

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18965

研究課題名(和文) 無保護糖類からの不飽和糖類一段合成を可能にする固体触媒の開発

研究課題名(英文) Development of solid catalysts for direct synthesis of unsaturated sugar derivatives from sugars without protecting groups

研究代表者

田村 正純 (Tamura, Masazumi)

東北大学・工学研究科・助教

研究者番号：10635551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖類の選択的変換は、通常、水酸基の保護、脱保護が必要となるため、多段階合成による収率低下、保護基由来の多量の廃棄物生成といった問題を抱える。従って、水酸基を保護しないで、選択的な変換を可能にする触媒の開発が望まれ、特に、回収、再利用容易な固体触媒が望ましい。本研究では、沈殿法で調製した $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$ がメチルグリコシドのシス隣接ジオールの選択的脱酸素脱水(DODH)反応に有効かつ再利用可能な不均一系触媒であることを明らかにし、無保護かつ一段で対応するジデオキシ不飽和糖に高収率で変換できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖類はバイオマス由来の基幹化合物であり、糖類を直接かつ高選択的に有用化学品に変換する技術の開発が強く望まれている。本研究により開発された技術は、糖類の水酸基を保護することなく、直接かつ一段で有用化合物であるジデオキシ不飽和糖を生成できるものであり、これまでの、多段階合成に比べ、廃棄物、エネルギー、コストを削減できる手法と考えられ、また、生成したジデオキシ糖を加水分解、水素化することで、キラルポリオールに変換したり、不飽和結合を官能基変換したりすることが可能であると考えられる。今後、更なる触媒性能の向上、基質の適用範囲の拡大により、実用化が強く期待される。

研究成果の概要(英文)：Transformation of sugar derivatives generally requires protecting and deprotecting of the OH groups, which causes multi-step reactions, low yields and formation of a large amount of wastes. Therefore, development of effective catalysts, particularly heterogeneous catalysts in terms of the recoverability and reusability, which can selectively transform the sugar derivatives without protecting of OH groups is highly desirable. In this study, we found that  $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$ , which was prepared by the deposition-precipitation method, was an effective and reusable heterogeneous catalyst for the direct deoxydehydration (DODH) reaction of methyl glycosides to provide the corresponding dideoxy unsaturated methyl glycosides in high yields without protecting the OH groups.

研究分野：触媒化学

キーワード：脱酸素脱水反応 メチルグリコシド 不均一系触媒 ジデオキシ糖

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

石油資源から得られる化学品をバイオマス資源から誘導する技術は、石油代替や持続可能社会の構築、グリーンイノベーションなどの観点から重要である。バイオマス由来のプラットフォーム化合物である糖類は、生体の重要機能を担っており、また、化粧品、医薬品等に用いられる重要な化学品及び化学品中間体である。糖類の選択的変換には、一般的には水酸基の保護、脱保護が必要となるため、多段階合成による収率低下、保護基による反応性低下、保護基由来の多量の廃棄物生成といった問題を抱える。従って、水酸基を保護しないで、選択的な変換を可能にする触媒の開発が望まれ、特に、回収、再利用の容易な固体触媒が望ましい。しかし、糖類の水酸基の反応性は類似しているため、無保護での選択的変換は非常に難しい。特に、糖誘導体の中で、不飽和糖類は様々な有用医薬品合成のキー中間体である。従来法では多段階合成(5 ステップ以上、全収率<30%)を必要とするため、無保護糖からの一段合成が望まれるが、そのような報告例はほとんどない。

