

ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の
不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開

東京大学大学院薬学系研究科分子薬学専攻
有機合成化学教室

川戸 勇士

平成 26 年 3 月

略語表

本論文では便宜上以下に示す略語及び略称を用いた。

Ac	acetyl
aq	aqueous
Ar	aryl
BF ₄	tetrafluoroborate
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BIPHEP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
Bn	benzyl
^t Bu	<i>tertiary</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst, catalytic amount of
C-C	carbon-carbon
CPME	cyclopentyl methyl ether
Cy-Taniaphos	1-[α -(dimethylamino)-2-(dicyclohexylphosphino)benzyl]- 2-dicyclohexylphosphinoferrocene
Cy-Walphos	1-[2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethyl dicyclohexyl phosphine
DIPEA	diisopropylethylamine
DIFLUORPHOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DTBM-Segphos	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]- 4,4'-bi-1,3-benzodioxole
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dr	diastereomeric ratio
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
ee	enantiomeric excess
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
Et	ethyl
equiv	equivalent
EWG	electron withdrawing group
h	hour
HMDS	1,1,3,3-hexamethyldisilazide
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl- coenzyme A
HPLC	high performance liquid chromatography
IPA	2-propanol

iPr	isopropyl
IR	infrared ray
JOSIPHOS	1-[2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethylidiphenylphosphine
LAH	lithium aluminiumhydride
LDA	lithium diisopropylamide
LDL	low-density lipoproteins
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LLB	lanthanum lithium tris(binaphthoxide)
Me	methyl
MS	molecular sieve
<i>m</i> -	<i>meta</i> -
min	minute
ND	not determined
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
<i>o</i> -	<i>ortho</i> -
OTf	trifluoromethanesulfonate
<i>p</i> -	<i>para</i> -
PF ₆	hexafluorophosphate
Ph	phenyl
Ph-BPE	1,2-bis(2,5-diphenylphospholano)ethane
Ph-Taniaphos	1-[α -(dimethylamino)-2-(diphenylphosphino)benzyl]- 2-diphenylphosphinoferrocene
Ph-Walphos	1-[2-(2'-Diphenylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethylidiphenylphosphine
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
quant.	quantitative
<i>R</i>	<i>rectus</i>
Red-Al	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturated
SbF ₆	hexafluoroantimonate
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TM	target molecule
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TMS	trimethylsilyl
tol	tolyl
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>

目次

序論.....	1
本論	
第1章 チオアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉アルドール反応の開発と HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究.....	2
第1節 研究背景	
第2節 改良型触媒を用いたチオアミドのプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応	
第3節 HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン合成への展開	
第2章 チオラクタムを求核種前駆体とする <i>anti</i> 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発....	18
第1節 改良型触媒による <i>syn</i> 選択的触媒的不斉アルドール反応	
第2節 チオラクタムを求核種前駆体とする <i>anti</i> 選択的触媒的不斉アルドール反応	
第3章 同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの プロトン移動型触媒的不斉付加反応.....	27
第1節 研究背景	
第2節 同時活性化機構を駆使した触媒的不斉 C-C 結合形成反応	
第3節 アルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応の開発	
総論.....	39
公表論文.....	40
実験項.....	41
引用文献.....	83
謝辞.....	87
要約.....	88

序論

触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、医薬品や生理活性天然物などの重要有機化合物の基本炭素骨格を効率的かつ立体選択的に構築する最も強力な手段であり、これまでに重点的に研究展開されてきた一大分野である。とりわけ、不斉アルドール反応は天然物や医薬品合成において重要な合成中間体となる光学活性 β -ヒドロキシカルボニル化合物を与える極めて有用な C-C 結合形成反応であり、古くから現在に至るまで膨大な数の研究が報告されてきた¹。その結果、1970 年代の向山型反応²や Evans 型反応³に端を発する信頼性の高い不斉アルドール反応が開発されるに至り、有機合成化学の発展を大きく牽引してきた。しかしながら、これらの反応設計では望みの反応を官能基選択的かつ高い立体選択性にて進行させることに重点を置いており、当量以上の試薬を用いた求核剤の事前活性化、目的生成物以上の廃棄物の副生を経るなど、反応の汎用性、アトムエコノミー及びプロセスの効率性の観点から依然として多くの課題が山積している。

昨今の環境調和型有機合成の重要性を鑑みると、上記反応を基質間のプロトン移動のみによる完全原子効率の反応形式で達成し、多くの化学反応に付随する副生成物等を最小限に抑制することが望まれる。このような状況の中、1997 年の柴崎正勝研究室によるランタノイド-アルカリ金属複合型触媒 (LLB 触媒) を用いる世界初のプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を皮切りに⁴、プロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応は多くの研究グループにより開発されるに至っている。一方で、本反応形式は求核種前駆体の脱プロトン化によるカルボアニオンを反応系中で触媒的に生成させることが鍵となり、それゆえ必然的に高い酸性度を有する基質に限定された反応開発が展開されてきた。

これらの現状を踏まえ、柴崎研究室ではソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を駆使することで、従来、比較的低い酸性度を有するため基質としての適用が困難であったアルキン、チオアミド、あるいはニトリルのようなソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質群の特異的活性化を基盤とした、プロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発に取り組んでいる⁵。本論では『ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開』に関して、以下の 3 章に分けて記述している。第 1 章にて、チオアミドの触媒的不斉アルドール反応を利用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究、第 2 章にて、チオラクタムを求核種前駆体とする *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発、第 3 章にて、同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応の開発、についてそれぞれ論じる。

本研究を通して得られた結果が、多くの研究者によって参照し活用され、有機化学の発展、さらには人類の健康と福祉に僅かながらでも貢献することができるならば幸いである。

本論

第1章

チオアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉アルドール反応の開発と

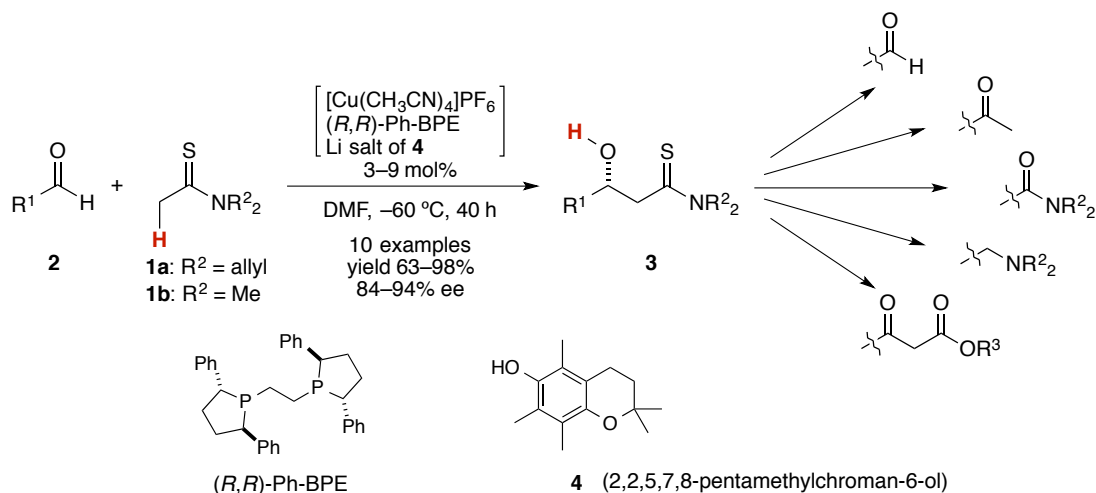
HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究

第1節 研究背景

触媒的不斉アルドール反応は、天然物や医薬品などの重要有機化合物群の基本炭素骨格をなす、1,3位に酸素官能基を持った炭素鎖を立体選択的に構築する手段として精力的に研究されてきた¹。また、有機合成化学のみならず生体内反応においてもC-C結合形成反応として最も重要かつ基本的な反応のひとつであり、自然界においてもアルドール反応を触媒する多くの酵素が発見されている。不斉アルドール反応の手法としては不斉補助基を用いる方法や、事前調製した安定エノラートを用いて不斉触媒で反応させる方法が研究の中心とされてきたが⁶、近年、求核種前駆体となるカルボニル化合物とアルデヒドから直接的に不斉アルドール反応を行う方法論が開発され、目覚ましい発展を見せている⁷。本反応形式は基質の脱プロトン化によりエノラートを反応系中で触媒的に生成させることが鍵となり、それゆえ必然的にアルデヒドやケトンといった高い酸性度を有する基質に限定された反応開発が展開されてきた⁸。一方で、生成物の合成化学的有用性は高いものの、酸性度の低さゆえに、触媒条件下での化学選択的エノラート化が困難であるカルボン酸誘導体と等酸化状態にある基質の求核種前駆体としての直接利用は依然として困難であり、報告例も限られている⁹。

このような状況を踏まえ、柴崎研究室ではチオアミドの持つソフトなLewis塩基性に着目し、1価銅塩[Cu(CH₃CN)₄]PF₆、キラルリン配位子(*R,R*)-Ph-BPE、クロマノール誘導体 **4** のリチウム塩 LiOAr から構成される、ソフトLewis酸/ハードBrønsted塩基協奏機能触媒を用いた、チオアミドを求核種前駆体とするプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を報告した (Scheme 1-1)^{10,11}。本触媒系による求核種前駆体とのソフト-ソフト相互作用を駆使することで、自己縮合が常に問題となる直鎖脂肪族アルデヒドに対する反応においても、より酸性度の低いチオアミドのみを選択的にエノラート化し、基質間のプロトン移動のみで高立体選択的に望みのアルドール体を与えることに成功している。また、チオアミドは適切な変換を施すことで対応する多様な官能基を導入することが可能であり、合成中間体としての汎用性も高い¹²⁻¹⁵。これらの合成化学的有用性を鑑み、本触媒的不斉アルドール反応の次なる展開として、本不斉反応を鍵反応とする医薬品などの重要有機化合物群合成への応用が期待された。

Scheme 1-1. Direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides.



第2節 改良型触媒を用いたチオアミドのプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応

2-1 触媒的不斉アルドール反応の再検討

先に報告されていたソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒は、本不斉アルドール反応に対して高い有効性を示した一方、Brønsted 塩基として用いる Li 塩¹⁶を反応開始直前に調製し、直ちに利用せねばならない煩雑な操作が必要となる点や、アルデヒドが有する官能基によっては触媒活性の低下を招く点があるなど、依然として改良の余地が残されていた。そこで *N,N*-ジアリルチオアセトアミド (**1a**) とイソブチルアルデヒド (**2a**) を用いた触媒的不斉アルドール反応の再検討を行うこととした (Table 1-2-1)。本アルドール反応はソフト Lewis 酸である $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6/(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}$ の非存在下や、ハード Brønsted 塩基である Li 塩の非存在下では反応は全く進行せず、これらが協奏的に機能することが触媒的かつ化学選択的なエノラート生成に必須である (entries 2,3)。一方で、Cu 塩とアルカリ金属アリアルキドを混合すると Cu アリアルキドとアルカリ金属塩が生成することが知られている。したがって、本触媒系 $\{\text{CuPF}_6/(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}+\text{LiOAr}\}$ は、反応系中で $\{\text{CuOAr}/(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}+\text{LiPF}_6\}$ と平衡下にあり¹⁷、Cu アリアルキドがソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒として機能し得る触媒活性種であることが想定された (Figure 1-2-1)。そこで LiPF_6 の効果と CuOAr の触媒活性を評価する目的で、当量のメシチル銅^{18,19}、 $(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}$ 、クロマンオール誘導体 **4** から調製した $\text{CuOAr}/(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}$ 触媒を用いて、Li 非存在下におけるコントロール実験を試みた。その結果、Li カチオン非存在下の $\text{CuOAr}/(\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE}$ 触媒は本不斉アルドール反応に対してより高活性な触媒であることが判明した (entry 6)。さらに、Li カチオン存在下では Cu アルドレート中間体が生成物阻害を起こすため、DMF やピリジンのような Lewis 塩基性添加剤が触媒回転に不可欠であった (entries 4,5)²⁰。一方で Li カチオン非存在下では、いずれの Lewis 塩基性添加剤を必要とすること無く本アルドール反応は円滑に進行し、DMF 溶媒を用いた場合も THF 溶媒を用い

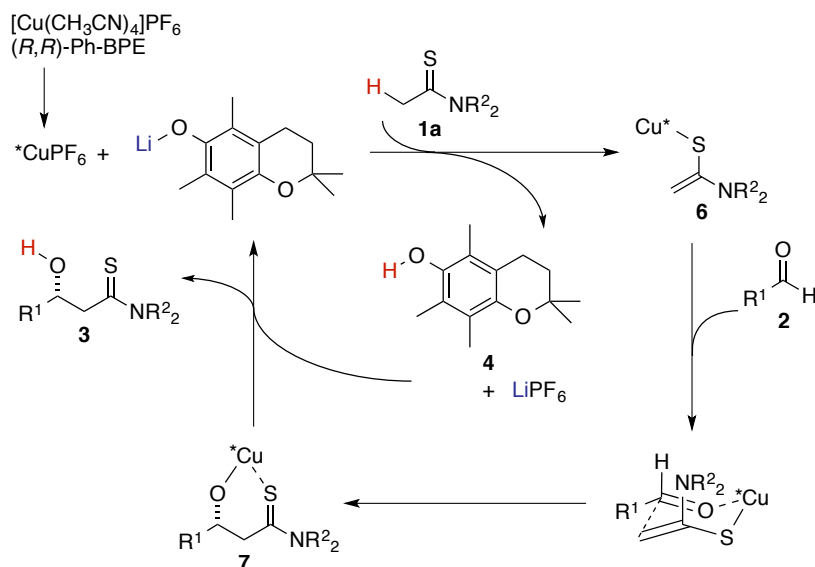
た場合も同等の反応成績を示した (entry 7)。驚くべきことに、本アルドール反応はクロマノール誘導体 **4** を用いないメシチル銅と配位子(*R,R*)-Ph-BPE のみで構成される触媒 (改良型触媒) を用いた場合においてもエナンチオ選択性を損なうことなく反応が円滑に進行することが判明した (entry 8)。

Table 1-2-1. Investigation of the catalyst.

entry	cat. (mol%)	solvent	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	{ [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) Li salt of 4 (3) }	DMF	91	91
2	Li salt of 4 (3)	DMF	0	—
3	{ [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) }	DMF	0	—
4	{ [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) Li salt of 4 (3) }	THF	0	—
5	{ [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) Li salt of 4 (3) } + pyridine (30)	THF	8	90
6	{ mesitylcopper (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) 4 (3) }	DMF	97	93
7	{ mesitylcopper (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) 4 (3) }	THF	98	89
8	{ mesitylcopper (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) }	DMF	83	94

^a Compound **1a**: 0.24 mmol, **2a**: 0.20 mmol. ^b Determined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^c Determined by HPLC analysis.

Figure 1-2-1. Proposed catalytic cycle with the conventional catalyst.



2-2 第2世代触媒における推定触媒サイクル

まず、触媒前駆体となるメシチル銅と配位子(*R,R*)-Ph-BPE がチオアミド **1a** の α 位プロトンを引き抜き、チオアミドエノラート **6** を生成させる。続いて、**6** が環状遷移状態を経てアルデヒドに付加することで Cu アルドラート中間体 **7** を生じる。Cu アルドラート **7** がソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒として機能することで、チオアミド **1a** からチオアミドエノラート **6** を生成させ、触媒回転が達成される。Cu アルドラート中間体が効率的に C-C 結合を形成する触媒として機能し、原料と生成物間のプロトン移動のみで反応が進行するシンプルかつ興味深い触媒サイクルである。なお、フェノール性添加物による反応性向上の要因については以下のように考えることができる。Cu アルドラート **7** は通常の加水分解程度の条件下では安定に存在し、先述のようにアルドラート **7** からの銅の解離には Lewis 塩基性添加剤を要する。構造的にも剛直で配位飽和な **7** のチオアミド部位とチオアミド **1a** との配位子交換が生じるよりも、一旦 **7** がフェノール性添加物からのプロトン化を受けた後に、生成する Cu アリールオキシドの空いた配位場へ **1a** が配位するという逐次的プロトン移動を経る方が、より円滑な触媒回転がなされると考えられる。

Figure 1-2-2a. Proposed catalytic cycle with the simplified catalyst.

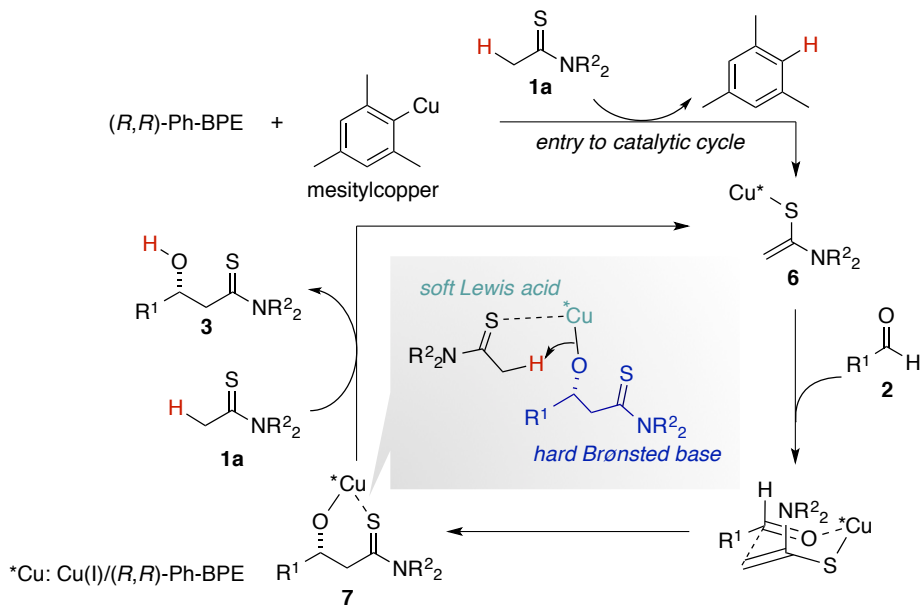
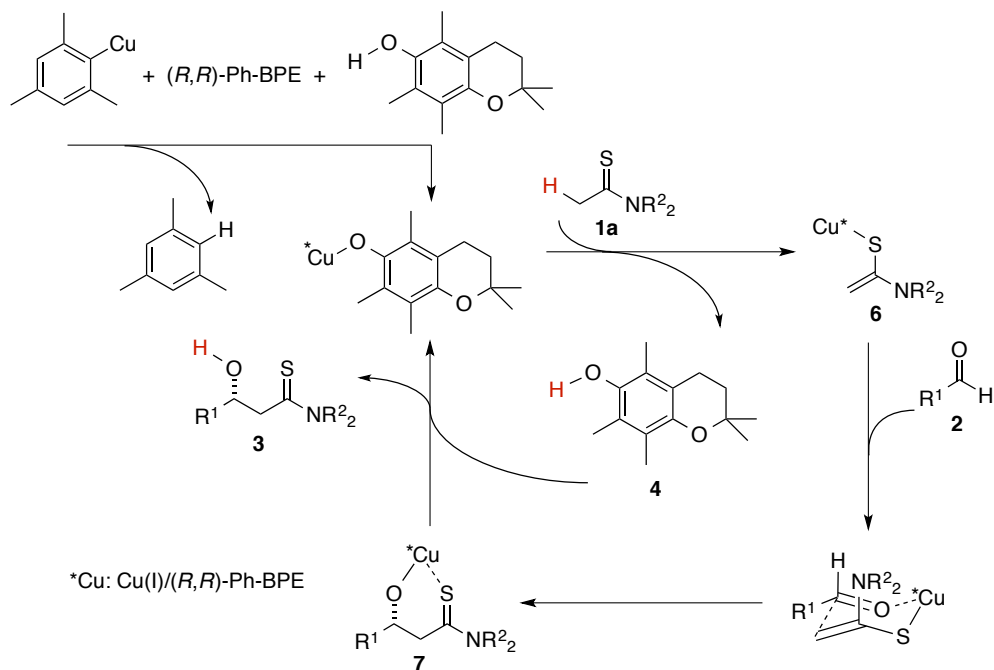


Figure 1–2–2b. Proposed catalytic cycle with the simplified catalyst assisted by **4**.



2-3 改良型触媒によるプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応

改良型触媒を用いて種々の脂肪族アルデヒドに対する触媒的不斉アルドール反応の検討を行った (Table 1-2-3)。その結果、塩基性条件下にて自己縮合を起こしやすい α 無置換アルデヒド **2b**、**2c** に対する反応においても、従来型触媒を用いた場合と遜色ない結果が得られることがわかった (entries 2,3)。改良型触媒は煩雑な Li 塩の調製を回避できる点や DMF 以外の溶媒選択を可能にした点など、より容易で扱いやすい触媒であることが確認できた。

Table 1-2-3. Proposed catalytic cycle with the simplified catalyst.^a

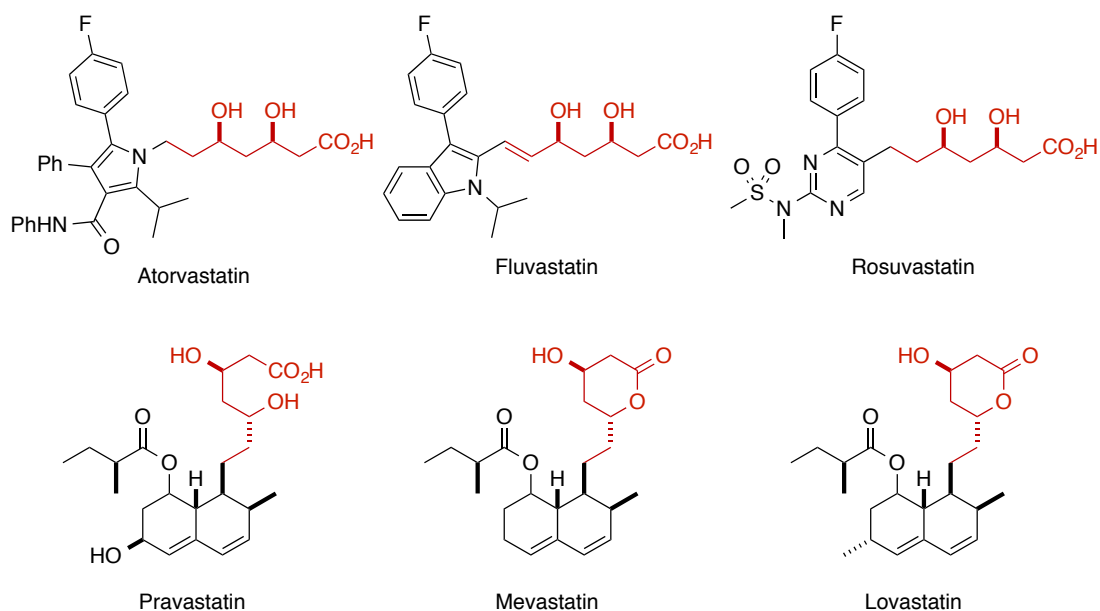
entry	aldehyde	product	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1			91(87)	94(91)
2			79(80)	89(89)
3			66(82)	89(90)

^a Compound **1a**: 0.24 mmol, **2**: 0.20 mmol. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis. The results obtained with the conventional catalyst were shown in parentheses.

第3節 HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン合成への展開

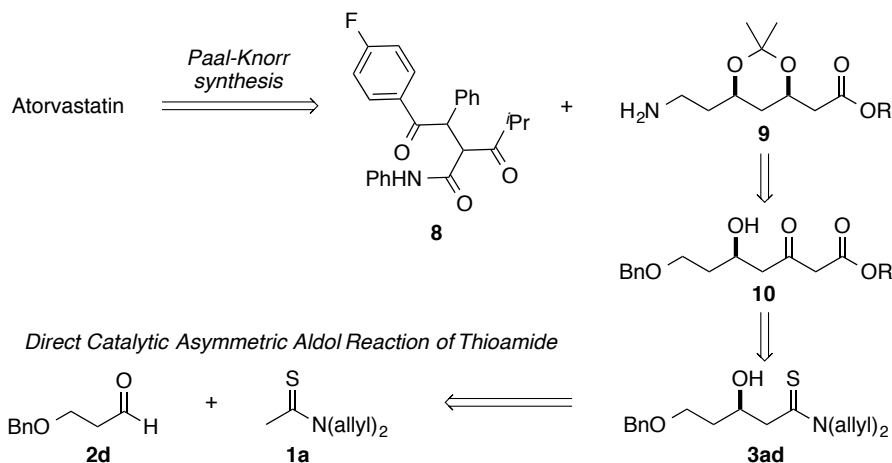
本不斉アルドール反応の実用性を示すべく、本反応を鍵反応とする重要有機化合物群合成へ展開した。チオアミド官能基の多様な官能基変換の中でもチオアミドを *S*-メチル化により活性化した後に、各種エステルエノラートを作用させることで対応する β -ケトエステルを構築できる点は注目に値する。 β -ケトエステル構築後にカルボニル基を立体選択的に還元することで 1,3-ジオール群が容易に合成できることに着目し、下記医薬品群に注目した (Figure 1-3-1)。スタチンと呼ばれる高脂血症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は²¹⁻²³、共通してその側鎖に光学活性 *syn*-1,3-ジオールないしその環化体のラクトンを有している。

Figure 1-3-1. Structures of statins.



中でもアトルバスタチン (リピートル®; Pfizer, Inc.) は、高コレステロール血症の治療に世界各国で広く臨床適用されている合成医薬品であり、LDL コレステロール値を下げる有効性と確立された安全性プロファイルに関するデータの信頼性から、非常に多くの合成研究が展開されてきた²⁴。ピロール部位は、ジケトン **8** と鍵中間体となる 1 級アミン **9** との Paal-Knorr 反応²⁵で構築できるため、アトルバスタチンの合成においては光学的に純粋な 1 級アミン **9** の効率的かつ簡便な合成が重要となる (Scheme 1-3-1)²⁶。**9** のジオール部位は β -ヒドロキシケトン **10** の *syn* 選択的還元反応により合成でき、**10** はチオアミドの不斉アルドール反応で得られる生成物 **3ad** のチオアミド部位にエステルエノラートを作用させることで効率的に合成可能である。これらを踏まえ、本触媒的不斉アルドール反応を鍵反応とするアトルバスタチンの不斉合成研究に着手した。

Scheme 1-3-1. Retrosynthetic analysis of atorvastatin.



3-1 触媒的不斉アルドール反応の条件検討

アトルバスタチン合成を目指し、改良型触媒による 3-ベンジルオキシプロパナル (**2d**) と *N,N*-ジアリルチオアセトアミド (**1a**) との触媒的不斉アルドール反応の検討を行った (Table 1-3-1)。DMF 中で検討を行ったところ、収率は中程度に留まり、一部生成物のβ脱離による脱水体が生成することが確認された (entry 1)。副生する水による触媒の失活を抑制する目的でモレキュラーシーブを共存させることとした (entry 2)。THF を溶媒に用いると、若干のエナンチオ選択性低下を招くものの収率の向上が確認された (entry 3)。そこで DMF/THF=1/1 の混合溶媒を用いたところ、目的のアルドール付加体が 60%収率、86% ee で得られた (entry 4)。さらに、クロマノール誘導体 **4** を加えた触媒を用いることで 70%収率、89% ee で目的のアルドール体が得られた (entry 6)。わずかながらに収率、エナンチオ選択性の低下を招くものの、本反応は触媒量を 5 mol%にまで減じても円滑に進行し、1 g スケールでの反応にも適用可能であった (entry 8)。

Table 1-3-1. Direct catalytic asymmetric aldol reaction of functionalized aldehyde **2d**.^a

entry	cat. (mol%)	additive (mol%)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	—	—	DMF	-60	60	49	84
2	{mesitylcopper (10)}	MS 5A	DMF	-60	60	50	94
3	{(S,S)-Ph-BPE (10)}	MS 5A	THF	-60	60	62	68
4	{mesitylcopper (10)}	MS 5A	DMF/THF ^d	-60	60	60	86
5	{(S,S)-Ph-BPE (10)}	—	DMF/THF ^d	-60	60	68	85
6	{(S,S)-Ph-BPE (10) 4 (10)}	MS 5A	DMF/THF ^d	-60	60	70	89
7	{mesitylcopper (5)}	MS 5A	DMF/THF ^d	-60	72	64	85
8 ^e	{(S,S)-Ph-BPE (5) 4 (5)}	MS 5A	DMF/THF ^d	-60	72	62	83

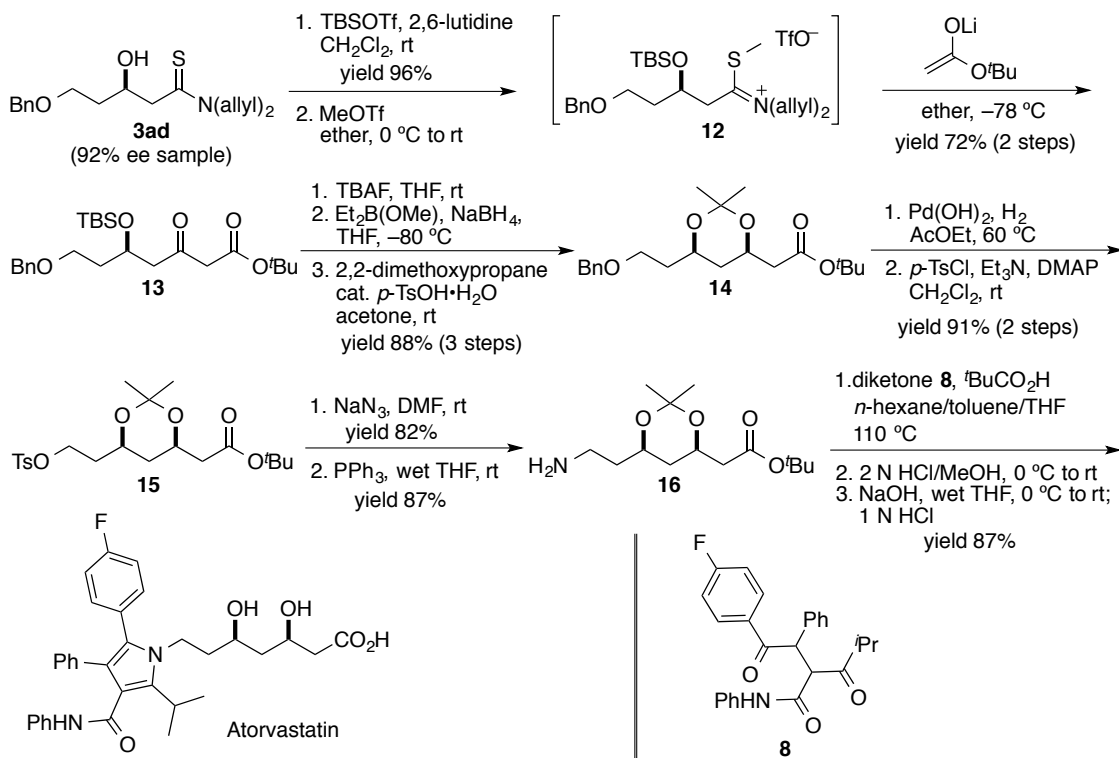
^a Compound **1a**: 0.24 mmol, **2d**: 0.20 mmol. ^b Determined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard.

^c Determined by HPLC analysis. ^d DMF/THF = 1/1. ^e Compound **2d** (1.0 g) was used.

3-2 アトルバスタチンの不斉合成

得られたアルドール体を用いてアトルバスタチンの不斉合成を行った (Scheme 1-3-2)。まず、アルドール体 **3ad** の 2 級水酸基を TBSOTf/2,6-ルチジンの条件により 96% 収率で TBS エーテルとして保護した後に、チオアミド部位を MeOTf により *S*-メチル化することで活性化し、生成したメチルチオイミニウム中間体 **12** に対して酢酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラートを作用させることでケトエステル体 **13** を 2 工程 72% 収率で得た。TBAF を用いて TBS 基を脱保護した後に、Et₂B(OMe) をキレート剤として用いた β-ヒドロキシケトンの *syn* 選択的還元によって光学活性 *syn*-1,3-ジオールを合成し²⁷、生成したジオールをアセトニド保護して 3 工程 88% 収率で **14** とした。パールマン触媒を用いて脱ベンジル化を行ったあと、生成した 1 級アルコールを 2 工程 91% でトシレート **15** とした。NaN₃ を用いて窒素を導入し 82% 収率でアジドとした後、アジド体を PPh₃ で還元することによって鍵中間体である 1 級アミン **16** を 87% 収率で合成した。1 級アミン **16** と文献既知のジケトン **8** との Paal-Knorr 反応によりピロールを構築し、酸及び塩基による加水分解を行うことで 3 工程 67% 収率にてアトルバスタチンの合成を達成した。

Scheme 1-3-2. Enantioselective synthesis of atorvastatin.



