

アミド医農薬品の合成技術 ～ 簡便に合成可能な高活性 脱水縮合触媒 ～

日本大学 文理学部 化学科
准教授 嶋田 修之

2025年12月23日

アミドの重要性

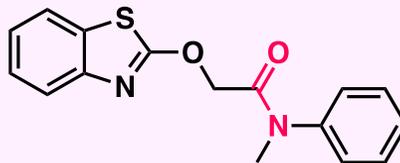


oseltamivir

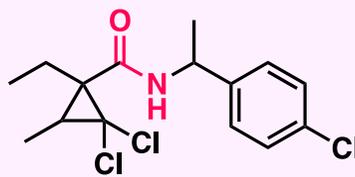


Captopril

医薬品

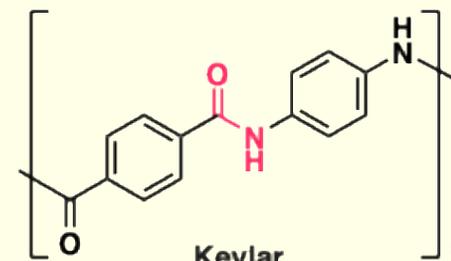


Mefenacet



Carpropamid

農薬



Kevlar



Nylon 66

機能性材料

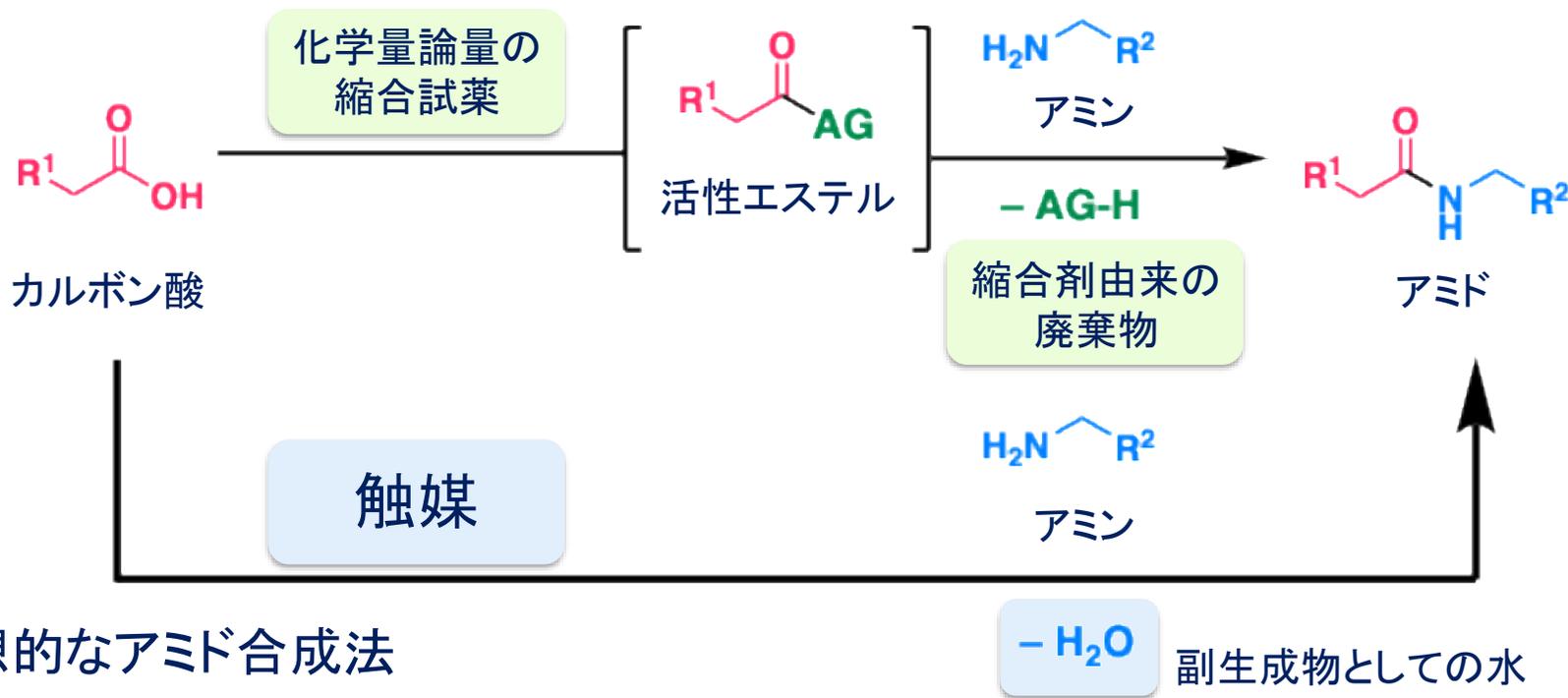
Key Green Chemistry Research Areas

1. Development of effective and versatile methodology utilizing cheap/sustainable metals.
- 2. General methods for catalytic/sustainable (direct) amide or peptide formation.**
3. Aliphatic and aromatic C–H activation, using green oxidants and giving predictable site selectivities.
4. Amide reductions avoiding LiAlH_4 and diborane.
5. Direct substitution of alcohols.
6. Catalyst immobilization without significant loss in kinetics.
7. Asymmetric hydrogenation of unfunctionalized olefins/enamines/imines.
8. Improved fluorination/trifluoromethoxylation.
9. Wittig chemistry without Ph_3PO .
10. Alternatives for oxidations, C–O or C–N redox processes.

Bryan, M. C. *et al. Green Chem.* **2018**, *20*, 5082–5103.

アミドの合成法と課題

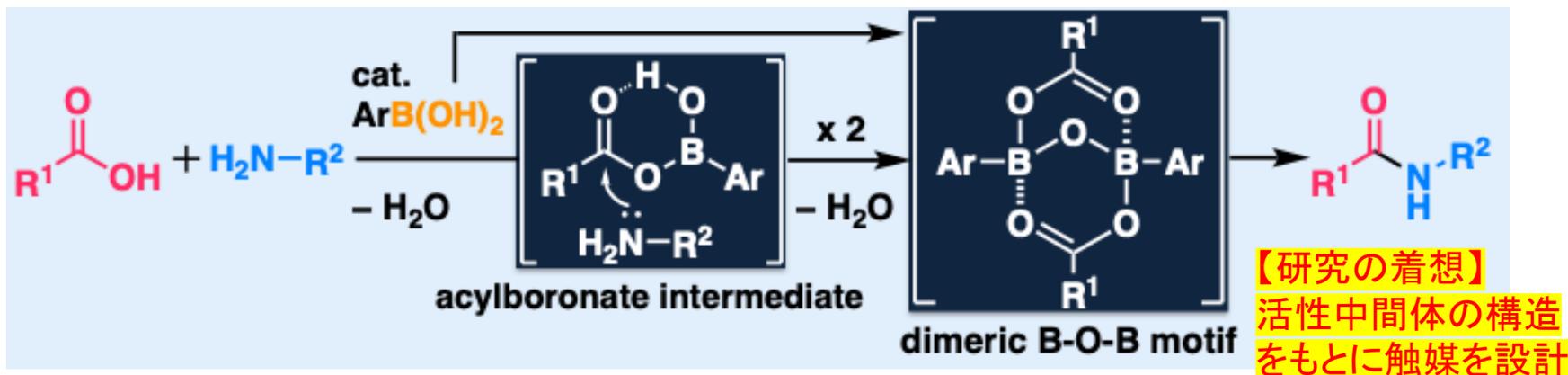
一般的なアミド合成法



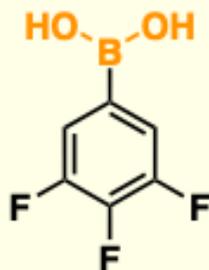
一般的なアミド合成法の課題:

低い原子利用率(低い資源の有効利用性), 煩雑な後処理と精製工程
縮合試薬のコスト, 活性化剤の添加, ラセミ化

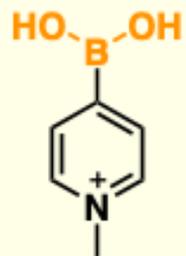
触媒的アミド化反応の課題 と研究の着想点



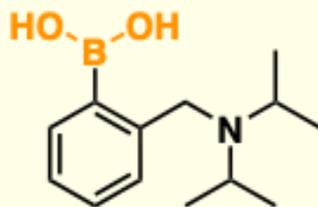
Yamamoto (1996)



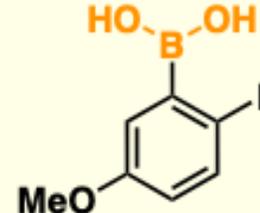
Ishihara (2005)



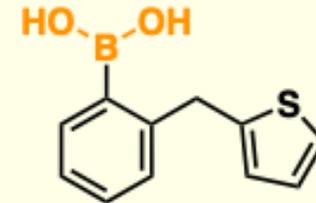
Whiting (2006)



