課題番号	２２若０２

若手研究者助成金　実績報告書

令和６年１０月１４日

氏　　名：	嶋田　修之
所属・資格：	文理学部・化学科
実施研究所：	文理学部・自然科学研究所

1　研究課題

和文表記（40 字以内） 医薬品開発を志向した環境調和型化学合成手法に関する研究
英文表記 The Research on Environmentally Friendly Synthetic Methods Toward the Drug Development

2　研究期間

令和 4 年度

※令和　年度　～　令和　年度（※特例措置により上記期間を変更している場合記入すること）

3　研究目的

持続可能な開発目標（SDGs）への関心が急速に増している。分子レベルでの“ものづくり”を最大の特長とする化学は，資源利用効率の向上と環境に配慮した技術の導入を通じて，産業と技術革新の基盤構築に貢献することが大いに期待される。あらゆる産業に原材料を提供する役目を担う化学には，より一層の“つくる責任”が課せられるであろう。本研究課題は，独自の分子触媒技術を開発し，それを活用することで，効率性と環境調和性を兼ね揃えた化学合成を実現することを目的とする。

4　研究概要

ペプチドや糖鎖といった生体分子は，さまざまな生命現象に深く関与していることから，医薬品リード化合物として極めて有望である。しかしながら，従来汎用されてきた方法論は，地球上の有限資源を無駄にする化学量論反応を多段階かけて行うのが通例であり，このことが環境調和性の観点で深刻な課題を残す一因となっていた。これに対して，最も理想的な化学合成法は，原理的に 1 分子の触媒から無限の生成物を生み出すことが可能な触媒反応を利用した技術である。我々の研究グループでは，これまで独自に創成した新規二核有機ホウ素化合物 DBAA が従

来の化学量論的なアミド化反応を触媒反応に転換できる可能性を示してきた（Shimada, N. *et al. Org. Lett.* **2019***; Chem. Comm.* **2020***; Org. Lett.* **2020***; Synlett* **2021**）。また，糖質の特定のヒドロキシ基を分子認識する触媒を開発し，従来，多段階合成が必須となっていた糖質関連化合物の分子変換を格段に短工程化に成功してきた（Shimada, N. *et al. Org. Lett.* **2019***; Chem. Pharm. Bull.* **2021**）。本研究では，前述した独自の分子触媒技術を活用することで，高い効率性と高い環境調和性を兼ね揃えた生体分子の化学合成手法の開発を目指す。

５　研究結果

本研究期間に，研究代表者は，１）アンモニア水溶液をアミン源として用いる触媒的脱水縮合アミド化反応の開発：ジボロン酸無水物触媒反応を利用した第一級アミドの触媒的合成[1]，２）ボロン酸触媒反応を利用したα-アミノ酸由来の不活性エステルのヒドロキシ基支配型ペプチド結合形成反応の開発[2]，３）ヒドロキシ基支配型触媒的脱水縮合ペプチド結合形成反応を利用した 2,5-ジケトピペラジンの簡便合成法の開発[3]，４）ボロン酸/パラジウム協働触媒反応系による糖質の位置選択的 *O*-アリル化反応の開発[4]の各研究テーマについて検討を行った。本実績報告書では，１）と２）の研究成果について記載する。

１）アンモニア水溶液をアミン源として用いる触媒的脱水縮合アミド化反応の開発：ジボロン酸無水物触媒反応を利用した第一級アミドの触媒的合成[1]

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農薬品，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。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。

