

学位論文

新規ジボロン酸無水物触媒の開発を基盤とした
基質支配型ペプチド結合形成反応

北里大学薬学部

医薬品化学教室

腰塚 正佳

2020 年度

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 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、嶋田 修之 講師 に感謝申し上げます。

また、多大なご配慮ならびに、討論の場において多くの有用なご助言を賜りました、山本 大介 講師 に心より御礼申し上げます。

実験に際し、御協力、御助言を頂きました共同研究者である 平田 舞 修士、大瀬 尚希 修士、高橋 那央也 学士に心より御礼申し上げます。

各種機器データを測定して頂きました化学系共有機器室 佐藤 倫子 助教、長井 賢一郎 助教に感謝致します。

そして、研究室での素晴らしい時間を共に過ごした、多くの方々に感謝致します。

日々活発な御討議、御助言を頂きました北里大学薬学部 医薬品化学教室の皆様 に感謝いたします。

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。

2021 年

腰塚 正佳

略語表

本論文において以下の略語を使用した。

AA	amino acids
ACS	American Chemical Society
AG	activating group
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
BOP	((benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bu	butyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
COMU	1-[(1-(Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy) dimethylaminomorpholino)] uronium hexafluorophosphate
CPC	<i>N,N'</i> -dicyclopentylcarbodiimide
CPME	cyclopentyl methyl ether
DATB	1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane
DBA	<i>gem</i> -diboronic acid
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DIC	<i>N,N'</i> diisopropylcarbodiimide
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N'</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMAPO	4-(dimethylamino)pyridine <i>N</i> -oxide
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMT-MM	4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
EDC	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
equiv	equivalent
Et	ethyl

Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
HRMS	high resolution mass spectrometry
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HDMA	1-((dimethylamino)-(morpholino)methylene)- 1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium hexafluorophosphate-3-oxide
HDMB	1-((dimethylamino)(morpholino)methylene)- 1 <i>H</i> -benzotriazolium hexafluorophosphate-3-oxide
HMPA	hexamethylphosphoramide
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HOSu	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>	iso
IR	infrared spectroscopy
LPPS	liquid phase peptide synthesis
Me	methyl
MIBA	5-methoxy-2-iodophenylboronic acid
mp	melting point
MPO	4-methoxypyridine <i>N</i> -oxide
MS	molecular sieve
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCL	native chemical ligation
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NR	no reaction
Nu	nucleophile
<i>o</i>	ortho
OGP	osteogenic growth peptide
Oxyma	ethyl 2-cyano-2-(hydroxyimino)acetate
<i>p</i>	para

pbf	2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PEC	<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> '-phenylcarbodiimide
PEG	polyethylene glycol
PG	protecting group
Ph	phenyl
Pr	propyl
PyAOP	[(7-azabenzotriazol-1-yl)oxy]tris(pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytri(pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate
rt	room temperature
SPPS	solid phase peptide synthesis
TAME	<i>tertiary</i> -amyl methyl ether
TCT	trichlorotriazine
TEA	triethylamine
<i>tert</i>	tertiary
temp.	temperature
TLC	thin-layer chromatography
THF	tetrahydrofuran
TMSIm	trimethylsilylimidazole
TON	turnover number

目次

諸言	1
本論	3
第一章 ペプチド合成法	
第一節 背景	3
第二節 量論反応によるペプチド合成	5
第三節 触媒的ペプチド合成	20
第四節 ホウ素触媒を用いたアミドおよびペプチド合成反応	24
第二章 ジボロン酸無水物を触媒とした脱水縮合反応の開発	
第一節 触媒反応設計	35
第二節 触媒合成	45
第三節 ジボロン酸無水物の活性評価	54
第四節 反応機構解析	57
第三章 β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした触媒的アミド化反応	
第一節 β -ヒドロキシカルボン酸の基質適用範囲検討	64
第二節 アミン基質の適用範囲検討	69
第三節 第三級アミド合成への応用	71
第四節 化学選択的アミド合成	72
第五節 医薬品合成への応用	73
第四章 基質支配的な触媒的ペプチド合成	
第一節 ジボロン酸無水物を用いた触媒的ペプチド合成	74
第二節 酸素官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成	83
第三節 窒素官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成	86
第四節 硫黄官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成	88
第五節 β 位に置換基を有するアミノ酸を用いたジペプチド合成	89
第六節 ジケトピペラジン合成への応用	91
第七節 ジボロン酸無水物を用いた化学選択的ペプチド合成	94
第八節 ジボロン酸無水物を用いたトリペプチド合成	96
結語	99
実験の部	103
参考文献	171

諸言

生体内タンパク質はアミノ酸を最小単位とするペプチド結合により構成されることから、ペプチド結合は非常に重要な化学結合様式である。また、医薬品構造中に多く含まれる結合様式であるペプチド結合は、医薬品や農薬、機能性材料の化学構造中に多く含まれており、効率的なペプチド結合形成反応の開発は、医療技術や産業の発展には必要不可欠である。

ところで近年、ペプチド医薬に代表される中分子医薬品が、低分子医薬品と抗体医薬のそれぞれの利点を有した次世代の医薬品として期待されている。低分子医薬品は 300 から 500 の分子量から構成される医薬品であり、その分子の小ささを活かした組織移行性の高さから、体の各部位に作用しやすいことや、比較的製造コストが安価であり大量供給を行いやすいことなどが利点として挙げられる。一方で、組織移行性の高さゆえに標的部位以外にも作用するため、副作用の発現を招くことが欠点である。またリード化合物に多様性を持たせにくいことが、探索コストの増大や探索期間の伸長することの原因となり、新たな医薬品を創製する上でしばしば障害となる。

一方抗体医薬は、低分子医薬品と比べ数十から数百倍の分子量を有する医薬品である。抗体医薬は、ピンポイントで標的部位を認識するために、高い治療効果をもたらしつつ副作用を低減できることなどが利点としてあげられる。しかしながら、大量供給が困難であることや、生産コストが非常に高いなどといった欠点がある。

これらの課題を有する低分子医薬品や抗体医薬と比較して、中分子医薬品のひとつであるペプチド医薬品は副作用が引き起こされにくいことや、異なるペプチドユニットを導入し新たなリード化合物の合成に多様性を持たせることができるほか、分子標的治療への応用も期待できる。こうした背景のもと、近年設計したペプチドを自由自在に構築し、大量供給を実現できるような新規ペプチド合成法の開発が強く望まれている。

これまでに、一般的に用いられているペプチド合成法として固相合成法が知られている。Merrifield により開発されたペプチド固相合成法(Nobel prize 1984 年) はポリスチレンの高分子ゲルの固相表面にアミノ酸のカル

ボキシ基を固定し、アミノ酸の脱水縮合反応と脱保護を繰り返し行うことでペプチド鎖を C 末端から N 末端へと順次伸長させるものである。目的とするペプチド鎖を合成したのち固相から切り出すことで目的化合物を得ることができる。しかしながら、各段階において反応しなかったペプチド鎖は、次の段階において反応点となるために、副生成物として不完全なペプチドが得られる。この副反応を防ぐためには、それぞれの工程の収率を限りなく 100%まで向上させる必要があり、合成の各段階でアミノ酸を大過剰に用いなければならない。また固相合成法においては数十のアミノ酸から形成されるようなペプチド鎖の合成は困難である。こうしたことから近年では固相合成法ではなく液相による長鎖ペプチド合成法も医薬品合成において利用されている。

ペプチドの液相合成法としては、これまでに C 末端アミノ酸残基を活性化する方法が汎用されている。これまでに最も利用されてきた方法論として、縮合剤を用いた脱水縮合反応がある。本反応は、カルボン酸部位を試薬で活性化したのち、アミンを作用させることで円滑に対応するペプチドを合成できる。一方で本反応では、化学量論量の縮合剤を必要とし、反応後には縮合剤由来の副生成物が化学量論量副生する。さらには煩雑な精製操作や原子効率の低さが、解決すべき課題として認知されている。こうした中縮合剤が有する課題を解決する方法論として、近年触媒を用いた脱水縮合反応が注目されている。本方法論は、副生するのが水のみであることから前述した様々な課題を解決することが可能である。

こうした背景から今回筆者は、近年注目されている触媒的アミド化反応に着目した。触媒的アミド化反応を、アミノ酸を用いた直截的ペプチド結形成法へと応用するならば、環境調和性の高いペプチド合成法の開発に繋がるものと考え研究を行ったので以下その結果を示す。

第一章 ペプチド合成法

第一節 背景

20 世紀初頭、Fischer がペプチドの合成を報告したことを皮切りとして、近年に至るまで、様々なグループによる精力的なペプチド合成反応の開発研究が行われてきた¹。また 1953 年に du Vigneaud らによって報告されたオキシトシンの全合成²が、ペプチド合成分野の急速な発展に拍車をかけ、これまでに生理活性を有するペプチドの合成が数多く行われている。ペプチド結合またはアミド結合は、形式的にはカルボン酸とアミンが脱水縮合を起こすことによって形成される。こうしたアミド結合は医薬品や農薬、機能性材料の化学構造中に普遍的に含まれていることから重要な化学結合様式の一つである (Figure 1)。

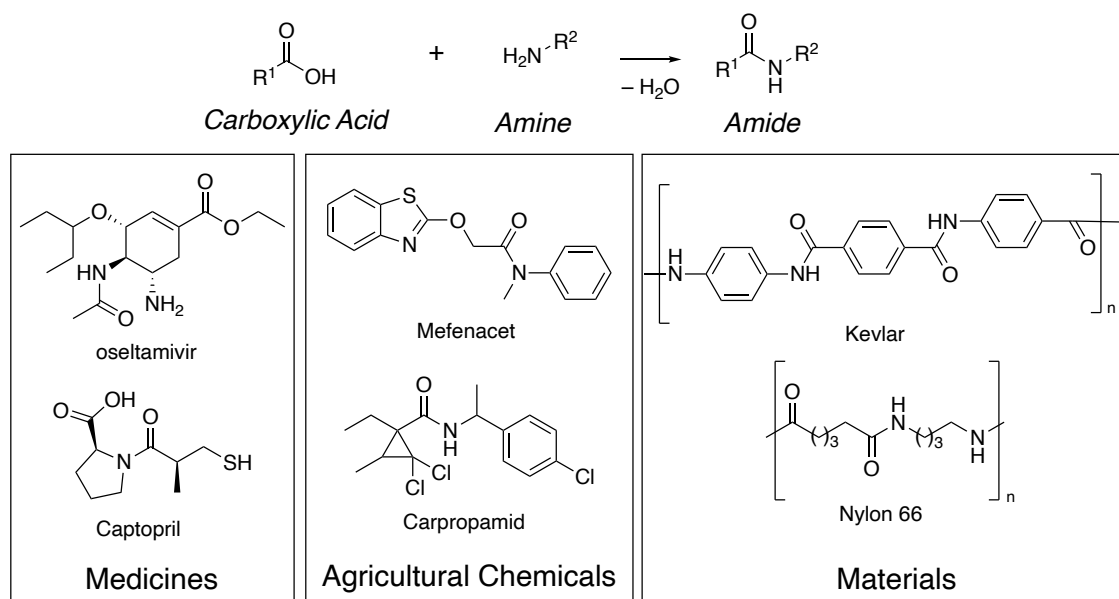


Figure 1. Importance of amide bond formation.

2007 年、アメリカの製薬企業に属するプロセス化学者から構成される ACS Green Chemistry Institute の報告³によれば、医薬品製造において解決すべき最も重要な課題として、アミド結合の効率化が報告されている (Table 1)。

Table 1. Reactions companies use now but would strongly prefer better reagents (2007)

Research Area	Number of Roundtable companies voting for this research area as a priority area
Amide formation avoiding poor atom economy reagents	6 votes
OH activation for nucleophilic substitution	5 votes
Reduction of amides without hydride reagents	4 votes
Oxidation/Epoxidation methods without the use of chlorinated solvents	4 votes
Safer and more environmentally friendly Mitsunobu reactions	3 votes
Friedel–Crafts reaction on unactivated systems	2 votes
Nitrations	2 votes

また 2018 年の同組織による報告においても依然としてペプチド結合の効率化が重要な課題として挙げられており、効率的なペプチド合成法の開発は急務である (Table 2)⁴。

Table 2. Key Green Chemistry Research Areas (2018)

1. Development of effective and versatile methodology utilizing cheap/sustainable metals.
2. General methods for catalytic/sustainable (direct) amide or peptide formation.
3. Aliphatic and aromatic C–H activation, using green oxidants and giving predictable site selectivities.
4. Amide reductions avoiding LiAlH ₄ and diborane.
5. Direct substitution of alcohols.
6. Catalyst immobilization without significant loss in kinetics.
7. Asymmetric hydrogenation of unfunctionalized olefins/enamines/imines.
8. Improved fluorination/trifluoromethoxylation.
9. Wittig chemistry without Ph ₃ PO.
10. Alternatives for oxidations, C–O or C–N redox processes.

ところで、近年の中分子創薬におけるリード化合物として、オリゴペプチドが注目されており、ペプチド医薬品がターゲットとする疾患は多岐に渡る⁵。また、2016 年当時、ペプチド医薬品の上市品 56 品目のうち 80% 以上、開発中 178 品目のうち 90% 以上が化学合成によって製造⁶されていることから、効率的なペプチド合成法の開発は、ペプチド医薬品を創出するために必要不可欠な科学技術基盤と認知されている。

第二節 量論反応によるペプチド合成

これまでにカルボン酸等価体として、様々な基質を用いたペプチド結合形成の方法が開発されてきた(Figure 2)。酸ハロゲン化物⁷、チオエステル⁸、アシルヒドラジン⁹、アシルウレア¹⁰、エステル¹¹、セレノエステル¹²、アミド¹³、チオ酸¹⁴、ケト酸¹⁵、アシルトリフルオロボレート¹⁶、およびニトロアルカン¹⁷がカルボン酸等価体として利用されている。またアミンの等価体として、イソニトリル¹⁸、アジド¹⁹、チオアミド²⁰、ヒドロキシシルアミン¹⁵、およびアルコキシシルアミン¹⁵を利用する革新的なアプローチも報告されている。

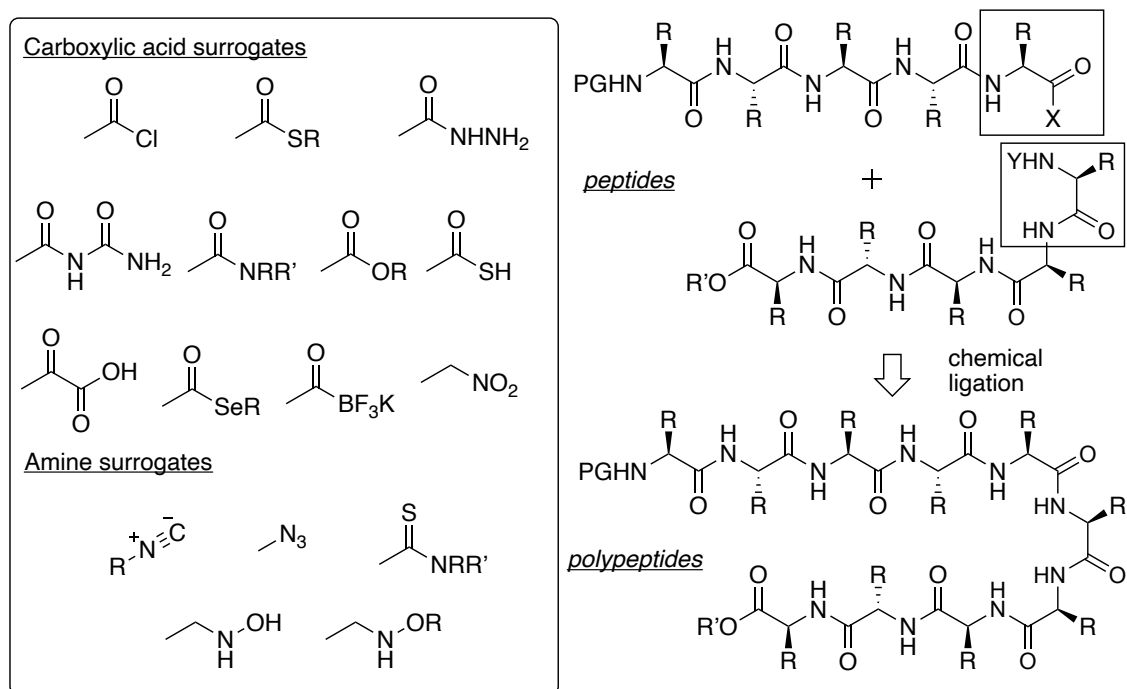


Figure 2. Peptides synthesis using carboxylic acid surrogates or amine surrogates

しかし、これらの方法は多くの場合、あらかじめ基質の調製を必要とする。これらの方法論に対して、カルボン酸とアミンの脱水縮合反応は、その操作法の簡便さからペプチド結合構築のための最も魅力的な方法論の一つである。

実際ペプチド合成法の中で、最も利用されてきた方法論として、カルボン酸を基質とした縮合剤を用いる方法が知られている。縮合剤の中でも、DCC (*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド)は、初めて縮合剤として見出されたカルボジイミドである。1955 年 Sheehan らが見出した本方法論は、当時主流であった強酸性条件で酸クロライドを調製する方法論と比較して、カルボキシ基を温和な条件にて系中で活性化するため、当時としては画期的な報告であった。Sheehan らは DCC がペプチド合成にも応用可能であることを見出し、縮合剤を用いたペプチド合成法へと展開している²¹。

実際、1957 年 Sheehan らは、DCC を用いたアミド化を鍵反応として、ペニシリンの全合成²²を達成している (Figure 3)。

Sheehan (1957)

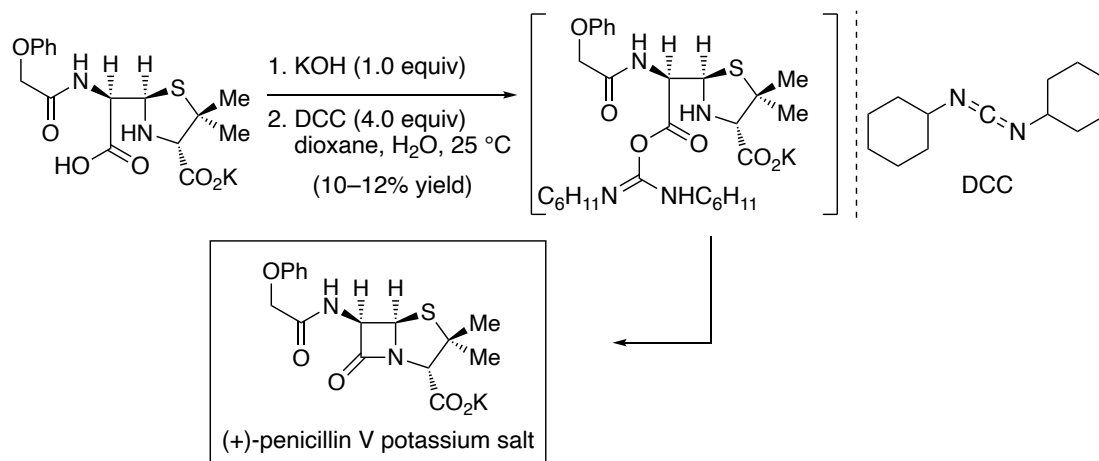


Figure 3. Total synthesis of Penicillin

1963 年 Merrifield らは窒素上保護基に Cbz 基を有するアミノ酸と縮合剤として DCC を用いた、ペプチドの固相合成法を開発し、テトラペプチド合成を達成している²³。

DCC によるペプチド合成方法が発展する一方で、同方法論を用いたセグメント同士を基質としたペプチド合成では、生成物が一部エピメリ化することが報告されている。これは、DCC によって生じる *O*-アシルイソウレアが、オキサゾロンへと変換され、塩基によって C 末端アミノ酸のカルボン酸 α 位に相当するカルボニル α 水素が引き抜かれるためである (Figure 4)。

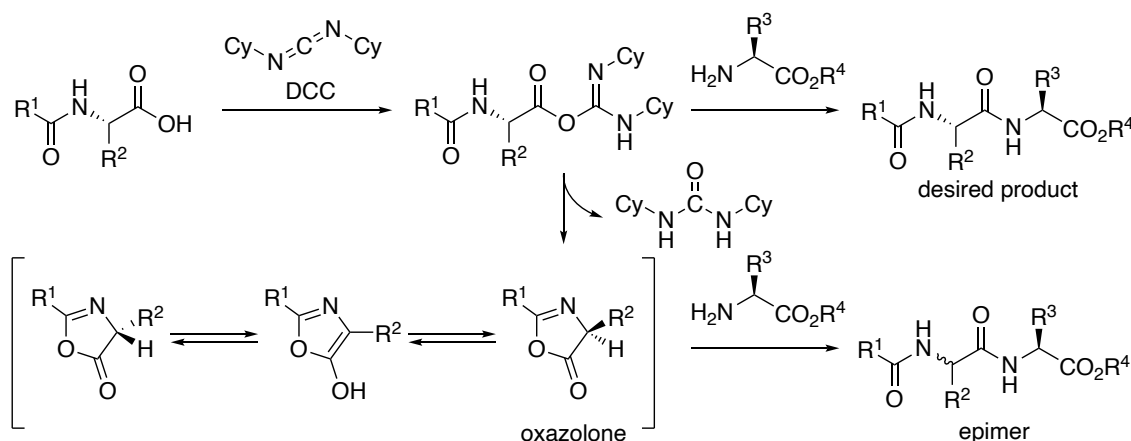


Figure 4. Mechanism of carbodiimide-based activation of carboxylic acids.

こうした副反応を抑制するための添加剤として、HOSu (*N*-ヒドロキシスクシンイミド) が用いられている。*O*-アシルイソウレアを形成した後に、HOSu を作用させることによって、より反応性の高い活性エステル中間体へと変換され、オキサゾロン形成を阻害しカルボン酸 α 位のエピメリ化を防ぐとされている (Figure 5)。

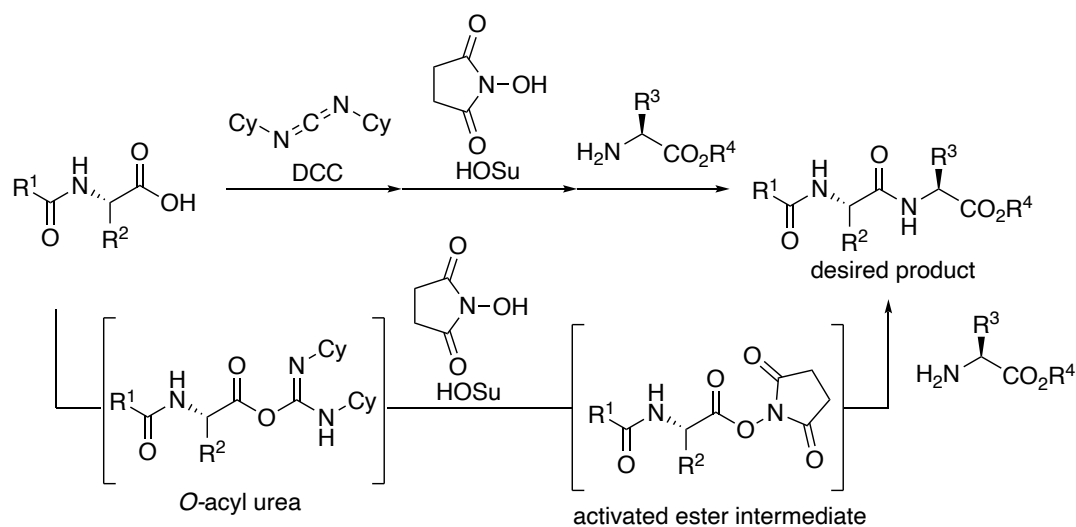


Figure 5. Mechanism of activation by HOSu

またエピメリ化を抑制するその他の添加剤の代表的な例としては Konig, Geiger らによって開発された HOBt²⁴ や、Carpino らによって開発された HOAt²⁵ が挙げられる (Figure 6)。

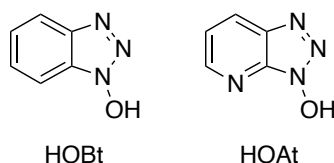


Figure 6. Effective additives for peptide synthesis.

HOBt と HOAt は、HOSu と同じく縮合剤と基質が反応した後に形成される活性アシルエステルに対して作用することで、基質のエピメリ化を阻害する画期的な試薬である。特に、HOAt は HOBt と比較してより高い活性を有する。これは HOAt の化学構造中に含まれるピリミドトリアゾール環の 7 位窒素原子が、水素結合を介してアミン基質を活性エステルに近接化させることで、HOBt を用いた場合よりも速い速度でアミン基質をカルボン酸基質と反応させるためであると考えられる (Figure 7)。

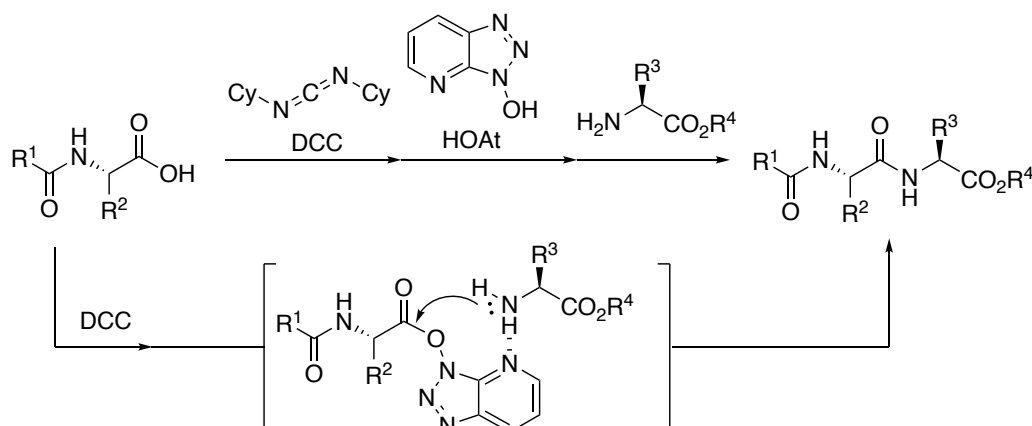


Figure 7. Mechanism of activation by HOAt

DCC が縮合剤として開発された後、DCC と同様にカルボジイミド構造を分子内に含んだ縮合剤が複数見出されている (Figure 8)。

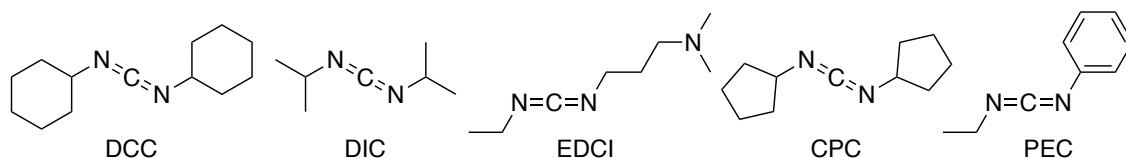


Figure 8. List of condensation reagents based on carbodiimide

その中で代表的なものとして DIC²⁶ と EDCI²⁶ が挙げられる。DIC は DCC と比較して、副生成物であるウレア化合物が有機溶媒に可溶である点などから、SPPS (Solid Phase Peptide Synthesis) においてより好ましい縮合剤であ

と言える。また EDCI を用いた場合に生成される副生成物は水溶性であるため、抽出操作を行うのみで容易に取り除くことが可能であり、純度の高い化合物が得られる。このことから EDCI は現代において最も利用されているカルボジイミド系縮合剤の一つである。

HOBt や HOAt が、縮合剤と反応した基質に対してエピメリ化を抑制する働きがあることが明らかとなつてから、分子内に HOBt や HOAt を組み込んだ縮合剤が開発されており、ウロニウム系または BOP 系といったスタンドアローン型の縮合剤が報告されている (Figure 9)。

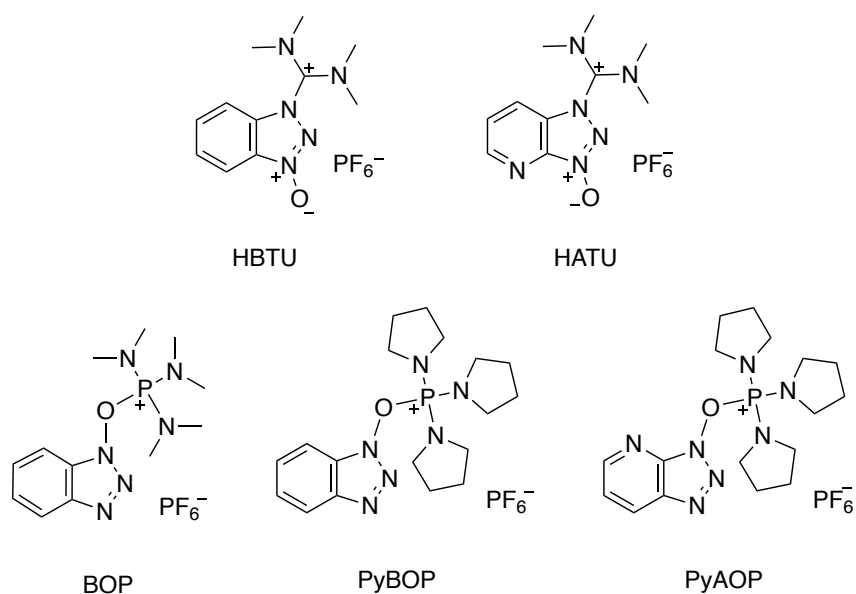


Figure 9. HOBt-based aminium/phosphonium salt coupling reagents.

代表的なウロニウム系縮合剤としては HBTU²⁷ および HATU^{25*}が挙げられる。1978 年 Dourtoglou らによって開発された HBTU は、分子内に HOBT 部位を組み込むことで、塩基共存下速やかに反応が進行し、効率的なペプチド合成が適用可能となっている。HBTU が作用することでジペプチドおよびトリペプチド合成がエピメリ化を抑制しつつ反応が進行し、ペンタペプチド合成にも応用可能である (Figure 10)。

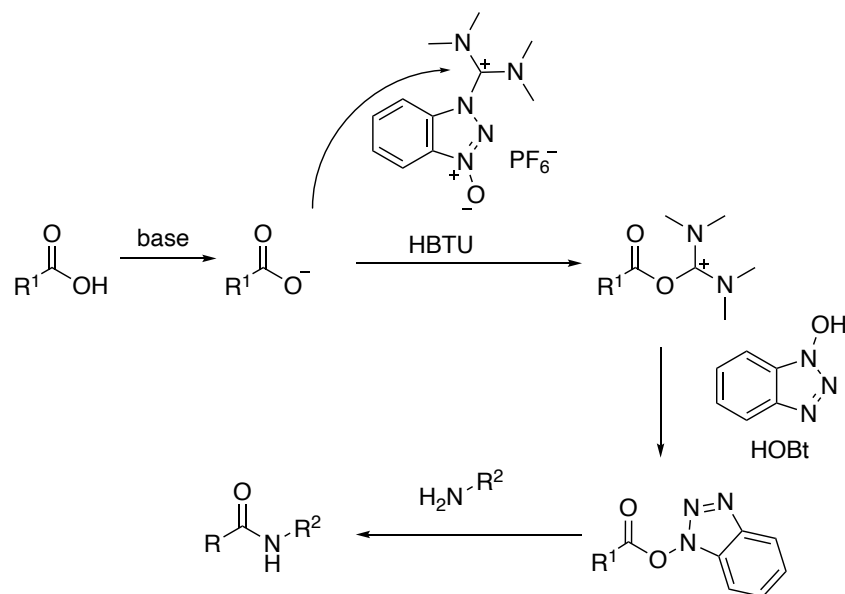


Figure 10. Activation process by HBTU

* HBTU および HATU をはじめとした縮合剤は、当初ウロニウム塩(O-form)として存在することが考えられていた。しかしながら、後に X 線結晶構造解析から実際の構造はアミニウム塩(N-form)として存在することが明らかになっている (Figure 11)²⁸。

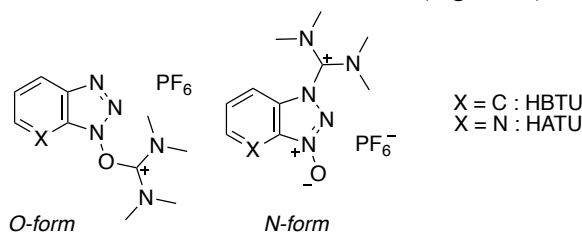
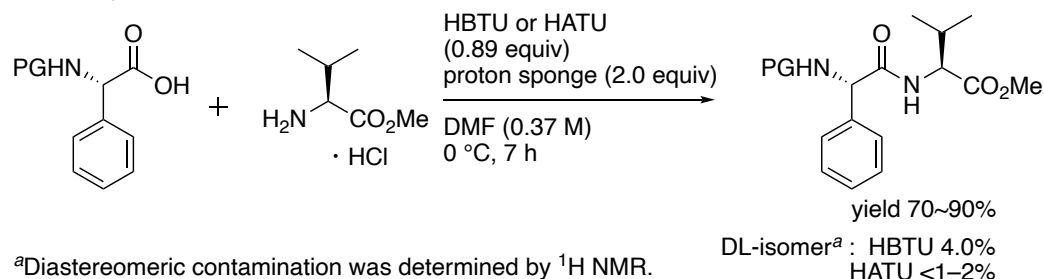


Figure 11. Structure of HBTU and HATU

1993 年 Carpino によって見出された HATU は、HBTU 以上の活性を有し、エピメリ化抑制の面において秀でていることが明らかとなった²⁵ (Scheme 1)。



Scheme 1.

HBTU と HATU は構造中に存在する一方のジメチルアミン部位をモルホリンへと変換することによって、さらなる活性の向上が観測され、それぞれ HDMB と HDMA として利用されている²⁹。HDMB および HDMA は、モルホリン部位を導入することで、試薬の溶解性および空気への安定性が HBTU や HATU と比較して増加している。またモルホリンを導入することで塩基を 1 当量用いるのみで反応が進行し、反応の収率やラセミ化抑制にも貢献している。なお、HDMA は HDMB と比較してより活性が高いことも明らかとなっている (Figure 12)。

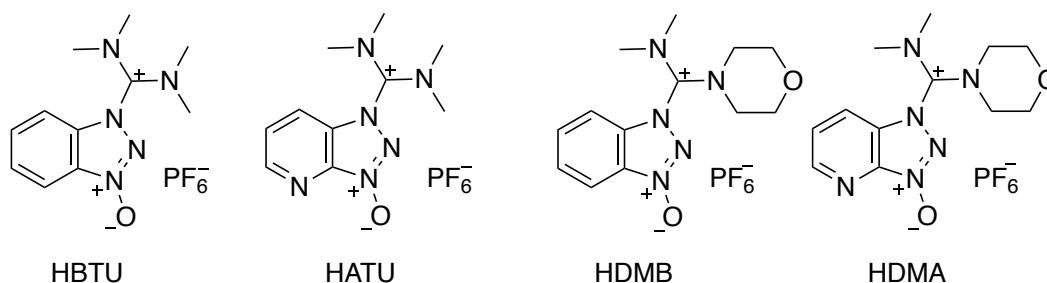


Figure 12. HBTU/HATU based coupling reagents.

1976 年 Castro らによって開発された BOP は、HOBt と HMPA を組み合わせたホスホニウム系縮合剤の先駆けとなる試薬である³⁰。しかしながら、反応に伴い副生する HMPA は発ガン性を示すため、リン原子上のジメチルアミノ基を置換した PyBOP および PyAOP が一般的によく利用される (Figure 13)。

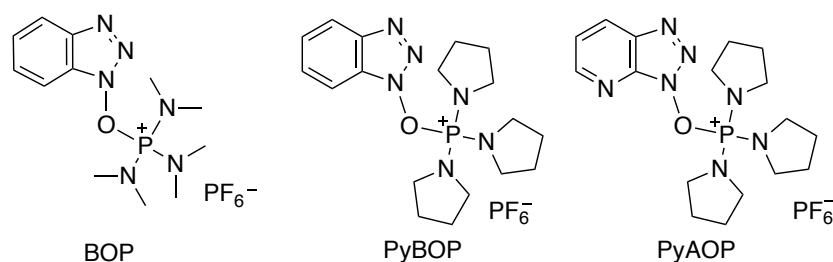
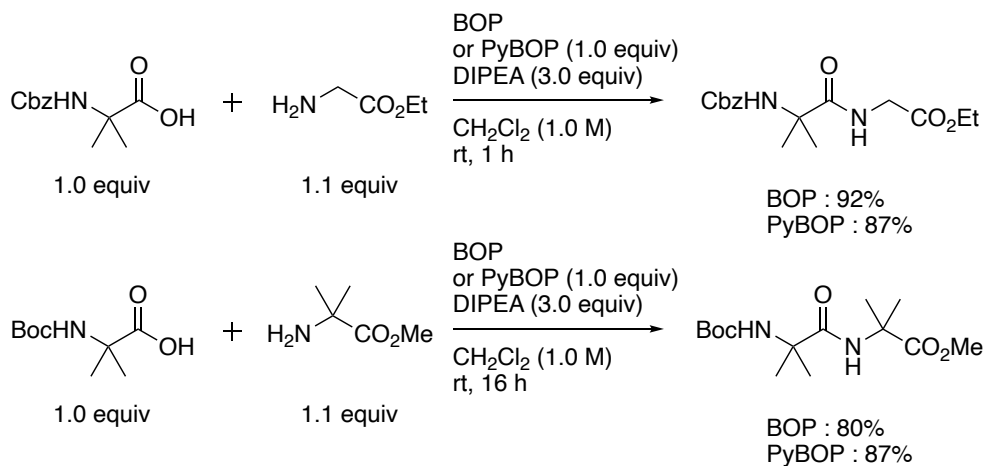


Figure 13. BOP reagents

PyBOP³¹ は、先述した BOP における欠点を改善した縮合剤であり、リン原子上の含窒素官能基をピロリジンへと置換することで HMPA の副生を克服している。こうして開発された PyBOP は先に開発された BOP と同等の活性を有することも明らかとなっている (Scheme 2)。



Scheme 2.

PyAOP³² は、HATU とともに Carpino によって見出された縮合剤であり、HATU が HBTU よりも活性が高いことと同じく、PyBOP よりも縮合剤としての活性が高いことが明らかになっている。

HOBt や HOAt といったトリアゾール系添加剤はカルボジイミド系縮合剤との併用や、スタンドアローンタイプの縮合剤へと変換することによって、ペプチド合成において有用性の高さを示している。しかしながら 2005 年、HOBt や HOAt は乾燥することによって爆発する危険性があることが明らかとなった³³。このことから、機能面だけでなく安全面においても信頼性のある添加剤や縮合剤がもとめられることとなった。

こうした中、2009 年に、El-Fahamand と Albericio らは Oxyma が HOBt や HOAt に置き変わる爆発性の低い添加剤として機能することを見出した³⁸ (Figure 14)。

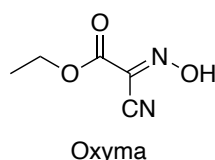


Figure 14. Structure of Oxyma

1973 年伊藤³⁴によって開発された Oxyma は HOBt や HOAt と同じくラセミ化抑制に貢献できる能力を有することが明らかとなった (Table 3)。

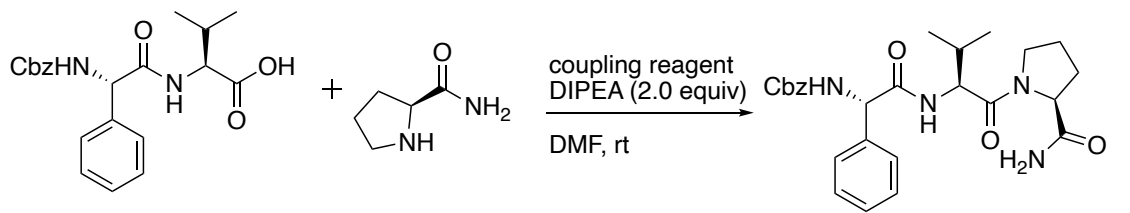
Table 3. Comparison of additives.

additive	Extent of racemization (%)
none	35
HOSu	2.7
HOBt	8.8
Oxyma	1.8

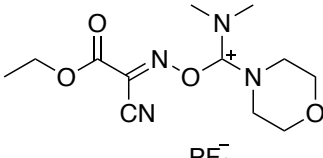
また El-Fahamand と Albericio らは Oxyma のカリウム塩が Oxyma と比較してより幅広い溶媒に極めて高い溶解性を示すことを明らかとした³⁵。こうした Oxyma またはそのカリウム塩は、添加剤として機能するだけでなく、HOAt と同様の修飾を行うことによってスタンドアローン型の縮合剤へと変換可能である。2009 年に Oxyma 構造を有するスタンドアローン型の縮合剤として、COMU が報告された³⁶。COMU は HOBt や HOAt が有

する爆発性が低いことと同時に、HATU に匹敵する活性を有していることがわかっている (Table 4)。

Table 4. Comparison of additives.



entry	coupling reagent	yield (%)	epimer (%)
1	HATU	85.8	13.9
2	HBTU	89.7	27.7
3	HDMA	89.3	10.5
4	HDMB	88.7	20.3
5	COMU	91.3	19.3

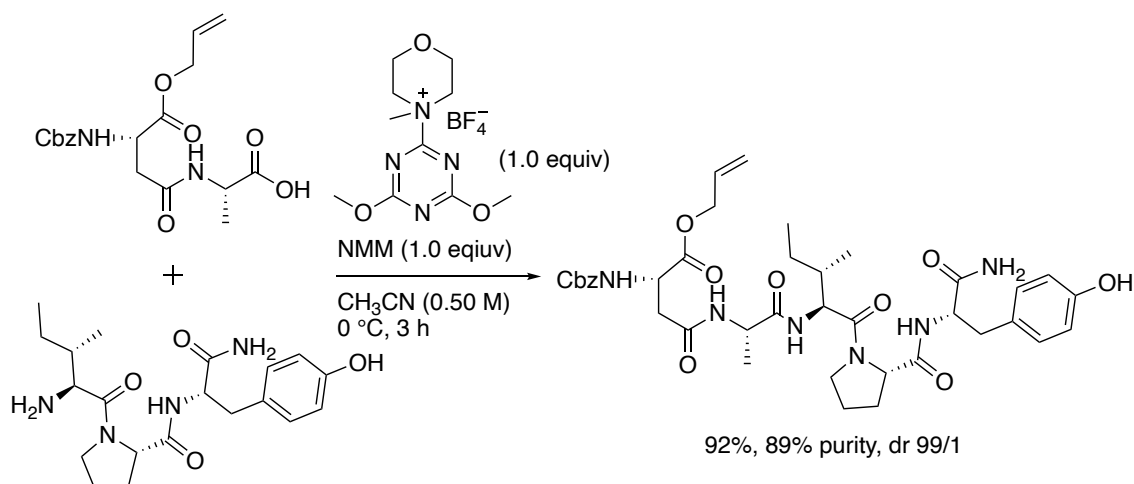


COMU

COMU は、用いる基質によっては色の変化で反応の終点を確認可能であるというユニークな特徴をもつ。

その後、2005 年 Kamiński らは、DMT-MM 誘導体を用いたペプチド合成を達成している³⁷。国嶋らが開発した DMT-MM³⁸ は、広範な脱水縮合反応へと適用可能な試薬であり、ペプチドのセグメント合成へと応用可能であることが明らかとなっている(Scheme 3)。

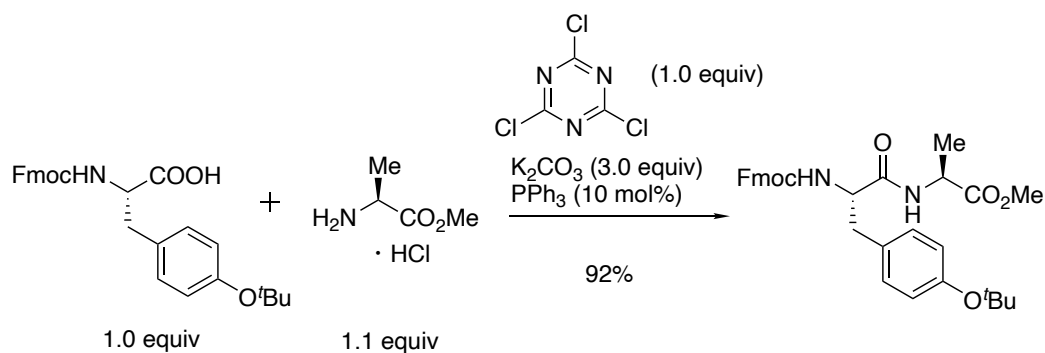
Kamiński (2005)



Scheme 3.

2015 年 Pattarawarapan³⁹ らは、同様に TCT を用いたペプチド合成法として、触媒量の PPh₃ 存在下反応を行うことで、アミノ酸塩酸塩を利用したペプチド合成を報告した(Scheme 4)。本反応では固体基質同士を反応させる無溶媒での実験系を実現している。

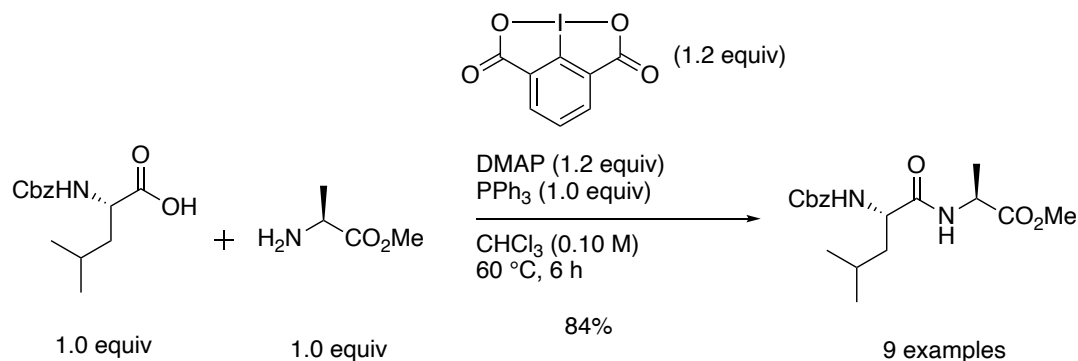
Pattarawarapan (2015)



Scheme 4.

2012 年には、Zhang⁴⁰ らによって超原子価ヨウ素を縮合剤としたペプチド合成法が報告されている (Scheme 5)。

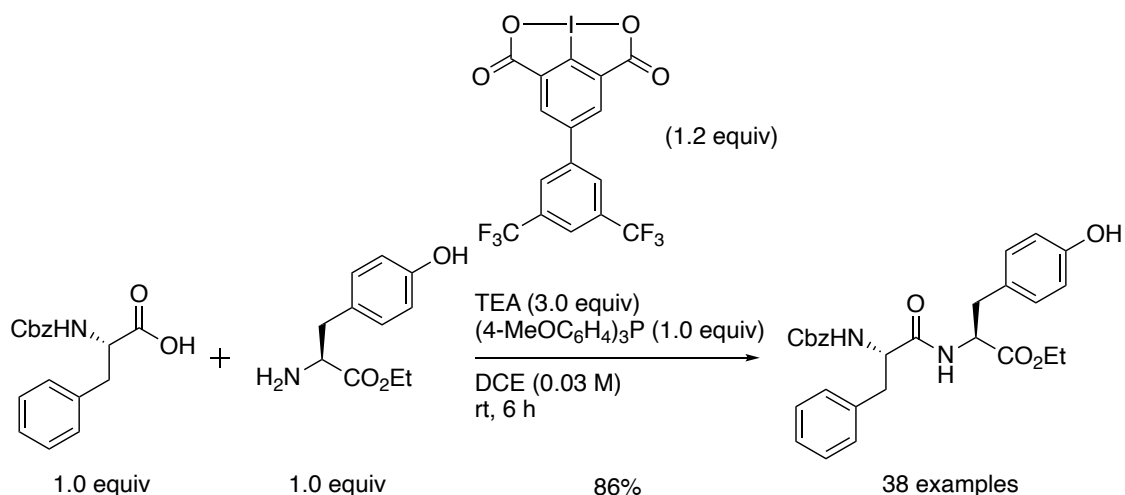
Zhang (2012)



Scheme 5.

また同グループは 2015 年⁴¹に、超原子価ヨウ素を含む改良型縮合剤を用いたペプチド合成が、前述の報告と比較して広範なペプチド合成へと適用可能であることが明らかとした (Scheme 6)。本反応はフラグメント同士を用いたオリゴペプチド合成に適用可能でありロイシンエンケファリン誘導体の合成に成功している。また、さらなる検討の結果 2018 年 Zhang⁴²らは、開発した縮合剤を SPPS へと応用することで種々のオリゴペプチド合成にも適用可能であることを見出している。

Zhang (2015)

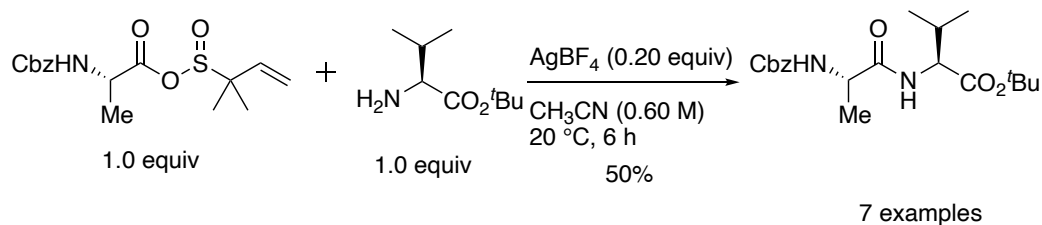


Scheme 6.

2013 年 Vogel⁴³ らは、スルフィン酸無水物誘導体が、ペプチド結合形成反応における高活性な基質として機能することを見出した (Scheme 7)。本

反応では亜硫酸ガス及び 2-メチル-2-ブテンが良好な脱離基として機能することで、温和な条件でジペプチドおよびトリペプチド合成が可能である。

Vogel (2013)

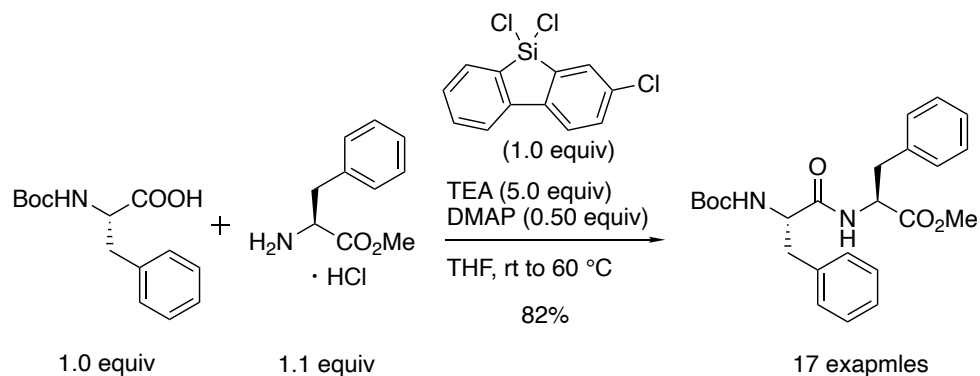


Scheme 7.

また同グループでは 2014 年に、スルフィン酸とアミンによって形成されるスルフィン酸アミドを用いたペプチド合成法を報告している⁴⁴。いずれの場合も脱離能の高い官能基を基質に組み込んだ巧みな報告例である。

近年ケイ素元素が組み込まれた縮合剤を用いるペプチド合成法が注目されている。ケイ素試薬を用いた縮合反応は既存の縮合剤と比較して、ケイ素の埋蔵量の潤沢さや環境調和性が高いことから、盛んに研究が行われ始めている。2016 年 Charette⁴⁵ らはビフェニル構造を有した新規塩化シリル化合物が、THF 溶媒中高活性な縮合剤として機能し、ペプチド合成に適用可能であることを報告している (Scheme 8)。

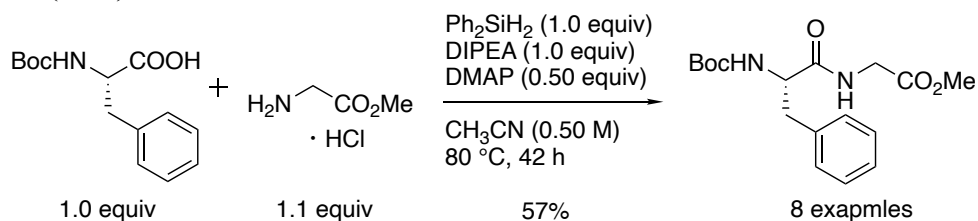
Charette (2016)



Scheme 8.

また 2017 年には容易に入手可能であるジフェニルシランを用いることでジペプチドまたはトリペプチド合成を達成している (Scheme 9)⁴⁶。

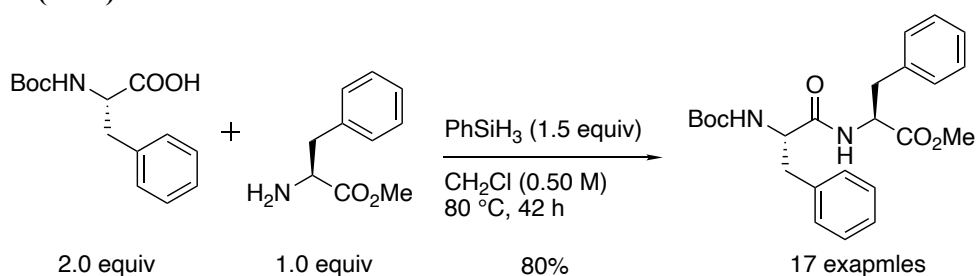
Charette (2017)



Scheme 9.

2020 年には Blanchet⁴⁷ らによってフェニルシランが種々のジペプチド合成に適用可能な縮合剤として見いだされている (Scheme 10)。本反応では、シランとカルボン酸基質が反応することで速やかに形成されるケイ素由来のジエステルまたはトリエステルが活性中間体であると推察されている。

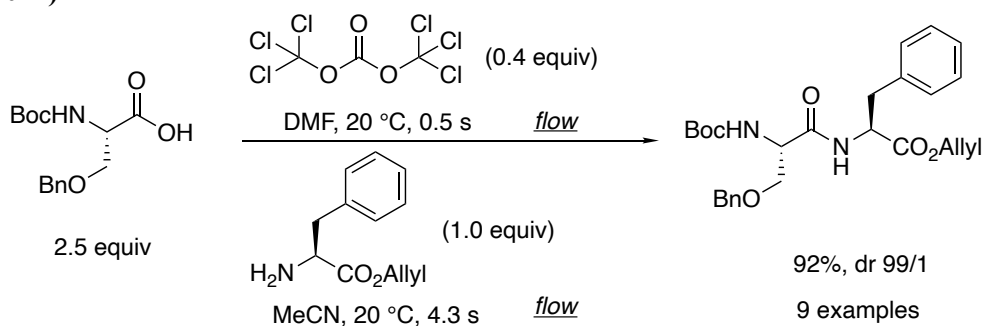
Blanchet (2020)



Scheme 10.

さらに近年、酸塩化物を用いたペプチド合成法として、2014 年布施⁴⁸ らはマイクロフロー法を用いて、ペプチドの連結に成功している (Scheme 11)。

Fuse (2014)



Scheme 11.

本反応ではカルボン酸基質となるアミノ酸を、安価で高活性なトリホスゲンと作用させることで、酸塩化物へと極めて迅速に変換され活性化されたのち自己無水物へと変換される。得られた酸無水物が、すぐさまアミン

と反応することによって、ラセミ化を抑制しつつペプチドの合成が可能となる。

2016 年布施ら⁴⁹は本方法を用いてフェグリマイシンの全合成を達成している(Figure 15)。フェグリマイシンは極めてラセミ化しやすいヒドロキシフェニルグリシン誘導体を化学構造中に複数含む天然物である。本生理活性物質の全合成例は、過去に一例のみであり、その合成は挑戦的な題材であるといえる。布施らはマイクロフローによるペプチド伸長およびバッチによる脱保護を行うことで、エピメリ化を引き起こすことなくフェグリマイシンの全合成を達成している。

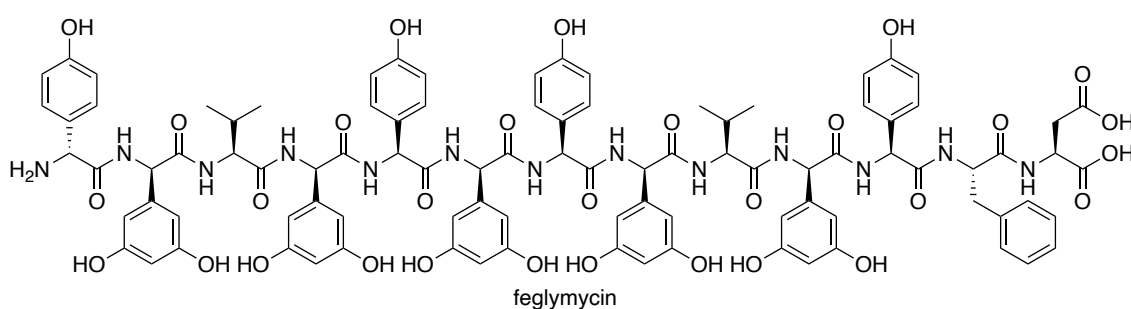


Figure 15. Structure of feglymycin

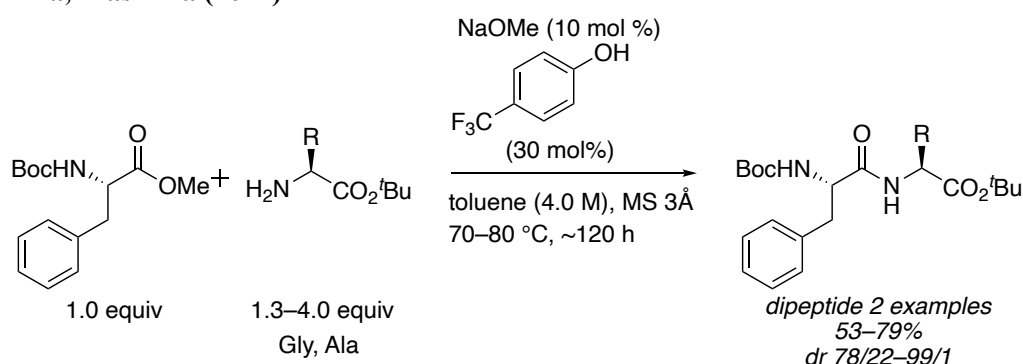
以上のように縮合剤を用いたペプチド合成法は、SPPS や LPPS への応用も行われており、1950 年代から現代に至るまで精力的な開発研究が行われている。

第三節 触媒的ペプチド合成

ここまで示したように、縮合剤を用いた方法論や酸ハロゲン化物を基質としたペプチド合成が様々なグループによって研究されてきた。しかしながら、縮合剤を用いた方法論では化学量論量の縮合剤を必要とすること、酸ハロゲン化物を用いた方法論では基質を調製する必要があることなど、それぞれ欠点を有している。こうした欠点を解決する方法論の一つとして、触媒を用いたペプチド結合形成反応が挙げられる。しかしながら、これまでに触媒的なアミド結合形成反応の報告例が知られている一方で、ペプチドの触媒的な合成例は酵素を用いた場合を除いて限定的である。

2012 年大嶋、真島ら^{11a}は、触媒量のナトリウムメトキシド存在下、アミノ酸メチルエステルを基質としたジペプチド合成を達成している (Scheme 12)。本反応は、触媒を用いたペプチド結合形成反応の初めての例となる。また本反応では、添加剤としてフェノール誘導体が有効に機能し、生成するペプチドのエピメリ化を抑制する。

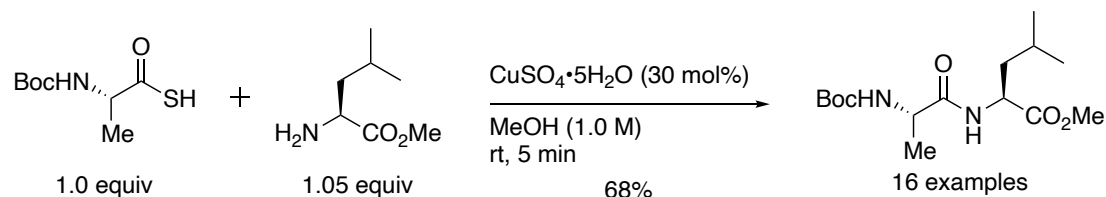
Ohshima, Mashima (2012)



Scheme 12.

また 2012 年 Gopi ら^{14d} はチオ酸を基質としたペプチド結合形成反応において、メタノール溶媒中で硫酸銅水和物が高活性な触媒として機能することを見出した(Scheme 13)。本反応では、チオ酸と銅が活性中間体を形成したのちアミンが反応することによって、極めて短い時間でのペプチド合成が可能であり、テトラペプチドの合成にも適用可能である。

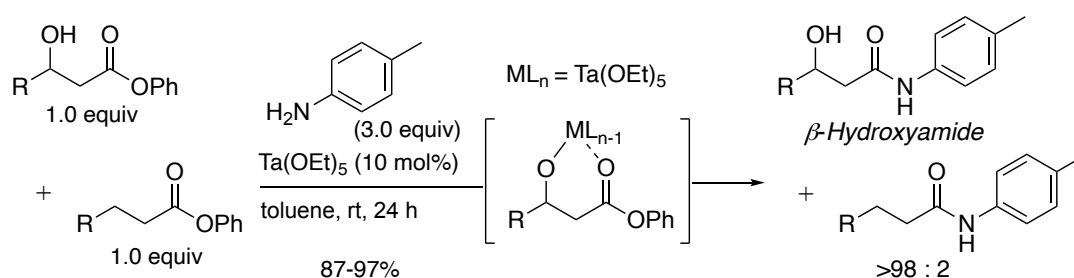
Gopi (2012)



Scheme 13.

