

# News Release

(公財)微生物化学研究会

微生物化学研究所

平成 29 年 1 月 31 日

## 新しい高活性アミド結合形成触媒を開発

### ポイント

- 新しい高活性アミド結合形成触媒を開発しました。
- アミド結合は、生物に必須なタンパク質をはじめ、合成繊維等の化成品から医薬品まで幅広い化合物の基本骨格を形作る重要な化学結合です。
- アミド結合形成反応は活性化試薬を用いて世界中で大規模に行われており、試薬由来の廃棄物の副生が問題視されています。
- 本成果は、副産物が水だけの“触媒による”アミド化を可能にし、上記問題を解決する可能性を秘めています。

### ■背景

アミド結合は、生物に必須なタンパク質をはじめ、合成繊維等（例：ケブラー、ナイロン）の化成品から医薬品に至るまで幅広い化合物の基本骨格を形作る重要な化学結合です。その結合の普遍性から、日々世界中で大規模なアミド結合形成反応が実施されています。アミド結合はカルボン酸とアミンを原料として形成するのが定法ですが、反応性が低いため、結合形成を促進させるカルボン酸の活性化試薬を原料以上に使用することが必要となります。試薬の利用は反応の促進を担保する反面、必然的に試薬由来廃棄物の副生を伴い、化学合成プロセスにおける環境負荷を配慮すると好ましい反応形式とは言えません。試薬と異なり、それ自体は変化せずに反応促進を可能にする物質である“触媒”を利用すれば、わずかな量の触媒を添加することで大量のカルボン酸とアミン原料のアミド結合形成が可能となり、上記問題を回避することができます。しかしながら、“触媒による”アミド結合形成は多くの化学者が取り組んできましたが、幅広い原料に対して触媒機能を発揮できる触媒の開発には至っておりません。また昨今、人工ペプチドの医薬品としての可能性が脚光を浴びていますが、アミノ酸同士のアミド結合形成を可能にする触媒も見出されていませんでした。

## ■研究手法と成果

当研究所の熊谷直哉 主席研究員、柴崎正勝 所長らの研究チームは、多様なカルボン酸とアミン原料に対して、副産物が水だけのアミド結合形成を可能にする新規触媒を開発しました。

本触媒は、天然に豊富に存在する第2周期元素であるホウ素 (B)、窒素 (N)、酸素 (O) から構成され、分子式  $B_3NO_2$  で表されるユニークな 6 員環 (注 1) 構造である DATB (注 2) 骨格を特徴としています。DATB は今までほとんど合成されていない特異分子で、その誘導体合成も可能にする一般的合成法の開発も本報告例が初となります。3 つのホウ素 (B) 原子によるカルボン酸とアミンの同時活性化機構が提唱され、これにより今まで低反応性に苦しんでいた原料に対しても円滑な反応の進行を可能にしていると考えられます。試薬促進型反応と異なりわずかな量の DATB 触媒を添加するのみで反応が進行するので、アミド生成物と試薬廃棄物の分離に係るエネルギーコストが不要なことも大きな利点です。特筆すべき事に、アミノ酸のようなキラル (注 3) 原料を用いても、ラセミ化 (注 4) を伴うことなくアミド結合形成を促進し、人工ペプチド合成への応用も期待されます。

### (注 1) 6 員環

任意の 6 つの原子で 6 角形型の環構造を有する分子の総称。

### (注 2) DATB

$B_3NO_2$  の化合物名 **1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane** の略称。

### (注 3) キラル

鏡像異性体 (右手、左手のように、鏡で映すともう一方と同一立体構造となるが、実際は同一ではない類似構造化合物) のペアを作りうる立体構造の意。グリシン以外の 19 の天然型アミノ酸は全てキラル化合物であり、通常片方の鏡像異性体のみが生物体内で見られる。

### (注 4) ラセミ化

ある鏡像異性体が対となるもう一方の鏡像異性体に変化する反応。試薬による強力な活性化を伴うアミノ酸のアミド結合形成では常に留意すべき問題となる。

## ■今後の期待

世界における試薬促進型アミド結合形成反応の実施規模と廃棄物の副生の問題を考慮すると、DATB 触媒は試薬促進型アミド結合形成反応を廃棄物フリーの触媒促進型アミド結合形成反応へと刷新させ、合成繊維、医薬品の合成効率を大幅に改善する可能性があります。触媒分子全体としても、ホウ素 (B)、炭素 (C)、窒素 (N)、酸素 (O) から構成され、安価な供給が可能で毒性の心配もほとんどありません。人工ペプチドの合成ならびに回収・再利用が可能な固相触媒型への改良も期待されます。

## ■発表雑誌

◆雑誌名： Nature Chemistry

◆論文タイトル： Unique physicochemical and catalytic properties dictated by the B<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> ring system.