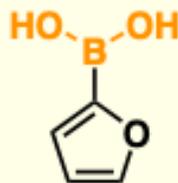
Hall (2008, 2012)



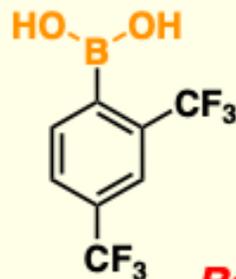
Blanchet (2015)



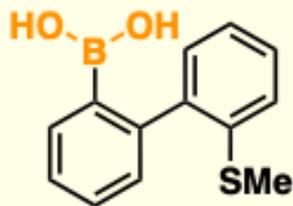
Chen (2015)



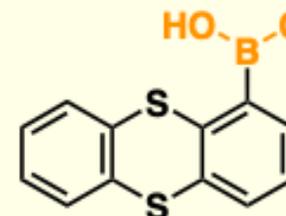
Ishihara (2018)



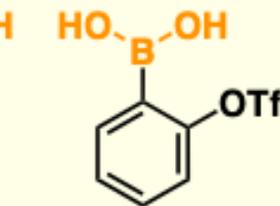
Hall (2022)



Su (2023)



Blanchet (2023)

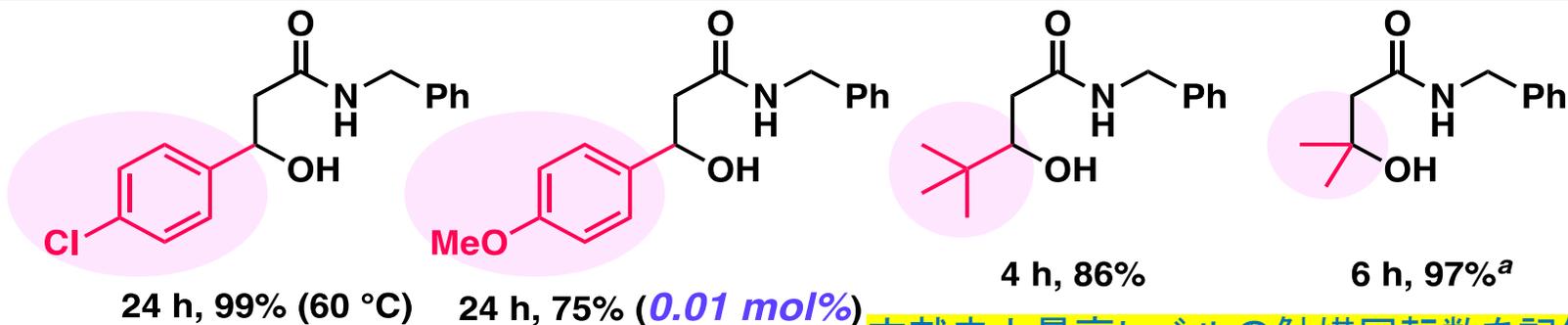
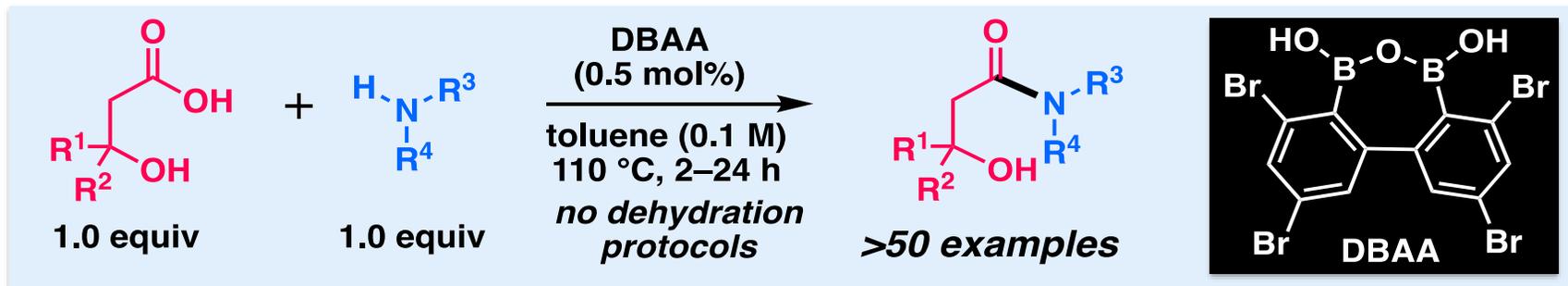


Requires dehydration protocols.

**厳密な脱水操作
が不可欠**

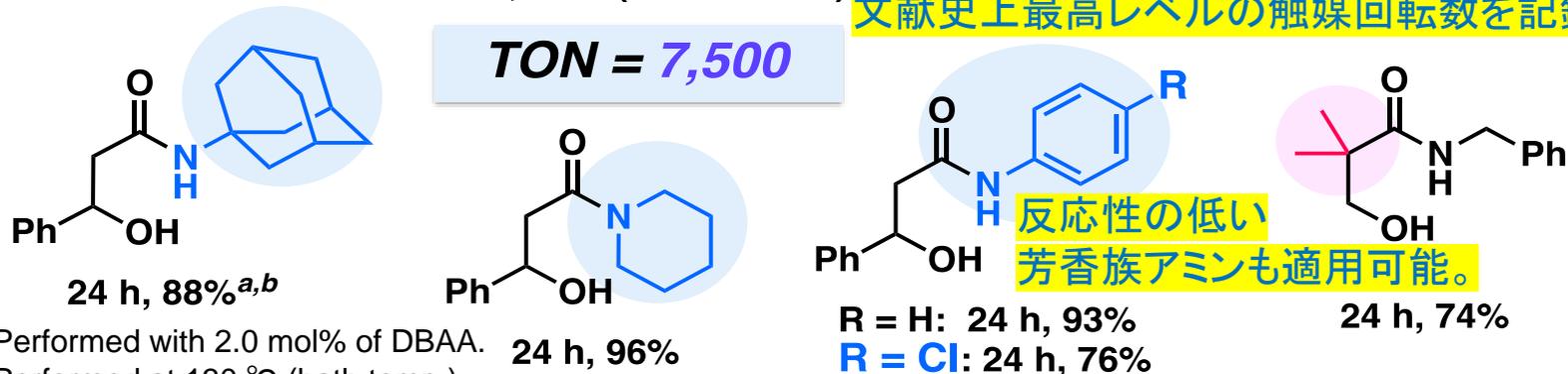
DBAA触媒反応の有用性1

高い触媒活性



文献史上最高レベルの触媒回転数を記録。

TON = 7,500

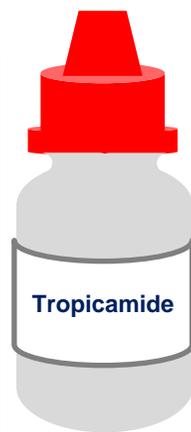
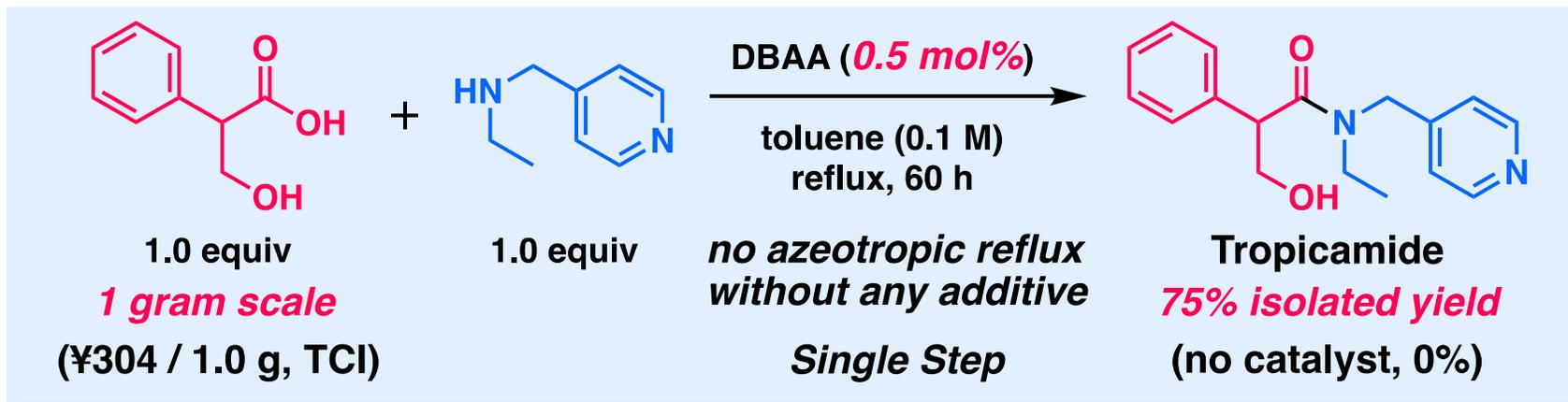


^a Performed with 2.0 mol% of DBAA.