2016 年には、辻、山本ら^{11b}によってセリンまたはトレオニンのエステルを基質とした触媒的なペプチド合成反応が報告された。本反応では触媒量のタンタルアルコキシドが、ヒドロキシ基を有するエステル基質に対して特異的に作用し、アミドを与える(Scheme 14)。タンタルアルコキシドを用いた本反応は、ヒドロキシエステルと単純エステル共存下での競争実験を行った場合に、化学選択的にヒドロキシエステル由来の生成物を与えることも明らかとなっている。

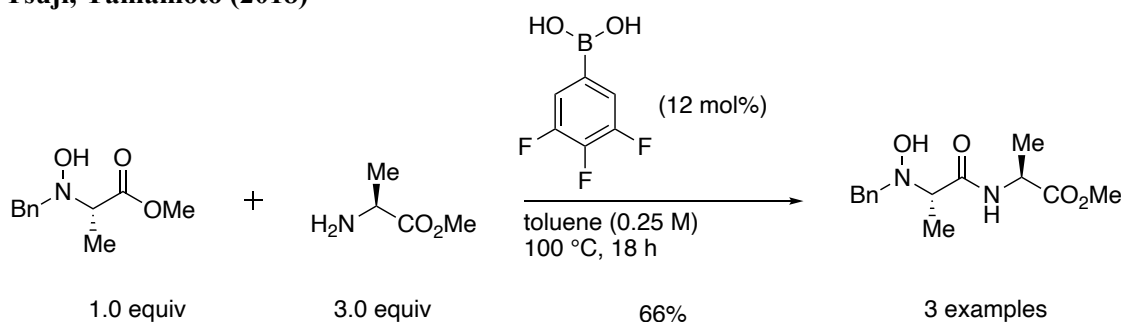
Tsuji, Yamamoto (2016)



Scheme 14.

さらに 2018 年に同グループによって、*N*-ヒドロキシアミノエステルを基質とした、芳香族ボロン酸を触媒として用いたペプチド合成法が開発された (Scheme 15)⁵⁰。本反応はボロン酸のヒドロキシ基の認識能を利用したペプチド合成例である。また本反応によって得られる *N*-ヒドロキシジペプチドはパラジウム存在下還元することで対応するジペプチドへと変換可能である。

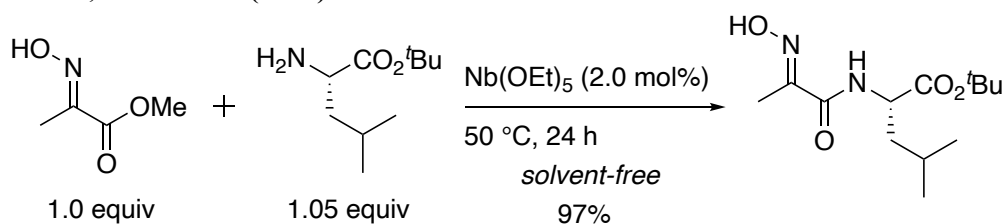
Tsuji, Yamamoto (2018)



Scheme 15.

さらに、同年、村松、山本ら⁵⁸によって *N*-ヒドロキシイミノエステルを基質としたペプチド合成が報告された (Scheme 16)。本反応では、触媒であるニオブウムアルコキシドが、オキシム部位のヒドロキシ基と結合を形成したのちにカルボニル基を活性化することで、アミンと円滑に反応し *N*-ヒドロキシイミノジペプチドが形成される。得られたイミノジペプチドは水酸化パラジウム存在下還元することでジペプチドへと変換可能である。本反応は無溶媒条件にて実施した場合に、高い収率が得られる傾向がある。

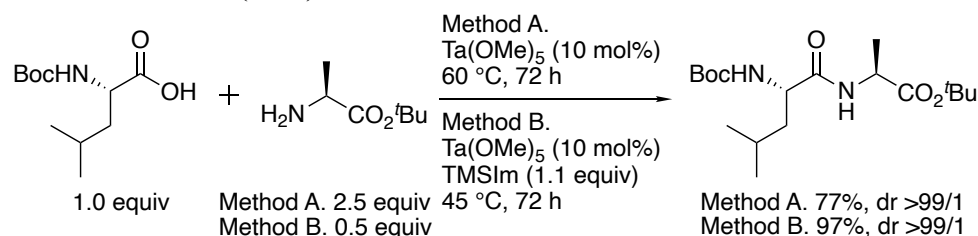
Muramatsu, Yamamoto (2018)



Scheme 16.

同グループでは 2019 年にタンタルまたはチタンをルイス酸触媒として用いることで、極めて広範な基質へと適用可能なペプチド合成を報告している (Scheme 17)^{11c}。

Muramatsu, Yamamoto (2019)



Scheme 17.

本反応では無溶媒条件にて、触媒を基質と反応させることによって高濃度で活性中間体が生成され则认为られている。また一部のペプチドの場合は反応系中で高活性なシリルエステルを発生させることによって、反応の際に脱離能が向上することで、より高い収率にて目的とするペプチドが得られることを報告している。また本反応はオリゴペプチド合成にも適用可能であり、フラグメント同士のカップリングの場合においても目的とするペプチドを、完璧にエピメリ化を抑制しつつ高収率にて得ることに成功している。なお同グループでは 2020 年に同様の手法を用いた β -アミノ酸を基質としたペプチド合成も報告している⁵²。

第四節 ホウ素触媒を用いたアミドおよびペプチド合成反応

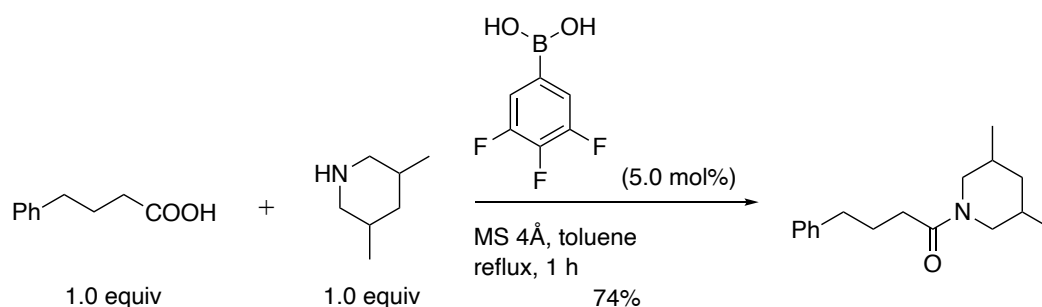
前述したように、エステルを代表とするカルボン酸等価体をはじめとした基質を用いた触媒的ペプチド合成の開発研究が、近年盛んに行われている。しかしながらこれらの方法は、依然としてあらかじめカルボン酸をエステルへと変換しなければならず、結果として工程数の増加に伴う収率の低下を招いている。このことから、真に効率的なペプチド合成法を開発するためには、カルボン酸とアミンを直截利用した、触媒を用いた脱水縮合による方法論が必要であると考えられる。カルボン酸とアミンを基質として用いた触媒的なアミド合成法としては、金属触媒としてチタン^{11c, 52, 53}、ジルコニウム⁵⁴、ハフニウム⁵⁵などを用いた例が知られている。さらに近年ではホウ素化合物を用いた例がいくつか報告されている。

ホウ素化合物を用いた触媒的脱水縮合反応は、ルイス酸性や高い安定性を示すことが知られている。またホウ素化合物は、環境調和性が高くしかも毒性も低い取り扱いの容易な化合物であり、有機合成化学上極めて重要な化合物である。

本節では、近年報告されたボロン酸を用いた触媒的ペプチド合成法の紹介を行うとともに、これまでに報告されてきた触媒的アミド化反応について説明する。

1996 年山本、石原⁵⁶らは、電子求引性置換基を有する 3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸が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見出している (Scheme 18)。本反応は、ボロン酸触媒アミド化反応の最初の例である。本アミド化反応では、脱水剤であるモレキュラーシーブスの存在下、トルエン溶媒中にてカルボン酸とアミンを反応させることで対応するアミドが得られる。本反応は水のみを副生成物とすることから、縮合剤を用いたアミド反応と比較して、環境調和性に優れた反応であるといえる。

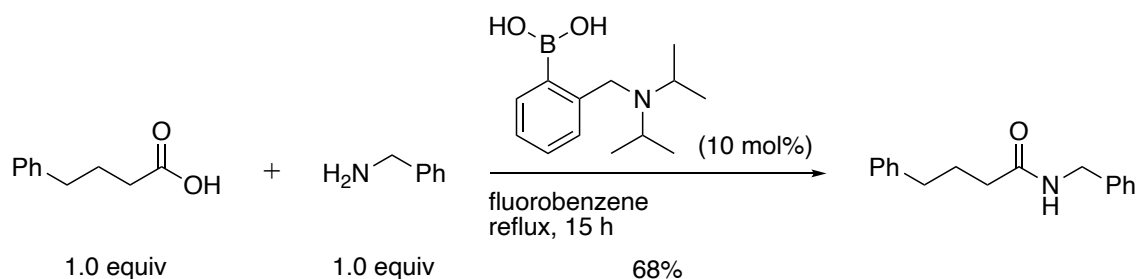
Yamamoto (1996)



Scheme 18.

山本らの報告を契機として、これまでに様々なグループによってボロン酸触媒が開発されてきた。一方で、ボロン酸触媒アミド化反応は、反応基質のアミンがボロン酸と反応するために、触媒が失活することが問題とされていた。2008 年 Whiting⁵⁷らはハウ素近傍にアミンを組み込んだボロン酸を報告している。本触媒では、組み込まれたアミン部位がハウ素の空軌道を抑えることで、反応基質のアミンによる触媒の失活が抑制されている (Scheme 19)。

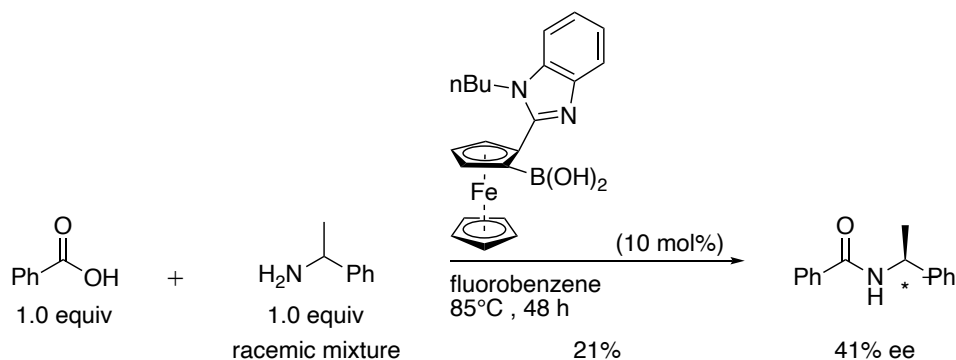
Whiting (2008)



Scheme 19.

同年、Whiting⁵⁸らは面不斉を有するフェロセンを導入した光学活性ボロン酸を開発している。彼らは本触媒を用いた速度論的光学分割により、ラセミ体のアミンからのキラルなアミドの合成を実現している (Scheme 20)。

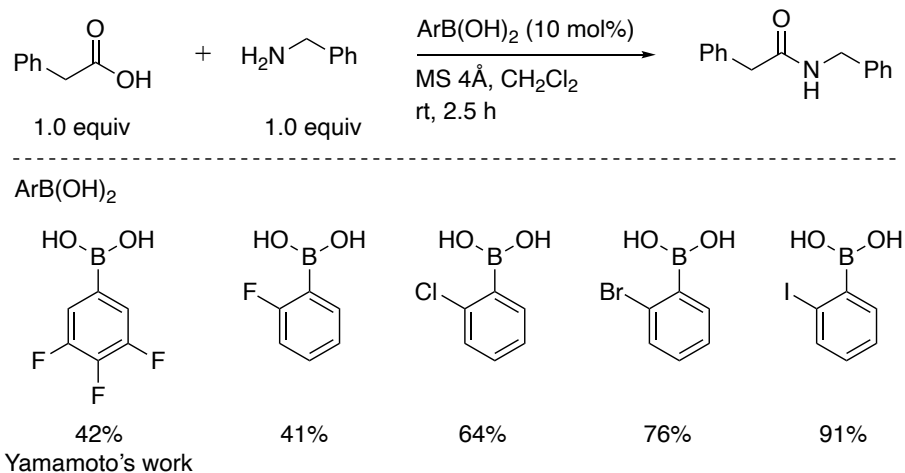
Whiting (2008)



Scheme 20.

2008 年 Hall⁵⁹らは、ホウ素原子のオルト位にハロゲン原子[†]を有するボロン酸を触媒として用いたアミド化反応を報告している。これまで報告されてきた触媒的アミド化反応は、高温条件が必須であった一方で、本反応では室温でのアミド化反応を実現している (Scheme 21)。

Hall (2008)

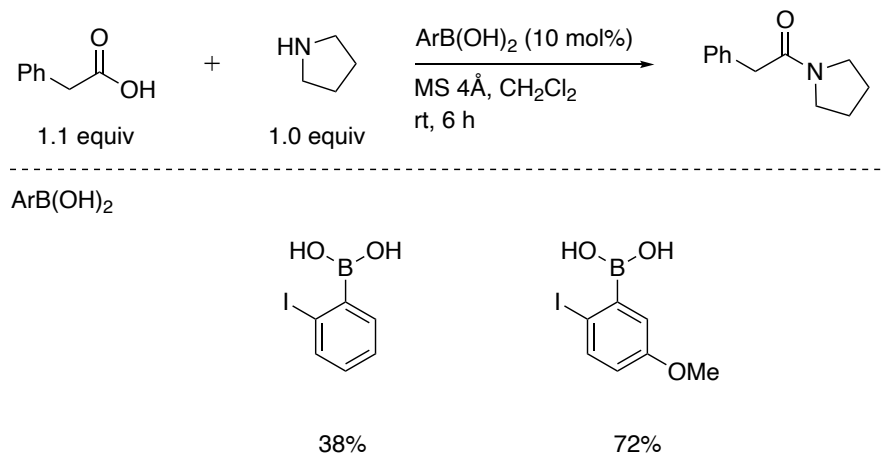


Scheme 21.

[†] ハロゲン原子の置換基効果については第二章第一節で後述する。

さらに 2012 年 Hall⁶⁰ らは、ハロゲン原子パラ位に電子供与性の置換基を組み込むことで触媒活性が向上することを報告している (Scheme 22)。

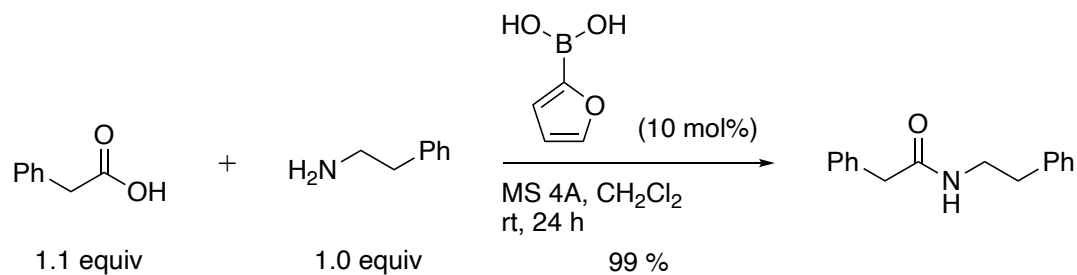
Hall (2012)



Scheme 22.

2015 年 Chen⁶¹ らは、容易に入手可能である安価な 2-フラニルボロン酸が、室温条件下での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た (Scheme 23)。

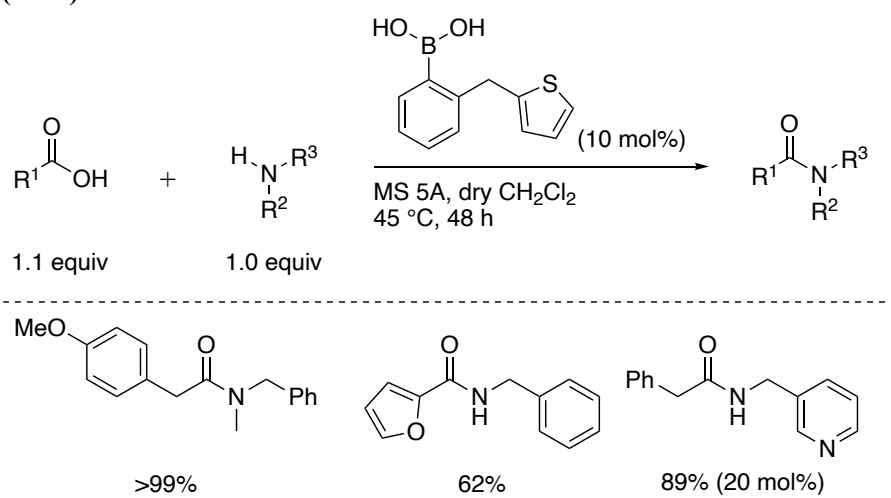
Chen (2015)



Scheme 23.

2015年 Blanchet⁶²らはチオフェン環を有するフェニルボロン酸誘導体を用いたアミド化反応を報告している。本反応は広範な基質を用いたアミド合成が可能である。すなわちカルボン酸基質としては、脂肪族カルボン酸のみならず芳香族カルボン酸を用いることが可能であり、アミン基質としては脂肪族アミンだけでなく芳香族アミンも適用可能であることが見出された(Scheme 24)。

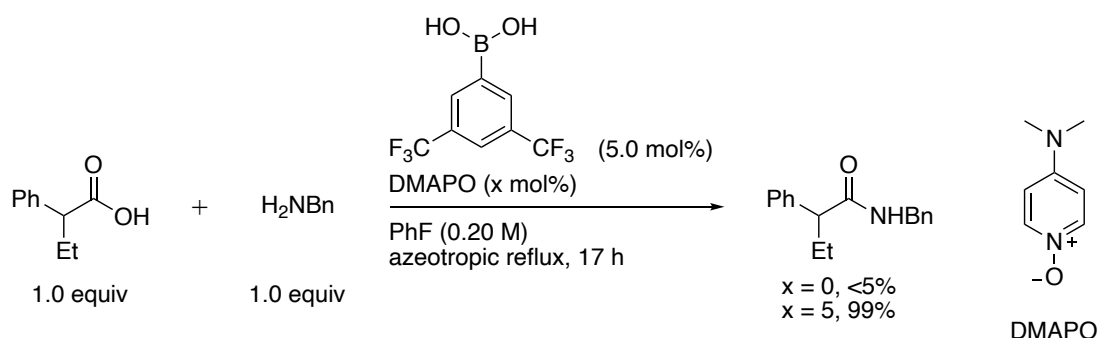
Blanchet (2015)



Scheme 24.

2016 年石原ら⁶³は、電子求引性基を有するボロン酸触媒と DMAPO を用いることで、カルボニル α 位に置換基を有するカルボン酸基質や芳香族カルボン酸の直截的アミド化反応を実現している。本反応では、ボロン酸触媒のみを用いた場合にはアミド化反応がほとんど進行しない系においても、DMAPO を触媒量添加することによって、高収率で目的とするアミドが得られることが明らかとなっている (Scheme 25)。

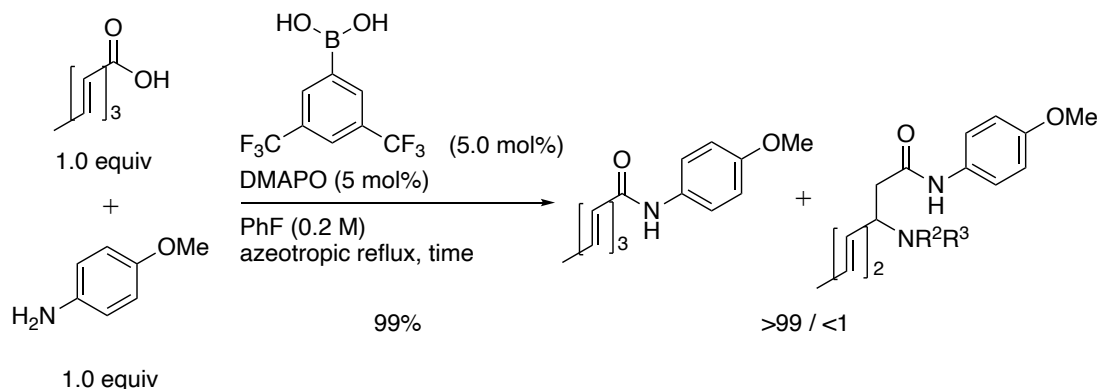
Ishihara (2016)



Scheme 25.

なお本触媒反応は β -アクリル酸誘導体のアミド化反応の高活性触媒として機能することも明らかとなった (Scheme 26)。すなわち協奏型触媒存在下アクリル酸誘導体と p -メトキシアニリンとのアミド化反応を行うと、99%の高収率で所望とするアミドが得られた。この時マイケル付加体はほとんど得られない。

Ishihara (2016)

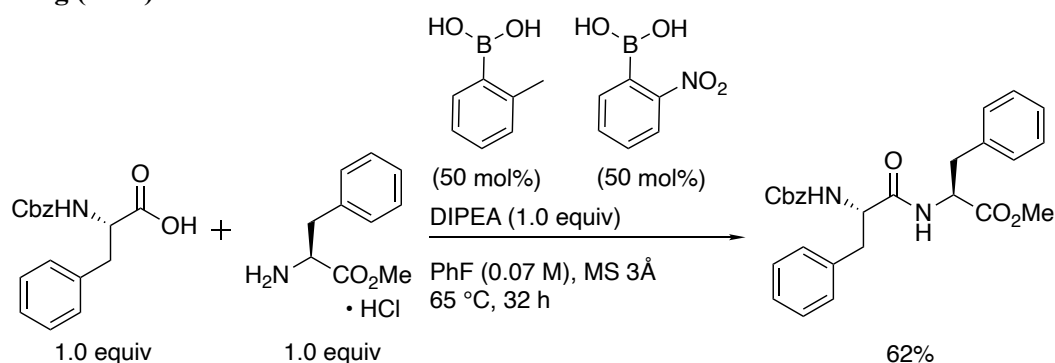


Scheme 26.

以上のように、ボロン酸触媒を用いたアミド化反応の開発研究が、これまでに様々なグループによって精力的に行われてきた。一方で、本手法を触媒的なペプチド合成へと展開した成功例は、未だ限定的であるのが現状である。

2013 年 Whiting⁶⁴ らは、二種類のボロン酸触媒を併用することでペプチド合成を実現している (Scheme 27)。本反応では、フェニルアラニンをカルボン酸基質としたペプチド結合形成反応を実施しているものの、対応するペプチドは中程度の収率で得られるのみである。

Whiting (2013)



Scheme 27.

また本ペプチド結合形成反応を実施するには、通常のアミド化反応と比較して過剰量の触媒を必要とする。こうした Whiting らの報告は、ボロン酸触媒を用いたペプチド合成反応における課題を浮き彫りにしている。触媒的ペプチド合成において過剰量のボロン酸が必要となる原因としては、アミノ酸基質による触媒の不活性化が主な要因として考えられている。

2015 年 Hall⁶⁵ らは、カルバマート系保護基を有する α -アミノ酸をカルボン酸基質とした場合に、基質とボロン酸が複合体を形成することによりボロン酸触媒が不活性化することを報告している (Figure 16)。

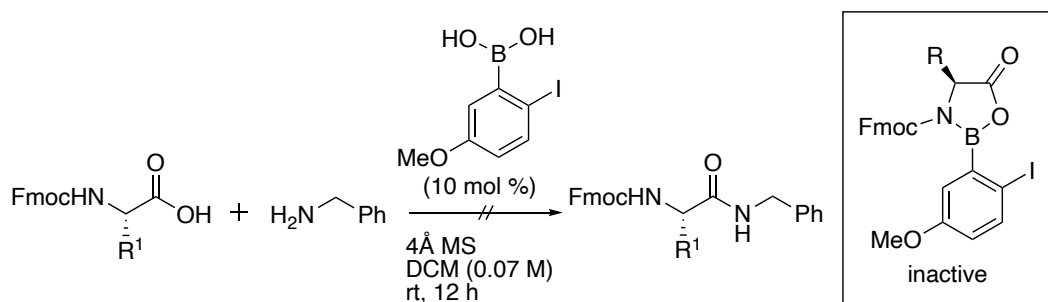
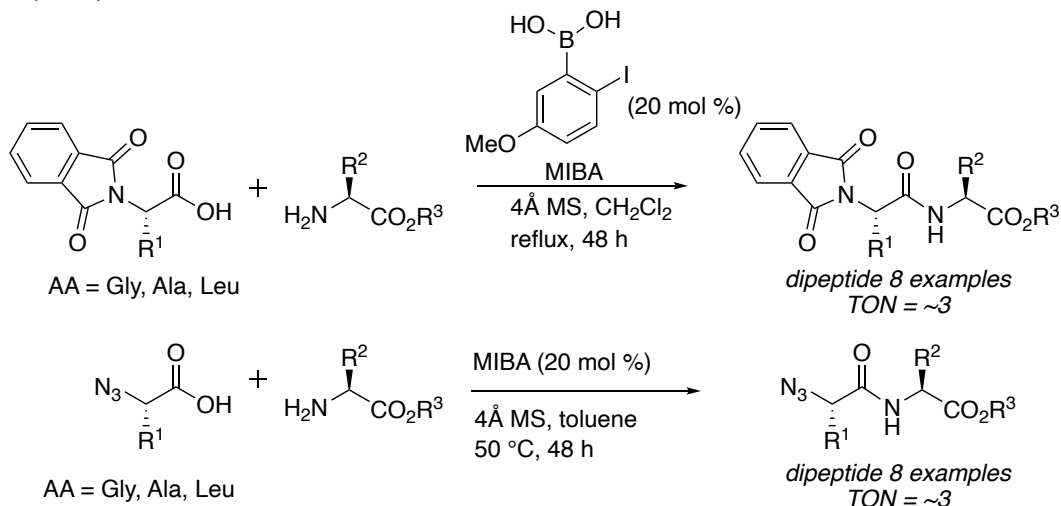


Figure 16. Inactivation formation of boronic acid due to amino acid.

ボロン酸触媒は β -アミノ酸を基質としたペプチド合成において、適度な触媒活性を示すことから、こうした事象は α -アミノ酸特異的なものであるといえる。このような課題の改善策の一つとして、アミノ酸窒素上保護基の変更が考えられる。

実際、2015 年 Hall⁷³ らは窒素上の保護基としてフタロイル基もしくはアジド基を用いることで触媒的なジペプチド合成を実現した(Scheme 28)。

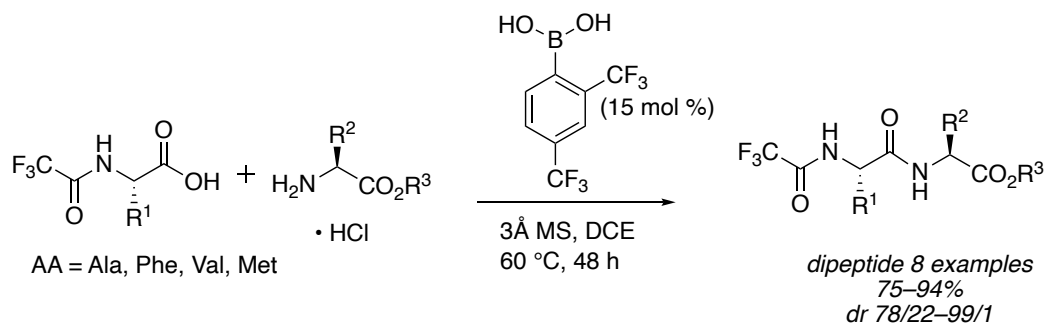
Hall (2015)



Scheme 28.

また 2018 年石原ら⁶⁶は、窒素上の保護基にトリフルオロアセチル基を用いることで触媒的なジペプチド合成を実現している(Scheme 29)。

Ishihara (2018)

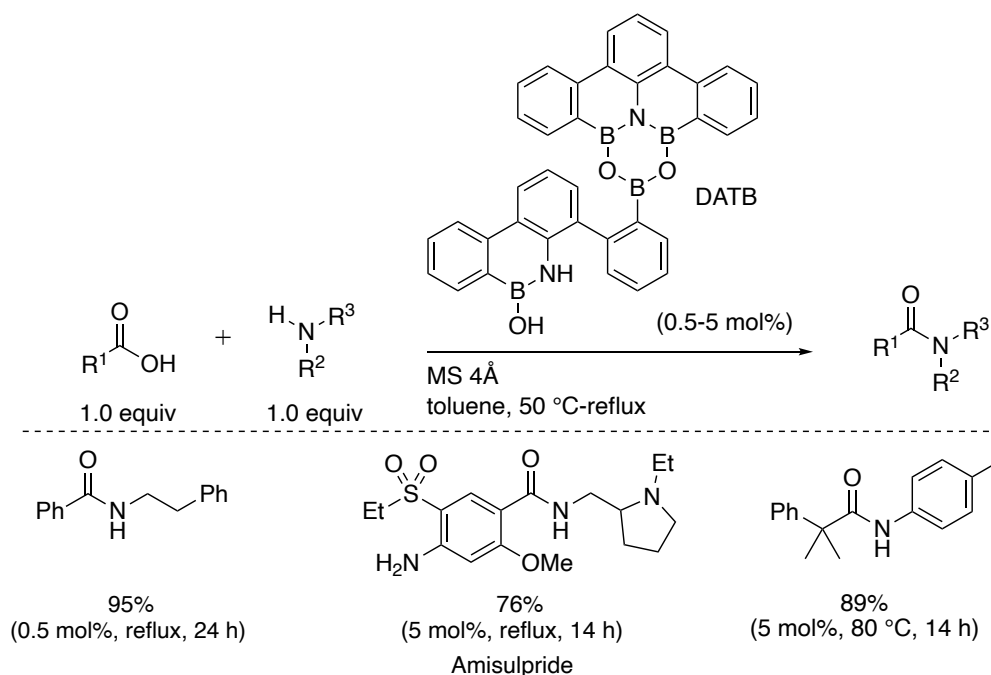


Scheme 29.

しかしながら、低い触媒回転数やエピメリ化の問題に加え、汎用性の高い保護基であるカルバマート系保護基が利用できない点は、依然として触媒的なペプチド合成において解決すべき課題である。

我々が研究を行っている途上で、触媒的ペプチド合成反応の成功例が相次いで報告された。2017 年柴崎、熊谷ら⁶⁷は DATB 骨格を有する新規複核ホウ素触媒を用いたアミド結合形成反応およびペプチド合成を報告している。本反応は従来のホウ素触媒と比較して高活性であり、広範な基質形成に適用可能である (Scheme 30)。

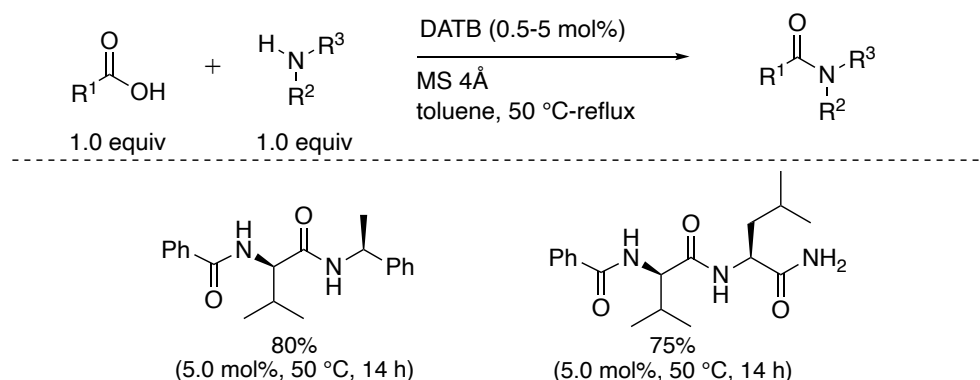
Kumagai, Shibasaki (2017)



Scheme 30.

また、ペプチド結合形成の際にエピメリ化を起こしやすい、*N*-ベンゾイルルアミノ酸誘導体に対しても DATB を用いることが可能であり、目的とするジペプチドが光学純度を損なうことなく得られることを報告している (Scheme 31)。

Kumagai, Shibasaki (2017)

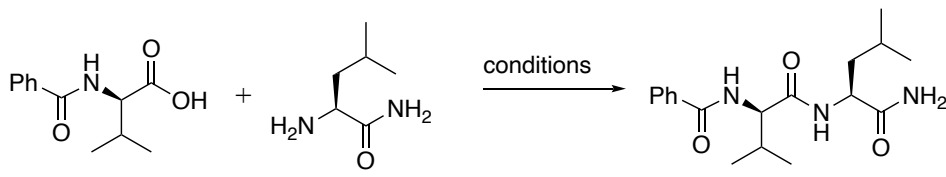


Scheme 31.

比較として、EDCI を用いて行った縮合条件では、目的化合物がほとんどエピメリ化することが確認されている (Table 5)。

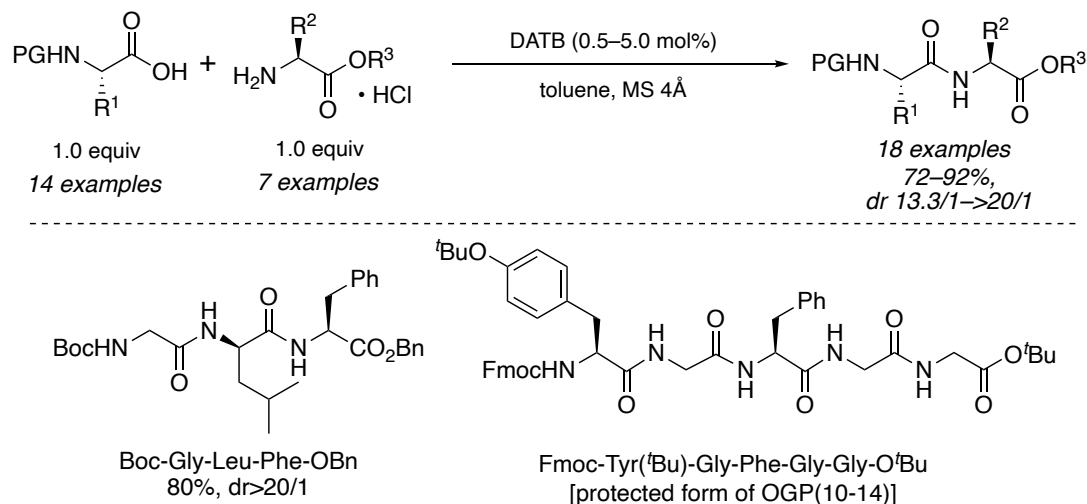
Table 5. Comparison of reaction conditions

Kumagai, Shibasaki (2017)

	
conditions	result
DATB (5.0 mol%), toluene, MS 4Å, 50 °C, 14 h	75%, stereochemically pure
EDCI (1.0 equiv), CH ₂ Cl ₂ , rt, 4 h	89%, diastereomeric mixture (53/47)

さらに 2018 年柴崎、熊谷ら⁶⁸は、DATB を用いた脱水縮合反応が広範なペプチド合成へと適用可能であることを見出した。本反応では、カルバマート系保護基を有するアミノ酸を基質とした広範なジペプチドの合成が可能である。さらにエピメリ化を最低限に抑制しつつ、トリペプチドやオリゴペプチドの合成にも適用している (Scheme 32)。

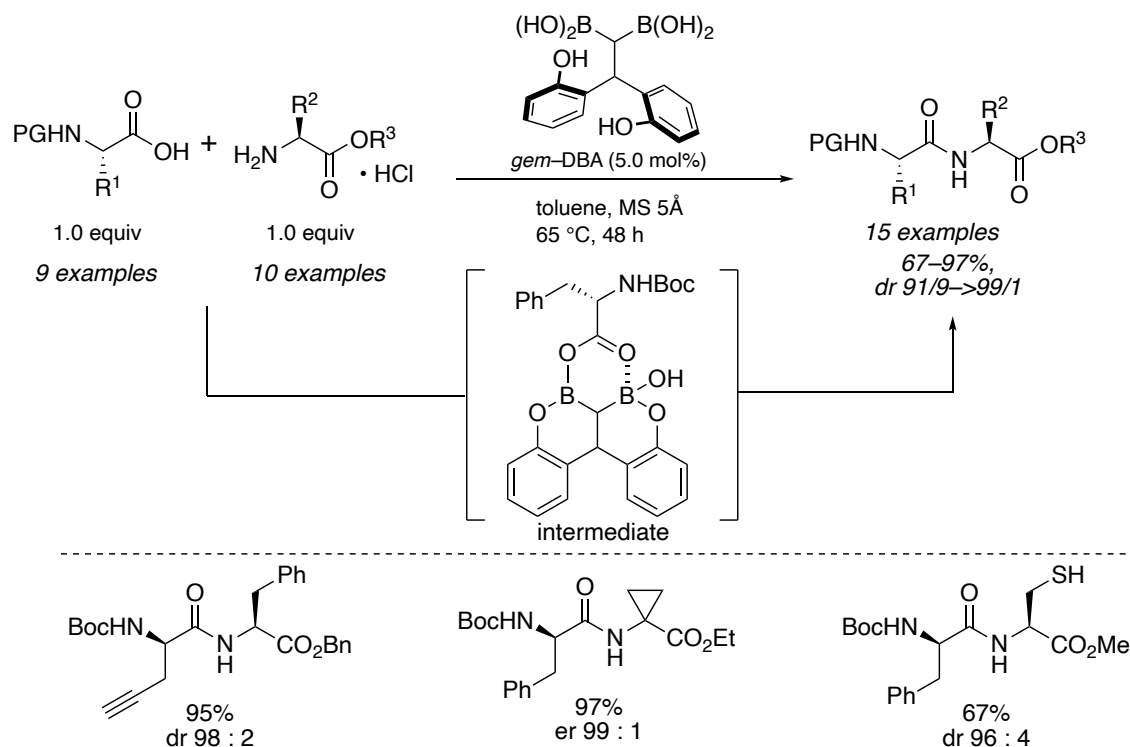
Kumagai, Shibasaki (2018)



Scheme 32.

また 2020 年竹本⁶⁹らは、分子内に B–C–B 結合を有する *gem*-DBA がペプチド合成において、高活性な触媒として機能することを見出している (Scheme 33)。

Takemoto (2020)



Scheme 33.

竹本らが開発した触媒は、分子内に存在するボロン酸部位とフェノール性のヒドロキシ基が脱水反応を起こしたのち、ジボロールを生じる。このジボロールが触媒活性を発現し、カルボン酸を活性化することが報告されている。本触媒反応はアルキンを有した α -アミノ酸や、シクロプロパン環を有した α -アミノ酸など非天然型のアミノ酸を用いたペプチド合成が可能である。なお、一般に触媒の失活が懸念される、スルファニル基を有するシステインを基質とすることにも成功している。

以上のように、近年ホウ素錯体触媒を用いたペプチド合成の成功例が相次いで報告されており、これらの結果は複核ホウ素錯体触媒が、ペプチド合成へと有効に機能することを示すものである。触媒的ペプチド合成において、高活性なホウ素触媒を創製するためには、既存の単純なボロン酸構造のみに依らない新規骨格の設計および先述した触媒の不活性化を超克する反応系の開発が必要であると考え研究に着手した。

第二章 ジボロン酸無水物を触媒とした脱水縮合反応の開発

第一節 触媒反応設計

これまで示したように、各種アミノ酸を基質とした触媒的ペプチド合成の成功例が数例が知られている。こうした背景のもと、我々は独自に、分子内に2つのホウ素原子を組み込んだジボロン酸無水物を用いた、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成の開発研究に着手した(Figure 17)。

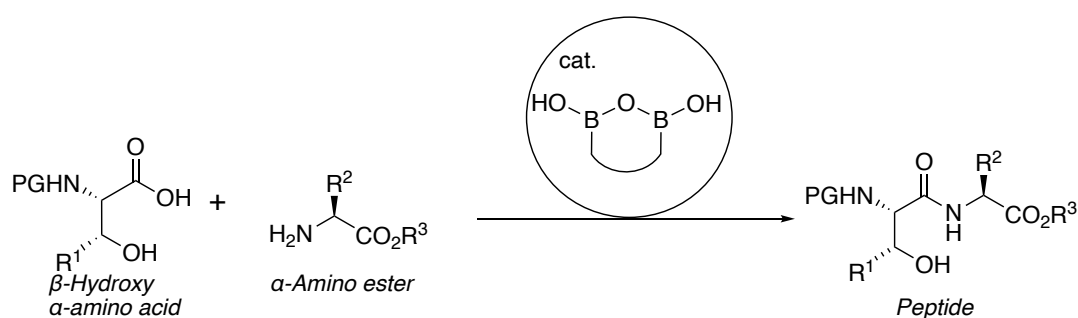


Figure 17. Our initial purpose.

分子内に B-O-B 結合を有したジボロン酸無水物を用いるとともに、 β 位にヒドロキシ基を有する α -アミノ酸を基質とすることで、脱水縮合がより効率的に進行することを期待した。すなわち触媒が基質ヒドロキシ基との共有結合を形成した後、多環性アシルボロナートの形成を経たカルボニル基の活性化により、基質支配型のペプチド結合形成反応が円滑に促進されるものと考えた(Figure 18)。

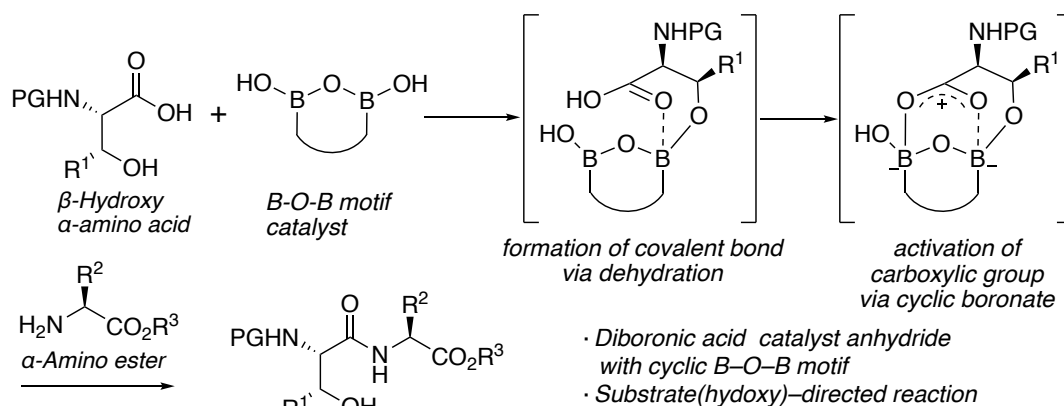
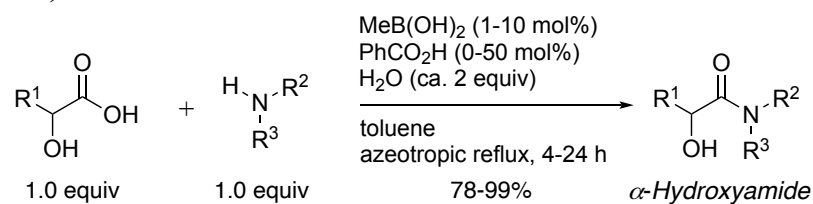


Figure 18. Our hypothesis

基質支配型のアミド化反応の例として、2013 年石原⁷⁰らが報告した例としてアルキルボロン酸を触媒として用いた α -ヒドロキシカルボン酸の触媒的アミド化が知られている。本反応では、アルキルボロン酸が、基質のヒドロキシ基を認識したのちカルボニル基の活性化を行うことで、高活性な触媒として機能することが明らかになっている (Scheme 34)。

Ishihara (2013)



Scheme 34.

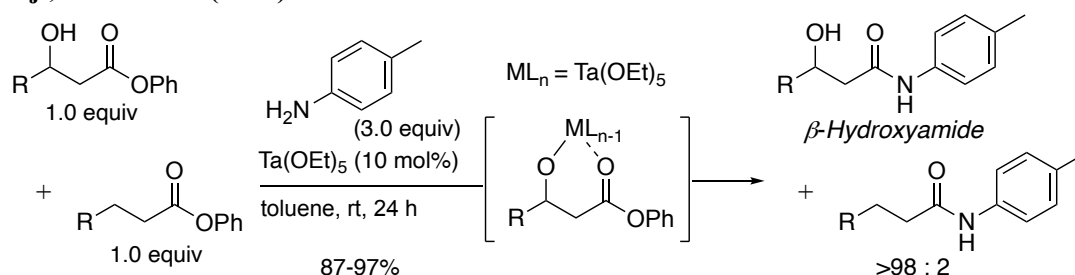
また本反応では、芳香族ボロン酸触媒と比較してアルキルボロン酸を用いた場合に、より良い結果を与える (entries 6–7, Table 6)。

Table 6. Comparison of reaction conditions.

<p style="text-align: center;">1.0 equiv 1.0 equiv catalyst (10 mol%), H₂O (2.2 equiv), toluene, azeotropic reflux</p>		
entry	catalyst	yield (%)
1	A	8
2	B	6
3	C	6
4	B(OH) ₃	1
5	PhB(OH) ₂	21
6	MeB(OH) ₂	73
7	ⁿ BuB(OH) ₂	89
8	ⁱ PrB(OH) ₂	2
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>Yamamoto (1996)</p> <p>A</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Whiting (2008)</p> <p>B</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Hall (2008)</p> <p>C</p> </div> </div>		

さらに 2016 年には、先述した山本^{11b}らによる例が報告されている。山本らは、タンタルアルコキシドを触媒とした β -ヒドロキシエステル特異的なアミド合成を報告している (Scheme 35)。本反応でも、触媒が基質のヒドロキシ基と反応したのちにカルボニルを活性化するという反応機構が想定されており、基質支配型のアミド化反応を実現している。これらの例はいずれもヒドロキシ基の配向性を巧みに利用した例であるが、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸をカルボン酸基質として、触媒的なペプチド合成を達成した例は未だ知られていない。

Tsuji, Yamamoto (2016)



Scheme 35.

ところで、我々の研究開発の途上で、ボロン酸触媒アミド化反応に関する新たな反応機構が提唱された。すなわち、従来ボロン酸触媒アミド化反応の反応機構としては、山本⁵⁶らによって提唱された、1 当量のカルボン酸に対して 1 当量のボロン酸との脱水反応により生じるアシルボロナート **I** が活性中間体と想定されていた (Figure 19)。

Yamamoto (1996)

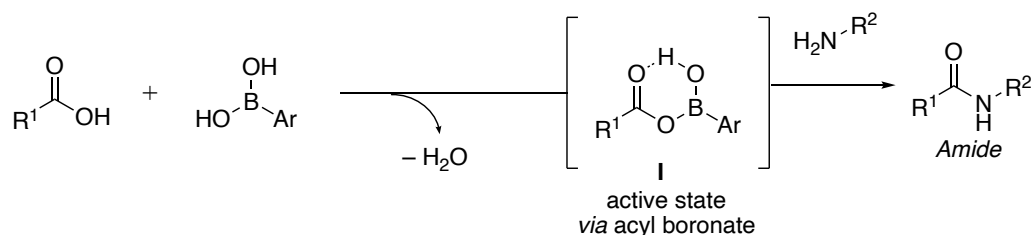


Figure 19. Conventional mechanism via acyl boronate

これに対して 2018 年、Whiting、Sheppard ら⁷¹は、アシルボロナート**I**が 2 量化して生成する B–O–B 結合を有した多環性二核ボウ素中間体**II**が、アミド化反応における真の活性種であるという新たな反応機構を提唱した (Figure 20)。

Whiting / Sheppard (2018)

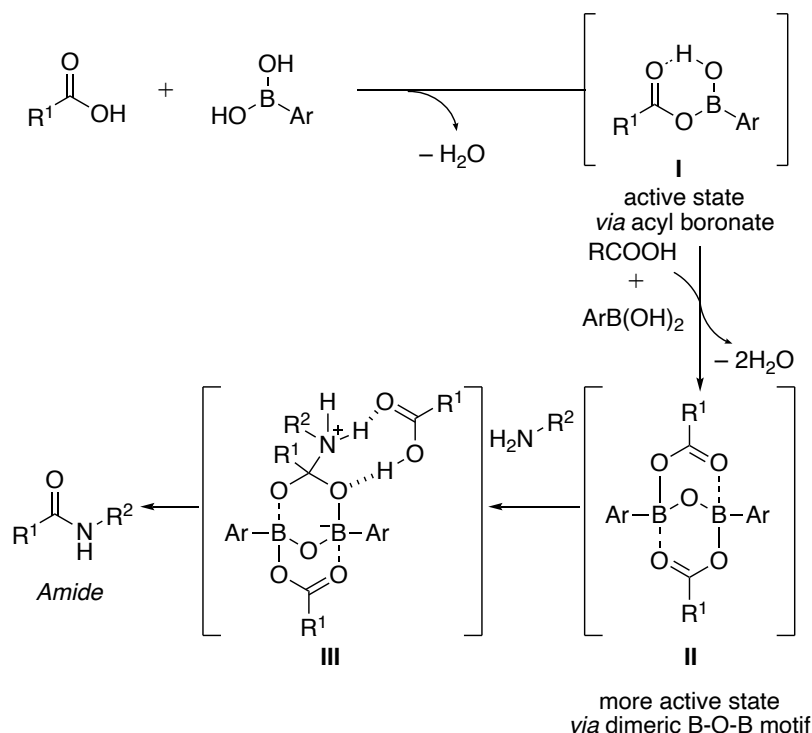


Figure 20. Recent mechanism via dimeric B–O–B motif

彼らは、単離された反応中間体の結晶構造ならびに計算化学からこの新たな反応機構を提示している。中間体**II**に対し、もう一分子のカルボン酸基質を介した水素結合ネットワークによるアミンの近接化と、求核付加によって生成する中間体**III**を経由することで、より低いエネルギー障壁を介してアミド化反応が進行すると考えられている。彼らは本報告の中で、中間体**II**の有する B–O–B 結合によるカルボン酸基質の架橋型活性化が、ボロン酸触媒アミド化反応におけるカルボン酸の活性化機構において、極めて重要であることを強調している。こうした彼らの報告は、当初我々が想定していた分子内に B–O–B 結合を有するジボロン酸無水物が、ペプチド結合形成反応において高活性な触媒として機能することを支持するものである。

具体的な触媒候補分子として、我々は、多様な誘導体合成を視野に入れ、ビフェニルを基本骨格とする環状ジボロン酸無水物を選定した(Figure 21)。

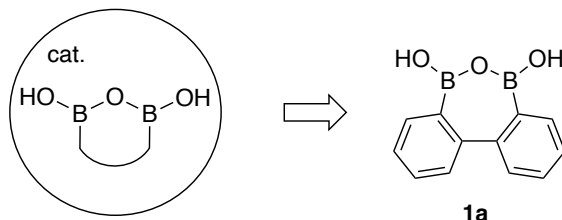


Figure 21. Design of diboronic acid anhydride **1a**

また、触媒設計の指針に関連して、2008 年 Hall⁵⁹ らは、フェニルボロン酸のオルト位にハロゲン原子を組込むことで、触媒活性が飛躍的に向上することを見出している。この理由は諸説あるが、ハロゲン－水素結合もしくはハロゲン原子からホウ素原子への電子の流れ込みといった、電子的要因に起因する活性中間体の安定化によるものと推察されている。

すなわち、2012 年 Hall ら⁶⁰は、2010 年の Marcelli⁷²の報告をふまえ、ハロゲン原子としてヨウ素原子を含んだボロン酸触媒を用いた場合の反応機構を示した(Figure 22)。

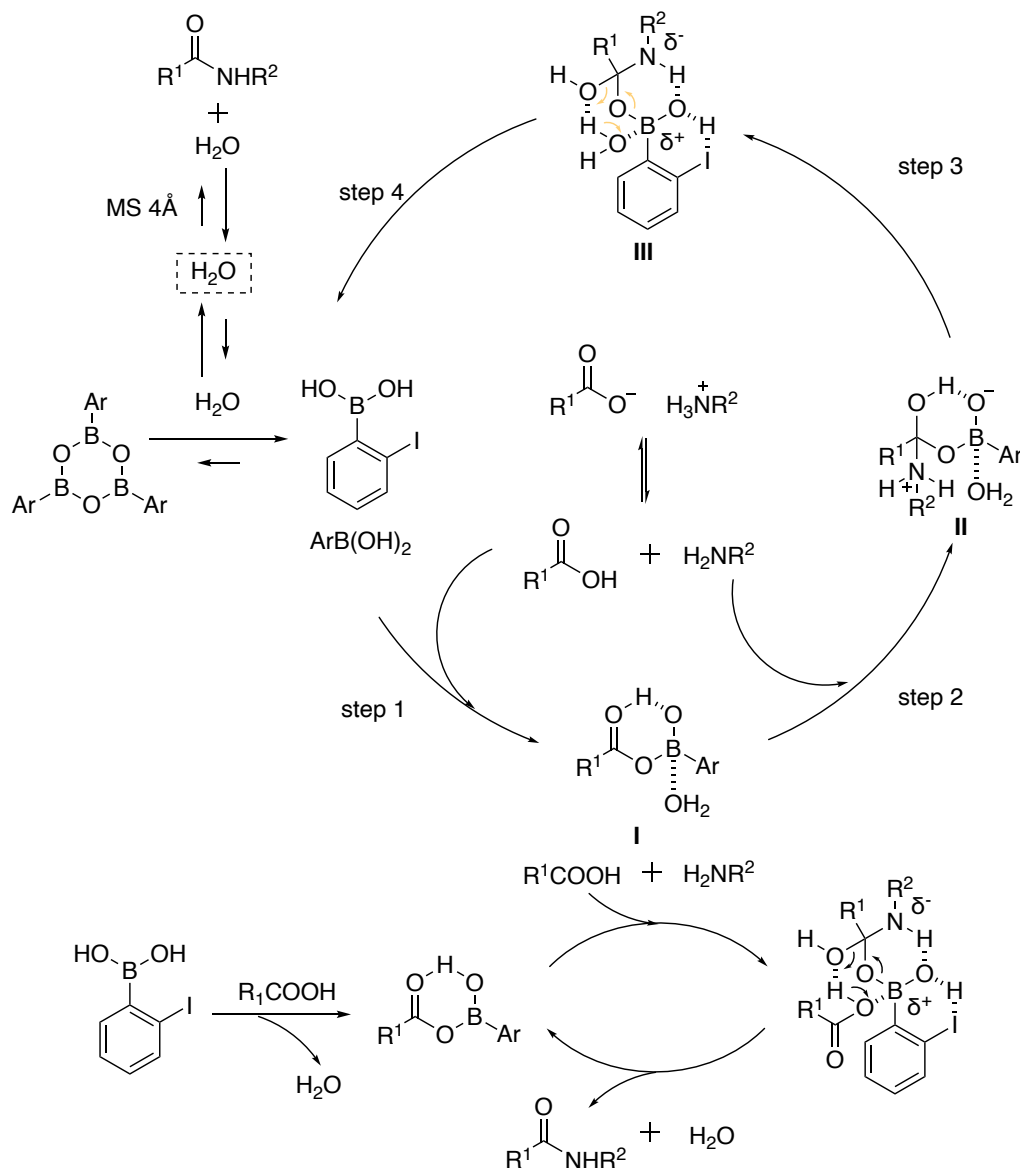


Figure 22. Proposed Mechanism by Hall.

本反応では、カルボン酸がアシルボロナート**I**を形成したのち、副生成物である水分子が配位することで中間体**II**を形成する。その後、ボロン酸分子内に存在するヨウ素原子との水素結合によって中間体**III**が生成される。ボロン酸との芳香族ボロン酸のオルト位にヨウ素原子が配置されていることで律速段階である脱水の道程(step 4)において、ヒドロキシ基とヨウ素原子間の分子内水素結合による安定化が働き、より高い触媒回転が実現

できたものと考えられている。なお、ボロン酸は無水条件では脱水縮合し三量体となってボロキシンを形成しており、系中の水によって遊離のボロン酸に戻ることが述べられている。このことから、MS4Å が反応中に水を吸収する役割のみならず、水を放出する役割(reservoir effect)を担っていると考えられる。反応機構はまず、三量体のボロキシンがボロン酸となり触媒反応が開始される。その後ボロン酸により活性化されたカルボン酸とアミンの反応が起こり、生成物となるアミド体が得られるとともに、水が遊離することで触媒が再生される。このような触媒サイクルで反応が進行していることが示唆されることから、ホウ素原子のオルト位のハロゲン原子は、活性中間体の安定化に寄与していることがわかる。また Hall らはハロゲン原子上の電子密度を向上させることによって、先述したハロゲン原子による活性中間体の安定化効果が向上し、さらに触媒活性が向上したことを見出している。Figure 23. はホウ素原子のオルト位のヨウ素原子に対して、電子供与性の官能基を導入した種々の触媒による結果を示すが、ヨウ素原子のパラ位にメトキシ基を組みこむことで触媒活性が向上し、大幅に収率が改善することが明らかとなっている(Figure 23)。

Hall (2012)

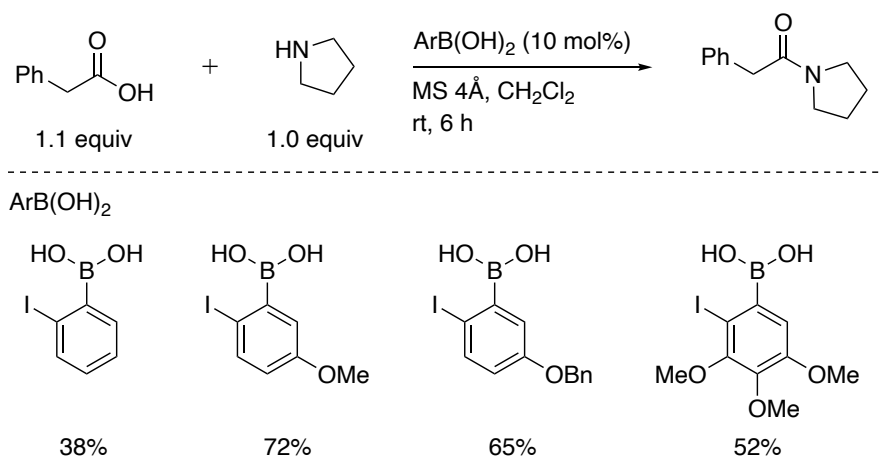


Figure 23. Catalytic amidation using MIBA.

