

Title	Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムを利用した不斉C(sp3)–H活性化反応
Author(s)	深川, 聖弥
Citation	
Issue Date	2021-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k14401
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/81470
Туре	theses (doctoral)
File Information	Seiya_Fukagawa.pdf



博士学位論文

Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムを利用した 不斉 C(sp³)-H 活性化反応

深川 聖弥

北海道大学 大学院生命科学院 生命科学専攻 生命医薬科学コース 薬品製造化学研究室

2021年3月

本研究の遂行に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学 研究院 松永茂樹教授に深く感謝いたします。

筆者の研究を直接御指導くださいました、北海道大学大学院薬学研究院 吉野達彦博士に心から感謝いたします。

本研究に着手するにあたり、有益な御指導をして頂きました小島正寛博士に感謝いたしま す。

本研究に着手するにあたり、実験化学における基礎について御指導、御鞭撻を賜りました北 海道大学大学院薬学研究院 橋本俊一名誉教授、並びに北海道大学大学院薬学研究院 穴田仁 洋准教授(現武蔵野大学教授)に深謝いたします。

本論文の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました北海道大学大学院薬学研 究院 周東智教授、渡邊瑞貴博士に深謝いたします。

日々活発な御討論、御助言を頂きました薬品製造化学研究室の皆様に感謝いたします。

各種スペクトルデータを測定して頂きました北海道大学共用機器管理センター委託分析部 門のオペレーターの皆様に感謝いたします。

最後に、あらゆる面で私を支えてくれた創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門の 皆様、家族、友人に心から感謝いたします。

2021 年春

略語表

本論文において下記の略語を使用した。

Ac	acetyl
Ad	Adamantyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphospino)-1,1'-binaphthalene
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bpin	pinacol borane
BQ	benzoquinone
Bu	butyl
tBu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
cbz	benzyloxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
CMD	concerted metalation deprotonation
Ср	cyclopeantadienyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
Cp ^{<i>t</i>Bu}	tetramethyl(tert-butyl)cyclopentadienyl
Cp ^{iPr}	tetramethyl(isopropyl)cyclopentadienyl
Cp ^{Me4}	tetramethylcyclopentadienyl
Cp ^t	1,3-di-tert-butylcyclopentadienyl
СрА	2-(4,6-diphenyl-3,5-dihydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-N,N-
	dimethylacetamide
Cp ^{ind}	4,5,6,7-tetramethyl-1H-indenyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
Су	cyclohexyl
DCE	1,2-dichloroethane
DG	directing group
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
d.r.	diastereomer ratio
DTBM	3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
er	enantiomer ratio

Et	ethyl
FG	functional group
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared spectroscopy
Me	methyl
MS	mass spectrometry
	molecular sieves
naph	naphthyl
NBS	N-bromosuccinimide
NHC	N-heterocyclic carbene
NMM	N-methylmorpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
PG	protecting group
Ph	phenyl
Piv	<i>tert</i> -butylcarboxylate
iPr	isopropyl
nPr	propyl
quant.	quantitative yield
RE	rare earth
R_f	retention factor (in chromatography)
rt	room temperature
TADDOL	$\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetraaryl-2,2-disubstituted 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol
Temp	temperature
TES	triethylsilyl
TDG	transient directing group
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TIPS	triisopropylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Xylyl	3,5-dimethylphenyl

13

25

本論

- 第1章 キラル複核 Schiff 塩基触媒を用いた meso-アジリジンの不斉開環反応
 - 第1節 背景 2
 - 第2節 反応条件の検討と基質適用範囲の探索、及び開環体の変換反応 7
- 第2章 Cp*M(III) 触媒による不斉 C-H 活性化反応第1節 キラル Cp を利用した不斉 C-H 活性化反応
 - 第2節 タンパク質を利用した不斉 C-H 活性化反応 19
 - 第3節 キラルカルボン酸を利用した不斉 C-H 活性化反応 20

第3章 Cp*Rh(III)/キラルビナフチルカルボン酸ハイブリッドシステムによる
 メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アミド化反応
 第1節 背景

- 第2節 新規キラルビナフチルカルボン酸の創製 28
- 第3節 Cp*Rh(III)/キラルビナフチルカルボン酸ハイブリッドシステムによる
 メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アミド化反応
 33
- 第4章 Cp*Co(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる 不斉 C(sp³)-H アミド化反応
 - 第1節 背景40第2節 Cp*Co(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる
 - チオアミドの不斉 C(sp³)-H アミド化反応 43

結語

実験の部

参考文献

102

50

51

キラリティーとは、ある化合物を鏡に映した際に実像とその鏡像が重なり合わない性質の ことを指す。キラリティーにはいくつかの種類があり、中心性不斉、軸不斉、面不斉、螺旋不 斉がある。特に軸不斉や面不斉、螺旋不斉を有する化合物は、不斉中心を持たないのにもか かわらずキラリティーを有するため、非常に興味深い化合物群といえる。それらの中でも軸 不斉化合物は不斉リガンドとして非常に有用で、BINAP や BINOL などビナフチル基を有す る化合物の C2 リガンドが開発されて以来、不斉触媒合成が著しく発展した。不斉触媒反応は 少量の不斉源から多量のキラル化合物を合成可能であり、不斉点を多く有する医薬品や天然 物などを効率的かつ安価に合成する手段として重要な手法である。

一方、金属触媒を用いた炭素--炭素、あるいは炭素--ヘテロ結合形成反応が数多く報告され ている。しかし、それらを不斉反応へと応用する研究は発展途上である。そこで著者は、金 属触媒を用いた、不斉炭素--炭素あるいは炭素ヘテロ結合形成反応の開発研究としてアジリ ジンの開環反応と C-H 活性化反応を利用した3つの反応について検討した。

ーつ目は、α-フルオロ-γ-アミノ酪酸の合成を指向した、2-フルオロマロン酸エステルを求核 剤としたキラル複核 Schiff 塩基触媒を用いる meso-アジリジンの不斉開環反応について検討 を行った。

ニつ目は、メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応の開発研究として Cp*Rh(III)/キラルビナフチルカルボン酸ハイブリッドシステムによる 8-アルキルキノリンの 不斉 C-H アミド化反応を検討した。

三つ目は、メチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応の開発研究として Cp*Co(III)/キ ラルカルボン酸ハイブリッドシステムによるチオアミドの不斉 C-H アミド化反応を検討し た。本論文では、その経緯を以下の順に述べる。

第1章では、2-フルオロマロン酸エステルを求核剤としたキラル複核 Schiff 塩基触媒を用いる meso-アジリジンの不斉開環反応について述べる。

第2章では Cp*M(III) 触媒による不斉 C-H 活性化反応について述べる。

第3章では、新規キラルカルボン酸の合成とそれを用いた 8-アルキルキノリンの不斉 C(sp³)-H アミド反応について述べる。

第4章では、Cp*Co(III) 触媒によるチオアミドの不斉 C(sp³)-H アミド反応について述べる。

1

第1章 α-フルオロ-γ-アミノ酪酸の合成を指向した 2-フルオロマロン酸エステルを求核剤と したアジリジンの不斉開環反応

第1節 背景

生物活性を有する化合物にフッ素原子を導入すると、その活性が向上することがあるた め、含フッ素化合物は医薬品開発において非常に重要である。1991 年~2011 年の間に上市さ れた新薬のうち約 14%が含フッ素医薬品である¹⁾ことからもその重要性がうかがえる。含フ ッ素医薬品は多くの場合、原料が入手容易なフルオロアリール基やトリフルオロメチルアリ ール基を有しているが、医薬品はリード化合物に比べて全炭素原子のうち sp³炭素の割合が 多い²⁾ことから、現在では医薬品開発では C(sp²)-F 結合を有する化合物よりも C(sp³)-F 結合 を有した化合物の合成法を必要としていることがわかる。

医薬品は不斉炭素原子を有していることが多く、その立体選択的な合成は非常に重要であ る。生体内ではアミノ酸を始めとして不斉炭素を有する化合物が多く存在するが、それらは どちらか一方のみの鏡像異性体であることがほとんどである。そのため、両方の鏡像異性体 が混ざったものを医薬品として使用した場合、活性の減弱を引き起こす可能性がある。よっ て医薬品合成において、一方のみの鏡像異性体を選択的に合成することは重要な課題である といえる。それは含フッ素医薬品おいても例外ではない。過去10年間、C(sp³)-F結合を有 するビルディングブロックをエナンチオ選択的に合成する手法は多くの報告がなされてきた ³⁾⁻⁸⁾。その手法は大きく分類して2つ存在する。1つ目は、フッ素を含まない化合物をフッ素 化する方法である。もう1つの手法は、すでにフッ素を含む化合物と別なユニットの間に新 たな結合を形成する方法である。

前者の例として、Doyle らは、フッ化ベンゾイルと HFIP から系中で生成するフッ化水素 と、コバルトサレン錯体を用いたアジリジンの求核的フッ素化反応において、基質一般性に 改善の余地が残るものの、高い収率、高い選択性で開環体を得ている (Scheme 1, 式 1)³⁾。



後者の手法は多くの報告がなされている。融、柴田らはフッ化メチレン等価体を求核剤として用いた、PHOX を不斉リガンドとする触媒的不斉辻・Trost 反応にて、アルキル化体を中~高収率、かつ高いエナンチオ選択性で得ている (Scheme 2, 式 2)^{6b}。また彼らは中程度

の収率にとどまっている基質において室温で反応を行うことで、ほぼ同様の選択性で収率が 改善することも同時に報告している。更にその後の変換反応によりエナンチオ選択性を損な うことなくフッ化メチレンへ誘導している。Wang らは林・Jørgensen 触媒を用い、フッ化メ チレン等価体を求核剤とした飽和アルデヒドへの酸化的β位アルキル化反応において高い収 率、高い選択性で付加体が得られることを報告している(式 3)⁶ⁿ。



Wennermers らは有機触媒を用いた α-フルオロハーフチオエステルを求核剤とするアルデ ヒドへの脱炭酸的不斉アルドール反応により、α-フルオロ-β-ヒドロキシチオエステルを中~ 高収率、高いエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性で得ている (Scheme 3, 式 4)^{6s)}。



融、柴田らはキニーネから誘導される不斉有機触媒を用いて、フッ化メチレン等価体を求 核剤とした、イミン等価体への不斉 Mannich 型反応により付加体を高収率、かつ高いエナン チオ選択性で得ている (Scheme 4, 式 5)^{6c)}。Huang、Lu らはウレアを有する有機触媒を用いた フルオロ-α-ケトエステルを求核剤とした Mannich 型反応において、付加体を高収率、高いエ ナンチオ選択性で得ている (式 6)^{6h)}。

3



Córdova らは林・Jørgensen 触媒を用いたフッ化メチレン等価体を求核剤とする α,β-不飽和 アルデヒドへの Michel 付加反応と続く還元によって高い収率、高い選択性で付加体が得られ ることを報告している (Scheme 5, 式 7)⁶ⁱ⁾。Huang、Lu らは有機触媒を用いて α-フルオロハー フチオエステルを求核剤としたニトロアルケンへの Michel 型反応において、付加体を高収率、 高いエナンチオ選択性で得ている (式 8)^{6d}。

Córdova



多くの報告は活性メチレンを有する求核剤が用いられていたが、柴崎らは活性メチレンを 有さない求核剤を用いるエナンチオ選択的な反応を報告している。彼らはα-フルオロアミド を求核剤とした、Mannich反応において銅触媒、Barton塩基(2-*tert*-butyl-1,1,3,3tetramethylguanidine)存在下、Cy-Taniaphosをリガンドとして用いることで中~高収率、高い エナンチオ選択性、高いジアステレオ選択性で付加体を得ている(Scheme 6,式 9)^{6r)}。また求 核剤としてα-フルオロ-α-トリフルオロメチルアミドを用いたMannich反応の場合にはDIPA-MeO-BIPHEPをリガンドとして用いることで付加体を高収率、高いエナンチオ選択性、ジア ステレオ選択性で付加体を得ている(式 10)^{6r)}。



このように含フッ素化合物の不斉合成の多くの報告がある中、含フッ素求核剤として α-フ ルオロマロン酸エステルを用いると、市販されているため利便性の高い反応となる。また、 C(sp³)-F 結合を有する化合物を合成する事ができ、α-フルオロカルボン酸やその誘導体へと 簡便に変換できる。

Nichols らは BOX 系配位子をマグネシウムに配位させた錯体を触媒として用いた、 α -フル オロマロン酸エステルを求核剤とするニトロアルケンへの不斉 Michael 付加反応において、 高い収率、高い選択性で付加体が得られることを報告している (Scheme 7, 式 11)^{7e)}。また Rios、Moyano、Vesely らは林・Jørgensen 触媒を用い、 α -フルオロマロン酸エステルを求核剤 とする α,β -不飽和アルデヒドへの不斉 Michael 付加反応において高い収率、高い選択性で付 加体が得られることを報告している (式 12)^{7f)}。



Kim らはチオウレア型の有機触媒を用いることで、α-フルオロマロン酸エステルを求核剤 とした Mannich 型反応が高い収率、高い選択性で進行することを報告している (Scheme 8, 式 13)^{8a)}。また Zhao らは有機触媒を用いると、α-フルオロマロン酸エステルを求核剤とした Mannich 型反応において高い収率、高い選択性で付加体が得られることを報告している (式 14)⁸ⁱ⁾。



上記のようにα-フルオロマロン酸エステルはC(sp³)-F 結合を有する化合物の有用なビルデ ィングブロックである。しかし、α-フルオロマロン酸エステルを求核剤として用いた反応の 例は上記の Michael 付加反応もしくは Mannich 型反応に限られており、未だ開拓の余地を残 している。そこで私は、2-フルオロマロン酸エステルを求核剤とした不斉反応の反応系拡張 を目指し研究を行うこととした。

2-フルオロマロン酸エステルを求核剤とした不斉反応の反応系拡張にあたり、私は当研究 室で報告したアジリジンの不斉開環反応が利用できると考えた。当研究室ではこれまでに複 核Schiff塩基配位子を用いた不斉反応を数多く報告してきた⁹⁾。その1つとして我々は、複核 Schiff塩基配位子の内部N₂O₂配位場にLa(O*i*Pr)₃、外部O₂O₂配位場にYb(OTf)₃を組み込んだ触 媒が、マロン酸エステルを求核剤としたアジリジンの不斉開環反応に適用可能であることを 見出し、開環化合物を高収率かつ非常に高いエナンチオ選択性で得られることを報告してい る (Scheme 9, 式 15)¹⁰⁾。本反応において、高い反応性、エナンチオ選択性を得るためには、 それぞれの配位場に組み込む希土類金属の組み合わせが非常に重要であることがわかってい る。



上記の知見を踏まえ、2-フルオロマロン酸エステルを用いた不斉反応の適用反応系拡張研 究として、当研究室で開発されたキラル複核 Schiff 塩基触媒を用いた、2-フルオロマロン酸 エステルを求核剤としたアジリジンの不斉開環反応の検討に着手した。

第2節 反応条件の検討と基質適用範囲の探索、および開環体の変換反応

複核 Schiff 塩基触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応では、反応性、エナンチオ選択性 向上のため、外部 O₂O₂配位場に Lewis 酸性金属を組み込む必要がある。しかし、N-アシルア ジリジンは酸によりオキサゾリンへと異性化することが知られている。そのため、マロン酸 エステルから発生するエノラートよりも求核力が低い 2-フルオロマロン酸エステルから発生 するエノラートを用いる場合、アジリジンの開環反応のみならずオキサゾリンへの異性化も 競合して進行してしまうことが考えられた。このオキサゾリンへの異性化の抑制を目的とし、 Lewis 酸及び Bronsted 塩基性を示す金属の最適化検討を行うこととした (Table 1)。まずモデ ル基質として 6 員環が縮環したアジリジン 1a、2-フルオロマロン酸ジメチル 2a を用い、溶媒 としてトルエン、Bronsted 塩基性を示す金属として La(OiPr)3 を用いて外側の Lewis 酸性を示 す金属の検討を行った (entries 1-6)。Lewis 酸性の弱い La(OTf)3 を用いたところ¹²⁾、目的物 3aa のエナンチオ選択性は非常に高いものの、反応性が低く低収率にとどまった (entry 1)。 Lewis 酸性がより強い Gd(OTf)3 や Sm(OTf)3、Yb(OTf)3 を用いたところ、目的物 3aa の収率は 向上したものの、オキサゾリン 4a の生成も促進された (entries 2-4)。また、Lewis 酸性の最も 強い Sc(OTf)3 を用いたところオキサゾリン 4a のみが生成した (entry 5)。中程度なルイス酸性 を有する Y(OTf)3 を用いた際に目的物 3aa が収率 45%で得られ、またオキサゾリン 4a の収率

Ar = 3,5-(1	N - V + F - V $Ar + F - V$	co ₂ Me CO ₂ Me CO ₂ Me CO ₂ Me CO ₂ Me Solver CO ₂ Me Solver CO ₂ Me	Pr) ₃ /RE ² (OTf) ₃ / = 1:1:1 (10 mol %) ve (10 mol %) nt, 40 °C, 17 h	⁽⁶⁾ NH → NH → CO ₂ Me 3aa	N O 4a	r Me ^{O(()} Schiff b	N= 1-0/P 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
					3aa	a	4a
entry	RE ¹ (O <i>i</i> Pr) ₃	RE ² (OTf) ₃	additive	solvent	% yield ^a	% ee ^b	% yield ^a
1	La(O <i>i</i> Pr) ₃	La(OTf) ₃	none	toluene	15	97	13
2	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Sm(OTf) ₃	none	toluene	9	98	25

entry	$\text{RE}^{+}(\text{O}/\text{Pr})_{3}$	RE ² (OT) ₃	additive	solvent	% yield ^a	% ee ⁰	% yield*
1	La(O <i>i</i> Pr) ₃	La(OTf) ₃	none	toluene	15	97	13
2	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Sm(OTf) ₃	none	toluene	9	98	25
3	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Gd(OTf) ₃	none	toluene	22	99	21
4	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Yb(OTf) ₃	none	toluene	32	99.5	35
5	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Sc(OTf) ₃	none	toluene	N.D. ^c	-	80
6	La(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	none	toluene	45	99	17
7	Sm(O <i>I</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	none	toluene	48	99	26
8	Gd(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	none	toluene	48	99.5	11
9	Y(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	none	toluene	N.D. ^c	-	79
10	Gd(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	none	toluene/Et ₂ O = 1:2	74	>99.5	6
11	Gd(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	DMAP	toluene/Et ₂ O = 1:2	91 ^{<i>d</i>}	>99.5	N.D. ^c
12	Gd(O <i>i</i> Pr) ₃	Y(OTf) ₃	DMAP+MS3A	toluene/Et ₂ O = 1:2	96 ^d	>99.5	N.D. ^c

^a Determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2,-tetrachloroethane as an internal standard unless otherwise noted. ^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c Not detected. ^d Isolated yield of product **3aa** after purification by silica gel column choromarography.

が 17%と低く、最も良好な結果を示した (entry 6)。次に外側の Lewis 酸金属として Y(OTf)3 を用いて内側の Brønsted 塩基性を示す希土類アルコキシドの検討を行った (entries 6–9)。塩 基性の弱い Y(OiPr)3 を用いた場合、オキサゾリン 4a のみが生成した (entry 9)。塩基性の強い La(OiPr)3 や中程度の Sm(OiPr)3、Gd(OiPr)3 を用いたところ、どの金属を用いても目的物 3aa の 収率、エナンチオ選択性に大きな違いは見られなかったが、La(OiPr)3 や Sm(OiPr)3 を用いたと きに比べ Gd(OiPr)3 を用いた際に、オキサゾリン 4a の生成を抑制することができた (entries 6-8)。これらの結果から Brønsted 塩基性を示す金属として Gd(OiPr)3、ルイス酸性を示す金属と して Y(OTf)3 を用いる条件を Schiff 塩基触媒の最適条件とした。その後、溶媒の検討を行い、 toluene/Et₂O = 1:2 の混合溶媒が本反応に効果的であることを見出し (entry 10)、また塩基や添 加剤などさらなる検討を行った結果、DMAP、MS3A を添加することにより、オキサゾリン 4a が生成することなく目的物 3aa を収率 96%、不斉収率>99.5%で得ることに成功した (entry 12)。 また絶対立体配置は開環体 3aa のニトロ基を還元し、続いて *p*-ブロモ安息香酸との縮合によ り化合物 5aa を調製した後、X 線結晶構造解析により決定した。



次に、最適条件にて基質一般性の検討を行った (Table 2)。求核剤のエステル部位がメチル エステルではなく嵩高いベンジルエステルを用いても反応は円滑に進行し、目的物 3ab を高 収率かつ高いエナンチオ選択性で得ることができた (entry 2)。5 員環が縮環したアジリジン 1b では反応時間を長時間要したが、高収率、高いエナンチオ選択性で目的物 3ba が得られた (entry 3)。メチル基が置換したアジリジン 1c でも、立体障害が小さいため高収率かつ高いエ ナンチオ選択性で目的物 3ca が得られた (entry 4)。一方、立体障害が大きいプロピル基で置 換したアジリジン 1d では、反応性が低下し中程度の収率となってしまったものの、目的物 3da を高いエナンチオ選択性で与えた (entry 5)。テトラリンが縮環したアジリジン 1e は、添 加剤を DMAP から Et₃N に変更し、触媒量を 20 mol %とすることで中程度の収率、高いエナ ンチオ選択性で目的物 3ea を与えた (entry 6)。シクロへキサジエン由来のアジリジン 1f では、 目的物のエナンチオ選択性は高いものの、想定外に低収率に留まった (entry 7)。

Table 2. Substrate scope			$Gd(O/Pr)_3/Y(OTf)_3/$			Ar	
F	R 0 + F-	CO₂R	DMAP (10) mol %)	["] R	Н	
F	Ar	CO ₂ R	toluene/Et MS3A,	toluene/Et ₂ O = 1:2 MS3A, 40 °C		R ^{,,,} ,CO ₂ R	
Ar	1 2 (= 3,5-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ 2a :	1.7 equiv) : R = Me, 2b :	R = Bn		3	0 ₂ R	
entry	1	2	time (h)	3	% yield ^a	% ee ^b	
1	O N-O	1a 2a	17	3aa	96	>99.5	
2	Ar	1a 2b	20	3ab	98	>99.5	
3	⟨N⊣ <ar< td=""><td>1b 2a</td><td>72</td><td>3ba</td><td>96</td><td>>99.5</td></ar<>	1b 2a	72	3ba	96	>99.5	
4 ^{<i>c</i>}	Me N Ar	1c 2a	48	3ca	84	>99.5	
5	nPr N Ar	1d 2a	72	3da	49	99	
6 ^{<i>d</i>}	N-Ar	1e 2a	72	3ea	40	99	
7		1f 2a	72	3fa	17	>99.5	

^{*a*} Isolated yield after purification by column chromatography. ^{*b*} Determined by chiral HPLC analysis. ^{*c*} 1.1 equiv of **2a** was used. ^{*d*} The reaction was run using Et₃N (20 mol %) instead of DMAP and 20 mol % of catalyst.

