



Title	新しいホスホリル化剤, 2- (N, N-Dimethylamino) - 4-nitrophenyl Phosphateに関する研究
Author(s)	田口, 善彦
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31797">https://hdl.handle.net/11094/31797</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【 4 】

氏名・(本籍) 田 口 善 彦  
 学位の種類 薬 学 博 士  
 学位記番号 第 3 6 4 4 号  
 学位授与の日付 昭和 51 年 4 月 5 日  
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当  
 学位論文題目 新しいホスホリル化剤, 2-(N,N-Dimethylamino)-4-nitrophenyl Phosphate に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 田村 恭光  
 (副査) 教授 吉岡 一郎 教授 池原 森男 教授 枡井雅一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

核酸、補酵素などの有機リン酸誘導体は医薬品、農薬及び食品添加物等として重要な役割りを果たしており、近年、その化学的合成法は急速に進歩し数多くのホスホリル化剤が開発されてきた。各種ホスホリル化における共通の問題点はリン酸が三塩基性酸であるため選択的反応を行うにはリン酸に保護基を導入することが必要なことである。保護基としてはベンジル、<sup>1)</sup> β-シアノエチル、<sup>2)</sup> モルホリノ<sup>3)</sup> 基などが繁用されているがなお完全なホスホリル化剤としての条件を満たし得ないのが現状である。Hataら<sup>4)</sup> は従来の保護基に“活性可能”という新しい概念を導入し、保護基を必要に応じて活性化し

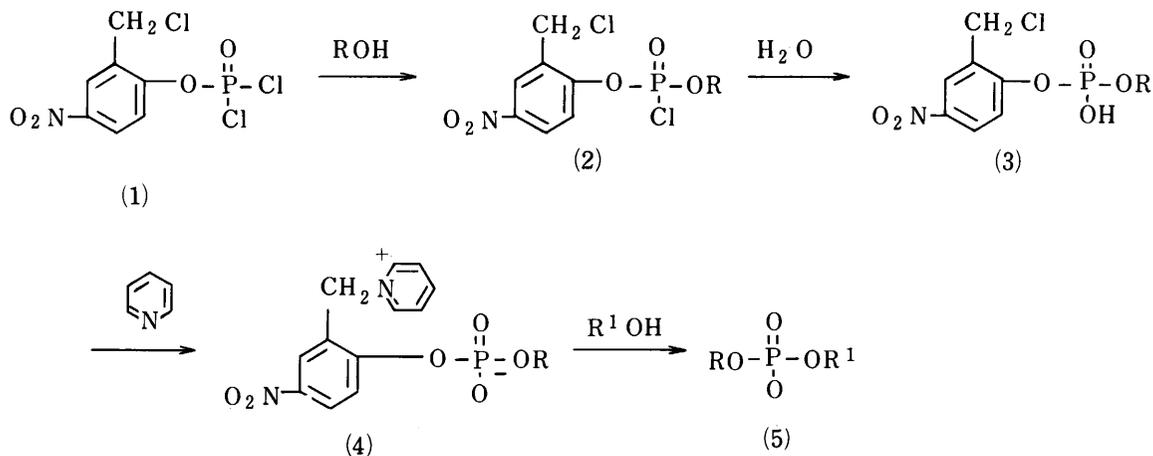


Chart I

て脱保護やホスホリル化を行なわせることに成功している。即ち、保護基として2-クロロメチル-4-ニトロフェニル基を選びピリジンによって活性化し、これらによりアルコール類をホスホリル化している。

しかし、2-chloromethyl-4-nitrophenyl phosphorodichloridate (1)は活性な3つのCl原子を有しているためアミノアルコールのホスホリル化に対して反応が複雑となり核酸合成には応用できない。

そこで著者は、さらに反応性、選択性に富むホスホリル化剤の開発を目的とし本研究を始めた。先ず(1)の活性な3つのCl原子をなくしたN- [2- (dihydrogen phosphoroxy)-5- nitrobenzyl]pyridinium hydroxide 分子内塩(6)を用いアミノアルコールとの反応を試みたが三級アミノ基を有するアルコールに対してのみ適用可能で、他のアミノアルコールに対しては適用できなかった。又、その反応機構を検討したところ、Chart II に示した如く主として5-nitro-2-quinomethide (7)とメタリン酸(8)とを經由する反応がおこなわれていることがわかった。