一方、電子求引基のフッ素原子を組み込んだ場合では収率の低下が認められている。以上の結果からも、ハロゲン原子に対するパラ位の置換基が、ヨウ素の電子密度に影響を与え、触媒活性に大きな差異を生み出すことが示唆されている(Figure 24)。

Hall (2012)

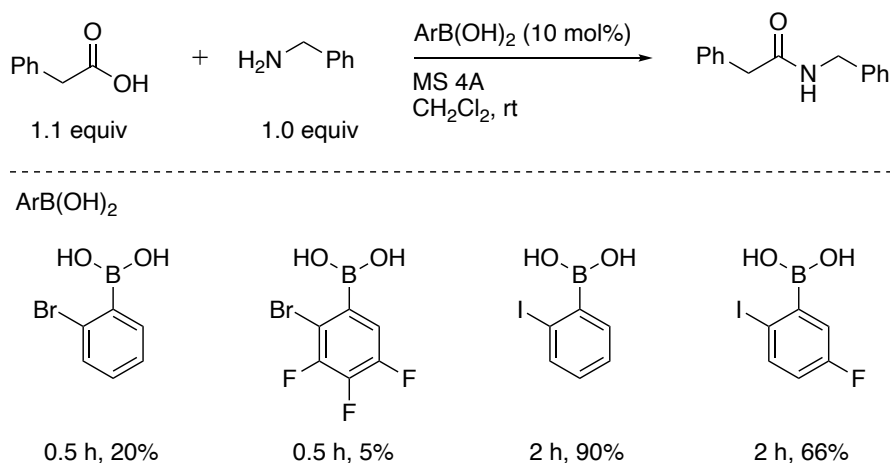
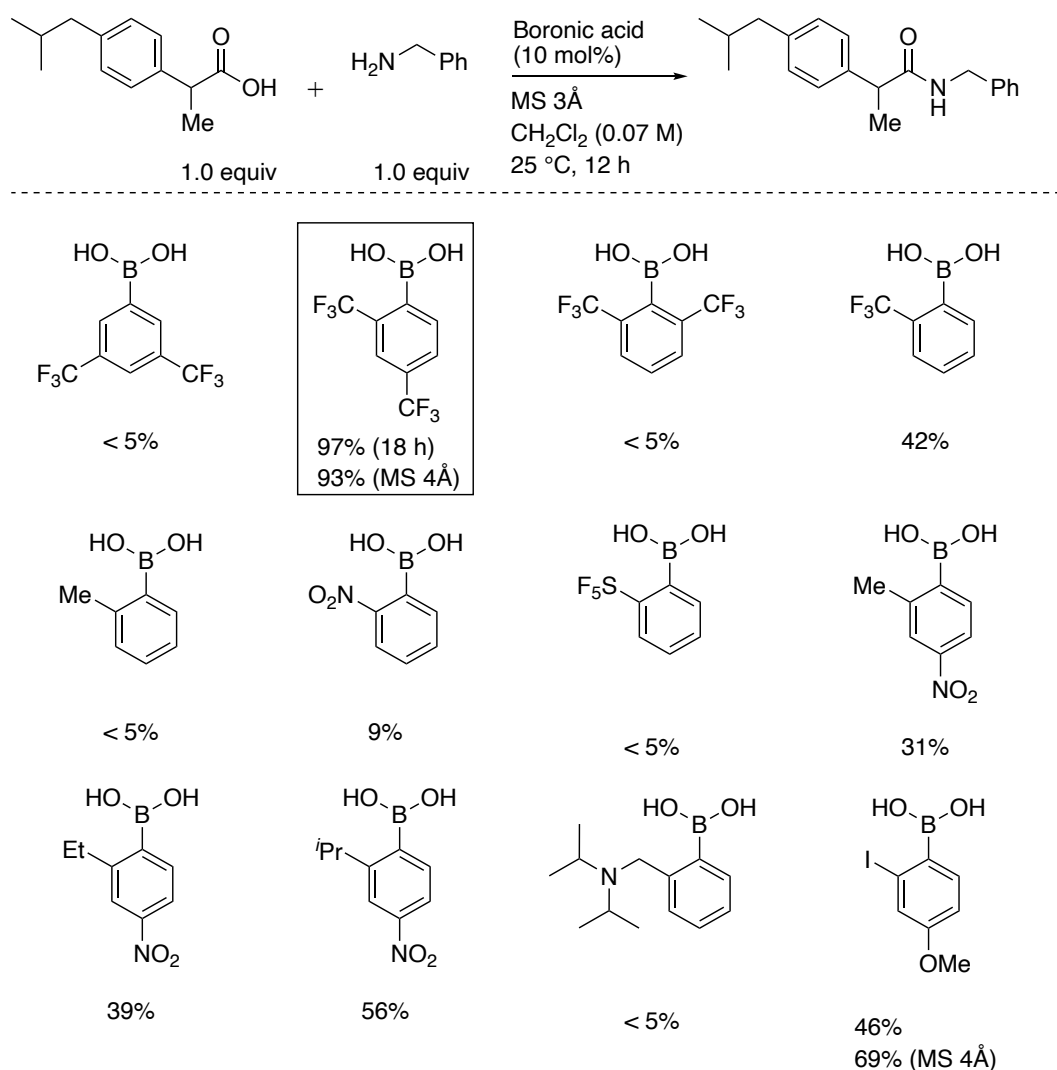


Figure 24. Catalytic amidation using MIBA.

ヨウ素原子の置換基効果に関連して、2013年 Guo⁷³らは、ヨウ素原子から電子がホウ素原子へ流れ込むことによって活性中間体の安定化に寄与している可能性を主張している。すなわち、アミンがカルボン酸基質に付加したのちオルソアミナール中間体が形成される。この場合、ヨウ素原子の sp^2 軌道とホウ素原子の p 軌道の間に軌道の重なりが生じる。よってヨウ素原子の sp^2 軌道からホウ素原子の空の p 軌道へと電子供与することで、遷移状態のさらなる安定化が行われると報告している。

また 2018 年、石原⁶⁶らの報告によって、ボロン酸オルト位置換基の立体的要因が触媒活性に大きく寄与することも明らかとなっている。石原らによって開発された 2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸は、立体障害の大きい置換基をホウ素のオルト位に組み込むことで、触媒活性を向上させた例の一つである(Scheme 36)。また立体障害の大きい置換基を両オルト位にも組み込んだ場合や、ペンタフルオロスルファニル基などを組み込んだ場合には、触媒活性が極端に低下することも明らかになっている。

Ishihara (2018)



Scheme 36.

石原らは、オルト位の置換基の効果に関してはアミン基質による触媒の不活化を阻止するためと述べている (Figure 25)。

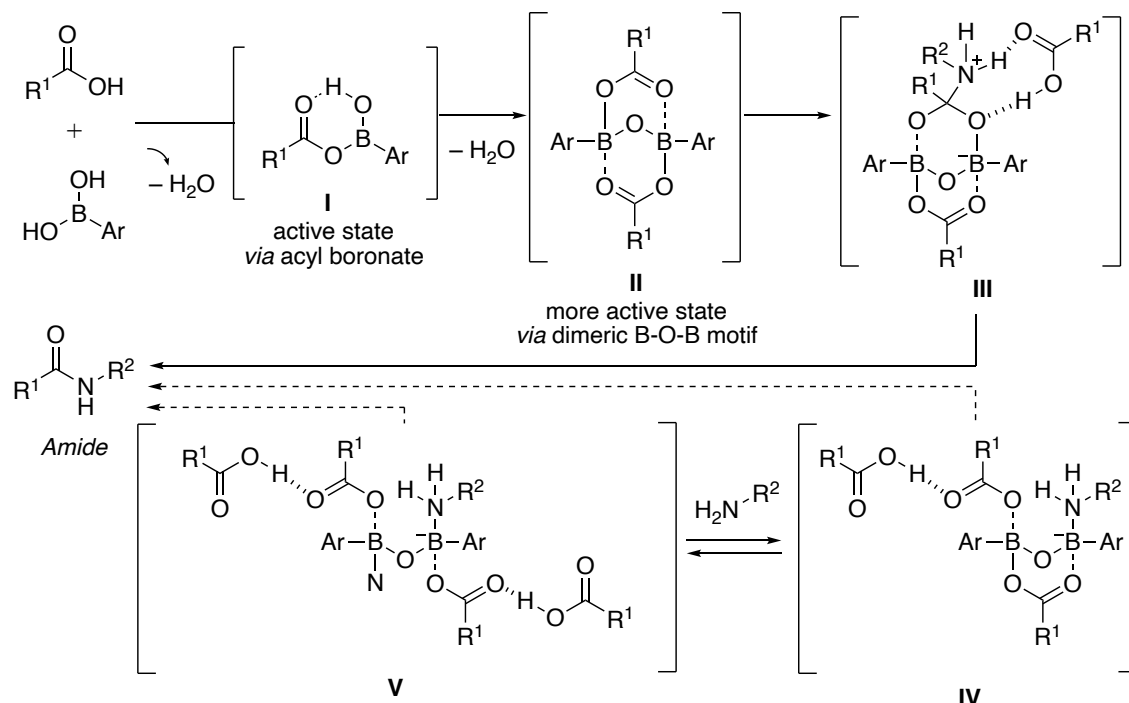


Figure 25. Amidation pathway using boronic acid catalysts.

すなわち、ホウ素触媒アミド化反応においては活性中間体IIIのホウ素原子に対してアミンが配位した場合には、中間体が不活化した構造であるIVやVを与える。これに対して、ボロン酸触媒のオルト位に嵩高い置換基を導入した場合には、ホウ素原子へのアミンの付加が抑制されるため触媒活性が向上するものと考えられている。

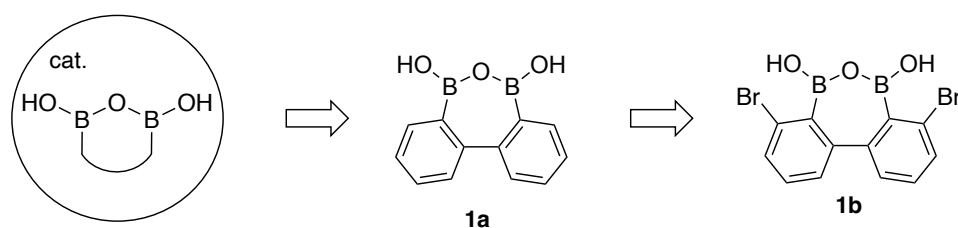
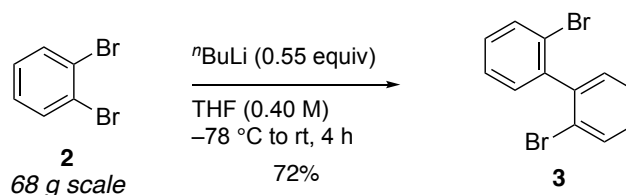


Figure 26. Design of diboronic acid anhydride **1a** and **1b**

以上、ホウ素原子のオルト位置換基効果は、ボロン酸触媒の活性に大きな影響を与えることが提唱されている。今回著者らは、ジボロン酸無水物 **1a** とともに触媒活性の向上が期待できる臭素原子をホウ素のオルト位に組込んだ **1b** についても併せて合成を行うこととした (Figure 26)。

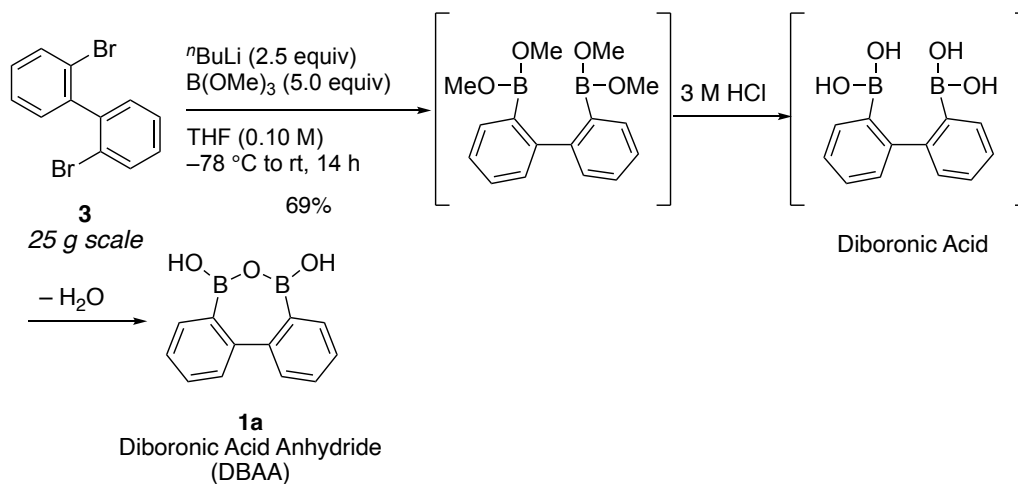
第二節 触媒合成

2011 年の Wagner⁷⁴ らの報告を参考に、基本骨格としてビフェニル環を有するジボロン酸無水物の合成を試みた。はじめに、市販の 1,2-ジブロモベンゼン(**2**)を出発原料として、低温下ノルマルブチルリチウムを作用させることでジブロモビフェニルを 72%の収率で得た(Scheme 37)。



Scheme 37.

次に得られたジブロモビフェニルを -78°C 下 THF 溶媒中にて、ハロゲン-リチウム交換反応を経たホウ素導入を行った。続いて、酸性水溶液を用いた後処理を行ったところ、ジボロン酸である 2,2'-ビフェニルジボロン酸は得られず[‡]、69%の収率で目的とするジボロン酸無水物 **1a** を得ることに成功した(Scheme 38)。



Scheme 38.

[‡] 2002 年の Ijepeij ら⁷⁵ も同様の合成を行っているが、酸性水溶液を用いた後処理によって得られる生成物はジボロン酸であることを報告している。しかしながら、2012 年の Wagner らよれば、本合成法によって得られる化合物はジボロン酸無水物 **1a** であることが報告されている。彼らは単結晶 X 線結晶構造解析によってその構造を明らかにしている。今回我々の実験によって得られた生成物も、Wagner のものと同一であった。

本合成法は、1,2-ジブロモベンゼン(**2**)を最大 68 グラム、ジブロモビフェニル(**3**)を 28 グラムのスケールにてそれぞれ実施することが可能であり、目的とするジボロン酸無水物 **1a** を一挙に大量合成することが可能である。次に、得られた **1a** を原料として新規ジボロン酸無水物 **1b** を、合成することを計画した。すなわち **1a** のメタ位を選択的にニトロ基を導入した後、ニトロ基を還元によって得られるアニリン体のオルト配向性を利用することで、臭素原子を所望とする位置に選択的に導入可能であると考えた。つづいて脱アミノ化を行うことによって **1b** が得られるものと期待した (Figure 27)。

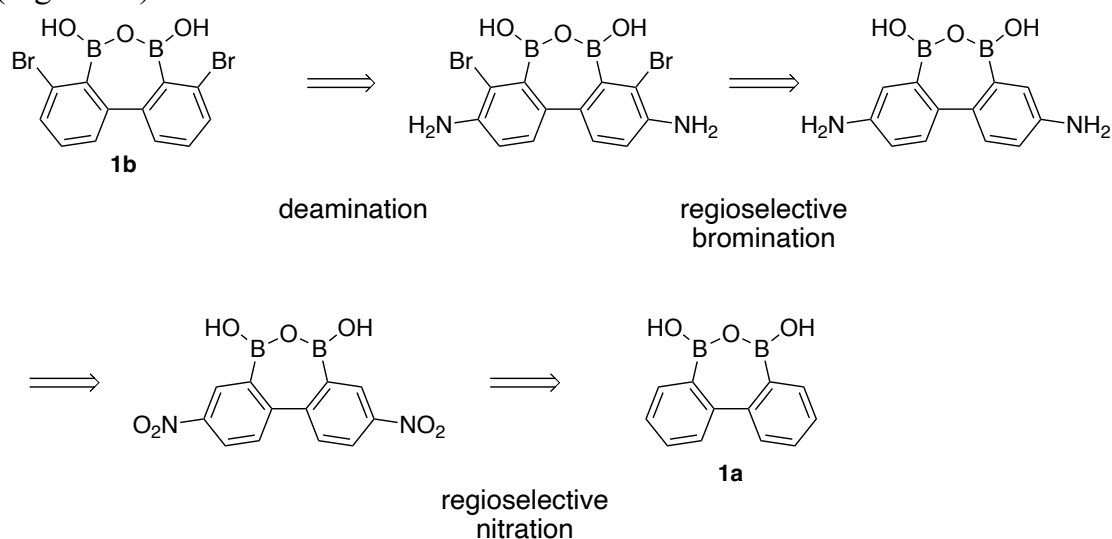
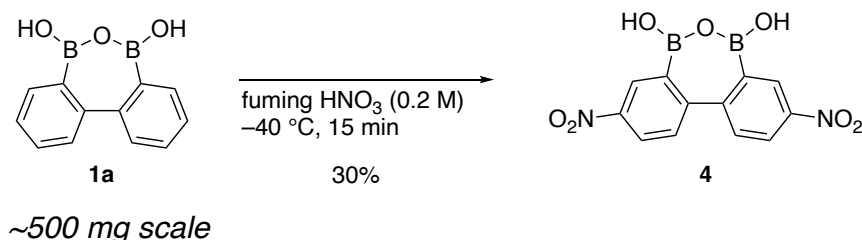


Figure 27. Retrosynthesis of **1b**

実際にジボロン酸無水物 **1a** のニトロ化について検討を行った。その結果、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて発煙硝酸を作用させることで、低収率ながら **1a** の両ホウ素原子のメタ位に位置選択的にニトロ基を導入することに成功し、対応するジボロン酸無水物 **4** を得ることができた(Scheme 39) §。



Scheme 39.

しかし、本反応はスケールアップに伴う発火や、生成物の取り扱いの難しさから大スケールでの実施が困難であった**ため、別経路でのジボロン酸無水物 **1b** の合成を検討することとした。そこで、**1a** を一旦ピナコール保護体 **5** へと変換した後、ニトロ化を行うこととした。その結果、9 グラム以上のスケールでニトロ化を行なった場合においても、本反応は穏やかに進行し、所望とした位置へのニトロ基の導入が可能であった。目的とす

§ 三配位ホウ素の状態であるフェニルボロン酸のピナコールエステルは、ホウ素が空軌道を持つことから、以下のような共鳴式が書ける(Figure 28)。本共鳴式より、ホウ素原子のオルト位とパラ位は最も電子不足であることが分かる。したがって、ピナコールボロン酸エステルは芳香族置換反応においてメタ配向性を示すと考えられる。

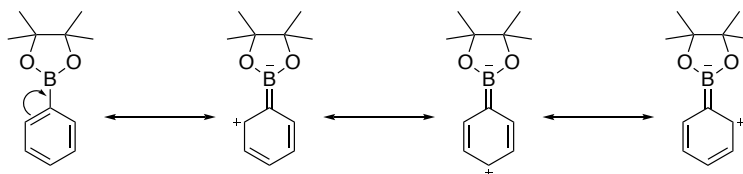
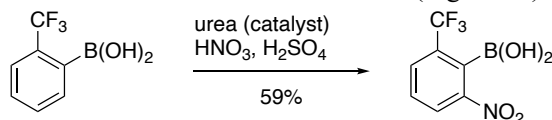


Figure 28. Orientation of pinacol ester.

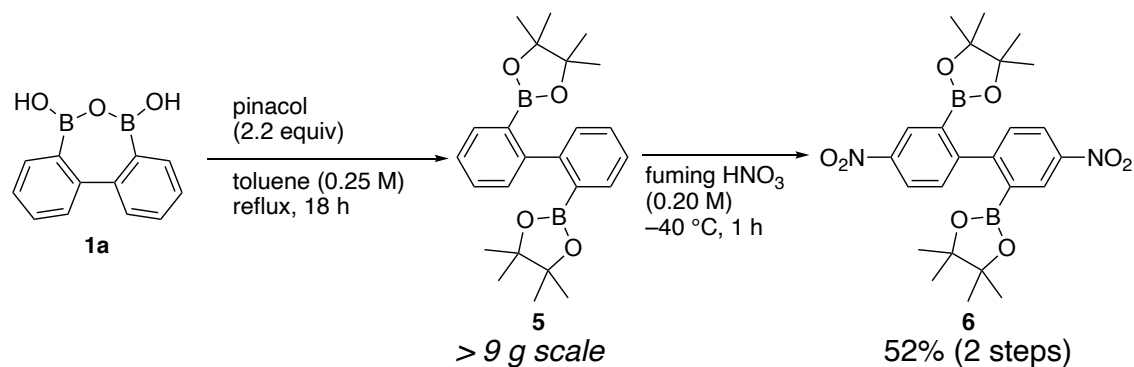
** 2009 年柴崎、金井⁷⁶らの報告にてフェニルボロン酸誘導体のオルトニトロ化が行われている。本報告では位置選択的にニトロ化が進行するものの、実験手技によっては、反応が暴走することが示されている。このことから無保護ボロン酸のニトロ化は、その反応性の高さゆえに、一部危険を伴うことが示唆されている(Figure 29)。



‘To a mixture of concentrated HNO_3 (15 mL), H_2SO_4 (45 mL), and urea (62 mg, 1 mmol) in a 1 L flask, commercially available **13** (20.0 g, 105 mmol) in Ac_2O (250 mL) was added very carefully at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Be careful! Violent reaction can occur if added rapidly).’

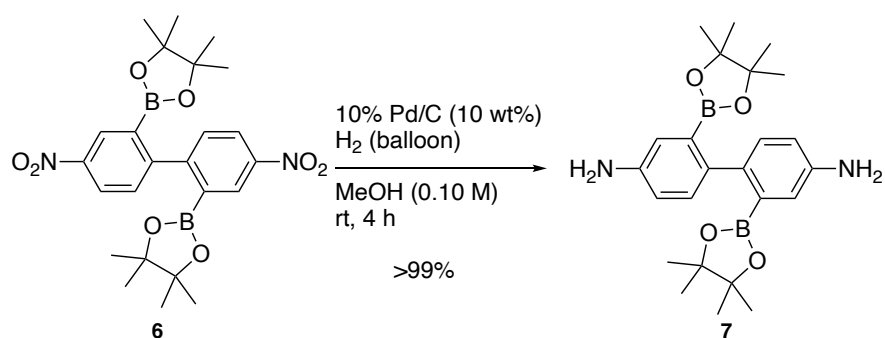
Figure 29. Risk of nitration of phenyl boronic acid.

るニトロ化体 **6** の収率も二工程 52%と大幅に改善することに成功した (Scheme 40)。



Scheme 40..

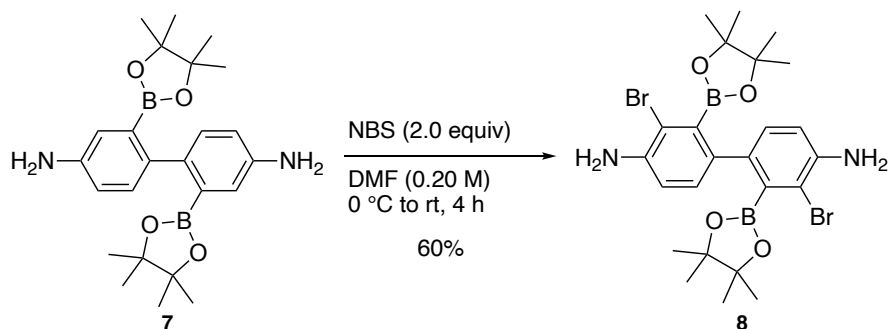
次に、得られたニトロ体 **6** をメタノール溶媒中、水素雰囲気化にて接触



還元することで、定量的にアニリン体 **7** へと変換した (Scheme 41)。

Scheme 41.

つづいてアニリン体 **7** に対して、亀井⁷⁷らの報告^{††}を参考に、DMF 溶媒中 2 当量の NBS を用いた臭素化により、両ホウ素原子のオルト位に位置選択的に臭素原子を導入することに成功した(Scheme 42)。



Scheme 42.

^{††}2014 年亀井らは、メタ位にアミノ基を有するフェニルボロン酸のピナコールエステルに対し、NBS を 1.1 当量用いた場合には 6 位に、2.2 当量用いた場合には 2 位及び 6 位に、3.3 当量用いた場合には 2、4 位及び 6 位にそれぞれ位置選択的に臭素が導入されることを報告した。今回我々が臭素を導入するアニリン体 **7** は、すでに 6 位が置換されていることから、ホウ素原子のオルト位にハロゲン原子が優先して導入されるものと考えられる (Figure 30)。

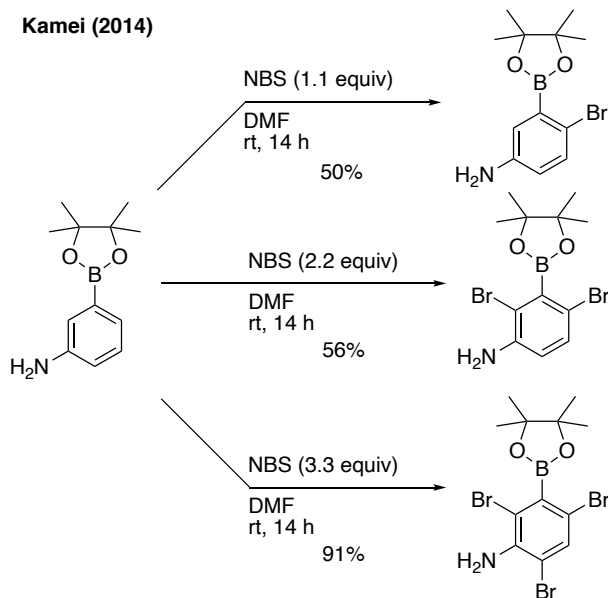
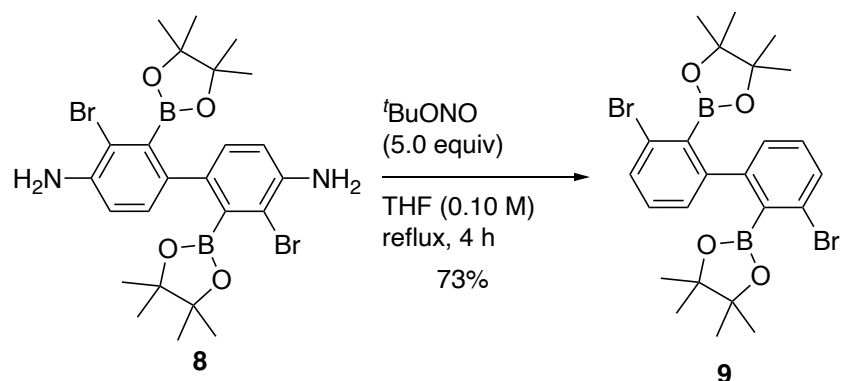


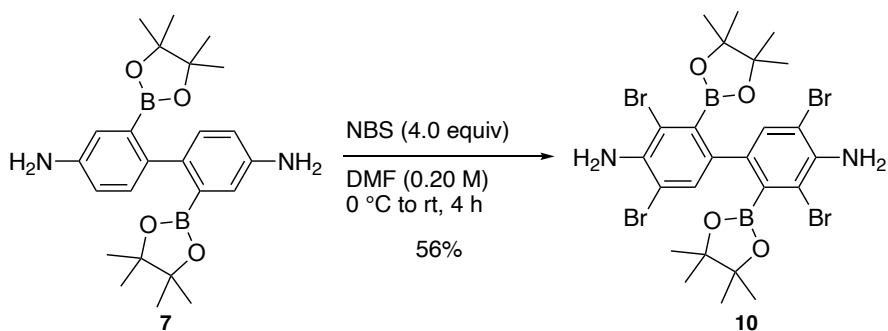
Figure 30. Kamei's report.

最後に化合物 **8** を、THF 溶媒中加熱条件下にて過剰量の亜硝酸 *tert*-ブチルを作用させることで、ジボロン酸無水物前駆体となる脱アミノ化体 **9** を 73% の収率で得ることに成功した (Scheme 43)。



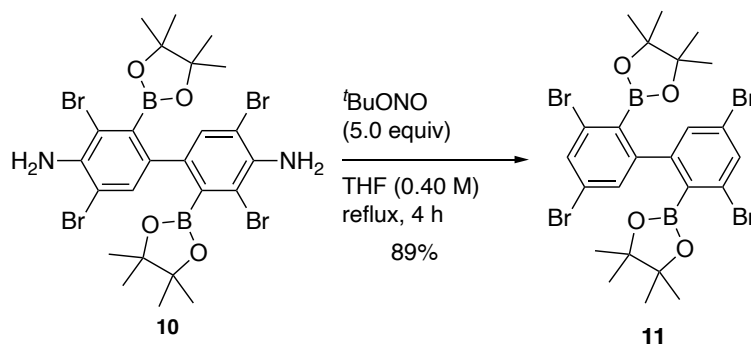
Scheme 43.

ところで臭素化の条件検討の途上で、アニリン体 **7** に対して用いる NBS を過剰量作用することにより、ホウ素原子の両オルト位のみならず両パラ位にも臭素原子を導入可能であることを見出すことができた。すなわち、先ほどと同様に DMF 溶媒中にて、アニリン体 **7** に対して、4 当量の NBS を作用したところ、当初想定していなかった、ホウ素原子のオルト位のみならずパラ位にも臭素原子が導入され化合物 **10** が良好な収率で得られた (Scheme 44)。



Scheme 44.

得られた **10** は先と同様の脱アミノ化条件に付すことで、対応するジボロン酸無水物前駆体 **11** へと 89% の高収率で変換可能であった (Scheme 45)。



Scheme 45.

次に脱アミノ化体 **9** を用いてのピナコールエステルの脱保護条件について検討することとした (Table 7)。

Table 7. Comparison of reaction conditions.

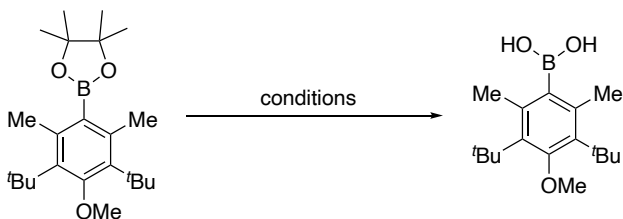
entry	conditions	result
1	NaIO_4 (12 equiv), THF/1 M HCl (4:1, 0.03 M) rt, 9 h, then warm up to 60 °C, overnight	NR
2	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ (5.0 equiv) EtOAc (0.05 M), rt, 3 h	NR
3	phenyl boronic acid polymer (25.0 equiv) CH_3CN / TFA (49:1, 0.10 M), 80 °C, 18 h	NR
4	LiAlH_4 (4.4 equiv) THF (0.10 M), 0 °C, 2 h then, rt 2h	complex mixture
5	1) KHF_2 (6.0 equiv) MeOH (0.025 M) rt, 2 h 2) TMSCl (3.0 equiv), a little H_2O MeCN (0.1 M) rt, 30 min	complex mixture
6	BBr_3 (5.0 equiv), CH_2Cl_2 (0.10 M) -40 °C, 30 min	79%

Entry 1 ではピナコールエステルの脱保護条件として、最も汎用される過ヨウ素酸ナトリウムを用いた条件を用いて検討を行ったものの、反応はいっさい進行しなかった。そこで、ボロン酸エステル交換反応による脱保護法を検討した。Entry 2 ではビスエタノールアミン、entry 3 ではフェニルボロン酸のポリマーをそれぞれ用いたものの、結果として未反応の原料を回収する結果となった。これらの一般的に用いられるピナコールボロン酸エステルの脱保護法を用いたものの反応が進行しなかった理由として、ピナコールエステルのオルト位に存在する臭素原子の立体障害が考えられる^{††}。次に entry 4 の水素化アルミニウムリチウムを用いた場合には、一部目的物の生成が確認できたものの複雑な混合物を与える結果となった。Entry 5 において、フッ化水素カリウムを用いた場合にも一部目的物の生成を確認することができたものの、複雑な混合物を得たため精製は困難であった。

^{††} 2010 年 Chaumeil⁷⁸ らは両オルト位にメチル基を有したピナコールエステルの脱保護において、過ヨウ素酸ナトリウムやビスエタノールアミンを用いた場合に、まったく反応が進行しないことを明らかにしている。一方で水素化アルミニウムリチウムを用いた場合には円滑に反応が進行し、高収率で脱保護が進行することも見出している (Table 8)。

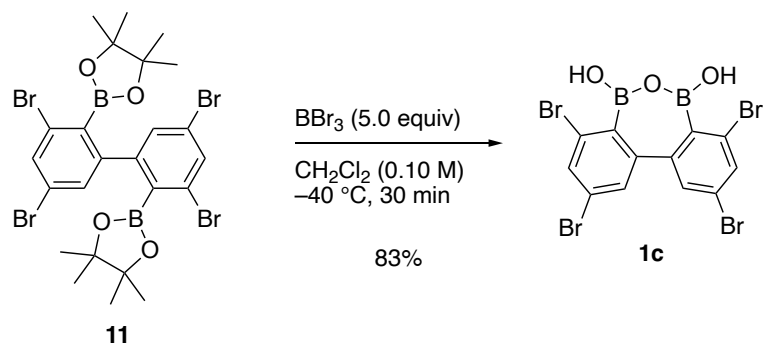
Chaumeil (2010)

Table 8. Comparision of reaction conditions.



entry	conditions	yield
1	NaIO ₄ , NH ₄ OAc in acetone/H ₂ O	NR
2	NH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ in <i>i</i> PrOH/Et ₂ O	NR
3	LiAlH ₄ in THF	91%

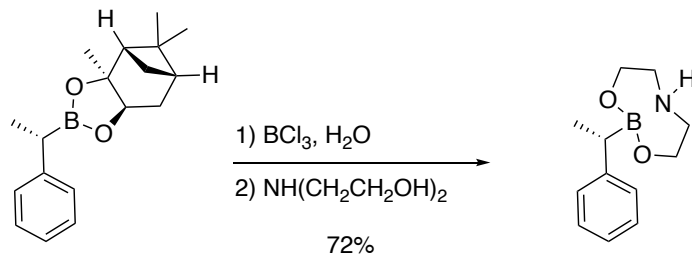
一方で、entry 6 にて三臭化ホウ素^{§§}を用いた場合、反応は円滑に進行し、新規ジボロン酸無水物 **1b** を 79% の収率で得ることに成功した。また、本方法を用いることによって、パラ位にも臭素原子が組み込まれたジボロン酸無水物 **1c** も同様の脱保護条件にて合成することができた(Scheme 46)。



Scheme 46.

^{§§} 1983 年 Matteson⁷⁹ らは BCl_3 を用いることで、嵩高いピネンジオールを保護基として有するボロン酸エステルの脱保護に成功している(Scheme 47)。

Matteson (1983)

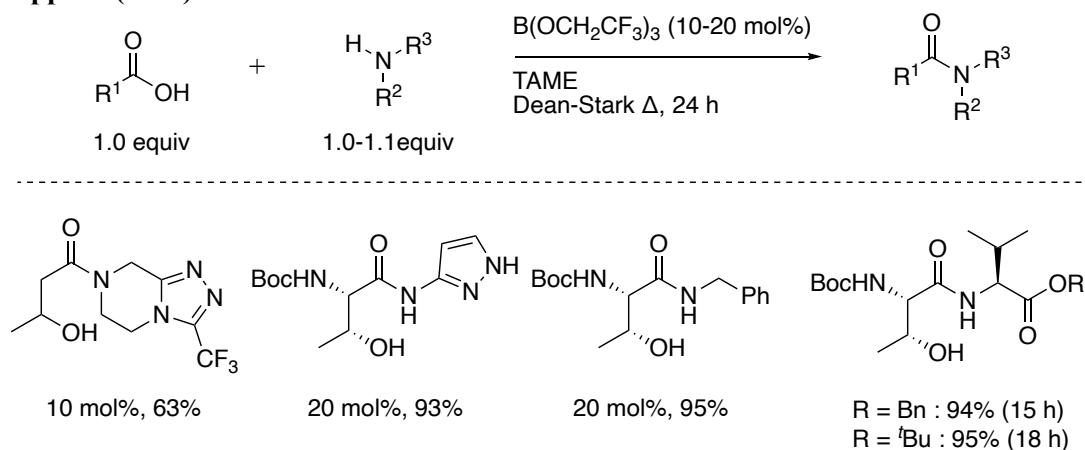


Scheme 47.

第三節 ジボロン酸無水物の活性評価

以上のように、触媒候補分子であるジボロン酸無水物として **1a-1c** を合成することができた。続いて触媒活性の評価を行うこととした。活性評価のプローブとして、ペプチド結合形成反応に先立ち、単純な β -ヒドロキシカルボン酸のアミド化反応を選定した。先述したように、ボロン酸を用いた触媒反応として、単純カルボン酸のアミド化反応が知られている。一方で、 β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした直截的な触媒的アミド化反応の成功例は Sheppard⁸⁰らによって報告された論文で記載されている数例が知られているのみである (Scheme 48)。

Sheppard (2017)

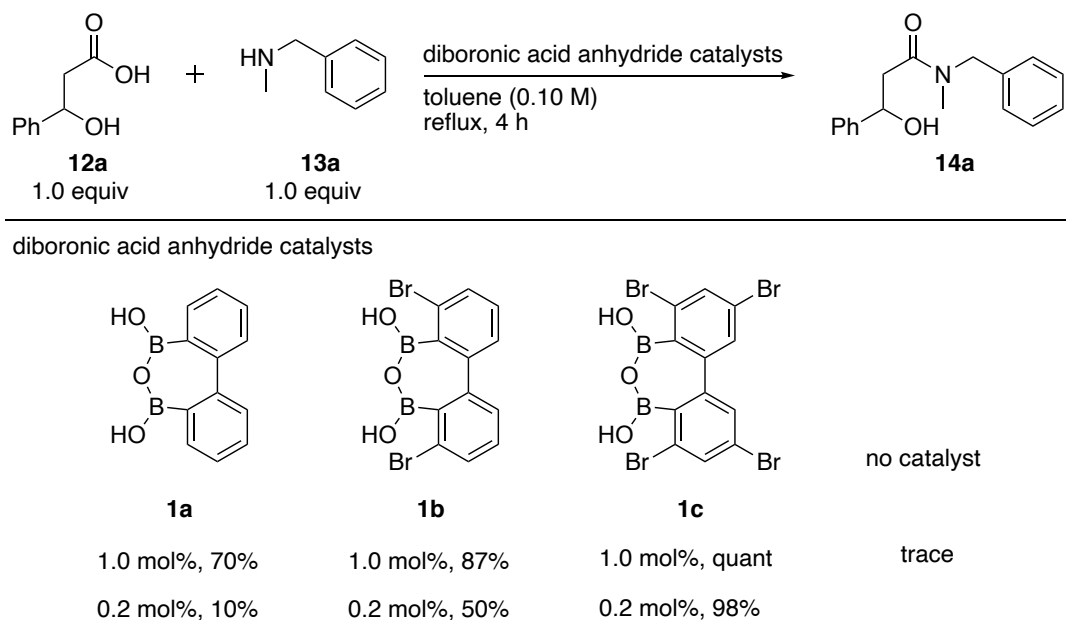


Scheme 48.

Sheppard⁸⁸らの報告は、 β -ヒドロキシカルボン酸基質のアミド化に成功しているものの、触媒量を最大で 20 mol%必要とする点や、煩雑な脱水操作を必要とする反応である点が課題として挙げられる。以上のように β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした直截的なアミド化反応に関する系統的研究の報告例は未だ知られていないのが現状である。そこで我々は、ペプチド結合形成反応に先立ち、触媒候補分子であるジボロン酸無水物 **1a-1c** の活性評価を行うことを念頭に、これまでに顧みられることのなかった、 β -ヒドロキシカルボン酸の直截的かつ触媒的アミド化反応の開発を目指すこととした。

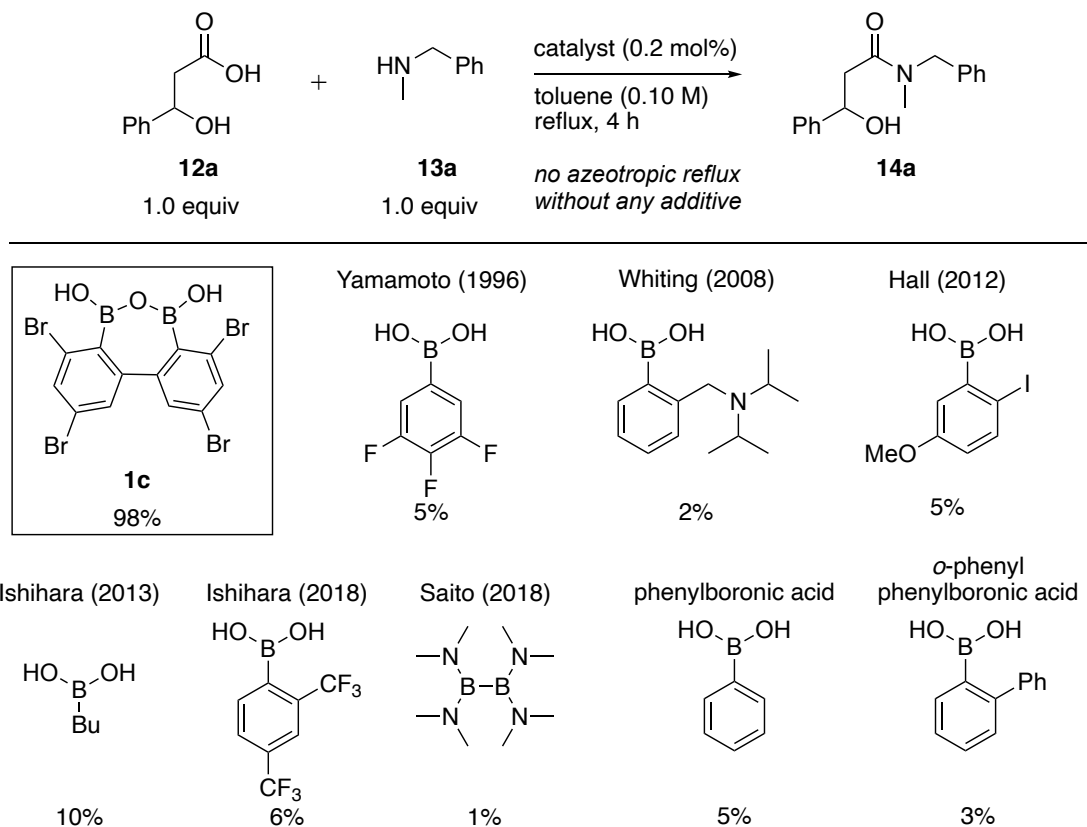
はじめに、1.0 mol%のジボロン酸無水物 **1a** 存在下、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸(**12a**)と等モル量の *N*-ベンジルメチルアミン(**13a**)とのアミド化反応について検討を行った。その結果、トルエン加熱条件にて反応

は円滑に進行し、対応する β -ヒドロキシアミド **14a** が 70%の収率で得られた(Scheme 49)。つづいて触媒活性の向上を目指し、オルト位に臭素原子を組み込んだ **1b** を用いた場合に、87%の収率が得られた。さらに、パラ位にも臭素原子を組み込んだ **1c** を用いた場合には、さらなる触媒活性の向上が観測された。すなわち **1b** を 0.2 mol%の触媒量を用いた場合には目的とするアミド **14a** が 50%の収率まで低減した一方で **1c** では同量の触媒量において 98%の高収率でアミド **14a** が得られることを見出した。また本反応は、従来の芳香族ボロン酸触媒とは異なり、共沸操作や脱水剤を必要とせず反応が進行することも明らかとなり、分液処理を行うのみで容易に高純度のアミドが得られることを見出した。なお無触媒条件下では、反応が進行しないことを確認している。



Scheme 49.

次に我々が開発したジボロン酸無水物の触媒活性を確認するため、同様の条件下、アミド化反応で実績のある文献既知のボロン酸を用いた比較実験を行うこととした(Scheme 50)。

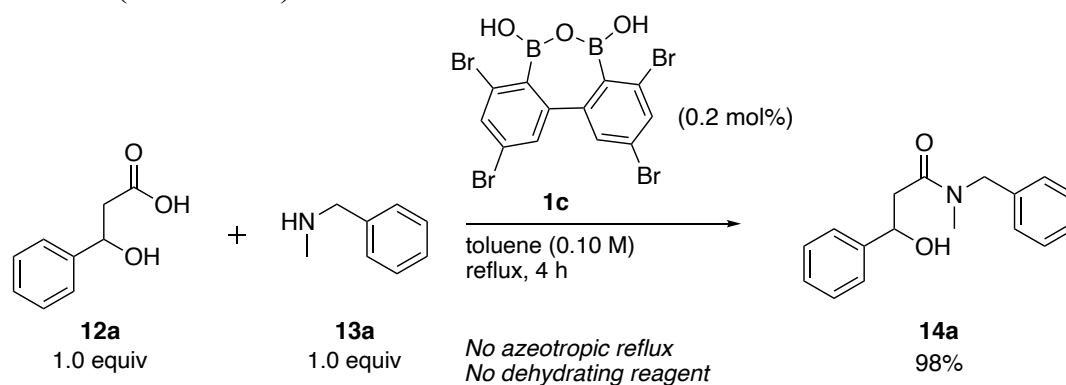


Scheme 50.

その結果、いずれのボロン酸触媒を用いた場合においても収率は劇的に低下し、痕跡量から 10%の収率でアミド **14a** が観測されるのみであった。以上のことから、本反応におけるジボロン酸無水物 **1c** の優位性を確認することができた。

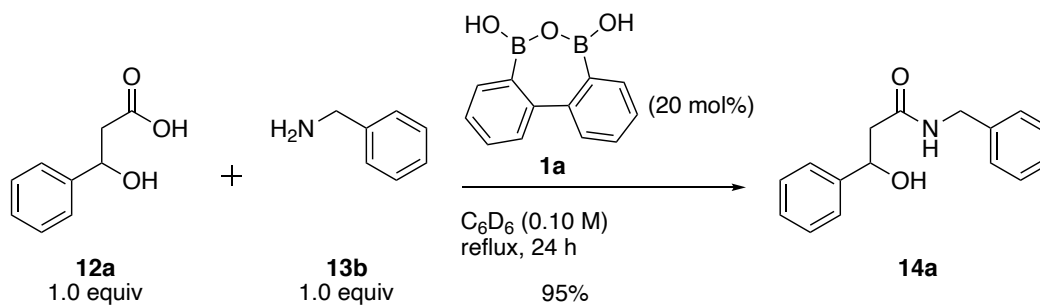
第四節 反応機構解析

以上のように我々は、ジボロン酸無水物 **1c** が、 β -ヒドロキシカルボン酸を基質としたアミド化反応における高活性な触媒として機能することを見出した(Scheme 51)。

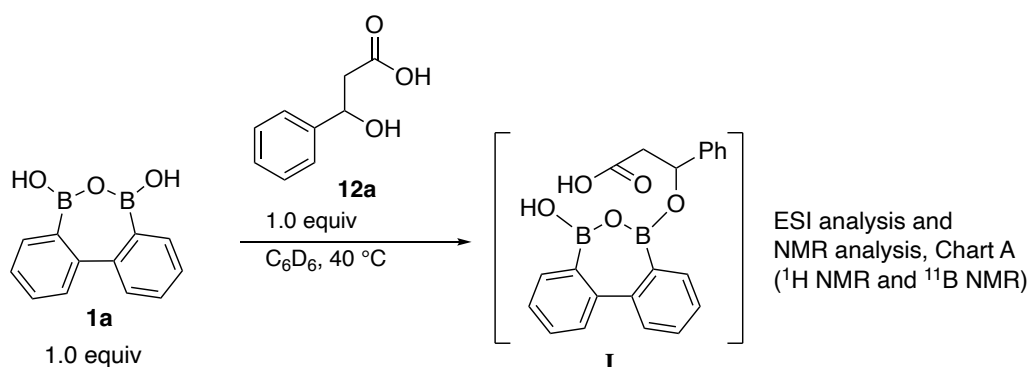


Scheme 51.

次に、本触媒反応の反応機構に関する知見を得るため、活性中間体の検出を試みた。解析の簡便化を目的として、ジボロン酸無水物としては **1a** を、アミンとしてはベンジルアミン(**13b**)を用いている。このとき、重ベンゼン溶媒中において、アミド化反応が 95%で進行することを別途確認した(Scheme 52)。



Scheme 52.



Scheme 53.

活性中間体の検出には ESI 質量分析ならびに 1H NMR と ^{11}B NMR を利用した (Scheme 53)⁷¹。はじめにジボロン酸無水物 **1a** とカルボン酸との混合物 **I** の質量分析を行った。その結果ネガティブモードにて、脱水反応によって生じるボロン酸エステル中間体に相当する分子イオンピークが検出された (ESI-MS : $[M]^-$ = calcd for 371.1262; found m/z : 371.1259)。次に重ベンゼン溶媒中 1H NMR を用いて中間体の検出を試みた。ジボロン酸無水物 **1a** とカルボン酸 **12a** との混合物の 1H NMR を測定したところ、図に示した **1a** とカルボン酸 **12a** 由来のピークは完全に消失し、新しいピークを与えた (Figure 31, Chart A)。この結果は、**1a** とカルボン酸が反応し、新たな化合物を与えたことを示唆している。

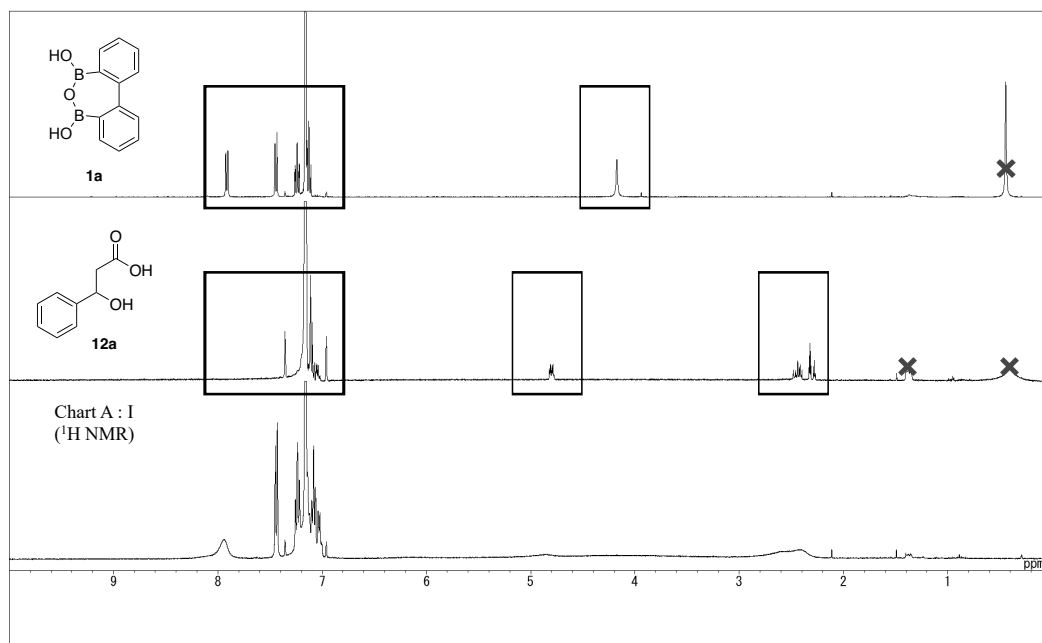


Figure 31. Chart A (1H -NMR): The 1H -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) in benzene- d_6 .

^{11}B NMR を用いて測定を行った場合にはジボロン酸無水物 **1a** のみの場合には、3 配位ホウ素に起因する 29.6 ppm にピークが観測されたが、**1a** とカルボン酸との混合物 **I** の場合にも、29.7 ppm にピークが観測され、ケミカルシフトの特段の変化は認められなかった(Figure 32, Chart A)。

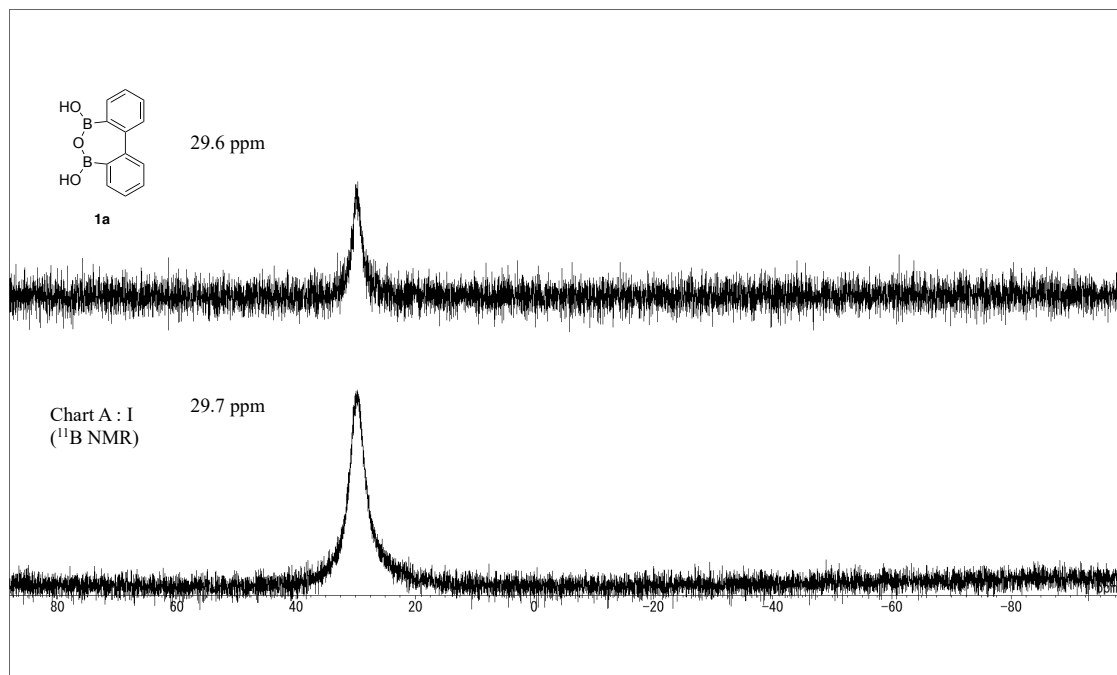


Figure 32. Chart A (^{11}B -NMR): The ^{11}B -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) in benzene- d_6

これらの結果は、ジボロン酸無水物とカルボン酸との反応のみでは、当初想定した 4 配位ホウ素構造を含む多環性環状アシルボロナートが生成していないことを示唆している***。

***2018 年 Whiting⁷¹ らは、単離した反応中間体が二核ホウ素構造を示し、特徴的な 4 配位ホウ素を有することを見出した(Figure 33)。なお一般的にホウ素は 4 配位構造をとる際、 ^{11}B NMR にて 0 から 20 ppm の値を示し、3 配位構造の場合には 20 から 40 ppm の値を示すことが知られている。

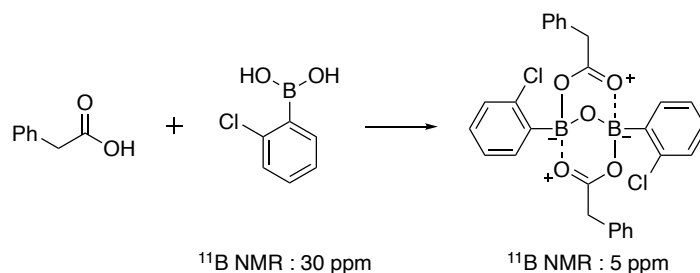
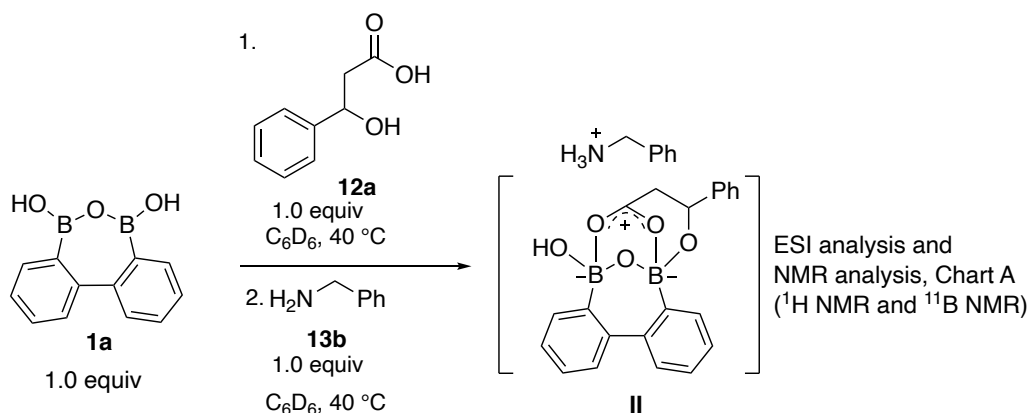


Figure 33. ^{11}B NMR of the reaction intermediate.

そこで次に、ジボロン酸無水物とカルボン酸、アミンの混合物 **II** の解析を行った(Scheme 54)。



Scheme 54.

混合物 **II** の ESI 質量分析を行ったところ、多環性環状アシルボロナート中間体に相当する分子イオンピークが検出された(ESI-MS : $[\text{M}]^- = \text{calcd}$ for 371.1262; found m/z : 371.1267)。また、混合物 **II** の ^1H NMR を測定したところ、先述のカルボン酸とジボロン酸無水物 **1a** との混合物とは異なる著しいケミカルシフトの変化が認められた(Figure 34, Chart A vs Chart B)。

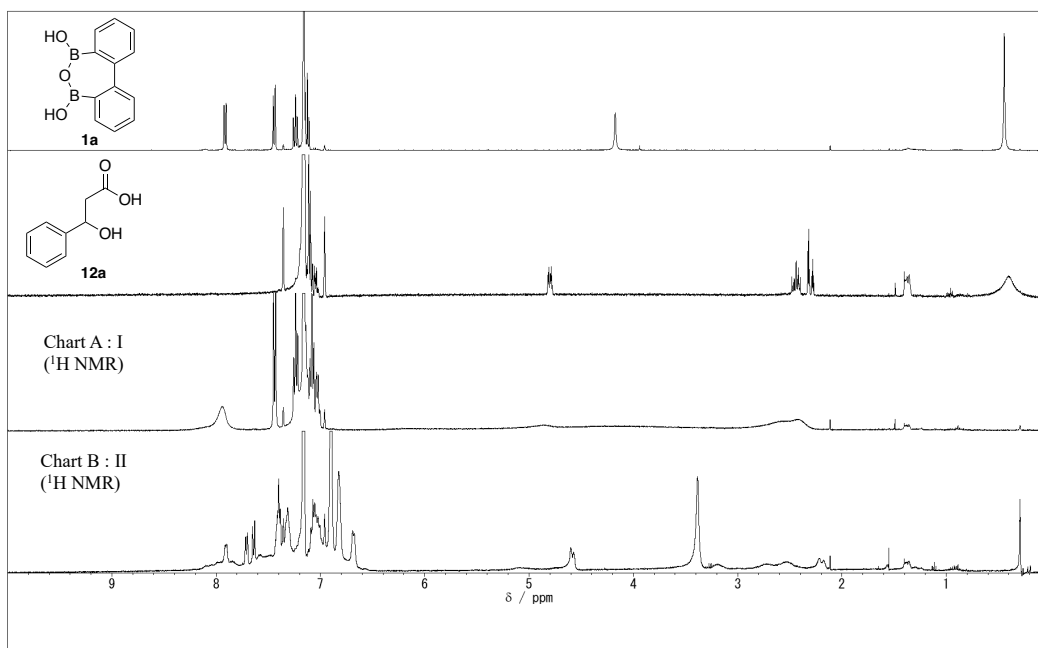


Figure 34. Chart A (^1H -NMR): The ^1H -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) in benzene- d_6 . Chart B (^1H -NMR): The ^1H -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) plus benzylamine (**13b**).

一方 ^{11}B NMR を測定したところ、先ほどとは異なり高磁場へのケミカルシフトの変化が認められた(Figure 35)。すなわち 3 配位ホウ素に起因する 30 ppm 付近のピークが完全に消失し、新たに 5.5 ppm 付近に 4 配位ホウ素由来のピークが観測される結果となった(Figure 35, Chart A vs Chart B)。本結果は、4 配位ホウ素構造を含む多環性環状アシルボロナート中間体の存在を支持する。すなわち、ジボロン酸無水物、カルボン酸、アミンの三成分が共存した際に、当初我々が想定した活性中間体が生成することを示唆している。

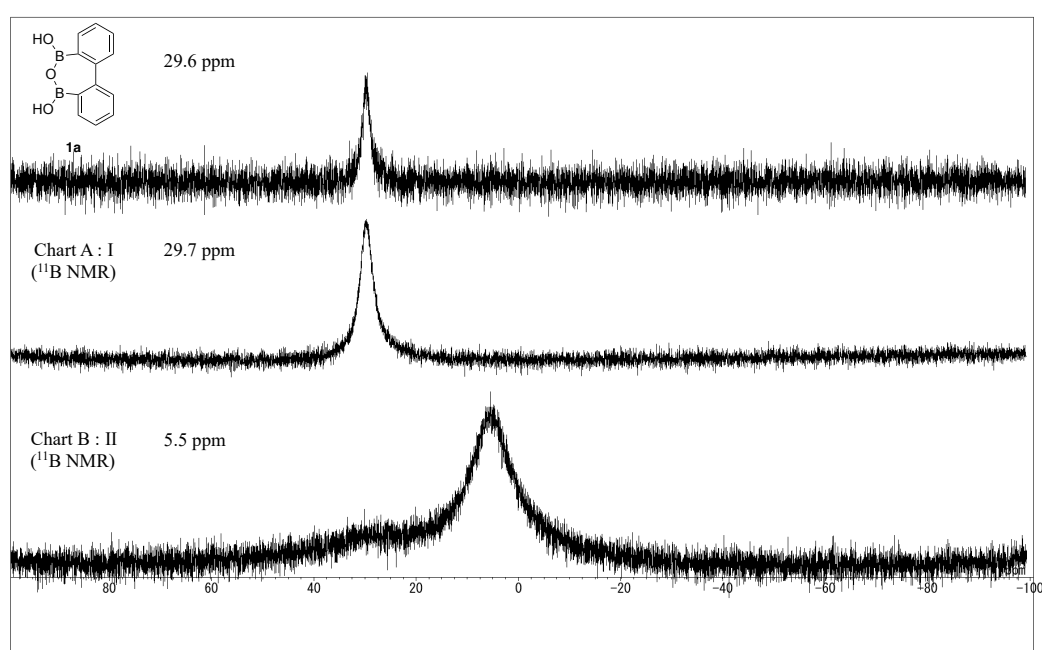


Figure 35. Chart A (^{11}B -NMR): The ^{11}B NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) in benzene- d_6 . Chart B (^{11}B NMR): The ^{11}B NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) plus benzylamine (**13b**).

