

チオ尿素-ボロン酸ハイブリッド触媒の開発と
 α, β -不飽和カルボン酸の
触媒的不斉マイケル付加反応への応用

2015

葉山 登

目次

序論	2
第一節 不斉マイケル付加反応	2
第二節 チオ尿素触媒	6
第三節 ボロン酸触媒	8
第四節 本研究の概要	11
第一章 α,β -不飽和カルボン酸への不斉アザマイケル付加反応の開発	13
第一節 背景	13
第二節 初期検討	16
第三節 新規触媒活性評価	17
第四節 反応機構解析	24
第五節 応用	29
第六節 結論	31
第二章 α,β -不飽和カルボン酸への不斉チアマイケル付加反応の開発	32
第一節 背景	32
第二節 触媒活性評価	35
第三節 反応機構についての考察	41
第四節 結論	44
第三章 分子内オキサマイケル付加反応による不斉四置換炭素の構築	45
第一節 背景	45
第二節 α -tocopherol の全合成	47
第三節 結論	52
第四章 総括	53
参考文献	54
実験項	60
発表論文目録	112
謝辞	113

序論

第一節 不斉マイケル付加反応

光学活性な医薬品は、生物活性が鏡像異性体間で異なるため、高い光学純度を必要とする。光学活性な医薬品として β -アミノ酸構造を有する sitagliptin や β -ヒドロキシカルボン酸構造を有する atrobastatin などが知られている (Figure 1)。Sitagliptin は Merck and Co. により開発された糖尿病薬であり、インクレチンの分解酵素 Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) を阻害し、インスリンの分泌を促すことで血糖降下作用を示す¹。また、atrobastatin は Pfizer が販売している高脂血症薬で、HMG-CoA 還元酵素を阻害し、コレステロールの生成を抑制する²。この 2 つの医薬品に含まれるカルボニル炭素の β 位に不斉炭素を含む構造は、多種多様な生物活性物質に見受けられる。

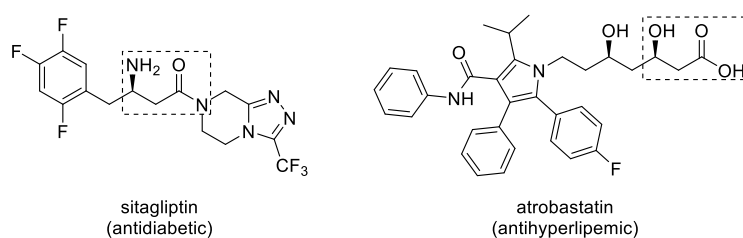


Figure 1. Pharmaceutical products of β -amino acid and β -hydroxy carboxylic acid derivatives

類似物質を Figure 2 に示す。Blastidicin S は *Streptomyces griseochromogenes* から単離されたヌクレオシド系抗生物質であり³、negamycin は *Streptomyces No. M890-C2* が産生するペプチド系抗生物質である⁴。Raxofelast (IRFI-016) は α -tocopherol 類縁体であり、強い抗酸化作用を有する⁵。Flavobacterium 属培養菌糸体から単離された flavocristamides A は DNA ポリメラーゼ α の阻害作用を示す⁶。ベンゾチアゼピン骨格を有する tiazesim は抗鬱薬として知られている⁷。Malaoxon は殺虫剤である malathion の代謝物であり、非可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示す⁸。昆虫の体内で malathion がシトクロム P450 によって酸化的脱硫し malaoxon に代謝され、毒性が発現する。

このように β -アミノ、オキサ、チアカルボキシ化合物やその誘導体は多くの生物活性物質に含まれる特徴的な構造であり、その簡便かつ普遍的な合成法の開発は重要な研究課題である。そのため、不斉触媒による光学活性な β 置換カルボキシ化合物の不斉合成法の開発は古くより行われてきた。

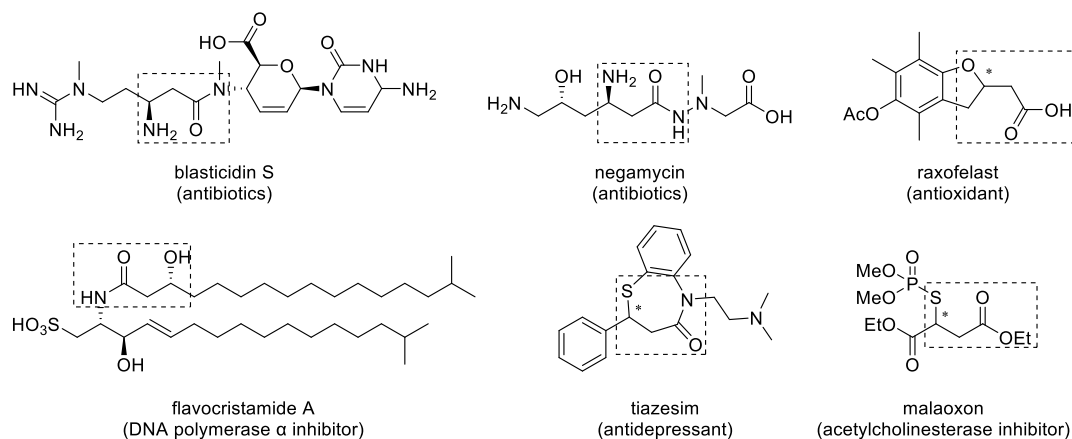


Figure 2. Bioactive compound of β -amino, hydroxy and thia carboxylic acid derivatives

例えば β -アミノ酸合成を指向した不斉触媒反応は (a) エナミンの不斉還元反応、(b) ミンと酢酸等価体による不斉 Mannich 反応、(c) α,β -不飽和カルボン酸誘導体への不斉アザマイケル付加反応、(d) 酵素による β -ケトカルボン酸のアミノ基転移反応などが報告されている (Figure 3) ⁹。

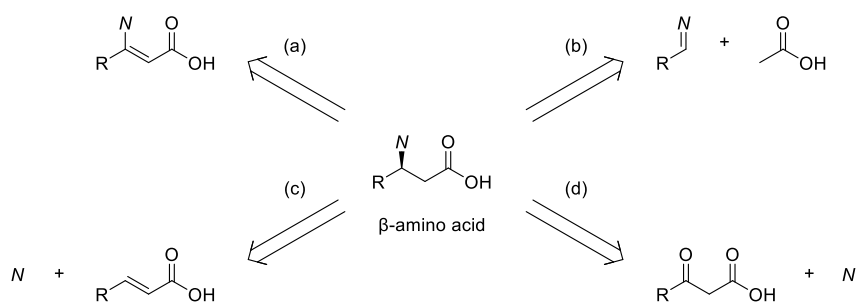


Figure 3. Retrosynthesis of β -amino acid

そこで著者は α,β -不飽和カルボン酸への共役付加反応に着目した。共役付加反応は様々な求核剤で反応が進行し、対応する β 置換カルボキシ化合物の合成が可能である。窒素求核剤、酸素求核剤、硫黄求核剤の共役付加は、それぞれアザマイケル付加反応、オキサマイケル付加反応、チアマイケル付加反応として知られている。

共役付加反応は不斉反応の開発が盛んに行われている。求核剤やマイケル受容体が本来持つキラリティーを利用することで、共役付加反応のジアステレオ選択性を制御できる。また、近年では基質と触媒間の相互作用を利用した不斉触媒反応が開発されている ¹⁰。し

しかし、無保護の α,β -不飽和カルボン酸に触媒的不斉マイケル付加反応を進行させることは困難である。その原因として α,β -不飽和カルボン酸のマイケル受容能が低いことや酸性度の高いプロトンが求核剤を不活性な塩にすることなどが挙げられる。そのため、開発された不斉触媒反応はいずれもカルボン酸に活性化基を導入することでこれらの問題を回避している。しかし、この合成経路には作業効率、原子効率に課題が残る。そこで著者はこの課題を解決すべく、 α,β -不飽和カルボン酸へ直截的に不斉アザマイケル付加反応を進行させる新たな概念の触媒を開発することとした。

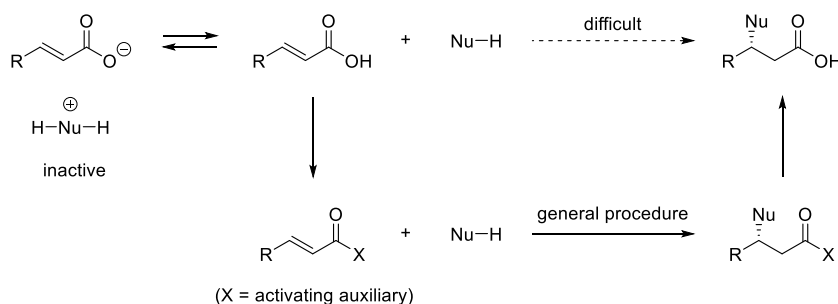
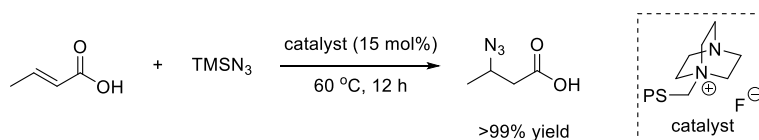


Figure 4. General protocol of catalytic asymmetric hetero-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

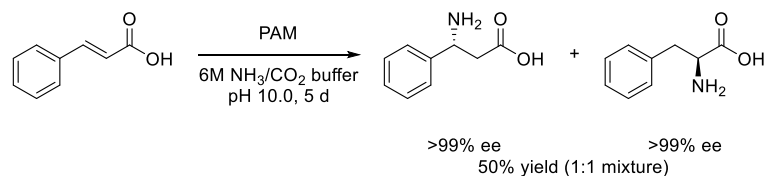
人工触媒を用いた α,β -不飽和カルボン酸のアザマイケル付加反応は不斉反応ではないが 1 例のみ知られている。2012 年に Vaccaro らは DABCO 誘導体を触媒に用いた α,β -不飽和カルボン酸への直截的なアザマイケル付加反応を報告した (Scheme 1)¹¹。しかし、 α,β -不飽和カルボン酸のマイケル受容能が低いため、この触媒反応は 60°C での加熱を必要とする。すなわち、温和な条件で不斉反応を行うには α,β -不飽和カルボン酸のマイケル受容能を活性化しなければならない。



Scheme 1. Catalytic aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

そこで温和な条件で触媒的不斉アザマイケル付加反応が進行する酵素反応に着目した¹²。2009 年に Feringa と Janssen らは *Texus chinensis* から単離されたフェニルアラニン基転移酵素 (PAM) を用いて電子豊富な桂皮酸を β -アミノ酸へ完璧な立体選択性で変換した。しかし、窒素求核剤の求核攻撃の位置選択性は基質の芳香環の電子密度に依存し、電子不足な桂皮酸は β -アミノ酸よりも α -アミノ酸へ優先的に変換される。すなわち、酵素反応は

基質の置換基の変化に敏感で、適用範囲に課題が残る (Scheme 2) ^{12a-c}。また、2015 年に Turner らは桂皮酸を β -アミノ酸へ選択的に変換する酵素反応を開発した ^{12d}。しかし、基質適用範囲には未だ制限が残されている。



Scheme 2. Enzyme-catalyzed conversion of α,β -unsaturated carboxylic acid

Janssen らは次のような反応機構を提唱している (Figure 5)。アンモニアは酵素に含まれる 4-methylideneimidazole-5-one (MIO) 部位に求核付加して一旦捕捉される。酵素のアルギニン、アスパラギン部位は α,β -不飽和カルボン酸を水素結合などの相互作用により捕捉する。この相互作用がカルボン酸と共役する不飽和結合の LUMO を低下させる。そして MIO に捕捉されたアミンの不飽和結合への付加とチロシンのフェノール性水酸基からのプロトン化により C-N 結合が立体選択的に構築される ^{12c}。

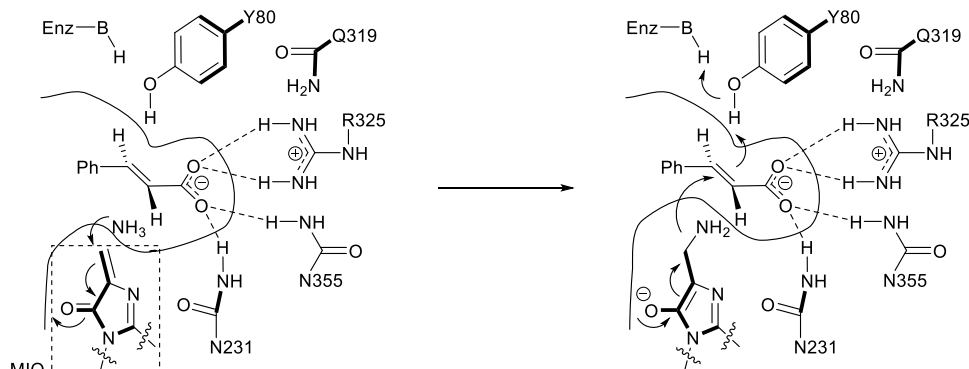
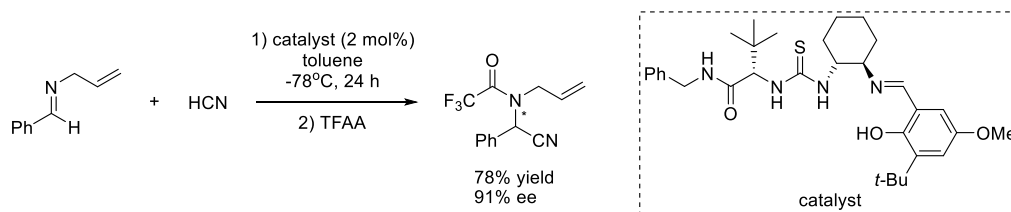


Figure 5. Enzyme reaction mechanism

この結果、温和な条件下、高い選択性でアザマイケル付加反応は進行する。しかし、基質と酵素間の複雑な相互作用が基質適用範囲を制限する原因となる。そこで酵素がカルボキシラートアニオンを認識し活性化する機構を模倣した温和な条件下で働く触媒反応開発を計画した。すなわち α,β -不飽和カルボン酸を活性化する酵素を簡素な多機能性有機分子触媒に置き換えることで、幅広い基質適用範囲の実現を目指した。そこで著者は酵素に倣い、水素結合による相互作用が知られるチオ尿素触媒に着目した。

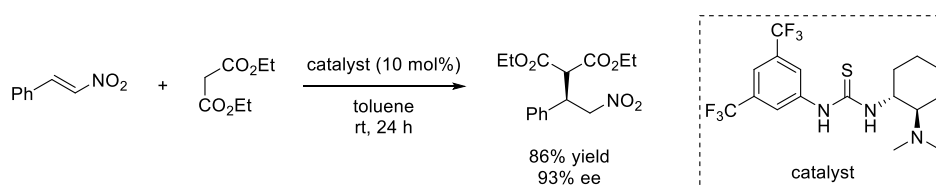
第二節 チオ尿素触媒

チオ尿素触媒は2つの N-H プロトンをもつ水素結合供与型触媒である。近年ではキラリティーを導入した触媒による不斉反応が開発されてきた。1998年に Jacobsen らはキラルチオ尿素触媒を用いた触媒的不斉 Strecker 反応を報告した (Scheme 3)¹³。実験事実と計算化学的手法から、チオ尿素触媒は2つの N-H プロトンがイミンの非共有電子対と水素結合により求電子剤を活性化している¹⁴。



Scheme 3. Asymmetric Strecker reaction by thiourea catalyst

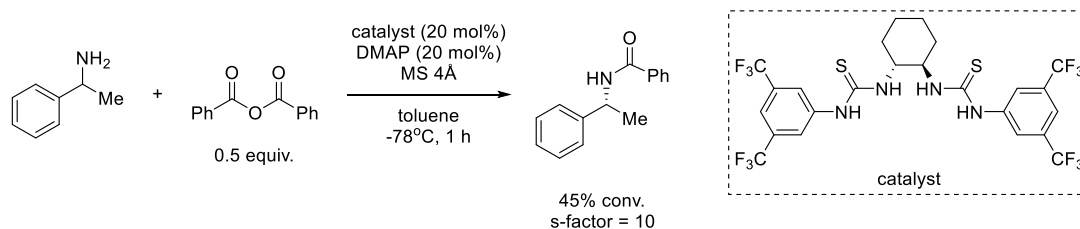
チオ尿素触媒の N-H プロトンは同一分子内の適切な位置に存在するブレンステッド塩基に触媒機能を阻害されない。2003年に竹本らはチオ尿素と第3級アミンを同一分子内に有するアミノチオ尿素触媒を開発し、不斉マイケル付加反応に活用した (Scheme 4)¹⁵。興味深いことに、触媒の N-H プロトンと塩基は機能が相殺されず、協同的に働く。また、Pápai らは計算化学的手法を用い反応機構解析を行った。触媒の第3級アミンに脱プロトン化された求核剤がチオ尿素に水素結合し、プロトン化された触媒の第3級アンモニウムカチオンが求電子剤と相互作用する。この結果、求核剤と求電子剤は協同的に活性化される¹⁶。



Scheme 4. Asymmetric Michael addition by thiourea catalyst

また、キラルチオ尿素触媒はカルボキシレートアニオンを認識する不斉反応にも用いられる。2009年に Seidel らはキラルチオ尿素触媒を用いたアミンの速度論的光学分割を報告した (Scheme 5)^{17a}。キラルチオ尿素がカルボキシレートアニオンと水素結合することで求電子剤はキラルイオン対となる (Figure 6)。Seidel らは更に触媒の最適化を行い、多種多

様なアミンの速度論的光学分割を可能とした¹⁷。



Scheme 5. Kinetic resolution of racemic-amine by thiourea catalyst

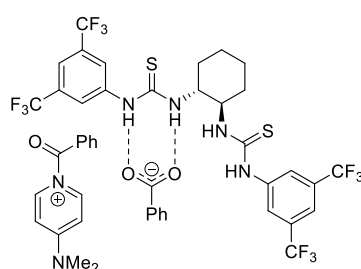
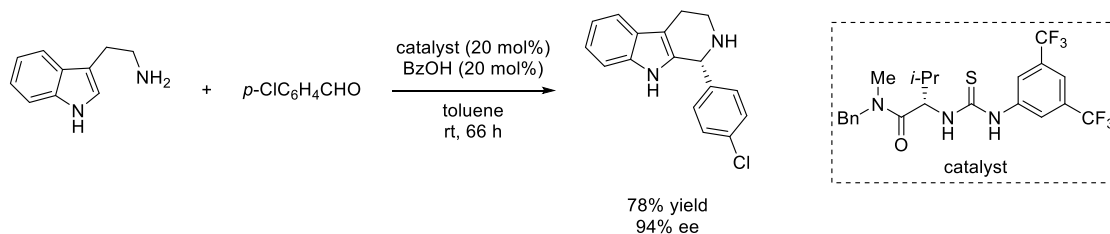


Figure 6. Interaction of thiourea and carboxylate

2009年に Jacobsen はキラルチオ尿素触媒と安息香酸を用いた不斉 Pictet-Spengler 反応を報告した (Scheme 6)¹⁸。基質、安息香酸、キラルチオ尿素から生じるキラルイオン対を経由することで立体選択的に反応が進行する。Jacobsen らは更にキラルイオン対を用いた aza-Diels-Alder 反応¹⁹や分子内[5+2]環化反応²⁰を報告した。

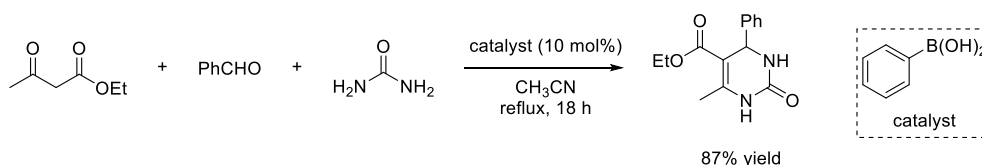


Scheme 6. Asymmetric Pictet-Spengler reaction by thiourea catalyst

以上のようにチオ尿素触媒は求電子剤の活性化やカルボキシレートアニオンの認識などが期待できる。しかし、 α,β -不飽和カルボン酸の低いマイケル受容能を十分に活性化するには更なる工夫を必要とする。そこでチオ尿素は異なる機能性官能基と同一分子内で共存可能であること考慮し、異なるカルボン酸の活性化機構を示す機能性官能基を共存させることを計画し、ルイス酸触媒であるボロン酸に着目した。

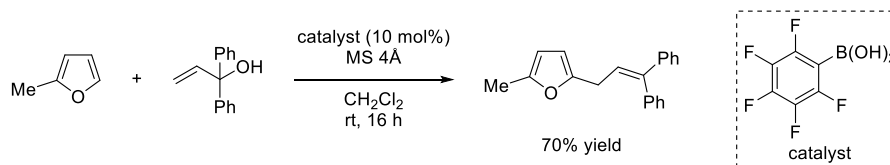
第三節 ボロン酸触媒

ボロン酸はカルボニル基²¹、ヒドロキシ基²²、カルボキシ基^{23, 24, 25, 26}などを認識し活性化するルイス酸触媒である。カルボニル基の活性化を伴う反応を次に挙げる。2006年に Debache らはボロン酸触媒を用いたがβ-ケトエステルの Biginelli 反応を報告した (Scheme 7)^{21a, b}。また、2008年に Whiting らは有機ボロン酸ナトリウム塩触媒がα-ヒドロキシケトンを変性化し *syn* 選択的な aldol 反応を促進することを見出した^{21c}。



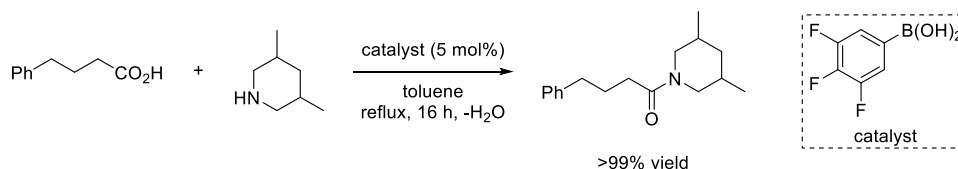
Scheme 7. Example of activation of carbonyl group by boronic acid catalyst

続いてヒドロキシ基を認識し、基質を変性化する反応を挙げる。2010年に McCubbin らはボロン酸触媒を用いたアリルアルコールの Friedel-Crafts アルキル化反応を報告した (Scheme 8)^{22a-c}。また、Hall らはアリルアルコールの Nazarov 環化反応^{22d, e}やプロパルギルアルコールの Meyer-Schuster 転位反応^{22f}をボロン酸触媒が促進することを見出した。



Scheme 8. Example of activation of hydroxyl group by boronic acid catalyst

一方、カルボン酸を認識し活性化する反応も知られている。1996年に山本らは電子不足なアリールボロン酸触媒を用いたカルボン酸のアミド化反応を報告した (Scheme 9)^{23a}。¹H-NMR 及び IR 分析によりカルボン酸とボロン酸の活性化錯体が検出された。



Scheme 9. Example of activation of carboxy group by boronic acid catalyst

このアミド化反応の反応機構解析を 2010 年に Marcelli が計算化学的手法を用いて行った²⁷。Marcelli はモデルによるエネルギー評価から 4 配位ホウ素錯体 **B** から 3 配位ホウ素錯体 **C** への経路はエネルギー的に不利であり、**B** から 3 配位ホウ素錯体 **D** へ直接変換すると提唱した (Figure 7)。

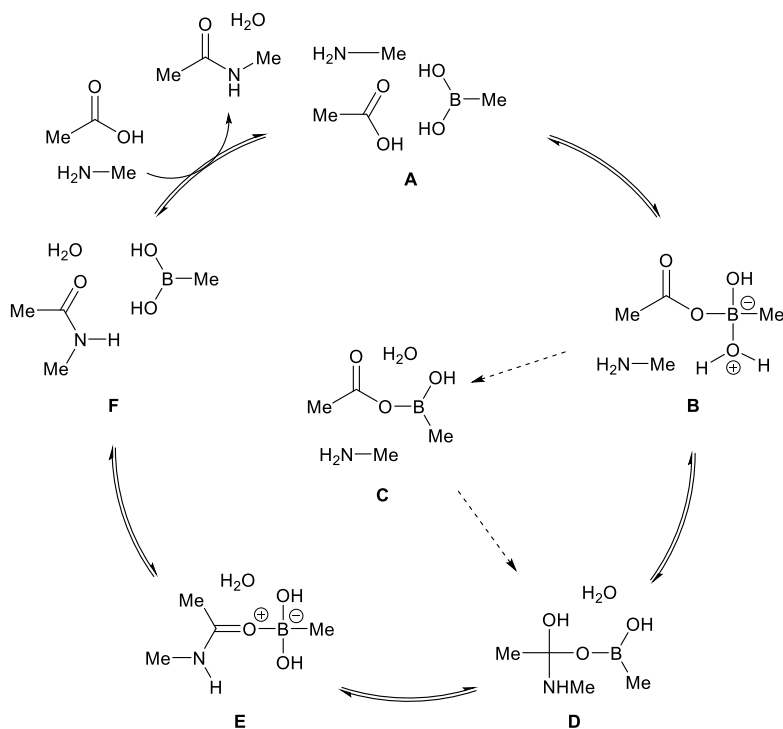


Figure 7. Calculated catalytic cycle of amidation by boric acid

また、Marcelli は次のような C-N 結合形成段階の反応機構を提唱した (Figure 8)。4 配位ホウ素錯体の OH は求核剤のアミンのプロトンと相互作用し、アミンのカルボニル炭素への求核攻撃による C-N 結合は形成を促進する (B2)。

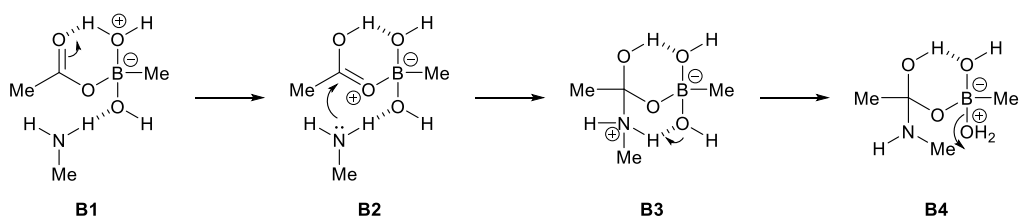
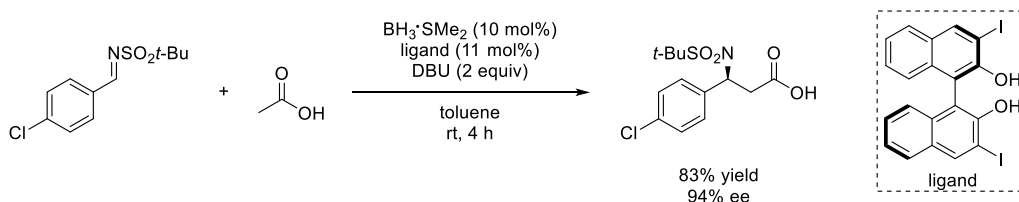


Figure 8. Mechanism of C-N bond formation

山本らの報告後、カルボン酸の脱水縮合を活性化するボロン酸触媒の開発は活発に行われてきた²³。一方、脱水縮合以外にもホウ素を活性中心とした触媒反応が近年開発されて

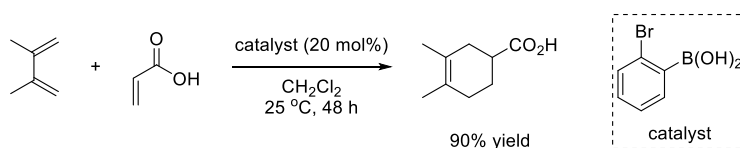
いる。

2015年に金井らはホウ素触媒を用いた Mannich 反応を報告した。ホウ素がカルボン酸とアシロキシボラン中間体を形成すると、カルボニル基の α 位プロトンの酸性度は DBU で脱プロトン化されるほど高くなり Mannich 反応が進行する。また、キラル配位子をホウ素触媒に配位させることで不斉 Mannich 反応にも成功した (Scheme 10) ²⁴。



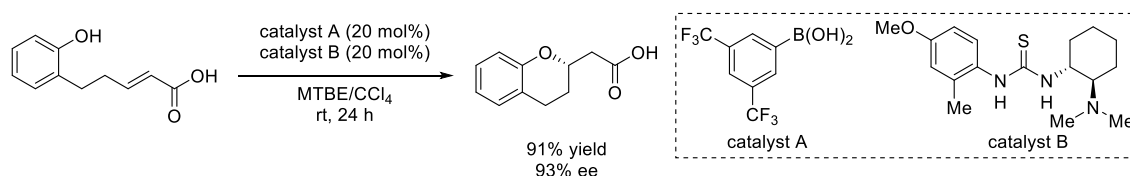
Scheme 10. Asymmetric Mannich reaction by boron catalyst

2008年にHallらは有機ボロン酸触媒が α,β -不飽和カルボン酸のペリ環状反応を促進することを見出した (Scheme 11) ^{23j, 25}。有機ボロン酸はカルボン酸と錯体を形成することでカルボン酸に共役した不飽和結合の LUMO を低下させて反応を促進する。



Scheme 11. Diels-Alder reaction by boronic acid catalyst

2014年に竹本らは有機ボロン酸触媒を用いた分子内ヘテロマイケル付加反応を報告した。有機ボロン酸は α,β -不飽和カルボン酸の不飽和結合を活性化し、共役付加反応を促進する。また、共触媒としてキラルなアミノチオ尿素触媒を用いることで、 α,β -不飽和カルボン酸の触媒的不斉オキサマイケル付加反応に初めて成功した (Scheme 12) ²⁶。



Scheme 12. Asymmetric intramolecular oxa-Michael addition by boronic acid and aminothiurea

第四節 本研究の概要

このような背景の下、著者は α,β -不飽和カルボン酸の触媒的不斉ヘテロマイケル付加反応の開発に着手した。開発目的は既存の触媒的不斉ヘテロマイケル付加反応を用いた合成経路を短縮することで、作業効率や原子効率を改善することである。本反応は直接的かつ効率的な合成法であり、人工触媒を用いた報告例が未だない挑戦的な課題である。

この課題を解決するために著者は竹本らの報告を参考に触媒設計を行った。すなわち、チオ尿素とボロン酸が異なる活性化機構によって α,β -不飽和カルボン酸の不飽和結合を協同的に活性化すると考えた。有機ボロン酸はカルボン酸とホウ素錯体を形成することで不飽和結合の LUMO を低下させる。更にチオ尿素とカルボニル酸素の多点水素結合により、マイケル受容能の相乗的な活性化が期待できる。

著者はこれらの触媒機能を一つの分子内に取り込んだハイブリッド触媒を設計した。多成分からなる分子間反応で複数の機能を効果的に働かせるためである。その結果、同一分子内に水素結合供与能を有するチオ尿素、ルイス酸性を示すボロン酸、ブレンステッド塩基性を示す第3級アミンの3つの異なる機能性官能基を有する触媒の開発に成功し (Figure 9)、以下の成果を見出した。

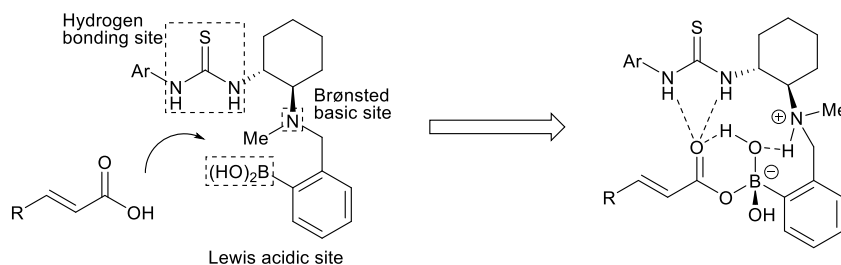
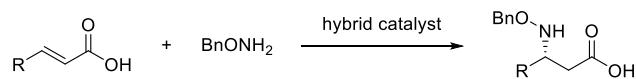


Figure 9. Concept of hybrid catalyst

(1) α,β -不飽和カルボン酸への不斉アザマイケル付加反応の開発 (第一章)

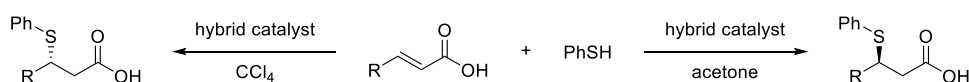
β -アミノ酸合成を目的に α,β -不飽和カルボン酸とヒドロキシルアミン誘導体を用いた分子間不斉アザマイケル付加反応の開発を行った。先に設計したハイブリッド型触媒を用いることで、既存の触媒では困難であった求核攻撃の位置選択性を完全に制御し、 β -アミノ酸を良好な立体選択性で得ることに成功した (Scheme 13)。検討の過程で触媒の水素結合供与部位の役割を明らかにした。



Scheme 13. Catalytic asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

(2) α,β -不飽和カルボン酸への不斉チアマイケル付加反応の開発 (第二章)

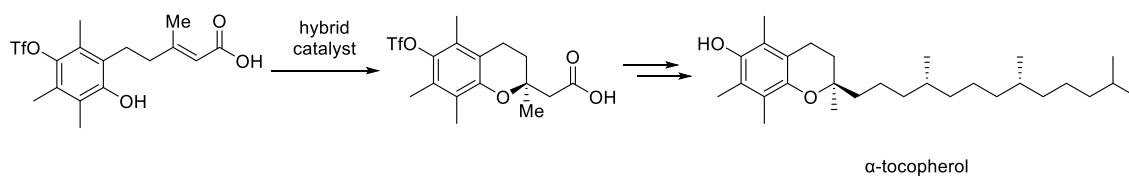
求核剤検討の過程で、ハイブリッド触媒がベンゼンチオールを用いた不斉チアマイケル付加反応に触媒活性を示すことを見出した。興味深いことに反応溶媒の違いから得られるマイケル付加体の立体配置が反転することを見出し、それぞれの溶媒に対し触媒の最適化を行った (Scheme 14)。



Scheme 14. Catalytic asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

(3) 分子内オキサマイケル付加反応による不斉四置換炭素の構築 (第三章)

