

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655033

研究課題名(和文)デルタアミノレブリン酸の実用的合成法を目指した新規触媒反応の開発

研究課題名(英文)Development of novel catalytic system to synthesize delta-aminolevulinic acid

研究代表者

松原 亮介 (Matsubara, Ryosuke)

神戸大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90401223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：レブリン酸は、天然から大量に得られるバイオマスであり、その有効活用が模索されている。レブリン酸の一つの炭素にアミノ基が置換したデルタアミノレブリン酸は重要な生理活性物質である。今回我々は、デルタアミノレブリン酸をレブリン酸から直接的に得る方法を探索した。はじめに酸素ラジカルを用いた酸化反応を試みたが、酸素ラジカルを発生させることは困難であったため、鉄触媒を用いる方法を検討した。その過程で鉄触媒の要である窒素配位子の大量合成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Levulinic acid is one of biomass compounds; many researchers are looking for effective utilization of levulinic acid. Delta-aminolevulinic acid, a derivative of levulinic acid, is known to be an important bioactive compound. In this project, we aimed for the development of novel catalytic system to enable one to synthesize delta-aminolevulinic acid directly from levulinic acid. Our first study to oxidize alpha-carbon of ketone using an oxygen radical failed, so we next tried the oxidation using an iron catalyst. During the investigation, we could develop the large-scale synthetic method of the nitrogen-containing ligand of the iron catalyst.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学 有機化学

キーワード：レブリン酸 デルタアミノレブリン酸 酸化反応

1. 研究開始当初の背景

生物(主に植物)由来のバイオマスは、化石燃料に代わる重要な炭素源として注目されており、その中でもレブリン酸は、糖由来の、工業的に生産されているバイオマスの一つである。

一方、デルタアミノレブリン酸(DALA)は、地中微生物により分解される生分解性を有する除草剤としての機能が見出され、循環型持続性社会構築の鍵となる化合物である。また近年になり、抗がん剤のリード化合物としても注目されており、工業化に耐えうる大量合成法が切望されている。

現在、化学的手法、微生物発酵法など、種々のDALAの製造法が報告されているが(Resour. Conserv. Recy. 2000, 28, 227)、最も直接的であると考えられるレブリン酸からの化学合成法は、全体的に低収率であることに加えて、製造工程において当量以上の廃棄物を生じるためにコストがかさみ実用的ではなく、従来法の限界を示している。

我々は最近、カルボニル化合物から系中でエノラートを触媒的に生成し、求電子剤へと反応させる直接的反応を開発した。その検討の中で、ルイス酸によるカルボニル基位の酸性度への影響や遷移金属触媒反応下でのエナミンの求核性に関する重要な知見を得た。これらの知見を活かし、エノラートに対し、廃棄物を生じない低分子量の窒素化剤(ヒドロキシルアミンなど)を触媒的に導入する方法の開発を行っていた。

2. 研究の目的

以上の背景のもと、本研究は、当量廃棄物を生じることなくレブリン酸をDALAへ変換する新奇触媒系の構築を目的とした。具体的には、ヒドロキシルアミン、アンモニア、過酸化水素など低分子量の窒素源や酸化剤により、カルボニル基位を直接的にアミノ化する触媒反応を開発することを目指した。

計画した合成法は、触媒存在下、低分子量の酸化剤、窒素化剤を当量反応剤として用いることで、水以外の当量共生成物を全く生じないことを特徴としている。カルボニル基位に直接的にアミノ基を導入する手法はこれまで報告例がなく、環境調和を志向する現代有機化学の発展に大きく貢献し、その学術的意義は大きいと考えた。バイオマスであるレブリン酸から、生分解性生理活性物質DALAを効率的に合成する手法を構築するという、社会的ニーズに応えた明確な目標を持ちながら、新奇触媒反応に挑戦することを試みた。

3. 研究の方法

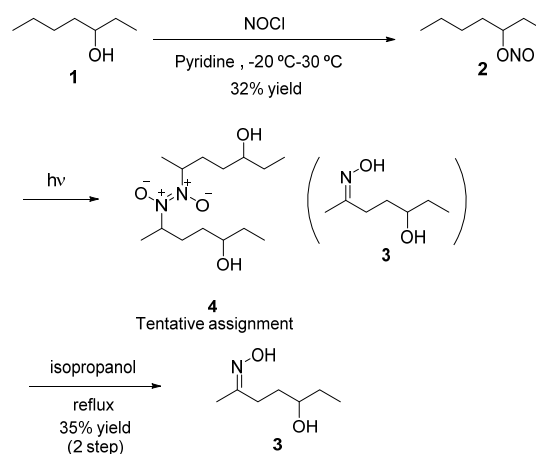
有機合成はガラス器具を用いて行い、必要な試薬は購入、または合成して用いた。反応は原則アルゴンまたは窒素雰囲気下で行い、溶媒も脱水、脱気された有機溶媒を用いた。溶媒の除去はエバポレータを用いた。反応の進行の追跡は主に薄層シリカゲルクロマト