また、ジボロン酸無水物とアミンの混合物 (Figure 36–37, Chart C) に対してカルボン酸を加えるという手順にて得られた混合物**III** (Figure 36–37, Chart D)についても、同様に ESI 質量分析と ^1H NMR、 ^{11}B NMR を用いて測定を行った(Figures 36–37)。その結果いずれの解析においても、混合物**II** と酷似したチャートを与える結果となった(Figure 34–37, Chart B vs Chart D)。

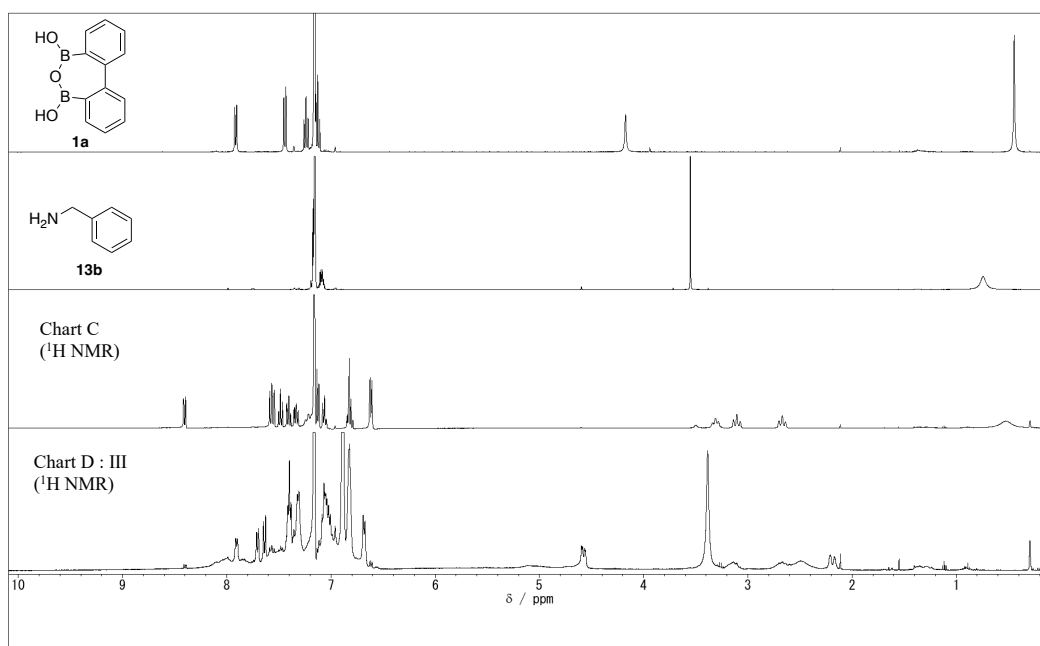


Figure 36. Chart C (^1H -NMR): The ^1H -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and benzylamine (**13b**) in benzene- d_6 . Chart D (^1H -NMR): The ^1H -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and benzylamine (**13b**) plus 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**).

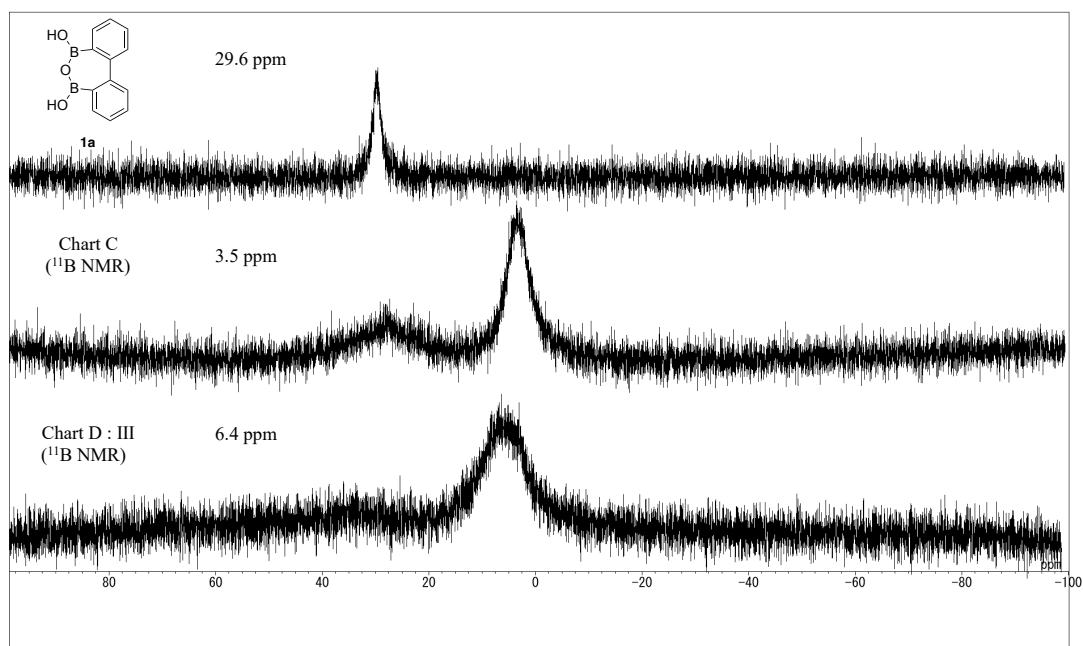


Figure 37. Chart C (^{11}B -NMR): The ^{11}B -NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and benzylamine (**13b**) in benzene- d_6 . Chart D (^{11}B NMR): The ^{11}B NMR of an equimolar mixture of diboronic acid anhydride **1a** and benzylamine (**13b**) plus 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**2a**).

以上のことから、ジボロン酸無水物は、酸と塩基を加えた順序によらず、同一の活性中間体を形成することが明らかとなった。

前述の知見を踏まえ、現在我々が想定する反応機構を示す。アミン存在下においてジボロン酸無水物と β -ヒドロキシカルボン酸が反応し、多環性環状アシルボロナート中間体 **A** が生成する。つづいて、アンモニウムイオンとしてボロン酸エステル **A** に近接化したアミン基質がカルボン酸基質と水素結合を形成することで中間体 **B** が生成する。次にアミンのカルボニル炭素への付加反応が進行し、中間体 **C** が形成する。最後に、アシルボロナート生成時に副生した水分子もしくは未反応の基質と反応したのち、アミドを与えるとともに、ジボロン酸無水物 **1c** もしくは活性中間体 **A** が再生し、触媒サイクルが成立するものと考えている (Figure 38)。

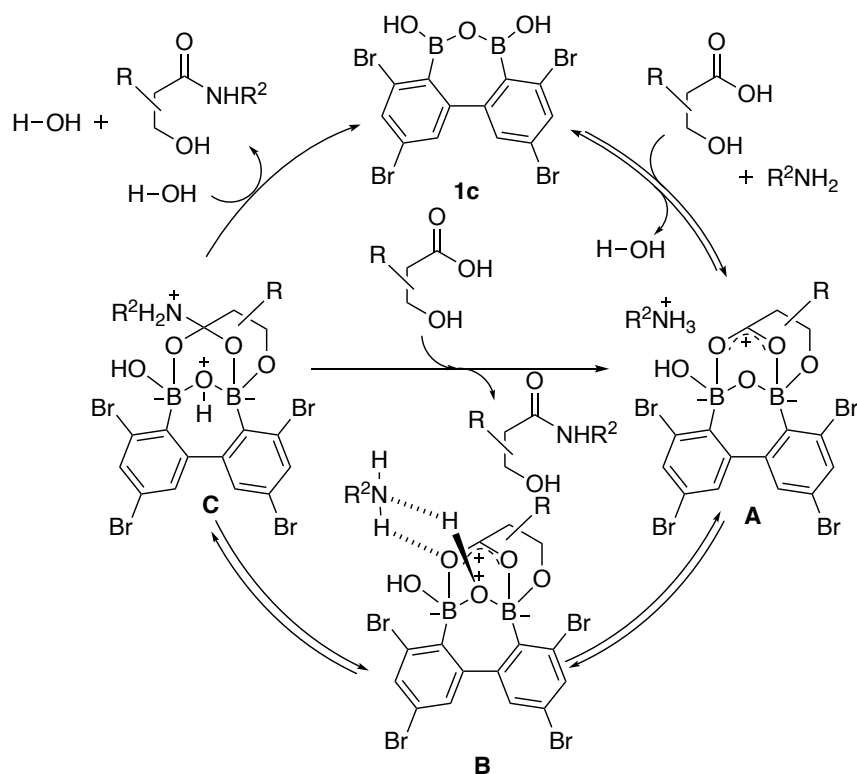


Figure 38. Proposed Mechanism of our Reaction

第三章 β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした触媒的アミド化反応第一節 β -ヒドロキシカルボン酸の基質適用範囲検討

我々は、ジボロン酸無水物 **1c** が、 β -ヒドロキシカルボン酸を基質としたアミド化反応における高活性な触媒として機能することを見出したので、続いて基質適用系拡張に向けて検討を行った。本反応で用いた基質 (**12a–12k**) を Figure 39 に示す。

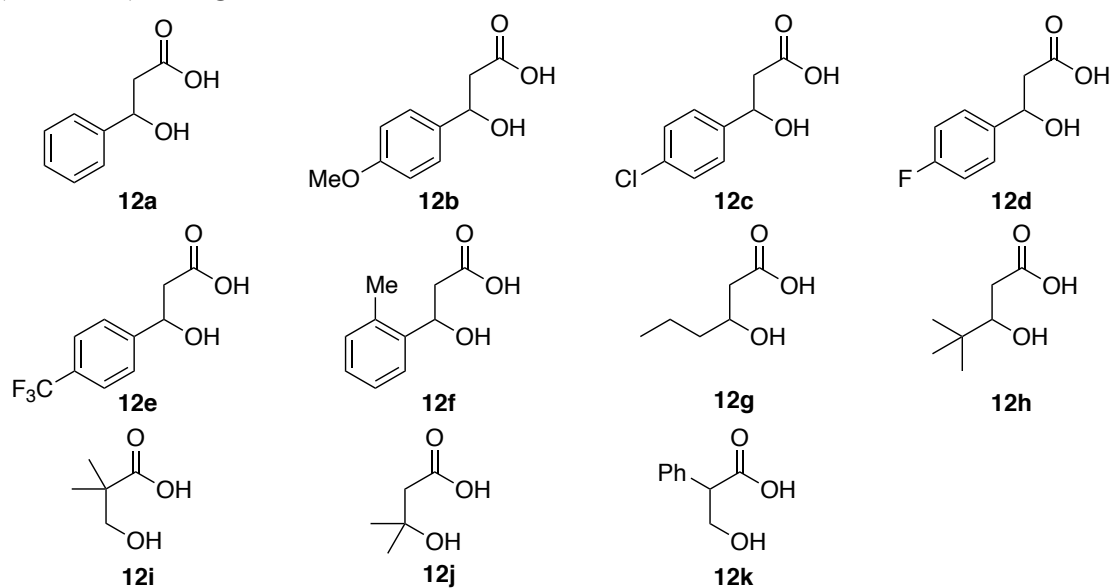
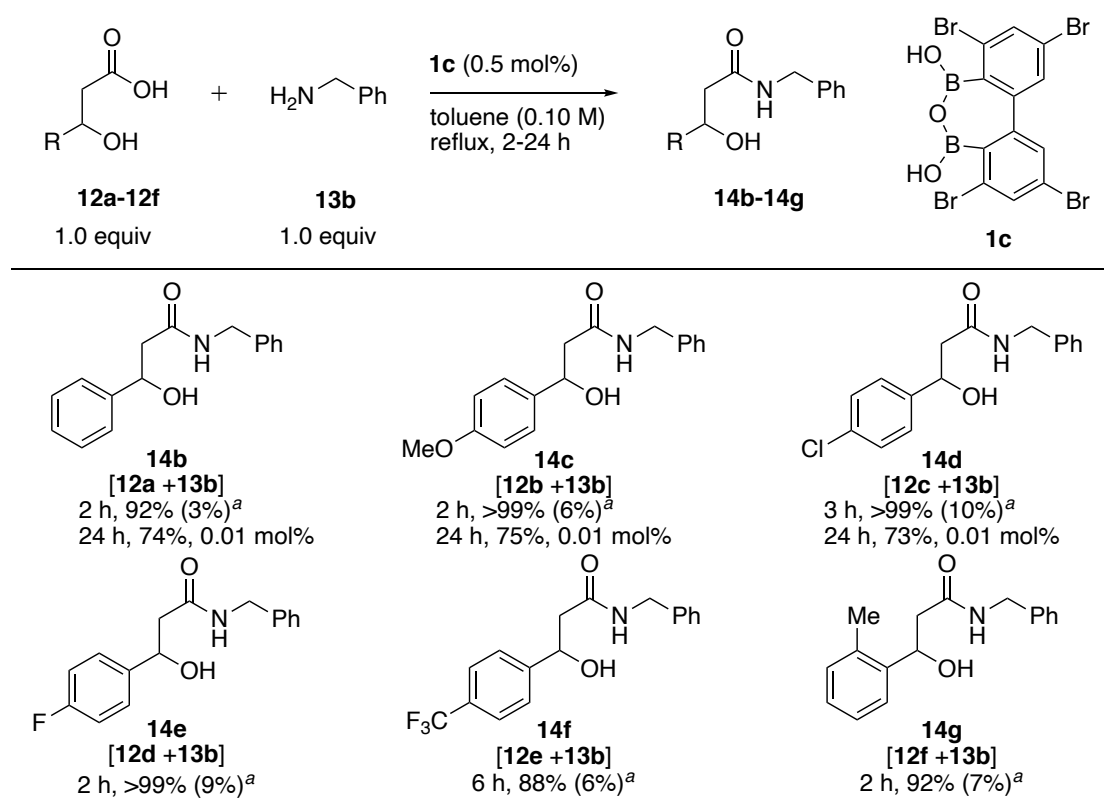


Figure 39. List of β -hydroxycarboxylic acids.

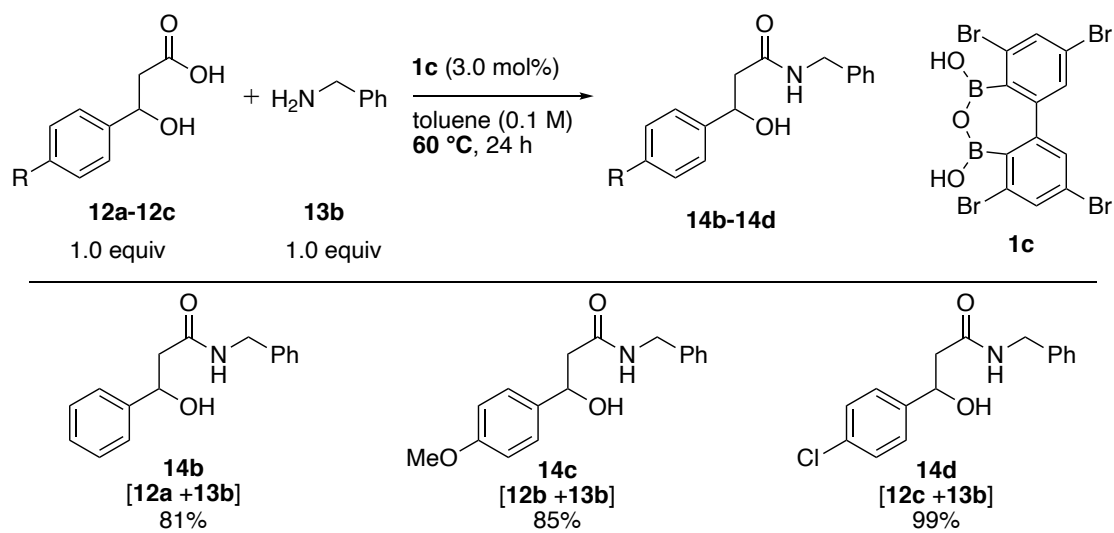
はじめに、0.5 mol%ジボロン酸無水物 **1c** 存在下、種々の β -ヒドロキシカルボン酸とベンジルアミン **13b** との触媒的アミド化反応に関する検討を行った。 β 位のベンゼン環上に、電子求引性基もしくは電子供与性基を有するヒドロキシカルボン酸 **12b–12f** を用いた場合に、目的とするヒドロキシアミド **14b–14g** が 88%以上の高収率で得られた。特に、**14b–14d** の場合には、触媒量を最大で 0.01 mol%まで低減可能であり、基質 **12c** に対しての触媒回転数は 7500 を記録した。この値は、我々が知るかぎり、ホウ素触媒アミド化反応における文献史上最高値である (Scheme 55)。



Scheme 55.

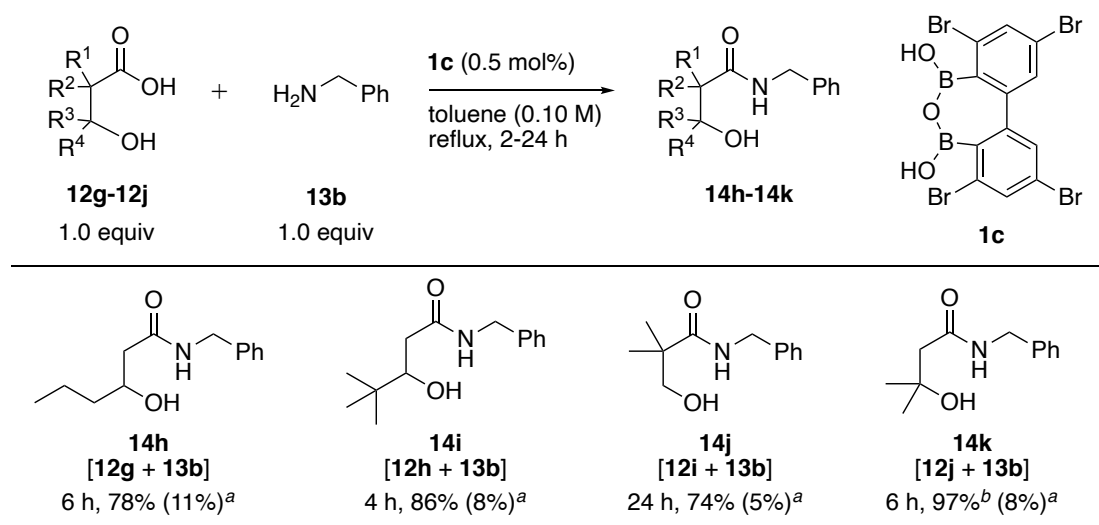
^aPercentages in parentheses are the yields in the absence of catalyst determined by ¹H NMR using TCE as an internal standard.

また本反応は、反応温度が 60 °C の場合においても円滑に進行し、目的とするヒドロキシアミド **14b–14d** が良好な収率にて得られることも明らかとなった(Scheme 56)。



Scheme 56.

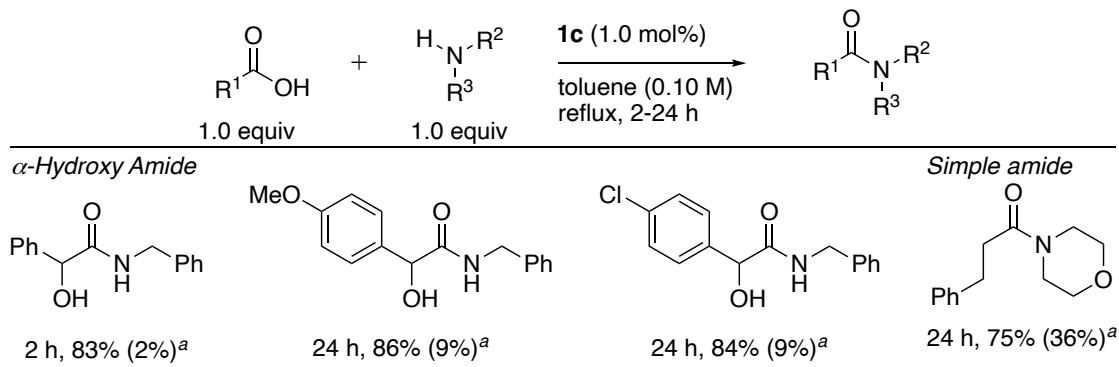
さらに β 位にアルキル鎖を有する基質も適用可能であり、プロピル基を有する **12g** や嵩高い *tert*-ブチル基を有する **12h** を用いた場合には対応する **14h** および **14i** がそれぞれ 78% および 86% の高収率で得られた。嵩高い置換基を有する α 位二置換のヒドロキシカルボン酸 **12i** や β 位二置換のヒドロキシカルボン酸 **12j** を用いた場合においても反応が円滑に進行し、所望とするアミド **14j** および **14k** がそれぞれ 74%、97% の高収率で得られることを見出した(Scheme 57)。



Scheme 57.

^a Percentages in parentheses are the yields in the absence of catalyst determined by ¹H NMR using TCE as an internal standard. ^b Performed with 2.0 mol% of **1c**.

このように我々の触媒反応は広範な β -ヒドロキシカルボン酸基質に適用可能であることがわかった。さらに本触媒反応は、 α -ヒドロキシカルボン酸であるマンデル酸誘導体も適用可能である他、一部の単純カルボン酸基質を用いた場合においても反応が進行することを見出した(Scheme 58)。



^a Performed without **1c**.

Scheme 58.

第二節 アミン基質の適用範囲の検討

次に、アミン基質の適用範囲拡張に向けて検討を行った。本反応で用いた基質(**13a–17**)を Figure 40 に示す。

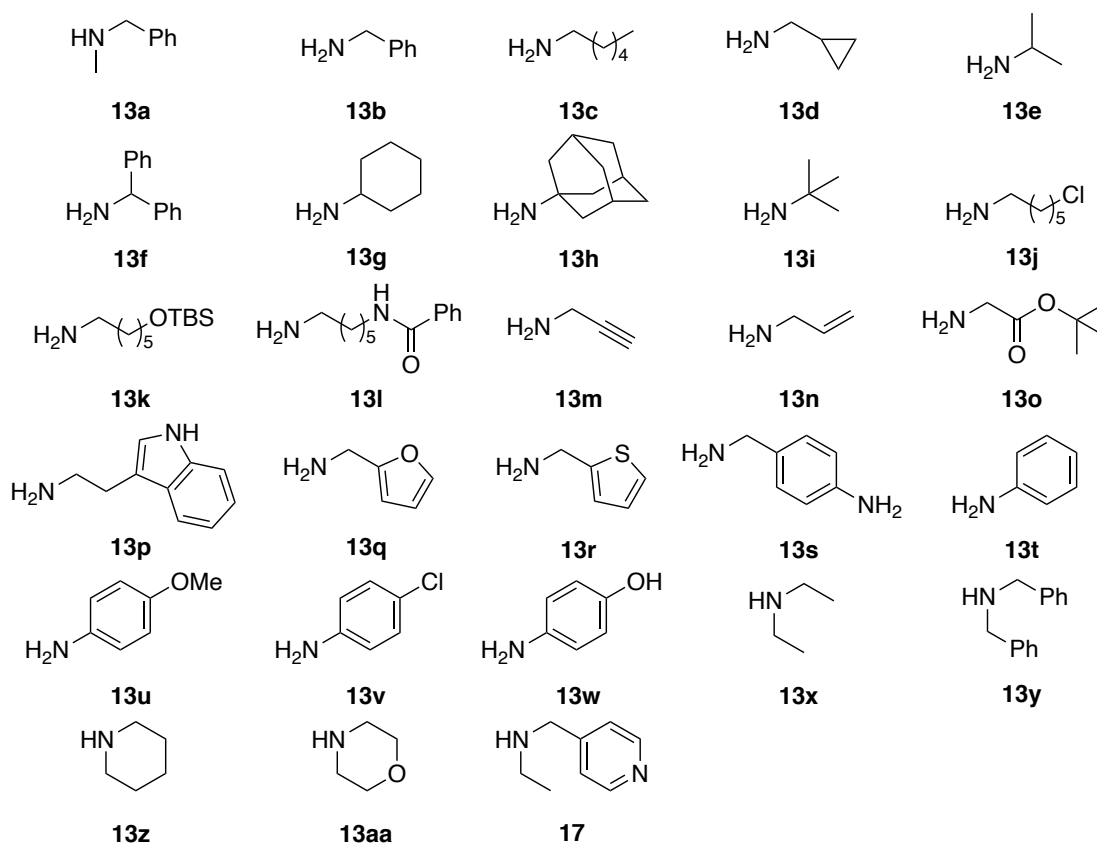
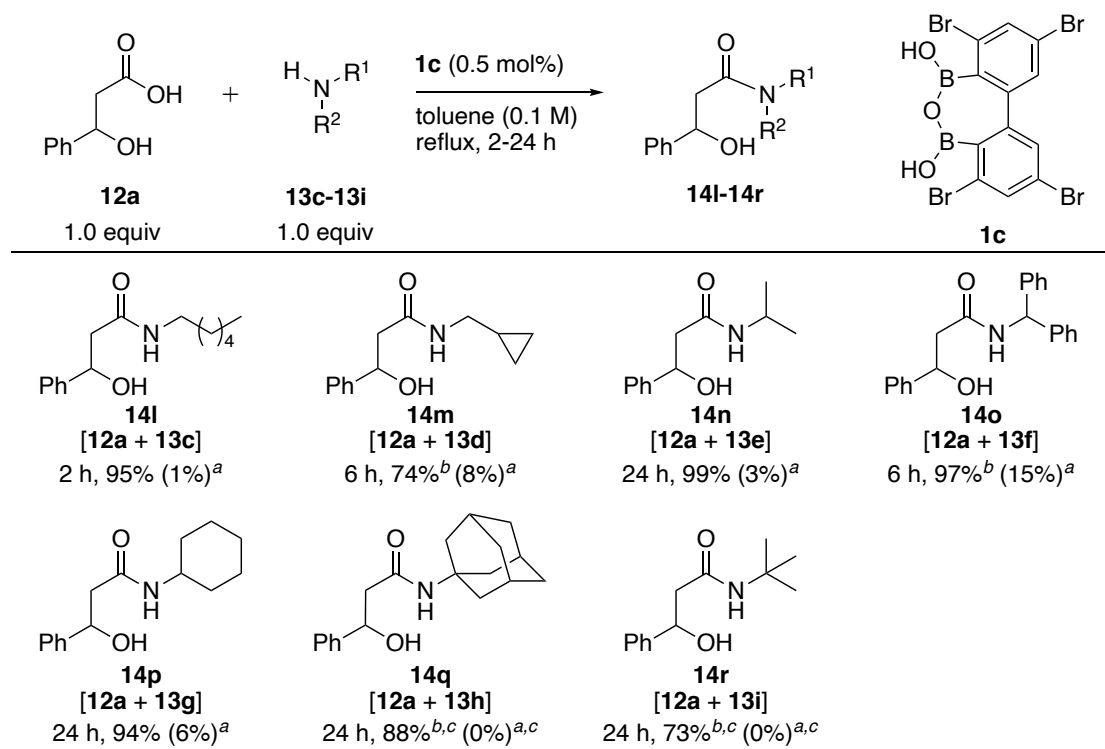


Figure 40. List of amines.

その結果、広範な脂肪族アミンが本反応に適用可能であり、対応するヒドロキシアミド **14l–14p** が 74% から 99% の高収率にて得られた。また、嵩高いアダマンチル基を有する **13h** や *tert*-ブチル基を有する **13i** に対しても適用可能であり、2.0 mol% の触媒量を用いることで対応するヒドロキシアミド **14q** および **14r** がそれぞれ 88%、73% の高い収率で得られた(Scheme 59)。

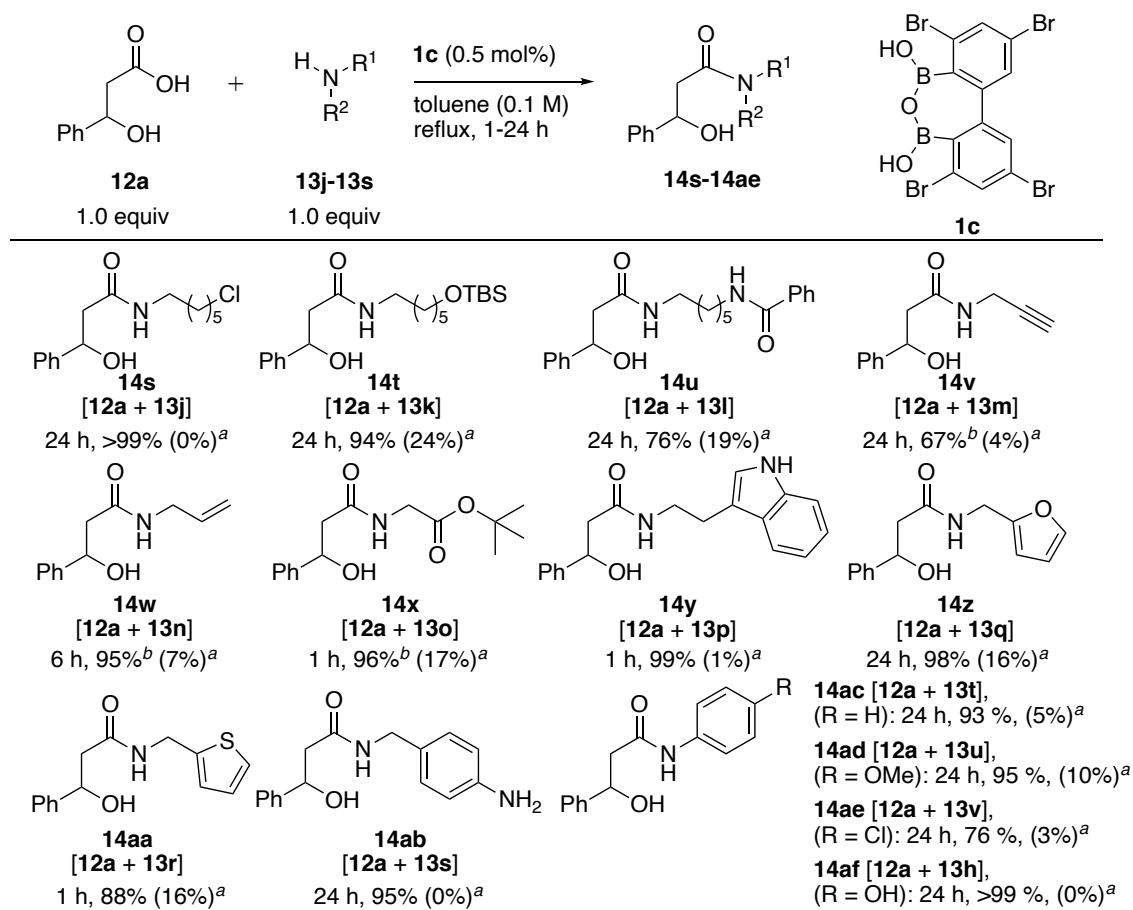


^a Performed without **1c**. ^b Performed with 2.0 mol% of **1c**. ^c Performed at 130 °C (bath temp.).

Scheme 59.

また、本触媒反応が高い官能基許容性を示すことも明らかとなった。すなわち、クロロアルカン、シリルエーテル、アミド、アルキン、アルケンやエステルを有するアミン **13j-13o** を用いた場合においても問題なく反応が進行することを見出した。芳香族複素環であるインドール環、フラン環およびチオフェン環を有するアミン **13p-13r** にも本触媒反応が適用可能であることが明らかとなり、対応するヒドロキシアミド **14y-14aa** をそれぞれ 88%から 99%の高収率にて得ることができた。遊離した芳香族アミン部位を有するアルキルアミン **13s** を用いた場合には、反応が脂肪族アミン部位において化学選択的に進行し、アルキルアミド **14ab** が単一の化合物として得られた。反応性の低いアニリン誘導体を用いた場合にも、アニリンのパラ位置換基によらず、目的とするアミド **14ac-14ae** を 76%の良好な収率から 99%以上の極めて高い収率にて得られることを見出した。なお我々の知る限り、本反応例はホウ素触媒アミド化反応において、電子求引性基を有するアニリン誘導体を用いて適用した初めての例となる。以上の

ように我々の触媒反応は、0.5 mol%の触媒量においても、広範なアミン基質に対してアミドを高収率で合成することが可能であった(Scheme 60)。

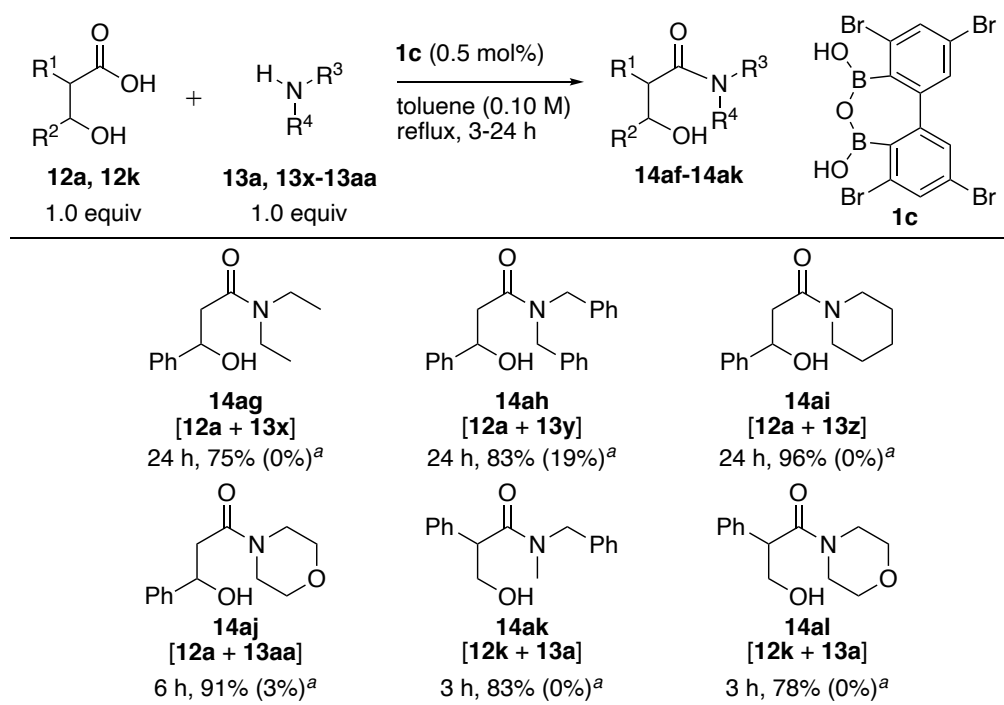


^aPerformed without 1c. ^b Performed with 2.0 mol% of 1c.

Scheme 60.

第三節 第三級アミド合成への応用

次に、本反応を第三級アミドの合成へと適用することとした。第二級アミンは、第一級アミンと比較して立体障害が大きくなることから収率の低減が懸念される。しかしながら実際に反応を行ったところ、第二級アミンとして環状アミンや非環状アミンを適用することが可能であり、24 時間以内に反応は完結し、対応する第 3 級アミドが 75%の収率から 96%の収率にて得られた(Scheme 61)。

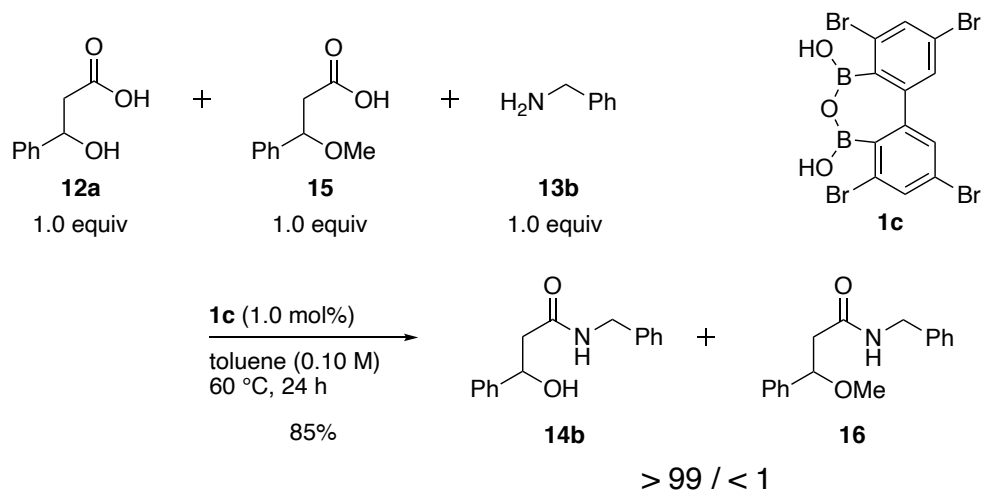


^aPerformed without **1c**.

Scheme 61.

第四節 化学選択的アミド合成

ここでは、本触媒反応におけるヒドロキシ基の重要性を確かめることを目的として、ヒドロキシカルボン酸と単純カルボン酸との競争実験を行うこととした。その結果、ジボロン酸無水物 **1c** はヒドロキシカルボン酸に対して高活性なアミド化触媒として機能することを見出した(Scheme 62)。

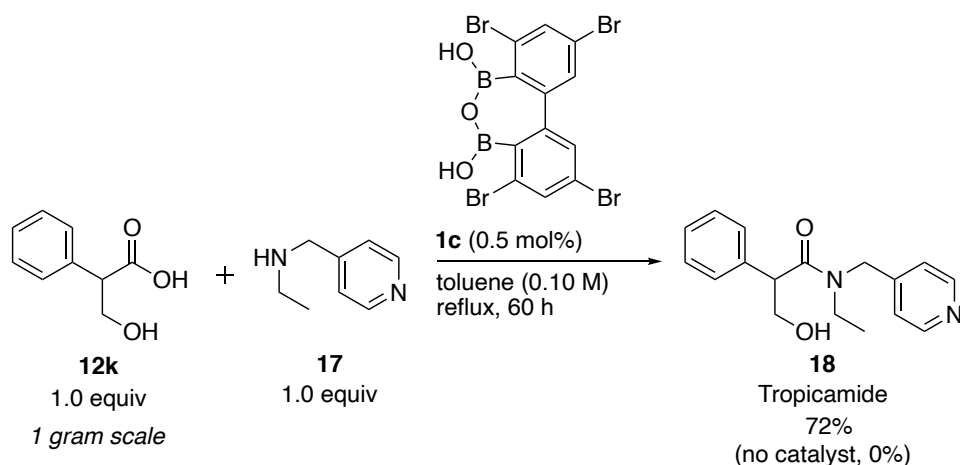


Scheme 62.

すなわち、トルエン溶媒中 3-ヒドロキシ 3-フェニルプロパン酸(**12a**)と 3-メトキシ-3-フェニルプロパン酸(**15**)の共存下、ベンジルアミン(**13b**)に対するジボロン酸無水物 **1c** の触媒的アミド化反応を適用したところ、99:1 以上の極めて高い化学選択性で 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸由来のアミド **14b** が優先して得られることがわかった。以上の結果は、我々が想定する基質支配型の反応機構を支持するものである。

第五節 医薬品合成への応用

我々が開発した触媒的アミド化反応の有用性を示すことを目的として散瞳薬として広く利用されているムスカリン性アセチルコリン受容体阻害剤トロピカミド(**18**)の合成に応用した(Scheme 63)。



Scheme 63.

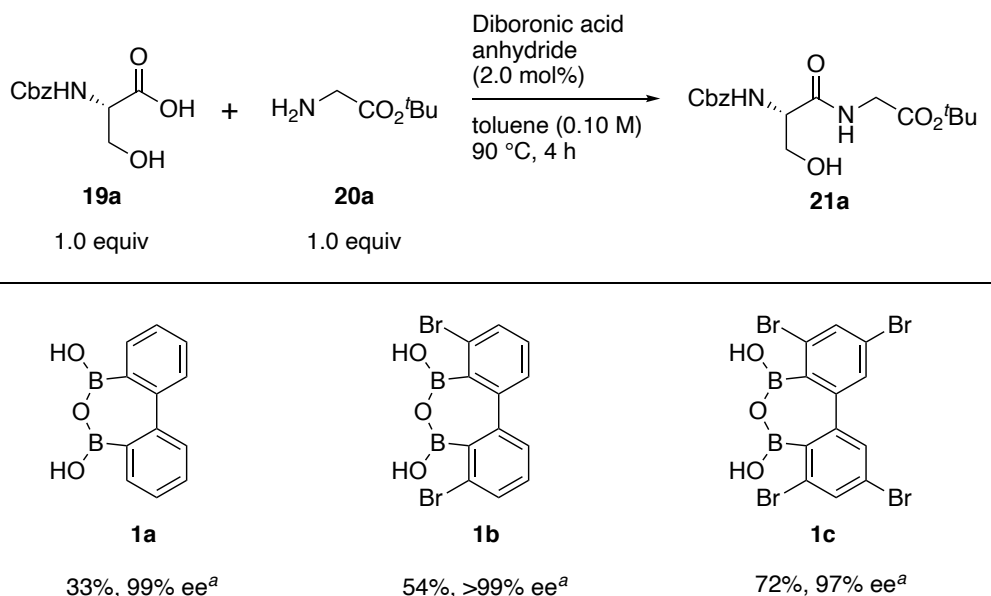
トロピカミドはトロパ酸(**12k**)と 4-(N-エチルアミノメチル)ピリジン(**17**)を用いた脱水縮合反応にて合成することが可能であるが、このようなルイス塩基性を示すピリジン環を有するアミンの場合、ホウ素触媒が失活することが懸念された。しかしながら実際に反応を行ったところ、わずか 0.5 mol%の **1c** 存在下、反応は問題なく進行し、目的とするトロピカミド(**18**)が 72%の収率で得られることがわかった。本触媒反応は煩雑な脱水操作を必要としないことから容易にスケールアップ可能であり、実際にトロピカミドをグラムスケールで合成することに成功した。ホウ素触媒による脱水的アミド化反応は、縮合剤に由来する副生成物を除去する必要がないことから、工業的な応用が期待できる。以上のように、我々が開発した触媒反応の有用性を実証することができた。

第四章 基質支配的な触媒的ペプチド合成反応

第一節 ジボロン酸無水物を用いた触媒的ペプチド合成

ここまで示した通り、我々が開発したジボロン酸無水物はヒドロキシカルボン酸を活性化することで、効率的にアミド化反応を進行させることが可能である。次に以上の結果を踏まえて、当初からの目的であった β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とした触媒的なペプチド合成について検討することとした。

実際に我々が開発したジボロン酸無水物を触媒量用いて検討を行った。はじめに、カルボン酸基質として β -ヒドロキシカルボン酸構造をもつ Cbz-Ser-OH (**19a**)と、アミン基質として H-Gly-O^tBu (**20a**)を用いて検討を行った。その結果、トルエン溶媒中 2.0 mol% のジボロン酸無水物 **1a** 存在下にて、所望とするセリン由来のジペプチド **21a** が、脱水操作を一切することなく、33% の低収率ながら得られた。また、触媒 **1b** を用いた場合に、54% に収率が向上した。さらに、**1c** を用いた場合にはわずかながらラセミ化が確認されたものの、72% の良好な収率でジペプチド **21a** が得られることを見出した(Scheme 64)。



^aEe was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 64.

続いて、**1c** を触媒として用いて、さらなる条件検討を行った(Table 9)。始めに、溶媒検討を行うこととした。Entry 2 から 4 では、ベンゾトリフルオリド、フルオロベンゼン、クロロベンゼンと各種ベンゼン系溶媒を用いて検討を行ったが、entry 1 の溶媒としてトルエンを用いた場合と比較して収率の改善は認められなかった。また entry 5 のシクロペンチルメチルエーテルを用いた場合では収率が劇的に低下する結果となった。一方、entry 6 のジクロロエタンを用いた場合に、収率 89%と最良の結果が得られることが明らかとなった。またこの際には、光学純度の低下は一切観測されなかった。

Table 9. Comparison of reaction conditions.

CC(C(=O)O)CNC(=O)Cc1ccccc1
19a
 1.0 equiv

+

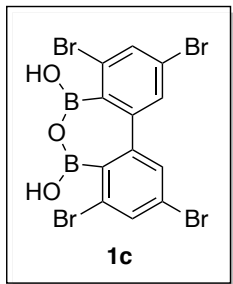
CC(C)C(=O)N
20a
 1.0 equiv

→

CC(C)C(=O)NCC(=O)Cc1ccccc1
21a

1c (2.0 mol%)
 solvent (0.10 M)
 bath temp. 90 °C
 4 h

entry	solvent	yield (%)	ee (%) ^a
1	toluene	72	97
2	PhCF ₃	31	95
3	PhF	60	98
4	PhCl	60	98
5	CPME	11	96
6	DCE	89	99



1c

^aEe was determined by chiral HPLC analysis.

そこで次に、ジクロロエタン溶媒を用いて濃度検討を行うこととした。さまざまな濃度条件で検討を行った結果、化学収率、ラセミ化抑制の両面において、entry 4 の 0.05 M が最適であることが明らかとなり、一切ラセミ化することなく 95%の高収率でジペプチド **21a** を得ることに成功した。なお 0.05 M より濃度の濃いまたは薄い条件においては収率および光学純度がそれぞれ低下することも明らかとなっている。なお、entry 6 の触媒量を 1.0 mol%へと低減した場合には、収率の低下が認められた。また、entry 7 の反応温度を 80 °C に設定した場合には、5.0 mol%の触媒量にもかかわらず中程度の収率にとどまることから、entry 4 を最適条件とした(Table 10)。

Table 10. Comparison of reaction conditions.

entry	1c (x mol%)	temp. (°C)	DCE (M)	yield (%)	ee (%) ^a
1	2.0	reflux ^b	0.40	64	97
2	2.0	reflux ^b	0.20	81	99
3	2.0	reflux ^b	0.10	89	99
4	2.0	reflux ^b	0.05	95	>99
5	2.0	reflux ^b	0.03	33	98
6	1.0	reflux ^b	0.05	60	98
7	5.0	80	0.05	63	99

1c

^aEe was determined by chiral HPLC analysis. ^bBath temp. 90 °C

また我々の触媒反応は、モレキュラーシーブス存在下にて、反応を実施することで市販のアミノ酸エステル塩酸塩を基質として用いることが可能であった。すなわち、種々のモレキュラーシーブスを用いて検討を行ったところ MS 4Å 存在下最も良い結果が得られ、セリン **19a** とグリシン **20a** の塩酸塩を基質として反応を行うことで、目的とするジペプチド **21a** がラセミ化することなく 90%の高収率で得られている (Table 11)。

Table 11. Comparison of reaction conditions.

entry	MS ^a	yield (%)	ee (%) ^b
1	3Å	83	98
2	4Å	90	>99
3	5Å	73	99

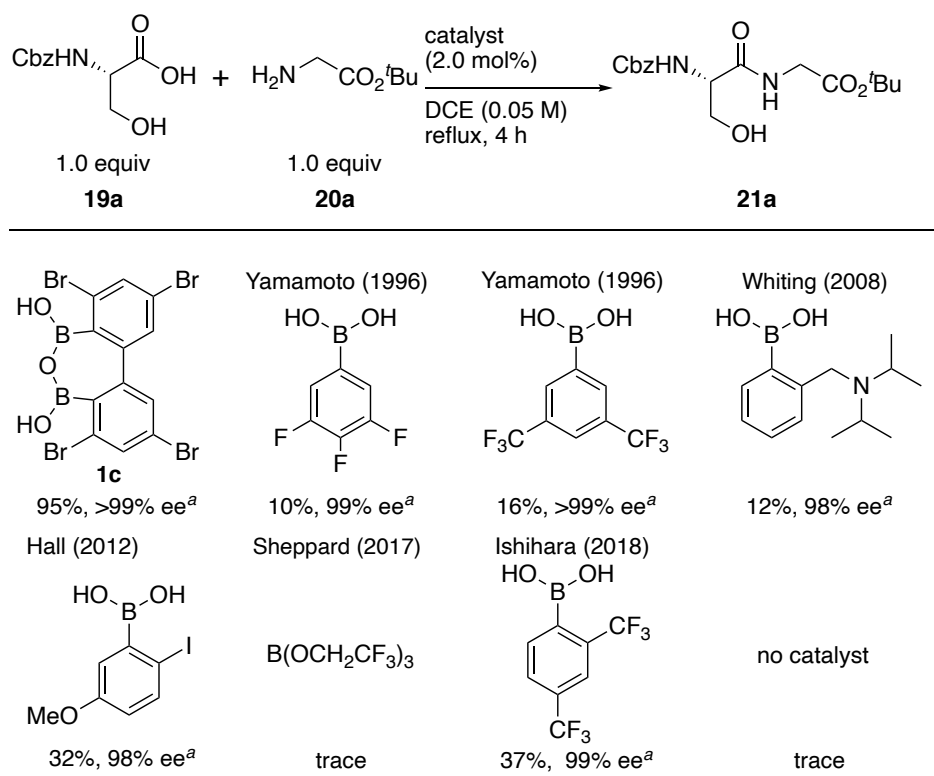
1c

^a Performed with HCl salt of amino ester **20a** in the presence of MS (100 mg/0.10 mmol).

^bEe was determined by chiral HPLC analysis.

なお本反応系において、モレキュラーシーブスはアミノ酸エステルを遊離させる塩基としての役割を果たしている。

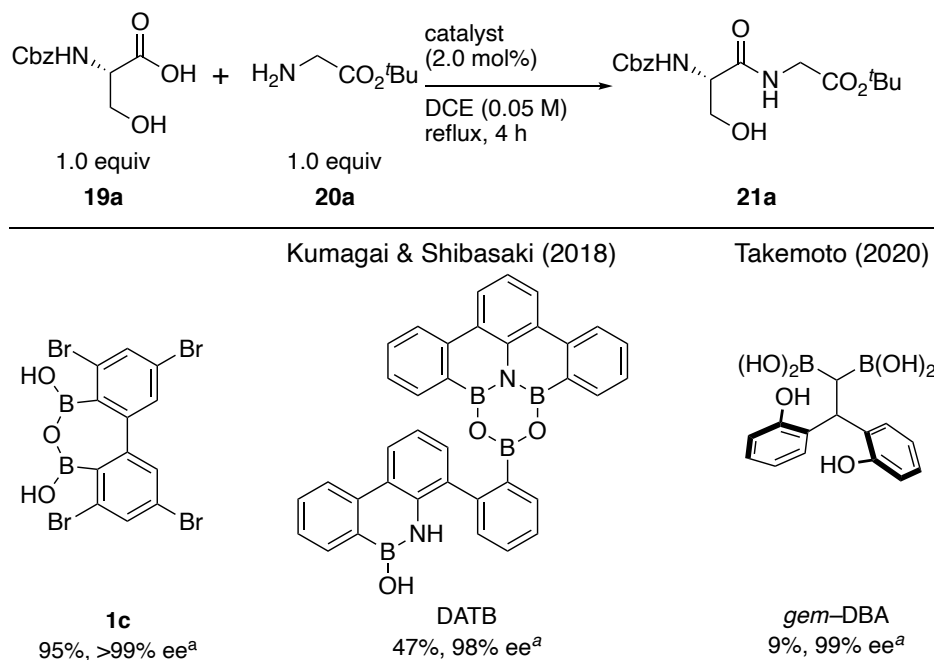
次に、その他既知の有機ホウ素触媒を用いて比較実験を行った。その結果、これらの触媒では、痕跡量から 37% の低収率でジペプチド **21a** が得られるのみであり、ジボロン酸無水物 **1c** の優位性を確認することができた。なお無触媒条件においては反応が進行しないことを別途確認している (Scheme 65)。



^aEe was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 65.

また **1c** は、触媒的ペプチド合成において実績のある多核ホウ素触媒と比較した場合にも、より高活性な触媒として機能することが明らかとなった(Scheme 66)。



^aEe was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 66.

第二節 アルキル鎖を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成

得られた最適条件をもとに、我々が開発した触媒的ペプチド合成法の基質適用範囲について検討することとした。Figure 41–42 に本反応にて用いた基質(19a–19c, 22a–22c, 23,34);(20a–20v, 31)を示す。

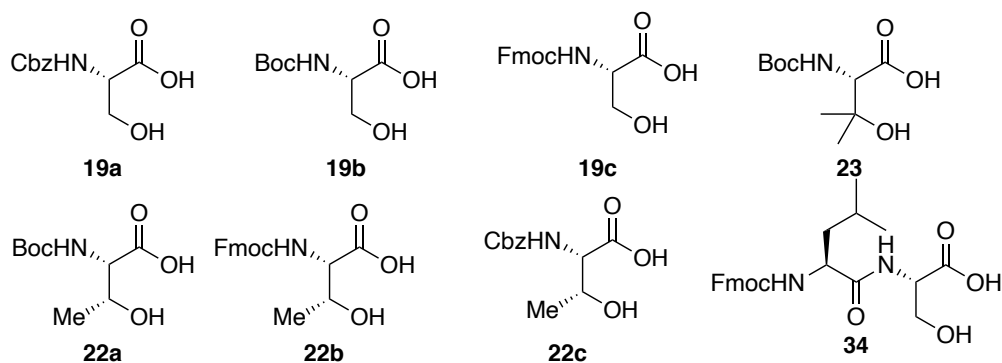


Figure 41. List of β -hydroxy- α -amino acids.

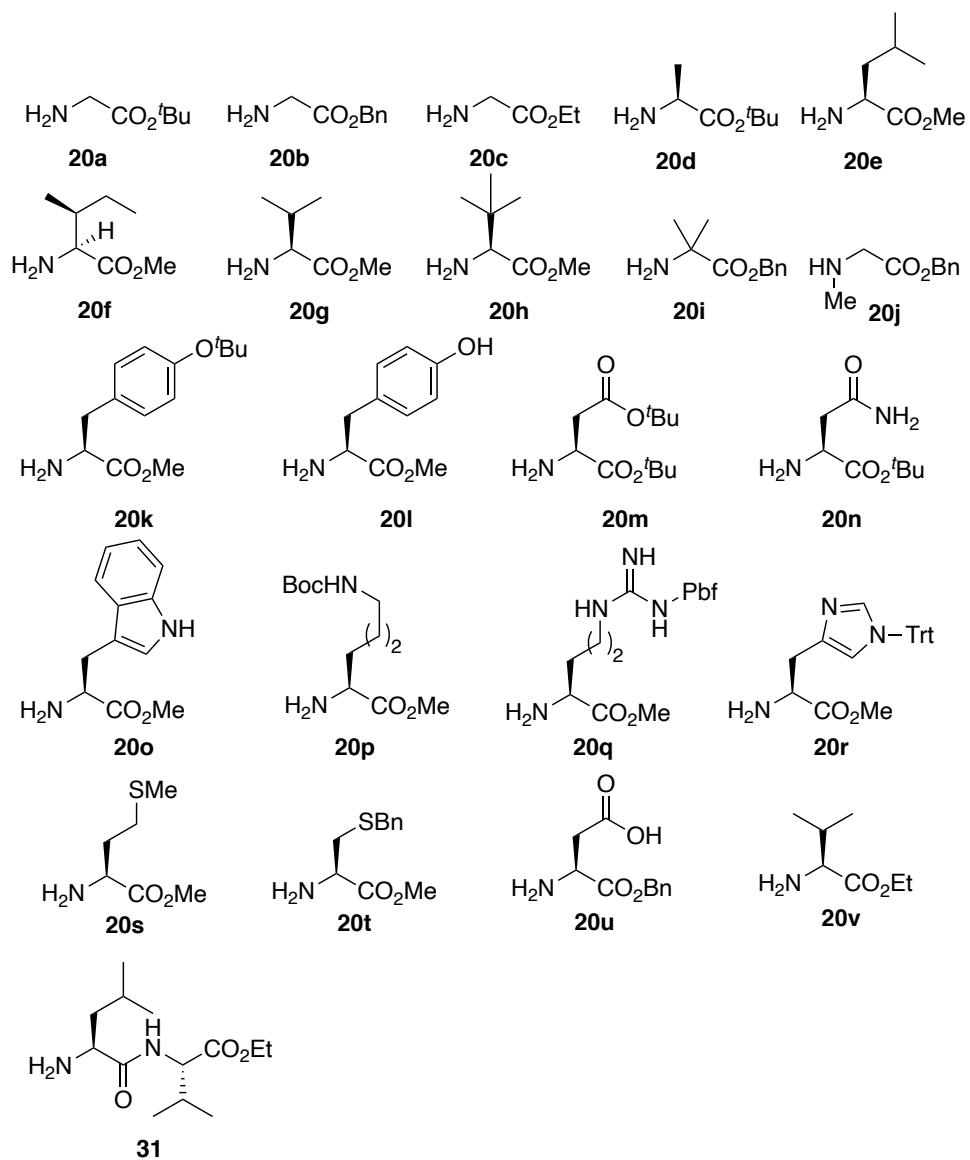
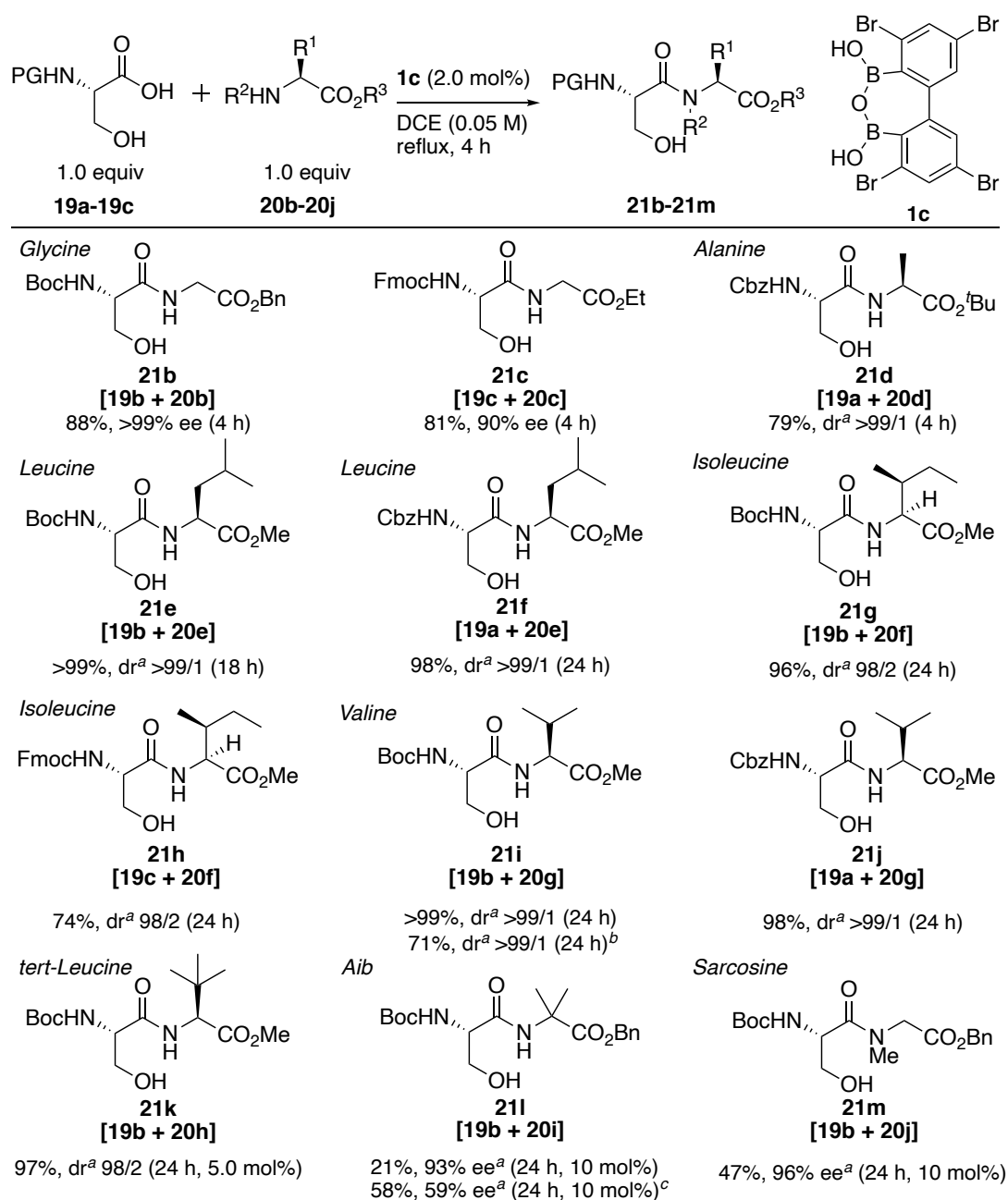


Figure 42. List of amino acid esters.



Scheme 67.

