

学位論文

特異なアミン基質を用いた
触媒的脱水縮合アミド化反応の開発と応用

北里大学大学院薬学研究科薬科学専攻

医薬品化学教室

2023 年度修了

高橋 那央也

謝辞

本研究を行うにあたり，研究の場を与えてくださり，多大なご指導，ご鞭撻をいただきました北里大学薬学部 牧野 一石 教授 に心より感謝申し上げます。

本研究の直接のご指導をしていただき多大なご配慮をいただきました，日本大学文理学部化学科 嶋田 修之 准教授 に心より感謝申し上げます。

本研究を推進するにあたり有益な御助言ならびに温かい激励を頂きました，北里大学薬学部 山本 大介 講師に深謝致します。

終始有益なる御助言，御指導を受け賜り，且つ実験に御協力を頂きました北里大学薬学部 腰塚 正佳 助教，大瀬 尚希 修士，木梨 達仁 学士，日本大学文理学部化学科 岩澤 太陽 学士に深く感謝申し上げます。

本論文の審査をして頂き，有益なる御教示，御助言を頂きました北里大学薬学部 藤井 秀明 教授，長光 亨 教授，北里大学大村智記念研究所 廣瀬 友靖 教授に深く感謝申し上げます。

各種機器データを測定して頂きました北里大学薬学部化学系共有機器室 長井 賢一郎 講師，佐藤 倫子 氏，関 怜子 助教に深く感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり，金銭的援助を頂きました公益社団法人日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援事業に深く御礼申し上げます。

そして，研究室での素晴らしい時間を共に過ごした 北里大学薬学部 医薬品化学教室，日本大学文理学部化学科 分子変換化学研究室の皆様に深く感謝致します。

最後に，このような素晴らしい学生生活を送ることを快諾していただき，精神的，経済的支えになってくださった家族に心より感謝申し上げます。

2024 年 春
高橋 那央也

略語表

本論文にて以下の略語を使用した.

Ac	acetyl
AG	activating group
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphate
Bu	butyl
Bn	benzyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	carbonyldiimidazole
CDMT	2-chloro-4,6-dimethoxy- [1,3,5]triazine
COMU	1-[(1-(cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy)dimethylamino-morpholino)] uronium hexafluorophosphate
Cp	cyclopentadienyl
DATB	1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane
DBAA	diboronic acid anhydride
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DEPBT	3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-one
DFT	density functional theory
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DIP	diisopinocampheylborane
DIPT	diisopropyl tartrate
DIPEA	diisopropylethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMAPO	4-(dimethylamino)pyridine <i>N</i> -oxide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	2,2-dimethoxypropane
DMSO	dimethyl sulfoxide

DMTMM	4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
DPM	diphenylmethyl
dr	diastereomeric ratio
DTBB	4,4'-di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
emim	1-ethyl-3-methylimidazolium
equiv	equivalent
er	enantiomeric ratio
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
Fmoc	(9 <i>H</i> -fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylene]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate
HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
Hex	hexyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOBt	1,2,3-benzotriazol-1-ol
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HODT	<i>S</i> -(1-oxido-2-pyridinyl)-1,3- dimethylpropyleneuronium hexafluorophosphate
HOPO	2-hydroxypyridine <i>N</i> -Oxide
HOSu	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
HOTT	<i>S</i> -(1-oxido-2-pyridinyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>	iso
IR	infrared spectroscopy
LAH	lithium aluminium hydride
Me	methyl
mp	melting point
MPO	4-methoxypyridine <i>N</i> -oxide
MS	molecular sieve
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	normal

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	ortho
PEG	polyethylene glycol
Pent	pentane
PG	protecting group
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PPYO	4-(pyrrolidin-1-yl)pyridine <i>N</i> -oxide
Pr	propyl
PyBOP	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
rt	room temperature
<i>t</i>	tertiary
T3P	propylphosphonic acid anhydride
TAME	<i>tert</i> -amyl methyl ether
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
TODT	<i>S</i> -(1-oxido-2-pyridinyl)-1,3-dimethylpropyleneuronium tetrafluoroborate
TON	turnover number
TOTT	<i>S</i> -(1-oxido-2-pyridinyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
WSCl	water-soluble carbodiimide

目次

序論	1
本論	
第一章 脱水縮合アミド化反応の背景	
第一節 活性化試薬を用いた脱水縮合アミド化反応	3
第二節 金属触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応	9
第三節 ボロン酸触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応	12
第四節 その他のホウ素触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応	27
第五節 ジボロン酸無水物触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応	32
第二章 求核性の低い <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミンを基質とした α -ヒドロキシ Weinreb アミドの触媒的合成法の開発	
第一節 Weinreb アミドの合成的利用例	37
第二節 Weinreb アミドの合成法の背景	45
第三節 触媒反応設計	46
第四節 反応条件の最適化	48
第五節 比較検討	50
第六節 基質適用範囲の検討	52
第七節 アミン塩酸塩を用いた触媒的 Weinreb アミド合成	55
第八節 競争実験	56
第三章 α -ヒドロキシ Weinreb アミドの触媒的合成法を利用した α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成法への応用	
第一節 α -ヒドロキシケトン天然物の背景	58
第二節 α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成	69
第四章 アンモニア水溶液を基質とした含水条件下における α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドの触媒的合成法の開発	

第一節	第一級アミドの背景	73
第二節	触媒反応設計	75
第三節	反応条件の最適化	76
第四節	基質適用範囲の検討	77
第五節	キラルなマンデル酸を用いた触媒的第一級アミド合成	81
第六節	塩化アンモニウムを用いた触媒的第一級アミド合成	82
第七節	競争実験	83
第八節	α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドを基質とした 生物活性物質合成への応用	84
結語		88
実験の部		92
参考文献		146

序論

アミド結合は医薬品や天然物，農薬などの化学構造中に普遍的に含まれる重要な化学結合様式として知られている．特に，市販されている医薬品の 25%以上はアミド結合を含んでいると言われている．実際に，アミド結合を含む医薬品として，グリコペプチド系抗生物質として知られるバンコマイシンや，免疫抑制剤であるシクロスポリン，解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェンなどが代表的なものとして挙げられる(Figure 1)．以上のことから，アミドを効率的に合成する方法論の開発は，創薬の観点から極めて重要な研究課題であると言える．これまでに数多くの研究者らがアミド結合形成反応の開発に注力しており，本分野の重要性が伺える．

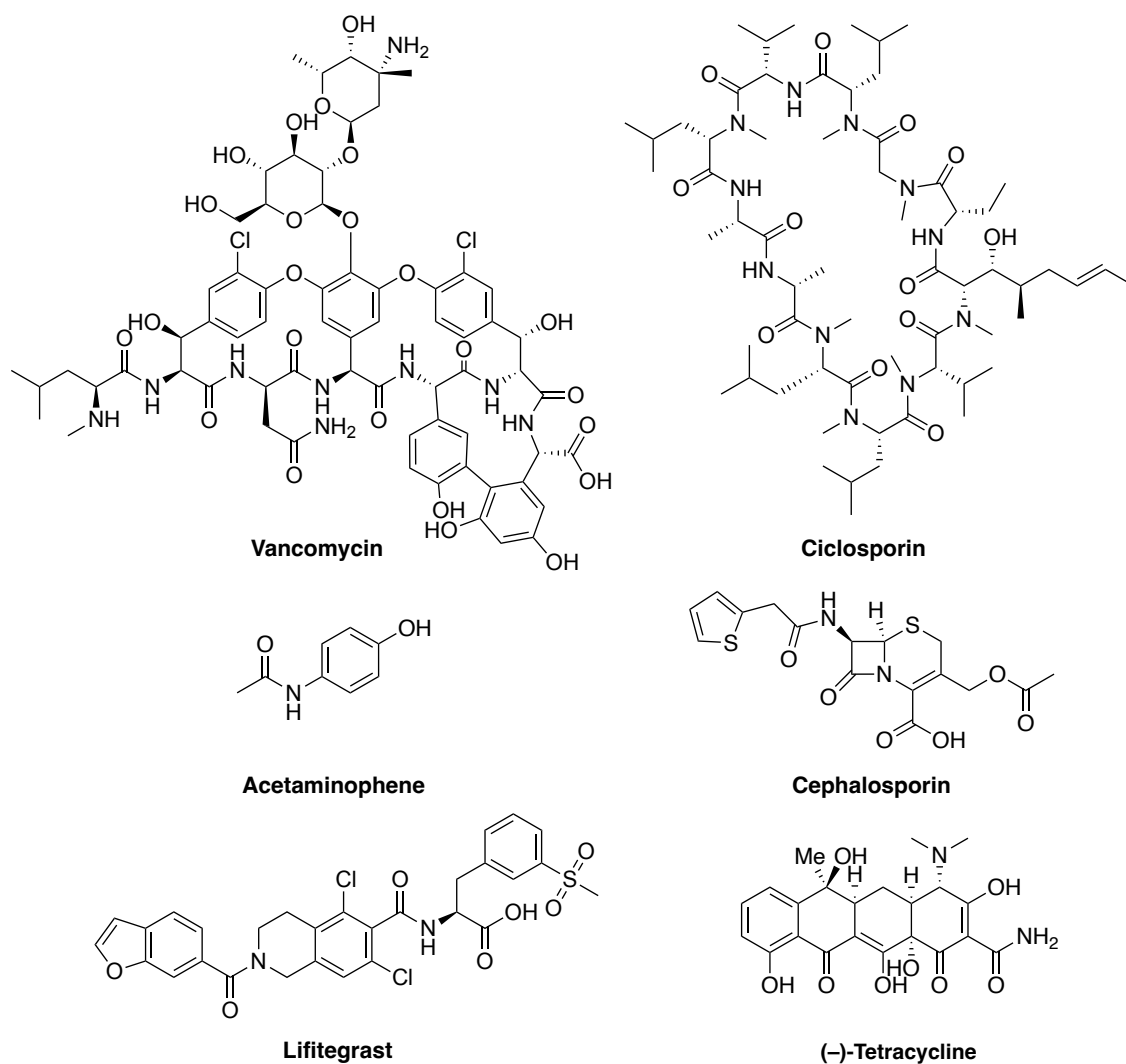


Figure 1.

代表的なアミド合成法としては、エステルのアミノリシス、アルコールからの酸化アミド化、オキシムを基質としたベックマン転位、ニトリルを基質としたリッター反応、アルデヒドもしくはケトンと、イソニトリル、カルボン酸、アミンとの 4 成分縮合反応であるウギ反応、ハロゲン化アリールを基質としたアミノカルボニル化が挙げられる。こうした方法論に対して、入手容易なカルボン酸とアミンからのアミド化反応は、最も直截的なアミド結合形成反応である。さらに本手法では、反応終了後に副生するのは水分子のみであることから、環境調和性の高い手法としても知られている。

そこで今回筆者は、従来の触媒的脱水縮合反応には適用困難であった特異なアミン基質を用いた、前例のない触媒的アミド化反応の開発を目的として研究に着手した。

本論

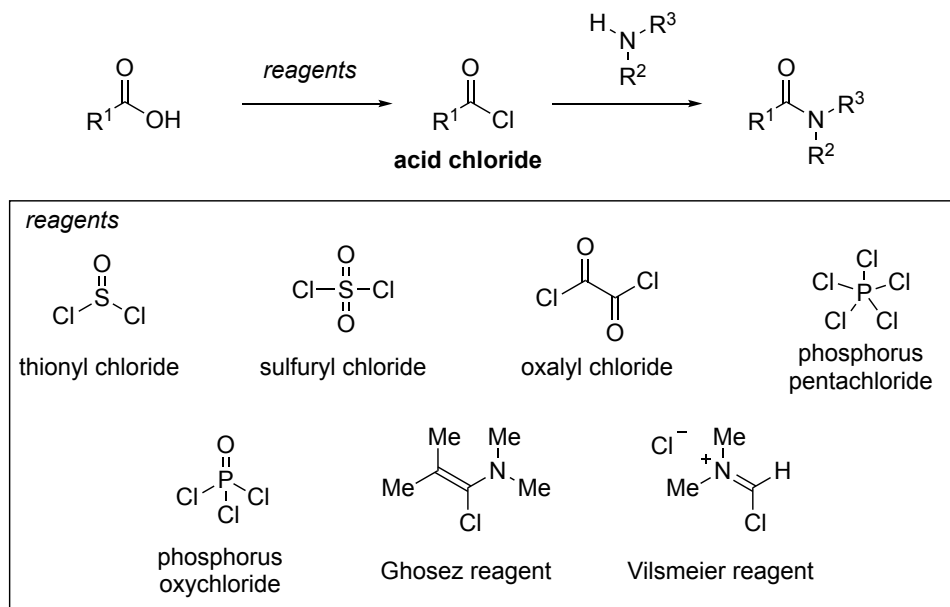
第一章 脱水縮合アミド化反応の背景

第一節 活性化試薬を用いた脱水縮合アミド化反応

入手容易なカルボン酸とアミンからの直截的なアミド化反応は、水のみを副生成物とする簡便かつ環境調和性に優れたアミド合成法である。しかしながら、本条件では、不活性種であるカルボン酸とアミンからなる塩の形成を抑制するため、従来高温、高压の過酷な反応条件が必要であった¹。そこで、カルボン酸を活性化することでより温和な条件でアミド化反応を進行させる方法論が近年に至るまで精力的に開発されてきた。本節では活性化試薬を用いた脱水縮合アミド化反応について以下に紹介する²。

・酸塩化物を経由した手法²

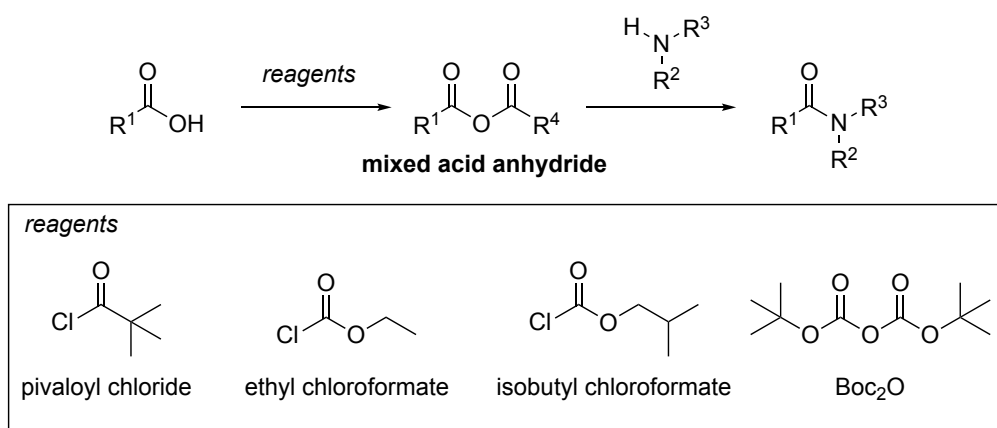
カルボン酸を酸塩化物へと誘導し、アミン基質を付加させることで目的とするアミドが得られる(Scheme 1)。一般的には塩化チオニルやオキサリルクロリドが用いられているが、その他の塩素化試薬についても多く知られている。



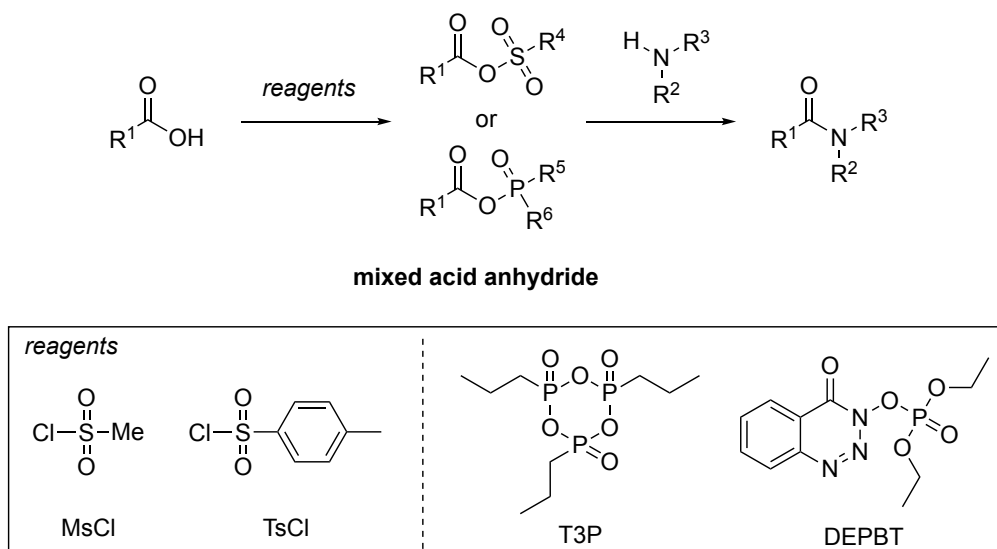
Scheme 1.

・混合酸無水物を經由した手法²

カルボン酸に対して活性化されたカルボン酸誘導体を作用させることで混合酸無水物が形成される(Scheme 2). 本活性種に, 対応するアミン基質を反応させることで目的とするアミドが得られる. 代表的な反応剤としてはピバル酸塩化物, クロロギ酸エチルやクロロギ酸イソブチル, 二炭酸ジ-*tert*-ブチルが用いられている. 加えて, スルホン酸との酸無水物や, リン酸との酸無水物を用いたアミド化反応も知られている(Scheme 3).



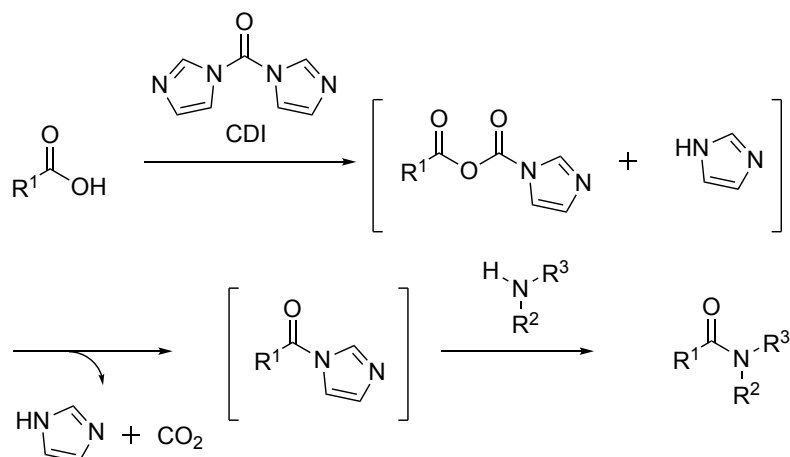
Scheme 2.



Scheme 3.

・アシルイミダゾールを経由した手法

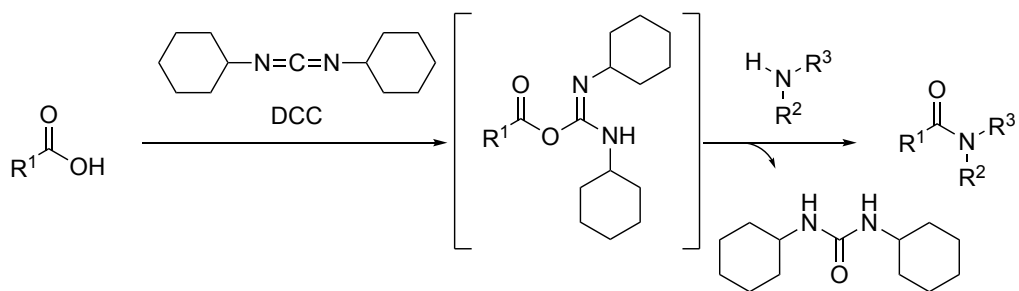
カルボン酸に 1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)³ を作用させることによって生成した混合酸無水物に対して、副生したイミダゾールが連続的に反応することで、求電子性活性種であるアシルイミダゾールが生成する(Scheme 4). 本活性種の反応性は高く、アミン基質と即座に反応して対応するアミドが得られる.



Scheme 4.

・カルボジイミド系縮合剤を用いた手法

縮合剤の原点である DCC⁴は、安価で取り扱い容易な点から、脱水縮合反応に広く利用されてきた. このような DCC のアミド化反応における有用性は、様々なカルボジイミド系縮合剤の開発の端緒となった. 本反応はカルボン酸と DCC が反応することで、活性エステルを形成し、アミンとのアミド化反応が進行する(Scheme 5). しかしながら、DCC は皮膚のかぶれなどのアレルギーの誘発作用の問題を有している. また、反応終了後に副生成物として生成するジシクロヘキシル尿素は水への溶解性が低く、分液操作による除去が困難である. こうした課題を解決すべく研究が行われた結果、WSCl⁵が開発された(Figure 2). 本縮合剤は、反応終了後に生成する副生成物が水に可溶なため、分液操作などで副生成物を容易に除去可能である. 一方で、DCC や WSCI を縮合剤で用いた場合のもう一つの課題はカルボニル α 位のエピメリ化である. この課題を解決するため、WSCl を縮合剤として用いる際には、添加剤として HOBT⁶や Oxyma⁷を併用して反応を行う(Scheme 6). これらの添加剤を使用することで、カルボン酸と縮合剤とで形成した中間体をより適切な反応性をもつ活性種へと変換しアミド化を円滑に進行させることで、エピメリ化が抑制可能である.



Scheme 5.

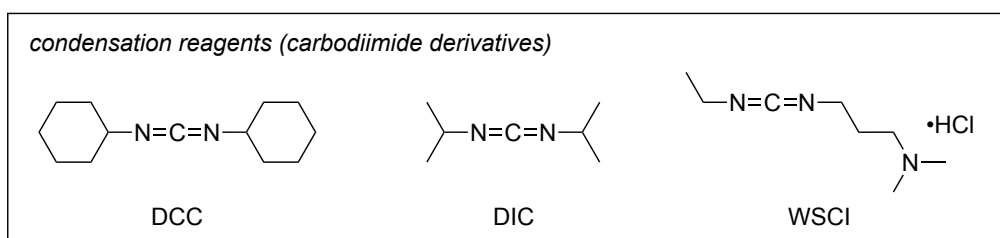
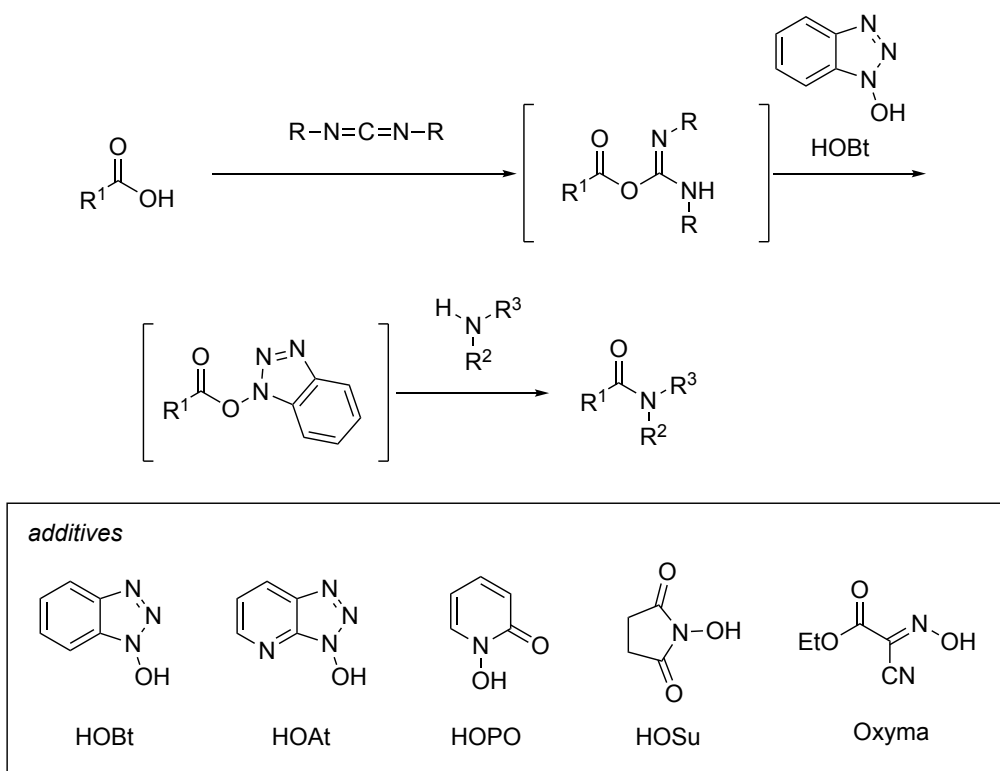


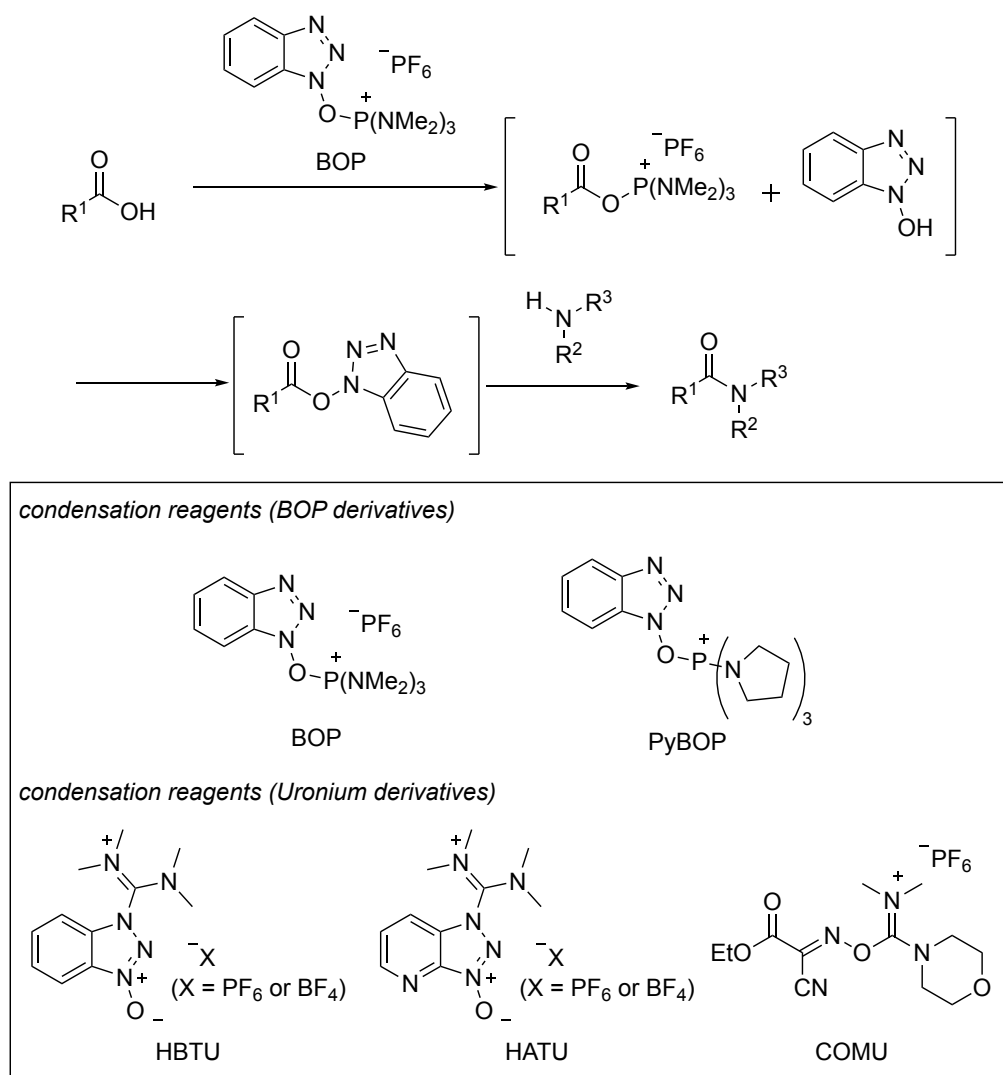
Figure 2.



Scheme 6.

・BOP 系縮合剤，ウロニウム系縮合剤を用いた手法

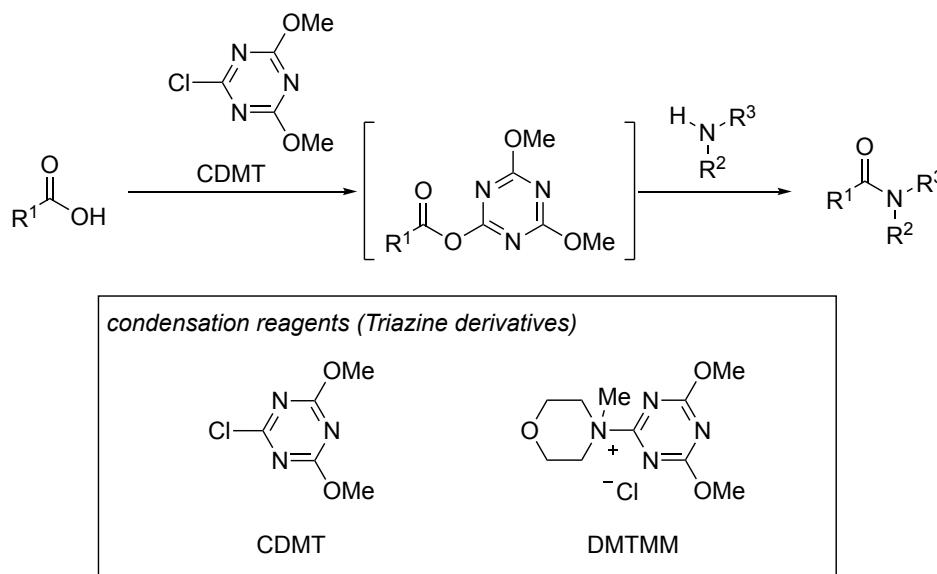
先に示したカルボジイミド系縮合剤を用いた手法では，ラセミ化の抑制という観点から添加剤を併用することが一般的であった．一方で，BOP 試薬⁸は添加剤を必要としない縮合剤として利用でき，エピメリ化を最小限に抑制しつつアミド化を進行させる(Scheme 7)．BOP 試薬は副生成物として発がん性物質である HMPA が生じるため，改良型の PyBOP 試薬⁹が開発されている．また，ウロニウム系縮合剤も BOP 試薬の改良型縮合剤であり，HOBt 骨格を有する HBTU¹⁰，HOAt 骨格を有する HATU¹¹ が代表的なものとして挙げられる．さらに，COMU¹² は Oxyma を基本骨格としたウロニウム系縮合剤であり，ペプチド合成法として知られる固相合成において，立体障害の大きなアミノ酸を基質とした場合にも円滑に反応を進行させるため，高い実用性を有する．



Scheme 7.

・トリアジン系縮合剤を用いた手法

2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,6-トリアジン(CDMT)¹³ はカルボン酸と反応することで、活性エステルを形成し、目的とするアミドが得られる(Scheme 8). さらに、国嶋らは CDMT に対して、*N*-メチルモルホリンを作用させることで得られる DMTMM¹⁴ を開発した. 本縮合剤はアルコールや水溶媒中でもアミド化反応が進行し、反応終了後の副生成物は容易に除去可能である.



Scheme 8.

以上に示してきたように、カルボン酸の活性化試薬は数多く開発されており、現在も天然物合成をはじめとした様々な場面で利用されている. しかしながら本合成法は、いずれの場合にも活性化試薬由来の副生成物が当量以上副生するという大きな課題を残している. そのため、理想的なアミド合成法は、触媒を用いたカルボン酸とアミンとの直截的なアミド化反応である(Figure 3). 本手法では副生成物は水分子のみであり環境調和性に優れた合成法である.

Conventional Method: Stoichiometric Condensation Using Activating Reagents

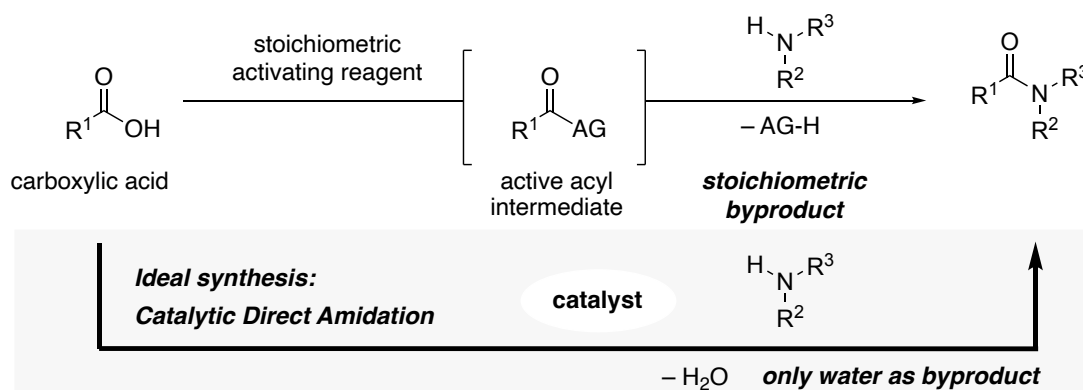


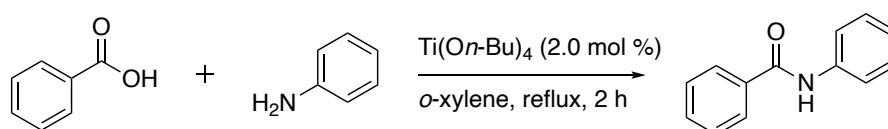
Figure 3.

第二節 金属触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応

本節では、これまでに知られている金属触媒を用いたアミド化反応について紹介する。

触媒量の金属錯体を用いたカルボン酸とアミンからの直截的なアミド化反応は1988年、Shteinbergら¹⁵によってはじめて報告された(Scheme 9). 本報告では反応性の低いアニリン誘導体に対して、テトラブトキシチタンを触媒として用い、高温加熱条件にて反応を行うことで、円滑にアミド化が進行することを明らかにした。

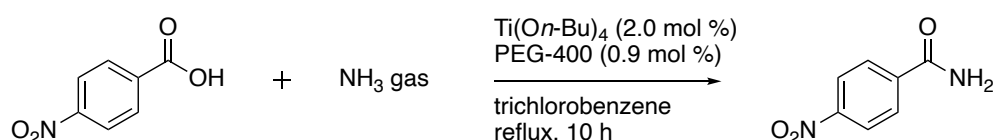
Shteinberg (1988)



Scheme 9.

また、2003年にはShteinbergら¹⁶によってアンモニアを用いたアミド化反応が報告された(Scheme 10). 彼らは先と同様に触媒量のテトラブトキシチタンに加えて、ポリエチレングリコール400を添加することで、第一級アミドを合成することに成功している。

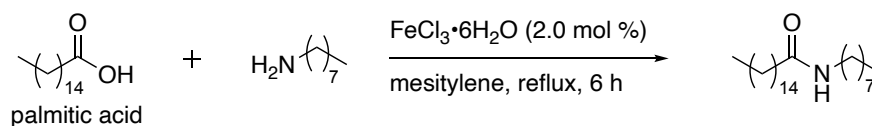
Shteinberg (2003)



Scheme 10.

寺田ら¹⁷は2008年、金属塩を用いた触媒的アミド化反応を報告した(Scheme 11). 金属種として鉄、アルミニウム、ニッケルなどのスクリーニングを行った結果、塩化鉄(III)六水和物が、長鎖脂肪酸側鎖を有するカルボン酸とアミンとのアミド化反応に対して適用可能であることを示した。

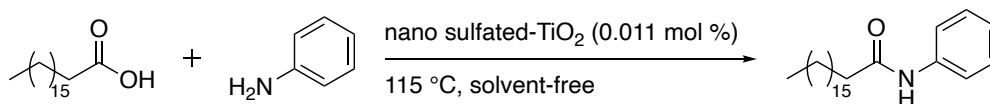
Terada (2008)



Scheme 11.

2011年Hosseiniら¹⁸は、硫酸修飾ナノ二酸化チタンを用いたアミド化反応を報告した(Scheme 12). 本反応は、無溶媒の高温条件下、わずか0.011 mol %の触媒を用いるのみで、脂肪酸を基質としたアミド化反応が円滑に進行する.

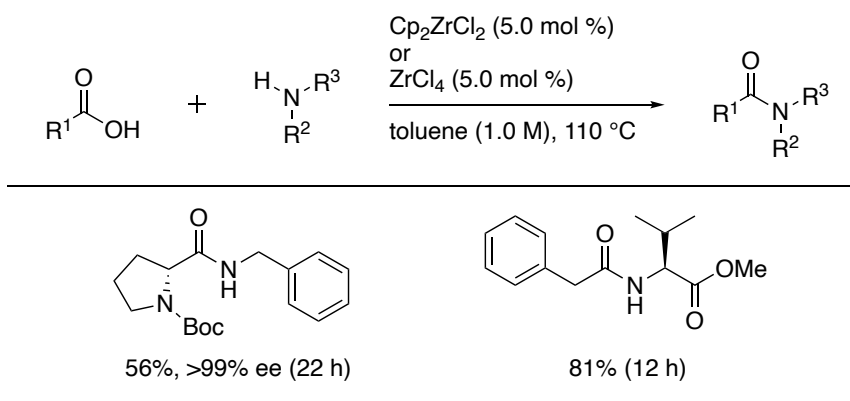
Hosseini (2011)



Scheme 12.

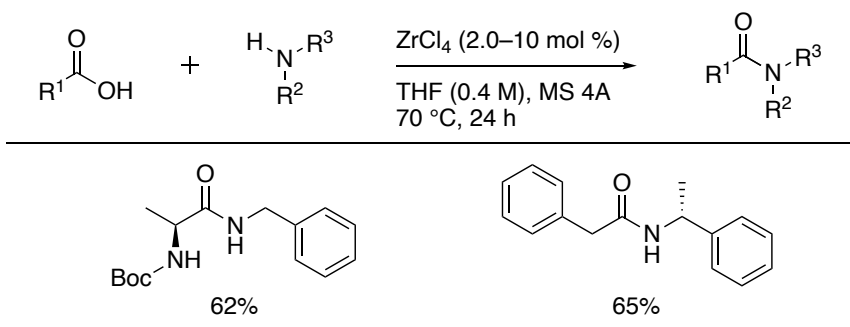
2012年にはWilliams¹⁹らとAdolfsson²⁰らによって、ジルコニウム錯体を触媒として用いた、触媒的アミド化反応が報告された(Schemes 13, 14). 本報告では、種々の金属を用いた触媒スクリーニングが検討されており、ジルコニウムの優位性が示されている. また、キラルな基質を用いた場合にも、エピメリ化が進行することなく、目的とするアミド化合物が合成可能であることを見出している.

Williams (2012)



Scheme 13.

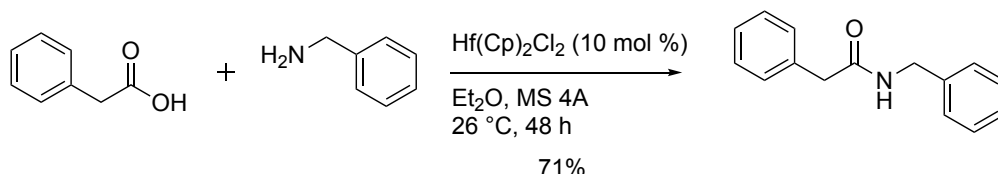
Adolfsson (2012)



Scheme 14.

さらに2015年にAdolfssonら²¹は、ハフニウム錯体を用いた触媒的アミド化反応について報告した(Scheme 15). 本反応において、反応温度は26 °Cと金属触媒を用いて室温条件下でアミド化反応が進行する初の例である.

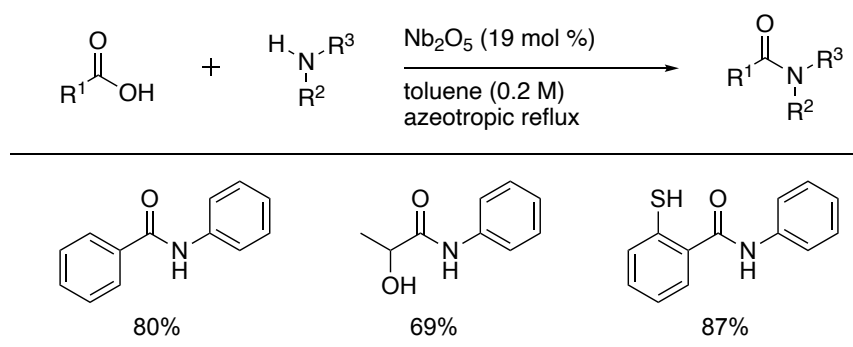
Adolfsson (2015)



Scheme 15.

また同年清水ら²²は、五酸化ニオブが触媒的アミド化反応に適用可能であることを明らかにした(Scheme 16). 本触媒反応は、ヘテロ原子を有する基質などにも適用可能である.

Shimizu (2015)



Scheme 16.

以上に示したように、金属触媒を用いたカルボン酸とアミンの脱水縮合による触媒的アミド化反応は、現在においても様々な側面から開発研究が行われている。また、Scheme 12に示したように極めて低い触媒量（硫酸修飾ナノ二酸化チタン, 0.011 mol %）においても円滑に反応が進行する反応系も見出されているものの、金属触媒を用いる際は、高温加熱条件、または添加剤などを必要とし、ラセミ化が懸念されるキラルな化合物を用いたアミド化反応の報告例についても限定的である。

第三節 ボロン酸触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応

有機ホウ素化合物は、ブラウンヒドロホウ素化反応²³、鈴木-宮浦クロスカップリング反応²⁴などを代表として、様々な場面で利用されている(Figure 4). さらに、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブや、抗真菌薬として知られるタバボロールなどの医薬品構造中にも有機ホウ素化合物は含まれており、様々な化学的性質を有する興味深い分子である.

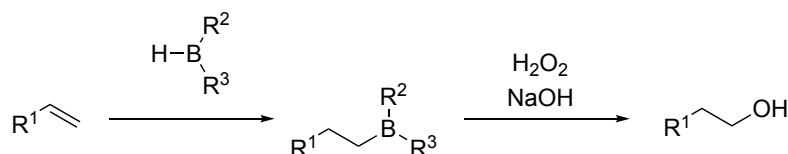
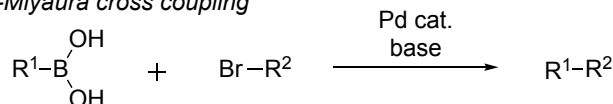
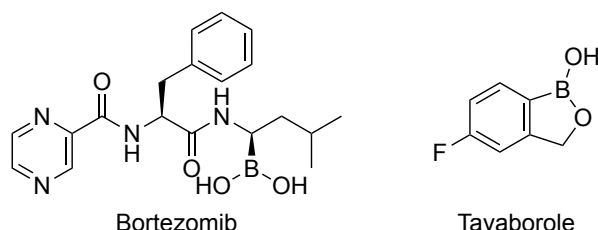
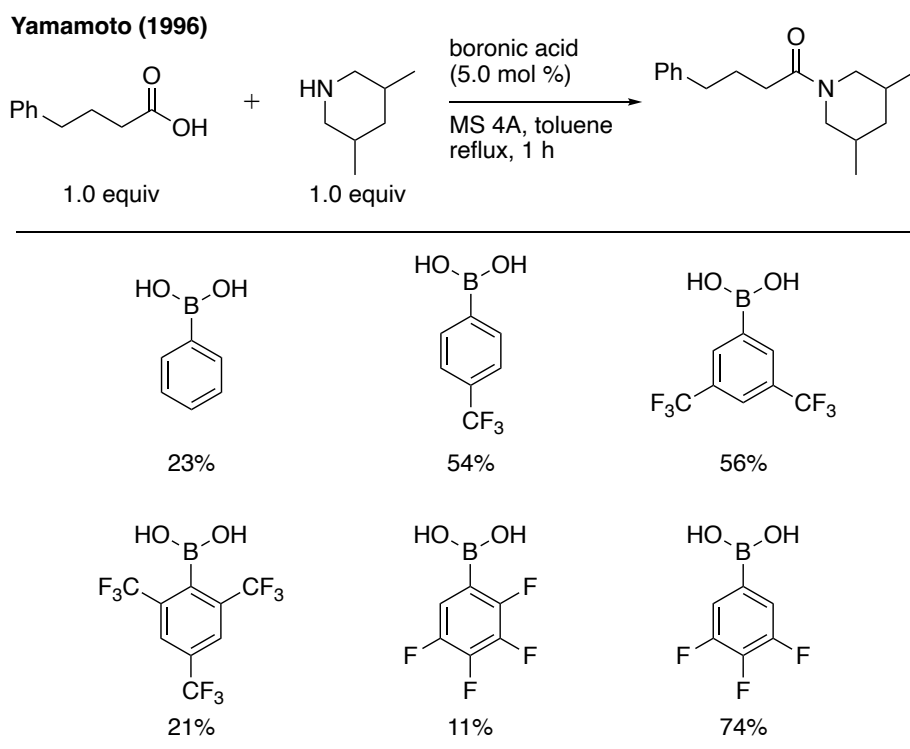
Brown hydroboration*Suzuki-Miyaura cross coupling**Pharmaceuticals*

Figure 4.

このような分子のさらなる可能性を示す先駆的な例として 1996 年に山本ら²⁵は、カルボン酸とアミンとの脱水縮合アミド化反応に有機ホウ素化合物が触媒として機能することを明らかにした(Scheme 17). 本報告において、電子求引性置換基を有する芳香族ボロン酸のスクリーニングが行われた結果、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸が触媒的アミド化反応において触媒活性を示すことが見出された. 山本らが推定する本触媒的アミド化反応の反応機構を Figure 5 に示す. はじめに、ボロン酸、もしくはボロン酸の脱水三量体であるボロキシンのいずれかがカルボン酸基質と反応することで、アシルボロナートが形成される. 本中間体の生成については ¹H NMR 及び IR 解析により確認を行っている. この活性種の形成により、カルボン酸の求電子的活性化が生じ、アミン基質が付加することにより、所望とするアミド生成物を与えると同時に、触媒分子が再生するものと想定されている.



Scheme 17.

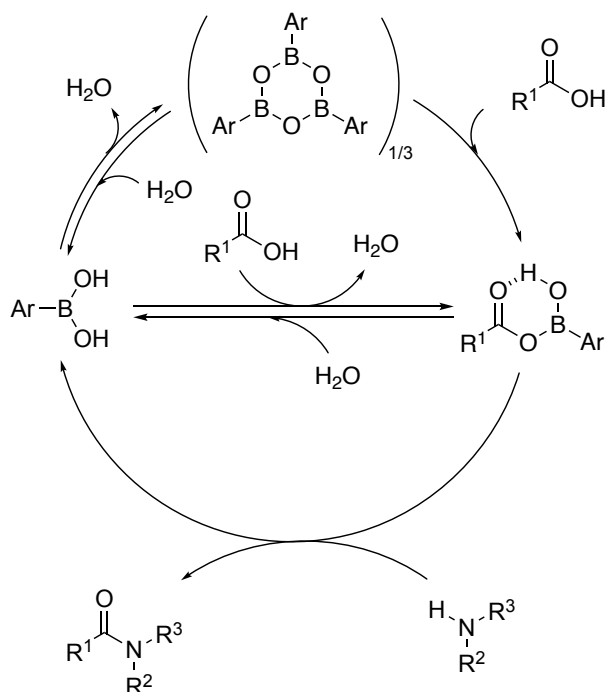
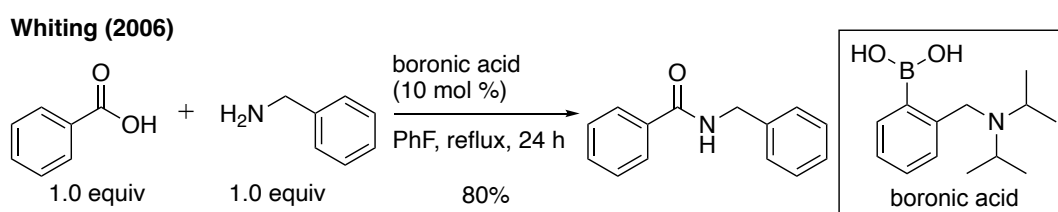


Figure 5.

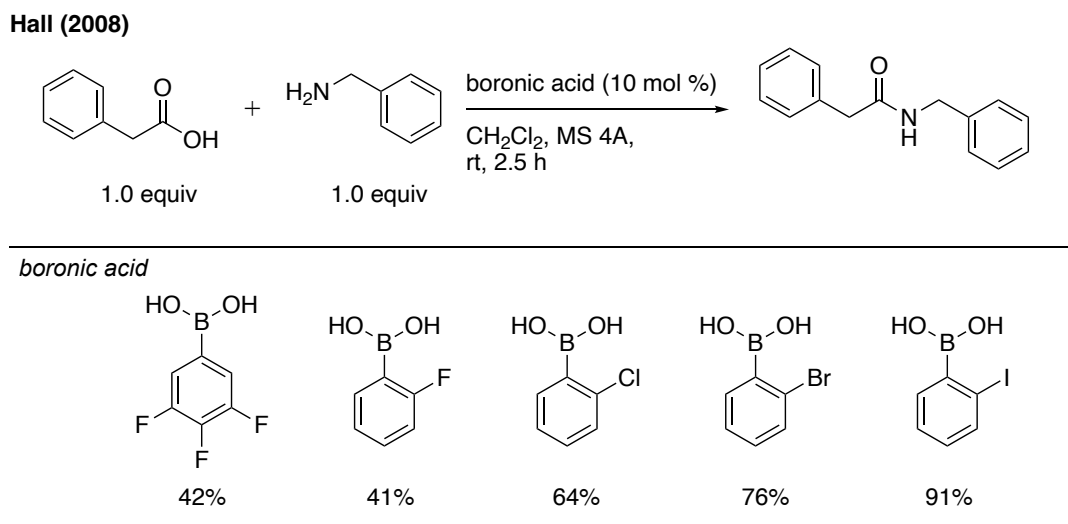
以上の山本らの先駆的な報告を契機として、近年に至るまで数多くの研究者らがボロン酸触媒を用いたアミド化反応の開発研究を行ってきた。

2006 年 Whiting ら²⁶は、フェニルボロン酸のオルト位にジイソプロピルメチルアミノ基を有する触媒を報告した(Scheme 18)。芳香族ボロン酸を用いた触媒的アミド化反応において、アミン基質がホウ素触媒に配位することで、触媒分子の失活が生じることが知られている。そこで嵩高いアミノ基を触媒分子に組込むことで、反応系中のアミン基質の配位を抑制し、カルボン酸の活性化を効率的に行うことが可能であることを明らかにした。



Scheme 18.

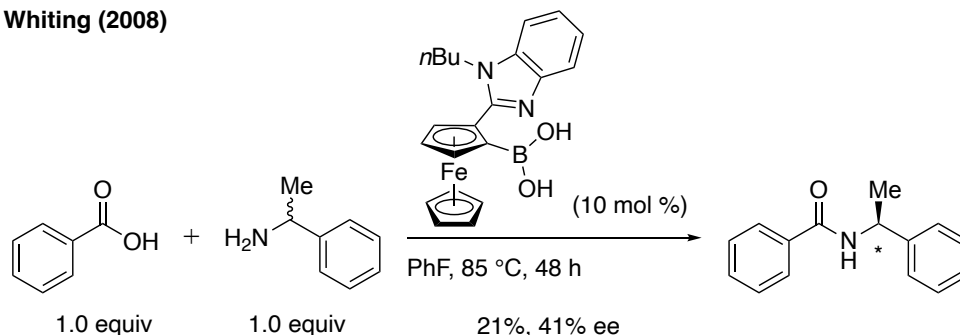
Hall ら²⁷は 2008 年に、フェニルボロン酸のオルト位にハロゲン原子、特にヨウ素原子を組込んだ触媒が室温条件においても、アミド化反応において高い触媒活性を示すことを報告した(Scheme 19)。



Scheme 19.

同年に Whiting ら²⁸は、*N*-ブチルベンゾイミダゾールをフェロセン骨格に組込んだボロン酸誘導体を開発した(Scheme 20). 本触媒を用いることで、速度論的光学分割による触媒的な不斉アミド化反応が進行することを見出している.

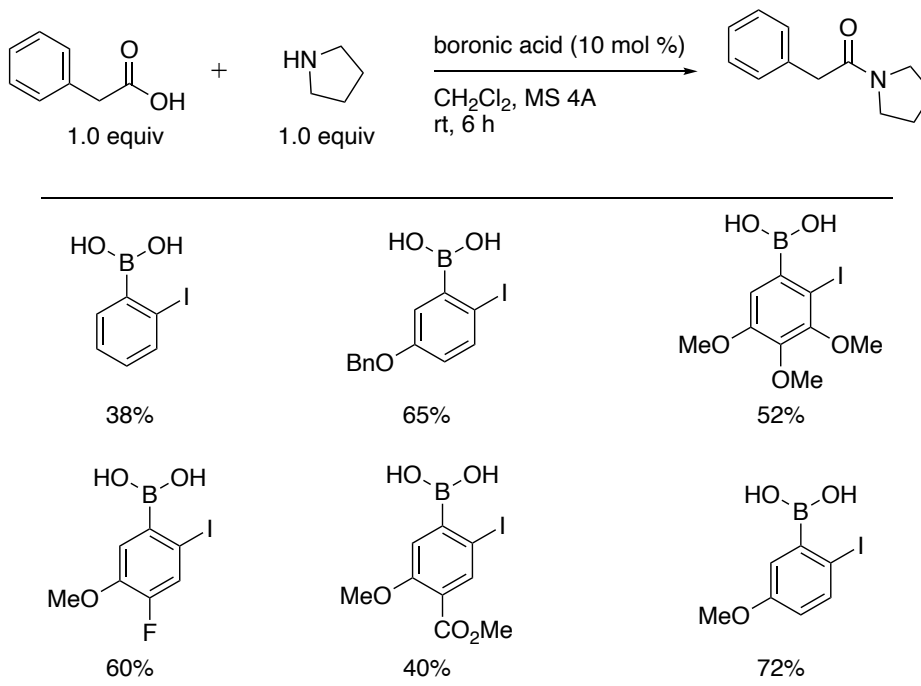
Whiting (2008)



Scheme 20.

