

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06971

研究課題名(和文)リン酸環状混合酸無水物の合成と脱水的触媒反応への応用

研究課題名(英文)Synthesis of cyclic phosphonic anhydride and its applications

研究代表者

牧野 一石 (Makino, Kazuishi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20302573

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)：生体内においてリン酸無水物はアデノシン三リン酸に代表されるように、優れた化学的反応性を有し、ヒドロキシ基やカルボキシ基のリン酸化反応の反応剤として機能する。とりわけ糖の1位ヒドロキシ基やアミノ酸のカルボキシ基がリン酸化された場合には、これらの官能基は脱離基へと変換され、グリコシド結合やペプチド結合の形成が促される。我々はこのような生体内で行われる反応をモデルとして、3つの環状リン酸無水物の合成を行い、カルボン酸とアミンとの脱水反応を伴う触媒的アミド化反応に適用したところ、低収率ながら目的とするアミドを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内において糖鎖やペプチドは極めて重要な働きをしており、その生理機能の解明や医薬品開発への応用のためには、これらの量的供給を可能とする実用的な方法論の開発が望まれている。本研究では、生体内におけるアミド化反応やグリコシル化反応をモデルとして、三次元構造が固定された環状リン酸無水物の合成と脱水反応を伴う触媒的アミド化反応への適用を目指し研究を行った。その結果、我々のデザインした環状リン酸無水物がカルボン酸とアミンとのアミド化反応を促すことが明らかになった。現状において触媒効率はいちの、環状リン酸無水物が分子触媒として機能する可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：In vivo, phosphoric acid anhydride, as represented by adenosine triphosphate, has excellent chemical reactivity and functions as a reactant for the phosphorylation of hydroxy and carboxy groups. In particular, when a hydroxy group at anomeric position of a sugar or a carboxy group of an amino acid is phosphorylated, these functional groups are converted to leaving groups, promoting the formation of glycosidic and peptidic linkages. Using such in vivo reactions as a model, we have synthesized the three cyclic phosphoric anhydrides and applied them to catalytic amidation reactions involving dehydration of carboxylic acid and amine to obtain the desired amide.

研究分野：有機化学

キーワード：環状リン酸無水物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子レベルでの生体機能の解明に伴い、ペプチドやタンパク質、糖質が様々な生理現象の発現や恒常性の維持に重要な働きをしていることが明らかになっている。このような分子生物学の目覚ましい進展は医薬品開発においても大きな影響を与えており、従来の低分子医薬品に加えて、抗体医薬という新たな創薬モダリティをもたらした。加えて中・高分子医薬品の開発が注目されるなか、簡便かつ経済性の優れた方法で、高純度なペプチドやタンパク質、糖質を大量に供給する方法が求められている。ペプチドや糖質を化学合成するためには、アミド結合またはアミド結合をいかに効率的に構築するかという点が重要となる。通常の方法では、これらの結合形成に先立ち、ペプチドではアミノ酸のカルボキシ基を酸塩化物や活性エステルに変換する必要があり、糖では1位に脱離基を導入する必要がある。このような二段階の化学変換は量論反応となることから、アトムエコノミーの点において問題となるだけでなく、工程数の増加に伴う様々な煩雑な操作が必要となる点においても望ましいものではない。また、アミド結合の形成に関してはカルボン酸とアミンとの縮合剤による方法論も古くから知られているが、化学量論反応であり、目的とするアミドとともに縮合剤に由来する廃棄物が大量に副生することが大きな問題となる。

このため、直接的な脱水反応による触媒的なアミド化反応やグリコシル化反応の検討が試みられているが、その多くはブロンステッド酸や金属ルイス酸によるものである。しかしながら、非常に強い酸を用いる必要があったり、多くの触媒量を必要としたりなどの問題を抱えており、多様な基質に適用可能な実用的なものとはいえないのが現状である。

2. 研究の目的

申請者は上記の学術的背景をもとに、生体や医薬品を構成する重要な結合様式であるアミド結合やグリコシド結合の形成を促す触媒反応の必要性を鑑み、従来とは異なる反応様式でこれら結合形成が可能となる有機触媒の開発を計画した。具体的には生体内におけるアミド化反応やグリコシル化反応をモデルとして、有機触媒となりうるリン酸残基を含む候補分子の設計を行ない、アミド化反応における触媒活性について検討した。

