

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23510257

研究課題名(和文) イノシトールの選択的置換法の確立とバイオマスとしての利用展開

研究課題名(英文) A synthetic methodology for selective substitution of inositol without protection and its use for preparation of useful functional materials

研究代表者

渡辺 裕 (Watanabe, Yutaka)

愛媛大学・理工学研究科・教授

研究者番号：40114722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：バイオマスとして期待できるミオ-イノシトールは反応性の似た6つの水酸基を持っているため、如何に一段階で必要な置換基を望みの位置に導入するかである。この課題はLiCl共存下のジメチルアセトアミドあるいはジメチルスルホキシドにイノシトールを可溶化させる事などの反応条件を設定する事で解決するに至り、望みの2つの位置あるいは1つの位置に効率良く置換基を導入できることとなった。この手法を基にして1,3-ジ置換体の酵素による非対称化で光学活性イノシトール誘導体が得られる事を見出した。これらの基礎的成果に基づいて機能性分子の開拓に向け種々検討し、バイオマスとしてのイノシトールの利用の可能性を探った。

研究成果の概要(英文)：Myo-inositol is a promising material as a biomass. To realize this subject, a regioselective substitution on a desired OH group among six ones in inositol should be developed. It has been the most difficult problem, but we have found that dissolution of inositol in LiCl-dimethylacetamide or dimethylsulfoxide successfully promotes a substitution reaction to yield a regioselective 1,3-di-O- or 1-O-substitution product respectively depending on a amount of an electrophile. Desymmetrization of 1,3-diacetyl-1-myo-inositol by lipase produced monoacetate in a good yield with high optical purity (96% ee). These fundamental research results directed us to design and synthesize a candidate of a surfactant and a monomer for a functional polymer, aiming at the use of myo-inositol as a biomass.

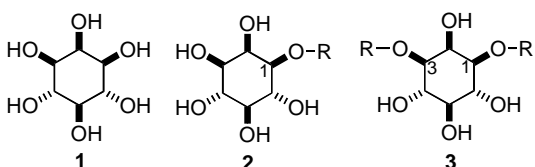
研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：イノシトール バイオマス 選択的置換反応 光学活性 塩化リチウム ジメチルアセトアミド 酵素  
反応 アルコールの活性化

### 1. 研究開始当初の背景

イノシトール誘導体が情報伝達を中心に重要な生理機能をもつことが知られて以来、それらの合成のために多くの手法が開発され天然物や類縁体の合成物が市販されるに至っている。しかし、イノシトール **1** に初段階で導入できる置換基はアセタール類に限られ、他の望みの置換基を選択的に直接導入する方法論がなかった。そのため、これまで、モノ置換体 **2** や 1,3-ジ置換体 **3** の合成には5~6工程を要していた。



また、光学活性イノシトールの普遍的な入手法は唯一カンファーケタールによる方法しかない。このような合成上の重大な問題点に対して、最近我々は、ジメチルスルホキシド (DMSO) や LiCl-ジメチルアセトアミド (DMA) にイノシトールを可溶化させることで一般的な置換基 (アシル、スルホニル、シリル基等) を2つの化学的に同等な水酸基に選択的に導入して各種ジ置換体 **3** が得られることを見出した。同様にしてモノ置換体 **2** の合成ができれば、また、それが光学活性体であれば、これら **2**、**3** を基盤として多技にわたるイノシトールの利用展開ができ、これまでの非効率的な合成も一新されることとなる。

