

研究報告書

「木質系バイオマスを利用する高付加価値多置換芳香族化合物の精密合成手法の創出」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 23 年 12 月～平成 27 年 3 月

研究者: 中尾 佳亮

1. 研究のねらい

芳香族化合物は、医薬、農薬、液晶材料、発光材料など人類の豊かな現代生活を支える多くの有用物質の機能の中心を担う基本化学構造である。現在その供給源は、石油や石炭などの化石資源であることは言うまでもない。このような有用物質の生産、開発をさらに進め、健康的かつ便利な現代生活を維持し、さらに発展させながら、同時に持続可能社会を実現するためには、化石資源に依存しない芳香族化合物の全く新しい供給方法の確立が急務である。

非可食バイオマス、特に木質バイオマスの細胞壁構成成分のうち、約 25-30%を占めるリグニン、パルプ工場における熱源として利用され、化学修飾を経て得られる代替プラスチック材料も開発されつつあるが、小分子化学製品の原料としての有効な利用法の開発は、未解決である。リグニンは、ベンゼン環を多数含んでいる点が他のバイオマスにはない特長である。したがってリグニンは、芳香族化合物、特に置換ベンゼンの供給源として極めて有望である。しかしながら、既存の化学分解の研究例は、置換フェノールの回収に主眼が置かれている。有用な芳香族物質は、ベンゼン環上の置換基が非常に多様であるため、置換フェノールがそのまま有用物質として利用できる例は限られており、置換フェノールを自在に変換する手法、あるいは、リグニンから多様な置換ベンゼンを直接合成する手法を確立しなければ、リグニンが芳香族化合物の真に優れた供給源とはなり得ない。一方、微生物を利用したリグニン分解も研究されており、ごく最近の研究では、分解生成物を 2-ピロン-4,6-ジカルボン酸(PDC)に集約して、これを大量合成することも可能になりつつある。しかしながら、PDC 利用の報告例は、二つのカルボン酸を縮合反応に利用した高分子合成に限られており、その合成中間体としての潜在的な有用性、特に置換ベンゼンの合成前駆体としての活用は、全く未踏の領域である。

このような背景から本研究では、木質バイオマスから多置換芳香族化合物を精密合成するための基盤技術の確立を目指した。具体的には、リグニン分解物の芳香族炭素-酸素結合あるいは芳香族炭素-炭素結合を均一系遷移金属触媒によって切断・変換する一般的手法の確立し、リグニンに含まれるベンゼン環を直接利用した医薬品や農薬、液晶材料、発光材料およびこれらの合成中間体など高付加価値化合物を得る有機合成プロセスの開拓を目指した。

2. 研究成果

(1)概要

第一の成果として、リグニン分解生成物の Ar-O 結合を活性化して、有機ケイ素反応剤とクロスカップリング反応によって任意の有機基を導入する手法を開発した。これを実現する鍵と

