

# 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

### 嶋田 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ミド化反応の開発」でUBE学術奨励賞(2023年)を受賞。

## 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
- 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

# 効率性と環境調和性を兼ね揃えた アミドとペプチドの化学合成

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: Diboronic Acid Anhydride)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)。

## 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。

## 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。

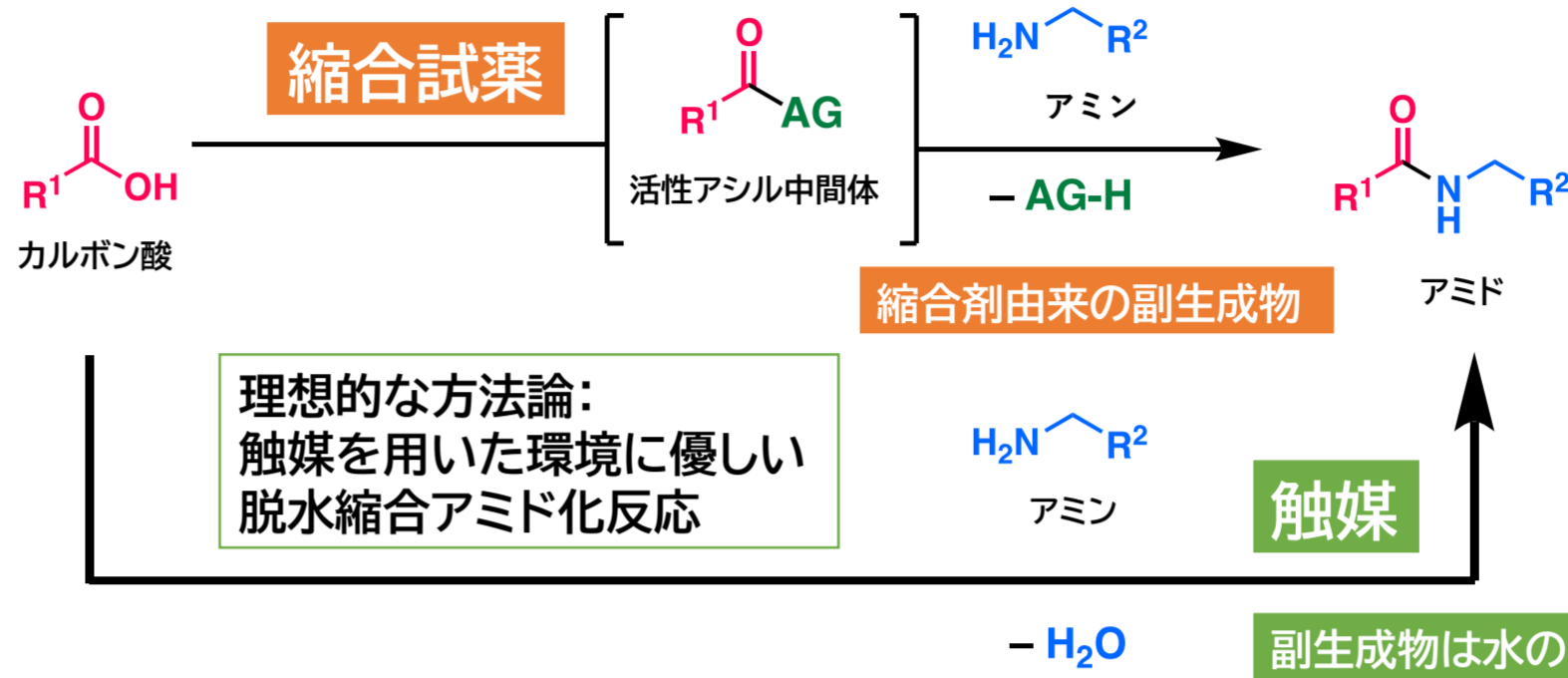
## 応用分野・用途・今後の展開

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。

## 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



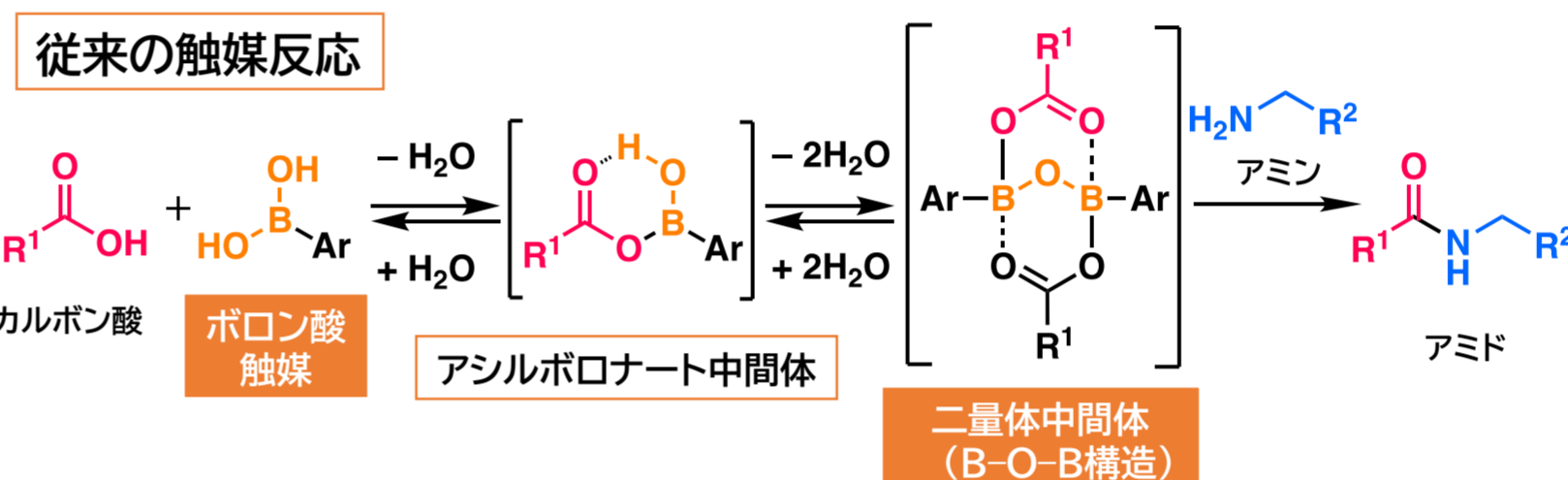
従来法の課題

- 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

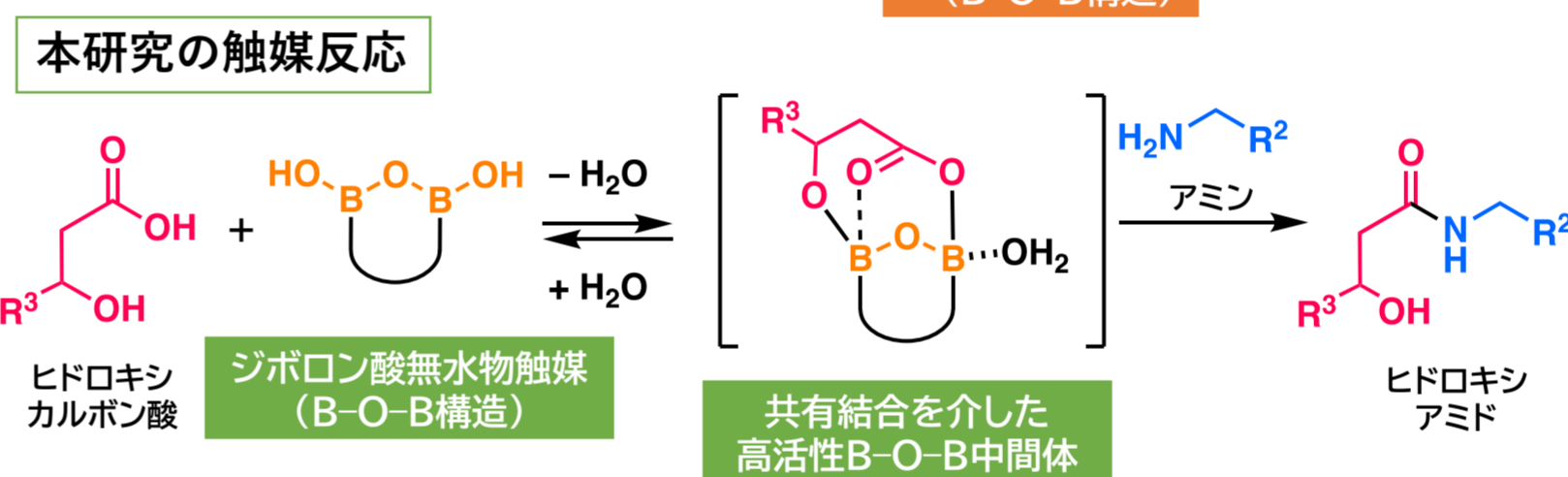
- 低用量の触媒量で進行。
- 副生成物は無害な水のみ。
- 後処理や精製工程が容易。
- 有限資源の高い資源利用効率。
- 製造コストの削減。

