

$\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応および  
*anti*-選択的なニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬  
Anacetrapib の触媒的不斉合成に関する研究

小川貴徳

## 目次

1. ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応	6
1.1. 背景	6
1.1.1. ニトロアルカンを用いた触媒的不斉共役付加反応	6
1.1.2. $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドを求電子剤に用いた触媒的不斉共役付加反応	7
1.1.3. 医薬品製造における銅の利用	7
1.2. ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応	8
1.2.1. 触媒サイクル	8
1.2.2. 溶媒検討	9
1.2.3. ヒドロキシオキシムの生成	11
1.2.4. 触媒量の低減	13
1.2.5. ニトロアルカンおよび $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドの基質一般性	13
1.2.6. 化学選択的反応	15
1.3. 官能基変換反応および生物活性化合物の合成	16
2. チオール類の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応と 1,5-benzothiazepine 骨格を有する化合物の合成	17
2.1. 背景	17
2.2. チオール類の触媒的不斉共役付加反応	18
2.2.1. 触媒サイクル	18
2.2.2. 反応条件最適化	18
2.2.3. 2位置換アリアルチオールを用いた基質一般性検討	19
2.2.4. アルキルチオールを用いた反応	20
2.2.5. 化学選択的反応	21
2.3. ベンゾチアゼピン骨格を有する生物活性化合物の合成	21
2.3.1. ベンゾチアゼピン骨格を有する化合物	21
2.3.2. ジルチアゼム合成の試み	22
2.3.2.1. ジルチアゼム	22
2.3.2.2. 全合成例	22
2.3.2.3. 骨格合成例	24
2.3.2.4. 1,5-ベンゾチアゼピン骨格への変換	24
2.3.2.5. 1,5-ベンゾチアゼピン骨格 $\alpha$ 位への酸素官能基導入検討	25
2.3.3. チアゼシムの合成	28
3. <i>anti</i> -選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を用いた高脂血症治療薬 anacetrapib の合成	31
3.1. <i>anti</i> -選択的ニトロアルドール反応	31
3.1.1. 背景	31
3.1.2. <i>anti</i> -選択的ニトロアルドール反応	31
3.2. カーボンナノチューブ担持型不斉触媒の開発	32

3.2.1.	背景 .....	32
3.2.2.	カーボンナノチューブ触媒の調製 .....	33
3.2.3.	固相担体のスクリーニング .....	34
3.2.4.	カーボンナノチューブ触媒を用いた <i>anti</i> -選択的不斉ニトロアルドール反応 .....	35
3.2.5.	基質一般性 .....	36
3.2.6.	触媒の再利用 .....	36
3.2.7.	カーボンナノチューブ触媒の電子顕微鏡写真 .....	37
3.3.	<b>anacetrapib</b> の触媒的不斉合成 .....	39
3.3.1.	<b>anacetrapib</b> .....	39
3.3.2.	<b>Merck</b> の製造ルート .....	39
3.3.3.	逆合成 .....	40
3.3.4.	ニトロ基の還元 .....	41
3.3.4.1.	接触還元 .....	41
3.3.4.2.	ヒドリド還元 .....	42
3.3.4.3.	一電子還元 .....	43
3.3.5.	<b>anacetrapib</b> 合成 .....	44
4.	結語 .....	45
5.	実験の部 .....	46
6.	参考文献 .....	75

## 謝辞

本研究の遂行及び日々の活動に対して多大なる御指導、御鞭撻を賜りました微生物化学研究所 柴崎正勝東京大学名誉教授、北海道大学名誉教授に心より深謝致します。

本研究の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました東京大学院薬学研究科 金井求教授に深く感謝致します。

本研究を直接ご指導していただき、日頃より御助言、御協力を頂きました微生物化学研究所 熊谷直哉 主席研究員に心より感謝致します。

本研究の共同研究者であり、有益な御助言と御協力を頂きました毛利伸介博士、矢崎亮博士に深く感謝致します。また、公私にわたり御厚情を賜りました微生物化学研究所の皆様へ感謝致します。

## 略語表

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
<sup>n</sup> Bu	normal butyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butyl
cat.	catalyst, catalytic amount of
CNT	carbon nanotube
CPME	cyclopentyl methyl ether
18-crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane
DBFOX/Ph	4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline)
DCE	1,2-dichloroethane
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
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDS	energy dispersive X-ray spectrometry
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent
Et	ethyl
h	hour
HDL	high-density lipoprotein
HMDS	hexamethyldisilazane
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectrometry
IR	infrared ray
LDA	lithium diisopropylamide
LDL	low-density lipoprotein
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MEM	methoxymethyl
Mes	mesityl
MS	molecular sieves
MWNT	multiwalled carbon nanotube
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Oxone	potassium peroxymonosulfate
Ph	phenyl
phen	phenanthroline
PPA	polyphosphoric acid
<sup>i</sup> Pr	isopropyl
quant.	quantitative

<i>R</i>	<i>rectus</i>
rpm	rotation per minute
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
STEM	scanning transmission electron microscope
SWNT	single-walled carbon nanotube
temp	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
TMS	trimethylsilyl
Ts	toluenesulfonyl
XRF	X-ray fluorescence
y.	yield
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>

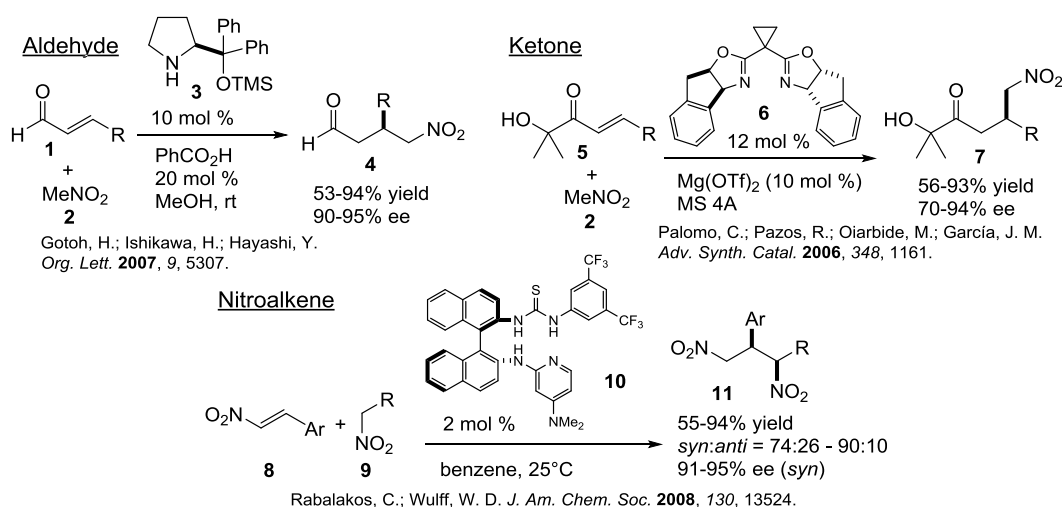
# 1. ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応

## 1.1. 背景

### 1.1.1. ニトロアルカンを用いた触媒的不斉共役付加反応

炭素求核剤を用いる触媒的不斉共役付加反応は、炭素-炭素結合形成を伴う光学活性なビルディングブロック合成の有力な方法論である<sup>1</sup>。中でもニトロアルカンは活性なニトロナートを容易に生成し、また、ニトロ官能基はアミンへと変換可能であることから、求核剤前駆体として有機合成で幅広く用いられている<sup>2</sup>。ニトロアルカンは主に触媒的不斉 1,2-付加反応に適用されているが<sup>3</sup>、触媒的不斉共役付加反応への使用例は比較的少なかった<sup>4</sup>。ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド<sup>5</sup>、ケトン<sup>6</sup>、ニトロアルケン<sup>7</sup>へのエナンチオ選択的な共役付加反応は、金属触媒及び有機触媒により可能となっている。最近の反応例を Scheme 1 に示した。

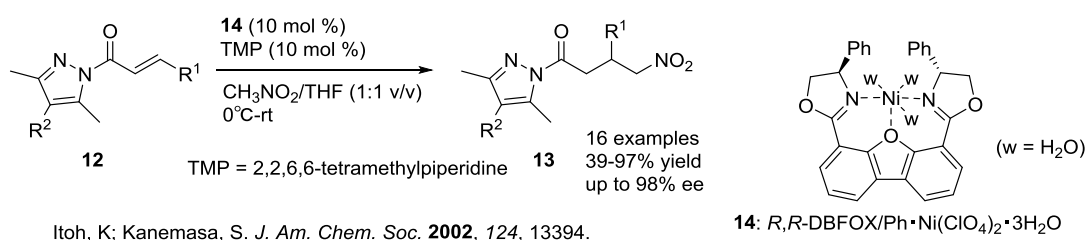
Scheme 1 Recent Examples of Asymmetric Catalytic Conjugate Addition of Nitroalkane



林らはジフェニルプロリノールのシリルエーテルを有機触媒として用い、ニトロメタンの $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへの不斉共役付加反応を高エナンチオ選択性で実現している<sup>5c</sup>。Palomoらは $\alpha$ -ヒドロキシエノンに求電子剤を用いた金属塩およびビスオキサゾリン配位子によるニトロメタンの不斉共役付加反応を報告している<sup>6</sup>。また、Wulffらはビナフチルアミンを組み込んだチオウレアを不斉有機触媒として用いてニトロアルカンのニトロアルケンへの不斉共役付加反応を行い、高エナンチオ選択性および中程度のジアステレオ選択性を得ている。

一方、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体への触媒的不斉付加反応例は基質の低い求電子性のため限定されており、これまでに金政らによるニッケル錯体/2,2,6,6-テトラメチルピペリジン触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和アシルピラゾールへのニトロメタンの共役付加例が報告されているのみであった(Scheme 2)<sup>8</sup>。

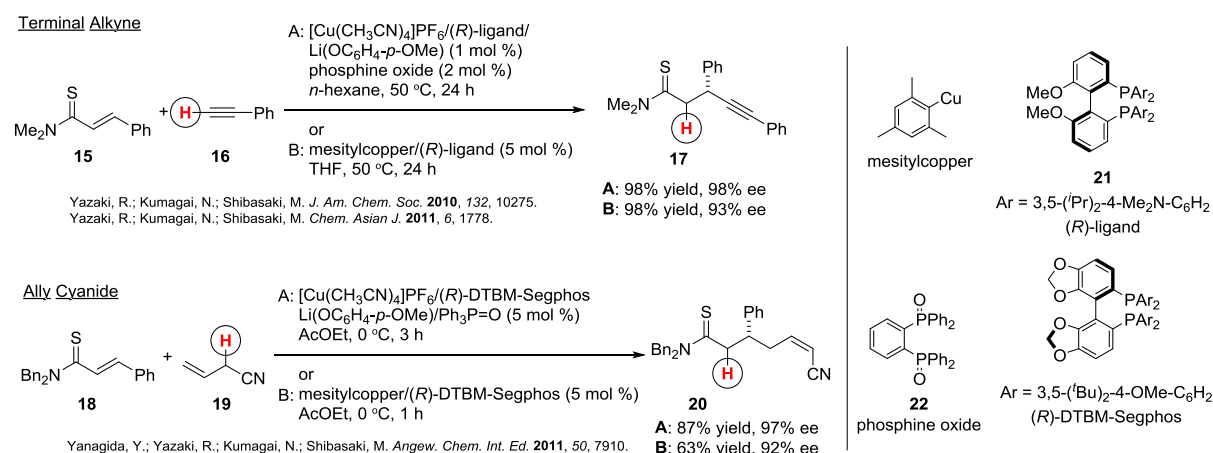
Scheme 2 Enantioselective Conjugate Addition of Nitroalkane to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acid Derivatives



### 1.1.2. $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドを求電子剤に用いた触媒的不斉共役付加反応

当研究室では、近年、カルボン酸と等価な酸化状態の求電子剤である $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドに焦点を当て、ソフトな Lewis 酸触媒による化学選択的な活性化によりその低い反応性を克服し、触媒的不斉反応を開発している<sup>9</sup>。末端アルキンに求核剤前駆体とし、キラルなビスホスフィン配位子/[Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>をソフト Lewis 酸として、また Li(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OMe)をハード Brønsted 塩基として用いた $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの不斉共役付加反応に成功している(Scheme 3)。また、アリルシアニドを求核剤前駆体として用い、同様のソフトな Lewis 酸とハードな Brønsted 塩基の協奏触媒により不斉共役付加反応を実現している(Scheme 3)。

#### Scheme 3 Asymmetric Conjugate Addition to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamide under Proton Transfer Conditions



### 1.1.3. 医薬品製造における銅の利用

有機金属を用いた反応は、医薬品等の工業製品の製造工程に広く用いられている<sup>10</sup>。医薬品の原薬あるいは製剤中に残留する金属の残量は厳しく規制されており、最終製品に残存する金属がしばしば問題となる。欧州医薬品審査庁(EMA)より示されている残留金属の限度に関するガイドラインを Table 1 に示した<sup>11</sup>。不斉触媒反応で頻繁に用いられる金属類(パラジウムやルテニウム、ニッケル、オスミウム等)はそのほとんどが安全性の懸念の著しい金属類(Metals of significant safety concern) クラス 1A~1C に属しており、その残留許容限度値は経口剤で 10~25 ppm、注射剤で 1~2.5 ppm と厳しいレベルに設定されている。

一方、銅はクラス 2 の安全性の懸念の低い金属類(Metals with low safety concern)に分類されており、その限度値はパラジウムと比較して 25 倍緩やかである。その観点から、銅は医薬品の製造工程で比較的使用しやすい金属であり、銅を用いた触媒反応は実用的で有用な反応になりうる魅力的な反応と位置づけられる。



**Table 1 Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents**

Classification	Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation exposure*
	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (ng/day)
<b>Class 1A:</b> <b>Pt, Pd</b> <b>Class 1B:</b> <b>Ir, Rh, Ru, Os</b> <b>Class 1C:</b> <b>Mo, Ni, Cr, V</b> Metals of significant safety concern	100	10	10	1	Pt: 70*
	100**	10**	10**	1**	—
	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr (VI): 10
<b>Class 2:</b> <b>Cu, Mn</b> Metals with low safety concern	2500	250	250	25	—
<b>Class 3:</b> <b>Fe, Zn</b> Metals with minimal safety concern	13000	1300	1300	130	—

\* Pt as hexachloroplatinic acid

\*\* Subclass limit: the total amount of listed metals should not exceed the indicated limit

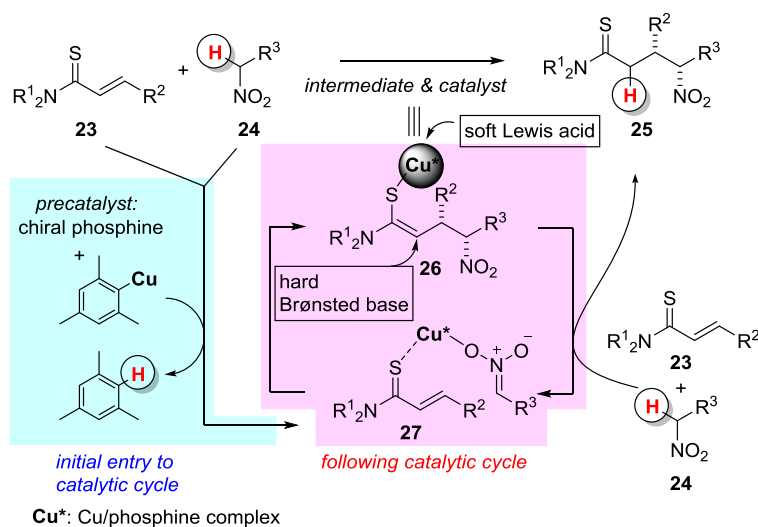
## 1.2. ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応

私は、ソフトな Lewis 酸とハードな Brønsted 塩基の協奏触媒<sup>12</sup> による $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応の適用拡大を目指し、求核剤前駆体としてニトロアルカンの利用を計画した。ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒によるソフトな Lewis 塩基を基質として用いた反応は、立体選択的なプロトン移動型炭素-炭素結合形成の極めて効果的な方法となる<sup>13</sup>。しかし、本方法の難点として煩雑な触媒調製法が挙げられる。これまで当研究室で開発された第 1 世代の触媒調製法は、キラルなビスホスフィン配位子/[Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> (ソフト Lewis 酸) と LiOAr (ハード Brønsted 塩基) を使用直前に別々に調製し混合する必要があり煩雑であった。[ホスフィン/CuPF<sub>6</sub> + LiOAr] の平衡により生ずる[ホスフィン/Cu-OAr + LiPF<sub>6</sub>] もソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒として機能することがメカニズム解析の結果明らかとなっている<sup>14</sup>。ホスフィン/Cu-OAr が求核剤前駆体を脱プロトン化し、プロトン移動型の炭素-炭素結合形成反応の引き金となっていることから、反応中間体を触媒として利用することで触媒システムを簡略化できると考えた (Scheme 4)。

### 1.2.1. 触媒サイクル

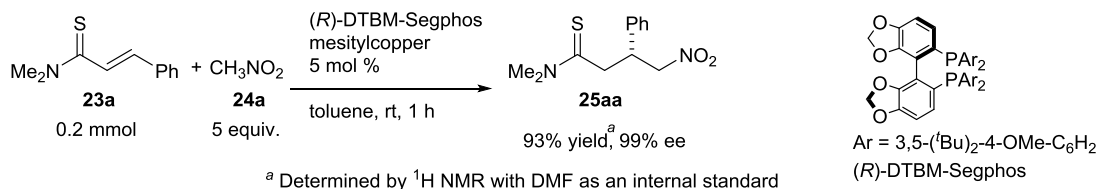
想定される触媒サイクルを Scheme 4 に示す。キラルなホスフィン配位子/メシチル銅<sup>15</sup> からなる触媒前駆体およびニトロアルカン **24** から、非可逆的なメシチレンの生成を伴う脱プロトン化により銅-ニトロナートが生じ、続いてチオアミドと配位することにより **27** が生じる。これにより触媒サイクルが開始され、**27** のエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成により中間体 **26** が生成する。このチオアミドエノラート **26** とニトロアルカン **24** とのプロトン交換により **27** が再生し、同時に共役付加体 **25** が生成する。反応中間体のキラルホスフィン/銅-チオアミドエノラート **26** の銅部分はソフトな Lewis 酸として、チオアミドエノラート部分はハードな Brønsted 塩基として機能し、本触媒サイクルにおいて、中間体 **26** がプロトン移動型の炭素-炭素結合形成の効果的な触媒となると考えられる。

## Scheme 4 Catalyst Design and Application to the Reaction of Nitroalkanes and $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamides



実際にニトロメタン **24a** と *N,N*-ジメチルチオシンナムアミド **23a** との反応を行ったところ、(*R*)-DTBM-Segphos/メシチル銅からなる触媒系が好適であり、トルエン中、室温 1 時間で 93%の収率、99% ee のエナンチオ選択性で付加体 **25aa** を与えた(Scheme 5)。メシチル銅は Strem 社より市販されているが、本論文の実験では既知の方法<sup>15</sup>に従って合成したメシチル銅を用いた。

## Scheme 5 Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitromethane to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamide



### 1.2.2. 溶媒検討

*N,N*-ジメチルチオシンナムアミド **23a** を求電子剤として使い、5 当量のニトロエタンを求核剤前駆体として最適な反応溶媒のスクリーニングを行った。メシチル銅と(*R*)-DTBM-Segphos からなる触媒系を用いた不斉共役付加反応を 50 °Cで行い、収率、*syn/anti* 選択性およびエナンチオ選択性を指標とした(Table 2)。その結果、*n*-ヘキサンを用いた場合に、最も良好な収率及びエナンチオ選択性が得られた(entry 3)。また、トルエンあるいは *n*-ヘキサン中、反応温度をより低温の室温で反応を行った場合でも反応は速やかに進行し、良好な収率、*syn/anti* 選択性、エナンチオ選択性で付加体 **25ab** が得られた(entry 2,4)。以上の結果より、反応溶媒は *n*-ヘキサン、反応温度は室温に設定した。

**Table 2 Solvent Screening on Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction Using Nitroethane as a Nucleophile**

entry	solvent	temp (°C)	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	syn/anti <sup>a</sup> (syn/anti)	ee (%)
1	toluene	50	3	75	81/19	99/98
2	toluene	rt	1	89	79/21	99/98
3	<i>n</i> -hexane	50	1	89	79/21	99/98
4	<i>n</i> -hexane	rt	1	97	80/20	99/97
5	THF	50	3	79	83/17	99/97
6	Et <sub>2</sub> O	rt	1	83	79/21	99/98
7	1,4-dioxane	50	20	82	82/18	99/94
8	DME	50	20	80	81/19	99/94
9	DMF	50	16	54	75/25	93/81
10	AcOEt	50	20	44	72/28	99/98
11	acetone	50	20	71	76/24	98/94
12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	16	47	72/28	92/92
13	EtOH	50	16	21	72/28	30/32

Ar = 3,5-(*t*Bu)<sub>2</sub>-4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>  
(*R*)-DTBM-Segphos

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using DMF as an internal standard except for entry 9 (Bn<sub>2</sub>O).

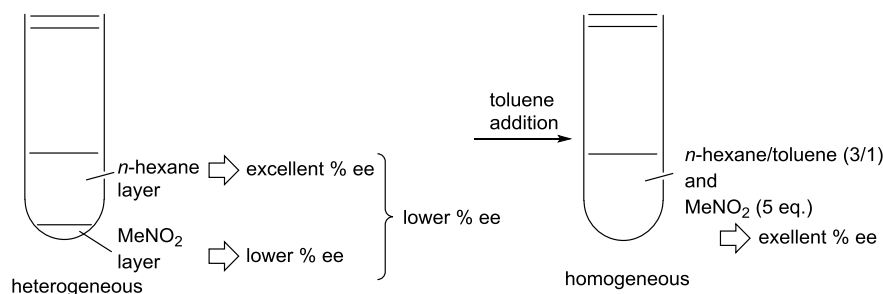
一方、求核剤前駆体として5当量のニトロメタン **24a** を用いて *n*-ヘキサン中で反応を行った場合、トルエン中での結果と比較しエナンチオ選択性が低下した (Table 3, entry 1: 92% ee vs Scheme 5, 99% ee)。この時、反応混合物中でニトロメタンと *n*-ヘキサンは2層に分離していた (Figure 1)。ニトロメタン2当量を用いた場合、5当量の場合と比較して分離したニトロメタンの量は少量であり、その反応におけるエナンチオ選択性は97% ee と向上した。この結果から、ニトロメタン中と *n*-ヘキサン中での反応のそれぞれのエナンチオ選択性が異なることが示唆された。実際にニトロメタンを反応溶媒として用いた場合、エナンチオ選択性が89% ee に低下することを確認した。そこで反応系が均一となるようトルエンを追加し、*n*-ヘキサン/トルエン=3/1 で反応を行ったところ、エナンチオ選択性は99% ee に向上した。以上の結果より、反応溶媒は、求核剤としてニトロメタンを用いる場合には *n*-ヘキサン/トルエン=3/1 を、それ以外のニトロエタン等その他のニトロアルカンを用いる場合には *n*-ヘキサンを用いることとした。

**Table 3 Nitromethane as a Solvent**

entry	solvent	x (eq.)	yield <sup>a</sup> (%)	ee (%)	comment
1	<i>n</i> -hexane	5	quant.	92	MeNO <sub>2</sub> was separated. (heterogeneous)
2	<i>n</i> -hexane	2	98	97	Small amount of MeNO <sub>2</sub> was separated. (heterogeneous)
3	MeNO <sub>2</sub>	94	quant.	89	homogeneous solution
4	<i>n</i> -hexane/toluene (3/1)	5	95	99	homogeneous solution

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using DMF as an internal standard.

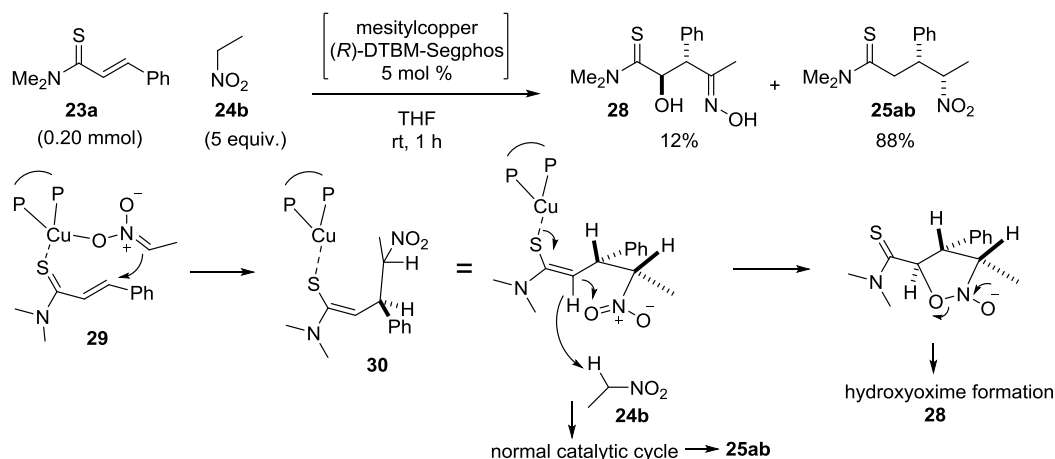
**Figure 1 Effect of Additional Toluene in the Reaction Using Nitromethane as a Nucleophile**



### 1.2.3. ヒドロキシオキシムの生成

溶媒検討を行う中で、溶媒に THF を用いた場合少量のヒドロキシオキシム **28** の副生が観測された。その構造は X 線結晶構造解析により決定した(実験の部 : Figure 12)。この副生成物の生成機構は以下のように推定した(Scheme 6)。まず、ニトロエタンの銅ニトロナートが  $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドに 1,4-付加しチオアミド-銅エノラート **30** が生成する。この中間体が分子内のニトロ基上の酸素原子を捕捉し、生じた 5 員環中間体の脱プロトン化に続く N-O 結合の開裂によって、対応するヒドロキシオキシムが生成する。この時、中間体の銅-チオアミドエノラートがニトロエタンを脱プロトン化すれば、通常の共役付加反応の触媒サイクルへと移行し 1,4-付加体が生成する。

**Scheme 6 Plausible Mechanism of the Formation of the Hydroxyoxime**



ヒドロキシオキシム **28** の生成に興味を持ち、本化合物の収率向上を以下検討した。先程示した機構で生成する場合、分子内反応であることから、希薄溶液で反応を行えば収率の向上が見込めると予想した。また、ニトロエタンの濃度を低減させることにより、通常の反応の触媒サイクルへの経路が抑制されると推測した。また、共役付加生成物 **25ab** からチオアミドエノラート生成が可能であればヒドロキシオキシム **28** への変換が期待できると考えた。

まず、希薄溶液での反応を行った。通常より 10 倍希釈(0.02 M)あるいは 50 倍希釈(0.004 M)した条件で反応を行った場合、ヒドロキシオキシムの収率は 12% から 27% に向上した(Table 4, entry 1,2,5)。また、ニトロエタン **24b** を 5h かけて滴下した場合や(entry 3)、ニトロエタン **24b** を 2 当量に低減した場合でもヒドロキシオキシム **28** の収率は若干向上した(entry 4)。

**Table 4 Attempt for the Yield Improvement of the Hydroxyoxime**

entry	concentration (M)	EtNO <sub>2</sub> (eq.)	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)			25ab		comment
				28	25ab	SM	syn/anti <sup>a</sup> ee (%)	(syn)	
1	0.2	5	24	12	90	0	86/14	99	
2	0.02	5	40	27	62	17	84/16	99	
3	0.02	5	69	19	53	20	85/15	-	slow addition of EtNO <sub>2</sub> (5h)
4	0.02	2	69	25	46	20	82/18	-	
5	0.004	5	40	27	13	64	63/37	92	

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H-NMR analysis using DMF as an internal standard.

次に、生成物のチオアミドエノラート生成を経由するヒドロキシオキシムへの変換を目指したが、ヒドロキシオキシムは全く得られなかった(Table 5)。例えば、銅フェノキシドやリチウムフェノキシドを塩基として加えた場合、反応は進行しないかあるいはニトロ基の $\alpha$ 位の脱プロトン化に伴う異性化が進行した(entry 1-5)。また、チオアミドのエノール化に用いられている条件((CuOTf)<sub>2</sub> · toluene/LiOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OMe<sup>9b</sup>)で反応を行った場合では、対応するアミドが得られた(entry 6)。また、<sup>i</sup>PrMgBrで処理した場合、対応するオキシムが21%で得られるのみであった(entry 7)。

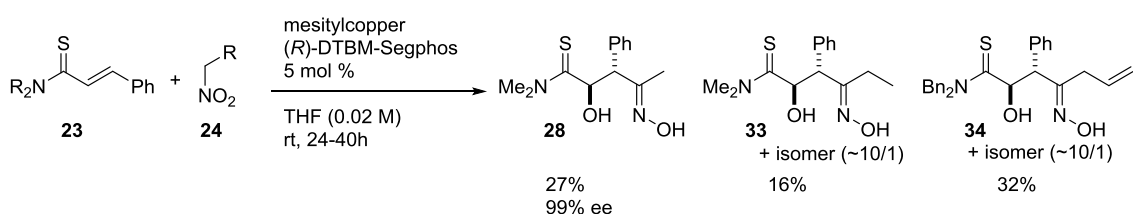
**Table 5 Attempt for Hydroxyoxime Formation from the Product via Thioamide Enolate**

entry	conditions	eq.	temp (°C)	time (h)	comment
1	MesCu, HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe	0.3	65	1	no reaction
2	MesCu, HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe	1.1	65	12	isomerization (TLC)
3	MesCu, HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe, (R)-DTBM-Segphos	2.8	rt	0.5	decomposition
4	MesCu, HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe, (S)-DTBM-Segphos	2.8	rt	0.5	decomposition
5	LiOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe	2.2	65	12	no reaction
6	(CuOTf) <sub>2</sub> · toluene, LiOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OMe	1.5	rt	24	amide <b>31</b> (24%)
7	<sup>i</sup> PrMgBr	1.5	rt	24	oxime <b>32</b> (21%)

MesCu = mesitylcopper

また、ニトロプロパン、4-ニトロ-1-ブテンを求核剤前駆体に用いた場合でもヒドロキシオキシムは生成したが、その収率は同様に低いものであった(Scheme 7)。更なる収率の向上が見込めなかったため、ヒドロキシオキシムへの変換検討は中断した。

**Scheme 7 Hydroxyoxime Formation in Several Substrates**



### 1.2.4. 触媒量の低減

ニトロエタンを求核剤前駆体として触媒量の低減を検討した(Table 6)。触媒量 5 mol % を用いた場合、反応は円滑に進行し高収率かつ高い立体選択性で付加体 **25ab** が得られた。3 mol % 以下に触媒量を低減した場合、反応は完結せずエナンチオ選択性およびジアステレオ選択性ともに若干低下した。そこで触媒量は 5 mol % で反応を行うこととした。

**Table 6 Reduction of the Catalyst Loading**

entry	catalyst (mol %)	<b>23a</b> (mmol)	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	syn/anti <sup>a</sup>	ee (%) (syn)
1	5	0.2	1	97	80/20	99
2	3	0.2	4	39	74/26	97
3	1	0.2	24	39	73/27	95
4	0.25	0.4	24	7	74/26	94

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H-NMR analysis using DMF as an internal standard.