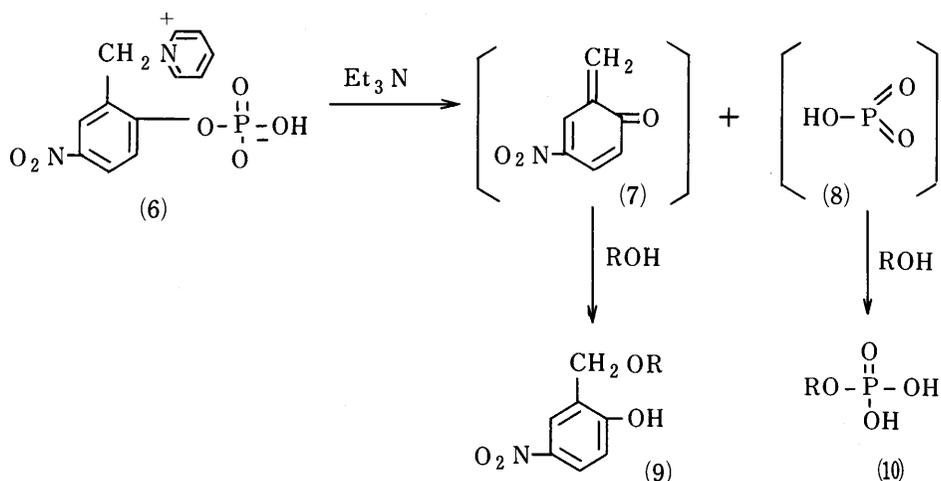


Chart II

そこで(7), (8)が中間に生成しないホスホリル化剤で(6)より活性が強いと思われる2-(N, N-dimethyl-amino)-4-nitrophenyl phosphate (11a) をデザインし、その合成を行なった。(11a) は電子吸引基のニトロ基と電子供与基のジメチルアミノ基とを有する安定な化合物であるがホスホリル化に際してジメチルアミノ基をプロトネーションさせ電子吸引基に変換させると共に、アミノアルコールを反応させる場合にはそのアミノ基もプロトネーションによって不活性化し副反応を防ぐことができると考えられた。

ここに得られた (11a) を用いそのホスホリル化能を調べたところ、アミノアルコールを含む一般アルコール類のホスホリル化が可能であるばかりか、一級、二級水酸基の選択的ホスホリル化が行なえることも明らかになった。

さらにこの利点に着目し、ヌクレオサイド類のホスホリル化に応用してヌクレオサイド5'-ホスフ

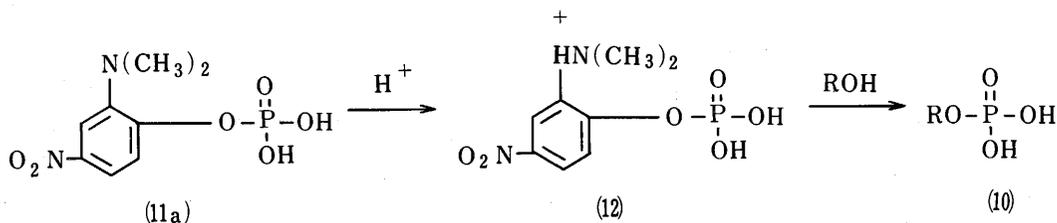


Chart III

エート、ヌクレオサイド3',5'-サイクリックホスフェート及び2',3'-サイクリックコエンザイムAの簡易合成法を見出した。

§ 1. N- [2- (Dihydrogen phosphoroxy)-5-nitrobenzyl]pyridinium hydroxide分子内塩によるホスホリル化反応

N- [2- (Dihydrogen phosphoroxy)-5-nitrobenzyl]pyridinium hydroxide分子内塩(6)はホスホロジクロリデート(1)を加水分解し、次いでピリジン処理することにより容易に合成された。(6)によるアルコールのホスホリル化反応はトリエチルアミンを加えないと alkyl dihydrogen phosphate (10)は得られずピロリン酸(14)が生成した。しかし、反応系にトリエチルアミンを加えると30~58%で(10)及びエーテル(9)が得られた。この反応は種々検討した結果、主としてChart IIで示した機構で進行していることがわかった。又、N,N-diethylaminoethanolをホスホリル化した場合に相当する(10)を71%で得ることができた。