^b Performed at 130 °C (bath temp.).

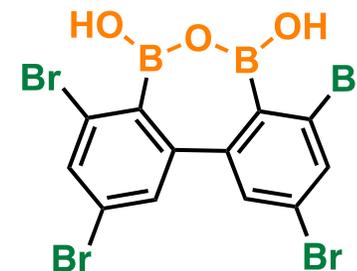
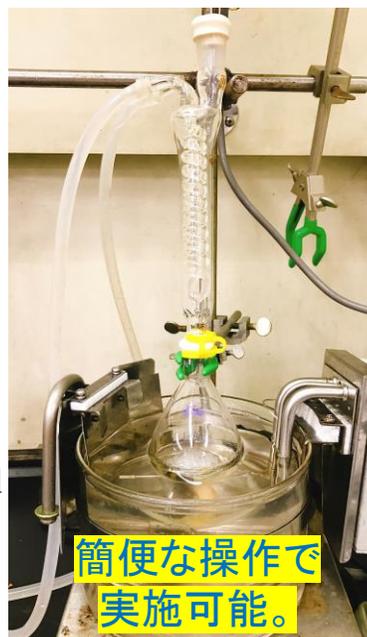
DBAA触媒反応の有用性2

医薬品合成



- Antimuscarinic drug used for dilation of the pupil
- Listed on the World Health Organization's List of Essential Medicins

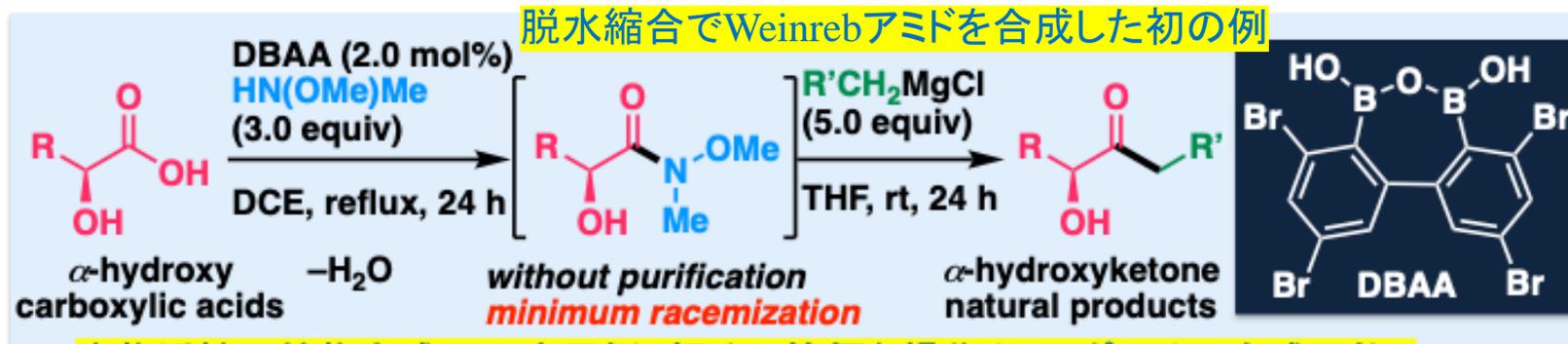
Org. Lett. 2019, 21, 4303–4308.



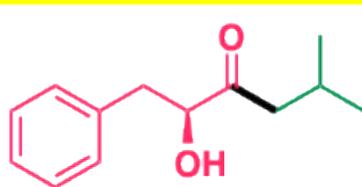
Diboronic Acid Anhydride
(DBAA)

医薬品合成への応用例。
安価で入手容易な出発原料から
1工程で合成可能。

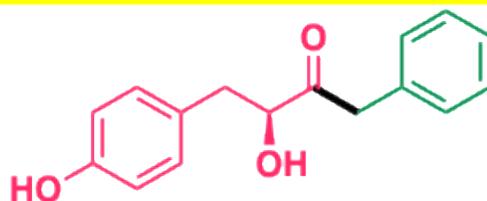
DBAA触媒反応の有用性3 Weinrebアミド合成



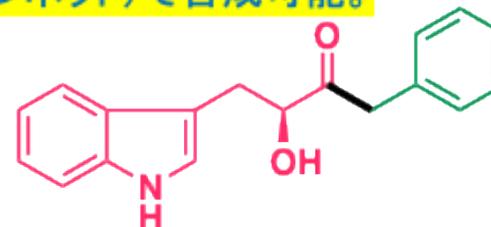
生物活性天然物合成への応用例。極めて簡便な操作(ワンポット)で合成可能。



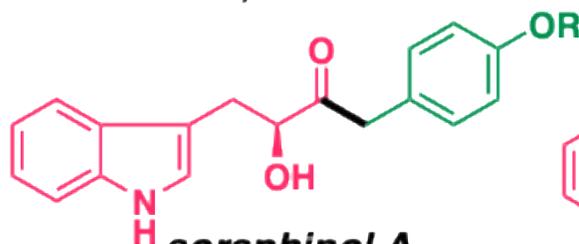
satabacin
92%, >99% ee



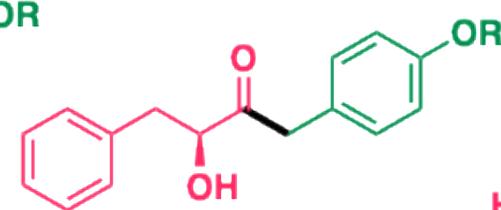
kurasoin A
70%, 86% ee^a



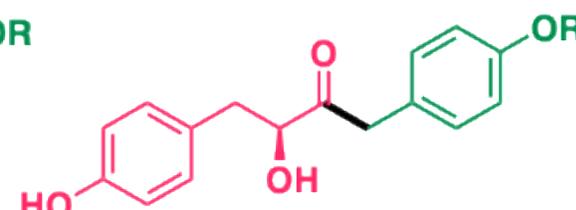
kurasoin B
75%, >99% ee



soraphinol A
H₂, Pd-C $\begin{cases} \text{R} = \text{Bn}: 79\% \\ \text{R} = \text{H}: 90\%, 98\% \text{ ee} \end{cases}$