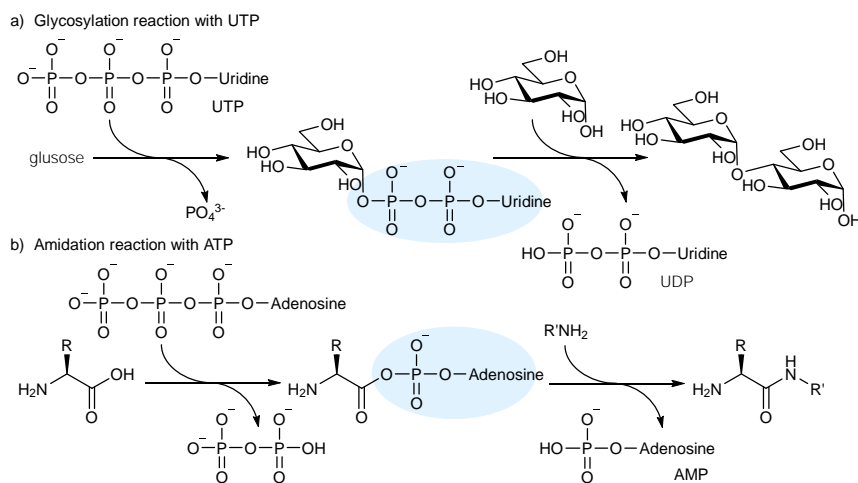
3. 研究の方法

生体内の酵素によるグリコシル化反応や一部のアミド化反応では、ヒドロキシ基やカルボキシ基がUTPやATPと反応することで、リン酸エステルまたはリン酸無水物へ変換されることで活性化を受ける (Scheme 1)。含リン脱離基は良い脱離能を有しており、これらの中間はグリコシルアクセプターやアミンと反応することによってグリ

コシドやアミドを与える。生理的条件下ではこのとき副生するUDPやAMPは、キナーゼなどの酵素が働くことによって、UTPやAMPに再生される。

しかしながら、化学平衡の観点からはUDPやAMPの脱水反応によるリン酸無水物の形成は熱力学的に極めて不利な過程であり、通常の反応条件下では可逆性は認められない (Scheme 1)。我々はリン酸無水物を触媒としての作用をもたせるためには、リン酸無水物を再生する過程に工夫が必要で

あると考え、2つのリン酸残基を分子内に固定化した環状構造をもつリン酸無水物 **1a - c** を触媒候補分子としてデザインした。これらの分子ではリン酸無水物を再生する過程が分子内反応となり、グリコシド化反応やアミド化反応を直接的な脱水反応による触媒反応が実現できると考



Scheme 1 Formation of glycosidic and amide bonds in vivo

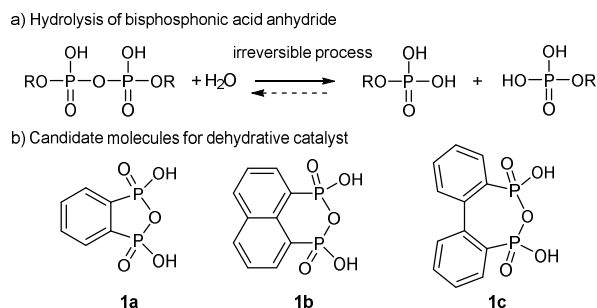


Figure 1 Molecular design for cyclic bisphosphonic acid anhydride

えた。

4. 研究成果

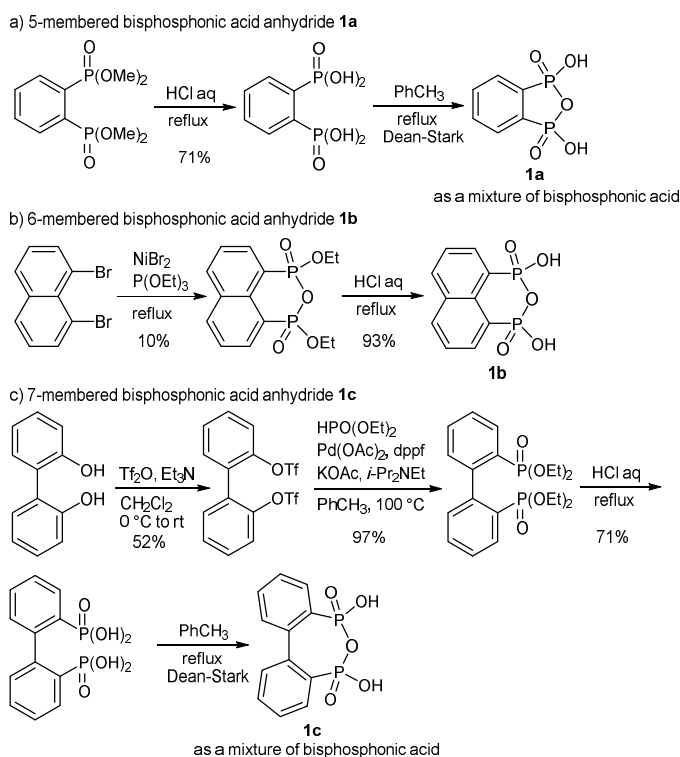
最初に触媒候補分子としてデザインした環状リン酸無水物 **1a-c** の合成を行った (Scheme 2)。5員環構造をもつ環状リン酸無水物 **1a** の合成は、ベンゼン 1,2-ビスホスホン酸エステルを塩酸加水分解し、その後、ビスホスホン酸をトルエン中で Dean-Stark を用いて加熱還流することで行った。なお、得られた生成物は、ビスホスホン酸とリン酸無水物 **1a** の混合物であった。

