# アミドとペプチドの 新しい合成法を提案

グリーンケミストリーに貢献

高い触媒活性と基質選択性を特長とするアミド及びペプチド結合形成反応における新しい触媒を開発しました。 効率性と環境調和性を兼ね揃えた新しい合成プロセスを提案します。 日本大学 文理学部 化学科

准教授 修之





独自の『分子触媒の創製』と『合成試薬の創製』を研究の技術的基盤とし、高い効率性と高い環境調和性を兼ね揃えた、新しい有機合成反応や有機合成手法の開発を行い、持続可能な社会の実現に貢献することを目指しています。 「有機ボロン酸誘導体の特性を活かした新規合成手法の開発と応用」で日本薬学会化学系薬学部会賞(2021年)、「水溶性アミンを用いる触媒的脱水縮合ア

### ポイント

- ボロン酸二量体構造を有する高活性な触媒を開発
- 従来の触媒反応で必須だった禁水条件(脱水剤)が不要に

ミド化反応の開発」でUBE学術奨励賞(2023年)を受賞。

● 高い触媒活性 (触媒サイクル7,500回転\*を記録)

※ Diboronic Acid Anhydride (DBAA)の触媒サイクル,文献史上最高を記録

## こんな研究や開発ニーズに

- 脱水縮合アミド化反応の新しい触媒, 合成プロセスを提案
- → アミド化反応の製造コストと資源利用効率の改善に
- → アミド構造を有する医農薬品, 化粧品, 香料の製造・開発に

共同研究先を 募集中 反応系に応じて、触媒構造の電子的・立体的チューニングが可能! 多種多様な触媒ライブラリーを構築し、最適な触媒をスクリーニング



日本大学産官学連携知財センター(NUBIC)

E-mail: nubic@nihon-u.ac.jp https://www.nubic.jp



## 効率性と環境調和性を兼ね揃えた アミドとパプチドの化学合成

#### 日本大学 文理学部 化学科 准教授 嶋田 修之

#### 概要

アミドやペプチドは,多くの医農薬品や化粧品,香 料,生理活性天然物,機能性材料などの化学構造中 に普遍的に含まれる重要な部分構造である。

そのため,安価で入手が容易な出発原料から, 高効率的かつ環境調和性に優れたアミドやペプチド の化学合成法の開発が強く求められている。

本研究では、独自に設計・創製したボロン酸の脱水 二量体構造を有するジボロン酸無水物(DBAA: <u>Dib</u>oronic <u>A</u>cid <u>A</u>nhydride)が, 高活性なアミ ド化触媒として機能することを見出した。さらにご く最近,より簡便に合成可能な第二世代触媒の開発 に成功した(特願2024-117102)。

#### 研究背景·目的

従来の方法論:化学量論量の縮合試薬を用いた脱水縮合アミド化反応 - AG-H カルボン酸 アミド 縮合剤由来の副生成物 理想的な方法論:  $H_2N^{\phantom{1}}R^2$ 触媒を用いた環境に優しい 触媒 脱水縮合アミド化反応 アミン  $-H_2O$ 副生成物は水のみ

#### 従来法の課題

- □ 等量以上の縮合試薬が必要。
- □ 縮合試薬由来の廃棄物の副生。
- □ 後処理や精製工程の煩雑さ。 □ 有限資源の低い資源利用効率。
- □ 高い製造コスト。

#### 触媒を用いた方法の利点

- □低用量の触媒量で進行。
- □ 副生成物は無害な水のみ。
- □ 後処理や精製工程が容易。 □ 有限資源の高い資源利用効率。
- □ 製造コストの削減。

従来,アミドの化学合成法として,等量以上の<mark>縮合試薬</mark>を用いたカル ボン酸とアミンとの脱水縮合が広く利用されている。しかしながら, 「水」を副生成物とする「触媒反応への転換」が強く求められている。

#### 原理·方法

国内外でこれまでに、カルボン酸とアミンとのアミ ド化反応に有効な芳香族ボロン酸触媒の開発が精 力的に行われてきた。従来、アシルボロナートが活性 中間体であると想定されてきたが、近年、その二量 体が活性中間体であると報告された。

本研究では,前例のない,B-O-B構造を有するジ ボロン酸無水物触媒(DBAA)を用いることにより、 ヒドロキシカルボン酸とアミンとのアミド化反応が 効率的に進行するものと着想した。