続いて本反応の有用性を示すべくアジリジン開環体 **3aa** をα-フルオロ-γ-アミノ酪酸誘導体 へと変換することとした (Scheme 10)。ヨウ化リチウムを用いた Krapcho 脱炭酸によりモノエ ステル **6aa** を得た。得られたモノエステルの窒素原子を Boc 基によって保護し、ジニトロベ ンゾイル基の除去により α-フルオロ-γ-アミノ酪酸誘導体 **7aa** を 2:1 のジアステレオ混合物 として得た。しかしながら、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより両ジアステレオマ ーを分離することができなかったため、さらなる変換を行うこととした。酸による Boc の除 去、エステルの加水分解を行った後、文献既知法¹³⁾に従い、向山試薬を用いてラクタム **9aa** に導くことで、両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離す ることができた。それぞれのジアステレオマーは NMR のカップリング定数によって決定し た (Figure 2)。





Figure 2. Assignment of relative stereochemistry based on ¹H NMR analysis

本反応の推定メカニズムを以下に示す (Scheme 11)。Schiff 塩基触媒の内側金属である Gd(OiPr)₃ が Brønsted 塩基機能を有し、フルオロマロン酸エステルから脱プロトン化するこ とで Gd エノラートが生成し位置固定化される。その際、Lewis 酸機能を有する外側の Y(OTf)₃ がアジリジンを活性化、位置固定化する。その後、アジリジンが Schiff 塩基との間 の立体障害が最も少なくなるような配置をとり開環反応が進むと考えられる。



Scheme 11. Proposed mechanism of ring-opening reaction

本反応においてオキサゾリンが生成するメカニズムについては、2通りの可能性を考えて

いる。Schiff 塩基触媒は外側のルイス酸性金属が配位しているものと、配位していないものの平衡状態にあり、配位していないルイス酸性金属がアジリジンを活性化してオキサゾリンへ異性化させると考えられる (Scheme 12)。

またオキサゾリンの生成には Schiff 塩基触媒中のルイス酸性金属も関与していると考えて いる。フルオロマロン酸エステルの求核性が低いため、求核攻撃する前に、ルイス酸性金属 の活性化のみで反応が進行しオキサゾリンが生成すると考えられる (Scheme 13)。



Scheme 12. Possible oxazoline formation mechanism 1



Scheme 13. Possible oxazoline formation mechanism 2

塩基の添加効果については、現在2種類の効果を想定している。1つは塩基が Lewis 酸性を 有する金属に配位して酸性度を低下させ、オキサゾリンへの転位を防ぐ効果である。もう1 つは、Brønsted 塩基性を有する金属に配位し、α-フルオロマロン酸エステルから発生する Gd エノラートの求核力を上げる効果である。前者の効果でアジリジンの活性化が多少低下する ものの、後者の効果で反応性が増大し、収率が向上すると考えている。

MS3A の添加効果については以下の効果を想定している。モレキュラーシーブスは乾燥操 作を行っても反応に影響を与えない程度の少量の水分が残存していることが多い。その水は ゼオライトに吸着しており、活性化されているため、プロトンの酸性度が通常の水よりも高 くなっていると考えられる。このプロトンがアジリジン開環後のプロトン化を補助し、収率 が向上すると考えている。 |第2章||Cp*M(III)| 触媒による不斉 C–H 活性化反応

第1節 キラル Cp を利用した不斉 C-H 活性化反応

近年、遷移金属触媒を用いた C-H 活性化反応による官能基化の研究が盛んに行われている。 通常不活性である C-H 結合を切断し直接官能基化する方法は、クロスカップリングなどの従 来の C-C/C-X 結合形成反応と比べて廃棄物が少なく、また工程数も削減できるためアトムエ コノミー¹³⁾、ステップエコノミー¹⁴⁾の観点において非常に有用である。一般に C-H 結合活性 化反応に用いられる金属としては、パラジウム (II)¹⁵⁾、ロジウム (I)¹⁶⁾、イリジウム (I)¹⁷⁾、ル

テニウム (II)¹⁸⁾、銅 (II)¹⁹⁾、鉄 (II)²⁰⁾、マンガン (I)²¹⁾などが知られてお り、適切な不斉配位子を用いることで不斉反応にも応用できる。最近 では Figure 3 に示す Cp*Rh(III)²²⁾や Cp*Ir(III)²³⁾、Cp*Co(III)²⁴⁾を用いた

C-H活性化反応が数多く報告されている。Cp*配位子は電子供与性が

Figure 3. Cp*M(III) complex

M = Ir. Rh. Co

Me Me

Me

高く金属との配位が強固なため、Cp*配位子が配 位した触媒は熱的安定性が高く反応系中で分解 しにくい。このため Cp*錯体を用いた C-H 活性 化反応は、基質一般性や触媒回転数の点で優れた 反応である。しかしながら、これらの触媒を用い た反応の多くはラセミ反応であり、不斉反応への 展開は未だ発展途上である。C-H活性化反応にお いて、不斉点が生じる反応形式は2種類挙げられ る。1つは付加段階で不斉点が生じる反応 (Figure 4、上段)、もう1つはC-H 結合切断の段階で不斉 Figure 5. Example of reaction with Cp*M(III) complex



Figure 4. Two type of enantioselective C-H functionalization





点が生じる反応である (Figure 4, 下段)。前者の反応形式の場合、Cp*M(III) (M = Ir, Rh, Co) 触 媒を用いた反応では、金属が有する3つ全ての配位場を用いて進行するため (Figure 5)、不斉 配位子の添加効果が得られず、エナンチオ選択性の発現が困難となっている。

解決法の一つとして、キラル Cp の利用があげられる。Cramer らはヒドロキサム酸誘導体 を用いる C-H アルキル化/環化反応において、Cp 部を不斉化した Rh 錯体を用いることで、 高いエナンチオ選択性が得られることを報告している (Scheme 14, 式 16)²⁵⁾。また彼らはその 後、ビナフチル骨格を有する Cp を配位させた Rh 錯体を新たに開発し、これを用いてヒドロ キサム酸誘導体のアルキル化反応が高いエナンチオ選択性で進行することも報告している (式 17)²⁰。このビナフチル骨格を有する Cp を配位させた金属錯体は非常に汎用性が高く、こ の錯体を用いる手法が不斉 C-H 活性化反応の多くの割合を占めている²⁷⁾。以下にキラル Cp の代表例について紹介する。

第2章 第1節



Scheme 14. Enantioselecive C-H alkylations with chiral CpRh complexes

ビナフチル基を有するキラル Cp は Co においても有用であった。Cramer らは Cp 上に *I*Bu 基が置換したキラル Cp^XCo 触媒による、*N*-クロロベンズアミドとオレフィンの付加反応を 非常に高いエナンチオ選択性で進行させることに成功している (Scheme 15, 式 18)²⁸⁾。ま た、ごく最近、彼らは α,β -不飽和ケトンの不斉カルボアミノ化反応において、Cp 上に *i*Pr 基 が置換したキラル Cp^XCo 触媒を用いることで、目的物が非常に高いエナンチオ選択性で得 られることを報告している (式 19)²⁹⁾。また、本反応はキラル Cp を変更することで、 α,β -不 飽和ケトンだけでなく架橋ニ環式骨格を有するオレフィンも適用可能となり、高収率、高い エナンチオ選択性でカルボアミノ化体を得ることができている (式 20)。しかしながら、こ こで用いられている Cp 上に置換基を有するキラル Cp^XCo 触媒は、その合成に 12 工程と長 い工程数が必要であり (Scheme 16)、上記のキラルカルボン酸を用いる手法より選択性は高 いものの、ユーザーフレンドリーな手法とは言い難い。

СО

chiral CpXCo cat.



Scheme 16. Synthesis of chiral Cp^XCo(III) catalyst

OMe

You らはスピロ骨格を有する Cp が配位した Rh 錯体を開発し、これを用いて酸化的アルケニル化を行い、軸不斉を有するアルケニル化体が高いエナンチオ選択性で得られることを報告している (Scheme 17, 式 21)³⁰⁾。

OMe



Scheme 17. Enantioselective alkenylation with spiro chiral CpRh complex

また Antonchick、Waldmann らは独自のキラル Cp 配位子を持つ Rh 錯体を用いて、ヒドロ キサム酸誘導体とアルケンによる環化反応において高い選択性で目的物を得ている (Scheme 18, 式 22)。また Cp 部の置換基を変更することにより、種々の反応にも適用可能であること を示しており、アレンによるアルケニル化反応、ジアゾナフトキノンによるアリール化反応





Scheme 18. Enantioselective C-H functionalization with chiral CpRh complexes

Perekalin らは、面不斉を有するキラル CpRh 錯体を開発し、この錯体を用いることでヒド ロキサム酸とオレフィンの付加反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを報告 している (Scheme 19, 式 25)³²⁾。



Scheme 19. Enantioselective C-H functionalization with a planar chiral CpRh complex

Wang らはフェロセン骨格を有する面不斉キラル CpRh 錯体を開発し、これを用いることで ベンズアミドの分子内環化が高収率、良好なエナンチオ選択性で進行することを見出してい る (Scheme 20, 式 26)³³⁾。



Blakey らは独自に開発した面不斉インデン骨格を有するキラル Cp を用いることで、アリ ル位の不斉 C-H アミド化反応を高収率、かつ非常に高いエナンチオ選択性で進行させること に成功している (Scheme 21, 式 27)³⁴⁾。しかし、今回開発したキラル Cp はキラル HPLC で両 エナンチオマーを分離しており、大量合成が困難であることが課題である (Scheme 22)。



Scheme 21. Enantioselective allylic C-H amidation with a planar chiral CpRh complex



Scheme 22. Synthesis of a planar chiral CpRh complex

ごく最近、Wangらはベンゼン誘導体から合成可能な架橋二環式骨格を有するキラル Cp を 開発した。これを用いることでベンズアミドと 1,4-ベンゾキノンの付加反応が高収率かつ、 非常に高いエナンチオ選択性で進行することを報告している (scheme 23, 式 28)³⁵⁾。



Scheme 23. Enantioselective allylic C-H amidation with a planar chiral CpRh complex

C-H 活性化反応において不斉点が生じるもう1つの反応形式である、C-H 結合切断の段階 で不斉が発現する例も Cramer らは報告している。彼らはビナフチル基を組み込んだ CpRh 錯 体を用いてホスフィンアミドのアルキンによる環化反応において、目的物を高いエナンチオ 選択性で得ている (Scheme 24, 式 29)³⁶⁾。この他にもホスフィンオキシド³⁷⁾や、スルホキシイ ミン³⁸⁾でも同様の反応が報告されており、Cramer らのビナフチル骨格を有するキラル Cp を 用いることで、付加段階のエナンチオ選択性の制御だけでなくエナンチオトピックな C-H 結 合の選択的切断も可能であることが示された。



上記にあげた中で最も汎用性の高い Cramer らのビナフチル骨格を有するキラル CpRh 錯体 は、その合成に長い工程数を要し、また多くの誘導体は中間体のマイナー生成物から導かれ るなど、その錯体合成自体に課題を残している。また他のキラル CpRh 触媒は、用いることが できる反応系が限られていることが問題点として挙げられ、未だ開拓の余地が大きい。

第2章 第2節

第2節 タンパク質を利用した不斉 C-H 活性化反応

タンパク質内の不斉環境を反応場として利用した不斉 C-H 活性化反応も報告されている。 Ward、Rovis らは Cp 部位にビオチンを結合させた Rh(III) 錯体と、改変したストレプトアビ ジンを用いることで、ヒドロキサム酸エステルとエノンによる不斉 C-H アルキル化反応をタ ンパク質内で行うことで、高い選択性で目的物を得ている (Scheme 25, 式 30)³⁹⁾。



Scheme 25. Enantioselective alkylation with biotinylated Rh(III) complex

タンパク質を利用した不斉 C-H 活性化反応は上記の論文が報告されて以降、長い間報告が なかったが、ごく最近、Rovis、McNaughton らは同様の手法による不斉 C-H 活性化反応を報 告した。彼らは、単量体のストレプトアビジンと Cp*^{biotin}Rh 錯体を用いて、アミドとスチレン 誘導体の不斉付加環化反応が高収率、高いエナンチオ選択性で進行することを見出した (式 31)⁴⁰⁾。



第3節 キラルカルボン酸を利用した不斉 C-H 活性化反応

キラルな Cp を用いる手法とは異なるアプローチとして、キラルなカルボン酸を利用した 不斉 C-H 活性化反応が報告されている。この手法は主に Pd 触媒において研究が進んでおり、 Yu らはロイシンのアミノ基を(-)-メンチルカルボニル基で保護した二座配位性アミノ酸誘導 体と、Pd(II) を触媒として用いることで、エナンチオトピックな C-H 結合を高エナンチオ選 択的にアルキル化することに成功した (Scheme 26, 式 32)⁴¹⁾。その後も彼らはアミノ酸由来の 様々なキラルカルボン酸やその誘導体、ヒドロキサム酸を用いた、Pd(II) 触媒による不斉 C-H 活性化反応を多数報告している⁴²⁾。



Scheme 26. Pd catalyzed enantioselective C(sp²)-H activation reaction with amino acid derivatives

キラルカルボン酸を添加することでエナンチオ選択性が発現する理由は次のように考えられる。遷移金属触媒系による C-H 活性化反応において、一般的に C-H 結合切断の段階はカルボキシラートが関与する協奏的メタル化脱プロトン化 (CMD) 機構で進行することが多い⁴³⁾。この際、キラルなカルボン酸を用いることで、エナンチオトピックな C-H 結合のうち、1つを選択的に切断する不斉 C-H 活性化反応が可能となると考えられる (Scheme 27)。



Scheme 27. Carboxylate-assisted C-H activation via CMD mechanism.

キラルカルボン酸を用いる手法は Cp*第 9 族金属触媒でも適用することができる。Chang らは酒石酸由来のキラルジカルボン酸を用いて Cp*Ir(III) 錯体によるアリールホスフィンオ キシドの不斉アミド化反応を報告している (Scheme 28、式 33)⁴⁴⁾。この反応におけるエナンチ オ選択性は低いものの、Cp*第 9 族金属触媒を用いた反応において、キラルなカルボン酸でエ ナンチオ選択性を発現させた初めての例である。



Scheme 28. Enantioselective C-H amiation with chiral carboxylic acid

これらの報告を参考に当研究室の Lin 博士は、Rh(III) 触媒によるアリールアミンのアルキ ル化反応に対し、2 種類の二座配位性アミノ酸誘導体を適用した結果、どちらのカルボン酸を 用いても低いエナンチオ選択性にとどまってしまった (Scheme 29, 式 34)⁴⁵⁾。



二座配位性アミノ酸誘導体を用いても低いエナンチオ選択性にとどまった理由は次のよう に考えている (Figure 6)。Pd は空き配位場を 4 つ有しており、カルボン酸は二座配位し強固 な不斉場を構築しつつ C-H 結合切断が進行するため、高いエナンチオ選択性で目的物が得ら れる。一方、Cp*M(III) 系の触媒は 3 つの配位場しか有していないため、C-H 結合切断の際、 キラルカルボン酸は二座配位ではなく単座配位しており、強固な不斉場を構築できなかった ために低いエナンチオ選択性にとどまってしまったと考えられる。また、Pd と Cp*M(III) で は立体構造も異なることから Cp*M(III) に適しており、また、単座配位でも機能するような 新規キラルカルボン酸を開発する必要があった。

21

第2章 第3節



Figure 6. Cp*M(III) vs. Pd(II) with chiral bidentate ligand

そこで Lin 博士は単座配位でも機能するキラルカルボン酸、すなわち 2'位にアリールホス フィンオキシド、3 位に DTBM 基が置換した非常に嵩高いキラルビナフチルカルボン酸を開 発し、先述のアリールアミンのアルキル化反応に適用したところ、高収率、非常に高いエナ ンチオ選択性で目的物が得られた (Scheme 30, 式 35)⁴⁵⁾。



Scheme 30. Enantioselective C-H alkylation with chiral binaphthyl carboxylic acid

この報告を皮切りに Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる不斉 C-H 活 性化反応がいくつか報告された。ごく最近、Shi らは Cp*Co(III) と非天然アミノ酸由来のキ ラルカルボン酸を用いたフェロセンチオアミドの不斉アミド化反応を報告している (Scheme 31,式 36)⁴⁶⁾。フェロセンの面不斉を制御した初めての報告であるが、エナンチオ選択性は中 程度にとどまっていた。その後彼らは、独自に開発したアミノ酸由来のキラルカルボン酸⁴⁵⁾ を用いることで、フェロセンアミドの不斉 C-H アミド化反応が高エナンチオ選択的に進行す ることを報告した (式 37)⁴⁷⁾。ここで用いているキラルカルボン酸は、アミノ酸から簡便に合 成できるカルボン酸を用いた Pd(II) 触媒による C(sp³)-H アリール化により合成できる (Scheme 32,式 38)。しかし、この方法ではキラルカルボン酸は低収率でしか得られず、また 光学純品の原料を用いてもエナンチオ選択性が低下してしまうことが欠点である。



またごく最近、Heらはプロリン誘導体をキラルカルボン酸として用いることで、ジベンジ ルスルホキシドの不斉 C-H アミド化反応が高い収率、高いエナンチオ選択性で進行すること を報告している (Scheme 33, 式 39)。また、エナンチオトピックな C-H 結合の識別だけでな く光学分割にも成功しており、それぞれの目的物を高収率、高いエナンチオ選択性で得るこ とができている (式 40)⁴⁹。



Scheme 33. Enantioselective C–H amidation of sulfoxide with a chiral acid

キラルカルボン酸を用いる不斉反応はエナンチオトピックな C-H 結合の識別のみではない。Ackermann らは独自に開発したキラルカルボン酸を用いることで、ピリジルインドールの C-H アルキル化反応が高いエナンチオ選択性で進行することを報告した (Scheme 34, 式

41)⁵⁰⁾。同様の反応を当研究室でも報告しており、前章で述べたキラルビナフチルカルボン酸 を用いることで、ピリミジルインドールとマレイミドの付加反応が良好なエナンチオ選択性 で進行することを見出した (式 42)⁵¹⁾。これらの反応におけるカルボン酸はプロトン化に関与 することでエナンチオ選択性が発現していると考えられる。



Scheme 34. Asymmetric C–H alkylation with chiral carboxylic acid

以上のように CpM(III) 触媒による不斉 C-H 活性化反応の報告は増えつつあり、様々な手 法で不斉化が達成されてきた。特にビナフチル基を有するキラル Cp は非常に汎用性が高く、 多くの不斉 C-H 活性化反応に用いられている。しかしながら、研究開始当初、キラル Cp を 用いた反応を含め不斉 C-H 活性化反応は不斉 C(sp²)-H 活性化反応に限られており、創薬化 学において重要 ⁵²とされている不斉 C(sp³)-H 活性化反応の報告はなかった。そこで著者は、 CpM(III) 触媒を用いた不斉 C(sp³)-H 活性化反応を達成できれば、より様々な化合物が合成可 能となりケミカルスペースが拡大し、創薬化学にも貢献できるのではないかと考え研究に着 手した。 第3章 Cp*Rh(III)/キラルビナフチルカルボン酸ハイブリッドシステムによるメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アミド化反応

第1節 背景

先述した通り当研究室では Cp*Rh(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる不斉 C(sp²)-H 活性化反応を達成したが、この形式の反応はキラル Cp を用いた反応も報告されて いる。一方で、エナンチオトピックなメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化 反応は、C(sp²)-H 活性化反応と比較して困難であるため、報告例が限られており ⁵³⁾⁻⁶⁸、その 多くが Pd 触媒を用いた反応である。その代表的な例を以下に示す。

Kündig らはキラルリガンドとして NHC を用いることで、Pd 触媒の酸化的付加、続くメチ レン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化・環化が高収率、非常に高いエナンチオ選 択性で進行することを見出している (Scheme 35, 式 43)⁵³⁾。また、Cramer らは同様の反応に おいて、キラルカルボン酸を用いることで高収率かつ非常に高いエナンチオ選択性で目的物 を得ることに成功している (式 44)⁵⁴⁾。しかしながら、本反応は反応機構の都合上、分子内環 化の報告しかなく、反応系が限られていることが課題であった。



Scheme 35. Methylene C(sp3)-H annulation via oxidative addition

この課題は配向基を用いることで解決することができた。Duan らは Pd(II) 触媒とホスフィ ンアミド配位子による、メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アリール化反応を報 告している (Scheme 36, 式 45)⁵⁵⁾。しかし、本反応のエナンチオ選択性は基質に依存し、ほと んどの基質において中程度の選択性にとどまっている。同時期に Yu らは、Pd(II) 触媒による 同系統の反応を、二座配位性のキラルリガンドを用いることで、高収率、高エナンチオ選択 的に進行させることに成功している (式 46)⁵⁶⁾。こちらの反応ではエナンチオ選択性が基質に 依存することなく、ほとんどの基質において高い選択性を達成している。



Yuらは TDG (transient directing group) を用いた、Pd(II) 触媒によるベンズアルデヒドのメ チレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アリール化反応が高収率、高いエナンチオ選択 性で進行することを報告している (Scheme 37, 式 47)⁵⁷⁾。また、TDG を用いる手法はアリー ル化だけでなく、メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H フッ素化反応においても有 効であり、中程度の収率であるものの非常に高いエナンチオ選択性で目的物が得られること を報告している (式 48)⁵⁸⁾。TDG を用いた C-H 活性化反応の反応機構を Scheme 38 に示す。 まず、TDG である *tert*-ロイシンがアルデヒドと反応し、イミンが形成される。そのイミンが 配向基として働き、Pd 触媒による C-H 活性化反応が起こり、パラダサイクルが生成する。そ の後、アリール化、加水分解により目的物が得られる。







Scheme 38. Mechanism of asymmetric C-H activation with transient directing group
また、Yu らは Pd 触媒によるチオアミドのメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アリール化において、リガンドとしてビナフチルリン酸を用いることで高収率、非常に高い エナンチオ選択性で目的物を得ている (Scheme 39, 式 49)⁵⁹⁾。また Gong らはハーフサレンを 配位子とした Co(III) 錯体と、ホスホロアミダイト配位子を組み合わせることで、チオアミド の同様の反応が高収率、かつ非常に高いエナンチオ選択性で進行することを報告している (式 50)⁶⁰⁾。これらの他にも Pd 触媒によるメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性 化反応はいくつか報告されており、様々な不斉反応が可能となっている。





また、Rh(I)、Ir(I) 触媒を用いた反応も報告されている。Glorius らはキラル NHC リガンド を用いることで、Rh(I) 触媒による 8-アリールキノリンのメチレン C-H 結合の識別を伴う不 斉 C(sp³)-H アリール化が良好なエナンチオ選択性で進行することを報告している (Scheme 40, 式 51)⁶¹⁾。また、同じく Glorius らは Rh(I) 触媒によるチオアミドのメチレン C-H 結合の 識別を伴う不斉 C(sp³)-H アリール化を、由来のホスフィンリガンドを用いることで高収率、 非常に高いエナンチオ選択性で進行させることに成功している (式 52)⁶²⁾。



Scheme 40. Methylene C(sp³)–H arylation using Rh(I)

柴田らは、アルキルアミン誘導体のメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アルキ ル化反応を報告している (式 53)⁶³⁾。彼らはこの他にも類似の反応をいくつか報告しているが、 基質適用範囲が狭く、またアルキル化反応に限られていた⁶⁴。



2017年、澤村らはホスホロアミダイト配位子を用いた、ピリジンを配向基としたメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H ボリル化反応を報告しているが、そのエナンチオ選択 性は中程度にとどまっていた (Scheme 41, 式 54)⁶⁵⁾。ごく最近、彼らは本反応を改良し、独自 に開発したキラルリガンドを用いることで高収率、かつ極めて高いエナンチオ選択性でボリ ル化体が得られることを報告している (式 55)⁶⁶⁾。さらに、彼らは本反応を拡張し、様々な配 向基でも適用可能であり⁶⁷⁾、またβ位だけでなくγ位でも高エナンチオ選択的な反応が可能 であることを見出した⁶⁸⁾。



Scheme 41. Ir(I)-catalyzed asymmetric borylation of unactivated methylene C(sp³)-H bonds

以上のように、Pd 触媒や Rh(I)、Ir(I) を触媒としたメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応の報告はなされてきた。しかしながら、Cp*M(III) 触媒を用いたメチレ ン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応の報告はなく開拓の余地を残している。 本反応が達成されれば、Pd や Rh(I)、Ir(I) 触媒では困難な反応、すなわち C-X 結合形成反応 が可能となり、ケミカルスペースが拡張できると考えた。そこで、著者はキラルカルボン酸 とのハイブリッドシステムにより、同系統の反応が達成できるのではないかと考え研究に着 手した。

メチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応に着手するに先立ち、まずキラ ルカルボン酸ブイブラリーを充実させることが必要であると考え、新規キラルカルボン酸の 設計、合成を行うこととした。そこで、著者は Lin 博士が開発したキラルカルボン酸を参考 に、BINOL から誘導可能なキラルビナフチルモノカルボン酸に着目した⁶⁹⁾。このカルボン酸 はクロスカップリング反応と、カルボン酸を配向基とした C-H アリール化により 2'位、及び 3 位の置換基を導入できる (Scheme 42)。そのため、カルボン酸周りの立体的、電子的環境の チューニングが容易であり、多様な不斉空間を構築できる。今回設計したキラルカルボン酸 を用いることで、一般的に困難とされているメチレン C-H 結合の識別を伴う C(sp³)-H 活性 化反応でも高いエナンチオ選択性の発現が可能ではないかと考え、カルボン酸の合成および ライブラリーの構築を行うこととした。



Scheme 42. Synthetic route of 2'-aryl carboxylic acids

第2節 新規キラルビナフチルカルボン酸の創製

まず文献既知法⁷⁰⁾に従い BINOL **10** の水酸基を TsCl により Ts 化し、続いて Tf₂O により Tf 化することで目的物 **11** を高収率で得た (式 56)。



次に Pd を用いた CO 挿入によるメチルエステル化を行った (Table 3)。 Pd(OAc)₂ を用いる CO 挿入において、*i*Pr₂NEt を 1.2 当量、DMSO 中 80 °C で 22 時間反応を行ったところ、36% と低収率で目的物が得られた (entry 1)。原料が多く残存していたため、反応時間を 49 時間 に延長したが収率は同程度であった (entry 2)。また、触媒量を 5 mol %としても収率に差が 見られなかったため (entry 3)、この後の検討では触媒量を 5 mol %として行うこととした。 次に、塩基である *i*Pr₂NEt を 2.5 当量に増加させたところ収率が向上した (entry 4)。*i*Pr₂NEt の添加量を 4.0 当量としたところ、さらに収率が向上し、最も良好な収率でメチルエステル 12 を得た (entry 5)。*i*Pr₂NEt を 4.0 当量用いる条件でスケールを上げて反応を行っても、反 応は問題なく進行し高収率でメチルエステル 12 を得た (entries 6, 7)。



次にトシラート 12 に対する鈴木カップリング反応について検討を行った (Table 4)。まず Buchwald らの報告⁷¹⁾を参考に、触媒として Pd(OAc)₂、リガンドとして XPhos を用いる条件 で反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。その後、リガンドとして XPhos の代わりに BrettPhos を用いると、より反応性が向上することが報告された⁷²⁾ため、BrettPhos を用いる条件にて鈴木カップリングを行ったが、反応は全く進行しなかった (entry 2)。Pd を 用いたカップリング反応は進行しなかったため、他の金属触媒として C-O 結合への酸化的付 加が進行しやすい Ni 触媒⁷³⁾を用いてカップリング反応を行うこととした。触媒として NiCl₂(dppp)を用いて鈴木カップリング⁷⁴⁾を行ったところ、目的物は観測できなかったものの、 何らかの反応が僅かながら進行した (entry 3)。この結果からトシラートのカップリング反応 は Ni を用いると良いのではないかと考え、次に Ni(cod)₂/PCy₃を用いた鈴木カップリング⁷⁵⁾ を行ったところ、原料が消失し、ほぼ定量的に目的物を得ることに成功した。本反応では触 媒のトシラートへの酸化的付加が律速段階であり、Ni 触媒を用いることで酸化的付加の進行 が早くなったために高収率で目的物が得られたと考えている。その後、得られたメチルエス テルを加水分解して、単離収率 90%でキラルカルボン酸を得た (entry 4)。



