HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14401号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14401
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81470
Type	doctoral thesis
File Information	Seiya_Fukagawa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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(sp^3)–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

謝辞

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、渡邉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	*tert*-butoxycarbonyl
Bpin	pinacol borane
BQ	benzoquinone
Bu	butyl
*t*Bu	*tert*-butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
cbz	benzyloxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
CMD	concerted metalation deprotonation
Cp	cyclopeantadienyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
Cp^{tBu}	tetramethyl(*tert*-butyl)cyclopentadienyl
Cp^{iPr}	tetramethyl(isopropyl)cyclopentadienyl
Cp^{Me4}	tetramethylcyclopentadienyl
Cp^{t}	1,3-di-*tert*-butylcyclopentadienyl
CpA	2-(4,6-diphenyl-3,5-dihydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-*N*,*N*-dimethylacetamide
Cp^{ind}	4,5,6,7-tetramethyl-1*H*-indenyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
Cy	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	*tert*-butylcarboxylate
*i*Pr	isopropyl
*n*Pr	propyl
quant.	quantitative yield
RE	rare earth
R_f	retention factor (in chromatography)
rt	room temperature
TADDOL	α,α,α',α'-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	*p*-toluenesulfonyl
Xylyl	3,5-dimethylphenyl

目次

序論 1

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 13

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 $C(sp^3)$–H アミド化反応

第 1 節 背景 25

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 $C(sp^3)$–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 $C(sp^3)$–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 $C(sp^3)$–H アミド化反応 43

結語 50

実験の部 51

参考文献 102

序論

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。

一つ目は、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。

二つ目は、メチレン C–H 結合の識別を伴う不斉 C(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–H アミド反応について述べる。

本論

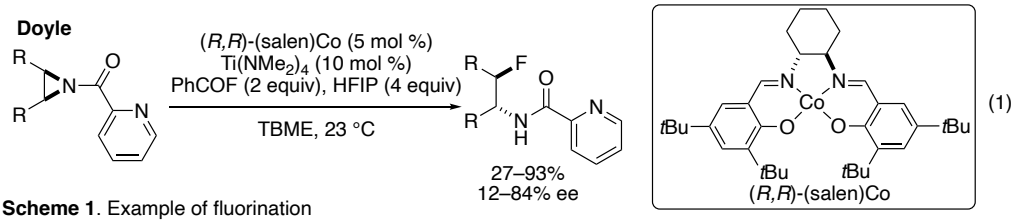
第 1 章　α-フルオロ-γ-アミノ酪酸の合成を指向した 2-フルオロマロン酸エステルを求核剤としたアジリジンの不斉開環反応

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 sp^3 炭素の割合が多い[2]ことから、現在では医薬品開発では $C(sp^2)$–F 結合を有する化合物よりも $C(sp^3)$–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、$C(sp^3)$–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。

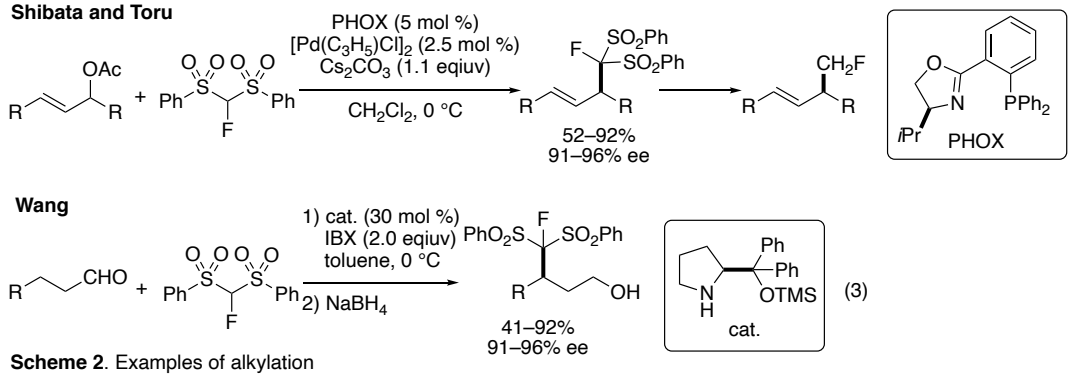
前者の例として、Doyle らは、フッ化ベンゾイルと HFIP から系中で生成するフッ化水素と、コバルトサレン錯体を用いたアジリジンの求核的フッ素化反応において、基質一般性に改善の余地が残るものの、高い収率、高い選択性で開環体を得ている (Scheme 1, 式 1)[3)]。



Scheme 1. Example of fluorination

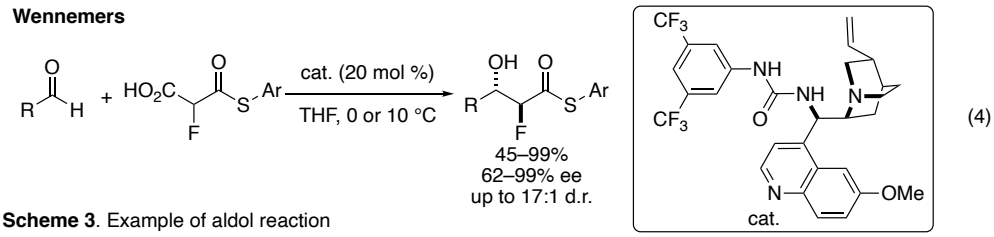
後者の手法は多くの報告がなされている。融、柴田らはフッ化メチレン等価体を求核剤として用いた、PHOX を不斉リガンドとする触媒的不斉辻・Trost 反応にて、アルキル化体を中～高収率、かつ高いエナンチオ選択性で得ている (Scheme 2, 式 2)[6b)]。また彼らは中程度

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]。



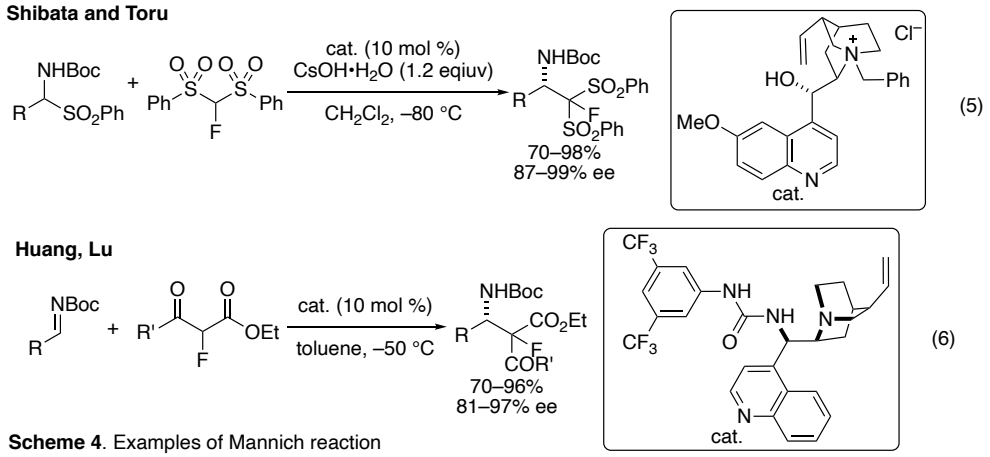
Scheme 2. Examples of alkylation

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]。



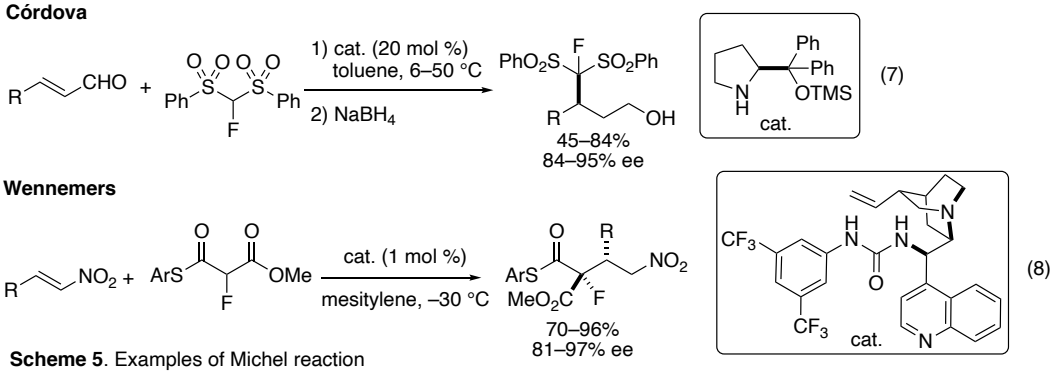
Scheme 3. Example of aldol reaction

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]。



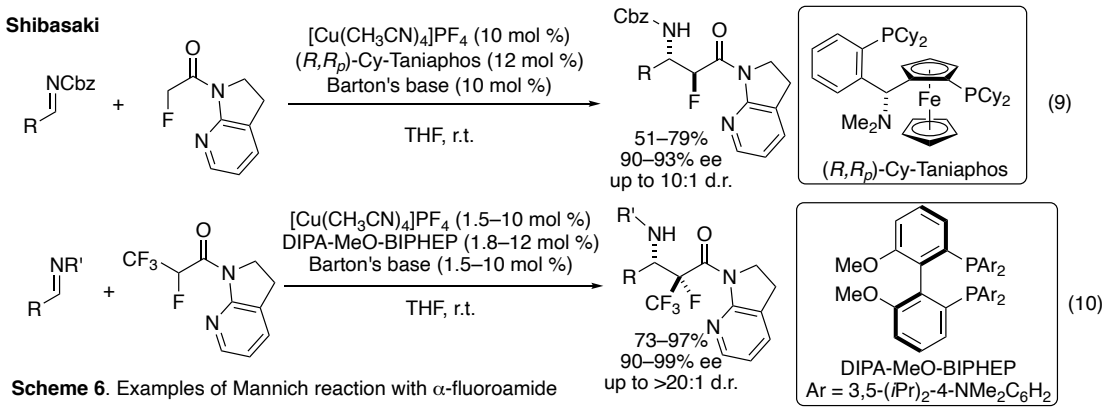
Scheme 4. Examples of Mannich reaction

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]。



Scheme 5. Examples of Michel reaction

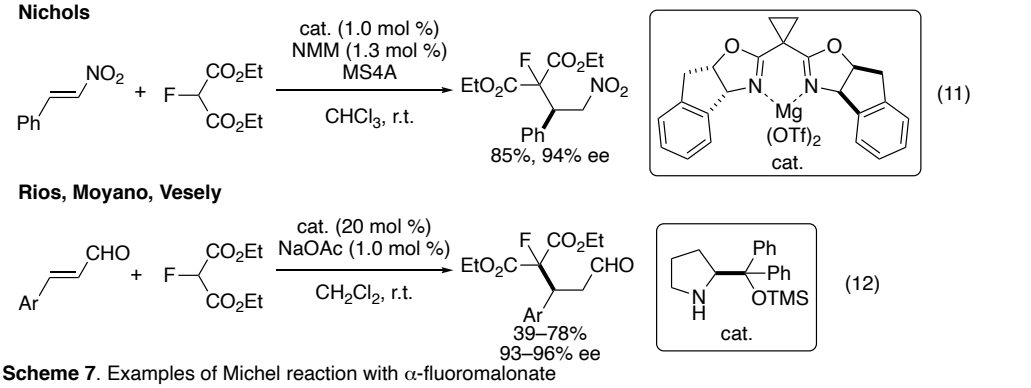
多くの報告は活性メチレンを有する求核剤が用いられていたが、柴崎らは活性メチレンを有さない求核剤を用いるエナンチオ選択的な反応を報告している。彼らは α-フルオロアミドを求核剤とした、Mannich 反応において銅触媒、Barton 塩基 (2-*tert*-butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidine) 存在下、Cy-Taniaphos をリガンドとして用いることで中～高収率、高いエナンチオ選択性、高いジアステレオ選択性で付加体を得ている (Scheme 6, 式 9)[6r]。また求核剤として α-フルオロ-α-トリフルオロメチルアミドを用いた Mannich 反応の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



Scheme 6. Examples of Mannich reaction with α-fluoroamide

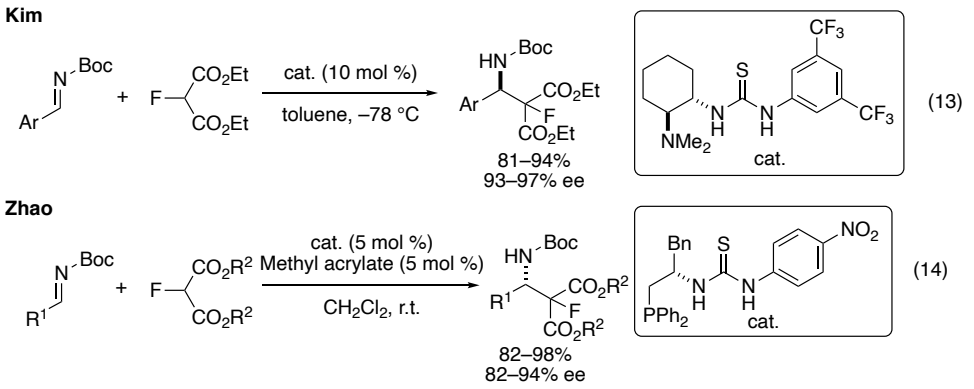
このように含フッ素化合物の不斉合成の多くの報告がある中、含フッ素求核剤として α-フルオロマロン酸エステルを用いると、市販されているため利便性の高い反応となる。また、C(sp^3)–F 結合を有する化合物を合成する事ができ、α-フルオロカルボン酸やその誘導体へと簡便に変換できる。

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)[7c]。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]。



Scheme 7. Examples of Michel reaction with α-fluoromalonate

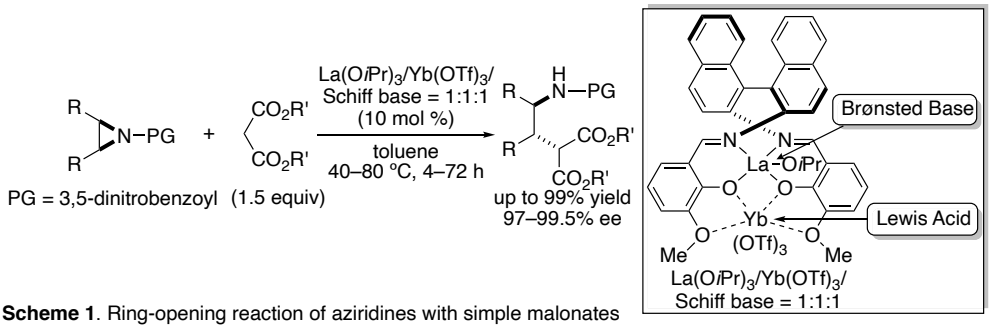
Kim らはチオウレア型の有機触媒を用いることで、α-フルオロマロン酸エステルを求核剤とした Mannich 型反応が高い収率、高い選択性で進行することを報告している (Scheme 8, 式 13)[8a]。また Zhao らは有機触媒を用いると、α-フルオロマロン酸エステルを求核剤とした Mannich 型反応において高い収率、高い選択性で付加体が得られることを報告している (式 14)[8i]。



Scheme 8. Examples of Mannich reaction with α-fluoromalonate

上記のように α-フルオロマロン酸エステルは C(sp^3)–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N_2O_2配位場に$La(OiPr)_3$、外部O_2O_2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。



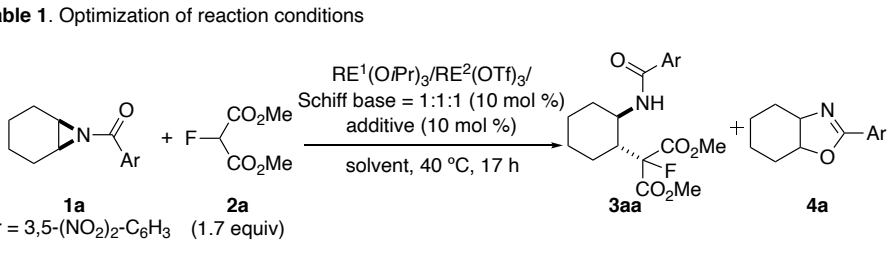
Scheme 1. Ring-opening reaction of aziridines with simple malonates

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 O_2O_2 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 Brønsted 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、Brønsted 塩基性を示す金属として La(O*i*Pr)$_3$ 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

Table 1. Optimization of reaction conditions



					3aa		4a
entry	RE^1(O*i*Pr)$_3$	RE^2(OTf)$_3$	additive	solvent	% yield[a]	% ee[b]	% yield[a]
1	La(O*i*Pr)$_3$	La(OTf)$_3$	none	toluene	15	97	13
2	La(O*i*Pr)$_3$	Sm(OTf)$_3$	none	toluene	9	98	25
3	La(O*i*Pr)$_3$	Gd(OTf)$_3$	none	toluene	22	99	21
4	La(O*i*Pr)$_3$	Yb(OTf)$_3$	none	toluene	32	99.5	35
5	La(O*i*Pr)$_3$	Sc(OTf)$_3$	none	toluene	N.D.[c]	-	80
6	La(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	none	toluene	45	99	17
7	Sm(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	none	toluene	48	99	26
8	Gd(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	none	toluene	48	99.5	11
9	Y(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	none	toluene	N.D.[c]	-	79
10	Gd(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	none	toluene/Et$_2$O = 1:2	74	>99.5	6
11	Gd(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	DMAP	toluene/Et$_2$O = 1:2	91[d]	>99.5	N.D.[c]
12	Gd(O*i*Pr)$_3$	Y(OTf)$_3$	DMAP+MS3A	toluene/Et$_2$O = 1:2	96[d]	>99.5	N.D.[c]

[a] Determined by ^{1}H 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/Et_2O = 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。

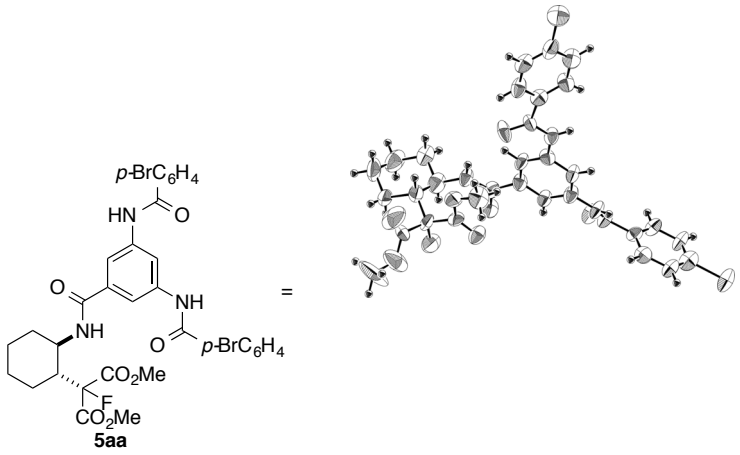
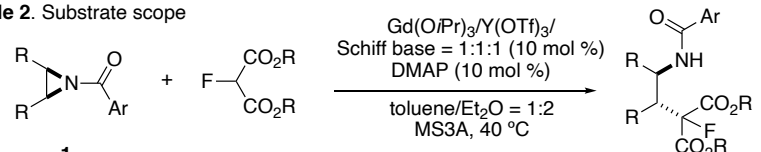


Figure 1. ORTEP drawing of **5aa** derived from **3aa**

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 Et_3N 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)。シクロヘ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



1
Ar = 3,5-$(NO_2)_2$-C_6H_3

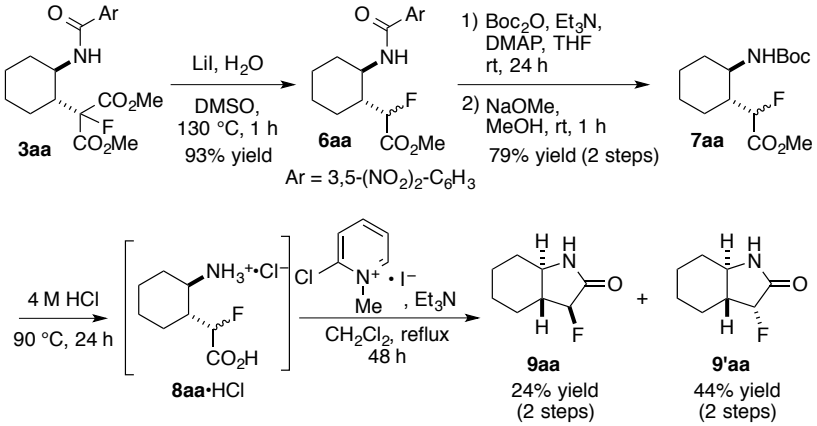
2 (1.7 equiv)
2a: R = Me, **2b**: R = Bn

3

entry	**1**	**2**	time (h)	**3**	% yield[a]	% ee[b]
1	**1a**	**2a**	17	**3aa**	96	>99.5
2	**1a**	**2b**	20	**3ab**	98	>99.5
3	**1b**	**2a**	72	**3ba**	96	>99.5
4[c]	**1c**	**2a**	48	**3ca**	84	>99.5
5	**1d**	**2a**	72	**3da**	49	99
6[d]	**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 Et_3N (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)。



Scheme 10. Transformation of ring-opening product into α-fluoro-γ-lactams.

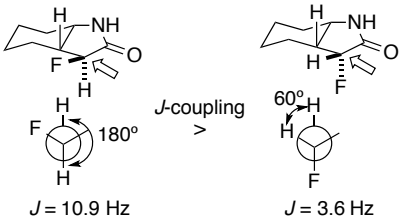
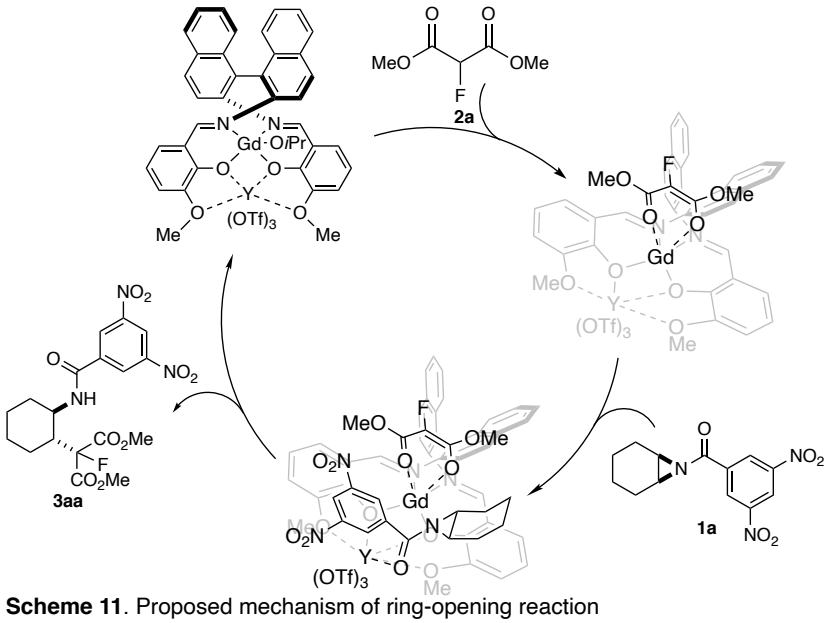


Figure 2. Assignment of relative stereochemistry based on ^{1}H NMR analysis

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(O*i*Pr)$_3$ 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。

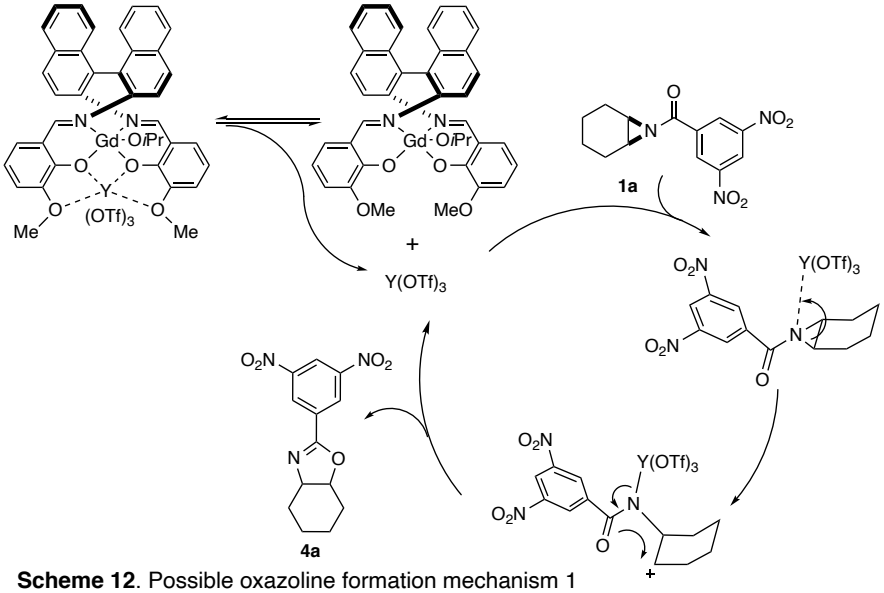


Scheme 11. Proposed mechanism of ring-opening reaction

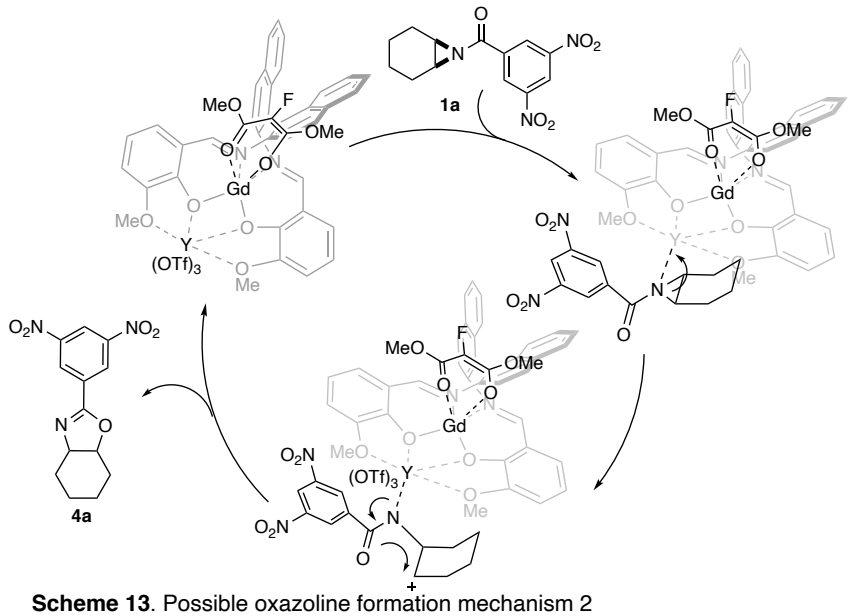
本反応においてオキサゾリンが生成するメカニズムについては、2 通りの可能性を考えて

