

新規脱水縮合触媒によるペプチド結合形成反応の開発と ジケトピペラジンの簡便合成への応用

嶋田修之*

Development of Peptide Bond Formation Utilizing Novel Dehydrative Condensation Catalyst and Its Application to the Concise Synthesis of Diketopiperazines

Naoyuki SHIMADA*

(Accepted November 10, 2023)

Peptide bonds are important chemical linkages constituting many natural products and pharmaceuticals. Although the dehydrative condensation of the amino acids is the most straightforward approach to construct peptide bonds, the common methods require a stoichiometric amount of coupling reagents, which causes the problems associated with poor atom economy and practical operation. In contrast, the catalytic direct dehydrative peptide bond formation is an ideal approach because water is the only byproduct. This article highlights our recent studies on diboronic acid anhydride (DBAA)-catalyzed dehydrative peptide bond formations. DBAA designed based on a recent mechanism has been identified as a powerful catalyst for dehydrative condensations of β -hydroxy- α -amino acids, affording the serine, threonine, or hydroxy valine-derived peptides in high to excellent yields with high functional group tolerance, minimum epimerization, and excellent chemoselectivity. The synthetic utility of the catalysis was demonstrated by the concise synthesis of 2,5-diketopiperazines.

Keywords : dehydrative condensation, amide, peptide, diboronic acid anhydride, organoboron catalysis, chemoselectivity, diketopiperazines, natural product synthesis

1. 背景

カルボン酸とアミンとの脱水縮合体であるアミドは、多くの生物活性天然物や医薬品、香料、機能性材料の化学構造中に普遍的に含まれる重要な化学結合様式の一つである。したがって、実用性の高いアミドの合成手法の開発は重要な研究課題として広く認知されている¹⁾。数多くあるアミドの合成手法のうち、入手容易なカルボン酸とアミンとの脱水縮合は最も直截的な方法である。しかしながら現在汎用される合成手法は、カルボン酸を活性化するためには高価な縮合試薬が化学量論量必要であり、反応終了後には試薬由来の副生成物が化学量論量生じることから、経済性と環境調和性の観点で深刻な課題を残している。また、煩雑な後処理や単離精製などの実用性の観点からも改善の余地がある。これに対して、最も理想的なアミドの合成手法は、触媒反応を利用したカルボン酸とアミンからの直截的な脱水縮合反応であ

る。本手法では、原理的には一分子の触媒から無限のアミドを合成可能である上、副生成物は水のみであることから、経済性と効率性、環境調和性を兼ね揃えたアミドの合成手法となる。

触媒的脱水縮合アミド化反応の最初の成功例は、1996年に山本、石原ら²⁾によって報告された。彼らは、電子不足芳香族ボロン酸が有効な脱水縮合触媒として機能することを見出した。この先駆的な報告を契機として、これまでの四半世紀の間に数多くの触媒的脱水縮合アミド化反応が開発されており、特に、芳香族ボロン酸を代表とする有機ホウ素触媒を用いた脱水縮合アミド化反応の開発競争が国内外で精力的に行われている³⁾。ボロン酸触媒アミド化反応の反応機構については、カルボン酸とボロン酸との脱水反応によって生じるアシルボロナートが活性中間体であるという説が長らく支持されてきたが、近年 Whiting と Sheppard らは、アシルボロナートが

*日本大学文理学部化学科:
〒156-8550 東京都世田谷区桜上水3-25-40

*Department of Chemistry, College of Humanities and Sciences,
Nihon University, 3-25-40, Sakurajosui, Setagaya-ku, Tokyo, 156
-8550, Japan