3-3 第1世代合成法の再考と第2世代合成法への展開

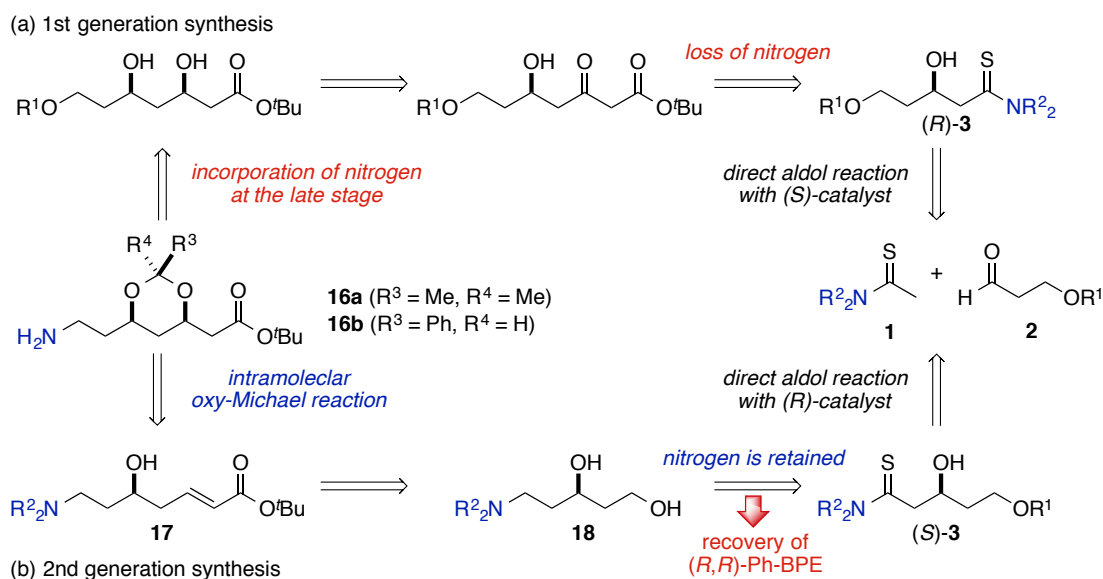
上記の第1世代合成法では、チオアミドの β -ケトエステルへの変換と、続く β -ヒドロキシケトンの *syn* 選択的還元を駆使することで11工程にて鍵中間体1級アミンを合成した。しかしながら本合成では、高価な不斉配位子 Ph-BPE の利用と保護基の着脱及び合成終盤での窒素源導入に伴う工程の長さが課題となった (Scheme 1-3-3-a)。そこで、先の第1世代合成における諸問題を、

- (1) 配位子の効率的回収と再利用
- (2) 分子内オキシマイケル反応による *syn*-1,3-ジオールの形成
- (3) チオアミドの窒素源としての利用

の3点を組み込んだ新規合成経路の構築により解決することとした (Scheme 1-3-3-b)。

鍵中間体の1級アミン **16b** は、 α,β -不飽和エステル **17** を用いた分子内オキシマイケル反応を利用することで合成でき、*syn*-1,3-ジオールの合成及び保護を1段階で効率的に行うことが可能である。また不飽和エステル **17** は、1,3-ジオール **18** の1級アルコール選択的酸化と続く Wittig 反応による増炭反応で構築できる。**18** はチオアミドアルドール反応で得られる生成物(*S*)-**3** を脱硫することで合成可能と考えられる。原料 **1** のチオアミド窒素を最終化合物まで保存し、分子内オキシマイケル反応を駆使することで、第1世代合成よりも5工程短縮されたわずか6工程にて目的中間体の合成が可能となる。

Scheme 1-3-3. Outline of the 1st and 2nd generation synthetic routes of atorvastatin.



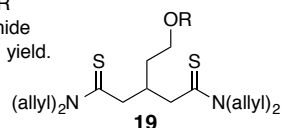
3-4 触媒的不斉アルドール反応の条件検討

後の脱保護により 1,3-ジオールに誘導可能な種々の 1,3-プロパンジオール由来のアルデヒド **2** と *N,N*-ジアリルチオアセトアミド (**1a**) を用いた触媒的不斉アルドール反応の検討を行った (Table 1-3-4)。DMF/THF 混合溶媒中、触媒量を 10 mol%、反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ として反応を検討したところ、Tr 基で保護されたアルデヒド **2g** を用いた場合に 76% 収率、84% ee という良好な収率、エナンチオ選択性にて望みのアルドール体 **3ag** が得られた (entry 3)。反応温度を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ とすると、生成物の β 脱離と続くマイケル反応により生成したと考えられる副生成物ジチオアミド **19** が増加したが、94% ee という高いエナンチオ選択性にて望みのアルドール体 **3ag** が得られた (entry 4)。また、本アルドール反応は触媒量を 6 mol% に減じることが可能であった (entry 5)。

Table 1-3-4. Direct catalytic asymmetric aldol reaction of functionalized aldehyde **2**.^a

entry	R	2	x (mol%)	product	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	TBS	2e	10	3ae	-60	48	58 (15)	83
2	PMB	2f	10	3af	-60	48	56 (28)	86
3	Tr	2g	10	3ag	-60	48	76 (trace)	84
4	Tr	2g	10	3ag	-40	24	73 ^d (18)	94
5	Tr	2g	6	3ag	-40	24	70 ^d (8)	91

^a Compound **1a**: 0.24 mmol, **2a**: 0.20 mmol. ^b Determined by ^1H NMR analysis with $(\text{CHCl}_2)_2$ as an internal standard. The yield of dithioamide is shown in parentheses. ^c Determined by HPLC analysis. ^d Isolated yield.

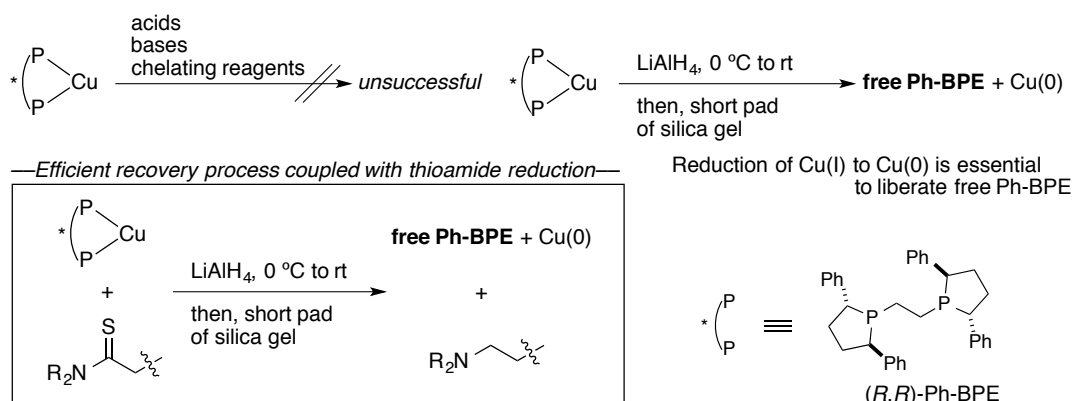


なお、反応温度を上昇させたことにより副生成物の増加とエナンチオ選択性の向上が確認されたため、 β 脱離過程における速度論的光学分割によって見かけ上高いエナンチオ選択性が得られている可能性や得られた副生成物 **19** が何らかの配位子として働くことにより立体選択性が向上した可能性が考えられたが、現在のところそのような効果は確認されていない。

3-5 不斉配位子の回収検討

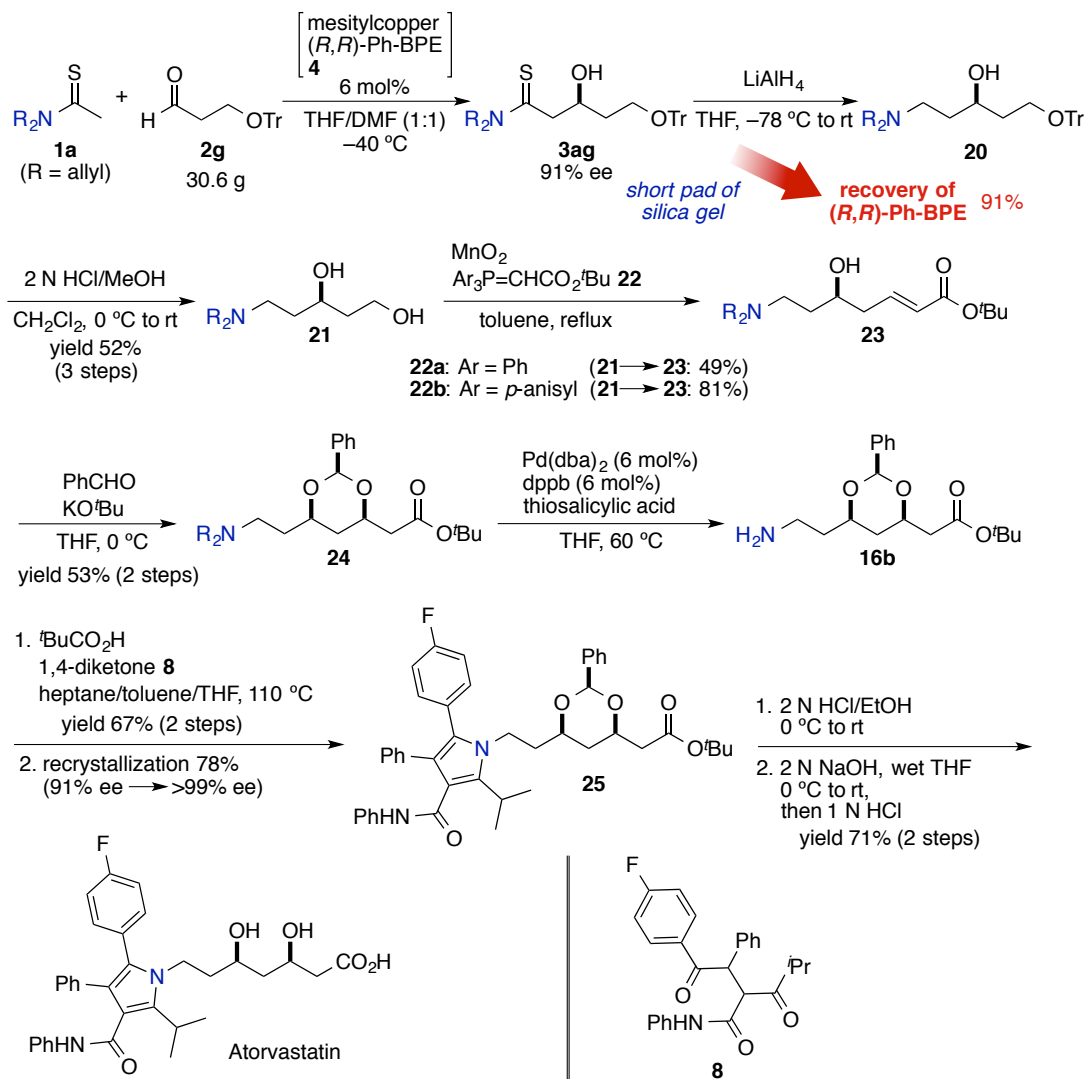
得られた最適条件を用いて触媒的不斉アルドール反応をスケールアップするにあたり、高価な不斉配位子(*R,R*)-Ph-BPEの回収が必須となる。本不斉配位子は1価銅と特に強い錯体を形成しており、アルドール反応後の粗生成物に酸や塩基、あるいはピピリジン、DPPE、EDTAなどの各種キレート剤などを過剰量加えるだけでは不斉配位子を解離させ、回収することが困難であった。一方で、 LiAlH_4 を用いて1価銅を0価銅に還元することで、配位子が銅から解離し、回収できることが判明した²⁸。さらに、チオアミドは LiAlH_4 を用いて対応するアミンへと還元でき、得られるアミンと配位子(*R,R*)-Ph-BPEの極性が大きく異なることから、これらをショートパッドのような簡便な分離操作により精製できることが示唆された。本配位子回収過程をチオアミドの変換過程に組み込むことにより、別途の配位子回収プロセスを経ない効率的回収が実現できると考えた (Figure 1-3-5)。

Figure 1-3-5. Tight complexation of Cu(I)/(*R,R*)-Ph-BPE



3-6 第2世代アトルバスタチン合成

Scheme 1-3-6. 2nd generation synthesis of atorvastatin.



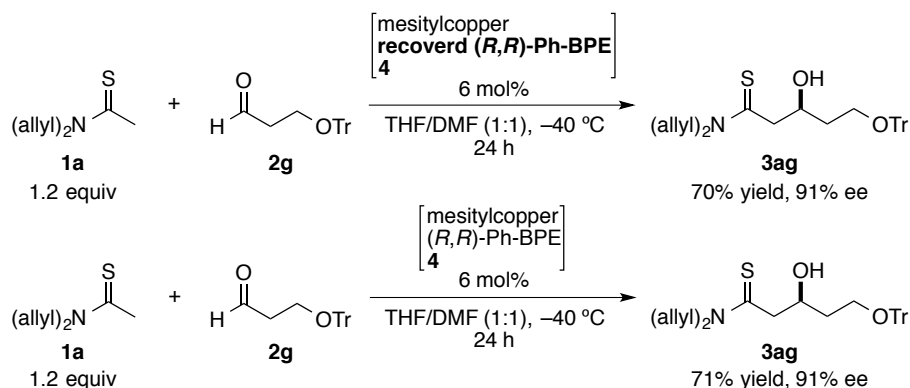
得られた最適条件及び Ph-BPE 回収検討を踏まえ、第2世代アトルバスタチン合成を行った (Scheme 1-3-6)。鍵反応となる触媒的不斉アルドール反応は 30.6 g スケール (100 mmol スケール) での実施も問題なく実施することが可能であった。不斉アルドール反応の後、Cu/(*R,R*)-Ph-BPE 錯体を含む粗生成物を未精製のまま THF に溶解し、LiAlH₄ と反応させることで Cu(I) の Cu(0) への還元とチオアミドのアミンへの還元を同時に行い、ショートパッドシリカゲルカラムによる分離精製を行うことでアミノアルコール **20** へ導くとともに (*R,R*)-Ph-BPE を 91% 回収することに成功した。さらに粗精製物を塩酸処理することで Tr 基を脱保護し、アミノジオール **21** を 3 工程 52% 収率で合成した。続いて、オキシマイケル反応前駆体となる不飽和エステル **23** の合成を目指し、1 級アルコールの酸化と Wittig 反応を

同時に行うタンデム反応に注目した。活性二酸化マンガン酸化は通常脂肪族アルコールの酸化はきわめて遅いが、ホスホラン型の安定イリド共存下では酸化が速やかに進行し、対応するオレフィンが効率的に合成できることが知られている²⁹。実際に、アミノジオール**21**をイリド**22a**とトルエン還流下で反応させたところ、49%という低収率ながら目的の不飽和エステル**23**が得られた。副生成物の解析を行った結果、不安定なβ-ヒドロキシアルデヒド中間体が容易に脱水してしまうことが収率が中程度に留まる主たる原因であることが判明した。そこで、β-ヒドロキシアルデヒド中間体との速やかな反応が期待される求核性を向上させたリンイリド**22b**を用いて反応を行ったところ³⁰、収率が81%まで改善された。続いてベンズアルデヒドとKO^tBuを用いる分子内オキシマイケル反応により目的のsyn-1,3-ジオールの構築及び保護を一段階で行い³¹、先のタンデム反応から2工程53%収率でベンジリデンアセタール**24**とした。Pd触媒を用いて**24**の3級アミン部位を脱アリル化し、鍵中間体である1級アミン**16b**を第1世代合成より5工程短縮された6工程にて合成した。**16b**は単離すること無くジケトン**8**とのPaal-Knorr反応を行うことができ、再結晶を行うことで光学的に純粋なピロール**25**に導くことができた。酸・及び塩基による加水分解を行い、アトルバスタチンの不斉合成を達成した。

3-7 回収した Ph-BPE を用いた触媒的不斉アルドール反応

回収(*R,R*)-Ph-BPE を用いて調製した触媒を用いて触媒的不斉アルドール反応の検討を行った (Scheme 1-3-7)。その結果、回収(*R,R*)-Ph-BPE を用いた場合において本反応は収率・エナンチオ選択性ともに同等の反応成績を示した。Ph-BPE と強固に錯形成している1価銅をLiAlH₄により0価銅に還元する工程をチオアミドのアミンへの変換工程に組み込むことで、別途の回収プロセスを経ない効率的再利用を実現した。これにより、高価な不斉配位子の利用という大規模合成を行う際の問題点を、それらの回収及び再利用というかたちで解決の道筋を示すことができた。

Scheme 1-3-7. Direct catalytic asymmetric aldol reaction with recovered Ph-BPE.

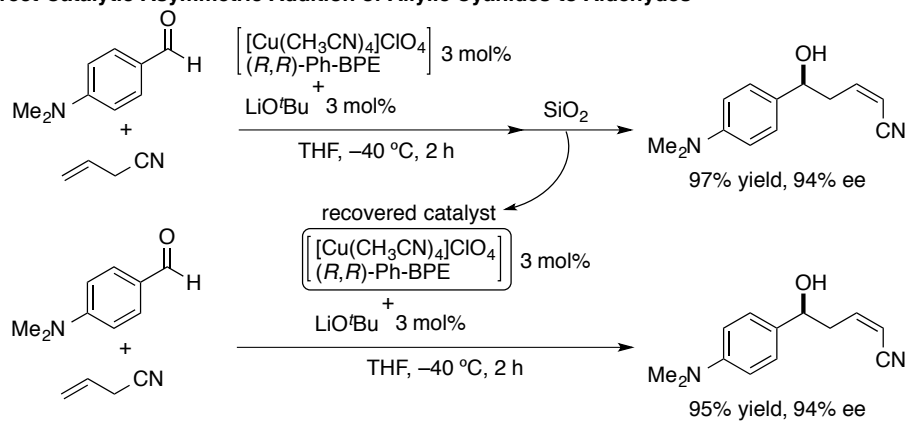


3-8 Cu/Ph-BPE 錯体の直接回収

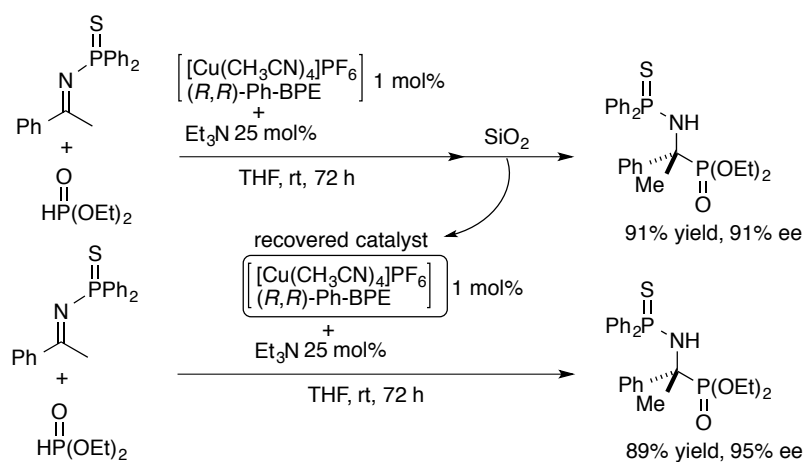
柴崎研究室では、Cu/Ph-BPE 錯体の安定性を積極的に利用して錯体そのものを単離する試みも行われている (Scheme 1-3-8)。反応終了後、通常のカラム精製操作により目的物を単離した際、Cu/Ph-BPE 錯体は原点に留まっている。ジクロロメタン/アセトニトリル混合溶媒のような高極性溶媒を用いることで錯体を溶出し、単離することが可能である。単離した回収 Cu/Ph-BPE 錯体は NMR 解析により純粋であることが確認され、再利用も可能である³²。

Scheme 1-3-8. Direct recovery and reuse of the catalyst.

Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allylic Cyanides to Aldehydes



Catalytic Asymmetric Hydrophosphonylation of Ketimines



3-9 第2世代アトルバスタチン合成の問題点

第2世代アトルバスタチン合成では、チオアミド窒素の直接利用、分子内オキシマイケル反応による *syn*-1,3-ジオールの構築を駆使することにより、わずか6工程で目的とする鍵中間体1級アミンの合成を達成した。しかしながらオキシマイケル反応前駆体となる不飽和エステルを合成する際に過剰量の二酸化マンガンを使用し、大量のマンガン塩とホスフィンオキシドを副生することから、アトムエコノミー及びプロセスの効率性の両面から課題を残している。これらを解決するためには不斉アルドール反応に用いるアルデヒド側鎖の酸化度を上げ、エステルやアルデヒド（ないし、その保護体としてのアセタール）を有するアルデヒドを用いるか、不飽和エステルを有するアルデヒドを直接利用する方がより効率的な合成法となる。しかしながらこれらの基質は安定性に問題があり、調製自体が煩雑である場合が多く、またアルドール反応後、脱保護などのさらなる変換が困難であるなど、現在のところ有望な結果を得るに至っていない。また、酸化方法を活性二酸化マンガン酸化からプロセス応用が容易となる触媒的酸化法などを検討したが、酸化によって生成する不安定な β -ヒドロキシアルデヒド中間体に由来する副反応が生じて反応が複雑化した。本件の解決が今後の課題となる。

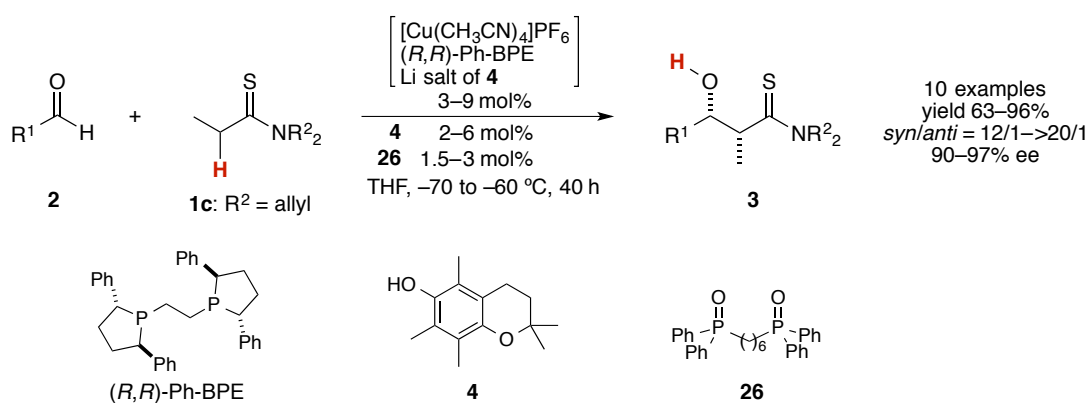
第2章

チオラクタムを求核種前駆体とする *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

第1節 改良型触媒による *syn* 選択的触媒的不斉アルドール反応

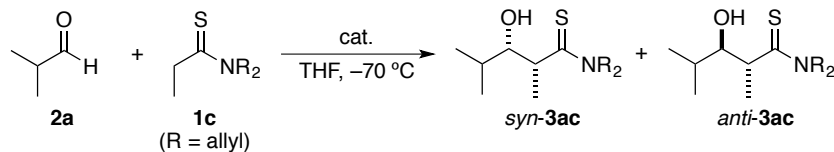
柴崎研究室では、チオアミドの触媒的不斉アルドール反応をチオプロピオンアミド **1c** を求核種前駆体として用いるジアステレオ選択的反応へと展開し、*syn*-アルドール体を高収率、高エナンチオ選択的に合成することに成功している (Scheme 2-1-1) ^{10c}。

Scheme 2-1-1. Direct catalytic enantio- and *syn*-selective aldol reaction of thiopropionamide.



本反応ではレトロアルドール反応の抑制が生成物の高立体選択性発現に極めて重要であり、精密な反応制御が必要となる。先に開発した改良型触媒を本 *syn* 選択的触媒的不斉アルドール反応に適用したところ、興味深い挙動を示すことが明らかとなった (Table 2-1-1)。改良型触媒を 3 mol% 用いて反応時間を 40 時間とした場合、ジアステレオ選択性の著しい低下が確認され、*syn/anti* = 2.5/1 にてラセミ体の *syn* 体を与えた (entry 2)。さらに触媒量を 10 mol% まで増加させた場合はジアステレオ選択性のさらなる低下が確認された (entry 3)。クロマノール誘導体 **4** を添加した触媒を用いた場合、ジアステレオ選択性がわずかながらに逆転するまでに至った (entry 4)。一方で、触媒を 0.5 mol% 用いた条件において反応時間を 14 時間とした場合、高い *syn* 選択性、エナンチオ選択性で *syn* アルドール体が得られた (entry 5)。また、*anti* 体は一貫して 60% ee 程度で得られていた ³³。

Table 2-1-1. Direct catalytic asymmetric aldol reaction using the simplified catalyst.^a



entry	cat. (mol%)	time(h)	yield(%) ^b	syn/anti ^b	ee(%) ^c syn/anti
1	{ [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) Li salt of 4 (3) }	40	93	>20/1	95/—
2	{ mesitylcopper (3) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (3) }	40	99	2.5/1	-4/59
3	{ mesitylcopper (10) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (10) }	40	93	1.7/1	-2/58
4	{ mesitylcopper (10) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (10) 4 (10) }	40	98	1/1.1	-4/57
5	{ mesitylcopper (0.5) (<i>R,R</i>)-Ph-BPE (0.5) }	14	91	>20/1	95/—

^a Compound **2a**: 0.20 mmol, **1c**: 0.24 mmol. ^bDetermined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^cDetermined by HPLC analysis.

これらの結果はチオプロピオンアミドに対する改良型触媒の触媒活性が特に高いことに起因すると考えられる。すなわち、

- (1) *Z*-エノラートからの6員環遷移状態を経る *syn* 体が速度論的に優先する
- (2) *syn* 体は極めて速いレトロアルドール反応によるラセミ化を伴う
- (3) *anti* 体を与える順反応は速度論的に遅いがレトロ反応も十分に遅い

と解釈できる (Figure 2-1-2)。また本結果はチオアミドの *syn* 選択的触媒的不斉アルドール反応開発時に得られていた以下の知見とも矛盾しないことが確認できる。すなわち、本 *syn* 選択的触媒的不斉アルドール反応のレトロアルドール反応は、Cu アルドレート **A** から進行し、対応する Li アルドレート **B** からのレトロアルドール反応は極めて遅い (Figure 2-1-1, Table 2-1-2)^{10c}。

Figure 2-1-1. Competitive aldol/retro-aldol reaction via Cu aldolate **A** and Li aldolate **B**.

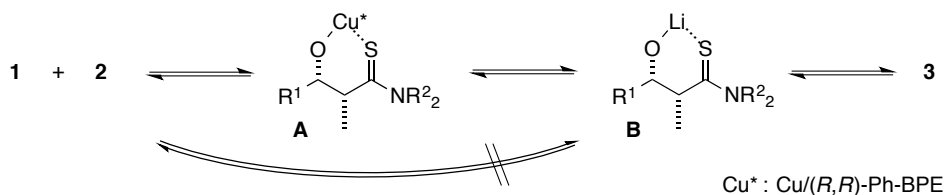
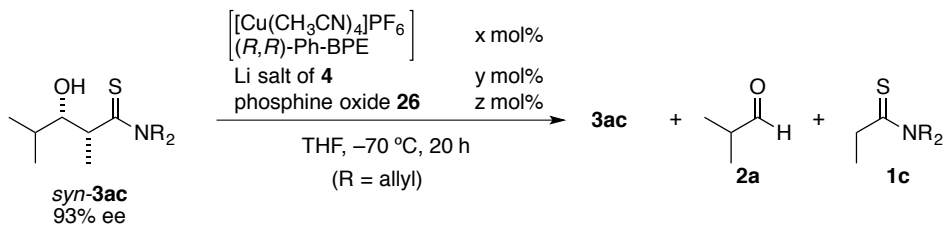


Table 2-1-2. Examination of retro-aldol reaction of **3ac**.^a

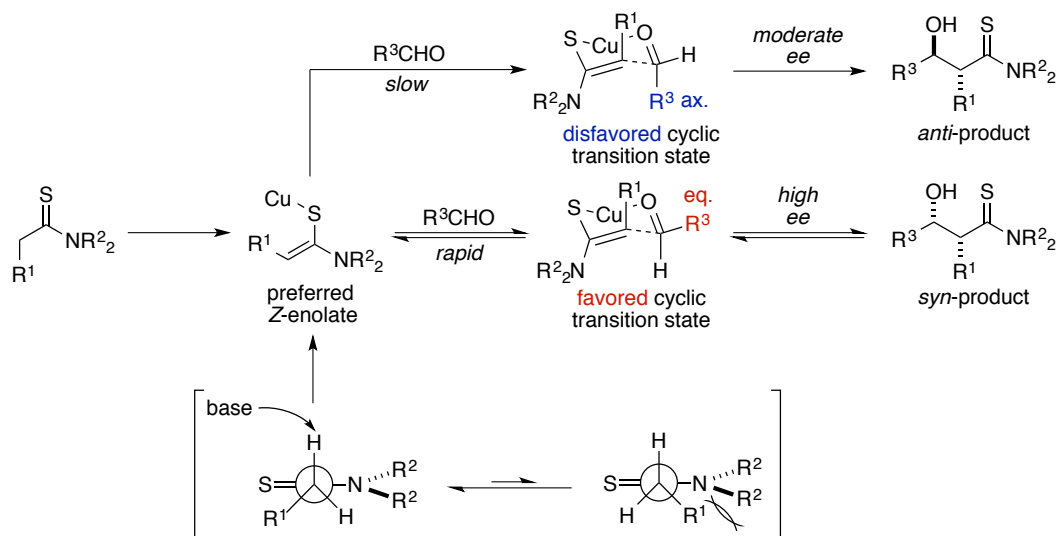


entry	x	y	z	recovered 3ac			recovered 1c (%)
				(%)	<i>syn/anti</i>	ee(%)	
1	0	3	0	100	<i>syn</i> only	93	0
2	0	3	1.5	100	<i>syn</i> only	93	0
3	3	3	1.5	89	88 / 1	81	11

^a Compound **3ac**: 0.10 mmol. ^b Determined by ¹H NMR analysis with toluene as an internal standard. ^c Determined by HPLC analysis.

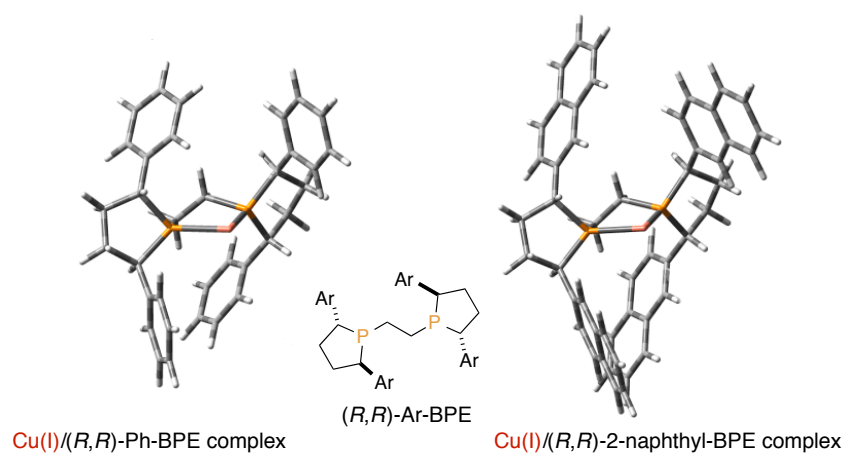
通常、アルドール生成物の *syn/anti* の作り分けはエノラートの *E/Z* 制御により行うが、チオアミドはその立体障害から *E*-エノラート生成が不利とされている (Figure 2-1-2)。上記の特異な反応特性は、反応初期での反応停止による *syn* 体、反応後期での反応停止による *anti* 体をそれぞれ高いエナンチオ選択性にて得ることを可能にする前例のない反応系の構築が期待された。また、*anti* 体のエナンチオ選択性は一樣であることから *anti* 体を与える不斉制御過程において、既存の Ph-BPE による立体制御の限界が 60% ee 程度であることが示唆された。これらの考察及び知見を基に Ph-BPE の構造を基盤として不斉空間の拡大を狙った新規 BPE 配位子の合成を行い (Figure 2-1-3)、改良型触媒を用いることで高立体選択的に *anti*

Figure 2-1-2. Rapid aldol/retro-aldol reaction of acyclic thioamide and *syn*-product through *Z*-enolate.