2012年にHallら²⁹は、先に示したオルトヨードフェニルボロン酸の構造に基づいた触媒分子設計を行うことで、2-ヨード-5-メトキシフェニルボロン酸がカルボン酸とアミンとの脱水縮合反応において、優れた触媒として機能することを報告した(Scheme 21). 本触媒反応は、ヨウ素原子のパラ位に電子供与基であるメトキシ基が置換していることにより、ヨウ素原子上の電子密度が向上し、アミド化反応が円滑に進行する. すなわち、彼らはボロン酸とカルボン酸との反応により生じるアシルボロナート **I** に対して、アミンが付加した中間体 **II** が **III** に示す遷移状態を経ることにより、電子豊富なヨウ素原子と水分子との水素結合を介した、アミド結合形成における脱水の段階を促進することで、高い触媒活性を示すものと想定している(Figure 6). 一方で、他の反応機構として彼らは Figure 7に示す想定をしており、先に示した遷移状態 **III** の水分子がカルボン酸基質に置換した **IV** の遷移状態を経由する反応機構を提唱している.

Hall (2012)



Scheme 21.

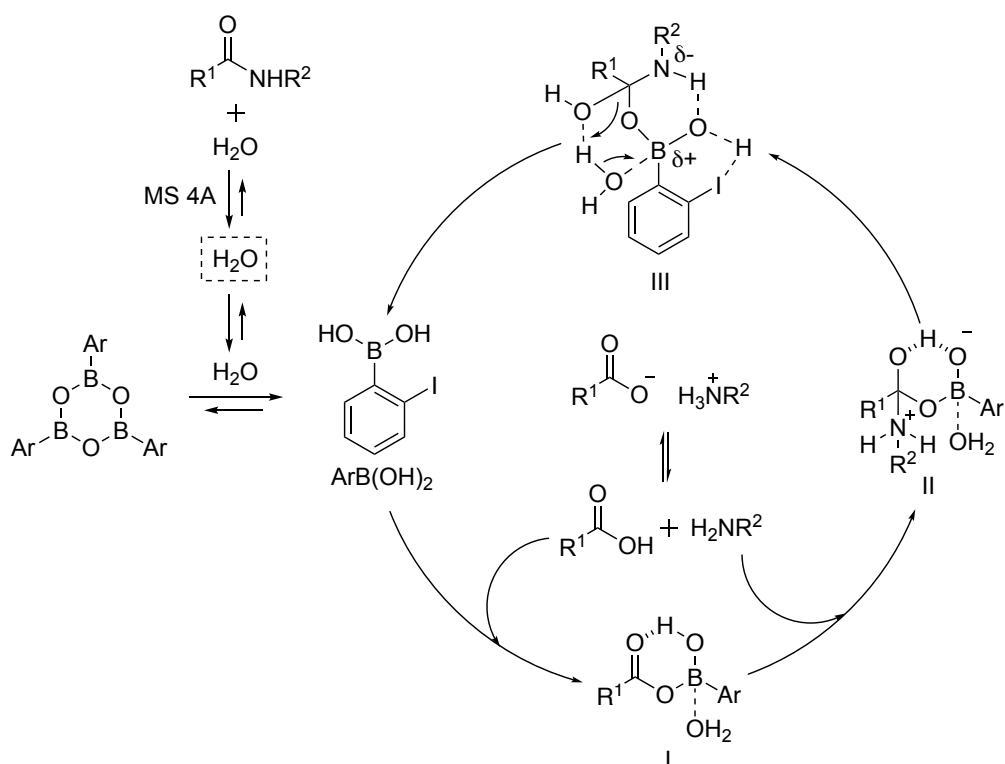


Figure 6.

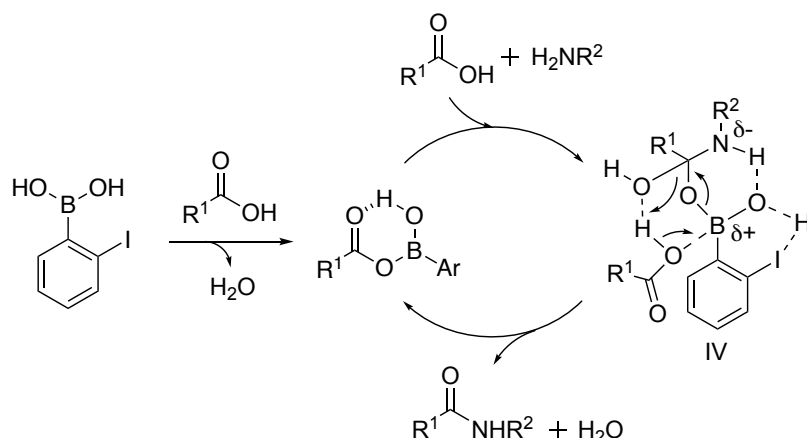
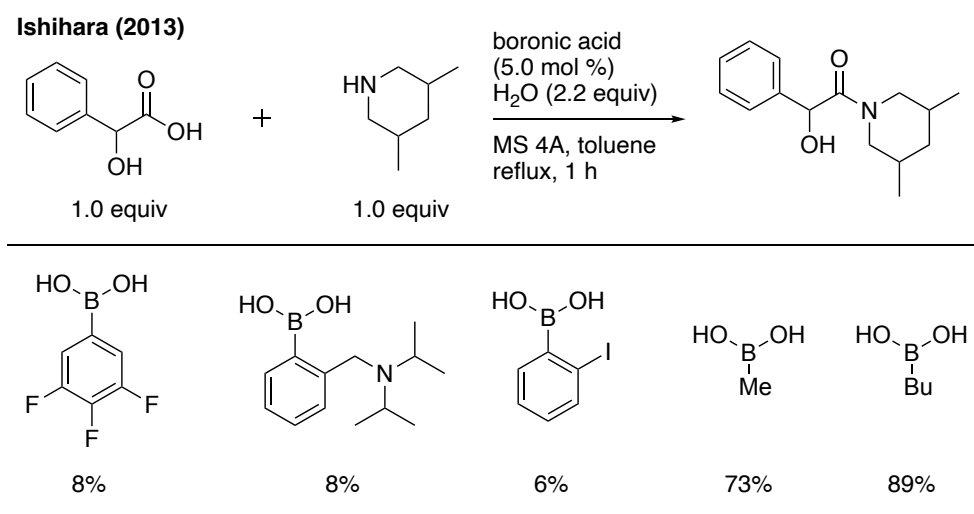


Figure 7.

2013 年に石原ら³⁰は、アルキル基が置換したボロン酸が、 α -ヒドロキシカルボン酸を基質とするアミド化反応において、高い触媒活性を有することを見出した(Scheme 22). 実際に、先に紹介した芳香族ボロン酸と石原らが報告したアルキルボロン酸との比較検討が示されており、 α -ヒドロキシカルボン酸を基質とした際には、メチルボロン酸、もしくはブチルボロン酸が高活性な触媒として機能する. 本触媒反応の推定反応機構を Figure 8 に示す. アルキルボロン酸と α -ヒドロキシカルボン酸が脱水し環状アシルボロナート I が形成される. その後脱水を経て、活性種 II と III の平衡が生じる. I もしくは III へのアミンの付加により目的生成物が得られると考えられている. 芳香族ボロン酸触媒を用いた場合には、反応性の高い活性種である III ではなく II に平衡が偏るため触媒活性の低下が観測されたと推定されている.



Scheme 22.

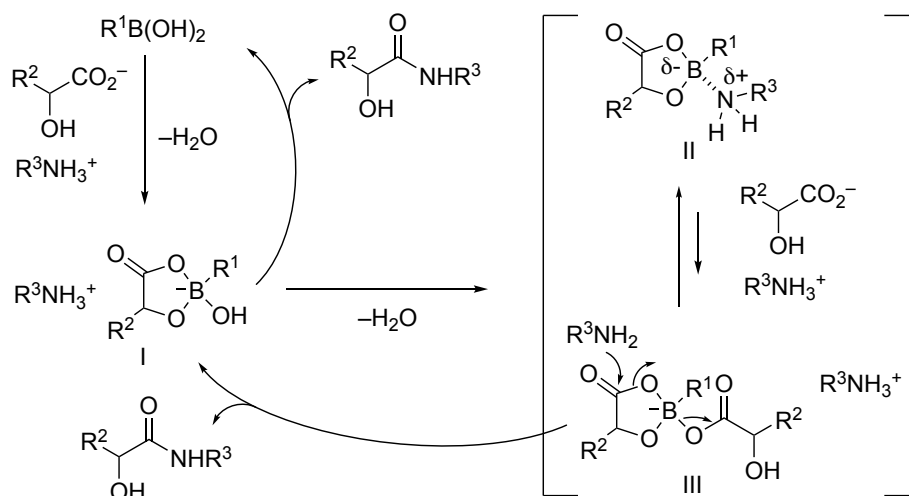
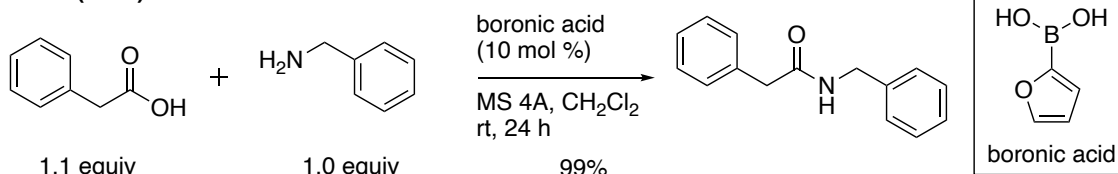


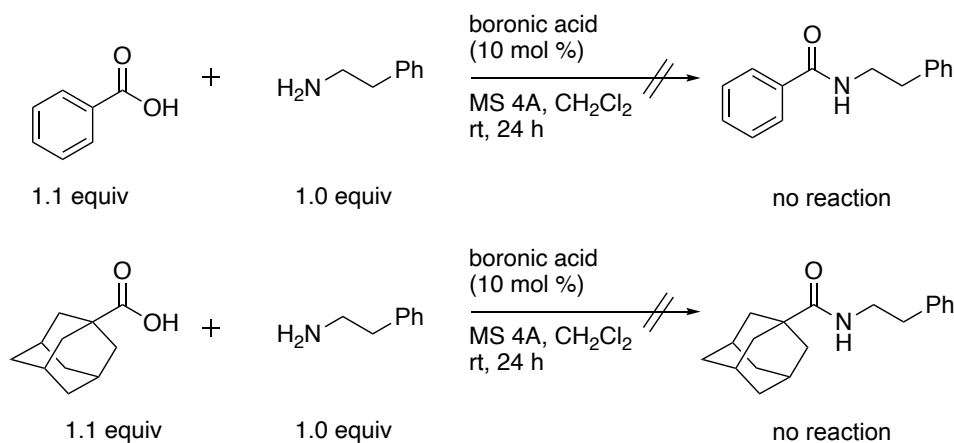
Figure 8.

Chen ら³¹は2015年、2-フラニルボロン酸触媒による脱水縮合アミド化反応を報告した(Scheme 23). 本触媒反応は温和な条件においても広範な脂肪族カルボン酸に適用可能であり、嵩高いアミンや、第二級アミンを基質とした第三級アミドの合成にも成功している. しかしながら、Scheme 24に示すように、芳香族カルボン酸やアダマンチル基のような嵩高い置換基を α 位に組込んだ基質では反応が一切進行しないことが報告されている.

Chen (2015)



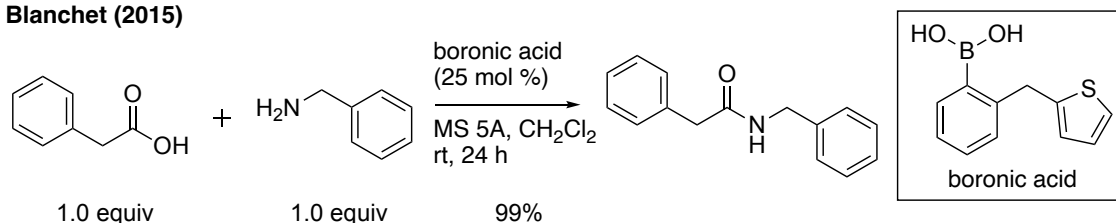
Scheme 23.



Scheme 24.

同年に Blanchet ら³²は、フェニルボロン酸のオルト位に 2-チエニルメチル基を有する芳香族ボロン酸を開発した. 本触媒を用いることで, 広範なカルボン酸基質に応用可能であることを明らかにしている(Scheme 25).

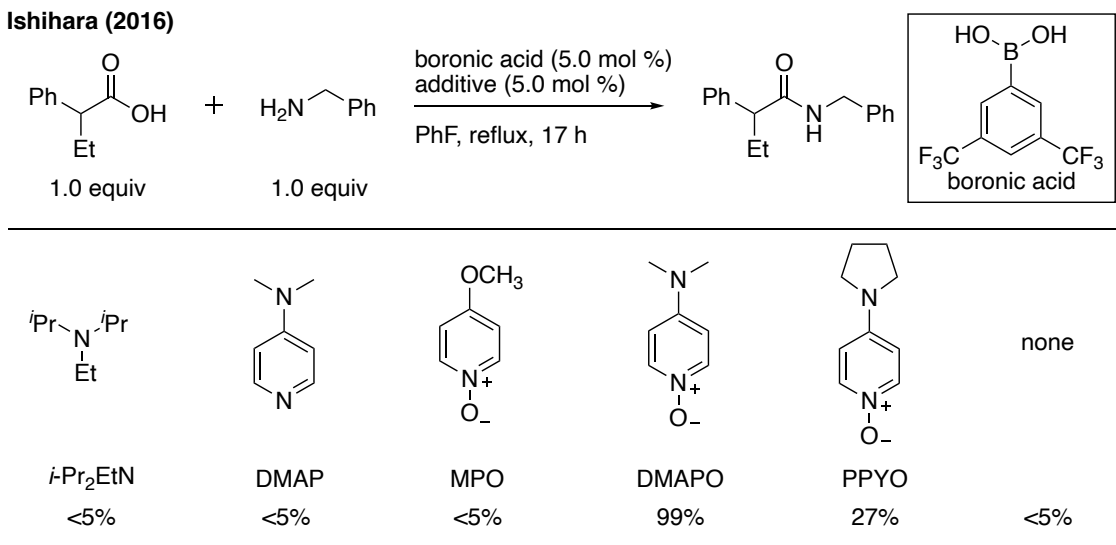
Blanchet (2015)



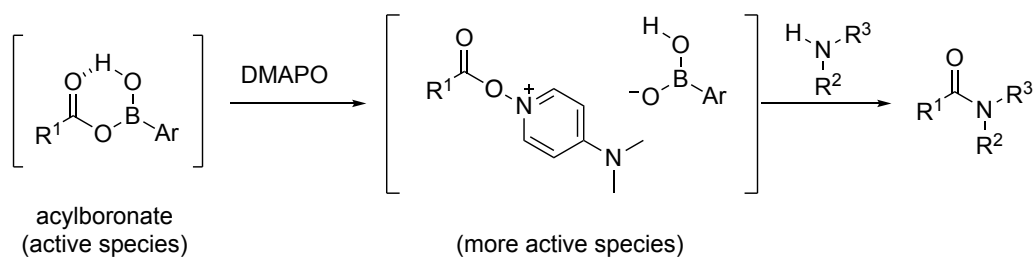
Scheme 25.

石原ら³³は 2016 年, 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を触媒として用いたアミド化反応において, 適切な添加剤を触媒量作用させることで, 協奏型の触媒的アミド化反応を報告した(Scheme 26). 実際に, 種々の添加剤をスクリーニングしたところ, DMAPO を用いた場合に極めて高い触媒活性を示すことが明らかになった. 本触媒反応は, 活性種であるアシルボロナートに対して, DMAPO が求核攻撃することで, さらに反応性の高いアシル DMAPO カチオン種が生成することで, 高い触媒活性を示すと考えられている(Scheme 27).

Ishihara (2016)



Scheme 26.



Scheme 27.

従来、ボロン酸触媒を用いたアミド化反応の鍵中間体としては、先に紹介したようにカルボン酸に対して等量のボロン酸触媒が脱水縮合した後に形成されるアシルボロナートが活性中間体と想定されていた。しかしながら、2018年に Whiting と Sheppard ら³⁴によって、アシルボロナートが二量化することによって得られる B-O-B 結合を有する高活性中間体が、ボロン酸触媒アミド化反応における真の活性種であることが提唱された(Figure 9).

Whiting, Sheppard (2018)

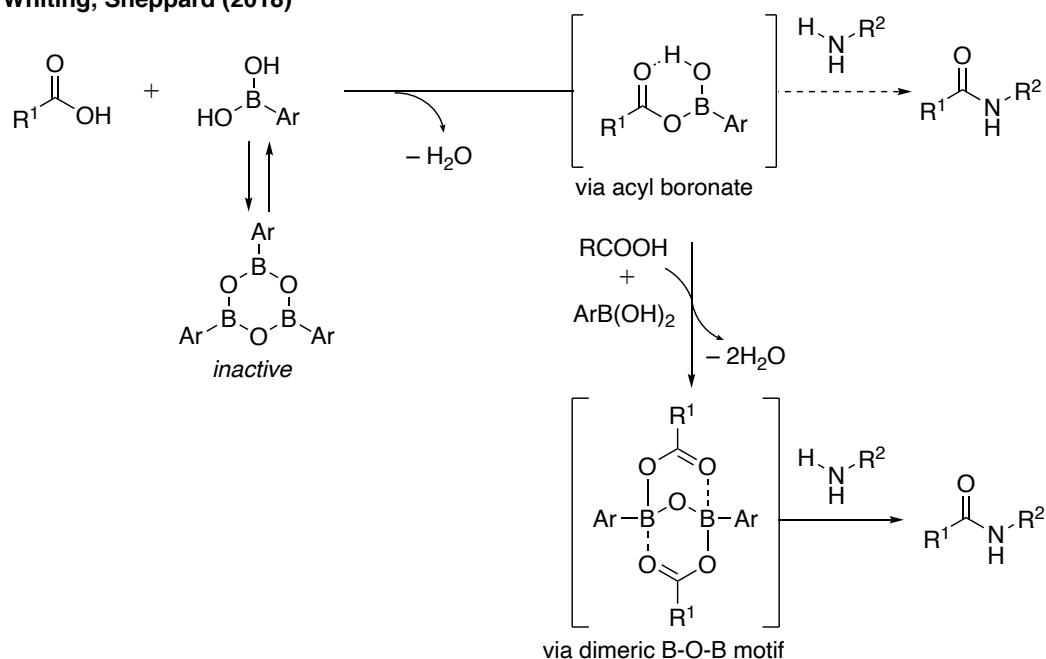
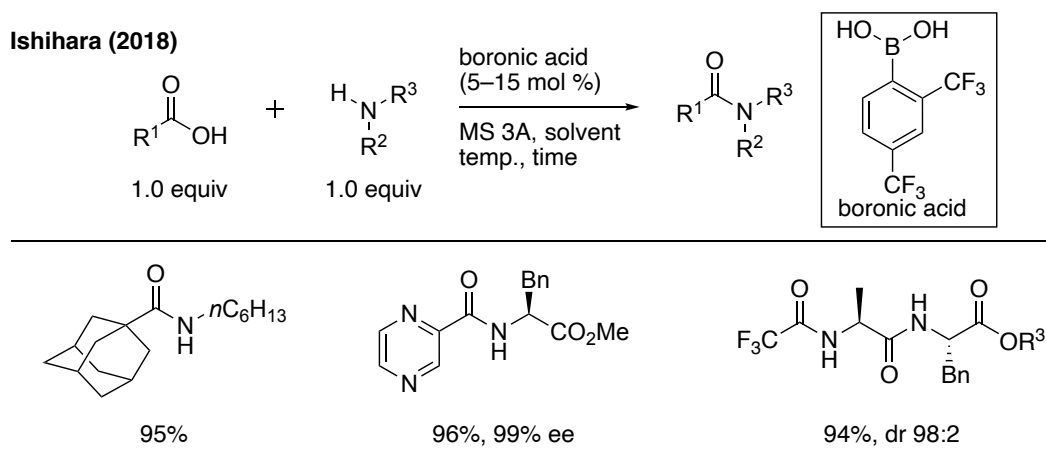
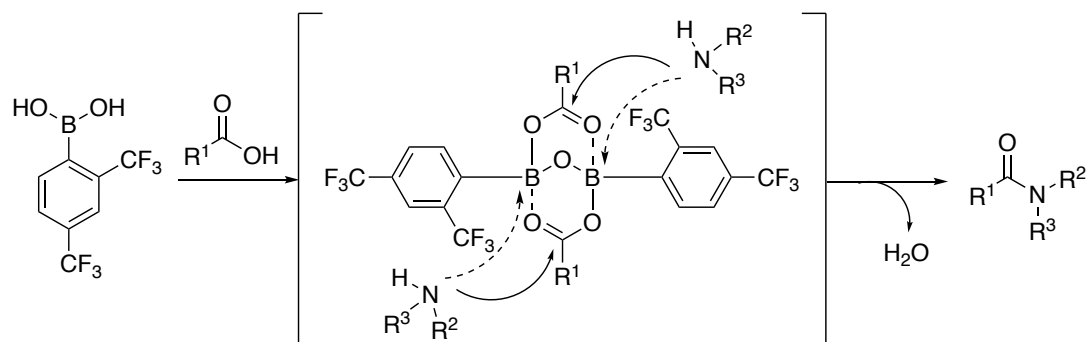


Figure 9.

2018 年に石原ら³⁵は、2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸が他の芳香族ボロン酸と比較して、高活性な触媒として機能することを見出した (Scheme 28). 彼らは、前述した Whiting, Sheppard らによる B–O–B 結合を有するアミド化反応の中間体検出を本報告で検討し、ESI-MS によりアシルボロナートの二量体構造である活性中間体の検出に成功している. 本反応は α 位に嵩高い置換基であるアダマンチル基を有する基質や、ホウ素含有医薬品であるボルテゾミブの中間体合成、さらにはペプチド合成にも適用可能であることが示された. 触媒分子のオルト位のトリフルオロメチル基は、活性中間体のホウ素原子に対するアミンの配位を抑制することに影響しており、そのため反応が円滑に進行すると考えられている (Scheme 29).

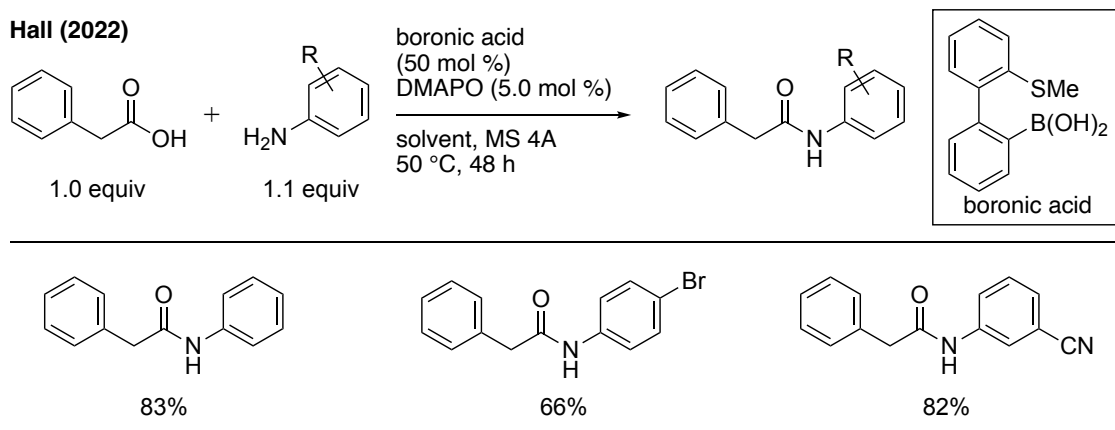


Scheme 28.



Scheme 29.

2022 年に Hall ら³⁶は、チオエーテルを有するビフェニルボロン酸誘導体を触媒として用いることにより、求核性の低い種々のアニリン誘導体をアミン基質とするアミド化反応が進行することを報告した(Scheme 30). 彼らは、ボロン酸触媒のチオエーテル部位がアミン基質と水素結合を形成することで、活性中間体に対するアミンの近接化が生じ、アミド化反応が円滑に進行すると想定している(Figure 10).



Scheme 30.

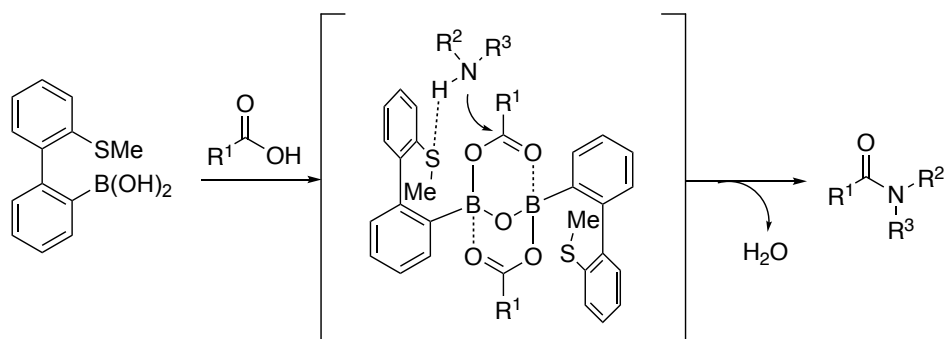
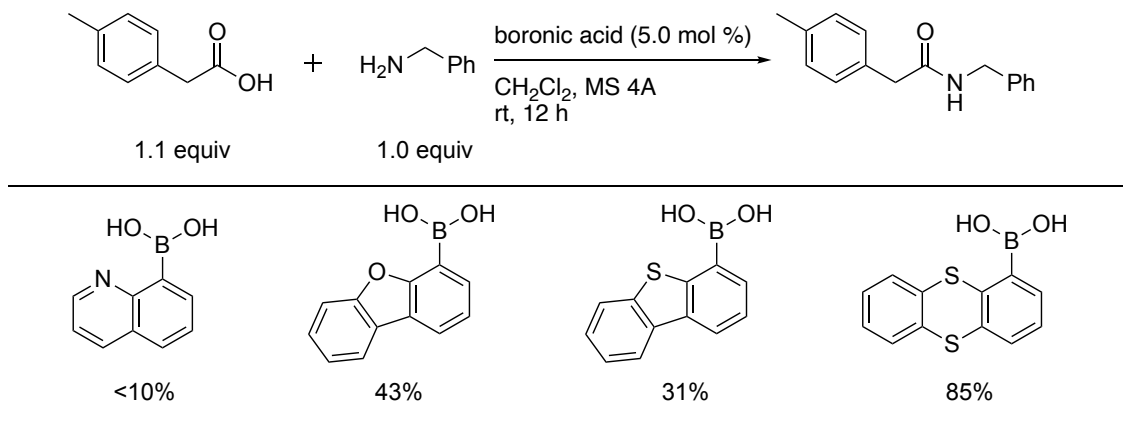


Figure 10.

Su ら³⁷は 2023 年、複素環構造を有する芳香族ボロン酸のスクリーニングを行ったところ、1-チアントレニルボロン酸が室温条件において広範な基質に対して適用可能な触媒であることを報告した(Scheme 31)。本触媒は市販で取り扱い容易であり、本反応を利用した医薬品合成、ジペプチド合成も併せて明らかにしている。推定反応機構については Figure 11 に示す。はじめにボロン酸とカルボン酸との反応により、B-O-B 結合を介した中間体が生成した後に、アミンの付加が進行する。その際に、チアントレンの硫黄原子とアミン基質との水素結合により、遷移状態が安定化される。最後にもう一分子のカルボン酸が活性種の水素原子に反応することにより、目的とするアミドが得られる。その他の機構としては、生成したアシルボロナートがチアントレンと反応し、アシルスルホニウムを形成した後にアミド化反応が進行する経路が想定されている。

Su (2023)



Scheme 31.

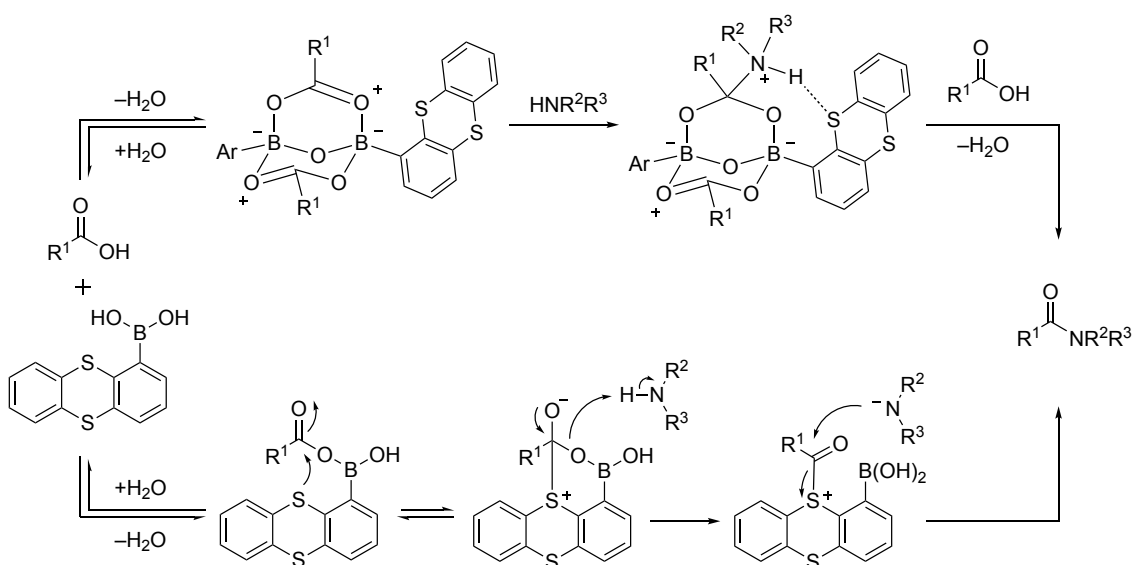
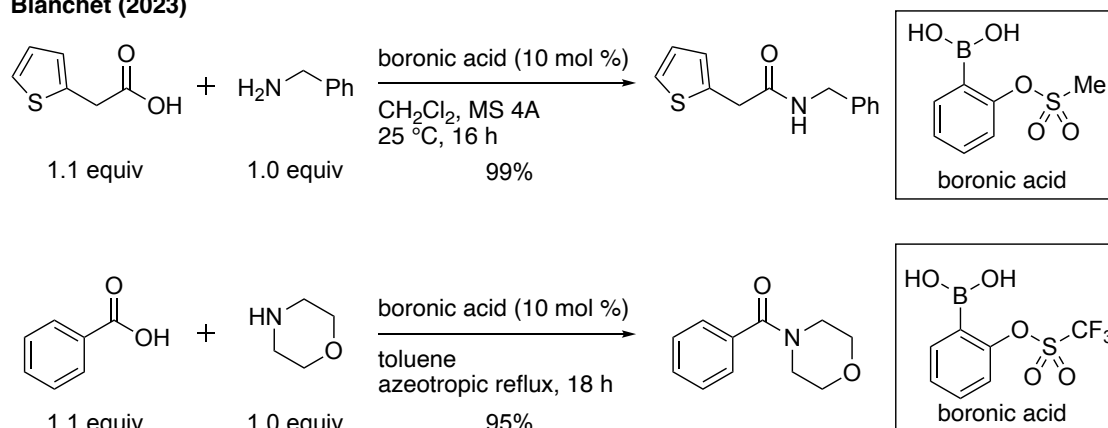


Figure 11.

2023 年に Blanchet ら³⁸は、DFT 計算によるホウ素原子のルイス酸性度のデータをもとに触媒骨格のデザインを行い、2-メタンスルホニルオキシフェニルボロン酸、2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニルボロン酸を合成し脱水縮合アミド化反応における触媒活性の評価を行った。その結果、両触媒とも高活性な触媒として機能することを見出した(Scheme 32).

Blanchet (2023)

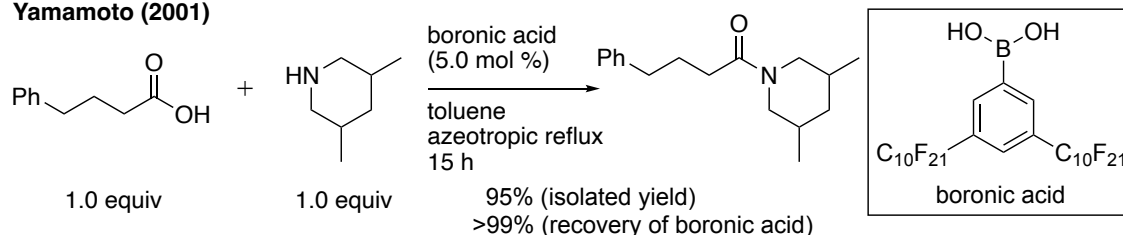


Scheme 32.

また、回収可能な芳香族ボロン酸触媒についても研究が行われている。

山本ら³⁹は 2001 年、新たに 3,5-ビス(ペルフルオロアルキル)フェニルボロン酸が反応終了後に再利用可能なグリーンな触媒であることを報告した(Scheme 33). 本触媒はトルエン、もしくはキシレン溶媒中で加熱還流条件下では均一系であるが、室温条件下では触媒と反応溶媒が分離することで、触媒の回収が可能となっている。

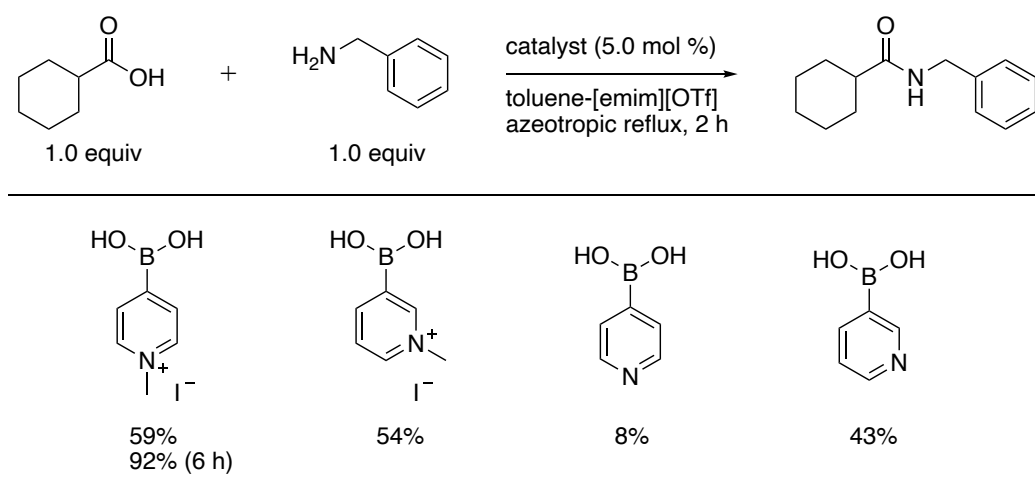
Yamamoto (2001)



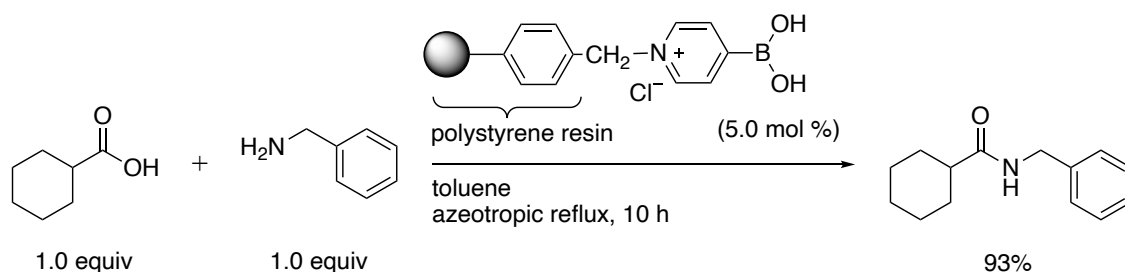
Scheme 33.

さらに、2005 年に石原、山本ら⁴⁰は熱安定性の高い *N*-メチル-4-ボロノピリジニウム塩が、脱水縮合反応において再利用可能な触媒として働くことを報告した(Scheme 34). 本触媒はイオン液体による抽出で容易に回収が可能である. また、*N*-メチル-4-ボロノピリジニウム塩をポリマーに担持することによって、イオン液体による抽出を必要とせず、濾過操作のみで触媒分子を回収・再利用できることを見出している(Scheme 35).

Ishihara (2005)

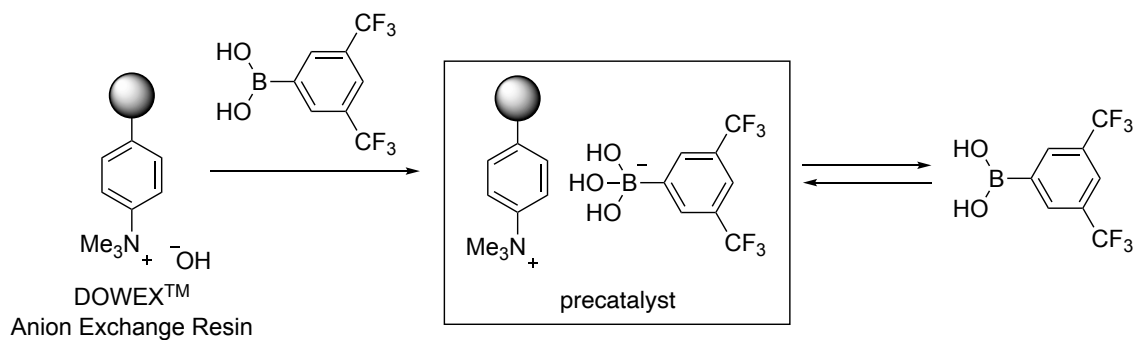
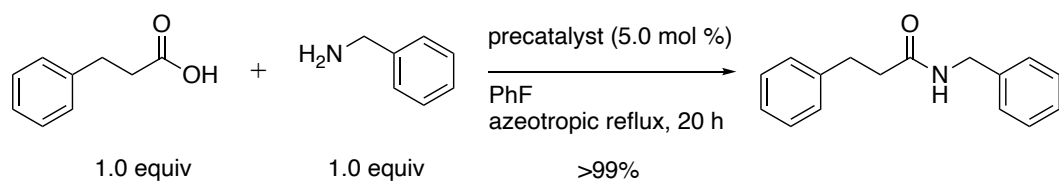


Scheme 34.

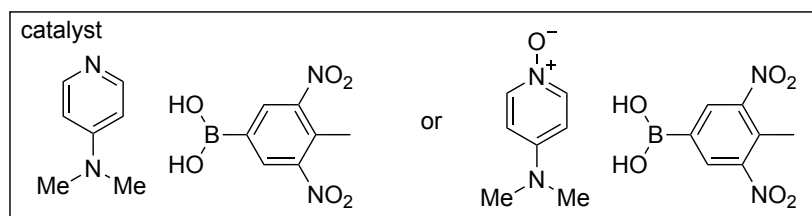
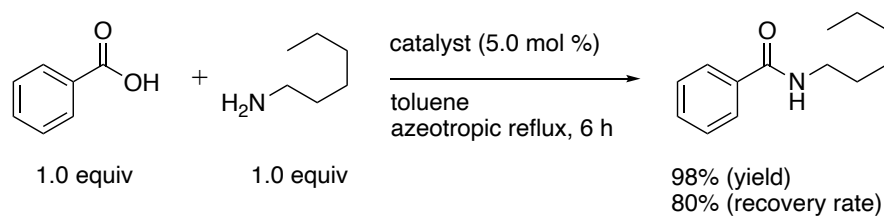


Scheme 35.

石原ら⁴¹は2017年、陰イオン交換樹脂と芳香族ボロン酸からなる化合物を用いたアミド化反応を報告した(Scheme 36). 本反応は、遊離したボロン酸が反応中における触媒として働き、反応終了後は複合体として回収可能である. さらに、本報告では異なる回収可能なボロン酸触媒の開発も併せて行われており、3,5-ジニトロ-4-メチルフェニルボロン酸と DMAPO, もしくは DMAP からなる触媒が、反応溶媒に対する溶解性が低いため、濾過のみで回収出来ることを明らかにしている(Scheme 37).



Scheme 36.



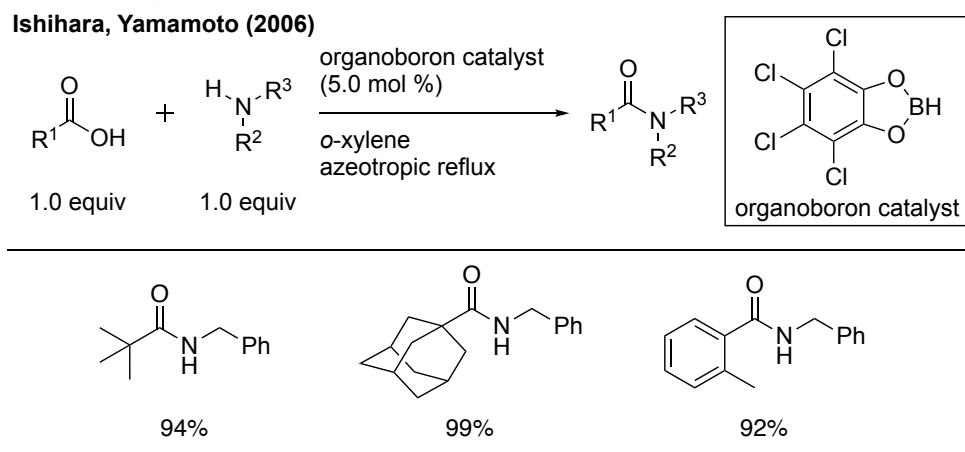
Scheme 37.

以上に示したように、ボロン酸触媒を用いたカルボン酸とアミンとの脱水縮合アミド化反応の開発は近年に至るまで精力的に行われており、室温条件や反応性の低い基質などでも反応が進行することが見出されている。

第四節 その他の有機ホウ素触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応

前節ではボロン酸触媒によるアミド化反応について紹介したが、ボロン酸骨格とは異なる有機ホウ素化合物を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応も報告されており、代表的な例を以下に紹介する。

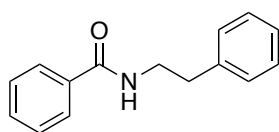
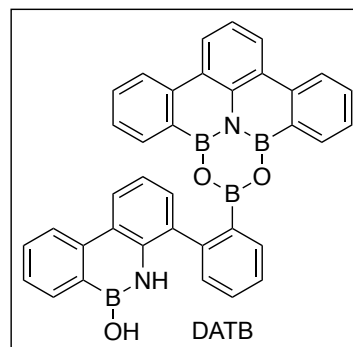
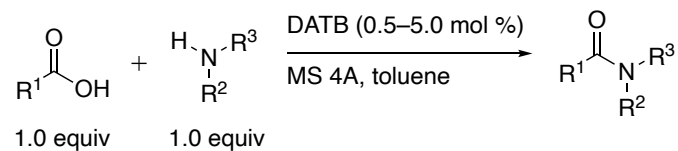
2006 年、石原、山本ら⁴²はカテコール由来のボランを触媒として用いた脱水縮合アミド化反応を報告した(Scheme 38)。本触媒反応は嵩高い置換基を有するカルボン酸基質に適用可能であり、*tert*-ブチル基、アダマンチル基、オルト位に置換基を組込んだ安息香酸誘導体などを用いた場合においても、高収率で目的とするアミドが得られる。



Scheme 38.

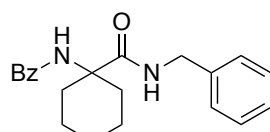
熊谷、柴崎ら⁴³は 2017 年、1,3-ジオキサ-5-アザ-2,4,6-トリボリナン骨格を有する DATB が、アミド化反応において高い触媒活性を示すことを報告した(Scheme 39)。実際に、触媒量を最大で 0.5 mol %まで低減可能であり、反応のスケールをグラムスケールまで上げられる他、医薬品合成へも応用可能であることを見出している。本触媒反応の推定反応機構を Figure 12 に示した。まず DATB に対して、アミン基質が 2 位のホウ素原子と反応し錯体 I を形成する。その後、残りの二つのホウ素原子にカルボン酸が作用することによって、中間体 II が生成する。その後、本中間体を経由したカルボニル基に対するアミン基質の求核付加反応が進行し III を与え、即座に解離することにより目的とするアミド生成物が得られるとともに、DATB が再生される。なお、DATB 骨格中の B-OH 結合は、カルボン酸基質との水素結合による遷移状態の安定化に寄与しているものと考えられている。以上のことから、DATB の骨格が有する 3 つのホウ素原子が、カルボン酸とアミンの両基質の反応性を向上させ、アミド結合形成における、エントロピーコストを補う役割を果たしていると考えられている。

Kumagai, Shibasaki (2017)



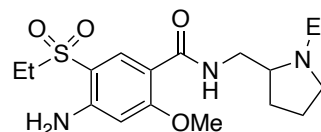
95%
(0.5 mol %, 24 h, reflux)

Low Catalyst Loading



93%
(2.0 mol %, 18 h, reflux)

Gram Scale



70%
(5.0 mol %, 14 h, 80 °C)

**Utilization in
Amisulpride synthesis**

Scheme 39.

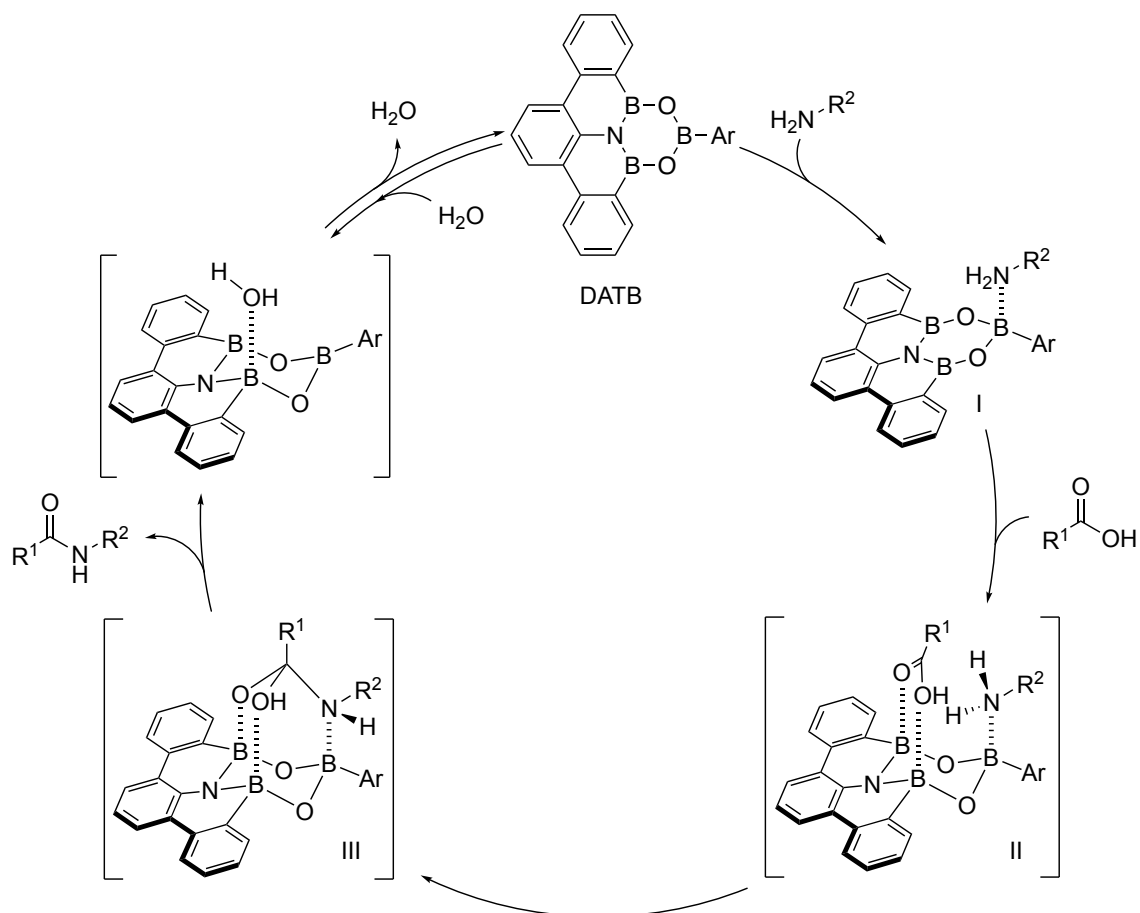
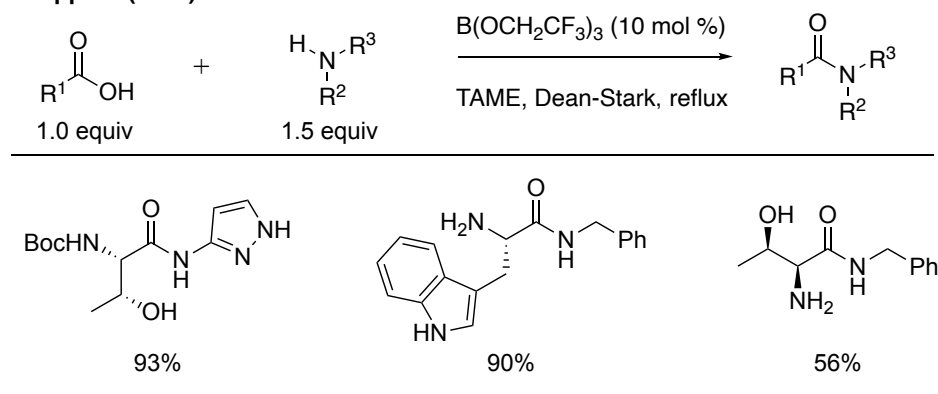


Figure 12.

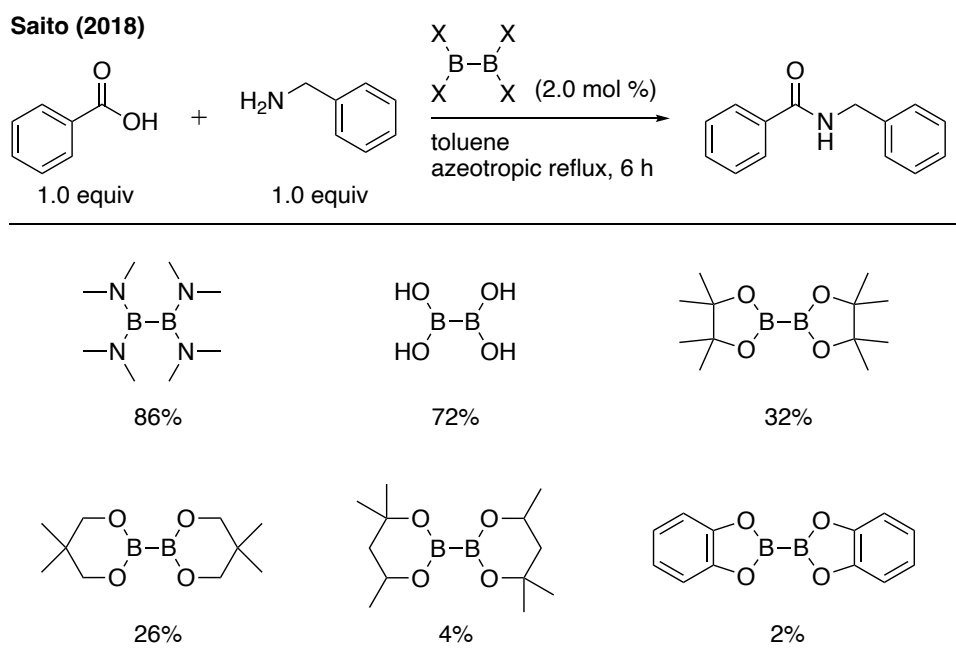
同年の 2017 年 Sheppard ら⁴⁴は、種々触媒スクリーニングの結果、トリフルオロエタノール由来のホウ酸トリエステルを触媒として用いたアミド化反応を報告した(Scheme 40). 本反応では、ヘテロ原子を有する複素環なども適用可能であるのに加えて、無保護のアミノ酸などを基質とした場合にも反応が円滑に進行することを明らかにしている.

Sheppard (2017)



Scheme 40.

斎藤ら⁴⁵は 2018 年、反応性の低いカルボン酸基質として知られる安息香酸誘導体を用いた触媒的アミド化反応を報告した(Scheme 41). 本触媒反応において、用いる有機ホウ素化合物であるジボロン骨格を有するテトラキスジメチルアミドジボロン、およびテトラヒドロキシジボロンは安価に入手可能であることから、利用価値の高い反応であると言える. 本反応は、カルボン酸とアミンとの酸塩基反応により形成されるアンモニウム塩が、触媒分子のルイス塩基性部位によってアミンへと遊離し、その後二核ホウ素部位によるカルボン酸の求電子的活性化が生じることでアミド化反応が進行すると想定されている(Figure 13).



Scheme 41.

