

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15420

研究課題名(和文) 分子認識と動的共有結合による水酸基の位置選択的な触媒的直接リン酸モノエステル化

研究課題名(英文) Direct, catalytic, and site-selective phosphorylation of hydroxy group using molecular recognition and dynamic covalent bonding

研究代表者

山次 健三 (Yamatsugu, Kenzo)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：30646807

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：リン酸モノエステルは生理活性物質に見られる重要官能基であるため、その効率的合成法の確立は重要である。本研究では、アデノシル三リン酸などの生体内リン酸ドナーを活性化することで効率的に水酸基の無保護リン酸モノエステル化を促進する触媒の開発を目指した。結果、ホスホエノールピルビン酸をリン酸ドナー、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩を触媒とする触媒系を見出すことに成功し、低分子医薬品、糖、ペプチドを基質に出来る官能基許容性の高いリン酸化触媒系を見出した。本反応系は前例のないリン酸化活性種を生じて進行することも見出した。本触媒系は物質科学のみならず、医薬化学、生物学などにも重要であると言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン酸モノエステルは生理活性物質に見られる重要官能基であるため、その効率的合成法の確立は重要である。本研究では、アデノシル三リン酸などの生体内リン酸ドナーを活性化することで効率的に水酸基の無保護リン酸モノエステル化を促進する触媒の開発を目指した。結果、ホスホエノールピルビン酸をリン酸ドナー、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩を触媒とする触媒系を見出すことに成功し、低分子医薬品、糖、ペプチドを基質に出来る官能基許容性の高いリン酸化触媒系を見出した。本反応系は前例のないリン酸化活性種を生じて進行することも見出した。本触媒系は物質科学のみならず、医薬化学、生物学などにも重要であると言える。

研究成果の概要(英文)：Phosphorylation of alcohols is a fundamentally important reaction in both life science and physical science. Most of the chemical methods to date for synthesizing phosphate monoesters, however, require multistep sequences or are limited to specific types of substrates possibly due to harsh conditions. An alternative way to enable the simple production of phosphate monoesters from highly functionalized precursor alcohols is highly desired. We developed a catalytic phosphorylation of alcohols with high functional group tolerance using tetrabutylammonium hydrogen sulfate and phosphoenolpyruvic acid potassium salt as the catalyst and phosphoryl donor, respectively. This method enables the direct introduction of a nonprotected phosphate group to the hydroxy group of a diverse menu of alcohol substrates, through a generation of an unprecedented mixed anhydride species as an active phosphoryl donor. This catalytic phosphorylation is useful in diverse fields including biology and medicine.

研究分野：有機化学

キーワード：リン酸化 触媒 水酸基 ホスホエノールピルビン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リン酸モノエステルは生理活性物質に見られる重要官能基であるため、その効率的合成法の確立は重要である。また、対応する水酸基から物性を劇的に変化させるため、合成後期あるいは最終段階で効率的かつ直接的に無保護のリン酸モノエステルを導入する反応は、物質を新規生理活性物質へと効率的に変換するのに有用である。しかしながら、官能基化された基質に広く適用可能な一般的な方法は存在しなかった。

2. 研究の目的

本研究では、アデノシン三リン酸(ATP)などの生体内リン酸ドナーを認識・活性化する部位と基質分子を動的に認識する部位を併せ持つ分子が、近接効果によって効率的かつ位置選択的に水酸基の無保護リン酸モノエステル化反応を触媒すると仮説を立てた。これにより一般性高く適用可能なリン酸モノエステル化法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

ATPなどのリン酸ドナーを効率的に活性化する部位の開発と、基質を可逆的に認識する部位の開発を2つの主要課題として設定した。前者はグアニジノ基に代表されるカチオン性官能基を配置したカリックスアレーンによるアニオン性リン酸ドナーの静電的捕捉と活性化によって達成することとし、分子内量論反応を用いて最適化することとした。そのうち、後者を基質中の官能基とリン酸ドナー認識部位に導入する官能基間の動的共有結合の利用によって達成することとし、動的イミン形成に焦点を絞り触媒化を実現することとした。さらに様々な動的共有結合へと拡張することにより、広範囲な基質へと適用可能で、有用生理活性物質の直接的合成を可能にする触媒系へと進化させることを計画した。