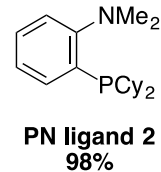
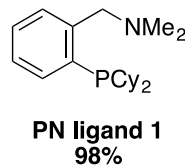
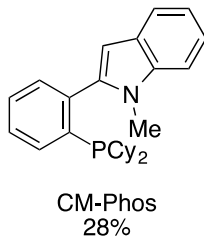
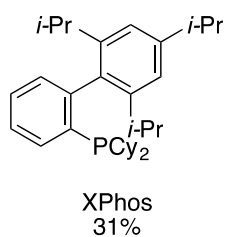
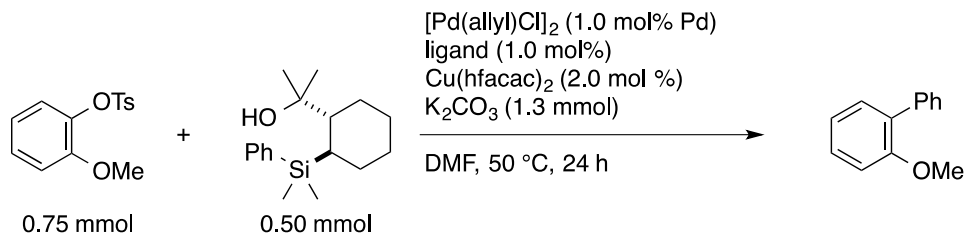
して、リンと窒素を配位部位とする PN 型二座配位子を有するパラジウム触媒と、銅触媒を組み合わせる協働触媒系がきわめて有効であることを見出した。リグニン分解生成物に必須のオルト位にメキシ基を有するフェノール誘導体のクロスカップリング反応は、従来知られているパラジウム単独の触媒では効率が悪かったが、本研究で開発した Pd/Cu 協働触媒系によって、同反応が収率よく進行するようになった。このクロスカップリング反応を利用して、高血圧剤として米国メルク社から市販されているロサルタン(日本での商品名:ニューロタン)の合成中間体を、バニリンから合成することにも成功し、リグニンから医薬品を得る合成経路を提示した。

第二の成果として、リグニン分解生成物を微生物分解して得られる 2-ピロン-4,6-ジカルボン酸(PDC)から多置換ベンゼンを精密合成する手法を確立した[論文発表(1)]。具体的には、PDC と酢酸ビニルとの脱 CO₂を伴う環化付加反応、続く酢酸の脱離反応によるイソフタル酸合成、および PDC ジエステルと二置換アセチレンとの脱 CO₂を伴う環化付加反応による二置換イソフタル酸ジエステルの位置選択的の合成手法を開発した。前者の反応によって、機能性樹脂や繊維材料の原料となる汎用基礎化学品を、後者の反応によって、高付加価値製品への応用が期待できる多様な多置換ベンゼンの合成中間体を、それぞれリグニンから間接的に得る合成経路を提示できた。後者のアルキンとの環化付加反応においては、ルテニウム触媒の添加の有無によって、生成物の置換パターンを制御できる可能性も見いだした。

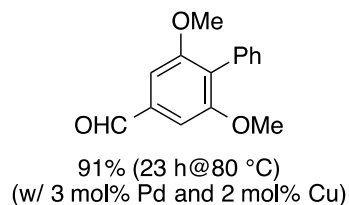
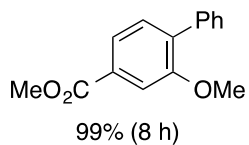
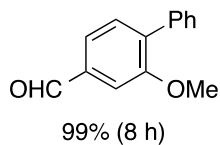
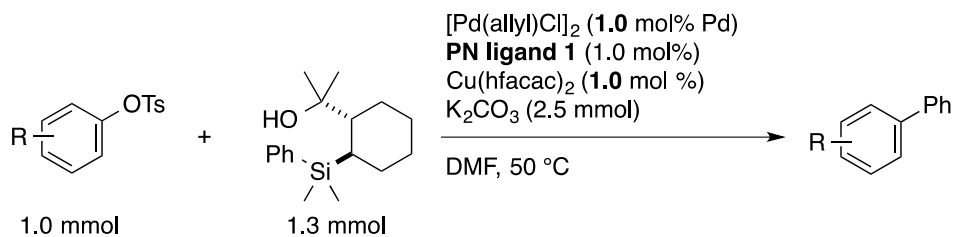
(2) 詳細