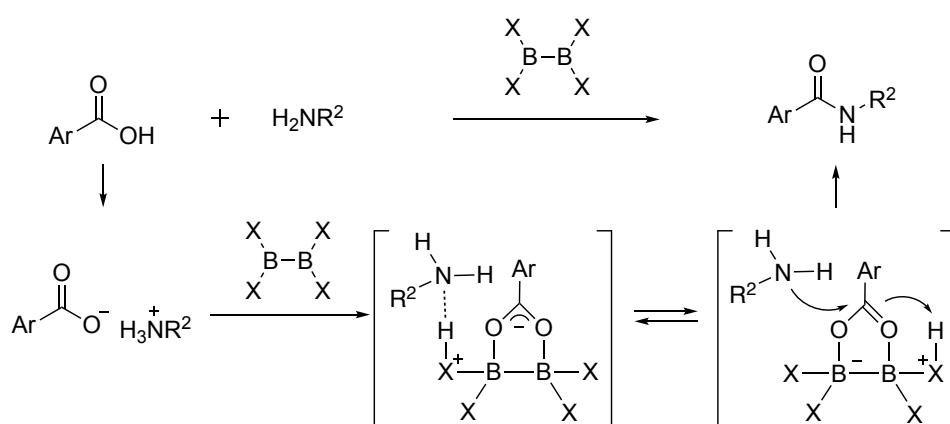
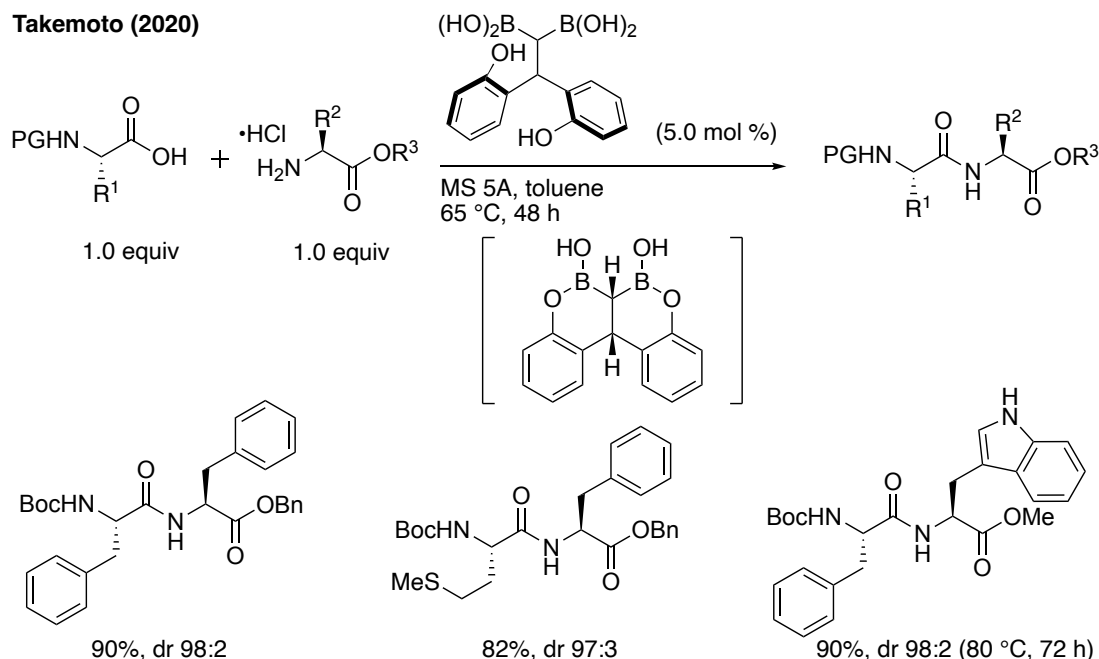


Figure 13.

また、2020 年には竹本ら⁴⁶によってジェミナルジボロン酸を用いた触媒的ペプチド合成が報告された(Scheme 42). 本触媒は反応系中においてフェノール性のヒドロキシ基とボロン酸部位が環化反応を起こし、ボロールを形成する. 生じたボロールがカルボン酸基質と複合体を与えることでカルボニル炭素が活性化を受け円滑にアミド化反応が進行する. 本触媒反応は広範なアミノ酸基質に対して適用が可能であり, ジペプチドを基質とするテトラペプチドの合成を達成している.



Scheme 42.

以上のようにこれまでにボロン酸だけでなく, 他の有機ホウ素化合物を触媒として用いた脱水縮合アミド化反応の開発が精力的に行われてきた. また, 室温条件で反応が進行するものや, 低触媒量においても高い触媒活性を示すものが報告されてきている.

第五節 ジボロン酸無水物触媒を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応

第三節，第四節で有機ホウ素化合物を触媒として用いた触媒的脱水縮合アミド化反応について紹介してきた．しかしながら，いずれの触媒反応もモレキュラーシーブなどの脱水剤の添加や，ディーンスタークを用いた厳密な脱水操作など，煩雑な操作を必要とする点に課題を残しており，脱水操作を必要としない実用的な触媒的アミド化反応の開発が望まれている．こうした背景のもと当研究室ではこれまで独自に，分子内に二つのホウ素原子を組込んだジボロン酸誘導体を用いた， β -ヒドロキシカルボン酸を基質とする触媒的アミド化反応の開発に着手していた．すなわち，ボロン酸触媒アミド化反応の活性中間体が有する B-O-B 結合をあらかじめ分子内に有したジボロン酸無水物を用いることにより，効率的にカルボン酸との活性中間体を形成し，アミド化反応がより円滑に進行することを期待し，さらにヒドロキシカルボン酸を基質とすることで、共有結合を介した環状アシルボロナートの形成とホウ素部位によるカルボニル基の活性化により，基質支配によるアミド化反応が促進されると想定した(Figure 14)．このような仮説に基づき，ビフェニル環構造を有するジボロン酸無水物を触媒候補分子として選定し， β -ヒドロキシカルボン酸を基質とする触媒的アミド化反応について種々検討が実施された．

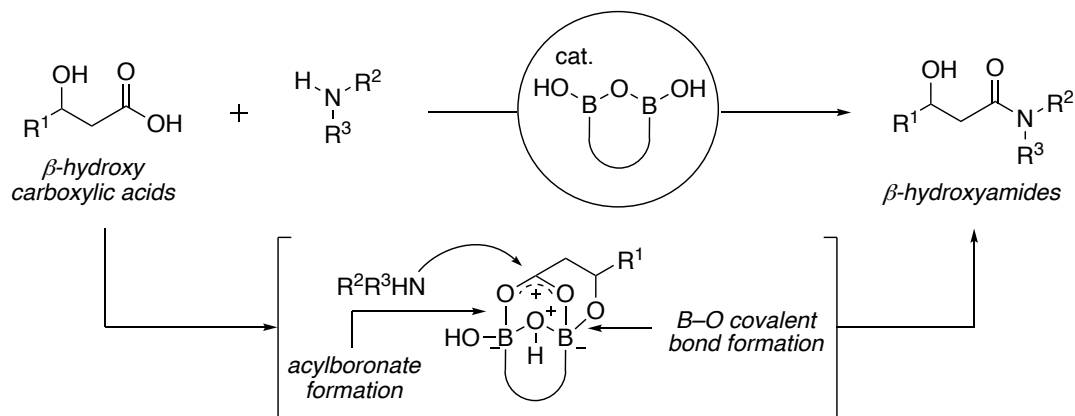
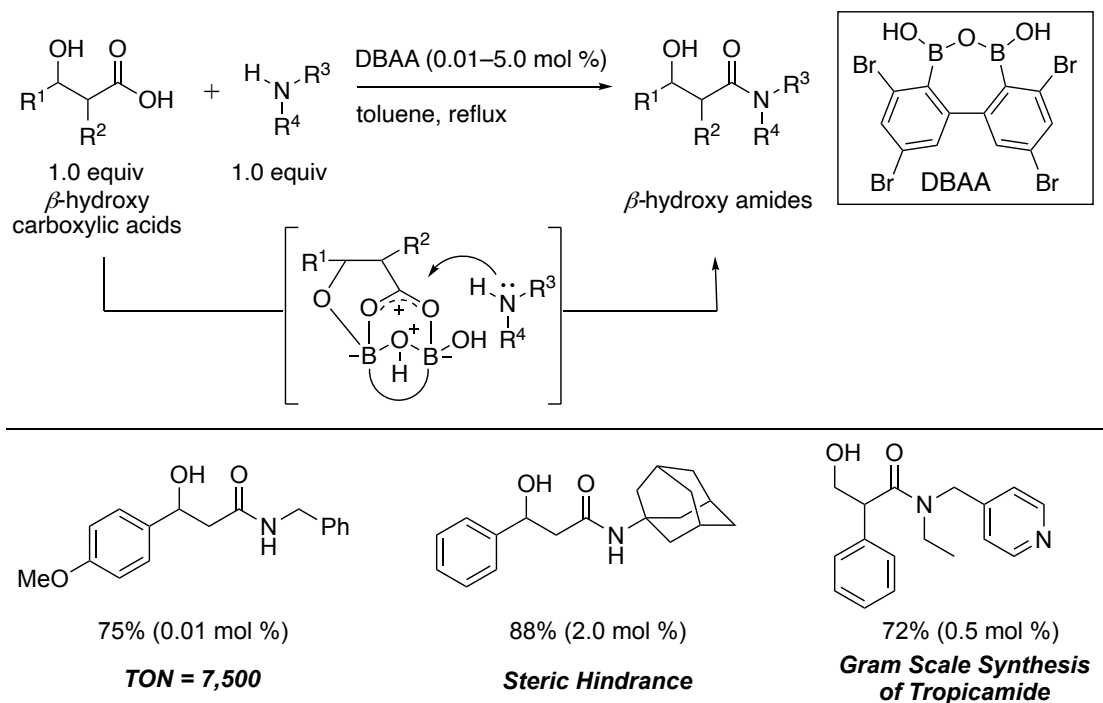


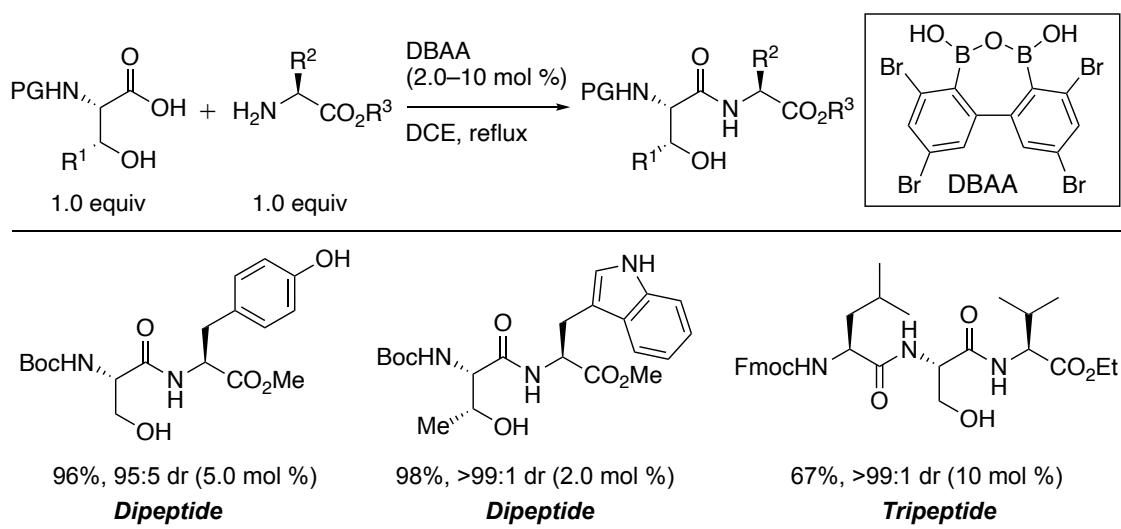
Figure 14.

その結果、前任者は臭素原子をホウ素原子のオルト位とパラ位に組込んだビフェニル環を基本骨格とする新規ジボロン酸無水物(**Diboronic acid anhydride, DBAA**)が、アミド化反応において極めて高い触媒活性を示すことを見出した(**Scheme 43**)⁴⁷. 本触媒反応は従来の有機ホウ素触媒アミド化反応では必須であった厳密な脱水操作を一切必要としない利点を有する. **DBAA** は β -ヒドロキシカルボン酸の脱水縮合アミド化反応において、従来の有機ホウ素触媒を大きく上回る格段に優れたカルボン酸活性化能を示し、有機触媒としては異例となる触媒回転数(**TON = 7,500**)を記録した. さらに反応を簡便な実験操作で実施可能であることから、容易にスケールアップ可能であり、実際に散瞳薬として用いられているムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬であるトロピカミドのグラムスケール合成を達成している.



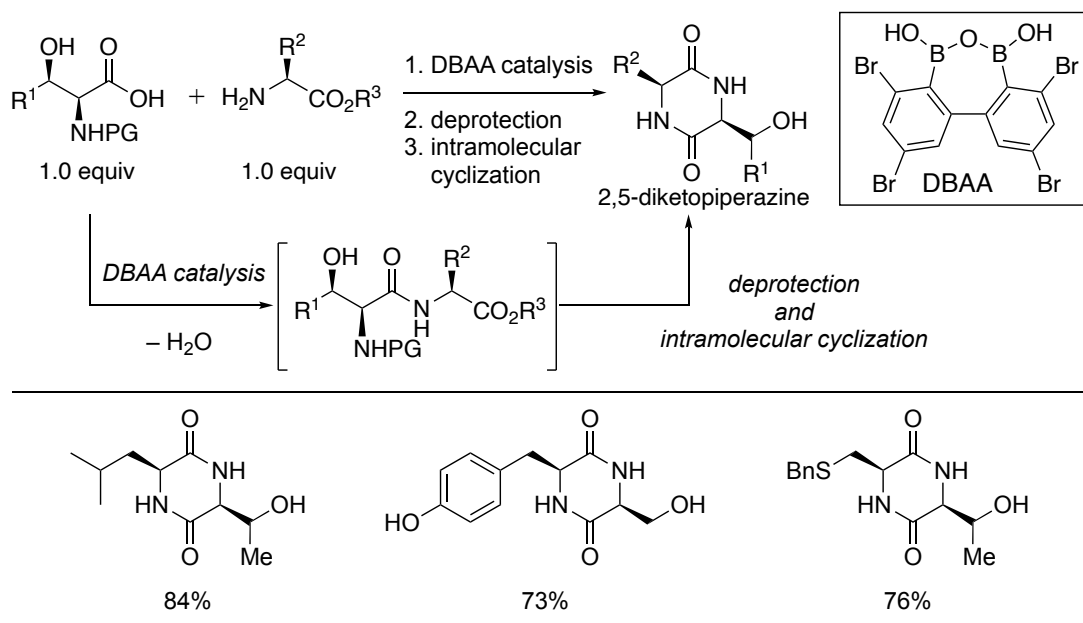
Scheme 43.

DBAA を用いた触媒的アミド化反応は、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とするペプチド結合形成反応にも応用可能であることが見出された(Scheme 44)⁴⁸. 従来のボロン酸触媒を用いたペプチド結合形成反応において、最も一般的なアミノ酸保護基である Boc や Cbz, Fmoc などのカルバマート系保護基を用いた場合には、触媒分子の失活が生じるため、他の保護基を利用する必要があった. しかしながら、DBAA を用いた触媒的ペプチド結合形成反応はカルバマート系保護基を用いた場合においても反応が円滑に進行する. また、ヘテロ原子を組込んだアミノ酸も基質として適用でき、フェノール性ヒドロキシ基を有するチロシンや、窒素原子を有するトリプトファンをはじめとして、広範なアミノ酸をアミン基質として利用できる. さらに、本触媒反応を利用することで、トリペプチド合成も達成しており、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸をペプチド C 末端に有する新たなペプチドライゲーション法への応用が期待される.

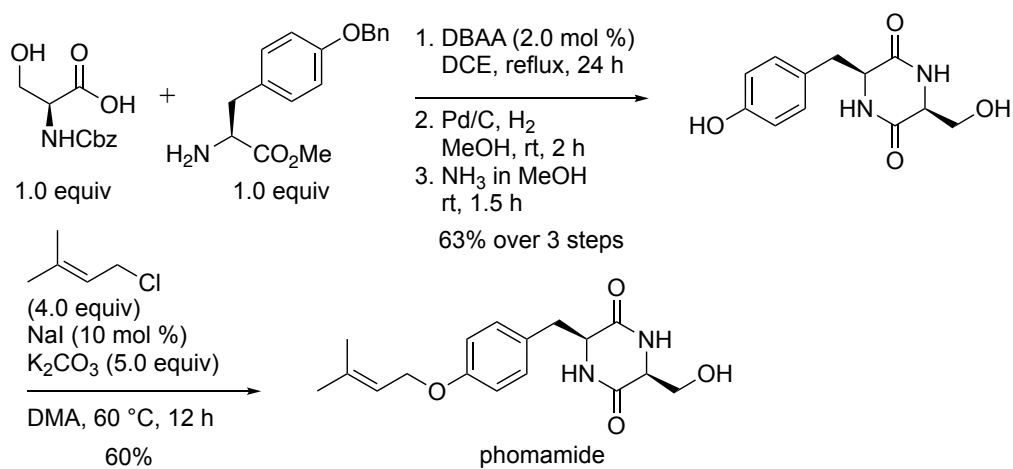


Scheme 44.

DBAA を用いた触媒的ペプチド結合形成反応は、ジケトピペラジン合成にも応用可能であることが見出された(Scheme 45)⁴⁹. すなわち、当研究室で開発された触媒反応の副生成物が水のみであることから、対応する β -ヒドロキシ- α -アミノ酸と各種アミノ酸とのカップリング反応を行った後、単離精製操作を必要とせずに、N 末端保護基の脱保護と分子内環化反応を連続的に行うことで、対応するジケトピペラジンが高収率かつ簡便に合成可能であることが明らかになった. ヒドロキシメチル基を有するジケトピペラジン類は天然物などの化学構造中にも幅広く存在しており、実際に当研究室では開発したジケトピペラジン合成法を利用することで、生物活性天然物を合成することにも成功している(Scheme 46).



Scheme 45.



Scheme 46.

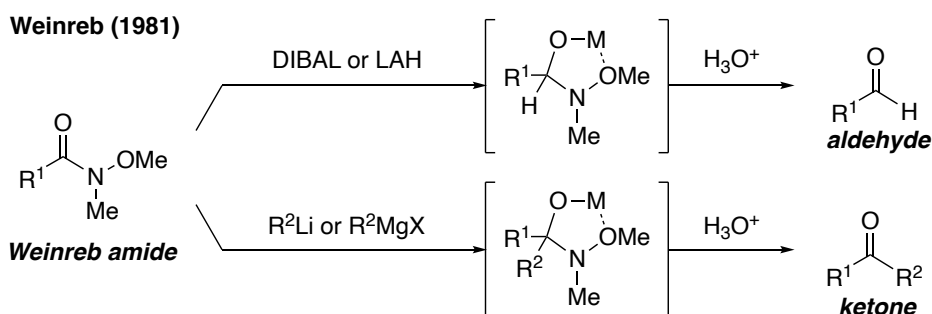
以上に示してきたように、当研究室ではボロン酸触媒アミド化反応の活性化機構に基づいた触媒分子設計を行うことで、新規ジボロン酸無水物(DBAA)が、触媒的脱水縮合アミド化反応において、優れた触媒活性を示すことを見出している。DBAA は従来の有機ホウ素触媒を用いたアミド化反応では必須であった厳密な脱水操作を一切必要とせず、さらにはペプチド結合形成反応にも適用可能である。

今回筆者は、DBAA の高い触媒活性を利用することで、求核性の低さゆえに従来の触媒的アミド化反応では適用困難であった *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを基質とした、有機合成化学上有用な Weinreb アミドの触媒的合成法の開発が可能であると考えた。さらに、厳密な脱水操作を必要としない DBAA の特長を踏まえるならば、安価で取り扱い容易なアンモニア水溶液を基質とした、含水条件下における第一級アミドの触媒的合成法の開発が実現可能であると考えた。

第二章 求核性の低い *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを基質とした α -ヒドロキシ Weinreb アミドの触媒的合成法の開発

第一節 Weinreb アミドの合成化学的利用例

N-メトキシ-*N*-メチルアミド，通称 Weinreb アミドは高収率で対応するケトンやアルデヒドへと容易に誘導可能な信頼性の高い合成中間体として，天然物合成をはじめとした幅広い場面で利用されている．このような有機合成化学上有用な中間体である Weinreb アミドは，1981 年 Weinreb ら⁵⁰によって初めて合成された(Scheme 47)．彼らは Weinreb アミドに対し，ヒドリド求核剤(DIBAL, LAH)，グリニャール試薬やリチウム試薬を用いることでケトンやアルデヒドを合成可能であることを見出した．こうした性質から，近年に至るまで Weinreb アミドに対する数多くの化学変換法が報告されている(Figure 15)⁵¹．



Scheme 47.

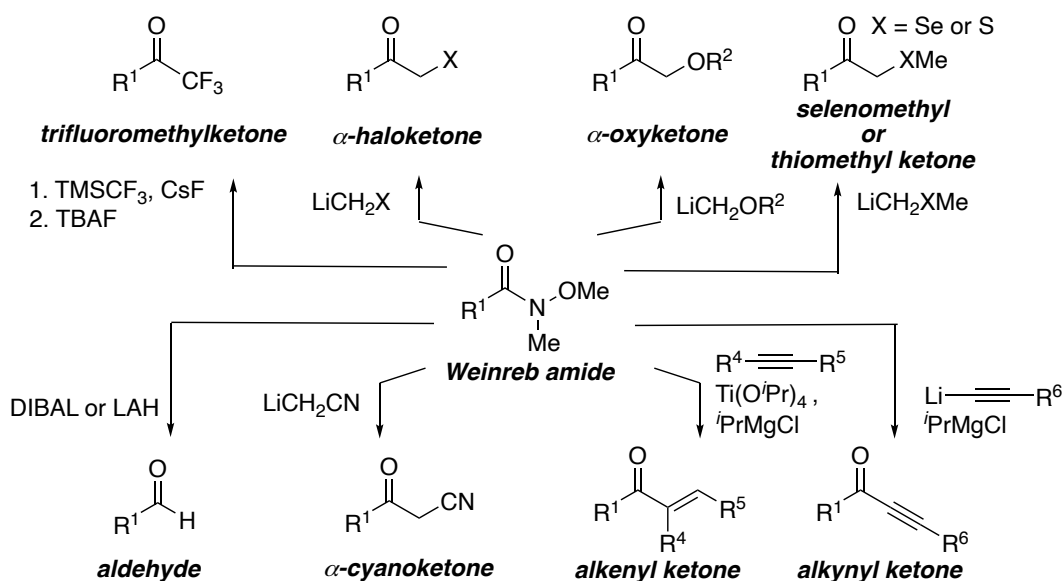
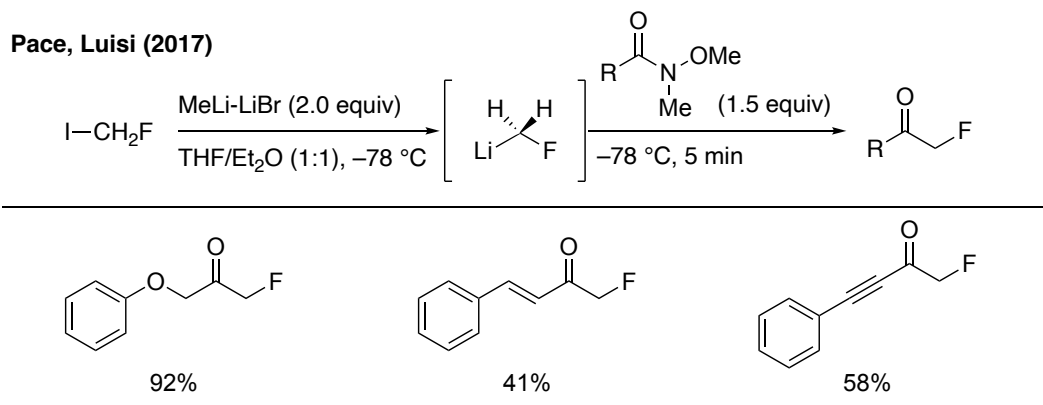


Figure 15.

本節では Weinreb アミドの変換例について代表的なものを紹介する.

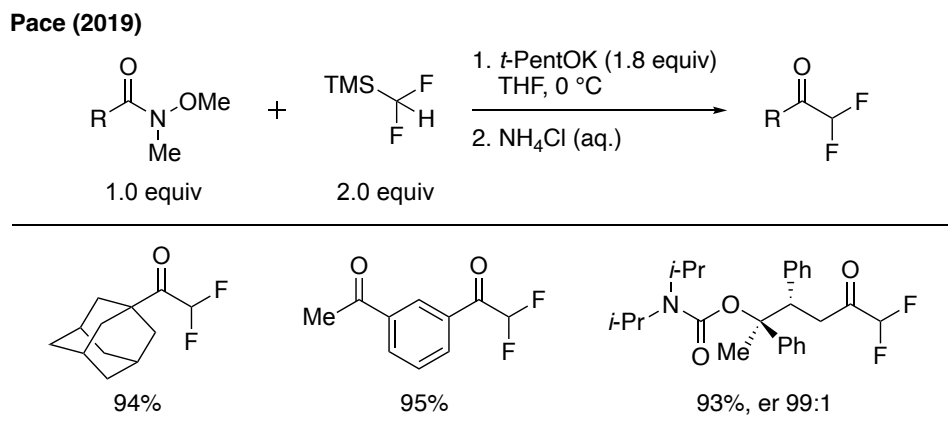
・ α -ハロケトン

2017 年, Pace ら⁵²はフルオロヨードメタンにメチルリチウム-リチウムブロミドを作用させることで反応系中でリチウム求核剤とし, Weinreb アミドと反応させることで, モノフルオロメチルケトンの合成が可能であることを報告した (Scheme 48). 本反応はアルケニル基やアルキニル基が置換した Weinreb アミドを基質として用いても, 高い選択性で目的生成物が得られる.



Scheme 48.

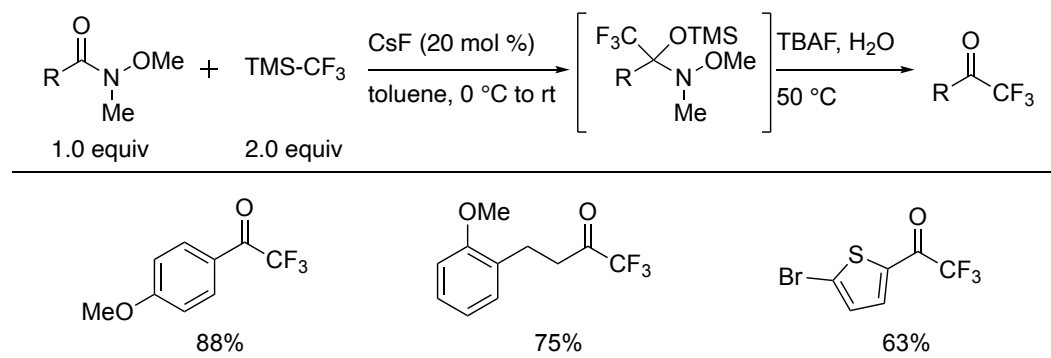
また, Pace ら⁵³は 2019 年, Weinreb アミドのジフルオロメチルケトンへの変換を報告した (Scheme 49). 本反応は α 位に嵩高い置換基を有する基質だけでなく, エステルやケトンなどのカルボニル基を有する基質を用いた場合でも, Weinreb アミド部位が選択的に反応し, 高い化学選択性を有する. さらに, キラルな Weinreb アミドを用いた場合にも, ラセミ化が一切進行することなく, 所望とするジフルオロメチルケトンを高収率で合成することに成功している.



Scheme 49.

2012年, Leadbeaterら⁵⁴はTMS-CF₃を求核剤として, Weinrebアミドをトリフルオロメチルケトンへと変換できることを報告した(Scheme 50). 本反応は, 触媒量のフッ化セシウムを用いることで, TMS-CF₃を形式的にトリフルオロメチル求核剤として利用することが可能である.

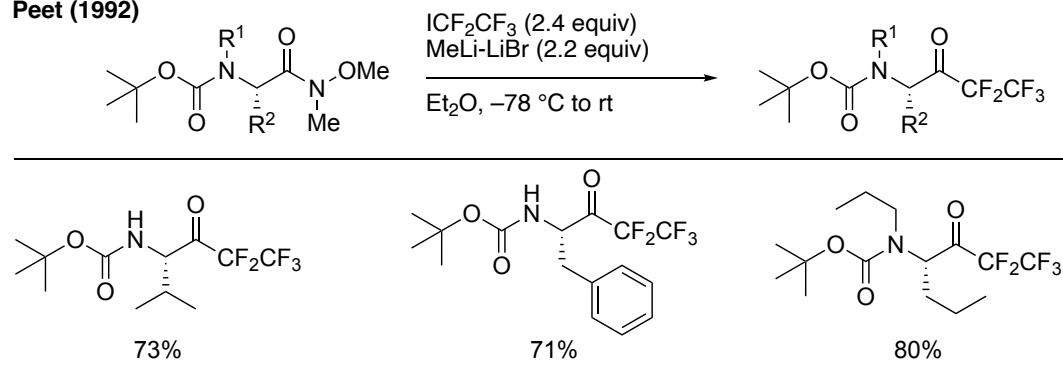
Leadbeater (2012)



Scheme 50.

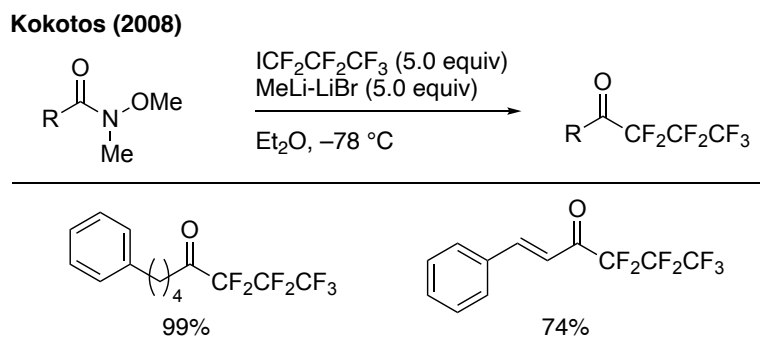
1992 年に Peet ら⁵⁵は, ペンタフルオロヨードエタンにメチルリチウム-リチウムブロミドを作用させ, これをアミノ酸由来の Weinreb アミドに低温条件下反応させることで, 対応するペンタフルオロエチルケトンが得られることを報告した(Scheme 51).

Peet (1992)



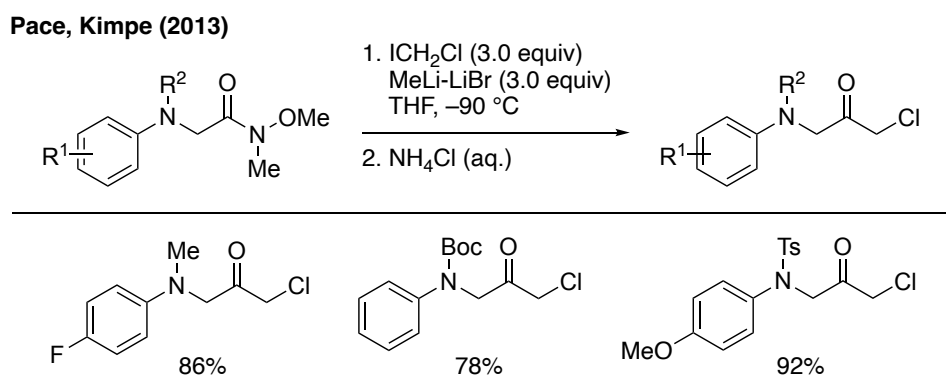
Scheme 51.

さらに Kokotos ら⁵⁶は 2008 年, ヘプタフルオロヨードプロパン由来の求核剤を用いることで, 脂肪族アルキル側鎖や不飽和結合を有する種々の Weinreb アミドをヘプタフルオロプロピルケトンへと誘導している(Scheme 52).



Scheme 52.

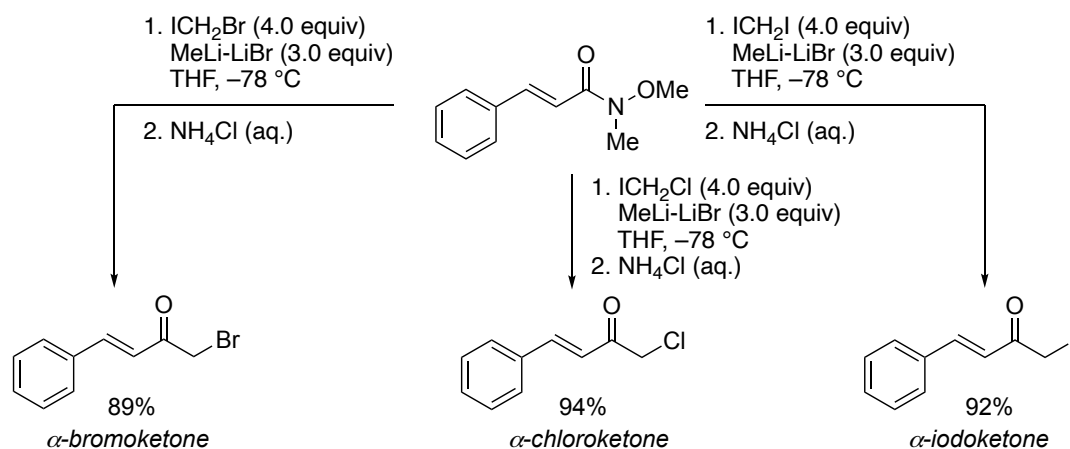
2013 年に Pace, Kimpe ら⁵⁷は、クロロヨードメタンとメチルリチウム-リチウムブロミドを作用させ、反応系中でクロロメチルリチウムを調製した後、対応する Weinreb アミドと反応させることで、 α -クロロケトンへの変換を行っている (Scheme 53).



Scheme 53.

同年Paceら⁵⁸らは、同様の手法により α,β -不飽和結合を有する α -クロロケトンへの変換が可能であることを報告した(Scheme 54). さらに本手法を用いることで、用いる試薬をブロモヨードメタンやジヨードメタンに変更するのみで、 α -ブロモケトンや α -ヨードケトンへと導くことが可能である. また、本反応条件において、望みとしない1,4-付加体やアルコール体の生成は観測されず、高い選択的を有することが明らかになっている.

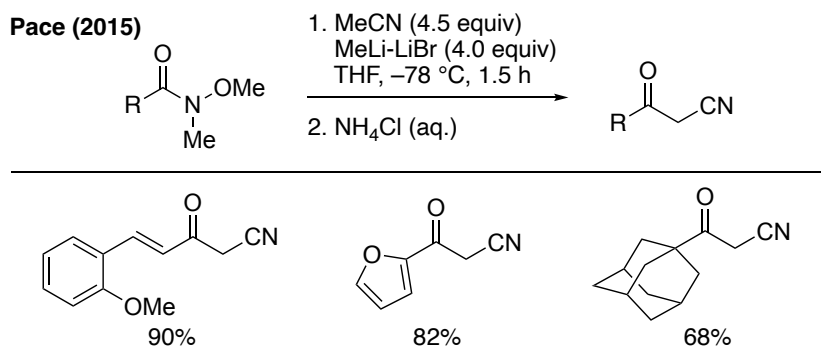
Pace (2013)



Scheme 54.

・ α -シアノケトン

2015 年に Pace ら⁵⁹によって、アセトニトリルをメチルリチウム-リチウムブロミドと作用させることにより生じる求核剤を用いた、 α -シアノケトンへの変換が報告された(Scheme 55). 本反応は不飽和結合や複素環、嵩高い置換基を有するいずれの Weinreb アミドを基質とした場合においても、反応が円滑に進行する.

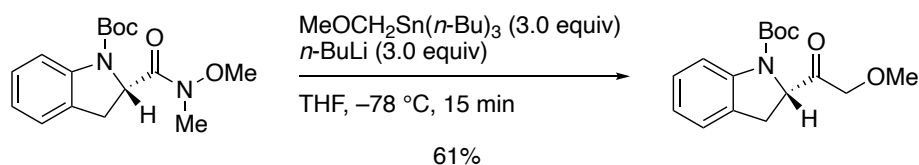


Scheme 55.

・ α -オキシケトン

2003 年古源ら⁶⁰は、スズとリチウムの交換反応を用いて調製した求核剤を Weinreb アミドに作用させることで、 α -オキシケトンを合成した(Scheme 56). 本報告では、得られた生成物を利用することで、(+)-Benzastatin E の全合成を達成しているが、合成報告例としては一例のみである.

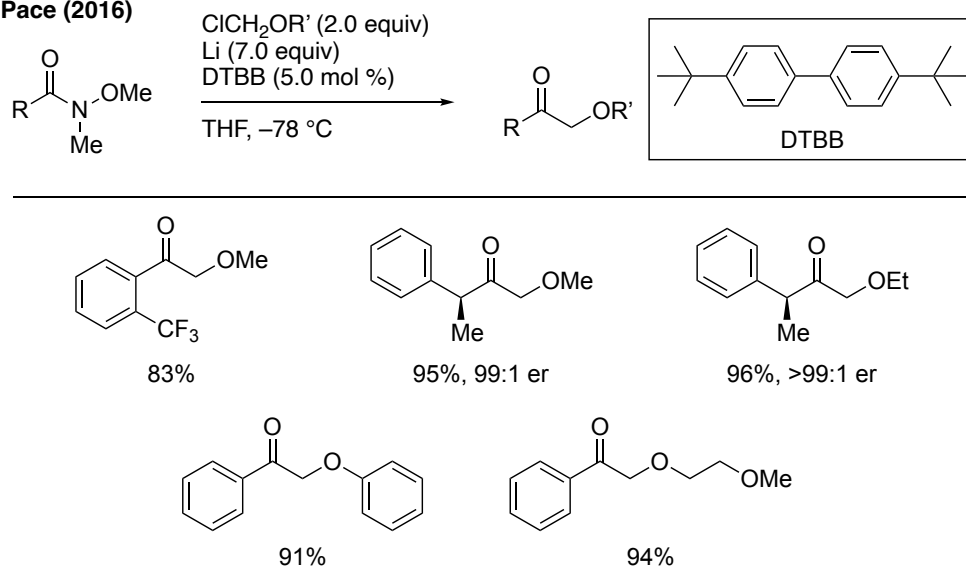
Kogen (2003)



Scheme 56.

一方で 2016 年に Pace ら⁶¹は、様々なクロロメチルエーテルを用いた α -オキシケトン合成を報告した(Scheme 57). 本反応は広範な基質に適用可能な手法であり、キラルな化合物を用いた場合にも、ラセミ化が進行することなく高収率で目的とする α -オキシケトンが得られる.

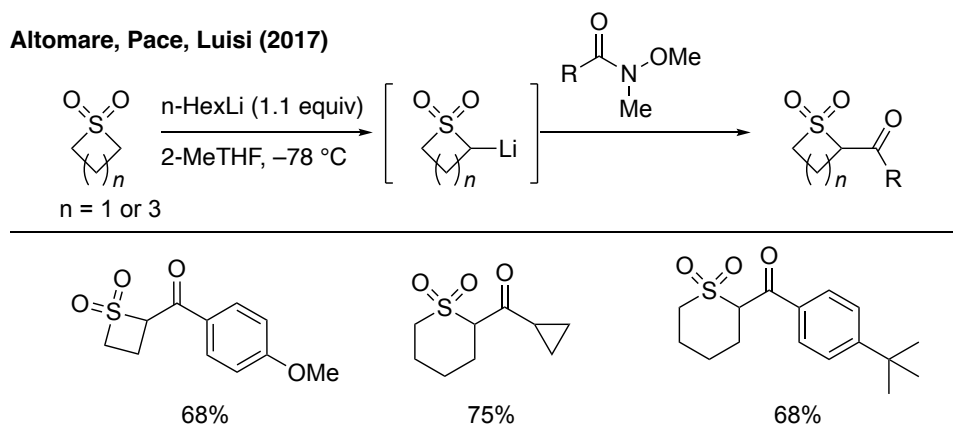
Pace (2016)



Scheme 57.

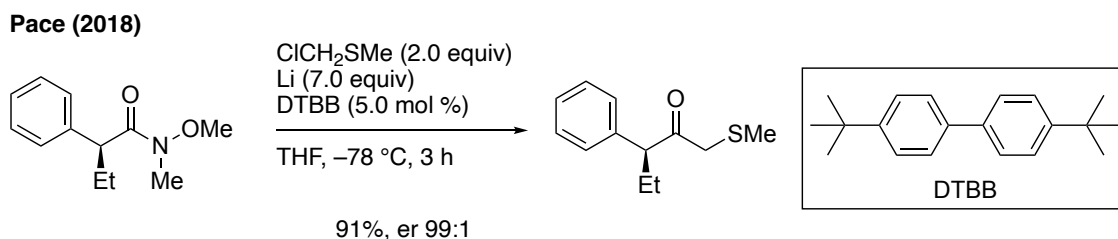
・チオメチルケトン

Altomare, Pace, Luisi ら⁶²は 2017 年、チエタン 1,1-ジオキシドにノルマルヘキシルリチウムを作用させ求核剤を調製した後に、対応する Weinreb アミドを反応させることで、環状スルホンが置換したチオメチルケトン合成を報告した(Scheme 58).



Scheme 58.

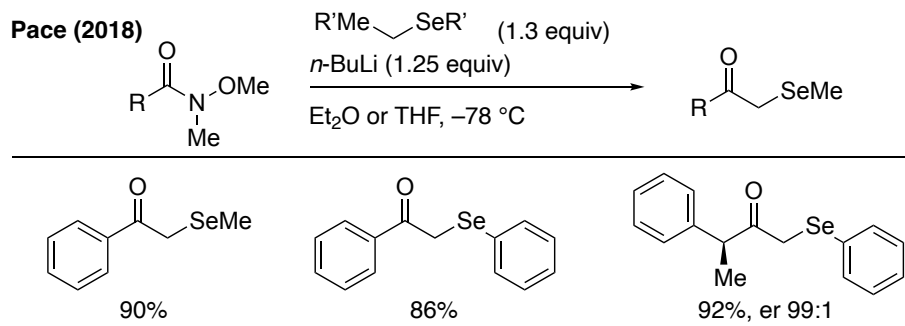
さらに2018年, Pace ら⁶³によって Weinreb アミドからチオメチルケトンへの変換が報告された(Scheme 59). 本反応は, メチルチオクロロメタンと金属リチウムの反応によって調製されるリチウム試薬を用いることで, 所望とするメチルチオメチルケトンの合成を達成している.



Scheme 59.

・セレノメチルケトン

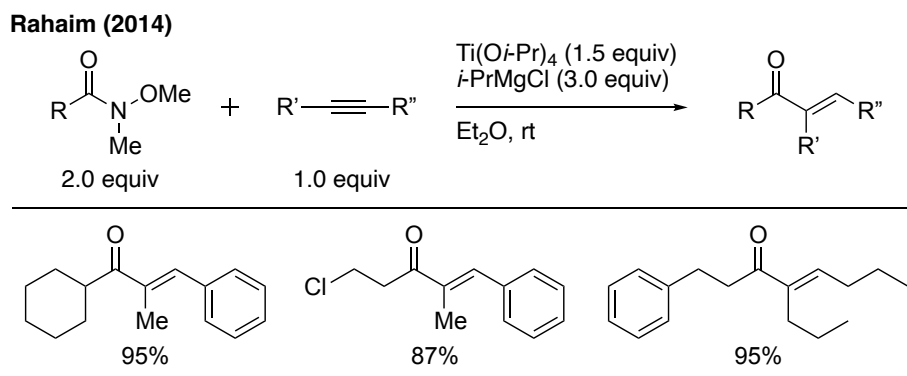
2018年 Pace ら⁶⁴は, Weinreb アミドがセレノメチルケトンへと変換可能であることを報告した(Scheme 60). 本反応では, *n*-BuLi を用いたセレン-リチウム交換反応を経た Weinreb アミドに対する求核攻撃によって, 目的とする α -セレノメチルケトンが得られている.



Scheme 60.

・アルケニルケトン

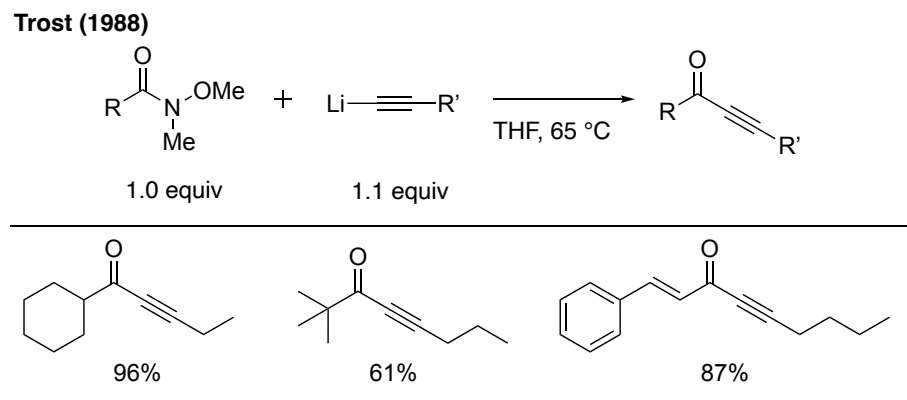
また、2014 年 Rahaim ら⁶⁵によって、アルキンとチタン試薬を用いた位置選択的エノン合成が報告された(Scheme 61). 本反応ではアルキン部位の置換基によらず、*E*-三置換エノン生成物が主生成物として得られる.



Scheme 61.

・アルキニルケトン

1988 年, Trost ら⁶⁶は対応する Weinreb アミドに対して, アルキニルリチウム試薬を反応させることにより, アルキニルケトンが合成可能であることを報告した(Scheme 62). 本手法は, 嵩高い置換基や不飽和結合を有する基質にも適用可能である.



Scheme 62.

以上のようにWeinrebアミドは, 種々のケトンやアルデヒドへと誘導可能であり, 合成中間体としての利用例も幅広く存在する. このことから, Weinrebアミドを効率的に合成する方法論の開発は重要な研究課題である.

第二節 Weinrebアミドの合成法の背景

Weinreb アミドの重要性について前節で述べたが、その代表的な合成法として、エステル⁶⁷、酸クロリド⁶⁸を基質とした手法、アルコールからの酸化的なアミド化⁶⁹、塩化カルバモイルを用いたカップリング⁷⁰が知られている(Figure 16, previous methods). 一方で、化学量論量の活性化試薬を用いたカルボン酸と *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンからの脱水縮合型アミド化反応についても、一般的な Weinreb アミドの合成法として用いられる. 本手法ではカルボン酸を活性エステルへと変換した後、アミンの求核付加および脱離反応が進行することで目的とする Weinreb アミドが得られる. しかしながら、本方法論では、アミド結合形成後の活性化試薬由来の副生成物が当量以上副生することになる. このことが、原子効率の低さや精製の煩雑さなどを招く一因となっている. これに対して、最も理想的な Weinreb アミド合成法は、触媒を用いたカルボン酸と *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンからの直接的なアミド化反応である(Figure 16, Ideal method). 本反応では、原理的に副生するのは水のみとなり、極めて有用な手法ではあるものの、用いる *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンの求核性の低さゆえに、その触媒的なアミド化反応の例は報告されていない.

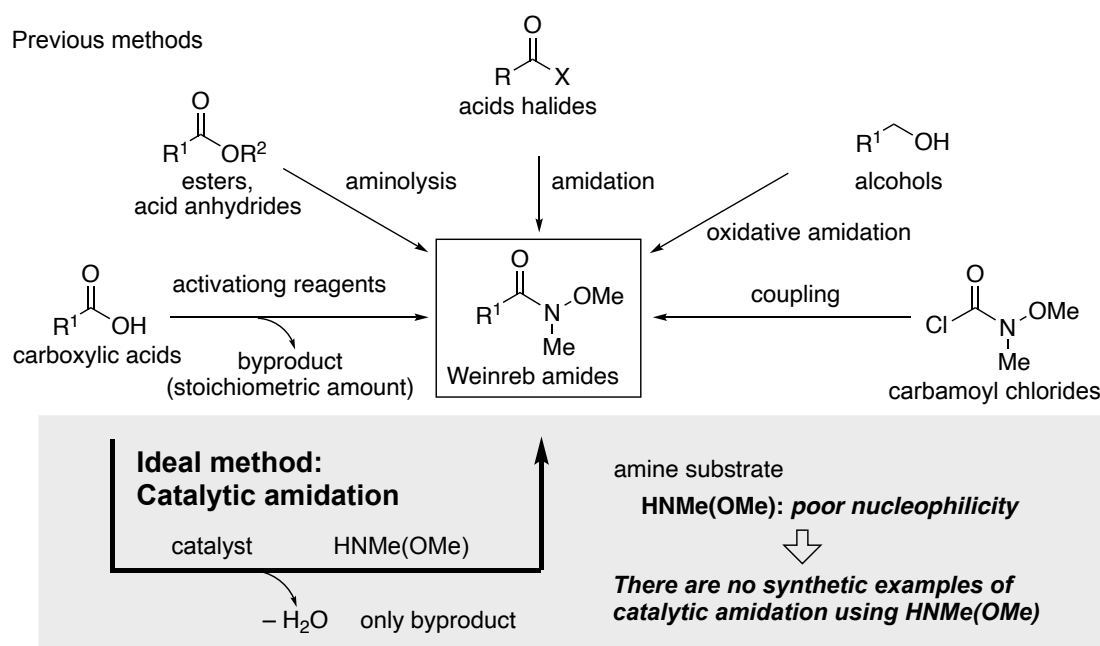
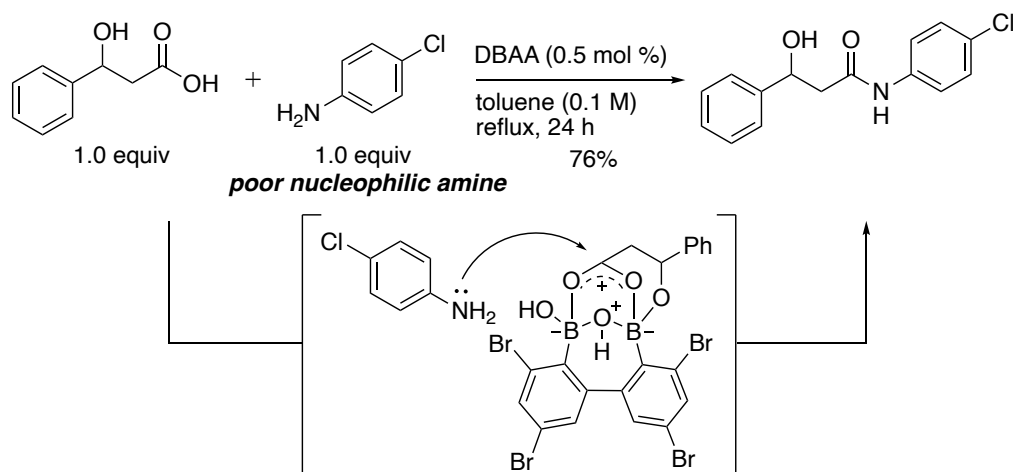


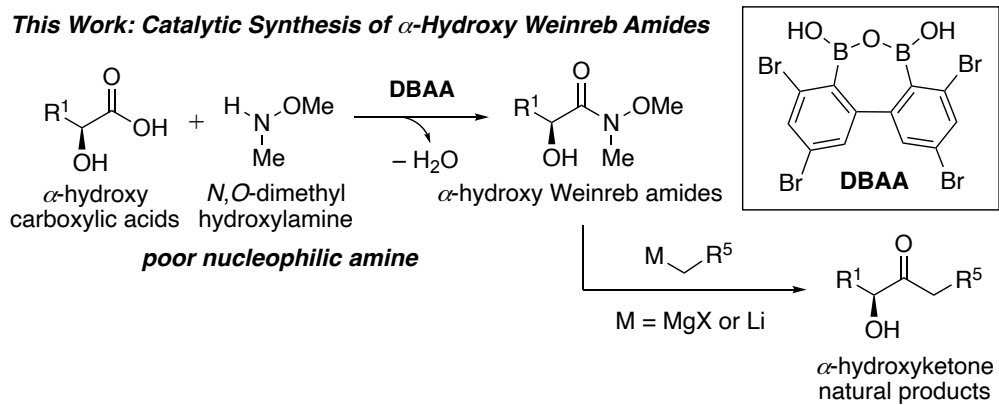
Figure 16.

第三節 触媒反応設計

第一章第五節で述べたように，当研究室では独自にボロン酸触媒アミド化反応の活性中間体が有する B-O-B 骨格を分子骨格内に有する新規ジボロン酸無水物(DBAA)が， β -ヒドロキシカルボン酸を基質とする直截的アミド化反応において高活性な触媒として機能することを報告している．本反応は，DBAA とカルボン酸基質が有するヒドロキシ基との脱水反応により，共有結合を介した環状アシルボロナートの形成に続くカルボニル基の求電子的活性化により，反応が円滑に進行するものと考えている．特筆すべきことに本触媒反応では，従来求核性の低さゆえに，アミン基質として適用が困難であった電子不足なアニリン誘導体が基質として適用可能であることが明らかになっている(Scheme 63)．以上の知見を踏まえるならば，求核性の低さゆえに従来の触媒的アミド化反応に適用困難であった *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンをアミン基質として用いた，有機合成化学上重要な Weinreb アミドの初の触媒的合成法の開発が可能であると考えた(Scheme 64)．なお， α -ヒドロキシケトン基本骨格とする天然物は自然界に幅広く存在しており，種々の生物活性を有する興味深い天然有機化合物である．筆者は今回開発する触媒的な Weinreb アミド合成法を利用することで容易に α -ヒドロキシケトン天然物群へと誘導可能ではないかと着想し，初期検討の基質として α -ヒドロキシカルボン酸を選定した．



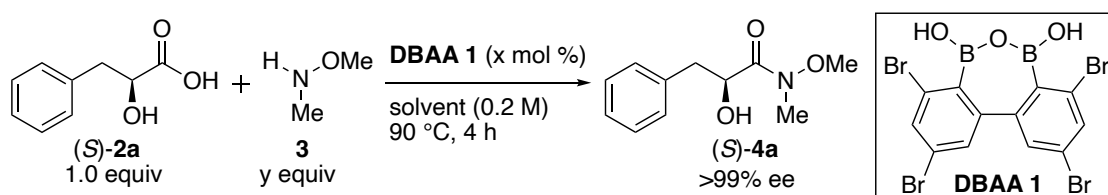
Scheme 63.