本研究者は、 $\text{ReO}_x\text{-Au/CeO}_2$  が隣接ジオール基の同時除去反応である脱酸素脱水反応(DODH)に有効で、グリセリンからアリルアルコールを90%の収率で与えることを見出している(ACS Catal., 6 (2016) 6393)。Au が  $\text{ReO}_x$  種の還元を促進することで、 $\text{CeO}_2$  表面上に還元された孤立  $\text{ReO}_x$  が活性種として形成され、Re 種の+4 $\rightleftharpoons$ +6 のレドックス機構で反応が進行することを示した(ACS Catal., 8 (2018) 584-595)。また、Au を Pd に変えた  $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒が隣接ジオール基の同時除去反応である脱酸素脱水反応に加えて水素化反応を逐次的に進行させることで、ジオールの水酸基を同時除去した飽和化合物を与えることを見出した(Angew. Chem. Int. Ed., 54 (2015) 1897-1900)。本触媒系も  $\text{ReO}_x\text{-Au/CeO}_2$  触媒と同様に、 $\text{CeO}_2$  表面上の還元された孤立した  $\text{ReO}_x$  が主活性種として機能していることを提案した(ACS Catal., 6 (2016) 3213-3226)。これらの孤立 Re 種を活性種とする DODH 反応では、活性種である+4 価の Re 種に、基質のジオール基が吸着し、ジオレートを形成し、Re 種が+4 から+6 に酸化されることで、隣接ジオール基が脱酸素脱水し不飽和化合物が生成する。 $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒の場合は DODH により生成した不飽和 C=C 結合が直ちに水素化されることで飽和 C-C 結合が形成される。ここで、糖類を基質として用いた場合、糖類は非水中では基本的に環状構造であるため、トランスとシス-ジオールが存在し、これらのジオール構造の立体的違いによって、吸着状態に大きな違いが生じると考えられる。シスとトランスジオールでは、水酸基間の距離と角度が大きく異なり、基質の活性点への吸着種であるジオレート形成に影響が大きいと予想される。このような立体構造の違いにより糖類の水酸基の位置選択性をコントロール可能であると考えられた。そこで、 $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒を糖誘導体であるメチルグリコシドに適用したところ、シス隣接ジオールに対して選択的に DODH 反応が進行し、直ちに水素化反応が逐次的に進行することで、高収率でジデオキシ糖を生成可能であることがわかった(Angew. Chem. Int. Ed., 57 (2018) 8058-8062)。しかし、さらに有用な糖誘導体に変換するためには、ジデオキシ糖ではなく、官能基変換が可能な二重結合を有するジデオキシ不飽和糖(糖の DODH 生成物)を選択的に合成できる固体触媒技術の開発が必要不可欠であり。水素還元による DODH 反応活性種の形成と DODH 反応で生成した不飽和結合の維持を両立できる触媒系の開発が必要不可欠である。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、糖類が有する水酸基のシス、トランス構造に着目し、これらの構造の違いにより隣接水酸基を選択的に認識・活性化し、脱酸素脱水反応により同時除去できる活性種の形成と生成した不飽和糖化合物を水素化しないマイルドな水素活性化金属種の選定を両立させることで、無保護の糖類を不飽和糖類に変換可能な固体触媒の開発を目指す。Re 活性種の状態制御として、シス-ジオール基の選択的吸着を目指した、Re 種の酸化状態、電子状態、サイズの影響について検討する。Re 種の担持量、還元条件、調製方法、水素活性化金属である金属種の状態(サイズ、量、担持方法など)を変化させることで、最適な触媒種を見出す。水素活性化金属はこれらのファクターへの影響が大きいと重点的に検討を行う。不飽和糖類は過水素化や脱水素、水素化による異性化等の副反応を受けやすいため、水素活性化能の低い金属種(Ag, Cu や合金など)を候補として検討し、水素活性化金属種の役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 【触媒調製】

$\text{ReO}_x\text{-M/CeO}_2$  (Re = 1 or 2 wt%, M/Re = 1/4, M = Pt, Ir, Ru, Rh, Ni, Co, Au, Ag, Cu) 触媒は逐次含浸法で調製した。 $\text{ReO}_x\text{-CeO}_2$  は  $\text{CeO}_2$  (第一稀元素製、 $\text{CeO}_2\text{-HS}$ , 873 K, 3 h 焼成品)に  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  水溶液を含浸させ、383 K、12 h 乾燥して得た。 $\text{ReO}_x\text{-CeO}_2$  に各種金属前駆体水溶液を含浸させ、383 K、12 h 乾燥後、773 K、3 h 焼成することで  $\text{ReO}_x\text{-M/CeO}_2$  触媒を得た。 $\text{ReO}_x\text{-Au/CeO}_2$  触媒に関しては、逐次含浸法以外に沈殿法でも触媒調製した。 $\text{HAuCl}_4$  水溶液に  $\text{CeO}_2$  (第一稀元素製、 $\text{CeO}_2\text{-HS}$ , 873 K, 3 h 焼成品)を加えた懸濁液に、水酸化アンモニウムを滴下し Au 粒子を沈殿させ、得られた粉末を 383 K、12 h 乾燥し、673 K で 4 h 焼成することで  $^{\text{dp}}\text{Au/CeO}_2$  を得た。 $^{\text{dp}}\text{Au/CeO}_2$  に  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  水溶液を含浸させ、383 K、12 h 乾燥し、673 K で 4 h 焼成することで  $\text{ReO}_x\text{-}^{\text{dp}}\text{Au/CeO}_2$  を得た。

