

博士論文（要約）

ホウ素触媒によるカルボン酸エノラート 生成法の開発とその応用展開

森田 雄也

「博士論文のインターネット公表に関する確認票」に記した理由により、博士論文の全文を公表できないため、下記の部分を除いたものを「博士論文の内容を要約したもの」として公表する。

3章の全て (p41-p63)

4章の全て (p64)

5章の一部 (5-6章及び5-7章、p108-p122)

目次

1. 序論 -5-
2. ホウ素触媒によるカルボンの不斉 Mannich 型反応 -6-
 - 2-1. カルボン酸エノラートを経由する α 位求核付加反応の現状 -6-
 - 2-2. ホウ素触媒によるカルボン酸の求電子的活性化の前例 -10-
 - 2-3. ホウ素触媒によるカルボン酸 α 位求核付加反応の反応設計 -13-
 - 2-4. ホウ素触媒による化学選択的なカルボン酸 Mannich 型反応の開発 -15-
 - 2-5. 不斉 Mannich 型反応の開発 -21-
 - 2-6. ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発に向けて -26-
 - 2-7. 反応機構解析 -31-
3. ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的不斉 Ireland-Claisen 転位 -41-
 - 3-1. 不斉 Ireland-Claisen 転位の現状 -41-
 - 3-2. ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的不斉 Ireland-Claisen 転位の反応設計 -43-
 - 3-3. パラジウム触媒によるアリル位置換反応の前例 -44-
 - 3-4. ホウ素・パラジウム共触媒系による形式的不斉 Ireland-Claisen 転位の開発 -46-
 - 3-5. イリジウム触媒によるアリル位置換反応の前例 -55-
 - 3-6. ホウ素・イリジウム共触媒系による形式的不斉 Ireland-Claisen 転位の開発 -58-
4. 総括 -64-
5. 実験項 -65-
 - 5-1. General Method -65-
 - 5-2. General Procedure for Mannich-Type Reactions -66-
 - 5-3. Determination of Relative and Absolute Configurations of Mannich Products -68-
 - 5-4. Initial Rate Kinetic Study for Mannich-Type Reactions -71-
 - 5-5. Synthesis and Characterization of Compounds for Mannich-Type Reactions -77-
 - 5-6. General Procedure for Formal Ireland-Claisen Rearrangements -108-
 - 5-7. Synthesis and Characterization of Compounds for Formal Ireland-Claisen Rearrangements -111-
6. 謝辞 -123-

略語表

本論文中では便宜上、以下の略語を用いた。

Ac	acetyl
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	(<i>normal</i> -)butyl
Bus	<i>tert</i> -butylsulfonyl
cat.	catalyst or catalytic amount
Cbz	carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMSO	dimethylsulfoxide
dr	diastereomer ratio
ee	enantiomeric excess
ESI	electrospray ionization
eq	equivalent(s)
Et	ethyl
h	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectroscopy
ⁱ Pr	isopropyl
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane
LRMS	low-resolution mass spectroscopy
M	molar
Me	methyl
Mes	mesitylenyl
min	minute(s)
MS	mass spectrometry or molecular sieves

Ms	methanesulfonyl
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
phth	phthaloyl
PTC	phase-transfer catalyst
quant.	quantitative
rt	room temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Xyl	xylyl

1. 序論

人類の英知と努力の結晶ともいえる医薬品は、日常の風邪薬から抗がん剤に至るまで、現代医療においてもはや欠かせない存在となっている。近年では抗体医薬や核酸医薬などの新たなアプローチも発達してきたが、今なお低分子医薬品が果たす役割は大きい¹。しかしその開発は年々困難になってきており、医薬品として認可される化合物を1つ見出すためには、およそ3万種類もの候補化合物を合成、評価する必要があるとされている。そのため医薬品候補化合物の効率的な合成法の確立は常に求められる課題であり、有機化学者は様々な工夫を凝らしてきた。

低分子医薬品となる有機化合物は、生体高分子との相互作用や薬物動態に与える影響から極性官能基を有する場合が多い²。そのため、そのような極性官能基が密集した有機化合物において狙った官能基のみを化学選択的に変換する反応が開発できれば、極性官能基の保護・脱保護といった本来不要であるはずの分子変換を省き、化合物合成を短工程化することができる³。また医薬品となる化合物は不斉点を有している場合が多く、そのジアステレオマー、エナンチオマーなどの異性体を作り分ける立体選択的な反応は、分子変換の効率を飛躍的に向上させることができる。そして医薬品の開発に成功し市場に流通させるためには、数百グラムからトンスケールでの化合物合成を行う必要があるため、触媒反応の開発により廃棄物やコストを低減することも一層重要となる。

これらは単に化合物合成を効率化するだけでなく、医薬品候補化合物の幅を広げることにも繋がる。すなわち、その合成難度やコストの高さからこれまでは医薬品として優れた構造を持っているにもかかわらず候補から除外されてしまっていたような化合物群の安定的な供給を可能にすることで、医薬品候補化合物の構造のさらなる多様性をもたらすと期待される。

以上のような背景より、有機合成化学者は化学選択的かつ立体選択的な触媒反応を開発することで医薬品開発に貢献し、人類の生活に恩恵をもたらすことができると考える。

¹ Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 87.

² Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, *23*, 3.

³ (a) Hoffmann, R. W. *Synthesis* **2006**, 3531. (b) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193.

2. ホウ素触媒による炭素の不斉 Mannich 型反応

2-1. カルボン酸エノラートを經由する α 位求核付加反応の現状

カルボン酸は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)⁴や抗生物質⁵などの薬剤や天然物などの生物活性物質に広く存在する重要な官能基であり、そのようなカルボン酸を含む化合物を直接的かつ触媒的に変換する反応は有機合成化学において有用な手法となり得る。

カルボン酸は反応性の高い OH 基を分子内に有しており、その反応性の高さ故、副反応を引き起こす可能性があるため複雑化合物の合成においては保護体として扱い、合成終盤で露出させるのが一般的である。しかし、あえてカルボン酸をそのままの形で扱うことで、その反応性の高さを利用して化学選択的、位置選択的な反応の足掛かりとしてカルボン酸を利用することができると私は考える。実際にボラン(BH₃)を用いたカルボン酸化学選択的な還元反応⁶は信頼性の高い反応として頻用されており、またカルボン酸を配向基として用いる位置選択的な C-H 官能基化反応⁷も報告されている。

カルボン酸を標的とする反応の中でも、私はカルボニル化合物における最重要反応の一つであるエノラート経由の α 位求核付加反応に着目し、カルボン酸の化学選択的、触媒的な α 位求核付加反応の開発に向けて研究を行った (Figure 2.1.1)。

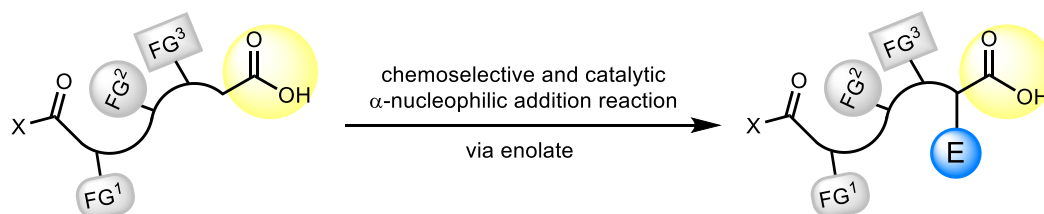


Figure 2.1.1. 標的とする反応

カルボニル化合物の α 位求核付加反応は、複雑分子の炭素骨格を形成するための重要な反応であり、これまで精力的に研究されてきた。アルデヒドやケトンを求核剤とする触媒反応は現在までに有機分子触媒や多様な配位子を利用した金属触媒により不斉反応にも展開されているが、 α 位プロトンの酸性度が低いエステル、アミド、カルボン酸においては等価体や特殊な補助基を用いる場合がほとんどであり、本来不要であるはずの分子変換を行うことが余儀なくされている⁸。このことは工程数の冗長や廃棄物の増加を招く大きな要因であり、これらの基質においては未だ多くの課題が残されているといえる。特にカルボ

⁴ Rao, P. P. N.; Kabir, S. N.; Mohamed, T. *Pharmaceuticals*. **2010**, *3*, 1530.

⁵ von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072.

⁶ Burkhardt, E. R.; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617.

⁷ (a) Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767. (b) Rosen, B. R.; Simke, L. R.; Thuy-Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.-Q.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7317.

⁸ Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.

ン酸は α 位プロトンの酸性度が低いことに加え、分子内に高反応性の OH プロトンを有するためエノラートの生成が難しく、カルボン酸を直接炭素求核剤として用いる反応の開発は困難であると考えられる⁹。

カルボン酸エノラートを経由した α 位求核付加反応を進行させるためには、LDA などの強塩基を使用し、OH プロトンに続いて α 位を脱プロトン化してエンジオラートを生成させる条件が一般的である。高反応性のジアニオンを経由するため反応の制御が難しいが、近年 Zakarian らによりカルボン酸エノラートを経由した高立体選択的なアルキル化反応¹⁰、及び Michael 付加反応¹¹が報告された (Figure 2.1.2)。しかしこれらの反応は過剰量の強塩基と等量のキラルアミンを用いる必要があるうえ、反応基質も比較的 α 位プロトンの酸性度が高い α -アリールカルボン酸に限られるなど基質適用範囲に大きな制限がある¹²。

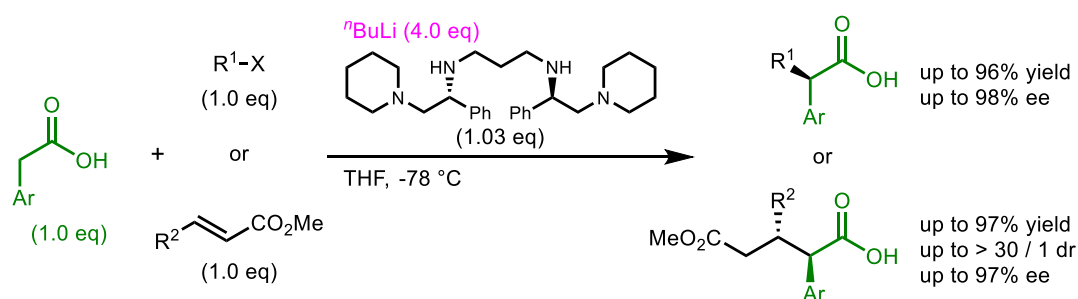


Figure 2.1.2. カルボン酸エノラートを経由した高立体選択的なアルキル化反応、及び Michael 付加反応

一方、 Pr_2NEt を塩基として用いた穏和な条件下、ホウ素エノラートを経由するカルボン酸のアルドール反応が進行することが Evans らにより 1997 年に報告されていたが (Figure 2.1.3)¹³、限定的な基質に対してのみの報告であり、これまであまり注目されていなかった。

⁹ カルボン酸を系中で混合酸無水物に変換した後に DMAP やイソチオウレアを求核触媒として用いることで、アンモニウムエノラートを経由したカルボン酸 α 位での求核付加反応を行う例は報告されている。For selected examples, see: (a) Leverett, C. A.; Purohit, V. C.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9479. (b) Liu, G.; Shirley, M. E.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2496. (c) Smith, S. R.; Douglas, J.; Prevet, H.; Shapland, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1626. (d) Morrill, L. C.; Smith, S. M.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1640.

¹⁰ (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936. (b) Ma, Y.; Stivala, C. E.; Wright, A. M.; Hayton, T.; Liang, J.; Kersztes, I.; Lobkovsky E.; Collum, D. B.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16853.

¹¹ Lu, P.; Jackson, J. J.; Eickhoff, J. A.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 656.

¹² ごく最近、同様の反応系による α -メトキシカルボン酸の立体選択的アルキル化反応、Michael 付加反応、及びアルドール反応が報告された。Yu, K.; Lu, P.; Jackson, J. J.; Nguyen, T. D.; Alvarado, J.; Stivala, C. E.; Ma, Y.; Mack, K. A.; Hayton, T. W.; Collum, D. B.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, DOI: 10.1021/jacs.6b11673.

¹³ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

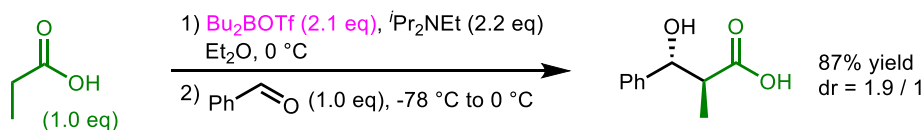


Figure 2.1.3. ホウ素エノラートを経由するカルボン酸のアルドール反応 (Evans)

近年になって Ramachandran らにより Cy_2BBr をカルボン酸の活性化剤として、 Et_3N を塩基として用いる手法¹⁴が、基質一般性の高い *anti* 選択的なカルボン酸のアルドール反応として新たに報告された (Figure 2.1.4)。第三級アミンを塩基として用いた穏和な条件ではあるが、活性化剤となる Cy_2BBr が過剰量必要な点、同様の条件でエステルやケトンのエノラート形成が行えることを考えると官能基許容性が低い点、不斉化ができていない点¹⁵などに改善の余地が残る。

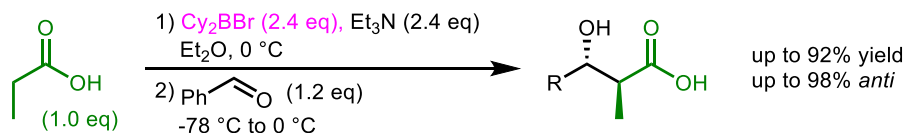


Figure 2.1.4. ホウ素エノラートを経由するカルボン酸のアルドール反応 (Ramachandran)

TMSOTf をカルボン酸の活性化剤として、 $t\text{Pr}_2\text{NEt}$ を塩基として用いることで、シリルケテンアセタールの形成と向山アルドール反応をワンポットで行う手法¹⁶も Downey らにより報告されている (Figure 2.1.5)。この反応も第三級アミンを塩基として用いた穏和な条件ではあるが、やはり活性化剤となる TMSOTf が過剰量必要な点、基質一般性に乏しい点、ジアステレオ選択性が低い点、不斉化ができていない点などに改善の余地が残る。

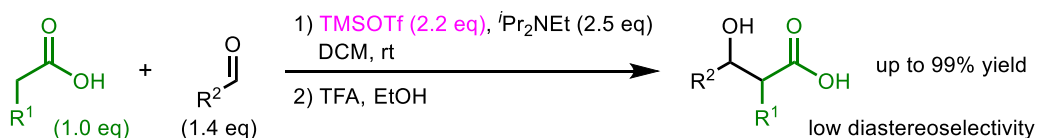


Figure 2.1.5. ケイ素エノラートを経由するカルボン酸のアルドール反応

また、特殊な基質を用いた例ではあるが、ホウ素触媒によるカルボン酸の認識と活性化を経たピルビン酸誘導体の触媒的アルドール反応¹⁷も報告されている (Figure 2.1.6)。

¹⁴ Ramachandran, P. V.; Chanda, P. M.; Otoo, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1289.

¹⁵ LDA により形成したリチウムエノラートを、キラルユニットを有するジアルキルホウ素とトランスメタル化した後、不斉アルドール反応を行う例は報告されている。Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7006.

¹⁶ Downey, C. W.; Johnson, M. W.; Lawrence, D. H.; Fleisher, A. S.; Tracy, K. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351.

¹⁷ Lee, D.; Newman, S. G.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5486.

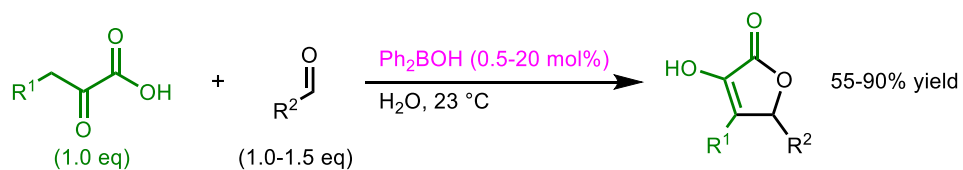


Figure 2.1.6. ピルビン酸誘導体の触媒的アルドール反応

以上のようにカルボン酸エノラートを經由した α 位求核付加反応は、その有用性に反し、未だ解決すべき課題が多く残っており、特に触媒化及び不斉化が達成できれば医薬等の合成にも広く使われる有用な反応になると考える。さらにカルボン酸を直接的に用いることを利用して化学選択的なカルボン酸活性化を実現することができれば、高い化学選択性を発現できると期待される。

2.2. ホウ素触媒によるカルボン酸の求電子的活性化の前例

化学選択的かつ触媒的なカルボン酸の活性化剤として、私はホウ素化合物に着目した。ホウ素触媒を用いたカルボン酸の求電子的活性化については多数の報告がなされており、以下に説明する。

(1) α, β -不飽和カルボン酸の付加環化反応

先駆的な研究としては、1988年に山本らにより報告されたボランをカルボン酸の活性化触媒として用いた α, β -不飽和カルボン酸のDiels-Alder反応が挙げられる (Figure 2.2.1)¹⁸。アシロキシボランを活性中間体として想定しており、可逆的なホウ素-酸素共有結合を介してホウ素上で基質と目的物が交換することで触媒化が達成されている。酒石酸由来のキラル配位子を導入することで不斉化も達成しており、画期的な成果である。

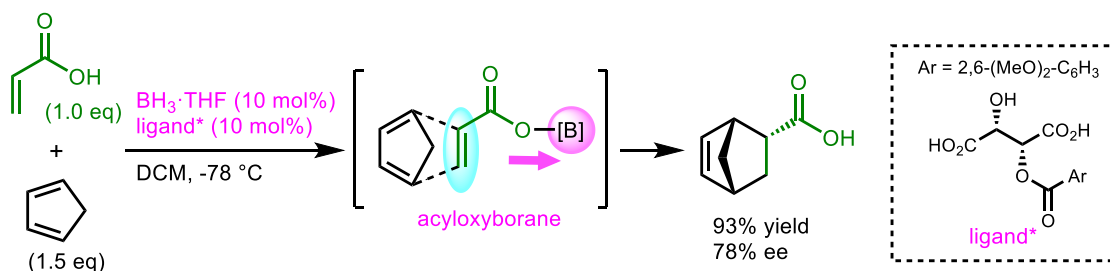


Figure 2.2.1. ボランを用いた α, β -不飽和カルボン酸の触媒的 Diels-Alder 反応

また Hall らによりアリアルボロン酸をカルボン酸の活性化触媒として用いた α, β -不飽和カルボン酸の Diels-Alder 反応¹⁹や[3+2]双極子付加環化反応²⁰が報告されており、エステル存在下でのカルボン酸化学選択的な活性化も実現している (Figure 2.2.2)。

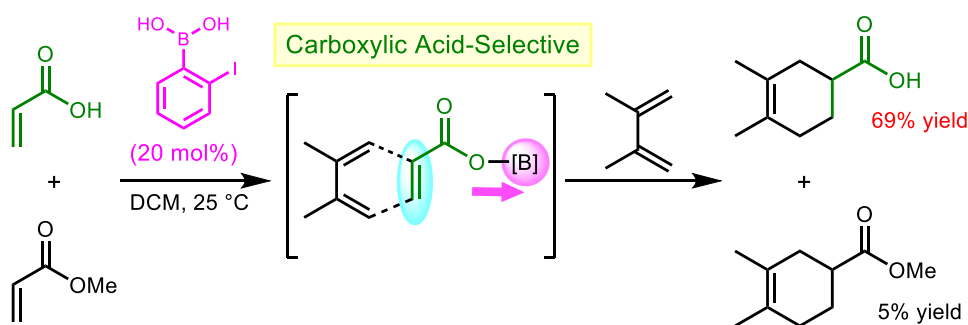


Figure 2.2.2. エステル存在下でのカルボン酸化学選択的な活性化

¹⁸ Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254.

¹⁹ Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876.

²⁰ Zheng, H.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5454.

(2) カルボン酸のアミド化、エステル化反応

1965 年、Nelson らにより報告された等量のホウ素化合物を用いたアミド化反応 (Figure 2.2.3)²¹が端緒となり、ホウ素化合物をカルボン酸活性化剤として用いたカルボン酸のアミド化、エステル化反応についての研究が進展してきた²²。

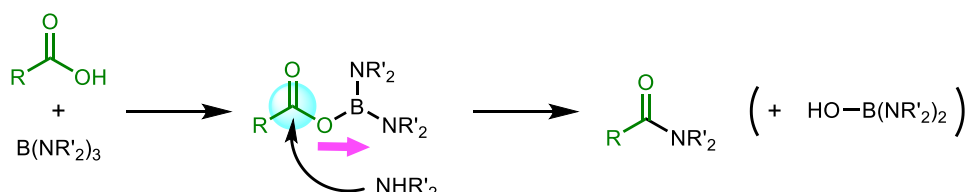


Figure 2.2.3. Nelson らにより報告された等量のホウ素化合物を用いたアミド化反応

ホウ素試薬の触媒化が初めて達成されたのは 1996 年の山本らによる電子求引基を有するアリールボロン酸を用いた系²³であり、2012 年には Hall らにより室温下でも高い反応性を示すアリールボロン酸触媒²⁴が報告されている (Figure 2.2.4)。従来法ではアミド化反応進行後にホウ素試薬が不活性な B-OH 種に変換されていたが、ボロン酸を用いることで反応進行後に活性なボロン酸が再生する設計となっており、触媒的にカルボニル炭素の求電子性を向上させることに成功している。

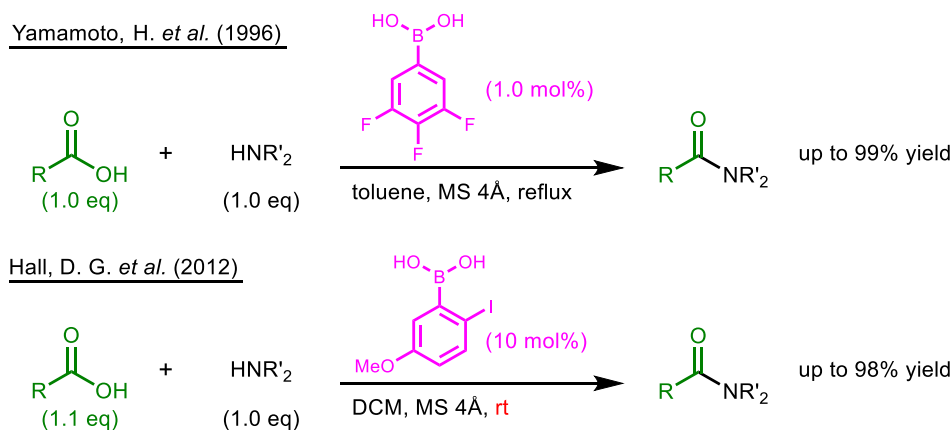


Figure 2.2.4. アリールボロン酸触媒を用いたアミド化反応

²¹ (a) Nelson, P.; Pelter, A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5142. For other examples using stoichiometric boron reagent-mediated amidations, see: (b) Pelter, A.; Levitt, T. E.; Nelson, P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1539. (c) Pelter, A.; Levitt, T. E. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1545. (d) Trapani, G.; Reho, A.; Latrofa, A. *Synthesis* **1983**, 1013. (e) Collum, D. B.; Chen, S. C.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4393.

²² Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813.

²³ (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196. (b) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645.

²⁴ Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D.G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.

(3) α, β -不飽和カルボン酸のヘテロ Michael 付加反応

また 2014 年、竹本らによりアリールボロン酸を触媒とした α, β -不飽和カルボン酸の分子内ヘテロ Michael 付加反応が報告された (Figure 2.2.5)²⁵。ボロン酸触媒とキラルなチオウレア触媒を組み合わせることで不斉化にも成功している。

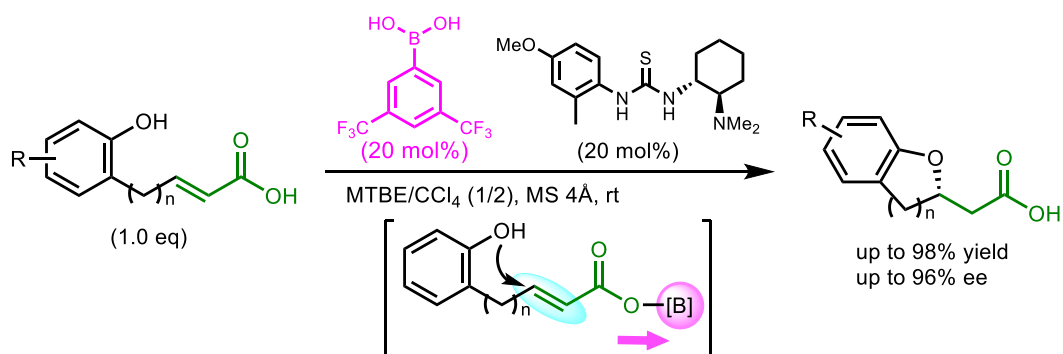


Figure 2.2.5. α, β -不飽和カルボン酸の分子内ヘテロ Michael 付加反応

上記 3 種類の反応例で示したように、ホウ素触媒はカルボン酸の求電子的に活性化においては非常に効果的であることが示されている。

²⁵ Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4256.