Scheme 64.

第四節 反応条件の最適化

はじめに, 2.0 mol %の DBAA **1** 存在下, (*S*)-(-)-3-フェニル乳酸((*S*)-**2a**)を初期検討の基質として選定し, 等量の *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン(**3**)ⁱとの反応について検討を行った(Table 1). 反応温度を 90 °C に設定し, entry 1 ではトルエン加熱条件下反応を行ったところ, 目的とする α -ヒドロキシ Weinreb アミド(*S*)-**4a** が 64%の良好な収率で得られることが明らかになった. Entry 2 において反応溶媒をトルエンから 1,2-ジクロロエタンに変更したところ, 78%と収率の向上が観測された. さらなる収率の向上を目的として, entry 3 から 4 でアミンの当量数について検討を行った. その結果, entry 4 に示す 3 当量の場合に, 98%と極めて高い収率で Weinreb アミド(*S*)-**4a** が得られることを明らかにした. また, 触媒量の低減について entry 5 で試みたところ, DBAA **1** を 0.5 mol %まで低減した場合にも, 単離収率 94%で目的とする α -ヒドロキシ Weinreb アミド(*S*)-**4a** が得られることを見出した. Entry 6 では本反応が触媒非関与で進行しているかを検証するため, 無触媒条件下で検討を行ったところ, 反応がほとんど進行しないことを確認した. なお, キラル HPLC を用いた分析の結果から, いずれの場合にもアミドカルボニル α 位のラセミ化は一切観測されなかった.



entry	DBAA 1 (mol %)	3 (equiv)	solvent	yield (%) ^a
1	2.0	1.0	toluene	64
2	2.0	1.0	DCE	78
3	2.0	2.0	DCE	91
4	2.0	3.0	DCE	98
5	0.5	3.0	DCE	96 [94]^b
6	—	3.0	DCE	1

^a Determined by ¹H NMR of crude mixture of products. ^b Isolated yield.

Table 1.

ⁱ *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン(**3**)の遊離アミン溶液の調製は、以下に記載するように調製した(Figure 17). すなわち、ジクロロエタン溶媒中で *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(**3**·HCl)と炭酸水素ナトリウムを反応させることにより、アミン基質を塩酸塩から遊離させ反応に利用している.

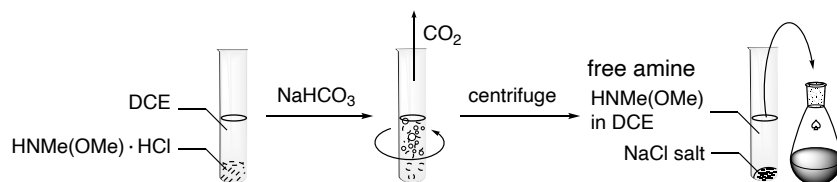
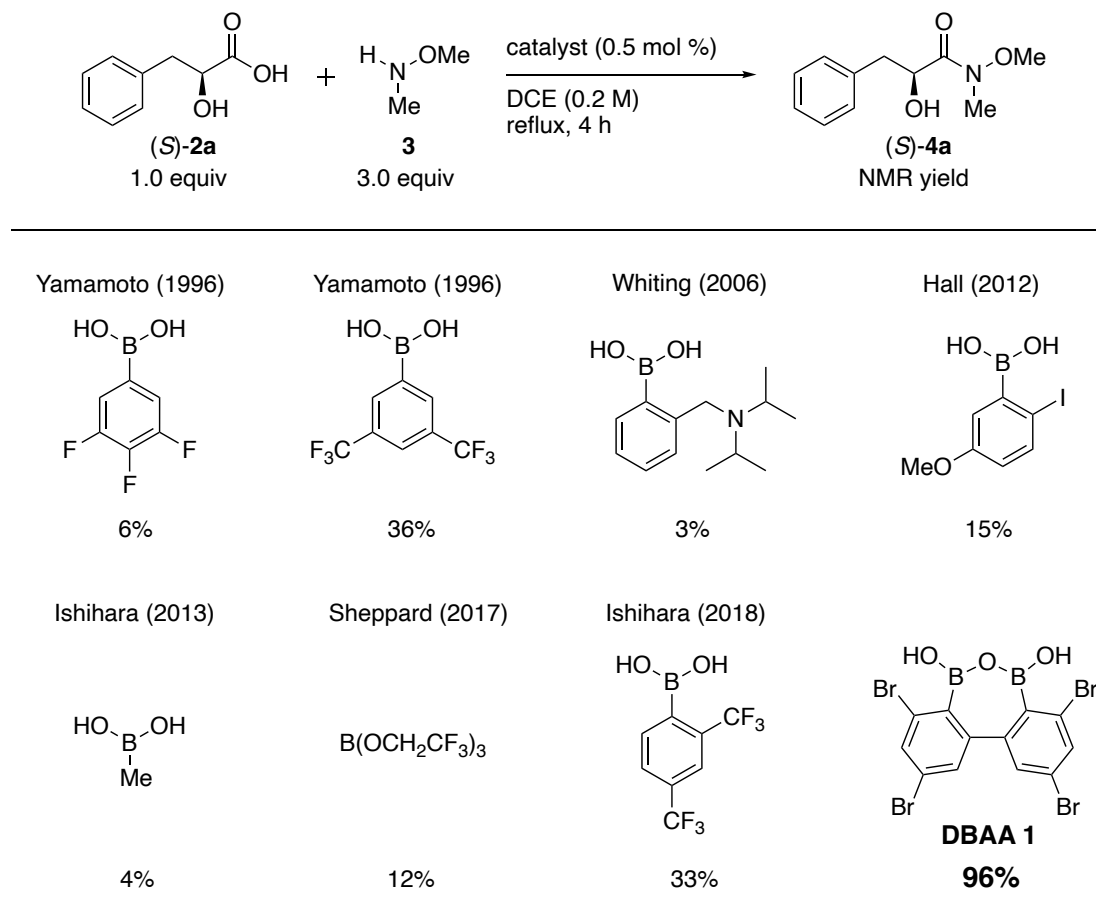


Figure 17.

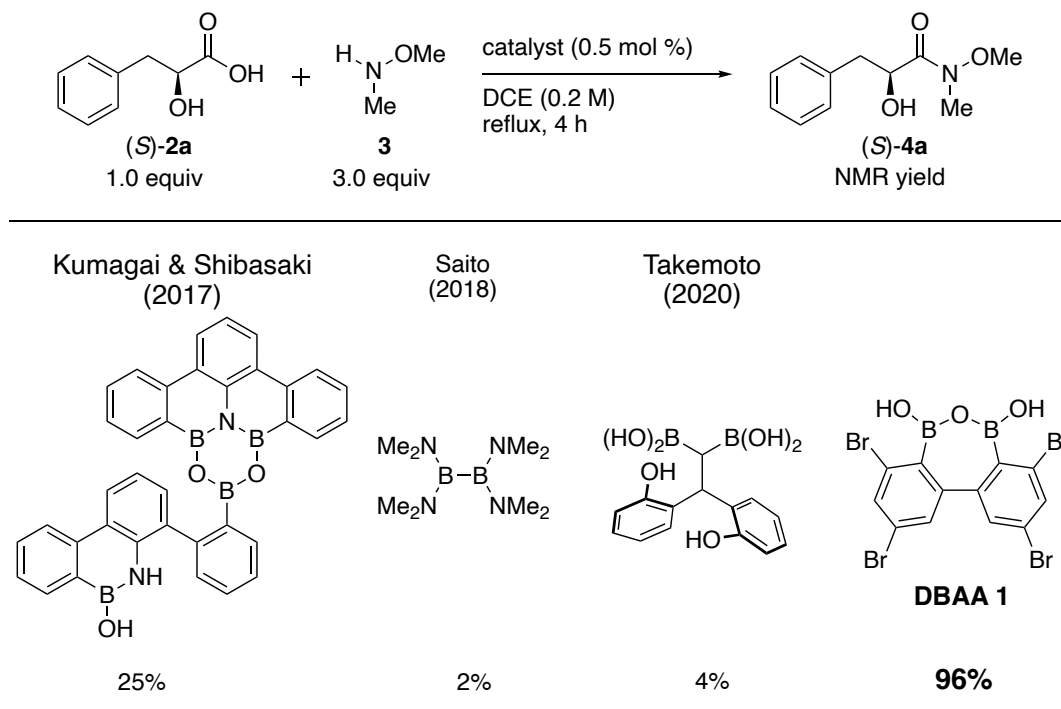
第五節 比較検討

DBAA **1** の優位性を示すべく、これまでにアミド化反応の触媒として実績のある有機ホウ素触媒を用いて比較検討を行うこととした(Scheme 65). その結果、同様の反応条件下、いずれの芳香族ボロン酸、アルキルボロン酸、ホウ酸エステルを用いた場合においても、低収率から中程度の収率で目的とする Weinreb アミドが得られるのみであり、DBAA **1** の優位性が明らかになった.



Scheme 65.

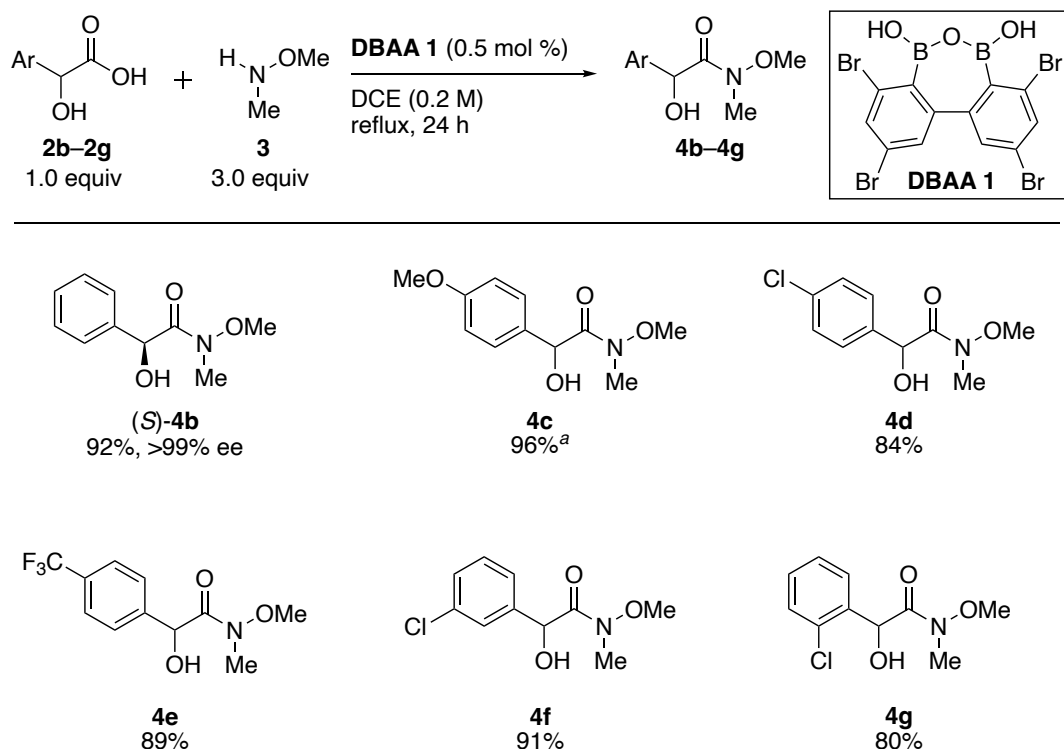
さらに、近年報告されている多核ホウ素触媒を用いて同様の検討を行った (Scheme 66). その結果、いずれの触媒を用いた際にも、Scheme 65 で示した結果と同様に、DBAA **1** が他の触媒と比較して、高い触媒活性を示すことが明らかになった.



Scheme 66.

第六節 基質適用範囲の検討

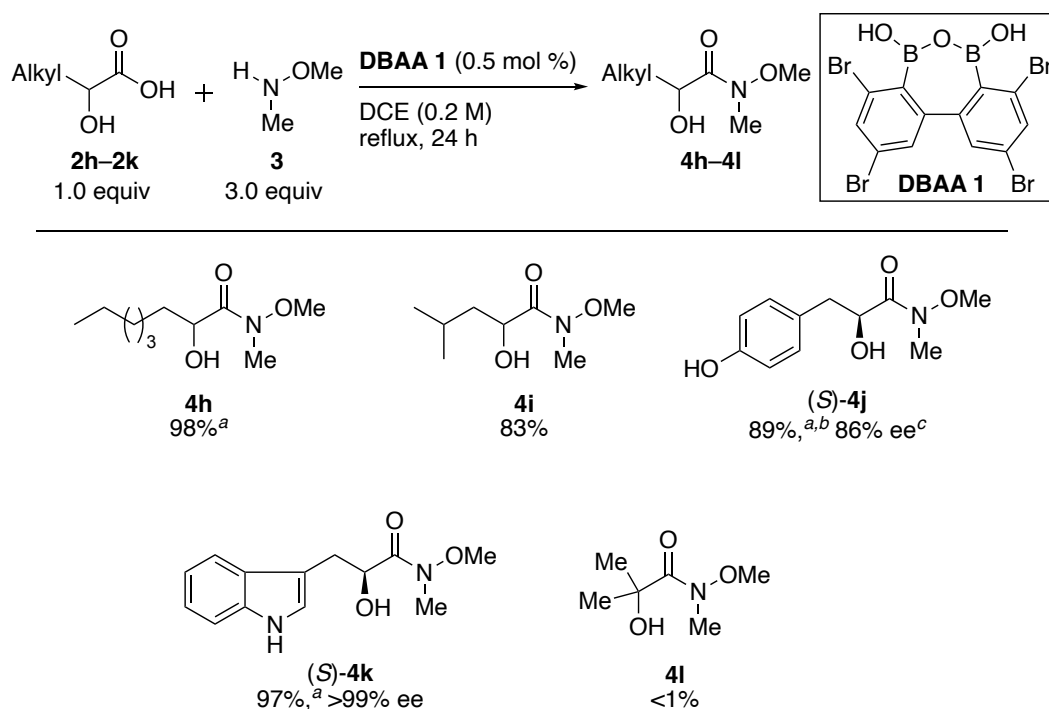
本節では、DBAA **1** を用いた触媒的な Weinreb アミド合成における基質適用範囲について検討を行うこととした。はじめに、ベンゼン環を α 位に有するキラルなマンデル酸(*S*)-**2b** を用いて、最適条件下反応を行った(Scheme 67)。その結果、アミドカルボニル α 位のラセミ化が懸念されたものの、光学純度を一切損なうことなく、目的とする α -ヒドロキシ Weinreb アミド **4b** が 92% の高収率で得られた。次に、マンデル酸誘導体の芳香環上の電子的要因について検討を行った。その結果、芳香環上パラ位に電子供与性置換基であるメトキシ基や、電子求引性置換基であるクロロ基やトリフルオロメチル基などを組込んだカルボン酸誘導体 (**2c–2e**) を用いたいずれの場合にも、反応が円滑に進行し、84–96% の高収率で対応するアミド **4c–4e** が得られた。また、芳香環上のメタ位やオルト位に置換基を有する α -ヒドロキシカルボン酸 **2f, 2g** を基質とした際にも、91%、80%といずれも良好な収率で α -ヒドロキシ Weinreb アミド **4f, 4g** が得られた。



^a Performed with 2.0 mol % of DBAA **1**.

Scheme 67.

続いて、本触媒反応が α 位に脂肪族側鎖を有する基質にも適用可能であることを実証すべく検討を行った(Scheme 68). その結果、 α 位に *n*-ヘキシル基や、イソブチル基が組込まれた α -ヒドロキシカルボン酸 **2h**, **2i** を基質とした場合にも、98%, 83%の高収率で対応する Weinreb アミド **4h**, **4i** が得られることが明らかになった. さらに、 β 位に 4-ヒドロキシフェニル基や、3-インドリル基を有するキラルなカルボン酸(*S*)-**2j**, (*S*)-**2k**[‡]を用いても、光学純度を一切損なうことなく、目的とする α -ヒドロキシ Weinreb アミド(*S*)-**4j**, (*S*)-**4k** がそれぞれ 89%, 97%で得られることを見出した[§]. なお、 α 位にメチル基を二つ有する 2-ヒドロキシイソ酢酸(**2l**)を基質とした場合には、反応はほとんど進行しなかった. 本結果に関しては、触媒分子と基質のヒドロキシ基とが脱水することで生じる共有結合が、メチル基の立体障害により形成することができず、カルボン酸基質の活性化が生じないことから、反応がほとんど進行しなかったと想定している.

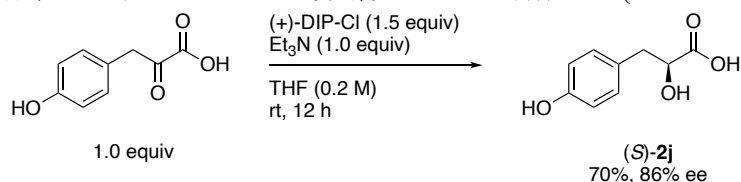


^a Performed with 2.0 mol % of **DBAA 1**. ^b Performed in DCE (0.1 M)

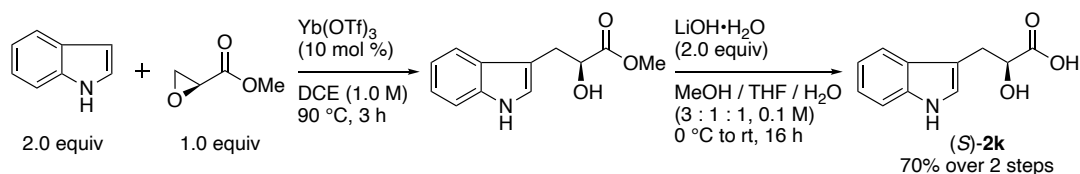
^c Performed using acid **2j** with 86% optical purity as a substrate.

Scheme 68.

[†] キラルなカルボン酸基質(*S*)-**2j** は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸を出発原料として、トリエチルアミン存在下、(+)-DIP-クロリドを作用させることによる不斉還元反応により合成した(Scheme 69). また、(*S*)-**2k** については、10 mol %の Yb(OTf)₃ をルイス酸触媒として用いた、インドールと(*S*)-グリシド酸メチルとの反応により、 α -ヒドロキシエステルへと誘導した後、水酸化リチウムによる加水分解反応により合成した(Scheme 70).

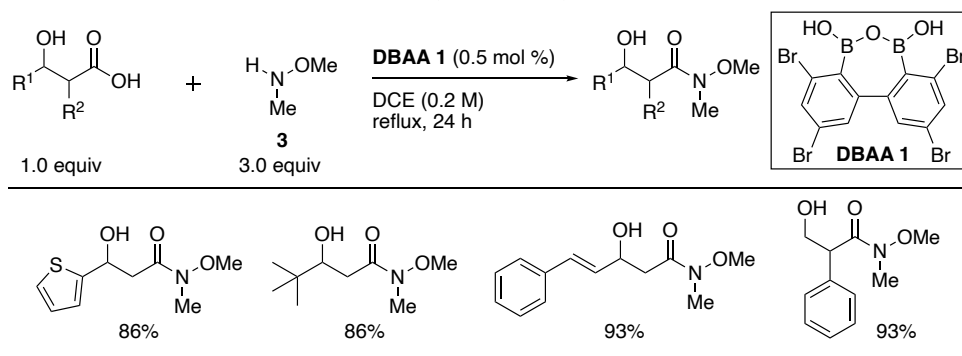


Scheme 69.

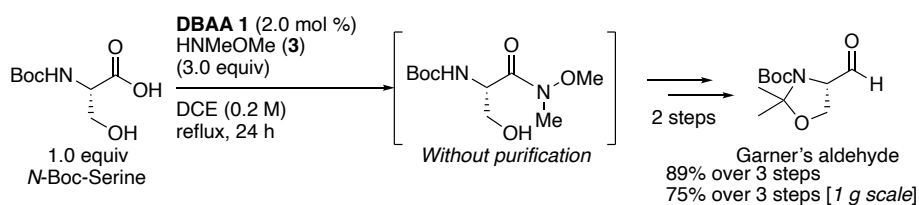


Scheme 70.

[§] なお、当研究室の大瀬修士によって、今回開発した触媒的な Weinreb アミド合成が α -ヒドロキシカルボン酸のみならず、 β -ヒドロキシカルボン酸にも適用可能であることが見出された(Scheme 71)⁷¹. さらに、本触媒反応は β -ヒドロキシ- α -アミノ酸であるセリン誘導体にも適用でき、キラルビルディングブロックとして有用な Garner's アルデヒドの簡便合成に応用可能であることも明らかになっている(Scheme 72)⁷².



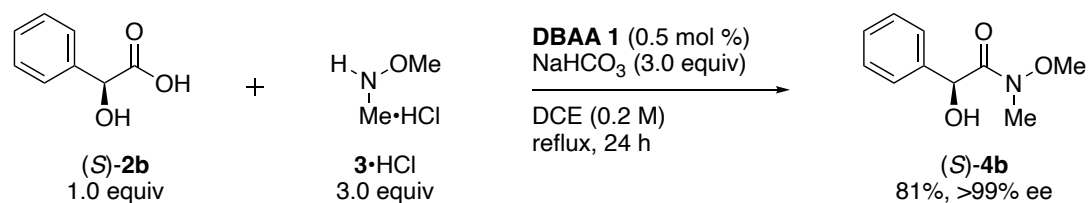
Scheme 71.



Scheme 72.

第七節 アミン塩酸塩を用いた触媒的 Weinreb アミド合成

N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(**3**)は塩酸塩として市販されており、これまでの検討では、あらかじめ遊離したアミンを使用していた。そこで、取り扱い容易な塩酸塩を直接用いることが可能か否かの検討を行った(Scheme 73)。その結果、反応系中に 3.0 当量の炭酸水素ナトリウムを共存させることにより、反応が円滑に進行することを見出し、目的とする α -ヒドロキシ Weinreb アミド **4b** が 81%の良好な収率で得られることが分かった。なお、本反応条件においても、懸念されたラセミ化は一切観測されなかった。本結果より、事前のアミンの遊離は必ずしも必要とせず、市販で取り扱い容易な塩酸塩を用い、反応系中でアミンを遊離させ、Weinreb アミドを合成することが可能であることを明らかにした。

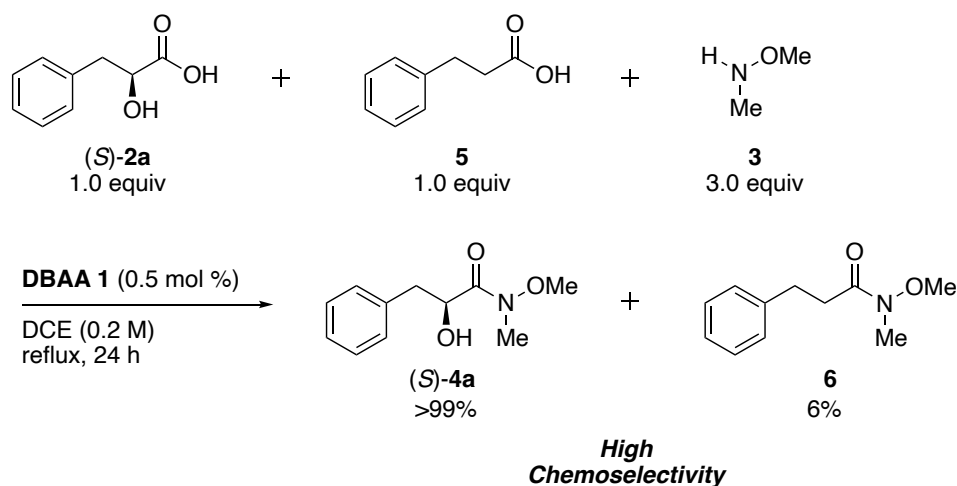


Scheme 73.

第八節 競争実験

続いて、DBAA **1** の α -ヒドロキシカルボン酸に対する化学選択性を明らかにすることを目的として、単純カルボン酸との競争実験を行った(Scheme 74). 0.5 mol %の DBAA **1** を用いて、等量の(*S*)-(-)-3-フェニル乳酸(**2a**)と 3-フェニルプロパン酸(**5**)存在下、3 当量の *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン(**3**)との反応を行った. その結果、 α -ヒドロキシカルボン酸由来の Weinreb アミド **4a** が定量的に得られた. 一方で、単純カルボン酸由来のアミド **6** の生成はほとんど確認されなかったことから、DBAA **1** が α -ヒドロキシカルボン酸に対して極めて高い化学選択性を示すことが明らかとなった.

α -ヒドロキシカルボン酸は、カルボキシ基とヒドロキシ基が DBAA **1** の二つのホウ素原子と多点で結合を形成し、構造的に安定なビシクロ[4.2.1]ノナン構造をとる活性中間体 **I** を与える(Figure 18). 一方、単純カルボン酸ではカルボキシ基がジボロン酸無水物と結合を形成するのみであり、これに由来する活性中間体 **II** は α -ヒドロキシカルボン酸と DBAA **1** からなる多点で結合した活性中間体 **I** に比べて、熱力学的に不安定であると考えられる. このため、 α -ヒドロキシカルボン酸と DBAA **1** からなる活性中間体 **I** の濃度が活性中間体 **II** の濃度に比べて十分に大きくなるため、 α -ヒドロキシカルボン酸に由来する Weinreb アミドが選択的に得られたものと考えている.



Scheme 74.

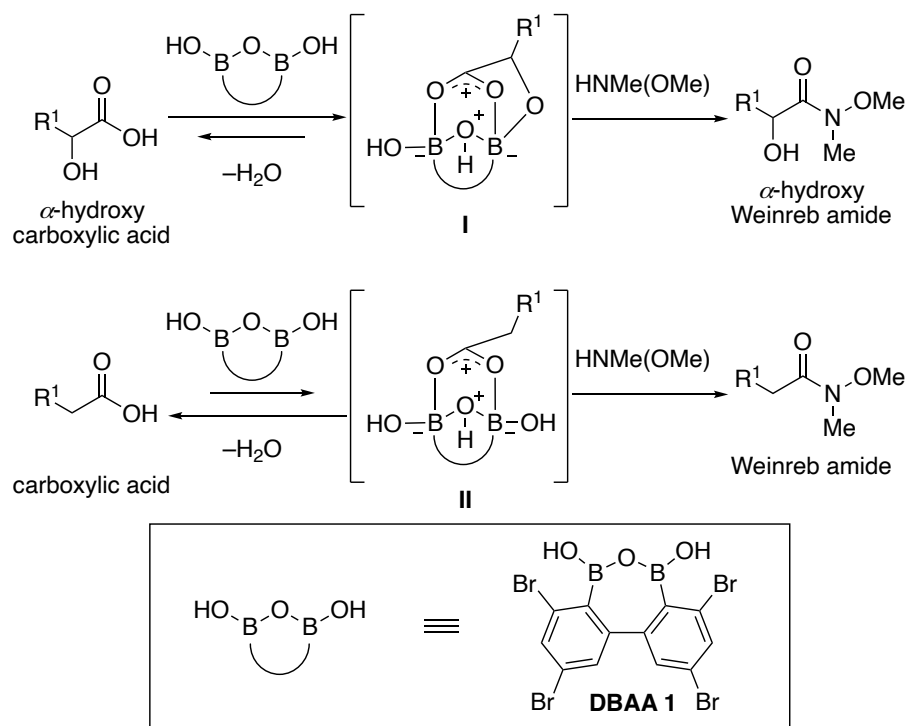


Figure 18.

第三章 α -ヒドロキシ Weinreb アミドの触媒的合成法を利用した α -ヒドロキシケトン天然物群の簡便合成への応用

第一節 α -ヒドロキシケトン天然物の背景

α -ヒドロキシケトンを経典骨格とする天然物は自然界に数多く存在し、特異な生物活性や化学的性質を有することが知られている⁷³。代表的な天然物を Figure 19 に示した。これらの天然物は、比較的単純な構造ではあるものの、1つの不斉中心を有し、多様性に富んだ化合物群であり、実際に合成研究や活性評価についての研究が行われてきている興味深い天然物である。そこで本節では α -ヒドロキシケトン天然物について紹介する。

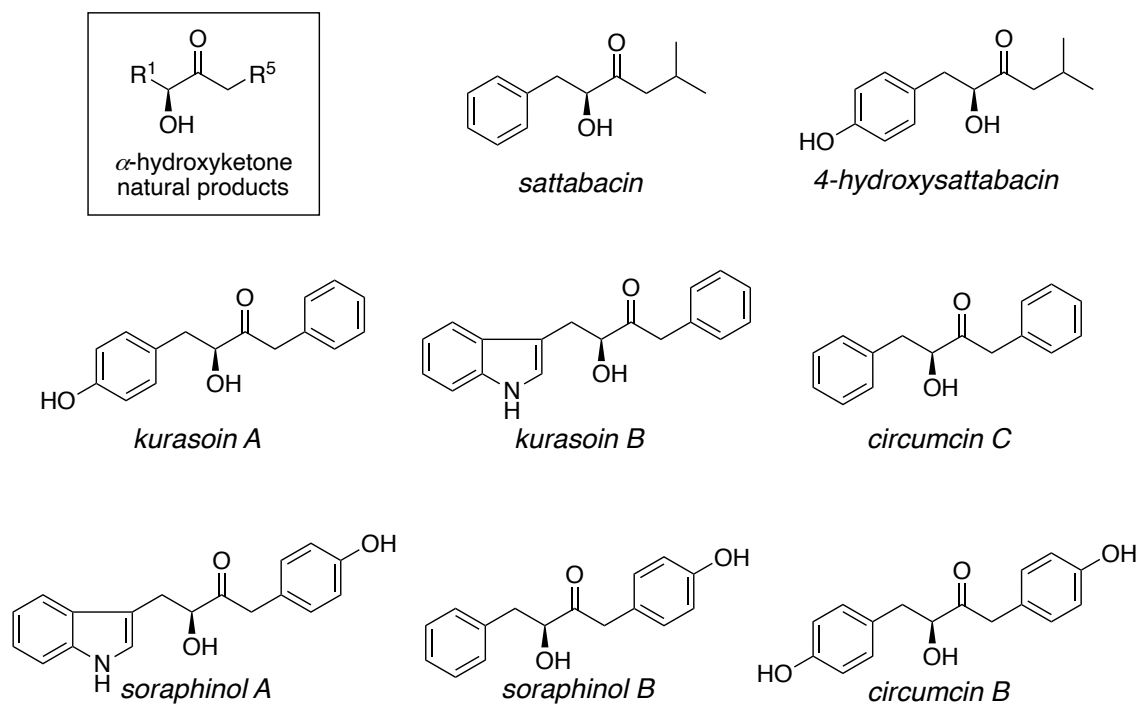


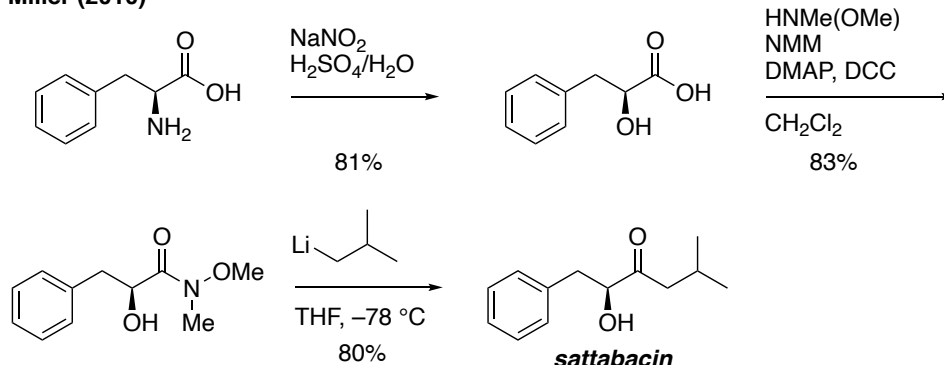
Figure 19.

・サッタバシン, 4-ヒドロキシサッタバシン

サッタバシンならびに 4-ヒドロキシサッタバシンは, 1995 年に Lampis ら⁷⁴によってバシルス属の B-60 株から単離, 構造決定された化合物であり, 単純ヘルペスウイルスやワクシニアウイルスなどへの抗ウイルス作用が確認されている. 以下にこれまでに報告された全合成について紹介する.

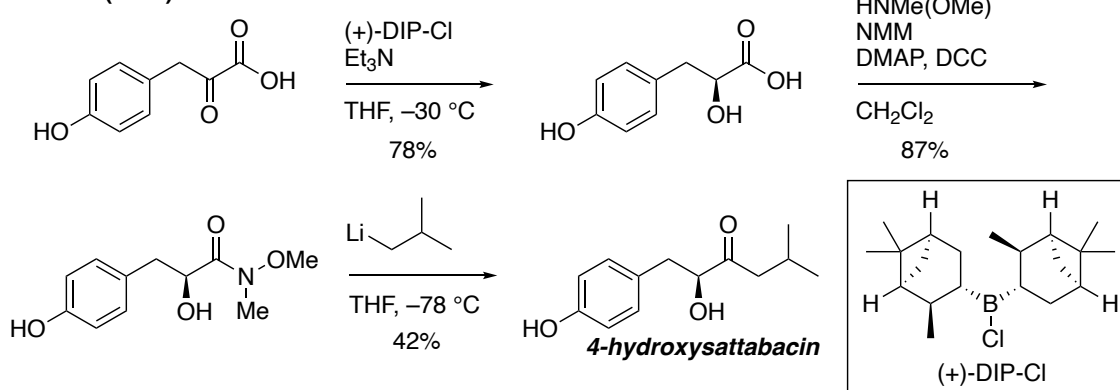
2010 年 Miller ら⁷⁵は(*S*)-フェニルアラニンから(*S*)-3-フェニル乳酸を合成したのち, 縮合反応によって得られた Weinreb アミドに対し, イソブチルリチウムを作用させることでサッタバシンの全合成を達成した(Scheme 75). 本報告では 4-ヒドロキシサッタバシンの全合成も併せて報告されており, ケト酸の不斉還元によって対応するカルボン酸を合成し, 先と同様に Weinreb アミドを得たのち, イソブチルリチウムを作用させることで目的とする 4-ヒドロキシサッタバシンの全合成を達成している(Scheme 76). サッタバシン, ならびに 4-ヒドロキシサッタバシンの合成報告に関しては Miller らによるものが初の報告となる.

Miller (2010)



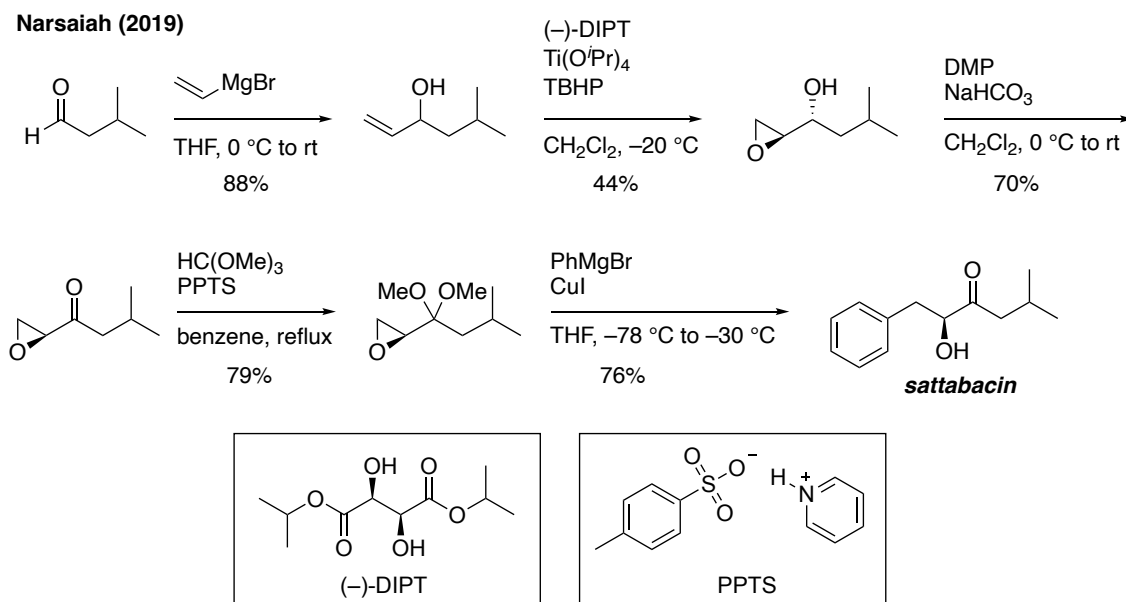
Scheme 75.

Miller (2010)



Scheme 76.

2019 年, Narsaiah ら⁷⁶ はイソバレルアルデヒドからビニルアルコールを調製し, Sharpless 不斉エポキシ化反応によりエポキシドを得た. その後ヒドロキシ基をケトンへと酸化し, カルボニル基をアセタール保護した後, CuI 存在下, フェニルマグネシウムブロミドを作用させることで, エポキシドの開環反応を経て, サッタバシンの全合成を達成している(Scheme 77).



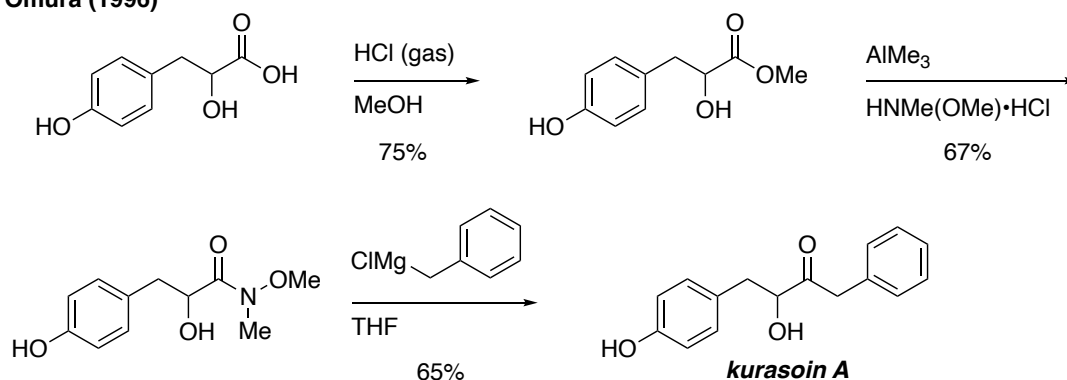
Scheme 77.

・クラソイン A, クラソイン B

クラソイン A, クラソイン B は 1996 年に大村ら⁷⁷ のグループによってパエシロマイセス属の FO-3684 株から単離, 構造決定された化合物であり, プロテインファルネシルトランスフェラーゼの阻害活性が確認されている. 以下にこれまでに報告された全合成について紹介する.

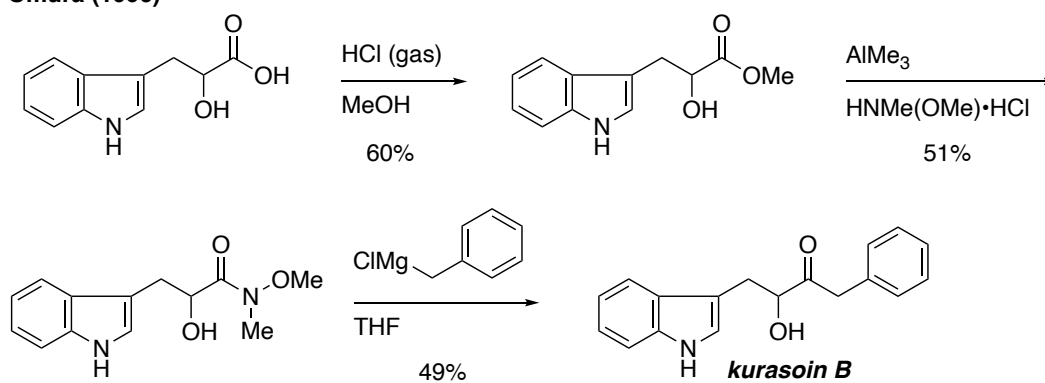
1996 年大村ら⁷⁸ のグループは 2 種類の α -ヒドロキシカルボン酸基質から Weinreb アミドを経由して目的とするクラソイン A, クラソイン B のラセミ体の初の全合成が報告された(Scheme 78, 79).

Omura (1996)



Scheme 78.

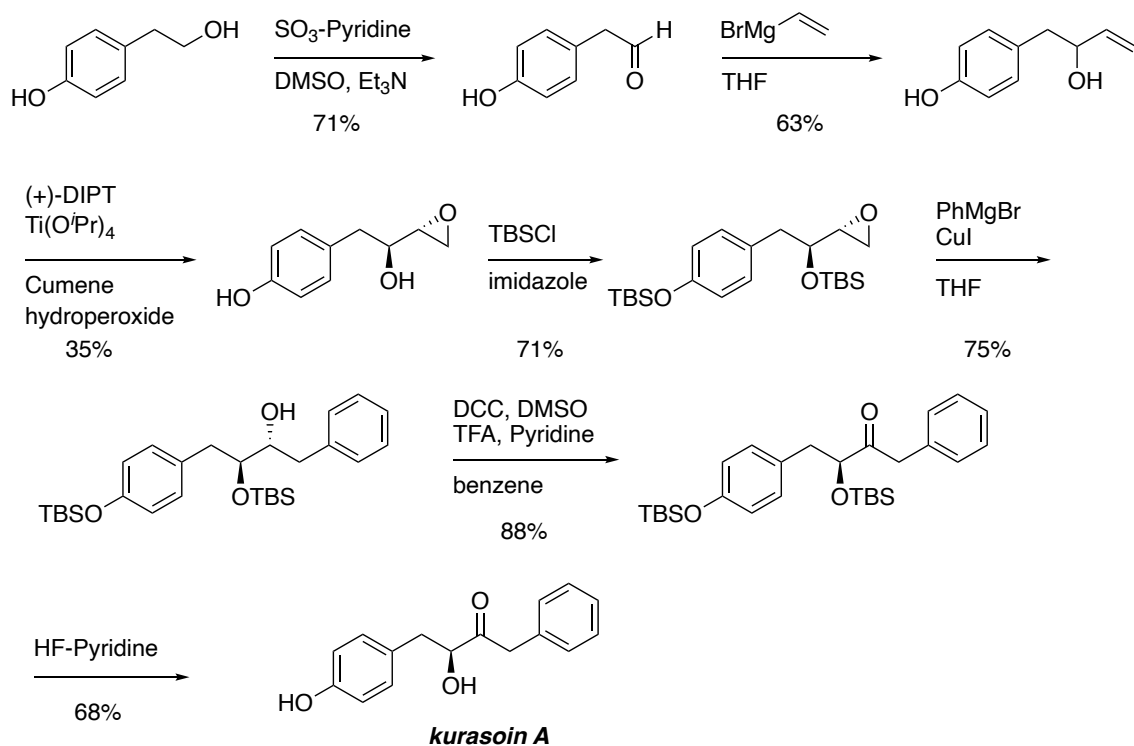
Omura (1996)



Scheme 79.

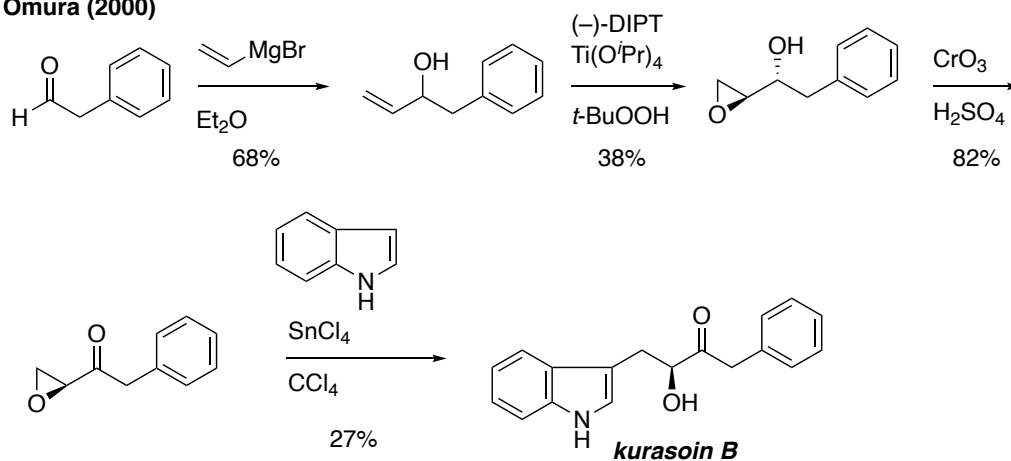
さらに 2000 年大村ら⁷⁹のグループは、シャープレスの速度論分割を伴う不斉エポキシ化及び有機銅試薬によるエポキシドの開環反応を経ることで、光学活性なクラソイン A、クラソイン B の全合成を達成した(Scheme 80, 81).

Omura (2000)



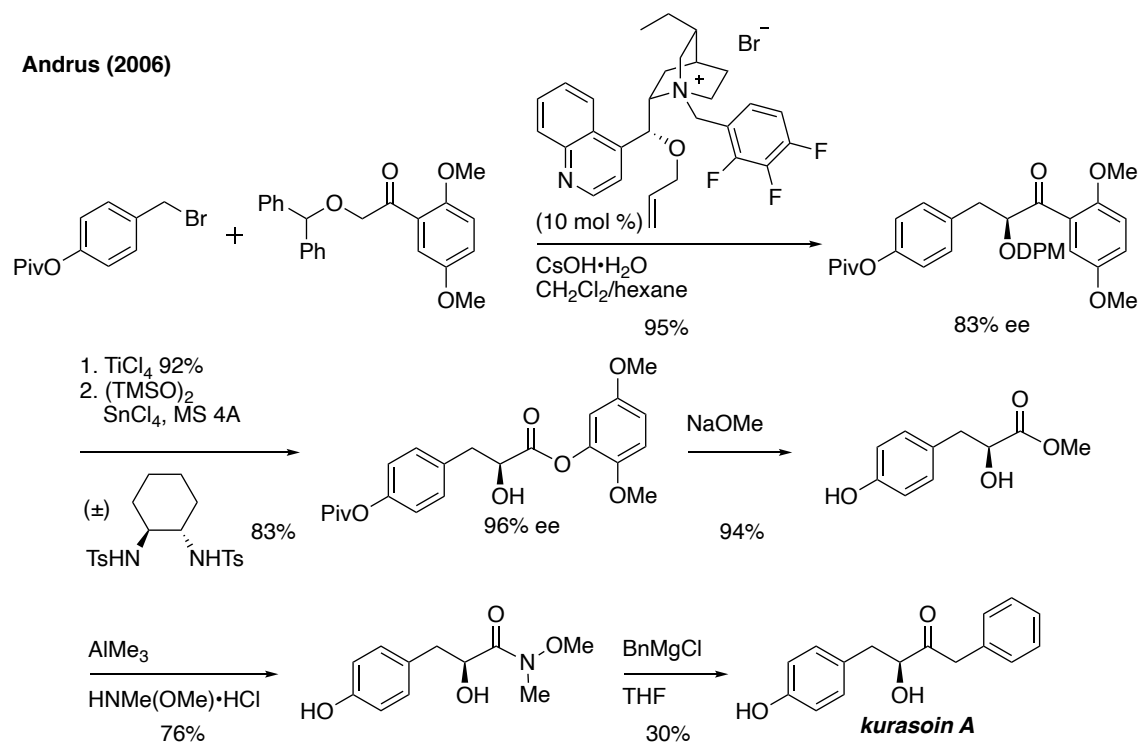
Scheme 80.

Omura (2000)



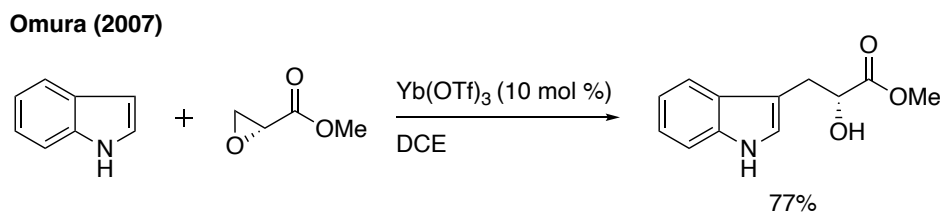
Scheme 81.

2006 年に Andrus ら⁸⁰のグループは、キラルな相間移動触媒を用いたアルキル化反応を用いることで不斉中心を構築した後、Weinreb アミドを経て、エナンチオ選択的なクラソイン A の光学活性体の合成を達成している(Scheme 82).



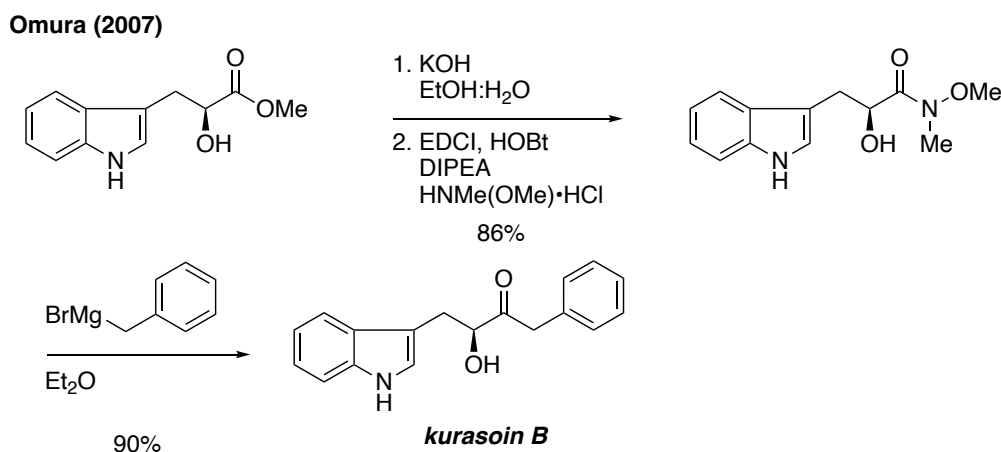
Scheme 82.

2007 年、大村ら⁸¹のグループはジクロロエタン溶媒中、10 mol %の $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を触媒とすることで、インドールと(*R*)-グリシド酸メチルから光学活性な α -ヒドロキシメチルエステルを収率 77%で合成する方法を見出した(Scheme 83).



Scheme 83.

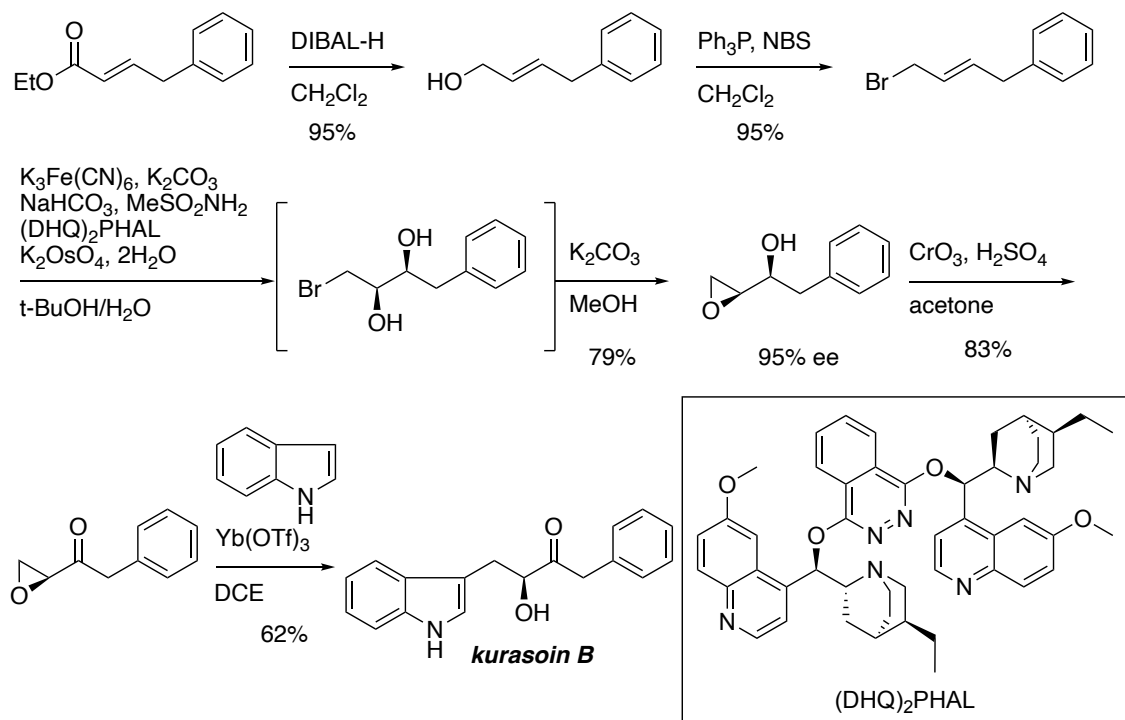
彼らは開発したキラルな α -ヒドロキシメチルエステルの合成法を利用することでクラソイン B の合成を達成した. すなわち, メチルエステルを塩基性条件下加水分解し, カルボン酸へと変換後, 縮合反応により Weinreb アミドへと導いた. その後, グリニャール試薬を作用させることで, 3 工程収率 60%でクラソイン B の合成を行った(Scheme 84).



