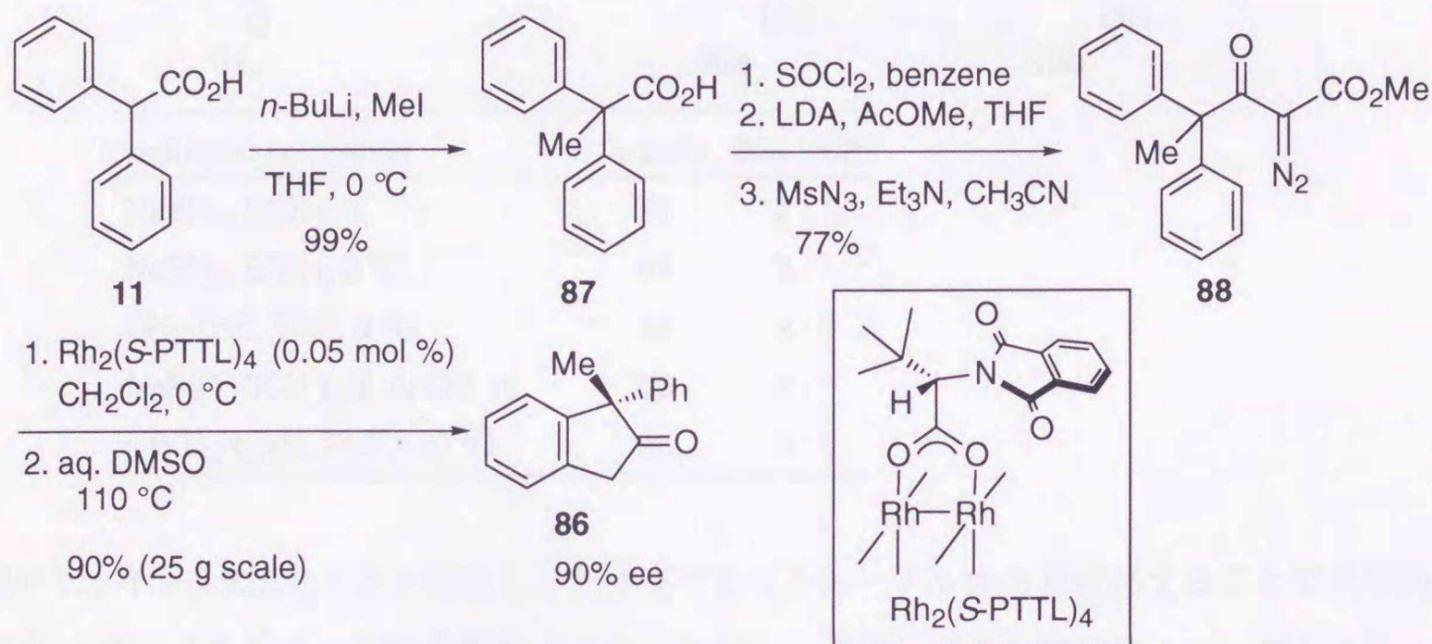


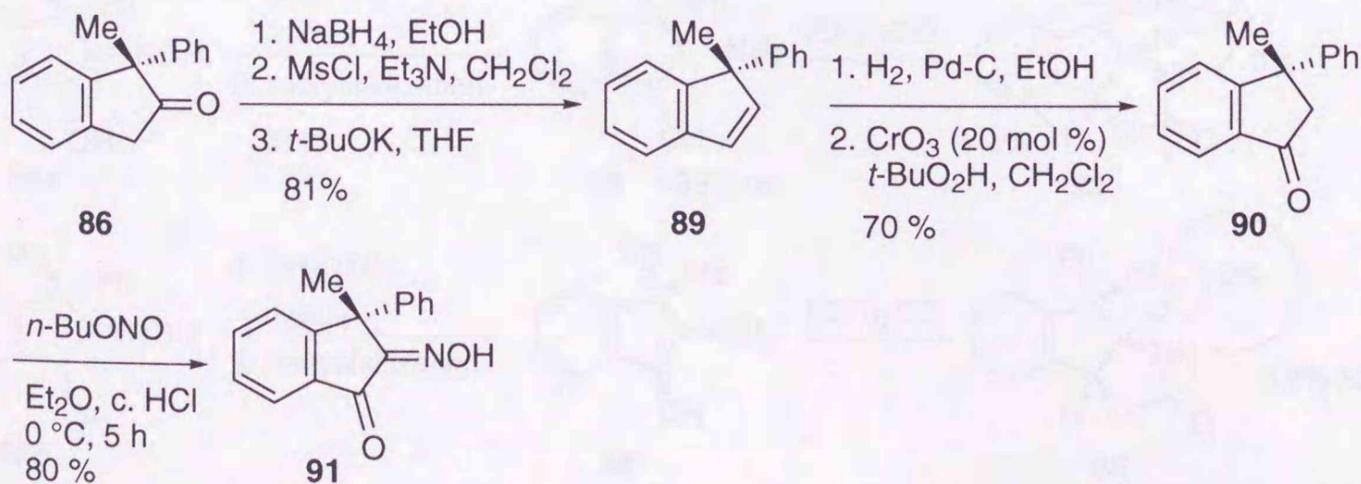
Figure 17. Design and Synthesis of Chiral Bis(oxazoline) Ligand

cis-2-アミノ-1-インダノール**85**の合成は以下のように行った(スキーム11)。ジフェニル酢酸を*n*-BuLiにてジアニオンとしヨウ化メチルでメチル基を導入した。続いて**87**と酢酸メチルのリチウムエノラートを反応させβ-ケトエステルとし、メシルアジドを用いたジアゾ化で、α-ジアゾ-β-ケトエステル**88**を合成した。**88**はアリル基を導入した基質**14**とは異なり反応性が高く、Rh₂(S-PTTL)₄を0.05 mol %用いても芳香環C-H挿入反応が円滑に進行した。得られた環化体のメトキシカルボニル基を除去し、90% eeで目的とする2-インダノン**86**へ誘導した。



Scheme 17. Synthesis of *cis*-2-Amino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol

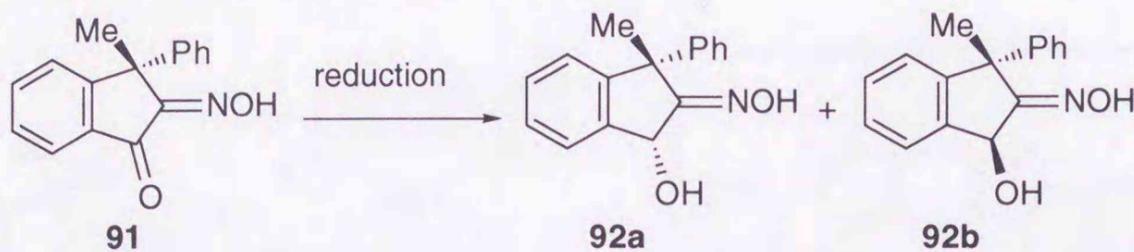
86を水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、得られたアルコールの水酸基をメシル化後、脱離によりインデン**89**に誘導した(スキーム18)。**89**を水素添加してインダンとし、触媒量の酸化クロムと*t*-BuO₂Hでベンジル位を酸化し**90**へ誘導し、続く亜硝酸ブチルを用いたオキシム化でケトオキシム**91**を得た。ここでケトオキシム**91**から直接目的とする*cis*-アミノアルコール**85**を得るために還元条件を検討した。まず、水素添加を試みたが反応が進行しなかった。また、還元剤として水素化アルミニウムリチウム、BH₃·THF錯体を用いて反応を行ったが4種類のジアステレオマーが生成した。



Scheme 18. Synthesis of *cis*-2-Amino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol

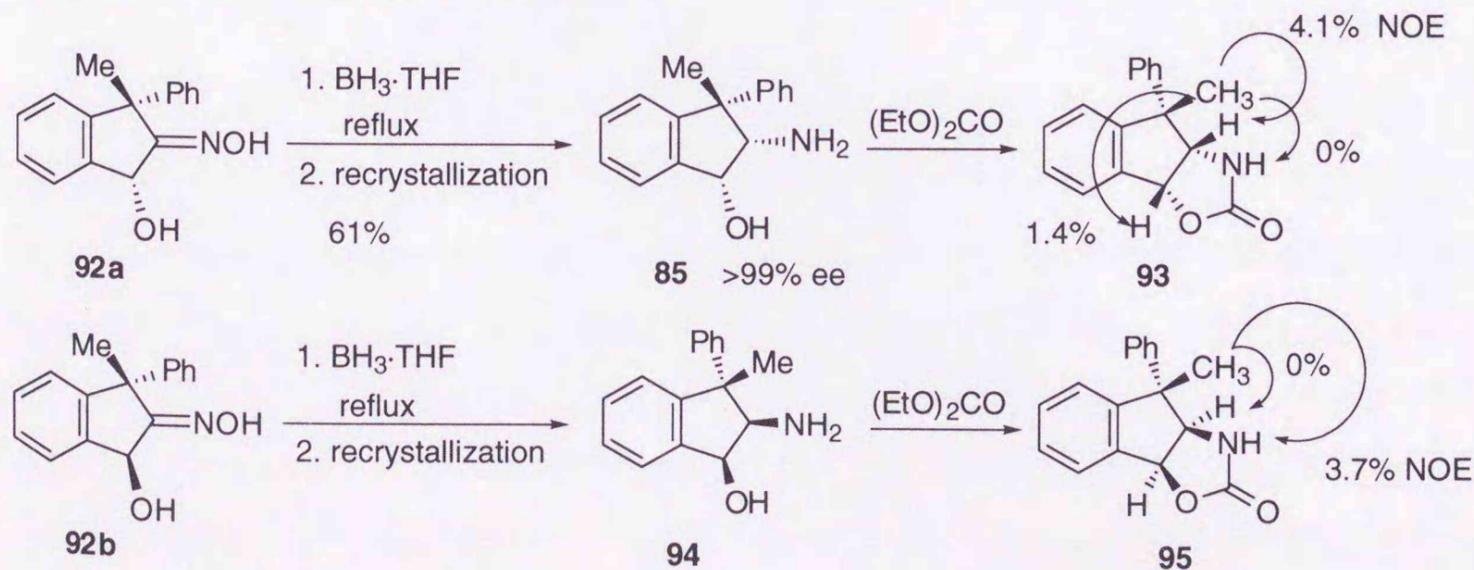
そこで、**91**のカルボニル基を還元することにより、 α -ヒドロキシオキシム**92a**を合成することとした。種々条件を検討した結果、水素化リチウムトリエチルボランを用いることにより、8:1の立体選択性で望みの立体配置を持つ**92a**が優先して得られることが分かった(表6)。

Table 6. Stereoselective reduction of **91**



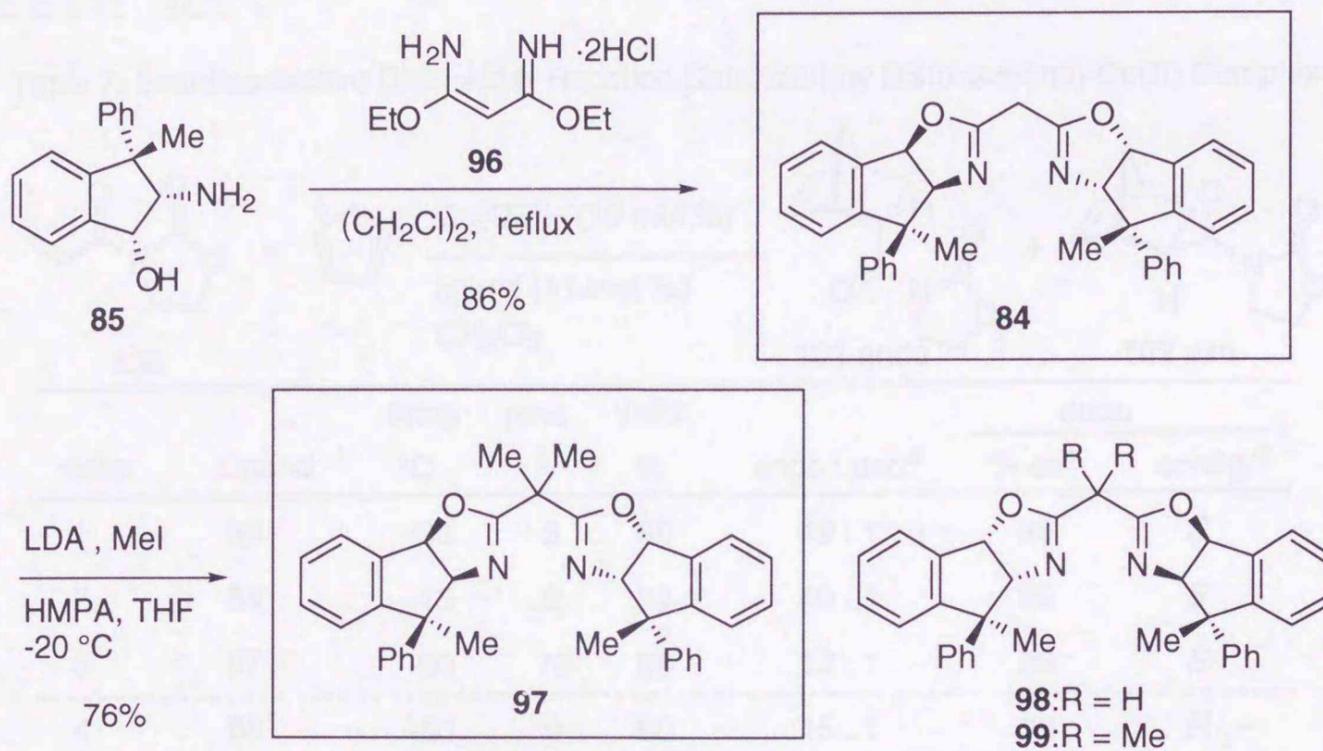
| reduction conditions | % yield | 92a : 92b |
|---|---------|-------------------------|
| NaBH ₄ , EtOH, rt | 96 | 2 : 1 |
| NaBH ₄ , EtOH, 0 °C | 91 | 3 : 1 |
| BH ₃ ·THF, THF, 0 °C | 50 | 2 : 1 |
| NaB(O ₂ CCH ₃) ₃ H, AcOH, rt | 50 | 2 : 1 |
| LiB(C ₂ H ₅) ₃ H, THF, -30 °C | 95 | 8 : 1 |

続いてオキシム**92a**をボラン還元し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することで光学的に純粋な*cis*-アミノアルコール**85**を得た(スキーム19)。なお、ボラン還元により、アミノ基と水酸基の立体配置が*cis*配置のアミノアルコールと*trans*配置のアミノアルコールの生成比は4:1であった。また、配位子としての機能を比較するために逆配置の*cis*-アミノアルコール**94**も以下のように合成した。ケトオキシム**91**のカルボニル基を室温にて水素化ホウ素ナトリウムで還元し、2:1の比でマイナー異性体として得られる**92b**をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離した。続いてボラン還元し(*cis*配置のアミノアルコール:*trans*配置のアミノアルコール=5:1)、ジイソプロピルエーテルから再結晶し**94**を得た。相対配置の決定は、それぞれオキサゾリジノン**93**、**95**へ誘導しNOE差実験にて決定した。



Scheme 19. Synthesis of *cis*-2-Amino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol

ビスオキサゾリン**84**は、*cis*-アミノアルコール**85**とイミダート塩**96**とのカップリング⁴⁷⁾により収率86%で得られた(スキーム20)。また、同様にして逆配置の*cis*-アミノアルコール**94**からもビスオキサゾリン**98**を合成した。さらに、バイトアングルの可変を目的とし、架橋メチレンにメチル基を導入した配位子**97**、**99**も合成した。

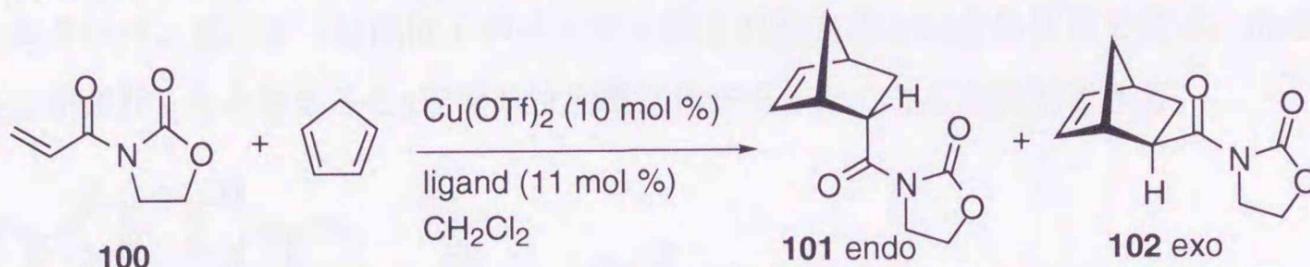


Scheme 20. Synthesis of Bis(oxazoline) Ligands

第二節 新規ビスオキサゾリン配位子を用いた銅を触媒とする不斉Diels-Alder反応

合成した新規ビスオキサゾリン配位子の機能を調べることを目的とし、銅を触媒とするシクロペンタジエンとアクリロイルオキサゾリジノン(**100**)との不斉Diels-Alder反応について検討することとした(表7)。

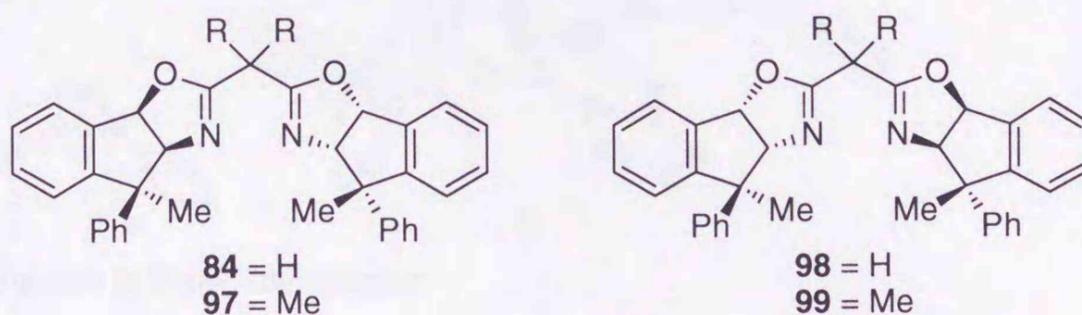
Table 7. Enantioselective Diels-Alder Reaction Catalyzed by Bis(oxazoline)-Cu(II) Complexes



| entry | Ligand | temp °C | time h | yield % | endo : exo ^a | endo | |
|-------|-----------|------------|-----------|------------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| | | | | | | % ee ^b | config. ^c |
| 1 | 84 | -60 | 8 | 95 | 49 : 1 | 98 | <i>S</i> |
| 2 | 84 | -15 | 2 | 97 | 40 : 1 | 89 | <i>S</i> |
| 3 | 97 | -60 | 72 | 96 | 12 : 1 | 98 | <i>S</i> |
| 4 | 98 | -50 | 9 | 90 | 15 : 1 | 88 | <i>R</i> |
| 5 | 98 | -15 | 4 | 96 | 15 : 1 | 20 | <i>R</i> |
| 6 | 99 | -15 | 7 | 98 | 49 : 1 | 24 | <i>R</i> |

^a Determined by ¹H-NMR. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD). ^c Determined by comparison of known optical rotation.

