

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5341747号  
(P5341747)

(45) 発行日 平成25年11月13日 (2013.11.13)

(24) 登録日 平成25年8月16日 (2013.8.16)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 C 45/74 (2006.01)</b>	C O 7 C 45/74 C S P
<b>C O 7 C 49/255 (2006.01)</b>	C O 7 C 49/255 B
<b>C O 7 C 45/81 (2006.01)</b>	C O 7 C 45/81
<b>C O 7 B 61/00 (2006.01)</b>	C O 7 B 61/00 3 O O

請求項の数 11 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2009-501908 (P2009-501908)	(73) 特許権者	503220392
(86) (22) 出願日	平成19年3月19日 (2007.3.19)		ディーエスエム アイビー アセツ ビー・ブイ・
(65) 公表番号	特表2009-531353 (P2009-531353A)		オランダ国, 6 4 1 1 ティーイー ヘーレン, ヘット オーバールーン 1
(43) 公表日	平成21年9月3日 (2009.9.3)	(74) 代理人	100094318
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/002403		弁理士 山田 行一
(87) 国際公開番号	W02007/110168	(74) 代理人	100123995
(87) 国際公開日	平成19年10月4日 (2007.10.4)		弁理士 野田 雅一
審査請求日	平成22年3月17日 (2010.3.17)	(74) 代理人	100128381
(31) 優先権主張番号	06006519.0		弁理士 清水 義憲
(32) 優先日	平成18年3月29日 (2006.3.29)	(74) 代理人	100107456
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 池田 成人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クルクミンの合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホウ酸および脂肪族またはアラリファティック ( a r a l i p h a t i c ) アミンの存在下、極性の大きい非プロトン性溶媒中で、アセチルアセトンとバニリンと縮合させ、その後、後処理することによってクルクミンを調製する方法であって、バニリンに対して 0 . 8 5 ~ 1 . 2 5 モル当量のホウ酸と、触媒量の式  $R - C H _ 2 - N H _ 2$  (式中、Rは、場合によりメチル、メトキシまたはハロゲンで置換されていてもよい  $C _ 1 \sim 1 9$  アルキルまたはフェニルである) で表わされる第一アミンの存在下、溶媒の DMF、DMA またはジグリム中で、バニリンをアセチルアセトンと、50 ~ 85 、10 ~ 500 m b a r、の減圧で、蒸留により反応水を同時除去しながら、反応させることを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

前記アミンは、ブチルアミン、2 - メトキシエチルアミンおよびベンジルアミンからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

アセチルアセトンに対して 10 ~ 35 モル% のアミンを使用することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

アセチルアセトンに対して 10 ~ 35 モル% の量のベンジルアミンを使用することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

20

前記溶媒がDMFであることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

共留剤が使用され、かつ前記反応水を共沸混合物として除去することを特徴とする請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

バニリンに対して10～50%の量の共留剤を使用することを特徴とする請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

共留剤としてキシレンを使用することを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項9】

バニリンに対して90～100モル%の $B(OH)_3$ を使用することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項10】

後処理をインサイチューで、中間体を分離することなく行うことを特徴とする請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

メタノール中でスラリー化することによってクルクミンを精製することを特徴とする請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、バニリンをアセチルアセトンと縮合させることによるクルクミンの合成に関する。

【0002】

ターメリックイエローとしても知られるクルクミン、すなわち(E、E)-1,7-ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,6-ヘプタジエン-3,5-ジオンは、クルクマ(Curcuma)属植物、例えばC. ティンクトリア(C. tinctoria)、C. キサントリーザ(C. xanthorrhiza)およびC. ドメスティカ(C. domestica)の根から得られる天然の染料であり、数百年前から知られている。これは、食品着色剤として使用され、薬理活性、例えば抗微生物活性を有する。

【0003】

クルクミンは、専ら、無水ホウ酸および/またはボレートの存在下に、アセチルアセトンをバニリン2分子と縮合させることによって合成されている。

【0004】

英国特許第914047号明細書(1962年12月28日公開)には、2モル当量のトリアルキルボレートおよび0.35モル当量の酸化ホウ素の存在下に、バニリンをアセチルアセトンと縮合させることにより、理論値の16～80%の収率でクルクミンが調製されることが記載されている。室温における最良の結果(収率80%)は、0.35モル当量の無水ホウ酸および0.1モル当量のブチルアミンの存在下に、2モル等量のトリイソプロピルボレートを含むエチルアセテート溶媒中で得られた(パイボン・H. J. J. (Pabon, H. J. J. )、レキューエル(Recueil)、83、379-386頁[1964年])。しかしながら、クルクミンの純度は記載されていない。