研究テーマ A「リグニン分解生成物の Ar-O 結合の活性化・変換のための反応開発」

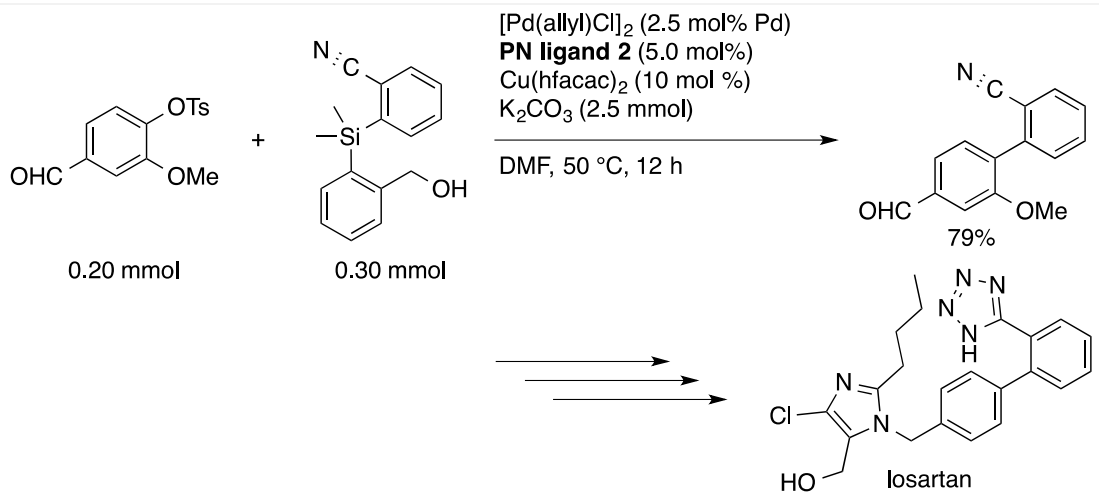
リグニン分解生成物の Ar-O 結合を活性化して、任意の置換基を導入するための基盤技術の開発を目指して、フェノール類から一段階で簡単に合成できるアリアルエステルと有機ケイ素反応剤とのクロスカップリング反応を検討した。様々な反応条件を探索した結果、リンと窒素を配位部位とする PN 型二座配位子を有するパラジウム触媒と、銅触媒を組み合わせる協働触媒系がきわめて有効であることを見出した(下式)。アリアルスルホン酸エステルを求電子剤とするクロスカップリング反応は、これまで多数報告されているが、リグニン分解生成物を基質として用いる例はほとんどなかった。それらの反応においては、嵩高いリン配位子を有するパラジウムを単独触媒として用いる条件が最適であると報告されている。リグニン分解生成物由来の基質に必須のオルト位メキシ基を有するアリアルスルホン酸エステルをモデル化合物として用いた場合、この既知のパラジウム触媒単独では活性が低く、今回開発した Pd-PN/Cu 協働触媒系の顕著な活性が、リグニン由来基質の変換にきわめて重要であることがわかった。



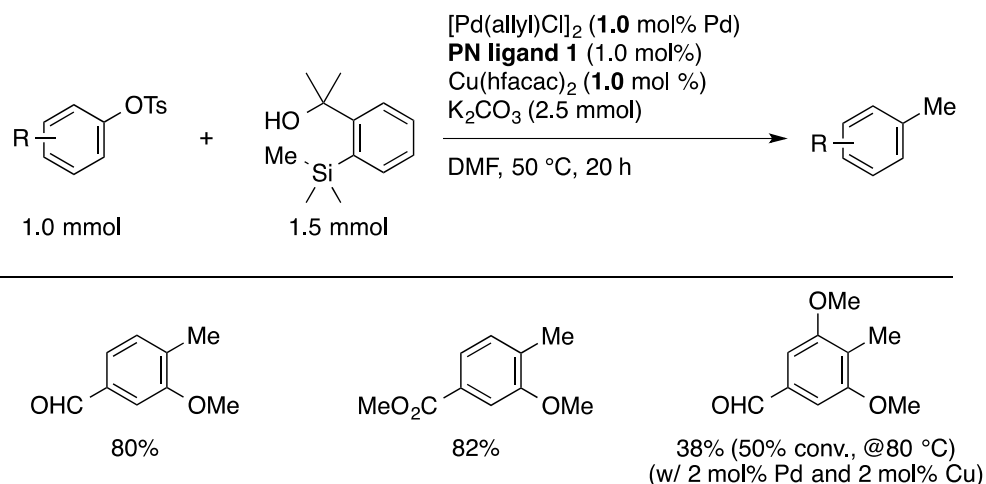
このPd/Cu協働触媒系によって、バニリンやバニリン酸、シリンガアルデヒドの水酸基を、二段階で収率よくフェニル基に変換できることを明らかにした(下式)。