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。

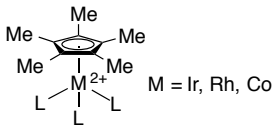


Figure 3. Cp*M(III) complex

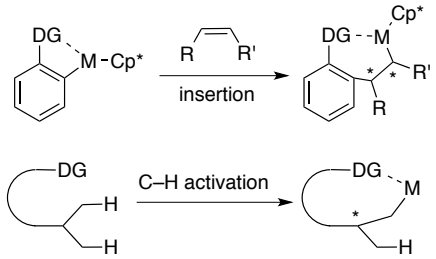


Figure 4. Two type of enantioselective C–H functionalization

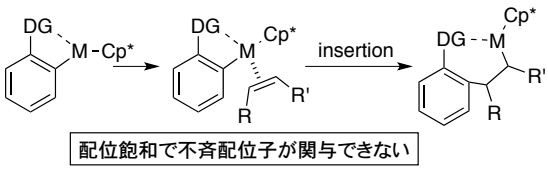
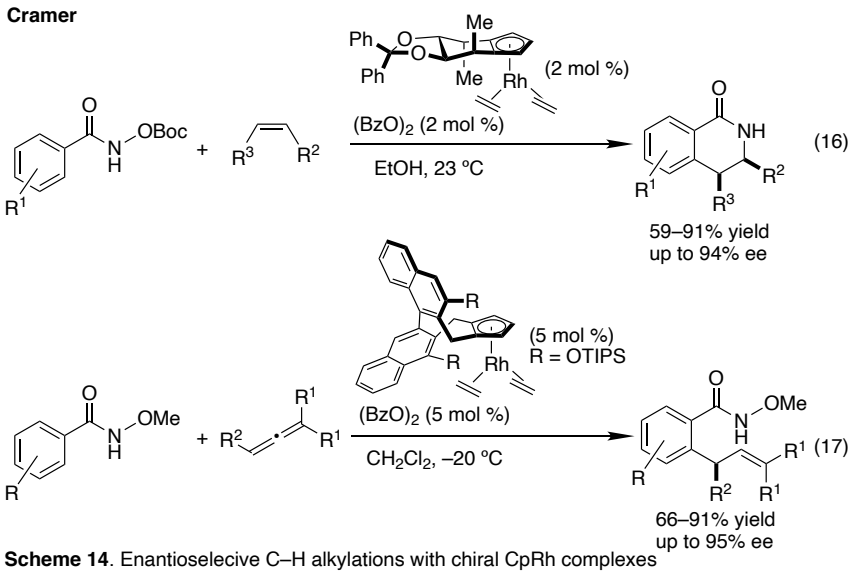


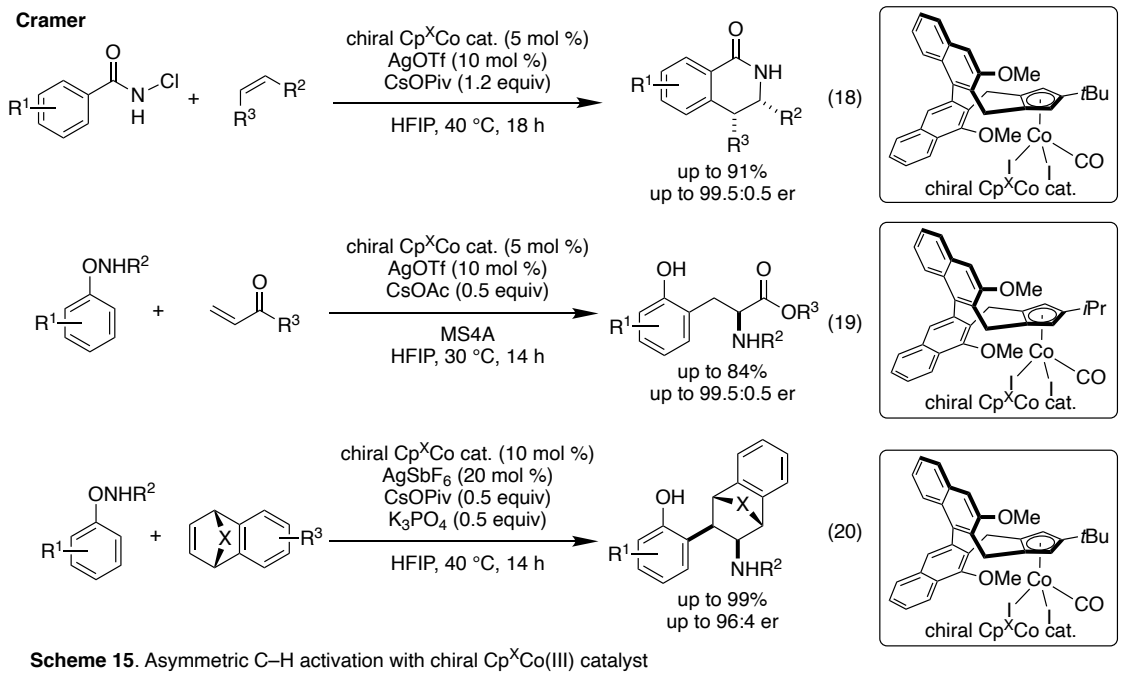
Figure 5. Example of reaction with Cp*M(III) complex

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)[26]。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。

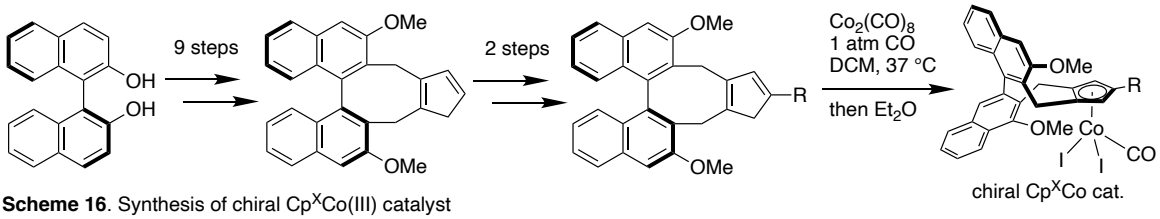


Scheme 14. Enantioselecive C–H alkylations with chiral CpRh complexes

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 *t*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二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。

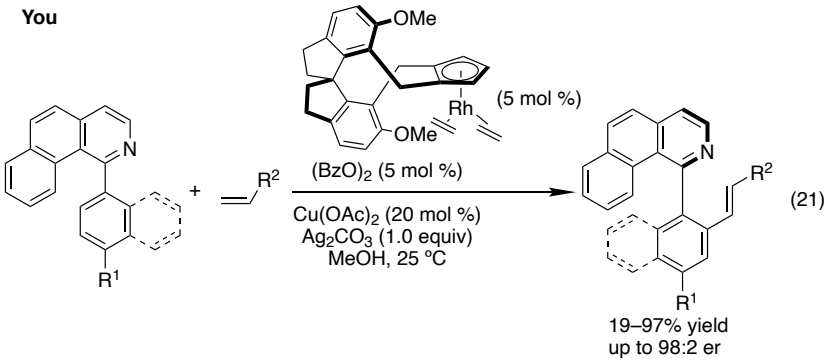


Scheme 15. Asymmetric C–H activation with chiral $Cp^XCo(III)$ catalyst



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

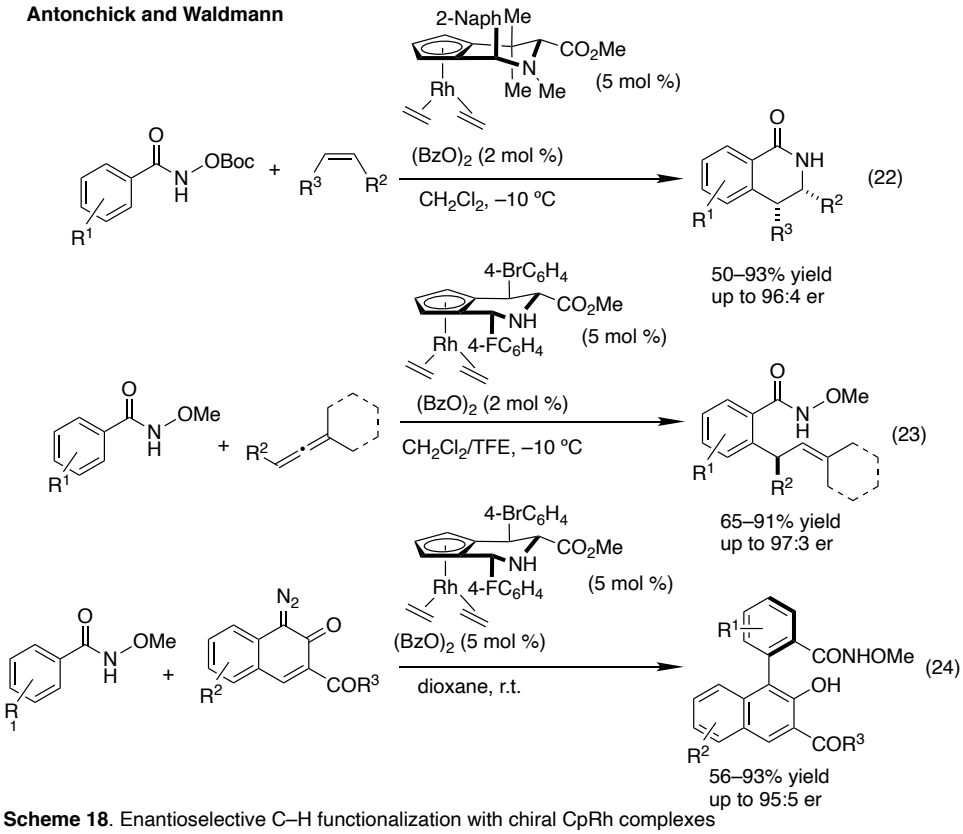
You らはスピロ骨格を有する Cp が配位した Rh 錯体を開発し、これを用いて酸化的アルケニル化を行い、軸不斉を有するアルケニル化体が高いエナンチオ選択性で得られることを報告している (Scheme 17, 式 21)[30]。



Scheme 17. Enantioselective alkenylation with spiro chiral CpRh complex

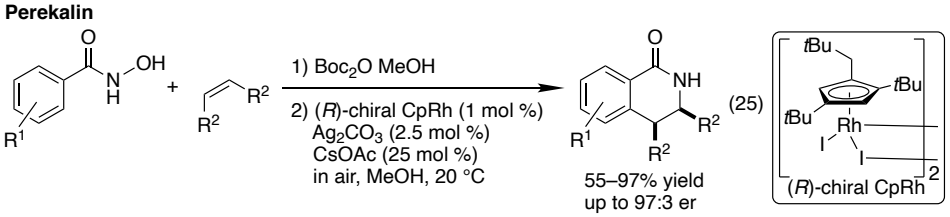
また Antonchick、Waldmann らは独自のキラル Cp 配位子を持つ Rh 錯体を用いて、ヒドロキサム酸誘導体とアルケンによる環化反応において高い選択性で目的物を得ている (Scheme 18, 式 22)。また Cp 部の置換基を変更することにより、種々の反応にも適用可能であることを示しており、アレンによるアルケニル化反応、ジアゾナフトキノンによるアリール化反応

においても高い選択性で目的物が得られることを報告している (式 23, 24)[31]。



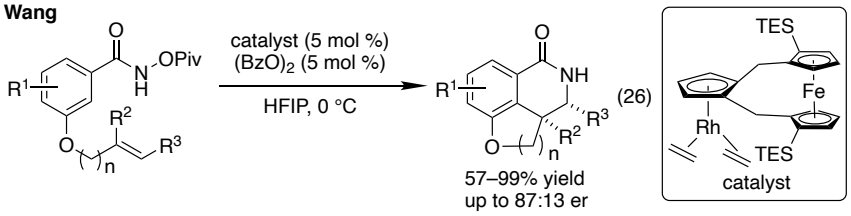
Scheme 18. Enantioselective C–H functionalization with chiral CpRh complexes

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]。

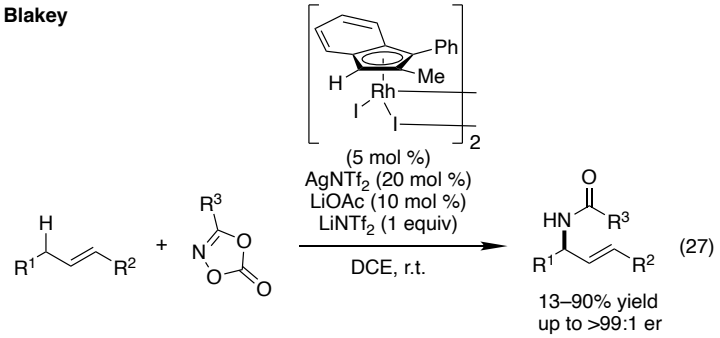


Scheme 19. Enantioselective C–H functionalization with a planar chiral CpRh complex

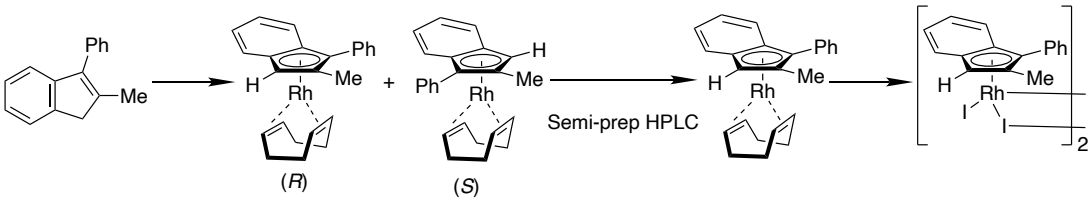
Wang らはフェロセン骨格を有する面不斉キラル CpRh 錯体を開発し、これを用いることでベンズアミドの分子内環化が高収率、良好なエナンチオ選択性で進行することを見出している (Scheme 20, 式 26)[33]。



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)。

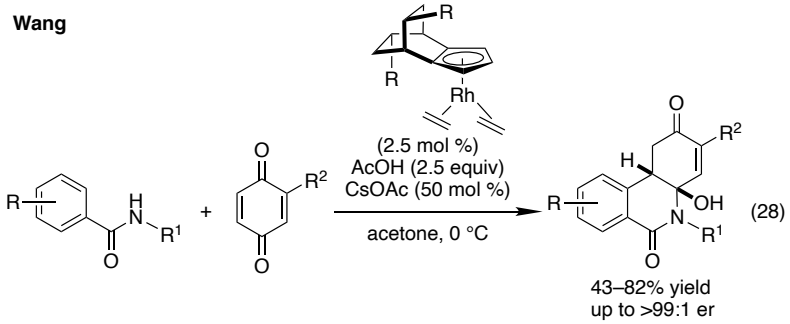


Scheme 21. Enantioselective allylic C–H amidation with a planar chiral CpRh complex



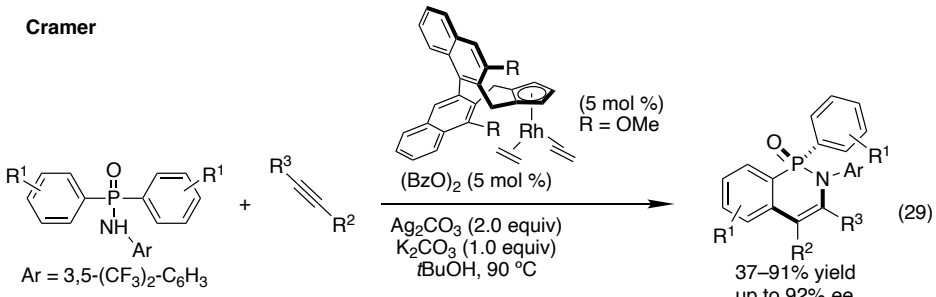
Scheme 22. Synthesis of a planar chiral CpRh complex

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。

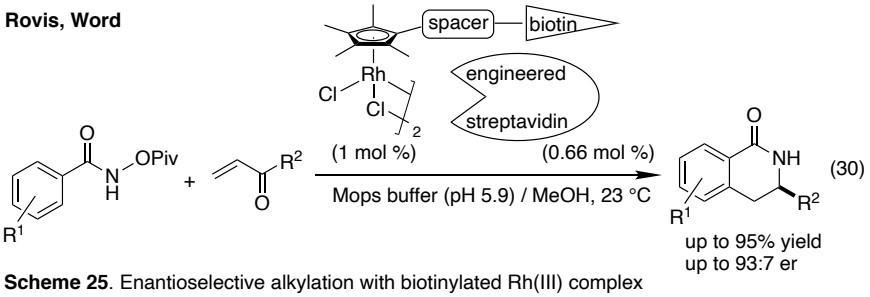


Scheme 24. Enantioselective C–H activation with chiral CpRh complex

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。

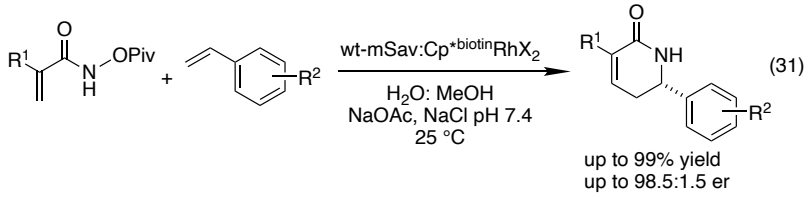
第 2 節　タンパク質を利用した不斉 C–H 活性化反応

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]。



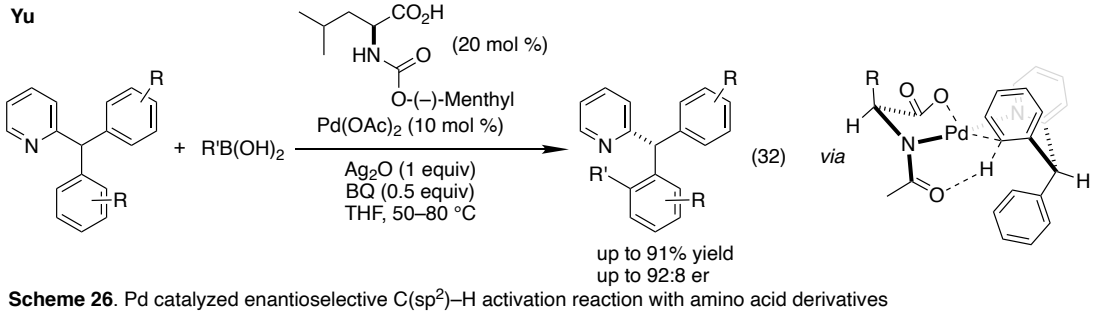
Scheme 25. Enantioselective alkylation with biotinylated Rh(III) complex

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]。



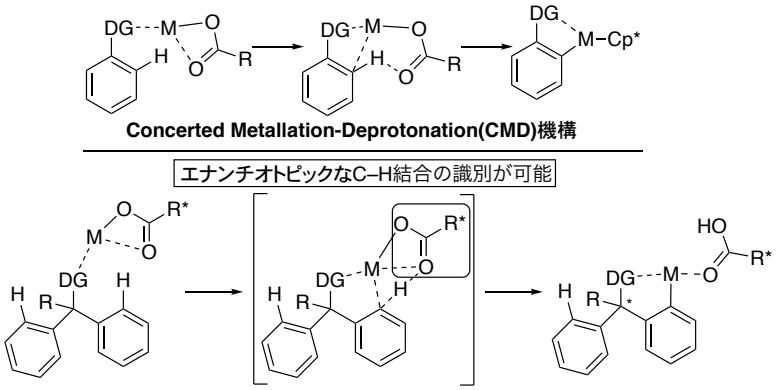
第 3 節　キラルカルボン酸を利用した不斉 C–H 活性化反応

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]。



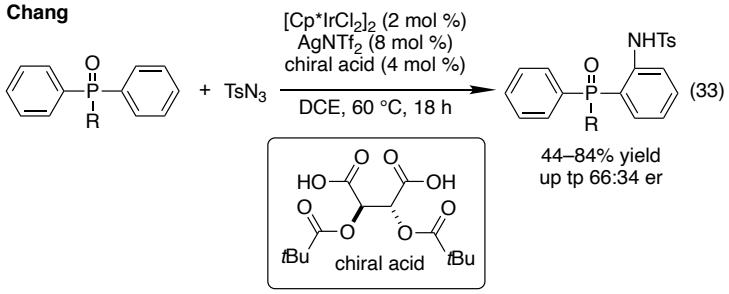
Scheme 26. Pd catalyzed enantioselective C(sp^2)–H activation reaction with amino acid derivatives

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)。



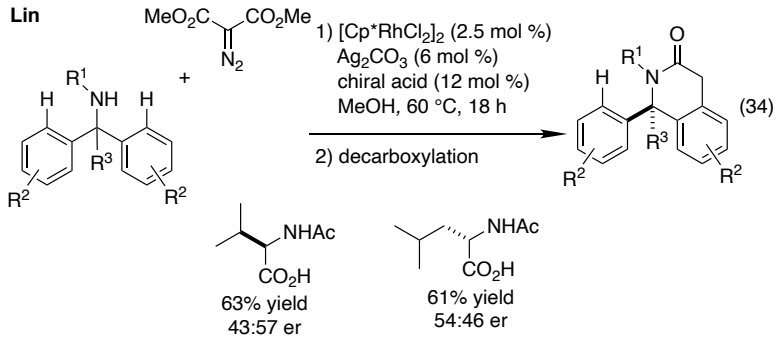
Scheme 27. Carboxylate-assisted C–H activation *via* CMD mechanism.

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]。



Scheme 29. Enantioselective C–H alkylation with amino acid derivatives as chiral carboxylic acid

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。

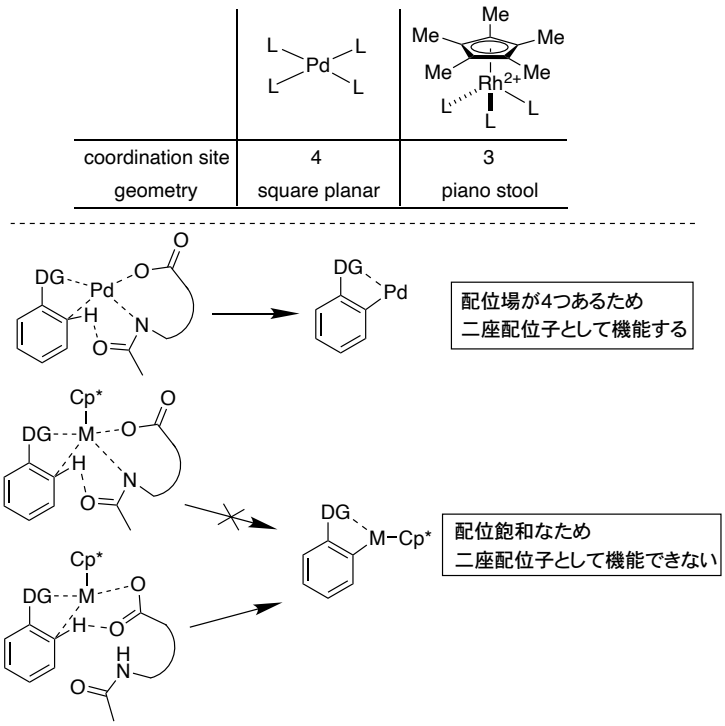
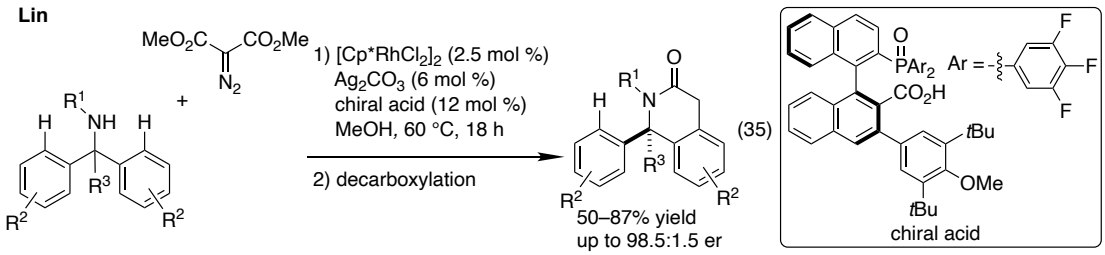


Figure 6. Cp*M(III) vs. Pd(II) with chiral bidentate ligand

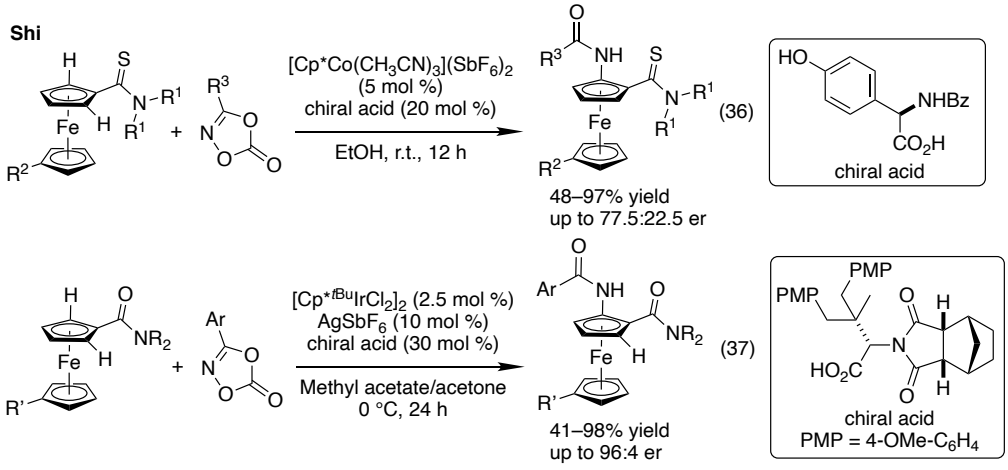
そこで Lin 博士は単座配位でも機能するキラルカルボン酸、すなわち 2'位にアリールホスフィンオキシド、3 位に DTBM 基が置換した非常に嵩高いキラルビナフチルカルボン酸を開発し、先述のアリールアミンのアルキル化反応に適用したところ、高収率、非常に高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (Scheme 30, 式 35)[45]。



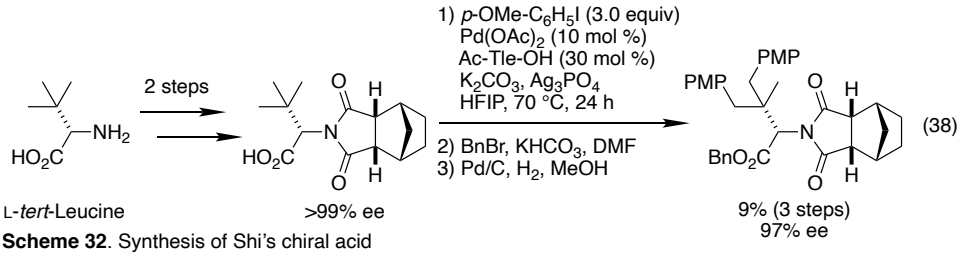
Scheme 30. Enantioselective C–H alkylation with chiral binaphthyl carboxylic acid

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(sp^3)–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。

