

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 24日現在

機関番号：10101
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011 ～ 2012
 課題番号：23710245
 研究課題名（和文） 毒性発現機構の解明を指向したクロロスルフォリピッドの合成研究
 研究課題名（英文） Synthetic Study on Chlorosulfolipid toward elucidation of toxicity
 研究代表者
 梅澤 大樹（UMEZAWA TAIKI）
 北海道大学・大学院地球環境科学研究院・准教授
 研究者番号：20503618

研究成果の概要（和文）：

研究実施計画に基づいて、クロロスルフォリピッドを合成するための2つのフラグメントの合成、およびそれらをカップリングするための反応条件についても併せて検討した。各種検討の結果、2つのフラグメントのうちの1つの効率的な合成法をほぼ確立するとともに、もう片方のフラグメントを効率的に合成するための新規合成方法論（アルデヒド、トリメチルシリルメチルホスホネート、酸フッ化物を用いた3成分カップリング）を確立することに成功した。この合成方法論は、様々な官能基を有する化合物に対して適用でき、各種有機化合物を合成するために有用な方法であり、この方法を用いた天然有機化合物合成へと応用することも可能である。本合成方法論は、*Organic Letters* 誌にて報告した。クロロスルフォリピッド本体の合成については、合成したフラグメントをカップリングするため、モデル化合物による検討をすすめている。

研究成果の概要（英文）：

According to the plan, the synthesis of two fragments for the chlorosulfolipid and a coupling reaction conditions with the fragments were examined. As a results of the examinations, the efficient synthesis of one fragment was developed, and a new synthetic method for the synthesis of another fragment was established. The method is used for the synthesis of α,β -unsaturated ketone with aldehyde, trimethylsilylmethyl phosphonate, and acyl fluoride in one step, and published from a journal, *Organic Letters*. Synthesis of chlorosulfolipid is currently underway using the method.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合新領域・生物分子科学

キーワード：クロロスルフォリピッド、全合成、有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

クロロスルフォリピッド類 (CSLs) は 1964 年に初めて報告された化合物群であり、イタリアのアドリア海周辺を始めとした地域で、ムラサキイガイによる食中毒の原因化合物として特定されている。本化合物群の平面構造式は 1970 年前後にはわかっていたが、複雑な構造のために 30 年以上絶対立体化学

は不明のままであった。しかし、ここ 10 年ほどで相対立体化学を含む絶対構造式はいくつかの CSLs において、JBCA (J-Based Configuration Analysis) 法と新 Mosher 法を組み合わせて決定されている。この間に、生理活性、生産生物、生合成経路に関する研究が行われているが、量的あるいはラベル体の供給が十分になされていないため、その毒

性の作用機序は未だに解っていない。一方で、ここ5年ほどで、CSLs合成のための方法論や、いくつかの全合成が相次いで報告されている。このように、他の食中毒化合物（ふぐ毒、シガテラ中毒、貝毒、キノコ毒など）と比較して、徐々に研究が進められているもののCSLsの生物分子科学研究は立ち遅れている現状にあった。

2. 研究の目的

分子レベルでの研究が立ち遅れているCSLsの、合成を通じた量的供給、およびラベル体供給が、未解明である毒性の作用機序を明らかにすることに大きく貢献できると考え、ラベル体合成を視野に入れた全合成経路の開拓を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

ターゲットの合成に向けて以下の方法を用いて検討を進めていった。

(1) ターゲットを効率的に合成するために、2つのフラグメントへと分けて、それぞれの合成について、検討した。

(2) フラグメントを合成するための新規3成分カップリング反応を開発することにした。

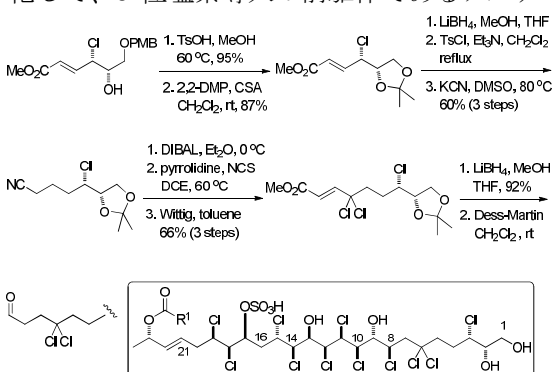
(3) 合成したフラグメント同士をカップリング続く官能基変換を行うため、モデル化合物を用いて検討することにした。