バニリン由来の基質と2-シアノフェニルシラン反応剤とのクロスカップリング反応も、同様の反応条件下、収率よく進行した(下式)。得られた生成物は、Ar-OMe 部位を還元した後(現在、検討中)、ホルミル基とシアノ基をそれぞれ既知の反応を利用して変換することによって、高血圧剤として米国メルク社より市販されているロサルタン(日本での商品名:ニューロタン)へと導くことが可能である(下式)。したがって、リグニン由来物質を、年間数千~数万トンの規模で工業生産されている医薬品へと誘導できる可能性を提示することができた。



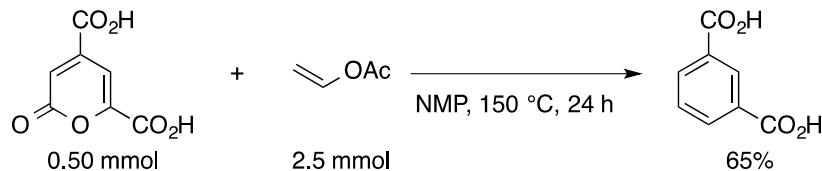
本クロスカップリング反応は、フェニル基や置換フェニル基の導入だけでなく、アルキル基の導入にも展開することができた。具体例として、バニリンやバニリン酸、シリングアルデヒドの水酸基をメチル基に変換した例を示す(下式)。



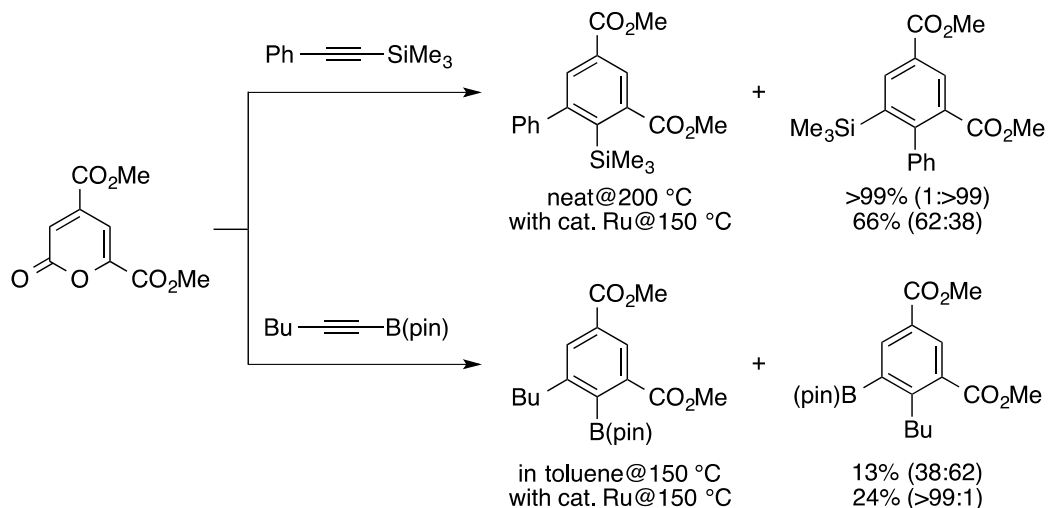
研究テーマ B「PDC 変換による多置換芳香族化合物の合成反応開発」[論文発表(1)]