Scheme 84.

Fernandes⁸² は, アルケンへの不斉ジヒドロキシ化反応を鍵工程とするクラソイン B の全合成を報告している. 彼らは 4-フェニル-2-ブテン酸エチルエステルを出発物質として, 不飽和エステルをアリルアルコールへと還元後, ヒドロキシ基を臭素化し, アルケンへの Sharpless の不斉ジヒドロキシ化に続く分子内環化反応によりキラルなエポキシドを調製した. その後, ヒドロキシ基を Jones 酸化によりケトンへと変換した後にインドールを求核剤とする Yb(OTf)₃ を触媒として用いたエポキシドの開環反応を経て光学活性なクラソイン B の合成を 5 工程収率 37%で達成した(Scheme 85).

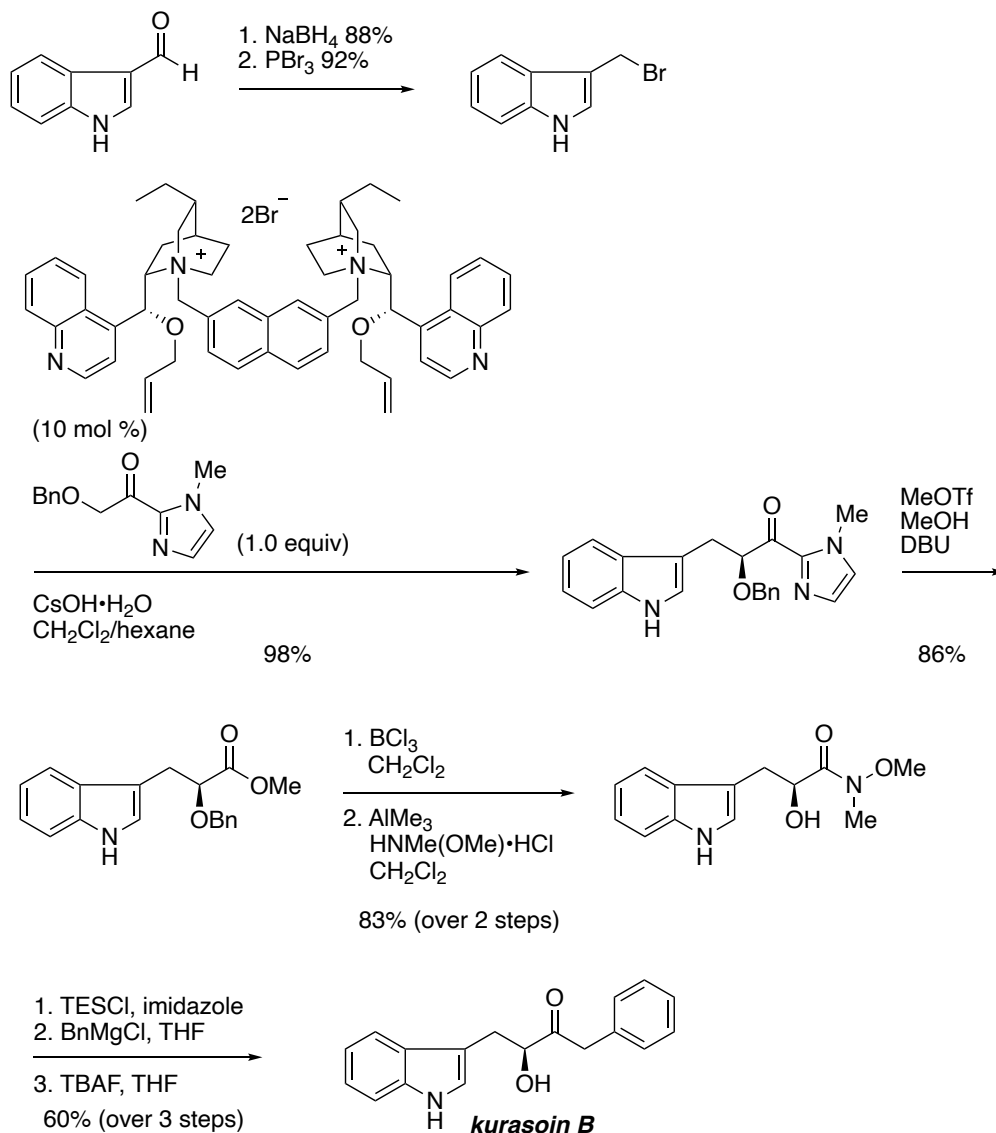
Fernandes (2008)



Scheme 85.

2009 年 Andrus ら⁸³は、キラルな相間移動触媒を用いたアシルイミダゾールのアルキル化によって不斉中心の導入を行った後、数工程を経て、Weinreb アミド中間体へと変換している。その後、遊離ヒドロキシ基を一旦 TES 基で保護した後に、グリニャール試薬を作用させ、最後に脱保護を行うことで、9 工程 34%でクラソイン B の合成を達成した(Scheme 86)。

Andrus (2009)

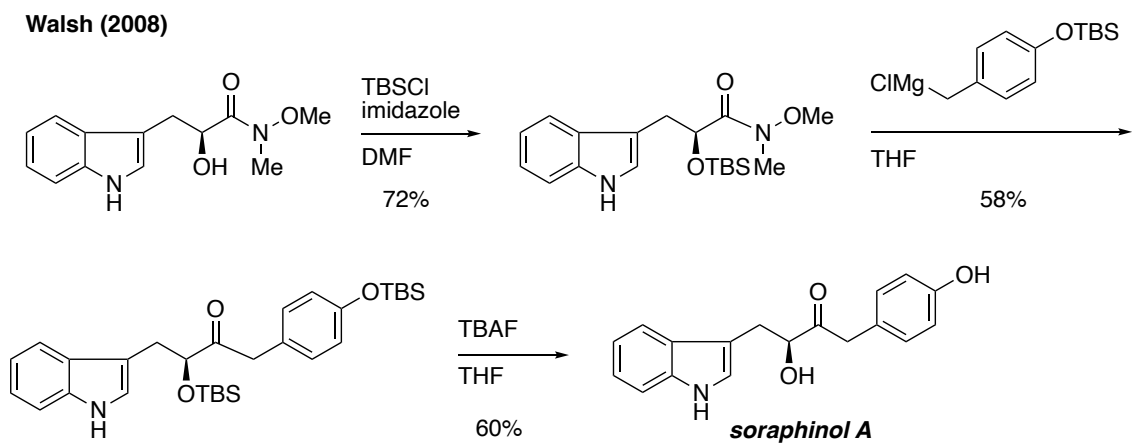


Scheme 86.

・ソラフィノール A, ソラフィノール B

ソラフィノール A, ソラフィノール B は 2007 年 Ahn ら⁸⁴ のグループによって、粘液細菌に分類されるソランギウム属の *cellulosum* 種 JW1059 株から単離、構造決定された天然物である。ソラフィノール B に関しては現在までに合成の報告例は知られていない。以下にソラフィノール A の合成法について紹介する。

2008 年 Walsh ら⁸⁵は原料の Weinreb アミドの遊離ヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、グリニャール試薬による置換反応を行った。その後 TBAF による脱保護を経て、所望とするソラフィノール A の合成を達成している (Scheme 87)。

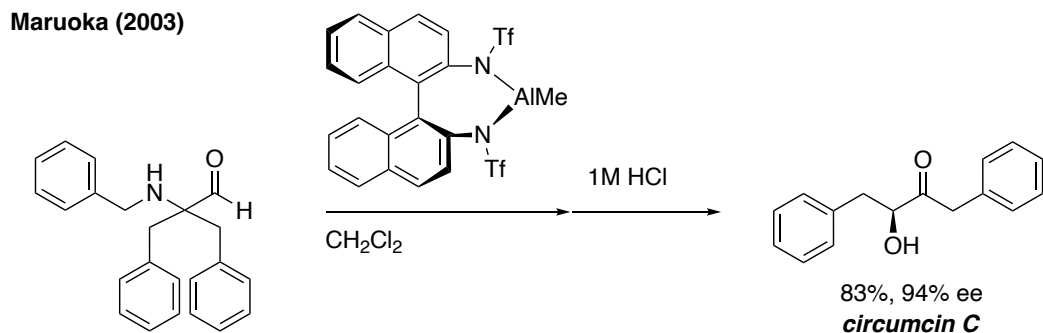


Scheme 87.

・シルカムシン B, シルクムシン C

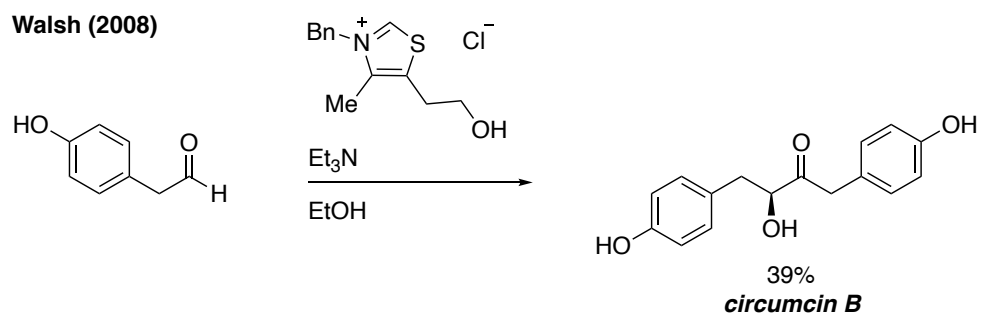
シルカムシン B, シルクムシン C は 2013 年 Schmidt ら⁸⁶によって、ゴールドニア属の 647 W.R.1a.05 株から単離、構造決定された天然物である。ゴールドニア属からはクラソイン A, クラソイン B, ソラフィノール A, 4-ヒドロキシサッタバシンが単離されている。以下にシルカムシン B, シルクムシン C の合成について紹介する。

2003 年, 丸岡ら⁸⁷のグループは独自に開発したキラルなアルミニウム錯体をルイス酸として用いることで、光学活性なシルカムシン C の合成を実現した (Scheme 88)。



Scheme 88.

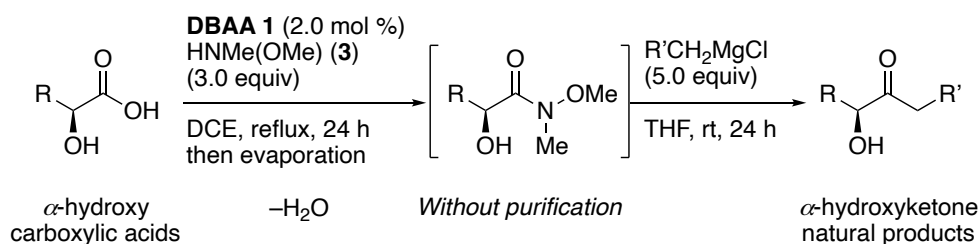
2008 年, Walsh ら⁸⁵ は対応するアルデヒドからチアゾリニウム塩を触媒として用いたホモカップリングによって目的とするシルカムシン **B** の合成を達成している (Scheme 89).



Scheme 89.

第二節 α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成

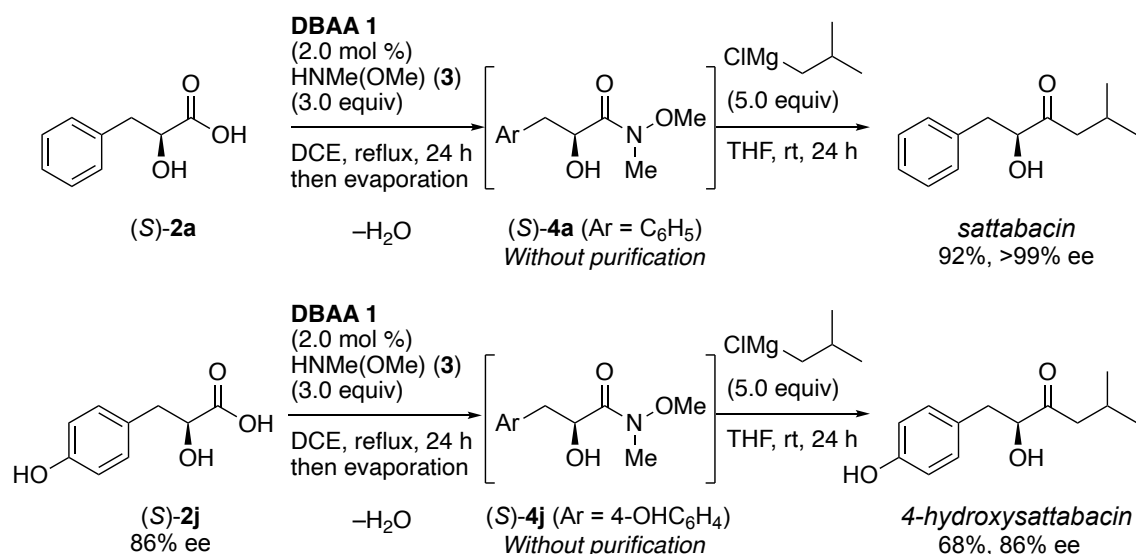
以上に示してきたように、 α -ヒドロキシケトンの基本骨格とする天然物は自然界に数多く存在し、特異な生物活性や化学的性質を有することが知られており、その全合成研究についても行われている。今回筆者は、開発した触媒反応を利用することで、キラルな α -ヒドロキシカルボン酸から、より簡便に α -ヒドロキシケトン骨格を構築することが可能ではないかと着想した(Scheme 90)。以下にその詳細を記す。



Scheme 90.

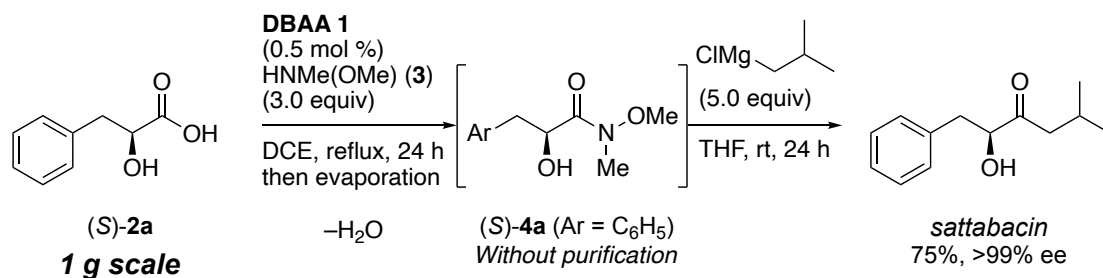
今回筆者が開発した触媒的な Weinreb アミド合成法において、副生成物は原理的に水のみである。そこで反応終了後に溶媒の減圧留去のみを行い、合成した α -ヒドロキシ Weinreb アミドを単離精製することなく、同一反応容器内で続くグリニャール試薬の付加反応を行うことで、目的とする α -ヒドロキシケトン骨格の構築が合成可能であると考えた。そこで今回筆者は、 α -ヒドロキシケトンの基本骨格とする天然物群の合成を行うこととした。

はじめに、サッタバシンと 4-ヒドロキシサッタバシンについて検討を行った (Scheme 91). (*S*)-3-フェニル乳酸((*S*)-**2a**), (*S*)-2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸((*S*)-**2j**)に対して, 触媒量の DBAA **1** 存在下, *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン(**3**)とのアミド化反応を行うことで, α -ヒドロキシ Weinreb アミド(*S*)-**4a**, (*S*)-**4j** へと導いた. その後, 得られた粗生成物を生成することなく, イソブチルマグネシウムクロリドを作用させることで, 所望とする天然物をいずれもワンポット反応にて良好な収率で合成することに成功した.



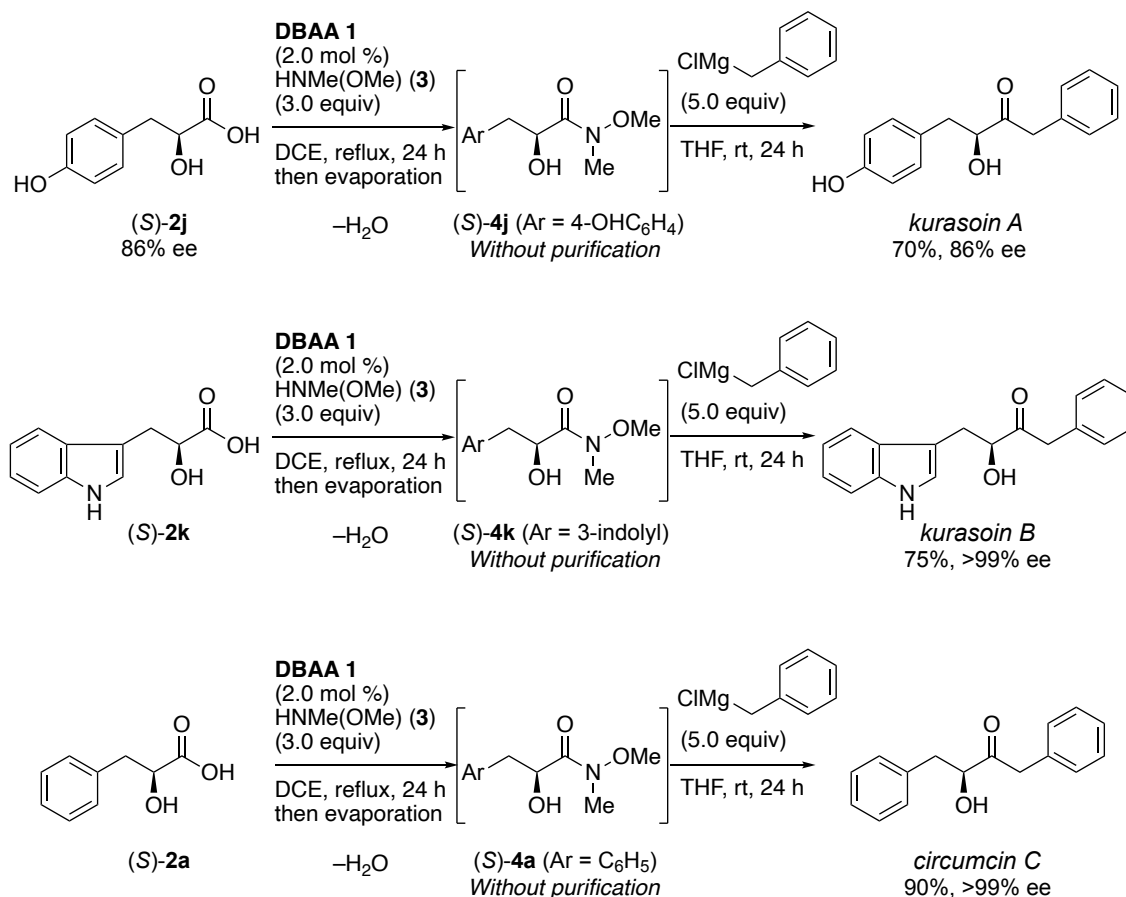
Scheme 91.

また, サッタバシンに関してはグラムスケールでの合成が可能であった. すなわち, わずか 0.5 mol %の DBAA **1** 存在下, ラセミ化が一切進行することなく, 75%の良好な収率でサッタバシンがワンポット合成にて得られた (Scheme 92).



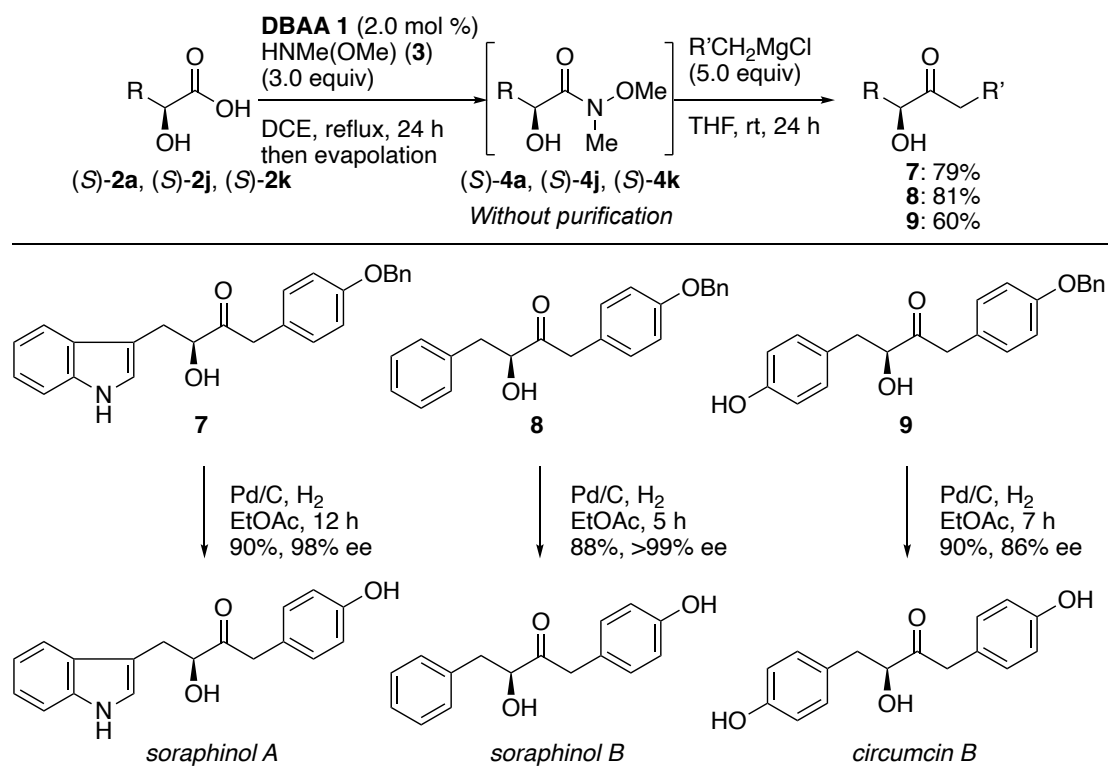
Scheme 92.

続いて、クラソイン A, クラソイン B, シルカムシン C についてワンポット反応を利用した合成を行うこととした(Scheme 93). 先ほどと同様の手法により, DBAA **1** を用いたアミド化反応を行い, 対応する Weinreb アミド(S)-**4j**, (S)-**4k**, (S)-**4a** へと導いた後に, ベンジルマグネシウムクロリドを作用させることで, 対応する天然物がそれぞれ 70%, 75%, 90%の収率で得られた.



Scheme 93.

最後にソラフィノール A, ソラフィノール B, シルカムシン B について合成を行った(Scheme 94). 筆者が開発した触媒反応によって得られた α -ヒドロキシ Weinreb アミド(S)-**4a**, (S)-**4j**, (S)-**4k** に対して 4-(ベンジルオキシ)ベンジルマグネシウムクロリドを作用させたところ, 60–81%といずれも良好な収率でワンポット反応が進行した(7–9). 得られた合成前駆体に対して, 酢酸エチル溶媒中, 水素雰囲気下, パラジウム炭素を用いた加水素分解によるベンジル基の脱保護を行うことで, 所望とする天然物を高収率で合成することに成功した. なお, ソラフィノール B に関しては, 過去の合成例が無く, 本結果が初の合成となり, 天然物の絶対立体配置を明らかにした.



^a Performed using carboxylic acid **2j** with 86% optical purity.

Scheme 94.

第四章 アンモニア水溶液を基質とした含水条件下における α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドの触媒的合成法の開発

第一節 第一級アミドの背景

第一級アミドは、医薬品などに普遍的に含まれる重要な官能基の一つであり、実際に非ステロイド系抗炎症薬であるサリチルアミドや、アドレナリン α,β 受容体遮断性降圧剤であるラベタロール、免疫抑制剤のミゾリビン、抗生物質の一種であるテトラサイクリンなどが知られている(Figure 20). さらに、第一級アミドは生理活性天然物の化学構造中に散見される重要な化学結合様式でもある. そのため、第一級アミドの合成研究は重要な課題であり、近年に至るまで数多くの研究グループによって開発研究が精力的に行われてきた.

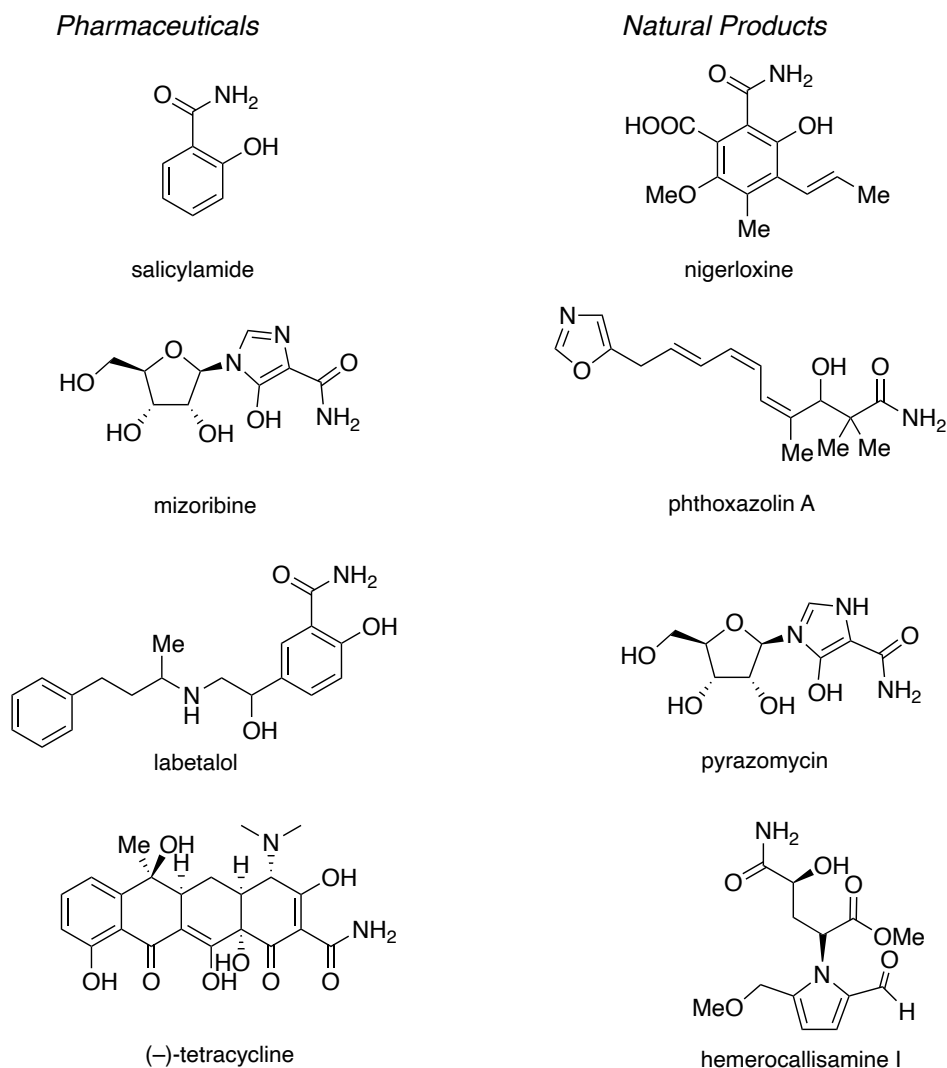


Figure 20.

第一級アミドの代表的な合成法として、ニトリルの水和⁸⁸、アルドキシムの転位⁸⁹、エステルのアミノリシス⁹⁰、アルデヒド⁹¹やアルコール⁹²の酸化的アミド化反応などが挙げられ、触媒的な方法論も数多く開発されている (Figure 21). 一方で、入手容易なカルボン酸とアンモニアとのアミド化反応は、第一級アミドの直截的な合成法ではあるものの、その報告例は限定的である. これまでに酵素⁹³や微生物⁹⁴を利用した生体触媒反応によるものや、チタン¹⁶やジルコニウム⁹⁵、マグネシウム⁹⁶などの金属触媒による方法論が知られているが、アンモニア源として取り扱いが困難なアンモニアガスや、後処理や精製法に課題を残すウレア、アンモニウム塩などをアミン基質として用いる必要があった。これに対し、最も理想的な安価で取り扱い容易なアンモニア水溶液を用いた、水のみを副生成物とする触媒的なアミド化反応の開発は報告されていなかった。

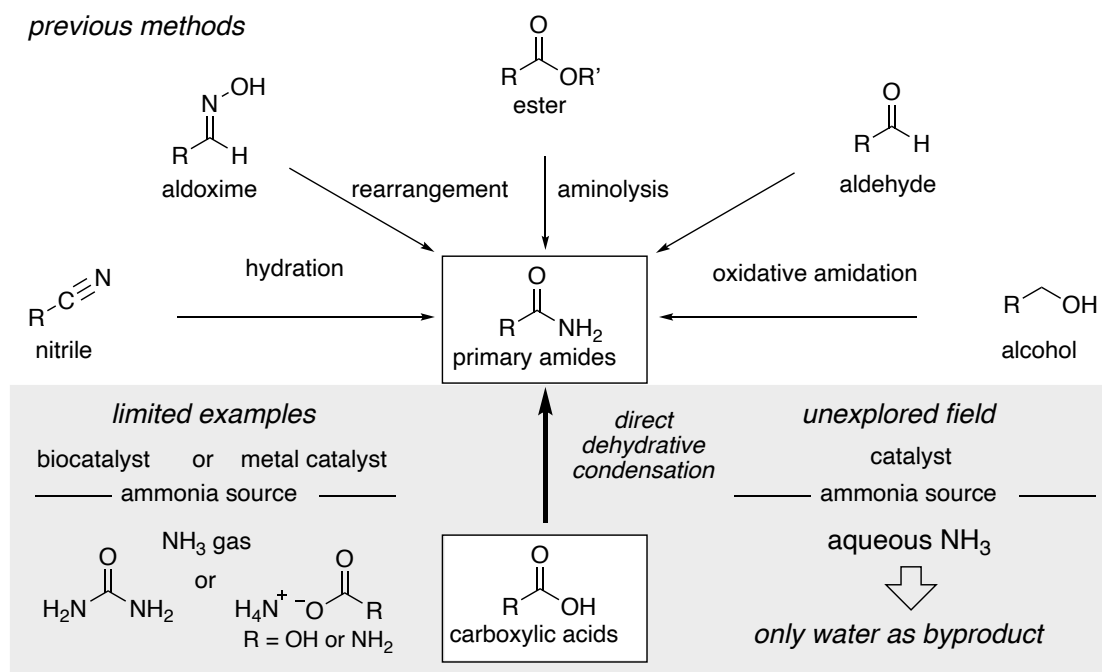
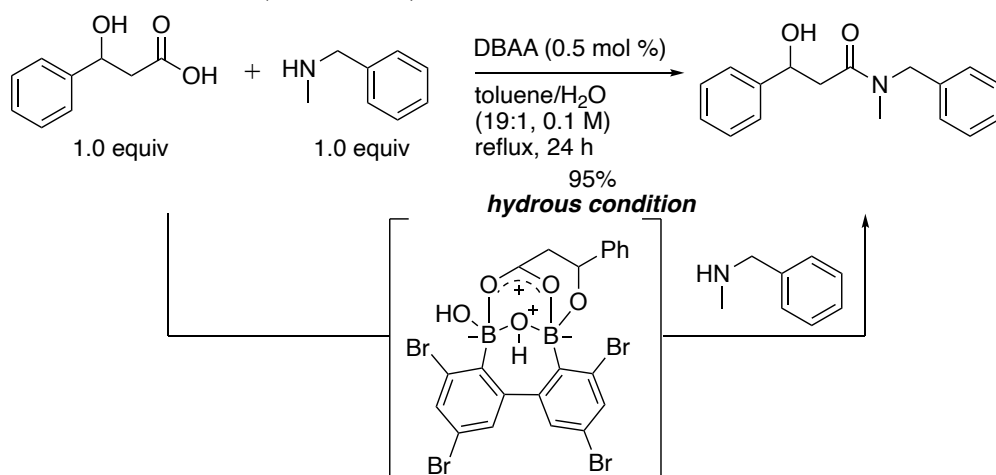


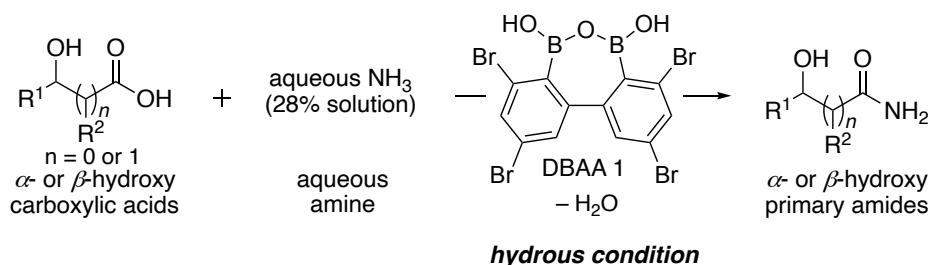
Figure 21.

第二節 触媒反応設計

当研究室では、独自に開発したジボロン酸無水物(DBAA)が、 β -ヒドロキシカルボン酸を基質とするアミド化反応において、高活性な触媒として機能することが明らかになっており、筆者は本触媒反応を利用することで、求核性の低さゆえに触媒的アミド化反応に適用困難であった *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンをアミン基質として用いた前例のない触媒的な Weinreb アミド合成法の開発に成功している。DBAA 触媒によるアミド化反応は、有機ホウ素触媒を用いたアミド化反応では必須であった厳密な脱水操作を一切必要としない利点を有する。実際に、5%含水トルエン溶媒中においても、本触媒反応が円滑に進行することが当研究室によって見出されている(Scheme 95)。以上の知見を踏まえるならば、筆者は安価で取り扱い容易なアンモニア水溶液をアミン基質として用いた、含水溶媒中における第一級アミドの触媒的合成法の開発が実現可能であると考え検討を行うこととした(Scheme 96)。



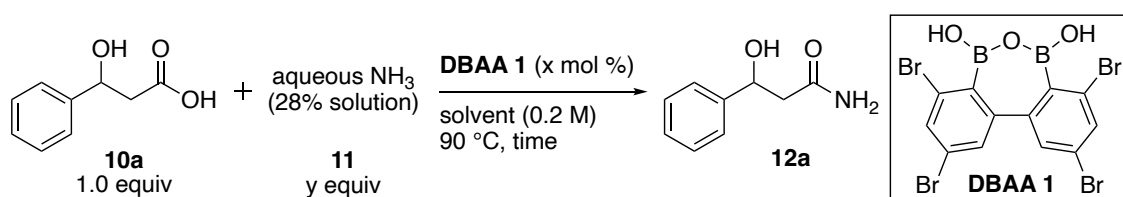
Scheme 95.



Scheme 96.

第三節 反応条件の最適化

はじめに、2.0 mol %の DBAA **1** 存在下、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 (**10a**)を初期検討の基質として選定し、等量の 28%アンモニア水溶液(**11**)との反応について検討を行った(Table 2). Entry 1 では反応温度を 90 °C に設定しトルエン加熱条件下、4 時間にて反応を行ったところ、目的とする β -ヒドロキシ第一級アミド **12a** が 26%と低収率ながらも得られることが明らかになった. Entry 2 では反応時間を 24 時間に延長したところ、52%と収率の向上が観測された. さらに entry 3 でアンモニア水の当量数を 3 当量に増加させることで、60%と良好な収率で対応する第一級アミドが得られた. 続いて収率の向上を目的として、反応溶媒に関する検討を行った(entries 4–6). その結果、ジクロロエタンやターシャリーブチルメチルエーテルを溶媒として用いた場合には、それぞれ 1%, 19%と顕著な収率の低下が観測された(entries 4, 5). 一方で、クロロベンゼンを溶媒として用いたところ、91%の高収率で目的とするアミド **12a** が得られた(entry 6). さらに、entry 7 で触媒量を 5.0 mol %に増加させることで、単離収率 96%で β -ヒドロキシ第一級アミド **12a** が得られることを見出した. なお、無触媒条件下では反応がほとんど進行しないことを確認している(entry 8).



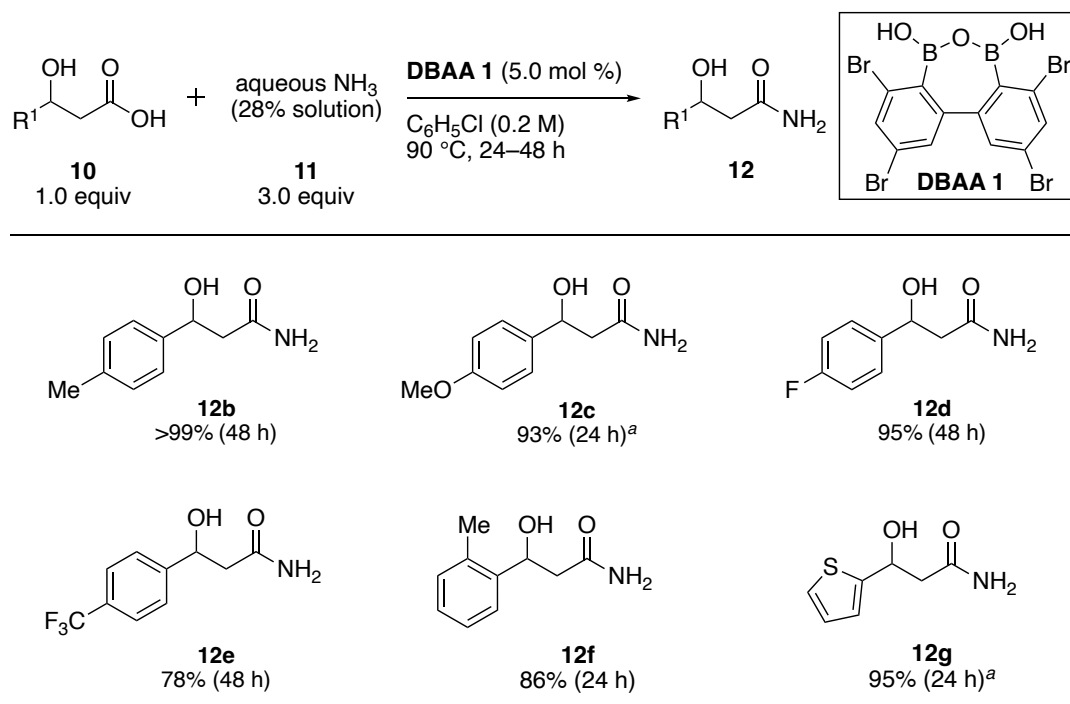
entry	DBAA 1 (mol %)	11 (equiv)	time (h)	solvent	yield (%) ^a
1	2.0	1.0	4	toluene	26
2	2.0	1.0	24	toluene	52
3	2.0	3.0	24	toluene	60
4	2.0	3.0	24	DCE	1
5	2.0	3.0	24	TBME	19
6	2.0	3.0	24	C ₆ H ₅ Cl	91
7	5.0	3.0	24	C ₆ H ₅ Cl	>99 [96] ^b
8	–	3.0	24	C ₆ H ₅ Cl	<1

^a Determined by ¹H NMR of crude mixture of products. ^b Isolated yield. TBME = *tert*-butyl methyl ether.

Table 2.

第四節 基質適用範囲の検討

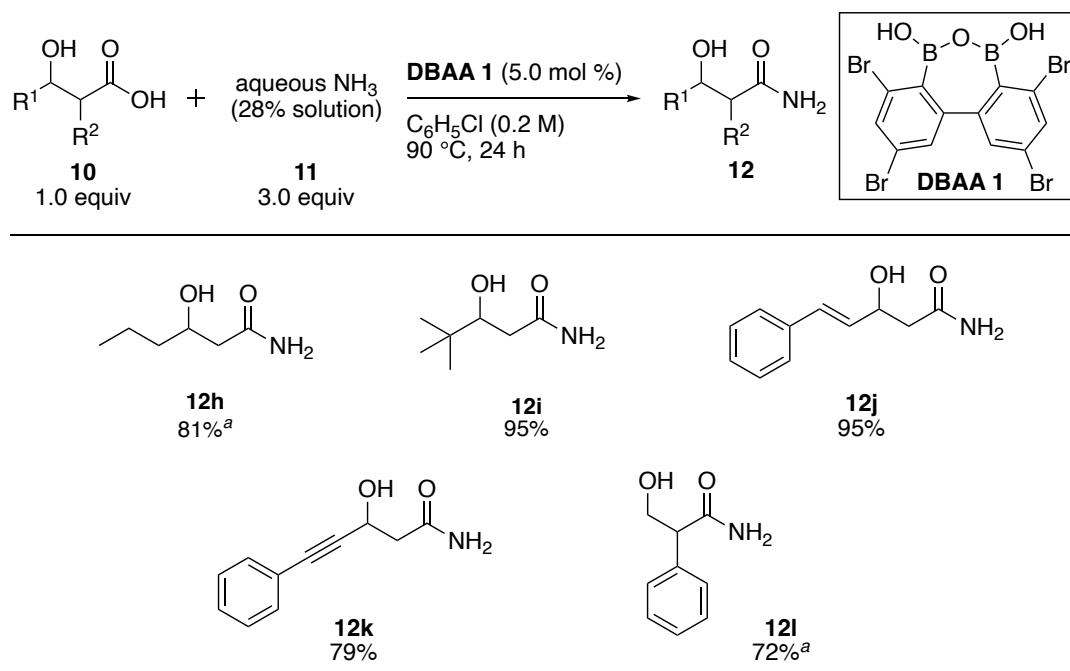
本節では, DBAA **1** を用いた触媒的な第一級アミド合成における基質適用範囲について検討を行うこととした. はじめに, β 位に芳香環を有する β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした反応を行った(Scheme 97). β 位のベンゼン環上パラ位に電子供与性置換基であるメチル基やメトキシ基を組込んだ基質 **10b**, **10c** を用いたところ, 本触媒反応は円滑に進行し, 目的とする β -ヒドロキシ第一級アミド **12b**, **12c** がいずれも 99%以上, 93%の高収率で得られた. 一方で電子求引性置換基であるフルオロ基やトリフルオロメチル基を組込んだカルボン酸基質 **10d**, **10e** を用いた場合においても, 95%, 78%の高収率で対応する第一級アミド **12d**, **12e** が得られることが明らかになった. さらに本反応は, β 位ベンゼン環上のオルト位にメチル基を有する基質においても, 立体的な要因に関わらず 86%と良好な収率でアミド **12f** を与えた. また, チオフェン環のような複素環構造を組込んだ β -ヒドロキシカルボン酸 **10g** を用いても, 95%の高収率で対応する **12g** が得られた.



^a Performed at 110 °C.

Scheme 97.

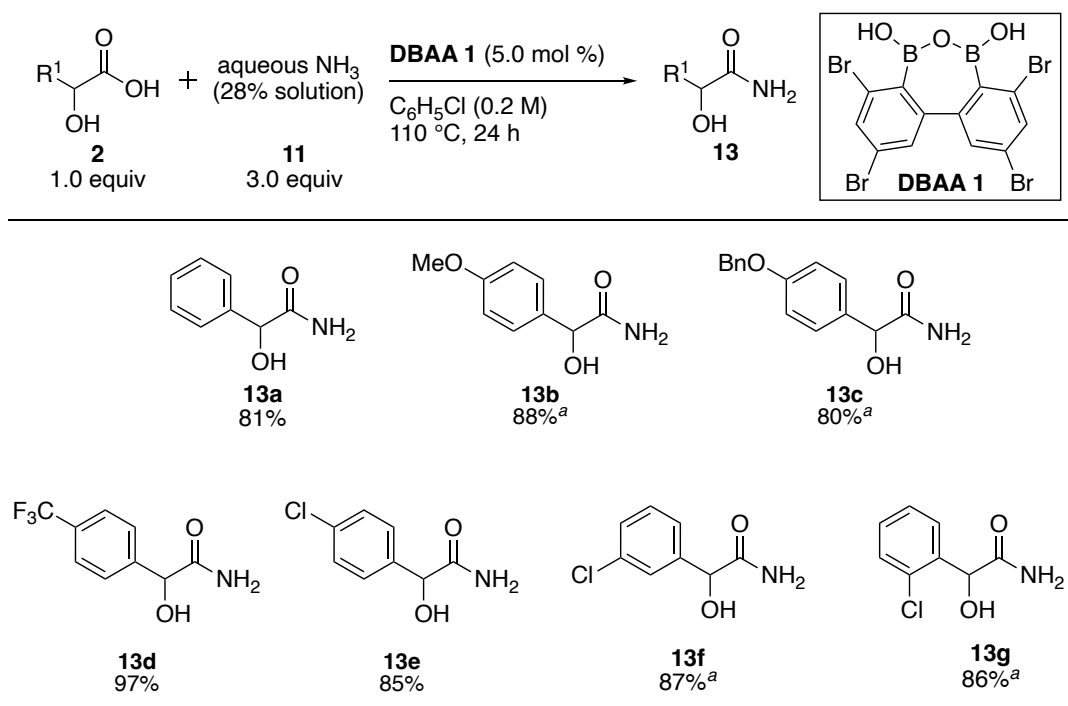
続いて、 β 位に脂肪族アルキル側鎖を有する基質について検討を行った (Scheme 98). はじめに、ノルマルプロピル基を組込んだ β -ヒドロキシカルボン酸 **10h** を基質として用いたところ、81%の良好な収率で目的とする β -ヒドロキシ第一級アミド **12h** が得られることを見出した. また、立体的に嵩高い置換基であるターシャリーブチル基を有するカルボン酸 **10i** においても、反応性の低下は観測されず、95%の高収率でアミド **12i** が得られた. さらに、アルケニル基やアルキニル基のような不飽和結合を組込んだ **10j**, **10k** などを用いた場合においても、多重結合を損なうことなく、対応する第一級アミド **12j**, **12k** がそれぞれ95%, 79%の収率で得られることが明らかになった. 加えて、 α 位にベンゼン環を有するトロパ酸(**10l**)を用いても、72%の良好な収率で β -ヒドロキシ第一級アミド **12l** が得られた.



^a Performed at 110 °C.

Scheme 98.

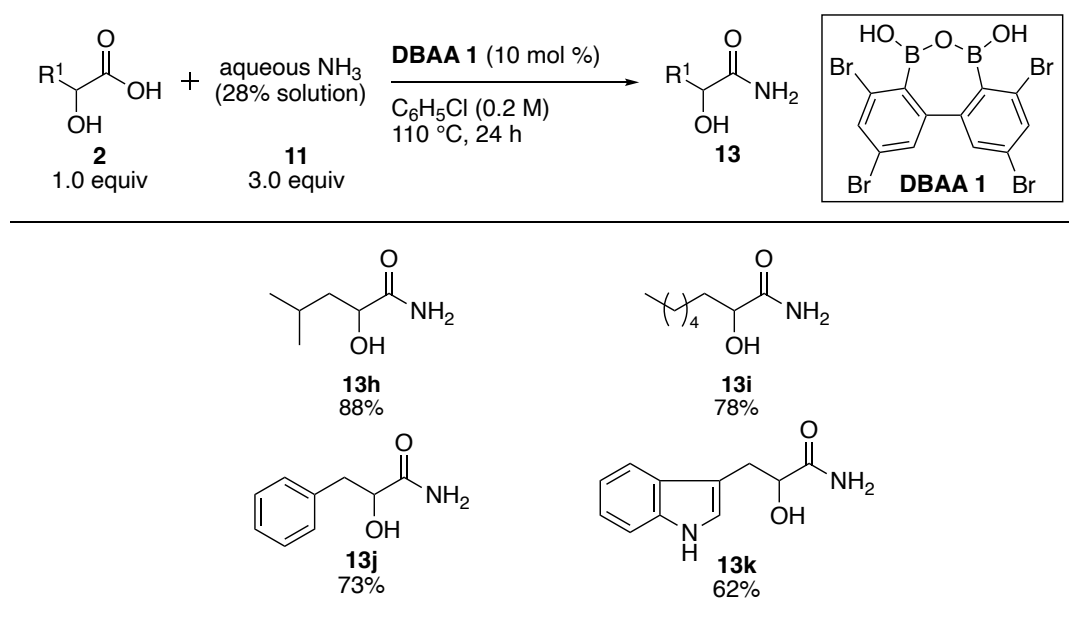
さらに, DBAA **1** を用いた触媒的な第一級アミド合成は β -ヒドロキシカルボン酸のみならず, α -ヒドロキシカルボン酸にも適用可能であることが明らかになった. すなわち, α 位にベンゼン環を有するマンデル酸を基質としたところ, 目的とする α -ヒドロキシ第一級アミド **13a** が 81%の高収率で得られることを見出した(Scheme 99). 次にマンデル酸誘導体の電子的要因について検討を行った. その結果, ベンゼン環上パラ位にメトキシ基やベンジルオキシ基などの電子供与性置換基, トリフルオロメチル基やクロロ基といった電子求引性置換基を組み込んだマンデル酸誘導体を用いたいずれの場合においても, 反応が円滑に進行し, 80%から 97%の良好な収率で対応するアミド **13b–13e** が得られた. また, ベンゼン環上のメタ位やオルト位にクロロ基を有する場合においても, 反応は問題なく進行し, それぞれ 87%, 86%の収率で **13f, 13g** が得られた.



^a Performed with 10 mol % of DBAA **1**.

Scheme 99.

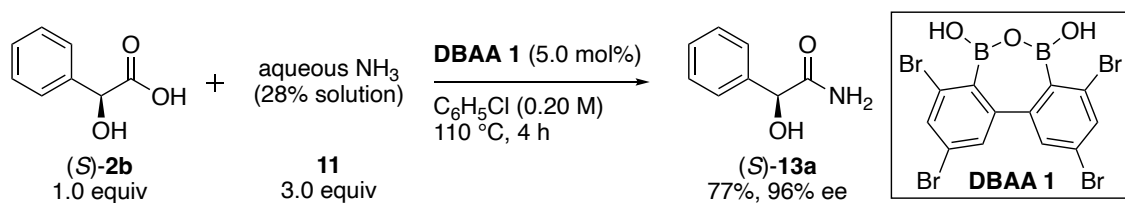
続いて、 α 位に脂肪族側鎖を有する基質について検討を行った(Scheme 100). α 位にイソブチル基, ノルマルヘキシル基を組込んだ β -ヒドロキシカルボン酸を基質としたところ, 本触媒反応は円滑に進行し, 目的とする第一級アミド **13h**, **13i** がそれぞれ 88%, 78%の良好な収率で得られることを明らかにした. また本反応では, ベンジル基が置換したフェニル乳酸を用いても, 収率 73%で **13j** が得られた. 加えて, アミノ基が遊離したインドール環を有するカルボン酸基質においても, 62%と良好な収率で対応する第一級アミド **13k** が得られることを見出した.



Scheme 100.

第五節 キラルなマンデル酸を用いた触媒的第一級アミド合成

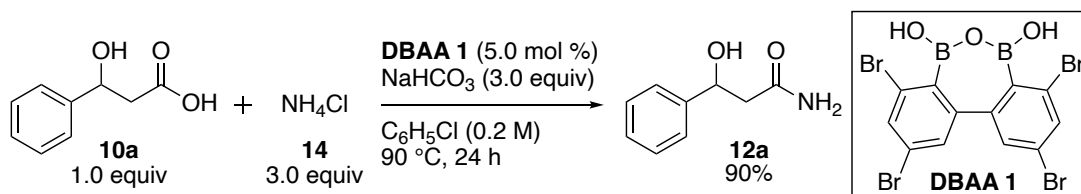
今回筆者が開発した触媒的な第一級アミド合成法はキラルなマンデル酸にも適用可能であることが明らかになった. すなわち, 5.0 mol %の DBAA **1** 存在下 α 位にベンゼン環を有する(*S*)-マンデル酸(**2b**)とアンモニア水溶液(**11**)とのアミド化反応を行ったところ, 目的とする α -ヒドロキシ第一級アミド(*S*)-**13a** がラセミ化を最小限に抑制しつつ, 77%の良好な収率で得られることを見出した (Scheme 101).



Scheme 101.

第六節 塩化アンモニウムを用いた触媒的第一級アミド合成

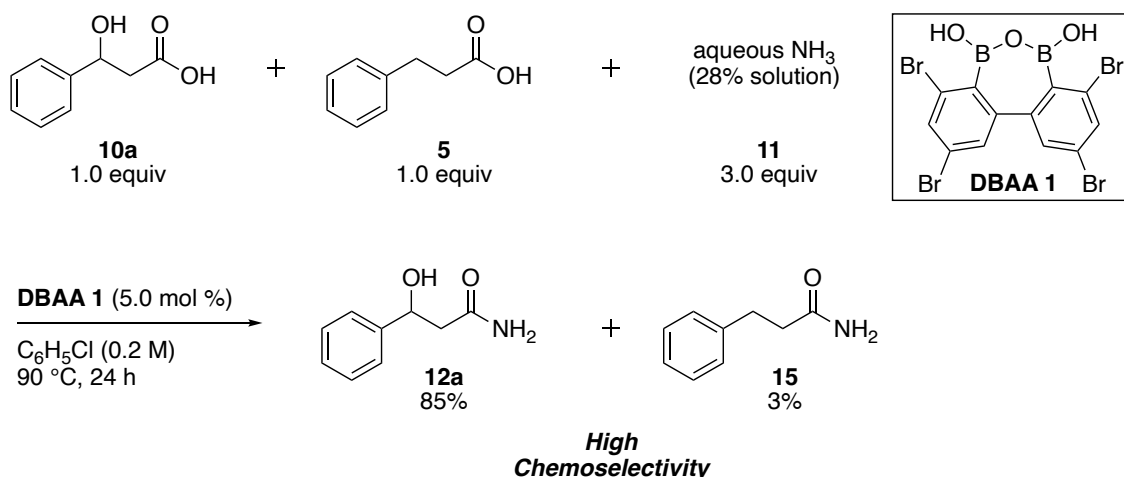
本節ではアンモニア水溶液の代替品として挙げられる、安価で取り扱い容易なアンモニア源である塩化アンモニウムをアミン基質として用いた検討を行った(Scheme 102). すなわち, 5.0 mol %の DBAA **1** 存在下, 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸(**10a**)と塩化アンモニウム(**14**)とのアミド化反応を行ったところ, 3.0 当量の炭酸水素ナトリウム共存下反応が円滑に進行し, 目的とする β -ヒドロキシ第一級アミド **12a** が得られることを明らかにした. 以上のことから, 本触媒反応では, 塩化アンモニウムも適用可能であり, 塩基共存下反応系中でアンモニアを遊離し, 第一級アミドを合成可能であることを見出した⁹⁷.



