

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19550166
 研究課題名（和文）イノシトールの DMSO 可溶化による選択的モノ置換体合成と活性・機能物質への変換
 研究課題名（英文）Regioselective substitution of inositol based on its solubilization in DMSO and synthesis of inositol-based functional materials
 研究代表者
 渡辺 裕 (WATANABE YUTAKA)
 愛媛大学・大学院理工学研究科・教授
 研究者番号：40114722

研究成果の概要（和文）：イノシトールを溶かす特別の溶媒が見つかり、この溶液中で置換基を選択的に導入する新しい合成手法を見出した。これにより従来は5工程ほど要するものを一段階で合成できるようになった。この簡便合成を利用して、生物活性物質や界面活性をもつものを探索し期待のもてるものが見つかってきた。今後より良いものに改良していく。一方、その反応中に起こる副反応をケトアミドの合成法に仕上げた。また、特別な溶媒系でも円滑に進行させるスズ試薬を用いる有効な方法を見出した

研究成果の概要（英文）：A new method for the selective introduction of a substituent to inositol was developed by its solubilization in special solvents. The method realized one-step synthesis of a desired one or two substituted inositol derivative, which is required five steps at least to prepare in usual manner. We designed and made some derivatives to explore a biologically active and surface-active materials. The problematic solvents used here directed us to develop a new method for the synthesis of 3-ketoamide, and a tin-mediated substitution reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：合成化学、イノシトール、選択的反応、DMSO、糖化学

1. 研究開始当初の背景

イノシトールリン脂質やイノシトールリン酸が細胞内の情報伝達に関わる重要物質であることがわかって以来、それらの化学合成が盛んに研究されてきた。その結果、今で

は多くの誘導体が生化学・医学の研究用に市販されるようになった。我々も、保護基の使用を必要最低限にし、選択的反応を駆使してそれらの効率的合成を完成させてきた。イノシトール化学のこのような状況でも、解決し

たい大きな難問があった。それは、出発原料のミオ-イノシトールがどの有機溶媒にも溶けないために、その誘導化で合成的に使えるものはケタールとジケタール体およびオルソエステルに限定されてきたことである。この合成上の問題が解決すれば置換基の選択的導入が可能となり、得られる誘導体から様々な標的物への合成が効率的に行えると考えてきた。

2. 研究の目的

ミオ-イノシトールが有機溶媒に溶けさえすれば置換基の選択的導入が可能となり、得られる誘導体から様々な標的物への合成が効率的に行えると考え可溶性溶媒を探した。その結果、DMSOが唯一目的にかなった溶媒であることが分かった。また、DMA/LiClの組み合わせも利用の可能性が見いだされた。そこで、それらを反応場として、これまでできなかったイノシトールの選択的変換と酵素的変換を行い合成利用できる各種モノ置換およびジ置換誘導体を得ることを本研究の目的とする。また、得られる誘導体を利用して生理活性天然イノシトール誘導体及びその類縁体の効率的合成法を確立する。さらに、有用機能物質のデザイン・合成を行う

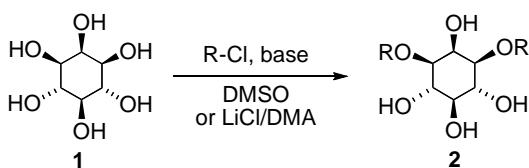
3. 研究の方法

イノシトールを溶かす特別の非プロトン性極性溶媒中でどのような置換反応が行えるか広範に調べる。その結果を基に、その置換基の特性を活かして機能性分子のデザインと合成を行い、機能の評価をする。一方、非プロトン性極性溶媒中で置換反応は、従来困難とされており、その副反応を調べて合成法へ逆に利用する方法を検討すると共に、副反応に打ち勝つ置換反応の推進方法を検討する。