2.3. ホウ素触媒によるカルボン酸 α 位求核付加反応の反応設計

私は、2-2 章で示したホウ素触媒の活性化様式は、カルボン酸の求核的活性化にも適用できると考えた²⁶。すなわち下図のようにホウ素触媒を用いることで穏和な塩基存在下、カルボン酸エノラート経由の α 位求核付加反応を触媒的に進行させることができると考えた (Figure 2.3.1)。またカルボン酸と親和性の高いホウ素触媒を用いることで、カルボン酸化学選択的な活性化も実現できると考えた。

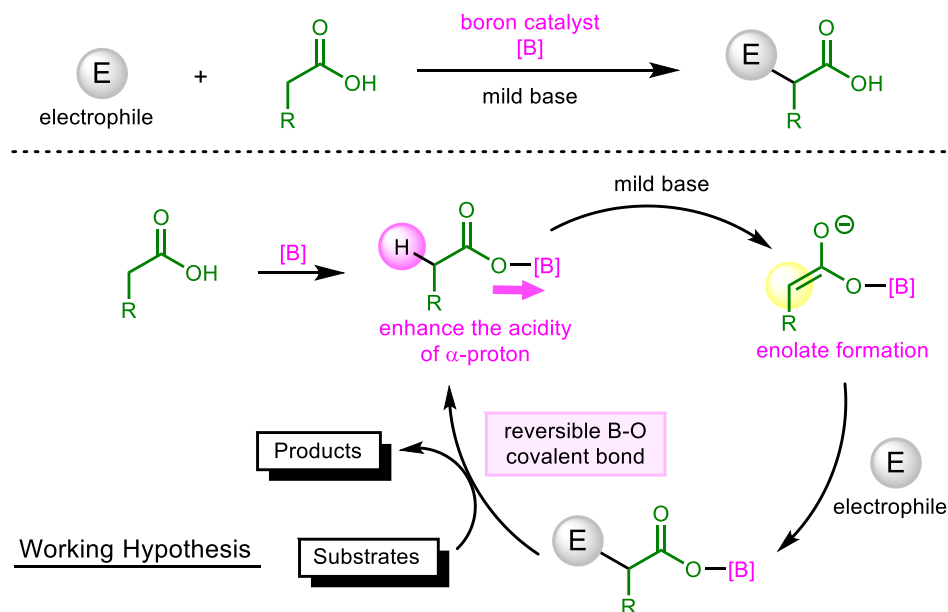


Figure 2.3.1. 反応設計と想定される反応機構

想定される反応機構を説明する。まず、反応性の高いカルボン酸 OH とホウ素触媒が選択的に反応することでアシロキシボラン中間体を生じ、ホウ素の Lewis 酸性によりカルボン酸 α 位プロトンの酸性度が高められ、穏和な塩基存在下、化学選択的にカルボン酸エノラートが生成する。そして求核付加反応進行後に可逆的なホウ素-酸素共有結合を介してホウ素上で基質と目的物が交換し、ホウ素活性化剤の触媒化が達成されると考えた。

以上のように提案した方法論の妥当性を示すべく、私は本学修士課程において、まずホウ素化合物を触媒とするカルボン酸化学選択的なアルドール反応の開発に取り組んだ。その結果、等量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ をカルボン酸の活性化剤として用いることで DBU を塩基とする穏和な条件下、カルボン酸のアルドール反応が進行することを見出した (Figure 2.3.2)²⁷。本

²⁶ 2-1 章で示したホウ素触媒によるピルビン酸誘導体の触媒的アルドール反応の他にも、ホウ素触媒によるケトンの触媒的アルドール反応も報告されている。Aelvoet, K.; Batsanov, A. S.; Blatch, A. J.; Grosjean, C.; Patrick, L. G. F.; Smethurst, C. A.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 768.

²⁷ (a) 森田雄也, 東京大学大学院修士論文, 2014. (b) Nagai, H.; Morita, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276.

反応はホウ素上にアミノ酸由来の配位子を結合させることで立体選択性や反応性を制御することができ、20/1 以上の高い *syn* 選択性を得るとともに、脂肪族アルデヒドへの適用も可能であった。またアミド、エステル、ケトンなどのカルボニル基存在下でもカルボン酸 α 位選択的に反応が進行するなど、化学選択性の高い反応である。

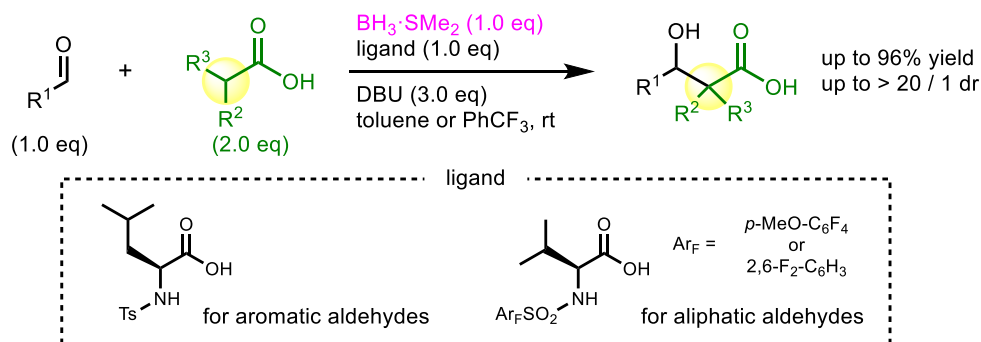


Figure 2.3.2. $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を用いたカルボン酸のアルドール反応

しかし本反応では化学量論量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ が必須であり、ホウ素試薬の触媒化を達成することはできなかった。これは、アルドール反応進行後に生じるアルコール酸素が Lewis 酸性の高いホウ素原子と不可逆的に結合して安定なボレート構造を形成してしまい、ホウ素上での基質と目的物の交換が起こらないためであると推定している (Figure 2.3.3)。

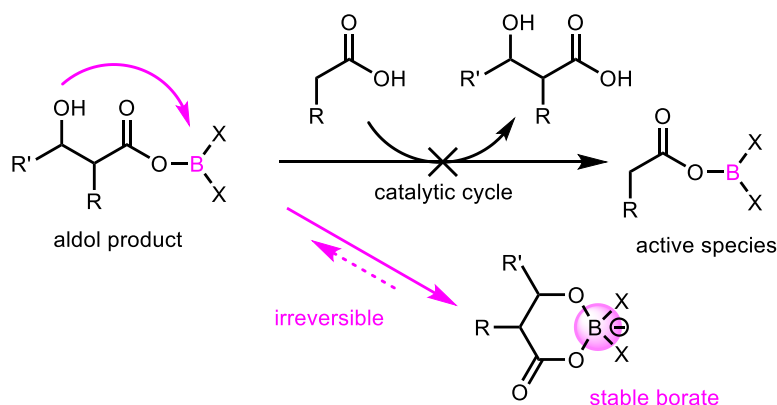


Figure 2.3.3. アルドール反応においてホウ素活性化剤の触媒化ができない原因

また、本反応ではキラルなアミノ酸を配位子として用いているにも関わらず 30% ee 未満の低いエナンチオ選択性が観測されるのみであった。

以上のように、私が本学修士課程で開発したホウ素化合物を用いたカルボン酸のアルドール反応は化学選択性は高いが、①化学量論量のホウ素試薬を用いる必要がある、②不斉化ができていない、の2点において改善する必要がある。

そこで私は、本学博士後期課程を通じて Figure 2.3.1 で示した反応設計の妥当性を示すべく、「カルボン酸の触媒的不斉 α 位求核付加反応の開発」に向けて研究を開始した。

2.4. ホウ素触媒による化学選択的なカルボン酸 Mannich 型反応の開発

カルボン酸を求核剤とする Mannich 型反応は、低分子医薬品の合成原料やペプチド医薬のビルディングブロックとして有用な非天然型 β -アミノ酸²⁸を直接的かつ簡便に合成する有用な手法であるがこれまでに報告例はない。

私はイミンを求電子剤とする Mannich 型反応の場合は、2-3 章で述べた反応設計の通りホウ素試薬の触媒化が可能であると考えた。すなわち、アルドール反応の場合は生成物とホウ素試薬が安定なボレート種を形成してしまいホウ素試薬の触媒回転が起こらなかったが、カルボン酸を求核剤とする Mannich 型反応が進行した場合にはボレート構造を形成した際に B-N 結合が B-O 結合と比べて弱いこと²⁹、窒素上の置換基が立体障害を引き起こすことからボレート構造が不安定化されてボレート形成過程が可逆となり、ホウ素上での基質と目的物の交換が適切に起こって触媒量のホウ素試薬を用いるのみで Mannich 型反応が進行すると予想した (Figure 2.4.1)。

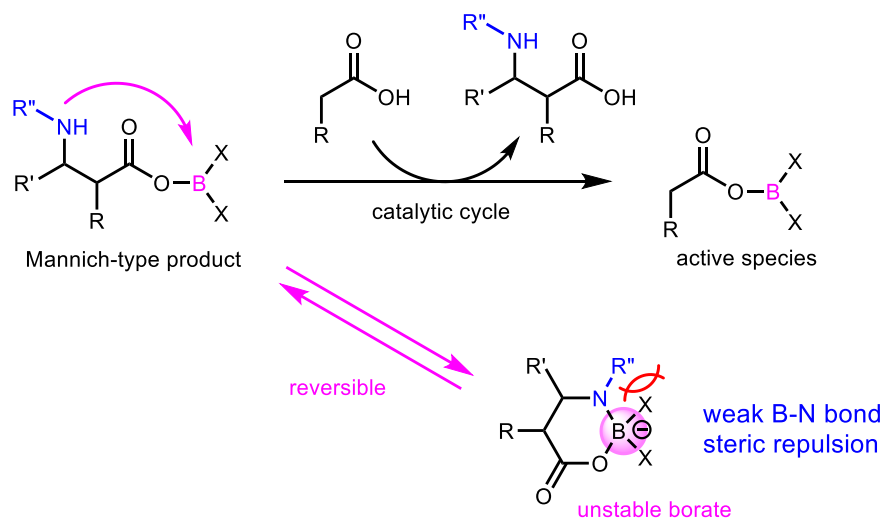


Figure 2.4.1. Mannich 型反応におけるホウ素試薬の触媒化について

上記の考えに基づき、プロピオン酸 (**1a**)、及び *N*-Ts 芳香族イミン **2a** をモデル基質とし、穏和な塩基として DBU を用いて条件検討を行った (Table 2.4.1)。カルボン酸活性化触媒として様々なホウ素化合物 (10 mol%) を検討したところ、Lewis 酸として使われる BF₃·Et₂O、B(OMe)₃、Bu₂BOTf を用いても目的物は得られなかった (entries 2-4)。またホウ酸、及びフェニルボロン酸については、脱水剤として molecular sieves (4 Å) 共存下、非共存下ともに検討したが目的物は得られなかった (entries 5-8)。一方で、カテコールボラン (catBH) を用いた場合には 25% の収率で所望の Mannich 付加体 **3aa** が得られた (entry 9)。さらに検討を進め

²⁸ Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1111.

²⁹ The bond energy in the gaseous diatomic species BO is 808.8 ± 20.9 kJ/mol and BN is 389 ± 21 kJ/mol. (*CRC Handbook of Chemistry and Physics 81st edition*, edited by Lide, D. R., CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, **2000**.)

た結果、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を用いた場合に 95% の収率及び 1/10 の高い *anti* 選択性で目的物 **3aa** が得られたので、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を最適なホウ素触媒とした (entry 10)。本反応は、まず 1 分子のボランと 3 分子のカルボン酸が結合した、トリアシロキシボラン中間体を形成してから進行するものと想定している³⁰。また $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を用いた条件で Et_3N や $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ などの第三級アミンを塩基として用いても目的物は得られなかった。なお検討を始めた当初は、副反応として $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ によるカルボン酸の還元反応が懸念されたが、ボランによるカルボン酸の還元反応もトリアシロキシボラン中間体を形成してから進行することが知られており³¹、触媒量 (10 mol%) のみしか $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を用いない本条件ではカルボン酸の還元反応は起こらない。

Table 2.4.1. ホウ素活性化剤の検討

Reaction scheme: 2a (1.0 eq) + 1a (1.0 eq) $\xrightarrow[\text{toluene, rt, 23 h}]{\text{boron cat. (10 mol%), DBU (2.0 eq)}}$ 3aa

entry	boron cat.	yield ^a	dr (syn / anti) ^a
1	—	0%	—
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	0%	—
3	$\text{B}(\text{OMe})_3$	0%	—
4	Bu_2BOTf	0%	—
5	$\text{B}(\text{OH})_3$	0%	—
6 ^b	$\text{B}(\text{OH})_3$	0%	—
7	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	0%	—
8 ^b	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	0%	—
9	catBH	25%	1 / 6.5
10	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	95%	1 / 10

^aDetermined by ^1H NMR analysis.
^bActivated MS 4Å was added.

proposed active species

enhance the acidity of α -proton

良好な収率とジアステレオ選択性で目的物が得られたため、本反応の適用範囲を調べるために、続いてプロピオン酸 (**1a**) を求核剤とした場合の求電子剤の一般性を検討した (Figure 2.4.2)。芳香環上に電子求引基を持つイミン、電子供与基を持つイミン、ヘテロ芳香族イミンのいずれに対しても反応は問題なく進行し、良好な収率で目的物が得られた (**3aa-3af**)。脂肪族イミンへの適用も可能であり (**3ag-3ai**)、20 mol% の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ と 2 当量のイミンを用いる必要があるものの、 α 位に酸性プロトンを持つシクロヘキシルイミンに対

³⁰ 2-2 章で挙げた BH_3 触媒による α, β -不飽和カルボン酸の Diels-Alder 反応の他にも、カルボン酸を BH_3 によって活性化してアミド化やエステル化をする反応では、活性中間体としてトリアシロキシボランを経ることが報告されている。(a) Huang, Z.; Reilly, J. E.; Buckle, R. N. *Synlett* **2007**, 1026. (b) Cui, W.; Kargbo, R. B.; Sajjadi-Hashemi, Z.; Ahmed, F.; Gauuan, J. F. *Synlett* **2012**, 247.

³¹ Brown, H. C.; Stocky, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8218.

しても高収率で目的物が得られた (**3ai**)。一方で、よりエナミンへの異性化が起こりやすい直鎖の脂肪族イミンを用いた場合は目的物が得られなかった。また、 α, β -不飽和イミンに対しては、反応性を損なうことなく 1,2-付加体を選択的に与えた (**3aj**)。

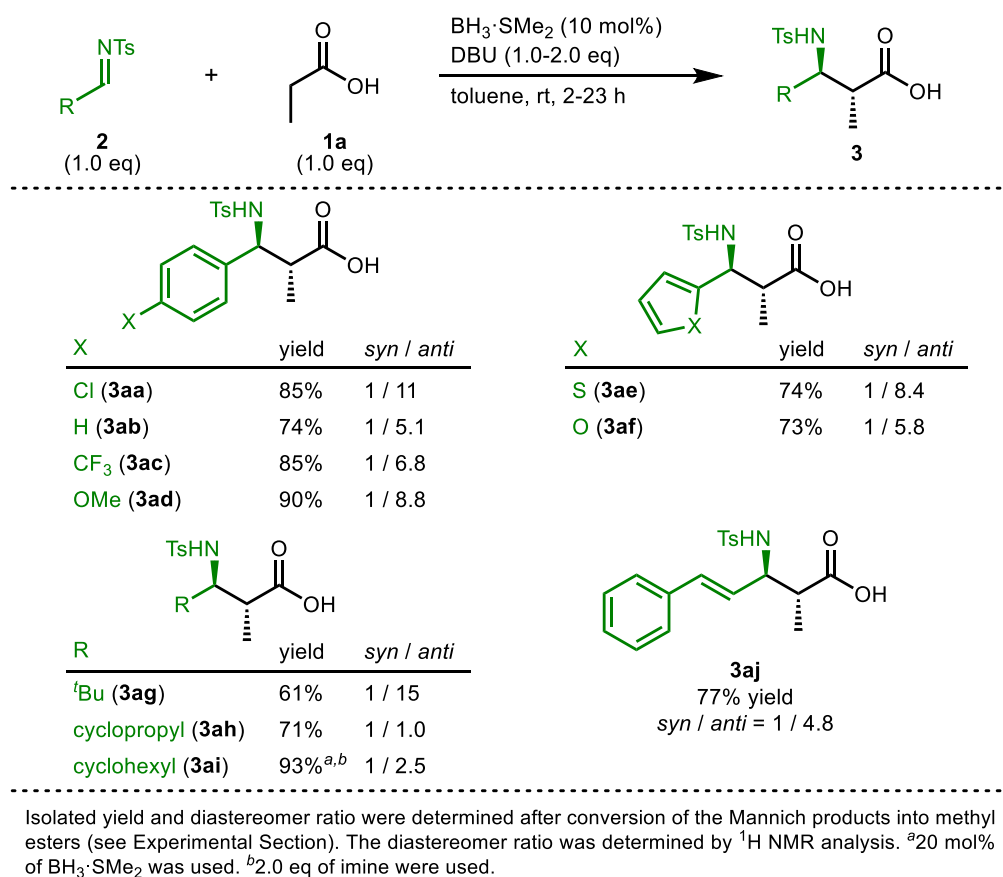
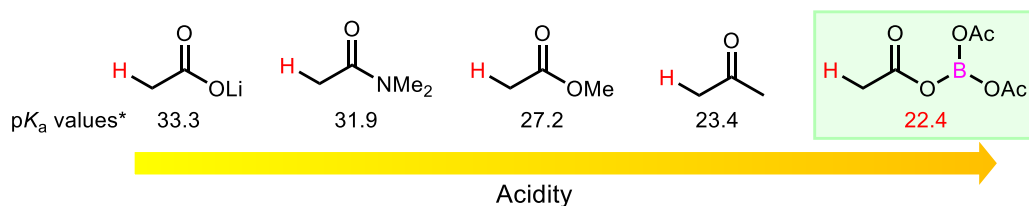


Figure 2.4.2. 求電子剤の一般性の検討

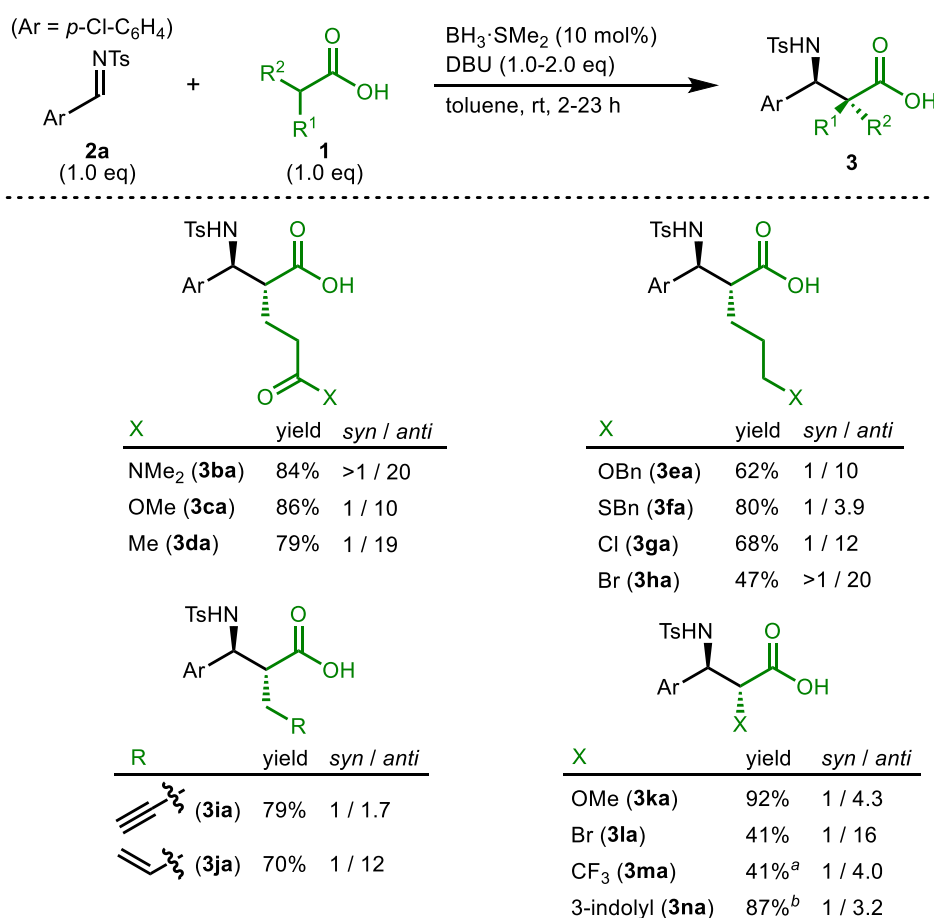
また、ボランはカルボン酸と特異的に反応するため多官能基存在下でもアシロキシボラン中間体が生成でき、かつ DBU を塩基とする穏和な条件で反応が進行するため、本反応は高い化学選択性を持つと期待される。様々なカルボニル化合物の α 位プロトンの pK_a の計算結果からも、活性種として想定するアシロキシボラン中間体の α 位プロトンはアミド、エステル、ケトンの α 位プロトンの酸性度より高く、カルボン酸化学選択的な反応の実現が可能であることが示唆された (Figure 2.4.3)。



*Calculated by Jaguar v7.9 pK_a module (B3LYP/aug-cc-pVTZ(-f), Schrödinger, LCC, New York, NY, 2012)

Figure 2.4.3. 様々なカルボニル化合物の α 位プロトンの pK_a の計算結果

実際に様々な官能基を有するカルボン酸基質を用いて基質一般性、及び官能基許容性の検討を行った (Figure 2.4.4)。なお求電子剤としては *N*-Ts 芳香族イミン **2a** を用いて検討を行った。期待通り、同一分子内に本来カルボン酸より α 位プロトンの酸性度が高いアミド、エステル、ケトン等を有する基質を用いても本反応はカルボン酸 α 位選択的に進行した (**3ba-3da**)。また配位能の高いエーテルやチオエーテル、脱離能の高いアルキルハロゲン、副反応としてボランとのヒドロホウ素化が懸念されるアルキンやアルケンを分子内に有するカルボン酸基質に対しても反応は良好に進行した (**3ea-3ja**)。さらに α 位にメトキシ基、ブromo基、トリフルオロメチル基、無保護のインドールなどが結合したカルボン酸基質に対しても本反応は適用可能であった (**3ka-3na**)。

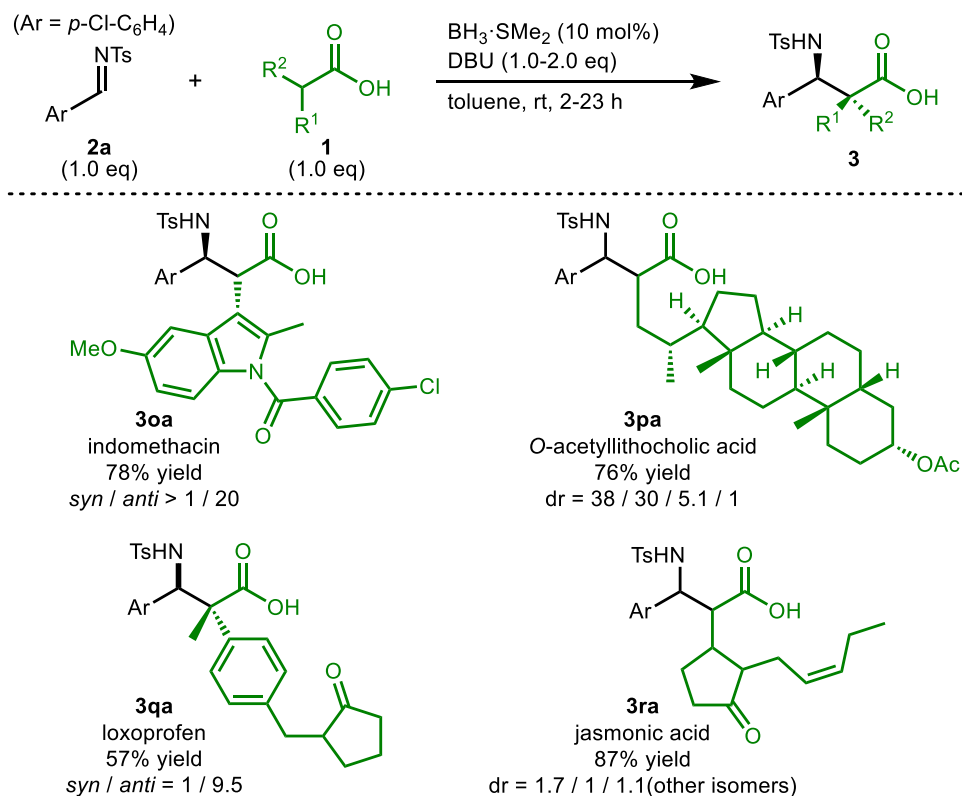


Isolated yield and diastereomer ratio were determined after conversion of the Mannich products into methyl esters (see Experimental Section). The diastereomer ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^a2.0 eq of imine were used. ^bTHF was used as solvent.