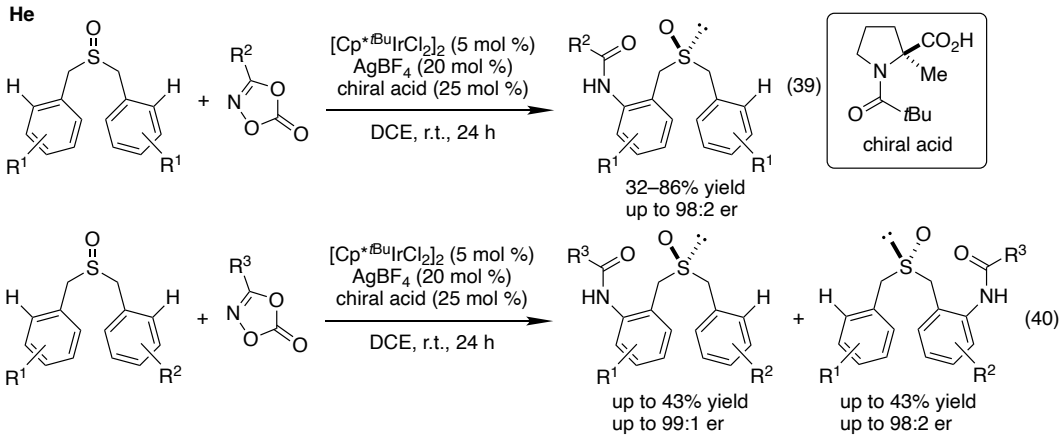


Scheme 31. Enantioselective C–H amidation of ferrocene with chiral acids



Scheme 32. Synthesis of Shi's chiral acid

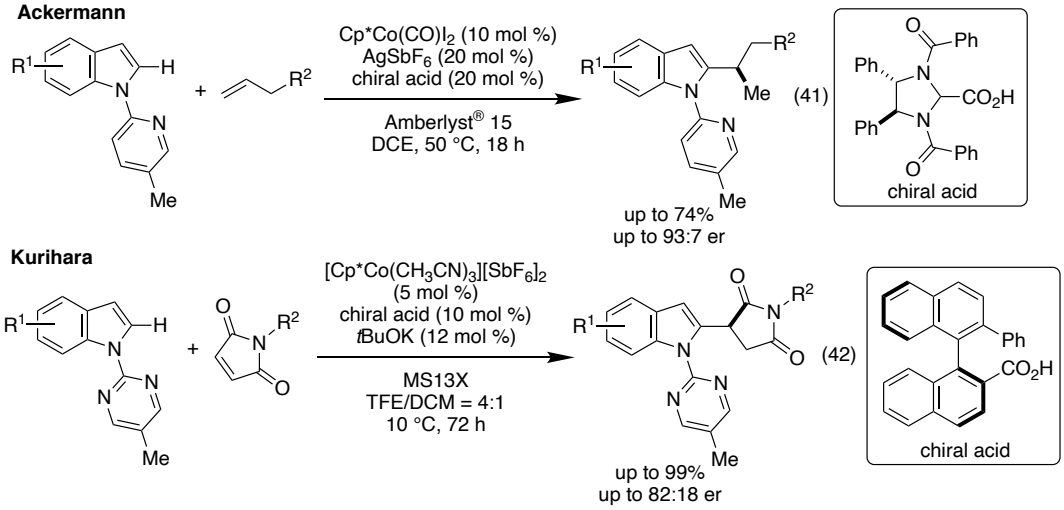
またごく最近、He らはプロリン誘導体をキラルカルボン酸として用いることで、ジベンジルスルホキシドの不斉 C–H アミド化反応が高い収率、高いエナンチオ選択性で進行することを報告している (Scheme 33, 式 39)。また、エナンチオトピックな C–H 結合の識別だけでなく光学分割にも成功しており、それぞれの目的物を高収率、高いエナンチオ選択性で得ることができている (式 40)[49]。



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

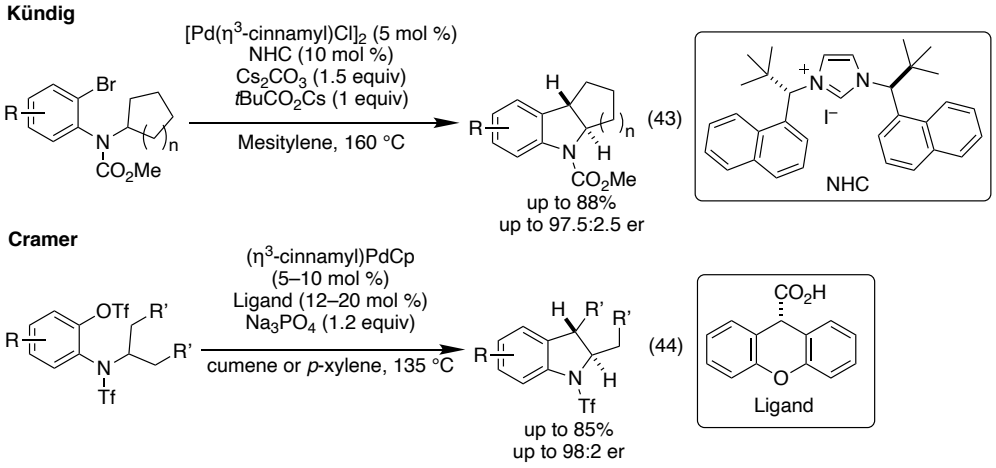
以上のように CpM(III) 触媒による不斉 C–H 活性化反応の報告は増えつつあり、様々な手法で不斉化が達成されてきた。特にビナフチル基を有するキラル Cp は非常に汎用性が高く、多くの不斉 C–H 活性化反応に用いられている。しかしながら、研究開始当初、キラル Cp を用いた反応を含め不斉 C–H 活性化反応は不斉 C(sp^2)–H 活性化反応に限られており、創薬化学において重要 [52]とされている不斉 C(sp^3)–H 活性化反応の報告はなかった。そこで著者は、CpM(III) 触媒を用いた不斉 C(sp^3)–H 活性化反応を達成できれば、より様々な化合物が合成可能となりケミカ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(sp^3)–H アミド化反応

第1節　背景

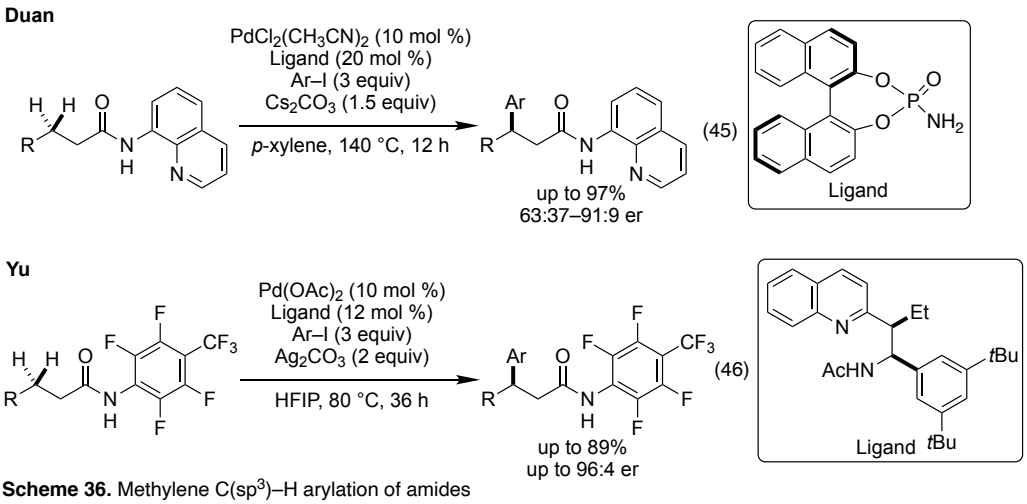
先述した通り当研究室では Cp*Rh(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる不斉 C(sp^2)–H 活性化反応を達成したが、この形式の反応はキラル Cp を用いた反応も報告されている。一方で、エナンチオトピックなメチレン C–H 結合の識別を伴う不斉 C(sp^3)–H 活性化反応は、C(sp^2)–H 活性化反応と比較して困難であるため、報告例が限られており[53)–68)]、その多くが Pd 触媒を用いた反応である。その代表的な例を以下に示す。

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(sp^3)–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。



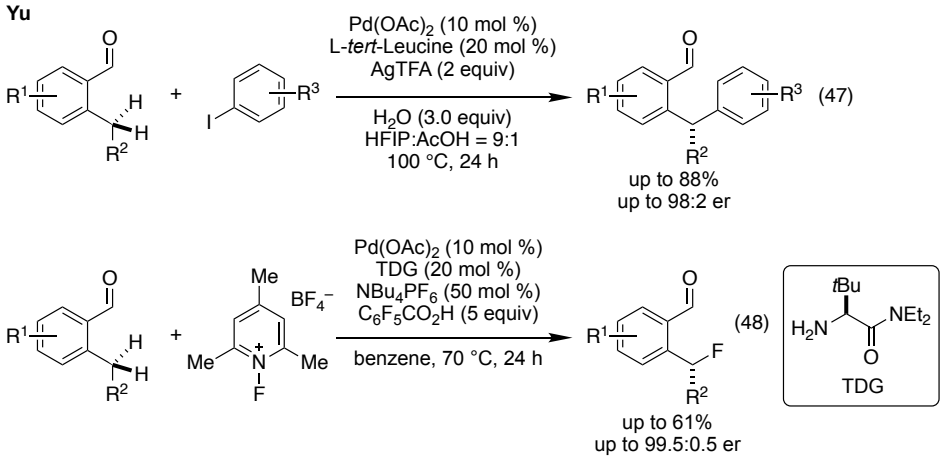
Scheme 35. Methylene C(sp^3)–H annulation via oxidative addition

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(sp^3)–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。

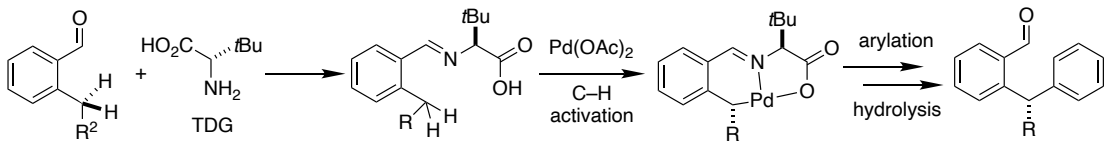


Scheme 36. Methylene C(sp^3)–H arylation of amides

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(sp^3)–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(sp^3)–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。

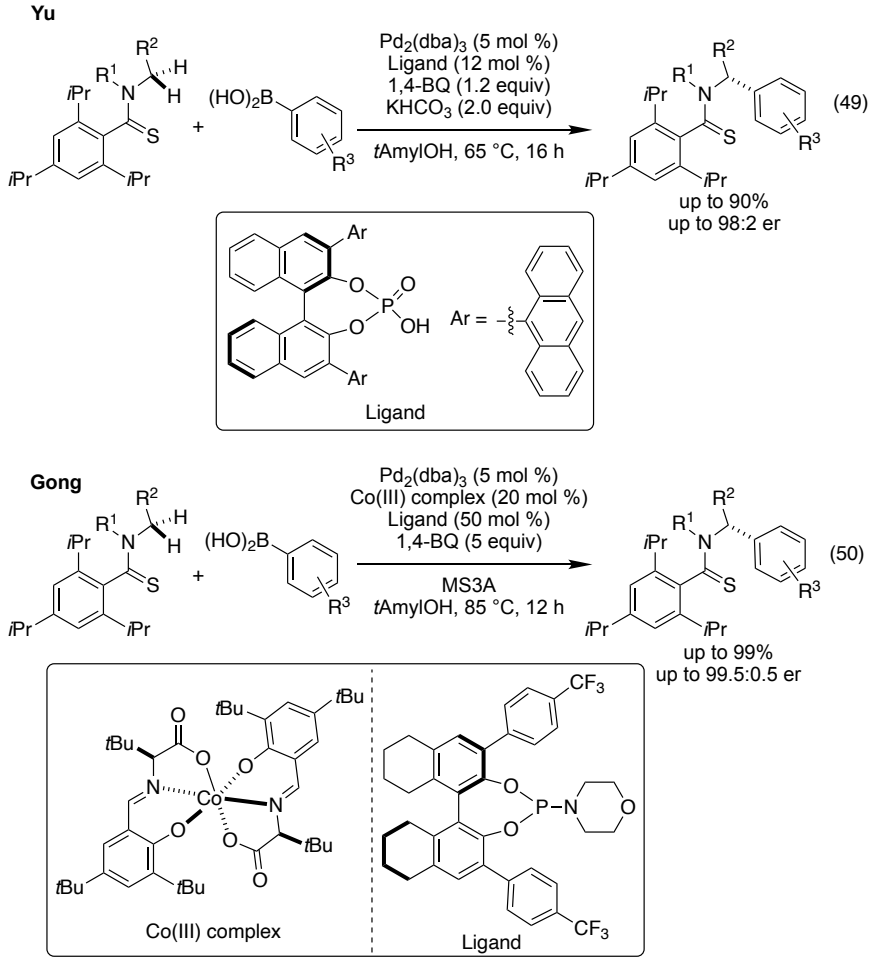


Scheme 37. Methylene C(sp^3)–H activation of benzaldehydes with transient directing group



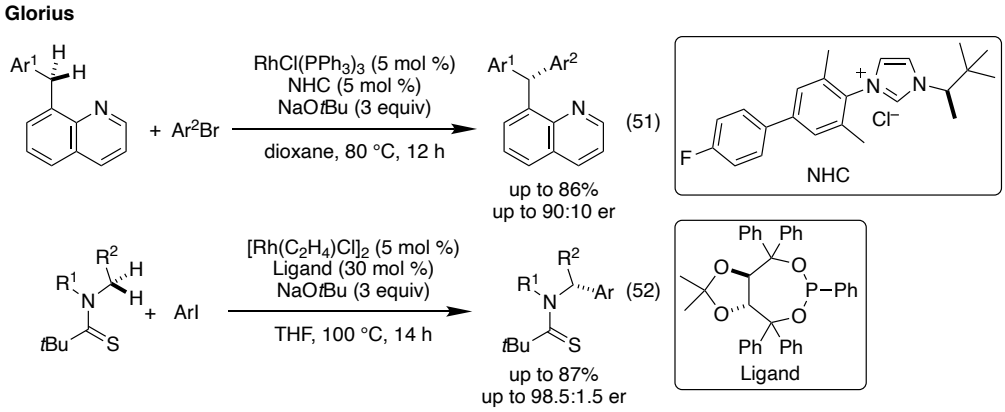
Scheme 38. Mechanism of asymmetric C–H activation with transient directing group

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(sp^3)–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(sp^3)–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。



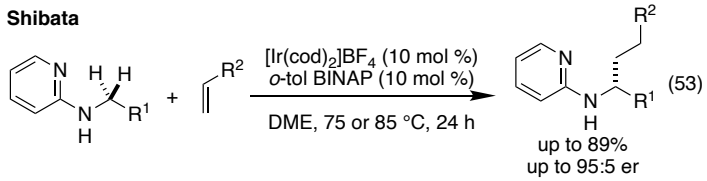
Scheme 39. Methylene C(sp^3)–H arylation of thioamides

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(sp^3)–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(sp^3)–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]。

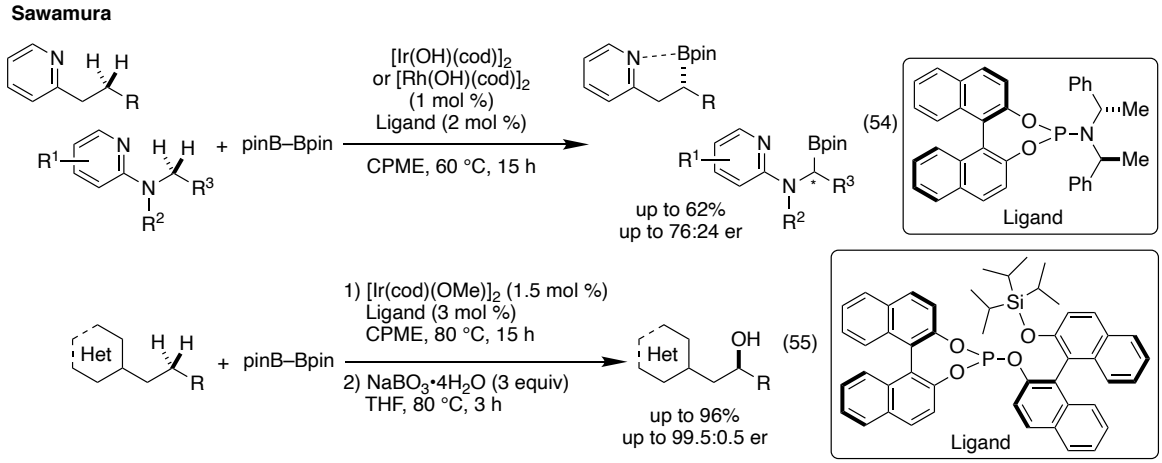


Scheme 40. Methylene C(sp^3)–H arylation using Rh(I)

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(sp^3)–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]。



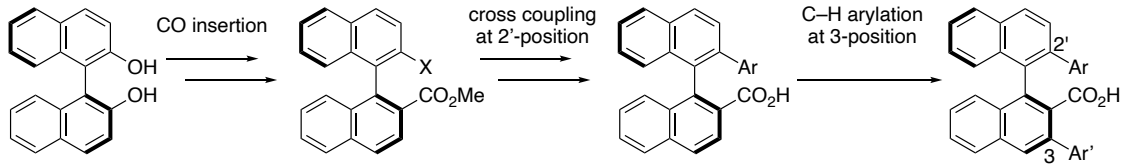
2017 年、澤村らはホスホロアミダイト配位子を用いた、ピリジンを配向基としたメチレン C–H 結合の識別を伴う不斉 C(sp^3)–H ボリル化反応を報告しているが、そのエナンチオ選択性は中程度にとどまっていた (Scheme 41, 式 54)[65]。ごく最近、彼らは本反応を改良し、独自に開発したキラルリガンドを用いることで高収率、かつ極めて高いエナンチオ選択性でボリル化体が得られることを報告している (式 55)[66]。さらに、彼らは本反応を拡張し、様々な配向基でも適用可能であり[67]、また β 位だけでなく γ 位でも高エナンチオ選択的な反応が可能であることを見出した[68]。



Scheme 41. Ir(I)-catalyzed asymmetric borylation of unactivated methylene C(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–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。

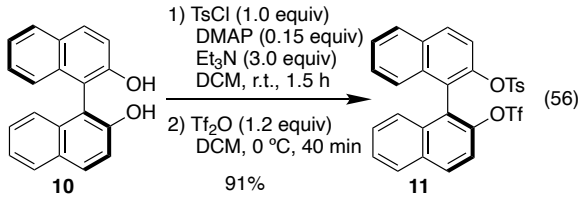
メチレン C–H 結合の識別を伴う不斉 C(sp^3)–H 活性化反応に着手するに先立ち、まずキラルカルボン酸ブイブラリーを充実させることが必要であると考え、新規キラルカルボン酸の設計、合成を行うこととした。そこで、著者は Lin 博士が開発したキラルカルボン酸を参考に、BINOL から誘導可能なキラルビナフチルモノカルボン酸に着目した[69]。このカルボン酸はクロスカップリング反応と、カルボン酸を配向基とした C–H アリール化により 2'位、及び 3 位の置換基を導入できる (Scheme 42)。そのため、カルボン酸周りの立体的、電子的環境のチューニングが容易であり、多様な不斉空間を構築できる。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(sp^3)–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

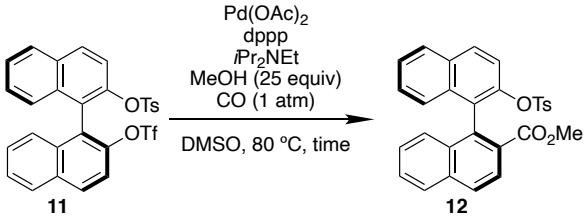
第 2 節　新規キラルビナフチルカルボン酸の創製

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 Tf_2O 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*Pr_2NEt 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*Pr_2NEt を 2.5 当量に増加させたところ収率が向上した (entry 4)。*i*Pr_2NEt 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*Pr_2NEt 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)。

Table 3. Optimization of CO insertion

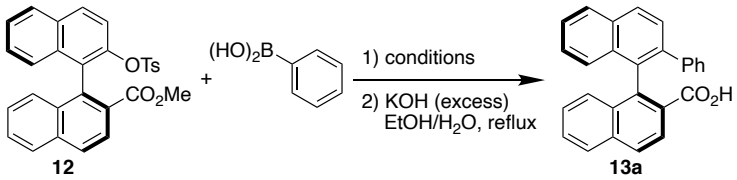


entry	mmol	time (h)	$Pd(OAc)_2$, dppp mol %	*i*Pr_2NEt equiv	% yield
1	0.5	22	10	1.2	36
2	0.5	49	10	1.2	29
3	0.5	18	5	1.2	40
4	0.5	18	5	2.5	57
5	0.5	18	5	4.0	66
6	2.5	22	5	4.0	86
7	10	20	5	4.0	80

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

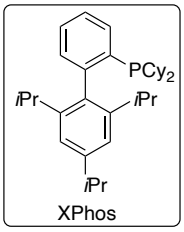
用いたカップリング反応は進行しなかったため、他の金属触媒として C–O 結合への酸化的付加が進行しやすい Ni 触媒 [73]を用いてカップリング反応を行うこととした。触媒として $NiCl_2$(dppp)を用いて鈴木カップリング [74]を行ったところ、目的物は観測できなかったものの、何らかの反応が僅かながら進行した (entry 3)。この結果からトシラートのカップリング反応は Ni を用いると良いのではないかと考え、次に $Ni(cod)_2/PCy_3$ を用いた鈴木カップリング [75]を行ったところ、原料が消失し、ほぼ定量的に目的物を得ることに成功した。本反応では触媒のトシラート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)。

Table 4. Optimization of Suzuki cross-coupling

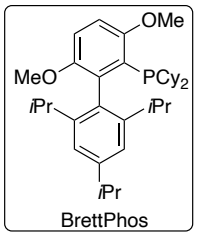


12　　**13a**

entry	coditions	% yield
1	$Pd(OAc)_2$ (5 mol %) XPhos (10 mol %) K_3PO_4 (3.0 equiv) *t*AmOH, 110 ºC, 3 h	No Reaction
2	$Pd(OAc)_2$ (5 mol %) BrettPhos (10 mol %) K_3PO_4 (3.0 equiv) *t*AmOH, 110 ºC, 25 h	No Reaction
3	$Ni(dppp)_2$ (10 mol %) K_3PO_4 (3.0 equiv) dioxane, 80 ºC, 24 h	Not detected
4	$Ni(cod)_2$ (10 mol %) PCy_3 (40 mol %) K_3PO_4 (3.0 equiv) THF, 80 ºC, 24 h	90%

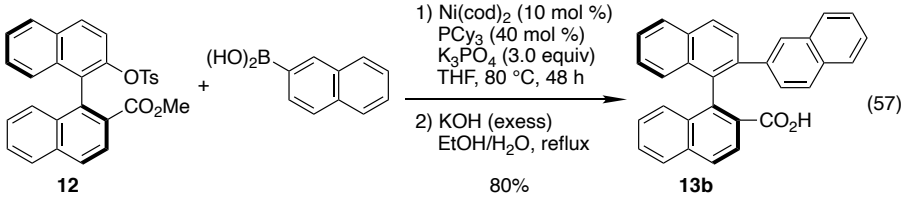


XPhos



BrettPhos

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)。



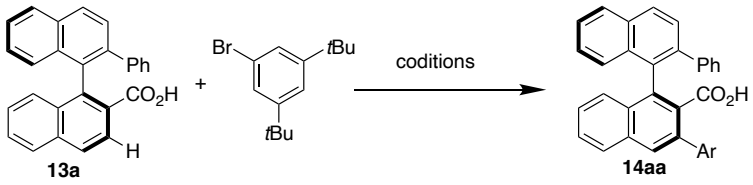
(57)

12　　80%　　**13b**

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、2'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 PCy_3 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 PEt_3 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)。

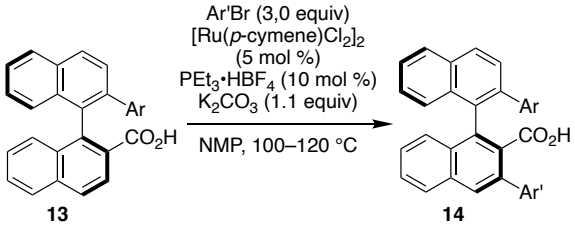
Table 5. Optimization of C–H arylation



entry	coditions	% yield
1	$Pd(OAc)_2$ (5 mol %) Ag_2CO_3 (0.55 equiv) K_2CO_3 (0.5 equiv) AcOH (4.5 equiv) 120 °C, 24 h	No Reaction
2	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$ (5 mol %) PCy_3 (10 mol %) K_2CO_3 (1.0 equiv) NMP, 100 °C, 27 h	47%
3	[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$ (5 mol %) PEt_3•HBF_4 (10 mol %) K_2CO_3 (1.1 equiv) NMP, 100 °C, 24 h	87%

触媒として[Ru(*p*-cymene)Cl_2]$_2$、リガンドとして PEt_3 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-Me_3-C_6H_2 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)。

Table 6. Substrate scope of C–H arylation

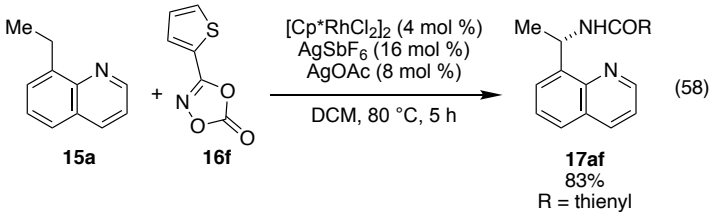


entry	Ar **13**	Ar' **14**	% yield
1	Ph **13a**	3,5-*t*Bu_2-C_6H_3 **14aa**	87
2	Ph **13a**	Ph **14ab**	82
3	Ph **13a**	4-MeO-C_6H_4 **14ac**	76
4	Ph **13a**	DTBM **14ad**	69
5	Ph **13a**	2,4,6-Me_3-C_6H_2 **14ae**	N.R.[a]
6	2-naphthyl **13b**	DTBM **14bd**	89

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

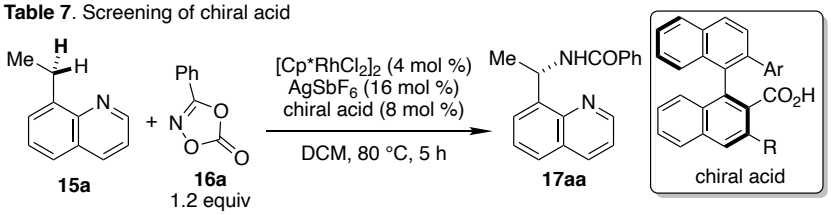
第 3 節　Cp*Rh(III)/キラルカルボン酸ハイブリッドシステムによる 8-アルキルキノリンの不斉アミド化反応

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(sp^3)–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-C_6H_4 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

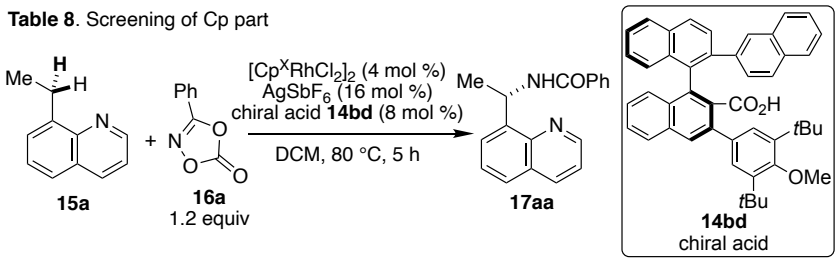


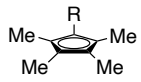
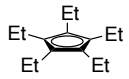
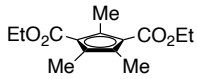
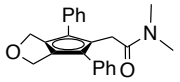
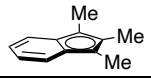
entry	chiral acid	% yield[a]	er[b]
1	Ar = Ph, R = H (**13a**)	90	68:32
2	Ar = Ph, R = Ph (**14ab**)	73	71:29
3	Ar = Ph, R = 4-MeO-C_6H_4 (**14ac**)	83	69:71
4	Ar = Ph, R = 3,5-tBu$_2$-C_6H_3 (**14aa**)	68	78:22
5	Ar = Ph, R = DTBM (**14ad**)	78	81:19
6	Ar = 2-naphthyl, R = DTBM (**14bd**)	75	85:15

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. [b]Determined 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^{*tBu} 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)。

Table 8. Screening of Cp part

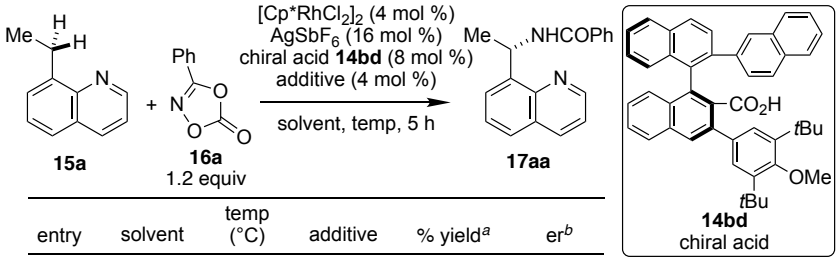


entry	Cp^X		% yield[a]	er[b]
0	R = Me (Cp*)		75	85:15
1	H	(Cp^{Me4})	24	80:20
2		*i*Pr (Cp^{*iPr})	49	85:15
3	Ph	(Cp^{*Ph})	7	83.5:16.5
4	*t*Bu	(Cp^{*tBu})	7	56.5:43.5
5		(Cp^{Et*})	33	84:16
6		(Cp^{t})	N.D.	-
7		(Cp^{E})	trace	-
8		(Cp^{A})	N.D.	-
9		(Cp^{Ind})	8	74:26

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. [b]Determined by chiral HPLC analysis.

