

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K05868

研究課題名(和文)水熱処理による官能基選択的加水分解法の開発

研究課題名(英文)Development of hydrothermal treatment for the functional group selective hydrolysis

研究代表者

森本 稔 (MORIMOTO, Minoru)

鳥取大学・研究推進機構・准教授

研究者番号：10273880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：加水分解反応は薬品など様々な化学物質の合成に利用されているが、官能基選択的に反応するためには高価な試薬、有機溶媒、煩雑な操作が必要である。本研究では官能基選択的な加水分解反応に水熱処理が応用できることを明らかにした。水熱処理は水のみを溶媒とし、実験操作も簡便であることから、環境に優しい新規な有機合成ツールとなり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水熱処理の研究対象は主に高分子化合物の分解処理に対するものであり、有機合成ツールとしての検討はほとんどなされていない。本研究は、硫酸化多糖の水熱処理の過程で、初めて官能基選択的に加水分解がおきている可能性に着目した点が独創的である。

加水分解反応は保護基の脱離反応など様々な有機合成に利用されているが、選択的な保護・脱保護は、高価な試薬、有機溶媒、煩雑な操作により行われている。本研究で用いた水熱処理は、水のみを溶媒とし、実験操作も簡便であることから、新規な環境配慮型有機合成ツールとして利用できる。

研究成果の概要(英文)：The hydrolysis reaction is used for the synthesis of various chemical substances such as medicines. However, an expensive reagent, an organic solvent, and a complicated operation are required to functional group selective hydrolysis. In this study, hydrothermal treatment can be applied to the functional group selective hydrolysis. Hydrothermal treatment will be an environmentally friendly organic synthesis tool since the treatment uses water as a solvent and simple experimental operation.

研究分野：生体高分子化学

キーワード：水熱処理 亜臨界水 選択的加水分解 フコイダン グリコシド結合 エステル結合

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

製薬や糖鎖合成では官能基の微妙な反応性の違いを利用した精密合成が行われている。そのような精密合成においては、有害な有機溶媒と時に毒性を有する反応試薬を使用するだけでなく、高度な合成技術も必要とされる。そのような反応系を水のみを溶媒とし、低毒性な汎用試薬を用い、安全かつ簡便な合成操作に置き換えることができれば、新規な合成ツールとしてだけでなく、グリーンケミストリーの観点からも意義のある反応系と言える。

水熱処理は、高温高压下(100~200、2気圧程度)の熱水(亜臨界水)中で反応させることであり、溶媒として水のみを使用することからクリーンな反応として知られている。反応条件も超臨界(374、218気圧)に比べマイルドであるため、特殊な反応装置を必要とせず、古くからオートクレーブによる滅菌(有機物の分解)やレトルト加工など広く利用されている。近年、ポリエステルなどの高分子材料の分解処理にも適応され、環境に配慮した廃棄物処理法としても注目されている。

一方、合成化学への応用は、人工水晶の合成など無機合成においてその利用例が報告されているものの、有機合成、特に選択的反応など精密合成に適応した例はほとんどない。

申請者らは、モズクに含まれる天然硫酸化多糖であるフコイダンの生物活性と分子量との相関を明らかにするため、任意の分子量の低分子化フコイダンを得る方法として水熱処理を適応し、以下の知見を得ている。(図1)

- (1) フコイダンの水熱処理することでグリコシド(ヘミアセタール)結合が加水分解され、簡便かつ効率的に低分子化できること。
- (2) 水熱条件(反応温度、時間)により分子量制御が可能であること。
- (3) グリコシド結合のみが加水分解され、硫酸エステルは保持されること。