4. 研究成果

【研究の方法】の項で記載した方法にしたがって得られた成果について、以下に順に記載していく。

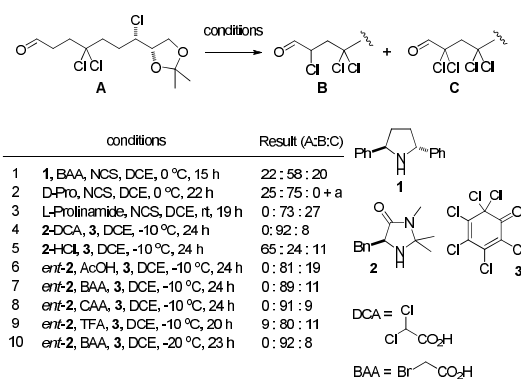
(1) ① C1-C10位フラグメントの合成

まず、クロロスルフォリピッドの1位炭素からの合成を行った。合成の原料として、過去の研究の合成中間体を用いた。これを保護基の変換でアセトニドとし、不飽和エステルの還元を経て、1炭素を増炭してニトリルを得た。ニトリルのDIBAL還元でアルデヒドとし、独自に開発した方法でα位をジクロロ化、つづくWittig反応で不飽和エステルを合成した。最後に、LiBH₄で飽和のアルコールへと還元し、Dess-Martin試薬でアルコールを酸化して、8位塩素導入の前駆体であるアルデ

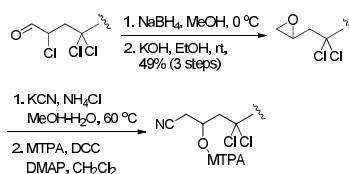


ヒドを合成した。

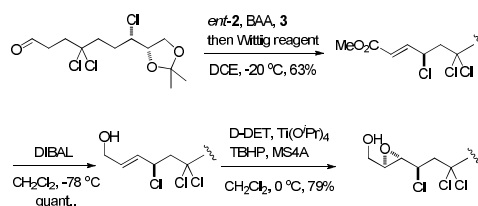
有機分子触媒によるアルデヒドのα-クロロ化で8位塩素を導入することとし、その検討結果を下の表に示した。プロリン、プロリンアミド、ジフェニルピロリジン **1**、MacMillan **2** 触媒を調べたところ、MacMillan触媒が最も良い結果を与えることがわかった。さらに、添加剤として、酸の効果を検討した結果、プロモ酢酸の時に、原料の完全な消失とジクロロ体への過剰酸化の抑制に対して効果的であることが分かった。なお、エントリー10の条件では、キラルHPLCの結果により約10:1の選択性で目的物を優先的に与えていることが示唆している。



先の変換の際に生じた立体化学の確認は、次のように確認した。クロロアルデヒドをアルコールへと還元後に、塩基を作用させてエポキシドとした。ニトリルによりエポキシドを開環した。生じた2級水酸基をMTPAエステルとして、新Mosher法を利用して立体化学を決定し、目的の立体化学を有していることを確かめた。

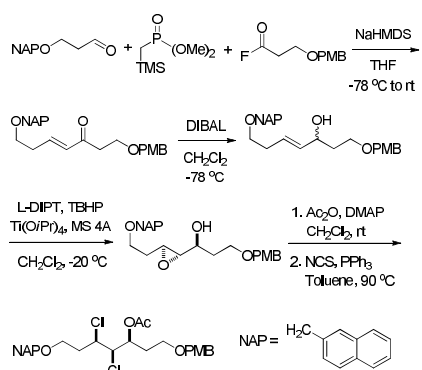


C9およびC10位のためのエポキシドを導入した。先の最適化条件にて反応が終了後、生成物が不安定であったため、ワンポットでWittig試薬を加えて増炭した。続くエステルの還元とSharplessのエポキシ化で目的物を得た。



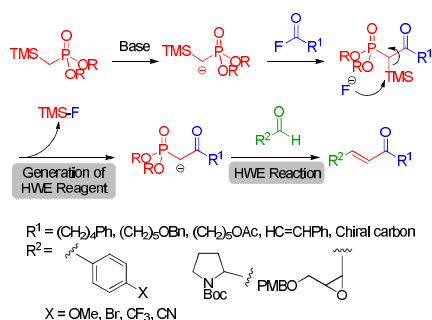
(1) ② 新規 3 成分カップリング反応を経た C14-C21 位フラグメントの合成

