

博士論文

論文題目：ホウ素触媒を用いたカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反
応およびアリル化反応の開発

氏 名：山本 倫広

Contents

0. 略語集.....	- 3 -
1. 序論	- 5 -
2. 多官能基存在下におけるカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応	- 6 -
2.1. 背景.....	- 6 -
2.2. 多官能基存在下におけるカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応.....	- 11 -
3. ホウ素・パラジウム共触媒系によるカルボン酸 α 位不斉アリル化反応の開発.....	- 15 -
3.1. 背景.....	- 15 -
3.2. ハロゲン化アリルを用いたカルボン酸 α 位アリル化反応の検討.....	- 16 -
3.3. ホウ素・遷移金属共触媒系によるカルボン酸 α 位不斉アリル化反応の開発.....	- 20 -
3.3.1. 遷移金属を用いたアリル化反応例.....	- 20 -
3.3.2. 検討.....	- 23 -
3.4. アリルエステルを原料とした、 α 位アリル基転位反応への展開.....	- 37 -
3.4.1. Carrol 転位の先例研究.....	- 38 -
3.4.2. Ireland-Claisen 転位の先例研究	- 41 -
3.4.3. Reformatsky-Claisen 転位の先例研究	- 43 -
3.4.4. 戦略	- 44 -
3.4.5. 検討.....	- 46 -
3.4.6. 基質一般性	- 48 -
4. 結語	- 52 -
5. 実験項.....	- 53 -
5.1. General Method	- 53 -
5.2. Preparation of Carboxylic Acid for Mannich-Type Reactions.....	- 53 -
5.3. General Procedure for the Mannich-Type Reactions of Carboxylic Acids	- 54 -
5.4. General Procedure of the α -Allylation of Carboxylic Acids	- 65 -
5.5. Synthesis of Starting Material for the α -Allyl Migration of Allyl Esters	- 66 -
5.6. General Procedure for the α -Allyl Migration of Allyl Esters	- 72 -

0. 略語集

Ac	acetyl
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
BINOL	1,1'-binaphthalene-2,2'-diol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
cat.	catalyst or catalytic amount
Cbz	benzyloxycarbonyl
Chx	cyclohexyl
cod	1,5-cyclooctadiene
dba	dibenzylideneacetone
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DME	dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl
eq.	equivalents
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FT	Fourier transform
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
h	hour
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared
LA	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiICA	lithium <i>N</i> -isopropylcyclohexylamide

Ln	ligand
M	molar
Me	methyl
min	minute
Mes	mesityl
MS	mass spectrometry
MS 4A	molecular sieves 4A
MTBD	7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
ⁿ Bu	<i>normal</i> -butyl
ⁿ Pr	<i>normal</i> -propyl
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
Phth	phthalamide
quant.	quantitative
rt	room temperature
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
TMGN	1,8-bis(tetramethylguanidino)naphthalene
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Xy	xylyl

1. 序論

有機合成化学の発展は、様々な医薬品や高機能材料の創出を可能とすることで、我々の生活に大きな福音をもたらしてきた。一昔前では不治とされてきた疾患に対抗できる低分子、または物質社会を革新し続ける高分子など、人々の暮らしの根底には有機化学者のたゆまぬ研鑽があった。

一方で、有機化学は負の側面ももたらした。環境破壊である。モノづくりに特化してきたことで、有機廃棄物を過剰に自然へと流したために様々な公害を引き起こした。また、資源の過度の搾取により、枯渇をも招いてきた。しかし、これらの負の側面を打破するのにもまた、有機化学である。

触媒反応が開発されたことにより、ごく微量の触媒を用いることで大スケールの化合物合成が可能となり、廃棄物を最小限に抑えられるようになった。近年精力的に研究がなされているのが、官能基選択的な反応の開発である。特定の官能基を標的とした化学選択的な反応の開発は、保護・脱保護などの本来不必要な工程を挟まずに、複雑化合物の短工程合成を実現できるようにした。また、工程数の削減だけでなく、**late stage**での化学選択的な修飾反応は医薬候補化合物群の構造的多様性の拡張化をも可能とした。

だが、これらの取り組みはまだ発展の序章にすぎなく、現状利用可能な反応系には制限がある。分子構造を思いのままに操り、自由自在に化合物を合成するには成熟に欠けているのだ。我々現代有機化学者は尚一層研究に取り組むことでこの制限を取り払い、環境調和的で、且つ万物を創製し得る化学合成の実現を目指さなければならない。

本研究の知見が、上記課題を克服し、過去から未来に繋がる一助になることを願う。

2. 多官能基存在下におけるカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応

2.1. 背景

カルボン酸は生物活性物質中に広く存在する官能基であり、その α 位炭素-水素結合を直接変換することができれば、含カルボン酸複雑化合物を直接的かつ短工程にて合成することが可能となりうる。さらに、医薬活性がすでに知られている化合物を基質とし、カルボン酸化学選択的な修飾反応を行うことができれば、様々な構造的多様性を持った新規の含カルボン酸医薬候補化合物群を迅速に供給することが可能となる。従来、カルボン酸 α 位を修飾する方法として、塩基性条件下エノラートを発生させ、求電子剤と反応させる手法が取られてきた。しかしながら、カルボン酸からエノラートを発生させるためには酸性度の高い OH プロトンと α 位プロトンの二つの脱プロトン化を行う必要があるため、過剰量の強塩基が不可欠であった¹。そのため、官能基許容性が低く、様々な官能基が存在する生物活性物質には適用することができない、という問題点を抱えている。

上記の問題点から、穏和な条件でカルボン酸 α 位にエノラートを発生させるためには、カルボン酸を選択的に活性化する必要があると考えられる。ルイス酸がカルボン酸カルボニル基に配位し α 位プロトンの酸性度を上げることで、塩基性条件の緩和が可能となる。以降、カルボン酸の活性化の例を取り上げる。

カルボン酸の求電的活性化

カルボン酸の活性化が可能な元素を判断する指標として、アミンとの触媒的アミド形成反応を参考することとした²。この観点から判断すると、カルボン酸を活性化できる元素には、チタン³、ジルコニウム⁴、タングステン⁵などの前周期遷移金属や、ホウ素、アルミニウム⁶、などの 13 属典型元素、ケイ素⁷、スズ⁸などの 14 属典型元素が多く用いられていることが分かる。これらの元素はいずれもルイス酸性の高い塩を形成し、酸素原子と高い親和性を示す。

しかし、単に酸素原子と親和性の高い元素に着眼すると、カルボン酸だけではなく、ケトンやアミドなどの他のカルボニル基までも活性化する恐れがあり、目的とするカルボン酸選択的な反応への応用には適さない可能性がある。

¹ Creger, P. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2500.

² For a review on the amidation, see; Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714.

³ Mader, M.; Helquist, P.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3049.

⁴ Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666.

⁵ Chaudhari, P. S.; Salim, S. D.; Sawant, R. V.; Akamanchi, K. G.; *Green Chem.* **2010**, *12*, 1707.

⁶ Das, V. K.; Devi, R. R.; Raul, P. K.; Thakur, A. J.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 847.

⁷ Komura, K.; Nakano, Y.; Koketsu, M.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 828.

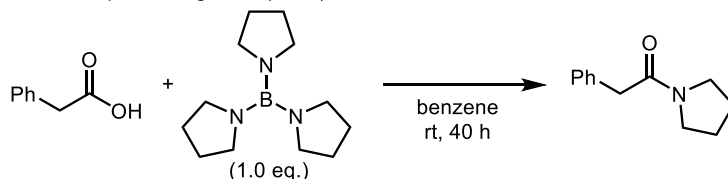
⁸ a) Steliou, K.; Poupart, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7130. b) Steliou, K.; Szczygielska-Nowosielska, A.; Favre, A.; Poupartand, M. A.; Hanessian, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7578.

そこで、カルボン酸のみを活性化するという点に焦点をあてた結果、ホウ素原子が最適であると判断した。ホウ素原子は他のルイス酸性の高い元素とは異なり、カルボン酸と共有結合を形成することでカルボン酸を活性化できる点、ボロン酸やボリン酸など様々な構造にカスタマイズすることで、機能を変えることができる点から、応用性が広い。

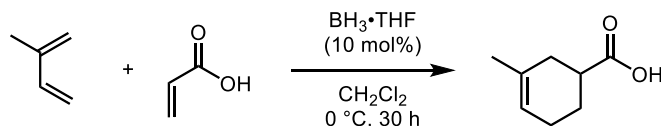
ホウ素を用いた直接的アミド形成反応は 1960 年代から報告されており、当量反応ではあるものの、カルボン酸の求電子性を高めることで他の試薬を添加することなく、アミドを形成することに成功している⁹(Scheme 1)。その後、Yamamoto らは α,β -不飽和カルボン酸に触媒量のボランを添加し、トリアシロキシボランを形成させることで、不飽和結合を電子不足にすることで、Diels-Alder 反応が促進されることを見出している¹⁰。また、Yamamoto、Ishihara らは触媒量のホウ素試薬によるアミド形成反応を報告しており、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸がカルボン酸と可逆的な共有結合を形成することで、カルボン酸を触媒的に活性化することに成功している¹¹。

Scheme 1. Electrophilic activation of carboxylic acid by boron

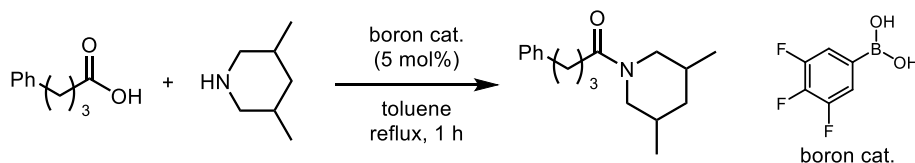
Pelter, A.'s pioneering work (1965)



Yamamoto, H. et al. (1988)



Yamamoto, H.; Ishihara, K. et al. (1996)



⁹ Nelson, P.; Pelter, A.; *J. Chem. Soc.* **1965**, 5142.

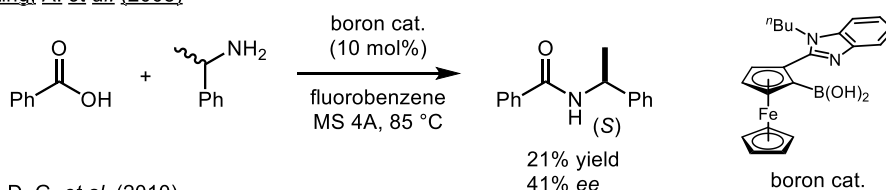
¹⁰ Furuta, K.; Miwa, Y.; Inagawa, K.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254.

¹¹ 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) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5043. e) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8645.

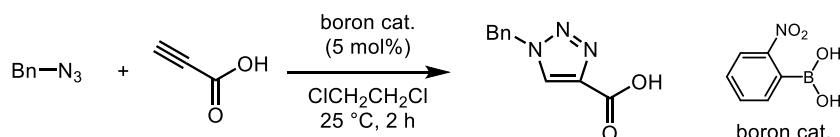
アリールボロン酸の置換基の効果は Whiting らの触媒的アミド形成反応により検証されており、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いた場合ではボロン酸の触媒活性が上がり、2-メトキシフェニルボロン酸を用いた場合では反対に触媒活性が下がることが示されている¹²。また、Whiting らはキラルなボロン酸触媒を用いることでアミンの速度論的光学分割による不斉アミド化反応を報告している¹³。近年では、ボロン酸を触媒とする[3+2]環化反応が Hall ら¹⁴により、オキシマイケル付加反応が Takemoto ら¹⁵により報告されており、いずれもボロン酸が不飽和カルボン酸を求電子的に活性化することで反応が進行する。

Scheme 2. Electrophilic activation of carboxylic acid by boron

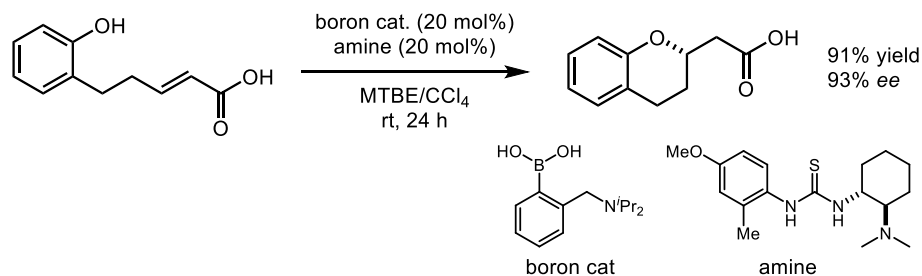
Whiting, A. *et al.* (2008)



Hall, D. G. *et al.* (2010)



Takemoto, Y. *et al.* (2014)



¹² a) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813. b) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 124.

¹³ Arnold, K.; Davies, B.; Hérault, D.; Whiting, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673.

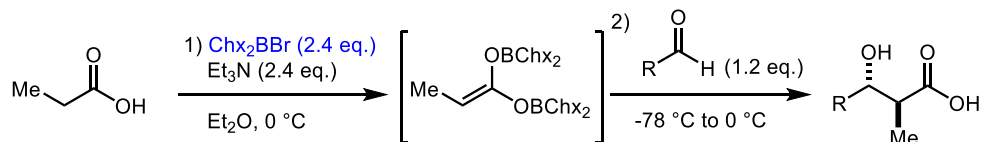
¹⁴ Zheng, H.; McDonald, R.; Hall, D. G.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5454.

¹⁵ Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4256.

エノラートによるカルボン酸直接的アルドール反応の例

穏和な条件でカルボン酸 α 位にエノラートを形成させる条件として、ルイス酸-弱塩基の組合せが報告されており、例としては $n\text{Bu}_2\text{BOTf}-i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 系¹⁶、 $\text{Chx}_2\text{BCl}-\text{Et}_3\text{N}$ 系¹⁷、 $\text{Chx}_2\text{BBr}-\text{Et}_3\text{N}$ 系¹⁸、 $\text{TMSOTf}-i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 系¹⁹の組合せがある。下図(Scheme 3)に Ramachandran らによるエンジオラートを経由したアルドール反応の例を示す。活性化剤となる Chx_2BBr の効果により、 Et_3N 程度の弱塩基でエノラートの発生を可能としている。しかしながら、これらの報告のいずれもが活性化剤であるルイス酸を過剰量必要とする点、不斉化ができていない点、カルボン酸の基質一般性が狭い点などに改善の余地が残る。

Scheme 3. Aldol reaction by using boron reagent



¹⁶ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

¹⁷ a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499. b) Ramachandran, P. V.; Otoo, B.; Chanda, P. B.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3019.

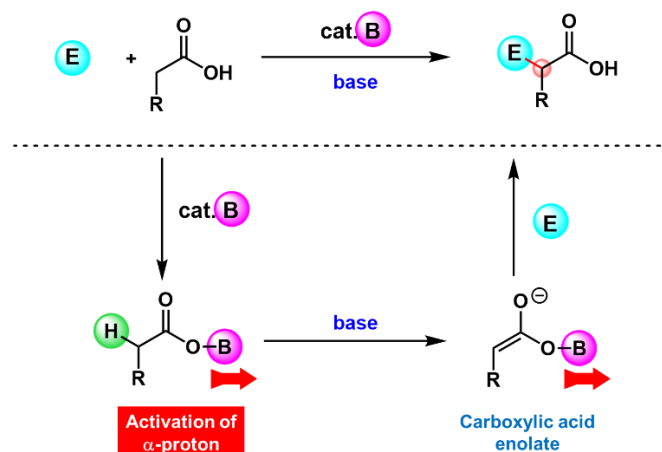
¹⁸ Ramachandran, P. V.; Chanda, P. B.; Otoo, B.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1289.

¹⁹ Downey, C. W.; Johnson, M. W.; Lawrence, D. H.; Fleisher, A. S.; Tracy, K. J.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351.

当研究室での研究背景

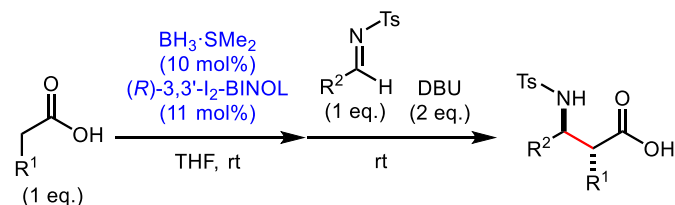
当研究室では、Yamamoto、Ishihara らのホウ素試薬によるカルボン酸求電子の活性化と同様の方法が、 α 位での求核反応にも有効であると考えた(Figure 1)。すなわち、ルイス酸性の高いホウ素試薬がカルボン酸と共有結合を形成することで、 α 位プロトンの酸性度を触媒的に高めることが可能であると考えた。これにより、穏和な塩基性条件で α 位の脱プロトン化が進行し、カルボン酸選択的エノラートを発生させ、求電子剤との付加反応が進行することを期待した。また、ホウ素上の目的物と原料との配位子交換が進行することで、ホウ素試薬の触媒化が可能であると考えた。

Figure 1. Outline of activation by boron



上記戦略のもと前任者が検討を行った結果、ホウ素試薬として触媒量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、塩基として当量の DBU を用いることで、触媒的 Mannich 型反応が進行することを見出している²⁰(Scheme 4)。

Scheme 4. Precedent work of our lab

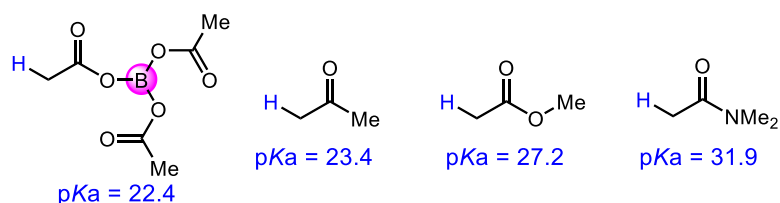


²⁰ 森田雄也, 東京大学大学院修士論文, 2014.

2.2. 多官能基存在下におけるカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応

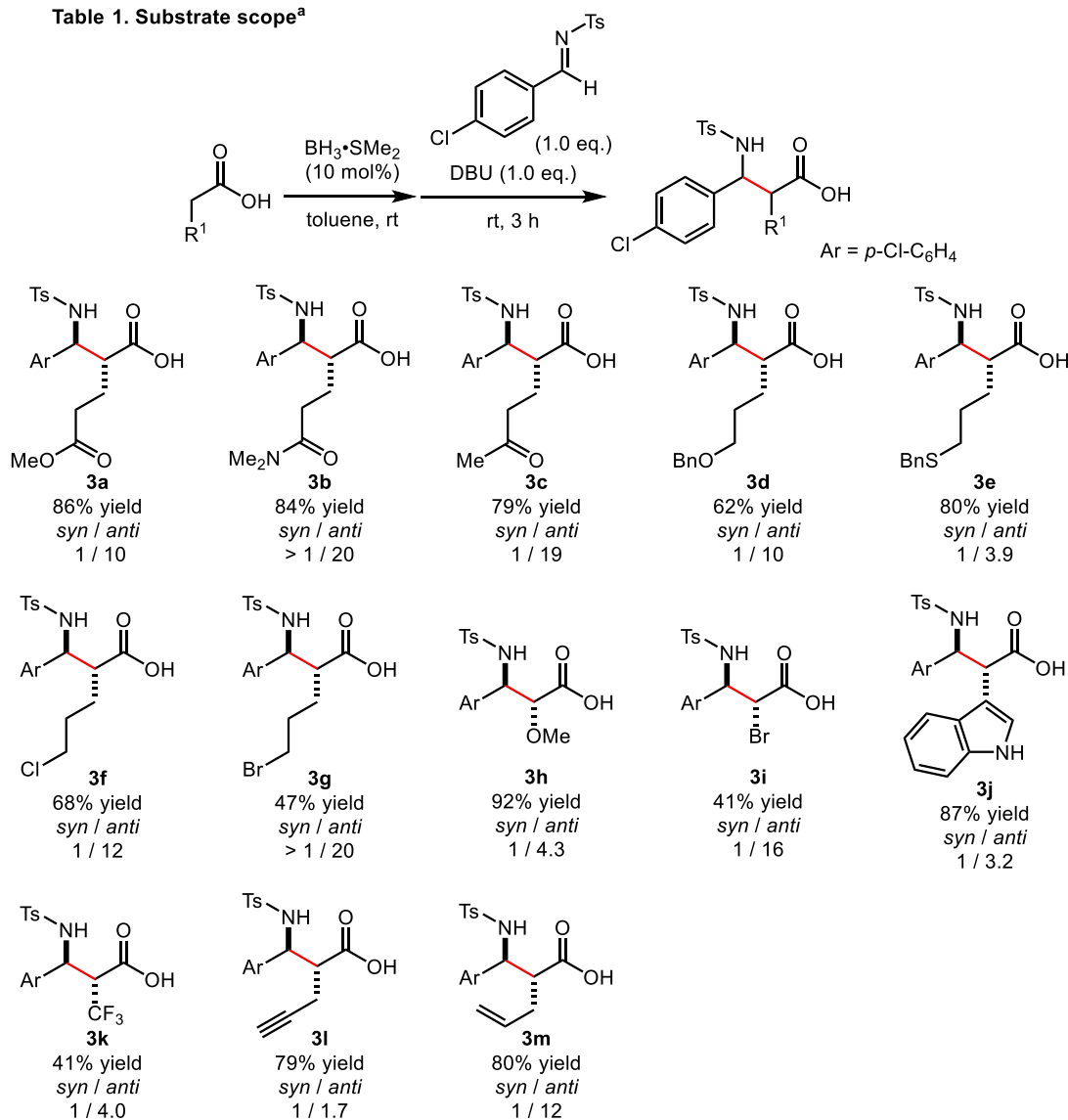
前任者は触媒的に Mannich 型反応が進行することを見出したものの、反応系の官能基許容性については明らかになっていなかった。筆者はホウ素試薬がカルボン酸と特異的に共有結合を形成し、トリアシロキシボランとして活性化することから、他のカルボニル基存在下においても、カルボン酸選択的に反応が進行することを期待した。Figure 2 に Jaguar による pK_a の計算結果を示す。左からトリアシロキシボラン、ケトン、エステル、アミドが並んでいるが、各種カルボニル基の α 位の pK_a を比較したところ、想定通りトリアシロキシボランの α 位プロトンの酸性度が最も高いことが分かった。

Figure 2. Computational calculations of pK_a value by Jaguar v7.9 pK_a module



官能基が多数存在する複雑基質における、Mannich 型反応の結果を Table 1-3 に示す。本反応の化学選択性は高く、他のカルボニル基であるエステル、アミド、ケトン存在下においてもカルボン酸選択的に Mannich 型反応が進行した (Table 1)。また、ボランに配位性のあるエーテル、スルフィド、脱離能のあるハロゲンをもつ基質においても中程度の収率で反応は進行した。 α 位にヘテロ原子や脱フッ素化が進行しやすい²¹トリフルオロメチル基を持つ基質においても中程度の収率にて目的物が得られた。ボランに還元されるアルキン、アルケンを持つ基質においても、目的物を良好な収率で得ることに成功した。