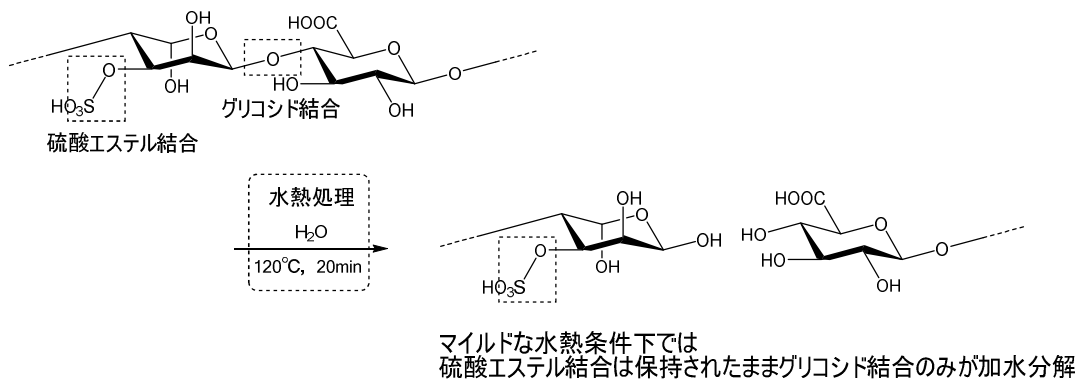


図1. 硫酸化多糖の水熱処理

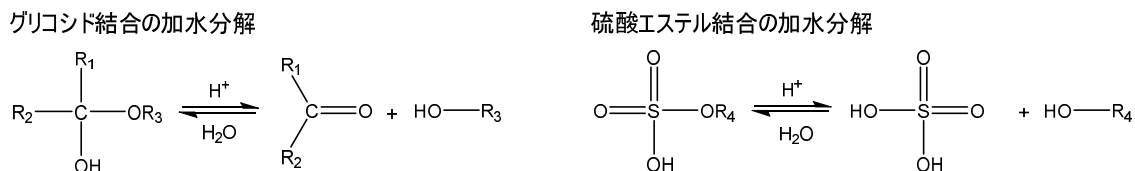


図2. グリコシド結合と硫酸エステル結合の加水分解

グリコシド結合および硫酸エステル結合はいずれも加水分解性であり、一般に多糖の低分子化（グリコシド結合を加水分解）を行う条件（酸性溶液中）では、グリコシド結合と同時に硫酸エステルも容易に加水分解される。（図2）しかしながら、知見(3)は水のみを溶媒とする水熱処理による官能基選択的な加水分解の可能性を示唆しており、クリーンな有機合成への適応が期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、水熱条件下において硫酸エステル以外のエステル結合の加水分解性を検討することにより、水熱処理がクリーンな反応でありかつ官能基選択的加水分解反応に応用できることを示す。（図3）

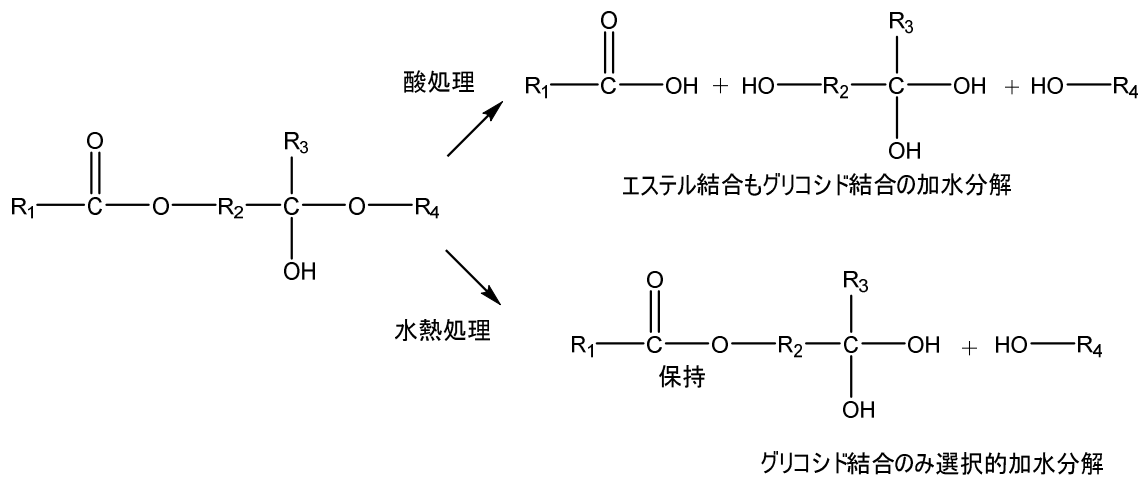


図3. エステル結合とグリコシド結合の選択的加水分解

## 3. 研究の方法

フコイダンは硫酸化フコースを構成単糖とする多糖（グリコシド結合により高分子化）であるが、フコースの一部水酸基がアセチル化（酢酸エステル）されている。（図4）そこに着目し、水熱処理と酸処理によるグリコシド結合の加水分解性と、脱アセチル化（エステル結合の加水分解）反応性を詳細に検討することによりグリコシド結合とエステル結合の対する加水分解反応の選択性を明らかにする。

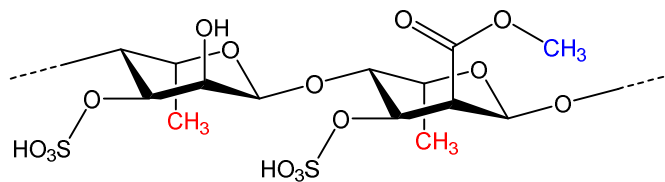


図4. 硫酸エステル結合とメチルエステルを有する多糖

グリコシド結合の加水分解 = 低分子化は、水熱処理(120-160℃、5-60分)及び酸処理(0.1-1M、1-24時間)により得られるフコイダン分解生成物のGPC測定により評価した。エステル結合の加水分解は<sup>1</sup>H-NMRによりアセチル基のピーク面積変化により追跡した。なお、水熱処理及び酸処理により得られるフコイダンは透析又は再沈殿法によりアセチル基の加水分解成分である酢酸を除去した後、分析を行った。