### 2. 研究の目的

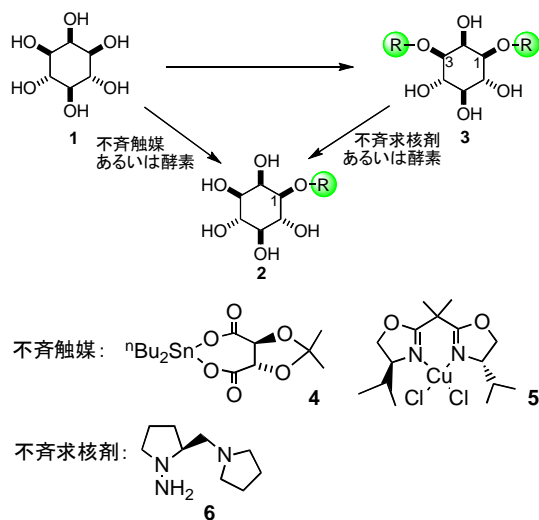
ミオ-イノシトール (**1**) は、コメの副産物でありバイオマスとして今後、産業資源への利用も期待できる。このようなイノシトールの重要性と期待の実現のために、有機合成化学上の基本的な問題点を解決する合成手法の開拓とその応用展開を本研究目的とする。

すなわち、無保護イノシトール **1** に選択的な置換基の直接導入の開発とその手法によるイノシトール基盤の新たな機能性分子の開発を志向した検討を行う。

### 3. 研究の方法

- (1) LiCl-DMA系でアルカノイル化も行なえる 1,3-ジ置換イノシトールの合成法の確立 (スキーム1, **1**→**3**)
- (2) LiCl-DMA系による 1-モノ置換イノシトールの合成法の確立 (スキーム1, **1**→**2**)
- (3) 光学活性 1-モノ置換イノシトールの合成法の確立 (スキーム1, **1**→あるいは**3**→光学活性**2**)
- (4) 機能性イノシトール誘導体への展開
- (5) LiCl-DMA(あるいはTHF)系によるイノシトール以外のポリオール系の選択的置換反応の検討

### (6) 機器分析 (NMR, IR) による LiCl-DMA の特異的性質の究明

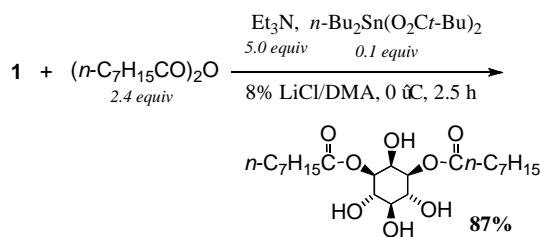


スキーム1 研究の方法

### 4. 研究成果

#### (1) 無保護ミオ-イノシトールの位置選択的ジ置換反応

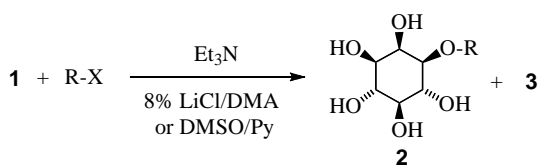
研究開始当初、芳香族酸塩化物はイノシトール **1** と LiCl/DMA 中で反応し、対応する 1,3-ジ置換体を位置選択的に収率良く与える事が分かっていた。本研究課題の目標達成のため適用範囲を広めるべく検討を行った結果、脂肪族カルボン酸無水物あるいは混合酸無水物をスズジピバラートの存在下で反応させる事で各種 1,3-ジ置換体が収率良く得られることが分かった (1例を次に示す)。



#### (2) 無保護ミオ-イノシトールの位置選択的モノ置換反応

用いる親電子剤の当量数を限定し反応時間を短くすることで、ジ置換体を得るのと似た反応条件の下 1-O-置換イノシトール誘導体 **2** が 60~70% 程度の収率で得られることが分かった (表1)。

表1 モノ置換イノシトール誘導体の合成



R-X	反応条件	収率, %	
		2	3
PhCO-Cl	-23 °C, 2 h	78	13
<i>p</i> -( <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O)PhC(O)-Cl	0 °C, 24 h	63	20
<i>t</i> -BuCO-Cl	-10 °C, 2.5 h	72	21
[ <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> C(O)] <sub>2</sub> O	-15 °C, 70 min	61	12
<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> C(O)O(O) <i>Ct</i> -Bu	-15 °C, 1.5 h	55	7
(-)-Menthyl-OC(O)-Cl	0 °C, 10 min	78	-
	→ r.t., 14 h		
<i>t</i> -BuPh <sub>2</sub> Si-Cl	r.t., 20 h	51	13
<i>p</i> -MePhS(O) <sub>2</sub> -Cl	0 °C, 10	59	8
<i>p</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> PhS(O) <sub>2</sub> -Cl	r.t., 24	66	16
( <i>n</i> -BuO) <sub>2</sub> P(O)-Cl	0 °C, 5 min	56	-
	→r.t., 16 h		