4. 研究成果

(1) 二置換ミオ-イノシトールの選択的合成

これまで1,3-二置換体の合成の報告すらなく、行うとすれば少なくとも5工程を要すると考えられる。この多工程を単工程で目的物ができれば、多様な機能性をもつ分子設計も可能となる。そのような考えから、ミオ-イノシトール(1)の可溶性による単工程二置換体合成を試みたところ、いくつかの種類の1,3-二置換体(2)が一段階で収率よく合成できる事を明らかにした。



例えば、ミオ-イノシトールのLiCl/DMA溶液中で塩化ナフトイルを作用させたところ、対応する1,3-二置換体が83%の収率で選択的に得られた。従来のやり方であるピリジン溶媒として懸濁状態で同じ反応を行うと、目的物はわずか6%で様々な置換生成物が同時に生成した。このことより、可溶性による今回の新しい合成手法が極めて有用な置換方法といえる。いくつかの置換反応の結果を次の表に示す。

	R-Cl (equiv)	Base (equiv)	Solv.	Temp., Time	Yield, %
a	PhCO-Cl	(3) Et ₃ N (7)	A	-10 ℃, 4 h	95
b	CO-Cl	(3) Et ₃ N (7)	A	-10 ℃, 20 h	83
c	<i>t</i> -BuCO-Cl	(3) Et ₃ N (5)	A	0 ℃, 10 h	88
d	CO ₂ -Cl CO ₂ - <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ (2.5)	Et ₃ N (7)	A	-10 ℃, 9 h	85
e	<i>t</i> -BuPh ₂ Si-Cl	(3) Py (exs)	B	r.t., 72 h	89
f	<i>p</i> -MePhSO ₃ -Cl (2.5)	Et ₃ N (5)	A	10 ℃, 24 h	79
g	Ph ₂ P(O)-Cl	(3) Et ₃ N (7)	A	0 ℃, 20 h	86
h	[(<i>i</i> -Pr) ₂ Si-Cl] ₂ O (2.2)	Py (exs)	B	r.t., 20 h	88

A: LiCl/DMA, B: DMSO

(2) 一置換ミオ-イノシトールの選択的合成

先述の二置換体の合成条件で親電子剤の当量数を限定して反応を行ったところ、次ぎの表にまとめるように、優先的に一置換体を得られた。ミオ-イノシトールはメゾ体のため1位と3位の水酸基の反応性が等しく、適度な選択性が出たといえる。

なお、クロロ炭酸アルキルによるカーボネート化はモノ置換体を選択的に与えることを見いだした。

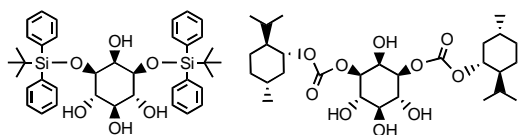
conditions for step 1)		Yield
Bz-Cl, Et ₃ N 1.5 eq. 5.0 eq.	-15 °C, 2h	73%
TsCl, Et ₃ N 1.8 eq. 5.0 eq.	-15 °C, 10h	71%
<i>t</i> -BuCOCl, Et ₃ N 1.5 eq. 3.0 eq.	0 °C, 2.5 h	64%
C ₈ H ₁₇ NCO, Et ₃ N 1.5 eq. 5.0 eq.	0 °C, 3 h	60%
Cl 1.5 eq. 15.6 eq.	Py r.t., 14 h	78%

(3) 機能性イノシトール誘導体のデザイン

と合成

本研究成果であるイノシトールに無保護で一挙に置換基を導入できる方法を利用して、1) 生物活性分子、2) 界面活性分子の合成を行い性質を調べた。

生物活性分子の探索については、各種 1, 3-二置換体、1-モノ置換体について (24 検体) 抗腫瘍活性を調べたところ、次の 2 種の二置換体に強い活性が認められた。この結果を基にして、より詳細な構造-活性相間を行っていくことが期待される。