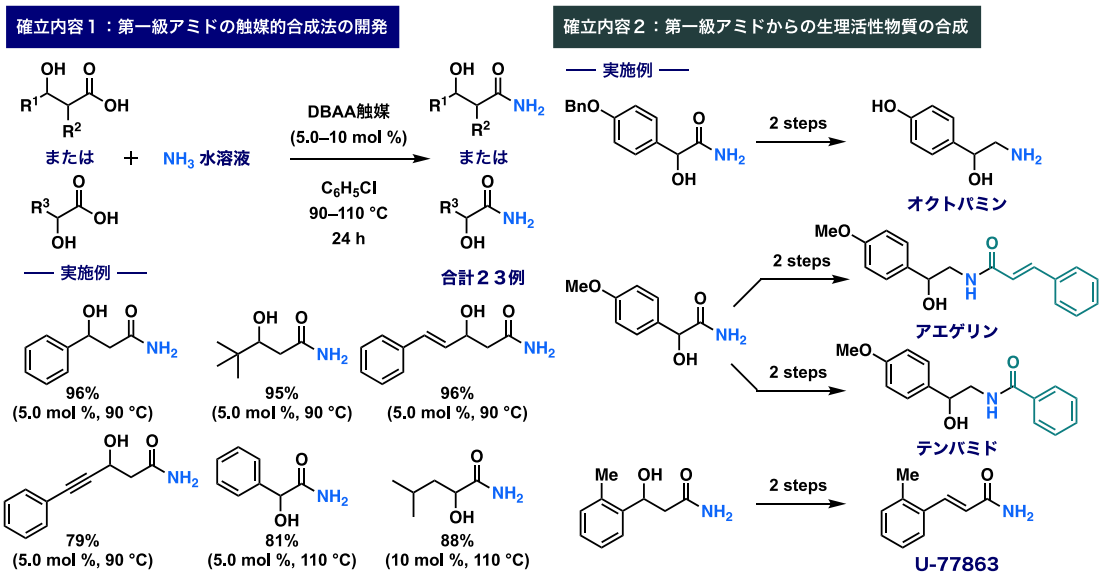
これまでに，我々のグループで開発した DBAA 触媒が，ヒドロキシカルボン酸を基質とする脱水縮合アミド化反応における極めて高活性な触媒として機能することが明らかとなっている。*β*位に 4-メトキシフェニル基が置換した基質を用いた反応例の場合，触媒量は，基質に対してわずか 1 万分の 1 当量 (0.01 mol%)まで低減可能であり，その際の触媒回転数は有機ホウ素触媒反応としては異例の 7,500 回転を記録した。一般的な有機ホウ素触媒による脱水縮合アミド化反応の触媒量が 5.0–10 mol%必要であることを考慮すると驚異的な結果である。また，従来のボロン酸を代表とする有機ホウ素化合物触媒脱水縮合アミド化反応では，共沸操作や活性化したモレ

課題番号	２２若０２

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。

ところで，第一級アミドは多くの医薬品や農薬，生物活性天然物の化学構造中に含まれる重要な部分構造であることから，その効率的な合成手法の開発が強く望まれている。触媒技術を利用し，入手容易なカルボン酸とアミンから「水」のみを副生成物としてアミドを合成する手法は，第一級アミドを合成する理想的な方法の一つである。しかしながら，従来の触媒技術では，第二級アミドと第三級アミドを合成することは可能であったが，第一級アミドを合成することは困難だった。これは，従来の触媒技術では，禁水反応条件が不可欠であるため，アンモニア水溶液を適用することができなかったことに起因する。そこで，今回我々は，厳密な脱水操作を必要としない，ジボロン酸無水物 DBAA を触媒として用いる独自の触媒技術を利用することにより，効率性と環境調和性を兼ね揃えた第一級アミドの合成手法を確立することが可能ではないかと着想し，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を目指した。

種々検討の結果，ヒドロキシカルボン酸とアンモニア水溶液との脱水縮合アミド化反応に，ジボロン酸無水物触媒 DBAA が有効であることを見出した。すなわち，5.0 mol% から 10 mol%の触媒存在下，アミド化反応が円滑に進行することが明らかになった。ヒドロキシカルボン酸としては α-ヒドロキシカルボン酸並びに β-ヒドロキシカルボン酸が適用可能であり，対応するヒドロキシアミドが高収率かつ高化学選択的に得られることが分かった。開発した触媒反応は，煩雑な後処理が不要で，溶媒を留去するだけで，純度の高い第一級アミドの粗生成物が得られる点も利点である。さらに，本研究成果によって得られた第一級アミドからオクトパミンやアエゲリン，テンバミドのような生理活性アミンの他，天然物 U-77863 が容易に合成可能であることが明らかになりました。これにより，本研究で開発した第一級アミド合成法の有用性を実証することができた。