Ligand :



Evansらの用いている反応条件にならい⁴⁰⁾、塩化メチレンを溶媒とし、触媒としてCu(OTf)₂を10 mol %使用し反応を行った。期待した通りベンジル位第4級不斉炭素上のフェニル基が効果的に張り出した配位子**84**を用いた場合、49:1のエンド選択性、98% eeで*S*配置の付加環化体(**101**)が得られた(エントリー1)。この結果はEvansの配位子**83a**を用いた結果(-78 °C, 18 h, 49:1のエンド選択性で98% ee)に匹敵する。バイトアングルの増大が期待できる配位子**97**を用いたときは98%の不斉収率でエンド体**101**が得られたが、反応完結に長時間を要した(エントリー3)。一方、反応部位に張り出す置換基が異なる配位子**98**を用いたとき-50 °Cで反応が進行し、88%の不斉収率で*R*配置の付加環化体を得られた(エントリー4)。また、配位子**84**を用いたときに比

べてエナンチオ選択性は反応温度に大きく影響し、 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ では不斉収率は20%まで低下した（エントリー2、5）。配位子**99**を用いても $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ で同様のエナンチオ選択性を示した（エントリー6）^{*1}。

ここで、立体反応経路について考察した。Evansらは**83a**-Cu(OTf)₂に水が配位した錯体のX線結晶構造解析の結果を考慮し、親ジエン体が銅(II)に二点で配位したねじれた平面四配位構造をとり反応が進行すると考えている。配位子**84**を用いた場合、図18に示す中間体Aが想定され、Aに対しシクロペンタジエンは配位子のインダン環上の置換基との立体反発を避け、*Re*面から攻撃し反応が進行したと考えると*S*配置の付加環化体が得られたことが説明できる。

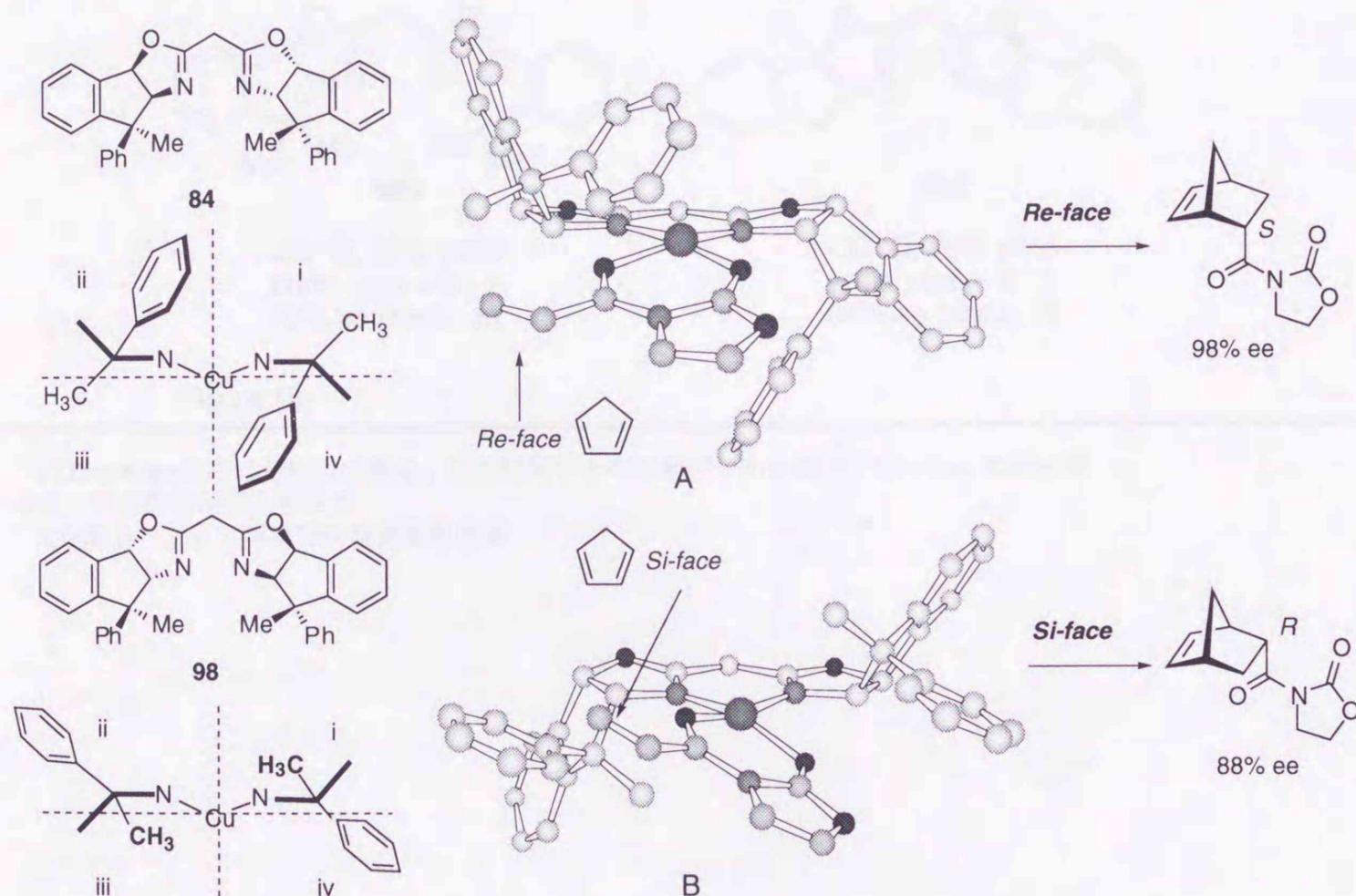
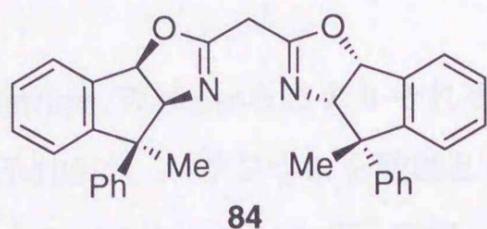


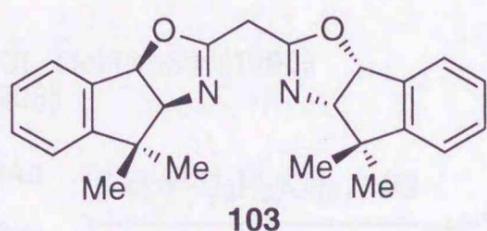
Figure 18. Mechanism of Diels-Alder reaction

一方、配位子**98**を用いた場合、中間体Bを想定することでジエンの*Si*面攻撃による*R*配置の優先性を説明することができる。エナンチオ選択性に対して反応温度の影響が大きかったことは、中間体Bの構造に歪みが生じていることを示している。なお、メチレン部分にメチル基を導入した配位子**97**、**99**を用いたとき反応完結に長時間を要したことは、バイトアングルが増大したことにより配位子の立体的影響が大きくなったため親ジエン体が配位しづらいと考えている。以上のことから、インダン骨格上のベンジル位の置換基の配向が不斉Diels-Alder反応のエナンチオ選択性発現において極めて重要であり、期待どおり配位子**84**が有効な不斉空間を構築することが分かった。さらにごく最近、ベンジル位にメチル基を二つ導入した配位子**103**及び無置換の配位子**104**を合成し、それらを用いた不斉Diels-Alder反応のエナンチオ選択性が**84**を用いた場合

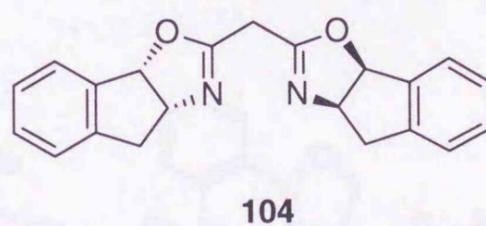
下回ることを確認した (図19) ^{*2}。本結果は**84**が構築する不斉空間におけるインダン骨格ベンジ
ル位のフェニル基の重要性を示すものである。



-30 °C, 94% yield
endo : exo = 8 : 1
95% ee (endo, S)



-30 °C, 81% yield
endo : exo = 8 : 1
72% ee (endo, S)



-30 °C, 76% yield
endo : exo = 9 : 1
64% ee (endo, S)

Figure 19.

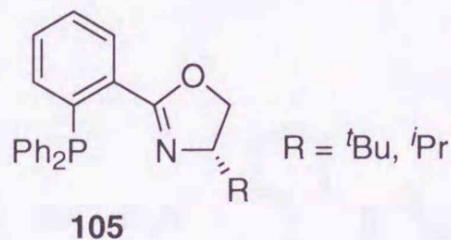
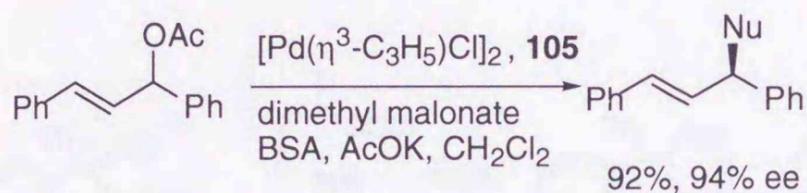
^{*1}本Diels-Alder反応における成果は、米原由夏学士の初期データに基づいている。米原由夏
平成10年度特別研究実習発表

^{*2}大谷諭子 平成11年度特別研究実習発表

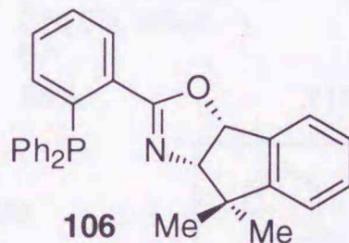
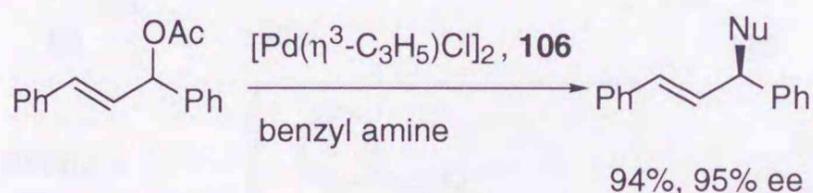
第三節 新規ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子の設計・合成とパラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応の検討

Pfaltz, Helmchen, Williamsらによりそれぞれ独自に開発されたホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子**105**は、パラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応において有効であることが見出されている (スキーム21)⁴⁸⁾。最近、西郷らはインダン骨格のベンジル位にジメチル基を持つオキサゾリンを導入したハイブリッド配位子**106**を用いて高エナンチオ選択的アリル位アミノ化反応を報告した⁵⁰⁾。

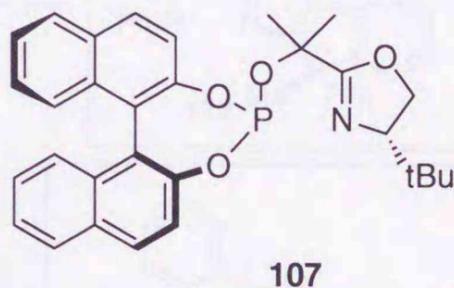
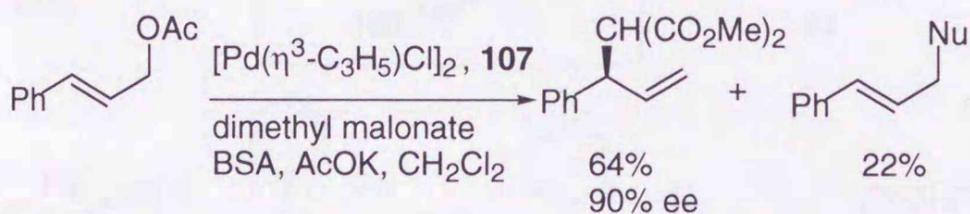
Pfaltz (1993), Helmchen (1993)
Williams (1993)



Saigo (1997)



Pfaltz (1998)



Scheme 21. Phosphino-oxazoline Ligands in Asymmetric Synthesis

筆者は、前節で述べたインダン骨格のベンジル位第4級不斉炭素上のフェニル基の効果をさらに検証する目的で、ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子**108**を設計し、その合成並び

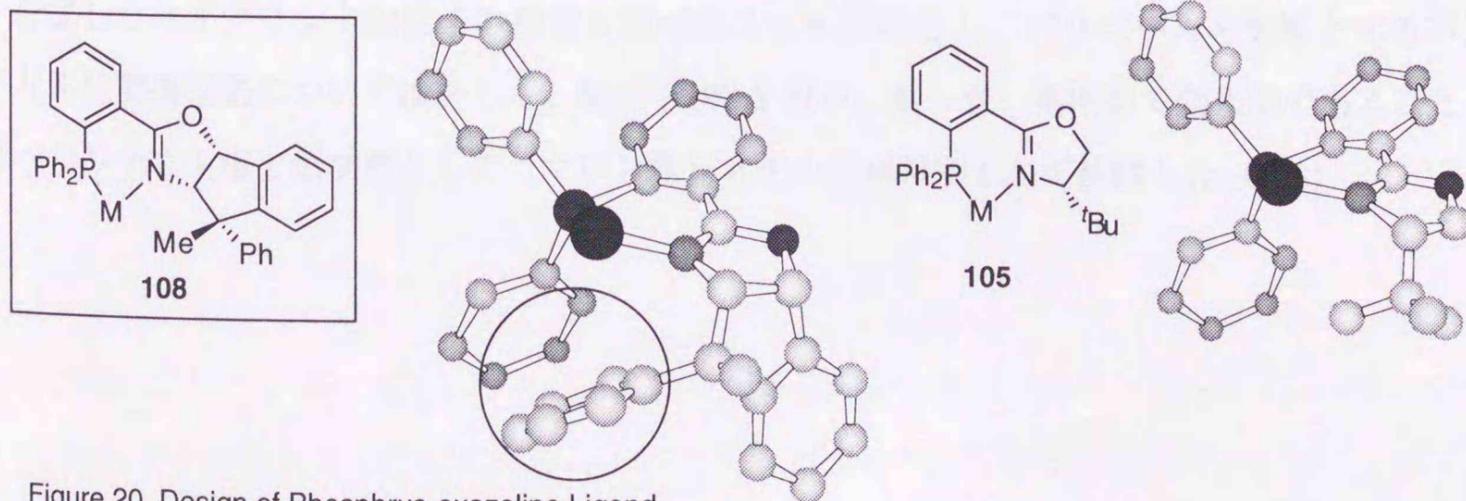
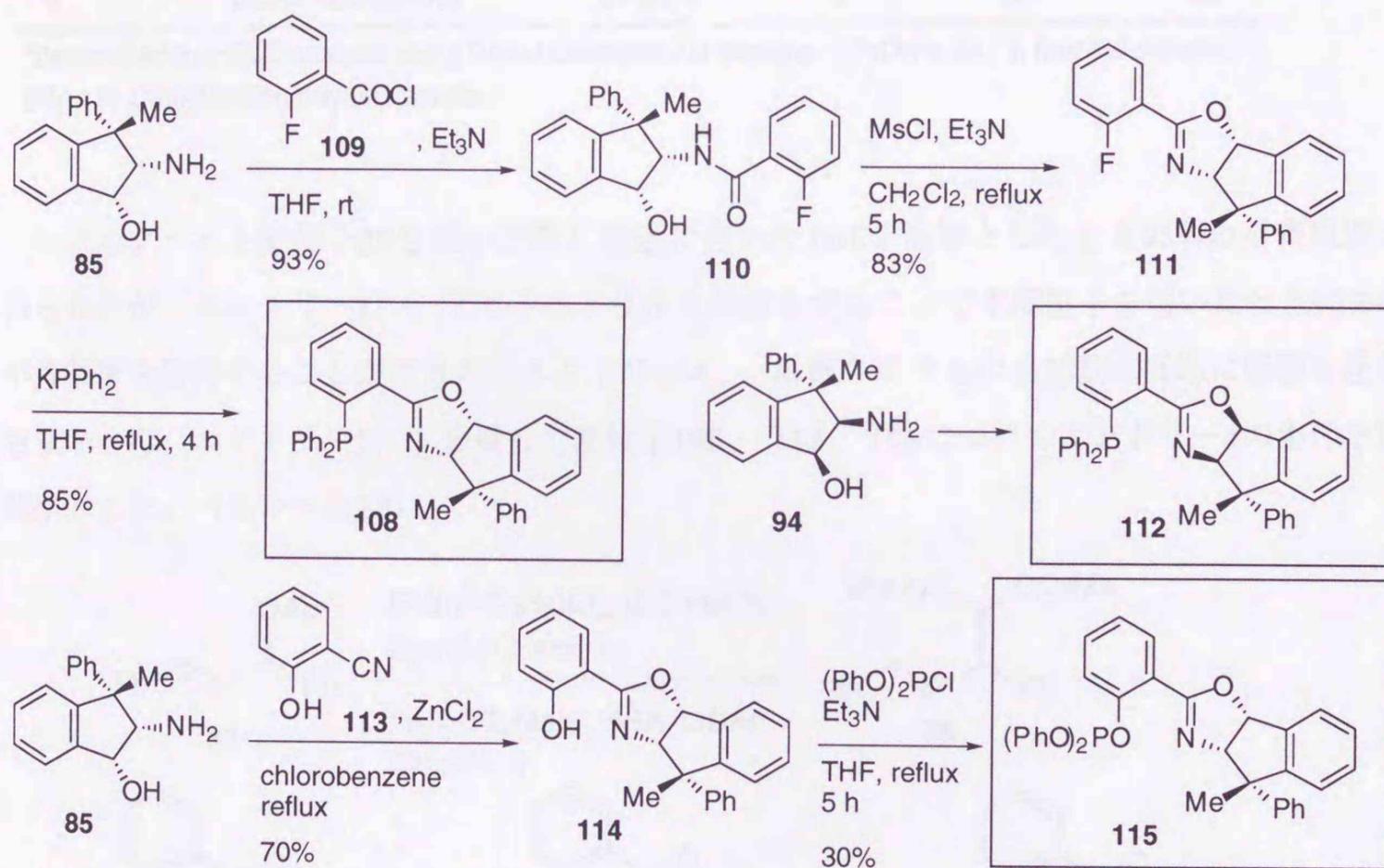


Figure 20. Design of Phosphorus-oxazoline Ligand

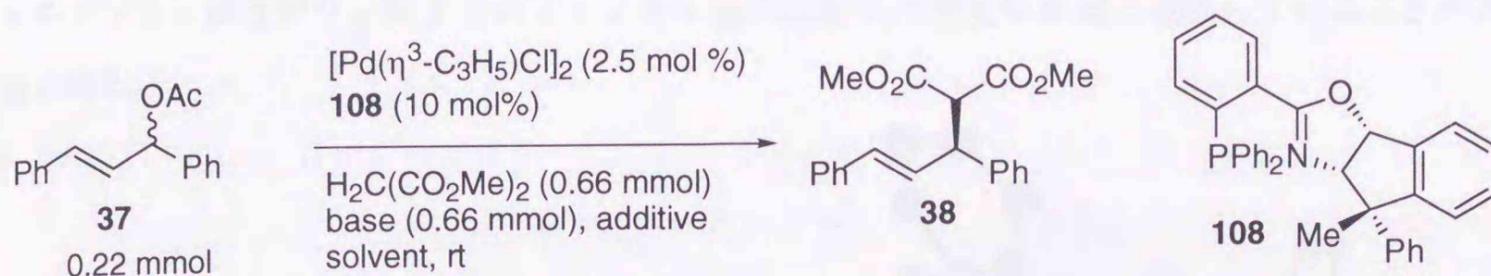
に不斉空間の検証を行うこととした。配位子**108**と配位子**105**の構造を比較すると、**108**のインダン骨格ベンジル位のフェニル基はより効果的に反応部位に張り出すと期待される (図20)。ハイブリッド配位子の合成は*cis*-アミノアルコール**85**から行った。*cis*-アミノアルコール**85**を2-フルオロベンゾイルクロリド(**109**)との反応でアミド**110**とし、水酸基をメシル化した後に過剰量のトリエチルアミンで環化し**111**を得た。続いて、 $KPPh_2$ を用いた求核的芳香族置換反応により配位子**108**を合成した。また、先と同様、不斉空間の比較のためにアミノアルコール**94**から配位子**112**を合成した。さらに、ハイブリッド配位子におけるホスファイトの有効性を見極めるべく、オキサゾリン-ホスファイト配位子**115**も合成することとした。触媒量の塩化亜鉛を用い、アミノアルコール**85**と2-シアノフェノール(**113**)とからオキサゾリン**114**を得、ジフェニルホスフィノクロリドとの反応で**115**に導いた (スキーム22)。



Scheme 22. Synthesis of Phosphino-oxazoline Ligands

合成したハイブリッド配位子の機能を調べることを目的とし、パラジウムを触媒とする不斉アリル位置換反応について検討した。配位子**108**を用い、第一章、第四節で効果的であることを述べたりチウム塩を添加剤として、マロン酸ジメチルを求核剤として検討した (表8)。

Table 8. Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by Palladium Complex with **108**

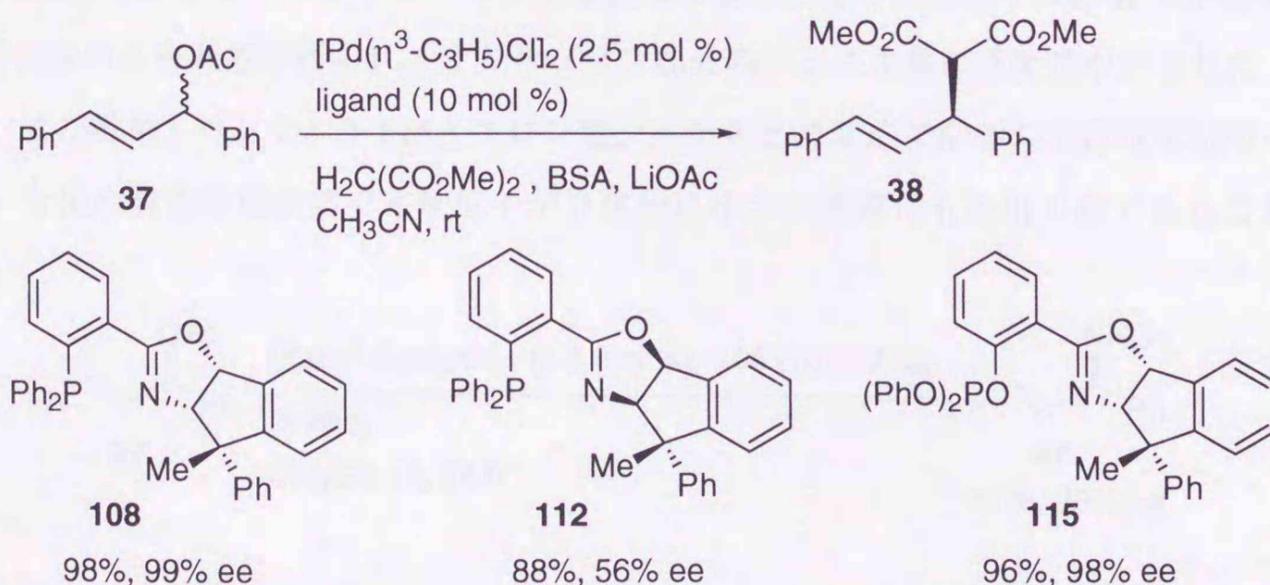


| entry | base, additive (mol%) | solvent | time, h | % yield | % ee ^a |
|-------|-----------------------|---------------------------------|---------|---------|-------------------|
| 1 | BSA, AcOLi (10) | THF | 7 | 92 | 95 |
| 2 | BSA, AcOLi(10) | CH ₂ Cl ₂ | 5 | 96 | 96 |
| 3 | BSA, AcOLi(10) | toluene | 8 | 93 | 96 |
| 4 | BSA, AcOLi(10) | CH ₃ CN | 5 | 94 | 99 |
| 5 | BSA, AcOLi(100) | CH ₃ CN | 5 | 95 | 98 |

^aDetermined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD (hexane : i-PrOH = 20 : 1, flow 1.0 ml/min).