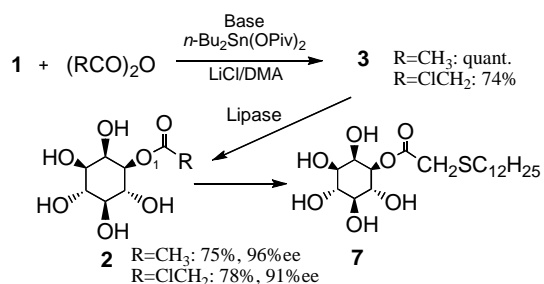
6つの似た反応性の水酸基を有するミオイノシトール**1**を部分保護することなく普遍的な官能基を一段階で導入できることとなった。これまで一旦アセタールに誘導してから望みの置換基を導入するのが常であったが、本研究で直接的に様々な置換基が導入できるので、得られたそのものが機能材料になりえるし、合成中間体として重宝に利用できることが期待される。

### (3) 光学活性1-モノ置換イノシトールの合成法

スキーム1に示すように、光学活性触媒の下**1**をモノアシル体**2**に誘導する方法や、ジ置換体**3**にキラル求核剤を作用させる方法等を検討してきたが、芳しい結果が得られなかった。唯一、**3**の酵素による不斉加水分解が期待の持てる結果となった。すなわち、確立したイノシトールの無保護ジ置換体合成法を利用して得た1,3-ジアセチル体 (**3**, R=CH<sub>3</sub>CO) にリパーゼを作用させたところ、高い光学純度

のモノアセチル体が得られた (スキーム2)。このものは様々な光学活性化合物に誘導ができるので、一般的に利用できる光学活性中間体となるものと期待される。

また、アセチル体**3**は水溶性であり、反応系である水中からそれを取り出すのに水の除去を行う必要がある。そこで、より簡便に生成物を取り出せる工夫を行うべく官能基を持った種々のジアシル体について酵素反応を行った。その中で、1,3-ジ(クロロアセチル)体の場合により結果が得られた。今後、不斉加水分解で生成する1-クロロアセチル体**3**に長鎖チオールを作用させスルフィド**7**として直接抽出する方法が確立できれば、このモノアシル体が合成的に利用できるものと思われる。

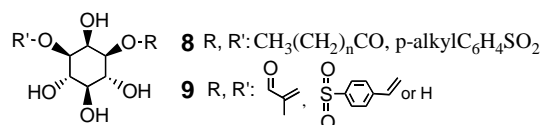


### スキーム2 酵素による不斉加水分解

このように酵素反応を利用して普遍的に用いることのできる光学活性イノシトール中間体を得る事ができた。これまで唯一の光学活性中間体であったカンファーケタール体とは違った使い方ができるので、利用価値が高いものと考えられる。

### (4) 機能性イノシトール誘導体への展開

これまで、イノシトールから5、6工程を要したモノ置換体やジ置換体の合成が本法を使うといずれも1段階で済む。そこで、本合成法で界面活性剤の候補化合物**8**と機能性高分子のためのモノマー**9**を種々合成した。



前者について、合成品の界面張力を測定し機能評価を行った。その結果、界面活性剤の能力は持つものの、もう少し水に溶解度のある誘導体をさらにデザインする必要があることが分かった。一方、モノマーとして得たメタクリル酸エステルの高分子化でポリマーが得られることが分かった。このようなポリマーは上半分が脂溶性で下半分が水溶性であるもので、ユニークな高分子と考えられる。他の誘導体についても種々検討することで機能性をもつ有用な素材が開発できるものと期待される。

機能性物質の開拓の一環として、得られたモノ置換、ジ置換イノシトール誘導体の生物活性について調べた。その結果、特にシリル置換基をもつジ置換体がヒト癌細胞

(HCT-116、HL-60細胞)の増殖を阻害することが分かってきた。とりわけ、次の誘導体が良い結果を示した。これに加えよく似た活性を示した誘導体3検体についての50%阻害率(IC<sub>50</sub>)も記す。

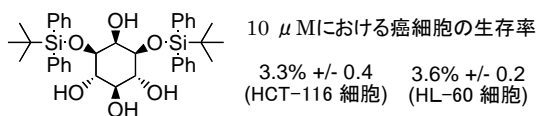


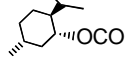
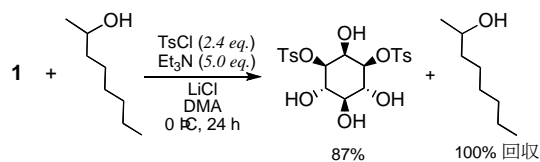


表 2 阻害活性

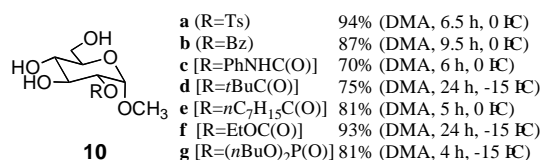
3 (R=)	IC <sub>50</sub> (μM)	
	HCT-116 細胞	HL-60 細胞
	1.15	8.20
	1.70	8.49
	2.74	9.89

(5) LiCl-DMA(あるいは THF)系によるイノシトール以外のポリオール系の選択的置換反応

本研究課題の遂行中、アルコールの置換反応は、通常ならポリオールの方が普通のアルコールより反応性が落ちるのに、LiCl-DMA系では、次に示す実験結果のようにイノシトールが特別高い反応性を示す事が分かった。

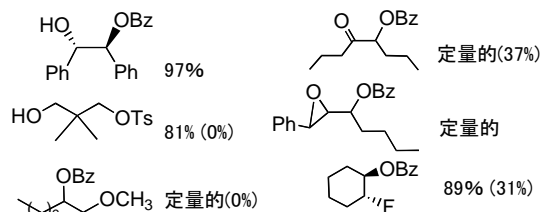


そこで、当初の計画になかったがLiClの反応性に及ぼす効果とその合成的応用について検討をすることとした。際立った結果としてグルコシド**10**の2位選択的置換反応を示す。



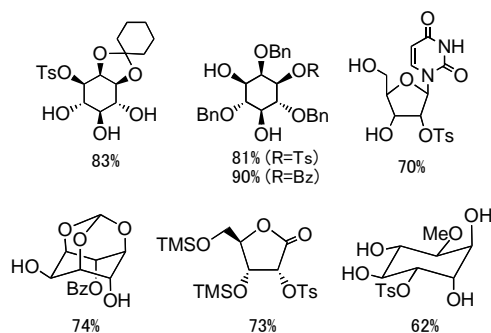
(注) Ts=トシル基、Bz=ベンゾイル基

次に示すように、隣接してLiイオンと配位能力のある置換基(水酸基、エーテル基、エポキシド基、ケト基、フルオロ基)が存在するアルコールが特別に活性化されることが明らかとなった。また、塩化物イオンも水酸基の活性化に関わり、LiClが存在しないと反応が進行しないか、しても極めて遅いということが分かってきた。



(注) かつこ内はLiCl無しの時の収率

以上のようなLiClの特性を合成反応として活かすため、さらにいくつかのポリオール類で反応を行った結果、次に示すように位置選択的に収率良く置換生成物が得られた。



本反応はLiCl故の珍しいアルコールの活性化による置換反応であり、容易に選択的置換生成物を与える特長をもち、合成手法として広く利用できるものと考えられる。

LiClによるアルコールの特異的活性化の仕組みを機器分析でも調べてみた。Li-NMRによれば、アルコールとLiClが1:1で相互作用していることが示唆された。IRでは、LiClO<sub>4</sub>では観られない3100 cm<sup>-1</sup>周辺に幅広い強い吸収が観られ、OH<sup>-</sup>・Cl<sup>-</sup>の水素結合が示唆された。これらのことから、Li<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>がそれぞれ隣接配位性置換基と反応する水酸基と相互作用をしてアルコールの活性化を引起していることが考えられる。