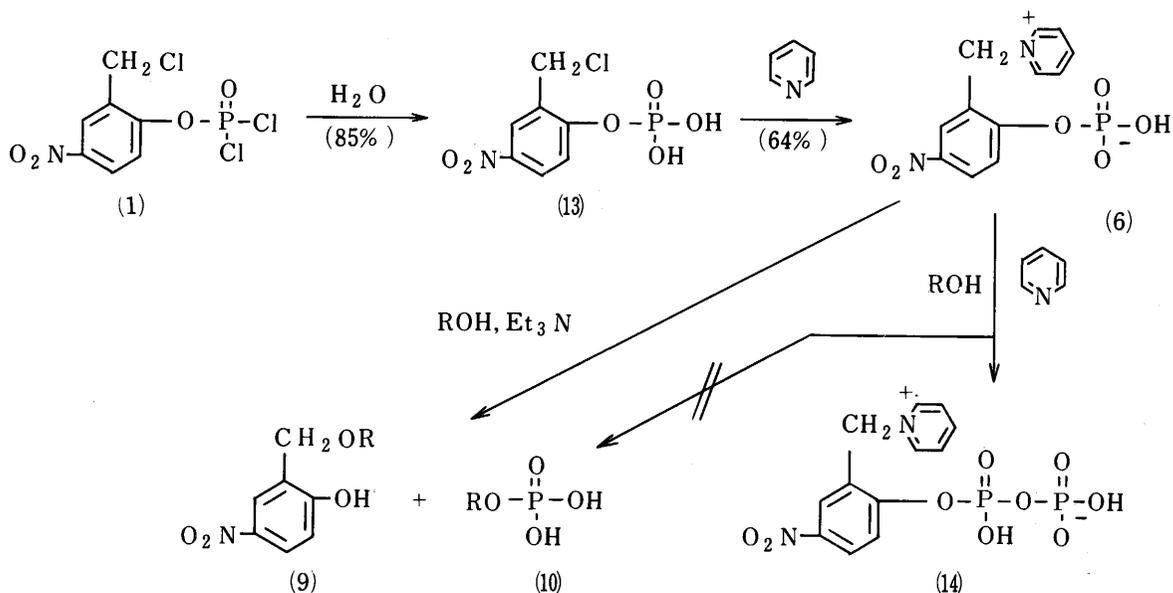


Chart IV

§ 2. 2- (N,N-Dialkylamino)-4-nitrophenyl phosphateの合成並びにアルコール類との反応

2- (N,N-Dialkylamino)-4-nitrophenyl phosphate (11a) は2-amino-4-nitrophenol(15)をトリエチルアミン等の塩基存在下, ヨードアルキルにて選択的にN-アルキル化し, 次いでオキシ塩化リンにてホスホリル化, 加水分解することにより得た。これらのホスホリル化剤 (11a, R=CH<sub>3</sub>), (11b, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) はピリジニウムメチル誘導体(6)に比し極めて高い反応性を示し, 中でも (11a) が最も高いホスホリル化能を有することがわかった。

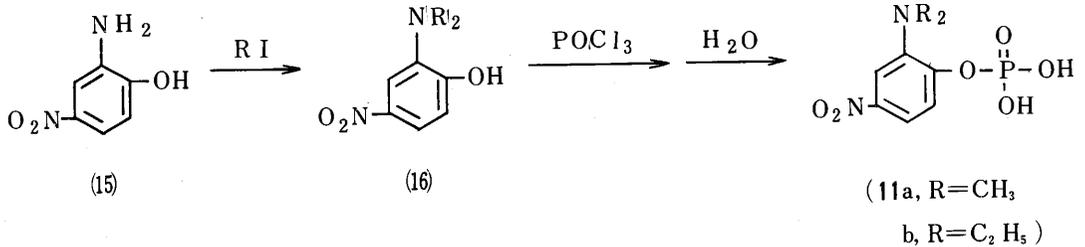


Chart V

(11a) とアルコールとの反応はプロトン源を加えることにより促進され1当量のアルコールを用いても好収率でアルキルホスフェート(10)を与えた。又, アミノアルコール類も水酸基のみが選択的にホスホリル化をうけることがわかった。しかし, メルカプトエタノールに対してはSH基のホスホリル化が優先した。