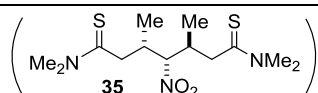
### 1.2.5. ニトロアルカンおよび $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドの基質一般性

ニトロメタン **24a** の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応の基質一般性を Table 7 にまとめた。*n*-ヘキサン/トルエン (3/1) の混合溶媒系を用い、5mol% の触媒量で 1 時間後に反応が完結し、**25aa** が収率 95%、99% ee のエナンチオ選択性で得られた(Table 7, entry1)。チオアミドの $\beta$ 位置換基の電子的性質はほとんど反応性に影響を与えず、いずれにおいても 99% ee と高いエナンチオ選択性を与えた(entry2-4)。 $\beta$ メチル基を有するチオアミドにも適用可能で、収率が低下したものの、同様に高いエナンチオ選択性を与えた(entry5)。触媒効率は窒素上の置換基にかかわらず良好であり、*N,N*-ジベンジルチオアミド **23f** も有効な基質となり、対応する付加体 **25fa** を高い選択性で与えた(entry6)。

**Table 7 The Generality of the  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamide using Nitromethane**

entry	thioamide		product	yield <sup>a</sup> (%)	ee (%)	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>				
1	Me	Ph	<b>23a</b>	<b>25aa</b>	95	99
2	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23b</b>	<b>25ba</b>	93	99
3	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23c</b>	<b>25ca</b>	92	99
4	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23d</b>	<b>25da</b>	82	99
5	Me	Me	<b>23e</b>	<b>25ea</b>	75	98
6	Bn	Ph	<b>23f</b>	<b>25fa</b>	97	99

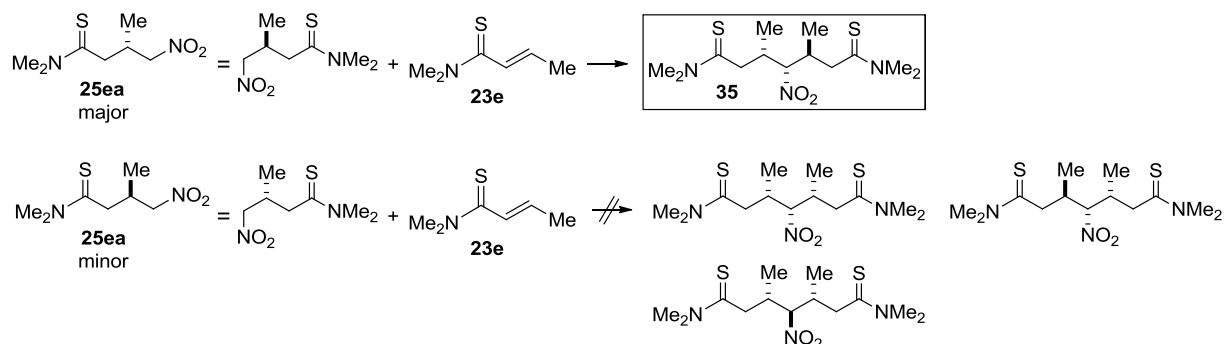
<sup>a</sup>Isolated yield.



entry 5 での目的物の収率の低下原因は、化合物 **35** の副生である。本副生成物の構造は結晶の X 線結晶構造解析により決定し、生成物の major なエナンチオマーが $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドとさらに反応した構造および立体化学であることが明らかとなった(実験の部: Figure 11、Scheme 8)。また、副生成物 **35** の光学純度は 99% ee であった。このことから本反応系では $\beta$ 位の置換基がメチル基の場合において

も本質的に高いエナンチオ選択性が発現しており、minor なエナンチオマーが $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドと反応する速度論的光学分割は起こっていないと考えられる。

### Scheme 8 Generation of the Dimer by the Reaction of the Product as a Nucleophile



次に、ジアステレオ選択的な反応における基質一般性を検討した (Table 8)。チオアミド **23a** およびニトロエタン **24b** を用いた反応において、高い収率およびエナンチオ選択性および中程度の *syn* 選択性が得られた。本反応の想定される遷移状態モデルを Figure 2 に示した。ニトロナートがチオアミドに対し、不斉配位子の置換基が占有している紙面下部を避け、紙面上部から付加することにより **3R** の立体化学のエナンチオマーが優先して生成する。また置換基  $R^2$  と  $R^3$  との立体的相互作用が最小となるよう左の遷移状態から反応が進行し、*syn-25* が優先して生成すると考えられる。このモデルよりニトロアルカンの立体的な嵩高さが本触媒系のジアステレオ選択性発現に大きく寄与していることが示唆される。この仮説と一致して、より嵩高いニトロアルカンの 1-ニトロプロパン **24c** や 4-ニトロ-1-ブテン **24d** はより高いジアステレオ選択性を示した (entry 2,3)。

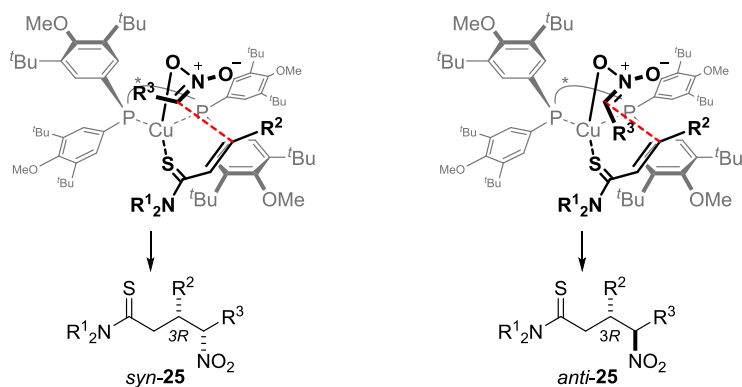
Table 8 The Generality of the  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamide using Nitroethane Derivatives

entry	thioamide <b>23</b>		nitroalkane <b>24</b>	product	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	<i>syn/anti</i> <sup>b</sup>		ee (%) ( <i>syn</i> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>					R <sup>3</sup>		
1	Me	Ph	<b>23a</b>	Me <b>24b</b>	<b>25ab</b>	1	95	81/19	99
2	Me	Ph	<b>23a</b>	Et <b>24c</b>	<b>25ac</b>	1	96	93/7	99
3	Me	Ph	<b>23a</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25ad</b>	2	95	89/11	99
4	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23b</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25bd</b>	2	94	88/12	99
5	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23c</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25cd</b>	2	90	88/12	99
6 <sup>c</sup>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23c</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25cd</b>	6	81	84/16	99
7 <sup>d</sup>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23c</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25cd</b>	20	45	86/14	99
8	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23d</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25dd</b>	6	63	84/16	99
9	Me	2-furyl	<b>23g</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25gd</b>	2	91	75/25	99
10	Me	2-thienyl	<b>23h</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25hd</b>	2	72	72/28	99
11	Me	( <i>E</i> )-CH=CHCH <sub>3</sub>	<b>23i</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25id</b>	2	89	80/20	99
12	Me	Me	<b>23e</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25ed</b>	1	91	81/19	99
13	Bn	Ph	<b>23f</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25fd</b>	1	90	79/21	99
14	Bn	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23j</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25jd</b>	1	86	80/20	99
15	Bn	Me	<b>23k</b>	allyl <b>24d</b>	<b>25kd</b>	1	90	77/23	98

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture.

<sup>c</sup>2 equiv of nitroalkane was used. <sup>d</sup>2 mol % of catalyst was used.

**Figure 2 Proposed Transition State Model for Diastereo- and Enantioselectivity**

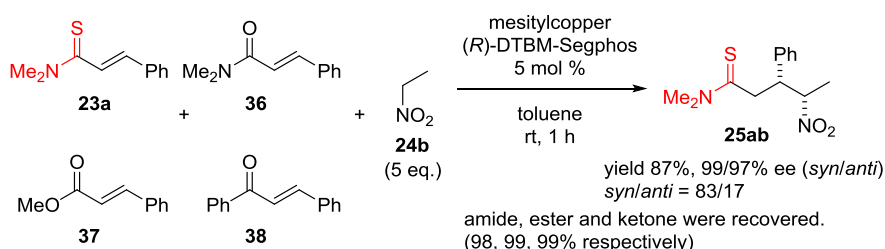


4-ニトロ-1-ブテン **24d** と種々の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドとの反応を行った結果、チオアミド **23c** との反応において4-ニトロ-1-ブテン **24d** は2.0当量まで低減可能であったが(entry 6)、触媒量を2 mol %とした場合、反応性は著しく低下した(entry7)。ヘテロ芳香環を有するチオアミドではジアステレオ選択性が低下したが、高いエナンチオ選択性は保持した(entry9,10)。ジエン共役型のチオアミドでは1,4-付加体のみが得られた(entry11)。 $\beta$ メチル置換された $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドでは、円滑に反応が進行し、 $\beta$ アリール置換のチオアミドと同等の立体選択性が得られた(entry12)。チオアミドの窒素上の置換基は反応性および立体選択性ともに影響を与えず、*N,N*-ジベンジルチオアミドにおいても同様に反応が進行した(entry13-15)。

### 1.2.6. 化学選択的反応

求電子剤として $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **23a** に加え、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミド **36**、エステル **37**、ケトン **38** を共存させ競争実験を行った(Scheme 9)。その結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **23a** のみが選択的に反応し、他の不飽和カルボニル化合物は原料回収された。求電子性がより高いと考えられる $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **38** でも反応が進行しなかった。銅触媒がチオアミド部位と相互作用することで、 $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドの求電子性を高め、同時にニトロアルカンとも相互作用し、両者を空間的に近づけることで反応の進行を促進していると考えられ、本反応におけるチオアミド部位の重要性が示された。

### Scheme 9 Chemoselective Reaction

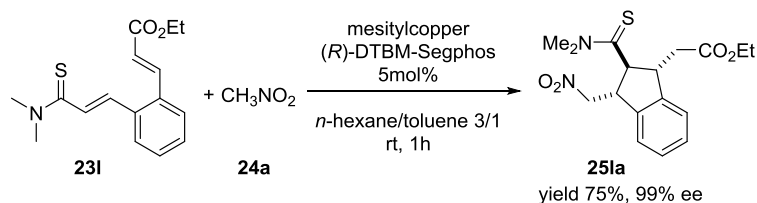


また、本反応の化学選択性を利用し、分子内に $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドと $\alpha,\beta$ -不飽和エステルが共存する基質 **23l** を用いて連続反応を行った(Scheme 10)。ニトロメタン **24a** の付加反応は不飽和チオアミド部位に選択的に進行し、得られた銅-チオアミドエノラート中間体が不飽和エステル部位に分子内環化することで3つの連続した不斉中心を有するインダン誘導体 **25la** が収率75%、99% eeのエナンチオ



選択性にて単一のジアステレオマーとして得られた(実験の部：Figure 13)。

### Scheme 10 Chemoselective Sequential Reaction

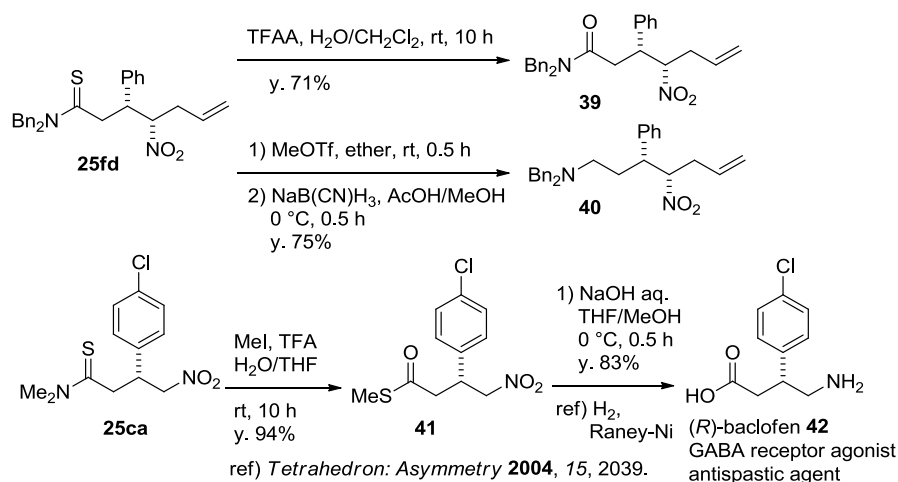


### 1.3. 官能基変換反応および生物活性化合物の合成

チオアミド部位は種々の官能基に変換可能である(Scheme 11)。付加体 **25fd** は含水ジクロロメタン中、無水トリフルオロ酢酸処理することでアミドに変換できた<sup>16</sup>。また、メチルトリフラート(MeOTf)による S-メチル化、それに続く酸性条件下でのヒドリド還元によりジベンジルアミン **40** が得られた<sup>17</sup>。

また、付加生成物 **25ca** のチオアミド部位を含水 THF 中 MeI およびトリフルオロ酢酸で処理することによりチオエステル **41** へと変換した<sup>18</sup>。チオエステル **41** を加水分解することで対応するカルボン酸が得られ、さらに 1 工程で抗痙縮薬である GABA<sub>B</sub> 受容体アゴニスト(*R*)-baclofen **42** へと変換可能である<sup>19,20</sup>。

### Scheme 11 Transformation of the Product and Enantioselective Synthesis of (*R*)-Baclofen



## 2. チオール類の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応と 1,5-benzothiazepine 骨格を有する化合物の合成

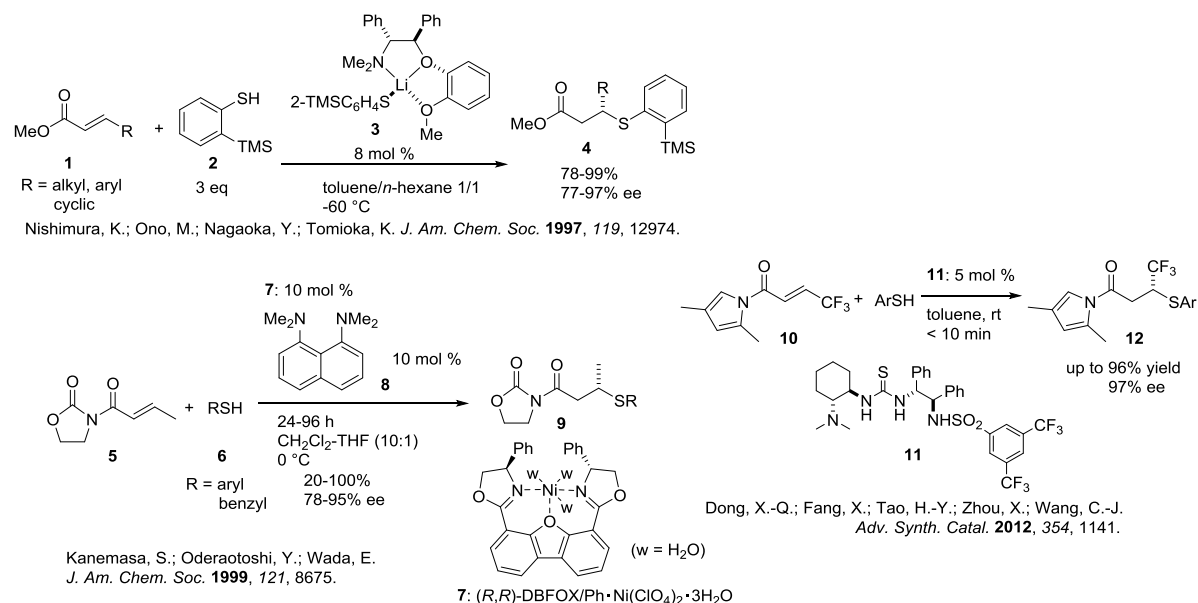
### 2.1. 背景

共役付加反応は、位置選択的な付加反応として有用な反応であり、しばしば有機合成に用いられている。また、多くの触媒反応および不斉反応が報告されている。多岐にわたる炭素求核剤やヘテロ原子求核剤が用いられているものの<sup>21,22,23,24,25</sup>、求電子剤は主にエノン、エナールやニトロオレフィンなどの求電子性の高い共役付加受容体に限られている。 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体は、その $\beta$ 位の求電子性が本質的に比較的低いことから、触媒的不斉共役付加反応の基質として用いられた例は限られている。

これまでに当研究室では、ソフトな Lewis 酸により $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドの求電子性を高めることによる、炭素求核剤を用いた不斉共役付加反応を開発している<sup>9,14,26</sup>。この $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドを用いる不斉共役付加反応の適用範囲拡大のため、これまでの炭素求核剤とは異なるソフトな Lewis 塩基性を有するヘテロ原子求核剤に注目した。ソフトな Lewis 塩基性を有する求核剤は、遷移状態においてキラルなホスフィン配位子/銅錯体を中心にチオアミド部位に近づき、効果的に不斉環境が構築されることが期待された。ソフトな求核剤としてチオールに注目し、 $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応を以下に検討した<sup>25,27,28</sup>。

チオールを求核剤として用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体への不斉共役付加反応の最近の例を Scheme 12 に示した。富岡らは、チオールのリチウム塩が不斉リガンドに配位した **3** を不斉触媒とした  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **1** に対するアリールチオール **2** の不斉共役付加反応を報告している。また、金政らはオキサゾリジノンを組み込んだ $\alpha,\beta$ -不飽和イミド **5** に対し DBFOX/Ph の Ni 錯体を触媒に用いチオールの不斉共役付加反応を行い、高いエナンチオ選択性で付加体を得ている。Wang らは不斉チオ尿素誘導体 **11** を有機触媒として用いることで、ピラゾールを組み込んだ $\alpha,\beta$ -不飽和アミド **10** に対するチオールのエナンチオ選択的な共役付加反応を実現している。

### Scheme 12 Recent Examples of Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Thiols to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acid Derivatives

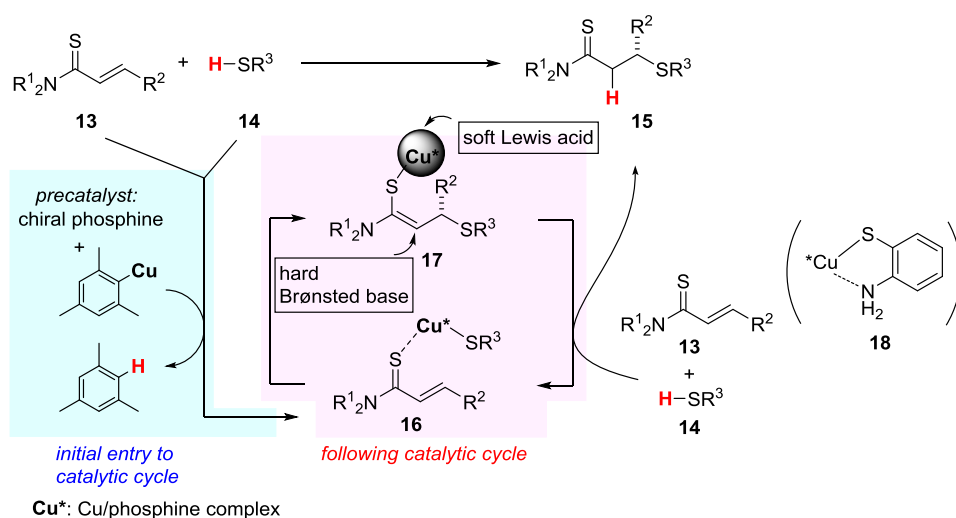


## 2.2. チオール類の触媒的不斉共役付加反応

### 2.2.1. 触媒サイクル

前章でのニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの共役付加反応では、メシチル銅/キラルビスホスフィン触媒により、メシチレンの非可逆的な生成を伴って活性な求核種が生成した。チオールの共役付加においても、それと同様の触媒サイクルが想定できる(Scheme 13)。メシチル銅とチオールとのプロトン交換により銅チオラートが生成し、銅チオラートがソフトな Lewis 酸としてチオアミド部位を活性化し **16** が生成する。エナンチオ選択的な炭素-硫黄結合形成反応が進行し、銅チオアミドエノラート **17** が生成することで触媒サイクルが開始する。銅チオアミドエノラート中間体 **17** はソフトな Lewis 酸およびハードな Brønsted 塩基協奏触媒として機能し、チオールとのプロトン交換により銅チオラートが再生し、共役付加体 **15** が生成する。

Scheme 13 Catalyst Design and Application to the Reaction of Thiols and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamides



### 2.2.2. 反応条件最適化

$\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **13a** とチオフェノール **14a** との共役付加反応においても、ニトロアルカンの共役付加の場合と同様にメシチル銅/(*R*)-DTBM-Segphos 触媒前駆体が適しており、付加体 **15aa** が高収率および高エナンチオ選択性で得られた(Table 9, entry 1)。次に、1,5 ベンゾチアゼピン骨格への変換(後述: 2.3 ベンゾチアゼピン骨格を有する生物活性化合物の合成)に適した 2-アミノチオフェノール **14b** を求核剤として用いた。求核性を有するアミンとの競争反応が起こる可能性や、より安定な銅チオラート **18**(Scheme 13)が形成されることで反応性が低下する可能性等が想定されたが、実際に 2-アミノチオフェノール **14b** を用いて反応を行った結果、反応は円滑に進行しチオールが付加した生成物 **15ab** のみを得られた(Table 9, entry 2,3)。この時、アミノ基が付加した化合物は検出されなかった。

また、チオールは 1.2 当量まで、触媒量は 0.25 mol %まで低減可能であった(entry 4, 6)。1 g スケールでも同様に反応は進行した。反応終了後に 70°Cに昇温し *n*-ヘキサンを加え生成物を晶析させることで、分液を伴う後処理をすることなくろ過により簡便に単離することができた(Table 9, entry 6, Scheme 14)。このことから本反応はスケールアップに耐えうる反応であると考えられる。また、得られた生成物の光学純度は>99% eeまで向上していた。

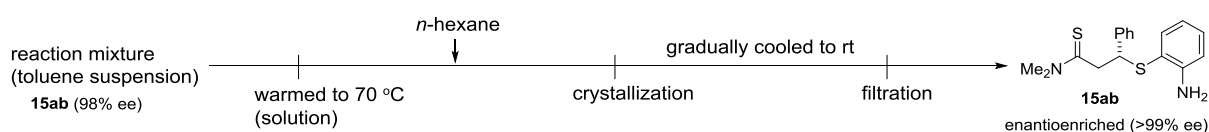
**Table 9 Optimization of the Conditions**

entry	catalyst (mol %)	thiol <b>14</b> (eq.)	R	time (h)	product	yield <sup>b</sup> (%)	ee (%)	
1	3	2	H	<b>14a</b>	24	<b>15aa</b>	quant.	98
2	3	2	NH <sub>2</sub>	<b>14b</b>	6	<b>15ab</b>	quant.	98
3	3	1.5	NH <sub>2</sub>	<b>14b</b>	6	<b>15ab</b>	quant.	98
4	3	1.2	NH <sub>2</sub>	<b>14b</b>	24	<b>15ab</b>	quant.	98
5	1	1.2	NH <sub>2</sub>	<b>14b</b>	48	<b>15ab</b>	quant.	98
6 <sup>c</sup>	0.25	1.2	NH <sub>2</sub>	<b>14b</b>	40	<b>15ab</b>	82 <sup>d</sup>	>99

<sup>a</sup>**13a**: 0.4 mmol; **14**: 0.6 mmol. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>c</sup>1.0 g of **13a** was used.

<sup>d</sup>Yield of the isolated product recovered by filtration at rt after adding *n*-hexane to the reaction mixture at 70 °C.

**Scheme 14 Diagram of the Isolation Procedure**



### 2.2.3. 2 位置換アリールチオールを用いた基質一般性検討

次に、本共役付加反応の基質一般性を検討した (Table 10)。反応条件として、前節で最適化した条件を用いた (触媒量 3 mol %、チオール 1.5 当量)。チオフェノールのオルト位置換基の電子的な性質に関わらず、共役付加体が高いエナンチオ選択性で得られた (Table 10, entry 1-6)。オルトヒドロキシ基は反応性およびエナンチオ選択性ともに悪影響を及ぼさず良好な結果を与えた (entry 2)。

**Table 10 Substrate Scope and limitations**

entry	thioamide <b>13</b> R <sup>1</sup>	thiol <b>14</b> X	product	temp (°C)	time (h)	yield <sup>b</sup> (%)	ee (%)
1	Ph	<b>13a</b> H	<b>14a</b> <b>15aa</b>	0	24	93	94
2	Ph	<b>13a</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15ab</b>	0	6	88	98
3	Ph	<b>13a</b> OH	<b>14c</b> <b>15ac</b>	0	20	92	93
4	Ph	<b>13a</b> Me	<b>14d</b> <b>15ad</b>	0	72	83	93
5	Ph	<b>13a</b> OMe	<b>14e</b> <b>15ae</b>	0	96	64	97
6	Ph	<b>13a</b> Cl	<b>14f</b> <b>15af</b>	0	96	47	95
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13b</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15bb</b>	0	24	85	98
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13c</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15cb</b>	0	6	86	98
9	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13d</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15db</b>	0	20	90	98
10 <sup>c</sup>	2-furyl	<b>13e</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15eb</b>	0	24	81	97
11	thienyl	<b>13f</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15fb</b>	0	24	78	97
12	( <i>E</i> )-CH=CHCH <sub>3</sub>	<b>13g</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15gb</b>	0	24	71	95
13	Me	<b>13h</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15hb</b>	0	1	85	88
14	Me	<b>13h</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15hb</b>	-40	2	90	97
15	<sup>i</sup> Pr	<b>13i</b> NH <sub>2</sub>	<b>14b</b> <b>15ib</b>	-40	6	93	99

<sup>a</sup>**13**: 0.4 mmol; **14**: 0.6 mmol. <sup>b</sup>Yield of the isolated product. <sup>c</sup>**13e**: 1.0 mmol; **14b**: 1.5 mmol.

β-アリールあるいはβ-ヘテロアリール基を置換基にもつα,β-不飽和チオアミドの場合も高いエナンチオ選択性で生成物が得られ、アリール基上に電子求引性の置換基を有する場合、反応が加速された (entry 7-11)。ジエンと共役したチオアミドの場合、1,4 付加体が選択的に得られた (entry 12)。β-メチル

置換のチオアミドはより高い反応性を示し、0 °C下 1 時間で反応は完結したが、そのエナンチオ選択性はやや低下した(entry 13)。反応温度を-40 °Cに下げても反応は速やかに進行し、エナンチオ選択性は97% eeまで向上した(entry 14)。また、β-イソプロピル置換の基質では付加体の光学純度は99% eeであった(entry 15)。

#### 2.2.4. アルキルチオールを用いた反応

次にアルキルチオールを用いて反応を行った。触媒量を10 mol %、2-メルカプトエタノール **14g** を5当量用いた場合、室温下トルエン中で6時間後に反応は完結し定量的に1,4-付加体 **15ag** が得られたが、エナンチオ選択性は76% eeと中程度であった(Table 11, entry 1)。この時チオール部位のみが選択的に反応し、アルコール部位が付加した生成物は認められなかった。またベンジルチオール **14h** やドデカンチオール **14i** を用いた場合でも、室温下トルエン中で反応は速やかに進行し定量的に付加体を得られたが、2-メルカプトエタノール **14g** の場合と同様にそのエナンチオ選択性は中程度であった(entry 2, 3)。

**Table 11 Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction of Alkyl Thiols**

entry	R	thiol	product	time (h)	TM <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1		HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <b>14g</b>	<b>15ag</b>	6	quant	76
2		PhCH <sub>2</sub> <b>14h</b>	<b>15ah</b>	3	quant	64
3		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> <b>14i</b>	<b>15ai</b>	1	quant	54

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using DMF as an internal standard.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

最もエナンチオ選択性の高かった2-メルカプトエタノールに注目し、触媒量および2-メルカプトエタノール量をそれぞれ3 mol %および1.5当量用い-40°Cで反応を行った結果、反応時間の延長を伴うものの、エナンチオ選択性の向上が観測された(Table 12, entry 1, 2)。

**Table 12 Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction of 2-Mercaptoethanol**

entry	thioamide 1 <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	product	temp (°C)	time (h)	yield <sup>b</sup> (%)	ee (%)
1	<b>13a</b>	Ph	<b>15ag</b>	0	24	86	76
2	<b>13a</b>	Ph	<b>15ag</b>	-40	48	65	84
3	<b>13h</b>	Me	<b>15hg</b>	0	1	94	39
4	<b>13h</b>	Me	<b>15hg</b>	-40	2	96	37
5	<b>13h</b>	Me	<b>15hg</b>	-60	20	96	25
6	<b>13i</b>	<sup>i</sup> Pr	<b>15ig</b>	0	2	93	94
7	<b>13i</b>	<sup>i</sup> Pr	<b>15ig</b>	-40	6	92	96

<sup>a</sup>13: 0.4 mmol, 14: 0.6 mmol. <sup>b</sup>Isolated yield.

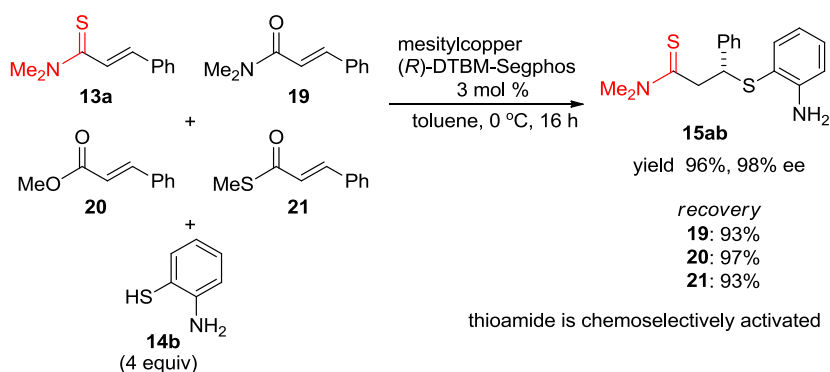
α,β-不飽和チオアミドのβ位の置換基がメチル基の場合、Ph 基の場合と比較し反応性が向上し、エ

ナンチオ選択性は低下した(entry 3)。反応温度を $-40^{\circ}\text{C}$ あるいは $-60^{\circ}\text{C}$ に下げた場合もエナンチオ選択性の向上は認められなかった(entry 4, 5)。 $\beta$ 位の置換基がイソプロピル基の基質 **13i** では、 $-40^{\circ}\text{C}$ 下速やかに反応は進行し、対応する付加体 **15ig** が高エナンチオ選択性で得られた(entry 7)。

## 2.2.5. 化学選択的反応

本共役付加反応は高い化学選択性を示す。 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体である $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **13a**、アミド **19**、エステル **20**、チオエステル **21** の混合物を基質とし、2-アミノチオフェノール **14b** との競争反応を行った(Scheme 15)。その結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **13a** のみ反応が進行し、1,4-付加体 **15ba** が高収率、高エナンチオ選択性で得られた。他の原料は無反応で回収された。前章でのニトロアルカンを求核剤前駆体として用いた反応と同様に、ソフトな Lewis 酸である銅チオラートがチオアミド部位を特異的に活性化しているためと考えられる。

### Scheme 15 Chemoselective Reaction



また、求電子性の高い $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **22** を用いて同様の共役付加反応を行った場合には、反応は速やかに進行したものの、生成した1,4-付加体 **23** の光学純度は0% eeであった(Scheme 16)。

### Scheme 16 Conjugate Addition Reaction to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketone



## 2.3. ベンゾチアゼピン骨格を有する生物活性化合物の合成

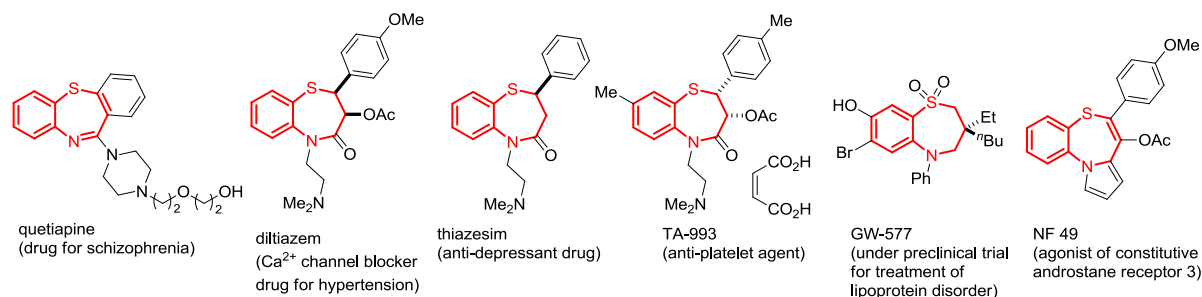
### 2.3.1. ベンゾチアゼピン骨格を有する化合物

光学活性なスルフィドはキラル補助基や不斉触媒の配位子や生物活性化合物などに見出される<sup>29</sup>。特に、1,5-ベンゾチアゼピン骨格は種々の医薬品やその候補化合物によく見られる重要な構造であり、その効果的な構築法は極めて興味深いと考えられる<sup>30,31</sup>。Figure 3 にその一部をまとめた。統合失調症の治療薬である quetiapine<sup>31a,b</sup> や抗狭心症薬の diltiazem<sup>31c</sup>、抗うつ剤の thiazesim<sup>31d,e</sup> 等医薬品や、末梢血流改善作用と共に抗血小板作用を示す末梢循環改善剤 TA-993(開発中止)<sup>31f</sup>、リポタンパク異常治療薬として臨床試験中の GW-577<sup>31g</sup>、構成的アンドロスタン受容体作動薬である NF49<sup>31h</sup> などが挙げられる。

今回開発したチオール類の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの不斉共役付加反応の生成物から、対応する

1,5-benzothiazepin-4(5H)-one 骨格へと変換可能であると考え、同骨格を有するジルチアゼムおよびチアゼシムを標的化合物に設定し、以下検討に着手した。

**Figure 3 Therapeutics, Therapeutic Candidates and Biological Tools bearing a 1,5-Benzothiazepine core**

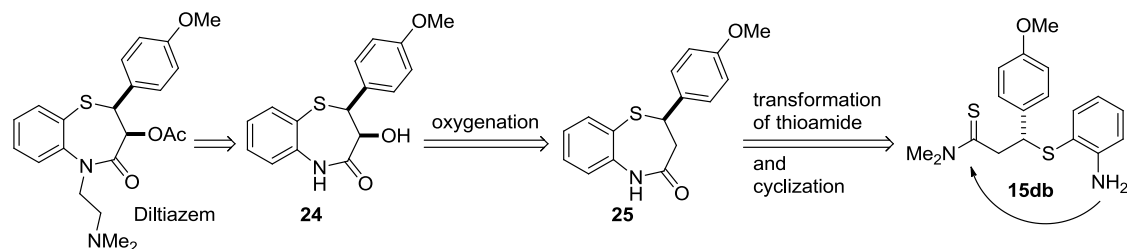


### 2.3.2. ジルチアゼム合成の試み

#### 2.3.2.1. ジルチアゼム

ジルチアゼム(Figure 4)はベンゾチアゼピン骨格を有する  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルブロッカーである。その塩酸塩が狭心症および高血圧症の治療薬として 1974 年から田辺三菱製薬より販売されている(商品名:ヘルベッサ)。ジルチアゼムは中間体 **24** から文献既知の方法により合成できる<sup>31c</sup>。中間体 **24** は、チオールの不斉共役付加反応生成物 **15db** から官能基変換および環化により誘導される中間体 **25** の $\alpha$ 位の酸化により変換可能であると考えられる。以下、合成検討に着手した。

