

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究

(H29-食品-一般-007)

平成29年度～平成31年度(令和元年度) 総合分担研究報告書

既存添加物の定量用標品の合成に関する研究

～化学合成による既存添加物の定量用標品の供給に関する研究～

研究分担者 出水庸介 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長

研究要旨 既存添加物の品質確保のためには、高精度な分析・評価手法を開発することで成分規格試験を確立することが重要である。本研究では、従来の分析化学の手法では含量規格の設定が困難な添加物について、指標成分と同一の若しくは代替物質の定性用又は定量用標準品の全合成ルートを確認することで新たな分析法の開発を行い、簡便且つ精確な規格試験法の設定を具現化することを目的とした。具体的には、クチナシ黄色に含まれるクロセチン (crocetin)、トウガラシ色素に含まれるカプサイシン (capsaicin)、またカワラヨモギに含まれるカピリン (capillin)、カロテノイド系色素であるリコペン (lycopene)、ウコン等に含まれる色素であるクルクミン (curcumin)、クチナシ果実等に含まれるクロシン (crocin)、およびカロテノイド類縁化合物を対象とした合成ルートの確立を行った。

研究協力者

辻厳一郎 国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部 主任研究官

A. 研究目的

本研究では、既存（天然）添加物の規格試験設定をおこなうために「化学合成による既存添加物の定量用標品および内部標準物質の供給に関する研究」を目的とした。特に、①食品添加物の着色料として広く使用され、機能性表示食品にも含有されるカロテノイド類を中心とした標品の合成を行う。カロテノイドは自然界に広く分布する天然色素であり、現在までに 700 種類以上が発見されている。これらの添加物は天然原材料から得られ分析用の標品入手が困難であり、定量分析法においてはクロマトグラフ法と比較して正確性に欠ける比色法、色価測定法が設定されている。また現在においても、解析が不十分な機能や未知の機能が多々あり、その有用性を研究するためにも化学合成によるカロテノイドの標品を高純度で供給することは重要である。さらに、②指標成分の部分骨格を持つ代替化合物の合成と、定性用又は定量用標準品としての分析法の開発を行い、簡便且つ精確な規格試験法の設定を具現化する。具体

的には、クチナシ黄色に含まれるクロセチン (crocetin)、トウガラシ色素に含まれるカプサイシン (capsaicin)、またカワラヨモギに含まれるカピリン (capillin)、カロテノイド系色素であるリコペン (lycopene)、ウコン等に含まれる色素であるクルクミン (curcumin)、クチナシ果実等に含まれるクロシン (crocin)、およびカロテノイド類縁化合物を対象とした合成ルートの確立を行った (Figure 1)。

B. 研究方法

B-1.クロセチンの合成ルート

クロセチンは、(2E,4E,6E)-2,7-Dimethylocta-2,4,6-trienedial を出発原料として Scheme 1 に示すルートにより 4 工程で合成する計画を立てた。

B-2.カプサイシンの合成ルート

カプサイシンは、4-(Aminomethyl)-2-methoxyphenol 塩酸塩を出発原料として Scheme 2 に示すルートにより 1 工程で合成する計画を立てた。

B-3.カピリンの合成ルート

カピリンは、Trimethylsilyl acetylene を出発原

料として Scheme 3 に示すルートにより 4 工程で合成する計画を立てた。

B-4. リコペンの合成ルート

リコペンは、(2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-Dimethylocta-2,4,6-trienedial を出発原料として Scheme 4 に示すルートにより 4 工程で合成する計画を立てた。

B-5. クルクミンの合成ルート

クルクミンは、Vanillin を出発原料として Scheme 5 に示すルートにより 1 工程で合成する計画を立てた。

B-6. クロシン及びカロテノイド類縁化合物の合成ルート

クロシン及びカロテノイド類縁化合物は、(2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-Dimethylocta-2,4,6-trienedial を出発原料とした合成ルートを計画した。Scheme 6-11 のルートでのクロシン合成を目指して、立体選択的なクロシン合成のためのモデル反応を検討した。また、ジカルボン酸中間体を用いた縮合反応によるクロシンおよびその類縁化合物の合成に関しても同時に検討した。

C. 結果および考察

C-1. クロセチンの合成 (各分析データは H29 報告書に記載)

化合物 1 の合成

Trimethyl phosphonoacetate (0.3 mL, 2.2 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、0°C にて水素化ナトリウム (100 mg, 2.5 mmol) を加えた。0°C にて 15 分間攪拌後、(2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-dimethylocta-2,4,6-trienedial (167 mg, 1.02 mmol) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで 3 回抽出後、有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) することで、化合物 1 を 67% (189 mg) の収率で得た。

化合物 2 の合成

化合物 1 (149 mg, 0.54 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、-78°C にて 1M DIBAL-H トルエン溶液 (2.4 mL) を 3 分間かけて滴下した。-78°C から -18°C に 1 時間かけて昇温し、反応液にシリカゲル/水混合物 (6 g/2 mL) を加え 1 時間攪拌、炭酸カリウム (1.1 g)、硫酸マグネシウム (1.1 g) を加え 30 分攪拌した。反応液をセライト濾過し、ジエチルエーテルで 3 回洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮することで、還元アルコール体を得た。粗アルコール体を THF (10 mL) に溶解し、0°C にて二酸化マンガン (743 mg, 8.5 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ジエチルエーテルで 3 回洗浄後、濾液を濃縮することで、化合物 2 (117 mg, quant.) を得た。得られた 2 は精製せず次の反応に用いた。

