OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	新規多機能触媒による不斉Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応の開発
Author(s)	松井, 嘉津也
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/305
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

理学 3246

新規多機能触媒による
不斉 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応の開発

松井　嘉津也

新規多機能触媒による
不斉 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応の開発

大阪大学大学院理学研究科
博士後期課程　化学専攻
平成 13 年度入学

松井　嘉津也

略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語および略号を用いた。

Ac	acetyl
aq	aqueous
Ar	argon
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'bi-naphthol
Bn	benzyl
BPE	1,2-bis(2,5-diethylphosphino)ethane
Bu	butyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	4-(dimethyamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
ee	enantiomeric excess
EI-MS	electron impact mass spectrometry
ESI-TOF/MS	electrospray ionization-time of flight mass spectrometry
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
FAB-MS	fast atom bombardment mass spectrometry
FT-IR	fourier transfer infrared spectroscopy
HPLC	high performance liquid chromatography
3-HQD	3-quinuclidinol
LAH	lithium aluminum hydride
Me	methyl
MOP	2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
MPM	*p*-methoxyphenylmethyl
mp	melting point
Naph	1-naphthyl
NMR	nuclear magnetic resonance

Ph	phenyl
i-Pr	*i*-propyl
py	pyridine
quant	quantitatively
rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	*t*-butyldiphenylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
Ts	*p*-toluenesulfonyl

目次

第 1 章　研究の背景

1-1　序論　1

1-2　Morita-Baylis-Hillman 反応とその不斉化への展開　2

第 2 章　新規多機能性不斉金属触媒による不斉 Morita-Baylis-Hillman 反応の開発

2-1　複合金属錯体とルイス塩基を利用する不斉 MBH 反応　10

2-2　MBH 反応中での ALB 触媒の変化　12

2-3　中心金属の最適化　14

2-4　新規ボロン-リチウム-BINOL 触媒の合成とその構造解析　17

2-5　新規ボロン-リチウム-BINOL 触媒における
BINOL の置換基効果と基質汎用性について　19

2-6　まとめ　21

第 3 章　新規多機能性有機分子触媒の合成

3-1　ルイス塩基-ブレンステッド酸ユニットを有する不斉有機分子触媒の合成　22

3-2　触媒的不斉 MBH 反応への展開　24

第 4 章　新規多機能性有機分子触媒による不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発

4-1　これまでの不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応　26

4-2　条件の最適化（溶媒、温度、濃度効果について）　28

4-3　汎用性の検証　30

4-4　分子力場計算に基づく生成物の立体選択性の発現機構　32

4-5　まとめ　36

今後の展望　37

Experimental Section　38

References　59

謝辞　62

第１章　研究の背景

1-1 序論

今日、なぜこれほどまでに光学活性体を首尾良く得る手法の開発が盛んに行われているのか。われわれ生物は、光学活性体を必要としているからだろうか。人体は L-アミノ酸で構成され、D-アミノ酸を含まない。他の動植物も同様に *L*-体の光学活性化合物で構成されている。また、糖に関しては主に D-体により構成されている。

2003 年、世界で既に発売されている医薬品の約半分、また、現在開発中の新薬においては、三分の二が光学活性体であり、今後もこの増加傾向は続くと言われている。近年、光学活性体の効率的合成法の開発は重要な研究テーマとなっている。光学活性有機化合物を得るには、以下の手法があげられる。1）酵素による光学分割法、2)キラル源を添加して、ジアステレオマー体へと導き、再結晶操作により分割する分別再結晶法、3)光学活性カラムを用いる分割法、4)キラルプール法、5)速度論的光学分割法そして、6）不斉触媒を用いる高立体選択的合成法である。一般に、1）2）3）の手法は、両光学活性体が得られる点では有効であるものの、片方の鏡像体のみが必要な場合には、最高でも化学収率は 50%となる。どちらか一方の光学活性体を必要とする際には、効率、経済性、資源の有効利用などの点で問題がある。6）の不斉触媒を用いる高立体選択的合成法とは、ごく微量の不斉源の使用で、選択的に望むキラル化合物を合成する手法である。既に様々な不斉新規化合物が合成され、それらを用いることで、数多くの新規反応が開発されている。既存法では合成困難であった光学活性化合物が容易に構築可能となり、特に、医薬品を中心とする薬理活性物質の開発においては、多大な恩恵を授かっている。

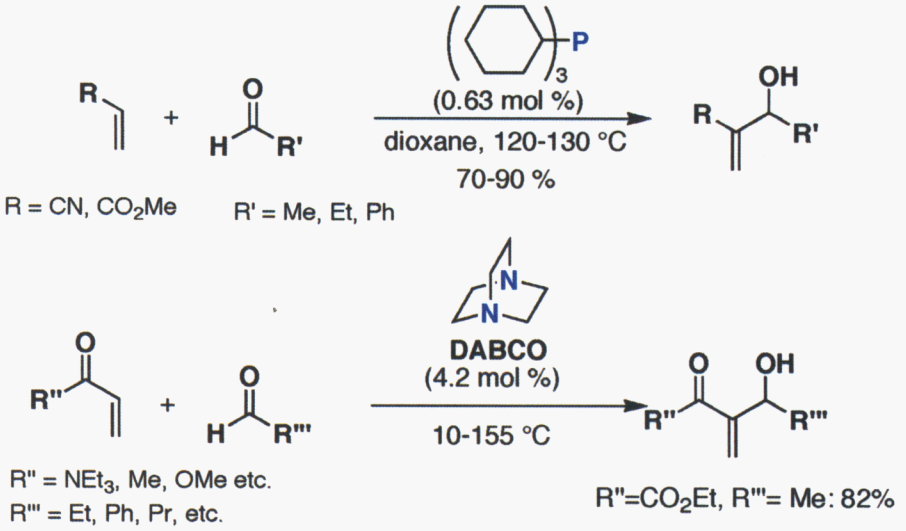
今日では、大量かつ容易に光学活性化合物を合成するだけでなく、グリーンケミストリーに基づいた視点からも反応開発研究は評価されるようになってきている。「環境にやさしい化学合成」、「汚染防止につながる新しい合成法」、「環境にやさしい分子・反応の設計」は、化学者に課せられた重大な義務となりつつある。回収再利用が容易なポリマー担持型試剤、および、揮発性が無く室温で液体の有機イオン性液体を反応溶媒として用いる地球にやさしい反応開発が活発に研究されている。そのような背景下、環境低負荷型不斉反応プロセス実現の鍵化合物の一つとして、有毒な有機金属を必要としない触媒、有機分子触媒が注目されている。有機分子触媒は、分子内に酸や塩基などの触媒活性部位を持ち、水素結合やイミン形成などにより基質を活性な反応中間体へと導き、結果、高化学収率および高不斉収率で目的物を与える。しかし、これまでの有機不斉分子触媒はプロリンに代表されるように天然物由来の母格から構成されているため、その化学修飾では、効果的な有機分子触媒の創製には限界があった。新規な機能性の高い有機分子触媒の開発が期待されている。

そこで、本研究では、有機金属触媒を含め既存の不斉触媒では低反応性、基質特異性、低不斉

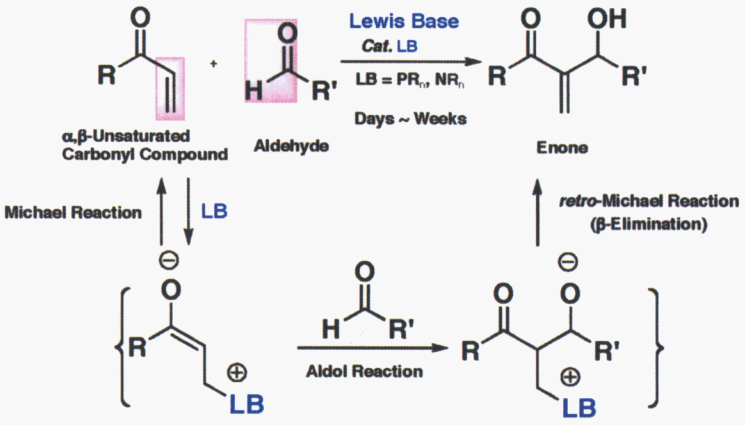
収率など数多くの問題が未解決のままとなっている Morita-Baylis-Hillman (MBH)反応に着目した。本反応において、有機金属不斉触媒でも解決されていないこれら問題を、新規かつ多機能な有機分子触媒をデザインして打破することを最終目標に研究を開始した。

1-2 Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応とその不斉化への展開

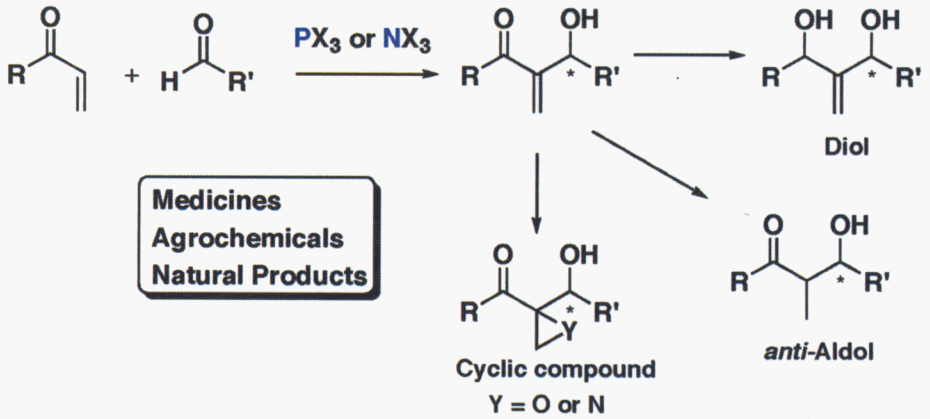
MBH 反応は、三級ホスフィンあるいはアミン触媒存在下、α,β-不飽和カルボニル化合物とアルデヒドからエノンを与える反応である [1]。1968 年、東洋レーヨン（現：東レ）の森田健一博士らは、三級ホスフィンであるトリシクロヘキシルホスフィンを触媒に、オレフィンとアルデヒドの縮合反応を見出している [2]（Scheme 1-1、上図)。その後、1972 年に米国の Celanse 社の Baylis と Hillman らにより、環状三級アミンである DABCO [3]を触媒とする、α,β-不飽和カルボニル化合物とアルデヒドの縮合反応が報告され、Morita-Baylis-Hillman（MBH）反応と呼ばれるようになった。（Scheme 1-1、下図)。本反応機構は、ホスフィン、アミンのようなルイス塩基がα,β-不飽和カルボニル化合物にマイケル付加して、生成したエノレートとアルデヒドとでアルドール付加反応が進行する。最後に、ルイス塩基がβ-脱離することによりエノンを与えると考えられている（Scheme 1-2)。



Scheme 1-1. First Morita-Baylis-Hillman reaction using Phosphine or DABCO



Scheme 1-2. Proposed mechanism of Morita-Baylis-Hillman reaction



Scheme 1-3. Conversion of the adduct in MBH reaction to functionalized compounds

また、生成物は高度に官能基化されており、様々な置換基を有する誘導体へと容易に変換可能なことから（Scheme 1-3）、その触媒的不斉反応への展開が期待されたものの、本反応は一般に反応が遅く、反応終了までに数日から数週間要することや当量の不斉触媒を用いても高い選択性を得ることができないことから、触媒的不斉反応への展開は困難とされていた。特に、アミン触媒を用いた場合には、大過剰のアルデヒドを必要とする問題も残していた。

1988 年の Drewes、Marko、Kaye らの報告により、再び本反応は注目されるようになった。当時 MBH 反応に用いられていた様々な三級アミンと比較して、3－キヌクリジノール（3-HQD）は高い触媒能を有し、その活性は DABCO の 7 倍であった [4] (Figure 1-1)。これは 3-HQD のアミン部位がα,β-不飽和カルボニル化合物へマイケル付加反応し、生成したエノレートが 3-HQD の水酸基と水素結合して環状中間体を生成することに起因する（Figure 1-1、左図）。

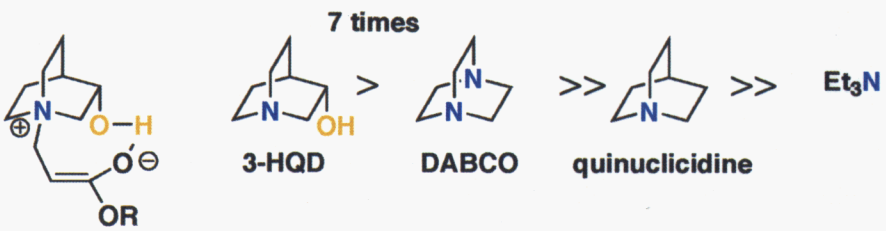
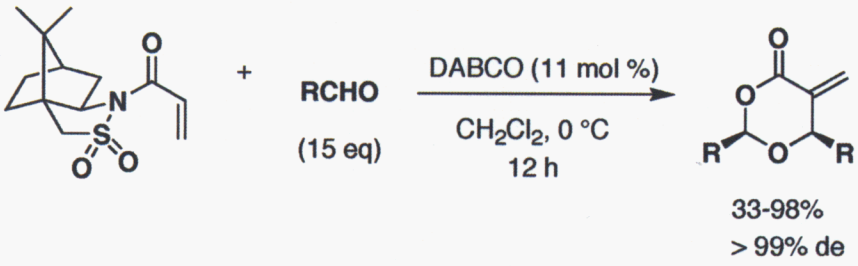


Figure 1-1. The catalytic efficiency of tertiary amines

一般に、生成系において分子数が減少する反応では、高圧条件下では反応は加速することが知られている。Isaacs らは、DABCO、quinuclidine、Et_3N 触媒を用いた MBH 反応において高圧条件下では反応が加速することを見出している [5]。

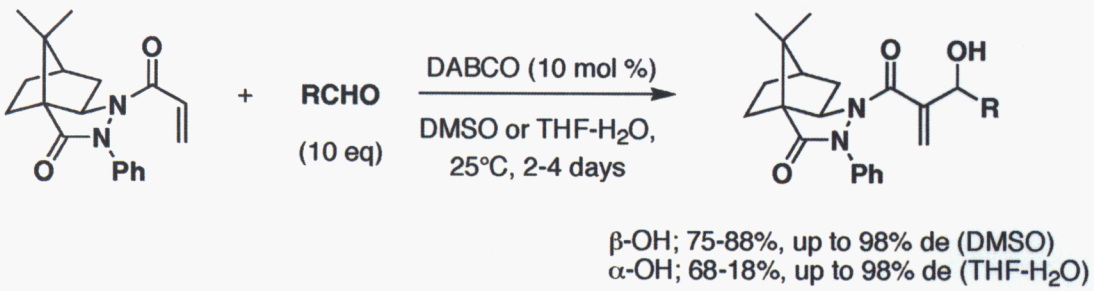
光学活性な付加体を得る試みとしては、1986 年 Brown らにより初めてジアステレオ選択的な MBH 反応が報告された。1-メンチルアクリレートとアセトアルデヒドとの反応において付加体の選択性は 16% de であった [6]。その後、1997 年 Leahy らにより Oppolzer サルタム型補助基を用いることで高ジアステレオ選択的反応が開発された [7]（Scheme 1-4）。本反応の生成物は、エノンと二分子のアルデヒドが反応し、不斉補助基が遊離したジオキサノン体であった。不斉補助基

Oppolzer サルタムは容易に回収可能であるものの、15 当量以上のアルデヒドを要することと、芳香族アルデヒドには適用できない等の問題を残していた。



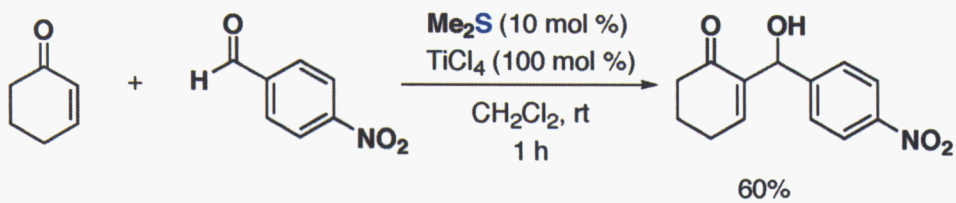
Scheme 1-4. The first successful asymmetric MBH reaction using the Oppolzer's sultam as a chiral auxiliary

一方、Chen らはカンファー由来の不斉補助基を用いて高ジアステレオ選択的な MBH 反応の開発に成功している [8] (Scheme 1-5)。この際、用いる溶媒が DMSO と THF-H_2O 混合溶媒系の場合では、ほぼ完全に付加体のジアステレオ選択性が逆転するという驚くべき現象が見いだされている。この逆転現象は水を加えたときにのみ確認されることから、Chen らは反応中間体のエノレートが分子間または分子内水素結合どちらをとるかで、生成物の立体配置が決定されると結論付けている。



Scheme 1-5. The highly diastereoselective MBH reaction using a novel camphor-based chiral auxiliary

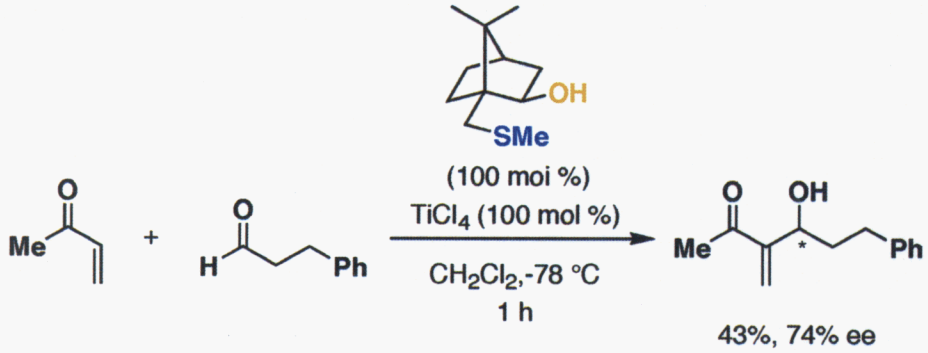
一般に、MBH 反応は、アミン、ホスフィンといった 15 属元素由来の化合物が触媒として用いられていた。片岡らは、硫黄、セレン等の 16 属元素の特性を求核触媒に取り入れるという新しい取り組みを行っている（Scheme 1-6）[9]。本反応は、chalcogeno-Baylis-Hillman 反応と命名されている。



Scheme 1-6. Chalcogeno-Baylis-Hillman reaction using chalcogenide-$TiCl_4$

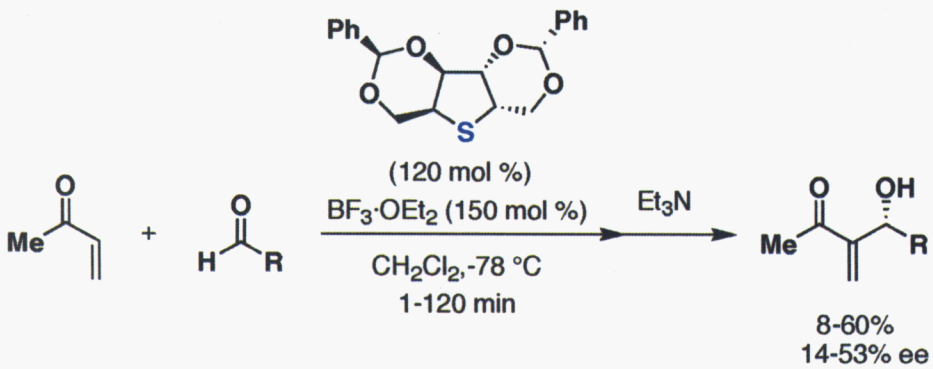
尚、片岡らは不斉 chalcogeno-Baylis-Hillman 反応を展開し、当量の光学活性なカルコゲン誘導体と $TiCl_4$ を用いて、最高 74% ee の不斉収率で生成物を与えることを見出している [10] (Scheme 1-7)。

これはカルコゲノイドを用いた不斉反応の最初の例である。



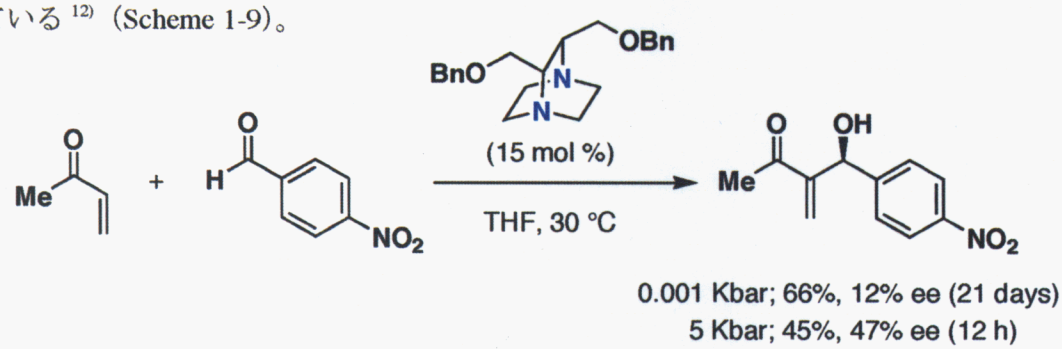
Scheme 1-7. Enatioselective chalcogeno-Baylis-Hillman reaction using the chiral hydroxy chalcogenide-$TiCl_4$ complex

Goodman らは、Scheme 1-8 に示すキラルなスルフィド触媒を過剰に用いることで最高 53% ee で生成物がえられることを報告している [11]。



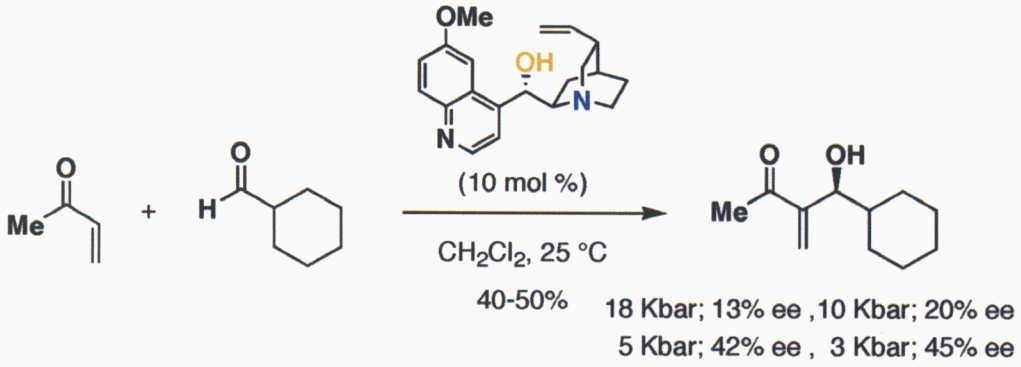
Scheme 1-8. Enatioselective chalcogeno-Baylis-Hillman reaction using the chiral tertahydrothiophene-$BF_3{\cdot}OEt_2$ complex

一方、ジアステレオ選択的な MBH 反応と比較してエナンチオ選択的な反応の報告は少ない。1995 年、平間らはキラルな DABCO 誘導体を触媒とする不斉反応を報告している。5 Kbar の超高圧下では大幅に反応時間は短縮して、常圧下では 12% ee であった付加体の光学収率は、47% ee まで向上している [12] (Scheme 1-9)。



Scheme 1-9. Asymmeric MBH reaction using the chiral 2,3-disubsituted DABCO under high pressure conditions

一方、律速段階はアルドール反応であると考えた Marko らも、エノレートが高濃度で生成すれば反応性が向上すると推測し、高圧条件下で MBH 反応の検討を行っている。種々の光学活性アルカロイドおよびその誘導体を触媒として超高圧下で検討した結果、キニジン触媒がシクロヘキシルカルボキシアルデヒドとメチルビニルケトンとの反応において付加体を 45% ee で与えることを見出している [13] (Scheme 1-10)。系への圧力の大きさにより不斉収率に変化が見られ、3Kbar の場合に 45% ee で付加体が得られている。Marko らは、キニジンの水酸基とアルデヒドのカルボニル基が水素結合することにより高い不斉が発現すると提唱している [13] (Figure 1-2)。



Scheme 1-10. Asymmeric MBH reaction using qunidine under high pressure conditions

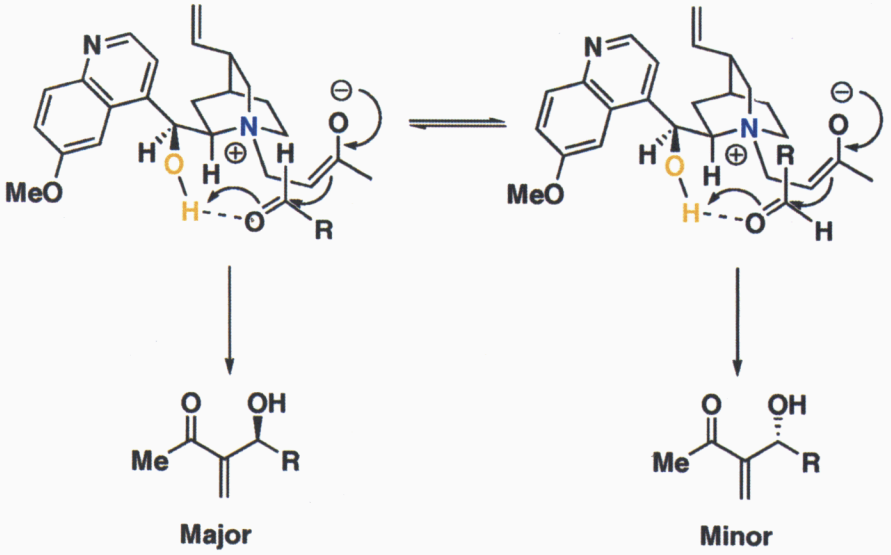
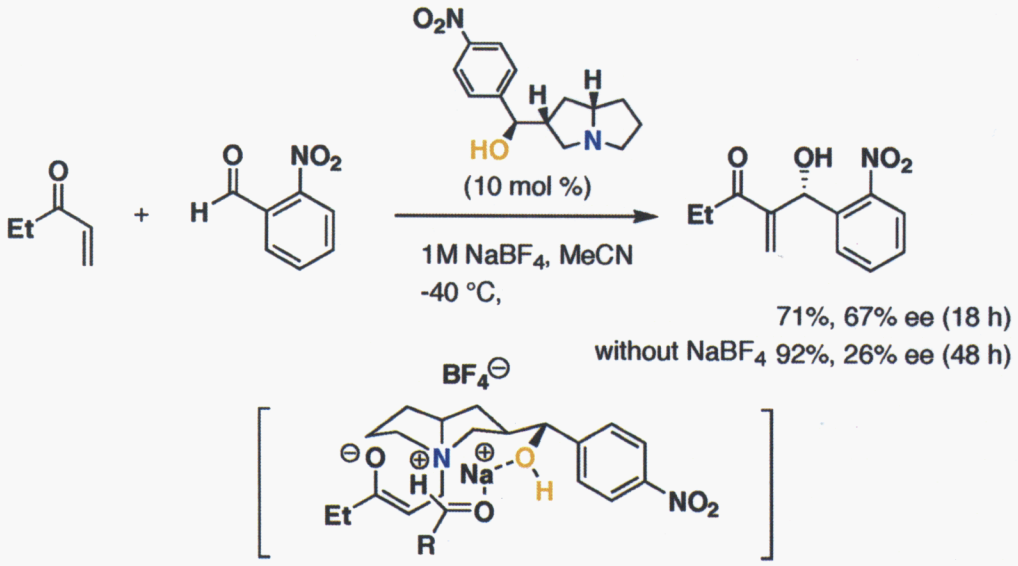