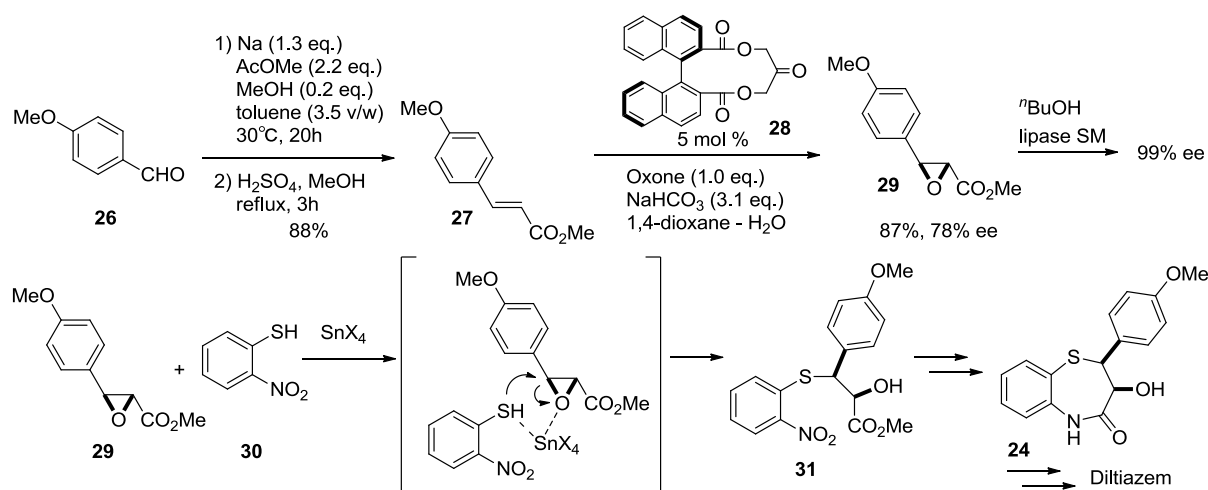
**Figure 4 Transformation Strategy for Diltiazem**



#### 2.3.2.2. 全合成例

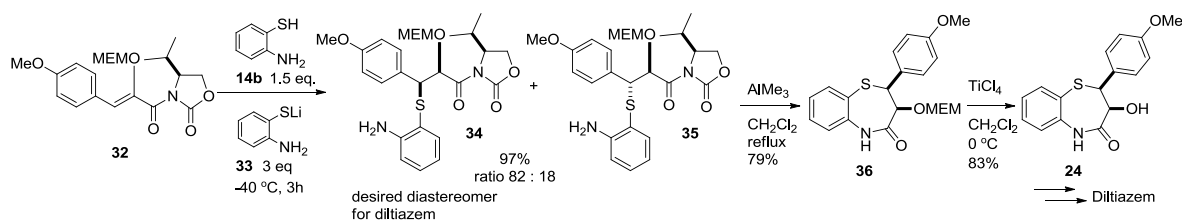
これまでに報告されているジルチアゼムの不斉合成例を以下にまとめた。まず、田辺三菱製薬(開発当時は田辺製薬)による製造方法を Scheme 17 に示す<sup>32</sup>。桂皮酸エステル **27** への不斉エポキシ化、ルイス酸を用いる立体保持の2-ニトロチオフェノール **30** によるエポキシドの開環反応を鍵段階として合成されている。この製造ルートは市販医薬品ジルチアゼムの製法として最適化された工業的製法である。

### Scheme 17 Tanabe's Synthetic Route for Diltiazem



内藤らはキラルな不斉補助基を組み込んだ $\alpha,\beta$ -不飽和イミドに対する 2-アミノチオフェノールのジアステレオ選択的な共役付加反応により、ジルチアゼムの合成中間体を合成している(Scheme 18)<sup>33</sup>。しかし、そのジアステレオ選択性は 82 : 18 に留まっている。

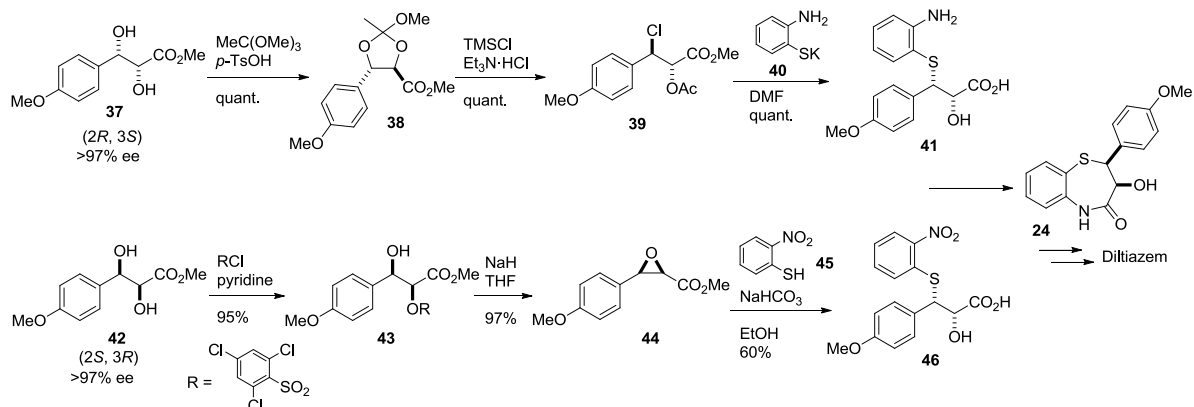
### Scheme 18 Diastereoselective Conjugate Addition to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imide for Diltiazem Synthesis



Watson らは、光学活性なジオールの両エナンチオマーを原料とし、それぞれから(+)-ジルチアゼムを合成している(Scheme 19)<sup>34</sup>。(2*R*, 3*S*)の立体化学を有するジオール **37** は環状オルトエステル **38** へと変換後、塩化物イオンおよび 2-アミノチオフェノールのカリウム塩による 2 度の S<sub>N</sub>2 型求核置換反応を行い、目的の立体化学の中間体 **41** を得ている。一方の(2*S*, 3*R*)の立体化学を有するジオール **42** からは、2,4,6-トリクロロフェニルスルホン酸エステルを脱離基として導入した後、分子内環化によりエポキシド **44** とし、2-ニトロチオフェノール **45** でエポキシドの開環を行い、上記と同様の立体化学の中間体 **46** を得ている。

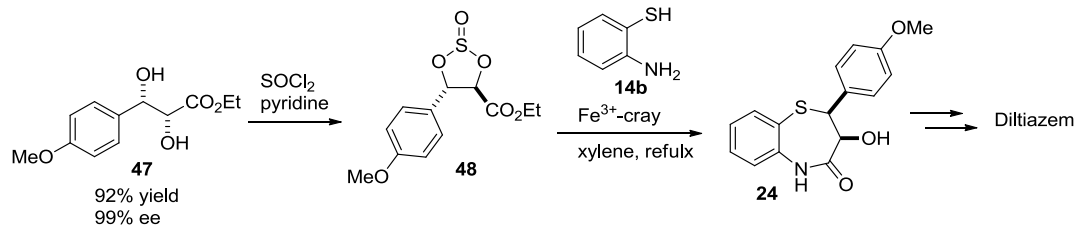


### Scheme 19 Transformation to Diltiazem from Both Enantiomers of the Corresponding Diols



Choudary らは対応するジオールから環状亜硫酸エステルを経由し、 $\text{Fe}^{3+}$ -exchanged clay 存在下 2-アミノチオフェノールと反応させてジルチアゼム中間体 **24** を合成している (Scheme 20)<sup>35</sup>。

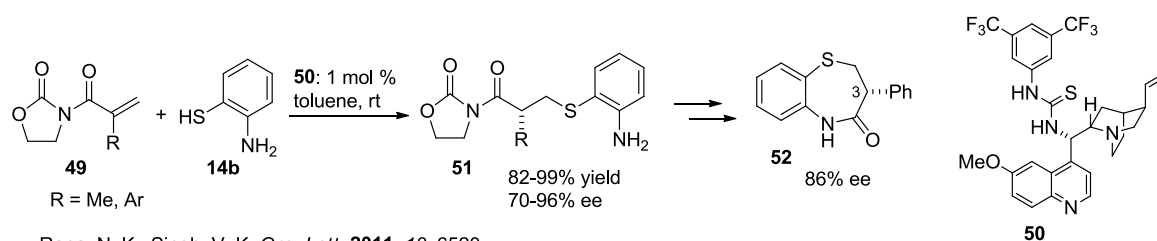
### Scheme 20 Transformation to Diltiazem via Cyclic Sulfite



#### 2.3.2.3. 骨格合成例

次に 1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one 骨格合成の報告例を以下に示す。キラルな有機触媒を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和オキサゾリジノンへのチオールの付加に続く、エノラートのエナンチオ選択的プロトネーション反応を利用した 1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one **52** の不斉合成が Rana らにより報告されている<sup>36</sup>。緩和な条件かつ低触媒量で反応は進行し、比較的良好なエナンチオ選択性を与えるが、3 位置換型の 1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one に適用が限定される。

### Scheme 21 Conjugate Addition of Thiols to $\alpha$ -Substituted Acrylate Derivatives Coupled with Catalytic Asymmetric Protonation for 1,5-Benzothiazepine Skeleton



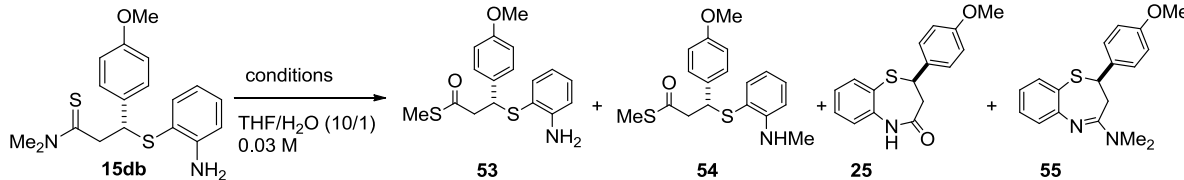
Rana, N. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6520.

#### 2.3.2.4. 1,5-ベンゾチアゼピン骨格への変換

4-メトキシシナムチオアミドへの 2-アミノチオフェノールの不斉共役付加反応で得た生成物 **15db** を原料に用いて変換検討を行った。チオアミド部位のチオエステルへの変換は、*S*-メチル化に続く酸性条件下加水分解することで達成できた<sup>18</sup> (Table 13)。酸としてトリフルオロ酢酸を用いた場合、

目的のチオエステル **53** とともに、副生成物として *N*-メチル化されたチオエステル **54**、分子内環化した 7 員環ラクタム **25**、および 7 員環アミジン **55** の生成が検出された(entry 1,2)。より酸性度の高い酸を用いてアミノ基の求核性を抑えることで、アミノ基に由来する副反応が抑制されると考えた。そこで、トリフルオロメタンスルホン酸を用いて反応を実施した結果、予想通り *N*-メチル体 **54** の生成は抑制された(entry 4)。同時に 7 員環ラクタム **25** やアミジン **55** の生成も抑制された。チオエステル **53** はシリカゲルカラムによる精製中に一部環化が進行し、7 員環ラクタム **25** へと変換されたため、チオエステル **53** は精製することなく次の反応に用いた。

**Table 13 Transformation of the Thioamide Moiety to Thioester**



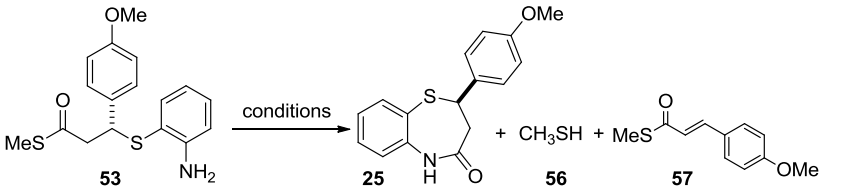
entry	conditions	temp (°C)	time (h)	<b>53</b> <sup>a</sup> (%)	<b>54</b> <sup>a</sup> (%)	<b>25</b> <sup>a</sup> (%)	<b>55</b> <sup>a</sup> (%)	comment
1	MeI (80 eq.), TFA (8 eq.)	rt	4	65 (57)	17 (18)	0 (-) <sup>b</sup>	0 (16)	
2	MeI (4 eq.), TFA (3 eq.)	rt	19	55 (49)	17 (20)	14 (13)	11 (-) <sup>b</sup>	0.14 M
3	MeI (80 eq.), c.HCl (12 eq.)	rt	16	86 (74)	5 (-) <sup>b</sup>	3 (23)	0	Cyclization proceeded on SiO <sub>2</sub>
4	MeI (80 eq.), CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (11 eq.)	rt	16	95 (74)	5 (-) <sup>b</sup>	0 (11)	0	Cyclization proceeded on SiO <sub>2</sub>

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using DMF as an internal standard. The value in the parenthesis shows the isolated yield.

<sup>b</sup> Not isolated.

得られたチオエステル **53** をキシレン中で還流することで分子内環化したラクタム **25** が生成したが、反応は非常に遅く 72 時間後で単離収率 77%であった(Table 14, entry 1)。*p*-TsOH・H<sub>2</sub>O を触媒量加えると反応は加速され、トルエン中 80°C 下 24 h で反応は完結した<sup>37</sup>。結晶化により反応混合物から単離し 2 工程収率 65% でベンゾチアゼピノンを得た(entry 3)。また、酸の代わりに塩基(Et<sub>3</sub>N)を加えた場合、脱離体が副生した(entry 4)。

**Table 14 Transformation of Thioester to Lactam**



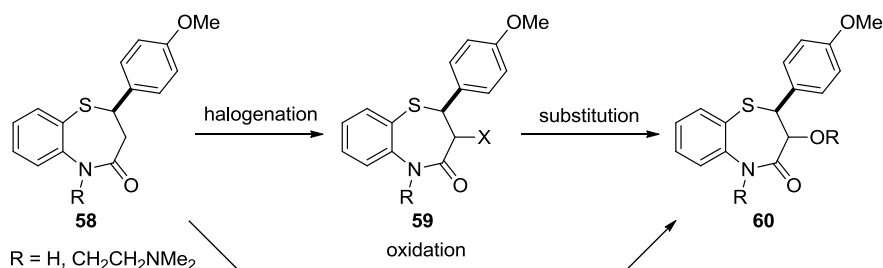
entry	conditions	temp (°C)	time (h)	yield (%)	comment
1	xylene	reflux (ca. 144 °C)	72	77% (isolated)	very slow
2	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (1 eq.) xylene	80	24	76% ( <sup>1</sup> H NMR)	
3	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (0.1 eq.) toluene	80	24	65% (2 steps) (isolated, crystallized)	1 g scale (from thioamide)
4	Et <sub>3</sub> N (3 eq.) xylene	80	24	30% (TLC), <b>53</b> : 50% <b>57</b> : 20%	elimination byproduct generated.

### 2.3.2.5. 1,5-ベンゾチアゼピン骨格α位への酸素官能基導入検討

前項で得た 1,5-benzothiazepine-4(5*H*)-one **25** のα位への酸素官能基の直接導入あるいはハロゲン原子

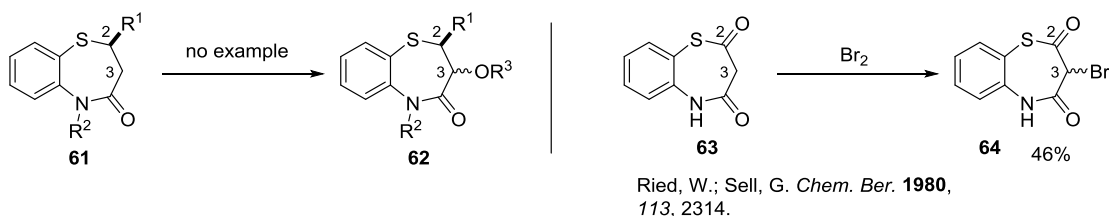
の導入を経由した酸素官能基の導入により、ジルチアゼムが合成可能となる(Scheme 22)。

### Scheme 22 Transformation Plan to Diltiazem from 1,5-Benzothiazepine-4(5H)-one



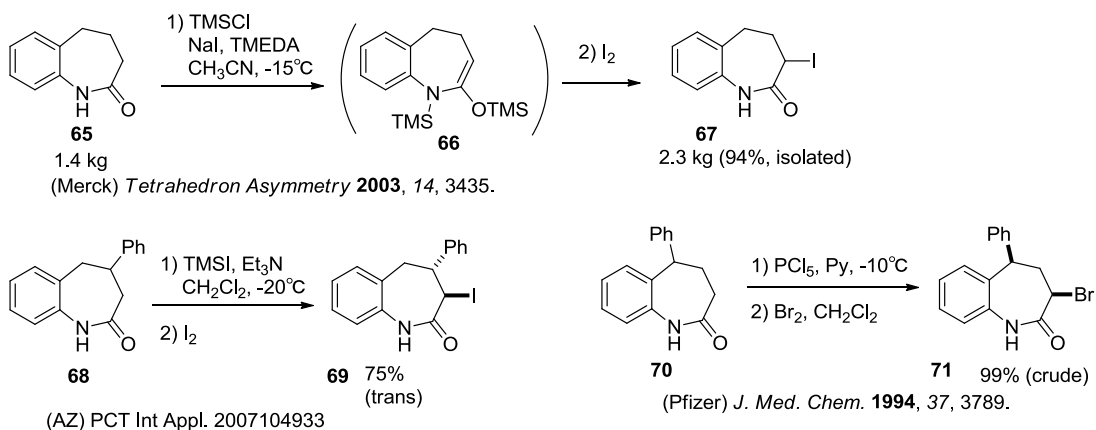
1,5-benzothiazepine-4(5H)-one **61** の3位への酸素官能基の直接導入はこれまで報告例がない(Scheme 23)。また、同じく3位へのハロゲン原子の導入は、1,5-benzothiazepine-2,4(3H,5H)-dione の $\alpha$ 位への臭素化が報告されているのみである<sup>38</sup>。

### Scheme 23 $\alpha$ -Oxygen or Halogen-Functionalization of 1,5-Benzothiazepinone



一方、7員環ラクタム $\alpha$ 位へのハロゲン化反応が既にいくつか報告されている(Scheme 24)<sup>39,40,41</sup>。Merck および AstraZeneca の研究者らは、TMSI および TMEDA を用いて *N*-TMS-シリルエノールエーテル中間体へと変換し、求電子剤としてヨウ素を加えることにより $\alpha$ 位のヨウ素化を行っている。また、Pfizer の研究者らは、PCl<sub>5</sub>による活性化後、臭素による $\alpha$ 位の臭素化に成功している。

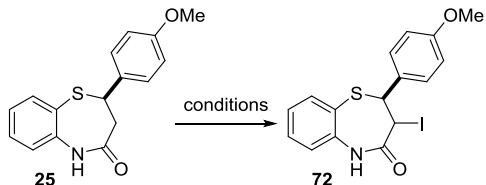
### Scheme 24 Some Examples of $\alpha$ -Halogenation of 7-Membered Lactams



これらの条件を用いて化合物 **25** の $\alpha$ 位へのハロゲン化を検討した。まず TMSI/NaI/TMEDA 条件を適用したところ、反応は全く進行しなかった(Table 15, entry 1, 2)。TMSI および NaI からの TMSI の生成が不十分であったためと考え、TMSI を使用した結果 29%の低収率ながら目的の $\alpha$ -ヨウ素体が得られた

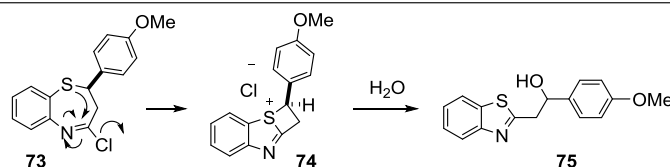
(entry 3)。また、 $\text{PCl}_5$ による活性化を経由するヨウ素化では、生成した中間体の分子内環化および加水分解によりベンゾチアゾールが優先して生成した(entry 4)。

**Table 15  $\alpha$ -Iodination of 1,5-Benzothiazepinone**



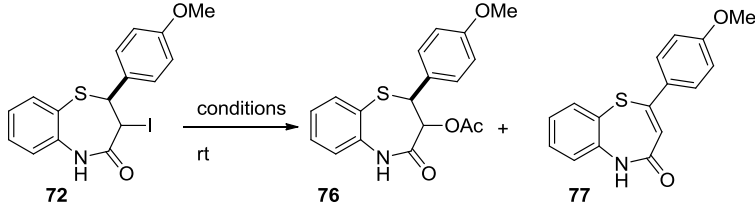
entry	conditions	temp (°C)	TM <sup>a</sup> (%)	SM <sup>a</sup> (%)	comment
1	1) TMSCl (1.5 eq.), NaI (1.5 eq.), TMEDA (3 eq.), CH <sub>3</sub> CN 2) I <sub>2</sub> (1.5 eq.)	-15	0	100	
2	1) TMSCl (2 eq.), NaI (2 eq.), Et <sub>3</sub> N (5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2) I <sub>2</sub> (2 eq.)	-15	0	100	
3	1) TMSI (2 eq.), TMEDA (5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2) I <sub>2</sub> (2 eq.)	0	29	35	stereochemistry is not determined.
4	1) PCl <sub>5</sub> (2 eq.), Py (2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2) I <sub>2</sub> (2 eq.)	0	-	-	benzothiazole generated (as below).

<sup>a</sup> Isolated yield



得られた $\alpha$ -ヨウ素体 **72** のアセテートによる  $\text{S}_{\text{N}}2$  置換反応を試みたが、脱離反応が優先して起こった(Table 16)。

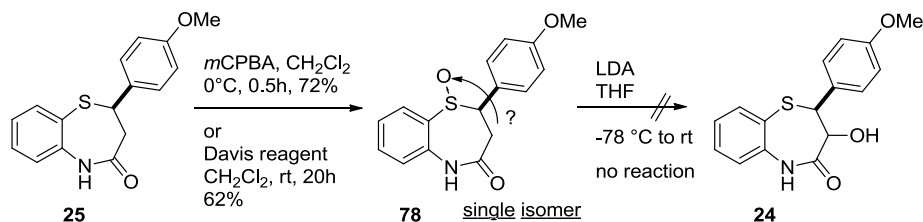
**Table 16  $\alpha$ -Substitution of  $\alpha$ -Iodolactam**



entry	acetate (4 eq.)	solvent	76	comment
1	NaOAc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	main: elimination product (TLC)
2	NaOAc	DMF	-	main: elimination product (TLC)
3	NaOAc	CH <sub>3</sub> CN	-	main: elimination product (TLC)
4	KOAc, 18-crown-6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	main: elimination product (TLC)
5	<sup>t</sup> Bu <sub>4</sub> NOAc	DMF	-	main: elimination product (TLC)

次に、対応するスルホキシドのエノラートによる分子内捕捉で $\alpha$ 位の酸素官能基化を試みた(Scheme 25)。mCPBA あるいは Davis 試薬により対応するスルホキシドへと変換し、本化合物を LDA で処理したが、反応は全く進行しなかった。

## Scheme 25 Attempt for $\alpha$ -Oxydation by Capture of Internal Sulfoxide Oxygen with Enolate



環状化合物 **25** ではエノラートの生成が困難であると考え、対応するチオエステル **53** の $\alpha$ 位の酸化を試みた(Table 17)。エノラートの Davis 試薬による酸化を試みたが、環化したラクタム **25** が主生成物となり、 $\alpha$ 位の酸化は進行しなかった(entry 1)。また、PPh<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> 処理では複雑な混合物を与えた(entry 2)。D 化実験では、D 化されていないラクタムおよび脱離体のみが生成した(entry 3)。

Table 17  $\alpha$ -Oxydation of Thioester

entry	Electrophile	temp (°C)	time (h)	TM (%)	comment
1		-78 to 0	1	-	<b>25</b> was major product
2	O <sub>2</sub> (baloon) Ph <sub>3</sub> P (3 eq.)	-78 to 0	1	-	complex mixture
3	D <sub>2</sub> O	-78	1	-	<b>25</b> (not Deuterated) and elimination product of <b>53</b>

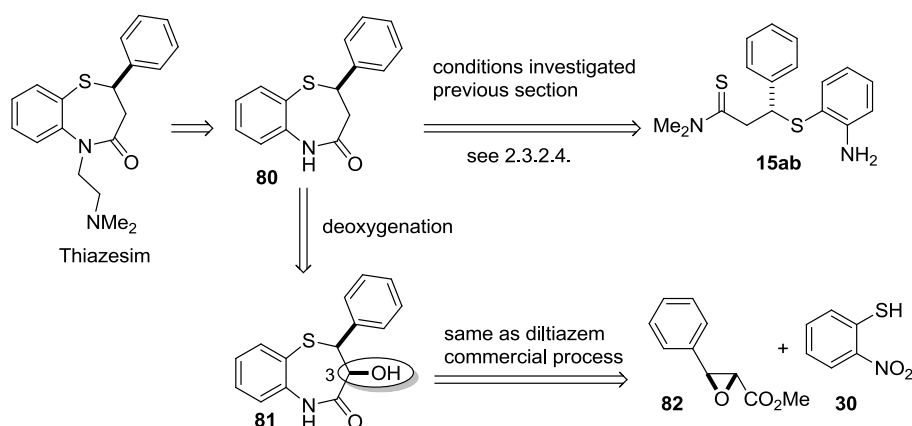
以上、7員環ラクタム $\alpha$ 位の酸素官能基化は達成できず、ジルチアゼムへの変換検討を中断した。

### 2.3.3. チアゼシムの合成

#### 2.3.3.1. チアゼシム

チアゼシム(Thiazesim)の構造および1,4付加生成物からの変換方法の概略をScheme 26に示した。ジルチアゼムの工業的製法である光学活性なエポキシドの開環を経る合成経路をチアゼシムに適用する場合、3位のヒドロキシ基の脱酸素化が必要となる。前節(2.3.2.4 "1,5-ベンゾチアゼピン骨格への変換")で確立した変換方法は脱酸素化工程が不要であり、より効率的なチアゼシムの合成ルートを提供可能と考えた。

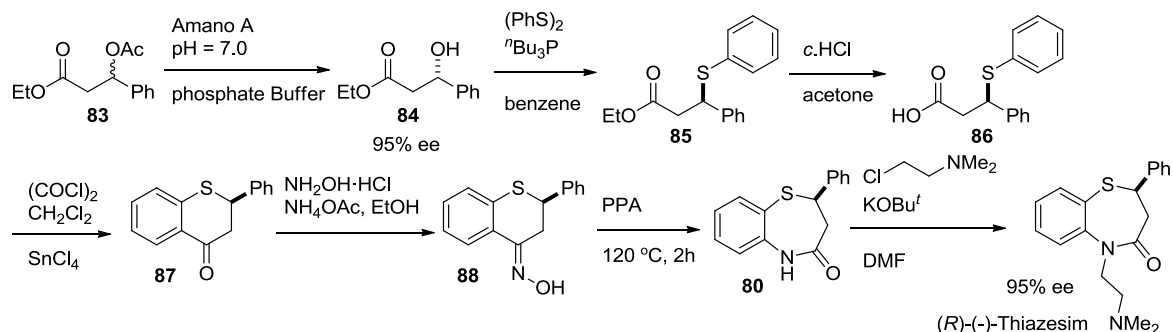
## Scheme 26 Transformation Scheme of Thiazetim



### 2.3.3.2. 不斉全合成例

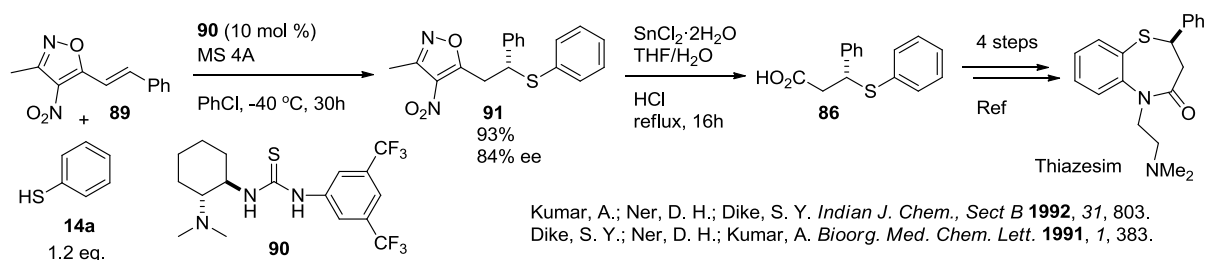
チアゼシムの不斉合成はこれまでに数例報告されている。まず Dike、Kumar らの合成例を以下に示す。ラセミ体のβ-アセトキシエステル **83** をリパーゼにより選択的に加水分解し、光学活性なβ-ヒドロキシエステル **84** を 95% ee で取得した。ヒドロキシ基の立体反転を伴うチオールの置換、酸性条件下でのエステルの加水分解、対応する酸クロリドの Friedel-Crafts 反応により benzothiopyranone **87** へと変換し、さらに Beckmann 転位により 1,5-ベンゾチアゼピン **80** を合成した。最後に側鎖を導入しチアゼシムを合成している (Scheme 27)<sup>42</sup>。

### Scheme 27 Enantioselective Chemoenzymatic Synthesis of (R)-(-)-Thiazetim



Yuan らは 3-methyl-4-nitro-5-alkenyl-isoxazole **89** へのチオールの触媒的不斉 1,6-付加反応を鍵段階としチアゼシムを合成している (Scheme 28)<sup>27n</sup>。

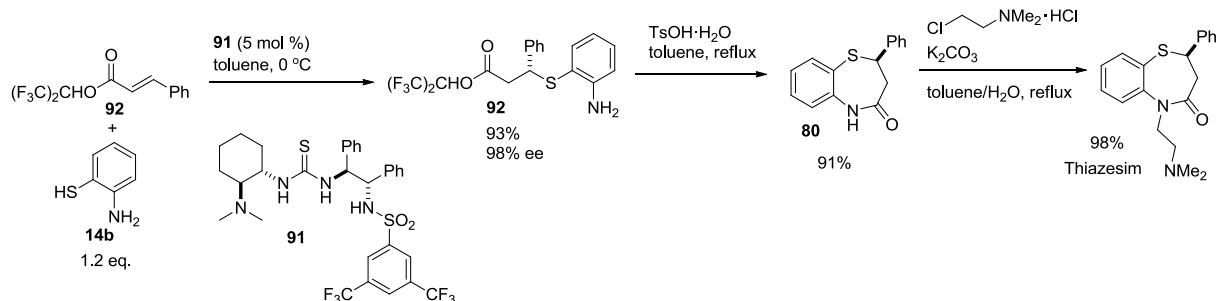
### Scheme 28 Thiazetim Synthesis using Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction of Thiol to 3-Methyl-4-Nitro-5-Alkenylisoxazole



Kumar, A.; Ner, D. H.; Dike, S. Y. *Indian J. Chem., Sect B* **1992**, *31*, 803.  
Dike, S. Y.; Ner, D. H.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 383.

また、ごく最近 Wang らは、ヘキサフルオロイソプロピル基によりその求電子性を高めた $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへのチオール類の触媒的不斉 1,4-付加反応を報告しており、得られる生成物からチアゼシムへの変換を行っている(Scheme 29)<sup>43</sup>。

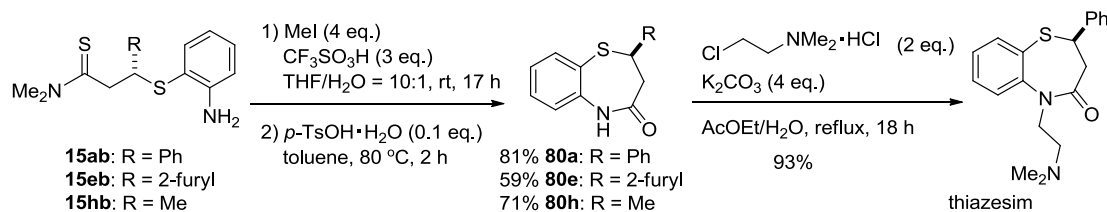
### Scheme 29 Asymmetric Synthesis of Thiazesim



#### 2.3.3.3. Thiazesim の合成

前節(2.3.2.4 “1,5-ベンゾチアゼピン骨格への変換”)でジルチアゼム合成に向けて最適化した条件を用いて変換を行った。 $\beta$ 位の置換基がフェニル基、2-フリル基あるいはメチル基のいずれの場合も反応は進行し、良好な収率で 1,5-ベンゾチアゼピン骨格化合物 **80** に導くことができた。このうち **80a** にジメチルアミノエチル側鎖を導入しチアゼシムを合成した(Scheme 30)。

### Scheme 30 Transformation of the Product into 1,5-Benzothiazepin-4-ones and the Enantioselective Synthesis of Thiazesim



今回確立した、2-アミノチオフェノールの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへのエナンチオ選択的共役付加、チオアミドのチオエステルへの変換、および酸触媒による分子内ラクタム化の一連の変換反応は、2位に不斉炭素を有する 1,5-ベンゾチアゼピン類の一般性の高い合成方法と考えられる。

### 3. *anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を用いた高脂血症治療薬 anacetrapib の合成

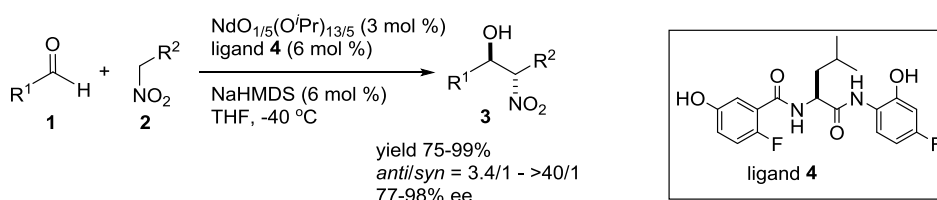
#### 3.1. *anti*-選択的ニトロアルドール反応

##### 3.1.1. 背景

*anti*-選択的なニトロアルドール反応は長らくの課題であり、高い立体選択性で *anti*-1,2-ニトロアルカノールを与える触媒はこれまで数例が報告されているのみである<sup>44</sup>。

当研究室において、自己組織化する Nd/Na ヘテロバイメタリック不均一系触媒が 2009 年に開発されている(Scheme 31)<sup>45</sup>。THF 中、配位子 **4**、NdO<sub>1.5</sub>(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>13/5</sub>、NaHMDS およびニトロエタンを順次混合した後に自己組織化によって生じる沈殿を遠心分離・洗浄することにより白色の触媒が得られる(詳細は Figure 5 a)触媒 A の調製方法参照)。本触媒は *anti*-選択的ニトロアルドール反応において広範な基質一般性ととも高い触媒効率と立体選択性を発現する。一方の上清も触媒活性を示すが、ニトロアルドール付加体のエナンチオ選択性および *anti/syn* 選択性は低下する。

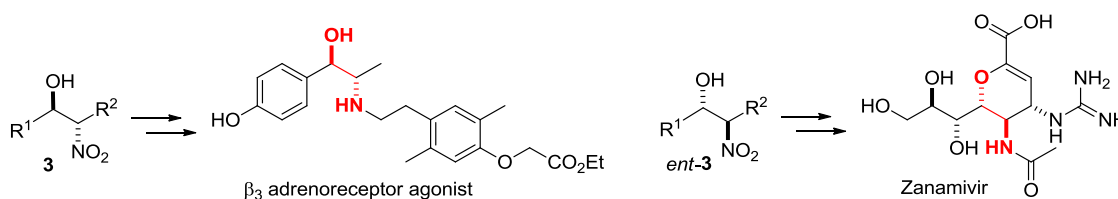
#### Scheme 31 *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction



Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M.  
*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.