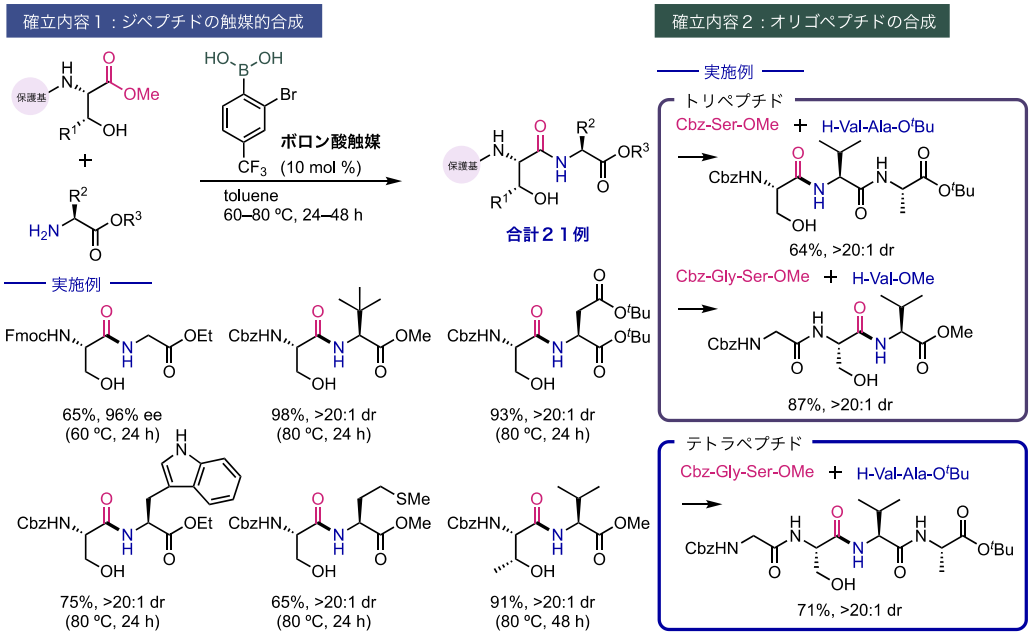
課題番号	２２若０２

〔５　研究結果（つづき）〕

２）ボロン酸触媒反応を利用したα-アミノ酸由来の不活性エステルのヒドロキシ基支配型ペプチド結合形成反応の開発[2]

中分子量のペプチド医薬品は，低分子医薬品と抗体医薬品の利点を併せ持つことから，次世代型医薬品として近年注目されている。そのため，ペプチドの効率的かつ環境調和性の高い化学合成手法の開発が強く望まれているのが現状である。従来，ペプチドの化学合成に利用されてきた代表的な方法論として，ペプチドの C 末端から N 末端側にアミノ酸残基を伸長するペプチド固相合成法が知られているが，本手法ではペプチド鎖を伸長するために，高価な保護アミノ酸と縮合試薬が大量に必要になるため，効率性やコスト面，環境調和性の観点から課題が残されている。これに対して，理想的な方法論は，保護基の着脱を最小限に抑え，触媒を用いてペプチドを化学合成する技術である。本研究では，メチルエステルのようなα-アミノ酸由来の不活性エステルを C 末端として，N 末端側にアミノ酸残基を伸長する新たなペプチドを化学合成するための手法の開発を目指し，触媒の探索研究を行った。

種々検討の結果，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸由来のメチルエステルと遊離アミノ基を有する各種α-アミノ酸エステルとのペプチド結合形成反応に，ボロン酸触媒が有効であることを見出した。すなわち，10 mol %の 2-ブロモ-4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸触媒存在下，トルエン溶媒中，加熱条件にて，ペプチド結合形成反応が円滑に進行することが明らかになった。β-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルとしては，セリンもしくはトレオニンが適用可能であり，対応するジペプチドが高収率で得られた。本触媒反応は高い官能基許容性を示し，広範なα-アミノ酸由来のアミン基質が適用可能であった。



課題番号	２２若０２

〔５　研究結果（つづき）〕

また，今回開発したボロン酸触媒反応は，単純なα-アミノ酸と比較した場合に，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸由来のメチルエステルに対して高い化学選択性を示すことも明らかになった。さらに，今回開発したボロン酸を触媒とする反応は，二つのアミノ酸が結合したジペプチドを基質に用いることにより，トリペプチドやテトラペプチドなどのオリゴペプチドの化学合成にも応用可能であった。以上の結果は，開発した触媒的ペプチド結合形成反応の有効性を示すものであり，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。

【参考文献】

1. a) Takahashi, N.; Iwasawa, H.; Kinashi, T.; Makino, K.; Shimada, N.* *Chem. Comm.* **2023,** *59*, 7391–7394.
   b) 日本大学プレスリリース，2023 年(令和 5 年) 6 月 5 日
2. a) Takahashi, N.; Takahashi, A.; Shimada, N.* *Chem. Comm.* **2024,** *60*, 448-451.
   b) 日本大学プレスリリース，2023 年(令和 5 年) 12 月 18 日
3. a) Koshizuka, M.; Shinoda, K.; Makino, K.; Shimada, N.* *J. Org. Chem.* **2023,** *88*, 6901–6910.
   b) 嶋田 修之，日本大学文理学部自然科学研究所研究紀要 **2024**, *59*, 223–231.
4. Nakamura, Y.; Irisawa, K.; Makino, K.; Shimada, N.* *J. Org. Chem.* **2024,** *89*, 1320–1330.