Table 1. Substrate scope^a

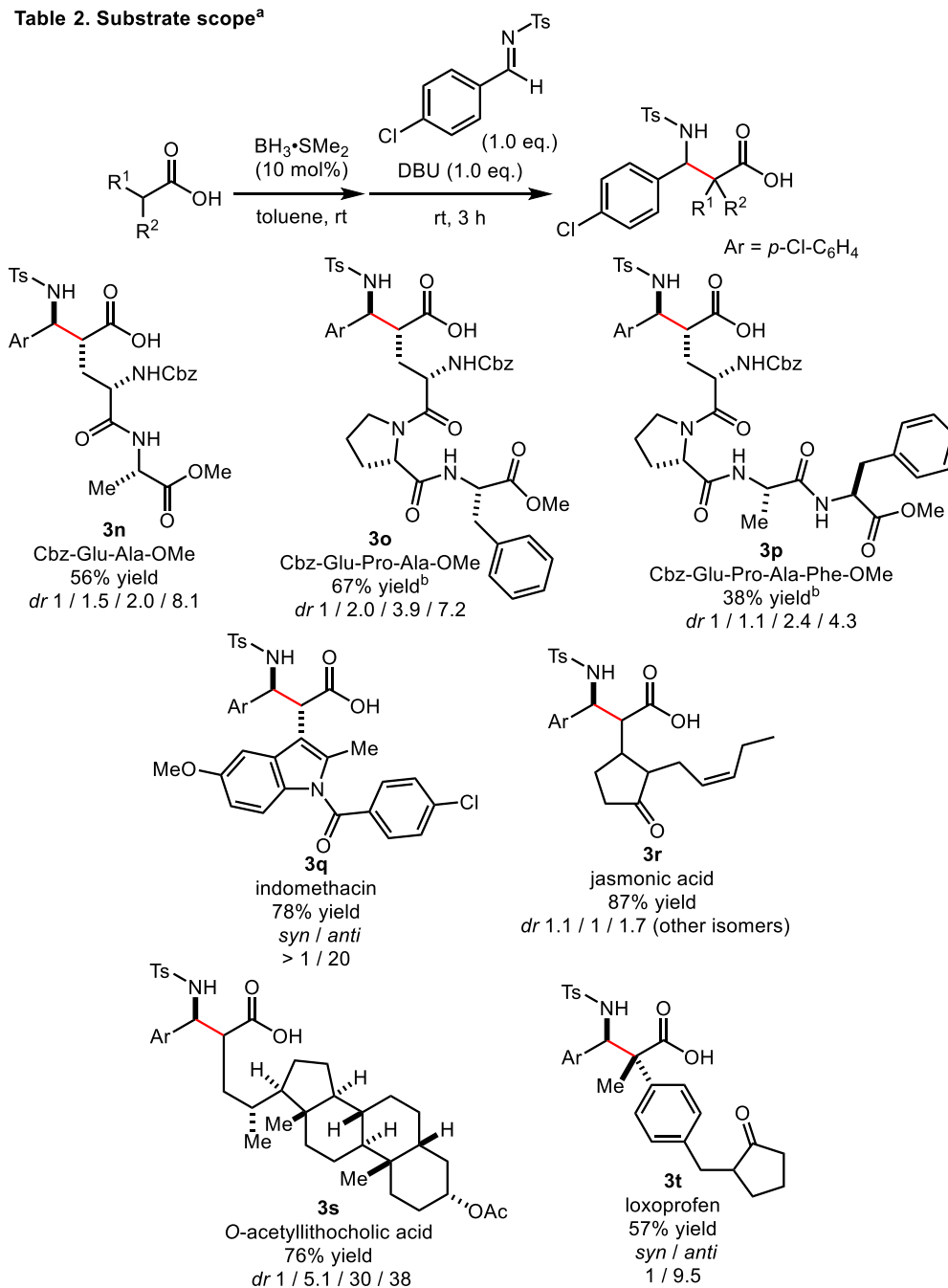


a : Isolated yield was determined after conversion of the Mannich products into methyl esters.

²¹ Yin, L.; Brewitz, L.; Kumagai, N.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17958.

さらに、本触媒反応は複雑な構造を持つジペプチド・トリペプチド・テトラペプチドや生物活性物質であるインドメタシン、ジャスモン酸、*O*-アセチルリトコール酸、ロキソプロフェンを用いても、カルボン酸 α 位選択的に反応が進行し、良好な収率にて目的物が得られた (Table 2)。これらの結果は、本触媒反応が含カルボン酸生物活性物質の直接的修飾に適用できることを示している。

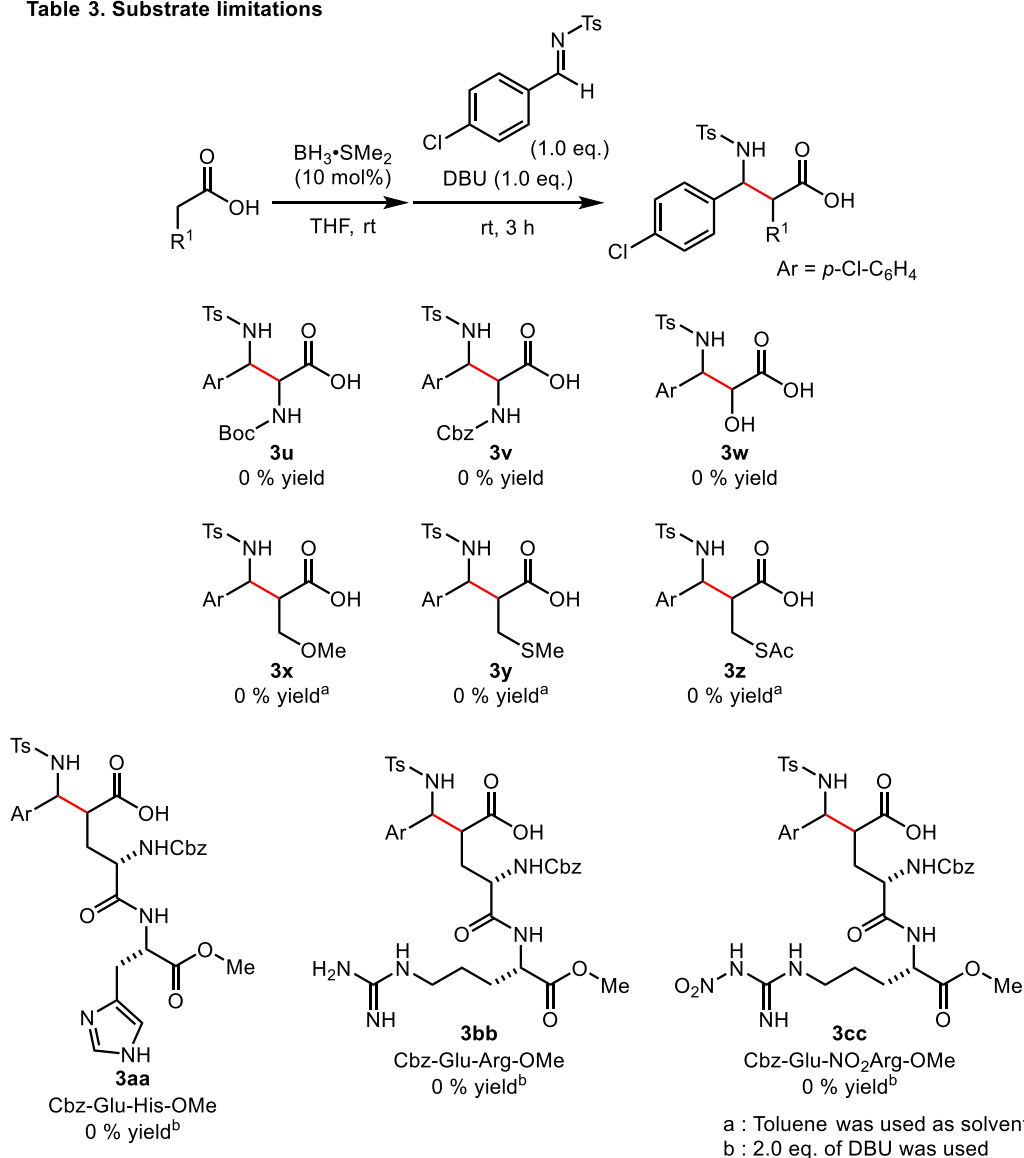
Table 2. Substrate scope^a



a : Isolated yield was determined after conversion of the Mannich products into methyl esters.
b : 2.0 eq. of imine were used.

Table 3 に本反応の適用限界を示す。カルボン酸 α 位をアミドやヒドロキシル基で置換した基質(**3u-3w**)では、全く反応が起こらなかった。これは、反応活性種であるトリアシロキシボランを形成した際に、 α 位置換基がホウ素の空軌道に配位し、ホウ素のルイス酸性が損なわれるためである、と考察している。また、 β 位にエーテルやスルフィド構造を持つ基質(**3x-3z**)を用いた場合、カルボン酸エノラートが生じた時に E1cB 脱離が優先するため、反応は進行しなかった。また、ヒスチジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸を含むジペプチド(**3aa-3cc**)においても、反応は全く進行しなかった。この原因として、側鎖中の窒素原子がボランに配位することにより、ボランが失活していることが考えられる。

Table 3. Substrate limitations



3. ホウ素・パラジウム共触媒系によるカルボン酸 α 位不斉アリル化反応の開発

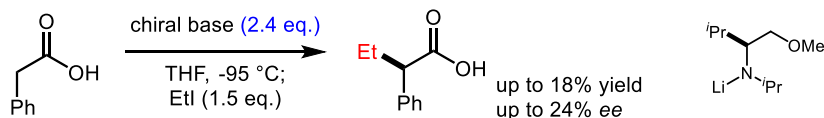
3.1. 背景

カルボン酸 α 位の不斉アルキル化反応は基本的な反応であり、多様な炭素骨格を構築可能とするため非常に有用である。しかし、カルボン酸から直接 α 位を不斉アルキル化する報告例は少なく、多くの合成化学者はオキサゾリジノン²²やプソイドエフェドリン²³などの不斉補助基を導入し、不斉誘起を行う。高立体選択的にアルキル化を行えるものの、不斉補助基の着脱という本来不要な工程を2段階必要とする。

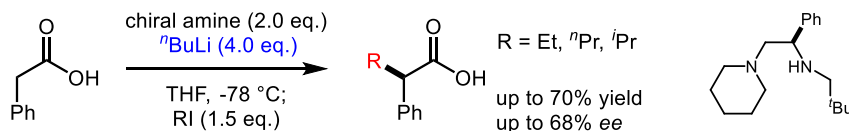
一方で、カルボン酸から直接 α 位を不斉アルキル化する手法は、キラルリチウムアミドを過剰量添加することで、不斉場を持つカルボン酸の不斉ジリチオ化体を経由した付加反応が進行し、不斉が発現するというものである。Shioiri らは L-Val から合成したキラルアミンを用いることにより、カルボン酸の不斉アルキル化を初めて報告している²⁴。その後、Koga らによりエナンチオ選択性が改善され、68%ほどのエナンチオ選択性での不斉アルキル化が報告されている²⁵。近年になって、Zakarian らは C_2 -対称のキラルジアミンを用いることで、さまざまなハロゲン化アルキルを求電子剤とし、高収率・高エナンチオ選択的に不斉アルキル化反応を実現している²⁶。だが、カルボン酸側の基質一般性は乏しく、これはキラルリチウムアミドの官能基許容性が低いことに起因している。

Scheme 5. Direct α -alkylation of carboxylic acids with chiral lithium amides

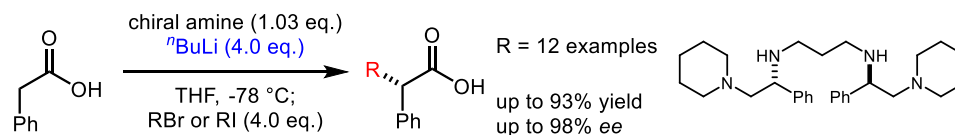
Shioiri, T.'s pioneering work (1987)



Koga, K. *et al.* (1997)



Zakarian, A. *et al.* (2011)



²² a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. b) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

²³ a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361. b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Koepcke, D. J.; Gleason, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

²⁴ Ando, A.; Shioiri, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 656.

²⁵ Matsuo, J.; Koga, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 2122.

²⁶ Stivala, C. E.; Zakarian, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936.

3.2. ハロゲン化アリルを用いたカルボン酸 α 位アリル化反応の検討

当研究室で開発された、ボランを活性化剤とした穏和な条件下でのカルボン酸エノラートの発生法は前章で示した通り、官能基許容性が高いため、既存のキラルリチウムアミドを用いた不斉アルキル化反応を凌駕し得る反応である。そこで、私はハロゲン化アリルを求電子種とするカルボン酸 α 位アリル化反応の開発を行うことで、世界に先駆けたカルボン酸 α 位の直接変換反応の確立を目指すこととした。

初期検討として $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 存在下アリルヨードに対する求核置換反応を検討した。ホウ素によるカルボン酸活性化の中間体として、右図(Figure 3)に示すトリアシロキシボランを想定しているため、まず原料のカルボン酸に対して 1/3 当量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を加えた、ホウ素試薬当量条件において溶媒の検討を行った(Table 4)。その結果、副反応である *O*-allyl 化や *C,C*-diallyl 化が若干進行したが、トルエン溶媒にて中程度の収率で目的物が得られた(entry 1)。また、THF や Et_2O などのエーテル系溶媒では *C,C*-diallyl 化が優先したものの、同じくエーテル系溶媒である 1,4-dioxane を用いた条件では *C,C*-diallyl 化はほとんど進行しなかった(entry 2-4)。さらに、entry 8 において DMF を溶媒として用いた条件では、目的物は全く得られず、*O*-allyl 化体のみが得られた。この原因として、次の二つが考えられる。DMF 中においてはトリアシロキシボランが形成されない、もしくは形成したトリアシロキシボランに DMF がルイス塩基として作用したためボランの Lewis 酸性度が低下し α 位プロトンが活性されない、の二点である。DMF 溶媒において BH_3 によるカルボン酸還元の見聞がないことから、おそらく前者による要因が大きいと考えている。

Figure 3. Triacyloxyborane

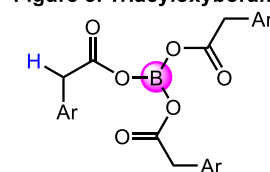
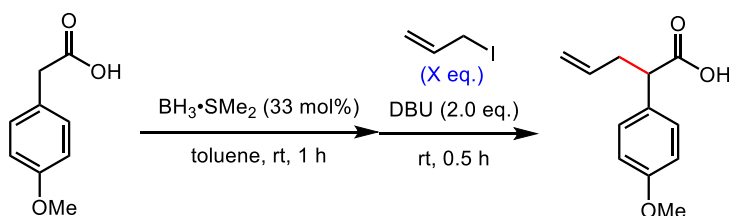


Table 4. Solvent effect of α -allylation with borane

entry	solv.	TM yield (%)	<i>O</i> -allyl yield (%)	<i>C,C</i> -diallyl yield (%)
1	toluene	67	2	4
2	THF	16	trace	17
3	Et_2O	28	trace	26
4	1,4-dioxane	62	1	2
5	MeCN	61	4	2
6	CH_2Cl_2	55	1	3
7	ClC_6H_5	49	trace	2
8	DMF	0	30	0

トルエン溶媒が最適だと判断し、収率の向上を目指しアリルヨードの試薬量についての検討を行った(Table 5)。しかし、アリルヨードの当量を増加するほど、C,C-diallyl 化体の収率が増すばかりで目的物の収率は減少する一方であった。

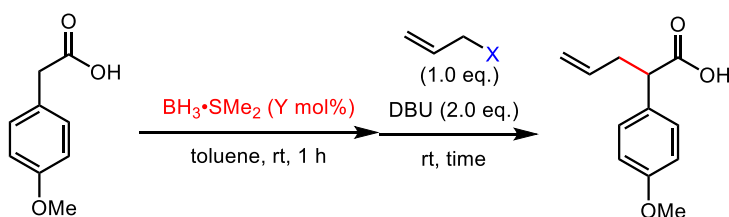
Table 5. Optimization for α -allylation



entry	X eq.	TM yield (%)	O-allyl yield (%)	C,C-diallyl yield (%)
1	1.0	67	2	4
2	1.1	68	1	11
3	1.2	62	2	17
4	1.3	53	2	21
5	1.4	44	1	34
6	1.5	39	2	37

続いて、 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ の触媒化を目指し、アリルヨードとアリルブロミド二種類の求電子剤に対し検討を行った(Table 6)。しかしながら、 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ の量を触媒量に減ざると、目的物の収率は大幅に減少し、O-allyl 化が優先した(entry 3,4)。これは、触媒条件においてホウ素が配位子していないカルボキシレートが、求電子剤に対し酸素原子で反応が進行したためだと考えた。

Table 6. Toward catalytic α -allylation



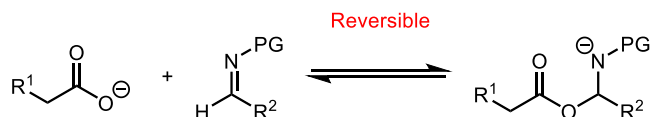
entry	$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (Y mol%)	X	time (h)	TM yield (%)	O-allyl yield (%)	C,C-diallyl yield (%)
1	33	I	0.5	67	2	4
2	33	Br	0.5	57	8	1
3	10	I	10	27	36	1
4	10	Br	10	5	35	0
5	0	I	0.5	0	89	0

α 位アリル化反応の問題点と触媒化に向けた方策

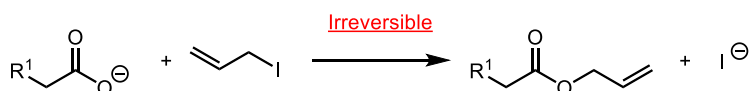
前章の Mannich 型反応では、仮に原料のカルボキシレートとイミンが反応した場合、生じる化合物が不安定な構造となるため、容易に原料のカルボキシレートへと戻ることができる(Scheme 6-a)。しかし、アリル化反応の場合、安定なエステルを形成するため、カルボキシレートへと戻ることにはできない(Scheme 6-b)。触媒反応での α 位アリル化条件では *O*-allyl 化体の生成を避けられないため、収率を向上させるためには系中で生じた *O*-allyl 化体を原料のカルボキシレートに戻す反応を共存させる必要があると考えた。

Scheme 6. Problematic point of catalytic α -allylation

(a) Mannich-type reaction



(b) Allylation



そこで、この問題の打開策として、アリル化反応条件に遷移金属触媒を別途添加することで、*O*-allyl 化体を基質とした π -アリル金属形成を行うこととした(Scheme 7)。これにより、*O*-allyl 化体から π -アリル金属種とカルボキシレートを再生することができ、再びホウ素エノラートと反応することができる考えた。

Scheme 7. Strategy for catalytic α -allylation

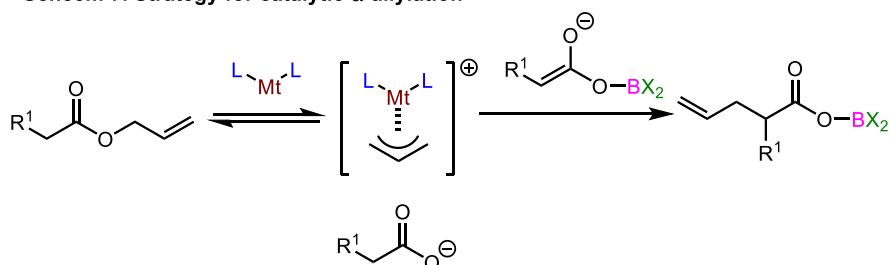
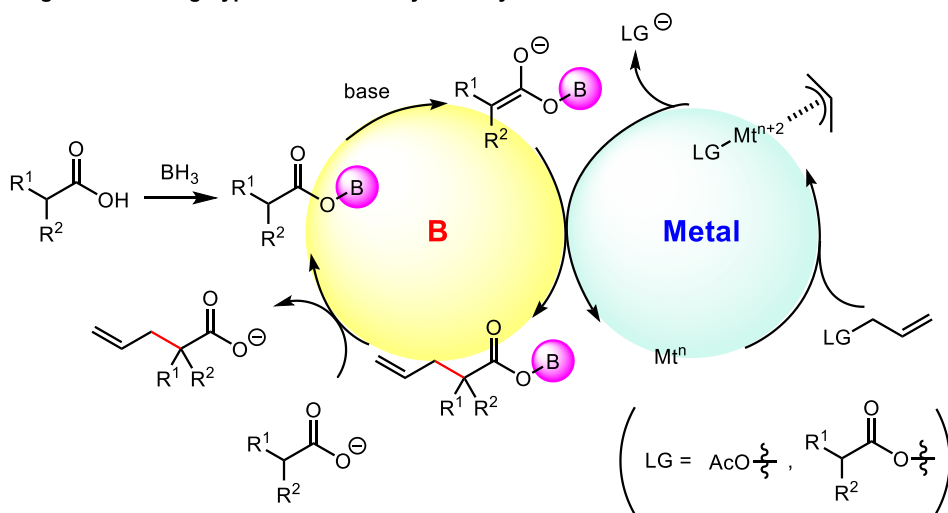


Figure 4 にカルボン酸再生経路を踏まえた作業仮説を示す。ボランによって活性化されたカルボン酸は、塩基によって α 位の脱プロトン化が進行し、カルボン酸エノラートを発生させる。一方で、原料で用いる酢酸アリルまたは *O*-allyl 化体が遷移金属に酸化的付加することにより、 π -アリル金属種が発生する。生じた π -アリル金属種に対し、カルボン酸エノラートが求核置換することで、アリル化が進行すると考えた。この段階で仮に *O*-allyl 化が進行しても、再び遷移金属による π -アリル金属種の生成とカルボキシレート放出が進行すると考えられるため、最終的には α 位アリル化体が得られると期待した。金属は還元的脱離により、触媒サイクルが回り、またホウ素側も目的物と原料との配位子交換が進行することでホウ素触媒の再生が可能である。

Figure 4. Working hypothesis for catalytic α -allylation



3.3. ホウ素・遷移金属共触媒系によるカルボン酸 α 位不斉アリル化反応の開発

3.3.1. 遷移金属を用いたアリル化反応例²⁷

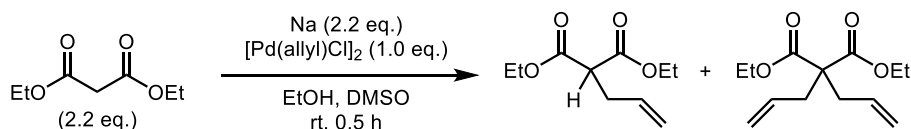
パラジウム

1965年、Tsujiらにより π -アリル金属種に対し、炭素求核種が付加反応を示すことが初めて報告された²⁸。Tsujiらはパラジウムのオレフィン錯体が水の求核付加を受ける Wacker 酸化から着想を得て、 π -アリルパラジウムに対する炭素求核種としてマロン酸ジエチルのナトリウム塩を選択することで、炭素-炭素結合が形成されることを見出した。

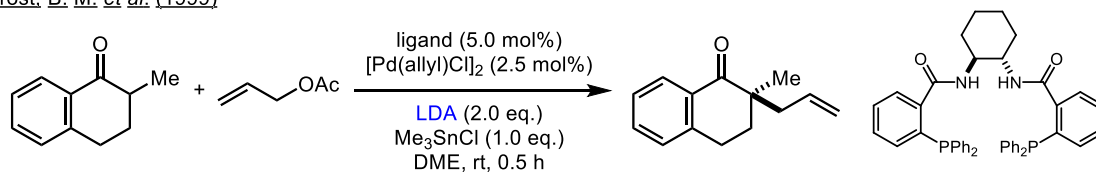
その後、多くの研究者により π -アリルパラジウムを経由したアリル化反応は報告されたが、その炭素求核種の多くは Tsuji らと同様のマロン酸エステルまたは β -ケトエステルなどの活性メチレンが用いられてきた。単純なカルボニル基を用いている例は少数であり、ケトンを求核剤としている例は Trost らにより報告されているが、強塩基を過剰に用いるなどの過酷な条件が必要である²⁹。また、カルボン酸を基質とする報告は Brown らによる 1 例³⁰のみであり、彼らの反応系でも過剰量の強塩基を加えており、単純な炭素鎖で構成されたカルボン酸にしか適用することができていない。これらの背景を鑑みると、カルボン酸エノラートを求核種としたアリル化反応は未だ改善の余地のある反応だと考えられる。

Scheme 8. Allylation by π -allyl Pd species

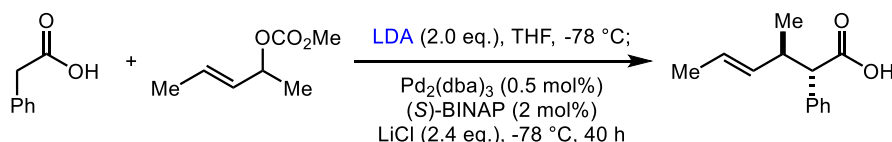
Tsuji, J.'s pioneering work (1965)



Trost, B. M. *et al.* (1999)



Brown, M. *et al.* (2011)



²⁷ For reviews for metal-catalyzed allylic alkylation, see; a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. b) Trost, B. M.; Crawley, M. L.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. c) Lu, Z.; Ma, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258.