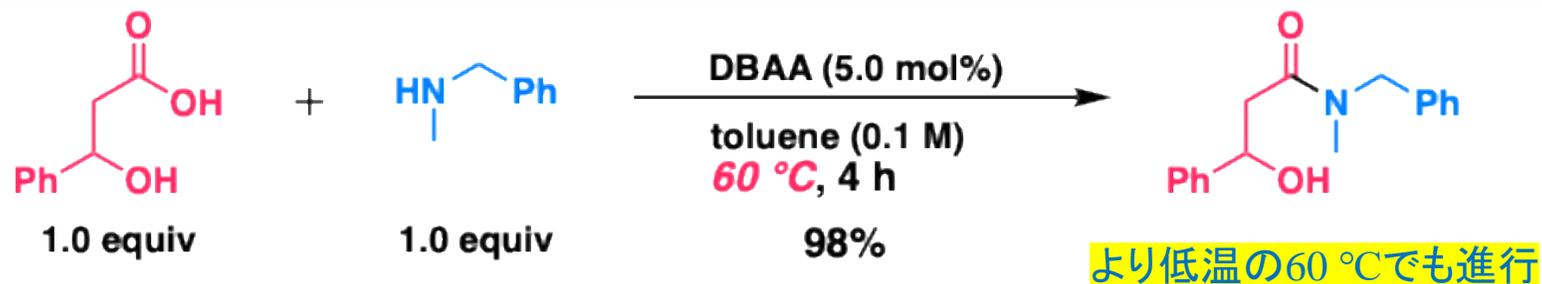
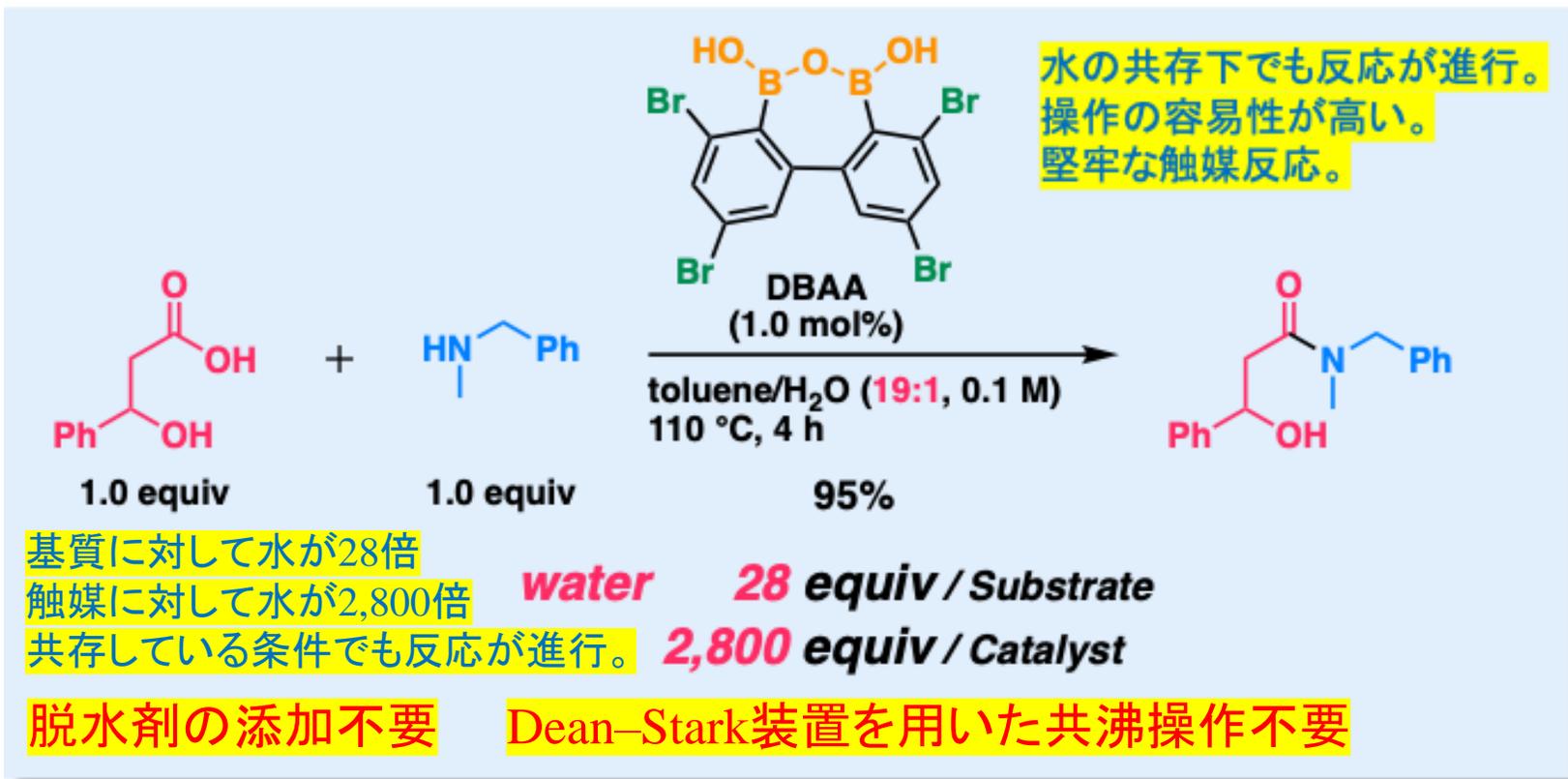
soraphinol B
H₂, Pd-C $\begin{cases} \text{R} = \text{Bn}: 81\% \\ \text{R} = \text{H}: 88\%, >99\% \text{ ee} \end{cases}$



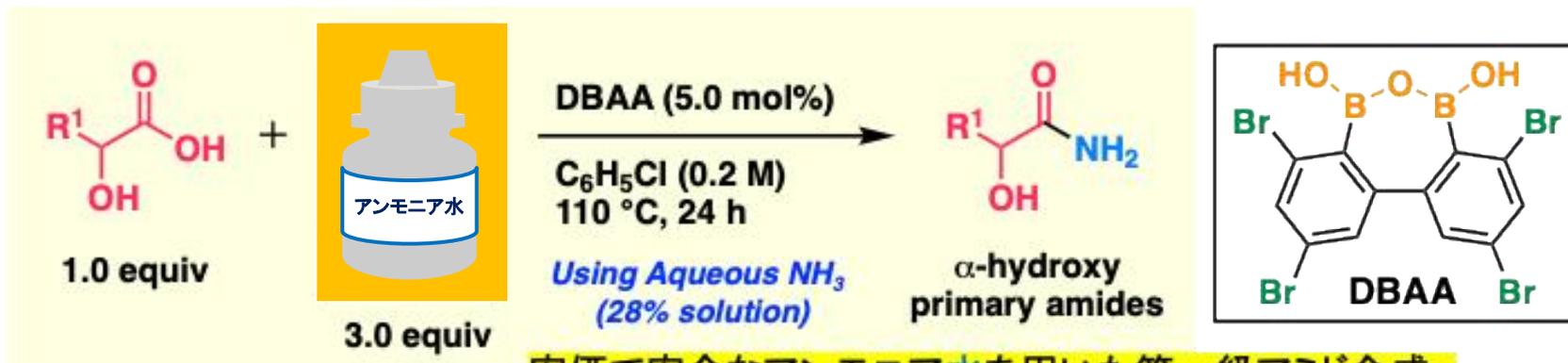
circumcin B
H₂, Pd-C $\begin{cases} \text{R} = \text{Bn}: 60\% \\ \text{R} = \text{H}: 90\%, 86\% \text{ ee}^a \end{cases}$

^a Performed using acid with 86% optical purity as a substrate.

DBAA触媒反応の有用性4 含水溶媒中や低温で進行

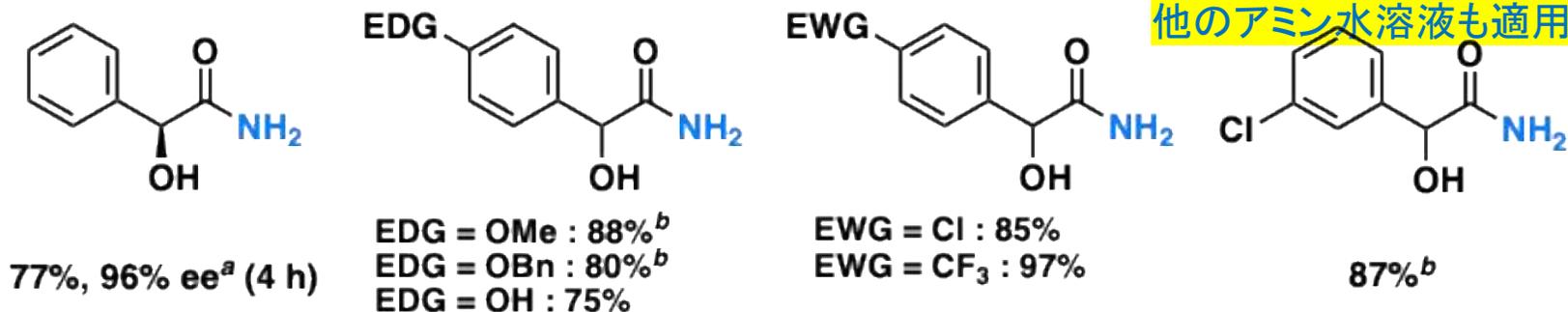


DBAA触媒反応の有用性5 アンモニア水溶液との反応



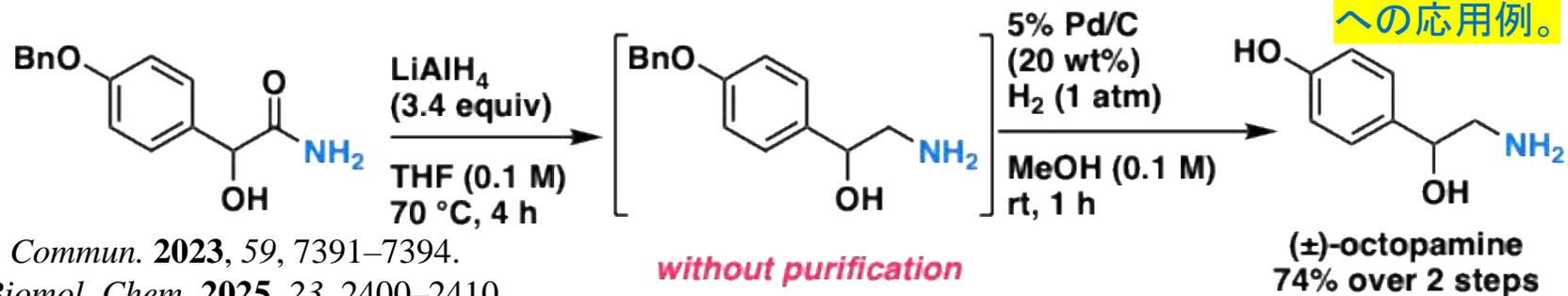
安価で安全なアンモニア水を用いた第一級アミド合成。

他のアミン水溶液も適用可能。



^a Ee was determined by chiral HPLC analysis. ^b 10 mol % of DBAA 1 was used.