α -トコフェロールの不斉全合成を目的に、 β -二置換 α,β -不飽和カルボン酸の分子内オキサマイケル付加反応を開発した。ハイブリッド触媒は従来困難であった不斉四置換炭素の構築を高い不斉収率で可能とした。また、カルボン酸を添加することで立体選択性が更に向上する知見を見出し、 α -トコフェロールの形式全合成を達成した (Scheme 15)。



Scheme 15. Formal total synthesis of α -tocopherol

第一章 α,β -不飽和カルボン酸への不斉アザマイケル付加反応の開発

第一節 背景

β -アミノ酸構造は様々な生物活性を有する医薬品、天然物に含まれる合成的利用価値の高い化合物である (Figure 10)²⁸。不斉合成法の一つである α,β -不飽和カルボン酸誘導体の不斉アザマイケル付加反応はジアステレオ選択的な反応から始まり、触媒的不斉合成法に至るまで広く研究されてきた。しかし、触媒的不斉合成法には未だ改善の余地が残されている。

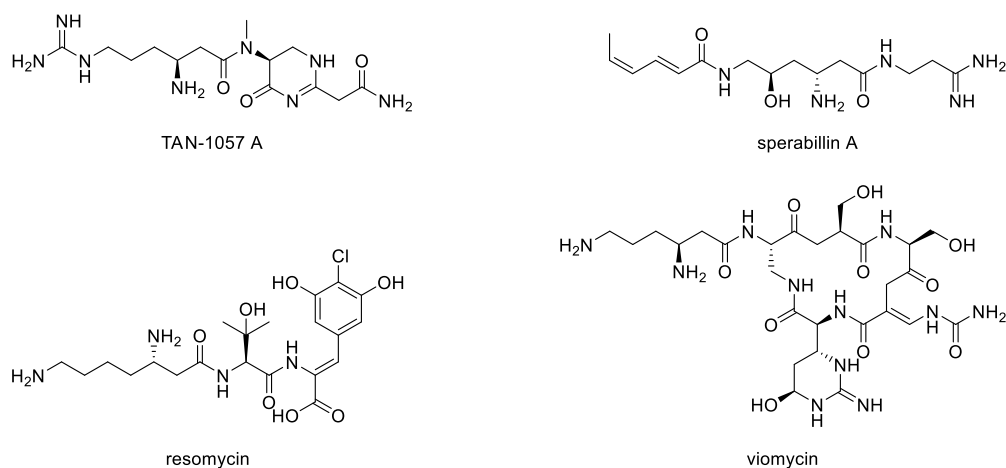
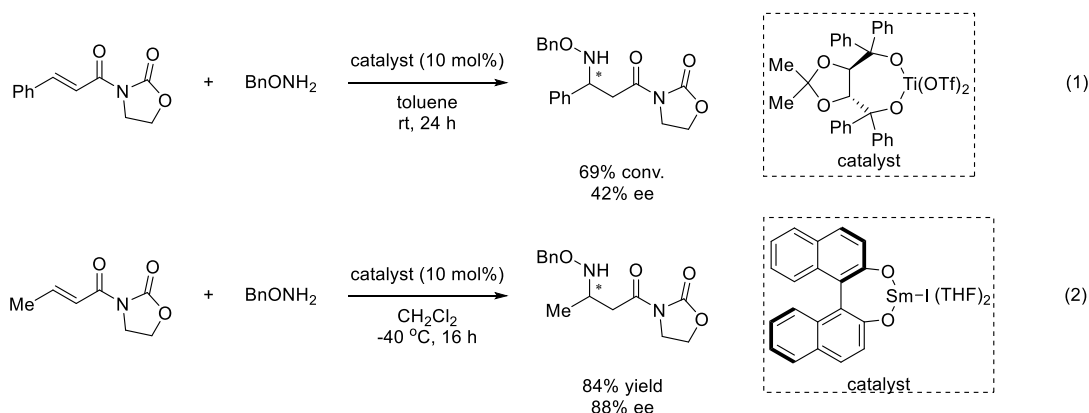


Figure 10. Natural product of β -amino acid derivatives

著者は窒素求核剤としてヒドロキシルアミンに着目した。ヒドロキシルアミンの窒素原子は α 効果により高い求核性を示す²⁹。隣接する酸素原子にある 2 組の非共有電子対の相互作用によって窒素原子の HOMO が高くなり、そのため反応性が高く柔らかい窒素求核剤として働く。また、N-O 結合の切断が還元により容易に行える魅力的な求核剤である。

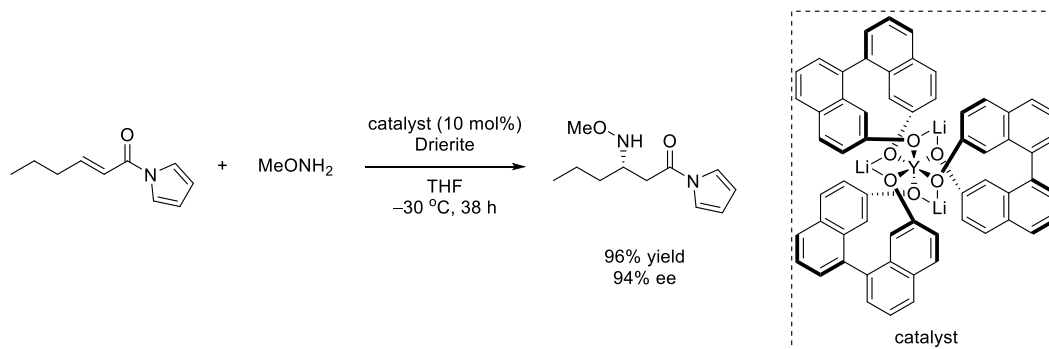
α,β -不飽和カルボン酸誘導体の不斉アザマイケル付加反応は様々な求核剤とマイケル受容体の組み合わせが知られている。まず、ヒドロキシルアミンを求核剤とした反応を紹介する。オキサゾリジノンを経活性化基とした不斉アザマイケル付加反応は古くから知られている。1996 年に Jørgensen らはキラルチタン触媒を用いた不斉アザマイケル付加反応を初めて報告した (Scheme 16, eq 1)^{30a}。しかし、不斉収率は 42% ee と実用化には程遠いものであった。これに端を発し、オキサゾリジノンや類似化合物を経活性化基とする触媒的不斉アザマイケル付加反応の窒素求核剤、不斉触媒が検討された³⁰。近年でも、2011 年に Colline

らはキラルサマリウム触媒を用いた不斉アザマイケル付加反応を報告した (eq 2) ^{30j}。



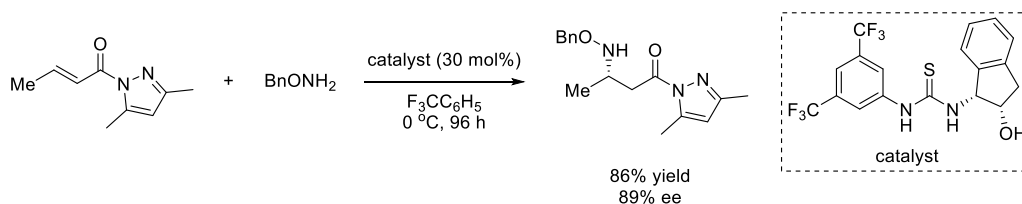
Scheme 16. Metal-catalyzed asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated acyl oxazolidinone

また、異なる α,β -不飽和カルボン酸誘導体への反応も開発されてきた。2005年に柴崎らはキラルリットリウム、ジスプロシウム触媒を開発し、ピロール基を組み込んだマイケル受容体への不斉アザマイケル付加反応に成功した (Scheme 17) ³¹。



Scheme 17. Metal-catalyzed asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated *N*-acylpyrroles

また、1998年に Sibi らはキラルマグネシウム触媒との配位を期待してマイケル受容体にピラゾール環を組み込み、不斉アザマイケル付加反応を開発した ^{32a}。更に、2007年に同じマイケル受容体を用い、チオ尿素触媒が水素結合認識により不斉アザマイケル付加反応の触媒として働くことを見出した (Scheme 18) ^{32b}。本反応は触媒量や基質の適用範囲には課題を残すものの、チオ尿素触媒などの水素結合によるヒドロキシルアミンの認識が示唆される。また、有機分子触媒を用い、90% ee を超えるような高い不斉収率を示す反応はこの1例のみである。

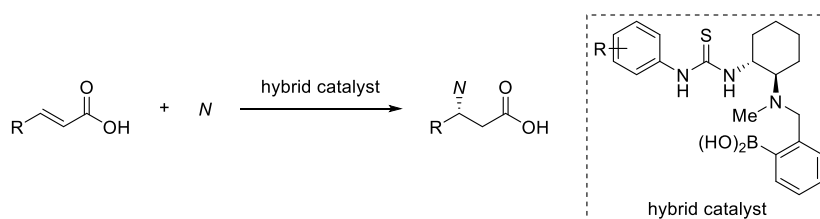


Scheme 18. Thiourea-catalyzed asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives

一方、マイケル受容能の低い α,β -不飽和エステルへの不斉アザマイケル付加反応も報告されている。2012年に Weißらは相間移動触媒を用いた不斉アザマイケル付加反応を報告したが、不斉収率は最大でも 37% ee に止まる³³。

求核剤はヒドロキシルアミン以外にもアジド^{30b, c, e}、アニリン^{30d, g, h, i, k}などが知られており、分子内不斉アザマイケル付加反応³⁴も数例報告されている。

以上のように α,β -不飽和カルボン酸に活性化基を導入した触媒的不斉アザマイケル付加反応は広く開発されてきた。一方、マイケル受容能の低いエステルやアミドでの反応は不斉収率などに課題が残る。更に無保護のカルボン酸における不斉アザマイケル付加反応は酵素反応が知られているのみである。これはマイケル受容能の低い基質における不斉マイケル付加反応が如何に困難であるかということ物語っている。しかし、カルボン酸を基質として直接用いる方法論を開発すれば、作業効率や原子効率は大幅な改善される。このような背景の下、著者はチオ尿素とボロン酸の触媒機能の相乗効果が期待できるハイブリッド触媒を設計し、世界初となる α,β -不飽和カルボン酸に対する直接的な不斉アザマイケル付加反応の開発に着手した (Scheme 19)。



Scheme 19. Catalytic asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

第二節 初期検討

竹本らが報告した分子内ヘテロマイケル付加反応²⁶の結果を踏まえ、マイケル受容体 **1a**、アミノボロン酸触媒 **5a** 存在下、四塩化炭素中で求核剤の検討を行った。しかし、CbzNHOTBS や BocNHOH といったヒドロキシルアミン誘導体からはマイケル付加体が全く得られなかった。一方、BnONH₂ **2a** は室温下で反応が進行し、24 時間後に低収率ながらマイケル付加体 **3a** を与えた。しかし、1,4-付加反応だけでなく 1,2-付加反応も同時に進行し、2 分子の求核剤が付加した副生成物 **4a** も得られた (Table 1, entry 1)。アミノチオ尿素触媒 **6** を添加しても、反応は加速せず、得られたマイケル付加体もラセミ体であった (entry 2)。また、異なるボロン酸触媒 **5b** や **5c** でも同様の反応を試みたが、**5b** を用いると **4a** のみ得られ (entry 3)、**5c** を用いても **4a** の生成を抑制できなかった (entry 5)。また、いずれもアミノチオ尿素触媒 **6** を添加しても、共触媒として機能しなかった (entries 4 and 6)。なお、TMS ジアゾメタン処理によりマイケル付加体のカルボン酸をメチルエステルへ変換後、単離精製することにより収率と立体選択性を決定した。

Entry	Catalyst	3a yield (%) ^a	3a ee (%) ^b	4a yield (%)
1	5a	15		7
2	5a + 6	15	0	6
3	5b	0		43
4	5b + 6	0		41
5	5c	31		20
6	5c + 6	29	0	22

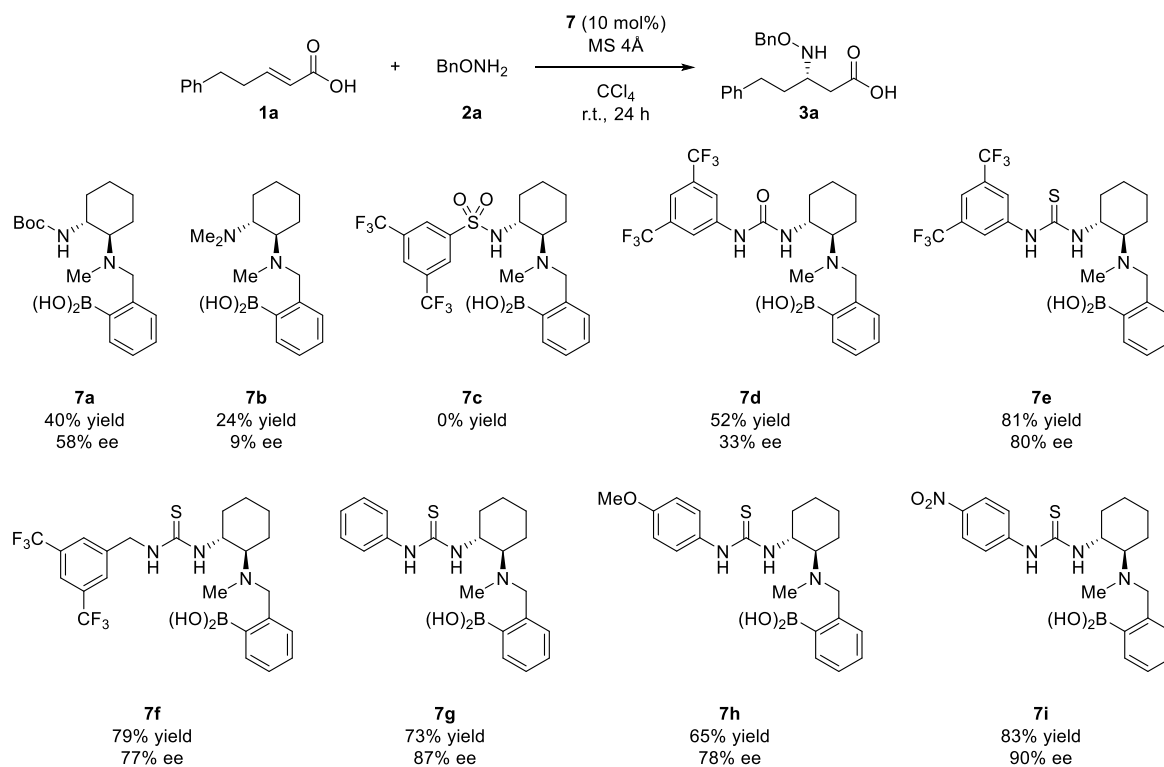
^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.
^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

Table 1. Intermolecular aza-Michael addition by dual catalysts

この結果から、少なくともボロン酸触媒は α,β -不飽和カルボン酸の不飽和結合を活性化することで分子間アザマイケル付加反応を促進している。しかし、ボロン酸触媒が 1,4-付加反応と同様に 1,2-付加反応も促進することやアミノチオ尿素触媒が協同的に働かないといった問題も明らかとなった。

第三節 新規触媒活性評価

序論の戦略に基づき、異なる3つの機能を同一分子内に持つハイブリッド触媒の検討を行った (Scheme 20)。まず N-H プロトンをもつカルバメート触媒 **7a** は中程度の不斉収率 (58% ee) でマイケル付加体 **3a** を与えた。アミノボロン酸触媒 **5a** と比べると反応活性が高く、反応は立体選択的に進行した。ハイブリッド触媒 **7a** が求核剤の 1,2-付加を完全に抑制し、マイケル付加体 **3a** のみを与えたことは興味深い結果である。酸性の N-H プロトンをもたないジアミノボロン酸触媒 **7b** を用いるとマイケル付加体の収率はアミノボロン酸触媒 **5a** が与えた2つのマイケル付加体 **3a** と **4a** の合計値 (22% yield) とほぼ同じであり、反応活性はアミノボロン酸触媒 **5a** と同程度であった。得られたマイケル付加体の光学純度も 9% ee と低かった。この結果はカルバメート触媒 **7a** の N-H プロトンが反応の促進に重要であることを示唆している。そこで酸性度の異なるスルホンアミド触媒 **7c**、尿素触媒 **7d**、チオ尿素触媒 **7e** の検討を行った。スルホンアミド触媒 **7c** は触媒活性が全くなかった。四塩化炭素への溶解性が低いことや酸性度の高い N-H プロトンが第3級アミンの触媒機能を阻害する可能性などが原因として考えられる。尿素触媒 **7d** はマイケル付加反応を促進したが、得られたマイケル付加体の光学純度は 33% ee に止まった。チオ尿素触媒 **7e** は高い不斉収率 (81% ee) でマイケル付加体を与えた。これはハイブリッド触媒の異なる3つの機能が相乗的に働いたことを示唆している。更にチオ尿素触媒の最適化を行ったところ、触媒 **7f** は **7e** と同程度の収率、立体選択性でマイケル付加体を与えた。芳香環上の2つの電子求引性基を水素に置き換え、チオ尿素の N-H プロトンの酸性度を低下させた触媒 **7g** を用いると 87% ee まで不斉収率が向上した。芳香環に電子供与性基を導入し、更にチオ尿素の酸性度を低下させた触媒 **7h** を用いるとマイケル付加体の収率、光学純度は共に低下した。芳香環のパラ位に電子求引性基であるニトロ基を導入した触媒 **7i** は、最も高い収率、立体選択性でマイケル付加体を与えた (83% yield, 90% ee)。芳香環のパラ位に位置する官能基の結果のみに焦点を当てると、芳香環が電子不足になり、チオ尿素の酸性度が高まると不斉収率が向上することがわかった (**7g-7i**)。一方、酸性度の近い **7e** と **7i** は同程度の収率でマイケル付加体を与えながら、立体選択性に差が見られたことから、置換基の位置が不斉収率に関与していることが示唆される。



Scheme 20. Optimization of hybrid catalyst

ハイブリッド触媒を用いるといずれも 1,2-付加反応が進行しなかった (**7a-7i**)。α,β-不飽和カルボン酸のカルボニル酸素は触媒と錯体を形成すると多点水素結合により、ホウ素錯体のほぼ中心に位置し、触媒構造に覆われている。Marcelli の反応機構解析²¹から、1,2-付加反応は求核剤のプロトンがボレートアニオンの OH と相互作用し接近する必要がある。しかし、チオ尿素に隣接する芳香環もしくはそれに対応する置換基と求核剤との間に立体障害が生じたため、1,2-付加反応を促進しなかったものと考えている (Figure 11)。

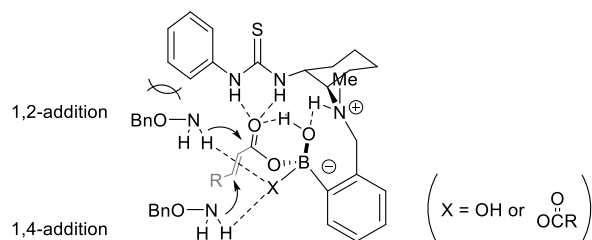
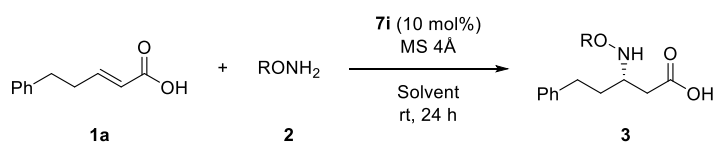


Figure 11. 1,2-addition vs 1,4-addition

次に窒素求核剤であるヒドロキシルアミン及び溶媒の検討を行った (Table 2)。水酸基の保護基を嵩高いジフェニルメチル基とすると得られるマイケル付加体の光学純度が低下した (entry 2)。芳香環を持たない嵩高い保護基である TBS 基とするとマイケル付加反応が進行しなくなった (entry 3)。*n*-アルキル基を持つヒドロキシルアミンを用いると得られるマイケル付加体の光学純度は高いが、収率が低下した (entry 4)。すなわち、水酸基の保護基は不斉アザマイケル付加反応の反応性、立体選択性に影響を及ぼしている。

続いて反応溶媒の検討を行った。アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタンを用いるとマイケル付加反応が全く進行しなかった (entries 5-7)。テトラクロロエチレンや MTBE を用いると不斉収率は低いもののマイケル付加反応は進行した (entries 8 and 9)。一方、*p*-CF₃C₆H₄Cl は中程度の収率、立体選択性 (62% yield, 70% ee) でマイケル付加体を与えた (entry 10)。ハイブリッド触媒の機能は四塩化炭素中で強く働くことが明らかとなった。



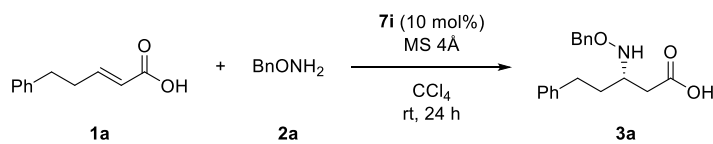
Entry	2	Solvent	3 yield (%) ^a	3 ee (%) ^b
1	BnONH ₂	CCl ₄	83	90
2	Ph ₂ CHONH ₂	CCl ₄	77	76
3	TBSONH ₂	CCl ₄	0	-
4	C ₇ H ₁₅ ONH ₂	CCl ₄	66	90
5	BnONH ₂	CH ₃ CN	0	-
6	BnONH ₂	PhCH ₃	0	-
7	BnONH ₂	CH ₂ Cl ₂	0	-
8	BnONH ₂	C ₂ Cl ₄	24	28
9	BnONH ₂	MTBE	11	24
10	BnONH ₂	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ Cl	62	70

^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.

^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

Table 2. Nucleophile and solvent screening

更に反応剤と基質の当量比及び濃度の最適化を行った (Table 3)。求核剤をマイケル受容体の 1.2 当量添加するとマイケル付加体の光学純度は低下し (entry 2)、1.5 当量添加すると光学純度は更に低下した (entry 3)。一方、マイケル受容体の存在比率を増やしても不斉収率に影響を及ぼさなかった (entries 4 and 5)。反応濃度を希釈すると、反応速度が顕著に低下し、立体選択性も若干低下した (entries 6 and 7)。また、ハイブリッド触媒はモレキュラーシーブスが存在しないと触媒活性を示さなかった (entry 8)。

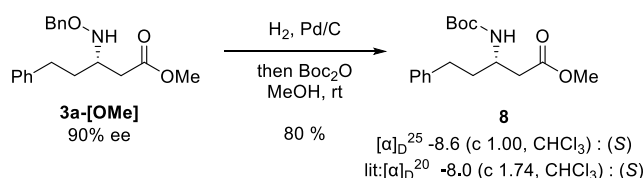


Entry	Ratio		1a (mol/L)	3a yield (%) ^a	3a ee (%) ^b
	1a : 2a	: 7i			
1	1 : 1	: 0.1	0.2	83	90
2	1 : 1.2	: 0.1	0.2	77	85
3	1 : 1.5	: 0.1	0.2	82	82
4	1.2 : 1	: 0.1	0.24	71	88
5	1.5 : 1	: 0.1	0.3	76	88
6	1 : 1	: 0.1	0.1	64	87
7	1 : 1	: 0.1	0.05	43	84
8 ^c	1 : 1	: 0.1	0.2	0	—

^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂. ^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂. ^cNo MS 4A was added.

Table 3. Equivalence ratio and concentration screening

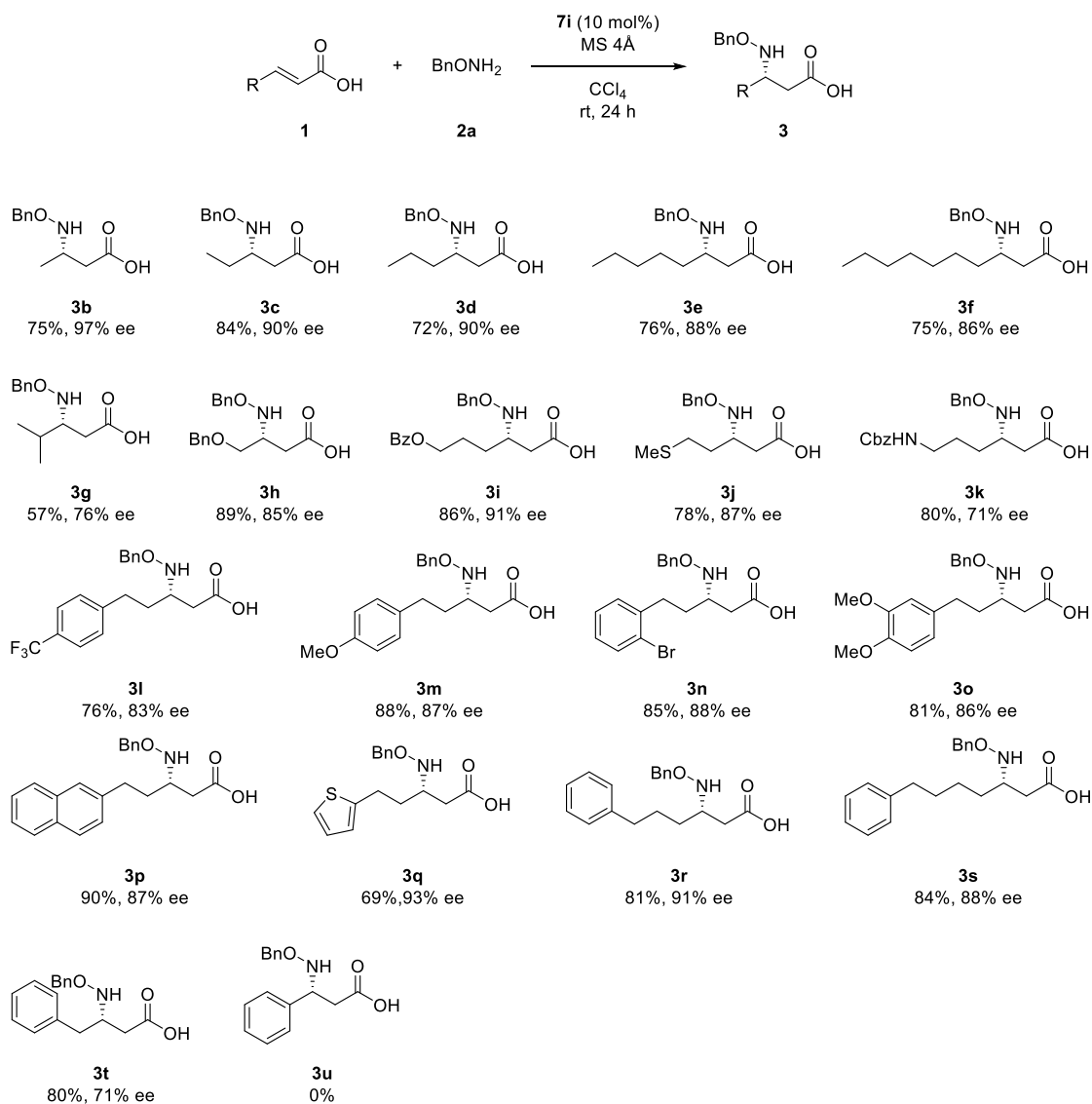
マイケル付加体 **3a** の絶対立体配置は既知化合物 **8** への誘導で決定した。メチルエステル **3a-[OMe]** の N-O 結合を Pd/C 存在下、水素添加反応で切断し、続いて Boc 化を行い既知化合物 **8** へと変換した。旋光度を過去の文献値³⁵と比較すると、マイケル付加体 **3a** の絶対立体配置は *S* 配置であった (Scheme 21)。



Scheme 21. Determination of absolute configuration of **3a**

Table 3 で見出した最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った (Scheme 22)。芳香環を持たないマイケル受容体はいずれもマイケル付加反応が立体選択的に進行した (**3b-3g**)。β位の立体障害が最も小さいクロトン酸は 97% ee と高い光学純度のマイケル付加体 **3b** を与えた。**3b** のメチルエステル **3b-[OMe]** は既知化合物であり、旋光度を文献値^{30e}と比較すると **3b** の絶対立体配置は *S* 配置であった。直鎖アルキル鎖を有する基質は一定の高い不斉収率 (86-90% ee) でマイケル付加体を与えた (**3c-3f**)。一方、反応点近傍に分岐アルキル鎖を有する基質から得られるマイケル付加体の不斉収率は低下した (**3g**)。エーテル (**3h**, **3m**, **3o**)、エステル (**3i**)、チオエーテル (**3j**)、トリフルオロメチル基 (**3l**)、ブロモ基 (**3n**)

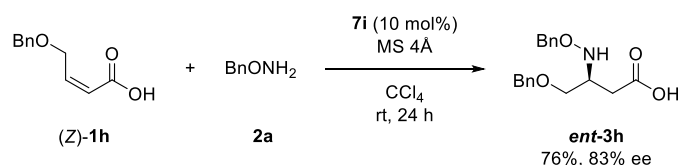
などを有する基質で高い官能基許容性を示した (76-89% yield, 83-91% ee)。一方、カルバメート基を有するマイケル付加体の光学純度は 71% ee に止まった (**3k**)。原因として基質の N-H プロトンが遷移状態の多点水素結合へ関与することが示唆される。パラ位 (**3l, 3m**)、オルト位 (**3n**)、メタ、パラ二置換 (**3o**) と様々な芳香環の位置に置換基を有していても不斉収率に影響はなかった (83-88% ee)。ナフチル環、チオフェン環を有する基質からも高い立体選択性でマイケル付加体を与えた (**3p, 3q**)。1a のメチレン鎖を伸長した基質は高い不斉収率を示す一方で (**3r, 3s**)、メチレン鎖を短くすると立体選択性の低下を引き起こした(**3t**)。また、桂皮酸 **1u** においては反応が全く進行しなかった(**3u**)。



Scheme 22. Scope of substrates

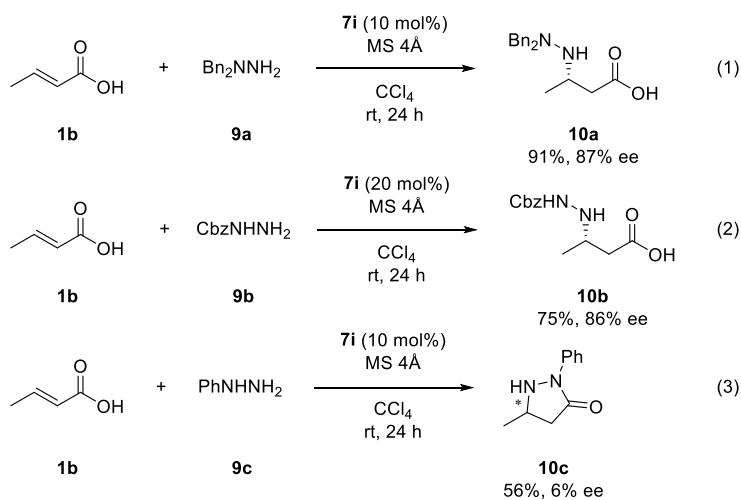
この結果より、ハイブリッド触媒による不斉アザマイケル付加反応は高い基質一般性を示すが、課題が残る基質も明らかとなった (**3g**, **3k**, **3t**, **3u**)。 **3g**, **3t** の結果から反応点の近傍に嵩高い置換基を有すると立体選択性が低下することが示唆される。

基質 **1h** の合成過程の副生成物から誘導した *Z* 体の α,β -不飽和カルボン酸(**Z**)-**1h** を反応させると、*E* 体の α,β -不飽和カルボン酸(**E**)-**1h** を反応させた場合とは逆の絶対立体配置を示すマイケル付加体 **ent-3h** を与えた (Scheme 23)。この結果は反応中、オレフィンの異性化を伴わず、求核剤が同一方向から接近することを示唆している。



Scheme 23. Aza-Michael addition of *Z*-unsaturated carboxylic acid

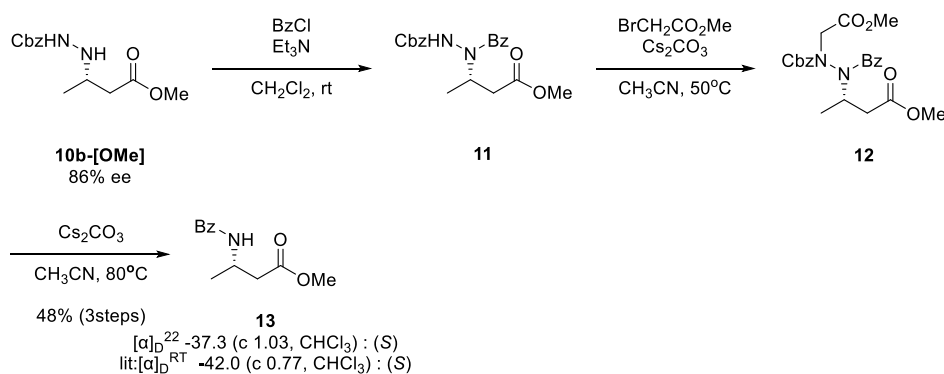
ハイブリッド触媒はヒドラジン求核剤との反応も可能とする。クロトン酸 **1b** とジベンジルヒドラジン **9a** を反応させると高い不斉収率 (87% ee) でマイケル付加体を与えた (Scheme 24, eq 1)。一方、Cbz ヒドラジン **9b** では 20 mol% の触媒を必要とするが、高い光学純度のマイケル付加体を与えた (eq 2)。フェニルヒドラジン **9c** はアザマイケル付加反応後に環化反応が同時に進行し、環化体 **10c** を中程度の収率で与えた。しかし得られた環化体 **10c** の不斉収率から、アザマイケル付加反応の段階で立体選択性はほとんど発現しなかった (eq 3)。



Scheme 24. Aza-Michael addition of hydrazine derivatives

Cbz ヒドラジン **9b** やフェニルヒドラジン **9c** は隣接する置換基の影響で求核性が低下したことが示唆される。更にフェニルヒドラジン **9c** は芳香環の立体障害が原因で、光学純度が大幅に低下したものと推測した。