4. 研究成果

まずは当初の計画通り、upper rimにグアニジノ基やアミノ基を持つ各種カリックスアレーン分子を合成し、それらがATPやホスホエノールピルビン酸(PEP)から分子内の水酸基にリン酸基を転移出来るかを検討した。その結果、upper rimに置く官能基としてはグアニジノ基が、リン酸ドナーとしてはPEPが優れていることがわかり、分子内反応において水酸基を67%収率でリン酸化できることを明らかとした。しかし、本系を分子間反応に展開しようと試みたが、効率的な反応系へと展開することはできなかった。

そうした検討の中で興味深い知見を見出した。すなわち3-phenyl-1-propanolを基質として用いて検討を行う中で、PEPのカリウム塩(PEP-K)を用いた時にはリン酸化反応が進行しない一方で、プロトン化したPEP-Hを用いた時には42%収率で進行した(図1)。

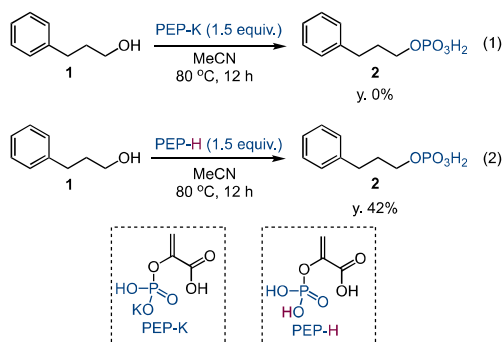
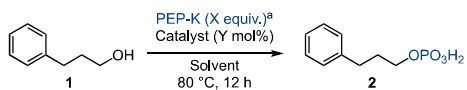


図1 PEP-KとPEP-Hの反応性の違い

この結果を受けて PEP-K をリン酸ドナー、各種プレンステッド酸を触媒として検討したところ、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩を用いた時に触媒的なリン酸化反応が進行することがわかり(図2、Entry 6)。最適化の結果、PEP-Kを4.5当量、TBAHSを30 mol%、DMF中100度で反応を行うことで、88%収率でリン酸化反応が進行することを見出した。



Entry	X	Y	Catalyst	pK_{a1}^b	Solvent ^c	NMR yield
1	1.5	20	-	-	MeCN	0%
2	1.5	20	Tetrazole	4.90	MeCN	0%
3	1.5	20	Benzoic acid	4.21	MeCN	0%
4	1.5	20	2-Chlorobenzoic acid	2.89	MeCN	0%
5	1.5	20	H ₃ PO ₄	2.12	MeCN	4%
6	1.5	20	NBu ₄ HSO ₄	1.99	MeCN	35%
7	1.5	20	10-Camphorsulfonic acid	1.20	MeCN	6%
8	1.5	20	TFA	-0.25	MeCN	2%
9	1.5	20	NBu ₄ BF ₄	-	MeCN	0%
10	1.5	20	NBu ₄ PF ₆	-	MeCN	0%
11	1.5	20	NBu ₄ HSO ₄	1.99	DMF	43%
12 ^d	3.0	30	NBu ₄ HSO ₄	1.99	DMF	80%
13 ^d	3.0	30	NaHSO ₄	1.99	DMF	38%
14 ^d	3.0	30	KHSO ₄	1.99	DMF	33%
15 ^d	3.0	30	NMe ₄ HSO ₄	1.99	DMF	49%
16 ^e	4.5	30	NBu ₄ HSO ₄	1.99	DMF	88%

^aThe value of pK_{a1} of PEP-H is less than 2. ^bValues in water are shown for reference. ^c0.1 M for entries 1-11 and 0.2 M for entries 12-16. ^d24 h. ^e100 °C, 6 h

図2 反応条件の最適化

本反応は高い官能基許容性を有し、分子内にカルボン酸、アルデヒド、保護アミノ基などが存在しても進行する。特に官能基化された医薬品や糖、ペプチドを基質として用いても水酸基選択的にリン酸化反応が進行することは興味深い(図3)。