## 4. 研究成果

フコイダンの水熱処理及び酸処理により得られた分解生成物の<sup>1</sup>H-NMRを示す（図5）。分子量が両処理で同程度となるよう水熱処理及び酸処理条件を調整した。2.1-2.2ppmのピークはアセチル基のピークに、1.1-1.3ppmのピークはフコースの5位メチル基に帰属される。5位メチル基のピークはC-C結合であり加水分解を受けないため基準ピークとしたピーク面積比で評価した。

$$\text{ピーク面積比} = [\text{アセチル基のピーク}] / [\text{5位メチル基のピーク}]$$

酸処理では分子量の低下 = グリコシド結合の加水分解の進行とともに、ピーク面積比が 0.2 から 0.07 まで著しく低下し、脱アセチル化 = エステル結合の加水分解が進行することがわかった。一方、水熱処理ではピーク面積比は 0.2 程度と一定の値となり、脱アセチル化は起こっていないことが明らかとなった。(図 6)

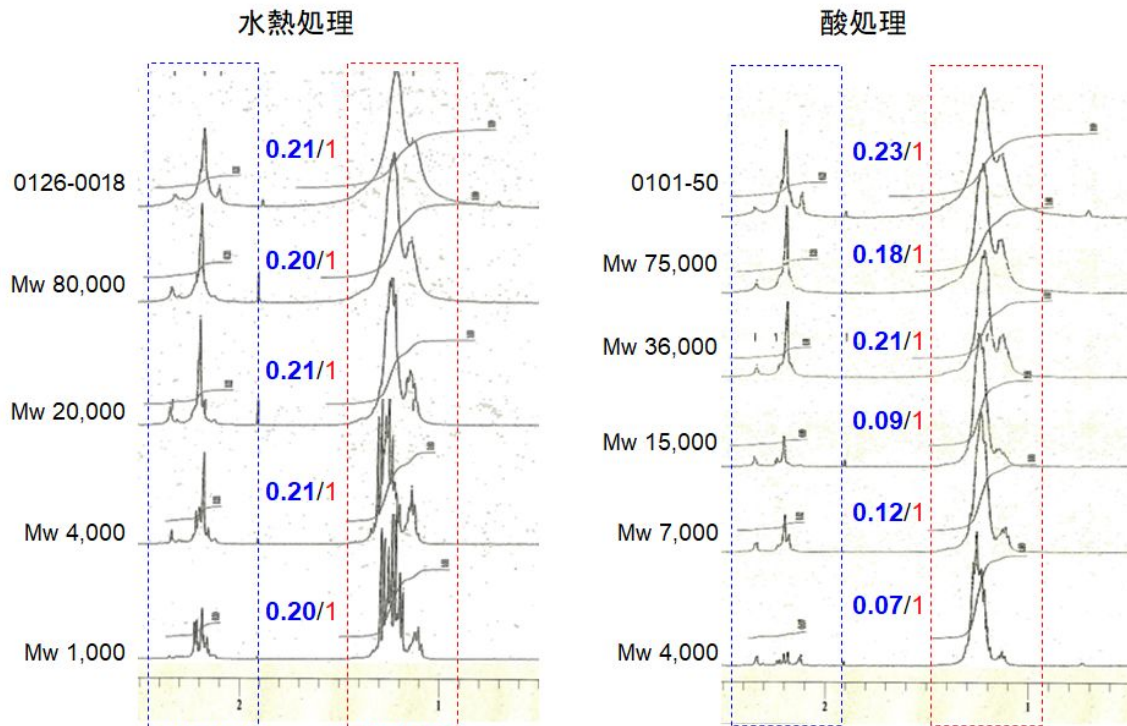


図 5. 水熱処理及び酸処理したフコイダンの 1H-NMR スペクトル

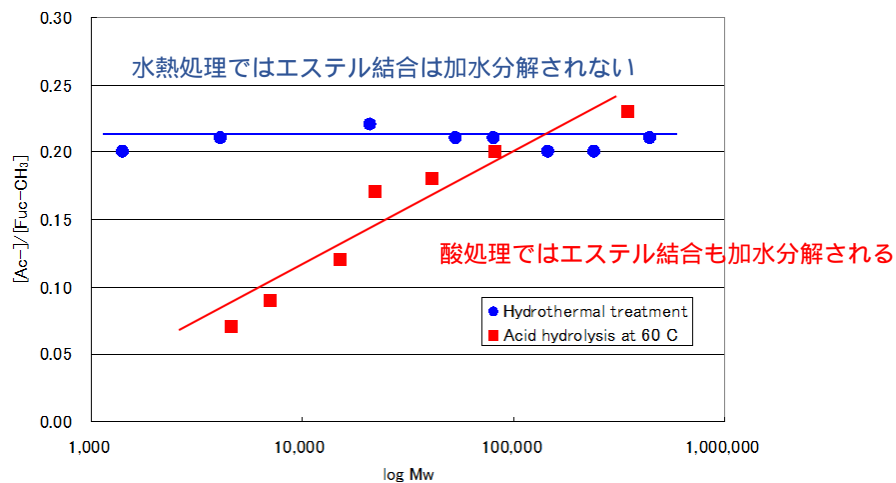


図 6. 水熱処理及び酸処理によるグリコシド結合及びエステル結合の加水分解性

以上の結果、水熱処理においてグリコシド結合とエステル結合に対する加水分解反応の選択性を有することが明らかとなり、新たな官能基選択的加水分解反応に応用できる可能性が示された。現在、論文の準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----