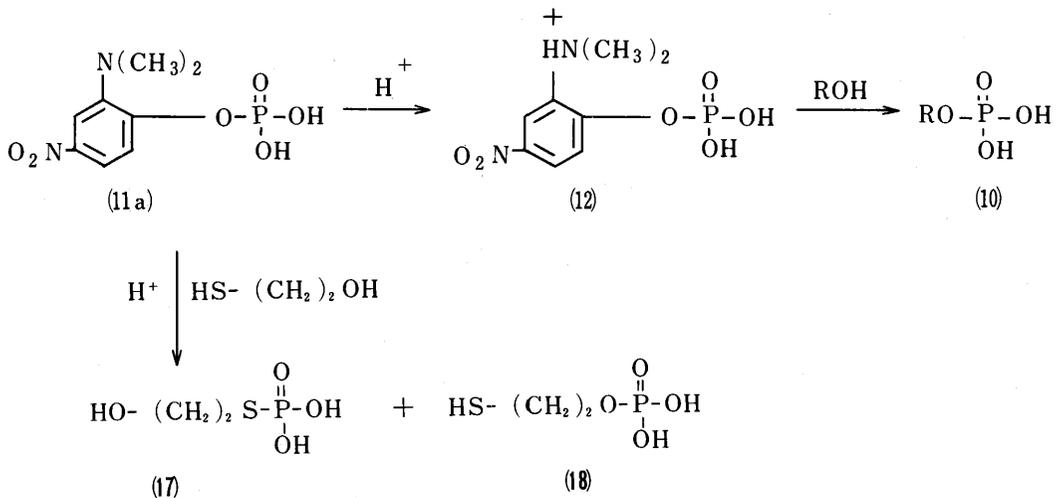


Chart VI

§ 3. 一級, 二級水酸基の選択的ホスホリル化反応

1,2-プロパンジオールやグリセリンのような一級, 二級水酸基を併せもつ化合物に対し, ホスホリル化剤 (11a) 等をモル使用すると一級水酸基のみが選択的にホスホリル化され好収率でホスフェー

ト(19), (20)を得た。又、核酸合成に広い用途をもつヌクレオサイド5'-リン酸も同一条件下で無保護のヌクレオサイドから簡単な単離操作で合成することができた。

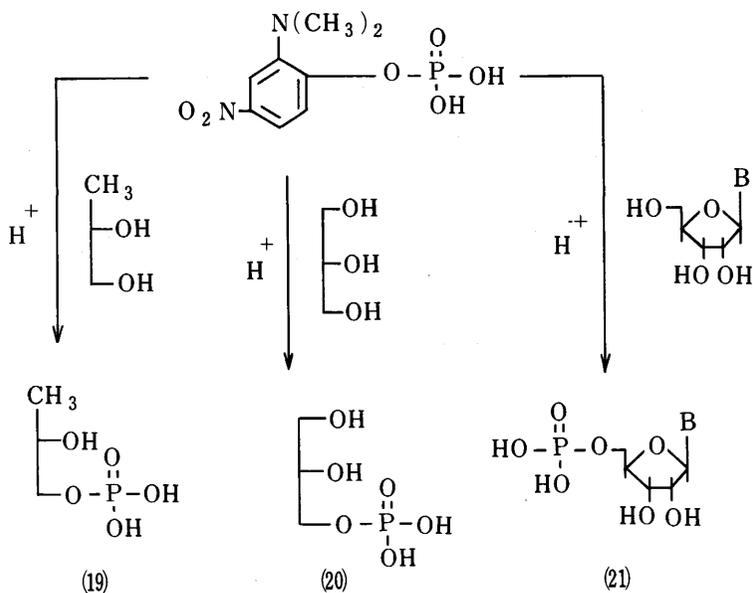


Chart VI

#### § 4. Nucleoside cyclic phosphate の合成

3',5'-cAMPは生体内代謝調節物質として近年注目を浴びている化合物である。著者はヌクレオサイドと1.5当量のプロホリル化剤(11a)とをDMF中DCCにより縮合させヌクレオサイドの5'-OH