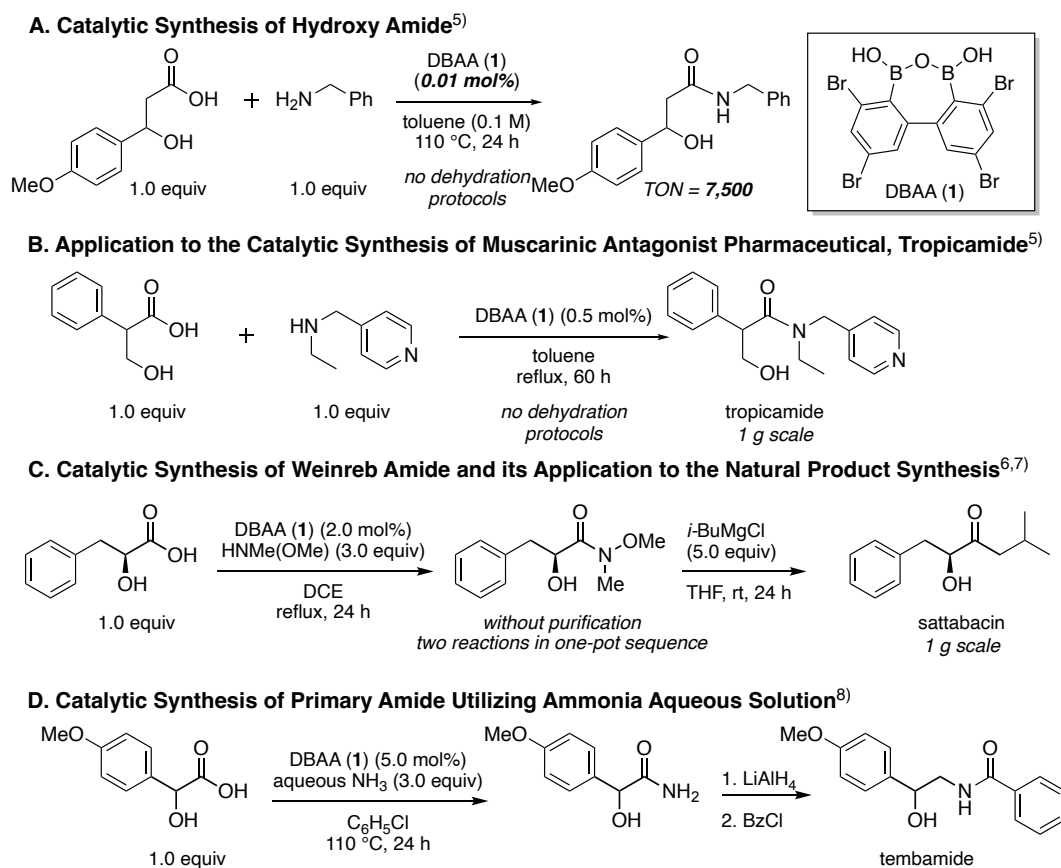
二量化して生成するB-O-B結合を有する多環性二核ホウ素中間体が真の活性中間体であるという新たな反応機構を提唱した⁴⁾。彼らは、単離された中間体の結晶構造ならびに密度汎関数理論計算を根拠に新たな反応機構を提示している。

当研究室ではこれまで独自に、多環性二核ホウ素中間体に基づく新たなボロン酸触媒アミド化反応の反応機構を参考に、分子内にB-O-B結合を有するジボロン酸無水物DBAA: Diboronic Acid Anhydride (**1**)を設計し、その創出に成功している。DBAAは、ヒドロキシカルボン酸を基質とする脱水縮合アミド化反応における極めて高活性な触媒として機能することが明らかとなっている。 β 位に4-メトキシフェニル基が置換した基質を用いた反応例の場合、触媒量は、基質に対してわずか1万分の1当量(0.01 mol%)まで低減可能であり、その際の触媒回転数は有機ホウ素触媒反応としては異例の7,500回転を記録した(Scheme 1A)⁵⁾。一般的な有機ホウ素触媒による脱水縮合アミド化反応の触媒量が5.0–10 mol%必要であることを考慮すると驚異的な結果である。独自に開発した触媒反応の有用性は、散瞳薬として広く用いられるトロピカミドの一工程合成によって実証されている

(Scheme 1B)⁵⁾。すなわち、市販で入手容易な等量のトロパ酸とピリジン環を有する第二級アミンとの反応が、わずか0.5 mol%のDBAA触媒**1**存在下において円滑に進行し、高収率でトロピカミドを合成することができた。本反応はグラムスケールでの実施が可能である。ピリジン環はLewis塩基性を示すことから、Lewis酸性を有するジボロン酸無水物触媒の失活が懸念されたが、意外にもDBAA触媒反応はLewis塩基性官能基にも高い官能基許容性を示した。

さらに、DBAA触媒反応は、*N*-メチル-*N*-メトキシアミド、通称Weinrebアミドの触媒的合成にも応用可能であった(Scheme 1C)^{6,7)}。本触媒反応は求核性の低い*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンを脱水縮合アミド化反応におけるアミン基質として適用することに成功した初めての報告例となった。さらに、Weinrebアミドの触媒的合成法とグリニャール試薬の付加反応を組み合わせたワンポット連続反応によって α -ヒドロキシケトン天然物の簡便合成手法の確立に成功した。本手法により、抗ヘルペスウイルス活性を有するアシロイン天然物サッタバシンをグラムスケールで合成可能である。

従来のボロン酸を代表とする有機ホウ素化合物触媒脱



Scheme 1. DBAA-Catalyzed Dehydrative Amide Bond Formations

水縮合アミド化反応では、共沸操作や活性化したモレキュラーシーブスの添加などの積極的な脱水操作が必要不可欠であるのに対して、DBAA触媒反応は厳密な脱水操作を一切必要としない利点を有する。こうしたDBAA触媒反応水に対する高い堅牢性を活用し、ごく最近、前例のないアンモニア水溶液をアミン基質として用いる脱水縮合アミド化反応の開発に成功した (Scheme 1D)⁸⁾。本手法により、生理活性物質へと容易に誘導可能な各種第一級アミドの触媒的合成が可能である。