アルカリ性条件下でのリグニンの酸化的分解や、水熱分解によって得られる低分子の置換ベンゼンリグニン分解生成物は、一般に多様な構造を有する多置換ベンゼンの混合物であるため、構造が明確な低分子化合物を精密合成する際には、これをまず分離しなければならない点が問題となる。一方で、これらをさらに微生物分解することによって、得られる多置換ベンゼンの混合物を、2-ピロン-4,6-ジカルボン酸(PDC)に集約できることが知られている。これを大量合成することも可能になりつつある。したがって、PDC を出発原料として多置換ベンゼンを合成する手法を確立できれば、リグニンから単一構造を有する多置換ベンゼンを精密合成できるようになる。本研究では、PDC およびそのジエステルと、いろいろな酢酸アルケニルとの脱 CO₂を伴う環化付加反応と、続く酢酸の脱離反応によって、多置換イソフタル酸誘導体を得る手法を確立した。例えば、PDC と、基礎化学品の一つとして工業的に多量生産されている酢

酸ビニルとの反応によって、イソフタル酸を直接得ることに成功した(下式)。イソフタル酸は、機能性の樹脂や繊維材料の出発原料(モノマー)として、年間数十万トン規模で世界中で生産されている。したがって本研究成果は、石油化学由来の汎用基礎化学品を、リグニンから得る経路を提示したものと見える。



PDC ジエステルとアルキンとの反応は、二置換イソフタル酸ジエステルの合成手法として有効であることも見いだした。例えば、フェニル(シリル)アセチレンとの反応は、きわめて高い位置選択性で進行する(下式, 上段)。研究テーマ A で示したように、ケイ素はクロスカップリング反応によって任意の有機基に変換することができるため、本反応は、高付加価値製品の合成中間体となる多様な多置換ベンゼンを精密合成する手法に应用可能であると期待できる。一方、ケイ素と同様に様々な有機基に変換可能なホウ素を有するアルキンとの反応は、低収率で位置選択性も高くない(下式, 下段)。このような場合、ルテニウム触媒を用いると、若干の収率向上と、きわめて高いレベルでの位置選択性の逆転を実現できることを見いだした。同様の位置選択性の逆転は、ケイ素置換アルキンとの反応でも観測された。現状、これらの位置選択性と収率には改善の余地が大きいですが、目的生成物に応じて、触媒の添加の有無によってその構造を制御できる可能性を提示できた。



3. 今後の展開

従来とは異なる形式で木質系バイオマスを分解・変換できる均一系金属触媒の可能性は、大いに期待できるものである。本研究では、リグニン分解生成物に特有の化合物構造に特化した検討によって、高活性触媒とこれを利用した有機合成反応、また有用物質への合成経路の提示まで行い、その一端を示せたと考えている。しかしながら、この研究成果は、通常の有機合成反

応をリグニン由来の低分子化合物に適用しただけであり、巨大分子であるリグニン、ましてや木粉を直接分解できる段階にはほど遠い。真のブレークスルーは、有機合成化学あるいは有機金属化学における研究者がこれまで対象としてこなかったこれらの構造および組成的にきわめて複雑な高分子混合物を活性化できる触媒を開発して、はじめて達成できるものである。このゴールへの取り組みは、従来の活性を遥かに凌駕する高活性触媒の探求以外には考えられない。したがって、まずは低分子化合物が対象であっても、真に新しい触媒を開発して、不活性な炭素-酸素および炭素-炭素結合をきわめて高効率にかつ自由自在に活性化できる手法を確立しなければならない。有機合成化学を指向した有機金属化学分野では、このような「真に新しい触媒」の開発が滞っており、既知の触媒が通用する反応基質の探索に陥りがちである。同分野の研究者がこの傾向に迎合せず、チャレンジングな新触媒の開発に真摯に取り組むことによってのみ、将来、この複雑高分子の真に実用的な分解・変換が可能になり、石油化学プロセス由来の経路と相補的なものとして、木質バイオマスからの有用物質合成プロセスが本当に実現できるものと考えている。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