²⁸ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

²⁹ Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759.

³⁰ Braun, M.; Meletis, P.; Visse, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3380.

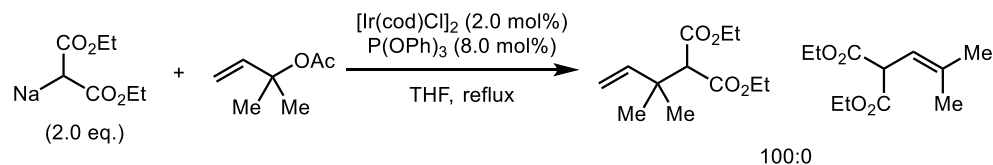
イリジウム

π -アリルイリジウムを経由したアリル化反応は、Takeuchi らにより初めて報告された³¹。 π -アリルイリジウムは π -アリルパラジウムの位置選択性と異なり、立体障害が大きい側から求核付加が進行する。その結果、分岐型の目的物を選択的に与えるという性質を持つ。

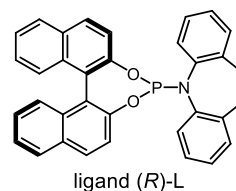
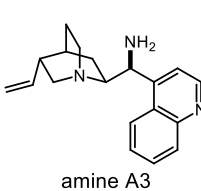
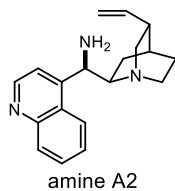
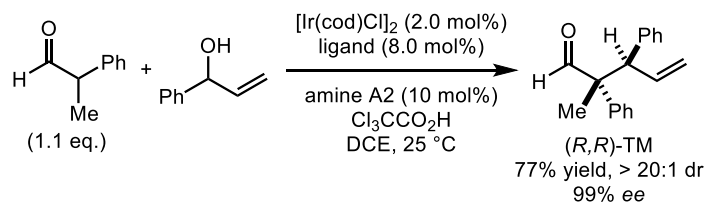
また、Carreira らはアルデヒドを求核種としたアリル化において、不斉ホスフィンリガンドとキラルアミンの組合せにより、四種類のジアステレオマーを高度に作り分けている³²。それぞれが高ジアステレオ選択的・高エナンチオ選択的に合成されている。

Scheme 9. Allylation by π -allyl Ir species

Takeuchi, R.'s pioneering work (1997)



Carreira, E. M. et al. (2013)



³¹ Takeuchi, R.; Kashio, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263.

³² Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M.; *Science*, **2013**, *340*, 1065.

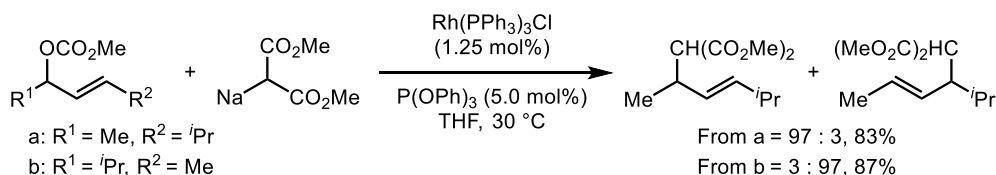
ロジウム

P. A. Evans らにより、アリルロジウム種を経由したアリル化反応が初めて報告された³³。アリルロジウム種はパラジウム・イリジウムとは性質が異なり、 σ -complex から π -complex への異性化が遅い。そのため、アリル化反応の位置選択性も異なる傾向を示し、置換基のかさ高さに影響されずにアリル位選択的に付加反応が進行する。

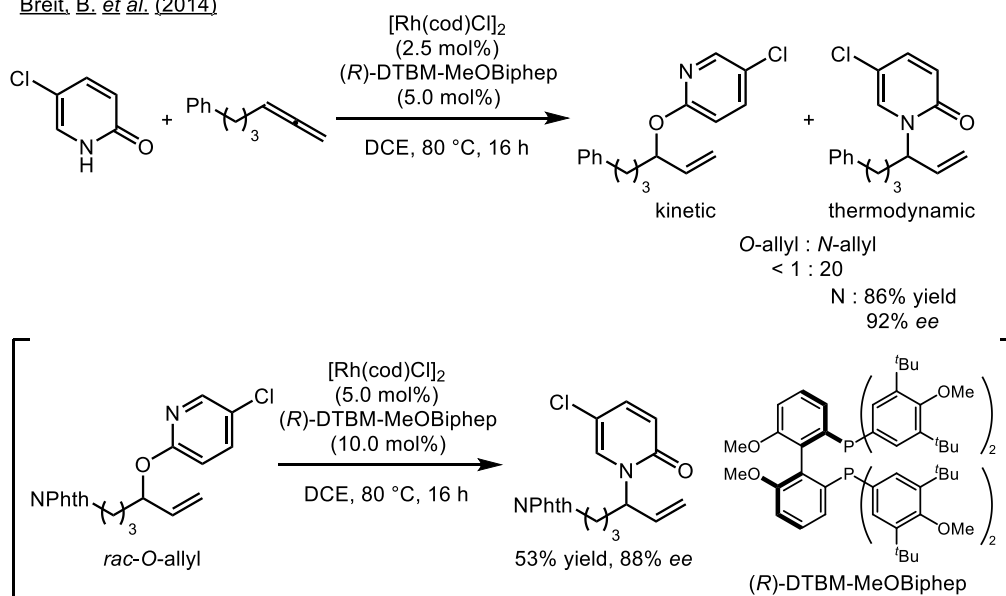
近年、Breit らはピリドンの *N*-allyl 化を選択的に行っている³⁴。ピリドンの互変異性体であるヒドロキシピリジンがロジウム(0)に酸化的付加し、ロジウムヒドリドが生じる。生じたロジウムヒドリドが末端アレンに挿入後、還元的脱離することでアリル化が進行する。この時、速度論的には *O*-allyl 化が優先するが、生じた *O*-allyl 化体が再びアリルロジウム種を形成するため、最終的には熱力学的に安定な *N*-allyl 化が優先する。

Scheme 10. Allylation by allyl Rh species

Evans, P. A.'s pioneering work (1998)



Breit, B. *et al.* (2014)



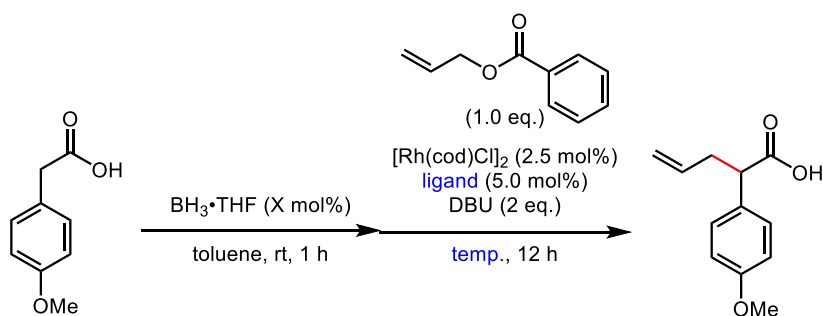
³³ Evans, P. A.; Nelsom, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581.

³⁴ Li, C.; Karny, M.; Breit, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13780.

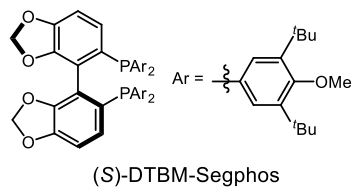
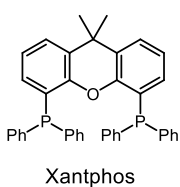
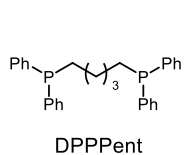
3.3.2. 検討

遷移金属を添加するにあたり、最初に前項の Breit らの系を参考にして[Rh(cod)Cl]₂を加えることとし、アリル化剤には安息香酸アリルを用いることとした。また、遷移金属が被毒されることを考慮して、ホウ素試薬を BH₃•SMe₂ から BH₃•THF に変更した。まず、entry 1~6 では当量の BH₃•THF 存在下、配位子の検討を行った(Table 7)。室温下(entry 1,3,5)では全く反応が進行しなかったものの、100 °Cに加熱すると中程度の収率で目的物が観測された(entry 4, 6)。しかし、BH₃•THF を触媒量に減じたところ、目的物は観測されず、O-allyl 化が進行するのみであった(entry 7, 8)。これは 100 °C条件下においてはホウ素触媒サイクルがうまく機能していないために、反応が進行しないものだと判断した。そこで、次に室温条件で π-アリル金属種を形成可能な遷移金属の探索を行うこととした。

Table 7. Ligand screening on Rh in using equivalent or catalytic BH₃

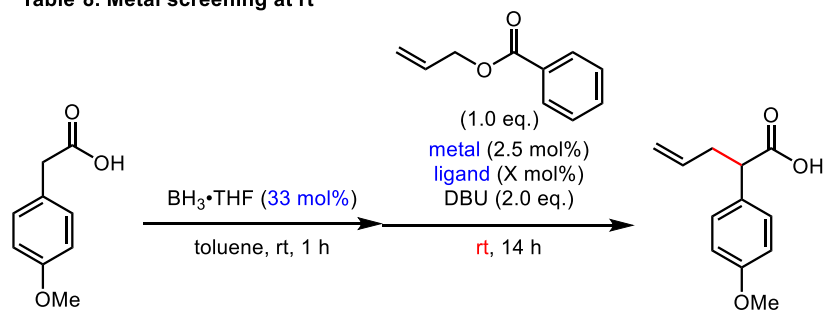


entry	BH ₃ •THF (X mol%)	ligand	temp. (°C)	TM yield (%)	O-allyl yield (%)	C,C-diallyl yield (%)
1	33	DPPent	rt	0	0	0
2	33	DPPent	100	0	11	0
3	33	Xantphos	rt	0	0	0
4	33	Xantphos	100	47	1	2
5	33	(S)-DTBM-Segphos	rt	trace	2	0
6	33	(S)-DTBM-Segphos	100	53	2	4
7	10	Xantphos	100	0	22	0
8	10	(S)-DTBM-Segphos	100	0	24	0

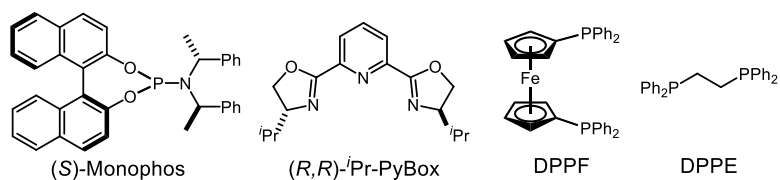


検討の結果を Table 8 に示す。 π -アリル形成の報告例のある、Ir-Monophos 系、Ru-PyBox 系を試みたが、室温条件では反応性が低いためか、目的物は得られなかった。続いて、 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ を使用したところ、中程度の収率で反応は進行した。また、 α 位が過度にアリル化された C,C-diallyl 体の生成も確認している。

Table 8. Metal screening at rt



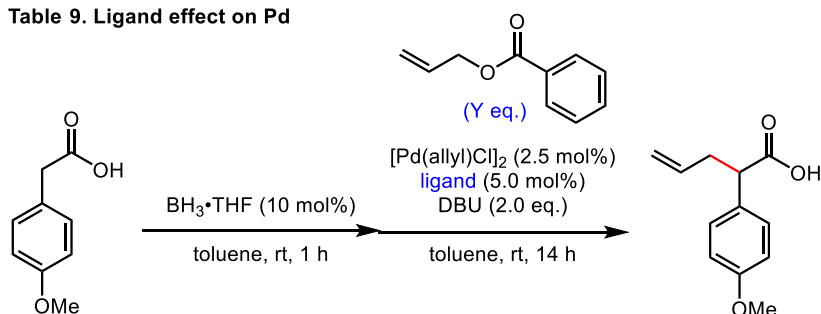
entry	metal	ligand (X mol%)	TM yield (%)	O-allyl yield (%)	C,C-diallyl yield (%)
1	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	(S)-Monophos (10)	0	7	0
2	RuCl_3	(R,R)- <i>i</i> -Pr-PyBox (5)	0	0	0
3	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	DPPF (5)	40	0	22
4	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	DPPent (5)	57	0	10
5	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	DPPE (5)	23	1	0
6	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	Xantphos (5)	55	0	11
7	$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$	<i>t</i> Bu ₃ P (10)	30	5	trace



続いて、金属を[Pd(allyl)Cl]₂に固定し、触媒量(10 mol%)のホウ素試薬で反応が進行するかを検討した(Table 9)。その結果、DPPF を添加した際に、低収率ながらも触媒条件でアリル化が進行することを見出した(entry1)。さらに配位子を検討したところ、Xantphos を用いた条件において2回の触媒回転を観測した(entry3)。

低収率に留まる要因として、求核剤をもたらすホウ素触媒系と求電子剤をもたらすパラジウム触媒系の間触媒回転速度のズレがあるのではないかと考えた。そこで過不足なくπ-アリルパラジウム種を供給する目的で、安息香酸アリルの量を1.5当量に増量したところ、反応性は大幅に向上し良好な収率にて反応は進行した(entry4)。触媒量のホウ素で反応が進行することを見出したので、次にカルボン酸α位にエノラートを形成しにくいプロピオン酸を基質として、条件検討を行うこととした。

Table 9. Ligand effect on Pd

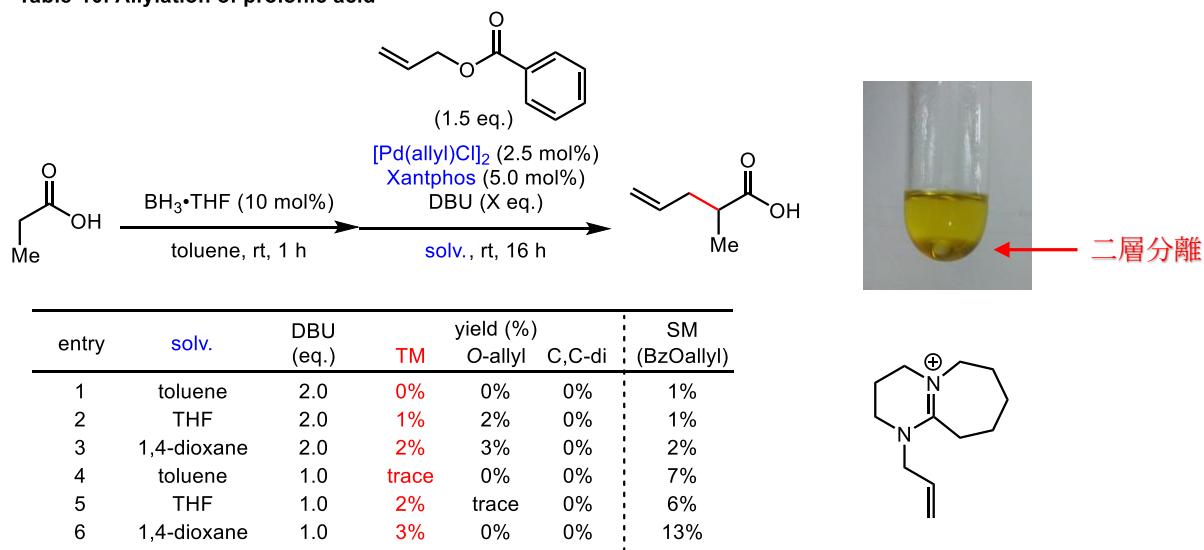


entry	ligand	Y eq.	TM yield (%)	O-allyl yield (%)	C,C-diallyl yield (%)
1	DPPF	1.0	11	2	0
2	DPPFent	1.0	trace	30	0
3	Xantphos	1.0	22	1	trace
4	Xantphos	1.5	84	2	9

プロピオン酸での検討(Table 10)

4-メトキシフェニル酢酸で良好な収率を示した条件と同様に、トルエン溶媒中 1.5 当量の安息香酸アリル、配位子に Xantphos を用い、反応を行ったが全く目的物は得られなかった(entry 1)。反応後の溶液を観察すると、4-メトキシフェニル酢酸を用いていた時とは異なり、写真のような二層分離を形成していた。二層のうち下層のみを取り出し検証したところ、水溶性である点と NMR・ESI-MS での分析結果から、右下に記載した DBU のアリル化体であると決定した。この実験事実は、カルボン酸エノラートと DBU が π -アリルパラジウムに対する求核付加反応を競合していることを示唆し、エノラートを形成しにくいプロピオン酸ではこの競合に敗れていると判断できる。二層分離を解消し、アリル DBU から π -アリルパラジウムに再生できれば、収率が向上するものと考えた。そこで、溶媒をトルエンから高極性の THF、1,4-dioxane へと変更したところ、単層にはなったもののほとんど反応は進行しなかった(entry 2, 3)。また、DBU の量を減らすことで、プロピオン酸と反応可能な π -アリルパラジウムの量を増やすことを期待したが、改善は見られなかった(entry 4-6)。

Table 10. Allylation of proionic acid



DBU の求核性に原因があると判断し、続いて、DBU に替わる塩基の検討を行った(Table 11)。DBU と同程度の塩基性を持つ各種塩基(DBN、BEMP、TBD、MTBD、TMGN、2'Bu-TMG)を 1,4-dioxane、toluene の二種類の溶媒に添加し、収率の向上を図った。しかしながら、いずれの条件においても改善は見られなかった。DBU 添加時に比べ、原料の安息香酸

アリルの回収量が多かったことから、塩基による π -アリルパラジウムの捕捉は減少していると判断できる。だが、カルボン酸エノラートが十分に発生していないためか、目的物の収率向上につながらなかった。

Table 11. Base screening

(1.5 eq.)
[Pd(allyl)Cl]₂ (2.5 mol%)
Xantphos (5.0 mol%)
base (1.0 eq.)
solv., rt, 16 h

		solv. = 1,4-dioxane						
yield		DBN	BEMP	TBD	MTBD	TMGN	2 ^t Bu-TMG	
TM / O-allyl		2% / 0%	2% / 2%	1% / 1%	2% / 1%	2% / 2%	1% / 1%	
[BzOallyl]		[5%]	[48%]	[30%]	[32%]	[43%]	[55%]	
		solv. = toluene						
yield		DBN	BEMP	TBD	MTBD	TMGN	2 ^t Bu-TMG	
TM / O-allyl		0% / 0%	3% / 3%	1% / 1%	1% / 2%	1% / 7%	2% / 1%	
[BzOallyl]		[2%]	[12%]	[56%]	[42%]	[42%]	[39%]	
pK_{BH^+}		DBN	BEMP	TBD	MTBD	TMGN	2 ^t Bu-TMG	
(CH ₃ CN)		23.70	27.6	25.9	25.43	25.1	23.3	

続いて、カルボン酸エノラートをより効率的に形成させることを目的に、ルイス酸の添加を行った。右図 (Figure 5) に示すように、トリアシロキシボランのカルボニル酸素がルイス酸に配位することで、 α 位プロトンの酸性度をさらに高められるものと期待した。これにより、DBU に比べて弱い塩基を使用可能とし、塩基による π -アリルパラジウムの捕捉を回避できると考えた。ルイス酸としてトリエチルボラン、ジブチルボロントリフレートを追加して反応を行ったが、いずれの条件も目的物を得ることはできなかった (Table 12)。

Figure 5. Activation by LA

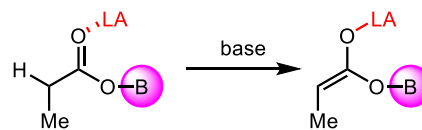
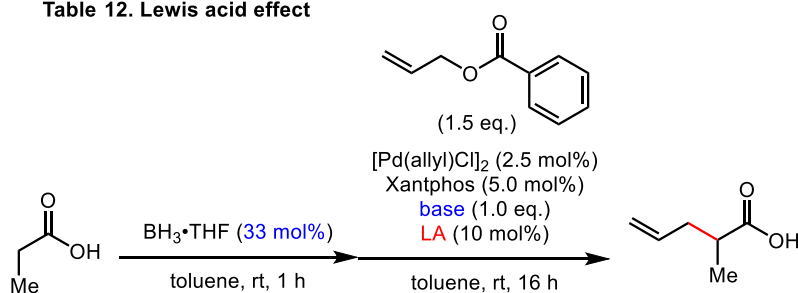


Table 12. Lewis acid effect



entry	base	LA	yield (%)		SM (BzOallyl)
			TM	O-allyl	
1	DBU	Et ₃ B	0	0	6
2	Et ₃ N	Et ₃ B	0	0	71
3	<i>i</i> Pr ₂ NEt	Et ₃ B	0	0	137
4	DBU	ⁿ Bu ₂ BOTf	0	0	16
5	Et ₃ N	ⁿ Bu ₂ BOTf	0	0	75
6	<i>i</i> Pr ₂ NEt	ⁿ Bu ₂ BOTf	0	0	120

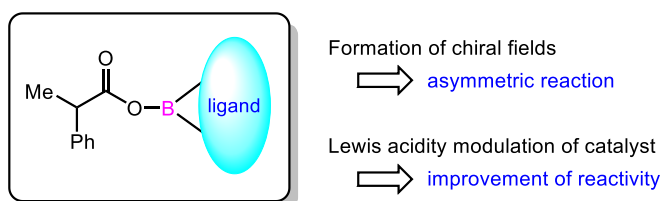
以上の検討から、エノラートを形成しにくい脂肪族カルボン酸に対して、本反応の適用は困難であると判断した。求核種のエノラートをより活性化する抜本的な方法、または求電子剤の π -アリル金属種の活性化方法を確立できれば、上記反応を達成できるものと考えている。

カルボン酸 α 位アリル化による不斉四級炭素構築の反応条件検討

Table 9 での 4-メトキシフェニル酢酸のアリル化反応の検討において、C,C-diallyl 化が 10%程度観測されたことから、本反応が四級炭素の構築に適した反応なのではないかと考えるに至った。カルボン酸から直接 α 位に不斉四級炭素を構築できれば、医薬品や複雑化合物の合成での一助になると考え、検討に着手した。