見出した Ni(cod)₂ を触媒とした鈴木クロスカップリング反応は、フェニルボロン酸だけで なく 2-ナフチルボロン酸を用いた場合でも高収率で対応するカルボン酸 **13b** を得ることがで きた(式 57)。



次にカルボン酸3位のC-Hアリール化について検討を行った (Table 5)。モデル基質として、2²位にPh基が置換したカルボン酸13aと1-ブロモ-3,5-ジ-*tert*-ブチルベンゼンを用いて検討を行った。Pd(II) 触媒を用いる条件⁷⁶⁾で反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。Pd(II) 触媒を用いた C-H アリール化の結果が芳しくなかったため、別法としてルテニウム触媒を用いる C-H アリール化を試みることとした。まず論文既知法⁷⁷⁾に従

い、リガンドとして PCy₃を用いて反応を行ったところ、反応は進行したものの原料が残存 してしまい中程度の収率となった (entry 2)。別の論文を参考に⁷⁸⁾リガンドとして PEt₃を用 いて反応を行ったところ原料が消失し、高い収率で目的物 **14aa** を得た (entry 3)。



触媒として[Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂、リガンドとして PEt₃を用いる条件にて基質一般性の検討を 行った (Table 6)。まず、2[']位の置換基が Ph 基のカルボン酸を基質として用いた際、単純な Ph 基 (entry 2) や *p* 位に電子供与基 (entry 3)、DTBM 基 (entry 4)の C-H アリール化反応が それぞれ高収率で進行した。*o* 位に置換基を有する 2,4,6-Me₃-C₆H₂基の導入を試みたが、反 応は全く進行しなかった (entry 5)。また、2[']位が Ph 基だけでなく 2-ナフチル基でも本反応 は進行し、高収率で 3 位に DTBM 基を導入することができた (entry 6)。



For detailed reaction condition, see the experimental secction. a No reaction

第3節 Cp*Rh(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる8-アルキルキノリンの不 斉アミド化反応

新規キラルカルボン酸の合成及びそのライブラリーの構築ができたので、次にメチレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応に着手することとした。そこで著者は、 2015 年に Li らが報告した 8-エチルキノリン 15a のアミド化反応 (式 58)⁷⁹⁾ に着目した。本 反応ではカルボン酸塩が添加されており、これをキラルなカルボン酸へと変更することでエ ナンチオ選択的な反応へと発展させることができると考え、本反応の詳細な検討を行うこと とした。



まず、キラルカルボン酸の検討を行った (Table 7)。3 位が無置換のキラルビナフチルカル ボン酸 13a を用いたところ 68:32 のエナンチオマー比と低いながらもエナンチオ選択性が発 現した (entry 1)。3 位に Ph 基や *p*-OMe-C₆H₄ が置換したカルボン酸 14ab, 14ac を用いたとこ ろ、3 位が無置換のときと同等の結果が得られた (entries 1–3)。3 位の置換基として *m* 位に嵩 高い *t*Bu 基が置換したアリール基が有効であることがわかり (entry 4, 14aa)、DTBM 基の際に 3 位置換基の検討の中で最も良好なエナンチオ選択性で目的物を得た (entry 5, 14ad)。最後に 2'位の置換基を Ph 基から 2-ナフチル基へと変更したところ、エナンチオ選択性は更に向上 し、85:15 のエナンチオ選択性で目的物を得ることができた (entry 6, 14bd)。

Table 7. Screening of chiral acid

		J				
Me	H H N 15a	Ph + N -16a 12 equiv	[Cp*RhCl ₂] ₂ (4 mo AgSbF ₆ (16 mol chiral acid (8 mo DCM, 80 °C, 5	ol %) Me %) I %) h	NHCOPh N 17aa	Ar CO ₂ H chiral acid
	entry	chiral acid		% yield ^a	er ^b	
	1	Ar = Ph, R = H (1	l3a)	90	68:32	
	2	Ar = Ph, R = Ph	(14ab)	73	71:29	
	3	Ar = Ph, R = 4-M	eO-C ₆ H ₄ (14ac)	83	69:71	
	4	Ar = Ph, R = 3,5-	<i>t</i> Bu ₂ -C ₆ H ₃ (14aa)	68	78:22	
	5	Ar = Ph, R = DTE	3M (14ad)	78	81:19	
	6	Ar = 2-naphthyl,	R = DTBM (14bd)	75	85:15	

^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis.

次に、カルボン酸 14bd を用いて Cp の検討を行った (Table 8)。Cp*と比較して立体的に小 さい Cp^{Me4} を用いた際には反応性、選択性ともに低下した (entry 1)。Cp*よりも少し嵩高い Cp*^{iPr} や Cp*^{Ph}、すべての置換基が Et 基で置換された Cp^{Et}*を用いたところ、Cp*を用いたと きと比べ選択性は大きな変化がなかったが、収率が低下した (entries 2,3,5)。また、Cp*^{rBu} 用い た場合は収率、選択性ともに大きく低下した (entry 4)。他にも、Cp^t、Cp^E、Cp^A を配位子とし た Rh 触媒を用いて反応を行ったが、目的物はほとんど確認することができなかった (entries 6-8)。インデン型の Cp 配位子を有する Rh 触媒を用いて反応を行ったが収率は劣悪であり、 また選択性は中程度にとどまった (entry 9)。



^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis.

|触媒として[Cp*RhCl2]2、キラルカルボン酸として 14bd を用いてさらなる条件検討を行っ た (Table 9)。まず、反応溶媒としてジクロロメタンからクロロベンゼンへと変更したところ、 反応性を損ねることなくエナンチオ選択性が向上した (entry 1)。次に、反応温度を 80 °C か ら 30 ℃ へと低下させることで更に選択性が向上した (entry 2)。続いて添加剤として炭酸銀 を添加すると、エナンチオ選択性を損ねることなく反応性が劇的に向上することを見出した (entry 3)。このことで、反応温度を4℃まで低下させることができ、93%収率、92:8の選択性 目的物 17aa が得られた (entry 4)。炭酸銀の添加効果は 2 つ考えており、1. 系中を塩基性に することで、キノリンのプロトン化が抑制され Rh 触媒に配位しやすくなり、カルボキシラー トの生成比も増大した、2. 銀イオンがルイス酸として機能しジオキサゾロン 16aの反応性が 向上したため収率が劇的に改善したと考えている。また、[Cp*RhCl₂]2の代わりに Cp*CoI₂(CO) を用いてアミド化反応を行ったが、反応は全く進行しなかった (entry 5)。Co は Rh と比較し て原子半径が小さく、立体障害が大きすぎたために反応が進行しなかったと考えている。

Ič	Table 9. Optimization of reaction condition							
Me + H = Ph chi N + N - O - O - O - O - O - O - O - O - O -				*RhCl ₂] ₂ (4 mol %) gSbF ₆ (16 mol %) Me acid 14bd (8 mol %) dditive (4 mol %) olvent, temp, 5 h 17aa				
	entry	solvent	temp (°C)	additive	% yield ^a	er ^b	tBu 14bd chiral acid	
	0	DCM	80	none	75	85:15		
	1	PhCl	80	none	69	87:13		
	2	PhCI	30	none	53	90:10		
	3	PhCI	30	Ag ₂ CO ₃	93	91:9		
	4 ^{<i>c</i>}	PhCl	4	Ag ₂ CO ₃	93	92:8		
	5 ^d	PhCl	4	Ag ₂ CO ₃	0	-		

Table 0 Optimization of reaction

^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. ^bDetermined by chiral

HPLC analysis.^c18 h. ^dCp*Col₂(CO) was used instead of [Cp*RhCl₂]₂.

最適条件にて基質適用範囲の検討を行った (Scheme 43)。無置換のキノリンだけでなく 6.4 位に電子供与基が置換したキノリン 15b, 15d を用いて良好な収率及び高いエナンチオ選択性 で目的物 17ba, 17da を得ることができた。次に電子求引性基が置換したキノリンについて検 討を行った。これらのキノリンは反応点の酸性度が上昇したためか、 反応温度を-10℃まで低 下させても反応が進行した。5-ブロモキノリン 15c を基質として反応を行ったところ 99%収 率、91:9のエナンチオ選択性で目的物 17ca が得られた。 4 位に電子求引基が置換したキノ リンを用いると他のキノリンを用いた場合と比較して、更にエナンチオ選択性が向上するこ とを見出した (15e-15i)。4 位にハロゲンやが置換したキノリンや Ph 基が置換したキノリン 15e, 15f, 15g を用いたところ、良好な収率かつ 94:6 のエナンチオ選択性で目的物 17ea, 17fa, 17ga を得た。4位にメチルエステル基を有するキノリン15h を用いた際は、Rh 触媒の配位が 競合したためか、目的物 17ha の収率は 46%と中程度のにとどまったが、アセチル基が置換し たキノリン 15i を用いた場合は 85% 収率、94:6 のエナンチオマー比で目的物 17ia を得ること

ができた。また、4位にシアノ基が置換したキノリン15jでは基質が触媒に配位し触媒が失活 してしまったためか反応が全く進行しなかった。



Scheme 43. Scope of quinolines.

次に、キノリンの検討の際に良い結果を示した4位にクロロ基が置換したキノリン15eを 用いてジオキサゾロンの検討を行った (Scheme 44)。o-、m-トリル基が置換したジオキサゾロ ン16b、16cを用いたところ、高収率かつ高いエナンチオ選択性で目的物17eb、17ec が得ら れた。p-OMe-C₆H₄が置換したジオキサゾロン16dを用いて反応を行ったところ、反応温度を -20 ℃ まで低下させることができ、64%収率、93:7のエナンチオマー比で目的物17ed が得ら れた。他のジオキサゾロンとして複素環やアルキル基が置換したジオキサゾロン (16e-16h) を用いても反応は円滑に進行し高収率、高いエナンチオ選択性でアミド化体が得られたが (17ee-17eh)、tBu 基が置換したジオキサゾロン16i では、その嵩高さのためか反応が進行しな かった。



Scheme 44. Scope of dioxazolones.

さらなる基質適用範囲拡大のため、8-プロピルキノリン 15k を基質とした場合でも、本反 応が適用可能かどうかを調査した (Table 10)。ジオキサゾロンの検討の際に良い結果を示した o-トリル基が置換したジオキサゾロン 16b を用い、また、反応性の低下が予想されたため反 応温度を 30 ℃、反応時間を 48 時間として反応を行った。その結果、良好なエナンチオ選択 性で目的物 17kb が得られたものの、その収率は 36%と低収率にとどまった (entry 1)。そこ で、炭酸銀の添加量を 4 mol %から 30 mol %へと増加させたところエナンチオ選択性を損ね ることなく収率が改善した (entry 2)。炭酸銀の添加量を増加させるとジオキサゾロンの分解 が促進することが ¹H NMR の解析により判明しため、ジオキサゾロンを 1.5 当量から 3.0 当量 へと増加させたところ、収率が更に向上した (entry 3)。反応性が改善したため反応温度を更 に低下させることができ、4 ℃ とすることでエナンチオ選択性が改善した。最後に、反応時 間を 72 時間まで延長することで 69%収率、93:7 のエナンチオマー比で目的物 17kb を得るこ とができた。

37



Table 10. Optimization of amidation with 8-propylquinoline.

^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis. ^c72 h.

最適条件にて適用範囲の検討を行った (Scheme 45)。先に示した 8-プロピルキノリン 15k だけでなく 8-ペンチルキノリン 15l を用いても反応が進行し 70%収率、93:7 のエナンチオマー 比でアミド化体 17lb を得ることができた。



本反応のエナンチオ決定段階がC-H結合切断の段階であることを示すべく重水素化実験を 行った (Scheme 46)。8-エチルキノリン 15a のアミド化反応に対し、過剰量の重酢酸及び重水 素化されたキラルカルボン酸を添加して反応を行ったところ、アミド化体 17aa 及び回収した 原料 15a はどちらもほとんど重水素化されていなかった。また、(b) に示すように (a) から ジオキサゾロン 16a を除いた条件で反応を行ったところ、回収した原料は重水素化されてい なかった。この結果から、本反応の C-H 結合切断の段階はほとんど不可逆であり、エナンチ オ決定段階は C-H 結合切断の過程であることが示唆された。



Scheme 46. H/D exchange experiments to check the reversibility of the C-H activation step.

本反応の推定される触媒サイクルを Scheme 47 に示す。まず、添加したロジウムと銀塩が反応しロジウムがカチオン性錯体となった後、カルボン酸が配位し触媒活性種 I が生成する。その活性種 I が基質のエナンチオトピックな 2 つのメチレン C-H 結合の識別を行うことで、エナンチオ選択的な C-H 結合切断が進行し、ローダサイクル II が生成する。次にジオキサゾロンとカルボン酸が配位子交換し中間体 III が生成、二酸化炭素の放出を伴いつつナイトレン中間体 IV が生じる。最後に挿入、プロトデメタレーションを経て目的物 17aa が生成すると考えている。



Scheme 47. Proposed catalytic cycle

第4章 Cp*Co(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによるチオアミドの不斉 C(sp³)-H アミド化反応

第1節 背景

前章に述べた通り著者は、Cp*M(III) 触媒を用いたメ チレン C-H 結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応 を達成した。次に著者は、もう 1 つの不斉 C(sp³)-H 活 性化反応の形式であるメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応に着目した (Figure 7)。こちらの形 式の反応も報告例は限られており、以下にその代表例 を紹介する。





Figure 7. Enantioselective C(sp3)-H activation

Yu らはロイシンのアミノ基を(-)-メンチルカルボニル基で保護した二座配位性アミノ酸誘 導体と、Pd(II) を触媒として用いることで、メチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アルキル化 反応が進行することを見出したが低いエナンチオ選択性にとどまっていた (Scheme 48, 式 59)⁴¹⁾。その後、彼らは本反応を改良し、イソ酪酸由来の基質に対し、アミノ酸から誘導され るオキサゾリンリガンドと Pd を用いた C(sp³)-H アリール化において、目的物を高収率、高 いエナンチオ選択性で得ている (式 60)⁸⁰⁾。また同様の基質に対する C(sp³)-H アルケニル化 も、リガンドを変更することで、高いエナンチオ選択性で目的物が得られることを報告して いる (式 61)。



Scheme 48. Enantioselective C(sp³)-H functionalization using Pd catalyst

Baudoin らは Pd 触媒の酸化的付加、続くメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化・環化 が、ビナフチル基を有するホスフィンリガンドを用いることで高収率、良好なエナンチオ選 択性で進行することを見出している (Scheme 49, 式 62)⁸¹⁾。また、Cramer らは同様の不斉反 応において、独自に開発したカチオン性ホスフィンリガンドを用いることで高収率、良好な エナンチオ選択性で目的物を得ている (式 63)⁸²⁾。



Scheme 49. Enantioselective intramolecular C(sp³)-H arylation using Pd catalyst

メチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応は Pd 触媒だけでなく Rh(I) や Ir(I) 触媒を 用いた反応も報告されている。高井らはホスフィンリガンドを用いて、Rh(I) のケイ素-水素 結合への酸化的付加に続くメチル基の識別を伴う C(sp³)-H 活性化・環化の不斉化を行ってい るが低い選択性にとどまっていた (Scheme 50, 式 64)⁸³⁾。Hartwig らは同様の反応を Ir(I) 触媒 と二座配位子を用いることで高収率、非常に高いエナンチオ選択性で進行させることに成功 した (式 65)⁸⁴⁾。



Scheme 50. Enantioselective intramolecular C(sp³)-H arylation using Rh(I) or Ir(I) catalysts

上記のように Pd や Rh(I)、Ir(I)触媒によるメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応 は報告されているものの、Cp*M(III) 触媒を用いたメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性 化反応の報告はない。前章と同様に Cp*M(III) 触媒を用いたメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化反応が達成できれば、C-N 結合形成反応のような C-C 結合形成反応以外の反 応が可能になるのではないかと考えた。

第4章 第1節

ごく最近、Dixon、Seayad らは、Cp*Co(III) を触媒としたジオキサゾロンを用いるチオアミ ドの C(sp³)-H アミド化反応を報告している (Scheme 51, 式 66)⁸⁵⁾。本反応は非常に温和な条 件で反応が進行し、中~高収率で目的物を与えている。この反応ではカルボン酸塩が添加さ れており、これをキラルカルボン酸へと変更し不斉が可能へと発展できれば、Cp*Co(III) 触 媒によるメチル基の識別を伴う不斉 C(sp³)-H 活性化が達成でき、また第四級不斉炭素を容易 に構築できると著者は考えた。

Dixon and Seayad



第2節 Cp*Co(III)/ハイブリッドシステムによるチオアミドの不斉 C(sp³)-H アミド化反応

まず著者は、上述したチオアミドの C(sp³)-H アミド化反応の進行にカルボン酸が関与して いるか調査した。Table 11 に彼らが報告している結果を示す。カルボン酸やカルボン酸塩を添 加することで目的物の収率が向上している (entry 1 vs. entries 2-4) ことから、カルボン酸塩が C-H 結合切断に関与していることが示唆された。



 $^a\text{Determined}$ by ^1H NMR analysis of crude reaction mixture using CH_2Br_2 as an internal standard.

この結果から著者は、キラルカルボン酸を用いれば本反応を不斉反応へと発展させること ができると考えた。しかしながら、Table 11 の結果ではカルボン酸を添加しない条件下でも反 応が進行しており、カルボン酸が関与しない機構で C-H 結合の切断が進行してしまう可能性 がある。そこでまず、Bn 基が置換したチオアミド 18a を用いた際に、カルボン酸を添加せず に反応が進行するか検討した (Table 12)。室温、30 °C、40 °C で反応を行ったが、どの温度で もカルボン酸もしくはカルボン酸塩を添加しない条件では反応はほとんど進行しなかった (entries 1-3)。反応系中に安息香酸を添加し室温で反応を行ったところ、反応は進行したもの の低収率にとどまった (entry 4)。これらの結果から今後の検討は 30 °C もしくは 40 °C で行 うこととした。

Table 12. Condition screening to suppress C-H amidation without carboxylic acid participation

N S		Ph	[Cp*Co(CH ₃ CN) ₃][SbF ₆] ₂ (5 mol %) additive		S NHB	
\bigcup	`Bn +		DCE	, temp, 24 h	Me Me	Bn
	18a	16a 1.2 equiv			19aa	
	entry	additive	е	temp	% yield ^a	
	1	none		r.t.	N.D.	
	2	none		30 °C	trace	
	3	none		40 °C	<5	
	4	PhCO ₂ H (16	mol %)	r.t.	23	

^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

チオアミド 18a のアミド化反応は、カルボン酸非存在下ではほとんど進行しなかったので、 次にキラルカルボン酸の検討を行った (Table 13)。まずキラルビナフチルカルボン酸について 検討を行った。2'位に Ph 基が置換したカルボン酸 13a を用いて反応を行ったところ、エナン チオ選択性は 72:28 と中程度の結果を示した (entry 1)。2-ナフチル基が置換したカルボン酸 13b を用いた場合、カルボン酸 13a を用いたときと比較して収率は低下したものの、選択性 に大きな違いは見られなかった (entry 2)。2'位が OMe 基のような小さい置換基を有するカル ボン酸 20 を用いたところ、選択性はほとんど発現しなかった (entry 3)。次に、3 位に置換基 を有するカルボン酸を用いて反応を行った。2'位が Ph 基、3 位が 3,5-*t*Bu₂-C₆H₃基で置換され たカルボン酸 14aa を添加し反応を行ったところ、反応はほとんど進行しなかった (entry 4)。



"Determined by 'H NMR analysis of crude reaction mixture **14aa** : R = Ph, $R' = 3,5-tBu_2-C_6t$ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis.

Rh 触媒において良い結果を示したキラルビナフチルカルボン酸を用いても、エナンチオ選 択性は中程度にとどまってしまったため、次に他のカルボン酸として当研究室で知見のある *tert-*ロイシン由来のキラルカルボン酸を検討した (Scheme 52)。単座で機能するよう *tert-*ロイ シンのアミン部位をフタロイル基で保護したキラルカルボン酸 (PTTL, 21a) を用いて反応を 行ったところ、低いながらもエナンチオ選択性が発現した。次により嵩高い TCPTTL 21b や NTTL 21c を用いて反応を行ったが、エナンチオ選択性は中程度にとどまった。そこで更に嵩 高い縮環ニ環式骨格を有するキラルカルボン酸 BHTL 21d を用いて反応を行ったところ、イ ミド部位が平面的なキラルカルボン酸 (21a-21c) を用いた際と比較して選択性は向上した。 また、BHTL 21d の α 位を *i*Pr 基に変更した BHV 21e を用いたところエナンチオ選択性が低 下した。BHTL 21d の二重結合部位を還元した H₂-BHTL 21f を用いた際に最も良好な選択性 で目的物が得られた。



Scheme 52. Effect of tert-leucine derivatives as a chiral acid

次に Co 触媒の Cp 部位について検討を行った (Table 15)。Cp*よりも立体的に小さい Cp^{Me4}Co(III) を用いて反応を行ったところ収率及びエナンチオ選択性は低下した (entry 1)。 Cp*の 1 つのメチル基が tBu 基で置換された Cp*^{rBu}Co(III) を用いたところ収率は低下したも ののエナンチオ選択性は向上した (entry 2)。Cp*よりも嵩高い Cp を用いた際に良い結果を示 したので、tBu 基より嵩高い TMS 基や Ad 基、tBu と同程度の嵩高さである iPr 基が置換した CpCo(III) を用いて反応を行ったが、どの Cp を用いても Cp*^{rBu}Co(III) を用いた際のエナンチ オ選択性を下回った (entries 3–5)。



^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis. 触媒として Cp*^{nBu}Co(III)、キラルカルボン酸として H₂-BHTL **21f** を用いてさらなる条件検 討行った (Table 15)。まず、種々の添加剤の検討を行った結果、MS13X を添加した際にエナ ンチオ選択性を損ねることなく収率が改善することを見出した (entry 1)。これは Co に配位 しているアセトニトリルを吸着し、触媒活性種を発生しやすくなったため収率が改善したと 考えている。次に反応溶媒の検討を行った。DCE からクロロベンゼンや *m*-クロロベンゼンへ と変更したところ、エナンチオ選択性は DCE を用いた際と同程度であったものの、収率は低 下した (entries 2,4)。トリフルオロトルエンを用いたところエナンチオ選択性はわずかに向上 し (entry 3)、*o*-クロロベンゼンを用いた際に最も良好な収率、かつエナンチオ選択性でアミ ド化体 **19aa** を得ることができた (entry 5)。

Table 15. Optimization of reaction conditions							
	s н ↓ _	Ph	[Cp* ^{tBu} Co(CH ₃ CN (5 mol % H ₂ -BHTL 21f (10	S NHE N Me Bn	NHBz		
	H Bn +	N° C O O	additive solvent, 40 °C		Bn		
1	8a	16a 1.2 equiv			19aa		
	entry	additive	solvent	% yield ^a	er ^b		
	0	none	DCE	30	87:13		
	1	MS13X	DCE	68	90:10		
	2	MS13X	PhCl	20	89:11		
	3	MS13X	$CF_3C_6H_5$	69	91:9		
	4	MS13X	m-Cl ₂ C ₆ H ₄	33	90.5:10.5		
	5	MS13X	o-Cl₂C ₆ H₄	81	92:8		

^aDetermined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^bDetermined by chiral HPLC analysis.