グラフィーを用いた。また、反応物の生成には、再結晶、またはシリカゲルクロマトグラフィーを用い、反応生成物の同定は水素核磁気共鳴装置(NMR)を用いた。

4. 研究成果

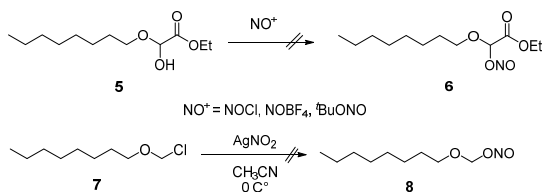
炭素-水素結合活性化でまず我々が着目した反応はBarton反応である。Barton反応は、アルコールから酸素ラジカルを発生させ、その酸素ラジカルにより近傍の炭素-水素結合を活性化させる反応である。この反応を用いれば、レブリン酸内のカルボキシル基を配向基として効率的に目的の位置の炭素-水素結合活性化を引き起こすことができると仮定した。

しかしながら、Barton反応は通常立体的に自由度の少ない基質において用いられる場合がほとんどであり、今回のように鎖状の基質において用いられる例は少ない。そこでまず、Barton反応が鎖状基質においても目的物を与えるかどうかをモデル基質を用いて検討することとした。さらに、光反応は、用いる光源やガラス器具の形状などに大きく影響を受けるため、モデル基質を用いた検討により我々が所有している光反応装置の最適化条件の探索も行うことができると考えた。



Scheme 2. Barton reaction of the model compound.

亜硝酸エステル2は塩化ニトロシルをピリジン溶媒中アルコール1に作用させることで合成した(スキーム2)。その後、高圧水銀灯を用いて光照射を行ったところ、目的とするオキシム体3は得られず、4と考えられる化合物が複雑な混合物として得られた。4は、中間体であるニトロソ体が二量化したものであると考えられたため、混合物をイソプロピルアルコール中加熱したところ、目的とするオキシム3を中程度の収率で得ることができた。

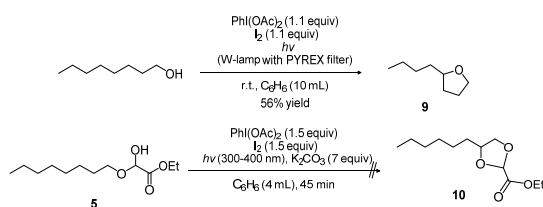


Scheme 3. Synthesis of nitrite ester from hemiacetals. (Failed)

そこでまず、レプリン酸のモデル化合物としてヘミアセタールを設定した。レプリン酸のカルボシル基はヒドロキシル基を有するが、隣接位に電子吸引性基であるカルボニル基が存在するため、通常のアルコールとは異なる電子状態である。このことが Barton 反応に及ぼす影響を調べるために、我々はヘミアセタールを基質として用いることとした。ヘミアセタールとしてより安定に存在することが知られている、グリオキシレート由来のヘミアセタール **5** やホルムアルデヒド由来のヘミアセタールの前駆体である **7** を基質として選択した。

これらアルコールから亜硝酸エステルを得ようと種々の条件を検討した(スキーム 3)。しかしながら、種々の条件を検討したが目的とする亜硝酸エステル **6** や **8** を得ることができなかった。

このように、酸素ラジカルの前駆体である亜硝酸エステルを得ることが困難であることが分かったため、次にこのような不安定な中間体を経ずに酸素ラジカルを発生することができる高原子価ヨウ素試薬に着目した。

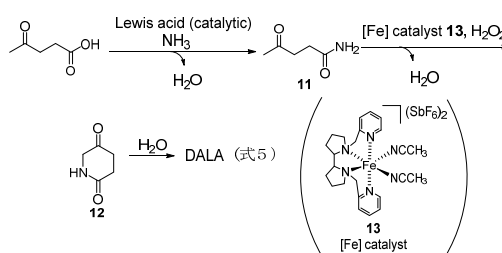


Scheme 4. Generation of oxygen radicals using hypervalent iodine reagents.

まず、単純な鎖状のオクタノールを基質として反応を行ったところ(スキーム 4)、条件検討の結果、目的物環状エーテル **9** を良好な収率で得ることができた。そこで、この条件をグリオキシレート由来のヘミアセタールへと適用したところ、目的とする化合物 **10** を得ることはできなかった。ヘミアセタールが酸性条件下不安定であることも考慮し、種々の塩基の添加も精査し、最終的に炭酸カリウムが塩基として適していることが分かったが、その条件下においても目的物を得ることはできなかった。

以上のように、酸素ラジカルを経由して炭素 水素結合活性化を計画したが、電子吸引性基が隣接する場合には、酸素ラジカルの反応性が低下することを強く示唆する結果を得た。