化合物 3 の合成

Triethyl 2-phosphonopropionate (0.26 mL, 1.2 mmol) を THF (6 mL) に溶解し、0°C にて水素化ナトリウム (50 mg, 1.2 mmol) を加えた。0°C にて 10 分間攪拌後、化合物 2 (117 mg, 0.54 mmol) を加え、室温にて 22 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出後、有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) することで、化合物 3 を 27% (57 mg) の収率で得た。

クロセチンの合成

化合物 3 (35.6 mg, 0.09 mmol) をメタノール (10 mL), 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.6 mL) に溶解し、50°C にて 5 日間攪拌した。反応液に 2M 塩酸を加え pH = 2 とした後、析出したオレンジ色の固体を濾取することで、crocetin を 37% (11.3 mg) の収率で得た。

C-2. カプサイシンの合成 (各分析データは H29 報告書に記載)

4-(Aminomethyl)-2-methoxyphenol 塩酸塩 (313.7 mg, 1.65 mmol), *N,N*-diisopropylamine (DIPEA)

(0.94 mL, 5.5 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、室温にて *trans*-8-methyl-6-nonenoyl chloride (0.362 mL, 1.82 mmol) を 3 分間かけて滴下した。室温にて 15 時間攪拌、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、ジクロロメタンにて 3 回抽出を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) することで、capsaicin を 89% (448 mg) の収率で得た。

C-3.カピリンの合成 (各分析データは H29 報告書に記載)

化合物 4 の合成

Trimethylsilyl acetylene (0.276 mL, 2.0 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、 -78°C にて *n*-BuLi (1.5 mL) を 3 分間かけて滴下後、benzaldehyde (0.205 mL, 2.0 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出後、有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.4 g, 10.1 mmol) を加え室温にて 14 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) することで、化合物 4 を 63% (168 mg) の収率で得た。

化合物 5 の合成

化合物 4 (168 mg, 1.3 mmol) をアセトン (5 mL) に溶解し、 0°C にて *N*-bromosuccinimide (NBS) (278 mg, 1.56 mmol)、硝酸銀 (29 mg, 0.17 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) することで、化合物 5 を 78% (210 mg) の収率で得た。

化合物 6 の合成

Propyne (3~4% in heptane) (1.5 mL) の THF (5 mL) 溶液に、 0°C にて *n*-BuLi (0.61 mL) を

3 分間かけて滴下し、 0°C にて 1 時間攪拌後、反応液を室温に昇温し、CuI (193 mg, 1.0 mmol) を加えさらに 1 時間攪拌した。次いで 0°C にて反応液に化合物 4 (105.6 mg, 0.5 mmol) および pyridine (0.72 mL) の THF (5 mL) 溶液を加え、自然昇温しながら 50 分間攪拌した。反応液に 2M 塩酸 (30 mL) を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) することで、化合物 6 を 78% (210 mg) の収率で得た。

カピリンの合成

化合物 6 (17.2 mg, 0.1 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、 0°C にて二酸化マンガン (145 mg, 1.6 mmol) を加え、室温にて 9 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ジエチルエーテルで 3 回洗浄後、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) することで、カピリン (11.2 mg, 66%) を得た。

C-4.リコペンの合成 (各分析データは H30 報告書に記載)

化合物 7 の合成

水素化ナトリウム (60% oil suspension, 4.16 g, 0.10 mol) の THF 懸濁液 (100 mL) に 0°C にて trimethyl phosphonoacetate (14.6 mL, 0.10 mol) を滴下して加えた。そのままの温度で 1 時間攪拌した後、Pseudoionone (90%, 14.2 mL, 60.0 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を滴下して加えた。その後、室温まで昇温して攪拌した。14 時間後、反応液に飽和食塩水を加えてジエチルエーテルで 3 回抽出後、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン:クロロホルム=91:9 to 40:60) することで、化合物 7 を 17% (2.5 g) の収率で得た。

化合物 8 の合成

化合物 7 (2.39 g, 9.62 mmol) を無水 THF (50 mL) に溶解し、 0°C にて水素化アルミニウムリチウム (1.2g, 28.9 mmol) をゆっくりと加えた。

そのままの温度で1時間攪拌した後、0°Cにて反応液に水を加えて反応を停止させた。そこに1M塩酸を加えて、ジエチルエーテルで3回抽出後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮することで、還元アルコール体 (1.56g) を得た。この粗生成物はこれ以上精製せず次の反応に用いた。

粗アルコール体 (1.43 g, 6.5 mmol) の無水 THF 溶液 (43 mL) に室温にて ZnI₂ (3.11 g, 9.75 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。この溶液に triethyl phosphite (2.4 mL, 13.0 mmol) を加えて加熱 (65°C) 還流した。20 時間攪拌した後、反応液を室温に冷却して減圧濃縮した。残渣に 2M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで3回抽出後、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 4 to 1 : 9) することで、化合物 **8** を 10% (225 mg) の収率で得た。

リコペンの合成

化合物 **8** (52 mg, 0.15 mmol) に -30°C にて *t*-BuOK (52 mg, 0.15 mmol) の無水 THF (160 μL) / 無水 DMSO (20 μL) 溶液を加えた。そのままの温度で 2 時間攪拌した後、(2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-dimethylocta-2,4,6-trienedial (167 mg, 1.02 mmol) の無水 THF (160 μL) / 無水 DMSO (20 μL) 溶液を加えた。そのままの温度で 15 分間攪拌した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で 3 回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮することで、粗生成物を得た。これをエタノール中に懸濁させ、遠心分離して上清を除去することで赤色固体として 6.2% (2.3 mg) の収率で lycopene を得た。

C-5. クルクミンの合成¹ (各分析データは H30 報告書に記載)

Vanillin (0.60 g, 5.00 mmol) と tributyl borate (2.75 mL, 14.0 mmol) を酢酸エチル (2.5 mL) に溶解し、室温にて acetylacetone (0.25 g, 2.50

mmol), boric anhydride (0.12 g, 1.70 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、*n*-butylamine (75 μL, 1.25 mmol) の酢酸エチル溶液 (1.3 mL) を 15 分間かけて滴下した。室温にて 10 時間攪拌後、60°C にて 0.4M 塩酸 (5 mL) を加えて 2 時間攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 to 1:2) することで、curcumin を 28% (410 mg) の収率で得た。

C-6. クロシン及びカロテノイド類縁化合物の合成 (各分析データは H31 報告書に記載)

化合物 **9** の合成

(2*E*,4*E*,6*E*)-2,7-Dimethylocta-2,4,6-trienedial (82 mg, 0.50 mmol) の THF (1 mL) / MeOH (1 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (57 mg, 1.50 mol) をゆっくりと加えた。室温にて 8 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 to 0 : 1) することで、化合物 **9** を 52% (44 mg) の収率で得た。

化合物 **10** の合成

化合物 **9** (0.82 g, 5.0 mmol) と 2-メチル-2-ブテン (5.3 mL, 50 mmol) のアセトン溶液 (15 mL) に、0°C にて亜塩素酸ナトリウム (2.26 g, 20.0 mmol) のリン酸二水素ナトリウム (3.36 g, 28.0 mmol) 水溶液 (15 mL) を滴下した。反応液を室温で 12 時間攪拌した後、0°C にて反応液に 2M 塩酸を加えて反応を停止させた。反応液をジエチルエーテル (30 mL) にて 3 回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮した。残渣にジエチルエーテルに懸濁させ、生じた固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄、高真空下で乾燥させることで、化合物 **10** を 72% (710 mg) の収率で得た。

化合物 11 の合成

化合物 10 (39 mg, 0.2 mmol) のジクロロメタン (1 mL) /THF (0.5 mL) 溶液に *N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) (90 mg, 0.44 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(DMAP) (4.9 mg, 0.04 mmol) を加えて, 室温で 10 分間攪拌した. 反応液にメタノール (81 μ L, 2.0 mmol) を加えた. 室温で 8 時間攪拌した後, 沈殿物を濾過し, 濾液を濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 to 3:7) することで, 化合物 11 を 52% (51 mg) の収率で得た.

化合物 12 の合成

trans-2-Methyl-2-pentanoic acid (18 μ L, 0.12 mmol) と化合物 13 (46 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.4 mL) に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3\text{-OEt}_2$) (18 μ L, 0.11 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した. 反応液をジクロロメタンで希釈し, 有機層を水, 1M 塩酸, 水で洗浄した. 硫酸ナトリウムで乾燥, 濾過し, 濾液を濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ジクロロメタン: メタノール = 100:0 to 83:17) することで, 化合物 12 を 20% (8.7 mg) の収率で得た.

次に上記の検討で得られた条件を用いて化合物 14 の合成を試みた. すなわち, 化合物 13 とクロセチンのモデル化合物 10 を, $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ を用いて反応させることで化合物 14 を合成できると考えた. しかしながら化合物 13 の反応溶媒に対する溶解性が低いために, 反応が進行せず目的物を得ることはできなかった (原料回収). そこで化合物溶解のために DMSO などの溶媒を使用して反応を実施したが, この場合には反応そのものが進行しなかった (Scheme 9). これは使用した溶媒がルイス酸を使用した反応には不適であるためと考えられた.

化合物 16 の合成

化合物 10 (49 mg, 0.25 mmol) と化合物 15⁴ (183 mg, 0.53 mmol) のジクロロメタン (1.2 mL) /*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 溶液に *N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)

(113 mg, 0.55 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(DMAP) (6 mg, 0.05 mmol) を加えた. 反応液を室温で 8 時間攪拌した後, ジクロロメタンで希釈し, 沈殿物を濾過して濾液を濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 to 2:8) することで, 化合物 16 を 44% (95 mg) の収率で得た.

化合物 17 の合成⁵

酢酸ナトリウム (53 mg, 0.65 mmol) と無水酢酸 (473 μ L, 0.65 mmol) の混合物に室温にて Gentiobiose (86 mg, 0.25 mmol) を加えた後, 反応液を 120°C にて 6 時間攪拌した. 反応液を 0°C に冷却後, 氷水 (15 mL) を加えて室温にて 30 分間攪拌した. 生じた沈殿物をろ取り, 水で洗浄, 高真空下にて乾燥することで, 化合物 17 (1'- α : 1'- β = 8:2 の異性体混合物) を 94% (160 mg) の収率で得た. 化合物 17 はそのまま次の反応に用いた.

化合物 18 の合成

化合物 17 (136 mg, 0.20 mmol) との無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に酢酸アンモニウム (31 mg, 0.40 mmol) を加えた. 反応液を室温で 24 時間攪拌した後, 酢酸エチル (15 mL) で希釈し, 水, 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した. 硫酸ナトリウムで乾燥, 濾過し, 濾液を濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ジクロロメタン: メタノール = 99:1 to 90:10) することで, 化合物 18 (1'- α : 1'- β = 7:3 の異性体混合物) を 72% (92 mg) の収率で得た.

化合物 19 の合成

Crocetin (33 mg, 0.10 mmol) と化合物 15⁴ (73 mg, 0.21 mmol) のジクロロメタン (0.75 mL) /*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.25 mL) 溶液に *N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (46 mg, 0.22 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(DMAP) (2.5 mg, 0.02 mmol) を加えた. 反応液を室温で 12 時間攪拌した後, ジクロロメタンで希釈し, 沈殿物をアミノシリカゲルカラム

(Chromatorex NH-DM1020, 富士シリシア, $\Phi = 2$ cm, $h = 2$ cm)で濾過, ジクロロメタンにて洗浄することで化合物 **15** を除去し, 濾液を濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 to 2:8) することで, 化合物 **19** を 8% (8 mg) の収率で得た.

化合物 **20** の合成

Crocetin (16 mg, 0.05 mmol) と化合物 **18** (67 mg, 0.11 mmol) のジクロロメタン (0.4 mL) / *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) 溶液に *N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (23 mg, 0.11 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (1.2 mg, 0.01 mmol) を加えた. 反応液を室温で 12 時間攪拌した後, ジクロロメタンで希釈し, 沈殿物をアミノシリカゲルカラム (Chromatorex NH-DM1020, 富士シリシア, $\Phi = 2$ cm, $h = 2$ cm) で濾過, ジクロロメタンにて洗浄することで化合物 **18** を除去し, 濾液を濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 to 2:8) することで, 化合物 **20** を 3% (2.4 mg) の収率で得た.

D. 結論

従来の分析化学の手法では含量規格の設定が困難な添加物について, 指標成分と同一の若しくは代替物質の定性用又は定量用標準品の全合成ルートを確立することで新たな分析法の開発を行い, 簡便且つ精確な規格試験法の設定を具現化することを目的とした. 具体的には, クチナシ黄色に含まれるクロセチン (crocetin), トウガラシ色素に含まれるカプサイシン (capsaicin), またカラヨモギに含まれるカピリン (capillin), カロテノイド系色素であるリコペン (lycopene), ウコン等に含まれる色素であるクルクミン (curcumin), クチナシ果実等に含まれるクロシン (crocin), およびカロテノイド類縁化合物を対象とした合成ルートの確立を行った. クロシンの合成においては, 立体選択的な合成のためのモデル反応用化合物を合成し, 反応の検討を行った. 今回は基質の溶解性の問題で立体選択的な合成法に適用すること

はできなかったが, 均一な成分の含量規格の設定のためには, 立体化学を制御可能な合成法は重要であるため, 継続して検討を行う必要がある. またクロシンの化学合成のための別の方法として, クロセチンの部分構造を有するジカルボン酸化合物に対して, 縮合剤を用いたカップリング反応による種々のカロテノイド誘導体の合成も検討した. 検討した方法を利用することで, クロシンの前駆体としての類縁体を合成することができた. 化合物の立体化学の制御や反応条件の検討による収率などに改善の余地があるものの, この方法においては, 試薬の当量数などの反応条件を調節することでクロシンの類縁化合物の他, 様々な誘導体も合成が可能と考えられる.

完全化学合成によるカロテノイドの安定供給ルートが確立された後は, 研究目的②に関する Proof of Concept (POF) Study Design として, トリエン, ペンタエン骨格を持つカロテノイドの代替化合物を合成し, クロマトグラフ法による定性用又は定量用標準品としての規格設定を行う.

E. 参考資料

- 1) Davis S, Mandabi A, Uzi S, Aharoni A, Meijler M: *ACS Chem. Biol.*, **2018**; *13*, 247-252.
- 2) Hanessian S, Saavedra O M., Mascitti V, Marterer W, Oehrlein R, Mak C-P: *Tetrahedron*, **2001**; *57*, 3267-3280.
- 3) Matsuo K, Nishikawa K, Shindo M: *Tetrahedron Lett.*, **2011**; *52*, 5866-5692.
- 4) Chittaboina S, Hodges B, Wang Q: *Lett. Org. Chem.*, **2006**; *3*, 35-38.
- 5) Chatterjee S, Moon S, Hentschel F, Gilmore K, Seeberger P-H: *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**; *140*, 11942-11953.

F. 研究発表

- 1) 辻巖一郎, 杉本直樹, 出水庸介: 化学合成による既存添加物の定量用標品の供給に関する研究 (P-18). 第114回 日本食品衛生学会 学術講演会(2018.11).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

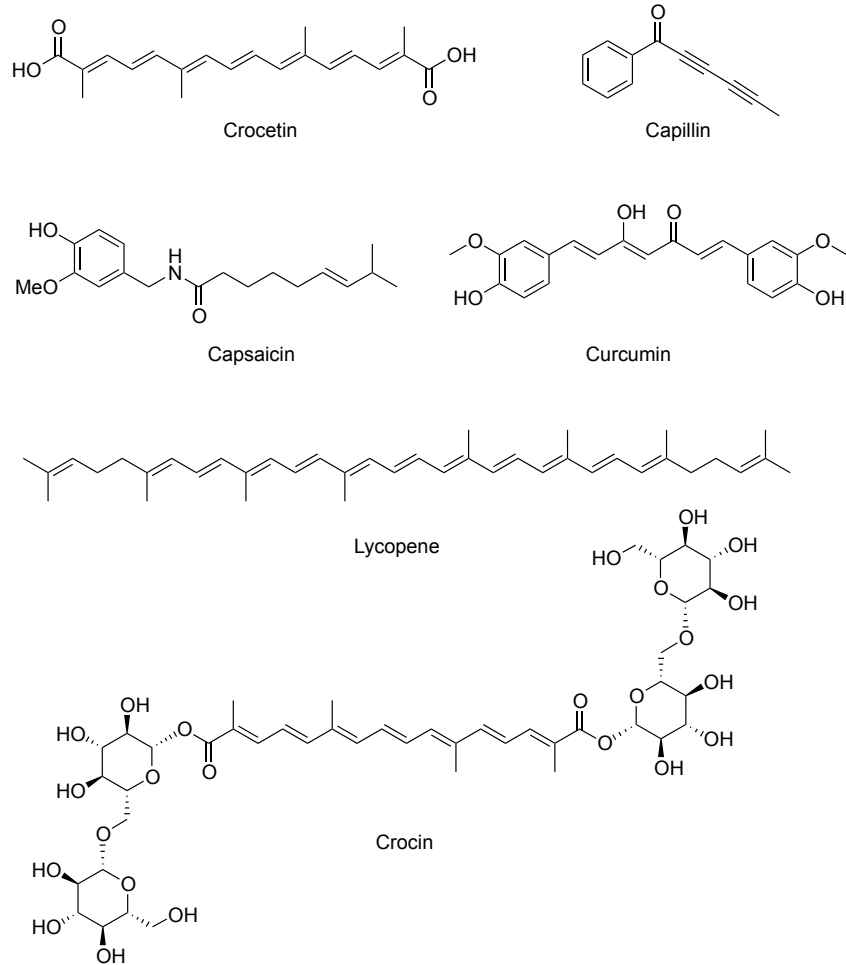
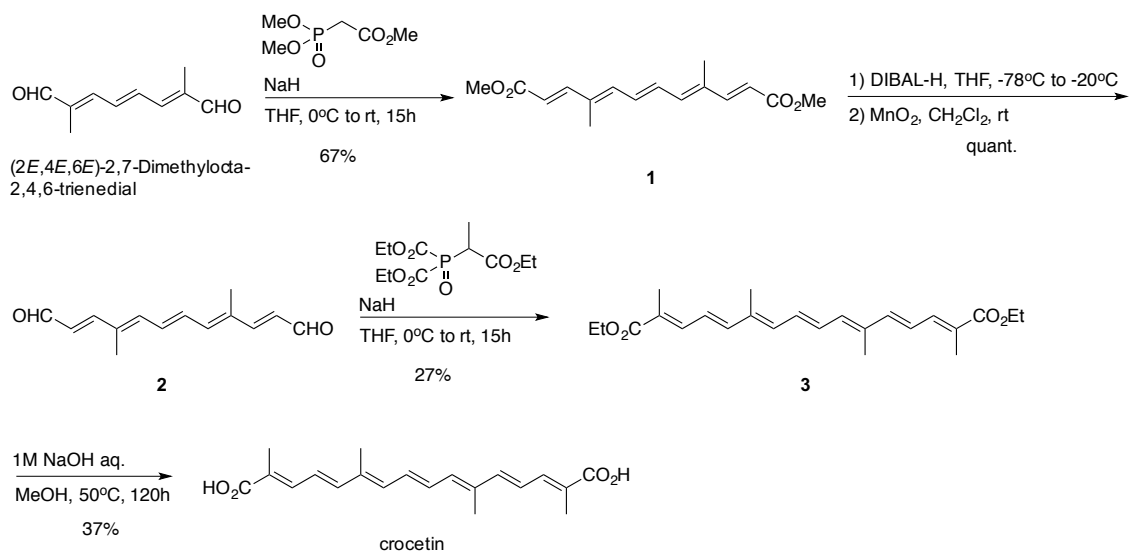
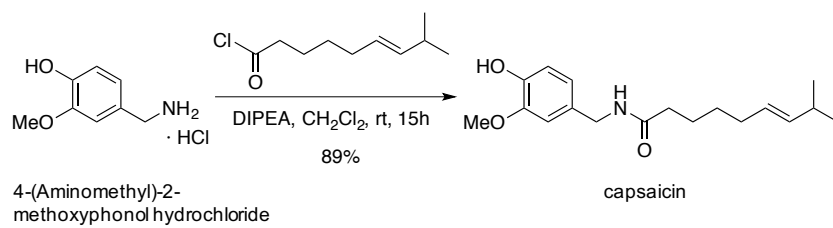


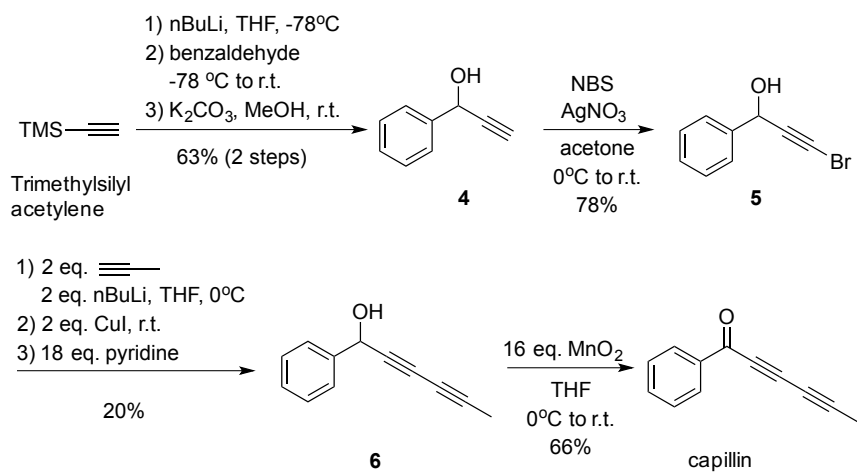
Figure 1. Chemical structures of target compounds



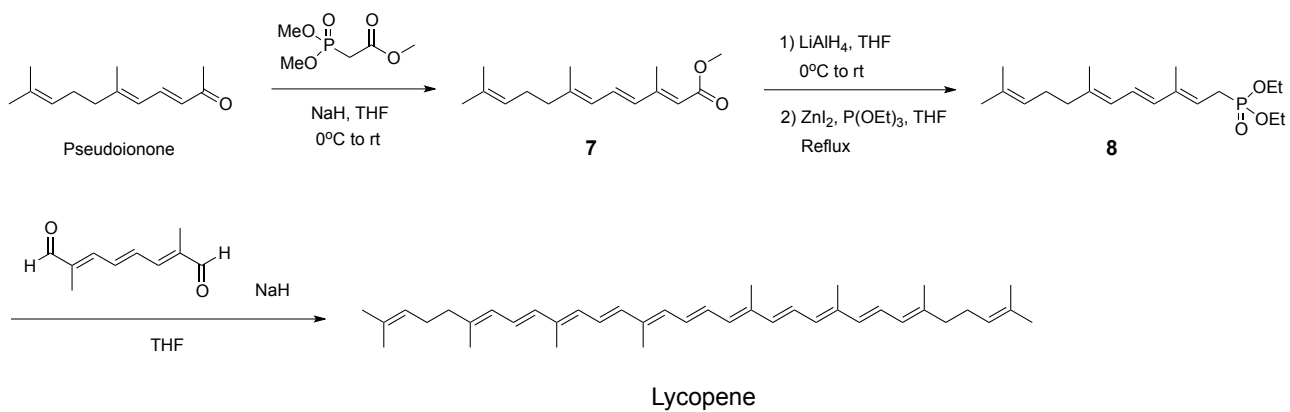
Scheme 1. Synthetic route of crocetin.



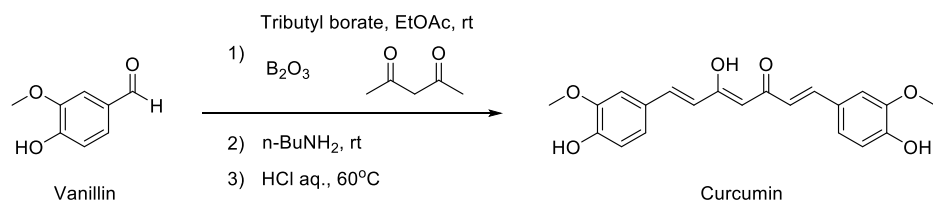
Scheme 2. Synthetic route of capsaicin.



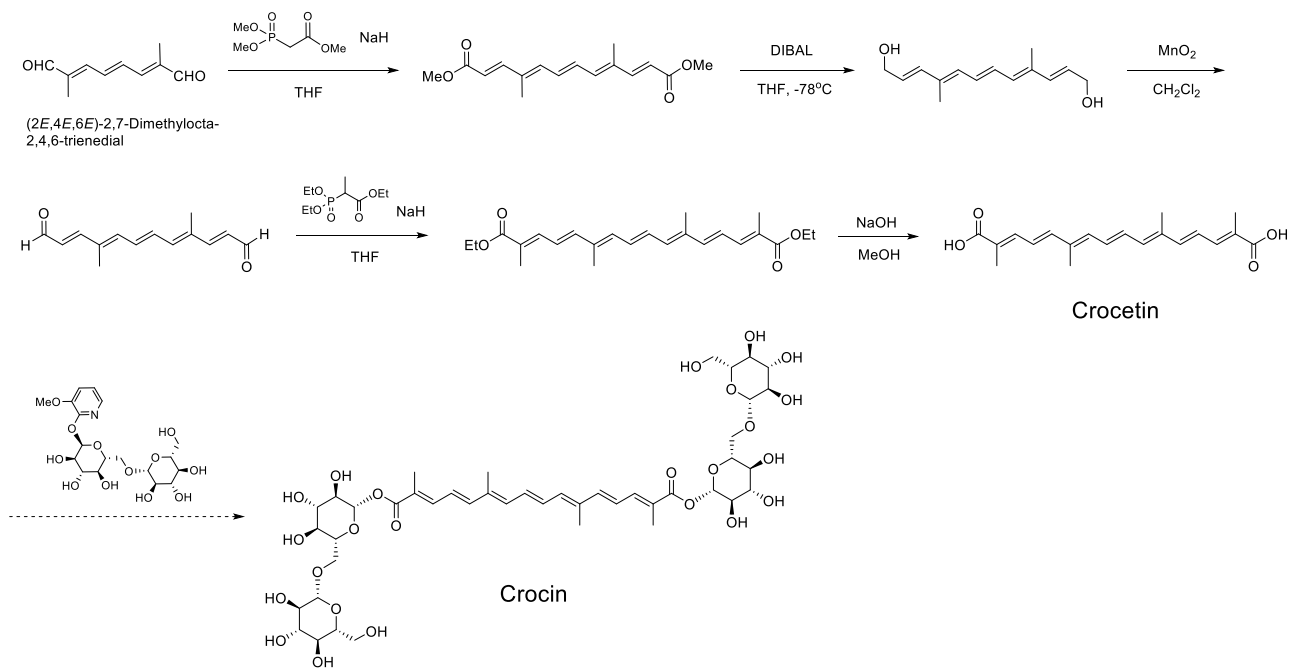
Scheme 3. Synthetic route of capillin.



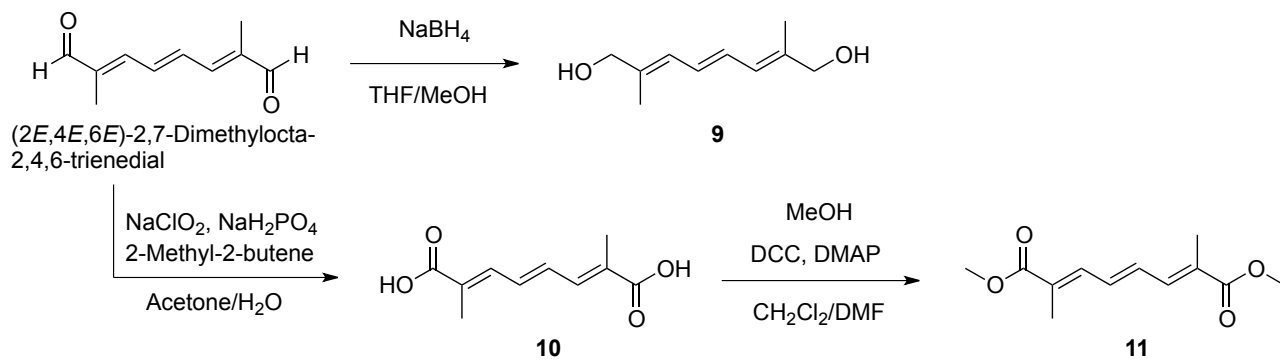
Scheme 4. Synthetic route of lycopene.



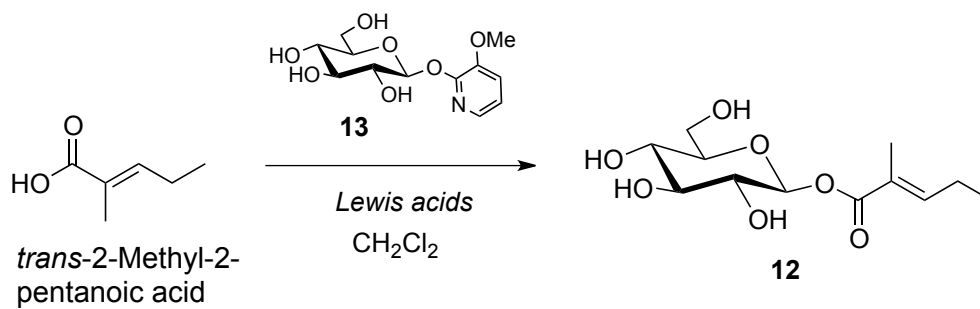
Scheme 5. Synthetic route of curcumin.



Scheme 6. Chemical synthetic route of crocin.

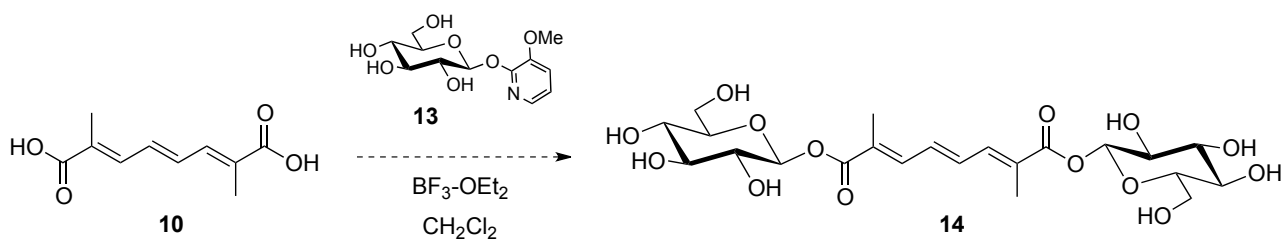


Scheme 7. Synthetic route of carotenoid compounds.

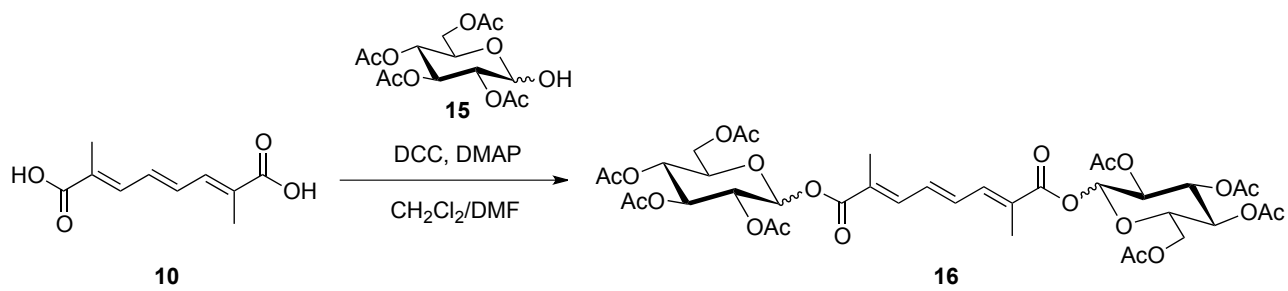


Lewis acids = AlCl₃, TiCl₄, HBF₄-OEt₂, BF₃-OEt₂ etc.

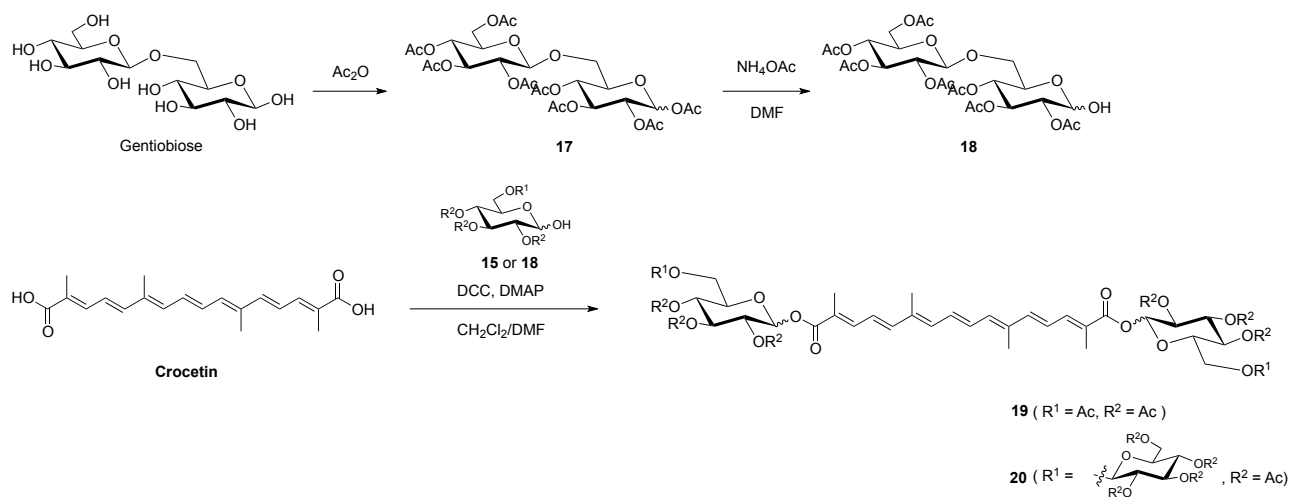
Scheme 8. Model reaction 1 for a stereoselective synthesis of crocin.



Scheme 9. Model reaction 2 for a stereoselective synthesis of crocin.



Scheme 10. Synthesis of carotenoid derivatives.



Scheme 11. Synthesis of crocin and crocin derivatives.