【0005】

DE 1280849号明細書においては、無水ホウ酸および第二アミンの存在下に、溶解状態のバニリン(120～130 に加熱)をアセチルアセトンと反応させ、氷酢酸、メタノールおよび水を添加することによって、クルクミンが得られている。収率は、19～28%の範囲である。DE 1282642号明細書においては、バニリンをジメチルスルホキシドに溶解し、その後、酸化ホウ素、アセチルアセトンおよび第二アミンを加える。80～85 での反応完結後、酢酸水溶液(5%)を加え、精製すると、25%の収率でクルクミンが得られる(純度99.7%)。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 6 】

反応水を除去し、反応を完結させるためには、約モル量のアルキルボレートおよび無水ホウ酸または酸化ホウ素が必要であった。ホウ素化合物は、後処理および単離の過程で、非経済的な大量のホウ素含有廃水を生じさせる。このため、これらの方法にはあまり魅力がない。

## 【 0 0 0 7 】

独国公告公報 ( A u s l e g e s c h r i f t ) D E 2 5 0 1 2 2 0 C 号明細書には、クルクミンおよびクルクミン誘導体のホウ素エステル ( 追加の工程で、クルクミンが得られる ) の合成が記載されている。クルクミンのホウ素エステルは、触媒の脂環式または脂肪族アミン並びに溶剤および / または共沸水除去用共留剤の存在下、アセチルアセトンまたはその対応する置換誘導体と芳香族アルデヒドと - ヒドロキシ酸または 1 , 2 - グリコール誘導体を  $B_2O_3$  と溶媒および / または水の共沸除去用共留剤中で反応させることによって得られた。単離したホウ素錯塩を水または希釈した酸で加水分解することによってクルクミンを得ることができた。しかしながら、ホウ素錯塩の単離および追加の加水分解工程、そして、収量が記載されていないという事実のために、この方法には魅力がない。

## 【 0 0 0 8 】

米国特許第 5 , 6 7 9 , 8 6 4 号明細書には、縮合反応で生じた水を除去するために水捕捉剤の使用が必要であり、さもなければ、反応が進行しないか、または収率が大幅に低下すると記載されている。捕捉剤として、トリアルキルボレート、トリアルキルホスフェート、酸化ホウ素などのような水と反応する化合物が記載されている。米国特許第 5 , 6 7 9 , 8 6 4 号明細書には、さらに、連続する 5 工程、すなわち、不活性で極性の非常に大きい非プロトン性溶媒中で、ホウ素または他の金属錯化剤を 2 , 4 - ジケトンとを反応させることから出発し、芳香族アルデヒドを加え、溶液を少なくとも 4 0 に保持して 2 0 ~ 4 5 モル % の第一または第二アミンおよび水捕捉剤を加え、得られた物質を希酸と混合し、そして反応混合物から沈殿したクルクミン化合物を分離することによって、クルクミンおよびその特定の誘導体を調製する方法が開示されている。この方法では、純クルクミンの収率が 6 0 % を超えることは殆どない。多くの反応パラメータを変更しているが、いかなる組み合わせで最適な結果が得られるのかというガイダンスは、この文献には示されていない。水の捕捉を行わない場合の粗クルクミン ( 純度不明 ) の報告されている収率が 5 0 % を超えることは殆どなかった。水捕捉化合物の使用は、コストや廃棄物の増加につながる。したがって、この公知の方法にはあまり魅力がない。

## 【 0 0 0 9 】

クルクミン需要の増大により、この化合物を高純度、高収率で合成する方法であって、経済的にもエコロジ的にも魅力のある方法を開発することが強く求められている。したがって、本発明は、最先端の方法の欠点、特にアルキルボレートの使用の欠点を回避した新規な改良された方法に関する。反応混合物中に生成した水は、塩基と共に反応速度を決定する。意外にも、反応水を蒸留によって除去する場合、水捕捉剤を添加せずとも反応が進行することを見出した。したがって、本発明者らは、水除去剤を添加せず、真空下の共沸蒸留により水を除去する方法を開発し、その結果、今やトリアルコキシボレートの使用を完全に回避することができる。反応には、錯化剤として約モル量のホウ酸を必要とするのみである。バニリンを原料として、収率約 7 5 % でクルクミンを得ることができる。

## 【 0 0 1 0 】

より詳しくは、本発明は、ホウ酸および脂肪族またはアラリファティックアミンの存在下、極性の大きい非プロトン性溶媒中で、アセチルアセトンをバニリンと縮合させ、その後、後処理することによってクルクミンを調製する方法であって、等モル量またはほぼ等モル量のホウ酸と、触媒量の式  $R - CH_2 - NH_2$  ( 式中、R は、場合によりメチル、メトキシまたはハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-19}$  アルキルまたはフェニルである ) で表わされる第一アミンの存在下、溶媒の DMF、DMA またはジグリム中で、場合により共留剤の存在下、バニリンをアセチルアセトンと、5 0 ~ 8 5 、好ましくは 5 0 ~