マイケル付加体 **10b** の構造は、既知化合物 **13** へ誘導することで決定した (Scheme 25)。すなわち、メチルエステル **10b**-[OMe] をベンゾイル化して **11** に変換し、カルバメートを炭酸セシウム存在下、アルキル化することで **12** へと誘導した。**12** は炭酸セシウム存在下、80°C で加熱することにより、N-N 結合が切断され、既知化合物 **13** に変換された。既知化合物の文献値³⁶ と各種スペクトルデータが一致したことから、マイケル付加体 **10b** の構造が確定し、旋光度を文献値³⁶ と比較することで絶対立体配置は **3a** と同様の *S* 配置と決定した。



Scheme 25. Determination of absolute configuration of **10b**

この結果から不斉アザマイケル付加反応がヒドロキシルアミンとヒドラジンを求核剤とした場合、同様の不斉識別機構を経て進行すると考えられる。また、異なる求核剤でもハイブリッド触媒が有効に働くことが期待される。

第四節 反応機構解析

ハイブリッド触媒 **7g** のアセトンとヘキサンの混合溶媒から得られた単結晶の X 線結晶構造解析を行った (figure 12)。ボロン酸の O-H プロトンは第 3 級アミンと分子内水素結合による 7 員環を形成している。結晶には 1 分子のアセトンが含まれており、極性溶媒との相互作用が示唆される。また、触媒のチオ尿素とボロン酸は比較的近傍に位置することが明らかとなった。

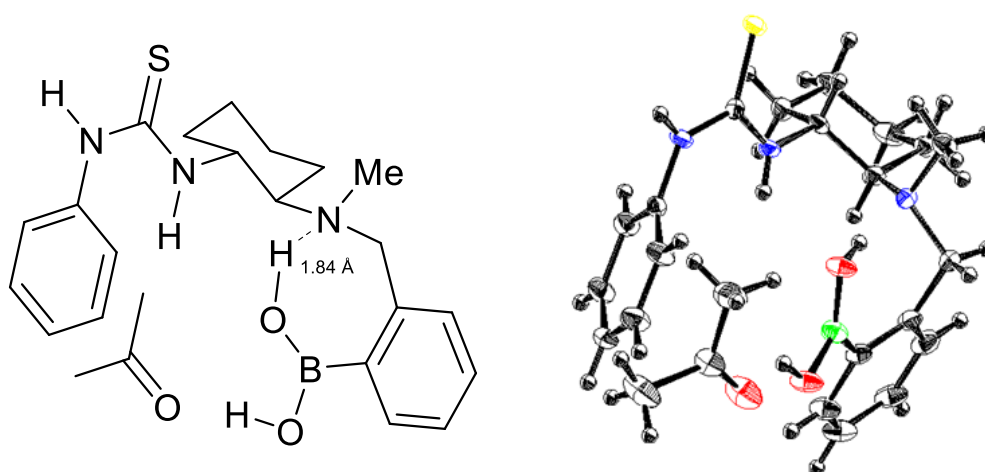
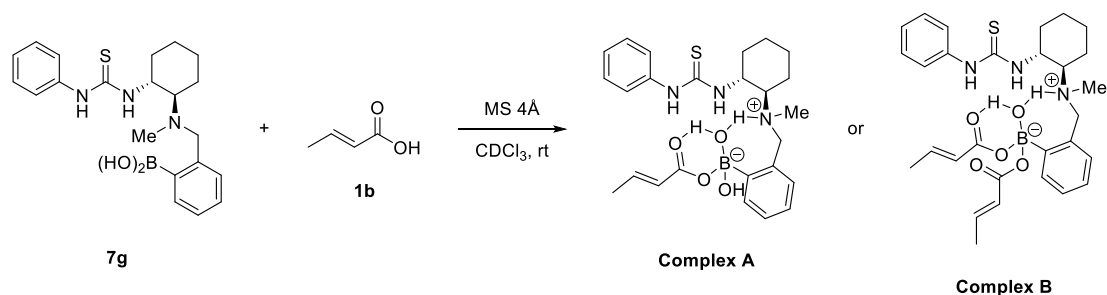


Figure 12. X-ray crystallography of hybrid catalyst **7g**

続いて、 ^{11}B -NMR 解析による滴定実験を CDCl_3 中で行った (Table 4, Figure 13)。 ^{11}B -NMR スペクトルにおいて 3 配位ホウ素は 30 ppm 付近にピークが観測され、4 配位ホウ素は 10 ppm 以下にピークが観測されることが知られている。触媒 **7g** を測定すると 28 ppm 付近のみピークが観測されたことから、3 配位ホウ素であることが明らかになった (entry 1)。そこに 1 当量のクロトン酸 **1b** とモレキュラーシーブスを添加し、室温下で攪拌した。1 時間攪拌すると、28 ppm 付近のピークはほぼ消失し、新たに 9 ppm 付近と 4 ppm 付近に強いピークが観測され、4 配位ホウ素錯体の形成が示唆された (entry 2)。4 配位ホウ素錯体は 2 種類存在し、時間経過とともに 9 ppm 付近のピークが強く観測された (entries 2-4)。この 2 種類の 4 配位ホウ素錯体は触媒とカルボン酸が 1:1 で形成した錯体 **A** と、脱水を伴い 1:2 で形成した錯体 **B** と推測した。そこで、更に 10 当量のクロトン酸 **1b** を添加し、室温下で攪拌すると、4 ppm 付近にのみピークが観測された (entry 5)。時間が経過しても Entries 2-4 と異なり 9 ppm 付近にピークが観測されなかった (entries 5-7)。この結果より 9 ppm 付

近のピークが錯体 **A** を示し、4 ppm 付近のピークが錯体 **B** を示していると推測した。



Entry	Condition	time	Rate		
			28 ppm	9 ppm	4 ppm
1	7g	-	100	0	0
2	7g + 1b (1 equiv)	1 h	10	28	62
3	7g + 1b (1 equiv)	4 h	9	56	35
4	7g + 1b (1 equiv)	24 h	19	53	28
5	7g + 1b (10 equiv)	1 h	0	0	100
6	7g + 1b (10 equiv)	4 h	0	0	100
7	7g + 1b (10 equiv)	24 h	0	0	100

Table 4. Integration ratio of ^{11}B -NMR analysis in CDCl_3

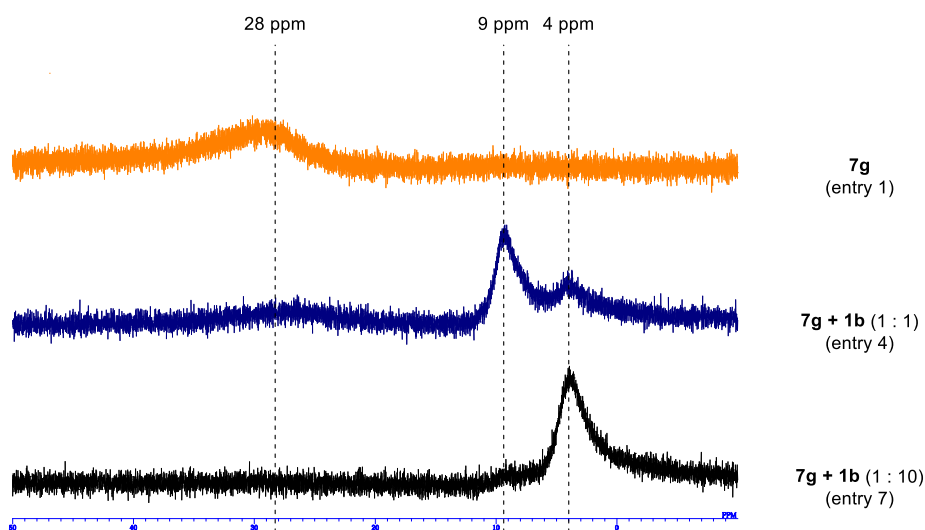


Figure 13. ^{11}B -NMR analysis of catalyst **7g** and crotonic acid **1b**

錯体 **B** の存在の確認するために ESI-MS による質量分析を行った (Figure 14)。しかし、錯体 **B** の分子イオンピークは観測されず、錯体 **A** のネガティブの分子イオンピークが確認された。錯体 **B** は湿気に対して非常に不安定であるため、観測できなかったと考えられる。しかし、少なくとも反応系中で触媒とカルボン酸は 4 配位ホウ素錯体を形成する。

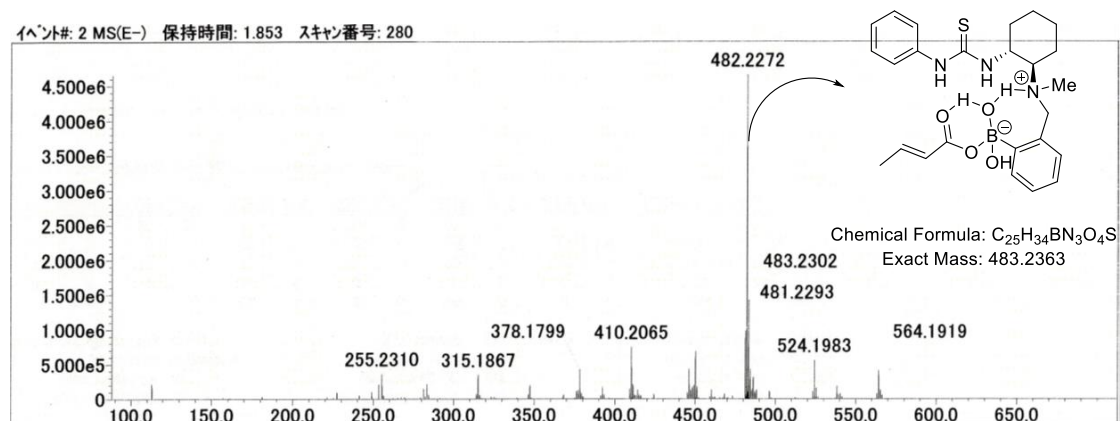


Figure 14. ESI-MS analysis of entry 7 in table 4

解析結果の妥当性の評価を目的に、マレイン酸 **14** の滴定実験を行った (Figure 15)。分子内環化により安定な 4 配位ホウ素錯体 **C** の形成が期待できる。滴定の結果、9 ppm 付近のピークは観測されず、3 ppm 付近にのみピークが観測された。4 配位ホウ素錯体 **C** のみが形成したと推測できる。

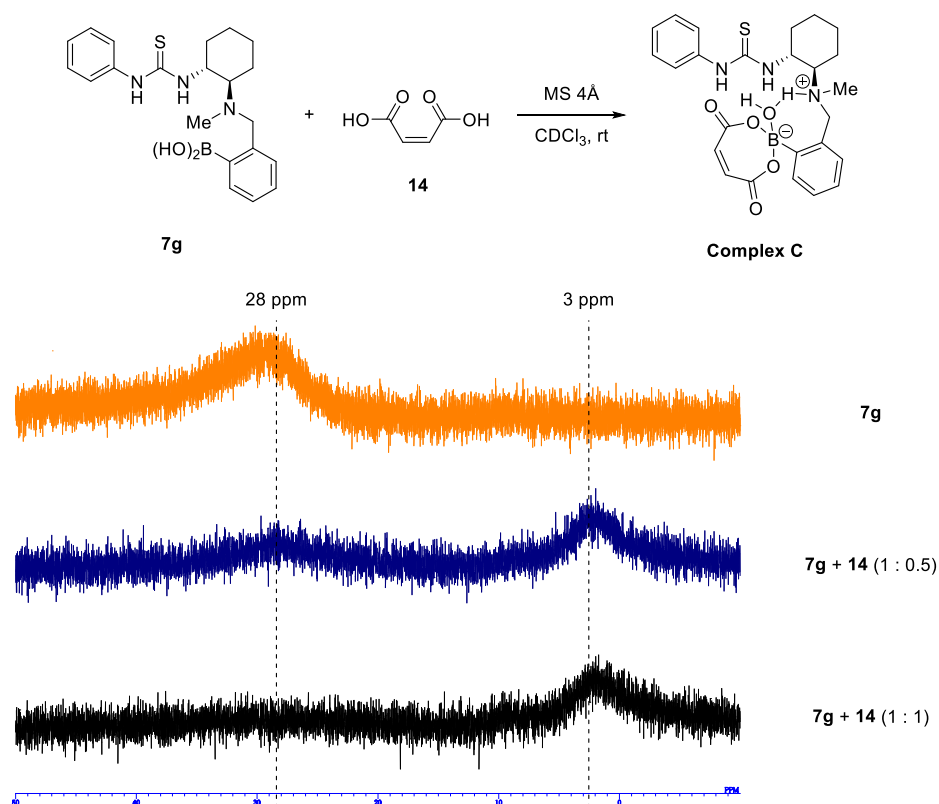


Figure 15. ^{11}B -NMR analysis of catalyst **7g** and maleic acid **14**

錯体 **C** の存在の確認するため、ESI-MS による質量分析を行った (Figure 16)。その結果、触媒 **7g** とマレイン酸 **14** が脱水を伴い 1:1 で形成した 4 配位ホウ素錯体 **C** の分子イオンピークを観測した。この結果から脱水を伴い 2 つのカルボン酸が触媒に配位したピークは 3-4 ppm 付近に観測されることが裏付けられた。

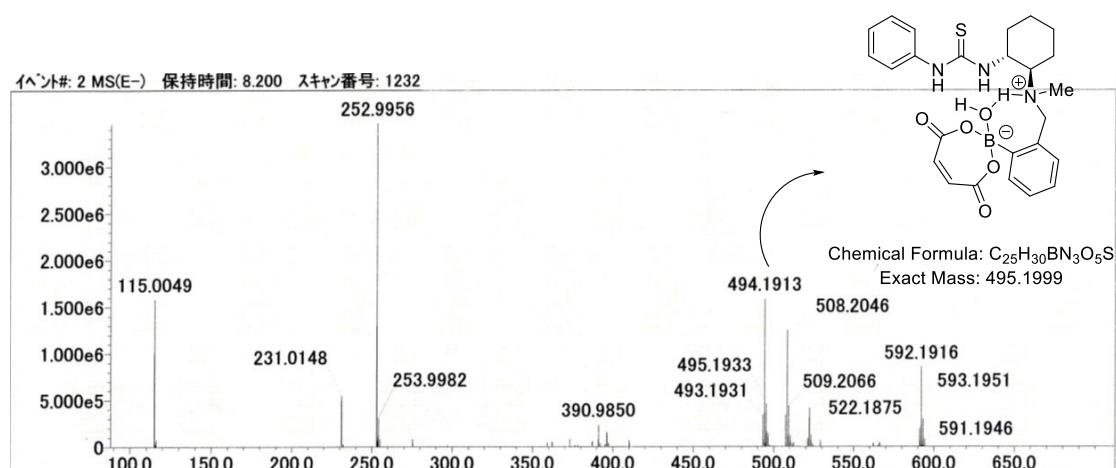


Figure 16. ESI-MS analysis of complex **C**

この知見を下に次の反応機構を提唱する。まず触媒の第 3 級アミンがカルボン酸を脱プロトン化する。生じるカルボキシレートアニオンは触媒のボロン酸と 4 配位ホウ素錯体 **A** を形成する。続いて脱水を伴い、もう 1 分子のカルボン酸がホウ素に配位し、4 配位ホウ素錯体 **B** が形成される。モレキュラーシーブスはこの脱水工程に関与していると考えられる。4 配位ホウ素錯体 **B** は α,β -不飽和カルボン酸のマイケル受容能をカルボニル酸素の 3 つの水素結合により活性化している (Figure 17)。

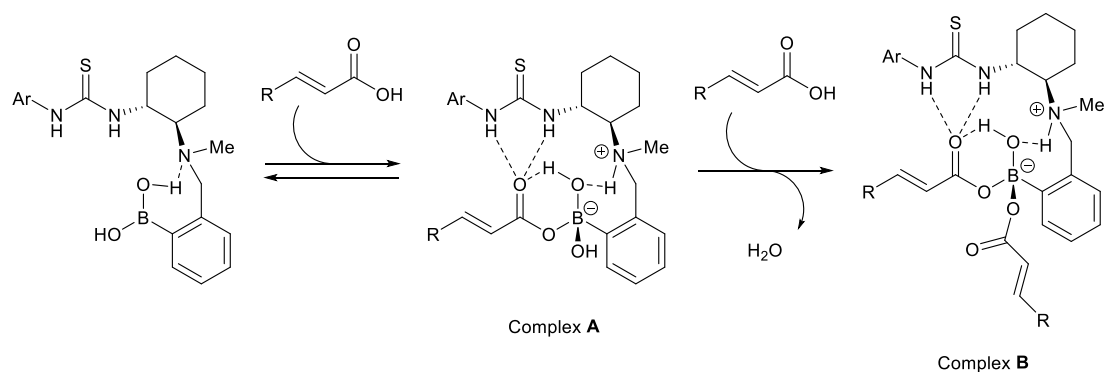


Figure 17. Complex formation of catalyst and α,β -unsaturated carboxylic acid

活性化された 4 配位ホウ素錯体は次のような触媒回転をすると推測される。基質のカルボニル基と不飽和結合のコンフォメーションは *s-cis* 体 (**A1**) と *s-trans* 体 (**A2**) が考えられる。4 配位ホウ素錯体に捕捉されたもう一分子のカルボキシラートが求核剤の N-H プロトンと相互しながらマイケル付加が進行すると考えると実験結果を説明できる。すなわち、反応点とホウ素錯体がより近い位置にある *s-trans* 体からは不飽和結合の *Si* 面より求核剤の付加が促進され *S* 体のマイケル付加体を得られる (**A2**)。一方、求核剤とホウ素錯体との相互作用を介さず *s-cis* 体から反応が進行する場合は、嵩高いチオ尿素を避けるように不飽和結合の *Re* 面より求核剤が接近し *R* 体のマイケル付加体を得られる。C-N 結合を形成後、 α 位のプロトン化に伴いマイケル付加体が錯体から脱離し (**B**)、カルボン酸と触媒 1:1 の 3 配位ホウ素錯体を形成する (**C**)。基質のカルボン酸が再度第 3 球アミンに脱プロトン化された後、ボロン酸に配位し、4 配位ホウ素錯体 **A1** が再生することで触媒が回転する。(Figure 18)。

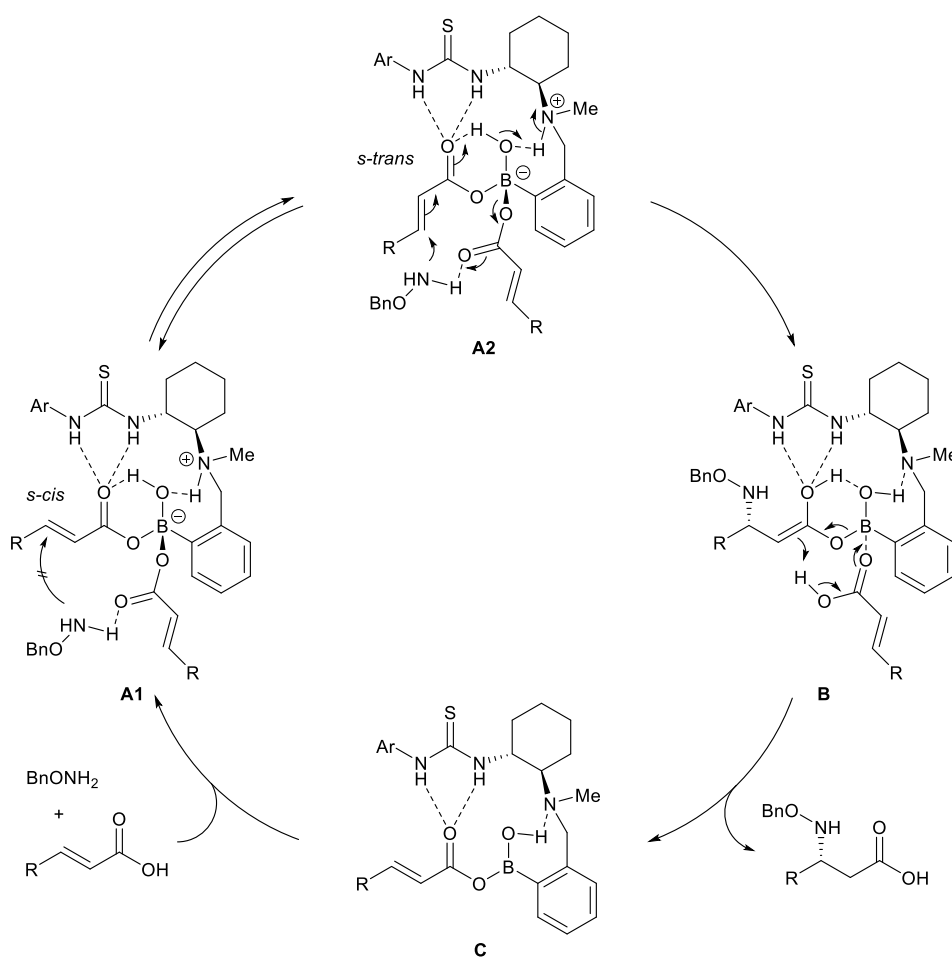
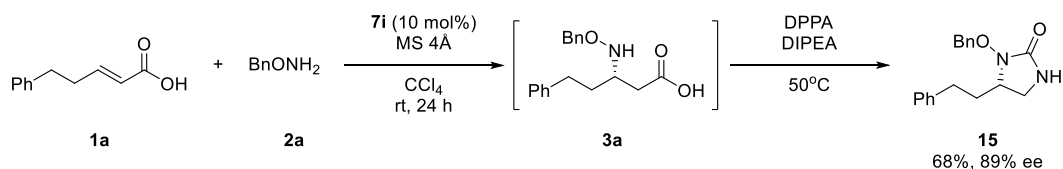


Figure 18. Reaction mechanism

第五節 応用

カルボン酸は脱水や脱炭酸を伴う多種多様な変換が可能な官能基である。例えば、不斉アザマイケル付加反応後の反応溶液に DPPA と塩基を加えて加熱すると Crutius 転位³⁷が進行し、 α,β -ジアミン誘導体 **15** へと変換できる (Scheme 24)。



Scheme 26. One-pot Crutius rearrangement

天然には長鎖脂肪鎖を有する β -アミノ酸を含む天然物が数多く知られている。例えば、iturinic acid は epichlicin^{38a}、bacillopeptin A^{38b}、budmunchiamine A^{38c}、iturin A-2^{38d}、cyclodysidin B^{38e} などの天然物に含まれる (Figure 19)。

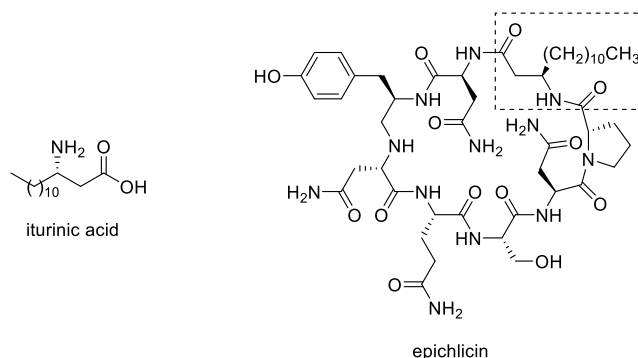
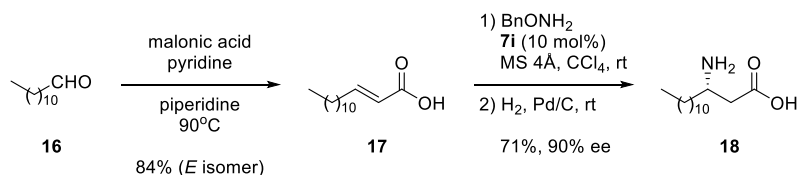


Figure 19. Iturinic acid and natural product

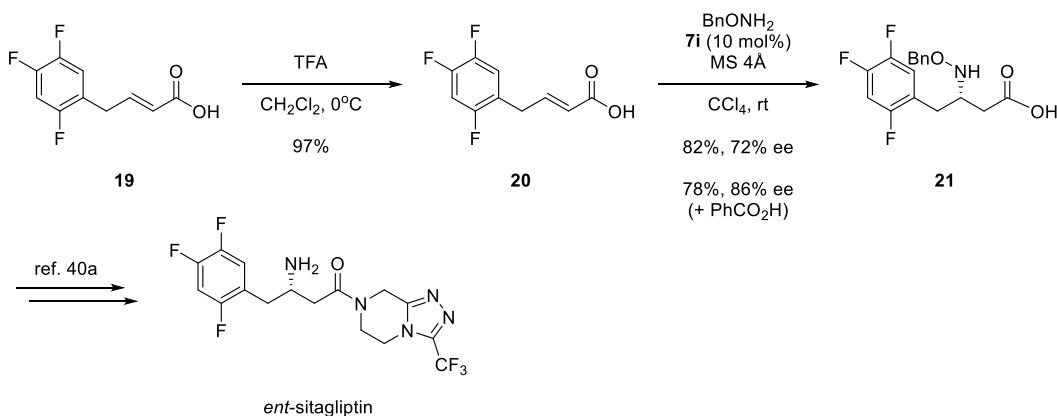
著者が開発した触媒的不斉アザマイケル付加反応を用いれば、iturinic acid は 3 工程で容易に合成することが可能となる (Scheme 27)。E 体の α,β -不飽和カルボン酸は Knoevenagel 縮合 Doebner 法で容易にアルデヒドとマロン酸からを調製できる³⁹。市販のアルデヒド **16** を少量のピリジンとピペリジン存在下、マロン酸と 90°C で加熱することにより、選択的に E 体の α,β -不飽和カルボン酸 **17** を合成し、再結晶により E 体のみを単離できる。 α,β -不飽和カルボン酸 **17** を触媒的不斉アザマイケル付加反応により高収率、高選択的にマイケル付加体に変換し、水素添加反応により N-O 結合を切断することで長鎖脂肪鎖 β -アミノ酸 iturinic acid **18** が高い収率で得られた (Scheme 27)。この合成経路はほぼ無駄なく基質の原子を利用しており、作業効率、原子効率に秀でている。



Scheme 27. Total synthesis of iturinic acid

続いて糖尿病薬である sitagliptin の不斉合成⁴⁰を計画した。Sitagliptin の合成において不斉炭素の構築には遷移金属触媒による不斉水素化反応^{40b}や酵素を用いたケトンの不斉アミノ基転移反応^{40c}が用いられる。また、不斉アザマイケル付加反応を用いた合成例も当量の不斉補助基を用いた反応が報告されているが^{40e}、触媒反応での報告例はない。そこで著者は遷移金属触媒^{40b,d}や特殊な酵素に^{40c}頼らない条件で sitagliptin の不斉全合成を行うことを計画した。

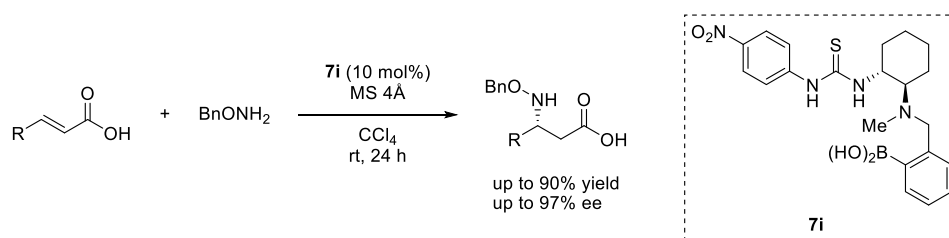
既知の α,β -不飽和エステル **19**^{40e}を TFA により α,β -不飽和カルボン酸 **20** に高収率で変換した。ハイブリッド触媒 **7i** は **20** からマイケル付加体 **21** を良好な収率 (82% yield) で与えたが、不斉収率 (72% ee) に課題が残った。そこで反応機構解析から得られた知見を用い、基質よりも一回り小さいカルボン酸である安息香酸を添加剤として加えることで、マイケル付加体 **21** の光学純度は 86% ee にまで向上した。マイケル付加体 **21** は sitagliptin の合成中間体であるため^{40a}、著者はハイブリッド触媒を用いた不斉アザマイケル付加反応で sitagliptin の形式不斉全合成を達成した (Scheme 28)。添加した安息香酸が 4 配位ホウ素錯体を形成し、Figure 18 の **A2** のような遷移状態に関与していることを示唆する結果である。



Scheme 28. Formal synthesis of sitagliptin

第六節 結論

著者は α,β -不飽和カルボン酸への直接的な不斉アザマイケル付加反応の開発を目的に、チオ尿素とボロン酸を同一分子内に持つ新規ハイブリッド触媒を設計した。ハイブリッド触媒は既存の触媒で困難であった求核攻撃の位置選択性を完全に制御し、高い収率、立体選択性で β -アミノ酸を直接合成できる魅力的な触媒である (Scheme 29)。それは既存の反応の作業効率、原子効率を大幅に改善できる点や酵素反応と異なり広い基質適用範囲を有している点で優れている。また、*iturinic acid* や *sitagliptin* といった有用化合物の不斉合成にも活用できる応用性の高い反応であるといえる。



Scheme 29. Catalytic asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

第二章 α,β -不飽和カルボン酸への不斉チアマイケル付加反応の開発

第一節 背景

L-cysteine、captopril、penicillin G、cephalosporin C などに代表される含硫黄化合物 (Figure 20) は生物活性を有することから、様々な触媒的 C-S 結合形成反応が開発されてきた⁴¹。その中でも求核性が高く柔らかい硫黄求核剤を用いた不斉チアマイケル付加反応の研究は古くより行われてきた⁴²。しかし、無保護の α,β -不飽和カルボン酸への触媒的不斉チアマイケル付加反応は未開拓の分野である。

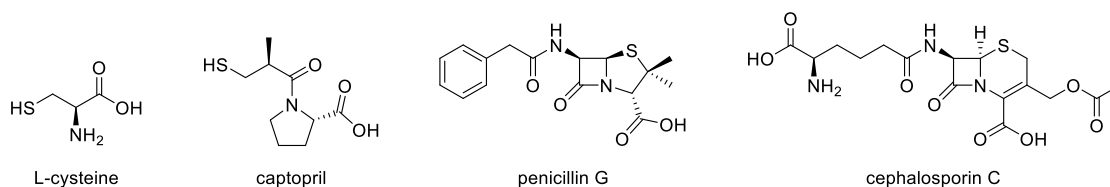
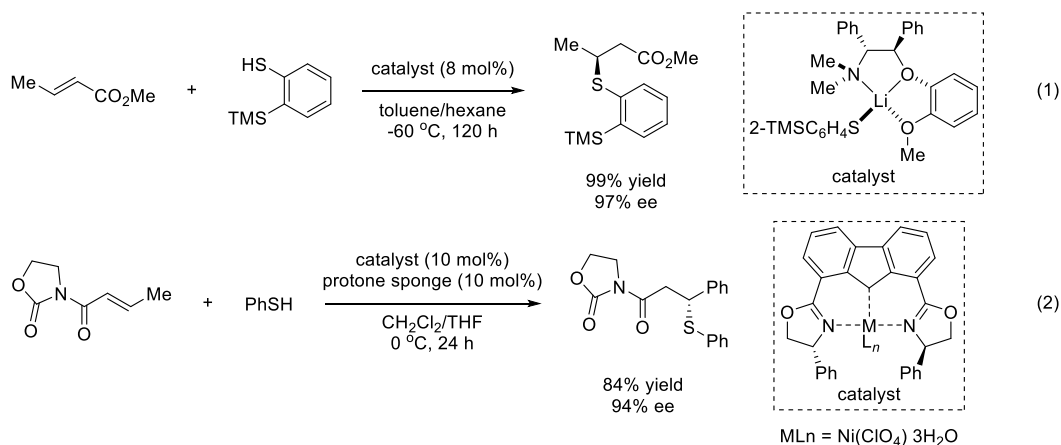


Figure 20. Bioactive sulfur compounds

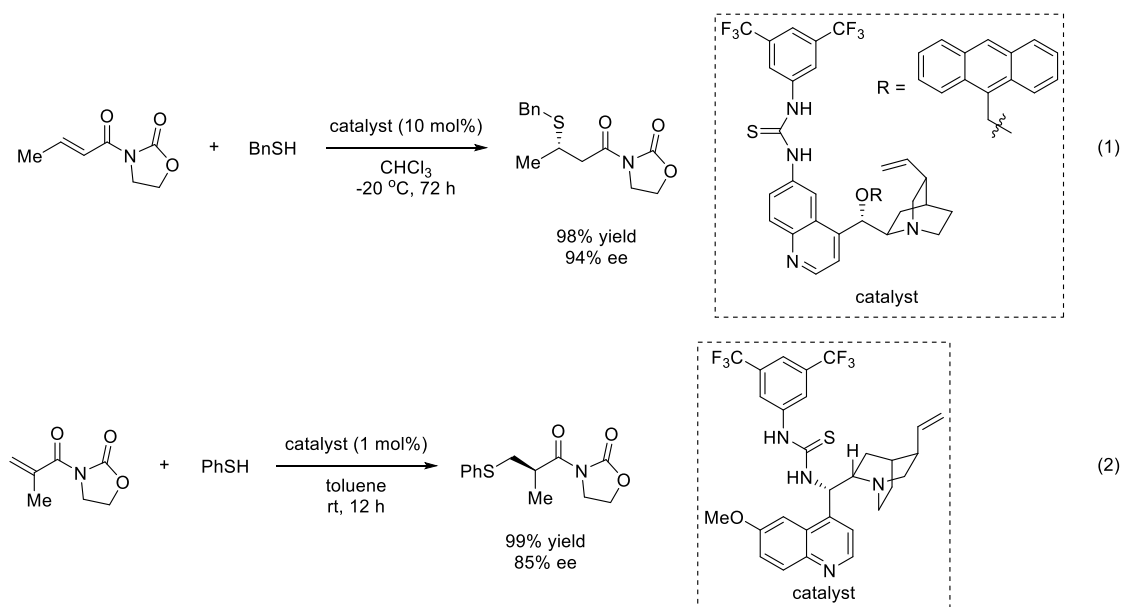
今までに α,β -不飽和カルボン酸誘導体への触媒的不斉チアマイケル付加反応として次のような反応が報告されている。1977年に Pracejus らはシンコナルカロイド触媒がベンジルチオールと α -置換 α,β -不飽和エステルから中程度の光学純度のマイケル付加体を与えることを報告した^{43a}。その後、シンコナルカロイド触媒を用いた様々な求核剤、マイケル受容体の研究がいくつか報告されたが、不斉収率は改善されなかった⁴³。