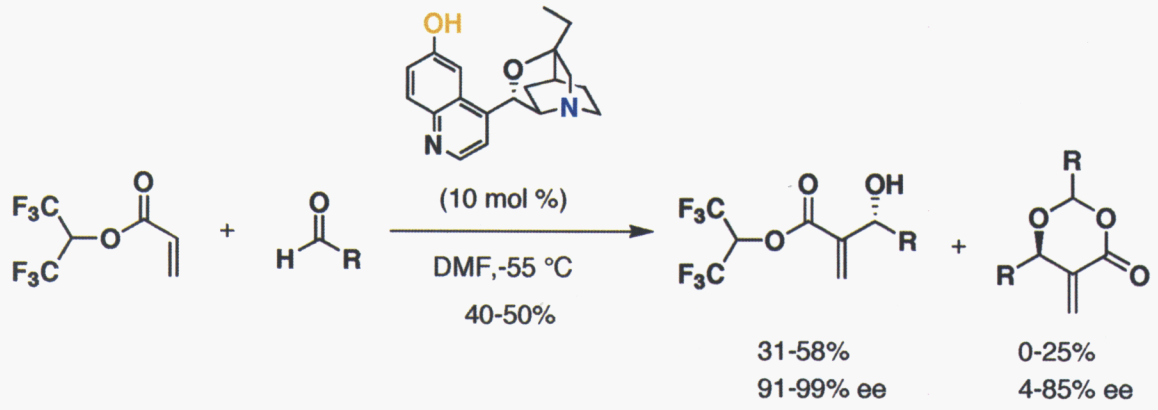
Figure 1-2. Proposed intemediate using qunidine

Barrett らは、三級アミン類の中でも特に高い塩基性を示すとともにアミン非共有電子対近傍の立体障害が少ないピロリジン触媒を用い [14] (Scheme 1-11)、1M の $NaBF_4$ 共存下。71%収率、67% ee で生成物を得ている。ピロリジン触媒の水酸基とナトリウム塩が Scheme 1-11 に示すようなキレート構造をとることにより高い不斉発現が見られると説明している。



Scheme 1-11. Asymmeric MBH reaction using the chiral pyrrolizidine base

1999 年、畑山、岩淵らは、キナアルカロイドを母格とするキラルアミン誘導体を合成して、芳香族、および脂肪族アルデヒドを基質に用いる MBH 反応において 91% ee 以上の光学収率で生成物を得ることに成功している [15] (Scheme 1-12)。本反応は、Figure 1-3 に示す水素結合形成を鍵段階として、その後の触媒的動力学的速度論支配下での光学分割により高い選択性が発現している。さらに畑山らは、本反応を合成鍵反応とする免疫抑制活性天然物 (-) -マイセステリシン E の不斉合成 [16]、植物細胞壁生合成阻害活性天然物エポプロマイシン B の形式合成を報告している (Figure 1-3) [17]。



Scheme 1-12. Asymmeric MBH reaction using the cinchona alkaloid

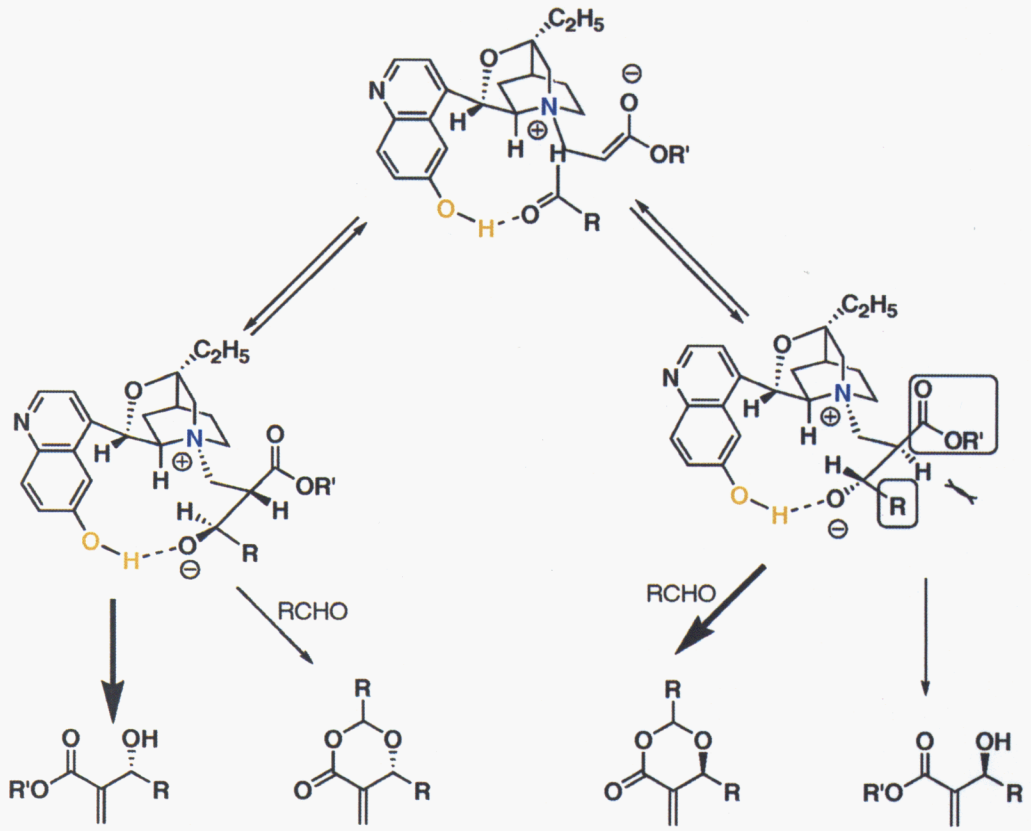


Figure 1-3. Prosoped reaction mechanism of the cinchona alkaloid catalyzed by MBH reaction

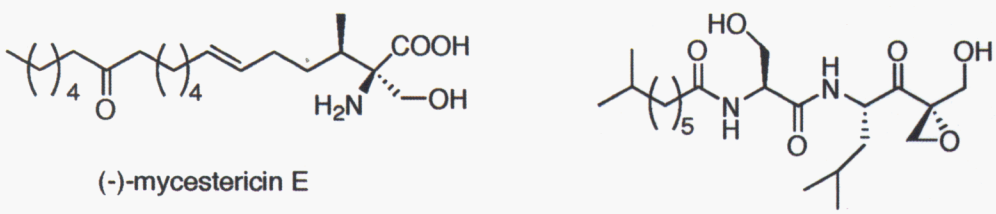
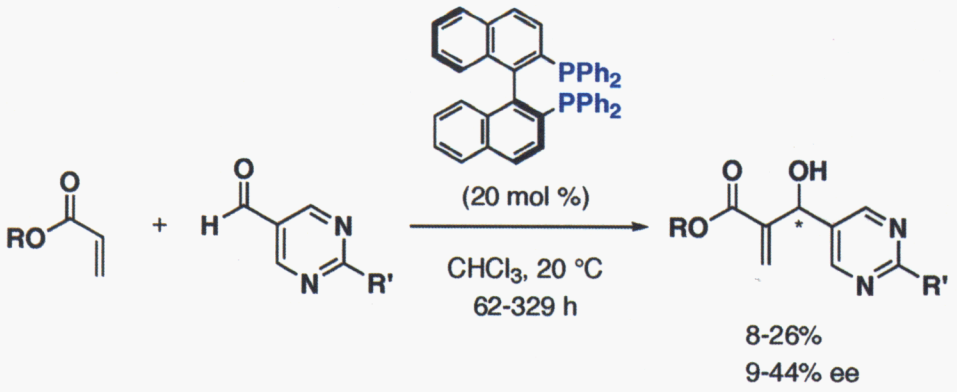


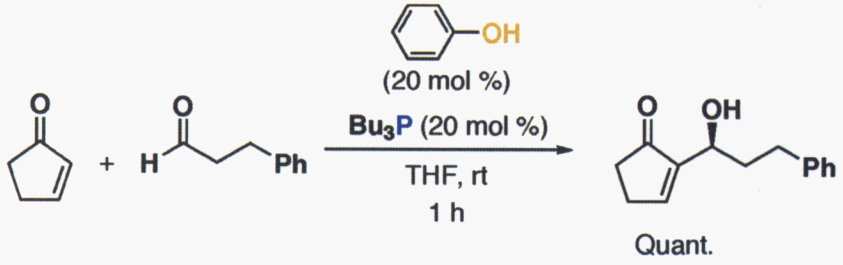
Figure 1-4. Synthesis of natural products using MBH reaction

Soai、若槻らは、BINAP、Tol-BINAP、MOP などの軸性不斉を有するホスフィン触媒を用いた場合に、超高圧条件や活性化したα,β-不飽和カルボニル化合物を必要とすることなく、常温、常圧下でも 44% ee で付加体が得られることを見出している（Scheme 1-13）[18]。

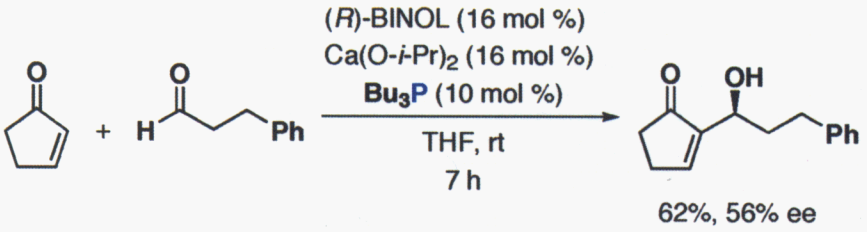


Scheme 1-13. Enatioselective MBH reaction using the chiral phosphine

池上らは、これまで活性が低く反応基質として検討例が無かった 2-シクロペンテン-1-オンにおいて、Bu_3P と Brønsted 酸性化合物であるフェノールを添加すると、ヒドロシンナムアルデヒドとの反応が加速されことを報告している（Scheme 1-14）[19]。また、$Ca(O\text{-}i\text{-}Pr)_2$、$Bu_3P$、BINOL 共存下、56% ee で生成物を得ることにも成功している（Scheme 1-15）[19]。



Scheme 1-14. MBH reaction using the phosphine and phenol



Scheme 1-15. Enatioselective MBH reaction using the phosphine and Ca-BINOL

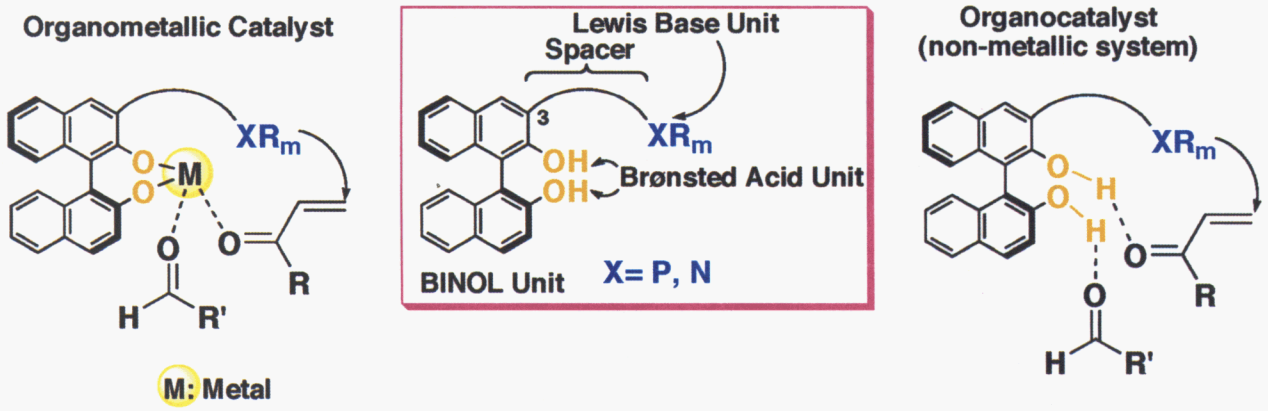
しかし、報告されている触媒的不斉 MBH 反応は、反応性、汎用性は低く、未だ MBH 反応は不斉化が困難な反応のひとつとなっている。有機化学上、チャレンジングな未開拓不斉反応のひとつといえよう。

第二章　新規多機能性金属触媒を用いる Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応の開発

2-1 複合金属錯体とルイス塩基を利用する不斉 MBH 反応

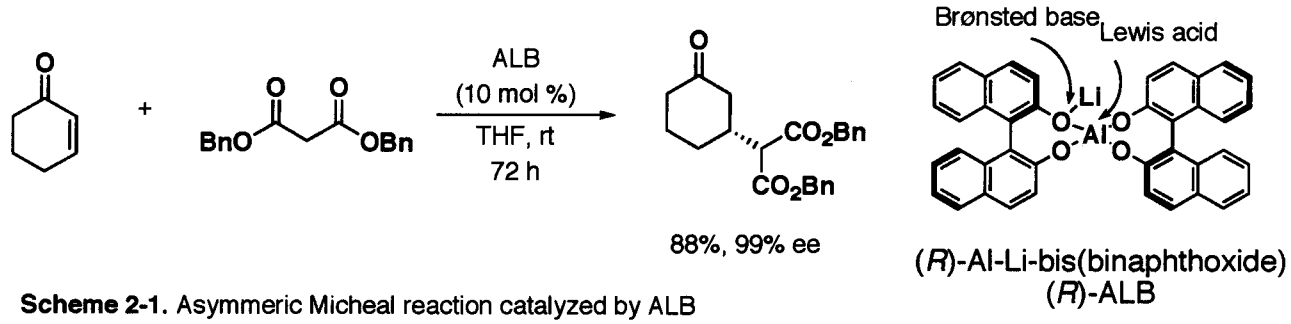
これまでの報告例から MBH 反応に対して高活性な不斉遷移金属触媒を構築するには、反応基質を効率良く活性化する酸および塩基部位を配位子の適切な位置へ導入が鍵になると考えられる。そこで Figure 2-1 に示すように光学活性 BINOL の 3 位から塩基性部位を直接または、スペーサーを介して導入した多機能性配位子をデザインした。BINOL は、様々な不斉反応において高い汎用性を示し、両光学活性体が入手可能な市販有機化合物である。BINOL のフェノール性ヒドロキシ基は、アルミニウム、チタン、ランタノイドなどの有機金属塩と結合して、光学活性なルイス酸を形成する。また、BINOL の 3 位は、化学修飾が容易であり、様々な官能基を導入することが可能である。BINOL を母格とすることで、多様な配位子が合成でき、触媒の最適化も容易と考えられる。また、フェノール性ヒドロキシ基は、ブレンステッド酸性を示すことから、金属を必要としない有機分子触媒としても機能が期待される。

Figure 2-1. Design of new BINOL ligands bearing Lewis base unit

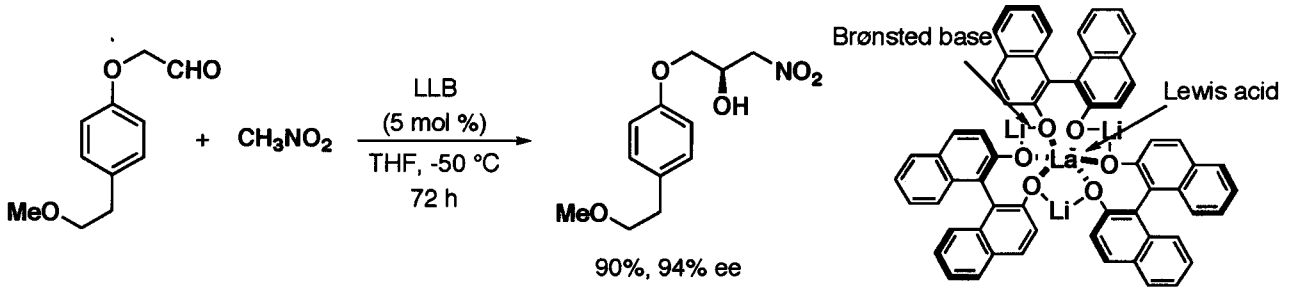


まず、多機能性配位子を合成する前に、BINOL と金属塩から調製される光学活性なルイス酸に様々な塩基性化合物を添加して MBH 反応に必要な活性化ユニットの探索を行った。

当研究室では、複数の BINOL と金属から構成される Al-Li-bis(binaphthoxide) complex (ALB)、La-Li_3-tris(binaphthoxide) complex (LLB)等の開発に成功している。ALB は二分子の BINOL、一原子のリチウム、および、一原子のアルミニウムを有する。(Scheme 2-1) [20]。また、LLB は三分子の BINOL、三原子のリチウムおよび一原子のランタニウムを有する (Scheme 2-2) [21]。これら複合金属不斉触媒は、中心金属がルイス酸、アルカリ金属-酸素結合がブレンステッド塩基として働き、求電子種と求核種の両基質を同時に活性化するとともに、BINOL が基質の配向を高度に制御して反応を促進する多機能触媒である。

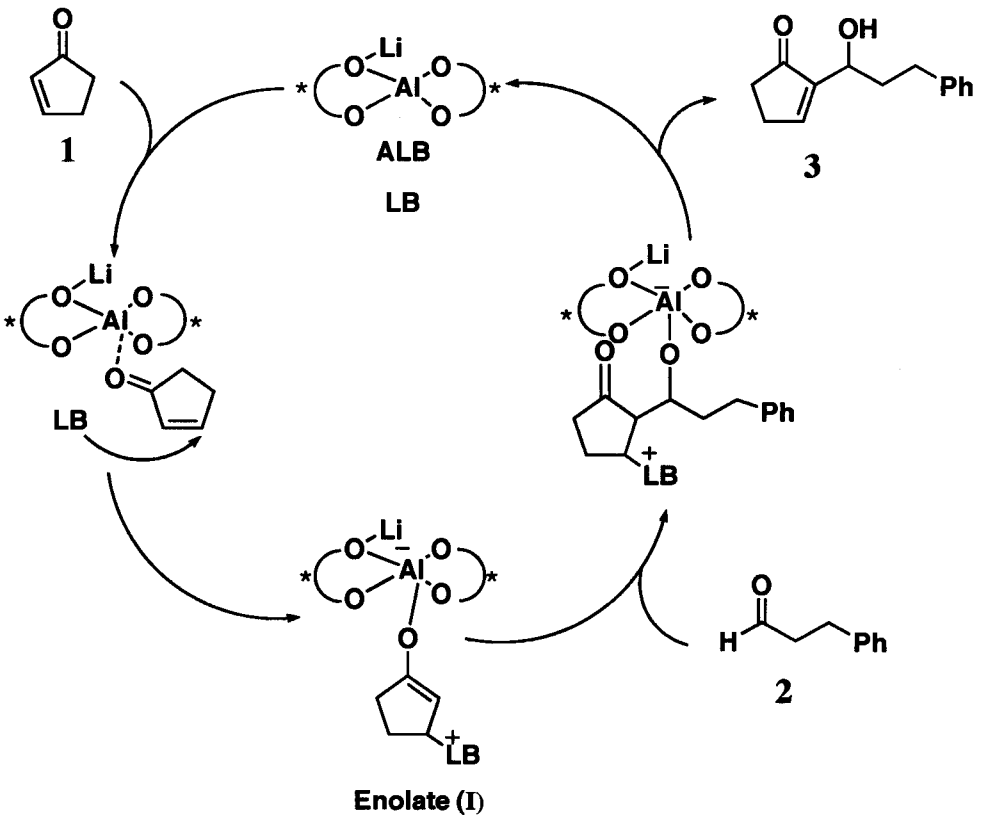


Scheme 2-1. Asymmeric Micheal reaction catalyzed by ALB



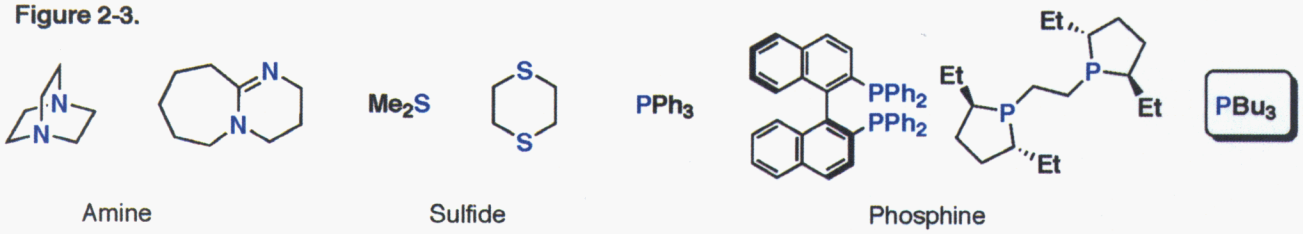
Scheme 2-2. Asymmeric Henry reaction catalyzed by LLB

そこで複合金属錯体に、助触媒としてルイス塩基を添加する 2-シクロペンテン-1-オン（**1**）とヒドロシンナムアルデヒド（**2**）との MBH 反応を検討した。複合金属錯体が **1** のカルボニル基に配位して活性化した共役ケトンのβ位にルイス塩基がマイケル付加する。生成した光学活性なエノレート （Enolate **I**）がアルデヒドのカルボニル基を活性化しつつアルドール反応すれば、光学活性な **3** が得られると考えた（Figure 2-2）。

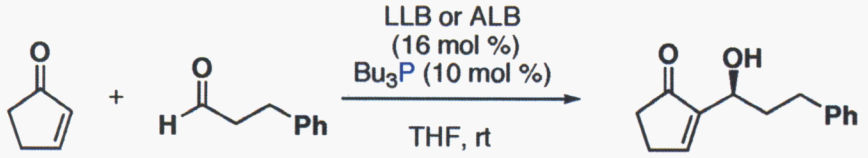


ルイス塩基としてアミン（DABCO[3),22)]、DBU[23)]）、スルフィド（ジメチルスルフィド[15)]、1,4-ジリアン[15)]）、ホスフィン（トリフェニルホスフィン[24)]、BINAP[18)]、Et-BPE、トリブチルホスフィン[19),25)]）を添加し活性試験を行った（Figure 2-3）。

Figure 2-3.