最適条件にて基質一般性の検討を行った (Scheme 53)。まず、チオアミドのα位の置換基に ついて検討を行った。置換基として通常のPh基だけでなく、芳香環上のパラ位にハロゲンや トリフルオロメチル基などの電子求引基や、メトキシ基などの電子供与基が置換しても反応 は円滑に進行し、それぞれ高収率かつ高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (19ba,19ca,19da,19ea)。また、芳香環上のメタ位にトリフルオロメチル基が置換したチオアミ ド 18e を用いると 81%収率、91:9 のエナンチオマー比でアミド化体 19fa が得られた。また、 2,6-Me₂-C₆H₄基やナフチル基、アルキル基が置換したチオアミド 18g,18h,18i,18j,18k でも反応 は進行し、それぞれ良好な選択性で目的物が得られた。特に、反応点周りが嵩高いチオアミ ド 18g,18h を用いた際に、他のチオアミドを用いたときと比較して高い選択性で目的物が得 られた。

46



Scheme 53. Scope of thioamides

次に、ジオキサゾロンの置換基の一般性について検討を行った (Scheme 54)。*p*-OMe-C₆H₄ 基や *p*-Cl-C₆H₄ 基が置換したジオキサゾロン (16d,16j)、*o*-トリル基が置換したジオキサゾロ ン 16b を用いても反応は進行し、高い選択性で目的物 19ad,19aj,19ab を得ることができた。 他にも複素環やアルキル基が置換したジオキサゾロン 16e,16f,16k,16i も本反応に適用可能で あり、それぞれ高エナンチオ選択的にアミド化反応が進行した。



Scheme 54. Scope of dioxazolones

また、1-ナフチル基が置換したチオアミド 18h と *p*-Br-C₆H₄ が置換したジオキサゾロン 16l を用いて反応を行ったところ、63%収率、94:6 のエナンチオ選択性で対応するアミド化体 19hl を得た (Scheme 55, 式 67)。更に他のチオアミドとしてアミド部位がジエチルアミドのものチ オアミド 18l を基質として用いて反応を行ったところ、72%収率、89:11 の選択性と良好な結 果で目的物 19la が得られた (式 68)。



本反応に用いている Co 触媒やキラルカルボン酸は、その合成が非常に簡便なためスケー ルアップも容易で、グラムスケールでも反応は円滑に進行し、高収率、高いエナンチオ選択 性で目的物を与えました (Scheme 56, 式 69)。また、得られたアミド化体 19aa はアミド 22、 アミン 23、アルデヒド 24 への変換することができた (Scheme 56, 下段)。



Scheme 56. Gram-scale reaction and transformation of product

次に本反応における CMD に関する調査を行った。CMD は大きく分けて 2 種類あり、Co に 配位しているカルボン酸が基質の C-H 結合を引き抜くンターナル CMD (Figure 8、上段) と、 Co に配位していないカルボン酸が C-H 結合を引き抜くエクスターナル CMD に分類される (Figure 8、下段)。Dixon、Seayad らはチオアミドのアミド化反応の反応機構について DFT 計 算を行ったところ、C-H 結合切断はエクスターナル CMD で進行しているのではないかと述 べている。

第4章 第2節



もし本反応がエクスターナル CMD で進行している場合、非線形効果が得られるのではな いかと期待し、実際に得られるか検討した。キラルカルボン酸のエナンチオ過剰率を 20、40、 60、80、100 と変化させた際の目的物のエナンチオ過剰率を求め、キラルカルボン酸のエナン チオ過剰率と目的物のエナンチオ過剰率をグラフにプロットしたところ、非線形効果は見ら れなかった (Figure 9)。この結果から、エクスターナル CMD による C-H 接合切断の可能性を 完全には否定できないものの、インターナル CMD によって C-H 接合切断が進行している可 能性が示唆された。



Figure 9. Relationship between % ee of chiral acid and % ee product

本反応のエナンチオ決定段階がC-H結合切断の段階であることを示すべく重水素化実験を 行った (Scheme 57)。チオアミド 18a のアミド化反応に対し、過剰量の重酢酸を添加して反応 を行ったところ、アミド化体 19aa 及び回収した原料 18a はどちらもほとんど重水素化されて いなかった (Scheme 57、上段)。また、上段の反応条件からジオキサゾロン 16a を除いた条件 で反応を行ったところ、回収した原料はほとんど重水素化されていなかった (Scheme 57、下 段)。この結果から、本反応の C-H 結合切断の段階はほとんど不可逆であり、エナンチオ決定 段階は C-H 結合切断の過程であることが示唆された。



Scheme 57. H/D exchange experiments to check the reversibility of the C-H activation step.

推定される触媒サイクルを示す (Scheme 58)。まず添加したコバルト触媒とカルボン酸との リガンド交換により触媒活性種 I が生成する。この活性種がチオアミドのエナンチオトピッ クな2つのメチル基を識別し、エナンチオ選択的な C-H 活性化が起こり、コバルタサイクル II が生じる。そのコバルタサイクルにジオキサゾロンが配位し、二酸化炭素を放出しながら ナイトレン中間 III が形成され、挿入する段階的に進行するパスと、二酸化炭素を放出しつつ 協奏的に挿入するパスのどちらかを経由し、最後にプロトデメタレーションを経て目的物が 得られると想定している。

第4章 第2節



結語

以上著者は、キラル複核 Schiff 塩基触媒を用いた meso-アジリジンの不斉開環反応及び、キ ラルビナフチルカルボン酸の創製、キラルカルボン酸と第9族金属触媒を用いた不斉 C-H 活 性化反応について検討を行った。得られた結果を総括すると次のようになる。

- α-フルオロマロン酸エステルのエノラートを求核剤とする meso-アジリジンの不斉開環 反応において、種々のアジリジンにおいて開環体を>99.5-99% ee で得ることができた。 また開環体を変換して α-フルオロ-γ-アミノ酪酸を合成し、その後ラクタムへと導き、ジ アステレオマーがシリカゲルクロマトグラフィーによって分離できるようになった⁸⁶⁾。
- 新規キラルビナフチルカルボン酸を合成し、その効率的供給が可能な合成ルートを確立 した。この方法では、合成終盤に鈴木カップリングとC-Hアリール化を行っているため、 それぞれボロン酸及び臭化アリールを変更することで、多種多様なカルボン酸を簡便に 合成することができる。私は本手法を用いて新規カルボン酸のライブラリー構築を行っ た。
- Cp*Rh(III) を触媒とした 8-アルキルキノリン 15 のメチレン結合の識別を伴う不斉 C(sp³)-H アミド化反応において、種々のキラルビナフチルカルボン酸を検討した結果、3 位に DTBM、2'位に 2-ナフチル基を導入したビナフチルモノカルボン酸 14bd を用いる と、最高 94:6 のエナンチオ選択性で目的物 17 が得られた⁸⁷⁾。
- Cp*Co(III) 触媒を用いたメチル基の識別を伴うチオアミドの C(sp³)-H アミド化反応において、アミノ酸由来のキラルカルボン酸が有効であることを見出し、反応条件を精査することで最高 94:6 のエナンチオ選択性でアミド化体 19 を得ることに成功した⁸⁸⁾。

本研究で Cp*M(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムにより 2 つの不斉 C(sp³)-H 活 性化反応を達成できた。今後キラルカルボン酸を用いた様々な不斉 C-H 活性化反応、特に不 斉 C(sp³)-H 活性化反応が世界で報告されていくものと考えている。このキラルカルボン酸と のハイブリッドシステムとキラル Cp^X を用いた手法を相補的に用いることで、あらゆる不斉 反応が可能となるよう、著者の得た知見がその一助となることを願う。

Experiment Section

General

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted. Enantioselectivities were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analysis using 4.6 nm × 25 cm Daicel Chiralpak columns. NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ¹H NMR and 98.52 MHz for ¹³C NMR, JOEL JNM-ECX400 spectrometers operating at 396 MHz for ¹H NMR and 99.55 MHz for ¹³C NMR, and JNM-ECA500 spectrometers operating at 500.16 MHz for ¹H NMR and 125.77 MHz for ¹³C NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ¹H NMR in CDCl₃), CHCl₃ (7.26 ppm for ¹H NMR in CDCl₃), CHD₂CN (1.93 ppm for ¹H NMR in CD₃CN), DOH (4.65 ppm for ¹H NMR in D₂O), CDCl₃ (77.00 ppm for ¹³C NMR in CDCl₃), CD₃OD (49.50 ppm for ¹³C NMR in D₂O/CD₃OD), PhCF₃ (-63.72 ppm for ¹⁹F NMR in CDCl₃) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. Column chromatography was performed with silica gel Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or Yamazen YFLC AI-580 using Universal Column SiOH. Visualization was accomplished with ultraviolet light and anisaldehyde or phosphomolybdic acid stain, followed by heating. Analytical high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a JASCO PU-1580 intelligent HPLC pump with JASCO UV-1575 intelligent UV/VIS detector. Detection was performed at 254 nm. Chiralpak IA (0.46 cm × 25 cm), Chiralpak IB (0.46 cm × 25 cm), Chiralpak IC (0.46 cm × 25 cm), Chiralpak ID (0.46 cm × 25 cm), Chiralpak IE (0.46 cm × 25 cm), or Chiralpak IF (0.46 cm × 25 cm) from Daicel was used. Retention times (t_R) and peak ratios were determined with a JASCO-ChromNAV analysis system. Hexane was HPLC grade, and filtered and degassed prior to use. All non-aqueous reactions were carried out in a flame-dried glassware under argon atmosphere unless otherwise noted or in a argon-filled glove box. 1,2-Dichloroethane (DCE, dehydrated grade) was purchased from Kanto Chemicals and used as received. Chlorobenzene and o-dichlorobenzene were dried and distilled over CaH₂ under argon. Dichloromethane (CH₂Cl₂), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et₂O), and toluene were purified by Glass Contour solvent purification system before use. [Cp*Co(CH₃CN)₃](SbF₆)₂⁸⁹, 8-Ethylquinoline 15a⁹⁰, 8pentylquinoline $15l^{91}$, dioxazolones 16^{92} were synthesized according to the previously described methods. All other reagents were commercially available and used as received unless otherwise noted.

Chapter 1 Section 2

Preparation of Gd(O-*i*Pr)₃/Y(OTf)₃/Schiff base 1 = 1:1:1 Complex and General Procedure for Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with 2-Fluoromalonate: A test tube charged with MS 3Å (40.0 mg, 200 mg/mmol) was flame-dried under reduced pressure using a heat gun. After cooling to room temperature, argon was re-filled, Schiff base (11.1 mg, 0.02 mmol), THF (0.2 mL) and Gd(OiPr)₃ (0.2 M THF solution, 0.1 mL, 0.02 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min to afford yellow suspension. THF was, then, removed under reduced pressure. To the test tube were added Y(OTf)₃ (10.7 mg, 0.02 mmol) and THF (0.20 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min to afford the $Gd(OiPr)_3/Y(OTf)_3/Schiff base = 1:1:1$ catalyst in THF. Then, DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol) was added, and THF was removed under reduced pressure. After drying the residue under reduced pressure for 1 h at room temperature, toluene (0.2 mL) and Et₂O (0.4 mL) were added. To the resulting red suspension were added 2-fluoromalonate 3 (0.35 mmol, 1.7 equiv) and meso-aziridine 2¹⁰ (0.20 mmol, 1.0 equiv), and the mixture was stirred for 17-72 h at 40 °C. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt, saturated EDTA•2Na aq. was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt and the organic layers were washed with brine. The organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane/CH₂Cl₂) to give a corresponding product.

Dimethyl 2-((*1R*, 2*R*)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclohexyl)-2-fluoromalonate (3aa): a colorless solid; **MP** = 184.0–185.0 °C; **IR** (KBr) 3263, 3103, 2948, 1762, 1742, 1649, 1542, 1342, 1296 cm⁻¹; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) 1.29-1.59 (m, 4H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.11-4.22 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.17 (t, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³**C NMR** (Acetone-d₆, 100 MHz) 25.8 (d, $J_{CF} = 21.3$ Hz), 27.2 (d, $J_{CF} = 2.3$ Hz), 34.1, 47.0 (d, $J_{CF} = 20.5$ Hz), 49.2 (d, $J_{CF} = 3.8$ Hz), 53.5, 53.6, 96.8 (d, $J_{CF} = 206$ Hz), 121.7, 128.0, 138.5, 149.6, 162.1, 166.8 (d, $J_{CF} = 25.8$ Hz), 167.4 (d, $J_{CF} = 26.6$ Hz); **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₈H₂₀O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 464.1076, found: 464.1076 **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_R = 16.1$ min (major) and 25.9 min (minor);

 $[\alpha]_{D}^{25.9} = -38.2 \ (c = 1.02, \text{ acetone}).$

Dibenzyl 2-((1R,2R)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclohexyl)-2-fluoromalonate (3ab): a colorless solid; MP

= 122.8–123.1 °C; **IR** (KBr) 3268, 2943, 1764, 1742, 1651, 1540, 1343, 1281, 1158, 701 cm⁻¹; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) 1.60-1.89 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.98-3.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.37-4.52 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³C **NMR** (CDCl₃, 100 MHz) 22.7, 25.7 (d, $J_{CF} = 2.9$ Hz), 33.6, 48.8 (d, $J_{CF} = 21.0$ Hz), 51.8 (d, $J_{CF} = 2.8$

NO₂ NH NH CO₂Bn

Hz), 53.6, 53.7, 94.8 (d, $J_{CF} = 208$ Hz), 121.0, 127.2, 137.8, 148.6, 162.3, 166.2 (d, $J_{CF} = 22.0$ Hz), 166.5 (d, $J_{CF} = 22.0$ Hz); **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₇H₁₈O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 450.0919, found: 450.0920; **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IB; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_{\rm R} = 10.9$ min (major) and 25.5 min (minor); $[\alpha]_{\rm D}$ ^{25.9} = -22.2 (c = 0.99, acetone).

Dimethyl 2-((1R,2R)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclopentyl)-2-fluoromalonate (3ba): a colorless solid;

 $\mathbf{MP} = 139.2 - 139.8 \text{ °C}; \mathbf{IR} \text{ (KBr) } 3347, 3083, 1761, 1742, 1647, 1542, 1343, 1248, 729 \text{ cm}^{-1}; {}^{\mathbf{1}}\mathbf{H} \mathbf{NMR} \text{ (CDCl}_3, 400 \text{ MHz) } 1.66 - 1.85 \text{ (m, 4H)}, 1.90 - 1.97 \text{ (m, 1H)}, 2.26 - 2.33 \text{ (m, 1H)}, 3.03 - 3.13 \text{ (m, 1H)}, 3.77 \text{ (s, 3H)}, 3.87 \text{ (s, 3H)}, 4.42 - 4.46 \text{ (m, 1H)}, 7.16 \text{ (d, } J = 7.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.98 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 9.14 \text{ (t, } J = 2.0 \text{ Hz}, 1\text{H}); {}^{\mathbf{13}}\mathbf{C} \mathbf{NMR} \text{ (CDCl}_3, 100 \text{ MHz})$ 22.7, 25.7 (d, $J_{CF} = 2.9 \text{ Hz}), 33.6, 48.8 \text{ (d, } J_{CF} = 21.0 \text{ Hz}), 51.8 \text{ (d, } J_{CF} = 2.8 \text{ Hz}), 53.6,$



53.7, 94.8 (d, $J_{CF} = 207.9$ Hz), 121.0, 127.2, 137.8, 148.6, 162.3, 166.2 (d, $J_{CF} = 22.0$ Hz), 166.5 (d, $J_{CF} = 22.0$ Hz); **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{18}O_9N_3FNa^+$ [M+Na⁺]: 450.0919, found: 450.0920 **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IB; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_R = 10.9$ min (major) and 25.5 min (minor); $[\alpha]_D^{25.9} = -22.2$ (c = 0.99, Acetone).

Dimethyl 2-((1R,2R)-3-(3,5-dinitrobenzamido)butan-4-yl)-2-fluoromalonate(3ca): colorless solid; MP =

144.6–145.5 °C; **IR** (KBr) 3399, 1759, 1735, 1667, 1543, 1455, 1347, 1265, 1170, 719 cm⁻¹; ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.87-3.05 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 4.33-4.45 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.96 (d, $J_{Me} = 2.0$ Hz, 2H), 9.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) 11.4 (d, $J_{CF} = 4.8_{Me} < Hz$), 18.4 (d, $J_{CF} = 1.9$ Hz), 41.9 (d, $J_{CF} = 20.0$ Hz), 47.6, 53.7, 96.9 (d, $J_{CF} = 204$ Hz),



121.1, 127.1, 137.7, 148.7, 161.7, 166.0 (d, $J_{CF} = 25.7$ Hz), 166.7 (d, $J_{CF} = 25.7$ Hz); **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₆H₁₈O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 438.0919, found: 438.0920; HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_{\rm R} = 11.9$ min (major) and 13.5 min (minor); $[\alpha]_{\rm D}$ ^{22.1} = -5.6 (c = 1.02, acetone).

Dimethyl 2-((4R,5R)-5-(3,5-dinitrobenzamido)octane-4-yl)-2-fluoromalonate (3da): a colorless slid; **MP** = 103.5–106.0 °C; IR (KBr) 3241, 2966, 1764, 1742, 1649, 1551, 1344, 1169, 920, 729 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.69 (m, 8H), 2.77 (ddt, J = 28.7, 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.87 nPr NHnPr CO_2Me CO_2Me (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.45-4.57 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 13.7, 13.9, 19.9, 20.8, 30.3 (d, $J_{CF} = 3.8$ Hz), 36.0 (d, $J_{CF} = 1.9$ Hz), 46.2 (d, $J_{CF} = 19.1$ Hz), 49.9, 53.6, 53.8, 97.3 (d, $J_{CF} = 202$ Hz), 121.0, 127.2, 137.8, 148.6, 162.3, 166.3 (d, $J_{CF} = 25.7$ Hz), 167.5 (d, $J_{CF} = 26.7$ Hz); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₆O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 494.1545, found: 494.1541; HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IB; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 265 nm): $t_{R} = 7.3$ min (major) and 9.4 min (minor); $[\alpha]_{D}$ ^{22.1} = +8.1 (c = 1.02, acetone).

Dimethyl 2-((2*R*,3*R*)-3-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-fluoromalonate (3ea): a colorless solid; MP = 161.5–162.0 °C; IR (KBr) 3309, 2957, 1763, 1742, 1648, 1543, 1344, 1265, 731 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2.82-2.96 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H), 3.24 (dd, *J* = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.64-4.75 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07-7.23 (m, 4H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 9.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) 29.4 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 36.2, 43.7 (d, *J*_{CF} = 20.4 Hz), 47.2 (d, *J*_{CF} = 2.4 Hz), 53.9, 95.9 (d, *J*_{CF} = 206 Hz), 121.1, 126.8, 126.9, 127.2, 128.3, 128.5, 133.5, 133.8, 137.7, 148.7, 161.8, 166.3 (d, *J*_{CF} = 26.4 Hz), 166.7 (d, *J*_{CF} = 26.4 Hz); HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₂H₂₀O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 512.1075, found: 512.1076; HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IB; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): *t*_R = 12.9 min (major) and 21.0 min (minor); **[a]**p^{23.4} = -39.4 (*c* = 0.64, acetone).

Dimethyl 2-((*IR*, *6R*)-6-(3,5-dinitrobenzamido)cyclohex-3-en-1-yl)-2-fluoromalonate (3fa): a colorless solid; **MP** = 182.0–184.0 °C; **IR** (KBr) 3266, 3100, 1762, 1647, 1542, 1343, 1298, 1152, 719 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2.08-2.23 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.6, 4.9 Hz, 1H), 3.02 (dtd, *J* = 24.0, 10.8, 5.6, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.41-4.52 (m, 1H), 5.66-5.73 (m, 2H) 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (Acetone-d6, 100 MHz) 27.1, 32.9, 43.5 (d, *J*_{CF} = 20.5 Hz), 46.7 (d, *J*_{CF} = 3.0 Hz), 53.7, 96.3 (d, *J*_{CF} = 206 Hz), 121.7, 125.7, 128.1, 138.5, 149.6, 162.5, 166.6 (d, *J*_{CF} = 26.6 Hz), 167.3 (d, *J*_{CF} = 25.8 Hz); **HRMS** (ESI): *m*/*z* calculated for C₁₈H₁₈O₉N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 462.0921, found: 462.0919; **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 2/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_{\rm R}$ = 19.0 min (major) and 25.2 min (minor); $|\alpha|_{\rm D} 2^{22.7} = -52.9$ (*c* = 0.98, acetone).

dimethyl 2-((1R,2R)-2-(3,5-bis(4-bromobenzamido)benzamido)cyclohexyl)-2-fluoromalonate



To a stirred suspension of **3aa** (37.1 mg, 0.084 mmol) in MeOH (1.5 ml) was added NiCl•6H₂O (40 mg, 0.17 mmol) at 0 °C. Then, the mixture was added NaBH₄ (64 mg, 1.7 mmol) in several portions and stirred for 5 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched by NH₄Cl and diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, AcOEt. Combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation. The obtained crude mixture dissolved in THF, and the mixture was added *p*-Bromobenzoic acid (38 mg, 0.19 mmol) and EDCI•HCl (48 mg, 0.25 mmol) at 0 °C. Then, the mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt and H₂O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was separated, and the aqueous layer was separated, and the aqueous layer was diluted with CH₂Cl₂, AcOEt, then combined organic phases were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by flash silica gel column chromatography (AcOEt/hexane) to afford a product **5aa** (39.4 mg, 60% yield in 2 steps) as a colorless solid.

¹**H** NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.05-1.44 (m, 4H), 1.44-1.83 (m, 4H), 2.50-2.71 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.87-4.00 (m, 1H), 6.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.38 (brs, 1H), 9.35 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.7, 25.0, 26.4, 33.9, 46.6 (d, $J_{CF} = 21.0$ Hz), 48.2, 53.5, 96.0 (d, $J_{CF} = 209$ Hz), 115.0, 115.5, 126.7, 129.0, 131.7, 133.2, 135.2, 139.2, 165.7, 166.0, 166.2 (d, $J_{CF} = 25.7$ Hz), 167.4 (d, $J_{CF} = 24.8$ Hz); HRMS (ESI): m/z calculated for C₃₂H₃₀O₇N₃Br₂FNa⁺ [M+Na]⁺: 768.0327, found: 768.0331.

Methyl 2-((1R,2R)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclohexyl)-2-fluoroacetate (6aa):



To a solution **4aa** (177.3 mg, 0.40 mmol) in DMSO (0.6 mL) in a test tube were added H₂O (8 μ L, 0.44 mmol, 1.1 equiv) and LiI (112 mg, 0.84 mmol, 2.1 equiv), and the reaction mixture was stirred for 1 h at 130 °C. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (x 3). Combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtration and evaporation. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane: AcOEt = 4:1 to 2:1) to afford **7aa** (142 mg, 93% yield) as a *ca.* 1:1 mixture of inseparable diastereomers; colorless solid; **IR** (KBr) 3268, 2943, 1764, 1742,

1651, 1540, 1343, 1281, 1158, 701 cm⁻¹; ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) 1.22-1.59 (m, 8H), 1.67-1.75 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 5H), 2.03-2.36 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.04-4.23 (m, 2H), 4.89 (dd, J = 47.3, 3.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 48.4, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.7Hz, 2H), 9.01 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 9.11-9.19 (m, 2H); ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) 24.8 (d, $J_{CF} = 3.6$ Hz), 25.0, 25.1, 25.3 (d, $J_{CF} = 4.8$ Hz), 28.5, 33.3, 33.4, 44.5 (d, $J_{CF} = 19.2$ Hz), 45.4 (d, $J_{CF} = 19.2$ Hz), 50.1, 52.5, 52.6, 89.0 (d, $J_{CF} = 190$ Hz), 91.0 (d, $J_{CF} = 185$ Hz), 121.0, 121.1, 127.2, 127.3, 137.9, 148.6, 161.9, 162.4, 170.1 (d, $J_{CF} = 24.0$ Hz), 170.3 (d, $J_{CF} = 24.0$ Hz); **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₆H₁₈O₇N₃FNa⁺ [M+Na]⁺: 406.1021, found: 406.1018 [M+Na⁺]: 406.1021.

Methyl 2-((1S,2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl)-2-fluoroacetate (7aa):



To a solution of 3 (115.0 mg, 0.30 mmol, a ca. 1:1 mixture of diastereomers) in THF (0.6 mL) were added Boc₂O (589.3 mg, 2.70 mmol, 9 equiv), NEt₃ (46 μL, 0.33 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv), and the mixture stirred at room temperature for 24 h. The volatile material was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane: AcOEt = 10:1) to afford N-Boc protected intermediate as an amorphous solid. The intermediate was dissolved in MeOH (1.0 ml), and NaOMe (1.0 M MeOH solution, 0.33 mL, 0.33 mmol, 1.1 equiv) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 1.0 h at room temperature. The reaction was quenched with citric acid (120 mg, 0.62 mmol, 2.1 equiv) and then the volatile material was removed under reduced pressure. The residue was taken up in H_2O_1 , and the organic material was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane: CH_2Cl_2 : AcOEt = 8:9:1) to afford 4 (68.5 mg, 79% yield in 2 steps) as a ca. 2:1 mixture of inseparable diastereomers. ; colorless solid; IR (KBr) 3384, 2979, 2936, 2858, 1748, 1699, 1523, 1234, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.15-1.36 (m, 7H), 1.39-1.59 (m, 22H), 1.73-1.84 (m, 6H), 1.94-2.07 (m, 4H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3 H), 4.32 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 47.6, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 48.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 24.9, 25.0, 28.3, 28.6, 34.1, 45.5 (d, $J_{CF} = 19.7$ Hz), 45.9 (d, $J_{CF} = 21.6$ Hz), 48.8 (d, $J_{CF} = 4.7$ Hz), 49.3, 52.3, 79.2, 79.4, 88.1 (d, *J_{CF}* = 188.9 Hz), 90.3 (d, *J_{CF}* = 189.8 Hz), 154.7, 155.2, 170.4, 170.7; **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₄H₂₄O₄NFNa⁺ [M+Na⁺]: 312.1582, found: 312.1578.