Scheme 102.

第七節 競争実験

続いて、DBAA **1** の β -ヒドロキシカルボン酸に対する化学選択性を明らかにすることを目的として、単純カルボン酸との競争実験を行った(Scheme 103). 0.5 mol %の DBAA **1** を用いて、等量の 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸(**10a**)と 3-フェニルプロパン酸(**5**)存在下、3 当量の 28%アンモニア水溶液(**11**)との反応を行った. その結果、 β -ヒドロキシカルボン酸由来の第一級アミド **12a** が 85%の高収率で得られた. 一方で、単純カルボン酸由来のアミド **15** の生成はほとんど確認されなかったことから、DBAA **1** が β -ヒドロキシカルボン酸に対して極めて高い化学選択性を示すことが明らかとなった. 想定する選択性の発現理由については、第二章第八節に示したものと同様であると考えている.



Scheme 103.

第八節 α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドを基質とした 生物活性物質合成への応用

第一級アミドは医薬品や天然物の化学構造中に散見される重要な官能基であることに加えて、有機合成化学上重要な合成中間体としても利用されている。実際に、第一級アミドから第一級アミンやニトリル、オキサゾールへと容易に誘導可能である(Figure 22)。さらに、トランスアミド化反応の原料としても第一級アミドは利用されているのに加えて、*N*-アルキルアミドや *N*-アシルアミドへと変換できる。

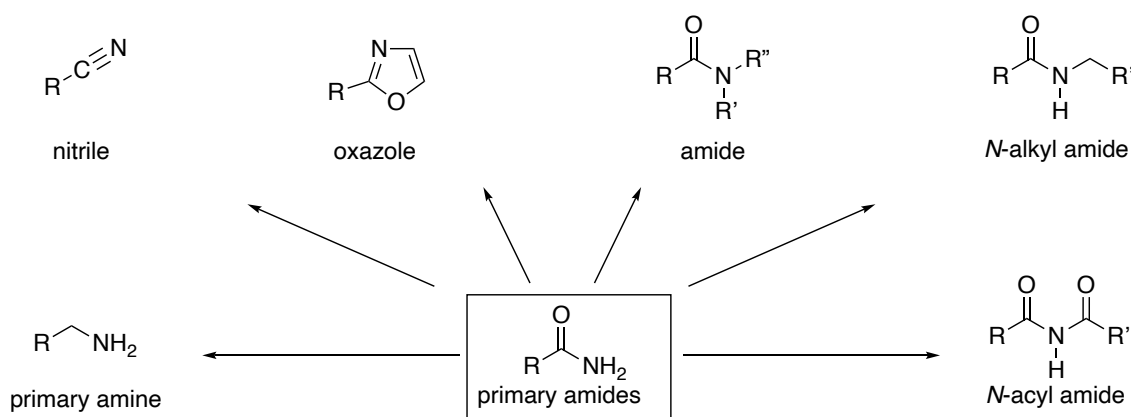


Figure 22.

加えて、分子内にヒドロキシ基を有する第一級アミドは、合成化学上有用なアミノアルコールやオキサゾリジノンへの変換が可能であることが知られている(Figure 23)。そこで今回筆者は、開発した触媒的第一級アミド合成法の有用性を示すべく、ヒドロキシ第一級アミドを足掛かりとした生物活性物質への変換を行うこととした。

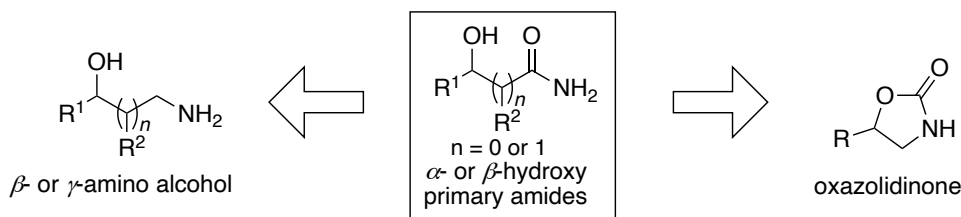
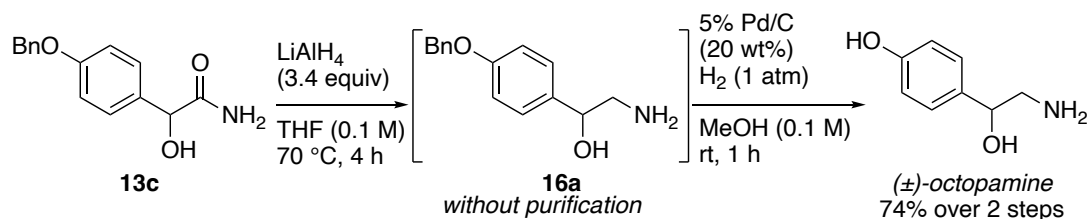


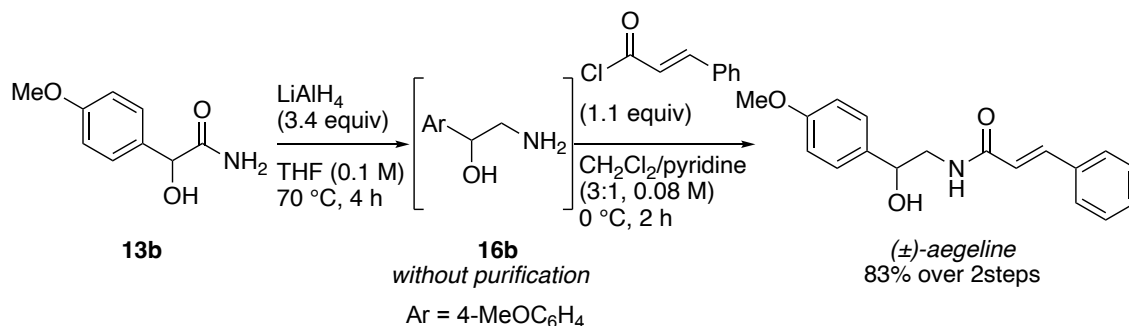
Figure 23.

はじめに α -ヒドロキシ第一級アミドからの変換について検討を行った．開発した触媒的第一級アミド合成により得られた α -ヒドロキシ第一級アミド **13c** に対して，THF 溶媒中，3.4 当量の水素化アルミニウムリチウムを作用させることにより，アミドカルボニル基の還元が進行し， β -アミノアルコール **16a** へと導いた(Scheme 104)．その後，得られた粗生成物を精製することなく，メタノール溶媒中にて，水素雰囲気下，パラジウムカーボンを用いた加水素分解によるベンジル基の脱保護を行った．その結果，神経間の情報伝達に参与する物質の一種であるオクトパミン⁹⁸を2工程収率74%で得られることが明らかになった．



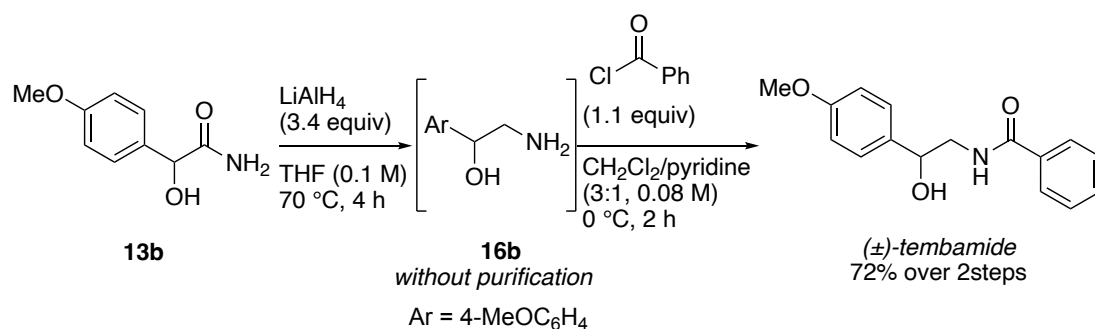
Scheme 104.

同様の手法を用いて他の変換についても試みた．すなわち， α -ヒドロキシ第一級アミド **13b** に対して，LAH還元を行い β -アミノアルコール **16b** へと導いた後，シンナモイルクロリドを作用させ *N*-アシル化反応を行うことで，生物活性物質であるアエゲリン⁹⁹へと83%で導くことに成功した(Scheme 105)．



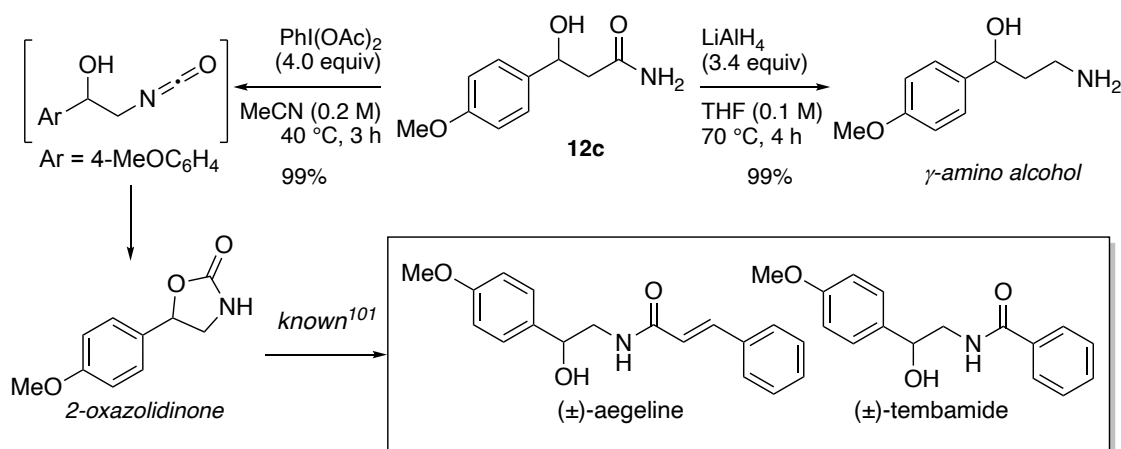
Scheme 105.

さらに， β -アミノアルコール **16b** に対してベンゾイルクロリドを作用させることで，同じく生物活性物質であるテンバミド¹⁰⁰が72%の良好な収率で得られることを明らかにした(Scheme 106)．



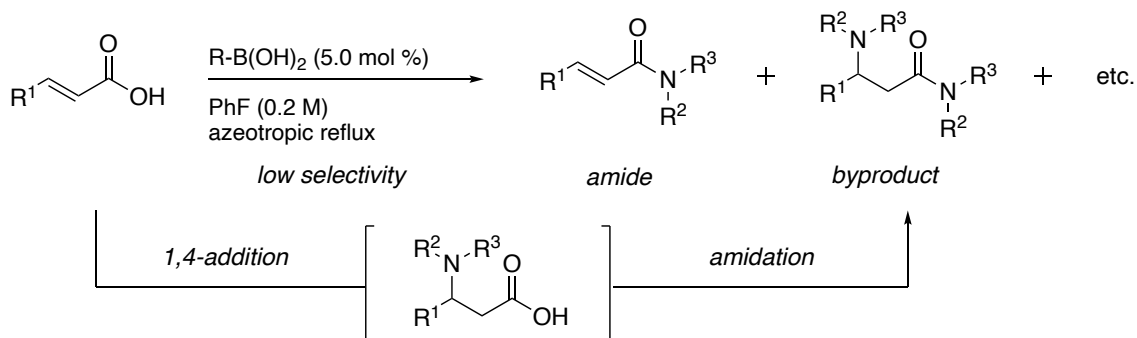
Scheme 106.

続いて、 β -ヒドロキシ第一級アミドからの変換について検討を行うこととした。 β -ヒドロキシ第一級アミド **12c** に対して、LAH 還元を行うことで、 γ -アミノアルコールへと 99%の高収率で導けることを見出した(Scheme 107). さらに、アミド **12c** にアセトニトリル溶媒中、4.0 当量のヨードベンゼンジアセタートと反応させることにより、ホフマン型の転位反応が進行するとともに、分子内環化反応が生じることで、2-オキサゾリジノンを経由して 2-オキサゾリジノンを 99%の高収率で合成することに成功した。なお、2-オキサゾリジノンについては、先に紹介した生物活性物質であるアエゲリンやテンバミドへと誘導可能であることが報告されている¹⁰¹。



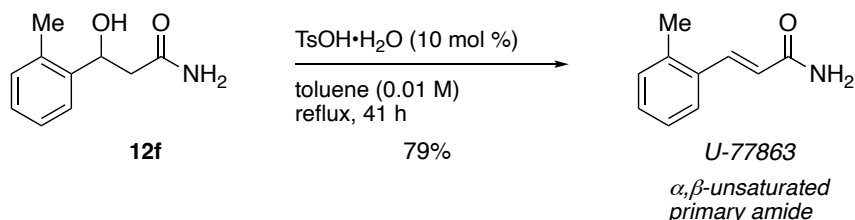
Scheme 107.

ところで、従来 α,β -不飽和カルボン酸のアミド化反応を行った場合には、望みとしない 1,4-付加体をはじめとした副生成物の副生が問題となる(Scheme 108).
そこで筆者は、 β -ヒドロキシ第一級アミドから α,β -不飽和カルボン酸由来の第一級アミドへと導けると考え検討を行った.



Scheme 108.

その結果、トルエン溶媒中、触媒量のトシル酸水和物を用いた β -ヒドロキシ第一級アミド **12f** の脱水反応を行うことで、 α,β -不飽和第一級アミドである天然物 U-77863¹⁰² へと導くことに成功した(Scheme 109). β -ヒドロキシ第一級アミドを足掛かりとする本変換は、 α,β -不飽和第一級アミドを合成する有用な手法となる.



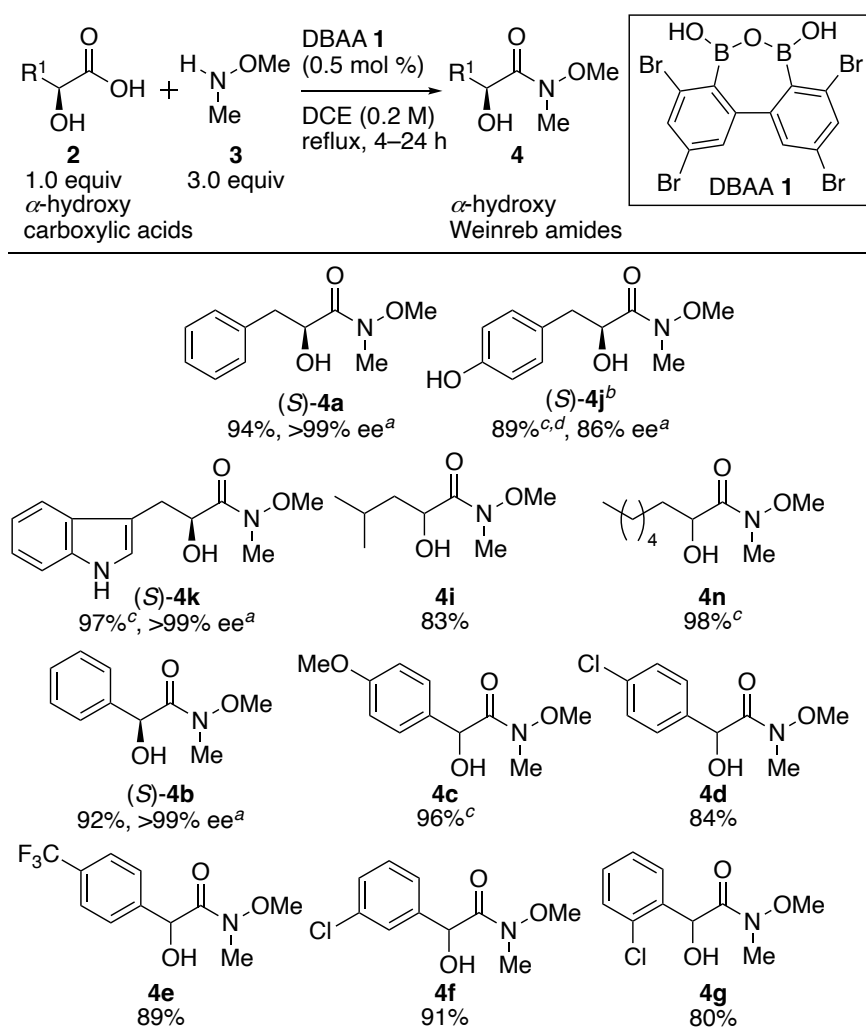
Scheme 109.

結語

以上筆者は、従来の触媒的アミド化反応に適用困難であった特異なアミン基質を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応の開発を目的として研究を行い以下の知見を得た。

1. *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを用いた、 α -ヒドロキシカルボン酸を基質とする前例のない触媒的な Weinreb アミド合成法の開発¹⁰³

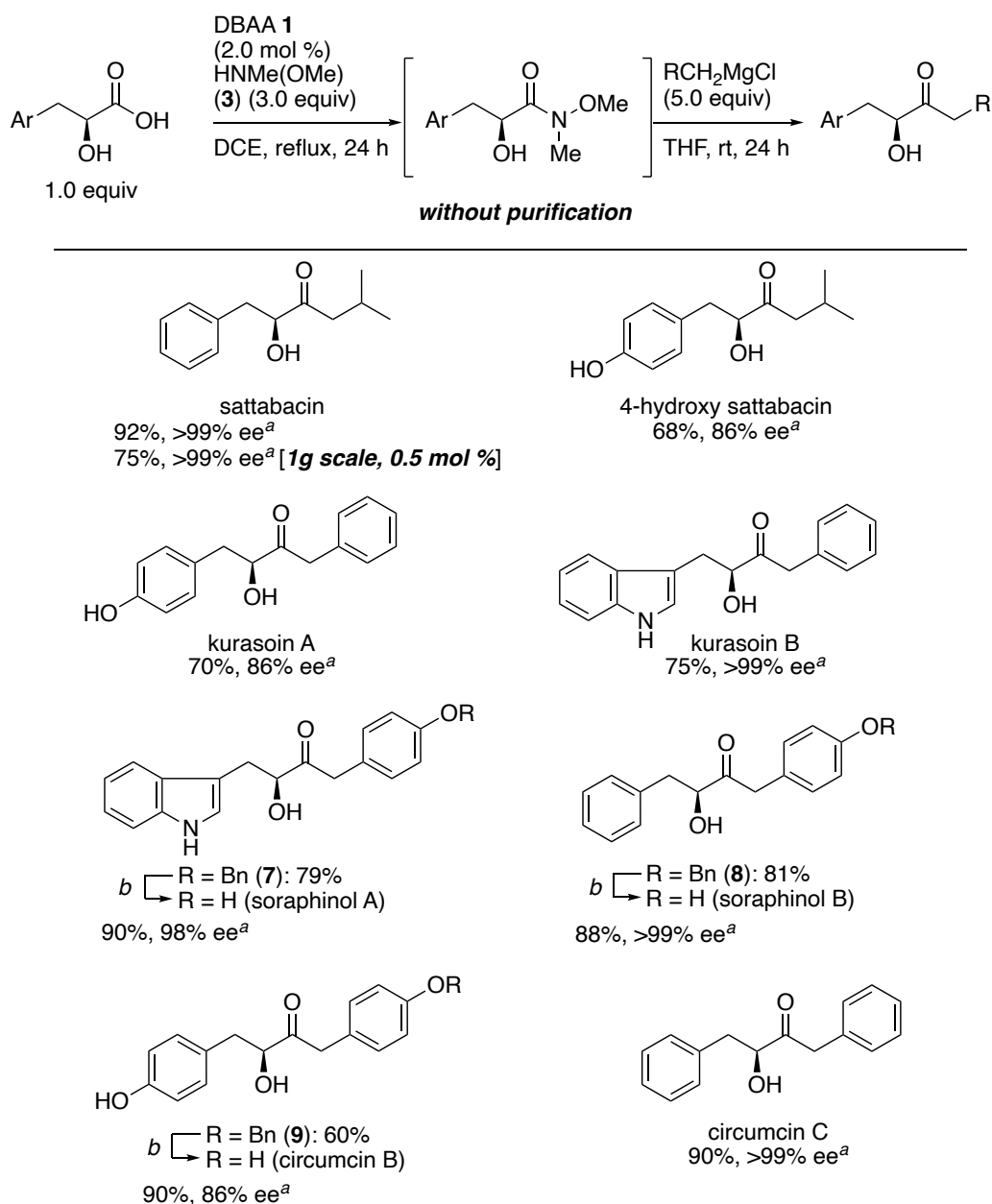
当研究室で独自に開発したジボロン酸無水物(DBAA)を用いることで、求核性の低さゆえに、従来の触媒的アミド化反応に適用困難であった *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンをアミン基質として用いた初の触媒的 Weinreb アミド合成法の開発に成功した。



^a Ee was determined by chiral HPLC analysis. ^b Performed using acid **2j** with 86% optical purity. ^c Performed with 2.0 mol % of **1**. ^d Performed in DCE (0.1 M)

2. 触媒的な Weinreb アミド合成法を利用した α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成法の開発¹⁰³

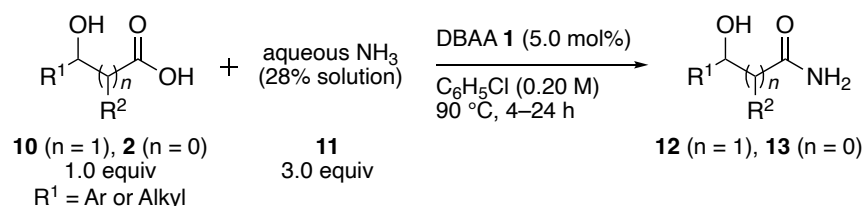
筆者が開発した触媒的な Weinreb アミド合成法における副生成物は水分子のみであることから、触媒的アミド化反応を行った後、単離精製することなく続く変換反応を行うことで、光学純度を損うことなく、 α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成への応用が可能であることを見出した。



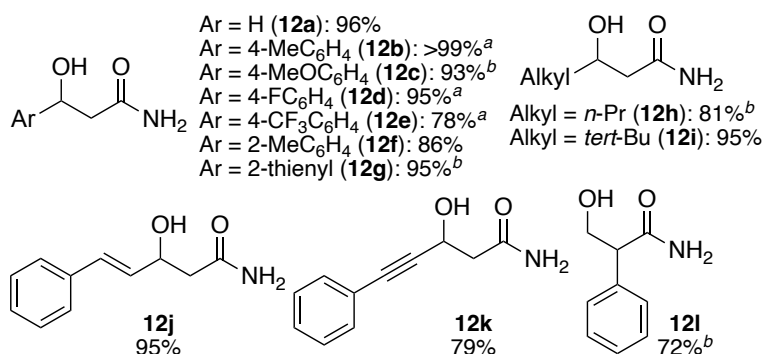
^a Ee was determined by chiral HPLC analysis. ^b H₂, Pd/C, EtOAc, rt, 5–12 h.

3. 安価で取り扱い容易なアンモニア水を基質とした、含水条件下における触媒的な第一級アミド合成法の開発¹⁰⁴

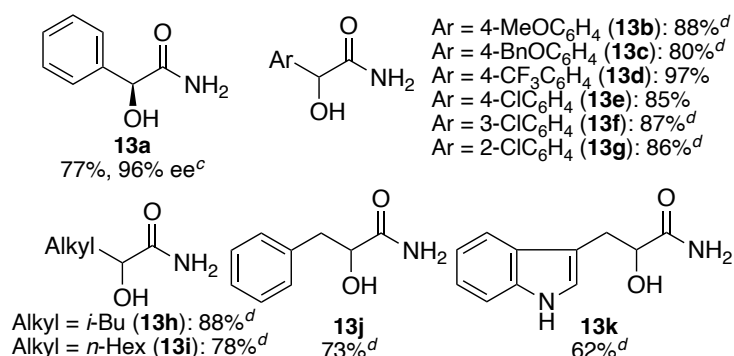
DBAA **1** を用いたアミド化反応は、Weinreb アミド合成のみならず、安価で取り扱い容易なアンモニア水溶液をアミン基質とした場合にも円滑に進行し、所望とする α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドを高収率で与えることが明らかになった。本触媒反応は従来の有機ホウ素触媒アミド化反応では実現困難な含水条件下で、アミド化反応を行える過去に例のない新たな方法論である。



A. β -hydroxy primary amides



B. α -hydroxy primary amides^b

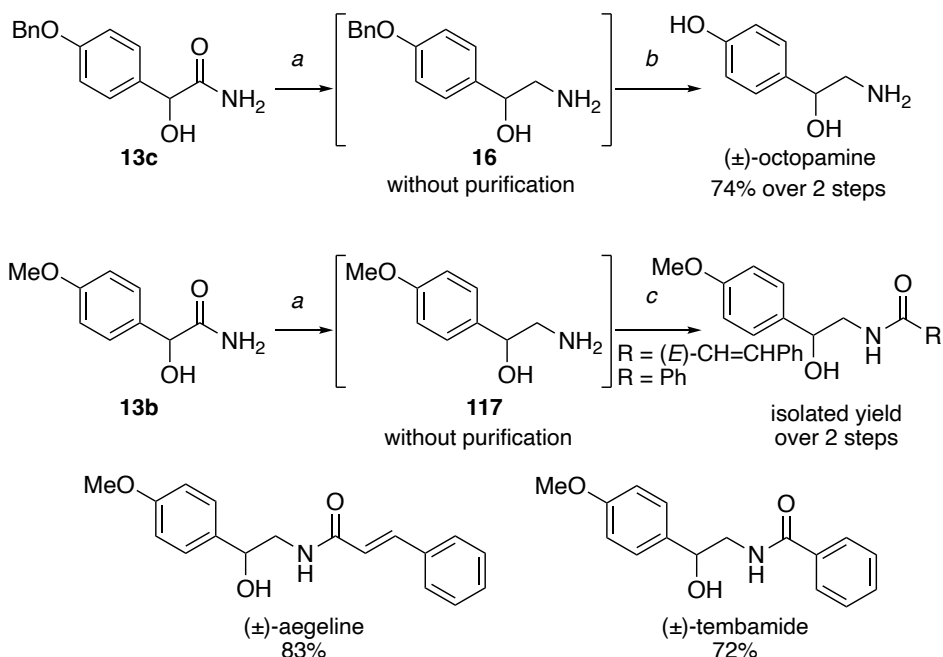


^a Performed for 48 h. ^b Performed at 110 °C. ^c Ee was determined by chiral HPLC analysis. ^d 10 mol % of DBAA **1** was used.

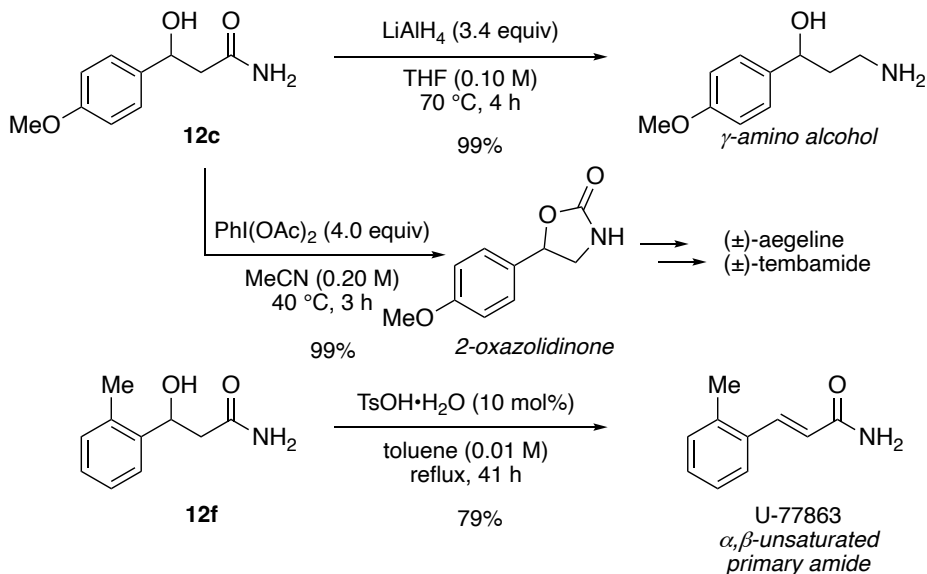
4. 触媒的な第一級アミド合成法を利用した生理活性物質への変換¹⁰⁴

筆者が開発した α -もしくは β -ヒドロキシ第一級アミドは、有機合成化学上重要な合成中間体として認知されており、実際に得られた第一級アミドに対して種々変換を行うことで、生物活性物質へと誘導することが可能であることを見出した。

A. Transformation of α -hydroxy primary amides



B. Transformation of β -hydroxy primary amides



^a LiAlH_4 (3.4 equiv), THF (0.10 M), 70 °C, 4 h. ^b 5% Pd/C (20 wt%), H_2 (1 atm), MeOH (0.10 M), rt, 1 h. ^c RCOCl (1.1 equiv), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pyridine}$ (3:1, 0.08 M), 0 °C, 2 h.

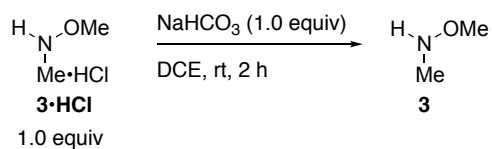
実験の部

1. General information

Melting points (mp) were obtained on Stanford Research Systems MPA100 melting point apparatus. IR spectra were recorded on an FT/IR460-plus IR spectrometer and absorbance bands are reported in wavenumber (cm^{-1}). Optical rotation was recorded on a JASCO DIP-1000 polarimeter and reported as follows: $[\alpha]_D$, concentration (g/100 mL), and solvent. NMR spectra were recorded on Agilent Technologies 400-MR DD2 (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C , 377 MHz for ^{19}F), 400-MR (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C , 377 MHz for ^{19}F), JEOL EX-270 spectrometer (270 MHz for ^1H), JEOL JNM ECP-500 spectrometer (500 MHz for ^1H , 126 MHz for ^{13}C). ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift in parts per million (ppm) downfield or upfield from CDCl_3 (δ 7.26), CD_3OD (δ 3.31), $\text{DMSO}-d_6$ (δ 2.50) integration, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, and m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from CDCl_3 (δ 77.0) or CD_3OD (δ 49.0), $\text{DMSO}-d_6$ (δ 39.52). ^{19}F NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ (δ -113.15). Mass spectra were measured with JEOL JMS-AX505HA, JMS-700 MStation, and JEOL JMS-T100LP spectrometers. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck 60F-254 precoated silica gel plates and were visualized by fluorescence quenching under UV light and anisaldehyde phosphomolybdic acid stain, followed by heating. Column chromatography was performed using Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) (Kanto Chemical Co., Inc.) and Silica Gel NH (Fuji Silysia Chemical LTD, HU50100, DM1020). Analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a JASCO PU-2089 intelligent HPLC pump with JASCO UV-2075 intelligent UV/VIS detector. Detection was performed at 254 nm. CHIRALPAK[®] IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), CHIRALPAK[®] IB (ϕ 0.46 cm \times 25 cm) and CHIRALPAK[®] IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm) from Daicel were used. Retention times (t_R) and peak ratios were determined with ChromNAV. Air- and/or moisture-sensitive reactions were carried out under nitrogen atmosphere using oven-dried glassware. Carboxylic acid **2a–2i**, **10a**, **10l**, amine **3**·HCl, **11**, **14** were purchased. DBAA **1**⁴⁷, carboxylic acid **10c–10f**⁴⁷, **10g**¹⁰³, **10h**¹⁰⁵, **10j–10k**¹⁰³ were synthesized according to the literatures.

2. Preparation of *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**)

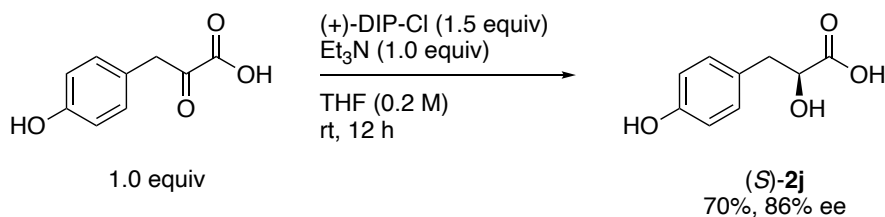
Preparation of *N,O*-dimethylhydroxylamine solution in 1,2-dichloroethane (DCE)



N,O-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (**3**·HCl) (1.46 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of NaHCO₃ (1.26 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv) in DCE (25.0 mL, 0.60 M) at room temperature. After stirring for 2 h, the resulting suspension was left to stand, furnishing theoretically ca. 0.60 M solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) in DCE, of which the supernatant was used in catalytic amidation reaction as free amine.

3. Preparation of α -hydroxycarboxylic acid **2j**, **2k**

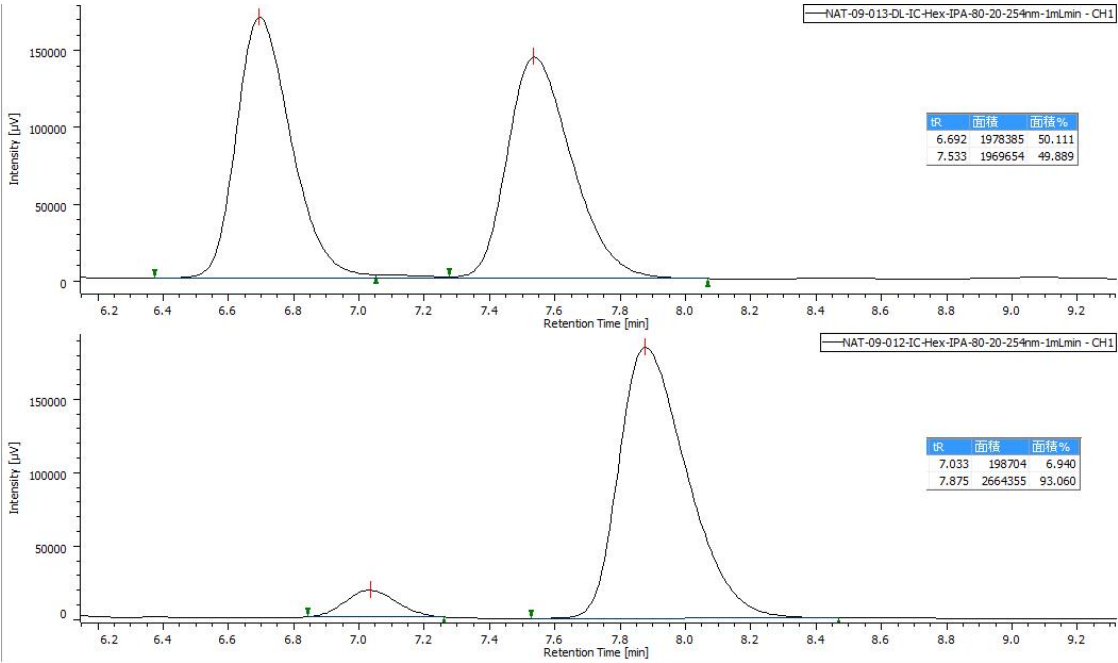
(*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid ((*S*)-**2j**)

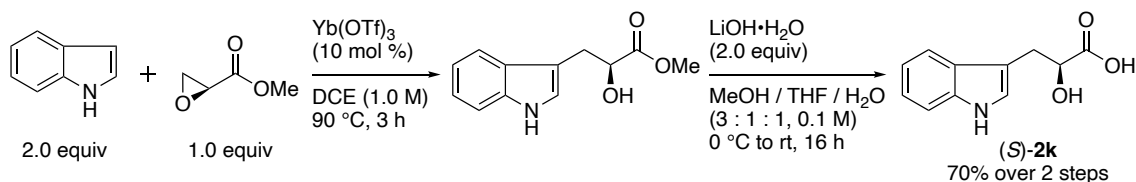


A solution of (+)-DIP-Cl (1.12 g, 3.50 mmol, 1.5 equiv) in THF (3.3 mL) was added to a solution of 4-hydroxyphenylpyruvic acid (420 mg, 2.33 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (0.33 mL, 2.33 mmol, 1.0 equiv) in THF (8.4 mL, total 0.2 M) at room temperature. After stirring for 12 h, the reaction was quenched with water (2 mL) and the resulting mixture was basified to pH 12 with 1 M NaOH aq and washed by Et₂O (10 mL×2). The aqueous layer was acidified to pH 2 with 1 M HCl aq and extracted with EtOAc (20 mL×3). The combined organic layer was washed by brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (50% MeOH in CH₂Cl₂) to give (*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid ((*S*)-**2j**) (299 mg, 1.64 mmol, 70%, 86% ee) as a brown solid. The enantiopurity was determined by comparison of HPLC retention time with the racemic sample after conversion to a corresponding methyl ester obtained by the treatment with trimethylsilyldiazomethane.

Data for (*S*)-**2j**: $R_f = 0.28$ (CH₂Cl₂/MeOH = 1:1); mp 147–157 °C; $[\alpha]_D^{23} -13.7^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH); IR (KBr) $\nu = 3245, 1738, 1598, 1510, 1367, 1237, 1083, 829, 626 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11–7.09 (m, 2H), 6.74–6.71 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 8.0, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 14.0, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J = 14.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OH) δ 178.9, 157.9, 132.4, 130.5, 116.9, 74.3, 41.7; HRMS (ESI) m/z calcd for C₉H₉O₄ [M–H][–] 181.0501, found 181.0493; HPLC (CHIRALPAK® IC (ϕ 0.46 cm × 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 7.0 \text{ min}$ (minor), 7.9 min (major) as a methyl ester.

実験の部



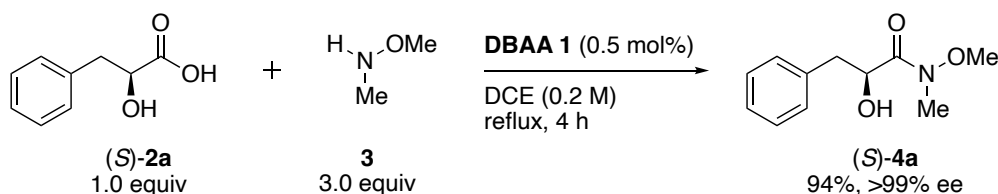
(S)-2-Hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid ((S)-2k)

A dried round bottom flask was charged with a solution of indole (1.57 g, 13.4 mmol, 2.0 equiv), Yb(OTf)₃ (416 mg, 0.67 mmol, 10 mol %) in DCE (6.7 mL, total 1.0 M) at 90 °C under nitrogen atmosphere. Methyl (*S*)-oxirane-2-carboxylate (590 μL, 6.7 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 3 h at 90 °C. The reaction was quenched with Na₂CO₃ aq (6 mL). The resulting mixture was acidified to pH 2 with 1M HCl aq and extracted with CHCl₃ (20 mL×2). The combined organic layer was washed by brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc in hexane) to give the corresponding ester. LiOH·H₂O (383 mg, 9.2 mmol, 2.0 equiv) was added to a solution of methyl (*S*)-2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate (1.0 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv) in MeOH, THF and H₂O (MeOH / THF / H₂O = 3 : 1 : 1, 46 mL, total 0.1 M) at 0 °C and the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 16 h, the reaction was basified to pH 12 with 1M NaOH aq and washed by Et₂O (50 mL×2). The aqueous layer was acidified to pH 2 with 1M HCl aq and extracted with Et₂O (100 mL×3). The combined organic layer was washed by brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the (*S*)-2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid ((*S*)-2k) (490 mg, 4.63 mmol, 70% over 2 steps) as a brown solid.

Data for (*S*)-2k: *R*_f = 0.55 (EtOAc/MeOH = 1:2); mp 96–101 °C; [α]_D²⁴ +0.9° (*c* = 1.0, MeOH); IR (KBr) ν = 3390, 1747, 1457, 1424, 1259, 1209, 1096, 932, 744, 665 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 14.8, 5.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.6, 136.0, 127.6, 123.7, 120.8, 118.6, 118.2, 111.3, 110.3, 70.8, 30.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀NO₃ [M-H]⁻ 204.0661, found 204.0654.

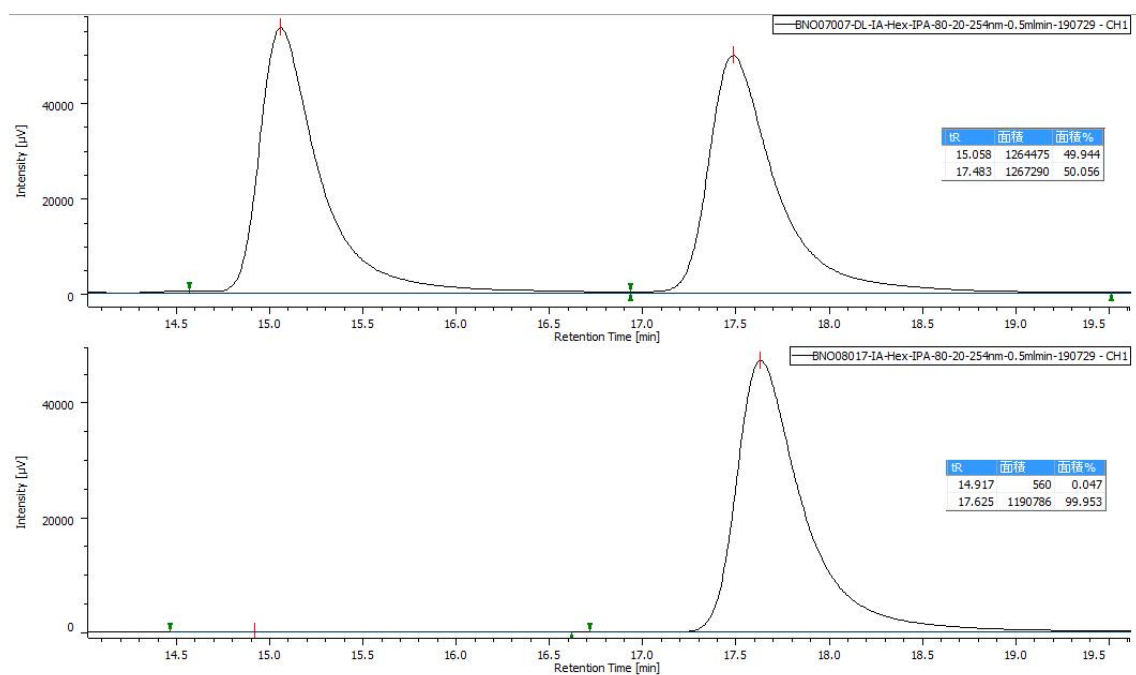
4. Procedures for the catalytic amidation of α -hydroxycarboxylic acids and characterization of α -hydroxy Weinreb amides

(*S*)-2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylpropanamide ((*S*)-4a)

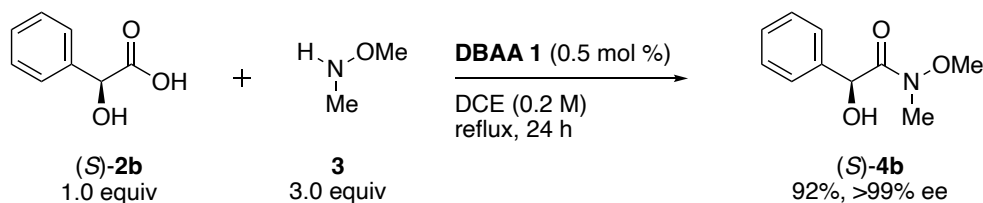


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.0 μ mol, 0.5 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid ((*S*)-2a) (66.5 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (2.00 mL, 0.60 M in DCE, 1.20 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 4 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc in *n*-hexane) to give (*S*)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylpropanamide ((*S*)-4a) (78.7 mg, 0.376 mmol, 94%, >99% ee) as a colorless oil.

Data for (*S*)-4a; colorless oil; R_f = 0.33 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ -55.3° (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) ν = 3434, 1455, 1373, 1367, 1178, 1078, 985, 752, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.22 (m, 5H), 4.63 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28–3.25 (m, 4H), 3.07 (dd, J = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 137.2, 129.4, 128.3, 126.6, 69.6, 61.3, 40.9, 32.4; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₁H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺ 232.0950, found 232.0948; HPLC (CHIRALPAK® IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 0.5 mL/min) t_R = 14.9 min (minor), 17.6 min (major).

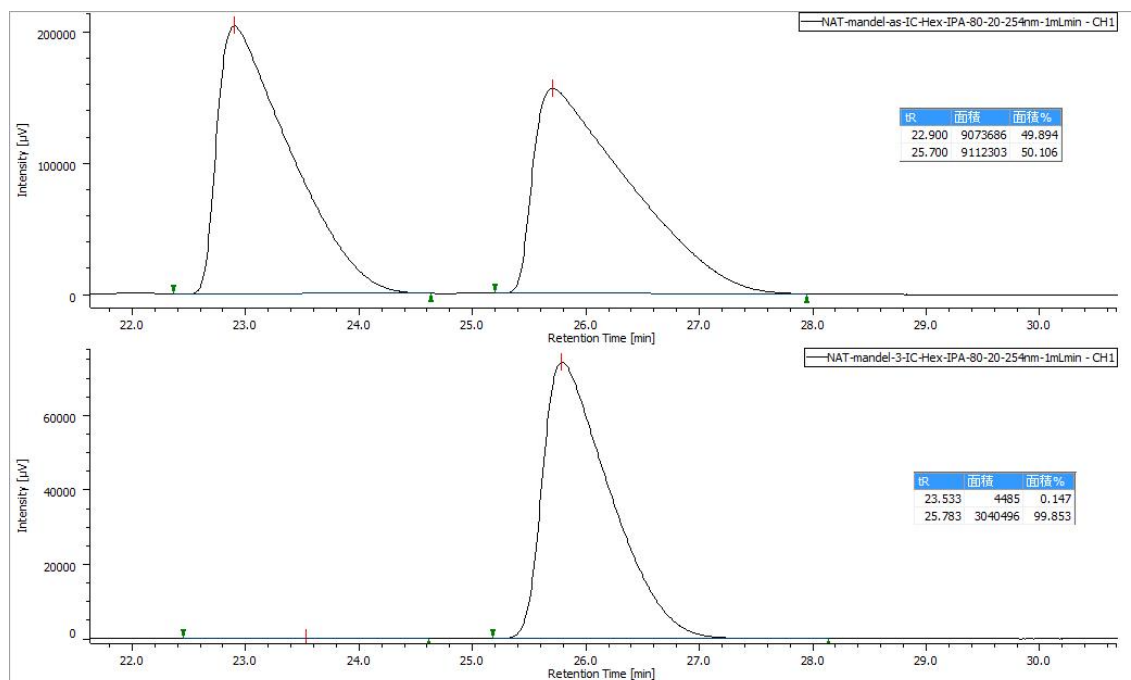


(*S*)-2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-phenylacetamide ((*S*)-4b)

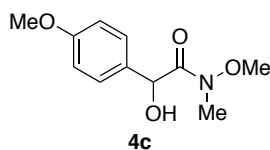


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.0 μmol , 0.5 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-mandelic acid ((*S*)-**2b**) (60.9 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (2.00 mL, 0.60 M in DCE, 1.20 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (60% EtOAc in *n*-hexane) to give (*S*)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-phenylacetamide ((*S*)-**4b**) (71.7 mg, 0.367 mmol, 92%, >99% ee) as a white solid.

Data for (*S*)-**4b**; white solid; $R_f = 0.25$ (*n*-hexane/EtOAc = 1.5:1); mp 65–66 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +117.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (KBr) $\nu = 3306, 2942, 1640, 1458, 1271, 1181, 1063, 991, 769, 709 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.31 (m, 5H), 5.35 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 139.6, 128.6, 128.3, 127.5, 71.5, 60.6, 32.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 218.0793, found 218.0785; HPLC (CHIRALPAK[®] IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_{\text{R}} = 23.5 \text{ min}$ (minor), 25.8 min (major).

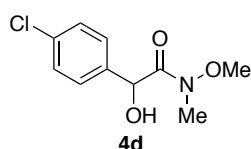


2-Hydroxy-*N*-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylacetamide (4c)



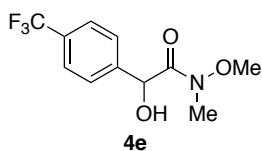
Compound **4c** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetic acid (**2c**) (18.2 mg, 0.100 mmol) using 2.0 mol % of **1**. Yield 96% (21.5 mg, 0.096 mmol). Data for **4c**; white solid; R_f = 0.26 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 75–77 °C; IR (KBr) ν = 3427, 2979, 1656, 1515, 1463, 1380, 1263, 1183, 1072, 988, 861, 809, 734, 677, 590 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.26 (m, 2H), 6.89–6.87 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.24–3.21 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 159.5, 132.0, 128.7, 114.0, 71.0, 60.7, 55.2, 32.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 248.0899, found 248.0892.

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (4d)

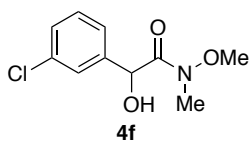


Compound **4d** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2d**) (74.6 mg, 0.400 mmol). Yield 84% (76.9 mg, 0.335 mmol). Data for **4d**; white solid; R_f = 0.30 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 71–74 °C; IR (KBr) ν = 3443, 2946, 1646, 1174, 1075, 981, 801, 739, 636 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.28 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 138.2, 134.1, 128.84, 128.77, 70.8, 60.7, 32.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 252.0403, found 252.0396.

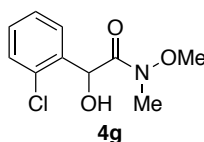
2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetamide (4e)



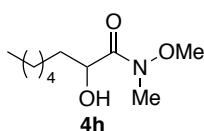
Compound **4e** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid (**2e**) (88.1 mg, 0.400 mmol). Yield 89% (94.1 mg, 0.357 mmol). Data for **4e**; white solid; R_f = 0.31 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 48–50 °C; IR (KBr) ν = 3400, 1650, 1422, 1335, 1163, 1120, 1069, 995, 814, 631 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 143.5, 130.4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32.3 Hz), 127.8, 125.5 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.9 Hz), 123.9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 270.2 Hz), 70.9, 60.7, 32.7; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ –62.67; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 286.0667, found 286.0654.

2-(3-Chlorophenyl)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (4f)

Compound **4f** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2f**) (74.6 mg, 0.400 mmol). Yield 91% (83.7 mg, 0.364 mmol). Data for **4f**; white solid; $R_f = 0.35$ (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 80–82 °C; IR (KBr) $\nu = 3319, 2942, 1649, 1459, 1281, 1191, 1067, 982, 868, 786, 678 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.353–7.347 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.25–7.23 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 141.5, 134.4, 129.8, 128.4, 127.6, 125.6, 70.8, 60.7, 32.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 252.0403, found 252.0391.

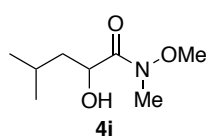
2-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (4g)

Compound **4g** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2g**) (74.6 mg, 0.400 mmol). Yield 80% (73.9 mg, 0.322 mmol). Data for **4g**; white solid; $R_f = 0.33$ (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 77–79 °C; IR (KBr) $\nu = 3442, 1655, 1474, 1367, 1262, 1177, 1067, 981, 759, 607 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.39 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 137.2, 133.8, 129.7, 129.4, 128.6, 127.3, 68.2, 60.6, 32.8; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 252.0403, found 252.0391.

2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyloctanamide (4h)

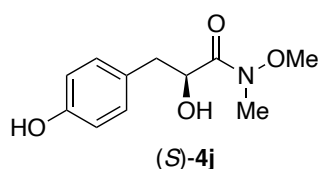
Compound **4h** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-hydroxyoctanoic acid (**2h**) (16.0 mg, 0.100 mmol) using 2.0 mol % of **1**. Yield 98% (19.8 mg, 0.098 mmol). Data for **4h**; colorless oil; $R_f = 0.40$ (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); IR (neat) $\nu = 3455, 2928, 2858, 1659, 1465, 1374, 1178, 1136, 1077, 994 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (dd, $J = 5.8, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.73–1.68 (m, 1H), 1.56–1.39 (m, 9H), 0.89–0.85 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 68.6, 61.2, 34.6, 32.4, 31.6, 28.9, 24.9, 22.5, 14.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 226.1419, found 226.1408.