このように、我々はDBAA (1) を脱水縮合触媒として用いることにより、 α -もしくは β -ヒドロキシ第二級アミド、第三級アミド、Weinrebアミド、そして第一級アミドを合成するための、数々の触媒的アミド化反応を開発することに成功してきた (Scheme 2A)⁵⁻⁸⁾。そこで我々は研究の次の展開として、独自の的方法論をアミド結合形成反応からペプチド結合形成反応へと発展すべく、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド結合形成反応の開発を目指し検討を行った。本論文では、ボロン酸触媒アミド化反応の反応機構に基づき開発されたジボロン酸無水物 (DBAA, 1) によるペプチド結合形成

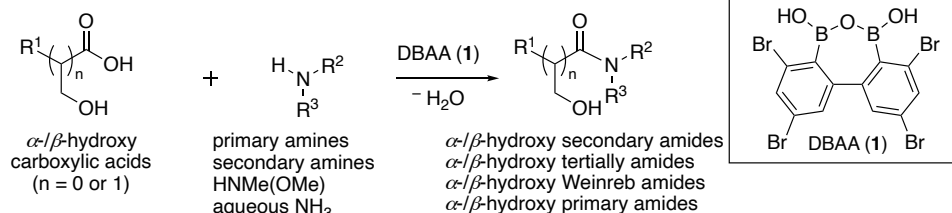
反応 (Scheme 2B)⁹⁾ 及びDBAA触媒ペプチド結合形成反応と分子内環化反応を組み合わせた連続反応による、2,5-ジケトピペラジンの簡便合成法への応用 (Scheme 2C)¹⁰⁾ に関する筆者らの研究成果について報告する。

2. 結果及び考察

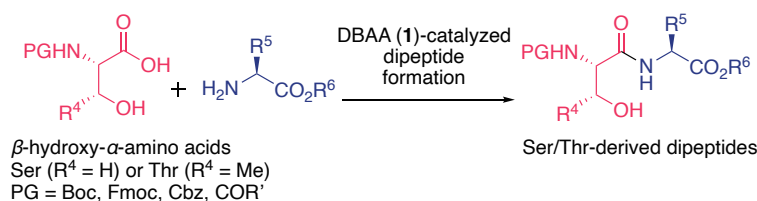
2.1 新規脱水縮合触媒によるペプチド結合形成反応の開発⁹⁾

はじめに、2.0 mol%のジボロン酸無水物触媒 (DBAA (1)) 存在下、Cbz-Ser-OH (2a) とあらかじめ遊離したアミノ酸エステル H-Gly-OtBu (3a) との反応を検討した。その結果、1,2-ジクロロエタン溶媒中、加熱還流条件下にて反応は円滑に進行し、所望とする Cbz-Ser-Gly-OtBu (4a) が95%の高収率で得られた (Scheme 3A)。続いて、入手容易な市販の α -アミノ酸エステル塩酸塩 H-Gly-Ot-Bu (3a•HCl) をアミン基質とする反応について検討を行った。その結果、モレキュラーシーブス4Aの添加がアミノ酸エステルの遊離に効果的であることが明らかとなり、対応するジペプチド4aが遊離アミン基質を用いた場合と遜色ない結果で得られた (Scheme 3B)。従来

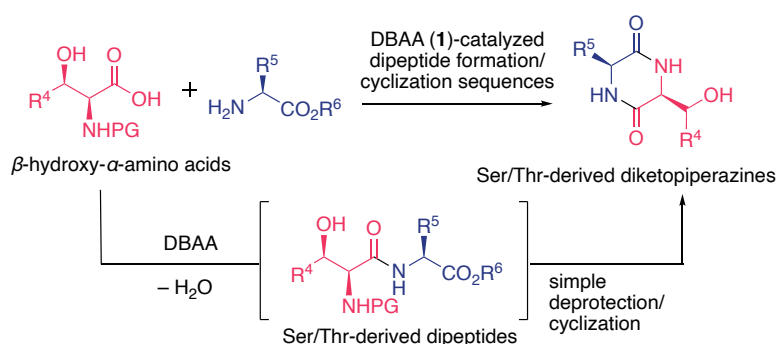
A. Previous Work: Catalytic Amide Bond Formations⁵⁻⁸⁾



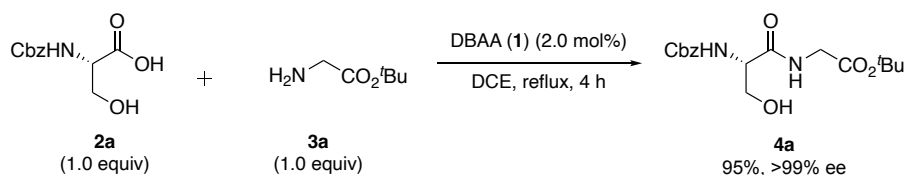
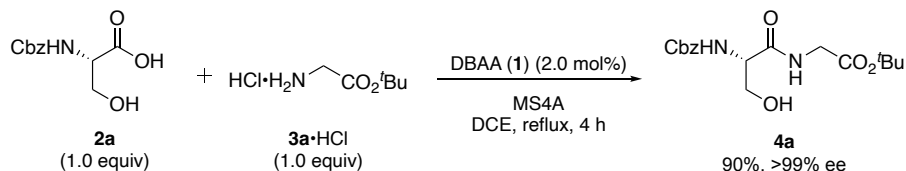
B. This Work 1: Catalytic Peptide Bond Formations⁹⁾