アルドール体を熱力学的生成物として合成単離することを試みたが、現在のところ有望な結果は得られていない。*anti* アルドール体生成が満足な立体制御を期待できない不利な環状遷移状態を経ること³⁴、及び適用するアルデヒドによってレトロアルドール反応に対する挙動に差異が見られるため反応の一般化が困難であることが、本反応が実現に至らない主たる原因であると考えている。

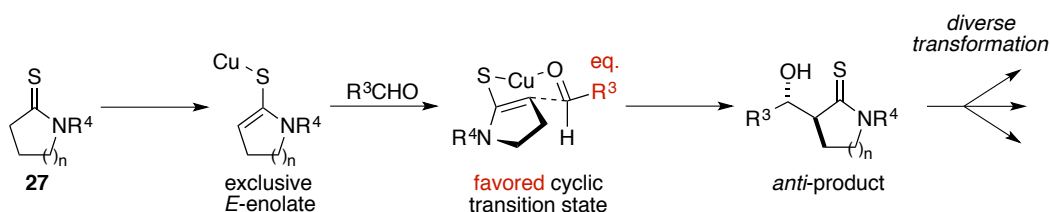
Figure 2-1-3. Expansion of asymmetric environment by structure tuning of Ph-BPE.



第2節 チオラクタムを求核種前駆体とする *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応

前節の結果を基に、求核種前駆体としてチオラクタム **27** を適用することを試みた。チオラクタム **27** を求核種前駆体として用いることにより *E*-エノラートの生成と続く有利な環状遷移状態を経た *anti* アルドール体が得られることが期待された (Figure 2-2)。反応生成物を用いる有用分子群合成上の利便性に着目し、改良型触媒によるチオラクタムの *anti* 選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応に着手した。

Figure 2-2. Expected *anti*-aldol product from thiolactam **27** through *E*-enolate.



2-1 初期検討

クロマノール誘導体 **4** を添加した改良型触媒を 3 mol%用いて、種々の *N*-置換チオラクタム **27** とイソブチルアルデヒド (**2a**) との触媒的不斉アルドール反応を検討した (Table 2-2-1)。 *N*-アリル置換された基質 **27a** を用いると、目的の *anti* アルドール体 **28aa** が 82% ee で得られた (entry 1)。他の *N*-アルキルチオラクタムを用いた場合、entry 1 と同様の結果が得られたが (entries 2,3)、窒素上に芳香族置換基を導入するとエナンチオ選択性の向上が確認された (entry 4)。アルドール生成物を用いる合成的有用性を鑑みて、より簡便な酸化的除去が可能な *p*-メトキシフェニル基で置換されたチオラクタム **27f** を用いたところ、目的の物 *anti* アルドール体 **28af** が、94%収率、94% ee で得られた (entry 6)³⁵。本反応は本質的には **4** の添加を必要とせずに行進するが、**4** の添加によりプロトン移動が円滑になされ反応性が向上していることが確認できる (entry 6 vs 7)^{36,37}。触媒量を 1 mol%にまで減じた場合、立体選択性は保持されるものの収率の低下が確認された (entry 8)。

Table 2-2-1. *anti*-Selective direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactams **27**.^a

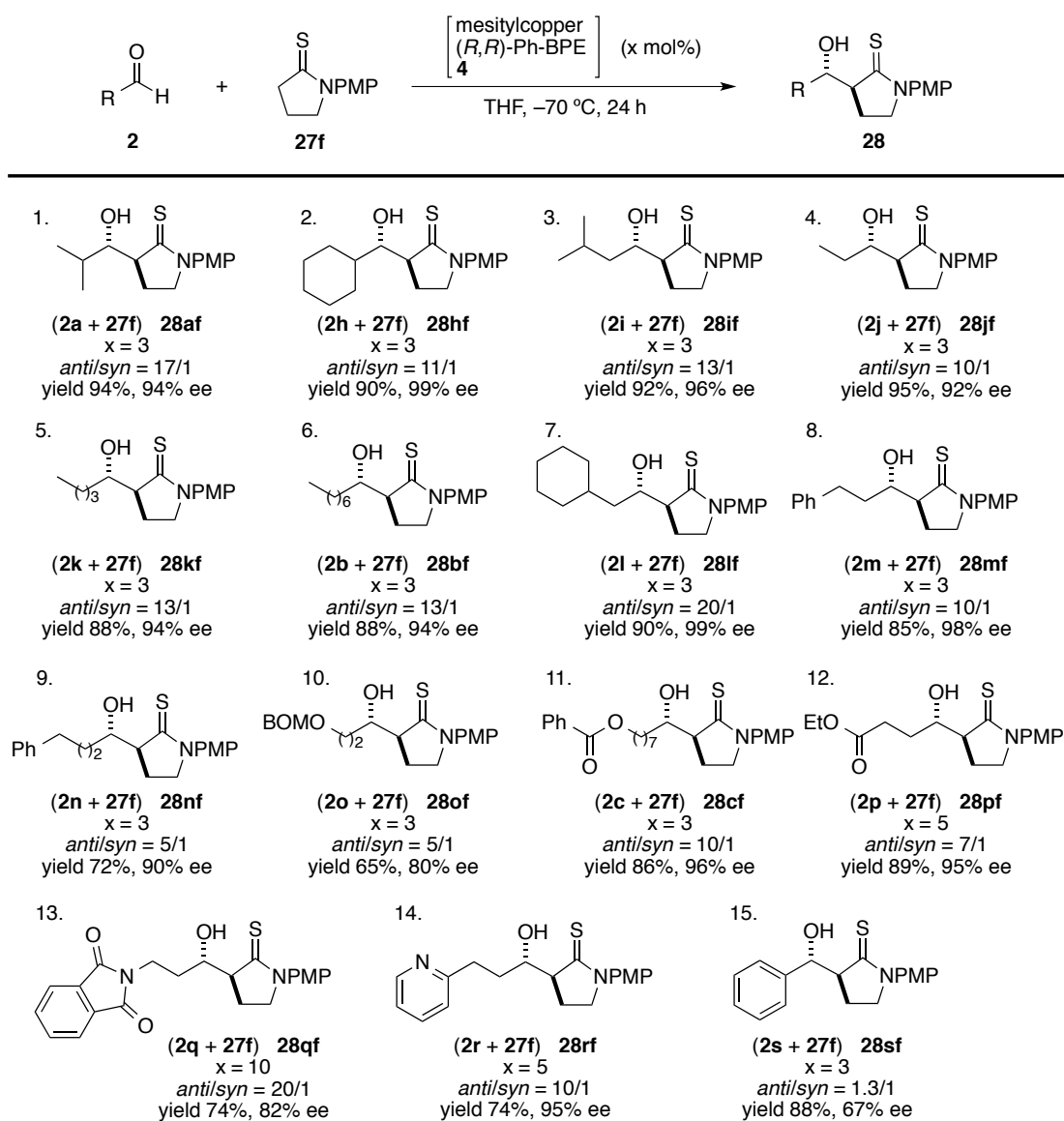
entry	R	27	product	x	y	time (h)	yield ^b (%)	<i>anti/syn</i> ^b	ee ^c (%)
1	allyl	27a	28aa	3	3	48	80	>20/1	82
2	Bn	27b	28ab	3	3	14	88	>20/1	82
3	CHPh ₂	27c	28ac	3	3	14	98	>20/1	82
4	Ph	27d	28ad	3	3	24	76	>20/1	95
5	2,6-xylyl	27e	28ae	3	3	84	94	>20/1	95
6	PMP	27f	28af	3	3	24	94	>20/1	94
7	PMP	27f	28af	3	0	24	71	>20/1	95
8	PMP	27f	28af	1	1	24	58	>20/1	95

^a Compound **2a**: 0.24 mmol, **27**: 0.20 mmol. ^b Determined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^c Determined by HPLC analysis.

2-2 基質一般性の検討 (1)

得られた最適条件を用いて本 *anti* 選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の基質一般性の検討を行った (Table 2-2-2)。α位に置換基を有するアルデヒドに加え (entries 1,2)、塩基性条件下で自己縮合を起こしやすいα-無置換アルデヒドに対する反応においても高い *anti* 選択性、高収率、高エナンチオ選択性にて望みのアルドール体が得られた (entries 3-9)。さらに本反応の官能基許容性は高く、エーテル (entry 10)、エステル (entries 11,12)、イミド (entry 13)、あるいは Lewis 塩基性を有し銅触媒への競合的配位により触媒活性を低下させ得るピリジン部位を有したアルデヒドに対しても (entry 14)、*anti* アルドール体が良好な結果で得られた。一方でベンズアルデヒドのような芳香族アルデヒドに対する反応においては、立体選択性の著しい低下が確認された (entry 15)。本反応においてレトロアルドール反応による立体選択性の低下は確認されていないことから、本結果は触媒による立体制御が不十分であったことに起因すると思われる³⁸。

Table 2-2-2. Substrate generality.^a

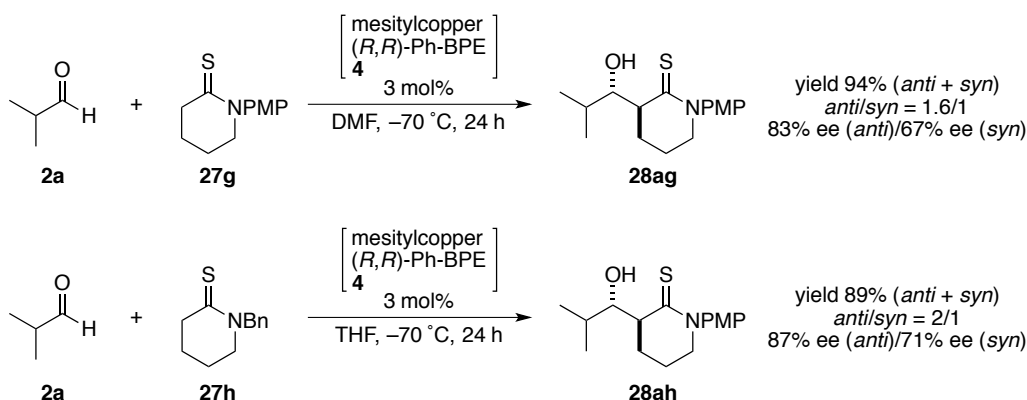


^a Compound **2**: 0.24 mmol, **27f**: 0.20 mmol. Isolated yield of *anti*-diastereomer is shown except for **28sf** (Isolated yield of *anti* and *syn* products). Ee was determined by HPLC analysis.

2-3 基質一般性の検討 (2)

6員環チオラクタム **27g** を用いた場合、溶媒を DMF に変更することで若干の改善がみられたものの、わずかながらに *anti* アルドール体生成が優先するのみで満足はいくジアステレオ選択性の発現には至らなかった³⁹。またチオラクタム **27h** を用いた場合も、反応は円滑に進行するものの立体選択性に改善の余地を残す結果となった。

Table 2-2-3. Reaction with six-membered thiolactams **27g** and **27h**.

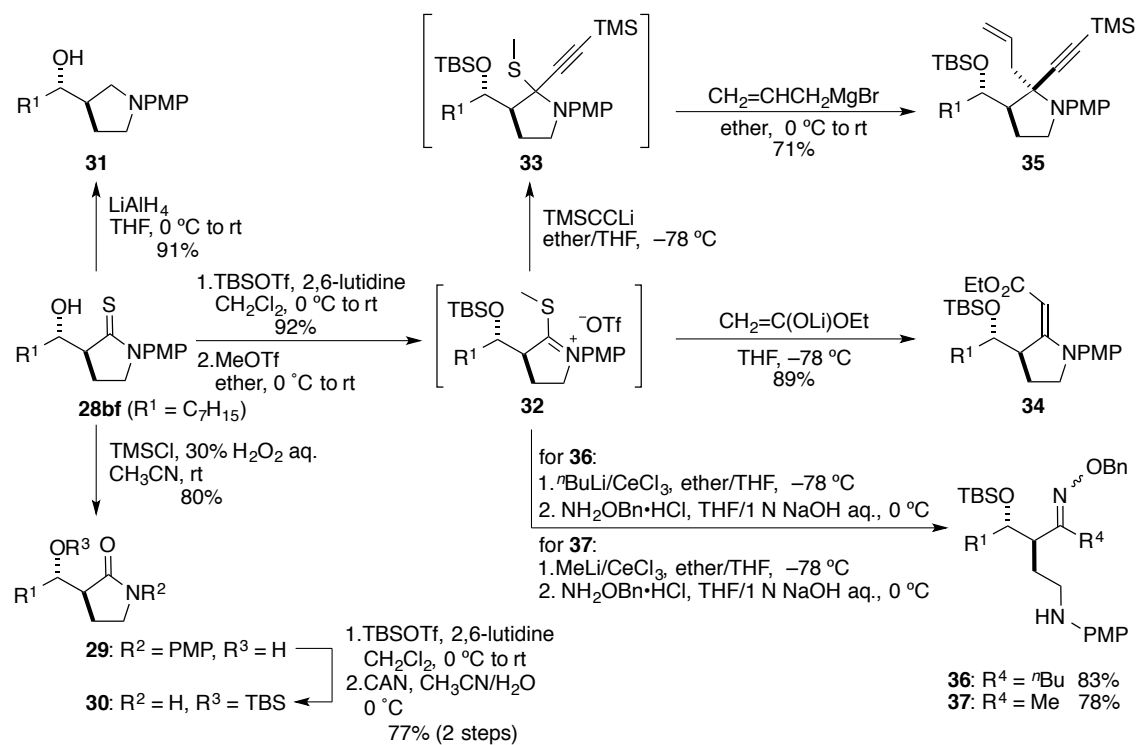


2-4 *anti* アルドール生成物の変換検討

本反応の合成的有用性を示すために得られた生成物の変換反応を行った (Scheme 2-2-4)。生成物 **28bf** を TMSCl と 30%過酸化水素水で処理することにより 80%収率で対応するラクタム **29** へ変換した。また、ラクタムの *p*-メトキシフェニル基は CAN による酸化的処理により容易に脱保護可能であった。LiAlH₄ で還元することで対応するピロリジン **31** を 91%収率で得た。2級水酸基を TBS エーテルとして保護した後に、MeOTf でチオアミド部位を *S*-メチル化により活性化した後に種々の炭素求核剤の導入が可能であった。メチルチオイミニウム中間体 **32** と、酢酸エチルから調製したリチウムエノラートを反応させることでビニロガスカーバメート **34** を *E* 選択的に 89%収率で得た。村井らの報告に従い⁴⁰、有機金属試薬を逐次添加することで α, α -2 置換ピロリジンの合成も可能である。すなわち、 -78°C にてメチルチオイミニウム中間体 **32** にリチウムアセチリドを加えた後、生成する *N,S*-アセタール **33** に対してビニルマグネシウムブロミドを加えることでピロリジン **35** が単一ジアステレオマーとして得られた。メチルチオイミニウム中間体 **32** と有機セリウム試薬との反応で生じるイミニウム中間体の加水分解によりラクタムを開環し、鎖状アミノアルコールの合成を試みたが、イミニウム塩が予想に反して安定であり、加えて開環後のアミノアルコールが平衡下でピロリジン環を巻き直すことによって反応が複雑化した。一方で、イミニウ

ム塩に対し求核性の高い *O*-ベンジルヒドロキシルアミンを作用させることで円滑に開環反応が起こり、鎖状オキシム **36**、**37** を *E/Z* 混合物として得ることができた。

Scheme 2-2-4. Transformation of the aldol product.



第3章

同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの

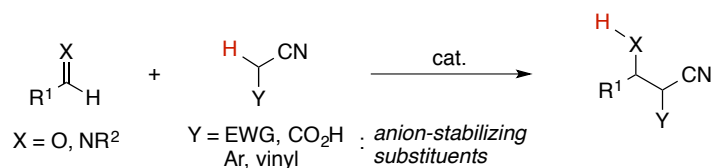
プロトン移動型触媒的不斉付加反応

第1節 研究背景

エノラート求核種を基盤とする不斉 C-C 結合形成反応は、不斉補助基を用いる方法や安定エノラートを用いる方法など、現在では相対・絶対配置をほぼ完璧に制御する手法が確立されつつある¹⁴¹。また、第1章と第2章で述べたように、近年ではエノラート求核種をカルボニル化合物から触媒的に生成させ、C-C 結合形成を進行させるプロトン移動型不斉 C-C 結合形成反応が精力的に研究され、目覚ましい発展を見せている^{7,42}。一方で、ニトリル化合物に由来するシアノカルボアニオンを求核種として用いた触媒的 C-C 結合形成反応は依然として研究の余地が多く残されている⁴³。アルデヒドやイミン類への α -シアノカルボアニオンの不斉付加反応による、光学活性 β -ヒドロキシニトリル合成や β -アミノニトリル合成は、生成物のニトリル基を対応するカルボン酸、アミド、アミン等へ容易に変換可能であることから、医薬品をはじめとする有機化合物群の基本炭素骨格を構築する際の有用な不斉増炭反応となる。これまでに反応系中で触媒的に α -シアノカルボアニオンを生成させる上記反応は数多く報告されているが、その多くは穏和な条件下にて求核的活性化が容易な β -シアノカルボニル化合物及び α -アリールニトリル化合物に限られていた (Figure 3-1a)⁴⁴⁻⁴⁶。通常、溶媒として汎用されるほどに安定なアセトニトリルやプロピオニトリルのような単純アルキルニトリルは、その低い酸性度 (CH_3CN ; $\text{p}K_{\text{a}} = 31.3$ in DMSO⁴⁷) ゆえにプロトン移動による直接的付加反応への適用は困難であり、ラセミ反応を含めても報告例は非常に限られている (Figure 3-1b)。

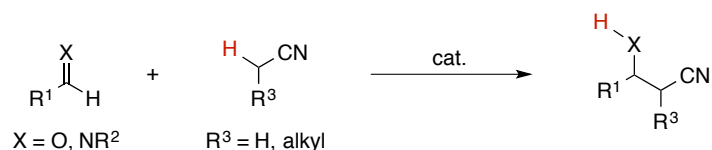
Figure 3-1. Direct catalytic addition of nitrile pronucleophiles.

(a) fairly acidic nitrile-based pronucleophiles



➡ •Numerous examples including enantioselective reactions.

(b) poorly acidic nitrile-based pronucleophiles

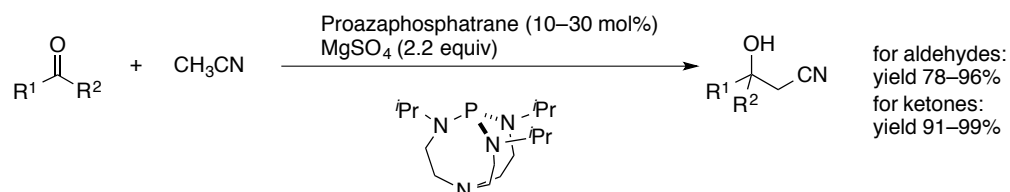


➡ •Limited number of examples even for racemic reactions.
•Enantioselective reaction: X = O, only one exsmple, up to 77% ee
X = N, unprecedented work

以下に単純アルキルニトリルを求核種前駆体として用いる触媒的反応例を示す。

Verkade らはリンをベースとした強塩基触媒プロアザホスファトラン ($pK_a \sim 34$ in CH_3CN) を 10–30 mol%用いるアセトニトリルのアルデヒド及びケトンへの直接的付加反応を報告している⁴⁸。

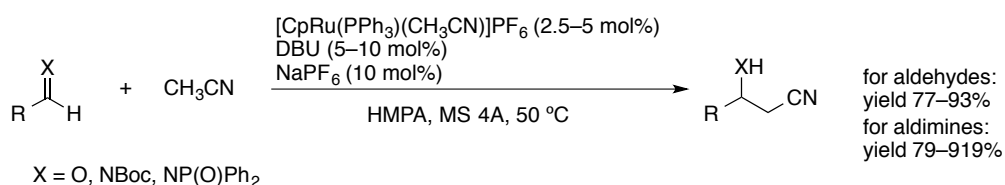
Verkade, J. G. *et al.* (1999)



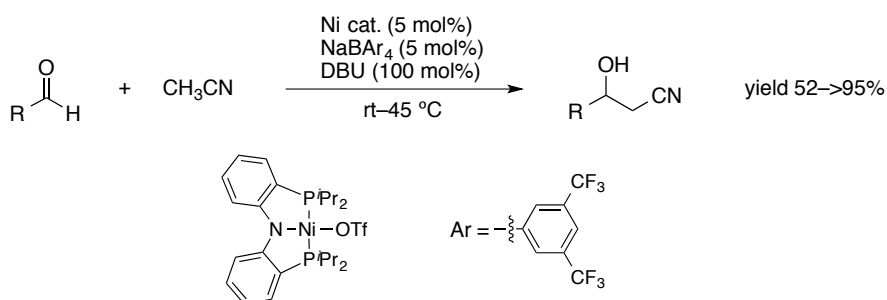
近年では、ニトリルのソフトな Lewis 塩基性に着目し、ソフト Lewis 酸を用いることでカルボニル化合物存在下においてニトリルのみを選択的に活性化し、 α 位水素の酸性度を低下させることでより穏和な条件下にて α -シアノカルボアニオンの触媒的生成が可能ではないかという作業仮説のもと、以下のような研究が展開されている。

柴崎研究室では、触媒量の $[\text{CpRu}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{PF}_6$ 、DBU、 NaPF_6 から構成される触媒を用いるアセトニトリルの触媒的不斉付加反応を報告している⁴⁹。同様に、Ozerov らは触媒量のPNPピンサー型ニッケル錯体と当量のDBUを用いることでアルデヒドへのアセトニトリルの付加反応が円滑に進行することを報告している⁵⁰。

Shibasaki, M. *et al.* (2004)

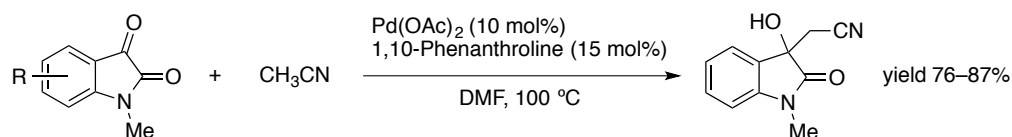


Ozerov, O. V. *et al.* (2005)



また、Yang らはパラジウム触媒を用いたアセトニトリルのイサチンへの直接的付加反応を報告している⁵³。DMF 中 100 °C にて 10 mol% の触媒量を用いるという比較的厳しい条件を必要とするものの、得られる生成物は容易に種々のピロロインドール類に誘導可能であり、合成化学上有用性が高い反応と言える。

Yang, S.-D. *et al.* (2013)

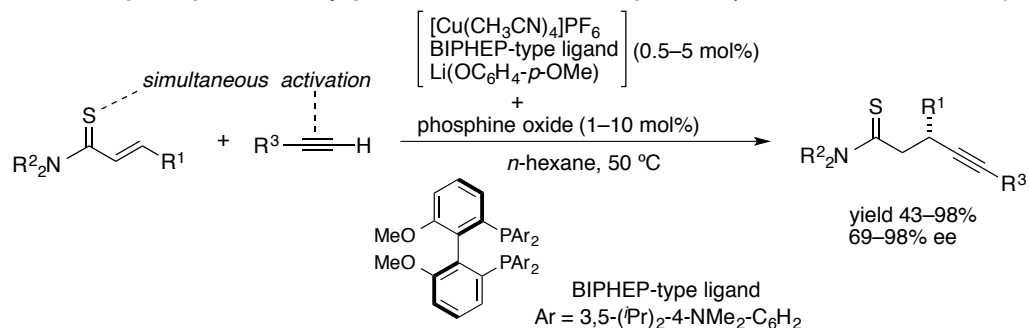


第 2 節 同時活性化機構を駆使した触媒的不斉 C-C 結合形成反応

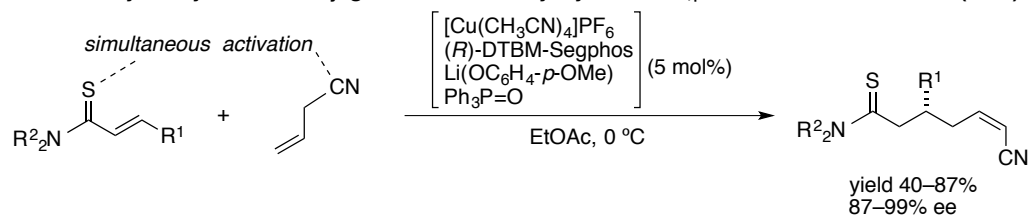
柴崎研究室では、ソフト Lewis 塩基性官能基を有する求電子剤を用いることで、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒による求核種前駆体と求電子剤の同時活性化を行い、従来酸性度が比較的 low 適用が困難とされてきたアルキンやアシルシアニドを求核種前駆体とする反応性に乏しいケチミンや α,β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応に成功している (Scheme 3-2-1)⁵⁴。これらの先行例を踏まえ、ソフト Lewis 塩基性を有する *N*-チオホスフィノイルアルジミンを求電子剤として用いて、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒による同時活性化を駆使することで、未だ報告例のないアルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応が可能になると考え、研究に着手した (Scheme 3-2-2)⁵⁵。

Scheme 3-2-1. Simultaneous activation of electrophiles and pronucleophiles.

Direct catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkynes to α,β -unsaturated thioamides (2010)



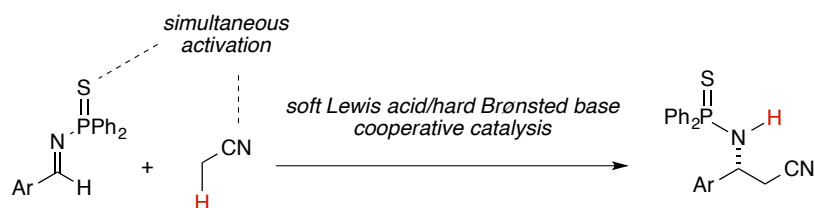
Direct catalytic asymmetric conjugate addition of allyl cyanide to α,β -unsaturated thioamides (2011)



Direct catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkynes to *N*-thiophosphinoylimines (2013)



Scheme 3-2-2. Simultaneous activation of *N*-thiophosphinoylimine and acetonitrile.

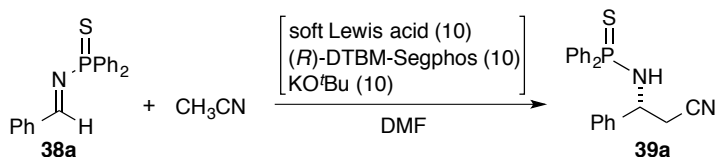


第3節 アルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応の開発

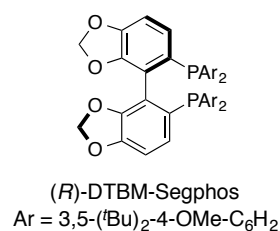
3-1 初期検討

種々のソフト Lewis 酸、不斉配位子として (*R*)-DTBM-Segphos、塩基として KO^tBu を 10 mol%用いて、ベンズアルデヒド由来の *N*-チオホスフィノイルイミン **38a**⁵⁶へのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応を検討した (Table 3-3-1)。その結果、カチオン性 1 価銅塩を用いた際に、DMF 中 50 °C にて反応が円滑に進行し、目的物が 79%収率、17% ee にて得られた (entry 4)。さらに種々の 1 価銅塩を検討したところ、[Cu(CH₃CN)₄]PF₆を用いた際に目的物 **39a** を 95%収率、17% ee で得た (entry 8)。

Table 3-3-1. Screening of soft Lewis acids to activate acetonitrile.^a



entry	soft Lewis acid	temp.(°C)	time(h)	yield(%) ^b	ee(%) ^c
1	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	50	48	—	—
2	Ni(OTf) ₂	50	48	—	—
3	AgOTf	50	48	< 5	—
4	CuOTf·1/2 benzene	50	48	79	-17
5	CuOTf·1/2 toluene	50	24	85	-17
6	CuOTf·1/2 toluene	rt	48	47	-12
7	CuOTf·1/2 toluene	0	48	10	-10
8	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	50	24	95	-17
9	[Cu(CH ₃ CN) ₄]SbF ₆	50	24	75	-17
10	CuI	50	24	49	-17



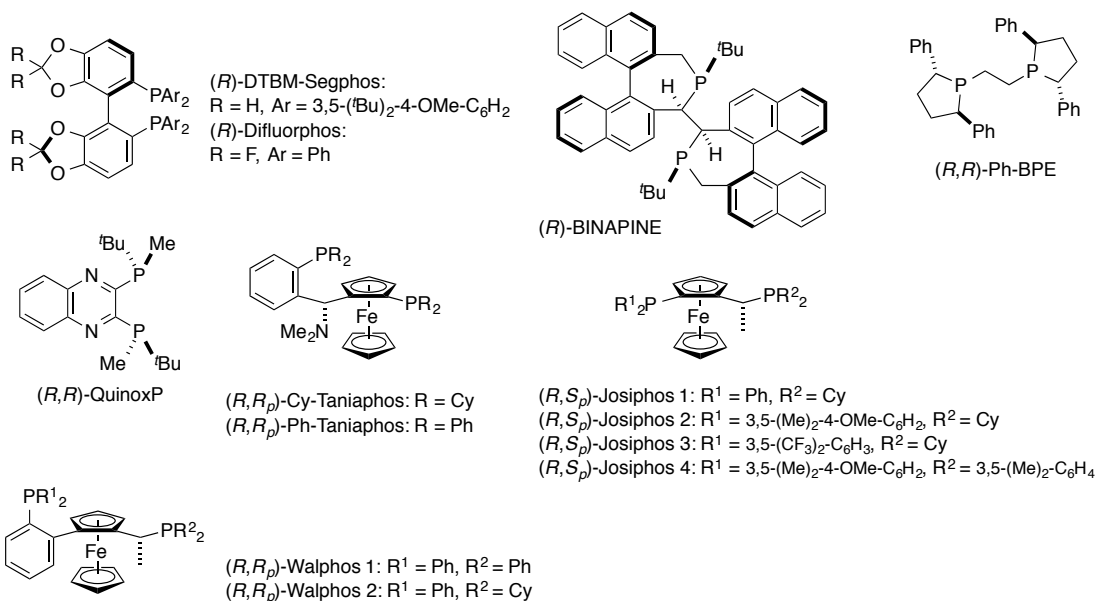
^a Compound **38a**: 0.20 mmol. DMF/CH₃CN = 5/1. 0.1 M in **38a** ^bDetermined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^cDetermined by HPLC analysis.