種々検討した結果、トリブチルホスフィンを添加した場合にのみ反応が進行することが明らかとなった。LLB 触媒を用いた場合、反応は 2 時間で完結し、75%、33% ee で生成物（**3**）が得られた。また、アルデヒドの自己縮合反応も確認された。一方、ALB 触媒では反応時間は 24 時間と LLB 触媒と比べて長時間を要するものの、定量的に生成物が得られ、その光学収率は 33% ee であった（Scheme 2-3）。両反応系ともトリブチルホスフィンのみの場合と比べ反応は速く、トリブチルホスフィンと複合金属錯体との複合触媒では、大幅な活性の向上が観測された。



LLB; 75%, 33% ee (2 h)
ALB; Quant., 33% ee (24 h)
only Bu_3P: 8% (2 h)

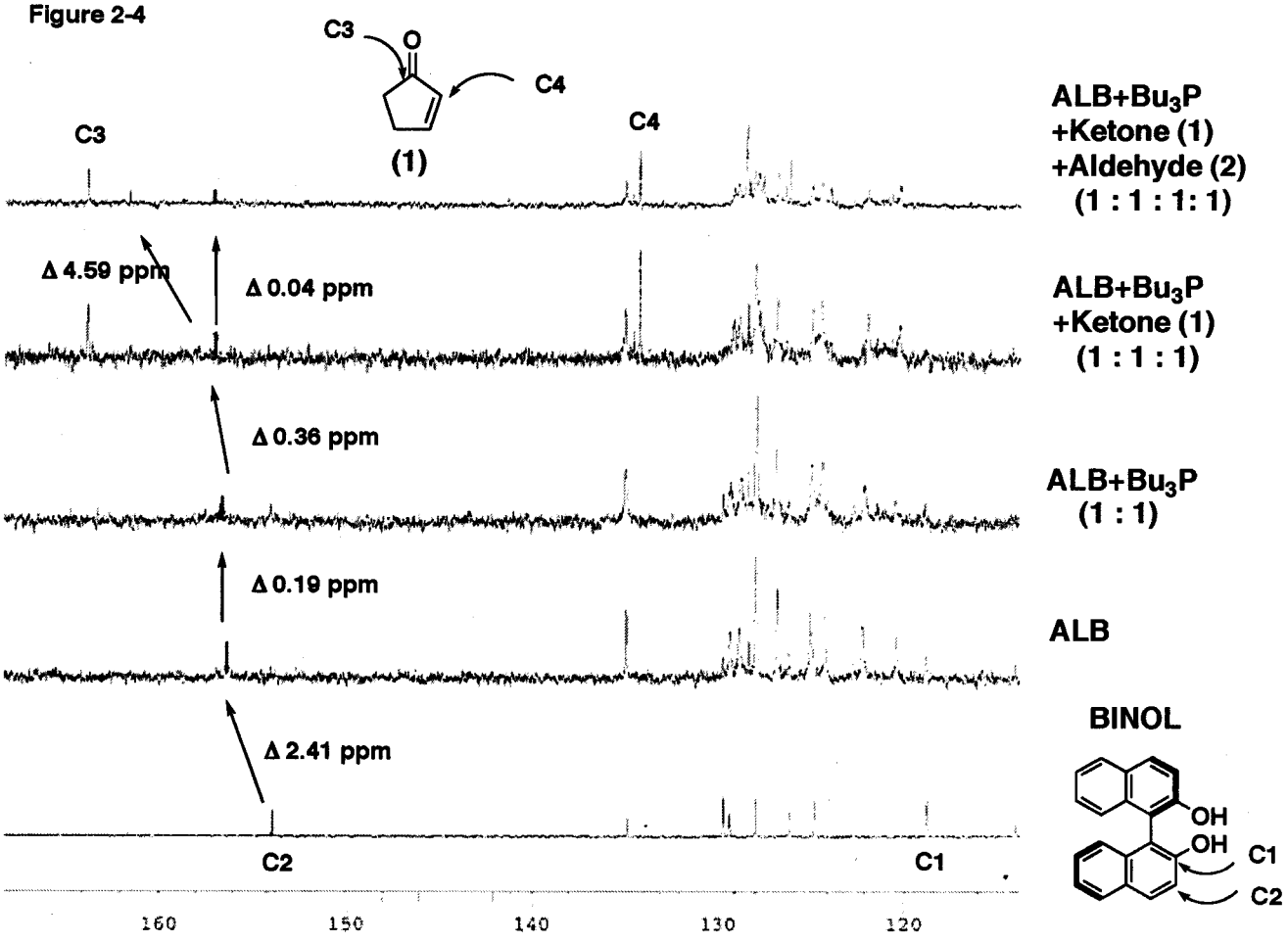
Scheme 2-3. Enatioselective MBH reactionof **1** with **2** catalyzed by heterobimetallic catalyst in the presence of Bu_3P

2-2 MBH 反応中での ALB 触媒の変化

MBH 反応における ALB 錯体の構造の変化を確認するために反応系の ^{13}C-NMR (in THF)測定を行った（Figure 2-4）。ALB の中心金属は四配位のアルミニウムであり、そのため、^{13}C-NMR では、対称性の高い構造に起因する ALB の 10 本のピークが観測された。すでに当研究室では ALB 錯体の ^{13}C-NMR データを報告している[20a)]。ALB 錯体溶液にルイス塩基であるトリブチルホスフィンと基質であるケトン **1** を加えると ALB 錯体由来のピークは全体的に低磁場側にシフトした。特に、C2 の（δ 150ppm 付近）のピークが 0.13、0.36 ppm と顕著に低磁場シフトした。しかし、この段階では ALB 錯体の対称性は崩れなかった。この系にアルデヒド **2** を加えると触媒構造の対称

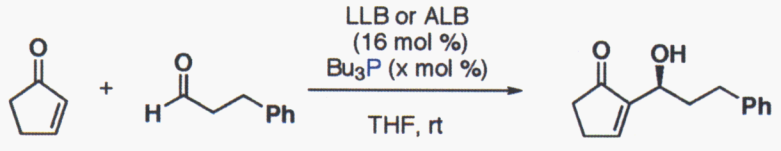
性が崩れたことに起因する 20 本の BINOL 由来のピークが観測された。このことから、当初予想したように、複合金属錯体である ALB が 1 のカルボニル基に配位して、活性化された共役ケトンのβ位にルイス塩基であるトリブチルホスフィンがマイケル付加した Enolate I (Figure 2-2)の存在が示唆された。しかし、アルデヒドを添加するとピークが複雑化した理由については未だ不明であり、本反応における中間体の同定には至っていない。

Figure 2-4



また ALB とトリブチルホスフィンの量比と生成物の光学収率の変化について検討を行った。その結果、添加するトリブチルホスフィンの増加に伴い、反応時間は短縮するものの不斉収率の低下が見られた（Table 2-1, entries 3-5)。ホスフィンの添加量が少なくなると反応完結に長時間を要し、不斉収率の低下も確認された（Table 2-1, entries 1-2)。以上の結果から複合金属触媒とトリブチルホスフィンの混合比は、16:10 程度が適当であることが分かった。

Table 2-1. Effect of the molar ratio of ALB and Bu_3P in MBH reaction

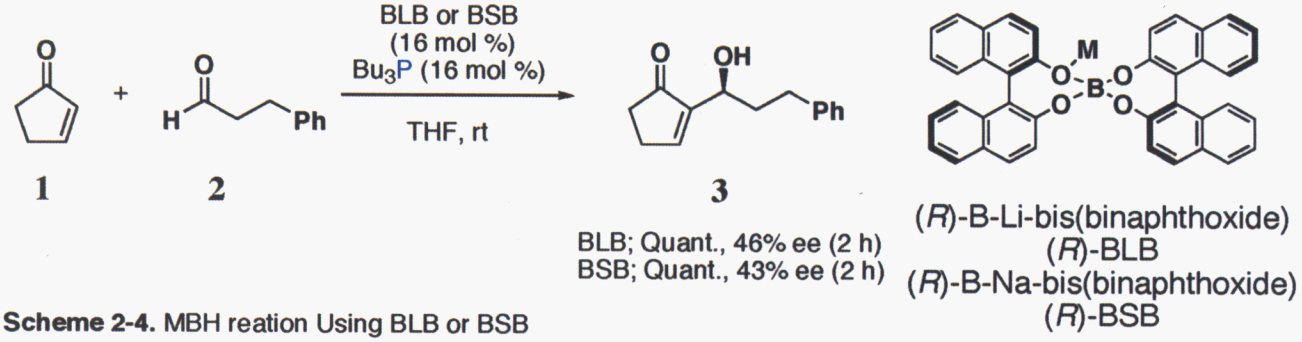


1 2 3

Entry	Bu_3P (mol %)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	8	35	82	27
2	10	24	Quant	33
3	16	12	98	31
4	26	5	92	29
5	32	3	Qunat	19

2-3 中心金属の最適化

次に、中心金属の種類について検討を行った。1 mol 当量の BH_3·THF、1 mol 当量の *n*-BuLi または $NaBH_4$ と 2 mol 当量の BINOL から B-Li-bis(binaphthoxide) complex (BLB)および B-Na-bis(binaphthoxide) complex (BSB)は調製される [26]。BLB および BSB の中心金属のホウ素は、配位飽和なため触媒活性を示さない錯体と考えられる。しかしながら、トリブチルホスフィンを添加した場合には、先の ALB 触媒よりも高い活性を示し、付加体の化学収率のみならず不斉収率も向上した（Scheme 2-4）。



1 2 3

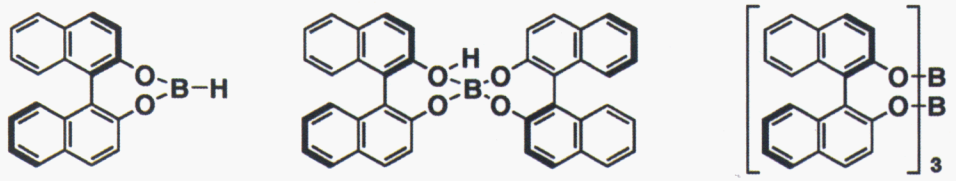
BLB; Quant., 46% ee (2 h)
BSB; Quant., 43% ee (2 h)

(*R*)-B-Li-bis(binaphthoxide)
(*R*)-BLB
(*R*)-B-Na-bis(binaphthoxide)
(*R*)-BSB

Scheme 2-4. MBH reation Using BLB or BSB

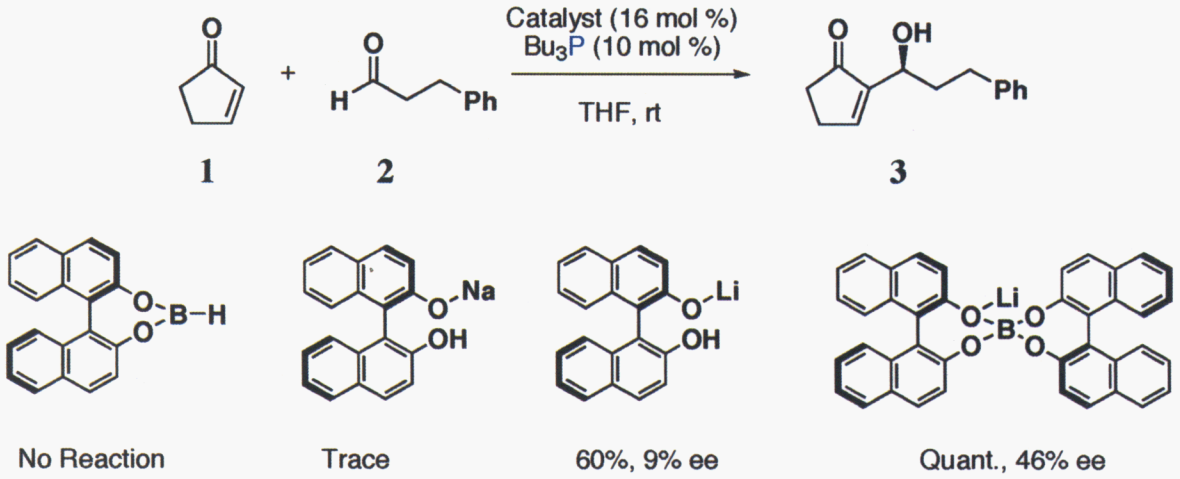
そこで、これまで Wulff [27]、山本 [28]、Kaufmann [29]らが報告している不斉ボロン-BINOL 触媒の本反応への適用を試みた。しかし、トリブチルホスフィン存在下、いずれの不斉ボロン-BINOL 触媒を用いても反応は進行しなかった（Figure 2-3）。

Figure 2-3. Hithetro known asymmetric boron catalysts



Wulff (1999) Yamamoto (1994) Kaufmann (1990)

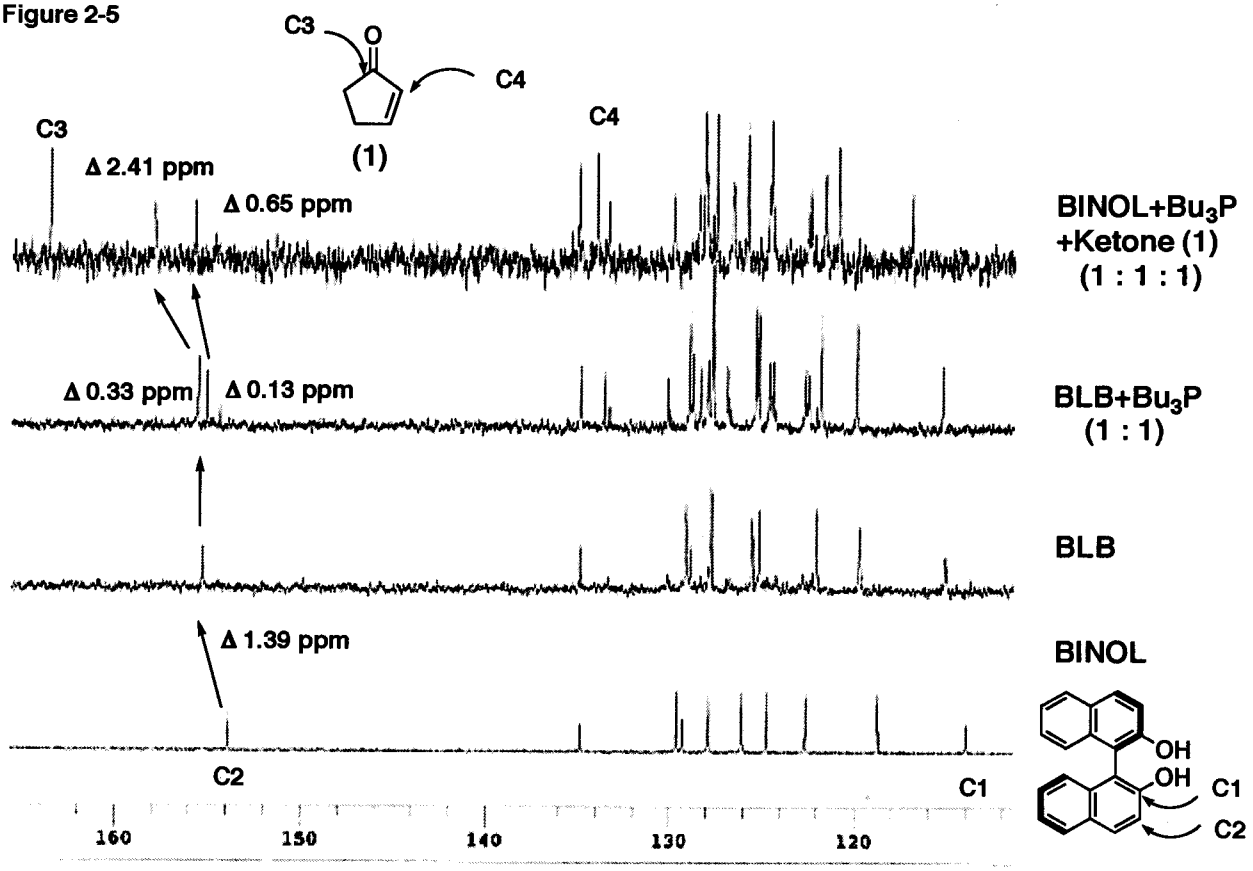
山本らが報告している錯体と我々の錯体とでは、アルカリ金属を有しているかいないか以外の相違はない。そこで本反応におけるアルカリ金属の効果を検討した（Scheme 2-5)。トリブチルホスフィン存在下、BINOL のモノナトリウム塩、モノリチウム塩を調製して、それぞれ反応に適用した。モノナトリウム塩を用いた場合、環状ケトン、および、アルデヒドの自己縮合反応が起こり、目的生成物は得られなかった。一方、モノリチウム塩を用いた場合には、生成物は得られるものの光学収率は 9% ee と低かった。山本らの不斉ボロン-BINOL 触媒のようにリチウムを含まない錯体では反応が進行しない結果から、中心金属のホウ素、リチウム塩、および、トリブチルホスフィンの全てが反応促進に関与していることが確認された。



Scheme 2-5. Role of alkali metal and boron-metal in MBH reaction

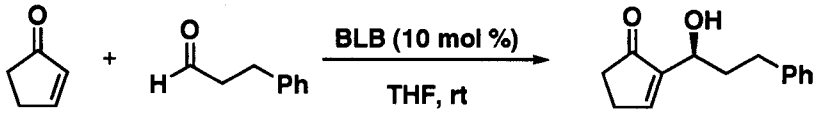
そこで本系の BLB 触媒の挙動について明らかにするために ^{13}C-NMR (in THF)の測定を行った（Figure 2-5)。BLB 触媒の中心金属のホウ素は、配位飽和となっており、対称性の高い構造を示す、10 本のピークが観測された。BINOL 由来の C2 のピークが 1.39 ppm 低磁場シフトしていることが分かった。次にトリブチルホスフィンを加えると ALB の場合とは異なり、錯対の対称性がくずれ BINOL 由来の 20 本のピークが観測された。これは、BLB の中心金属であるホウ素にホスフィンがリガンド交換して、配位不飽和なホウ素錯体が生成したと推測している。その C2 由来のピークはそれぞれ 0.13、0.33 ppm 低磁場シフトが観測された。今後、詳細な解析が必要とされる。

Figure 2-5



次によい結果を与えた BLB 触媒での反応溶媒の効果について検討を行った（Table 2-2)。BLB 触媒を用いた場合、いずれの溶媒を用いても短時間で定量的に反応は進行するものの、得られた生成物の不斉収率には大きな差が見られた。極性溶媒中では付加体の光学収率は向上し、hexane や toluene のような非極性溶媒中では、光学収率は低下がした（Entries 3-5)。

Table 2-2. Effects of solvent

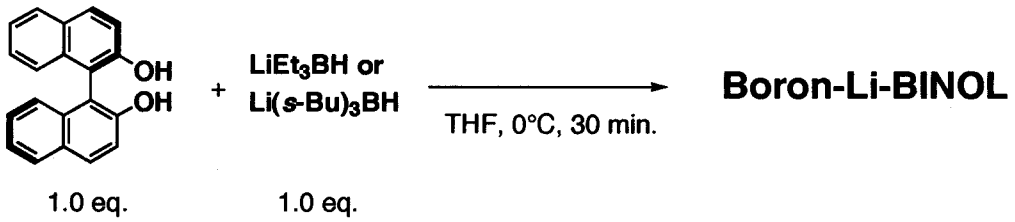


1　　2　　3

Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	THF	2	Quant	46
2	Et_2O	1	98	9
3	hexane	1	95	20
4	toluene	1	91	12
5	CH_2Cl_2	2	Quant	20
6	MeCN	2.5	Quant	37
7	EtOH	1	Quant	32

2-4 新規ボロン-リチウム-BINOL 触媒の合成とその構造解析

MBH 反応に有効な有機金属触媒として、ボロン-リチウムフェノキシド-トリブチルホスフィン混合触媒が高い活性を示すことが明らかとなった。そこで、調製容易な他のボロン-リチウム-BINOL complex として、立体選択的不斉還元に汎用される $LiEt_3BH$（商品名；Super Hydride）および Li(*s*-Bu)$_3$H（商品名；L-Selectride）を用いてボロン-リチウム-BINOL 触媒の調製を行った。BINOL（1 mol 当量）の THF 溶液に 0℃にてボロン試薬（1 mol 当量）を滴下し、30 分撹拌した（Scheme 2-6）。ボロン-リチウム-BINOL 触媒の調製終了は、^{1}H あるいは ^{13}C-NMR (in THF) 測定で、フリーの BINOL ピークの消失により確認した（Figure 2-5）。$LiEt_3BH$ から調製したボロン-リチウム-BINOL 触媒の ^{13}C-NMR は、BINOL 由来の C2 （150 ppm 付近）と C1（115 ppm 付近）のピークが、それぞれ 4.22、4.54 ppm へと低磁場側にシフトした（Figure 2-5-1）。また、Li(*s*-Bu)$_3$H を用いた場合も同様に低磁場側へのシフトが見られた（Figure 2-5-2）。



Scheme 2-6. Preparation of novel boron-lithium-BINOL complex

Figure 2-5-1. Using $LiEt_3BH$

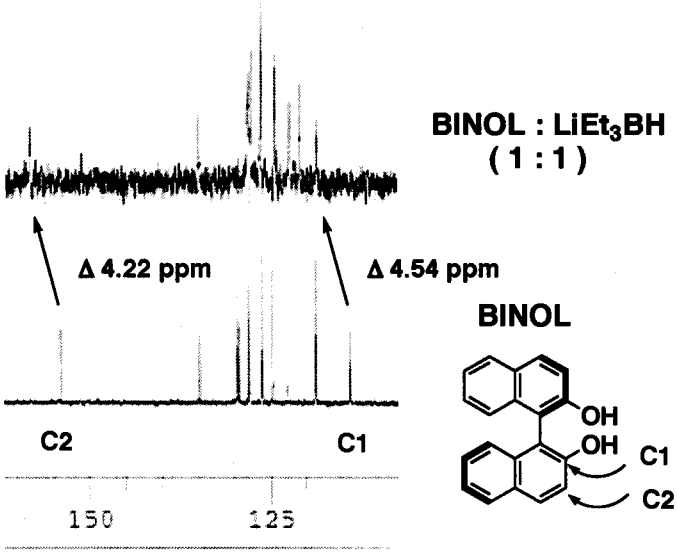
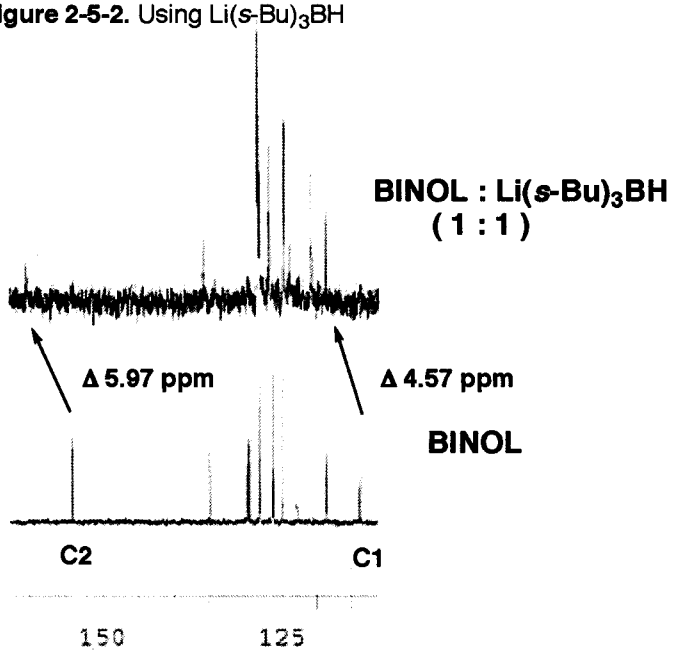
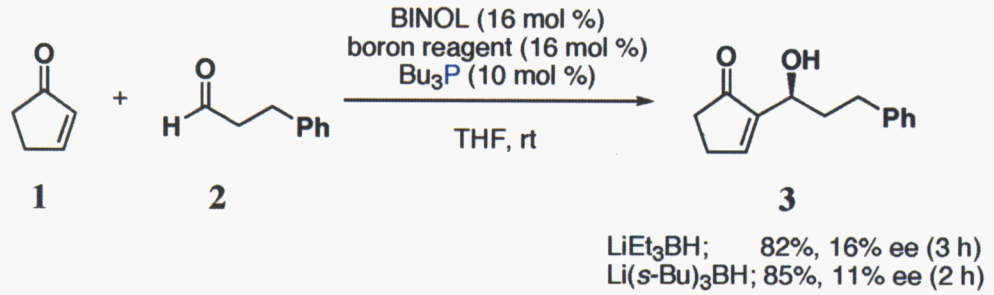


Figure 2-5-2. Using Li(*s*-Bu)$_3$BH

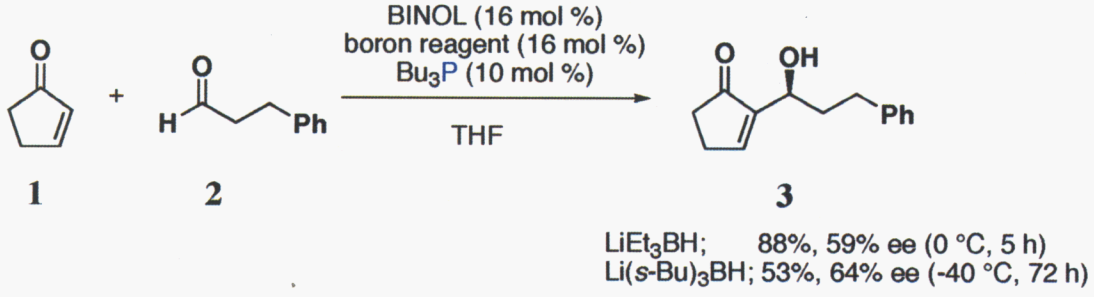


調製したボロン-リチウム-BINOL 触媒を用いて室温で、MBH 反応に適用したところ反応は 2～3 時間で完結した。しかし、付加体の不斉収率は低かった（Scheme 2-7）。



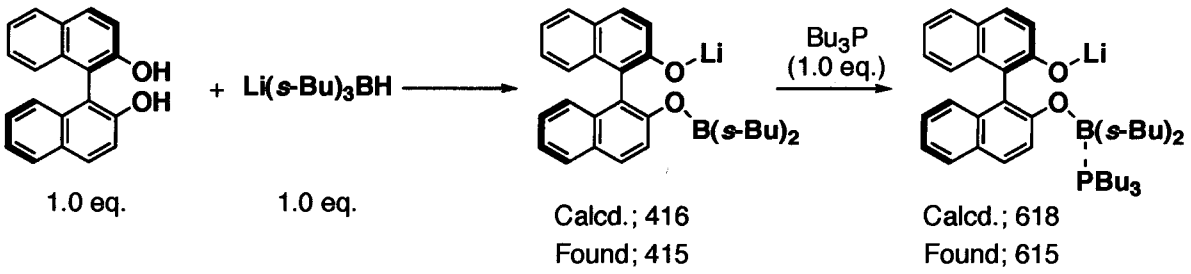
Scheme 2-7. MBH reaction catalyzed by novel boron-lithium-BINOL complex

そこで、これらボロン-リチウム-BINOL 触媒の反応の温度効果について検討した（Scheme 2-8）。$LiEt_3BH$ から調製した触媒を用いた場合、0℃でも反応は進行して、88%、59% ee で生成物が得られた。また BSB, BLB 触媒を用いた場合には、-40℃ではほとんど反応の進行は見られなかったものの、$LiB(s\text{-}Bu)_3H$ から調製した触媒は、-40℃でも反応を加速し、72 時間で 53%、64% ee で生成物を与えた。



Scheme 2-8. Effect of temperature using novel boron-lithium-BINOL complex

これら新規ボロン-リチウム-BINOL の構造を明らかにするために、単結晶 X 線結晶構造解析を試みたものの、結晶は不安定であり、現在錯体構造の同定にはいたっていない。ESI-TOF/MS による測定（Scheme 2-8）の結果では、$Li(s\text{-}Bu)_3BH$ と BINOL から触媒を調製した場合、$Li(s\text{-}Bu)_3BH$ から *s*-Bu 鎖の一分子が脱離して BINOL と錯形成したと考えられる分子量ピーク（Mw 415）とジリチウム塩（Mw 299）の分子量ピークの二つが主なピークとして検出された（Figure 2-7）。また、その溶液に Bu_3P を添加すると Bu_3P がホウ素上に配位したと考えられる分子量のピーク（Mw 615）が検出された（Figure 2-8）。また、IR から B-O と B-C の伸縮振動が確認された（B-O; 1336 cm^{-1}, B-C; 817 cm^{-1}）。



Scheme 2-8. Charactarization of boron-lithium-BINOL complex by using ESI-TOF mass