C. This Work 2: Diketopiperazine Synthesis via Catalytic Peptide Bond Formations¹⁰⁾



Scheme 2. DBAA-Catalyzed Dehydrative Amide Bond Formations and Peptide Bond Formations

A. DBAA Catalysis Using Free α -Amino EsterB. DBAA Catalysis Using HCl Salt of α -Amino Ester with MS4A

Scheme 3. DBAA-Catalyzed Dehydrative Peptide Bond Formations

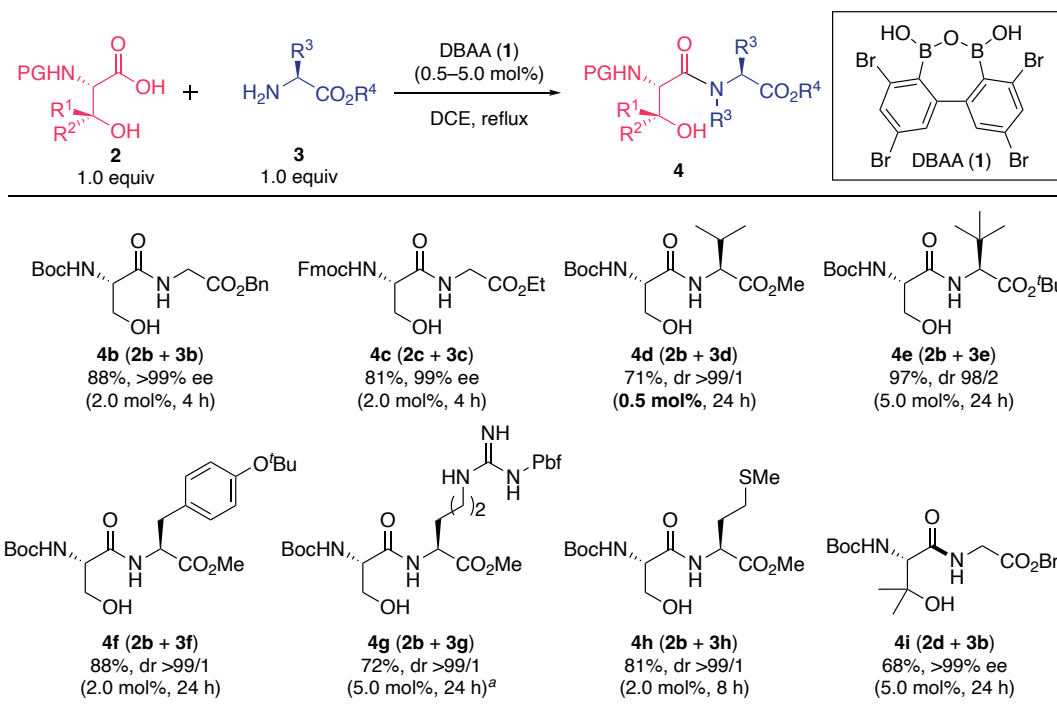
の芳香族ボロン酸を触媒として用いたペプチド結合形成反応により、高収率で対応するジペプチドを得るためには、 α -アミノ酸基質の窒素上保護基としてフタロイル基アジド基、トリフルオロアセチル基を選択する必要があり、汎用性の高いカルバマート系保護基を利用可能な本反応系は、それらとは対照的である。このように、DBAA触媒ペプチド結合形成反応の開発の端緒となる知見を得ることに成功した。

続いて基質の適用範囲を明らかにすべく検討を行った (Scheme 4)。セリン誘導体の窒素上の保護基としては、Cbz基のみならず、Boc基やFmoc基も適用可能であり、対応するジペプチド **4b**, **4c** がそれぞれ88%, 81%の高収率で得られた。また、アミン基質となる α -アミノ酸エステルとしてはグリシンの他、嵩高いバリンや *tert*-ロイシンも適用可能であった (**4d**, **4e**)。特に、バリン誘導体をアミン基質とした場合には、触媒量を0.5 mol%まで低減した場合にも中程度の収率が維持された。また、本触媒反応には α 位に酸素官能基を有するチロシン誘導体の他、窒素官能基を有するアルギニン誘導体、硫黄官能基を有するメチオニン誘導体もアミン基質として適用可能であり、ジペプチド **4f-4h** が72%–88%の収率で得られた。以上のように、DBAA触媒反応がLewis塩基性官能基に対して高い官能基許容性を示すことが明らかとなり、広範な α -アミノ酸エステルがアミン基質として適用可能であることが分かった。さらに、カルボン酸基質としては、セリンのみならず、 β 位にジェミナルジメチル基を有するヒドロキシバリン誘導体も適用可能であり、対応するジペプチド **4i** が良好な収率で得られた。なお、得られたジペプチドのキラルHPLC分析を行った結果、いずれの場合にも、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸のカ

ルボニル α 位のラセミ化はほとんど観測されなかったことから、DBAA触媒反応の高い実用性が窺える。

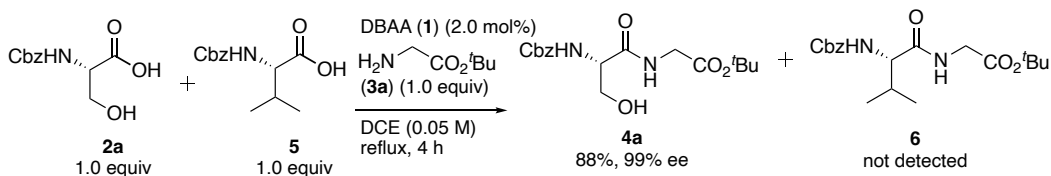
さらなる検討の結果、興味深いことに、DBAA触媒 **1** を用いた触媒的ペプチド結合形成反応は β -ヒドロキシ- α -アミノ酸に対して特異的な化学選択性を示すことも明らかとなった (Scheme 5)。すなわち、アミン基質としてのグリシン誘導体 **3a** 存在下、カルボン酸基質としてのセリン誘導体と **2a** とバリン誘導体 **5** との競争実験を行った結果、バリン誘導体由来のジペプチド **6** は一切観測されず、セリン由来のジペプチド **4a** のみが88%の高収率で得られた。本結果は、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とするペプチド結合形成反応の反応速度が単純な α -アミノ酸を基質とするペプチド結合形成の反応速度を大きく上回ることを意味しており、 β 位ヒドロキシが配向基として有効に機能した結果であると考察できる。本実験結果は、高い化学選択性を示すDBAA触媒反応が、アミノ酸誘導体の速度論的分割に利用できることを意味するものである。

DBAA触媒反応はオリゴペプチド合成に応用可能であった (Scheme 6)。すなわち、セリンをC末端アミノ酸残基とするジペプチド **7** をカルボン酸基質、バリン由来の α -アミノ酸エステル **8** をアミン基質とする反応を行ったところ、67%の中程度の収率ながら、対応するトリペプチド **9** が得られることを見出した。得られた生成物のキラルHPLC分析の結果、顕著なエピマー化は観測されていない。アミド結合をもつジペプチド基質においてもエピマー化が観測されなかった点は、DBAA触媒反応のペプチド結合形成反応としての高い実用性を示すものである。本結果は、前述のScheme 5によって明らかとなった、DBAA触媒 **1** が示す β -ヒドロキシ- α -アミノ

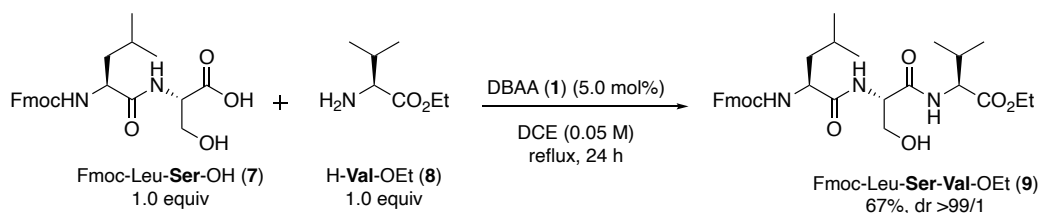


^aPerformed with HCl salt of amino ester in the presence of 4A molecular sieves.

Scheme 4. Substrate Scope for the DBAA-Catalyzed Dehydrative Peptide Bond Formations



Scheme 5. DBAA-Catalyzed Chemoselective Dehydrative Peptide Bond Formation



Scheme 6. DBAA-Catalyzed Oligopeptide Synthesis

酸に対する高い化学選択性を勘案すると、DBAA触媒反応が将来的にC末端アミノ酸残基選択的ペプチドカップリングに応用できる可能性を示唆する重要な知見であると考えられる。このように、筆者らは、独自に開発した脱水縮合触媒DBAA (1)が、ペプチド結合形成反応においても有効な触媒として機能することを明らかにした。