不斉化を目指すにあたり、ホウ素上に不斉配位子を配位させることで不斉発現を狙った(Figure 6)。また、電子求引効果の強い配位子により、カルボン酸 α 位のプロトンをもっと活性化できるものと期待した。

Figure 6. Effect of B ligands



原料には DL-2-フェニルプロピオン酸を用い、アリル源は先ほどまでの検討に用いた安息香酸アリルから酢酸アリルに変更することとした。これは、目的物のカルボン酸と脱離基である安息香酸の単離に難が生じたためである。なお、酢酸アリルの反応性は安息香酸アリルと同程度であることを確認している。

ホウ素上の配位子の検討結果を Table 13 に示す。配位子を添加しない条件では目的物が 51%の収率で得られた。Mannich 型反応で高いエナンチオ選択性を示した、BINOL 配位子を用いたところ、クロロ体、ブromo体ともに中程度の収率・エナンチオ選択性に留まった。また、ヨード体を用いた条件においては、系中の 0 価のパラジウムと反応したためか、溶液の色が紫色に染まり、低収率に終わった。続いて、Ts 基でアミンを保護した各種アミノ酸配位子を添加したところ、収率が軒並み低下した。唯一、L-Ts-Val を用いた条件にて中程度の収率(43%)で目的物を観測することができた。配位子によるカルボン酸の活性化が十分に行われていないと判断し、Ts よりも電子求引性の強い保護基を導入することとした。

電子求引性のあるトリフルオロメチル基やフルオロ基で置換したベンゼンスルホニル基で保護した L-Val を各種検討したところ、2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシベンゼンスルホニル基で修飾し Val (以降 L-F-Val と記載)を用いた際に、77%収率と大幅な向上を確認した。L-F-Val は収率を改善したものの、エナンチオ選択性は 20%程度と低かった。

Table 13 での検討結果からホウ素上の配位子には、収率とエナンチオ選択性が比較的良好な結果を与えた(R)-3,3'-Cl₂-BINOL と L-F-Val を選択し、次に xantphos に代わる二座の不斉ホスフィン配位子をパラジウム上に配位させることでエナンチオ選択性の向上を目指すこととした。

Table 13. Ligand effect on BH₃

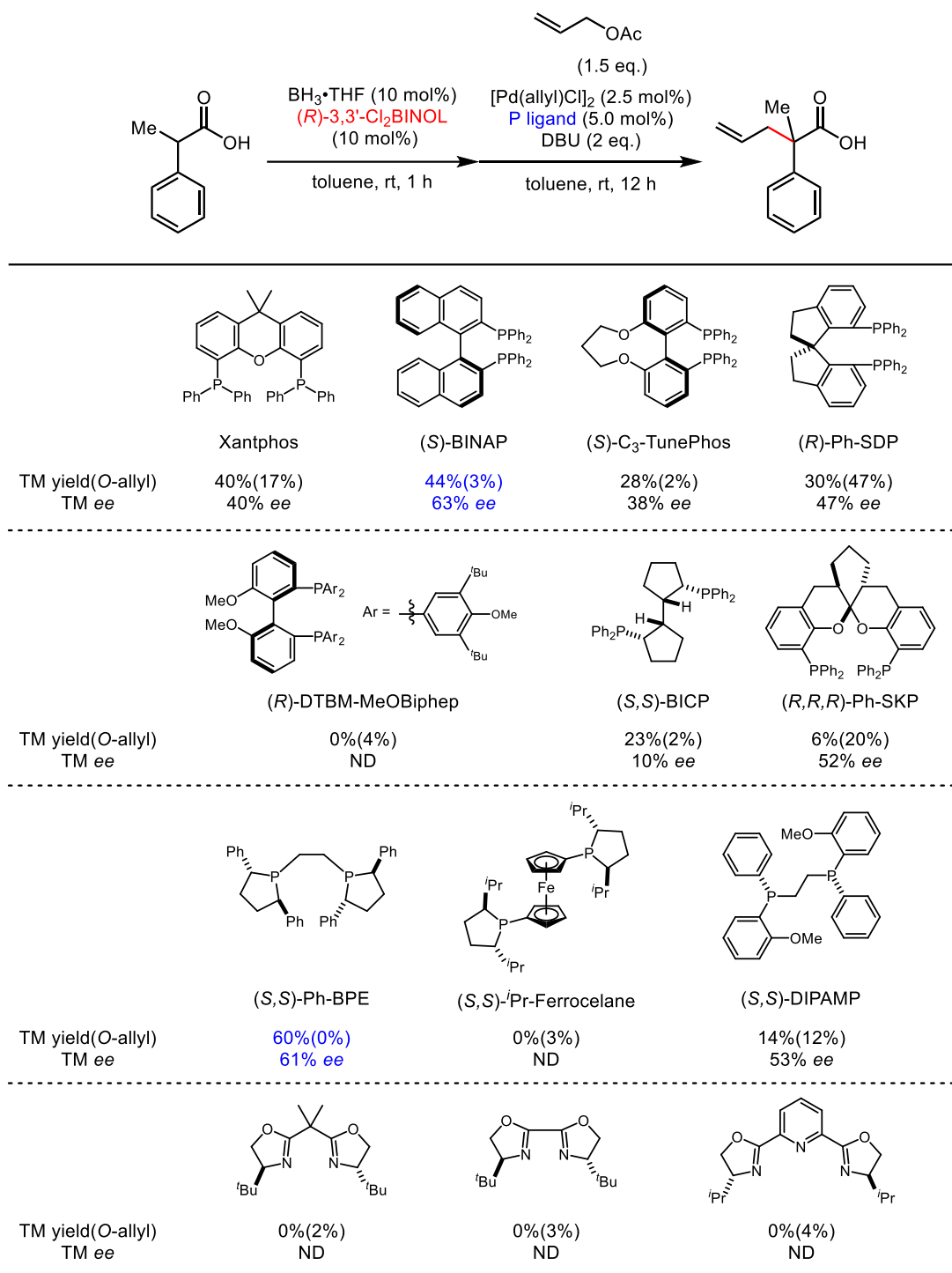
	without ligand	 (<i>R</i>)-3,3'-Cl ₂ -BINOL	 (<i>R</i>)-3,3'-Br ₂ -BINOL	 (<i>S</i>)-3,3'-I ₂ -BINOL	 L-Ts-Ala
TM yield(O-allyl)	51%(3%)	40%(17%)	39%(2%)	8%(18%)	8%(20%)
TM ee	0% ee	40% ee	40% ee	ND	ND

	 L-Ts-Phe	 L-Ts-Val	 L-Ts-Leu	 L-Ts-Ile	 L-Ts-Met
TM yield(O-allyl)	0%(44%)	43%(4%)	12%(11%)	6%(14%)	8%(5%)
TM ee	ND	2% ee	5% ee	ND	11% ee

	 L- <i>m</i> -(CF ₃) ₂ -Val	 L- <i>p</i> -CF ₃ -Val	 L-F-Val	 L-F-Leu	
TM yield(O-allyl)	2%(11%)	6%(7%)	77%(23%)	2%(11%)	
TM ee	ND	ND	24% ee	ND	

まず、ホウ素の配位子に(*R*)-3,3'-Cl₂-BINOLを用いた際における、ホスフィン配位子の検討結果を示す(Table 14)。種々のホウ素配位子を検討したところ、(*S*)-BINAPにおいて63% *ee*、(*S,S*)-Ph-BPEにおいて61% *ee*と中程度のエナンチオ選択性が観測された。その他のホスフィン配位子は収率・エナンチオ選択性ともに満足する結果を与えなかった。また、box配位子やPybox配位子を用いた条件では、反応は全く進行しなかった。

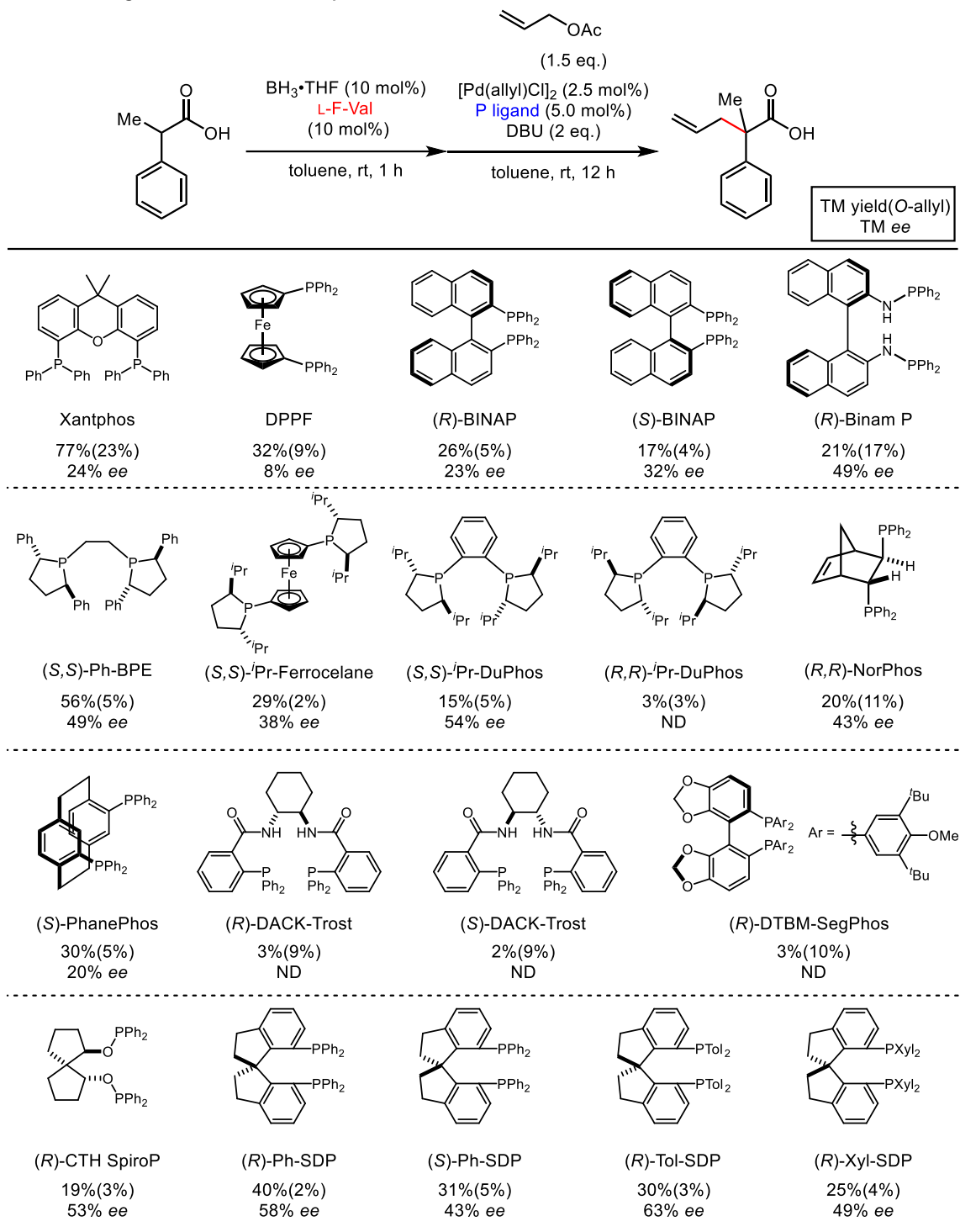
Table 14. Ligand effect on Pd in the presence of (*R*)-3,3'-Cl₂-BINOL



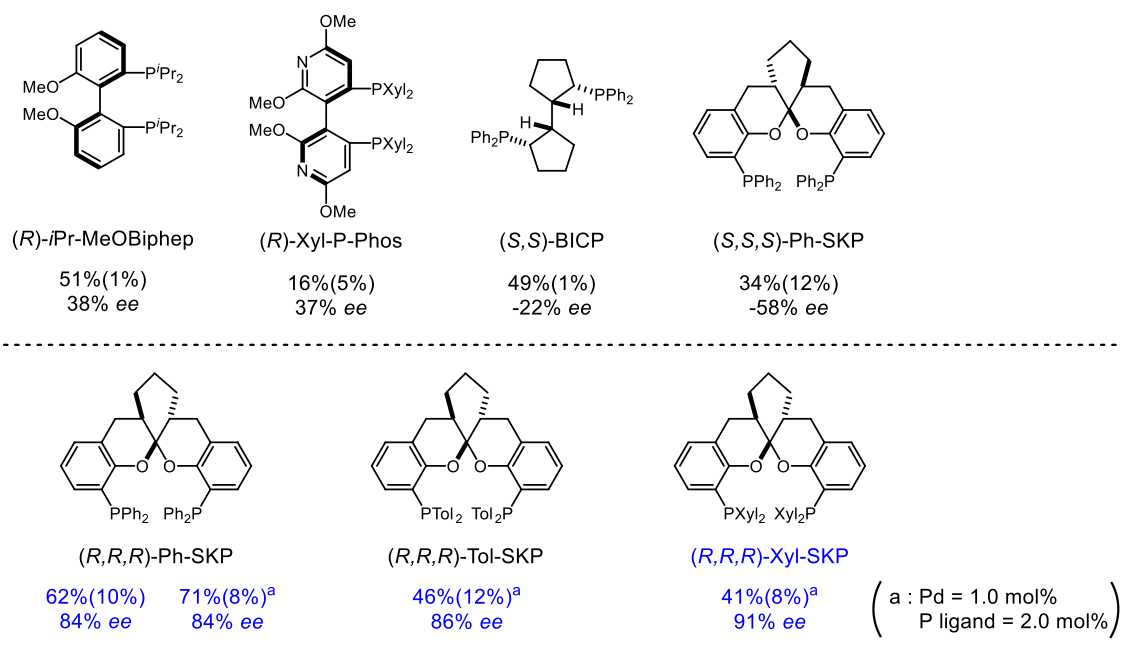
続いて、ホウ素の配位子を L-F-Val に固定し、同じく二座の不斉ホスフィン配位子について検討を行った(Table 15)。R 体と S 体の BINAP 配位子を用いた時に異なる反応性・エナンチオ選択性を観測した。これは金属錯体とホウ素錯体が独立して光学活性に影響を与えるものの、適切に噛み合ったときにより高い選択性を与える事を示唆している。続いて、S 体のフェニル BPE、ⁱPrDuphos を用いた条件では 50% ほどのエナンチオ選択性を発現した。更なるエナンチオ選択性の向上を目指したところ、スピロ環構造を持つ SDP 配位子を添加した条件にて、50%-60% ee のエナンチオ選択性を観測した。そこで、スピロ環を持つ不斉配位子に焦点を絞って検討した所、Ding らが報告している (R,R,R)-Ph-SKP 配位子³⁵を用いた条件において、収率は中程度ながらも 80% ee を超えるエナンチオ選択性を発現した。また、S 体の Ph-SKP 配位子を用いた場合、R 体とは異なる反応性・逆のエナンチオ選択性を観測した。この結果は先に述べた金属錯体とホウ素錯体の反応への寄与がそれぞれ独立している事を裏付けている。パラジウムの触媒量を 1 mol% に減じても同様に反応は進行し、さらに Ph よりもかさ高い Tol, Xyl の SKP 配位子を用いることで、エナンチオ選択性が向上した。特に、(R,R,R)-Xyl-SKP 配位子を用いた条件にて 91% ee と高い選択性が発現したことから、(R,R,R)-Xyl-SKP を最適配位子とした。

³⁵ Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y. Han, Z.; Chen, Y-J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276.

Table 15. Ligand effect on Pd in the presence of L-F-Val



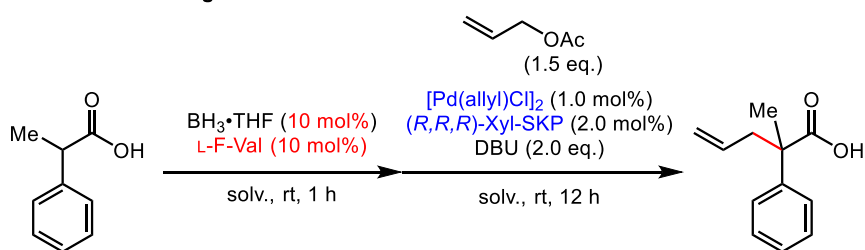
次項に続く



最適化検討

収率の向上に向けて、条件検討を行った(Table 16)。収率が低下する原因として、ホウ素触媒サイクルの回転速度が遅いため、 π -アリルパラジウムを DBU により先にトラップされてしまうことが考えられたので、溶媒の種類と濃度を変更することで、収率が向上することを期待した。しかし、期待した効果は得られず、変更前の条件の方が高収率であった。

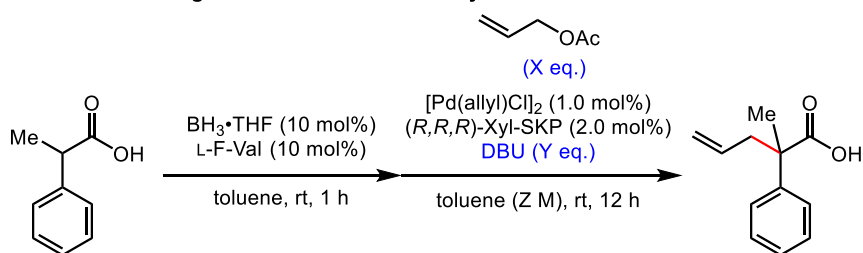
Table 16. Screening of solvent effect



entry	solv.	conc. (M)	TM yield (%)	ee (%)	O-allyl yield (%)
0	toluene	0.15	41	91	8
1	CF ₃ C ₆ H ₅	0.15	23	90	11
2	CF ₃ C ₆ H ₅ /tol = 1/1	0.15	26	91	10
3	CF ₃ C ₆ H ₅ /tol = 1/3	0.075	35	93	17
4	CF ₃ C ₆ H ₅ /THF = 1/1	0.15	13	91	15
5	CF ₃ C ₆ H ₅ /THF = 1/3	0.075	0	-	25

続いて、酢酸アリルと DBU の当量を検討した(Table 17)。entry 1 で DBU の量を 2.5 当量に増やしたところ、収率が 68% にまで向上した。そこで、酢酸アリルと DBU の量をさらに追加してみたが、entry 1 ほどの結果には至らなかった(entry 2-6)。一方で *O*-allyl 化体の収率が高まっていることから、ホウ素触媒サイクルが失活していることが考えられた。これは過剰量のアリル DBU が生じた結果、同時に発生した酢酸アニオンがホウ素と多く結合したために、原料のカルボン酸由来のトリアシロキシボランの形成が抑制されているためだと推察している。次に、entry 7 では酢酸アリルと DBU の添加を二度に分けて行うこととした。反応開始 30 分後に酢酸アリルと DBU を追加することで、ホウ素触媒サイクルを失活させずに π -アリルパラジウム の供給を行うこととした。その結果、94% と高収率にて反応が進行することを見出した。以降、溶媒濃度の検討や試薬当量を減らすなどの検討を行ったが、entry 7 を超える条件はなかった。これらの結果から、entry 7 が最適条件であると判断し、高収率・高エナンチオ選択的にカルボン酸 α 位触媒的不斉アリル化反応を実現した。

Table 17. Investigation on amount of AcOallyl and DBU

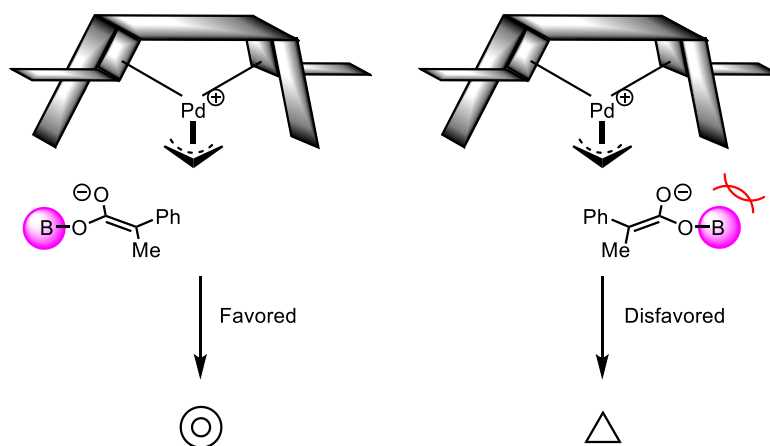


entry	AcOallyl (X eq.)	DBU (Y eq.)	toluene (Z M.)	yield (%)	TM ee (%)	O-allyl yield (%)
0	1.5	2.0	0.15	41	91	8
1	1.5	2.5	0.15	68	89	0
2	2.0	2.5	0.15	57	89	11
3	2.0	3.0	0.15	49	87	11
4	2.5	3.0	0.15	53	89	17
5	2.5	3.5	0.15	43	87	15
6	3.0	3.5	0.15	54	90	25
7	1.0 x 2	1.5 x 2	0.15	94	87	7
8	1.0 x 2	1.5 x 2	0.075	73	91	8
9	1.0 x 2	1.5 x 2	0.05	51	91	9
10	1.5 + 1.0	3.0	0.15	41	83	11
11	0.8 x 2	1.2 x 2	0.15	73	91	5
12	0.6 x 2	1.2 x 2	0.15	44	91	3
13	0.6 x 2	0.9 x 2	0.15	63	92	1

不斉発現の考察

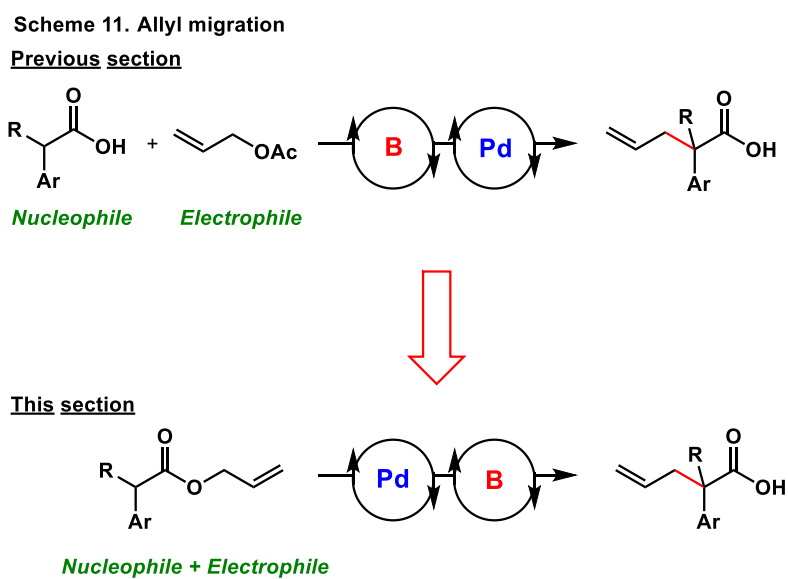
本反応における不斉発現は以下のように考察している(Figure 7)。(R,R,R)-Xyl-SKP 配位子により、 π -アリルパラジウム上に不斉場が形成される。ホウ素触媒サイクルにより生成した(Z)-エノラートが、パラジウム錯体との立体障害を避ける方向から付加することにより、左の経路が優先して進行するものと考えている。またこの時、ホウ素上にかさ高い配位子を設けることで SKP 配位子との反発がさらに高まり、エナンチオ選択性の向上が可能となる。

Figure 7. Asymmetrization by (R,R,R)-Xyl-SKP Pd complexes



3.4. アリルエステルを原料とした、 α 位アリル基転位反応への展開

前節 3.3.にて見出した触媒反応を応用することで、アリルエステルを原料とした、エステル α 位へのアリル基転位反応が実現できるものと考えた(Scheme 11)。すなわち、先ほどまでの α 位アリル化反応系では求核剤と求電子剤を別々に投与する必要があったが、転位反応では出発物質が求核剤と求電子剤の両方の役割を果たすこととなるため、廃棄物を生じることなくカルボン酸 α 位アリル化反応が進行すると考えた。



次項から、アリルエステルの α 位アリル基転位反応の先行研究について述べる。

既存のアリルエステルにおけるアリル基転位反応は、三つのタイプに大別できる。

- ① β -ケトアリルエステル(およびアリルエノールカーボネート)を原料とする Carrol 転位
- ② ケテンシリルアセタールを経由 Ireland-Claisen 転位
- ③ α -ハロアリルエステルを原料とする Reformatsky-Claisen 転位

以下にそれぞれの概略を述べる。

3.4.1. Carrol 転位の先例研究

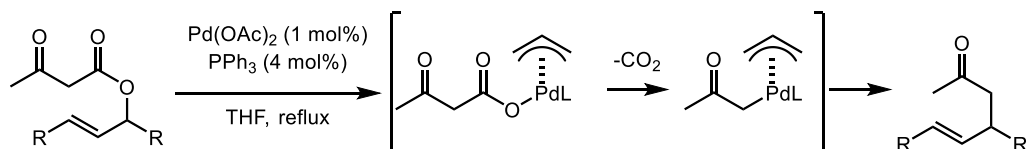
β -ケトアリルエステルを基質としたアリル基転位反応は 1940 年に Carrol らにより最初に報告されている。彼らは 170 °C 以上の高温を駆動力とすることで、中性条件下で脱炭酸を伴う転位反応を実現している³⁶。

金属触媒的 Carrol 転位反応

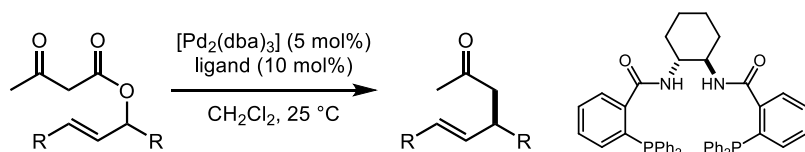
1980 年 Tsuji らは Pd(OAc)₂-PPh₃ 系により、触媒的 Carrol 転位反応を報告している³⁷。彼らは β -ケトアリルエステルに対し、系中で π -allyl パラジウムを形成させている。これにより従来法よりも穏和である THF 還流条件において、反応が進行する。また、その他にも Pd₂(dba)₃-Trost ligand 系³⁸、Pd₂(dba)₃-^tBuPHOX 系³⁹を用いた不斉応用もなされている。

Scheme 12. Precedent works (β -keto allyl ester)

Tsuji, J.'s pioneering work (1980)



Tunge, J. A. et al. (2004)



³⁶ Carrol, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704.