#### 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 3件)

- (1) “Effects of 1,3-di-*O*-substituted-*myo*-inositol derivatives on the antiproliferation and caspase-3 activity of HCT-116 and HL-60 cells” Noriyuki Hatae, Satoe Yamauchi, Takafumi Saeki, Ichiro Suzuki, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Chiaki Okada, Minoru Hayashi, Yutaka Watanabe, Eiko Toyota, *Chemical Biology Letters*, **1**(2), 40-43 (2014). 査読有、<http://pubs.iscience.in/journal/index.php/cbl/article/view/135>
- (2) “Specific Enhancement of Reactivity and Selectivity in the Substitution Reactions of Polyhydroxy Derivatives by Lithium Chloride” Yutaka Watanabe, Mao Kawamoto, Hiroyuki Shintaku, Kae Tanabe, Hidetoshi Ohta, Minoru Hayashi, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2**(11), 927-930 (2013). 査読有、DOI: 10.1002/ajoc.201300163
- (3) “Regioselective functionalization of unprotected *myo*-inositol by electrophilic substitution” Yutaka Watanabe, Tsuyoshi Uemura, Satoe Yamauchi, Kousei Tomita, Takafumi Saeki, Ryouyuke Ishida, Minoru Hayashi, *Tetrahedron*, **69**(23), 4657-4664 (2013). 査読有、DOI:10.1016/j.tet.2013.03.109

[学会発表] (計 8件)

(1) 「酵素による非対称化を利用した光学活性イノシトール誘導体の合成」北森 あゆみ・豊島 亮祐・太田 英俊・林 実・渡辺 裕、日本化学会第94春季年会、2014年3月28日、名古屋大学(名古屋)。

(2) 「LiCl と塩基によるジオールの立体配座識別に基づく選択的活性化による置換反応」渡辺 裕・行定朋美・川本麻央・太田英俊・林 実、2013年日本化学会中国四国支部大会、2013年11月17日、広島大学(東広島)。

(3) “LiCl mediated acceleration and regioselection in the substitution reaction of polyols” Yutaka Watanabe, Ryouyuke Toyoshima, Kae Tanabe, Mao Kawamoto, Hiroyuki Shintaku, Hidetoshi Ohta, Minoru Hayashi, 14th Tetrahedron Symposium, 2013年6月27日、Hilton Vienna (ウイーン、オーストリア)。

(4) 「*myo*-イノシトールの直接的修飾法の開発による抗腫瘍活性化化合物の探索」波多江 典之、山内 智恵、久次米 永子、岡田 知晃、岩村 樹憲、渡辺 裕、豊田 栄子、第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012年11月05日、タワーホール船堀(東京)。

(5) 「LiClの制御によるポリオールの位置選択的置換反応」渡辺 裕、石田良介、田邊佳恵、堀田佳佑、林実、第31回日本糖質学会年会、2012年09月18日、鹿児島市民文化ホール(鹿児島)。

(6) 「直接置換基導入によるイノシトール誘導体の位置選択的合成」石田良介、二宮雄樹、田邊佳恵、林 実、渡辺 裕、第27回若手化学者のための化学道場、2011年9月9日、かんぼの宿伊野(いの町、高知)。

[図書] (計1件)

(1) “A Straightforward Synthesis and Biological Activity of 1,3-Di-*O*-substituted *myo*-Inositol Derivatives” Noriyuki Hatae, Satoe Yamauchi, Minoru Ishikura, Tatsunori Iwamura and Yutaka Watanabe、三共出版株式会社、Seiichiro Ogawa (編集)、2012年、”Rice Studies, Present and Future” pp209-216。

#### 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