1997年に富岡らはキラルな三座配位子からなるリチウムチオレート触媒が α,β -不飽和エステルから高い不斉収率でマイケル付加体を与えることを見出した (Scheme 30, eq. 1)^{44a}。富岡らは α -置換 α,β -不飽和エステルに対しても触媒活性を見出し、 α 位の不斉プロトン化にも成功した^{44c}。1999年に金政らはキラルニッケル触媒を用いた α,β -不飽和アシルオキサゾリジノンへの不斉チアマイケル付加反応を報告した (eq. 2)^{45a}。その他にも小林ら^{45d}や香月ら^{45e}が開発したキラルハフニウム触媒や Koskinen ら^{45f}が開発したキラルスカンジウム触媒を用いた不斉チアマイケル付加反応が報告されている。



Scheme 30. Metal-catalyzed asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated ester

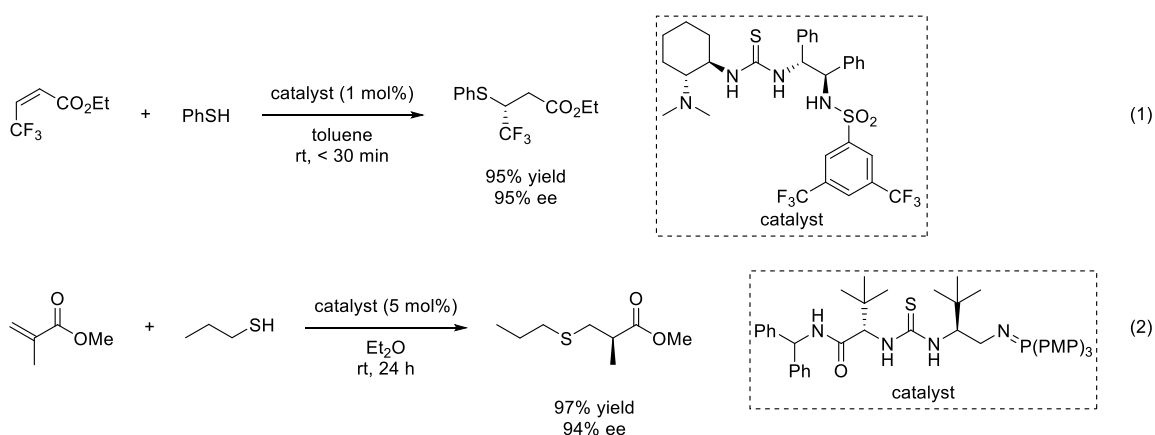
近年、有機分子触媒を用いた不斉チアマイケル付加反応も開発されてきた^{46, 47, 48}。2009年にDengらはアミノチオ尿素触媒を用いたオキサゾリジノン誘導体への不斉チアマイケル付加反応を報告した (Scheme 31, eq 1)^{46a}。また、2011年にSinghらはアミノチオ尿素触媒を用いて α 位の不斉炭素構築に成功した (eq 2)^{46b}。



Scheme 31. Thiourea-catalyzed asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated acyl oxazolidinone

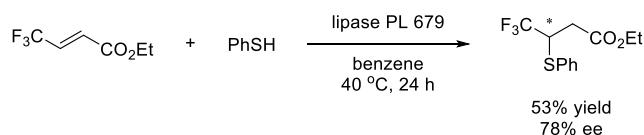
2011年にWangらはアミノチオ尿素触媒がZ体の α,β -不飽和エステルから短時間で高い光学純度のマイケル付加体を与えることを報告した^{47a} (Scheme 32, eq 1)。彼らは更に活性化基としてピラゾール⁴⁸や電子求引性エステル^{47b}を用いることで、E体のマイケル受容体

での不斉チアマイケル付加反応を開発した。また、2015年にDixonらはチオ尿素とイミノホスホランを同一分子内に持つ触媒を用いて α -置換 α,β -不飽和エステルへの不斉チアマイケル付加反応を報告した (eq 2) ^{47c}。2015年にXuはアミノチオ尿素触媒によるアリールメチリデンマロネートへの不斉チアマイケル付加反応を報告した^{47d}。



Scheme 32. Thiourea-catalyzed asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated ester

また、1998年に村田らは酵素を用いた α,β -不飽和エステルの不斉チアマイケル付加反応を報告した (Scheme 33) ⁴⁹。

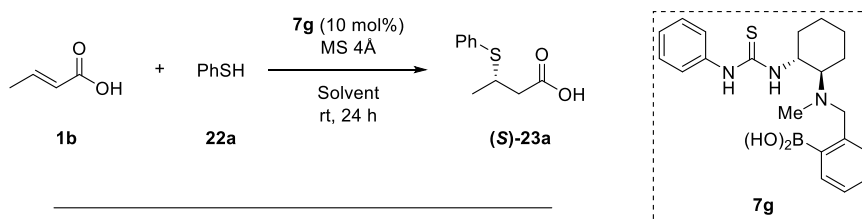


Scheme 33. Enzyme-catalyzed thia-Michael addition of α,β -unsaturated ester

以上のように、チアマイケル付加反応はマイケル受容能の低い α,β -不飽和エステルでも不斉触媒反応が開発されてきたが、効率性がより高い α,β -不飽和カルボン酸での不斉触媒反応は未だ報告されていない。そこで著者はハイブリッド触媒が α,β -不飽和カルボン酸への直接的な不斉チアマイケル付加反応にも触媒機能を果たすと期待し反応開発に着手した。

第二節 触媒活性評価

アザマイケル付加反応の最適溶媒である四塩化炭素を用いて、初期検討を行った。ハイブリッド触媒 **7g** はクロトン酸 **1b** とベンゼンチオール **22a** から中程度の不斉収率でマイケル付加体 **23a** を与えた (Table 5, entry 1)。後で示すように絶対立体配置はアザマイケル付加反応と同じ *S* 配置であった。ハイブリッド触媒がチアマイケル付加反応に触媒活性を示したので、続いて溶媒の検討を行った。四塩化炭素と同じハロゲン系溶媒であるジクロロメタンを用いると反応の収率、立体選択性が大幅に低下した (entry 2)。非極性溶媒であるヘキサンは低収率ながら中程度の不斉収率でマイケル付加反応を進行させた (entry 3)。一方、*p*-CF₃C₆H₄Cl、トルエン、MTBE、DMFなどを溶媒として用いた場合には、立体選択性はほとんど発現しなかった (entries 4-7)。非プロトン性極性溶媒であるアセトニトリルでは絶対立体配置が *R* 配置のマイケル付加体を中程度の不斉収率で与えた (entry 8)。同様にアセトンでも *R* 配置のマイケル付加体を 81% ee と良好な不斉収率で与えた (entry 9)。一方、プロトン性極性溶媒であるメタノール中では反応が全く進行しなかった (entry 10)。



Entry	Solvent	23a yield (%) ^a	23a ee (%) ^{b, c}
1	CCl ₄	90	41 (<i>S</i>)
2	CH ₂ Cl ₂	21	22 (<i>S</i>)
3	hexane	28	49 (<i>S</i>)
4	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ Cl	57	4 (<i>S</i>)
5	PhCH ₃	53	9 (<i>R</i>)
6	MTBE	63	3 (<i>R</i>)
7	DMF	52	1 (<i>S</i>)
8	CH ₃ CN	36	39 (<i>R</i>)
9	acetone	68	81 (<i>R</i>)
10	MeOH	ND	–

^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.

^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

^cAbsolute configuration is shown in the bracket.

Table 5. Solvent screening

これは同じ触媒を用いても、使用する溶媒によって立体が反転する興味深い結果である。また、メタノール中では触媒のボロン酸部位がメチルエステルを形成するため、基質のカルボン酸と触媒との配位が阻害され反応が進行しなかったものと考えられる。

続いて最も高い不斉収率を与えたアセトン溶媒として、ハイブリッド触媒の活性評価を行った。スルホンアミド触媒 **7c** はラセミのマイケル付加体を低収率で与えた (Table 6, entry 1)。尿素触媒 **7d** とチオ尿素触媒 **7e, 7f** は中程度の立体選択性 (58-64% ee) でマイケル付加反応を進行させた (entries 2-4)。アザマイケル付加反応で高い不斉収率 (78-81% ee) を示した **7g, 7i** はチアマイケル付加反応でも良好な不斉収率でマイケル付加体を与えた (entries 5 and 7)。一方、N-H プロトンの酸性度が低い **7h** は不斉収率を大きく低下させた (entry 6)。

1b + **22a** $\xrightarrow[\text{acetone, rt, 24 h}]{\text{7 (10 mol%), MS 4A}}$ **(R)-23a**

7c (Sulfonamide)
7d (X = O)
7e (X = S)
7f (Thio-urea)
7g (X = H)
7h (X = OMe)
7i (X = NO₂)

Entry	Catalyst	23a yield (%) ^a	23a ee (%) ^b
1	7c	25	0
2	7d	20	58
3	7e	33	64
4	7f	77	61
5	7g	68	81
6	7h	35	33
7	7i	67	78

^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.
^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

Table 6. Screening of hybrid catalyst in acetone

この結果より、チオ尿素部位のこれ以上の最適化は不斉収率の向上に効果的でない判断した。そこで異なる触媒活性を示すアリールボロン酸部位に着目した。アリールボロン酸は α, β -不飽和カルボン酸を錯体形成により活性化するだけでなく、形成した 4 配位ホウ素錯体が求核剤と相互作用することが示唆されている。そのためチオ尿素部位と同じく反応への関与が大きいと推測される。そこで収率及び立体選択性の向上を目的に触媒のアリールボロン酸部位を検討することとした (Figure 21)。

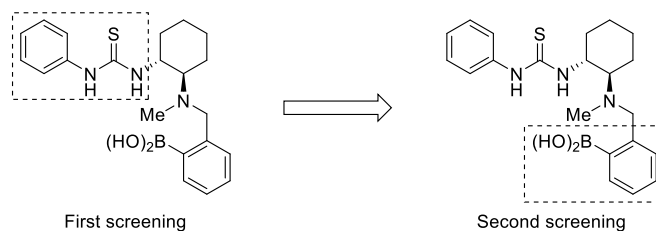
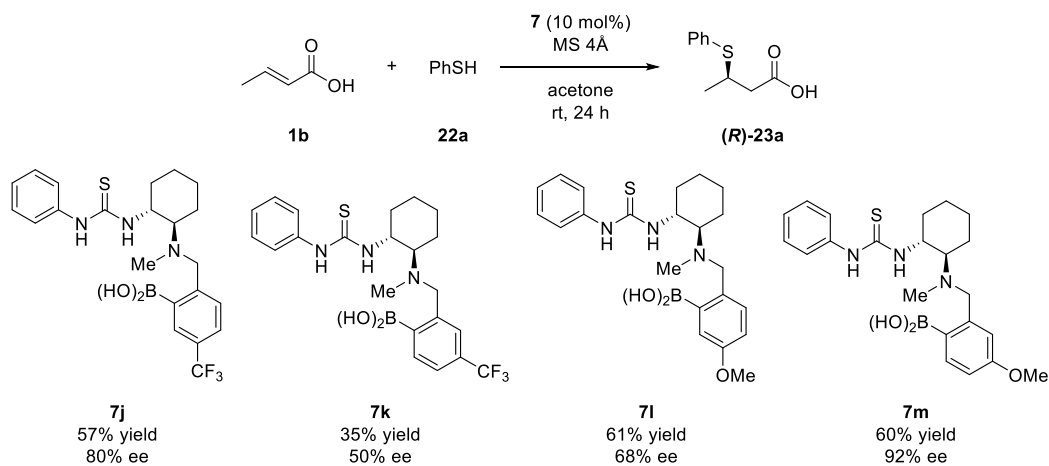


Figure 21. Catalyst screening strategy

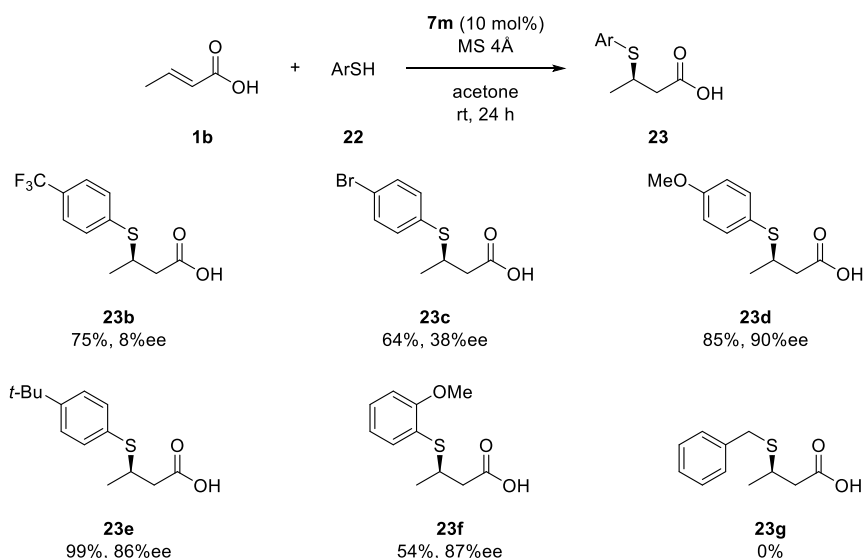
不斉収率が最も高い触媒 **7g** を基本骨格とし、アリールボロン酸部位の検討を行った (Scheme 34)。アリールボロン酸を電子不足にすれば、ボロン酸とカルボン酸が形成するホウ素錯体の安定化が期待できる。アリールボロン酸のメタ位に電子求引性であるトリフルオロメチル基を置換した触媒 **7j** は高い不斉収率でマイケル付加体を与えたが、置換基の効果が見られなかった。一方、アリールボロン酸のパラ位に電子求引性基を置換すると収率、選択性共に大きく低下した (**7k**)。この結果は置換基の位置が触媒活性に重要であることが示唆している。アリールボロン酸のメタ位に電子供与性を示すメトキシ基を置換すると不斉収率が 68% ee まで低下した (**7l**)。一方、アリールボロン酸のパラ位にメトキシ基を置換した触媒 **7m** は不斉収率が 92% ee まで向上した。



Scheme 34. Screening of aryl boronic acid moiety of hybrid catalyst

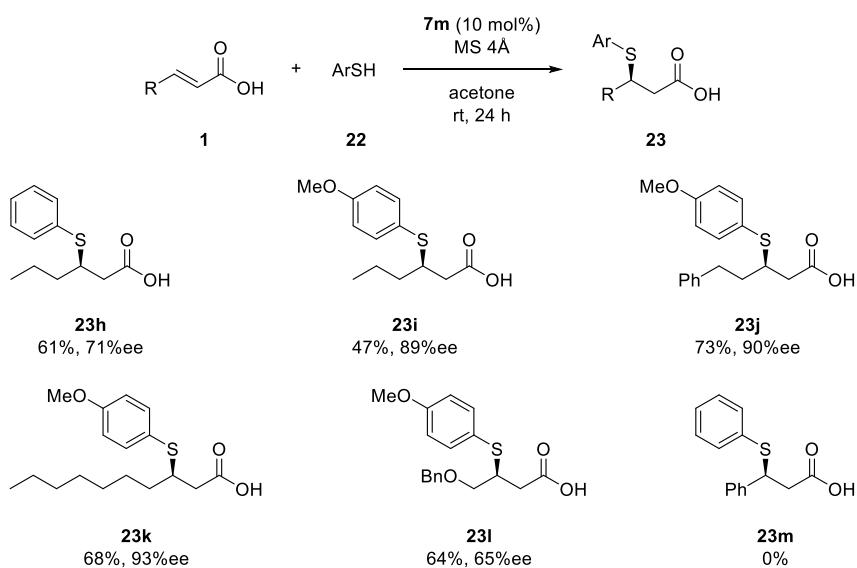
アリールボロン酸のメタ位の置換基が収率、エナンチオ選択性にほとんど影響を与えていないのに対し (57-68% yield, 68-81% ee)、パラ位の置換基は触媒活性に顕著な影響を及ぼしている (35-68% yield, 50-92% ee)。電子豊富なアリールボロン酸を有する **7m** が有効であり、ホウ素錯体の電子密度が遷移状態への関与を示唆する結果である。

続いて触媒 **7m** を用いて硫黄求核剤の最適化を行った (Scheme 35)。まず、ベンゼンチオールの芳香環のパラ位における置換基効果を調査した。強力な電子求引性を示すトリフルオロメチル基に置換するとクロトン酸 **1b** との不斉チアマイケル付加反応の立体選択性は大きく低下した (**23b**)。また、電子求引性が比較的弱いブromo基に置換すると不斉収率は 38% ee まで低下した (**23c**)。一方、電子供与性を示すメトキシ基に置換すると 90% ee と高い不斉収率でマイケル付加体 **23d** を与えた。この結果は、立体選択性がチオールの酸性度に依存することを示唆し、チオールの酸性度と不斉収率の間に相関関係が見られる。次に求核剤のパラ位に嵩高い *tert*-ブチル基を導入したところ、チアマイケル付加反応は高い反応性と立体選択性で進行した (**23e**)。一方、オルト位にメトキシ基を置換すると、不斉収率は 87% ee と良好であったが収率は 54% まで低下した (**23f**)。この結果からチオールから離れたパラ位の置換基の嵩高さは反応性、立体選択性に関与せず、近傍にあるオルト位の置換基の立体障害は反応速度に関与していることが示唆される。また、チアマイケル付加反応の立体選択性は立体障害よりもチオールの酸性度に依存すると推測される。ベンゼンチオールよりも酸性度の低いベンジルチオールとクロトン酸 **1b** を用いた場合、マイケル付加反応は全く進行しなかった (**23g**)。



Scheme 35. Scope of nucleophile

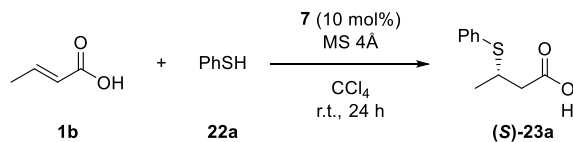
次にマイケル受容体の検討を行った (Scheme 36)。クロトン酸 **1b** より β 位が嵩高い α,β -不飽和カルボン酸 **1d** とベンゼンチオール **22a** から得られたマイケル付加体 **23h** は不斉収率が 71% ee であった。先の求核剤の検討結果を踏まえ、チオールの酸性度がより低いパラ位にメトキシ基を置換したベンゼンチオール **22d** を求核剤として用いた場合、収率は 47% まで低下したものの、89% ee と良好な不斉収率でマイケル付加体 **23i** を与えた。これは先に述べたチオールの酸性度と立体選択性の相関関係を支持する結果である。最適な求核剤をパラメトキシベンゼンチオール **22d** とし、更にマイケル受容体の検討を行った。芳香環を有する基質 **1a** や直鎖アルキル鎖を有する基質 **1f** からも、90% ee を超える高い光学純度のマイケル付加体 **23j**, **23k** が与えられた。一方、エーテルを含有する **1h** から得られたマイケル付加体 **23l** は 65% ee と中程度の光学純度であった。この触媒反応の官能基許容性については今後詳細に調べる必要がある。また、桂皮酸 **1u** を用いるとアザマイケル付加反応と同様にマイケル付加体 **23m** は全く得られなかった。桂皮酸のようにマイケル受容能のより低い α,β -不飽和カルボン酸をより活性化させる触媒の開発が今後の課題となる。



Scheme 36. Scope of α,β -unsaturated carboxylic acid

続いて四塩化炭素中で不斉チアマイケル付加反応の触媒の検討を行った。アザマイケル付加反応と同様に **7i** は 69% ee と最も高い不斉収率でマイケル付加体を与えた (Table 7, entry 2)。一方、アセトン溶媒中で効果を示した **7m** は不斉収率が低下した (entry 3)。この結果は溶媒によって触媒の効果的な活性部位が異なることを示唆している。また、絶対立

体配置と触媒の傾向から四塩化炭素中での反応はアザマイケル付加反応と同じ不斉識別機構である可能性が高いと考えている。



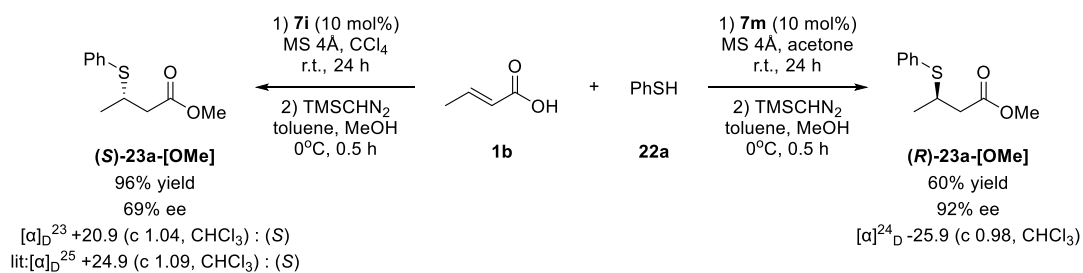
Entry	Catalyst	23a yield (%) ^a	23a ee (%) ^b
1	7g	90	41
2	7i	96	69
3	7m	86	30

^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.

^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

Table 7. Screening of hybrid catalyst in CCl₄

得られたマイケル付加体の絶対立体配置は既知化合物 **23a-[OMe]** の旋光度で決定した。それぞれの溶媒を用いた場合に得られるマイケル付加体 **23a** のメチルエステル **23a-[OMe]** の旋光度を過去の文献値^{44a}と比較すると、四塩化炭素中でのマイケル付加体の絶対立体配置は *S* 配置であり、アセトン中でのマイケル付加体の絶対立体配置は *R* 配置であった (Scheme 37)。



Scheme 37. Determination of absolute configuration of **23a**

第三節 反応機構についての考察

ハイブリッド触媒を用いた不斉チアマイケル付加反応は溶媒によって立体選択性が反転する興味深い反応である。四塩化炭素中の反応はアザマイケル付加反応と同じ不斉識別機構である可能性が高い。一方、アセトン中では立体配置が逆転するため、新たな反応機構を提唱する必要がある。

まず、既知のボロン酸触媒の触媒活性評価を行った (**5a-5c**)。アミノボロン酸触媒 **5a** はアセトン、四塩化炭素中共にマイケル付加反応を促進した (Table 8, entry 1, 2)。ハイブリッド触媒と同様にアセトン中よりも四塩化炭素中で高い触媒活性を示した。アザマイケル付加反応で **5a** よりも触媒活性の高かった触媒 **5b** や **5c** はアセトン、四塩化炭素中共にマイケル付加反応を促進しなかった (entries 3-6)。この結果より、チアマイケル付加反応に活性のある触媒はアミノボロン酸触媒のみとなる。これはアザマイケル付加反応よりも分子内オキサマイケル付加反応に近い傾向である。

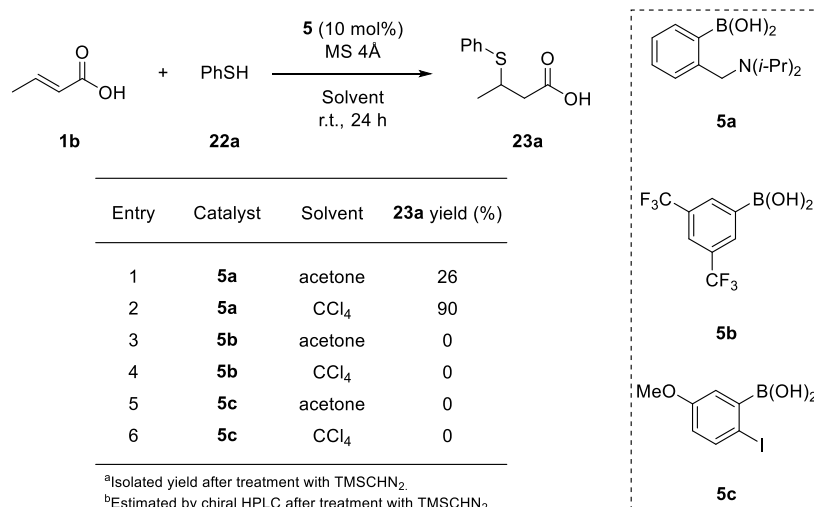
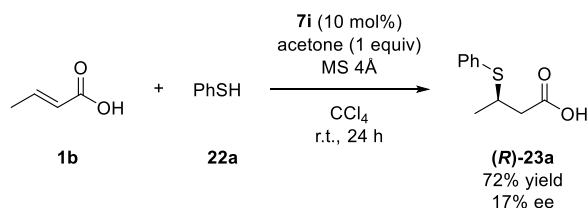


Table 8. Screening of boronic acid catalyst

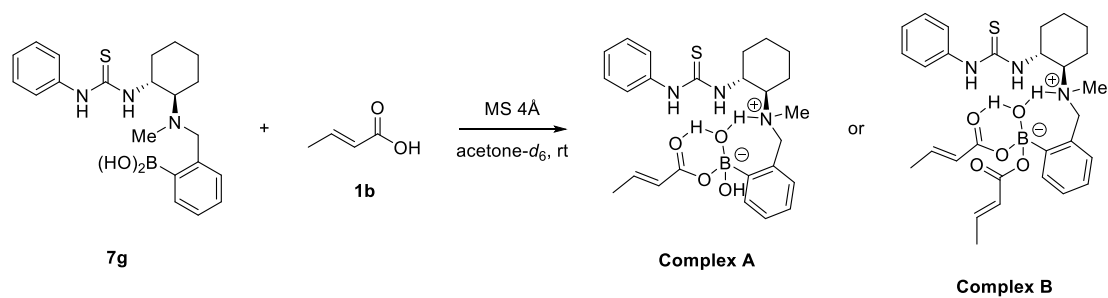
続いて反応速度、立体選択性が異なる2つの溶媒を混合し反応を行った。触媒 **7i** は四塩化炭素中で *S* 配位のマイケル付加体 (96% yield, 69% ee) を与える (Table 7, entry 2)。そこにマイケル受容体に対し1当量のアセトンを添加すると *R* 配置のマイケル付加体が 17% ee で与えられる (Scheme 38)。すなわちアセトンは四塩化炭素よりも触媒活性に大きく関与する。これは極性溶媒であるアセトンがチオ尿素やボロン酸と相互作用することで、

Figure 18 の **A2** のような遷移状態の形成を阻害したのではないかと考えている。



Scheme 38. Solvent effect

また、 ^{11}B -NMR 解析による滴定実験をアセトン- d_6 中で行った (Table 9, Figure 22)。触媒 **7g** はアセトン- d_6 中でも CDCl_3 と同様に 3 配位ホウ素であることが明らかとなった (entry 1) そこに 1 当量のクロトン酸 **1b** とモレキュラーシーブスを添加し、室温下で攪拌した。1 時間攪拌すると、28 ppm, 9 ppm, 4 ppm 付近に 3 つのピークが観測された (entry 2)。また、時間経過とともに 9 ppm 付近のピークの比率が増大したが、 CDCl_3 中と異なり 28 ppm 付近のピークが消失はしなかった (entries 3 and 4)。クロトン酸 **1b** の割合を 5 当量、10 当量と反応条件に近づけると、28 ppm 付近のピークが減弱し、9 ppm と 4 ppm のピークの割合が増加した (entries 5 and 8)。また、9 ppm と 4 ppm のピークは時間経過によって変化し、いずれも時間が経過するにつれて、4 ppm のピークは減少し、9 ppm のピークが増大した (entries 5-10)。この結果はアセトン中でも反応は 4 配位ホウ素錯体を中心に進行することが示唆される。しかし、4 配位ホウ素錯体でも CDCl_3 中と異なり 4 ppm 付近のピークよりも 9 ppm 付近のピークに収束することから、アセトン溶媒中で安定な 4 配位ホウ素錯体は触媒とカルボン酸が脱水を伴い 1:2 で形成する錯体 **B** ではなく触媒とカルボン酸が 1:1 で形成する錯体 **A** であると推測される。また、溶媒によって錯体 **A** と錯体 **B** の比率が異なることが立体の反転した要因の一つであることが示唆される。しかしこれら結果のみでは反応機構を提唱するまでには至らないため、今後更に反応機構解析のための実験を行う必要がある。



Entry	Condition	time	Rate		
			28 ppm	9 ppm	4 ppm
1	7g	-	100	0	0
2	7g + 1b (1 equiv)	1 h	62	18	20
3	7g + 1b (1 equiv)	4 h	51	41	8
4	7g + 1b (1 equiv)	24 h	36	64	0
5	7g + 1b (5 equiv)	1 h	29	26	45
6	7g + 1b (5 equiv)	4 h	31	42	27
7	7g + 1b (5 equiv)	24 h	12	76	12
8	7g + 1b (10 equiv)	1 h	8	38	54
9	7g + 1b (10 equiv)	4 h	4	61	35
10	7g + 1b (10 equiv)	24 h	6	81	13

Table 9. Integration ratio of ^{11}B -NMR analysis in acetone- d_6

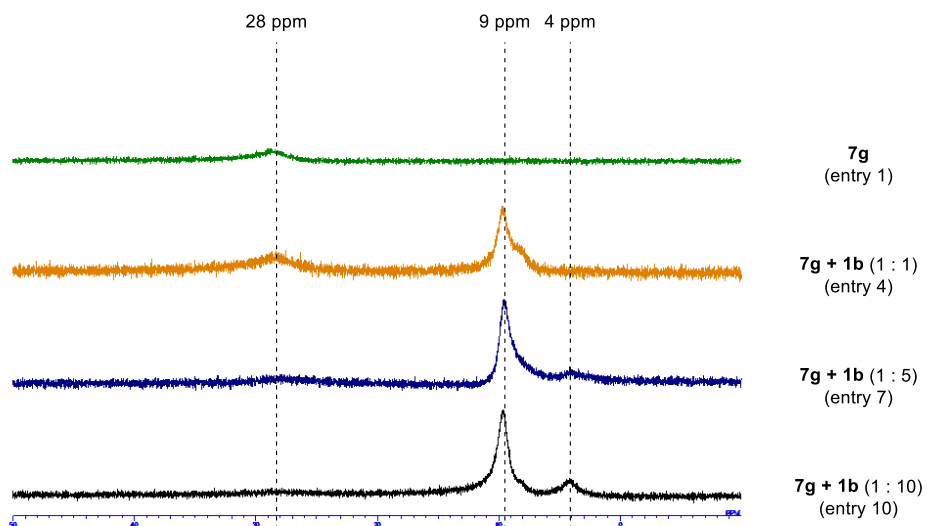
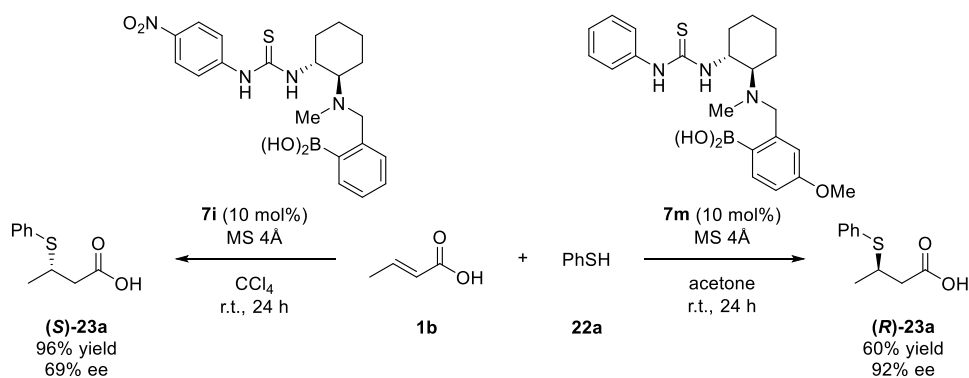


Figure 22. ^{11}B -NMR analysis in acetone- d_6

第四節 結論

著者は第一章で開発したハイブリッド触媒が α,β -不飽和カルボン酸への不斉チアマイケル付加反応にも触媒活性を示すことを見出した。不斉チアマイケル付加反応は異なる溶媒間で得られるマイケル付加体の立体配置が反転する興味深い反応である。ハイブリッド触媒のアリールボロン酸部位に電子供与性基を導入することで (**7m**)、高い不斉収率を示す不斉チアマイケル付加反応の開発に成功した。(Scheme 39)。



Scheme 39. Chirality-switchable thia-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

第三章 分子内オキサマイケル付加反応による不斉四置換炭素の構築

第一節 背景

含酸素複素環化合物であるクロマン類は様々な天然物に含まれる構造である。その中でも抗癌作用を有する clusifoliol⁵⁰、抗 HIV 作用を示す rhodaurichromanic acid A⁵¹、白癬菌への強い抗菌活性を示す siccanin⁵² といったクロマン骨格の 2 位に不斉四置換炭素を有する化合物は興味深い生物活性を有している (Figure 23)。必須ビタミンの一種であるビタミン E も同様の骨格を含有しており、フリーラジカルを吸収する酸化防止剤として用いられる。天然に含まれるビタミン E には tocopherol と tocotrienol が存在し、それぞれ芳香環のメチル基の位置により四種類の異性体が存在する。その中でも α -tocopherol は最も強い酸化活性を有し、古くより不斉合成研究がなされてきた⁵³。