Figure 2.4.4. カルボン酸基質の一般性の検討

続いて、より複雑で様々な官能基を有するカルボン酸基質への適用を検討した (Figure 2.4.5)。抗炎症薬のインドメタシンに対しては高いジアステレオ選択性で目的物を与え (**3oa**)、ステロイド骨格を有する *O*-アセチルコール酸に対しては生じ得る 4 つのジアステレ

オマーのうち2つを選択的に与えた(3pa)。また医薬品のロキソプロフェンや植物ホルモンのジャスモン酸を基質として用いたところ、分子内に立体的に空いているケトンα位が存在していても、立体的に混み入ったカルボン酸α位選択的に所望の Mannich 型反応が進行し、高い化学選択性を示した(3qa, 3ra)。

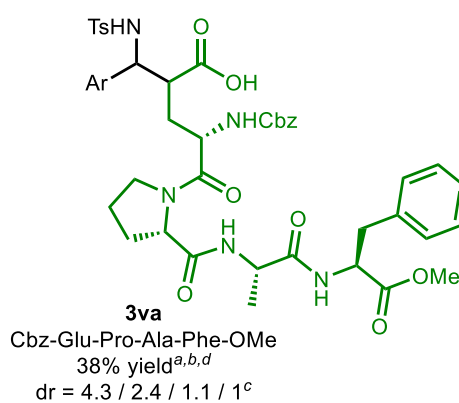
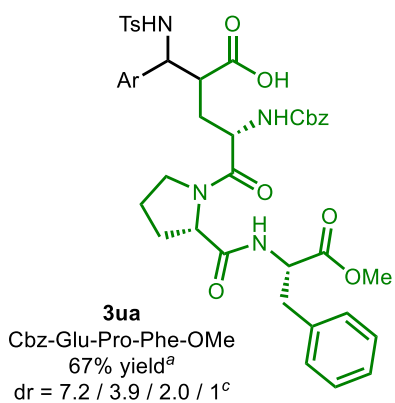
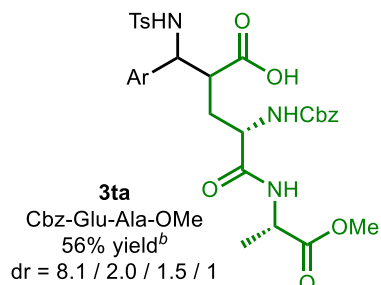
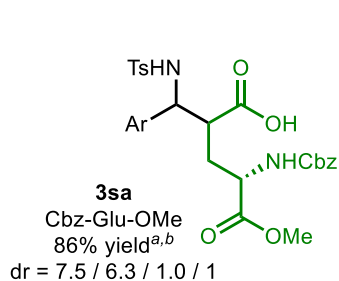
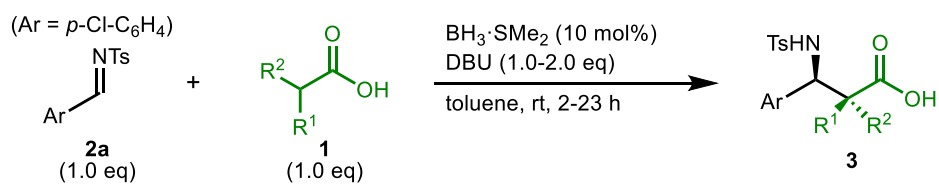


Isolated yield and diastereomer ratio were determined after conversion of the Mannich products into methyl esters (see Experimental Section). The diastereomer ratio was determined by ¹H NMR analysis.

Figure 2.4.5. 複雑なカルボン酸基質への適用

最後に、アミノ酸やペプチド系のカルボン酸基質への適用を検討した(Figure 2.4.6)。まず Cbz-Glu-OMe を基質として用いたところ、側鎖のカルボン酸α位選択的に反応が進行した(3sa)。続いてジペプチド Cbz-Glu-Ala-OMe を基質として用いたところ、グルタミン酸側鎖のカルボン酸α位選択的に反応が進行した(3ta)。さらにトリペプチド Cbz-Glu-Pro-Phe-OMe やテトラペプチド Cbz-Glu-Pro-Ala-Phe-OMe に対しても、グルタミン酸側鎖のカルボン酸α位選択的に反応が進行し(3ua, 3va)、本反応が複雑化合物の late-stage 官能基化にも適用できるほど基質一般性、及び官能基許容性が高いことが示された³²。

³² 無保護のアルコールなどのホウ素との親和性が高い極性官能基存在下では、ホウ素触媒の失活を招き反応が進行しないことがわかっている。



Isolated yield and diastereomer ratio were determined after conversion of the Mannich products into methyl esters (see Experimental Section). The diastereomer ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^a2.0 eq of imine were used. ^bTHF was used as solvent. ^cDetermined by HPLC analysis. ^d33 mol% of $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ was used.

Figure 2.4.6. アミノ酸やペプチド系のカルボン酸基質への適用

2-5. 不斉 Mannich 型反応の開発

一般に鏡像異性体によって化合物の生物活性は大きく異なるので、医薬品の候補となる化合物の合成にあたり、不斉点を制御して鏡像異性体を作り分けることは非常に重要である³³。したがって本章では、2-4 章で述べたカルボン酸を求核剤として用いる触媒的 Mannich 型反応の不斉化を目指すこととした。

触媒的不斉 Mannich 型反応³⁴はこれまで数多く報告されているが、活性メチレン³⁵やアルデヒドやケトンなどの比較的 α 位プロトンの酸性度が高い基質³⁶を求核剤として用いる場合が大半を占める。カルボン酸の酸化状態の基質を求核剤とする触媒的不斉 Mannich 型反応の報告は、小林ら³⁷、柴崎ら³⁸によるアミドを求核剤とする反応などの数例に限られており (Figure 2.5.1)、2-4 章で開発したカルボン酸を直接求核剤として用いる Mannich 型反応の不斉化が達成できれば、触媒的不斉 Mannich 型反応の分野において大きな進展となる。

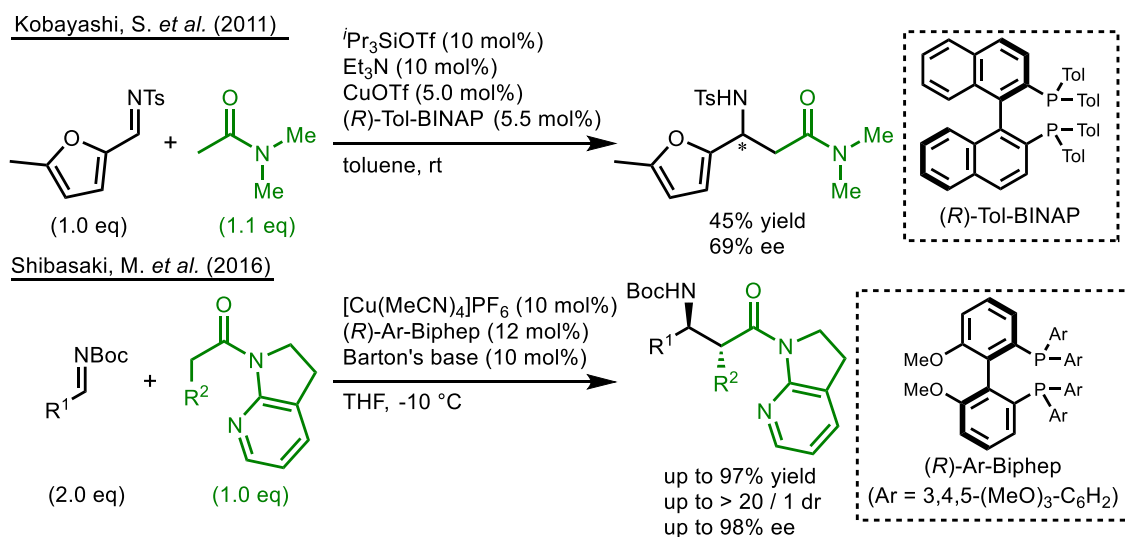


Figure 2.5.1. アミドを求核剤とする触媒的不斉 Mannich 型反応

2-4 章で開発したカルボン酸を直接求核剤として用いる Mannich 型反応はトリアシロキシ

³³ (a) Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2364. (b) Stephens, T. D.; Bunde, C. J. W.; Fillmore, B. J. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1489.

³⁴ Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.

³⁵ For selected examples, see: (a) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048. (b) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779.

³⁶ For selected examples, see: (a) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712. (b) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778. (c) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609.

³⁷ Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708.

³⁸ (a) Arteaga, F. A.; Liu, Z.; Brewitz, L.; Chen, J.; Sun, B.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2391. For other examples, see: (b) Yin, L.; Brewitz, L.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17958. (c) Suzuki, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026.

ボランを中間体として想定しているのので下図に示すようにボランに対して二座で結合する不斉配位子が有効であると考えられる (Figure 2.5.2)。

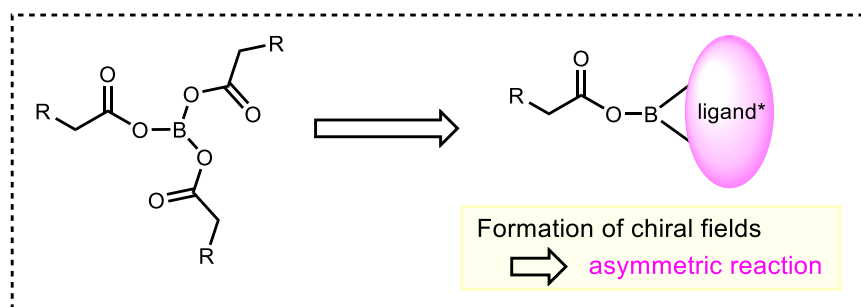


Figure 2.5.2. カルボン酸を直接求核剤とする Mannich 型反応の不斉化

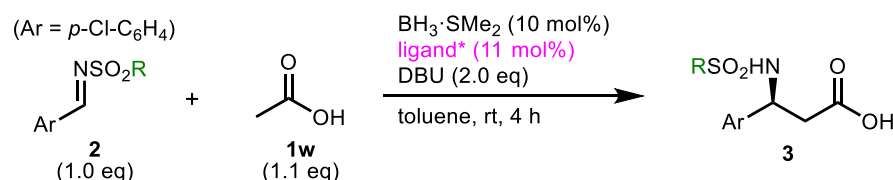
したがって以下、酢酸 (**1w**) を求核剤、*N*-Ts 芳香族イミン **2a** を求電子剤として、二座不斉配位子の導入による不斉化の検討を行った (Table 2.5.1)。なお、酢酸を求核剤とする反応の場合は副反応としてダブル Mannich 型反応の進行が確認されたので、望まないダブル Mannich 型反応の進行を防ぐために小過剰量 (1.1 eq) の酢酸基質を用いている。

まず二座配位子として Ts-L-Val を用いたところ、良好な収率で反応は進行したがエナンチオ選択性は低く、28% ee であった (entry 1)。さらに種々のアミノ酸誘導体を検討したが 30% ee 未満の低いエナンチオ選択性が見られるのみであったので、アミノ酸以外の二座配位子を検討したところ、(*R*)-BINOL を用いた場合に収率は大きく低下したがエナンチオ選択性の向上が見られ、43% ee で目的物が得られた (entry 2)。続いて BINOL の 3,3'位に種々の置換基を導入したところ、フェニル基を導入すると目的物はほとんど得られなかったが (entry 3)、トリフルオロメチル基、ブロモ基、ヨード基などの電子求引性置換基を導入すると収率、及びエナンチオ選択性の向上が見られ (entries 4-6)、特にヨード基を導入した場合には、72% 収率、81% ee という良好な結果が得られた。また、BINOL 誘導体は全て *R* 体を用いているが、無置換の BINOL と 3,3'-二置換 BINOL を用いた場合では、逆のエナンチオマーが主生成物となった³⁹。次にイミンの保護基を検討したところ、嵩高いメシチレンスルホニル基を用いるとエナンチオ選択性が向上し (entry 7)、*tert*-ブチルスルホニル基を用いた場合は、高いエナンチオ選択性を保ちつつ収率が大きく向上した (entry 8)。*tert*-ブチルスルホニル基で保護したイミンは反応性が低いため、ダブル Mannich 型反応の進行を完全に防ぐことができたのが高収率で目的物が得られた要因であると考察している。さらに条件検討を進めた結果、トルエン/THF = 19/1 の混合溶媒を用いた場合に収率、エナンチオ選択性のさらなる向上が見られたため (entry 9)、本条件を触媒的不斉 Mannich 型反応の最適条件として以下、

³⁹ BINOL とボランの反応において、BINOL の 3,3'位に置換基がある場合には BINOL とボランが 1/1 で結合した complex が得られるのに対し、無置換の BINOL を用いた場合は BINOL とボランが 3/2 で結合した complex が得られることが報告されている (Thormeier, S.; Carboni, B.; Kaufmann, D. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 657, 136.)。そのため無置換の BINOL と 3,3'位が置換された BINOL では全く異なる挙動が示されると考えられる。

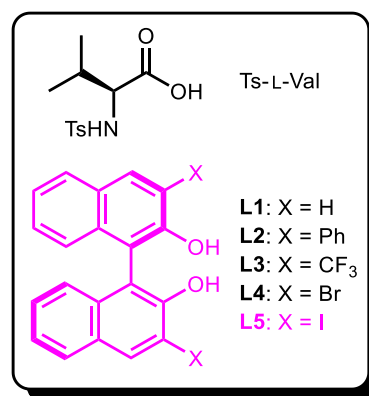
基質一般性の検討を行った。なお、少量の THF 溶媒は BINOL 配位子の溶解性向上に寄与しているものと考えている。

Table 2.5.1. 酢酸を求核剤とする Mannich 型反応の不斉化



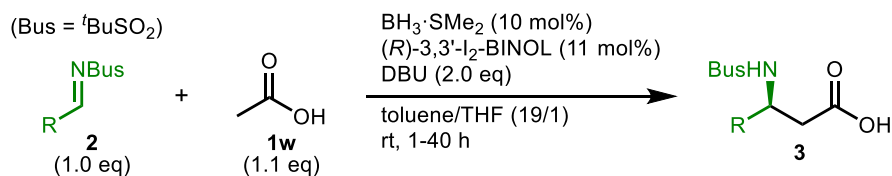
entry	R	ligand*	yield ^a	ee ^b
1	<i>p</i> -tol (2a)	Ts-L-Val	95%	-28%
2	<i>p</i> -tol (2a)	L1	19%	-43%
3	<i>p</i> -tol (2a)	L2	2%	n.d.
4	<i>p</i> -tol (2a)	L3	58%	72%
5	<i>p</i> -tol (2a)	L4	73%	41%
6	<i>p</i> -tol (2a)	L5	72%	81%
7	Mes (2k)	L5	77%	90%
8	^t Bu (2l)	L5	95%	90%
9 ^c	^t Bu (2l)	L5	quant.	94%

^aDetermined by ¹NMR analysis. ^bDetermined by HPLC analysis after converting to methyl esters by TMSCHN₂. ^cA binary toluene/THF (19/1) solvent was used.



初めに酢酸(**1w**)を求核剤とした場合の求電子剤の基質一般性を検討した(Figure 2.5.3)。メタ位とパラ位に種々の置換基を導入したイミンを用いたところ、電子供与性の高いメトキシ基を導入した場合は収率の低下が見られたが概ね良好な収率で目的物が得られ、いずれも高いエナンチオ選択性を示した(**3w1-3ws**)。ヘテロ芳香族イミンや立体的に嵩高いナフチルイミンに対しては中程度の収率ながら良好なエナンチオ選択性で目的物が得られた(**3wt-3ww**)。また脂肪族イミンであるシクロヘキシルイミンに対しては、(*R*)-3,3'-I₂-BINOLの代わりに(*R*)-3,3'-Br₂-BINOLを、*tert*-ブチルスルホニル基で保護したイミンの代わりにトシル基で保護したイミンを用いることで、中程度の収率、エナンチオ選択性ではあるが目的物が得られた(**3wi**)。なお、(*R*)-3,3'-I₂-BINOL、*tert*-ブチルスルホニル基で保護したイミンを用いた場合はいずれもほとんど目的物が得られなかった。

本不斉反応は酢酸以外のカルボン酸求核剤にも適用可能である(Figure 2.5.4)。プロピオン酸(**1a**)を用いた場合にはジアステレオ選択性に改善の余地を残すものの、良好な収率とエナンチオ選択性で目的物が得られた(**3al, 3am, 3aq**)。またβ位が混み入ったイソ吉草酸に対しては、収率の低下が見られたもののトシル基で保護したイミンを用いた場合に高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性で目的物が得られた(**3xa**)。さらにイソブチル酸のようにα位に四級炭素を構築するような基質にも適用可能であり(**3yl**)、本反応の高い有用性を示すことができた。



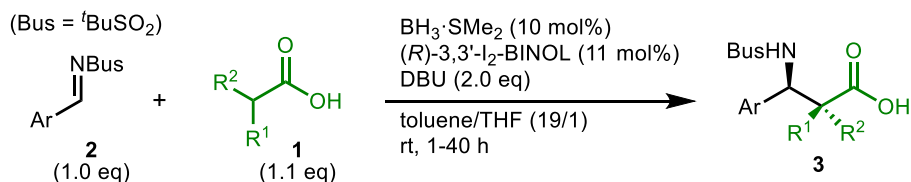
X	yield	ee
<i>p</i> -Cl (3wl)	83%	94%
H (3wm)	72%	96%
<i>p</i> -F (3wn)	90%	97%
<i>p</i> -CF ₃ (3wo)	80%	91%
<i>p</i> -CO ₂ Me (3wp)	87%	90%
<i>p</i> -OMe (3aq)	49%	96%
<i>m</i> -Cl (3wr)	82%	94%
<i>m</i> -OMe (3ws)	64%	94%

Ar	yield	ee
2-thienyl (3wt)	64%	94%
2-furyl (3wu)	52%	92%
1-naphthyl (3wv)	43%	89%
2-naphthyl (3ww)	51%	90%

3wi
 50% yield^{a,b}
 53% ee

Isolated yield and enantiomeric excess were determined after conversion of the Mannich products into methyl esters (see Experimental Section). ^a20 mol% of BH₃·SMe₂ and 22 mol% of (R)-3,3'-Br₂-BINOL were used. ^bA Ts-protected imine was used instead of a Bus-protected imine.

Figure 2.5.3. 求電子剤の一般性の検討



X	yield ^a	syn / anti	ee (syn / anti)
Cl (3al)	99%	1 / 1.9	93% / 95%
H (3am)	90%	1 / 2.2	92% / 93%
OMe (3aq)	97%	1 / 1.8	97% / 94%

3xa
 49% yield^b
 syn / anti = 1 / 11
 52% / 91% ee

3yl
 79% yield
 98% ee

Isolated yield, diastereomer ratio, and enantiomeric excess were determined after conversion of the Mannich products into methyl esters (see Experimental Section). The diastereomer ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^a1.0 eq of propionic acid was used. ^bA Ts-protected imine was used instead of a Bus-protected imine.

Figure 2.5.4. 酢酸以外の求核剤の検討

また *tert*-ブチルスルホニル基は Enders らにより報告された手法⁴⁰に従い、Mannich 付加体のメチルエステル体 **4wl** を室温下、塩化アルミニウム、及びアニソールを加えて攪拌することで除去が可能であった (Figure 2.5.5)。

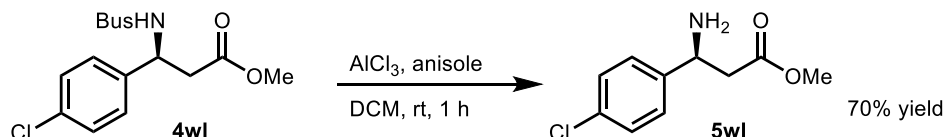


Figure 2.5.5. *tert*-ブチルスルホニル基の除去

以上のように、私は $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ をカルボン酸活性化触媒とすることで DBU を塩基とする穏和な条件下、触媒的にカルボン酸エノラートを生成する手法を開発し、カルボン酸の触媒的 Mannich 型反応への適用に成功した。本反応の特徴を以下に述べる。

- 1) 触媒的なカルボン酸の α 位求核付加反応を実現した世界初の例である。
- 2) α 位に四級炭素を構築するようなカルボン酸基質にも適用可能である。
- 3) 他のカルボニル基存在下でもカルボン酸の α 位選択的に反応が進行し、脂肪族イミンへの適用も可能であるなど、高い官能基許容性及び化学選択性を持つ。
- 4) ただし、無保護のアルコールなどのホウ素と親和性が高い極性官能基存在下では、ホウ素触媒の失活を招き反応が進行しない。
- 5) 配位子を加えない条件では高い *anti* 選択性で進行する。
- 6) (*R*)-3,3'-I₂-BINOL をホウ素上のキラル配位子をして加えた場合は高いエナンチオ選択性が得られる。
- 7) ただし、(*R*)-3,3'-I₂-BINOL を用いた不斉反応においてジアステレオ選択性の低下が見られる。

以上より、無保護のアルコールなどの極性官能基に対する許容性の獲得、及びジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発が今後の課題であるといえる。

⁴⁰ Enders, D.; Seppelt, M.; Beck, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1413.

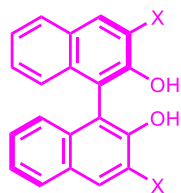
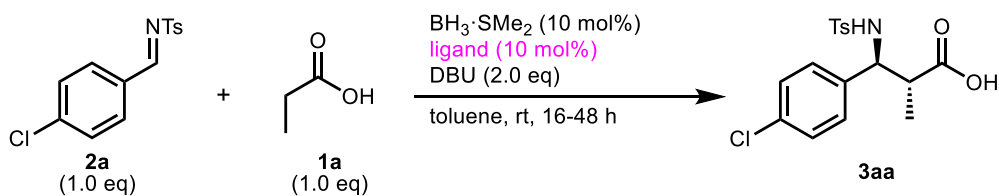
2-6. ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発に向けて

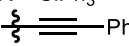

本章では、プロピオン酸 (**1a**) を求核剤とした場合のジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発に向けた検討について述べる。なお求電子剤としては *N*-Ts 芳香族イミン **2a** を用いて検討を行った。

まずは不斉配位子のより詳細な検討を行った。2-5 章で述べた酢酸を求核剤とした反応の場合と同様、アミノ酸誘導体を不斉配位子として用いた場合は 30% ee 未満の低いエナンチオ選択性しか見られなかったが、BINOL (**L1**) を用いた場合は比較的良好なジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で目的物が得られたので、種々の 3,3'-二置換 BINOL の検討を行った (Table 2.6.1)。アール基を導入した BINOL (**L2**, **L6-L8**) を用いた場合は、いずれも全く目的物が得られなかった。トリフルオロメチル基を導入した BINOL (**L3**) やペンタフルオロエチル基を導入した BINOL (**L9**) は比較的良好なエナンチオ選択性で目的物を与えたが、ジアステレオ選択性は 1/2 程度と低かった。各種ハロゲン元素を導入した BINOL (**L10**, **L4**, **L5**) はいずれも定量的に目的物を与えたが、原子半径が大きいハロゲン元素ほど高いエナンチオ選択性を示したが、ジアステレオ選択性は逆に低下し、良好な結果は得られなかった。シリル基を導入した BINOL (**L11**, **L12**) を用いた場合は 10% ee 未満のエナンチオ選択性が観測されるのみであり、フェニルエチニル基を導入した BINOL (**L13**) を用いた場合は、比較的良好なエナンチオ選択性が見られたが、収率及びジアステレオ選択性の低下が見られた。メタンスルホニル基を導入した BINOL (**L14**) を用いた場合は良好な収率とエナンチオ選択性で反応が進行したがジアステレオ選択性の低下が見られ、トリフルオロメタンスルホニル基を導入した BINOL (**L15**) を用いた場合は収率の低下が見られたが、良好なジアステレオ選択性とエナンチオ選択性で目的物が得られた。カルボン酸、アミド、ケトンなどの各種カルボニル基を導入した BINOL (**L16-L20**) に対しては目的物が得られなかった。トリフルオロメチルケトンのカルボニル基をジオールで保護した BINOL (**L21**) を用いた場合は定量的に目的物が得られたが、ほぼラセミ体の目的物を与えた。

さらに二座不斉配位子の検討を進めた (Table 2.6.2)。3 位にヨード基やフェニルエチニル基を 1 つだけ導入した BINOL (**L22**, **L23**) に対しては低いエナンチオ選択性しか見られず、6,6'-二置換 BINOL (**L24-L26**) に対しては、ブromo基やヨード基などの電子求引性の置換基を導入した場合もメトキシ基などの電子供与性の置換基を導入した場合も全く目的物が得られなかった。また BINOL 骨格ではなくビフェノール骨格を持つ不斉配位子 (**L27-L29**) や (*S*)-VANOL (**L30**) を用いた場合は高収率で目的物が得られたが低い立体選択性が見られるのみであった。一方、(*S*)-VAPOL (**L31**)、(*R,R*)-TADDOL (**L32**)、(*R*)-octahydro-BINOL (**L33**) を用いた場合は目的物が得られなかった。

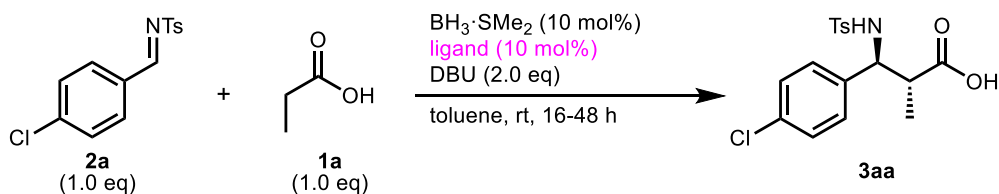
Table 2.6.1. 3,3'-二置換 BINOL の検討



ligand (X)	yield ^a	dr (syn / anti) ^a	ee (syn / anti) ^b
L1: X = H	82%	1 / 11	-6% / -63%
L2: X = Ph	0%	—	—
L6: X = <i>p</i> -Ph-C ₆ H ₄	0%	—	—
L7: X = 3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	0%	—	—
L8: X = 3,5-(^t Bu) ₂ -C ₆ H ₃	0%	—	—
L3: X = CF ₃	93%	1 / 2.1	75% / 84%
L9: X = C ₂ F ₅	75%	1 / 2.4	64% / 61%
L10: X = F	quant.	1 / 9.5	-10% / 8%
L4: X = Br	quant.	1 / 2.1	59% / 65%
L5: X = I	quant.	1 / 1.4	86% / 89%
L11: X = TMS	96%	1 / 3.9	6% / -3%
L12: X = SiPh ₃	quant.	1 / 4.3	2% / 1%
L13:  Ph	33%	1 / 3.9	n.d. / 79%
L14: X = Ms	73%	1 / 1.7	-70% / 96%
L15: X = Tf	25%	1 / 15	77% / 97%
L16: X = CO ₂ H	0%	—	—
L17: X = CO ₂ Me	0%	—	—
L18: X = CONMe ₂	0%	—	—
L19: X = CONEt ₂	0%	—	—
L20: X = COCF ₃	0%	—	—
L21: X =  CF ₃	quant.	1 / 3.5	-1% / 0%

^aDetermined by ¹NMR analysis. ^bDetermined by HPLC analysis after converting to methyl esters by TMSCHN₂.