生理活性物質合成への応用例。

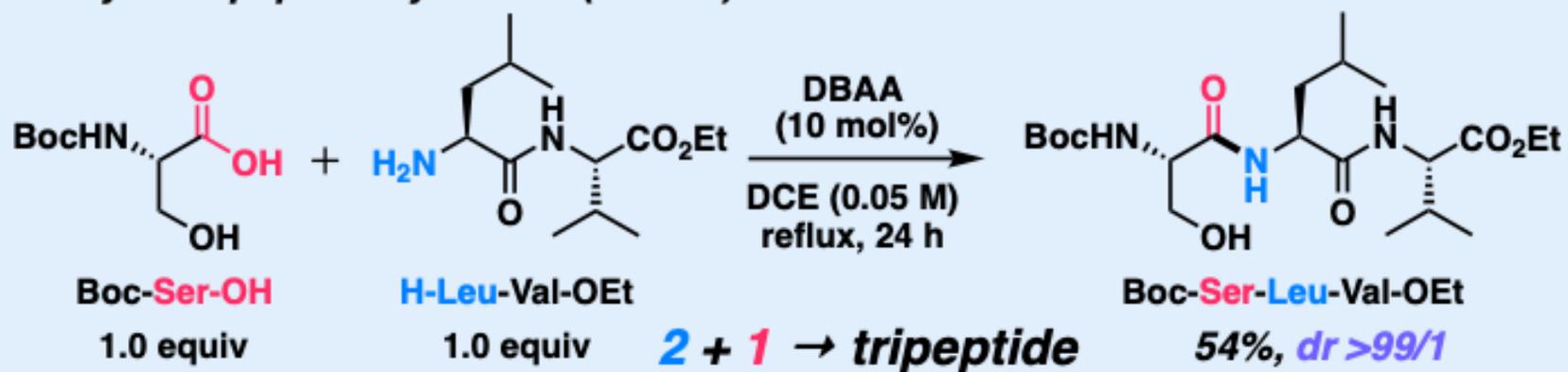


Chem. Commun. 2023, 59, 7391–7394.

Org. Biomol. Chem. 2025, 23, 2400–2410.

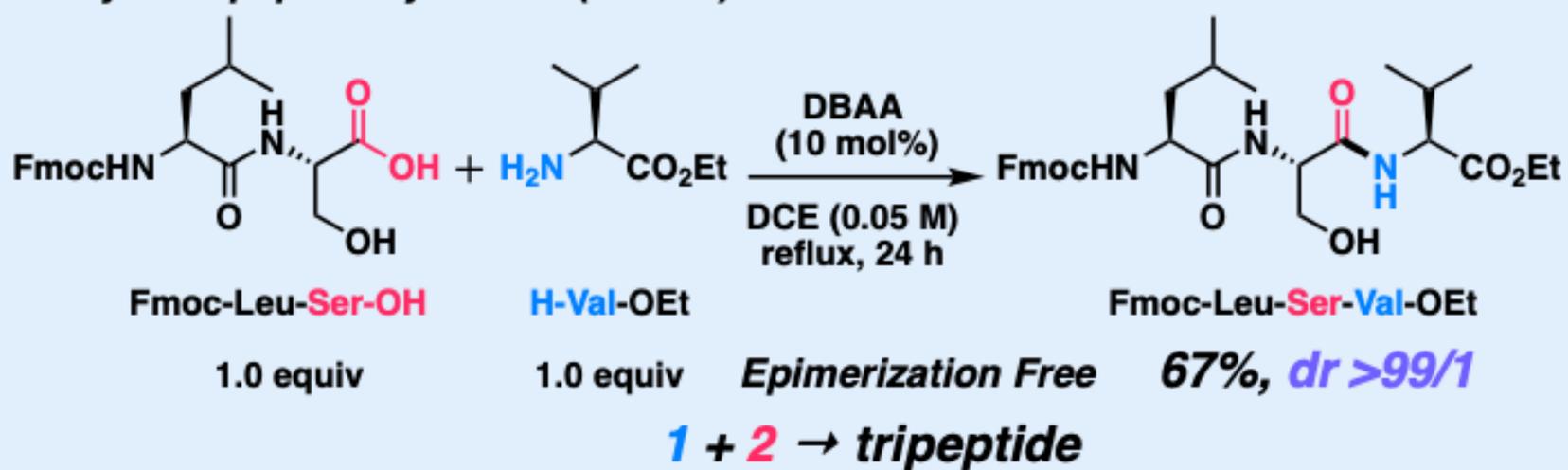
DBAA触媒反応の有用性6 ペプチド合成

Catalytic Tripeptide Synthesis (2+1 → 3)



トリペプチド合成への応用例。

Catalytic Tripeptide synthesis (1+2 → 3)