(3*S*, 3a*R*, 7a*R*)-3-fluorooctahydro-2*H*-indol-2-one (9aa), (3*R*, 3a*R*, 7a*R*)-3-fluorooctahydro-2*H*-indol-2-one (9'aa)

one (6'); Ester 4 (44.5 mg, 0.15 mmol, ca. 2:1 diastereomixture) was stirred with HCl (4 M, 2 mL) at 90 °C for 24 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum afford 8aa. The resulting solid 8aa was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and 2-chloro-1-methylpyridinium iodine (157.4 mg, 0.62 mmol, 4.0 equiv) was added, then NEt₃ (172 µL, 1.23 mmol, 8.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was slowly added over 2 h. The reaction mixture was refluxed for 48 h with the exclusion of light then cooled and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1:1 to 1:0) to afford a lactam 9aa (5.9 mg, 24%) and **9**'aa (10.7 mg, 44%).; about **9aa**; colorless solid; **IR** (KBr) 3235, 3140, 2933, 2864, 1716, 1278, 1091, 970, 937, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.25-1.44 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 5H), 2.96- $3.03 \text{ (m, 1H)}, 4.77 \text{ (dd, } J = 53.0, 10.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.73 \text{ (brs, 1H)}; {}^{13}\text{C NMR} \text{ (CDCl}_3, 100 \text{ MHz}) 23.9, 25.2, 26.0, 10.9 \text{ Hz}, 10$ 30.7, 51.0 (d, J_{CF} = 17.2 Hz), 53.6 (d, J_{CF} = 9.5 Hz), 91.8 (d, J_{CF} = 194.5 Hz), 173.0 (d, J_{CF} = 21.9 Hz); **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₈H₁₂ONFNa⁺ [M+Na⁺]: 180.0795, found: 180.0795; $[\alpha]_D$ ^{22.7} = -54.8 (c = 0.65, CHCl₃).; about 9'aa; colorless solid; IR (KBr) 3266, 3941, 3862, 1719, 1688, 1445, 1291, 1124, 1087, 746 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.25-1.42 (m, 3H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 53.5, 3.6 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 22.6 (d, *J_{CF}* = 2.9 Hz), 24.0, 25.6, 30.7, 49.5 (d, *J_{CF}* = 20.0 Hz), 57.3, 90.9 (d, *J_{CF}* = 181.2 Hz), 172.7 (d, *J_{CF}* = 17.2 Hz); HRMS (ESI): m/z calculated for C₈H₁₂ONFNa⁺ [M+Na⁺]: 180.0795, found: 180.0796; $[\alpha]_D^{22.4}$ =+111.4 (c = 0.84, CHCl₃).

Chapter 3 Section 2

Synthesis of carboxylic acids



(S)-2'-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl-4-methylbenzensulfonete (11)

To a solution of (S)-BINOL **10** (5.7 g, 20 mmol), Et_3N (8.4 mL, 60 mmol), and DMAP (367 mg, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (3.8 g, 20 mmol) in several portions at 0 °C. Then, the mixture was allowed to reach room temperature and stirred at the same temperature. After 1.5 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C, and



Tf₂O (4.0 mL, 24 mmol) was slowly added to the mixture over 5 min. After stirring at 0 °C for 40 min, the reaction mixture was quenched with ice, and extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic layers were successively washed with HCl aq., NaHCO₃ aq., brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtration and evaporation in vacuo, recrystallization of the crude material from hexane/CH₂Cl₂ afforded **7** (1st crop: 4.8 g, 41%; 2nd crop: 3.6 g, 28%). The remaining filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 9:1 to 4:1) to provide **7** (2.5 g, 22%) as a colorless solid (total: 10.9 g, 91%). The ¹H NMR spectrum was in agreement with that in the previously report⁶⁶).

methyl (S)-2'-(tosyloxy)-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylate (12)

A mixture of (S)-2'-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 4methylbenzenesulfonate **11** (5.7 g, 10 mmol) and *i*PrNEt₂ (7.1 mL, 40 mmol) in DMSO



(30 mL, degassed by freeze-pump-thaw cycles before use) was charged with Pd(OAc)₂ (112 mg, 0.5 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (206 mg, 0.5 mmol), and anhydrous MeOH (10 mL). The resulting suspension was purged with CO gas for 1 min and then stirred under CO (1 atm) at 80 °C for 18 h. The mixture was diluted with water, extracted with AcOEt (x 3), and dried over Na₂SO₄. After evaporation, purification by silica gel column chromatography (hexane/toluene/Et₂O = 5:15:1) afforded **8** (3.9 g, 80%) as a colorless solid. **MP** 118–123 °C. **IR** (KBr) 3053, 1725, 1361, 1243, 1175, 971, 821, 808, 708 cm⁻¹. ¹H **NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95-7.07 (m, 4H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*

= 5.5 Hz, 1H, 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.5, 52.0, 112.2, 125.9, 126.0, 126.2, 126.7, 126.8, 127.1, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 129.5, 131.5, 132.5, 133.0, 133.5, 134.5, 134.7, 144.2, 144.8, 166.8. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₉H₂₂O₅NaS⁺ [M+Na]⁺: 505.1080, found: 505.1083. [α]_D ^{21.3} = +21.7 (c = 0.10, CHCl₃). Rf 0.47 (hexane/AcOEt = 2:1).

Preparation of 2'-aryl binaphthyl carboxylic acids (General Procedure A)

In a grove box filled with argon, to a mixture of arylboronic acid and K_3PO_4 (3 equiv) in THF (0.25 M) were added bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0) (5 or 7.5 mol %, purchase from Aldrich) and tricyclohexylphosphine (20 or 30 mol %). After stirring at room temperature for 5 min, tosylate **12** was added, and the mixture was stirred at 80 °C for 48 h. After quenching with water, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvent was evaporated under vacuum, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 6:1 to 4:1) to afford the corresponding methyl ester. The ester intermediate was dissolved in EtOH/H₂O, and an excess amount of KOH was added. The mixture was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was evaporated under vacuum, diluted with HCl aq., and extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt/AcOH = 80:20:1). The obtained carboxylic acid was converted to the corresponding Na salt by NaOH and further purified by reversed phase column chromatography (ODS column, MeOH/H₂O). The obtained pure Na carboxylate was acidified with HCl aq. and extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give **13** was isolated.

2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (13a)⁴³⁾

The title compound was synthesized according to **General Procedure A** from tosylate **12** (48 mg, 0.1 mmol) and phenylboronic acid (36.4 mg, 0.3 mmol) as a colorless solid (37 mg, 90% in 2 steps).



(S)-[1,1':2',2''-ternaphthalene]-2-carboxylic acid (13b)

The title compound was synthesized according to **General Procedure A** from tosylate **12** (97 mg, 0.20 mmol) and 2-naphthylboronic acid (103 mg, 0.6 mmol) as a colorless solid (68.1 mg, 80% in 2 steps). **MP** 118–121 °C. **IR** (KBr) 3053, 1688,



1281, 1246, 815, 766, 742 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.34-7.51 (m, 6H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 125.5, 125.6, 125.7, 126.1, 126.3, 126.4, 126.8, 127.0, 127.3, 127.86, 127.91, 127.95, 127.98, 128.03, 128.3, 128.4, 131.8, 132.5, 132.7, 132.9, 133.4, 134.3, 135.0, 138.7,

139.1, 140.6, 171.9. Several aromatic signals were missing probably due to overlapping. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{31}H_{19}O_2^{-}$ [M–H]⁻: 423.1391, found: 423.1397. [α]_D ^{20.7} = -149.4 (c = 0.075, CHCl₃). **Rf** 0.34 (hexane/AcOEt = 2:1, AcOH 1%).



Preparation of 3-aryl binaphthyl carboxylic acids (General Procedure B)

To a screw capped vial with a stirring bar were added a binaphthyl carboxylic acid, aryl bromide (3.0 equiv), $[Ru(p-cymene)Cl_2]_2$ (5 mol %), triethylphosphonium tetrafluoroborate (10 mol %), K_2CO_3 (1.1 equiv), and NMP (0.25 M) under argon atmosphere. The vial was capped and the mixture was stirred at 100 °C for 48 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with HCl aq., extracted with AcOEt or CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/AcOEt/AcOH = 80:20:1).

(S)-3-(3,5-di-tert-butylphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic

acid (14aa): The title compound was synthesized according to General Procedure **B** from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid 13a (187 mg, 0.50 mmol) and 1-bromo-3,5-di-tert-butylbenzene (404 mg, 1.5 mmol) as a colorless solid (246 mg, 87%). **MP** 131–135 °C. **IR** (KBr) 2964, 2899, 2868, 1699, 1589, 760,

750, 698 cm⁻¹. ¹**H** NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (s, 18H), 6.84-6.91 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 3H), 7.19-7.36 (m, 7H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 31.4, 34.8, 121.0, 123.3, 125.8, 126.3, 126.4, 126.6, 127.1, 127.3, 127.4, 127.8, 128.1, 128.4, 128.7, 129.1, 129.3, 131.5, 132.0, 132.4, 132.8, 133.1, 133.2, 136.1, 137.9, 139.3, 140.0, 141.2, 150.3, 171.5. One of the aromatic signals was missing probably due to overlapping. HRMS (ESI): m/z calculated for C₄₁H₃₇O₂⁻ [M–H]⁻: 561.2799, found: 561.2807. [α]_D ^{20.9} = -10.8 (c = 0.075, CHCl₃). Rf 0.42 (hexane/AcOEt = 4:1).

(S)-2',3-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (14ab): The title compound was synthesized according to General Procedure B from (S)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid 13a (18.7 mg, 0.050 mmol) and bromobenzene (15.7 μ L, 0.15 mmol) as a colorless solid (18.5 mg, 82%). MP 195–198 °C. IR (KBr) 3053, 1702, 1495, 1452, 1192, 1138, 821, 764, 743, 701, 692 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)



Ph

CO₂H

*t*Bu

tBu

δ 6.79-6.87 (m, 2H), 6.88-6.99 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 9H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100
MHz) δ 125.8, 126.4, 126.5, 126.9, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 131.6, 132.30, 132.34, 132.6, 133.1, 133.3, 136.0, 136.9, 139.7, 140.5, 141.0, 172.9. One of the aromatic signals was missing probably due to overlapping. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₃₃H₂₁O₂⁻ [M–H]⁻: 449.1547, found: 449.1554. [α]_D ^{20.2} = -42.5 (*c* = 0.05, CHCl₃). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 2:1 with AcOH 1%).

(S)-3-(4-methoxyphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid

(14ac): The title compound was synthesized according to General Procedure B from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid 13a (37.4 mg, 0.10 mmol) and 4-bromoanisole (38 μ L, 0.3 mmol) as a colorless solid (36.5 mg, 76%). MP 120–123 °C. IR (KBr) 3053, 1698, 1514, 1245, 830, 762, 698 cm⁻¹. ¹H NMR



(CDCl₃, 400 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 6.76-6.88 (m, 6H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 55.2, 113.7, 125.8, 126.41, 126.44, 126.7, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.8, 128.1, 128.56, 128.62, 128.7, 129.1, 129.6, 131.7, 132.2, 132.3, 132.7, 132.9, 133.1, 133.4, 135.9, 136.5, 139.7, 141.0, 159.0, 173.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₃₄H₂₃O₂⁻ [M-H]⁻: 479.1653, found: 479.1660. [α]_D ^{20.7} = -35.1 (c = 0.085, CHCl₃). **Rf** 0.32 (hexane/AcOEt = 2:1 with AcOH 1%).

(*S*)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2carboxylic acid (14ad): The title compound was synthesized according to General Procedure B from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid 13a (37.4 mg, 0.10 mmol) and 5-bromo-1,3-di-*tert*-butyl-2-methoxybenzene (90 mg, 0.3 mmol) as a colorless solid (40.3 mg, 68%). MP 122–125 °C. IR (KBr) 2956, 2903,



2866, 1700, 1450, 1411, 1394, 1263, 1221, 758, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 18H), 3.67 (s, 3H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 32.0, 35.8, 64.2, 125.8, 126.37, 126.40, 126.6, 127.16, 127.19, 127.3, 127.8, 128.0, 128.3, 128.6, 128.8, 129.3, 131.5, 131.8, 132.4, 132.8, 133.1, 133.2, 134.4, 136.2, 137.4, 140.1, 141.3, 143.3, 159.0, 170.5. Two of the aromatic signals were missing probably due to overlapping. HRMS (ESI): m/z calculated for C₄₂H₃₉O₃⁻ [M–H]⁻: 591.2905 found: 591.2915. [*a*]_D ^{21.1} = -4.8 (*c* = 0.06, CHCl₃). Rf 0.37 (hexane/AcOEt = 4:1).

(S)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-[1,1':2',2''-ternaphthalene]-2-carboxylic acid (14bd): The

title compound was synthesized according to **General Procedure B** from (*S*)-[1,1':2',2"-ternaphthalene]-2-carboxylic acid **13b** (219 mg, 0.50 mmol) and 5bromo-1,3-di-*tert*-butyl-2-methoxybenzene (449 mg, 1.5 mmol) as a colorless solid (285 mg, 89%). **MP** 131–135 °C. **IR** (KBr) 2958, 1701, 1448, 1260, 1223, 1116, 1011, 883, 810, 743 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34 (s, 18H), 3.64 (s,



3H), 7.19-7.46 (m, 12H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 32.0, 35.8, 64.2, 125.5, 125.9, 126.4, 126.58, 126.64, 127.2, 127.3, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.46, 128.49, 128.7, 128.9, 131.6, 131.7, 131.9, 132.5, 132.6, 133.0, 133.1, 133.2, 134.4, 136.1, 137.4, 138.8, 140.0, 143.2, 158.9, 170.8. Several aromatic signals were missing probably due to overlapping. HRMS (ESI): m/z calculated for C₄₆H₄₁O₃⁻ [M–H]⁻: 641.3061, found: 641.3073. [α]_D ^{21.4} = +78.6 (c = 0.10, CHCl₃). Rf 0.37 (hexane/AcOEt = 4:1).

The optical purity of **14bd** was determined by chiral HPLC analysis after the conversion into the corresponding methyl ester by TMSCHN₂ in MeOH/DCM.

HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IE; solvent: hexane/2-propanol = 99/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): $t_R = 6.7 min (R)$ and 10.8 min (S).

Champter 3 Section 3

Synthesis of 8-ethylquinolines

8-ethyl-6-methoxyquinoline (15b): To a mixture of FeSO₄•7H₂O (200 mg, 0.72 mmol), 2-ethyl-4-methoxyaniline⁹³⁾ (915 mg, 6.0 mmol), and nitrobenzene (440 mg, 3.6 mmol) was added B(OH)₃ (370 mg, 6.0 mmol) and glycerol (2.2 g, 24 mmol). The mixture was



cooled in an ice-water bath, and concentrated sulfuric acid (1.9 g) was slowly added. The resulting mixture was stirred at 150 °C for 20 h, and cooled to room temperature. The mixture wans poured into ice/water, neutralized by the addition of NaOH, and then extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **15b** as a red solid (610 mg, 54%). **MP** 43–44 °C. **IR** (KBr) 2962, 2923, 1617, 1593, 1495, 1448, 1425, 1374, 1333, 1265, 1247, 1213, 1159, 1052, 897, 849, 788 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.27 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.6, 24.3, 55.3, 102.9, 120.5, 121.2, 129.5, 135.1, 143.1, 144.6, 146.7, 157.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₂H₁₄ON⁺ [M+H]⁺: 188.1070, found: 188.1071. **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 6:1).

5-bromo-8-ethylquinoline (15c): To a solution of 8-ethylquinoline 15a (14.7 mmol) and silver sulfate (2.29 g, 7.35 mmol) in concentrated sulfuric acid (15 mL) was added dropwise bromine (0.76 mL, 14.7 mmol) over 15 min. The reaction mixture was stirred for 30 min at room



temperature, and then poured into water, and basified by NaOH aq. The mixture was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **1c** as a colorless oil (3.7 g, 94%). **IR** (neat) 2968, 2932, 1589, 1565, 1491, 1458, 1344, 956, 896, 832, 790 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.25 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.8, 24.5, 119.2, 121.9, 127.5, 128.2, 130.1, 135.7, 143.1, 147.4, 149.7. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₁H₁₁ONBr⁺ [M+H]⁺: 236.0069, found: 236.0070. **Rf** 0.59 (hexane/AcOEt = 6:1).



8-ethylquinolin-4(1H)-one (S3): A mixture of trimethyl orthoformate (50 mL) and Meldrum's acid (7.9 g, 55 mmol) were refluxed for 1 hour and slowly cooled to ambient temperature. After the addition of 2-ethylaniline **S1** (6.2 mL, 50 mmol) and DMF (50 mL), the resulting mixture was heated to reflux for 2 h. The mixture was cooled to room temperature, and then poured into water (150 mL). The resulting precipitates were collected by filtration and purified by recrystallization from MeOH for three times to afford **S2** as a colorless solid. All of the intermediate (**S2**) was mixed with diphenyl ether (110 mL) in a round flask for microwave equipped with a stirring bar. The mixture was heated to 250 °C for 30 min with microwave irradiation (300–400 W). After cooling to room temperature, the mixture was diluted with hexane and stirred for 5 min at ambient temperature. The resulting brown precipitates were collected by filtration and washed with hexane to afford **S3** (6.73 g, 77%, 2 steps), which was directly used for synthesizing **15d**, **15e**, **15f**.

8-ethyl-4-methoxyquinoline (15d): A mixture of 8-ethylquinolin-4(1H)-one S3 (480 mg, 2.8 mmol), MeI (173 μ L, 2.8 mmol), and anhydrous K₂CO₃ (580 mg, 4.2 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 80 °C for 5 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature followed the addition of water, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 15d as a colorless solid (363 mg, 69%). MP 28–31 °C. IR (KBr) 2965, 1593, 1577, 1507, 1407, 1301, 1272, 1166, 1057, 1020, 815, 770 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.28 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.0, 24.8, 55.6, 99.8, 119.5, 121.3, 125.4, 128.2, 142.3, 147.6, 150.1, 162.4. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₂H₁₄ON⁺ [M+H]⁺: 188.1070, found: 188.1071. Rf 0.21 (hexane/AcOEt = 6:1).

4-chloro-8-ethylquinoline (15e): A mixture of 8-ethylquinolin-4(1H)-one **S3** (1.7g, 10 mmol) and POCl₃ (7.5 mL, 80 mmol) was heated at 80 °C for 3 h with stirring under argon flow. The mixture was cooled to ambient temperature, and poured onto ice. The mixture was neutralized by NH₃ aq. and extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **15e** as a colorless solid (1.5 g, 78%). **MP** 32–34 °C. **IR** (KBr) 2957, 2925, 2870, 1583, 1488, 1388, 1097, 862, 816, 792, 760 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.1, 24.9, 121.0, 122.0, 126.5, 127.4, 128.9, 142.8, 143.4, 147.6, 148.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₁H₁₁ONCl⁺ [M+H]⁺: 192.0575, found: 192.0577. **Rf** 0.59 (hexane/AcOEt = 6:1). **4-bromo-8-ethylquinoline (15f)**: To a solution of 8-ethylquinolin-4(1H)-one **S3** (3.5 g, 20 mmol) in degassed DMF (100 mL) was added PBr₃ (3.8 mL, 40 mmol) dropwise at 0 °C under argon. The mixture was stirred overnight at room temperature, and then quenched with NH₃ aq. and



NaOH aq. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x 2). The organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **15f** as a colorless oil (4.38 g, 93%). **IR** 2965, 2929, 2871, 1579, 1566, 1483, 1463, 1386, 1341, 1200, 1095, 833, 818, 757 (KBr) cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.30 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.1, 24.9, 124.7, 124.8, 127.6, 127.9, 128.9, 134.4, 143.5, 147.5, 148.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₁H₁₁ONBr⁺ [M+H]⁺: 236.0069, found: 236.0069. **Rf** 0.58 (hexane/AcOEt = 9:1).

4-phenyl-8-ethylquinoline (15g): A shield-tube was charged with 4-bromo-8-ethylquinoline **15f** (472 mg, 2.0 mmol), and EtOH (2 mL), water (4 mL), toluene (8 mL), phenylboronic acid (366 mg, 3.0 mmol), K₂CO₃ (1.10 g, 8.0 mmol, 4.0 equiv.), PPh₃ (88 mg, 0.30 mmol, 15 mol%), and Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.10 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was heated at 100 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the biphasic solution was diluted with saturated NH₄Cl aq. and CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x 2). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and purified by silica gel column chromatography to afford **15g** as a colorless solid (553 mg, quant.). **MP** 41–43 °C. **IR** (KBr) 2971, 2925, 1561, 1509, 1489, 1445, 862, 826, 801, 765, 701 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 5H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.1, 25.0, 121.1, 123.8, 126.3, 126.8, 127.8, 128.2, 128.5, 129.6, 138.5, 143.1, 147.1, 148.7. One of the aromatic signals was missing probably due to overlapping. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₇H₁₆N⁺ [M+H]⁺: 234.1277, found: 234.1276. **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 9:1).

methyl 8-ethylquinoline-4-carboxylate (15h): A dry and argon-filled flask equipped with a magnetic stirring bar and a septum was charged with 4-bromo-8-ethylquinoline **15h** (1.2 g, 5.0 mmol) dissolved in dry THF (5 mL). A solution of *i*PrMgCl•LiCl (4.2 mL, 1.3 M in



THF, 5.5 mmol)was added slowly at -78 °C. After stirring at room temperature for 2 h, ethyl cyanoformate (476 µL, 6 mmol) was added to the reaction mixture. After 24 h at room temperature, sat. NH₄Cl aq. solution was added and the mixture was extracted with AcOEt (x 2). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give **15h** as a colorless oil (322 mg, 30%). **IR** (neat) 2972, 1720, 1504, 1431, 1268, 1240, 1216, 1196, 1110, 777 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.32 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.4,

7.0 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H). 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.1, 25.0, 121.7, 123.3, 125.1, 128.0, 128.3, 135.2, 143.4, 147.6, 148.4, 167.0. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₃H₁₄O₂N⁺ [M+H]⁺: 216.1019, found: 216.1019. **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 9:1).

1-(8-ethylquinolin-4-yl)ethan-1-one (15i): To a mixture of 4-bromo-8-ethylquinoline **15f** (1.1 g, 5.0 mmol) and K₂CO₃ (691 mg, 5 mmol) in DMF (15 mL) was added CuCN (896 mg,

10 mmol). The mixture was heated to reflux overnight, cooled to room temperature, and ĊOMe filtered through a pad of Celite. After the addition of water, the mixture was extracted AcOEt (x 2). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 4-cyano-8-ethylquinoline 15j, which was directly used for the next step. To a solution of the intermediate in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise a solution of MeMgI (6.6 mL, 1.0 M in Et₂O, 6.6 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 20 h. Then water was added, and the resulting mixture was further stirred at room temperature for 3 h. The mixture was diluted with AcOEt and filtered through a pad of Celite. The filtrate was extracted with AcOEt (x 2), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 15i as a colorless oil (234 mg, 27%, 2 steps). IR (neat) 2966, 2929, 2872, 1693, 1505, 1464, 1354, 1263, 1236, 1190, 849, 825, 768, 593 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.1, 25.0, 30.3, 119.1, 123.1, 123.6, 128.1, 128.4, 143.3, 143.4, 147.6, 148.4, 201.8. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{13}H_{14}ON^+$ [M+H]⁺: 200.1070, found: 200.1071. **Rf** 0.29 (hexane/AcOEt = 4:1).

8-propylquinoline (15k): To a mixture of FeSO₄•7H₂O (556 mg, 2 mmol), 2-propyl-aniline (2.3 mL, 16 mmol), and nitrobenzene (1.2 g, 10 mmol) was added B(OH)₃ (1.0g, 16 mmol) and glycerol (6.0 g, 65 mmol). The mixture was cooled in an ice-water bath, and concentrated

sulfuric acid (5.2 g) was slowly added. The resulting mixture was stirred at 150 °C for 20 h. After cooled to room temperature, the mixture was poured into ice water. The mixture was neutralized by the addition of NaOH, and extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography to give **1k** as a yellow oil (2.4 g, 88%). The ¹H NMR spectrum was in agreement with that in the previously report.⁹³⁾

Rhodium(III)/chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C(sp³)–H amidaiton of 8alkylquinolines General Procedure C In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), AgSbF₆ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), Ag₂CO₃ (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), and chlorobenzene (1 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C. After 24 h or 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17**.

General Procedure D

In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with 8-ethylquinoline **15** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), AgSbF₆ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), and Ag₂CO₃ (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test tube was brought out of the glovebox. The reaction mixture was cooled to -10 °C and then chlorobenzene (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17**.

General Procedure E

In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), and Ag_2CO_3 (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test tube was brought out of the glovebox. The reaction mixture was cooled to -10 °C and then 8-ethylquinoline **15** (0.20 mmol, 1.0 equiv) in chlorobenzene (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17**.

(S)-N-(1-(quinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17aa): Prepared according to General Procedure C (24 h) using 8-ethylquinoline 15a (0.20 mmol, 27.2 μ l) and 3-phenyl-1,4,2dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17aa was isolated as a colorless solid (48.0 mg,



87%). **MP** 154–156 °C. **IR** (KBr) 3319, 1631, 1577, 1528, 1491, 1320, 1175, 797, 693 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.87 (dq, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H), 7.68 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 9.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 51.0, 120.9, 126.5, 126.9, 127.4, 128.3, 128.6, 129.1, 131.0, 135.1, 137.1, 139.9, 146.3, 148.8, 165.9. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 6.2 min (minor) and 9.6 min (major). **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₇ON₂⁺ [M+H]⁺: 277.1335, found: 277.1337. **[α]**_D ^{21.6} = -125.3 (c = 0.09, CHCl₃). **Rf** 0.27 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(6-methoxyquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17ba): Prepared according to General Procedure C (48 h) using 8-ethyl-6-methoxyquinoline 15b (0.20 mmol, 37.4 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ba was isolated as

Me NHCOPh MeO

Me

NHCOPh

a colorless solid (53.0 mg, 87%). **MP** 128–131 °C. **IR** (KBr) 3308, 1633, 1534, 1334, 1157, 839, 798, 695 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.72 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 50.8, 55.4, 104.4, 121.2, 121.3, 127.0, 128.3, 130.5, 131.0, 135.0, 135.8, 141.5, 142.5, 146.2, 157.3, 165.9. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 7.6 min (minor) and 15.8 min (major). **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₉O₂N₂⁺ [M+H]⁺: 307.1441, found: 307.1441. **[a]**p^{21.0} = -74.0 (*c* = 0.30, CHCl₃). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 1:1).