6員環構造をもつ環状リン酸無水物 **1b** の合成は、1,8-ジブロモナフタレンを原料として、NiBr₂ を用いた P(OEt)₃ のクロスカップリング反応によって2つのリン原子の導入を試みた。当初、我々はビスホスホン酸エステルが得られるものと考えていたが、たいへん興味深いことに環状リン酸無水物のエチルエステルが直接得られてくることが明らかになった。得られたリン酸エステルを塩酸加水分解することで、収率 93% で環状リン酸無水物 **1b** を単一化合物として得ることができた。

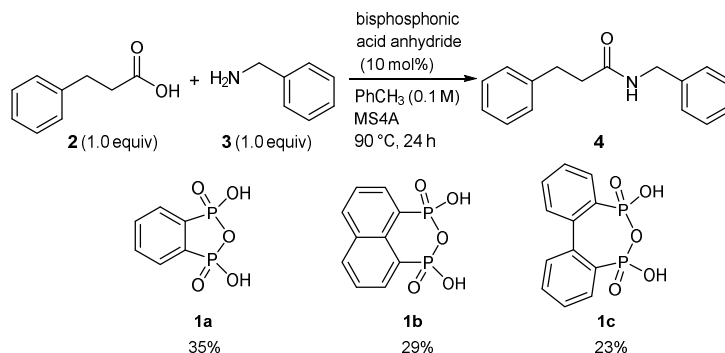
7員環構造をもつ環状リン酸無水物 **1c** については、2,2'-ビフェノールを原料として用い、ヒドロキシ基をトリフラートへと導いたのち、パラジウム触媒によるジエチルホスファイトとのクロスカップリング反応によって、ビスホスホン酸エステルを得た。これを塩酸加水分解することでビスホスホン酸へと変換し、最後にトルエン中で Dean-Stark を用いて加熱還流することで環状リン酸無水物への変換を行ったところ、5員環構造をもつ環状リン酸無水物の場合と同様に、環状リン酸無水物 **1c** とビスホスホン酸の混合物として生成物が得られた。

以上のように環状構造の異なる3種のリン酸無水物 **1a-c** を合成することによって、5員環および7員環構造をもつ環状リン酸無水物 **1a** および **1c** は開環しやすく比較的不安定であるが、7員環構造をもつ環状リン酸無水物 **1b** については空気中においても安定な化合物であることが明らかとなった。

次にこれらの環状リン酸無水物 **1a-c** を用いてアミド化反応における触媒活性について検討した。基質としてはフェニルプロピオン酸とベンジルアミンを用い、トルエン溶媒、モレキュラーシーブ 4A 存在下に 90°C の加熱条件において、10 mol% の環状リン酸無水物 **1a-c** をそれぞれ作用させた。その結果 **1a** を用いた場合には収率 35%、**1b** を用いた場合には収率 29%、**1c** を用いた場合には収率 23% で目的とするアミド **4** を与えた。本研究において環状リン酸無水物の合成法と物理化学的性質、さらにアミド化反応に対する適用可能性について知見を得ることができたが、今後はさらに反応性の優れた環状混合酸無水物の探索をしていく予定である。



Scheme 2 Synthesis of bisphosphonic acid anhydride **1a**, **1b** and **1c**



Scheme 3 An attempt at the catalytic amide bond formation with bisphosphonic acid anhydride