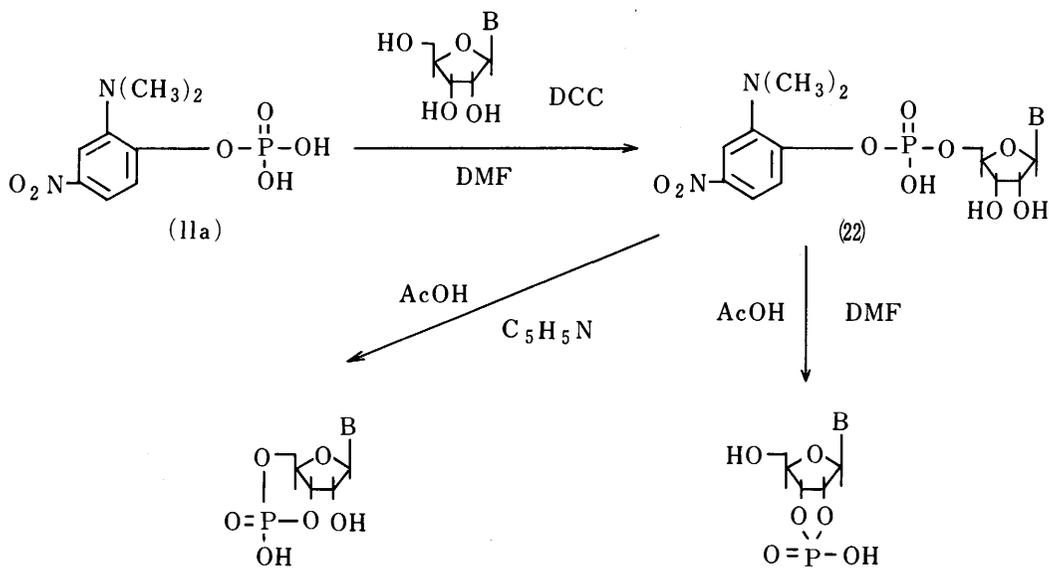


Chart VII

基に選択的にホスホリル化された nucleoside 5'- [2- (N, N-dimethylamino)-4-nitrophenyl] phosphate (22)を得ることができた。(22)はピリジン中プロトン源の付加により nucleoside 3',5'-cyclic phosphate (23)を与えた。

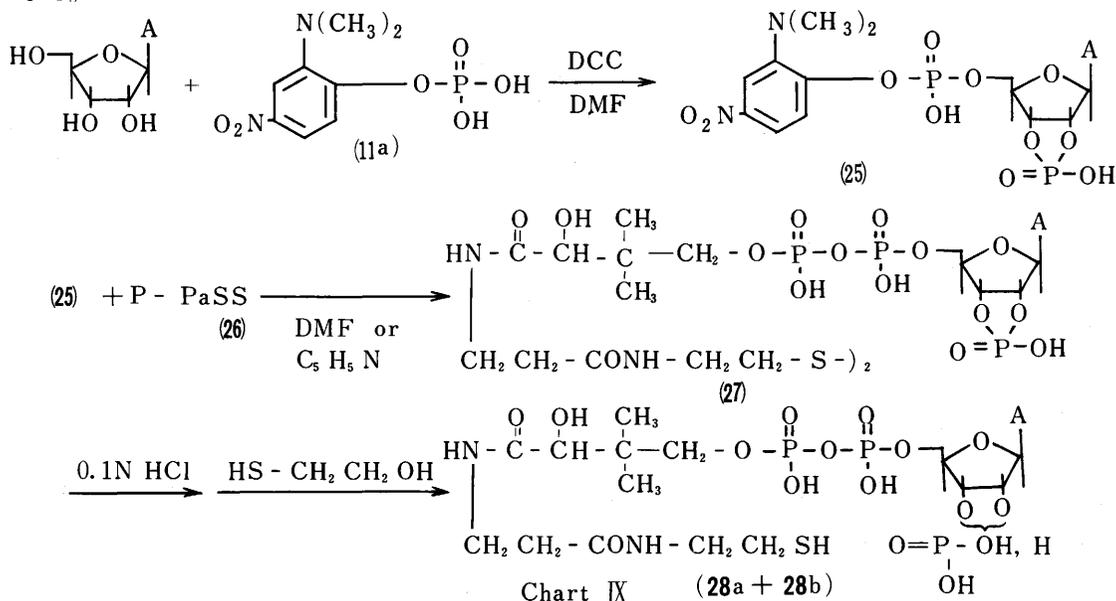
そこでサイクリックホスフェート (23)を対応するヌクレオサイドから一挙に合成するためにホスホリル化剤 (11a) に対して2当量のヌクレオサイドを用いてDMF中DCCにて室温下1日反応させ、次いでプロトン源を加えて加熱すると予期に反し nucleoside 2',3'-cyclic phosphate (24)が得られた。しかし、cyclizationをピリジン中に行なった場合には目的とする3',5'-cyclic phosphate (23)を得ることができた。