2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,4-dimethylpentanamide (**4i**)

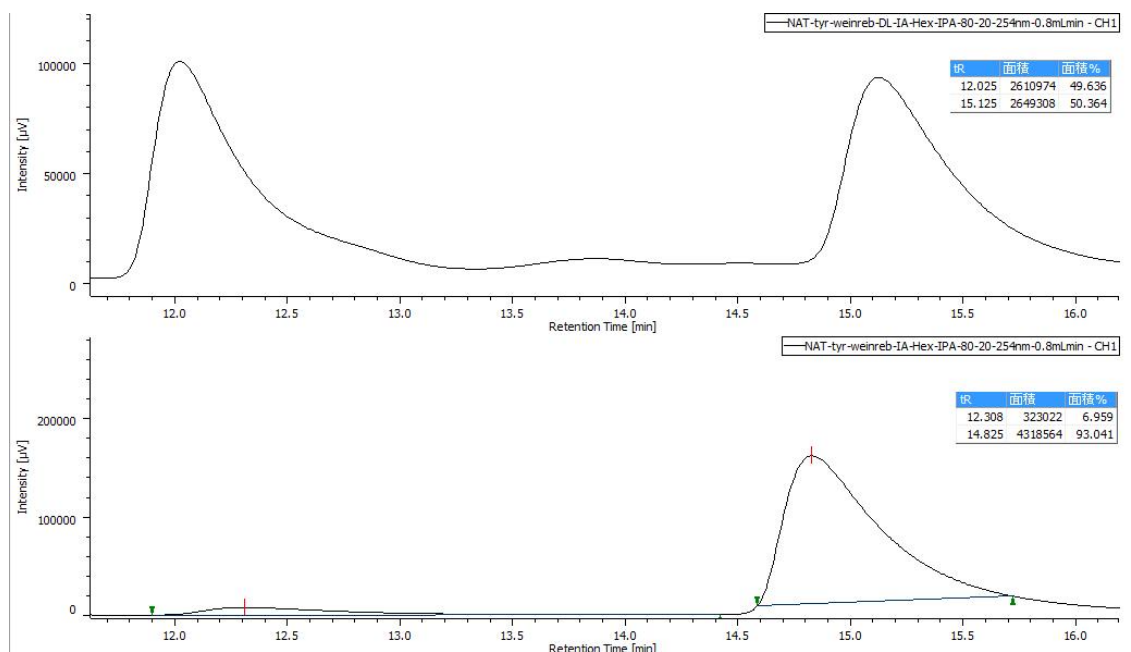


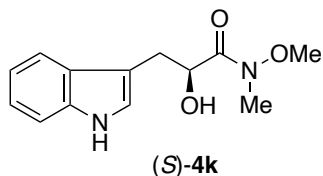
Compound **4i** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from 2-hydroxy-4-methylpentanoic acid (**2i**) (52.9 mg, 0.400 mmol). Yield 83% (58.5 mg, 0.334 mmol). Data for **4i**; colorless oil; R_f = 0.38 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); IR (neat) ν = 3445, 2956, 1659, 1468, 1369, 1177, 1146, 1074, 982 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.54 (br s, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.50–1.38 (m, 2H), 0.96 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 8.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 67.3, 61.2, 44.0, 32.5, 24.6, 23.6, 21.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 198.1106, found 198.1099.

(*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide ((*S*)-**4j**)

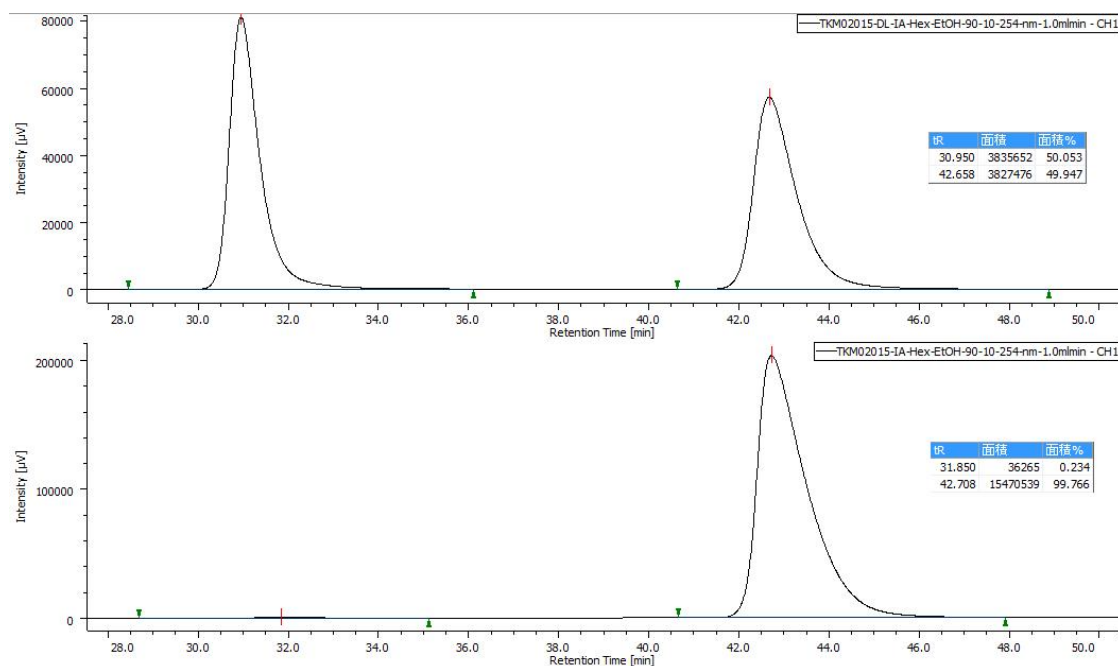


Compound (*S*)-**4j** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from (*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid (**2j**) (18.2 mg, 0.100 mmol) using 2.0 mol % of **1** in DCE (0.1 M). Yield 89% (20.0 mg, 0.089 mmol, 86% ee). Data for (*S*)-**4j**; yellow oil; R_f = 0.37 (*n*-hexane/EtOAc = 1:4); $[\alpha]_D^{24}$ +1.1° (c = 0.5, MeOH); IR (neat) ν = 3348, 2937, 1645, 1517, 1446, 1373, 1241, 1110, 1070, 984, 819, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09–7.06 (m, 2H), 6.75–6.71 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 154.9, 130.5, 128.2, 115.3, 69.8, 61.4, 39.8, 32.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 248.0899, found 248.0892; HPLC (CHIRALPAK® IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 0.8 mL/min) t_R = 12.3 min (minor), 14.8 min (major).

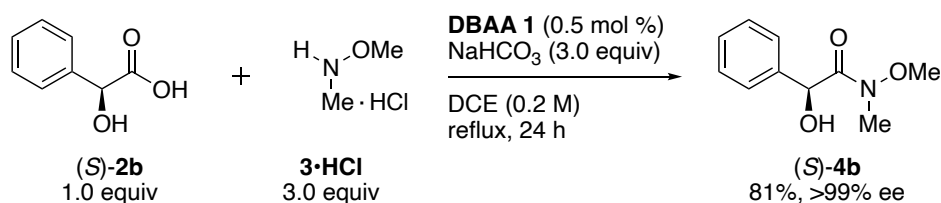


(*S*)-2-Hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide ((*S*)-4k)

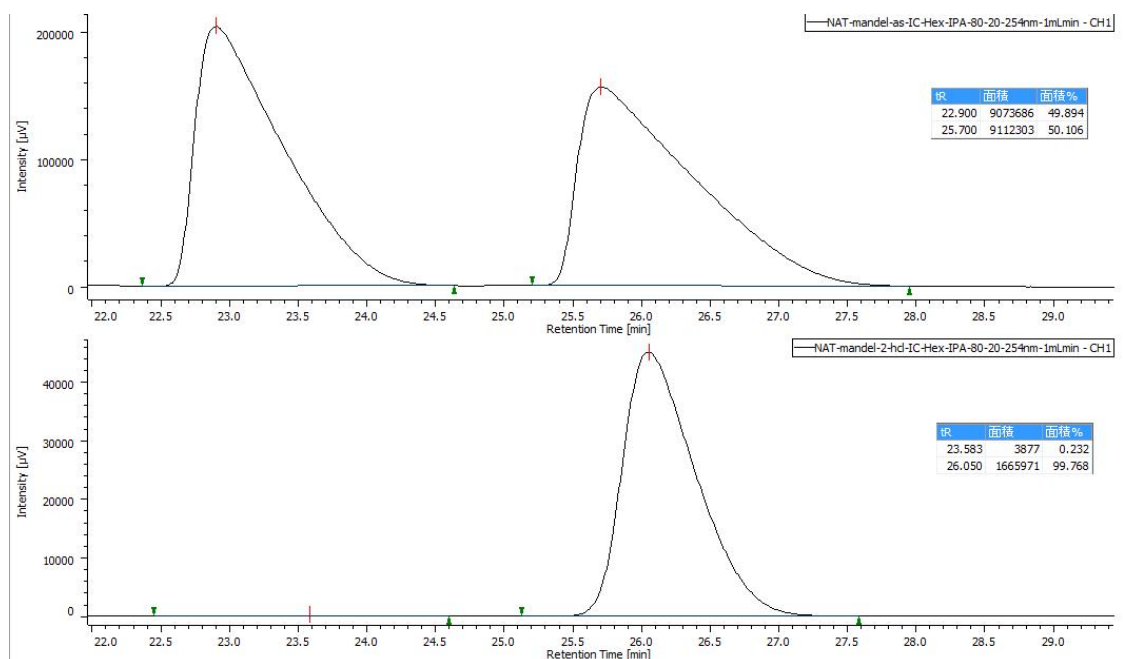
Compound (*S*)-**4k** was prepared according to the procedure for (*S*)-**4b** from (*S*)-2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (**2k**) (41.0 mg, 0.200 mmol) using 2.0 mol % of **1**. Yield 97% (48.0 mg, 0.193 mmol, >99% ee). Data for (*S*)-**4k**; white solid; R_f = 0.30 (*n*-hexane/EtOAc = 1:4); mp 69–70 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -40.4° (c = 1.0, CHCl₃); IR (KBr) ν = 3279, 2922, 1654, 1458, 1357, 1180, 1076, 988, 741, 610, 426 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.27–3.21 (m, 4H), 3.06 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 136.1, 127.6, 123.2, 121.7, 119.2, 118.4, 111.2, 110.7, 68.9, 61.4, 32.4, 30.5; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₆N₂NaO₃ [M+Na]⁺ 271.1059, found 271.1053; HPLC (CHIRALPAK® IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH = 90:10, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 31.9 min (minor), 42.7 min (major).



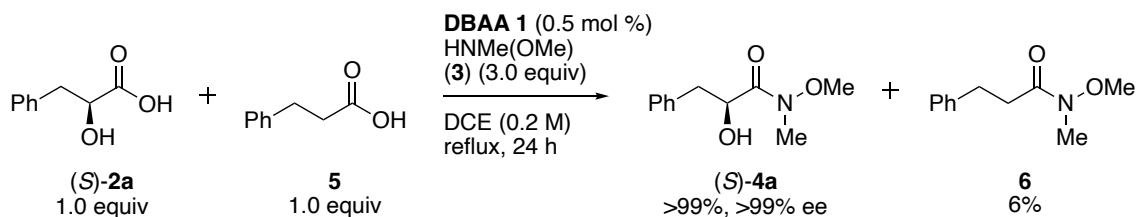
5. Procedure for the catalytic amidation using HNMe(OMe)•HCl salt (**3•HCl**)



Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μmol , 0.5 mol %) was added to the suspension of (*S*)-mandelic acid ((*S*)-**2b**) (60.9 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv), *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (**3•HCl**) (117 mg, 1.20 mmol, 3.0 equiv) and sodium hydrogen carbonate (101 mg, 1.20 mmol, 3.0 equiv) in DCE (2.0 mL, 0.20 M). After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature, and diluted with DCM (15 mL). The resulting solution was washed by saturated NaHCO₃ aq (5 mL), brine (5 mL), successively, and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (60% EtOAc in *n*-hexane) to give (*S*)-2-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-phenylacetamide ((*S*)-**4b**) (62.9 mg, 0.322 mmol, 81%, >99% ee) as a white solid.



6. Procedure for the crossover experiment



Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μmol , 0.5 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid ((*S*)-**2a**) (66.5 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv), 3-phenylpropanoic acid (**5**) (60.0 mg, 0.400 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (2.00 mL, 0.60 M in DCE, 1.20 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product. The ^1H NMR yields of amide (*S*)-**4a** and **6** were determined to be >99% and 6%, respectively using 1,1,2,2-tetrachloroethane (2.0 mL, 0.2 M in CDCl_3 , 0.400 mmol, 1.0 equiv) as an internal standard.

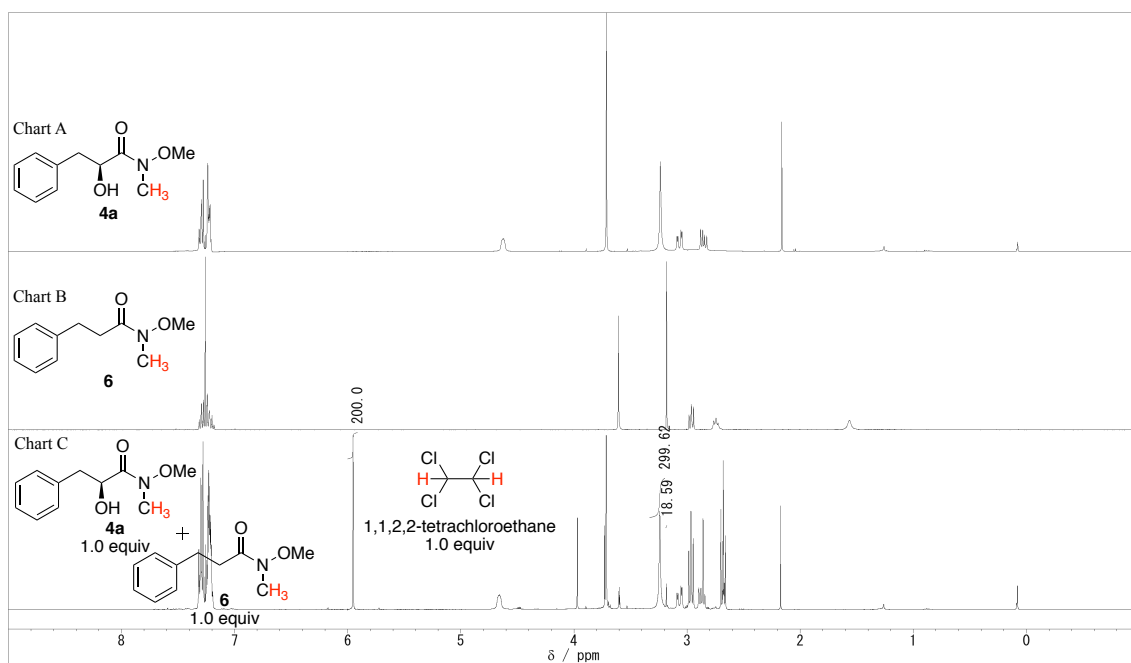
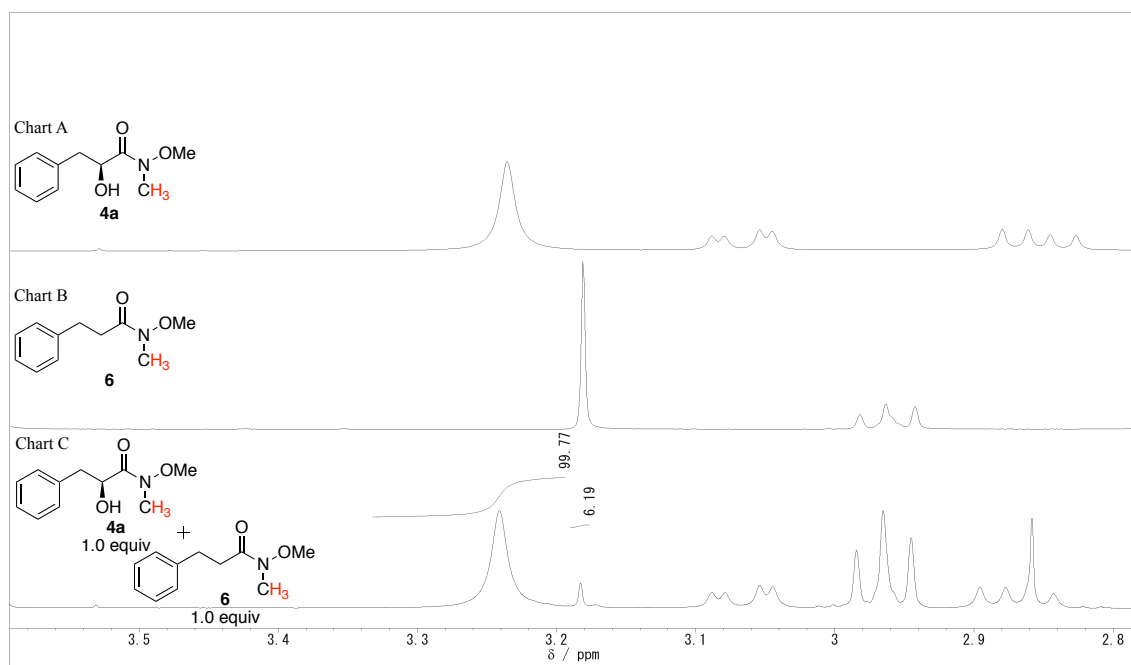


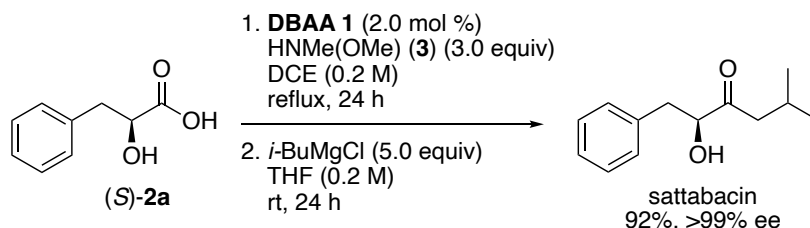
Chart A: ^1H NMR spectrum of α -hydroxy Weinreb amide **4a**. Chart B: ^1H NMR spectrum of Weinreb amide **6**. Chart C: ^1H NMR spectrum of the crude mixture for the crossover experiment using equimolar amount of 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard (5.95 ppm).



Enlarged view. Showing the product yields of **4a** and **6**, respectively by the integration of each peak.

7. Procedures for the syntheses of α -hydroxyketone natural products and characterization of α -hydroxyketone natural products

sattabacin

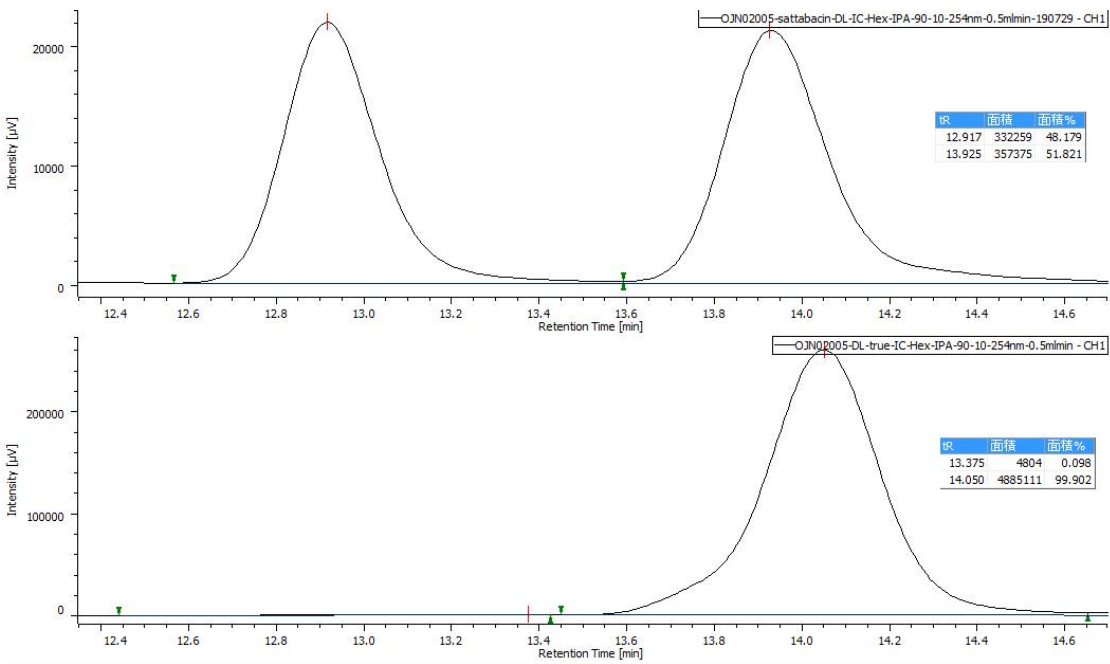


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of *(S)*-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**(S)-2a**) (16.6 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (0.5 mL, 0.60 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

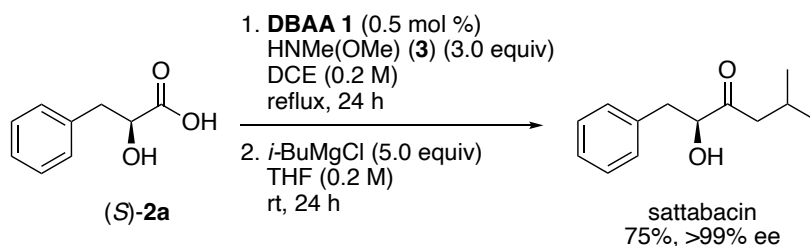
Isobutylmagnesium chloride (250 μ L, 2.0 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (250 μ L, total 0.2 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc in *n*-hexane) to give **sattabacin** (19.0 mg, 0.092 mmol, 92%, >99% ee)

Data for **sattabacin**; yellow oil; R_f = 0.32 (*n*-hexane/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{24}$ +36.3° (c = 1.0, CHCl_3); IR (neat) ν = 3469, 3028, 1712, 1367, 1294, 1153, 1090, 1044, 748, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.29 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 3H), 4.38 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23–2.13 (m, 1H), 0.924 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.922 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.2, 136.6, 129.3, 128.5, 126.8, 77.4, 47.4, 40.0, 24.5, 22.6, 22.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229.1205, found 229.1196; HPLC (CHIRALPAK[®] IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 90:10, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 13.4 min (minor), 14.1 min (major).

実験の部



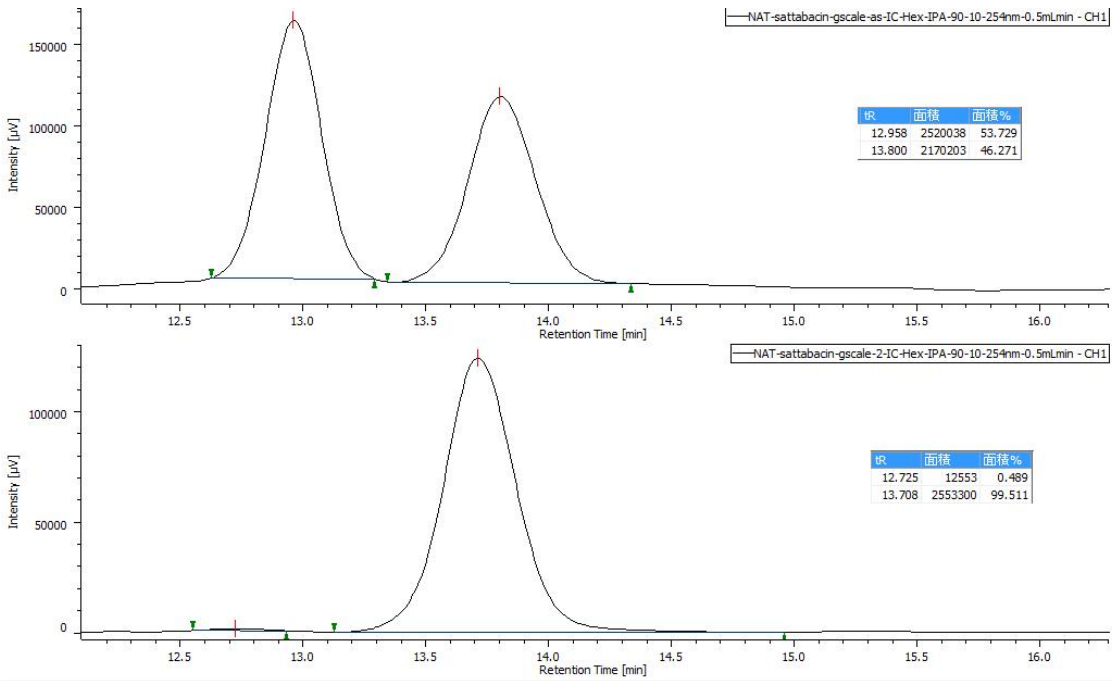
Gram scale synthesis of sattabacin



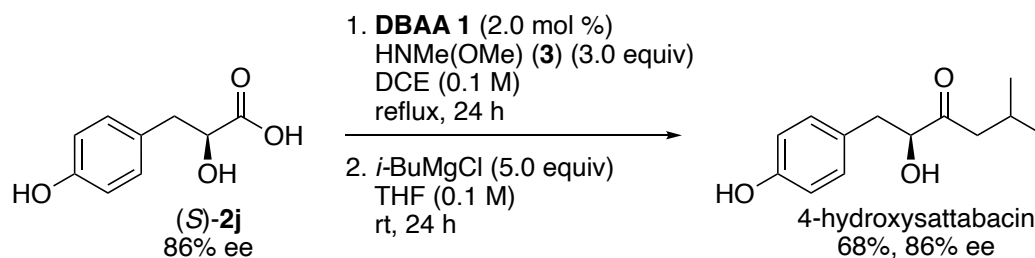
N,O-Dimethylhydroxylamine (**3**) (30.0 mL, 0.60 M in DCE, 18.0 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise over 1 h to a suspension of diboronic acid anhydride **1** (16.2 mg, 30.1 mmol, 0.5 mol %) and (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid ((*S*)-**2a**) (1.00 g, 6.02 mmol, 1.0 equiv) in DCE (10.0 mL, total 0.15 M) under reflux (bath temp, 90 °C). After stirring for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

Isobutylmagnesium chloride (15.0 mL, 2.0 M in THF, 30.0 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (30.0 mL, total 0.2 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (20 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The organic layer was evaporated *in vacuo* and the resulting water layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL×2). The combined organic layer was washed by water (20 mL), brine (20 mL), successively, and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc in *n*-hexane) to give sattabacin (929.4 mg, 4.51 mmol, 75%, >99% ee) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +38.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃) for gram scale synthesis of sattabacin.

実験の部



4-hydroxysattabacin

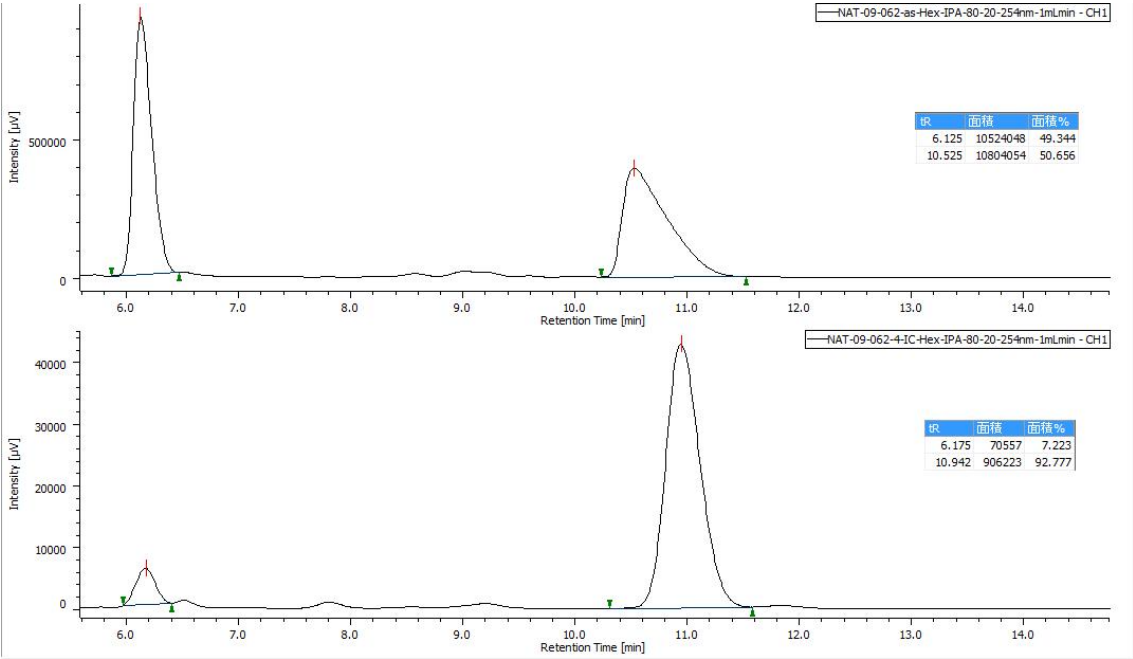


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.10 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid ((*S*)-**2j**) (18.2 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (1.0 mL, 0.30 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}$ C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

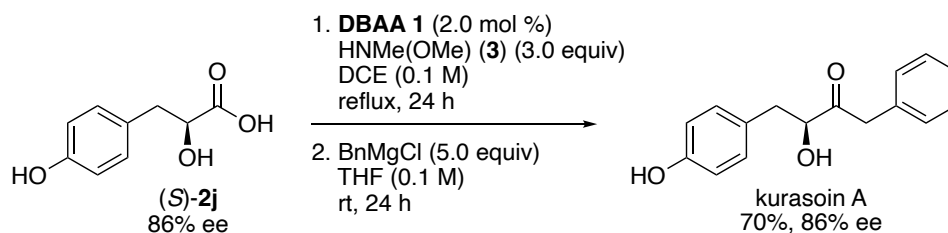
Isobutylmagnesium chloride (250 μ L, 2.0 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (750 μ L, total 0.1 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc in *n*-hexane) to give 4-hydroxysattabacin (15.2 mg, 0.068 mmol, 68%, 86% ee) as a colorless oil.

Data for 4-hydroxysattabacin; colorless oil; R_f = 0.36 (*n*-hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{24}$ +37.1 $^{\circ}$ (c = 0.50, CHCl₃); IR (neat) ν = 3389, 2958, 1713, 1614, 1516, 1454, 1368, 1261, 1041, 950, 828 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11–7.08 (m, 2H), 6.76–6.73 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.07 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23–2.13 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.3, 154.6, 130.4, 128.5, 115.4, 77.6, 47.4, 39.1, 24.6, 22.62, 22.56; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₃H₁₈NaO₃ [M+Na]⁺ 245.1154, found 245.1144; HPLC (CHIRALPAK[®] IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 6.2 min (minor), 10.9 min (major).

実験の部



kurasoin A

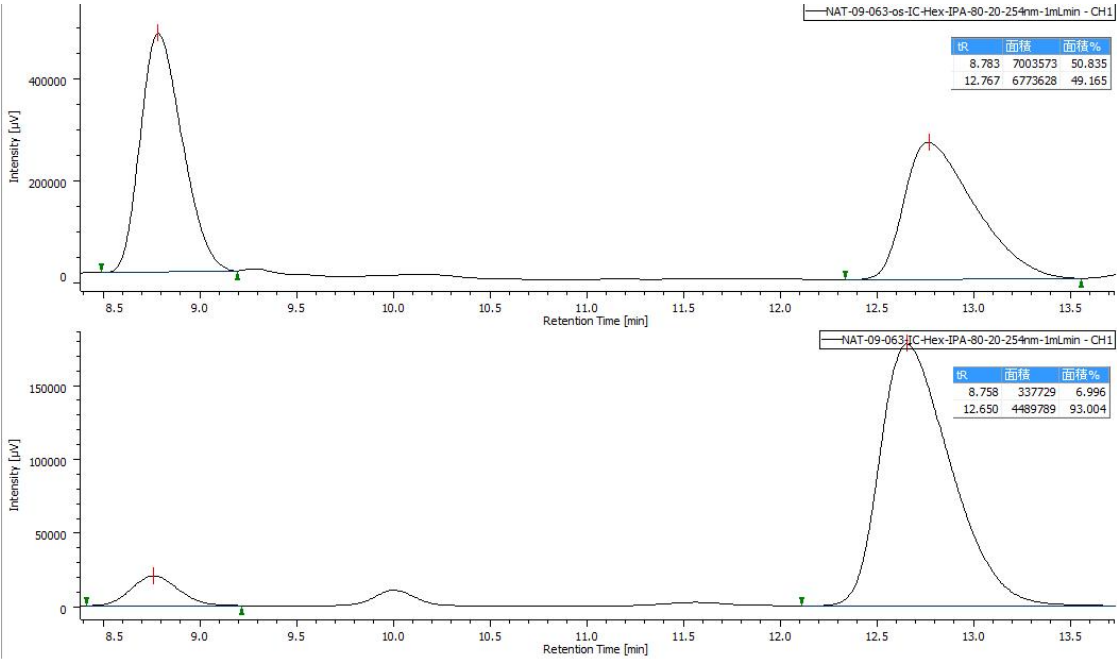


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μmol , 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.10 M) of (S)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid ((S)-**2j**) (18.2 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (1.0 mL, 0.30 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

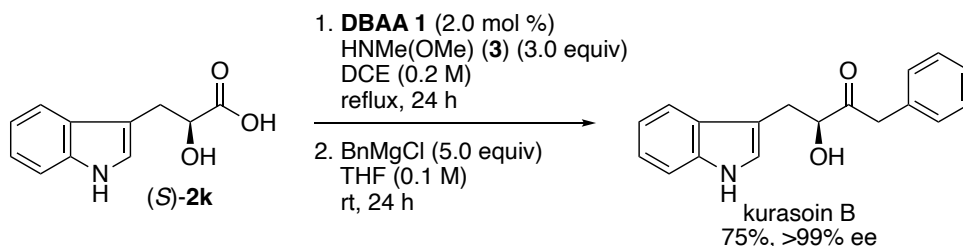
Benzylmagnesium chloride (250 μL , 2.0 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (750 μL , total 0.1 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (50% EtOAc in *n*-hexane) to give kurasoin A (17.9 mg, 0.070 mmol, 70%, 86% ee) as a white solid.

Data for kurasoin A; white solid; R_f = 0.48 (*n*-hexane/EtOAc = 1:1); mp 117–120 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{24} + 8.2^{\circ}$ (c = 0.50, MeOH); IR (KBr) ν = 3313, 3030, 2897, 1712, 1595, 1517, 1451, 1338, 1227, 1100, 1047, 993, 809, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.27 (m, 3H), 7.17–7.14 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 2H), 6.76–6.73 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.47 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 154.7, 132.9, 130.4, 129.5, 128.8, 128.2, 127.3, 115.5, 76.8, 45.7, 39.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 279.0997, found 279.0983. ; HPLC (CHIRALPAK[®] IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 8.8 min (minor), 12.7 min (major).

実験の部



kurasoin B

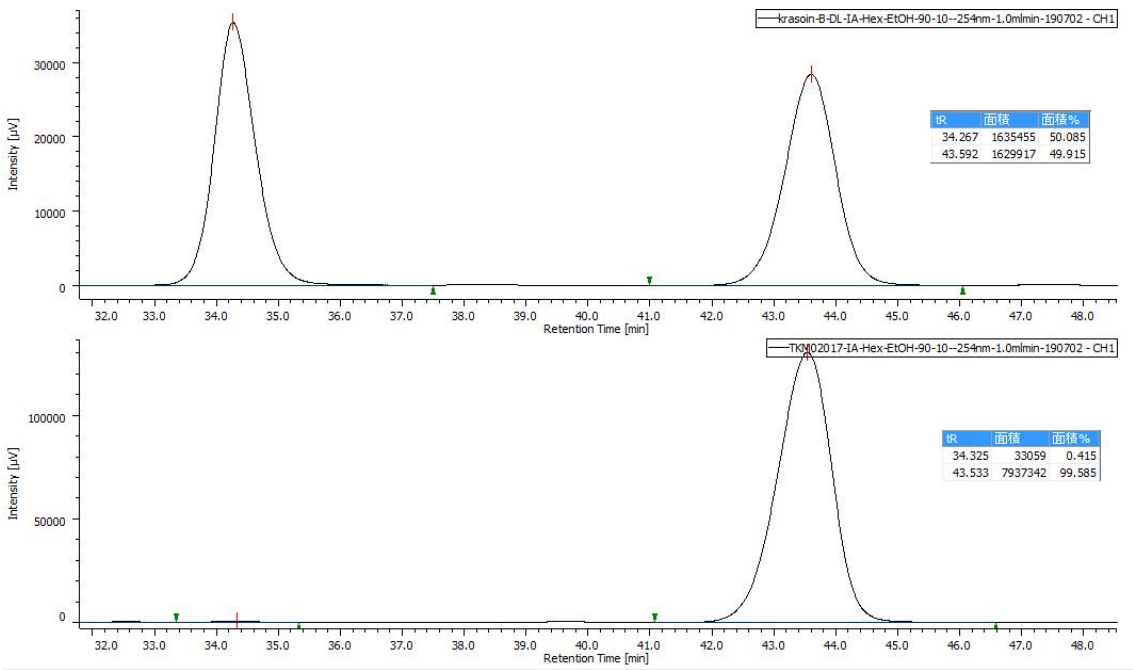


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μmol , 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid ((*S*)-**2k**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (0.5 mL, 0.60 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

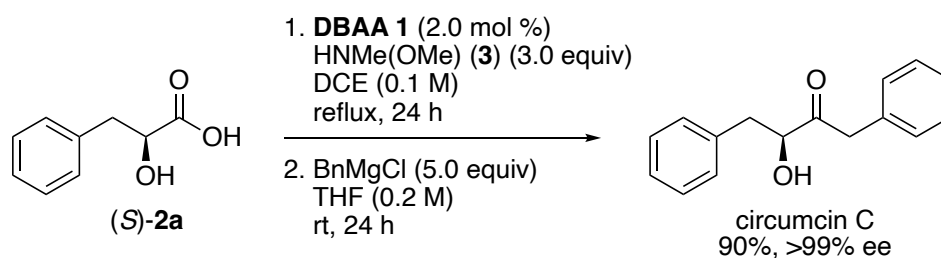
Benzylmagnesium chloride (250 μL , 2.0 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (750 μL , total 0.1 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (30% EtOAc in *n*-hexane) to give kurasoin B (20.9 mg, 0.075 mmol, 75%, >99% ee) as a yellow oil.

Data for kurasoin B; yellow oil; $R_f = 0.38$ (*n*-hexane/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +23.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, MeOH); IR (neat) $\nu = 3411, 3058, 3028, 2916, 1713, 1497, 1456, 1341, 1011, 743, 701\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.32–7.20 (m, 4H), 7.16–7.12 (m, 1H), 7.10–7.07 (m, 3H), 4.61 (dd, $J = 6.8, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.8, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.8, 6.4\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.6, 136.1, 133.1, 129.5, 128.7, 127.4, 127.2, 123.0, 122.3, 119.7, 118.7, 111.3, 110.3, 76.1, 45.6, 29.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.1157, found 302.1148; HPLC (CHIRALPAK[®] IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH = 90:10, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 34.3\text{ min}$ (minor), 43.5 min (major).

実験の部



circumcin C

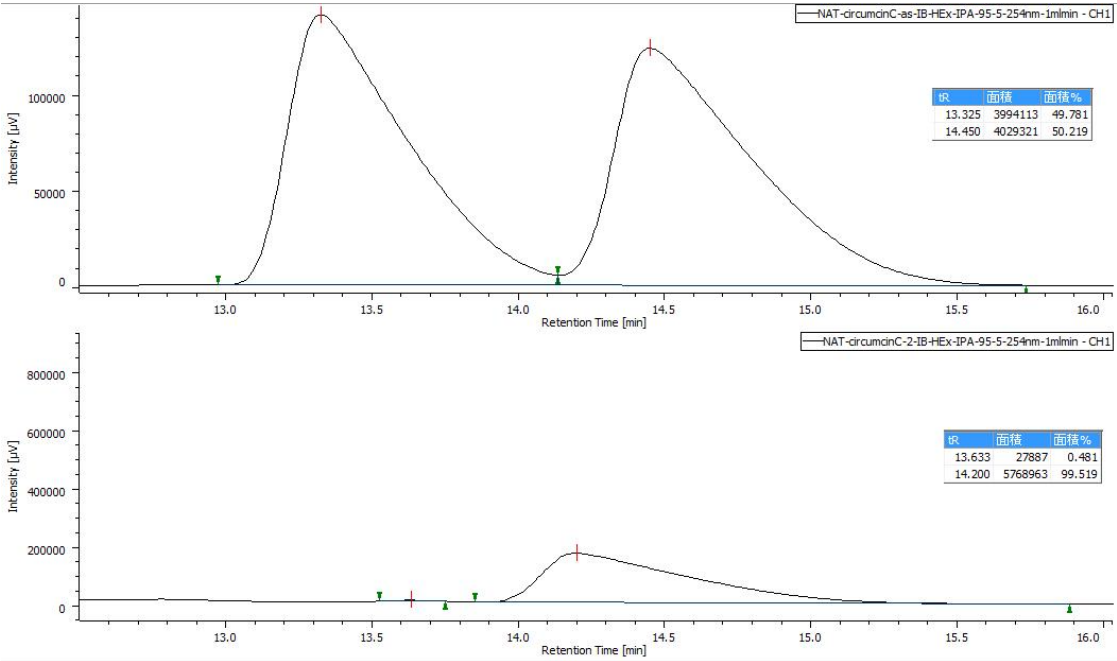


Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid ((*S*)-**2a**) (16.6 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (0.5 mL, 0.60 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

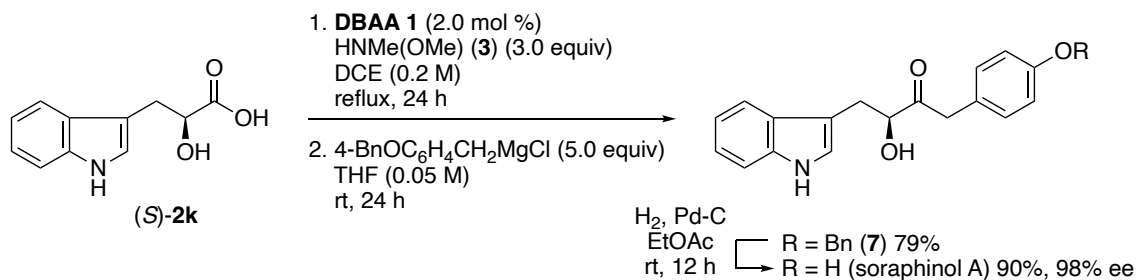
Benzylmagnesium chloride (250 μ L, 2.0 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (250 μ L, total 0.2 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc in *n*-hexane) to give circumcin C (21.7 mg, 0.090 mmol, 90%, >99% ee) as a colorless oil.

Data for circumcin C; colorless oil; R_f = 0.31 (*n*-hexane/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{24}$ +61.2° (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) ν = 3437, 3029, 2929, 1715, 1603, 1496, 1454, 1331, 1049, 737, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.27 (m, 6H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 2H), 4.51 (ddd, J = 7.2, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.0, 136.4, 132.9, 129.5, 129.3, 128.8, 128.6, 127.3, 127.0, 76.7, 45.7, 40.2; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₁₆NaO₂ [M+Na]⁺ 263.1048, found 263.1037; HPLC (CHIRALPAK® IB (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 95:5, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) t_R = 13.6 min (minor), 14.2 min (major).

実験の部



soraphinol A



Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid ((*S*)-**2k**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (0.5 mL, 0.60 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

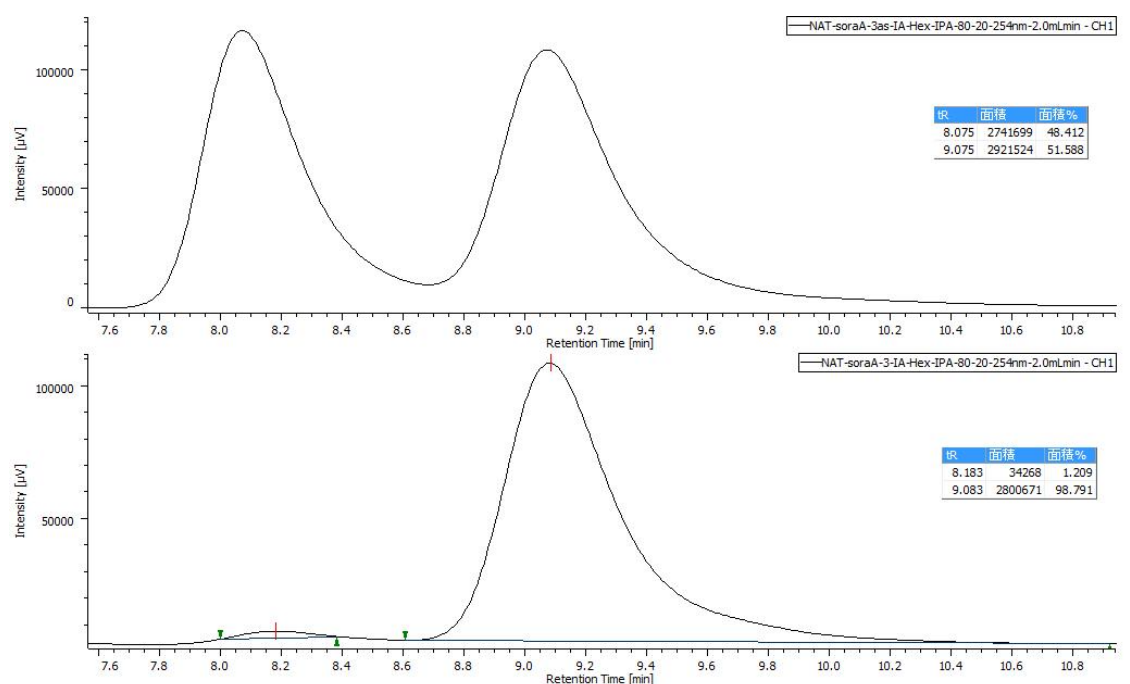
4-(Benzyloxy)benzylmagnesium chloride (1.67 mL, 0.3 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (330 μ L, total 0.05 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (5% EtOAc in CH₂Cl₂) to give (*S*)-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-indol-3-yl)butan-2-one (**7**) (30.4 mg, 0.079 mmol, 79%) as an amorphous material.

Data for **7**; amorphous; R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{24} +11.7^\circ$ (c = 0.5, MeOH); IR (neat) ν = 3411, 2925, 1713, 1611, 1510, 1456, 1259, 1027, 800, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.31 (m, 6H), 7.23–7.19 (m, 1H), 7.16–7.10 (m, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 7.00–6.97 (m, 2H), 6.91–6.89 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.60 (dt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.34–3.23 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.9, 158.0, 136.9, 136.1, 130.5, 128.6, 128.0, 127.5, 127.4, 125.3, 122.9, 122.3, 119.7, 118.8, 115.1, 111.2, 110.4, 76.0, 70.0, 44.8, 29.9; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₂₃NNaO₃ [M+Na]⁺ 408.1576, found 408.1575.

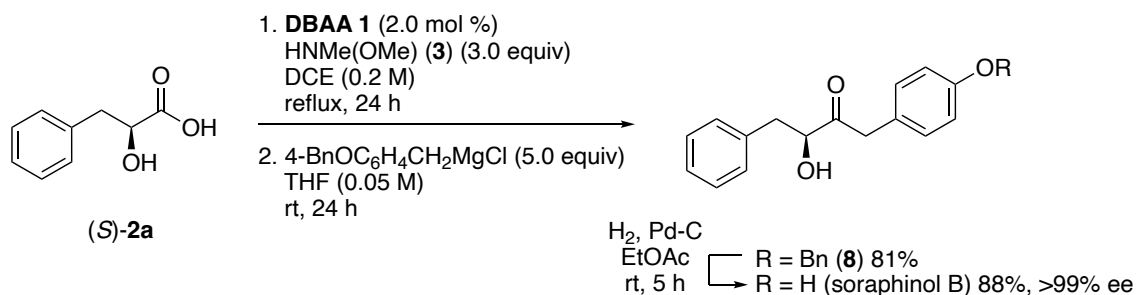
実験の部

Pd/C (Pd 10%, 6.0 mg, 20 wt %, wet) was added to a solution of **7** (30.4 mg, 0.079 mmol) in EtOAc (2.5 mL, 0.03 M) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere (balloon). After string for 12 h, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (20% MeOH in CH₃Cl) to give soraphinol A (21.0 mg, 0.071 mmol, 90%, 98% ee) as a colorless oil.

Data for soraphinol A; colorless oil; $R_f = 0.34$ (CHCl₃/MeOH = 10:1); $[\alpha]_D^{23} +19.0^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH); IR (neat) $\nu = 3407, 2919, 1711, 1613, 1515, 1456, 1231, 1041, 821, 745 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53–7.52 (m, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.80–6.78 (m, 2H), 6.67–6.64 (m, 2H), 4.51 (dd, $J = 6.8, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.62 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.18 (dd, $J = 14.8, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.8, 6.8 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 213.2, 157.3, 138.0, 131.8, 128.8, 126.0, 124.7, 122.4, 119.8, 119.6, 116.2, 112.2, 111.0, 77.6, 46.1, 31.2; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₁₇NNaO₃ [M+Na]⁺ 318.1106, found 318.1103; HPLC (CHIRALPAK[®] IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 16.3 \text{ min}$ (minor), 18.1 min (major).



soraphinol B



Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.20 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid ((*S*)-**2a**) (16.6 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (0.5 mL, 0.60 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

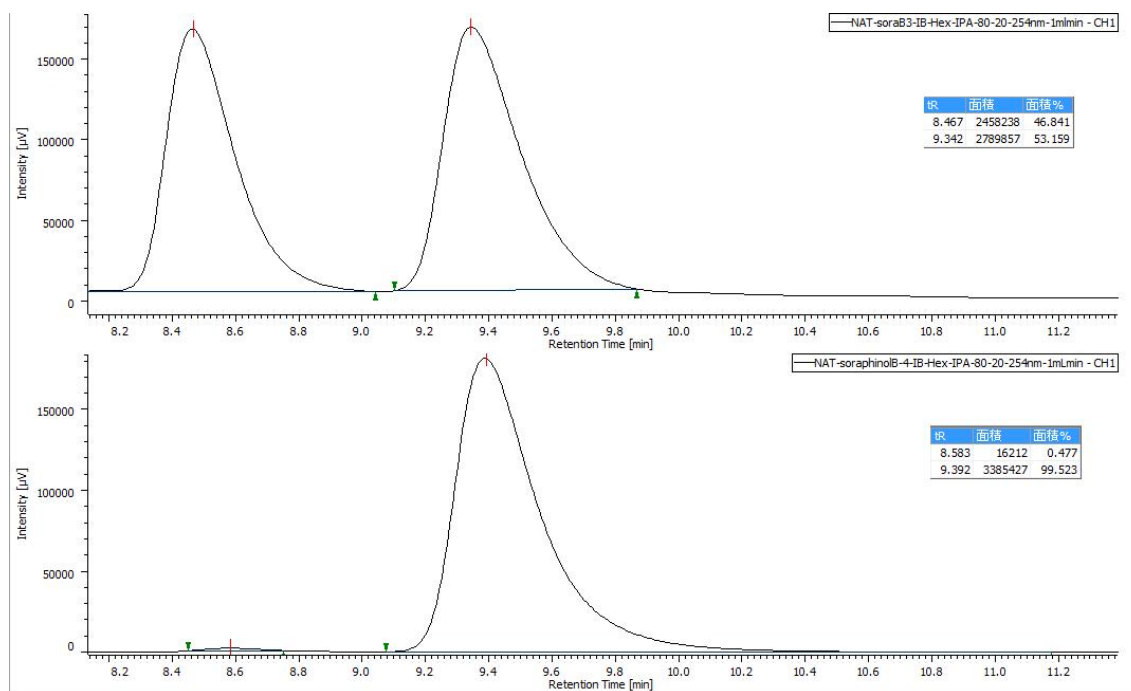
4-(Benzyloxy)benzylmagnesium chloride (1.67 mL, 0.3 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (330 μ L, total 0.05 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc in *n*-hexane) to give (*S*)-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-hydroxy-4-phenylbutan-2-one (**8**) (28.1 mg, 0.081 mmol, 81%) as a white solid.

Data for **8**; white solid; R_f = 0.46 (*n*-hexane/EtOAc = 2:1); mp 78–81 °C; $[\alpha]_D^{24}$ +3.4° (c = 0.5, MeOH); IR (KBr) ν = 3422, 2905, 1695, 1515, 1382, 1249, 1094, 1013, 740, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.37 (m, 4H), 7.35–7.30 (m, 3H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.08–7.05 (m, 2H), 6.95–6.92 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.51 (ddd, J = 7.4, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.3, 158.0, 136.9, 136.4, 130.5, 129.3, 128.59, 128.57, 128.0, 127.4, 127.0, 125.2, 115.2, 76.6, 70.0, 44.8, 40.2; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₂₂NaO₃ [M+Na]⁺ 369.1467, found 369.1457.

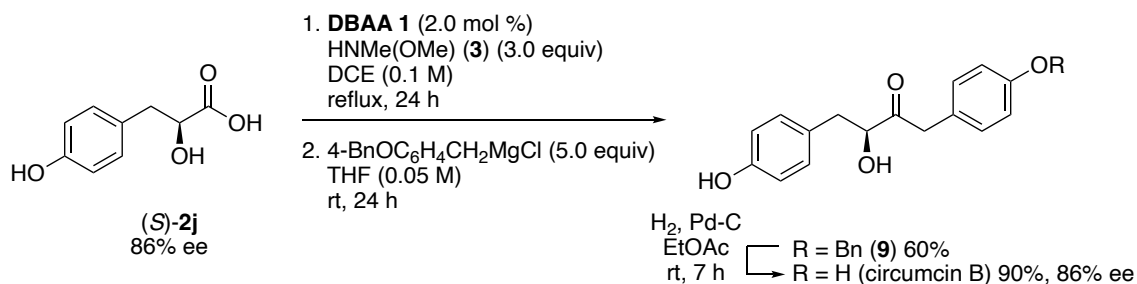
実験の部

Pd/C (Pd 10%, 5.6 mg, 20 wt %, wet) was added to a solution of **8** (28.1 mg, 0.081 mmol) in EtOAc (2.5 mL, 0.03 M) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere (balloon). After string for 5 h, the mixture was filtered through a pad of Celite® and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (20% MeOH in CH₃Cl) to give soraphinol B (18.2 mg, 0.071 mmol, 88%, >99% ee) as a colorless oil.