本触媒を用いて得られたニトロアルドール生成物は、合成的に有用なビシナルアミノアルコールへ簡便に変換可能であり、これまでに本反応を鍵反応に用いたβ<sub>3</sub>-アドレノ受容体作動薬の鍵中間体合成<sup>45</sup>および抗インフルエンザ薬 zanamivir の新規合成法が確立されている(Scheme 32)<sup>46</sup>。

#### Scheme 32 Synthesis of Bioactive Compounds from *anti*-Nitroaldol Products



また、高分解能質量分析(HRMS)、誘導結合プラズマ発光分析(ICP-AES)、X線蛍光分析(XRF)による分析の結果、本触媒は不斉配位子 **4**、Nd<sup>3+</sup>、Na<sup>+</sup>によって構成され、{ligand **4**/Nd/Na<sub>2</sub>}単位が繰り返されていることが明らかになっている<sup>45</sup>。

##### 3.1.2. *anti*-選択的ニトロアルドール反応

3,5-ジヨードベンズアルデヒドを基質として触媒量 3 mol %を用い-40°Cで反応を行った場合、1時間で反応は完結し、高いエナンチオ選択性及びジアステレオ選択性で *anti*-付加体 **3aa** が高収率で得られた(Table 18, entry 1)。反応終了後、24時間同条件で攪拌を継続しても収率、選択性に変化はなかった(entry 1-4)。-60°Cでも反応は円滑に進行し、*anti*付加体のエナンチオ選択性は 99% ee まで向上した(entry 6)。触媒量を 1 mol %に減じた場合、反応性が著しく低減し 20時間後においても生成物の収率は



24%であった(entry 7)。

3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを基質として反応を行った場合、高収率で付加体が得られたがそのエナンチオ選択性および *anti/syn* 選択性は低かった(entry 5)。本反応の生成物 **3aa** を利用した anacetrapib の合成については後述する(3.3 anacetrapib の触媒的不斉合成)。

**Table 18 Asymmetric Catalytic Nitoaldol Reaction by Heterogeneous Catalyst**

entry	R	1	catalyst (x mol %)	temp (°C)	product	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%) ( <i>anti</i> )	<i>anti/syn</i> <sup>b</sup>
1		<b>1a</b>	3	-40	<b>3aa</b>	1	98	98	97/3
2		<b>1a</b>	3	-40	<b>3aa</b>	2	98	98	97/3
3		<b>1a</b>	3	-40	<b>3aa</b>	4	98	98	96/4
4		<b>1a</b>	3	-40	<b>3aa</b>	20	98	98	96/4
5	CF <sub>3</sub>	<b>1b</b>	3	-40	<b>3ba</b>	20	99	46	75/25
6		<b>1a</b>	3	-60	<b>3aa</b>	20	99	99	96/4
7		<b>1a</b>	1	-60	<b>3aa</b>	20	24	98	98/2

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

## 3.2. カーボンナノチューブ担持型不斉触媒の開発

### 3.2.1. 背景

これまで数多くの不斉触媒<sup>47</sup>が開発されてきたが、その多くは均一系の触媒である。均一系触媒を反応終了後に回収・再利用するには、分離精製に多くのコストが必要となることから、実際には1回のみの使用に限定される。不斉触媒の回収・再利用の方法が報告されているが<sup>48</sup>、不斉触媒を固相担体上に共有結合で固定化する方法では、触媒活性や立体選択性の低下がしばしば問題となる。

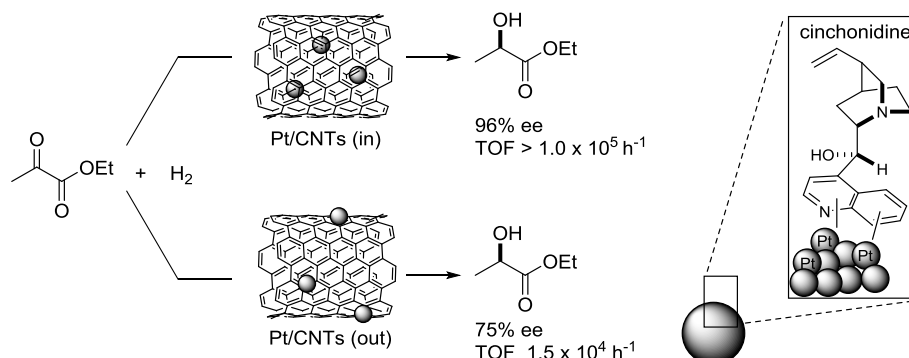
アキラルな不均一系触媒<sup>49</sup>の広範な利用とは対照的に、不均一系不斉触媒は、固相担体上での不斉環境の構築が必要であり、再利用可能な実用的な不均一系不斉触媒の開発は課題となっている<sup>50,51</sup>。

不斉触媒を固相担体上へ共有結合を形成しない方法により固定化し不均一系触媒を調製できれば、簡便なる過操作のみで触媒の回収および再利用が可能となり、またその触媒能力低下の回避が期待できる。私は、化学的に不活性な繊維状の固相担体が構成する網目構造中に、Nd/Na 不均一系触媒を析出させることにより触媒の固定化が可能になると考えた。

古くから繊維状の絹フィブロインが固相担体として用いられ、絹-フィブロイン繊維上にパラジウム<sup>52</sup>、ロジウム<sup>53</sup>、白金<sup>54</sup>を担持させた例が報告されている。しかし、フィブロインはアミノ酸から構成される繊維であり、不斉触媒の固定化に利用した場合、本来の不斉発現能に干渉する可能性があるため、上記の目的には不適と考えられる。

カーボンナノチューブ(CNT)<sup>55</sup> はアキラルな触媒の固相担体として長く注目を集めており、CNTの管内部に分散させた触媒や、その外部表面に吸着させた触媒などが知られている<sup>56</sup>。しかし、CNT担持型触媒の調製には、例えば化学的な処理による共有結合性の架橋生成等の製法がしばしば必要とされる。そしてCNTを利用した不斉触媒の開発は依然として適用例が少ない<sup>57</sup>。例えばLiらは、CNTの管内にPtを導入した触媒(Pt/CNTs(in))を調製し、シンコニジンを不斉配位子とした $\alpha$ -ケトエステルの不斉水素化を報告している(Scheme 33)。その触媒調製には激しい条件が必要となる(硝酸中140°Cで14時間加熱、H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>水溶液中110°Cで乾燥、100°Cでギ酸ナトリウム処理)。

### Scheme 33 Example of Asymmetric Catalyst using Carbon Nanotubes



Chen, Z.; Guan, Z.; Li, M.; Yang, Q.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4913.

CNTは種々の化学反応に対して不活性であり、また有機溶媒にほとんど不溶である。また、繊維状の複雑な網目構造および高い比表面積を有する。これらの物理化学的特徴からCNTは不斉触媒をその網目構造中に封じ込める固相担体として好適と考えられた。私は、Nd/Naヘテロバイメタリック不均一系触媒をCNTの繊維状の網目構造中に自己組織化(析出)させる手法による不斉触媒の固定化を検討した。

#### 3.2.2. カーボンナノチューブ触媒の調製

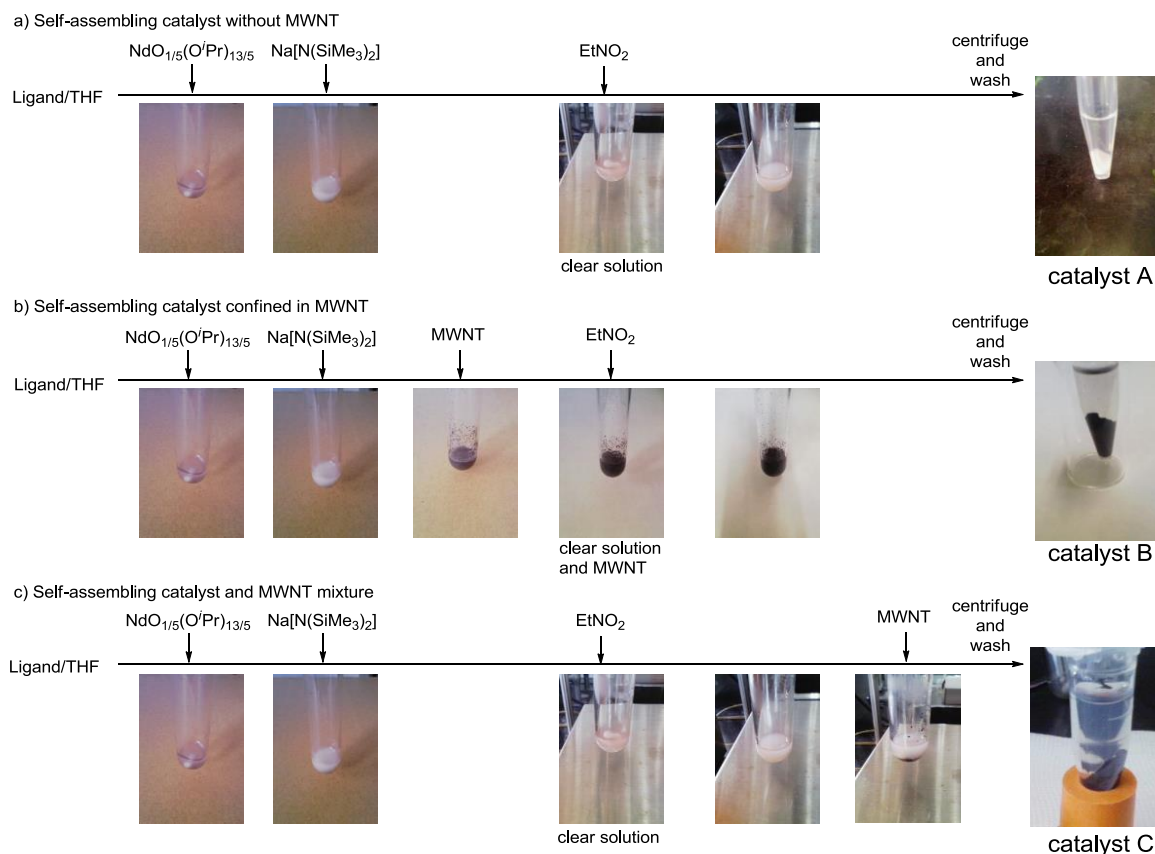
CNT中への不斉触媒の固定化方法についてFigure 5にまとめた。

まず固相担体非存在下でのNd/Naヘテロバイメタリック触媒の調製法をa)に示した。配位子4のTHF溶液に $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ と $\text{Na}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ を2:1:2のモル比で加え、得られた白色懸濁液にニトロエタンを加えることで澄明な溶液となり、攪拌を継続するとヘテロバイメタリック触媒の自己組織化が徐々に進行し、2時間後に白色の懸濁液が生じた。遠心分離および洗浄により白色の粉末性の固体が得られた(触媒A)。

b)にはCNT中に封じ込めた触媒の調製法を示した。この時CNTとしてBaytubes C70PというMWNT(multiwalled carbon nanotubes)を用いた。本CNTは長さとの比が高いことを特徴としている(外径平均:約13 nm, 長さ>1 μm)。a)の調製法の中で、配位子4/ $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ / $\text{Na}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ の混合物にニトロエタンを加える直前にMWNTを添加し、MWNT存在下にヘテロバイメタリック触媒の自己組織化を進行させた。2時間攪拌後、白色の沈殿は認められず、遠心分離および洗浄によりヘテロバイメタリック触媒を封じ込めた均一な黒色固体が得られた(触媒B、MWNT触媒)。

一方、a)においてNd/Naヘテロバイメタリック触媒の白色固体生成後にMWNTを加えた場合、不均一な黒色と白色のまだら状の粉末触媒とMWNTの混合物が得られた(触媒C)。

**Figure 5 Preparation Method of Catalyst with Carbon Nanotubes**



### 3.2.3. 固相担体のスクリーニング

次に固相担体のスクリーニング結果を Table 19 に示す。触媒量は 0.5 mol %、固相担体は配位子重量と同量を用いた。MWNT の Baytubes C70P が最も好適な固相担体であった(entry 2)。SWNT(Single-walled Carbon Nanotubes)は上記 MWNT と比較し大きな嵩密度を持つ(同量の MWNT より体積が小さい)。そのため、ヘテロバイメタリック触媒を封じ込める担体としては適しておらず、黒色の CNT 部分と白色のヘテロバイメタリック触媒部分が分離した触媒 C と同様な触媒が得られた。この SWNT 触媒の反応性および生成物の選択性はともに低かった(entry 4-7)。グラファイトやセライト、活性炭でも良好な結果は得られなかった。

**Table 19 Screening of Solid-Phase Support Material**

entry	solid-phase support <sup>a</sup>	time (h)	yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)	anti/syn <sup>c</sup>
1	MWNT Baytubes C 150P	136	73	92	95/5
2	MWNT Baytubes C 70P	64	95	97	98/2
3	MWNT (6-9 outer diameter x 5μm length)	64	40	88	93/7
4	SWNT (0.7-0.9 nm inner diameter)	64	8	86	92/8
5	SWNT (0.7-1.1 nm inner diameter)	64	14	85	92/8
6	SWNT (0.7-1.3 nm inner diameter)	64	11	89	94/6
7	SWNT functionalized with CO <sub>2</sub> H	64	3	52	80/20
8	Graphite (platelet nanofibers)	64	15	88	92/8
9	Celite	64	5	96	98/2
10	Activated Carbon	64	1	51	81/19

<sup>a</sup> 100 wt% relative to the ligand was used. <sup>b</sup> Isolated yield <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

### 3.2.4. カーボンナノチューブ触媒を用いた *anti*-選択的不斉ニトロアルドール反応

触媒 A, B, C の 3 種の触媒を 3,5-ジヨードベンズアルデヒド **1a** とニトロエタン **2a** との *anti*-選択的なニトロアルドール反応において評価した (Table 20)。触媒 A を用いた場合、3 mol % の触媒量で -60 °C 下 1 時間以内に反応が完結し、対応する生成物 **3aa** が 98% の収率およびほぼ完璧な立体選択性で得られた (entry 1)。しかし、触媒量を低減した場合、高い立体選択性は保持されたものの、収率が極端に低下し 20 時間後でも 24% であった (entry 2, 3)。一方で、触媒 B (MWNT 触媒) はより高い触媒効率を示し、1 mol % の触媒量でも反応が完結した (entry 4)。それとは対照的に、Nd/Na ヘテロバイメタリック触媒と MWNT の混合物である触媒 C は触媒 A と同等の反応性を示すのみであった。このことは、触媒 C 中の触媒活性種は実質的に触媒 A と同等であること、また、MWNT には反応促進効果がないことを示している (entry 5)。MWNT に封じ込めた触媒 B の触媒的な能力はより多量の MWNT (配位子に対して 200 wt%) で加速され、0.5 mol% の触媒量においても反応が完結した (entry 6, 7)。一方、より少量の MWNT (配位子に対して 50 wt%) を用いて触媒調製した場合、収率は 40% に低下した。それ以上 MWNT を増量すると攪拌が出来ず触媒調製が困難であった。

また、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド **1b** を基質に用いた場合、触媒を 10 mol % 用い -60 °C で反応した場合、20 時間で反応は完結したが、*anti/syn* 選択性は 74/26、*anti* 体の光学純度は 58% ee であった。

**Table 20** *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Catalytic Nitroaldol Reaction Promoted by Self-assembled Heterobimetallic Catalysts A-C

Reaction scheme: Aldehyde **1** (with R groups) + Nitroethane **2a** (10 eq.)  $\xrightarrow[\text{THF, -60 } ^\circ\text{C}]{\text{Nd/Na heterobimetallic catalyst A-C}}$  Nitroaldol **3**.

entry	R	1	catalyst	product	mol %	time (h)	yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%) ( <i>anti</i> )	<i>anti/syn</i> <sup>b</sup>
1		<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>3aa</b>	3	1	98	99	98/2
2		<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>3aa</b>	1	4	8	98	97/3
3		<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>3aa</b>	1	20	24	98	98/2
4		<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>3aa</b>	1	20	99	99	98/2
5		<b>1a</b>	<b>C</b>	<b>3aa</b>	1	22	32	92	94/6
6		<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>3aa</b>	0.5	64	87	95	96/4
7		<b>1a</b>	<b>B<sup>c</sup></b>	<b>3aa</b>	0.5	64	98	95	96/4
8		<b>1a</b>	<b>B<sup>d</sup></b>	<b>3aa</b>	0.5	64	40	95	96/4
9	CF <sub>3</sub>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>3ba</b>	10	20	94	58	74/26

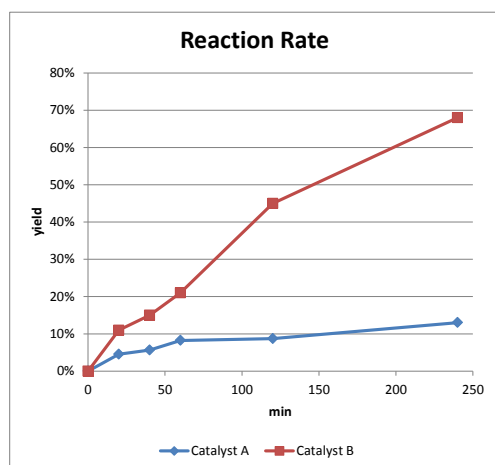
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

<sup>c</sup> 200 wt% of MWNT relative to ligand **4** was used for catalyst preparation.

<sup>d</sup> 50 wt% of MWNT relative to ligand **4** was used for catalyst preparation.

反応初期の挙動により、触媒 B は触媒 A と比較し触媒活性種が増加し反応が加速されていることが明らかとなった (Figure 6)。MWNT の有無による反応速度の違いを触媒量 1 mol % を用いて比較した。各 5 個の反応を並列して行い、20 分、40 分、60 分、120 分、240 分後に反応をクエンチした。横軸に時間を、縦軸に各ポイントでの収率をプロットした。触媒 A と比較し、触媒 B (MWNT 触媒) では、明らかな反応速度の向上が観測された。

Figure 6 Profile of the Initial Stage of the Reaction with a 1 mol % Catalyst Loading.



### 3.2.5. 基質一般性

触媒量 1 mol % の触媒 A および触媒 B を用いて基質一般性の検討を行った (Table 21)。触媒 B (MWNT 触媒) を用いた場合 1-ニトロプロパン **2b** や 2-ベンジルオキシニトロエタン **2c** においても反応は進行し、それぞれ 93% ee および 84% ee のエナンチオ選択性、86/14 および 81/19 の *anti/syn* 選択性が得られた (entry 2,5)。一方、触媒 A を用いた場合、反応性は低下した (entry 1,4)。また、脂肪族アルデヒドにおいても同様に、触媒 B は触媒 A よりも高い反応性を示した (entry 6 vs 7 and 8 vs 9)。

触媒調製時にニトロエタンの代わりに 1-ニトロプロパンを用いた場合、得られた MWNT 触媒の活性は低く、エナンチオ選択性もほとんど発現しなかった (entry 3)。求核剤としてのニトロアルカンの種類に関わらず、既に報告されている通り<sup>45</sup> 触媒調製にニトロエタンは必須であることが確認された。

Table 21 Generality of Substrates

entry	R <sup>1</sup>	1	R <sup>2</sup>	2	catalyst <sup>e</sup>	product	time (h)	TM <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%) ( <i>anti/syn</i> )	<i>anti/syn</i> <sup>c</sup>
1	3,5-I <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1a</b>	Et	<b>2b</b>	A	<b>3ab</b>	20	24	74	70/30
2	3,5-I <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1a</b>	Et	<b>2b</b>	B	<b>3ab</b>	24	94	93	86/14
3	3,5-I <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1a</b>	Et	<b>2b</b>	B <sup>d</sup>	<b>3ab</b>	48	4	5	61/39
4	3,5-I <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1a</b>	BnOCH <sub>2</sub>	<b>2c</b>	A	<b>3ac</b>	40	71	84	81/19
5	3,5-I <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1a</b>	BnOCH <sub>2</sub>	<b>2c</b>	B	<b>3ac</b>	20	72	89	83/17
6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>1c</b>	Me	<b>2a</b>	A	<b>3ca</b>	88	5	81	79/21
7	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>1c</b>	Me	<b>2a</b>	B	<b>3ca</b>	40	69	87	89/11
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	<b>1d</b>	Me	<b>2a</b>	A	<b>3da</b>	88	6	83	73/27
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	<b>1d</b>	Me	<b>2a</b>	B	<b>3da</b>	40	52	89	84/16

<sup>a</sup> Isolated yield <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>d</sup> Catalyst was prepared using <sup>n</sup>PrNO<sub>2</sub> instead of EtNO<sub>2</sub> <sup>e</sup> 200 wt% of MWNT relative to ligand **4** was used for catalyst B preparation.

### 3.2.6. 触媒の再利用

触媒 A は不溶性の粉末であり、不均一系の懸濁液中で反応が進行する。微細粉末であるためガラスフィルターあるいはろ紙で捕捉されず、触媒を反応後に回収することはできない。一方、触媒 B (MWNT 触媒) は単純なる過操作により反応混合物から簡便に分離可能であり、触媒の再利用が可能となった。

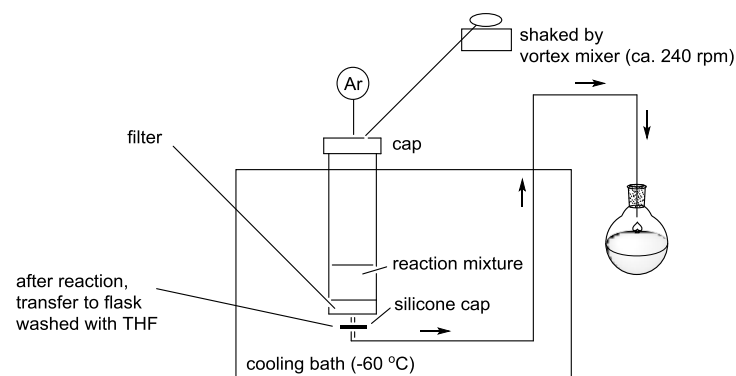
触媒の再利用実験装置の概略図を Figure 7 に示した。排出口をシリコン栓で封じたグラスフィルター付の試験管中で反応を行った。マグネチックスターラーを用いた場合、グラスフィルターが摩耗し触媒をろ過できなかつたため、試験管自体を約 240 rpm で振とうすることにより反応混合物を攪拌した。反応終了後に、排出口のシリコン栓を外しシリンジ針に付け替え、アルゴン圧により低温下でろ過した。ろ過した触媒を無水 THF で洗浄後、再度反応に使用した。ろ液を濃縮することにより生成物 **3aa** を高い立体選択性で得ることができた。また、ろ過した触媒は反応時間の延長を伴うものの、6 回繰り返し使用可能であった (Table 22)。

**Table 22 Reuse of the MWNT-confined Catalyst**

entry	time (h)	TM <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%) (anti/syn)	anti/syn <sup>b</sup>	comment
1	1	90	99	97/3	
2	1	95	99	98/2	
3	1	92	99	97/3	
4	3	87	99	98/2	} catalyst B leaked during filtration
5	3	85	99	98/2	
6	5	83	98	97/3	
7	16	58	99	98/2	

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

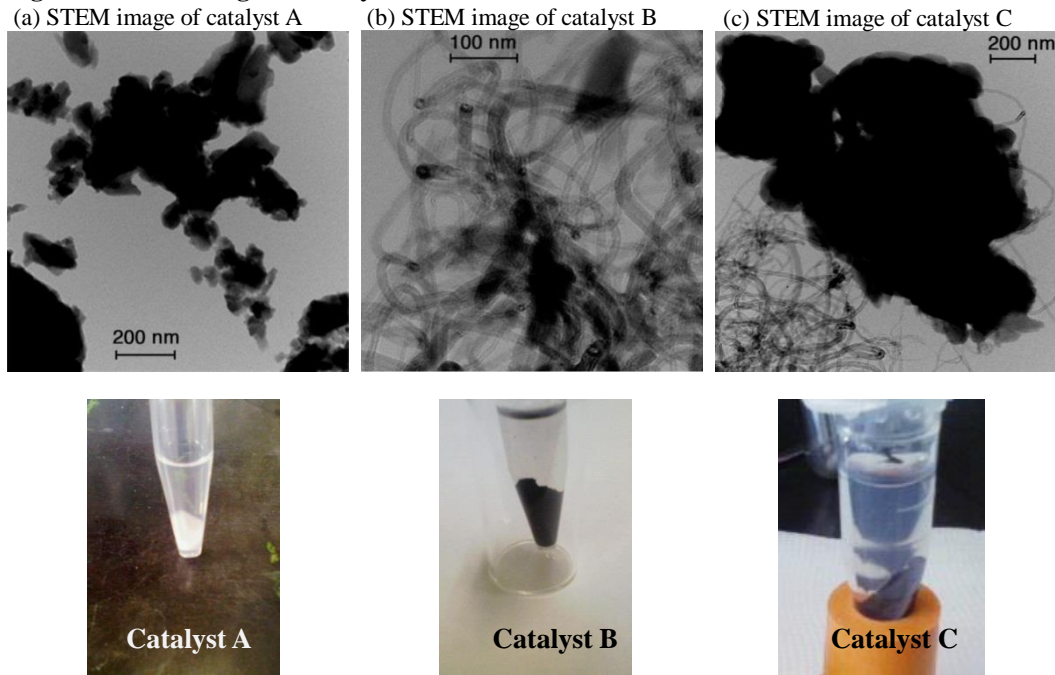
**Figure 7 Apparatus of Catalyst Recycle Reaction**



### 3.2.7. カーボンナノチューブ触媒の電子顕微鏡写真

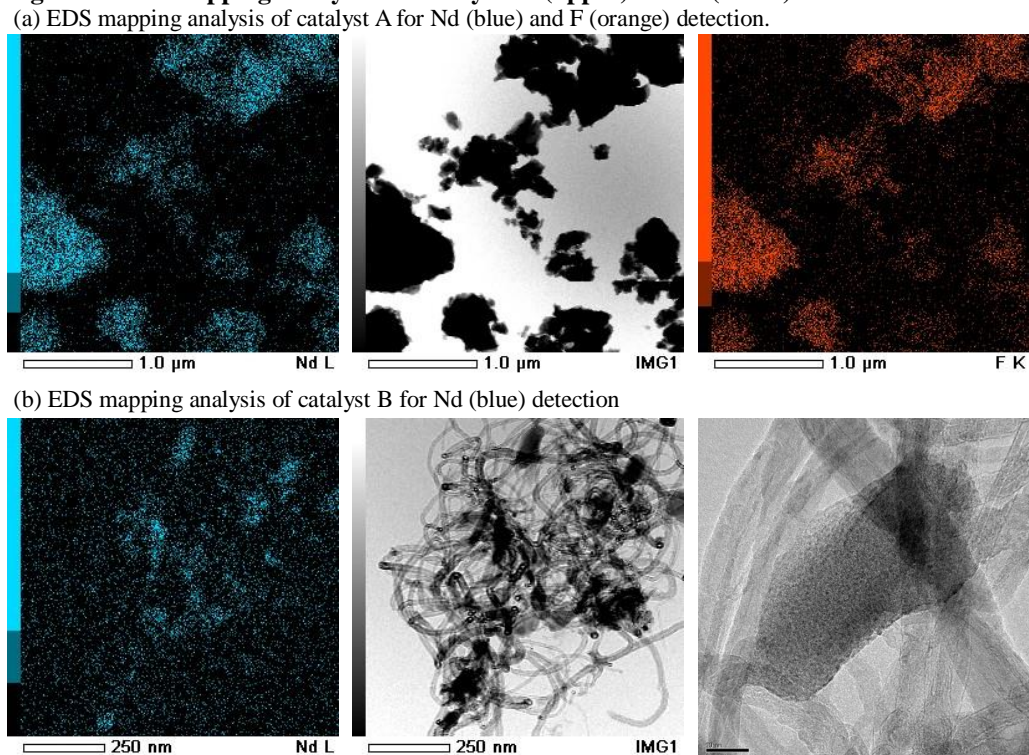
触媒 A、B および C を走査型透過電子顕微鏡法 (STEM) により詳細に分析した。触媒 A (MWNT なし) の塊の大きさは約 50 nm から 1 μm 以上であった (Figure 8 (a))。エネルギー分散型 X 線分光分析 (EDS) により、それぞれの触媒の塊は Nd および配位子に由来する F を含むことが明らかとなった。このことは自己組織化された金属錯体が触媒 A 中に均一に生成していることを示している (Figure 9 (a))。Na の特徴的な X 線のエネルギー ( $K\alpha = 0.978 \text{ keV}$ ) は Nd とほとんど同じ ( $M\alpha = 1.041 \text{ keV}$ ) であるため帰属できなかったが、HRMS、ICP-AES や XRF 分析により本クラスター中のナトリウムの存在は示されている

**Figure 8 STEM Image of Catalysts**



一方 MWNT に封じ込めた触媒 B においては、MWNT の繊維状の網目中に 20-200 nm のより小さな触媒クラスターが封じ込められている様子が観測された(Figure 8 (b))。これは MWNT の外壁上で Nd/Na ヘテロバイメタリック触媒の自己組織化が誘導され、また繊維状の網目構造の狭い空間がその成長を制限したためと考えられる。この小さなクラスターの形成により本触媒の活性部位の表面積が増加し、高い触媒効率が発現したと考えられる。また、触媒 B の EDS 分析により、それぞれのクラスターは Nd を含むことが確認された(Figure 9)。

**Figure 9 EDS Mapping Analysis of Catalysts A (upper) and B (lower)**



また、Nd/Na ヘテロバイメタリック触媒の自己組織化の後に MWNT を加えることにより調製した触媒 C は、触媒 A と MWNT との混合物であった(Figure 8)。このことは不斉ニトロアルドール反応において触媒 A と触媒 C とがほぼ同等の収率および立体選択性を与えた実際の実験結果(Table 21)と一致する。

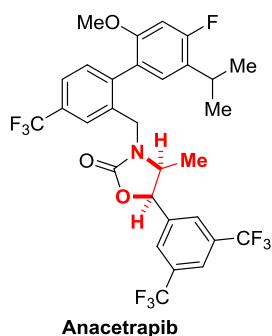
### 3.3. anacetrapib の触媒的不斉合成

#### 3.3.1. anacetrapib

アテローム性動脈硬化症は全世界的に主要な健康問題であり、動脈硬化性血管疾患のリスク低減は依然として興味を集めている。血液中の低比重リポ蛋白(LDL)レベルの低減に基づく医薬品開発に加えて、高比重リポ蛋白(HDL)の増加も新たな創薬のアプローチとして注目を集めている。コレステリルエステル転送タンパク(CETP)は HDL から LDL への変換を促進するため、医薬品開発の有力な標的タンパクとなる<sup>58</sup>。

Anacetrapib(Figure 10)は強力な CETP 阻害剤として Merck により見出され、現在、高脂血症の治療薬として第 3 相の臨床試験が行われている化合物であり、副作用をほとんど示さず良好な安全性を示す<sup>59,60</sup>。その構造のオキサゾリジノン環に見出される *anti*-1,2-アミノアルコール部位は、今回開発した *anti*-選択的なニトロアルドール反応の生成物より変換可能と考えた。

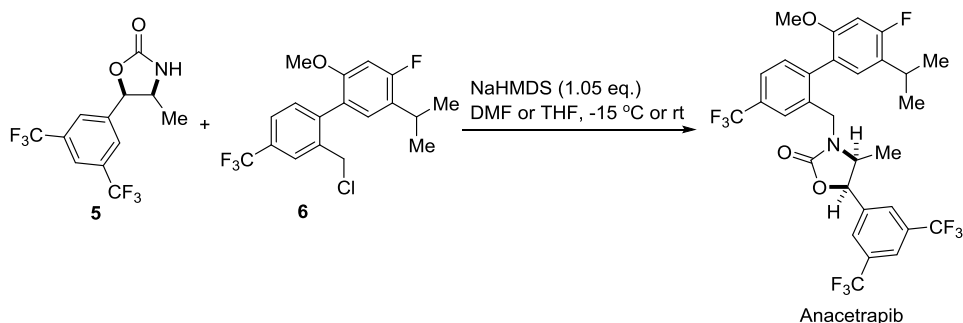
Figure 10 Structure of Anacetrapib



#### 3.3.2. Merck の製造ルート

Merck により報告されている anacetrapib の製造方法を以下に示す。Anacetrapib はオキサゾリジノン 5 とピアリール化合物 6 とのカップリングにより得られる(Scheme 34)<sup>61</sup>。

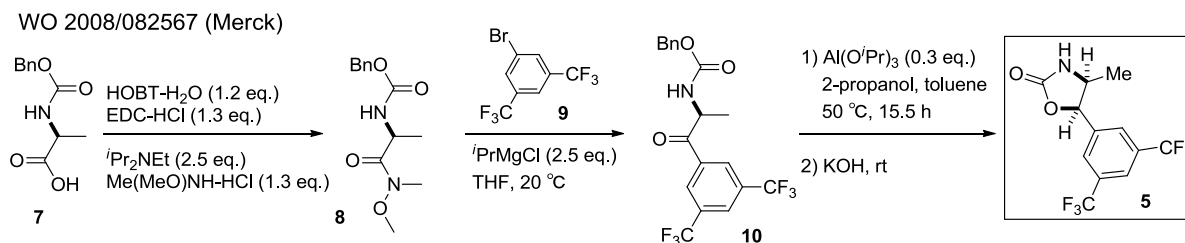
Scheme 34 Merck's Synthesis of the Anacetrapib





光学活性なオキサゾリジノン中間体 **5** は、L-アラニン **7** の不斉炭素を利用して合成されている (Scheme 35)<sup>62</sup>。N-Z 保護された L-アラニンの Weinreb アミド **8** に、3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl ユニートを導入し、得られたケトン **10** のカルボニル基を Meerwein-Ponndorf-Verley 還元でアルコールへ変換後、分子内で環化することにより中間体のオキサゾリジノン **5** を合成している。

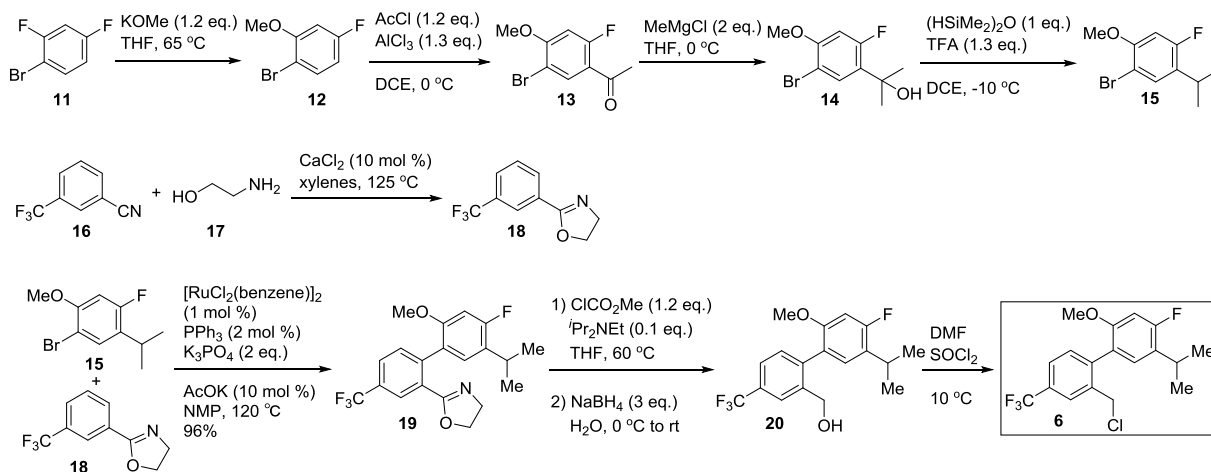
### Scheme 35 Merck's Synthesis of the Intermediate of Anacetrapib (Oxazolidinone Unit)



ビアリール化合物 **6** は化合物 **15** と化合物 **18** との Ru 触媒による C-H 活性化を伴うクロスカップリング反応を鍵反応として合成されている (Scheme 36)<sup>63</sup>。1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン **11** の 2 位を選択的にメトキシ基に置換し<sup>64</sup>、得られた化合物 **12** のメトキシ基のパラ位を Friedel-Crafts 反応によりアセチル化後、メチルグリニャール試薬によりカルボニル基にメチル基を付加し、アルコールを還元して化合物 **15** を合成している。また、化合物 **18** は 3-トリフルオロメチルベンズニトリル **16** を 2-アミノアルコール **17** によりオキサゾリンとすることで得られる。

化合物 **15** と化合物 **18** との [RuCl<sub>2</sub>(benzene)]<sub>2</sub> を触媒とした C-H 結合活性化を伴うクロスカップリング反応により、ビアリール骨格を構築した。オキサゾリンをクロロ酢酸メチルで活性化後、ヒドリド還元することにより対応するアルコール **20** へと変換し<sup>65</sup>、アルコールのクロル化により対応するクロリド **6** を得ている<sup>66</sup>。

### Scheme 36 Merck's Synthesis of the Intermediate of Anacetrapib (Biaryl Unit)

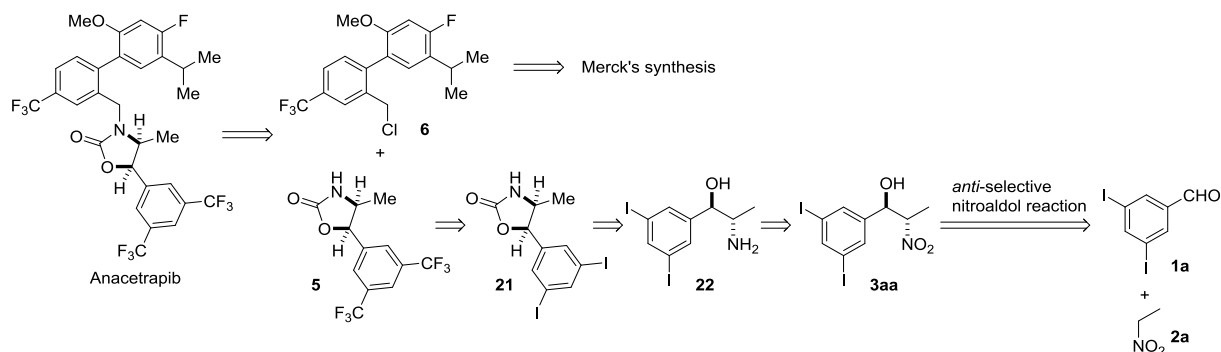


#### 3.3.3. 逆合成

Merck の重要中間体であるオキサゾリジノン **5** は *anti* 配置のアミノアルコールより変換可能である。その *anti* 配置のアミノアルコールは、当研究室で開発された *anti*-選択的なニトロアルドール反応の生成物を利用しニトロ基の還元を経て合成することとした。Anacetrapib に対応する 3,5-ビストリフルオロメチルベンズアルデヒドでは良好なエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性が得られなかったこと

から(3.2.4, Table 20, entry 9)、3,5-ビスヨードベンズアルデヒド **1a** を基質として用いることとした。

### Scheme 37 Retrosynthetic Analysis of Anacetrapib

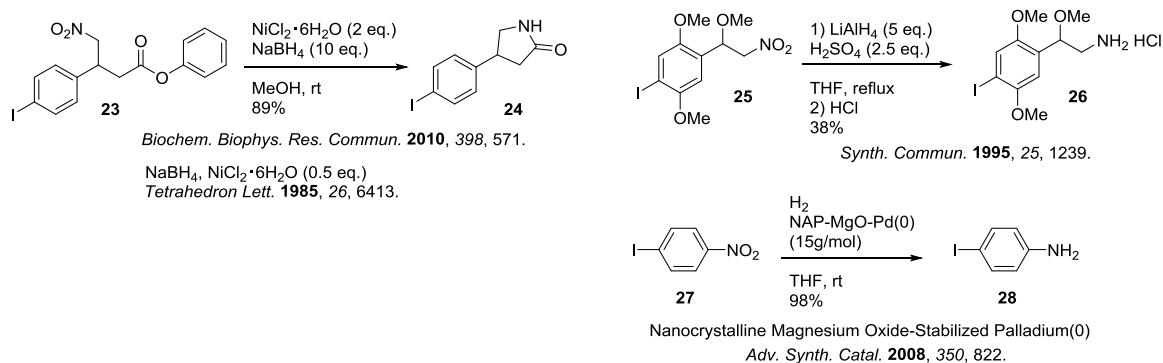


3,5-ジヨードベンズアルデヒド **1a** とニトロエタン **2a** とのエナンチオ選択的なニトロアルドール反応で得られた生成物 **3aa** から anacetrapib への変換を以下に検討した。

#### 3.3.4. ニトロ基の還元

芳香環上のヨウ素原子存在下、ニトロ基を選択的に還元している例が数例報告されている(Scheme 38)。例えば、 $\text{NaBH}_4$  と  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  により反応系中に  $\text{Ni}_2\text{B}$ (nickel boride)を生成させて還元する方法や<sup>67</sup>、硫酸存在下  $\text{LiAlH}_4$  で還元する方法<sup>68</sup>、あるいはナノ結晶の酸化マグネシウムで安定化された 0 価パラジウムによる接触還元<sup>69</sup> などが挙げられる。

### Scheme 38 Some Examples of Reduction of Nitro Group in the Presence of Aryl Iodide



#### 3.3.4.1. 接触還元

まず、ニトロ基の還元の方法である接触還元条件を検討した(Table 23)。20% Pd/C を触媒として用いた接触還元条件では、反応は全く進行しなかった。Pd/C を化学量論量以上添加した場合でもニトロ基の還元は確認されず、芳香環上の 2 つのヨウ素の 1 つが還元された化合物 **29** が検出された。また、その他の Pd、Rh、Pt の不均一系触媒を用いた場合でも、良好な結果は得られなかった。

**Table 23 Attempt for Reduction of Nitro Group by Hydrogenation**

entry	conditions	22	comment
1	20% Pd/C	-	no reaction
2	20% Pd/C (2.4 eq.)	-	<b>29</b> : quant. (crude) NO <sub>2</sub> was intact.
3	20% Pd(OH <sub>2</sub> )/C	-	no reaction
4	5% Pd/CaCO <sub>3</sub>	-	no reaction
5	5% Pd/BaSO <sub>4</sub>	-	no reaction
6	1.6% Pd/Fibroin	-	no reaction
7	4.2% Pd/Polyethyleneimine	-	SM disappeared. TM was not detected by <sup>1</sup> H NMR
8	5% Rh/C	-	no reaction
9	PtO <sub>2</sub>	-	<b>29</b> was detected on TLC.
10	H <sub>2</sub> (1 atm), NAP-Mg-Pd(0) (10 mol %), THF	-	retro reaction

entry 9: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 484.

entry 10: Nanocrystalline Magnesium Oxide-Stabilized Palladium(0)  
*Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 822.

次に、水素雰囲気下ラネーニッケルによる接触還元を室温で行ったところ、ニトロ基が還元された目的物とともに、芳香環上のヨウ素も還元された化合物が約 1.1:1 の割合で副生した(Table 24, entry 1)。-40°Cに反応温度を下げたところ、**29** の副生は抑制されたものの収率は 25%に低下した(entry 2, 原料回収 75%)。また窒素雰囲気下で同様にラネーニッケルによる還元を行ったが、良好な選択性は得られなかった(entry 3,4)。

**Table 24 Reduction of Nitro Group by Raney Nickel**

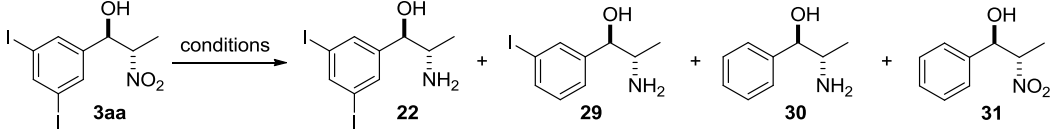
entry	conditions	temp (°C)	time (h)	22 <sup>a</sup>	comment
1	H <sub>2</sub> (balloon)	rt	0.5	47	<b>29</b> : 41%
2	Raney Ni, HCO <sub>2</sub> H aq., MeOH	-40	16	25	<b>29</b> : trace
3	Raney Ni, HCO <sub>2</sub> H aq., MeOH	rt	3	30	<b>29</b> : 50%
4	Raney Ni, HCO <sub>2</sub> H aq., MeOH	-30	3	-	<b>29</b> and <b>30</b>

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR

### 3.3.4.2. ヒドリド還元

文献の条件(LiAlH<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/THF/reflux)<sup>68</sup>を適用したが、反応は進行しなかった(Table 25, entry 1)。また、NaBH<sub>4</sub> と種々の金属添加剤の組み合わせを検討した結果<sup>70</sup>、NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O、CoCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O および 20%Pd/C を添加した場合のみ反応が進行したが、ニトロ基と芳香環上のヨウ素の選択性は得られなかった。

**Table 25 Reduction of Nitro Group by NaBH<sub>4</sub> (or LiAlH<sub>4</sub>)/additive System**



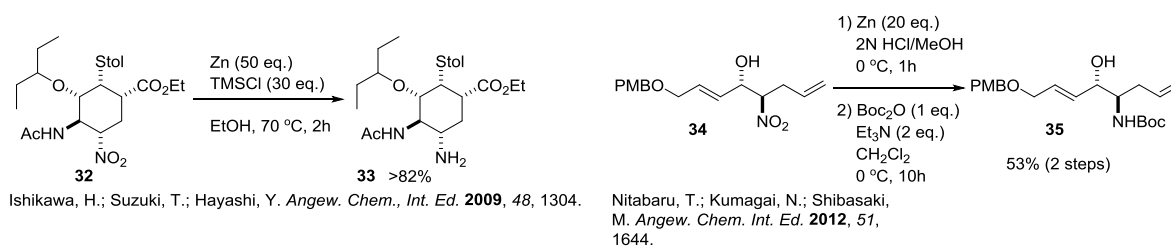
entry	hydride (eq.)	additive (eq.)	solvent	temp (°C)	22 <sup>a</sup>	comment <sup>a</sup>		
1	LiAlH <sub>4</sub>	5	c.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2.5 eq.)	-	THF	reflux	0	no reaction
2	NaBH <sub>4</sub>	10	-	-	MeOH	rt	0	no reaction
3	NaBH <sub>4</sub>	10	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	2	MeOH	-20	0	29 and 30
4	NaBH <sub>4</sub>	10	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (pre-mixed with NaBH <sub>4</sub> )	1	MeOH	-40	0	29 and 30
5	NaBH <sub>4</sub>	10	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	1	MeOH	0	0	decomposition
6	NaBH <sub>4</sub>	10	SnCl <sub>2</sub>	1	MeOH	0	0	no reaction
7	NaBH <sub>4</sub>	10	LiCl	1	MeOH	0	0	decomposition
8	NaBH <sub>4</sub>	10	CuCl	1	MeOH	0	0	decomposition
9	NaBH <sub>4</sub>	10	CuCl <sub>2</sub>	1	MeOH	0	0	no reaction
10	NaBH <sub>4</sub>	10	ZnCl <sub>2</sub>	1	MeOH	0	0	no reaction
11	NaBH <sub>4</sub>	10	MnCl <sub>2</sub>	1	MeOH	0	0	decomposition
12	NaBH <sub>4</sub>	10	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	1	MeOH	0	0	29 and 30
13	NaBH <sub>4</sub>	10	CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	1	MeOH	0	0	no reaction
14	NaBH <sub>4</sub>	10	ZrCl <sub>4</sub>	1	THF	0	0	no reaction
15	NaBH <sub>4</sub>	10	CuSO <sub>4</sub>	0.1	EtOH	0	0	decomposition
16	NaBH <sub>4</sub>	2.5	20% Pd/C	0.1	THF	0	0	30 and 31

<sup>a</sup> Determined by TLC analysis.

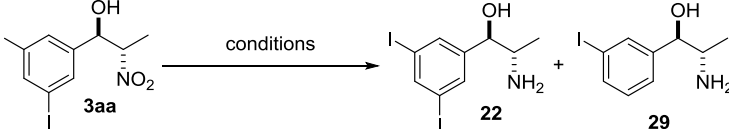
### 3.3.4.3. 一電子還元

当研究室での Zanamivir 合成<sup>46</sup>や林らの Tamiflu 合成<sup>71</sup>において、ニトロ基の還元条件として Zn を用いた一電子還元が利用されている (Scheme 39)。種々検討した結果、塩化水素/メタノール (Table 26, entry 1) や TMSCl/エタノール条件 (entry 2) では芳香環上のヨウ素の還元も進行したが、塩化水素/シクロペンチルメチルエーテル (CPME) を用いた場合、ニトロ基の還元が選択的に進行し目的のアミノアルコールを得ることができた (entry 3-6)。

**Scheme 39 Some Examples of Reduction of Nitro Group by One-Electron Reduction Condition**



**Table 26 Reduction of Nitro Group by Zn**



entry	conditions	Zn (eq.)	time (h)	temp (°C)	22 <sup>a</sup>	29 <sup>b</sup>
1	5% HCl/MeOH (40 eq.)	20	1	0	-	78
2	EtOH/TMSCl (40 eq.)	20	1	70	-	93
3	4N HCl/CPME (60 eq.)	4	3	0	40	-
4	4N HCl/CPME (60 eq.)	10	3	0	50	-
5	4N HCl/CPME (60 eq.)	30	1	0	80	trace
6	4N HCl/CPME (60 eq.)	30	40	0	90	trace

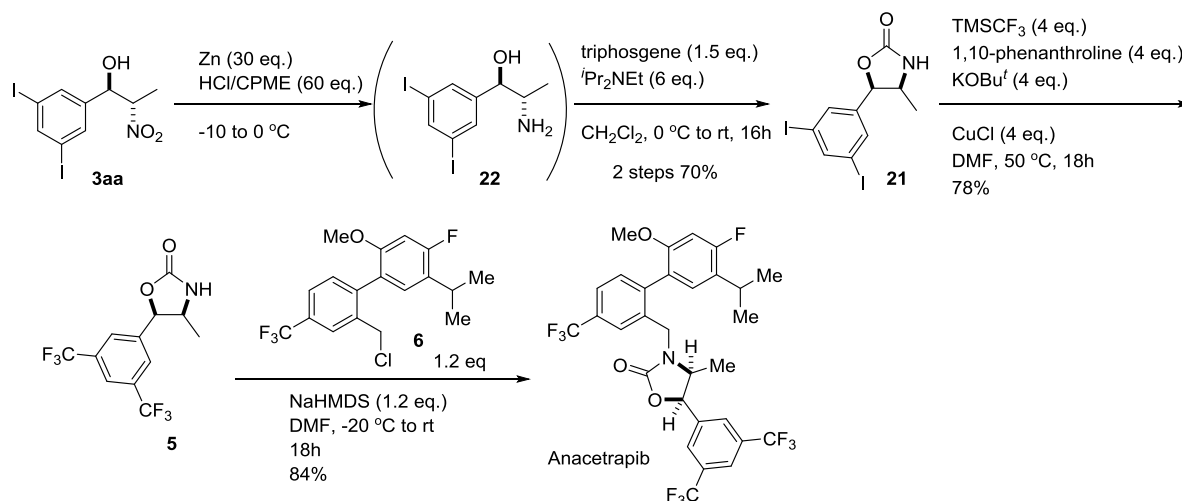
<sup>a</sup> Isolated yield

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR

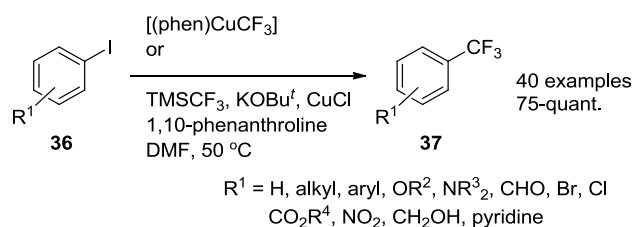
### 3.3.5. anacetrapib 合成

Zn/HCl/CPME 還元により得られたアミノアルコールを精製せずに、文献の方法<sup>59a</sup>に従いトリホスゲンによりオキサゾリジノン **21** へと変換した(Scheme 40)。次に、Hartwig らにより報告されているヨウ化アリールへのトリフルオロメチル基の導入反応(Scheme 41)<sup>72</sup> を適用した結果、50°Cで速やかに反応は進行し、収率 78%で対応するビストリフルオロメチル体 **5** を得た。このオキサゾリジノン **5** とピアリールベンジルクロリド **6** とを既知の方法<sup>66</sup>により縮合し、anacetrapib を合成した。

Scheme 40 Transformation of the Product to Anacetrapib



Scheme 41 Trifluoromethylation of Aryl Iodide Reported by Hartwig *et al.*



#### 4. 結語

1.  $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへのニトロアルカンの触媒的不斉共役付加反応において、メシチル銅/(*R*)-DTBM-Segphos を触媒前駆体として用い、種々の基質において高いエナンチオ選択性で付加体を得た。本触媒サイクルにおいて、チオアミド-銅エノラート中間体がプロトン移動型の炭素-炭素結合形成反応の効果的な触媒となっていると考えられる。また、チオアミド部位は種々の官能基に変換可能であり、付加生成物から GABA<sub>B</sub> 受容体アゴニスト(*R*)-baclofen を合成した。<sup>73</sup>

2.  $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応で、チオール類もニトロアルカンと同様に求核剤前駆体として働くことを見出し、高いエナンチオ選択性をもって 1,4-付加体を得た。反応終了後の反応混合物から生成物を直接結晶化させることで、光学純度が向上した付加体を簡便に得ることができた。また、1,4-付加体は 1,5-ベンゾチアゼピン骨格へと容易に変換可能であり、2 位に不斉炭素を有する 1,5-ベンゾチアゼピン化合物の一般性の高い合成法を確立した。本反応を利用し抗うつ薬である thiazesim を合成した。<sup>74</sup>

3. 当研究室で開発された Nd/Na ヘテロバイメタリックな不均一系触媒をカーボンナノチューブ中に封じ込めた新規な不斉触媒を開発した。このカーボンナノチューブ触媒は従来の触媒と比較し低触媒量においても高い触媒活性を発現した。電子顕微鏡による分析の結果、カーボンナノチューブの繊維状の網目構造の中に、従来の触媒よりも小さなクラスターが生成していることが明らかとなった。その結果、触媒活性部位の表面積が増加し、高い触媒活性を発現したと考えられる。また、単純なる過操作のみで触媒が回収でき、6 回の再利用が可能であった。本触媒を用いた *anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を鍵反応に用い、Merck により開発中の高脂血症治療候補薬 anacetrapib を合成した。<sup>75</sup>

## 5. 実験の部

1. General
2. Instrumentation
3. Materials
4. General Procedure and Characterization of Conjugate Addition Products of Nitroalkanes and Their Derivatives
5. General Procedure and Characterization of Conjugate Addition Products of Thiols and Their Derivatives
6. General Procedure and Characterization of Nitroaldol Products and Their Derivatives

### 1. General

The reaction was performed in a flame-dried 20 mL test tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar unless otherwise noted. The 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<sub>3</sub>:  $\delta$  7.26 ppm, CD<sub>3</sub>OD:  $\delta$  3.30 ppm, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:  $\delta$  7.16 ppm). For <sup>13</sup>C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to NMR solvent (CDCl<sub>3</sub>: 77.0 ppm, CD<sub>3</sub>OD:  $\delta$  49.0, acetone-*d*<sub>6</sub>:  $\delta$  29.8 ppm) as an internal reference. For <sup>19</sup>F NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ( $\delta$  -76.5 ppm) 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 0.5 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  $\phi$  x 25 cm). STEM/EDS images were obtained using a JEOL JEM-2100F instrument operated at 200kV. All STEM & TEM specimens were prepared by placing and drop of the solution on carbon-coated Cu grids and allowed to dry in air (without staining).

### 3. Materials

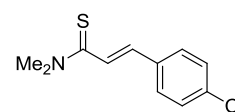
Unless otherwise noted, materials were purchased from commercial suppliers and were used without purification.

THF, diethyl ether, dichloromethane and toluene were purified by passing through a solvent purification system (Glass Contour). Dry *n*-hexane, 2-mercaptoethanol, potassium carbonate and DMF were purchased from Kanto Chemical Co. Ltd. (*R*)-DTBM-Segphos was purchased from Strem Chemicals Inc. and used as received (opened and handled in a dry box). 2-Aminothiophenol, 2-chlorothiophenol, sodium bis(trimethylsilyl)amide solution 1.0M in THF, Raney-nickel (2400), 1,10-phenanthroline, trifluoromethyltrimethylsilane, carbon nanotube

(multi-walled, O.D. x L 6-9 nm x 5 um), carbon nanotube (single walled; 0.7-0.9 nm, 0.7-1.1 nm and 0.7-1.3 nm diameter) were purchased from Aldrich. Nitromethane, nitroethane, trifluoroacetic acid, trifluoroacetic anhydride, *o*-methylbenzenethiol, *p*-toluenesulfonic acid mono hydrate, ethyl acetate, *N*-ethyl-diisopropylamine, copper chloride (I) and potassium *tert*-butoxide were purchased from Wako Pure Chemical Co. Ltd. MeOTf, benzenethiol, 2-hydroxybenzenethiol, 2-methoxybenzenethiol, iodomethane, trifluoromethanesulfonic acid, 2-(dimethylamino)ethylchloride hydrochloride, 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde, zinc (powder), triphosgene were purchased from TCI Chemical Industries Co. Ltd. 3,5-Diiodobenzaldehyde was purchased from Spectra Group Limited, Inc. 4 N HCl/CPME was purchased from Watanabe Chem. Ind., Ltd. Nd<sub>5</sub>O(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>13</sub> was purchased from Kojundo Chemical Co. Ltd (handled in a dry box under Ar atmosphere). Multiwalled carbon nanotubes (Baytubes® C150P and C70P, C-purity ≥95 wt%) were purchased from Bayer MaterialScience. Column chromatography was performed with silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM). Nitromethane, nitroethane, benzenethiol, 2-aminothiophenol, 2-hydroxybenzenethiol, *o*-methylbenzenethiol, 2-methoxybenzenethiol, 2-chlorothiophenol and 2-mercaptoethanol were distilled under reduced pressure. Mesitylcopper was prepared by following the reported procedure.<sup>15</sup>  $\alpha,\beta$ -Unsaturated thioamides were prepared by following the known procedures.<sup>76</sup> Thioamides other than **23c** was known compound. 4-Nitro-1-butene was prepared by following the reported procedure<sup>77</sup>. Ligand was prepared by following the reported procedure (T. Nitabaru et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.). 2-Benzyloxynitroethane was prepared by following the reported procedure<sup>78</sup>.

#### (*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethylprop-2-enethioamide (**23c**)

Yellow solid, mp 124-126 °C; IR  $\nu$  3027, 2922, 1888, 1632, 1390 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.73 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.9, Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  195.0, 142.0, 135.3, 134.0, 129.0, 128.9, 125.5, 44.6, 42.1; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NSCl *m/z* 226.0452 [M+H]<sup>+</sup>, found 226.0451.



## 4. General Procedure and Characterization of Conjugate Addition Products on Nitroalkanes and Their Derivatives

### 4-1. General Procedure for Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes **24** to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamides **23** (Table 2, entry 1)

To a flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with *N,N*-dimethylthiocinnamide (**23a**) (76.5 mg, 0.4 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry *n*-hexane (2.0 mL) and nitroethane (**24b**) (142  $\mu$ L, 2.0 mmol, 5 eq.) was added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere. A premixed suspension of mesitylcopper and (*R*)-DTBM-Segphos (400  $\mu$ L, 0.05 M in *n*-hexane, 0.02 mmol) were added via a syringe at room temperature. The resulting orange suspension was stirred at room temperature for 1 h under Ar. The reaction mixture was passed through the short pad of silica gel as ethyl acetate as eluent. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR to determine diastereomeric ratio by the integration value of a peak at 5.14 ppm (*syn*-**25ab**: -CHMe-NO<sub>2</sub>), 4.99 ppm (*anti*-**25ab**: -CHMe-NO<sub>2</sub>). The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 6/1) to give the desired product *syn*-**25ab** (81.6 mg, 77% yield) and *anti*-**25ab** (19.2 mg, 18% yield). Enantioselectivity of



*syn-25ab* was determined to be 99% ee by chiral-stationary-phase HPLC analysis (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min, tR = 9.7 min (major), tR = 8.9 min (minor)). Enantioselectivity of *syn-25ab* was determined to be 97% ee by the same procedure (tR = 13.9 min (major), tR = 15.1 min (minor)).

For equation 1, NMR analysis was done after the same work-up procedure (silica gel) described above.

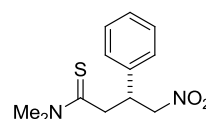
#### Preparation of the copper-chiral phosphine ligand suspension.

A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and 3-way glass stopcock was charged with mesitylcopper (9.1 mg, 0.05 mmol) and (*R*)-DTBM-Segphos (59.0 mg, 0.05 mmol) in a dry box. Dry *n*-hexane (1.0 mL) was added via a syringe and a stainless steel needle, and the resulting solution was stirred at room temperature for 10 min to give a pale greenish yellow 0.05 M catalyst suspension in *n*-hexane, which was used immediately.

## 4-2. Characterization of Conjugate Addition Products

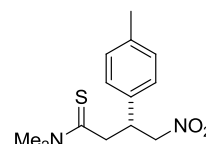
### (*R*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-phenylbutanethioamide (25aa)

Yellow oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1523, 1381, 1281, 1119, 766, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.24 (m, 5H), 5.11 (dd,  $J = 13.0, 5.5$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 13.0, 8.9$  Hz, 1H), 4.23 (tt,  $J = 8.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J = 14.7, 8.7$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 14.7, 5.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.1, 138.8, 129.0, 128.0, 127.4, 79.0, 45.5, 44.8, 43.1, 41.7; ESI-MS  $m/z$  206 [ $\text{M-NO}_2$ ] $^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  275.0825 [ $\text{M+Na}$ ] $^+$ , found 275.0822;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.9$  ( $c$  0.18,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 16.4 min (major), tR = 15.2 min (minor).



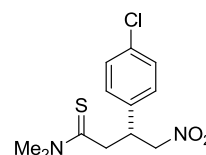
### (*R*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-(*p*-tolyl)butanethioamide (25ab)

Yellow oil; IR (neat):  $\nu$  1552, 1516, 1379, 1281, 1111, 817, 629  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.15-7.10 (m, 4H), 5.08 (dd,  $J = 12.8, 5.7$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 12.8, 9.0$  Hz, 1H), 4.17 (tt,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.18 (dd,  $J = 14.9, 8.7$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (dd,  $J = 14.7, 5.5$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.2, 137.7, 135.7, 129.7, 127.2, 79.2, 45.7, 44.8, 42.8, 41.7, 21.0; ESI-MS  $m/z$  220 [ $\text{M-NO}_2$ ] $^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $m/z$  267.1162 [ $\text{M+H}$ ] $^+$ , found 267.1161;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +5.8$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 15.8 min (major), tR = 14.8 min (minor).



### (*R*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrobutanethioamide (25ac)

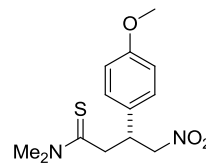
Green oil; IR (neat):  $\nu$  2941, 2252, 1556, 1377, 1281, 1095,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.54 (dd,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 9.2, 7.1$  Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.53 (dd,  $J = 15.0, 7.7$  Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J = 15.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  199.1, 138.8, 129.0, 128.0, 127.4, 79.0, 45.5, 44.8, 43.1, 41.7; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  309.0435 [ $\text{M+Na}$ ] $^+$ , found 309.0431;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -7.4$  ( $c$  1.43,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,



*n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 18.0 min (major), tR = 21.0 min (minor). [*Caution*: The title compound is somewhat unstable under acidic conditions. In order to avoid decomposition during purification, flash column chromatography (neutral silica gel) was conducted with injection part cooling by dry ice];

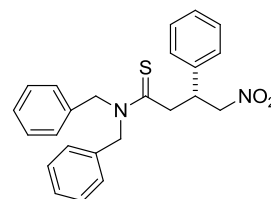
**(R)-3-(4-Methoxyphenyl)-N,N-dimethyl-4-nitrobutanethioamide (25ad)**

Yellow solid, mp: 75-77 °C; IR (KBr):  $\nu$  1552, 1514, 1381, 1282, 1109, 833, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.16 (dt, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 2H), 6.85 (dt, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 12.8, 8.9 Hz, 1H), 4.16 (tt, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 14.4, 8.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  199.3, 159.2, 130.6, 128.4, 114.3, 79.4, 55.2, 45.7, 44.8, 42.5, 41.7; ESI-MS *m/z* 305 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS *m/z* 305.0930 [M+Na]<sup>+</sup>, found 305.0930; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +6.3 (*c* 1.24, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 24.9 min (major), tR = 23.1 min (minor).



