

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06986

研究課題名(和文)リン酸化剤の触媒的活性化に基づくリン酸エステル合成法の開発

研究課題名(英文) Development of synthetic methods of phosphate esters based on catalytic activation of phosphorylating agents

研究代表者

杉浦 正晴 (SUGIURA, Masaharu)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：00376592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、リン酸化剤や反応基質の触媒的活性化に基づいて、複数のヒドロキシ基をもつ反応基質を選択的にホスホリル化(リン酸化)する反応を開発することを目指した。その結果、(1)様々な第4周期遷移金属の塩がピロホスファートを触媒的に活性できること、(2)それらの金属塩に不斉配位子を組み合わせることで不斉触媒化が可能なこと、(3)無保護のグリセリンや2-アミノプロパン-1,3-ジオールの第一級ヒドロキシ基のみを選択的にモノホスホリル化できること、(4)2-カルボキシフェニルボロン酸がcis-1,2-ジオールを活性化してホスホリル化することのできる触媒となること、などを見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン酸化は生体内においても重要な反応であるが、現代の有機合成化学においては、複数のヒドロキシ基をもつ反応基質の特定のヒドロキシ基のみをホスホリル化してリン酸エステルとすることは依然として難しい課題であり、汎用的手法は確立されていない。本研究では、その端緒を得ることができた点において学術的意義がある。より実用的な合成法を目指して、さらなる検討を続けている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a reaction for selectively phosphorylating a substrate having multiple hydroxyl groups based on catalytic activation of phosphorylating agents or substrates. As a result, we found that (1) various salts of fourth-period transition metals can catalytically activate pyrophosphates to phosphorylate diols, (2) asymmetric catalysis is possible by combining these metal salts with chiral ligands, (3) only a primary hydroxyl group of unprotected glycerol and 2-aminopropane-1,3-diol can be selectively monophosphorylated, and (4) 2-carboxyphenylboronic acid can be used as a catalyst for activating cis-1,2-diols and phosphorylating them.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホスホリル化反応 リン酸化反応 リン酸エステル ホスホリル化剤 金属触媒 不斉配位子

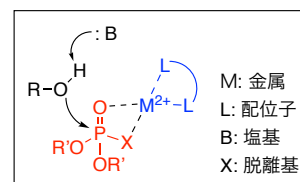
## 様式 C-19, F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

リン酸エステルは、生体内物質や医薬分子にも含まれる重要分子であるが、複数のヒドロキシ基をもつ反応基質の特定のヒドロキシ基のみをリン酸化してリン酸エステルを合成することは、現代の有機合成化学においては依然として難しい課題であり、Miller らによるペプチド触媒によるイノシトール-1-リン酸の合成 (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10125) や、本研究の途上で報告された Sculimbrene らによる 1,3-ジオールのホスホリル化 (*J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7450) があるものの、適用できる反応基質は限定的であり、汎用的手法は確立されていない。一方、筆者はピリジルエステルの金属触媒による活性化に基づき、ジオール類のモノアシル化反応が高い選択性で進行することを見出していた。

### 2. 研究の目的

以上を踏まえて、アシル化反応からホスホリル化（リン酸化）反応へと研究を展開し、リン酸化剤の触媒的活性化（右図）に基づいたリン酸エステル合成法を開発することを本研究の目的とした。



### 3. 研究の方法

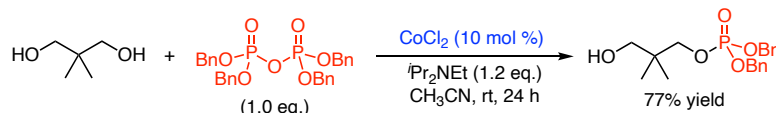
まず、目的のホスホリル化反応を実現するために適した反応基質、金属塩、ホスホリル化剤の探索を行う。続いて、見出された金属塩と様々な不斉配位子を組み合わせることで反応の不斉触媒化や標的分子合成へと展開する。

### 4. 研究成果

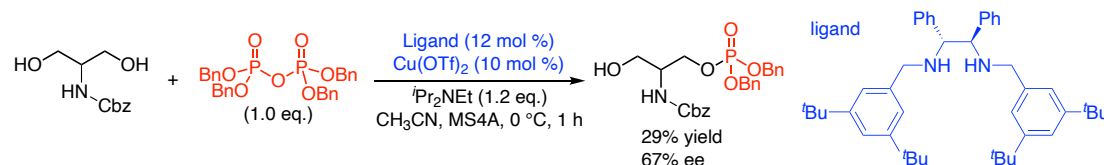
(1) 本研究の契機となった 2-ピリジルエステルによる 1,2-ジオールや 1,3-ジオール、カテコールの選択的モノアシル化について雑誌論文にまとめることができた。特に、触媒として塩化銅/ピバル酸銀/不斉配位子を用いることで、メソ酒石酸ジエステルの不斉非対称化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出し、カフタル酸のメソアナログの合成中間体を不斉合成できることなどを明らかにした。

(2) (1)の成果を踏まえて、ピリジルホスファートによるネオペンチルグリコールのホスホリル化の検討を行った。触媒となる第 4 周期遷移金属の塩を探索したところ、反応が進行する場合もあったが、再現性を得ることができなかった。