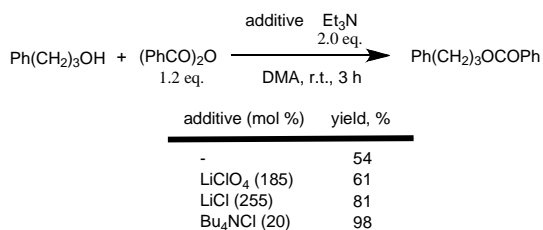
一方、従来法に比べ単工程で合成できる本合成手法を利用すれば実用的な界面活性剤の開発が可能となる。そこで、一置換アシル体、スルホニル体、カルバモイル体を合成し、界面張力の測定 (Wilhelmy 法) を行った。その結果、いずれも水に対する溶解度が低いためにミセル形成の途中段階で析出が起り、臨界ミセル濃度の測定には至らなかった。

(4) 有用合成手法の開発

イノシトールを溶かす特別な溶媒として DMSO あるいは LiCl/DMA を用いることで望みの選択的置換反応を行えるようになった。しかし、その裏腹にこれらの非プロトン性極性溶媒は求核性があるなど特殊な反応性を持ち、副反応を起こしやすい。そのため、親電子置換反応には使い難い溶媒とされている。このような限られた条件の下に、副反応を避けながら目的の置換反応を成功させる方法を目指してきた。この過程で、克服すべき方法論の確立と副反応の解析から合成手法の開発について検討し、次のような成果が得られた。

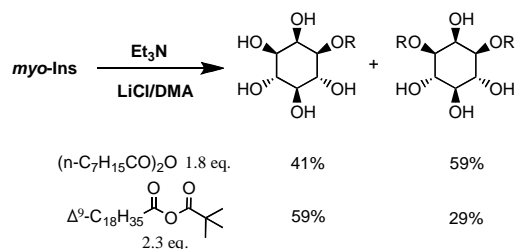
① 無水物/LiCl/DMA によるアシル化

無水物を使うアシル化は DMAP 等のチソ系求核性触媒と第三アミンの存在下で行われるが、今回 LiCl 等の塩化物イオンが無水物の活性化剤となって温和な条件でアシル化が起こる事が分かった。



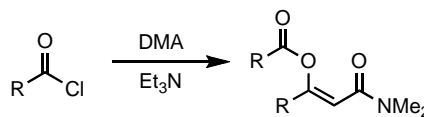
これまでイノシトールの脂肪族系アシル

化は上手く行かなかったが、この方法を適用したところ、アシル化が効率良く起こる事が分かった。これによって、種々のイノシトール誘導体のデザインができることが期待される。



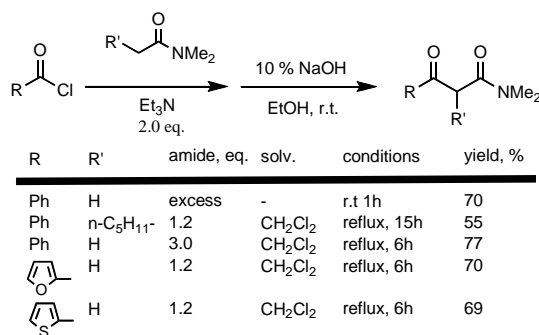
② 3-ケトアミドの簡便な合成法の確立

アミド系の非プロトン性極性溶媒中でのアルコールのアシル化は一般的にうまく進行しない。これは Vilsmeier 型の副反応が起こるためとされている。イノシトールの置換反応では DMA の使用を避けられないので、反応を精査した。その結果、酸塩化物と第三アミドをトリエチルアミンの存在下で反応させるとエノールエステルアミドが得られることが分かった。DMA の代わりに各種第三アミドで同様な結果が得られた。