Table 2.6.2. その他の二座配位子の検討



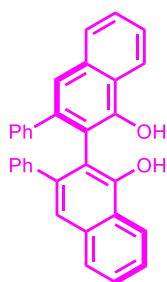
ligand (X)	yield ^a	dr (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^a	ee (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^b
	quant.	1 / 7.0	-4% / 2%
	85%	1 / 6.3	10% / 11%

ligand (X)	yield ^a	dr (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^a	ee (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^b
	0%	—	—
	0%	—	—
	0%	—	—

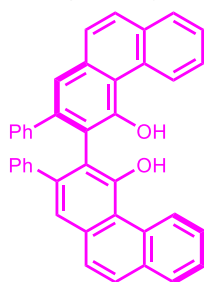
ligand (X)	yield ^a	dr (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^a	ee (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^b
	93%	1 / 3.1	0% / 0%
	quant.	1 / 4.3	-7% / 4%
	quant.	1 / 3.1	-4% / 5%

ligand	yield ^a	dr (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^a	ee (<i>syn</i> / <i>anti</i>) ^b
L30: (S)-VANOL	quant.	1 / 2.9	2% / 27%
L31: (S)-VAPOL	trace	—	—
L32: (R,R)-TADDOL	0%	—	—
L33: (R)-octahydro-BINOL	0%	—	—

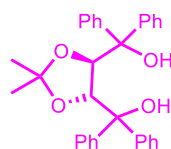
^aDetermined by ¹NMR analysis. ^bDetermined by HPLC analysis after converting to methyl esters by TMSCHN₂.



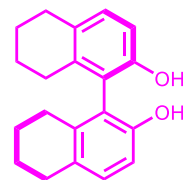
L30



L31



L32

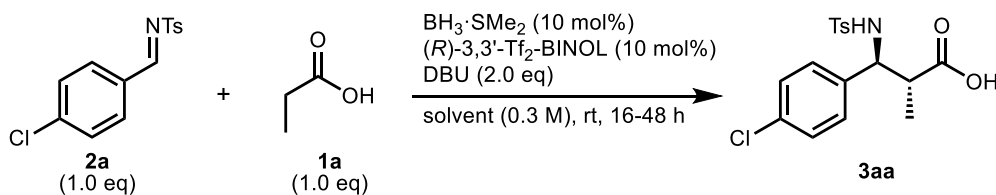


L33

以上の配位子検討の結果、収率の低下は見られるものの、(R)-3,3'-Tf₂-BINOL (**L15**)のみが高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を両立する配位子として見つかったので、以下、(R)-3,3'-Tf₂-BINOL (**L15**)を用いてさらに条件検討を行った。

まず溶媒の検討を行った (Table 2.6.3)。THF や MeCN を溶媒として用いた場合は高収率で目的物が得られたが、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性ともに大きく低下した (entries 2, 3)。MTBE 溶媒中では収率、立体選択性ともに低下し (entry 4)、EtOAc 溶媒中では全く目的物が得られなかった (entry 5)。配位性のある溶媒中では、(R)-3,3'-Tf₂-BINOL (**L15**)のホウ素原子への結合能が低下することが立体選択性の低下を引き起こす原因ではないかと考えている。続いてトルエンを溶媒とする場合の濃度の検討を行った。標準条件では基質の濃度が 0.3 M になる条件にて反応を行っているが、0.1 M の希釈条件 (entry 6)、1.5 M の濃縮条件 (entry 7) とともに 0.3 M の場合とあまり変化が見られなかった。またトルエンを溶媒とする場合に反応系への molecular sieves の添加を試みたが良い効果は得られなかった (entries 8-10)。

Table 2.6.3. (R)-3,3'-Tf₂-BINOL を用いた場合の溶媒の検討



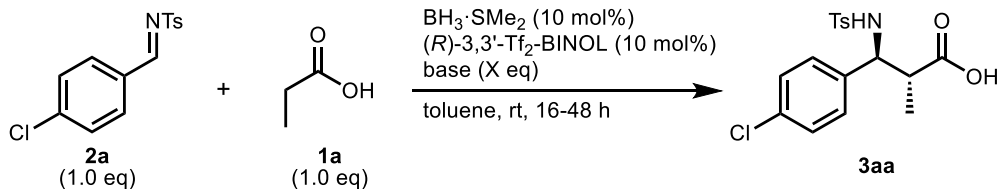
entry	solvent	yield ^a	dr (syn / anti) ^a	ee (syn / anti) ^b
1	toluene	25%	1 / 15	77% / 97%
2	THF	98%	1 / 3.2	4% / 9%
3	MeCN	quant.	1 / 4.4	5% / 5%
4	MTBE	20%	1 / 3.1	n.d.
5	EtOAc	0%	—	—
6	toluene (0.1 M)	28%	1 / 17	86% / 98%
7	toluene (1.5 M)	24%	1 / 12	n.d.
8	toluene (with MS 3Å)	83%	1 / 2.4	n.d.
9	toluene (with MS 4Å)	27%	1 / 1.9	n.d.
10	toluene (with MS 5Å)	0%	—	—

^aDetermined by ¹NMR analysis. ^bDetermined by HPLC analysis after converting to methyl esters by TMSCHN₂.

続いて、(R)-3,3'-Tf₂-BINOL (**L15**)を用いた場合の塩基の検討を行った (Table 2.6.4)。これまで反応がうまく進行しない系においてはしばしば DBU のイミンへの付加体が検出されていたので DBU の当量を減らす検討を行ったが、収率の低下が見られた (entries 2, 3)。また DBU の slow addition も試みたが、やや収率が向上したがほとんど効果が見られなかった (entry 4)。DBU より塩基性が高く求核性が低い塩基である TMGN を用いたところ、60 度に加熱することで目的物は得られたが低収率にとどまった (entries 5, 6)。同様に、塩基性が高く求核性が低い塩基として知られるホスファゼン塩基の BEMP を用いたが、60 度に加熱し

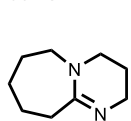
でも全く目的物は得られなかった (entries 7, 8)。

Table 2.6.4. (*R*)-3,3'-Tf₂-BINOL を用いた場合の塩基の検討

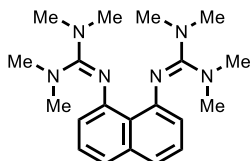


entry	base	yield ^a	dr (syn / anti) ^a	ee (syn / anti) ^b
1	DBU (2.0 eq)	25%	1 / 15	77% / 97%
2	DBU (1.5 eq)	12%	1 / 19	n.d.
3	DBU (1.0 eq)	0%	—	—
4 ^c	DBU (2.0 eq)	28%	1 / 17	n.d.
5	TMGN (2.0 eq)	0%	—	—
6 ^d	TMGN (2.0 eq)	9%	1 / 1.9	n.d.
7	BEMP (2.0 eq)	0%	—	—
8 ^d	BEMP (2.0 eq)	0%	—	—

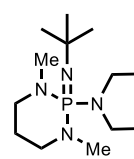
^aDetermined by ¹NMR analysis. ^bDetermined by HPLC analysis after converting to methyl esters by TMSCHN₂. ^cA solution of DBU in toluene was added over 2 h. ^dAt 60 °C.



DBU
pK_{BH+}(in MeCN): 24.3



TMGN
pK_{BH+}(in MeCN): 25.1



BEMP
pK_{BH+}(in MeCN): 27.6

(TMGN: 1,8-bis(tetramethylguanidino)naphthalene
BEMP: 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine)

以上、種々の検討を試みたが、プロピオン酸 (**1a**) を求核剤とした場合に、高収率、高ジアステレオ選択性、高エナンチオ選択性をすべて満たす反応系を見出すことはできなかった。

次章にて、本反応の反応機構を明らかにすることで、解決への糸口を探すこととした。

2-7. 反応機構解析

本章ではホウ素触媒によるカルボン酸の Mannich 型反応の機構解析について述べる。

まず、本反応がアシロキシボラン中間体を経て進行していることを確かめるため、単離したボロントリプロピオネート **X** を用いて実験を行った (Figure 2.7.1)⁴¹。まず、触媒量のボロントリプロピオネート **X** を $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ の代わりに用いて反応条件に付したところ、予想通り高い収率及び *anti* 選択性で Mannich 付加体が得られた (equation 1)。続いてプロピオン酸を用いず、ボロントリプロピオネート **X** 自体をカルボン酸基質として反応条件に付したところ、収率は中程度であるものの目的物が得られた (equation 2)⁴²。これらの結果は、アシロキシボランを経て本反応が進行しているとする想定反応機構を支持するものであると考える。

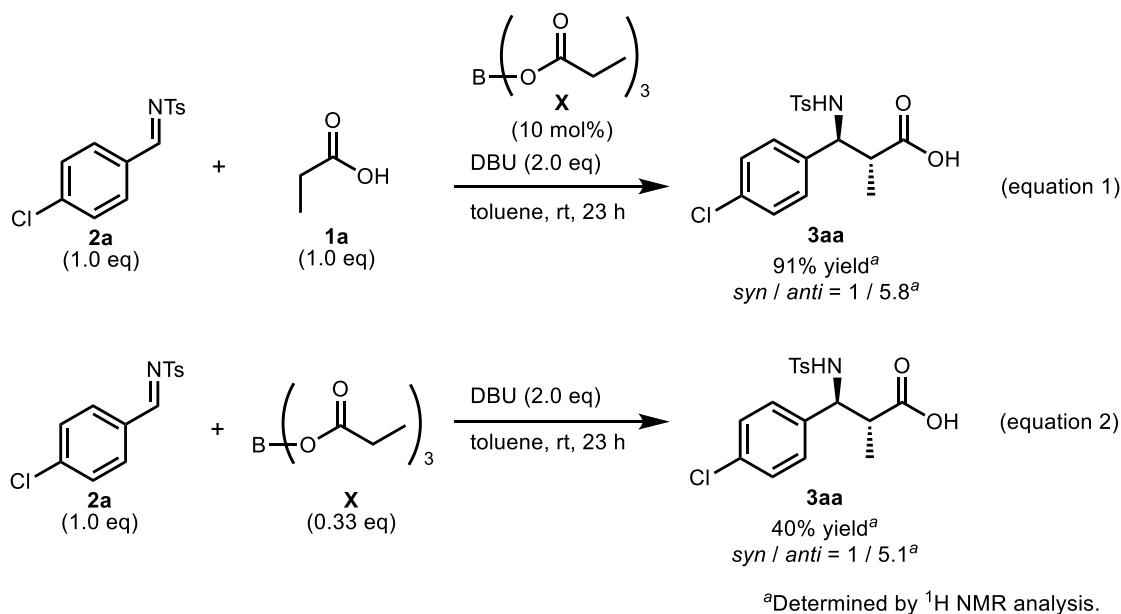


Figure 2.7.1. ボロントリプロピオネート **X** を用いた実験

続いて、酢酸 (**1w**) を求核剤とする触媒的不斉 Mannich 型反応において速度論解析を行った。反応温度 0 度において、種々の化学種の当量を変えた場合の初速を測定することで、それぞれの化学種に対する反応次数を求めた。なお Figure 2.7.2 から Figure 2.7.5 において、左のグラフは横軸が時間、縦軸が生成物の濃度を示しており、直線の傾きからそれぞれの場合の初速を、右のグラフは横軸がそれぞれの化学種の濃度の自然対数、縦軸が初速の自然対数を示しており、直線の傾きからそれぞれの化学種に対する反応次数を求めている。

⁴¹ ホウ酸と無水酢酸からボロントリアセテートの合成する手法 (Chiriac, C. I.; Tanasa, F.; Onciu, M. *Molecules* **2005**, *10*, 481.) に従い、ホウ酸と無水プロピオン酸からボロントリプロピオネートを合成した。

⁴² 系中に存在するプロピオン酸が 1 当量になるように 0.33 当量のボロントリプロピオネート **X** を用いている。

まず、ホウ素触媒の当量を変えた場合の初速をそれぞれ求めた (Figure 2.7.2)。ホウ素触媒が 5.0 mol% から 10 mol% までの 4 点においてそれぞれ初速を求めたところ、ホウ素触媒に対して 2 次であることが判明した。

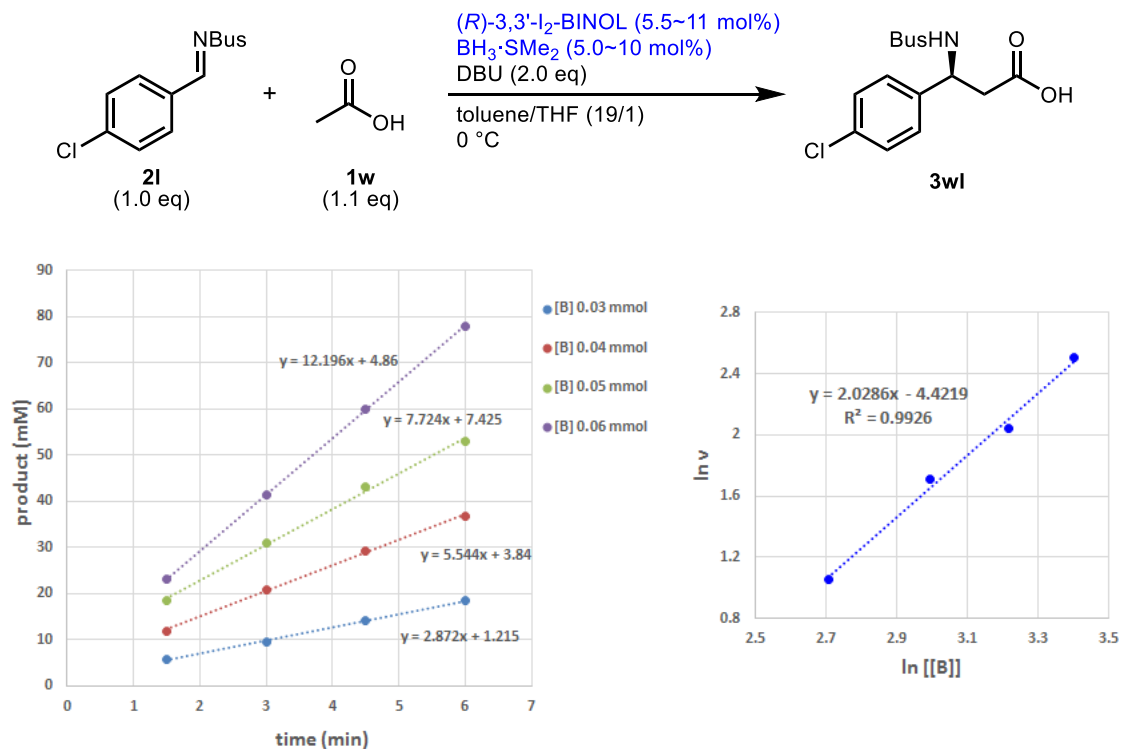


Figure 2.7.2. ホウ素触媒に対する反応次数の決定

次に、DBU の当量を変えた場合の初速をそれぞれ求めた (Figure 2.7.3)。DBU が 1.5 当量から 3.0 当量までの 5 点においてそれぞれ初速を求めたところ、DBU に対して 1 次であることが判明した。

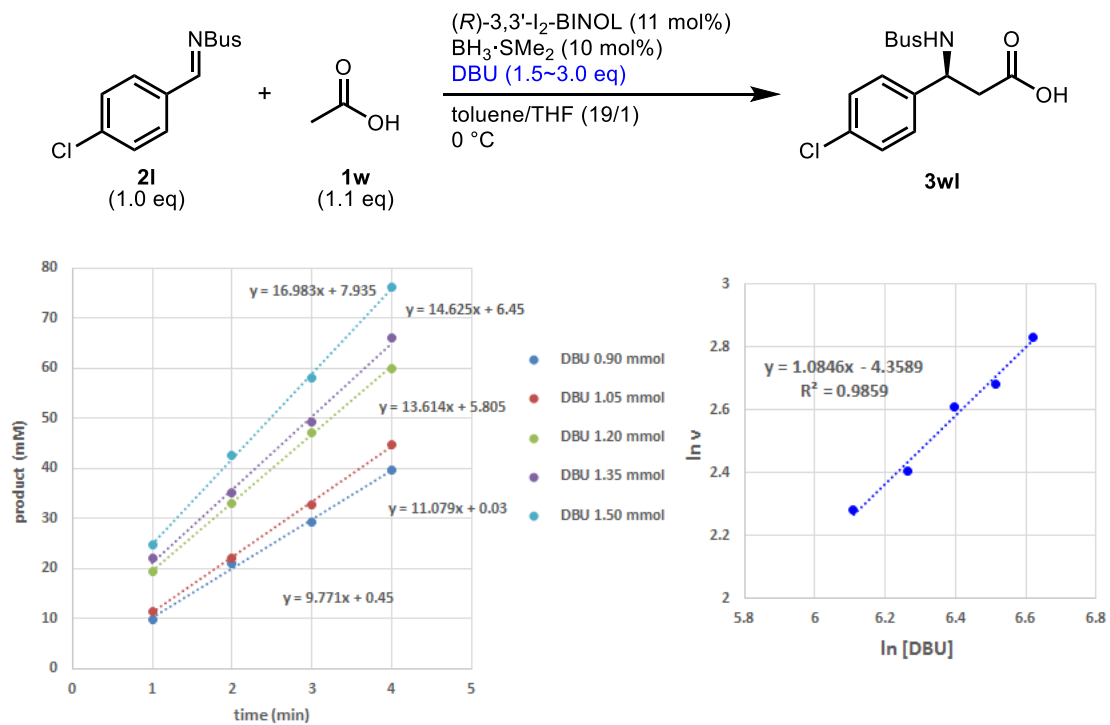


Figure 2.7.3. DBU に対する反応次数の決定

続いて、イミンの当量を変えた場合の初速をそれぞれ求めた (Figure 2.7.4)。イミンが 1.0 当量から 1.33 当量までの 5 点においてそれぞれ初速を求めたところ、イミンに対して 0 次であることが判明した。

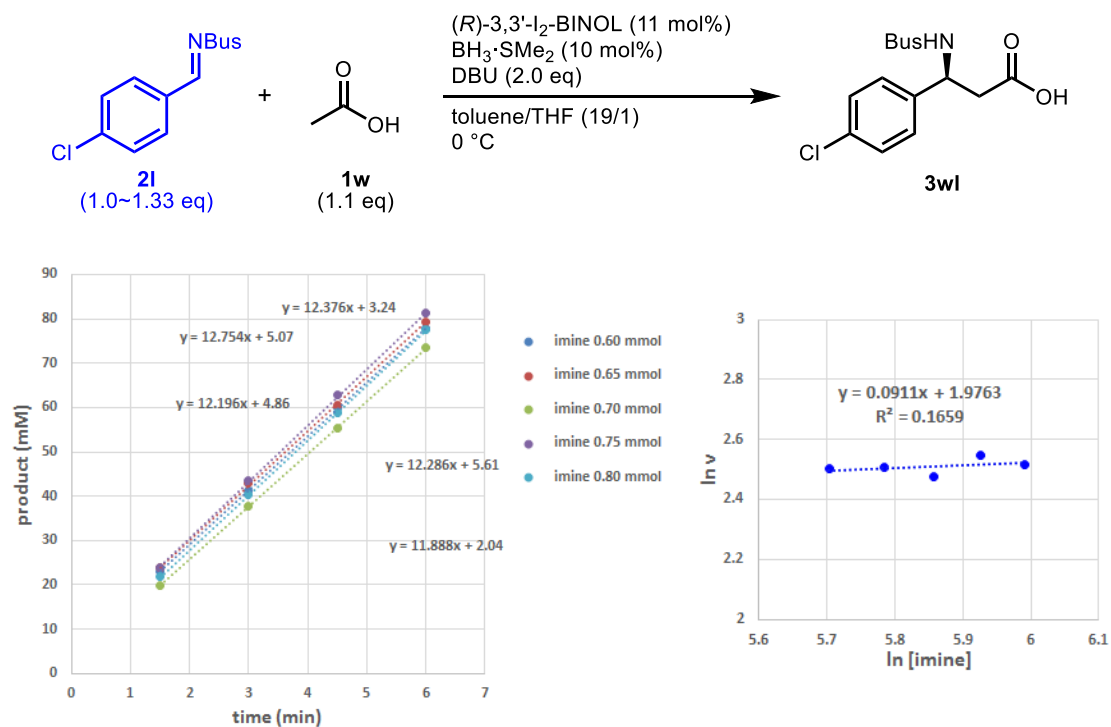


Figure 2.7.4. イミンに対する反応次数の決定

最後に、酢酸の当量を変えた場合の初速をそれぞれ求めた (Figure 2.7.5)。酢酸が 0.9 当量から 1.7 当量までの 5 点においてそれぞれ初速を求めたところ、酢酸に対して -0.6 次であることが判明した。なお、酢酸の増加に伴って DBU の当量を増やすことで、アクティブな DBU の当量が一定になるようにしている⁴³。

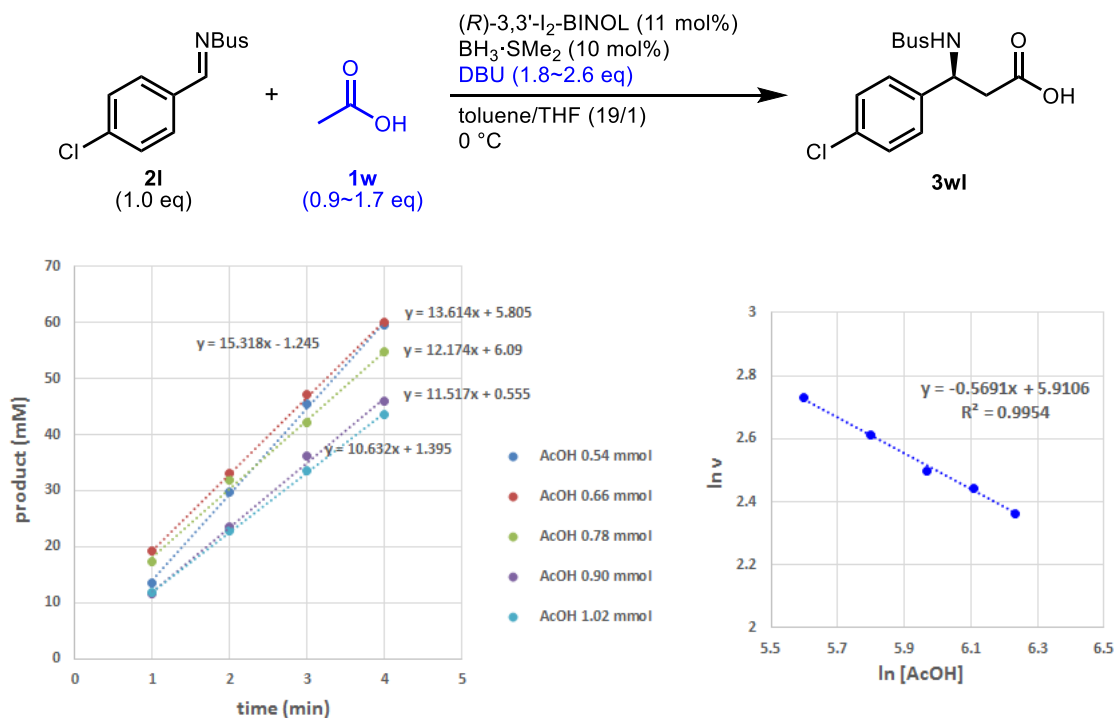


Figure 2.7.5. 酢酸に対する反応次数の決定

⁴³ 酢酸のみを増やした場合は、酢酸の増加に伴いアクティブな DBU の当量が減ってしまうので、より急激な反応速度の低下が見られる。

DBU に対して 1 次、イミンに対して 0 次であることから本反応の律速段階は脱プロトン化によるエノラート形成のステップであり、またホウ素触媒に対して 2 次であることから律速段階には 2 分子のホウ素触媒が関与しており、下図に示すようなジボラエンジオラートが求核種であることが示唆される (Figure 2.7.6)。

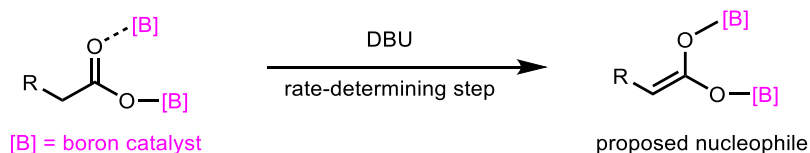


Figure 2.7.6. 律速段階であるエノラート形成のステップ

また種々の光学純度 (0% ee、20% ee、40% ee、60% ee、80% ee、100% ee) の 3,3'-I₂-BINOL を配位子として用いた不斉反応において、弱いながらも正の非線形効果⁴⁴が観測されており、このことから 2 分子のホウ素触媒の関与が支持されている (Figure 2.7.7)。

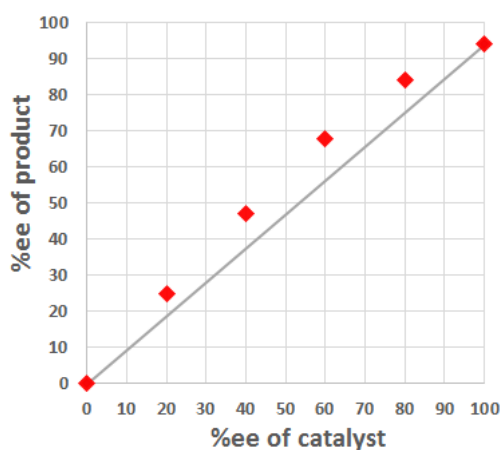
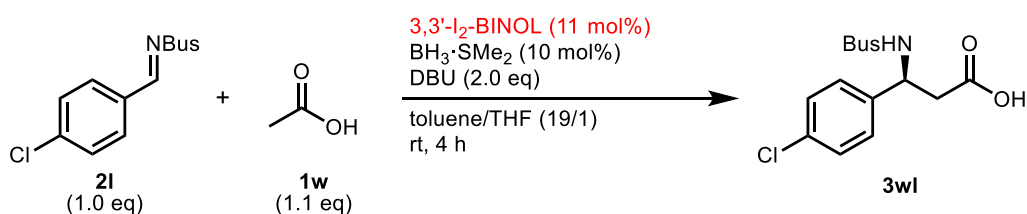


Figure 2.7.7. 不斉 Mannich 型反応における正の非線形効果

一方、酢酸に対して負の反応次数が見られたことから、カルボン酸が多いほど存在比が増えるオフサイクルの不活性中間体の存在が示唆された。

⁴⁴ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456.