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuki Nakamura, Takayuki Ochiai, Kazuishi Makino, Naoyuki Shimada	4. 巻 69
2. 論文標題 Boronic Acid-Catalyzed Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of O-3'-Acyl Bisabolol b-D-Fucopyranoside Natural Products and Their Analogues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 281-285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c20-00834	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 該当する
1. 著者名 Naoyuki Shimada, Tomoya Sugimoto, Mao Noguchi, Chikako Ohira, Yutaro Kuwashima, Naoya Takahashi, Noriko Sato, Kazuishi Makino	4. 巻 86
2. 論文標題 Boronic Acid-Catalyzed Regioselective Koenigs-Knorr-Type Glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 5973-5982
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c00130	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 該当する
1. 著者名 Naoyuki Shimada, Naoki Ohse, Naoya Takahashi, Sari Urata, Masayoshi Koshizuka, Kazuishi Makino	4. 巻 32
2. 論文標題 Direct Synthesis of N-Protected Serine- and Threonine-Derived Weinreb Amides via Diboronic Acid Anhydride-Catalyzed Dehydrative Amidation: Application to the Concise Synthesis of Garner's Aldehyde	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1024-1028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0037-1610773	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 該当する
1. 著者名 Eisuke Kaji, Kazuishi Makino	4. 巻 38
2. 論文標題 Glycosylation reaction by using phenylboronic acid as a protective reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bio Industry	6. 最初と最後の頁 81-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Yamamoto, Daisuke; Hirano, Issei; Narushima, Yuki; Soga, Masayuki; Ansai, Hiromasa; Makino, Kazuishi	4. 巻 24
2. 論文標題 Stereoselective synthesis of the isoxazolidine ring via manganese(iii)-catalysed aminoperoxidation of unactivated alkenes using molecular oxygen in air under ambient conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 7162-7170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2GC02205B	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 該当する

〔学会発表〕 計28件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐藤大地、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的プロバルギル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会141年会(広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村優生、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した糖質の位置選択的アリル位置換反応
3. 学会等名 日本薬学会141年会(広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋那央也、大瀬尚希、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 -ヒドロキシWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会141年会(広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地隆誠、山本大介、松川大輔、牧野一石
2. 発表標題 、 -不飽和オキシムのジアステレオ選択的酸素付加型環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奈良輪裕樹、山本大介、星野純一、大庭有紀子、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型アミノヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、菊地隆誠、松川大輔、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による酸素付加型環化反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川真梨、若槻誠、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 B/Pd共触媒系を用いた糖質の位置選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋那央也、大瀬尚希、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物触媒を用いたWeinreb アミドの触媒的合成法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道姓建人、田代裕樹、山本大介、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体によるオキシムの環化反応を起点とする酸素付加型炭素 - 炭素結合形成反応の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋那央也、杉本智哉、嶋田修之、牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的Koenigs-Knorr型グリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野一石
2. 発表標題 新規触媒反応の開発と有機合成への応用
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム千葉 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋那央也, 牧野一石, 嶋田修之
2. 発表標題 水溶性アミンを基質とした触媒的脱水縮合アミド化反応の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本大介, 大庭有紀子, 奈良輪裕樹, 牧野一石
2. 発表標題 マンガン触媒による酸素付加型分子間アミノヒドロキシ化反応
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋那央也, 大瀬尚希, 牧野一石, 嶋田修之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 腰塚正佳, 牧野一石, 嶋田修之
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いた触媒的ペプチド合成
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成島悠樹, 山本大介, 平野一成, 曾我誠之, 安齋広将, 牧野一石
2. 発表標題 含フェロセン配位子を有するマンガン触媒による ジアステレオ選択的酸素付加型アミノペルオキシ化反応
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奈良輪裕樹, 山本大介, 大庭有紀子, 星野純一, 牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型ヒドラジニルヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊本准之介, 山本大介, 谷本和優, 牧野一石
2. 発表標題 マンガン触媒による酸素付加型ラクタム環構築法の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一柳彩花, 山本大介, 成島悠樹, 牧野一石
2. 発表標題 カルバマート類の触媒的オキソアミノ化反応の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 篠田開人, 腰塚正佳, 牧野一石, 嶋田修之
2. 発表標題 ジボロン酸無水物触媒を用いた ジケトピペラジンの簡便合成法の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬江結衣, 腰塚正佳, 牧野一石
2. 発表標題 HOBT部位を有するリン酸誘導体の合成
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田一真, 腰塚正佳, 牧野一石
2. 発表標題 ケイ酸 - スルホン酸の有機混合酸無水物の合成
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川菜, 腰塚正佳, 牧野一石
2. 発表標題 含フッ素有機混合酸無水物の合成
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柿沼博晨, 腰塚正佳, 牧野一石
2. 発表標題 有機環状リン酸無水物の合成
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奈良輪裕樹, 山本大介, 森舞, 牧野 一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型アミノヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩澤 太陽, 高橋 那央也, 牧野 一石, 嶋田 修之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 腰塚正佳, 篠田開人, 牧野一石, 嶋田修之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川 慎之輔, 中村 優生, 高橋 那央也, 牧野 一石, 嶋田 修之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北里大学薬学部医薬品化学教室 http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/medicinal/Welcome.html

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
---------	---------