第一世代DBAA触媒の特徴

脱水操作を必要としない

厳密な脱水操作が不要 → 実用性が高い
操作の簡便性が高い → 実用性が高い
触媒の取り扱いが容易 → 実用性が高い

従来法のデメリット

反応系中への脱水剤(モレキュラーシーブス)の添加やプレミックス。
Dean-Stark装置を用いた煩雑な共沸蒸留操作。
空気中の湿気に不安定なルイス酸触媒。

高価な貴金属を利用しない

レアメタルが不要 → 地域特異性の高い資源情勢に左右されない

高い触媒活性

第一世代DBAA触媒の課題

触媒合成の難易度の高さ

より低コスト, 短時間で簡便に合成可能な触媒開発が求められる。

より基質一般性の高い触媒

ヒドロキシカルボン酸に限定されず, 広範な基質に適用可能な触媒の開発が求められる。

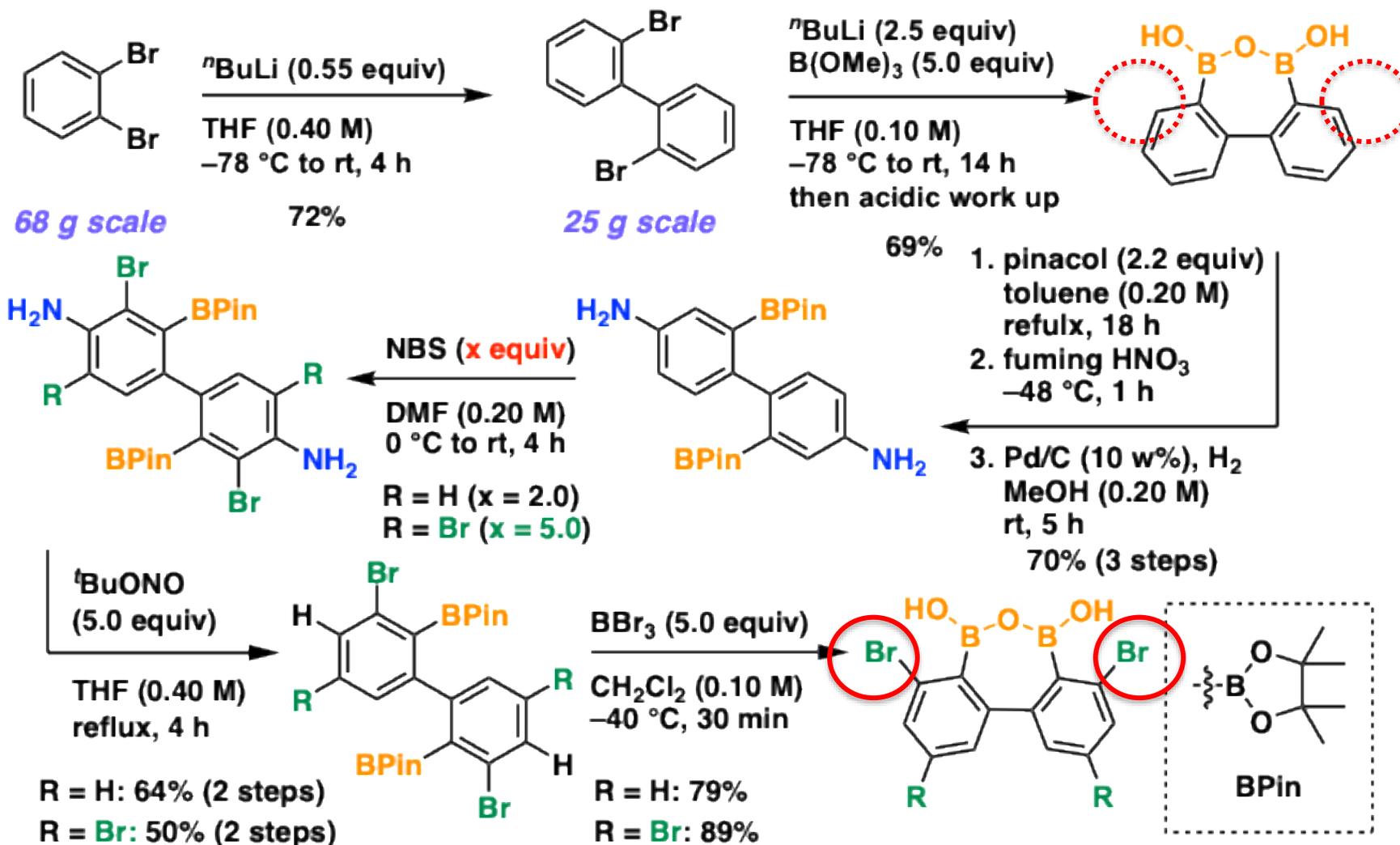
反応系に応じた自在な触媒設計

触媒構造チューニングが容易な触媒開発が求められる。

第一世代触媒の合成法

触媒合成に多工程を要する。

→ 単工程で合成可能な触媒の開発が課題であった。



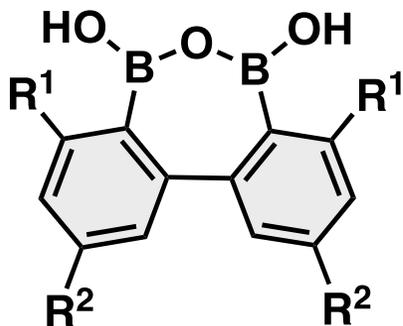
第二世代DBAA触媒の設計

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

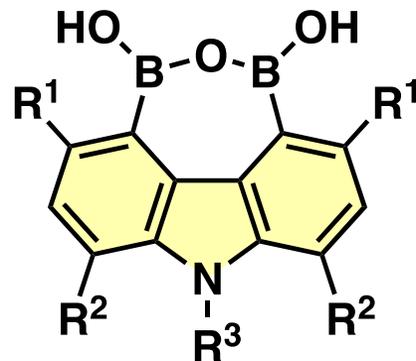
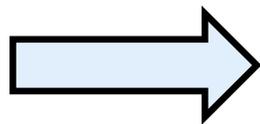
本発明技術は、化学構造中にアミドやペプチドを含む、**医薬品**や**農薬**，**化粧品**，**香料**，**機能性材料**の製造と開発への用途が予想される。

第二世代触媒は、**触媒の構造修飾が容易**であることから、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。



第一世代DBAA触媒

触媒合成の難易度の高さが課題

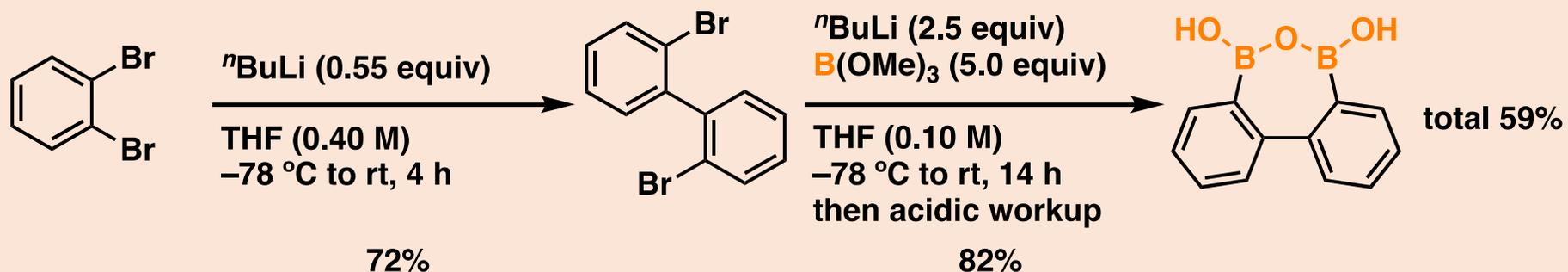


第二世代DBAA触媒

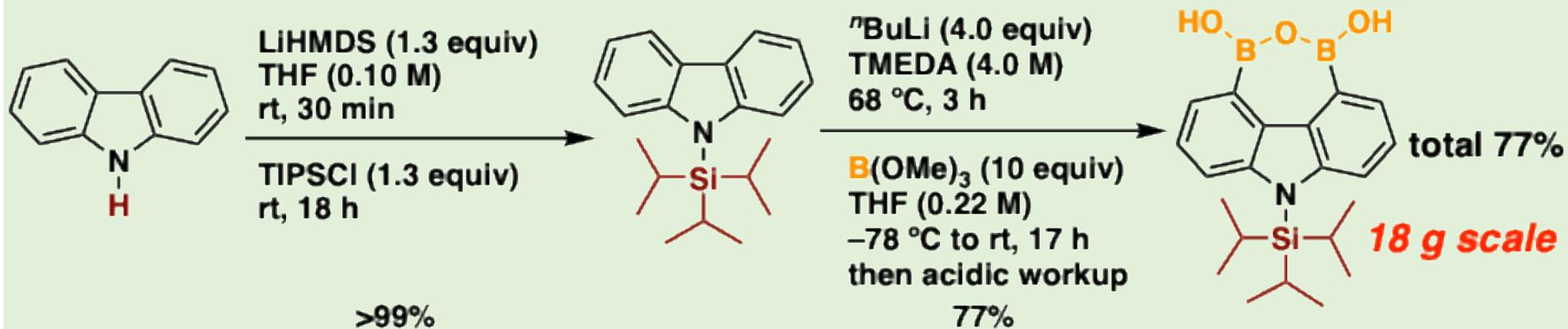
(特願2024-117102)