BSA : *N*, *O*-bis(trimethylsilyl)acetamide

ジホスファイト配位子**29**を用いた際に最適であったTHFを溶媒としたとき95%の不斉収率が得られたが（エントリー1）、アセトニトリルを溶媒とすることで本配位子を用いたとき99%の不斉収率を獲得することができた（エントリー4）。酢酸リチウムの添加量は反応に影響を及ぼさなかった（エントリー5）。合成した配位子**108**、**112**、**115**についてエントリー4の条件下比較検討した。（スキーム23）。



Scheme 23. Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by Palladium Complex with Phosphino-oxazoline Ligand

その結果、配位子**112**を用いるとエナンチオ選択性は大幅に低下した。配位子**108**と**112**の構造を比較したとき、配位子**112**のフェニル基は反応部位から離れた位置に固定されるため、有効な不斉空間を規定しないと考えられる（図21）。また、配位子**115**では98% eeが得られた。ホ

スフィンをホスファイトに代えたことによるリン原子上の置換基の自由度の増大を考慮すると、オキサゾリン部分がリン原子上のフェノキシ基の配座の自由度を有効に規制していることが示唆される。

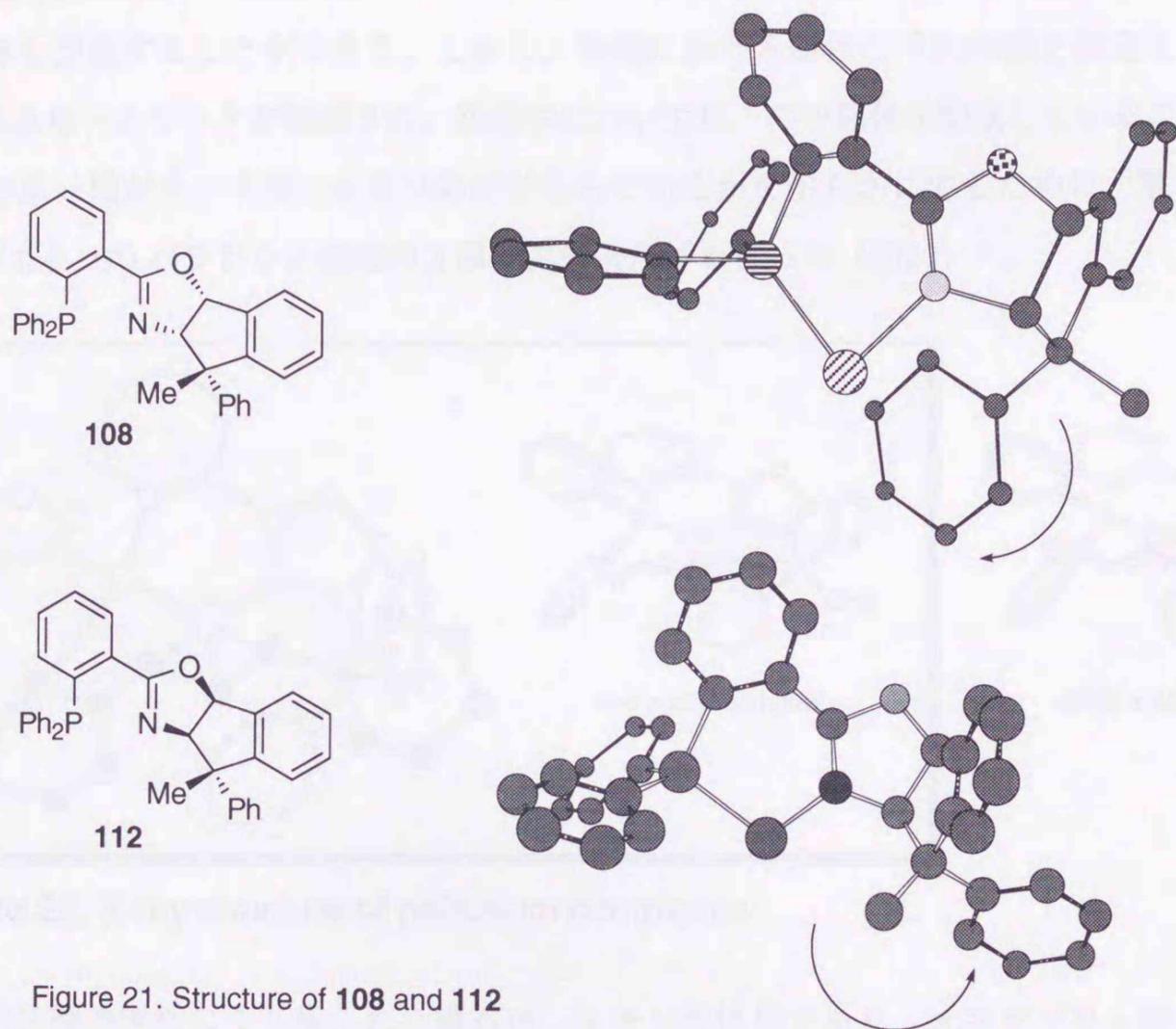
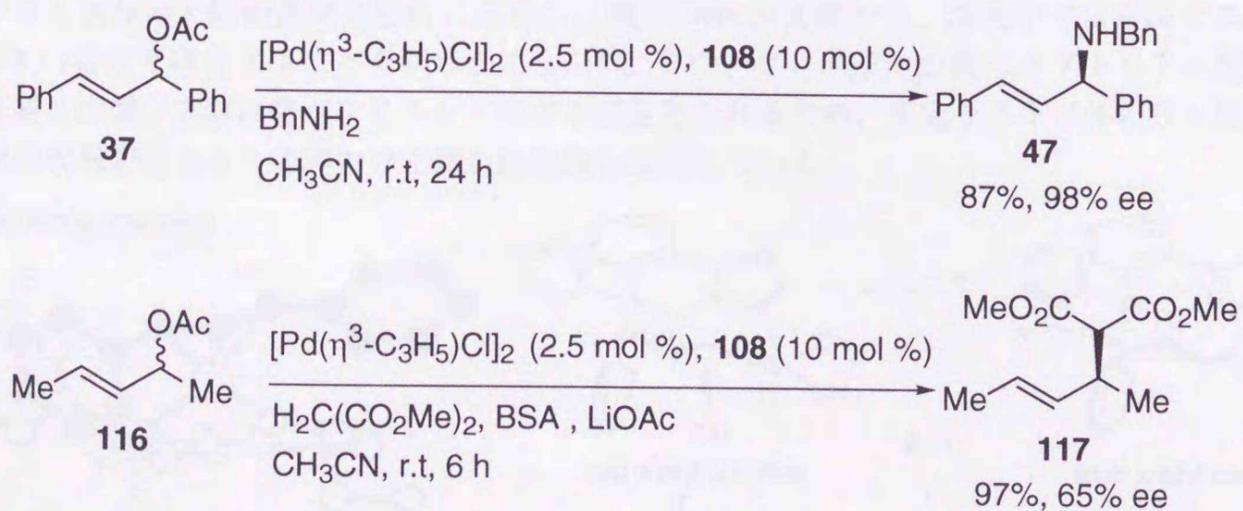


Figure 21. Structure of **108** and **112**

配位子**108**を用いると、ベンジルアミンを求核剤とした反応でも西郷らの結果 (91%, 95% ee) を上回る98%の不斉収率が得られ、オキサゾリン部分のフェニル基の重要性が示された (スキーム24)。また酢酸2-ペンテニル**116**とマロン酸ジメチルとの反応で65%の不斉収率が得られたことから、今後の構造修飾次第で本配位子が立体的に小さい基質にも適用可能であることが示唆された。



Scheme 24. Enantioselective Allylic Substitution Catalyzed by Phosphino-oxazoline Palladium Complex

次に立体反応経路を考察し不斉空間を検証するために、 π -アリルパラジウム錯体の構造解析を行なうこととした。反応中間体である**108**と1,3-ジフェニルプロペニルパラジウム錯体には、オキサゾリン側のフェニル基と1,3-ジフェニルプロペニル基の配置からエンド体、エキソ体の2種の異性体を想定することができる。しかし、室温における錯体の ^{31}P NMRを測定した結果20.1 ppmにのみ単一のピークが観測され、溶液中において単一の中間体を形成していることが分かった。この単一種がエンド体、エキソ体のどちらであるかを明らかにするために、筆者は配位子**108**のがエキソのパラジウム錯体のX線結晶構造解析を行った(図22)*。

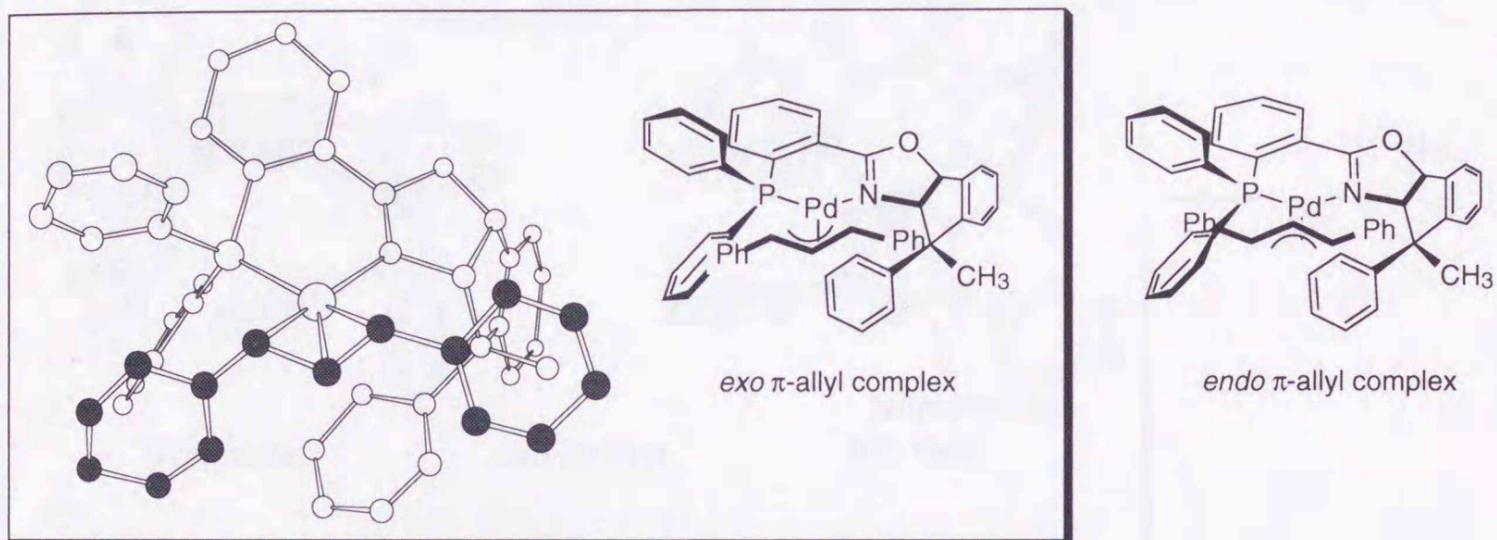
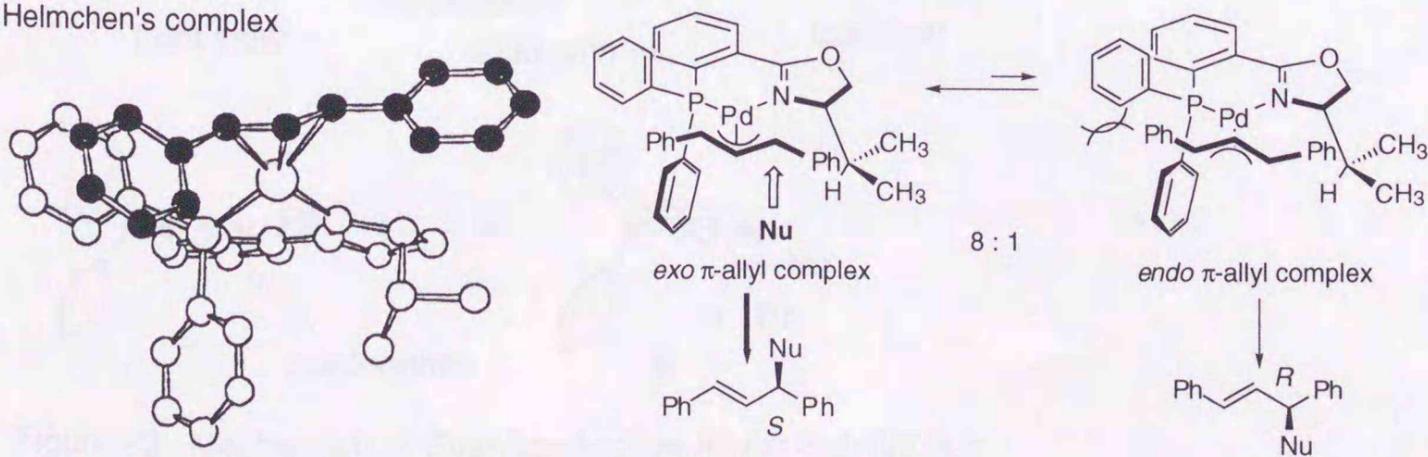


Figure 22. X-ray structure of palladium complexes

X線結晶構造解析により得られた構造は、エキソ異性体であり、オキサゾリン側のフェニル基との立体反発のためリン原子上の二つのフェニル基A,Bはいずれも基質側に張り出し、基質のフェニル基はその中間に位置している(図23)。一方、エンド体の立体構造を考えると、基質のフェニル基は配位子のフェニル基Aとの立体反発が大きくなり不利な中間体となることが予

*¹Helmchenらは、彼らが開発したハイブリッド配位子と1,3-ジフェニルプロペニル基がエキソに配位したパラジウム錯体のX線結晶構造解析に成功し、種々のNMR実験から、溶液中では室温でエキソ体とエンド体が8:1の比で存在することを明らかにした⁵¹⁾。また、リン原子上の擬エクアトリアル配置のフェニル基と基質との間に立体反発が生じエンド体が不安定化されるため、安定なエキソ体のリン原子のトランス位で求核攻撃が起こるとの理由で立体反応経路を説明している。

Helmchen's complex



想される。従って、本反応はX線結晶構造解析により得られた構造と同じエキソ体のリン原子のトランス位で求核攻撃が起こり、実験結果に合致する*S*配置の生成物が得られたと推測される。また、生成物に至る0価パラジウム・オレフィン錯体の構造*i*, *ii*を比較すると中間体*ii*はリン上のフェニル基と生成物のフェニル基との間に大きな立体障害が生じることが予想される。以上の結果から、インダン環上のフェニル基はリン原子上の二つのフェニル基を強固に固定する働きを担っており、その結果、有効な不斉空間が規定できたと考えている。

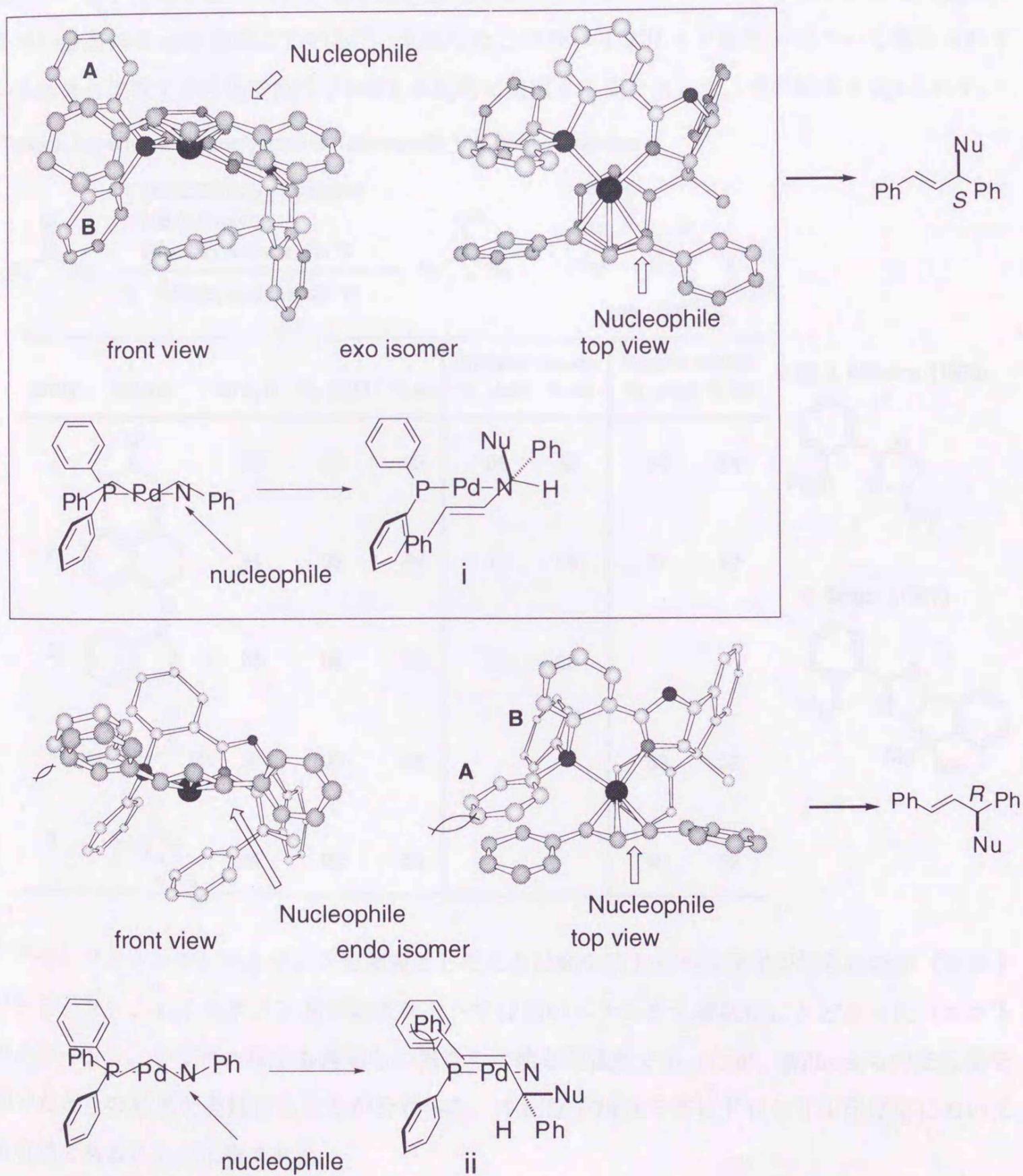
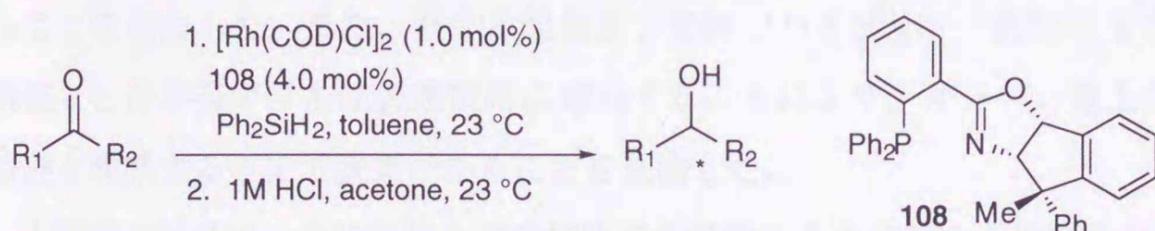


Figure 23. Mechanism of Enantioselective Allylic Substitution

第四節 ロジウム錯体触媒を用いるケトンの不斉ヒドロシリル化反応

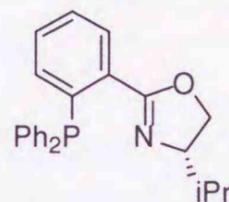
ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子はロジウム(I)錯体を用いるケトンの不斉ヒドロシリル化反応において有効であることが報告されている⁵¹⁾。ホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子の中ではWilliams⁵⁰⁾, Helmchen⁵¹⁾らがそれぞれジフェニルシランを用いるアセトフェノンの不斉ヒドロシリル化反応を報告しているが90%を超える不斉収率の獲得には成功していない。一方、西郷らはインダン環を組み込んだホスフィン-オキサゾリンハイブリッド配位子を用い最高94% eeを達成している⁵⁵⁾。上述した二つのハイブリッド配位子について報告されている結果と比較する目的で配位子**108**を本反応に適用することとした。その結果を表9に示す。

Table 9. Asymmetric Hydrosilylation of Ketones with **108**-Rh(I) Complexes

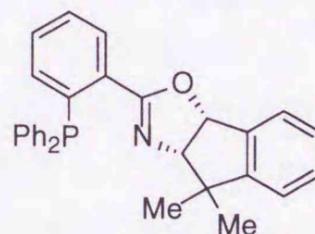


| entry | ketone | time, h | %, yield | % ee | Williams' results | | Saigo's results | |
|-------|--------|---------|----------|------|-------------------|------|-----------------|------|
| | | | | | %, yield | % ee | %, yield | % ee |
| 1 | | 20 | 90 | 93 | 86 | 82 | 84 | 94 |
| 2 | | 24 | 93 | 93 | 70 | 59 | 97 | 92 |
| 3 | | 24 | 95 | 72 | 85 | 50 | | |
| 4 | | 32 | 90 | 46 | | | 83 | 22 |
| 5 | | 24 | 92 | 55 | | | 90 | 52 |

J. M. J. Williams. (1996)



K. Saigo. (1997)



アセトフェノンや1-テトラロンを基質としたときは90%以上の不斉収率が得られたが（エントリー1、2）、1-インダノン及び鎖状ケトンでは低いエナンチオ選択性にとどまった（エントリー3-5）。いずれの場合も西郷らの報告した値と同程度であったが、Williamsらの配位子を用いたときの結果を凌駕することが分かった。本配位子**78**は不斉ヒドロシリル化反応においても有効であることが示唆された。

結語

以上、新規不斉配位子の合成とそれを用いた触媒的不斉反応の検討を行った。ここに、その成果をまとめる。

1. 1位に第4級不斉炭素を持つインダン骨格を基盤とする、新規スピロビインダンジホスファイトを合成し、それがパラジウムを触媒とした不斉アリル位置換反応の不斉配位子として有効であることを見出した。この高エナンチオ選択性は剛直なスピロビインダン骨格が自由度の大きいホスファイトの配座を効果的に規定した結果である。これはホスファイトを配位子とした不斉アリル位置換反応の初めての例である。

2. インダン骨格を組み込んだ新規ビスオキサゾリン配位子が、不斉Diels-Alder反応に有効であり、インダン環上の第四級不斉炭素上の置換基が有効な不斉空間を構築する上で重要であることを見出した。また、異なる配位原子を持つハイブリッド配位子を合成し、パラジウムを触媒とした不斉アリル位置換反応に適用することにより、インダン環上の置換基が有効な不斉空間を構築するうえで重要であることを見出した。

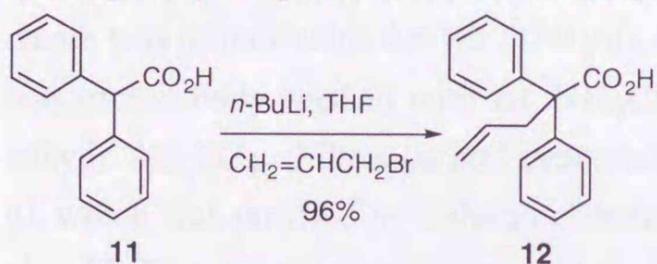
本研究の結果は、今後有効な不斉配位子を設計する上で新たな指針を与えるものである。

EXPERIMENTAL SECTION

Chapter 1 section 2

General. Melting points were determined on Buchi 535 digital melting point apparatus and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a Jasco FT/IR-5300 spectrometer. NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-EX 270 (^1H at 270 MHz and ^{13}C at 67.8 MHz) or a JEOL JNM-AL 400 (^1H at 400 MHz and ^{13}C at 100 MHz) spectrometer, with tetramethylsilane (δ 0.0, 1H) as an internal standard. Electron impact (EI) mass spectra were obtained on a JEOL JMS-DX 303 spectrometer, operating with an ionization energy of 70 eV. Fast atom bombardment (FABMS) mass spectra were obtained on a JEOL JMS-HX 101 spectrometer. Optical rotations were measured on a Jasco DIP-370 digital polarimeter. Benzene, ether, THF, toluene were distilled from sodium/benzophenone. Dichlorometane, DMF, DMSO, MeCN were distilled from CaH_2 . Column chromatography was performed on Merck silica gel 60, 70-230 mesh.