Data for soraphinol B; colorless oil; $R_f = 0.32$ (CH₂Cl₂/EtOAc = 10:1); $[\alpha]_D^{24} +4.2^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH); IR (neat) $\nu = 3360, 2922, 1714, 1614, 1516, 1454, 1260, 1048, 803, 750, 700 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29–7.18 (m, 5H), 6.96–6.93 (m, 2H), 6.73–6.70 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 8.0, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.0, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.5, 157.4, 138.9, 131.8, 130.6, 129.3, 127.5, 126.0, 116.3, 78.4, 45.7, 41.0; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₁₆NaO₃ $[M+Na]^+$ 279.0997, found 279.0991; HPLC (CHIRALPAK® IB (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 8.6 \text{ min}$ (minor), 9.4 min (major).



circumcin B



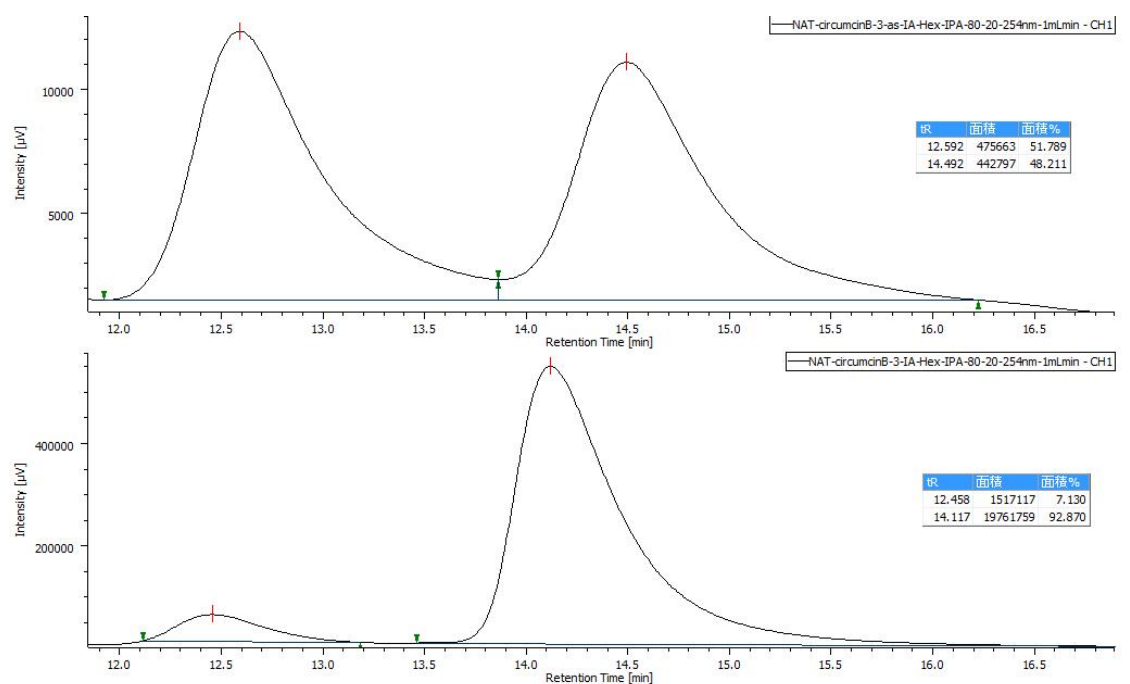
Diboronic acid anhydride **1** (1.1 mg, 2.00 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (total 0.10 M) of (*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid ((*S*)-**2j**) (18.2 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (**3**) (1.0 mL, 0.30 M in DCE, 0.30 mmol, 3.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

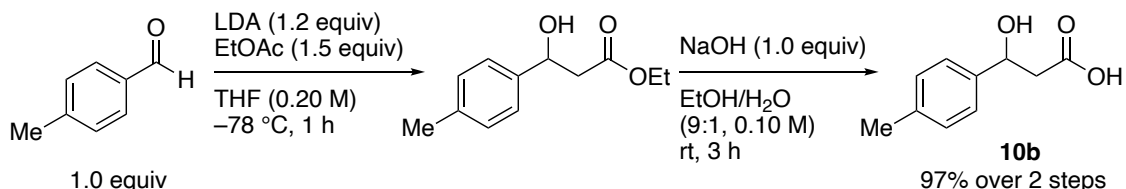
4-(Benzyloxy)benzylmagnesium chloride (1.67 mL, 0.3 M in THF, 0.500 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise to a solution of the crude mixture in THF (330 μ L, total 0.05 M) at rt. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL \times 2) and washed by water (5 mL), brine (5 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc in CH₂Cl₂) to give (*S*)-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butan-2-one (**9**) (21.7 mg, 0.060 mmol, 60%) as a white solid.

Data for **9**; white solid; R_f = 0.27 (CH₂Cl₂/EtOAc = 10:1); mp 142–152 °C; $[\alpha]_D^{24} +5.7^\circ$ (c = 0.5, MeOH); IR (KBr) ν = 3450, 1712, 1638, 1515, 1388, 1255, 1100, 790, 741, 467 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.32 (m, 5H), 7.08–7.06 (m, 4H), 6.94–6.92 (m, 2H), 6.77–6.75 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.46 (ddd, J = 7.2, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.4, 158.1, 154.6, 136.9, 130.53, 130.50, 128.6, 128.4, 128.0, 127.4, 125.2, 115.5, 115.2, 77.2, 70.0, 44.9, 39.3; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₂₂NaO₄ [M+Na]⁺ 385.1416, found 385.1405.

Pd/C (Pd 10%, 4.3 mg, 20 wt %, wet) was added to a solution of **9** (21.7 mg, 0.060 mmol) in EtOAc (2.5 mL, 0.02 M) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere (balloon). After string for 7 h, the mixture was filtered through a pad of Celite® and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (30% MeOH in CH₃Cl) to give circumcin B (14.8 mg, 0.054 mmol, 90%, 86% ee) as a colorless oil.

Data for circumcin B; colorless oil; $R_f = 0.23$ (CH₃Cl/MeOH = 10:1); $[\alpha]_D^{23} +1.1^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH); IR (neat) $\nu = 3356, 2922, 1718, 1599, 1515, 1448, 1233, 834 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05–7.00 (m, 2H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.72–6.69 (m, 4H), 4.34 (dd, $J = 7.6, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J = 14.0, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J = 14.0, 7.6 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OH) δ 212.7, 157.4, 157.2, 131.8, 131.5, 129.4, 126.1, 116.3, 116.1, 78.6, 45.9, 40.3; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₁₆NaO₄ [M+Na]⁺ 295.0946, found 295.0960; HPLC (CHIRALPAK® IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*-PrOH = 80:20, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min) $t_R = 12.5 \text{ min}$ (minor), 14.1 min (major).



8. Preparation of β -hydroxycarboxylic acid **10b**3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoic acid (**10b**)

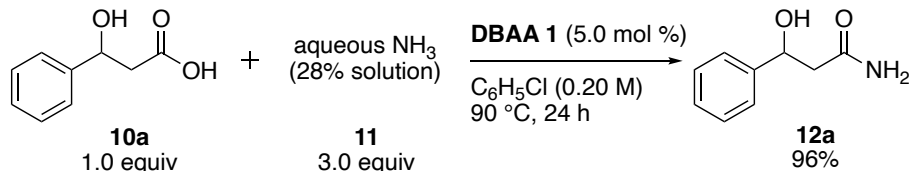
n-BuLi (3.75 mL, 1.6 M in hexane, 6.00 mmol, 1.2 equiv) was added to a stirred solution of *N,N*-diisopropylamine (911 μ L, 6.50 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (25.0 mL, 0.20 M) at -78°C under nitrogen atmosphere. After stirring for 1 h, EtOAc (737 μ L, 7.50 mmol, 1.5 equiv) was added to the solution at -78°C and stirred for an additional 1 h. To this solution, *p*-tolualdehyde (590 μ L, 5.00 mmol, 1.0 equiv) was added. After stirring for 1 h, the reaction was poured into saturated NH_4Cl aq and the mixture was extracted with EtOAc (30.0 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (30.0 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to the next step without further purification.

A solution of 1 M NaOH aq (5.00 mL, 5.00 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of the crude product in EtOH (45.0 mL). After stirring for 3 h at room temperature, organic solvent was removed under reduced pressure and the mixture was washed with Et_2O (5.00 mL \times 2). Aqueous layer was acidified to pH 2 with 1 M HCl aq and extracted with Et_2O (10.0 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (30.0 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by trituration with $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane to give 3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoic acid (**10b**) (873 mg, 4.84 mmol, 97%) as a white solid.

Data for **10b**: white solid; $R_f = 0.42$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$); IR (KBr) $\nu = 3267, 2925, 2652, 1709, 1421, 1268, 1160, 1053, 1011, 881, 817\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 4.88 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.51–2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.5, 142.2, 136.2, 128.8, 125.9, 69.5, 44.8, 20.8; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 179.0708, found 179.0705.

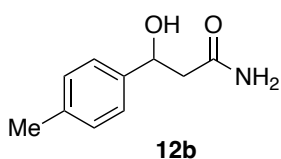
9. Procedure for the catalytic amidation of β -hydroxycarboxylic acids and characterization of β -hydroxy primary amides

3-Hydroxy-3-phenylpropanamide (**12a**)

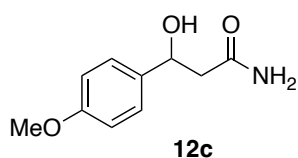


Diboronic acid anhydride **1** (5.39 mg, 10.0 mmol, 5.00 mol %) was added to a solution of 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**10a**) (33.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and aqueous NH3 (**11**) (28% solution, 36.5 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) in C6H5Cl (1.00 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 24 h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (10% MeOH in CHCl3) to give 3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**12a**) (31.7 mg, 0.192 mmol, 96%) as a white solid.

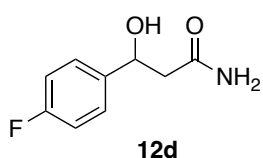
Data for **12a**; white solid; R_f = 0.29 (CHCl3/MeOH = 10:1); IR (KBr) ν = 3691, 3337, 3031, 1774, 1623, 889, 802, 747, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35–7.29 (m, 5H), 7.24–7.19 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.94 (dt, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 14.4, 8.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 172.3, 145.5, 128.0, 126.8, 125.7, 69.6, 45.4; HRMS (ESI) m/z calcd for C9H11NNaO2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 188.0688, found 188.0683

3-Hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanamide (12b)

Compound **12b** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-3-(*p*-tolyl)propanoic acid (**10b**) (36.0 mg, 0.200 mmol) for 48 h. Yield >99% (35.7 mg, 0.199 mmol). Data for **12b**; white solid; $R_f = 0.29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3381, 1658, 1622, 1440, 1402, 916, 891, 813, 612, 580, 523, 434 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.27 (br s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.80 (br s, 1H), 5.29 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.90 (dt, $J = 8.8, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.30 (dd, $J = 14.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.4, 142.5, 135.8, 128.6, 125.7, 69.5, 45.4, 20.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 202.0844, found 202.0836.

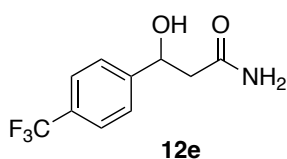
3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanamide (12c)

Compound **12c** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid (**10c**) (39.2 mg, 0.200 mmol) at 110 °C. Yield 93% (36.3 mg, 0.186 mmol). Data for **12c**; white solid; $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3753, 3380, 2959, 1622, 1440, 1402, 1252, 1069, 917, 890, 822, 774, 607, 531, 416 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25–7.23 (m, 3H), 6.88–6.85 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 5.25 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.88 (dt, $J = 8.8, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.41 (dd, $J = 14.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.30 (dd, $J = 14.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.5, 158.2, 137.4, 126.9, 113.4, 69.2, 55.0, 45.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 218.0793, found 218.0803.

3-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxypropanamide (12d)

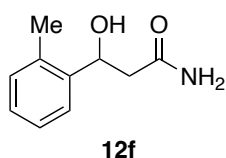
Compound **12d** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoic acid (**10d**) (36.8 mg, 0.200 mmol) for 48 h. Yield 95% (34.8 mg, 0.190 mmol). Data for **12d**; white solid; $R_f = 0.37$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3335, 1679, 1621, 1410, 895, 834, 792, 662, 565, 526, 448 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38–7.34 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.15–7.10 (m, 2H), 6.83 (br s, 1H), 5.42 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.93 (dt, $J = 8.8, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J = 14.4, 4.8 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.2, 161.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 240.3 \text{ Hz}$), 141.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$), 127.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0 \text{ Hz}$), 114.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1 \text{ Hz}$), 69.0, 45.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FNO}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 184.0774, found 184.0777.

3-Hydroxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide (12e)



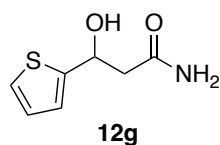
Compound **12e** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid (**10e**) (46.8 mg, 0.200 mmol) for 48 h. Yield 78% (36.4 mg, 0.156 mmol). Data for **12e**; white solid; $R_f = 0.37$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3427, 2979, 1656, 1515, 1463, 1380, 1263, 1183, 1072, 988, 861, 809, 734, 677, 590 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 5.59 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.03 (dt, $J = 8.8, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J = 14.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.7, 150.0, 127.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.3 \text{ Hz}$), 127.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.7 \text{ Hz}$), 126.5, 124.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6 \text{ Hz}$), 68.9, 45.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NNaO}_2 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.5613, found 256.5574.

3-Hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanamide (12f)

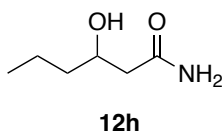


Compound **12f** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoic acid (**10f**) (36.0 mg, 0.200 mmol). Yield 86% (30.8 mg, 0.172 mmol). Data for **12f**; white solid; $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3350, 1675, 1618, 1451, 1409, 888, 826, 766, 728, 698 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44–7.42 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.19–7.10 (m, 3H), 6.83 (br s, 1H), 5.22 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (dt, $J = 8.8, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.4, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (dd, $J = 14.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.5, 143.4, 133.8, 129.9, 126.5, 125.7, 125.4, 66.3, 44.0, 18.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 202.0844, found 202.0852.

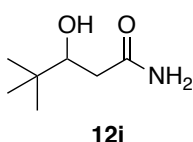
3-Hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanamide (12g)



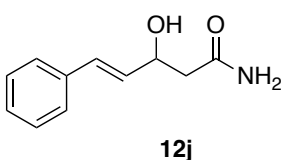
Compound **12g** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-3-(thiophen-2-yl)propanoic acid (**10g**) (34.4 mg, 0.200 mmol) at 110°C . Yield 95% (32.5 mg, 0.190 mmol). Data for **12g**; white solid; $R_f = 0.29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$); IR (KBr) $\nu = 3390, 3187, 1657, 1618, 1438, 1404, 825, 706 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38–7.36 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.95–6.93 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.74 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 (dt, $J = 8.0, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (dd, $J = 14.5, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.5, 5.0 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.8, 150.0, 126.5, 124.1, 122.7, 65.8, 45.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 172.0432, found 172.0428.

3-Hydroxyhexanamide (12h)

Compound **12h** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxyhexanoic acid (**10h**) (26.4 mg, 0.200 mmol) at 110 °C. Yield 81% (21.3 mg, 0.162 mmol). Data for **12h**; white solid; R_f = 0.26 (CHCl₃/MeOH = 10:1); IR (KBr) ν = 3586, 2964, 2877, 2817, 1667, 1530, 1423 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.25 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 2.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42–1.23 (m, 4H), 0.87–0.84 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.3, 67.1, 43.4, 39.2, 18.3, 14.1; HRMS (ESI) m/z calcd for C₆H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺ 154.0844, found 154.0849.

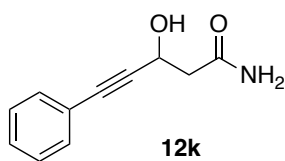
3-Hydroxy-4,4-dimethylpentanamide (12i)

Compound **12i** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-4,4-dimethylpentanoic acid (**10i**) (29.2 mg, 0.200 mmol). Yield 95% (27.6 mg, 0.190 mmol). Data for **12i**; white solid; R_f = 0.31 (CHCl₃/MeOH = 10:1); IR (KBr) ν = 3375, 3191, 1672, 1617, 1389, 1363 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 12.0, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 14.4, 12.0 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.4, 74.8, 37.7, 34.5, 25.8; HRMS (ESI) m/z calcd for C₇H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 146.1181, found 146.1184.

(E)-3-Hydroxy-5-phenylpent-4-enamide (12j)

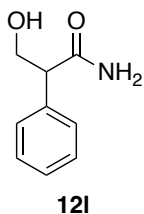
Compound **12j** was prepared according to the procedure for **12a** from (*E*)-3-hydroxy-5-phenylpent-4-enoic acid (**10j**) (38.4 mg, 0.200 mmol). Yield 95% (36.3 mg, 0.190 mmol). Data for **12j**; white solid; R_f = 0.45 (CHCl₃/MeOH = 10:1); IR (KBr) ν = 3356, 1665, 1619, 877, 746, 692, 627 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34–7.30 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55–4.49 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.3, 136.8, 133.4, 128.6, 128.0, 127.3, 126.2, 68.2, 43.6; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₁H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 192.1025, found 192.1022.

3-Hydroxy-5-phenylpent-4-ynamide (**12k**)



Compound **12k** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-5-phenylpent-4-ynoic acid (**10k**) (38.0 mg, 0.200 mmol). Yield 79% (29.9 mg, 0.158 mmol). Data for **12k**; white solid; R_f = 0.42 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 10:1); IR (KBr) ν = 3357, 3049, 1952, 1665, 1617, 897, 873, 826, 751, 690, 669 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40–7.36 (m, 6H), 6.91 (br s, 1H), 5.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.0, 131.3, 128.7, 128.5, 122.4, 91.8, 82.9, 58.3, 44.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.0868, found 190.0870.

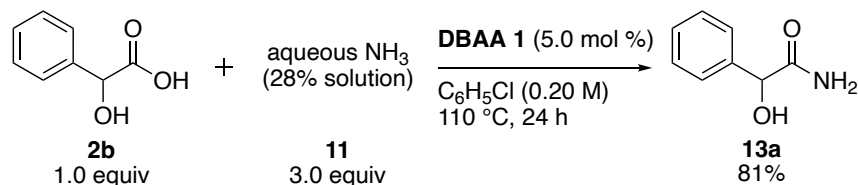
3-Hydroxy-2-phenylpropanamide (**12l**)



Compound **12l** was prepared according to the procedure for **12a** from 3-hydroxy-2-phenylpropanoic acid (**10l**) (33.2 mg, 0.200 mmol) at 110 °C. Yield 72% (23.8 mg, 0.144 mmol). Data for **12l**; white solid; R_f = 0.21 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 10:1); IR (KBr) ν = 3369, 3186, 1679, 1660, 1631, 1244, 885, 835, 753, 708, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46 (br s, 1H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.23–7.21 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.57–3.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.7, 138.7, 128.2, 128.0, 126.7, 63.3, 54.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168.0868, found 168.0868.

10. Procedure for the catalytic amidation of α -hydroxycarboxylic acids and characterization of α -hydroxy primary amides

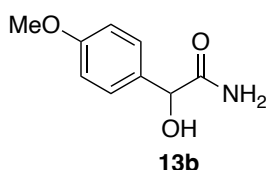
2-Hydroxy-2-phenylacetamide (**13a**)



Diboronic acid anhydride **1** (5.39 mg, 10.0 mmol, 5.00 mol%) was added to a solution of 2-hydroxy-2-phenylacetic acid (**2b**) (30.4 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and aqueous NH₃ (**11**) (28% solution, 36.5 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) in C₆H₅Cl (1.00 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 24 h at 110 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (10% MeOH in CHCl₃) to give 2-hydroxy-2-phenylacetamide (**13a**) (24.6 mg, 0.163 mmol, 81%) as a white solid.

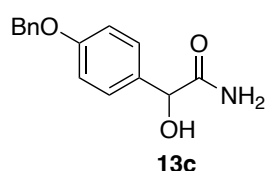
Data for **13a**; white solid; R_f = 0.26 (CHCl₃/MeOH = 10:1); IR (KBr) ν = 3390, 3261, 1640, 1181, 1109, 1059, 923, 752, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43–7.26 (m, 6H), 7.18 (br s, 1H), 6.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.6, 141.4, 127.9, 127.3, 126.5, 73.5; HRMS (ESI) m/z calcd for C₈H₁₀NO₂ [M+H]⁺ 152.0712, found 152.0715.

2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetamide (13b)



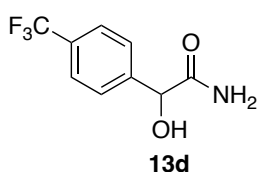
Compound **13b** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetic acid (**2c**) (36.4 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 88% (32.0 mg, 0.177 mmol). Data for **13b**; white solid; $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3389, 3262, 1656, 1513, 1254, 1182, 1058, 826, 673 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33–7.31 (m, 3H), 7.13 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 5.87 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.9, 158.6, 133.5, 127.7, 113.3, 73.0, 55.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 204.0637, found 204.0629.

2-(4-(Benzyloxy)phenyl)-2-hydroxyacetamide (13c)

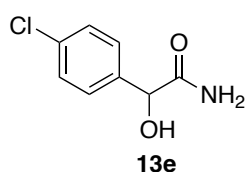


Compound **13c** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxyacetic acid (**5l**) (51.6 mg, 0.200 mmol) using 10 mol % of DBAA **1**. Yield 80% (41.0 mg, 0.159 mmol). Data for **13c**; white solid; $R_f = 0.14$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3386, 1644, 1420, 1250, 1059, 822, 699 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.34–7.30 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 5.89 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.9, 157.7, 137.2, 133.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 114.2, 73.0, 69.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.0950, found 280.0951.

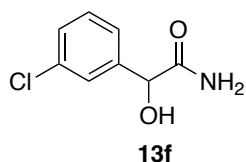
2-Hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetamide (13d)



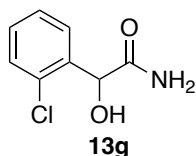
Compound **13d** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid (**2e**) (44.0 mg, 0.200 mmol). Yield 97% (42.3 mg, 0.193 mmol). Data for **13d**; yellow solid; $R_f = 0.33$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3384, 3291, 1648, 1328, 1027, 662 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.27 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.9, 146.0, 128.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2 \text{ Hz}$), 127.1, 124.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7 \text{ Hz}$), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.9 \text{ Hz}$), 72.8; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.0405, found 242.0393.

2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxyacetamide (13e)

Compound **13e** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2d**) (37.3 mg, 0.200 mmol). Yield 85% (31.4 mg, 0.169 mmol). Data for **13e**; white solid; $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3401, 3260, 1639, 1409, 1065, 821, 634 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46–7.43 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.22 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.2, 140.4, 131.9, 128.3, 127.9, 72.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208.0141, found 208.0146.

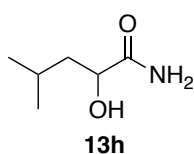
2-(3-Chlorophenyl)-2-hydroxyacetamide (13f)

Compound **13f** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2f**) (37.3 mg, 0.200 mmol). Yield 87% (32.2 mg, 0.173 mmol) using 10 mol% of **1**. Data for **13f**; yellow solid; $R_f = 0.34$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3405, 3264, 1641, 1418, 1190, 1068, 695 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47–7.45 (m, 2H), 7.38–7.37 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34–7.33 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.17 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.0, 143.9, 132.6, 129.8, 127.2, 126.2, 125.1, 72.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208.0141, found 208.0144.

2-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxyacetamide (13g)

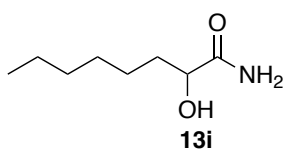
Compound **13g** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxyacetic acid (**2g**) (37.3 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 86% (31.8 mg, 0.171 mmol). Data for **13g**; yellow solid; $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3390, 3228, 1648, 1441, 1320, 1195, 1091, 754, 661 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47–7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.35–7.30 (m, 3H), 6.24 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.24 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.7, 139.2, 132.7, 129.2, 129.1, 128.9, 127.1, 70.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208.0141, found 208.0140.

2-Hydroxy-4-methylpentanamide (13h)



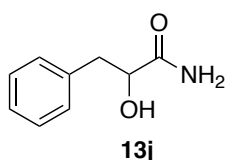
Compound **13h** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxy-4-methylpentanoic acid (**2i**) (26.4 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 88% (23.1 mg, 0.176 mmol). Data for **13h**; white solid; $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3395, 2957, 1655, 1324, 1076, 670 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.14 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.78 (dt, $J = 9.0, 5.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.44–1.32 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.2, 69.5, 43.4, 24.0, 23.5, 21.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 154.0844, found 154.0839.

2-Hydroxyoctanamide (13i)

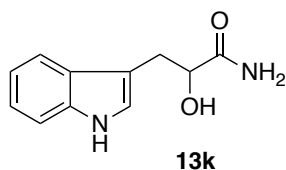


Compound **13i** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxyoctanoic acid (**2h**) (32.0 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 78% (24.8 mg, 0.156 mmol). Data for **13i**; white solid; $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3384, 3288, 2919, 1639, 1424, 1027, 662 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.11 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 1.63–1.54 (m, 1H), 1.47–1.40 (m, 1H), 1.37–1.24 (m, 8H), 0.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176.6, 70.8, 34.3, 31.3, 28.6, 24.6, 22.1, 14.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 182.1157, found 182.1150.

2-Hydroxy-3-phenylpropanamide (13j)



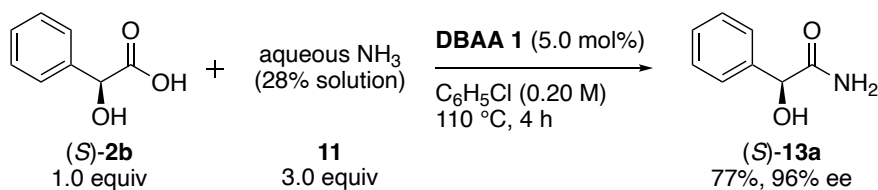
Compound **13j** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**2a**) (33.2 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 73% (24.2 mg, 0.146 mmol). Data for **13j**; yellow solid; $R_f = 0.48$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3367, 1685, 1578, 1270, 1177, 1088, 1026, 1010, 873, 753, 701 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28–7.14 (m, 7H), 5.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 8.4, 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.8, 138.8, 129.5, 127.9, 126.0, 72.1, 40.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.0868, found 166.0862.

2-Hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanamide (13k)

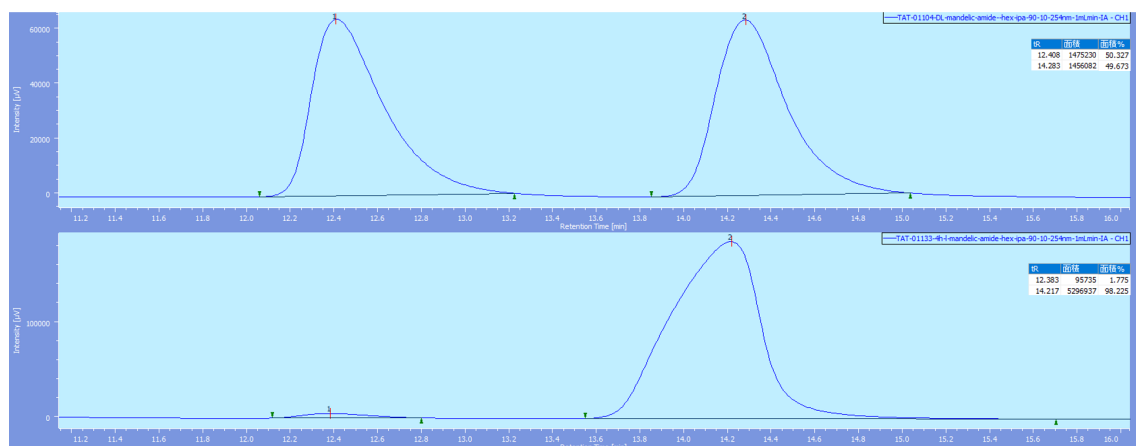
Compound **13k** was prepared according to the procedure for **13a** from 2-hydroxy-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (**2k**) (41.0 mg, 0.200 mmol) using 10 mol% of **1**. Yield 62% (25.3 mg, 0.124 mmol). Data for **13k**; brown solid; $R_f = 0.14$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$); IR (KBr) $\nu = 3381, 1649, 1426, 1302, 1025, 741, 663 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.8 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.13 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.06–7.03 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.06 (ddd, $J = 8.0, 6.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J = 10.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176.3, 136.0, 127.7, 123.6, 120.7, 118.7, 118.1, 111.2, 110.9, 71.8, 30.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 227.0797, found 227.0785.

11. DBAA-catalyzed synthesis of chiral α -hydroxy primary amides

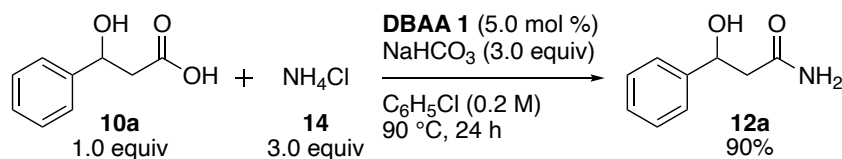
(*S*)-(+)-2-Hydroxy-2-phenylacetamide ((*S*)-**13a**)



Diboronic acid anhydride **1** (5.39 mg, 10.0 μmol , 5.00 mol%) was added to a solution of (*S*)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid ((*S*)-**2b**) (30.4 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and aqueous NH₃ (**11**) (28% solution, 36.5 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) in C₆H₅Cl (1.00 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 4 h at 110 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (10% MeOH in CHCl₃) to give (*S*)-(+)-2-hydroxy-2-phenylacetamide ((*S*)-**13a**) (23.3 mg, 0.154 mmol, 77%, 96% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.2^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)) as a white solid.

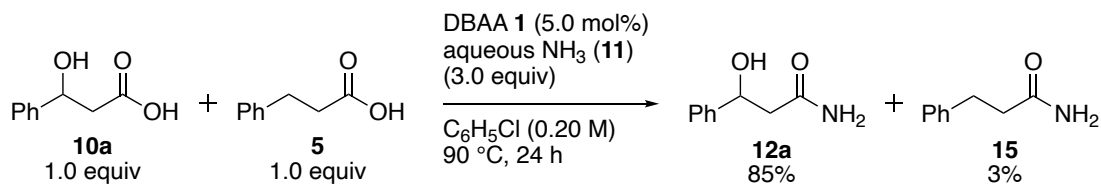


The ee was determined by chiral HPLC analysis [CHIRALPAK IA(ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane / IPA = 90 : 10, 254 nm, flow rate 1.0 mL/min, t_{R} = 12.4 min (minor), 14.2 min (major)]

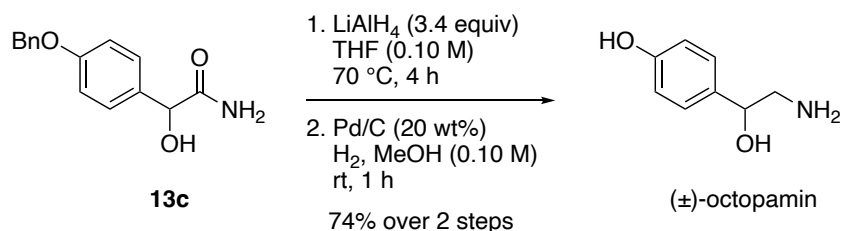
12. Procedure for the catalytic amidation using NH_4Cl 

Diboronic acid anhydride **1** (5.39 mg, 10.0 μmol , 5.00 mol %) was added to the suspension of 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**10a**) (33.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), ammonium chloride (**14**) (32.1 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) and sodium hydrogen carbonate (50.4 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) in $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 24 h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was filtered by amino silica gel (10% MeOH in CHCl_3). After concentration, the solid was dissolved by acetone and filtered. The organic layer was concentrated to give 3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**12a**) (29.6 mg, 0.179 mmol, 90%) as a white solid.

13. Procedure for the crossover experiment



Diboronic acid anhydride **1** (5.39 mg, 10.0 μmol , 5.00 mol%) was added to a solution of 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**10a**) (33.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), 3-phenylpropanoic acid (**5**) (29.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and aqueous NH_3 (**11**) (28% solution, 36.5 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) in $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ (1.00 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 24 h at 90 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (10% MeOH in CHCl_3) to amide **12a** (28.1 mg, 0.170 mmol, 85%) and **15** (1.00 mg, 6.70 μmol , 3%).

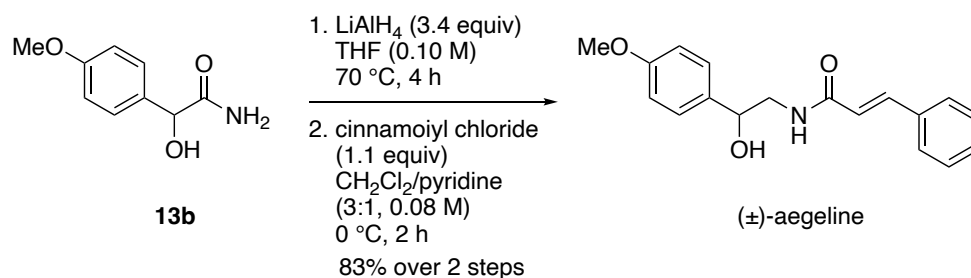
14. Application to the transformation of α -hydroxy primary amides (\pm) -octopamine

A suspension of LiAlH_4 (25.8 mg, 0.680 mmol, 3.4 equiv) in dry THF (1.30 mL, 0.15 M) was added dropwise to a solution of 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxyacetamide (**13c**) (51.5 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (700 μL , 0.30 M, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 4 h at 70°C , the reaction mixture was cooled to 0°C and the reaction mixture was quenched with water (25.8 μL), 15% NaOH aq. (25.8 μL), and water (77.4 μL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the resulting filtrate was concentration under reduced pressure to furnish the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

Pd/C (Pd 5%, 10.3 mg, 20 wt%, wet) was added to a solution of crude mixture in MeOH (2.00 mL, 0.10 M) and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere (balloon). After stirring for 1 h, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (20% MeOH in CHCl_3) to give (\pm) -octopamine (22.7 mg, 0.148 mmol, 74%, 2 steps) as a yellow solid.

Data for (\pm) -octopamine; yellow solid; $R_f = 0.10$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 7:3$); IR (KBr) $\nu = 3337, 1607, 1508, 1254, 1006, 830\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.31 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.33 (br s, 3H), 2.58 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 12.5, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.2, 134.6, 127.0, 114.7, 74.2, 50.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 176.0688, found 176.0687.

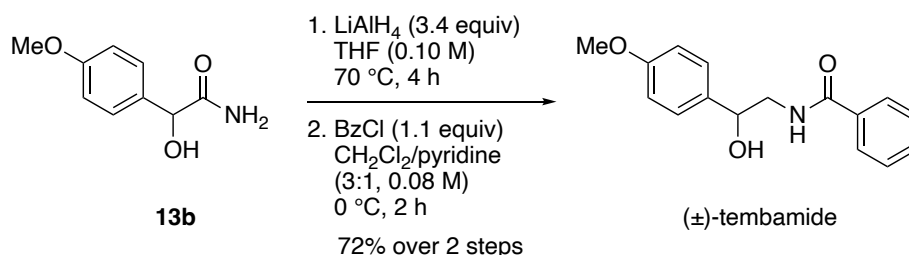
(±)-aegeline



A suspension of LiAlH_4 (25.8 mg, 0.680 mmol, 3.4 equiv) in dry THF (1.30 mL, 0.15 M) was added dropwise to a solution of 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetamide (**13b**) (36.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (700 μL , 0.30 M, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 4 h at 70 °C, the reaction mixture was cooled to 0 °C and the reaction mixture was quenched with water (25.8 μL), 15% NaOH aq. (25.8 μL), and water (77.4 μL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite® and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

Cinnamoyl chloride (36.7 mg, 0.220 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the crude mixture in CH_2Cl_2 /pyridine (3:1, 2.00 mL, 0.08 M) at 0 °C. After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction was quenched by H_2O and the resulting mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was successively washed with 1 M HCl, H_2O , and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was washed by *n*-hexane to give (±)-aegeline (49.2 mg, 0.165 mmol, 83%, 2 steps) as a white solid.

Data for (±)-aegeline; white solid; R_f = 0.19 (hexane/EtOAc = 1:1); IR (KBr) ν = 3369, 3261, 1602, 1510, 1345, 12135, 1075, 979, 830, 767 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.61 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.43–3.38 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 13.0, 8.0, 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.1, 158.4, 138.6, 135.8, 135.0, 129.4, 129.0, 127.5, 127.2, 122.4, 113.5, 71.0, 55.0, 47.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.1263, found 320.1273.

(±)-tembamide

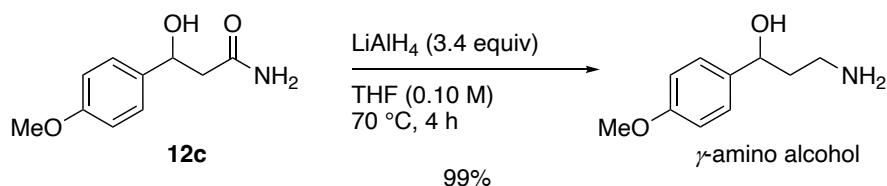
A suspension of LiAlH_4 (25.8 mg, 0.680 mmol, 3.4 equiv) in dry THF (1.30 mL, 0.15 M) was added dropwise to a solution of 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetamide (**13b**) (36.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (700 μL , 0.30 M, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 4 h at 70°C , the reaction mixture was cooled to 0°C and the reaction mixture was quenched with water (25.8 μL), 15% NaOH aq. (25.8 μL), and water (77.4 μL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was subjected to the next step without further purification.

Benzoyl chloride (12.8 mL, 0.220 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the crude mixture in CH_2Cl_2 /pyridine (3:1, 2.0 mL, 0.08 M) at 0°C . After stirring for 2 h at 0°C , the reaction was quenched by H_2O and the resulting mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was successively washed with 1 M HCl , H_2O , and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was washed by *n*-hexane to give (±)-tembamide (39.1 mg, 0.144 mmol, 72%, 2 steps) as a white solid.

Data for (±)-tembamide; white solid; $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 1:1); IR (KBr) $\nu = 3409, 3317, 1619, 1546, 1244, 1063, 833, 695\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.77–7.74 (m, 2H), 7.54–7.39 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.61 (br, 1H), 4.91 (dd, $J = 7.8, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (ddd, $J = 13.8, 5.2, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56–3.46 (m, 1H), 2.39 (br s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.3, 134.1, 133.8, 131.7, 128.6, 127.1, 127.0, 114.0, 73.3, 55.3, 47.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 294.1106, found 294.1109.

15. Application to the transformation of β -hydroxy primary amides

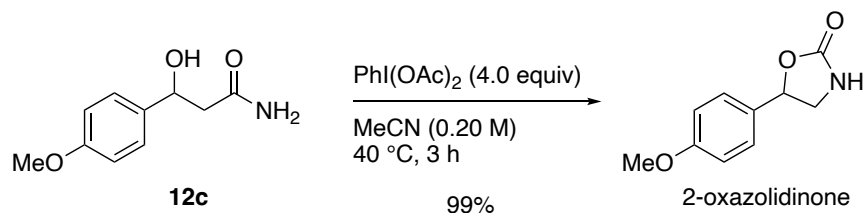
γ -amino alcohol



A suspension of LiAlH_4 (25.8 mg, 0.680 mmol, 3.4 equiv) in dry THF (1.30 mL, 0.15 M) was added dropwise to a solution of 3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)acetamide (**12c**) (39.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (700 μL , 0.30 M, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 4 h at 70°C , the reaction mixture was cooled to 0°C and the reaction mixture was quenched with water (25.8 μL), 15% NaOH aq. (25.8 μL), and water (77.4 μL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by amino silica gel column chromatography (5% MeOH in CHCl_3) to give γ -amino alcohol (35.9 mg, 0.198 mmol, 99%) as a white solid.

Data for γ -amino alcohol; white solid; $R_f = 0.29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19:1$); IR (KBr) $\nu = 3354, 2856, 1611, 1510, 1248, 1029, 814\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (br s, 3H), 1.60–1.55 (m, 2H), 1.67–1.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.9, 138.5, 126.8, 113.3, 71.0, 55.0, 42.5, 39.8; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 204.1001, found 204.0992.

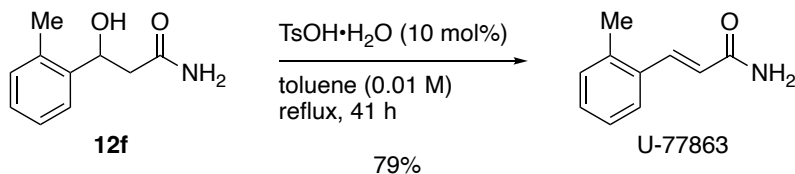
2-oxazolidinone



Iodobenzene diacetate (258 mg, 0.800 mmol, 4.0 equiv) was added to a solution of 3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)acetamide (**12c**) (39.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (1.00 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 3 h at 40 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (66% EtOAc in hexane) to give 2-oxazolidinone (38.1 mg, 0.197 mmol, 99%) as a white solid.

Data for 2-oxazolidinone; white solid; $R_f = 0.22$ (hexane/EtOAc = 1:2); IR (KBr) $\nu = 3266, 2913, 1752, 1716, 1519, 1389, 1251, 985, 712 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.58 (apparently t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.02 (br, 1H), 3.95–3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56–3.52 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 160.0, 130.2, 127.4, 114.2, 78.0, 55.3, 48.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 216.0627, found 216.0638.

U-77863



p-Toluenesulfonic acid monohydrate (3.80 mg, 20.0 μ mol, 10.0 mol%) was added to a solution of 3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanamide (**12f**) (39.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in toluene (20.0 mL, 0.01 M) at room temperature. After stirring for 41 h under reflux, the reaction mixture was cooled to room temperature. Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (10% MeOH in CHCl₃) to give U-77863 (25.4 mg, 0.158 mmol, 79%) as a white solid.

Data for U-77863; white solid; R_f = 0.23 (CHCl₃/MeOH = 9:1); IR (KBr) ν = 3377, 3181, 1667, 1609, 1398, 977, 623 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.13 (br s, 1H), 6.50 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.7, 136.7, 136.6, 133.7, 130.7, 129.2, 126.4, 125.9, 123.5, 19.4; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₀H₁₁NNaO [M+Na]⁺ 184.0738, found 184.0736.

参考文献

1. Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770.
2. Magano, J. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1562–1689.
3. Paul, R.; Anderson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4596–4600.
4. Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067–1068.
5. Sheehan, J.; Cruickshank, P.; Boshart, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528.
6. Konig, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
7. Subiroś-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394–9403.
8. Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219–1222.
9. Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.
10. Dourtoglou, V.; Ziegler, J.-C.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269–1272.
11. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
12. El-Faham, A.; Funosas, R. S.; Prohens, R.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9404–9416.
13. Kaminski, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2901–2904.
14. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5327–5330.
15. Shteinberg, L. Y.; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1988**, *24*, 1968–1972.
16. Shteinberg, L. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 972–974.
17. Terada, Y.; Leda, N.; Komura, K.; Sugi, Y. *Synthesis* **2008**, 2318–2320.
18. Sodagar, E.; Doroodmandt, M. M.; Hosseini, M. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2853–2859.
19. Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666–668.
20. Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3822–3826.
21. Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3271–3277.
22. Ali, M. A.; Siddiki, S. M. A. H.; Kon, K.; Shimizu, K. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2705–2710.
23. Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
24. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
25. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
26. Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813–820.

27. Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876–2879.
28. Arnold, K.; Davies, B.; Hérault, D.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673–2676.
29. Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386–8400.
30. Yamashita, R.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654–3657.
31. Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. T.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100–1107.
32. Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhaunt, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532–4544.
33. Ishihara, K.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1276–1280.
34. Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058–1072.
35. Wang, K.; Lu, Y.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5410–5413.
36. Zhou, J.; Paladino, M.; Hall, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202201050.
37. Pan, B.; Huang, D.-M.; Sun, H.-T.; Song, S.-N.; Su, X.-B. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2832–2840.
38. Almetwali, F.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, e202300720.
39. Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *9*, 1371–1374.
40. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5043–5046.
41. Lu, Y.; Wang, K.; Ishihara, K. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1191–1194.
42. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431–1434.
43. Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sheppard, T. D. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, e1701028.
44. Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571–577.
45. Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397–4400.
46. Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 683–688.
47. Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4303–4308.
48. Koshizuka, M.; Makino, K.; Shimada, N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8658–8664.
49. Koshizuka, M.; Shinoda, K.; Makino, K.; Shimada, N. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6901–6910.
50. Nahm S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
51. (a) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707–3738. (b) Senatore, R.; Ielo, L.; Monticelli, S.; Castoldi, L.; Pace, V. *Synthesis* **2019**, *51*, 2792–2808.

52. Parisi, G.; Colella, M.; Monticelli, S.; Romanazzi, G.; Holzer, W.; Langer, T.; Degennaro, L.; Pace, V.; Luisi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13648–13651.
53. Miele, M.; Citarella, A.; Micale, N.; Holzer, W.; Pace V. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8261–8265.
54. Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610–9612.
55. Angelastro, M. R. Burkhart, J. P.; Bey, P.; Peet, N. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3265–3268.
56. Kokotos, C. G.; Baskakis, C.; Kokotos, G. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8623–8626.
57. Pace, V.; W. Holzer, W.; Verniest, G.; Alcuntara, A. R. Kimpe, N. D. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 919–926.
58. Pace, V.; Castoldi, L.; Holzer, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7764–7770.
59. Mamuye, A. D.; Castoldi, L.; Azzena, U.; Holzer W.; Pace V. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 1969–1973.
60. Toda, N.; Ori, M.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 269–271.
61. Pace, V.; Murgia, I.; Westermayer, S.; Langer T.; Holzer, W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7584–7587.
62. Parisi, G.; Degennaro, L.; Carlucci, C.; de Candia, M.; Mastroilli, P.; Roller, A.; Holzer, W.; Altomare, C. D.; Pace, V.; Luisi, R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5000–5015.
63. Senatore, R.; Ielo, L.; Urban, E.; Holzer, W.; Pace, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2466–2470.
64. Senatore, R.; Castoldi, L.; Ielo, L.; Holzer, W.; Pace, V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2685–2688.
65. Silwal S.; Rahaim, R. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8469–8476.
66. Trost, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301–2303.
67. (a) Smith, L. A.; Wang, W.-B.; Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Synlett* **1993**, 850–852. (b) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464. (c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578. (d) Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685–2688.
68. Pace, V.; Castoldi, L.; Alcántara, A. R.; Holzer, W. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10158–10162.
69. Yedage, S. L.; Bhanage, B. M. *Synthesis* **2015**, *47*, 526–532.

70. (a) Murakami, M.; Hoshino, Y.; Ito, H.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 163–164. (b) Krishnamoorthy, R.; Lam, S. Q.; Manley, C. M.; Herr, R. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1251–1258.
71. 大瀬 尚希, 修士論文, 2019 年, 北里大学院薬学研究科.
72. Shimada, N.; Ohse, N.; Takahashi, N.; Urata, S.; Koshizuka, M.; Makino, K. *Synlett* **2021**, 32, 1024–1028.
73. Rizzacasa, M.; Ricca, M. *Synthesis* **2023**, 55, 2273–2284.
74. Lampis, G.; Deidda, D.; Maullu, C.; Madeddu, M. A.; Pompei, R.; Monache, F. D.; Satta, G. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 967–972.
75. Aronoff, M. R.; Bourjaily, N. A.; Miller, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6375–6377.
76. Bailadi, K.; Talakokkula, A.; Narsaiah, A. V. *Arkivoc* **2019**, vi, 167–173.
77. Uchida, R.; Shiomi, K.; Inokoshi, J.; Masuma, R.; Kawakubo, T.; Tanaka, H.; Iwai, Y. Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 932–934.
78. Uchida, R.; Shiomi, K.; Sunazuka, T.; Inokoshi, J.; Nishizawa, A.; Hirose, T.; Tanaka, H.; Iwai, Y. Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 886–889.
79. Hirose, T.; Sunazuka, T.; Zhi-Ming, T.; Honda, M.; Uchida, R.; Shiomi, K.; Harigaya, Y.; Ōmura, S. *Heterocycles* **2000**, 53, 777–784.
80. Andrus, M. B.; Hicken, E. J.; Stephens, J. C.; Bedke, D. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8651–8654.
81. Tsuchiya, S.; Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Hirose, T.; Kaji, E.; Ōmura, S. *Heterocycles* **2007**, 72, 91–94.
82. Fernandes, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 15–18.
83. Christiansen, M. A.; Butler, A. W.; Hill, A. R.; Andrus, M. B. *Synlett* **2009**, 653–657.
84. (a) Li, X.; Zee, O. P.; Shin, H. J.; Seo, Y.; Ahn, J.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 835–836. (b) Ahn, J.-W.; Li, X.; Zee, O.-P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1215–1216.
85. Balskus, E. P.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15260–15261.
86. Lin, Z.; Marett, L.; Huguen, R. W.; Flores, M.; Forteza, I.; Ammon, M. A.; Concepcion, G. P.; Espino, S.; Olivera, B. M.; Rosenberg, G.; Haygood, M. G.; Light, A. R.; Schmidt, E. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4867–4869.
87. Ooi, T.; Saito, A.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3220–3221.
88. (a) González-Fernández, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6164–6167. (b) Xing, X.; Xu, C.; Chen, B.; Li, C.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17782–17789. (c) Kanda, T.; Naraoka A., Naka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 825–830.
89. (a) Horning E. C.; Stromberg, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5151–5152. (b) Fujiwara, H.; Ogasawara, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5202–5205.
 90. Kleinberg, J.; Audrieth, L. F. *Org. Synth.* **1941**, *21*, 71–73.
 91. (a) Kamble, R. B.; Mane, K. D.; Rupanawar, B. D.; Korekar, P.; Sudalai, A.; Suryavanshi, G. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 724–728; (b) Liu, J.; Zhang, C.; Zhang, Z.; Wen, X.; Dou, X.; Wei, J.; Qiu, X.; Song, S.; Jiao, N. *Science* **2020**, *367*, 281–285; (c) Chatterjee, B.; Jena, S.; Chugh, V.; Weyhermüller, T.; Werlé, C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7176–7185.
 92. (a) Yamaguchi, K.; Kobayashi, H.; Oishi, T.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 544–547; (b) Luo, J.; Zhou, Q.-Q.; Montag, M.; B.-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 3894–3901.
 93. (a) Čerovský, V.; Kula, M.-R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1885–1887. (b) Litjens, M. J. J.; Straathof, A. J. J.; Jongejan, J. A.; Heijnen, J. J. *Chem. Commun.* **1999**, 1255–1256. (c) Litjens, M. J. J.; Straathof, A. J. J.; Jongejan, J. A.; Heijnen, J. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12411–12418. (d) Lau, R. M.; Rantwijk, F. V.; Seddon, K. R.; Sheldon, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4189–4191. (e) Nuijens, T. Piva, E.; Kruijtzter, J. A. W.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J.; Quaedflieg, P. J. L. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3777–3779.
 94. (a) Maruyama, R.; Ono, S.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5229–5232. (b) Brunati, M.; Marinelli, F.; Bertolini, C.; Gandolfi, R.; Daffonchio, D.; Molinari, F. *Enzyme Microb. Technol.* **2004**, *34*, 3–9; (c) Olivo, H. F.; O.-Lozada, A.; Peebles, T. L. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3507–3511.
 95. Tinnis, F.; Lundberg, H. Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2531–2536.
 96. Chhatwal, A. R.; Lomax, H. V.; Blacker, A. J.; Williams, J. M. J.; Marcé, P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5808–5818.
 97. Takahashi, N.; Shimada, N. *Unpublished Result*.
 98. Williamson, K. S.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4570–4571.
 99. Somanathan, R.; Aguilar, H. R.; Ventura, G. R. Smith, K. M. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 273–280.
 100. Chen, Y.; Ma, Y.; Li, L.; Jiang, H.; Li, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1480–1483.
 101. Liardo, E.; G.-Fernández, R.; R.-Lombardía, N.; Morís, F.; G.-Álvarez, J.; Cadierno, V.; Crochet, P.; Rebolledo, F.; G.-Sabín, J. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4676–4682.

102. Harper, D. E.; Welch, D. R. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1827–1836.
103. Shimada, N.; Takahashi, N.; Ohse, N.; Koshizuka, M.; Makino, K. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13145–13148.
104. Takahashi, N.; Iwasawa, H.; Kinashi, T.; Makino, K.; Shimada, N. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 7391–7394.
105. (a) Schmidt, V. A.; Quinn, R. K.; Brusoe, A. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14389–14392. (b) Sailer, M.; Dubicki, K. I.; Sorensen, J. L. *Synthesis* **2015**, *47*, 79–82.