第二世代触媒の合成1 ～ 第一世代触媒との比較 ～

第一世代DBAA触媒の基本構造の合成

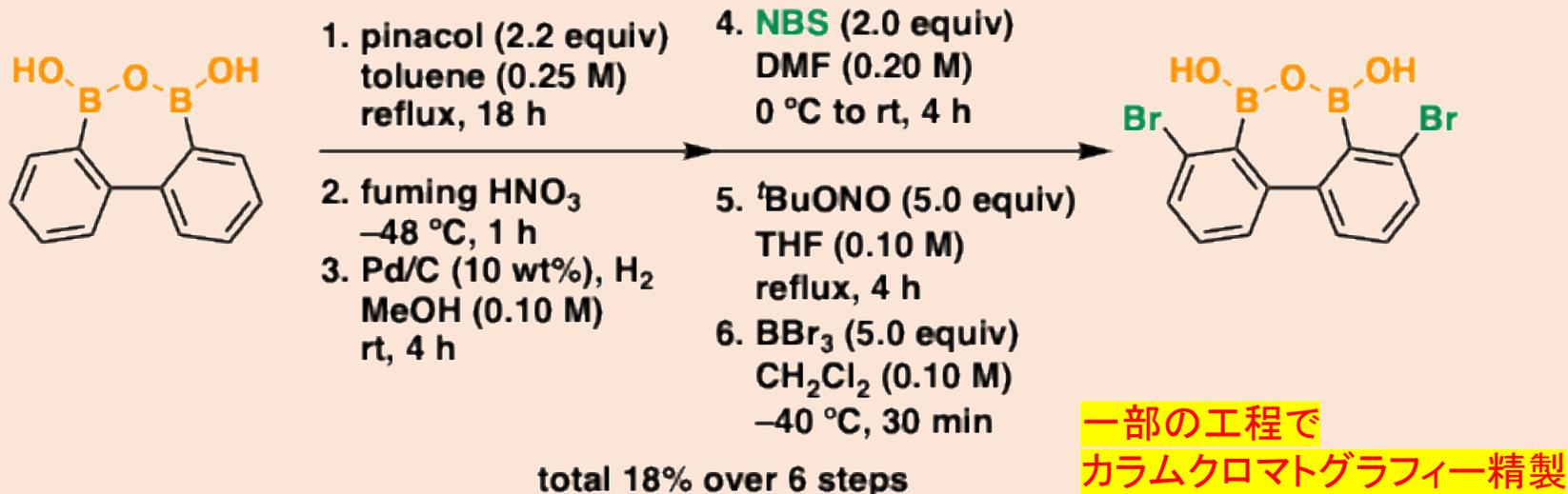


第二世代DBAA触媒の基本構造の合成

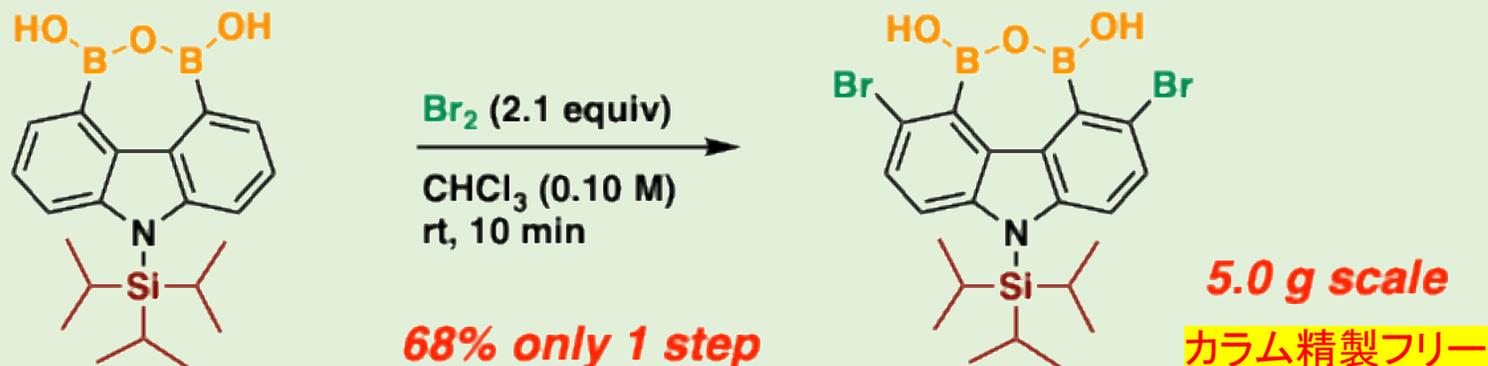


第二世代触媒の合成2 ～ 第一世代触媒との比較 ～

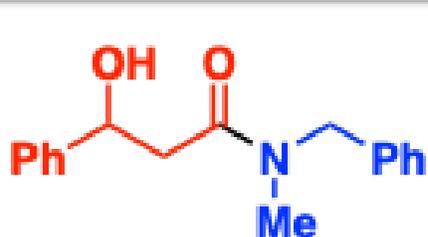
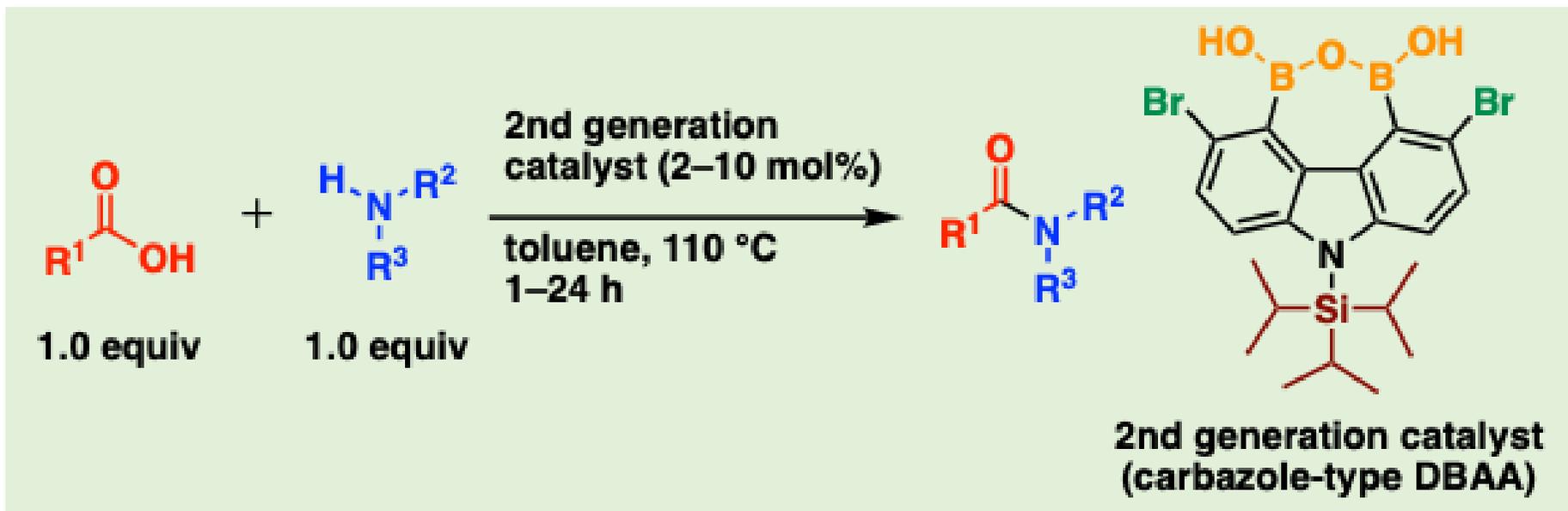
第一世代DBAA触媒の基本構造のハロゲン化



第二世代DBAA触媒の基本構造のハロゲン化

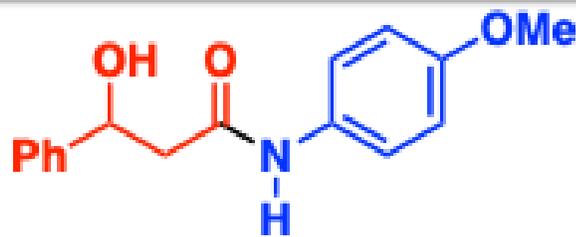


第二世代触媒の有用性1



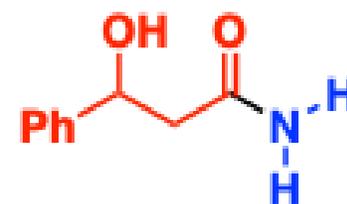
82%

ヒドロキシカルボン酸
由来の三級アミド



92%

低反応性芳香族アミン
にも適用可能



83%

アンモニア水溶液
にも適用可能

第一世代DBAA触媒の課題

✓ 触媒合成の難易度の高さ

より低コスト, 短時間で簡便に合成可能な触媒開発が求められる。

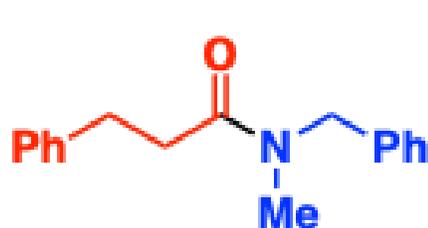
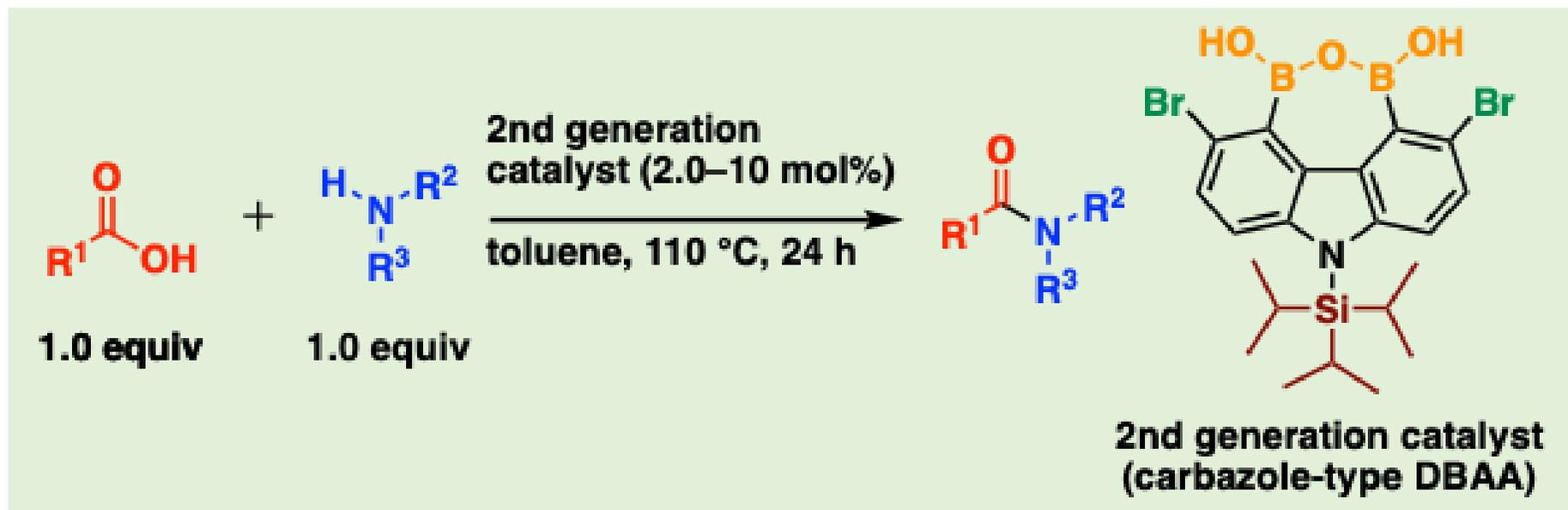
より基質一般性の高い触媒