2.2 ジケトピペラジンの簡便合成法への応用¹⁰⁾

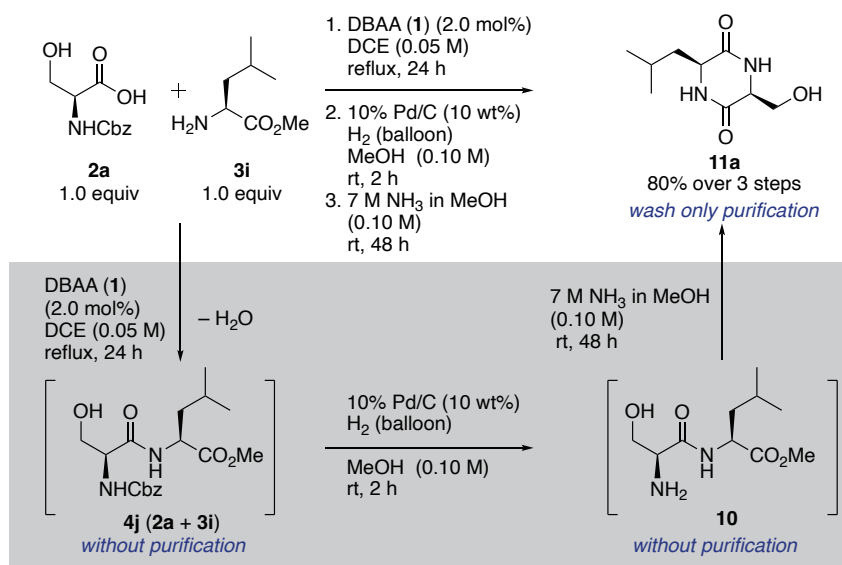
当初の目的であったDBAA触媒1によるペプチド結合形成反応を実現することができたので、次に2,5-ジケトピペラジンの簡便合成法を立案した。DKPは、多くの生理活性天然物の基本骨格である最小単位の環状ペプチドである。我々は、触媒的ペプチド合成法によりジペプチドを合成したのち、セリン窒素上保護基の脱保護に続く

分子内環化反応を連続的に行うことで、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を有するジケトピペラジンの簡便合成が実現可能と考えた。はじめに、カルボン酸基質として Cbz-Ser-OH (**2a**)、アミン基質として H-Leu-OMe (**3i**) を用いて検討を行った (Scheme 7)。2.0 mol% の DBAA (**1**) 存在下、ペプチド結合形成反応を行い、ジペプチド **4j** を得た。続いて、得られたジペプチドの粗生成物を精製することなく、Pd/C 存在下による加水素分解を行った。その結果、窒素上 Cbz 基の脱保護が進行し、中間体 **10** を得ることができた。最後に、中間体 **10** に対してアンモニア水を用いた塩基性条件による分子内環化反応を行った。反応溶液を減圧濃縮後に得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄することにより、満足のいく純度のジケトピペラジン **11a** を三工程 80% の良好な収率で合成することができた。以上のように、水のみを副生成物とする触媒的ペプチド結合形成反応を起点とした三工程連続反応により、中間体の精製を必要とすることなく、セリン含有 2,5-ジケトピペラジンを簡便に合成できる合成手法を見出すことに成功した。

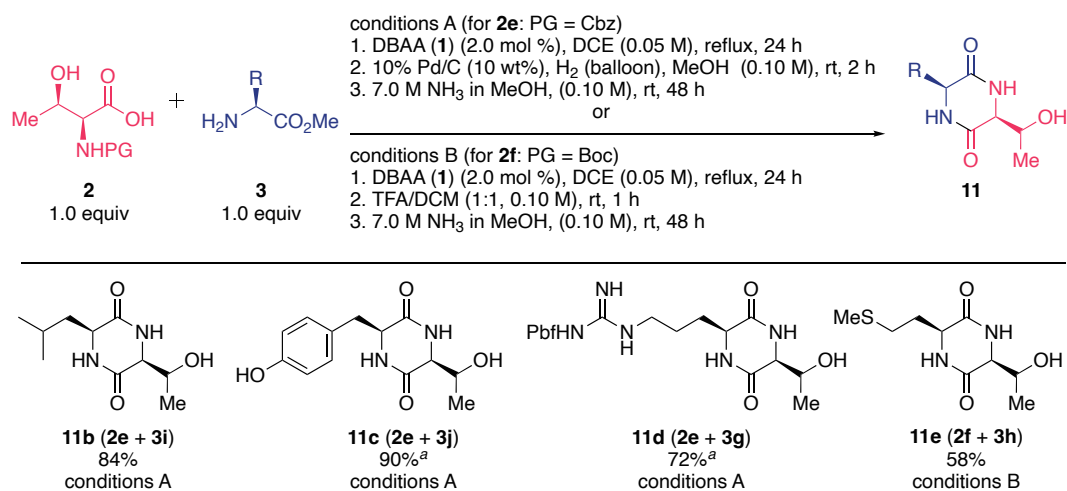
続いて、基質適用範囲の拡張に向けて検討を行った (Scheme 8)。カルボン酸基質として、 β 位にメチル基を有する Cbz-Thr-OH (**2e**) も適用可能であり、H-Leu-OMe (**3i**) をアミン基質とする連続反応によって、対応するジケトピペラジン **11b** が 3 工程収率 84% で得られた。次に、側鎖にヘテロ原子を含む置換基を有するアミノ酸基質でも検討を行った。その結果、酸素官能基を含むアミノ酸エステルとして、フェノール性ヒドロキシ基を有する H-Tyr-OMe (**3j**) が適用可能であり、対応するジケトピペ