従来、アミドの化学合成法として、等量以上の**縮合試薬**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。



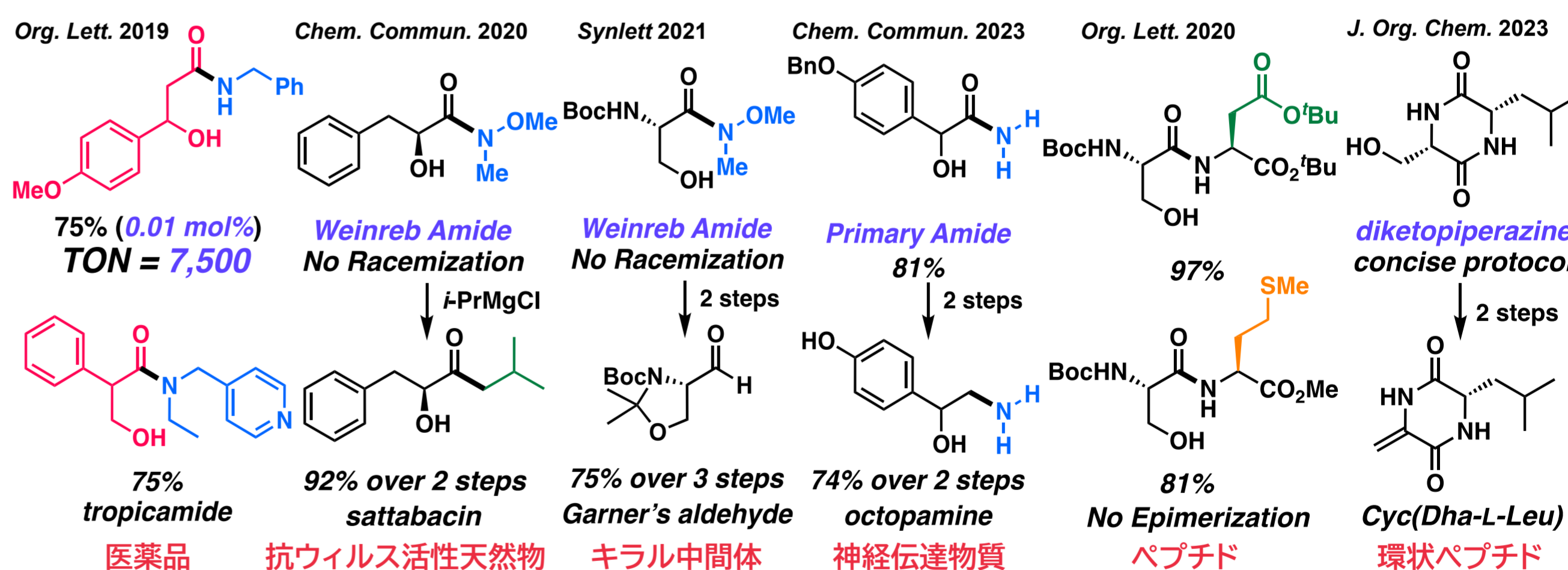
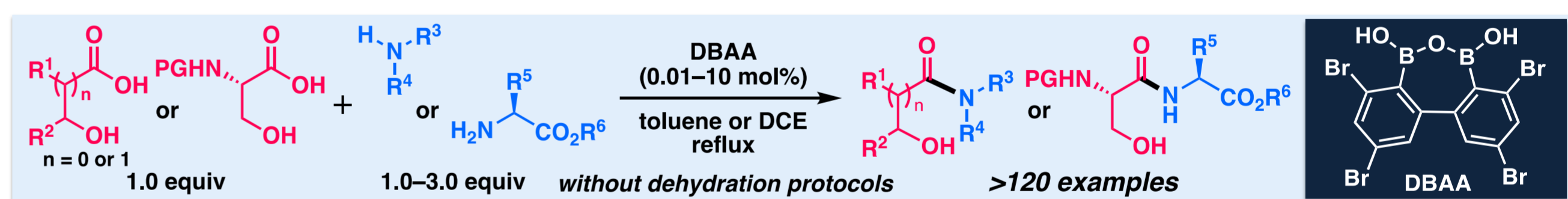
従来の触媒反応