ヒドロキシカルボン酸に限定されず, 広範な基質に適用可能な触媒の開発が求められる。

反応系に応じた自在な触媒設計

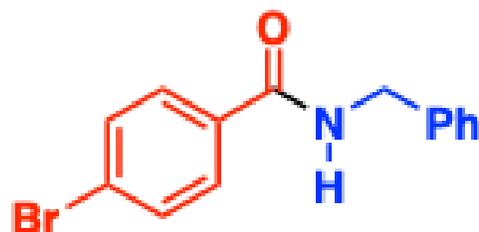
触媒構造チューニングが容易な触媒開発が求められる。

第二世代触媒の有用性2



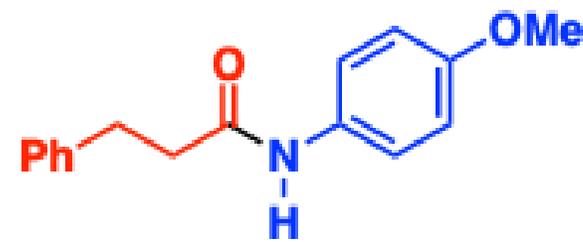
81%

単純カルボン酸
にも適用可能



82%

低反応性芳香族カルボン酸
にも適用可能



92%

低反応性芳香族アミン
にも適用可能

第一世代DBAA触媒の課題

✓ 触媒合成の難易度の高さ

より低コスト, 短時間で簡便に合成可能な触媒開発が求められる。

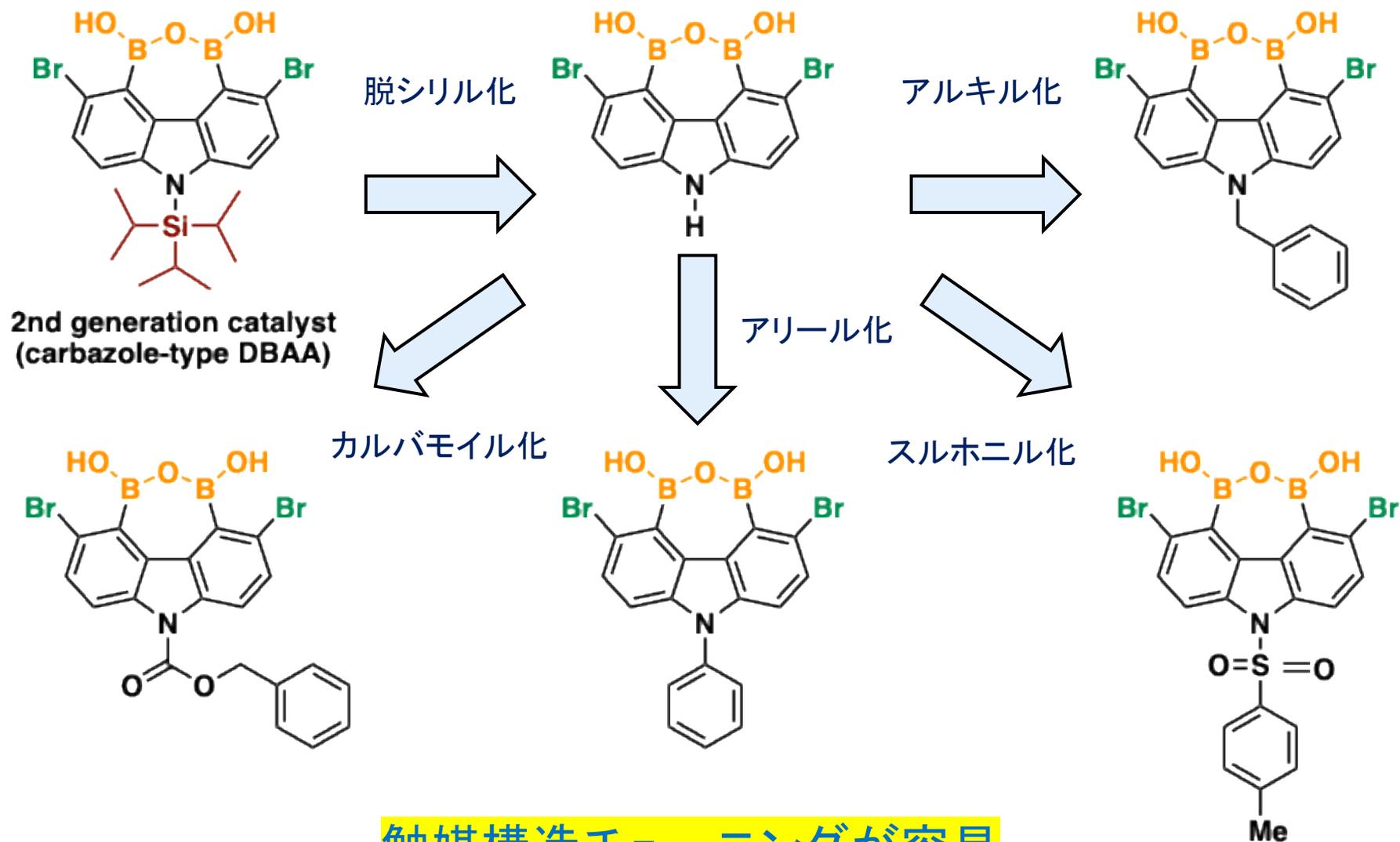
✓ より基質一般性の高い触媒

ヒドロキシカルボン酸に限定されず, 広範な基質に適用可能な触媒の開発が求められる。

反応系に応じた自在な触媒設計

触媒構造チューニングが容易な触媒開発が求められる。

第二世代触媒の有用性3



触媒構造チューニングが容易

第一世代DBAA触媒の課題

- ✓ 触媒合成の難易度の高さ

より低コスト, 短時間で簡便に合成可能な触媒開発が求められる。

- ✓ より基質一般性の高い触媒

ヒドロキシカルボン酸に限定されず, 広範な基質に適用可能な触媒の開発が求められる。

- ✓ 反応系に応じた自在な触媒設計

触媒構造チューニングが容易な触媒開発が求められる。

従来技術とその問題点

- 現在主流となっている、縮合剤を用いるアミド化反応は、**資源利用効率と環境調和性が低く、高コスト**。
- 従来の触媒的アミド化は、**厳密な脱水**（モレキュラーシーブスなどの脱水剤の添加、もしくはDean-Stark装置を用いた共沸操作）が**必須**であり、スケールアップ時の操作の煩雑さが課題になっていた。
- 従来の触媒は、**触媒の入手容易性**（高い合成難易度のために量的供給が困難、価格の低コスト化が困難）や**触媒の安定性**（空気中の湿気に不安定なため、不活性ガス雰囲気下で実施）に**課題**があった。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の触媒的アミド化反応で必須となっていた**厳密な脱水を必要とせず、スケールアップが容易。**
- 触媒の安定性が高い上、単工程で合成可能。触媒の量的供給が容易。**触媒価格の低コスト化を実現可能。**
- ヒドロキシカルボン酸のアミド化に限定されず、単純カルボン酸や反応性の芳香族アミン、アンモニア水など、**広範な基質に適用可能。**
- 触媒の構造チューニングが可能。反応系に応じた**テーラーメイドな触媒供給が可能。**

想定される用途

- 触媒の製品化・市販化
- アミド構造を有する医農薬品や香粧品のプロセス開発。
- アミド構造を有する医農薬品や香粧品のシーズ探索。
- 触媒反応技術の導出

【共同研究やライセンスアウトが期待される企業】

試薬会社・製薬会社・農薬会社・香粧品会社・
ジェネリックメーカー・医薬品中間体メーカー

実用化に向けた課題

- 触媒合成については、現在までに数グラムスケールで実施可能であることを確認済み。今後、触媒合成のスケールアップについて検討を行う必要がある。
- 各種アミド化反応における、反応条件の最適化検討を行い、基質適用範囲や官能基許容性を明確にする必要がある。
- 触媒構造の最適化を実施し、触媒量の低触媒化を実現する必要がある。
- 今後、本技術のペプチド合成への適用が見込まれる。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・触媒創製と触媒活性評価	
現在	・触媒の単工程合成を実現。 触媒ライブラリーの構築を検討中。	
1年以内	・触媒の製品化(市販化)検討 ・触媒の製造プロセスの最適化	試薬会社との共同研究実施 JSTのA-STEP事業へ応募し研究資金獲得
2年以内	・アミド製品の製造プロセスの最適化 (最適な触媒構造の探索及び, 反応条件, 後処理, 精製方法の精査)	製薬会社・農薬会社・ジェネリックメーカー・ 医薬品原体メーカーとの共同研究実施
3年以内	・生物活性アミドの創製 (アミド化合物の構造活性相関の実施)	製薬会社・農薬会社との共同研究実施

企業への期待

- 触媒合成のスケールアップ（触媒の大規模製造法の最適化検討）と触媒の市販化について、試薬会社との共同研究やライセンスアウトを希望。
- アミド構造を有する医農薬品や香粧品の製造を必要としている、製薬や農薬、香料、ジェネリック医薬品、医薬中間体関連企業との共同研究を希望。
- 生物活性アミドの探索を行っている企業にも、アミドを簡便に合成可能な、本技術の導入が有効と考える。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術により、アミドを簡便かつ環境に優しい手法で合成できるため、**生物活性アミドの探索**や**アミド製品の製造方法最適化**を検討している企業に貢献できると考えている。
- 要望のあるアミド化合物ごとに、**触媒構造の最適化**や**反応条件の最適化**に関する**共同研究**や**技術指導**が実施可能。
- 合成したアミド化合物群の提供を**共同研究**として可能。

本技術に関する知的財産権

発明の名称	アミド化合物の製造方法、化合物及び触媒
出願番号	特願2024-117102
出願人	学校法人日本大学
発明者	嶋田 修之

産学連携の経歴

- 2025年-2028年
複数の農薬・肥料関連の開発・製造企業と共同研究実施

お問い合わせ先

日本大学産官学連携知財センター

TEL : 03-5275-8139

E-mail : nubic@nihon-u.ac.jp