ラジン **11c** が 3 工程 90% の高収率で得られた。一般に、有機ホウ素触媒によるペプチド結合形成反応では、遊離フェノール性ヒドロキシ基を有するチロシン誘導体の適用は困難であることから、本結果は特筆に値する。さらに、窒素官能基を含んだアミノ酸エステルとして、Lewis 塩基性を示すグアニジン基を有する H-Arg(Pbf)-OMe (**3g**) が適用可能であり、対応するジケトピペラジン **11d** が 72% の良好な収率で得られることが分かった。一方で、硫黄官能基を含むアミノ酸エステルとして、H-Met-OMe (**3h**) を用いて連続反応を行った場合には、二工程目の Cbz 基の脱保護反応が先行しなかった。この理由は、メチオニンのメチルチオールエーテルが、加水素分解反応で用いるパラジウム触媒を失活させるためであると考えられるため、窒素上保護基の酸性条件で脱保護可能な Boc 基に変更して検討を行うこととした。実際に、カルボン酸基質として Boc-Thr-OH (**2f**)、アミン基質として H-Met-OMe (**3h**) をそれぞれ用いて反応を行ったところ、目的とするジケトピペラジン **11e** を 3 工程 58% の中程度の収率で合成することに成功した。なお、Boc 基で保護されたカルボン酸基質を用いて反応を行った場合に副生成物として得られるアンモニアの TFA 塩はジクロロメタンの洗浄のみでは取り除くことができなかった。そのため、一旦アンモニアの TFA 塩をトリエチルアミンの TFA 塩へと変換した後、ジクロロメタンを用いて洗浄することによりジケトピペラジンが得られることが明らかとなった。

開発したジケトピペラジンの簡便合成の応用研究の一環として、さまざまな生理活性ジケトピペラジン天然物



Scheme 7. Concise Synthesis of Diketopiperazine via DBAA-Catalyzed Peptide Bond Formation



^aPerformed with HCl salt of amino ester in the presence of 4A molecular sieves (100 mg/0.20 mmol).

Scheme 8. Substrate Scope for the Concise Synthesis of Diketopiperazines

の生合成中間体として知られる phomamide (**12**) の合成を行った (Scheme 9)。Cbz-Ser-OH (**2a**) と H-Tyr(Bn)-OMe (**3k**) を出発原料として用い、触媒的ペプチド合成反応を行い、窒素上保護基の脱保護、分子内環化反応を連続的に行ったところ、ジケトピペラジン **11f** が 3 工程 63% の収率で得られた。種々検討の結果、得られた天然物前駆体 **11f** の位置選択的プレニル化は、*N,N*-ジメチルアセトアミド溶媒中、触媒量の NaI 存在下、塩基として 5.0 当量の炭酸カリウムと 4.0 当量の塩化プレニル (**13**) を作用させることにより円滑に進行することを見出し、収率 60% で phomamide (**12**) を合成することができた。

3. 結語

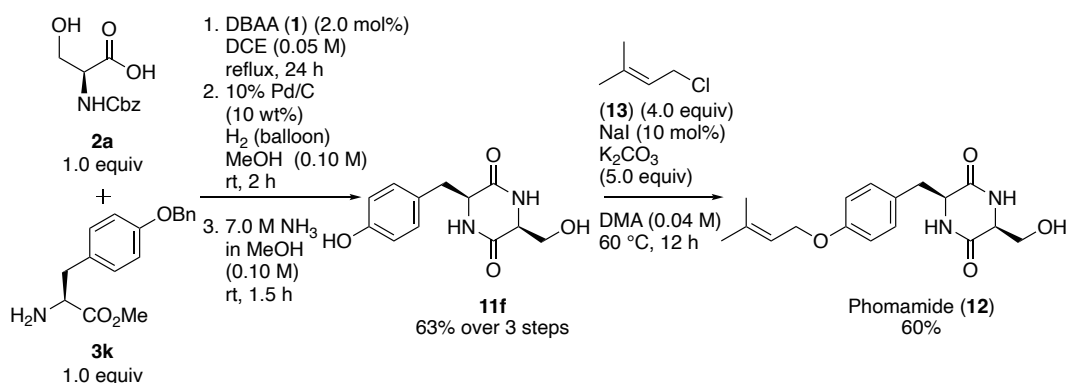
我々は DBAA 触媒 **1** による β -ヒドロキシ- α -アミノ酸を基質とするペプチド結合形成反応の開発に成功した。

本触媒反応により、セリンやトレオニン、ヒドロキシバリンを C 末端とするジペプチドやオリゴペプチドが中程度から極めて高い収率で合成可能である。また、本触媒反応は、 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸に対して高い化学選択性を示し、アミノ酸の速度論的分割に応用可能であることを見出した。さらに、DBAA 触媒ペプチド結合形成反応/アミン窒素上の脱保護/分子内環化反応から構成される連続反応によって、2,5-ジケトピペラジンの簡便合成法を確立することにも成功した。本合成プロセスの有用性は、ジケトピペラジン天然物 phomamide 合成への応用によって実証された。