- 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。



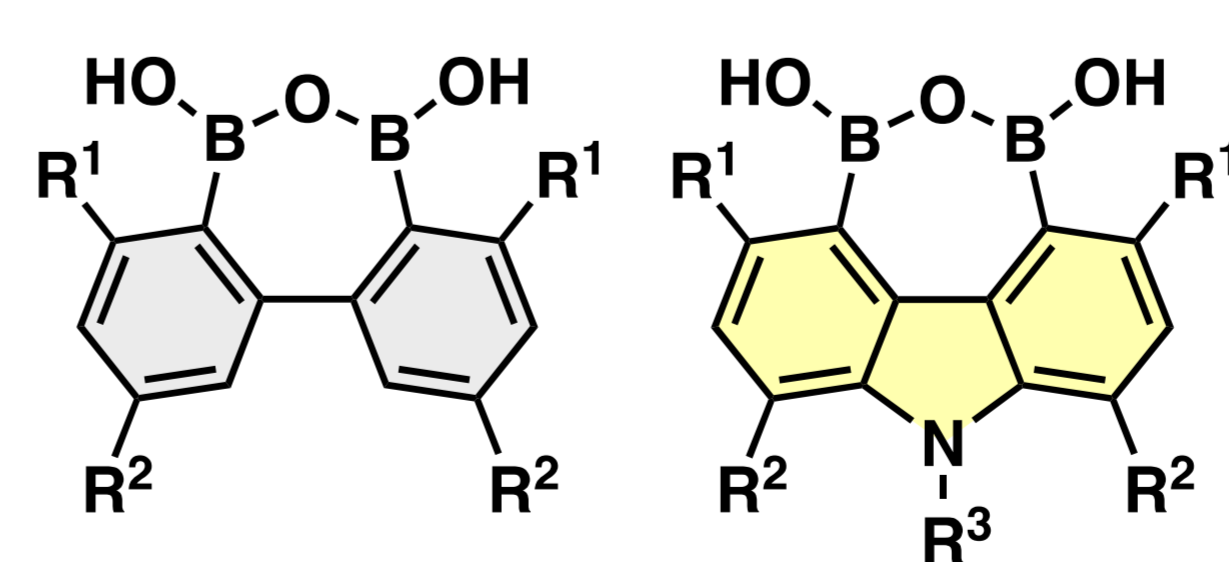
本研究の触媒の特長

- 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。



## 参考文献

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

医薬品・化粧品・香料・機能性材料の製造と開発