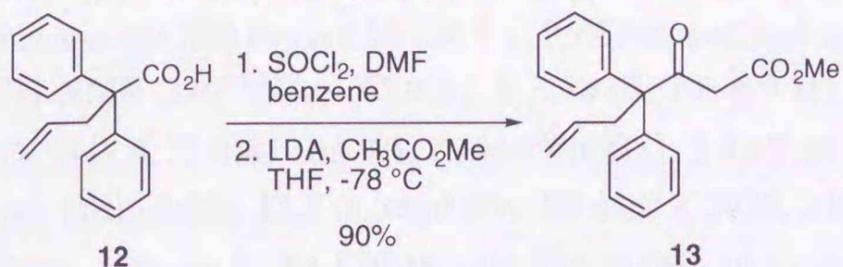
2,2-Diphenyl-4-pentenoic acid (**12**)



To a solution of diphenylacetic acid **11** (20 g, 94.4 mmol) in THF (300 ml) was added $n\text{-BuLi}$ in hexane (2.57 M, 198 mmol, 77 ml) with dropping funnel over 30 min at 0°C under argon atmosphere. After stirring for 30 min, to this pale yellow solution was added allyl bromide (6.8 ml) over 10 min. After stirring for 2 h, quenched with sat. NH_4Cl (50 ml), concentrated *in vacuo* and the whole was diluted with AcOEt (200 ml) and 10% aq. HCl (50 ml), the layers were separated and the organic phase was washed with H_2O (100 ml), and sat. NaHCO_3 (100 ml), H_2O (100 ml) and brine (100 mlx2), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished 2,2-diphenyl-4-pentenoic acid **12** (21 g, 96%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 3.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 4.81-4.88 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.48-5.58 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.21-7.40 (m, 10H, ArH), 13.5 (brs, 1H, CO_2H). IR neat ν 2952, 1751, 1711, 1640, 1495, 1441, 1021, 899 cm^{-1} . EI-LRMS m/e 251 ($\text{M}+1$). EI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 252.1413, found 252.1424.

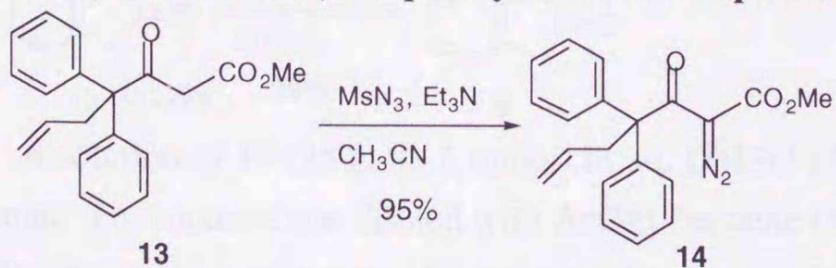
Methyl 4,4-diphenyl-3-oxo-6-heptenoate (13)



To a solution of **12** (20.6 g, 0.082 mol) in benzene (100 ml) was added thionyl chloride (9.0 ml, 0.122 mol), followed by DMF (0.04 ml). After heating at 80 °C for 2 h, the volatiles were removed *in vacuo* to give the acid chloride as a colorless oil. The crude product was used without further purification. *n*-BuLi in hexane (2.46 M, 49.2 ml, 0.18 mol) was added to a solution of diisopropylamine (27 ml, 0.2 mol) in THF (160 ml) at -78 °C and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. Methyl acetate (14.2 ml, 0.18 mol) was added dropwise to the solution at -78 °C. After stirring for 1 h at -78 °C, the acid chloride in THF (25 ml+5.0 ml) was added, and the mixture was stirred at -78 °C for 3 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl (100 ml) and concentrated *in vacuo*. The whole was diluted with AcOEt (150 ml), the layers were separated and the organic layer was successively washed with sat. NH₄Cl (100 ml) and brine (100 mlx2), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product (26.4 g), which was purified by column chromatography (SiO₂ 150 g, 15:1 hexane-AcOEt) to give **13** (26 g, 90 %) as an orange oil.

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 3.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.41 (s, 2H, CH₂), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.82-4.89 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 5.46-5.61 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.20-7.40 (m, 10H, ArH), 12.5 (s, enol-H). IR neat ν 2952, 1751, 1711, 1640, 1495, 1441, 1021, 899 cm⁻¹. EI-LRMS *m/e* 308 (M⁺), 207, 165, 129. EI-HRMS calcd for C₂₀H₂₀O₃ 308.1413, found 308.1424.

Methyl 2-diazo-4,4-diphenyl-3-oxo-6-heptenoate (14)

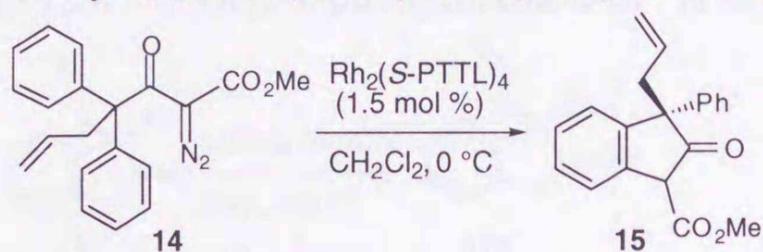


Triethylamine (20.0 ml, 0.15 mmol) was added to a mixture of **13** (25.0 g, 74.6 mmol) and methanesulfonylazide (13.3 g, 110.0 mmol) in MeCN (150 ml) at 0 °C. After stirring at room temperature for 18 h, the mixture was diluted with AcOEt (300 ml) and the whole was successively washed with 10% aq. NaOH (100 mlx2), H₂O (200 ml) and brine (200 mlx2), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the

crude product (28 g), which was purified by column chromatography (SiO₂ 200 g, 20:1 hexane-AcOEt) to give **14** (26.7 g, 95%) as a yellow solid.

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 3.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.77-4.85 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 5.48-5.60 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.28-7.43 (m, 10H, ArH), 12.5 (s, enol-H). IR neat ν 2955, 2120, 1744, 1688, 1640, 1495, 1435, 1298, 899 cm⁻¹. EI-LRMS *m/e* 335 (M⁺, 78.1), 307 289, 154. EI-HRMS calcd for C₂₀H₁₉O₃N₂ 335.1396, found 335.1407.

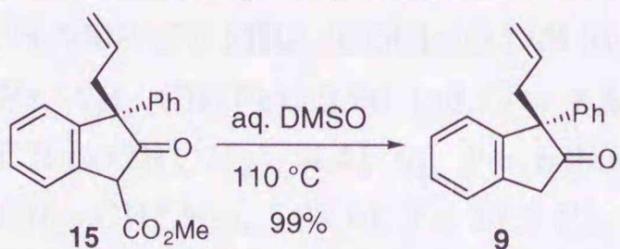
Methyl (3*S*)-2-hydroxy-3-allyl-3-phenylindenecarboxylate (**15**)



To a solution of **14** (26 g, 79 mmol) in CH₂Cl₂ (150 ml) was added Rh₂[*S*-PTTL]₄ (100 mg, 1.5 mol%) at 0 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h, the solvent was removed *in vacuo*, and residue was purified by column chromatography (silica gel 150 g, 10:1 hexane-AcOEt) to give **15** (25 g, 98%) as a blue solid.

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 3.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.77-4.85 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 5.46-5.61 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.28-7.43 (m, 10H, ArH), 12.5 (s, enol-H). IR neat ν 2926, 1742, 1661, 1593, 1379, 1255, 903 cm⁻¹. EI-LRMS *m/e* 306 (M+1, 34.7), 274, 265, 233, 205. EI-HRMS calcd for C₂₀H₁₈O₃ 306.1256, found 306.1235.

(*S*)-1-Allyl-1-phenylindan-2-one (**9**)

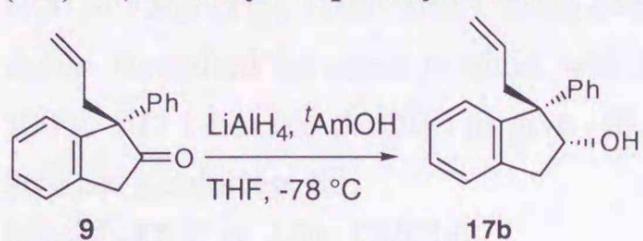


A solution of **15** (25 g, 83.3 mmol) in aq. DMSO (100 ml) was heated at 130 °C for 10 min. The mixture was diluted with AcOEt-benzene (3 : 1, 300 ml) and H₂O (200 ml), and the layers were separated. The organic layer was washed with H₂O (200 ml), brine (150 ml) and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 100 g, 20:1 hexane-AcOEt) to give **9** (24.7 g, 99%) as an orange oil. The ee was determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel OD column with 10% 2-propanol in hexane (0.5 ml/min) as eluent.

[α]_D²⁶ -69° (c 1.22, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 2.87-2.94 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.42 (d, $J = 22.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.60 (d, $J = 22.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.99-5.10 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.42 (m, $J = 8.0, 10.0, 14.0, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.18-7.41 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl_3) ν 2876, 1751, 1023, 899 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 248 (M^+H) $^+$ 207, 179. EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ 248.1201, found 248.1186.

(1*S*,2*R*)-1-Allyl-1-phenylindan-2-ol (17b)

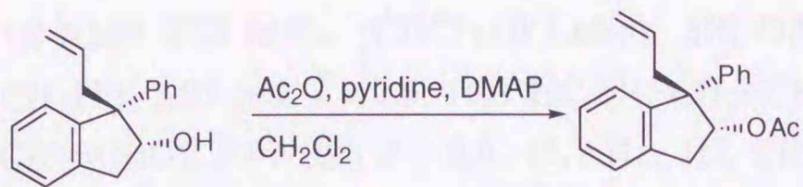


To a suspension of LiAlH_4 (7.8 g, 0.2 mol) in THF (300 ml) was added a solution of *t*-AmOH (67.5 ml, 0.61 mol) in THF (100 ml) at 0 °C under an argon atmosphere. This suspension was refluxed for 1 h, the mixture was cooled to -78 °C and **9** (24 g, 97.2 mmol) in THF (50 mlx2) was added dropwise, the solution was stirred at 0 °C for 15 h. This suspension was poured into *c.* HCl (20 ml) and Et_2O (200 ml) at 0 °C. The organic phase was separated and concentrated *in vacuo* and extracted with AcOEt (100 mlx2) and washed with H_2O (200 ml) and brine (200 mlx2), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 100 g, 10:1 hexane-AcOEt) to give **17b** (23.1 g, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -72° (*c* 1.51, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.09 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, CHOH), 2.72 (dd, $J = 6.2, 16.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.80 (dd, $J = 8.8, 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.87-2.94 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 4.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHOH), 5.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.08 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.65 (m, $J = 5.9, 8.8, 9.9, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.15-7.40 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl_3) ν 3432, 2921, 1738, 1638, 1599, 1444, 987 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 248 (M^+H) $^+$ 207, 179. EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ 248.1201, found 248.1186.

(1*S*,2*R*)-2-Acetoxy-1-allyl-1-phenylindane



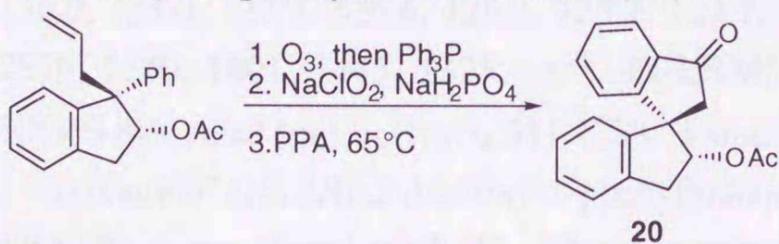
17b

To a solution of **17b** (23 g, 92 mmol) in CH_2Cl_2 (150 ml) was added Et_3N (38.5 ml, 0.13 mol) and Ac_2O (9.8 ml, 0.11 mol) and DMAP (200 mg, 42 mmol) at 0°C . After stirred for 5 h and quenched with crushed ice, the organic phase was separated, and washed with 10% aq. HCl (50 ml), H_2O (100 ml), and sat. NaHCO_3 (100 ml) and H_2O (100 ml) and brine (100 mlx2), dried over anhydr. MgSO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 100 g, 10 : 1 hexane- AcOEt) to give (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-allyl-1-phenylindane (25.7 g, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -47.3^\circ$ (*c* 2.01, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.60 (s, 3H, OAc), 2.81 (dd, $J = 8.7, 14.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.89 (dd, $J = 4.4, 16.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.05 (dd, $J = 5.5, 14.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.35 (dd, $J = 6.7, 16.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.05 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.55 (m, $J = 4.4, 5.5, 10.2, 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.56 (dd, $J = 4.4, 6.7$ Hz, 1H, CHOAc), 7.09-7.29 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl_3) ν 3432, 2921, 1738, 1638, 1599, 1442, 987 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ·251, 209, 43. EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ 248.1201, found 248.1186.

(S)-1-Allyl-1-phenylindan-2-one (20)



20

To a solution of (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-allyl-1-phenylindane (25 g, 81.2 mmol) in CH_2Cl_2 (800 ml) was bubbled with O_3 at -78°C , after the colorless solution turned to blue solution, and triphenyl phosphine (25.6 g, 97.4 mmol) was added slowly at -78°C . The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 8 h. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in hexane-benzene (5 : 1, 500 ml), filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 100 g, 10 : 1 hexane- AcOEt) to give (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-allyl-1-phenylindane (24.2 g, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -50.3^\circ$ (*c* 1.01, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.66 (s, 3H, OAc), 2.97 (dd, $J = 4.6, 16.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.07 (dd, $J = 2.5, 16.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHO}$), 3.39 (dd, $J = 2.6, 16.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHO}$), 3.40 (dd, $J = 6.6, 16.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.60 (dd, $J = 4.6, 6.6$ Hz, 1H, CHOAc), 7.09-7.35 (m, 9H, ArH), 9.65 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl_3) ν 2957, 1732, 1445, 1375, 1242 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ·251, 209, 43. EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ 248.1201, found 248.1186.

To a solution of (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-etalal-1-phenylindane (24 g, 77.3 mmol) in *t*-BuOH (150 ml) was added 2-Methyl-2-butene (66.7 ml) at 0 °C, and to this solution was added dropwise to a mixture solution of NaClO_2 (10.4 g, 0.12 mol) and NaH_2PO_4 (13.8 g, 0.12 mol) in H_2O (100 ml), and stirred for 3 h at 0 °C. The solvent was evaporated and the resulting mixture was diluted with CH_2Cl_2 (120 mlx2). The organic layer was washed with 10% aq. NaOH (50 ml). The aqueous layer was then acidified with 10% HCl (100 ml) and extracted with AcOEt (100 ml), and washed with H_2O (100 ml) and brine (100 ml), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the product to give (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-phenylindanecarboxylic acid (23.6 g, 94%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -19.8^\circ$ (c 1.68, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.67 (s, 3H, OAc), 2.90 (dd, $J = 7.9, 15.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CO}_2\text{H}$), 3.22 (dd, $J = 6.9, 15.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.37 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CO}_2\text{H}$), 5.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CHOAc), 7.09-7.60 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl_3) ν 3027, 2976, 1740, 1601, 1445, 1375 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ·250, 219, 154 EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ 311.1283, found 311.1297.

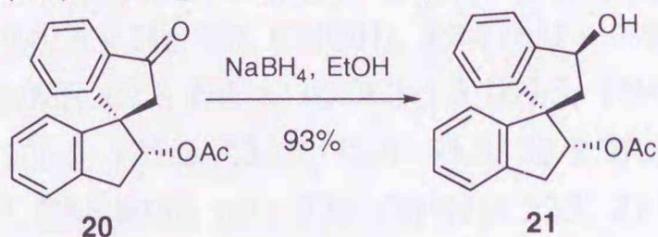
A mixture of (1*S*, 2*R*)-2-Acetoxy-1-phenylindanecarboxylic acid (23.5 g, 80 mmol) and PPA (30 g) was stirred at 65 °C. After proceeded to completion at 1 h, the reaction was quenched with ice cold water. The resulting mixture was diluted with AcOEt (200 ml), the layers were separated and the organic layer was washed with H_2O (100 mlx2), and sat. aq. NaHCO_3 (100 ml), H_2O (100 ml), brine (100 ml), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 100 g, 15 : 1 hexane-AcOEt) to give **20** (18.8 g, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -57.2^\circ$ (c 1.54, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.71 (s, 3H, OAc), 2.74 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.07 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.10 (dd, $J = 3.7, 16.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.48 (dd, J

= 6.3, 16.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.42 (dd, *J* = 4.0, 5.9 Hz, 1H, CHOAc), 6.86-7.86 (m, 8H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl₃) ν 3416, 2957, 1717, 1601, 1460, 1373.cm⁻¹. EI-LRMS *m/z* 293 (M⁺H)⁺·233, 219, 154 EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₁₇O₃ 293.1178, found 293.1182.

(1*S*,2*R*)-Spiro[2-acetoxyindane-1,3'-indan-1-ol] (21)

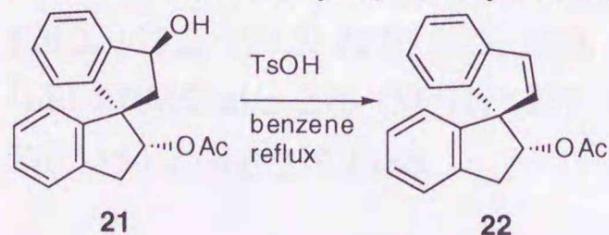


A solution of **20** (22.6 g, 77.1 mmol) in EtOH (200 ml) was added to a solution of NaBH₄ (3.3 g, 85 mmol) in EtOH (200 ml) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 15 h at -78 °C. To the whole mixture was added brine (200 ml), and the solvent was evaporated *in vacuo* and the resulting mixture was diluted with AcOEt (200 ml), the layers were separated and the organic layer was washed with brine (100 ml), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 100 g, 5 : 1 hexane-AcOEt) to give **21** (21.1 g, 93%) as brown solid.

[α]_D²⁶ -131° (*c* 1.50, CHCl₃) 100 % ee: recrystallized from cyclohexane.

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H, OAc), 1.97 (dd, *J* = 8.3, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.83 (dd, *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 3.49 (dd, *J* = 5.9, 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 5.43 (dd, *J* = 2.0, 5.9 Hz, 1H, CHOH), 5.44 (t, *J* = 7.9 Hz, CHOAc), 6.96-7.48 (m, 8H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz (CDCl₃) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl₃) ν 3409, 2953, 1732, 1605, 1429, 1373 cm⁻¹. EI-LRMS *m/z* 293 (M⁺H)⁺·234, 217 EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₁₇O₃ 293.1178, found 293.1207.

(1*S*,2*R*)-2-Acetoxy-2,3-dihydro-1,1'-spirobiindene (22)

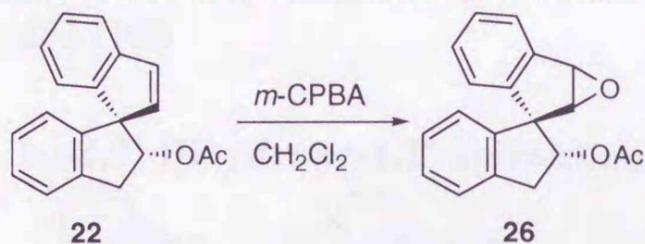


To a solution of **21** (20 g, 73.3 mmol) in benzene (200 ml) was added *p*-TsOH (7.3 mmol), and was stirred at 80 °C for 6 h, and cooled at 0 °C to this solution was added NaHCO₃ and stirred another 30 min, the organic phase was separated and was washed

with H₂O (150 ml), brine (150 ml), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 100 g, 15 : 1 hexane-AcOEt) to give **22** (19.8g, 95%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{26}$ -165° (*c* 1.32, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H, OAc), 1.97 (dd, *J* = 8.3, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.83 (dd, *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 3.49 (dd, *J* = 5.9, 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 5.43 (dd, *J* = 2.0, 5.9 Hz, 1H, CHOH), 5.44 (t, *J* = 7.9 Hz, CHOAc), 6.96-7.48 (m, 8H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl₃) ν 2975, 1742, 1460, 1372, 1240 cm⁻¹. EI-LRMS *m/z* 276 (M⁺H)⁺.233, 217, 154 EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₁₆O₂ 276.1150, found 276.1180.

(1*R*,2*R*,2'*R*,3*S*)-2'-acetoxy-2,3-epoxy-1,1'-spirobiindane (26)



To a solution of **22** (19.5 g, 66.1 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) was added *m*CPBA (99.2 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 4 h at 0 °C, the reaction was quenched by addition of sat. aq. Na₂S₂O₃, and was stirred for 30 min. The organic phase was separated and was washed with H₂O (100 ml), sat. aq. NaHCO₃ (100 mlx2), H₂O (100 ml), brine (100 mlx2), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 100 g, 5 : 1 hexane-AcOEt) to give **26** (18.8 g, 94%) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{26}$ -165° (*c* 1.32, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H, OAc), 1.97 (dd, *J* = 8.3, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.83 (dd, *J* = 6.6, 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 3.49 (dd, *J* = 5.9, 17.2 Hz, 1H, CH₂CHOH), 5.43 (dd, *J* = 2.0, 5.9 Hz, 1H, CHOH), 5.44 (t, *J* = 7.9 Hz, CHOAc), 6.96-7.48 (m, 8H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9. IR (CHCl₃) ν 2975, 1742, 1460, 1372, 1240cm⁻¹. EI-LRMS *m/z* 276 (M⁺H)⁺.233, 217, 154 . EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₁₆O₂ 276.1150, found 276.1180.

7.3 Hz, 1H, ArH), 7.4 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArH), 7.5-7.7 (m, 6H, ArH). ^{13}C -NMR (CDCl₃) δ 145.2, 142.3, 128.3, 128.2, 128.7, 127.3, 127.1, 126.3, 125.1, 123.8, 82.5, 73.1, 68.2, 44.5, 40.3, 39.0

IR (CHCl₃) ν 3588, 1215, 1478, 776, 758, 496, 469, 455, 448, 436, 417, 401 cm⁻¹.

FAB-LRMS m/z 252 (M⁺)⁺·FAB-HRMS m/z calcd for C₁₇H₁₆O₂ 252.1013, found 252.1106

trans,trans-**3**

mp. 55-57 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -89.7^\circ$ (c 1.3, CHCl₃)

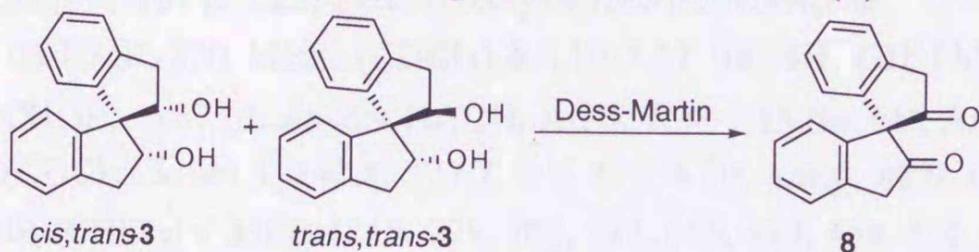
^1H -NMR (CDCl₃) δ 3.09 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 3.40 (dd, $J = 16.7, 4.6$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.25 (m, 2H, CHOH), 7.1 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.42-7.2 (m, 6H, ArH).