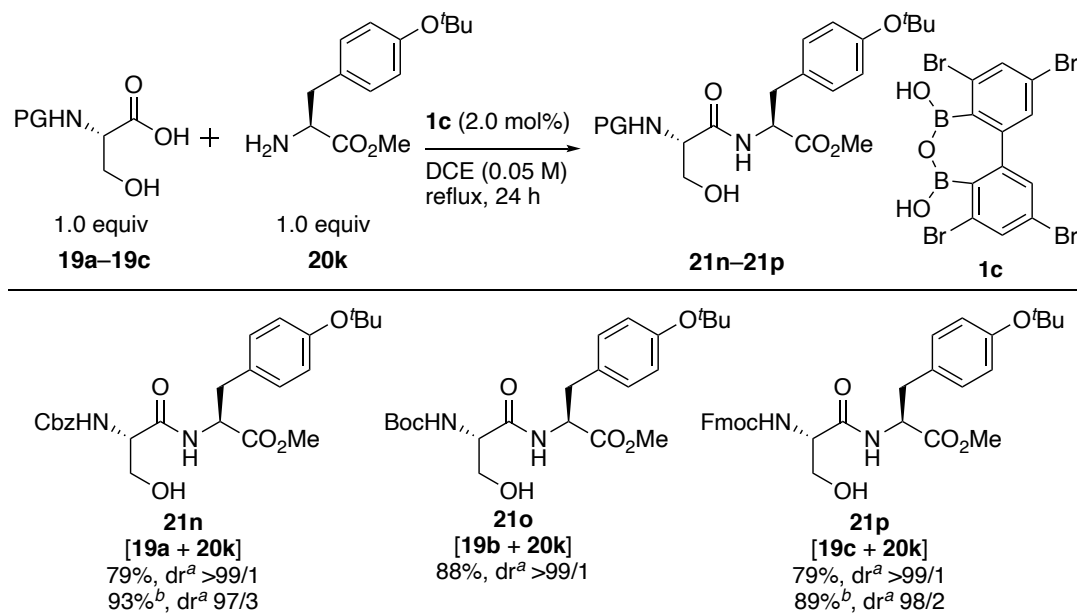
検討の結果、我々の触媒反応は、セリン窒素上の保護基として Cbz 基だけでなく Fmoc 基や Boc 基も適用可能であり検討の結果、Boc-Ser-Gly-OBn (**21b**)と Fmoc-Ser-Gly-OEt (**21c**)をそれぞれ 88%、81%の収率にて合成することができた(Scheme 68)。つづいて、アミン基質である α -アミノ酸エステルの適用範囲について検討を行うこととした。本反応は H-Ala-O^tBu

(**20d**)、H-Leu-OMe (**20e**)、H-Ile-OMe (**20f**)および H-Val-OMe (**20g**)などの側鎖にアルキル基を有したアミノ酸エステルを用いた場合に、円滑に進行し所望とするジペプチド(**21d-21j**)が良好な 79%の収率から極めて高い 99%以上の収率にて得られた。いずれも合成したジペプチドは光学純度を大きく損なうことなく得られていることを確認している。Boc-Ser-Val-OMe (**21i**)の合成の際は、触媒量を 0.5 mol%とした場合においても反応が進行し、71%の収率にて合成することが可能であり、本反応の触媒回転数は 142 を記録した。また α 位側鎖に嵩高い置換基を有する H-Tle-OMe (**20h**)を用いた場合においても、5.0 mol%のジボロン酸無水物 **1c** 存在下、97%の極めて高い収率にて所望とするジペプチド合成を達成した。立体障害の大きい α, α -二置換のアミノ酸エステルである H-Aib-OBn (**20i**)を用いた場合には、21%の低収率で対応するジペプチドが得られるのみであった。これに対して、溶媒をトルエンへと変更した場合においては、58%に収率が改善するもののカルボニル α 位の不斉炭素は大幅にエピメリ化した (59% ee)。これに対して *N*-メチルアミノ酸エステルである H-Sar-OBn (**20j**)を用いた結果、47%と中程度の収率ではあるものの大きくエピメリ化することなく、所望とする第三級アミドであるジペプチド **21m** を合成することに成功した(Scheme 67)。

第二節 酸素官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成

続いて、アミン基質として α 位に酸素官能基を含んだ置換基を有するアミノ酸エステルを用いて検討を行うこととした。

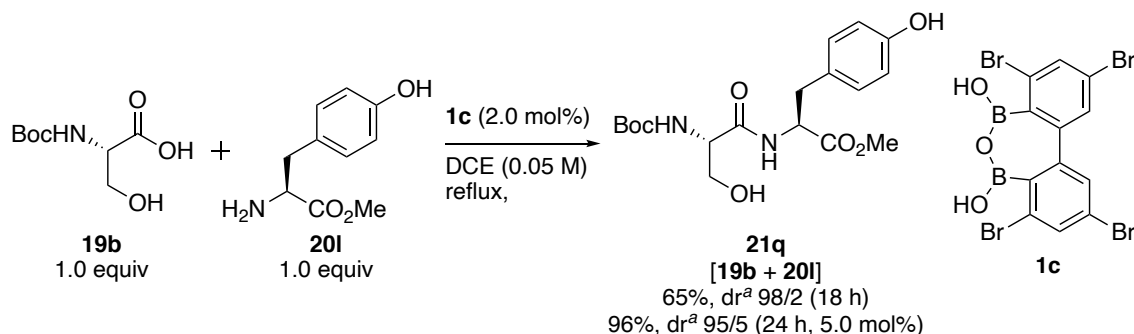
フェノール性ヒドロキシ基を *tert*-ブチル基にて保護した H-Tyr(*t*Bu)-OMe (**20k**)を用いた場合、最適条件下、対応するジペプチド **21n-21p** が高収率にて得られた。また **21n** および **21p** を合成する実施例の場合、モレキュラーシーブス 4Å 存在下検討を行った場合に収率が向上し、それぞれ 93%、89%で得られた(Scheme 68)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis. ^b Performed with HCl salt of amino ester **20a** in the presence of MS (100 mg/0.10 mmol).

Scheme 68.

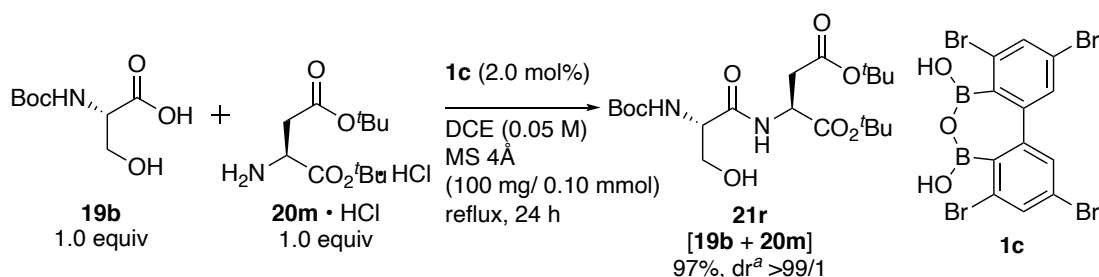
次に、フェノール性ヒドロキシ基が遊離した H-Tyr-OMe (**20l**)を用いて検討を行った(Scheme 70)。その結果 **1c** が 2.0 mol%の場合に 65%の中程度の収率で対応する **21q** が得られた。そこで触媒量を 5.0 mol%増量したところ場合に大幅に収率が改善し、96%の極めて高い収率にて **21q** を得た。チロシン誘導体を用いた触媒的ペプチド合成は、フェノール性ヒドロキシ基を保護した例が知られているのみであり、本反応は無保護のチロシン誘導体を用いた初めての触媒的合成例となる。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 69.

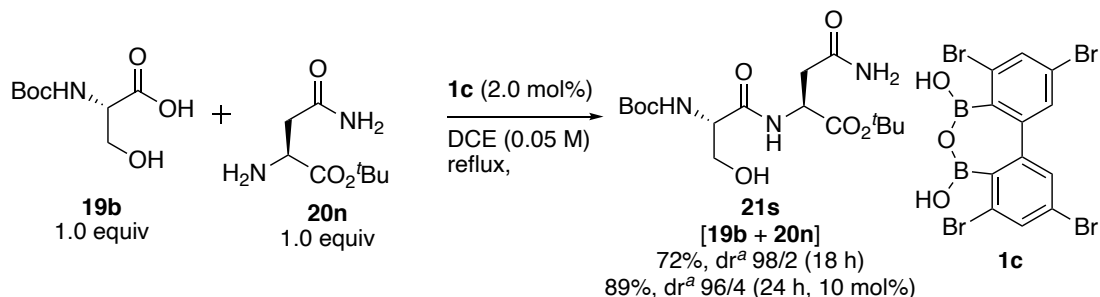
つづいて、アスパラギン酸誘導体である H-Asp(^tBu)-O^tBu (**20m**)の塩酸塩を用いた場合には、モレキュラーシーブス存在下目的とするジペプチド **21r** が 97%の極めて高い収率にて得られることが明らかとなった(Scheme 70)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 70.

ジボロン酸無水物 **1c** は一級アミドを有する H-Asn-O^tBu (**20n**)にも適用可能であり、Boc-Ser-Asn-O^tBu (**21s**)が 89%の高い収率にて得られた (Scheme 71)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

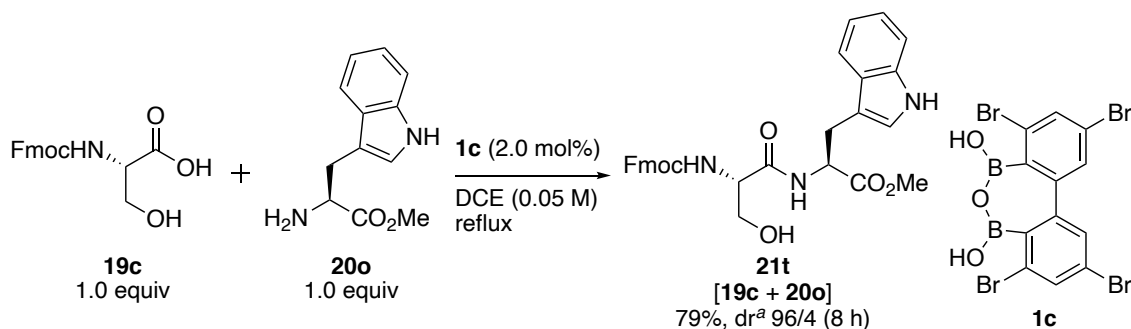
Scheme 71.

第四章 第二節

なおいずれの反応も光学純度を大きく損なうことなく進行した(dr 95/5 →99/1)。

第三節 窒素官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成

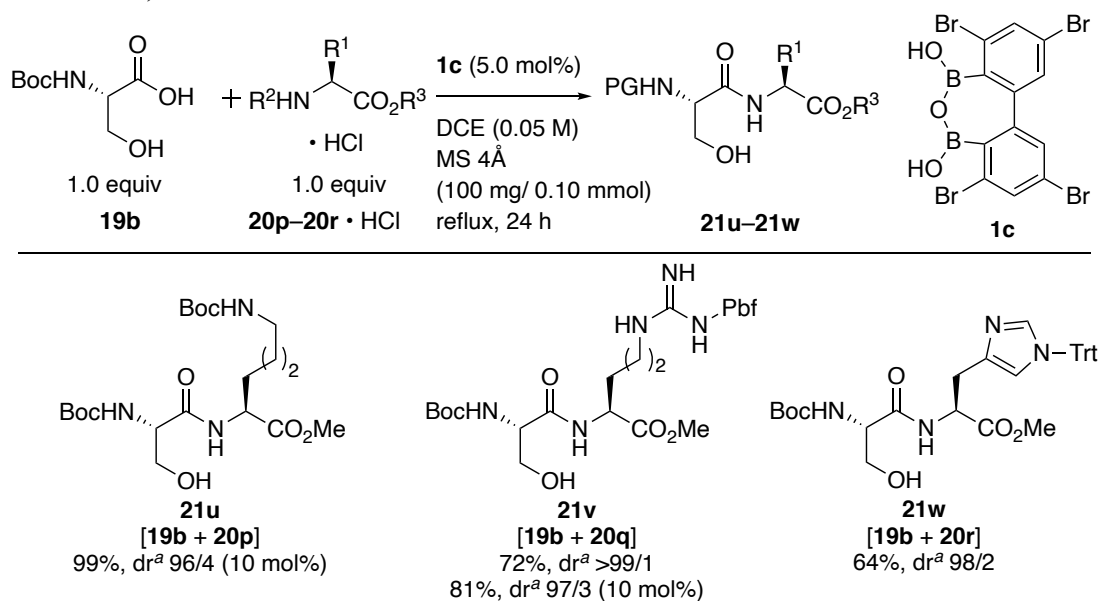
続いて、アミン基質として α 位に窒素官能基を含んだ置換基を有するアミノ酸エステルを用いて検討を行った。その結果、本触媒反応は無保護のインドール環を有する H-Trp-OMe (**20o**)を用いることが可能であり、対応する Fmoc-Ser-Trp (**21t**)が 79%の収率で得られることを見出した(Scheme 72)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 72.

アミノ酸エステルとして遊離困難な一部のアミン基質は、モレキュラーシーブス存在下、アミノ酸エステル塩酸塩を用いることでそれぞれ所望とするジペプチド **21u–21w** をそれぞれ良好な収率で得ることに成功した (Scheme 73)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

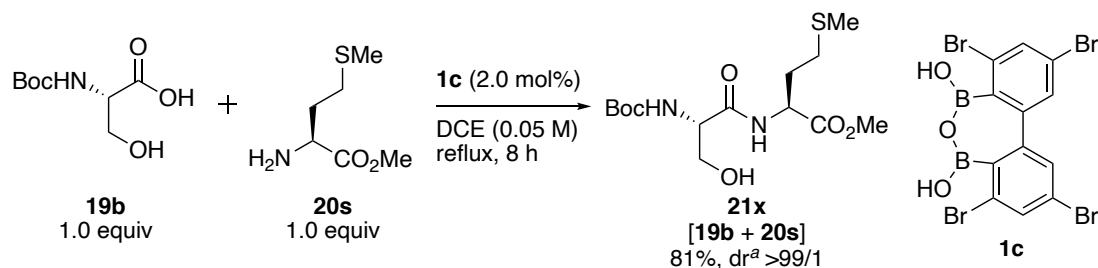
Scheme 73.

第四章 第三節

なおいずれの反応も光学純度を大きく損なうことなく進行する(dr 97/3 →99/1)。

第四節 硫黄官能基を有するアミノ酸エステルを用いたジペプチド合成

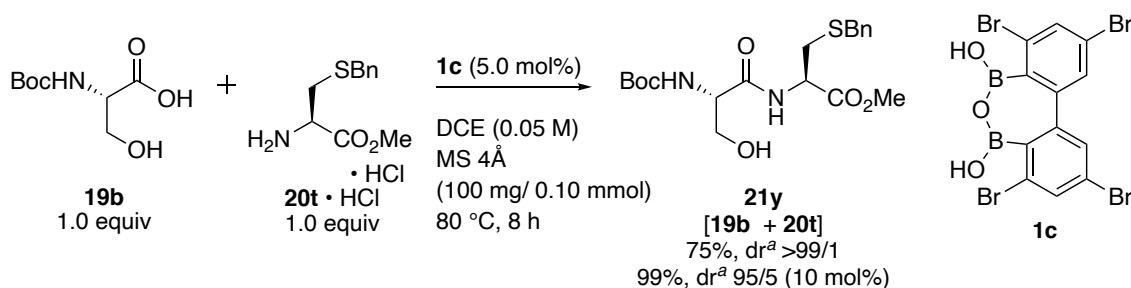
次に、アミン基質として α 位に硫黄官能基を含んだ置換基を有するアミノ酸エステルを用いて検討を行うこととした。H-Met-OMe (**20s**) を作用させた場合には、所望とする Boc-Ser-Met-OMe (**21x**) が 81% の高収率にて得られることを見出した (Scheme 74)。



^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 74.

側鎖硫黄原子を Bn 基で保護した H-Cys(Bn)-OMe (**20t**) はモレキュラーシーブス存在下アミノ酸エステル塩酸塩を用いることで、大きくエピメリ化することなく、対応するジペプチド **21y** を得ることに成功した (Scheme 75)。



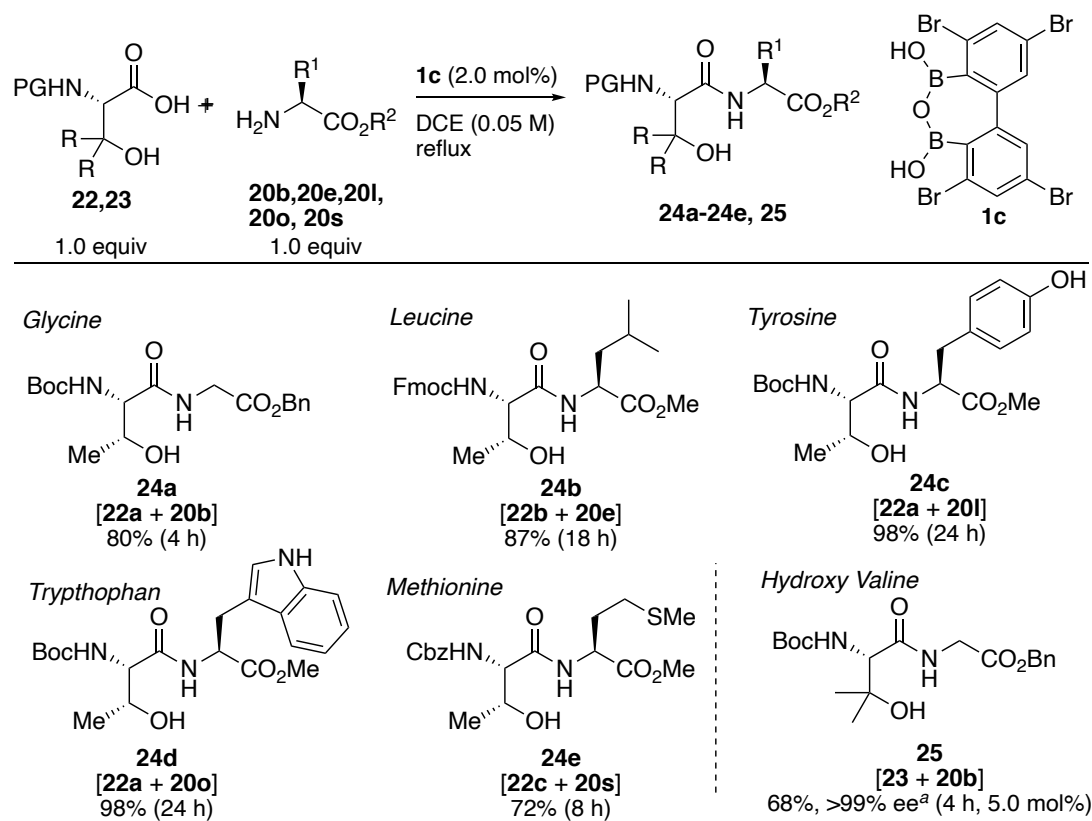
^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 75.

これらの結果は、我々の触媒反応が、通常触媒の失活が懸念されるルイス塩基性部位である硫黄原子を含んだアミノ酸エステルに対しても、官能基許容性を示すことを意味する。以上のように我々の触媒反応は、アミン基質として広範なアミノ酸エステルを用いることが、可能であることを見出した。またこれらの基質に関しても、光学純度を大きく損なうことなく得ることに成功している (dr 96/4 → 99/1)。

第五節 β 位に置換基を有するアミノ酸を用いたジペプチド合成

更なる基質適用範囲の検討に向けて、セリンと同じく β -ヒドロキシ- α -アミノ酸部位を有するトレオニン誘導体をカルボン酸基質として、検討を行うこととした(Scheme 76)。



^aDr was not detected by ¹H or ¹³C NMR spectra.

Scheme 76.

トレオニン誘導体は、セリン誘導体と比較して β 位にメチル基を有することから、カルボン酸側の嵩高さの増大によって、収率の低減が懸念された。しかしながら実際に反応を行ったところ、Boc-Thr-OH (**22a**)、Fmoc-Thr-OH (**22b**)および Cbz-Thr-OH (**22c**)を用いたいずれの場合にも、対応するトレオニン由来のジペプチドが 72%から 98%の収率にて得られることが明らかになった。また ¹³C NMR より、得られたジペプチドのエピメリ化が進行していないことを確認している。さらに、 β 位に *gem*-ジメチル構造を有したアミノ酸である Boc-Val(β -OH)-OH (**23**)をカルボン酸基質として用いた場合には、5.0 mol%のジボロン酸無水物 **1c** 存在下、円滑に反応は進

行し、所望とするジペプチド **25** を、いっさいラセミ化することなく 68% の収率にて得ることに成功した。

第六節 ジケトピペラジン合成への応用

ジケトピペラジンは二つのアミノ酸から構成される環状ペプチドの最小単位である。複数の異性体を有するジケトピペラジンの中でも、2,5-ジケトピペラジンは、天然物や生物活性物質の化学構造中に普遍的に含まれる基本骨格として知られている⁸¹。またセリン含有ジケトピペラジンも、こうしたケトシン⁸²やヒアロデンドリン⁸³、ホムアミド⁸⁴といった生物活性物質の構造中に頻繁に含まれている構造である(Figure 43)。

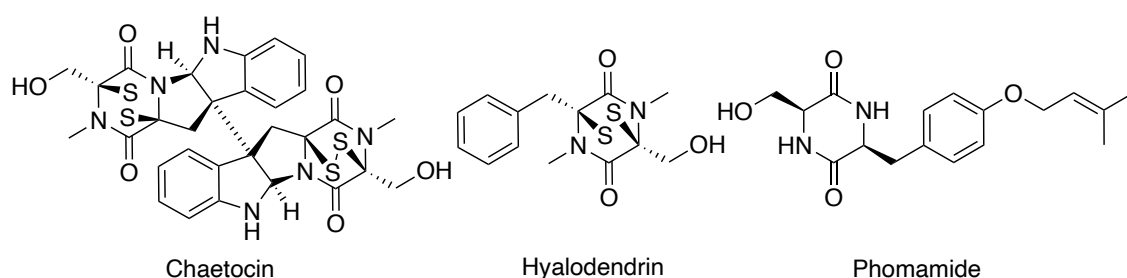


Figure 43. Bioactive compounds contained 2,5-diketopiperazine

またジケトピペラジンは、様々な受容体と結合することから、創薬におけるビルディングブロックとして頻繁に利用されている。こうした背景からセリン含有ジケトピペラジンも医薬品や機能性材料への応用が期待されている^{81, 85}(Figure 44)。

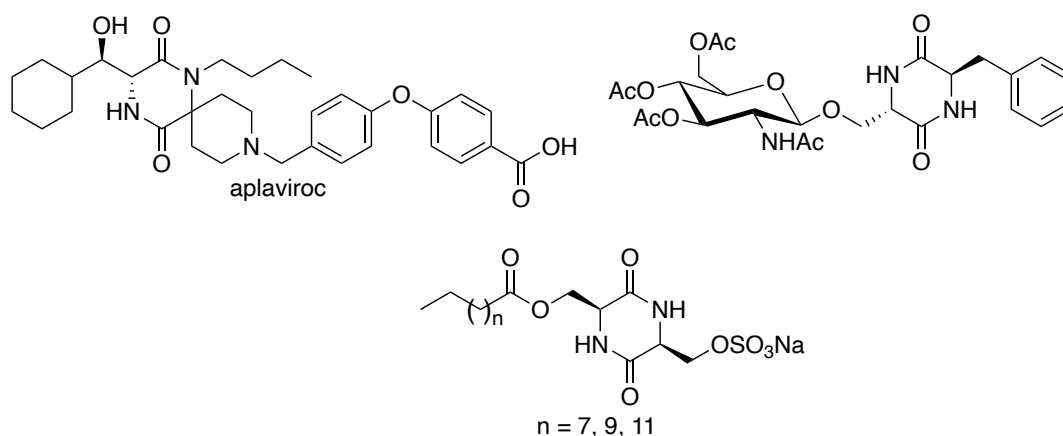


Figure 44 Example of diketopiperazine compounds used for useful compounds

ところで、我々の触媒的ペプチド合成反応は、副生成物が水のみであることから連続的な反応が可能である(Figure 45)。具体的には、ペプチド結合形成反応に続く脱保護および分子内環化を連続して行うことで、対応するセリン含有ジケトピペラジンをワンポットでの簡便合成が実現できると考え検討を開始することとした。

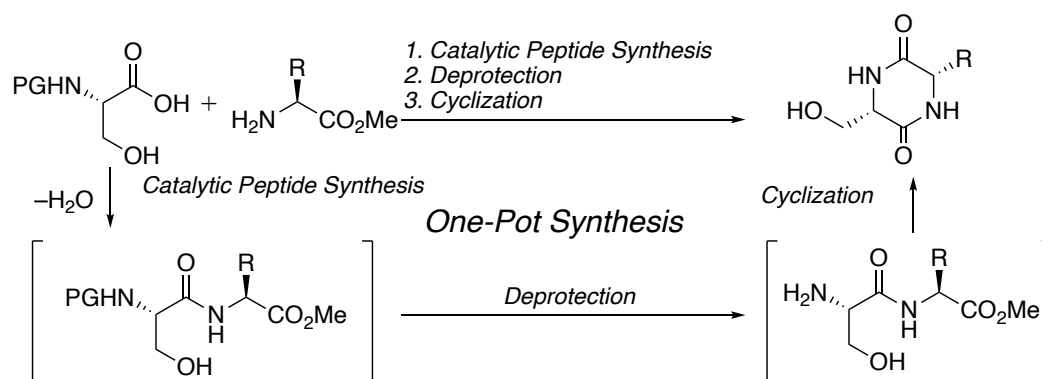


Figure 45. Sequence diketopiperazine synthesis

ホムアミドは病原性真菌の一種である *Leptosphaeria maculans* および *Leptosphaeria biglobosa* から単離抽出されたセリン含有ジケトピペラジンを基本骨格とする化合物である⁸⁴。そこで今回、ホムアミドの基本骨格であるジケトピペラジンの合成を目指し、連続反応について検討することとした(Figure 46)。

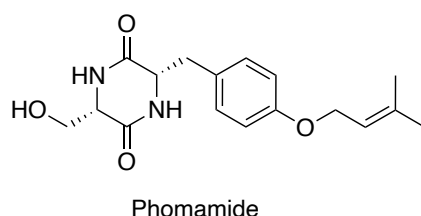
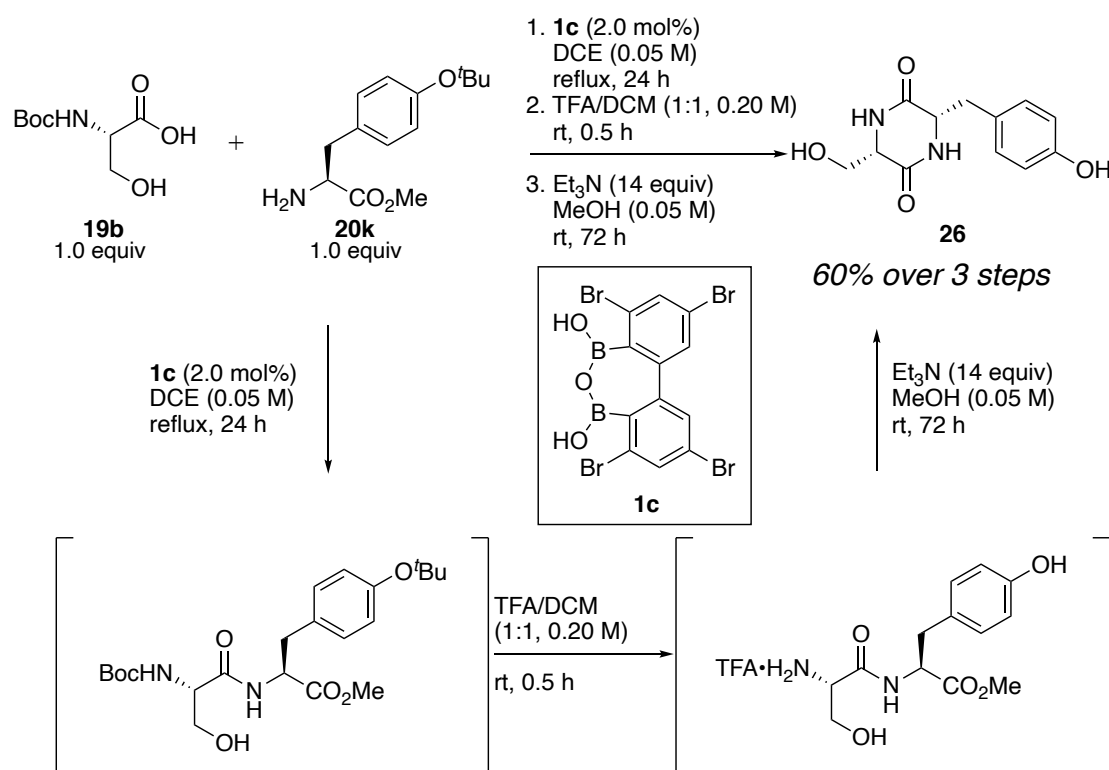


Figure 46. Structure of Phomamide

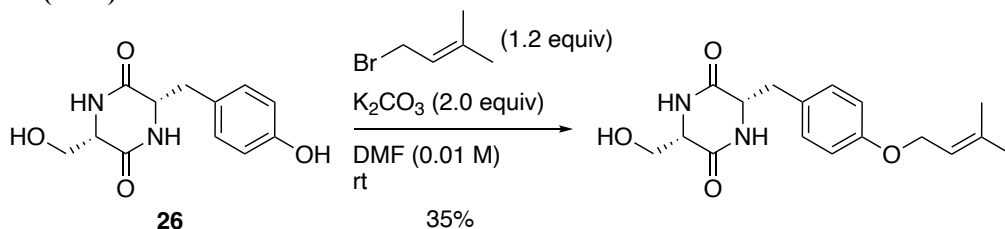
実際に検討を行ったところ 2.0 mol% の **1c** 存在下、Boc-Ser-OH(**19b**) とフェノール性ヒドロキシ基を *tert* ブチル基で保護したチロシン誘導体 **20k** とのペプチドカップリングの後、得られた粗生成物を精製することなく、Boc 基と *tert* ブチル基の脱保護を一挙に行った。その後、塩基性条件による、分子内環化反応を行うことにより、目的とするジケトピペラジンをワンポットにて 3 工程、60% の収率で合成することができた(Scheme 77)。なお各工程では濃縮操作をはさんでいる。



Scheme 77.

得られたジケトピペラジンは、フェノール性ヒドロキシ基の位置選択的 *O*-アルキル化反応によってホムアミドへと誘導可能である。2014 年 Mollica^{84b}らは、35%の低収率ながら合成した **26** を塩基性条件に伏すことで、ホムアミドの合成を達成している(Scheme 78)。

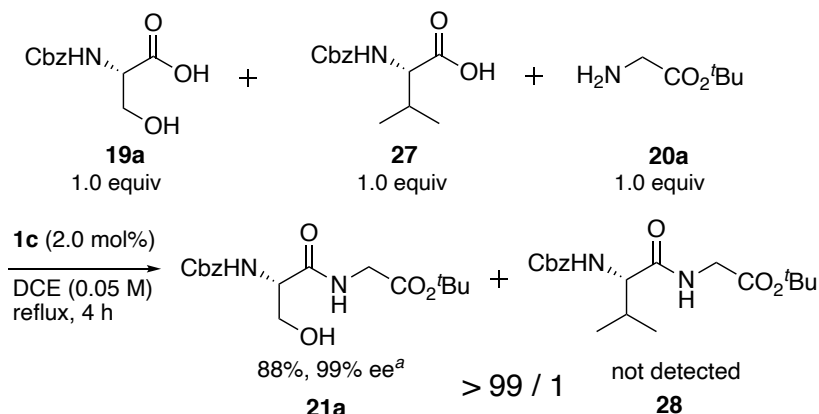
Scheme 78.
Mollica (2014)



第七節 ジボロン酸無水物を用いた化学選択的ペプチド合成

本触媒的ペプチド合成反応におけるヒドロキシ基の重要性を確かめるために、いくつかの更なる検討を行うこととした。

はじめに、Cbz-Ser-OH (**19a**)と Cbz-Val-OH (**27**)を用いて競争実験を行った(Scheme 79)。

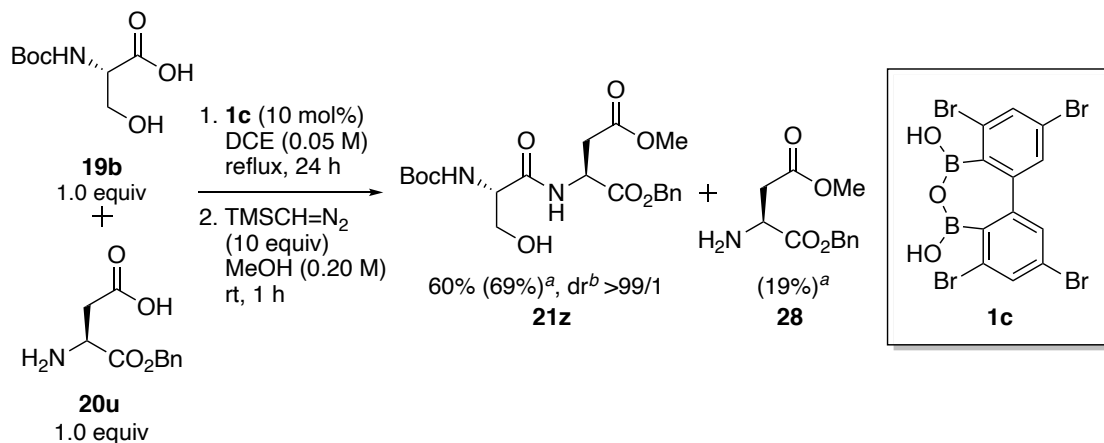


^aEe was determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 79.

ジボロン酸無水物 **1c** 存在下、セリン誘導体 **19a** とバリン誘導体 **28** の混合物に対してアミン基質である H-Gly-O^tBu (**20a**)を作用させた。その結果、セリン誘導体 **19a** 由来のジペプチドである Cbz-Ser-Gly-O^tBu (**21a**)が極めて高い化学選択性にて優先して得られ、Cbz-Val-Gly-O^tBu (**28**)は検出されなかった。

つづいて、Boc-Ser-OH (**19b**)と、側鎖に遊離したカルボキシ基を有する H-Asp-OBn (**20u**)を用いて競争実験を行った (Scheme 80)。



^aNMR yield. ^bDr was determined by chiral HPLC analysis.

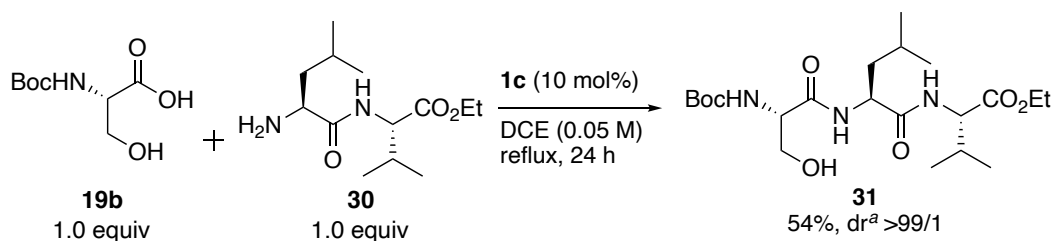
Scheme 80.

解析の簡便化のため、反応後に得られた粗生成物を、過剰量のトリメチルシリルジアゾメタンを用いてメチルエステルへと変換したのち、¹H NMRを測定した。その結果、H-Asp-OBn(**20a**)由来のジペプチドは得られず、所望とする Boc-Ser-OH(**19b**)由来のジペプチド **21z** が、NMR にて 69%の収率で単一の化合物として得られた。精製後、単離収率 60%で **21z** が得られた。なお、HPLC による解析の結果、セリンカルボニル α 位のエピメリ化は一切観測されなかった、単離収率は 60%であった。なお、未反応の H-Asp-OBn (**20u**)が H-Asp(Me)-OBn (**29**)として一部回収された。

以上の結果(Scheme 79–80)は、我々の触媒反応が β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質としたペプチド合成において、極めて高い化学選択性が得られることを示すものである。

第八節 ジボロン酸無水物を用いたトリペプチド合成

次に我々は、本触媒反応をトリペプチド合成へと応用することとした。はじめにアミン基質にジペプチドを用い、カルボン酸基質にセリン誘導体を用いた 2+1 のカップリングを行った。(Scheme 81)^{†††}。

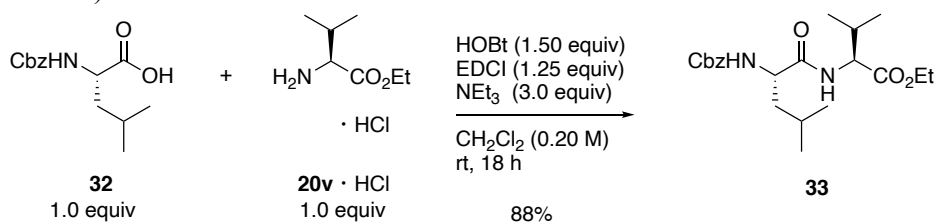


Scheme 81.

^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

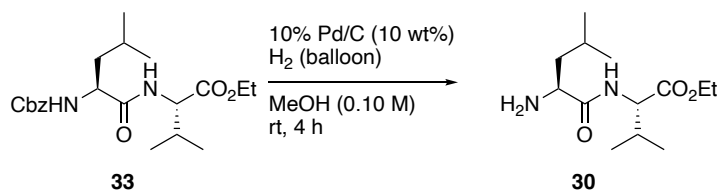
その結果、ジボロン酸無水物 **1c** の触媒量が 10 mol% を要するものの、アミン基質としてジペプチドである H-Leu-Val-OEt (**30**) を用いた場合においても、Boc-Ser-OH (**19b**) とのカップリングが進行し、54% の収率で目的とするトリペプチド Boc-Ser-Leu-Val-OEt (**31**) がエピメリ化することなく得られることを見出した。

^{†††} 基質の調製は以下のように行った。Cbz-Leu-OH (**32**) と H-Val-OEt (**20v**) の塩酸塩をジクロロメタン溶媒中にてカップリング反応を行い対応するジペプチド **33** を 88% の収率で得た(Scheme 82)。



Scheme 82.

次に、得られた **33** をメタノール溶媒中 Cbz 基の脱保護を行うことで、H-Leu-Val-OEt (**30**) へ変換した(Scheme 83)。得られたジペプチド **30** は精製を行うことなく、次の触媒的トリペプチド合成へと用いた。

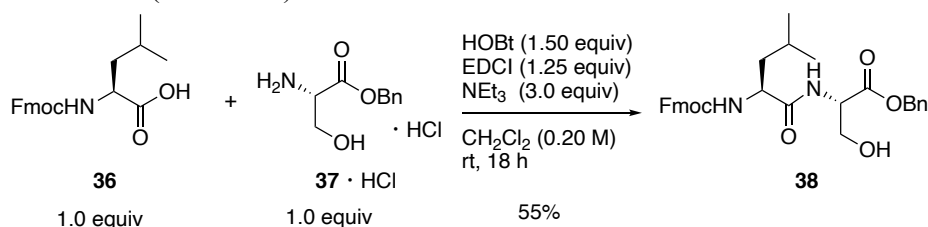


Scheme 83.

さらに、しばしばエピメリ化が問題となる、ジペプチドをカルボン酸基質として用いた 1+2 のカップリングを行うこととした^{†††}。窒素上保護基としてアミドを有するペプチドフラグメントのカップリングは、しばしばエピメリ化の抑制が課題となることが知られている。このことから本基質を用いた触媒的トリペプチド合成は、挑戦的な試みとなる。

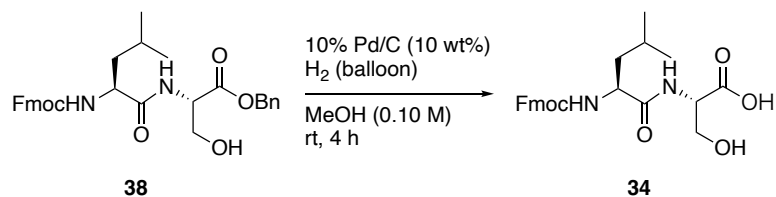
実際にジペプチド **34** をカルボン酸基質として検討を行った。その結果、10 mol%の触媒 **1c** 存在下、ジクロロエタン中 24 時間加熱還流したところ、対応するトリペプチドとして Fmoc-Leu-Ser-Val-OEt (**35**) を 67% の良好な収率にて得ることができた(Scheme 84)。

††† 基質の調製は以下のように行った。Fmoc-Leu-OH(**36**)と H-Ser-OBn(**37**)の塩酸塩を EDCI を用いてカップリングすることで所望とするジペプチド Fmoc-Leu-Ser-OBn(**38**)を 55%の収率にて得た(Scheme 85)。

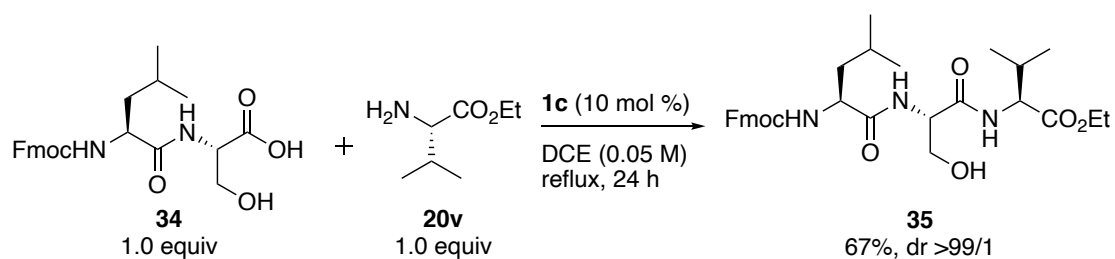


Scheme 85.

ジペプチド **38** のベンジルエステルを加水素分解することで、基質となる Fmoc-Leu-Ser-OH(**34**)へ変換し、精製することなく次の触媒的トリペプチド合成へと利用した(Scheme 86)。



Scheme 86.



Scheme 84.

^aDr was determined by chiral HPLC analysis.

なお、トリペプチドのセリンカルボニル α 位のエピメリ化は一切観測されなかったことは特筆すべき点である。この結果は、我々のジボロン酸無水物を用いた触媒的なペプチド合成反応が、C末端に β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を有するペプチドフラグメントを用いたカップリング反応へと応用可能であることを示唆するものである。

結語

以上著者らは、効率的な触媒的ペプチド結合形成反応の開発を目指し研究を行った結果、これまで触媒として顧みられることのなかったビフェニルを基本骨格とした環状ジボロン酸無水物が、触媒的アミド化反応およびペプチド合成反応における高活性な触媒として機能することを見出した (Figure 46)。

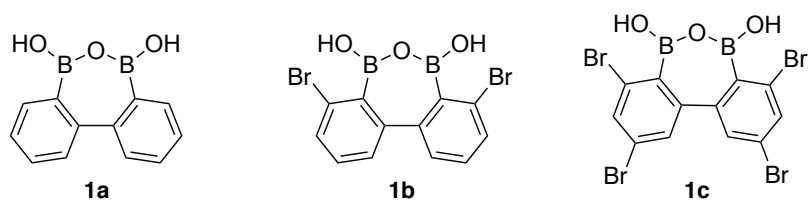


Figure 46. Developed diboric acid anhydrides **1a–1c**.

・ β -ヒドロキシカルボン酸を基質とした触媒的アミド結合形成反応⁸⁶

著者らは、新規二核ホウ素触媒 **1c** が、 β -ヒドロキシカルボン酸を基質として用いた触媒的アミド化に極めて有効であることを見出した。実際、本アミド化反応における触媒回転数は、有機ホウ素触媒によるアミド化反応としては文献史上最高の 7,500 を記録した。また、本反応は幅広いアミン基質を用いたアミド合成が可能であり、反応性の低い電子求引性基を有するアニリン誘導体を用いた場合にも円滑に反応が進行する。さらに、高い官能基許容性を示すことが明らかとなり、その有用性は医薬品(トロピカミド)のグラムスケールでの合成により実証された。こうした我々の触媒反応は、従来の有機ホウ素触媒アミド化反応では必須となっていた、脱水剤や共沸操作を必要とせずアミド化が進行する利点を有する(Figure 47)。

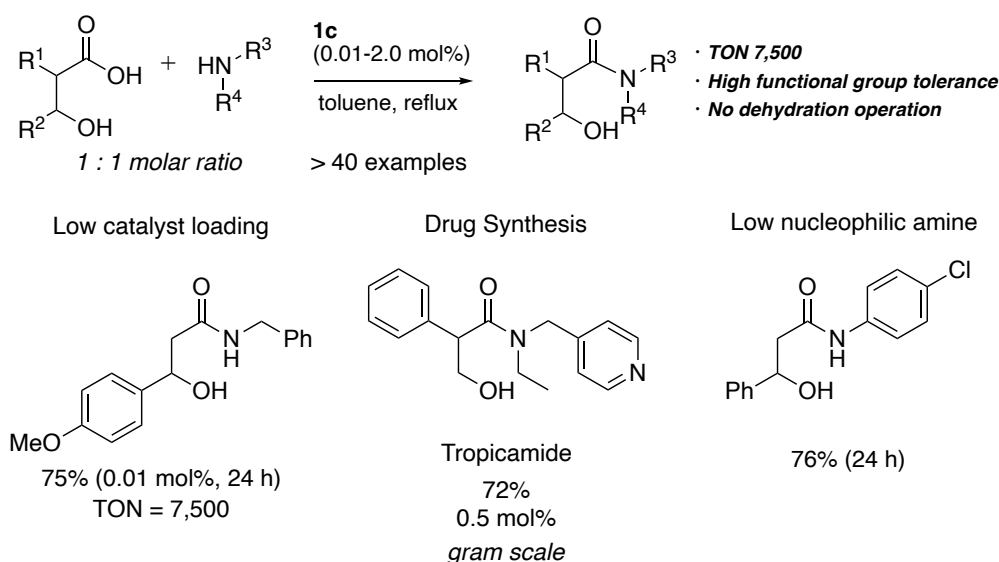


Figure 47. Catalytic amidation of β -hydroxycarboxylic acids.

- ・ジボロン酸無水物 **1c** を用いた基質支配型ペプチド合成反応⁸⁷

著者らは当初から目的としていた β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成反応に触媒 **1c** が有効であることを見出した。本反応では、カルボン酸基質としてセリンやトレオニン、 β -ヒドロキシバリン、アミン基質としては酸素や窒素、硫黄原子を側鎖に含む広範なアミノ酸エステルが適用可能であった(Figure 48)。

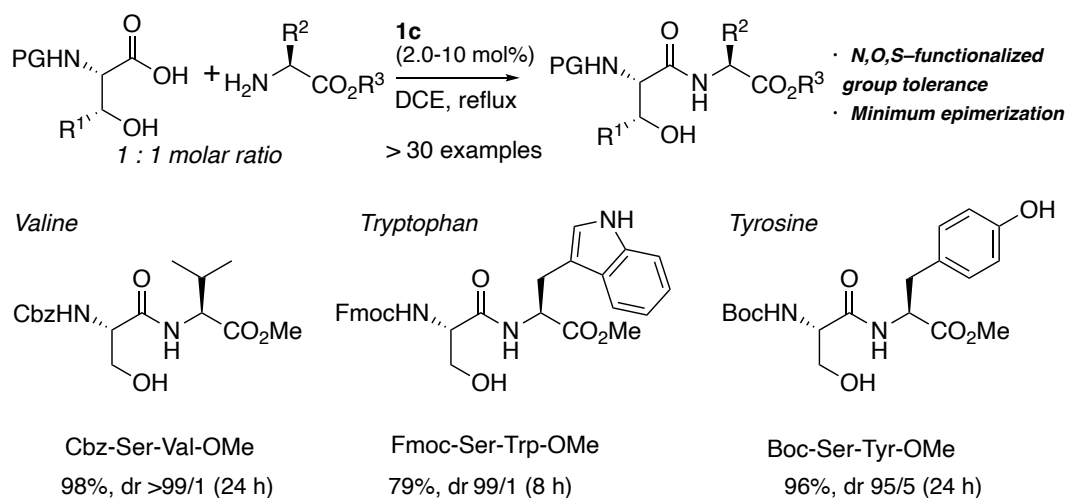


Figure 48. Catalytic peptide synthesis of β -hydroxy- α -amino acids.

ジボロン酸無水物 **1c** を用いた本触媒反応は、ヒドロキシ基を有したアミノ酸に対して極めて高い化学選択性を示し、基質支配型の反応であることを示唆した(Figure 49)。

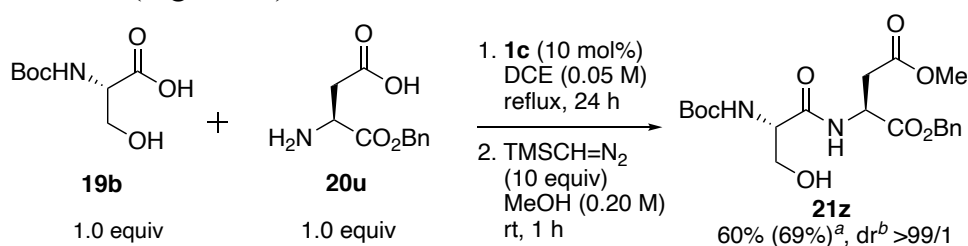


Figure 49. Substrate directed peptide synthesis.

また、通常エピメリ化の抑制が困難であるとされるジペプチドを基質としたトリペプチド合成においても、エピメリ化を完全に抑制し実施することに成功した(Figure 50)。

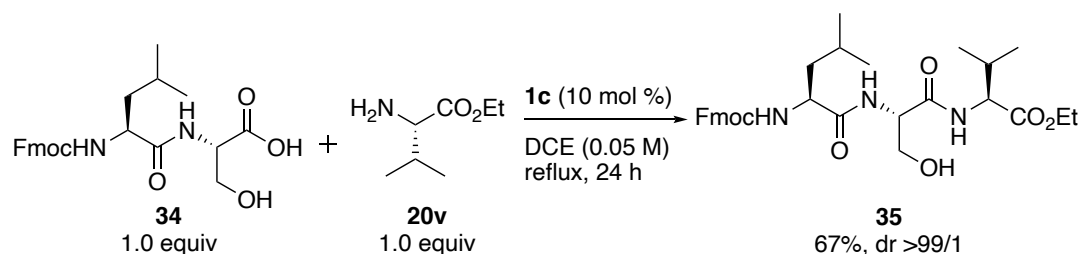


Figure 50. Tripeptide synthesis.

今回筆者らが開発した触媒反応がペプチドの化学合成分野における技術基盤となり、医薬品開発の一助となることを期待する。

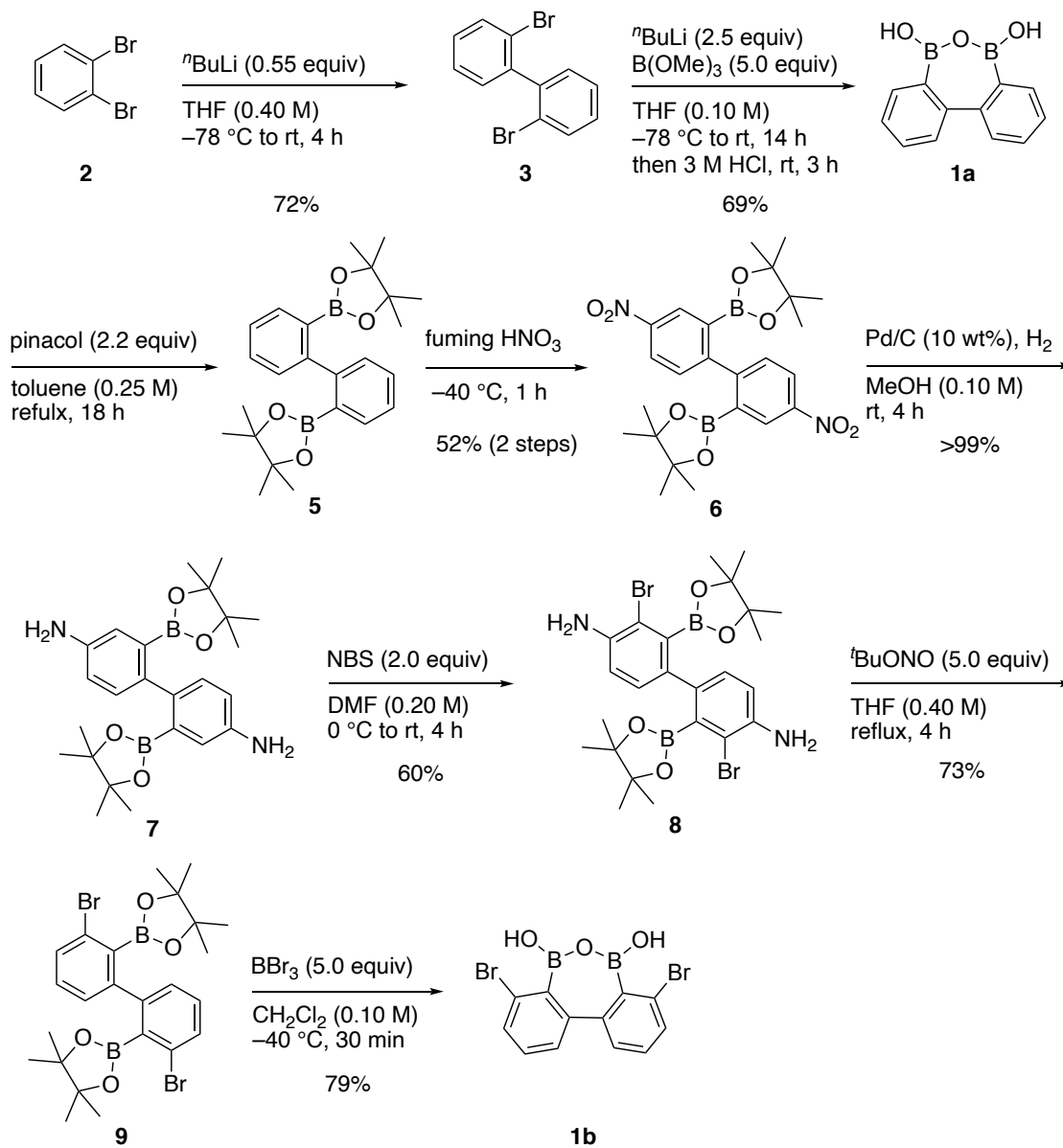
実験の部

1. General information

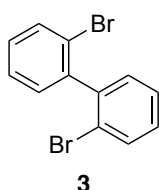
Melting points (mp) were obtained on Stanford Research Systems MPA100 melting point apparatus. IR spectra were recorded on an FT/IR460-plus IR spectrometer and absorbance bands are reported in wavenumber (cm^{-1}). Optical rotation was recorded on a JASCO DIP-1000 polarimeter and reported as follows: $[\alpha]_D$, 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), 400-MR (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C) and NMR DD2 400NB (128 MHz for ^{11}B) spectrometers. ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift in parts per million (ppm) downfield or upfield from CDCl_3 (δ 7.26) 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). ^{11}B NMR was referenced to the external standard boron signal of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (δ 0.00). Mass spectra were measured with JEOL JMS-AX505HA, JMS-700 MStation, and JEOL JMS-T100LP spectrometers. High-resolution mass spectra were carried out on an ESI-TOF mass spectrometer. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck 60F-254 precoated silica gel plates and were visualized by fluorescence quenching under UV light, anisaldehyde or phosphomolybdic acid stain, followed by heating. Column chromatography was performed using Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) (Kanto Chemical Co., Inc.). Analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a JASCO PU-2089 intelligent HPLC pump with JASCO UV-2075 intelligent UV/VIS detector. CHIRALPAK IA (0.46 cm \times 25 cm), CHIRALPAK IB (0.46 cm \times 25 cm) and CHIRALPAK IC (0.46 cm \times 25 cm) from Daicel were used. Retention times (t_R) and peak ratios were determined with ChromNAV.

2. Synthetic procedures and characterization of diboronic acid anhydrides 1a-1c

Preparation of diboronic acid anhydride catalysts 1a, 1b

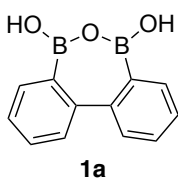


2,2'-Dibromo-1,1'-biphenyl (**3**)⁷⁴

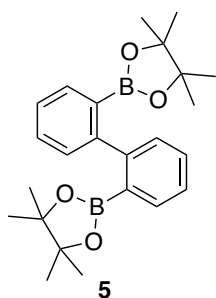


n-BuLi (100 mL, 1.6 M in *n*-hexane, 160 mmol, 0.55 equiv) was added to a solution of 1,2-dibromobenzene (68.4 g, 34.6 mL, 290 mmol) in dry THF (725 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C over 0.5 h and the mixture was warmed up to room temperature immediately. After stirring for 4 h, the reaction was quenched by 3 M HCl (100 mL) and stirred for 3 h. The organic solvents were removed *in vacuo*, and the residue was diluted with Et₂O (600 mL). The organic layer was washed with H₂O (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was washed by MeOH to give **3** (32.5 g, 104 mmol, 72% yield) as a white solid. Data for **3**; R_f = 0.63 (*n*-hexane only); mp $78-80^{\circ}\text{C}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.66 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0, 132.6, 130.9, 129.4, 127.1, 123.5; IR(KBr) ν = 3055, 1454, 1025, 1002, 764 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z calcd for C₁₂H₈⁷⁹Br₂ [M]⁺ 309.8993, found 309.8994.

2,2'-Biphenyl diboronic acid (**1a**)⁷⁴

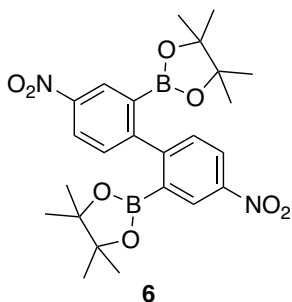


n-BuLi (100 mL, 1.6 M in *n*-hexane 160 mmol, 2.5 equiv) was added to a solution of **3** (20.5 g, 65.7 mmol) in dry THF (657 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C over 0.5 h. After stirring for 1 h, trimethyl borate (34.1 g, 37.4 mL, 329 mmol, 5.0 equiv) was added slowly and the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 14 h, the reaction was quenched with 3 M HCl (100 mL) and vigorously stirred for additional 3 h. The organic solvent was removed *in vacuo*, and the residue was diluted with Et₂O (600 mL). The organic layer was washed with H₂O (2×200 mL) and brine (200 mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was washed by *n*-hexane to give **1a** (10.1 g, 45.4 mmol, 69% yield) as a white solid. Data for **1a**; R_f = 0.37 (19:1 CHCl₃/MeOH); mp $147-149^{\circ}\text{C}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (br s, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.1, 134.5, 131.4, 130.1, 126.8; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145.2, 134.1, 130.6, 129.4, 126.5; IR (KBr) ν = 3247, 1592, 1489, 1357 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₉¹¹B₂O₃ [M-H]⁻ 223.0738, found 223.0736.

2,2'-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,1'-biphenyl (5)

Pinacol (22.7 g, 19.3 mmol, 2.2 equiv) was added to a suspension of **1a** (19.6 g, 87.6 mmol) in dry toluene (352 mL). After stirring at reflux for 18 h, the solution was cooled to room temperature and removed under reduced pressure to give crude product of **5** (35.9 g) as a white solid. The crude product was subjected to the next reaction step without further purification.

Data for **5**; R_f = 0.53 (19:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 97-98 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.29 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 24H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 133.6, 129.1, 129.0, 125.7, 83.1, 24.5; IR (KBr) ν = 2978, 1598, 1436, 1352, 1146 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}^{11}\text{B}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2384, found 429.2373.

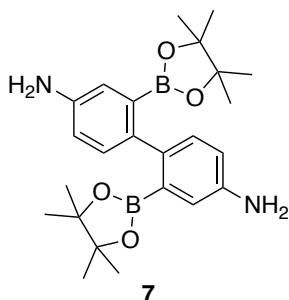
2,2'-(4,4'-Dinitro-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (6)

The crude product of **5** was separated into two batches. Two batches of the reactions were carried out in parallel: **5** (18.0 g) was added portion wise to fuming HNO_3 (200 mL) at -40 °C. After stirring for 1 h, the reaction was poured over crushed ice and stirred for 30 min. The mixture was diluted with CHCl_3 (400 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (3×100 mL), H_2O (100 mL), and brine (200 mL), successively. The combined organic layer of two batches was dried over

Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by recrystallization from EtOAc/*n*-hexane (2:1) to give **6** (22.7 g, 46.4 mmol, 52% yield) over 2 steps yield as a white solid.

Data for **6**; R_f = 0.51 (19:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 187-188 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.09 (s, 24H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 146.8, 129.6, 128.9, 124.3, 84.2, 24.5; IR (KBr) ν = 2983, 1607, 1519, 1415, 1332, 1117 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}^{11}\text{B}_2\text{N}_2\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 519.2086, found 519.2091.

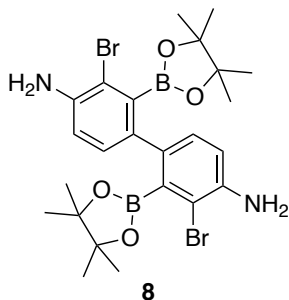
2,2'-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine (7)



Ten % Pd/C (0.990 g, 10 wt%, wet) was added to a suspension of **6** (9.90 g, 20.0 mmol) in MeOH (200 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a hydrogen (balloon). After stirring for 4 h, the reaction was filtered through Celite[®] pad and concentrated under reduced pressure to give **7** (8.70 g, 20.0 mmol, >99% yield) as a yellow solid.

Data for **7**; R_f = 0.51 (2:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 197-198 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 3.57 (br s, 4H), 1.13 (s, 24H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 140.8, 130.6, 120.8, 116.7, 83.2, 24.6; IR (KBr) ν = 3358, 2979, 1604, 1479, 1422, 1349, 1142 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₄H₃₄¹¹B₂N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 459.2602, found 459.2619.

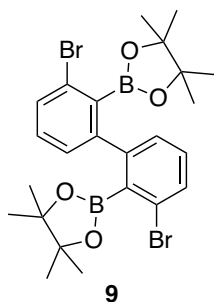
3,3'-Dibromo-2,2'-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine (8)



NBS (534 mg, 3.75 mL, 0.80 M in dry DMF, 3.0 mmol, 2.0 equiv)⁷⁷ was added dropwise to a solution of **7** (654 mg, 1.5 mmol) in dry DMF (3.75 mL) under a nitrogen atmosphere at 0 °C and the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 4 h, the reaction was quenched by 10% aqueous Na₂S₂O₃ solution (5 mL). The mixture was diluted by Et₂O (50 mL) and washed with H₂O (4×10 mL) and brine (20 mL), dried over

Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by recrystallization from toluene/*n*-hexane (1:1) to give **8** (529 mg, 0.89 mmol, 60% yield) as a gray solid.