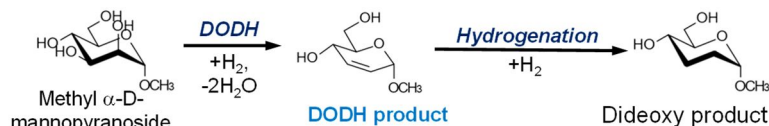
#### 【標準反応実験】

反応は、基質、溶媒、触媒、攪拌子をガラス容器に入れ、そのガラス容器をオートクレーブに

入れ蓋を閉め、水素を所定圧導入後、昇温し、加熱撹拌した。反応温度に到達した時間を 0 h とした。反応条件の詳細は、各図及びテーブルに記載した。分析には FID-GC、GC-MS、HPLC を用いた。定性には、GC-MS, NMR, HPLC, キラライザーを用いた。触媒解析には、XRD, TEM, XAFS, H<sub>2</sub>-TPR, ICP-AES を用いた。

#### 4. 研究成果

これまでの研究から ReO<sub>x</sub> は DODH 反応の主活性種として必要不可欠であると考えられる。そこで、ReO<sub>x</sub> と様々な水素活性化金属を酸化セリウムに担持させた触媒



Scheme 1. Deoxydehydration (DODH) of methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside

(ReO<sub>x</sub>-M/CeO<sub>2</sub> 触媒) を用い、メチル $\alpha$ -D-マンノピラノシドの DODH 反応をモデル反応 (Scheme 1) として、触媒性能の比較を行った。その結果を Figure 1 に示す。Pd, Rh, Pt, Ir では主にジデオキシ糖 (ジデオキシ飽和生成物) を主生成物として

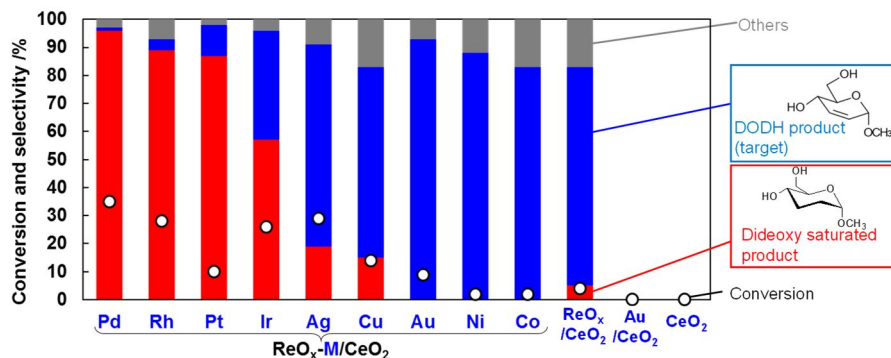


Figure 1. DODH of methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside with ReO<sub>x</sub>-M/CeO<sub>2</sub> catalysts and related catalysts

Reaction conditions: methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside 0.25 g, catalyst 150 mg, 1,4-dioxane 10 g, 413 K, 8 MPa H<sub>2</sub>, 4 h.