^{13}C -NMR (CDCl₃) δ 143.2, 141.1, 128.4, 126.9, 126.7, 125.6, 76.0, 73.0, 39, 26.9.

IR (CHCl₃) ν 3589, 1218, 1098, 735, 669, 650, 625, 436, 417 cm⁻¹

FAB-LRMS m/z 252 (M⁺)⁺·FAB-HRMS m/z calcd for C₁₇H₁₆O₂ 252.1013, found 252.1106

(-)-**2,2'**-Dihydroxy-**1,1'**-spirobiindanedione (**8**)

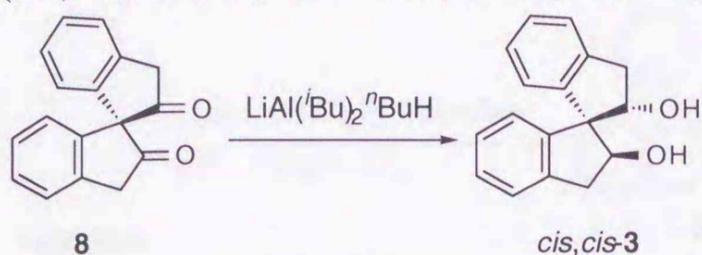


To a solution of mixture of *cis,trans*-**3** and *trans,trans*-**3** (5.2 g, 17.7 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) at 0 °C, was added Dess-Martin periodinane (24 g, 53.1 mmol). After 10 h of stirring at this temperature, the reaction was quenched by sat. Na₂S₂O₃ (20 ml). The whole mixture was poured into ice cooled two-layer mixture of Et₂O (100 ml) and water (50 ml), and layers were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (100 ml), and the combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ (100 ml), H₂O (100 ml), and brine (100 ml), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* gave the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 50 g, 10 : 1 hexane-AcOEt) to give **8** (4.6 g, 89%) as colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -116^\circ$ (c 1.12, CHCl₃)

^1H -NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.89 (d, $J = 6.6$ Hz 4H, CH₂Ph), 7.25-7.13 (m, 8H, ArH). ^{13}C -NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 150.1, 129.1, 127.9, 126.6, 126.5, 125.7, 124.5, 124.2, 49.4, 44.1. IR (CHCl₃) ν 4214, 2402, 1522, 1219, 739 cm⁻¹. FAB-LRMS m/z 248 (M+1)⁺·FAB-HRMS m/z calcd for C₁₇H₁₂O₂ 228.1013, found 228.1106.

(1*S*,2*S*,2*S'*)-(-)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-spirobiindane-2,2'-diol (*cis,cis*-3)



To a solution of DIBAL-H (55 ml, 54.4 mmol) in THF (100 ml) cooled at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added *n*-BuLi in hexane (2.46 M, 22.0 ml, 54.4 mmol), and stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. To this solution was added **8** (4.5 g, 18.1 mmol) in THF (100 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 16 h of stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched by sat. NH_4Cl (50 ml). The whole mixture was poured into ice cooled two-layer mixture of Et_2O (100 ml) and 10% aq.HCl (50 ml), and layers were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (100 ml), and the combined organic layers were washed with H_2O (100 ml), and brine (100 ml), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* gave the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 30 g, 2 : 1 hexane-AcOEt) to give *cis,cis*-**3** (3.6 g, 82%) as colorless solid.

mp $96\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -107$ (*c* 1.22, CHCl_3) recrystallized from benzene

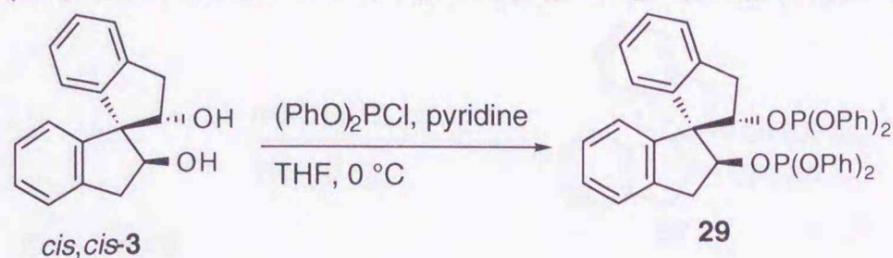
$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 3.19-3.37 (m, 4H, CH_2Ph), 4.77 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H, CHOH), 6.87 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.28-7.15 (m, 6H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 146.3, 140.8, 127.7, 127.4, 124.70, 124.0, 85.0, 65.2, 40.7.

IR (CHCl_3) ν 3588, 1215, 778, 762, 737, 665, 499, 468, 456, 443, 435, 411 cm^{-1} . FAB-LRMS m/z 252 (M^+) $^+$. FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 252.2013, found 252.1106

Representative procedure for the preparation of diphosphite

To a solution of 1,1'-spirobiindane-2,2'-diol (120 mg, 0.43 mmol) in THF (1.0 ml) and was added pyridine (0.22 ml, 2.7 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. To this solution was added slowly diphenyl phosphorochloridite (228 mg, 0.9 mmol) in THF (2.0 ml) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere for 10 min. This reaction mixture was treated with ice, followed by stirring for 30 min and then diluted with AcOEt (20 ml). The organic phase was washed with sat. NaHCO_3 (15 ml), H_2O (15 ml), and brine (15 mlx2), dried over anhydr. Na_2SO_4 , filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane / ethyl acetate = 20 / 1, 1% triethylamine) to afford 1,1'-Spirocyclic diphosphite (289 mg, 98%) as a cloudy oil.

(1*S*,2*S*,2*S'*)-2,2'-bis(diphenylphosphityl)-1,1'-spirobiindane (29)



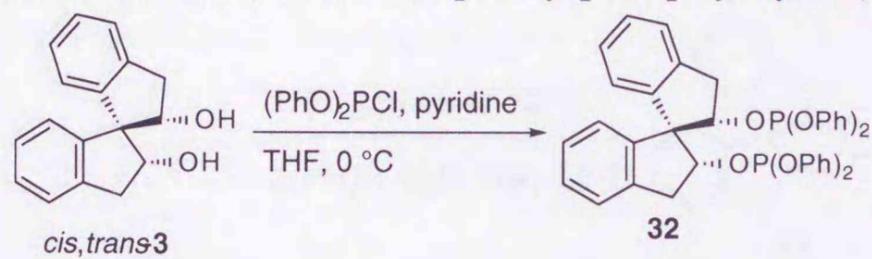
98% yield

$[\alpha]_D^{23} -46^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 3.24 (dd, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.7 (dd, *J* = 14.9, 9.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.42 (ddd, *J* = 17.7, 8.9, 7.9 Hz, 2H, CHOP), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.3-6.9 (m, 26H, ArH). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 129. ¹³C-NMR 67.8 MHz (CDCl₃) δ 152.2, 144.3, 141.4, 129.7, 129.4, 128.0, 127.6, 124.6, 124.0, 123.6, 123.5, 120.3, 120.1, 84.7, 77.5, 64.5, 38.9

IR (CHCl₃) ν 3073, 3042, 3011, 2926, 1593, 1491, 1200, 1165, 1047, 1013, 984, 955, 858, 781, 772, 756, 737, 691, 662, 613 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 685 (M+1)⁺·FAB-HRMS *m/z* calcd for C₄₁H₃₄O₆P₂ 684.6522, found 684.6501

(1*R*,2*S*,2*R'*)-2, 2'-bis(diphenylphosphityl)-1,1'-spirobiindane (32)



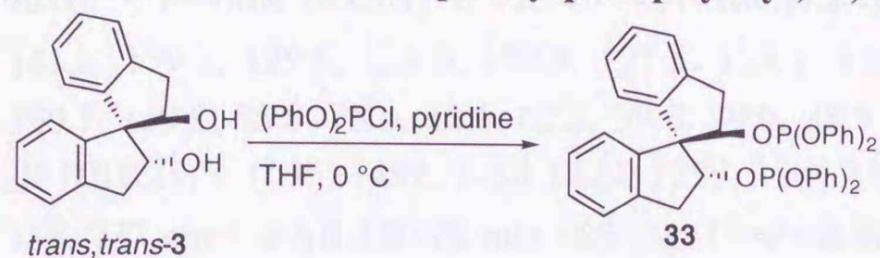
98% yield

$[\alpha]_D^{23} -50.7$ (*c* 1.2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.17 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.31 (d, *J* = 8.58 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.56 (dd, *J* = 16.6, 6.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.43 (dd, *J* = 17.3, 8.7 Hz, 1H, CHOP), 5.88-5.94 (m, 1H, CHOP), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.9-7.4 (m, 26H, ArH). ³¹P-NMR δ 129.7, 129.3. ¹³C-NMR (CDCl₃) 152.3, 152.1, 152.0, 144.7, 142.3, 142.1, 140, 130, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 126.8, 124.7, 124.2, 124.1, 123.8, 123.7, 123.5, 123.4, 120.2, 120.1, 82.8, 74.9, 67.4, 40.8, 39.0

IR (CHCl₃) ν 1593, 1491, 1229, 1200, 1165, 1047, 983, 955, 858, 781, 772, 756, 737, 613 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 685 (M+1)⁺·FAB-HRMS *m/z* calcd for C₄₁H₃₄O₆P₂ 684.6522, found 684.6488.

(1*R*,2*R*,2*R'*)-2,2'-bis(diphenylphosphityl)-1,1'-spirobiindane (33)



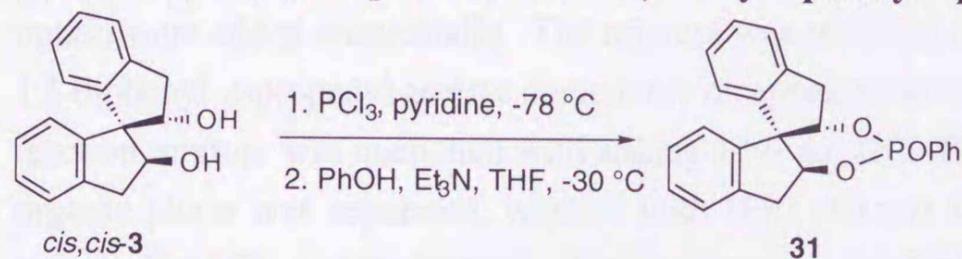
98% yield

$[\alpha]_D^{24} -67^\circ$ (*c* 0.78, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.45 (dd, *J* = 17.2, 4.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.37 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 2H, CHOP), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.26-6.94 (m, 26H, ArH). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 127.7. ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 152.3, 152.2, 151.9, 151.8, 142.8, 141.6, 129.6, 129.4, 127.7, 126.6, 124.5, 123.6, 123.5, 120.1, 112.0, 119.8, 77.7, 70.7, 40.5

IR (CHCl₃) ν 1732, 1593., 1491, 1226, 1200, 1164, 1003, 981, 856, 779, 773, 758, 422 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 685 (M+1)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₄₁H₃₄O₆P₂ 684.6522 found 684.6501.

(*S*)-(-)-*cis,cis*-2,2'-Spirobiindane-1,1'-diyl phenyl phosphite (31)



To a solution of PCl₃ (82.4 mg, 0.6 mmol) in THF (1.0 ml) was added slowly *cis,cis*-3 (100 mg, 0.4 mmol), pyridine (158 mg, 0.15 mol) in THF (2.0 ml) at -78 °C under Ar atmosphere. This reaction mixture was stirred for 30 min, and then to this suspension was added Et₃N (61 mg, 0.6 mmol), solution of Phenol (68 mg, 0.72 mmol) in THF (2.0 ml) at -78 °C under Ar atmosphere. This reaction mixture was stirred for 1 h. This reaction mixture was treated with ice, followed by stirring for 30 min, and then diluted with AcOEt (20 ml), and washed with sat. NaHCO₃ (15 ml) and H₂O (15 ml) brine (15 ml), dried over anhydr. Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*, the residue was purified with column chromatography (SiO₂ hexane / benzene = 40 / 1, 1% triethylamine) to afford spirophosphite **31** (168 mg, 98%) as a white solid.

mp. 64-65°C

$[\alpha]_D^{22} -45.6$ (*c* 1.12, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.52 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.93 (dd, *J* = 17.3, 5.15 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.02 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (dd, *J* = 16.17, 7.26 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.47 (m, 2H, CHOP), 6.9 (d, *J* = 7.59 Hz, 1H, ArH), 7.81-7.73 (m, 10H,

ArH). ^{31}P -NMR (CDCl_3) δ 118.4 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 152.6, 152.5, 144.6, 144.2, 141.3, 139.1, 129.6, 128.0, 127.9, 127.5, 127.1, 125.4, 125.1, 124.1, 123.4, 123.1, 120.1, 119.8, 75.8, 75.0, 62.6, 62.5, 39.8, 39.0, 38.9
IR (CHCl_3) ν 1595, 1491, 1458 1429, 1229, 1204 1183, 1167, 1129, 1024, 995, 768, 756, 737 cm^{-1} . FAB-LRMS m/z 685 ($\text{M}+1$) $^+$ ·FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$ 684.6443, found 684.6501.

Chapter 1 Section 2.

<General procedure for asymmetric allylic substitution>

BSA method

To a solution of **29** (7.9 mg, 11.6×10^{-3} mmol) in THF (0.3 ml) was added $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.0 mg, 5.5×10^{-3} mmol) under an argon atmosphere at room temperature. After stirring at 40 °C for 1 h., this solution was treated with a solution of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (28 mg, 0.22 mmol) in THF (0.6 ml) at room temperature. After 30 min a solution of dimethyl malonate (90 mg, 0.66 mmol) in THF (0.6 ml) and anhydr. LiOAc (2.0 mg, 10 mol%), and *N,O*-bis-(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (134.4 mg, 0.66 mmol) were added sequentially. The mixture was stirred at room temperature for 3 h until 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate completely disappeared as indicated by TLC. The yellow reaction mixture was quenched with adding 10% aq. HCl (0.1 ml) and Et_2O (10 ml). The organic phase was separated, washed with H_2O (10 ml) and brine (10 ml), dried over anhydr. Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane / ethyl acetate = 10 / 1) to afford the **38** (28.6 mg, 98%) as a colorless oil. The ee was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD (hexane : *i*-PrOH = 20 : 1, flow 1.0 ml/min, retention time = 16 min (*R*), 20 min (*S*) $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -19.9 (*c* 0.98, CHCl_3) 99% ee.

LiH method

To a suspension of LiH (2.6 mg, 0.66 mmol) in THF (0.6 ml) was added dimethyl malonate (90 mg, 0.66 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. A solution of Pd-chiral ligand complex prepared from **29** (7.9 mg, 11.6×10^{-3} mmol) and $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.0 mg, 5.5×10^{-3} mmol) was treated with 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (28 mg, 0.22 mmol) in THF (0.6 ml) for 30 min and to this solution was added a solution of lithium malonate and stirred for 3 h. TLC indicated that 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate was consumed. The yellow reaction mixture was quenched with adding 10% HCl (0.1 ml) and Et_2O (10 ml). The organic phase was separated, washed with H_2O (10 ml) and brine (10 ml), dried over Na_2SO_4 , filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified

by column chromatography (silica gel 10 g, hexane / ethyl acetate = 10 / 1) to afford the **38** (27.8 mg, 98%) as a colorless oil.

(S)-Methyl 2-carbomethoxy-3,5-diphenyl-4-pentanoate (38)

$[\alpha]_D^{23}$ -19.9 (*c* 0.98, CHCl₃) 99% ee. Daicel Chiralpac AD (hexane : i-PrOH = 20 : 1, flow 1.0 ml/min, retention time = 16 min (R), 20 min (S))

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH), 4.27 (dd, *J* = 8.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH=CH) 7.15-7.4 (m, 10H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 168.2, 167.7, 140.2, 136.8, 131.8, 129.1, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 127.1, 126.6, 126.3, 124.8, 57.6, 52.6, 52.4, 49.2. IR (CHCl₃) ν 3060, 2950, 1740, 1430, 1260 cm⁻¹.

Ethyl 2-acetamido-2-carboethoxy-3,5-diphenyl-4-pentenoate (45)

$[\alpha]_D^{25}$ -52.1 (*c* 0.88, CHCl₃) 91% ee.

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 4.0-4.4 (m, 4H, CH₂), 4.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 6.3 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH), 6.58 (s, 1H, CH), 6.77 (dd, *J* = 7.3, 15.7 Hz, 1H, CH=CH) 7.15-7.4 (m, 10H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 168.94, 167.5, 167.1, 138.3, 137.5, 132.4, 129.6, 128.7, 128.4, 128.3, 124.4, 127.1, 126.3, 68.2, 62.3, 52.3, 23.1, 13.9, 13.8. IR (CHCl₃) ν 3280, 2970, 1740, 1650, 1510, 1240, 1195, 1060 cm⁻¹

47 : ee was determined by Daicel Chiralcel OD, 200:1, hexane/iPrOH)

$[\alpha]_D^{26}$ -21.1° (*c* 1.32, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.78 (s, 1H, NH), 3.77-3.79 (dd, *J* =, 13.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 6.31 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H, CH), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.2-7.48 (m, 15H, ArH).

48 : ee was determined by Daicel Chiralcel OJ, 9:1, hexane/iPrOH)

$[\alpha]_D^{26}$ -33.1° (*c* 1.32, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 4.99 (d, *J* =, 7.1 Hz, 2H, NH), 5.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 6.1 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H, CH), 6.35 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.2-7.68 (m, 12H, ArH).

49 : ee was determined by Daicel Chiralcel OJ, 9:1, hexane/iPrOH)

$[\alpha]_D^{25}$ -32.3° (*c* 1.32, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 4.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 5.23 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, NH), 5.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 6.37 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H, CH), 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH), 7.2-7.68 (m, 12H, ArH).

Methyl 2-carbomethoxy-2-(2-cyclohexenyl)acetate (59)

$[\alpha]_D^{25}$ -12.6 (*c* 0.77, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.3-1.45 (m, 1H, CH_2), 1.5-1.85 (m, 3H, CH_2), 1.95-2.05 (m, 2H, CH_2), 2.85-3.0 (m, 1H, CH), 3.29 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, CH), 3.74 (s, 6H, CH_3), 5.53 (dd, $J = 2.27$ Hz, 10.2, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.7-6.85 (m, 1H, CH_2)

Methyl 2-carbomethoxy-2-(2-cyclopentenyl)acetate (61)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10.1$ (c 0.65, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.3-1.45 (m, 1H, CH_2), 1.93-2.1 (m, 2H, CH_2), 2.75-3.0 (m, 1H, CH), 3.24 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, CH), 3.71 (s, 6H, CH_3), 5.52 (dd, $J = 2.27$, 10.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.8-6.85 (m, 1H, CH_2)

Chapter 1 Section 3

Palladium complex 54

A solution of $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5 mg, 0.14 mmol) and **29** (20 mg, 0.029 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) was stirred at 40 °C for 1 h. To this solution was added AgPF_6 (7 mg, 0.03 mmol) in THF (0.5 ml) at room temperature. After 30 min, the mixture was filtered through a pad of *Celite* and the filtrate was diluted with CH_2Cl_2 (10 ml), washed with brine (5 ml), dried over MgSO_4 and filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was treated with hexane. Single crystals suitable for X-ray diffraction were finally obtained by CH_2Cl_2 -hexane.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -66.7$ (c 1.2, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 7.3-6.9 (m, 26H, ArH), 6.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 5.42 (ddd, $J = 17.7, 8.9, 7.9$ Hz, 2H, CHOP) 3.7 (dd, $J = 14.9, 9.9$ Hz, 2H, CH_2Ph) 3.24 (dd, $J = 14.9, 7.9$ Hz, 2H, CH_2Ph). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 120.1 (d, $J = 77.8$ Hz) 115.6 (d, $J = 77.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz (CDCl_3) δ 152.2, 144.3, 141.4, 129.7, 129.4, 128.0, 127.6, 124.6, 124.0, 123.6, 123.5, 120.3, 120.1, 84.7, 77.5, 64.5, 38.9 IR (CHCl_3) ν 3073, 3042, 3011, 2926, 1593, 1491, 1200, 1165, 1047, 1013, 984, 955, 858, 781, 772, 756, 737, 691, 662, 613 cm^{-1}

Palladium complex 55

A mixture of PdCl_2 (45 mg, 0.25 mmol) and LiCl (45 mg, 1.06 mmol) was stirred in H_2O (0.3 ml) for 30 min. The resultant dark brown suspension was treated with EtOH (0.5 ml) and then with a solution of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (107 mg, 0.51 mmol) in THF (1.5 ml). After cooling to 0 °C, *c.* HCl (0.1 ml) was added and, with stirring, CO bubbled through the solution. After 5 min, a further portion of *c.* HCl (0.1 ml) was added and stirring continued for 30 min. The mixture was stirred for a further 7 h under a static CO atmosphere. After addition of CH_2Cl_2 (100 ml), the solution was washed with H_2O ,

dried (MgSO₄), and evaporated. The resulting solid was suspended in CH₂Cl₂ (200 ml). After sonication, hexane (40 ml) was added and suspension kept at -14 °C for 6 h. Filtration afforded orange-yellow powder (20.2 mg). To a **29** (12.6 mg) in solution THF was added orange-yellow powder, and stirred at 40 °C for 1 h, cooled to r.t. and treated with AgPF₆ (25.3 mg) in THF (0.8 ml). After 30 min, the mixture was filtered through a pad of *Celite* and the filtrate was washed with aq. NaCl, dried over MgSO₄, filtration and evaporated, obtained yellow powder.

$[\alpha]_D^{23}$ -66.7 (*c* 1.2, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 7.3-6.9 (m, 26H, ArH), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 5.42 (ddd, *J* = 17.7, 8.9, 7.9 Hz, 2H, CHOP), 3.7 (dd, *J* = 14.9, 9.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.24 (dd, *J* = 14.9, 7.9, 2H, CH₂Ph). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 120.1 (d, *J* = 77.8) 115.6 (d, *J* = 77.8 Hz). ¹³C-NMR 67.8 MHz (CDCl₃) δ 152.2, 144.3, 141.4, 129.7, 129.4, 128.0, 127.6, 124.6, 124.0, 123.6, 123.5, 120.3, 120.1, 84.7, 77.5, 64.5, 38.9
IR (CHCl₃) ν 3073, 3042, 3011, 1593, 1491, 1200, 1165, 1047, 1013, 984, 955, 858, 781, 772, 691, 662, 613 cm⁻¹

<General Procedure of Asymmetric Allylation with Prochiral Nucleophile>

A mixture of [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (0.9 mg, 2.5 mmol) and **29** (3.6 mg) in THF was stirred for 30 min at 40 °C. Allyl acetate (40.5 mg) was added to the solution. After 10 min, the solution was added to a suspension of nucleophile and LiH (2.6 mg) in THF at -30 °C. The reaction was monitored by TLC. After complete consumption, the reaction was quenched by 10% aq. HCl. The mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 2.0 g, 2 : 1 hexane-AcOEt) to give products.