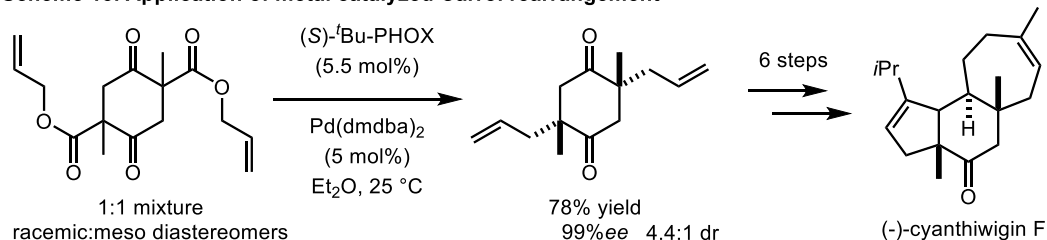
³⁷ Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199.

³⁸ a) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113. b) Kuwano, R.; Ishida N.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3951.

³⁹ Mohr, J. T.; Behenna, A. M.; Harned, B. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6924.

また Stoltz らは触媒的不斉 Carrol 転位反応を天然物(-)-Cyanthiwigin F 合成の鍵反応に適用している(Scheme 13)。二つの不斉四級炭素を一挙に構築することで、収率の向上および短工程化に成功している⁴⁰。

Scheme 13. Application of metal catalyzed Carrol rearrangement

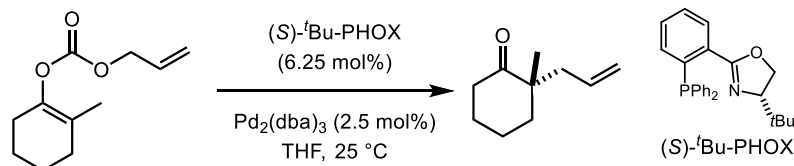


アリルエノールカーボネートにおける金属触媒的 Carrol 転位

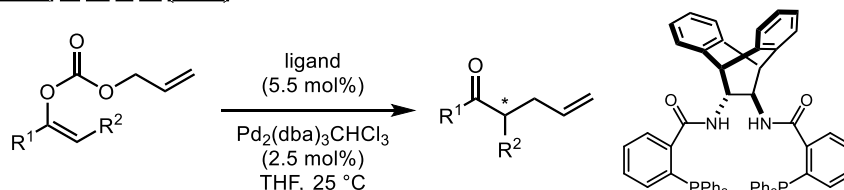
金属触媒的 Carrol 転位反応と類似の反応として、アリルエノールカーボネートを基質としたアリル基転位反応が報告されている(Scheme 14)。パラジウムがアリルカーボネートに酸化的付加した後に脱炭酸が進行することで、Carrol 転位と同様にケトン由来の活性エノラート種を経由する。Pd₂(dba)₃-*t*BuPHOX 系を用いた Stoltz らの報告⁴¹、Pd₂(dba)₃-Trostr ligand 系を用いた Trost⁴²らの報告などがなされている。

Scheme 14. Precedent works (allyl enol carbonate)

Stoltz, B. M. *et al.* (2004)



Trost, B. M. *et al.* (2005)



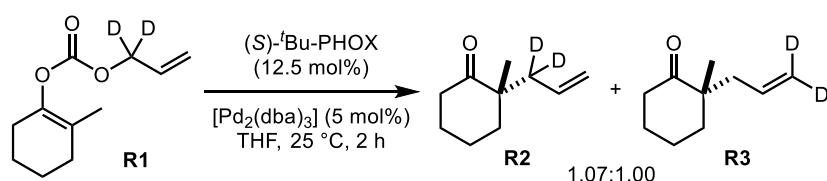
⁴⁰ (a) Enquist, J. A. Jr.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, 453, 1228. (b) Enquist, J. A. Jr.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9957.

⁴¹ Stoltz, B. M.; Behenna, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044.

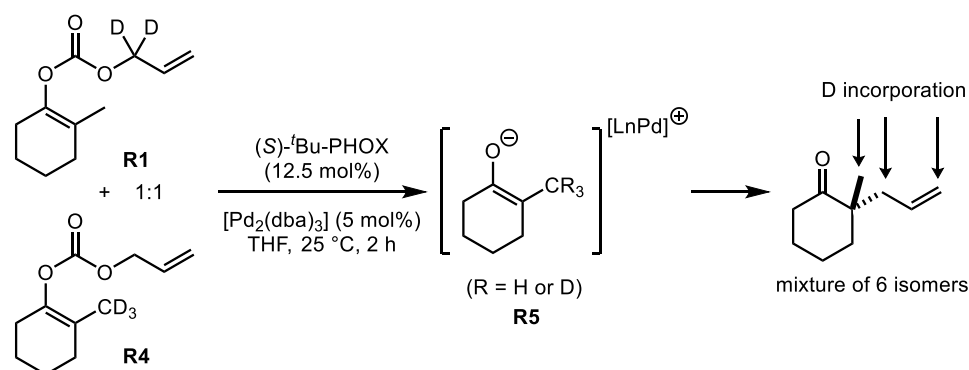
⁴² (a) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2846. (b) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17180. (c) Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3109.

Stoltzらは重水素ラベル化したアリルエノールカーボネートを用い、反応機構解析を行っている。アリル基をジ-重水素化した基質(**R1**)を用いると、重水素ラベルは内部(**R2**)と末端(**R3**)とで、ほぼ均等にシャッフルしている(Scheme 15-a.)。また、ジ-重水素化した**R1**とトリ-重水素化した**R4**を1:1の混合比で反応を行った場合、6個の同位体を観測している(Scheme 15-b.)。これはアリル基転位反応が脱炭酸を経て、エノラート(**R5**)が形成されてから、 π -アリルパラジウムに求核付加していることを示している。

Scheme 15-a. Deuterium-labeling experiment



Scheme 15-b. Crossover experiment with deuterium-labeled carbonate



金属触媒的 Carrol 転位反応の総括

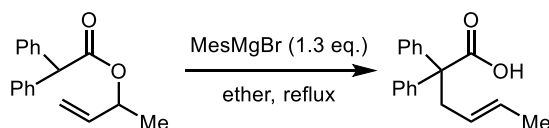
Carrol 転位反応は中性条件で反応を行える利点があるが、基質が β -ケトアリルエステルおよびアリルエノールカーボネートに限定される。理由としては、脱炭酸後に生じるケトン由来のエノラートの求核力に依存するためである。すなわち、エノラートを容易に出すことができない通常のアリルエステルには、適用できない。

3.4.2. Ireland-Claisen 転位の先例研究⁴³

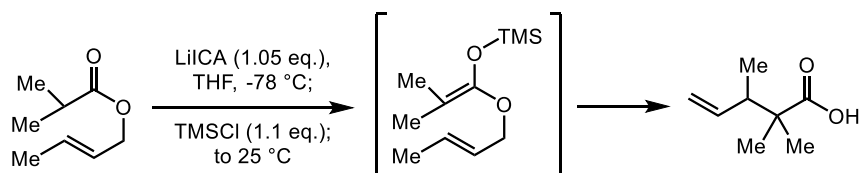
1937年にTseouらによりアリルエステルにおけるClaisen転位が初めて報告されている⁴⁴。彼らは金属ナトリウム、100℃という過酷な条件において反応が進行することを見出した。その後、MesMgBr、NaH⁴⁵、LiNH₂⁴⁶などの強塩基を用いても、同様に転位反応が進行することが分かったが、いずれも還流を必要とするため安定な基質にのみ適応可能だった。1972年にIrelandらは低温下リチウムエノラートをケテンシリルアセタールとしてトラップすることで、より求核性の高い活性種を作り出すことに成功した⁴⁷。これにより、室温でClaisen転位が可能となった。用いられる塩基はLiICA、LDA、BuLiなどの強塩基であり、エノラート調製時にHMPAを共存させておくことでE-エノラートを經由し、非共存下ではZ-エノラートを經由するので、立体化学の制御を行うことができる⁴⁸。

Scheme 16. Ireland-Claisen rearrangement

Arnold, R. I. *et al.* (1949)



Ireland, R. E. *et al.* (1972)



⁴³ For review : Chai, Y.; Hong, S.-P.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2905.

⁴⁴ Tseou, H.-F.; Wang, Y.-T.; *J. Chin. Chem. Soc.* **1937**, 5, 224.

⁴⁵ Arnold, R. T.; Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1150.

⁴⁶ Arnold, R. T.; Parham, H. S.; Dodson, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2439.

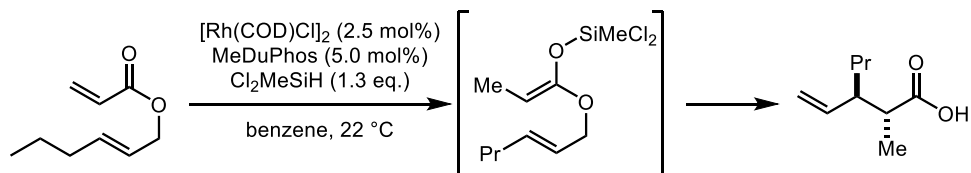
⁴⁷ (a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897. (b) Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 46, 3975. (c) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868. (d) Ireland, R. E.; Varney, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3668. (e) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650. (f) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572.

⁴⁸ Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3099.

近年では、 α 、 β -不飽和エステルに対して Rh 触媒を用いた、還元的 Ireland-Claisen 転位反応も報告されている⁴⁹(Scheme 17)。強塩基を添加しない穏和な条件にて、転位を行うことができるが、基質に制限がある。

Scheme 17. Reductive Ireland-Claisen rearrangement

Morken, J. P. *et al.* (2002)



Ireland-Claisen 転位反応の総括

アリルエステル全般に使える反応であるが、エノラート形成に強塩基を要するため官能基許容性が乏しい。加えて、ケテンシリルアセタールを調製する過程で、 -78°C 以下の低温条件で行わなければならないため、工業的に向かない反応であると言える。当量以上のシリル基が廃棄物となる点も、原子効率の面から改善の余地が残される。

⁴⁹ Miller, S. P.; Morken, J. P.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2743.

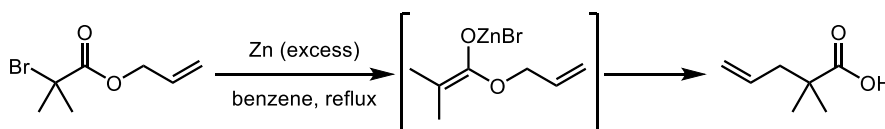
3.4.3. Reformatsky-Claisen 転位の先例研究⁵⁰

1973 年に Baldwin らにより報告された⁵¹(Scheme 18)。活性化亜鉛金属に α -ハロアシルエステルの求核性が補われ、亜鉛エノラートへ異性化した後に転位が進行する。亜鉛エノラートの求核性を補う目的に、ケテンシリルアセタールを経由させた手法も報告されている⁵²。また、エノラートを形成しにくい基質においては、より反応性の高いインジウム金属を代替として用いることで、反応が進行する⁵³。

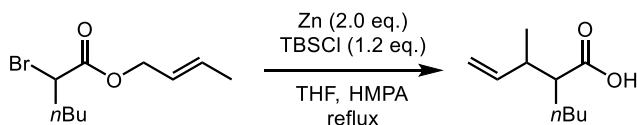
Reformatsky-Claisen 転位は塩基を添加しなくても進行する反面、0 価の金属に再生することができないため、過剰量の金属亜鉛やインジウムを必要とする。また、基質も α -ハロアシルエステルに限られることから、汎用性に乏しいと言える。

Scheme 18. Reformatsky-Claisen rearrangement

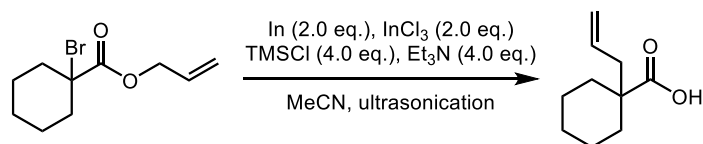
Baldwin, J. E.'s pioneering work (1973)



Ireland, R. E. et al. (1976)



Ishihara, J. et al. (2009)



⁵⁰ For Review : Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Molecules* **2012**, *17*, 14249.

⁵¹ Baldwin, J. E.; Walker, J. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 117.

⁵² Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

⁵³ (a) Ishihara, J.; Koyama, N.; Nishino, Y.; Takahashi, K.; Hatakeyama, S. *Synlett* **2009**, 2351. (b) Ishihara, J.; Watanabe, Y.; Koyama, N.; Nishino, Y.; Takahashi, K.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3659.

3.4.4. 戦略

以下の表に 3.4.1~3.4.3 で取り上げた転位反応を簡単にまとめる。

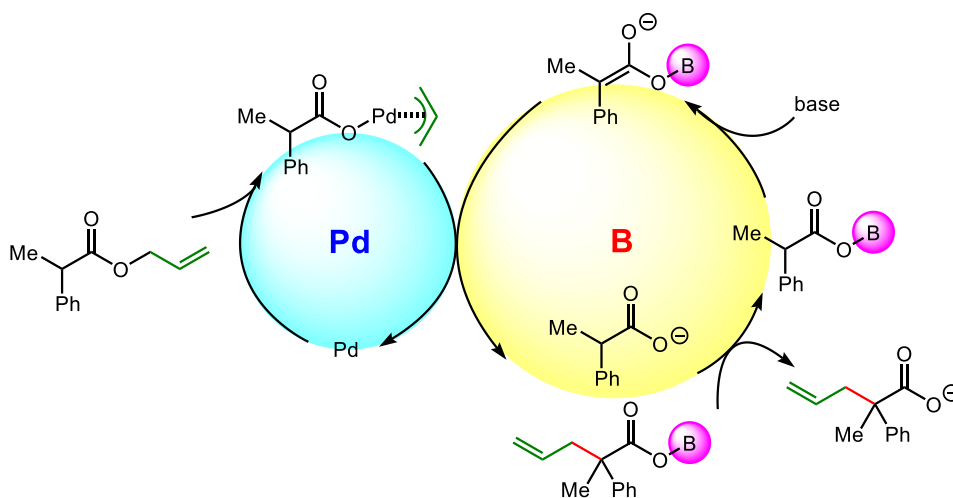
	反応条件	基質一般性
Carrol	中性	β -ケトアリルエステル (アリルエノールカーボネート)
Ireland-Claisen	強塩基性	アリルエステル全般 (但し、強塩基に耐性必要)
Reformatsky-Claisen	中性 過剰量の金属	α -ハロアリルエステル

それぞれが一長一短な特徴を持っていることが分かる。これらの背景を鑑みるに、穏和な条件下において、アリルエステルを基質とした Ireland-Claisen 型の転位反応を行うことができれば、①基質の官能基許容性が広がる点、②late-stage での変換に応用できる点から、筆者はアリルエステルでの新規転位反応の開発に着手することとした。

既存の方法における課題はエノラートの形成段階にあり、これはアリルエステルの反応性に起因している。そこで、筆者は基質依存性から脱却すべく、アリルエステルから活性のあるホウ素エノラートへと導く戦略を取ることにした。先の金属触媒的 Carrol 転位反応および前節 3.3. で見出したアリル化反応を参考とすることで Figure 7 に示す作業仮説を立案した。

すなわち、アリルエステルが 0 価のパラジウムと反応し π -アリルパラジウムを発生させる。その際に副生するカルボキシレートを、ホウ素触媒サイクルに取り込むことで炭素求核剤となるカルボン酸エノラートに活性化する。カルボン酸エノラートが π -アリルパラジウムに求核付加することで、 α 位がアリル化され、それぞれの触媒サイクルが回転すると想定した。これにより、廃棄物を生じることなくカルボン酸 α 位アリル化反応が進行すると考えた。

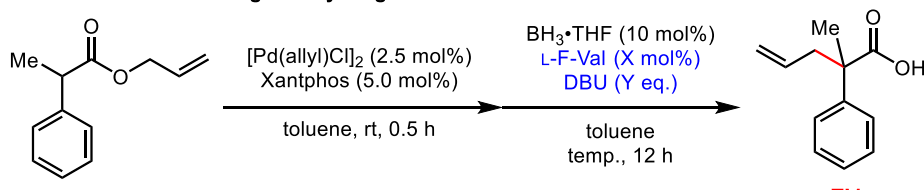
Figure 8. Working hypothesis of α -allyl migration



3.4.5. 検討

条件検討の結果を Table 18 に示す。提案した戦略では、カルボシキレートホウ素の触媒サイクルに取り込む段階が難所であると想定した。そこで、初期検討では $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ に対する L-F-Val の比率を変化させることで、反応系にどのような影響があるかを観測することとした。L-F-Val を 10 mol% 用いた entry 1-4 では、いずれの条件においても目的物は低収率で観測されるのみであった。原料の多くは脱アリル化が進行し、DBU によって π -アリルパラジウムがトラップされたことを示している。L-F-Val を 20 mol% に増量した entry 5 では、30% ほどに収率は向上したが、依然として脱アリル化体が多い結果となった。さらに L-F-Val を増やした entry 6 では、反対に収率が低下した。これらの結果は Figure 8 に示すように、想定活性種であるトリアシロキシボランが十分に形成できていないことを示唆する。原料にカルボン酸を用いていた場合には、カルボン酸と $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ が脱水素を伴いつつ共有結合を形成していた。しかし、アリルエステルを原料として用いる転位反応の場合では酸性度の高い OH プロトンが存在しないため、ホウ素と結合するためには L-F-Val と交換するしか方法はない。そのため、entry 1-4、entry 5 のホウ素錯体では B-H が残るため、カルボン酸の活性化があまりされなくなる。また、entry 6 では L-F-Val が三つある状態では立体障害のためか原料のカルボン酸との交換が進行していないと推察する。

Table 18. Initial screening for allyl migration



entry	F-val (X mol%)	DBU (Y eq.)	temp. (°C)	yield (%)		
				TM	SM	deallyl
1	10	1.0	rt	2	38	61
2	10	1.5	rt	7	14	86
3	10	1.5	80	18	3	82
4	10	1.0 x 2	rt	3	16	100
5	20	1.5	rt	32	13	66
6	30	1.5	rt	3	15	94

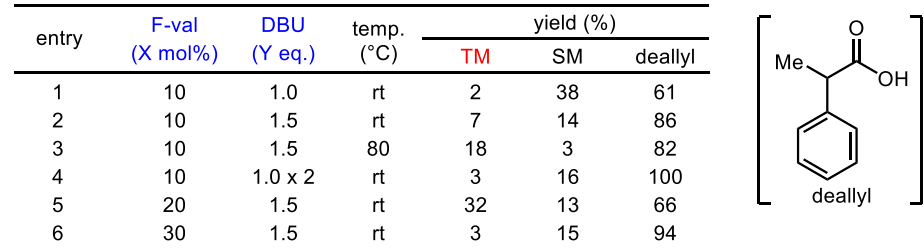
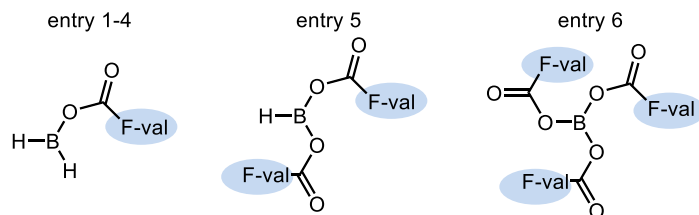
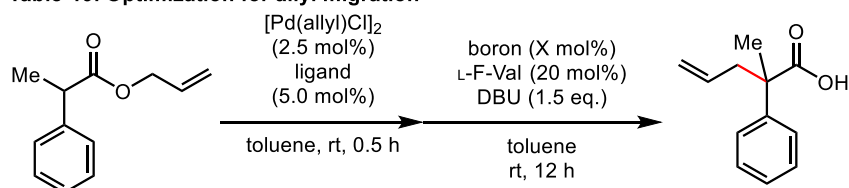


Figure 8. Consideration of active species



カルボキシレートと反応することで、トリアシロキシボランを形成可能なホウ素試薬の検討を行った(Table 19)。ホウ素上に脱離基である臭素、塩素を持つ entry 2,3 の条件で目的物の収率が大幅に向上した。entry 4 では $B(OMe)_3$ を用いたところ、 $B-OMe$ 結合の切断が難しいためか反応は全く進行しなかった。entry 5,6 では市販のテトラアセトキシジボロキサンを用いたところ、定量的に反応が進行することを見出した。また、 (R,R,R) -Xyl-SKP 配位子を添加することで、高いエナンチオ選択性で反応が進行することも確認した。本反応条件を最適条件とし、次に基質一般性の検討を行った。