続いて、 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、 KO^tBu から構成される触媒を 10 mol%用いて不斉配位子を種々検討した (Table 3-3-2)。Taniaphos 型不斉配位子を用いたところ、比較的良好な反応性を示し、 (R,R_p) -Ph-Taniaphos を用いた際に 77%収率、30% ee で目的物が得られた (entry 8)。これを基に、他の市販フェロセニルジホスフィン型不斉配位子を検討したが満足のいく収率・エナンチオ選択性は得られなかった (entries 9–14)。

Table 3-3-2. Screening of soft Lewis acids to activate acetonitrile.^a

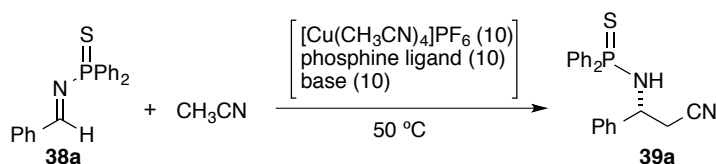
entry	phosphine ligand	yield(%) ^b	ee(%) ^c
1	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	95	-17
2	(<i>R</i>)-Difluorophos	61	-5
3	(<i>R</i>)-BINAP	34	-8
4	(<i>R</i>)-BINAPINE	16	—
5	(<i>R,R</i>)-Ph-BPE	31	-6
6	(<i>R,R</i>)-QuinoxP	22	-24
7	(<i>R,R_p</i>)-Cy-Taniaphos	81	7
8	(<i>R,R_p</i>)-Ph-Taniaphos	77	30
9	(<i>R,S_p</i>)-Josiphos 1	72	-16
10	(<i>R,S_p</i>)-Josiphos 2	78	4
11	(<i>R,S_p</i>)-Josiphos 3	48	12
12	(<i>R,S_p</i>)-Josiphos 4	20	13
13	(<i>R,R_p</i>)-Walphos 1	99	-13
14	(<i>R,R_p</i>)-Walphos 2	71	6

^a Compound **38a**: 0.20 mmol. DMF/ CH_3CN = 5/1. 0.1 M in **38a**. ^bDetermined by ^1H NMR analysis with $(\text{CHCl}_2)_2$ as an internal standard. ^cDetermined by HPLC analysis.



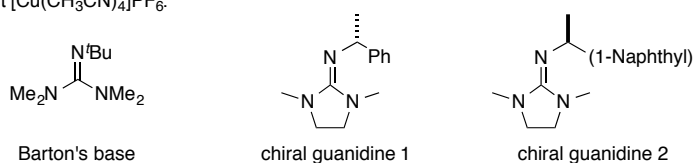
不斉配位子を反応性の良かった (*R*)-DTBM-Segphos、または最も良好なエナンチオ選択性を与えた (*R,R*_p)-Ph-Taniaphos に固定し、溶媒と塩基の検討を行った (Table 3-3-3)。(*R*)-DTBM-Segphos を用いた場合、エーテル系溶媒を用いるとエナンチオ選択性の向上がみられ (entries 5–9)、DME を用いることで収率の低下を招くものの–30% ee で目的物が得られた (entry 6)。続いて (*R,R*_p)-Ph-Taniaphos を用いて溶媒の検討を行ったところ、同じくエーテル系溶媒を用いることでエナンチオ選択性の向上がみられ、DME を用いた際に目的物を 44%収率、44% ee という中程度ではあるが最も良好な結果が得られた (entry 13)。続いて塩基の検討を行った。本反応はトリエチルアミンや Hünig 塩基を用いた場合には全く進行しなかったが (entries 14,15)⁵⁷、DBU のようなアミジン塩基や Barton 塩基のようなグアニジン塩基を用いた場合は反応が円滑に進行し、エナンチオ選択性に影響を及ぼすことなく

Table 3-3-3. Screening of solvents and bases.^a



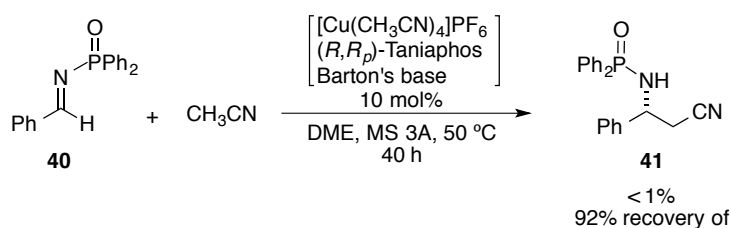
entry	phosphine ligand	solvent	base	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	DMF	KO ^t Bu	24	95	–17
2	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	DMPU	KO ^t Bu	24	47	–13
3	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	toluene	KO ^t Bu	24	13	—
4	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	hexane	KO ^t Bu	24	33	–10
5	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	THF	KO ^t Bu	24	50	–26
6	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	DME	KO ^t Bu	24	52	–30
7	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	CPME	KO ^t Bu	24	29	–32
8	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	MTBE	KO ^t Bu	24	2	—
9	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	1,4-dioxane	KO ^t Bu	24	18	–26
10	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DMF	KO ^t Bu	24	77	30
11	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	THF	KO ^t Bu	24	65	36
12	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	CPME	KO ^t Bu	24	21	45
13	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	KO ^t Bu	24	44	44
14	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	Et ₃ N	24	—	—
15	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	DIPEA	24	—	—
16	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	DBU	24	65	43
17	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	Barton's base	24	75	43
18	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	chiral guanidine 1	24	33	40
19	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	chiral guanidine 2	24	27	40
20 ^d	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	Barton's base	40	81	47
21 ^d	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	DME	—	40	75	43
22 ^{d,e}	—	DME	Barton's base	40	81	47

^a Compound **38a**: 0.20 mmol. DMF/CH₃CN = 5/1, 0.1 M in **38a**. ^b Determined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^c Determined by HPLC analysis. ^d MS 3A was used as an additive. DME/CH₃CN = 10/1. in **38a**. ^e Without [Cu(CH₃CN)₄]PF₆.



収率が向上した (entries 16,17)。また、キラルなグアニジン塩基を用いた場合⁵⁸、反応は進行するもののエナンチオ選択性に大きな変化はなかった (entries 18,19)。MS 3A を加えることでイミンの加水分解を抑制し、反応時間を延長することで若干の収率・エナンチオ選択性の向上がみられた (entry 20)。また、ソフト Lewis 酸の 1 価銅非存在下、塩基の非存在下において本反応は全く進行せず、これらが協奏的に機能することが α シアノカルボアニオンの触媒的生成に不可欠であることが確認できる (entries 21,22)。さらに、イミンとしてソフト Lewis 塩基性を持たない対応する *N*-ホスフィノイルイミン **40** を用いた場合にはイミン **40** の原料回収となった (Scheme 3-3-1)。この結果から、*N*-チオホスフィノイルイミン **38** とアセトニトリルのソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒による同時活性化が効果的な C-C 結合形成を促進していることが確認できる。

Scheme 3-3-1. Attempts at reaction using *N*-phosphinoylimine **40**.



(*R,R*_p)-Ph-Taniaphos の構造を基盤とする Taniaphos 類縁体の合成と触媒的不斉反応への適用例が数例報告されている⁵⁹。実際に、リン上の芳香族置換基をより嵩高くすることで不斉空間が拡大され、アミン部位のアルキル置換基によりバイトアングルの大きさが変わることが知られている。これらの知見を基にエナンチオ選択性の改善を目指して種々の Taniaphos 類縁体を合成し (Scheme 3-3-2)、それらを用いた *N*-チオホスフィノイルイミン **38a** へのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応の検討を行った (Table 3-3-4)。しかしながら、合成した Taniaphos 類縁体 L1-L4 を適用した場合においても、収率・エナンチオ選択性の改善はみられなかった。

Scheme 3-3-2. Synthesis of various Taniaphos analog.

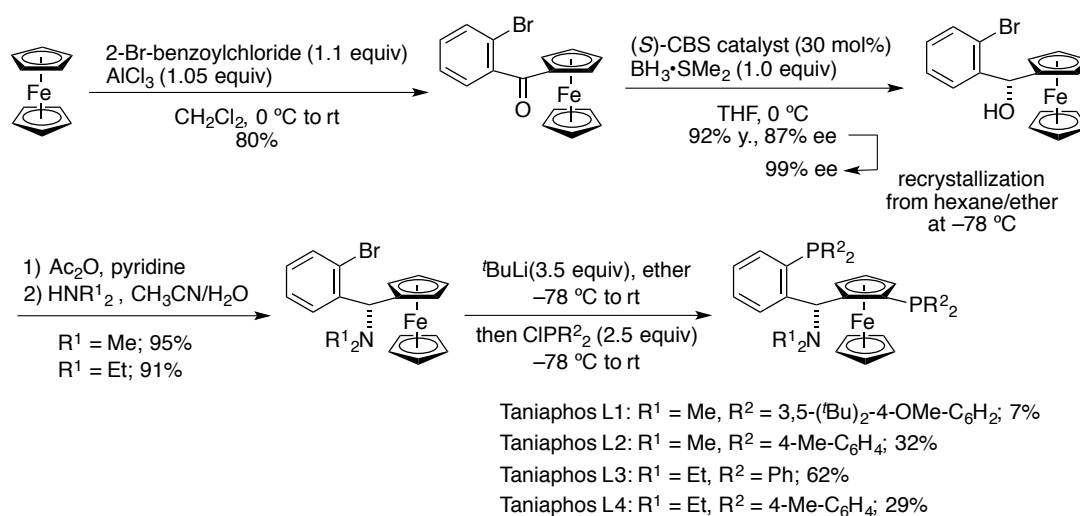
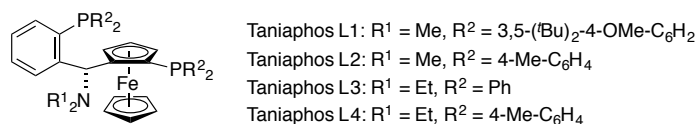


Table 3-3-4. Attempts at reaction using newly synthesized Taniaphos analog.

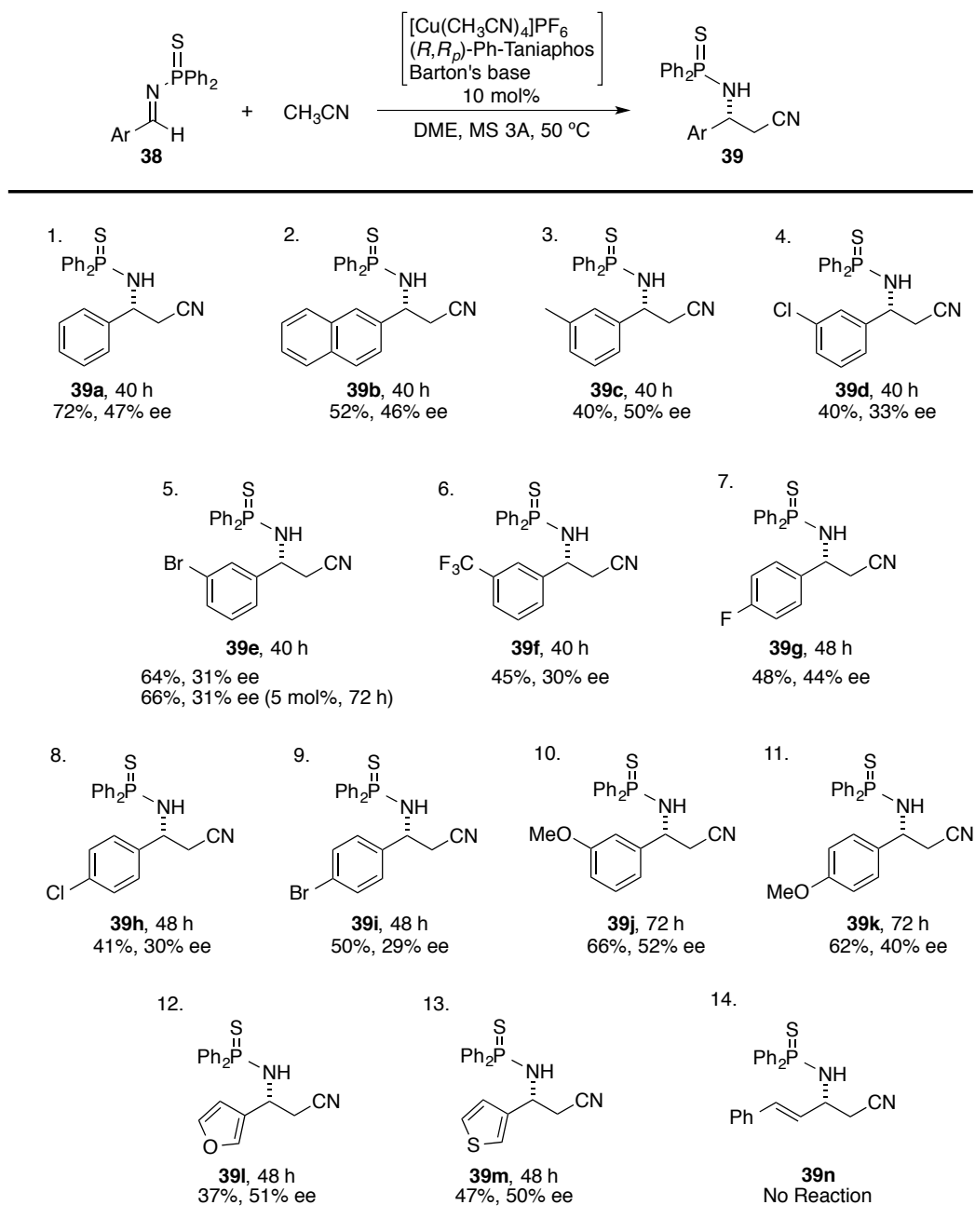
entry	Taniaphos deriv.	base	yield(%) ^b	ee(%) ^c
0	(<i>R,R</i> _p)-Ph-Taniaphos	KO ^t Bu	44	44
1	L1	KO ^t Bu	< 5	—
2	L1	DBU	0	—
3	L2	KO ^t Bu	24	41
4	L3	KO ^t Bu	32	36
5	L4	KO ^t Bu	39	30

^a Compound **38a**: 0.20 mmol. DMF/CH₃CN = 5/1. in **38a** ^bDetermined by ¹H NMR analysis with (CHCl₂)₂ as an internal standard. ^cDetermined by HPLC analysis.



3-2 基質一般性の検討

Table 3-3-5. Substrate generality.^a



^a Compound **38**: 0.20 mmol. DMF/CH₃CN = 10/1, 0.1 M in **38**. Isolated yield are shown. Ee was determined by HPLC analysis.

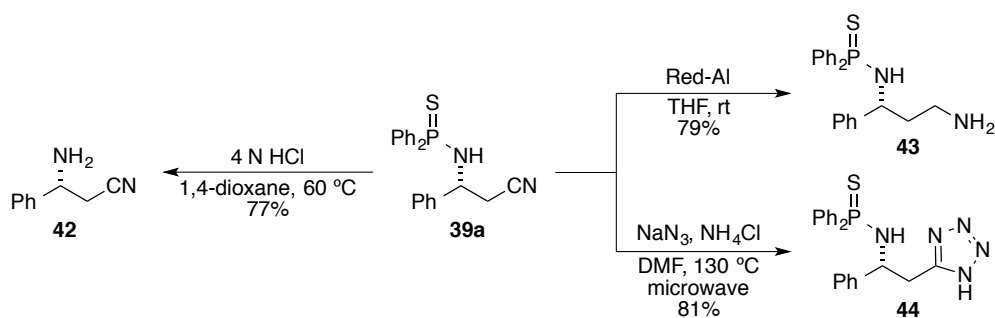
MS 3A 存在下、DME 中 50 °C にて [Cu(CH₃CN)₄]PF₆、(R,R)-Ph-Taniaphos、Barton 塩基から構成される触媒を 10 mol%用いて種々の芳香族イミンとアセトニトリルの触媒的不斉付

加反応の検討を行った (Table 3-3-5)。*o*-位に置換基を有するイミンに対しては極めて低い反応性を示したが、ハロゲンで置換されていないイミン **38b** や **38c** を用いた際、モデル化合物と同程度のエナンチオ選択性にて反応が進行した (entries 1-3)。*m*-位、*p*-位がハロゲン置換されたイミンを用いた場合、エナンチオ選択性の低下が確認された (entries 4-9)。反応時間の延長を伴うものの触媒量を 5 mol% にまで減じても収率・エナンチオ選択性を損なうことなく目的物が得られることも確認できた (entry 5)。*m*-メトキシ置換されたイミン **38j** を用いた際に、66% 収率、52% ee という中程度ではあるが最も良好な結果で目的物が得られた (entry 10)。若干の収率の低下が確認されたがヘテロ芳香族アルデヒド由来のイミン **38l**、**38m** を用いた場合においても概ね 50% ee という比較的良好なエナンチオ選択性にて目的物が得られた (entries 12,13)。しかしながら、 α,β -不飽和アルデヒド由来のイミン **38n** を用いた際には反応が全く進行しなかった (entry 14)。生成物の有用性を鑑みると、脂肪族イミンやケトイミンを用いた反応が期待されるが、脂肪族アルデヒド由来のイミン合成が難しいこと、ケトイミンの低反応性によりそれぞれ実現には至っていない。

3-3 生成物の変換

反応生成物のチオホスフィノイル基は塩酸処理により容易に除去することができ、 β -アミノニトリル **42** を合成することが可能である。また、生成物を THF 中 Red-Al で還元することにより 1 級アミン **43** を合成できる。さらに、DMF 中にてマイクロ波照射することでニトリルと NaN_3 との環化付加反応が円滑に進行し、テトラゾール **44** を収率よく合成することも可能である (Scheme 3-3-3) ⁶⁰。

Scheme 3-3-3. Transformation of the product.



総論

以上、本論をまとめると次のようになる。

『ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開』

1. チオアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉アルドール反応の開発と

HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究

2. チオラクタムを求核種前駆体とする *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

3. 同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応の開発

第 1 章にて、改良型触媒を用いたチオアミドの触媒的不斉アルドール反応に関して研究を行った。市販化合物の簡便な混合で調整可能な改良型触媒は従来型触媒と遜色ない結果を与え、煩雑な Li 塩の調製を回避できる点や DMF 以外の溶媒選択を可能にした点など、機能性・実用性の両面において秀でた触媒であることが確認できた。また、本不斉アルドール反応を鍵反応とした、HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究を行った。第 1 世代合成法ではチオアミドの β -ケトエステルへの変換を駆使することで効率的に鍵中間体合成を達成できたが、高価な不斉配位子 Ph-BPE の利用と保護基の着脱及び合成終盤での窒素源導入に伴う工程の長さが問題となった。そこで、第 2 世代合成法ではチオアミド窒素の直接利用、分子内オキシマイケル反応による *syn* ジオールの構築、さらにチオアミドの変換と不斉配位子の回収を同時に行う効率的工程を組み込むことにより、先の諸問題の解決を図り、工程数の大幅な削減と不斉配位子の回収・再利用に成功した。

第 2 章では、改良型触媒によるチオプロピオンアミドを求核種前駆体とする *syn* 選択的不斉アルドール反応を検討を行った。その結果、改良型触媒を用いた場合においても従来型触媒と遜色ない結果を与えることが判明し、加えて特異な反応特性を示すことが判明した。反応初期での反応停止による *syn* 体、反応後期での反応停止による *anti* 体をそれぞれ高い立体選択性で得ることを可能にする前例のない反応系の構築が期待されたが、その実現は困難を極めた。そこで、求核種前駆体としてチオラクタムを利用することに着目し、チオラクタムの *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発を行った。得られた *anti* アルドール体は種々の変換を施すことで対応する様々な官能基に誘導することが可能で、光学活性ピロリジン化合物や鎖状のアミノアルコールへ導くことが可能であった。

第 3 章では、アルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応の開発を行った。単純アルキルニトリルを求核種前駆体とする触媒的不斉付加反応は、その酸性度の低さゆえに困難を伴い、ラセミ反応を含めても報告例は非常に限られている。1価銅錯体[Cu(CH₃CN)₄]PF₆、不斉配位子(*R,R*)-Ph-Taniaphos、Barton塩基から構成される触媒を用いることで、*N*-チオホスフィノイルイミンとアセトニトリルの触媒的不斉付加反応がDME中、50 °Cにて円滑に進行することを見出した。本反応では、*N*-チオホスフィノイルイミンとアセトニトリルのソフトLewis酸による同時活性化が効率的かつ立体選択的なC-C結合形成に必須である。中程度に留まっている収率・エナンチオ選択性の改善が今後の課題となる。

公表論文

- I. "A simplified catalytic system for direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides; Application to an enantioselective synthesis of atorvastatin"
Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
Tetrahedron **2011**, *67*, 6539.

- II. "Anti-selective direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactams"
Devarajulu Sureshkumar, Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
Org. Lett. **2012**, *14*, 3108.

- III. "Streamlined catalytic asymmetric synthesis of atorvastatin"
Yuji Kawato, Sandeep Chaudhary, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 3802.

- IV. "Direct catalytic asymmetric addition of acetonitrile to *N*-thiophosphinoylimines"
Yuji Kawato, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
Chem. Commun. **2013**, *49*, 11227.

実験項 (Experimental)

第 1 章

チオアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉アルドール反応の開発と

HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチンの不斉合成研究

1. General

Direct catalytic asymmetric aldol reaction was performed in a flame-dried 20 mL test tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar except for the reaction described as entry 8 in Table 1-3-1. The test tubes were fitted with a 3-way glass stopcock and reactions were run under Ar atmosphere. Dry THF, DMF, and *n*BuLi in *n*-hexane were purchased from commercial sources. THF was further purified through a Glass Contour system. Flash chromatography was performed using silica gel 60 (230–400 mesh) purchased from Merck. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under an ambient atmosphere.

2. Instrumentation

Infrared (IR) spectra were recorded on a Horiba FT210 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR spectra were recorded on JEOL ECS-400 or ECA-600 spectrometers. Optical rotation was measured using a 2 mL cell with a 1.0 dm path length on a JASCO polarimeter P-1030. ESI mass spectra were measured on JEOL AccuTOF JMS-T100LC. High-resolution mass spectra (ESI TOF (+)) were measured on ThermoFisher Scientific LTQ Orbitrap XL. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system equipped with DAICEL chiral stationary phase columns (0.46 cm ϕ \times 25 cm).

3. General procedure for direct catalytic asymmetric aldol reaction

3.1. Aldol reaction with the simplified catalyst (Table 1-3-1, entry 8)

To a flame-dried 5 mL pear-shaped flask equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock were charged with (*S,S*)-Ph-BPE (151.8 mg, 0.31 mmol) and mesitylcopper (56.7 mg, 0.31 mmol) in a dry box. To the mixture was added THF (1.0 mL) via syringe at 0 °C. After 10 min of stirring at room temperature, pale yellow 0.1 M THF solution of (*S,S*)-Ph-BPE/mesitylcopper solution was obtained, which was used within 15 min.

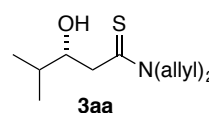
A 200 mL flask charged with MS 5A (6.10 g, 1.0 g/mmol aldehyde) equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was flame-dried under reduced pressure. After cooling to room temperature, dry DMF (30 mL), THF (27 mL), *N,N*-diallylthioacetamide (**1a**) (1.15 g, 7.31 mmol), and 3-benzyloxypropanal (**2d**) (1.0 g, 6.10 mmol) were added via syringe. The flask was cooled to –60 °C. To the resulting cooled solution was added (*S,S*)-Ph-BPE/mesitylcopper solution (0.1 M/THF, 3.05 mL, 0.305 mmol) dropwise to run the reaction. After 72 h of stirring at

-60 °C, acetic acid solution in THF (0.1 M/THF, 3.1 mL, 0.31 mmol), satd NH₄Cl aq and bipyridine (47.6 mg, 0.305 mmol, essential to make sure the dissociation of the product from Cu complex) were added to the reaction mixture and aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. Filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc=5/1 to 2/1) to give **3ad** as a pale yellow oil (1.20 g, 62%). Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (83% ee).

3.2. Characterization of aldol products

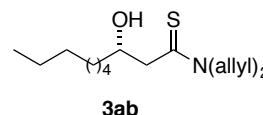
(*R*)-*N,N*-Diallyl-3-hydroxy-4-methylpentanethioamide (**3aa**)

Colorless oil; IR (neat) ν 3405, 2956, 2929, 2856, 1521, 1073, 835 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.86 (dddd, $J=17.7, 10.4, 5.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.77 (dddd, $J=17.1, 10.7, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 5.29–5.12 (m, 4H), 4.69 (dd, $J=14.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=14.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.29–4.22 (m, 1H), 4.14–4.08 (m, 1H), 3.90 (ddd, $J=9.8, 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 2.80 (dd, $J=15.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=15.6, 9.8$ Hz, 1H), 1.79–1.70 (m, 1H), 0.95 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=7.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 203.5, 130.6, 130.5, 118.6, 117.9, 74.6, 55.8, 52.9, 45.2, 33.3, 18.5, 17.8; $[\alpha]_D^{23} +92.1$ (*c* 1.0, CHCl₃, 91% ee sample); ESI-MS m/z 250 [M+Na]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. Calcd for C₁₂H₂₁NNaOS m/z 250.1232 [M+Na]⁺, found 250.1246; HPLC: DAICEL CHIRALCEL OD-H (ϕ 0.46 cm×25 cm), 2-propanol/*n*-hexane=1/99, flow rate 0.5 mL/min, detection at 254 nm, $t_R=17.0$ min (minor), 22.1 min (major).



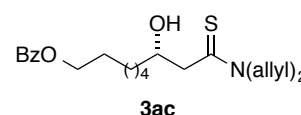
(*S*)-*N,N*-Diallyl-3-hydroxydecanethioamide (**3ab**)

Pale yellow oil; IR (neat) ν 3408, 3084, 2925, 2854, 1642 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.87 (dddd, $J=17.1, 10.5, 5.9, 5.9$ Hz, 1H), 5.77 (dddd, $J=17.1, 10.4, 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 5.30–5.13 (m, 4H), 4.69 (dd, $J=14.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=14.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 1H), 4.19–4.10 (m, 3H), 2.76 (dd, $J=15.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=15.9, 9.6$ Hz, 1H), 1.60–1.26 (m, 12H), 0.88–0.86 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 203.0, 130.6, 130.4, 118.7, 117.9, 69.9, 55.6, 52.8, 47.9, 36.6, 31.8, 29.6, 29.2, 25.6, 22.6, 14.1; $[\alpha]_D^{23} +74.0$ (*c* 1.3, CHCl₃, 89% ee sample); ESI-MS m/z 306 [M+Na]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. Calcd for C₁₆H₂₉NNaOS m/z 306.1862 [M+Na]⁺, found 306.1859; HPLC: DAICEL CHIRALCEL OD-H (ϕ 0.46 cm×25 cm), 2-propanol/*n*-hexane=1/19, flow rate 0.5 mL/min, detection at 254 nm, $t_R=10.4$ min (minor), 12.5 min (major).



(*S*)-10-(Diallylamino)-8-hydroxy-10-thioxodecyl benzoate (**3ac**)

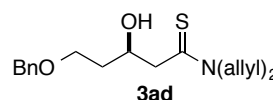
Colorless oil; IR (neat) ν 3414, 2929, 2856, 1717, 1276 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd,



$J=7.9, 7.3$ Hz, 2H), 5.88 (dddd, $J=16.8, 10.7, 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.77 (dddd, $J=17.1, 10.9, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 5.81–5.73 (m, 1H), 5.29–5.13 (m, 4H), 4.69 (dd, $J=14.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=14.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.25–4.09 (m, 3H), 3.50 (br s, 1H), 2.75 (dd, $J=15.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=15.9, 9.5$ Hz, 1H), 1.79–1.73 (m, 2H), 1.61–1.34 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 202.9, 166.6, 132.7, 130.6, 130.5, 130.5, 129.5, 128.3, 118.7, 117.9, 69.8, 65.0, 55.6, 52.8, 47.9, 36.5, 29.4, 29.2, 28.7, 25.9, 25.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +55.6$ (c 1.2, CHCl_3 , 90% ee sample); ESI-MS m/z 264 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI-TOF) Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NNaOS}$ m/z 426.2062 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 426.2081; HPLC: DAICEL CHIRALCEL OD-H (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), 2-propanol/n-hexane=1/19, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}}=13.6$ min (minor), 17.0 min (major).

(R)-*N,N*-Diallyl-5-(benzyloxy)-3-hydroxypentanethioamide (**3ad**)

Pale yellow oil; IR (neat) ν 3413, 3085, 2919, 2861, 1643, 1496, 1411 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34–7.29 (m, 5H), 5.86 (dddd, $J=5.7,$



5.7, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 5.73 (dddd, $J=5.0, 5.0, 10.3, 17.2$ Hz, 1H), 5.26–5.09 (m, 4H), 4.75 (dd, $J=5.7, 14.7$ Hz, 1H), 4.54–4.50 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.41–4.35 (m, 1H), 4.32–4.25 (m, 1H), 4.10–4.04 (m, 1H), 3.71–3.68 (m, 2H), 2.84 (dd, $J=2.8, 15.4$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=8.7, 15.4$ Hz, 1H), 1.91–1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 202.5, 138.1, 130.5, 130.5, 130.5, 128.3, 127.6, 127.5, 118.4, 117.7, 73.1, 69.0, 67.9, 55.5, 52.8, 48.3, 36.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -33.9$ (c 0.33, CHCl_3 , 92% ee sample); ESI-MS m/z 342.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2\text{S}$ m/z 342.1498 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found; 342.1500.

4. 1st Generation synthesis of atorvastatin

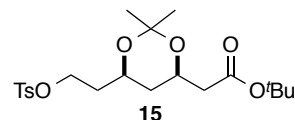
4.1. *(R)*-*N,N*-Diallyl-5-(benzyloxy)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentanethioamide

To a stirred solution of **3ad** (800 mg, 2.5 mmol, 92% ee sample) in CH_2Cl_2 (30 mL) were added 2,6-lutidine (575 μL , 5.0 mmol) and TBSOTf (860 μL , 3.75 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring the resulting solution at room temperature for 3 h, satd NH_4Cl aq. was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow oil (1.04 g, 96%). Pale yellow oil; IR (neat) ν 2954, 2858, 1643, 1493, 1257, 1115 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33–7.29 (m, 5H), 5.92 (dddd, $J=5.8, 5.8, 10.8, 16.7$ Hz, 1H), 5.75 (dddd, $J=4.8, 4.8, 10.3, 17.2$ Hz, 1H), 5.25–5.08 (m, 4H), 4.83 (dd, $J=5.7, 14.2$ Hz, 1H), 4.61–4.53 (m, 2H), 4.48 (dd, $J=3.0, 15.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=6.9, 14.2$ Hz, 1H), 4.00–3.95 (m, 1H), 3.64–3.51 (m, 2H), 3.10 (dd, $J=8.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=4.1, 13.8$ Hz, 1H), 1.90–1.86 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.0, 138.6, 131.5, 131.3, 128.3, 127.6, 127.5, 119.3, 117.6, 73.0, 72.1, 66.5, 56.4, 53.1, 50.2, 37.4, 25.9, 25.7, 25.6, 17.9, -4.3, -4.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.8$ (c 1.0, CHCl_3); ESI-MS m/z 456.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NNaO}_2\text{SSi}$ m/z 456.2363 m/z

was slowly added at the same temperature. After 10 min of stirring, sodium borohydride (37.8 mg, 1.0 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 10 h at the same temperature. The reaction was quenched with acetic acid (2 mL) and the resulting mixture was diluted with ethyl acetate, which was washed with satd NaHCO₃ aq. and brine, then dried over Na₂SO₄. Filtrate was concentrated under reduced pressure to give crude *syn*-diol, which (93% of the crude material was used) was dissolved in acetone (2.6 mL). After the addition of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (16.0 mg, 0.084 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (205 μL, 1.68 mmol), the resulting solution was stirred for 4 h at room temperature. After the reaction was completed, satd NaHCO₃ aq. was added to neutrality. The resulting mixture was extracted with ether, and the combined organic phase was washed with brine, then dried over Na₂SO₄. Filtrate was concentrated under reduced pressure to give **14** as a colorless oil (294 mg, 88% over three steps). Colorless oil; IR (neat) ν 2954, 2931, 2858, 1739, 1716, 1647, 1458, 1369, 1254, 1146, 1115 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 4.50 (dd, *J*=4.8, 12.1 Hz, 2H), 4.28–4.21 (m, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.62–3.50 (m, 2H), 2.42 (dd, *J*=7.1, 15.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J*=6.2, 15.1 Hz, 1H), 1.81–1.68 (m, 2H), 1.56 (dt, *J*=2.3, 12.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.21–1.15 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.3, 138.5, 128.4, 127.6, 127.5, 98.7, 80.5, 73.0, 66.3, 66.2, 66.0, 42.8, 36.6, 36.5, 30.1, 28.1, 19.6; [α]_D²² +21.9 (c 0.26, CHCl₃); ESI-MS *m/z* 387.2 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₂₁H₃₂NaO₅ *m/z* 387.2142 [M+Na]⁺, found; 387.2140.