以上のことから想定される反応機構を以下に示す (Figure 2.7.8)。

まず、ボランとカルボン酸及び配位子が水素分子の放出を伴ってアシロキシボラン中間体 **A** を形成する。そしてアシロキシボラン中間体 **A** のカルボニル酸素がもう一分子のホウ素触媒に配位し、DBU による脱プロトン化により求核種であるジボラエンジオレートが生成し、このステップが律速段階であると考えられる。求核付加反応進行後、ホウ素上で基質と目的物が交換することでアシロキシボラン中間体 **A** が再生し、触媒サイクルが完結する。

一方、カルボン酸基質に対して負の反応次数を示した理由としては、アシロキシボラン中間体 **A** のホウ素原子に対し、もう一分子のカルボン酸が結合することで不活性なボレート種 **B** との平衡状態にあるためであると想定している。

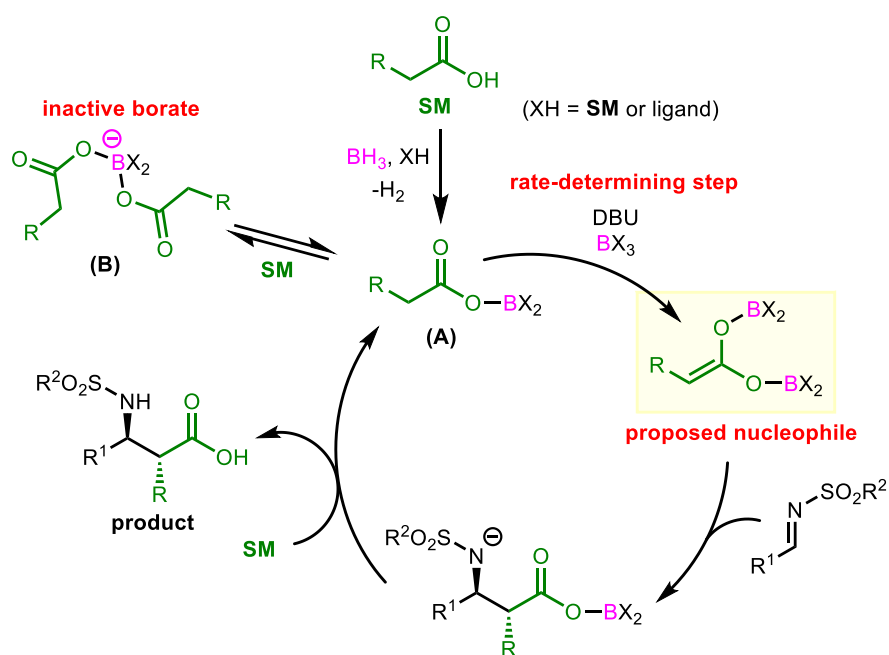


Figure 2.7.8. ホウ素触媒によるカルボン酸の Mannich 型反応の想定メカニズム

続いて本反応の立体選択性について述べる。

イミンの窒素原子とホウ素触媒との間には強い相互作用は働かないので、本反応は線形遷移状態を経て進行すると考えている。下図にプロピオン酸を求核剤とした場合の遷移状態を示す (Figure 2.7.9)。 *syn* 体を与える遷移状態でのイミンのトシル基とエノラートのメチル基、及びイミンのアリール基とホウ素触媒との立体反発が、 *anti* 体を与える遷移状態でのイミンのアリール基とエノラートのメチル基の立体反発より大きいため、 *anti* 体が優先して得られると考えられる。

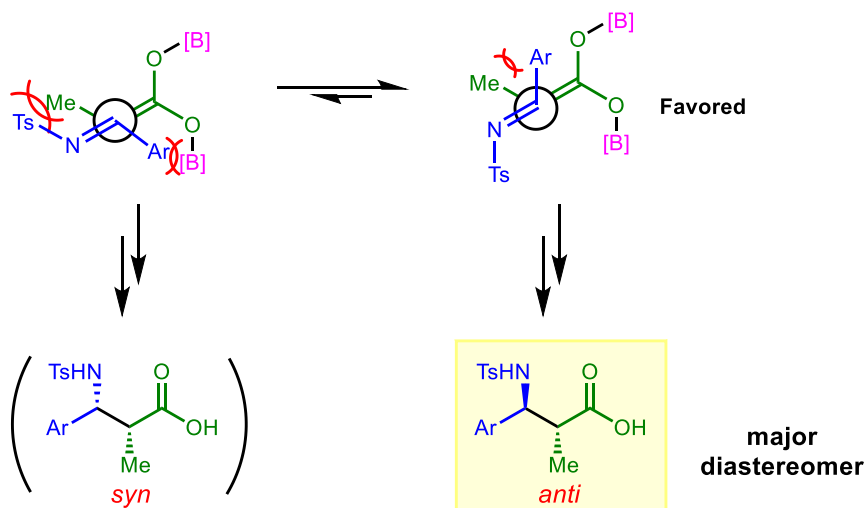


Figure 2.7.9. ジアステレオ選択性について

続いて酢酸を求核剤とした場合の (*R*)-3,3'-I₂-BINOL を配位子とした不斉反応のエナンチオ選択性について述べる (Figure 2.7.10)。酢酸由来のジボラエンジオラートは C₂ 対称となっているので、紙面表側からイミンが近づく場合のみを考えると、イミンのアリール基と BINOL のヨード基との立体反発が面選択性を決める要因となっており、下図のようにイミンが *Si* 面より求核攻撃を受ける遷移状態が優先し、窒素の根元の炭素が *S* 体のエナンチオマーが主生成物として得られる。

プロピオン酸を求核剤とした場合を考えると、イミンが *Si* 面より求核攻撃を受ける遷移状態として下図の2つが考えられる (Figure 2.7.11)。配位子を加えない条件ではイミンのトシル基とエノラートのメチル基との立体反発により高い *anti* 選択性が得られるが、 (*R*)-3,3'-I₂-BINOL を配位子として加えた条件ではイミンの面選択性により高いエナンチオ選択性が発現する一方で、 *anti* 体 that 得られる遷移状態がイミンのトシル基と BINOL のヨード基との反発により少し不安定化されてしまうため、ジアステレオ選択性の低下が見られたと想定している。

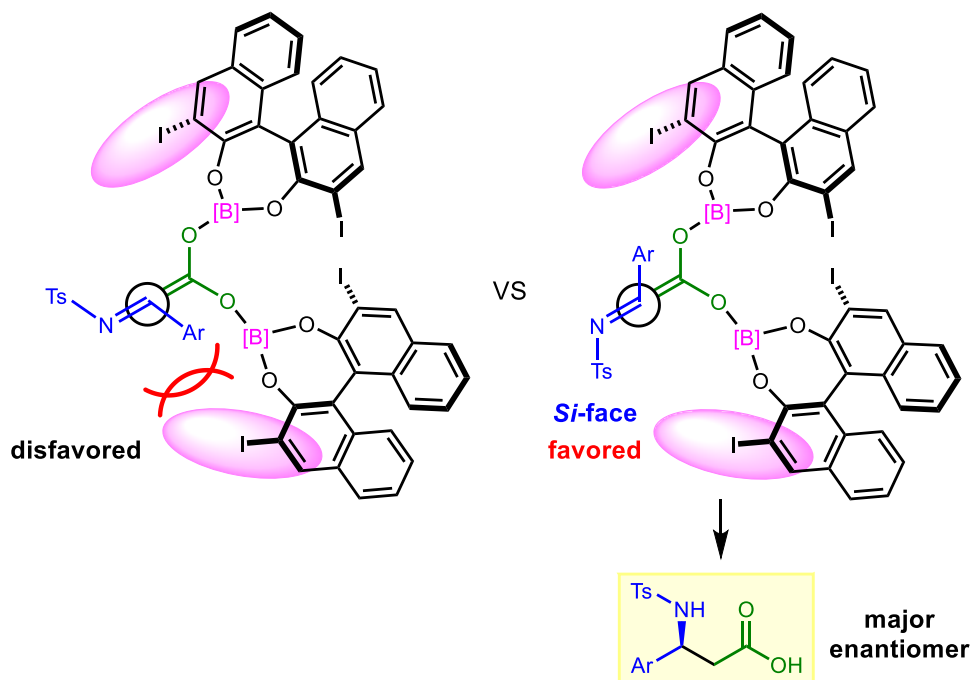


Figure 2.7.10. 酢酸を求核剤とする不斉反応の遷移状態

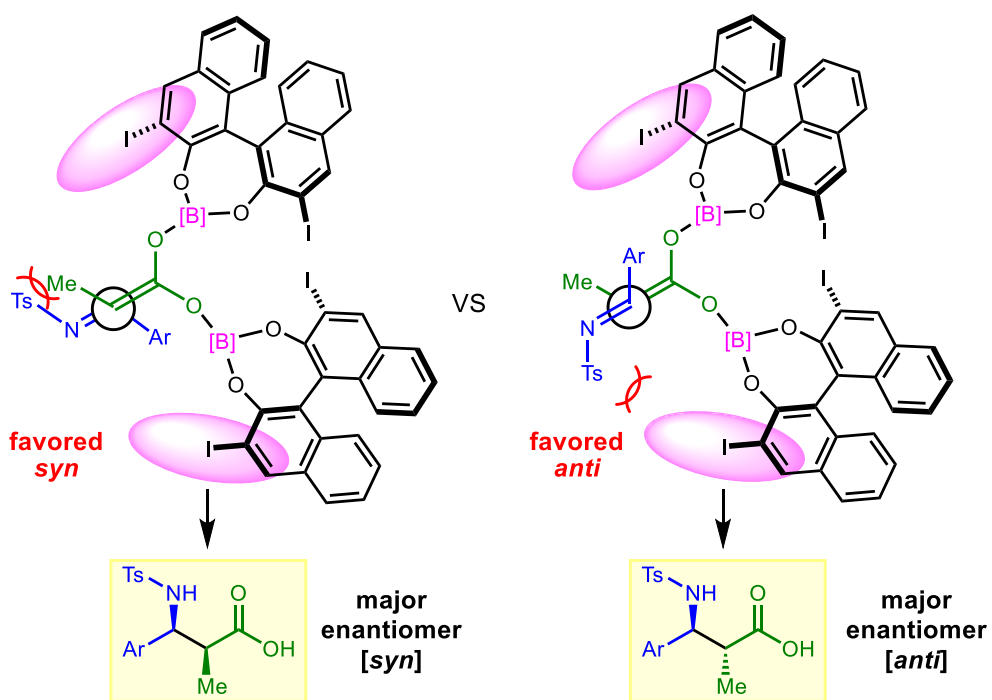


Figure 2.7.11. プロピオン酸を求核剤とする不斉反応の遷移状態

今後の課題と解決策

先にも述べたように今回開発したカルボン酸の Mannich 型反応において今後解決すべき課題は、無保護のアルコールなどの極性官能基に対する許容性の獲得、及びジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発の2点である。これら解決を目指し、以下のような触媒設計を考えている。

反応機構解析により、本反応の求核種は2分子のホウ素触媒が関与したジボラエンジオラートであることが示唆された。したがって同一分子内に2つのホウ素を組み込むような配位子を設計することで、より高機能な触媒系を創製できると考えた (Figure 2.7.12)。

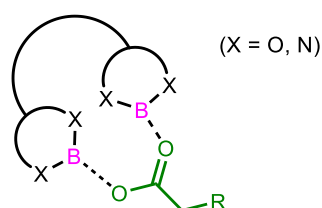


Figure 2.7.12. 同一分子内に2つのホウ素を組み込むような配位子の設計

そのような2核のホウ素触媒には以下のような効果が期待される。

- 1) カルボン酸を二座で認識するためカルボン酸に対する親和性が高まり、アルコールなどの極性官能基存在下でもカルボン酸を選択的に認識、活性化できる。
- 2) 2つのホウ素触媒を共有結合でつなぐことで配座の自由度を下げ、より高度な立体制御が可能となる。

以上のような触媒設計により、無保護のアルコールなどの極性官能基に対する許容性の獲得、及びジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応の開発を目指したい。

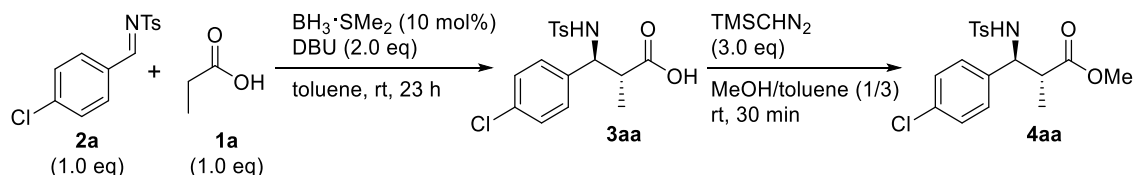
5. 実験項

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) and ^{13}C NMR ($\delta = 77.00$ ppm for CDCl_3 , 206.26 ppm for acetone- d_6). 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 neutral 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. All non-commercially available compounds were prepared and characterized as described in Section 5-5 or 5-7. DBU was purified by distillation from CaH_2 and used under argon atmosphere. LiCl was dried under vacuum at 80 $^\circ\text{C}$ for 24 h and used under argon atmosphere. Reagents that were not further described were purchased from Aldrich, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (TCI), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and used without further purification.

5-2. General Procedure for Mannich-Type Reactions

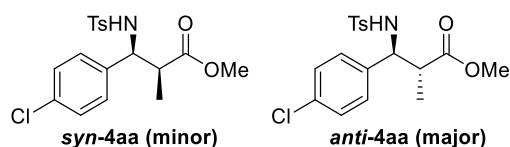
5-2-1. General Procedure for the Racemic Mannich-Type Reactions of Carboxylic Acids (Condition A)



A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with propionic acid **1a** (22.4 μL , 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 **2a** (88.1 mg, 0.3 mmol) and DBU (89.6 μL , 0.6 mmol) were added sequentially (in case of aliphatic imine **2i**, the imine must be added after the base), and the reaction mixture was stirred for 23 h at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, the reaction was subjected to one of the following workup protocols: (1) The reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M) and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. HCl (1.0 M), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3aa**. (2) The reaction was quenched with MeOH (2.0 mL) and TFA (100 μL). After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was passed through a short pad of silica gel (eluent: EtOAc) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3aa**.

Subsequent methyl esterification was carried out without further purification. A solution of crude **3aa** 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 = 1/4), affording **4aa** as a white solid (97.3 mg, 85% yield, *syn/anti* = 1/11).

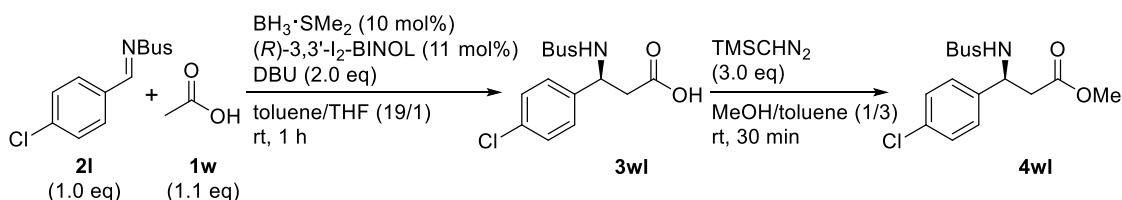
Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (**4aa**)



The spectral data of **syn-4aa** and **anti-4aa** was identical with the reported values.⁷⁹

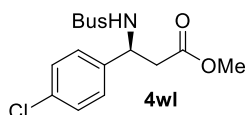
⁷⁹ Muraoka, T.; Kamiya, S.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1284.

5-2-2. General Procedure for the Asymmetric Mannich-Type Reactions of Carboxylic Acids (Condition B)



A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with (*R*)-3,3'-I₂-BINOL (**L6**; 17.8 mg, 0.033 mmol), anhydrous toluene (950 μL), and anhydrous THF (50 μL), before BH₃·SMe₂ (1.0 M in DCM, 30 μL, 0.03 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature before acetic acid (**1w**, 18.9 μL, 0.33 mmol) was added. After stirring for 30 min, imine **21** (77.9 mg, 0.3 mmol) and DBU (89.6 μL, 0.6 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under an argon atmosphere. The reaction was quenched with MeOH (2.0 mL) and TFA (100 μL). After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was passed through a short pad of silica gel (eluent: EtOAc) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3wl**. Methyl esterification was carried out as described for **Condition A** to afford **4wl**.

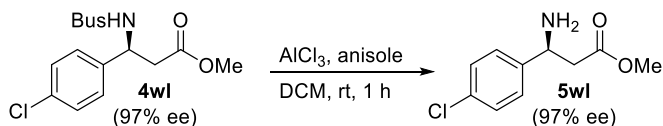
Methyl (*S*)-3-(4-chlorophenyl)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)propanoate (**4wl**)



A white solid; Yield: 83% (1 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.17 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 113-115 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 9H), 2.88 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.88 (dt, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.8 Hz, *NH*), 7.27-7.33 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 42.3, 51.9, 54.4, 60.0, 127.7, 128.9, 133.5, 139.4, 171.1; IR (KBr): 3264, 2983, 1720, 1452, 1306, 1133, 1066, 830 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 356 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀ClNO₄S [M+Na]⁺ 356.0699 Found 356.0698; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t_R* = 14.4 min (major) and 15.6 min (minor); [α]_D^{23.4} = -45.6 (*c* = 0.47, CHCl₃) for 94% ee.

5-3. Determination of Relative and Absolute Configurations of Mannich Products

5-3-1. Determination of Absolute Configuration of Mannich Products from Acetic Acid



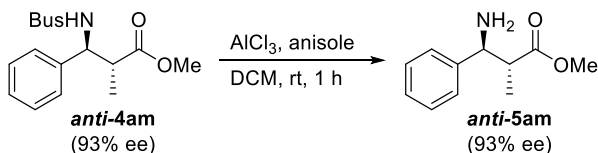
Cleavage of Bus-group was performed by following the same procedure as described in the literature.⁸⁰ The enantiomeric excess of **4wl** was enhanced by recrystallization (94% ee to 97% ee). A mixture of **4wl** (100 mg, 0.3 mmol, 97% ee), anisole (65.2 μL , 0.6 mmol), AlCl_3 (140 mg, 1.05 mmol) in dry DCM (9.0 mL) was stirred at room temperature under argon atmosphere for 1 h. The resulting mixture was diluted with Et_2O and aq. NaOH (0.1 M, 21 mL). The precipitated aluminum hydroxide was dissolved by addition of aq. NaOH (1.0 M) until a clear solution was obtained. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on neutral silica gel ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/20$) to afford **5wl** as a colorless oil (44.8 mg, 70% yield).

Methyl (*S*)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (**5wl**)

The spectral data of **5wl** was identical with the reported values.⁸¹ HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_{\text{R}} = 10.6$ min (minor) and 11.3 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{24.9} = -34.2$ ($c = 1.09$, CHCl_3) for 97% ee. Based on the comparison of the reported optical rotation for the (*R*)-enantiomer ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3) for >99% ee), the absolute configuration of **5wl** was determined to be (*S*).

5-3-2. Determination of Relative and Absolute Configurations of Mannich Products from Propionic Acid

For major diastereomer (*anti*-**4am**)



A mixture of *anti*-**4am** (36.4 mg, 0.116 mmol, 93% ee), anisole (25.2 μL , 0.232 mmol), AlCl_3 (54.1 mg, 0.406 mmol) in dry DCM (4.0 mL) was stirred at room temperature under argon

⁸⁰ Enders, D.; Seppelt, M.; Beck, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1413.

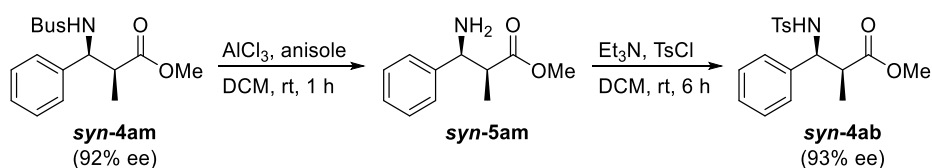
⁸¹ Rodríguez-Mata, M.; Garica-Urdiales, E.; Gotor-Ferández, V.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 395.

atmosphere for 1 h. The resulting mixture was diluted with Et₂O and aq. NaOH (0.1 M, 8.0 mL). The precipitated aluminum hydroxide was dissolved by addition of aq. NaOH (1.0 M) until a clear solution was obtained. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (MeOH/DCM = 1/20) to afford **anti-5am** as a colorless oil (15.5 mg, 69% yield).

Methyl (2*R*,3*S*)-3-amino-2-methyl-3-phenylpropanoate (**anti-5am**)

The spectral data of **anti-5am** was identical with the reported values of the *anti*-isomer.⁸² HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t_R* = 9.0 min (minor) and 11.7 min (major); [α]_D^{24.2} = -50.8 (*c* = 0.28, CHCl₃) for 93% ee. Based on the comparison of the reported optical rotation for the (2*R*,3*S*)-enantiomer ([α]_D²² = -30.8 (*c* = 1.12, CHCl₃) for 92% ee), the absolute configuration of **anti-5am** was determined to be (2*R*,3*S*).

For minor diastereomer (**syn-4am**)



A mixture of **syn-4am** (13.1 mg, 0.042 mmol, 92% ee), anisole (9.1 μ L, 0.084 mmol), AlCl₃ (19.6 mg, 0.147 mmol) in dry DCM (2.0 mL) was stirred at room temperature under argon atmosphere for 1 h. The resulting mixture was diluted with Et₂O and aq. NaOH (0.1 M, 4.0 mL). The precipitated aluminum hydroxide was dissolved by addition of aq. NaOH (1.0 M) until a clear solution was obtained. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude amine **syn-5am**. Then the crude **syn-5am** was dissolved in dry DCM (500 μ L). Freshly distilled Et₃N (11.7 μ L, 0.082 mmol) was added via syringe in one portion, followed by addition of TsCl (16.0 mg, 0.082 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 6 h. The reaction mixture was diluted with DCM, and washed with aq. NaHCO₃ (sat.), H₂O and brine. After the solvent was evaporated under reduced pressure, the crude product was purified by preparative TLC (EtOAc/hexane = 1/4) to afford **syn-4ab** as a colorless oil (8.3 mg, 57% yield over 2 steps).

Methyl (2*S*,3*S*)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropanoate (**syn-4ab**)

The spectral data of **syn-4ab** was identical with the reported values of the *syn*-isomer.⁷⁹ HPLC (chiral column: CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 1/5; flow rate: 1.0 mL/min;

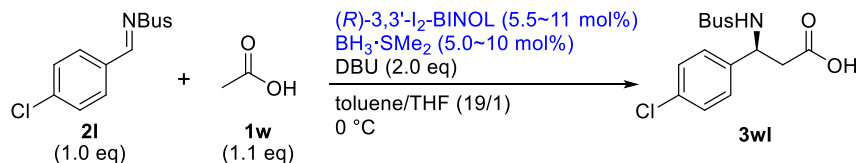
⁸² Kobayashi, S.; Kobayashi, J.; Ishiani, H.; Ueno, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185.

detection: at 254 nm; rt): $t_R = 25.9$ min (major) and 32.4 min (minor); $[\alpha]_D^{21.6} = -43.0$ ($c = 0.79$, CHCl_3) for 93% ee. Based on the comparison of the reported optical rotation for the (2*S*,3*S*)-enantiomer ($[\alpha]_D = -33.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3)),⁸³ the absolute configuration of **syn-4ab** was determined to be (2*S*,3*S*).

⁸³ Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Kimpe, N. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.

5-4. Initial Rate Kinetic Study for Mannich-Type Reactions

5-4-1. Initial Rate Kinetics with Variable Initial Concentration of the Boron Catalyst



~Procedure for the reaction with the boron catalyst at 15 mM (5.0 mol%) concentration~

A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with (R)-3,3'-I₂-BINOL (**L6**; 17.8 mg, 0.033 mmol), anhydrous toluene (1.9 mL), and anhydrous THF (0.1 mL), before BH₃·SMe₂ (1.0 M in DCM, 30 μL, 0.03 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature before acetic acid (**1w**, 37.8 μL, 0.66 mmol) was added. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To a stirred mixture was added 2-methoxynaphthalene (15.8 mg, 0.1 mmol, as an internal standard), imine **2I** (156 mg, 0.6 mmol) and DBU (179 μL, 1.2 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred at 0 °C under an argon atmosphere. At the specified period, an aliquot (0.25 mL) of reaction mixture was extracted via syringe with a stainless-steel needle from the test tube and was immediately quenched with aq. HCl (1.0 M). The biphasic mixture was extracted with EtOAc and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining crude mixture was analyzed by ¹H NMR to determine chemical yield.

The reactions with boron catalyst at 20 mM (6.7 mol%), 25 mM (8.3 mol%), 30 mM (10 mol%) concentration were performed in a similar manner, affording a [**3wI**] vs time plot as shown in Figure S1. The observed initial reaction rate was as follows.

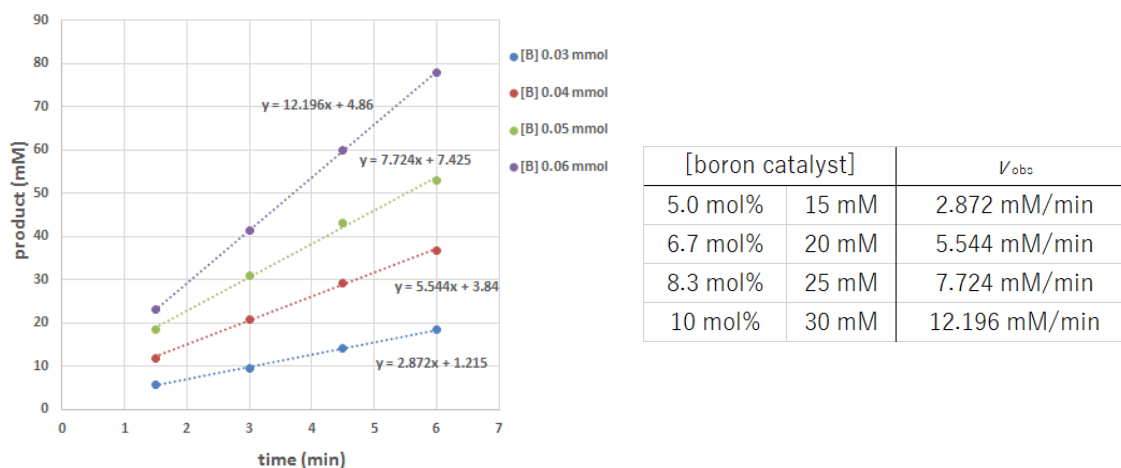


Figure S1. Initial rate kinetic study on the concentration of boron catalyst

ln v_{obs} vs ln [boron catalyst] plot as shown in Figure S2 shows 2.0th order dependency in the

initial concentration of the boron catalyst.

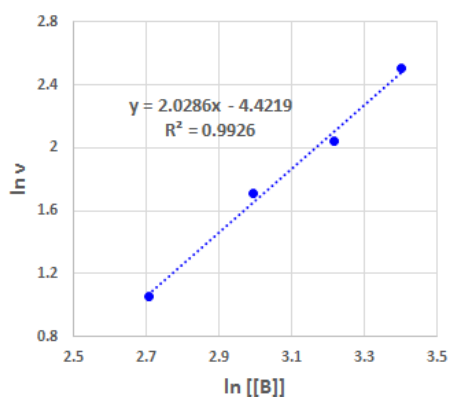
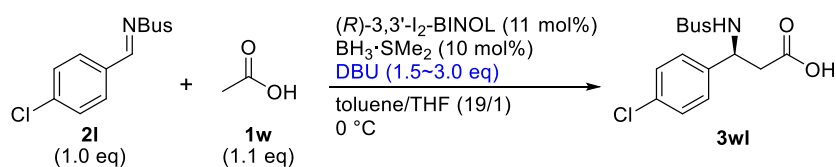


Figure S2. Initial rate kinetic study on the concentration of boron catalyst

5-4-2. Initial Rate Kinetics with Variable Initial Concentration of DBU



~Procedure for the reaction with DBU at 450 mM (1.5 eq) concentration~

A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with (R) -3,3'- I_2 -BINOL (**L6**; 35.5 mg, 0.066 mmol), anhydrous toluene (1.9 mL), and anhydrous THF (0.1 mL), before $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 60 μL , 0.06 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature before acetic acid (**1w**, 37.8 μL , 0.66 mmol) was added. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To a stirred mixture was added 2-methoxynaphthalene (15.8 mg, 0.1 mmol, as an internal standard), imine **2I** (156 mg, 0.6 mmol) and DBU (134 μL , 0.9 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred at 0 °C under an argon atmosphere. At the specified period, an aliquot (0.25 mL) of reaction mixture was extracted via syringe with a stainless-steel needle from the test tube and was immediately quenched with aq. HCl (1.0 M). The biphasic mixture was extracted with EtOAc and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining crude mixture was analyzed by ^1H NMR to determine chemical yield.

The reactions with DBU at 525 mM (1.75 eq), 600 mM (2.0 eq), 675 mM (2.25 eq), 750 mM (2.5 eq) concentration were performed in a similar manner, affording a [**3wI**] vs time plot as shown in Figure S3. The observed initial reaction rate was as follows.

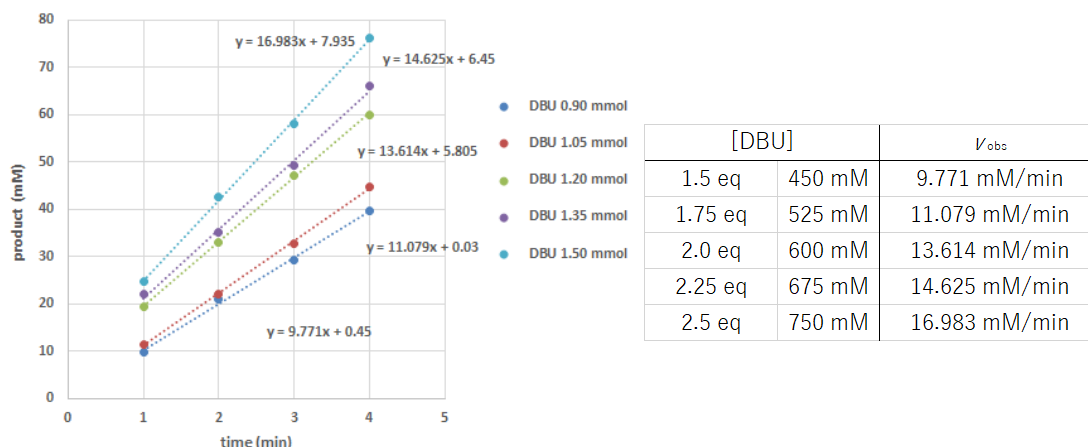


Figure S3. Initial rate kinetic study on the concentration of DBU

In v_{obs} vs \ln [DBU] plot as shown in Figure S4 shows 1.1th order dependency in the initial concentration of DBU.

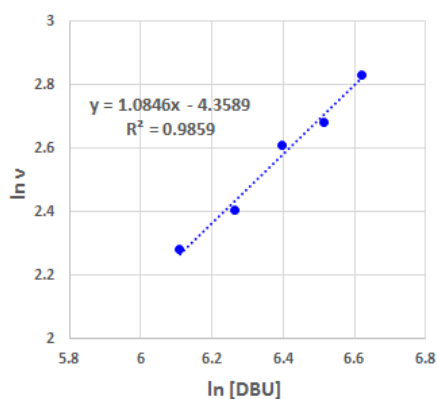
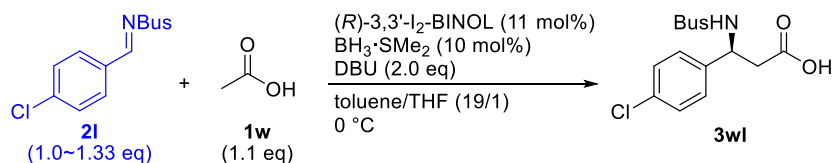


Figure S4. Initial rate kinetic study on the concentration of DBU

5-4-3. Initial Rate Kinetics with Variable Initial Concentration of Imine **2I**



~Procedure for the reaction with imine **2I** at 300 mM (1.0 eq) concentration~

A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with (R) -3,3'-I₂-BINOL (**L6**; 35.5 mg, 0.066 mmol), anhydrous toluene (1.9 mL), and anhydrous THF (0.1 mL), before BH₃·SMe₂ (1.0 M in DCM, 60 μL, 0.06 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature before acetic acid (**1w**, 37.8 μL, 0.66 mmol) was added. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To a stirred mixture was

added 2-methoxynaphthalene (15.8 mg, 0.1 mmol, as an internal standard), imine **2I** (156 mg, 0.6 mmol) and DBU (179 μ L, 1.2 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C under an argon atmosphere. At the specified period, an aliquot (0.25 mL) of reaction mixture was extracted via syringe with a stainless-steel needle from the test tube and was immediately quenched with aq. HCl (1.0 M). The biphasic mixture was extracted with EtOAc and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining crude mixture was analyzed by ¹H NMR to determine chemical yield.

The reactions with imine **2I** at 325 mM (1.08 eq), 350 mM (1.17 eq), 375 mM (1.25 eq), 400 mM (1.33 eq) concentration were performed in a similar manner, affording a [**3wI**] vs time plot as shown in Figure S5. The observed initial reaction rate was as follows.

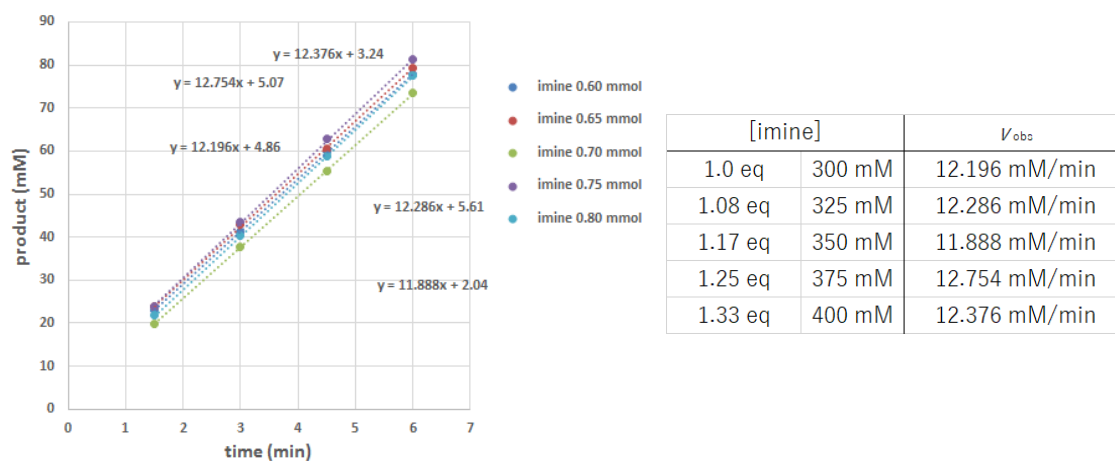


Figure S5. Initial rate kinetic study on the concentration of imine 2I

$\ln v_{obs}$ vs \ln [imine] plot as shown in Figure S6 shows 0.1th order dependency in the initial concentration of imine.

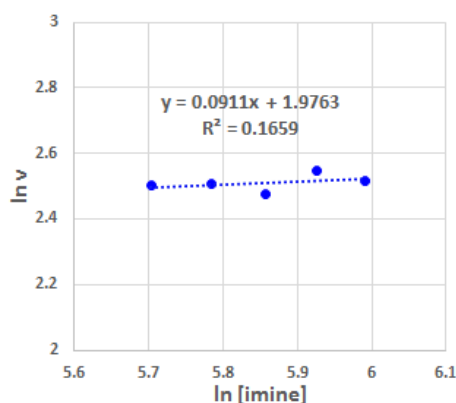
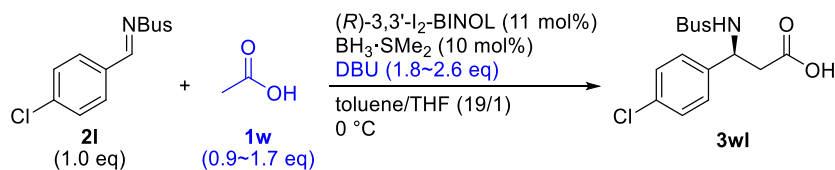


Figure S6. Initial rate kinetic study on the concentration of imine 2I

5-4-4. Initial Rate Kinetics with Variable Initial Concentration of Acetic Acid (1w)



~Procedure for the reaction with acetic acid (1w) at 270 mM (0.9 eq) concentration~

A flame-dried test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with (R)-3,3'-I₂-BINOL (**L6**; 35.5 mg, 0.066 mmol), anhydrous toluene (1.9 mL), and anhydrous THF (0.1 mL), before BH₃·SMe₂ (1.0 M in DCM, 60 μL, 0.06 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature before acetic acid (**1w**, 30.9 μL, 0.54 mmol) was added. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To a stirred mixture was added 2-methoxynaphthalene (15.8 mg, 0.1 mmol, as an internal standard), imine **2I** (156 mg, 0.6 mmol) and DBU (161 μL, 1.08 mmol) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred at 0 °C under an argon atmosphere. At the specified period, an aliquot (0.25 mL) of reaction mixture was extracted via syringe with a stainless-steel needle from the test tube and was immediately quenched with aq. HCl (1.0 M). The biphasic mixture was extracted with EtOAc and combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining crude mixture was analyzed by ¹H NMR to determine chemical yield.

The reactions with acetic acid (**1w**) at 330 mM (1.1 eq), 390 mM (1.3 eq), 450 mM (1.5 eq), 510 mM (1.7 eq) concentration and DBU at 600 mM (2.0 eq), 660 mM (2.2 eq), 720 mM (2.4 eq), 780 mM (2.6 eq) concentration respectively were performed in a similar manner⁸⁴, affording a [**3wI**] vs time plot as shown in Figure S7. The observed initial reaction rate was as follows.

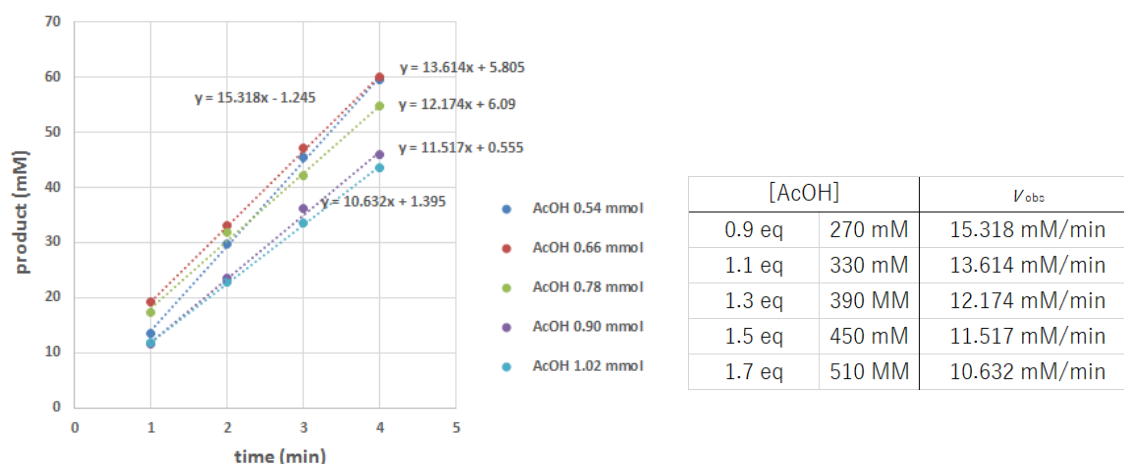


Figure S7. Initial rate kinetic study on the concentration of acetic acid (1w)

⁸⁴ In this experiment, the amount of DBU is increased corresponding to the increased amount of acetic acid (**1w**) in order to maintain the amount of active DBU constantly.

$\ln v_{\text{obs}}$ vs $\ln [1w]$ plot as shown in Figure S8 shows -0.6th order dependency in the initial concentration of acetic acid (**1w**).

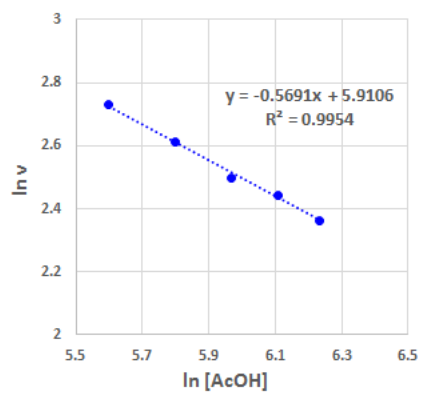


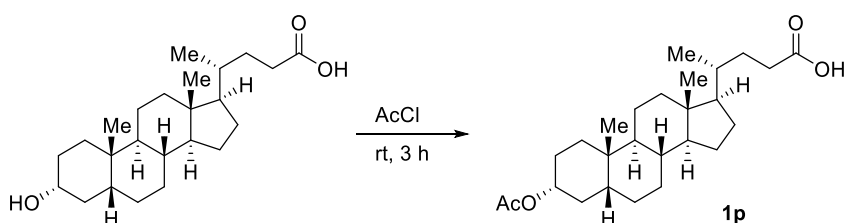
Figure S8. Initial rate kinetic study on the concentration of acetic acid (**1w**)

5-5. Synthesis and Characterization of Compounds for Mannich-Type Reactions

5-5-1. Synthesis and Characterization of Carboxylic Acids (1a-1y)

Propionic acid (**1a**) was purified by distillation. Carboxylic acids **1b**,⁸⁵ **1e**⁸⁶ and **1f**⁸⁷ were prepared by following the same procedure as described in the literature. Carboxylic acid **1p** was prepared by following the procedure shown below. Peptides **1t-1v** were prepared by following the conventional method for peptide synthesis. Acetic acid (**1w**) was purified by distillation from Ac₂O and KMnO₄, and other carboxylic acids were purchased and used without further purification.

Preparation of Carboxylic Acid (**1p**)



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/H₂O (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 Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (EtOAc/hexane) to afford **1p** 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 (1p**)**

R_f = 0.69 (EtOAc/hexane = 1/1); mp: 148-151 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₄₂O₄ [M+Na]⁺ 441.2981 Found 441.2973; [α]_D^{18.7} = +41.5 (c = 0.82, CHCl₃).

⁸⁵ Bracher, P. J.; Snyder, P. W.; Bohall, B. R.; Whitesides, G. M. *Orig. Life Evol. Biosph.* **2011**, *41*, 399.

⁸⁶ Jacobi, P. A.; Li, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 701.

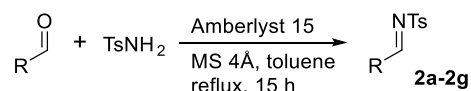
⁸⁷ Hardouin, C.; Kelso, M. J.; Romero, F. A.; Rayl, T. J.; Leung, D.; Hwang, I.; Cravatt, B. F.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3359.

5-5-2. Synthesis and Characterization of Imines (2a-2w)

Preparation of Ts-Protected Imines (2a-2j)

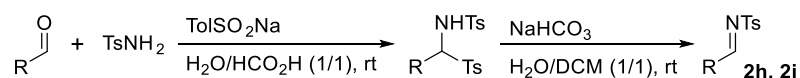
Ts-protected imines **2a-2j** were prepared by following the procedures shown below. The spectral data of **2a-2j** was identical with the reported values.⁸⁸

Preparation of Non-Isomerizable Ts-Protected Aldimines (2a-2g)



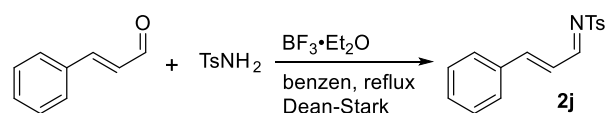
A mixture of aldehyde (1.2 eq), *p*-toluenesulfonamide (1.0 eq), Amberlyst 15 (5 mg/mmol) and activated molecular sieves 4 Å (400 mg/mmol) in toluene (4 mL/mmol) was stirred and heated to reflux under argon atmosphere for 15 h. The resulting mixture was diluted with DCM and filtered through a pad of Celite. The pad was washed with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (EtOAc/hexane) to afford the pure imines **2a-2g**.

Preparation of Isomerizable Ts-Protected Imines (2h and 2i)



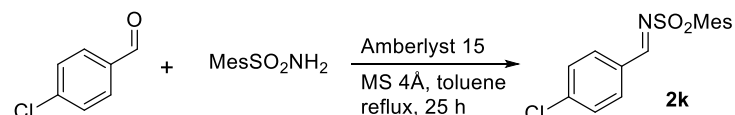
Isomerizable Ts-protected aldimine **2h** and **2i** were prepared by following the same procedure as described in the literature.⁸⁹

Preparation of an α,β -Unsaturated Ts-Protected Imine (2j)



An α,β -unsaturated imine **2j** was prepared by following the same procedure as described in the literature.⁹⁰

Preparation of a Mesitylenesulfonyl-Protected Imine (2k)



⁸⁸ (a) Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708. (b) Ueno, S.; Ohtsubo, M.; Kuwano, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12904, and references therein.

⁸⁹ Boulwood, T.; Affron, D. P.; Trowbridge, A. D.; Bull, J. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6632.

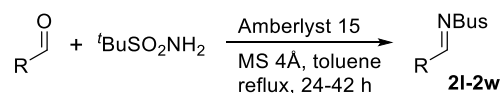
⁹⁰ Raghavan, S.; Rajender, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5059.

Mesitylenesulfonamide was prepared by following the same procedure as described in the literature.⁹¹ A mixture of 4-chlorobenzaldehyde (8.43 g, 60 mmol), mesitylenesulfonamide (9.96 g, 50 mmol), Amberlyst 15 (250 mg) and activated molecular sieves 4 Å (20 g) in toluene (160 mL) was stirred and heated to reflux under argon atmosphere for 25 h. The resulting mixture was diluted with DCM and filtered through a pad of Celite. The pad was washed with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (EtOAc/hexane) to afford **2k** as a white solid (12.2 g, 76% yield).

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (2k)

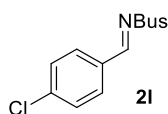
$R_f = 0.48$ (EtOAc/hexane = 1/4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 6.98 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 9.00 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 23.0, 129.5, 131.0, 131.8, 131.9, 132.2, 140.3, 141.1, 143.4, 167.4$; IR (KBr): 3095, 2977, 1605, 1560, 1404, 1316, 1148, 787 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 344 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 344.0488. Found: 344.0495.

Preparation of Bus-Protected Imines (2l-2w)



A mixture of aldehyde (1.2–1.5 eq), *tert*-butanesulfonamide (1.0 eq), Amberlyst 15 (10 mg/mmol) and activated molecular sieves 4 Å (800 mg/mmol) in toluene (4 mL/mmol) was stirred and heated to reflux under argon atmosphere for 24–42 h. The resulting mixture was diluted with DCM and filtered through a pad of Celite. The pad was washed with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on neutral silica gel (EtOAc/hexane) and crystallization (DCM/hexane) to afford the pure imine **2l-2w**.

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2l)

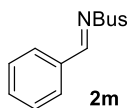


A white solid; Yield: 34% (aldehyde: 1.2 eq, 23 h, neutral SiO_2 ; EtOAc/hexane = 1/4); The spectral data of **2l** was identical with the reported values.⁹²

(E)-N-Benzylidene-2-methylpropane-2-sulfonamide (2m)

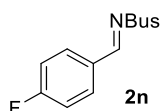
⁹¹ Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125.

⁹² Mita, T.; Sugawara, M.; Saito, K.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3028, and references therein.



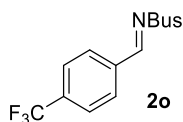
A white solid; Yield: 53% (aldehyde: 1.2 eq, 42 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); The spectral data of **2m** was identical with the reported values.⁹²

(E)-N-(4-Fluorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2n)



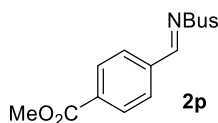
A pale brown solid; Yield: 61% (aldehyde: 1.2 eq, 37 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/6); The spectral data of **2n** was identical with the reported values.⁹²

(E)-2-Methyl-N-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)propane-2-sulfonamide (2o)



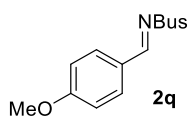
A white solid; Yield: 29% (aldehyde: 1.2 eq, 30 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/8); R_f = 0.51 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 74-77 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 9H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 9.11 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 58.6, 123.3 (¹*J*_{F-C} = 273 Hz), 126.2 (³*J*_{F-C} = 3.75 Hz), 131.2, 135.4, 135.9 (²*J*_{F-C} = 33.3 Hz), 171.2; IR (KBr): 2984, 2940, 1616, 1577, 1326, 1289, 1122, 1066, 840, 788 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 316 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₄F₃NO₂S [M+Na]⁺: 316.0595. Found: 316.0600.

Methyl (E)-4-(((*tert*-butylsulfonyl)imino)methyl)benzoate (2p)



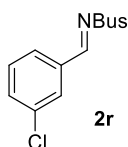
A white solid; Yield: 55% (aldehyde: 1.5 eq, 36 h, direct recrystallization from crude product without column chromatography); R_f = 0.33 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 88-90 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 9.09 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 52.6, 58.5, 130.2, 130.8, 135.3, 136.0, 165.8, 171.6; IR (KBr): 2979, 2957, 1730, 1613, 1435, 1276, 1121, 781 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 306 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇NO₄S [M+Na]⁺: 306.0776. Found: 306.0771.

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2q)



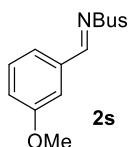
A white solid; Yield: 52% (aldehyde: 1.2 eq, 36 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/6); The spectral data of **2q** was identical with the reported values.⁹²

(E)-N-(3-Chlorobenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2r)



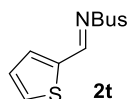
A white solid; Yield: 75% (aldehyde: 1.2 eq, 38 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.42 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 78-81 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 9.01 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 58.6, 129.6, 130.1, 130.5, 134.2, 134.7, 135.5, 171.3; IR (KBr): 3095, 2989, 2934, 1611, 1296, 1214, 1126, 806 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 282 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₄ClNO₂S [M+Na]⁺: 282.0331. Found: 282.0337.

(E)-N-(3-Methoxybenzylidene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2s)



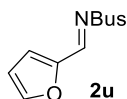
A pale yellow solid; Yield: 72% (aldehyde: 1.2 eq, 32 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.27 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 69-72 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 8.99 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 55.5, 58.4, 113.7, 121.7, 124.8, 130.1, 133.7, 160.1, 172.8; IR (KBr): 3073, 2989, 2838, 1577, 1469, 1292, 1122, 1040, 806 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 278 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₁₇ClNO₃S [M+Na]⁺: 278.0827. Found: 278.0818.

(E)-2-Methyl-N-(thiophen-2-ylmethylene)propane-2-sulfonamide (2t)



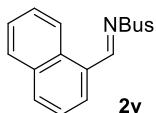
An off-white solid; Yield: 62% (aldehyde: 1.2 eq, 36 h, direct recrystallization from crude product without column chromatography); The spectral data of **2t** was identical with the reported values.⁹²

(E)-N-(Furan-2-ylmethylene)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2u)



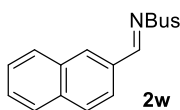
A pale yellow solid; Yield: 70% (aldehyde: 1.5 eq, 33 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.26 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 86-88 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H), 6.67 (dd, *J* = 2.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 58.4, 113.6, 124.2, 149.4, 149.6, 158.3; IR (KBr): 3129, 3095, 2985, 1604, 1395, 1280, 1122, 1033, 931, 822 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 238 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₉H₁₃NO₃S [M+Na]⁺: 238.0514. Found: 238.0509.

(E)-2-Methyl-N-(naphthalen-1-ylmethylene)propane-2-sulfonamide (2v)



A pale yellow solid; Yield: 64% (aldehyde: 1.2 eq, 42 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.39 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 80-82 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 9H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 2H), 9.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 58.3, 124.4, 125.2, 127.0, 127.8, 129.0, 129.1, 131.8, 133.9, 135.5, 136.1, 172.7; IR (KBr): 3047, 2980, 2931, 1572, 1509, 1292, 1120, 812 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 298 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₇NO₂S [M+Na]⁺: 298.0878. Found: 298.0883.

(E)-2-Methyl-N-(naphthalen-2-ylmethylene)propane-2-sulfonamide (2w)

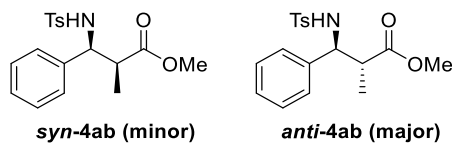


A white solid; Yield: 48% (aldehyde: 1.5 eq, 36 h, direct recrystallization from crude product without column chromatography); The spectral data of **2w** was identical with the reported values.⁹²

5-5-3. Characterization of Products for Racemic Mannich-Type Reactions

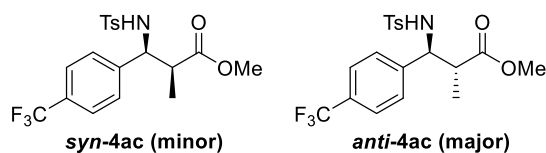
Spectral data of **4aa** was shown in Section 5-2.

Methyl 2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropanoate (4ab: methyl ester of 3ab)



A white solid; Yield: 74%; *syn/anti* = 1/5.1 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); The spectral data of **syn-4ab** and **anti-4ab** was identical with the reported values.⁷⁹

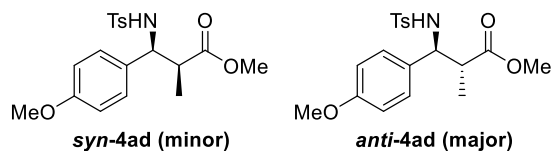
Methyl 2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (4ac: methyl ester of 3ac)



A white solid; Yield: 85%; *syn/anti* = 1/6.8 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.15 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 129-131 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.56 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.6 Hz, *NH*), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.5, 21.2, 45.6, 52.1, 59.8, 123.9 (q, ¹*J*_{F-C} = 271 Hz), 125.2 (q, ³*J*_{F-C} = 3.60 Hz), 126.9, 127.1, 129.2, 129.7 (q, ²*J*_{F-C} = 32.4 Hz), 137.5, 142.8, 143.2, 174.6; IR (KBr): 3240, 2933, 1718, 1458, 1324, 1164, 1115, 1066, 862 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 438 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₀F₃NO₄S [M+Na]⁺ 438.0963 Found 438.0975.

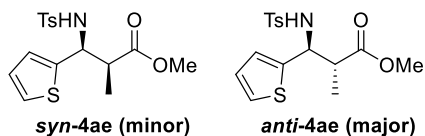
Methyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4ad: methyl ester of 3ad)



A white solid; Yield: 90%; *syn/anti* = 1/8.8 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); The spectral data of **syn-4ad** and **anti-4ad** was identical with the reported values.⁷⁹

Methyl 2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-(thiophen-2-yl)propanoate (4ae: methyl

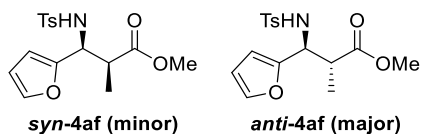
ester of 3ae)



A white solid; Yield: 74%; *syn/anti* = 1/8.4 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.18 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 84-87 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.82 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.2 Hz, *NH*), 6.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.2, 21.4, 46.1, 52.0, 56.0, 124.8, 125.2, 126.5, 126.9, 129.3, 137.9, 143.0, 143.0, 174.8; IR (KBr): 3290, 3108, 2981, 1736, 1456, 1325, 1161, 812 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 376 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₉NO₄S₂ [M+Na]⁺ 376.0653 Found 376.0664.

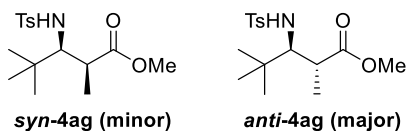
Methyl 3-(furan-2-yl)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4af: methyl ester of 3af)



A white solid; Yield: 73%; *syn/anti* = 1/5.8 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.13 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 72-75 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.61 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 9.8 Hz, *NH*), 5.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.6, 21.4, 43.6, 52.0, 53.9, 107.6, 110.1, 126.9, 129.3, 137.8, 141.9, 143.0, 151.5, 174.5; IR (neat): 3276, 2985, 2952, 1736, 1437, 1335, 1162, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 360 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₉NO₅S [M+Na]⁺ 360.0882 Found 360.0872.

Methyl 2,4,4-trimethyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)pentanoate (4ag: methyl ester of 3ag)



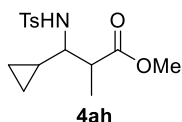
A white solid; Yield: 61%; *syn/anti* = 1/15 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/8 to 1/4);

(syn); R_f = 0.07 (EtOAc/hexane = 1/8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (s, 9H), 1.08 (d, *J* =

7.5 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.61 (dq, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 9.7$ Hz, *NH*), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 21.5, 26.8, 35.8, 39.9, 52.0, 62.3, 127.2, 129.4, 138.2, 143.1, 175.5$; IR (neat): 3303, 2955, 1736, 1435, 1333, 1159, 1093, 816 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 350 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 350.1402 Found 350.1415.

(*anti*); $R_f = 0.18$ (EtOAc/hexane = 1/8); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (s, 9H), 1.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (dq, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 6.17 (d, $J = 9.2$ Hz, *NH*), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.1, 21.5, 27.2, 36.1, 37.5, 51.9, 66.1, 126.7, 129.4, 139.7, 142.7, 177.3$; IR (neat): 3316, 2956, 1717, 1436, 1329, 1157, 1092, 815 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 350 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 350.1402 Found 350.1415.

Methyl 3-cyclopropyl-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4ah: methyl ester of 3ah)

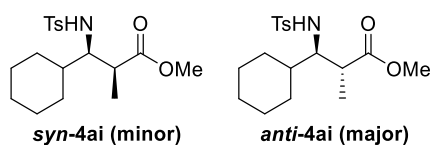


A white solid; Yield: 71%; dr = 1/1.0 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(**MP**); $R_f = 0.18$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 94-96 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.08$ -0.04 (m, 1H), 0.19-0.30 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.16 (d, $J = 8.6$ Hz, *NH*), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.60, 4.77, 13.5, 13.7, 21.5, 44.7, 51.8, 60.3, 127.0, 129.5, 138.4, 143.2, 174.3$; IR (neat): 3286, 3002, 2951, 1734, 1435, 1331, 1159, 1049, 816 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 334 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334.1089 Found 334.1092.

(**LP**); $R_f = 0.22$ (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.04$ -0.02 (m, 1H), 0.07-0.14 (m, 1H), 0.20-0.27 (m, 1H), 0.39-0.46 (m, 1H), 0.79-0.88 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.38 (d, $J = 8.1$ Hz, *NH*), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73, 3.80, 14.1, 14.9, 21.5, 43.5, 51.8, 60.7, 126.9, 129.4, 138.9, 143.0, 175.3$; IR (neat): 3290, 3004, 2952, 1735, 1436, 1330, 1159, 1051, 816 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 334 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334.1089 Found 334.1102.

Methyl 3-cyclohexyl-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4ai: methyl ester of 3ai)

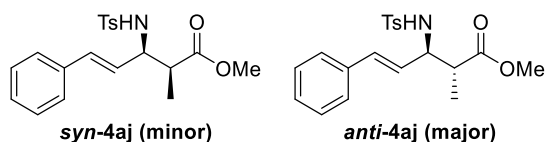


A colorless oil; Yield: 93%; *syn/anti* = 1/2.5 (Condition A, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$: 20 mol%, imine: 2.0 eq, DBU: 2.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4 and GPC);

(*syn*); R_f = 0.45 (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.80-0.90 (m, 1H), 1.01-1.20 (m, 7H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.65 (d, J = 9.8 Hz, NH), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.0, 21.5, 26.0, 26.1, 26.2, 29.7, 29.9, 39.8, 42.0, 51.8, 61.7, 126.8, 129.4, 139.3, 142.8, 176.1; IR (neat): 3291, 2928, 1734, 1159, 757 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 376 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.1553 Found 376.1547.

(*anti*); R_f = 0.52 (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ = 0.76-0.95 (m, 2H), 1.02-1.14 (m, 5H), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.53-1.69 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 6.17 (d, J = 9.2 Hz, NH), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.0, 21.5, 26.0, 26.1, 26.2, 29.8, 29.9, 39.8, 42.0, 51.8, 61.7, 126.8, 129.4, 139.3, 142.8, 176.1; IR (neat): 3303, 2927, 2853, 1725, 1449, 1330, 1159 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 376 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.1553 Found 376.1547.

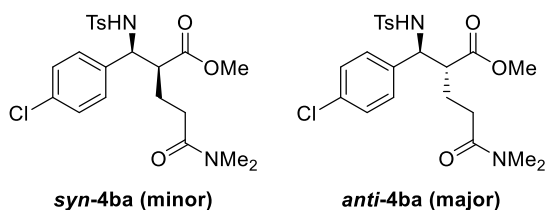
Methyl (*E*)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-5-phenylpent-4-enoate (4aj: methyl ester of 3aj)



A white solid; Yield: 77%; *syn/anti* = 1/4.8 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 23 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); The spectral data of ***syn*-4aj** and ***anti*-4aj** was identical with the reported values.⁷⁹

Methyl

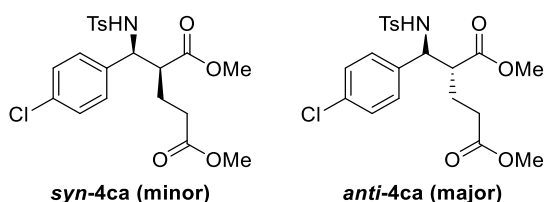
2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-(dimethylamino)-5-oxopentanoate (4ba: methyl ester of 3ba)



A white solid; Yield: 84%; *syn/anti* > 1/20 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 2/1);

(anti); R_f = 0.21 (EtOAc/hexane = 2/1); mp: 129-134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 24.7, 30.0, 35.5, 37.1, 50.5, 52.0, 57.5, 126.9, 127.9, 128.4, 129.2, 133.2, 137.1, 137.7, 143.1, 171.5, 174.2; IR (neat): 2951, 1736, 1626, 1494, 1161, 1091, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 488 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₇ClN₂O₅S [M+Na]⁺ 489.1221 Found 489.1226.

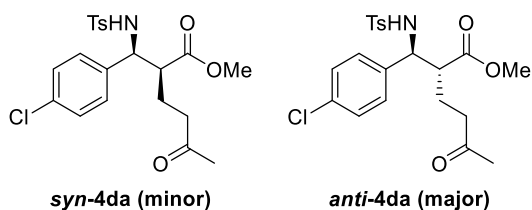
Dimethyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanedioate (4ca: methyl ester of 3ca)



A white solid; Yield: 86%; *syn/anti* = 1/10 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.25 (EtOAc/hexane = 1/2); mp: 115-117 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₄ClNO₆S [M+Na]⁺ 476.0905 Found 476.0912.

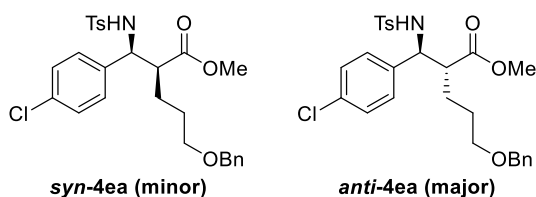
Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-oxohexanoate (4da: methyl ester of 3da)



A white solid; Yield: 79%; *syn/anti* = 1/19 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/2);

(anti); R_f = 0.27 (EtOAc/hexane = 1/2); mp: 123-125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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, 6.0 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.3, 23.8, 29.9, 40.2, 50.5, 52.0, 58.0, 126.8, 127.8, 128.4, 129.2, 133.3, 137.1, 137.6, 143.2, 174.0, 207.2; IR (neat): 3275, 2952, 1716, 1494, 1440, 1336, 1161, 1091, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 460 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₄ClNO₅S [M+Na]⁺ 460.0956 Found 460.0960.

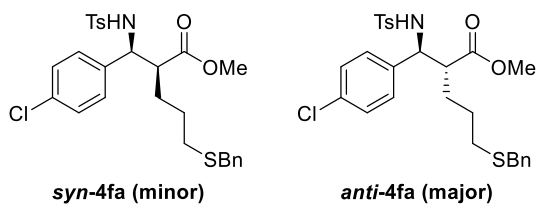
Methyl 5-(benzyloxy)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4ea: methyl ester of 3ea)



A white solid; Yield: 62%; *syn/anti* = 1/10 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.16 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 113-117 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 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 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.3, 27.0, 27.0, 51.4, 51.8, 57.9, 69.5, 72.9, 126.8, 127.5, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 129.1, 133.1, 137.5, 137.7, 138.2, 143.0, 174.4; IR (neat): 3273, 2925, 1737, 1493, 1454, 1336, 1162, 1091, 813 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 538 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₀ClNO₅S [M+Na]⁺ 538.1425 Found 538.1422.

Methyl 5-(benzylthio)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4fa: methyl ester of 3fa)

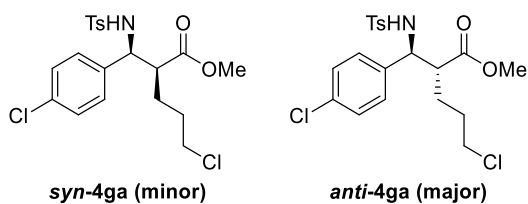


A white solid; Yield: 80%; *syn/anti* = 1/3.9 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(syn); R_f = 0.26 (EtOAc/hexane = 1/4); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.54 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H), 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* = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 5H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 26.7, 27.5, 30.7, 36.2, 51.3, 51.9, 58.4, 127.0, 127.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 129.4, 133.7, 136.6, 137.1, 138.3, 143.4, 172.7; 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 C₂₇H₃₀ClNO₄S₂ [M+Na]⁺ 554.1197 Found 554.1202.

(anti); R_f = 0.23 (EtOAc/hexane = 1/4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.77 (m, 4H), 2.29-2.34 (m, 5H), 2.61 (dt, *J* = 8.7, 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): δ = 21.4, 26.6, 29.3, 30.6, 36.1, 51.2, 51.9, 57.8, 126.8, 127.0, 127.7, 128.5, 128.5, 128.8, 129.2, 133.3, 137.4, 137.7, 138.3, 143.2, 174.3; 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 C₂₇H₃₀ClNO₄S₂ [M+Na]⁺ 554.1197 Found 554.1191.

Methyl 5-chloro-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4ga: methyl ester of 3ga)

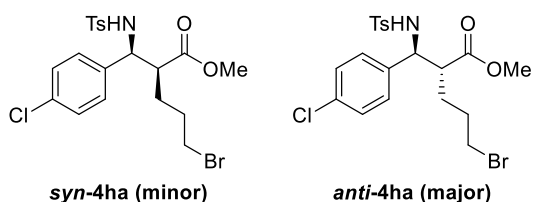


A white solid; Yield: 68%; *syn/anti* = 1/12 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.21 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 135-138 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 27.5, 29.9, 44.0, 51.0, 52.0, 58.0, 126.9, 127.7, 128.5, 129.3, 133.4, 137.3, 137.7, 143.3, 174.1; 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 466.0617 Found 466.0608.

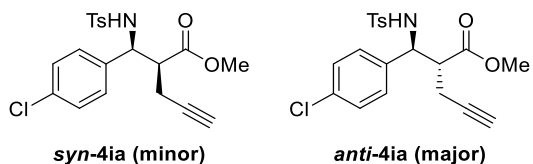
Methyl 5-bromo-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanoate (4ha: methyl ester of 3ha)



A white solid; Yield: 47%; *syn/anti* > 1/20 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); R_f = 0.19 (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.50-1.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 3.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.56 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 9.4 Hz, *NH*), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.4, 28.8, 30.1, 32.3, 50.8, 52.0, 57.9, 126.9, 127.7, 128.6, 129.3, 133.5, 137.4, 137.7, 143.3, 174.1; 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.0112 Found 510.0107.

Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pent-4-ynoate (4ia: methyl ester of 3ia)



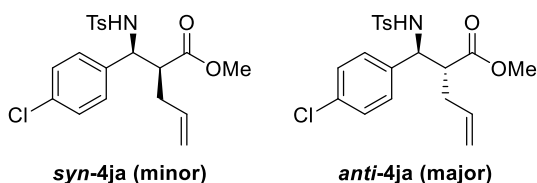
A yellow solid; Yield: 79%; *syn/anti* = 1/1.7 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(syn); R_f = 0.24 (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.13 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 17.5, 8.7, 2.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 17.5, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.80 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.2 Hz, *NH*), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.2, 21.4, 49.7, 52.3, 57.0, 71.7, 80.3, 127.0, 128.4, 128.6, 129.4, 134.0, 135.4, 137.3, 143.5, 171.4; IR (neat): 3283, 2924, 1737, 1493, 1437, 1335, 1161, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 428.0694 Found 428.0715.

(anti); R_f = 0.18 (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.06-2.08 (m, 1H), 2.36 (s,

3H), 2.38-2.57 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 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}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.7, 21.4, 50.5, 52.3, 57.0, 71.4, 79.8, 126.9, 127.8, 128.6, 129.3, 133.6, 137.0, 137.7, 143.3, 172.7$; IR (neat): 3283, 2923, 1736, 1493, 1438, 1337, 1161, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 428 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{20}ClNO_4S$ $[M+Na]^+$ 428.0694 Found 428.0715.

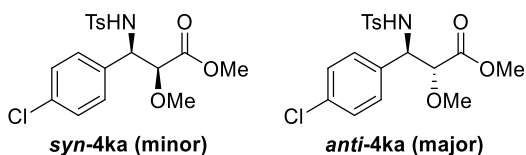
Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pent-4-enoate (4ja: methyl ester of 3ja)



A white solid; Yield: 70%; $syn/anti = 1/12$ (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(anti); $R_f = 0.24$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 110-112 $^{\circ}C$; 1H 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, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.06-5.09 (m, 2H), 5.64-5.75 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 9.2$ 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}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.4, 34.3, 51.5, 51.9, 57.5, 118.3, 126.9, 127.8, 128.5, 129.2, 133.3, 133.6, 137.5, 137.8, 143.1, 173.9$; IR (neat): 3276, 2952, 1738, 1493, 1439, 1337, 1162, 1092, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 430 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{22}ClNO_4S$ $[M+Na]^+$ 430.0850 Found 430.0839.

Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-methoxy-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4ka: methyl ester of 3ka)

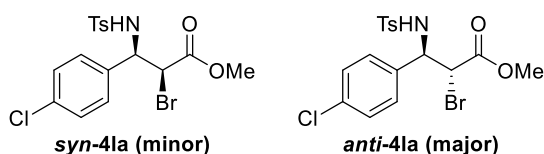


A white solid; Yield: 92%; $syn/anti = 1/4.3$ (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(syn); $R_f = 0.14$ (EtOAc/hexane = 1/4); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.37$ (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, $CDCl_3$): $\delta = 21.4, 52.3, 58.3, 59.1, 83.1, 127.0, 128.4, 128.5, 129.3, 133.8, 136.0, 137.4, 143.3, 169.6$; IR (neat): 3281, 2953, 1753, 1493, 1436, 1336, 1162, 815 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 420 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{20}ClNO_5S$ $[M+Na]^+$ 420.0643 Found 420.0623.

(*anti*); $R_f = 0.13$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 130-133 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4, 52.0, 57.8, 59.3, 82.6, 126.9, 128.2, 129.1, 129.3, 133.9, 134.1, 137.3, 143.4, 169.2$; 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 420.0643 Found 420.0623.

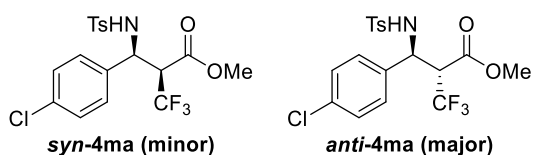
Methyl 2-bromo-3-(4-chlorophenyl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4la: methyl ester of 3la)



A white solid; Yield: 41%; *syn/anti* = 1/16 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(*anti*); $R_f = 0.24$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 129-131 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36$ (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.43 (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); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4, 45.9, 53.3, 59.4, 127.1, 128.4, 128.8, 129.3, 134.4, 134.9, 137.2, 143.5, 168.5$; 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 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 467.9642 Found 467.9657.

Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-3,3,3-trifluoropropanoate (4ma: methyl ester of 3ma)

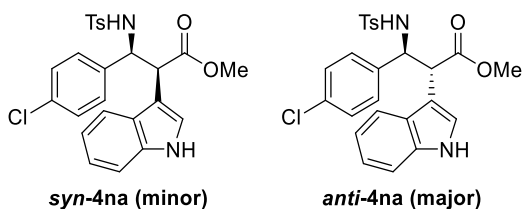


A white solid; Yield: 41%; *syn/anti* = 1/4.0 (Condition A, imine: 2.0 eq, DBU: 2.0 eq, 22 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4);

(*syn*); $R_f = 0.45$ (EtOAc/hexane = 1/2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.37$ (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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 458.0417 Found 458.0438.

(anti); $R_f = 0.44$ (EtOAc/hexane = 1/2); mp: 148-151 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4, 53.3, 54.1, 55.4$ (q, $^2J_{\text{F-C}} = 27.4$ Hz), 122.6 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 281$ Hz), 127.0, 127.9, 128.9, 129.3, 134.3, 135.5, 137.3, 143.5, 166.0 (q, $^3J_{\text{F-C}} = 2.40$ Hz); IR (neat): 3277, 2961, 1733, 1431, 1339, 1256, 1162, 1056, 814 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 458.0417 Found 458.0438.

Methyl 3-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4na: methyl ester of 3na)

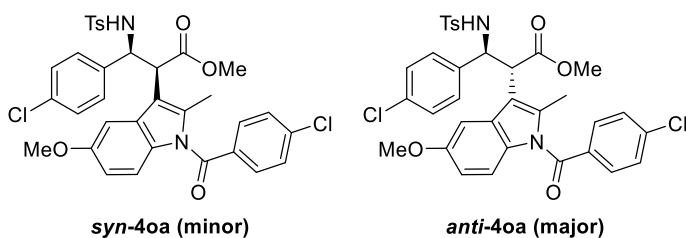


A white solid; Yield: 87%; *syn/anti* = 1/3.2 (Condition A, DBU: 1.0 eq, THF, 3 h, SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/2);

(syn); $R_f = 0.62$ (EtOAc/hexane = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.37$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5, 50.3, 52.1, 58.5, 108.1, 111.5, 118.9, 120.5, 122.8, 124.2, 126.1, 127.1, 128.3, 129.2, 129.3, 133.7, 136.1, 136.1, 137.1, 143.2, 171.1$; 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); mp: 173-176 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.26$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4, 48.6, 52.2, 58.7, 109.2, 111.4, 118.0, 120.1, 122.5, 123.4, 125.9, 126.5, 127.9, 128.5, 128.9, 133.4, 135.9, 137.0, 138.0, 142.7, 172.8$; IR (neat): 3419, 1714, 1320, 1158, 744, 665 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 505 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 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 505.0982.

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

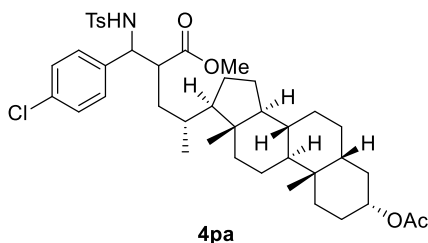


A yellow solid; Yield: 78%; *syn/anti* > 1/20 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/2);

(anti); R_f = 0.28 (EtOAc/hexane = 1/2); mp: 185-188 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₀Cl₂N₂O₆S [M+Na]⁺ 687.1094 Found 687.1085.

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
(4pa: methyl ester of 3pa)



A white solid; Yield: 76%; dr = 38/30/5.1/1 (Condition A, DBU: 2.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/DCM/hexane = 1/1/5);

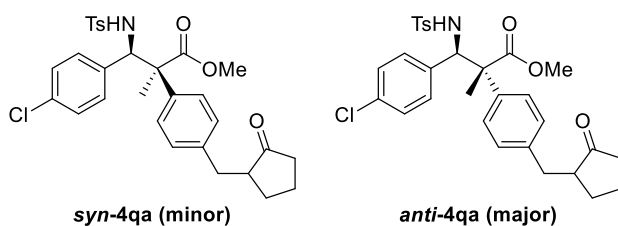
(major, LP); R_f = 0.27 (EtOAc/DCM/hexane = 1/1/5); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.67 (s, 3H), 0.92-0.95 (m, 6H), 0.99-1.08 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.36-1.47 (m, 6H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.58 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.69-4.73 (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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for

C₄₀H₅₄ClNO₆S [M+Na]⁺ 748.3409 Found 748.3392; [α]_D^{25.5} = +24.9 (c = 0.53, CHCl₃).

(2nd major, MP); R_f = 0.21 (EtOAc/DCM/hexane = 1/1/5); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₀H₅₄ClNO₆S [M+Na]⁺ 748.3409 Found 748.3392; [α]_D^{25.7} = +19.4 (c = 0.35, CHCl₃).