2-Acetyl-2'-propenyl cyclohexanone (**69a**)

The ee was determined by comparison of the optical rotation.

$[\alpha]_D^{23}$ 79.1 (*c* 0.89, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.11-2.70 (m, 10H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 4.90-5.18 (m, 2H, CH), 5.31-5.85 (m, 1H, CH).

67a

The ee was determined by HPLC analysis, OD (hexane/iPrOH=9:1)

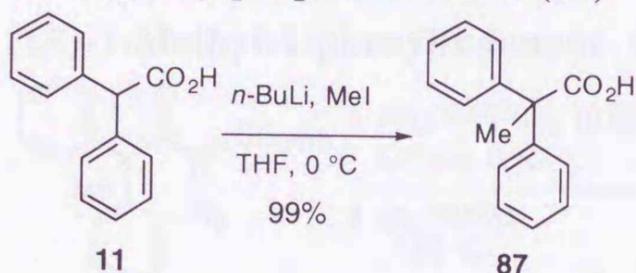
$[\alpha]_D^{23}$ -12.2 (*c* 1.01, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.18 (ddd, *J* = 1.2, 7.8, 14.5 Hz, 1H, CH), 3.34 (ddd, *J* = 1.2, 7.7, 14.5 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH₃), 5.84 (dt, *J* = 15.6, 7.5 Hz, 1H, CH), 6.45 (dt, *J* = 15.6, 1.2 Hz, 1H) 6.88 (brs, 1H, NH), 7.19-7.4 (m, 5H, ArH).

71a

The ee was determined by HPLC analysis, OD (hexane/iPrOH=9:1)
 $[\alpha]_D^{23}$ 68.2 (*c* 0.65, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 1.91 (s, 3H, CH₃), 3.35 (ddd, *J* = 1.4, 7.8, 14.4 Hz, 1H, CH), 3.41 (ddd, *J* = 1.3, 7.7, 14.4 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 5.92 (dt, *J* = 15.6, 7.5 Hz, 1H, CH), 6.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H, NH), 7.20-7.92 (m, 10H, ArH).

Chapter 2

2,2-Diphenylpropanoic acid (**87**)

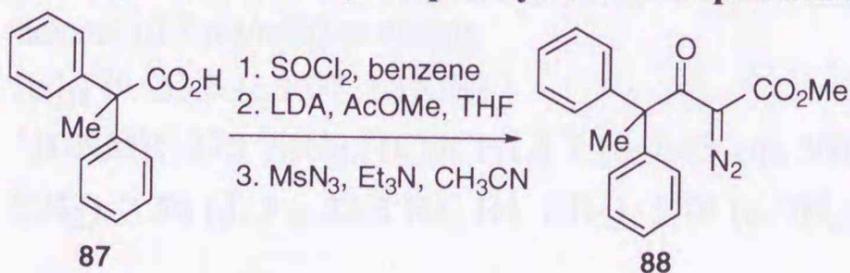


To a solution of diphenylacetic acid **11** (20 g, 94.4 mmol) in THF (300 ml) was added *n*-BuLi (2.57 M, 198 mmol, 77 ml) with dropping funnel over 30 min at 0 °C under argon atmosphere and the mixture was stirred for 30 min. To this pale yellow solution was added methyl iodide (8.8 ml) over 10 min and the whole was stirred for 5 min. The solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 ml) and THF was removed *in vacuo*. The residue was extracted with AcOEt (200 mlx2) and organic layers were successively washed with 10% aq. HCl (50 ml), H₂O (100 ml), sat. aq. Na₂S₂O₃ (100 ml), H₂O (100 ml), and brine (100 ml), and then dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo*, gave **87** (21 g, 96 %) as a white solid.

mp. 219-220 °C

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 7.58–6.97 (m, 10H, ArH), 1.94 (s, 3H, CH₃)

Methyl 2-diazo-4,4-diphenyl-3-oxo-6-pentanoate (**88**)

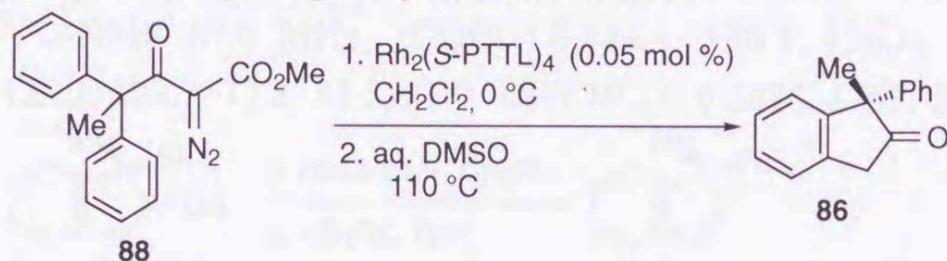


To a solution of **87** (21 g, 88 mmol) in benzene (100 ml) was added thionyl chloride (132 mmol), followed by DMF (0.04 ml). After heating at 80 °C for 2 h, the volatiles were removed *in vacuo* to give the acid chloride as a brown oil. The crude product was used without further purification.

n-BuLi in hexane (2.47 M, 48 ml, 0.18 mol) was added to a solution of diisopropylamine (27 ml) in THF (160 ml) at -78 °C and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. Methyl acetate (14.2 ml, 0.18 mol) was added to the solution at -78 °C. After 1 h at -78 °C,

the acid chloride in THF (30 ml) was added, and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h. The reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl (100 ml) and THF was removed *in vacuo*. The whole was diluted with AcOEt (300 ml), and the layers were separated and the organic layer was successively washed with sat. aq. NH_4Cl (100 ml) and brine (2x100 ml), and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 200 g, 15/1 hexane/AcOEt) to give **88** (19.9 g, 88%) as an orange oil.

(1S)-1-Methyl-1-phenylindanone (86)

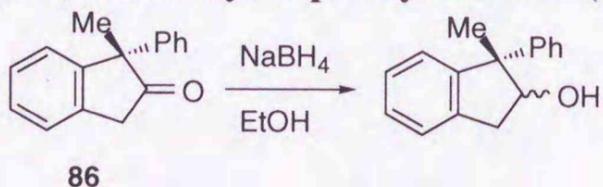


To a solution of **88** (25 g, 83.3 mmol) in CH_2Cl_2 (150 ml) was added $\text{Rh}_2[\text{S-PTTL}]_4$ (45 mg, 0.05 mol%) at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon atmosphere and warmed at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture stirred for 38 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 10:1) to give Methyl (3S)-2-hydroxy-3-methyl-3-phenylindanecarboxylate (24.8 g, 98%) as blue solid. A solution of Methyl (3S)-2-hydroxy-3-methyl-3-phenylindanecarboxylate (16.7 g, 83.3 mmol) in aq. DMSO (50 ml) was heated at $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min. The mixture was diluted with AcOEt-benzene (3 : 1, 300 ml) and H_2O (200 ml), and the layers were separated. The organic layer was washed with H_2O (200 ml), brine (150 ml) and dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 100 g, 20:1 hexane-AcOEt) to give **86** (24.6 g, 99%) as an orange oil. The ee was determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel OD column with 10% 2-propanol in hexane (0.5 ml/min) as eluent.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -53.6$ (c 1.07, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 7.15-7.43 (m, 9H, ArH), 3.68 (d, $J = 22.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.54 (d, $J = 22.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.76 (s, 3H, CH_3)

(1R)-1-Methyl-1-phenylindene (89)



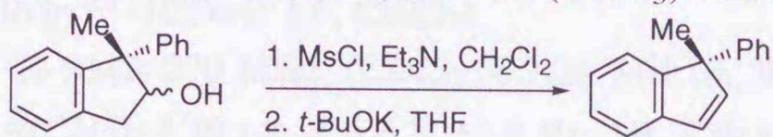
To an ice cooled solution of NaBH_4 (5.0 g, 133 mmol) in EtOH (300 ml) was added EtOH (50 ml) solution of **86** (24.5 g, 111 mmol). The reaction mixture was stirred for 1

h, to the solution was added brine (100 ml), and the resulting mixture was stirred for 1 h, and the solvent was evaporated and the resulting mixture was diluted with AcOEt (200 ml). The combined organic extracts were washed with brine (100 ml), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 100 g, 10 :1 hexane-AcOEt) to give (1*S*)-1-Methyl-1-phenylindanol (23.6 g, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} -65.4^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.76 (s, 3H, CH₃), 3.42 (d, *J* = 22.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.60 (d, *J* = 22.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.18-7.41 (m, 9H, ArH).

¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9 IR (CHCl₃) ν 2876, 1751, 1023, 899 cm⁻¹.



89

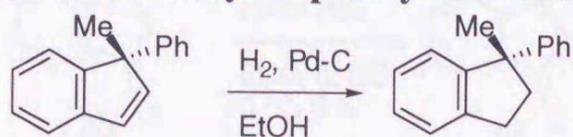
To a solution of (1*S*)-1-Methyl-1-phenylindanol (8.8g, 39.3 mmol) and pyridine (20 ml) in CH₂Cl₂ (50 ml) cooled at 0 °C were added MsCl (45 ml, 1.5 eq) and DMAP (60 mg). After stirring for 3 h, to this suspension was added crushed ice and stirred for 30 min, and was added AcOEt (100 ml) and 10% HCl (20 ml). The organic phase was separated, washed with sat NaHCO₃ (50 ml), H₂O (50 ml) and brine (50 ml), dried over anhydr. Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*. To the residue was added THF (100 ml), stirred at room temperature, was added *t*BuOK (1.5 eq) and refluxed for 4 h. To the reaction mixture was added water (50 ml). The organic phase was separated, washed with sat NaHCO₃ (50 ml), H₂O (50 ml) and brine (50 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 10 : 1) to afford **89** (6.5 g, 80%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} -213.4$ (*c* 2.38, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 7.42-7.04 (m, 9H, ArH), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, ArCH=CH), 1.64 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 153.4, 147.0, 142.9, 142.6, 128.7, 128.4, 126.7, 126.4, 126.1, 125.5, 122.7, 121.5, 56.9, 22.7

IR (CHCl₃) ν 4214, 3621, 3021, 2402, 1424, 1221, 770 cm⁻¹

(3S)-3-Methyl-3-phenylindanone (90)

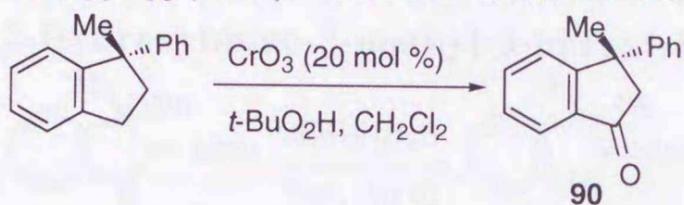


89

To a solution of **89** (6.5 g, 39 mmol) in THF (150 ml) cooled at 0 °C under argon atmosphere, was added 10% Pd-C (100 mg). This mixture was stirred for 3h under H₂ atmosphere. Filtration and evaporation furnished the residue, which was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 10 : 1) to give (1*R*)-1-Methyl-1-phenylindane (7.8 g, 96%) as colorless oil..

$[\alpha]_D^{24} -102.4$ (*c* 1.6, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 7.26-7.04 (m, 9H, ArH), 2.89 (dt, *J* = 6.3, 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 2.39 (dt, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H, CH₂), 2.19 (dt, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H, CH₂), 1.67(s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 150.9, 149.1, 143.6, 129.1, 127.9, 126.6, 126.5, 125.7, 124.5, 124.2, 49.4, 44.1, 30.4, 27.4. IR (CHCl₃) ν 4214, 3620, 2975, 2402, 1522, 1219, 739 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 193 (M+H)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₆ (M-H)⁺ 193.1102 found 293.1109

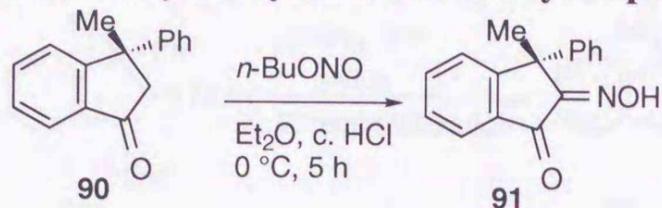


To a solution of (1*R*)-1-Methyl-1-phenylindane (7.6 g, 36.5 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) was added CrO₃ (730 mg, 20 mol %) at 0 °C, and was added dropwise ^tBuO₂H (47 ml), stirred for 8 h. The reaction mixture was quenched with adding sat. Na₂S₂O₃ (50 ml), The organic phase was separated and washed with H₂O (50 ml), sat. NaHCO₃ (50 ml), H₂O (50 ml) and brine (50 ml), dried over anhydr. Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 15:1) to give **90** (5.7 g, 70%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} -56.8^\circ$ (*c* 1.34, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH) 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.31-7.17 (m, 6H, ArH), 3.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH₂), 2.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH₂), 1.84 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 205.8, 162.8, 147.3, 135.8, 135.2, 128.4, 127.7, 126.4, 126.2, 125.6, 123.3, 55.7, 46.0, 28.3. FAB-LRMS *m/z* 222 (M-H)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₅O (M-H)⁺ 223.1113 found 223.1109

(3S)-2-Hydroxyimino-3-methyl-3-phenyl-1-indanone (91)



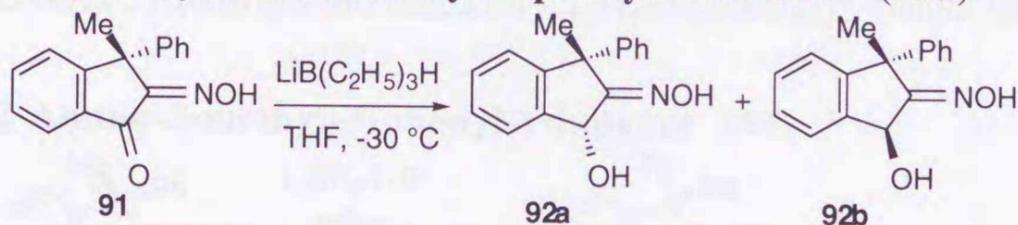
To a solution of **90** (5.7 g, 25.7 mmol) in Et₂O (150 ml) cooled at 0 °C was added c. HCl (10 ml) and was added dropwise *n*BuONO (3 ml) at 0 °C, stirred for 5 h. The organic phase was separated and washed with sat. NaHCO₃ (100 ml) and H₂O (100 ml), brine (100 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*.. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 5:1) to give **91** (5.1 g, 80%) as white solid. (At large scale, the residue was crystallized from hexane).

[α]_D²⁴ 213.5 (*c* 0.85, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 8.13 (bs, 1H, NOH), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.34-7.21 (m, 6H, ArH), 2.07 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 184.8, 154.7, 137.4, 131.9, 130.5, 123.5, 123.3, 121.9, 121.8, 120.2, 119.1, 43.8, 17.2. EI-LRMS *m/z* 251(M+H)⁺.

EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₃NO₂ (M+H)⁺ 250.9856 found 251.0963

2-Hydroxyimino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol (92a)



To a solution of **91** (5.1g, 20.3 mmol) in THF (50 ml), was added Super-hydride (1.1 g, 1.5 eq) at -30 °C. After this solution stirred for 8 h, quenched with adding sat. NH₄Cl (50 ml), the mixture was concentrated, the residue was extracted with AcOEt (100 ml), the organic phase was separated, and washed with water (80 ml) and brine (50 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*.. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 2 : 1) to afford **92a** (4.7 g, 88%) as white solid. (**92a** : **92b** = 8:1).

[α]_D²⁸ 183.6 (*c* 0.78, CHCl₃)

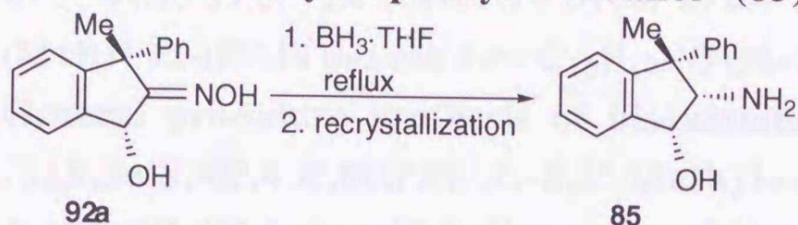
¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 8.74 (bs, 1H, NOH), 7.57-6.89 (m, 9H, ArH), 5.71 (s, 1H, CHOH), 4.61 (bs, 1H, OH), 1.94 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 169.5, 149.4, 144.1, 138.1, 130.0, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 72.8, 53.5, 22.9.

EI-LRMS *m/z* 253 (M+H)⁺.

EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₅NO₂ (M+H)⁺ found 253.1097.

2-Amino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol (85)



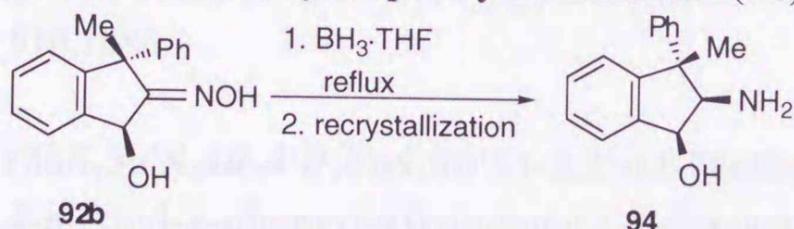
To a solution of **92a** (4 g, 10 mmol) in THF (50 ml) at 23 °C was added BH_3 -THF (3 eq), and refluxed for 3h. The reaction mixture was quenched with adding sat. NH_4Cl (10 ml) at 0 °C, and adding CH_2Cl_2 (100 ml) and 10% aq.HCl (20 ml). The water phase was extracted with CH_2Cl_2 (100 mlx2) and 15% NaOH (50 ml). The organic phase was separated, and washed with H_2O (50 ml) and brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 1:1) to afford **85** (1.9 g, 80%).

mp. 126-128 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -97.0^\circ$ (c 0.53, CHCl_3) recrystallized from $i\text{Pr}_2\text{O}$

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.72 (s, 3H, CH_3), 3.45 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, CHNH_2) 5.00 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz CHOH), 7.59-7.14 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 148.5, 144.5, 142.7, 129.1, 128.3, 128.0, 127.6, 126.5, 125.7, 124.9, 74.5, 65.6, 54.3, 26.7. IR (CHCl_3) ν 3101, 2210, 1465, 771 cm^{-1} . EI-LRMS m/z 240 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. EI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ found 240.1003.

2-Amino-3-methyl-3-phenyl-1-indanol (94)



To a solution of **92b** (1.3 g, 3.3 mmol) in THF (20 ml) at 23 °C was added BH_3 -THF (3 eq), and refluxed for 3h, and quenched with adding sat. NH_4Cl (10 ml) at 0 °C, and adding CH_2Cl_2 (100 ml) and 10 % HCl (20 ml). The water phase was extracted with CH_2Cl_2 (100 mlx2) and 15% NaOH (50 ml). The organic phase was separated, and washed with water (50 ml) and brine (50 ml), dried over MgSO_4 , filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt, 1 : 1) to afford **94** (650 mg, 85%).

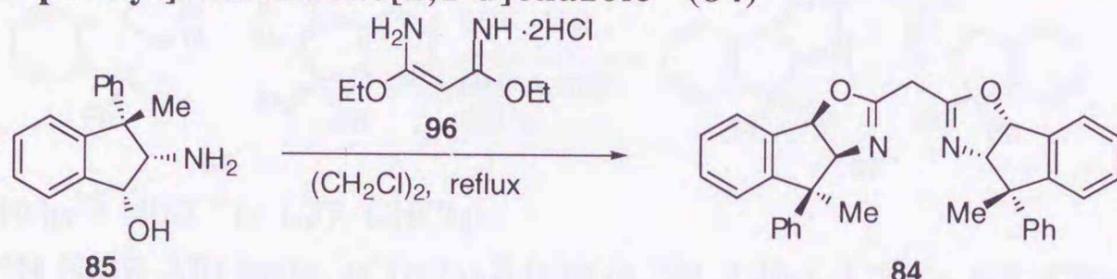
$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -63.2^\circ$ (c 0.53, CHCl_3) recrystallized from $i\text{Pr}_2\text{O}$

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.50 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, CHNH_2) 4.99 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz CHOH), 7.52-7.06 (m, 9H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 149.2, 147.2, 142.7, 128.9, 128.2, 127.5, 126.0, 126.2, 125.4, 125.1, 74.0,

67.5, 54.1, 23.0. IR (CHCl₃) ν 3108, 2120, 1468, 769 cm⁻¹. EI-LRMS *m/z* 240 (M+H)⁺. EI-HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₁₇NO (M+H)⁺ found 240.1086.

General procedure synthesis of bisoxazoline

(3*a*S,3*a'*S,4*R*,4'*R*,8*b*S,8*b'*S)-2,2'-Methylenebis[3*a*,8*b*-dihydro-4-methyl-4-phenyl]-4H-indeno[2,1-d]oxazole (84)

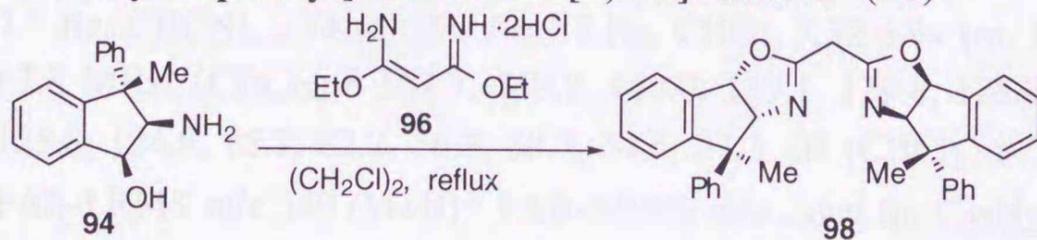


To a solution of imidate **96** (2.28g, 9.8 mmol) in (CH₂Cl)₂ (20 ml) at 23 °C was added **85** (3.0 g, 20.1 mmol), and refluxed for 5h, and adding CH₂Cl₂ (50 ml). The organic phase was separated, and washed with water (50 ml) and brine (50 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ 30 g, 1 : 1 hexane-AcOEt) to afford **84** (2.1 g, 81%).