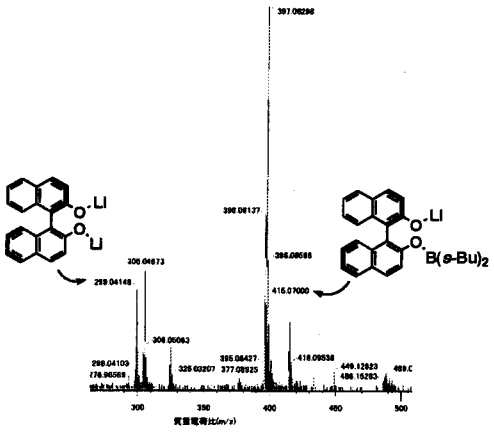


Figure 2-7. Analyzed by ESI-TOF

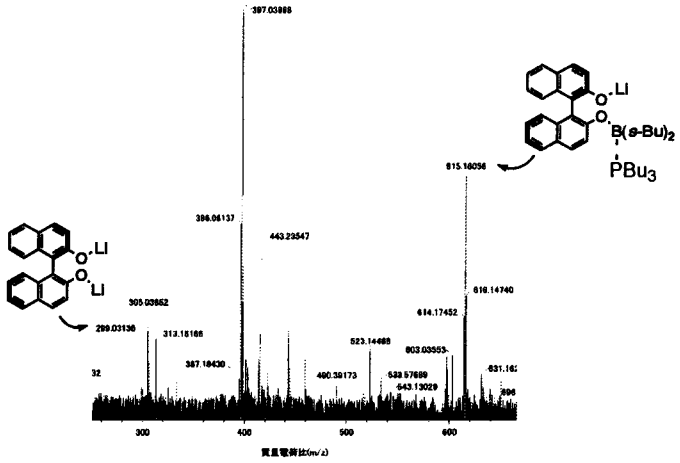
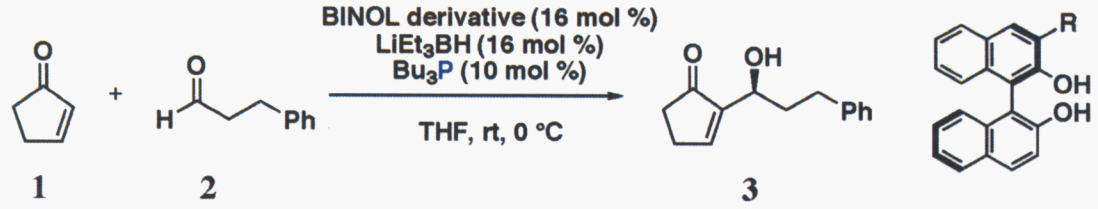


Figure 2-8. Analyzed by ESI-TOF

2-5 新規ボロン-リチウム-BINOL 触媒における BINOL の置換基効果と基質汎用性について

さらなる不斉収率の向上を目指して、BINOL の 3 位への官能基導入による反応への効果について検討を行った。Table 2-3 に示すように、Me、SMe、I、C_5H_{11}、Ph 基を導入した場合には、BINOL を用いた場合と比べて、不斉収率の低下が見られたものの、I、C_5H_{11}、Ph 基といった置換基を導入した場合には、反応性の向上が見られた。不斉収率の低下は 3 位の立体障害により単一のボロン-リチウム-BINOL 触媒が調製できていないのではないかと考えられる。

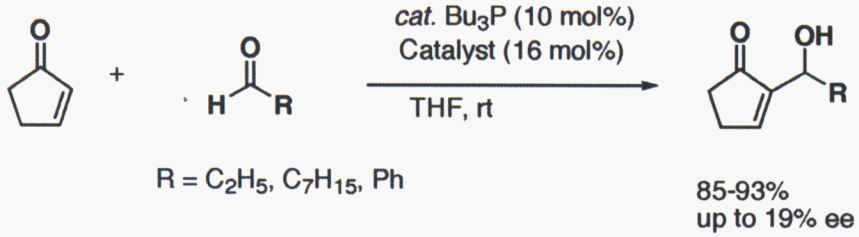
Table 2-3. Effect of subsutituted BINOL in MBH reaction



1 2 3

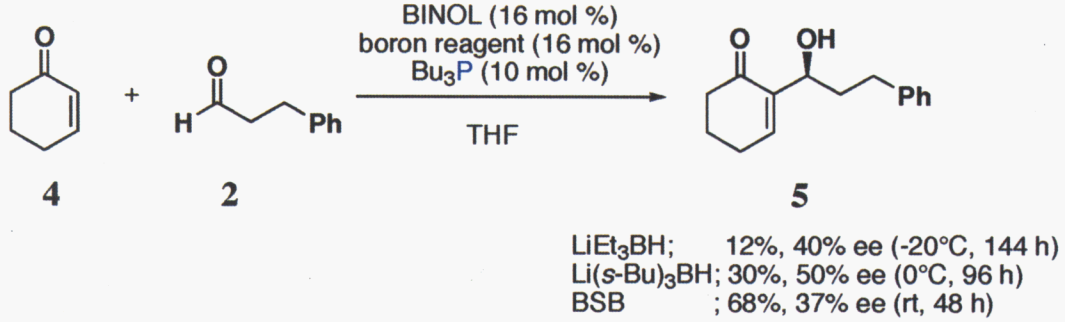
Entry	R	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	H	5	88	59
2	Me	8	90	23
3	SMe	8	92	15
4	I	4	Quant.	19
5	C_5H_{11}	3	96	21
6	Ph	3	90	12

次に他の基質を用いて、本触媒の基質一般性の検討を行った。アルデヒドとして、プロピルアルデヒド、オクチルアルデヒド、ベンズアルデヒを用いて検討した結果、高収率で生成物は得られたものの不斉収率は低かった（Scheme 2-9）。



Scheme 2-9. Catalytic asymmetric MBH reaction

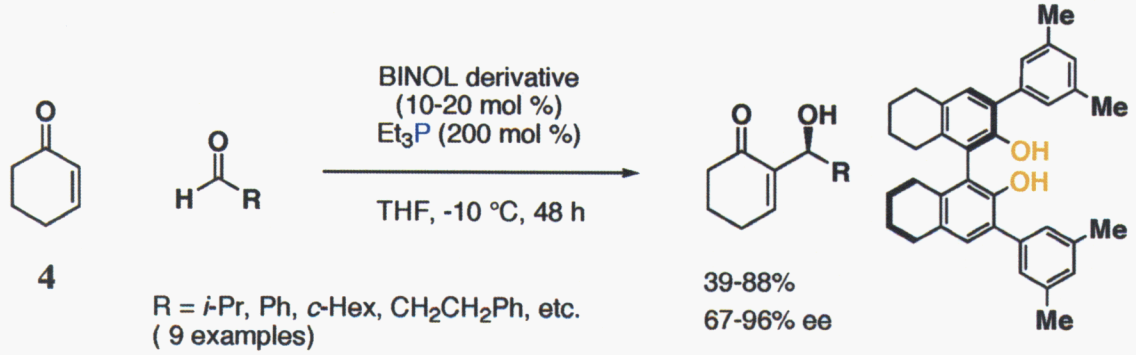
環状不飽和ケトンである2-シクロヘキセン-1-オン（**4**）を用いた場合には、中程度の光学収率で付加体は得られたものの化学収率は低かった（Scheme 2-10）。



4 2 5

Scheme 2-10. MBH reaction of 2-cyclohexen-1-one (**4**) with 3-hydrocinnamaldehyde (**2**)

尚、2003 年、Schaus らにより BINOL 誘導体とトリエチルホスフィンを用いた **4** とアルデヒドとの不斉 MBH 反応が報告された（Scheme 2-11）[30]。Schaus らは BINOL 誘導体の置換基を種々検討した結果、3,3'-(3,5-dimethylphenyl)-H_8-BINOL が高い不斉収率を与えることを見出している。しかし、トリエチルホスフィンは爆発性があり、さらに本系では過剰にトリエチルホスフィンを用いる必要がある点に改良の余地があると思われる。また他の α,β-不飽和ケトンの一般性については検討されていない。



Scheme 2-12. MBH reaction of 2-cyclohexen-1-one using BINOL derivatives with Et_3P

2-6 まとめ

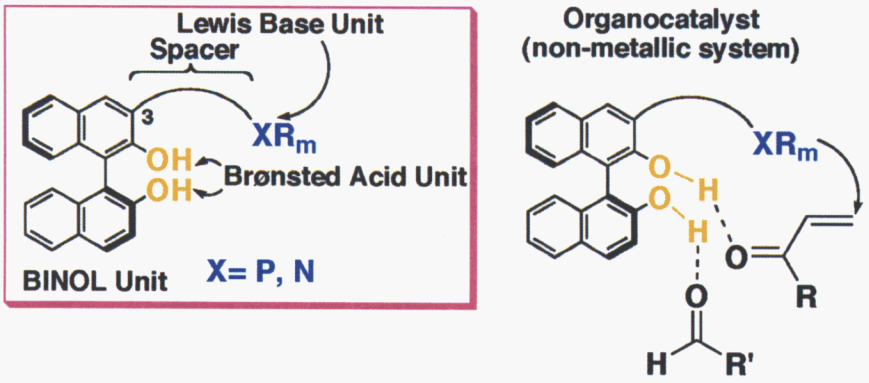
LiB(*s*-Bu)$_3$H（一当量）と光学活性 BINOL（一当量）から調製したボロン-リチウム-BINOL 錯体に、有機リン試剤 PBu_3 を添加することで、これまで長時間を必要としていた 2-シクロペンテン-1-オン（**1**）とヒドロキシナムアルデヒド（**2**）との MBH 反応に高活性を示す新規触媒の開発に成功した。本触媒は−40℃下でも反応を促進し、72 時間で、収率 53%、64% ee で目的物を与えた。また、BINOL の 3 位に置換基を導入すると、反応性が向上することを見出し、より活性な触媒開発に向けて有用な知見が得られた。

第三章　新規多機能性有機分子触媒の合成

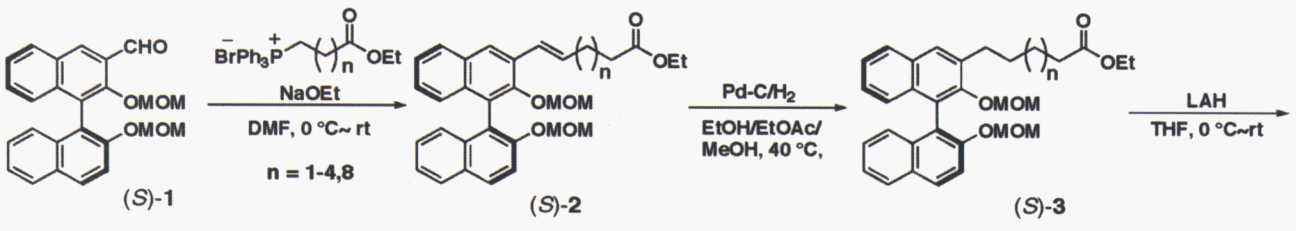
3-1　ルイス塩基-ブレンステッド酸ユニットを有する不斉有機分子触媒の合成

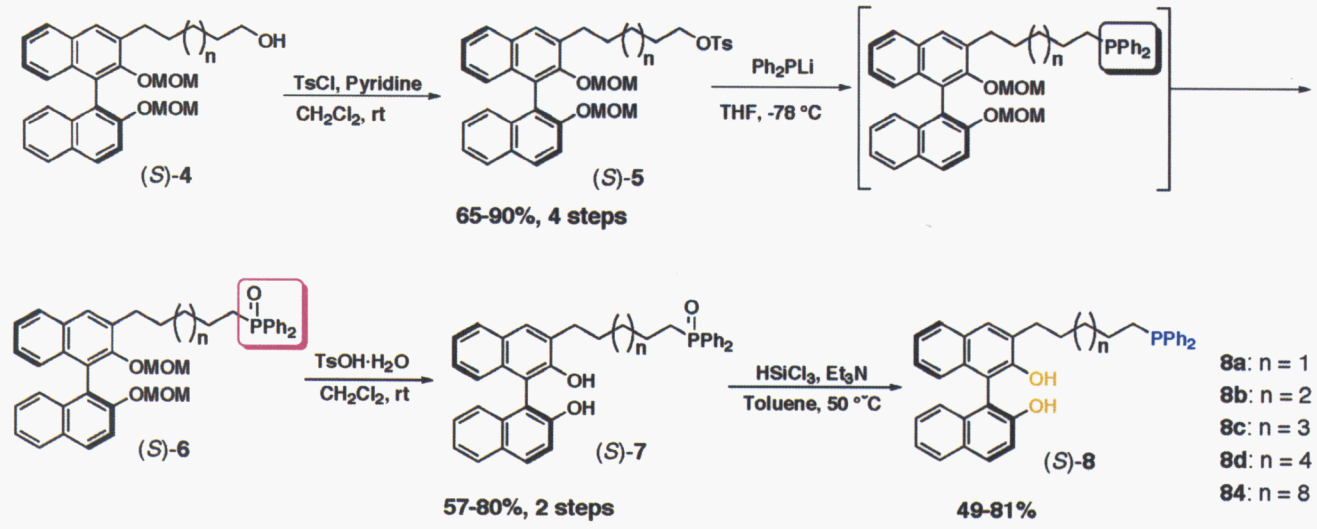
第二章で得られた結果を踏まえ、BINOL の 3 位にスペーサーを介してルイス塩基性を示すホスフィンユニットを導入した有機分子触媒をデザインした（Figure 3-1）。同一分子内の近傍にブレンステッド酸として機能するフェノール性ヒドロキシ基とルイス塩基性を示すホスフィンユニットを導入すれば、両反応基質を同時に活性化することが可能となる。反応基質を取込むキラルポケットをも構築できれば、有機金属試薬を用いずとも効果的に反応が促進する有機分子触媒になると期待された。

Figure 3-1. Design of new BINOL ligands bearing Lewis base unit



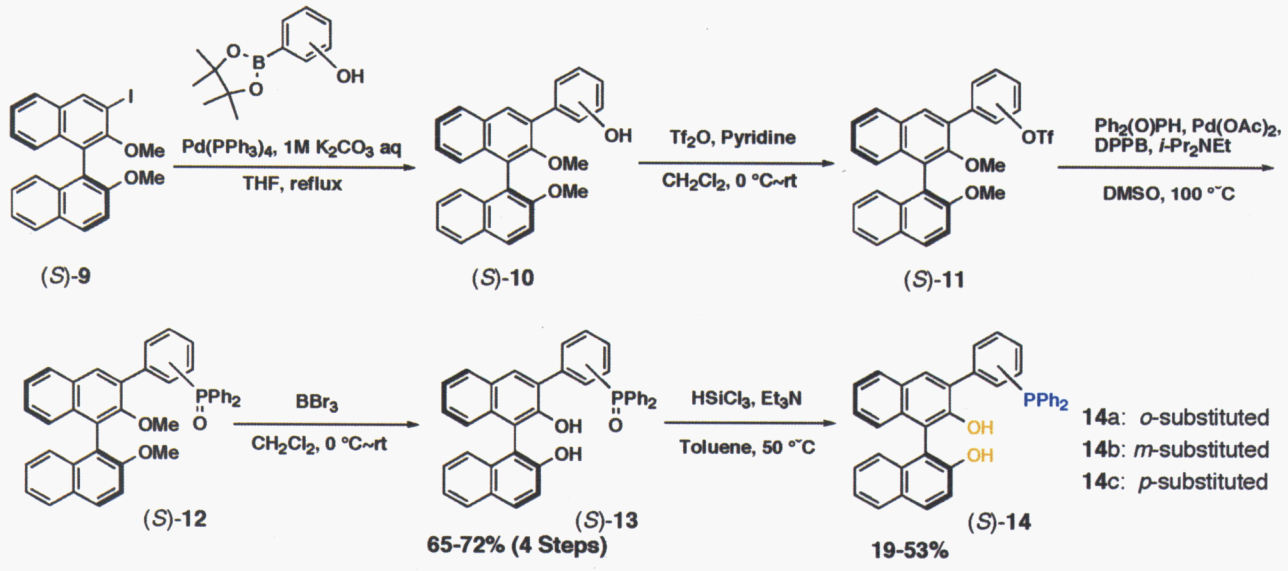
まず、スペーサーにアルキル鎖を有するホスフィン-BINOL 分子は、既知である MOM 基で保護した 3-ホルミル-(*S*)-ビナフトール [31]((*S*)-**1**)を出発原料に合成した。種々のアルキル鎖を有するホスホニウム塩と NaOEt を用いた Wittig 反応により増炭後、接触還元によりエステル体((*S*)-**3**)へと導いた。続いて、$LiAlH_4$により、エステルのカルボニル基を還元して得られたアルコール体((*S*)-**4**)をトシル化することによりスペーサーのアルキル基の長さが n＝1-4、および 8 のトシル体((*S*)-**5**)をそれぞれ四段階 65-90％の収率で得た。次に、トシル体((*S*)-**5**)とリチウムジフェニルホスフィンとのカップリング反応によりホスフィン体の合成を試みた。しかし、目的とするホスフィン体は得られず、ホスフィン部位が酸化されたホスフィンオキシド体((*S*)-**7**)として単離された。最終的には、TsOH により MOM 基を除去した後、トリクロロシランによりホスフィンオキシドを還元することで目的物のホスフィン体((*S*)-**8**)を合成することができた。（Scheme 3-1）





Scheme 3-1. Introduction of alkyldiphenyl phosphine moiety to BINOL

芳香環をスペーサーに持つホスフィン-BINOL 分子は、Me 基で保護された 3-ヨード-(*S*)-ビナフトール ((*S*)-**9**) [32]から合成した。*o*-、*m*-、*p*-位にヒドロキシル基を有するボロン酸ピナコールエステルと 3-ヨード-BINOL 誘導体とのパラジウムを用いた鈴木-宮浦カップリング反応によりフェノール誘導体((*S*)-**10**)へ導き、フェノール水酸基をトリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理することにより、トリフレート体((*S*)-**11**)を得た。続いて、(*S*)-**11** とジフェニルホスフィンオキサイドとのパラジウムによるカップリング反応後、メチル基を脱保護して、ホスフィンオキシド((*S*)-**13**)を四段階 65-72%で得た。最後に、ホスフィンオキシドを還元することにより目的物のホスフィン-BINOL((*S*)-**14**)を合成した（Scheme 3-2)。

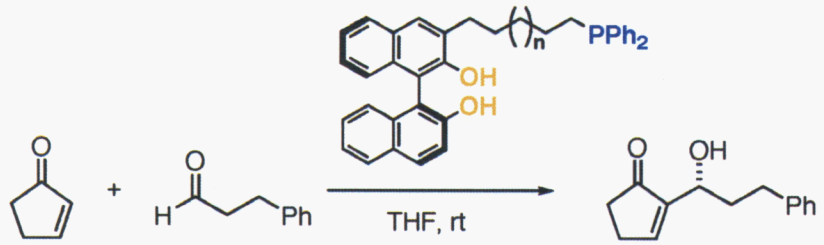


Scheme 3-2. Introduction of triphenylphosphine moiety to BINOL

3-2　触媒的不斉 MBH 反応への展開

合成したアルキル鎖をスペーサーに有する phosphine-BINOL(**8a-e**)の MBH 反応における活性を評価した。スペーサーの長さが n = 1-4 の **8a-d** においては、n=3（**8c**）の分子が比較的高い触媒活性を示し、**1** と **2** の反応において 10 日間で、68%の化学収率で生成物が得られた（Table 3-1, entries 1-4)。また、アルキル鎖の長い n = 8（**8e**）では、さらに反応性の向上がみられ 10 日間で反応は完結して、97%で生成物を与えることが分かった。しかしながら、いずれにおいても不斉収率は最高でも 18% ee と低いものであった。トリブチルホスフィンと BINOL の複合系では、生成物はラセミ体として得られることから、酸性および塩基性ユニットを同一分子内に導入することである程度の不斉誘起能の向上は確認された。

Table 3-1. MBH reaction catalyzed by phosphine-BINOLs containg alkyl spacer



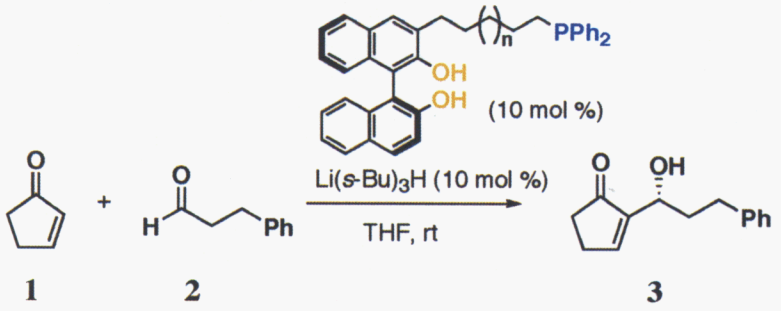
1　　**2**　　**3**

Entry	n	Time (days)	Yield (%)	Ee (%)
1	1	10*	8	3
2	2	10*	25	18
3	3	10*	68	6
4	4	10*	10	9
5	8	10	97	5

* Not completed

第二章に示した比較的良い結果を与えた有機金属試薬 Li(*s*-Bu)B_3H とアルキル鎖をスペーサーに有する phosphine-BINOL（**8a-c**）から調製した金属錯体の活性評価を行ったところ、反応性は著しく向上したものの不斉収率は最高 22% ee で頭打ちとなった。

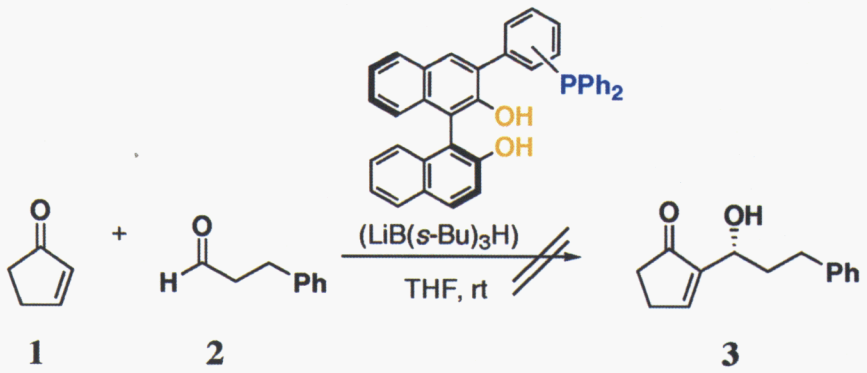
Table 3-2. Enantioselective MBH reaction using functionalized BINOLs (*S*)-**8a-c** and Li(*s*-Bu)$_3$BH



1 **2** **3**

Entry	n	Time (days)	Yield (%)	Ee (%)
1	1 (**8a**)	3.5	90	1
2	2 (**8b**)	4	88	12
3	3 (**8c**)	2.5	85	22

一方、芳香環をスペーサーに有するホスフィン-BINOL 分子（**14a-c**）を用いた場合には、有機金属および分子触媒のどちらを用いても機能せず、反応は全く進行しなかった（Scheme 3-3）。



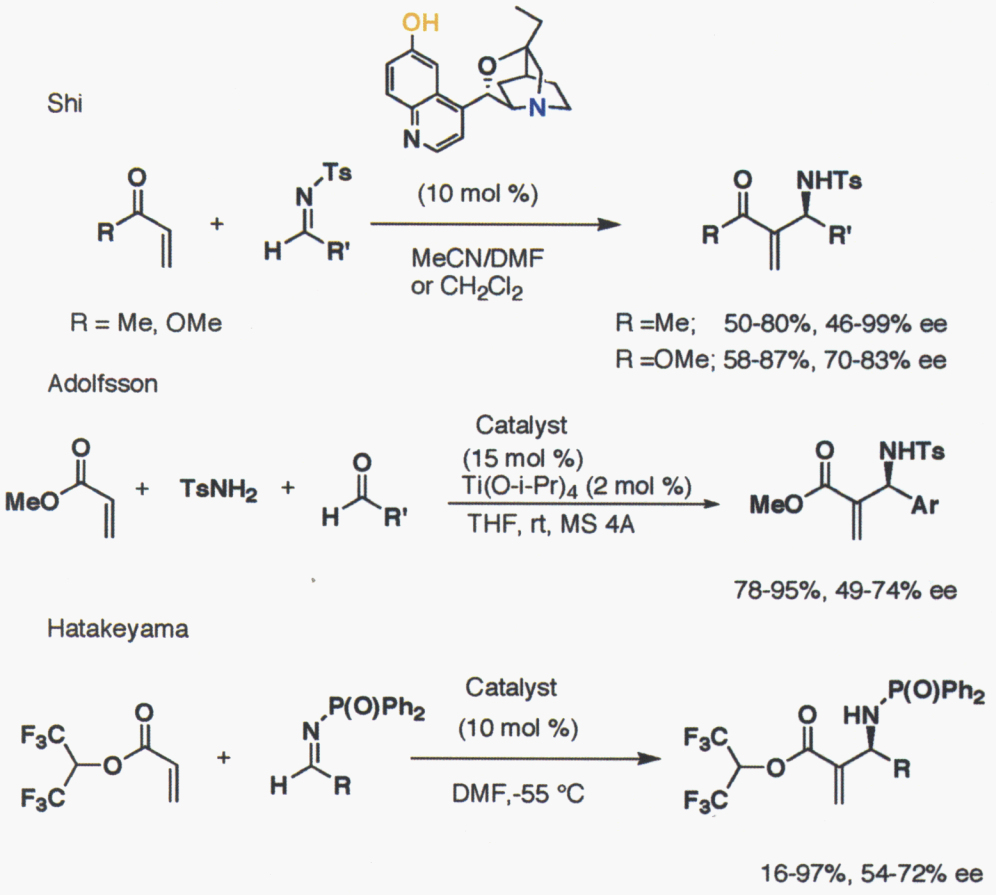
1 **2** **3**

Scheme 3-3. MBH reaction catalyzed by phosphine-BINOLs

第４章　新規多機能性有機分子触媒による不斉 aza-MBH 反応の開発

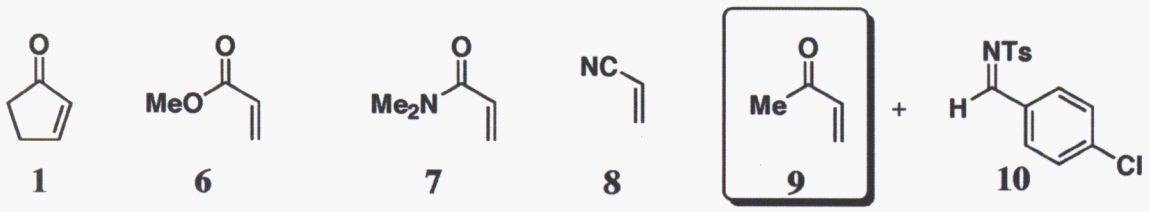
4-1　これまでの不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

aza-MBH 反応は、α,β不飽和ケトンとアルドイミンとの炭素-炭素結合形成反応であり[33]、2002年に初めて触媒的不斉反応の例が報告された。Shi[34]、Adolfsson[35]、畑山ら[36]はそれぞれ独立してシンコナアルカロイド誘導体を有機分子触媒に用いて優れた成果を報告している（Scheme 4-1)。しかし、天然物をキラル源としているため、触媒のデザインに限界があり、新しいタイプの人工不斉有機分子触媒の創製が望まれている。そこで、今回合成した有機分子触媒が aza-MBH 反応に適用可能か検討を行った。



Scheme 4-1. Asymmeric aza-MBH reaction using cinchona alkaloid derivative

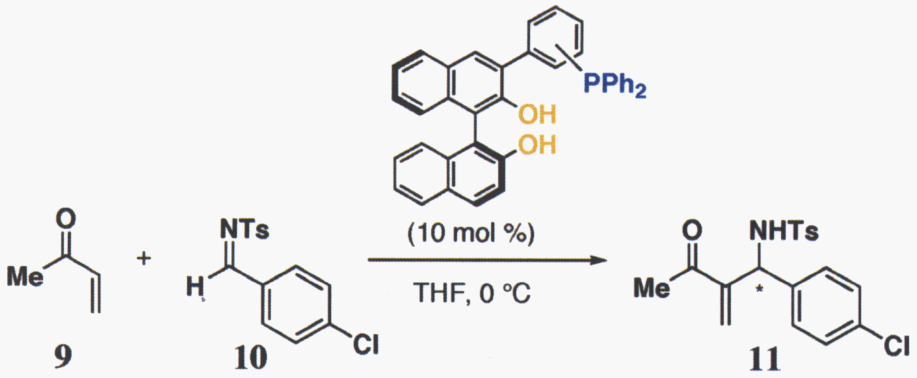
まずα,β-不飽和カルボニル化合物として環状ケトン（**1**）アクリル酸メチル（**6**)、ジメチルアクリロアミド（**7**)、アクリロニトリル（**8**）メチルビニルケトン（**9**）と *N*-トシル-*p*-クロロベンズアルデヒドイミン（**10**）との反応を検討した（Scheme 4-2)。



Scheme 4-2. aza-MBH reaction of α,β-unsaturated compound (**1**, **6-9**) with tosylimine (**10**)

その結果、ホスフィン－BINOL 触媒が **9** と **10** の aza-MBH 反応を促進することを見出した。その際、触媒のホスフィンの置換位置によって反応性、選択性に大きな差が見られ、*o*-位置換体では光学収率は、70% ee まで向上した（Table 4-1）。なお、対照実験としてトリフェニルホスフィンのみを用いた場合、3 時間で反応は終了するものの、**10** の分解が確認され、収率は中程度であった（Entry 1）。BINOL を添加すると反応性は若干低下するものの、イミンの分解は起こらなかった（Entry 2）。また、本反応は、長鎖アルキルスペーサーを有する phosphine-BINOL 分子(**8c**)でも進行するものの、不斉収率は低かった（24 h, 64%, 5% ee）。

Table 4-1. Enantioselective aza-MBH reaction catalyzed by phosphine-BINOLs

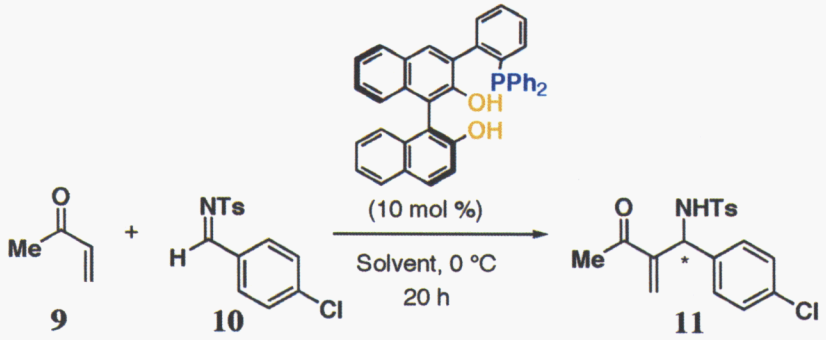


Entry	Organocatalyst	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	PPh_3 (10)	3	70	-
2	(*S*)-BINOL+ PPh_3 (10 mol % +10 mol %)	4	75	1
3	*p*-substituted	12	88	1
4	*m*-substituted	18	93	5
5	*o*-substituted	20	62	70

4-2　条件の最適化

aza-MBH 反応に高い不斉誘起能を示した *o*-phosphine-BINOL について、まずは、反応溶媒の最適化を行った（Table 4-2)。その結果、反応溶媒としては diethyl ether, *t*-BuOMe, DME, THF のようなエーテル系の溶媒を用いた場合に良い結果が得られ、エーテルの中でも比較的極性の低い溶媒である diethyl ether, *t*-BuOMe を用いた場合、不斉収率の向上が見られた（Entries 1-4)。

Table 4-2. Effect of solvent

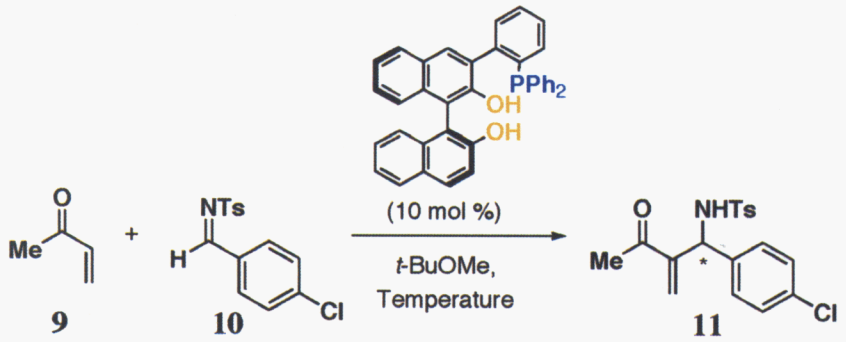


9　　10　　11

Entry	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
1	Et_2O	44	79
2	*t*-BuOMe	72	82
3	DME	54	67
4	THF	62	70
5	toluene	24	56
6	CH_2Cl_2	36	45
7	MeCN	34	21
8	MeOH	38	48
9	DMF	22	29

次に、反応温度の効果について検討を行った（Table 4-3)。室温では、**10** の分解反応が起こり、収率の低下が見られた（Entry 1)。-20℃では **10** の分解は見られず、不斉収率は最も高い不斉収率で **11** が得られた（Entry 3)。しかし、-20℃では化学収率の低下が見られた。

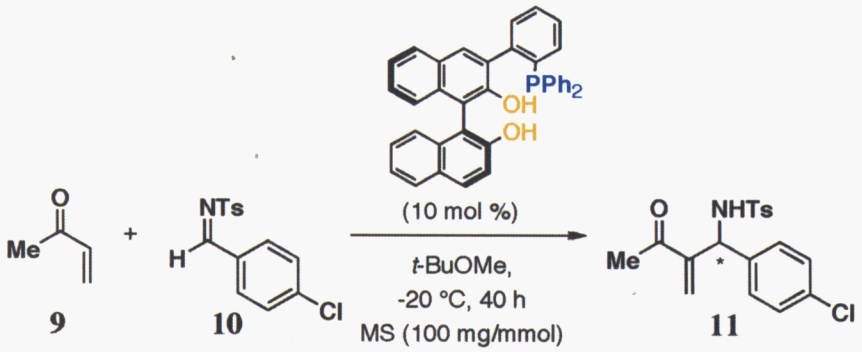
Table 4-3. Effects of temperature



Entry	Temperature	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	rt	7	61	62
2	0	20	72	82
3	-20	40	38	89
4	-40	80	19	88

本反応における収率低下の原因の一つであるイミン等の原料の分解は、反応系内に存在する微量の水が影響しているのではないかと考え、モレキュラーシーブス（MS）の添加による効果を検討した（Table 4-4）。5A を添加した場合のみ、若干の化学収率の向上は見られたものの、光学収率に対する MS の効果はあまり観測されなかった。

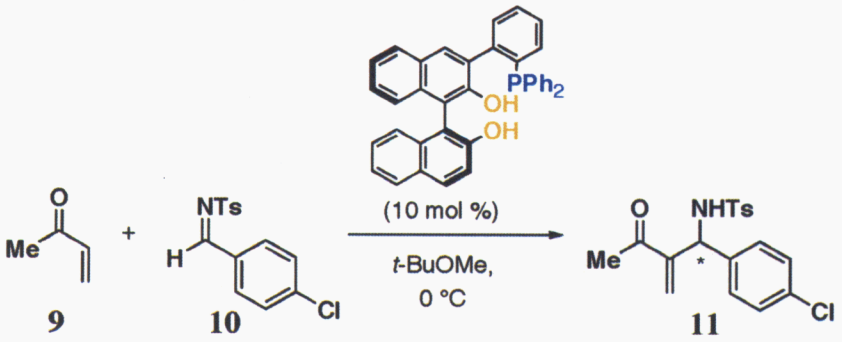
Table 4-4. Effect of molecular sieve (MS) as additive



Entry	MS	Yield (%)	Ee (%)
1	none	38	89
2	3A	35	87
3	4A	39	89
4	5A	49	87

次に、基質の濃度効果について検討した（Table 4-5)。これまでの反応濃度は 0.5 M で行っていた(Entry 1)。反応温度が 0℃で基質が低濃度の条件下では、反応終了まで長時間要するものの、イミンの分解はほとんど見られず高収率で生成物が得られた（Entries 1-3)。反応を-20℃で行うと高収率、高選択的に付加体が生成することが分かった（Entry 4)。

Table 4-5. Concentration of substrate



9　10　11

Entry	Concentration (M)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	0.5	24	85	83
2	0.2	40	88	80
3	0.05	72	93	83
4[a]	0.05	144	88	91

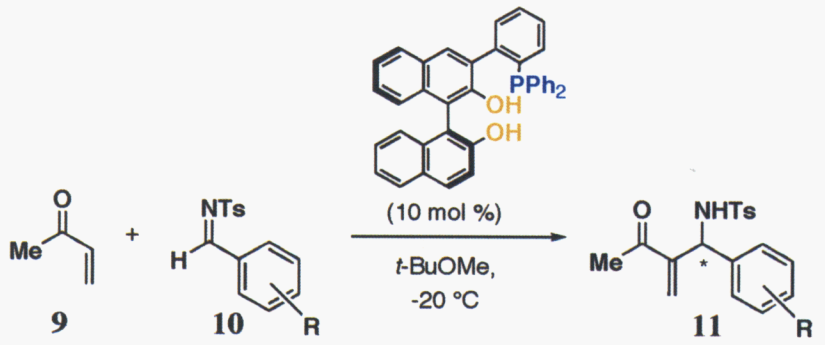
[a] carried out at - 20 °C

以上の検討結果から本反応は、-20℃下、溶媒 *t*-BuOMe 中、基質濃度を 0.05M にて行う条件が最適であることが分かった。

4-3　汎用性の検証

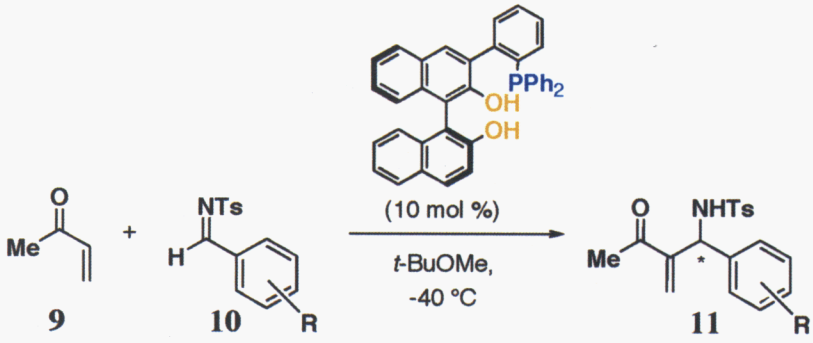
4-2 で反応の最適な条件を決定できたので、反応基質であるイミンの芳香環上の置換基効果について検討を行った（Table 4-6)。*p*-位に電子求引基であるハロゲンが置換したイミンでは F < Cl < Br の順に反応性の向上が見られた（Entries 2-4)。また、電子供与性基の Me, Et では反応性の著しい低下が見られた（Entreis 1, 8-9)。*p*-、*m*-、*o*-位の置換基効果では、m-位に置換基を有する基質においてのみ反応性、不斉収率の低下が見られた（Entries 3, 10, 12)。NO_2 を芳香環に有する基質は、反応性が高かった。(Entries 5,11)。そこで、*p*- および *m*-位に NO_2 官能基を有するイミン体に対しては、-40℃で反応を行ったところ、若干の不斉収率の向上が見られた（Scheme 4-2)。

Table 4-6. Enantioselective aza-MBH reaction catalyzed by phosphine-BINOL



9 10 11

Entry	R	Time (days)	Yield (%)	Ee (%)
1	H	9	97	87
2	*p*-F	7	Quant.	89
3	*p*-Cl	6	88	91
4	*p*-Br	4	87	92
5	*p*-NO_2	2	95	82
6	*p*-OMe	9	88	95
7	*p*-CN	6	91	78
8	*p*-Me	10	82	89
9	*p*-Et	8	Quant.	93
10	*m*-Cl	7	87	77
11	*m*-NO_2	3	Quant.	62
12	*o*-Cl	6	96	92



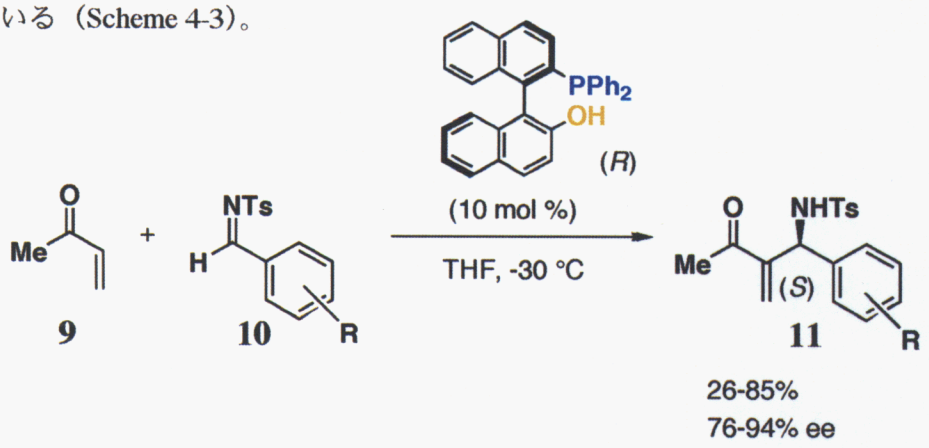
9 10 11

R = *p*-NO_2; 88%, 87% ee (4 days)
m-NO_2; 92%, 73% ee (6 days)

Scheme 4-2.

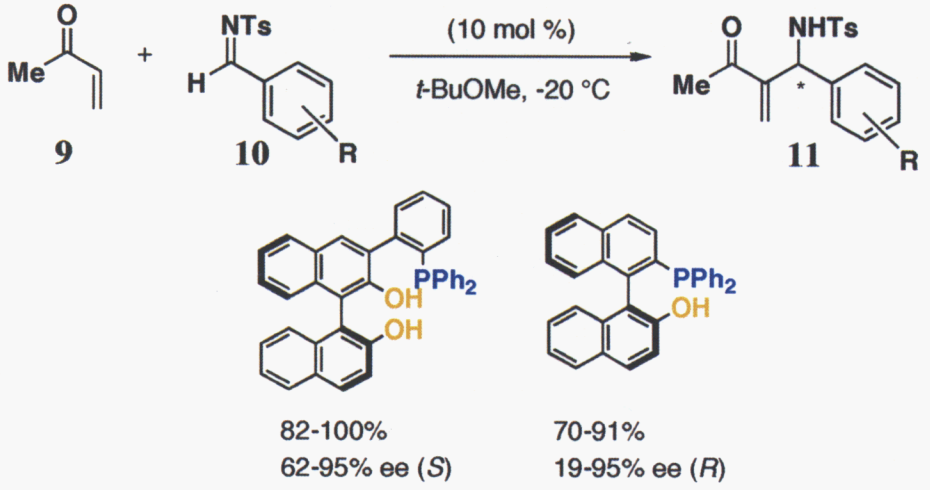
4-4　分子力場計算に基づく生成物の立体選択性の発現機構

筆者がホスフィン-BINOL 有機分子触媒を研究する中で、筆者とは独立して、2003 年に Shi らは、初めてキラルなホスフィン系有機分子触媒を用いた aza-MBH 反応について報告している [37]。この触媒は林、魚住らによって開発された 2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl (MOP)の合成中間体である [38]。Shi らは、*R* の軸不斉を有する有機分子触媒から、(*S*)-配置の生成物が得られることを報告している（Scheme 4-3）。



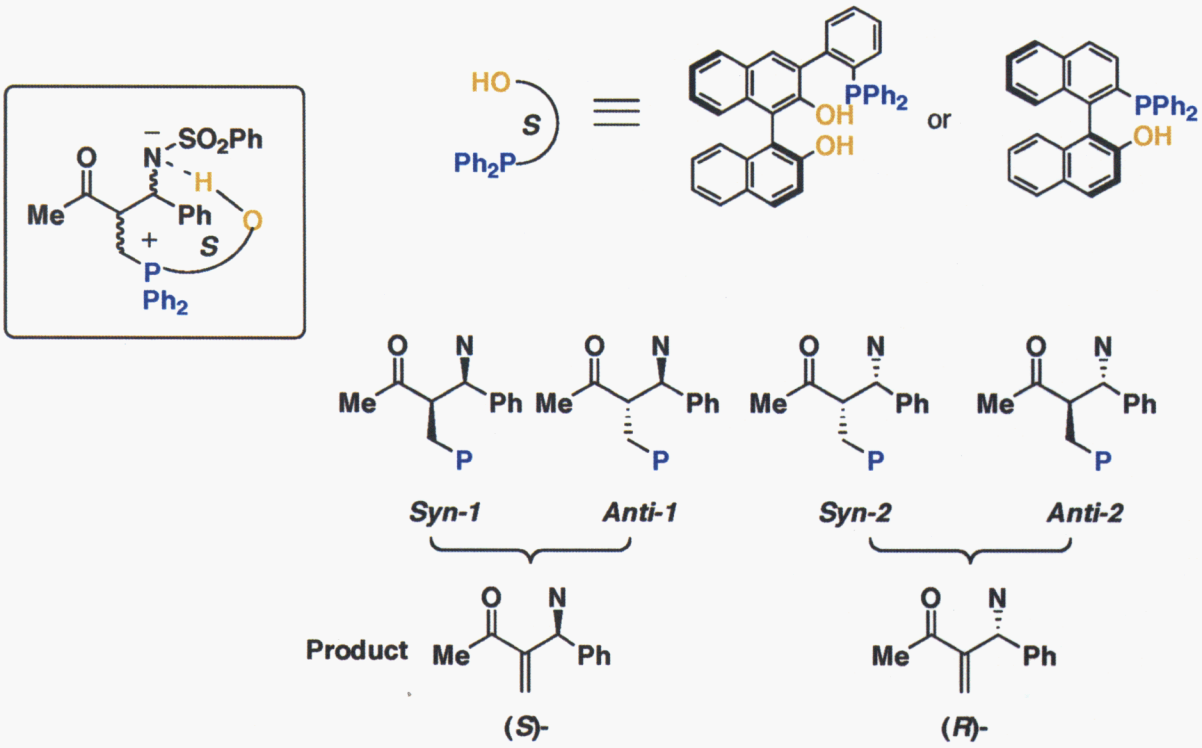
Scheme 4-3. aza-MBH reaction using the chiral phosphine

筆者の生成物の絶対配置は、実際に Shi らの触媒（BINOL 骨格が *S* 配置）を合成して、反応生成物の解析データを比較することで決定した。20℃下、溶媒 *t*-BuOMe 中、基質濃度を 0.05M で反応を行った。その結果、我々の触媒は、全ての生成物の絶対配置が Shi らの触媒の場合とは逆であった（Scheme 4-4）。また、筆者の有機分子触媒は、Shi らの報告している触媒よりも多くの場合、生成物の化学収率、不斉収率ともに高かった。



筆者とShiらの触媒とでは、同一の軸不斉を持ちながら生成物の立体配置には、相違が見られた。生成物の絶対配置は、Figure 3-2に示すように*syn*-1, *anti*-1, *syn*-2, *anti*-2の四種類の異性体が形成された後、最終段階でホスフィンユニットがβ脱離することで*syn*-1, *anti*-1体からは*S*体が、*syn*-2, *anti*-2体からは*R*体となる。そこで、筆者とShiらの触媒との個々において、四種類の異性体が生成する中間体の個々のエネルギー差をUniversal Force Field (UFF) [39]を用いて計算することで不斉発現の機構について考察することにした。

Figure 4-1. Reaction intermediate of MBH reaction



Shi らの触媒は、*syn*-2 体との中間体が安定と考えられ、生成物が実際 *R* 体であることとも一致した（Figure 4-3-1）。ところで筆者の合成したホスフィン-BINOL 有機分子触媒は、ブレンステッド酸性をとして働くヒドロキシ基を二つ有する。BINOL の 2 位の水酸基と中間体を形成した場合の方が、2'位の水酸基と中間体を形成した場合よりも安定と考えられ、中でも *syn*-1 体と BINOL の 2 位の水酸基とで形成された中間体が最も安定であると推測された（Figure 4-3-2）。実際、その中間体から得られる生成物は *S* 体であり実験事実と良い一致を示した。

Figure 4-2. Investigation of stable conformation of reaction intermediate using Universal Force Field (UFF)

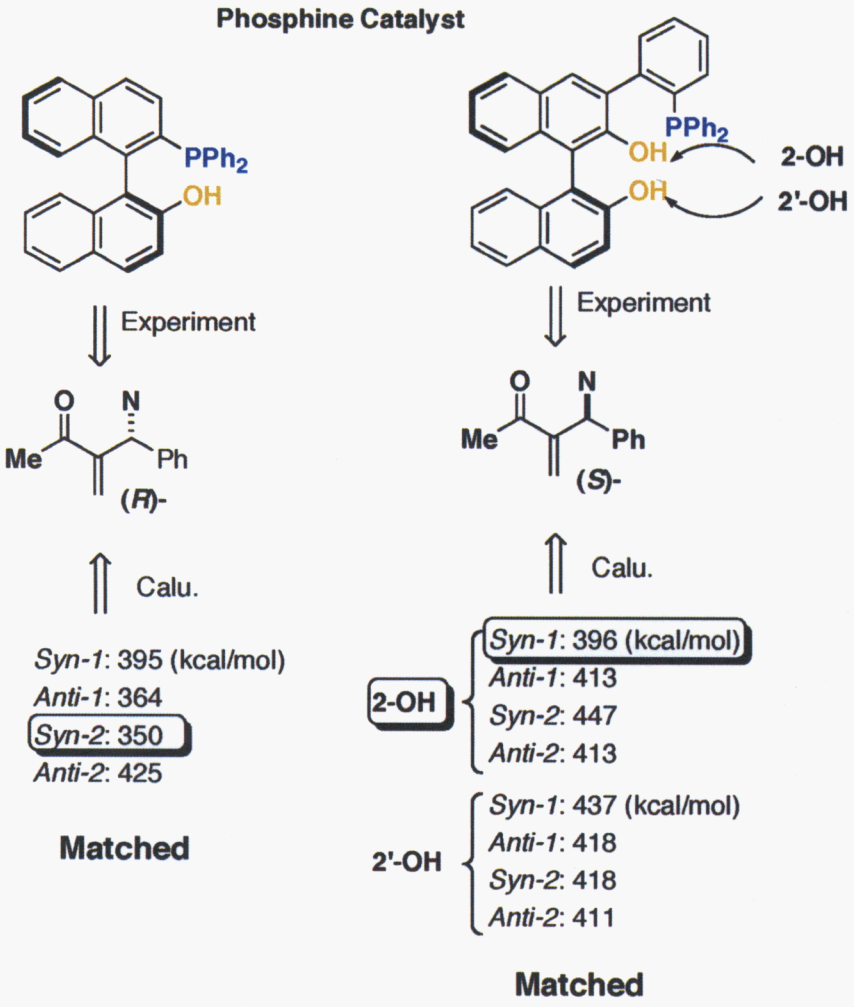


Figure 4-3-1 Shi's catalyst

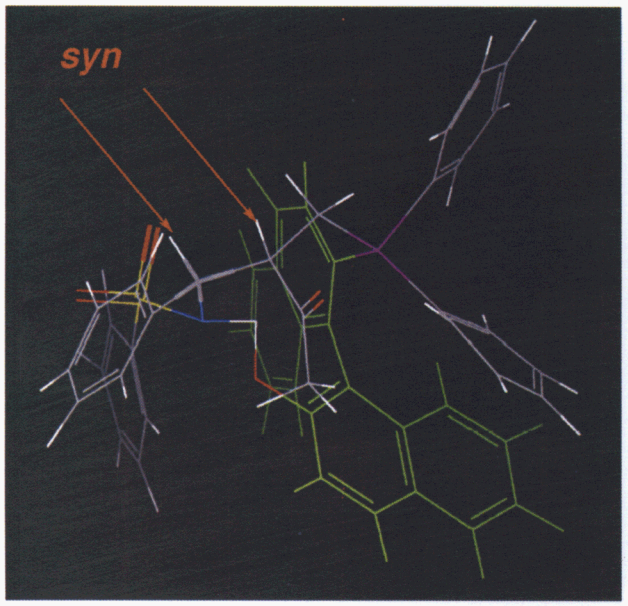
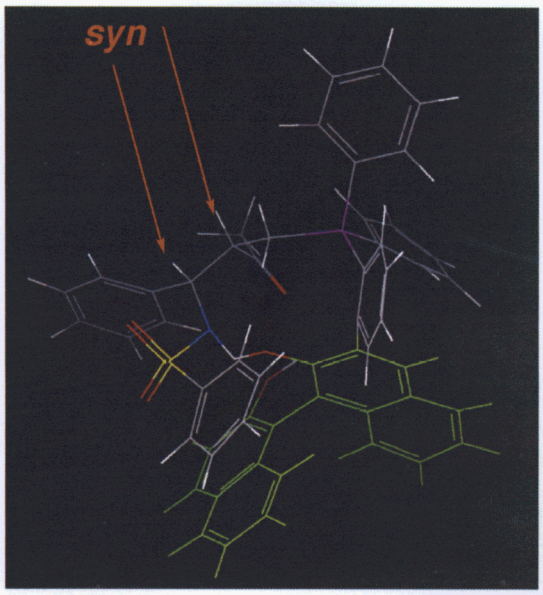
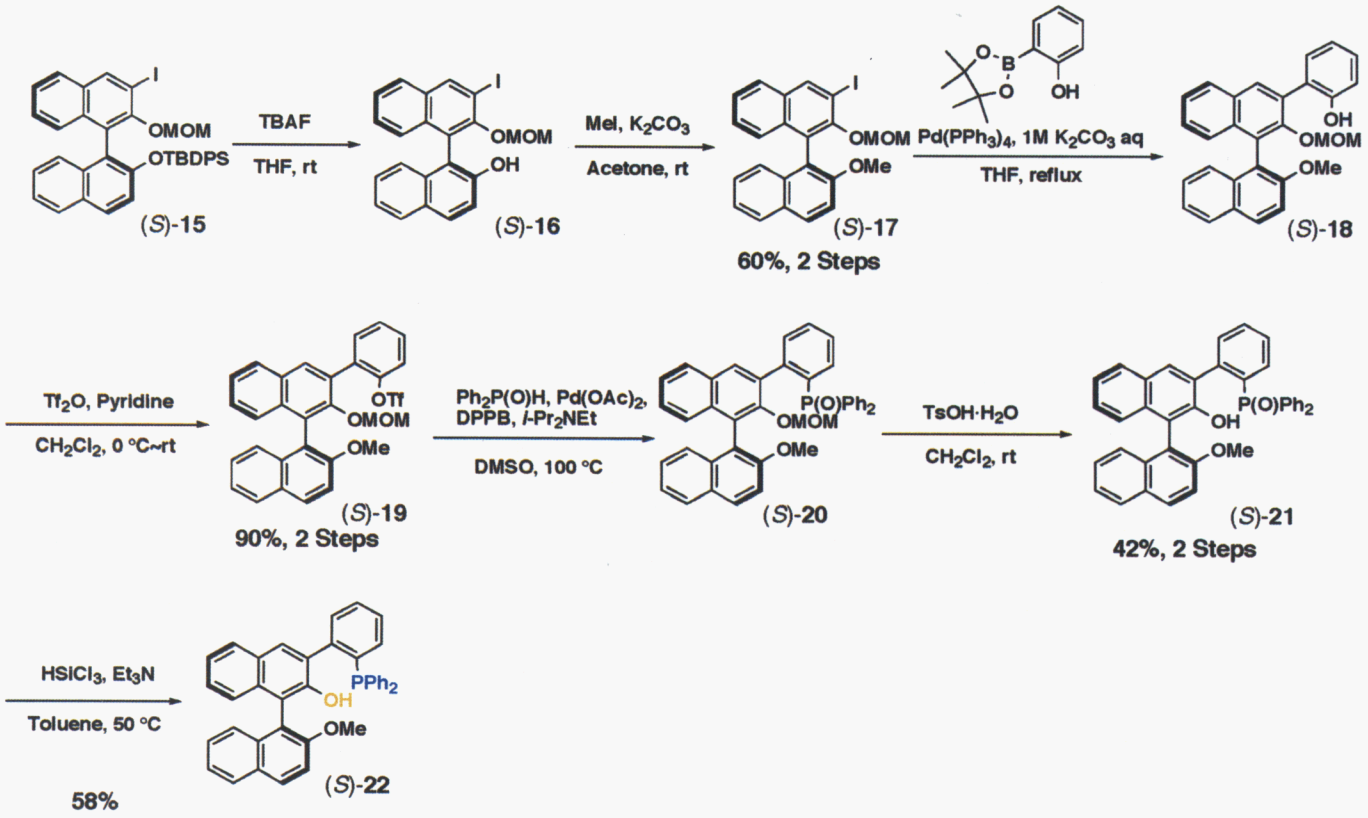


Figure 4-3-2 Our catalyst



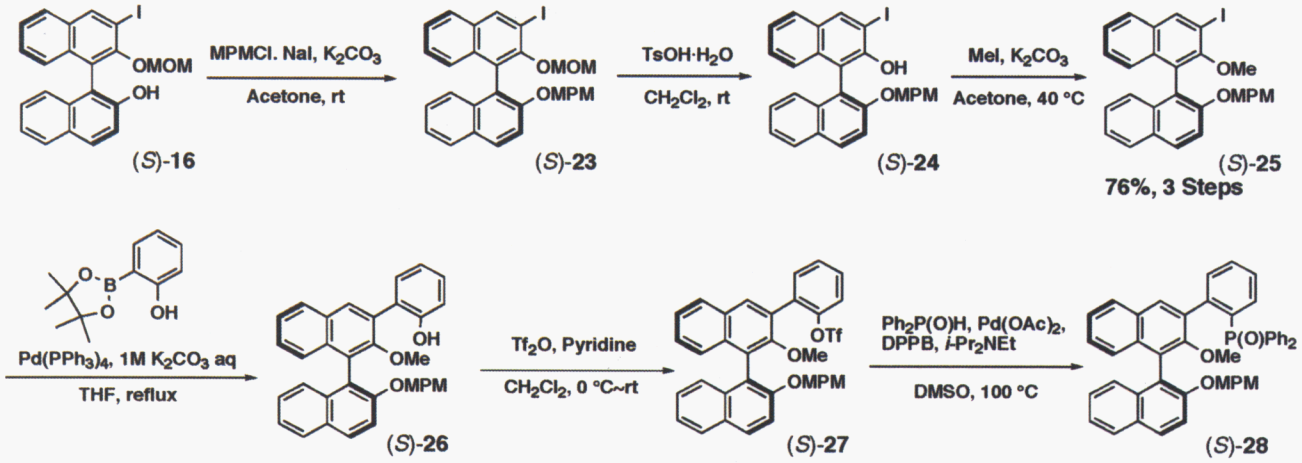
Blue: N, Red: O, Yellow: S, Purple: P, Green: Binaphthyl

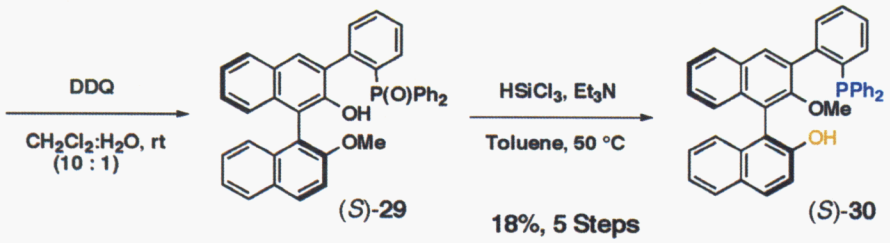
実際にホスフィン-BINOL のヒドロキシ基の一つを保護した触媒を合成することで、二つの水酸基の効果について検討した。(*S*)-**15** [40]を出発原料に、まず、TBDPS 基を TBAF により脱保護後、水酸基を Me 化することで(*S*)-**17** へ導いた。続いて鈴木-宮浦カップリングによりホスフィンオキサイドとのカップリングを経て、先の(*S*)-**14** と同様の合成法に従い、目的とする (*S*)-**22** を合成した（Scheme 4-5)。



Scheme 4-5. Synthesis of 2'-mono-methyl-phosphine-BINOL ((*S*)-22)

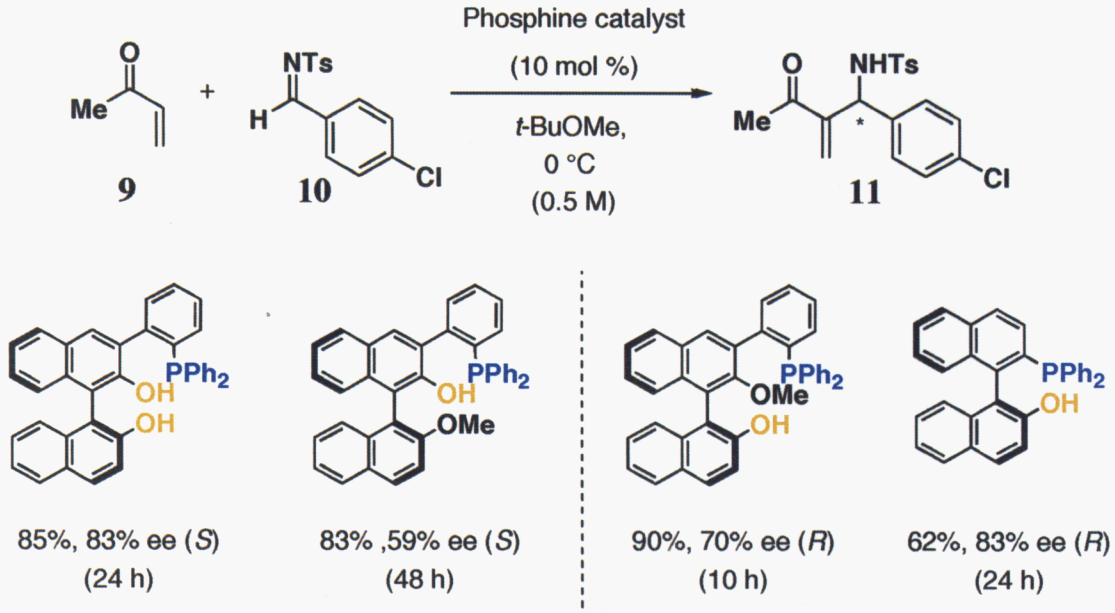
また、2-OMe 体の合成は、(*S*)-**16** の 2'位の水酸基を MPM 基で保護して、2 位の MOM 基を Me 基に変換後、Scheme 4-5 に示した(*S*)-**22** とほぼ同様の手法で (*S*)-**30** を合成した（Scheme 4-6)。





Scheme 4-6. Synthesis of 2-mono-methyl–phosphine-BINOL ((*S*)-30)

Scheme 4-7 に示すように、合成したそれぞれのモノメチル体を有機分子触媒として用いたところ、興味深い結果が得られた。(*S*)-**22** を用いた場合、反応の進行は遅く、また生成物の絶対配置は *S* であった。一方、(*S*)-**30** を用いた場合には、反応性の向上が見られ、生成物の絶対配置は Shi らが報告している触媒と同じ *R* となった。筆者の有機分子触媒では、二つの水酸基のうち不斉発現に関しては、2-OH 基の関与が強く関与していることが示唆された。しかし、実際は、ホスフィン部位と二つのフェノールの相乗的活性化作用により反応が進行していると考えている。



Scheme 4-7. Role of phenolic hydroxy group in aza-MBH reaction

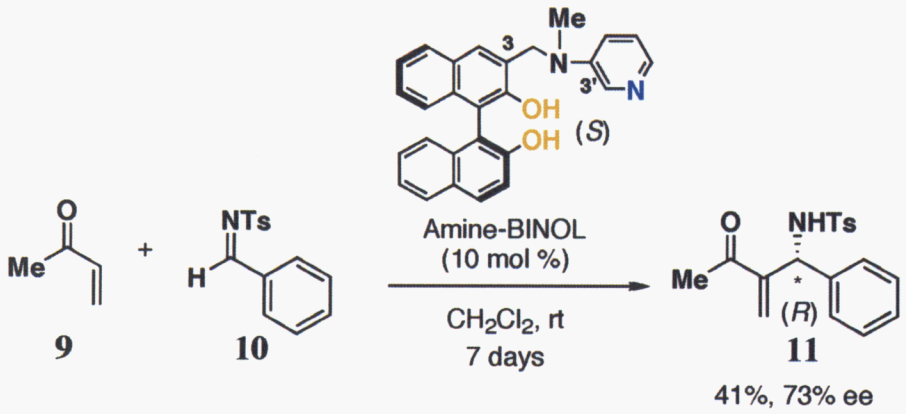
4-6 まとめ

より活性かつ高選択的な触媒の開発を目指して、同一分子内にルイス塩基性を示すホスフィン官能基とブレンステッド酸性を示すフェノール水酸基を有する有機分子触媒の開発を行い、MBH 反応を促進する新規多機能有機分子触媒の開発に成功した。また、合成したホスフィン-BINOL 有機分子触媒は、aza-MBH 反応において、高い活性を示し、特に、*t*-BuOMe 溶媒中、-20℃では、高収率かつ高選択的に生成物を与えることが明らかとなった。

今後の展望

今回、合成した新規なホスフィン-BINOL 有機分子触媒は、不斉 MBH あるいは aza-MBH 反応に極めて高い活性を示した。本触媒を活用すれば、有毒な有機金属試薬を用いずに、様々な天然物、医薬品、農薬などの重要中間体を合成できると考えられる。また、これまで報告例のない分子内不斉 MBH 反応への展開や、触媒を固定化することで再利用可能な新規環境調和型不斉触媒の創製についても研究していかなければなるまい。

ごく最近、ルイス塩基部位としてアミンを有する新規アミン-BINOL 有機分子触媒の合成に成功した。触媒構造および反応条件の最適化については検討を残しているものの、ホスフィン-BINOL 触媒を用いた場合とでは、生成物の立体が逆転するといった興味深い知見も得られている。多機能有機分子触媒化学は、これからまさに始まる新しい不斉触媒の分野であり、今後一つの主流となっていくことに期待したい。



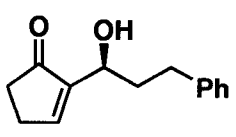
Experimental section

THF, diethyl ether and CH_2Cl_2 were distilled prior to use over sodium and benzophenone, and CaH_2, respectively. Anhydrous MeCN MeOH, *t*-BuOMe, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, CPME and toluene were purchased from Kanto Chemicals, Kishida Chemicals, or Aldrich. The following reagents are commercially available: $MeAl_3$ (1.0 M in Hexane), *n*-BuLi (1.6 M or 2.5 M in Hexane) were purchased from Kanto. The 2-cyclopentn-1-one, BH_3·THF (1.0 M in THF) $LiBEt_3H$ (1.0 M in THF), $LiB(s\text{-}Bu)_3H$ (1.0 M in THF), boronic acid pinacol ester, diphenylphosphine oxide, MPMCl, $Pd(OAc)_2$, $i\text{-}Pr_2NEt$ from Aldrich, $La(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ from High Purity Chem. Lab. Co. Ltd, *p*-tolenesulfonamide, trifluoromethansulfonic anhydride from nacalai tesque. The 2-cyclohexen-1-one, TMSBr from ACROS The 3-hydrocinnamaldehyde, tributylphosphine, diphenylphosphine, *p*-toluenesulfonic acid, monohydrate, DDQ from TCI, iodomethane, LAH, NaH from Kishida Chemical, Celite (No. 500) from Wako. Column chromatography was performed on Kanto Silica Gel 60 (40-100 mm). ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR spectra were recorded on JEOL JNM-EX270 (^{1}H-NMR 270 MHz, ^{13}C-NMR 67.7 MHz). Chemical shifts are reported in ppm (δ), coupling cinstants, *J* are reported in Hz. IR spectra were obtained with SHIMAZU FTIR-8300 instrument. Optical rotations were measured with JASCO DIP-370 Polatimeter. Enantiomeric excess were determined by HPLC analysis equipped with a chiral sationary phased column.

Catalytic enantioselective MBH reaction promoted by heterobimetallic catalyst with Bu_3P

General procedure

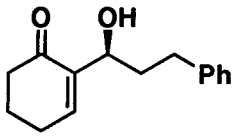
To a solution of heterobimetallic catalyst (ALB, LLB, BSB, BLB) (16 mol %) in THF (0.5 mL) were added 2-cyclopenten-1-one or 2-cyclohexen-1-one (**1** or **4**, 0.5 mmol), 3-hydrocinnamaldehyde (**2**, 98.8 mL, 0.75 mmol) and tributylphosphine (12.5 ml, 0.05 mmol) at room temperature. The mixture was stirred until the reaction had reached completion by monitoring with TLC analysis. The mixture was diluted with 0.5 ml of *n*-hexane, and purified by flash column chromatography (*n*-hexane/ether = 1/1) to give the adduct **3** or **5** as a colourless oil. The adduct was identical in all respects with ^{1}H- and ^{13}C-NMR spectra reported by Fu and co-workers (*Org. Lett.* **2001**, *3*, 295-4298).



3; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.43 (1H, dt, *J* = 1.1 and 2.4 Hz), 7.15-7.32 (5H, m), 4.49 (1H, dd, *J* = 5.9 and 7.0 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 5.1, 7.0 and 7.8 Hz), 2.67 (1H, ddd, *J*= 7.0, 7.8 and 8.1 Hz), 2.58-2.64 (2H, m), 2.42-2.46 (2H, m), 2.02 (1H, dd, *J* = 6.5 and 8.1 Hz), 2.01 (1H, dd, *J* = 6.8 and 8.4 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 209.6, 158.0, 147.5, 141.4, 128.2, 128.1, 125.6, 66.8, 37.1, 35.2, 31.5; The enantiometic excess of adduct was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. (DAICEL CHIRALPAK AS column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/9, flow rate 0.5 ml/min, 22.3 min (minor isomer, *R*) and 34.6 min (major isomer, *S*).

Purified by flash column chromatography (*n*-hexane/ether = 1/1) to give the adduct **5**.

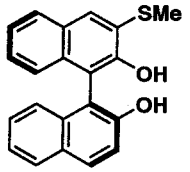
5; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.29-7.12 (5H, m), 6.83 (1H, dd, J = 8.4 and 4.6 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 9.1 and 5.1 Hz), 2.79 (1H, ddd, J = 9.7, 6.8 and 6.2 Hz), 2.64 (1H, ddd, J = 9.2, 7.0 and 6.8 Hz), 2.42-2.33 (6H, m), 2.08-1.83 (6H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 200.4, 145.9, 141.7, 140.5, 128.3, 128.2, 125.6, 38.7, 32.6, 32.2, 25.7; The enantiometic excess of adduct was determined by chiral stationary phase HPLC analysis. (DAICEL CHIRALPAK OD column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/9, flow rate 0.3 ml/min, 34.9 min (minor isomer, *R*) and 42.9 min (major isomer, *S*).



Synthesis of 3-substituted-BINOLs

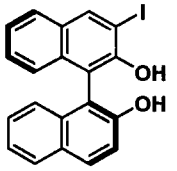
(*S*)-3-Methylthio-1,1'-binapththyl-2,2'-diol

dark red solid; mp 88-89 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.86 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34-7.18 (5H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H,br s), 4.92 (1H, brs), 2.53 (3H, s); HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{16}NaO_2S$, 355.0769 [(M+Na)$^+$]; found, 355.0733.



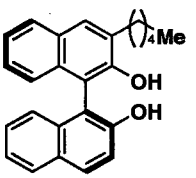
(*S*)-3-Iodo-1,1'-binapththyl-2,2'-diol

dark red solid; mp 52-53 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.53 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 7.12 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.53 (1H, brs), 4.97 (1H, brs); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.3, 150.6, 140.4, 133.3, 133.0, 131.4, 130.7, 129.3, 128.3, 127.8, 127.4, 127.2, 127.2, 124.7, 124.4, 124.0, 117.7, 111.7, 111.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{13}INaO_2$, 434.9858 [(M+Na)$^+$]; found, 435.9847; $[\alpha]_D^{20}$ –95.3° (*c* 0.4, $CHCl_3$).



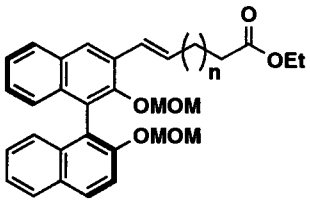
(*S*)-3-Pentyl-1,1'-binapththyl-2,2'-diol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.41-7.24 (5H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.09 (1H, br, s), 5.08 (1H, brs), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.88-1.73 (2H, m), 1.46-1.39 (4H, m), 0.93 (3H, t, J = 6.7 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.6, 151.7, 133.3, 131.9, 131.6, 129.8, 129.4, 128.3, 127.6, 127.3, 126.3, 124.1, 123.9, 123.8, 123.8, 117.6, 111.2, 110.3, 31.7, 30.9, 29.4, 22.7, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{24}NaO_2$, 379.1674 [(M+Na)$^+$]; found, 379.1663; $[\alpha]_D^{20}$ –37.8° (*c* 0.2, $CHCl_3$).



Synthesis of phosphine-BINOLs ((*S*)-8)containing alkyl chain as a spacer

Synthesis of (*S*)-**2** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of phosphonium salt (3 eq) (prepared from triphenylphosphine and *n*-bromo alkyl ethyl ester) in DMF (5 ml) was added NaOEt (3 eq) and was stirred for 0.5 h at 0 °C. The mixture was added to solution of (*S*)-**1** [32] (0.5 mmol) in DMF (2 ml) at same temperature, and warmed to room temperature. The reaction mixture was purified directly by flash column chromatography (*n*-hexane/ether = 1/1) to give the title compound (*S*)-**2**.

n = 1; ^{1}H NMR ($CDCl_3$);δ 7.95 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.92-7.84 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.41-7.16 (6H, m), 6.80 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 5.83 (1H, dt, *J* = 7.0 and 11.6 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.15 (1H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.16 (1H, s), 2.78 (1H, dt, *J* = 7.5 and 7.3 Hz), 2.62 (1H, s), 2.46 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.24 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{32}NaO_6$, 523.2097 [(M+Na)$^+$]; found, 523.2089.

n = 2; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.94 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.85 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.83 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.38-7.15 (6H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 5.85 (1H, dt, *J* = 7.0 and 12.1 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4,12 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.16 (1H, s), 2.61 (1H, s) 2.48 (2H, dt, *J* = 7.0 and 7.3 Hz), 2.33 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.77-1.55 (4H, m), 1.24 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{34}NaO_6$, 537.2251 [(M+Na)$^+$]; found, 537.2191.

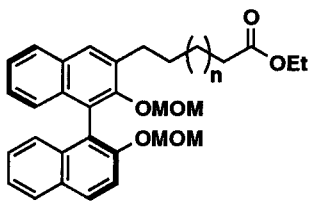
n = 3; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.15-7.59 (6H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 6.7 and 11.9 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4,12 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.16 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.48 (2H, dt, *J* = 6.7 and 7.0 Hz), 2.30 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.77-1.52 (6H, m), 1.24 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{33}H_{36}NaO_6$, 551.2410 [(M+Na)$^+$]; found, 551.2423.

n = 4; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.92 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.6 and 1.2 Hz), 7.35-7.12 (6H, m), 6.75 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 5.80 (1H, dt, *J* = 7.0 and 11.6 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.63 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.10 (1H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.14 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.42 (2H, dt, *J* = 7.5 and 7.3 Hz), 2.25 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.40-1.24 (8H, m), 1.23 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{38}NaO_6$, 565.2566 [(M+Na)$^+$]; found, 551.2604.

n = 8; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.92 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.84 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.38-7.13 (6H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 7.3 and 11.6 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 6.7

Hz), 4.99 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 6.7 Hz), 3.14 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.41 (2H, dd, J = 7.3 and 7.3 Hz), 2.26 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.55-1.18 (18H, m), 1.20 (3H, t, J = 6.7 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{46}NaO_6$, 621.3192 [(M+Na)$^+$]; found, 621.3242.

Synthesis of (*S*)-**3** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of (*S*)-**2** (0.5 mmol) in EtOH (2.5 ml), EtOAc (2.5 ml), MeOH (0.1 ml) was added Pd-C (cat.) followed by H_2 at room temperature. The mixture was warmed to 40 °C for 2h. The filterate though by Celite, washed EtOAc, evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**3**.

n = 1; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.15 (6H, m), 5.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.03 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.50 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.12 (1H, q, J = 7.0 Hz), 3.17 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.91 (3H, m), 2.40 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.84-1.82 (4H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz).

n = 2; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.39-7.15 (6H, m), 5.11 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.03 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.12 (1H, q, J = 7.0 Hz), 3.18 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.89-1.43 (6H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz).

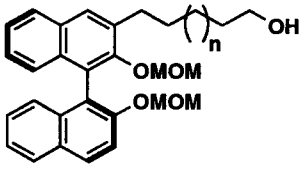
n = 3; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.34-7.12 (6H, m), 5.10 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.03 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.51(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.12 (1H, q, J = 7.0 Hz), 3.18 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.31 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.89-1.43 (6H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).

n = 4; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30-7.04 (6H, m), 5.03 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.96 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.44 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.05 (1H, q, J = 7.3 Hz), 3.11 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.23 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.73-1.21 (12H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{40}NaO_6$, 567.2723 [(M+Na)$^+$]; found, 567.2732.

n = 8; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30-7.04 (6H, m), 5.03 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.96 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.05 (1H, q, J = 7.3 Hz), 3.11 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.21 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.73 (2H, dd, J = 7.3 and 7.0 Hz), 1.54-1.02 (18H, m), 1.18 (3H, t, J =

7.3 Hz)

Synthesis of (*S*)-**4** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of (*S*)-**3** (0.5 mmol) in THF (5 ml) was added lithium aluminum hydride (1.5 eq) for 30 min at 0°C. The reaction mixture was quenched saturated NH_4Cl aq. and extracted EtOAc. The combined extracts were washed brine, dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, Acetone/*n*-hexane = 1/3) to give the title compound (*S*)-**4**.

n = 1; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.96 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.38-7.15 (6H, m), 5.11 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.68 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.18 (3H, s), 2.93 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.92 (3H, s), 1.88-1.53 (6H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{32}NaO_5$, 483.2147 [(M+Na)$^+$]; found, 483.2114.

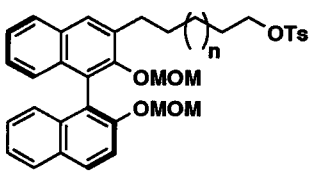
n = 2; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 9.7Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.38-7.12 (6H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.66 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.18 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.91 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 1.83-1.44 (8H, m).

n = 3; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.12-7.38 (6H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.65 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.18 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.91 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.83-1.34 (10H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{36}NaO_5$, 511.2460 [(M+Na)$^+$]; found, 511.2396.

n = 4; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.93 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.36-7.13 (6H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.62 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.16 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J* = 8.1 Hz), 2.89 (3H, s), 1.79 (2H, dt, *J* = 7.5 and 7.5 Hz), 1.55-1.30 (10H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{38}NaO_5$, 525.2617 [(M+Na)$^+$]; found, 525.2652.

n = 8; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.88 (1H, d, *J* =9.2 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.71 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.31-7.04 (6H, m), 5.03 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.10 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.84 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.73 (2H, dd, *J* = 7.3 and 6.6 Hz), 1.54-1.02 (18H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{46}NaO_5$, 581.3243 [(M+Na)$^+$]; found, 581.3202.

Synthesis of (*S*)-**5** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of (*S*)-**4** (0.5 mmol) and pyridine (4 eq) in CH_2Cl_2 (5 ml) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (2 eq) at 0°C, then the mixture was warmed to room temperature and was then overnight. The mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**5** (65-90%, 4 steps from (*S*)-**1**).

n = 1;^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.07 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.91 (1H, s), 7.86 (2H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.51-7.23 (8H, m), 5.21 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.00 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.52 (3H, s), 1.93-154 (6H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 152.7, 144.5, 135.4, 133.9, 133.2, 132.6, 130.9, 129.7, 129.6, 129.6, 128.3, 127.8, 127.2, 126.5, 125.6, 125.4, 125.3, 125.0, 124.7, 124.0, 121.0, 116.5, 98.9. 94.9, 70.5, 56.6, 55.9, 30.9, 29.8, 28.9, 25.5, 21.7, 21.1, 14.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{38}NaO_7S$, 637.2236 [(M+Na)$^+$]; found, 637.2156; $[\alpha]_D^{20}$ –35.2° (*c* 0.7, $CHCl_3$).

n = 2; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 9.7Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.39-7.12 (8H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.04 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.17 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 1.77-1.38 (8H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 152.7, 144.4, 135.7, 133.8, 133.1, 132.5, 130.9, 129.7, 129.6, 128.2, 127.7, 127.2, 126.5, 125.5, 125.4, 125.2, 124.7, 124.0, 121.0, 116.5, 98.9, 94.8, 70.6, 56.6, 55.9, 30.9, 30.2, 29.0, 28.9, 25.4, 21.6, 14.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{37}H_{40}NaO_7S$, 651.2392 [(M+Na)$^+$]; found, 651.2353; $[\alpha]_D^{20}$ –39.0° (*c* 0.7, $CHCl_3$).

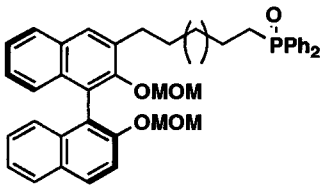
n = 3; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 9.7Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.76 (1H, s), 7.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.38-7.12 (8H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.02 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.03 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.17 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 1.79-1.35 (10H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 152.6, 144.4, 135.8, 133.8, 133.1, 132.5, 130.9, 129.6, 128.2, 127.7, 127.1, 126.4, 125.5, 125.4, 125.1, 124.8, 124.6, 123.9, 121.0, 116.4, 98.8, 94.8, 70.6, 56.5, 55.8, 31.0, 30.9, 30.3, 29.4, 28.9, 28.8, 25.4, 21.6, 21.0, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{42}NaO_7S$, 665.2549 [(M+Na)$^+$]; found, 665.2468; $[\alpha]_D^{20}$ –26.5° (*c* 0.7, $CHCl_3$).

n = 4; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.93 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.36-7.23 (8H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.00 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.20 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.85 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.41 (3H, s), 1.76 (2H, dt, *J* = 7.5 and 6.7 Hz), 1.65-1.15 (10H, m); ^{13}C-

NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 152.7, 144.4, 135.9, 133.2, 132.5, 130.9, 129.7, 129.6, 128.3, 127.7, 127.2, 126.5, 125.5, 125.5, 125.2, 124.9, 124.6, 124.0, 121.1, 116.5, 98.9, 94.9, 70.6, 56.6, 55.9, 31.1, 30.9, 30.5, 29.6, 29.4, 29.0, 28.9, 25.4, 21.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{44}NaO_7S$, 679.2705 [(M+Na)$^+$]; found, 679.2705; $[\alpha]_D^{20}$ –34.3° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

n = 8; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.93 (1H, d, *J* =8.9 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.77 2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.35-7.09 (6H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.00 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.15 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 1.75 (2H, dd, *J* = 7.0 and 6.5 Hz), 1.61 (2H, dd, *J* = 7.5 and 7.0 Hz), 1.42-1.21 (16H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.9, 152.7, 144.4, 136.1, 133.9, 133.2, 132.5, 130.9, 129.6, 129.6, 128.3, 127.7, 127.2, 126.5, 125.5, 125.5, 125.1, 124.8, 124.6, 124.0, 121.2, 116.5, 98.9, 94.9, 70.7, 56.5, 55.9, 31.1, 30.9, 30.5, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.0, 28.9, 25.4, 31.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{43}H_{52}NaO_7S$, 735.3331 [(M+Na)$^+$]; found, 735.3295; $[\alpha]_D^{20}$ –42.8° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

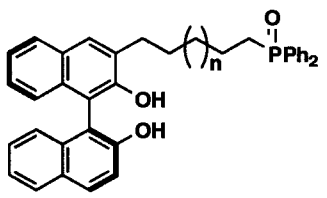
Synthesis of (*S*)-**6** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of PPh_2H (2 eq) in THF (3 ml) was added *n*-BuLi (2 eq, 1.6 M in hexane) at –78 °C for 0.5 h. The solution of (*S*)-**5** (0.5 mmol) in THF (2 ml) solution was added at same temperature, then was stirred for 0.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo to give the title crude compound (*S*)-**6**.

n = 1; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.01 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 6.7Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.58-7.11 (13H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.14 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.84 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.38-2,23 (2H, m), 1.77-1.51 (6H, m); HRMS (ESI) calcd for $C_{41}H_{41}NaO_5P$, 667.2589 [(M+Na)$^+$]; found, 667.2563.

Synthesis of (*S*)-**7** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of crude (*S*)-**6** in CH_2Cl_2 was added *p*-toluenesulfonic acid, monohydrate (1.5 eq.) at room temperature for 0.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 4/1) to give the title compound (*S*)-**7** (60-80%, 2 steps from (*S*)-**5**).

n = 1; white solid; mp 194-195 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 9.2 Hz),

7.81 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.72-7.40 (12H, m), 7.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.21 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (2H, t, J = 8.4 Hz), 1.77-1.44 (6H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$+MeOH-d_4):δ 153.7, 151.6, 134.6, 132.9, 132.8, 132.5, 132.4, 131.5, 131.4, 131.0, 130.9, 130.8, 129.5, 129.2, 129.1, 128.4, 127.8, 127.1, 125.9, 124.8, 124.7, 123.6, 123.5, 118.5, 114.0, 113.2, 31.0, 30.8, 30.1, 29.5, 29.1, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{37}H_{33}NaO_3P$, 579.2065 [(M+Na)$^+$]; found, 579.2087; $[\alpha]_D^{20}$ –40.7° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

n = 2; white solid; mp 84-85 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.75-7.63 (3H, m), 7.46-7.18 (11H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.91 (1H, dt, J = 7.5 and 6.8 Hz), 2.78 (1H, dt, J = 8.4 and 7.5 Hz), 2.23-2.17 (2H, m), 1.79-1.40 (8H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.0, 151.4, 133.7, 133.6, 132.1, 131.5, 131.1, 131.0, 130.8, 130.7, 130.6, 130.6, 129.6, 129.6, 129.5, 129.3, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 127.1, 126.1, 124.4, 124.2, 123.6, 123.6, 118.1, 111.5, 30.6, 30.3, 29.2, 29.1, 28.4, 21.3, 21.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{35}NaO_3P$, 593.2222 [(M+Na)$^+$]; found, 593.2299 $[\alpha]_D^{20}$ +16.7° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

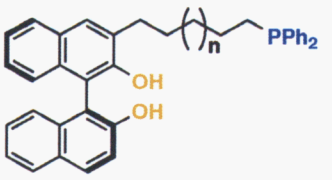
n = 3; white solid; mp 78-79 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, s), 7.75-7.64 (3H, m), 7.55-7.11 (12H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.00 (1H, dt, J = 7.3 and 6.7 Hz), 2.78 (1H, dt, J = 8.4 and 6.7 Hz), 2.23-2.17 (2H, m), 1.79-1.40 (10H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.4, 151.4, 134.0, 132.3, 131.7, 131.6, 131.5, 131.3, 130.7, 130.7, 130.6, 130.5, 129.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.1, 127.4, 126.9, 125.7, 124.6, 124.6, 124.4, 123.3, 123.3, 118.3, 112.7, 111.7, 30.8, 30.6, 30.2, 28.8, 28.1, 20.8 ; HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{37}NaO_3P$, 607.2378 [(M+Na)$^+$]; found, 607.2368; $[\alpha]_D^{20}$ +63.0° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

n = 4; white solid; mp 62-63 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.70-7.63 (4H, m), 7.49-7.15 (11H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.25 (1H, brs), 2.90 (1H, dt, J = 7.8 and 7.1 Hz), 2.81 (1H, dt, J = 7.1 and 6.5 Hz), 2.25-2.14 (2H, m), 1.78-1.24 (12H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.1, 151.4, 133.1, 131.4, 131.3, 130.8, 130.7, 130.7, 130.6, 130.5, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 127.0, 125.9, 124.3, 124.2, 123.4, 118.0, 111.8, 111.6, 30.8, 30.7, 30.5, 29.5, 29.0, 28.8, 21.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{40}H_{39}NaO_3P$, 621.2535 [(M+Na)$^+$]; found, 621.2522; $[\alpha]_D^{20}$ +6.2° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

n = 8; white solid; mp 55-56 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.70-7.61 (4H, m), 7.46-7.18 (11H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.63 (1H, brs), 5.15 (1H, brs), 2.79 (1H, dt, J = 8.1 and 5.1 Hz), 2.15 (1H, dt, J = 7.5 and 5.4 Hz), 1.69 (1H, dt, J = 7.3 and 6.7 Hz), 1.50 (1H, dt, J = 8.4 and 8.1 Hz), 1.29-1.14 (16H, m); ^{13}C-NMR

($CDCl_3$):δ 153.0, 151.5, 133.7, 133.5, 132.0, 131.5, 131.0, 130.7, 130.6, 129.5, 129.3, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.6, 127.2, 126.1, 124.3, 123.7, 123.6, 117.8, 111.4, 111.1, 30.9, 30.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.1, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{44}H_{47}NaO_3P$, 677.3161 [$(M+Na)^+$]; found, 667.3198; $[\alpha]_D^{20}$ −14.3° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**8** (n = 1 ~ 4, 8)



To a solution of (*S*)-**7** (0.1 mmol) with Et_3N (20 eq.) in toluene (2 ml) was added Cl_3SiH (10 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After being cooled to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and quenched with small amount of saturated $NaHCO_3$ aq.. The resulting suspension was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc= 9/1) to give title compound (*S*)-**8** (49-81%)

8a (n = 1); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.98 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.50-7.21 (14H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.07 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.83-1.44 (6H, m).

8b (n = 2); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.99 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.48-7.21 (14H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 2.80 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.05 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.85-1.44 (8H, m).

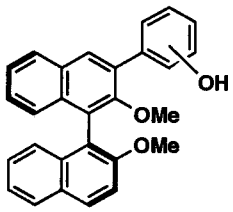
8c (n = 3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.96 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.52-7.21 (14H, m), 7.17 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.83 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.07 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.79-1.42 (10H, m).

8d (n = 4); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.51-7.19 (14H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.04 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.78-1.38 (12H, m).

8e (n = 8); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.98 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.50-7.21 (14H, m), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.80 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.05 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.80-1.34 (16H, m).

Synthesis of phosphine-BINOLs ((*S*)-14) containing phenyl ring as a spacer

Synthesis (*S*)-**10** (*o*, *m*, *p*-substituted)



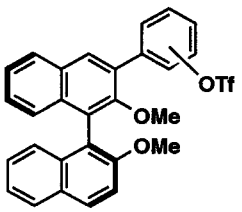
To a solution of (*S*)-**9**[32] (0.3 mmol) with boronic acid ester (1.2 eq) in THF (6 ml) and 1M K_2CO_3 aq. (3 ml) followed by $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %). The mixture was refluxed for 12 h, and was cooed to room temperature, and added CH_2Cl_2. The phases were separated, and extraction was completed with additional portions of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**10**.

o-; orange solid; mp 58-59 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.02 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.00 (1H, s), 7.93 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.46 (1H, dt, *J* = 8.6 and 1.3 Hz), 7.41-7.17 (8H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.24 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.6, 153.8, 152.2, 133.8, 133.2, 131.8, 131.5, 131.3, 131.1, 129.8, 129.4, 128.8, 128.1, 127.9, 126.8, 126.6, 126.3, 125.8, 125.5, 125.3, 124.8, 123.5, 121.1, 118.2, 113.2, 61.4, 56.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{22}NaO_3$, 429.1467 [(M+Na)$^+$]; found, 429.1466; $[\alpha]_D^{20}$ –63.9° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

m-; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.01 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.48-7.16 (10H, m), 6.88-6.84 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.14 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 155.5, 154.6, 153.6, 140.1, 134.5, 133.9, 133.3, 130.7, 130.1, 129.5, 129.3, 128.9, 127.9, 127.8, 126.4, 126.1, 125.6, 125.4, 125.0, 124.9, 123.4, 121.4, 121.4, 116.2, 114.2, 113.4, 60.4, 56.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{22}NaO_3$, 429.1467 [(M+Na)$^+$]; found, 429.1485; $[\alpha]_D^{20}$ –165° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

p-; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.00 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.92 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.39-7.18 (4H, m), 7.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 3.81 (3H, s), 2.91 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.1, 154.6, 153.9, 134.5, 134.0, 133.1, 130.8, 130.5, 129.7, 129.5, 129.0, 217.8, 126.4, 125.8, 125.5, 125.4, 125.2, 124.8, 123.4, 115.1, 113.6, 60.2, 56.6; ; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{22}NaO_3$, 429.1467 [(M+Na)$^+$]; found, 429.1485; $[\alpha]_D^{20}$ –115° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis (*S*)-**11** (*o*, *m*, *p*-substituted)



To a solution of (*S*)-**10** (0.3 mmol) with pyridine (3 eq) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added at trifluoromethanesulfonic anhydride (2 eq) at 0°C, then the mixture was warmed to room temperature and was then overnight. The mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**11**.

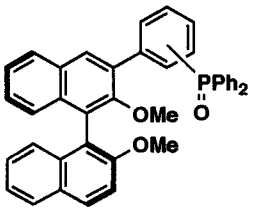
o-; orange solid; mp 42-43 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.99 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.93 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 8.6Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.69-7.65 (1H, m), 7.48-7.16 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.06 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.7, 153.6, 147.6, 134.2, 133.9, 132.7, 132.5, 131.0, 130.2, 129.7, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 127.7, 126.6, 125.4, 125.2, 125.1, 124.9, 123.6, 121,2. 118.8, 113.2, 60.4, 56.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{21}F_3NaO_5S$, 561.0960 [(M+Na)$^+$]; found, 561.0955; $[\alpha]_D^{20}$ –78.4° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

m-; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.99 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.95 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.81-7.09 (11H, m), 3.82 (3H, s), 3.11 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.7, 153.4, 149.4, 141.4, 134.5, 133.9, 132.7, 130.6, 130.2, 129.8, 129.7, 129.0, 128.1, 128.0, 126.9, 126.6, 126.0, 125.5, 125.2, 125.0, 123.6, 123.4, 122.3, 121.1, 119.8, 118.9, 113.5, 60.5, 56.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{21}F_3NaO_5S$, 561.0960 [(M+Na)$^+$]; found, 561.0966; $[\alpha]_D^{20}$ –101° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

p-; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.02 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.95 (1H, s), 7.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.6Hz), 7.85 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.53-7.08 (6H, m), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.10 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.8, 154.7, 153.5, 139.2, 133.9, 133.7, 131.1, 130.6, 130.2, 129.7, 129.5, 129.3, 129.0, 128.0, 127.9, 127.8, 126.7, 126.6, 126.5, 126.2, 125.8, 125.5, 125.2, 125.1, 124.9, 123.6, 123.4, 121.0, 120.5, 115.2, 114.2, 113.5, 56.9, 56.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{21}F_3NaO_5S$, 561.0960 [(M+Na)$^+$]; found, 561.0955; $[\alpha]_D^{20}$ –86.5° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis (*S*)-**12** (*o*, *m*, *p*-substituted)

To a solution of (*S*)-**11** (0.3 mmol), $Ph_2(O)PH$ (2 eq) and DPPB (10 mol %) in DMSO (6 ml) followed by $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), *i*-Pr_2NEt (4 eq). The mixture was warmed up 100 °C and was stirred for 12 h, cooed to room temperature, and added EtOAc, washed twice with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 4/1) to give the title compound (*S*)-**12**.



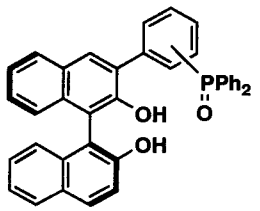
o-; white solid; mp 77-78 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.96 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.75 (1H, s), 7.85-7.04 (22H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.78 (3H, s), 2.99 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.6, 153.6, 144.6, 134.1, 133.9, 133.8, 133.5, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 132.0, 131.9, 131.6, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 131.2, 131.0, 130.9, 130.9, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.8, 128.3, 128,1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 127.4, 126.4, 126.2, 126.2, 125.9,124.9, 124.2, 123.4, 113.6, 60.1, 56.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{40}H_{31}NaO_5P$, 613.1909 [(M+Na)$^+$]; found, 613.1858; $[\alpha]_D^{20}$ –64.3° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

m-; light red solid; mp 64-65 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.79 (2H, dt, *J* = 8.9 and 2.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.53-7.7.34 (5H, m), 7.32-6.90 (15H, m), 3.59 (3H, s), 2.84 (3H,

s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.6, 153.5, 139.2, 133.8, 133.6, 133.5, 133.0, 133.0, 135.7, 132.5, 132.0, 131.9, 131.8, 131.8, 131.7, 130.7, 130.5, 130.2, 129.6, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.4, 126.4, 126.3, 125.5, 125.9, 125.0, 124.9, 123.4, 119.0, 113.5, 60.3, 56.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{40}H_{31}NaO_5P$, 613.1909 [(M+Na)$^+$]; found, 613.1858; $[\alpha]_D^{20}$ –69.5° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

p-; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.94 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.90 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.70-7.48 (8H, m), 7.46-7.06 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.03 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.6, 153.6, 142.6, 136.4, 133.8, 133.6, 133.6, 133.0, 133.0, 132.2, 131.9, 131.8, 131.6, 131.5, 134.4, 131.4, 131.3, 130.5, 130.3, 130.1, 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 126.6, 126.4, 125.4, 125.0, 124.9, 123.6, 123.4, 118,9. 113.4, 60.5, 56.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{40}H_{31}NaO_5P$, 613.1909 [(M+Na)$^+$]; found, 613.1858; $[\alpha]_D^{20}$ –118° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis (*S*)-**13** (*o*, *m*, *p*-substituted)



To a solution of (*S*)-**12** (0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added BBr_3 (1.5 eq., 1 M in CH_2Cl_2) at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**13** (65-72%, 4 steps)

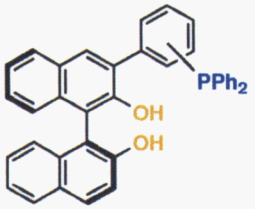
o-; white solid; mp 149-150 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.89 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.80-6.98 (22H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.3, 150.9, 143.1, 134.0, 133.3, 133.0, 132.8, 132.7, 132.3, 132.1, 132.0, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 131.2, 130.8, 130.6, 129.8, 129.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.0, 126.9, 126.8, 126.2, 126.0, 124.9, 124.8, 123.1, 122.8, 119.6, 115.0, 112.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{27}NaO_5P$, 585.1596 [(M+Na)$^+$]; found, 585.1665; $[\alpha]_D^{20}$ +104° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

m-; white solid; mp 133-134 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.95 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.76 (1H, s), 7.72 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.69 (2H, dt, *J* = 7.8 and 1.3 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.41-7.05 (16H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.56 (1H, brs), 5.33 (1H, brs); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.8, 149.4, 138.6, 133.8, 133.1, 133.3, 133.2, 133.1, 132.9, 132.6, 132.5, 132.9, 131.8, 130.7, 130.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 124.6, 124.5, 124.2, 123.8, 123.3, 111.5, 111.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{27}NaO_5P$, 585.1596 [(M+Na)$^+$]; found, 585.1529; $[\alpha]_D^{20}$ –118° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

p-; white solid; mp 107-108 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87-7.62 (7H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.54-7.12 (12H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 153.9, 149.0, 142.1, 133.8, 133.3, 132.2, 131.6, 131.5, 131.2, 130.7, 130.2, 130.0, 129.9, 129.5, 129.3, 128,9, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 126.3, 124.6, 124.0, 123.7, 122.7. 118.5, 115.6, 111.3; HRMS (ESI) calcd for

$C_{38}H_{27}NaO_5P$, 585.1596 [(M+Na)$^+$]; found, 585.1670; $[\alpha]_D^{20}$ –89.8° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis (*S*)-**14** (*o*, *m*, *p*-substituted)



To a solution of (*S*)-**13** (0.2 mmol), Et_3N (10 eq.) in toluene (6.7 ml) was added Cl_3SiH (20 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After being cooled to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and quenched with small amount of saturated $NaHCO_3$ aq.. The resulting suspension was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. The combined organic layer was dried over $NaSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc= 1/4) to give the title compound (*S*)-**14** (19-53%)

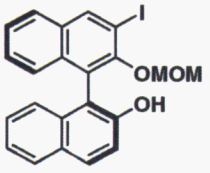
14a (*o*-); white solid; mp 105-106 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.96 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.80-6.98 (23H, m), 5.18 (1H, brs); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 150.2, 149.7, 143.1, 142.7, 133.8, 133.6, 133.5, 133.3, 132.0, 131.9, 130.9, 129.2, 129.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 126.9, 125.2, 124.7, 123.8, 123.6, 118.1, 111.8, 111.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{27}NaO_2P$, 569.1646 [(M+Na)$^+$]; found, 569.1611; $[\alpha]_D^{20}$ –68.8° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

14b (*m*-); white solid; mp 78-79 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.98 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.74 (2H, dt, *J* = 8.4 and 1.4 Hz), 7.48-7.11 (18H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.23 (1H, brs), 5.10 (1H, brs); HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{27}NaO_2P$, 569.1646 [(M+Na)$^+$]; found, 569.1615; $[\alpha]_D^{20}$ –166° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

14c (*p*-); white solid; mp 74-75 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.45-7.26 (18H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.29 (1H, brs), 5.12 (1H, brs); HRMS (ESI) calcd for $C_{38}H_{27}NaO_2P$, 569.1646 [(M+Na)$^+$]; found, 569.1615; $[\alpha]_D^{20}$ –112° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-22 containing phenyl ring as a spacer

Synthesis of (*S*)-**16**

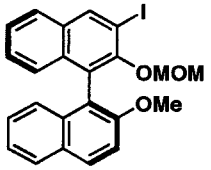


To a solution of (*S*)-**15**[40] (1 mmol) in THF (5 ml) was added TBAF (1.2 eq., 1.0 M in THF) at room temperature re under argon. The mixture was stirred for 0.5 h. The resulting was diluted with water and extracted with Et_2O. The combined extracts were washed with brine and dried over $NaSO_4$. Evaporation of organic solvents under reduced

pressure and was performed purification of the residue by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc= 4/1) to give the title compound (*S*)-**16**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$);δ 8.57 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.45-7.15 (6H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.05 (1H, brs) , 4.79 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 2.78 (3H, s) ^{13}C NMR ($CDCl_3$);δ 152.2, 151.4, 140.6, 133.5, 133.4, 130.3, 128.8, 127.9, 127.4, 126.9, 126.8, 126.1, 125.7, 124.7, 123.6, 123.5, 117.8, 115.2, 99.3, 57.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{17}INaO_3$, 479.0120 [(M+Na)$^+$]; found, 479.0146; $[\alpha]_D^{20}$ –43.4° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

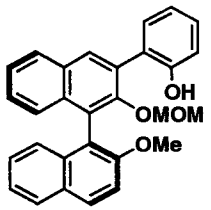
Synthesis of (*S*)-**17**



To a solution of (*S*)-**16** (0.3 mmol) with potassium carbonate (2 eq) in acetone (6 ml) was added MeI (5 eq). The mixture was warmed at 35-40 °C for 1 day, cooled to room temperature, and diluted CH_2Cl_2. The organic phases were separated, and extraction was completed with additional portions of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**17** (60%, 2 steps from (*S*)-**15**).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.51 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.73-7.68 (2H, m), 7.45-7.21 (6H, m), 7.13 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 5.05 (1H, brs), 4.76 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.80 (3H, s), 2.74 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.9, 139.2, 135.0, 134.7, 133.7, 133.6, 132.3, 130.0, 129.5, 128.7, 127.7, 127.6, 126.8, 126.7, 126.6, 126.3, 125.8, 125.5, 125.0, 123.6, 118.5 113.1, 99.0, 56.9, 56.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{19}INaO_3$, 493.0277 [(M+Na)$^+$]; found, 493.0199; $[\alpha]_D^{20}$ –146° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

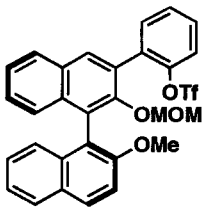
Synthesis of (*S*)-**18**



To a solution of (*S*)-**17** (0.3 mmol), boronic acid ester (1.2 eq) in THF (6 ml) and 1M K_2CO_3 aq. (3 ml) followed by $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %). The mixture was refluxed for 12 h, cooed to room temperature, and mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic phases were separated, and extraction was completed with additional portions of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**18**.

orange solid; mp 56-57 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$);δ 7.94 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (2H, dt, *J* = 7.8 and 1.6 Hz), 7.49 (1H, dd, *J* = 7.5 and 6.2 Hz), 7.41-7.16 (7H, m), 7.03 (2H, dt, *J* = 8.6 and 1.1 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.32 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.32 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.9, 153.5, 135.1, 134.7, 133.2, 131.6, 131.4, 131.1, 129.9, 129.5, 129.4, 128.8, 128.1, 127.8, 127.6, 127.1, 126.8, 126.4, 125.8, 125.5, 125.1, 123.6, 121.2, 117.9, 113.2, 99.4, 56.5, 56.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{24}NaO_4$, 459.1572 [(M+Na)$^+$]; found, 459.1544; $[\alpha]_D^{20}$ –28.2° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

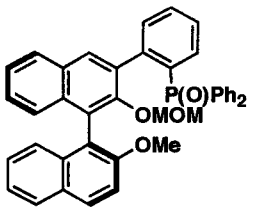
Synthesis of (*S*)-**19**



To a solution of (*S*)-**18** (0.6 mmol) and pyridine (4 eq) in CH_2Cl_2 (6 ml) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (2 eq) at 0°C, warmed to room temperature and was strried overnight. The mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**19** (90%, 2 steps from (*S*)-**17**).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.98 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.83 (1H, s), 7.81 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.64 (H, dd, *J* = 7.3 and 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 6.5 and 5.7 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.43-7.13 (7H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.10-5.05 2H, br), 3.73 (3H, s), 3.28 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 155.9, 155.8, 148.5, 147.9, 134.7, 133.9, 133.8, 132.8, 131.1, 131.0, 129.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.3, 126.8, 124.8, 124.7, 124.1, 123.6, 121.2, 115.9, 114.8, 113.5, 93.1, 56.7, 56.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{23}F_3NaO_6S$, 591.1065 [(M+Na)$^+$]; found, 591.0970; $[\alpha]_D^{20}$ –40.8° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