課題番号	２２若０２

6　将来獲得を目指す学内外の競争的資金の種類　（※研究計画書に記載したものを記入すること）

日本学術振興会 科学研究費補助金　基盤研究(B)

7　本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

氏　　名	申請年度	研 究 種 目	研　究　課　題	採・否
嶋田　修之	令和 4 年度	科学研究費 基盤(C)	有機ホウ素触媒反応の新展開	採択
嶋田　修之	令和 4 年度	科学研究費 独立基盤研究支援	有機ホウ素触媒反応の新展開	採択
嶋田　修之	令和 5 年度	福岡直彦記念財団 研究助成	水中での触媒的アミド・ペプチド結合形成反応の開発	採択
嶋田　修之	令和 5 年度	UBE 学術振興財団 研究助成	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と生理活性物質の簡便合成	採択
嶋田　修之	令和 5 年度	高橋産業経済研究財団 研究助成	環境負荷低減型分子変換による機能性生体有機分子の化学合成	採択

8　学会発表等

要旨集の抜き刷り，発表原稿のコピー等及び発表したことがわかるものを添付してください。

発表者名	学会，発表会名等	発表テーマ	発表年月
○嶋田 修之（招待講演）	第 20 回化学系若手研究者セミナー	ボロン酸誘導体の特性を活用した触媒的分子変換法の開発	2022 年 10 月 15 日
○高橋 那央也，髙橋 愛梨，嶋田 修之	日本化学会第 103 春季年会	ボロン酸触媒によるアミノ酸エステルを基質とした触媒的ペプチド結合形成反応の開発	2023 年 3 月 23 日
○腰塚 正佳 ，篠田 開人，牧野 一石，嶋田 修之	日本薬学会第 143 年会	触媒的ペプチド結合形成反応を基軸とした 2,5-ジケトピペラジンの迅速合成と応用	2023 年 3 月 26 日
○中川 慎之輔 ，中村 優生，高橋 那央也，牧野 一石，嶋田 修之	日本薬学会第 143 年会	位置選択的アシル化反応を利用したケルセチン配糖体天然物の短工程全合成	2023 年 3 月 26 日
○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	日本薬学会第 143 年会	ボロン酸触媒によるβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルを基質としたペプチド形成反応の開発	2023 年 3 月 27 日
○岩澤 太陽，高橋 那央也，牧野 一石，嶋田 修之	日本薬学会第 143 年会	アンモニア水溶液を用いた第一級アミドの触媒的合成法の開発	2023 年 3 月 28 日
○高橋 那央也，岩澤 太陽，牧野 一石，嶋田 修之	第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム	ジボロン酸無水物触媒によるアンモニア水溶液を用いた第一級アミドの触媒的合成	2023 年 5 月 13 日
○嶋田 修之，高橋 那央也，岩澤 太陽	日本プロセス化学会 2023 サマーシンポジウム	ジボロン酸無水物触媒による含水溶媒系での脱水縮合アミド化反応	2023 年 8 月 3 日