4.4. *tert*-Butyl 2-((4*R*,6*R*)-2,2-dimethyl-6-(2-(tosyloxy)ethyl)-1,3-dioxan-4-yl)acetate (**15**)

A solution of **14** (153 mg, 0.419 mmol) containing 20% Pd(OH)₂ on carbon (25 mg), ethyl acetate (1.5 mL) was stirred under H₂ atmosphere for 24 h at 60 °C. After cooling, the catalyst was filtrated, and the



filtrate was concentrated in vacuo. The crude was dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 mL). After the addition of Et₃N (175 μL, 1.25 mmol), DMAP (15.3 mg, 0.417 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (159.3 mg, 0.834 mmol) in one portion at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and water (10 mL), and the organic layer was washed with satd NaHCO₃ aq. and dried over Na₂SO₄. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (n-hexane/ethyl acetate=10/1–5/1) to afford tosylate **15** (165.1 mg, 91% over two steps). Colorless oil; IR (neat) ν 2981, 1728, 1365, 1176 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, 4H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.26–4.13 (m, 2H), 4.11–4.06 (m, 1H), 3.97–3.91 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (dd, *J*=7.1, 15.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=6.2, 15.1 Hz, 1H), 1.84–1.67 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.1, 144.7, 133.0, 129.8, 127.9, 98.8, 80.6, 66.7, 66.0, 64.7, 42.6, 36.2, 35.4, 29.9, 28.1, 21.6, 19.5; [α]_D²² +12.9 (c 0.9, CHCl₃); ESI-MS *m/z* 451.2 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₂₁H₃₂NaO₇S *m/z* 451.1761 [M+Na]⁺, found;

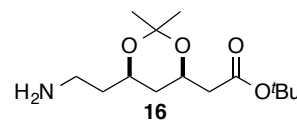
451.1756.

4.5. *tert*-Butyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-azidoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate

A mixture of tosylate **15** (120.0 mg, 0.277 mmol) and sodium azide (36.0 mg, 0.555 mmol) in DMF (1.5 mL) was stirred for 6 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (1 mL) and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Removal of the volatiles under reduced pressure gave crude azide, which was purified by a short pad of silica gel (*n*-hexane/ethyl acetate=2/1) to afford azide as colorless oil (67.8 mg, 82%). Colorless oil; IR (neat) ν 2978, 2939, 2877, 2098, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.37–4.30 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 1H), 3.48–3.41 (m, 2H), 2.37 (dd, *J*=5.5, 14.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J*=7.6, 14.9 Hz, 1H), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.66 (dt, 2.5, 12.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.22–1.13 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.1, 98.8, 80.6, 66.1, 65.8, 47.5, 42.6, 36.4, 35.6, 30.0, 28.1, 19.6; [α]_D²² +17.9 (c 0.21, CHCl₃); ESI-MS *m/z* 322.2 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₁₄H₂₅N₃NaO₄*m/z* 322.1737 [M+Na]⁺, found; 322.1737.

4.6. *tert*-Butyl 2-((4*R*,6*R*)-6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (**16**)

To a solution of azide (52.1 mg, 0.174 mmol) in a mixture of THF (1.0 mL) and water (0.1 mL), triphenylphosphine (91.3 mg, 0.348 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 50 °C



for 2 h. The reaction mixture was concentrated to remove THF, followed by coevaporation with toluene two times. The crude residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:4:1) to give amine **16** as colorless oil (41.2 mg, 87%). Colorless oil; IR (neat) ν 3374, 2981, 2938, 2873, 1731, 1176 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.25–4.19 (m, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 2.80–2.77 (m, 2H), 2.39 (dd, *J*=6.9, 15.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=6.2, 15.1 Hz, 1H), 1.95 (br s, 2H), 1.64–1.50 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30–1.15 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.2, 98.6, 80.5, 67.4, 66.2, 42.6, 39.5, 38.4, 36.5, 30.1, 28.0, 19.7; [α]_D²² +11.5 (c 0.28, CHCl₃); ESI-MS *m/z* 274.2 [M+H]⁺; HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₁₄H₂₈NO₄*m/z* 274.2013 [M+H]⁺, found; 274.2015.

4.7. (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-Fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid (atorvastatin)

A mixture of amine **16** (40.2 mg, 0.147 mmol), diketone **8** (55.8 mg, 0.133 mmol), pivalic acid (12.0 mg, 0.118 mmol) in *n*-hexane/toluene/THF=1:4:1 (0.48 mL) was heated at 110 °C for 30 h under Ar. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with AcOEt and washed with satd NaHCO₃ aq., then dried over Na₂SO₄. The resulting residue after evaporation was dissolved in THF (0.5 mL). To the solution was added 2 N HCl in MeOH (1 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, and

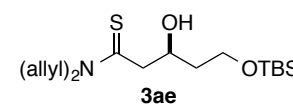
resulting biphasic mixture was separated. Organic layer was washed with satd NaHCO₃ aq. and brine, then dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in wet THF (0.2 mL). 1 N NaOH aq. (2 mL) was added at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and 1N HCl aq. The resulting biphasic mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 18/1) on silica gel to give atorvastatin as a colorless solid. (54.8 mg, 67% over three steps). Colorless solid; IR (KBr) ν 3410, 2964, 2929, 1731, 1652, 1529, 1508, 1438, 1315, 1241, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.30–7.29 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 4H), 7.15–7.13 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 6H), 4.08 (ddd, $J=5.3, 7.8, 16.0$ Hz 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J=5.3, 7.6, 16.0$ Hz, 1H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.40–3.34 (m, 1H), 2.41 (dd, $J=5.2, 15.5$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=7.6, 15.5$ Hz, 1H), 1.75–1.6 (m, 2H), 1.56–1.51 (m, 1H), 1.49 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.47–1.43 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 175.9, 169.5, 163.8 (¹ $J_{CF}=245.5$ Hz), 139.9, 139.1, 139.1, 136.4, 134.7 (³ $J_{CF}=7.2$ Hz), 131.0, 130.3 (⁴ $J_{CF}=2.9$ Hz), 129.6, 128.9, 126.9, 125.2, 123.3, 121.5, 118.1, 116.3 (² $J_{CF}=21.6$ Hz), 68.6, 67.9, 44.2, 43.3, 42.2, 40.1, 27.7, 22.9, 22.8; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -113.8; [α]_D²³ +5 (c 0.94, CH₃OH); ESI-MS m/z 581.2 [M+Na]⁺; HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₃₃FH₃₅N₂NaO₅ m/z 581.2422 [M+Na]⁺, found; 581.2421.

5. 2nd Generation synthesis of atorvastatin

5.1. Characterization of aldol products

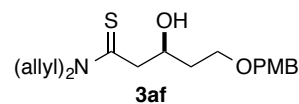
(*S*)-*N,N*-Diallyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypentanethioamide (**3ae**)

Yellow oil; IR (neat) ν 3426, 3085, 2953, 2928, 2856, 1643, 1492, 1471, 1411, 1254, 1095, 836 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃): δ 5.86-5.67 (m, 2H), 5.22-5.06 (m, 4H), 4.71 (dd, $J = 5.5, 14.9$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 6.0, 14.9$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.17 (brs, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 202.7, 130.7, 130.6, 118.4, 117.8, 69.5, 61.2, 55.6, 52.9, 48.7, 38.8, 25.9, 18.2, -5.4; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₇H₃₄NO₂SSi m/z 344.2074 [M+H]⁺, found 344.2077; [α]_D²⁶ +27.3 (c 1.0, CHCl₃, 86% ee sample); CHIRALCEL OZ-H (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 0.05/99.5, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 41.2 min (minor), 51.2 min (major).



(*S*)-*N,N*-Diallyl-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentanethioamide (**3af**)

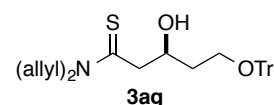
Yellow oil; IR (neat) ν 3424, 3082, 2921, 2860, 1642, 1612, 1585, 1465, 1411, 1301, 1095 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.71-5.62 (m, 2H),



5.19-5.02 (m, 4H), 4.68 (dd, $J = 5.7, 14.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 6.0, 14.9$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 3.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 8.7, 15.6$ Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 202.6, 159.2, 130.6, 130.2, 129.3, 118.5, 117.8, 113.8, 72.9, 69.2, 67.8, 55.6, 55.3, 52.9, 48.4, 36.3; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{S}$ m/z 372.1604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 372.1602; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +44.9$ (c 0.5, CHCl_3 , 86% ee sample); CHIRALCEL OZ-H (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 16.5$ min (minor), 17.7 min (major).

(*S*)-*N,N*-Diallyl-3-hydroxy-5-(trityloxy)pentanethioamide (**3ag**)

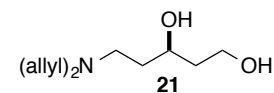
Yellow oil; IR (neat) ν 3408, 3085, 3057, 3021, 2925, 1642, 1596, 1491, 1448, 1411, 1223, 1071, 928, 707 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.43-7.33 (m, 6H), 7.23-7.12 (m, 9H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 5.19-4.99



(m, 4H), 4.62 (dd, $J = 6.0, 14.9$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 5.7, 14.9$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 4.07 (brs, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 2.8, 15.6$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 8.9, 15.6$ Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ; 202.6, 144.0, 130.6, 130.5, 128.6, 127.8, 126.9, 118.5, 117.8, 86.9, 68.7, 61.2, 55.5, 52.9, 48.2, 36.5; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NNaO}_2\text{S}$ m/z 494.2124 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 494.2113; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +43.8$ (c 0.77, CHCl_3 , 94% ee sample); CHIRALCEL OZ-H (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 9.2$ min (minor), 10.0 min (major).

5.2. (*R*)-5-(Diallylamino)pentane-1,3-diol (**21**)

To a flame-dried 3 L 3-neck flask equipped with a magnetic stirring bar, a thermometer, a three-way glass stopcock and a dropping funnel were



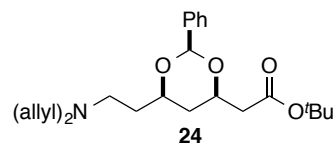
added **1a** (18.6 g, 120 mmol), **2g** (30.6 g, 100 mmol), THF (440 mL), and DMF (500 mL). The flask was immersed into the cooling bath at -40 °C with 2-propanol as medium. To the solution was added mesitylcopper/(*R,R*)-Ph-BPE /**4** solution (0.1 M/THF, 60 mL, 6.0 mmol) through the dropping funnel over 10 min, and the resulting mixture was stirred at -40 °C. After 24 h of stirring, AcOH in THF (0.1 M, 120 mL, 12.0 mmol), NH_4Cl aq. (500 mL), and 2,2-bipyridyl (936 mg, 6.0 mmol) were successively added to the reaction mixture, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure, and a small aliquot of the crude mixture was purified by preparative thin layer chromatography and analyzed by chiral stationary phase HPLC to determine the enantioselectivity of the aldol reaction (91% ee). The crude mixture was directly used for the following reaction. To a flame-dried 3 L 3-neck flask equipped with a magnetic stirring bar, a three-way glass stopcock and a dropping funnel was charged LiAlH_4 (15.2 g, 400 mmol) and dry THF (800 mL), and the mixture was cooled to -78 °C. A THF (400 mL) solution of the crude

mixture was slowly added through the dropping funnel over 2.5 h, and the reaction mixture was additionally stirred for 1 h at room temperature. After cooling the reaction mixture to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sat. Rochelle salt aq. (150 mL) was slowly added through the dropping funnel over 30 min, and then the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. To the resulting solution additional sat. Rochelle salt aq (500 mL) was slowly added, and then the mixture was stirred for 1.5 h. During this period, the solution was stirred vigorously and bubbled with Ar for 15 min. Resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (300 mL) three times, and the combined organic layers were washed with brine (300 mL) twice under Ar atmosphere, and dried over Na_2SO_4 under Ar atmosphere. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was immediately passed through a short-pad of silica gel (650 g, toluene as eluent) to isolate (*R,R*)-Ph-BPE. The obtained (*R,R*)-Ph-BPE was recrystallized with 2-propanol to give pure (*R,R*)-Ph-BPE as a white solid (2.75 g, 91% recovery). Roughly separated crude product by eluting the residues in short-pad column with AcOEt was directly used for the following reaction. To a stirred CH_2Cl_2 (500 mL) solution of the crude mixture were added 2 N HCl solution in EtOH (150 mL, 300 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring the resulting solution at room temperature for 1 h, sat. NaHCO_3 aq. was added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1 - 10/1$) to give **21** as a brown oil (10.3 g, 51.9 mmol, 52% yield over 3 steps).

IR (neat) ν 3376, 3078, 2977, 2935, 2882, 2821, 1643, 1447, 1419, 1349, 1058, 995, 921 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.88-5.78 (m, 2H), 5.22-5.17 (m, 4H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 5.0, 5.7$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 5.5, 14.0$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 3.0, 11.5, 13.1$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 3.9, 3.9, 13.1$ Hz, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.50-1.44 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 134.3, 118.7, 74.2, 61.6, 56.5, 52.4, 38.6, 31.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -8.6$ (c 0.32, CHCl_3 , from 91% ee sample); HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ m/z 222.1468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 222.1465.

5.3. *tert*-Butyl 2-((2*R,4R,6R*)-6-(2-(diallylamino)ethyl)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (**24**)

Manganese dioxide (MnO_2 , aldrich, activated <5 mm, 1.8 g, 20.5 mmol) was added to a stirred toluene (125 mL) solution of **21** (1.01 g, 5.0 mmol) and stabilized ylide **22b** (3.32 g, 7.0 mmol), and the



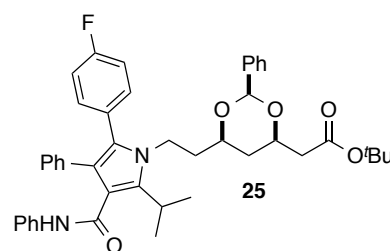
mixture was heated to reflux. Two further portions of MnO_2 (1.8 g, 20.5 mmol each) were added to the reaction during the first 2 hours and the reaction mixture was stirred for 12 h under reflux. After cooling to room temperature, the MnO_2 was separated by centrifugation (3,500 rpm, 3 min). Resulting supernatant solution was filtrated through Celite to remove a small amount of insoluble materials. The organic portions were concentrated under reduced pressure and the resulting residue was directly used for the following reaction. To a THF (50 mL) solution of the resulting residue

were added benzaldehyde (600 mL, 5.9 mmol) and ^tBuOK (1.0 mL, 1.0 mmol) at 0 °C, and the resulting brown solution was stirred at 0 °C. This sequence (addition/stirring) was repeated three times at 30 min intervals for benzaldehyde and six times at 15 min intervals for KO^tBu. The reaction mixture was quenched with 30 mL of sat. NH₄Cl aq. and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (eluent: *n*-hexane/ether = 4/1 – 1/1) afforded **24** as brown oil (1.06 g, 2.64 mmol, 53% yield over 2 steps).

IR (neat) ν 2978, 2928, 2853, 1729, 1591, 1369, 1150, 1025, 752, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.90-5.80 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.20-5.11 (m, 4H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 7.4, 15.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 6.2, 15.1 Hz, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.1, 135.7, 128.5, 128.1, 128.0, 125.9, 117.4, 100.3, 80.8, 74.9, 73.5, 56.9, 48.7, 42.2, 36.6, 33.3, 28.1; [α]_D²⁵ +11.7 (*c* 0.4, CHCl₃, from 91% ee sample); HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₂₄H₃₆NO₄ *m/z* 402.2639 [M+H]⁺, found 402.2638.

5.4. *tert*-Butyl-2-((2*R*,4*R*,6*R*)-6-(2-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acetate (**25**)

A mixture of Pd(dba)₂ (10.4 mg 0.018 mmol) and dppb (7.7 mg, 0.018 mmol) in degassed THF (800 ml) was stirred at room temperature under argon atmosphere for 15 minutes. The preformed catalyst and thiosalicylic acid (101 mg, 0.66 mmol) were added to a THF (1.6 mL) solution of **23** (121 mg, 0.30 mmol) and the reaction mixture was stirred under Ar at 60 °C



for 12 h. To the reaction mixture was added sat. NaHCO₃ aq. (5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with ether and the combined organic layers were washed sat. NaHCO₃ aq. and brine, and dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was directly used for the following reaction. To a heptane/toluene/THF (1:4:1, 1.1 mL) solution of the above residue and 1,4-diketone **8** (91.8 mg, 0.22 mmol) was added pivalic acid (20.5 mg, 0.20 mmol) and the mixture was heated at 110 °C for 26 h under Ar. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether and washed with sat. NaHCO₃ aq, then dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ether = 4/1 – 1/1) to give **25** as a pale yellow solid. (142 mg, 67% yield over 2 steps).

IR (neat) ν 3403, 2974, 2926, 1728, 1668, 1597, 1527, 1312, 1223, 1155, 753, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.34-6.94 (m, 19H), 6.86 (brs, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.04-4.3.96 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 6.8, 15.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.2, 15.6 Hz,

1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.26 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.9, 164.7, 162.2 (¹J_{CF} = 246.0 Hz), 141.4, 138.3, 138.0, 134.5, 133.1 (³J_{CF} = 7.6 Hz), 130.5, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2 (⁴J_{CF} = 3.3 Hz), 128.0, 126.6, 125.8, 123.5, 121.8, 119.5, 119.1, 115.4 (²J_{CF} = 21.0 Hz), 100.1, 80.9, 73.5, 73.3, 41.9, 40.8, 37.6, 36.0, 28.1, 26.2, 21.8, 21.6; ¹⁹F NMR (CDCl₃): d -113.1; [α]_D²⁵+11.7 (c 0.4, CHCl₃, >99% ee sample); HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₄₄FH₄₇N₂NaO₅ m/z 725.3361 [M+Na]⁺, found 725.3349.

5.5. Enantioenrichment of **25**

Recrystallization of **25** (142 mg, 91 % ee) was performed using ether/hexane mixed solvent in an ice bath. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under reduced pressure to give enantiomerically pure **25** (111 mg, 78% yield). Enantioselectivity was confirmed to be >99% ee by chiral-stationary-phase HPLC.

5.6. (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid (atorvastatin)

To a CH₂Cl₂ (500 mL) solution of **25** (63.0 mg, 0.09 mmol) was added 2 N HCl in EtOH (180 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, quenched with sat. NaHCO₃ aq., and the resulting biphasic mixture was separated. Organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. and brine, then dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in wet THF (400 mL). 2 N NaOH aq. (200 mL) was added at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and neutralized with 1 N HCl aq. The resulting biphasic mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 18/1) on silica gel to give atorvastatin as a colorless solid (35.5 mg, 71% yield over two steps).

Colorless solid; IR (KBr) ν 3410, 2964, 2929, 1731, 1652, 1529, 1508, 1438, 1315, 1241, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.30-7.02 (m, 15H), 4.08 (ddd, *J* = 5.3, 7.8, 16.0 Hz 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 5.3, 7.6, 16.0 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.41 (dd, *J* = 5.2, 15.5 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 7.6, 15.5 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47-1.43 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 175.9, 169.5, 163.8, (¹J_{CF} = 245.5 Hz), 139.9, 139.1, 139.1, 136.4, 134.7 (³J_{CF} = 7.2 Hz), 131.0, 130.3 (⁴J_{CF} = 2.9 Hz), 129.6, 128.9, 126.9, 125.2, 123.3, 121.5, 118.1, 116.3 (²J_{CF} = 21.6 Hz), 68.6, 67.9, 44.2, 43.3, 42.2, 40.1, 27.7, 22.9, 22.8; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -113.8; [α]_D²⁵+5.3 (c 0.7, CH₃OH, >99% ee sample); HRMS (ESI) Anal. Calcd for C₃₃FH₃₅N₂NaO₅ m/z 581.2422 [M.Na]⁺, found; 581.2421.

第 2 章

チオラクタムを求核種前駆体とする *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

1. General

The direct catalytic asymmetric aldol reaction was performed in a glass test tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar unless otherwise noted. The flasks or test tubes were fitted with a 3-way glass stopcock and reactions were run under Ar atmosphere. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. Flash chromatography was performed using silica gel 60 (230-400 mesh) purchased from Merck.

2. Instrumentation

Infrared (IR) spectra were recorded on a HORIBA FT210 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR was recorded on JEOL ECS-400 and ECX-600 spectrometers. Chemical shifts for proton are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane and are referenced to residual protium in the NMR solvent (CDCl_3 : δ 7.26 ppm, CD_3OD : δ 3.30 ppm, toluene-*d*₈: δ 2.08 ppm). For ^{13}C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to NMR solvent (CDCl_3 : 77.0 ppm, CD_3OD : δ 49.0 ppm) as an internal reference. NMR data are reported as follows: chemical shifts, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, q: quartet, sep: septet, m: multiplet, br: broad signal), coupling constant (Hz), and integration. Optical rotation was measured using a 2 mL cell with a 1.0 dm path length on a JASCO polarimeter P-1030. High-resolution mass spectra (ESI TOF (+)) were measured on ThermoFisher Scientific LTQ Orbitrap XL. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system equipped with Daicel chiral-stationary-phase columns (0.46 cm ϕ x 25 cm).

3. Materials

Unless otherwise noted, materials were purchased from commercial suppliers and were used without purification. Toluene, THF, diethyl ether, and CH_2Cl_2 were purified by passing through a solvent purification system (Glass Contour). Dry toluene were purchased from Kanto Chemical Co. Ltd. and used as received. Mesitylcopper was purchased from Strem chemicals and handled in a globe box. (*R,R*)-Ph-BPE and 2,2,5,7,8-pentamethylchromanol (**4**) was purchased from Aldrich and used as received. Thiolactam was prepared from the corresponding lactams by following the reported procedures. Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM).

4. General procedure for the direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactam (Table 2-2-2,

entry 1)

To a flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock were charged with (*R,R*)-Ph-BPE (20.3 mg, 0.04 mmol), 2,2,5,7,8-pentamethylchromanol (**4**) (8.8 mg, 0.04 mmol) and mesitylcopper (7.3 mg, 0.04 mmol) in a dry box. To the mixture was added THF (0.8 mL) via syringe at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 10 min of stirring at room temperature, pale yellow 0.05 M THF solution of (*R,R*)-Ph-BPE/mesitylcopper/**4** solution was obtained, which was used within 15 min. A flame-dried 20 mL test tube was charged with thiolactam **27f** (41.4 mg, 0.2 mmol), dry THF (2 mL), and isobuteraldehyde (**2a**) (24 μL , 0.24 mmol) and reaction mixture was cooled to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the resulting cooled solution was added (*R,R*)-Ph-BPE/mesitylcopper/**6** solution (0.05 M/THF, 120 μL , 0.006 mmol) dropwise to run the reaction. After 24 h of stirring at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, acetic acid solution in THF (0.1 M/THF, 120 μL , 0.012 mmol) and saturated NH_4Cl aq. were added to the reaction mixture and aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . Filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was submitted to ^1H NMR analysis to determine diastereomeric ratio [δ 2.97 ppm (*anti*: $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{---})\text{C}(\text{S})\text{N-}$), δ 3.16 ppm (*syn*: $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_2\text{---})\text{C}(\text{S})\text{N-}$)]. The crude material was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 1/10 to 3/10) to give **28af** as a white solid (53 mg, 94% yield). Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (94% ee) [CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_{R} = 14.4 min (minor), 17.2 min (major)]. Absolute and relative configuration of **28af** was determined unequivocally by X-ray crystallographic analysis (see section 6).

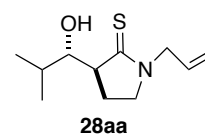
5. Characterization of Aldol Products

(2*S*,3*S*)-*N,N*-Diallyl-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanethioamide (*anti*-**3ac**)

Colorless liquid; IR (neat) ν 3457, 2961, 2931, 2874, 1642, 1488, 1449, 1409, 1294, 1223, 1204, 991, 925 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.72 (m, 2H), 5.24-5.10 (m, 4H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 3.0, 8.3 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.5, 130.9, 130.7, 118.1, 117.9, 79.6, 55.7, 52.7, 45.5, 29.0, 20.5, 18.6, 15.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -67.7 (c 1.50, CHCl_3 , 59% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ONSNa}$ m/z 264.1393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 264.1395; CHIRALCEL OZ-H (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_{R} = 3.9 min (major), 4.4 min (minor).

(*S*)-1-Allyl-3-((*S*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)pyrrolidine-2-thione (**28aa**)

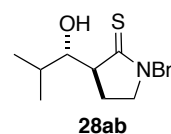
Colorless solid; m.p. 39-40 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν 3306, 2961, 1514, 1415, 1315, 1268, 1200, 1147, 928, 603, 563, 524 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.67



(m, 2H), 5.23-5.15 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 5.9, 14.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 6.2, 14.7$ Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 2.83 (dd, $J = 6.2, 14.7$ Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 129.9, 119.5, 76.8, 56.6, 52.3, 50.4, 30.1, 23.6, 20.1, 14.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 36.1 (c 0.75, CHCl_3 , 82% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ONNaS}$ m/z 236.1077 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 236.1080; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 15.4$ min (minor), 19.9 min (major).

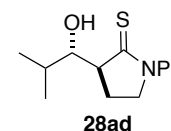
(*S*)-1-Benzyl-3-((*S*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)pyrrolidine-2-thione (**28ab**)

Colorless solid; m.p. 60-61 °C; IR (KBr) ν 3333, 2959, 2873, 1509, 1453, 1411, 1310, 1264, 1195, 1007, 724, 699, 525 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.19 (m, 5H), 5.79 (bs, 1H), 4.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 2.3, 9.4$ Hz, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 8.9, 19.2, 10.7$ Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.4, 134.6, 128.9, 128.2, 128.1, 76.6, 56.6, 52.1, 51.3, 30.1, 23.5, 20.1, 14.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 24.0 (c 1.25, CHCl_3 , 82% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ONNaS}$ m/z 286.1236 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 286.1242; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 14.4$ min (minor), 17.2 min (major).



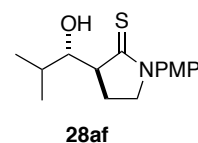
(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-phenylpyrrolidine-2-thione (**28ad**)

Colorless solid; m.p. 146-147 °C; IR (KBr) ν 3320, 2965, 1498, 1482, 1439, 1412, 1290, 1253, 1003, 757, 691, 561 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.32 (m, 5H), 5.81 (bs, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 11.2, 11.2, 16.9$ Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 140.2, 129.3, 128.1, 125.3, 76.6, 57.3, 56.5, 30.2, 24.5, 20.2, 14.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 48.7 (c 0.75, CHCl_3 , 95% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ONNaS}$ m/z 272.1084 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 272.1080; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 28.8$ min (minor), 42.9 min (major).



(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28af**)

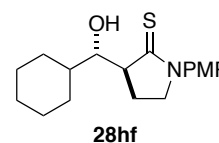
Colorless solid; m.p. 63-64 °C; IR (KBr) ν 3342, 2962, 1515, 1486, 1438, 1407, 1289, 1253, 1158, 1028, 1003, 829, 562 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 2H), 5.79 (bs, 1H), 3.95 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 10.6$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 1.4, 9.0, 10.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 11.2$ Hz, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H),



1.89-1.78 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.7, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 76.6, 57.1, 56.7, 55.4, 30.1, 24.4, 20.1, 14.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 35.0 (c 1.0, CHCl_3 , 94% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 280.1366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 280.1368; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 14.4$ min (major), 19.1 min (minor).

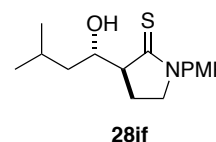
(*S*)-3-((*S*)-Cyclohexyl(hydroxy)methyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28hf**)

Colorless solid; m.p. 169-170 °C; IR (KBr) ν 3311, 2926, 2850, 1609, 1514, 1488, 1440, 1409, 1289, 1252, 1154, 1026, 828, 562 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 1.6, 9.1$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 11.2$ Hz, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 158.9, 132.9, 126.5, 114.4, 76.6, 56.7, 56.5, 55.4, 40.3, 30.4, 26.8, 26.5, 26.4, 24.7, 24.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 5.3 (c 0.5, CHCl_3 , 99% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 320.1679 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 320.1676; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 16.8$ min (minor), 33.9 min (major).



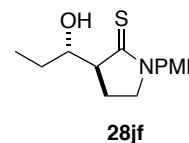
(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-3-methylbutyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28if**)

Colorless solid; m.p. 122-123 °C; IR (KBr) ν 3306, 2954, 2868, 1611, 1515, 1487, 1454, 1439, 1413, 1292, 1253, 1171, 1157, 1058, 1028, 830, 562 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 6.90 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 11.2$ Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J = 3.4, 10.6, 13.8$ Hz, 1H), 1.10 (ddd, $J = 2.3, 10.3, 13.1$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 71.2, 59.3, 56.8, 55.5, 43.6, 24.7, 24.1, 23.8, 21.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 4.3 (c 5.0, CH_2Cl_2 , 96% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 294.1522 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 294.1520; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.4$ min (major), 16.0 min (minor).



(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxypropyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28jf**)

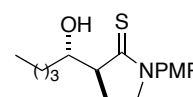
Colorless solid; m.p. 84-85 °C; IR (KBr) ν 3316, 2965, 1611, 1514, 1487, 1455, 1439, 1414, 1292, 1254, 1170, 1156, 1029, 974, 830, 563 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 3.4, 8.9$ Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 3.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.97 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 11.0$ Hz, 1H),



2.28-2.21 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 73.9, 58.3, 56.8, 55.4, 26.9, 24.5, 9.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 46.2 (c 0.5, CHCl_3 , 92% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 266.1209 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 266.1210; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/ n -hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 14.7$ min (minor), 26.4 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxypentyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28kf**)

Colorless solid; m.p. 74-75 °C; IR (KBr) ν 3318, 2955, 2858, 1611, 1514, 1487, 1440, 1413, 1291, 1253, 1171, 1155, 1050, 1029, 830, 563 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 11.0$

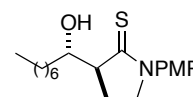


28kf

Hz, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.51-1.25 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 72.9, 58.7, 56.8, 55.5, 33.9, 26.9, 24.6, 22.8, 14.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 20.8 (c 1.75, CHCl_3 , 95% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaS}$ m/z 316.1342 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 316.1338; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/ n -hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 15.4$ min (minor), 26.7 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxyoctyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28bf**)

Colorless solid; m.p. 93-94 °C; IR (KBr) ν 3340, 2922, 2853, 1610, 1516, 1488, 1439, 1410, 1292, 1255, 1172, 1155, 1061, 1026, 831, 565 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 8.8, 8.5, 11.2$

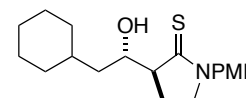


28bf

Hz, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 72.9, 58.7, 56.8, 55.4, 34.2, 31.8, 29.7, 29.3, 24.8, 24.6, 22.6, 14.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 23.3 (c 0.5, CHCl_3 , 94% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 336.1992 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 336.1987; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/ n -hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 15.4$ min (minor), 26.1 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-2-Cyclohexyl-1-hydroxyethyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28lf**)

Colorless solid; m.p. 105-106 °C; IR (KBr) ν 3323, 2922, 2848, 1609, 1512, 1486, 1444, 1410, 1291, 1249, 1173, 1031, 829, 754, 556 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (ddd, $J = 1.6, 8.9, 10.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H),



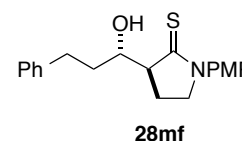
28lf

2.89 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 11.2$ Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 5H), 1.39

(ddd, $J = 3.4, 10.8, 13.8$ Hz, 1H), 1.29-1.03 (m, 4H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.79-0.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 158.9, 132.9, 126.5, 114.5, 70.5, 59.3, 56.8, 55.4, 42.2, 34.8, 33.1, 32.2, 26.7, 26.4, 26.1, 24.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 3.6 (c 0.5, CHCl_3 , 99% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NS}$ m/z 334.1835 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 334.1837; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.7$ min (minor), 19.5 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-3-phenylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28mf**)

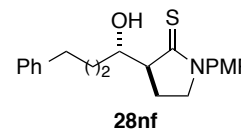
Colorless solid; m.p. 135-136 °C; IR (KBr) ν 3315, 2932, 1607, 1511, 1487, 1442, 1410, 1292, 1249, 1179, 1029, 829, 771, 700, 559 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.16 (m, 7H), 6.94 (dt, $J = 2.0, 8.9$ Hz, 2H), 3.98 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 10.5$ Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.04-2.89



(m, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.7, 158.9, 142.3, 132.8, 128.6, 128.4, 126.5, 125.8, 114.5, 72.2, 58.7, 56.7, 55.5, 36.3, 31.2, 24.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -18.5 (c 1.0, CHCl_3 , 98% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NSNa}$ m/z 364.1342 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 364.1337; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.7$ min (minor), 19.4 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-4-phenylbutyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28nf**)

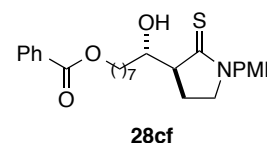
Colorless solid; m.p. 116-117 °C; IR (KBr) ν 3320, 2933, 1607, 1511, 1486, 1442, 1410, 1291, 1249, 1179, 1029, 829, 750, 700, 562 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.20 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.91 (dt, $J = 2.0,$



8.9 Hz, 2H), 3.94-3.76 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 11.2$ Hz, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 158.9, 142.4, 132.8, 128.4, 128.2, 126.4, 125.6, 114.5, 72.7, 58.6, 56.7, 55.4, 35.7, 33.6, 26.4, 24.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 14.5 (c 1.0, CHCl_3 , 90% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NSNa}$ m/z 378.1498 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 378.1491; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 22.6$ min (major), 25.9 min (minor).