触媒として[Cp*RhCl$_2$]$_2$、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 °C 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 °C 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*RhCl$_2$]$_2$ の代わりに Cp*CoI$_2$(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。

Table 9. Optimization of reaction condition

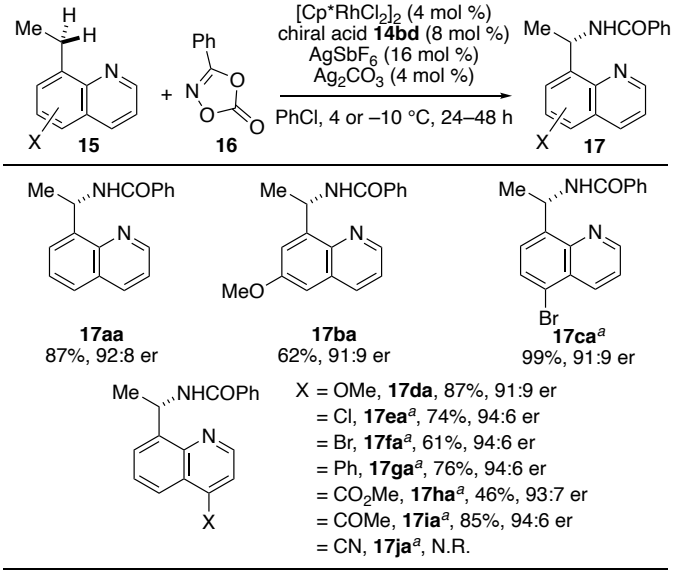


entry	solvent	temp (°C)	additive	% yield[a]	er[b]
0	DCM	80	none	75	85:15
1	PhCl	80	none	69	87:13
2	PhCl	30	none	53	90:10
3	PhCl	30	Ag_2CO_3	93	91:9
4[c]	PhCl	4	Ag_2CO_3	93	92:8
5[d]	PhCl	4	Ag_2CO_3	0	-

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. [b]Determined by chiral HPLC analysis.[c]18 h. [d]Cp*CoI$_2$(CO) was used instead of [Cp*RhCl$_2$]$_2$.

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

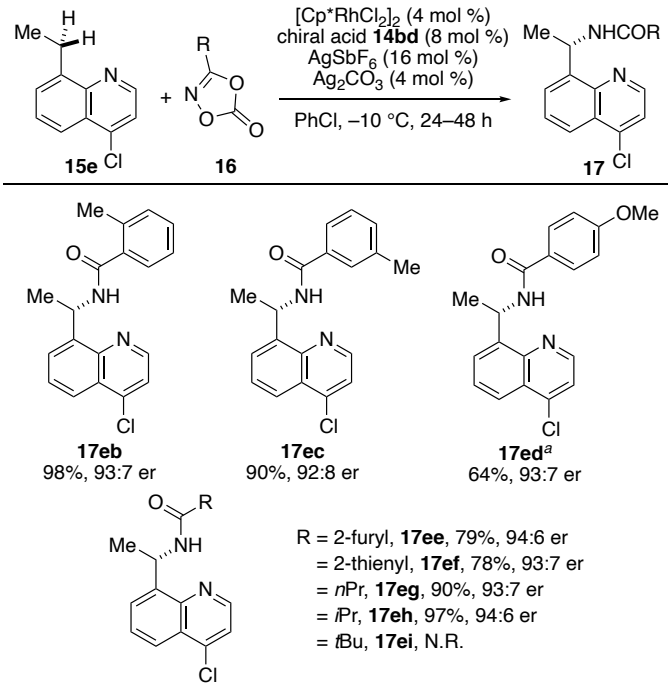
ができた。また、4 位にシアノ基が置換したキノリン **15j** では基質が触媒に配位し触媒が失活してしまったためか反応が全く進行しなかった。



[a]–10 °C.

Scheme 43. Scope of quinolines.

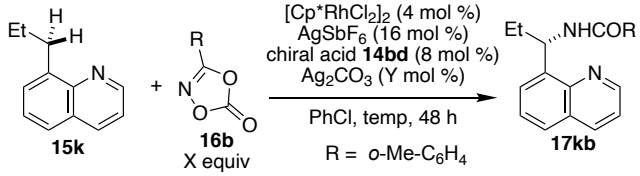
次に、キノリンの検討の際に良い結果を示した 4 位にクロロ基が置換したキノリン **15e** を用いてジオキサゾロンの検討を行った (Scheme 44)。*o*-、*m*-トリル基が置換したジオキサゾロン **16b**、**16c** を用いたところ、高収率かつ高いエナンチオ選択性で目的物 **17eb**、**17ec** が得られた。*p*-OMe-C_6H_4 が置換したジオキサゾロン **16d** を用いて反応を行ったところ、反応温度を –20 °C まで低下させることができ、64%収率、93:7 のエナンチオマー比で目的物 **17ed** が得られた。他のジオキサゾロンとし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**)、*t*Bu 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。

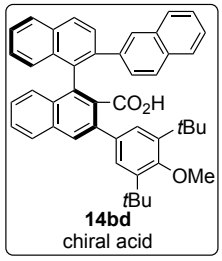


Scheme 44. Scope of dioxazolones.

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 °C、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 ^{1}H 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 °C 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。

Table 10. Optimization of amidation with 8-propylquinoline.

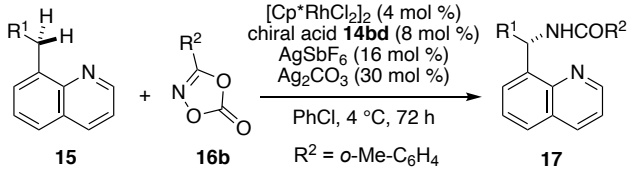




entry	Ag_2CO_3 (mol %)	dioxazolone (equiv)	temp (°C)	% yield[a]	er[b]
1	4	1.5	30	36	90.5:9.5
2	30	1.5	30	55	90.5:9.5
3	30	3.0	30	73	90.5:9.5
4	30	3.0	4	56	93:7
5[c]	30	3.0	4	69	93:7

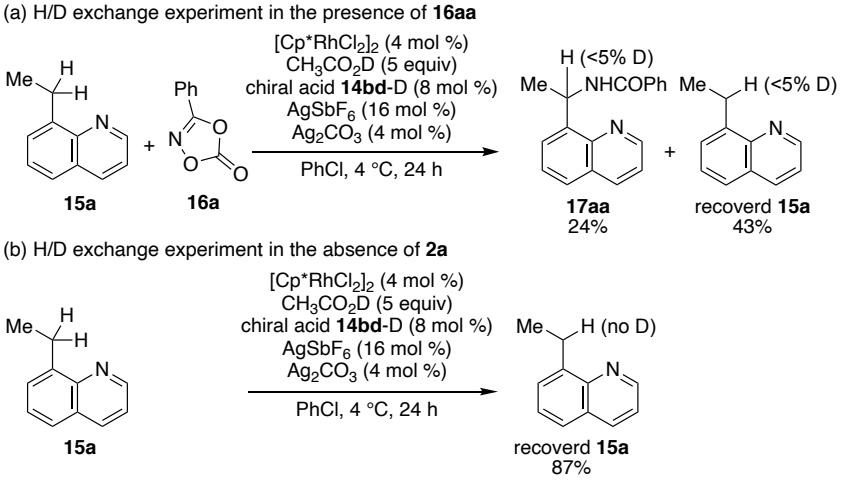
[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using dibenzylether as an internal standard. [b]Determined by chiral HPLC analysis. [c]72 h.

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。



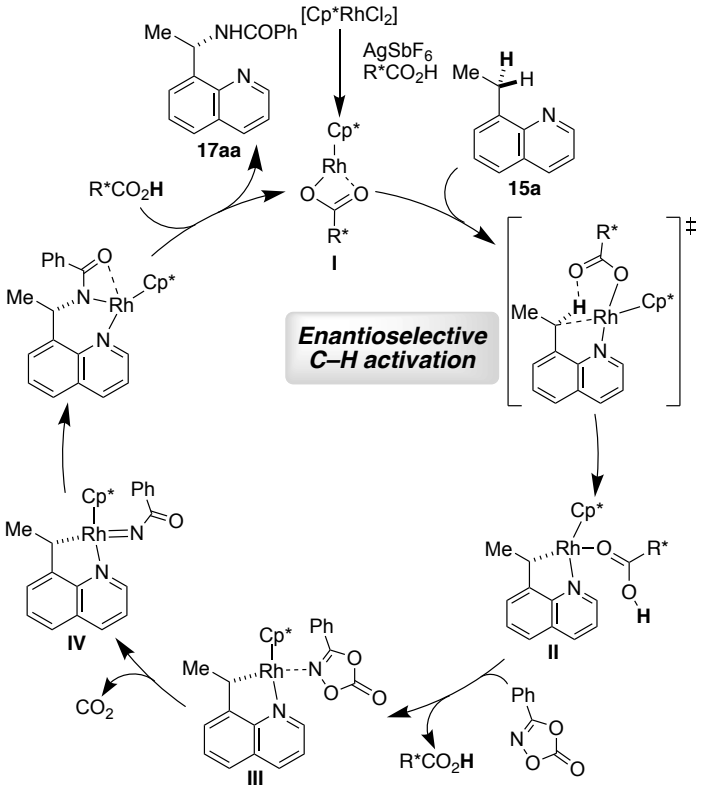
Scheme 45. Substrate scope of 8-alkylquinolines.

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(sp^3)–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(sp^3)–H 活性化反応を達成した。次に著者は、もう 1 つの不斉 C(sp^3)–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(sp^3)–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。

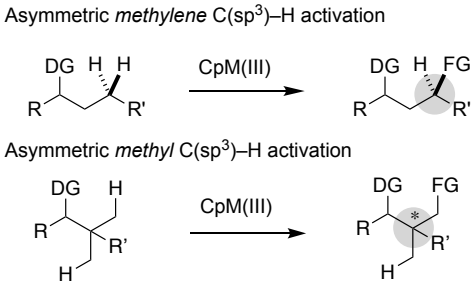
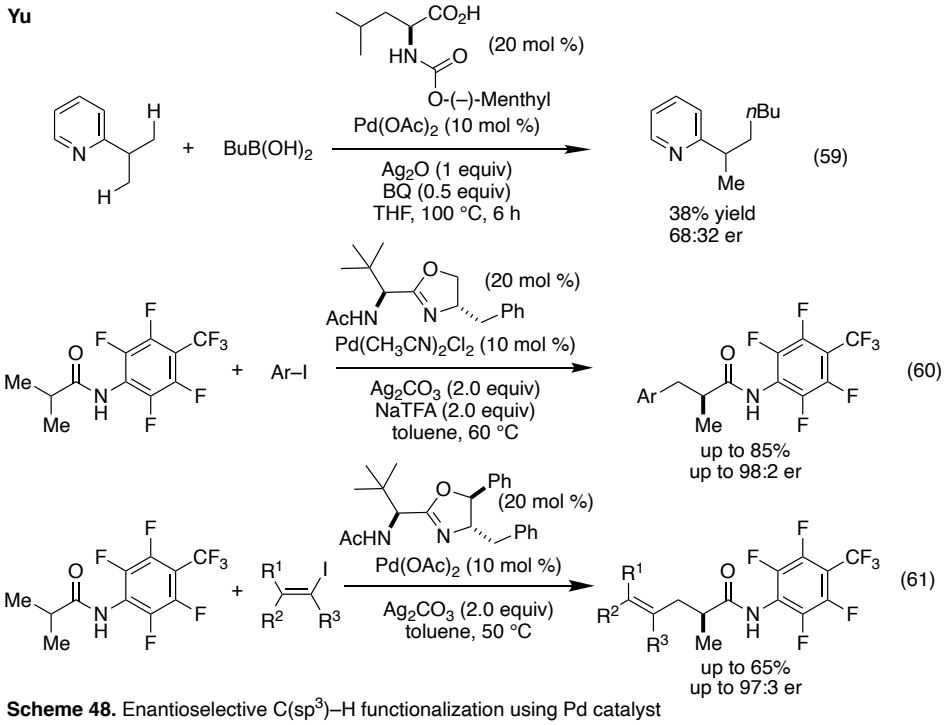


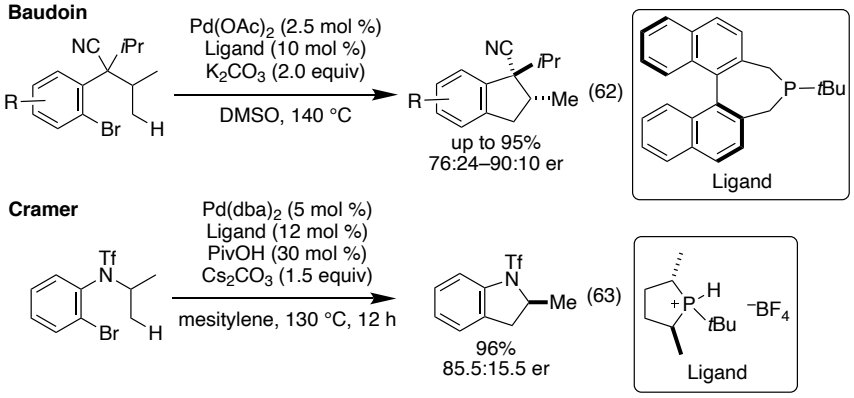
Figure 7. Enantioselective C(sp^3)–H activation

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(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–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)。



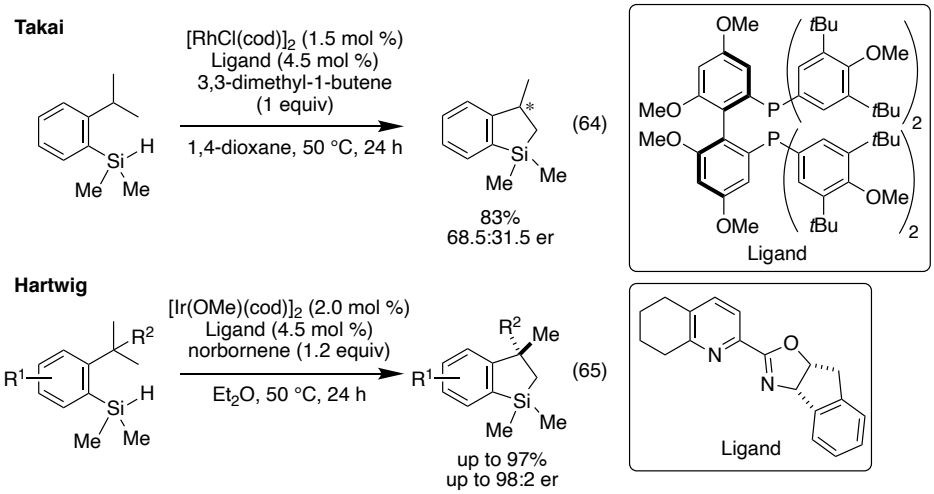
Scheme 48. Enantioselective C(sp^3)–H functionalization using Pd catalyst

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(sp^3)–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(sp^3)–H arylation using Pd catalyst

メチル基の識別を伴う不斉 C(sp^3)–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(sp^3)–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]。

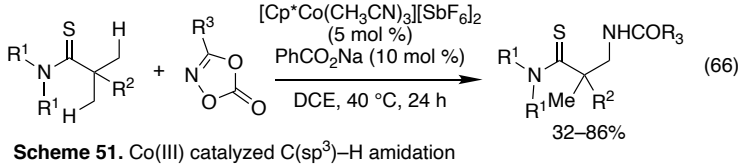


Scheme 50. Enantioselective intramolecular C(sp^3)–H arylation using Rh(I) or Ir(I) catalysts

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(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–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。

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(sp^3)–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(sp^3)–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

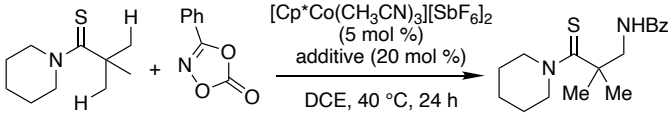


Scheme 51. Co(III) catalyzed C(sp^3)–H amidation

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(sp^3)–H アミド化反応

まず著者は、上述したチオアミドの C(sp^3)–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。

Table 11. Additive effects in catalyzed C–H amidation of thioamide (Dixon/Seayad's data)

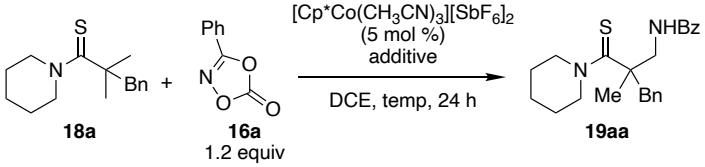


entry	additive	% yield[a]
1	-	56
2	PivOH	79
3	$PhCO_2H$	84
4	$PhCO_2Na$	89

[a]Determined by ^{1}H 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



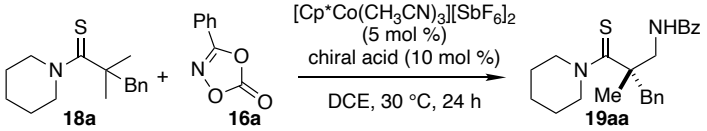
18a　　**16a** 1.2 equiv　　**19aa**

entry	additive	temp	% yield[a]
1	none	r.t.	N.D.
2	none	30 °C	trace
3	none	40 °C	<5
4	$PhCO_2H$ (16 mol %)	r.t.	23

[a]Determined by ^{1}H 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-tBu$_2$-C$_6$H$_3$ 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)。

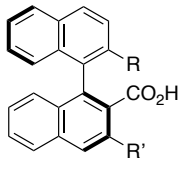
Table 13. Investigation of carboxylic acids in C–H amidation



18a　　**16a** 1.2 equiv　　**19aa**

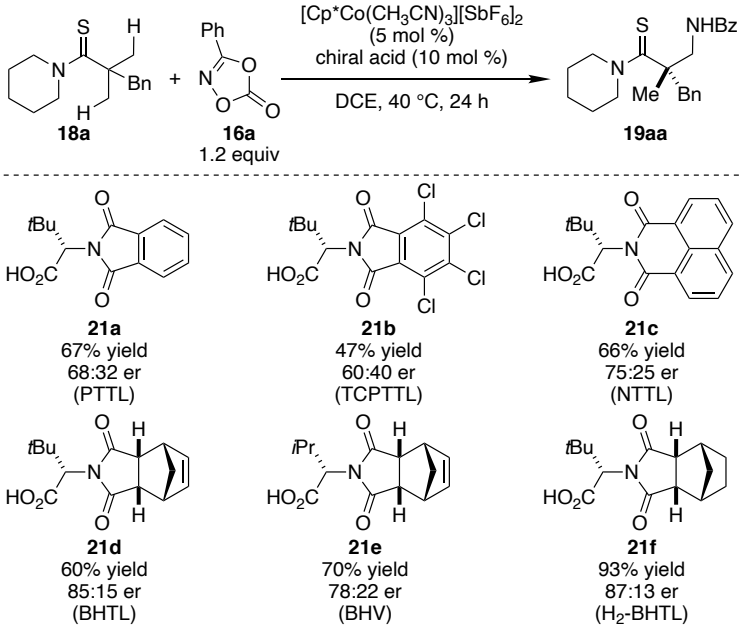
entry	chiral acid	% yield[a]	er[b]
1	**13a**	51	72:28
2	**13b**	35	70:30
3	**20**	51	52:48
4	**14aa**	trace	-

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
[b]Determined by chiral HPLC analysis.



13a : R = Ph, R' = H
13b : R = 2-naphthyl, R' = H
20 : R = OMe, R' = H
14aa : R = Ph, R' = 3,5-tBu$_2$-C$_6$H$_3$

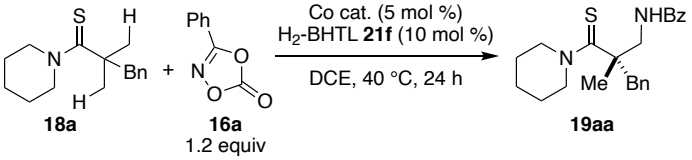
Rh 触媒において良い結果を示したキラルビナフチルカルボン酸を用いても、エナンチオ選択性は中程度にとどまってしまったため、次に他のカルボン酸として当研究室で知見のある *tert*-ロイシン由来のキラルカルボン酸を検討した (Scheme 52)。単座で機能するよう *tert*-ロイシンのアミン部位をフタロイル基で保護したキラルカルボン酸 (PTTL, **21a**) を用いて反応を行ったところ、低いながらもエナンチオ選択性が発現した。次により嵩高い TCPTTL **21b** や NTTL **21c** を用いて反応を行ったが、エナンチオ選択性は中程度にとどまった。そこで更に嵩高い縮環二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 H$_2$-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。

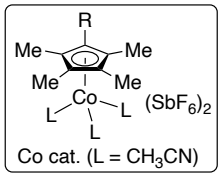


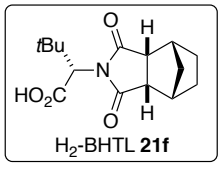
Scheme 52. Effect of *tert*-leucine derivatives as a chiral acid

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 *t*Bu 基で置換された $Cp^{*tBu}Co(III)$ 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、*t*Bu 基より嵩高い TMS 基や Ad 基、*t*Bu と同程度の嵩高さである *i*Pr 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 $Cp^{*tBu}Co(III)$ を用いた際のエナンチオ選択性を下回った (entries 3–5)。

Table 14. Effect of Cp part





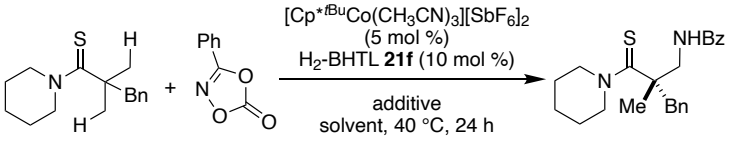


entry	R	% yield[a]	er[b]
0	Me	93	87:13
1	H	38	84:16
2	*t*Bu	30	90:10
3	TMS	33	87:13
4	Ad	28	89:11
5	*i*Pr	63	87:13

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [b]Determined by chiral HPLC analysis.

触媒として Cp*$^{t\mathrm{Bu}}$Co(III)、キラルカルボン酸として H_2-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

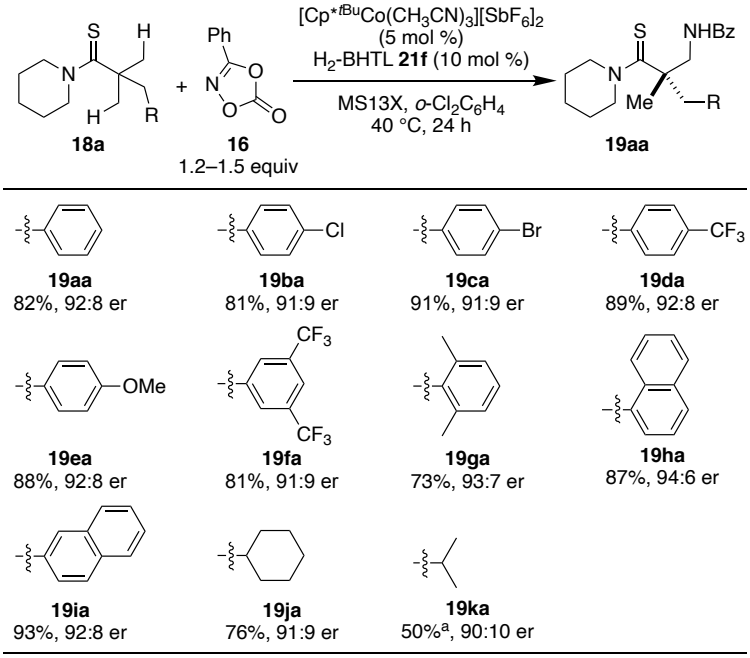


18a　　**16a** 1.2 equiv　　**19aa**

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*-$Cl_2C_6H_4$	33	90.5:10.5
5	MS13X	*o*-$Cl_2C_6H_4$	81	92:8

[a]Determined by ^{1}H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [b]Determined by chiral HPLC analysis.