[α]_D²⁴ 121.4 ° (*c* 0.53, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.72 (s, 6H, CH₃), 2.94 (s, 2H, CH₂) 4.62 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHCN), 5.84 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHO), 7.45-6.95 (m, 18H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz (CDCl₃) δ 159.9, 151.4, 144.1, 138.7, 130.1, 128.6, 127.7, 127.3, 126.2, 126.1, 125.1, 85.9, 82.1, 56.3, 29.9, 28.3. IR (CHCl₃) ν 2118, 1468, 769 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 510 (M+H)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₃₅H₃₀N₂O₂ (M+H)⁺ found 510.1086.

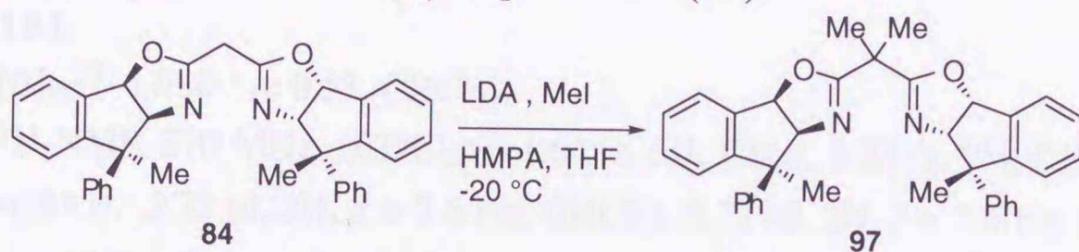
(3*a*S,3*a'*S,4*R*,4'*R*,8*b*S,8*b'*S)-2,2'-(1-Methylethylidene)bis[3*a*,8*b*-dihydro-4-methyl-4-phenyl]-4H-indeno[2,1-d]oxazole (98)



[α]_D²⁷ -179.0 ° (*c* 0.53, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.64 (s, 6H, CH₃), 3.23 (s, 2H, CH₂), 5.72 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHCN), 5.77 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHO), 7.34-6.92 (m, 18H, ArH). ¹³C-NMR 67.8 MHz (CDCl₃) δ 160.4, 149.2, 148.7, 139.0, 130.1, 129.9, 128.2, 127.8, 126.2, 126.0, 125.9, 125.0, 85.7, 82.5, 56.2, 28.9, 24.5. IR (CHCl₃) ν 2121, 1467, 771 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 510 (M+H)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₃₅H₃₀N₂O₂ (M+H)⁺ found 510.1114

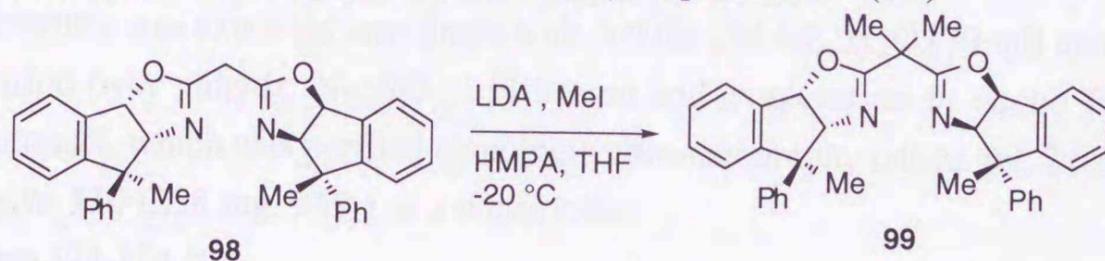
(3a*R*,3a'*R*,4*R*,4'*R*,8b*R*,8b'*R*)-2,2'-Methylenebis[3a,8b-dihydro-4-methyl-4-phenyl]-4H-indeno[2,1-d]oxazole (97)



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -40.2^\circ$ (*c* 1.27, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 0.79 (s, 6H, CH_3), 1.70 (s, 6H, CH_3), 4.57 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CHCN), 5.76 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CHO), 7.29-6.91 (m, 18H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 167.2, 151.4, 144.6, 138.7, 129.9, 128.7, 127.6, 127.1, 126.0, 125.9, 125.0, 86.2, 81.4, 56.6, 38.3, 29.4, 23.8. IR (CHCl_3) ν 2121, 1467, 771 cm^{-1} . FAB-LRMS m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ found 540.1106.

(3a*R*,3a'*R*,4*R*,4'*R*,8b*R*,8b'*R*)-2,2'-(1-Methylethylidene)bis[3a,8b-dihydro-4-methyl-4-phenyl]-4H-indeno[2,1-d]oxazole (99)



$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -136.0^\circ$ (*c* 0.97, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 1.32 (s, 6H, CH_3), 1.65 (s, 6H, CH_3), 4.71 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CHCN), 5.74 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CHO), 7.32-6.94 (m, 18H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 167.7, 149.2, 149.0, 139.1, 129.8, 128.2, 127.7, 126.3, 125.9, 125.8, 124.9, 85.7, 82.2, 56.3, 38.7, 24.5, 24.3. IR (CHCl_3) ν 2121, 1467, 771 cm^{-1} . FAB-LRMS m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. FAB-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ found 540.1098.

General procedure of Diels-Alder reaction

To a solution of **84** (6.8 mg, 0.013 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 ml) was added a Copper(II) triflate (4.6 mg, 0.013 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h. To this green solution were added 3-(2-propenoyl)-1,3-oxazolidin-2-one **100** (18.2 mg, 0.13 mmol) and cyclopentadiene (34 mg, 0.52 mmol). The resulting solution was stirred at the indicated temperature for the specified amount of time. The solvent was removed, and then

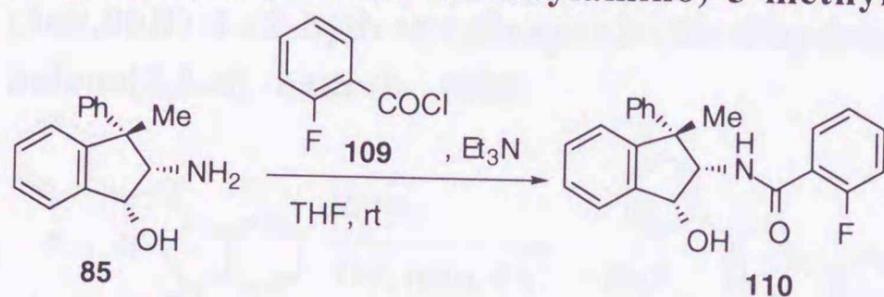
purified by column chromatography (SiO₂ 5 g, 5:1 hexane-AcOEt) to afford **101** (28.5 mg, 98%) as a colorless solid. The ee was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD (hexane : i-PrOH = 20 : 1, flow 1.0 ml/min, retention time = 16 min (*R*), 20 min (*S*)).

101

[α]_D²⁷ -179.0° (*c* 0.53, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 1.64 (s, 6H, CH₃), 3.23 (s, 2H, CH₂), 4.37 (d, 2H, exo adduct), 5.72 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHCN), 5.77 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CHO)

(1*R*,2*R*,3*S*)-2-(2-Fluorobenzoylamino)-3-methyl-3-phenyl-1-indanol (110)



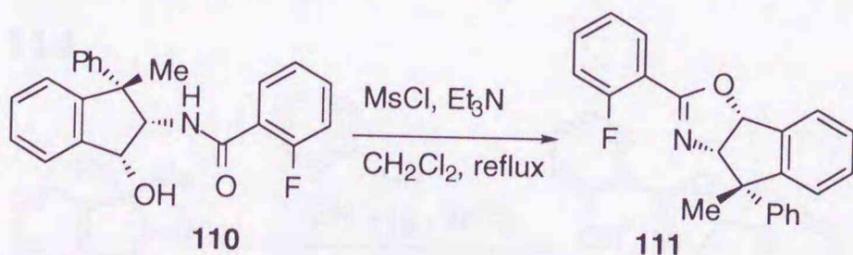
To a solution of **85** (200 mg, 0.84 mmol) and Et₃N (0.6 ml, 4.2 mmol) in THF (5.0 ml) was added at 0 °C a solution of 2-fluorobenzoyl chloride (133 mg, 0.84 mmol) in THF (3.0 ml). After stirring for an additional 3 h, to reaction mixture was added ice. The reaction mixture was extracted two times with AcOEt (50 ml), H₂O (30 ml) and brine (30 ml), and dried over anhydr. Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel, 2 : 1 hexane-EtOAc) to give **110** (258 mg, 93%) as a white solid.

mp 121-124 °C

[α]_D²³ -102° (*c* 0.96, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 6.72-7.23 (m, 23H, ArH), 5.63 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-N), 4.52 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-O), 1.18 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 134.3, 133.9, 133.7, 128.4, 127.5, 56.8, 30.1.

(3*aS*,8*bR*)-2-(2-Fluorophenyl)-3*a*,8*b*-dihydro-4-methyl-4-phenyl-4H-indeno[2,1-*d*]oxazole (111)



To a solution of **110** (200 mg, 0.55 mmol) and Et₃N (0.4 ml, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 ml) was added MsCl (69 mg, 0.61 mmol) at 0 °C. The resulting solution was kept at reflux for 5 h. To the reaction mixture was added 3 pieces of ice, the reaction mixture was

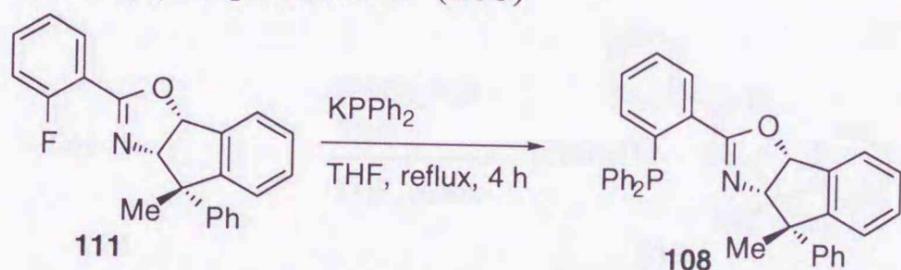
extracted two times with AcOEt (50 ml), water (30 ml) and brine (30 ml), and dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel, 5 : 1 hexane-EtOAc) to give **111** (153 mg, 83%) as a yellowish solid.

mp 96-99 °C

[α]_D²³ -98° (c 0.76, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz (CDCl₃) δ 6.74-7.23 (m, 13H, ArH), 5.63 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-N), 4.52 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-O), 1.18 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 134.3, 133.9, 133.7, 133.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5, 56.8, 30.1.

(3a*S*,8b*R*)-2-(2-hydroxyphenyl)-3a,8b-dihydro-4-methyl-4-phenyl-4H-indeno[2,1-d] oxazole (108)



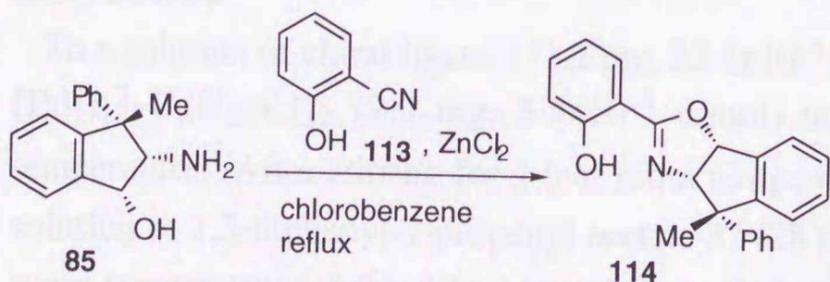
To a solution of **111** (150 mg, 0.44 mmol) in THF was added KPh₂ in THF (0.5 M, 1.8 ml) at room temperature under argon atmosphere. The resulting solution was kept at reflux for 4 h. To reaction mixture was added ice, and extracted two times with AcOEt (50 ml), and washed with H₂O (30 ml), and brine (30 ml), and dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel, 5 : 1 hexane-EtOAc) to give **108** (190 mg, 85%) as a white solid.

mp 96-99 °C

[α]_D²³ -142 (c 0.76, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 6.72-7.23 (m, 23H, ArH), 5.63 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-N), 4.52 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, CH-O), 1.18 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 134.3, 133.9, 133.7, 133.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5, 56.8, 30.1. ³¹P-NMR (CDCl₃) δ -5.69.

114

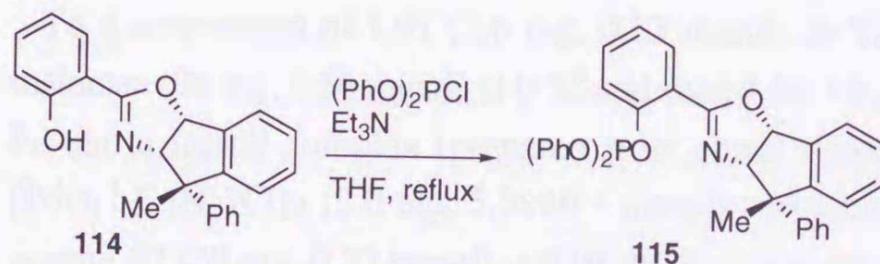


To a solution of 2-fluorobenzonitrile (50.8 mg, 0.42 mmol) and 0.1 mmol of ZnCl_2 in dry chlorobenzene was added **85** (100 mg, 0.42 mmol). Heating was continued for 20 h. The mixture was diluted with AcOEt (20 ml), and extracted two times with water (20 ml), brine (20 ml), dried over anhydr. Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel 5 g, 5 : 1 hexane-EtOAc) to give **114** (70 mg, 70 %) as an colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -112$ (*c* 0.98, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 6.74-7.23 (m, 13H, ArH), 5.58 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, CH-N), 4.53 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, CH-O), 1.18 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 134.3, 133.9, 133.7, 133.6, 129.6, 128.1 125.4, 127.5, 56.8, 30.1.

115



To a solution of **114** (30 mg, 0.2 mmol) in THF (1.0ml) and Et_3N (0.1 ml, 1.6 mmol) was added at 0 °C. To this solution was added slowly diphenyl phosphorochloridite (54 mg, 0.3 mmol) in THF (2.0 ml) at 0 °C under Ar atmosphere and refluxed for 5 h. This reaction mixture was treated with ice, followed by stirring for 30 min and then diluted with ethyl acetate (20 ml). The organic phase was washed with sat. aq. NaHCO_3 (15 ml), water (15 ml) and brine (15 ml), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel 5g, 5 : 1 hexane-EtOAc) to give **115** (10 mg, 30 %) as an colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -65^\circ$ (*c* 0.6, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ 270 MHz, (CDCl_3) δ 12.1 (brs, 1H, OH), 6.7-7.7 (m, 23H, ArH), 6.18 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H, CH-O), 1.8 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ 67.8 MHz, (CDCl_3) δ 134.3, 133.9, 133.7, 133.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5, 56.8, 30.1 $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ 142.

<Asymmetric allylic substitution>

BSA method

To a solution of chiral ligand (11.2 mg, 22.1×10^{-3} mmol) in CH_3CN (0.6 ml) was added $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.0 mg, 5.5×10^{-3} mmol) under an argon atmosphere at room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, this solution was treated with a solution of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (28 mg, 0.22 mmol) in CH_3CN (0.6 ml) at room temperature. After 30 min a solution of dimethyl malonate (90 mg, 0.66 mmol) in

CH₃CN (0.6 ml) and anhydr. LiOAc (2.0 mg, 10 mol %), and *N,O*-bis-(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (134.4 mg, 0.66 mmol) were added sequentially. The mixture was stirred at room temperature for 5 h until **37** was completely disappeared as indicated by TLC. The yellow reaction mixture was quenched with adding 10% HCl (0.1 ml) and diethyl ether (10 ml). The organic phase was separated, washed with water (10 ml) and brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*.. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane / ethyl acetate = 10 / 1) to afford **38** (28.8mg, 96%) as a colorless oil. The ee was determined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD (hexane : *i*-PrOH = 20 : 1, flow 1.0 ml/min, retention time = 16 min (R), 20 min (S))

LiH method

To a suspension of LiH (2.6 mg, 0.33 mmol) in THF (0.6 ml) was added dimethyl malonate (90 mg, 0.66 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. A solution of Pd-chiral ligand complex (prepared from chiral ligand (11.2 mg, 22.1x10⁻³ mmol and [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (2.0 mg, 5.5x10⁻³ mmol) was treated with 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (28 mg, 0.22 mmol) in THF (0.6 ml) for 30 min and to this solution was added a solution of lithium dimethylmalonate. After 8 h TLC indicated that 1,3-diphenyl-2-propenyl-2- acetate **37** was consumed. The yellow reaction mixture was quenched with adding 10% HCl (0.1 ml) and diethyl ether (10 ml). The organic phase was separated, washed with H₂O (10 ml) and brine (10 ml), dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation *in vacuo*.. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane / ethyl acetate = 10 / 1) to afford the **38** (27.9 mg, 92%) as a colorless oil.

<Preparation of Pd complex from 108>

A mixture of PdCl₂ (45 mg, 0.25 mmol) and LiCl (45 mg, 1.06 mmol) was stirred in H₂O (0.3 ml) for 30 min. The resultant dark brown suspension was treated with EtOH (0.5 ml) and then with a solution of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate **37** (107 mg, 0.51 mmol) in THF (1.5 ml). After cooling to 0 °C, *c.* HCl solution (0.1 ml) was added and, with stirring, CO was bubbled through the solution. After 5 min, a further portion of *c.* HCl solution (0.1 ml) was added and stirring continued for 30 min. The mixture was stirred for 7 h under a static CO atmosphere. After addition of CH₂Cl₂ (100 ml), the solution was washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtration and evaporated. The resulting solid was suspended in CH₂Cl₂ (200 ml). After sonication, hexane (40 ml) was added and the suspension was kept at -14 °C for 6 h. Filtration afforded orange-yellow powder, and **108** (12.6 mg) in THF solution was stirred at 40 °C for 1 h, cooled to r.t. and treated with AgPF₆ (25.3 mg) in THF(0.8 ml). After 30 min, the mixture was filtered

through apad of *Celite* and the filtrate washed with aq. NaCl, dried over MgSO₄, filtration and evaporation *in vacuo*, obtained Pd-complex-**108**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -116.2 ° (c 1.27, CHCl₃)

¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 0.79 (s, 3H, CH₃), 2.76 (d, 13.9, 6H, CH₃), 2.87 (d, 2H, *J* = 13.9 Hz, CH), 3.16 (d, 2H, *J* = 12.2 Hz, CH), 3.52 (d, 6H, CH), 3.93 (dd, 10.1, 12.9 Hz, CH), 3.95 (d, *J* = 9.9 Hz, CH), 4.52 (d, *J* = 9.1 Hz, CH), 5.12 (m, 1H, CH), 5.84-5.98 (m, 1H, CH), 7.29-6.91 (m, 18H, ArH). ³¹P-NMR (CDCl₃) δ 20.1 ¹³C-NMR 67.8 MHz, (CDCl₃) δ 167.2, 151.4, 144.6, 138.7, 129.9, 128.7, 127.6, 127.1, 126.0, 125.9, 125.0, 86.2, 81.4, 56.6, 38.3, 29.4, 23.8. IR (CHCl₃) ν 2121, 1467, 771 cm⁻¹. FAB-LRMS *m/z* 810 (M+H)⁺. FAB-HRMS *m/z* calcd for C₅₀H₄₂PNOPdF₆ (M+H)⁺ found 810.1201.

Chapter 2 section3

<General Procedure for the Hydrosilylation of ketones. >

To a stirred solution of the **108** (4.0 mol%) in toluene was added [Rh(COD)Cl]₂ (1.0 mol%) in toluene. The yellow solution was stirred for 30 min, the ketone was added. Diphenylsilane was added dropwise over 1 min. The progress of the reaction was monitored by TLC. The silyl ether was cleaved by addition of 10% HCl. Stirring was continued until gas evolution ceased for 1 h. The mixture was extracted with Et₂O, and washed with water, and brine and dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by column chromatography (SiO₂ 2.0 g, 1:1 hexane-AcOEt) to give alcohol.

acetophenone : ee was determined HPLC Daicel Chiralcel AD, 20 : 1, hexane/*i*PrOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -40.1 (c 0.89, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.26 (d, 3H, *J* = 10.9 Hz, CH₃), 2.61-3.46 (s, 6H, CH₂), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH), 7.25-7.4 (m, 5H, ArH)

1-tetralone : ee was determined HPLC Daicel Chiralcel OB-H, 20 : 1, hexane/*i*PrOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 25.1 (c 0.79, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.78 (dd, 2H, *J* = 10.9 Hz, CH₂), 2.61-3.46 (m, 4H, CH₂), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH), 7.25-7.4 (m, 5H, ArH)

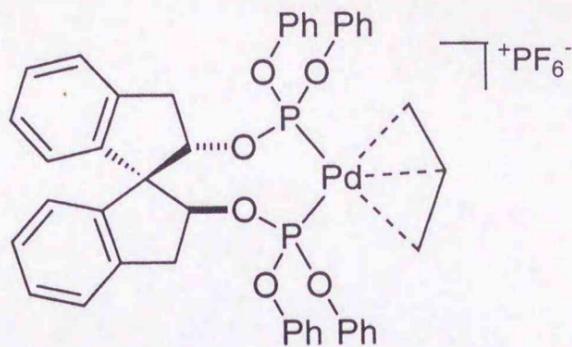
benzalacetone : ee was determined HPLC Daicel Chiralcel OB-H, 20 : 1, hexane/*i*PrOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -16.1 (c 0.65, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.26 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH₃), 2.31 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH), 2.61-3.46 (d, 6H, CH₂), 3.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH), 7.25-7.4 (m, 5H, ArH).

1-indanone: ee was determined HPLC Daicel Chiralcel OB-H, 20 : 1, hexane/*i*PrOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 12.6 (c 0.79, CHCl₃) ¹H-NMR 270 MHz, (CDCl₃) δ 2.73 (dd, 2H, *J* = 10.9 Hz, CH₂), 2.61-3.53 (m, 2H, CH₂), 3.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH), 7.25-7.4 (m, 5H, ArH).