Table 19. Optimization for allyl migration

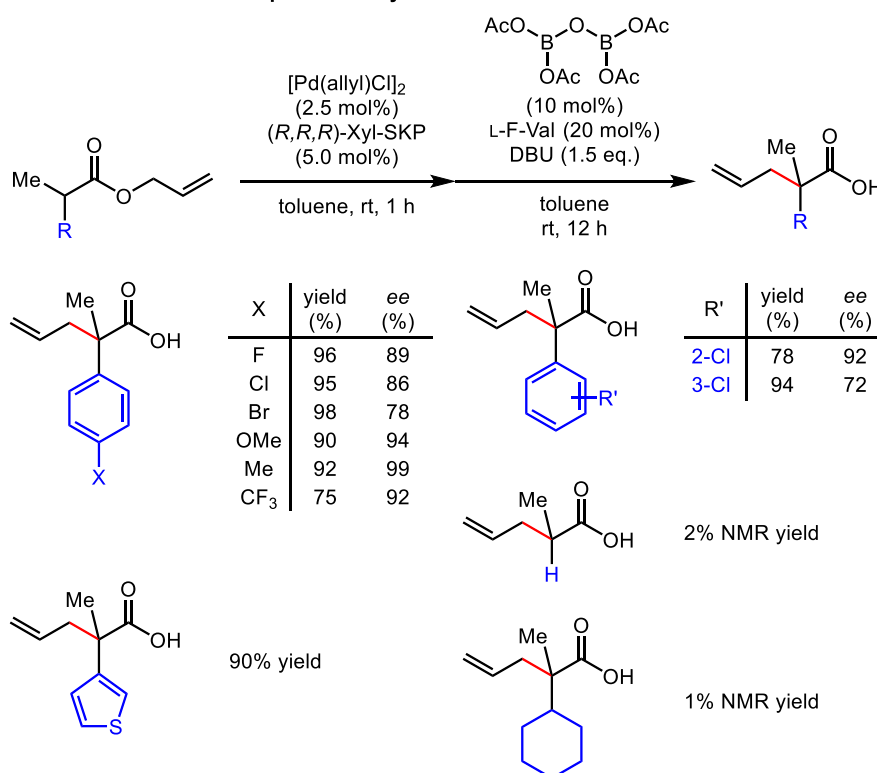


entry	boron (X mol%)	ligand	yield (%)	ee (%)
1	$BH_3 \cdot THF$ (20)	Xantphos	31	33
2	BBr_3 (20)	Xantphos	69	3
3	BCl_3 (20)	Xantphos	88	19
4	$B(OMe)_3$ (20)	Xantphos	0	ND
5	$AcO-B(OAc)-O-B(OAc)-OAc$ (10)	Xantphos	99	29
6	(R,R,R) -Xyl-SKP	(R,R,R) -Xyl-SKP	99	92

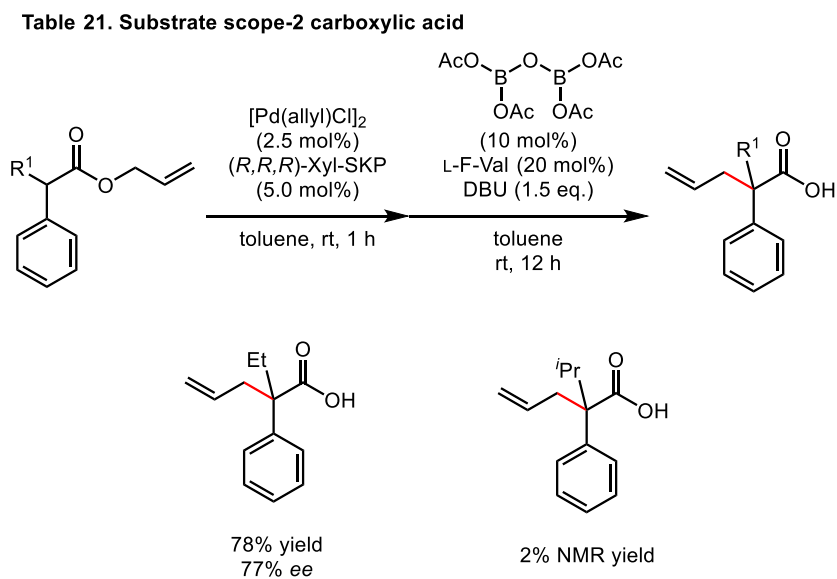
3.4.6. 基質一般性

まずカルボン酸側の基質一般性について示す(Table 20)。芳香環の4位にフッ素、塩素、臭素などのハロゲンが置換した基質や、メトキシ基、メチル基などの電子供与性基が置換した基質においても、高収率、高エナンチオ選択的に反応は進行した。電子求引性のあるトリフルオロメチル基を導入した場合にも、良好な収率にて反応は進行した。また、2位や3位に置換基を持つ基質においても、目的物は高収率に得られた。複素環であるチオフェン環が α 位にある基質においても、高収率にて反応は進行した。しかしながら、 α 位に芳香環を持たないプロピオン酸アリルや α -メチルシクロヘキシル酢酸アリルで反応を行ったところ、目的物はほとんど得られないという結果になった。これは、 α 位に芳香環がない基質ではカルボン酸エノラートが十分に発生していないことに起因しており、現状では芳香環によるエノラートの共鳴安定化が必要といえる。

Table 20. Substrate scope-1 carboxylic acid

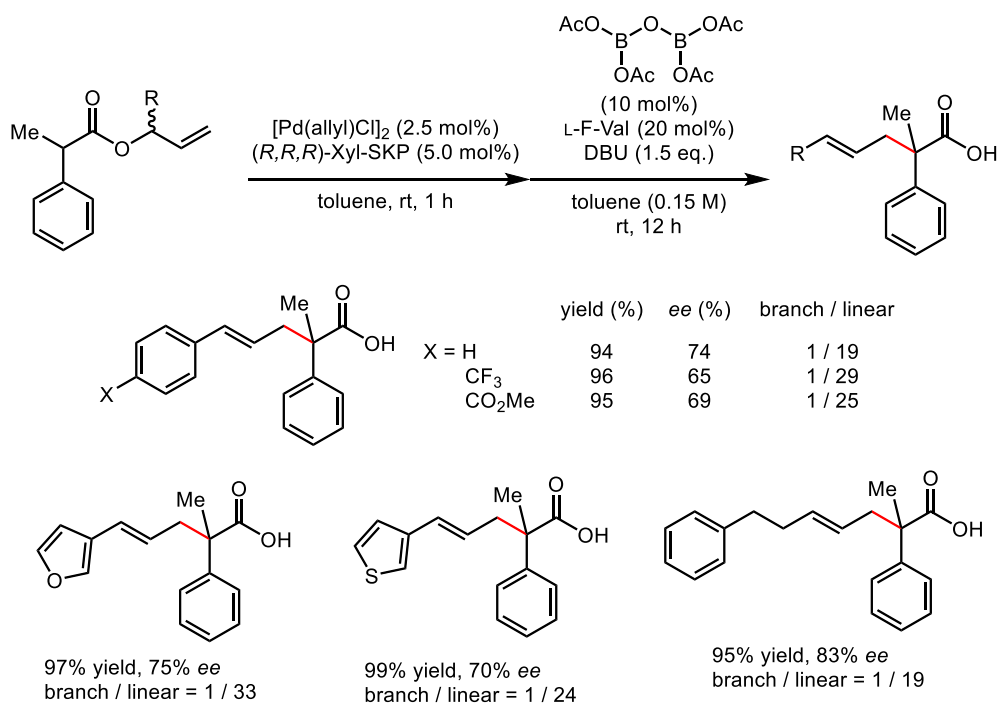


次にカルボン酸 α 位の側鎖の基質一般性を示す(Table 21)。エチル基、イソプロピル基をもつ基質において検討したところ、エチル基を持つ基質では中程度の反応性にて目的物が得られたが、イソプロピル基で置換された基質では、ほとんど反応は進行しない結果となった。これはカルボン酸 α 位がかさ高くなったことにより、エノラートの求核性が低下したことが原因であると推察している。



続いて、アリル側の基質一般性について検討を行った(Table 22)。アリル位にベンゼン環をもつ基質をジアステレオミクスチャーのまま用いても高収率で反応が進行することが分かった。また、ベンゼン環の4位をトリフルオロメチル基やメチルエステルで置換した基質においても、高収率にて反応は進行した。フラン環、チオフェン環を持つ基質においても、同様に高い反応性を示した。また、目的物は **linear** 型が選択的に得られ、立体障害が少ない側からエノラートが付加しているものと、考察している。直鎖のアルキル基を持つ基質を用いた場合には、高収率、良好なエナンチオ選択性で目的物が得られた。

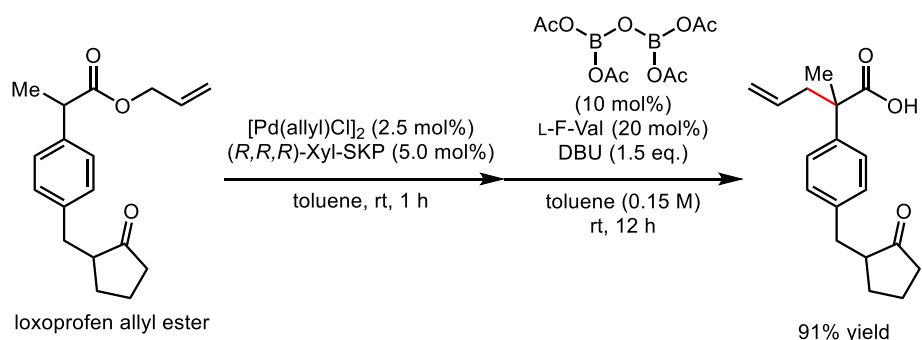
Table 22. Substrate scope-3 allyl group^a



a : Isolated yield was determined after conversion of the Mannich products into methyl esters.

最後に生物活性物質であるロキソプロフェンをアリルエステルに変換した後、反応を行った(Table 23)。ロキソプロフェンには構造中にケトンがあるものの、高収率にて望みの反応は進行した。

Table 23. Substrate scope-4 chemoselective reaction



4. 結語

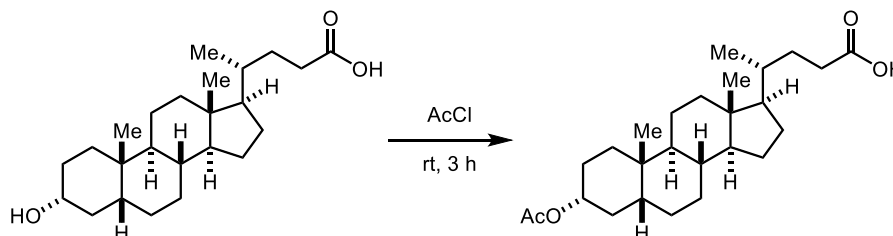
私は本学博士課程において、ホウ素を活性化剤とするカルボン酸選択的 Mannich 型反応の開発 およびホウ素、パラジウム共触媒系による不斉アリル化反応の開発を行った。また、ホウ素触媒と共存できる遷移金属の触媒サイクルを見出す事で、アリル化反応だけではなくアリルエステルを基質としたアリル基転位反応を築くことにも成功した。いずれの反応もカルボン酸 α 位に不斉四級炭素を簡便に構築できることから、医薬品や複雑化合物の合成に有益な反応だと考えている。

5. 実験項

5.1. General Method

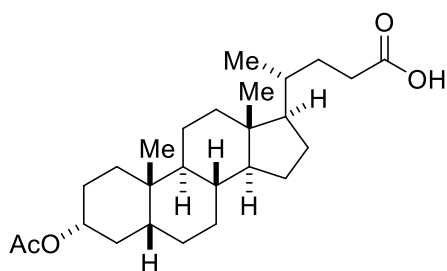
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL ECX500 (500 MHz for ^1H NMR and 125 MHz for ^{13}C NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ^1H NMR and 100 MHz for ^{13}C NMR) spectrometer. Chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference for ^1H ($\delta = 7.26$ ppm for CDCl_3 , 2.05 ppm for acetone- d_6 , 3.31 ppm for CD_3OD) and ^{13}C NMR ($\delta = 77.00$ ppm for CDCl_3). Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-mass spectra were measured on a Waters ZQ4000 spectrometer (for LRMS), and a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS). The enantiomeric excesses (ee's) were determined by HPLC analysis conducted by JASCO HPLC systems (pump: PU-2080; detector: UV-2075, measured at 254 nm or at 210 nm; chiral column; mobile phase: hexane/2-propanol). Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. Column chromatographies were performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM) or silica gel 60 N (KANTO CHEMICAL, spherical, neutral, 40-100 μm). Preparative recycling gel permeation chromatography (GPC) was performed with JAI LC-9210NEXT instrument equipped with JAIGEL-1H and JAIGEL-2H columns using CHCl_3 as an eluent. DBU was purified by distillation from CaH_2 and used under argon atmosphere.

5.2. Preparation of Carboxylic Acid for Mannich-Type Reactions



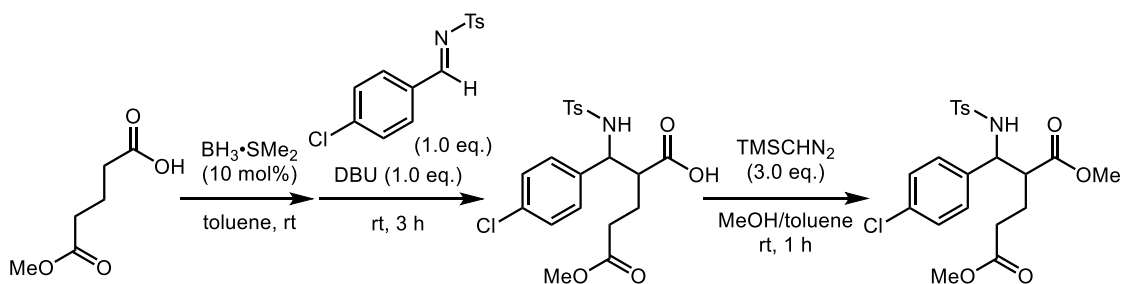
Lithocholic acid (1.0 g, 2.66 mmol) was added to AcCl (10 ml) at room temperature. After stirring for 3 h, excess amount of AcCl was removed by evaporation. To a resulting mixture was added EtOAc/ H_2O (15 mL/15 mL). The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. Products were extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (EtOAc/hexane) to afford **2s** as a white solid (922 mg, 83% yield).

(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-Acetoxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanoic acid (2s)



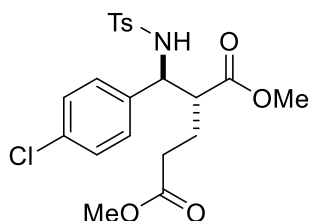
$R_f = 0.69$ (EtOAc/hexane = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.65$ (s, 3H), 0.91-0.93 (m, 6H), 0.98-1.18 (m, 6H), 1.19-1.30 (m, 3H), 1.30-1.47 (m, 8H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 5H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0, 18.2, 20.8, 23.3, 24.2, 26.3, 26.6, 27.0, 28.2, 30.7, 31.0, 32.2, 34.6, 35.0, 35.3, 35.8, 40.1, 40.4, 41.9, 42.7, 56.0, 56.5, 74.4, 170.7, 180.1$; IR (KBr): 2935, 1735, 1710, 1246 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 441 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 441.2981 Found 441.2973; $[\alpha]_D^{18.7} = +41.5$ ($c = 0.82, \text{CHCl}_3$).

5.3. General Procedure for the Mannich-Type Reactions of Carboxylic Acids



A flame-dried 20 mL test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with acid **2a** (43.8 mg, 0.3 mmol) and anhydrous toluene (1.0 mL), before $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 30 μL , 0.03 mmol) was added. After stirring for 1 h, imine **1** (44.1 mg, 0.3 mmol) and DBU (89.6 μL , 0.6 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, the reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M), and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3a**. Subsequent methyl esterification was carried out without further purification. A solution of crude **3a** in MeOH (1.0 mL) and toluene (3.0 mL) was treated with TMSCHN_2 (2.0 M in Et_2O , 0.45 mL, 0.9 mmol), which resulted in a color change to yellow. After stirring for 30 min at room temperature, a few drops of acetic acid were added until the color of the solution disappeared. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the remaining residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexane = 1/2), affording **4a** as a white solid (95.0 mg, 86% yield, syn/anti = 1/10).

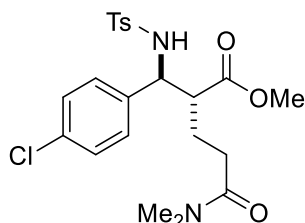
Dimethyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanedioate (4a)



A colorless oil; Yield: 86%; (syn/anti = 1/10);

$R_f = 0.25$ (EtOAc/hexane = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81$ -1.90 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.27-2.42 (m, 5H), 2.78 (dt, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.61 (dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 9.6$ Hz, NH), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4, 25.2, 31.0, 50.4, 51.8, 52.0, 57.7, 126.9, 127.8, 128.5, 129.3, 133.4, 137.2, 137.7, 143.2, 172.5, 173.9$; IR (neat): 3276, 2952, 1737, 1438, 1162, 1091 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 476.0905 Found 476.0912.

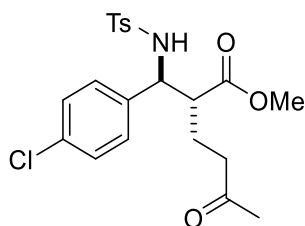
Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-(dimethylamino)-5-oxopentanoate (4b)



White solid; Yield: 84% (syn/anti = 1/23);

$R_f = 0.21$ (EtOAc/hexane = 2/1); SiO_2 , EtOAc/hexane = 2/1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.82$ -1.98 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 5H), 2.88 (dt, $J = 6.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.66 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04-7.08 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.39, 24.68, 30.02, 35.45, 37.13, 57.53, 126.89, 127.94, 128.36, 129.21, 133.23, 137.14, 137.71, 143.12, 171.53, 174.17$; IR (neat): 2951, 1736, 1626, 1494, 1161, 1091, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489.1221 Found 489.1226

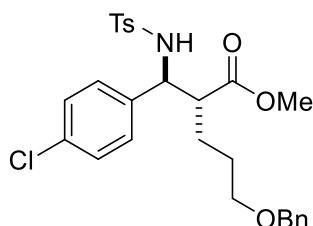
Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-oxohexanoate (4c)



White solid; Yield: 79% (syn/anti = 1/19);

$R_f = 0.27$ (EtOAc/hexane = 1/2); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.69$ -
 1.92 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (dt, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.54
 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 9.6$ Hz, NH), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, J
 = 8.7 Hz, 4H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.34, 23.77, 29.91,$
 40.22, 50.54, 51.99, 57.97, 126.84, 127.84, 128.44, 129.21, 133.34, 137.07, 137.60, 143.19, 173.98,
 207.20; IR (neat): 3275, 2952, 1716, 1494, 1440, 1336, 1161, 1091, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 460
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 460.0956 Found 460.0960

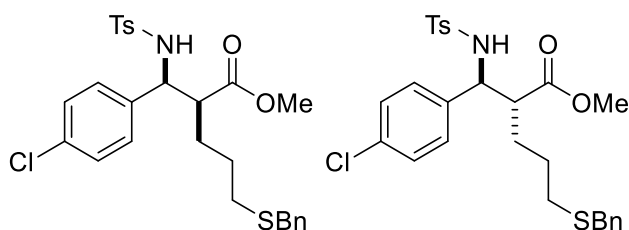
Methyl 5-(benzyloxy)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-pentanoate (4d)



White solid; Yield: 62% (syn/anti = 1/10);

$R_f = 0.16$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.56$ -
 1.82 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.58
 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz,
 4H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.30, 26.99,$
 27.02, 27.47, 51.39, 51.84, 57.92, 69.46, 72.87, 126.82, 127.55, 127.60, 127.78, 128.32, 128.35,
 129.13, 133.14, 137.48, 137.71, 138.21, 143.03, 174.43; IR (neat): 3273, 2925, 1737, 1493, 1454,
 1336, 1162, 1091, 813 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 538 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for
 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.1425 Found 538.1422

Methyl 5-(benzylthio)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-pentanoate (4e)

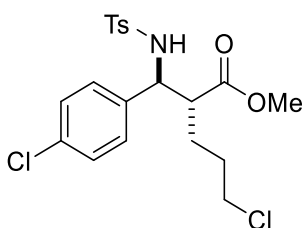


White solid; Yield: 80% (syn/anti = 1/3.9);

(*syn*); $R_f = 0.26$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO₂, EtOAc/hexane = 1/4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.35$ -1.54 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 3H), 2.33-2.35 (m, 5H), 2.61 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 8.6$ Hz, NH), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 5H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.42, 26.66, 27.47, 30.68, 36.16, 51.33, 51.86, 68.44, 126.99, 127.07, 128.28, 128.42, 128.51, 128.81, 129.36, 133.65, 136.61, 137.10, 138.34, 143.45, 172.70$; IR (neat): 3274, 2923, 1735, 1493, 1454, 1330, 1160, 1091, 812 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 554 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₀CINNaO₄S₂⁺ [M+Na]⁺ 554.1197 Found 554.1202.

(*anti*); $R_f = 0.23$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO₂, EtOAc/hexane = 1/4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ -1.77 (m, 4H), 2.29-2.34 (m, 5H), 2.61 (dt, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.53 (dd, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 9.4$ Hz, NH), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06-7.09 (m, 4H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.37, 26.56, 29.26, 30.55, 36.10, 51.22, 51.94, 57.83, 126.83, 126.96, 127.71, 128.45, 128.48, 128.79, 129.23, 133.30, 137.44, 137.73, 138.28, 143.17, 174.27$; IR (neat): 3273, 2950, 1737, 1494, 1453, 1336, 1162, 1091, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 554 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₀CINNaO₄S₂⁺ [M+Na]⁺ 554.1197 Found 554.1191.

Methyl 5-chloro-2-(-(4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4f)

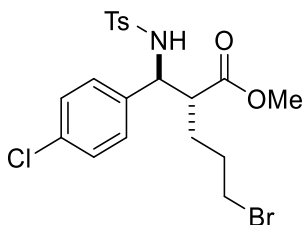


White solid; Yield: 68% (syn/anti = 1/12);

$R_f = 0.21$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO₂, EtOAc/hexane = 1/4; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.51$ -1.82 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.56 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.37, 27.51, 29.94, 43.99, 51.04, 52.03, 58.01, 126.86, 127.73, 128.53, 129.27, 133.43, 137.29, 137.65, 143.27, 174.06$; IR (neat): 3281, 2925, 1722, 1493,

1446, 1335, 1161, 1091, 813 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NNaO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 466.0617 Found 466.0608

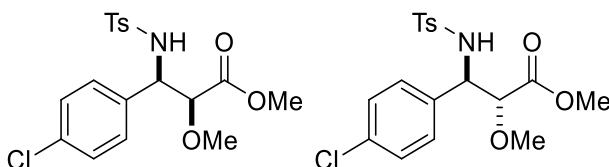
Methyl 5-bromo-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4g)



White solid; Yield: 47% (syn/anti = 1/31);

R_f = 0.19 (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.51-1.82 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.56 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 9.2 Hz, NH), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.37, 27.51, 29.94, 43.99, 51.04, 52.03, 58.01, 126.86, 127.73, 128.53, 129.27, 133.43, 137.29, 137.65, 143.27, 174.06; IR (neat): 3285, 2924, 1721, 1435, 1334, 1160, 1090, 810 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNNaO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.0112 Found 510.0107

Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-methoxy-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4h)



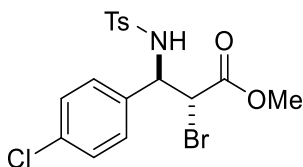
White solid; Yield: 92% (syn/anti = 1/4.3);

(*syn*); R_f = 0.14 (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 8.2 Hz, NH), 7.07-7.17 (m, 6H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.41, 52.29, 58.34, 59.13, 83.06, 127.03, 128.40, 128.53, 129.32, 133.78, 136.05, 137.38, 143.32, 169.62; IR (neat): 3281, 2953, 1753, 1493, 1436, 1336, 1162, 815 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 420 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 420.0643 Found 420.0623.