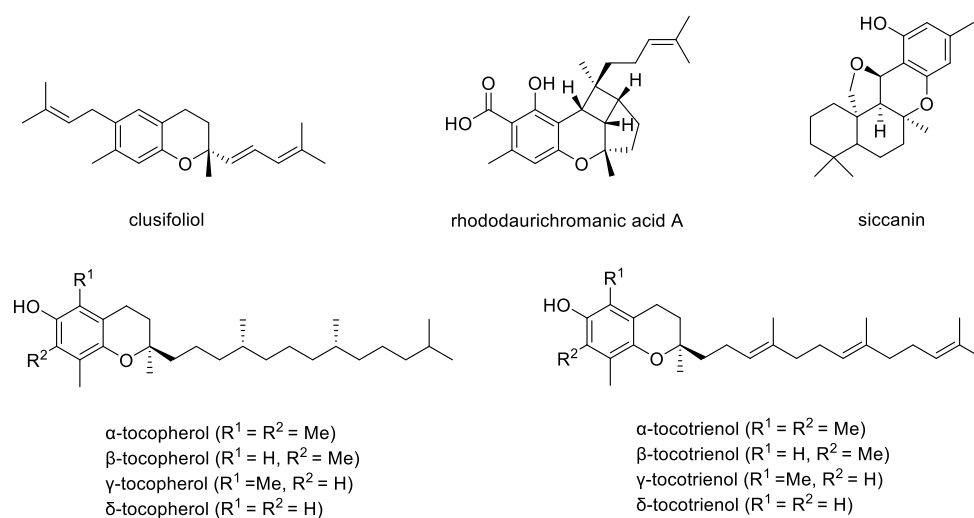
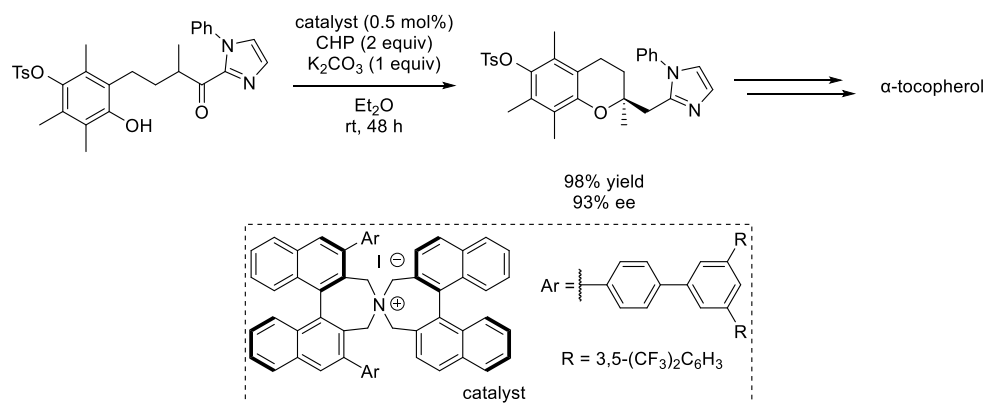


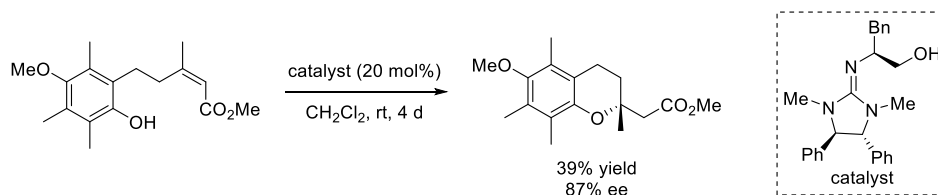
Figure 23. Example of bioactive chromans with tetrasubstituted carbon center at C-2 position

α -tocopherol の不斉合成においてクロマン骨格の酸素に隣接する C-2 の不斉炭素構築が鍵であり、触媒的不斉合成法が開発されてきた⁵⁴。2014年に石原らはキラルヨウ素触媒を用いた酸化的環化反応を開発し、高いエナンチオ選択性でクロマン骨格の構築に成功し、 α -tocopherol の不斉合成を達成した (Scheme 40)^{54f}。



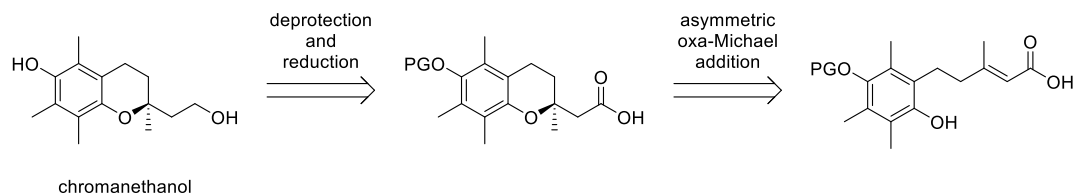
Scheme 40. Ishihara's work

また、2012年に石川らは独自に開発したキラルグアニジン触媒を用いた分子内オキサマイケル付加反応⁵⁵により、不斉四置換炭素を有するクロマン骨格の構築に成功した^{54e}。しかし、基質合成の容易な *E* 体の α,β -不飽和エステルを用いると不斉収率が低いため、*Z* 体の α,β -不飽和エステルを基質とする必要がある (Scheme 41)。



Scheme 41. Catalytic asymmetric oxa-Michael addition of α,β -unsaturated esters

著者は竹本らが開発した α,β -不飽和カルボン酸への触媒的分子内不斉オキサマイケル付加反応 (Scheme 12) に注目した。 β -二置換 α,β -不飽和カルボン酸を基質とすれば不斉四置換炭素を有するクロマン骨格が構築できる。マイケル付加体のカルボン酸を還元することで α -tocopherol の合成中間体である Chromanethanol⁵⁶ を合成できると考えた (Scheme 42)。

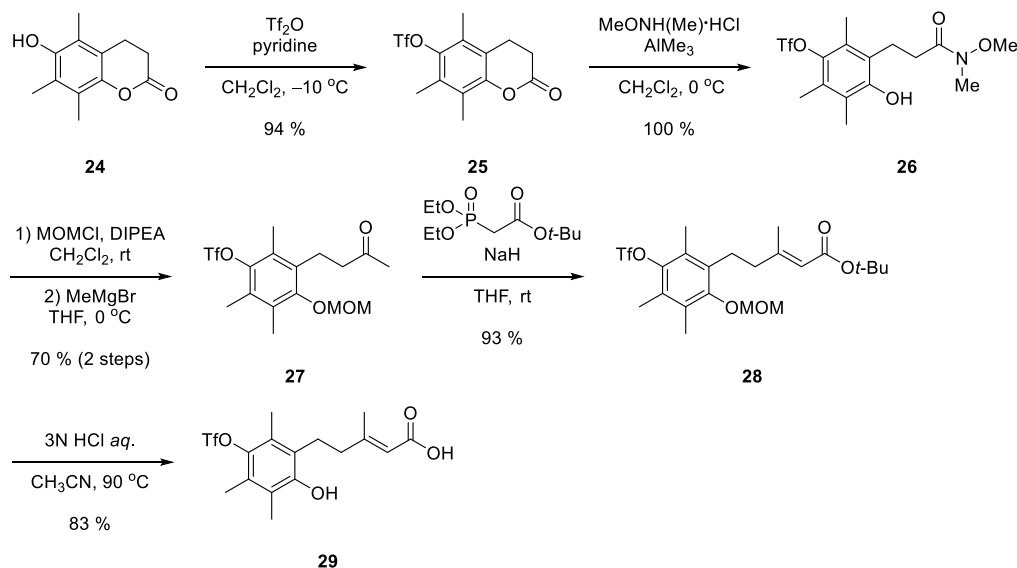


Scheme 42. Retrosynthesis of α -tocopherol

第二節 α -tocopherol の全合成

α -tocopherol にはフェノール性水酸基があるため、不斉オキサマイケル付加の段階で保護する必要がある。それは水酸基によりボロン酸の触媒活性の低下や副反応の進行が危惧されるためである。基質合成の最終段階で酸への安定性と溶媒への溶解性、カルボン酸からアルコールへの変換工程で一挙に脱保護することなどを総合的に考慮し、保護基はトリフルオロメタンシルホニル基とした。

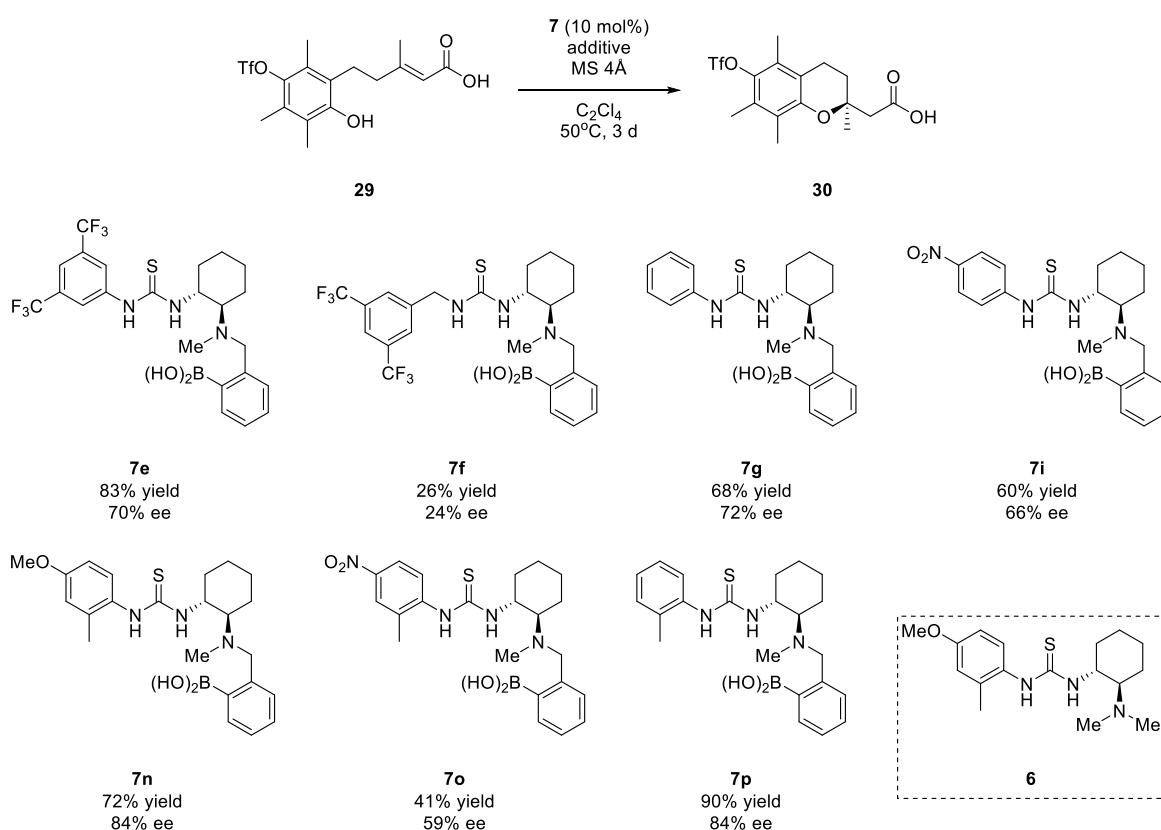
既知化合物であるラクトン **24** を原料とし、水酸基を無水トリフルオロメチルスルホン酸により保護した **25** を 94% で得た。保護体 **25** に対しアミド化による開環でワインレブアミド **26** へと定量的に変換した。**26** のフェノール性水酸基は酸での脱保護を考慮し MOM 基で保護し、Grignard 試薬を作用させ、ケトン **27** を得た。ケトン **27** から Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、良好な収率、選択性で *E* 体の α,β -不飽和 *tert*-ブチルエステル **28** に変換した。最後に *tert*-ブチルエステルとフェノール性水酸基の MOM 基を酸性条件下で同時に脱保護し、基質となる α,β -不飽和カルボン酸 **29** を得た (Scheme 43)。



Scheme 43. Synthesis of α,β -unsaturated carboxylic acid **29**

α,β -不飽和カルボン酸 **29** を用いて分子内不斉オキサマイケル付加反応の検討を行った (Scheme 44)。環境負荷の軽減を目的に四塩化炭素の代替溶媒としてテトラクロロエチレンを選択した。ハイブリッド触媒 **7e** は、50°Cでの加熱を必要とするが中程度の光学純度

(70% ee) でクロマン **30** を与えた。触媒 **7f** を用いると、マイケル付加反応の反応性、立体選択性は大きく低下した。また、チオ尿素の N-H プロトンの酸性度を低下させた触媒 **7g** やアザマイケル付加反応における最適触媒 **7i** は、**7e** と同じ程度の不斉収率を示した。続いてチオ尿素の N-H の酸性度よりも不斉収率に影響を与えている要因として、チオ尿素に隣接する芳香環の立体障害に着目した。竹本らが開発した分子内オキサマイケル付加反応において最適なチオ尿素触媒 **6** を参考としたハイブリッド触媒 **7n** は光学純度が 84% ee まで向上したクロマン **30** を与えた。更なる収率、立体選択性の改善を目指してチオ尿素の N-H プロトンの酸性度を高めたハイブリッド触媒 **7o** を用いたが不斉収率は中程度まで低下した。更に触媒の最適化を行ったところ、触媒 **7p** は高収率、高エナンチオ選択的にクロマン **30** を与えた (90% yield, 84% ee)。この結果から、分子内オキサマイケル付加反応の触媒活性がチオ尿素の N-H プロトンの酸性度よりも、チオ尿素に隣接する芳香環のオルト位のメチル基の立体障害が遷移状態に関与していることが示唆される。



Scheme 44. Hybrid catalyst screening

オルト位のメチル基の効果は次のように推測した (Figure 24)。触媒のボロン酸と α,β -不飽和カルボン酸が複合体を形成すると不飽和結合とカルボニル基との間で *s-cis*、*s-trans* の配置をとる。*s-cis* の配置ならばチオ尿素とフェノール性水酸基が水素結合し、*s-trans* の配置ならばチオ尿素とカルボニル酸素が水素結合する。反応はどちらの遷移状態でも進行する可能性があるが、チオ尿素に隣接する芳香環のオルト位の立体障害が立体選択性を向上させていることから、*s-trans* の配置で反応が優先して進行すると推測できる。これは反応がアザマイケル付加反応と同様に求核剤のプロトンと 4 配位ホウ素錯体に配位したカルボキシラートアニオンが水素結合によって不飽和結合に接近する遷移状態を支持する結果である。

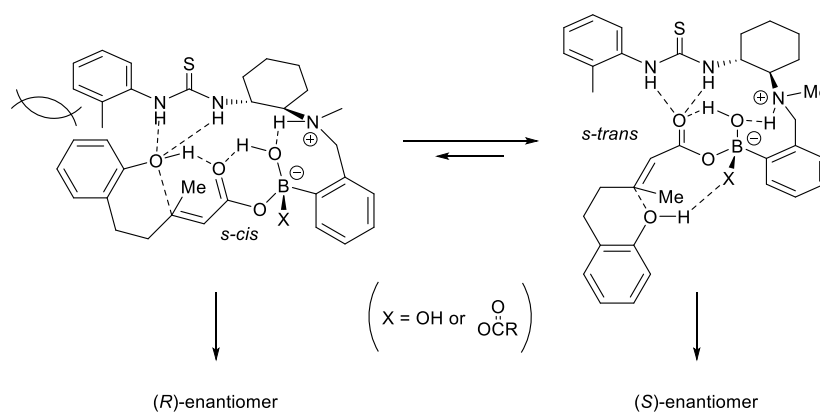


Figure 24. *o*-Methyl group effect of catalyst

第一章の触媒的不斉アザマイケル付加反応の知見から、求核剤の認識に関与しているカルボン酸を置き換えると立体選択性が大きく変化すると考えられる。すなわち、基質より一回り小さいカルボン酸を添加することで不斉収率の向上が期待できる。(Figure 25)。

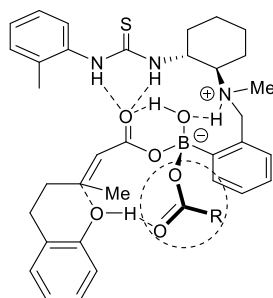
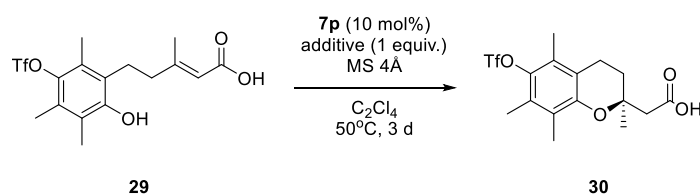


Figure 25. Carboxylic acid additive effect

そこで添加剤としてカルボン酸の検討を行った。安息香酸を加えると収率が低下したが、不斉収率は 88% ee まで向上した (Table 10, entry 2)。収率の低下は安息香酸が基質とボロン酸の配位に競合したためであると考えられる。しかし、カルボン酸を添加することによる立体選択性が改善されることが明らかとなった。更に検討を行ったところ、同等の酸性度を有するギ酸を加えた場合、立体選択性は向上しなかった (entry 3)。また TFA を加えると反応自体が大きく抑制された (entry 4)。一方、クロトン酸を加えた場合には収率が低下することなく、得られるクロマン **30** の光学純度は 92% ee まで向上した (entry 5)。



Entry	additive	pKa	30 yield (%) ^a	30 ee (%) ^b
1	none	-	90	84
2	PhCO ₂ H	4.2	78	88
3	formic acid	3.77	79	76
4	TFA	-0.25	9	-
5	crotonic acid	4.69	91	92

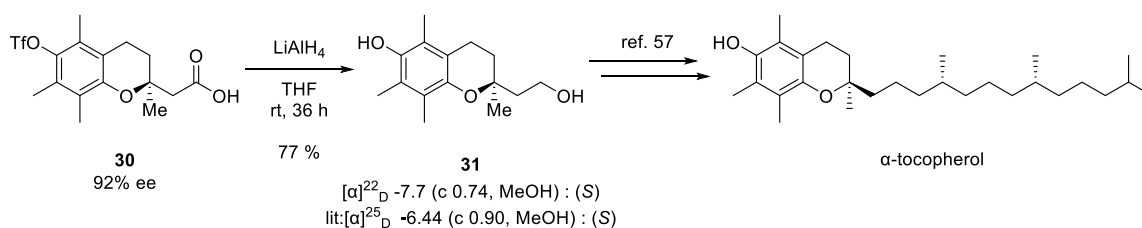
^aIsolated yield after treatment with TMSCHN₂.

^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂.

Table 10. Additive screening

酸性度の高い TFA のような強酸を用いると、触媒と基質 **29** の錯体形成が大きく抑制されるため、反応速度の低下を招いたと推測した。一方、安息香酸やクロトン酸は酸性度が基質と同程度あるため、適度にボロン酸と錯体を形成する。すなわち、ボロン酸部位に 2 種類のカルボン酸が配位した錯体の形成が立体選択性の向上へ関与していると考えられ、Figure 25 のような遷移状態の形成を示唆する結果である。

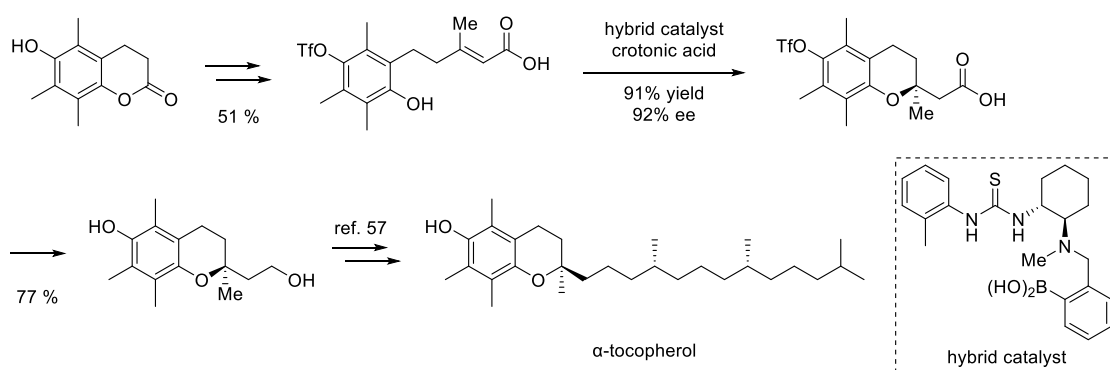
得られたマイケル付加体 **30** は LiAlH_4 によってカルボン酸からアルコールへの還元と同時にトリフルオロメチルスルホニル基を脱保護し、Chromanethanol **31** へと変換した。**31** の旋光度を文献値^{56c}と比較することで、マイケル付加体 **30** の絶対立体配置は *S* 配置であることが確認された。Chromanethanol はアルデヒドに酸化後^{57a}、 α -tocopherol へと変換することが可能である^{57b}。すなわち、著者は β -二置換 α,β -不飽和カルボン酸に対する分子内不斉オキサマイケル付加反応を鍵反応として、 α -tocopherol の形式不斉全合成を達成した (Scheme 45)。



Scheme 45. Formal total synthesis of α -tocopherol

第三節 結論

著者はハイブリッド触媒を用いることで β -二置換 α,β -不飽和カルボン酸への分子内不斉オキサマイケル付加反応に成功し、不斉四置換炭素を有するクロマン骨格の新たな構築法を確立した。今回開発した不斉触媒反応は合成が容易な *E*-オレフィンを経由して用いることができる。また、本触媒反応は高い収率、立体選択性で進行し、 α -tocopherol の形式不斉全合成も可能である (Scheme 46)。

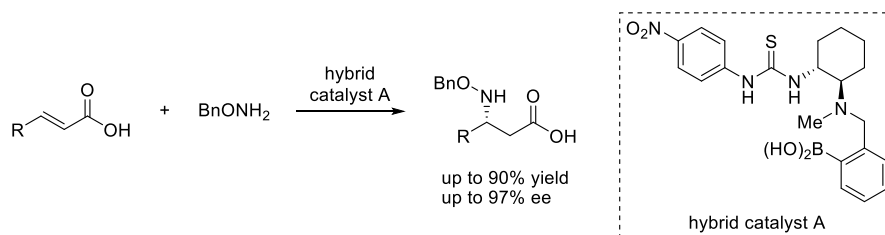


Scheme 46. Formal total synthesis of α -tocopherol

第四章 総括

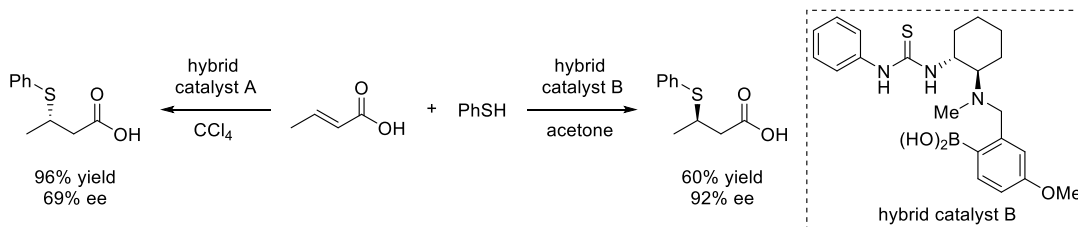
著者は α,β -不飽和カルボン酸をチオ尿素とボロン酸の協動的な触媒機能により活性化するハイブリッド触媒を設計し、以下に示す3つの新規ヘテロマイケル付加反応の開発に成功した。

(1) α,β -不飽和カルボン酸への不斉アザマイケル付加反応 (Scheme 47)



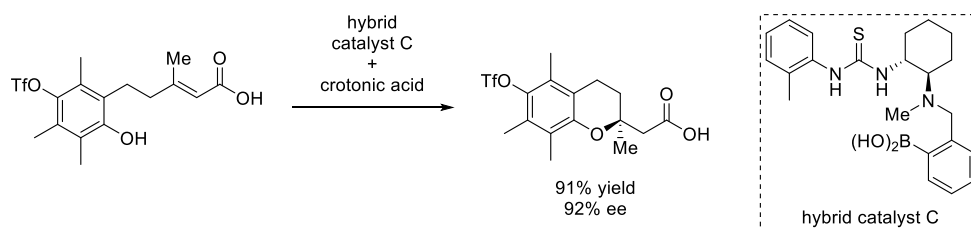
Scheme 47. Catalytic asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

(2) α,β -不飽和カルボン酸への不斉チアマイケル付加反応 (Scheme 48)



Scheme 48. Catalytic asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

(3) β -二置換 α,β -不飽和カルボン酸への分子内オキサマイケル付加反応 (Scheme 49)



Scheme 49. Catalytic asymmetric intramolecular oxa-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acid

参考文献

- ¹ Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141.
- ² Lea, A. P.; McTavish, D. *Drugs*, **1997**, *53*, 828.
- ³ Takeuchi, K.; Hirayama, K.; Ueda, H.; Sakai, H.; Yonehara, H. *J. Antibiot. Ser. A* **1958**, 1.
- ⁴ a) Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kondo, S.; Ikeda, Y.; Naganawn, H.; Maeda, K.; OIrami, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 170. b) Kondo, S.; Shibahara, S.; Takahashi, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6305.
- ⁵ (a) Campo, G. M.; Squadrito, F.; Ioculano, M.; Avenoso, A.; Zingarelli, B.; Calandra, S.; Scuri, R.; Saitta, A.; Caputi, A. P. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1992**, *76*, 287. (b) Campo, G. M.; Squadrito, F.; Ioculano, M.; Altavilla, D.; Zingarelli, B.; Pollicino, A. M.; Rizzo, A.; Calapai, G.; Calandra, S.; Scuri, R.; Saitta, A.; Caputi, A. P. *Pharmacology* **1994**, *48*, 157.
- ⁶ Kobayashi, J.; Mikami, S.; Shigemori, H.; Takao, T.; Shimonishi, Y.; Izuta, S.; Yoshida, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10487.
- ⁷ Krapcho, J.; Spitzmiller, E. R.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 544.
- ⁸ Kamal, M. A. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1997**, *43*, 89.
- ⁹ Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656.
- ¹⁰ Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657.
- ¹¹ (a) Angelini, T.; Bonollo, S.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4610. (b) Ballerini, E.; Curini, M.; Gelman, D.; Lanari, D.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Santoro, S.; Vaccaro, L. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 1221.
- ¹² (a) Wu, B.; Szymanski, W.; Wietzes, P.; Poelarends, G. J.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 338. (b) Szymanski, W.; Wu, B.; Weiner, B.; de Wildeman, S.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9152. (c) Wu, B.; Szymański, W.; Wybenga, G. G.; Heberling, M. M.; Bartsch, S.; de Wildeman, S.; Poelarends, G. J.; Feringa, B. L.; Dijkstra, B. W.; Janssen, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 482. (d) Weise, N. J.; Parmeggiani, F.; Ahmed, S. T.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12977.

- ¹³ (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. (b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867. (c) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.
- ¹⁴ Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- ¹⁵ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ¹⁶ Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- ¹⁷ (a) De, C. K.; Klauber, E. G.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060. (b) Klauber, E. G.; De, C. K.; Shah, T. K.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624. (c) De, C. K.; Mittal, N.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16802. (d) Klauber, E. G.; Mittal, N.; Shah, T. K.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464. (e) De, C. K.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538. (f) Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084. (g) Min, C.; Mittal, N.; De, C. K.; Seidel, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10853. (h) Seidel, D. *Synlett* **2014**, *25*, 783. (i) Mittal, N.; Lippert, K. M.; De, C. K.; Klauber, E. G.; Emge, T. J.; Schreiner, P. R.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5748.
- ¹⁸ (a) Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887. (b) Lee, Y.; Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5564.
- ¹⁹ Lalonde, M. P.; McGowan, M. A.; Rajapaksa, N. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1891.
- ²⁰ (a) Burns, N. Z.; Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4578. (b) Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5912.
- ²¹ (a) Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697. (b) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, 509. (c) Aelvoet, K.; Batsanov, A. S.; Blatch, A. J.; Grosjean, C.; Patrick, L. G. F.; Smethurst, C. A.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 768.
- ²² (a) McCubbin, J. A.; Hosseini, H.; Krokhin, O. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 959. (b) McCubbin, J. A.; Krokhin, O. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2447. (c) McCubbin, J. A.; Nassar, C.; Krokhin, O. V. *Synthesis* **2011**, 3152. (d) Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 91. (e) Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall, D. G. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1305.
- ²³ (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3511. (c) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H.

Synlett **2001**, 1371. (d) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 176. (e) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2004**, 1355. (f) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5043. (g) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431. (h) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813. (i) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645. (j) Al-Zoubi, R.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876. (k) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 124. (l) Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 756. (m) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386. (n) Yamashita, R.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654. (o) Gernigon, N.; Zheng, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4475. (p) Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692. (q) El Dine, T. M.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532. (r) El Dine, T. M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084. (s) Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. Y.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100. (h) Ishihara, K.; Lu, Y. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1276. For reviews, see, (t) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527. (u) Dimitrijević, E.; Taylor, M. S. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 945. (v) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2714.

²⁴ Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075.

²⁵ (a) Zheng, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3561. (b) Zheng, H.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 5454.

²⁶ Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4256.

²⁷ Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840.

²⁸ Kudo, F.; Miyanaga, A.; Eguchi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1056.

²⁹ Heaton, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2004.

³⁰ (a) Falborg, L.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2823. (b) Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959. (c) Horstmann, T. E.; Guerin, D. J.; Miller, S. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635. (d) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1240. (e) Guerin, D. J.; Miller, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134. (f) Sibi, M. P.; Gorikunti, U.; Liu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8357. (g) K.; Hii, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1132. (h) Hamashima, Y.; Somei, H.; Shimura, Y.; Tamura, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1861. (i) Phua, P. H.; Li, K.; Hii, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6237. (j) Kikuchi, S.; Sato, H.;

- Fukuzawa, S. *Synlett* **2006**, 7, 1023. (k) Reboule, I.; Gil, R.; Collin, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 532.
- (l) Didier, D.; Meddour, A.; Bezzenine-Lafollée, S.; Collin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2678.
- ³¹ Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13419.
- ³² (a) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6615. (b) Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8064.
- ³³ Weiß, M.; Borchert, S.; Rémond, E.; Jugé, S.; Gröger, H. *Heteroatom. Chem.* **2012**, 23, 202.
- ³⁴ (a) Bandini, M.; Eichholzer, A.; Tragni, M.; Umami-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3238. (b) Bandini, M.; Bottoni, A.; Eichholzer, A.; Miscione, G. P.; Stenta, M. *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 12462.
- ³⁵ Cassani, C.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5694.
- ³⁶ Estermann, H.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1824.
- ³⁷ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203.
- ³⁸ (a) Seto, Y.; Takahashi, K.; Matsuura, H.; Kogami, Y.; Yada, H.; Yoshihara, T.; Nabeta, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, 71, 1470. (b) Kajimura, Y.; Sugiyama, M.; Kaneda, M. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1095. (c) Cordell, G. A.; Kinghorn, D. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3521. (d) Hiradate, S.; Yoshida, S.; Sugie, H.; Yada, H.; Fujii, Y. *Phytochemistry* **2002**, 61, 693. (e) Abdelmohsen, U. R.; Zhang, G.; Philippe, A.; Schmitz, W.; Pimentel-Elardo, S. M.; Hertlein-Amslinger, B.; Hentschel, U.; Bringmann, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 23.
- ³⁹ Doebner, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1136.
- ⁴⁰ (a) Hansen, K. B.; Balsells, J.; Dreher, S.; Hsiao, Y.; Kubryk, M.; Palucki, M.; Rivera, D.; Steinhuebel, D.; Armstrong, J. D., III; Askin, D.; Grabowski, E. J. *J. Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 634. (b) Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Zu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8798. (c) Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brands, J. *Science* **2010**, 329, 305. (d) Bao, H.; Bayeh, L.; Tambar, U. K. *Synlett* **2013**, 2459. (e) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lv, L.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3052. For a review, see, (f) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 671.
- ⁴¹ Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8807.

- ⁴² Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A. A. *Synthesis* **2007**, 959.
- ⁴³ (a) Pracejus, H.; Wilcke, F. W.; Hanemann, K. *J. Prakt. Chem.* **1977**, 319, 219. (b) Yamashita, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 14, 363. (c) Keniya, J.; Natu, A. A.; Gogte, V. N. *Chem. Ind. (London)* **1986**, 243. (d) Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.
- ⁴⁴ (a) Nishimura, K.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12974. (b) Tomioka, K.; Okuda, M.; Nishimura, K.; Manabe, S.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2141. (c) Nishimura, K.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 440. (d) Nishimura, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 431. (e) Nishimura, K.; Tomioka, K. *Yakugaku Zasshi* **2003**, 123, 9.
- ⁴⁵ (a) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8675. (b) Kanemasa, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2003**, 61, 1073. (c) Kanemasa, S.; Ito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741. (d) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Kawamura, M.; Sugiura, M. *Synlett* **2001**, 983. (e) Matsumoto, K.; Watanabe, A.; Uchida, T.; Ogi, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385. (f) Sauerland, S. J. K.; Kiljunen, E.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1291.
- ⁴⁶ (a) Liu, Y.; Sun, B.-F.; Wang, B.-M.; Wakem, M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 418. (b) Rana, N. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6520. (c) Dai, L.; Yang, H.; Chen, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5071.
- ⁴⁷ (a) Dong, X. Q.; Fang, X.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4426. (b) Fang, X.; Li, J.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3448. (c) Farley, A. J. M.; Sandford, C.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15992. (d) Wang, R.; Liu, J.; Xu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 159.
- ⁴⁸ Dong, X. Q.; Fang, X.; Tao, H. Y.; Zhou, X.; Wang, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1141.
- ⁴⁹ Kitazume, T.; Murata, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 75.
- ⁵⁰ (a) Tanaka, T.; Asai, F.; Iinuma, M. *Phytochemistry* **1998**, 49, 229. (b) Seeram, N. P.; Jacobs, H.; McLean, S.; Reynolds, W. F. *Phytochemistry* **1998**, 49, 1389.
- ⁵¹ Kashiwada, Y.; Yamazaki, K.; Ikeshiro, Y.; Yamagishi, T.; Fujioka, T.; Mihashi, K.; Mizuki, K.; Cosentino, L. M.; Fowke, K.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1559.
- ⁵² Ishibashi, K. *J. Antibiot. Ser. A.* **1962**, 15, 161.
- ⁵³ For reviews, see, (a) Netscher, T. *Vitam. Horm.* **2007**, 76, 155. (b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3931.