60 の温度、10～100mbar、好ましくは15～40mbarの減圧で、蒸留、好ましくは共沸蒸留により反応水を同時除去しながら、反応させることを特徴とする方法に関する。本発明は、また、そのような方法により調製されたクルクミンに関する。

【0011】

この反応では、等価のモル量のバニリンとアセチルアセトン、すなわち2：1モルが、通常使用される。しかしながら、本発明の主旨から逸脱することなく、この値を変更すること、例えば1.8～2.2：1の範囲で変更することができる。未反応バニリンは抽出により回収することができる。

【0012】

本方法で使用される「ほぼ等モル」量のホウ酸とは、バニリンに対して約0.85～1.25モル当量のホウ酸を意味する。特に良好な結果は、通常、バニリン1当量に対して0.95～1.0当量の範囲のホウ酸で得られる。量が少なくなればなるほど、クルクミンの収率が低下し、多くなればなるほど、収率は増大せずに反応速度が低下する。

【0013】

「触媒量」の第一アミンとは、アセチルアセトン1モル当たり10～40モル%、好ましくは20～30モル%の量を意味する。上記の式で定義される第一アミンの例としては、2-メトキシメチル-アミン、ブチルアミンおよびベンジルアミンが挙げられ、後者が好ましい。

【0014】

本発明の方法で使用される好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)およびジエチレングリコール-ジメチルエーテル(ジグリム)であり、DMFが最も好ましい。

【0015】

この反応では、原理上は、共留剤を使用する必要はないが、使用すれば有利である。共留剤の主な機能は、蒸留したアセチルアセトンを逆洗(backwash)することである。共留剤としては、反応に使用されるアセチルアセトンの沸点より少し低い沸点を有し、水とは混ざり合わないが共沸混合物を形成する溶媒が適している。そのような共留剤の例としては、n-ペンタノール、キシレン、トルエンおよびシクロヘキサンが挙げられる。特に良好な結果は、水と共沸混合物を形成するキシレンおよびn-ペンタノールで得られる。

【0016】

選択性、したがって収率は、反応温度の低下とともに増大するので、温度は可能な限り低くすべきである。温度は、圧力100～10mbar、好ましくは40～20mbarで、40～85、好ましくは50～60の範囲で変えてもよい。85を超えると、副生物が大幅に増加する。

【0017】

反応が完結したところで、ホウ酸、溶剤および触媒を生成したクルクミンから除去しなければならない。後処理は、当業者によく知られた方法、例えば、抽出および/または結晶化により行うことができる。一実施態様では、反応混合物を酸性化し、酢酸で希釈して粘度を下げ、その後、ホウ酸、溶剤および触媒を水で洗浄する。得られた結晶性の粗生成物を、還流下、メタノール中でスラリー化することによってさらに精製することができる。これにより、約66～69%の収率で純クルクミン(>98%[w%])を得ることができる。あるいは、反応混合物をエチルアセレートなどの有機溶媒で希釈し、酸性化し、そして水で洗浄することもできる。エチルアセートを蒸発させ、クルクミンをメタノール中でスラリー化する。これにより、収率約60%で90%を超える純度のクルクミンが得られる。

【0018】

本発明を以下の実施例により説明する。

【0019】

[実施例1]

10

20

30

40

50

温度計、メカニカルスターラー、ショート蒸留カラムおよび還流冷却器（冷媒、-10℃）付き水分離器（ホールドアップ量6ml）を備えた4口丸底フラスコに、ホウ酸12.0g（194mmole）、バニリン30.4g（200mmole）、m-キシレン6.6g、アセチルアセトン10.4g（104mmole）、ジメチルホルムアミド15mlおよびベンジルアミン1mlを含むDMF（20mmole）20mlを加えた。

#### 【0020】

この混合物を、水分離器の上方で、18mmHg、50～53℃で2時間還流した。時々水を抜くことによって、水分離器における相の境界レベルを、水相約5mlおよび有機相1mlと一定に保った。この赤色溶液にベンジルアミン0.5mlを含むDMF（5mmole）10mlを加えた。中間体が完全に転化するまで約1～3時間（下表を参照）、反応混合物を還流させた。