(*S*)-8-Hydroxy-8-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-2-thioxopyrrolidin-3-yl)octyl benzoate (**28cf**)

Colorless solid; m.p. 60-61 °C; IR (KBr) ν 3323, 2932, 1715, 1608, 1511, 1487, 1451, 1409, 1275, 1249, 1175, 1110, 1026, 829, 712, 564 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.25 (dt, $J = 2.0, 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 2.0, 8.9$ Hz,

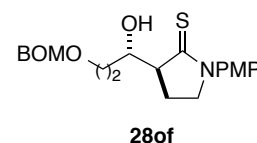


2H), 4.25 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.94 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 10.6$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 11.0$ Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.53-1.29 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 166.7, 158.9, 132.8, 132.7, 130.4, 129.5,

128.3, 126.4, 114.4, 72.8, 65.1, 58.7, 56.7, 55.4, 34.1, 29.5, 29.2, 28.7, 25.9, 24.7, 24.6; $[\alpha]_D^{23}$ 10.9 (*c* 2.5, CHCl₃, 96% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₂₆H₃₃O₄NSNa *m/z* 478.2023 [M+Na]⁺, found 478.2016; CHIRALPAK-IB (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 36.8 min (minor), 40.5 min (major).

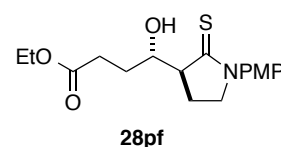
(*S*)-3-((*S*)-3-((Benzyloxy)methoxy)-1-hydroxypropyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione
(**28of**)

Colorless oil; IR (neat) ν 3310, 2875, 1608, 1511, 1442, 1410, 1291, 1248, 1168, 1108, 1041, 830, 739, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.24 (m, 7H), 6.90 (dt, *J* = 2.0, 8.9 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.04 (ddd, *J* = 2.8, 9.2, 11.4 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.99 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 10.8 Hz, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.5, 158.9, 137.9, 132.8, 128.4, 127.9, 127.6, 126.4, 114.5, 94.8, 70.7, 69.4, 64.6, 58.8, 56.8, 55.4, 33.9, 24.4; $[\alpha]_D^{23}$ 16.8 (*c* 0.9, CHCl₃, 80% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₂₂H₂₇O₄NSNa *m/z* 424.1553 [M+Na]⁺, found 424.1541; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 34.0 min (minor), 40.3 min (major).



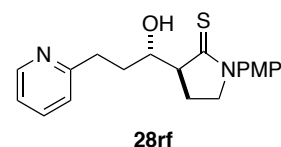
(*S*)-Ethyl 4-hydroxy-4-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-2-thioxopyrrolidin-3-yl)butanoate (**28pf**)

Colorless oil; IR (neat) ν 3309, 2934, 1773, 1727, 1608, 1512, 1442, 1292, 1249, 1179, 1027, 831, 772, 562 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dt, *J* = 2.0, 8.9 Hz, 2H), 6.95 (dt, *J* = 2.0, 8.9 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 11.0 Hz, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 173.9, 158.9, 132.7, 126.4, 114.5, 72.1, 60.3, 58.6, 56.8, 55.4, 29.8, 29.2, 24.4, 14.2; $[\alpha]_D^{23}$ 0.8 (*c* 1.3, CHCl₃, 95% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₇H₂₃O₄NSNa *m/z* 360.1240 [M+Na]⁺, found 360.1235; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 25.6 min (major), 33.6 min (minor).



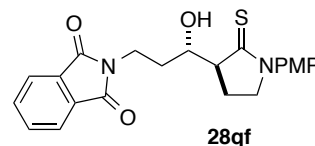
(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**28rf**)

Colorless solid; m.p. 105-106 °C; IR (KBr) ν 3309, 2932, 1590, 1511, 1485, 1440, 1411, 1291, 1248, 1179, 1149, 1029, 830, 753, 561 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.46 (m, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 1.8, 7.6, 9.4 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 2.2, 8.9 Hz, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.89 (dt, *J* = 2.2, 8.9 Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.82 (ddd, *J* = 2.3, 9.2, 11.2 Hz, 1H), 3.76



(s, 3H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.5, 161.7, 158.9, 148.9, 136.5, 132.9, 126.4, 123.5, 121.1, 114.4, 72.6, 58.9, 56.9, 55.4, 33.8, 33.5, 24.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -10.5 (c 1.0, CHCl_3 , 95% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{SNa}$ m/z 365.1294 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 365.1291; CHIRALPAK-IC (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_{R} = 33.2 min (minor), 46.4 min (major).

2-((*S*)-3-Hydroxy-3-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-2-thioxopyrrolidin-3-yl)propyl)isoindoline-1,3-dione (**28gf**)

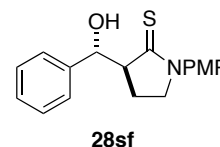


Pale yellow solid; m.p. 182-183 °C; IR (KBr) ν 3291, 2931, 1769, 1710, 1511, 1488, 1443, 1395, 1293, 1249, 1029, 833, 756, 721 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 3.2, 5.5 Hz, 2H), 7.24 (dt, J = 8.2, 8.2, 10.8 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 2.2, 8.9 Hz, 2H), 3.99-3.75 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (ddd, J = 11.0, 16.9 Hz, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.6, 167.9, 158.4, 133.4, 132.3, 131.7, 125.9, 122.7, 113.9, 70.7, 57.8, 56.3, 54.9, 34.2, 31.9, 23.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 6.9 (c 0.7, CHCl_3 , 82% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{SNa}$ m/z 433.1192 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 433.1185; CHIRALPAK-IB (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 2/3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_{R} = 10.9 min (minor), 13.1 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-Hydroxy(phenyl)methyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (*anti*-**28sf**)

Colorless solid; m.p. 147-148 °C; IR (KBr) ν 3286, 1511, 1487, 1442, 1411, 1291, 1249, 1178, 1027, 829, 764, 703, 563 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 9.2, 18.1 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 158.9, 140.9, 132.7, 128.5, 128.1, 127.2, 126.4, 114.5, 76.5, 60.1, 56.8, 55.4, 24.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -0.5 (c 0.5, CHCl_3 , 67% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NSNa}$ m/z 336.1029 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 336.1024; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_{R} = 19.9 min (major), 25.5 min (minor).



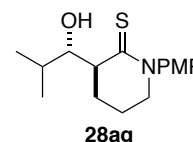
(*S*)-3-((*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (*syn*-**28sf**)

Colorless solid; m.p. 132-133 °C; IR (KBr) ν 3404, 2955, 1511, 1490, 1442, 1291, 1248, 1028, 829, 703, 566 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 3.2, 9.1 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.41 (ddd, J = 3.2, 8.9, 11.7 Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.3, 158.9, 141.4, 133.2, 128.3, 127.4, 126.3, 125.8, 114.4, 73.4, 61.6,

57.3, 55.4, 20.9; $[\alpha]_D^{23}$ 82.8 (*c* 0.5, CHCl₃, 48% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₈H₁₉O₂NSNa *m/z* 336.1029 [M+Na]⁺, found 336.1023; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 25.1 min (major), 32.3 min (minor).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)piperidine-2-thione (*anti*-**28ag**)

Colorless oil; IR (KBr) ν 3349, 2957, 1495, 1452, 1341, 1222, 1167, 1028, 998, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.19 (m, 5H), 5.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 3.0, 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 14.2 Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H),



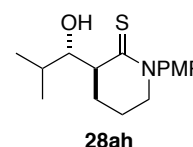
1.53-1.45 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.8, 135.2, 128.8, 127.9, 127.8, 75.8, 57.4, 51.8, 49.3, 29.6, 22.7, 20.6, 14.5; $[\alpha]_D^{23}$ 23.1 (*c* 0.25, CHCl₃, 83% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₆H₂₃O₂NSNa *m/z* 300.1393 [M+Na]⁺, found 300.1391; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 18.8 min (minor), 32.0 min (major).

(*S*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)piperidine-2-thione (*syn*-**28ag**)

White solid; m.p. 66-67 °C; IR (KBr) ν 3434, 2956, 1511, 1452, 1355, 1204, 1068, 1028, 995, 732, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.24 (m, 5H), 5.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 2.3, 10.2 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 135.3, 128.8, 127.7, 127.6, 79.0, 58.3, 50.5, 50.1, 30.3, 21.7, 20.3, 18.8, 18.7; $[\alpha]_D^{23}$ 137.5 (*c* 0.25, CHCl₃, 67% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₆H₂₃O₂NSNa *m/z* 300.1393 [M+Na]⁺, found 300.1391; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 10.6 min (minor), 15.7 min (major).

(*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)piperidine-2-thione (*anti*-**28ah**)

Pale yellow solid; m.p. 76-77 °C; IR (KBr) ν 3324, 2957, 2360, 1509, 1437, 1324, 1297, 1246, 1154, 1031, 829 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09-7.06 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.08 (d, *J* =



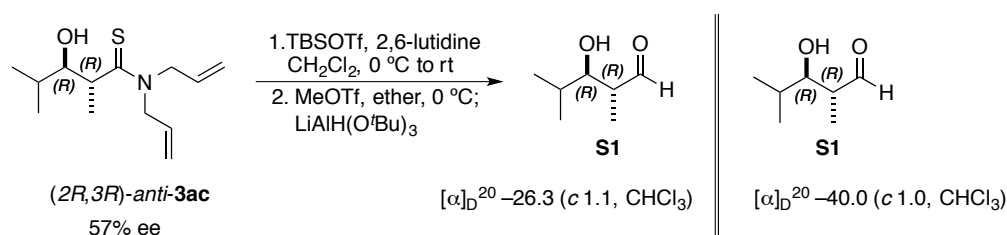
6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 158.8, 139.7, 126.9, 114.9, 75.8, 55.4, 54.4, 51.8, 29.5, 22.7, 21.1, 20.6, 14.6; $[\alpha]_D^{23}$ 2.4 (*c* 0.65, CHCl₃, 87% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₆H₂₃O₂NSNa *m/z* 316.1342 [M+Na]⁺, found 316.1338; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 17.0 min (minor), 17.9 min (major).

(*S*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-2-methylpropyl)-1-(4-methoxyphenyl)piperidine-2-thione (*syn*-**28ah**)

Colorless oil; IR (neat) ν 3434, 2956, 1509, 1439, 1322, 1297, 1246, 1105, 1032, 824, 771 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09-7.06 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 2.3, 10.1$ Hz, 1H) 3.79 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.11-1.87 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.4, 158.7, 140.4, 126.9, 114.9, 78.6, 55.4, 55.1, 50.4, 30.2, 22.1, 20.3, 18.8, 18.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 103.2 (c 0.85, CHCl_3 , 71% ee sample); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NSNa}$ m/z 316.1342 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 316.1341; CHIRALPAK-IA (ϕ 0.46 cm x 25 cm), isopropanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 17.5$ min (major), 44.9 min (minor).

(2*R*,3*R*)-*N,N*-Diallyl-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpentanethioamide (S1)

Scheme S1. Transformation of *anti*-**3ac** to S1.



To a stirred solution of *anti*-**3ac** (76.0 mg, 0.31 mmol, 57% ee) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added 2,6-lutidine (73 μL , 0.63 mmol) and TBSOTf (108 μL , 0.47 mmol) at 0 °C. After stirring the resulting solution at room temperature for 2 h, sat. NH_4Cl aq. was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 1/0 – 15/1) to give corresponding silyl ether as pale yellow oil (75.6 mg, 0.21 mmol, 69% yield).

To a stirred solution of the above silyl ether (65.7 mg, 0.18 mmol) in Et_2O (1.3 mL) was added MeOTf (41 μL , 0.37 mmol) at 0 °C. After stirring the resulting solution at room temperature for 4.5 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To the mixture was added $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ (370 μL , 1.0 M in THF, 0.37 mmol) and the resulting solution was stirred for 1 h at 0 °C and then at room temperature for 1.5 h. The reaction was quenched with silica gel (ca. 1.8 g) at 0 °C and diluted with CH_2Cl_2 (6.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, then filtered through a short pad of silica gel with CH_2Cl_2 as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was submitted to ^1H NMR analysis and peaks derived from *syn*-**5** were not observed. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:

n-hexane/ether = 50/1 – 15/1) to give S1 as a colorless oil (30.5 mg, 0.13 mmol, 89% yield). S1 is a reported compound (CAS# 149250-62-4).² The observed optical rotation $[\alpha]_D^{22} -26.3$ (c 1.1, CHCl₃, from 57% ee sample) corresponds to (2*R*,3*R*) configuration as presented.

Crystal growing conditions for **28af**, **28if**, **28mf**, *anti*-**28sf** and *syn*-**28sf** was as follows.

28af: CH₂Cl₂ solution of 3ad prepared from (*R*)-catalyst was left stand at room temperature to grow a single crystal.

28if: CH₂Cl₂/EtOH solution of 3cd prepared from (*R*)-catalyst was left stand at room temperature to grow a single crystal.

anti-**28af**: CH₂Cl₂/EtOH solution of 3ad prepared from (*R*)-catalyst was left stand at room temperature to grow a single crystal.

syn-**28af**: CH₂Cl₂/EtOH solution of 3ad prepared from (*R*)-catalyst was left stand at room temperature to grow a single crystal.

28mf: CH₂Cl₂/EtOH solution of 3ad prepared from (*R*)-catalyst was left stand at room temperature to grow a single crystal.

Single-crystal X-ray data were collected on a Rigaku R-AXIS RAPID II imaging plate area detector with graphite-monochromated Cu-K α radiation. Data collection was conducted at 93 K for 3ad, 3cd, and 3hd, and 296 K for *anti*-**28sf** 3od and *syn*-**28sf**. All structures were solved by direct methods and refined by full matrix least-squares against F² with all reflections. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were placed in standard calculated positions, and were refined with an isotropically. Refined crystallographic parameters are summarized in Table S1-S5. The absolute and relative configuration of the major diastereomer of 3ad, 3cd, and 3hd were determined to be (*S,S*)-*anti* as depicted in Figure S1, S2, S5 by Flack parameter. 3 The relative onfiguration minor diastereomer of 3od was determined to be *syn* as depicted in Figure S3, S4. The absolute and relative configuration of other products was deduced by analogy. CCDC 875867, 875868, 876129, 875869, and 875870 contain the supplementary crystallographic data of **28af**, **28if**, **28mf**, *anti*-**28sf** and *syn*-**28sf**, respectively. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Table S1. Selected crystallographic data of **28af**.

molecular formula	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ S
formula weight	279.4
crystal color, habit	colorless, block
crystal system	monoclinic
space group	<i>P</i> 2 ₁
cell constants	
<i>a</i> (Å)	7.5354 (2)
<i>b</i> (Å)	20.6705 (4)
<i>c</i> (Å)	9.7589 (2)
α (deg)	90.000
β (deg)	105.039 (8)
γ (deg)	90.000
<i>V</i> (Å ³)	1467.98 (7)
<i>Z</i>	4
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	1.264
<i>R</i> ₁	0.0404
<i>wR</i> ₂	0.1033
<i>F</i> (000)	600.00
Flack parameter	0.003 (13)

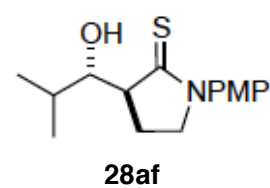
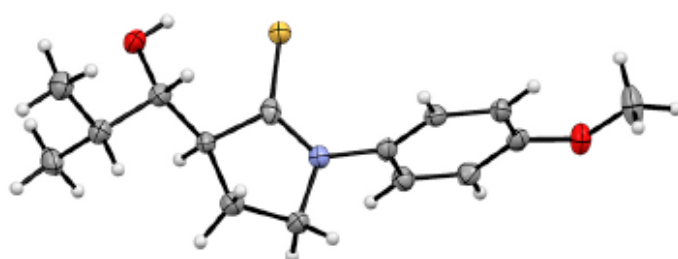


Figure S1. Ortep draw of **28af**.

Table S2. Selected crystallographic data of **28if**.

molecular formula	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ S
formula weight	293.42
crystal color, habit	colorless, block
crystal system	triclinic
space group	<i>P</i> 1
cell constants	
<i>a</i> (Å)	5.3815 (1)
<i>b</i> (Å)	10.4270 (2)
<i>c</i> (Å)	14.8881 (3)
α (deg)	103.186 (8)
β (deg)	99.305 (7)
γ (deg)	93.281 (7)
<i>V</i> (Å ³)	798.83 (5)
<i>Z</i>	2
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	1.220
<i>R</i> ₁	0.0372
<i>wR</i> ₂	0.1041
<i>F</i> (000)	316.00
Flack parameter	0.013 (15)

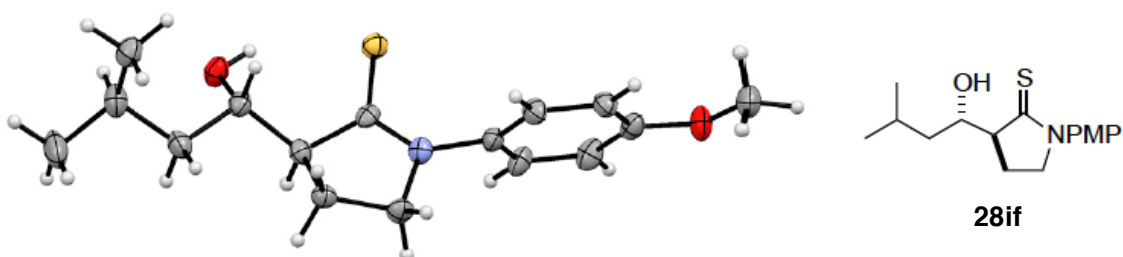


Figure S2. Ortep draw of **28if**.

Table S3. Selected crystallographic data of *anti-28sf*.

molecular formula	C ₁₈ H ₉ NO ₂ S
formula weight	313.41
crystal color, habit	colorless, block
crystal system	monoclinic
space group	P2 ₁
cell constants	
<i>a</i> (Å)	5.4718 (1)
<i>b</i> (Å)	9.4090 (2)
<i>c</i> (Å)	31.4849 (6)
α (deg)	90.000
β (deg)	91.824 (7)
γ (deg)	90.000
<i>V</i> (Å ³)	1620.16 (6)
<i>Z</i>	4
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	1.285
<i>R</i> ₁	0.0416
<i>wR</i> ₂	0.0646
<i>F</i> (000)	664.00
Flack parameter	0.022 (17)

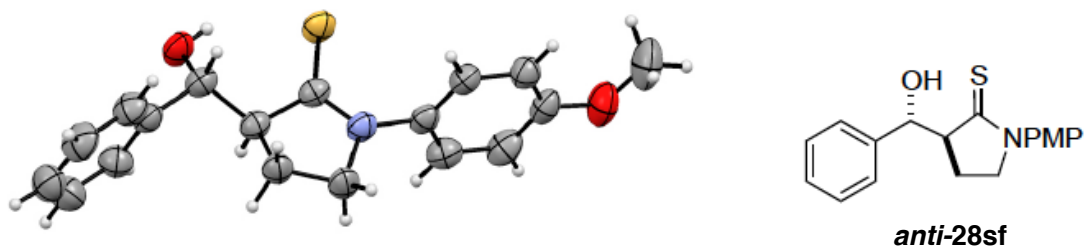


Figure S3. Ortep draw of *anti-28sf*.

Table S4. Selected crystallographic data of *syn-28sf*.

molecular formula	C ₁₈ H ₉ NO ₂ S
formula weight	313.41
crystal color, habit	colorless, block
crystal system	monoclinic
space group	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>
cell constants	
<i>a</i> (Å)	9.8418 (2)
<i>b</i> (Å)	10.2171 (2)
<i>c</i> (Å)	16.2430 (3)
α (deg)	90.000
β (deg)	102.174 (8)
γ (deg)	90.000
<i>V</i> (Å ³)	1620.16 (6)
<i>Z</i>	4
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	1.304
<i>R</i> ₁	0.0545
<i>wR</i> ₂	0.1211
<i>F</i> (000)	664.00

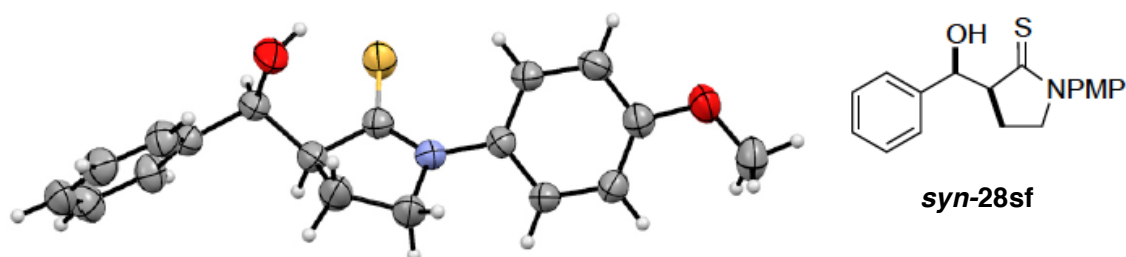


Figure S4. Ortep draw of *syn-28sf*.

Table S5. Selected crystallographic data of **28mf**.

molecular formula	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ S
formula weight	341.47
crystal color, habit	colorless, block
crystal system	monoclinic
space group	<i>P</i> 2 ₁
cell constants	
<i>a</i> (Å)	5.6493 (1)
<i>b</i> (Å)	22.0061 (4)
<i>c</i> (Å)	7.2988 (2)
α (deg)	90.000
β (deg)	103.965 (8)
γ (deg)	90.000
<i>V</i> (Å ³)	880.56 (4)
<i>Z</i>	2
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	1.288
<i>R</i> ₁	0.0308
<i>wR</i> ₂	0.0887
<i>F</i> (000)	364.00
Flack parameter	0.015 (12)

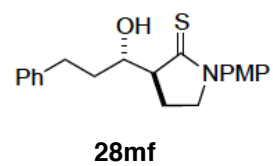
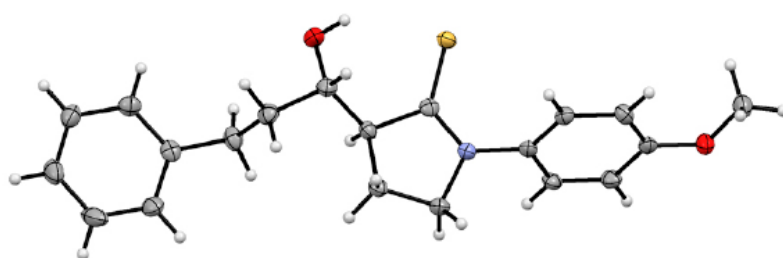
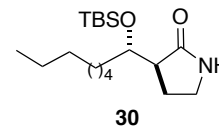


Figure S5. Ortep draw of **28mf**.

(S)-3-((S)-1-Hydroxyoctyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one (**30**)

A mixture of **28bf** (0.2 mmol), 30% H₂O₂ (0.4 mmol, 0.4 mL) and TMSCl (0.4 mmol) was stirred in CH₃CN (1.0 mL) at room temperature for 10 min.



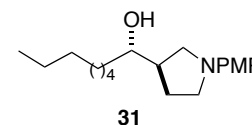
A yellow solid (elemental sulfur) immediately precipitated. Upon completion of the reaction, EtOAc and water were added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the resulting residue was used in the next step without further purification.

A solution of (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (180 mg, 0.33 mmol) in water (1.0 mL) was added dropwise to a solution of the above residue in CH₃CN (1.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then, water (2.0 mL) was added, and this mixture was extracted with EtOAc and washed with sat. NaHCO₃ aq. The aqueous layer was extracted again with EtOAc, and all organic layers were combined and washed with 10% NaHSO₃ aq., sat. NaHCO₃ aq., brine, and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of solvents in vacuo, the crude product was purified by flash chromatography with Et₂O as eluent to give **30** as a pale yellow oil (28.2 mg, 0.086 mmol, 77% yield, 2 steps).

IR (neat) ν 3230, 2954, 2927, 2856, 1696, 14631, 1361, 1254, 1062, 835, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.11 (brs, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.67 (ddd, $J = 7.3, 7.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.3, 72.1, 47.1, 40.7, 32.3, 31.8, 29.6, 29.3, 26.4, 25.9, 22.6, 21.7, 18.0, 14.1, -4.5, -4.6; [α]_D²² -22.3 (c 0.34, CHCl₃, from 94% ee sample); ESI-MS m/z 350.3 [M+Na]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₁₈H₃₇NNaO₂Si m/z 350.2491 [M+Na]⁺, found 350.2484.

(S)-1-((R)-1-(4-Methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)octan-1-ol (**31**)

To a stirred solution of **28bf** (67.1 mg, 0.20 mmol) in THF (2.0 mL) was added LAH (1.0 M in THF, 600 μ L, 0.60 mmol) at 0 °C and the resulting solution was stirred at this temperature for 10 min, and at room temperature

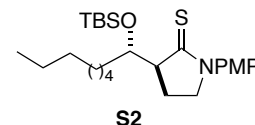


for 4 h. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and Na₂SO₄ (3.0 g) was added. After stirring the resulting mixture at room temperature for 3 h, AcOEt (2.0 mL) was slowly added and stirred for 30 min. The mixture was then filtered through a short pad of silica gel with AcOEt as eluent. The filtrate was concentrated and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/AcOEt = 20/1 – 10/1) to give amine **31** as a colorless oil (55.2 mg, 0.181 mmol, 91% yield).

IR (neat) ν 3338, 2926, 2855, 1515, 1241 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86-6.82 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.62-1.25 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹³C

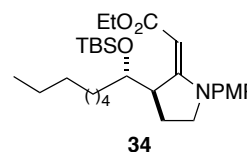
NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 143.0, 114.9, 112.9, 74.8, 55.9, 51.1, 48.5, 44.8, 36.1, 31.8, 29.6, 29.3, 28.3, 25.6, 22.6, 14.1; [α]_D²² 8.6 (*c* 0.35, CHCl₃, from 94% ee sample); ESI-MS *m/z* 306.3 [M+H]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₁₉H₃₂NO₂ *m/z* 306.2433 [M+H]⁺, found 306.2435.

(*S*)-3-((*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)octyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-thione (**S2**)



To a stirred solution of **28bf** (671 mg, 2.0 mmol, 94% ee) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added 2,6-lutidine (460 μL, 4.0 mmol) and TBSOTf (685 μL, 3.0 mmol) at 0 °C. After stirring the resulting solution at room temperature for 6 h, sat. NH₄Cl aq. was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 1/0 – 15/1) to give **32** as pale yellow oil (823 mg, 1.83 mmol, 92% yield). IR (neat) ν 2954, 2928, 2855, 1512, 1442, 1287, 1250, 1076, 1049 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dt, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 2H), 6.96 (dt, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.56-1.27 (m, 12H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 158.7, 133.3, 126.5, 114.4, 74.7, 61.6, 58.1, 55.4, 31.8, 31.2, 29.5, 29.3, 26.5, 25.8, 22.6, 20.5, 18.0, 14.1, -4.5, -4.6; [α]_D²³ -45.5 (*c* 0.36, CH₂Cl₂, 94% ee sample); ESI-MS *m/z* 472.3 [M+Na]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₂₅H₄₄NO₂SiS *m/z* 450.2857 [M+H]⁺, found 450.2849;

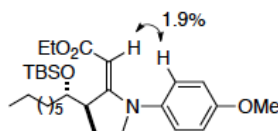
(*E*)-Ethyl-2-((*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)octyl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-ylidene)acetate (**34**)



To a stirred solution of **S2** (44.9 mg, 0.10 mmol) in ether (1.0 mL) was added MeOTf (22 μL, 0.20 mmol) at 0 °C. After stirring the resulting solution at room temperature for 1 h, the reaction mixture was cooled to -78 °C. To the mixture was added CH₂=C(OLi)OEt (600 μL, 0.5 M in THF, 0.30 mmol) and the resulting solution was stirred for 2 h. The reaction was quenched with silica gel (ca. 1.4 g) at -78 °C and diluted with CH₂Cl₂ (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, then filtered through a short pad of silica gel with CH₂Cl₂ as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 50/1 – 15/1) to give **34** as a colorless oil (44.6 mg, 0.886 mmol, 89% yield).

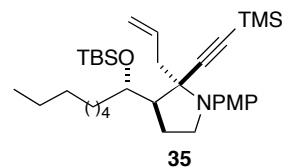
Compound **34**: Colorless oil; IR (neat) ν 2929, 2855, 2359, 2341, 1684, 1590, 1510, 1462, 1408, 1373, 1247, 1135, 1046, 835, 800, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98-6.95 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.19 (dd, *J* = 3.3, 7.0 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.25 (dd, *J* = 5.1, 8.9 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.22-1.11

(m, 12H), 1.04 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.73 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 164.9, 157.9, 134.0, 126.9, 114.9, 80.9, 72.3, 58.3, 55.5, 55.2, 49.4, 32.2, 31.9, 29.6, 26.6, 26.1, 25.9, 22.7, 21.3, 18.1, 14.7, 14.1, -4.1, -4.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -55.4$ (c 0.65, CHCl_3); HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{NSi}$ m/z 504.3503 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 504.3504. Geometry of newly formed double bond was determined to be *E* by NOE analysis.



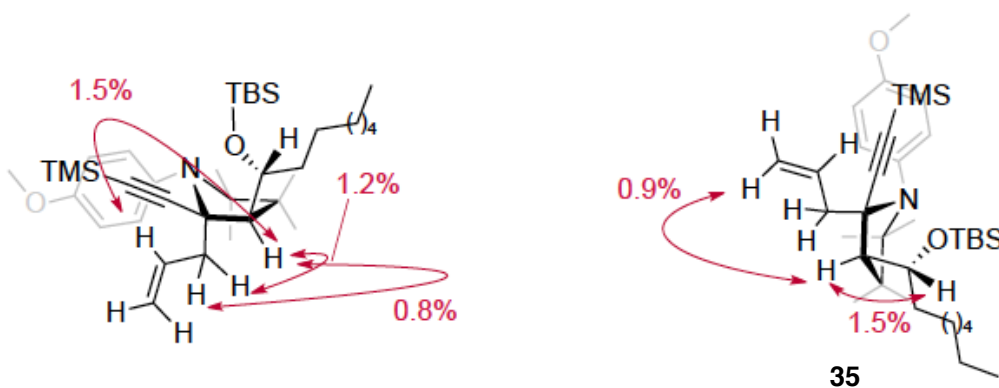
(2*S*,3*R*)-2-Allyl-3-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)octyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine (**35**)

To a stirred solution of **32** (44.8 mg, 0.10 mmol) in ether (0.5 mL) was added MeOTf (22 μL , 0.20 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring the resulting solution at room temperature for 1.0 h, the reaction mixture was cooled



to -78 $^\circ\text{C}$. To this was added an Et_2O solution (5 mL) of the alkynyllithium (0.4 M solution in Et_2O , 625 μL , 0.25 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$, and this was stirred for 4 h at this temperature. To this was added allylmagnesium bromide (0.7 M solution in Et_2O , 715 μL , 0.50 mmol) at -10 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 12 h and at room temperature for 30 min. The resulting mixture was poured into a sat. NH_4Cl aq., and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate = 1/0 – 15/1) to give **35** as pale yellow oil (39.6 mg, 0.071 mmol, 71% yield).