Methyl

3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-2-(4-((2-oxocyclopentyl)methyl)phenyl)propanoate (4qa: methyl ester of 3qa)

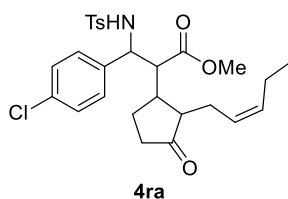


A white solid; Yield: 57%; *syn/anti* = 1/9.5 (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(*anti*); R_f = 0.28 (EtOAc/hexane = 1/2); mp: 144-147 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₀H₃₂ClNO₅S [M+Na]⁺ 576.1582 Found 576.1591.

Methyl

(Z)-3-(4-chlorophenyl)-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)-2-(3-oxo-2-(pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)propanoate (4ra: methyl ester of 3ra)



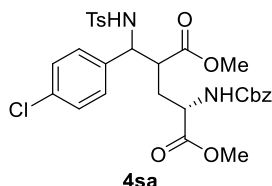
A white solid; Yield: 87%; dr = 1.7/1/1.1(other isomers) (Condition A, DBU: 1.0 eq, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(major, LP); R_f = 0.36 (EtOAc/hexane = 1/2); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₂ClNO₅S [M+Na]⁺ 540.1582 Found 540.1588; [α]_D^{25.2} = -3.6 (*c* = 2.16, CHCl₃).

(2nd major, MP); R_f = 0.29 (EtOAc/hexane = 1/2); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 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 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₂ClNO₅S [M+Na]⁺ 540.1582 Found 540.1588; [α]_D^{25.4} = -6.7 (*c* = 1.29, CHCl₃).

Dimethyl

(2*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)pentanedioate (4sa: methyl ester of 3sa)



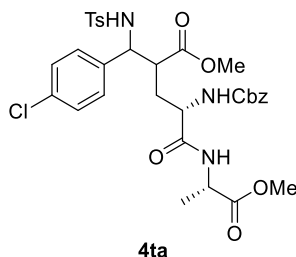
A colorless oil; Yield: 86%; dr = 7.5/6.3/1.0/1 (Condition A, imine: 2.0 eq, DBU: 2.0 eq, THF, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 1/2);

(diastereomixture); R_f = 0.15 (EtOAc/hexane = 1/2); LRMS (ESI): *m/z* 625 [M+Na]⁺; HRMS (ESI):

m/z calcd for C₂₉H₃₁ClN₂O₈S [M+Na]⁺ 625.1387 Found 625.1383; ¹H-NMR spectral chart of diastereomixture of **4sa** was shown in Section 8 on this SI.

Methyl

(4S)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-5-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-5-oxopentanoate (4ta: methyl ester of 3ta)

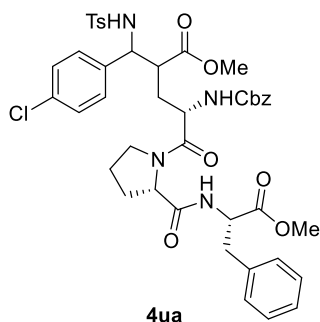


A white solid; Yield: 56%; dr = 8.1/2.0/1.5/1 (Condition A, DBU: 1.0 eq, THF, 3 h, SiO₂: EtOAc/hexane = 2/3);

(diastereomixture); R_f = 0.32 (EtOAc/hexane = 2/3); LRMS (ESI): m/z 696 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₂H₃₆ClN₃O₉S [M+Na]⁺ 696.1758 Found 696.1757; ¹H-NMR spectral chart of diastereomixture of **4ta** was shown in Section 8 on this SI.

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 (4ua: methyl ester of 3ua)



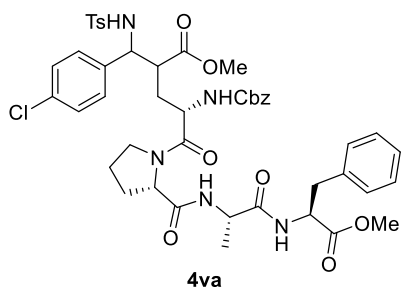
A white solid; Yield: 67%; dr = 7.2/3.9/2.0/1 (Condition A, 0.2 mmol scale, imine: 2.0 eq, DBU: 2.0 eq, 3 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/1 to 2/1 and GPC);

(diastereomixture); R_f = 0.15 (EtOAc/hexane = 1/1); LRMS (ESI): m/z 869 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₃H₄₇ClN₄O₁₀S [M+Na]⁺ 869.2599 Found 869.2621; ¹H-NMR spectral chart of diastereomixture of **4ua** was shown in Section 8 on this SI. 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

(4*S*)-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 (4va: methyl ester of 3va)



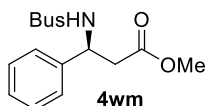
A white solid; Yield: 38%; dr = 4.3/2.4/1.1/1 (Condition A, 0.15 mmol scale, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$: 33 mol%, imine: 2.0 eq, DBU: 2.0 eq, THF, 6 h, SiO_2 : MeOH/DCM = 1/40 and GPC);

(diastereomixture); $R_f = 0.52$ (EtOAc); LRMS (ESI): m/z 940 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{ClN}_5\text{O}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 940.2970 Found 940.2930; $^1\text{H-NMR}$ spectral chart of diastereomixture of 4va was shown in Section 8 on this SI. 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).

5-5-4. Characterization of Products for Asymmetric Mannich-Type Reactions

Spectral data of 4wl was shown in Section 5-2.

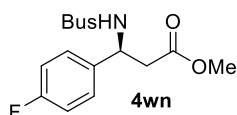
Methyl (*S*)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-phenylpropanoate (4wm: methyl ester of 3wm)



A white solid; Yield: 72% (Condition B, 6 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); $R_f = 0.17$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 74-77 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 9H), 2.91 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 16.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.89-4.94 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 9.7$ Hz, NH), 7.27-7.36 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.1, 42.6, 51.8, 55.0, 59.9, 126.2, 127.7, 128.7, 140.7, 171.3$; IR (KBr): 3261, 2983, 1720, 1441, 1307, 1204, 1129, 963, 830 cm^{-1} ;

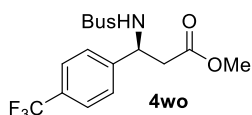
LRMS (ESI): m/z 322 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{21}NO_4S$ $[M+Na]^+$ 322.1089 Found 322.1084; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_R = 11.1 min (major) and 12.3 min (minor); $[\alpha]_D^{24.0}$ = -42.4 (c = 1.08, $CHCl_3$) for 96% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate (4wn: methyl ester of 3wn)



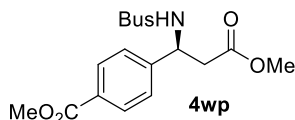
A white solid; Yield: 90% (Condition B, 3 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.13 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 91-93 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (s, 9H), 2.89 (dd, J = 16.1, 5.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.87-4.92 (m, 1H), 5.49 (d, J = 9.7 Hz, NH), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.1, 42.6, 51.9, 54.4, 59.9, 115.6 (d, $^2J_{F-C}$ = 21.6 Hz), 128.0 (d, $^3J_{F-C}$ = 7.19 Hz), 136.7 (d, $^4J_{F-C}$ = 3.60 Hz), 162.1 (d, $^1J_{F-C}$ = 246 Hz), 171.1; IR (KBr): 3260, 2985, 1740, 1517, 1439, 1303, 1130, 1078, 839 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 340 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{20}FNO_4S$ $[M+Na]^+$ 340.0995 Found 340.0980; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_R = 8.7 min (minor) and 9.9 min (major); $[\alpha]_D^{25.8}$ = -37.7 (c = 1.00, $CHCl_3$) for 97% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (4wo: methyl ester of 3wo)



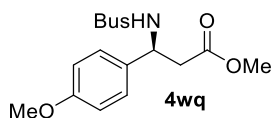
A white solid; Yield: 80% (Condition B, 1 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.13 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 123-127 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (s, 9H), 2.93 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.94-5.00 (m, 1H), 5.61 (d, J = 9.8 Hz, NH), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.1, 42.1, 52.0, 54.7, 60.1, 123.9 (q, $^1J_{F-C}$ = 272 Hz), 125.7 (q, $^3J_{F-C}$ = 3.75 Hz), 126.7, 129.9 (q, $^2J_{F-C}$ = 32.4 Hz), 144.8, 171.0; IR (KBr): 3278, 2980, 1710, 1438, 1329, 1161, 1116, 953, 841 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 390 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{20}F_3NO_4S$ $[M+Na]^+$ 390.0963 Found 390.0967; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_R = 7.7 min (minor) and 9.6 min (major); $[\alpha]_D^{23.8}$ = -34.2 (c = 0.59, $CHCl_3$) for 91% ee.

Methyl (S)-4-(1-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-methoxy-3-oxopropyl)benzoate (4wp: methyl ester of 3wp)



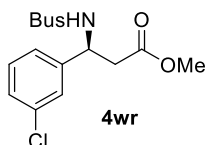
A white solid; Yield: 87% (Condition B, 1 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/3); R_f = 0.12 (EtOAc/hexane = 1/3); mp: 97-99 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 9H), 2.91 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.95 (dt, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 9.7 Hz, *NH*), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 42.3, 51.9, 52.1, 54.8, 60.0, 126.3, 129.6, 130.0, 145.8, 166.6, 171.0; IR (KBr): 3269, 2949, 1735, 1614, 1436, 1288, 1130, 957, 837 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 380 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₃NO₆S [M+Na]⁺ 380.1144 Found 380.1137; HPLC (chiral column: CHIRALPAK AD-H; solvent: hexane/2-propanol = 5/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 20.5 min (major) and 53.1 min (minor); [α]_D^{24.8} = -43.9 (*c* = 1.02, CHCl₃) for 90% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoate (4wq: methyl ester of 3wq)



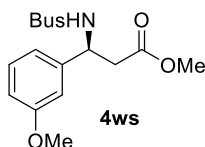
A white solid; Yield: 49% (Condition B, 40 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.09 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 96-98 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 9H), 2.89 (dd, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.84-4.89 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 9.8 Hz, *NH*), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 42.7, 51.8, 54.5, 55.2, 59.9, 114.1, 127.4, 132.8, 159.0, 171.3; IR (KBr): 3267, 2981, 1720, 1520, 1454, 1299, 1130, 1036, 837 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 352 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₃NO₅S [M+Na]⁺ 352.1195 Found 352.1208; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IC-3; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 51.9 min (major) and 61.5 min (minor); [α]_D^{22.5} = -47.1 (*c* = 0.43, CHCl₃) for 96% ee.

Methyl (S)-3-(3-chlorophenyl)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)propanoate (4wr: methyl ester of 3wr)



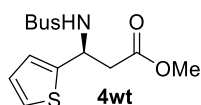
A pale yellow solid; Yield: 82% (Condition B, 3 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.19 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 75-78 °C; ¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ = 1.28 (s, 9H), 2.87 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.90-4.96 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.4 Hz, *NH*), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.55-7.56 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 42.2, 51.9, 54.5, 60.0, 124.5, 126.5, 127.9, 130.1, 134.6, 142.9, 171.1; IR (KBr): 3242, 2972, 1718, 1440, 1308, 1202, 1130, 848 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 356 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀ClNO₄S [M+Na]⁺ 356.0699 Found 356.0700; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t_R* = 8.1 min (minor) and 9.1 min (major); [α]_D^{23.6} = -37.4 (*c* = 1.64, CHCl₃) for 94% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(3-methoxyphenyl)propanoate (4ws: methyl ester of 3ws)



A colorless oil; Yield: 64% (Condition B, 6 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.10 (EtOAc/hexane = 1/4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9H), 2.90 (dd, *J* = 16.1, 5.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 16.1, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 9.8 Hz, *NH*), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 42.6, 51.8, 55.0, 55.2, 59.9, 112.0, 113.0, 118.4, 129.8, 142.3, 159.8, 171.2; IR (neat): 3289, 2954, 1738, 1603, 1438, 1305, 1128, 1043, 876 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 352 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₃NO₅S [M+Na]⁺ 352.1195 Found 352.1192; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t_R* = 11.1 min (minor) and 14.2 min (major); [α]_D^{24.7} = -32.7 (*c* = 1.58, CHCl₃) for 94% ee.

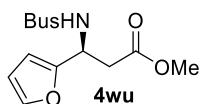
Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(thiophen-2-yl)propanoate (4wt: methyl ester of 3wt)



A pale yellow solid; Yield: 64% (Condition B, 17 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.15

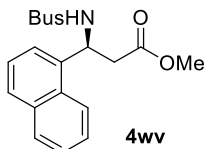
(EtOAc/hexane = 1/4); mp: 65-69 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (s, 9H), 3.02 (dd, J = 16.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.1, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.40 (d, J = 9.8 Hz, NH), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.1, 42.2, 51.3, 52.0, 60.2, 124.5, 124.8, 127.1, 144.4, 171.2; IR (KBr): 3225, 2973, 1722, 1439, 1308, 1126, 960, 851 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 328 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.0653 Found 328.0657; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OJ-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_{R} = 16.7 min (major) and 27.1 min (minor); $[\alpha]_{\text{D}}^{24.3}$ = -22.0 (c = 0.93, CHCl_3) for 94% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(furan-2-yl)propanoate (4wu: methyl ester of 3wu)



A pale yellow oil; Yield: 52% (Condition B, 3 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.18 (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (s, 9H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.89-4.94 (m, 1H), 5.12 (d, J = 9.8 Hz, NH), 6.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.1, 39.6, 49.4, 51.9, 60.1, 106.9, 110.5, 142.2, 152.9, 171.0; IR (neat): 3284, 2984, 1738, 1438, 1306, 1128, 1013, 914 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 312 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.0882 Found 312.0877; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IC; solvent: hexane/2-propanol = 5/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 210 nm; rt): t_{R} = 23.9 min (major) and 29.2 min (minor); $[\alpha]_{\text{D}}^{21.8}$ = -26.0 (c = 1.00, CHCl_3) for 92% ee.

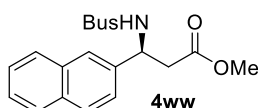
Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(naphthalen-1-yl)propanoate (4wv: methyl ester of 3wv)



A white solid; Yield: 43% (Condition B, 20 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); R_f = 0.14 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 106-110 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (s, 9H), 2.97 (dd, J = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.66 (d, J = 9.8 Hz, NH), 5.70-5.75 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.0, 41.9, 51.4, 51.8, 60.0, 122.1, 124.0, 125.3, 125.8, 126.8, 128.4, 129.2, 129.6, 133.8, 136.2, 171.4; IR (KBr):

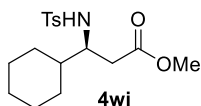
3310, 2973, 1715, 1441, 1308, 1183, 1129, 808 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.1245 Found 372.1255; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_{R} = 12.1 min (minor) and 27.8 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{22.1} = -55.4$ ($c = 0.65$, CHCl_3) for 89% ee.

Methyl (S)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(naphthalen-2-yl)propanoate (4ww: methyl ester of 3ww)



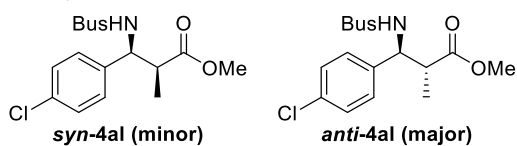
A white solid; Yield: 51% (Condition B, 13 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); $R_{\text{f}} = 0.12$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 94-98 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 9H), 3.01 (dd, $J = 16.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 16.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.07-5.12 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 9.7$ Hz, *NH*), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.79-7.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.1, 42.6, 51.8, 55.2, 60.0, 124.1, 125.2, 126.2, 126.4, 127.6, 128.0, 128.7, 132.8, 133.2, 138.1, 171.3$; IR (KBr): 3248, 2986, 1717, 1438, 1305, 1131, 1060, 952, 823 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.1245 Found 372.1248; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_{R} = 11.2 min (minor) and 14.9 min (major); $[\alpha]_{\text{D}}^{24.6} = -54.4$ ($c = 0.97$, CHCl_3) for 90% ee.

Methyl (S)-3-cyclohexyl-3-((4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate (4wi: methyl ester of 3wi)



A colorless oil; Yield: 50% (Condition B, (*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL: 22 mol%, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$: 20 mol%, 10 h, neutral SiO_2 : EtOAc/hexane = 1/4); $R_{\text{f}} = 0.23$ (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ -0.92 (m, 2H), 1.00-1.18 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 5H), 2.30 (dd, $J = 16.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.38-2.44 (m, 4H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.26 (d, $J = 9.2$ Hz, *NH*), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5, 25.8, 25.9, 26.0, 29.0, 29.3, 35.8, 41.2, 51.7, 55.5, 127.0, 129.6, 138.1, 143.2, 172.0$; IR (neat): 3290, 2927, 1737, 1447, 1331, 1159, 815 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 362 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362.1402 Found 362.1410; HPLC (chiral column: CHIRALCEL OD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_{R} = 9.6 min (major) and 11.0 min (minor); $[\alpha]_{\text{D}}^{20.1} = +2.5$ ($c = 2.00$, CHCl_3) for 53% ee.

Methyl 3-(4-chlorophenyl)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-2-methylpropanoate (4al: methyl ester of 3al)

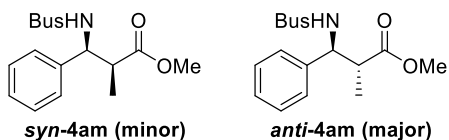


A white solid; Yield: 99%; *syn/anti* = 1/1.9 (Condition B, propionic acid: 1.0 eq, 24 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/4);

(syn, (2*S*,3*S*)); R_f = 0.21 (EtOAc/hexane = 1/4); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.66 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.7 Hz, *NH*), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 24.1, 46.8, 52.0, 59.9, 60.0, 128.5, 128.8, 133.8, 137.9, 173.6; IR (neat): 3293, 2978, 1737, 1456, 1308, 1129, 841 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 370 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₂ClNO₄S [M+Na]⁺ 370.0856 Found 370.0863; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 10.1 min (minor) and 12.3 min (major); [α]_D^{23.8} = -21.9 (*c* = 0.17, CHCl₃) for 93% ee.

(anti, (2*R*,3*S*)); R_f = 0.23 (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 110-113 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.83 (dq, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.60 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 9.2 Hz, *NH*), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1, 24.1, 46.3, 51.9, 59.8, 60.0, 127.8, 128.9, 133.5, 139.6, 175.3; IR (neat): 3421, 2979, 1737, 1457, 1308, 1125, 849 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 370 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₂ClNO₄S [M+Na]⁺ 370.0856 Found 370.0863; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 10.7 min (major) and 13.9 min (minor); [α]_D^{24.7} = -77.3 (*c* = 0.17, CHCl₃) for 95% ee.

Methyl 3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-2-methyl-3-phenylpropanoate (4am: methyl ester of 3am)



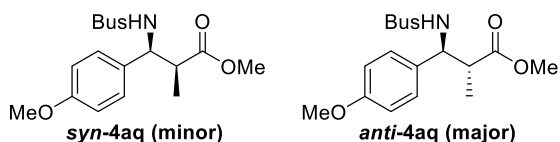
A white solid; Yield: 90%; *syn/anti* = 1/2.2 (Condition B, propionic acid: 1.0 eq, 24 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/5);

(syn, (2*S*,3*S*)); A white solid; R_f = 0.18 (EtOAc/hexane = 1/4); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.68 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.7 Hz, *NH*), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.7, 24.1, 47.2, 51.9, 59.8, 60.6, 127.1, 127.8, 128.5, 139.3, 173.8; IR (KBr): 3294, 2985, 1732, 1457, 1308, 1122, 938 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 336 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd

for $C_{15}H_{23}NO_4S$ $[M+Na]^+$ 336.1245 Found 336.1249; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_R = 8.5 min (minor) and 10.1 min (major); $[\alpha]_D^{24.5} = -22.2$ ($c = 0.65$, $CHCl_3$) for 92% ee.

(anti, (2R,3S)); $R_f = 0.21$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 109-111 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.24$ (s, 9H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.62 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 9.2$ Hz, *NH*), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.0, 24.1, 46.6, 51.8, 59.7, 60.5, 126.4, 127.6, 128.6, 140.8, 175.4$; IR (KBr): 3276, 2984, 1714, 1457, 1304, 1134, 913 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 336 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{23}NO_4S$ $[M+Na]^+$ 336.1245 Found 336.1249; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_R = 7.6$ min (major) and 10.7 min (minor); $[\alpha]_D^{24.0} = -68.3$ ($c = 0.76$, $CHCl_3$) for 93% ee.

Methyl 3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoate (4aq: methyl ester of 3aq)

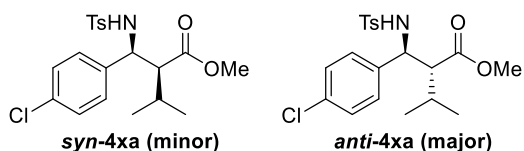


A white solid; Yield: 97%; *syn/anti* = 1/1.8 (Condition B, propionic acid: 1.0 eq, 24 h, neutral SiO_2 ; EtOAc/hexane = 1/4);

(syn, (2S,3S)); $R_f = 0.10$ (EtOAc/hexane = 1/4); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.3$ Hz, *NH*), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.9, 24.1, 47.3, 51.9, 55.2, 59.8, 60.1, 113.9, 128.2, 131.4, 159.1, 173.9$; IR (neat): 3296, 2978, 1737, 1515, 1456, 1307, 1128, 1051, 919 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 366 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{25}NO_5S$ $[M+Na]^+$ 366.1351 Found 366.1343; HPLC (chiral column: CHIRALPAK AD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_R = 12.8$ min (minor) and 21.2 min (major); $[\alpha]_D^{24.2} = -28.0$ ($c = 1.38$, $CHCl_3$) for 97% ee.

(anti, (2R,3S)); $R_f = 0.12$ (EtOAc/hexane = 1/4); mp: 133-137 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.24$ (s, 9H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 9.2$ Hz, *NH*), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.9, 24.1, 46.7, 51.8, 55.2, 59.7, 60.1, 114.0, 127.5, 133.0, 158.9, 175.5$; IR (KBr): 3292, 2955, 1731, 1519, 1456, 1304, 1135, 1055, 903 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 366 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{25}NO_5S$ $[M+Na]^+$ 366.1351 Found 366.1355; HPLC (chiral column: CHIRALPAK AD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): $t_R = 13.8$ min (major) and 21.6 min (minor); $[\alpha]_D^{23.5} = -81.9$ ($c = 0.51$, $CHCl_3$) for 94% ee.

Methyl 2-((4-chlorophenyl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)-3-methylbutanoate (4xa: methyl ester of 3xa)

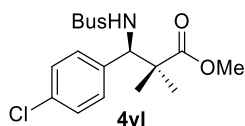


A colorless oil; Yield: 49%; *syn/anti* = 1/11 (Condition B, 40 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/8, Ts-protected imine was used instead of Bus-protected imine.);

(syn, (2S,3S)); R_f = 0.06 (EtOAc/hexane = 1/8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 9.2 Hz, *NH*), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 11.9 min (major) and 15.2 min (minor) for 52% ee.

(anti, (2R,3S)); R_f = 0.09 (EtOAc/hexane = 1/8); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.77 (dd, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.8 Hz, *NH*), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.0, 20.7, 21.3, 28.3, 51.5, 55.8, 59.2, 126.8, 127.5, 128.3, 129.1, 133.0, 137.7, 138.0, 143.0, 174.8; IR (neat): 3410, 2963, 1718, 1636, 1493, 1337, 1161, 1092, 814 cm⁻¹; LRMS (ESI): *m/z* 432 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₄ClNO₄S [M+Na]⁺ 432.1012 Found 432.1016; HPLC (chiral column: CHIRALPAK IA; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): *t*_R = 17.3 min (major) and 27.2 min (minor); [α]_D^{24.0} = -41.4 (*c* = 0.62, CHCl₃) for 91% ee.

Methyl (R)-3-(4-chlorophenyl)-3-((1,1-dimethylethyl)sulfonamido)-2,2-dimethylpropanoate (4yl: methyl ester of 3yl)



A colorless oil; Yield: 79% (Condition B, 3 h, neutral SiO₂: EtOAc/hexane = 1/6); R_f = 0.14 (EtOAc/hexane = 1/6); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 9.2 Hz, *NH*), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.1, 24.0, 25.5, 47.2, 52.2, 59.6, 64.7, 128.5, 129.3, 133.7, 138.1, 176.8; IR (neat): 3314, 2984, 1734, 1475, 1308, 1196, 1075, 1014, 849 cm⁻¹; LRMS

(ESI): m/z 384 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₂₄ClNO₄S [M+Na]⁺ 384.1012 Found 384.1016; HPLC (chiral column: CHIRALPAK AD-H; solvent: hexane/2-propanol = 9/1; flow rate: 1.0 mL/min; detection: at 254 nm; rt): t_R = 8.5 min (major) and 9.9 min (minor); [α]_D^{24.5} = -63.3 (c = 1.61, CHCl₃) for 98% ee.

6. 謝辞

本研究の遂行にあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました 東京大学大学院薬学系研究科 金井求 教授 に深く感謝いたします。

6年に渡り本研究を直接ご指導頂き、数多くの御助言を頂きました 東京大学大学院薬学系研究科 清水洋平 助教 に深く感謝いたします。

本研究にあたり、共同研究者として共に研究に励んだ 山本倫広 博士、長井秀興 修士、藤田大樹 氏 に深く感謝いたします。

常に有益な御助言を頂きました 東京大学大学院薬学系研究科 生長幸之助 講師、山次健三 助教、ERATO-JST 金井触媒分子生命プロジェクト グループリーダー 國信洋一郎 博士、相馬洋平 博士、川島茂裕 博士、並びに北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹 教授 に深く感謝いたします。

研究活動を温かく支えて下さいました 金井研究室秘書 師尾佐由利 氏 に深く感謝いたします。

東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室の皆様に感謝いたします。

最後に私の研究生生活を応援し支えて下さいました 父 森田直樹、母 由起江、姉 麻美、妹 早帆 に深く感謝いたします。