まず、研究目的の達成度に関して、リグニン由来の低分子化合物の変換手法の開発については、当初の想定通りの成果をある程度挙げる事ができたと自己評価している。実用レベルにはほど遠いが、リグニン由来バイオマスを、医薬品の合成中間体や汎用基礎化学品に短工程で変換できる経路を提示した点は、木質バイオマスの高付加価値物質への変換プロセス確立のための第一歩として、評価に値する成果であると考えている。本研究で見いだした協働金属触媒系は、バイオマス変換への利用にとどまらず、広く有機合成化学一般に適用可能であり、その提案が CREST「新機能創出を目指した分子技術の構築」領域への参画につながった。一方で、リグニンそのものを用いた分解については、実験的な検討にすら至らなかった。低分子のリグニンモデル化合物を用いた検討を現在も行っているが、バニリンなど最小のリグニン由来低分子に対して最適化した触媒が、わずかに官能基が増え、構造が複雑化しているリグニンモデルに対しては必ずしも同じようには作用しないことがわかってきた。したがって、次の段階としてまず、リグニンモデルに特化した触媒開発が必要であり、これに時間がかかっている。この検討は、一見回り道のように思えるが、触媒の構造活性相関とリグニンモデルの分解形式を精密に理解することなく、格段に複雑なリグニンそのものでの検討において成果を挙げることは、きわめて難しいであろう。「3. 今後の展開」でも述べたように、地道ではあるが、このような触媒開発を一步ずつ進めることによってのみ、複雑な高分子混合物の分解に真のブレークスルーがもたらされるものと考えている。CREST 研究では、そのような真に新しい触媒の開発に継続して取り組むことを計画の一部としている。

一方、本領域への参画によって、木質バイオマスの利活用研究に関してそれ以前には知り得なかった情報や見解を得ることができ、真に求められる技術について勉強する機会を得た。特に、本領域の化学系のさきがけ研究者を中心に発足した「木質系バイオマスの利活用に関する研究会」によって、木質系バイオマスの有用物質への変換手法を、それぞれ

異なる化学的アプローチによって開発する研究者との継続的な情報交換の場が得られたので、さきがけ研究終了後も継続して本分野に関する情報収集に役立てたい。また、植物科学分野の研究者との交流が得られた点も、本領域参画の特筆すべき成果の一つである。化合物提供や構造活性相関研究を通じた共同研究の提案に至りつつある交流も得られ、現状例の少ない有機合成化学および有機金属化学の植物科学への貢献も今後大いに期待できると考えている。

研究費に関しては、研究室を主宰し始めるタイミングで本さきがけ研究に採択されたため、核磁気共鳴装置をはじめとする基幹研究設備の拡充に大いに役立てることができ、配属学生の少ない時期に研究補助員の雇用もできたことから、きわめて有効的に執行できたと考えている。

以上のように、本領域の掲げる戦略目標達成の観点からは、限定的ではあるものの、その趣旨に合致しつつ、今後のキャリアにおいて大きな飛躍のきっかけとなる CREST 研究につながった学術的な研究成果を挙げることができた。また、今後の研究の幅を大きく広げる知識と人間関係を得られた点で、さきがけ事業を最大限に有効活用できたと評価している。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

木質バイオマスのリグニン分解物から得られる芳香族化合物を材料として、新たな触媒の開発により、芳香族炭素-炭素結合あるいは炭素-酸素結合を切断する手法を確立し、石油由来の化学品をバイオマス由来のものに変換する手法の確立を目的に研究が進められた。これまでに、パラジウム/銅の金属触媒を開発し、イソフタル酸など工業的に重要な化学品の高効率な合成に成功していることは将来の工業化への道を開くものとして高く評価できる。一方、本研究が多様なリグニン分解物のモデルとしての精製化成品を材料とした化学反応に限定されたことについては、やや残念であった。