- ⁵⁴ (a) Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Zinngrebe, J.; Stecker, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257. (b) Tietze, L. F.; Stecker, F.; Zinngrebe, J.; Sommer, K. M. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 8770. (c) Chapelat, J.; Buss, A.; Chougnet, A.; Woggon, W.-D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5123. (d) Liu, K.; Chougnet, A.; Woggon, W.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827. (e) Tokunou, S.; Nakanishi, W.; Kagawa, N.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1045. (f) Uyanik, M.; Hayashi, H.; Ishihara, K. *Science* **2014**, *345*, 291.
- ⁵⁵ Saito, N.; Ryoda, A.; Nakanishi, W.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2759.
- ⁵⁶ (a) Mizuguchi, E.; Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 1255. (b) Mizuguchi, E.; Suzuki, T.; Achiwa, K. *Synlett* **1996**, 743. (c) Grisar, J. M.; Marciniak, G.; Bolkenius, F. N.; Verne-Mismer, J.; Wagner, J.; Wagner, E. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2880.
- ⁵⁷ (a) Mizuguchi, E.; Suzuki, T.; Achiwa, K. *Synlett* **1994**, 929. (b) Cohen, N.; Scott, C. G.; Neukom, C.; Lopresti, R. J.; Weber, G.; Saucy, G. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1158. (c) Scott, J. W.; Bizzarro, F. T.; Rarrish, D. R.; Saucy, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 290. (d) Wang, A.; Fraga, R. P. A.; Hörmann, E.; Pfaltz, A. *Chem.–Asian J.* **2011**, *6*, 599.

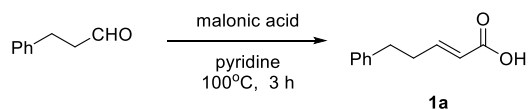
実験項

General Experimental Details

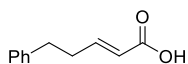
All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware unless otherwise noted. Solvents and materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Column chromatography was performed on Cica silica gel 60 (230–400 mesh) or Fuji Silysia silica gel (NH, 100–200 mesh). Reactions and chromatography fractions were analyzed employing pre-coated silica gel plate (Merck Silica Gel 60 F254). All melting points were measured on BÜCHI M-565 melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were measured on JASCO FT/IR-4100. Unless otherwise noted, NMR spectra were obtained in CDCl₃. ¹H NMR (400 or 500 MHz) spectra were recorded with JEOL ECP-400 or JEOL ECP-500 spectrometers. Chemical shifts are reported relative to Me₄Si (δ 0.0) in CDCl₃, and residual solvents of CD₃CN (δ 1.94), acetone-*d*₆ (δ 2.05) and CD₃OD (δ 3.31). ¹³C NMR (100 or 126MHz) spectra were also recorded using JEOL ECP-400 or JEOL ECP-500 spectrometers. Chemical shifts are reported relative to CDCl₃ (δ 77.0), CD₃CN (δ 1.32, 118.3), acetone-*d*₆ (δ 29.8, 206.3) and CD₃OD (δ 49.0). ¹H NMR multiplicities are reported as follows: br = broad; m = multiplet; s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet. High-resolution mass spectra were obtained on a Shimadzu LCMS-IT-TOF fitted with an ESI. Optical rotations were recorded on a JASCO P-2200 polarimeter with a path length of 1 cm; concentrations are quoted in grams per 100 mL. [α]_D values are measured in 10⁻¹ deg cm²g⁻¹. Enantiomeric excess was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analyses. Unless otherwise noted, all materials and solvent were purchased from Tokyo Kasei Co., Aldrich Inc., and other commercial suppliers and were used without purification. All non-commercially available substrates were prepared according to the literature procedure as indicated below.

Preparation of α,β-unsaturated carboxylic acids: α,β-Unsaturated carboxylic acids **1b-f**, and **1u** were commercially available. **1k** was prepared according to the literature procedure.²⁶⁾ Other α,β-unsaturated carboxylic acids **1a**, **1g**, and **1l-q** were prepared by following the general procedure as indicated below.

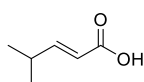
General procedure for the preparation of α,β -unsaturated carboxylic acids (procedure A)



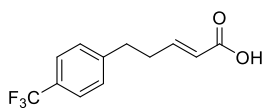
3-Phenylpropionaldehyde (2.68 g, 20 mmol) and malonic acid (2.08 g, 20 mmol) were suspended in pyridine (1.6 mL) at room temperature, and the mixture was heated at 100 °C for 3 h. After being cooled to 0 °C, the reaction mixture was neutralized with 2N aqueous HCl solution. The precipitate was then collected by filtration, and washed with cold water and *n*-hexane, which was further purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane to give **1a** (1.96 g, 50%) as a white solid.



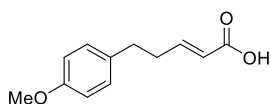
(E)-5-Phenylpent-2-enoic Acid (1a): Mp 101.9–102.2 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.55 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 3H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.11 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.60–2.52 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 151.0, 140.5, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 121.2, 34.1, 34.0; IR (ATR): 2938, 1685, 985 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₁H₁₁O₂ [M–H]⁻ 175.0765, found 175.0772.



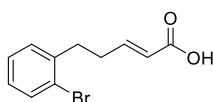
(E)-4-Methylpent-2-enoic Acid (1g): **1g** was purified by distillation (1 Torr, 160 °C), and obtained as a colorless oil (631 mg, 58%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.86 (br s, 1H), 7.07 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 2.56–2.43 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 158.3, 118.0, 31.1, 21.1 (2C); IR (ATR): 2968, 1699 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₆H₉O₂ [M–H]⁻ 113.0608, found 113.0609.



(E)-5-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)pent-2-enoic Acid (11): **11** was prepared from 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanal (303 mg, 1.5 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. White solid (180 mg, 49%); Mp 146.4–147.5 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.67 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (dt, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.62–2.53 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 150.2, 144.5, 128.7 (*J* = 32.1 Hz), 128.6 (2C), 125.5 (*J* = 3.8 Hz, 2C), 124.2 (*J* = 271.7 Hz), 121.6, 33.9, 33.5; IR (ATR): 2916, 1694, 1650, 1321 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₁₀F₃O₂ [M–H]⁻ 243.0638, found 243.0636.

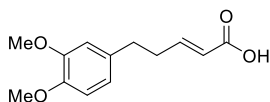


(E)-5-(4-Methoxyphenyl)pent-2-enoic Acid (1m): **1m** was prepared from 3-(4-methoxyphenyl)propanal (300 mg, 1.8 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. Off-white solid (242 mg, 64%); Mp 131.0–133.4 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (br s, 1H), 7.15–7.05 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56–2.48 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 158.0, 151.2, 132.6, 129.2 (2C), 121.1, 113.9 (2C), 55.2, 34.3, 33.3; IR (ATR): 2931, 1682, 1640, 1242, 968 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₁₃O₃ [M–H]⁻ 205.0870, found 205.0870.

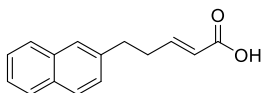


(E)-5-(2-Bromophenyl)pent-2-enoic Acid (1n): **1n** was prepared from 3-(2-bromophenyl)propanal (300 mg, 1.4 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. Off-white solid (157 mg, 44%); Mp 91.5–93.0 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28–7.05 (m, 4H), 5.87 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* =

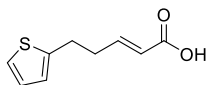
7.5 Hz, 2H), 2.61–2.53 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 150.6, 139.8, 132.9, 130.3, 128.1, 127.6, 124.3, 121.3, 34.5, 32.3; IR (ATR): 2906, 1691 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 252.9870, found 252.9866



(E)-5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pent-2-enoic Acid (1o): **1o** was prepared from 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanal (291 mg, 1.5 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. Off-white solid (212 mg, 60%); Mp 118.5–119.0 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (br s, 1H), 7.11 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75–6.68 (m, 2H), 5.85 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.88 (s 3H), 3.86 (s 3H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.68–2.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 151.1, 148.8, 147.4, 133.1, 121.1, 120.1, 111.6, 111.2, 55.9, 55.8, 34.2, 33.8; IR (ATR): 2836, 1677, 1642, 1237 cm^{-1} ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 235.0976, found 235.0977.



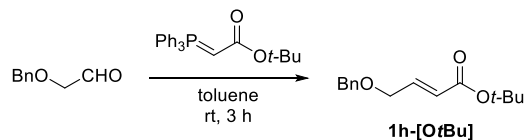
(E)-5-(Naphthalen-2-yl)pent-2-enoic Acid (1p): **1p** was prepared from 3-(naphthalen-2-yl)propanal (500 mg, 2.7 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. Off-white solid (313 mg, 51%); Mp 108.5–110.0 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.36 (br s, 1H), 7.85–7.74 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70–2.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 151.0, 138.0, 133.5, 132.1, 128.1, 127.6, 127.5, 126.9, 126.5, 126.0, 125.4, 121.3, 34.3, 33.9; IR (ATR): 2829, 1682, 1639, 1129 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 225.0921, found 225.0923.



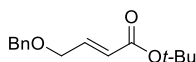
(E)-5-(Thiophen-2-yl)pent-2-enoic Acid (1q): **1q** was prepared from 3-(thiophen-2-yl)propanal (280mg, 2 mmol), and purified by recrystallization from ethyl acetate and *n*-hexane. Off-white solid (247 mg, 68%); Mp 93.2–95.9 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (br s, 1H), 7.16–7.05 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.67–2.58 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 150.2, 143.1, 126.8, 124.6, 123.5, 121.6, 34.1, 28.3; IR (ATR): 2938, 1677, 974, 920, 851 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₉H₉O₂S [M–H]⁻ 181.0329, found 181.0336.

α,β-Unsaturated carboxylic acids **1h**, **1j**, and **1r-1t** were generally prepared by following the general procedure as indicated below.

General procedure for the preparation of α,β-unsaturated carboxylic acids (procedure B1)

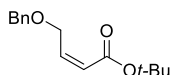


To a stirred solution of benzyloxyacetaldehyde (3.0 mmol) in toluene (15 mL) was added *tert*-butyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate (1.7 g, 4.5 mmol). After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 100 : 1 to 20 : 1) to afford *E*-**1h**-[Ot-Bu] (530 mg, 81%) as a colorless oil, along with *Z*-**1h**-[Ot-Bu] (44 mg, 7%).



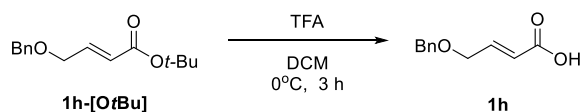
***tert*-Butyl (E)-4-(Benzyloxy)but-2-enoate (E-1h-[Ot-Bu]):** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 6.88 (dt, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.16 (dd, *J*₁ = 4.5 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ

165.6, 142.9, 137.7, 128.4 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 123.3, 80.4, 72.7, 68.7, 28.1 (3C); IR (ATR): 1713, 1154 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1305, found 271.1306.

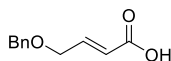


tert-Butyl (Z)-4-(Benzyloxy)but-2-enoate (Z-1h-[OtBu]): Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.22 (m, 5H), 6.33 (dt, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 146.8, 137.9, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 121.3, 80.5, 72.7, 68.4, 28.1 (3C); IR (ATR): 1710, 1154 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1305, found 271.1305.

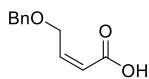
General procedure for the preparation of α,β -unsaturated carboxylic acids (procedure B2)



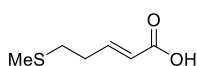
To a stirred solution of (**E**)-**1h**-[OtBu] (232 mg, 0.93 mmol) in DCM (2.0 mL) was added TFA (2.0 mL) dropwise at 0 °C. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 10 : 1 to 2 : 1) to afford the corresponding α,β -unsaturated acid (**E**)-**1h** as an off-white solid (156 mg, 87%).



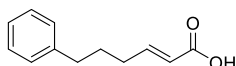
(E)-4-(Benzyloxy)but-2-enoic Acid ((E)-1h): Mp 48.1–48.9 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (br s, 1H), 7.40–7.27 (m, 5H), 7.10 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23–4.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 147.1, 137.5, 128.5 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 120.4, 72.8, 68.4; IR (ATR): 2839, 1699, 1657, 1136 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191.0714, found 191.0716.



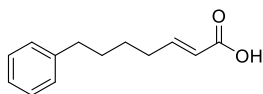
(Z)-4-(benzyloxy)but-2-enoic Acid ((Z)-1h): Colorless oil (90.4 mg, 94%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 7.41–7.28 (m, 5H), 6.58 (dt, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 151.1, 137.7, 128.5 (2C), 127.83, 127.78 (2C), 118.9, 72.9, 68.5; IR (ATR): 3032, 1698, 1646, 1100 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191.0714, found 191.0713.



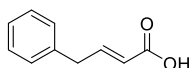
(E)-5-(Methylthio)pent-2-enoic Acid (1j): By following the general procedure B, **1j** was prepared from 3-(methylthio)propanal, and obtained as a colorless oil (70.4 mg, 82%, in 2 steps); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.35 (br s, 1H), 7.09 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58–2.51 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 149.6, 121.8, 32.2, 31.8, 15.5; IR (ATR): 3026, 1698 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 145.0329, found 145.0331.



(E)-6-Phenylhex-2-enoic Acid (1r): By following the general procedure B, **1r** was prepared from 4-phenylbutanal, and obtained as a colorless oil (180 mg, 78%, in 2 steps); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (br s, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 7.10 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H), 1.87–1.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 151.9, 141.5, 128.40 (2C), 128.39 (2C), 126.0, 121.0, 35.2, 31.7, 29.4; IR (ATR): 3026, 1694 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 189.0921, found 189.0922.

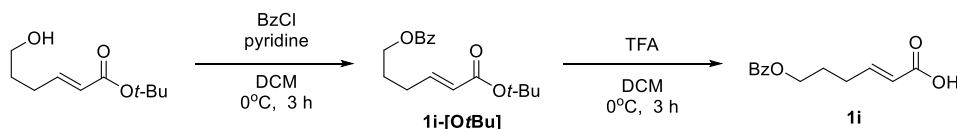


(E)-7-Phenylhept-2-enoic Acid (1s): By following the general procedure B, **1s** was prepared from 5-phenylpentanal, and obtained as a colorless oil (96.8 mg, 68%, in 2 steps); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.25 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 7.07 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.30–2.22 (m, 2H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.57–1.47 (m, 2H), one O-H proton was not observed; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 152.1, 142.1, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.8, 120.7, 35.6, 32.2, 30.9, 27.4; IR (ATR): 3026, 1693 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 203.1078, found 203.1076.



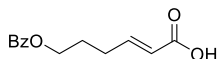
(E)-4-Phenylbut-2-enoic Acid (1t): By following the general procedure B, **1t** was prepared from 2-phenylacetaldehyde, and obtained as a white solid (205 mg, 37%, in 2 steps, recrystallized from ethyl acetate and *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.66 (br s, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.28–7.16 (m, 4H), 5.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 152.1, 137.2, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.8, 121.6, 38.5; IR (ATR): 2918, 1668 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 161.0608, found 161.0611.

Procedure for the preparation of **1i**



To a stirred solution of *tert*-butyl (*E*)-6-hydroxyhex-2-enoate (186 mg, 1.0 mmol) in DCM (2.0 mL) were added benzoyl chloride (180 μL , 1.5 mmol) and pyridine (120 μL , 1.5 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl solution, and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was

purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1 to 10 : 1) to afford the (*E*)-**1i**-[*O**t*Bu] as a colorless oil (300 mg). Deprotection of *tert*-butyl ester was performed by following the general procedure B2 to give **1i** (82.6 mg, 71%, in 2 steps) as a colorless oil.

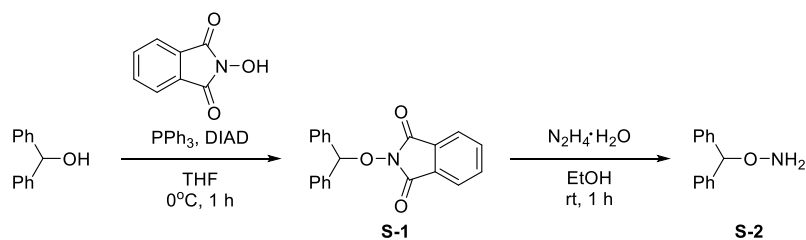


(*E*)-6-(Benzoyloxy)hex-2-enoic Acid (**1i**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10–8.01 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.14 (dt, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (dt, *J*₁ = *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), one O-H proton was not observed; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 166.5, 150.6, 133.0, 130.0, 129.5 (2C), 128.4 (2C), 121.4, 64.0, 29.0, 27.1; IR (ATR): 3065, 1717, 1695, 1275 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₃O₄ [M–H]⁻ 233.0819, found 233.0816.

Preparation of hydroxylamine derivatives

O-Benzylhydroxylamine, *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)hydroxylamine, 1,1-diphenylhydrazine, and benzyl carbamate were commercially available. Other nucleophiles were prepared as indicated below.

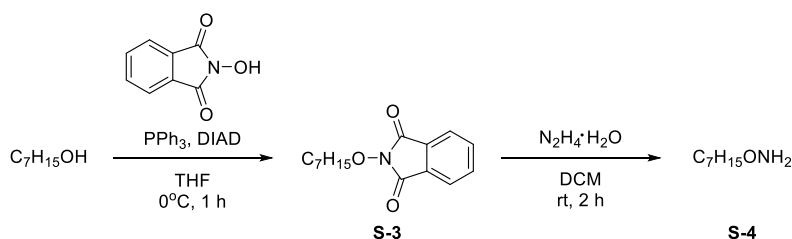
Procedure for the preparation of *O*-Benzhydrylhydroxylamine (**S-2**)



To a stirred solution of diphenylmethanol (921 mg, 5.0 mmol), 2-hydroxyisoindoline-1,3-dione (978 mg, 6.0 mmol), and triphenylphosphine (1.57 g, 6.0 mmol) in THF (20 mL) was added DIAD (1.2 mL, 1.5 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The produced precipitate was collected by filtration and successively washed with *n*-hexane to afford the product **S-1** (850 mg) as white solid, which was used for the next step without further purification. To a stirred solution of **S-1** (658 mg, ca. 2.0 mmol) in EtOH (10 mL) was added hydrazine monohydrate (200 μL, 4.0 mmol,) at room temperature. After being stirred at

the same temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 20 : 1 to 10 : 1) to afford **S-2** as a colorless oil (390 mg, 50%, in 2 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.23 (m, 10H), 5.64 (br s, 1H), 5.43 (br s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (2C), 128.5 (4C), 127.7 (2C), 127.1 (4C), 88.6; IR (ATR): 2926 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₄NO [M+H]⁺ 200.1070, found 200.1067.

Procedure for the preparation of *O*-Heptylhydroxylamine (**S-4**)

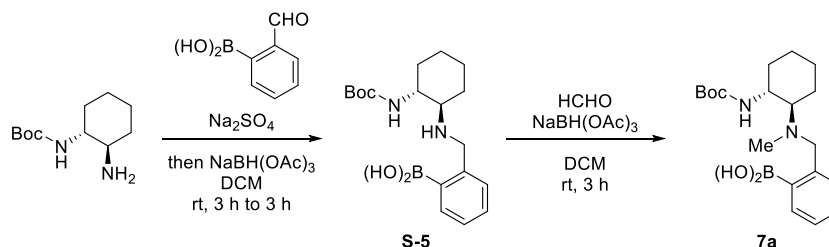


To a stirred solution of heptan-1-ol (580 mg, 5.0 mmol), 2-hydroxyisoindoline-1,3-dione (984 mg, 6.0 mmol), and triphenylphosphine (1.57 g, 6.0 mmol) in THF (20 mL) was added DIAD (1.2 mL, 1.5 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 10 : 1) to afford the product **S-3** as a yellow oil (1.39 g). To a stirred solution of **S-3** (523 mg, ca. 2.0 mmol) in DCM (10 mL) was added hydrazine monohydrate (500 μL, 10 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was washed with H₂O, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1) to afford **S-4** as a colorless oil (171 mg, 65%, in 2 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (br s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.37–1.23 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 7.62, 31.8, 29.2, 28.4, 25.9, 22.6, 14.1; IR (ATR): 2930 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₇H₁₈NO [M+H]⁺ 132.1383, found 132.1385.

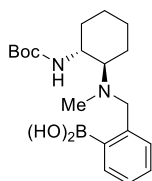
Preparation of boronic acid catalysts

Catalysts (**7a-p**) were generally prepared as indicated below.

General procedure for the preparation of **7** (procedure C)

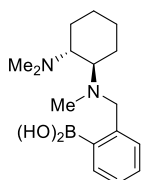


To a stirred solution of *tert*-butyl ((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)carbamate (107 mg, 0.5 mmol) in DCM (5.0 mL) were added Na_2SO_4 (500 mg, 3.5 mmol) and 2-formylphenylboronic acid (113 mg, 0.75 mmol) at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, before the addition of $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (318 mg, 1.5 mmol) at the same temperature. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl solution, and extracted with CHCl_3 twice. The combined organic layer extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude **S-5** (159 mg) was used for the next step without further purification. To a solution of **S-5** (159 mg, 0.5 mmol) in DCM (5.0 mL) was added 37% aqueous formaldehyde solution (200 μL , 2.5 mmol) followed by $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1.0 mmol) at room temperature under argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl solution (pH = ca. 1), and extracted with CHCl_3 twice. The combined organic layer extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (pH = ca. 6) and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate only) to afford **7a** as a white amorphous (84.6 mg, 47%, in 2 steps).



2-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)cyclohexan-1-yl]-*N*-methyl-(2-aminomethyl)]

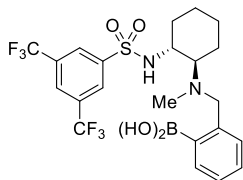
phenylboronic Acid (7a): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (br s, 1H), 8.00–7.86 (m, 1H), 7.42–7.28 (m, 2H), 7.22–7.10 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.82–3.70 (m, 2H), 3.70–3.55 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.70–1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34–1.20 (m, 2H), 1.15–0.97 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.4, 141.3, 136.4, 130.5, 130.1, 127.5, 79.2, 77.3, 62.5, 60.5, 58.2, 34.5, 34.1, 28.4 (3C), 25.0, 24.8, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3343, 2932, 1704, 1446, 1366, 1173 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{BN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2453, found 363.2454; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +35.4 (*c* 0.99, CHCl_3).



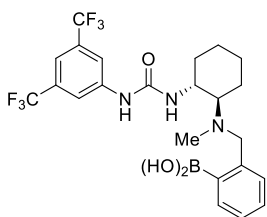
2-[*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*N,N*-Dimethylamino)cyclohexan-1-yl]-*N*-methyl-(2-aminomethyl)]

phenylboronic Acid (7b): By following the general procedure C, **7b** was prepared from (*1*R*,2*R**)-*N*¹,*N*¹-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (427 mg, 3.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). Colorless oil (302 mg, 35%, in 2 steps); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 9.15 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28–7.12 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J_1 = J_2 = 11.1 Hz, J_3 = 3.2 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J_1 = J_2 = 11.0 Hz, J_3 = 3.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.96–1.88 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.24–0.77 (m, 4H), one O-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 143.5, 136.4, 131.2, 130.4, 127.7, 64.4, 60.4, 58.8, 40.4 (2C), 35.1, 26.1, 26.0, 24.5, 22.5, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 2932, 1445, 1382, 1280, 1178, 1135 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{BN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.2241, found

291.2246; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -51.7$ (c 0.99, CHCl_3).

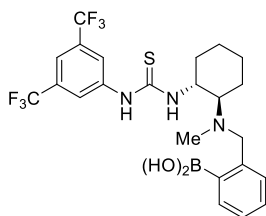


2-[[[(1R,2R)-2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)sulfonamido]cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7c): By following the general procedure C, **7c** was prepared from *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (200 mg, 0.51 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 2 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (54.9 mg, 20%, in 2 steps); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.05–2.90 (m, 2H), 2.74 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 3.0$ Hz, 1H), 2.40–2.17 (m, 4H), 2.06–1.99 (m, 1H), 1.78–1.69 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.34–1.15 (m, 2H), 1.14–0.95 (m, 2H), two O-H or N-H protons were not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 146.7, 141.1, 133.4, 132.3 ($J = 33.9$ Hz, 2C), 128.8, 128.1 ($J = 3.8$ Hz, 2C), 127.6, 125.8 ($J = 3.7$ Hz), 123.8 ($J = 271$ Hz, 2C), 123.5, 69.7, 60.2, 56.9, 41.8, 32.7, 25.0, 24.6, 24.5, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 2944, 1358, 1135, cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BF}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539.1609, found 539.1615; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +12.8$ (c 1.00, CHCl_3).

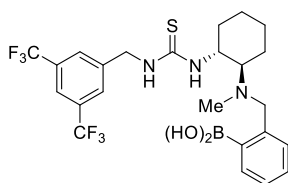


2-[[[(1R,2R)-2-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7d): By following the general procedure C, **7d** was prepared from 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)urea (185 mg, 0.5 mmol) (MeOH was used as solvent instead of DCM due to insolubility), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 2 : 1 to ethyl acetate : methanol 7 : 3).

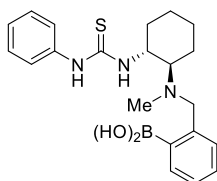
White amorphous (131 mg, 51%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 9.61 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.89–3.80 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 11.3 Hz, *J*₃ = 2.9 Hz, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 1H), 1.35–0.82 (m, 4H), one O-H or N-H proton was not observed; ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ 155.2, 143.4, 142.5, 137.2, 131.5 (*J* = 33.1 Hz, 2C), 131.3 (2C), 127.8, 124.4 (*J* = 272 Hz, 2C), 117.7 (*J* = 2.9 Hz, 2C), 114.5 (*J* = 3.6 Hz), 61.1, 60.3, 50.4, 35.3, 34.5, 26.0, 25.3, 22.3, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3312, 2934, 1566, 1385, 1277, 1175, 1129 cm⁻¹; HRMS (ESI) : calcd for C₂₃H₂₇BF₆N₃O₃ [M+H]⁺ 518.2048, found 518.2048; [α]_D²⁴ +43.7 (*c* 0.99, CHCl₃).



2-[[*(1R,2R)*-2-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-*N*-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7e**):** By following the general procedure C, **7e** was prepared from 1-((*1R,2R*)-2-aminocyclohexyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (771 mg, 2.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (520 mg, 49%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 8.93 (br s, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.17–7.08 (m, 1H), 4.51–4.38 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 11.3 Hz, *J*₃ = 3.0 Hz 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.63–1.54 (m, 1H), 1.37–0.90 (m, 4H), one O-H or N-H proton was not observed; ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ 181.6, 142.7, 142.5, 136.8, 131.6 (*J* = 33.1 Hz, 2C), 131.1, 131.0, 127.9, 124.4 (*J* = 271.7 Hz, 2C), 124.2, 117.9 (*J* = 3.4 Hz, 2C), 62.1, 60.3, 55.5, 35.3, 33.1, 25.6, 25.4, 22.5, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3277, 2933, 1541, 1469, 1382, 1277, 1176, 1133 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₃H₂₇BF₆N₃O₂S [M+H]⁺ 534.1820, found 534.1823; [α]_D²⁴ +44.7 (*c* 1.06, CHCl₃).

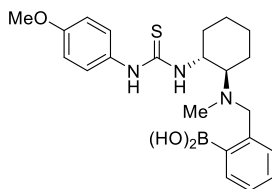


2-[[[(1R,2R)-2-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7f): By following the general procedure C, **7f** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)thiourea (200 mg, 0.5 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 7 : 3). White amorphous (159 mg, 58%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 9.02 (br s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 4.99–4.80 (m, 2H), 4.51–4.32 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.47 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 11.4 Hz, *J*₃ = 3.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.40–1.16 (m, 2H), 1.13–0.95 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ 183.4, 144.3, 142.5, 136.8, 131.6 (*J* = 33.1 Hz, 2C), 131.2, 130.8, 128.4 (*J* = 3.3 Hz, 2C), 127.9, 124.5 (*J* = 271.7 Hz, 2C), 121.4 (*J* = 3.8 Hz), 62.6, 60.5, 55.7, 46.9, 34.7, 33.7, 25.6, 25.4, 22.7, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3285, 2940, 1548, 1446, 1375, 1278, 1170, 1132 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₄H₂₉BF₆N₃O₂S [M+H]⁺ 548.1977, found 548.1987; [α]_D²³ +38.1 (*c* 0.99, CHCl₃).



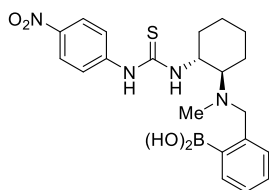
2-[[N-methyl-(1R,2R)-2-(3-phenylthioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7g): By following the general procedure C, **7g** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-phenylthiourea (249 mg, 1.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (256 mg, 65%, in 2 steps), recrystallization from acetone afforded colorless prisms suitable for X-ray diffraction analysis (see below); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 8.57 (br s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.7

Hz, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.36–7.25 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.16–7.10 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.64–4.52 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.4$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.40–1.16 (m, 2H), 1.11–0.93 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.4, 142.5, 139.7, 136.7, 131.2, 130.8, 129.6 (2C), 127.9, 125.8, 125.6 (2C), 61.5, 60.3, 55.5, 35.6, 33.5, 25.6, 25.4, 22.6, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3276, 2933, 1535, 1448 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.2072, found 398.2071; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +46.2$ (c 1.00, CHCl_3).



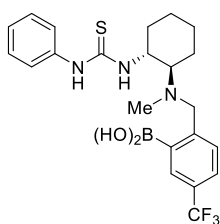
2-[[1R,2R]-2-(3-(4-Methoxyphenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]

phenylboronic Acid (7h): By following the general procedure C, **7h** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(4-methoxyphenyl)thiourea (300 mg, 1.07 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (191 mg, 42%, in 2 steps); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 8.57 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.04 (br s, 1H), 4.60–4.44 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.38–1.16 (m, 2H), 1.06–0.92 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.8, 158.7, 142.6, 136.6, 131.2, 130.7, 128.4 (2C), 127.8, 115.0 (2C), 114.3, 61.6, 60.3, 56.0, 55.7, 35.7, 33.6, 25.6, 25.4, 22.9, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 2933, 1511, 1448 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.2178, found 428.2179; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +23.2$ (c 0.99, CHCl_3).



2-[[N-Methyl-(1R,2R)-2-(3-(4-nitrophenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]

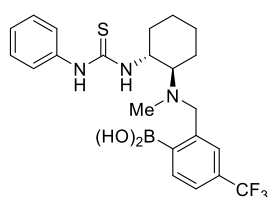
phenylboronic Acid (7i): By following the general procedure C, **7i** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(4-nitrophenyl)thiourea (886 mg, 3.0 mmol) (MeOH was used as solvent instead of DCM due to insolubility), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol = 7 : 3). Yellow amorphous (531 mg, 56%, in 2 steps); ¹H NMR (acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 9.47 (br s, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.85–7.75 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 3H), 4.57–4.43 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.56 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 11.3 Hz, *J*₃ = 3.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11–1.97 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.38–0.90 (m, 4H), one O-H or N-H proton was not observed; ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 100 MHz) δ 180.7, 147.5, 143.3, 142.5, 136.5, 130.9, 130.7, 127.7, 124.8 (2C), 121.9 (2C), 62.5, 60.5, 55.2, 35.3, 33.2, 25.6, 25.5, 22.5 One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3267, 2936, 1596, 1329, 1261 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₈BN₄O₄S [M+H]⁺ 443.1923, found 443.1920; [α]_D²² +22.3 (*c* 1.01, CHCl₃).



2-[[N-methyl-(1R,2R)-2-(3-phenylthioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]-5-

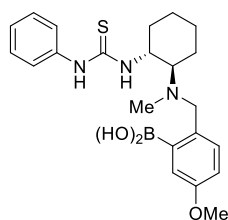
(trifluoromethyl)phenylboronic Acid (7j): By following the general procedure C, **7j** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-phenylthiourea (249 mg, 1.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (324 mg, 70%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 8.84 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39–7.29 (m, 5H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.32 (br s,

1H), 4.60–4.47 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.3$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.06–1.97 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.40–1.18 (m, 2H), 1.12–0.95 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.3, 147.1, 139.2, 132.8 ($J = 3.4$ Hz), 131.6, 129.7 (2C), 129.2 ($J = 31.6$ Hz), 127.2 ($J = 3.4$ Hz), 125.8 (2C), 125.5 ($J = 271.7$ Hz), 62.0, 59.7, 55.5, 35.7, 33.4, 25.5, 25.4, 22.8, One carbon peak could not be observed; IR (ATR): 2938, 1535 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.1946, found 466.1943; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34.8$ (c 1.03, CHCl_3).

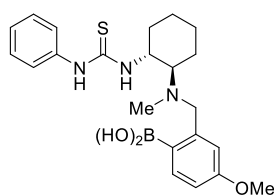


2-[[N-methyl-(1R,2R)-2-(3-phenylthioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]-4-

(trifluoromethyl)phenylboronic Acid (**7k**): By following the general procedure C, **7k** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-phenylthiourea (50 mg, 0.2 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (62 mg, 67%, in 2 steps); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 8.20 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.20–7.14 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.60–4.43 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.3$ Hz, $J_3 = 2.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.40–1.17 (m, 2H), 1.14–0.95 (m, 2H), two O-H or N-H protons were not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.4, 143.9, 139.4, 137.0, 131.5 ($J = 31.2$ Hz), 129.7 (2C), 127.1, 126.1, 125.7 (2C), 125.2 ($J = 271.2$ Hz), 124.3 ($J = 3.8$ Hz), 62.3, 59.7, 55.5, 35.5, 33.4, 25.6, 25.3, 22.7, one carbon peak could not be observed; IR (ATR): 3268, 2936, 1534 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.1946, found 466.1945; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +14.2$ (c 1.04, CHCl_3).

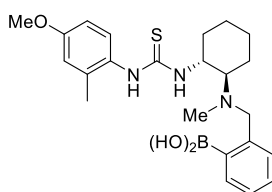


2-[[N-methyl-(1R,2R)-2-(3-phenylthioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]-5-(methoxy)phenylboronic Acid (7l): By following the general procedure C, **7l** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-phenylthiourea (249 mg, 1.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (323 mg, 81%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 8.25 (br s, 1H), 7.33–7.23 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.54–4.43 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 11.3 Hz, *J*₃ = 3.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.33–1.10 (m, 2H), 1.16–0.93 (m, 2H), two O-H or N-H protons were not observed; ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ 181.4, 159.4, 139.4, 134.3, 132.7, 129.7 (2C), 126.1, 125.6 (2C), 121.8, 115.5, 61.7, 59.5, 55.6, 55.4, 35.3, 33.5, 25.6, 25.4, 22.7, one carbon peaks could not be observed; IR (ATR): 3278, 2934, 1536 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₃₁BN₃O₃S [M+H]⁺ 428.2178, found 428.2175; [α]_D²¹ +50.5 (*c* 0.97, CHCl₃).