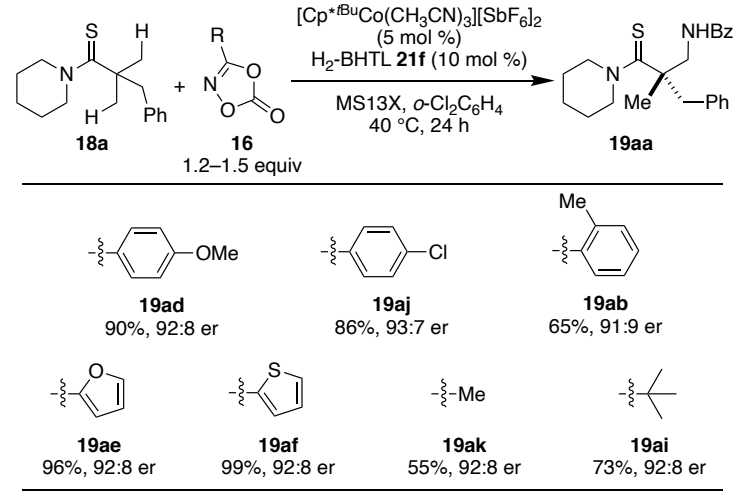
最適条件にて基質一般性の検討を行った (Scheme 53)。まず、チオアミドの α 位の置換基について検討を行った。置換基として通常の Ph 基だけでなく、芳香環上のパラ位にハロゲンやトリフルオロメチル基などの電子求引基や、メトキシ基などの電子供与基が置換しても反応は円滑に進行し、それぞれ高収率かつ高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (**19ba**,**19ca**,**19da**,**19ea**)。また、芳香環上のメタ位にトリフルオロメチル基が置換したチオアミド **18e** を用いると 81%収率、91:9 のエナンチオマー比でアミド化体 **19fa** が得られた。また、2,6-Me_2-C_6H_4 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。



[a]48 h

Scheme 53. Scope of thioamides

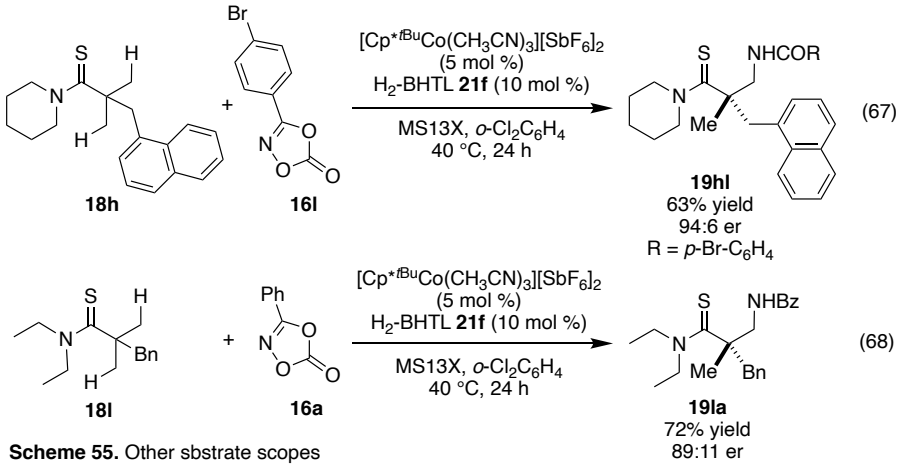
次に、ジオキサゾロンの置換基の一般性について検討を行った (Scheme 54)。*p*-OMe-C_6H_4 基や *p*-Cl-C_6H_4 基が置換したジオキサゾロン (**16d**,**16j**)、*o*-トリル基が置換したジオキサゾロン **16b** を用いても反応は進行し、高い選択性で目的物 **19ad**,**19aj**,**19ab** を得ることができた。他にも複素環やアルキル基が置換したジオキサゾロン **16e**,**16f**,**16k**,**16i** も本反応に適用可能であり、それぞれ高エナンチオ選択的にアミド化反応が進行した。



Scheme 54. Scope of dioxazolones

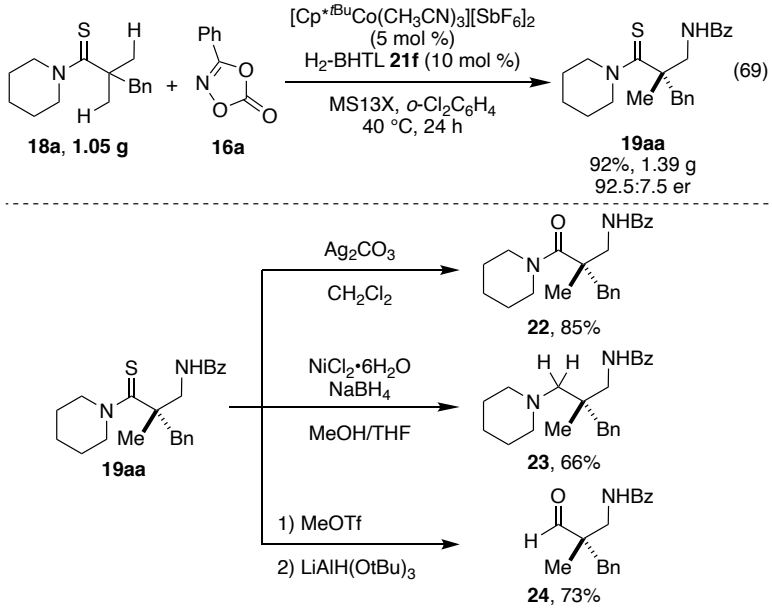
また、1-ナフチル基が置換したチオアミド **18h** と *p*-Br-C_6H_4 が置換したジオキサゾロン **16l** を用いて反応を行ったところ、63%収率、94:6 のエナンチオ選択性で対応するアミド化体 **19hl** を得た (Scheme 55, 式 67)。更に他のチオアミドとしてアミド部位がジエチルアミドのものチオアミド **18l** を基質として用いて反応を行ったところ、72%収率、89:11 の選択性と良好な結

果で目的物 **19la** が得られた (式 68)。



Scheme 55. Other sbstrate scopes

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。

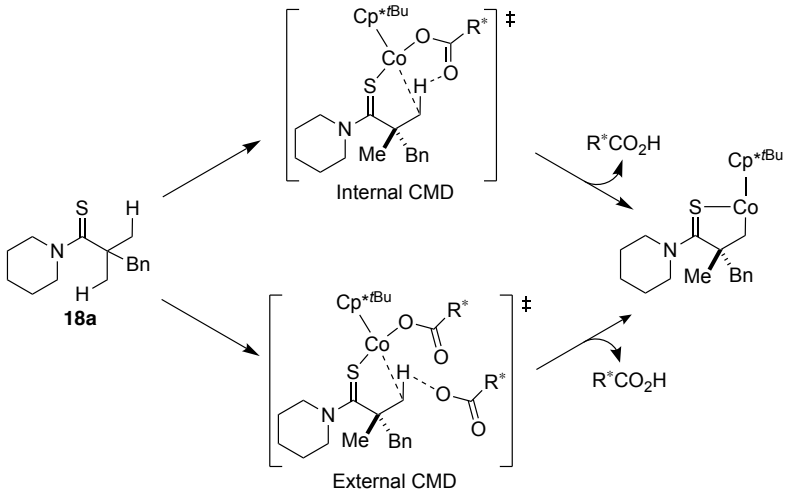
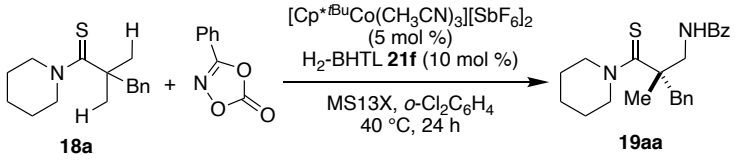


Figure 8. Variation of CMD

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。



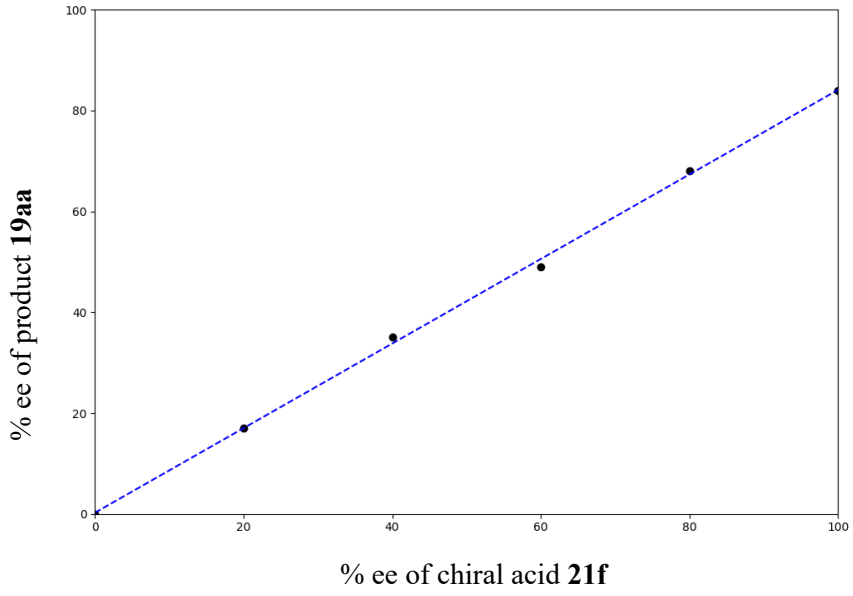
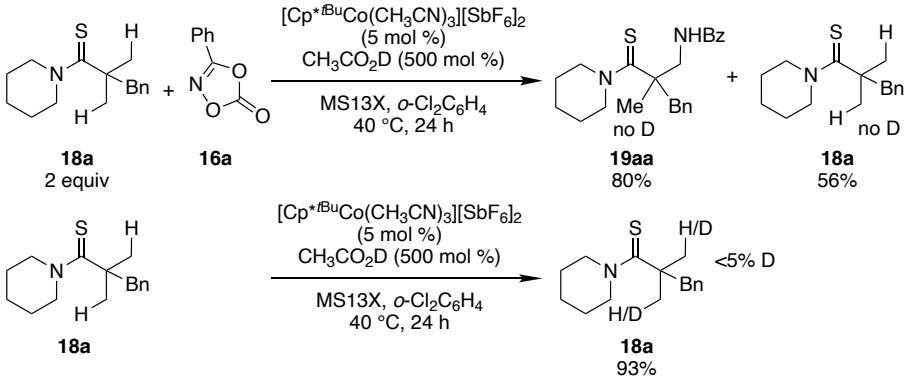


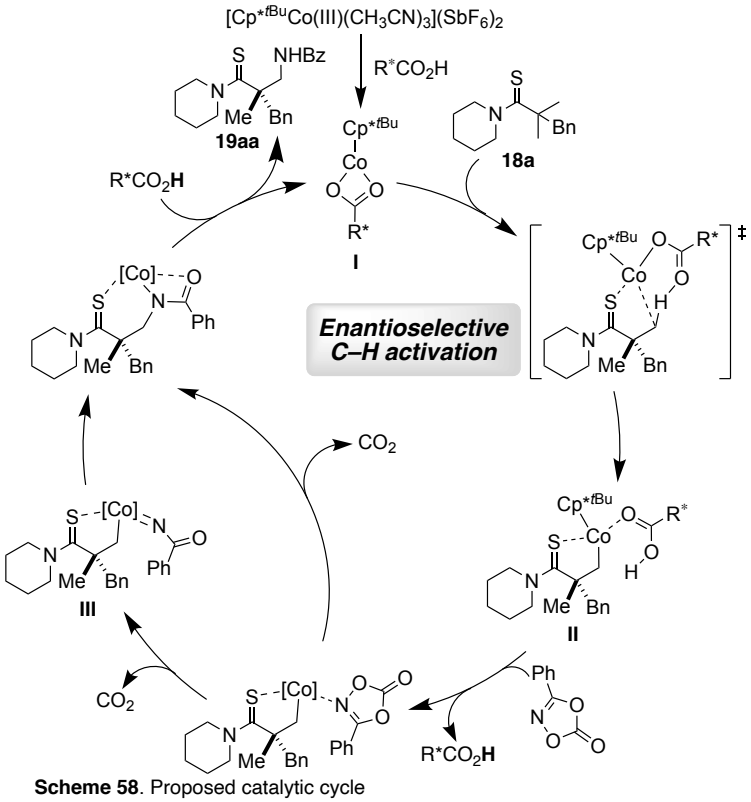
Figure 9. Relationship between % ee of chiral acid and % ee product

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。



Scheme 58. Proposed catalytic cycle

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。

1. 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]。

2. 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。

3. 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(sp^3)–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]。

4. 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(sp^3)–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(sp^3)–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(sp^3)–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

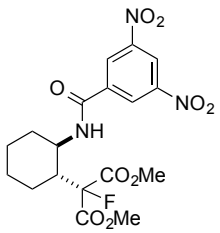
General

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 ^{1}H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR, JOEL JNM-ECX400 spectrometers operating at 396 MHz for ^{1}H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR, and JNM-ECA500 spectrometers operating at 500.16 MHz for ^{1}H NMR and 125.77 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^{1}H NMR in $CDCl_3$), $CHCl_3$ (7.26 ppm for ^{1}H NMR in $CDCl_3$), CHD_2CN (1.93 ppm for ^{1}H NMR in CD_3CN), DOH (4.65 ppm for ^{1}H NMR in D_2O), $CDCl_3$ (77.00 ppm for ^{13}C NMR in $CDCl_3$), CD_3OD (49.50 ppm for ^{13}C NMR in D_2O/CD_3OD), $PhCF_3$ (–63.72 ppm for ^{19}F NMR in $CDCl_3$) 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 CaH_2 under argon. Dichloromethane (CH_2Cl_2), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), and toluene were purified by Glass Contour solvent purification system before use. $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$[89], 8-Ethylquinoline **15a**[90], 8-pentylquinoline **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

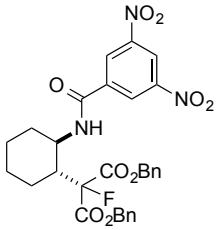
Preparation of Gd(O-*i*Pr)$_3$/Y(OTf)$_3$/Schiff base 1 = 1:1:1 Complex and General Procedure for Catalytic Asymmetric Ring-Opening of *meso*-Aziridines with 2-Fluoromalonate: A test tube charged with MS 3Å (40.0 mg, 200 mg/mmol) was flame-dried under reduced pressure using a heat gun. After cooling to room temperature, argon was re-filled, Schiff base (11.1 mg, 0.02 mmol), THF (0.2 mL) and Gd(O*i*Pr)$_3$ (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(O*i*Pr)$_3$/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 Et_2O (0.4 mL) were added. To the resulting red suspension were added 2-fluoromalonate **3** (0.35 mmol, 1.7 equiv) and *meso*-aziridine **2**[10] (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 Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane/CH_2Cl_2) to give a corresponding product.

Dimethyl 2-((*1R,2R*)-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** ($CDCl_3$, 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-d_6, 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 $C_{18}H_{20}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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);



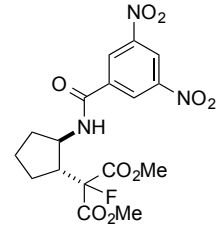
$[\alpha]_D^{25.9}$ = –38.2 (*c* = 1.02, acetone).

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

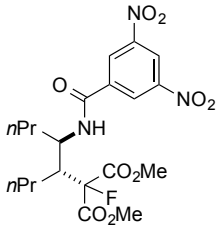


= 122.8–123.1 °C; **IR** (KBr) 3268, 2943, 1764, 1742, 1651, 1540, 1343, 1281, 1158, 701 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.60-1.89 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.98-3.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.37-4.52 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 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 $C_{17}H_{18}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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*)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclopentyl)-2-fluoromalonate (3ba): a colorless solid; **MP** = 139.2–139.8 °C; **IR** (KBr) 3347, 3083, 1761, 1742, 1647, 1542, 1343, 1248, 729 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.66-1.85 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.42-4.46 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 9.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 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).



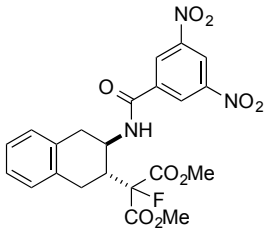
Dimethyl 2-((*1R,2R*)-3-(3,5-dinitrobenzamido)butan-4-yl)-2-fluoromalonate(3ca): colorless solid; **MP** = 144.6–145.5 °C; **IR** (KBr) 3399, 1759, 1735, 1667, 1543, 1455, 1347, 1265, 1170, 719 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.87-3.05 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 4.33-4.45 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) 11.4 (d, J_{CF} = 4.8 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 $C_{16}H_{18}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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_R = 11.9 min (major) and 13.5 min (minor); **$[\alpha]_D^{22.1}$** = –5.6 (c = 1.02, acetone).



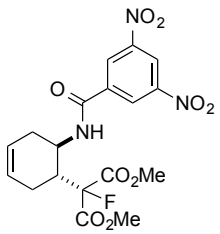
Dimethyl 2-((*4R,5R*)-5-(3,5-dinitrobenzamido)octane-4-yl)-2-fluoromalonate (3da): a colorless slid; **MP** = 103.5–106.0 °C; IR (KBr) 3241, 2966, 1764, 1742, 1649, 1551, 1344, 1169, 920, 729 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.69 (m, 8H), 2.77 (ddt, J = 28.7, 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.87

(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); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{26}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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).

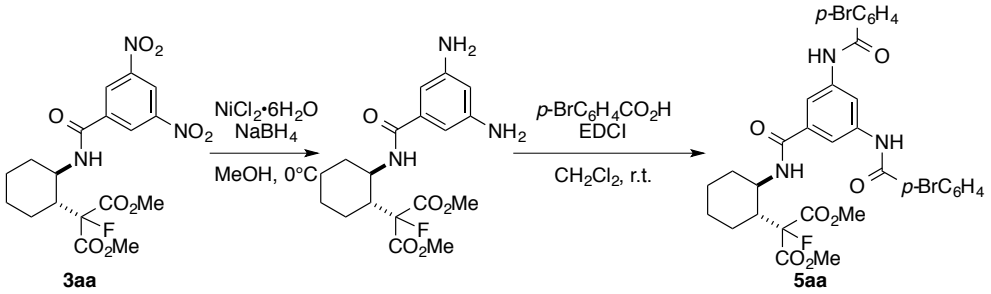
Dimethyl 2-((*2R,3R*)-3-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2-fluoromalonate (3ea): a colorless solid; **MP** = 161.5–162.0 °C; **IR** (KBr) 3309, 2957, 1763, 1742, 1648, 1543, 1344, 1265, 731 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.82-2.96 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H), 3.24 (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); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{22}H_{20}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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); **$[\alpha]_D^{23.4}$** = –39.4 (c = 0.64, acetone).



Dimethyl 2-((*1R,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}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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, 2H), 9.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H); **^{13}C 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 $C_{18}H_{18}O_9N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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_R = 19.0 min (major) and 25.2 min (minor); **$[\alpha]_D^{22.7}$** = –52.9 (c = 0.98, acetone).



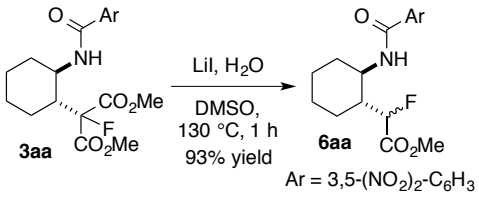
dimethyl 2-((1R,2R)-2-(3,5-bis(4-bromobenzamido)benzamido)cyclohexyl)-2-fluoromalonate



To a stirred suspension of **3aa** (37.1 mg, 0.084 mmol) in MeOH (1.5 ml) was added NiCl•6H_2O (40 mg, 0.17 mmol) at 0 °C. Then, the mixture was added $NaBH_4$ (64 mg, 1.7 mmol) in several portions and stirred for 5 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched by NH_4Cl and diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, AcOEt. Combined organic phases were dried over Na_2SO_4, 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 H_2O. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2, AcOEt, then combined organic phases were dried over Na_2SO_4. 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 ($CDCl_3$, 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); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{32}H_{30}O_7N_3Br_2FNa^+$ $[M+Na]^+$: 768.0327, found: 768.0331.

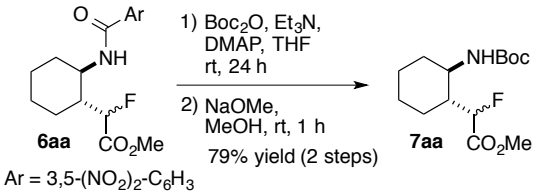
Methyl 2-((*1R,2R*)-2-(3,5-dinitrobenzamido)cyclohexyl)-2-fluoroacetate (6aa):



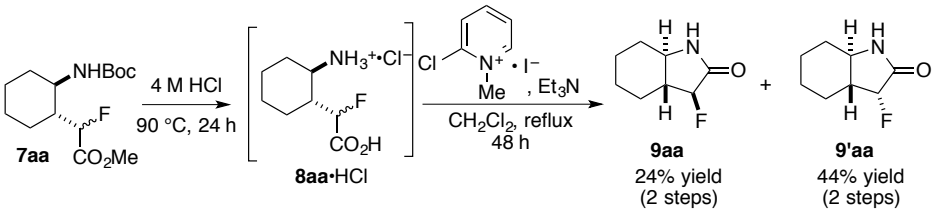
To a solution **4aa** (177.3 mg, 0.40 mmol) in DMSO (0.6 mL) in a test tube were added H_2O (8 μL, 0.44 mmol, 1.1 equiv) and LiI (112 mg, 0.84 mmol, 2.1 equiv), and the reaction mixture was stirred for 1 h at 130 °C. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted with water, extracted with CH_2Cl_2 (x 3). Combined organic phases were dried over Na_2SO_4, 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** ($CDCl_3$, 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* = 1.7 Hz, 2H), 9.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 9.11-9.19 (m, 2H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{18}O_7N_3FNa^+$ $[M+Na]^+$: 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 Boc_2O (589.3 mg, 2.70 mmol, 9 equiv), NEt_3 (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, 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}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{14}H_{24}O_4NFNa^+$ $[M+Na^+]$: 312.1582, found: 312.1578.

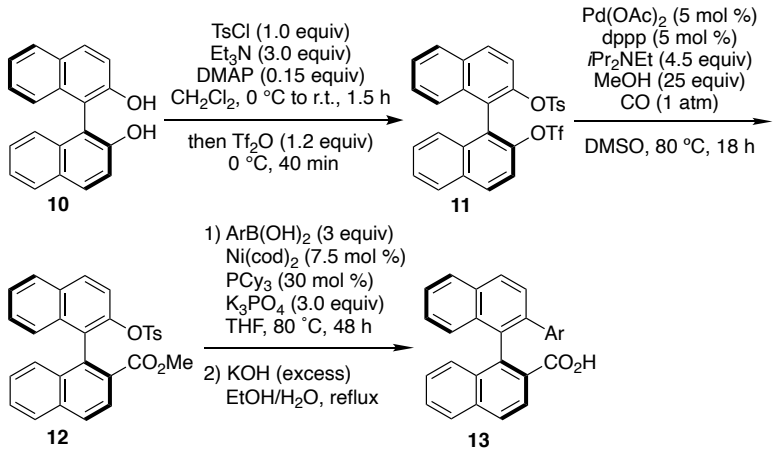


(3*S*, 3a*R*, 7a*R*)-3-fluorooctahydro-2*H*-indol-2-one (9aa), (3*R*, 3a*R*, 7a*R*)-3-fluorooctahydro-2*H*-indol-2-one (9'aa)

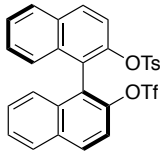
one (6'); Ester **4** (44.5 mg, 0.15 mmol, *ca.* 2:1 diastereomixture) was stirred with HCl (4 M, 2 mL) at 90 °C for 24 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum afford **8aa**. The resulting solid **8aa** was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and 2-chloro-1-methylpyridinium iodine (157.4 mg, 0.62 mmol, 4.0 equiv) was added, then NEt_3 (172 μL, 1.23 mmol, 8.0 equiv) in CH_2Cl_2 (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}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.25-1.44 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 5H), 2.96-3.03 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 53.0, 10.9 Hz, 1H), 6.73 (brs, 1H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) 23.9, 25.2, 26.0, 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 $C_8H_{12}ONFNa^+$ [M+Na^+]: 180.0795, found: 180.0795; **$[\alpha]_D^{22.7}$** = –54.8 (c = 0.65, $CHCl_3$).; about **9'aa**; colorless solid; **IR** (KBr) 3266, 3941, 3862, 1719, 1688, 1445, 1291, 1124, 1087, 746 cm^{-1}; **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_8H_{12}ONFNa^+$ [M+Na^+]: 180.0795, found: 180.0796; **$[\alpha]_D^{22.4}$** = +111.4 (c = 0.84, $CHCl_3$).

Chapter 3 Section 2

Synthesis of carboxylic acids

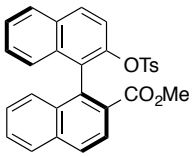


(*S*)-2'-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl-4-methylbenzensulfonete (11)



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 CH_2Cl_2 (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 Tf_2O (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 CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were successively washed with HCl aq., $NaHCO_3$ aq., brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4. After filtration and evaporation in vacuo, recrystallization of the crude material from hexane/CH_2Cl_2 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 ^{1}H NMR spectrum was in agreement with that in the previously report[66].

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



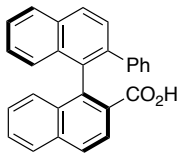
A mixture of (*S*)-2'-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl 4-methylbenzenesulfonate **11** (5.7 g, 10 mmol) and *i*PrNEt$_2$ (7.1 mL, 40 mmol) in DMSO (30 mL, degassed by freeze-pump-thaw cycles before use) was charged with $Pd(OAc)_2$ (112 mg, 0.5 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (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 Na_2SO_4. After evaporation, purification by silica gel column chromatography (hexane/toluene/Et_2O = 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{29}H_{22}O_5NaS^+$ $[M+Na]^+$: 505.1080, found: 505.1083. **$[\alpha]_D^{21.3}$** = +21.7 (*c* = 0.10, $CHCl_3$). **Rf** 0.47 (hexane/AcOEt = 2:1).

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

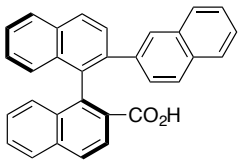
In a grove box filled with argon, to a mixture of arylboronic acid and K_3PO_4 (3 equiv) in THF (0.25 M) were added bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0) (5 or 7.5 mol %, purchase from Aldrich) and tricyclohexylphosphine (20 or 30 mol %). After stirring at room temperature for 5 min, tosylate **12** was added, and the mixture was stirred at 80 ºC for 48 h. After quenching with water, the mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, 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/H_2O, 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 Na_2SO_4, 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/H_2O). The obtained pure Na carboxylate was acidified with HCl aq. and extracted with CH_2Cl_2. The organic layers were dried over Na_2SO_4 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).