(3) ピリジルホスファートに代わりテトラベンジルピロホスファートによるネオペンチルグリコールのホスホリル化を検討した。第 4 周期遷移金属の塩を探索したところ、複数の金属塩に触媒活性を見出した。特に、コバルト塩や銅塩が良好な結果を与えた。

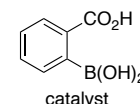


(4) (3)で見出した金属塩に様々な不斉配位子を組み合わせることで、保護 2-アミノプロパン-1,3-ジオールのホスホリル化反応の不斉触媒化（不斉非対称化）を検討した。その結果、C<sub>2</sub> 対称ジアミン配位子を用いた際に、低収率ながらも有意なエナンチオ選択性が得られることを見出した。



(5) 見出した触媒系を無保護のグリセリンや 2-アミノプロパン-1,3-ジオール類のホスホリル化に適用したところ、低収率ながらも第一級ヒドロキシ基のみを選択的にモノホスホリル化でき、エナンチオ選択性も得られることを見出した。

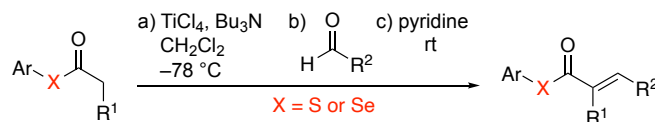
(6) 2-カルボキシフェニルボロン酸が、*cis*-シクロヘキサン-1,2-ジオールのクロロリン酸ジエステルによるホスホリル化において触媒となることを見出した。本ボロン酸触媒は *cis*-1,2 ジオールを選択的に活性化していると考えられる。



(7) (6)のホウ素触媒の開発に関連して、ヒドロキシカルボン酸触媒によるボロン酸の不斉共役付加を検討している。その結果、モノアシル酒石酸が、ウレア助触媒との組み合わせによって高

活性な不斉有機触媒となることを見出した。

(8) アシル化とホスホリル化との類比から、チオエステルやチオホスファートに興味を持って検討を行った。その結果、不飽和チオエステルやセレノエステルの新しい合成法を開発することができた。



以上の結果を踏まえて、より実用的な選択的ホスホリル化反応を目指してさらに検討を続けている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Boateng Alex, Harada Tokifumi, Ashikari Yasuhiko, Nakajima Makoto, Sugiura Masaharu	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis of conjugated multiunsaturated thioesters via one-pot TiCl <sub>4</sub> -promoted aldol condensation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2020.152280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimitsu Takuto, Kuboyama Yukinobu, Nishiguchi Sari, Nakajima Makoto, Sugiura Masaharu	4. 巻 22
2. 論文標題 O-Monoacyltartaric Acid/(Thio)urea Cooperative Organocatalysis for Enantioselective Conjugate Addition of Boronic Acid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3780-3784
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.0c00981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yuki, Michimuko Chiaki, Yamaguchi Koki, Nakajima Makoto, Sugiura Masaharu	4. 巻 84
2. 論文標題 Selective Monoacylation of Diols and Asymmetric Desymmetrization of Dialkyl meso-Tartrates Using 2-Pyridyl Esters as Acylating Agents and Metal Carboxylates as Catalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9313-9321
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.9b00827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加賀大貴, 田中凌, 真喜屋礼花, 奥村真由, 木下優里, 熊本淳志, 橋本勇輝, 中島誠, 杉浦正晴
2. 発表標題 金属触媒を用いる1,3-ジオールの選択的なモノホスホリル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Boateng Alex, 天野将之, 杉浦正晴
2. 発表標題 アルドール縮合や共役還元による生物活性セレノエステルの合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Boateng Alex, 杉浦正晴
2. 発表標題 Synthesis of Biologically Active Unsaturated Selenoesters using One-pot TiCl <sub>4</sub> -promoted Aldol Condensation
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Boateng Alex, 原田論史, 芦刈康彦, 中島誠, 杉浦正晴
2. 発表標題 四塩化チタンを用いるワンポットアルドール縮合によるポリエニルチオエステルの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Boateng Alex, 原田論史, 芦刈康彦, 中島誠, 杉浦正晴
2. 発表標題 Synthesis of Polyenyl Thioesters via One-pot TiCl <sub>4</sub> -Promoted Aldol Condensation
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉満拓斗, 西口采里, 久保山征宣, 中島誠, 杉浦正晴
2. 発表標題 0-モノアシル酒石酸を触媒とするボロン酸の不斉共役付加反応における助触媒の作用機序の解明
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉満拓斗, 西口采里, 久保山征宣, 中島誠, 杉浦正晴
2. 発表標題 0-モノアシル酒石酸触媒を用いるボロン酸の不斉共役付加反応の速度論的解析
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

崇城大学 研究業績テ&#12441;-タヘ&#12441;-ス <a href="http://rsrch.ofc.sojo-u.ac.jp/sjuhp/KgApp/k03/resid/S000356?local=1&amp;headerTitle=%E5%B4%87%E5%9F%8E%E5%A4%A7%E5%AD%A6">http://rsrch.ofc.sojo-u.ac.jp/sjuhp/KgApp/k03/resid/S000356?local=1&amp;headerTitle=%E5%B4%87%E5%9F%8E%E5%A4%A7%E5%AD%A6</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------