4. 実験

4.1 一般的事項

Melting points (mp) were obtained on Stanford Re-



Scheme 9. Synthetic Application to the Phomamide

search Systems MPA 100 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: $[\alpha]_{\text{D}}$, 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) spectrometer. ^1H NMR data are reported as follows; chemical shift in parts per million (ppm) downfield or upfield from DMSO- d_6 (δ 2.50) integration, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = double doublet, and m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from DMSO- d_6 (δ 39.5). High-resolution mass spectra (ESI-TOF) were measured with JEOL JMS-T100LP spectrometer. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck 60F-254 pre-coated silica gel plates and were visualized by fluorescence quenching under UV light, anisaldehyde stain, followed by heating. Column chromatography was performed using Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) (Kanto Chemical Co., Inc.).

4.2 DBAA触媒ペプチド結合形成/脱保護/分子内環化反応からなる連続反応による2,5-ジケトピペラジン合成の代表的操作例

A solution of amino ester **3k** (285 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) in DCE (10.0 mL, 0.10 M) was added to a solution of amino acid **2a** (239 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) and DBAA **1** (10.5 mg, 0.02 mmol, 2.0 mol %) in DCE (10.0 mL, 0.10 M, total 0.05 M) at rt. After stirring under reflux (bath temp., 90°C) for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed

under reduced pressure to furnish crude dipeptide which was used to next reaction without further purification. Ten percent of Pd/C (10 wt %) was added to a solution of crude dipeptide in MeOH (10.0 mL, 0.10 M) at rt and the atmosphere was filled with H_2 (1 atm, balloon). After stirring for 2 h, the reaction mixture was through a pad of Celite[®] using MeOH and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure to furnish crude amino ester which was used to next reaction without further purification. NH_3 (2.0 mL, 7.0 M in MeOH, 14.0 mmol, 14 equiv) was added to a stirred solution of crude amino ester in MeOH (8.0 mL, 0.125 M, total 0.10 M). After stirring at rt for 1.5 h, the reaction mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was treated with EtOAc/MeOH (5/1, 12 mL) to give diketopiperazine **11f** as a white solid (63 % yield, 157 mg, 0.628 mmol). Diastereomers were not detected by ^1H NMR or ^{13}C NMR analysis. Data for **11f**; R_f = 0.25 (CHCl₃/MeOH = 9/1); mp $>250^\circ\text{C}$ (decomp.); IR (KBr) ν = 3369, 3185, 2891, 1666, 1520, 1467, 1343, 1107, 822, 445 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.85 (br, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.31–3.28 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.89–2.82 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.6, 165.7, 156.0, 130.9, 126.5, 114.9, 63.3, 57.2, 55.7, 39.0; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₂H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺ 251.1032, found 251.1037; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –103.3 (c 1.0, DMF).

謝辞

本研究の多くは、共同研究者である腰塚 正佳博士（北里大学薬学部助教）と行ったものであり、この場を借りて深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 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. Key Green Chemistry Research Areas From a Pharmaceutical Manufactures' Perspective Revised. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5082–5103.
- 2) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196–4197.
- 3) Muramatsu, W.; Hattori, T.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6346–6359.
- 4) Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. Mechanistic Insights into Boron-Catalyzed Direct Amidation Reactions. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058–1072.
- 5) Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. Diboronic Acid Anhydrides as Effective Catalysts for the Hydroxy-Directed Dehydrative Amidation of Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4303–4308.
- 6) Shimada, N.; Takahashi, N.; Ohse, N.; Koshizuka, M.; Makino, K. Synthesis of Weinreb Amides Using Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Dehydrative Amidation of Car-

- boxylic Acids. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13145–13148.
- 7) Shimada, N.; Ohse, N.; Takahashi, N.; Urata, S.; Koshizuka, M.; Makino, K. Direct Synthesis of *N*-Protected Serine- and Threonine-Derived Weinreb Amides via Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Dehydrative Amidation: Application to the Concise Synthesis of Garner's Aldehyde. *Synlett* **2021**, *32*, 1024–1028.
- 8) Ohse, N.; Takahashi, N.; Iwasawa, H.; Kinashi, T.; Makino, K.; Shimada, N. Catalytic Dehydrative Amide Bond Formation Using Aqueous Ammonia: Synthesis of Primary Amides Utilizing Diboronic Acid Anhydride Catalysis. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 7391–7394.
- 9) Koshizuka, M.; Makino, K.; Shimada, N. Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Direct Peptide Bond Formation Enabled by Hydroxy-Directed Dehydrative Condensation. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8658–8664.
- 10) Koshizuka, M.; Shinoda, K.; Makino, K.; Shimada, N. Concise Synthesis of 2,5-Diketopiperazines *via* Catalytic Hydroxy-Directed Peptide Bond Formations. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6911–6917.