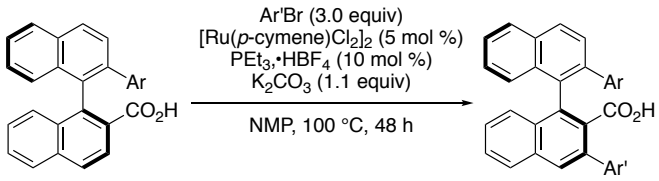
(*S*)-[1,1':2',2''-ternaphthalene]-2-carboxylic acid (13b)



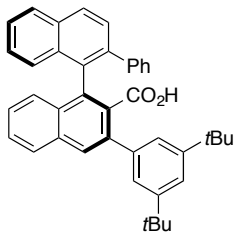
The title compound was synthesized according to **General Procedure A** from tosylate **12** (97 mg, 0.20 mmol) and 2-naphthylboronic acid (103 mg, 0.6 mmol) as a colorless solid (68.1 mg, 80% in 2 steps). **MP** 118–121 °C. **IR** (KBr) 3053, 1688, 1281, 1246, 815, 766, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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, $CHCl_3$). **Rf** 0.34 (hexane/AcOEt = 2:1, AcOH 1%).

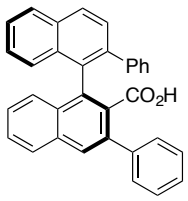
Preparation of 3-aryl binaphthyl carboxylic acids (General Procedure B)



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 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 column chromatography (hexane to hexane/AcOEt/AcOH = 80:20:1).

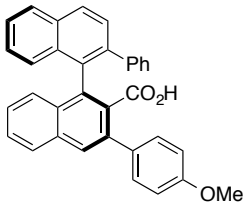


(*S*)-3-(3,5-di-tert-butylphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (**14aa**): The title compound was synthesized according to **General Procedure B** from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid **13a** (187 mg, 0.50 mmol) and 1-bromo-3,5-di-tert-butylbenzene (404 mg, 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{41}H_{37}O_2^-$ [M–H]$^-$: 561.2799, found: 561.2807. **[α]$_D$** $^{20.9}$ = –10.8 (*c* = 0.075, $CHCl_3$). **Rf** 0.42 (hexane/AcOEt = 4:1).

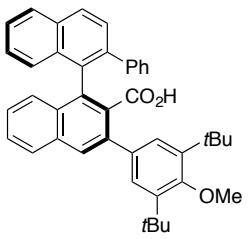


(*S*)-2',3-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (**14ab**): The title compound was synthesized according to **General Procedure B** from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid **13a** (18.7 mg, 0.050 mmol) and bromobenzene (15.7 μL, 0.15 mmol) as a colorless solid (18.5 mg, 82%). **MP** 195–198 °C. **IR** (KBr) 3053, 1702, 1495, 1452, 1192, 1138, 821, 764, 743, 701, 692 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{33}H_{21}O_2^-$ $[M–H]^-$: 449.1547, found: 449.1554. **$[\alpha]_D^{20.2}$** = –42.5 (*c* = 0.05, $CHCl_3$). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 2:1 with AcOH 1%).

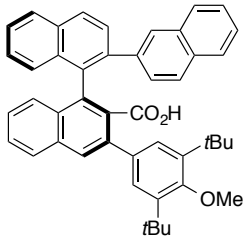


(*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (**14ac**): The title compound was synthesized according to **General Procedure B** from (*S*)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid **13a** (37.4 mg, 0.10 mmol) and 4-bromoanisole (38 μL, 0.3 mmol) as a colorless solid (36.5 mg, 76%). **MP** 120–123 °C. **IR** (KBr) 3053, 1698, 1514, 1245, 830, 762, 698 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{34}H_{23}O_2^-$ $[M–H]^-$: 479.1653, found: 479.1660. **$[\alpha]_D^{20.7}$** = –35.1 (*c* = 0.085, $CHCl_3$). **Rf** 0.32 (hexane/AcOEt = 2:1 with AcOH 1%).



(*S*)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-2'-phenyl-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{42}H_{39}O_3^-$ $[M–H]^-$: 591.2905 found: 591.2915. **$[\alpha]_D^{21.1}$** = –4.8 (*c* = 0.06, $CHCl_3$). **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 5-bromo-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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{46}H_{41}O_3^-$ [M–H]$^-$: 641.3061, found: 641.3073. **$[\alpha]_D^{21.4}$** = +78.6 (*c* = 0.10, $CHCl_3$). **Rf** 0.37 (hexane/AcOEt = 4:1).

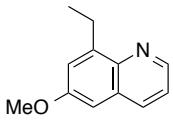


The optical purity of **14bd** was determined by chiral HPLC analysis after the conversion into the corresponding methyl ester by $TMSCHN_2$ in MeOH/DCM.

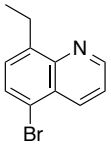
HPLC (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IE; solvent: hexane/2-propanol = 99/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm): t_R = 6.7 min (*R*) and 10.8 min (*S*).

Chapter 3 Section 3

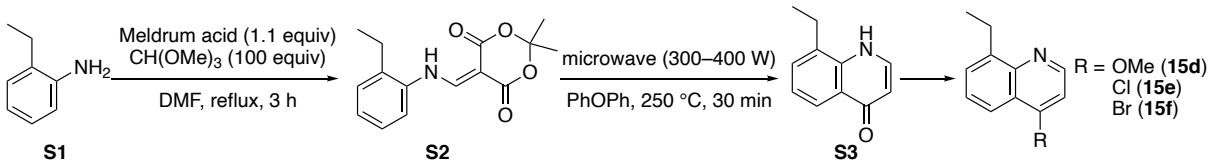
Synthesis of 8-ethylquinolines



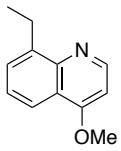
8-ethyl-6-methoxyquinoline (**15b**): To a mixture of $FeSO_4$•$7H_2O$ (200 mg, 0.72 mmol), 2-ethyl-4-methoxyaniline[93] (915 mg, 6.0 mmol), and nitrobenzene (440 mg, 3.6 mmol) was added $B(OH)_3$ (370 mg, 6.0 mmol) and glycerol (2.2 g, 24 mmol). The mixture was cooled in an ice-water bath, and concentrated sulfuric acid (1.9 g) was slowly added. The resulting mixture was stirred at 150 ºC 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 Et_2O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, 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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{12}H_{14}ON^+$ $[M+H]^+$: 188.1070, found: 188.1071. **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 6:1).



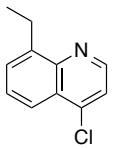
5-bromo-8-ethylquinoline (**15c**): To a solution of 8-ethylquinoline **15a** (14.7 mmol) and silver sulfate (2.29 g, 7.35 mmol) in concentrated sulfuric acid (15 mL) was added dropwise bromine (0.76 mL, 14.7 mmol) over 15 min. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then poured into water, and basified by NaOH aq. The mixture was extracted with Et_2O (x 3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{11}H_{11}ONBr^+$ $[M+H]^+$: 236.0069, found: 236.0070. **Rf** 0.59 (hexane/AcOEt = 6:1).



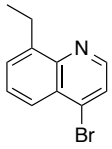
8-ethylquinolin-4(1H)-one (**S3**): A mixture of trimethyl orthoformate (50 mL) and Meldrum's acid (7.9 g, 55 mmol) were refluxed for 1 hour and slowly cooled to ambient temperature. After the addition of 2-ethylaniline **S1** (6.2 mL, 50 mmol) and DMF (50 mL), the resulting mixture was heated to reflux 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**.



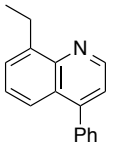
8-ethyl-4-methoxyquinoline (**15d**): A mixture of 8-ethylquinolin-4(1H)-one **S3** (480 mg, 2.8 mmol), MeI (173 μL, 2.8 mmol), and anhydrous K_2CO_3 (580 mg, 4.2 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 80 °C for 5 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature followed the addition of water, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The organic layers were dried over Na_2SO_4 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{12}H_{14}ON^+$ $[M+H]^+$: 188.1070, found: 188.1071. **Rf** 0.21 (hexane/AcOEt = 6:1).



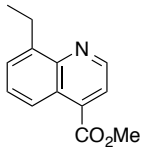
4-chloro-8-ethylquinoline (15e): A mixture of 8-ethylquinolin-4(1H)-one **S3** (1.7g, 10 mmol) and $POCl_3$ (7.5 mL, 80 mmol) was heated at 80 °C for 3 h with stirring under argon flow. The mixture was cooled to ambient temperature, and poured onto ice. The mixture was neutralized by NH_3 aq. and extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, 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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{11}H_{11}ONCl^+$ $[M+H]^+$: 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 PBr_3 (3.8 mL, 40 mmol) dropwise at 0 °C under argon. The mixture was stirred overnight at room temperature, and then quenched with NH_3 aq. and NaOH aq. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x 2). The organic layers were dried over Na_2SO_4 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{11}H_{11}ONBr^+$ $[M+H]^+$: 236.0069, found: 236.0069. **Rf** 0.58 (hexane/AcOEt = 9:1).



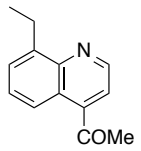
4-phenyl-8-ethylquinoline (15g): A shield-tube was charged with 4-bromo-8-ethylquinoline **15f** (472 mg, 2.0 mmol), and EtOH (2 mL), water (4 mL), toluene (8 mL), phenylboronic acid (366 mg, 3.0 mmol), K_2CO_3 (1.10 g, 8.0 mmol, 4.0 equiv.), PPh_3 (88 mg, 0.30 mmol, 15 mol%), and $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 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 NH_4Cl aq. and CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 2). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{17}H_{16}N^+$ $[M+H]^+$: 234.1277, found: 234.1276. **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 9:1).



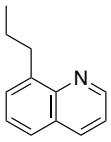
methyl 8-ethylquinoline-4-carboxylate (15h): A dry and argon-filled flask equipped with a magnetic stirring bar and a septum was charged with 4-bromo-8-ethylquinoline **15h** (1.2 g, 5.0 mmol) dissolved in dry THF (5 mL). A solution of *i*PrMgCl•LiCl (4.2 mL, 1.3 M in THF, 5.5 mmol)was added slowly at –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. NH_4Cl aq. solution was added and the mixture was extracted with AcOEt (x 2). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{13}H_{14}O_2N^+$ $[M+H]^+$: 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 K_2CO_3 (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 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 Na_2SO_4, 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 Et_2O, 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 Na_2SO_4 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $FeSO_4$•$7H_2O$ (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 ºC 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 Et_2O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried with $MgSO_4$, 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 ^{1}H NMR spectrum was in agreement with that in the previously report.[93)]



Rhodium(III)/chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C(sp^3)–H amidaiton of 8-alkylquinolines

General Procedure C

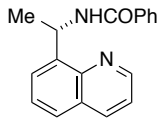
In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), Ag_2CO_3 (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

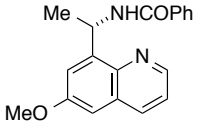
In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with 8-ethylquinoline **15** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), and Ag_2CO_3 (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 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

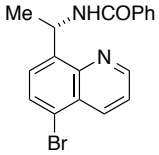
In an argon-filled glovebox, a test tube was charged with dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), chiral acid **14bd** (10.3 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (4.92 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), and Ag_2CO_3 (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test 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**.



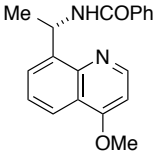
(*S*)-*N*-(1-(quinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17aa**): Prepared according to **General Procedure C** (24 h) using 8-ethylquinoline **15a** (0.20 mmol, 27.2 µl) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **17aa** was isolated as a colorless solid (48.0 mg, 87%). **MP** 154–156 °C. **IR** (KBr) 3319, 1631, 1577, 1528, 1491, 1320, 1175, 797, 693 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{18}H_{17}ON_2^+$ $[M+H]^+$: 277.1335, found: 277.1337. **$[\alpha]_D^{21.6}$** = –125.3 (*c* = 0.09, $CHCl_3$). **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 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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{19}H_{19}O_2N_2^+$ $[M+H]^+$: 307.1441, found: 307.1441. **$[\alpha]_D^{21.0}$** = –74.0 (*c* = 0.30, $CHCl_3$). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 1:1).

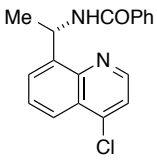


(*S*)-*N*-(1-(5-bromoquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17ca**): Prepared according to **General Procedure D** using 5-bromo-8-ethylquinoline **15c** (0.20 mmol, 47.2 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **17ca** was isolated as a pale yellow solid (70.3 mg, 99%). **MP** 166–171 °C. **IR** (KBr) 3308, 1631, 1578, 1530, 1488, 1338, 1313, 1275, 1163, 1001, 786, 692 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{18}H_{16}ON_2Br^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.3}$** = –89.0 (*c* = 0.23, $CHCl_3$). **Rf** 0.36 (hexane/AcOEt = 2:1).

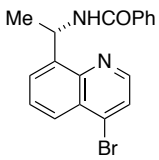


(*S*)-*N*-(1-(4-methoxyquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17da**): Prepared according to **General Procedure C** (48 h) using 8-ethyl-4-methoxyquinoline **15d** (0.20 mmol, 37.4 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **17da** was isolated as a colorless solid (37.7 mg, 62%). **MP** 146–148 °C. **IR** (KBr) 3314, 1632, 1577, 1530, 1507, 1400, 1319, 1270, 1180, 1011, 807, 768, 692, 669 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{19}H_{19}O_2N_2^+$ $[M+H]^+$: 307.1441, found: 307.1440. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-

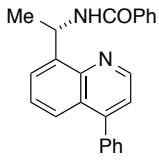
propanol = 4/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 7.1 min (minor) and 9.3 min (major). **[α]$_D$** $^{21.2}$ = –104.6 (*c* = 0.14, $CHCl_3$). **Rf** 0.29 (hexane/AcOEt = 1:1).



(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17ea**): Prepared according to **General 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 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 $C_{18}H_{16}ON_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 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 min (minor) and 17.2 min (major). **[α]$_D$** $^{20.9}$ = –90.5 (*c* = 0.18, $CHCl_3$). **Rf** 0.38 (hexane/AcOEt = 2:1).

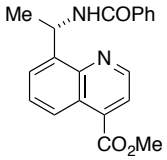


(*S*)-*N*-(1-(4-bromoquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17fa**): Prepared according to **General Procedure E** using 4-bromo-8-ethylquinoline **15f** (0.20 mmol, 47.2 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **17fa** was isolated as a colorless solid solid (43.6 mg, 61%). **MP** 171–174 °C. **IR** (KBr) 3313, 1630, 1577, 1531, 1484, 1309, 836, 762, 697 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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_R = 10.0 min (minor) and 17.9 min (major). **[α]$_D$** $^{20.9}$ = –79.3 (*c* = 0.095, $CHCl_3$). **Rf** 0.36 (hexane/AcOEt = 2:1).

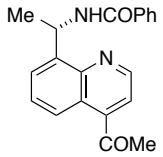


(*S*)-*N*-(1-(4-phenylquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17ga**): Prepared according to **General Procedure D** using 4-bromo-8-ethylquinoline **15g** (0.20 mmol, 46.7 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **17ga** was isolated as a colorless solid solid (53.6 mg, 76%). **MP** 152–154 °C. **IR** (KBr) 3310, 1631, 1529, 1488, 1337, 853, 825, 768, 699 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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,

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). **$[\alpha]_D^{20.8}$** = –59.4 (*c* = 0.065, $CHCl_3$). **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, 692 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{19}O_3N_2^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.2}$** = –89.0 (*c* = 0.065, $CHCl_3$). **Rf** 0.17 (hexane/AcOEt = 2:1).



(*S*)-*N*-(1-(4-acetylquinolin-8-yl)ethyl)benzamide (**17ia**): Prepared according to **General 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{19}O_2N_2^+$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.5}$** = –89.3 (*c* = 0.07, $CHCl_3$). **Rf** 0.16 (hexane/AcOEt = 2:1).

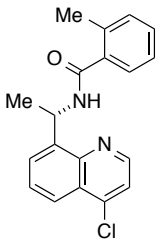
General Procedure F

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 %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %),

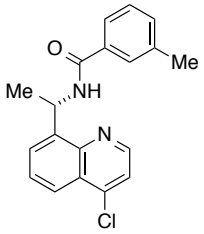
and Ag_2CO_3 (2.2 mg, 0.08 mmol, 4 mol %) before the test tube was brought out of the glovebox. The reaction mixture was cooled to –10 °C or –20 °C and then chlorobenzene (1 mL) was added. After stirring at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column 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 %), $AgSbF_6$ (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 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**.

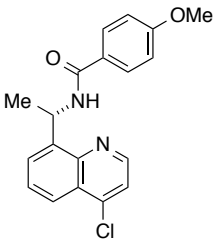


(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)-2-methylbenzamide (**17eb**): Prepared according to **General Procedure F** (–10 °C) using 4-chloro-8-ethylquinoline **15e** (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16b** (0.30 mmol, 53.1 mg). **17eb** was isolated as a colorless solid solid (63.5 mg, 98%). **MP** 145–146 °C. **IR** (KBr) 3279, 1636, 1529, 1488, 1388, 1174, 1140, 765, 724 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{19}H_{18}ON_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.4}$** = –97.4 (*c* = 0.11, $CHCl_3$). **Rf** 0.34 (hexane/AcOEt = 2:1).

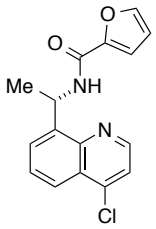


(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)-3-methylbenzamide (**17ec**): Prepared according to **General Procedure F** (–10 °C.) using 4-chloro-8-ethylquinoline **15e** (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-(*m*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16c** (0.30 mmol, 53.1 mg). **17ec** was isolated as a colorless solid (58.8 mg, 90%). **MP** 154–156 °C. **IR** (KBr) 3323, 1631, 1585, 1525, 1489, 1311, 1143, 759, 694, 674 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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

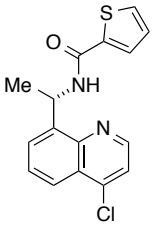
calculated for $C_{19}H_{18}ON_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 325.1102, found: 325.1105. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 9.7 min (minor) and 14.6 min (major). **[α]$_D$** $^{21.4}$ = –91.7 (*c* = 0.08, $CHCl_3$). **Rf** 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.88 (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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{19}H_{18}O_2N_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 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, $CHCl_3$). **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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{13}O_2N_2ClNa^+$ $[M+Na]^+$: 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, $CHCl_3$). **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, 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,

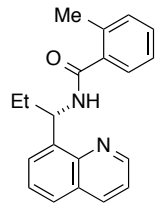
1487, 1308, 1271, 1149, 763, 735 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.83 (dq, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.61(m, 3H), 7.73 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{14}ON_2ClS^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.8}$** = –96.0 (*c* = 0.12, $CHCl_3$). **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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{15}H_{17}ON_2ClNa^+$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{22.0}$** = –148.5 (*c* = 0.10, $CHCl_3$). **Rf** 0.30 (hexane/AcOEt = 2:1).

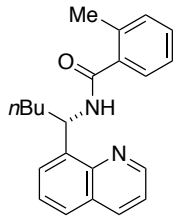
(*S*)-*N*-(1-(4-chloroquinolin-8-yl)ethyl)isobutyramide (**17eh**): Prepared according to **General Procedure G** using 4-chloro-8-ethylquinoline **15e** (0.20 mmol, 38.3 mg) and 3-isopropyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16h** (0.30 mmol, 38.7 mg). **17eh** was isolated as a colorless solid solid (53.5 mg, 97%). **MP** 158–160 °C. **IR** (KBr) 3304, 2967, 1643, 1543, 1489, 1390, 1241, 1180, 1144, 836, 765 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{15}H_{18}ON_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.4}$** = –147.4 (*c* = 0.08, $CHCl_3$). **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 %), $AgSbF_6$ (11.0 mg, 0.32 mmol, 16 mol %), Ag_2CO_3 (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**.



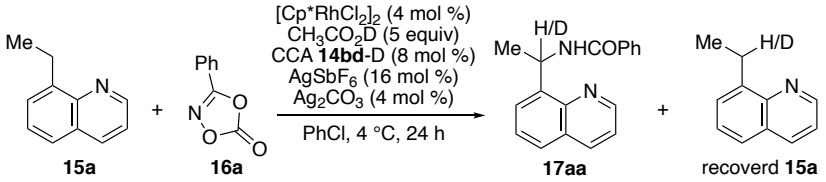
(*S*)-2-methyl-*N*-(1-(quinolin-8-yl)propyl)benzamide (**17kb**): Prepared according to **General Procedure H** using 8-propylquinoline **15k** (0.22 mmol, 37.0 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16b** (0.60 mmol, 106.3 mg). **17kb** was isolated as a colorless solid (47.5 mg, 72%). **MP** 112–116 °C. **IR** (KBr) 3281, 2960, 2927, 1639, 1527, 1496, 1137, 824, 793, 730 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{21}ON_2^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{20.1}$** = –178.6 (*c* = 0.10, $CHCl_3$). **Rf** 0.33 (hexane/AcOEt = 2:1).



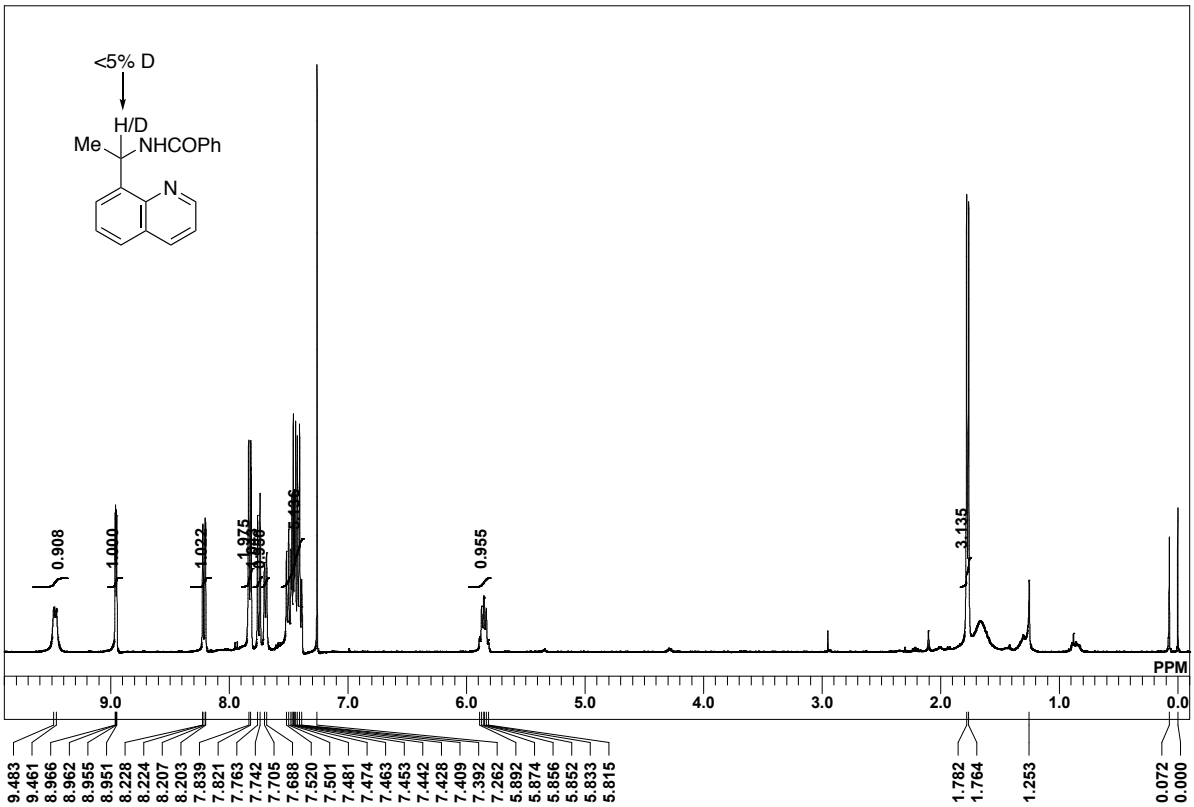
(*S*)-2-methyl-*N*-(1-(quinolin-8-yl)pentyl)benzamide (**17lb**): Prepared according to **General Procedure H** using 8-pentylquinoline **15l** (0.20 mmol, 34.2 mg) and 3-(*o*-tolyl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16b** (0.60 mmol, 106.3 mg). **17lb** was isolated as a colorless solid (46.3 mg, 70%). **MP** 99-102 °C. **IR** (KBr) 3308, 2950, 2923, 2869, 1637, 1526, 1497, 1338, 1308, 825, 721, 693 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{22}H_{25}ON_2^+$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{20.5}$** = –124.3 (*c* = 0.16, $CHCl_3$). **Rf** 0.43 (hexane/AcOEt = 2:1).