木質バイオマス活用研究の今後の一つの大きな課題はリグニンの活用であり、今後触媒化学の立場から、リグニンを材料としたバイオリファイナリーの分野の主導的な研究者として、発展し、大成して欲しい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Keisho Okura, Ryuichi Tamura, Kiyotaka Shigehara, Eiji Masai, Masaya Nakamura, Yuichiro Otsuka, Yoshihiro Katayama, Yoshiaki Nakao, Synthesis of Polysubstituted Benzenes from 2-Pyrone-4,6-dicarboxylic Acid. Chemistry Letters, 2014, 43, 1349-1351

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な招待講演

中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素—炭素結合形成反応, 第47回有機金属若手の会夏の学校, 休暇村大久野島, 2014/9/3.

中尾佳亮, 触媒を複合利用して新反応を見つける, 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」, 大阪科学技術センター, 2014/8/28.

Yoshiaki Nakao, C–C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, ICOMC2014 Post-Symposium in Okayama, Okayama, 2014/ 7/ 20.

Yoshiaki Nakao, C–C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis (Keynote lecture), The 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-19), Ottawa, 2014/7/9.

中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素—炭素結合形成付加反応, 近畿化学協会 有機金属部会 平成 25 年度第 3 回例会, 北海道大学, 2013/11/19.

中尾佳亮, 協働金属触媒による分子活性化:触媒の複合利用によってはじめて達成できる有機合成反応の開発を目指して, 日本化学会第93春季年会 特別企画 分子活性化:生命化学から有機合成化学へのメッセージ, 立命館大学, 2013/3/25.

主要な学会発表

Akito Ohgi, Kazuhiko Semba, Yoshiaki Nakao, Tamejiro Hiyama, Cross-coupling Reaction of Organosilicon Reagents with Aryl Sulfonates through Intramolecular Activation, The 2nd International Conference on Organometallics and Catalysis, PP-81, Nara, 2014/ 10/ 27.

Akito Ohgi, Kazuhiko Semba, Yoshiaki Nakao, Tamejiro Hiyama, Cross-coupling Reaction of Organosilicon Reagents with Aryl Sulfonates through Intramolecular Activation, The 26th International Conference on Organometallic Chemistry, 1P121, Sapporo, 2014/ 7/ 14.

大木暁登, 仙波一彦, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, 分子内活性化を利用したケイ素反応剤とスルホン酸アリールとの交差カップリング反応, JACI/GSC シンポジウム, A-73, 東京, 2014/5/23.

大木暁登, 仙波一彦, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, 分子内活性化を利用したケイ素反応剤とスルホン酸アリールとの交差カップリング反応, 第 60 回有機金属化学討論会, P3A-31, 東京, 2013/ 9/ 14.

大木暁登, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, 分子内活性化を利用したケイ素反応剤とスルホン酸アリールとの交差カップリング反応, 日本化学会第 93 春季年会, 3F4-42, 滋賀, 2013/ 3/ 24.

Akito Ohgi, Shi Tang, Masahide Takeda, Yoshiaki Nakao, Tamejiro Hiyama, Nickel-catalyzed Cross-Coupling Reactions of Tetraorganosilanes with Aryl Tosylates, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, PA-063, Kyoto, 2012/ 11/ 13.

受賞

第4回井上リサーチアワード

著作物

中尾佳亮, 均一系金属触媒を用いたリグニン分解, リグニン利用の最新動向, 坂志朗編, CMC, 2013.

その他の特記事項

平成23年10月に京都大学大学院工学研究科准教授に, 平成26年4月に同教授に昇任した。

平成26年10月より, 戦略的創造研究推進事業 CREST「新機能創出を目指した分子技術の構築」の研究代表者として採択された(研究課題名「多元素協働触媒による分子変換手法の創出」)。本さきがけ研究で見いだした Pd/Cu 協働触媒系を, バイオマスの変換だけでなく, 一般的な有機合成手法として発展させていく研究計画が大きな柱の一つとなっている。したがって, さきがけ研究の成果が部分的に認められて, CREST へのステップアップにつながったものと考えている。