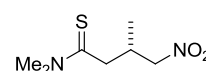
**(S)-N,N,3-Trimethyl-4-nitrobutanethioamide (25ae)**

Yellow oil, IR (neat):  $\nu$  1549, 1523, 1392, 1282, 1058, 744, 685 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.62 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 15.1, 6.2 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  199.9, 80.3, 45.3, 44.8, 41.7, 32.3, 17.4; ESI-MS *m/z* 144 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NaS *m/z* 213.0668 [M+Na]<sup>+</sup>, found 213.0668; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +17.5 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 10.8 min (major), tR = 9.6 min (minor).



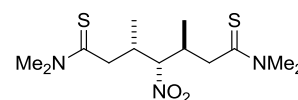
**(R)-N,N-Dibenzyl-4-nitro-3-phenylbutanethioamide (25af)**

Yellow solid, mp: 111-112 °C; IR (KBr):  $\nu$  1549, 1494, 1375, 1269, 1151, 748, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41-7.727 (m, 9H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 4H), 5.68 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 12.6, 8.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  201.7, 138.3, 135.0, 134.5, 129.3, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.8, 127.8, 127.7, 126.0, 79.2, 56.1, 53.4, 45.3, 44.0; ESI-MS *m/z* 427 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NaS *m/z* 427.1451 [M+Na]<sup>+</sup>, found 427.1447; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +31.3 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 29.1 min (major), tR = 26.1 min (minor).



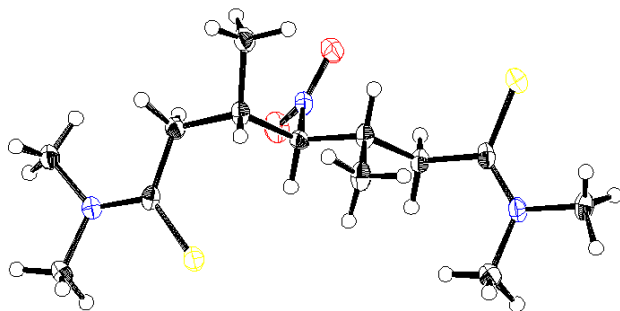
**(3S,5S)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>7</sup>,N<sup>7</sup>,3,5-hexamethyl-4-nitroheptanebis(thioamide) (35)**

White solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.66 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 15.6, 7.4 Hz, 1H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.46 (dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H), 1.12 (d, *J*



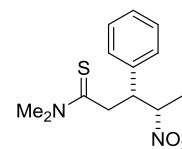
= 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.9, 200.4, 95.5, 45.0, 44.9, 44.5, 43.9, 41.8, 41.8, 34.5, 34.1, 15.7, 14.7; ESI-MS  $m/z$  342  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 15.9 min (minor),  $t_R$  = 17.7 min (major); >99% ee.

**Figure 11 X-ray ORD of the Compound 35**



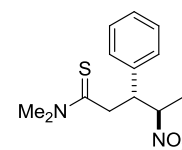
**(3*R*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-phenylpentanethioamide (*syn*-25ba)**

White solid, mp: 105-107 °C; IR (KBr):  $\nu$  1547, 1392, 1275, 1088, 761, 704  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.27 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.18 (dq,  $J$  = 6.7, 6.4 Hz, 1H), 4.11 (dt,  $J$  = 6.8, 6.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J$  = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J$  = 14.9, 6.8 Hz, 1H), 1.59 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.0, 137.4, 128.6, 128.4, 128.0, 85.1, 50.0, 44.9, 43.2, 41.6, 17.5; ESI-MS  $m/z$  289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  289.0981  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 289.0978;  $[\alpha]_D^{23}$   $-27.9$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 9.7 min (major),  $t_R$  = 8.9 min (minor).



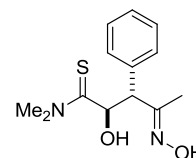
**(3*R*,4*R*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-phenylpentanethioamide (*anti*-25ba)**

White solid, mp: 68-70 °C; IR (KBr):  $\nu$  1552, 1392, 1290, 1080, 766, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.25 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.02 (dq,  $J$  = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 4.05 (q, 5.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J$  = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (dd,  $J$  = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 1.38 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.5, 137.4, 128.8, 128.5, 128.0, 86.7, 49.7, 44.9, 44.7, 41.7, 17.5; ESI-MS  $m/z$  289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  289.0981  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 289.0981;  $[\alpha]_D^{23}$   $-76.6$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 13.9 min (major),  $t_R$  = 15.1 min (minor).



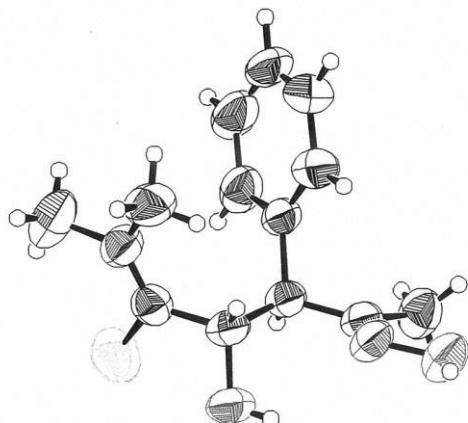
**(2*R*,3*R*,*E*)-2-hydroxy-4-(hydroxyimino)-*N,N*-dimethyl-3-phenylpentanethioamide (28)**

White solid;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.25 (m, 5H), 5.27 (dd,  $J$  = 8.7, 8.5 Hz, 1H), 4.32 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.7, 157.1, 135.8, 129.0, 128.4, 128.0, 71.8, 60.4, 44.3, 40.9, 15.2; ESI-MS  $m/z$  289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  289.0981  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,



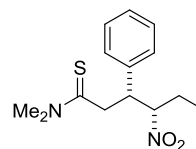
found 289.0984.

**Figure 12 X-ray ORD of Hydroxyoxime 28**



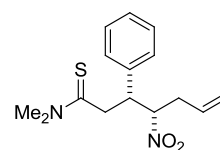
**(3*R*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-phenylhexanethioamide (*syn*-25ca)**

White solid, mp: 94-95 °C; IR (KBr):  $\nu$  1549, 1396, 1275, 1074, 763, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.16 (m, 5H), 5.00 (ddd,  $J = 6.9, 6.8, 5.5$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.9, 6.9$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 14.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.9, 137.7, 128.5, 128.4, 128.0, 92.1, 49.0, 44.9, 43.5, 41.6, 25.1, 10.4; ESI-MS  $m/z$  303  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  303.1138  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 303.1133;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-90.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 10.1 min (major), tR = 8.4 min (minor).



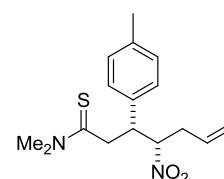
**(3*R*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-phenylhept-6-enethioamide (*syn*-25da)**

White solid, mp: 104-105 °C; IR (KBr):  $\nu$  1552, 1396, 1275, 1078, 771, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.27 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.75 (ddt,  $J = 17.2, 10.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.18-5.13 (m, 3H), 4.18 (dt,  $J = 6.9, 6.6$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J = 15.1, 7.6$  Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 14.9, 6.4$  Hz, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.7, 137.4, 131.7, 128.6, 128.4, 128.1, 119.5, 89.7, 48.6, 44.9, 43.3, 41.6, 35.8; ESI-MS  $m/z$  315  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  315.1138  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 315.1135;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-65.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 10.5 min (major), tR = 8.3 min (minor).



**(3*R*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-(*p*-tolyl)hept-6-enethioamide (*syn*-25db)**

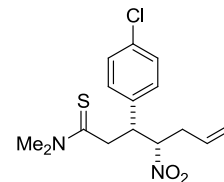
White solid, mp: 83-84 °C; IR (KBr):  $\nu$  1551, 1400, 1275, 1059, 813, 723  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.76 (ddt,  $J = 17.0, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 5.18-5.11 (m, 3H), 4.14 (dt,  $J = 7.1, 6.6$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J = 14.9, 7.3$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J = 14.7, 6.2$  Hz, 1H), 2.68 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.9, 137.8, 134.2, 131.8, 129.3, 128.3, 119.4, 89.8, 48.3, 44.9, 43.3, 41.6,



35.7, 21.1; ESI-MS  $m/z$  329  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{16}H_{22}N_2O_2NaS$   $m/z$  329.1294  $[M+Na]^+$ , found 329.1293;  $[\alpha]_D^{23}$   $-72.0$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $tR$  = 7.9 min (major),  $tR$  = 7.2 min (minor).

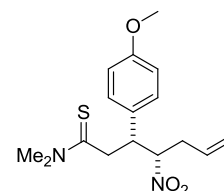
**(3R,4S)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*syn*-25dc)**

White solid, mp: 95-96 °C; IR (KBr):  $\nu$  1549, 1412, 1277, 1059, 823, 725  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.27 (dt,  $J$  = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.10 (dt,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 5.73 (ddt,  $J$  = 17.4, 10.5, 6.9 Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 3H), 4.21 (dt,  $J$  = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J$  = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J$  = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  199.2, 135.8, 133.9, 131.4, 129.8, 128.7, 119.6, 89.6, 47.9, 44.9, 42.9, 41.6, 35.7; ESI-MS  $m/z$  349  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{15}H_{19}N_2O_2NaS$   $m/z$  349.0748  $[M+Na]^+$ , found 349.0747;  $[\alpha]_D^{23}$   $-64.1$  ( $c$  0.85,  $CHCl_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $tR$  = 9.4 min (major),  $tR$  = 8.1 min (minor).



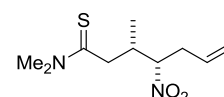
**(3R,4S)-3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*syn*-25dd)**

White solid, mp: 87-88 °C; IR (KBr):  $\nu$  1550, 1431, 1275, 1109, 831, 723  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.08 (dt,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 2H), 6.82 (dt,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 2H), 5.75 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 3H), 4.12 (dt,  $J$  = 6.9, 6.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (dd,  $J$  = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J$  = 14.9, 6.6 Hz, 1H), 2.67 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  199.8, 159.2, 131.7, 129.5, 129.2, 119.4, 113.9, 89.9, 55.2, 47.9, 44.9, 43.4, 41.7, 35.8; ESI-MS  $m/z$  345  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{16}H_{22}N_2O_3NaS$   $m/z$  345.1243  $[M+Na]^+$ , found 345.1240;  $[\alpha]_D^{23}$   $-74.8$  ( $c$  1.04,  $CHCl_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $tR$  = 10.6 min (major),  $tR$  = 9.5 min (minor).



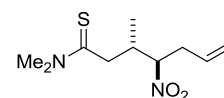
**(3S,4S)-*N,N*,3-Trimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*syn*-25de)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1394, 1281, 1053, 926  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.73 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.79 (dt,  $J$  = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.04 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  200.6, 131.9, 119.2, 90.0, 45.0, 44.4, 41.7, 37.0, 35.1, 14.0; ESI-MS  $m/z$  184  $[M-NO_2]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{10}H_{18}N_2O_2NaS$   $m/z$  253.0981  $[M+Na]^+$ , found 253.0978;  $[\alpha]_D^{23}$  6.4 ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $tR$  = 6.3 min (major),  $tR$  = 6.8 min (minor).



**(3S,4R)-*N,N*,3-Trimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*anti*-25de)**

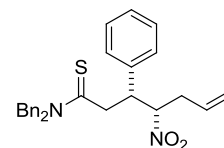
Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1394, 1281, 1053, 928  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.73 (dddd,  $J$  = 17.2, 10.1, 6.9, 6.6 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 2H), 4.79 (ddd,  $J$  = 10.1, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.09 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  200.7, 131.5, 119.6, 92.3, 44.9, 41.8, 36.6, 34.7, 16.1; ESI-MS  $m/z$  184  $[M-NO_2]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{10}H_{18}N_2O_2NaS$   $m/z$  253.0981  $[M+Na]^+$ , found 253.0976;  $[\alpha]_D^{23}$   $-5.0$  ( $c$ , 0.65,



CHCl<sub>3</sub>, 57% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 8.2 min (major), tR = 7.8 min (minor).

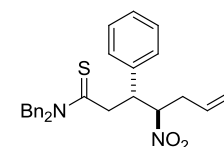
**(3R,4S)-*N,N*-Dibenzyl-4-nitro-3-phenylhept-6-enethioamide (*syn*-25df)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1552, 1452, 1240, 1078, 910 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.32 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 6H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.75 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 6.9, 6.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.6, 8.2 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ ; ESI-MS *m/z* 467 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NaS *m/z* 467.164 [M+Na]<sup>+</sup>, found 467.1756; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -6.7 (*c* 1.17, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 5.2 min (major), tR = 5.0 min (minor).



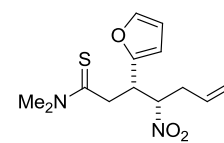
**(3R,4R)-*N,N*-Dibenzyl-4-nitro-3-phenylhept-6-enethioamide (*anti*-25df)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1552, 1450, 1240, 1078, 928 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38-7.31 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 5H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.64-5.53 (m, 2H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 10.3, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 14.2, 10.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 14.2, 4.0 Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  202.0, 137.1, 135.0, 134.6, 131.2, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 128.1, 127.5, 127.5, 126.0, 11.6, 92.1, 55.9, 53.3, 49.8, 44.2, 36.3; ESI-MS *m/z* 467 [M+Na]<sup>+</sup>; HR MS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NaS *m/z* 467.1764 [M+Na]<sup>+</sup>, found 467.1761; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -22.7 (*c*, 0.34, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 5.3 min (major), tR = 5.8 min (minor).



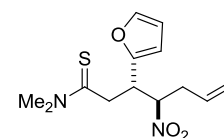
**(3S,4S)-3-(Furan-2-yl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*syn*-25dg)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1431, 1281, 1111, 928, 742 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.34 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 4.99 (dt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (dt, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  199.3, 150.6, 142.4, 131.6, 119.5, 110.5, 108.8, 88.2, 45.0, 42.5, 41.5, 41.0, 35.4; ESI-MS *m/z* 305 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS *m/z* 305.0930 [M+Na]<sup>+</sup>, found 305.0928; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -73.3 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 19.5 min (major), tR = 16.6 min (minor).



**(3S,4R)-3-(Furan-2-yl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*anti*-25dg)**

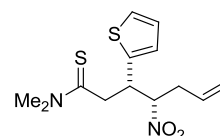
Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1552, 1433, 1279, 1107, 928, 742 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38-7.37 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.66 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.93 (dt, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (dt, *J* = 9.9,



4.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J = 14.0, 10.3$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.85 (dd,  $J = 14.2, 4.2$  Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.3, 150.2, 142.3, 131.1, 119.7, 110.7, 109.7, 89.9, 44.7, 43.0, 42.4, 41.4, 36.1; ESI-MS  $m/z$  305  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaS}$   $m/z$  305.0930  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 305.0931;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -48.8$  ( $c$  0.85,  $\text{CHCl}_3$ , 88% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 20.8 min (major), tR = 15.3 min (minor).

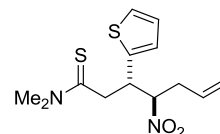
**(3*S*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-(thiophen-2-yl)hept-6-enethioamide (*syn*-25dh)**

White solid, mp: 74-75 °C; IR (KBr):  $\nu$  1552, 1433, 1279, 1107, 930, 706  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.22 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J = 5.0, 3.7$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.75 (ddt,  $J = 17.2, 10.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 5.10 (dt,  $J = 9.2, 5.0$  Hz, 1H), 4.59 (dt,  $J = 7.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J = 15.4, 7.8$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.99 (dd,  $J = 15.3, 6.2$  Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.2, 139.3, 131.6, 127.0, 126.5, 124.9, 119.6, 89.3, 45.0, 44.0, 43.9, 41.6, 35.6; ESI-MS  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}_2$   $m/z$  321.0702  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 321.0701;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -43.0$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 9.5 min (major), tR = 8.1 min (minor).



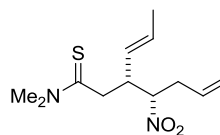
**(3*S*,4*R*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-(thiophen-2-yl)hept-6-enethioamide (*anti*-25dh)**

White solid, mp: 79-81 °C; IR (KBr):  $\nu$  1552, 1437, 1277, 1100, 930, 845, 723  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 5.66 (dddd,  $J = 16.7, 10.6, 8.0, 6.2$  Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.88 (ddd,  $J = 9.5, 9.4, 4.5$  Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J = 9.8, 9.5, 4.1$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 14.4, 9.8$  Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (dd,  $J = 14.2, 4.0$  Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.0, 140.1, 131.2, 127.2, 126.9, 125.0, 119.7, 92.0, 45.2, 44.8, 44.6, 41.6, 36.1; ESI-MS  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}_2$   $m/z$  321.0702  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 321.0701;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -56.0$  ( $c$  0.54,  $\text{CHCl}_3$ , 96% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 11.0 min (major), tR = 12.4 min (minor).



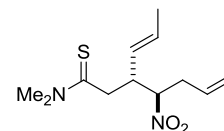
**(3*R*,4*S*)-*N,N*-Dimethyl-4-nitro-3-(*E*)-prop-1-en-1-yl)hept-6-enethioamide (*syn*-25di)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1545, 1433, 1281, 1086, 970, 928  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.76-5.61 (m, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.85 (dt,  $J = 9.6, 4.6$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (dd,  $J = 15.1, 7.8$  Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 15.1, 6.4$  Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.69 (dd,  $J = 6.4, 1.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.1, 131.8, 131.1, 125.8, 119.2, 89.3, 46.2, 44.9, 43.1, 41.8, 35.6, 18.0; ESI-MS  $m/z$  279  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  279.1138  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -100.7$  ( $c$  0.84,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AY-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 6.9 min (major), tR = 8.9 min (minor).

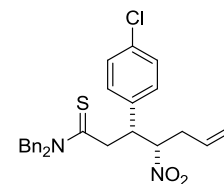


**(3R,4S)-N,N-Dimethyl-4-nitro-3-((E)-prop-1-en-1-yl)hept-6-enethioamide (anti-25di)**

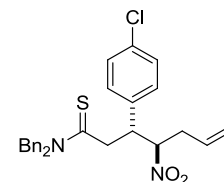
Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1434, 1279, 1092, 970, 928  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.71 (ddt,  $J = 17.2, 10.3, 6.6$  Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.85 (dt,  $J = 7.8, 5.7$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.34-3.328 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.99 (dd,  $J = 14.0, 9.4$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 13.8, 5.0$  Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.69 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.0, 131.6, 131.1, 126.6, 119.5, 91.0, 46.1, 44.8, 44.3, 41.9, 35.3, 18.0; ESI-MS  $m/z$  279  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaS}$   $m/z$  279.1138  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 279.1133;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -34.5$  ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ , 86% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AY-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 8.4 min (major), tR = 9.7 min (minor).

**(3R,4S)-N,N-Dibenzyl-3-(4-chlorophenyl)-4-nitrohept-6-enethioamide (syn-25dj)**

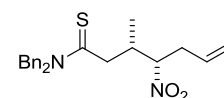
White solid, mp 100-103  $^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr):  $\nu$  1547, 1415, 1238, 1055, 922  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.33 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.73 (d,  $J = 17.0, 9.8, 7.1, 6.8$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 5.06 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.63 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 14.0, 7.8$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 15.1, 6.0$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 15.1, 8.5$  Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 135.5, 134.9, 134.5, 134.0, 131.2, 130.1, 129.3, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 126.0, 119.9, 90.4, 56.4, 53.6, 48.6, 43.3, 35.8; ESI-MS  $m/z$  501  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClNaS}$   $m/z$  501.1374  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 501.1365;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -6.7$  ( $c$  0.64,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 5.0 min (major), tR = 4.6 min (minor).

**(3R,4R)-N,N-Dibenzyl-3-(4-chlorophenyl)-4-nitrohept-6-enethioamide (anti-25dj)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1552, 1415, 1238, 1093, 930  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.33 (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.58 (d,  $J = 16.3, 10.1, 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 3H), 4.74 (ddd,  $J = 10.3, 10.1, 3.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 10.3, 10.1, 3.6$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 14.7, 10.8$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 14.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.5, 135.7, 134.9, 134.5, 134.0, 130.9, 130.3, 129.3, 129.2, 128.7, 128.1, 127.7, 127.5, 126.0, 119.8, 91.8, 56.0, 53.4, 48.9, 43.6, 36.2; ESI-MS  $m/z$  501  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClNaS}$   $m/z$  501.1374  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 501.1371;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -25.8$  ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OZ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 5.1 min (major), tR = 5.4 min (minor).

**(3S,4S)-N,N-Dibenzyl-3-methyl-4-nitrohept-6-enethioamide (syn-25dk)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1545, 1450, 1354, 1240, 999, 925, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.29 (m, 8H), 7.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 17.0, 10.1, 6.8$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.88 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.84 (dt,  $J = 5.0, 4.6$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.97 (dd,  $J = 15.8, 7.6$  Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.61 (d,  $J = 15.8, 6.4$  Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  203.2,

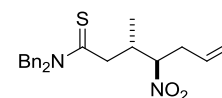




135.4, 134.6, 131.9, 129.2, 128.8, 128.0, 127.8, 127.8, 126.1, 119.2, 90.1, 56.4, 53.5, 44.6, 37.3, 35.1, 14.1; ESI-MS  $m/z$  405  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{22}H_{26}N_2O_2NaS$   $m/z$  405.1607  $[M+Na]^+$ , found 405.1610;  $[\alpha]_D^{23}$  0.7 ( $c$  1.17,  $CHCl_3$ , 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OJ-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 14.2 min (major), tR = 17.9 min (minor).

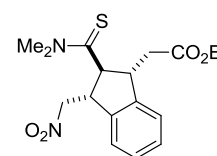
**(3S,4R)-*N,N*-Dibenzyl-3-methyl-4-nitrohept-6-enethioamide (*anti*-25dk)**

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  1549, 1450, 1356, 1242, 995, 928, 735, 698  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.42-7.28 (m, 8H), 7.11 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.45 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 5.34 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.76 (d,  $J$  = 18.1 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.84 (ddd,  $J$  = 10.1, 6.0, 3.9 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 14.9, 5.0 Hz, 1H), 2.81 (d,  $J$  = 14.9, 8.9 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.07 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  203.2, 135.4, 134.6, 131.5, 129.3, 128.6, 128.2, 127.9, 127.9, 126.1, 119.5, 92.0, 56.2, 53.4, 44.4, 37.1, 34.4, 16.0; ESI-MS  $m/z$  405  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{22}H_{26}N_2O_2NaS$   $m/z$  405.1607  $[M+Na]^+$ , found 405.1605;  $[\alpha]_D^{23}$  -2.9 ( $c$  0.52,  $CHCl_3$ , 60% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 9.5 min (major), tR = 12.0 min (minor).

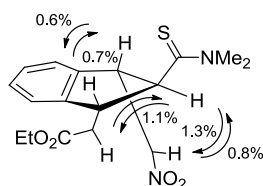


**Ethyl 2-((1S,2S,3R)-2-(dimethylcarbamothioyl)-3-(nitromethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)acetate (25al)**

Yellow oil; IR (neat):  $\nu$  1724, 1552, 1431, 1352, 1275, 1023, 752  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $THF-d_8$ ):  $\delta$  7.11-7.04 (m, 4H), 4.73 (dd,  $J$  = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J$  = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 1.06 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  204.1, 171.6, 142.6, 138.7, 128.2, 127.6, 123.3, 122.9, 77.0, 60.7, 57.7, 52.3, 50.2, 45.6, 42.2, 36.9, 14.1; ESI-MS  $m/z$  373  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $C_{17}H_{22}N_2O_4NaS$   $m/z$  373.1192  $[M+Na]^+$ , found 373.1193;  $[\alpha]_D^{23}$  -17.6 ( $c$  0.71,  $CHCl_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min) tR = 39.3 min (major), tR = 17.4 min (minor). Relative configuration was determined by NOE analysis.



**Figure 13**  $^1H$  NMR NOE Study of the Indane Product 25al

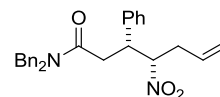


**(3R,4S)-*N,N*-Dibenzyl-4-nitro-3-phenylhept-6-enamide (39)**

To a stirred  $CH_2Cl_2$  (dry solvent, 0.5 mL) solution of **25df** (25.0 mg, 0.0562 mmol, 99% ee) in a 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar was added trifluoroacetic anhydride (37  $\mu$ L, 0.281 mmol) dropwise at 0  $^{\circ}C$  under an Ar atmosphere. After stirring the resulting solution at room temperature for 10 h, saturated  $NaHCO_3$  aq. was added. The resulting biphasic mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extract was washed with brine and then dried over  $Na_2SO_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -hexane/ethyl acetate 10/1) to give the

title compound **39** as yellow oil (17.2 mg, 0.0401 mmol, 71% yield).

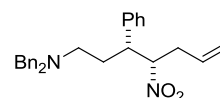
Yellow oil; IR (neat):  $\nu$  1643, 1552, 1363, 1219, 1080, 733, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.22 (m, 9H), 7.14-7.04 (m, 6H), 5.74 (dddd,  $J = 17.2, 10.1, 7.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.18-5.13 (m, 2H), 5.06 (ddd,  $J = 11.2, 6.6, 4.6$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.93 (dt,  $J = 6.9, 6.9$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 16.0, 7.1$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 16.0, 7.1$  Hz, 1H), 2.69-2.54 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6, 137.7, 136.8, 136.0, 131.6, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.4, 126.3, 119.6, 99.9, 90.3, 49.9, 48.5, 44.9, 35.6, 35.2; ESI-MS  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $m/z$  451.1992  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 451.1983;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  48.0 ( $c$  0.83,  $\text{CHCl}_3$ ).



### (3R,4S)-N,N-Dibenzyl-4-nitro-3-phenylhept-6-en-1-amine (**40**)

To a stirred diethyl ether (dry solvent, 0.5 mL) solution of **25df** (20.0 mg, 0.0450 mmol, 99% ee) in a 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar was added methyl trifluoromethanesulfonate (10 mL, 0.090 mmol) dropwise at 0 °C under an Ar atmosphere. After stirring the resulting solution at room temperature for 0.5 h, volatiles were removed under reduced pressure. The resulting residue was dissolved methanol (0.25 mL) and acetic acid (0.25 mL). To the stirred solution of the residue was added sodium cyanoborohydride (5.7 mg, 0.090 mmol) at 0 °C under an Ar atmosphere. After stirring the resulting solution at 0 °C for 0.5 h, saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added dropwise. The resulting biphasic mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extract was washed with brine and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (5:1 *n*-hexane/ethyl acetate) to give the title compound **40** as colorless oil (13.9 mg, 0.0335 mmol, 75% yield).

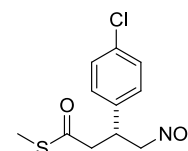
Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  2802, 1549, 1454, 1371, 1126, 1072, 912  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.24 (m, 10H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.7-6.94 (m, 2H), 5.68-5.58 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.56 (ddd,  $J = 8.9, 8.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.55 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.4, 138.5, 131.6, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 127.0, 119.4, 92.4, 58.8, 51.1, 46.5, 35.6, 29.2; ESI-MS  $m/z$  415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  415.2380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 415.2377;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -38.3 ( $c$  0.48,  $\text{CHCl}_3$ ).



### (R)-S-Methyl 3-(4-chlorophenyl)-4-nitrobutanethioate (**41**)

To a 30 mL flask with a magnetic stirring bar was added **25ca** (224.2 mg, 0.819 mmol), iodomethane (7.79 mL), and THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (47.1 mL, THF/ $\text{H}_2\text{O} = 20/1$ ) successively at room temperature. To the resulting biphasic mixture was added TFA (450  $\mu\text{L}$ ) dropwise at 0 °C. After stirring the resulting pale yellow suspension at the room temperature for 10 h, volatiles were removed under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with brine, then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 19/1) to give the corresponding thioester (210.3 mg, 94% yield).

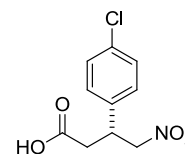
Green oil; IR (neat):  $\nu$  3453, 1672, 1549, 1093, 1002, 748  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.68 (dd,  $J = 12.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 12.8, 8.7$  Hz, 1H), 4.01 (ddt,  $J = 8.7, 7.3, 6.4$  Hz, 1H), 2.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 136.3, 133.8, 129.1, 128.7, 78.8, 46.1, 39.7, 11.6;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  22.0 ( $c$  0.84,



CHCl<sub>3</sub>).

### (*R*)-3-(4-Chlorophenyl)-4-nitrobutanoic acid

To the solution of the thioester **41** (100 mg) in THF (0.7 mL) and MeOH (1.0 mL) was added 27% NaOH aq. (0.5 mL) at -40 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Acidified with 1N HCl aq. and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the combined organic layer was washed with brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 10/1) to give carboxylic acid (73.4 mg, 83% yield). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR was identical to those reported in the literature.

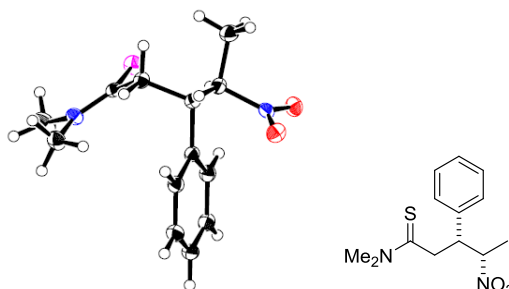


### 4-3. Determination of Absolute Configuration of the Product

**25ca** was converted to (*R*)-baclofen and its absolute configuration was determined to be *R*. The absolute configuration of the other products obtained from the reaction with nitromethane (**24a**) was deduced by analogy. The absolute and relative configuration of major diastereomer of **25ab** was determined by X-ray crystallographic analysis. Single crystal of **25ab** was obtained by recrystallization from AcOEt/*n*-hexane. Single-crystal X-ray data were collected on a Rigaku R-AXIS PAPID II imaging plate area detector with graphite-mono chromated Mo-K $\alpha$  radiation. Data collection was conducted at 93 K. All structures were solved by direct methods and refined by full matrix least-squares against  $F^2$  with all reflections.

Table S1. Selected Crystallographic Data of **25ab**

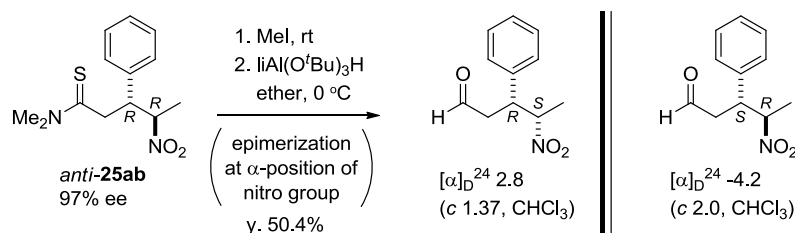
	<b>25ab</b>
molecular formula	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
formula weight	266.36
crystal system	orthorhombic
space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
cell constants	
<i>a</i> (Å)	6.291(3)
<i>b</i> (Å)	14.541(7)
<i>c</i> (Å)	46.348(2)
$\alpha$ (deg)	90.0000
$\beta$ (deg)	90.0000
$\gamma$ (deg)	90.0000
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	4243(4)
<i>Z</i>	12
$\rho$ calcd (g cm <sup>-3</sup> )	1.253
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0443
$\omega R_2$	0.0527
<i>F</i> (000)	1704.00
Flack parameter	-0.04 (6)



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. The absolute and relative configuration of the major diastereomer of **25ab** was determined to be 3*R*4*S* by Flack parameter.<sup>79</sup> The absolute configuration of other products was deduced by analogy.

Absolute configuration of minor diastereomer of *anti*-**25ab** was determined by converting to the corresponding aldehyde. *S*-Methylation followed by the treatment with LiAl(O<sup>*t*</sup>BuO)<sub>3</sub>H afforded the corresponding aldehyde with a concomitant epimerization at the  $\alpha$ -position of nitro group. The optical rotation of thus obtained 3*R*,4*S* aldehyde is opposite to the reported aldehyde.<sup>80</sup> Therefore, absolute configuration of the starting *anti*-**25ab** is 3*R*,4*R*. Selection of prochiral face of  $\alpha,\beta$ -unsaturated thioamide is consistent.



## 5. General Procedure and Characterization of Conjugate Addition Products of Thiols and Their Derivatives

### 5-1. General Procedure for Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Thiols **14** to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioamides **13** (Table 10, entry 2)

A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with *N,N*-dimethylthiocinnamide (**13a**) (76.5 mg, 0.4 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry toluene (0.8 mL) and 2-aminothiophenol (**14b**) (64  $\mu$ L, 0.6 mmol, 1.5 eq.) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C. A premixed solution of mesitylcopper and (*R*)-DTBM-Segphos (240  $\mu$ L, 0.05 M in toluene, 0.012 mmol, 3 mol %) was added via a syringe at 0 °C. The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 6 h under Ar and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The biphasic mixture was extracted with AcOEt, and the organic extract was washed successively with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and saturated aqueous NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (5:1 to 2:1 *n*-hexane / ethyl acetate or 1:2 to 1:4 *n*-hexane / dichloromethane) to give the desired product **15ab** (111.4 mg, 88% yield). Enantioselectivity was determined to be 98% ee by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>*i*</sup>PrOH = 1 / 1, flow rate = 1.0 mL / min, *t*<sub>R</sub> = 10.6 min (minor), *t*<sub>R</sub> = 13.4 min (major)].