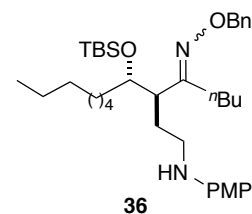
IR (neat) ν 2955, 2928, 2856, 2157, 1511, 1249, 1048, 838 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (brd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.81 (brd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.60-5.53 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 5.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 4.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 4.5$ Hz, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 151.6, 140.2, 133.8, 118.7, 116.6, 114.0, 107.0, 91.5, 73.6, 63.2, 55.7, 49.6, 49.6, 39.5, 34.6, 31.9, 30.0, 29.4, 26.0, 24.8, 23.5, 22.6, 18.2, 14.1, 0.0, -3.9, -4.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -84.1$ (c 0.41, CH_2Cl_2 , from 94% ee sample); ESI-MS m/z 556.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{NO}_2\text{Si}_2$ m/z 556.3987 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 556.4001.



(3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(2-((4-methoxyphenyl)amino)ethyl)undecan-2-one-*O*-benzyl oxime (36**)**

A suspension of CeCl_3 (218 mg, 0.90 mmol) in dry THF (2 ml) was sonicated at room temperature for 30 min. The white suspension was cooled down to -78°C and the $n\text{BuLi}$ solution (2.69 M in *n*-hexane, 335 μL , 0.90 mmol) was added dropwise over 5 min. The solution became yellow and stirring was continued for 45 min at this temperature.

To a stirred solution of **32** (90.0 mg, 0.20 mmol) in Et_2O (200 μL) was added MeOTf (43 μL , 0.40 mmol) at 0°C . After stirring the resulting solution at room temperature for 1 h, this solution was added to the above suspension dropwise at -78°C and rinsed with Et_2O (100 $\mu\text{L} \times 2$). After stirring the resulting suspension for 5 h at this temperature, $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (191 mg, 1.20 mmol) and water (300 μL) were sequentially added. The resulting mixture was gradually warmed up to 0°C , and then the suspension was adjusted at around pH 10 with 1 N NaOH aq. After stirring the resulting mixture at 0°C for 45 min, CH_2Cl_2 and water were added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/ EtOAc = 4/1) to give **36** as a yellow oil (95.2 mg, 0.166 mmol, 83% yield).

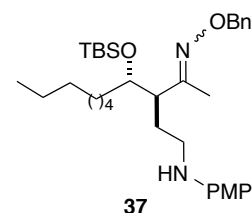


mixture of *E*-oxime, *Z*-oxime, and corresponding amins (amins are prominent in ^{13}C NMR spectrum); IR (neat) ν 3389, 3031, 2954, 2928, 2857, 1513, 1464, 1362, 1237, 1043, 835, 819, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.57-3.30 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.37-1.91 (m, 2H), 1.88-1.49 (m, 3H), 1.46-1.18 (m, 15H), 0.93-0.84 (m, 15H), 0.06-0.01 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 161.2, 161.0, 155.2, 151.8, 142.7, 142.4, 142.3, 138.8, 137.8, 137.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 127.6, 127.4, 114.8, 114.8, 114.7, 114.2, 114.0, 114.0, 75.7, 75.3, 75.3, 75.2, 74.1, 73.8, 72.5, 55.8, 55.8, 48.0,

47.6, 43.3, 43.0, 42.6, 39.5, 35.9, 35.6, 35.0, 33.5, 32.1, 31.8, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.3, 29.0, 28.6, 28.4, 28.3, 28.2, 28.0, 27.9, 27.8, 26.9, 25.9, 25.9, 25.8, 25.6, 24.9, 24.7, 23.4, 23.3, 23.2, 22.9, 22.7, 22.7, 22.6, 21.9, 18.1, 18.1, 18.0, 18.0, 15.7, 14.1, 14.0, 14.0, 13.8, -4.0, -4.3, -4.3, -4.4, -4.5, -4.7; $[\alpha]_D^{22}$ -10.9 (*c* 1.8, CHCl₃, from 94% ee sample); ESI-MS *m/z* 597.4 [M+Na]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₃₆H₆₀N₂NaO₃Si *m/z* 597.4446 [M+Na]⁺, found 597.4449

(6*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(2-((4-methoxyphenyl)amino)ethyl)tetradecan-5-one-*O*-benzyl oxime (**37**)

A suspension of CeCl₃ (218 mg, 0.90 mmol) in dry THF (1.4 ml) was sonicated at room temperature for 30 min. The white suspension was cooled down to -78 °C and the MeLi solution (0.90 M in Et₂O, 1.0 mL, 0.90 mmol) was added dropwise over 5 min. The suspension became yellow and stirring was continued for 45 min at this temperature.



To a stirred solution of **32** (90.2 mg, 0.20 mmol) in Et₂O (200 μL) was added MeOTf (43 μL, 0.40 mmol) at 0 °C. After stirring the resulting solution at room temperature for 1 h, this solution was added to the above suspension dropwise at -78 °C and rinsed with Et₂O (100 μL x 2). After stirring the resulting suspension for 5 h at this temperature, NH₂OBn·HCl (191 mg, 1.20 mmol) and water (0.3 mL) were sequentially added. The resulting mixture was gradually warmed up to 0 °C, and then the suspension was adjusted at around pH 10 with 1 N NaOH aq. After stirring the resulting mixture at 0 °C for 45 min, CH₂Cl₂ and water were added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: *n*-hexane/EtOAc = 4/1) to give **37** as a yellow oil (77.6 mg, 0.70 mmol, 78% yield). mixture of *E*-oxime, *Z*-oxime, and corresponding amins (amins are prominent in ¹³C NMR spectrum); IR (neat) ν 3388, 3031, 2928, 2856, 1620, 1513, 1464, 1364, 1238, 1043, 918, 836, 819, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.25 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.52-6.35 (m, 2H), 5.14-5.06 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.17-2.97 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.44-1.16 (m, 13H), 0.97-0.83 (m, 12H), 0.12--0.03 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 151.9, 151.9, 142.5, 142.5, 138.7, 138.7, 128.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 127.5, 114.8, 114.8, 114.2, 114.1, 75.3, 75.2, 74.2, 73.4, 55.8, 55.8, 47.4, 43.0, 35.1, 34.8, 31.8, 29.8, 29.7, 29.2, 28.0, 27.7, 25.9, 25.9, 24.8, 23.7, 22.6, 18.1, 18.0, 14.1, 13.4, 13.2, -4.2, -4.3, -4.7 $[\alpha]_D^{25}$ -17.4 (*c* 1.3, CHCl₃, from 94% ee sample); ESI-MS *m/z* 555.4 [M+H]⁺; HRMS (ESI-TOF) Anal. calcd. for C₃₃H₅₅N₂O₃Si *m/z* 555.3976 [M+H]⁺, Found 555.3979.

第 3 章

同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの

プロトン移動型触媒の不斉付加反応

1. General

Direct catalytic asymmetric addition of acetonitrile to *N*-thiophosphinoylimines was performed in a flame-dried 20 mL glass test tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar unless otherwise noted. The flasks or test tubes were fitted with a 3-way glass stopcock and reactions were run under Ar atmosphere. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere.

2. Instrumentation

Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4100 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR was recorded on JEOL ECS-400 and ECX-600 spectrometers. Chemical shifts for proton are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane and are referenced to residual protium in the NMR solvent (CDCl₃: δ 7.26 ppm, CD₃OD: δ 3.31 ppm). For ¹³C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to NMR solvent (CDCl₃: δ 77.0 ppm, CD₃OD: δ 49.0 ppm) as an internal reference. For ¹⁹F NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to TFA (δ -76.5 ppm) as an external reference. ³¹P NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to H₃PO₄ (0.0 ppm in D₂O) as an external reference. NMR data are reported as follows: chemical shifts, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, br: broad signal), coupling constant (Hz), and integration. Optical rotation was measured using a 1 mL cell with a 1.0 dm path length on a JASCO polarimeter P-1030. High-resolution mass spectra (ESI TOF (+)) were measured on Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap XL. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system equipped with Daicel chiral-stationary-phase columns (0.46 cm φ x 25 cm).

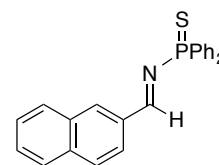
3. Materials

Unless otherwise noted, materials were purchased from commercial suppliers and were used without purification. DME and acetonitrile were purified by passing through a solvent purification system (Glass Contour). Cu(CH₃CN)₄PF₆ and (*R,R*)-Ph-Taniaphos were purchased from Sigma-Aldrich and used as received (opened and handled in a dry box). Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM) or silicagel 60 N (spherical, neutral, 40–50 mm) from Kanto Chemical Co. Ltd.

N-Thiophosphinoylimines were prepared by following the reported procedure. Imines except for those are known compounds.

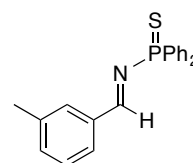
(E)-*N*-(naphthalen-2-ylmethylene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 169-173 °C; IR (KBr): ν 3056, 1691, 1608, 1437, 1171, 1108, 835 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.55 (d, $J = 39.4$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.6, 8.7$ Hz, 1H), 8.10-7.89 (m, 7H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 174.2 (d, $J = 6.7$ Hz), 136.1, 135.4, 134.8, 134.4, 133.1, 132.9, 132.8, 131.7, 131.7, 131.5, 131.5, 131.4, 131.3, 131.2, 131.1, 129.4, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 127.1, 127.0, 124.2; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 60.5; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NNaPS}$ m/z 394.0790 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 394.0785.



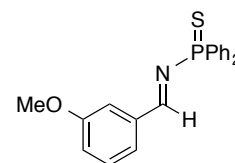
(E)-*N*-(3-methylbenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 108-111 °C; IR (KBr): ν 3055, 1616, 1437, 1108, 825 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.36 (d, $J = 39.6$ Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 4H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 8H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 175.0 (d, $J = 7.6$ Hz), 138.8, 135.4, 135.4, 135.2, 134.6, 134.3, 131.7, 131.6, 131.5, 131.5, 131.3, 131.2, 131.2, 131.1, 130.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 21.3; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 61.0; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NNaPS}$ m/z 358.0790 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 358.0787.



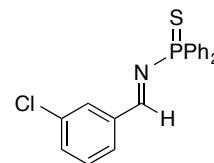
(E)-*N*-(3-methoxybenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 113-115 °C; IR (KBr): ν 3055, 1670, 1617, 1436, 1107, 834 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.35 (d, $J = 39.4$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 7H), 7.15-7.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 174.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 160.0, 136.8, 136.5, 135.3, 134.2, 131.6, 131.5, 131.3, 131.2, 131.1, 130.0, 128.5, 128.3, 123.8, 120.0, 114.2, 55.5; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 60.6; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ONNaPS}$ m/z 374.0740 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 374.0739.



(E)-*N*-(3-chlorobenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 127-130 °C; IR (KBr): ν 3056, 1618, 1472, 1252, 827 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.36 (d, $J = 39.1$ Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 6H), 7.50-7.42 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.3 (d, $J = 6.7$ Hz), 140.0, 135.1, 134.0, 133.8, 133.6, 131.7, 131.6, 131.6, 131.3, 131.2, 129.3, 128.5, 128.4; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 60.7; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NCINaPS}$ m/z 378.0244 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 378.0249.



(*E*)-*N*-(3-bromobenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 132-134 °C; IR (KBr): ν 3056, 1619, 1435, 745, 614

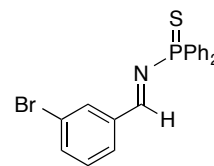
cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.35 (d, $J = 38.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H). 8.05-7.99

(m, 4H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51-7.38 (m,

7H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.1 (d, $J = 7.6$ Hz), 137.2, 136.9, 136.4, 134.8,

133.8, 132.3, 131.7, 131.7, 131.3, 131.2, 130.5, 129.8, 128.5, 128.4, 123.2; ^{31}P NMR (CDCl_3):

δ 61.0; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NBrNaPS}$ m/z 421.9738 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 421.9732.



(*E*)-*N*-(4-fluorobenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 136-138 °C; IR (KBr): ν 3056, 1619, 1588, 1507, 1437,

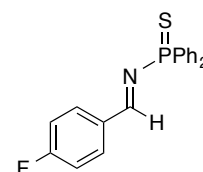
1233, 1107, 867 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.35 (d, $J = 39.2$ Hz, 1H), 8.11-7.99

(m, 6H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.1 ($J =$

6.7 Hz), 166.0 ($J = 254$ Hz), 135.2, 134.1, 132.9, 132.8, 131.6, 131.5, 131.3,

131.2, 131.0, 128.4, 128.3, 116.2 ($J = 21.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 60.7; ^{19}F NMR (CDCl_3): δ

-103.5; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NFNaPS}$ m/z 362.0539 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 362.0538.



(*E*)-*N*-(4-chlorobenzylidene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 139-142 °C; IR (KBr): ν 3055, 1618, 1435, 1102, 831

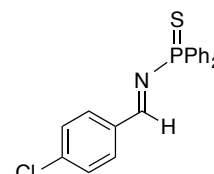
cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.36 (d, $J = 39.2$ Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 6H),

7.50-7.42 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.3, 140.0, 135.1, 134.0, 133.8,

133.6, 131.7, 131.6, 131.6, 131.3, 131.2, 129.3, 128.5, 128.3; ^{31}P NMR

(CDCl_3): δ 60.8; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NClNaPS}$ m/z 378.0244 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found

378.0240.



(*E*)-*N*-(furan-3-ylmethylene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 98-100 °C; IR (KBr): ν 3057, 1614, 1437, 1153, 1106, 828,

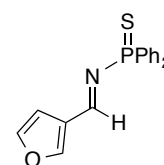
717, 691, 638 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.35 (d, $J = 39.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H),

8.02-7.96 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 7H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR

(CDCl_3): δ 166.2 (d, $J = 5.7$ Hz), 150.3, 144.8, 135.3, 134.2, 131.5, 131.5, 131.3,

131.2, 128.4, 128.3, 126.5, 126.1; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 60.9; HRMS (ESI) Anal. calcd. for

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ONNaPS}$ m/z 334.0426 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 334.0421.

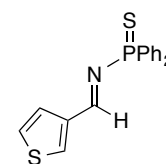


(*E*)-*N*-(thiophen-3-ylmethylene)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide

Colorless solid, mp: 128-130 °C; IR (KBr): ν 3057, 1602, 1437, 1106, 826,

723, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.36 (d, $J = 39.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz,

1H), 8.03-7.97 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 7H); ^{13}C NMR



(CDCl₃): δ 167.7 (d, J = 6.7 Hz), 140.7, 140.4, 135.6, 135.3, 134.3, 131.5, 131.5, 131.3, 131.2, 128.4, 128.3, 127.2, 126.4; ³¹P NMR (CDCl₃): δ 60.6; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₁₇H₁₄NNaPS m/z 350.0197 [M+Na]⁺, found 350.0199

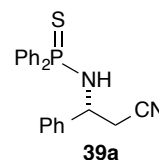
4. General procedure and characterization of the products

General Procedure for Direct Catalytic Asymmetric Addition of Acetonitrile to *N*-thiophosphinylimines (Table 3-3-5, entry 1)

A 20 mL test tube was charged with a magnetic stirrer bar and MS 3A (80 mg) under Ar. MS 3A was flame-dried under reduced pressure (~0.8 kPa) for 10 minutes. After cooling, to the flask were added Cu(CH₃CN)₄PF₆ (7.4 mg, 0.02 mmol), (*R,R*_p)-Ph-Taniaphos (14.0 mg, 0.02 mmol), *N*-thiophosphinylimine **38a** (64.2 mg, 0.20 mmol), and DME/CH₃CN (10/1, 2.0 mL) successively under Ar atmosphere and stirred at 50 °C for 10 min. To the mixture was added Barton's base (100 mL, 0.02 mmol, 0.2 M/DME) at the same temperature. After stirring at 50 °C for 24 h, the mixture was quenched with water and the resulting biphasic mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, eluent: toluene/EtOAc 20/1 – 10/1) to give **39a** (51.9 mg, 0.143 mmol, 72% yield) as a colorless solid.

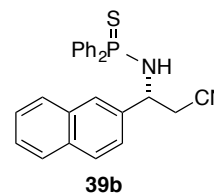
(*R*)-*N*-(2-cyano-1-phenylethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39a**)

Colorless solid, mp: 162-164 °C; IR (KBr): ν 3289, 3056, 2350, 2249, 1437, 1104, 717, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01-7.96 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 7H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 6.8, 16.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 3.6, 16.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 139.9, 139.8, 134.3, 133.9, 133.3, 132.8, 132.1, 132.1, 132.0, 131.9, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 126.2, 117.2, 51.7, 27.4 (J = 1.9 Hz); ³¹P NMR (CDCl₃): δ 59.1; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₂₁H₁₉N₂NaPS m/z 385.0899 [M+Na]⁺, found 385.0894; [a]_D²⁸ +2.8 (*c* 0.75, CHCl₃, 47% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 8.1 min (major), 9.7 min (minor).



(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39b**)

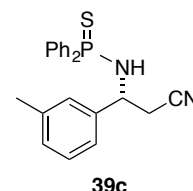
Colorless amorphous, IR (neat): ν 3283, 3055, 2366, 2349, 1437, 1105, 748, 717, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 6H), 7.57-7.44 (m, 7H), 7.39-7.34 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 6.9, 16.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 3.6, 16.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 137.2, 137.1, 134.4, 133.9, 133.3, 133.2, 133.1, 132.9,



132.2, 132.2, 132.0, 132.0, 131.8, 131.6, 131.5, 131.4, 129.2, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 126.6, 126.6, 125.4, 123.9, 117.2, 51.8, 27.5 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.1; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NaPS}$ m/z 435.1055 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 435.1046.; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +18.1$ (c 0.55, CHCl_3 , 46% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 10.1$ min (minor), 12.7 min (major).

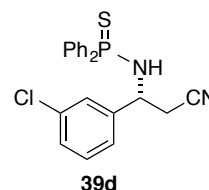
(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(*m*-tolyl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39c**)

Colorless solid, mp: 106-108 °C; IR (KBr): ν 3287, 3057, 2250, 1571, 1477, 1437, 1105, 1076, 719, 693, 638 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 6H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 3H), 4.78-4.72 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 6.9$ Hz 16.7 Hz, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 139.9, 139.8, 138.8, 134.4, 134.0, 133.4, 133.0, 132.1, 132.1, 132.0, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.0, 123.3, 117.3, 51.7, 27.4 (d , $J = 1.9$ Hz), 21.5; ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 58.8; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NaPS}$ m/z 399.1055 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 399.1054; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +4.7$ (c 1.60, CHCl_3 , 51% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 7.8$ min (minor), 8.7 min (major).



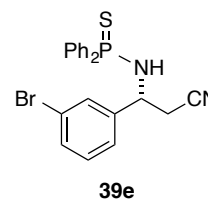
(*R*)-*N*-(1-(3-chlorophenyl)-2-cyanoethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39d**)

Colorless amorphous, IR (KBr): ν 3288, 3055, 2921, 2368, 2353, 2249, 1437, 1104, 718, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 6H), 7.32-7.25 (m, 4H), 4.82-4.74 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 4.0$ Hz, 16.7 Hz, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 3.9$, 16.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 141.8, 141.8, 135.0, 134.1, 133.6, 133.1, 132.6, 132.3, 132.3, 132.2, 132.1, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 130.4, 128.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.5, 126.6, 124.6, 116.8, 51.3, 27.4 ($J = 2.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.3; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ClNaPS}$ m/z 419.0509 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 419.0500; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +3.9$ (c 0.38, CHCl_3 , 31% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 12.2$ min (minor), 13.8 min (major).



(*R*)-*N*-(1-(3-bromophenyl)-2-cyanoethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39e**)

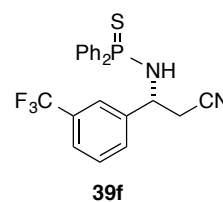
Colorless amorphous, IR (neat): ν 3285, 3055, 2918, 2341, 2248, 1437, 1106, 716, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.99-7.93 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 8H), 7.29-7.21 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 6.9$, 16.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 4.2$, 16.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 142.1, 142.0, 134.1, 133.6, 133.0, 132.6, 132.3, 132.2,



132.1, 132.1, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 130.6, 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 125.0, 123.0, 116.8, 51.2, 27.3 (d, $J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.3; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{BrNaPS}$ m/z 463.0004 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 462.9995; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +1.1$ (c 1.4, CHCl_3 , 30% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 12.9$ min (minor), 14.5 min (major).

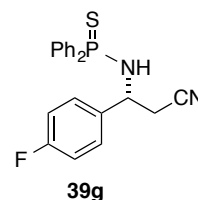
(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39f**)

Colorless amorphous, IR (neat): ν 3288, 3056, 2349, 2250, 1437, 1104, 718, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 8H), 7.41-7.37 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 4.4, 16.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 140.9, 140.8, 134.0, 133.5, 133.0, 132.5, 132.4, 132.3, 132.2, 132.2, 131.7, 131.6, 131.6, 131.4, 131.3, 131.2, 129.8, 129.7, 128.9, 128.7, 128.7, 128.5, 125.4, 125.4, 125.4, 125.3, 125.1, 123.4, 123.3, 122.4, 116.7, 51.3, 27.3 ($J = 2.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.5, ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -62.5; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{F}_3\text{PS}$ m/z 431.0953 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 431.0948; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +0.8$ (c 0.80, CHCl_3 , 29% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 9.7$ min (minor), 11.2 min (major).



(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39g**)

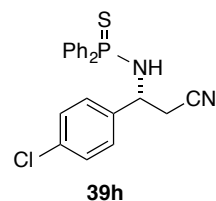
Colorless amorphous, IR (neat): ν 3283, 3055, 2923, 2361, 2312, 2250, 1492, 1437, 1105, 718, 637 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 5.0, 14.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 1.6, 14.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 163.7, 161.3, 135.8, 135.8, 135.8, 135.8, 134.2, 133.8, 133.2, 132.8, 132.3, 132.3, 132.1, 132.1, 131.7, 131.6, 131.5, 131.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 117.1, 116.1, 115.9, 51.1, 27.6 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.1; ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -112.9; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{FNAPS}$ m/z 403.0805 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 403.0799; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +4.1$ (c 1.2, CHCl_3 , 44% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 7.6$ min (minor), 10.0 min (major).



(*R*)-*N*-(1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39h**)

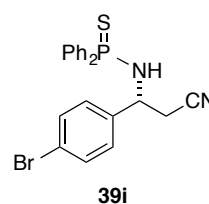
Colorless amorphous, IR (neat): ν 3273, 2922, 2360, 2325, 2249, 1492, 1437, 1105, 717, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.60-7.21 (m, 10H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 138.4, 138.3, 134.4, 134.1, 133.7,

133.1, 132.7, 132.3, 132.3, 132.2, 132.1, 132.1, 131.7, 131.6, 131.5, 131.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.7, 116.9, 51.1, 27.5 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.2; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ClNaPS}$ m/z 419.0509 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 419.0504; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +7.2$ (c 0.50, CHCl_3 , 31% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/ n -hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 7.9$ min (minor), 11.1 min (major).



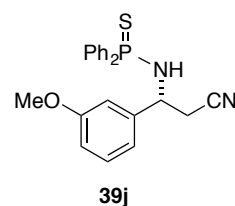
(*R*)-*N*-(1-(4-bromophenyl)-2-cyanoethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39i**)

Colorless amorphous, IR (neat): ν 3293, 3055, 2923, 2360, 2248, 1437, 718, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 6H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 6.6, 16.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 3.7, 16.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 138.9, 138.9, 134.1, 133.7, 133.1, 132.7, 132.3, 132.2, 132.2, 132.1, 132.1, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 122.5, 116.9, 51.2, 27.4 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.2; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{BrNaPS}$ m/z 463.0004 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 463.0009; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +3.1$ (c 0.55, CHCl_3 , 30% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/ n -hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 8.2$ min (minor), 11.9 min (major).



(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39j**)

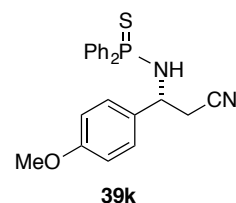
Colorless sticky oil, IR (neat): ν 3290, 2360, 2319, 2250, 1601, 1490, 1437, 1104, 717, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 6.9, 16.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 3.7, 16.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 160.0, 141.4, 134.3, 133.9, 133.3, 132.9, 132.2, 132.2, 132.0, 132.0, 131.8, 131.6, 131.5, 131.3, 132.0, 128.8, 128.6, 128.5, 118.3, 117.2, 113.7, 112.3, 55.3, 51.7, 27.4 ($d, J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 59.0; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NNaPS}$ m/z 415.1004 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 415.0992; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +6.1$ (c 1.50, CHCl_3 , 52% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/ n -hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 16.8$ min (minor), 18.8 min (major).



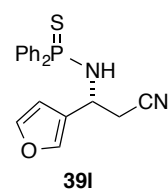
(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39k**)

Colorless sticky oil, IR (neat): ν 3291, 3057, 2957, 2934, 2837, 2250, 1612, 1514, 1437, 1250, 911,

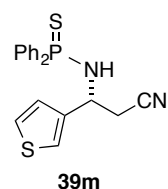
715, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, $J = 3.6, 16.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 159.5, 134.3, 133.9, 133.3, 132.9, 132.1, 132.1, 132.0, 131.9, 131.9, 131.7, 131.6, 131.4, 131.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5, 117.3, 114.3, 55.3, 51.2, 27.4 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 58.6; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{PS}$ m/z 393.1185 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 393.1186; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 7.8 (c 0.75, CHCl_3 , 40% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 19.1$ min (minor), 29.6 min (major).



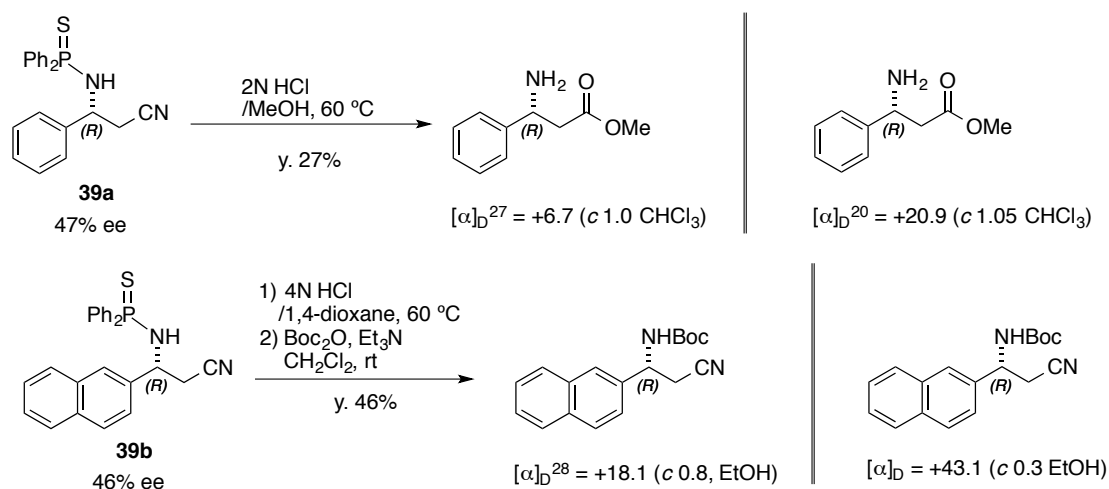
(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(furan-3-yl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39l**)
 Colorless sticky oil; IR (neat): ν 3288, 2924, 2351, 2316, 2249, 1437, 1104, 717 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.99-7.89 (m, 4H), 7.56-7.41 (m, 8H), 6.47-6.46 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 6.4, 16.7$ Hz, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 3.2, 16.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 144.0, 139.6, 134.3, 134.1, 133.3, 133.0, 132.2, 132.2, 132.1, 132.1, 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 125.5, 125.4, 117.4, 108.7, 44.7, 26.8 ($J = 2.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 58.4; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{NaPS}$ m/z 375.0691 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 375.0696; $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -2.7 (c 0.47, CHCl_3 , 51% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/9, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.1$ min (minor), 14.5 min (major).



(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(thiophen-3-yl)ethyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**39m**)
 Colorless solid, mp: 121-125 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): ν 3288, 2923, 2365, 2324, 2250, 1437, 1104, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 6.4, 16.5$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 3.4, 16.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 141.1, 141.1, 134.4, 134.0, 133.3, 133.0, 132.2, 132.2, 132.1, 132.0, 131.7, 131.6, 131.5, 131.4, 128.8, 128.6, 128.6, 127.2, 125.8, 122.3, 117.4, 47.7, 27.6 ($J = 1.9$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 58.6; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaPS}_2$ m/z 369.0644 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 369.0639; $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ +0.6 (c 0.34, CHCl_3 , 50% ee sample); CHIRALPAK IF (ϕ 0.46 cm x 25 cm), 2-propanol/*n*-hexane = 1/4, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_{\text{R}} = 8.7$ min (minor), 9.7 min (major).



5. Determination of absolute configuration of the product



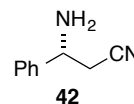
Scheme S2. Transformation of **39a** and **39b** to reported compounds.

The absolute configuration of the products **39a** and **39b** was determined after converting to the known compounds by the following procedure, respectively. The absolute configuration of the other products was deduced by analogy.

6. Transformation of the product

(*R*)-3-amino-3-phenylpropanenitrile (**42**)

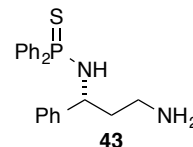
To a solution of **39a** (40 mg, 0.11 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL), 4 N HCl solution in 1,4-dioxane (300 mL, 1.2 mmol) was added at room temperature. The resulting mixture was warmed to 60 °C. After stirring at the same temperature for 3 h, the volatiles were removed under reduced pressure. To the resulting mixture sat. NaHCO₃ aq. was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc. Combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, eluent: EtOAc) to give **42** (12.3 mg, 0.084 mmol, 77% yield) as a pale yellow oil.



Pale yellow oil, IR (neat): ν 3357, 2945, 2831, 2598, 2509, 2226, 2044, 1450, 1030, 677 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 4.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 142.7, 129.9, 129.3, 127.5, 118.7, 53.6, 27.5; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₉H₁₀N₂Na *m/z* xxx [M+Na]⁺, found xxx; $[\alpha]_D^{28} +7.0$ (*c* 0.50, CHCl₃)

(*R*)-*N*-(3-amino-1-phenylpropyl)-*P,P*-diphenylphosphinothioic amide (**43**)

Red-Al solution (400 mL, 0.70 mmol, 35% in toluene) was added to a solution of **39a** (50.0 mg, 0.138 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C. After stirring at 60 °C for 3 h, sat. Rochelle's salt aq. and EtOAc were added to the reaction mixture at 0 °C successively, and the resulting biphasic mixture was stirred at room

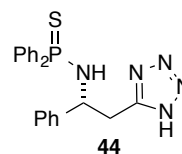


temperature for 2 h. The separated organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was purified by preparative TLC (SiO₂, eluent: CH₂Cl₂/MeOH 10/1) to give **xx** (39.2 mg, 0.108 mmol, 79% yield) as a pale yellow oil.