課題番号	２２若０２

○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	第 67 回日本薬学会関東支部大会	ボロン酸触媒によるアミノ酸エステルを用いたペプチド結合形成反応	2023 年 9 月 16 日
○岩澤 太陽，高橋 那央也，牧野 一石，嶋田 修之	第 67 回日本薬学会関東支部大会	アンモニア水を用いた脱水縮合による第一級アミドの触媒的合成	2023 年 9 月 16 日
○入澤 一磨，中村 優生，嶋田 修之	第 52 回複素環化学討論会	ボロン酸/パラジウム協働触媒系を用いた糖質の位置選択的アリル位置換反応の開発	2023 年 10 月 12 日
○嶋田 修之（招待講演）	第 17 回関西創農薬研究会	有機ホウ素化合物の特性を活用した触媒的アミド結合形成反応	2023 年 10 月 13 日
○髙橋 那央也，大瀬 尚希，岩澤 太陽，牧野 一石，嶋田 修之	第 52 回複素環化学討論会	特異なアミン基質を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応の開発	2023 年 10 月 14 日
○嶋田 修之（招待講演）	千葉工業大学工学部応用化学科第 6 回有機化学講演会	有機ホウ素触媒反応の新展開	2023 年 11 月 21 日
○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	第 49 回反応と合成の進歩シンポジウム	β-ヒドロキシ-α-アミノ酸エステルを基質とした触媒的ペプチド結合形成反応の開発	2023 年 11 月 ６日
○岩澤 太陽，高橋 那央也，嶋田 修之	第 85 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム	ジボロン酸無水物触媒によるアミン水溶液を用いたアミド結合形成反応の開発	2023 年 11 月 26 日
○嶋田 修之（招待講演）	第 27 回農薬相模セミナー	ジボロン酸無水物の特性を活用した触媒的脱水縮合アミド化反応の開発	2024 年 1 月 11 日
○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	日本化学会第 104 春季年会	ボロン酸触媒による α-アミノ酸エステルを基質としたペプチド結合形成反応の開発	2024 年 3 月 19 日
○神田 敦成，若槻 誠，嶋田 修之	日本化学会第 104 春季年会	ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した協働触媒系による位置および立体選択的グリコシル化反応の開発	2024 年 3 月 19 日
○入澤 一磨，中村 優生，嶋田 修之	日本化学会第 104 春季年会	ボロン酸/パラジウム協働触媒系を用いた糖質の位置選択的アリル位置換反応の開発	2024 年 3 月 19 日
○石田 俊宏，中村 優生，谷川 真梨，嶋田 修之	日本化学会第 104 春季年会	ボロン酸触媒による位置選択的アシル化反応を利用したアシルケルシトリン天然物群の網羅的簡便合成	2024 年 3 月 20 日
○岩澤 太陽，高橋 那央也，嶋田 修之	日本化学会第 104 春季年会	ジボロン酸無水物触媒によるアミン水溶液を用いた脱水縮合アミド化反応の開発	2024 年 3 月 21 日
○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	第 86 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム	不活性なアミノ酸エステルを基質とした触媒的ペプチド結合形成反応の開発	2024 年 5 月 18 日
○入澤 一磨，中村 優生，嶋田 修之	第 124 回有機合成シンポジウム	ボロン酸/パラジウムハイブリッド触媒による糖質の位置選択的アリル化反応	2024 年 6 月 27 日
○髙橋 愛梨，高橋 那央也，嶋田 修之	日本プロセス化学会 2024 サマーシンポジウム	不活性なアミノ酸エステルを基質としたヒドロキシ支配型触媒的ペプチド結合形成	2024 年 7 月 4 日

課題番号	２２若０２

9　著書・雑誌論文

著書，雑誌，抜き刷り等を添付してください。コピーの場合は掲載されたことが客観的にわかるものを添付してください。

著者・執筆者	著書名・雑誌名／論文名	巻・号	年月	出版社・発行所
Koshizuka, M.; Shinoda, K.; Makino, K.; Shimada, N.*	*The Journal of Organic Chemistry* / Concise Synthesis of 2,5-Diketopiperazines via Catalytic Hydroxy- Directed Peptide Bond Formations	88・6901-6910	2023年3月1日	American Chemical Society（アメリカ化学会）
Takahashi, N.; Iwasawa, H.; Kinashi, T.; Makino, K.; Shimada, N.*	*Chemical Communications* / Catalytic Dehydrative Amide Bond Formations Using Aqueous Ammonia: Synthesis of Primary Amides Utilizing Diboronic Acid Anhydride Catalysis	59・7391-7394	2023年3月26日	Royal Society of Chemistry（イギリス王立化学会）
Takahashi, N.; Takahashi, A.; Shimada, N.*	*Chemical Communications* / Hydroxy-Directed Peptide Bond Formation from a-Amino Acid-Derived Inert Esters Enabled by Boronic Acid Catalysis	60・448-451	2023年12月13日	Royal Society of Chemistry（イギリス王立化学会）
Nakamura, Y.; Irisawa, K.; Makino, K.; Shimada, N.*	*The Journal of Organic Chemistry* / Boronic Acid/Palladium Hybrid Catalysis for Regioselective *O*-Allylation of Carbohydrates	89・1320-1330	2024年1月9日	American Chemical Society（アメリカ化学会）
Koshiuzuka, M.; Takahashi, N.; Shimada, N.*	*Chemical Communications* / Organoboron Catalysis for Direct Amide/Peptide Bond Formation	In press	2024年8月28日	Royal Society of Chemistry（イギリス王立化学会）
嶋田 修之*	有機合成化学協会誌 / ジボロン酸無水物触媒による脱水縮合アミド化反応の開発	81・668-680	2023年7月1日	有機合成化学協会
嶋田 修之*	日本大学文理学部自然科学研究所研究紀要 /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	59・223-231	2024年7月31日	日本大学文理学部自然科学研究所
高橋 那央也，嶋田 修之*	化学と生物 / 脱水縮合アミド化反応の新展開～多核ホウ素触媒の創成～	62・438-446	2024年9月1日	日本農芸化学会