NMR yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture using DMF as an internal standard.

#### *Direct crystallization without aqueous workup in the larger scale. (Table 9, entry 6)*

A flame-dried 20 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with *N,N*-dimethylthiocinnamide (**13a**) (1.0 g, 5.2 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the flask, after which dry toluene (10.4 mL) and 2-aminothiophenol (**14b**) (0.67 mL, 6.3 mmol, 1.2 eq.) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C. A premixed solution of mesitylcopper and (*R*)-DTBM-Segphos (0.26 mL, 0.05 M in toluene,

0.013 mmol, 0.25 mol %) was added via a syringe at 0 °C. The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 40 h under Ar. After the reaction, the product was precipitated. The reaction mixture was warmed to 70 °C. To this solution, *n*-hexane (20 mL) was added. The mixture was cooled to room temperature gradually. The precipitated crystal was filtered under reduced pressure, washed with toluene/*n*-hexane (1/2, 20 mL) and dried to give the desired product **15ab** (1.35 g, 82% yield). Enantioselectivity was determined to be >99% ee by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>*i*</sup>PrOH = 1 / 1, flow rate = 1.0 mL / min,  $t_R$  = 11.2 min (minor),  $t_R$  = 14.4 min (major)].

#### Preparation of the copper-chiral phosphine ligand suspension.

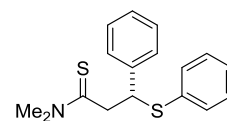
A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and 3-way glass stopcock was charged with mesitylcopper (9.1 mg, 0.05 mmol) and (*R*)-DTBM-Segphos (59.0 mg, 0.05 mmol) in a dry box. Dry toluene (1.0 mL) was added via a syringe and a stainless steel needle, and the resulting solution was stirred at room temperature for 10 min to give a pale greenish yellow 0.05 M catalyst solution in toluene, which was used immediately.

Racemic samples of the products were prepared by the identical procedure described above using (*R*)-DTBM-Segphos and (*S*)-DTBM-Segphos.

## 5-2. Characterization of Conjugate Addition Products

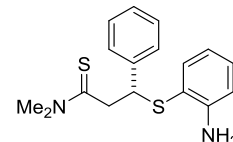
### (*R*)-*N,N*-dimethyl-3-phenyl-3-(phenylthio)propanethioamide (**15aa**)

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  1519, 1393, 1277, 747, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.37 (m, 4H), 7.29-7.16 (m, 6H), 5.18 (dd,  $J$  = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J$  = 14.2, 8.0 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.1, 140.4, 134.6, 131.3, 128.8, 128.4, 127.9, 127.5, 126.9, 53.0, 48.0, 44.6, 41.7; ESI-MS  $m/z$  324 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NS}_2\text{Na}$   $m/z$  324.0851 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , found 324.0857;  $[\alpha]_D^{30}$  +115.3 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 94% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>*i*</sup>PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 11.8 min (minor),  $t_R$  = 18.3 min (major).



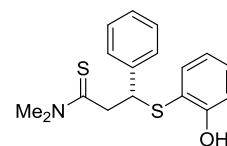
### (*R*)-3-((2-aminophenyl)thio)-*N,N*-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (**15ab**)

White solid, mp: 100-101 °C; IR (KBr):  $\nu$  3462, 3359, 1604, 1477, 1274, 736, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.20 (m, 5H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.91 (dd,  $J$  = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.42 (brs, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J$  = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.2, 149.2, 141.1, 137.3, 130.4, 128.2, 127.9, 127.3, 117.9, 115.6, 114.8, 52.3, 47.3, 44.8, 41.8; ESI-MS  $m/z$  339 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  339.0960 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , found 339.0961;  $[\alpha]_D^{30}$  +300.5 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee),  $[\alpha]_D^{29}$  +291.7 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>*i*</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 10.6 min (minor),  $t_R$  = 13.4 min (major).

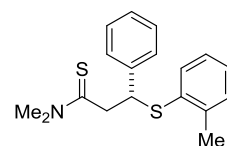


**(R)-3-((2-hydroxyphenyl)thio)-N,N-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15ac)**

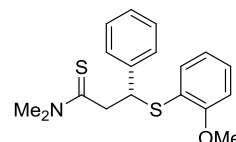
White solid, mp: 93-95 °C; IR (KBr):  $\nu$  3322, 1518, 1469, 1277, 1193, 756, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.17 (m, 6H), 7.00 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.67 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.4$  Hz, 2H), 4.83 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 15.6, 9.2$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 15.4, 5.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.7, 158.0, 140.9, 137.0, 131.6, 128.4, 127.8, 127.6, 120.1, 116.9, 115.1, 53.8, 46.2, 45.0, 41.7; ESI-MS  $m/z$  340  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOS}_2\text{Na}$   $m/z$  340.0800  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 340.0805;  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} +294.2$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 17.8$  min (minor),  $t_{\text{R}} = 23.7$  min (major).

**(R)-N,N-dimethyl-3-phenyl-3-(*o*-tolylthio)propanethioamide (15ad)**

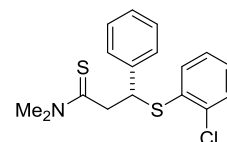
Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  1519, 1393, 1277, 751, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.35 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 3H), 5.13 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J = 14.0, 8.4$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 14.2, 6.4$  Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.2, 140.6, 139.2, 133.9, 131.5, 130.1, 128.4, 127.9, 127.6, 126.9, 126.4, 52.4, 48.0, 44.6, 41.8, 20.6; ESI-MS  $m/z$  338  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}_2\text{Na}$   $m/z$  338.1008  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 338.1008;  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} +117.6$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 11.2$  min (minor),  $t_{\text{R}} = 12.4$  min (major).

**(R)-3-((2-methoxyphenyl)thio)-N,N-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15ae)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  1520, 1393, 1274, 1243, 751, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.40 (m, 3H), 7.28-7.16 (m, 4H), 6.87 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J = 9.2, 5.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 14.0, 8.9$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 14.0, 5.8$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.3, 157.9, 140.4, 131.8, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 122.9, 121.0, 110.6, 55.8, 50.7, 48.3, 44.6, 41.7; ESI-MS  $m/z$  354  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}_2\text{Na}$   $m/z$  354.0957  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 354.0957;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +89.2$  ( $c$  0.93,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 13.2$  min (minor),  $t_{\text{R}} = 21.4$  min (major).

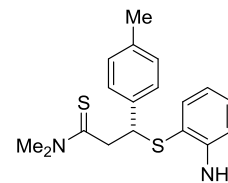
**(R)-3-((2-chlorophenyl)thio)-N,N-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15af)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  1517, 1393, 1276, 1035, 749, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.17 (ddd,  $J = 7.8, 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.09 (ddd,  $J = 7.8, 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J = 9.0, 5.7$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 14.2, 8.7$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.2, 5.7$  Hz, 1H), 3.04 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.8, 139.7, 134.4, 134.0, 130.5, 129.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.3, 127.2, 51.4, 48.0, 44.6, 41.8; ESI-MS  $m/z$  358  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNS}_2\text{Na}$   $m/z$  358.0461  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 358.0464;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +83.6$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ , 95% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 11.6$  min (minor),  $t_{\text{R}} = 18.7$  min (major).



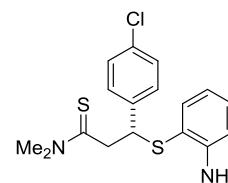
**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-N,N-dimethyl-3-(p-tolyl)propanethioamide (15bb)**

White solid, mp: 109-111 °C; IR (KBr):  $\nu$  3410, 3303, 1609, 1511, 1475, 1272, 1105, 817, 748  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 4H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.53 (ddd,  $J = 7.6, 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J = 7.6, 7.4$  Hz, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.4, 149.2, 138.0, 137.3, 137.0, 130.4, 128.9, 127.7, 117.9, 115.9, 114.8, 52.0, 47.5, 44.8, 41.8, 21.1; ESI-MS  $m/z$  353  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  353.1117  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 353.1115;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +296.5$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $^i$ PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}}$  = 9.4 min (minor),  $t_{\text{R}}$  = 13.5 min (major).



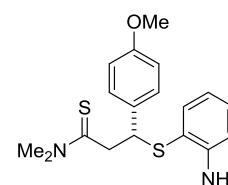
**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethylpropanethioamide (15cb)**

White solid, mp: 87-89 °C; IR (KBr):  $\nu$  3398, 3301, 1608, 1518, 1475, 1278, 1094, 825, 755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.16 (m, 4H), 7.08 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.51 (ddd,  $J = 7.6, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.91 (dd,  $J = 7.3, 7.4$  Hz, 1H), 4.44 (brs, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 14.9, 7.6$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J = 15.1, 7.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.8, 149.2, 139.8, 137.3, 132.9, 130.6, 129.3, 128.3, 118.0, 115.1, 114.8, 51.4, 46.8, 44.8, 41.8; ESI-MS  $m/z$  373  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  373.0570  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 373.0574;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +325.8$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $^i$ PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}}$  = 11.2 min (minor),  $t_{\text{R}}$  = 12.9 min (major).



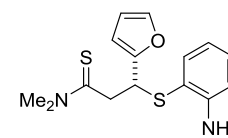
**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-3-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylpropanethioamide (15db)**

White solid, mp: 111-112 °C; IR (KBr):  $\nu$  3463, 3360, 1604, 1510, 1244, 1022  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (ddd,  $J = 8.7, 3.0, 2.1$  Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.77 (ddd,  $J = 8.7, 3.0, 2.0$  Hz, 2H), 6.62 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.52 (ddd,  $J = 7.6, 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.86 (dd,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.4, 158.8, 148.9, 137.3, 133.1, 130.4, 129.0, 118.2, 116.1, 115.0, 113.6, 55.2, 51.9, 47.6, 44.8, 41.9; ESI-MS  $m/z$  369  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2\text{Na}$   $m/z$  369.1066  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 369.1066;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +277.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $^i$ PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}}$  = 14.3 min (minor),  $t_{\text{R}}$  = 21.9 min (major).



**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-3-(furan-2-yl)-N,N-dimethylpropanethioamide (15eb)**

White solid, mp: 71-73 °C; IR (KBr):  $\nu$  3403, 3298, 1606, 1519, 1475, 1278, 1156, 1112, 754, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 1.8, 0.7$  Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.56 (ddd,  $J = 7.8, 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 3.2, 0.4$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 1H), 4.21 (brs, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.8, 152.9, 149.4, 141.7, 137.9, 130.7, 117.9, 115.0, 114.7, 110.4, 107.9, 45.7, 44.9, 44.3, 41.8; ESI-MS  $m/z$  329  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2\text{Na}$   $m/z$

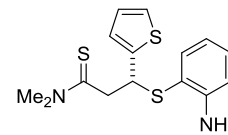


329.0753 [M+Na]<sup>+</sup>, found 329.0754; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> +303.9 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min) *t*<sub>R</sub> = 11.4 min (minor), *t*<sub>R</sub> = 14.3 min (major).

**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-N,N-dimethyl-3-(thiophen-2-yl)propanethioamide**

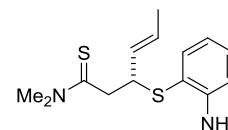
**(15fb)**

White solid, mp: 119-121 °C; IR (KBr):  $\nu$  3407, 3301, 1611, 1520, 1475, 1277, 751, 712 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17-7.08 (m, 3H), 6.82 (dd, *J* = 5.0, 3.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.55 (ddd, *J* = 7.6, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  199.7, 149.3, 145.2, 137.4, 130.7, 126.4, 125.7, 124.4, 117.9, 115.3, 114.8, 48.0, 47.7, 44.8, 41.9; ESI-MS *m/z* 345 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>Na *m/z* 345.0524 [M+Na]<sup>+</sup>, found 345.0522; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> +373.7 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min) *t*<sub>R</sub> = 12.2 min (minor), *t*<sub>R</sub> = 15.3 min (major).



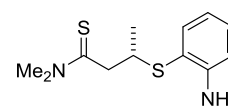
**(R,E)-3-((2-aminophenyl)thio)-N,N-dimethylhex-4-enethioamide (15gb)**

Pale yellow oil, IR (neat):  $\nu$  3444, 3331, 1607, 1520, 1478, 1280, 751 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (ddd, *J* = 7.6, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.42 (ddd, *J* = 15.1, 8.9, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dddd, *J* = 15.1, 6.4, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.46 (brs, 2H), 4.19 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  200.6, 149.4, 138.1, 130.4, 129.8, 128.0, 117.8, 115.7, 114.7, 50.7, 46.5, 44.8, 42.0, 17.7; ESI-MS *m/z* 303 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 303.0960 [M+Na]<sup>+</sup>, found 303.0962; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> +148.5 (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>, 95% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min) *t*<sub>R</sub> = 7.5 min (minor), *t*<sub>R</sub> = 11.6 min (major).



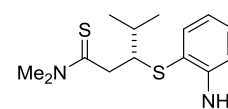
**(S)-3-((2-aminophenyl)thio)-N,N-dimethylbutanethioamide (15hb)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  3441, 3328, 1606, 1520, 1478, 1393, 1279, 1157, 1051, 752 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.4, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  201.0, 149.2, 137.5, 130.4, 118.0, 115.6, 114.9, 48.7, 44.7, 42.7, 41.7, 20.9; ESI-MS *m/z* 277 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 277.0804 [M+Na]<sup>+</sup>, found 277.0804; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>30</sup> +92.2 (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min) *t*<sub>R</sub> = 8.9 min (minor), *t*<sub>R</sub> = 13.5 min (major).



**(R)-3-((2-aminophenyl)thio)-N,N,4-trimethylpentanethioamide (15ib)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  3442, 3328, 1606, 1519, 1478, 1393, 1281, 1156, 1074, 751 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz,

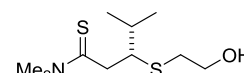




1H), 6.69 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 6.64 (ddd,  $J = 7.6, 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.47 (brs, 2H), 3.71 (ddd,  $J = 7.1, 7.1, 3.0$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J = 14.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 14.9, 6.9$  Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.7, 149.0, 137.3, 130.1, 118.0, 116.1, 114.9, 55.0, 45.0, 43.1, 41.8, 30.4, 19.0, 18.6; ESI-MS  $m/z$  305  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  305.1117  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 305.1108;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +140.2$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AY-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 12.2$  min (major),  $t_{\text{R}} = 13.7$  min (minor).

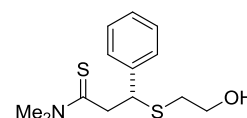
**(R)-3-((2-hydroxyethyl)thio)-*N,N*,4-trimethylpentanethioamide (15ig)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  3408, 2958, 2870, 1523, 1394, 1282, 1071  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.81-3.66 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (dd,  $J = 14.4, 10.1$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.2, 60.5, 53.4, 45.2, 44.5, 42.4, 36.2, 33.0, 19.8, 18.8; ESI-MS  $m/z$  258  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NOS}_2\text{Na}$   $m/z$  258.0957  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 258.0952;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +112.5$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 96% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AY-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 8.2$  min (major),  $t_{\text{R}} = 10.1$  min (minor).



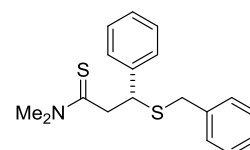
**(R)-3-((2-hydroxyethyl)thio)-*N,N*-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15ag)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  3398, 1524, 1395, 1278, 1072, 751, 7001  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.24 (m, 5H), 4.79 (dd,  $J = 7.6, 7.1$  Hz, 1H), 3.73 (ddd,  $J = 11.4, 7.1, 5.0$  Hz, 1H), 3.64 (ddd,  $J = 11.5, 5.7, 5.5$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (dd,  $J = 14.4, 8.0$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 14.4, 6.6$  Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.1, 141.4, 128.6, 127.9, 127.6, 60.2, 49.5, 48.4, 44.9, 41.9, 34.7; ESI-MS  $m/z$  292  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}_2\text{Na}$   $m/z$  292.0800  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 292.0797;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +76.0$  ( $c$  0.73,  $\text{CHCl}_3$ , 84% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 6.8$  min (minor),  $t_{\text{R}} = 8.3$  min (major).



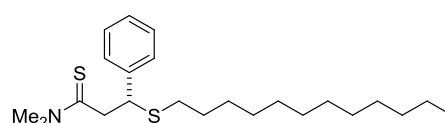
**(R)-3-(benzylthio)-*N,N*-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15ah)**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.19 (m, 10H), 4.91 (dd,  $J = 7.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (dd,  $J = 14.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 13.8, 8.0$  Hz, 1H), 3.01 (s, 3H); ESI-MS  $m/z$  338  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 11.7$  min (major),  $t_{\text{R}} = 13.3$  min (minor).



**(R)-3-(dodecylthio)-*N,N*-dimethyl-3-phenylpropanethioamide (15ai)**

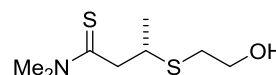
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.21 (m, 5H), 4.67 (dd,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 14.0, 7.1$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 13.7, 7.8$  Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 18H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HPLC (Daicel CHIRALCEL OD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 5.0$  min (major),  $t_{\text{R}} =$



5.7 min (minor).

### (S)-3-((2-hydroxyethyl)thio)-N,N-dimethylbutanethioamide (15hg)

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  3399, 1525, 1394, 1278, 1053, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80-3.70 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J = 14.6, 7.8$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 14.6, 6.4$  Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.55 (brs, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.2, 60.6, 48.8, 44.9, 42.1, 40.2, 34.3, 22.0; ESI-MS  $m/z$  230  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NOS}_2\text{Na}$   $m/z$  230.0644  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 230.0638;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +22.4$  ( $c$  1.09,  $\text{CHCl}_3$ , 37% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ PrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 15.3$  min (major),  $t_{\text{R}} = 16.9$  min (minor).



### 5.3. General Procedure for Transformation of the Product into 1,5-benzothiazepin-4-ones (Scheme 30)

To a stirred THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL, 10/1) solution of thioamide **15ab** (1.0 g, 3.16 mmol, >99% ee) in a 50 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was added trifluoromethanesulfonic acid (0.84 mL, 9.5 mmol, 3 eq.) at 0  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. Then methyl iodide (0.79 mL, 12.6 mmol, 4 eq.) was added to the reaction mixture. After stirring the resulting solution at room temperature for 17 h, toluene and saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. were added to the reaction mixture. The organic phase was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting residue was used for next step without further purification.

Toluene (10 mL) and *p*-toluenesulfonic acid mono hydrate (61 mg, 0.32 mmol, 0.1 eq.) were added to the resulting residue, then the mixture was stirred under 80  $^\circ\text{C}$  for 2 h. The mixture was cooled to room temperature, then tetrahydrofuran (10 mL) and saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  were added. The organic phase was washed successively with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  and saturated aqueous  $\text{NaCl}$  and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (5:1 to 2:1  $n$ -hexane / ethyl acetate) to give the desired product **10a** (0.65 g, 81% yield, 2 steps).

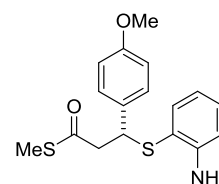
### 5.4. Procedure for Transformation of the 1,5-benzothiazepin-4-ones into thiazesim (Scheme 30)

To a stirred ethyl acetate (6 mL) solution of lactam **10a** (0.3 g, 1.2 mmol) in a 20 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was added 2-(dimethylamino)ethylchloride hydrochloride (0.34 g, 2.4 mmol, 2 eq.) followed by potassium carbonate (0.65 g, 4.7 mmol, 4 eq) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.04 mL). After the mixture was stirred at reflux for 18h, it was cooled to room temperature. After filtration, the organic phase was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and saturated  $\text{NaCl}$  aq. and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (20:1 to 10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH) to give the desired product thiazesim (0.36 g, 93% yield).

### 5.5. Characterization of 1,5-benzothiazepin-4-ones and thiazesim

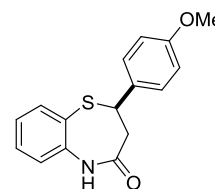
#### (R)-S-methyl 3-((2-aminophenyl)thio)-3-(4-methoxyphenyl)propanethioate (53)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14-7.09 (m, 4H), 6.81-6.76 (m, 3H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 7.8, 7.6$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H); ESI-MS  $m/z$  356  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



**(R)-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-4(5*H*)-one (25)**

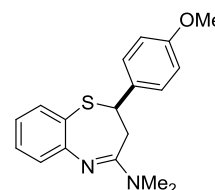
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.7, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 4.86 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 12.6, 10.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.9, 159.1, 141.1, 135.9, 135.5, 130.1,



127.6, 126.8, 126.7, 123.2, 114.1, 55.3, 52.6, 41.6; ESI-MS *m/z* 308 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>NaS *m/z* 308.072 [M+Na]<sup>+</sup>, found; HPLC (Daicel CHIRALPAK AS-H, φ0.46 cm x 25 cm, detection 254 nm, *n*-hexane/<sup>i</sup>PrOH = 1/1, flow rate = 1.0 mL/min) *t<sub>R</sub>* = 28.5 min (major), *t<sub>R</sub>* = 34.9 min (minor).

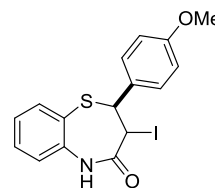
**(R)-2-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-4-amine (55)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.7, 3.0, 2.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 7.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 2.3 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (brs, 6H), 2.86 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* 313 [M+H]<sup>+</sup>;



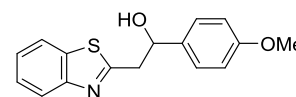
**(2*S*)-3-iodo-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-4(5*H*)-one (72)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 2.1 Hz, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 8.7, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 434 [M+Na]<sup>+</sup>;



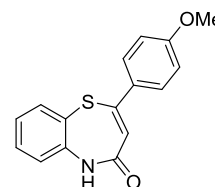
**2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanol (76)**

Yellow-orange solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.25 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 169.1, 159.2, 134.8, 134.6, 127.1, 126.2, 125.1, 122.6, 121.5, 113.9, 77.2, 72.3, 55.3, 42.9; ESI-MS *m/z* 308 [M+Na]<sup>+</sup>.



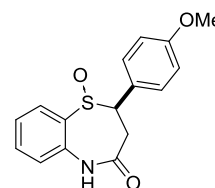
**2-(4-methoxyphenyl)benzo[*b*][1,4]thiazepin-4(5*H*)-one (77)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 3.0, 1.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 306 [M+Na]<sup>+</sup>;



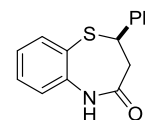
**(2*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]thiazepin-4(5*H*)-one 1-oxide (78)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.7, 3.2, 2.0 Hz, 2H), 4.35 (dd, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 13.0, 1.8, 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 160.2, 136.4, 134.3, 131.9, 130.0, 127.8, 127.3, 125.7, 122.9, 114.6, 72.5, 55.3, 36.1; ESI-MS *m/z* 324 [M+Na]<sup>+</sup>.



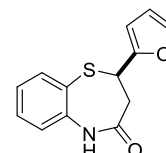
**(R)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-one (80a)**

White solid, mp: 192-193 °C; IR (KBr):  $\nu$  3179, 3059, 2961, 2899, 1678, 1476, 1385, 757, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (brs, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.8, 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 6H), 7.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J = 11.0, 5.8$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 12.6, 11.2$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 12.6, 5.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7, 143.4, 141.4, 135.8, 130.1, 128.8, 127.8, 126.6, 126.5, 126.4, 123.2, 53.2, 41.6; ESI-MS  $m/z$  278  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSNa}$   $m/z$  278.0610  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 278.0611;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -560.9 ( $c$  1.06,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee).



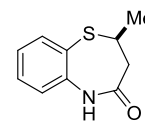
**(R)-2-(furan-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-one (80e)**

White solid, mp: 139-142 °C; IR (KBr):  $\nu$  3189, 3114, 3060, 2959, 2897, 1678, 1475, 755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (brs, 1H), 7.58 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 3.2, 0.7$  Hz, 1H), 4.92 (dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 12.6, 10.8$  Hz, 1H), 2.85 (ddd,  $J = 12.6, 6.4, 1.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5, 154.5, 142.2, 141.4, 136.2, 130.3, 126.5, 125.5, 123.1, 110.3, 105.6, 46.1, 38.2; ESI-MS  $m/z$  268  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{SNa}$   $m/z$  268.0403  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 268.0397;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  -683.7 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee).



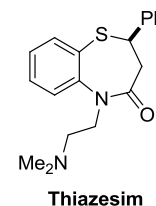
**(S)-2-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-one (80h)**

White solid, mp: 220-222 °C; IR (KBr):  $\nu$  3178, 3110, 3069, 3036, 2953, 2907, 1682, 1475, 1389, 806, 759  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.37 (ddd,  $J = 8.0, 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.18 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 2.65 (dd,  $J = 12.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 12.6, 8.5$  Hz, 1H), 1.43 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5, 141.3, 135.9, 129.9, 126.8, 126.3, 123.0, 44.8, 41.2, 23.6; ESI-MS  $m/z$  216  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOSNa}$   $m/z$  216.0454  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 216.0450;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  -252.8 ( $c$  0.53, THF, 97% ee).



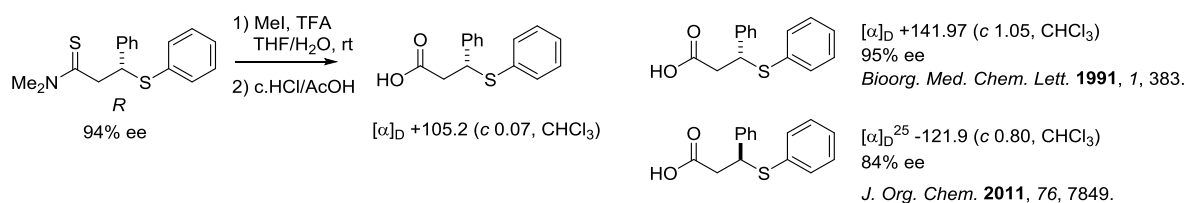
**(R)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-one (thiazesim)**

Colorless oil, IR (neat):  $\nu$  1663, 1583, 1471, 1392, 1258, 1149, 760, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.78 (dd,  $J = 12.4, 5.7$  Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3, 146.3, 143.8, 136.3, 130.4, 128.7, 127.6, 127.5, 127.1, 126.0, 124.6, 56.3, 52.7, 47.3, 45.5, 41.8; ESI-MS  $m/z$  349  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSNa}$   $m/z$  349.1345  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 349.1347;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -511.2 ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee).

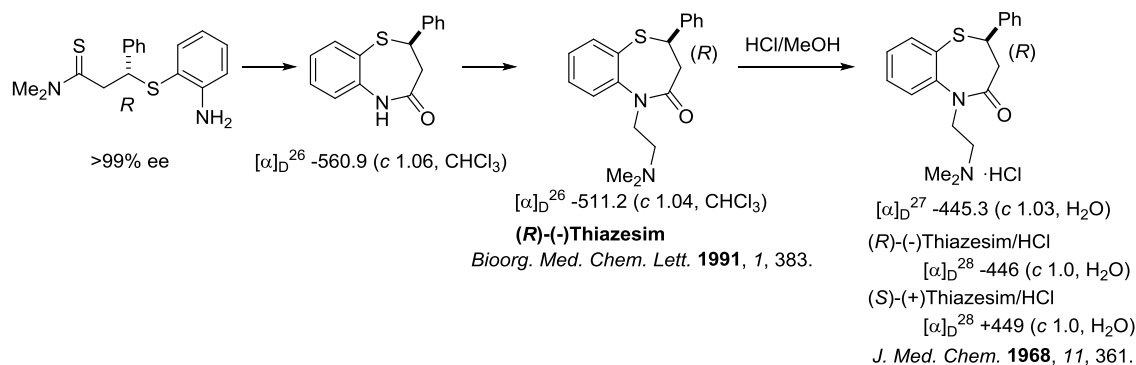


**5-6. Determination of Absolute Configuration of the Product**

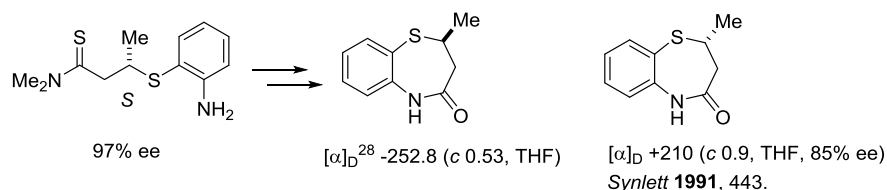
**15aa** was converted to the corresponding known carboxylic acid and its absolute configuration was determined to be *R*.



**15ab** was converted to (*R*)-(-)-Thiazesim and its HCl salt and its absolute configuration was determined to be *R*.



**15hb** was converted to the corresponding known 1,5-benzothiazepinone and its absolute configuration was determined to be *S*.



The absolute configuration of the other products was deduced by analogy.

## 6. General Procedure and Characterization of Nitroaldol Products and Their Derivatives

### 6-1. General Procedure for i) Preparation of Catalyst A, and ii) *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Using Catalyst A (Table 20, entry 1)

i) A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand (**4**) (4.5 mg, 0.012 mmol, 6 mol %) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (0.14 mL) and  $\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}^i\text{Pr})_{13}$  0.2 M (based on Nd) solution in THF (30  $\mu\text{L}$ , 0.006 mmol, 3 mol %) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C. NaHMDS 1.0 M solution in THF (12  $\mu\text{L}$ , 0.012 mmol, 6 mol %) was added via syringe at 0 °C. After stirring for 0.5 h at room temperature, nitroethane (0.04 mL) was added via syringe at room temperature to give a clear solution. After stirring at room temperature, the white precipitates appeared. The whole suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (size 1.5 mL). The tube was centrifuged (ca.  $10^4$  rpm, 5 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1 mL) was added to the precipitate. The tube was agitated by vortex mixer for 30 sec (and finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant was decanted.

ii) The resulting precipitate was agitated with dry THF (1 mL) and the resulting suspension was transferred to

a flame-dried 20 mL test tube under an Ar atmosphere. THF (0.4 mL) and nitroethane (0.14 mL, 2.0 mmol, 10 eq.) were added via a syringe at room temperature. The resulting white suspension was cooled to -60 °C. The solution of 3,5-diiodobenzaldehyde (72 mg, 0.2 mmol) in THF (0.6 mL) was added dropwise via a syringe over 1 min. The resulting suspension was stirred at -60 °C for 1 h under Ar and quenched with solution of AcOH 0.2 M in THF (0.3 mL). After stirring at -60 °C for 1 h, the reaction mixture was warmed to room temperature. Then 1 N HCl aq. (1 mL) was added. The resulting biphasic mixture was extracted with AcOEt and the organic extract was washed successively with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, water and saturated aqueous NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (10:1 to 5:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product **3aa** (85 mg, 98% yield). The *anti/syn* ratio and enantioselectivity were determined to be 98/2 and 99% ee respectively by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>t</sup>PrOH = 19 / 1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 12.0 min (*anti*/minor),  $t_R$  = 14.0 min (*anti*/major),  $t_R$  = 15.1 min (*syn*/major),  $t_R$  = 44.1 min (*syn*/minor).

## 6-2. General Procedure for i) Preparation of Catalyst B, and ii) *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Using Catalyst B (Table 20, entry 7)

i) A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand (**4**) (9 mg, 0.024 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (0.3 mL) and Nd<sub>5</sub>O(O<sup>t</sup>Pr)<sub>13</sub> 0.2 M (based on Nd) solution in THF (60  $\mu$ L, 0.012 mmol) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C. NaHMDS 1.0 M solution in THF (24  $\mu$ L, 0.024 mmol) was added via syringe at 0 °C. After stirring for 0.5 h at room temperature, carbon nanotubes (Baytubes® C70P, 18 mg) was added. Then, nitroethane (0.08 mL) was added via syringe at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the whole black suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (size 1.5 mL) with THF washing (ca. 1 mL). The tube was centrifuged (ca. 10<sup>4</sup> rpm, 5 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1 mL) was added to the precipitate. The tube was agitated by vortex mixer for 30 sec (and finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant was decanted.

ii) The resulting precipitate was agitated with dry THF (1 mL) and the resulting suspension was divided to 6 portions (0.5 mol % each) and was transferred to a flame-dried 20 mL test tube under an Ar atmosphere. THF (2.8 mL) and nitroethane (0.28 mL, 4.0 mmol, 10 eq.) were added via a syringe at room temperature. The resulting black suspension was cooled to -60 °C. The solution of 3,5-diiodobenzaldehyde (143 mg, 0.4 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise via a syringe over 1 min. The resulting suspension was stirred at -60 °C for 64 h under Ar and quenched with solution of AcOH 0.2 M in THF (0.3 mL). After stirring at -60 °C for 1 h, the reaction mixture was warmed to room temperature. Then 1 N HCl aq. (1 mL) was added. The resulting biphasic mixture was filtrated with celite pad under reduced pressure and washed with AcOEt. The filtrate was extracted with AcOEt and the organic extract was washed successively with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, water and saturated aqueous NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (10:1 to 5:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product **3aa** (170 mg, 98% yield). The *anti/syn* ratio and enantioselectivity were determined to be 96/4 and 95% ee respectively by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/<sup>t</sup>PrOH = 19 / 1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R$  = 12.0 min (*anti*/minor),  $t_R$  =

14.0 min (*anti*/major),  $t_R = 15.1$  min (*syn*/major),  $t_R = 44.1$  min (*syn*/minor).