(*S*)-*N*-(1-(5-bromoquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17ca): Prepared according to General Procedure D using 5-bromo-8-ethylquinoline 15c (0.20 mmol, 47.2 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ca was isolated as a pale yellow solid (70.3 mg, 99%). MP 166–171 °C. IR (KBr) 3308, 1631, 1578, 1530, 1488, 1338, 1313,

1275, 1163, 1001, 786, 692 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.76 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz), 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.5, 50.4, 121.1, 122.0, 126.9, 128.3, 128.4, 128.9, 130.3, 131.1, 134.9, 136.5, 140.2, 147.0, 149.4, 166.0. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₆ON₂Br⁺ [M+H]⁺: 355.0441, found: 355.0440. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 7.0 min (minor) and 10.8 min (major). [*a*]_D ^{21.3} = -89.0 (*c* = 0.23, CHCl₃). **Rf** 0.36 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-methoxyquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17da): Prepared according to General Procedure C (48 h) using 8-ethyl-4-methoxyquinoline 15d (0.20 mmol, 37.4 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17da was isolated as a colorless solid (37.7 mg, 62%). MP 146–148 °C. IR (KBr) 3314, 1632, 1577, 1530, 1507,

1400, 1319, 1270, 1180, 1011, 807, 768, 692, 669 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.80 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.66 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H) 7.81-7.87 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 9.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 51.3, 55.7, 99.9, 121.3, 122.3, 125.5, 127.0, 128.3, 129.1, 130.9, 135.2, 139.3, 147.2, 149.8, 162.9, 165.8. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₉O₂N₂⁺ [M+H]⁺: 307.1441, found: 307.1440. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-

propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): $t_R = 7.1 \text{ min (minor)}$ and 9.3 min (major). $[\alpha]_D$ $^{21.2} = -104.6$ (c = 0.14, CHCl₃). **Rf** 0.29 (hexane/AcOEt = 1:1).

(S)-N-(1-(4-chloroquinolin-8-vl)ethyl)benzamide (17ea): Prepared according to General Me NHCOPh Procedure D using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ea was isolated as a colorless solid solid (45.8 mg, 74%). MP 161–166 °C. IR (KBr) 3319, 1633, 1575, 1528, 1486, 1307, 766, 717, 694 cm^{-1} . ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.89 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H).¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) & 23.6, 50.7, 121.1, 123.7, 126.9, 127.4, 127.6, 128.4, 129.6, 131.1, 135.0, 140.6, 143.6, 147.2, 148.3, 165.9. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₆ON₂Cl⁺ [M+H]⁺: 311.0946, found: 311.0946. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): $t_R = 9.7 \text{ min (minor)}$ and 17.2 min (major). $[\alpha]_D^{20.9} = -90.5 (c = 0.18, \text{CHCl}_3)$. Rf 0.38 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-bromoquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17fa): Prepared according to Me. **NHCOPh** General Procedure E using 4-bromo-8-ethylquinoline 15f (0.20 mmol, 47.2 mg) and 3phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17fa was isolated as a colorless solid solid (43.6 mg, 61%). MP 171-174 °C. IR (KBr) 3313, 1630, 1577, 1531, 1484,

1309, 836, 762, 697 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.89 (dq, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 50.7, 125.1, 126.5, 126.9, 127.8, 128.4, 128.8, 129.7, 131.1, 135.0 135.2, 140.6, 147.0, 148.2, 166.0. HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{18}H_{16}ON_2Br^+$ [M+H]⁺: 355.0441, found: 355.0443. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): $t_{\rm R} = 10.0 \text{ min (minor)}$ and 17.9 min (major). $[\alpha]_{\rm D}^{20.9} = -79.3 \ (c = 0.095, \text{CHCl}_3)$. Rf 0.36 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-phenylquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17ga): Prepared according to General

Procedure D using 4-bromo-8-ethylquinoline 15g (0.20 mmol, 46.7 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ga was isolated as a colorless solid solid (53.6 mg, 76%). MP 152–154 °C. IR (KBr) 3310, 1631, 1529, 1488, 1337, 853, 825, 768,

 699 cm^{-1} . ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.90 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.34-7.56 (m, 10H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 3H), 8.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 51.2, 121.2, 125.5, 126.5, 127.0, 127.7 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.4,



NHCOPh

Me

131.0, 135.1, 138.0, 140.1, 146.7, 148.2, 149.5, 165.9. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{24}H_{21}ON_2^+$ [M+H]⁺: 353.1648, found: 353.1649. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 9.4 min (minor) and 12.8 min (major). [α]_D ^{20.8} = -59.4 (*c* = 0.065, CHCl₃). **Rf** 0.27 (hexane/AcOEt = 2:1).

methyl (S)-8-(1-benzamidoethyl)quinoline-4-carboxylate (17ha): Prepared according to **General Procedure D** using 4-bromo-8-ethylquinoline 15h (0.20 mmol, 43.1 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ha was isolated as a colorless solid solid (30.5 mg, 46%). MP 158–160 °C. IR (KBr) 3313, 1724, 1633, 1539, 1268, 778,

Me NHCOPh

692 cm⁻¹. ¹**H** NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.84-5.99 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 50.7, 52.8, 121.8, 125.0, 125.9, 126.9, 128.1, 128.4, 129.0, 131.1, 135.0, 136.0, 140.5, 147.1, 148.1, 165.9, 166.5. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₀H₁₉O₃N₂⁺ [M+H]⁺: 335.1390, found: 335.1392. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 12.0 min (minor) and 21.6 min (major). [α]_D ^{21.2} = -89.0 (c = 0.065, CHCl₃). Rf 0.17 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-acetylquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (17ia): Prepared according to General Me Procedure E using 4-bromo-8-ethylquinoline 15i (0.20 mmol, 38.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 17ia was isolated as a colorless solid solid (54.1 mg, 85%). MP 145–147 °C. IR (KBr) 3330, 1694, 1633, 1578, 1527, 1355, 1336,



1265, 766, 696 cm⁻¹. ¹**H** NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.91 (dq, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.28 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.5, 30.2, 50.7, 119.1, 124.4, 124.8, 126.9, 128.2, 128.4, 129.0, 131.1, 135.0, 140.5, 144.1, 147.1, 148.2, 165.9, 201.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₁₉O₂N₂⁺ [M+Na]⁺: 319.1441, found: 319.1442. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 17.4 min (minor) and 27.0 min (major). [*a*]_D ^{21.5} = -89.3 (*c* = 0.07, CHCl₃). **Rf** 0.16 (hexane/AcOEt = 2:1).

General Procedure F

In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with 4-chloro-8-ethylquinoline **15e** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv or 0.30 mmol, 1.5 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), AgSbF₆ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %),

and Ag_2CO_3 (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test tube was brought out of the glovebox. The reaction mixture was cooled to -10 °C or -20 °C and then chlorobenzene (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford 17.

General Procedure G

In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with 4-chloro-8-ethylquinoline **15e** (0.20 mmol, 1.0 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), AgSbF₆ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), and Ag₂CO₃ (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test tube was brought out of the glovebox. The reaction mixture was cooled to -10 °C and then dioxazolone **16** (0.30 mmol, 1.5 equiv) in chlorobenzene (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17**.

(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)-2-methylbenzamide (17eb): Prepared according to General Procedure F (-10 °C) using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16b (0.30 mmol, 53.1 mg). 17eb was isolated as a colorless solid solid (63.5 mg, 98%). MP 145–146 °C. IR (KBr) 3279, 1636, 1529, 1488, 1388, 1174, 1140, 765, 724 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H),



2.40 (s, 3H), 5.90 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H). ¹³**C** NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.8, 23.4, 50.3, 121.1, 123.7, 125.6, 126.8, 127.3, 127.5, 129.4, 129.5, 130.8, 136.0, 136.8, 140.5, 143.4, 147.1, 148.3, 168.7. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₈ON₂Cl⁺ [M+H]⁺: 325.1102, found: 325.1104. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 10.7 min (minor) and 12.4 min (major). [α]_D ^{21.4} = -97.4 (c = 0.11, CHCl₃). Rf 0.34 (hexane/AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)-3-methylbenzamide (17ec): Prepared according to General Procedure F (-10 °C.) using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(*m*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16c (0.30 mmol, 53.1 mg). 17ec was isolated as a colorless solid (58.8 mg, 90%). MP 154–156 °C. IR (KBr) 3323, 1631, 1585, 1525, 1489, 1311, 1143, 759, 694, 674 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75



(d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 5.89 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 23.6, 50.6, 121.1, 123.6, 123.8, 127.4, 127.6, 127.8, 128.2, 129.6, 131.8, 134.9, 138.1, 140.6, 143.5, 147.1, 148.2, 166.2. **HRMS** (ESI): m/z

calculated for $C_{19}H_{18}ON_2Cl^+$ [M+H]⁺: 325.1102, found: 325.1105. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): $t_R = 9.7$ min (minor) and 14.6 min (major). $[\alpha]_D^{21.4} = -91.7$ (c = 0.08, CHCl₃). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)-4-methoxybenzamide (17ed): Prepared according to General Procedure F (-20 °C) using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(4-methoxyphenyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16d (0.24 mmol, 46.4 mg). 17ed was isolated as a colorless solid (43.6 mg, 64%). MP 167–169 °C. IR (KBr) 3334, 1628, 1609, 1528, 1505, 1490, 1307, 1256, 1182, 1031, 817, 769 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.88



Me

ĊI

(dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.17 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 50.6, 55.3, 113.5, 121.1, 123.6, 127.3, 127.4, 127.6, 128.7, 129.6, 140.7, 143.6, 147.2, 148.2, 161.8, 165.5. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₈O₂N₂Cl⁺ [M+H]⁺: 341.1051, found: 341.1054. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 9.5 min (minor) and 15.8 min (major). [α]_D ^{21.6} = -55.6 (c = 0.13, CHCl₃). **Rf** 0.22 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)furan-2-carboxamide (17ee): Prepared according to General Procedure F (-10 °C) using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(furan-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16e (0.30 mmol, 45.9 mg). 17ee was isolated as a colorless solid solid (47.6 mg, 79%). MP 144–149 °C. IR (KBr) 3314, 2975, 1631, 1593, 1567, 1526, 1490, 1474, 1190, 1312, 1193, 837, 767 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.88 (dq, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.4, 49.5, 111.9, 113.8, 121.1, 123.7, 127.3, 127.5, 129.2, 140.5, 143.3, 143.6, 147.1, 148.4, 148.5, 157.3. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₆H₁₃O₂N₂ClNa⁺ [M+Na]⁺: 323.0558, found: 323.0558. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 9.8 min (minor) and 13.1 min (major). [α]_D ^{21.8} = -46.8 (c = 0.06, CHCl₃). Rf 0.26 (hexane/AcOEt = 2:1).

(S)-N-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)thiophene-2-carboxamide (17ef): Prepared according to General Procedure F (-10 °C) using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, Me 38.3 mg) and 3-(thiophen-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16f (0.30 mmol, 50.7 mg). 17ef was isolated as a colorless solid (49.2 mg, 78%). MP 155–156 °C. IR (KBr) 3323, 1616, 1536,



Me

ιŃΗ

CI

1487, 1308, 1271, 1149, 763, 735 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.83 (dq, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.61(m, 3H), 7.73 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.6, 50.7, 121.2, 123.7, 127.37, 127.40, 127.5, 127.7, 129.5, 129.6, 139.8, 140.3, 143.6, 147.1, 148.2, 160.6. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₆H₁₄ON₂ClS⁺ [M+H]⁺: 317.0510, found: 317.0514. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 10.5 min (minor) and 16.3 min (major). [α]_D ^{21.8} = -96.0 (*c* = 0.12, CHCl₃). Rf 0.33 (hexane/AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)butyramide (17eg): Prepared according to General Procedure G using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-propyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16g (0.30 mmol, 38.7 mg). 17eg was isolated as a colorless solid (49.8 mg, 90%). MP 150–151 °C. IR (KBr) 3293, 2961, 1642, 1548, 1489, 1391, 1177, 1147, 832, 816, 763 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.9

Hz, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 7.5, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 5.72 (dq, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H). ¹³**C** NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 19.0, 23.4, 39.0, 49.8, 121.1, 123.6, 127.3, 127.5, 129.3, 140.9, 143.4, 147.1, 148.2, 171.7. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₅H₁₇ON₂ClNa⁺ [M+Na]⁺: 299.0922, found: 299.0922. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 7.6 min (major) and 14.9 min (minor). [α]_D ^{22.0} = -148.5 (c = 0.10, CHCl₃). Rf 0.30 (hexane/AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)isobutyramide (17eh): Prepared according to General Procedure G using 4-chloro-8-ethylquinoline 15e (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3isopropyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16h (0.30 mmol, 38.7 mg). 17eh was isolated as a colorless solid solid (53.5 mg, 97%). MP 158–160 °C. IR (KBr) 3304, 2967, 1643, 1543, 1489, 1390, 1241, 1180, 1144, 836, 765 cm^{-1.} ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.38 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (dq, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.04-8.24 (m, 2H), 8.77 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.5, 23.4, 35.8, 49.8, 121.1, 123.5, 127.3, 127.5, 129.4, 140.9, 143.4, 147.1, 148.1, 175.6. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₅H₁₈ON₂Cl⁺ [M+H]⁺: 277.1102, found: 277.1104. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 20.0 min (minor) and 29.9 min (major). [α]p ^{21.4} = -147.4 (*c* = 0.08, CHCl₃). **Rf** 0.32 (hexane/AcOEt = 2:1).

General Procedure H

In an argon-filled glovebox, a screw cap vial was charged with 8-alkylquinoline **15** (0.2 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.6 mmol, 3 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), AgSbF₆ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), Ag₂CO₃ (11.0 mg, 0.06 mmol, 30 mol %) and chlorobenzene (2 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C. After 72 h, the reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (hex/AcOEt) to afford **17**.

(*S*)-2-methyl-*N*-(1-(quinolin-8-yl)propyl)benzamide (17kb): Prepared according to General Procedure H using 8-propylquinoline 15k (0.22 mmol, 37.0 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16b (0.60 mmol, 106.3 mg). 17kb was isolated as a colorless solid Et. (47.5 mg, 72%). MP 112–116 °C. IR (KBr) 3281, 2960, 2927, 1639, 1527, 1496, 1137, 824, 793, 730 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.03-2.30 (m, 2H),

2.41 (s, 3H), 5.57 (ddd, J = 9.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 11.5, 19.9, 30.2, 56.7, 120.8, 125.6, 126.3, 126.9, 127.5, 129.1, 129.4, 129.6, 130.8, 136.0, 136.9, 137.2, 138.4, 146.4, 148.7, 168.9. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₁ON₂⁺ [M+H]⁺: 305.1648, found: 305.1653. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 9.9 min (minor) and 15.0 min (major). [α]p^{20.1} = -178.6 (c = 0.10, CHCl₃). **Rf** 0.33 (hexane/AcOEt = 2:1).

(*S*)-2-methyl-*N*-(1-(quinolin-8-yl)pentyl)benzamide (17lb): Prepared according to General Procedure H using 8-pentylquinoline 15l (0.20 mmol, 34.2 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16b (0.60 mmol, 106.3 mg). 17lb was isolated as a colorless solid (46.3 mg, 70%). MP 99-102 °C. IR (KBr) 3308, 2950, 2923, 2869, 1637, 1526, 1497, 1338, 1308, 825, 721, 693 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H),



1.17-1.53 (m, 4H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 5.64 (ddd, J = 9.4, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.0, 19.9, 22.4, 29.2, 37.0, 55.2, 120.8, 125.6, 126.3, 126.9, 127.4, 129.1, 129.41, 129.45, 130.8, 136.1, 136.9, 137.2, 138.8, 146.4, 148.7, 168.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₂H₂₅ON₂⁺ [M+H]⁺: 333.1961, found: 333.1967. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 11.9 min (minor) and 13.9 min (major). [α]_D ^{20.5} = -124.3 (c = 0.16, CHCl₃). **Rf** 0.43 (hexane/AcOEt = 2:1).

H/D exchange experiments

In the presence of 16a and 14bd



To a screw-cap vial were added chiral acid **14bd** (5.1 mg, 0.08 mmol) and CH₃CO₂D (*ca.* 0.2 mL), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and CH₃CO₂D (*ca.* 0.2 mL) was added to the residue. After stirring 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo, and the vial was moved into an argon-filled glovebox. The vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 μ l, 0.10 mmol), dioxazolone **16a** (19.6 mg, 0.12 mmol), CH₃CO₂D (28.5 μ l, 0.50 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mg, 0.04 mmol), AgSbF₆ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag₂CO₃ (1.1 mg, 0.04 mmol), and chlorobenzene (0.5 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C for 24 h. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17aa** (6.6 mg, 24 %) and **15a** (6.7 mg, 43%). The ¹H NMR analysis of **15a** and **17aa** indicated <5% D incorporation.





In the presence of 14bd



To a screw-cap vial were added chiral acid **14bd** (5.1 mg, 0.08 mmol) and CH₃CO₂D (*ca.* 0.2 mL), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and CH₃CO₂D (*ca.* 0.2 mL) was added to the residue. After stirring 30 min, the reaction mixture was concentrated in vacuo, and the vial was moved into an argon-filled glovebox. The vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 μ l, 0.10 mmol), CH₃CO₂D (28.5 μ l, 0.50 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mg, 0.08 mmol), AgSbF₆ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag₂CO₃ (1.1 mg, 0.04 mmol), and chlorobenzene (0.5 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C for 24 h. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **15a** (13.7 mg, 87%). The ¹H NMR analysis of **15a** indicated no D incorporation.



In the presence of 16a



In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 μ l, 0.10 mmol), dioxazolone **16a** (19.6 mg, 0.12 mmol), CH₃CO₂D (28.5 μ l, 0.50 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mg, 0.08 mmol), AgSbF₆ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag₂CO₃ (1.1 mg, 0.04 mmol), and chlorobenzene (0.5 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C for 24 h. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **17aa** (3.5 mg, 13 %) and **15a** (12.2 mg, 78%). The ¹H NMR analysis of **15a** and **17aa** indicated no D incorporation.





In the absence of 16a



In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 μ l, 0.10 mmol), CH₃CO₂D (28.5 μ l, 0.50 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 mg, 0.08 mmol), AgSbF₆ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag₂CO₃ (1.1 mg, 0.04 mmol), and chlorobenzene (0.5 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 4 °C for 24 h. The reaction mixture was directly subjected to silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to afford **15a** (12.1 mg, 77%). The ¹H NMR analysis of **15a** indicated no D incorporation.



Determination of absolute configuration

A single crystal of **17ca** suitable for X-ray crystallography was grown by slow vapor diffusion of pentane to a solution of **17ca** in CH_2Cl_2 . The crystallographic information file (CIF) is available from CCDC (deposit number: 1950998).

Table Crystal data and structure refinement for shelx_trans_modified.

Identification code	shelx_trans	
Empirical formula	$C_{18}H_{15}BrN_2O$	
Formula weight	355.23	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	1.5418 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P12 ₁ 1	
Unit cell dimensions	a = 5.03820(10) Å	α=90°.
	b = 18.2861(3) Å	β= 94.790(7)°.
	c = 16.8360(3) Å	γ= 90°.
Volume	1545.67(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.527 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.643 mm ⁻¹	
F(000)	720	
Crystal size	0.540 x 0.100 x 0.100 mm ³	
Theta range for data collection	3.575 to 68.239°.	
Index ranges	-6<=h<=5, -22<=k<=22, -20<=l<=20	
Reflections collected	17826	
Independent reflections	5459 [R(int) = 0.0326]	
Completeness to theta = 67.680°	99.5 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.6272	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5459 / 1 / 436	
Goodness-of-fit on F ²	1.025	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0277, wR2 = 0.0711	
R indices (all data)	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0720	
Absolute structure parameter	-0.016(6)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.362 and -0.265 e.Å ⁻³	



Chapter 4 Section 2

Synthesis of catalysts

Synthesis of (S)-H₂-BHTL (21f)



BHTL **21d**⁹⁴⁾ (1.0 g, 3.6 mmol) was dissolved in THF (20 mL), and 5% palladium on carbon catalyst (300 mg) was added. The mixture was stirred at 40 °C for 24 h under H₂ atmosphere. The solution was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated. The crude product was purified by recrystallization (hex/AcOEt) to afford (*S*)-H₂-BHTL **21f** was as a colorless solid (603 mg, 60%). **MP** 179–181 °C. **IR** (KBr) 2962, 1744, 1685, 1387, 1169 cm⁻¹. ¹H **NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.12 (s, 9H), 1.28-1.73 (m, 6H), 2.79 (s, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 4.53 (s, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.6, 28.0, 35.4, 39.3, 39.5, 42.6, 48.9, 60.0, 172.4, 178.1, 178.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₅H₂₀O₄N [M–H]⁻; 278.1398, found: 278.1401. **[a]** ^{23.0} = -71.5 (*c* = 0.43, CHCl₃).

Preparation of [Cp*^{tBu}Co(CH₃CN)₃][SbF₆]₂

To a well-dried 2-necked 100-mL flask was added $Co_2(CO)_8$ (1.38 g, 4.05 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL). The solution of Cp^{*/Bu}H (isomeric mixture, 1.66 g, 9.31 mmol)⁹⁵⁾ in CH₂Cl₂ (5 mL) and 1,3-cyclohexadiene (0.57 mL) were successively injected. The mixture was refluxed under argon stream for 3 h, and then cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in Et₂O (10 mL) and then iodine (2.1 g, 8.3 mmol) in Et₂O (15 mL) was added dropwise at room temperature with stirring. After the mixture was stirred at room temperature for 1 h, resulting dark purple precipitates were collected by filtration, washed with Et₂O and hexane, and dried *in vacuo* to affored Cp^{*/Bu}Co(CO)I₂ as a dark purple solid (2.58 g, 61%). To a stirred solution of Cp^{*/Bu}Co(CO)I₂ (1.04 g, 2.0 mmol) in CH₃CN (80 mL) was added AgSbF₆ (1.38 g, 4.0 mmol) at once. After stirring at room temperature for 1 h, gray precipitates were filtered off through a pad of Celite, and washed with CH₃CN. The filtrate was evaporated. The resulting dark purple solid was dissolved in CH₃CN, and then Et₂O was added to form precipitates. The resulting red-purple precipitates were collected by filtration, washed with Et₂O, and dried *in vacuo* to afford [Cp^{*/Bu}Co(CH₃CN)₃](SbF₆)₂ as a red-purple solid (1.41 g, 87%). ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 1.36 (s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.59 (s. 6H), 1.95 (s, 9H).

 $[Cp^{Me4}Co(CH_3CN)_3][SbF_6]_2$: The title compound was prepared from $Cp^{Me4}Co(CO)I_2^{96}$ (0.3 mmol) and AgSbF₆ (0.6 mmol) as described above, and obtained as a red purple solid (74%). ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 1.37 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.97 (s, 9H), 5.78 (s, 1H).

Synthesis of thioamides

General Procedure A⁹⁷⁾



To a solution of diisopropylamine (1.7 mL, 12 mmol) in THF (20 mL), *n*BuLi (2.6 M in hexane, 4.2 mL, 11 mmol) was slowly added at -78 °C, and the resulting reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To this LDA solution was added 2-methyl-1-(piperidin-1-yl)propan-1-one (1.55 g, 10 mmol) dropwise at -78 °C. The mixture was warmed up to 0 °C, stirred for 2 h, and then cooled to -78 °C. Then, alkyl halide (1.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature, and then stirred for 24–66 h. The reaction was quenched by aq. NH₄Cl, and poured into AcOEt. The organic layer was separated and dried over anhydrous Na₂SO₄. After the solvent was removed *in vacuo*, the crude product was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding amide. To the intermediate (5.0 mmol) in toluene (30 mL) was added Lawesson's reagent (3.0 g, 7.5 mmol), and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and purified by silica gel column chromatography for three times (hex/AcOEt X2, toluene) to afford the corresponding thioamides **18**.

2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18a**)⁹⁷): The amide was prepared by using benzyl bromide, and obtained as a colorless oil (83%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (82%).

3-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18b): The amide was prepared by using 4-chlorobenzyl bromide, and obtained as a colorless oil (91%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title



compound as a yellow solid (28%). **MP** 81 °C. **IR** (KBr) 2931, 1466, 1221, 997, 846 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.39 (s, 6H), 1.67-1.82 (m, 6H), 3.03 (s, 2H), 4.07-4.27 (m, 4H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.2, 26.1, 29.8, 46.0, 47.5, 54.3, 128.0, 131.6, 132.2, 136.4, 210.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₆H₂₂NCINaS [M+Na]⁺: 318.1054, found: 318.1050. **Rf** 0.32 (hex:AcOEt = 6:1).

3-(4-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18c): The amide was prepared by using 4-bormobenzyl bromide, and obtained as a

colorless oil (85%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title



compound as a yellow solid (65%). **MP** 100 °C, **IR** (KBr) 2930, 1488, 1218, 1105, 1069, 844 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 6H), 1.67-1.82 (m, 6H), 3.01 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 4H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.2, 26.0, 29.7, 46.0, 47.4, 54.2, 120.3, 130.9, 132.0,

136.8, 210.0. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₆H₂₂NBrNaS [M+Na]⁺: 362.0549, found: 362.0546. **Rf** 0.32 (hex:AcOEt = 6:1).