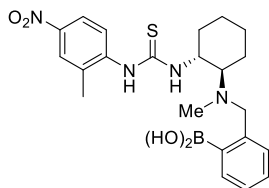
2-[[N-methyl-(1R,2R)-2-(2-phenylthioureido)cyclohexan-1-yl]-(2-aminomethyl)]-4-(methoxy)phenylboronic Acid (7m): By following the general procedure C, **7m** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-phenylthiourea (498 mg, 2.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (222 mg, 28%, in 2 steps); ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 8.72 (br s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.89–6.82

(m, 1H), 6.82–6.77 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.62–4.48 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08–1.97 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.40–1.18 (m, 2H), 1.13–0.97 (m, 2H), one O-H or N-H proton was not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.4, 161.9, 144.7, 139.6, 138.6, 129.6 (2C), 125.9, 125.5 (2C), 117.5, 112.5, 61.8, 60.3, 55.7, 55.5, 35.6, 33.5, 25.6, 25.4, 22.6, one carbon peaks could not be observed; IR (ATR): 3271, 2935, 1538 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.2178, found 428.2179; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +27.5$ (c 1.03, CHCl_3).

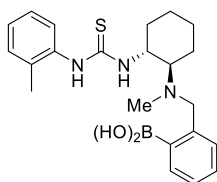


2-[[[(1R,2R)-2-(3-(4-Methoxy-2-methylphenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-

aminomethyl)]phenylboronic Acid (7n): By following the general procedure C, **7n** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(4-methoxy-2-methylphenyl)thiourea (497 mg, 1.7 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH ; n -hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (630 mg, 79%, in 2 steps); ^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.93 (br s, 2H), 8.07 (br s, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 7.19–7.09 (m, 3H), 7.01 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 6.69–6.63 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.57–4.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.3$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00–1.87 (m, 2H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.30–1.06 (m, 2H), 1.00–0.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (acetone- d_6 , 100 MHz) δ 182.6, 159.6, 142.8, 138.5, 136.8, 131.1 (2C), 130.3, 130.1, 127.6, 116.5, 112.4, 62.0, 60.8, 55.9, 55.5, 35.4, 34.0, 25.7, 25.6, 23.9, 18.3, one carbon peaks could not be observed; IR (ATR): 2933, 1726, 1284 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.2334, found 442.2330; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +71.9$ (c 0.99, CHCl_3).



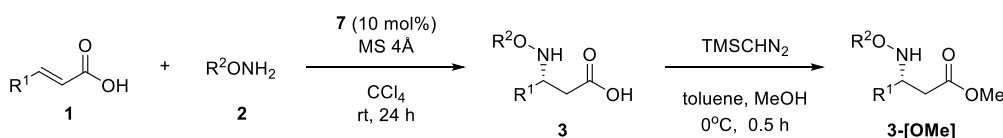
2-[[[(1R,2R)-2-(3-(2-Methyl-4-nitrophenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7o): By following the general procedure C, **7o** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(2-methyl-4-nitrophenyl)thiourea (616 mg, 1.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). Yellow amorphous (135 mg, 15%, in 2 steps); $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN , 400 MHz) δ 8.23 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 7.37–7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.76–6.67 (m, 1H), 4.58–4.46 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.6$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.70–1.62 (m, 1H), 1.42–1.21 (m, 2H), 1.20–1.00 (m, 2H), two O-H or N-H protons were not observed; $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN , 100 MHz) δ 181.7, 145.4, 145.0, 141.9, 136.6, 135.2, 131.3, 130.8, 128.1, 127.3, 126.3, 122.2, 62.7, 60.4, 55.5, 35.1, 33.3, 25.5, 25.4, 22.5, 18.3, one carbon peaks could not be observed; IR (ATR): 2938, 1513, 1340, 1263 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.2079, found 457.2081; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +27.9$ (c 1.03, CHCl_3).



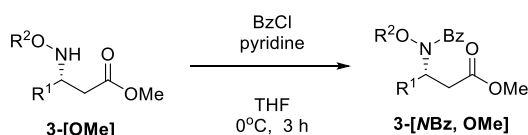
2-[[[(1R,2R)-2-(3-(2-Methylphenyl)thioureido)cyclohexan-1-yl]-N-methyl-(2-aminomethyl)]phenylboronic Acid (7p): By following the general procedure C, **7p** was prepared from 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)-3-(*o*-tolyl)thiourea (1.05 g, 4.0 mmol), and purified by column chromatography on silica gel (NH; *n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate : methanol 8 : 2). White amorphous (224 mg, 14%, in 2 steps); $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN , 400 MHz) δ 8.61 (br s, 1H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.33–7.18 (m, 6H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.57–4.44 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 12.5$

Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J_1 = J_2 = 11.4$ Hz, $J_3 = 3.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03–1.97 (m, 2H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 2H), 1.06–0.92 (m, 2H), two O-H or N-H protons were not observed; ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ 182.0, 142.7, 137.3, 136.8, 136.7, 131.6, 131.2, 130.6, 129.6, 128.2, 127.8, 127.4, 61.6, 60.4, 56.0, 35.5, 33.7, 25.6, 25.4, 23.1, 18.0, one carbon peaks could not be observed; IR (ATR): 3262, 2937, 1529 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.2229, found 412.2227; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +62.0$ (c 1.04, CHCl_3).

General procedure for asymmetric aza-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acids and their derivatization to determine the enantiomeric excess

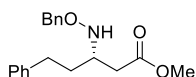


General procedure (D): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **1** (0.1 mmol), boronic acid catalyst (0.01 mmol), and activated MS 4Å (50 mg) in CCl_4 (0.25 mL), was added hydroxylamine derivatives **2** (0.1 mmol) in CCl_4 (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude **3** as a colorless oil. To a crude solution of **3** in toluene/methanol (0.75 mL/0.25 mL) at 0°C , was added TMSCHN_2 in Et_2O (0.25 mL, 2.0 M, 0.5 mmol, 5.0 equiv). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to afford methyl esters **3-[OMe]**. When it was difficult to separate the enantiomers of methyl ester **3-[OMe]** by chiral HPLC, **3-[OMe]** was further modified by *N*-benzoylation as shown below.

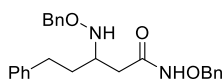


General procedure (E): To a stirred solution of **3-[OMe]** (0.05 mmol) in THF (1.0 mL) were added benzoyl chloride (23 μL , 0.20 mmol) and pyridine (12 μL , 0.15 mmol) at 0°C . After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl solution ($\text{pH} =$

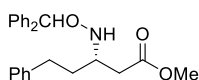
ca. 1), and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (pH = 9) and brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford *N*-benzoyl compound (**3-[NBz, OMe]**).



Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-phenylpentanoate (3a-[OMe]): Colorless oil (25.9 mg, 83%, 90% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.23 (m, 7H), 7.21–7.14 (m, 3H), 5.86 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.36–3.28 (m, 1H), 2.78–2.58 (m, 3H), 2.47 (dd, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 141.7, 137.8, 128.37 (2C), 128.34 (2C), 128.32 (2C), 128.30 (2C), 127.7, 125.9, 76.5, 57.0, 51.5, 36.8, 33.5, 32.4; IR (ATR): 1735 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 314.1751, found 314.1754; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 20.9 min (minor) 17.4 min]; [α]_D²¹ –4.5 (*c* 0.99, CHCl₃) for 90% ee.

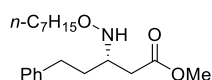


***N*-(Benzyloxy)-3-((benzyloxy)amino)-5-phenylpentanamide (4a):** Colorless oil (16.6 mg, 41% with cat. **5a + 6**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (br s, 1H), 7.40–7.10 (m, 15H), 4.87 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.40–2.31 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 141.2, 137.2, 135.6, 129.0 (2C), 128.64, 128.58 (2C), 128.44 (4C), 128.37 (2C), 128.30 (2C), 128.1, 126.0, 77.9, 76.3, 56.7, 36.0, 33.1, 32.2; IR (ATR): 3198, 1657, 1496, 1456 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 405.2173, found 405.2174.

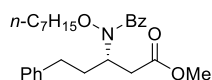


Methyl (S)-3-((Benzhydryloxy)amino)-5-phenylpentanoate (3aA-[OMe]): Colorless oil (30.1 mg, 77%, 76% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.22 (m, 12H), 7.20–7.11 (m, 3H),

5.82 (br s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.75–2.57 (m, 3H), 2.50 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 141.7, 141.6, 141.5, 128.4 (2C), 128.33 (4C) 128.30 (2C), 127.49, 127.46, 127.2 (2C), 127.1 (2C), 125.9, 86.8, 57.1, 51.5, 37.0, 33.6, 32.4; IR (ATR): 1731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.2064, found 390.2062; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 10.1 min (minor) 12.9 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -2.0$ (*c* 0.98, CHCl_3) for 76% ee.

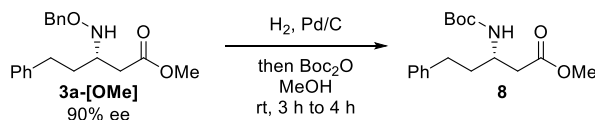


Methyl (S)-3-((Heptyloxy)amino)-5-phenylpentanoate (3aB-[OMe]): Colorless oil (21.1 mg, 66%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.12 (m, 5H), 5.73 (br s, 1H), 3.70–3.62 (m, 5H), 3.35–3.24 (m, 1H), 2.81–2.56 (m, 3H), 2.51–2.43 (m, 1H), 1.94–1.80 (m, 1H), 1.77–1.63 (m, 1H), 1.57–1.48 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 8H), 0.93–0.84 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 141.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.9, 74.5, 56.9, 51.5, 36.7, 33.6, 32.4, 31.8, 29.2, 28.7, 26.1, 22.6, 14.1; IR (ATR): 1734 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.2377, found 322.2377; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -8.2$ (*c* 1.00, CHCl_3) for 90% ee.

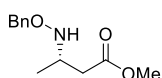


Methyl (S)-3-(N-(Heptyloxy)benzamido)-5-phenylpentanoate (3aB-[NBz, OMe]): Colorless oil (19.4 mg, 91%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.60 (m, 2H), 7.47–7.35 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 4.92–4.50 (m, 1H), 3.90–3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.73–2.57 (m, 2H), 2.24–2.11 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.77–1.63 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.41–1.10 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 171.2, 141.1, 134.8, 130.4, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (4C) 126.0, 77.2, 56.5, 51.8, 37.5, 34.6, 32.7, 31.6, 28.9, 28.0, 25.7, 22.5, 14.0; IR (ATR): 1740, 1652 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.2639, found 426.2638; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 14.4 min (minor) 11.0 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +8.6$ (*c* 1.03, CHCl_3) for 90% ee.

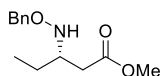
Derivatization to the known compound **8**



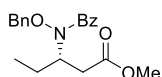
To a solution of **3a-[Me]** (15.7 mg, 0.05 mmol, 90% ee) in methanol (2.0 mL) was added 10% Pd/C (20 mg), and the mixture was subjected to atmosphere of hydrogen gas (1 atm). After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was added di-*tert*-butyl dicarbonate (22 mg, 0.1 mmol). After 4 h, the catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1) to afford known compound **8** (12.3 mg, 80%) as a white solid; Mp 49.7–50.5°C (ethyl acetate : *n*-hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.25 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 3H), 5.01 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.03–3.92 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.80–2.48 (m, 4H), 1.91–1.74 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 155.3, 141.4, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.9, 79.3, 51.7, 47.4, 39.1, 36.4, 32.6, 28.4(3C); IR (ATR): 3359, 1715, 1172 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₅NO₄ [M+H]⁺ 330.1676, found 330.1677; [α]_D²⁵ –8.6 (*c* 1.00 CHCl₃) for 90% ee (Lit³⁵: [α]_D²⁰ –8.0 (*c* 1.74, CHCl₃) for (*S*) enantiomer).



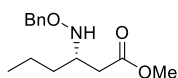
Methyl (*S*)-3-((Benzyloxy)amino)butanoate (3b-[OMe]): Colorless oil (16.7 mg, 75%, 97% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (m, 5H), 5.73 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54–3.44 (m, 1H), 2.60 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 137.7, 128.3 (4C), 127.8, 76.6, 53.0, 51.5, 38.6, 17.9; IR (ATR): 1739, 1218 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 224.1281, found 224.1280; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 15.6 min (minor) 13.5 min]; [α]_D²⁸ +10.1 (*c* 1.02, CHCl₃) for 97% ee (Lit^{30f}: [α]_D²⁵ –4.66 (*c* 0.75, CHCl₃) for 40% ee, (*R*) enantiomer).



Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)pentanoate (3c-[OMe]): Colorless oil (20.0 mg, 84%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.26 (m, 5H), 5.71 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.28–3.19 (m, 1H), 2.56 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.63–1.52 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 137.8, 128.36 (2C), 128.31 (2C), 127.7, 76.5, 59.0, 51.5, 36.6, 24.7, 10.4; IR (ATR): 1737, 1200 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.1438, found 238.1432; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.3$ (c 0.99, CHCl_3) for 90% ee.

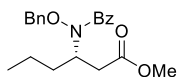


Methyl (S)-3-(N-(Benzyloxy)benzamido)pentanoate (3c-[NBz, OMe]): Colorless oil (13.9 mg, 81%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51–7.37 (m, 3H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.26–7.07 (m, 2H), 4.91–4.48 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.72–1.57 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.6, 135.0, 134.6, 130.5, 129.4 (2C), 128.7, 128.4 (2C), 128.13 (2C), 128.11 (2C), 78.1, 58.9, 51.8, 37.2, 25.9, 11.0; IR (ATR): 1740, 1655 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1700, found 342.1699; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 19.1 min (minor) 12.8 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +20.9$ (c 1.00, CHCl_3) for 90% ee.

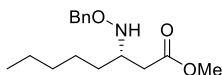


Methyl (S)-3-((benzyloxy)amino)hexanoate (3d-[OMe]): Colorless oil (18.0 mg, 72%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 5.79 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.36–3.27 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 1.59–1.45 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 3H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 137.8, 128.36 (2C), 128.29 (2C), 127.7, 76.5, 57.3, 51.5, 37.0, 34.1, 19.2, 14.1; IR

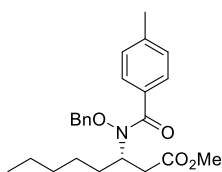
(ATR): 1737, 1195 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1594, found 252.1596; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +9.8$ (c 1.03, CHCl_3) for 90% ee.



Methyl (S)-3-(N-(benzyloxy)benzamido)hexanoate (3d-[NBz, OMe]): Colorless oil (10.8 mg, 61%, 90% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51–7.37 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.27–7.00 (m, 2H), 5.04–4.40 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 1.94–1.77 (m, 1H), 1.76–1.20 (m, 3H), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.5, 135.0, 134.5, 130.5, 129.4 (2C), 128.7, 128.4 (2C), 128.1 (4C), 78.1, 57.1, 51.8, 37.4, 34.9, 19.5, 13.8; IR (ATR): 1739, 1655 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1856, found 356.1850; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 17.4 min (minor) 12.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.4$ (c 1.00, CHCl_3) for 90% ee.

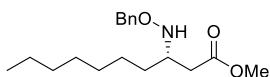


Methyl (S)-3-((benzyloxy)amino)octanoate (3e-[OMe]): Colorless oil (21.3 mg, 76%, 88% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.26 (m, 5H), 5.79 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.35–3.25 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.57–1.47 (m, 1H), 1.42–1.19 (m, 7H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 137.8, 128.37 (2C), 128.30 (2C), 127.7, 76.5, 57.6, 51.5, 37.0, 31.8, 31.8, 25.7, 22.5, 14.0; IR (ATR): 1735, 1204 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1907, found 280.1909; $[\alpha]_{\text{D}}^{31} +2.2$ (c 1.00, CHCl_3) for 88% ee.

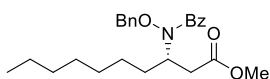


Methyl (S)-3-(N-(Benzyloxy)-4-methylbenzamido)octanoate (3e-[N-4-toluoyl, OMe]): Colorless

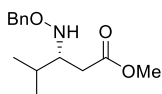
oil (15.1 mg, 76%, 88% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38–7.15 (m, 7H), 4.98–4.46 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.82 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.73–1.15 (m, 7H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.4, 140.9, 134.8, 132.0, 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 77.8, 57.7, 51.8, 37.4, 32.7, 31.4, 26.0, 22.4, 21.5, 13.9; IR (ATR): 1740, 1652 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.2326, found 398.2326; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 19.2 min (minor) 12.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11.0$ (c 1.00, CHCl_3) for 88% ee.



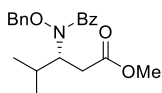
Methyl (S)-3-((benzyloxy)amino)decanoate (3f-[OMe]): Colorless oil (23.1 mg, 75%, 86% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 5.79 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.34–3.25 (m, 1H), 2.57 (dd, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.57–1.47 (m, 1H), 1.42–1.19 (m, 11H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 137.8, 128.36 (2C), 128.28 (2C), 127.7, 76.5, 57.6, 51.5, 37.0, 31.9, 31.8, 29.5, 29.1, 26.0, 22.6, 14.1; IR (ATR): 1737, 1199 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.2220, found 308.2222; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +2.6$ (c 0.96, CHCl_3) for 86% ee.



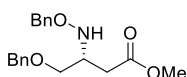
Methyl (S)-3-(N-(benzyloxy)benzamido)decanoate (3f-[NBz, OMe]): Colorless oil (17.5 mg, 85%, 86% ee, with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.26–7.03 (m, 2H), 5.00–4.35 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 1.91–1.77 (m, 1H), 1.70–1.15 (m, 11H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.5, 135.0, 134.7, 130.5, 129.4 (2C), 128.7, 128.4 (2C), 128.1 (4C), 77.2, 57.1, 51.8, 37.4, 32.7, 31.7, 29.3, 29.1, 26.3, 22.6, 14.1; IR (ATR): 1740, 1657 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.2482, found 412.2483; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 23.3 min (minor) 16.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.3$ (c 1.00, CHCl_3) for 86% ee.



Methyl (R)-3-((Benzyloxy)amino)-4-methylpentanoate (3g-[OMe]): Colorless oil (14.3 mg, 57%, 76% ee, with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 5.81 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.16 (ddd, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.9$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 137.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.7, 76.2, 62.7, 51.6, 33.9, 29.0, 19.2, 18.2; IR (ATR): 1737, 1202 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1594, found 252.1594; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +8.6$ (c 1.02, CHCl_3) for 76% ee.

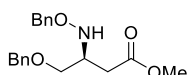


Methyl (R)-3-(N-(Benzyloxy)benzamido)-4-methylpentanoate (3g-[NBz, OMe]): Colorless oil (16.0 mg, 90%, 76% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.50–7.37 (m, 3H), 7.36–6.94 (m, 5H), 5.00–4.20 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 1H), 1.12–0.93 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 171.4, 135.1, 134.5, 130.4, 129.2 (2C), 128.6, 128.3 (2C), 128.1 (4C), 77.8, 63.1, 51.8, 35.4, 31.4, 20.2, 19.8; IR (ATR): 1738, 1650 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1856, found 356.1854; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 28.3 min (minor) 18.9 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +24.6$ (c 1.01, CHCl_3) for 76% ee.

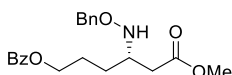


Methyl (R)-4-(Benzyloxy)-3-((benzyloxy)amino)butanoate (3h-[OMe]): Colorless oil (58.9 mg, 89%, 85% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.26 (m, 10H), 6.08 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 3H), 2.61 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz,

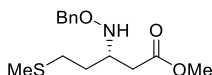
CDCl₃) δ 172.4, 138.0, 137.6, 128.36 (2C), 128.35 (2C), 128.29 (2C), 127.8, 127.65, 127.61 (2C), 76.4, 73.2, 69.3, 57.2, 51.6, 34.2; IR (ATR): 1734, 1099 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₄NO₄ [M+H]⁺ 330.1700, found 330.1703; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 20.1 min (minor) 17.9 min]; [α]_D²⁶ + 3.2 (*c* 1.02, CHCl₃) for 85% ee.



Methyl (S)-4-(Benzyloxy)-3-((benzyloxy)amino)butanoate (ent-3h-[OMe]): Colorless oil (24.9 mg, 76%, 83% ee with cat. **7i**); HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 17.9 min (minor) 20.1 min]; [α]_D²⁵ -3.0 (*c* 1.03, CHCl₃) for 83% ee.

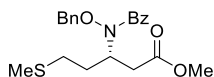


(S)-4-((Benzyloxy)amino)-6-methoxy-6-oxohexyl Benzoate (3i-[OMe]): Colorless oil (31.9 mg, 86%, 91% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10–8.01 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 5H), 5.87 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.39–3.30 (m, 1H), 2.63 (dd, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, 1H) 1.95–1.49 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 166.6, 137.7, 132.9, 130.2, 129.5 (2C), 128.39 (2C), 128.32 (2C), 128.30 (2C), 127.8, 76.5, 64.7, 57.1, 51.6, 36.7, 28.4, 25.4; IR (ATR): 1732, 1278 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 372.1805, found 372.1806; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 22.2 min (minor) 18.9 min]; [α]_D²⁶ +1.5 (*c* 0.96, CHCl₃) for 91% ee.

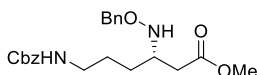


Methyl (R)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(methylthio)pentanoate (3j-[OMe]): Colorless oil (22.2 mg, 78%, 91% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 5.93 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 2.64 (dd, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 2.60–2.51 (m, 2H),

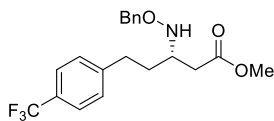
2.46 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.74–1.61 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 137.7, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 76.5, 56.5, 51.6, 36.6, 31.1, 30.8, 15.4; IR (ATR): 2918, 1734, 1437, 1207 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1315, found 284.1318; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -7.0$ (c 1.02, CHCl_3) for 87% ee.



Methyl (R)-3-(N-(Benzyloxy)benzamido)-5-(methylthio)pentanoate (3j-[NBz, OMe]): Colorless oil (14.0 mg, 72%, 87% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.52–7.39 (m, 3H), 7.35–7.28 (m, 3H), 7.26–7.04 (m, 2H), 4.90–4.63 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.87 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 2.68–2.45 (m, 3H), 2.24–2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93–1.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.2, 134.6, 134.4, 130.7, 129.4 (2C), 128.8, 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 78.1, 56.5, 51.9, 37.2, 32.0, 30.6, 15.4; IR (ATR): 2922, 1738, 1653 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1577, found 388.1577; HPLC [Chiralcel IC, *N*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 22.8 min (minor) 16.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -2.0$ (c 1.01, CHCl_3) for 87% ee.

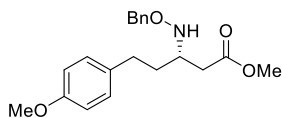


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)hexanoate (3k-[OMe]): Colorless oil (32.0 mg, 80%, 71% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (m, 10H), 5.78 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.86 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 2H), 2.59 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.64–1.34 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 156.3, 137.7, 136.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.11 (2C), 128.09, 127.8, 76.4, 66.6, 57.1, 51.6, 40.8, 36.8, 29.0, 26.5; IR (ATR): 2950, 1726, 1255 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.2071, found 401.2076; HPLC [Chiralcel IC, *N*-hexane/2-propanol = 80/20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 13.7 min (minor) 12.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +2.0$ (c 1.00, CHCl_3) for 71% ee.

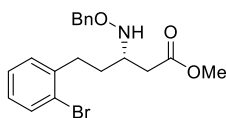


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentanoate (3l-[OMe]):

Colorless oil (29.0 mg, 76%, 83% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38–7.24 (m, 7H), 5.88 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.32–3.24 (m, 1H), 2.83–2.60 (m, 3H), 2.47 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 145.9, 137.8, 128.7 (2C), 128.38 (2C), 128.34 (2C), 128.2 ($J = 32.4$ Hz), 127.8, 125.3 ($J = 3.8$ Hz, 2C), 124.3 ($J = 271.7$ Hz), 76.5, 56.8, 51.6, 36.6, 33.2, 32.2; IR (ATR): 1734, 1325 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1625, found 382.1624; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 9.9 min (minor) 8.7 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -5.2$ (c 0.97, CHCl_3) for 80% ee.

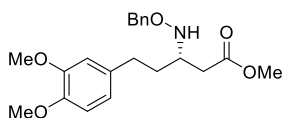


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(4-methoxyphenyl)pentanoate (3m-[OMe]): Colorless oil (30.2 mg, 88%, 87% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.26 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.88 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.37–3.27 (m, 1H), 2.71–2.55 (m, 3H), 2.47 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.91–1.78 (m, 1H), 1.73–1.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 157.8, 137.8, 133.7, 129.2 (2C), 128.34 (2C), 128.31 (2C), 127.7, 113.8 (2C), 76.5, 57.0, 55.2, 51.5, 36.8, 33.8, 31.4; IR (ATR): 1736, 1513, 1248 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1856, found 344.1856; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 8.7 min (minor) 7.4 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.3$ (c 0.99, CHCl_3) for 87% ee.

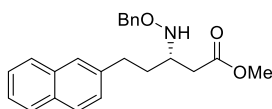


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(2-bromophenyl)pentanoate (3n-[OMe]): Colorless oil

(33.0 mg, 84%, 88% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 7.39–7.26 (m, 5H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.90–2.72 (m, 2H), 2.66 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.77–1.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 141.0, 137.8, 132.8, 130.3, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 127.7, 127.5, 124.3, 76.5, 57.1, 51.6, 36.7, 32.8, 32.0; IR (ATR): 1733 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.0856, found 392.0862; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 16.7 min (minor) 15.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -1.9$ (*c* 0.98, CHCl_3) for 88% ee.

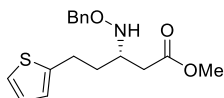


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pentanoate (3o-[OMe]): Colorless oil (30.3 mg, 81%, 86% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73–6.68 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.28 (m, 1H), 2.73–2.55 (m, 3H), 2.48 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.93–1.80 (m, 1H), 1.77–1.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 148.8, 147.2, 137.8, 134.3, 128.32 (2C), 128.31 (2C), 127.8, 120.1, 111.6, 111.1, 76.5, 57.0, 55.9, 55.8, 51.5, 36.8, 33.7, 32.0; IR (ATR): $1731, 1590, 1260, 1236\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1962, found 374.1963; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 10.7 min (minor) 9.6 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -4.9$ (*c* 0.97, CHCl_3) for 86% ee.

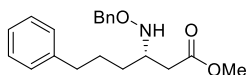


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(naphthalen-2-yl)pentanoate (3p-[OMe]): Colorless oil (32.7 mg, 90%, 87% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.73 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.38–7.27 (m, 6H), 5.90 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.94–2.77 (m, 2H), 2.66 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 2.03–1.92 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 139.2, 137.8, 133.6,

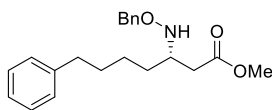
132.0, 128.37 (2C), 128.33 (2C), 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 126.3, 125.9, 125.2, 76.5, 57.0, 51.6, 36.8, 33.4, 32.5; IR (ATR): 1735 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1907, found 364.1904; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 9.2 min (minor) 8.4 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -5.2 (*c* 1.04, CHCl_3) for 87% ee.



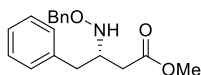
Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-5-(thiophen-2-yl)pentanoate (5q-[OMe]): Colorless oil (22.1 mg, 69%, 93% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38–3.28 (m, 1H), 3.00–2.84 (m, 2H), 2.64 (dd, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1H), 1.99–1.87 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 144.5, 137.8, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.8, 124.3, 123.1, 76.5, 56.7, 51.6, 36.6, 33.8, 26.5; IR (ATR): 1732 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1315, found 320.1314; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 11.3 min (minor) 10.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ -8.9 (*c* 1.03, CHCl_3) for 93% ee.



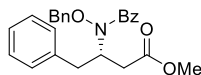
Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-6-phenylhexanoate (3r-[OMe]): Colorless oil (26.6 mg, 81%, 91% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.24 (m, 7H), 7.21–7.14 (m, 3H), 5.78 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.36–3.27 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 3H), 2.43 (dd, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 1.78–1.51 (m, 3H), 1.48–1.36 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 142.1, 137.8, 128.4 (4C), 128.3 (4C), 127.8, 125.8, 76.5, 57.4, 51.5, 36.9, 35.7, 31.4, 27.8; IR (ATR): 1736 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1907, found 328.1906; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 14.2 min (minor) 12.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ -3.3 (*c* 1.00, CHCl_3) for 91% ee.



Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-7-phenylheptanoate (3s-[OMe]): Colorless oil (28.7 mg, 84%, 88% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.24 (m, 7H), 7.20–7.14 (m, 3H), 5.76 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H), 2.63–2.52 (m, 3H), 2.43 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.66–1.51 (m, 3H), 1.45–1.32 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 142.2, 137.8, 128.38 (2C), 128.35 (2C), 128.29 (2C), 238.24 (2C), 127.7, 125.6, 76.4, 57.5, 51.5, 37.0, 35.7, 31.7, 31.4, 25.7; IR (ATR): 1734 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1962, found 374.1963; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 15.7 min (minor) 11.7 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +1.0$ (c 1.03 CHCl_3) for 88% ee.

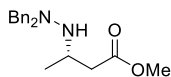


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-4-phenylbutanoate (3t-[OMe]): Colorless oil (23.9 mg, 80%, 68% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 10H), 5.80 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 1H), 2.91 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 138.0, 137.6, 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.5, 76.6, 58.9, 51.6, 38.0, 36.4; IR (ATR): 1734 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1594, found 300.1596; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -18.3$ (c 1.13, CHCl_3) for 71% ee.

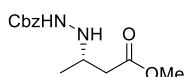


Methyl (S)-3-((Benzyloxy)amino)-4-phenylbutanoate (3t-[NBz, OMe]): Colorless oil (18.5 mg, 92%, 71% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.03 (m, 15H), 5.18–4.43 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.20–3.07 (m, 1H), 2.90 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 2.96–2.73 (m, 1H), 2.67–2.50 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 171.4, 137.2, 134.8 (2C), 130.4, 129.6 (2C), 129.4 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.7 (2C), 126.8, 77.6, 59.7, 51.8, 38.6, 36.6; IR (ATR): $3029, 1736, 1658\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1856, found

404.1855; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 15.8 min (minor) 11.4 min]; $[\alpha]_D^{21} -25.0$ (*c* 0.98, CHCl₃) for 71% ee.



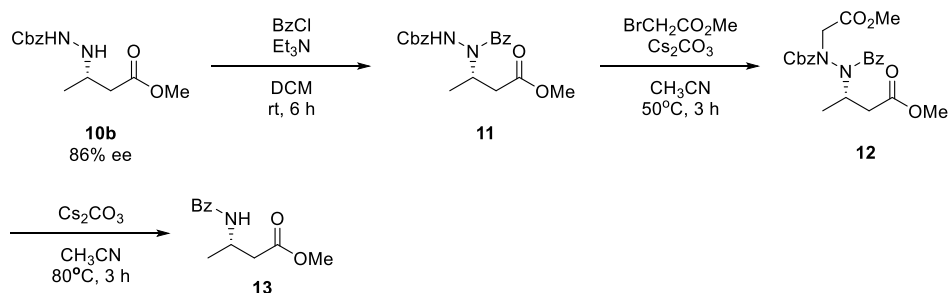
Methyl (*S*)-3-(2,2-Dibenzylhydrazinyl)butanoate (10a-[OMe]): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **3b** (8.7 mg, 0.1 mmol), boronic acid catalyst **7i** (4.4 mg, 0.01 mmol), and activated MS 4Å (50 mg) in CCl₄ (0.25 mL) was added 1,1-diphenylhydrazine (21.6 mg, 0.1 mmol) in CCl₄ (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude **10a** as a colorless oil. To the solution of the crude **10a** in toluene/methanol (0.75 mL/0.25 mL) at 0°C, was added TMSCHN₂ in Et₂O (0.25 mL, 2.0 M, 0.5 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 10 : 1 to 7 : 1) to afford a colorless oil (28.4 mg, 91%, 87% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.22 (m, 10H), 3.70 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.30–3.21 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.51 (dd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 137.8 (2C), 129.6 (4C), 128.1(4C), 127.0 (2C), 60.3 (2C), 51.3, 49.3, 40.3, 19.2; IR (ATR): 2927, 1735 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 313.1911, found 313.1915; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 9.6 min (minor) 7.9 min]; $[\alpha]_D^{20} -4.9$ (*c* 1.01 CHCl₃) for 87% ee.



Benzyl (*S*)-2-(4-Methoxy-4-oxobutan-2-yl)hydrazine-1-carboxylate (10b-[OMe]): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **1b** (86 mg, 1.0 mmol), boronic acid catalyst **8i** (89 mg, 0.2 mmol), and activated MS 4Å (500 mg) in CCl₄ (2.5 mL) was added benzyl carbamate (167 mg, 0.1 mmol) in CCl₄ (2.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room

temperature for 24 h. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude **10b** as a colorless oil. To the solution of the crude **10b** in toluene/methanol (7.5 mL/2.5 mL) at 0°C, was added TMSCHN₂ in Et₂O (2.5 mL, 2.0 M, 5.0 mmol, 5.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1) to afford a colorless oil (200 mg, 75%, 86% ee with cat. **7i**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 6.29 (br s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.30 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53–3.43 (m, 1H), 2.47 (dd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J*₁ = 15.4 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 157.3, 135.9, 128.6 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 67.2, 52.4, 51.6, 39.5, 18.5; IR (ATR): 3304, 1726, 1261 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 267.1339, found 267.1339; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 30.6 min (minor) 27.4 min]; [α]_D²² -7.3 (*c* 0.99 CHCl₃) for 86% ee.