もう一つのフラグメントは、②で詳細を述べる方法（アルデヒド、トリメチルシリルメチルホスホネート、酸フッ化物を用いた 3 成分カップリング）を用いて効率的に合成した。この反応の生成物である不飽和ケトン還元して、アリルアルコールとし、Sharpless の方法でラセミ体の原料を光学分割して、目的のエポキシドを得た。水酸基の保護、既知の方法でジクロリドを合成した。しかしながら、この方法で目的物は得られるものの、収率や選択性に改良が必要であり、現在のところ、検討中である。



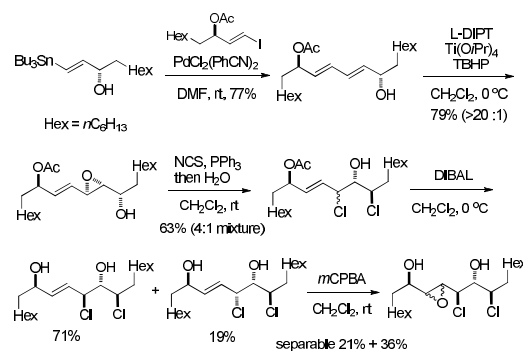
(2) 3 成分カップリング反応開発

前述の (1) -② で述べた 3 成分カップリングに先立って、反応の一般性を調べた。その結果を下図に示した。反応は、アニオン化した TMS メチルホスホネートが、容易に調製できるアシルフルオリドに付加して α -トリメチルシリル- β -ケトホスホネートが系中で発生する。これに対して、遊離するフッ化物イオンが脱シリル化して、Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応の活性種を与える。ここに、アルデヒドを加えると、不飽和ケトンが合成できる。本反応は、下図にあるように、様々な酸フッ化物やアルデヒドに対して適用できるため、天然有機化合物をはじめとした様々な化合物の合成へと応用していくことが期待できる。なお、ここで得られた結果を Organic Letters 誌にて論文発表した。



(3) フラグメントのカップリング法の確立とその後の官能基変換の試み

前述したフラグメントの合成と並行して、容易に調製できるモデル化合物を用いて、カップリング条件の確立と、その後の変換を検討した。その経過を下図に示した。合成は、C13 位の水酸基を有するビニルヨードと、C8 位塩素に対応する水酸基を有するビニルスズとの Stille カップリングから始めた。得られるジエン化合物を選択的にエポキシ化した後に、水酸基の塩素化 (NCS, PPh_3) の条件に付すと、水酸基の塩素化とともに、エポキシドの塩化物イオンによる位置選択的開環反応も伴い、クロロヒドリンが得られた。このクロロヒドリンのアセチル基を除去して得られるアルコールに対して、mCPBA によってエポキシ化した。しかしながら、このエポキシドを足掛かりとしたジクロロ化は目的物を与えなかった。また、エポキシドを導入する前の二重結合を足掛かりにしたジクロロ化も各種変換を試みたが、困難であった。この結果から、異なる合成経路を立案する必要があり、現在のところ、それらについて検討をすすめている。



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)

Taiki Umezawa, Tomoya Seino, Fuyuhiko Matsuda, Novel One-pot Three-component Coupling Reaction with Trimethylsilylmethylphosphonate, Acyl Fluoride, and Aldehyde through the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction, Organic Letters, 査読有 14(16), 4206-4209 (2012), DOI:10.1021/ol301879a

[学会発表] (計 3 件)

(1) 梅澤大樹、清野智也、松田冬彦、Mytilipin C の全合成研究、第 93 日本化学会春季年会、立命館大学 (草津市)、25 年 3 月 25 日

(2) 清野智也、梅澤大樹、松田冬彦、アルデヒド、酸フッ化物、トリメチルシリルメチルホスホネートの3成分カップリング、日本化学会北海道支部2012年夏季研究発表会、旭川高専(旭川市)、24年8月4日

(3) 梅澤大樹、清野智也、松田冬彦、アルデヒド、酸フッ化物、トリメチルシリルメチルホスホネートの3成分カップリング反応、第92日本化学会春季年会、慶應義塾大学(横浜市)24年3月28日

[図書](計 0件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅澤 大樹 (UMEZAWA TAIKI)
北海道大学・大学院地球環境科学研究院・
准教授
研究者番号：20503618

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：