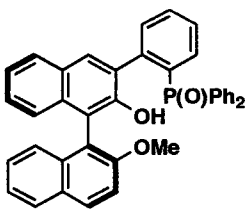
Synthesis of (*S*)-**20**



To a solution of (*S*)-**19** (0.6 mmol), $Ph_2(O)PH$ (2 eq), and DPPB (10 mol %) in DMSO (12 ml) was added $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), *i*-Pr_2NEt (4 eq). The mixture was warmed up 100 °C and stirred for 12 h. After being cooled to room temperature, and added EtOAc, washed twice with water, dried over Na_2SO_4 and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to give the title compound (*S*)-**20**.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.75 (2H, dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz), 7.64 (H, dd, *J* = 7.3 and 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.71-6,99 (19H, m), 6.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.22 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.12 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 3.71 (3H, s), 3,09 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.7, 153.6, 147.6, 1134.2, 133.8, 133.8, 133.3, 132.1, 131.9, 131.9, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 130.9, 130.8, 130.7, 129.6, 129.5, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 126.5, 126.5, 126.4, 126.3, 126.0, 125.2, 125.2,125.1, 124.5, 123.5, 119.1, 113.8, 113.2, 98.1, 56.9, 55.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{41}H_{33}NaO_4P$, 643.2014 [(M+Na)$^+$]; found, 643.1946; $[\alpha]_D^{20}$ –45.2° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

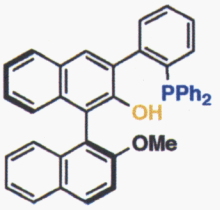
Synthesis of (*S*)-**21**



To a solution of (*S*)-**20** (0.5 mmmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid, monohydrate (1.5 eq.) at room temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/2) to give the title compound (*S*)-**21** (42%, 2 steps from (*S*)-**19**).

light yellow solid; mp 111-112 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.72-7.05 (23H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.80 (1H, brs), 3.77 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 155.1, 149.4, 134.0, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 132.4, 132.2, 132.0, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 131.2, 129.5, 129.2, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 126.9, 126.7, 126.1, 125.9, 125.8, 125.7, 124.8, 123.5, 123.4, 123.3, 123.2, 113.9, 60.4; ; HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{29}NaO_3P$, 599.1752 [(M+Na)$^+$]; found, 599.1731; $[\alpha]_D^{20}$ –47.6° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**22**

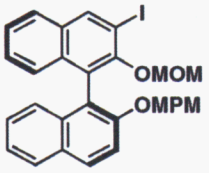


To a solution of (*S*)-**21** (0.127 mmol), and Et_3N (20 eq.) in toluene (2.54 ml) was added Cl_3SiH (10 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After being cooled to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and quenched with small amount of saturated $NaHCO_3$ aq.. The resulting suspension was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and the filtrated was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc= 1/4) to give the title compound (*S*)-**22** (58%)

light yellow solid; mp 72-73 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.72-7.05 (23H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.10 (1H, brs), 3.77 (3H, s); HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{29}NaO_3P$, 583.1803 [(M+Na)$^+$]; found, 583.1739; $[\alpha]_D^{20}$ –103° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-30 containing phenyl ring as a spacer

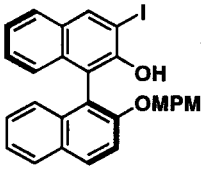
Synthesis of (*S*)-**23**



To a solution of (*S*)-**16** (1 mmol), potassium carbonate (2 eq), and NaI (1.2 eq.) in acetone (5 ml) was added *p*-methoxybenzyl chloride (1.2 eq). The mixture was warmed at 35-40 °C, and stirred for 1 day. After cooled to room temperature, and added CH_2Cl_2. The phases were separated, and extraction was completed with additional portions of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4). The filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to give the title compound (*S*)-**23**.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.51 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.74-7.11 (6H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.06 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.01 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.72 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.78 (3H, s), 2.71 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 154.2, 151.4, 139.2, 133.8, 132.5, 129.9, 129.0, 128.9 128.5, 127.7, 126.7, 126.5, 126.1, 125.4, 125.3, 125.1, 124.7, 123.8, 115.2, 113.5, 99.1, 70.9, 56.8, 55.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{25}INaO_4$, 599.0695 [(M+Na)$^+$]; found, 599.0728; $[\alpha]_D^{20}$ –19.0° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

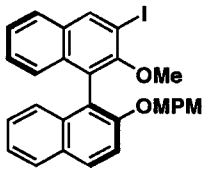
Synthesis of (*S*)-**24**



To a solution of (*S*)-**23** (1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid, monohydrate (1.5 eq.) at room temperature and stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**24** (60-80%, 2 steps form (*S*)-**16**).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.53 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.41-7.28 (7H, m), 7.12 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.10 (2H, d, *J* =7.2 Hz), 3.85-3.66 (2H, m), 2.14 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 155.2, 152.3, 150.6, 140.3, 133.2, 133.0, 131.4, 130.6, 129.6, 129.2, 128.3, 127.8, 127.4, 127.1, 127.0, 124.6, 124.4, 124.0, 117.7, 113.5, 111.7, 111.4, 86.1, 55.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{21}INaO_3$, 555.0433 [(M+Na)$^+$]; found, 555.0436; $[\alpha]_D^{20}$ –128° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

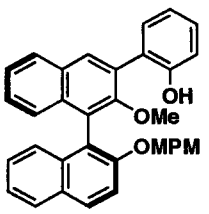
Synthesis of (*S*)-**25**



To a solution of (*S*)-**24** (1 mmol) with potassium carbonate (5 eq) in acetone (5 ml) was added MeI (5 eq). The mixture was warmed at 35-40 °C for 3 days, cooled to room temperature, and added EtOAc. The organic phases were separated, and extraction was completed with additional portions of EtOAc. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to give the title compound (*S*)-**25** (76%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.59 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.49-7.21 (6H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.72-6.60 (4H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 4.32 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 3.73 (3H, s), 2.16 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 159.3, 151.4, 140.3, 133.7, 133.5, 132.7, 130.4, 130.0, 128.9, 128.5, 128.1, 127.4, 127.0, 126.9, 126.1, 125.7, 124.8, 123.5, 118.0, 113.4, 93.0, 75.3, 55.2, 55.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{23}INaO_3$, 569.0590 [(M+Na)$^+$]; found, 569.0560; $[\alpha]_D^{20}$ –30.6° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**26**



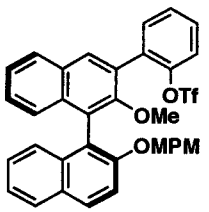
To a solution of (*S*)-**25** (0.2 mmol) with boronic acid ester (1.2 eq) in THF (4 ml) was added 1M K_2CO_3 aq. (2 ml) followed by $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %). The mixture was refluxed for 12 h. After being cooled to room temperature, and added CH_2Cl_2. The organic phases were separated, and extraction was completed with additional portions of CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**26**.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.08 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.97-7.78 (2H, m), 7.54-6.94 (11H, m), 6.50 (2H,

d, J = 8.9 Hz), 6.27 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.06-5.01 (1H, br), 4.29 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.19 (1H, d, J =10.0 Hz), 3.69 (6H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 159.3, 153.7, 152.1, 151.4, 133.7, 132.9, 131.7, 131.3, 130.1, 129.7, 128.4, 128.1, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.1, 125.4, 124.6, 123.4, 121.4, 118.8, 117.6, 113.3, 79.6, 55.1, 55.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{35}H_{28}NaO_4$, 535.1885 [(M+Na)$^+$]; found, 535.1882; $[\alpha]_D^{20}$ –51.6° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**27**

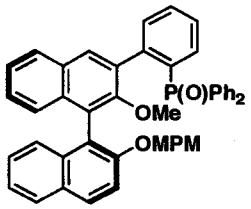
To a solution of (*S*)-**26** (0.2 mmol) and pyridine (4 eq) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added at trifluoromethanesulfonic anhydride (2 eq) at 0°C, then warmed to room temperature and the mixture was stirred overnight. The mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to give the title compound (*S*)-**27**.



^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.10 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.14 (8H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.06-5.01 (1H, br), 4.21 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.96 (1H, d, J =10.2 Hz), 3.81 (3H, s), 3.66 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.8, 146.9, 134.7, 133.6, 132.8, 132.2, 130.4, 130.1, 129.5, 129.3, 129.0, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127,7. 127.6, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.6, 125.5, 124.9, 121.6, 119.2, 114.8, 113.7, 113.5, 112.3, 99.9, 74.7, 55.3, 55.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{27}F_3NaO_6S$, 667.1378 [(M+Na)$^+$]; found, 667.1416; $[\alpha]_D^{20}$ –9.9° (*c* 0.2, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**28**

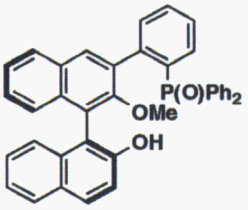
To a solution of (*S*)-**27** (0.2 mmol), $Ph_2(O)PH$ (2 eq) and DPPB (10 mol %) in DMSO (2 ml) followed by $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) with *i*-Pr_2NEt (4 eq). The mixture was warmed up 100 °C, and stirred for 12 h, cooed to room temperature, and added EtOAc, washed twice with water, dried over Na_2SO_4 and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to give the title compound (*S*)-**28**.



^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 7.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, s), 7.59-7.09 (19H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.28 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.93 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 155.6, 154.5, 143.1, 133.9, 132.1, 132.0, 131.8, 131.7, 131.4, 131.3, 130.0, 129.3. 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.4, 126,6, 124.7.112.8, 76.5, 55.0, 55.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{47}H_{37}NaO_4P$, 719.2327 [(M+Na)$^+$]; found, 719.2252; $[\alpha]_D^{20}$ –21.5° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**29**

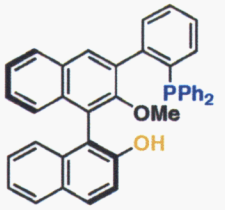
To a solution of (*S*)-**28** (0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) and H_2O (0.2 ml) was added DDQ [41](1.5 eq) at room temperature. After 3 h, quenched with saturated $NaHCO_3$, extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, EtOAc/hexane = 1/4) to give the title compound (*S*)-**29**.



white solid; mp 126-127 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.01 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.75-7.12 (23H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 2.12 (3H, s); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 150.5, 145.7, 143.7, 139.5, 133.5, 133.3, 133.2, 132.6, 132.4, 132.2. 132.1, 132.1, 131.9, 131.8, 131.3, 131.1, 129.9, 129.3, 128.6, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 127.0, 126.6, 126.2, 124.9, 123.6, 119.3, 118.7, 55.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{29}NaO_3P$, 599.1752 [(M+Na)$^+$]; found, 599.1731; $[\alpha]_D^{20}$ +75.8° (*c* 0.8, $CHCl_3$).

Synthesis of (*S*)-**30**

To a solution of (*S*)-**29** (0.042 mmol), Et_3N (20 eq.) in toluene (0.84 ml) was added Cl_3SiH (10 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After being cooled to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and quenched with small amount of saturated $NaHCO_3$ aq.. The resulting suspension was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. The combined organic layer was dried over $NaSO_4$ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc= 9/1) to give the title compound (*S*)-**30** (18%, 5 steps form (*S*)-**25**).

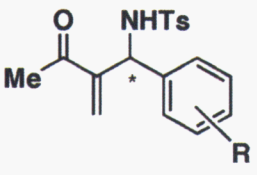


white solid; mp 89-90 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.02 (1H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.75-7.12 (23H, m), 6.98 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.18 (1H, brs), 2.12 (3H, s); HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{29}NaO_2P$, 583.1803 [(M+Na)$^+$]; found, 583.1736.

Catalytic enantioselective aza-MBH reaction promoted by Phosphine-BINOLs

General procedure

To a solution of phosphine-BINOL catalyst (10 mol %) in *t*-BuOMe (1.0 ml) was added imine[41] (**9**, 0.05 mmol), methyl vinyl ketone (**10**, 12.5 μl, 0.15 mmol) at –20 °C. The mixture was stirred until the reaction had reached completion by monitoring with TLC analysis. The mixture was directly purified by flash column chromatography (SiO_2, *n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give the adduct **11** as a colourless solid. The adduct was identical in all respects with ^{1}H-NMR spectra reported by Shi and co-workers (*Chem. Commun.* **2003**, 1310-1311.)



The enantiometic excess of aza-MBH adduct was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

R = H; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2

ml/min, 43.6 min (major isomer, *S*) and 49.6 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-F; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.3 ml/min, 43.1 min (major isomer, *S*) and 47.8 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-Cl; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.3 ml/min, 44.7 min (major isomer, *S*) and 50.8 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-Br; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2 ml/min, 48.9 min (major isomer, *S*) and 56.1 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-NO_2; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.5 ml/min, 53.2 min (major isomer, *S*) and 70.8 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-OMe; (DAICEL CHIRALPAK OD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2 ml/min, 58.8 min (major isomer, *S*) and 65.4 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-CN; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.5 ml/min, 49.5 min (major isomer, *S*) and 59.9 min (minor isomer, *R*).

R = *p*-Me; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.3 ml/min, 43.9 min (major isomer, *S*) and 49.1 min (minor isomer, *R*).

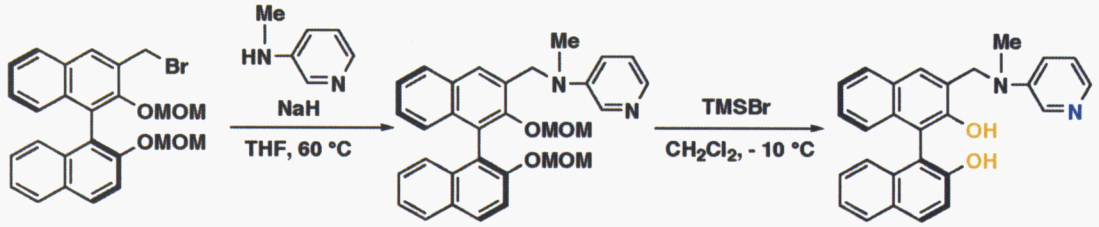
R = *p*-Et; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2 ml/min, 60.0 min (major isomer, *S*) and 66.1 min (minor isomer, *R*).

R = *m*-Cl; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2 ml/min, 56.5 min (major isomer, *S*) and 70.2 min (minor isomer, *R*).

R = *m*-NO_2; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.5 ml/min, 36.7 min (major isomer, *S*) and 46.8 min (minor isomer, *R*).

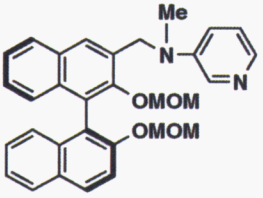
R = *o*-Cl; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.3 ml/min, 48.6 min (major isomer, *S*) and 55.7 min (minor isomer, *R*).

Synthesis of Amine-BINOL containing DMAP-methylene as a spacer



(*S*)-**31** (*S*)-**32** (*S*)-**33**

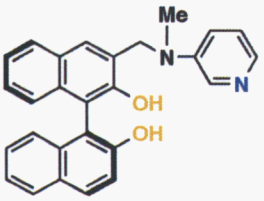
To a solution of NaH (1.2 eq.) in THF (0.3 ml), was added 3-methylaminopyridine[43] (1.2 eq.) in THF (0.7 ml) at 0 °C. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h, and solution of (*S*)-**31**[44] (0.2 mmol) in THF (1.0 ml) was added. The mixture was stirred for 15 min at room temperature. and cooled to 0 °C and quenched



with saturated NH_4Cl aq. and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH = 9/1) to give the title compound (*S*)-**32** (quant.)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.25 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 7.99 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.41-7.11 (6H, m), 7.19 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.16 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.06 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.91 (2H, s), 4.67 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.5.0 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.28 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.10 (3H, s) ; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ 152.6, 152.4, 145.1, 137.6, 134.5, 133.7, 133.1, 130.7, 130.5, 129.9, 129.6, 127.8, 127.7, 126.8, 125.9, 125.8, 125.5, 125.4, 125.3, 125..0, 124.1, 123.5, 120.4, 118.2, 116.4, 99.3, 94.8, 57.0, 56.1, 52.7, 38.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{32}N_2NaO_4$, 517.2103 [(M+Na)$^+$]; found, 517.2093; $[\alpha]_D^{20}$ –40.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

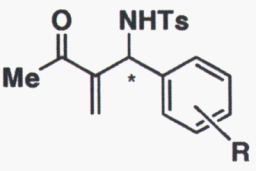
Synthesis of (*S*)-**33**



To a solution of (*S*)-**32** (0.2 mmol), MS 4A (10 mg) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added trimethylsilyl bromide (2 eq.) at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH = 9/1) to give the title compound (*S*)-**33** (92%) white solid; mp 119-120 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.28-8.18 (1H, br), 7.96 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.70 (1H, s) 7.39 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.34-7.13 (6H, m), 4.76 (2H, s), 3.18 (3H, s);δ ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 153.3, 151.4, 145.2, 136.6, 133.8, 133.0, 129.0, 128.8, 128.1, 127.8, 127.1, 126.9, 126.5, 125.6, 124.4, 124.3, 123.7, 123.3, 119.5, 118.3, 113.3, 112.0, 53.0, 38.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{23}N_2NaO_2$, 407.1760 [(M+H)$^+$]; found, 407.1740; $[\alpha]_D^{20}$ –17.8° (*c* 0.7, $CHCl_3$).

Catalytic enantioselective aza-MBH reaction promoted by Amine-BINOL

General procedure



To a solution of Amine-BINOL catalyst ((*S*)-**33**, 10 mol %) in CH_2Cl_2 (0.1 ml) was added imine (**9**, 0.05 mmol), methyl vinyl ketone (**10**, 12.5 μl, 0.15 mmol) at room temperature. The mixture was stirred until the reaction had reached completion by monitoring with TLC analysis. The mixture was directly purified by flash column chromatography (SiO_2, *n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give the adduct **11** as a colourless solid.

The enantiometic excess of aza-MBH adduct was determined by chiral stationary phase HPLC analysis.

R = H; (DAICEL CHIRALPAK AD-H column, detection at 254 nm, *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/4, flow rate 0.2 ml/min, 43.6 min (minor isomer, *S*) and 49.6 min (major isomer, *R*).

Reference

第1章

1) For recent reviews, see (a) Basavaiah, D.; Rao, P. D,; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062. (b) Ciganek, E. T. *Org. React.* **1997**, *51*, 201-350. (c) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3052. (d) Basavaiah, D,; Rao, A.J,; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.

2) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815.

3) (a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2,155,113, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q. (b) Hillman, M. E. D.; Baylis, A. B. U. S. Patent 3,743,669, 1973.

4) (a) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670. (b) Bailey, M.; Marko, I. E.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *30*, 4509-4512. (c) Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *31*, 5611-5614.

5) (a) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007-5010. (b) Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 969-972.

6) Brown, J. M.; Cutting, I.; Evans, P. L.; Maddox, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3307-3310.

7) (a) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318. (b) Piber, M.; Leahy, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2043-2046.

8) Yang, K.-S.; Chen, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 729-731.

9) (a) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujuyama, S. *Chem. Commun.* **1998**, 197-198. (b) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujuyama, S. Iwamura, T.; Watanabe, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813-11824. (c) Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Kinoshita, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2358-2360.

10) (a) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kinoshita, H.; Kanematsu, K.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Chem. Lett.* **1999**, 257-258. (b) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kanematsu, K.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 956-961.

11) Walsh, L. M.; Winn, C. L.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8219-8222.

12) Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 1241-1244.

13) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015-1024.

14) (a) Barrett, A. G. M.; Cook, A. S.; Kamimura, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2533-2534. (b) Barrett, A. G. M.; Dozzo, P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303-7313.

15) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

16) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030-2031.

17) Iwabuchi, Y.; Sugihara, S.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867-7871.

18) Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 1271-1272.

19) Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165-2169.

第2章

20) (a) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Data, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104-106. (b) Arai, T.; Yamada, Y, M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368-1372. (c) Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441-442.

21) (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Arai, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2657-2660. (b) Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855-858. (c) Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12313-12318.

22) Rafel, S.; Leahy, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521-1522.

23) Aggarwell, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.

24) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Chem. Commun.* **2001**, 1876-1877.

25) (a) Shi, M.; Jiang, J.-K.; Cui, S.-C.: Feng, Y.-S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 390-393. (b) Wang, L.-C.; Luis, A. L.; Agapiou, K.; Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402-2403. (c) Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405.

26) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236-1256.

27) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099-5100.

28) Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada. T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520-10524.

29) Kaufmann, D.; Boese, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545-546.

30) McDougal, N. T.; Schaus, S. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.

第3章

31) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252-2260.

32) Meng, Y.; Slaven IV, W. T.; Wang, D.; Liu, T.-J.; Chow, H.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 3693-3707.

第4章

33) (a) Perlmutter, P.; Teo, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951-5952. (b) Bertenshow, S.; Kahn, M *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2731-2732. (c) Takagi, M.; Yamamoto, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8869-8882. (d) Love B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C. *Synlett* **1994**, 493-494. (e) Richter, H.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2729-2730. (f) Aggarwell, V. K.; Castro, A. M. M.; Mereu, A.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577-1581. (g) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329-2334. (h) Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4305-4308. (i) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3666-3679. (j) Shi, M.; Xu, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4784-4790.

34) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507-4510.

35) Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521-2524.

第2章

20) (a) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Data, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104-106. (b) Arai, T.; Yamada, Y, M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368-1372. (c) Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441-442.

21) (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Arai, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2657-2660. (b) Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855-858. (c) Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12313-12318.

22) Rafel, S.; Leahy, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521-1522.

23) Aggarwell, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.

24) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Chem. Commun.* **2001**, 1876-1877.

25) (a) Shi, M.; Jiang, J.-K.; Cui, S.-C.: Feng, Y.-S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 390-393. (b) Wang, L.-C.; Luis, A. L.; Agapiou, K.; Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402-2403. (c) Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405.

26) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236-1256.

27) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5099-5100.

28) Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada. T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520-10524.

29) Kaufmann, D.; Boese, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545-546.

30) McDougal, N. T.; Schaus, S. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.

第3章

31) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252-2260.

32) Meng, Y.; Slaven IV, W. T.; Wang, D.; Liu, T.-J.; Chow, H.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 3693-3707.

第4章

33) (a) Perlmutter, P.; Teo, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951-5952. (b) Bertenshow, S.; Kahn, M *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2731-2732. (c) Takagi, M.; Yamamoto, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8869-8882. (d) Love B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C. *Synlett* **1994**, 493-494. (e) Richter, H.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2729-2730. (f) Aggarwell, V. K.; Castro, A. M. M.; Mereu, A.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577-1581. (g) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329-2334. (h) Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4305-4308. (i) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3666-3679. (j) Shi, M.; Xu, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4784-4790.

34) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507-4510.

35) Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521-2524.

36) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hataketyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103-3105.

37) Shi, M.; Chen, L.-H. *Chem. Commun.* **2003**, 1310-1311.

38) Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945-1948.

39) (a) Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddaed III, W. A.; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024-10035. (b) Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappe, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10035-10046. (c) Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappe, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10046-10053.

40) Tayama, E.; Saito, A.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8307-8312.

41) Horita, K.; Yoshida, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021-3028.

42) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231-1234.

43) Krishnamurthy, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *33*, 3315-3318.

44) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252-2260.

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導、ご鞭撻を賜りました大阪大学産業科学研究所教授笹井宏明先生に深く感謝致します。

本研究に対し、有益な助言、ご指導をいただきました現千葉大学理学部化学科助教授荒井孝義先生に感謝いたします。

本研究を通して、実験計画の討論、また公私にわたり、多大な助言、ご指導いただきました大阪大学産業科学研究所助手滝澤忍先生に感謝いたします。

また、研究生活中、ご助言ご指導いただきました染井秀徳博士（現東北大学多元物質科学研究所博士研究員）、篠原俊夫博士（現 Boston College 博士研究員）、関口哲也博士（現小野薬品工業研究員）、また、大阪大学産業科学研究所助手 Doss Jayaprakash 先生、同非常勤研究員 Mahesh L. Patil 博士に深く御礼申し上げます。

本研究にあける各種スペクトル測定でお世話になりました大阪大学産業科学研究所、材料解析センターの皆様に厚く御礼申し上げます。

学部、修士、博士と数多くの先生方、先輩方、同期、後輩達に出会い共に研究できたことは私にとって何者にもかえがたい宝物であると思います。この場を借りて深く感謝致します。

（岡山理科大学時代（上西研）；上西潤一教授（現京都薬科大学教授）、平岡貴雄博士、山内恵修士、同期；川見興学士、高木智子学士、後藤雅宏学士、向井大助学士、森林英良学士、山本和恵学士、湯山京子学士、

岡山理科大学大学院時代（米光・山田研）；米光宰教授、山田晴夫教授、前田ひろし博士、鄭保忠博士（現雲南大学教授）、若松寛講師、同期：日下真一修士（現東京工業大学博士後期課程在籍 D3）、高田竜治修士、藤崎里子修士、後輩達：大倉基裕学士、平野敦学士、岩本伸作学士、樽谷政俊修士、中野策文学士、阿部洋学士、出井浩雄学士、笹井直実学士、堤政晃学士、山下祐司修士、粳間由幸修士（現大阪市立大学博士課程在籍 D1）、桑原宏一学士、吉川敏弘学士、原田昌城学士、鈴木義隆学士、財木妙江学士、黒田雅也学士、吉本勝也学士、小野悦史修士、堂森大輔学士、尾崎祐樹修士、山崎三徳学士、田川智恵学士

大阪大学大学院時代（笹井研）；佐久間智子氏、荒井緑博士、Chinnasamy Muthiah 博士、同期：加藤孝浩修士（現博士後期課程在籍 D3）、後輩達、飯塚欣正修士、倉石みのり修士、丸林千能修士（D2）、米澤浩司修士（D2）、島谷満修士、本多勇次修士、真砂和英修士、村井和憲修士、米澤文子修士、浅野泰明学士（M2）、川楠哲生学士（M2）、川瀬敬啓学士（M2）、下元愛学士（M2）、脇田和彦学士（M2）、植田昌孝学士、辻原哲也学士（M1）、吉田友和学士（M1）、渡口桂吾学士（M1）、原敬司氏（B4））

最後にこれまで長期にわたり私の学生生活を支えてくれた両親、家族に心より感謝致します。