2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propane-1-thione (18d): The amide was prepared by using 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide, and obtained as a colorless

oil (83%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (61%). **MP** 60 °C. **IR** (KBr) 2940, 2857, 1420, 1322,



1157, 1115, 1062 cm⁻¹. ¹**H** NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.41 (s, 6H), 1.70-1.81 (m, 6H), 3.13 (s, 2H), 4.01-4.35 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 24.3, 26.2, 29.8, 46.7, 47.5, 54.4, 124.2 (q, ¹*J*_{CF} = 273.9 Hz), 124.8 (q, ³*J*_{CF} = 3.7 Hz), 128.7 (q, ²*J*_{CF} = 32.5 Hz), 130.7, 142.2, 210.0. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 372 MHz) δ –63.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₇H₂₃NF₃S [M+H]⁺: 330.1498, found: 330.1496. **Rf** 0.25 (hex:AcOEt = 6:1).

3-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18e): The amide was prepared by using 4-methoxybenzyl chloride, and obtained as a colorless oil (91%, s

containing some impurities). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (47%). **MP** 44 °C. **IR** (KBr) 2928, 1606,



1416, 1241, 1176, 1023, 996 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.39 (s, 6H), 1.65-1.80 (m, 6H), 2.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3 H), 4.01-4.34 (m, 4H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.3, 26.2, 29.9, 45.5. 47.9, 54.3, 55.2, 113.3, 130.0, 131.3, 158.2, 210.9. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₇H₂₅ONNaS [M+Na]⁺: 314.1549, found: 314.1546. **Rf** 0.25 (hex:AcOEt = 6:1).

3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1thione (**18f**): The amide was prepared by using 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide, and obtained as a colorless oil (53%). The amide was subjected to the



thioamidation to give the title compound as a yellow solid (45%). **MP** 71 °C. **IR** (KBr) 2944, 1418, 1276, 1170, 997, 906, 681 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.43 (s, 6H), 1.70-1.83 (m, 6H), 3.22 (s, 2H), 4.01-4.35 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.74 (s, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.3, 26.1, 29.8, 47.1, 47.5, 54.4, 120.5, 123.3 (q, ¹*J*_{CF} = 272.2 Hz), 130.4, 131.1 (q, ²*J*_{CF} = 32.9 Hz), 140.6, 209.0. ¹⁹**F NMR** (CDCl₃, 372 MHz) δ –63.6. **HRMS** (ESI): m/z calculated for calculated for C₁₈H₂₂NF₆S [M+H]⁺: 398.1372, found: 398.1370. **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 6:1).

3-(2,6-dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18g): The amide was prepared by using 2,6-dimethylbenzyl chloride, and obtained as a colorless solid (81%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title

compound as a yellow solid (86%). **MP** 96 °C. **IR** (KBr) 3485, 2934, 1421, 1244, 998, 778 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.37 (s, 6H), 1.72-1.81 (m, 6H), 2.29 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 4.00-4.38 (m, 4H), 6.96-7.04

(m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 21.4, 24.4, 26.3, 32.1, 39.6, 47.3, 54.4, 126.1, 128.1, 136.9, 137.4, 212.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₈H₂₇NNaS [M+Na]⁺: 312.1756, found: 312.1754. **Rf** 0.35 (hex:AcOEt = 6:1).

2,2-dimethyl-3-(naphthalen-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18h): The amide was prepared by using 1-(bromomethyl)naphthalene, and obtained as a colorless oil (91%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (49%). **MP** 110 °C. **IR** (KBr) 2941, 1424, 1245, 1105, 1013, 776 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 6H), 1.62-1.73 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.88-4.34 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.2, 26.1, 30.7, 41.9, 48.9, 54.5, 124.7, 125.0, 125.4, 125.7, 127.2, 128.5, 128.7, 133.2, 133.9, 134.7, 211.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₆NS [M+H]⁺: 3121781, found: 312.1779. **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 6:1).

2,2-dimethyl-3-(naphthalen-2-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18i): The amide was prepared by using 2-(bromomethyl)naphthalene, and obtained as a

colorless oil (89%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title



compound as a yellow solid (71%). **MP** 65 °C, **IR** (KBr) 2928, 1422, 1228, 1000, 823 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.44 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 6H), 3.22 (s, 2H), 4.05-4.38 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 4H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.3, 26.2, 30.0, 46.6, 48.0, 54.4, 125.4, 125.9, 127.3, 127.5, 127.6, 128.9, 129.0, 132.1, 133.2, 135.6, 210.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₆NS [M+H]⁺: 3121781, found: 312.1779. **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 6:1).

3-cyclohexyl-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18j): The intermediate was prepared by using (bromomethyl)cyclohexane, and obtained as a colorless oil (66%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title

compound as a yellow oil (85%). **IR (Neat)** 2922, 1418, 1248, 1220, 1018 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.83-0.95 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 1H), 1.17-1.28 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.54-1.66 (m, 5H), 1.66-1.77 (m, 8H), 3.81-4.42 (m, 4H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.3, 26.0, 26.2, 26.3, 31.9, 34.6, 35.0, 47.1, 48.6, 54.0, 210.9. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₆H₂₉NNaS [M+Na]⁺: 290.1913, found: 290.1910. **Rf** 0.55 (hex:AcOEt = 6:1).

2,2,4-trimethyl-1-(piperidin-1-yl)pentane-1-thione (18k):

To a stirred solution of 2,2,4-trimethylpentanoic $acid^{98}$ (433 mg, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added oxalyl chloride (515 μ L, 6.0 mmol) dropwise at 0 °C. After the addition of a few drops of DMF, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon



completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo* to give the corresponding acid chloride. The crude acid chloride was then added dropwise to a stirred mixture of piperidine (593 µL, 6.0 mmol) and NEt₃ (836 µL, 6.0 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for 2 h. Upon completion of the reaction, the crude mixture was quenched with sat. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with 10% aq. HCl, brine, dried with Na₂SO₄, evaporated *in vacuo*. The resultant crude amide was dissolved in toluene (15 mL), and Lawesson's reagent (1.5 g, 4.5 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 100 °C for 24 h with stirring. The reaction mixture was cooled to room temperature, and purified by silica gel column chromatography to afford the title compound. **IR (Neat)** 2934, 1418, 1248, 1227, 1019 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.77-1.86 (m, 1H), 3.90-4.45 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 24.2, 24.5, 25.3, 26.0, 31.9, 47.2, 50.0, 54.0, 201.7. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₃N₂₆NS [M+H]⁺: 228.1781, found: 228.1778. **Rf** 0.45 (hex:AcOEt = 6:1).

N,*N*-diethyl-2,2-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (18I): The title compound was synthesized from 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid (1.2 mmol) and diethylamine according to the previously described method⁹⁷⁾, and obtained as a yellow oil (28%). **IR (Neat)** 2974, 1454, 1412, 1271, 1009, 741, 702 cm⁻¹. ¹H **NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H) 1.43 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 3.33-4.40 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 10.5, 13.8, 30.5, 47.1 (2C), 48.0, 49.6, 126.4, 127.9, 130.3, 137.8, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₅H₂₄NS [M+H]⁺: 250.1624, found: 250.1627. **Rf** 0.48 (hex:AcOEt = 6:1).

Cobalt(III)/chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C(sp³)-H amidaiton of thioamides



NHCOPh

General Procedure B

In an argon-filled glovebox, a screw cap vial was charged with thioamide **18** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), (*S*)-H₂-BHTL **21f** (5.6 mg, 0.02 mmol, 10 mol %), $[Cp^{*tBu}Co(MeCN)_3][SbF_6]_2$ (8.46 mg, 0.01 mmol), activated MS13X (40 mg), and *o*-dichlorobenzene (1 mL). The vial was capped, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C. After 24 h or 48 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and purified by silica gel column chromatography (hex/AcOEt) to afford **19**.

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19aa):

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-phenyl-1,4,2-

dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19aa was isolated as a pale yellow solid (66.5 mg, 82%). MP

88°C. **IR** (KBr) 2940, 1657, 1509, 1283, 1154, 1007, 706 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.39 (s, 3H), 1.66-1.84 (m, 6H), 2.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.4, 8.4 Hz, 2H), 4.01-4.72 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.44-7.49 (m,1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.85 (brs, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.3, 24.1, 26.1, 43.4, 51.4, 52.9, 54.4, 126.9, 127.0, 128.3, 128.4, 130.3, 131.2, 134.7, 136.2, 167.2, 207.4. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 20.4 min (minor) and 26.4 min (major). $[α]_D$ ^{20.7} = +31.9 (c = 0.30, CHCl₃).

(S)-N-(2-(4-chlorobenzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ba): Prepared according to General Procedure B, using 3-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1- (piperidin-1-yl)propane-1-thione 18b (0.20 mmol, 59.2 mg) and 3-phenyl-1,4,2- dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19ba was isolated as a pale yellow solid

(67.0 mg, 81%). **MP** 40 °C. **IR** (KBr) 2936, 1659, 1324, 1217, 1162, 1006 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 3H), 1.65-1.83 (m, 6H), 2.94 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 3.98-4.92 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.84 (brs, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.4, 24.0, 26.1, 42.6, 51.1, 52.6, 54.3, 126.8, 128.4, 131.2, 131.4, 132.8, 134.5, 134.7, 167.2, 206.9. One of the aromatic peaks was overlapped. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₃H₂₇ON₂ClNaS [M+Na]⁺: 437.1425, found: 437.1420. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 21.6 min (minor) and 30.9 min (major). [α]_D ^{21.4} = +15.7 (c = 0.18, CHCl₃). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-(4-bromobenzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ca): Prepared according to General Procedure B, using 3-(4-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18c (0.20 mmol, 68.1 mg) and 3-phenyl-1,4,2dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19ca was isolated as a pale yellow solid

(83.9 mg, 91%). **MP** 80 °C. **IR** (KBr) 2935, 1654, 1507, 1486, 12215, 1009 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 3H), 1.65-1.89 (m, 6H), 2.92 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 3.98-5.00 (m, 4H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.84 (brs, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.3, 24.0, 26.0, 42.6, 51.1, 52.5, 54.3, 120.9, 126.8, 128.4, 131.2, 131.3, 131.8, 134.5, 135.2, 167.1, 206.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₃H₂₇ON₂BrNaS [M+Na]⁺: 481.0200, found: 481.0918. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 23.2 min (minor) and 33.6 min (major). [α]_D ^{21.1} = +13.7 (c = 0.18, CHCl₃). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxo-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)propyl)benzamide (19da):

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propane-1-thione **18d** (0.20 mmol, 65.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **19da** was isolated as a



NHCOPh

ÇF₃

pale yellow solid (80.1 mg, 89%). **MP** 43 °C. **IR** (KBr) 2943, 1662, 1517, 1485, 1278, 1009, 681 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.41 (s, 3H), 1.68-1.82 (m, 6H), 3.04 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 3.99-4.71 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (brs, 1H), ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.6, 24.1, 26.2, 43.1, 51.2, 52.6, 54.4, 122.2 (q, ¹*J*_{CF} = 207.5 Hz), 125.2 (q, ³*J*_{CF} = 3.6 Hz), 126.9, 128.5, 129.2 (q, ²*J*_{CF} = 32.3 Hz), 130.5, 131.3, 134.5, 140.5, 167.3, 206.8. ¹⁹**F NMR** (CDCl₃, 372 MHz) δ -63.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₄H₂₇ON₂F₃NaS [M+Na]⁺: 471.1688, found: 471.1685. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 16.3 min (minor) and 22.3 min (major). [*a*]_D ^{22.1} = +11.3 (*c* = 0.14, CHCl₃). **Rf** 0.20 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ea): Prepared according to General Procedure B, using 3-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18e (0.20 mmol, 58.3 mg) and 3-phenyl-1,4,2dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19ea was isolated as a pale yellow solid

(72.0 mg, 88%). **MP** 45 °C. **IR** (KBr) 2938, 1652, 1509, 1416, 1244, 1008 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.65-1.85 (m, 6H), 2.91 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 4.00-4.66 (m, 4H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.87 (brs, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.1, 24.0, 26.1, 42.4, 51.2, 52.9, 54.3, 55.1, 113.7, 126.9, 128.1, 128.4, 131.2, 134.6, 158.4, 167.1, 207.4. One of the aromatic peaks was overlapped. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₄H₃₀O₂N₂NaS [M+Na]⁺: 433.19202, found: 433.1916. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 30.8 min (minor) and 43.8 min (major). [α]_D ^{23.4} = +25.4 (c = 0.26, CHCl₃). **Rf** 0.20 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide

(19fa): Prepared according to General Procedure B, using 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18f
(0.20 mmol, 79.5 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg).

19fa was isolated as a pale yellow solid (83.7 mg, 81%). **MP** 44 °C. **IR** (KBr) 2941, 1660, 1513, 1483, 1230, 1010 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.51 (s, 3H), 1.68-1.84 (m, 6H), 3.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.3, 8.4 Hz, 1H), 4.00-4.78 (m, 4H),

7.38-7.43 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71-7.77 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 23.1, 24.0, 26.1, 43.7, 51.3, 52.7, 54.4, 120.9, 123.2 (q, ¹*J*_{CF} = 207.5 Hz), 126.9, 128.5, 130.1, 131.3 (q, ²*J*_{CF} = 32.4 Hz), 131.4, 134.3, 138.9, 167.3, 205.6. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 372 MHz) δ –63.5. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₅H₂₆ON₂F₆NaS [M+Na]⁺: 539.1562, found: 539.1558. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 8.5 min (minor) and 11.2 min (major). [*α*]_D ^{21.7} = +9.5 (*c* = 0.27, CHCl₃). Rf 0.20 (hex:AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(2-(2,6-dimethylbenzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ga): Prepared according to General Procedure B, using 3-(2,6-dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18g (0.20 mmol, 57.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19ga was isolated as a pale yellow solid (59.8 mg, 73%). MP 70 °C. IR (KBr) 2938, 1655, 1507, 1482, 1242, 1009 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.58 (s, 3H), 1.63-1.80 (m, 6H), 2.39 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 3.63 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 13.4, 3.2

13.4, 9.3 Hz, 1H), 3.38-4.45 (m, 4H), 6.99-7.07 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 21.5, 24.1, 25.6, 26.2, 39.1, 50.7, 52.2, 54.5, 126.7, 126.9, 128.4, 128.5, 131.2, 134.6, 134.9, 137.8, 167.2, 209.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₅H₃₂ON₂NaS [M+Na]⁺: 431.2128, found: 431.2122. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 15.6 min (minor) and 19.5 min (maor). [α]_D ^{23.1} = -2.6 (*c* = 0.17, CHCl₃). **Rf** 0.31 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-methyl-2-(naphthalen-1-ylmethyl)-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ha):

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-(naphthalen-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18h** (0.20 mmol, 62.3 mg) and 3-phenyl-1,4,2dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **19ha** was isolated as a pale yellow solid (75.1 mg, 87%). **MP** 111 °C. **IR** (KBr) 2934, 1662, 1511, 1434, 1236, 1007, 783, 711 NHCOPh Me

cm⁻¹. ¹**H** NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.59, (s, 3H), 1.36-1.74 (m, 6H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.69-3.83 (m,, 2H), 4.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.21-4.75 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 7H), 7.65 (brs, 1H), 7.65 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.7, 23.8, 25.9, 40.4, 52.9, 54.4 (2C), 124.3, 125.0, 125.5, 126.0, 126.8, 127.7, 128.4, 128.6, 128.7, 131.1, 132.8, 133.1, 133.8, 134.5, 167.0, 207.2. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₇H₃₀ON₂NaS [M+Na]⁺: 453.1971, found: 453.1971. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 12.7 min (minor) and 17.0 min (major). [α]_D ^{20.8} = +51.8 (c = 0.24, CHCl₃). Rf 0.29 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-methyl-2-(naphthalen-2-ylmethyl)-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-(naphthalen-2-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18i** (0.20 mmol, 62.3 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **19ia** was isolated as a pale yellow



NHCOPh

solid (80.0 mg, 93%). **MP** 65 °C. **IR** (KBr) 2933, 1658, 1512, 1009, 714 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44 (s, 3H), 1.64-1.86 (m, 6H), 3.13 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 4.08-4.75 (m, 4H), 7.32 -7.49 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 5H), 7.85 (brs, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.4, 24.0, 26.2, 43.6, 51.4, 52.9, 54.3, 125.6, 126.0, 126.8, 127.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.4, 128.9, 131.2, 132.2, 133.2, 133.8, 134.5, 167.1, 207.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₇H₃₀ON₂NaS [M+Na]⁺: 453.1971, found: 453.1967. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 28.3 min (minor) and 34.8 min (major). **[a]p** ^{23.5} = 12.5 (*c* = 0.29, CHCl₃). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-(cyclohexylmethyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (19ja): Prepared according to General Procedure B, using 3-cyclohexyl-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18j (0.20 mmol, 53.5 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a (0.24 mmol, 39.2 mg). 19ja was isolated as a yellow oil (59.8 mg, 73%). IR (Neat)

2925, 1661, 1516, 1480, 1228, 1134, 1011 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.80-1.03 (m, 2H), 1.03-1.17 (m, 1H), 1.17-1.33 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.51-1.83 (m, 14H), 3.31-4.97 (m, 6H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.94 (brs, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.5, 24.0, 26.0, 26.2, 33.9, 34.7, 35.4, 45.7, 51.4, 52.3, 54.0, 126.9, 128.4, 131.1, 134.7, 167.1, 208.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₃H₃₄ON₂NaS [M+Na]⁺: 409.2284, found: 409.2281. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 14.9 min (minor) and 19.8 min (major). [α]_D ^{23.2} = +55.8 (*c* = 0.30, CHCl₃). **Rf** 0.49 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2,4-dimethyl-2-(piperidine-1-carbonothioyl)pentyl)benzamide (19ka): Prepared according to General Procedure B, using 2,2,4-trimethyl-1-(piperidin-1yl)pentane-1-thione 18k (0.20 mmol, 45.5 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one 16a

(0.24 mmol, 39.2 mg). **19ka** was isolated as a yellow oil (34.8 mg, 50%). **IR (Neat)** 2941, 1660, 1514, 1483, 1230, 1010 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1H), 1.55-1.80 (m, 7H), 1.88-1.98 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 4.02-4.45 (m, 5H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.94 (brs, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.9, 24.1, 24.3, 24.8, 24.9, 26.0, 47.2, 51.4, 52.6, 54.1, 126.9, 128.4, 131.2, 134.8, 167.2, 208.0. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₃₀ON₂NaS [M+Na]⁺: 369.1971, found: 369.1966. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 16.2 min (minor) and 18.6 min (major); **[a]**p^{22.1} = +54.4 (*c* = 0.37, CHCl₃). **Rf** 0.40 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)-4-methoxybenzamide (19ad): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18a (0.20 mmol, 52.3 mg mg) and 3-(4-methoxyphenyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16d (0.24 mmol, 46.4mg). 19ad was isolated as a pale

yellow solid (74.1 mg, 90%). **MP** 81 °C. **IR** (KBr) 2937, 1653, 1489, 1251, 1178, 1009, 844, 766 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 3H), 1.64-1.82 (m, 6H), 2.97 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 4.00-4.55 (m, 4H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.70-7.78 (m, 3H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.3, 24.1, 26.1, 43.4, 51.2, 52.9, 54.3, 55.3, 113.6, 126.9, 127.0, 128.3, 128.6, 130.2, 136.3, 161.9, 166.7, 207.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₄H₃₀O₂N₂NaS [M+Na]⁺: 433.1920, found: 433.1917. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 18.7 min (minor) and 24.0 min (major). [α]_D ^{27.4} = +13.9 (*c* = 0.23, CHCl₃). **Rf** 0.10 (hex:AcOEt = 2:1)

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)-4-chlorobenzamide (19aj): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18a (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-(4-chlorophenyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16j (0.24 mmol, 39.2 mg). 19aj was isolated as a colorless solid Me Bn

(71.2 mg, 86%). **MP** 104 °C. **IR** (KBr) 2942, 1655, 1479, 1226, 1012, 760 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.36 (s, 3H), 1.67-1.80 (m, 6H), 2.95 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 4.00-4.60 (m, 4H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.2, 24.0 26.1, 43.3, 51.4, 52.8, 54.4, 126.9, 128.3 (2C), 128.6, 130.2, 133.0, 136.1, 137.3, 166.0, 207.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₃H₂₇ON₂ClNaS [M+Na]⁺: 437.1425, found: 437.1421. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 20.1 min (minor) and 23.5 min (major). [α]p ^{22.4} = +12.2 (c = 0.12, CHCl₃). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1)

(*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)-2-methylbenzamide (19ab): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18a (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16b (0.24 mmol, 42.5 mg). 19ab was isolated as a colorless solid (51.3 mg, 65%). MP 115 °C. IR (KBr) 2938, 1649, 1481, 1226, 1006, 705 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 1.64-1.80 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 4.01-4.50 (m, 4H), 7.14-7.32 (m, 9H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 20.1, 22.5, 24.1, 26.1, 43.7, 51.4, 52.8, 54.3, 125.7,

126.8, 126.9, 128.3, 129.6, 130.2, 130.9, 135.9, 136.2, 136.9, 170.0, 207.2. HRMS (ESI): m/z calculated for

Me

Me Bn

C₂₄H₃₀ON₂NaS [M+Na]⁺: 417.1971, found: 417.1967. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): $t_R = 18.7$ min (minor) and 23.5 min (major). [α]_D ^{23.7} = +31.6 (c = 0.16, CHCl₃). **Rf** 0.21 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)furan-2-carboxamide (19ae): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18a (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-(furan-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16e (0.24 mmol, 36.7 mg). 19ae was isolated as a colorless solid (71.0 mg, 96%).

MP 110 °C. **IR** (KBr) 2930, 1656, 1428, 1011, 772 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.66-1.80 (m, 6H), 2.96 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.95-4.60 (m, 4H), 6.45 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.2, 24.0, 26.0, 43.3, 50.7, 52.8, 54.2, 111.7, 113.6, 126.8, 128.2, 130.2, 136.2, 143.8, 148.1, 158.5, 207.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{21}H_{26}O_{2}N_{2}NaS[M+Na]^+$: 393.1607, found: 393.1601. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 19.7 min (minor) and 23.2 min (major). [α]_D ^{23.3} = +20.1 (c = 0.33, CHCl₃). **Rf** 0.10 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)thiophene-2-

carboxamide (**19af**): Prepared according to General Procedure B, using 2,2dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg) and

3-(furan-2-yl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16f** (0.24 mmol, 40.6 mg). **19af** was isolated as a colorless solid (77.6 mg, 99%). **MP** 97 °C. **IR** (KBr) 2927, 1645, 1282, 1006, 854 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (s, 3H), 1.64-1.90 (m, 6H), 2.95 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.81-3.97 (m, 2H), 3.98-5.01 (m, 4H), 7.03 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.74 (brs, 1H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.1, 24.0, 26.1, 43.2, 51.2, 52.8, 54.3, 126.9, 127.3, 127.4, 128.3, 129.7, 130.2, 136.1, 139.6, 161.8, 207.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₁H₂₆ON₂NaS₂ [M+Na]⁺: 409.1379, found: 409.1371. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 22.2 min (minor) and 28.1 min (major). [*a*]_D ^{22.9} = 36.2 (*c* = 0.36, CHCl₃). **Rf** 0.18 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)acetamide (19ak):

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-methyl-1,4,2-dioxazol-5-one

16k (0.24 mmol, 24.3 mg). **19ak** was isolated as a pale yellow gum (34.8 mg, 55%). **IR** (KBr) 2940, 1662, 1428, 1219, 1010, 702 cm⁻¹. ¹H **NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34 (s, 3H), 1.65-1.81 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.90-4.50 (m, 4H), 6.89 (brs, 1H),

7.13-7.20 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.4, 23.7, 24.1, 26.1, 43.5, 51.3, 52.6, 54.3, 126.8, 128.2, 130.1, 136.2, 170.3, 207.3. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₂₆ON₂NaS [M+Na]⁺: 341.1658, found: 341.1654. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IB; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 11.1 min (major) and 13.7 min (minor). [α]_D ^{23.2} = +56.7 (c = 0.45, CHCl₃). **Rf** 0.18 (hex:AcOEt = 1:2).

(S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)pivalamide (19ai):

Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-(*tert*-butyl)-1,4,2-dioxazol-5one **16i** (0.24 mmol, 34.4 mg). **19ai** was isolated as a colorless solid (52.8 mg, 73%).

MP 136 °C. **IR** (KBr) 2942, 1658, 1512, 1427, 1248, 1007, 709 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.13 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 6H), 2.93 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 3.98-4.45 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 6H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.1, 24.1, 26.1, 27.5, 38.7, 43.3, 50.6, 52.7, 54.3, 126.8, 128.3, 130.2, 136.3, 178.6, 207.7. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₁H₃₂ON₂NaS [M+Na]⁺: 383.2128, found: 383.2124. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 19/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 8.8 min (minor) and 9.9 min (major). [α]_D ^{21.6} = +56.9 (c = 0.21, CHCl₃). **Rf** 0.18 (hex:AcOEt = 2:1).

(S)-4-bromo-N-(2-methyl-2-(naphthalen-1-ylmethyl)-3-(piperidin-1-yl)-3-

thioxopropyl)benzamide (19hl): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-(naphthalen-1-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione 18h (0.20 mmol, 62.3 mg) and 3-(4-bromophenyl)-1,4,2-dioxazol-5-one 16l (0.24 mmol, 58.1 mg). 19hl was isolated as a colorless solid (64.1 mg, 63%). MP 73 °C.