て与え、目的物であるジデオキシ不飽和糖 (DODH 生成物) はほとんど得られなかった。これらの水素活性化金属種では、水素化能が高いため、生成した不飽和糖の不飽和結合が水素化されたためと考えられる。一方、Ag, Cu, Au では DODH 生成物が主生成物として得られた。また、生成物は基本的に、メチルグリコシド固有の立体構造を維持したジデオキシ糖が得られた。Ni や Co ではほとんど活性を示さなかった。中でも、Au を用いた場合、ジデオキシ糖がほとんど得られず、DODH 生成物のみを高選択的に与えることが分かった。reference 触媒である Au/CeO<sub>2</sub>, ReO<sub>x</sub>/CeO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub> 触媒でも反応を行ったが、活性は非常に低かった。従って、Au と ReO<sub>x</sub> を組み合わせた触媒系が活性発現に重要であり、水素活性化金属として、Au が最適であることが明らかとなった。

次に、ReO<sub>x</sub>-Au/CeO<sub>2</sub> 触媒について、触媒調製法と水素圧依存性について検討を行った。従来の逐次含浸法に加え、小さい金粒子を形成させやすい沈殿法でも調製した。沈殿法で調製した ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> 触媒は逐次含浸法で調製した触媒よりも、水素圧 8 MPa の条件で活性が約 3 倍高いことがわかったが、目的物である DODH 生成物の選択性が少し低下 (>99% 96%) することがわかった。沈殿法で調製した触媒では金粒子が小さくなること (沈殿法 ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> 触媒: ~3 nm, 逐次含浸法 ReO<sub>x</sub>-Au/CeO<sub>2</sub> 触媒: 10~25 nm) で、不飽和 C=C 二重結合の水素化能が向上したためと考えられる。そこで、これら二つの触媒を用い、水素圧依存性を検討した。ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> 触媒では水素圧を 8 MPa から 2 MPa に下げても活性はほとんど変わらず、選択性が向上した (>99%)。一方、逐次含浸法で調製した ReO<sub>x</sub>-Au/CeO<sub>2</sub> 触媒では、水素圧を低下させると活性が低下した。従って、活性、選択性、水素圧の観点から、沈殿法で調製した ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> 触媒を用い、低水素圧 (2 MPa) 条件での反応を最適とした。

最適 ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> 触媒を用い、水素圧 2 MPa の条件で経時変化を測定した (Figure 2)。反応は円滑に進行し、8 時間で転化率 >95% となった。DODH 生成物選択率は高転化率領域では徐々に低下し、転化率が 100% になると著しく低下した。反応時間 8 時間で DODH 生成物の最高収率 87% を得ることができた。また、触媒の再利用性についての検討も行った。不

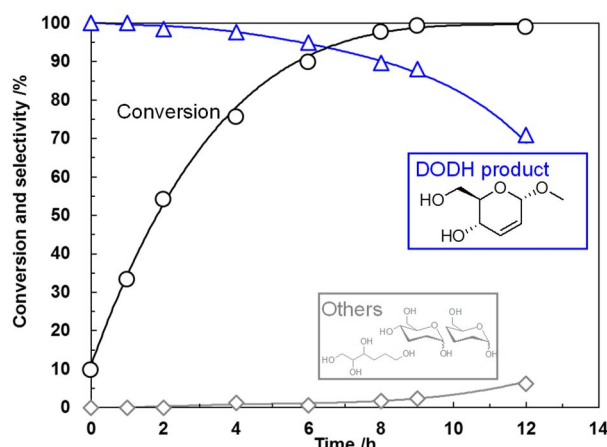


Figure 2. Time-course of DODH of methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside with ReO<sub>x</sub>-Au/CeO<sub>2</sub> catalyst












Reaction conditions: methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside 0.25 g, ReO<sub>x</sub>-<sup>dp</sup>Au/CeO<sub>2</sub> (Re=1 wt%, Au/Re=0.3) 500 mg, 1,4-dioxane 10 g, 413 K, 2 MPa H<sub>2</sub>.

活性雰囲気下で反応溶液から分離した後に再焼成(573 K, 3 h)を行うことで、再利用性を検討した。三回の再利用実験を行った結果、活性、選択性の低下なく再利用可能であることを確認した。また、反応前後の触媒構造に関して、XRD(X線回折法), XAFS(X線吸収微細構造)で解析を行ったところ、変化なく、また ICP-AES(誘導結合プラズマ発光分析)測定を行った結果、液中に金属種が溶けていないことも確認できた。従って、 $\text{ReO}_x\text{-Au/CeO}_2$  触媒は耐久性が高く再利用可能な不均一系触媒であることが明らかとなった。