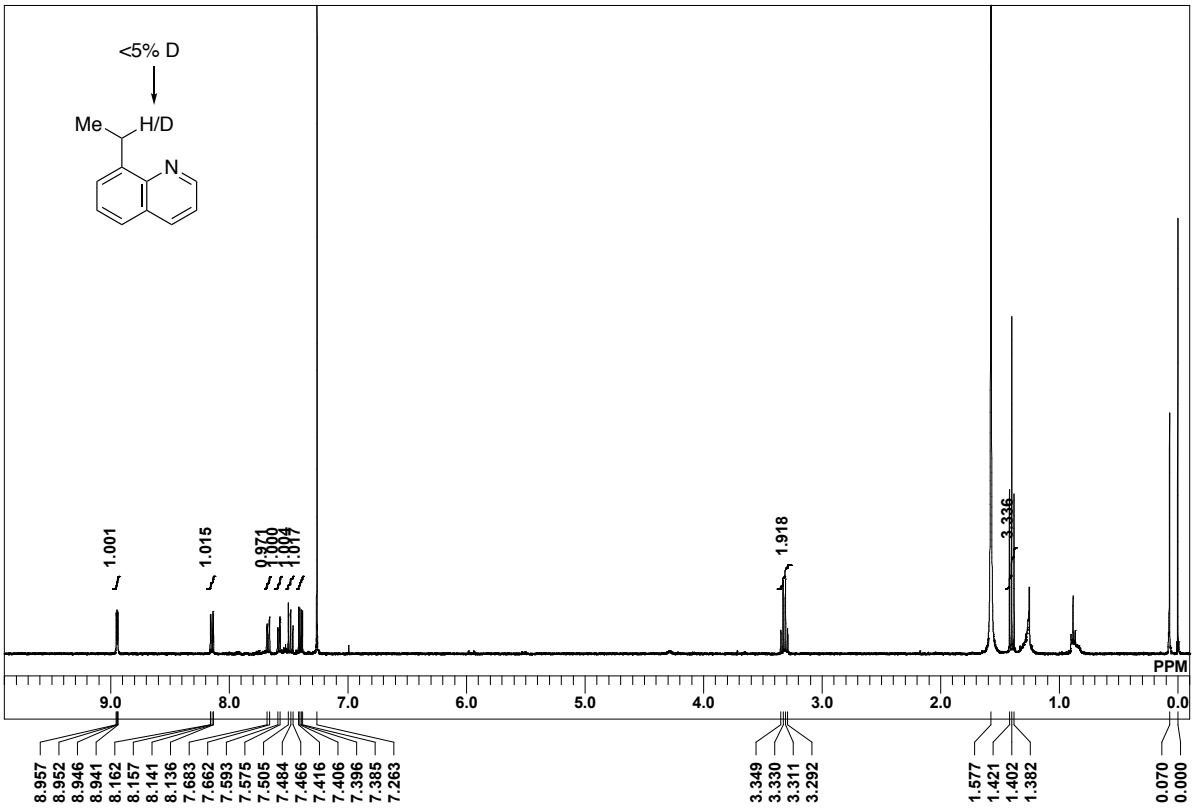
H/D exchange experiments

In the presence of 16a and 14bd

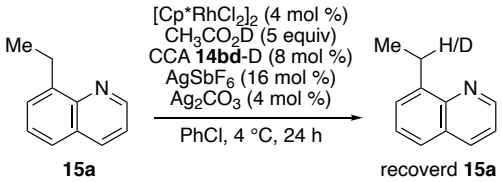


To a screw-cap vial were added chiral acid **14bd** (5.1 mg, 0.08 mmol) and CH_3CO_2D (*ca.* 0.2 mL), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and CH_3CO_2D (*ca.* 0.2 mL) was added to the residue. After stirring 30 min, the reaction 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 µl, 0.10 mmol), dioxazolone **16a** (19.6 mg, 0.12 mmol), CH_3CO_2D (28.5 µl, 0.50 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mg, 0.04 mmol), $AgSbF_6$ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag_2CO_3 (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 ^{1}H NMR analysis of **15a** and **17aa** indicated <5% D incorporation.

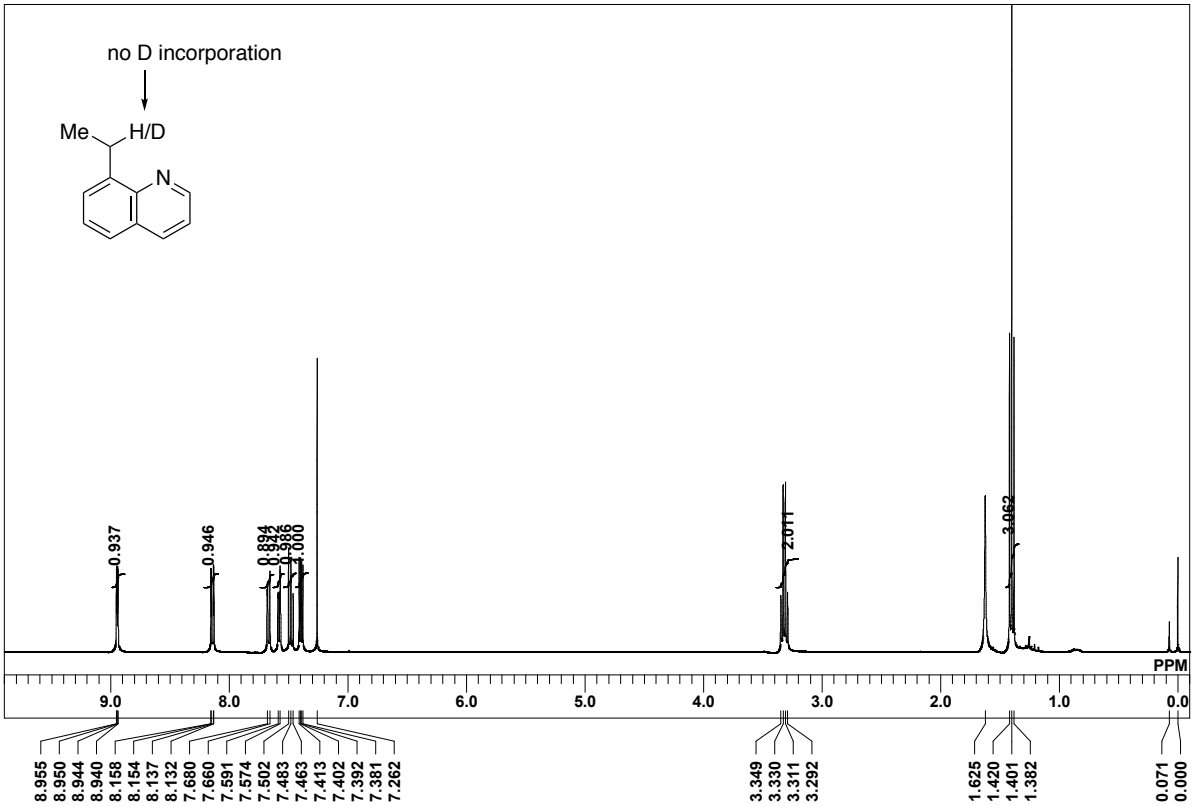




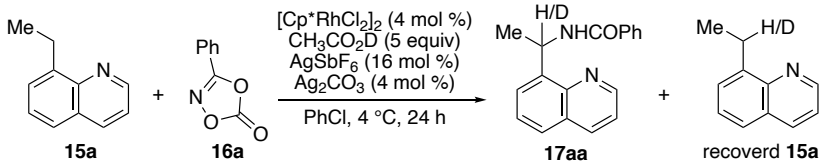
In the presence of 14bd



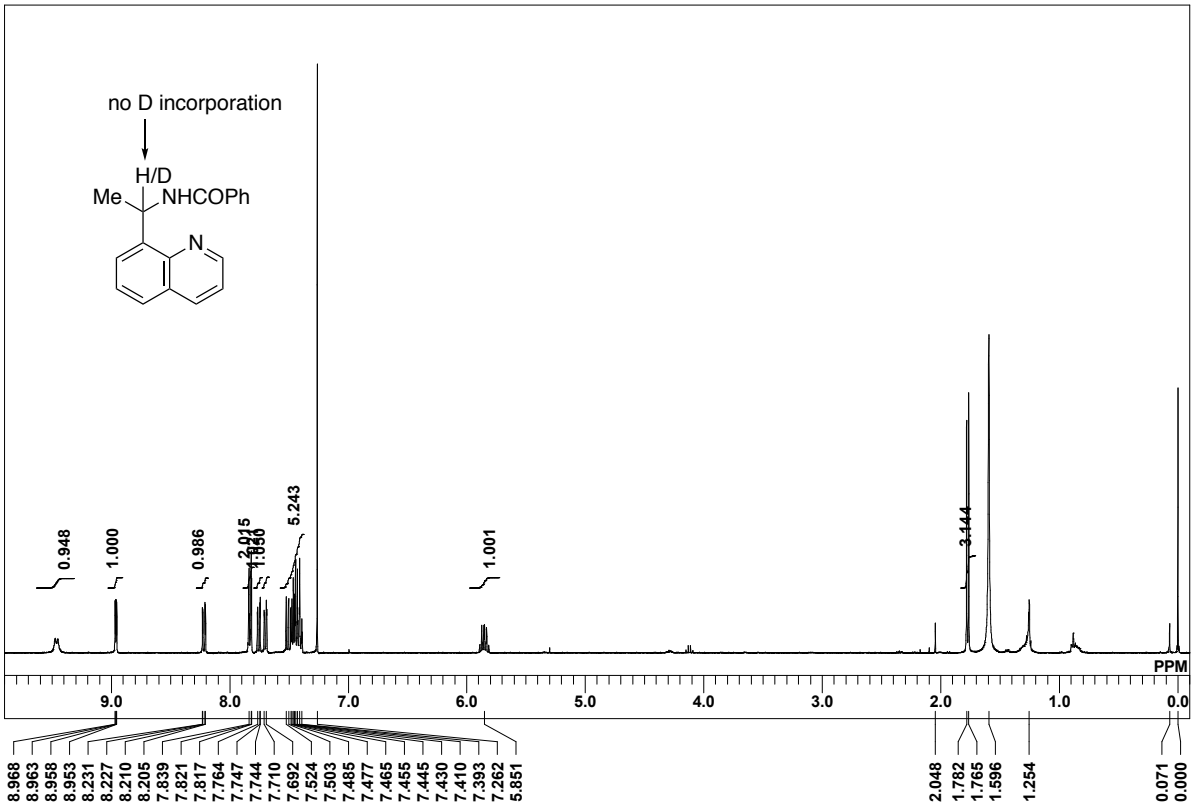
To a screw-cap vial were added chiral acid **14bd** (5.1 mg, 0.08 mmol) and CH_3CO_2D (*ca.* 0.2 mL), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and CH_3CO_2D (*ca.* 0.2 mL) was added to the residue. After stirring 30 min, the reaction 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 µl, 0.10 mmol), CH_3CO_2D (28.5 µl, 0.50 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mg, 0.08 mmol), $AgSbF_6$ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag_2CO_3 (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 ^{1}H NMR analysis of **15a** indicated no D incorporation.

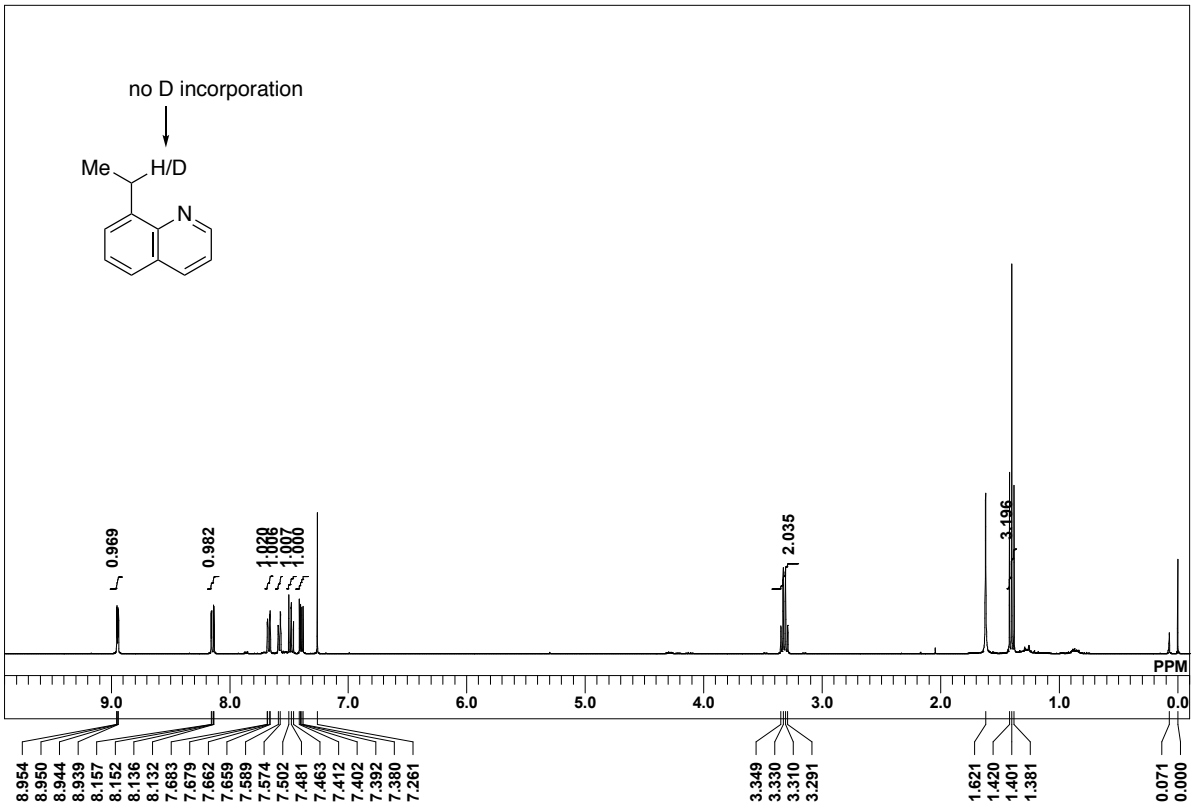


In the presence of 16a

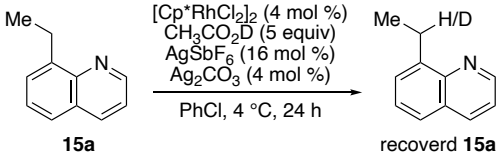


In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 µl, 0.10 mmol), dioxazolone **16a** (19.6 mg, 0.12 mmol), CH_3CO_2D (28.5 µl, 0.50 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mg, 0.08 mmol), $AgSbF_6$ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag_2CO_3 (1.1 mg, 0.04 mmol), and chlorobenzene (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 ^{1}H NMR analysis of **15a** and **17aa** indicated no D incorporation.

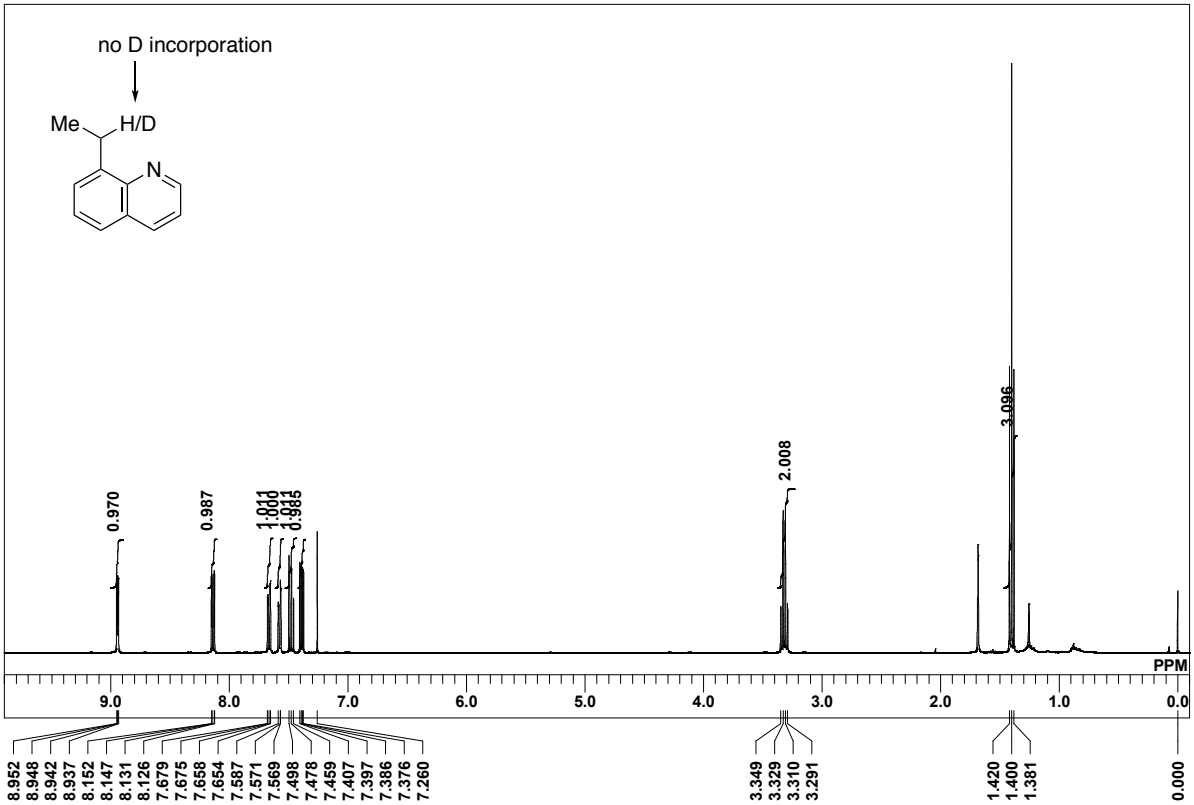

no D incorporation
H/D
Me
NHCOPh
N
0.948
1.000
0.986
2.015
1.000
5.243
1.001
3.144
PPM
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
8.968
8.963
8.958
8.953
8.231
8.227
8.210
8.205
7.839
7.821
7.817
7.764
7.747
7.744
7.710
7.692
7.524
7.503
7.485
7.477
7.465
7.455
7.445
7.430
7.410
7.393
7.262
5.851
2.048
1.782
1.765
1.596
1.254
0.071
0.000


no D incorporation
Me
H/D
N
0.969
0.982
1.030
1.008
1.007
1.000
2.035
3.196
PPM
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
8.954
8.950
8.944
8.939
8.157
8.152
8.136
8.132
7.683
7.679
7.662
7.659
7.589
7.574
7.502
7.481
7.463
7.412
7.402
7.392
7.380
7.261
3.349
3.330
3.310
3.291
1.621
1.420
1.401
1.381
0.071
0.000

In the absence of 16a



In an argon-filled glovebox, a screw-cap vial was charged with 8-ethylquinoline **15a** (13.6 µl, 0.10 mmol), CH_3CO_2D (28.5 µl, 0.50 mmol), $[Cp^*RhCl_2]_2$ (2.5 mg, 0.08 mmol), $AgSbF_6$ (5.8 mg, 0.16 mmol), Ag_2CO_3 (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.

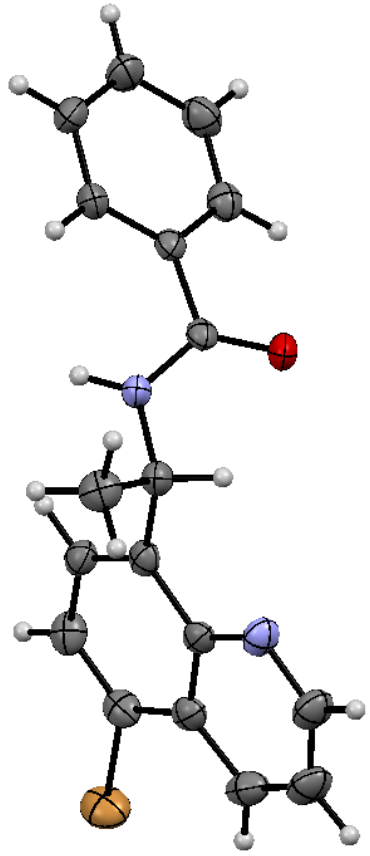


Determination of absolute configuration

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.

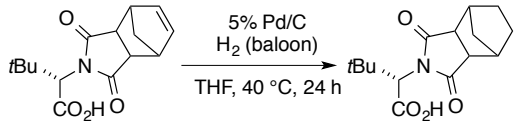
Identification code	shelx_trans	
Empirical formula	$C_{18}H_{15}BrN_2O$	
Formula weight	355.23	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	1.5418 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P12_11$	
Unit cell dimensions	a = 5.03820(10) Å	α= 90°.
	b = 18.2861(3) Å	β= 94.790(7)°.
	c = 16.8360(3) Å	γ= 90°.
Volume	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*)-H_2-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 H_2 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*)-H_2-BHTL **21f** was as a colorless solid (603 mg, 60%). **MP** 179–181 °C. **IR** (KBr) 2962, 1744, 1685, 1387, 1169 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{15}H_{20}O_4N$ $[M–H]^–$; 278.1398, found: 278.1401. **$[\alpha]_D^{23.0}$** = –71.5 (*c* = 0.43, $CHCl_3$).

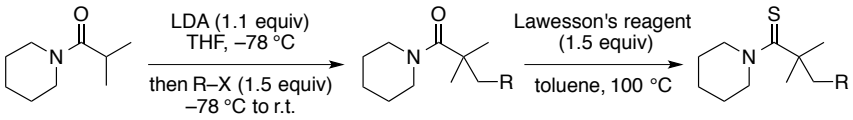
Preparation of $[Cp^{*tBu}Co(CH_3CN)_3][SbF_6]_2$

To a well-dried 2-necked 100-mL flask was added $Co_2(CO)_8$ (1.38 g, 4.05 mmol) and CH_2Cl_2 (10 mL). The solution of $Cp^{*tBu}H$ (isomeric mixture, 1.66 g, 9.31 mmol)[95] in CH_2Cl_2 (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 Et_2O (10 mL) and then iodine (2.1 g, 8.3 mmol) in Et_2O (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 Et_2O and hexane, and dried *in vacuo* to afforded $Cp^{*tBu}Co(CO)I_2$ as a dark purple solid (2.58 g, 61%). To a stirred solution of $Cp^{*tBu}Co(CO)I_2$ (1.04 g, 2.0 mmol) in CH_3CN (80 mL) was added $AgSbF_6$ (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 CH_3CN. The filtrate was evaporated. The resulting dark purple solid was dissolved in CH_3CN, and then Et_2O was added to form precipitates. The resulting red-purple precipitates were collected by filtration, washed with Et_2O, and dried *in vacuo* to afford $[Cp^{*tBu}Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ as a red-purple solid (1.41 g, 87%). **^{1}H NMR** (CD_3CN, 400 MHz) δ 1.36 (s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.59 (s. 6H), 1.95 (s, 9H).

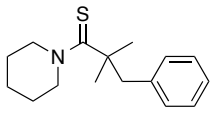
$[Cp^{Me4}Co(CH_3CN)_3][SbF_6]_2$: The title compound was prepared from $Cp^{Me4}Co(CO)I_2$[96] (0.3 mmol) and $AgSbF_6$ (0.6 mmol) as described above, and obtained as a red purple solid (74%). **^{1}H NMR** (CD_3CN, 400 MHz) δ 1.37 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.97 (s, 9H), 5.78 (s, 1H).

Synthesis of thioamides

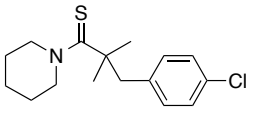
General Procedure A[97)]



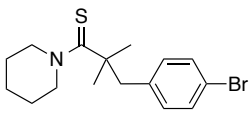
To a solution of diisopropylamine (1.7 mL, 12 mmol) in THF (20 mL), *n*BuLi (2.6 M in hexane, 4.2 mL, 11 mmol) was slowly added at –78 °C, and the resulting reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To this LDA solution was added 2-methyl-1-(piperidin-1-yl)propan-1-one (1.55 g, 10 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. NH_4Cl, and poured into AcOEt. The organic layer was separated and dried over anhydrous Na_2SO_4. 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%).



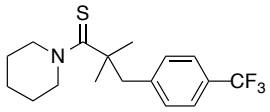
3-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18b**): The amide was prepared by using 4-chlorobenzyl bromide, and obtained as a colorless oil (91%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (28%). **MP** 81 °C. **IR** (KBr) 2931, 1466, 1221, 997, 846 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{22}NClNaS$ $[M+Na]^+$: 318.1054, found: 318.1050. **Rf** 0.32 (hex:AcOEt = 6:1).



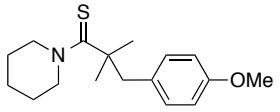
3-(4-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18c**): The amide was prepared by using 4-bormobenzyl bromide, and obtained as a colorless oil (85%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (65%). **MP** 100 °C, **IR** (KBr) 2930, 1488, 1218, 1105, 1069, 844 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{22}NBrNaS$ $[M+Na]^+$: 362.0549, found: 362.0546. **Rf** 0.32 (hex:AcOEt = 6:1).

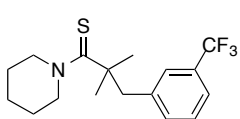
2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propane-1-thione (**18d**): The amide was prepared by using 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide, and obtained as a colorless oil (83%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (61%). **MP** 60 °C. **IR** (KBr) 2940, 2857, 1420, 1322, 1157, 1115, 1062 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 24.3, 26.2, 29.8, 46.7, 47.5, 54.4, 124.2 (q, $^1J_{CF}$ = 273.9 Hz), 124.8 (q, $^3J_{CF}$ = 3.7 Hz), 128.7 (q, $^2J_{CF}$ = 32.5 Hz), 130.7, 142.2, 210.0. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 372 MHz) δ –63.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{23}NF_3S$ $[M+H]^+$: 330.1498, found: 330.1496. **Rf** 0.25 (hex:AcOEt = 6:1).



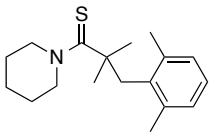
3-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (18e): The amide was prepared by using 4-methoxybenzyl chloride, and obtained as a colorless oil (91%, containing some impurities). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (47%). **MP** 44 °C. **IR** (KBr) 2928, 1606, 1416, 1241, 1176, 1023, 996 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{17}H_{25}ONNaS$ $[M+Na]^+$: 314.1549, found: 314.1546. **Rf** 0.25 (hex:AcOEt = 6:1).



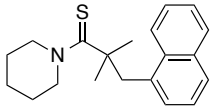
3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18f**): The amide was prepared by using 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide, and obtained as a colorless oil (53%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (45%). **MP** 71 °C. **IR** (KBr) 2944, 1418, 1276, 1170, 997, 906, 681 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 24.3, 26.1, 29.8, 47.1, 47.5, 54.4, 120.5, 123.3 (q, $^1J_{CF}$ = 272.2 Hz), 130.4, 131.1 (q, $^2J_{CF}$ = 32.9 Hz), 140.6, 209.0. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 372 MHz) δ –63.6. **HRMS** (ESI): m/z calculated for calculated for $C_{18}H_{22}NF_6S$ $[M+H]^+$: 398.1372, found: 398.1370. **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 6:1).



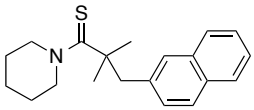
3-(2,6-dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18g**): The amide was prepared by using 2,6-dimethylbenzyl chloride, and obtained as a colorless solid (81%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (86%). **MP** 96 °C. **IR** (KBr) 3485, 2934, 1421, 1244, 998, 778 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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



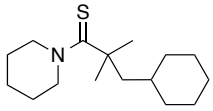
(m, 3H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 21.4, 24.4, 26.3, 32.1, 39.6, 47.3, 54.4, 126.1, 128.1, 136.9, 137.4, 212.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{18}H_{27}NNaS$ $[M+Na]^+$: 312.1756, found: 312.1754. **Rf** 0.35 (hex:AcOEt = 6:1).



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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{26}NS$ $[M+H]^+$: 3121781, found: 312.1779. **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 6:1).

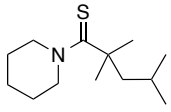


2,2-dimethyl-3-(naphthalen-2-yl)-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione (**18i**): The amide was prepared by using 2-(bromomethyl)naphthalene, and obtained as a colorless oil (89%). The amide was subjected to the thioamidation to give the title compound as a yellow solid (71%). **MP** 65 °C, **IR** (KBr) 2928, 1422, 1228, 1000, 823 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{26}NS$ $[M+H]^+$: 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{16}H_{29}NNaS$ $[M+Na]^+$: 290.1913, found: 290.1910. **Rf** 0.55 (hex:AcOEt = 6:1).