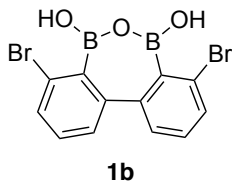
Data for **8**; R_f = 0.52 (19:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 249-250 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.04 (br s, 4H), 1.12 (s, 24H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 137.5, 130.4, 115.1, 112.7, 84.0, 24.6; IR (KBr) ν = 3438, 3344, 2976, 1627, 1542, 1430, 1347, 1139 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₄H₃₂¹¹B₂⁷⁹Br₂N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 615.0813, found 615.0804.

2,2'-(3,3'-Dibromo-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (9)

tert-Butyl nitrite (0.28 mL, 2.10 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of **8** (250 mg, 0.42 mmol) in 5.3 mL of dry THF under a nitrogen atmosphere at room temperature and the reaction mixture was heated at reflux. After stirring for 4 h, the mixture was treated with H₂O (10 mL) and extracted with Et₂O (40 mL). The organic layer was washed with H₂O (2×10 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by SiO₂ column chromatography (*n*-hexane :

Et₂O = 19 : 1) to give **9** (172 mg, 0.310 mmol, 73% yield) as a white solid.

Data for **9**; *R*_f = 0.61 (9:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 188-190 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (s, 24H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 130.6, 129.5, 128.3, 126.1, 84.2, 24.5; IR (KBr) ν = 2977, 2925, 1591, 1544, 1469, 1423, 1324, 1141 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₀¹¹B₂⁷⁹Br₂NaO₄ [*M*+Na]⁺ 585.0595, found 585.0583.

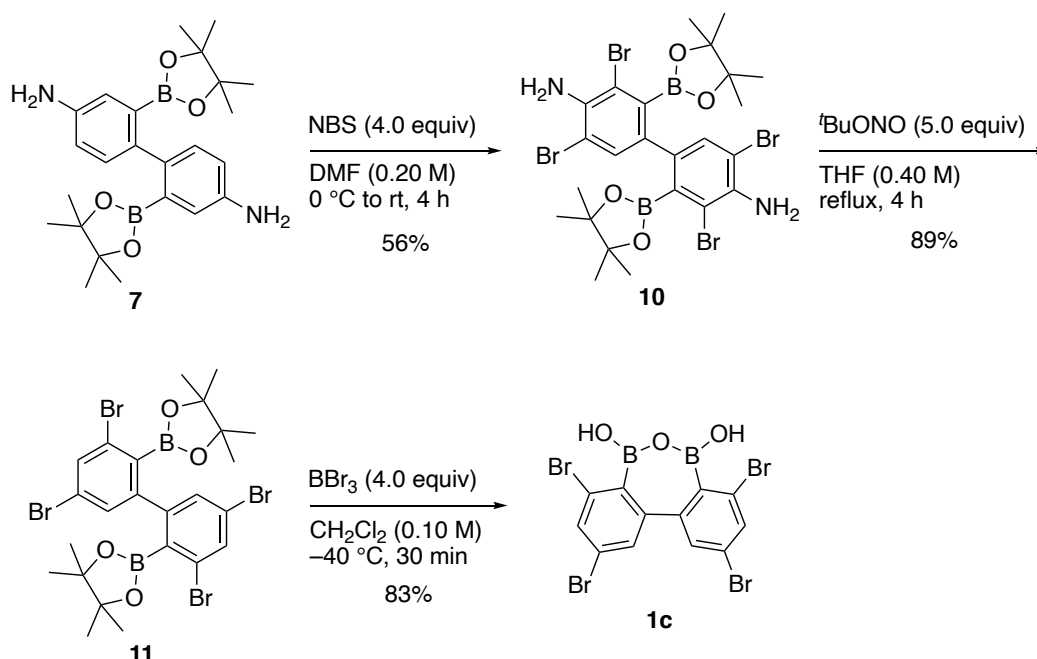
4,8-Dibromodibenzo[*c,e*][1,2,7]oxadiborepine-5,7-diol (1b)

BBr₃ (1.65 mL, 1.0 M in heptane, 1.65 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of **9** (187 mg, 0.33 mmol) in 3.3 mL of dry CH₂Cl₂ under nitrogen atmosphere at -40 °C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was poured over crashed ice and stirred for 30 min. The reaction mixture was

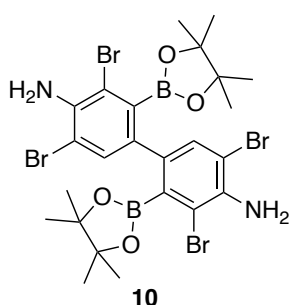
extracted with Et₂O (20 mL) and washed with H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product. The crude products were treated with *n*-hexane and the resulting precipitate was collected by filtration to give **1b** (98.8 mg, 0.260 mmol, 79% yield) as a white solid.

Data for **1b**; *R*_f = 0.63 (19:1 CH₂Cl₂/Acetone); mp 155-157 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, as diboronic acid anhydride **1b**) δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (br s, 2H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, as diboronic acid) δ 8.13 (br s, 4H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, as diboronic acid anhydride **1b**) δ 146.1, 131.8, 131.4, 129.4, 125.6; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, as diboronic acid) δ 146.0, 130.1, 129.3, 127.0, 124.7; IR (KBr) ν = 3220, 1543, 1459, 1195 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₇¹¹B₂⁷⁹Br₂O₃ [*M*-H]⁻ 378.8948, found 378.8949.

Preparation of diboronic acid anhydride catalyst **1c**



3,3',5,5'-Tetrabromo-2,2'-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine (10**)**

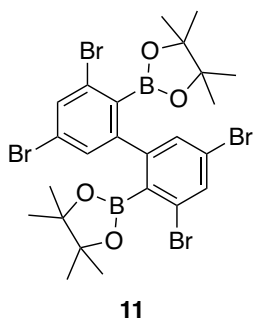


NBS (1.64 g, 5.8 mL, 1.6 M in dry DMF, 9.26 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise to a solution of **7** (1.00 g, 2.31 mmol) in dry DMF (5.8 mL) under a nitrogen atmosphere at 0 °C and the mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 4 h, the reaction was quenched by 10% aqueous Na₂S₂O₃ solution (10 mL) and extracted with Et₂O (100 mL). The organic layer was washed with H₂O (4×20 mL) and brine (40

mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by SiO₂ column chromatography (CH₂Cl₂ only to CH₂Cl₂ : MeOH = 19 : 1) to give **10** (963 mg, 1.28 mmol, 56% yield) as a yellow solid.

Data for **10**; *R*_f = 0.57 (19:1 CHCl₃/EtOAc); mp 136–137 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 2H), 4.55 (br s, 4H), 1.20 (s, 12H), 1.12 (s, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 135.7, 133.4, 112.0, 108.4, 84.4, 24.9, 24.6; IR (KBr) ν = 3479, 3374, 2979, 1608, 1519, 1324, 1135, 1045 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₁¹¹B₂⁷⁹Br₄N₂O₄ [M+H]⁺ 748.9203, found 748.9201.

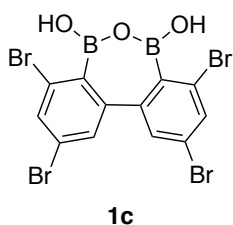
2,2'-(3,3',5,5'-tetrabromo-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (11**)**



tert-Butyl nitrite (0.85 mL, 6.40 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of **10** (963 mg, 1.28 mmol) in dry THF (16.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature and the mixture was heated at reflux. After stirring for 4 h, the mixture was treated with H₂O (20 mL) and extracted with Et₂O (150 mL). The organic layer was washed with H₂O (2×40 mL) and brine (60 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by SiO₂ column chromatography (*n*-hexane : Et₂O = 9 : 1) to give **11** (855 mg, 1.13 mmol, 89% yield) as a light yellow solid.

Data for **11**; *R*_f = 0.51 (19:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 154-156 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 12H), 1.11 (s, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.4, 133.3, 131.3, 126.6, 122.9, 84.6, 24.7, 24.5; IR (KBr) ν = 2976, 1568, 1531, 1324, 1116, 1034, 850, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₈¹¹B₂⁷⁹Br₄NaO₄ [M+Na]⁺ 740.8805, found 740.8813.

2,4,8,10-Tetrabromodibenzo[*c,e*][1,2,7]oxadiborepine-5,7-diol (**1c**)

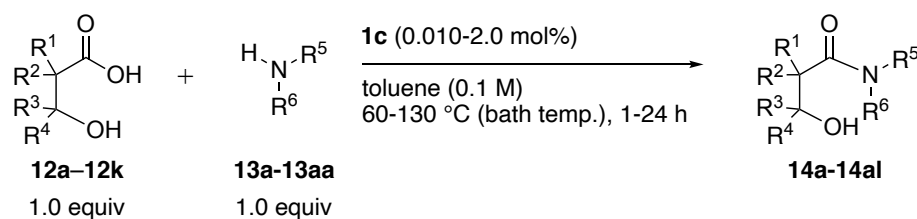


BBr₃ (3.4 mL, 1.0 M in heptane, 3.4 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of **11** (490 mg, 0.670 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6.7 mL) under nitrogen atmosphere at -40 °C dropwise. After stirring for 30 min, the reaction mixture was poured over crashed ice and stirred for 30 min. The mixture was extracted with Et₂O (50 mL) and washed with H₂O (2×20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product. The crude products were treated with *n*-hexane and the resulting precipitate was collected by filtration to give **1c** (300 mg, 0.570 mmol, 83%) as a white solid.

Data for **1c**; *R*_f = 0.33 (4:1 CHCl₃/MeOH); mp 158-159 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, as diboronic acid anhydride **1c**) δ 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.35 (br s, 2H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, as diboronic acid) δ 8.35 (br s, 4H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, as diboronic acid anhydride **1c**) δ 145.9, 134.7, 132.1, 126.1, 124.9; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, as diboronic acid) δ 145.9, 132.6, 129.8, 125.4, 121.4; IR (KBr) ν = 3434, 2869, 1569, 1522, 1368, 1276, 1037, 859, 768 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₅¹¹B₂⁷⁹Br₄O₃ [M-H]⁻ 534.7158, found 534.7176.

3. General procedures for the catalytic amidation of β -hydroxycarboxylic acids and characterization of β -hydroxyamides

General procedure for the diboronic acid anhydride catalyzed direct amidation of β -Hydroxycarboxylic acids.



General Procedure A

A solution of amine (0.375 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.9 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of β -hydroxycarboxylic acid (0.375 mmol, 1.0 equiv) and diboronic acid anhydride **1c** (1.00 mg, 1.90 μ mol, 0.500 mol%) in toluene (1.9 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 1-24 h at 60 to 130 °C (bath temp.), cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed with 1 M HCl (15 mL), 1 M NaOH (15 mL), brine (15 mL), successively and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished amide product at a satisfactory level of purity. Further purification by silica gel column chromatography was operated if necessary.

Procedure B (without acidic work up)

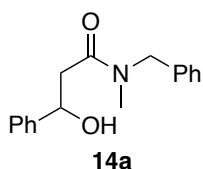
A solution of amine (0.375 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.9 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of β -hydroxycarboxylic acid (0.375 mmol, 1.0 equiv) and diboronic acid anhydride **1c** (1.00 mg, 1.90 μ mol, 0.500 mol%) in toluene (1.9 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 1-24 h at 110 or 130 °C, cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed with 1 M NaOH (15 mL), brine (15 mL), successively and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

Procedure C (without basic work up)

A solution of amine (0.375 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.9 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of β -hydroxycarboxylic acid (0.375 mmol, 1.0 equiv) and diboronic acid anhydride **1c** (1.00 mg, 1.9 μ mol, 0.500 mol%) in toluene (1.9 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 1-24 h at 110 or 130 °C, cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed with 1 M HCl (15 mL), brine (15 mL), successively and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure finished crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

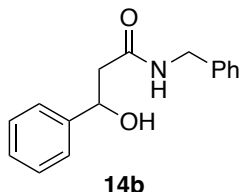
General procedure for the amidation of β -hydroxycarboxylic acids without catalyst.

A solution of amine (0.190 mmol, 1.0 equiv) in toluene (0.95 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of β -hydroxycarboxylic acid (0.190 mmol, 1.0 equiv) in toluene (0.95 mL, 0.2 M) at room temperature. After stirring for 1-24 h at each temperature. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed with 1 M HCl (15 mL), 1 M NaOH (15 mL), brine (15 mL), successively and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product. The yield was determined by ^1H -NMR analysis of crude mixture of products using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

***N*-Benzyl-3-hydroxy-*N*-methyl-3-phenylpropanamide (**14a**)**

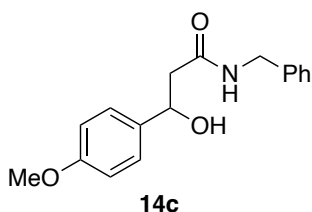
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and *N*-methylbenzylamine (**13a**). Data for **14a**; pale yellow oil; R_f = 0.50 (1:1 *n*-hexane/EtOAc); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.10 (m, 10H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.8 Hz, 0.6 H), 4.57 (d, J = 14.8 Hz, 0.6 H), 4.49 (d, J = 16.8 Hz, 0.4 H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 0.4 H), 2.97 (s, 1.2H), 2.84 (s, 1.8H), 2.80-2.67 (m, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 172.2, 142.92, 142.87, 136.6, 135.7, 128.9, 128.5, 128.31, 128.27, 127.8, 127.6, 127.36, 127.35, 127.3, 126.1, 125.61, 125.58, 70.4, 70.3, 53.0, 50.6, 41.9, 41.4, 34.6, 33.6; IR (neat) ν = 3407, 1625, 1495, 1060, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1314, found 292.1316.

N-Benzyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14b)



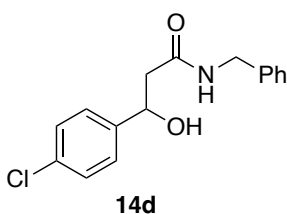
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and benzylamine (**13b**). Data for **14b**; yellow solid; R_f = 0.50 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 105-106 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 8H), 7.21-7.20 (m, 2H), 6.14 (br s, 1H), 5.13 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 142.9, 137.8, 128.7, 128.5, 127.6, 127.5, 125.6, 125.5, 70.8, 44.6, 43.4; IR (KBr) ν = 3303, 2925, 1640, 1536, 1205, 886, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.1157, found 278.1146.

N-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanamide (14c)

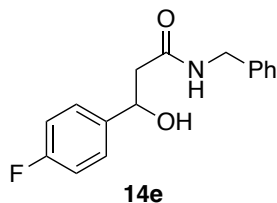


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid (**12b**) and benzylamine (**13b**). Data for **14c**; white solid; R_f = 0.37 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 109-111 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.23 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.2, 3.6 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 159.1, 137.8, 135.1, 128.7, 127.7, 127.5, 126.8, 113.9, 70.5, 55.3, 44.7, 43.4; IR (KBr) ν = 3315, 1637, 1509, 1032, 735 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 308.1263, found 308.1262.

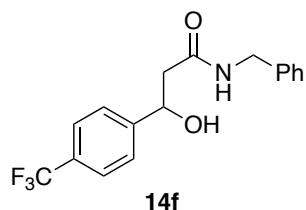
N-Benzyl-3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropanamide (14d)



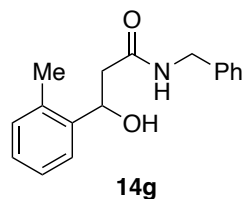
Prepared by general procedure A using 3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropanoic acid (**12c**) and benzylamine (**13b**). Data for **14d**; white solid; R_f = 0.45 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 125-126 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 7H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.99 (br s, 1H), 5.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 141.5, 137.6, 133.3, 128.7, 128.6, 127.60, 127.58, 127.0, 70.2, 44.4, 43.4; IR (KBr) ν = 3284, 1640, 1560, 1205, 823, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.0767, found 312.0762.

***N*-Benzyl-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanamide (14e)**

Prepared by general procedure A using 3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropanoic acid (**12d**) and benzylamine (**13b**). Data for **14e**; white solid; R_f = 0.49 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 105-107 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.26 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 2.56 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 244 Hz), 138.7 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2.9 Hz), 137.7, 128.1, 127.64, 127.58, 127.2 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz), 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21.3 Hz), 70.2, 44.6, 43.4; IR (KBr) ν = 3327, 1632, 1509, 1224, 1059, 842, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.1063, found 296.1051.

***N*-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide (14f)**

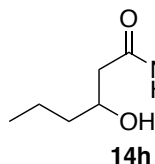
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid (**12e**) and benzylamine (**13b**). Data for **14f**; white solid; R_f = 0.50 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 129-131 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.95 (br s, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.41 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.0, 150.0, 139.4, 128.3, 127.8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.5 Hz), 127.2, 126.9, 126.8, 125.1 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.6 Hz), 124.6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.0 Hz), 69.5, 45.6, 42.1; IR (KBr) ν = 3289, 1637, 1550, 1329, 1119, 831, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.1031, found 346.1036.

***N*-Benzyl-3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanamide (14g)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoic acid (**12f**) and benzylamine (**13b**). Data for **14g**; white solid; R_f = 0.55 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 133-134 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.49 (m, 1H), 7.36-7.12 (m, 8H), 6.16 (br s, 1H), 5.35 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.57 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 140.9, 137.8, 134.1, 130.4, 128.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.4, 125.2, 67.5, 43.5, 43.4, 19.0; IR (KBr)

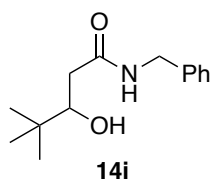
$\nu = 3290, 1640, 1544, 1047, 747, 694 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1314, found 292.1312.

N-Benzyl-3-hydroxyhexanamide (14h)



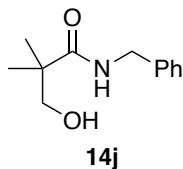
Prepared by general procedure A using 3-hydroxyhexanoic acid (**12g**) and benzylamine (**13b**). Data for **14h**; yellow solid; $R_f = 0.49$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 63-65 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 5H), 6.50 (br s, 1H), 4.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.69 (br s, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H), 1.53-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 138.0, 128.6, 127.5, 127.4, 68.3, 43.2, 42.4, 39.0, 18.6, 13.9; IR (KBr) $\nu = 3303, 2955, 1641, 1560, 1377, 1081, 698 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222.1494, found 222.1503.

N-Benzyl-3-hydroxy-4,4-dimethylpentanamide (14i)

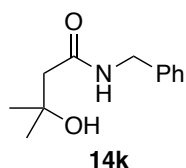


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-4,4-dimethylpentanoic acid (**12h**) and benzylamine (**13b**). Data for **14i**; white solid; $R_f = 0.33$ (1:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 83-88 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 5H), 6.77 (br s, 1H), 4.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 138.0, 128.5, 127.5, 127.3, 76.1, 43.3, 37.5, 34.4, 25.5; IR (KBr) $\nu = 3291, 2958, 1630, 1561, 1362, 1032, 921, 732, 697 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.1470, found 258.1469.

N-Benzyl-3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamide (14j)



Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid (**12i**) and benzylamine (**13b**). Data for **14j**; white solid; $R_f = 0.42$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 60-62 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 6.49 (br s, 1H), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21 (br s, 1H), 1.20 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 138.3, 128.7, 127.39, 127.36, 69.8, 43.2, 42.9, 22.7; IR (KBr) $\nu = 3293, 2969, 1644, 1542, 1057, 741, 698 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1338, found 208.1340.

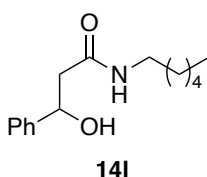
***N*-Benzyl-3-hydroxy-3-methylbutanamide (14k)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-methylbutanoic acid (**12j**)

and benzylamine (**13b**). Data for **14k**; pale yellow oil; R_f = 0.39 (1:2 *n*-

hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.38 (br s, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.27 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,

CDCl_3) δ 172.2, 137.9, 128.7, 127.7, 127.6, 69.5, 47.7, 43.3, 29.3; IR (neat) ν = 3293, 2970, 1644, 1549, 1239, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1338, found 208.1337.

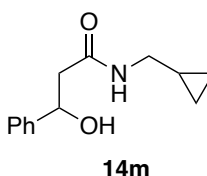
***N*-Hexyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14l)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid

(**12a**) and hexylamine (**13c**). Data for **14l**; white solid; R_f = 0.54 (1:2 *n*-

hexane/EtOAc); mp 85-86 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.17 (m, 5H), 6.24 (br s, 1H), 4.96 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.14-3.09

(m, 2H), 2.46 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 15.2, 4.2 Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 6H), 0.85-0.81 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 143.1, 128.3, 127.4, 125.5, 70.8, 44.4, 39.4, 31.3, 29.2, 26.4, 22.4, 13.9; IR (KBr) ν = 3328, 2931, 1639, 1543, 1476, 1063, 760, 700, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272.1627, found 272.1627.

***N*-(Cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14m)**

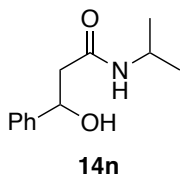
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid

(**12a**) and cyclopropylmethylamine (**13d**). Data for **14m**; yellow solid; R_f =

0.38 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 62-64 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 5.99 (br s, 1H), 5.08 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H),

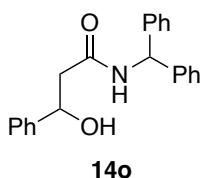
3.10 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.19-0.15 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 143.1, 128.4, 127.5, 125.5, 70.8, 44.5, 44.1, 10.4, 3.32, 3.31; IR (KBr) ν = 3311, 1639, 1560, 1051, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 242.1157, found 242.1162.

3-Hydroxy-*N*-isopropyl-3-phenylpropanamide (**14n**)



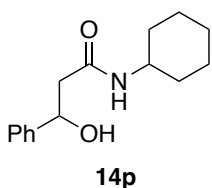
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and isopropylamine (**13e**). Data for **14n**; white solid; $R_f = 0.38$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 104-105 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.23 (m, 5H), 5.74 (br s, 1H), 5.06 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 143.1, 128.3, 127.5, 125.5, 70.8, 44.6, 41.3, 22.5; IR (KBr) $\nu = 3307, 2972, 1638, 1547, 758, 700\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1338, found 208.1345.

N-Benzhydryl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14o**)

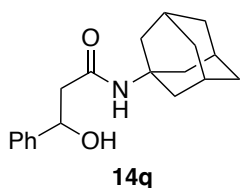


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and benzhydrylamine (**13f**). Data for **14o**; white solid; $R_f = 0.50$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 150-152 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 11H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.49 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.94 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 15.2, 4.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 142.9, 141.2, 132.4, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 125.6, 70.9, 57.0, 44.7; IR (KBr) $\nu = 3316, 1651, 1535, 1205, 1056, 703\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 354.1470, found 354.1471.

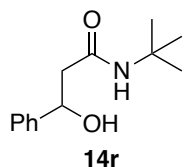
N-Cyclohexyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14p**)



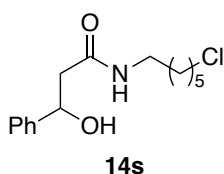
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and cyclohexylamine (**13g**). Data for **14p**; white solid; $R_f = 0.54$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 137-138 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 5.59 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.30 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 143.1, 128.4, 127.5, 125.5, 70.9, 48.2, 44.6, 32.9, 25.4, 24.7; IR (KBr) $\nu = 3301, 2933, 2853, 1638, 1552, 1207, 1053, 756, 697\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1651, found 248.1656.

***N*-((1*s*,3*s*)-Adamantan-1-yl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14q**)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 1-adamantylamine (**13h**). Data for **14q**; White solid; R_f = 0.51 (1:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 128-130 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 5.36 (br s, 1H), 5.01 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 2.48 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.67 (t, J = 2.8 Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 143.1, 128.3, 127.4, 125.6, 70.9, 52.2, 45.3, 41.4, 36.2, 29.3; IR (KBr) ν = 3326, 2909, 1641, 1550, 1059, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.1783, found 322.1769.

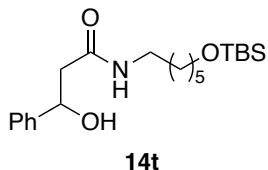
***N*-(*tert*-Butyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14r**)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and *tert*-butylamine (**13i**). Data for **14r**; white solid; R_f = 0.42 (1:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 54-55 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.22 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.98 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 2.40 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 143.1, 128.4, 127.5, 125.6, 70.9, 51.4, 45.3, 28.7; IR (KBr) ν = 3328, 2968, 1645, 1225, 1058, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 244.1314, found 244.1316.

***N*-(6-Chlorohexyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14s**)**

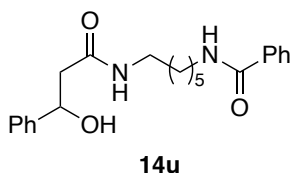
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 6-chlorohexan-1-amine (**13j**). Data for **14s**; pale yellow solid; R_f = 0.46 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 74-76 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.16 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.98 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 143.0, 128.3, 127.5, 125.4, 70.7, 44.9, 44.4, 39.2, 32.3, 29.1, 26.3, 26.0; IR (KBr) ν = 3304, 2937, 1637, 1560, 1054, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1417, found 284.1421.

***N*-(6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14t)**



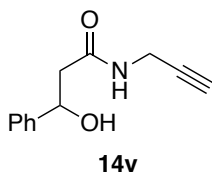
Prepared by the procedure B using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-amine (**13k**). Data for **14t**; white solid; R_f = 0.26 (1:9 *n*-hexane/EtOAc); mp 79-81 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.17 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 1.47-1.34 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 143.1, 128.4, 127.6, 125.5, 70.9, 63.1, 44.7, 39.4, 32.7, 29.4, 26.6, 25.9, 25.5, 18.3, -5.3; IR (KBr) ν = 3314, 2935, 1638, 1559, 1054, 706 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 402.2440, found 402.2438.

***N*-(6-(3-Hydroxy-3-phenylpropanamido)hexyl)benzamide (14u)**

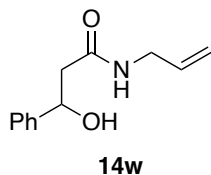


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and *N*-(6-aminoethyl)benzamide (**13l**). Data for **14u**; white solid; R_f = 0.37 (1:9 *n*-hexane/EtOAc); mp 127-129 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.75 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.42-7.24 (m, 7H), 6.63 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.58 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.74 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 167.8, 143.3, 134.5, 131.4, 128.5, 128.4, 127.4, 126.8, 125.5, 70.9, 44.6, 39.4, 38.8, 29.3, 29.1, 25.9, 25.8; IR (KBr) ν = 3308, 2935, 1631, 1541, 1474, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.1998, found 391.1983.

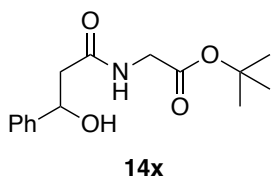
3-Hydroxy-3-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamide (14v)



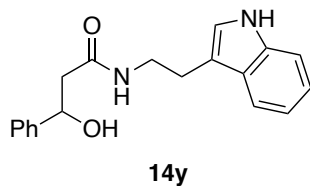
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and propargylamine (**13m**). Data for **14v**; yellow solid; R_f = 0.49 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 94-96 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 6.30 (br s, 1H), 5.09 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.2, 3.6 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 142.8, 128.6, 127.8, 125.5, 79.2, 71.7, 70.7, 44.5, 29.1; IR (KBr) ν = 3297, 3099, 1637, 1542, 1428, 1062, 888, 759, 692, 631 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 226.0844, found 226.0842.

***N*-Allyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14w)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and allylamine (**13n**). Data for **14w**; white solid; R_f = 0.49 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 93-94 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 6.08 (br s, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 143.0, 133.7, 128.5, 127.7, 125.5, 116.5, 70.8, 44.6, 41.8; IR (KBr) ν = 3296, 1638, 1553, 1208, 1052, 918, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 228.1001, found 228.0991.

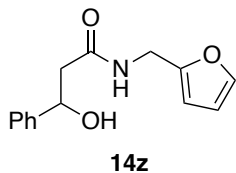
***tert*-Butyl (3-hydroxy-3-phenylpropanoyl)glycinate (14x)**

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and glycine *tert*-butyl ester (**13o**). Data for **14x**; pale yellow solid; R_f = 0.56 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 72-74 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.16 (m, 5H), 6.66 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 18.0, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 18.0, 5.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 15.2, 3.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 169.1, 143.0, 128.4, 127.5, 125.5, 82.3, 70.6, 44.7, 41.9, 27.9; IR (KBr) ν = 3369, 2982, 1729, 1656, 1542, 1235, 1058, 756, 701, 520 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.1368, found 302.1376.

***N*-(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14y)**

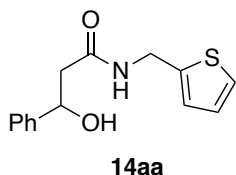
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and tryptamine (**13p**). Data for **14y**; pale yellow oil; R_f = 0.42 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 6H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.77 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 143.0, 136.3, 128.4, 127.5, 127.2, 125.5, 122.2, 122.0, 119.2, 118.5, 112.4, 111.3, 70.8, 44.5, 39.6, 24.9; IR (neat) ν = 3309, 1640, 1456, 746, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.1423, found 331.1420.

***N*-(Furan-2-ylmethyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14z)**



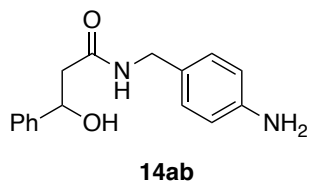
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and furfurylamine (**13q**). Data for **14z**; white solid; R_f = 0.56 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 91-92 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 6H), 6.31 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.6, 3.6 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 150.9, 142.9, 142.1, 128.44, 128.43, 128.40, 127.6, 125.5, 110.4, 107.4, 70.7, 44.4, 36.3; IR (KBr) ν = 3315, 1638, 1543, 1060, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1130, found 246.1139.

3-Hydroxy-3-phenyl-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)propanamide (14aa)

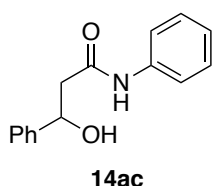


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 2-thiophenemethylamine (**13r**). Data for **14aa**; yellow solid; R_f = 0.57 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 99-100 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 5H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 5.09 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 142.9, 140.4, 128.5, 127.7, 126.9, 126.1, 125.5, 125.2, 70.8, 44.6, 38.1; IR (KBr) ν = 3313, 1638, 1543, 1057, 697, 475 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 284.0721, found 284.0728.

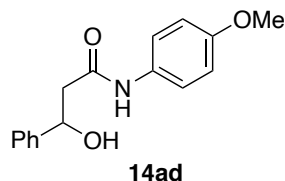
***N*-(4-Aminobenzyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14ab)**



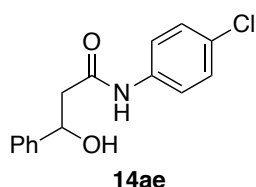
Prepared by procedure B using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 4-(aminomethyl)aniline (**13s**). Data for **14ab**; yellow solid; R_f = 0.34 (1:4 *n*-hexane/EtOAc); mp 81-90 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.27 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61-6.59 (m, 2H), 6.09 (br s, 1H), 5.08 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 145.9, 143.0, 129.1, 128.5, 127.6, 125.6, 115.2, 112.9, 70.9, 44.6, 43.2; IR (neat) ν = 3305, 1630, 1549, 703, 496 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.1266, found 293.1271.

3-Hydroxy-*N*,3-diphenylpropanamide (14ac)

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and aniline (**13t**). Data for **14ac**; white solid; $R_f = 0.49$ (1/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 159-160 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.49 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.18 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 14.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 171.9, 145.4, 139.7, 129.7, 129.4, 128.5, 126.9, 125.2, 121.4, 72.1, 47.7; IR (KBr) $\nu = 3292, 2409, 1656, 1601, 1499, 1423, 1052, 752, 695$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264.1001, found 264.0988.

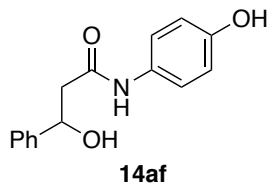
3-Hydroxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropanamide (14ad)

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and *p*-anisidine (**13u**). Data for **14ad**; white solid; $R_f = 0.62$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 165.8-166.2 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.65 (dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 168.7, 155.2, 145.4, 132.5, 128.2, 127.0, 125.8, 120.8, 113.9, 69.9, 55.2, 46.9; IR (KBr) $\nu = 3283, 1656, 1509, 1036, 831, 697$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 294.1106, found 294.1111.

***N*-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (14ae)**

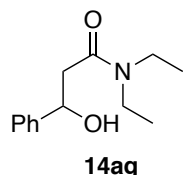
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 4-chloroaniline (**13v**). Data for **14ae**; white solid; $R_f = 0.53$ (1:1 *n*-hexane/EtOAc); mp 173.1-174.6 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 6H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.49 (br d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169.3, 145.3, 138.2, 128.6, 128.1, 127.0, 126.7, 125.7, 120.7, 69.7, 47.1; IR (KBr) $\nu = 3292, 1663, 1605, 1545, 1491, 1398, 1092, 826, 698$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298.0611, found 298.0604.

3-Hydroxy-*N*-(4-hydroxyphenyl)-3-phenylpropanamide (**14af**)



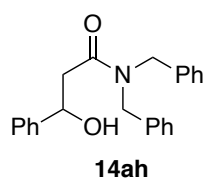
Prepared by the procedure C using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and 4-aminophenol (**13h**). Data for **14af**; pale purple solid; $R_f = 0.41$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); mp 186-187 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.74-6.70 (m, 2H) 5.15 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 171.6, 155.4, 145.3, 131.4, 129.4, 128.5, 126.9, 123.5, 116.1, 72.2, 47.4; IR (KBr) $\nu = 3420, 3288, 1650, 1543, 1516, 1368, 1054, 831, 752, 697, 509$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.0950, found 280.0958.

N,N-Diethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14ag**)

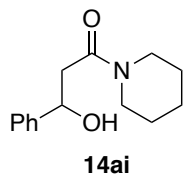


Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and diethylamine (**13x**). Data for **14ag**; pale yellow oil; $R_f = 0.53$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 16.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 16.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 143.1, 128.3, 127.3, 125.6, 70.5, 41.8, 41.4, 40.1, 13.9, 12.9; IR (neat) $\nu = 3383, 1616, 1056, 699$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222.1494, found 222.1505.

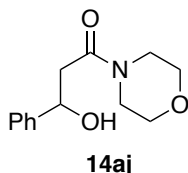
N,N-Dibenzyl-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (**14ah**)



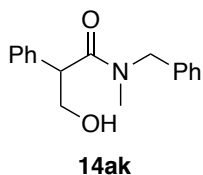
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and dibenzylamine (**13y**). Data for **14ah**; pale yellow oil; $R_f = 0.53$ (1:2 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.09 (m, 15H), 5.22 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H) 2.81-2.79 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 142.9, 136.7, 135.7, 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.54, 127.45, 126.3, 125.7, 74.07, 70.6, 49.8, 48.1, 41.6; IR (neat) $\nu = 3279, 2940, 1605, 1198, 854, 757, 702$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 368.1627, found 368.1626.

3-Hydroxy-3-phenyl-1-(piperidin-1-yl)propan-1-one (14ai)

Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and piperidine (**13z**). Data for **14ai**; colorless oil; R_f = 0.49 (2:1 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 16.4, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 143.0, 128.3, 127.3, 125.6, 70.3, 46.3, 42.5, 41.5, 26.1, 25.3, 24.2; IR (neat) ν = 3378, 1618, 1450, 1044, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.1314, found 256.1317.

3-Hydroxy-1-morpholino-3-phenylpropan-1-one (14aj)

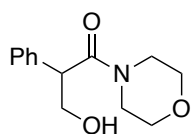
Prepared by general procedure A using 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) and morpholine (**13aa**). Data for **14aj**; colorless oil; R_f = 0.32 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.27 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.56 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 142.9, 128.4, 127.5, 125.6, 70.3, 66.6, 66.3, 45.7, 41.8, 41.6; IR (neat) ν = 3427, 1631, 1270, 1115, 1023, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1287, found 236.1293.

***N*-Benzyl-3-hydroxy-*N*-methyl-2-phenylpropanamide (14ak)**

Prepared by general procedure A using tropic acid (**12k**) and *N*-methylbenzylamine (**13a**). Data for **14ak**; pale yellow oil; R_f = 0.56 (1:2 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.21 (m, 8H), 7.17-7.15 (m, 1.2H), 6.98-6.96 (m, 0.8H), 4.67 (d, J = 14.4 Hz, 0.6H), 4.56 (d, J = 14.4

Hz, 0.6H), 4.55 (d, J = 16.4 Hz, 0.4H), 4.15 (d, J = 16.4 Hz, 0.4H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.29 (br, 1H), 2.91 (s, 1.2H), 2.72 (s, 1.8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.7, 136.8, 136.3, 135.91, 135.89, 129.04, 128.96, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.5, 65.9, 52.7, 52.1, 51.7, 51.0, 34.6, 33.6; IR (neat) ν = 3422, 1630, 1453, 1064, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1494, found 270.1501.

3-Hydroxy-1-morpholino-2-phenylpropan-1-one (14al)



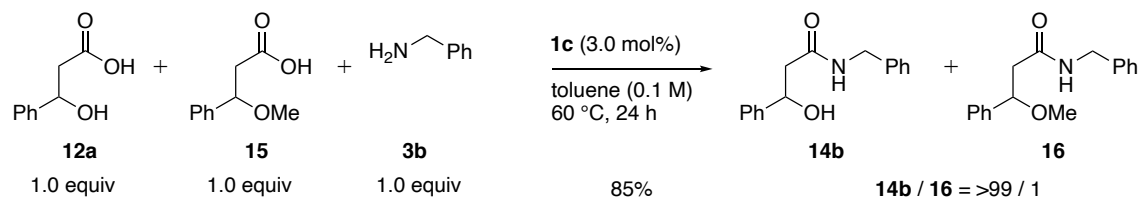
14al

Prepared by general procedure A using tropic acid (**12k**) and morpholine (**13aa**).

Data for **14al**; pale yellow oil; R_f = 0.29 (1:4 *n*-hexane/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.84-3.64 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.35-3.30 (m,

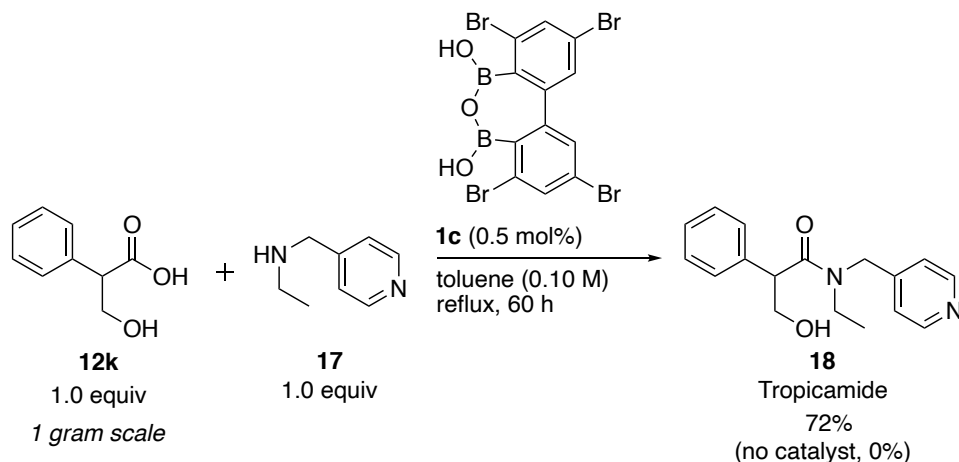
1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 136.1, 129.2, 127.9, 127.6, 66.6, 66.1, 65.8, 51.8, 45.8, 42.1; IR (neat) ν = 3433, 1632, 1438, 1270, 1115, 755, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.1106, found 258.1111.

4. Procedure for the competition experiment.



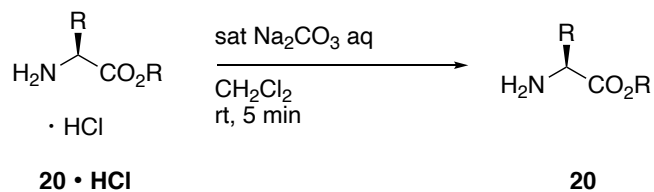
A solution of benzylamine (**3b**) (10.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in toluene (0.50 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of 3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**12a**) (16.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), 3-methoxy-3-phenylpropanoic acid (**15**) (18.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) and diboronic acid anhydride **1c** (1.6 mg, 3.0 μ mol, 3.0 mol%) in toluene (0.50 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 24 h at 60 $^\circ$ C, cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL). The organic layer was washed successively with 1 M HCl (15 mL), 1 M NaOH (15 mL), brine (15 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product.

5. Procedure for the drug synthesis



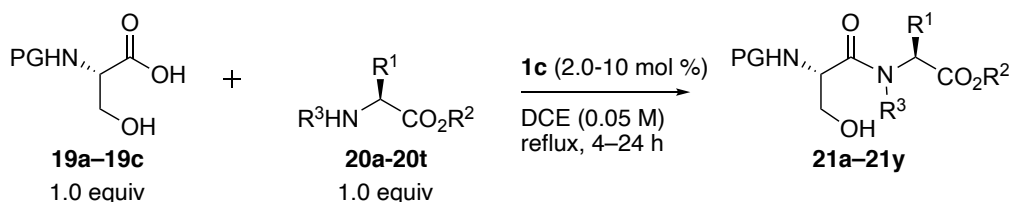
A solution of 4-(ethylaminomethyl)pyridine (**17**) (820 mg, 6.02 mmol, 1.0 equiv) in toluene (30.0 mL, 0.20 M, total 0.10 M) was added to a solution of tropic acid (**12k**) (1.00 g, 6.02 mmol, 1.0 equiv) and diboron acid anhydride **1c** (16.2 mg, 0.0300 mmol, 0.500 mol%) in toluene (30.0 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring for 60 h at 130 °C (bath temperature), cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (300 mL). The organic layer was washed with 1 M NaOH (300 mL), brine (300 mL), successively and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃ : MeOH = 19:1) to give tropicamide (**18**) (1.23 g, 4.33 mmol, 72% yield) as a colorless oil.

Data for **18**; R_f = 0.38 (19:1 CHCl₃/MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.39 (m, 2H), 7.30-7.11 (m, 5H), 6.93 (d, J = 5.6 Hz, 1.28H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 0.72H), 4.66 (d, J = 16.0 Hz, 0.64H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 0.36H), 4.38 (d, J = 16.0 Hz, 0.64H), 4.16 (d, J = 17.6 Hz, 0.36H), 4.09-3.96 (m, 1.36H), 3.74-3.55 (m, 1.64H), 3.31-3.22 (m, 1.72H), 3.13-3.01 (m, 1.28H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 1.08H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 1.92H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 172.5, 150.0, 149.7, 146.8, 145.9, 136.1, 135.8, 129.1, 129.0, 128.0, 127.8, 127.64, 127.60, 122.1, 121.2, 65.74, 65.72, 52.0, 51.8, 49.2, 47.3, 42.1, 41.2, 13.4, 12.2; IR (neat) ν = 3402, 1637, 1416, 1066, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 285.1603, found 285.1607.

6. Preparation of Amino Esters **20**

To a solution of amino ester hydrochloric salt **20**·**HCl** (5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature was added sat Na₂CO₃ aq (5.0 mL). After stirred for 5 min, the reaction mixture was separated and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL) two times. Combined organic layer was washed successively with H₂O (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product of **20**, which was used to the reactions without further purification.

7. Substrate Scope for Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Serine-Derived Peptide Bond Formation.



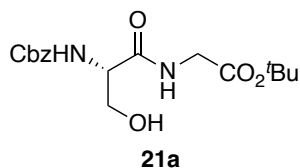
General Procedure A

Diboronic acid anhydride **1c** (1.1–5.4 mg, 2.0–10 μmol , 2.0–10 mol %) was added to a DCE (2.0 mL, 0.050 M) solution of *N*-protecting serine derivative **19** (0.10 mmol, 1.0 equiv) and amino ester **20** (0.10 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring for 4–24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL), washed successively with 1 M HCl aq (15 mL), sat NaHCO_3 aq (15 mL), brine (15 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 to give the corresponding peptide **21**.

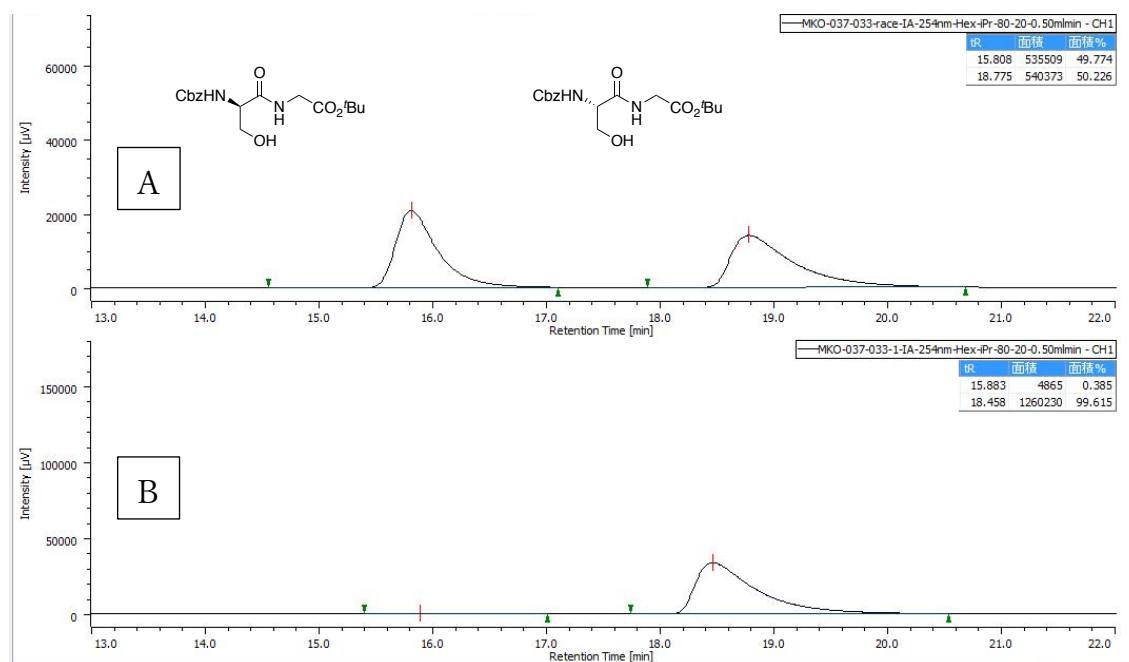
General Procedure B

Diboronic acid anhydride **1c** (1.1–5.4 mg, 2.0–10 μmol , 2.0–10 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of *N*-protecting serine derivative **19** (0.10 mmol, 1.0 equiv), amino ester hydrochloric salt **20**•HCl (0.10 mmol, 1.0 equiv) and activated MS4Å powder (100 mg) at room temperature. After stirring for 8–24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite with EtOAc (15 mL). The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding peptide **21**.

Authentic samples of peptides were prepared from L-, D- or DL-aminoacids, and used as references for HPLC analysis.

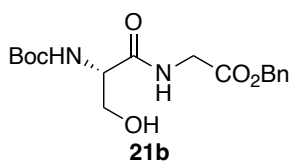
Cbz-Ser-Gly-O^tBu (21a)

Compound **21a** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Gly-O^tBu (**20a**) (13.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 4 h. Yield 95% (33.4 mg, 0.095 mmol, >99% ee). Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Data for **21a**: colorless oil; R_f = 0.27 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -6.6 (c 1.0, CHCl₃) for >99% ee; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.30 (m, 5H), 6.94 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.09 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 169.0, 156.5, 136.0, 128.5, 128.2, 128.0, 82.6, 67.2, 62.9, 55.8, 42.1, 28.0; IR (neat) ν 3411, 3017, 1724, 1527, 1370, 1216, 1157, 1059, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₄N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 375.1532, found 375.1516; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 0.50 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 15.9 min (minor), 18.5 min (major).

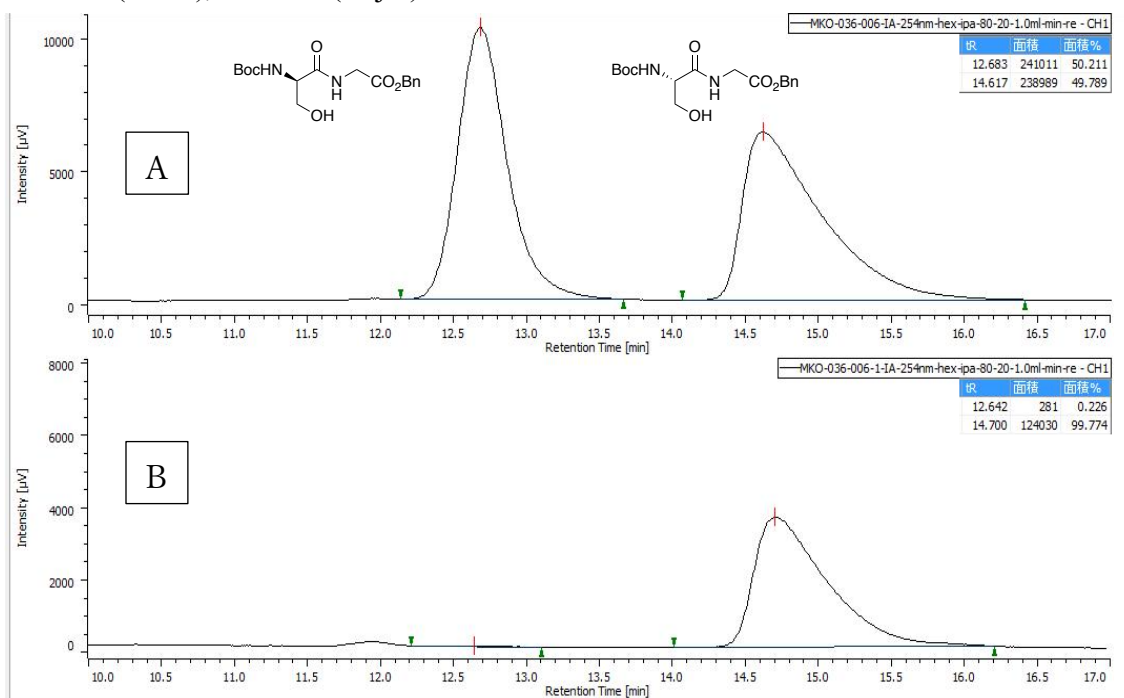


Supplementary Figure 1. HPLC traces of **21a**. (A) racemic sample. (B) isolated reaction sample.

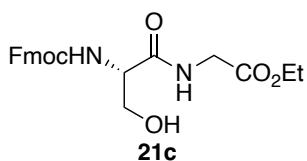
Boc-Ser-Gly-OBn (21b)



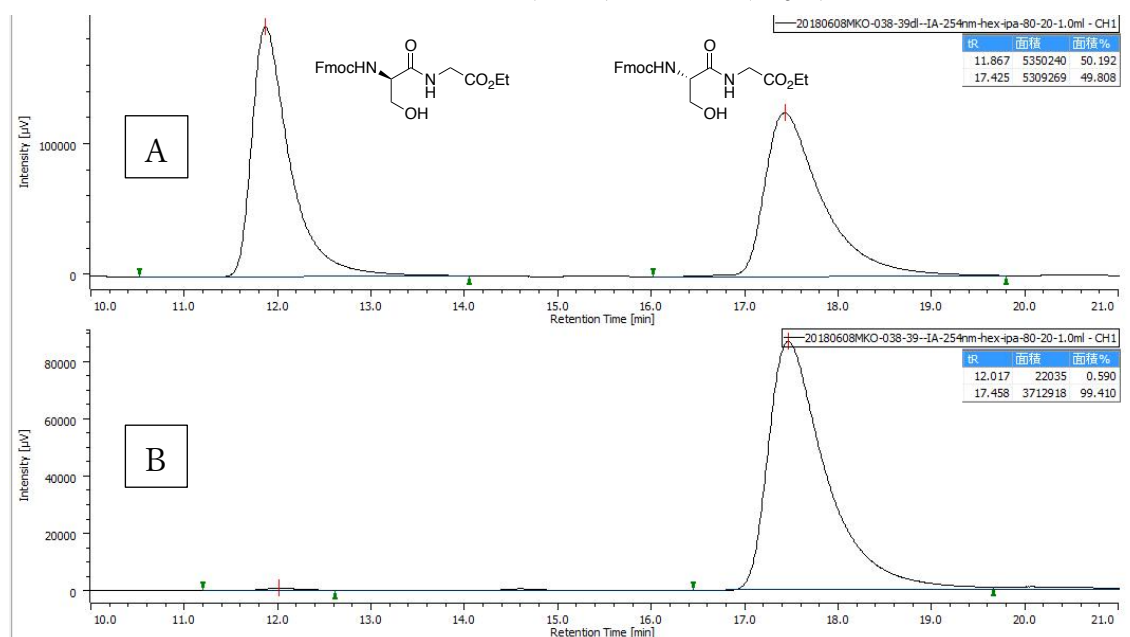
Compound **21b** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Gly-OBn (**20b**) (16.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 4 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 88% (31.0 mg, 0.088 mmol, >99% ee). Data for **21b**: white solid; *R_f* = 0.30 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ −17.5 (*c* 1.0, CHCl₃) for >99% ee; mp 76–80 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.35 (m, 5H), 7.03 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 18.0, 6.0 Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 169.8, 156.0, 135.0, 128.63, 128.57, 128.4, 80.6, 67.4, 63.0, 55.2, 41.4, 28.2; IR (KBr) ν 3330, 2971, 1738, 1663, 1524, 1401, 1167, 753, 699 cm^{−1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₄N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 375.1532, found 375.1535; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 12.6 min (minor), 14.6 min (major).



Supplementary Figure 2. HPLC traces of **21b**. (A) racemic sample. (B) isolated reaction sample.

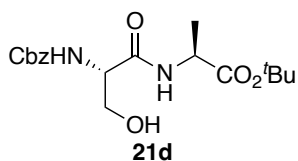
Fmoc-Ser-Gly-OEt (21c)

Compound **21c** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Fmoc-Ser-OH (**19c**) (32.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Gly-OEt (**20c**) (10.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 4 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 81% (33.4 mg, 0.081 mmol, 99% ee). Data for **21c**: white solid; R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -11.3 (c 1.0, CHCl₃) for 99% ee; mp 151–153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.46 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.28–4.19 (m, 3H), 4.17 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74–3.65 (m, 1H), 1.28 (t, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 169.9, 156.5, 143.6, 141.3, 127.77, 127.75, 127.1, 125.03, 125.01, 120.02, 120.01, 67.3, 63.0, 61.8, 55.6, 47.1, 41.4, 14.1; IR (KBr) ν 3290, 2963, 1740, 1692, 1653, 1523, 1449, 1375, 1213, 1053, 1024, 976, 758, 736 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₂₄N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 435.1532, found 435.1512; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 12.0 min (minor), 17.5 min (major).

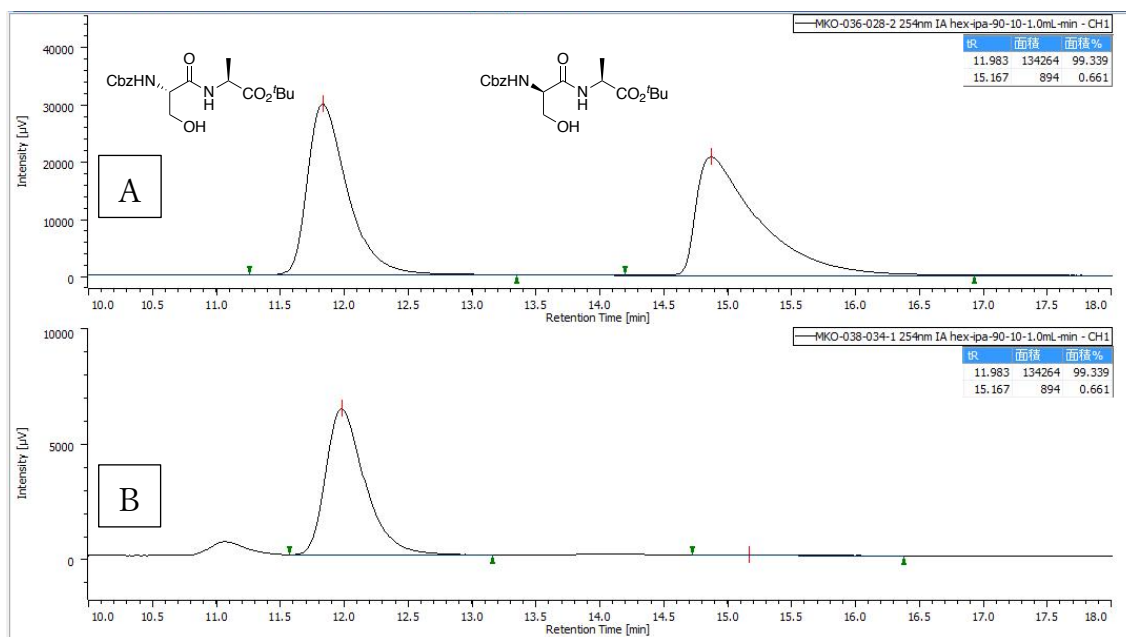


Supplementary Figure 3. HPLC traces of **21c**. (A) racemic sample. (B) isolated reaction sample.

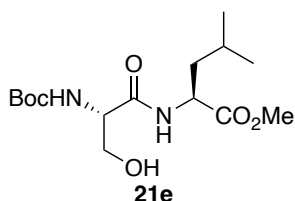
Cbz-Ser-Ala-O^tBu (21d)



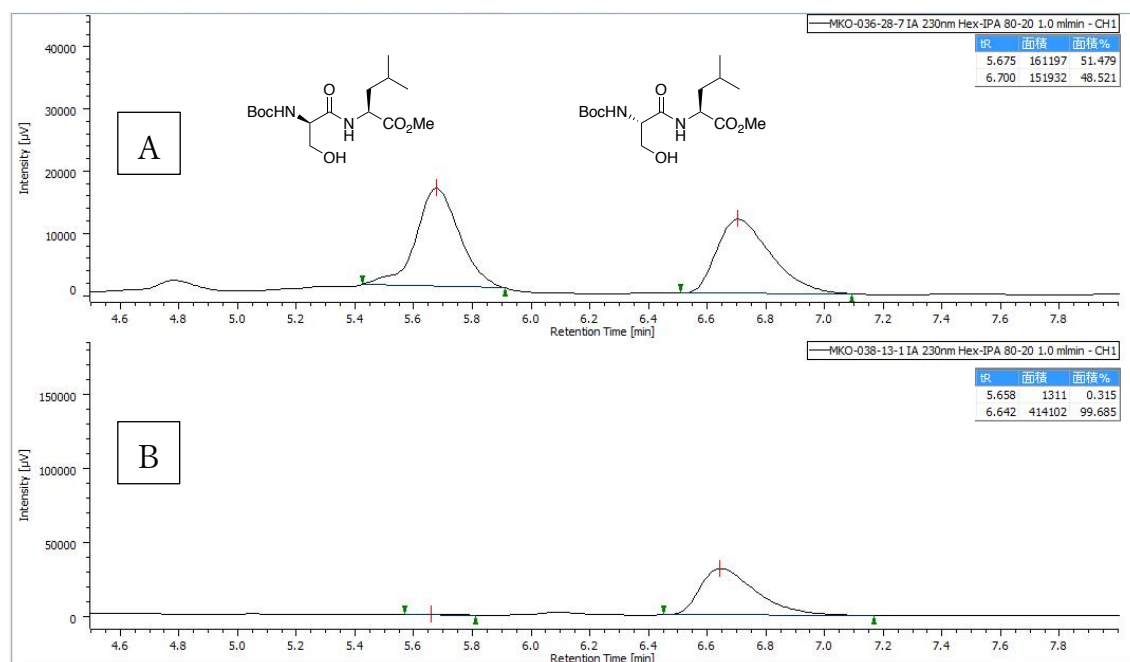
Compound **21d** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Ala-O^tBu (**20d**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 4 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 79% (28.9 mg, 0.079 mmol, dr >99/1). Data for **21d**: yellow solid; *R_f* = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ −28.6 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; mp 70–74 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.31 (m, 5H), 6.92 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.45–4.39 (m, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 170.4, 156.4, 136.0, 128.5, 128.2, 128.1, 82.5, 67.2, 63.1, 55.4, 49.0, 27.9, 17.9; IR (KBr) ν 3318, 2979, 1666, 1527, 1455, 1367, 1164, 1057, 755 cm^{−1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 389.1689, found 389.1691; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t_R* = 12.0 min (major), 15.2 min (minor).