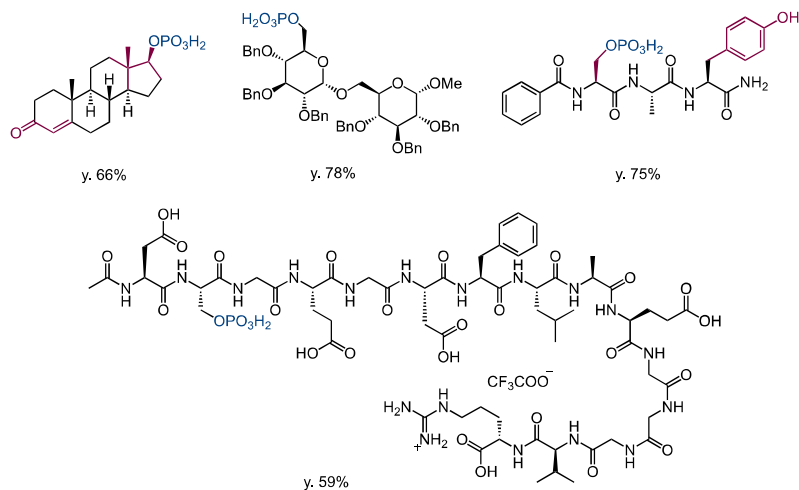


図3 基質適用範囲の例

本反応の反応機構に関して、核磁気共鳴法、質量分析法、DFT 計算等を用いて検討した結果、TBAHS はブレンステッド酸としてだけでなく求核触媒としても働いていることが示唆され、また、前例のない混合酸無水物 POSOP をリン酸化活性種として進行していることを見出した (図 4)。

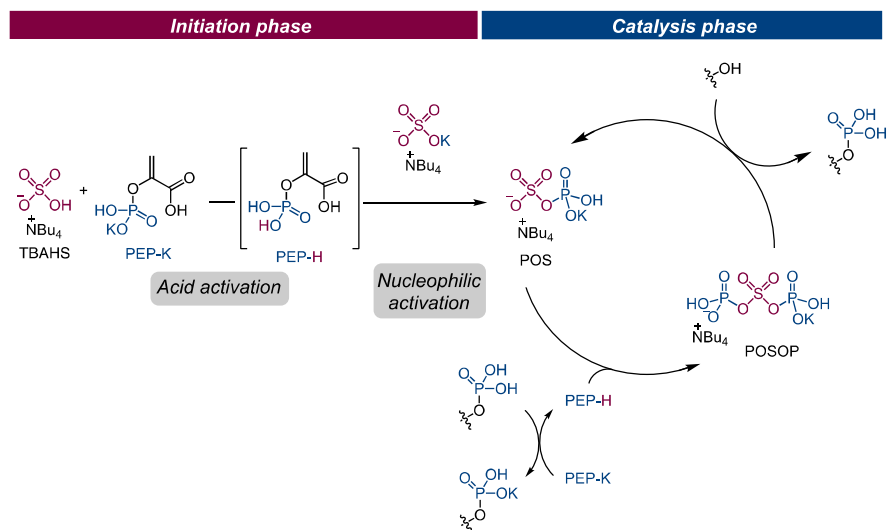


図4 想定反応機構

本反応の開発により、複雑に官能基化されたリン酸化医薬品やリン酸化生理活性物質を効率的に生産することが可能になり、医薬化学や生物学を含む幅広い研究領域に重要な貢献ができたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Domon K., Puripat M., Fujiyoshi K., Hatanaka M., Kawashima S. A., Yamatsugu K., Kanai M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Catalytic Chemoselective O-Phosphorylation of Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscentsci.9b01272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 土門憲史、山次健三、金井求
2. 発表標題 触媒的無保護リン酸エステル化反応の開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山次健三、土門憲史、Maneeporn Puripat、畑中美穂、川島茂裕、金井求
2. 発表標題 高い官能基許容性を有する水酸基の触媒的単段階リン酸化反応の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー 学会第14回年会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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