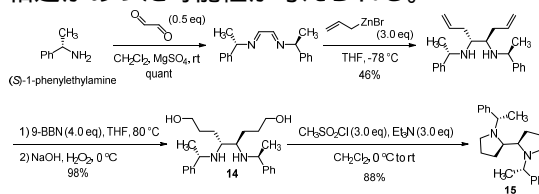
そこで我々は次に、酸素ラジカルではなく遷移金属触媒を用いる炭素 水素結合活性化に焦点を絞ることにした。計画した合成経路をスキーム 5 に示す。まず、レプリン酸を触媒存在下アンモニアと反応させ酸アミド **11** を形成する。次に、遷移金属触媒を用いて、分子内にてカルボニル基の位と酸アミドをカップリングシラクトム **12** を合成する。この反応の報告例はなく、新奇触媒反応である。**12** は加水分解により DALA へと導くことができるため、全体として水のみを共生成物とする合成経路である。この合成経路では、炭素 水素結合活性化反応を利用した **11** から **12** への変換が鍵反応である。近年 White らは、触媒として鉄錯体 **13** を用いる炭素 水素結合活性化反応を報告している。我々は、この鉄触媒 **13** を用いて検討を行うこととした。



Scheme 5. Synthetic plan for the conversion of LA to DALA using the iron catalyst.

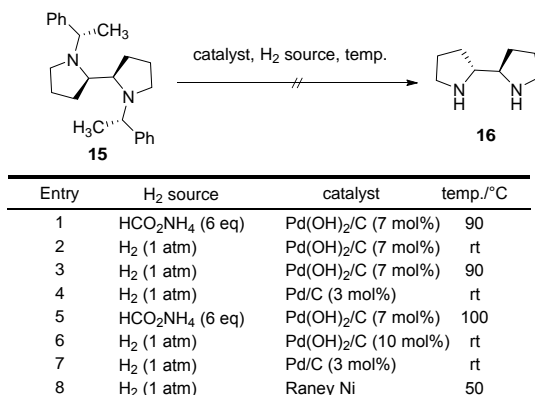
そこで、触媒 **13** の配位子の合成に取り組んだ。合成は報告されている文献の通りに進めた(スキーム 6)。

化合物 **15** の合成までは問題なく進行したが、**15** から **16** への変換が文献通り進行しなかった(テーブル 1、エントリー 1)。そこで、種々の条件検討を行ったがいずれの場合も反応は進行せず、進行したとしても極めて低収率でしか目的物 **16** の生成を確認することができなかった(テーブル 1)。この原因については今のところ定かではないが、文献に記載されているパラジウム触媒と同じ製造元の製品が手に入らなかったため同等品を今回使用しているが、その製法により触媒能の相違があった可能性が考えられる。

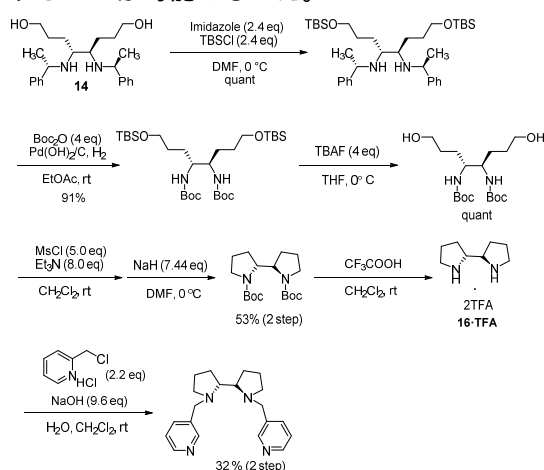


Scheme 6. Synthesis of the ligand for iron catalyst **13**.

Table 1. Deprotection of **15** (Failed).

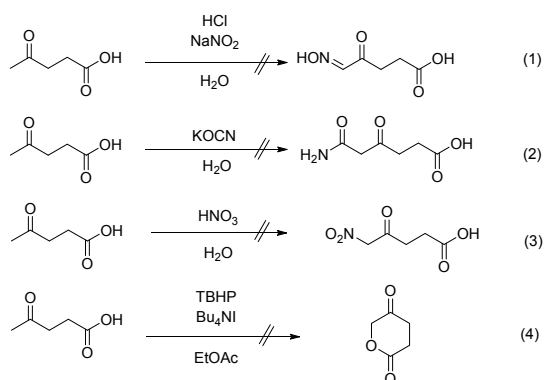


そこで、他の文献を参考にして合成経路を変更することとした。進行しなかった窒素上の脱ベンジル反応は五員環を形成させる前の段階で行うと高収率で進行することが分かった(スキーム7)。その後、環化を行うことで、現在は配位子を大量スケールにて合成することが可能となった。



Scheme 7. Synthesis of the ligand of iron catalyst **13**.

上記経路と並行して、カルボニル基位での選択的酸化反応の検討も行った。レブリン酸が水溶性であるため、水系溶媒中で主に検討を行った(スキーム8)。遷移金属を使用しない酸化反応や、超原子価ヨウ素を触媒とした酸化反応などを中心に検討を行ったが、いずれの場合も目的とする酸化体を得るには至っていない。今後も検討を続ける予定である。



Scheme 8. Oxidation of levulinic acid at α -position using various conditions.

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)

[その他]

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~ryomatsu/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 亮介 (MATSUBARA, Ryosuke)
神戸大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：90401223