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

（北里大薬[1]・日本大文理[2]）○高橋 那央也[1]・髙橋 愛梨[2]・嶋田 修之[2]

Boronic Acid-Catalyzed Peptide Bond Formation Using Amino Esters

([1]*Department of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University*, [2]*Department of Chemistry, Nihon University*)
○Naoya Takahashi,[1] Airi Takahashi,[2] Naoyuki Shimada[2]

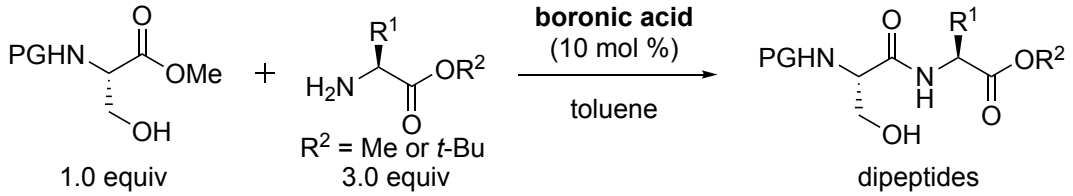
Direct Amidation of esters is one of the reliable methodologies for the construction of amide bonds. In this field, not only the conventional method using stoichiometric amounts of activating reagents but also the catalytic method has been developed to date. However, direct amidation using α-amino esters for the construction of peptide bonds is still limited. In this study, we successfully developed a boronic acid-catalyzed peptide bond formation using β-hydroxy α-amino esters.

Keywords : Peptide; α-Amino Ester; Boronic Acid; Catalysis, Chemoselectivity

アミドは医薬品や天然物骨格に普遍的に含まれる重要な化学結合様式であることから，効率的な合成手法の開発が強く望まれている。アミドの合成法は数多く存在しており，なかでもエステルを基質としたアミド化反応は古くから利用されてきた手法の一つである。本手法は化学量論量の活性化試薬を用いる方法論だけでなく，触媒反応への応用も多く知られている。しかしながら，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への応用例は未だ限定的である[1–4]。このような背景のもと今回我々は，ボロン酸触媒を用いたアミノ酸エステルを基質とする触媒的ペプチド結合形成反応の開発を目的として研究に着手した。

検討の結果，10 mol %のボロン酸触媒存在下，β-ヒドロキシ-α-アミノ酸メチルエステルと各種 α-アミノ酸エステルとの反応を行ったところ，トルエン溶媒中，対応するジペプチドが良好な収率かつ高い化学選択性で得られることを見出した(Scheme 1)。

Scheme 1. Boronic acid-catalyzed peptide bond formations



1) Oshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Fujii, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434–5436.
2) Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14218–14221.
3) Muramatsu, W.; Hattori, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12288–12295.
4) Nakashima, E.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103989.

© The Chemical Society of Japan