次に、 $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$  触媒を様々なメチルグリコシドに適用した結果を Table 1 に示す。*cis* 隣接ジオールを有するメチルグリコシドでは、反応はスムーズに進行し、目的の DODH 生成物を高収率で与えた(41-92%)。しかしながら、 $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒を用いたジデオキシ糖合成よりも全体的に選択性が低い結果となった。これは、生成した不飽和糖の安定性が関係していると考えられる。メチル $\alpha$ -L-フコピラノシドを基質に用いた場合、 $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒での反応と同様に、反応性が低く、目的物収率が低い結果となった。また、すべての OH 基が *trans*-位で隣接するメチル $\alpha$ -D-グルコシド基質ではほとんど反応が進行しなかった。 $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$  触媒での反応と  $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$  触媒での反応の傾向は類似しており、活性種が同じであることを裏付けている。今後、メチルグリコシドの構造によって反応性や選択性が変化することについて、速度論的解析や DFT 計算などにより、より詳細なメカニズムの解明が必要であると考えている。

以上、 $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$  がメチルグリコシドの *cis* 隣接ジオールの選択的 DODH 反応に有効な不均一系触媒であることを明らかにした。対応する不飽和ジデオキシ糖(DODH 生成物)を、無保護のメチルグリコシドから一段で比較的高い収率で得られることを明らかにした。生成物はメチルグリコシド固有の立体構造を維持していた。本触媒は耐久性が高く、活性、選択性の低下なく再利用可能である。

**Table 1.** Scope of methyl glycosides over  $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$  catalyst

Methyl glycosides	$W_{\text{cat}}$ / mg	Time / h	Conv. / %	Sel. / %	DODH product (GC yield / %) [Isolated yield / %]
 Methyl $\alpha$ -D-mannopyranoside	500	8	>99	87	 (87) [81]
 Methyl $\beta$ -D-galactopyranoside	500	48	>99	88	 (88) [84]
 Methyl $\beta$ -L-arabinopyranoside	500	8	>99	93	 (92) [89]
 Methyl $\alpha$ -L-fucopyranoside	1000	12	67	61	 (41) [40]
 Methyl $\alpha$ -L-rhamnopyranoside	500	8	84	87	 (78) [78]
 Methyl $\alpha$ -D-glucopyranoside	500	8	2	-	(-) [-]

Reaction conditions: methyl glycoside 0.25 g,  $\text{ReO}_x\text{-dpAu/CeO}_2$  (Re = 1 wt%, Au/Re = 0.3), 1,4-dioxane 10 g, 413 K, 2 MPa  $\text{H}_2$ .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Cao Ji, Tamura Masazumi, Nakagawa Yoshinao, Tomishige Keiichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct Synthesis of Unsaturated Sugars from Methyl Glycosides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 3725 ~ 3729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.9b00589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Masazumi TAMURA
2. 発表標題 Selective Transformation of Methyl Glycosides to Useful Chemicals over Heterogeneous Catalysts
3. 学会等名 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 CAO, Ji・TAMURA, Masazumi・NAKAGAWA, Yoshinao・TOMISHIGE, Keiichi
2. 発表標題 Selective hydrodeoxygenation of methyl glycosides to dideoxy products by heterogeneous ReOxPd/CeO2 catalyst
3. 学会等名 第122回触媒討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ji CAO, Naoto YUASA, Masazumi TAMURA, Yoshinao NAKAGAWA, Keiichi TOMISHIGE
2. 発表標題 Hydrodeoxygenation of vicinal OH groups in methyl glycosides over palladium modified CeO2 supported rhenium catalyst
3. 学会等名 The 8th Tokyo Conference on Advanced Catalytic Science and Technology (TOCAT8)（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村正純、CaO Ji、中川善直、富重圭一
2. 発表標題 糖類からの選択的かつ直接的ジデオキシ糖類合成用触媒の開発
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masazumi Tamura
2. 発表標題 Direct Synthesis of Dideoxy Sugars from Methyl Glycosides by Using Heterogeneous Catalysts
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masazumi Tamura
2. 発表標題 Development of heterogeneous catalysts for transformation of biomass-derived chemicals
3. 学会等名 Workshop in National Taiwan University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ等：<http://www.che.tohoku.ac.jp/~erec/>

## 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
研究 協力者	富重 圭一  (Tomishige Keiichi)  (50262051)	東北大学・工学部・教授     (11301)	