(*anti*); R_f = 0.13 (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 9.5 Hz, NH), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.37, 51.97, 57.83, 59.34, 82.61,

126.93, 128.24, 129.11, 129.32, 133.90, 134.13, 137.25, 143.39, 169.24; IR (neat): 3272, 2953, 1757, 1493, 1434, 1329, 1162, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 420 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNNaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 420.0643 Found 420.0623

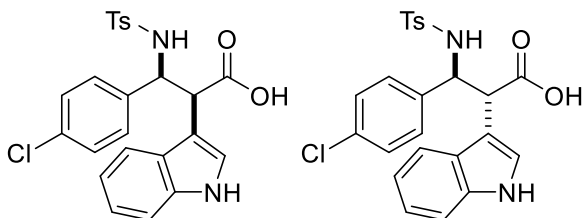
Methyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4i)



White solid; Yield: 41% (syn/anti = 1/16);

R_f = 0.24 (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 9.4 Hz, NH), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.43, 45.94, 53.31, 59.43, 127.09, 128.40, 128.77, 129.33, 134.40, 134.87, 137.16, 143.52, 168.45; IR (neat): 3268, 2960, 2925, 1746, 1494, 1438, 1337, 1261, 1161, 1092, 811 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClNNaO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 467.9642 Found 467.9657.

Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-(1H-indol-3-yl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4j)



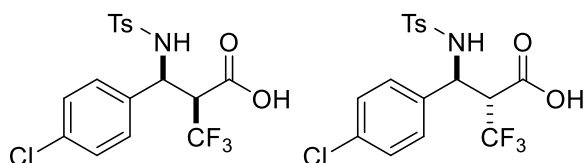
A white solid; Yield: 87%; (syn/anti = 1/3.2);

(*syn*); R_f = 0.62 (EtOAc/hexane = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88-4.91 (m, 2H), 6.95-7.07 (m, 3H), 7.13-7.23 (m, 8H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.5, 50.3, 52.1, 58.5, 108.1, 111.5, 118.9, 120.5, 122.8, 124.2, 126.1, 127.1, 128.3, 129.2, 129.3, 133.7, 136.1, 136.1, 137.1, 143.2, 171.1; IR (neat): 3420, 3323, 2961, 1731, 1260, 1161, 804 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 505 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.0959 Found 505.0961.

(*anti*); R_f = 0.53 (EtOAc/hexane = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.5 Hz, NH), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07-7.30 (m, 10H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.4, 48.6, 52.2, 58.7, 109.2, 111.4, 118.0, 120.1, 122.5, 123.4, 125.9, 126.5, 127.9, 128.5, 128.9, 133.4, 135.9, 137.0, 138.0, 142.7, 172.8; IR (neat): 3419, 1714, 1320, 1158, 744, 665 cm^{-1} ; LRMS

(ESI): m/z 505 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₅H₂₃ClN₂O₄S [M+Na]⁺ 505.0959 Found 505.0982.

Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-3,3,3-trifluoropropanoate (4k)

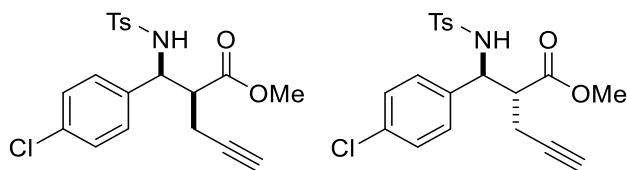


A white solid; Yield: 41%; (syn/anti = 1/4.0);

(*syn*); R_f = 0.45 (EtOAc/hexane = 1/2); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 4H), 4.97 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 9.2 Hz, NH), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); IR (neat): 3275, 2957, 1752, 1438, 1341, 1253, 1160, 1092, 813 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 458 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₇ClF₃NO₄S [M+Na]⁺ 458.0417 Found 458.0438.

(*anti*); R_f = 0.44 (EtOAc/hexane = 1/2); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.02 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.2 Hz, NH), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 53.3, 54.1, 55.4 (q, ²J_{F-C} = 27.4 Hz), 122.6 (q, ¹J_{F-C} = 281 Hz), 127.0, 127.9, 128.9, 129.3, 134.3, 135.5, 137.3, 143.5, 166.0 (q, ³J_{F-C} = 2.40 Hz); IR (neat): 3277, 2961, 1733, 1431, 1339, 1256, 1162, 1056, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 458 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₇ClF₃NO₄S [M+Na]⁺ 458.0417 Found 458.0438.

Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pent-4-ynoate (4l)

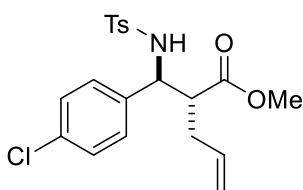


Yellow solid; Yield: 79% (syn/anti = 1/1.7);

(*syn*); R_f = 0.24 (EtOAc/hexane = 1/4); SiO₂, EtOAc/hexane = 1/4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 18, 6.4, 2.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.53 (ddd, 18, 6.4, 2.7), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.80 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.7 Hz, NH), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.19, 21.44, 49.72, 52.29, 56.96, 71.67, 80.29, 127.02, 128.43, 128.56, 129.43, 133.97, 135.35, 137.31, 143.46, 171.35; IR (neat): 3283, 2924, 1737, 1493, 1437, 1335, 1161, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 428 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₀ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na]⁺ 428.0694 Found 428.0715.

(*anti*); $R_f = 0.18$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.38-2.57 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 11, 6.4$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.78 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.72, 21.43, 50.51, 52.28, 57.10, 71.44, 79.77, 126.93, 127.78, 128.60, 129.31, 133.59, 136.95, 137.66, 143.30, 172.74$; IR (neat): 3283, 2923, 1736, 1493, 1438, 1337, 1161, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNNaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 428.0694 Found 428.0715.

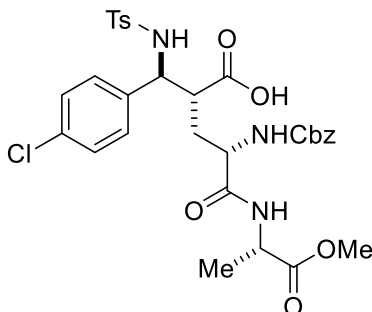
Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pent-4-enoate (4m)



White solid; Yield: 70% (syn/anti = 1/12);

$R_f = 0.24$ (EtOAc/hexane = 1/4); SiO_2 , EtOAc/hexane = 1/4; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.28$ -2.50 (m, 5H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.60 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.06-5.09 (m, 2H), 5.64-5.75 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 9.6$ Hz, NH), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.37, 34.34, 51.50, 51.87, 57.50, 118.31, 126.87, 127.76, 128.48, 129.21, 133.34, 133.65, 137.50, 137.85, 143.15, 173.94$; IR (neat): 3276, 2952, 1738, 1493, 1439, 1337, 1162, 1092, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 430 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.0850 Found 430.0839

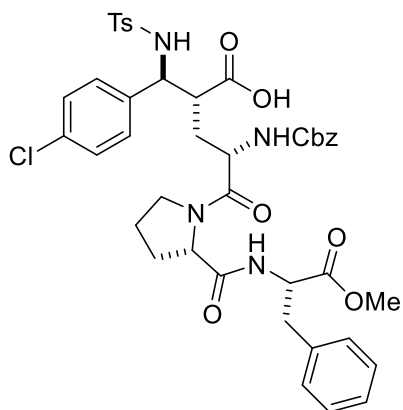
Methyl (4*S*)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-(((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-5-oxopentanoate (4n)



A white solid; Yield: 56% (dr = 1 / 1.5 / 2.0 / 8.1);

(*diastereomixture*); $R_f = 0.32$ (EtOAc/hexane = 2/3); LRMS (ESI): m/z 696 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_9\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 696.1758 Found 696.1757;

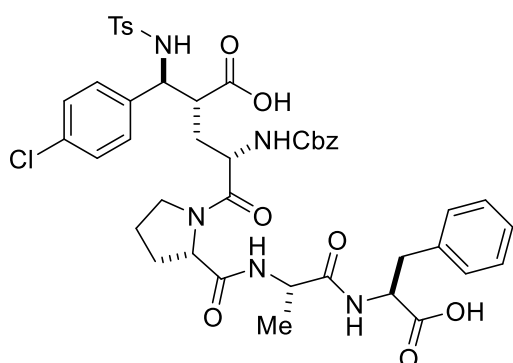
Methyl **(4S)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-((S)-2-(((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-5-oxopentanoate (4o)**



A white solid; Yield: 67% (dr = 1 / 2.0 / 3.9 / 7.2);

(diastereomixture); $R_f = 0.15$ (EtOAc/hexane = 1/1); LRMS (ESI): m/z 869 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{43}H_{47}ClN_4O_{10}S$ $[M+Na]^+$ 869.2599 Found 869.2621; The diastereomer ratio was determined by HPLC analysis (column: CAPCELLPAK silica SG80; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_R = 11.4$ min (3rd major), 12.7 min (major), 18.3 min (2nd major), and 21.7 min (minor).

Methyl **(4S)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-((S)-2-(((S)-1-((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-5-oxopentanoate (4p)**

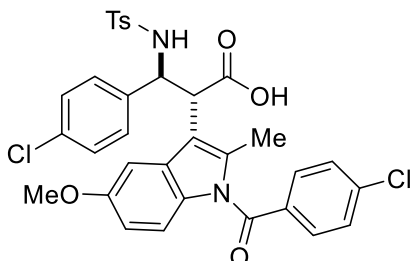


A white solid; Yield: 38% (dr = 1 / 1.1 / 2.4 / 4.3);

(diastereomixture); $R_f = 0.52$ (EtOAc); LRMS (ESI): m/z 940 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{46}H_{52}ClN_5O_{11}S$ $[M+Na]^+$ 940.2970 Found 940.2930; The diastereomer ratio was determined by HPLC analysis (column: CAPCELLPAK silica SG80; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_R = 22.3$ min (major), 27.3 min (3rd major), 45.2 min (2nd major),

and 53.8 min (minor).

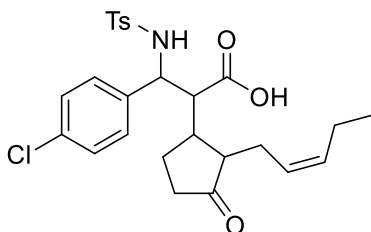
Methyl 2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4q)



A yellow solid; Yield: 78% (syn/anti > 1/20);

$R_f = 0.28$ (EtOAc/hexane = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 6.3$ Hz, NH), 6.70 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.70-7.09 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 8.6$ Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3, 21.5, 49.0, 52.6, 55.6, 58.2, 101.74, 112.02, 112.43, 114.77, 127.11, 128.11, 128.55, 129.17, 129.23, 130.82, 131.08, 133.41, 133.54, 135.77, 136.61, 136.83, 139.66, 143.35, 155.99, 168.07, 171.74$; IR (neat): 1740, 1685, 1476, 1323, 1162, 1091, 757 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 687 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 687.1094 Found 687.1085.

Methyl (Z)-3-(4-chlorophenyl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-2-(3-oxo-2-(pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)propanoate (4r)

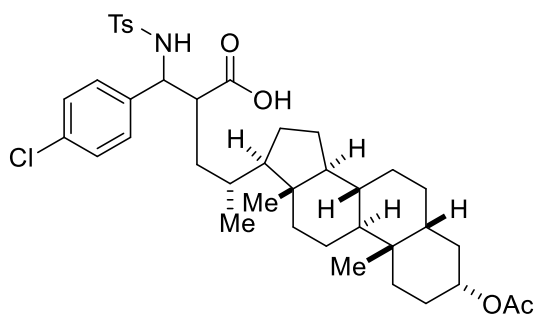


A white solid; Yield: 87% (dr = 1.1 / 1 / 1.7 (other isomers));

(major, LP); $R_f = 0.36$ (EtOAc/hexane = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.91-2.09 (m, 5H), 2.32-2.39 (m, 4H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.81 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 17.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.46 (dt, $J = 17.8, 6.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.7$ Hz, NH), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 20.6, 21.3, 25.8, 25.9, 37.9, 39.4, 51.9, 52.3, 55.5, 56.8, 123.5, 126.8, 127.4, 128.5, 129.2, 133.3, 134.9, 136.8, 137.8, 143.3, 173.8, 218.4$; IR (neat): 3304, 2962, 1739, 1340, 1161, 1092, 756 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 540 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.1582 Found 540.1588; $[\alpha]_D^{25.2} = -3.6$ ($c = 2.16$, CHCl_3).

(2nd major, MP); $R_f = 0.29$ (EtOAc/hexane = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 5H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.68 (dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.48 (dt, $J = 17.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 20.7, 21.4, 23.7, 25.8, 37.5, 41.8, 52.0, 52.4, 53.1, 58.5, 124.8, 126.8, 127.8, 128.6, 129.2, 133.6, 134.3, 136.9, 137.7, 143.2, 172.5, 217.7$; IR (neat): 3268, 2960, 1737, 1162, 1091 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 540 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.1582 Found 540.1588; $[\alpha]_{\text{D}}^{25.4} = -6.7$ ($c = 1.29, \text{CHCl}_3$).

Methyl (4R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-acetoxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4s)



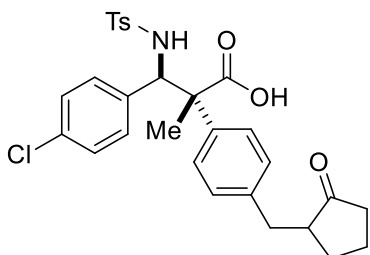
A white solid; Yield: 76% (dr = 1 / 5.1 / 30 / 38);

(major, LP); $R_f = 0.27$ (EtOAc/DCM/hexane = 1/1/5); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.67$ (s, 3H), 0.92-0.95 (m, 6H), 0.99-1.08 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.36-1.47 (m, 6H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.58 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1, 18.1, 20.9, 21.4, 21.5, 23.3, 24.2, 26.3, 26.6, 27.0, 28.0, 32.2, 33.4, 34.6, 35.0, 35.8, 36.2, 40.3, 40.4, 41.9, 42.9, 49.0, 51.9, 56.5, 56.7, 56.8, 74.4, 126.7, 127.7, 128.3, 129.1, 133.1, 137.9, 138.2, 143.0, 170.6, 175.6$; IR (neat): 2937, 1735, 1259, 1162, 1092 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 748 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{ClNO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 748.3409 Found 748.3392; $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} = +24.9$ ($c = 0.53, \text{CHCl}_3$).

(2nd major, MP); $R_f = 0.21$ (EtOAc/DCM/hexane = 1/1/5); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.56$ (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.98-1.11 (m, 6H), 1.13-1.28 (m, 4H), 1.33-1.46 (m, 6H), 1.51-1.54 (m, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.77-1.91 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.74-2.78 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.46 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 8.6$ Hz, NH), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09-7.12 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9, 18.4, 20.8, 21.4, 21.5, 23.3, 24.1, 26.3, 26.6, 27.0, 28.2, 32.2, 34.3, 34.6, 35.0, 35.7, 37.2, 40.1, 40.4, 41.9,$

42.7, 49.3, 51.8, 56.3, 56.5, 59.6, 74.4, 126.9, 127.7, 128.5, 129.2, 133.4, 137.9, 137.9, 143.1, 170.6, 174.6; IR (neat): 2939, 1734, 1162, 756 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 748 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{ClNO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 748.3409 Found 748.3392; $[\alpha]_{\text{D}}^{25.7} = +19.4$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

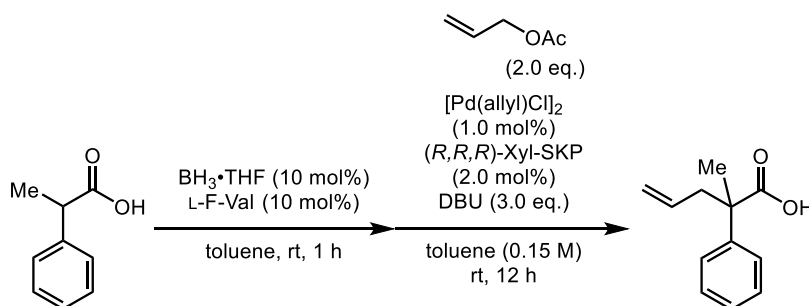
Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-2-(4-((2-oxocyclopentyl)methyl)phenyl)propanoate (4t)



A white solid; Yield: 57% (syn/anti = 1/9.5);

$R_f = 0.28$ (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 3H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 5H), 2.66-2.72 (m, 1H), 3.29 (dt, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 9.2$ Hz, NH), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 10.9, 9.2$ Hz, 4H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5, 21.3, 23.2, 23.3, 29.1, 35.0, 38.1, 50.8, 52.4, 55.5, 55.5, 63.8, 63.8, 126.5, 126.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.9, 133.4, 135.4, 137.6, 138.3, 139.3, 142.7, 174.8, 220.1$; IR (neat): 3289, 2960, 1734, 1162, 1092, 756 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 576 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 576.1582 Found 576.1591.

5.4. General Procedure of the α -Allylation of Carboxylic Acids



A flame-dried 20 mL test tube **A**, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with L-F-Val (5.4 mg, 0.015 mmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 15 μL , 0.015 mmol) was added. After being stirred for 30 min, (DL)-2-Ph-propionic acid (20.5 μL , 0.15 mmol) was added. Another flame-dried 20 mL test tube **B**, equipped with a magnetic stirring bar, was charged

with $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (0.5 mg, 1.5 μmol), (*R,R,R*)-Xyl-SKP (2.3 mg, 3.0 μmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before allyl acetate (16.2 μL , 0.15 mmol) was added. After being stirred for 30 min, a solution of test tube **A** and DBU (33.6 μL , 0.225 mmol) were added to test tube **B** sequentially. After being stirred for 30 min, allyl acetate (16.2 μL , 0.15 mmol) and DBU (33.6 μL , 0.225 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, the reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M), and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **6a** (NMR yield 94%).

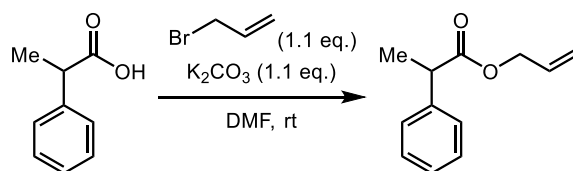
5.5. Synthesis of Starting Material for the α -Allyl Migration of Allyl Esters

Preparation of racemic allyl esters

Racemic allyl esters **5a**, **5c**, **5e**, **5u** were prepared by the esterification of the corresponding carboxylic acids with allyl bromide.

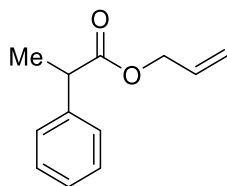
Racemic allyl esters **5b**, **5d**, **5e**, **5g** - **5i**, **5j**, **5v** were prepared by the esterification and the alkylation at 2-position of the corresponding carboxylic acids.

Racemic allyl esters **5o** - **5t**, **5w**, **5x** were prepared by the condensation of the phenyl propionic acid with corresponding allyl alcohols.



To a solution of DL-2-phenylpropionic acid (3.42 g, 22.8 mmol), K_2CO_3 (3.47 g, 25.1 mmol) in DMF (23 mL), allyl bromide (2.20 mL, 25.1 mmol) was added at rt and the mixture was stirred for over night. The mixture was diluted with Et_2O and washed with saturated NaHCO_3 aq. Aqueous layer was extracted with Et_2O and combined organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 ; EtOAc/hexane = 1/15) to afford allyl 2-phenylpropanoate **5a** (3.70 g, 19.4 mmol) as a colorless oil in 85% yield.

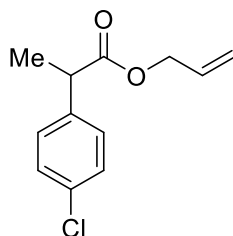
Allyl 2-phenylpropanoate (5a)



A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53-4.61 (m, 2H), 5.16-5.22 (m, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.51, 45.49, 65.25, 117.91, 127.12, 127.49, 128.59, 132.06, 140.43, 174.17;

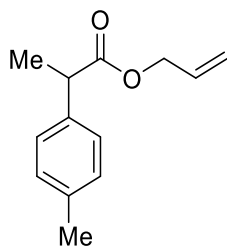
Allyl 2-(4-chlorophenyl)propanoate (5c)



A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.73 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 5.18-5.24 (m, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.45, 44.89, 65.43, 118.18, 128.74, 128.90, 131.89, 132.99, 138.86, 173.76;

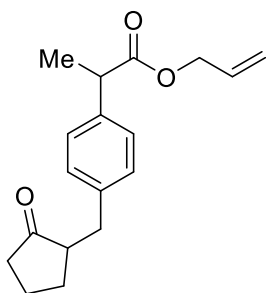
Allyl 2-(*p*-tolyl)propanoate (5e)



A colorless oil

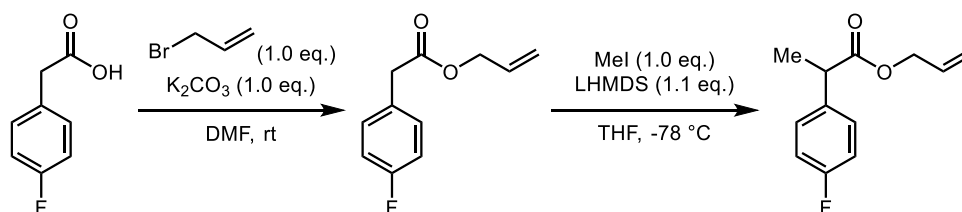
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.71 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52-4.60 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.86 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.58, 21.03, 45.08, 65.24, 117.91, 127.34, 129.28, 132.12, 136.75, 137.46, 174.35;

Allyl 2-(4-((2-oxocyclopentyl)methyl)phenyl)propanoate (5u)



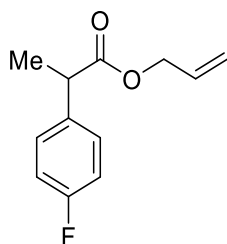
A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 14.2, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.6, 4.1 Hz, 1H) 3.72 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, 2H), 5.15-5.22 (m, 2H), 5.81-5.90 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.48, 20.50, 29.16, 35.14, 38.15, 45.05, 50.95, 65.19, 117.83, 127.51, 129.07, 132.07, 138.23, 138.84, 174.22, 220.20;



To a solution of **S1b** (1.54 g, 10 mmol), K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) in DMF (10 mL), allyl bromide (865 μL , 10 mmol) was added at rt and the mixture was stirred overnight. The mixture was diluted with Et_2O and washed with saturated NaHCO_3 aq. Aqueous layer was extracted with Et_2O and combined organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. To a stirred solution of the crude material including **S2b** in dry THF (10 mL), 1M LHMDS in THF (11 mL, 11 mmol) was added at -78°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C , then MeI (623 μL , 10 mmol) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was quenched with aqueous NH_4Cl . Aqueous layer was extracted with Et_2O , then the organic layer was washed with brine and dried over MgSO_4 . After filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 ; Et_2O /hexane = 1/50) to afford **5b** (730 mg, 3.50 mmol) as a clear oil in 35% yield (2 steps).