Scheme S2. Derivatization to the known compound **14**¹³

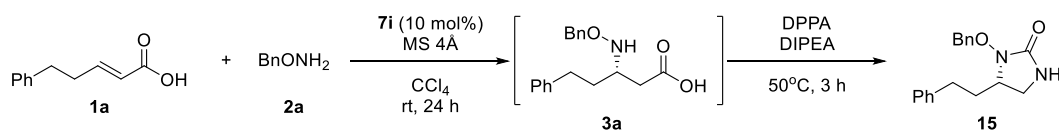


Methyl (S)-3-Benzamidobutanoate (**13**)

To a stirred solution of **10b**-[Me] (53 mg, 0.2 mmol) in DCM (2.0 mL) were added benzoyl chloride (28 μL, 0.24 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (42 μL, 0.3 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was quenched with 1N aqueous NaOH solution (pH = ca. 11), and extracted with CHCl₃. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ twice. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 1 : 1) to afford crude product **12** (50 mg) as a white solid. To a suspension of **11** (44 mg) and cesium carbonate (100 mg, 0.3 mmol, 2.5 equiv) in CH₃CN (2.0

mL) was added methyl bromoacetate (22 μ L, 0.24 mmol, 2.0 equiv) at room temperature, and the mixture was heated at 50 $^{\circ}$ C for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution, and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic phase was washed with brine, and dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1) to afford crude product **13** (60 mg) as a colorless oil. To a solution of **12** (58 mg) in CH_3CN was added cesium carbonate (118 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv), and the reaction mixture was heated at 80 $^{\circ}$ C for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution, and extracted with CHCl_3 . The combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1) to afford **13** (21 mg, 48% in 3 steps) as a white solid; Mp 106.8–108.3 $^{\circ}$ C (ethyl acetate : *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 6.99 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.63–4.51 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.69 (dd, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J_1 = 15.7 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 166.5, 134.5, 131.4, 128.5 (2C), 126.9 (2C), 51.7, 42.2, 39.4, 20.0; IR (ATR): 3314, 2926, 1738, 1641 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222.1125, found 222.1126; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -37.3 (c 1.03 CHCl_3) for 86% ee (Lit³⁶: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ -42.0 (c 0.77, CHCl_3) for (*S*) enantiomer).

Preparation of diamine derivatives 15

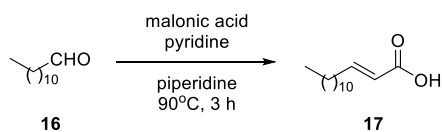


(*S*)-1-(Benzyloxy)-5-phenethylimidazolidin-2-one (15): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **1a** (17.7 mg, 0.1 mmol), boronic acid catalyst **7i** (4.6 mg, 0.01 mmol), and activated MS 4Å (50 mg) in CCl_4 (0.25 mL) was added *O*-benzyloxyhydroxylamine **2a** (12.4 mg, 0.1 mmol) in CCl_4 (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h, before the successive addition of *O*-diphenylphosphoryl azide (32 μ L, 0.15 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (25 μ L, 0.15 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated at

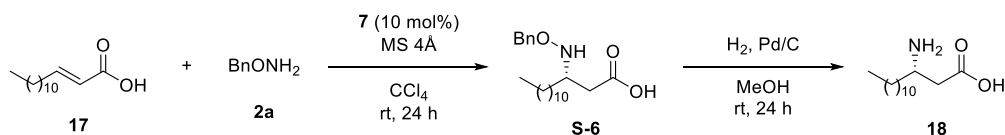
50 °C for 3 h. Then, the reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to ethyl acetate only) to afford as **15** as a colorless oil (20.2 mg, 68%, 89% ee).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 2H), 7.37–7.24 (m, 5H), 7.23–7.17 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.61–3.50 (m, 1H), 3.32 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 9.0 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.10–1.99 (m, 1H), 1.77–1.64 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 140.8, 136.0, 129.5 (2C), 128.5 (2C), 128.43, 128.35 (2C), 128.2 (2C), 126.1, 78.6, 60.5, 42.2, 32.9, 31.3; IR (ATR): 1735 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 297.1598, found 297.1596; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 13.9 min (minor) 16.3 min]; [α]_D²⁵ +69.4 (*c* 0.98, CHCl₃), for 89% ee.

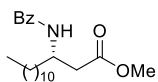
Preparation of β-amino acid **18**



(E)-Tetradec-2-enoic Acid (17): To a stirred suspension of the dodecanal **16** (370 mg, 2.0 mmol) and malonic acid (210 mg, 2.0 mmol) in pyridine (0.5 mL), was added piperidine (20 μL) at room temperature. The mixture was heated at 90 °C for 3 h. After being cooled to 0 °C, the reaction mixture was neutralized with aqueous 2N HCl solution (pH = ca. 1), and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 10:1 to 4:1) to afford **17** as a colorless solid (402 mg, 89%, 95% α,β-isomer; >99% *E*-isomer), which was further purified by recrystallization from ethyl acetate/*n*-hexane at 0 °C. Mp 36.5–36.8 °C (ethyl acetate : *n*-hexane) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (br s, 1H), 7.09 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.51–1.42 (m, 2H), 1.36–1.22 (m, 16H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 152.6, 120.5, 32.3, 31.9, 29.61, 29.59, 29.50, 29.4, 29.3, 29.1, 27.8, 22.7, 14.1; IR (ATR): 2915, 1694 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₂₅O₂ [M-H]⁻ 225.1860, found 225.1859.



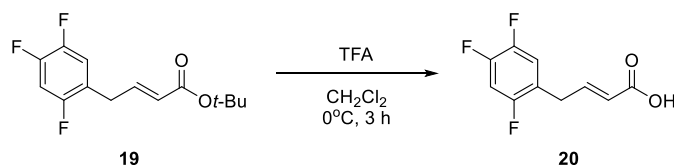
(S)-3-Aminotetradecanoic Acid (19): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **17** (22.7 mg, 0.1 mmol), boronic acid catalyst **7i** (4.4 mg, 0.01 mmol), and activated MS 4Å (50 mg) in CCl_4 (0.25 mL) was added *O*-benzylhydroxylamine **2a** (12.4 mg, 0.1 mmol) in CCl_4 (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude adduct (37.9 mg) as a colorless oil. To this crude solution in methanol (5.0 mL) was added 10% Pd/C (30 mg), and then the mixture was subjected to an atmosphere of hydrogen gas (300 kPa) for 24 h. The catalyst was filtered off and the solvent was evaporated to give the crude aminoacid **18**, which was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate only to CHCl_3 : MeOH = 6 : 4) and (NH; ethyl acetate only to CHCl_3 : MeOH = 8 : 2) to afford **18** (17.2 mg, 71%, in 2 steps) as a colorless solid; Mp 188.0–189.6 °C (methanol : H_2O); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.25–3.18 (m, 1H), 2.39 (dd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, 1H), 1.55–1.48 (m, 2H), 1.36–1.14 (m, 18H), 0.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), one O-H and two *N*-H protons were not observed; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 50.9, 39.2, 34.1, 33.0, 30.70, 30.68, 30.59, 30.45, 30.43, 30.42, 26.4, 23.7, 14.4; IR (ATR): 2919, 2850, 1565, 1391 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.2271, found 244.2273; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +12.5$ (*c* 0.83 MeOH) for 90% ee. (Lit^{38a}: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.0$ (*c* 0.90, H_2O) for (*S*) enantiomer).



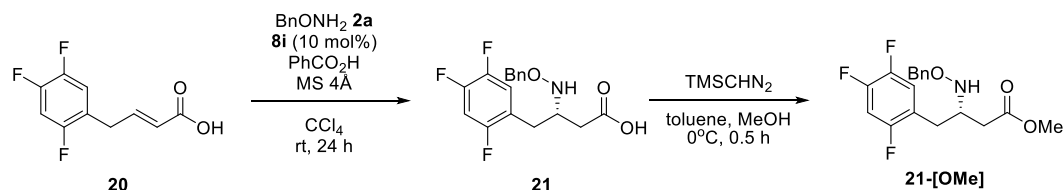
Methyl (S)-3-Benzamidotetradecanoate (18-[NBz, OMe]): To a solution of **18** (12.1 mg, 0.05 mmol) in toluene/methanol (0.75 mL/0.25 mL) at 0°C, was added TMSCHN_2 in Et_2O (125 μL , 0.25 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude ester (15 mg) was used for the next step without further purification. To a stirred solution of crude ester (15 mg) in THF (1.0 mL) were added benzoyl chloride (23 μL , 0.20 mmol) and pyridine (12

μL , 0.15 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous 1N HCl solution (pH = ca. 1), and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (pH = 9), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 10 : 1 to 2 : 1) to afford a white solid (16.0 mg, 89%, in 2 steps); Mp 95.3–95.5 °C (ethyl acetate : *n*-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, 2H), 6.90 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.49–4.38 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.70 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H), 1.73–1.53 (m, 2H), 1.43–1.21 (m, 18H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 166.7, 134.6, 131.4, 128.5 (2C), 126.9 (2C), 51.7, 46.3, 38.0, 34.2, 31.9, 29.60, 29.59, 29.53, 29.47, 29.36, 29.31, 26.3, 22.7, 14.1; IR (ATR): 3298, 2921, 1736, 1639 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.2690, found 362.2690; HPLC [Chiralcel IA, *n*-hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 10.3 min (minor) 12.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -31.5$ (*c* 1.02 CHCl_3) for 90% ee.

Preparation of 21

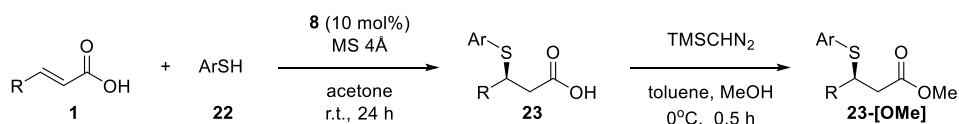


(E)-4-(2,4,5-trifluorophenyl)but-2-enoic acid (20): Deprotection of *tert*-butyl ester was performed by following the general procedure B2 to give **20** (104 mg, 97%) as a white solid. Mp 117.2–117.5 °C (ethyl acetate : *n*-hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (br s, 1H), 7.11 (dt, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 7.03–6.90 (m, 2H), 5.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 155.8 (dd, $J_1 = 245.4$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz), 149.1 (ddd, $J_1 = 250.4$ Hz, $J_2 = 14.6$ Hz, $J_3 = 12.2$ Hz), 147.3, 146.8 (ddd, $J_1 = 245.4$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, $J_3 = 3.8$ Hz), 122.5, 120.5 (ddd, $J_1 = 18.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 4.8$ Hz), 118.3 (dd, $J_1 = 19.6$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz), 105.7 (dd, $J_1 = 28.3$ Hz, $J_2 = 20.6$ Hz), 30.9 (d, $J = 1.9$ Hz); IR (ATR): 2913, 1708, 1681, 1632, 1213 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.0325, found 215.0327.

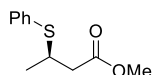


Methyl (S)-3-((benzyloxy)amino)-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate (21-[OMe]): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **20** (0.1 mmol), boronic acid catalyst **7i** (0.01 mmol), benzoic acid (0.1 mmol) and activated MS 4Å (50 mg) in CCl_4 (0.25 mL), was added *O*-benzyloxyamine **2a** (0.1 mmol) in CCl_4 (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude **21** as a colorless oil. To a crude solution of **21** in toluene/methanol (0.75 mL/0.25 mL) at 0°C , was added TMSCHN_2 in Et_2O (0.25 mL, 2.0 M, 0.5 mmol, 5.0 equiv). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to afford methyl esters **21-[OMe]** as a colorless oil (27.7 mg, 78%, 86% ee); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 7.08–6.09 (m, 5H), 6.93–6.85 (m, 5H), 5.78 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 1H), 2.88 (dd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 156.1 (dd, $J_1 = 244.2$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz), 148.7 (ddd, $J_1 = 250.2$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, $J_3 = 12.5$ Hz), 146.5 (ddd, $J_1 = 244.4$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz), 137.5, 128.43 (2C), 128.35 (2C), 127.9, 121.6 (ddd, $J_1 = 18.2$ Hz, $J_2 = J_3 = 5.3$ Hz), 119.1 (dd, $J_1 = 19.2$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz), 105.4 (dd, $J_1 = 28.3$ Hz, $J_2 = 20.6$ Hz), 76.5, 57.5, 51.7, 36.0, 30.6; IR (ATR): 1734, 1518 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1312, found 354.1312; HPLC [Chiralcel IB, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 11.5 min (minor) 7.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11.0$ (*c* 1.00, CHCl_3) for 86% ee.

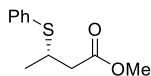
General procedure for asymmetric thia-Michael addition of α,β -unsaturated carboxylic acids and their derivatization to determine the enantiomeric excess



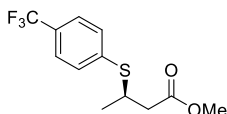
General procedure (F): To a stirred suspension of α,β -unsaturated carboxylic acid **1** (0.1 mmol), boronic acid catalyst (0.01 mmol), and activated MS 4Å (50 mg) in acetone (0.25 mL), was added thiol **22** (0.1 mmol) in acetone (0.25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 24 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography on silica gel (*n*-hexane : ethyl acetate = 4:1 to ethyl acetate : methanol = 7:3) to afford crude **23** as a colorless oil. To a crude solution of **23** in toluene/methanol (0.75 mL/0.25 mL) at 0°C, was added TMSCHN₂ in Et₂O (0.25 mL, 2.0 M, 0.5 mmol, 5.0 equiv). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, before being quenched with AcOH until yellow solution changed to be colorless. The reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to afford methyl esters **23-[OMe]**.



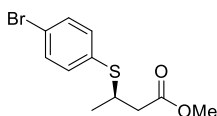
Methyl (*R*)-3-(phenylthio)butanoate (23a-[OMe]**):** Colorless oil (12.7 mg, 60%, 92% ee with cat. **7m**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35–7.23 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.67–3.57 (m, 1H), 2.65 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 139.7, 130.7 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (q,)4, 51.7, 41.6, 39.4, 20.8; IR (ATR): 1738 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₁H₁₅O₂S [M+H]⁺ 211.0787, found 211.0789; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 5.6 min (minor) 6.6 min]; [α]_D²⁴ –25.9 (*c* 0.98, CHCl₃) for 92% ee. (Lit^{44a}: [α]_D²⁵ +24.9 (*c* 1.09, CHCl₃) for 97% ee, (*S*) enantiomer).



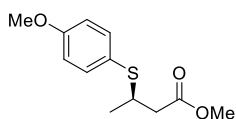
Methyl (*S*)-3-(phenylthio)butanoate (*ent*-23a-[OMe]): Colorless oil (20.2 mg, 96%, 69% ee with cat. **7i** in CCl₄); HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 6.5 min (minor) 5.5 min]; $[\alpha]_D^{23} +20.9$ (*c* 1.04, CHCl₃) for 69% ee.



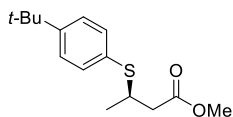
Methyl (*R*)-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)butanoate (23b-[OMe]): Colorless oil (20.9 mg, 75%, 8% ee with cat. **7m**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.67 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 133.7, 132.9 (2C), 128.7 (*J* = 32.6 Hz), 125.8 (*J* = 3.8 Hz, 2C), 124.0 (*J* = 272.2 Hz), 51.8, 41.4, 38.6, 20.8; IR (ATR): 1739, 1327, 772 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₁₄F₃O₂S [M+H]⁺ 279.0661, found 279.0659; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 5.8 min (minor) 7.8 min]; $[\alpha]_D^{23} +3.1$ (*c* 1.00, CHCl₃) for 8% ee.



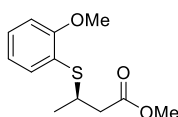
Methyl (*R*)-3-((4-bromophenyl)thio)butanoate (23c-[OMe]): Colorless oil (18.5 mg, 64%, 38% ee with cat. **7m**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65–3.54 (m, 1H), 2.61 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J*₁ = 15.7 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 134.3 (2C), 132.9, 132.0 (2C), 121.7, 51.8, 41.5, 39.6, 20.8; IR (ATR): 1738 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd for C₁₁H₁₃O₂SBrNa [M+Na]⁺ 310.9712, found 310.9709; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 6.5 min (minor) 8.0 min]; $[\alpha]_D^{23} -8.1$ (*c* 1.01, CHCl₃) for 38% ee.



Methyl (R)-3-((4-methoxyphenyl)thio)butanoate (23d-[OMe]): Colorless oil (20.5 mg, 85%, 90% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.49–3.38 (m, 1H), 2.59 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 159.8, 136.4 (2C), 123.4, 114.4 (2C), 55.3, 51.7, 41.6, 40.4, 20.8; IR (ATR): 1738, 1247 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.0893, found 241.0895; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 10.1 min (minor) 12.3 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -20.7$ (*c* 0.97, CHCl_3) for 90% ee.

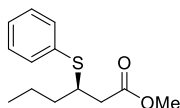


Methyl (R)-3-((4-*tert*-butyl)phenyl)thio)butanoate (23e-[OMe]): Colorless oil (26.4 mg, 99%, 86% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 1H), 2.65 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 1.33–1.29 (m, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 150.8, 133.1 (2C), 129.9, 126.0 (2C), 51.7, 41.7, 39.5, 34.5, 31.2 (3C), 20.8; IR (ATR): 1739 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1413, found 267.1414; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 5.4 min (minor) 7.0 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -18.1$ (*c* 1.02, CHCl_3) for 86% ee.

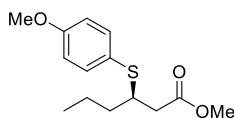


Methyl (R)-3-((2-methoxyphenyl)thio)butanoate (23f-[OMe]): Colorless oil (12.9 mg, 54%, 87% ee with cat. **7i**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 7.29–7.23 (m,

1H), 6.92 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.66 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 158.8, 133.6, 128.9, 121.9, 120.9, 110.8, 55.7, 51.6, 41.6, 37.3, 20.6; IR (ATR): 1738, 1246 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.0893, found 241.0891; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 14.9 min (minor) 19.4 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -2.5$ (*c* 1.01, CHCl_3) for 87% ee.

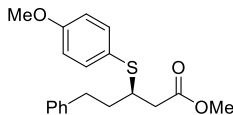


Methyl (R)-3-(phenylthio)hexanoate (23h-[OMe]): Colorless oil (14.6 mg, 61%, 71% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.42 (m, 2H), 7.33–7.22 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.55–3.45 (m, 1H), 2.60 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 1.63–1.40 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 133.9, 132.9 (2C), 128.9 (2C), 127.3, 51.7, 44.8, 40.4, 36.7, 20.0, 13.8; IR (ATR): 1740 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1100, found 239.1100; HPLC [Chiralcel IC, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 6.3 min (minor) 8.9 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -5.4$ (*c* 0.99, CHCl_3) for 71% ee.

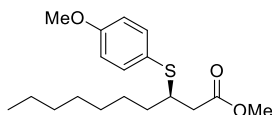


Methyl (R)-3-((4-methoxyphenyl)thio)hexanoate (23i-[OMe]): Colorless oil (12.6 mg, 47%, 89% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.34–3.25 (m, 1H), 2.54 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.62–1.41 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 159.7, 136.4 (2C), 123.4, 114.4 (2C), 55.3, 51.7, 45.7, 40.3, 36.5, 20.1, 13.8; IR (ATR): 1739, 1246 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.1206, found 269.1204; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times:

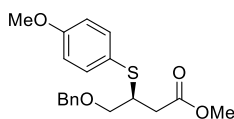
(major) 8.2 min (minor) 10.5 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -9.6$ (c 1.00, CHCl_3) for 89% ee.



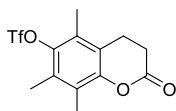
Methyl (R)-3-((4-methoxyphenyl)thio)-5-phenylpentanoate (23j-[OMe]): Colorless oil (24.1 mg, 73%, 90% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31–7.25 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.34–3.24 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.59 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 1.92–1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 159.8, 141.4, 136.6 (2C), 128.40 (2C), 128.37 (2C), 125.9, 122.9, 114.5 (2C), 55.3, 51.7, 45.4, 40.3, 35.8, 33.0; IR (ATR): 1737, 1246 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1362, found 331.1358; HPLC [Chiralcel OD-H, n -hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 19.0 min (minor) 16.0 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +10.7$ (c 1.00, CHCl_3) for 89% ee.



Methyl (R)-3-((4-methoxyphenyl)thio)decanoate (23k-[OMe]): Colorless oil (22.0 mg, 68%, 93% ee with cat. **7m**); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H), 2.54 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 1.70–1.37 (m, 4H), 1.36–1.19 (m, 8H) 0.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 159.7, 136.4 (2C), 123.4, 114.4 (2C), 55.3, 51.6, 46.0, 40.3, 34.3, 31.8, 29.2, 29.1, 26.8, 22.6, 14.1; IR (ATR): 1739, 1246 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1832, found 325.1829; HPLC [Chiralcel OD-H, n -hexane/2-propanol = 99/1, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 6.6 min (minor) 9.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -2.5$ (c 1.00, CHCl_3) for 93% ee.

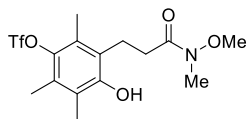


Methyl (S)-4-(benzyloxy)-3-((4-methoxyphenyl)thio)butanoate (23l-[OMe]): Colorless oil (22.2 mg, 64%, 65% ee with cat. **7m**); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36–7.27 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.65–3.61 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 159.9, 137.9, 136.3 (2C), 128.3 (2C), 127.7 (3C), 123.0, 114.5 (2C), 73.0, 71.8, 55.3, 51.8, 45.0, 37.0; IR (ATR): 1737, 1247 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.1131, found 369.1130; HPLC [Chiralcel OD-H, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: (major) 17.8 min (minor) 19.2 min]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18.4$ (c 0.95, CHCl_3) for 65% ee.

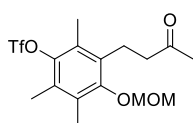


5,7,8-Trimethyl-2-oxochroman-6-yl trifluoromethanesulfonate (25): Pyridine (3.6 mL, 44.3 mmol) was added to a solution of 6-hydroxy-5,7,8-trimethylchroman-2-one (**24**, 7.26 g, 34.1 mmol) in CH_2Cl_2 (220 mL) under -10 °C and Ar. The mixture was stirred for 15 min and trifluoromethanesulfonic anhydride (12.5 g, 44.3 mmol) was slowly added. After stirring the reaction mixture for 4 h, 1N HCl *aq.* (50 mL) was added and the product was extracted twice with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with saturated Na_2CO_3 *aq.* and water, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 8:1) to afford the product **25** (10.8 g, 94%) as a white solid. M.p. 65.8–66.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.25 (s, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 149.2, 142.5, 130.3, 126.5, 125.0, 120.6, 118.5 (q, $J = 320$ Hz), 28.3 (3C), 21.3, 14.1, 13.6, 12.2 ppm; IR (ATR) 2987, 2917, 1761, 1407, 1386, 1343, 1214, 1178, 1131 cm^{-1} ; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}_3\text{SNa}$

([M+Na]⁺): 361.0328, found: 361.0319.

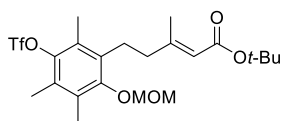


4-Hydroxy-3-(3-[methoxy(methyl)amino]-3-oxopropyl)-2,5,6-trimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (26): Trimethylaluminum in hexane (2.0M, 7.0 mL, 14.0 mmol) was added dropwise over 15 min to the mixture of lactone **25** (3.82 g, 11.3 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.22 g, 12.5 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) under -10 °C and Ar. After 80 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C, followed by careful addition of the aqueous 1N HCl (20 mL). The aqueous phase was then separated and extracted with CHCl₃ twice. The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3:1) to afford a colorless oil (4.35 g, 96%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 2.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 152.7, 140.2, 129.0, 127.0, 125.4, 125.2, 121.1 (q, *J* = 320 Hz), 60.9, 32.2, 31.6, 20.6, 14.0, 13.5, 12.7 ppm; IR (ATR) 3149, 2971, 2941, 1634, 1461, 1400, 1211 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₂₁NO₆F₃S ([M+H]⁺): 400.1036, found: 400.1025.



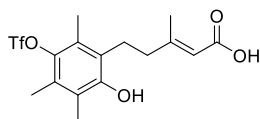
4-(Methoxymethoxy)-2,3,6-trimethyl-5-(3-oxobutyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (27): *N,N*-Diisopropylethylamine (3.9 mL, 21.9 mmol) was added to a suspension of phenol **26** (2.20 g, 5.48 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) under ice-cooling and A and the mixture was stirred for 5 min. Chloromethyl methyl ether (1.7 mL, 21.9 mmol) was added to the mixture and the whole was stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was diluted with CHCl₃ (20 mL), washed with the aqueous 1N HCl (20 mL), 10% NaOH *aq.* (20 mL), brine (25 mL), and dried with Na₂SO₄. The organic layer was evaporated *in vacuo*. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3:1 to 5:3) to afford a mixture as a yellow oil (1.94 g). This mixture was used

for the next step without further purification. To a mixture (1.94 g) in THF (4.8 mL) was added MeMgBr in Et₂O (3 M, 1.8 mL, 5.4 mmol) at 0 °C under argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 8 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl *aq.* (3 mL), and the product was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 9:1) to afford a yellow solid. This solid was washed with hexane to give **27** (1.52 g 70% in 2 steps) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 207.8, 154.1, 143.2, 132.7, 129.7, 129.4, 127.9, 118.5 (q, *J* = 320 Hz), 99.9, 57.5, 43.0, 29.8, 21.7, 14.3, 13.8, 13.6 ppm; IR (ATR) 2960, 2939, 1711, 1411, 1203, 1139, 1033, 1002 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₆H₂₁O₆F₃SNa ([M+Na]⁺): 421.0903, found: 421.0891.



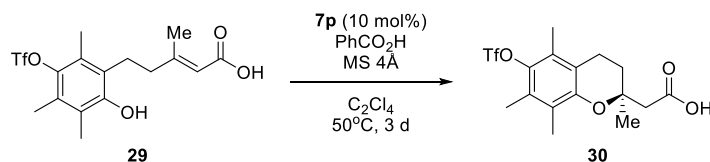
tert-Butyl (E)-5-(2-((methoxymethoxy)-3,4,6-trimethyl-5-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)phenyl)-3-methylpent-2-enoate (28): NaH (263.2 mg, 6.58 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl diethylphosphono- acetate (1.66 g, 6.58 mmol) in THF (15 mL) under 0 °C and Ar. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and solution of **27** (940 mg, 2.37 mmol) in THF (10 mL) was added. The whole mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl *aq.* (15 mL), and the product was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 11:1) to afford a pure *E*-isomer (716 mg, 1.44 mmol) as colorless oil (*E*-isomer; 93%, *Z*-isomer; 6%) along with an inseparable *E/Z* mixture (459.0 mg, *E*-isomer; 0.77 mmol, *Z*-isomer; 0.15 mmol). A pure *E*-isomer was used for the next reaction step. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.66 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 2.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 2.22–2.28 (m, 14 H), 1.49 (s, 9 H) ppm; ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃): δ 166.4, 157.3, 154.0, 143.3, 133.0, 129.8, 129.4, 127.9, 118.6 (q, *J* = 320 Hz), 117.5, 100.0, 79.7, 57.6, 40.4, 28.3, 26.2, 18.7, 14.4, 13.9, 13.6 ppm; IR (ATR) 2974, 2934, 1709, 1647,

1458, 1402, 1216, 1141 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{F}_3\text{SNa}([\text{M}+\text{Na}]^+)$: 519.1635, found: 519.1625.



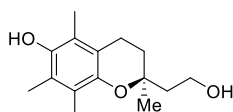
(E)-5-(2-Hydroxy-3,4,6-trimethyl-5-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)phenyl)-3-methylpent-2-enoic acid (18): 3N HCl *aq.* (6.5 mL) was added to the solution of **17** (946.2 mg, 1.91 mmol) in MeCN (13.0 mL) and the reaction mixture was refluxed at 90 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with water (20 mL) and EtOAc (30 mL) and the product was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3:1 to 2:1) to afford a product as white solid (625.4 mg, 83%) M.p. 135.7–136.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 5.58 (s, 1 H), 2.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.123 (s, 3 H), 2.117 (s, 3H), 2.08 (s, 3 H) ppm (one O - H proton was not observed); ¹³C NMR (126MHz, MeOH-*d*₄): δ 170.4, 161.0, 153.5, 141.7, 129.2, 128.4, 128.3, 124.5, 120.1 (q, *J* = 319 Hz), 117.1, 41.1, 26.7, 19.9, 14.6, 13.8, 12.9 ppm; IR (Zn/Se-ATR) 3546, 2977, 1677, 1638, 1402, 1207 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{F}_3\text{SNa}([\text{M}+\text{Na}]^+)$: 419.0747, found: 419.0732; $[\alpha]_{20\text{D}} -3.8$ (*c* 0.86, MeOH) for 82% ee.

Preparation of 30



(S)-2-(2,5,7,8-Tetramethyl-6-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)chroman-2-yl)acetic acid (30): A mixture of **29** (0.05 mmol), amino boronic acid catalyst (5.0×10^{-3} mmol), crotonic acid (0.05 mmol) and MS 4Å (50.0 mg) was dissolved with C_2Cl_4 (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 3 d. This solution was directly purified by column chromatography (*n*-hexane/ CHCl_3 /AcOH = 8 :12 :1) to afford a mixture of product and crotonic acid as colorless oil (19.8 mg, **30** :crotonic acid

= 1: 0.4, yield of the product: 91%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.69 (s, 2 H), 2.66 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.04–2.10 (m, 4 H), 1.95 (ddd, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 6.5 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), one O-H proton was not observed; ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃): δ 175.8, 149.9, 140.1, 128.6, 126.9, 124.7, 118.6 (q, *J* = 320 Hz), 118.1, 74.1, 43.8, 30.6, 24.5, 20.5, 14.5, 13.2, 11.9 ppm; IR (ATR) 2935, 1711, 1459, 1405, 1216, 1140 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₆H₁₉O₆F₃SNa([M+Na]⁺): 419.0747, found: 419.0740.



(S)-2-(2-Hydroxyethyl)-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol (31): LiAlH₄ in THF (2.0M, 0.4 mL) was added to a mixture of **30** and crotonic acid (19.8 mg, **30** :crotonic acid = 1:0.4, **30**: 0.0455 mmol) in THF (1.0 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 h and the reaction was quenched with saturated aqueous solution of Potassium sodium tartrate (5 mL), and the product was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. This crude product was purified by column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 2:1) to afford a product as white solid (9.0 mg, 77%) M.p. 149.4–151.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.26 (s, 1 H), 3.84–3.98 (m, 2 H), 2.64–2.69 (m, 2 H), 2.49 (brs, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84–2.01 (m, 3 H), 1.78 (ddd, *J*₁ = 13.4 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 5.9 Hz, 1 H), 1.29 (s, 3 H) ppm; ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃): δ 145.1, 144.7, 122.4, 121.2, 118.7, 117.2, 75.5, 59.3, 42.0, 31.9, 23.1, 20.5, 12.3, 12.1, 11.3 ppm; IR (ATR) 3378, 2929, 1456, 1255, 1088, 760 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₂₂O₃Na([M+Na]⁺): 273.1461, found: 273.1462; HPLC [Chiralpak IA, hexane/2-propanol = 90/10, 1.0 mL/min, λ = 270 nm, retention times: (major) 16.5 min, (minor) 14.3 min]; [α]_D²² -7.7 (*c* 0.74, MeOH) for 92% ee (Lit^{56c}: [α]_D²² -6.44 (*c* 0.90, MeOH) for (*S*) enantiomer).

発表論文目録

第一章

Chiral Integrated Catalysts Composed of Bifunctional Thiourea and Arylboronic Acid:

Asymmetric Aza-Michael Addition of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids

Noboru Hayama, Takumi Azuma, Yusuke Kobayashi and Yoshiji Takemoto

Chem. Pharm. Bull. accepted.

第二章

Chirality-switchable Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Carboxylic Acids by Chiral Multifunctional Arylboronic Acids

Noboru Hayama, Yusuke Kobayashi and Yoshiji Takemoto

Manuscript in Preparation

第三章

An Efficient Construction of Chroman Scaffold with a Tetrasubstituted Chiral Center via Asymmetric Intramolecular oxa-Michael Reaction of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids

Yusuke Kobayashi, Ryuta Kuramoto, Noboru Hayama and Yoshiji Takemoto

Manuscript in Preparation

その他関連研究における発表論文

A Powerful Hydrogen-Bond-Donating Organocatalyst for the Enantioselective Intramolecular Oxa-Michael Reaction of α,β -Unsaturated Amides and Esters

Yusuke Kobayashi, Yamato Taniguchi, Noboru Hayama, Tsubasa Inokuma, Yoshiji Takemoto

Angew. Chem. Int. Ed., **2013**, 52, 11114.

謝辞

本研究の遂行にあたり、御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科・竹本佳司教授に深甚なる感謝の意を表します。

また、多大なる御助言、御協力を頂きました京都大学大学院薬学研究科・塚野千尋講師と小林祐輔助教に深く感謝申し上げます。

加えて、論文を査読して頂きまして多大なる御教授を賜りました京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授、並びに川端猛夫教授に深謝し、厚く御礼申し上げます。

更に、日夜討論を交わして共に研究に取り組んだ東巧博士、倉本竜太修士、西林和也学士をはじめとする京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸氏に心より御礼申し上げます。

最後に、いつも著者を支え続け、京都大学大学院への進学の機会を与えてくださった亡父・葉山展康、母・淳子、弟・智に深く感謝申し上げます。