１０　本研究課題に関するその他の発表（新聞，一般雑誌掲載等）

１）日本大学プレスリリース，2023年(令和5年)6月5日『独自の触媒技術により，安価で入手容易なアンモニア水溶液から第一級アミドを高効率的に合成することに成功！　～環境負荷低減型の医農薬品製造に繋がる可能性～』

２）日本大学新聞, 2023 年(令和 5 年) 6 月 20 日『独自触媒で第一級アミド合成 嶋田准教授が学術奨励賞 低負荷の医農薬品製造に』

３）日本大学プレスリリース, 2023 年(令和 5 年) 12 月 18 日『市販で入手容易なボロン酸がペプチド化学合成の触媒になることを発見！ ～次世代型中分子ペプチド医薬品の新しい合成法に繋がる可能性～』

４）researchmap, 2023 年(令和 5 年) 12 月 18 日『【日本大学】市販で入手容易なボロン酸がペプチド化学合成の触媒になることを発見！ ～次世代型中分子ペプチド医薬品の新しい合成法に繋がる可能性～』

５）科学新聞, 2024 年(令和 6 年) 1 月 19 日（金曜日）『市販のボロン酸 ペプチド化学合成の触媒に 日大が手法開発 次世代医薬の合成に期待』

１１ 他の研究への発展

本研究で明らかになった，独自の DBAA 触媒が水溶性アミンを基質した触媒的アミド化反応に有効であるという知見は，「水中での触媒的アミド・ペプチド結合形成反応の開発」を目的とする，福岡直彦記念財団 研究助成の獲得に繋がった。また，イミダゾール含有ボロン酸触媒と遷移金属錯体触媒を併用することで糖質の位置選択的分子変換が実現可能であるという知見は，「環境負荷低減型分子変換による機能性生体有機分子の化学合成」を目的とした，高橋産業経済研究財団 研究助成の獲得に繋がった。さらに，本研究の研究成果は，さらなる高活性触媒を創成する足がかりとなり，その後，新たに開発することに成功した第二世代 DBAA 触媒については特許を出願した。以上のように，本研究助成金の拝受により，研究代表者の研究が飛躍的に発展し，その結果として，外部資金や知的財産権の獲得に繋がった。

１２ その他の成果

【受賞】

１）第 63 回 UBE（旧宇部興産）学術奨励賞，嶋田 修之
「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と生理活性物質の簡便合成」

【学生受賞】

１）第 67 回日本薬学会関東支部大会優秀口頭発表賞，岩澤 太陽
「アンモニア水を用いた脱水縮合による第一級アミドの触媒的合成」

２）第 52 回複素環化学討論会学生優秀口頭発表賞（Heterocycles 賞），高橋 那央也
「特異なアミン基質を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応の開発」

課題番号	２２若０２

３）第 124 回有機合成シンポジウム優秀ポスター発表賞，入澤 一磨

「ボロン酸/パラジウムハイブリッド触媒による糖質の位置選択的アリル化反応」

１３　本研究課題による発明届の提出及び知的財産権の出願・取得状況

名　　称	知的財産の種類	発　明　者 （考案者・創作者）	権　利　者	出願・登録番号	出願年月日	取得年月日
脱水縮合アミド化反応に有効なカルバゾールを基本骨格とする有機ホウ素触媒	特許権	嶋田修之	日本大学	特願 2024-117102	2024 年 7 月 22 日	

※ホームページ等での公開（☑可・□否）いずれかをチェックしてください。
否の場合は，理由書を別途添付のこと。

日本大学文理学部化学科分子変換化学嶋田研究室 HP URL: https://www.shimadalab.org