IR (KBr) 2936, 1654, 1476, 1238, 119, 778 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.36-1.73 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.69-3.83 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.89-5.06 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 22.7, 23.8, 26.0, 40.3, 52.9, 54.3, 54.5, 124.2, 125.1, 125.6, 125.8, 126.1, 127.8, 128.5, 128.6, 128.8, 131.6, 132.8, 132.9, 133.4, 133.9, 166.0, 207.0. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₇H₃₀ON₂BrS [M+H]⁺: 509.1257, found: 509.1252. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 16.7 min (minor) and 26.8 min (major). [*a*]_D ^{22.8} = 17.3 (*c* = 0.16, CHCl₃). Rf 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).



phenylpropanethioamide **181** (0.20 mmol, 49.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **191a** was isolated as a pale yellow oil (50.8 mg, 72%). **IR (Neat)** 2976, 1657, 11475, 1277, 1121, 1027, 921 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.31-3.47 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 2H), 4.28-4.46 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 10.4, 13.7, 22.6, 44.6, 47.1, 49.7, 52.4, 53.4, 126.8, 126.9, 128.2, 128.4, 130.2, 131.2, 134.6, 136.2, 167.1, 206.7. HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₂H₂₈ON₂NaS [M+Na]⁺: 391.1815, found: 391.1819. HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 17.8 min (minor) and 23.8 min (major). [*a*]_D ^{17.6} = +48.3 (*c* = 0.11, CHCl₃), **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 2:1).

Procedure of gram-scale reaction

In a argon-filled glovebox, an oven dried 250-mL pressure reaction vessel was charged with thioamide **18a** (4.0 mmol, 1.045 g), dioxazolone **16a** (4.8 mmol, 783 mg), (*S*)-H₂-BHTL **21f** (112 mg, 0.4 mmol, 10 mol %), $[Cp^{*/Bu}Co(MeCN)_3][SbF_6]_2$ (166 mg, 0.2 mmol, 5 mol %), MS13X (800 mg), and *o*-dichlorobenzene (20 mL). The flask was tightly shielded, and then brought out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and purified with silica gel column chromatography to afford the resultant product (1.39 g, 92% yield, 93:7 er).

2.5 Transformation of product

Synthesis of (S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamide (22)



To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mml) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added Ag₂CO₃ (108.7 mg, 0.39 mmol) at room temperature. After 1 h, the resulting mixture was filtered over a pad of Celite, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give **22** (40.5 mg, 85%) as a colorless oil. **IR (Neat)** 2936, 1610, 1511, 1119, 1014 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34 (s, 3H), 1.52-1.74 (m, 6H), 2.88 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 6H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.71-7.77 (m, 2H). ¹³**C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.2, 24.5, 25.9, 42.0, 46.3 (brs), 48.0, 48.6, 126.8, 126.9, 128.4, 129.9, 131.1, 134.8, 136.5, 167.4, 174.3. One of the aromatic peaks was overlapped. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₃H₂₈O₂N₂Na [M+Na⁺]: 387.2043, found: 387.2036. **[a]p** ^{23.3} = -36.5 (*c* = 0.06, CHCl₃). **Rf** 0.63 (hex:AcOEt = 1:2).

Synthesis of (S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamide (23)



To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mmol) and NiCl₂•6H₂O (237.7 mg, 1.0 mmol) in MeOH/THF (1:1, 30 mL) was slowly added NaBH₄ (112.5 mg, 3.0 mmol) over 10 min at 0 °C. After 15 min, the resulting mixture was warmed to room temperature and concentrated *in vacuo*. To the residue was added CH₂Cl₂, and the mixture was filtered over a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (toluene/AcOEt) to give **23** (30.3 mg, 66%) as a colorless oil. **IR (Neat)** 2932, 1658, 1523, 1288, 1100, 702 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (s, 3H), 1.29-1.67 (m, 6H), 2.35-2.64 (m, 7H), 2.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.5, 4.1, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.83-7.89 (m, 2H), 9.28 (brs, 1H). ¹³C **NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.9, 23.6, 26.4, 37.7, 44.5, 49.4, 57.4, 70.8, 126.3, 127.1, 128.0, 128.2, 130.5, 131.0, 135.3, 137.2, 167.4. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₃H₃₁ON₂ [M+H⁺]: 351.2431, found: 351.2427. [**a**]_D ^{23.1} = -2.1 (*c* = 0.14, CHCl₃). **Rf** 0.55 (hex:AcOEt = 1:2)

Synthesis of (S)-N-(2-benzyl-2-methyl-3-oxopropyl)benzamide (24)



To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mmol) in CH₃CN (1.3 mL) was added MeOTf (42.7 mg, 0.26 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The solvent was removed *in vacuo*, and THF (1.3 mL) was added. After cooling to -78 °C, LiAlH(OtBu)₃ (1.0 M solution in THF, 0.33 mL, 0.33 mmol) was added, and then stirred for 1.5 h at the same temperature. The reaction was quenched by the addition of silica gel (soaked with Et₂O) and warmed to room temperature. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give **24** (26.7 mg, 73%) as a colorless oil. **IR (Neat)** 3029, 2930, 1725, 1644, 1538, 1293, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 9.62 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 17.7, 40.7, 43.3, 51.6, 126.8, 127.0, 128.5, 130.2, 131.5, 134.2, 135.5, 167.5, 206.0. One of the aromatic peaks was overlapped. HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₈H₁₉O₂NNa [M+Na⁺]: 304.1308, found: 304.1305. [*a*]_D ^{23.2} = -17.1 (*c* = 0.05, CHCl₃). **Rf** 0.34 (hex:AcOEt = 1:2)

2.6 H/D exchange experiments



To a dried screw-capped vial equipped with a stirring bar were added **18a** (52.3 mg, 0.20 mmol, **16a** (16.3 mg, 0.10 mmol), $[Cp^{*tBu}Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ (4.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol %), MS13X (20 mg), *o*-Cl₂C₆H₄ (0.50 mL) and CH₃CO₂D (30.5 mg, 0.50 mmol) under argon atmosphere in a glove box. The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 40 °C for 24 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give recovered **18a** (29.5 mg, 56% recovered) and **19aa** (30.5 mg, 80%). The ¹H NMR analysis of **18a** and **19aa** indicated no D incorporation.






To a dried screw-capped vial equipped with a stirring bar were added **18a** (26.1 mg, 0.10 mmol), $[Cp^{*tBu}Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ (4.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol %), MS13X (20 mg), *o*-Cl₂C₆H₄ (0.50 mL) and CH₃CO₂D (30.5 mg, 0.50 mmol) under argon atmosphere in a glove box. The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 40 °C for 24 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give recovered **18a** (24.3 mg, 93%). The ¹H NMR analysis of **18a** indicated that deuterium incorporation occurred in less than 5%.



Determination of absolute configuration



To a pressure reaction tube were added **19aa** (50.8 mg, 0.13 mmol) and conc. HCl (3 mL). The mixture was heated at 120 °C for 40 h, and then at 135 °C for further 24 h with stirring. After evaporation, the residue was dissolved in water, and loaded onto an ion-exchange column (DOWEX 50Wx8, successively washed with MeOH, 2 M HCl, and water before use). The column was first washed with water, and then the product was eluted with diluted aq. NH₃ (ca. 1.5 M). After concentration, the residue was dissolved in water, and washed with Et₂O twice. Evaporation of the aqueous layer provided **S1** as a colorless solid (11 mg, 43%). ¹H **NMR** (D₂O, 500 MHz) δ 1.09 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H). ¹³C **NMR** (D₂O/CD₃OD, 125 MHz) δ 22.5, 44.9, 47.5, 47.6, 128.4, 129.9, 131.5, 138.5, 183.2. [α]p ^{22.5} = +19.3 (*c* = 0.23, H₂O). The ¹H and ¹³C NMR spectra were in agreement with those reported in the literature.^{99,100} Comparison of the observed specific rotation (+19.3) with the reported values (+17.8⁹⁹) and +24.7¹⁰⁰) for the (*S*)-isomer) indicated the absolute configuration of **S4** was (*S*). Accordingly, the absolute configuration of **19aa** was determined to be (*S*).

A single crystal of 19ea suitable for X-ray crystallography was grown by slow vapor diffusion of pentane to a solution of 19ea in CH₂Cl₂. The crystallographic information file (CIF) is available from CCDC (deposit number: 1880679).

Tuble Crystal data and structure refinement	of shelk_runs_mounded.		
Compound	19ae	19ae	
Identification code	shelx_trans		
Empirical formula	C24 H30 N2 O S		
Formula weight	394.56		
Temperature	133(2) K		
Wavelength	1.5418 Å		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P21212		
Unit cell dimensions	a = 10.0086(2) Å	α= 90°.	
	b = 23.3715(4) Å	β= 90°.	
	c = 9.2486(2) Å	γ= 90°.	
Volume	2163.40(7) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.211 Mg/m ³		
Absorption coefficient	1.442 mm ⁻¹		
F(000)	848		
Crystal size	0.506 x 0.146 x 0.143 mm ³		
Theta range for data collection	3.783 to 68.160°.		
Index ranges	-11<=h<=11, -28<=k<=28, -11<=l<=11		
Reflections collected	22909		
Independent reflections	3927 [R(int) = 0.0808]		
Completeness to theta = 67.680°	99.3 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.4975	1.0000 and 0.4975	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	3927 / 0 / 255		
Goodness-of-fit on F ²	0.998		
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0491, wR2 = 0.1399		
R indices (all data)	R1 = 0.0519, wR2 = 0.1441		
Absolute structure parameter	0.040(14)	0.040(14)	

Table Crystal data and structure refinement for shelx trans modified.

Extinction coefficient

Largest diff. peak and hole 0.322 and -0.216 e.Å⁻³



n/a

- 1) 井上宗宣, ファルマシア, 2014, 50, 14.
- 2) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. J. Med. Chem. 2009, 52, 6752.
- 3) Kalow, J. A.; Doyle, A. G. Tetrahedron 2013, 69, 5702.
- For reviews, see: (a) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. Chem. Rev. 2015, 115, 826. (b) Neumann, C. N.; Ritter, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 3216. (c) Bizet, V.; Besset, T.; Ma, J. A.; Cahard, D. Curr. Top. Med. Chem. 2014, 14, 901. (d) Wolstenhulme, J. R.; Gouverneur, V. Acc. Chem. Res. 2014, 47, 3560. (e) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 558. (f) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Koksch, B. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 1727. (g) Brunet, V. A.; O'Hagan, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1179. (h) Ma, J.-A.; Cahard, D. Chem. Rev. 2008, 108, PR1. (i) Shibata, N.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 469. (j) Oestreich, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2324. (k) Prakash G. K. S.; Beier, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2172. (l) Pihko, P. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 544. (m) Ibrahim H.; Togni, A. Chem. Commun. 2004, 1147.
- Reviews on catalytic asymmetric reactions using organofluoro nucleophiles: (a) Harsanyi, A.; Sandford, G. Org. *Process Res. Dev.* 2014, *18*, 981. (b) Zhao, Y.; Pan, Y.; Sim, S.-B. D.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* 2012, *10*, 479. (c) Shibatomi, K. *Synthesis* 2010, 2679. (d) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* 2004, 104, 1. For related works using organofluoro electrophiles, see: (e) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* 2011, *111*, 455.
- 6) For selected recent examples using organofluoro nucleophiles other than fluoromalonates, see: (a) Nakamura, M.; Hajra, A.; Endo, K.; Nakamura, E. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 7248. (b) Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 4973. (c) Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, T.; Nakamura, S.; Toru, T. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6394. (d) Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8051. (e) He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 9466. (f) Ding, C.; Maruoka, K. Synlett 2009, 664. (g) Jiang, Z.; Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Lee, R.; Yang, Y.; Huang, K.-W.; Wong, M. W.; Tan, C.-H. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 3627. (h) Han, X.; Kwiatkowski, J.; Xue, F.; Huang, K.-W.; Lu, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 7604. (i) Ullah, F.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Córdova, A. Chem. Eur. J. 2009, 15, 10013. (j) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. Chem. Eur. J. 2010, 16, 779. (k) Kashikura, W.; Mori, K.; Akiyama, T. Org. Lett. 2011, 13, 1860. (l) Yoon, S. J.; Kang, Y. K.; Kim, D. Y. Synlett 2011, 420. (m) Kang, Y. K.; Kim, D. Y. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 2356. (n) Zhang, S.-L.; Xie, H.-X.; Zhu, J.; Li, H.; Zhang, X.-S.; Li, J.; Wang, W. Nat. Commun. 2011, 2, 211. (o) Yin, L.; Brewitz, L.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 17958. (p) Kwiatkowski, J.; Lu, Y. Asian J. Org. Chem. 2014, 3, 458. (q) Yoshida, M.; Kubara, A.; Nagasawa, Y.; Hara, S.; Yamanaka, M. Asian J. Org. Chem. 2014, 3, 523. (r) Brewitz, L.; Arteaga, F. A.; Yin, L.; Alagiri, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 15929. (s) Saadi,

J.; Wennemers, H. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 276. (t) Cosimi, E.; Engl, O. D.; Saadi, J.; Ebert, M.-O.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13127. (u) Cosimi, E.; Saadi, J.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6014. (v) Brewitz, L.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *194*, 1. For other early examples, see reviews in ref. 4.

- 7) (a) Kim, D. Y.; Kim, S. M.; Koh, K. O.; Mang, J. Y.; Lee, K. Bull. Korean Chem. Soc. 2003, 24, 1425. (b) Cho, M. J.; Cho, M. G.; Huh, S. C.; Kim, S. M.; Lee, K.; Koh, K. O.; Mang, J. Y.; Kim, D. Y. Bull. Korean Chem. Soc. 2006, 27, 857. (c) Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.-H.; Piscopio, A. D.; Koch, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495. (d) Li, H.; Zu, L.; Xie, H.; Wang, W. Synthesis 2009, 1525. (e) Kwon, B. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. J. Fluorine Chem. 2009, 130, 759. (f) Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5021. (g) Kang, S. H.; Kim, D. Y. Bull. Korean Chem. Soc. 2009, 30, 1439. (h) Li, H.; Ji, Y.; Li, J.; Zhang, S.; Yu, C.; Wang, W. Science: China Chem. 2010, 53, 135. (i) Cao, D.; Fang, G.; Zhang, J.; Wang, H.; Zheng, C.; Zhao, G. J. Org. Chem. 2016, 81, 9973.
- (a) Lee, J. H.; Kim, D. Y. *Synthesis* 2010, 1860. (b) Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2010, *12*, 3502.
 (c) Wang, H.-Y.; Zhang, K.; Zheng, C.-W.; Chai, Z.; Cao, D.-D.; Zhang, J.-X.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 1775.
- (a) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Synthesis 2014, 45, 421. (b) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Chem. Commun. 2014, 50, 1044. (c) Kumagai, N.; Kanai, M.; Sasai, H. ACS Catal. 2016, 6, 4699.
- 10) Xu, Y.; Lin, L.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 5791.
- 11) Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. Chem. Commun. 1999, 1703.
- (a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* 1976, 49. Mukaiyama's reagent in the synthesis of *trans*-fused bicyclic -lactams, see: (b) Kelly, H. A.; Bolton, R.; Brown, S. A.; Coote, S. J.; Dowle, M.; Dyer, U.; Finch, H.; Golding, D.; Lowdon, A.; McLaren, J.; Montana, J. G.; Owen, M. R.; Pegg, N. A.; Ross, B. C.; Thomas, R.; Walker, D. A. *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 6979. (c) Page, M. F. Z.; Jalisatgi, S. S.; Maderna, A.; Hawthorne, M. F. *Synthesis* 2008, 555.
- 13) Trost, B. M. Science 1991, 254, 1471.
- 14) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 40.
- (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5094. (b) Li, H.; Li, B.-J.;
 Shi, Z.-J. Catal. Sci. Technol. 2011, 1, 191.
- 16) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Acc. Chem. Res. 2012, 45, 814.
- 17) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, F. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 390.
- (a) Özdemir, I.; Demir, S.; Ceinkaya B.; Gourlaouen, C.; Maseras, F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1157. (b) Ackermann, L. Chem. Rev. 2011, 111, 1315.
- (a) Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 6790. (b) Phipps, J. R.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8172.
- 20) Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 1514.

- 21) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takeuchi, T.; Takai, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 6518.
- 22) Kuhl, N.; Schröder, N.; Glorius, F. Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 1443.
- (a) Xie, F.; Qi, Z.; Yu, S.; Li, X. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 4780. (b) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. Acc. Chem. Res. 2015, 48, 1040.
- (a) Moselage, M.; Ackermann, L. ACS Catal. 2016, 6, 498. (b) Yoshino, T.; Matsunaga, S. Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 1245.
- 25) Ye, B.; Cramer, N. Science 2012, 338, 504.
- 26) Ye, B.; Cramer, N. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 636.
- 27) Mas-Roselló, J.; Herraiz, A. G.; Audic, B.; Laverny, A.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2021, doi.org/10.1002/anie.202008166.
- 28) Ozols, K.; Jang, Y.-S.; Cramer, N. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 5675.
- 29) Ozols, K.; Onodera, S.; Woźniak, Ł.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, DOI; org/10.1002/anie.202011140.
- 30) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 5242.
- Jia, Z.-J.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 2429.
- 32) Trifonova, E. A.; Ankudinov, N. M.; Mikhaylov, A. A.; Chusov, D. A.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. Angew. Chem., Int. Ed. 2018, 57, 7714.
- 33) Liang, H.; Vasamsetty, L.; Li, T.; Jiang, J.; Pang, X.; Wang, J. Chem. Eur. J. 2020, 26, 14546.
- 34) Farr, C. M. B.; Kazerouni, A. M.; Park, B.; Poff, C. D.; Won, J.; Sharp, K, R.; Baik, M.-H.; Blakey, S. B. J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 13996.
- 35) Li, G.; Yan, X.; Jiang, J.; Liang, H.; Zhou, C.; Wang, J. Angew. Chem., Int. Ed. 2020, 59, 22436.
- 36) a) Sun, Y.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 364. b) Sun, Y.; Cramer, N. Chem. Sci. 2018, 9, 2981.
- 37) a) Jang, Y.-S.; Dieckmann, M.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 15088. b) Jang, Y.-S.; Woźniak, Ł.; Pedroni, J.; Cramer. N. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 12901.
- a) Sun, Y.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15539. b) Shen, B.; Li, X. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15534. c) Brauns, M.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8902.
- 39) Hyster, T. K.; Knörr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T. Science 2012, 338, 500.
- 40) Hassan, I. S.; Ta, A. N.; Danneman, M. W.; Semakul, N.; Burns, M.; Basch, C. H.; Dippon, V. N.; McNaughton, B. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, *141*, 4815.
- 41) Shi, B.-F.; Maugel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4882.
- 42) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Saho, Q.; Yu, J.-Q. Chem. Rev. 2017, 117, 8754.
- 43) a) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* 2010, *39*, 1118. b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 1315. c) D. L. Davies, S. A. Macgregor, C. L. McMullin, *Chem. Rev.* 2017, *117*, 8649.
- 44) Gwon, D.; Park, S.; Chang, S. Tetrahedron 2015, 71, 4504.
- 45) Lin, L.; Fukagawa, S.; Sekine, D.; Tomita, E.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 12048.

- Liu, Y.-H.; Li, P.-X.; Yao, Q.-J.; Zhang, Z.-Z.; Huang, D.-Y.; Le, M. D.; Song, H.; Liu, L.; Shi, B.-F. Org. Lett.
 2019, 21, 1895.
- 47) Liu, L.; Liu, Y.-H.; Shi, B.-F. Chem. Sci. 2020, 11, 290.
- 48) Liu, L.; Song, H.; Liu, Y.-H. Wu, L.-S.; Shi, B.-F. ACS catal. 2020, 10, 7117.
- 49) Liu, W.; Yang, W.; Zhu, J.; Guo, Y.; Wang, N.; Ke, J.; Yu, P.; He, C. ACS catal. 2020, 10, 7207.
- 50) a) Pesciaioli, F.; Dhawa, U.; Oliveira, J. C. A.; Yin, R.; John, M.; Ackermann, L. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15425. b) Zell, D.; Bursch, M.; Müller, V.; Grimme, S.; Ackermann, L. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 10378.
- 51) Kurihara, T.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matusnaga, S. Asian J. Org. Chem. 2019, 9, 368.
- 52) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. J. Med. Chem. 2009, 52, 6752.
- 53) Nakanishi, M.; Katayev, D.; Besnard, C.; Kündig, E. P. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 7438.
- 54) Saget, T.; Lemouzy. S. L.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2281.
- 55) Yan, S.-B.; Zhang, S.; Duan, W.-L. Org. Lett. 2015, 17, 2458.
- 56) Chen, C.; Gong, W.; Zhuang, Z.; Andrä, M. S.; Chen, Y.-Q.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, T.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. Science 2016, 353, 1023.
- 57) Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. Science 2016, 351, 1023.
- 58) Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. Nat. Chem. 2018, 10, 755.
- 59) Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. Nat. Chem. 2017, 9, 140.
- 60) Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M., Yu, J.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Gong, L.-Z. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 1803.
- 61) Kim, J. H.; Greßies, S.; Boultadakis-Arapinis, M.; Daniliuc, C.; Glorius, F. ACS Catal. 2016, 6, 7652.
- 62) Greßies, S.; Klauck, F. J. R.; Kim, J. H.; Daniliuc, C.; Glorius, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 9950.
- 63) Pan, S.; Endo, K.; Shibata, T. Org. Lett. 2011, 13, 4692.
- a) Pan, S.; Matsuo, Y.; Endo, K.; Shibata, T. *Tetrahedoron* 2012, 68, 9009. b) Tahara, Y.; Michino, M.; Ito, M.; Kanyiva, S.; Shibata, T. *Chem. Commun.* 2015, 51, 16660.
- 65) Reyes, R. L.; Harada, T.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Iwai, T.; Sawamura, M. Chem. Lett. 2017, 46, 1747.
- 66) Reyes, R. L.; Iwai, T.; Maeda, S.; Sawamura, M. J. Am. Chem. Soc. 2019 141, 6817.
- 67) Reyes, R. L.; Sato, M.; Iwai, T.; Sawamura, M. J. Am. Chem. Soc. 2020 142, 589.
- 68) Reyes, R. L.; Sato, M.; Iwai, T.; Suzuki, K.; Maeda, S.; Sawamura, M. Science 2020 369, 970.
- 69) 本ルート確立後、しばらくしてから別報が報告された。Helmbrecht, S. L.; Schlüter, J.; Blazejak, M.; Hintermann, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2062.
- 70) Solinas, M.; Meadows, R. E.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Woodward, S. Eur. J. Org. Chem. 2007, 1613.
- 71) Nguyen, H, N.; Huang, X.: Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11818.
- 72) Bhayana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2009, 11, 3954.
- 73) Tobis, M.; Takahara, T.; Morioka, T.; Chatani, N. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 6711.
- 74) Gao, H.; Li, Y.; Zhou, Y.-G.; Han, F.-S.; Lin, Y.-J. Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 309.
- 75) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3058.

- (a) Arroniz, C.; Inormonger, A.; Rassias, G.; Larrosa, I. Org. Lett. 2013, 15, 910. (b) Egami, H.; Sato, K.; Asada, J.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. Tetrahedron 2015, 71, 6384.
- 77) Huang, L.; Weix, D. J. Org. Lett. 2016, 18, 5432.
- 78) Biafora, A.; Krause, T.; Hackenberger, D.; Belitz, F.; Goo en, L. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 14752.
- 79) Wang, H.; Tang, G.; Li, X. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 56, 13049.
- 80) Wu, Q.-F.; Shen, P.-X.; He, J.; Wang, X.-B.; Zhang, F.; Shao, Q.; Zhu, R.-Y.; Mapelli, C.; Qiao, J. X.; Poss, M. A.; Yu, J.-Q. *Science* 2017, *355*, 499.
- 81) Martin, N.; Pierre, C.; Davi, M.; Jazzar, R.; Boudoin, O. Chem. Eur. J. 2012, 18, 4480.
- 82) Donets, P. A.; Saget, T.; Cramer, N. Organometallics 2012, 31, 8040.
- 83) Murai, M.; Takeshita, H.; Morita, H.; Kuninobu, Y.; Takai, K. J. Org. Chem. 2015, 80, 5407.
- 84) Su, B.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 12137.
- 85) Tan, P. W.; Mak, A. M.; Sullivan, M. B.; Dixon, D. J.; Seayad, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 16550.
- 86) Fukagawa, S.; Xu, Y.; Anada, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Heterocycles 2017, 94, 1337.
- 87) Fukagawa, S.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matusnaga, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 18154.
- 88) Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matusnaga, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 1153.
- 89) Tanaka, R.; Ikemoto, H.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Org. Lett. 2016, 18, 5732
- 90) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L.; J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14070.
- 91) Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12634.
- 92) Park, J.; Chang, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 14103.
- 93) Wu, Q.; Han, S.; Ren, X.; Lu, H.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. Org. Lett. 2018, 20, 6345.
- 94) Adly, F. G.; Gardinar, M. G.; Ghanem, A. Chem. Eur. J. 2016, 22, 3447.
- 95) du Plooy, K. E.; du Toit, J.; Levendis, D. C.; Coville, N. J. J. Organomet. Chem. 1996, 508, 231.
- 96) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2207.
- 97) Tan, P. W.; Mak, A. M.; Sullivan, M. B.; Dixon, D. J.; Seayad, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56 16550.
- 98) Kiyokawa, K.; Watanabe, T.; Fra, L.; Kojima, Y.; Minakat, S. J. Org. Chem. 2017, 82, 11711.
- 99) Juaristi, E.; Balderas, M.; Ramírez-Quirós, Y. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 3881.
- 100) Lee, H. S.; Park, J. D.; Kim, D. H. Bull. Korean Chem. Soc. 2003, 24, 467.