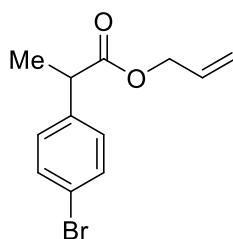
Allyl 2-(4-fluorophenyl)propanoate (**5b**)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.97 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.40-5.46 (m, 2H), 6.03-6.13 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.57, 44.70, 65.32, 115.38 (d, $^2J_{\text{F-C}}$ = 21.9 Hz), 118.03, 129.02 (d, $^3J_{\text{F-C}}$ = 7.63 Hz), 131.93, 136.08 (d, $^4J_{\text{F-C}}$ = 2.86 Hz), 161.92 (d, $^1J_{\text{F-C}}$ = 249 Hz), 173.99;

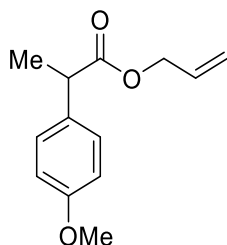
Allyl 2-(4-bromophenyl)propanoate (5d)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.71 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 2H), 5.17-5.24 (m, 2H), 5.85 (ddt, J = 17.4, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.40, 44.94, 65.42, 118.18, 121.06, 129.26, 131.67, 131.86, 139.36, 173.63;

Allyl 2-(4-methoxyphenyl)propanoate (5e)

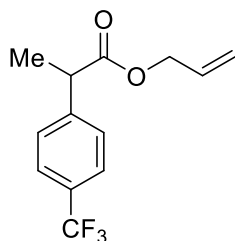


A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.55-4.61 (m, 2H), 5.19 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 17.2 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.57, 44.61,

55.21, 65.18, 113.93, 117.87, 128.48, 132.10, 132.53, 158.64, 174.42;

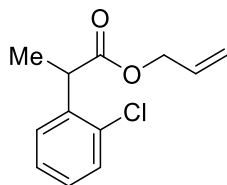
Allyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (5g)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.82 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.62 (m, 2H), 5.18-5.25 (m, 2H), 5.86 (ddt, J = 16.5, 10.5, 5.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.42, 45.35, 65.56, 118.33, 121.33 (q, $^1J_{\text{F-C}}$ = 276 Hz), 125.56 (q, $^3J_{\text{F-C}}$ = 3.81 Hz), 127.94, 129.46 (q, $^2J_{\text{F-C}}$ = 32.4 Hz), 131.78, 144.32, 173.41;

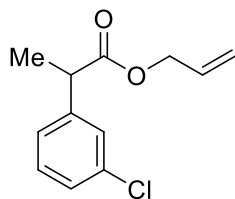
Allyl 2-(2-chlorophenyl)propanoate (5h)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.30 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H), 5.22 (dq, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 5.27 (dq, J = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.91 (ddt, J = 17.9, 10.9, 5.0, Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.51, 42.05, 65.40, 117.98, 127.09, 128.24, 128.33, 129.60, 131.94, 133.65, 138.27, 173.60;

Allyl 2-(3-chlorophenyl)propanoate (5i)

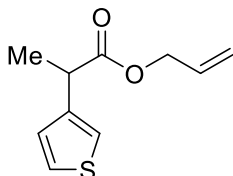


A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.74 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.55-4.63 (m, 2H),

5.20-5.26 (m, 2H), 5.27 (dq, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.87 (ddt, $J = 13.8, 5.5, 4.6$ Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.39, 45.17, 65.45, 118.19, 125.74, 127.35, 127.75, 129.81, 131.86, 134.34, 142.28, 173.51$;

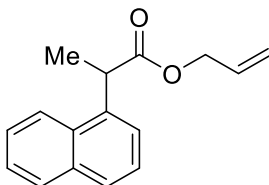
Allyl 2-(thiophen-3-yl)propanoate (5j)



A colorless oil

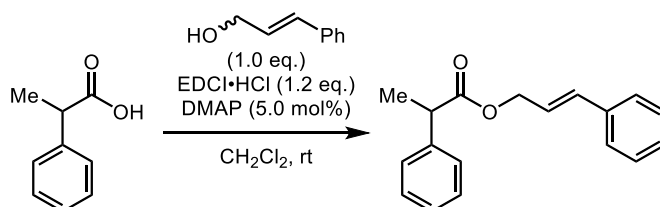
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.87 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 5.5, 1.4$ Hz 2H), 5.18-5.26 (m, 2H), 5.88 (ddt, $J = 17.4, 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz 1H), 7.13 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz 1H), 7.27 (dd, $J = 5.0, 3.2$ Hz 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.15, 40.92, 65.30, 118.02, 121.21, 125.66, 127.06, 132.00, 140.49, 173.75$;

Allyl 2-(naphthalen-1-yl)propanoate (5v)



A colorless oil

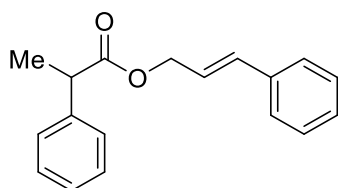
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.53-4.64 (m, 3H), 5.12-5.19 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 10.5, 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.79 (dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.18, 41.28, 65.38, 118.00, 123.09, 124.44, 125.55, 125.59, 126.27, 127.72, 128.94, 131.27, 131.98, 133.92, 136.68, 174.56$;



To a solution of DL-2-phenylpropionic acid (1.1 g, 7.33 mmol), allyl alcohol (984 mg, 7.33 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL), EDCI·HCl (1.69 g, 8.80 mmol) and DMAP (89.1 mg, 0.73 mmol) was added at rt and

the mixture was stirred for over night. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated NaHCO₃ aq. Aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and combined organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂; Et₂O/hexane = 1/20) to afford **5w** (1.35 g, 5.09 mmol) as a colorless oil in 69% yield.

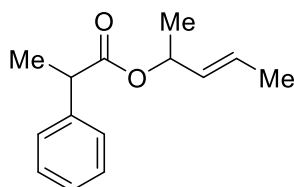
Cinnamyl 2-phenylpropanoate (**5w**)



A colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.79 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.70-4.79 (m, 2H), 6.23 (dt, *J* = 16.5, 6.4 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 7.26-7.35 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.54, 45.54, 65.14, 123.09, 126.54, 127.14, 127.51, 127.96, 128.53, 128.63, 133.68, 136.18, 140.46, 174.24;

Pent-3-en-2-yl 2-phenylpropanoate (**5x**)

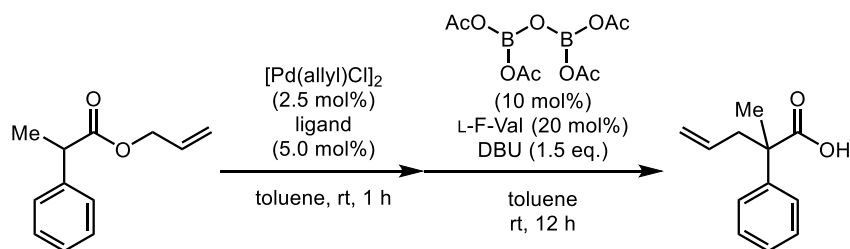


syn, anti undetermined

A colorless oil

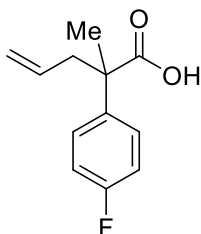
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 9H), 3.60 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.9, 11.0 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.41, 26.28, 26.35, 46.23, 80.76, 112.55, 126.86, 127.42, 128.45, 140.89, 142.43, 173.32;

5.6. General Procedure for the α-Allyl Migration of Allyl Esters



A flame-dried 20 mL test tube **A**, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with tetraacetoxylboroxane (4.1 mg, 0.015 mmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before L-F-Val (10.8 mg, 0.030 mmol) was added. Another flame-dried 20 mL test tube **B**, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (1.4 mg, 3.75 μmol), (*R,R,R*)-Xyl-SKP (5.8 mg, 7.5 μmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before allyl 2-phenylpropanoate **5a** (28.5 mg, 0.15 mmol) was added. After being stirred for 30 min, a solution of test tube **A** and DBU (33.6 μL , 0.225 mmol) were added to test tube **B** sequentially, and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, the reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M), and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 ; EtOAc/hexane = 1/4) to afford **6a** (28.2 g, 0.148 mmol) as a colorless oil in 99% yield.

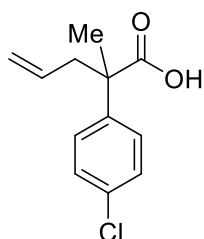
2-(4-fluorophenyl)-2-methylpent-4-enoic acid (**6b**)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 2H), 5.58 (ddt, J = 17.4, 10.6, 8.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.20, 43.52, 49.12, 115.23 (d, $^2J_{\text{F-C}}$ = 21.0 Hz), 118.93, 127.93 (d, $^3J_{\text{F-C}}$ = 8.6 Hz), 133.34, 137.93, 162.75 (d, $^1J_{\text{F-C}}$ = 250 Hz), 181.53; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ = -116.05; IR (neat): 1700, 1509, 1457, 1236, 1166, 831 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 253 $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$ 253.0611 Found 253.0623.

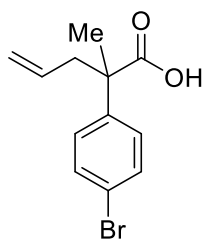
2-(4-chlorophenyl)-2-methylpent-4-enoic acid (**6c**)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.57 (ddt, J = 17.4, 10.1, 7.3 Hz, 1H), 7.30 (br, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.09, 43.38, 49.32, 119.04, 127.70, 128.56, 132.99, 133.21, 140.49, 181.23; IR (neat): 1702, 1494, 1097, 1013, 920, 824, 642 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 269 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 269.0316 Found 269.0319.

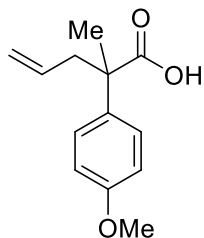
2-(4-bromophenyl)-2-methylpent-4-enoic acid (6d)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.53 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.57 (ddt, J = 17.4, 10.1, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.03, 43.30, 49.39, 119.07, 121.17, 128.10, 131.52, 133.18, 141.31, 181.29; IR (neat): 1702, 1491, 1084, 1009, 919, 821 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 312 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 312.9811 Found 312.9810.

2-(4-methoxyphenyl)-2-methylpent-4-enoic acid (6e)

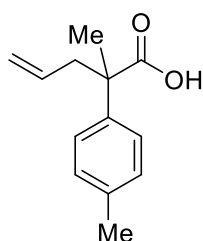


A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.1, 7.2

Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.03-5.09 (m, 2H), 5.54-5.67 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.13, 43.48, 48.84, 55.22, 113.74, 118.55, 127.33, 133.83, 134.38, 158.43, 181.84$; IR (neat): 2979, 1700, 1609, 1514, 1464, 1253, 1185, 1034, 918, 828, 656 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 265 $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$ 265.0811 Found 265.0817.

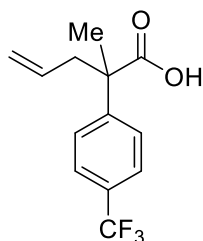
2-Methyl-2-(*p*-tolyl)pent-4-enoic acid (6f)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.66 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H), 5.56-5.67 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.94, 22.15, 43.38, 49.24, 118.54, 126.04, 129.15, 133.84, 136.69, 139.42, 181.66$; IR (neat): 2979, 1699, 1514, 1460, 1274, 1121, 917, 815, 650 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 249 $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$ 249.0862 Found 249.0858.

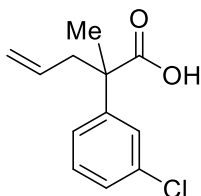
2-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-enoic acid (6g)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.06-5.11 (m, 2H), 5.57 (ddt, $J = 17.4, 10.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.18, 43.36, 49.88, 119.29, 124.12$ (q, $^1J_{\text{F-C}} = 276$ Hz), 125.38 (q, $^3J_{\text{F-C}} = 3.82$ Hz), 126.72, 129.34 (q, $^2J_{\text{F-C}} = 33.4$ Hz), 132.93, 146.32, 180.60; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.89$; IR (neat): 2921, 1707, 1329, 1167, 1125, 1070, 837, 661 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 303 $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M-H}+2\text{Na}]^+$ 303.0579 Found 303.0585.

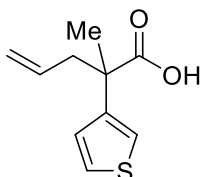
2-(3-chlorophenyl)-2-methylpent-4-enoic acid (6i)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 5.06-5.11 (m, 2H), 5.59 (ddt, J = 17.4, 7.8, 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.04, 45.33, 49.61, 119.14, 124.57, 126.60, 127.31, 129.68, 133.11, 134.41, 144.32, 181.28; IR (neat): 2980, 1702, 1595, 1573, 1465, 1405, 1267, 1148, 998, 921, 780, 697 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 269 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 269.0316 Found 269.0316.

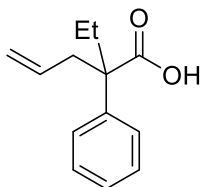
2-methyl-2-(thiophen-3-yl)pent-4-enoic acid (6j)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H), 2.64 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 5.06-5.12 (m, 2H), 5.64 (ddt, J = 17.4, 10.1, 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.23, 43.70, 47.57, 118.74, 121.05, 125.61, 126.64, 133.50, 143.54, 180.56; IR (neat): 2979, 1701, 1462, 1229, 919, 786 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 241 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 241.00270 Found 241.0278.

2-ethyl-2-phenylpent-4-enoic acid (6m)

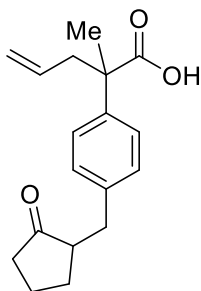


A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.98-2.14 (m, 2H) 2.75 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.53 (ddt,

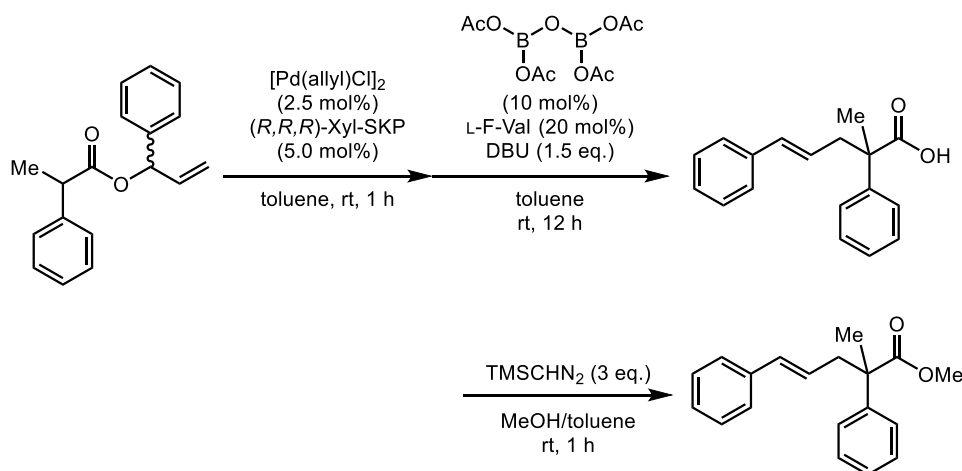
$J = 17.4, 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30, 26.72, 38.23, 53.85, 118.34, 126.62, 126.96, 128.39, 141.35, 180.83$; IR (neat): 2974, 1699, 1497, 1446, 1256, 917, 727, 698 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 249 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 249.0862 Found 249.0867.

2-methyl-2-(4-((2-oxocyclopentyl)methyl)phenyl)pent-4-enoic acid (**6u**)



A colorless oil

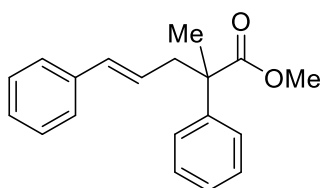
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (s, 3H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.50 (dd, $J = 14.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 2H), 5.61 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.50, 22.10, 29.23, 35.05, 38.16, 43.43, 49.29, 50.93, 118.62, 126.23, 128.93, 133.73, 138.77, 140.22, 181.72, 220.41$; IR (neat): 2976, 1733, 1513, 1404, 1220, 1154, 921, 756 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 331 $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ 331.1281 Found 331.1273.



A flame-dried 20 mL test tube **A**, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with tetraacetoxyl diboroxane (4.1 mg, 0.015 mmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before L-F-Val (10.8 mg, 0.030 mmol) was added. Another flame-dried 20 mL test tube **B**, equipped with a magnetic

stirring bar, was charged with $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (1.4 mg, 3.75 μmol), (*R,R,R*)-Xyl-SKP (5.8 mg, 7.5 μmol) and anhydrous toluene (0.5 mL), before allyl allyl esters **5o** (28.3 μL , 0.15 mmol) was added. After being stirred for 30 min, a solution of test tube **A** and DBU (33.6 μL , 0.225 mmol) were added to test tube **B** sequentially, and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, the reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M), and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **6o**. Subsequent methyl esterification was carried out without further purification. A solution of crude **6o** in MeOH (1.0 mL) and toluene (3.0 mL) was treated with TMSCHN_2 (2.0 M in Et_2O , 0.225 mL, 0.45 mmol), which resulted in a color change to yellow. After stirring for 30 min at room temperature, a few drops of acetic acid were added until the color of the solution disappeared. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the remaining residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane} = 1/20$), affording **7o** as a clear oil (39.5 mg, 94% yield,).

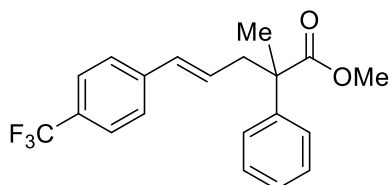
Methyl (*E*)-2-methyl-2,5-diphenylpent-4-enoate (7o)



A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.59$ (s, 3H), 2.80 (ddd, $J = 13.8, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.01 (dt, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 5H), 7.34-7.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.67, 43.09, 50.41, 52.18, 125.76, 125.93, 126.09, 126.87, 127.15, 128.43, 128.46, 133.45, 137.35, 143.24, 176.26$; IR (neat): 3026, 1731, 1496, 1446, 1236, 1117, 968, 741, 696 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 303 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1356 Found 303.1358.

Methyl (*E*)-2-methyl-2-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-enoate (7p)

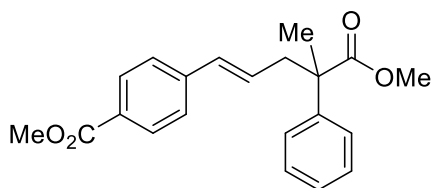


A colorless oil

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.8, 7.5$

Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.12 (dt, $J = 16.1, 7.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 7H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.63, 43.18, 50.34, 52.26, 124.23$ (q, $^1J_{\text{F-C}} = 270$ Hz), 125.43 (q, $^3J_{\text{F-C}} = 3.58$ Hz), 125.88, 126.22, 127.00, 128.53, 128.83, 128.96 (q, $^2J_{\text{F-C}} = 32.2$ Hz), 132.19, 140.75, 142.95, 176.13; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.10$; IR (neat): 1731, 1615, 1446, 1326, 1165, 1120, 1067, 972, 860, 699 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 371 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.1237 Found 371.1229.

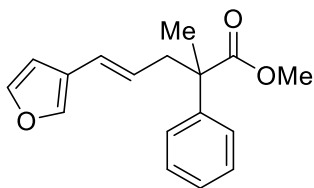
Methyl (*E*)-4-(5-methoxy-4-methyl-5-oxo-4-phenylpent-1-en-1-yl)benzoate (7q)



A white solid

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.59$ (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.13 (dt, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 7H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.66, 43.25, 50.35, 52.03, 52.27, 125.89, 125.96, 126.99, 128.53, 128.60, 128.83, 129.84, 132.63, 141.77, 142.99, 166.90, 176.15$; IR (neat): 1719, 1606, 1435, 1279, 1110, 758, 699 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1410 Found 361.1427.

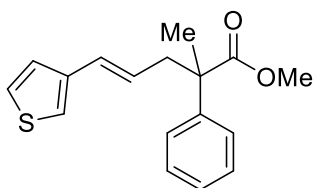
Methyl (*E*)-5-(furan-3-yl)-2-methyl-2-phenylpent-4-enoate (7r)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.72 (dt, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.63, 43.03, 50.36, 52.18, 107.54, 123.03, 124.15, 125.25, 125.91, 126.86, 128.45, 139.79, 143.26, 143.29, 176.27$; IR (neat): 3435, 1726, 1445, 1118, 757, 700 cm^{-1} ;

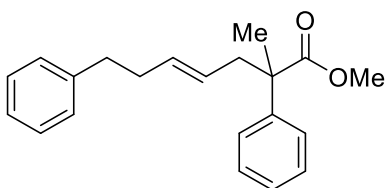
Methyl (*E*)-2-methyl-2-phenyl-5-(thiophen-3-yl)pent-4-enoate (7s)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.58 (s, 3H), 2.75 (ddd, J = 14.2, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 14.2, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.85 (dt, J = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.61, 43.04, 50.34, 52.18, 121.13, 124.97, 125.59, 125.77, 125.91, 126.86, 127.64, 128.45, 139.97, 143.23, 176.25; IR (neat): 1729, 1445, 1115, 967, 763, 698 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 309 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309.0920 Found 309.0919.

Methyl (*E*)-2-methyl-2,7-diphenylhept-4-enoate (7t)



A colorless oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 3H), 2.29 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.25 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.50 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.61, 34.34, 35.87, 42.43, 50.18, 52.05, 125.71, 125.90, 125.94, 126.68, 128.23, 128.33, 128.41, 133.64, 141.84, 143.50, 176.40; IR (neat): 2934, 1732, 1496, 1446, 1237, 1117, 973, 742, 698 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1669 Found 331.1684.

謝辞

本研究の遂行にあたり、直接ご指導・ご鞭撻を頂きました東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授、清水洋平助教に深く感謝致します。

また、金井研究室のスタッフとして日々有意義な助言やディスカッションをして頂いた同研究科 生長幸之助助教、山次健三助教、北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に感謝致します。

同研究科有機合成化学教室の皆様に深く感謝します。特に同期である阿部純平氏、加藤将太氏、金子敬一氏、鈴木雄大氏、松本拓也氏の五氏には、ともに励ましあいながら研究生生活を送った仲間として深く感謝しています。

研究関連の庶務を一手に引き受け滞りなく研究を遂行できる環境を作って頂いた、金井研究室秘書 師尾佐由利氏、同前秘書 石神美和氏、内藤由紀子氏に感謝します。

最後に研究にあたり私を支えて見守って頂いた、家族・親戚一同に心から感謝致します。