Supplementary Figure 4. HPLC traces of **21d**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

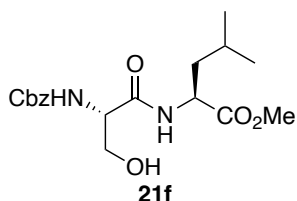
Boc-Ser-Leu-OMe (21e)

Compound **21e** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Leu-OMe (**20e**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 18 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield >99% (32.9 mg, 0.099 mmol, dr >99/1). Data for **21e**: colorless oil; R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ –33.8 (c 1.0, MeOH) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.61–4.55 (m, 1H), 4.19–4.14 (m, 1H), 4.09 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.70–1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.94–0.92 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 171.5, 156.0, 80.4, 62.9, 54.6, 52.4, 50.9, 40.8, 28.2, 24.8, 22.8, 21.6; IR (neat) ν 3318, 2959, 1766, 1528, 1368, 1250, 1168, 1060, 757 cm^{–1}; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₈N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 355.1845, found 355.1838; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 230 nm, t_R = 5.7 min (minor), 6.6 min (major).

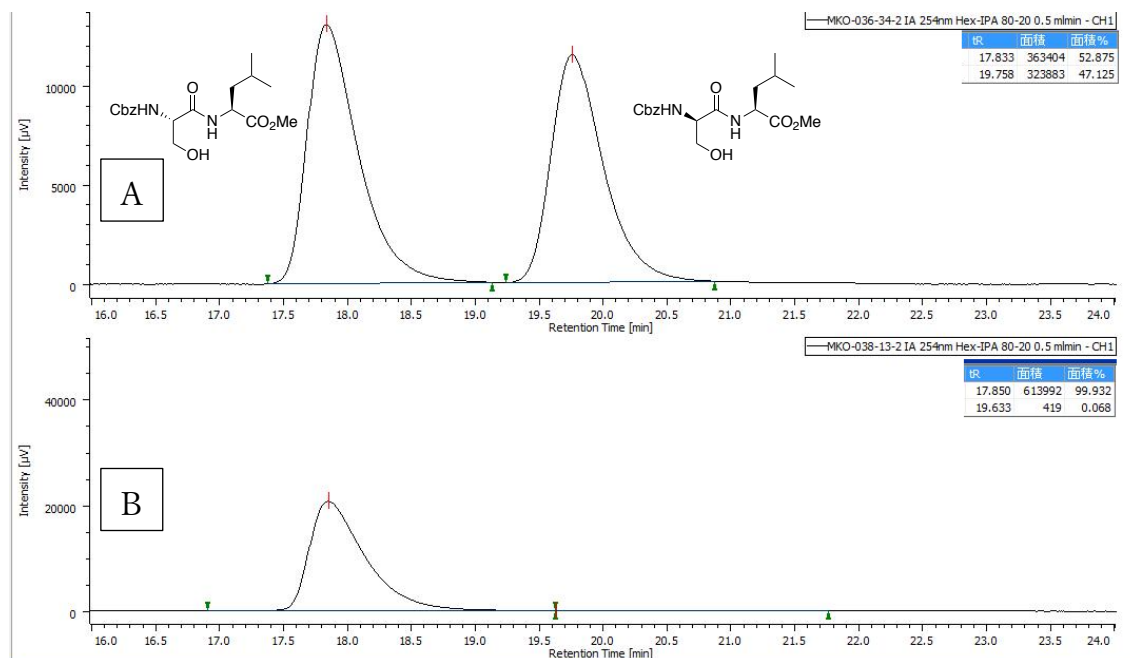


Supplementary Figure 5. HPLC traces of **21e**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

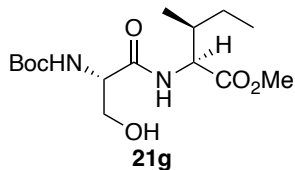
Cbz-Ser-Leu-OMe (21f)



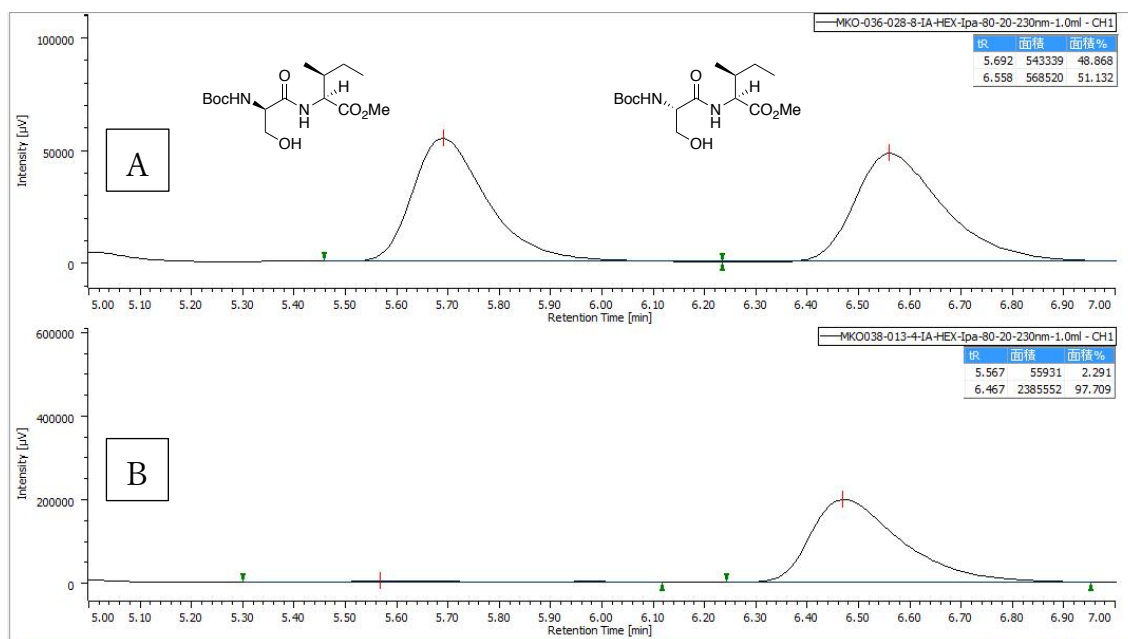
Compound **21f** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Leu-OMe (**20e**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 98% (37.4 mg, 0.098 mmol, dr >99/1). Data for **21f**: colorless oil; R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -18.8 (c 1.0, MeOH) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.31 (m, 5H), 6.73 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16–5.10 (m, 2H), 4.58 (dt, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.29–4.24 (m, 1H), 4.07 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.70–1.53 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 170.9, 156.4, 136.0, 128.5, 128.2, 128.0, 67.2, 63.0, 55.3, 52.5, 51.1, 40.7, 24.8, 22.8, 21.6; IR (neat) ν 3303, 2958, 1751, 1687, 1649, 1542, 1268, 1019, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 389.1689, found 389.1681 HPLC analysis CHIRALPAK IA (φ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 0.5 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 17.9 min (major), 19.6 min (minor).



Supplementary Figure 6. HPLC traces of **21f**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

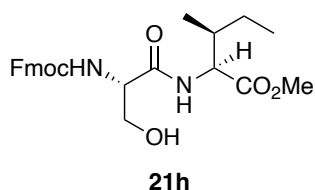
Boc-Ser-Ile-OMe (21g)

Compound **21g** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Ile-OMe (**20f**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 96% (31.9 mg, 0.096 mmol, dr 98/2). Data for **21g**: colorless oil; R_f = 0.27 (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ -10.2 (c 1.0, MeOH) for dr 98/2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.53 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.07 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.45–1.38 (m, 1H), 1.24–1.11 (m, 1H), 0.91–0.88 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.6, 156.2, 80.5, 62.7, 56.7, 54.5, 52.2, 37.4, 28.2, 24.9, 15.5, 11.5; IR (neat) ν 3325, 2968, 1667, 1526, 1367, 1251, 1168, 1060, 858, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₈N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 355.1845, found 355.1833; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 230 nm, t_R = 5.6 min (minor), 6.5 min (major).

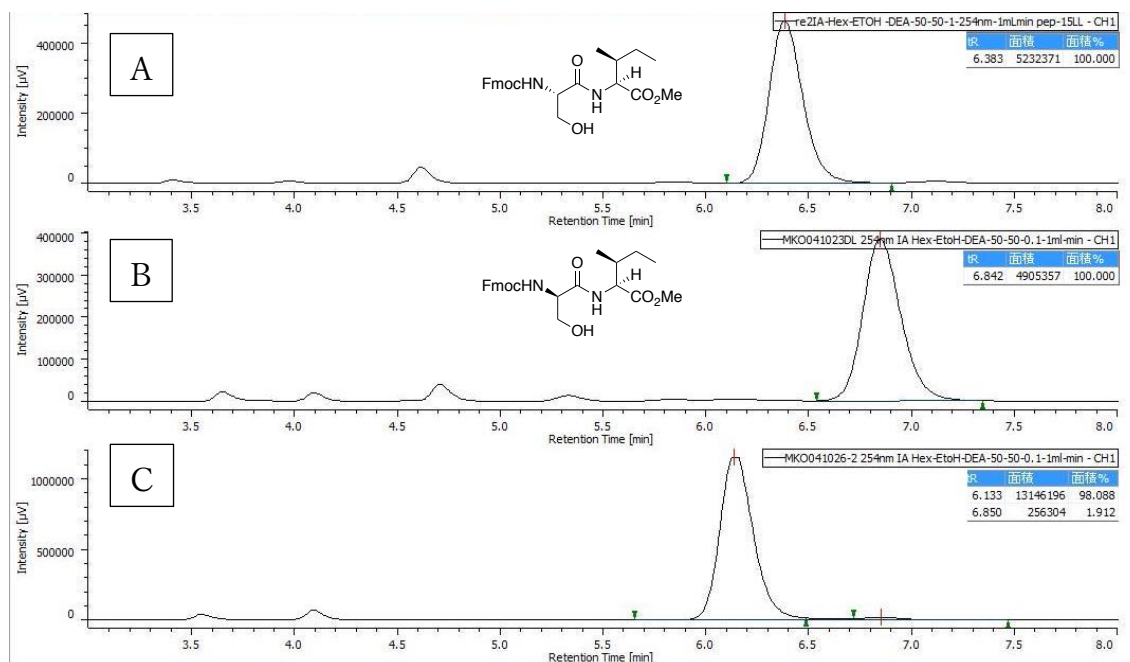


Supplementary Figure 7. HPLC traces of **21g**. (A) diastereomixture. (B) isolated reaction sample.

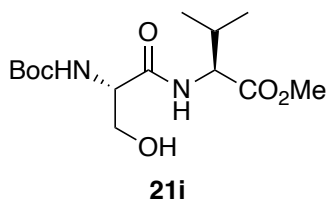
Fmoc-Ser-Ile-OMe (21h)



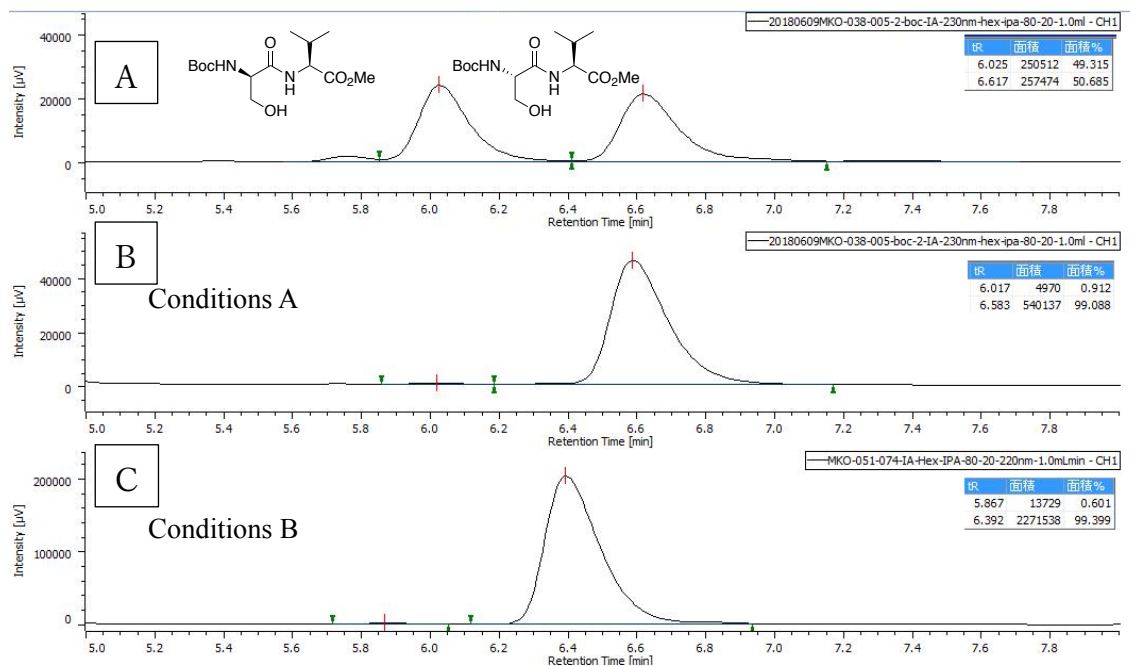
Compound **21h** was prepared according to the general procedure A with 5.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Fmoc-Ser-OH (**19c**) (32.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Ile-OMe (**20f**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 74% (33.6 mg, 0.074 mmol, dr 98/2). Data for **21h**: white solid; R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -8.7 (c 1.0, CHCl₃) for dr 98/2; mp 97–102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 4.31 (br s, 1H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70–3.66 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.43–1.37 (m, 1H), 1.20–1.13 (m, 1H), 0.94–0.86 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.0, 156.6, 143.7, 143.6, 141.3, 127.7, 127.1, 125.0, 120.0, 67.4, 62.9, 56.9, 55.1, 52.3, 47.0, 37.3, 25.0, 15.6, 11.5; IR (KBr) ν 3293, 2962, 1723, 1696, 1653, 1542, 1448, 1308, 1270, 1241, 1137, 1104, 1021, 739 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₃₀N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 477.2002, found 477.2001; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 6.1 min (major), 6.9 min (minor).



Supplementary Figure 8. HPLC traces of **21h**. (A) Fmoc-Ser-Ile-OMe (B) Fmoc-D-Ser-Ile-OMe (C) isolated reaction sample.

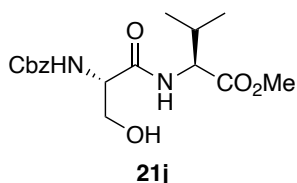
Boc-Ser-Val-OMe (21i)

Compound **21i** was prepared according to the general procedure A from Boc-Ser-OH (**19b**) (1.00 equiv) and H-Val-OMe (**20g**) (1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Conditions A: 0.10 mmol scale, diboronic acid anhydride **1c** (2.0 mol %). Yield >99% (31.5 mg, 0.099 mmol, dr >99/1). Conditions B: 0.40 mmol scale, diboronic acid anhydride **1c** (0.5 mol %). Yield 71% (90.9 mg, 0.285 mmol, dr >99/1). Data for **21i**: colorless oil; *R_f* = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ −26.5 (*c* 1.0, MeOH) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.08 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.24–2.16 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.8, 156.2, 80.5, 62.7, 57.3, 54.4, 52.3, 30.8, 28.3, 19.0, 17.5; IR (neat) ν 3427, 3019, 2971, 1672, 1498, 1369, 1216, 1163, 1058, 758, 666 cm^{−1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 341.1689, found 341.1682; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/^{*i*}PrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 230 nm, *t_R* = 6.0 min (minor), 6.6 min (major).

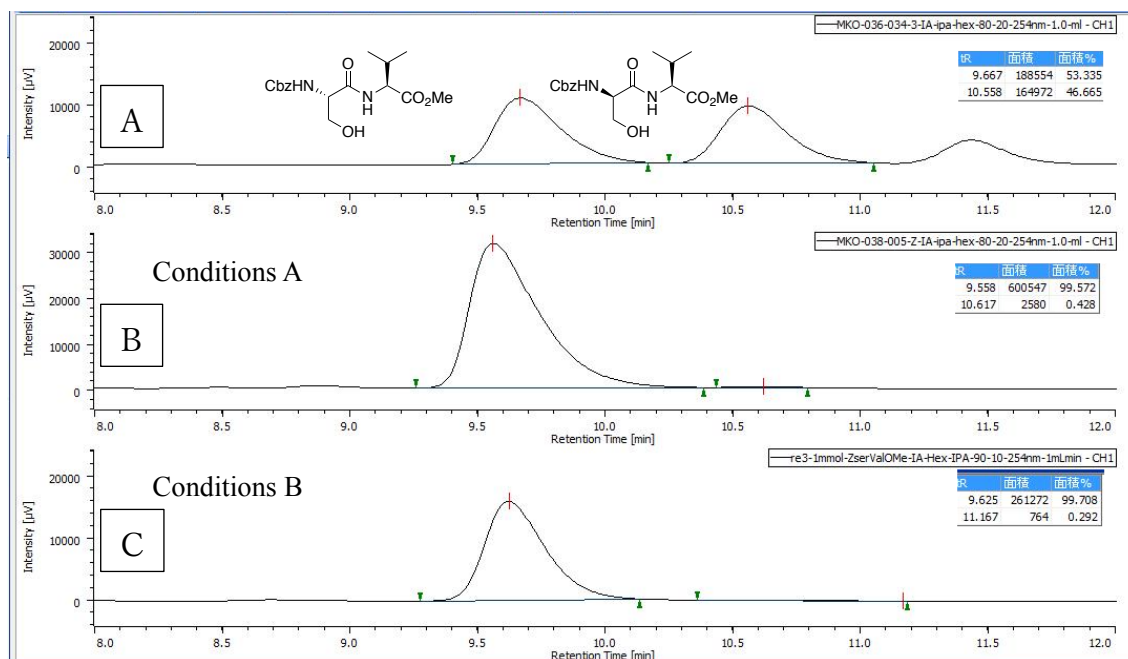


Supplementary Figure 9. HPLC traces of **21i**. (A) diastereomixtures (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

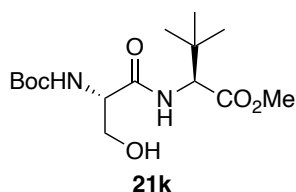
Cbz-Ser-Val-OMe (21j)



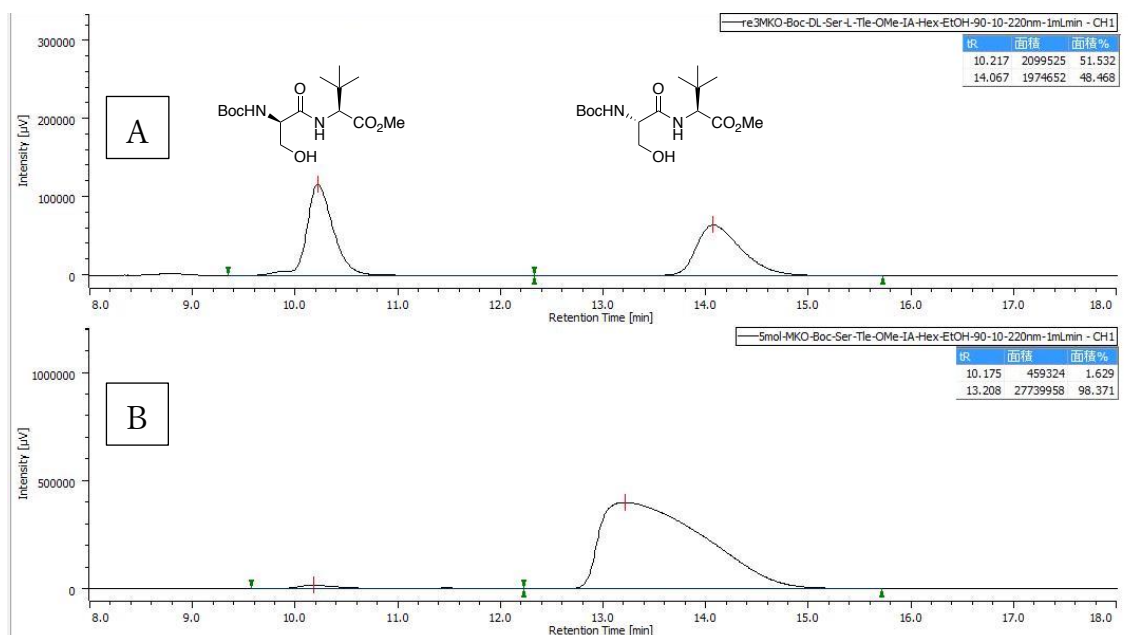
Conditions A: Compound **21j** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Val-OMe (**20g**) (13.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 98% (33.4 mg, 0.098 mmol, dr >99/1). Data for **21j**: yellow oil; *R*_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ -14.7 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.29 (m, 5H), 7.07–7.05 (m, 1H), 5.91 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.04 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.2, 156.6, 136.0, 128.5, 128.2, 128.0, 67.3, 62.8, 57.5, 55.1, 52.3, 30.7, 19.0, 17.6; IR (neat) ν 3323, 2964, 1666, 1530, 1455, 1215, 1148, 1060, 755, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₄N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 375.1532, found 375.1527; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*PrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min detection at 254 nm, *t*_R = 9.6 min (major), 10.6 min (minor).



Supplementary Figure 10. HPLC traces of **21j**. (A) diastereomixtures (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

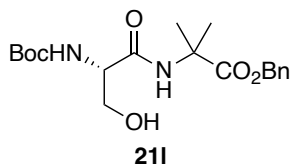
Boc-Ser-Tle-OMe (21k)

Compound **21k** was prepared according to the general procedure A with 5.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tle-OMe (**20h**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 97% (32.2 mg, 0.097 mmol, dr 98/2). Data for **21k**: colorless oil; R_f = 0.41 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -24.4 (c 1.0, CHCl₃) for dr 98/2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (br s, 1H), 5.65 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (br s, 1H), 4.07 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67–3.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 171.5, 156.3, 80.5, 62.5, 60.3, 54.4, 51.9, 34.5, 28.2, 26.5; IR (neat) ν 3334, 2970, 1667, 1528, 1368, 1220, 1167, 1059, 858, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₈N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 355.1845, found 355.1839; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 10.2 min (minor), 13.2 min (major).

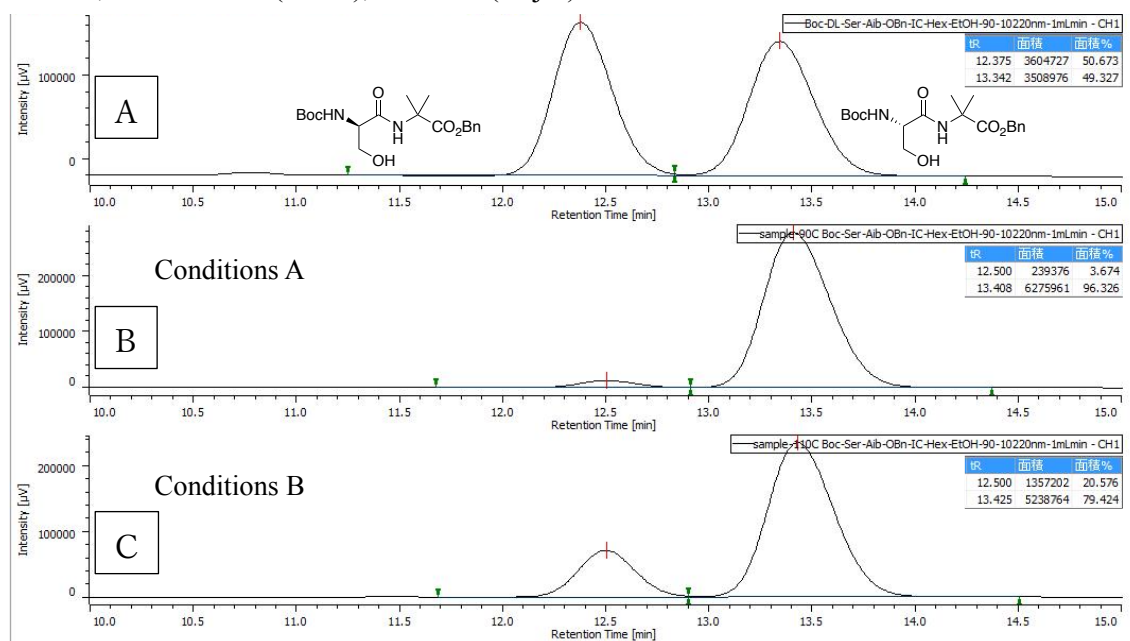


Supplementary Figure 11. HPLC traces of **21k**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

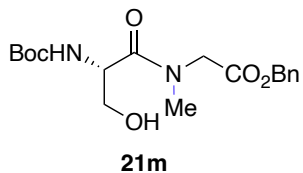
Boc-Ser-Aib-OBn (21I)



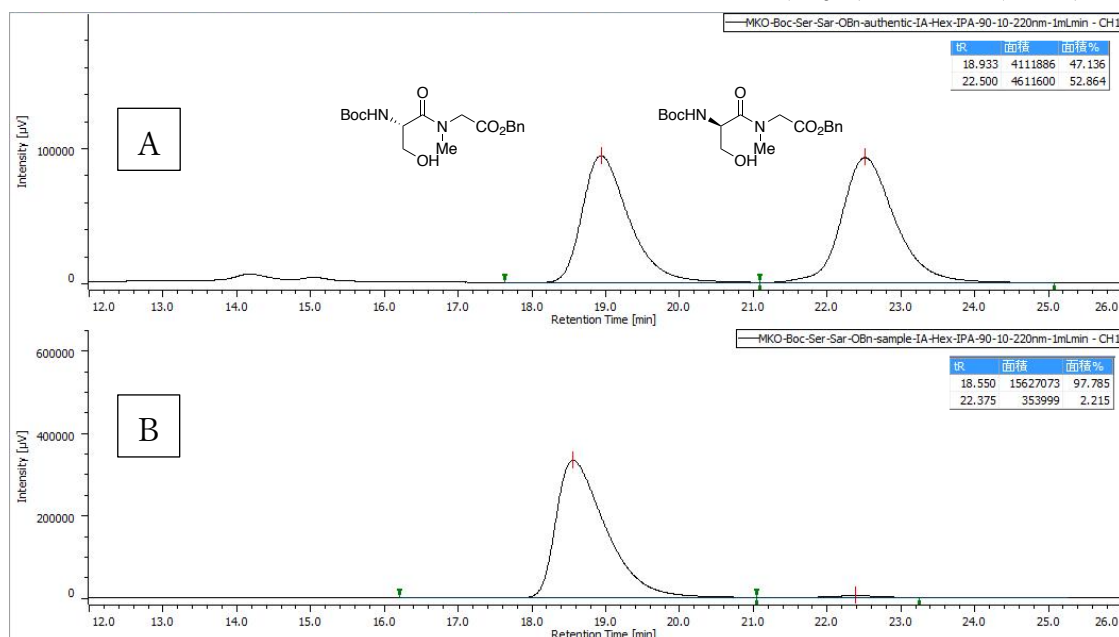
Compound **21I** was prepared according to the general procedure A with 10 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Aib-OBn (**20i**) (19.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Conditions A: DCE (2.00 mL, 0.05 M), 90 °C. Yield 21% (8.0 mg, 0.021 mmol, 93% ee). Conditions B: toluene (2.00 mL, 0.05 M), 110 °C. Yield 58% (22.0 mg, 0.058 mmol, 59% ee). Data for **21I**: colorless oil; *R_f* = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [*α*]_D²⁵ – 51.5 (*c* 1.0, CHCl₃) for 59% ee; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.32 (m, 5H), 7.13 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.01 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 171.0, 156.2, 135.5, 128.6, 128.4, 128.2, 80.5, 67.3, 62.8, 56.6, 54.6, 28.2, 25.0, 24.8; IR (neat) ν 3331, 2981, 1668, 1500, 1391, 1367, 1279, 1161, 1060, 755, 698 cm^{–1}; HRMS (ESI) *m/z* for C₁₉H₂₈N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 403.1845, found 403.1833; HPLC analysis CHIRALPAK IC (φ 0.46 cm × 25 cm), hexane/EtOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, *t_R* = 12.5 min (minor), 13.4 min (major).



Supplementary Figure 12. HPLC traces of **21I**. (A) diastereomixtures (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

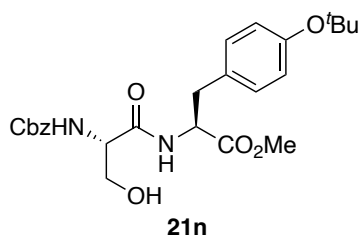
Boc-Ser-Sar-OBn (21m)

Compound **21m** was prepared according to the general procedure A with 10 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Sar-OBn (**20j**) (17.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 47% (17.2 mg, 0.047 mmol, 96% ee, as a rotamer mixture (81/19)). Data for **21m**: colorless oil; *R_f* = 0.49 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ – 8.9 (*c* 1.0, CHCl₃) for 96% ee; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.33 (m, 5H), 5.57–5.55 (m, 1H), 5.21–5.14 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.57 (d, *J* = 18.4 Hz, 0.19H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.81H), 4.14 (d, *J* = 18.4 Hz, 0.19H), 3.89 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.81H), 3.87–3.83 (m, 1H), 3.74–3.71 (m, 0.81H), 3.64 (br s, 0.19H), 3.18 (br s, 2.43H), 2.98 (s, 0.57H), 1.44 (s, 7.29H), 1.42 (s, 1.71H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 168.9, 155.7, 135.0, 128.7, 128.6, 128.4, 80.2, 67.4, 64.3, 51.9, 50.1, 36.8, 28.3 for rotamer major (81/19); IR (neat) ν 3427, 2978, 1747, 1710, 1645, 1496, 1392, 1367, 1172, 1058, 866, 755, 698 cm^{–1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 389.1689, found 389.1673; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/^{*i*}PrOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, *t_R* = 18.6 min (major), 22.4 min (minor).



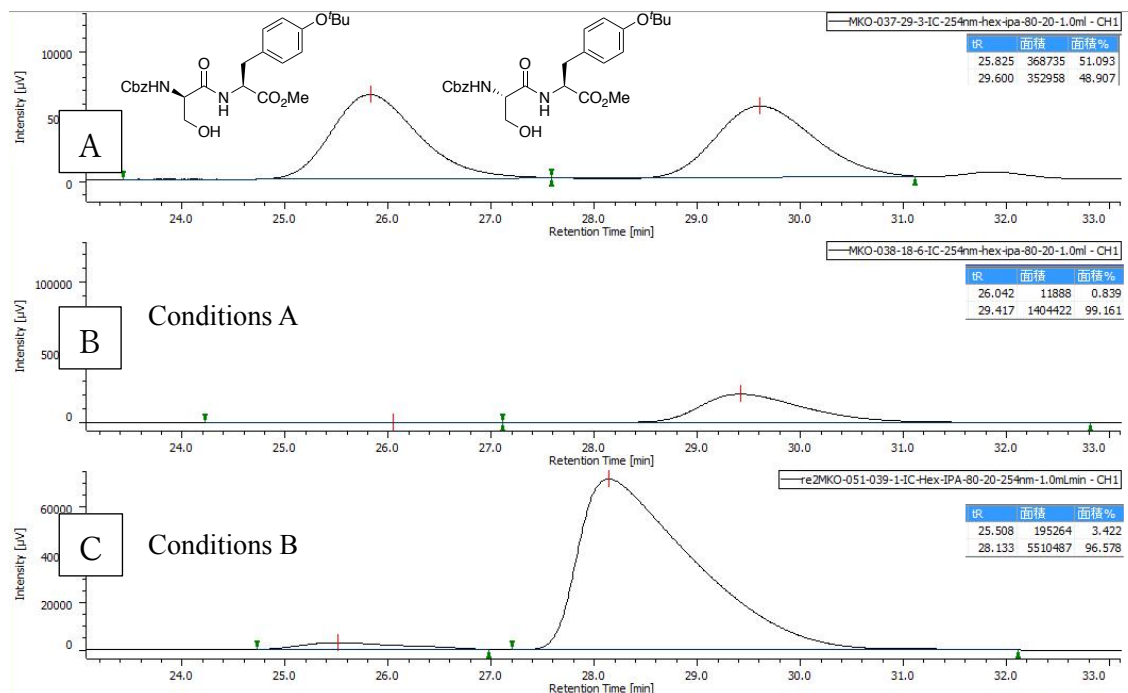
Supplementary Figure 13. HPLC traces of **21m**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

Cbz-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (21n)

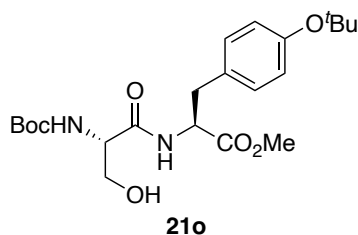


Conditions A: Compound **21n** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe (**20k**) (25.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 79% (37.3 mg, 0.079 mmol, dr >99/1).

Conditions B: Compound **21n** was also prepared according to the general procedure B with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1** from Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe · HCl (**20k·HCl**) (28.8 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 93% (43.9 mg, 0.093 mmol, dr 97/3) Data for **21n**: yellow oil; *R*_f = 0.39 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ +3.7 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr 99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 7.04–6.98 (m, 3H), 6.90–6.86 (m, 2H), 5.79 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.2, 6.8, 5.6 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.95 (br s, 1H) 3.69 (s, 3H), 3.62–3.58 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 170.6, 156.4, 154.5, 135.9, 130.4, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 124.2, 78.5, 67.3, 62.7, 55.3, 53.5, 52.4, 37.0, 28.8; IR (neat) ν 3326, 2978, 1729, 1668, 1507, 1454, 1366, 1216, 1162, 1061, 898, 756, 698, 755, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₃₂N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 495.2107, found 495.2092; HPLC analysis CHIRALPAK IC (φ 0.46 cm × 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t*_R = 26.0 min (minor), 29.4 min (major).

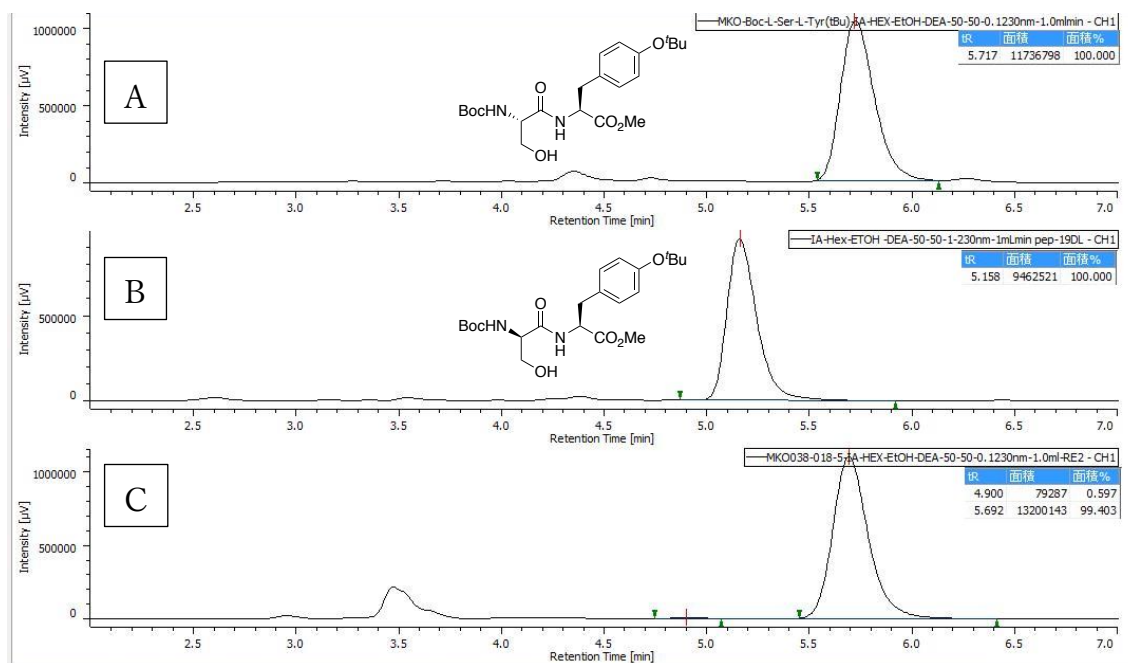


Supplementary Figure 14. HPLC traces of **21n**. (A) diastereomixtures (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

Boc-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (21o)

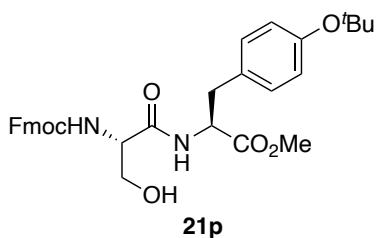
Compound **21o** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe (**20k**) (25.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc).

Yield 88% (38.5 mg, 0.088 mmol, dr >99/1). Data for **21o**: yellow oil; R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ +4.9 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03–6.99 (m, 3H), 6.92–6.88 (m, 2H), 5.46 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.83–4.78 (m, 1H), 4.14 (br, 1H), 3.98 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 171.0, 155.9, 154.5, 130.4, 129.6, 124.2, 80.5, 78.5, 62.9, 55.0, 53.4, 52.4, 37.2, 28.8, 28.2; IR (neat) ν 3416, 2978, 1669, 1610, 1507, 1391, 1367, 1237, 1163, 1059, 898, 756, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₃₄N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 461.2264, found 461.2256; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm × 25 cm), hexane/EtOH/diethylamine = 50/50/0.1 flow rate 1.0 mL/min, detection at 230 nm, *t*_R = 4.9 min (minor), 5.7 min (major).



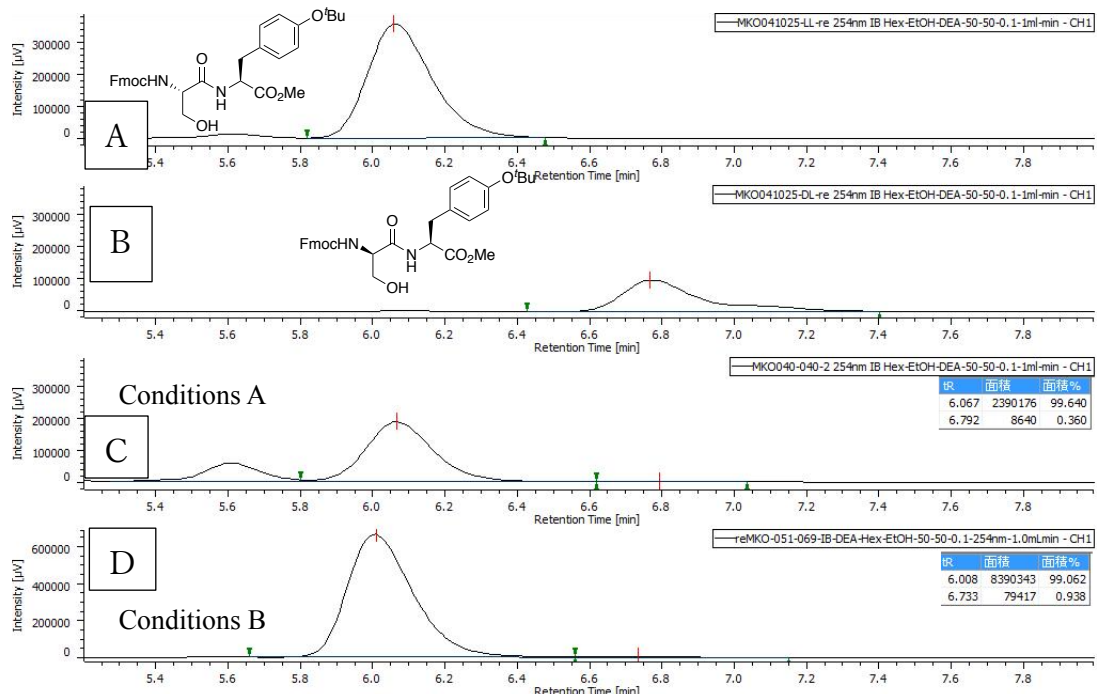
Supplementary Figure 15. HPLC traces of **21o**. (A) Boc-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (B) Boc-D-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (C) isolated reaction sample.

Fmoc-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (21p)

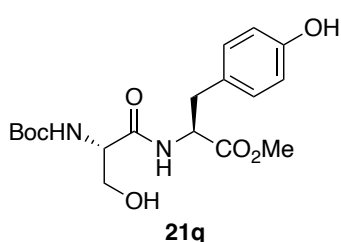


Conditions A: Compound **21p** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Fmoc-Ser-OH (**19c**) (32.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe (**20k**) (25.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 79% (44.2 mg, 0.079 mmol, dr >99/1) using 2.0 mol % of **1c**.

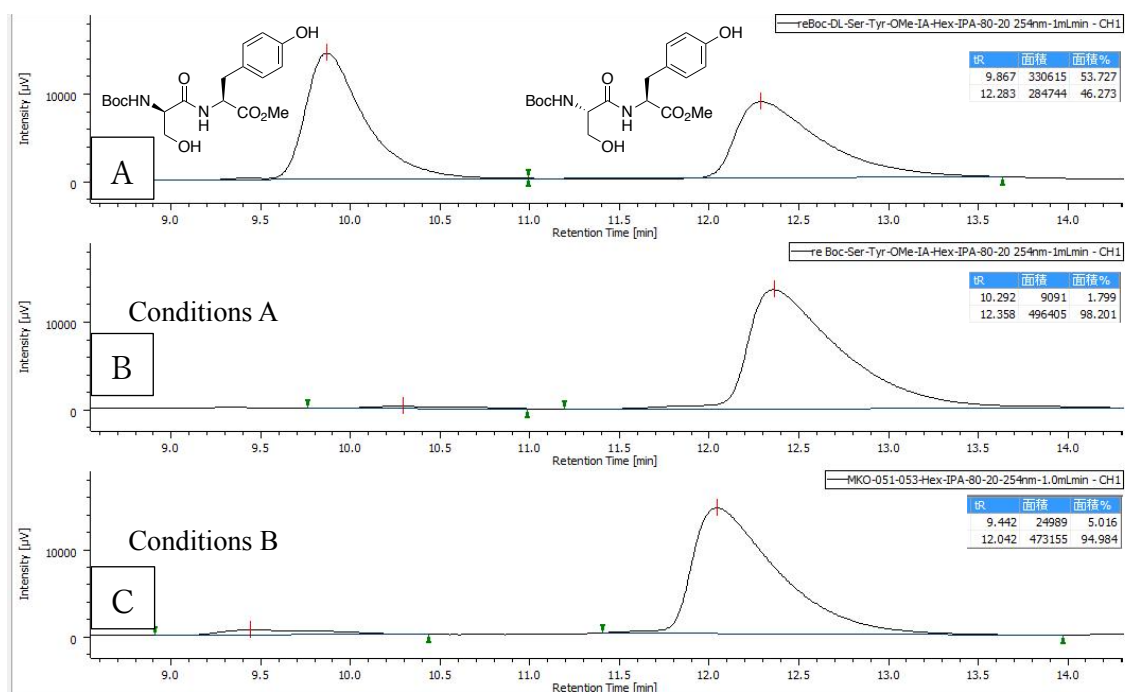
Conditions B: Compound **21p** was also prepared according to the general procedure B with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Fmoc-Ser-OH (**2c**) (32.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe · HCl (**20k·HCl**) (28.8 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 89% (49.9 mg, 0.089 mmol, dr 98/2) Data for **21p**: amorphous; *R*_f = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:1); [α]_D²⁵ +3.5 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.86 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.84–4.79 (m, 1H), 4.43–4.34 (m, 2H), 4.25–4.19 (m, 2H), 4.00–3.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64–3.61 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 170.6, 156.4, 154.5, 143.7, 143.6, 141.2, 130.3, 129.5, 127.7, 127.1, 125.0, 124.2, 120.0, 78.4, 67.3, 62.8, 55.3, 53.5, 52.4, 47.0, 36.9, 28.7; IR (film) ν 3318, 2978, 1729, 1669, 1507, 1449, 1366, 1216, 1161, 1058, 897, 758, 664 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₃₆N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 583.2420, found 583.2427; HPLC analysis CHIRALPAK IB (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH/diethylamine = 50/50/0.1 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, *t*_R = 6.1 min (major), 6.8 min (minor).



Supplementary Figure 16. HPLC traces of **21p**. (A) Fmoc-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (B) Fmoc-D-Ser-Tyr(^tBu)-OMe (C) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

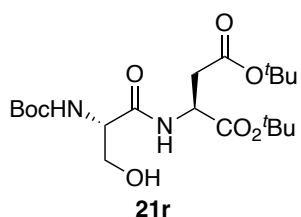
Boc-Ser-Tyr-OMe (21q)

Compound **21q** was prepared according to the general procedure A from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr-OMe (**20l**) (19.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Conditions A: **1c** (2.0 mol %), 18 h. Yield 65% (24.8 mg, 0.065 mmol, dr 98/2). Conditions B: **1c** (5.0 mol %), 24 h. Yield 96% (36.7 mg, 0.096 mmol, dr 95/5). Data for **21q**: yellow oil; R_f = 0.33 (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ -2.4 (c 1.0, MeOH) for dr 98/2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (br s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.80–4.79 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.90 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.1, 156.0, 155.3, 130.3, 127.0, 115.6, 80.7, 62.8, 55.1, 53.5, 52.6, 36.8, 28.2; IR (neat) ν 3348, 3016, 2979, 1666, 1615, 1516, 1446, 1368, 1216, 1167, 1059, 845, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 405.1638, found 405.1635; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 10.3 min (minor), 12.4 min (major).

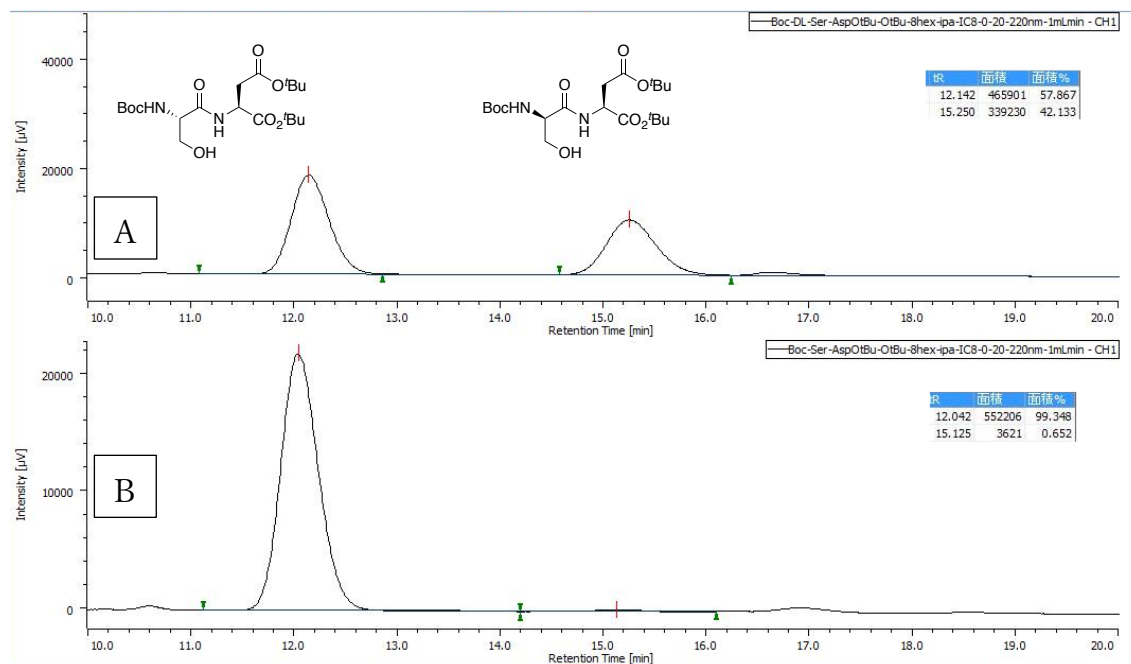


Supplementary Figure 17. HPLC traces of **21q**. (A) diastereomixtures (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

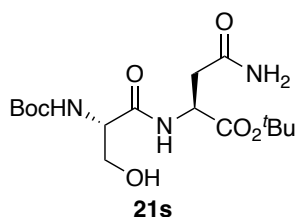
Boc-Ser-Asp(^tBu)-O^tBu (21r)



Compound **21r** was prepared according to the general procedure B with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol) and H-Asp(^tBu)-O^tBu•HCl (**20m•HCl**) (28.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 97% (41.2 mg, 0.097 mmol, dr >99/1). Data for **21r**: colorless oil; *R*_f = 0.40 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [*α*]_D²⁵ +13.2 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.37–3.34 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 27H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.1, 169.8, 155.6, 82.9, 82.0, 80.2, 63.4, 55.5, 49.4, 37.2, 28.3, 28.0, 27.8; IR (neat) ν 3331, 2979, 1727, 1516, 1368, 1252, 1161, 1058, 847, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₆N₂NaO₈ [*M*+Na]⁺ 455.2369, found 455.2355; HPLC analysis CHIRALPAK IC (φ 0.46 cm × 25 cm), hexane/ ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, *t*_R = 12.0 min (major), 15.1 min (minor).

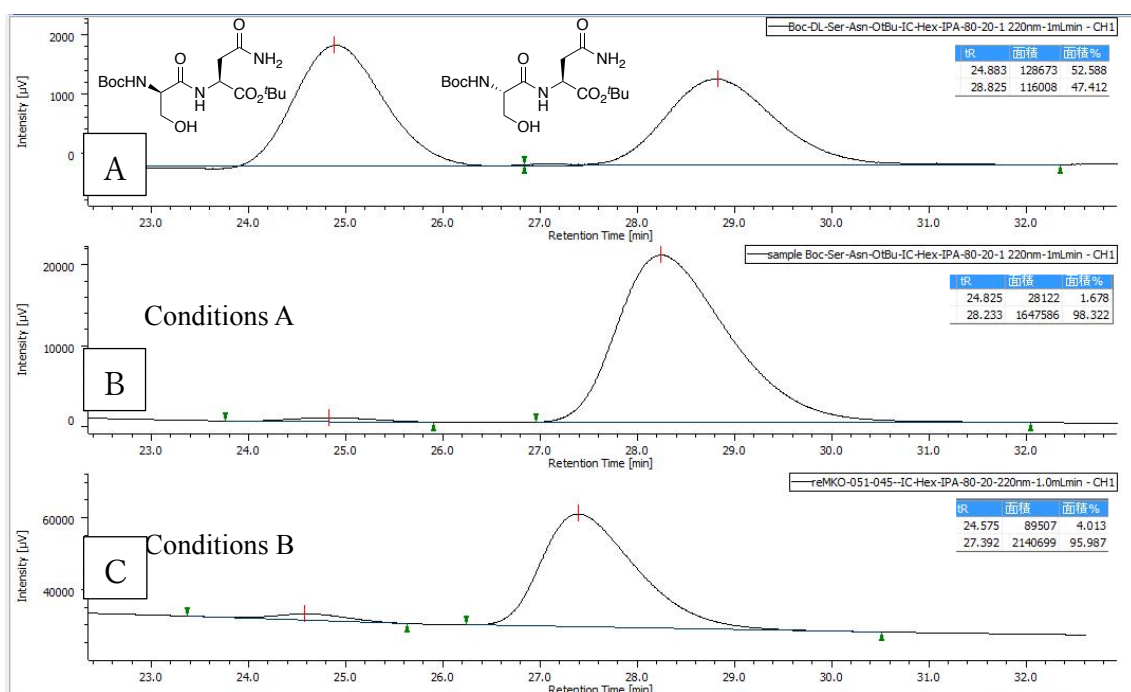


Supplementary Figure 18. HPLC traces of **21r**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

Boc-Ser-Asn-O^tBu (21s)

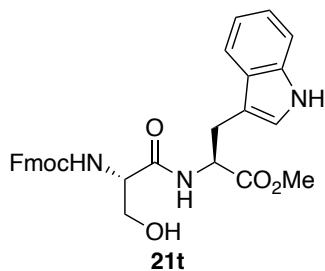
Compound **21s** was prepared according to the general procedure A from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol) and H-Asn-O^tBu (**20n**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 19:1 CH₂Cl₂/MeOH). Conditions A: **1c** (2.0 mol %), 18 h. Yield 72% (26.8 mg, 0.072 mmol, dr 98/2).

Conditions B: **1c** (10 mol %), 24 h. Yield 89% (33.4 mg, 0.089 mmol, dr 96/4). Data for **21s**: colorless oil; R_f = 0.30 (CHCl₃/MeOH = 9:1); $[\alpha]_D^{25}$ +15.1 (c 1.0, CHCl₃) for dr 98/2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.96 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71–4.67 (m, 1H), 4.32–4.11 (m, 2H), 3.96 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.71–3.64 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 171.2, 169.9, 155.8, 82.9, 80.3, 63.1, 56.2, 50.0, 37.1, 28.3, 27.8; IR (neat) ν 3339, 2979, 1673, 1518, 1393, 1368, 1252, 1162, 1059, 848, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₂₉N₃NaO₇ [M+Na]⁺ 398.1903, found 398.1888; HPLC analysis CHIRALPAK IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 24.8 min (minor), 28.2 min (major).



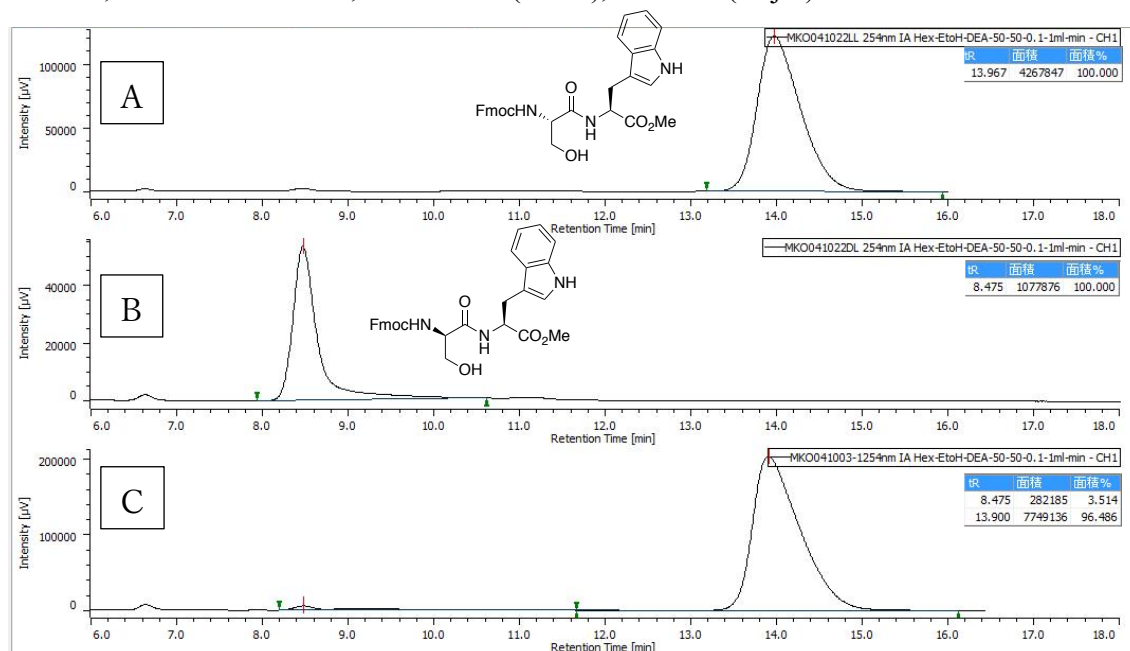
Supplementary Figure 19. HPLC traces of **21s**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

Fmoc-Ser-Trp-OMe (21t)

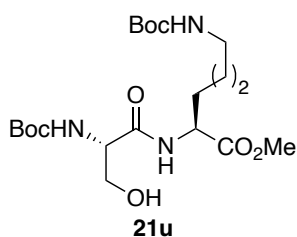


Compound **21t** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Fmoc-Ser-OH (**19c**) (32.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Trp-OMe (**20o**) (21.8 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 8 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 79% (41.6 mg, 0.079 mmol, dr 96/4). Data for **21t**: red oil; R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ +10.7 (c 1.0, CHCl₃) for dr 96/4; ¹H

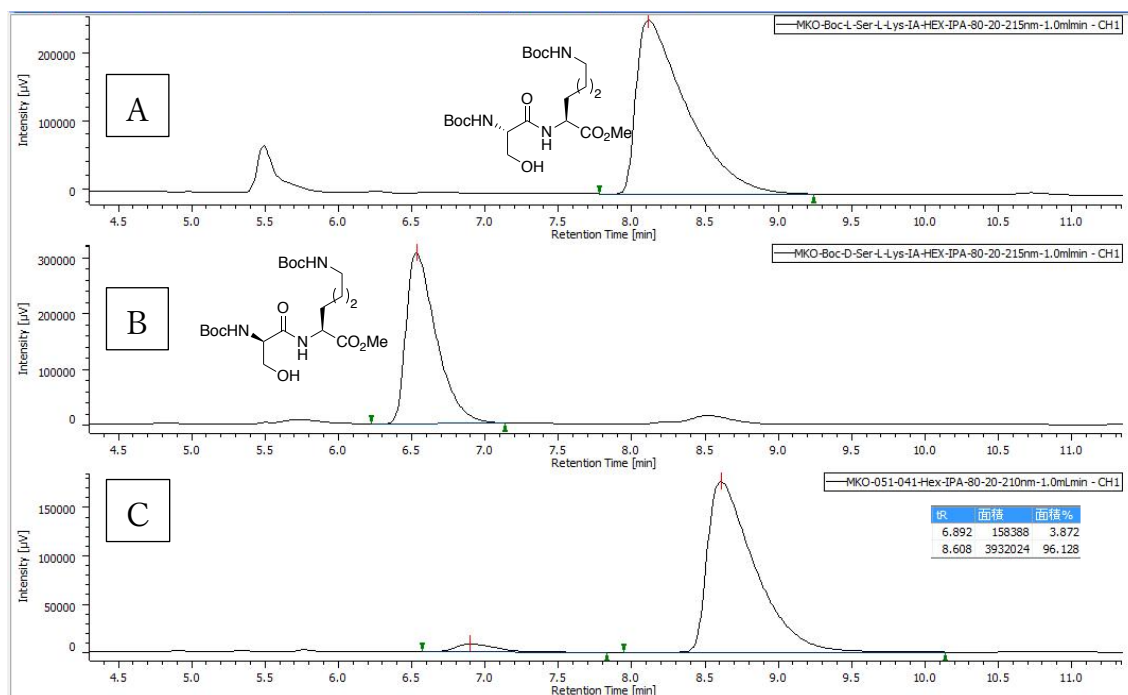
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (br, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13–7.04 (m, 3H), 6.91 (br s, 1H), 5.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 1H), 4.37–4.32 (m, 1H), 4.24–4.19 (m, 2H), 4.17–4.15 (m, 1H), 3.90 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60–3.56 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 170.6, 156.4, 143.7, 143.6, 141.24, 141.22, 136.0, 127.8, 127.2, 127.12, 127.10, 125.12, 125.07, 125.0, 123.0, 122.2, 120.0, 119.6, 118.2, 111.4, 109.3, 67.3, 62.8, 55.4, 52.9, 52.6, 46.9, 27.2; IR (neat) ν 3332, 3015, 2915, 1714, 1666, 1524, 1450, 1339, 1217, 1058, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₀H₂₉N₃NaO₇ [M+Na]⁺ 550.1954, found 550.1950; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ EtOH/diethylamine =50/50/0.1 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 8.5 min (minor), 13.9 min (major).



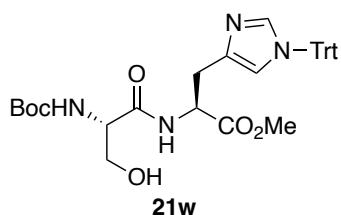
Supplementary Figure 20. HPLC traces of **21t**. (A) Fmoc-Ser-Trp-OMe. (B) Fmoc-D-Ser-Trp-OMe. (C) isolated reaction sample.

Boc-Ser-Lys(Boc)-OMe (21u)

Compound **21u** was prepared according to the general procedure B with 5.0 mol % of diboronic acid anhydride **1** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Lys(Boc)-OMe•HCl (**20p•HCl**) (29.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 99% (44.2 mg, 0.099 mmol, dr 96/4). Data for **21u**: colorless oil; R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -13.2 (c 1.0, CHCl₃) for dr 96/4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68–3.64 (m, 1H), 3.07–3.05 (m, 2H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.35–1.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 171.4, 156.1, 156.0, 80.4, 79.3, 62.8, 55.1, 52.5, 52.0, 40.0, 31.5, 29.2, 28.4, 28.2, 22.4; IR (neat) ν 3340, 2932, 1693, 1528, 1392, 1366, 1252, 1170, 1060, 854, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₃₇N₃NaO₈ [M+Na]⁺ 470.2478, found 470.2467; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 215 nm, t_R = 8.6 min (major), 6.9 min (minor).