### § 5. 2',3'-cyclic Coenzyme Aの合成

2',3'-cyclic Coenzyme Aは生化学試薬や医薬として近年興味をもたれている Coenzyme Aの前駆物質であり未だ単離されていない。従来 Coenzyme Aの合成法としては数種報告されているが<sup>5)</sup> いずれもその行程が迂遠であったり低収率である等の欠点をもっている。

著者は新しいホスホリル化剤 (11a) を用いる2',3'-cyclic Coenzyme Aの簡易合成法を見出した。即ち、adenosineにDMF中3当量のホスホリル化剤 (11a) をDCCで縮合させることにより一挙に adenosine-2',3' cyclic, 5'- [2 (N, N-dimethylamino)-4-nitrophenyl] diphosphate (25)を得た。

次に(25)と公知の方法で得られる pantethine-4'-phosphate (26)とをピリジン或いはDMF中プロトン源の存在下、50~60°に加温することにより高収率で2',3'-cyclic Coenzyme A (27)を得ることができた。(27)はさらに0.1N-HClでcyclic phosphate bondを開裂させ、メルカプトエタノールにて還元し、DEAEセルロースカラムを用いて Coenzyme A (28a) 及び iso-Coenzyme A (28b) の混合物として分離し phosphotransacetylase による Coenzyme A 活性を調べたところ、102%の活性を示した。



## 結 論

新しく合成した2- (N,N-dimethylamino)-4-nitrophenyl phosphateはプロトン源を加えることにより高い反応性及び選択性のあるホスホリル化剤として作用することを見出した。本試薬はアミノ基とは全く反応しないので核酸、補酵素等の合成に特に有用な試薬であると考えられる。

## 引用文献

- 1) F. R. Atherton, J. T. Openshaw and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, (1945) 382.
- 2) G. M. Tener, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 159 (1961).
- 3) a) H. A. C. Montgomery and J. H. Turnbull, *J. Chem. Soc.*, (1958) 1963. b) M. Ikehara and E. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **10**, 536 (1962). c) M. Ikehara and E. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 435 (1963).
- 4) T. Hata, Y. Mushika and T. Mukaiyama, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 4532 (1969).
- 5) a) J. G. Moffatt and H. G. Khorana, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 663 (1961). b) A. M. Michelson, *Biochim. Biophys. Acta*, **93**, 71 (1964). c) W. Gruber, F. Lynen, *Ann.*, **659**, 139 (1962). d) M. Shimizu, O. Nagase, S. Okada, Y. Hosokawa, H. Tagawa, Y. Abiko and T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 655 (1967). e) M. Hashimoto and T. Mukaiyama, *Chemistry Letters*, 595 (1972).

## 論文の審査結果の要旨

本論文は2- (N,N-dimethylamino)-4-nitrophenyl phosphateがプロトンを加えることにより高い反応性と選択性のあるホスホリル化剤となることを明らかにしたもので、本試薬はアミノ基とは全く反応せず、従って、核酸、補酵素などの合成に有用な新ホスホリル化剤となることを示した。合成化学に寄与するところ大で学位論文に価するものと認める。