Pale yellow oil, IR (neat): ν 3362, 2923, 2853, 2361, 2340, 1561, 1479, 1437, 1105, 714, 693 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 7H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.41 (brs, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.20 (brs, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 143.7, 143.7, 135.6, 134.6, 134.1, 133.0, 132.1, 132.0, 131.6, 131.5, 131.3, 131.2, 131.2, 131.1, 128.4, 128.3, 128.3, 128.0, 127.8, 126.9, 126.7, 54.7, 40.6 ($J = 4.8$ Hz), 38.8; ³¹P NMR (CDCl₃): δ 58.7; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₂₁H₂₀N₅NaPS m/z 428.1069 [M+Na]⁺, found 428.1060; [a]_D²⁸ +7.3 (c 0.68, CHCl₃)

(*R*)-*P,P*-diphenyl-*N*-(1-phenyl-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl)phosphinothioic amide (**44**)

NaN₃ (19.5 mg, 0.3 mmol) and NH₄Cl (16.0 mg, 0.3 mmol) were added to a solution of **39a** (36.0 mg, 0.10 mmol) in DMF (500 mL). The reaction mixture was exposed to microwave irradiation at 130 °C for 4 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ether and quenched with water. The



resulting biphasic mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, and then dried over Na₂SO₄. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, eluent: hexane/ether 1/2) to give **44** (32.8 mg, 0.081 mmol, 81% yield) as a colorless solid.

Colorless solid, mp: 174-178 °C; IR (KBr): ν 3337, 3055, 2618, 2360, 2340, 1437, 1106, 1069, 717, 693, 637 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72-7.65 (m, 4H), 7.45-7.15 (m, 11H), 5.03-4.95 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 153.0, 141.3, 141.3, 141.2, 134.1, 133.0, 132.7, 132.2, 132.2, 132.0, 131.9, 131.9, 131.7, 131.0, 130.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 126.3, 53.0 ($J = 4.8$ Hz), 32.5 ($J = 4.8$ Hz); ³¹P NMR (CDCl₃): δ 59.8; HRMS (ESI) Anal. calcd. for C₂₁H₂₀N₅NaPS m/z 428.1069 [M+Na]⁺, found 428.1060; [a]_D²⁸ -0.9 (c 0.36, CHCl₃)

引用文献

1. General review of aldol reactions, see: *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
2. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
3. Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
4. Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871.
5. Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760.
6. Recent general review of asymmetric aldol reactions: Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.
7. Reviews of direct catalytic asymmetric aldol reactions, see: (a) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595; (c) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; (d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; (e) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600. See also Ref. 1.
8. There are numerous examples of direct aldol reactions using aldol donors bearing electron-withdrawing α -substituents that are readily enolized under mild basic conditions.
9. For direct catalytic asymmetric aldol (-type) reactions using aldol donors at the carboxylic acid oxidation state without electron-withdrawing α -substituents: (a) Alkyl nitriles: Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757; (b) Activated amides: Saito, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704; (c) β,γ -Unsaturated ester: Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10842; (d) 5H-Oxazol-4-ones: Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286; (e) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiazolidinethiones where the use of stoichiometric amount of silylating reagent was essential: Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706.
10. (a) Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244; (b) Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1688; (c) Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I.-H.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554.
11. Recent reviews on cooperative catalysis, see: (a) Lewis acid/Brønsted base Ref. 7a. (b) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 60; (c) Lewis acid/ Lewis base: Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491; (d) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655; (e) Lewis acid/Brønsted acid and Lewis acid/Lewis acid: Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924; (f) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. In *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ishihara, K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; (g) Ref. 5.; (h) Heterogeneous catalysis: Lee, J.-K.; Kung, M. C.; Kung, H. H. *Top. Catal.* **2008**, *49*, 136; (i) Metal-organic cooperative catalysis: Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
12. Use of thioamide as pronucleophile in diastereoselective C–C bond-forming reactions, see: (a) Tamaru, Y.; Harada, T.; Nishi, S.; Mizutani, M.; Hioki, T.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7806; (b) Goasdoue, C.; Goasdoue, N.; Gaudemar, M.; Mladenova, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 279; (c) Goasdoue, C.; Goasdoue, N.; Gaudemar, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4001; (d) Goasdoue, C.; Goasdoue, N.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *263*, 273.
13. Use of thioamide as pronucleophile in enantioselective C–C bond-forming reactions, see: Iwasawa, N.; Yura, T.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1197.
14. For the utility of thioamide functionality, see: Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.
15. Use of thioamides in catalytic asymmetric reactions C–C bond-forming reactions, see: (a) Suzuki, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026; (b) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275; (c) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 952; (d) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem.–Asian J.* **2011**, *6*, 1778. (e) Yanagida, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7910. (f) Suzuki, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 1998. (g) Ogawa, T.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 110. (h) Suzuki, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4496. (i) Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8551.

16. For the use of 2,2,5,7,8-pentamethylchroman unit as electron-donating group, see: Ramage, R.; Green, J.; Blake, A. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6353 and references cited therein.
17. Other examples in which the catalytic system [Cu(CH₃CN)₄]PF₆/chiral phosphine ligand/LiOAr is effective for catalytic asymmetric C–C bond forming reactions, see: (a) Yazaki, R.; Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477; (b) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195; (c) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5522. See also Refs. 15
18. Synthesis, characterization and application of mesitylcopper, see: (a) Tsuda, T.; Yazawa, T.; Watanabe, K.; Fujii, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 192; (b) Tsuda, T. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L., Ed.; Wiley: New York, NY, 1995; p 3271; (c) Eriksson, H.; Håkansson, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 4243.
19. Freshly prepared mesitylcopper afforded better catalytic efficiency than the commercial source.
20. Li cation might form a stable complex with Cu-aldolate to halt the catalytic cycle in the absence of Lewis basic additive or solvent.
21. Endo, A. *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 1569.
22. (a) Roth, B. D.; Mich, A. A. U. S. Patent 4 681 893, **1987**; (b) Roth, B. D.; Blankley, C. J.; Chucholowski, A. W.; Ferguson, E.; Hoefle, M. L.; Ortwine, D. F.; Newton, R. S.; Sekerke, C. S.; Sliskovic, D. R.; Stratton, C. D.; Wilson, M. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357; (c) Roth, B. D.; Mich, A. A. U. S. Patent 5 273 995, **1993**.
23. Hajkova, M.; Kratochvil, B.; Radl, S. *Chem. listy* **2008**, *102*, 3.21.
24. Casar, Z. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 816.
25. (a) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299. (b) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
26. Optical resolution and chiral auxiliary: (a) Braun, M.; Devant, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031; (b) Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Wattlely, R. V.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1385; (c) Jendralla, H.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Kerekjarto, B. V.; Kessler, K.; Krause, R.; Schubert, W.; Wess, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 61; (d) Graul, A.; Castaner, J.; *Drugs Future* **1997**, *22*, 956; (e) Wills, N. J.; Muhammad, N. A.; Weiss, J.; Nesbitt, R. U. WO 9416693, **1994**; (f) Nelson, J. D.; Pamment, M. G. WO 2004089894, **2004**. Chiral pool methodology: (a) Sletzinger, M.; Verhoeven, T. R.; Volante, R. P.; McNamara, J. M.; Corley, E. G.; Liu, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2951; (b) Wess, G.; Kessler, K.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Jendralla, H.; Bock, K.; Holzstein, O.; Kleine, H.; Schnierer, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2545; (c) Jendralla, H.; Granzer, E.; Kerekjarto, B. V.; Krause, R.; Schacht, U.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Kessler, K.; Wess, G.; Chen, L.-J.; Granata, S.; Herchen, J.; Kleine, H.; Schussler, H.; Wagner, K. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2962; (d) Millar, A.; Butler, D. E. US 5103024, **1992**; (e) Brower, P. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Le, T. V.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2279; (f) Butler, D. E.; Le, T. V.; Millar, A.; Nanninga, T. N. US 5155251, **1992**; (g) Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2283; (h) Konoike, T.; Araki, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7849; (i) Thottathil, J. K.; Pendri, Y.; Li, W.-S.; Kronenthal, D. R. US 5278313, **1994**; (j) Konoike, T.; Okada, T.; Araki, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3037; (k) Cho, Y.-H.; Roh, K. R.; Shin, J. H.; Chun, J. P.; Yu, H. S.; Cho, C.-W. WO 2002096915, **2002**; (l) Radl, S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2275; (m) Lim, Y. M.; Han, Y. T.; Lee, B. G.; Song, Y. S. WO 2009054693, **2009**; (n) Lange, D. B.; Elsenberg, H. L. M. WO 2012032035, **2012**. Enzymatic reactions: (a) Gijzen, H. J. M.; Wong, C.-H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422; (b) Gijzen, H. J. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7585; (c) Liu, J.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2439; (d) Moen, A. R.; Hoff, B. H.; Hansen, L. K.; Anthonsen, T.; Jacobsen, E. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1551; (e) Muller, M. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 366; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 362; (f) Wolberg, M.; Kaluzna, I. A.; Muller, M. Stewart, J. D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 2825; (g) Bergeron, S.; Chaplin, D. A.; Edwards, J. H.; Ellis, B. S. W.; Hill, C. L.; Holt-Tiffin, K.; Knight, J. R.; Mahoney, T.; Osborne, A. P.; Ruecroft, G. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 661; (h) Giver, L. J.; Newman, L. M.; Mundorff, E. WO 2008042876, **2008**. Asymmetric catalysis: (a) Kruger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837; (b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669; (c) Butler, D. E.; Dejong, R. L.; Nelson, J. D.; Pamment, M. G.; Stuk, T. L. WO 2002055519, **2002**; (d) Evans, D. A.; Trenkle, W. C.; Zhang, J.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3335.

27. (a) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233; (b) Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.
28. (a) ref. 15h; (b) Haber, J. A.; Gunda, N. V.; Buhro, W. E. *J. Aerosol Sci.* **1998**, *29*, 637.
29. Blackburn, L.; Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1337.
30. Gramigna, L.; Duce, S.; Filippini, G.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Bernardi, L. *Synlett* **2011**, 2745.
31. Evans, D. A. Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.
32. (a) Otsuka, Y.; Takada, H.; Yasuda, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem.–Asian J.* **2013**, *8*, 354. (b) Yin, L.; Bao, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10338.
33. The absolute configuration of *anti*-**3ac** was determined after converting to the reported compound. Details are summarized in the Experimental Section.
34. The possibility of the production of *anti*-**3ac** through the *E*-enolate of thioamide **1c** cannot be ruled out. Although the formation of the *Z*-enolate is generally favored for thioamides, the production of the *anti*-product was observed at higher temperature and this result was ascribed to the reaction through the *E*-enolate in ref 12a. However, at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, the formation of the *E*-enolate is unlikely and *anti*-**3ac** was assumedly obtained through the transition state described in Figure 2-1-2.
35. The absolute and relative configuration of **28af** was confirmed by X-ray crystallographic analysis. See Experimental Section for details.
36. 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-ol (**4**) is particularly effective in the aldol reaction. The reaction using *p*-methoxyphenol under otherwise identical conditions affords the inferior result: 70% yield of **28af**, *anti/syn* = 20/1, 94% ee (*anti*).
37. All the components of the catalyst are commercially available and used as received.
38. The constant enantioselectivity was observed from the reaction samples quenched at different reaction times (4–24 h). In contrast, the aldol reaction of benzaldehyde (**2s**) and thioacetamide **1a** with the simplified catalyst gave a different enantioselectivity and a retro-aldol reaction was highly anticipated.
39. The use of DMF instead of THF as solvent gave better stereoselectivity in the reaction with thiolactam **27g** (THF: 70% yield of **28ag**, *anti/syn* = 1.3/1, 81% ee (*anti*), 65% ee (*syn*)).
40. Murai, T.; Mutoh, Y. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 2 and references cited therein.
41. *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C.-H. Pergamon, Oxford, 1991, vol. 2.
42. For reviews of direct Mannich(-type) reactions, see: (a) Marques, M. M. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 348; (b) A. Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; (c) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 29.
43. For reviews: (a) Arseniyadis, S.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *Org. React.* **1984**, *31*, 1; (b) Fleming, F. F.; Shook, B. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1; (c) Verkade, J. G.; Kisanga, P. B. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 3.
44. Examples of catalytic asymmetric addition using benzylnitriles: (a) Aydin, J.; Conrad, C. S.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 5175; (b) Hyodo, K.; Nakamura, S.; Tsuji, K.; Ogawa, T.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385.
45. Examples of catalytic asymmetric addition using allyl cyanide: see Refs 15e, 17 and 32a.
46. A review on silyl ketene imines as an alternative for α -cyanocarbanions: S. E. Denmark, S. E.; Wilson, T. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9980.
47. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 456.
48. Kisanga, P.; McLeod, D.; D'Sa, B. A.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3090.
49. (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13632; (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3600; (c) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8598.
50. Fan, L.; Ozerov, O. V. *Chem. Commun.* **2005**, 4450.
51. Goto, A.; Naka, H.; Noyori, R.; Saito, S. *Chem.–Asian J.* **2011**, *6*, 1740.
52. Chakraborty, S.; Patel, Y. J.; Krause, J. A.; Guan, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7523.
53. Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Wang, J.-J.; Hu, R.-B.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5270.
54. Yin, L.; Otsuka, Y.; Takada, H.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698; and Refs 15b, 15e.
55. For catalytic addition of α -trimethylsilylnitrile to imines in racemic system: (a) Kawano, Y.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 1134; (b) Mukaiyama, T.; Michida, M. *Chem. Lett.* **2007**, 1244. For catalytic addition of allylic cyanides to imines in racemic system: (c) Aydin, J.;

- Szabó, L. *J. Org. Lett.* **2008**, *10*, 2881; For catalytic decarboxylative addition of α -cyanoacetic acids to imines in racemic system: (d) Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *Synthesis* **1987**, 474; For catalytic asymmetric decarboxylative addition of α -cyanoacetic acids to imines; (e) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610; (f) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3497; (g) Hyodo, K.; Kondo, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 4128.
56. Xu, X.; Wang, C.; Zhou, Z.; Zeng, Z.; Ma, X.; Zhao, G.; Tang, C. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 238.
57. Barton, D. H. R.; Elliott, J. D.; Géro, S. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2085.
58. Isobe, T.; Fukuda, K.; Tokunaga, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7774.
59. (a) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212. (b) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164.
60. Yoneyama, H.; Usami, Y.; Komeda, S.; Harusawa, S. *Synthesis* **2013**, 1051.

謝辞

本研究の遂行に際し、終始熱心に情熱あふれる御指導、御鞭撻を賜りました微生物化学研究所 所長 柴崎正勝東大・北大名誉教授に謹んで感謝の意を表します。

さらに、本研究を独創的な発想・着眼で常に有益なるご助言を頂き、直接御指導頂きました微生物化学研究所 主席研究員 熊谷直哉博士に心より感謝いたします。

また、本論文をご精読頂き有用なご助言を頂きました東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授、大和田智彦教授、内山真伸教授、松永茂樹准教授、滝田良講師に謹んで感謝の意を表します。

また、様々なご助言を賜りました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も心より感謝の意を表します。研究機関は違えど、切磋琢磨して学び合えました同期の嵯峨裕氏、吉野達彦氏に感謝の意を表します。

研究機会を与えて頂きました微生物化学研究所の皆さまに心より御礼申し上げます。本研究の共同研究者であり、様々なアドバイスやディスカッションを通して研究生活を有意義なものにして頂きました、有機合成部のDevarajulu Sureshkumar博士、Sandeep Chaudhary博士に心より感謝申し上げます。

微生物化学研究所にて苦楽を共にしてきました、益子智之博士、矢崎亮博士、鈴木優太博士、二田原達也博士、武智翔博士、野尻明宏博士、古舘信博士、柳田祐佳氏、松澤彰信氏に感謝致します。特に武智翔博士には、後輩であるにも関わらず横柄な態度をとる私にも寛大な心で接して頂き、研究面のみならずあらゆる面でお世話になり、またご迷惑をおかけしました。本当にありがとうございました。

心置きなく研究に専念できるよう日々支えて頂きました、秘書チーム 寿谷祐子氏、鈴木麻理子氏に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行を経済面でサポートしていただきました、独立行政法人日本学術振興会、公益財団法人尚志社奨学会の皆さまに厚く御礼申し上げます。

最後に、私の研究生生活を理解し、多くの犠牲を払って日々支えてくれました、父・省三、妹・美希、弟・洋、伸、そして祖父、伯父、伯母、親戚一同に心から感謝の意を表します。また、私を産んでくれました、母・美登里に心から感謝の意を表します。

平成26年 3月 川戸 勇士

ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の 不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開

川戸 勇士

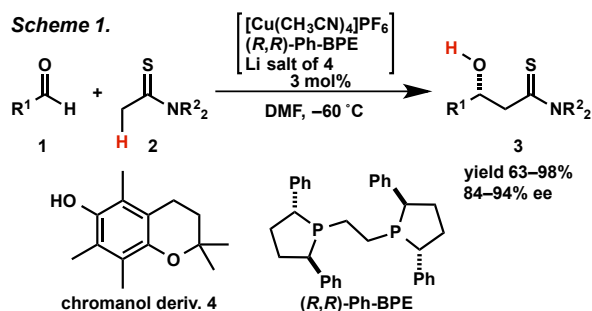
【序論】

触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、医薬品や生理活性天然物などの重要有機化合物の基本炭素骨格を効率的かつ立体選択的に構築する最も強力な手段となる。昨今の環境調和型有機合成の重要性を鑑みると、上記反応を基質間のプロトン移動のみによる完全原子効率の反応形式で達成し、多くの化学反応に付随する副生成物等による環境負荷を最小限に抑制することが望まれる。一方で、本反応形式は基質の脱プロトン化によるカルボアニオンを反応系中で触媒的に生成させることが鍵となり、それゆえ必然的に高い酸性度を有する基質に限定された反応開発が展開されてきた。これらの現状を踏まえ、私が所属する柴崎正勝研究室ではソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を駆使することで、従来、比較的低い酸性度を有するため基質としての適用が困難であったアルキン、チオアミド、あるいはニトリルのようなソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質群の特異的活性化を基盤とした、プロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発に取り組んでいる。

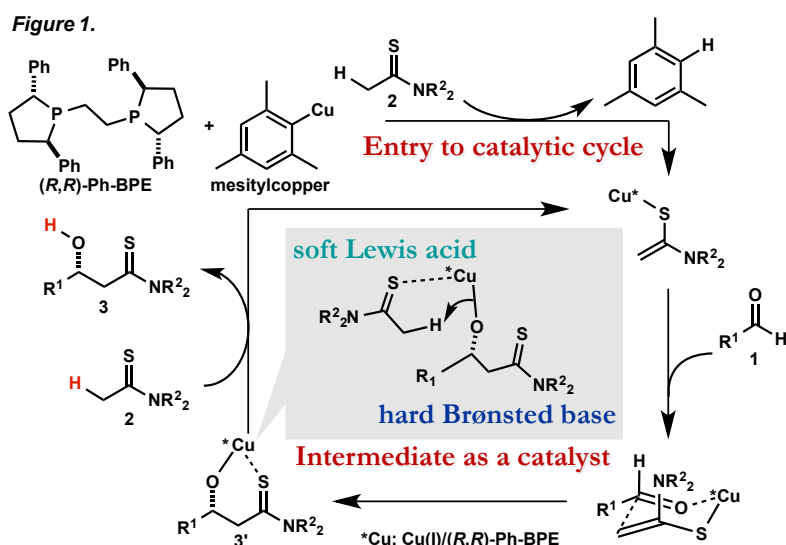
【本論】

チオアミドの触媒的不斉アルドール反応を利用するアトルバスタチンの不斉合成研究

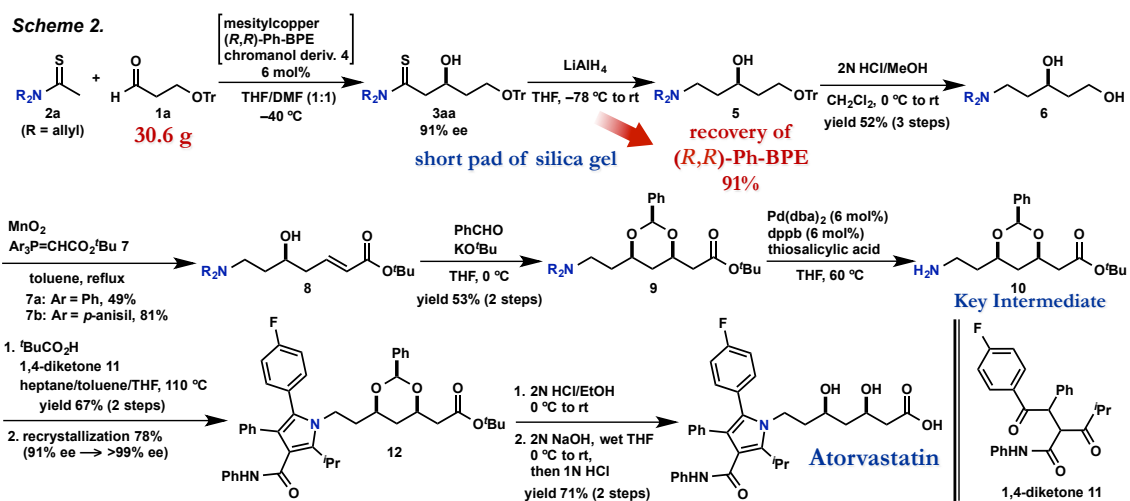
柴崎研究室では、チオアミドの特異なソフト Lewis 塩基性に着目し、1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子 $(R,R)\text{-Ph-BPE}$ 、クロマノール誘導体 **4** のリチウム塩 LiOAr から構成される、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を用いたチオアミドを求核種前駆体とするプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を報告している (Scheme 1)。本触媒系を用いることで、自己縮合が常に問題となる直鎖脂肪族アルデヒドに対する反応におい



でもチオアミドを選択的にエノラート化し、基質間のプロトン移動のみで高立体選択的に望みのアルドール体を与えることに成功している。さらなる触媒条件の検討を進める中で、私はハード Brønsted 塩基 LiOAr の調製を必要としない、市販のメシチル銅と Ph-BPE の簡便な混合で調製可能



な改良型触媒が本不斉アルドール反応に極めて有効であることを突き止めた。系中で生成する銅アルドレート中間体 **3'** がソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒として機能し、次の触媒サイクルにおいて基質の脱プロトン化を担う効率的なプロトン移動機構で反応が進行することを見出した (Figure 1)。続いて私は本反応の実用性を示すべく、本反応を鍵とする HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン (リピトール®) の不斉合成研究へ展開した (Scheme 2)。円滑な触媒回転を促すプロトン源として有効なクロマノール誘導体 **4** を添加し、アルデヒド **1a** とチオアミド **2a** との不斉アルドール反応の後、Cu/(R,R)-Ph-BPE 錯体を含む粗生成物 **3aa** を未精製のまま THF に溶解し、LiAlH₄ と反応させることで Cu(I) の Cu(0) への還元とチオアミドのアミンへの還元を同時に行い、ショートパッドシリカゲルカラムによる分離精製を行うことでアミノアルコール **5** へ導くとともに (R,R)-Ph-BPE を 91% 回収することに成功した。さらに粗精製物を塩酸処理することで Tr 基を脱保護し、アミノジオール **6** を 3 工程 52% 収率で合成した。続いて、オキシマイケル反応前駆体となる不飽和エステル **8** の合成を目指し、1 級アルコールの酸化と Wittig 反応を同時に行うタンデム反応に

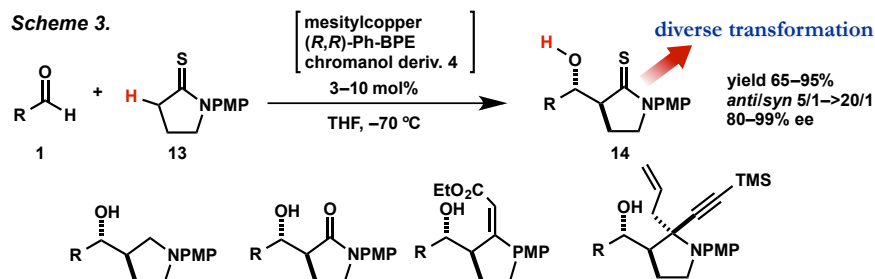


注目した。活性二酸化マンガン酸化は通常の脂肪族アルコールの酸化はきわめて遅いがホスホラン型の安定イリド共存下では酸化が速やかに進行し、対応するオレフィンが効率的に合成できることが知られている。実際にアミノジオール **6** をイリド **7a** とトルエン還流下で反応させたところ、49%という低収率ながら目的の不飽和エステル **8** が得られた。副生成物の解析を行った結果、不安定な β -ヒドロキシアルデヒド中間体が容易に脱水してしまうことが中程度の収率に留まる主たる原因であることが判明した。そこで、 β -ヒドロキシアルデヒド中間体との速やかな反応が期待される求核性を向上させたリンイリド **7b** を用いて反応を行ったところ、収率が 81%まで改善された。続いてベンズアルデヒドと KO^tBu を用いる分子内オキシマイケル反応により目的の *syn*-1,3-ジオールの構築及び保護を一段階で行い、先のタンデム反応から 2 工程 53%収率でベンジリデンアセタール **9** とした。Pd 触媒を用いて **9** の 3 級アミン部位を脱アリル化し、鍵中間体である 1 級アミン **10** を 6 工程にて合成した。**10** は単離することなくジケトン **11** との Paal-Knorr 反応を行うことができ、再結晶を行うことで光学的に純粋なピロール **12** に導くことができた。酸・及び塩基による加水分解を行いアトルバスタチンの不斉合成を達成した。なお、回収 Ph-BPE を用いて調製した触媒は本アルドール反応において同等の反応成績を示した。Ph-BPE と強固に錯形成している 1 価銅を LiAlH₄ により 0 価に還元することが Ph-BPE 回収に必須であるが、本工程をチオアミドのアミンへの変換工程に組み込むことで別途の回収プロセスを経ない効率的再利用を実現した。

チオラクタムの *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

柴崎研究室ではチオアミドを用いるプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を *syn* 選択的反応に拡張している。一般に *anti* 選択的アルドール反応は、報告例は多いものの余剰のエノラート調製工程・付随する廃棄物の副生を経るなど、環境調和性の低さや試薬調製に困難を伴うことが多く、依然として反応の汎用性及び立体選択性に問題を残し実用的反応はほとんど知られていない。通常アルドール体の *syn/anti* の作り分けはエノラートの *E/Z* 制御により行うが、チオアミドはその立体障害から *E*-エノラート生成が不利とされている。そこで、チオラクタムを求核種前駆体として用いることで *E*-エノラートのみを生成させ、有利な環状遷移状態を経る *anti* アルドール体合成を模索した。*anti* アルドール体を用いる有用分子群合成上の利便性に着目し、改良型触媒による反応の検討を行った。酸化的処理により容易に脱

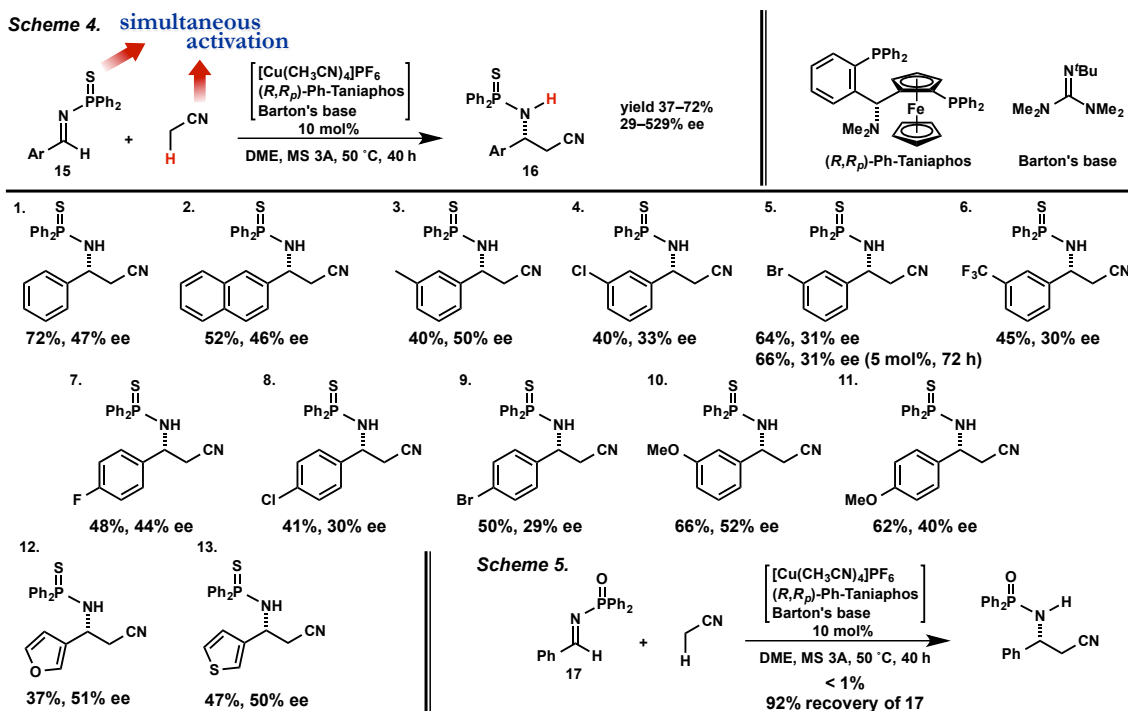
保護可能な *p*-メトキシフェニル基を保護基としたチオラクタム **13** を用いることで、種々の脂肪族アルデヒ



ドに対して望みの *anti* アルドール体 **14** を高収率・高エナンチオ選択的に合成することに成功した。反応生成物 **14** はチオアミドの簡便な官能基変換により種々の有用分子群へ誘導可能である (Scheme 3)。

同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応の開発

イミン類への α -シアノカルボアニオンの不斉付加反応による光学活性 β -アミノニトリル合成は、生成物のニトリル基が対応するカルボン酸、アミド、アミン等へ容易に変換可能であることから、医薬品をはじめとする含窒素有機化合物群の基本炭素骨格を構築する際の有用な不斉増炭反応である。これまでに、反応系中で触媒的に α -シアノカルボアニオンを生成させる上記反応は数例報告されているが、その多くは穏和な条件下にて求核的活性化が容易な β -シアノカルボニル類及び α -アリールニトリル類に限られていた。通常、溶媒として汎用されるアセトニトリルやプロピオニトリルのような単純アルキルニトリルは、その低い酸性度 (CH_3CN ; $\text{pK}_a = 31.3$ in DMSO) ゆえに、プロトン移動による直接的付加反応への適用は困難でありラセミ反応を含めても報告例は非常に限られている。そこで私はニトリルの持つソフトな Lewis 塩基性に着目し、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を駆使することで穏和な条件下にてアセトニトリルの脱プロトン化が進行し、未だ報告例のないアルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応が可能となると考えた。種々の反応条件を検討したところ、1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子(*R,R_p*)-Ph-Taniaphos、Barton 塩基から構成される触媒を 10 mol%用いることで、*N*-チオホスフィノイルイミン **15** へのアセトニトリルの不斉付加反応が DME 中 50 °Cにて円滑に進行することを見出した。得られた最適条件をもとに種々の芳香族イミンを用いた反応の



基質一般性の検討を行った (Scheme 4)。オルト位に置換基を有する基質は極めて低い反応性を示したものの、種々の電子吸引性・電子供与性置換基を有する芳香族イミン、ならびにヘテロ芳香族イミンに対し、中程度の収率、エナンチオ選択性ながら対応する目的生成物 **16** が得られた。本反応は、ソフト Lewis 塩基性官能基を有するイミン **15** を利用することが効果的な反応促進に必須であり、対応する *N*-ホスフィノイルイミン **17** を用いた場合には反応が進行しない (Scheme 5)。活性求核剤である Cu-アセトニトリル種の近傍において求電子剤 **15** の同時活性化がなされ、効率的かつ立体選択的な C-C 結合形成反応が進行していると示唆される。触媒量の低減、収率・エナンチオ選択性の改善が今後の課題となる。

【参考文献】

- 1) Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244.
- 2) Kawato, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6539.
- 3) Kawato, Y.; Chaudhary, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3802.
- 4) Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554.
- 5) Sureshkumar, D.; Kawato, Y.; Iwata, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3018.
- 6) Kawato, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11227.