◆著者： Noda, H., Furutachi, M., Asada, Y., Shibasaki, M., Kumagai, N.

◆DOI 番号： doi:10.1038/nchem2708.

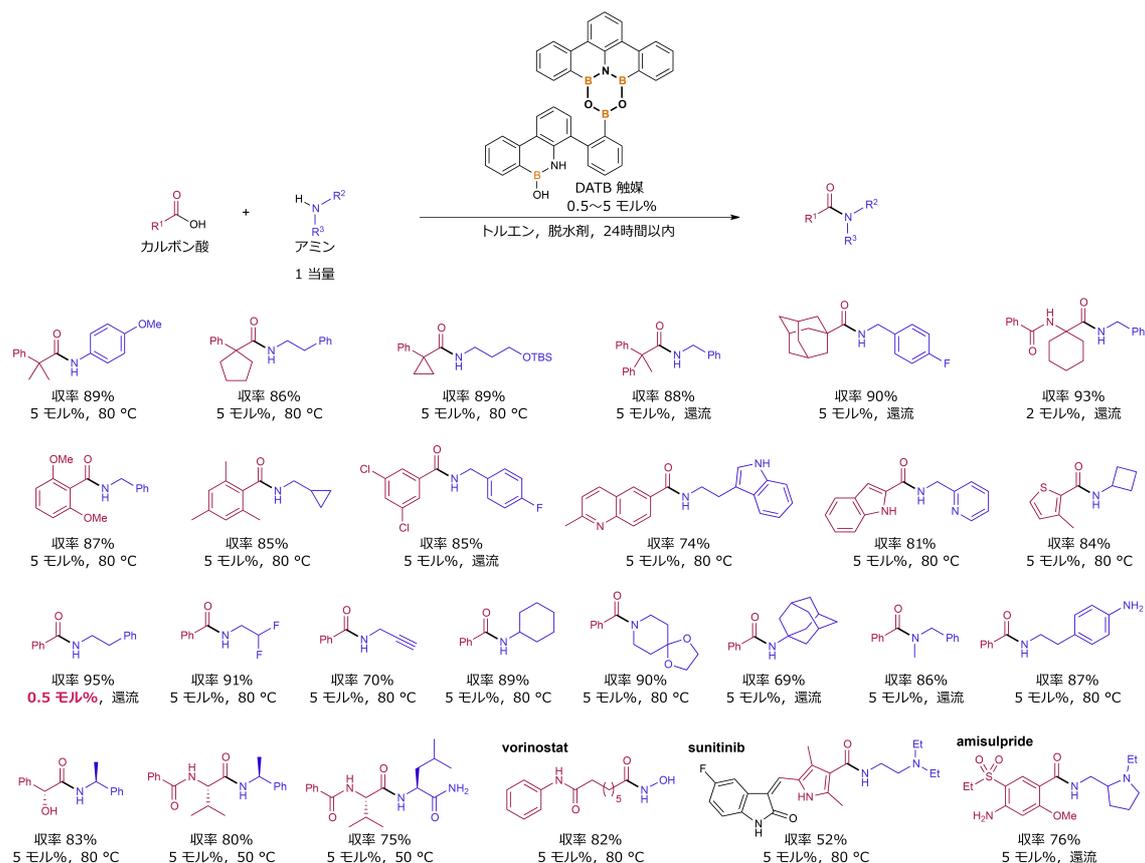


図 1： DATB 触媒を用いたアミド結合形成反応の反応例

今まで困難であった立体障害の大きい原料を用いても円滑な反応の進行が見られる。立体障害の小さな単純な原料であれば、わずか **0.5 モル%** の触媒量で反応は完結する（左端、上から 3 段目の例）。キラル原料ならびにアミノ酸同士のアミド結合形成、実際の医薬品の合成も可能である（最下段）。

## ■本研究への支援

本研究は日本学術振興会(JSPS)科研費 若手研究 A(研究代表者:熊谷 直哉、課題番号 25713002)、および文部科学省(MEXT)の新学術領域研究「高難度物質変換反応の開発を指向した精密制御反応場の創出」(真島 和志 領域代表)・公募研究(研究代表者:熊谷 直哉)の助成を受けて行われたものです。

お問い合わせ

微生物化学研究所 知的財産情報部

電話:03-3441-4173(代表) E-mail: [yamazakik@bikaken.or.jp](mailto:yamazakik@bikaken.or.jp)

研究内容に関する問い合わせ 熊谷直哉 E-mail: [nkumagai@bikaken.or.jp](mailto:nkumagai@bikaken.or.jp)