#### 従来の触媒反応 $-2H_2O$ カルボン酸 アミド アシルボロナート中間体 本研究の触媒反応

共有結合を介した

活性B-O-B中間体

## 従来の触媒反応

- □ ボロン酸触媒が主流。
- □ アシルボロナート中間体を想定。
- □ 近年,新たな二量体中間体を想定。
- □ 触媒量の低減が困難。
- □低い官能基許容性。 □ 厳密な脱水操作が不可欠。

#### 本研究の触媒の特長

ヒドロキシ

アミド

- □ 新しい触媒構造。
- □ 共有結合を介した中間体。
- □ 高い触媒回転数。
- □ 高い官能基許容性。
- □ 厳密な脱水操作が不要。 □ 高い基質(化学)選択性。

#### 結果・まとめ

ジボロン酸無水物(DBAA)が、ヒドロキシカル ボン酸とアミンとのアミド化反応において,極め て高活性な脱水縮合アミド化触媒として機能する ことが明らかになった。

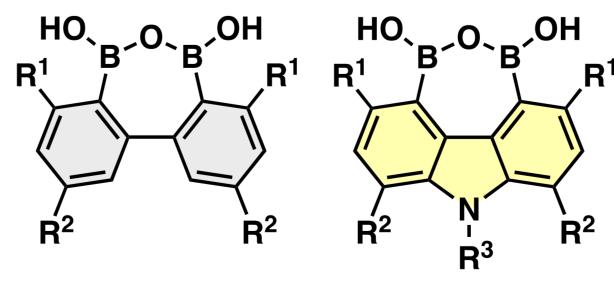
- □ 脱水縮合触媒として異例の触媒活性を示した。
- □ 医薬品合成(散瞳薬トロピカミド)に応用可能。
- □ アミン基質として電子不足アミンが適用可能。
- Weinrebアミドの触媒的合成に応用可能。
- □ アミン源として水溶性アミンが適用可能。
- □ 第一級アミドの触媒的合成に応用可能。
- □ オリゴペプチド合成に応用可能。
- □ 環状ペプチド(DKPs)の簡便合成に応用可能。

#### n = 0 or 1>120 examples without dehydration protocols 1.0 equiv J. Org. Chem. 2023 Chem. Commun. 2023 Org. Lett. 2019 Chem. Commun. 2020 Synlett 2021 Org. Lett. 2020 75% (0.01 mol%) Weinreb Amide Weinreb Amide **Primary Amide** diketopiperazine TON = 7,500No Racemization No Racemization concise protocol *81% i*-PrMgCl 2 steps 2 steps `CO<sub>2</sub>Me 74% over 2 steps 75% over 3 steps *75%* 92% over 2 steps 81%

#### 応用分野・用途・今後の展開

本発明技術は、生命科学と材料科学の両分野、特に、 化学構造中に、アミドやペプチドを含む、医薬品や農 薬, 化粧品, 香料, 機能性材料の製造と開発への用途 が予想される。

第二世代触媒は,第一世代触媒として比較して,触 媒構造の電子的・立体的チューニングが,より簡便に 実施可能である。そのため、ユーザーが求める反応 系に応じたテーラーメイドな触媒開発が期待できる。



sattabacin

抗ウィルス活性天然物

Garner's aldehyde

キラル中間体

第二世代DBAA触媒<sup>8)</sup>

#### 参考文献

octopamine

神経伝達物質

- 1) Org. Lett. 2019, 21, 4303-4308.
- 2) Chem. Comm. 2020, 56, 13145-13148.

No Epimerization

ペプチド

- 3) Org. Lett. 2020, 22, 8658-8664.
- 4) Synlett **2021**, *32*, 1024–1028.
- 5) J. Org. Chem. 2023, 88, 6901-6910.
- 6) Chem. Comm. 2023, 59, 7391-7394.
- 7) J. Synth. Org. Chem., Jpn. 2023, 81, 668-680.
- 8) 特願2024-117102

応用分野·用途

医農薬品・化粧品・香料・機能性材料の製造と開発



日本大学産官学連携知財センター (NUBIC)

\_ОН

ヒドロキシ

カルボン酸

tropicamide

ジボロン酸無水物触媒

(B-O-B構造)

第一世代DBAA触媒

独自に開発した触媒1)-7)

Cyc(Dha-L-Leu)

環状ペプチド