### 6-3. General Procedure for i) Preparation of Catalyst C, and ii) *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Using Catalyst C (Table 20, entry 5)

i) A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand (**4**) (9 mg, 0.024 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (0.3 mL) and  $\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}^i\text{Pr})_{13}$  0.2 M (based on Nd) solution in THF (60  $\mu\text{L}$ , 0.012 mmol) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C. NaHMDS 1.0 M solution in THF (24  $\mu\text{L}$ , 0.024 mmol) was added via syringe at 0 °C. After stirring for 0.5 h at room temperature, nitroethane (0.08 mL) was added via syringe at room temperature to give a clear solution. After stirring at room temperature, the white precipitates appeared. Then carbon nanotubes (Baytubes® C70P, 9 mg) was added. After stirring at room temperature for 2 h, the whole black and white suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (size 1.5 mL) with THF washing (ca. 1 mL). The tube was centrifuged (ca.  $10^4$  rpm, 5 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1 mL) was added to the precipitate. The tube was agitated by vortex mixer for 30 sec (and finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant was decanted.

ii) The resulting precipitate was agitated with dry THF (1 mL) and the resulting suspension was divided to 3 portions (1 mol % each) and was transferred to a flame-dried 20 mL test tube under an Ar atmosphere. THF (2.7 mL) and nitroethane (0.28 mL, 4.0 mmol, 10 eq.) were added via a syringe at room temperature. The resulting black suspension was cooled to -60 °C. The solution of 3,5-diiodobenzaldehyde (143 mg, 0.4 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise via a syringe over 1 min. The resulting suspension was stirred at -60 °C for 22 h under Ar and quenched with solution of AcOH 0.2 M in THF (0.3 mL). After stirring at -60 °C for 1 h, the reaction mixture was warmed to room temperature. Then 1 N HCl aq. (1 mL) was added. The resulting biphasic mixture was filtrated with celite pad under reduced pressure and washed with AcOEt. The filtrate was extracted with AcOEt and the organic extract was washed successively with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , water and saturated aqueous NaCl and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (10:1 to 5:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product **3aa** (55 mg, 32% yield). The *anti*/*syn* ratio and enantioselectivity were determined to be 94/6 and 92% ee respectively by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 19 / 1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_R = 12.0$  min (*anti*/minor),  $t_R = 14.0$  min (*anti*/major),  $t_R = 15.1$  min (*syn*/major),  $t_R = 44.1$  min (*syn*/minor).

### 6-4. Procedure for *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction by Recycled Catalyst B (Table 22)

A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand (**4**) (9 mg, 0.024 mmol, 6 mol %) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (0.3 mL) and  $\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}^i\text{Pr})_{13}$  0.2 M (based on Nd) solution in THF (60  $\mu\text{L}$ , 0.012 mmol, 3 mol %) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C. NaHMDS 1.0 M solution in THF (24  $\mu\text{L}$ , 0.024 mmol, 6 mol %) was added via syringe at 0 °C. After stirring for 0.5 h at room temperature, carbon nanotubes (Baytubes® C70P, 9 mg) was added. Then, nitroethane (0.08 mL) was added via syringe at room temperature. After stirring at room

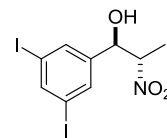
temperature for 2 h, the whole black suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (size 1.5 mL) with THF washing (ca. 1 mL). The tube was centrifuged (ca.  $10^4$  rpm, 5 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1 mL) was added to the precipitate. The tube was agitated by vortex mixer for 30 sec (and finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant was decanted. The resulting precipitate was agitated with dry THF (1 mL) and the resulting suspension was transferred to a vacuum-dried 20 mL multipurpose reaction tube with glass-filter (EYELA, RTG20) under an Ar atmosphere. THF (2 mL) and nitroethane (0.28 mL, 4.0 mmol, 10 eq.) were added via a syringe at room temperature. The resulting black suspension was cooled to  $-60$  °C. The solution of 3,5-diiodobenzaldehyde (143 mg, 0.4 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise via a syringe over 1 min. The reaction was run with shaking (ca. 240 rpm) at  $-60$  °C under Ar. After the reaction, the cap was removed and the needle was attached to the draing at the bottom of the test tube. The reaction mixture was filtrated and washed (THF 1mL) into 0.2 M AcOH in THF (2 mL) at  $-60$  °C under Ar balloon pressure. Then 1 N HCl aq. (1 mL) was added. The resulting biphasic mixture was washed with AcOEt. The organic layer was washed successively with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , water and saturated aqueous NaCl and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (10:1 to 5:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product **3aa** (162 mg, 94% yield). The *anti/syn* ratio and enantioselectivity were determined to be 98/2 and 99% ee respectively by chiral-stationary-phase HPLC analysis [Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/ $\text{PrOH}$  = 19 / 1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}}$  = 12.0 min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}}$  = 14.0 min (*anti*/major),  $t_{\text{R}}$  = 15.1 min (*syn*/major),  $t_{\text{R}}$  = 45.7 min (*syn*/minor). The needle was removed and the cap was attached to the drain. Dry THF (3mL), nitroethane (0.28 mL, 4.0 mmol, 10 eq.) were added via a syringe at room temperature. The resulting black suspension was cooled to  $-60$  °C. The solution of 3,5-diiodobenzaldehyde (143 mg, 0.4 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise via a syringe over 1 min. The second reaction was run with shaking (ca. 240 rpm) at  $-60$  °C under Ar. The following reactions were conducted.

Racemic samples of the products were prepared by following the identical procedure described in the literature using the corresponding aldehydes.<sup>59a</sup>

#### 6-4. Characterization of Nitroaldol Products

##### (1*R*,2*S*)-1-(3,5-diiodophenyl)-2-nitropropan-1-ol (**3aa**)

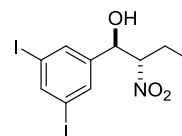
Pale yellow solid, mp: 62-63 °C; IR (KBr):  $\nu$  3487, 1547, 1390, 1365, 1276, 1182, 993, 706  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (dd,  $J$  = 1.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 1.6, 0.7 Hz, 2H), 5.35 (dd,  $J$  = 3.2, 3.0 Hz, 1H), 4.63 (dq,  $J$  = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 1.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.2, 142.2, 134.3, 95.1, 86.8, 71.9, 11.7; ESI-MS  $m/z$  432 [M-H]<sup>-</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{I}_2\text{NO}_3\text{Na}$   $m/z$  455.8564 [M+Na]<sup>+</sup>, found 455.8559;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -4.6 (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/ $\text{PrOH}$  = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}}$  = 12.0 min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}}$  = 14.0 min (*anti*/major),  $t_{\text{R}}$  = 15.1 min (*syn*/major),  $t_{\text{R}}$  = 44.1 min (*syn*/minor).





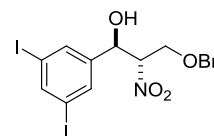
### (1R,2S)-1-(3,5-diiodophenyl)-2-nitrobutan-1-ol (3ab)

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  3521, 1539, 1374, 1297, 1189  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.4, 142.3, 134.5, 95.0, 94.0, 72.4, 20.8, 10.3; ESI-MS  $m/z$  446  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{I}_2\text{NO}_3\text{Na}$   $m/z$  469.8721  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 469.8714;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  7.7 ( $c$  1.48,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 11.0$  min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}} = 12.3$  min (*anti*/major).



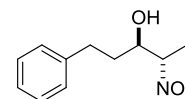
### (1R,2S)-3-(benzyloxy)-1-(3,5-diiodophenyl)-2-nitropropan-1-ol (3ac)

Colorless oil; IR (neat):  $\nu$  3537, 1546, 1370, 1191  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 1.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.6, 0.7$  Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 5H), 5.29 (dd,  $J = 4.3, 4.1$  Hz, 1H), 4.75 (ddd,  $J = 7.1, 4.6, 3.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.0, 7.1$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.2, 3.2$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.4, 142.2, 136.4, 134.3, 128.6, 128.3, 127.8, 95.1, 90.0, 73.8, 71.6, 66.3; ESI-MS  $m/z$  562  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{NO}_4\text{Na}$   $m/z$  561.8983  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 561.8968;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -8.1 ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ , 89% ee); HPLC (Daicel CHIRALPAK AD-H x AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 20.7$  min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}} = 23.0$  min (*anti*/major),  $t_{\text{R}} = 24.2$  min (*syn*/major),  $t_{\text{R}} = 33.7$  min (*syn*/minor).



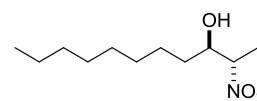
### (3R,4S)-4-nitro-1-phenylpentan-3-ol (3ba)

It is the known compound and NMR data matched the reported data (T. Nitabaru *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.), 87% ee HPLC (Daicel CHIRALPAK AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min)  $t_{\text{R}} = 8.5$  min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}} = 8.9$  min (*anti*/major).



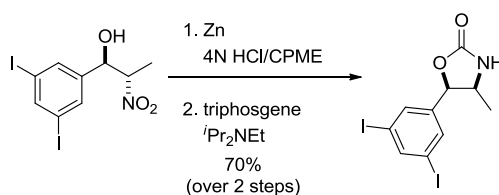
### (2S,3R)-2-nitroundecan-3-ol (3ca)

It is the known compound and NMR data matched the reported data (T. Nitabaru *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.). 89% ee HPLC (Daicel CHIRALPAK AD-H x AD-H,  $\phi$  0.46 cm x 25 cm, detection at 210 nm,  $n$ -hexane/ $i$ -PrOH = 99/1, flow rate = 0.5 mL/min)  $t_{\text{R}} = 89.2$  min (*anti*/minor),  $t_{\text{R}} = 93.3$  min (*anti*/major).



## 4-14. Enantioselective Synthesis of Anacetrapib

### (4S,5R)-5-(3,5-diiodophenyl)-4-methyloxazolidin-2-one (21)

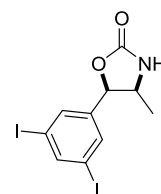


To a stirred 4 N HCl/CPME (1.5 mL, 6 mmol, 60 eq.) solution of nitro alcohol (43 mg, 0.1 mmol) in a 20 mL

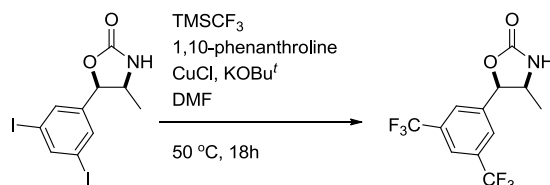
test tube equipped with a magnetic stirring bar was added Zn (196 mg, 3.0 mmol, 30 eq.) portionwise at 0 °C under an Ar atmosphere. After stirring at 0°C for 1h, 10% (w/w) NaOH aqueous solution (3 mL) was added to the reaction mixture. After stirring at room temperature for 0.5 h, the precipitated solid was filtrated with Celite pad under reduced pressure and washed with AcOEt (10 mL x 3) and water (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL x 3). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was used for next step without further purification.

To a stirred CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) solution of crude amino alcohol (theoretical 0.1 mmol) in a 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar was added *i*Pr<sub>2</sub>NEt (78 mg, 0.6 mmol, 6 eq.) and triphosgene (15 mg, 0.05 mmol, 0.5 eq.) successively at 0 °C under an Ar atmosphere. After stirring at room temperature for 12 h, 1 N aqueous HCl solution and AcOEt were added. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and saturated aqueous NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (2:1 to 1:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product (30 mg, 70% yield, 2steps).

White solid, mp: 113-115 °C; IR (KBr):  $\nu$  1752, 1546, 1332, 1231, 1122 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04 (dd, *J* = 1.6, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.4, 0.5 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  158.7, 145.3, 138.8, 134.1, 94.9, 78.9, 52.1, 17.8; ESI-MS *m/z* 452 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (ESI-TOF) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Na *m/z* 451.8615 [M+Na]<sup>+</sup>, found 451.8612; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -68.7 (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee).

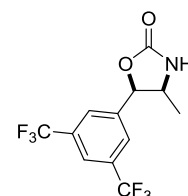


#### (4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-oxazolidin-2-one (5)



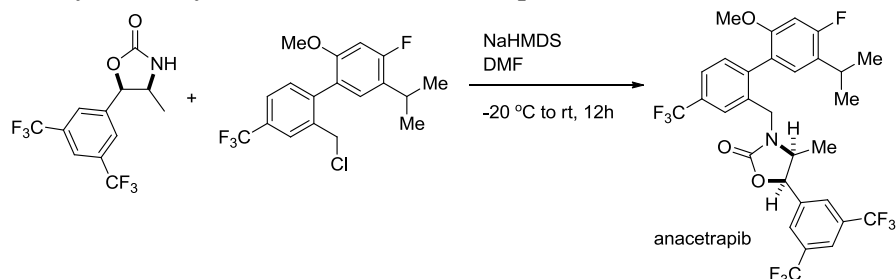
A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and 3-way-glass stopcock was charged with CuCl (99 mg, 1.0 mmol, 4 eq.), KOBu' (112 mg, 1.0 mmol, 4 eq.) and 1,10-phenanthroline (180 mg, 1.0 mmol, 4 eq.) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry DMF (2 mL) was added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then TMSCF<sub>3</sub> (0.15 mL, 1.0 mmol, 4 eq.) was added via a syringe at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then the oxazolidinone (107 mg, 0.25 mmol) in dry DMF (0.5 mL) was added via a syringe. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 18 h. After cooling to room temperature, AcOEt was added and the precipitated solid was filtrated with Celite pad under reduced pressure and washed with AcOEt. The combined filtrate was washed with 1 N aqueous HCl solution, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and saturated aqueous NaCl and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (2:1 to 1:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product (61 mg, 78% yield).

White solid, mp: 123-124 °C; IR (KBr):  $\nu$  1748, 1335, 1281, 1122 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 5.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.31 (dq, *J* = 7.8, 6.6 Hz,



1H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).;  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  158.2, 140.8, 132.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.5$  Hz), 127.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 79.4, 52.2, 17.7.;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.7.; ESI-MS  $m/z$  336  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2\text{Na}$   $m/z$  336.0430  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 336.0431;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -90.3 ( $c$  0.72,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee).

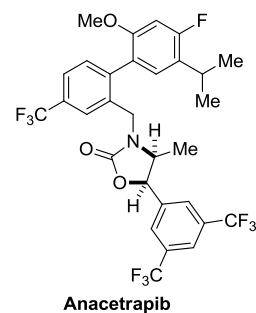
**(4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4'-fluoro-5'-isopropyl-2'-methoxy-4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)-4-methyloxazolidin-2-one (anacetrapib)**



To a stirred dry DMF (0.6 mL) solution of oxazolidinone (50 mg, 0.16 mmol) in a 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar was added NaHMDS 1.0 M THF solution (0.19 mL, 0.19 mmol, 1.2 eq.) at  $-20$  °C under an Ar atmosphere. After stirring at same temperature for 1 h, chloride (69 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq.) in dry DMF (0.5 mL) solution was added via a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, then 1 N aqueous HCl solution and AcOEt were added. The organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  and saturated aqueous NaCl and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After evaporation of volatiles under reduced pressure, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (20:1 to 5:1 *n*-hexane / ethyl acetate) to give the desired product (85 mg, 84% yield)

White solid, mp: 60-61 °C; IR (KBr):  $\nu$  1763, 1332, 1281, 1181, 1133  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 1 : 1 mixture of atropisomers):  $\delta$  7.87 (s, 0.5H), 7.64 (s, 0.5H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.5H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.5H), 6.48 (d,  $J = 11.9$  Hz, 0.5H), 6.39 (d,  $J = 11.9$  Hz, 0.5H), 4.98 (d,  $J = 15.8$  Hz, 0.5H), 4.91 (d,  $J = 15.6$  Hz, 0.5H), 4.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.5H), 4.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H), 3.76 (d,  $J = 15.6$  Hz, 0.5H), 3.72 (d,  $J = 15.8$  Hz, 0.5H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 3.00-2.97 (m, 0.5H), 2.93-2.89 (m, 0.5H), 1.23-1.19 (m, 4.5H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1.5H), -0.24 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1.5H), -0.37 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1.5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  ; 163.1, 160.6, 157.3, 156.8, 156.5, 156.4, 156.3, 156.2, 143.1, 142.9, 140.4, 140.2, 137.9, 137.8, 132.9, 132.5, 132.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.5$  Hz), 130.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz), 130.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz), 129.8, 129.8, 129.6, 129.5, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 125.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 125.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 125.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 271$  Hz), 125.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 124.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 123.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 100.5, 100.3, 100.2, 100.1, 77.6, 77.5, 56.3, 56.2, 54.7, 54.6, 44.9, 43.8, 27.4, 27.3, 23.1, 23.0, 23.0, 22.9, 14.2, 14.1.;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.2, -62.3, -62.8, -115.1.; ESI-MS  $m/z$  660  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_{10}\text{NO}_3$   $m/z$  638.1748  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 638.1744;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  -8.3 ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee).



## 6. 参考文献

- <sup>1</sup> For general reviews of catalytic asymmetric conjugate addition, see: (a) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (b) Yamaguchi, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Hiedelberg, Germany, 2003; Suppl. 1, pp 151. (c) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. (d) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688. (e) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- <sup>2</sup> Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001.
- <sup>3</sup> For general review of catalytic asymmetric nitroaldol and nitroMannich reactions, see: (a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561. (c) Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151. (d) Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401.
- <sup>4</sup> For a review, see: Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
- <sup>5</sup> Recent selected examples: (a) Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidson, P. I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740. (b) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660. (c) Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307. (d) Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Synlett* **2009**, 1777. (e) Gotoh, H.; Okamura, D.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4056. (f) Zhong, C.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1279. (g) Anwar, S.; Chang, H.-J.; Chen, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2200. Examples using preformed silyl nitronate as active nucleophile: (h) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022.
- <sup>6</sup> Recent selected examples: (a) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Igarashi, Y.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8233. (b) Funabashi, K.; Saida, Y.; Kanai, M.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557. (c) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257. (d) Hanessian, S.; Pharm, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975. (e) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331. (f) Tsogoeva, S. B.; Jagtap, S. B.; Ardemasova, Z. A.; Kalikhevich, V. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4014. (g) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967. (h) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2005**, 5346. (i) Preito, A.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897. (j) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167. (k) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (l) Palomo, C.; Pazos, R.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1161. (m) Dijk, E. W.; Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3868. (n) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzábal, M. D.; de Lera, Á. R.; Pedrosa, R. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 5931. (o) Maltsev, O. V.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 6109.
- <sup>7</sup> Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.
- <sup>8</sup> Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394.
- <sup>9</sup> (a) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275. (b) Yanagida, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7910.
- <sup>10</sup> *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: an Industrial Perspective*; Crawley, M. L.; Trost, B. M., Eds.; Wiley: New Jersey, USA, 2012.
- <sup>11</sup> *Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents*, The European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); London, 21 February 2008: <http://www.emea.europa.eu>, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000.
- <sup>12</sup> Recent reviews on cooperative catalysis: (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. (b) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924. (c) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393. (d) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655. (e) Lee, J.-K.; Kung, M. C.; Kung, H. H. *Top. Catal.* **2008**, *49*, 136. (f) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222. (g) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760.
- <sup>13</sup> 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*, 5522. (c) Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I.-H.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554.
- <sup>14</sup> Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 1778.
- <sup>15</sup> Tsuda, T.; Yazawa, T.; Watanabe, K.; Fujii, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 192.
- <sup>16</sup> Masuda, R.; Hojo, M. Ichi, T.; Sasano, S.; Kobayashi, T.; Kuroda, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1195.
- <sup>17</sup> Sundberg, R. J.; Walters, C. P.; Bloom, J. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3730.
- <sup>18</sup> Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1187.
- <sup>19</sup> (a) Olpe, H.-R.; Demiéville, H.; Baltzer, V.; Bencze, W. L.; Koella, W. P.; Wolf, P.; Haas, H. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 133. (b) Bowery, N. G. *Trends Pharmacol. Sci.* **1982**, *3*, 400.
- <sup>20</sup> Recent selected examples of catalytic asymmetric synthesis of baclofen via atom-economical approach: (a) Funabashi, K.; Saida, Y.; Kanai, M.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557. (b) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257. (c) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039. (d) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2005**, 127, 119. (e) Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4907. (f) Nemoto, T.; Jin, L.; Nakamura, H.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6577. (g) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2660. (h) Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5307.
- <sup>21</sup> For general reviews on catalytic asymmetric conjugate addition: (a) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (b) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033. (c) Kanai, M.; Shibasaki, M. *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed.* (Ed.: Ojima, I.), Wiley, New York, **2000**, pp. 569 (d) Yamaguchi, M. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.), Springer, Heidelberg, **2004**, Suppl. 1, pp. 151 (e) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. (f) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1688. (g) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299. (h) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (i) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. (j) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.
- <sup>22</sup> For a review of the aza-Michael reaction, see: Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11058.
- <sup>23</sup> For a review of the oxa-Michael reaction, see: Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 988.
- <sup>24</sup> For a review of the phospho-Michael reaction, see: Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29.
- <sup>25</sup> For a review of the sulfa-Michael reaction, see: Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A. A. *Synthesis* **2007**, 959.
- <sup>26</sup> Ogawa, T.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 110.
- <sup>27</sup> Catalytic asymmetric conjugate addition of thiols to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives: (a) Yamashita, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 363. (b) Kitazume, T.; Murata, K.; Kokusho, Y.; Iwasaki, S. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 75. (c) Nishimura, K.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12974. (d) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8675. (e) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Kawamura, M.; Sugiura, M. *Synlett* **2001**, 983. (f) Kanemasa, S.; Ito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741. (g) Matsumoto, K.; Watanabe, A.; Uchida, T.; Ogi, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385. (h) Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603. (i) Sauerland, S. J. K.; Kiljunen, E.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1291. (j) Abe, A. M. M.; Sauerland, S. J. K.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5411. (k) Kawatsura, M.; Komatsu, Y.; Yamamoto, M.; Hayase, S.; Itoh, T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3488. (l) Liu, Y.; Sun, B.; Wang, B.; Wakem, M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 418. (m) Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4568. (n) Dong, X.-Q.; Fang, X.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4426. (o) Dong, X.-Q.; Fang, X.; Tao, H.-Y.; Zhou, X.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1141.
- <sup>28</sup> Conjugate addition of thiols to  $\alpha$ -substituted acrylate derivatives coupled with catalytic asymmetric protonation: (a) Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485. (b) Emori, E.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4043. (c) Nishimura, M.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 440. (d) Leow, D.; Lin, S.; Chittimalla, S. K.; Fu, X.; Tan, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5641. (e) Rana, N. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6520. (f) Dai, L.; Yang, H.; Niu, J.; Chen, F. *Synlett* **2012**, 314.
- <sup>29</sup> (a) Nudelman, A. *The Chemistry of Optically Active Sulfur Compounds*, Gordon and Breach, New York, **1984** (b) *Sulphur-Containing Drugs and Related Organic Compounds* (Ed.: Damani, L. A.), Wiley, New York, **1989** (c) *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: Toru, T.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008** (d) *Chiral Sulfur Ligands: Asymmetric Catalysis* (Ed.: Pellissier, H.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009** (e) Clayden, J.; MacLellan, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 582.
- <sup>30</sup> For reviews on synthesis and applications of 1,5-benzothiazepines, see: (a) Lévai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 199. (b) Lévai, A.; Kiss-Szikszai, A. *ARKIVOC* **2008**, 65. (c) Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Manvar, A. T.; Trivedi, J. C.; Singh, J. S.; Jain, K. S.; Shah, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2279.
- <sup>31</sup> Quetiapine, a clinically used for the treatment of schizophrenia: (a) Geyer III, H. M.; Watzman, N.; Buckley, J. P. *J. Pharm. Sci.* **1970**, 59, 964. (b) Hopenwasser, J.; Mozayani, A.; Danielson, T. J.; Harbin, A.; Narula, H. S.; Posey, D. H.; Shrode, P. W.; Wilson, S. K.; Li, R.; Sanchez, L. A. *J. Anal. Toxicol.* **2004**, 28, 264.; diltiazem is a clinically used  $\text{Ca}^{2+}$  channel blocker for the treatment of hypertension: (c) Nagao, T.; Sato, M.; Nakajima, H.; Kiyomoto, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 92. Thiazesim, an antidepressant drug: (d) Krapcho, J.; Spitzmiller, E. R.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 544. (e) Krapcho, J.; Turk, C. F. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 191.; TA-993, an anti-platelet agent: (f) Narita, H.; Kaburaki, M.; Doi, H.; Yasoshima, A.; Murata, S. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, 68, 397.; GW-577, under preclinical study for treatment of lipoprotein disorders: (g) Brieady, L. E.; Handlon, A. L.; Hodgson, Jr., G. L. EP792268, **1997**, WO9616051, **1996**; NF49, an agonist of constitutive androstane receptor 3: (h) Anderson, L. E.; Dring, A. M.; Hamel, L. D.; Stoner, M. A. *Toxicol. Lett.* **2011**, 202, 148.
- <sup>32</sup> Seki, M. *J. Synth. Org. Chem., Japan* **2003**, 61, 236.
- <sup>33</sup> Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2421.
- <sup>34</sup> Watson, K. G.; Fung, Y. M.; Gredley, M.; Bird, G. J.; Jackson, W. R.; Gountzos, H.; Matthews, B. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1018.
- <sup>35</sup> Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1736.
- <sup>36</sup> Rana, N. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6520.
- <sup>37</sup> For acid-catalyzed lactam formation for the synthesis of 1,5-benzothiazepine-4(5H)-ones, see: (a) Yamada, S.; Tsujioka, I.; Shibatani, T.; Yoshioka, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 146.; (b) Phippen, C. B. W.; McErlean, C.

- S. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1490, and references cited therein.
- <sup>38</sup> Ried, W.; Sell, G. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2314.
- <sup>39</sup> Zheng, N.; Armstrong, J. D. III; Eng, K. K.; Keller, J.; Liu, T.; Purick, R.; Lynch, J.; Hartner, F. W.; Volante, R. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3435.
- <sup>40</sup> PCT Int Appl. 2007104933.
- <sup>41</sup> Lowe, III, J. A.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J.; Bordner, J. J. *Med. Chem.* **1994**, 37, 3789.
- <sup>42</sup> Dike, S. Y.; Ner, D. H.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 383.
- <sup>43</sup> Fang, X.; Li, J.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3448.
- <sup>44</sup> For examples of *anti*-selective catalytic asymmetric Nitroaldol reactions, see: (a) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12392. (b) Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3230. (c) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7562. (d) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1620. (e) Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12357.
- <sup>45</sup> Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13860.
- <sup>46</sup> Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1644.
- <sup>47</sup> (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Ed.: Ojima, I.), Wiley-VCH, New York, **2000**. (b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Eds.: Blaster, H. U.; Schmidt, E.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (c) Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**. (d) Corey, E. J.; Kürti, L. *Enantioselective Chemical Synthesis*, Direct Book Publishing, Dallas, **2010**.
- <sup>48</sup> For reviews on asymmetric heterogeneous catalysis, see: (a) Thomas, J. M.; Raja, R.; Lewis, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6456. (b) Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4732. (c) Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3987. (d) Mallat, T.; Orglmeister, E.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4863. (e) *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis* (Eds.: Ding, K.; Uozumi, Y.), Wiley-VCH, Weinheim, 2008. (f) Wang, Z.; Chen, G.; Ding, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 322.
- <sup>49</sup> (a) *Handbook of Heterogeneous Catalysis, 2nd ed.* (Eds.: Ertl, G.; Knözinger, H.; Schüth, F.; Weitkamp, J.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (b) *Modeling and Simulation of Heterogeneous Catalytic Reactions* (Ed.: Deutschmann, O.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- <sup>50</sup> For a review on facile non-covalent immobilization of asymmetric catalysts, see : Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 360.
- <sup>51</sup> For recent examples of non-covalent immobilization of asymmetric catalysts, see : (a) Yasukawa, T.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16963. (b) Tan, Y.-X.; He, Y.-P.; Zhang, J. *Chem. Mater.* **2012**, 24, 4711. (c) Jin, R.; Liu, K.; Xia, D.; Qian, Q.; Liu, G.; Li, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3265. (d) Li, Z.-H.; Zhou, Z.-M.; Hao, X.-Y.; Zhang, J.; Dong, Z.; Liu, Y.-Q. *Chirality* **2012**, 24, 1092. (e) Xu, Y.; Cheng, T.; Long, J.; Liu, K.; Qian, Q.; Gao, F.; Liu, G.; Li, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3250.
- <sup>52</sup> (a) Akabori, S.; Sakurai, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y. *Nature* **1956**, 178, 323. (b) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2217.
- <sup>53</sup> Akamatsu, A.; Izumi, Y.; Akabori, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 1706.
- <sup>54</sup> (a) Akamatsu, A.; Izumi, Y.; Akabori, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 1067. (b) Akamatsu, A.; Izumi, Y.; Akabori, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 34, 1302.
- <sup>55</sup> Iijima, S. *Nature* **1991**, 354, 56.
- <sup>56</sup> (a) Planeix, J. M.; Coustel, N.; Coq, B.; Brotons, V.; Kumbhar, P. S.; Dutartre, R.; Geneste, P.; Bernier, P.; Ajayan, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7935. (b) Bezemer, G. L.; Falke, U.; van Dillen, A. J.; de Jong, K. P. *Chem. Commun.* **2005**, 731. (c) Serp, P.; Corrias, M.; Kalck, P. *Appl. Catal. A* **2003**, 253, 337. (d) Pan, X.; Bao, X. *Chem. Commun.* **2008**, 6271.
- <sup>57</sup> Chen, Z.; Guan, Z.; Li, M.; Yang, Q.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4913.
- <sup>58</sup> (a) Tall, A. R.; Jiang, X.; Luo, Y.; Silver, D. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, 20, 1185. (b) Thompson, A.; Angelantonio, E. D.; Sarwar, N.; Erqou, S.; Saleheen, D.; Dullaart, R. P.; Keavney, B.; Ye, Z.; Danesh, J. *J. Am. Med. Assoc.* **2008**, 299, 2777.
- <sup>59</sup> (a) Smith, C. J.; Ali, A.; Hammond, M. L.; Li, H.; Lu, Z.; Napolitano, J.; Taylor, G. E.; Thompson, C. F.; Anderson, M. S.; Chen, Y.; Eveland, S. S.; Guo, Q.; Hyland, S. A.; Milot, D. P.; Sparrow, C. P.; Wright, S. D.; Cumiskey, A.-M.; Latham, M.; Peterson, L. B.; Rosa, R.; Pivnichny, J. V.; Tong, X.; Xu, S. S.; Sinclair, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4880. (b) Gutstein, D. E.; Krishna, R.; Johns, D.; Surks, H. K.; Dansky, H. M.; Shah, S.; Mitchel, Y. B.; Arena, J.; Wagner, J. A. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**, 91, 109.
- <sup>60</sup> Jarvis, L. M. *Chem. & Eng. News* **2010**, 88, 6.
- <sup>61</sup> WO2007/005572
- <sup>62</sup> WO2008/082567
- <sup>63</sup> Ouellet, S. G.; Roy, A.; Molinaro, C.; Angelaud, R.; Marcoux, J.-F.; O'Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1436.
- <sup>64</sup> Ouellet, S. G.; Bernardi, A.; Angelaud, R.; O'Shea, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3776.
- <sup>65</sup> Bernardi, A.; Ouellet, S. G.; Angelaud, R.; O'Shea, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6707.
- <sup>66</sup> Miller, R. A. WO2007/005572, **2007**.

- 
- <sup>67</sup> (a) Zeng, W.; Miao, W.; Puil, M. L.; Shi, G.; Biggerstaff, J.; Kabalka, G. W.; Townsend, D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, 398, 571. (b) Osby, J. O.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6413.
- <sup>68</sup> Torres, M. A.; Cassels, B.; Rezende, M. C. *Syn. Commun.* **1995**, 25, 1239.
- <sup>69</sup> Kantam, M. L.; Chakravarti, R.; Pal, U.; Sreedhar, B.; Bhargava, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 822.
- <sup>70</sup> (a) CuSO<sub>4</sub>: Yoo, S.; Lee, S. *Synlett*, **1990**, 419. (b) Pd/C: Yoon, N. M.; Choi, J. *Synlett*, **1993**, 135. (c) CoCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O: Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4555. deLaszlo, S. E.; Ley, S. V.; Porter, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 344. (d) ZrCl<sub>4</sub>: Chary, K. P.; Ram, S. R.; Iyengar, D. S. *Synlett*, **2000**, 683.
- <sup>71</sup> Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1304.
- <sup>72</sup> Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3793.
- <sup>73</sup> Ogawa, T.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 110.
- <sup>74</sup> Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8551.
- <sup>75</sup> Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6196.
- <sup>76</sup> (a) Yde, B.; Yousif, N. M.; Pedersen, U.; Thomsen, I.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2047. (b) Nishio, T.; Sekiguchi, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5017. (c) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10275. (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.
- <sup>77</sup> Addo, J. K.; Teesdale-Spittle, P.; Hoberg, J. O. *Synthesis* **2005**, 1923.
- <sup>78</sup> Gefflaut, T.; Martin, C.; Delor, S.; Besse, P.; Veschambre, H.; Bolte, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2296.
- <sup>79</sup> Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, A39, 876.
- <sup>80</sup> Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2660.