10

#### 【0021】

反応混合物の粘度が高くなり過ぎたときは、混合物にジメチルホルムアミドを加えて希釈した。

#### 【0022】

異なる反応時間の後、反応混合物をHPLCにより分析し、次の結果[w%]を得た。

#### 【0023】

#### 【表1】

反応時間	バニリン	中間体	クルクミン
2時間	21%	15%	54%
3時間	9%	1%	81%
3.5時間	9%	<0.2%	83%

20

#### 【0024】

#### 【実施例2：反応混合物からのクルクミンの単離】

実施例1の反応混合物を55mlの酢酸90%/水10%で希釈した。メカニカルスターラー、温度計、滴下漏斗を備えた4口反応フラスコに、水270mlおよび濃酢酸30mlを加えた。暗赤色の溶液を80℃で徐々に加えた。このスラリーに270mlの水を80℃で加えて希釈し、冷却し、室温で2時間攪拌し、ブフナー漏斗でろ過し、270mlの水で洗浄した。残渣を真空中80℃で乾燥させた。31.2gの粗クルクミンが得られた（含有率=87%[w%]、収率=74mmole）。

30

#### 【0025】

#### 【実施例3：精製】

実施例2の粗クルクミンを、150mlのメタノール中に懸濁させ、30分間還流させた。懸濁液を冷却し、室温で2時間攪拌した。スラリーをブフナー漏斗でろ過し、50mlのメタノールで洗浄した。橙黄色ろ過固形物を真空中80℃で乾燥させた。25.14gのクルクミンが得られ、融点183～184℃であった（含有率=99%[w%]、収率=68mmole）であった。

40

#### 【0026】

#### 【実施例4：抽出および結晶化による単離】

テフロン刃の攪拌機、温度計および還流冷却器を備えた反応フラスコ中で、実施例1の反応混合物を300mlのエチルアセテートに溶解した。続いて、暗赤色の溶液を還流させながら、3%酢酸水溶液300mlで洗浄し、その後、それぞれ100mlの水で2回洗浄した。有機相をrotavaporで蒸発乾固させた（70℃、20mbar）。残渣を150mlのメタノールに懸濁させ、30分間還流させた。懸濁液を冷却し、室温で2時間攪拌した。スラリーをブフナー漏斗でろ過し、50mlのメタノールで洗浄した。

50

黄色のろ過固形物を真空中 80 で乾燥させた。23.41 g のクルクミンが得られた (含有率 = 92% [w%]、収率 = 59 mole%)。

【0027】

[実施例 5]

温度計、メカニカルスターラー、ショート蒸留カラムおよび還流冷却器 (冷媒、10) 付き水分離器 (ホールドアップ量 6 ml) を備えた 4 口丸底フラスコに、ホウ酸 12.0 g (194 mmole)、バニリン 30.4 g (200 mmole)、m-キシレン 6.6 g、アセチルアセトン 10.4 g (104 mmole)、ジメチルホルムアミド 35 ml および 1-ブチルアミン 2.0 ml (20 mmole) を加えた。

【0028】

この混合物を、水分離器の上方で、75 mmHg、79 ~ 82 で 1.5 時間還流させた。時々水を抜くことによって、水分離器における相の境界レベルを、水相約 5 ml および有機相 1 ml と一定に保った。この赤色溶液に、1-ブチルアミン 0.5 ml (5 mmole) および DMF 約 10 ml を加えた。中間体が転化するまで約 1 時間、反応混合物を還流させた。実施例 2 に従って反応混合物からクルクミンを単離した。32.8 g のクルクミンが得られた (含有率 = 76% [w%]、収率 = 68%)。

【0029】

[実施例 6]

温度計、メカニカルスターラー、ショート蒸留カラムおよび還流冷却器 (冷媒、10) 付き水分離器 (ホールドアップ量 6 ml) を備えた 4 口丸底フラスコに、ホウ酸 12.0 g (194 mmole)、バニリン 30.4 g (200 mmole)、m-キシレン 6.6 g、アセチルアセトン 10.4 g (104 mmole)、ジメチルホルムアミド 15 ml および 1 n の 2-メトキシエチルアミンを含む DMF 20 ml (20 mmole) を加えた。

【0030】

この混合物を、水分離器の上方で、32 mmHg、59 ~ 62 で 2 時間還流させた。時々水を抜くことによって、水分離器における相の境界レベルを、水相約 5 ml および有機相 1 ml と一定に保った。この赤色溶液に、1 n の 2-メトキシエチルアミンを含む DMF 5 ml (5 mmole) を加えた。中間体が完全に転化するまで約 1 時間、反応混合物を還流させた。実施例 2 に従って反応混合物からクルクミンを単離した。29.4 g のクルクミンが得られた (含有率 = 89% [w%]、収率 = 71%)。

10

20

30

---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴェールリ, クリストフ  
スイス, シーエイチ - 4 2 0 8 ウィッターズウィル, イン デン ガーテン 1

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 2 2 3 2 ( J P , A )  
特公昭 4 4 - 0 0 5 3 6 7 ( J P , B 1 )  
英国特許第 0 0 9 1 4 0 4 7 ( G B , B )  
特開平 0 2 - 0 4 5 4 4 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C 0 7 C 4 5 / 7 4、4 5 / 8 1、4 9 / 2 5 5