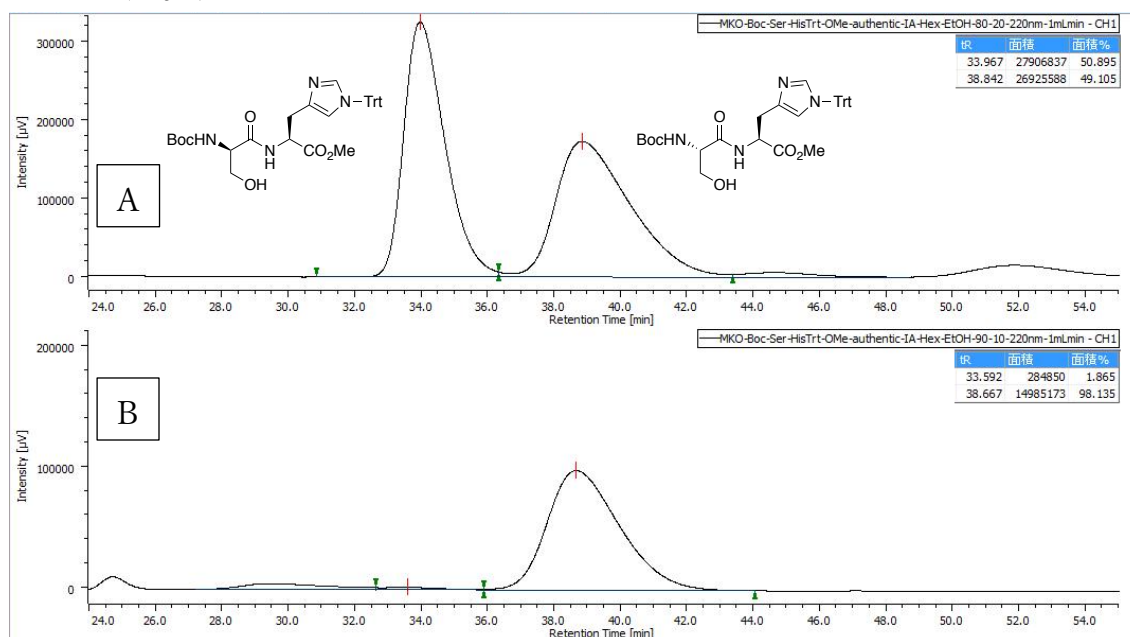


Supplementary Figure 21. HPLC traces of **21u**. (A) Boc-Ser-Lys(Boc)-OMe. (B) Boc-D-Ser-Lys(Boc)-OMe. (C) isolated reaction sample.

Boc-Ser-His(Trt)-OMe (21w)

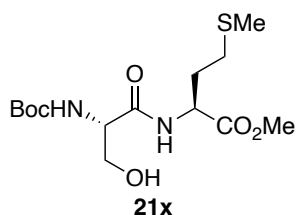
Compound **21w** was prepared according to the general procedure B with 5.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-His(Trt)-OMe•HCl (**20r•HCl**) (44.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv). Purified by column chromatography (silica gel, 19:1 CH₂Cl₂/MeOH).

Yield 64% (38.2 mg, 0.064 mmol, dr 98/2). Data for **21w**: amorphous; R_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH = 19:1); $[\alpha]_D^{25}$ +4.9 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr 98/2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.31 (m, 10H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.10–7.07 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.12–4.09 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 171.1, 155.4, 142.0, 138.7, 135.8, 129.7, 128.1, 119.9, 80.0, 75.4, 63.0, 57.2, 53.3, 52.3, 29.1, 28.3; IR (film) ν 3417, 3011, 2979, 1712, 1674, 1494, 1446, 1367, 1215, 1169, 1058, 755 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₃₈N₄NaO [M+Na]⁺ 621.2689, found 621.2668; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, *t_R* = 33.6 min (minor), 38.7 min (major).

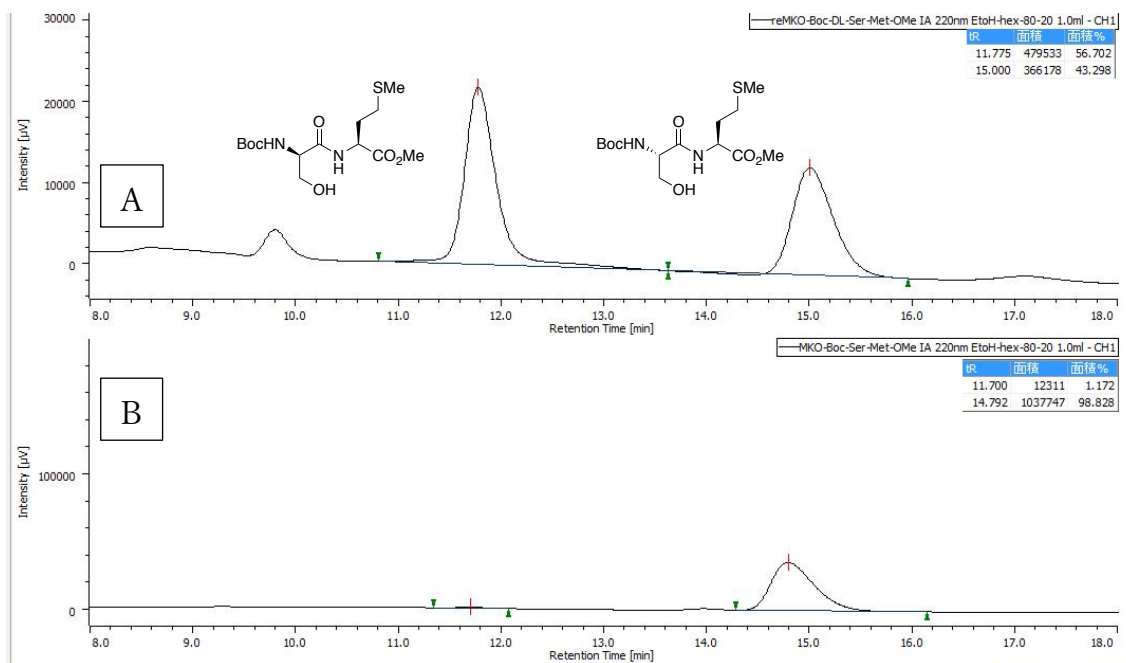


Supplementary Figure 23. HPLC traces of **21w**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

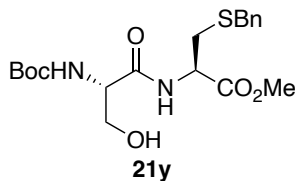
Boc-Ser-Met-OMe (21x)



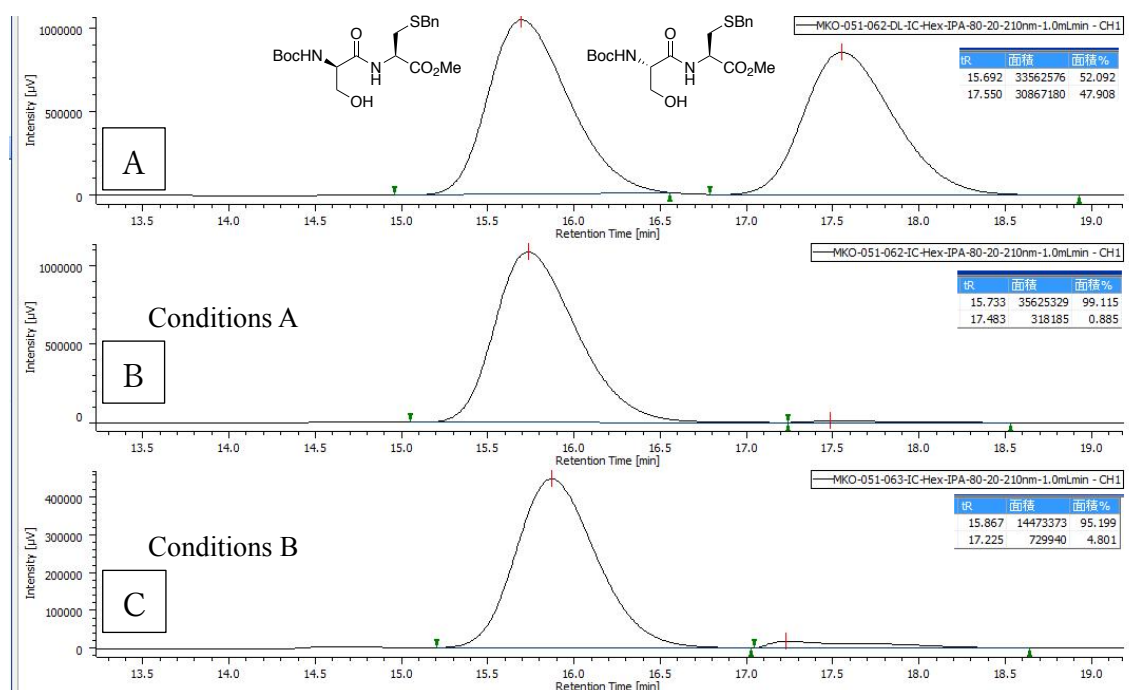
Compound **21x** was prepared according to the general procedure A with 2.0 mol % of diboronic acid anhydride **1c** from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Met-OMe (**20s**) (16.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 8 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 81% (28.5 mg, 0.081 mmol, dr 99/1). Data for **21x**: yellow oil; R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -10.6 (c 1.0, CHCl₃) for dr 99/1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (br s, 1H), 5.62 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72–4.67 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.02 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68–3.64 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.52–2.49 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05–1.94 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.4, 156.0, 80.5, 62.9, 54.9, 52.7, 51.6, 31.1, 29.9, 28.3, 15.4; IR (neat) ν 3319, 2979, 1669, 1526, 1367, 1167, 1059, 756 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₂₆N₂NaO₆S [M+Na]⁺ 373.1409, found 373.1397; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/EtOH = 90/10 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 11.7 min (minor), 14.8 min (major).



Supplementary Figure 24. HPLC traces of **21x**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

Boc-Ser-Cys(Bn)-OMe (21y)

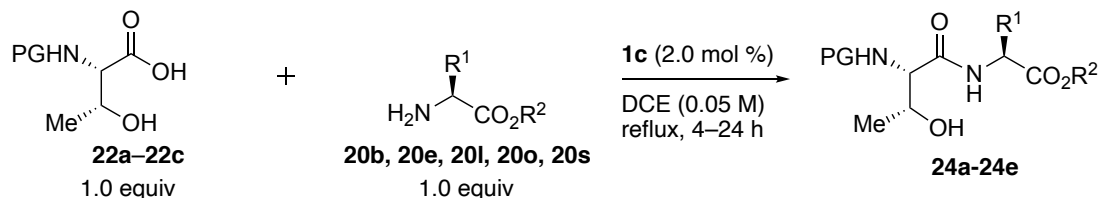
Compound **21y** was prepared according to the general procedure B from Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Cys(Bn)-OMe•HCl (**20t•HCl**) (26.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) at 80 °C for 8 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Conditions A: **1c** (5.0 mol %). Yield 75% (30.9 mg, 0.075 mmol, dr >99/1). Conditions B: **1c** (10 mol %). Yield 99% (41.0 mg, 0.099 mmol, dr 95/5). Data for **21y**: white solid; *R_f* = 0.32 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ −27.5 (*c* 1.0, CHCl₃) for dr >99/1; mp 59–63 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.27 (m, 5H), 7.18 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.79–4.75 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.07 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.0, 155.9, 137.4, 128.9, 128.6, 127.3, 80.5, 63.0, 55.1, 52.8, 51.6, 36.4, 33.1, 28.3; IR (KBr) ν 3330, 2959, 1669, 1496, 1367, 1217, 1168, 1059, 757 cm^{−1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₈N₂NaO₆S [M+Na]⁺ 435.1566, found 435.1551; HPLC analysis CHIRALPAK IC (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, *t_R* = 15.8 min (major), 17.5 min (minor).



Supplementary Figure 25. HPLC traces of **21y**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample (Condition A). (C) isolated reaction sample (Condition B).

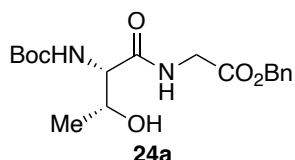
7. Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Threonine-Derived Peptides Bond Formation.

General Procedure

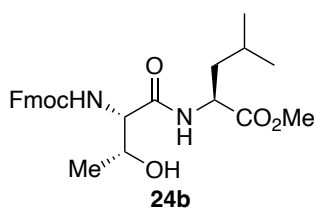


Diboronic acid anhydride **1c** (1.1 mg, 2.0 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of *N*-protecting threonine derivative **22** (0.10 mmol, 1.0 equiv) and amino ester **20** (0.100 mmol, 1.00 equiv) at room temperature. After stirring 4–24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) and washed successively with 1 M HCl aq (15 mL), sat NaHCO₃ aq (15 mL), brine (15 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding peptide **24**. Diastereomers were not detected by ¹³C NMR analysis.

Boc-Thr-Gly-OBn (**24a**)

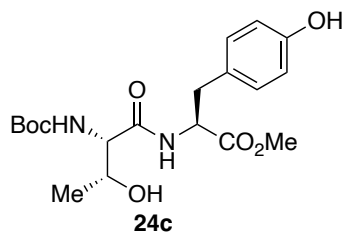


Compound **24a** was prepared from Boc-Thr-OH (**22a**) (21.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Gly-OBn (**20b**) (16.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 4 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 80% (29.2 mg, 0.080 mmol). Data for **24a**: colorless oil; *R_f* = 0.41 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ –21.9 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.31 (m, 5H), 7.20 (br s, 1H), 5.59 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.15–3.99 (m, 3H), 3.50 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 169.7, 156.4, 135.0, 128.6, 128.5, 128.4, 80.4, 67.3, 67.0, 58.4, 41.3, 28.2, 18.2; IR (neat) ν 3333, 2977, 1667, 1528, 1367, 1258, 1167, 1091, 872, 799, 754, 698 cm^{–1}; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 389.1689, found 389.1671.

Fmoc-Thr-Leu-OMe (24b)

Compound **24b** was prepared from Fmoc-Thr-OH (**22b**) (34.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Leu-OMe (**20e**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 18 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 87% (40.8 mg, 0.087 mmol).

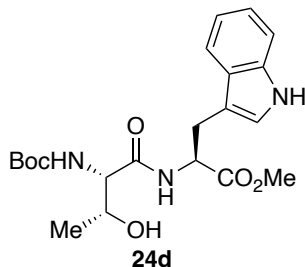
Data for **24b**: white solid; R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ –33.9 (c 1.0, CHCl₃); mp 162–167 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61–4.55 (m, 1H), 4.45–4.33 (m, 3H), 4.23–4.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (br s, 1H), 1.67–1.53 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90–0.88 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 170.8, 156.8, 143.7, 143.6, 141.3, 127.8, 127.1, 127.0, 125.04, 124.98, 120.01, 119.99, 67.3, 66.9, 58.1, 52.4, 50.9, 47.1, 40.9, 24.9, 22.7, 21.6, 17.7; IR (KBr) ν 3300, 2958, 1698, 1655, 1543, 1449, 1382, 1297, 1247, 1146, 1107, 1032, 933, 759, 737 cm^{–1}; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₆H₃₂N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 491.2158, found 491.2142.

Boc-Thr-Tyr-OMe (24c)

Compound **24c** was prepared from Boc-Thr-OH (**22a**) (21.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr-OMe (**20l**) (19.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 98% (38.8 mg, 0.098 mmol).

Data for **24c**: colorless oil; R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ –3.5 (c 1.0, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83–4.78 (m, 1H), 4.28–4.22 (m, 1H), 4.07–4.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 171.0, 156.4, 155.3, 130.3, 127.0, 115.6, 80.6, 67.0, 58.1, 53.4, 52.5, 36.9, 28.3, 17.9; IR (neat) ν 3408, 3017, 2979, 1664, 1615, 1517, 1445, 1368, 1218, 1170, 1116, 845, 758 cm^{–1}; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₈N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 419.1794, found 419.1781.

Boc-Thr-Trp-OMe (24d)

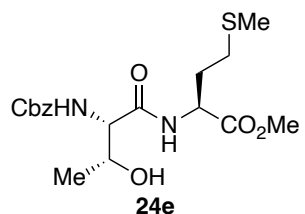


Compound **24d** was prepared from Boc-Thr-OH (**22a**) (21.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Trp-OMe (**20o**) (21.8 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 24 h. Purified by column chromatography (silica gel, 2:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 98% (41.1 mg, 0.098 mmol).

Data for **24d**: colorless oil; R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ +7.5 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br, 1H),

7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.41 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 1H), 4.29–4.26 (m, 1H), 4.08–4.06 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.32–3.30 (m, 2H), 2.99 (br s, 1H) 1.40 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 171.0, 156.2, 136.1, 127.4, 122.9, 122.3, 119.7, 118.4, 111.3, 109.7, 80.3, 67.0, 58.2, 52.9, 52.5, 28.2, 27.4, 18.1; IR (neat) ν 3344, 2979, 2930, 1517, 1458, 1367, 1217, 1165, 1100, 878, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₉N₃NaO₆ [M+Na]⁺ 442.1954, found 442.1936.

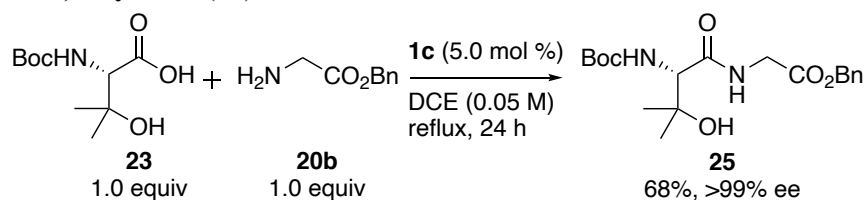
Cbz-Thr-Met-OMe (24e)



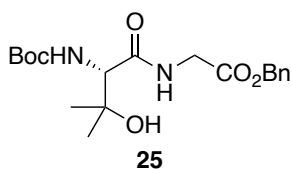
Compound **24e** was prepared from Cbz-Thr-OH (**22c**) (25.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) and H-Met-OMe (**20s**) (16.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) for 8 h. Purified by column chromatography (silica gel, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Yield 72% (28.7 mg, 0.072 mmol). Data for

24e: amorphous; R_f = 0.41 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -9.5 (c 1.0,

CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.30 (m, 5H), 7.18 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.84 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.72–4.67 (m, 1H), 4.35–4.30 (m, 1H), 4.21–4.19 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (br s, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.19–1.95 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 170.9, 156.8, 136.0, 128.5, 128.2, 128.0, 67.3, 66.9, 58.5, 52.6, 51.5, 31.1, 29.9, 18.0, 15.4; IR (film) ν 3304, 2960, 1648, 1543, 1459, 1041, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₆N₂NaO₆S [M+Na]⁺ 421.1409, found 421.1399.

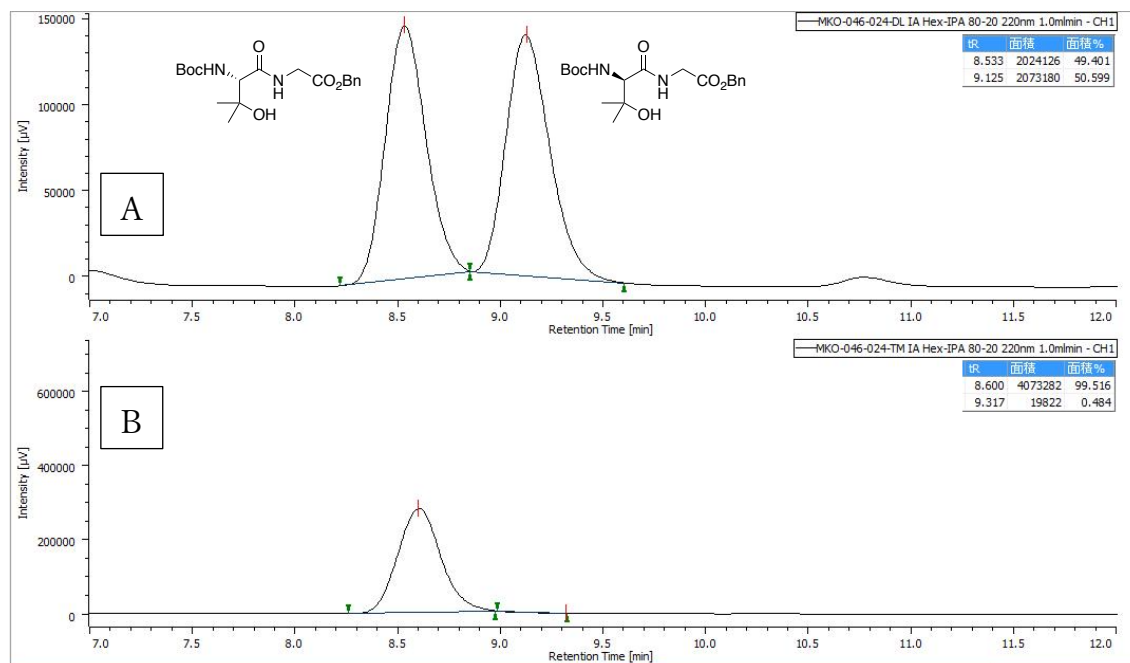
8. Peptide Bond Formation using β,β -Disubstituted β -Hydroxy- α -Amino Acid.Boc-Val(β -OH)-Gly-OBn (**25**)

Diborononane anhydride **1c** (2.5 mg, 5.0 μmol , 5.0 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of Boc-Val(β -OH)-OH (**23**) (23.3 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and H-Gly-OBn (**20b**) (16.5 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring 24 h under reflux (bath temp, 90 $^{\circ}\text{C}$), the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL), washed successively with 1 M HCl aq (15 mL), sat NaHCO_3 aq (15 mL), brine (15 mL) and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished as crude product, which was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) to give the corresponding peptide **25** (25.8 mg, 0.068 mmol, 68%, >99% ee) as a colorless oil.

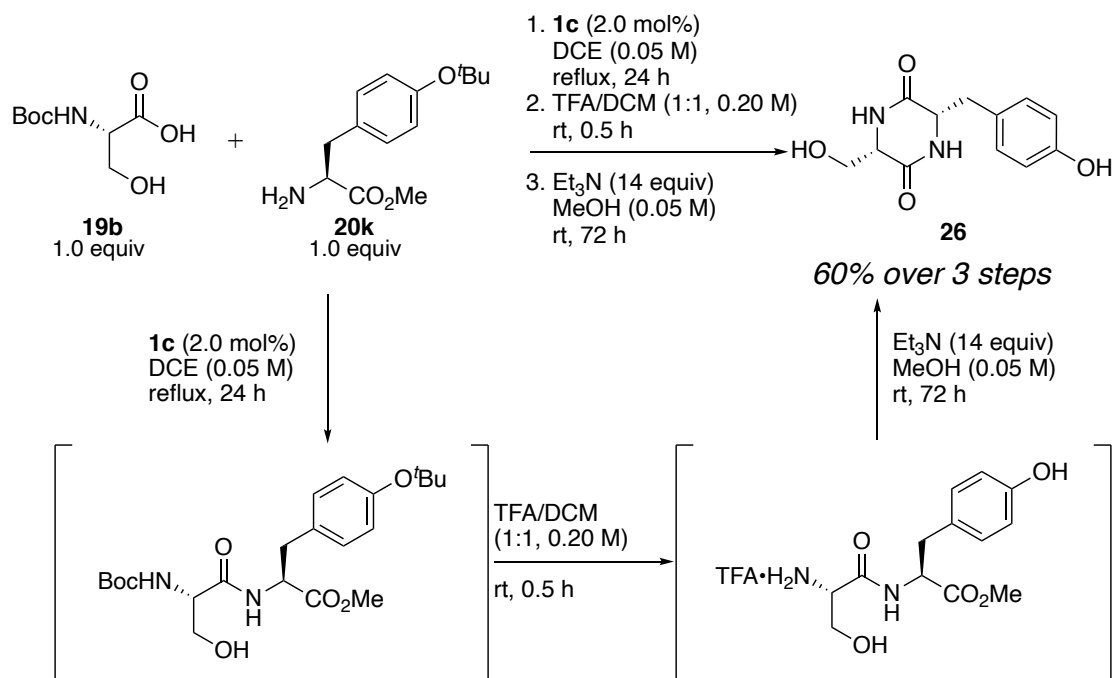


Data for **25**: R_f = 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -29.5 (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.33 (m, 5H), 7.01 (br s, 1H), 5.50 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 18.0, 5.6 Hz, 1H), 4.02–3.95 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 169.4, 156.1, 135.0, 128.64, 128.60, 128.5, 80.3, 72.0, 67.4, 60.3, 41.2, 28.3, 27.4, 25.2; IR (neat) ν 3321, 2979, 1661, 1528, 1171, 1050, 755, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 403.1845, found 403.1829; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ i PrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 8.6 min (major), 9.3 min (minor).

実験の部

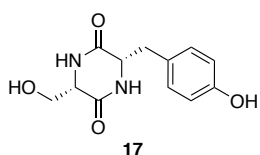


Supplementary Figure 26. HPLC traces of **25**. (A) racemic sample. (B) isolated reaction sample.

9. Synthetic Application: One Pot Synthesis of 2,5-Diketopiperazine (**26**) Framework.

Diboronic acid anhydride **1c** (2.1 mg, 4.00 μmol, 2.0 mol %) was added to a DCE (0.05 M, 4.00 mL) solution of Boc-Ser-OH (**19b**) (41.0 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) and H-Tyr(^tBu)-OMe (**20k**) (50.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture was diluted by CH₂Cl₂ (0.50 mL) and added TFA (0.50 mL) at rt. After stirred for 0.5 h, the reaction was concentrated under reduced pressure and added MeOH (2.0 mL) and triethylamine (287 mg, 0.39 mL, 2.8 mmol, 14.0 equiv) and stirred for 72 h at room temperature. Evaporation of the solvent under reduced pressure and washing of the resulting residue with cold MeOH furnished the pure 2,5-diketopiperazine **26** as a white solid.

(3*S*,6*S*)-3-(4-hydroxybenzyl)-6-(hydroxymethyl)piperazine-2,5-dione (**26**)



Yield 60% (2 steps) with dr >20/1 (30.1 mg, 0.120 mmol). Data for **26**:

white solid; m.p. 248–253 °C ; R_f = 0.76 (EtOAc/EtOH/ AcOH/H₂O 7:1:1:1). ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.21 (br s, 1H), 7.93 (d, *J* =

2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.96–6.93 (m, 2H), 6.67–6.64 (m,

2H), 4.84 (br s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.87–2.83 (m,

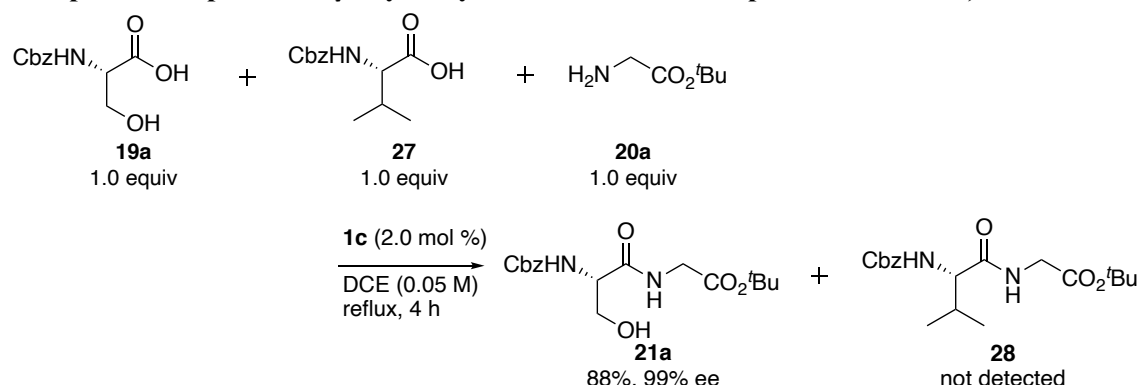
3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 165.7, 156.0, 130.9, 126.5, 114.9, 63.3, 57.2, 55.7,

39.0; IR (KBr) ν 3185, 1665, 1619, 1520, 1466, 1343, 1274, 1107, 1065, 1034, 821 cm⁻¹; HRMS

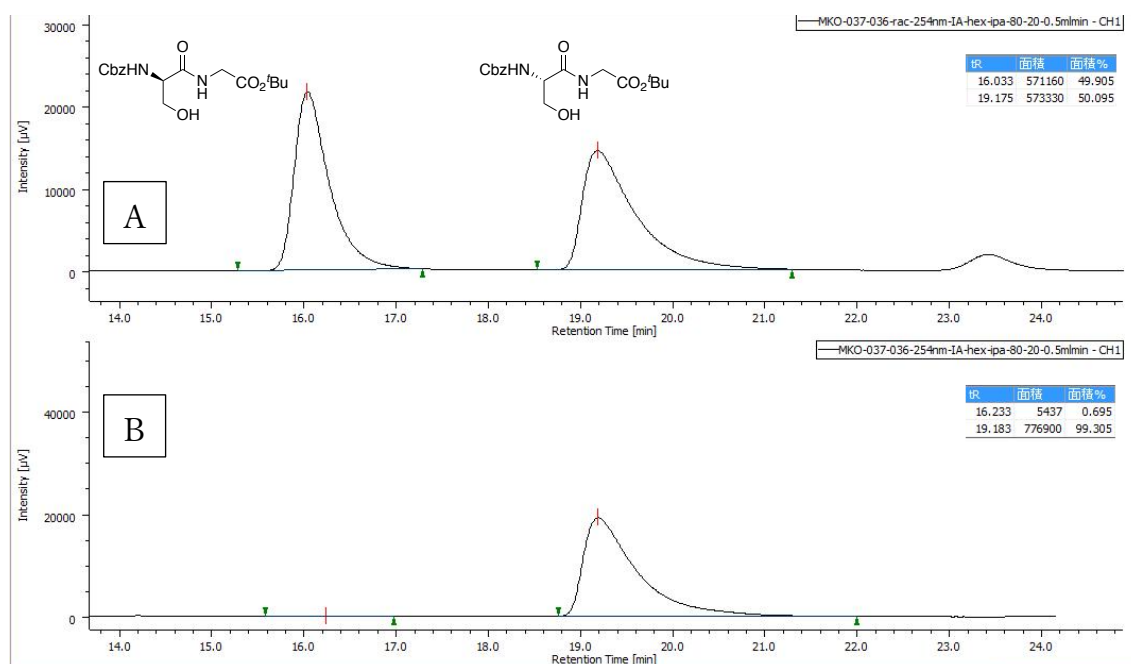
(ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺ 251.1032, found 251.1036; [α]_D²⁵ -76.1 (c 0.1, MeOH)

10. Catalytic Chemoselective Peptide Bond Formation.

Competition Experiment (β -Hydroxy- α -Amino Acid vs Simple α -Amino Acid).

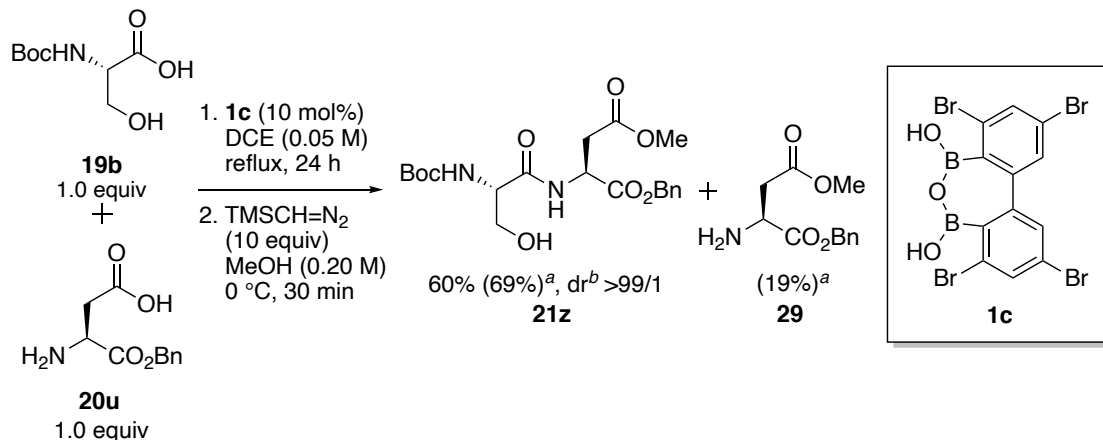


Diboronic acid anhydride **1c** (1.1 mg, 2.0 μ mol, 2.0 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of Cbz-Ser-OH (**19a**) (23.9 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv), Cbz-Val-OH (**27**) (25.1 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and H-Gly-O^tBu (**20a**) (13.1 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring for 4 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted by dichloromethane (20 mL), and washed with sat NaHCO₃ aq (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished crude product. Compound **11** was not detected by ¹H NMR analysis of crude product. The ¹H NMR yields of **21a** was determined to be 94%, using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding peptide **21a** (31.0 mg, 0.088 mmol, 88%, 99% ee) as a colorless oil. HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 0.50 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 16.2 min (minor), 19.2 min (major).

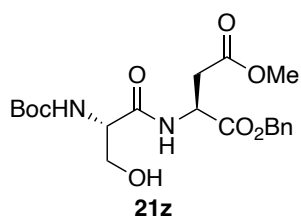


Supplementary Figure 27. HPLC traces of **21a**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

11. Catalytic Chemoselective Peptide Bond Formation.

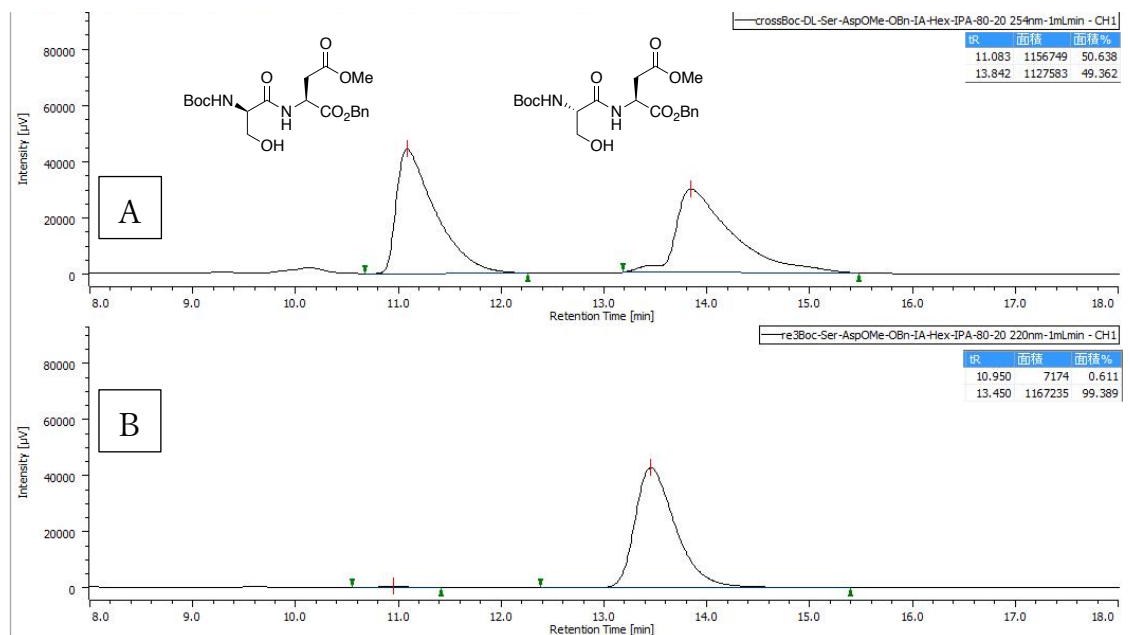
Boc-Ser-Asp(Me)-OBn (**21z**)

Diboronate anhydride **1c** (5.5 mg, 10.0 μ mol, 10 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and H-Asp(OBn)-OH (**20u**) (22.3 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. Then, trimethylsilyldiazomethane solution (0.50 mL, 1.0 mmol, 2.0 M in hexane) was added dropwise to the mixture of the residue in MeOH (0.50 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched by acetic acid (1.00 mL), and the resulting mixture was diluted by dichloromethane (20 mL), washed successively with sat NaHCO₃ aq (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product. The NMR yields of **21z** and **29** were determined by ¹H NMR of crude mixture to be 69% and 19%, respectively. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding peptide **21z** (25.4 mg, 0.0599 mmol, 60%, dr >99/1) as a colorless oil.



Data for **21z**: R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); [α]_D²⁵ -9.2 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.31 (m, 6H), 5.51 (br s, 1H) 5.20 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.93–4.88 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 2.97 (br, 1H), 2.86 (dd,

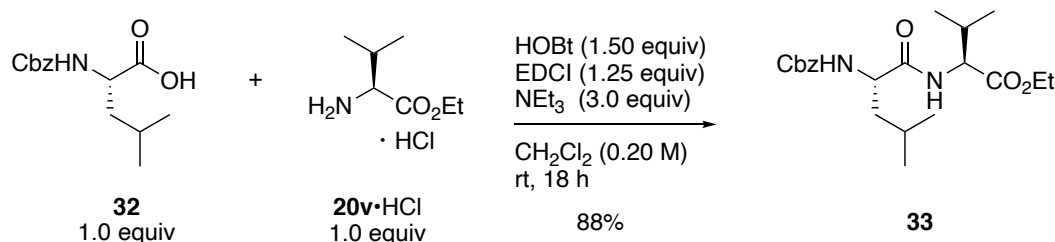
J = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.1, 170.3, 155.8, 135.0, 128.62, 128.58, 128.4, 80.4, 67.8, 63.1, 55.1, 52.1, 48.8, 35.9, 28.2; IR (neat) ν 3348, 2956, 1738, 1515, 1367, 1169, 1055, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₈N₂NaO₈ [M+Na]⁺ 447.1743, found 447.1729; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/*i*PrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 10.9 min (minor), 13.5 min (major).



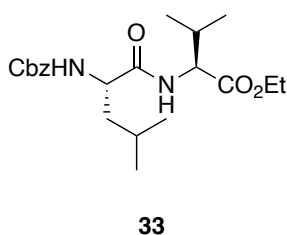
Supplementary Figure 28. HPLC traces of **21z**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

11. Catalytic Tripeptide Synthesis (1+2→3)

Preparation of Dipeptide 33

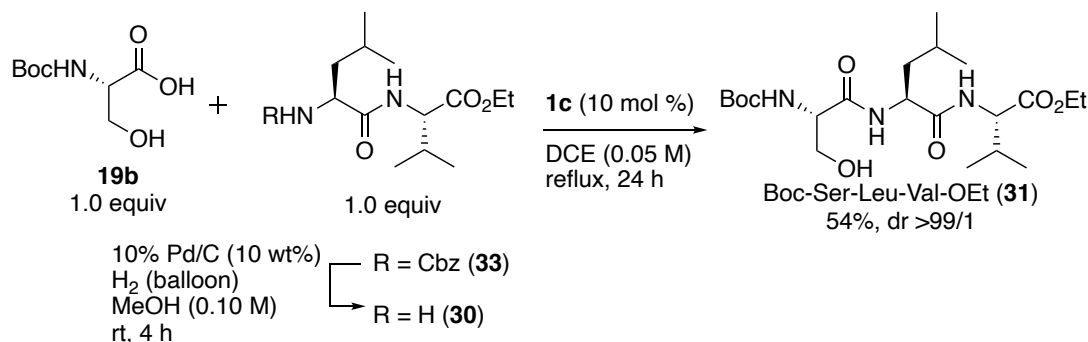


To a solution of Cbz-Leu-OH (**32**) (795 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv), H-Val-OEt · HCl (**20v · HCl**) (435 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv), HOBT (608 mg, 4.50 mmol, 1.50 equiv) and EDCI (719 mg, 3.75 mmol, 1.25 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL, 0.20 M) at room temperature was added NEt₃ (1.25 mL, 9.00 mmol, 3.00 equiv). After stirred for 18 h, the reaction mixture was diluted by CH₂Cl₂ (40 mL), washed successively with 1 M HCl aq (20 mL), sat NaHCO₃ aq (20 mL), 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 (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding dipeptide **33** (1.04 g, 2.64 mmol, 88%) as a colorless oil.

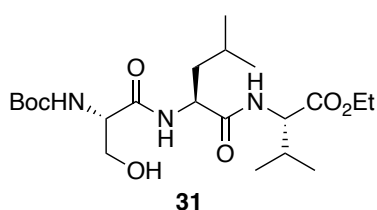


Data for **33**: $R_f = 0.48$ (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} -12.8$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.28 (m, 5H), 6.52 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.22–4.17 (m, 3H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94–0.87 (m, 12H); ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 172.3, 171.5, 156.1, 136.2, 128.29, 127.9, 127.8, 66.7, 61.0, 57.0, 53.4, 41.2, 31.0, 24.4, 22.7, 21.9, 18.7, 17.5, 14.0; IR (neat) ν 3314, 2960, 1661, 1536, 1467, 1264, 1028, 739, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₃₂N₂NaO₅ [M+Na]⁺ 415.2209, found 415.2221.

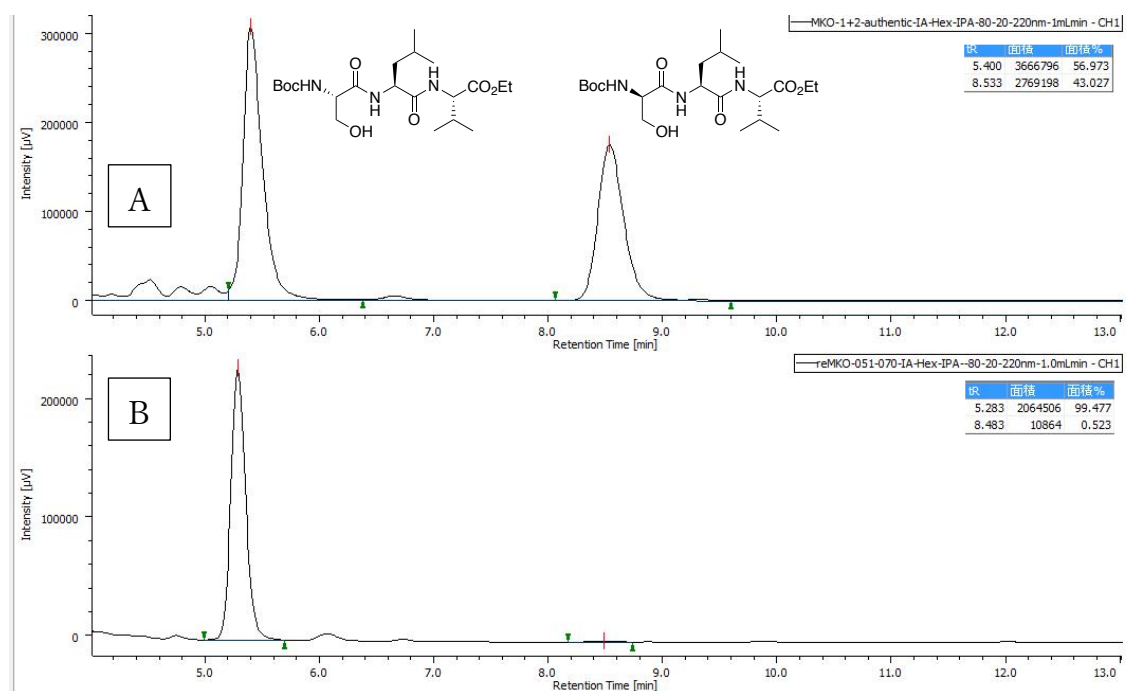
Boc-Ser-Leu-Val-OEt (31)

Ten % Pd/C (19.6 mg, 10 wt%) was added to a MeOH solution (5.0 mL, 0.10 M) of Cbz-Leu-Val-OEt (**33**) (196 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv) at room temperature and the atmosphere was filled with H₂ (1 atm, balloon). After stirred for 4 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite using MeOH and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product of H-Leu-Val-OEt (**30**) was used to next reaction without further purification. Diboronic acid anhydride **1c** (5.4 mg, 10 μ mol, 10 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of Boc-Ser-OH (**19b**) (20.5 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and H-Leu-Val-OEt (**30**) (25.8 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring for 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature, and then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding tripeptide **31** (24.0 mg, 0.0539 mmol, 54%, dr >99/1) as a colorless oil.



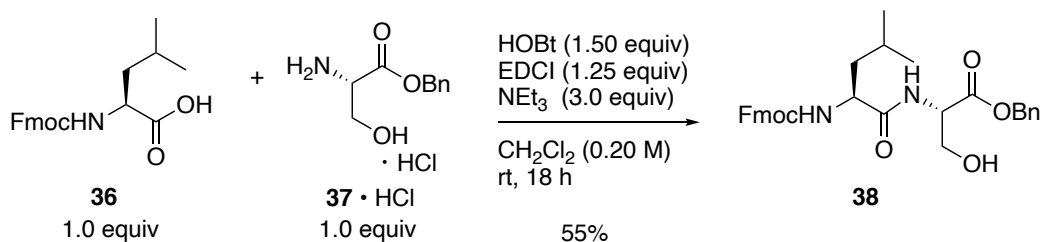
Data for **31**: $R_f = 0.29$ (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} -34.3$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70–6.68 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 4.52 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 3H), 4.03 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.64–3.62 (m, 1H), 3.49 (br s, 1H), 2.20–2.12 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30–1.25 (m, 3H), 0.96–0.89 (m, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 172.0, 171.7, 155.8, 80.4, 63.0, 61.4, 57.1, 54.9, 52.7, 40.5, 31.3, 28.2, 24.7, 23.0, 21.6, 18.9, 17.7, 14.1; IR (neat) ν 3304, 2964, 1651, 1530, 1392, 1368, 1166, 1060, 1026, 862, 757 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₃₉N₃NaO₇ [M+Na]⁺ 468.2686, found 468.2708; HPLC analysis CHIRALPAK IA (ϕ 0.46 cm \times 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_R = 5.4 min (major), 8.5 min (minor).

実験の部

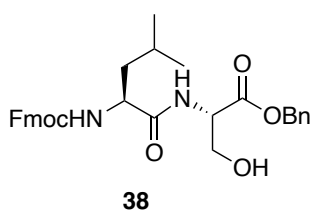


Supplementary Figure 29. HPLC traces of **31**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

12. Catalytic Tripeptide Synthesis (2+1→3)

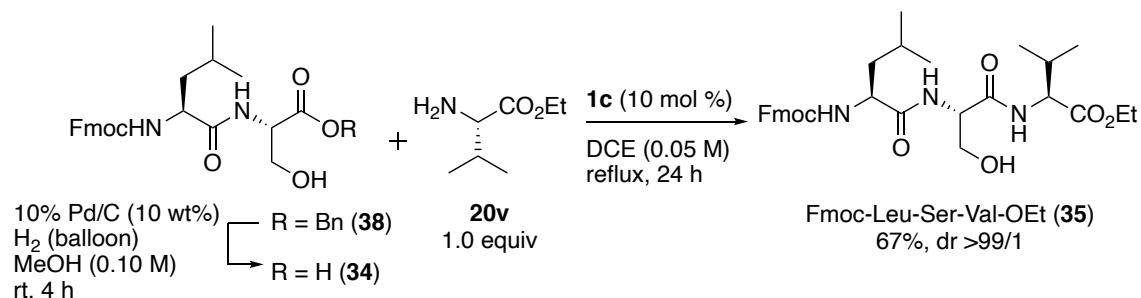
Preparation of Dipeptide **38**

To a solution of Fmoc-Leu-OH (**36**) (1.06 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv), H-Ser-OBn · HCl (**37 · HCl**) (585 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv), HOBT (608 mg, 4.50 mmol, 1.50 equiv) and EDCI (719 mg, 3.75 mmol, 1.25 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL, 0.20 M) was added NEt₃ (1.25 mL, 9.00 mmol, 3.00 equiv) at room temperature. After stirred for 18 h, the reaction was diluted by CH₂Cl₂ (40 mL), washed successively with 1 M HCl (20 mL), sat NaHCO₃ (20 mL), brine (20 mL) and dried by Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding dipeptide **38** (874 mg, 1.65 mmol, 55%) as a white solid.

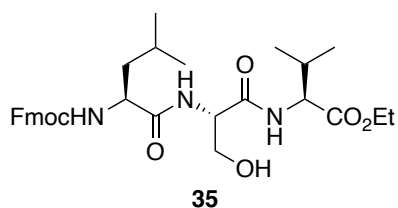


Data for **38**: R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ -6.2 (c 1.0, MeOH); mp 161–165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41–7.28 (m, 9H), 6.81 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 (br s, 3H), 4.67 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41–4.38 (m, 2H), 4.21–4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.55–1.53 (m, 3H), 0.94–0.92 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 170.0, 156.5, 143.7, 143.6, 141.3, 135.0, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7, 127.1, 125.0, 119.99, 119.97, 67.5, 67.2, 62.8, 54.8, 53.7, 47.1, 41.3, 24.6, 22.8, 21.9; IR (neat) ν 3299, 2955, 1737, 1662, 1544, 1449, 1281, 1050, 735, 695 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₃₄N₂NaO₆ [M+Na]⁺ 553.2315, found 553.2290.

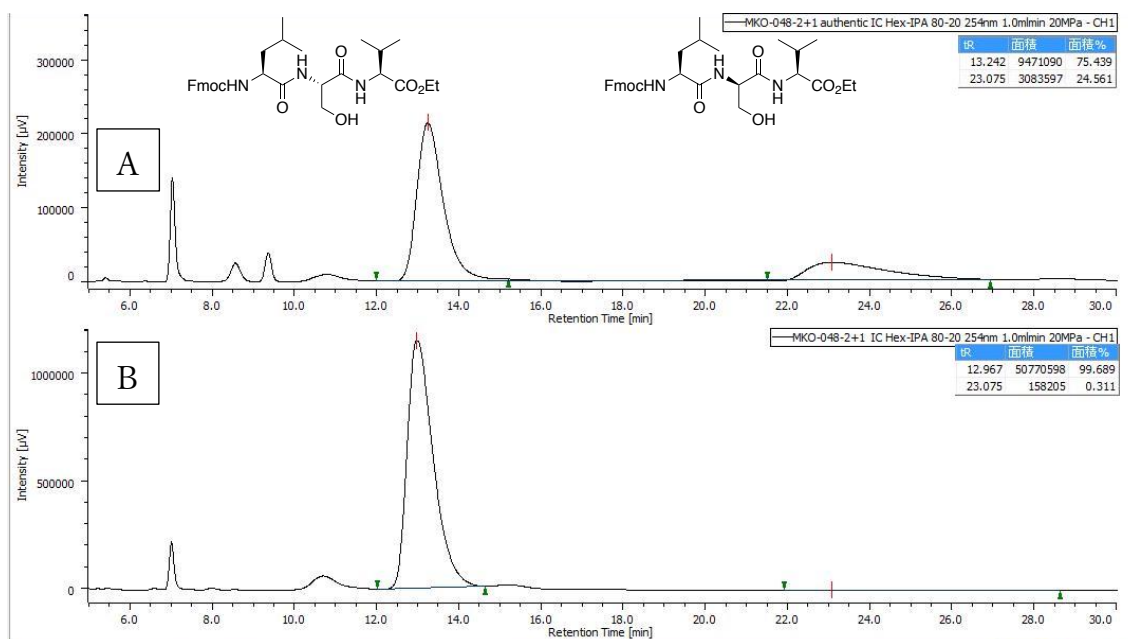
Fmoc-Leu-Ser-Val-OEt (35)



Ten % Pd/C (26.5 mg, 10 wt%) was added to a MeOH solution (5.0 mL, 0.10 M) of Fmoc-Ser-Leu-OBn (**38**) (265 mg, 0.500 mmol, 1.0 equiv) at room temperature and the atmosphere was filled with H₂ (1 atm, balloon). After stirred for 4 h, the reaction mixture was through a pad of Celite with MeOH and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product of **34** was used to next reaction without further purification. Diboronic acid anhydride **1c** (5.4 mg, 10.0 μmol, 10.0 mol %) was added to a DCE solution (2.0 mL, 0.050 M) of Fmoc-Leu-Ser-OH (**34**) (44.0 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv), and H-Val-OEt (**20v**) (14.5 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv) at room temperature. After stirring 24 h under reflux (bath temp, 90 °C), the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent, 4:1 CH₂Cl₂/EtOAc) to give the corresponding tripeptide **35** (38.0 mg, 0.067 mmol, 67%, dr >99/1) as a white solid.



Data for **35**: R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$ -29.7 (c 1.0, CHCl₃); mp 170–174 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.96–6.94 (m, 2H), 5.17 (br d, J = 7.6 Hz, 1H) 4.47–4.41 (m, 4H), 4.27–4.15 (m, 4H), 4.09 (br d, J = 10.8 Hz, 1H) 3.64 (br s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.22–2.17 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99–0.89 (m, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 171.7, 170.7, 156.3, 143.8, 143.6, 141.3, 127.7, 127.0, 125.0, 119.95, 119.93, 67.1, 62.6, 61.4, 57.6, 54.0, 53.5, 47.1, 41.8, 30.7, 24.7, 22.9, 21.8, 19.0, 17.6, 14.1; IR (KBr) ν 3298, 2959, 1645, 1543, 1449, 1234, 1040, 739 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₄₁N₃NaO₇ [M+Na]⁺ 590.2842, found 590.2832; HPLC analysis CHIRALPAK IC (ϕ 0.46 cm × 25 cm), hexane/ⁱPrOH = 80/20 flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_R = 13.0 min (major), 23.1 min (minor).



Supplementary Figure 30. HPLC traces of **35**. (A) diastereomixtures. (B) isolated reaction sample.

参考文献

1. Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 1754–1767.
2. du Vigneaud, V.; Ressler, C.; Swan, J. M.; Roberts, C. W.; Katsoyannis, P. G.; Gordon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4879–4880.
3. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
4. Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; Richardson, P.; Roschangar, F.; Steven, A.; Weiberth, F. J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5082–5103.
5. Henninot, A.; Collins, J. C.; Nuss, J. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1382–1414.
6. 医薬品開発における中分子領域(拡散医薬・ペプチド医薬)の開発戦略. 情報機構. **2018**.
7. (a) Carpino, L. A.; Cohen, B. J.; Stephens, K. E., Jr.; Sadat-Aalae, Y.; Tien, J.-H.; Langridge, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732–3734. (b) Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268–274.
8. (a) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, *266*, 776–779. (b) Agouridas, V.; ElMahdi, O.; Diemer, V.; Cargoët, M.; Monbaliu, J.-C. M.; Melnyk, O. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7328–7443.
9. Fang, G.-M.; Li, Y.-M.; Shen, F.; Huang, Y.-C.; Li, J.-B.; Lin, Y.; Cui, H.-K.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7645–7649.
10. Blanco-Canosa, J. B.; Dawson, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6851–6855.
11. (a) Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Fujii, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434–5436. (b) Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218–14221. (c) Muramatsu, W.; Hattori, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12288–12295.
12. Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588–4603.
13. Hollanders, K.; Renders, E.; Gadais, C.; Masullo, D.; Van Raemdonck, L.; Wybon, C. C. D.; Martin, C.; Herrebout, W. A.; Maes, B. U. W.; Ballet, S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4280–4289.
14. (a) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423–4426. (b) Crich, D.; Sharma, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2355–2358. (c) Wu, W.; Zhang, Z.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14256–14259. (d) Mali, S. M.; Jadhav, S. V.; Gopi, H. N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7085–7087. (e) Chen, W.; Shao, J.; Hu, M.; Yu, W.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A.; Yu, Y. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 970–976.

15. (a) Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248–1252. (b) Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2104–2115. (c) Baldauf, S.; Schauenburg, D.; Bode, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12599–12603.
16. Taguchi, J.; Ikeda, T.; Takahashi, R.; Sasaki, I.; Ogasawara, Y.; Dairi, T.; Kato, N.; Yamamoto, Y.; Bode, J. W.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13847–13851.
17. (a) Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Nature* **2010**, *465*, 1027–1032. (b) Li, J.; Lear, M. J.; Kawamoto, Y.; Umemiya, S.; Wong, A. R.; Kwon, E.; Sato, I.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12986–12990.
18. Li, X.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225–13227.
19. (a) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 14444–14453. (b) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12036–12040.
20. Pourvali, A.; Cochrane, J. R.; Hutton, C. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15963–15966.
21. Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067–1068.
22. Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263.
23. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
24. Konig, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
25. Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
26. Benoiton, N. L.; Chen, F. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 543–545.
27. Dourtoglou, V.; Ziegler, J. C.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269–1272.
28. Abdelmoty, I.; Albericio, F.; Carpino, L. A.; Foxman, B. F.; Kates, S. A. *Lett. Pept. Sci.* **1994**, *1*, 57–67.
29. El-Faham, A.; Albericio, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2731–2737.
30. Castro, B.; Dormoy, J. R.; Dourtoglou, B.; Evin, G.; Selve, C.; Ziegler, J. C. *Synthesis* **1976**, *1976*, 751–752.
31. Frerot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M. N.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259–270.
32. Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2279–2283.
33. Wehrstedt, K. D.; Wandrey, P. A.; Heitkamp, D. *J. Hazard. Mater.* **2005**, *126*, 1–7.
34. Itoh, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2219–2221.
35. Cherkupally, P.; Acosta, G. A.; Nieto-Rodriguez, L.; Spengler, J.; Rodriguez, H.; Khattab, S. N.; El-Faham, A.; Shamis, M.; Luxembourg, Y.; Prohens, R.; Subiros-Funosas, R.; Albericio, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6372–6378.
36. El-Faham, A.; Subiros-Funosas, R.; Prohens, R.; Albericio, F. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 9404–9416.
37. Kamiński, Z. J.; Kolesińska, B.; Kolesińska, J.; Sabatino, G.; Chelli, M.; Rovero, P.; Błaszczuk, M.; Główska, M. L.; Papini, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16912–16920.
38. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551–1558.

39. Duangkamol, C.; Jaita, S.; Wangngae, S.; Phakhodee, W.; Pattarawarapan, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52624–52628.
40. Tian, J.; Gao, W.-C.; Zhou, D.-M.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3020–3023.
41. Zhang, C.; Liu, S.-S.; Sun, B.; Tian, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4106–4109.
42. Liu, D.; Guo, Y.-L.; Qu, K.; Zhang, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1112–1119.
43. Zambroń, B. K.; Dubbaka, S. R.; Marković, D.; Moreno-Clavijo, E.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2550–2553.
44. Bai, J.-F.; Zambroń, B. K.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604–607.
45. Aspin, S. J.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13833–13837.
46. Sayes, M.; Charette, A. B. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5060–5064.
47. Morisset, E.; Chardon, A.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 388–392.
48. Fuse, S.; Mifune, Y.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 851–855.
49. Fuse, S.; Mifune, Y.; Nakamura, H.; Tanaka, H. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13491.
50. Tsuji, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2018**, *29*, 318–321.
51. Muramatsu, W.; Tsuji, H.; Yamamoto, H. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2181–2187.
52. Muramatsu, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18926–18931.
53. (a) Shteinberg, L. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 972–974. (b) Chaudhari, P. S.; Salim, S. D.; Sawant, R. V.; Akamanchi, K. G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1707–1710. (c) Sodagar, E.; Doroodmandt, M. M.; Hosseini, M. S. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2853–2859.
54. (a) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666–668. (b) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3822–3826.
55. Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS Catal.* **2015**, *6*, 3271–3277.
56. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
57. Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 124–134.
58. Arnold, K.; Davies, B.; Hérault, D.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673–2676.
59. Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876–2879.
60. Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386–8400.
61. Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. T.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100–1107.
62. Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhaut, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532–4544.
63. Ishihara, K.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1276–1280.
64. Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692–5700.
65. Fatemi, S.; Gernigon, N.; Hall, D. G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4016–4028.
66. Wang, K.; Lu, Y.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5410–5413.
67. Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571–577.

68. Liu, Z.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 612–615.
69. Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 683–688.
70. Yamashita, R.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654–3657.
71. Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058–1072.
72. Marcelli, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840–6843.
73. Wang, C.; Yu, H. Z.; Fu, Y.; Guo, Q. X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2140–2146.
74. Das, A.; Hübner, A.; Weber, M.; Bolte, M.; Lerner, H.-W.; Wagner, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11339–11341.
75. Ijepeij, E. G.; Beijer, F. H.; Arts, H. J.; Newton, C.; de Vries, J. G.; Gruter, G.-J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 169–176.
76. Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946–6948.
77. Kamei, T. J.; Ishibashi, A. J.; Shimada, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4245–4247.
78. Diemer, V.; Chaumeil, H.; Defoin, A.; Carre, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 918–929.
79. Matteson, D. S.; Ray, R.; Rocks, R. R.; Tsai, D. J. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543.
80. Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sheppard, T. D. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, e1701028.
81. Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716.
82. (a) Hauser, D.; Weber, H. P.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1061–1073. (b) Iwasa, E.; Hamashima, Y.; Fujishiro, S.; Higuchi, E.; Ito, A.; Yoshida, M.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4078–4079. (c) Kim, J.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14376–14378.
83. (a) Kenner, G. W.; McCombie, S. W.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2517–2523. (b) Fukuyama, T.; Nakatsuka, S.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1980**, *37*, 2045–2078.
84. (a) Ferezou, J.-P.; Quesneau-Thierry, A.; Barbier, M.; Kollmann, A.; Bousquet, J. F. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 113–115. (b) Mollica, A.; Costante, R.; Fiorito, S.; Genovese, S.; Stefanucci, A.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Epifano, F. *Fitoterapia* **2014**, *98*, 91–97.
85. (a) Campo, V. L.; Martins, M. B.; da Silva, C. H. T. P.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 534–5349. (b) Sorrells, J. L.; Menger, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10072–10073.
86. Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4303–4308.
87. Koshizuka, M.; Makino, K.; Shimada, N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8658–8664.