X-ray data of



EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

| | |
|-------------------------|---|
| Empirical Formula | $\text{C}_{45}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{F}_6\text{P}_3\text{PdCl}_2$ |
| Formula Weight | 1062.03 |
| Crystal Color, Habit | unknown, unknown |
| Crystal Dimensions | 0.00 X 0.00 X 0.00 mm |
| Crystal System | monoclinic |
| Lattice Type | Primitive |
| Indexing Images | 2 oscillations @ 4.0 minutes |
| Detector Position | 105.00 mm |
| Detector Swing Angle | 0.00° |
| Pixel Size | 0.100 mm |
| Lattice Parameters | $a = 9.754(2) \text{ \AA}$ $b = 14.674(1) \text{ \AA}$ $c = 16.555(2) \text{ \AA}$ $\beta = 100.56(1)^\circ$ |
| | $V = 2329.5(5) \text{ \AA}^3$ |
| Space Group | $P2_1$ (#4) |
| Z value | 2 |
| D_{calc} | 1.514 g/cm ³ |
| F_{000} | 1076.00 |
| $\mu(\text{MoK}\alpha)$ | 6.86 cm ⁻¹ |

B. Intensity Measurements

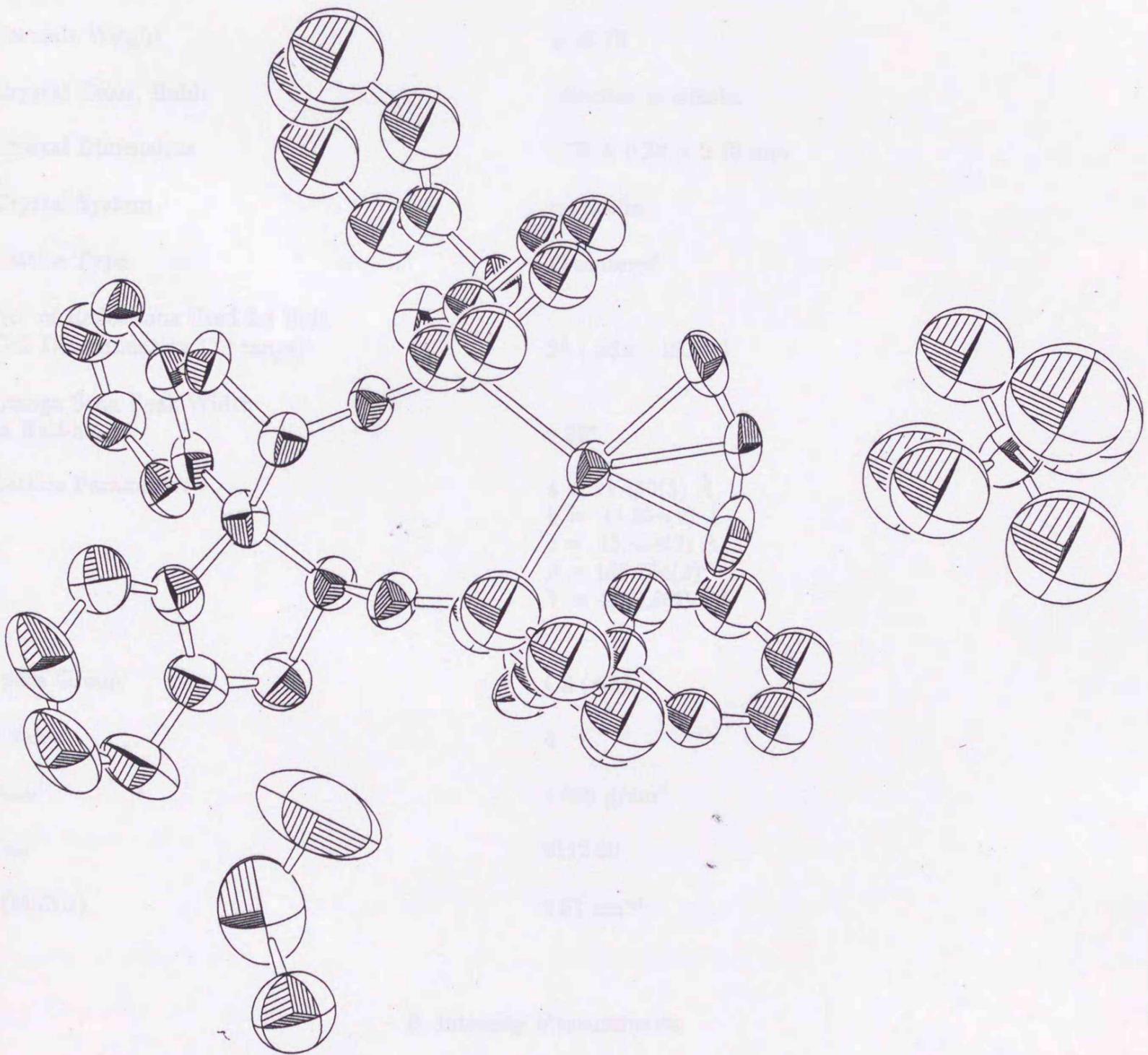
Diffractometer RAXIS-IV

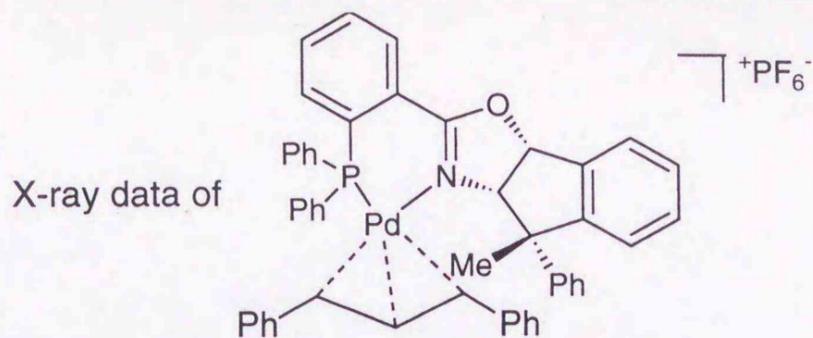
| | |
|-----------------------------|--|
| Radiation | MoK α ($\lambda = 0.71070 \text{ \AA}$) graphite monochromated |
| Detector Aperture | 300 mm x 300 mm |
| Data Images | 50 exposures @ 20.0 minutes |
| Oscillation Range | 4.0° |
| Detector Position | 105.00 mm |
| Detector Swing Angle | 0.00° |
| Pixel Size | 0.100 mm |
| $2\theta_{max}$ | 55.2° |
| No. of Reflections Measured | Total: 4975 |
| Corrections | Lorentz-polarization Secondary Extinction (coefficient: 5.71210e-07) |

C. Structure Solution and Refinement

| | |
|--|--|
| Structure Solution | Direct Methods (SIR92) |
| Refinement | Full-matrix least-squares |
| Function Minimized | $\Sigma w(F_o - F_c)^2$ |
| Least Squares Weights | $w = \frac{1}{\sigma^2(F_o)} = [\sigma_c^2(F_o) + \frac{p^2}{4} F_o^2]^{-1}$ |
| p-factor | 0.0800 |
| Anomalous Dispersion | All non-hydrogen atoms |
| No. Observations ($I > 3.00\sigma(I)$) | 3933 |
| No. Variables | 420 |
| Reflection/Parameter Ratio | 9.36 |
| Residuals: R; Rw | 0.070 ; 0.092 |
| Residuals: R1 | 0.070 |
| No. of Reflections to calc R1 | 3933 |
| Goodness of Fit Indicator | 1.73 |

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Max Shift/Error in Final Cycle | 0.33 |
| Maximum peak in Final Diff. Map | $1.31 e^{-}/\text{\AA}^3$ |
| Minimum peak in Final Diff. Map | $-0.83 e^{-}/\text{\AA}^3$ |





EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

| | |
|--|--|
| Empirical Formula | $C_{51}H_{43}F_6NOP_2PdCl_2$ |
| Formula Weight | 1039.15 |
| Crystal Color, Habit | colorless, prismatic |
| Crystal Dimensions | 0.20 X 0.20 X 0.20 mm |
| Crystal System | monoclinic |
| Lattice Type | C-centered |
| No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2θ range) | 25 (28.4 - 29.8°) |
| Omega Scan Peak Width at Half-height | 0.28° |
| Lattice Parameters | $a = 21.830(3) \text{ \AA}$ $b = 14.394(2) \text{ \AA}$ $c = 15.418(2) \text{ \AA}$ $\beta = 107.754(9)^\circ$ $V = 4613.9(9) \text{ \AA}^3$ |
| Space Group | C2 (#5) |
| Z value | 4 |
| D_{calc} | 1.496 g/cm ³ |
| F_{000} | 2112.00 |
| $\mu(MoK\alpha)$ | 6.51 cm ⁻¹ |

B. Intensity Measurements

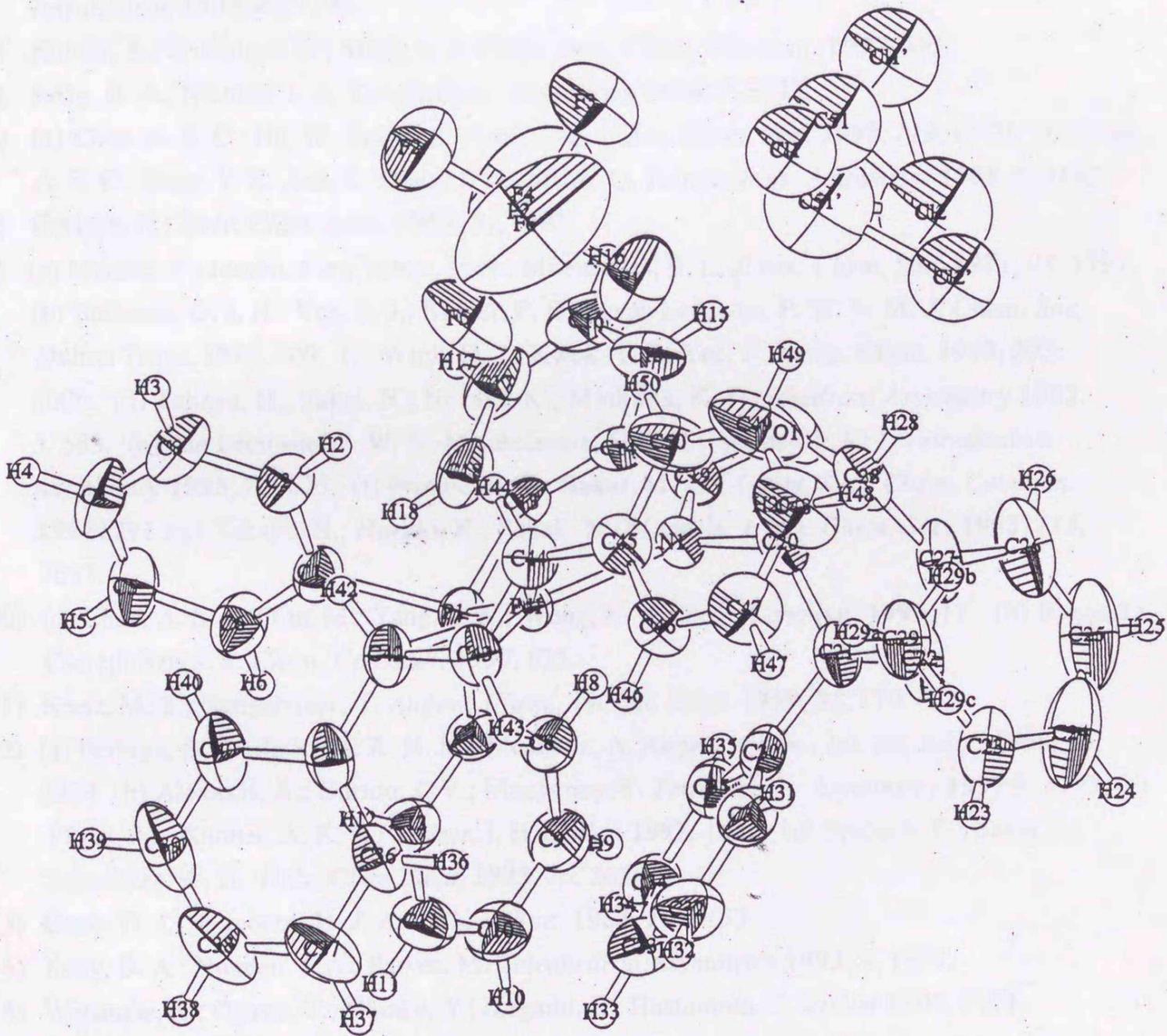
| | |
|----------------|--|
| Diffractometer | Rigaku AFC7R (rotating anode) |
| Radiation | MoK α ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) graphite monochromated |
| Attenuator | Zr foil (factor = 7.24) |

| | |
|------------------------------|---|
| Temperature | 23.0 °C |
| Voltage, Current | 50 kV, 100 mA |
| Collimator Size | 0.5 mm |
| Take-off Angle | 6.0° |
| Detector Aperture | 3.0 mm horizontal 3.0 mm vertical |
| Crystal to Detector Distance | 235 mm |
| Scan Type | ω - 2θ |
| Scan Rate | 16.0°/min (in ω) (up to 5 scans) |
| Scan Width | $(1.42 + 0.30 \tan \theta)^\circ$ |
| $2\theta_{max}$ | 55.0° |
| No. of Reflections Measured | Total: 5656 Unique: 5510 ($R_{int} = 0.016$) |
| Corrections* | Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.9567 - 0.9986) |

C. Structure Solution and Refinement

| | |
|--|---|
| Structure Solution | Direct Methods (SIR97) |
| Refinement | Full-matrix least-squares |
| Function Minimized | $\Sigma w(Fo - Fc)^2$ |
| Least Squares Weights | $w = \frac{1}{\sigma^2(Fo)} = [\sigma_c^2(Fo) + \frac{p^2}{4} Fo^2]^{-1}$ |
| p-factor | 0.0840 |
| Anomalous Dispersion | All non-hydrogen atoms |
| No. Observations ($I > 2.00\sigma(I)$) | 4718 |
| No. Variables | 573 |
| Reflection/Parameter Ratio | 8.23 |
| Residuals: R; Rw | 0.035 ; 0.051 |
| Residuals: R1 | 0.035 |

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| No. of Reflections to calc R1 | 4718 |
| Goodness of Fit Indicator | 0.98 |
| Max Shift/Error in Final Cycle | 0.019 |
| Maximum peak in Final Diff. Map | $0.32 e^{-}/\text{\AA}^3$ |
| Minimum peak in Final Diff. Map | $-0.36 e^{-}/\text{\AA}^3$ |

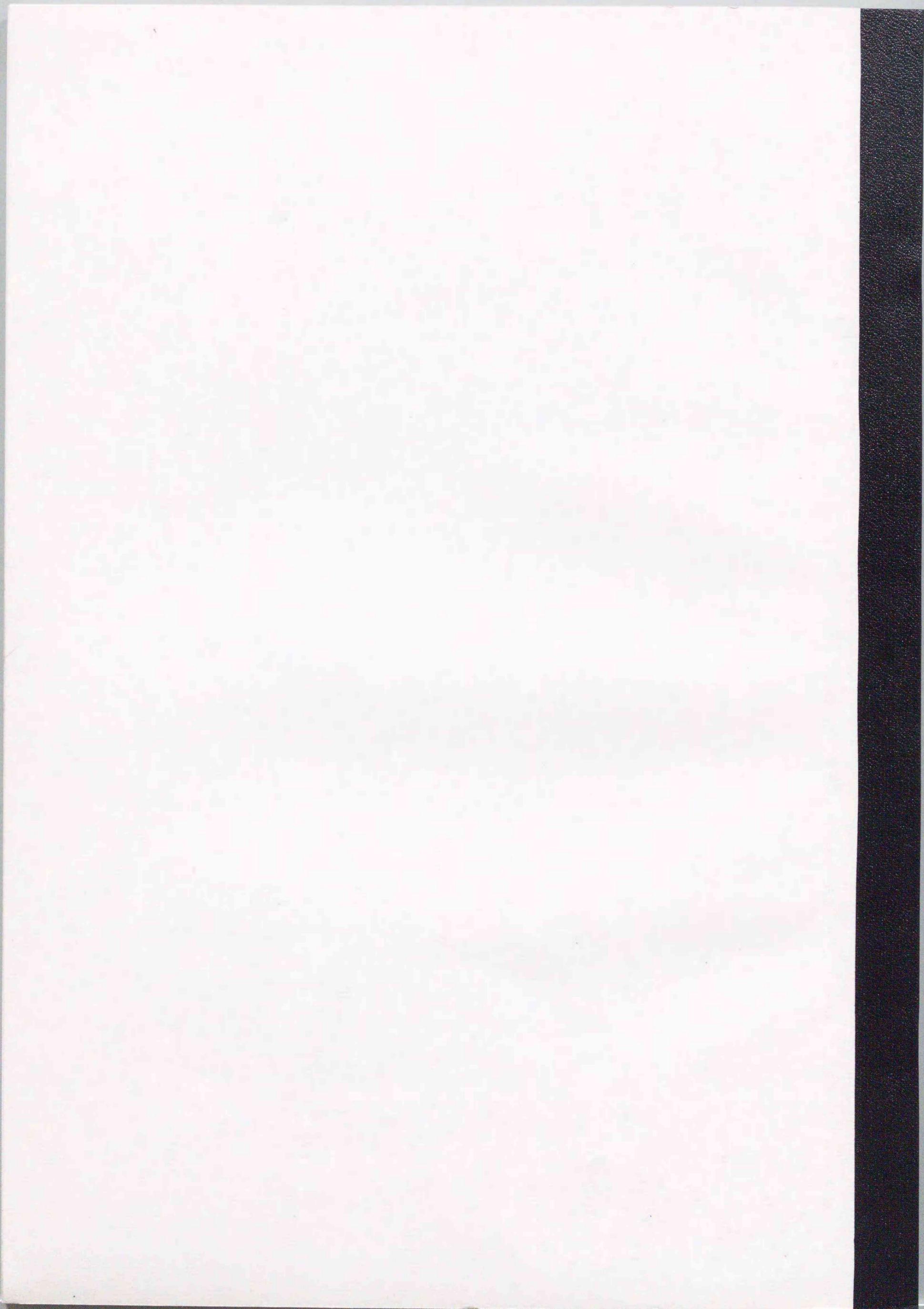


References

- (1) (a) Noyori, R. In *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1994**. (b) Whitesell, J. K.; Felmen, S. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1662. (c) Ojima, I. Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH: New York, **1993**.
- (2) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- (3) Bosnich, B.; Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033.
- (4) (a) Noyori, R.; Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932. (b) Noyori, R.; Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245.
- (5) Kumar, A.; Srivastava, N.; Mital, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 493.
- (6) Keay, B. A.; Nieman, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3521.
- (7) (a) Chan, A. S. C.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570. (b) Chan, A. S. C.; Jiang, Y. Z. Xue, S.; Deng, J. G.; Mi, A. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3185.
- (8) Gerlach, H.; *Helv. Chim. Acta.* **1968**, *51*, 1587.
- (9) (a) Meakin, P.; Jesson, J. P.; Tebbe, F. N.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1797. (b) Buisman, G. J. H.; Vos, E. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 409. (c) Wink, D. J.; Kwok, T. J.; Yee, A. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5006. (d) Takaya, H.; Sakai, N.; Nozaki, K.; Mashima, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *5*, 583. (e) van Leeuwen, P. W. N. M.; Buisman, G. J. H.; Kamer, P. C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *7*, 1625. (f) Pringle, P. G.; Baker, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1292. (g) Takaya, H.; Nozaki, K.; Sakai, N.; Mano, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
- (10) (a) Chan, A. S. C.; Yan, M.; Yang, L.-W.; Wong, K.-Y. *Chem. Commun.* **1999**, 11. (b) Bakos, J.; Cserepi-Szucs, S. *Chem. Commun.* **1997**, 635.
- (11) Reetz, M. T.; Neugebauer, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 179.
- (12) (a) Feringa, B. L.; de Vries, A. H. M.; Meetsma, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374. (b) Alexakis, A.; Burton, J. V.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3193. (c) Pfaltz, A.; Knobel, A. K. H.; Escher, I. H. *Synlett* **1997**, 1429. (d) Seebach, D.; Sakai, J.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2654.
- (13) Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2753.
- (14) Keay, B. A.; Nieman, J. A.; Parvez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1973.
- (15) Watanabe, N.; Ogawa, T.; Ohtake, Y.; Ikegami, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1997**, 1171.
- (16) Iguchi, T.; Takizawa, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1363.
- (17) Brown, H. C.; Shoaf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1079.
- (18) Hill, R. K.; Cullison, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1229.
- (19) (a) Trost, B. M.; Dietsche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- (20) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.
- (21) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
- (22) (a) P. V. Matt; A. Pfaltz; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) J. Sprinz; G.

- Helmchen; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) J. V. Allen; G. J. Dauson; C. G. Frost; J. M. J. Williams; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 799.
- (23) Pfaltz, A.; Pretot, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 323.
- (24) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5049.
- (25) (a) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663.
(b) Yamaguchi, M.; Yabuki, M.; Yamagishi, T.; Sakai, K.; Tsubomura, T. *Chem. Lett.* **1996**, 241.
- (26) Brown, J. M.; Hulnes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493.
- (27) (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089. (b) Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520.
- (28) (a) Akermark, B.; Zetterberg, K.; Hansson, S.; Krakenberger, B. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 133. (b) Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9143. (c) Dai, L.-X.; You, S.-L.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L. *Chem. Commun.* **1998**, 2765. (d) Fuji, K.; Kinoshita, N.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1895. (e) Hamada, Y.; Seto, N.; Ohmori, H.; Hatano, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7565.
- (29) (a) Pfaltz, A. *Acc. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *26*, 339. (b) Neuburger, M.; Pregosin, P. S.; Ruegger, H. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 265.
- (30) (a) Osborn, J. A.; Ramdeehul, S.; Barloy, L.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3116. (b) Osborn, J. A.; Ramdeehul, S.; Dierkes, P.; Aguado, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3118.
- (31) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2994.
- (32) Williams, J. M.; Dawson, G.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461.
- (33) Ito, Y.; Sawamura, M.; Nagata, H.; Sakamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- (34) (a) Schmalz, H.-G.; Geis, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 911. (b) Pauson, P. L.; Brunner, H.; Bladon, P.; Eder, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 449. (c) Kerr, W. J. Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Synlett* **1995**, 1085. (d) Gimbert, Y.; Robert, F.; Durif, A.; Averbuch, M.-T.; Kann, N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3492.
- (35) Chung, Y. K.; Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159.
- (36) Buchwald, S. L.; Berk, S. C.; Grossman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4912.
- (37) Pfaltz, A.; Pretot, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 323.
- (38) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- (39) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- (40) Evans, D. A.; Miller, S. S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.
- (41) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.
- (42) Hall, J.; Lehn, J. M.; DeCian, A.; Fisher, J. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 1.
- (43) (a) Matt, P. V.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) Allen, J. V.; Dauson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 799.

- (44) Saigo, K.; Sudo, A.; Yoshida, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5508.
- (45) (a) Newman, L. M.; Williams, J. M. J.; R. McCague; Potter, G. A.; *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 1597. (b) Langer, T.; Janssen, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1599. (c) Matt, P. V.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (d) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (e) Allen, J. V.; Dauson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 799.
- (46) Saigo, K.; Sudo, A.; Yoshida, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3250.



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

