

Pd 触媒による福山カップリング反応を鍵反応とする 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の合成

(東薬大薬¹・豊橋技科大院工²・豊橋技科大 EIIRIS³) ○青山 洋史¹・飯塚 佑介¹・河西 遼大²・柴富 一孝^{2,3}・広瀬 侑²・三島 正規¹

Synthesis of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) via Pd-catalyzed Fukuyama coupling reaction as key reaction (¹*School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Sciences*, ²*Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology*, ³*Electronics-Inspired Interdisciplinary Research Institute, Toyohashi University of Technology*) ○ Hiroshi Aoyama,¹ Yusuke Iizuka,¹ Ryouta Kawanishi,² Kazutaka Shibatomi,^{2,3} Yuu Hirose,² Masaki Mishima¹

To analyze the bilin-binding domain of the cyanobacterial chromatic acclimation sensor RcaE in the green-absorbing photoproduct state by NMR, we examined the synthesis of labeled 5-aminolevulinic acid (5-ALA), which leads to labeling with stable isotopes of bilin.

As a result of investigating the synthesis of unlabeled 5-ALA that protects both the C-terminal and the N-terminal, it was found that palladium catalyzed Fukuyama coupling reaction between glycine thioester and organozinc reagent is effective. Among them, we found that the target product can be obtained most efficiently when palladium acetate and phosphine ligand with cyclohexyl groups are used as catalyst.

Keywords : 5-Aminolevulinic acid; 5-ALA; Fukuyama coupling reaction; Palladium catalyst; Thioester

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) はクロロフィルやヘム、フィコビルンなどのテトラピロール類縁体の前駆体として、全ての生物に普遍的に存在するアミノ酸である。我々はシアノバクテリアの緑色光吸収型 RcaE のビリルン発色団周辺におけるタンパク質側のプロトン化状態や立体構造の NMR 解析を行うため、安定同位体で標識した発色団を構築するための標識化 5-ALA の合成を行うこととした。

発色団の標識には十分量の標識化 5-ALA が必要となるため、コスト面から標識化グリシンを出発原料とする合成経路を選択し、非標識化グリシンで検討した。まず、カルボン酸塩化物を経由する文献既知の方法による C 末 N 末保護化 5-ALA の合成を検討したが、収率が十分ではなかった。そこでグリシンのカルボキシ基をチオエステル化して有機亜鉛試薬との福山クロスカップリング反応を検討したところ、触媒として酢酸パラジウムとシクロヘキシルホスフィンの組合せを用いることで高い収率と再現性を有する条件を見出した。