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

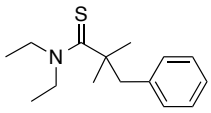


To a stirred solution of 2,2,4-trimethylpentanoic acid[98] (433 mg, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added oxalyl chloride (515 μL, 6.0 mmol) dropwise at 0 °C. After the addition of a few drops of DMF, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Upon

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 NEt_3 (836 μL, 6.0 mmol) in CH_2Cl_2 (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. $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with 10% aq. HCl, brine, dried with Na_2SO_4, 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{13}N_{26}NS$ $[M+H]^+$: 228.1781, found: 228.1778. **Rf** 0.45 (hex:AcOEt = 6:1).

***N*,*N*-diethyl-2,2-dimethyl-3-phenylpropanethioamide** (**18l**): The title compound was synthesized from 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid (1.2 mmol) and diethylamine according to the previously described method[97], and obtained as a yellow oil (28%). **IR (Neat)** 2974, 1454, 1412, 1271, 1009, 741, 702 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{15}H_{24}NS$ $[M+H]^+$: 250.1624, found: 250.1627. **Rf** 0.48 (hex:AcOEt = 6:1).

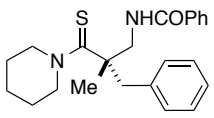
Cobalt(III)/chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C(sp^3)-H amidaiton of thioamides



General Procedure B

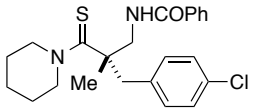
In an argon-filled glovebox, a screw cap vial was charged with thioamide **18** (0.20 mmol, 1.0 equiv), dioxazolone **16** (0.24 mmol, 1.2 equiv), (*S*)-H_2-BHTL **21f** (5.6 mg, 0.02 mmol, 10 mol %), $[Cp^{*tBu}Co(MeCN)_3][SbF_6]_2$ (8.46 mg, 0.01 mmol), activated MS13X (40 mg), and *o*-dichlorobenzene (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**

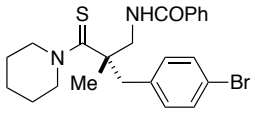


88°C. **IR** (KBr) 2940, 1657, 1509, 1283, 1154, 1007, 706 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.39 (s, 3H), 1.66-1.84 (m, 6H), 2.98 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.4, 8.4 Hz, 2H), 4.01-4.72 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 3H), 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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). **$[\alpha]_D^{20.7}$** = +31.9 (*c* = 0.30, $CHCl_3$).

(*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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{27}ON_2ClNaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.4}$** = +15.7 (*c* = 0.18, $CHCl_3$). **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-1,4,2-dioxazol-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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{27}ON_2BrNaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.1}$** = +13.7 (*c* = 0.18, $CHCl_3$). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).



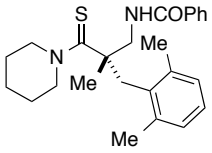
(*S*)-*N*-(2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxo-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)propyl)benzamide (**19da**): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propane-1-thione **18d** (0.20 mmol, 65.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **19da** was isolated as a pale yellow solid (80.1 mg, 89%). **MP** 43 °C. **IR** (KBr) 2943, 1662, 1517, 1485, 1278, 1009, 681 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 22.6, 24.1, 26.2, 43.1, 51.2, 52.6, 54.4, 122.2 (q, $^1J_{CF}$ = 207.5 Hz), 125.2 (q, $^3J_{CF}$ = 3.6 Hz), 126.9, 128.5, 129.2 (q, $^2J_{CF}$ = 32.3 Hz), 130.5, 131.3, 134.5, 140.5, 167.3, 206.8. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 372 MHz) δ –63.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{24}H_{27}ON_2F_3NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{22.1}$** = +11.3 (*c* = 0.14, $CHCl_3$). **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-1,4,2-dioxazol-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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{24}H_{30}O_2N_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{23.4}$** = +25.4 (*c* = 0.26, $CHCl_3$). **Rf** 0.20 (hex:AcOEt = 2:1).

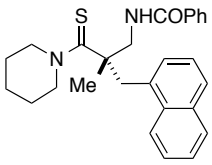
(*S*)-*N*-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (**19fa**): Prepared according to General Procedure B, using 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18f** (0.20 mmol, 79.5 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 23.1, 24.0, 26.1, 43.7, 51.3, 52.7, 54.4, 120.9, 123.2 (q, $^1J_{CF}$ = 207.5 Hz), 126.9, 128.5, 130.1, 131.3 (q, $^2J_{CF}$ = 32.4 Hz), 131.4, 134.3, 138.9, 167.3, 205.6. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 372 MHz) δ –63.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{25}H_{26}ON_2F_6NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.7}$** = +9.5 (*c* = 0.27, $CHCl_3$). **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-1,4,2-dioxazol-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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{25}H_{32}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{23.1}$** = –2.6 (*c* = 0.17, $CHCl_3$). **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-1,4,2-dioxazol-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 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{27}H_{30}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{20.8}$** = +51.8 (*c* = 0.24, $CHCl_3$). **Rf** 0.29 (hex:AcOEt = 2:1).



(*S*)-*N*-(2-methyl-2-(naphthalen-2-ylmethyl)-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)benzamide (**19ia**): 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 solid (80.0 mg, 93%). **MP** 65 °C. **IR** (KBr) 2933, 1658, 1512, 1009, 714 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{27}H_{30}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{23.5}$** = 12.5 (*c* = 0.29, $CHCl_3$). **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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{34}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{23.2}$** = +55.8 (*c* = 0.30, $CHCl_3$). **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-1-yl)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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{20}H_{30}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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); **$[\alpha]_D^{22.1}$** = +54.4 (*c* = 0.37, $CHCl_3$). **Rf** 0.40 (hex:AcOEt = 2:1).

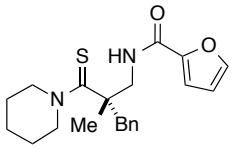
(*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)-4-methoxybenzamide (**19ad**): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg mg) and 3-(4-methoxyphenyl)-1,4,2-dioxazol-5-one **16d** (0.24 mmol, 46.4mg). **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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{24}H_{30}O_2N_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{27.4}$** = +13.9 (*c* = 0.23, $CHCl_3$). **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 (71.2 mg, 86%). **MP** 104 °C. **IR** (KBr) 2942, 1655, 1479, 1226, 1012, 760 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{27}ON_2ClNaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{22.4}$** = +12.2 (*c* = 0.12, $CHCl_3$). **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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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

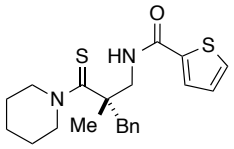
$C_{24}H_{30}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 417.1971, found: 417.1967. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK IF; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 285 nm): t_R = 18.7 min (minor) and 23.5 min (major). **[α]$_D$** $^{23.7}$ = +31.6 (*c* = 0.16, $CHCl_3$). **Rf** 0.21 (hex:AcOEt = 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%).



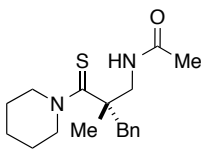
MP 110 °C. **IR** (KBr) 2930, 1656, 1428, 1011, 772 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.66-1.80 (m, 6H), 2.96 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.95-4.60 (m, 4H), 6.45 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{21}H_{26}O_2N_2NaS[M+Na]^+$: 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, $CHCl_3$). **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 2,2-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 **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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{21}H_{26}ON_2NaS_2$ $[M+Na]^+$: 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). **[α]$_D$** $^{22.9}$ = 36.2 (*c* = 0.36, $CHCl_3$). **Rf** 0.18 (hex:AcOEt = 2:1).

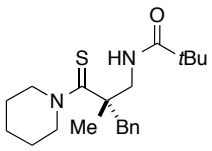
(*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)-3-thioxopropyl)acetamide (**19ak**): Prepared according to General Procedure B, using 2,2-dimethyl-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propane-1-thione **18a** (0.20 mmol, 52.3 mg) and 3-methyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16k** (0.24 mmol, 24.3 mg). **19ak** was isolated as a pale yellow gum (34.8 mg, 55%).



IR (KBr) 2940, 1662, 1428, 1219, 1010, 702 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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),

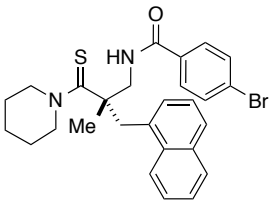
7.13-7.20 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 22.4, 23.7, 24.1, 26.1, 43.5, 51.3, 52.6, 54.3, 126.8, 128.2, 130.1, 136.2, 170.3, 207.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{18}H_{26}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 341.1658, found: 341.1654. **HPLC** (chiral column: DAICEL CHIRALPAK 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). **$[\alpha]_D^{23.2}$** = +56.7 (*c* = 0.45, $CHCl_3$). **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-5-one **16i** (0.24 mmol, 34.4 mg). **19ai** was isolated as a colorless solid (52.8 mg, 73%).



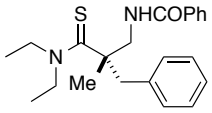
MP 136 °C. **IR** (KBr) 2942, 1658, 1512, 1427, 1248, 1007, 709 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.13 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 6H), 2.93 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 3.98-4.45 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 6H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{21}H_{32}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{21.6}$** = +56.9 (*c* = 0.21, $CHCl_3$). **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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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, *2*H), 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz)δ22.7, 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 $C_{27}H_{30}ON_2BrS$ $[M+H]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{22.8}$** = 17.3 (*c* = 0.16, $CHCl_3$). **Rf** 0.23 (hex:AcOEt = 2:1).

(*S*)-*N*-(2-benzyl-3-(diethylamino)-2-methyl-3-thioxopropyl)benzamide (**19la**): Prepared according to General Procedure B, using *N*,*N*-diethyl-2,2-dimethyl-3-



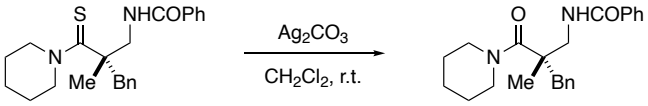
phenylpropanethioamide **18l** (0.20 mmol, 49.9 mg) and 3-phenyl-1,4,2-dioxazol-5-one **16a** (0.24 mmol, 39.2 mg). **19la** was isolated as a pale yellow oil (50.8 mg, 72%). **IR (Neat)** 2976, 1657, 11475, 1277, 1121, 1027, 921 cm^{-1}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{22}H_{28}ON_2NaS$ $[M+Na]^+$: 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). **$[\alpha]_D^{17.6}$** = +48.3 (*c* = 0.11, $CHCl_3$), **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*)-H_2-BHTL **21f** (112 mg, 0.4 mmol, 10 mol %), $[Cp^{*t\mathrm{Bu}}Co(MeCN)_3][SbF_6]_2$ (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

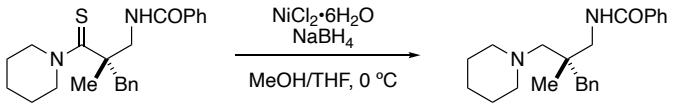
Synthesis of (*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamide (22)



19aa **22**

To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mml) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) was added Ag_2CO_3 (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** ($CDCl_3$, 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** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{28}O_2N_2Na$ $[M+Na^+]$: 387.2043, found: 387.2036. **$[\alpha]_D^{23.3}$** = –36.5 (*c* = 0.06, $CHCl_3$). **Rf** 0.63 (hex:AcOEt = 1:2).

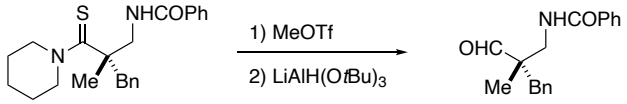
Synthesis of (*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamide (23)



19aa **23**

To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mmol) and $NiCl_2$•$6H_2O$ (237.7 mg, 1.0 mmol) in MeOH/THF (1:1, 30 mL) was slowly added $NaBH_4$ (112.5 mg, 3.0 mmol) over 10 min at 0 ºC. After 15 min, the resulting mixture was warmed to room temperature and concentrated *in vacuo*. To the residue was added CH_2Cl_2, 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** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{23}H_{31}ON_2$ [M+H$^+$]: 351.2431, found: 351.2427. **$[\alpha]_D^{23.1}$** = –2.1 (*c* = 0.14, $CHCl_3$). **Rf** 0.55 (hex:AcOEt = 1:2)

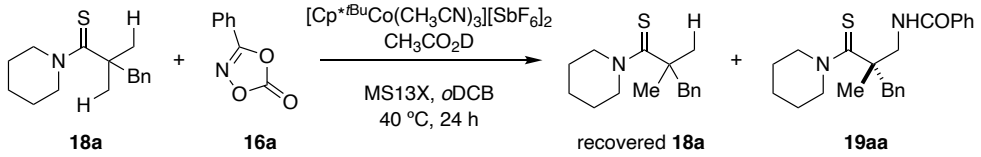
Synthesis of (*S*)-*N*-(2-benzyl-2-methyl-3-oxopropyl)benzamide (24)



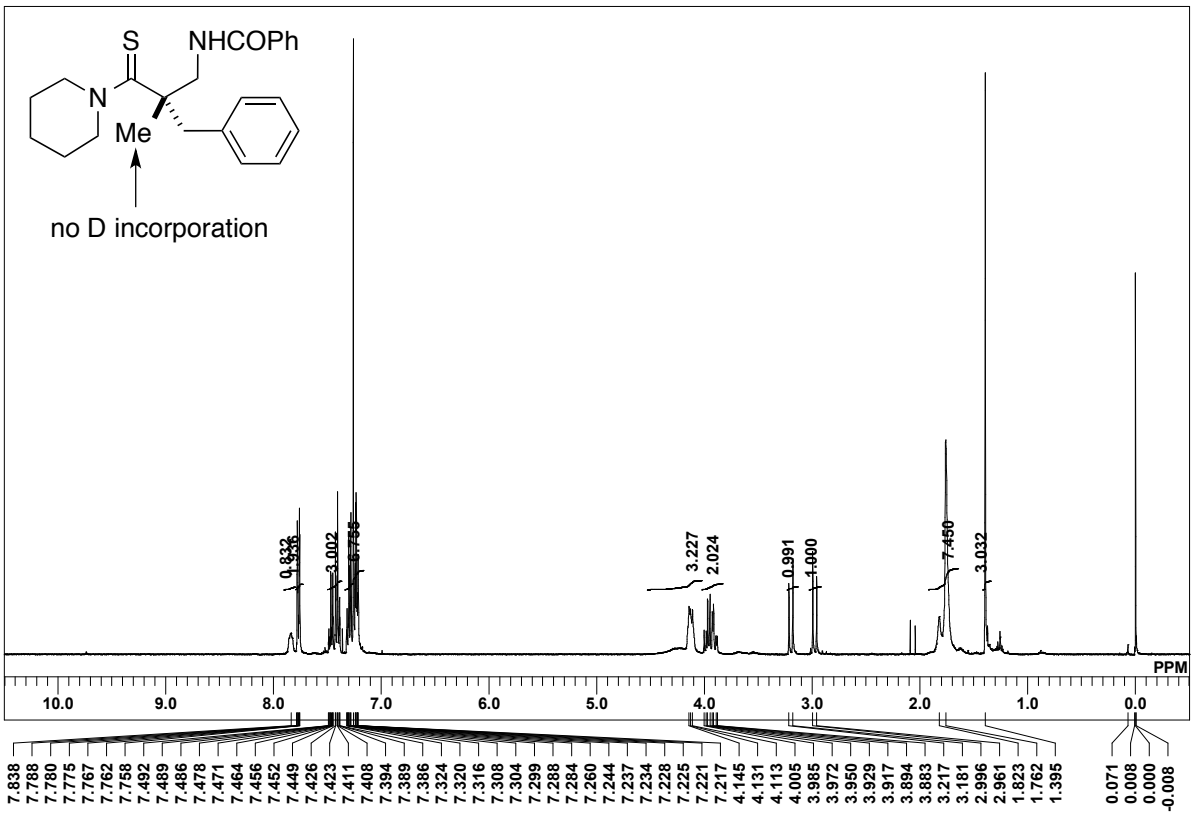
19aa **24**

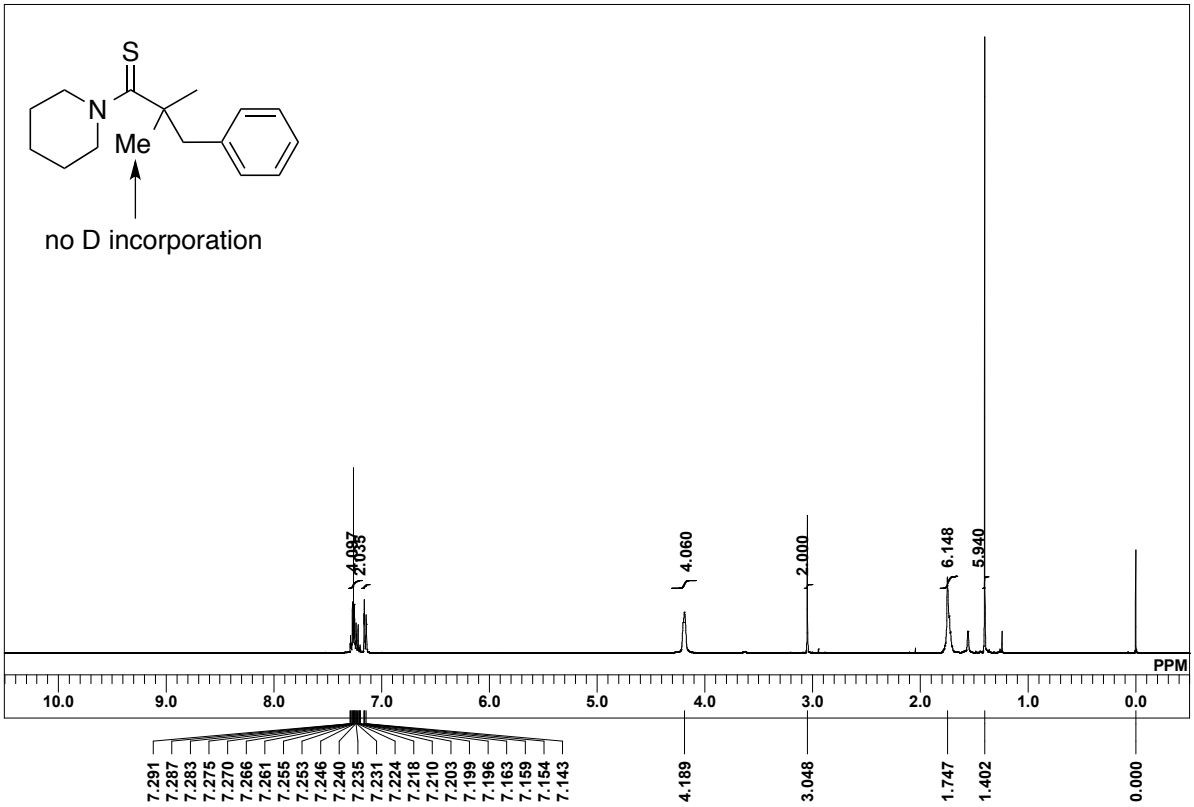
To a solution of **19aa** (50.0 mg, 0.13 mmol) in CH_3CN (1.3 mL) was added MeOTf (42.7 mg, 0.26 mmol) at 0 ºC. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The solvent was removed *in vacuo*, and THF (1.3 mL) was added. After cooling to –78 ºC, $LiAlH(OtBu)_3$ (1.0 M 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 Et_2O) 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}. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 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). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 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 $C_{18}H_{19}O_2NNa$ [M+Na$^+$]: 304.1308, found: 304.1305. **$[\alpha]_D^{23.2}$** = –17.1 (*c* = 0.05, $CHCl_3$). **Rf** 0.34 (hex:AcOEt = 1:2)

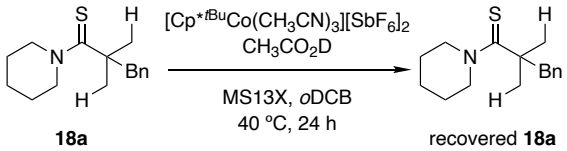
2.6 H/D exchange experiments



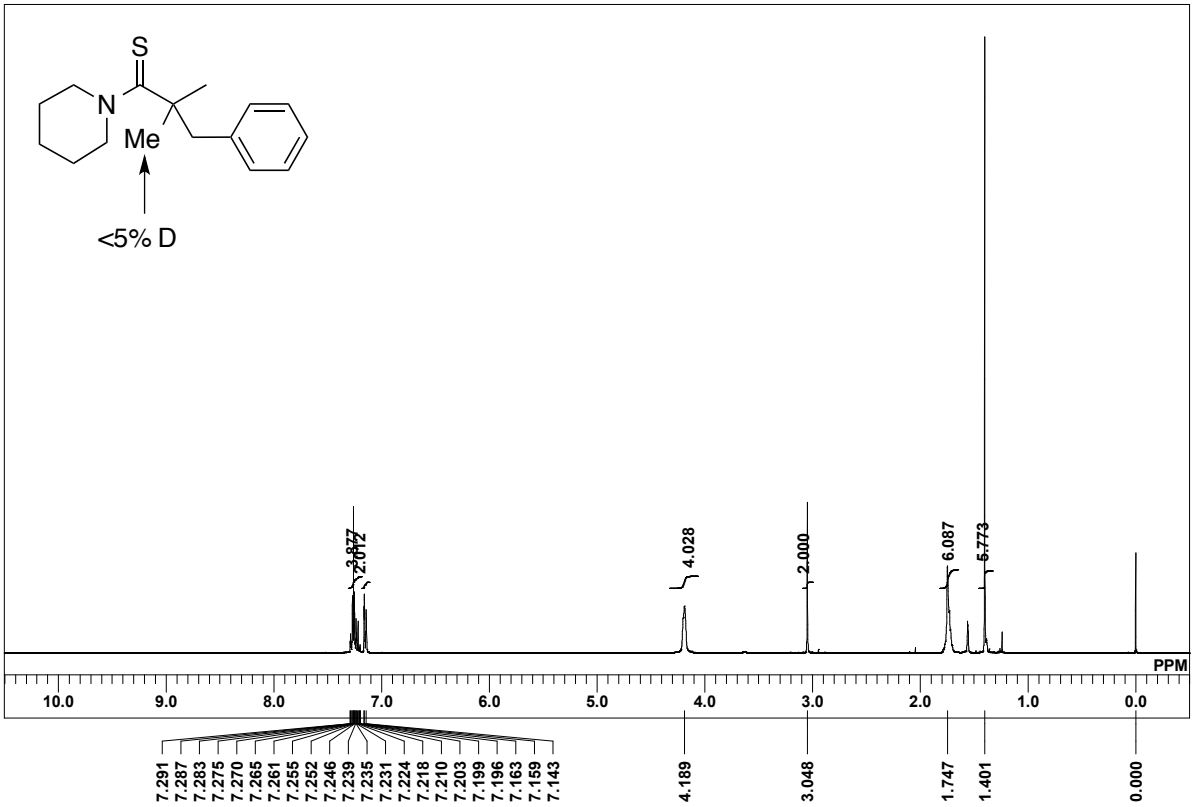
To a dried screw-capped vial equipped with a stirring bar were added **18a** (52.3 mg, 0.20 mmol, **16a** (16.3 mg, 0.10 mmol), $[Cp^{*t^{Bu}}Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ (4.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol %), MS13X (20 mg), *o*-$Cl_2C_6H_4$ (0.50 mL) and CH_3CO_2D (30.5 mg, 0.50 mmol) under argon atmosphere in a 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 ^{1}H NMR analysis of **18a** and **19aa** indicated no D incorporation.



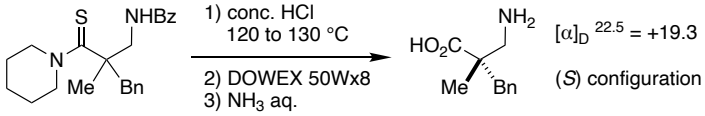




To a dried screw-capped vial equipped with a stirring bar were added **18a** (26.1 mg, 0.10 mmol), $[Cp^{*tBu}Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ (4.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol %), MS13X (20 mg), *o*-$Cl_2C_6H_4$ (0.50 mL) and CH_3CO_2D (30.5 mg, 0.50 mmol) under argon atmosphere in a glove box. The vial was capped, 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 ^{1}H NMR analysis of **18a** indicated that deuterium incorporation occurred in less than 5%.



Determination of absolute configuration



19aa **S4**

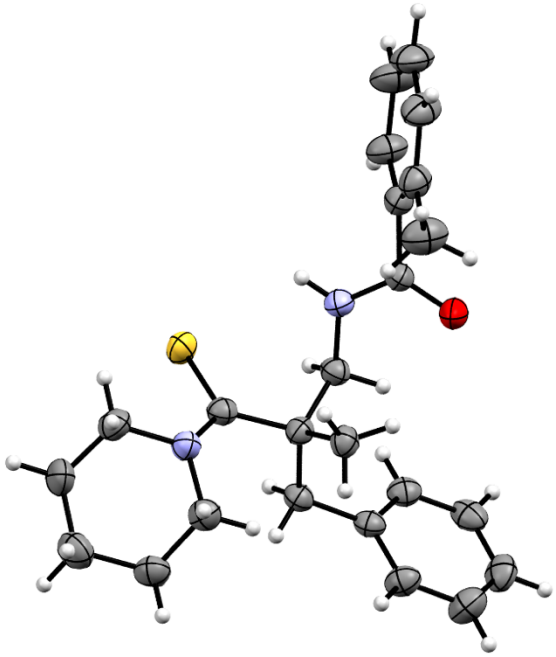
To a pressure reaction tube were added **19aa** (50.8 mg, 0.13 mmol) and conc. HCl (3 mL). The mixture was heated at 120 °C for 40 h, and then at 135 °C for further 24 h with stirring. After evaporation, the residue was dissolved in water, and loaded onto an ion-exchange column (DOWEX 50Wx8, successively 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. NH_3 (ca. 1.5 M). After concentration, the residue was dissolved in water, and washed with Et_2O twice. Evaporation of the aqueous layer provided **S1** as a colorless solid (11 mg, 43%). **^{1}H NMR** (D_2O, 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). **^{13}C NMR** (D_2O/CD_3OD, 125 MHz) δ 22.5, 44.9, 47.5, 47.6, 128.4, 129.9, 131.5, 138.5, 183.2. **$[\alpha]_D^{22.5}$** = +19.3 (*c* = 0.23, H_2O). The ^{1}H and ^{13}C 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 (+17.8[99] and +24.7[100] 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 CH_2Cl_2. The crystallographic information file (CIF) is available from CCDC (deposit number: 1880679).

Table Crystal data and structure refinement for shelx_trans_modified.

Compound	**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	$P2_12_12$	
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	
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)	

Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.322 and -0.216 e.Å^{-3}



参考文献

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.

4) 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.

5) 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.

8) (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.

9) (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.

12) (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.

15) (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.

18) (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.

19) (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.

23) (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.

24) (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.

31) 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.

38) 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.

46) 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.

64) 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.

76) (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.