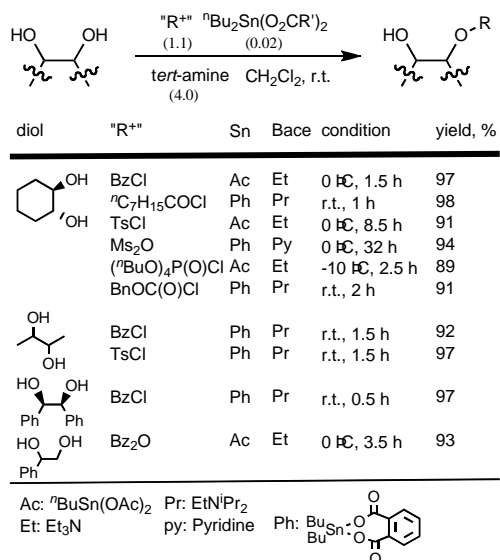
R	DMA, eq.	Et ₃ N, eq.	time, h	yield, %
Ph	excess	1.7	1	86
1-Naphthyl	excess	1.7	4	94
(CH ₃) ₃ C-	excess	1.7	2.5	83
p-Tolyl	excess	1.7	4	86
2-Furanyl	1.2	2.0	6	70
2-Thiophenyl	1.2	2.0	6	76

これの脱アシル化を行うか、二工程をワンポットで行う事で、対応する 3-ケトアミドが良好な収率で得られた。これまで、3-ケトエステルの合成法はよく研究されているが、対応するケトアミドの合成法はあまり知られていない。この方法は簡便なケトアミドの合成法として利用できるものと考えられる。



③スズ触媒によるアルコールの活性化と置換反応

溶媒として必須の2種の非プロトン性極性溶媒の求核性による副反応を避けて望みの置換反応を進行させるために、アルコールの活性化の手段を検討した。その結果、スズアルコキシドを形成させ置換反応を行う方法が良い事が分かってきた。その際、スズ試薬としては従来殆ど合成的に利用されていないジブチルスズジアセテート等のスズアシレートが良好であることを見出した(下表)。従来のよく利用されるスズ試薬に比べ、スズジアシレートは有機溶媒に溶解やすく、取り扱いも容易で、合成的に使い勝手が良い事が分かった。



このようにスズアシレートはアルコールの有効な活性化法となり置換反応に一般的に使えるものと期待される。今後、同様にしてイノシトールの置換反応に利用することを検討する段階にある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Satoe Yamauchi, Minoru Hayashi, and Yutaka Watanabe, One-step Regioselective Functionalization of *myo*-Inositol by Dissolution Strategy, *Synlett*, 査読有, **2009**, 2287-2290.

[学会発表] (計7件)

① 山内智恵・富田廣成・林 実・渡辺 裕、ミオ-イノシトールに無保護で置換基を位置選択的導入する試み、第24回有機合成

化学セミナー、淡路市 (2007年、9月13日)。

② 渡辺 裕・富田廣成・植村 剛・山内智恵・林 実、無保護イノシトールの位置選択的なモノ置換、ジ置換誘導体化とその利用、日本化学会第88春季年会、東京・立教大 (2008年、3月28日)。

③ 渡辺 裕・山内智恵・三宅慶行・林 実、ミオ-イノシトールの直接的リン酸化とその全合成への利用、日本化学会第88春季年会、東京・立教大 (2008年、3月28日)。

④ 渡辺 裕・富田廣成・山内智恵・佐伯崇史・林 実、ミオ-イノシトールのジ置換体およびモノ置換体の一段階合成法、日本化学会第89春季年会、千葉・日大 (2008年、3月27日)。

⑤ 渡辺 裕、イノシトールの合成化学 ―保護基との戦い―、第3回瀬戸薬セミナー、松山市 (2009年、6月27日)。

⑥ 渡辺 裕・田邊佳恵・佐伯崇史・林 実、アシロキシスズ触媒を用いたポリオールの選択置換反応、日本化学会第90春季年会、東大阪・近畿大 (2010年、3月26日)。

⑦ 渡辺 裕・佐伯崇史・富田廣成・林 実、スズアセテートを触媒とする環状ホスフェートの合成とその誘導体化、日本化学会第90春季年会、東大阪・近畿大 (2010年、3月29日)。

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ehime-u.ac.jp/~achem/orgrea/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 裕 (WATANABE YUTAKA)

愛媛大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40114722

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし