

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K15608

研究課題名(和文)キチン誘導体の選択的変換反応の開拓とその体系化

研究課題名(英文)Development of selective conversion of chitin derivatives

研究代表者

佐川 拓矢 (Sagawa, Takuya)

東京理科大学・工学部工業化学科・助教

研究者番号：90829582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではキチン由来の糖を水素還元することによって得られる糖アルコールを出発物質とした有用化学品の合成経路の開拓を行い、(1)脱水縮合反応により剛直な炭素骨格を有するアミノアルコール、(2)エステル化、環化反応により医薬品の原料となるオキサゾリジノンの合成に成功した。特に、(1)のアミノアルコールは優れた強度や耐熱性を持つ含窒素ポリマーに誘導できる魅力的な化合物であり、このアミノアルコールからポリウレタン原料への変換を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キチンは窒素原子を含む糖の高分子であり、含窒素有機化合物の原料としての利用が期待される。しかし、糖の化学的な不安定さが原因で、キチンを出発物質とした有用化学品への効率的な変換は達成されていない。本研究では糖を水素還元することで得られる糖アルコールを出発物質として有用化合物の合成を行った。糖アルコールからアミノアルコール、オキサゾリジノンを、糖の抱える不安定性の問題を回避した経路での合成に成功し、キチンから様々な有用化学品への誘導体化の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Herein, we developed the synthesis route for beneficial chemicals using sugar alcohols obtained by hydrogenation of chitin-derived sugars as a starting material. We succeeded in synthesizing organonitrogen compounds as follows: (1) an amino alcohol, which has rigid carbon skeleton, by dehydration condensation, and (2) oxazolidinone derivatives, which are used as a raw material for pharmaceuticals, by esterification and cyclization reactions. In particular, the amino alcohol is an attractive compound because it can be derived into a nitrogen-containing polymer having excellent strength and heat resistance. Furthermore, the conversion of this amino alcohol to a raw material of polyurethane was achieved.

研究分野：触媒化学、グリーンケミストリー

キーワード：キチン 糖アルコール 触媒 含窒素有機化合物 酸・塩基反応 アミノアルコール ポリウレタン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、炭化水素に代わる資源としてバイオマスが注目されている。バイオマスは再生可能資源の中で有機化合物からなる唯一の物質群であり、化学構造も精密に規定されているため、機能性化学品原料として有望である。バイオマスの中でも、海洋中最大のバイオマスであるキチンは特に資源として魅力的である。それは、キチンが *N*-acetylglucosamine (NAG) という単一のユニットからなる高分子であるため特定の化合物に誘導しやすく、さらに NAG はグルコースの 2 位の水酸基がアセトアミド基に置き換えられた窒素原子を含む化合物であるため、従来のバイオマス変換とは異なり、窒素を含めたバイオリファイナリーを構築できる可能性を秘めているからである。しかし、NAG を出発物質とした有用化学品の合成経路は確立されていない。これは、NAG が化学的に不安定であることが原因である。その不安定さは、NAG が持つヘミアセタール基とアミノ基の相乗効果に起因し、一度副反応が起こり始めると連鎖的に縮合反応を起こし、不溶性で利用価値のないフミンになってしまう。従って、NAG を原料として化学品を合成するためには、この問題を回避できる反応系や反応経路の開発が必要である。

そこで、この問題を打開する解決策として、NAG を糖アルコールである 2-acetamide-2-deoxysorbitol (ADS) に誘導してから化学品を合成する方法を提案した。ADS は、NAG から人工的かつ選択的に合成できる唯一の化合物といっても過言ではなく、炭素担持ルテニウム触媒により NAG を水素化することにより収率 98% で得られる。さらに、合成した ADS を固体として単離する方法を予備的に開発している。ADS は、NAG と比べて熱的、化学的に安定であり、連鎖的な縮合反応を起こさないため、NAG を原料とした場合よりも著しく高い選択率・収率で有用化学品に変換できる可能性がある。以上より、ADS を出発物質とした化学品の合成経路を考察して学理として体系化することにより、キチンを有用な含窒素有機化合物に変換する実用的なルートが拓けるのではないかとということが本研究の学術的な問いである。

2. 研究の目的

本研究では、NAG を水素還元することによって得られる ADS を出発物質とした有用化学品の合成経路の開発を行い、含窒素有機化合物の選択的な変換反応の開拓とその反応性制御の指針を策定することを目的とする。具体的には、医薬品、高分子の原料となるアミノアルコールやウレタンを合成する経路の開拓を目指す。

3. 研究の方法

(1) ADS はヒドロキシル基を 5 つ、アセトアミド基を 1 つ有する化合物であり、有機溶媒に不溶である。そのため、ほとんどの有機溶媒に不溶であり、変換反応が制限される。そこで、ブレンステッド酸を用いた分子内二分子脱水縮合反応による 2-acetamide-2-deoxyisorbide (ADI) の合成を行った。ADI は、ADS の 1 位と 6 位のヒドロキシル基がそれぞれ 4 位、3 位のヒドロキシル基と脱水縮合して得られる縮環化合物であり、ヒドロキシル基の数を 1 つ、アセトアミド基を 1 つ有する化合物である。つまり、剛直な骨格を有する、アミノ基をアセチル化により保護したアミノアルコールであり、多くの有機溶媒に可溶なため様々な含窒素有機化合物の原料となり得る。

(2) ADS の脱水縮合反応による ADI の生成反応は、アセトアミド基の酸素原子にプロトンが捕捉されるため、反応が遅く副反応を起こしやすいことが課題であった。そこで、プロトンの捕捉を阻害するために酸素との親和性が高いLewis酸を添加し、ブレンステッド酸と組み合わせることで反応を行った。

(3) ADI はヒドロキシ基とアセトアミド基を有する縮環化合物であり、ヒドロキシ基を炭酸エステル化することでポリウレタンモノマーになることを考えた。そこで、ADI を、塩基触媒を用いてエステル化することで、2-acetamido-2-deoxyisorbide-5-yl methyl carbonate (AD5M) への変換を行った。

(4) 塩基触媒存在下、アミノアルコールと炭酸ジメチルの反応により、カルバメートを経由してオキサゾリジノン誘導体が得られることが報告されている [*Eur. J. Org. Chem.*, 3514 (2016)]。この報告を応用し、ADS から医薬品、ポリマーの原料として期待できるオキサゾリジノン誘導体を合成し、ADS のさらなる用途開拓を目指した。

4. 研究成果

(1) Figure 1 に ADS の脱水縮合の反応経路を示す。まず、ADS の 1,5 位、1,4 位、3,6 位で脱水縮合が起こり、一分子脱水縮合体である 1,5-anhydro-ADS、1,4-anhydro-ADS、3,6-anhydro-ADS が生成する。これらの生成物のうち、1,4-anhydro-ADS と 3,6-anhydro-ADS は目的生成物である。

ADI の中間体であり、それぞれ二段階目の脱水縮合が起こることで ADI が生成する。また、1,5-anhydro-ADS は 6 員環を有する副生成物である。

反応は、各種酸触媒 0.5 mmol (substrate/catalyst ratio (S/C) = 2 [mol-ADS/mol-acid]) を用いて無溶媒条件で行った (Figure 2)。触媒を用いなかった場合、ADS は約 50%消費され、一分子脱水縮合体である 1,5-anhydro-ADS、1,4-anhydro-ADS、3,6-anhydro-ADS をそれぞれ収率 9%、13%、2% で得た。しかし、二分子脱水縮合体である ADI は全く生成しなかった。次に、酸触媒としてサリチル酸 ($pK_a=2.9$)、亜リン酸 ($pK_a=1.5$)、メタンスルホン酸 ($pK_a=-1.2$)、硫酸 ($pK_a=-3.0$)、トリフルオロメタンスルホン酸 ($pK_a=-15$) を用いたところ、 pK_a が小さいほど ADI の収率が向上した。特に、トリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合、収率 19% で ADI が得られた。しかし、同時に未同定化合物が 63% 生成した。これは、アセチル基が脱水縮合により生成した水と反応して脱離し、アミンを含む副生成物が生じているためと考えられる。そこで、系中で発生した水を除去するために減圧下で反応を行ったところ、減圧度を上げるほど ADI の収率が向上し、 < 0.1 kPa の条件では、収率 33% で ADI が得られた。

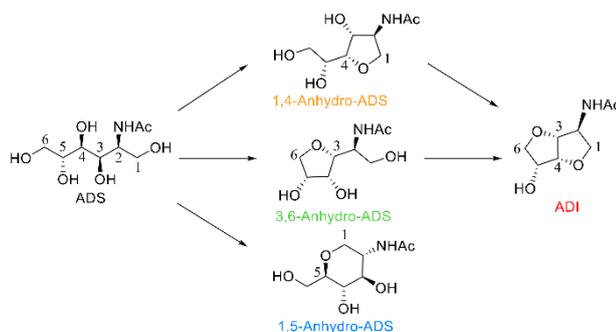


Figure 1. The reaction pathway of ADS dehydration

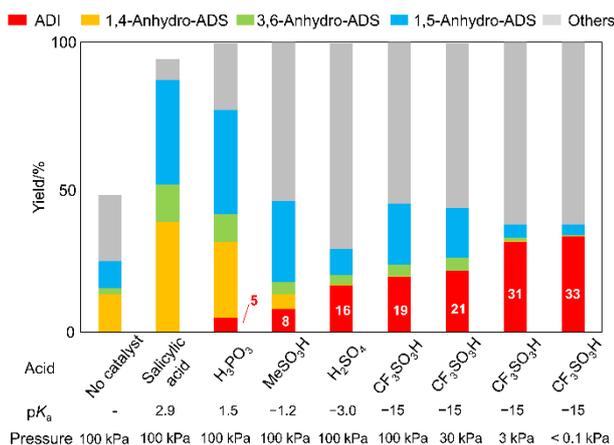


Figure 2. Dehydration of ADS by acid catalysts

(2) ADS の脱水縮合の反応経路は Figure 1 と同様である。また、5-O-acetyl ADI (ADIAc) は基質または生成物の脱アセチル化により生成した酢酸と ADI が反応して得られる副生成物であり、今回新たに同定した。

ルイス酸としてメタルトリフラート $M(OTf)_3$ ($M = La, Er, Tm, Yb, Lu, Sc$) 0.1 mmol (S/C = 10) を使用してスクリーニングを行ったところ、いずれの場合にも ADS の脱水縮合の促進が確認された (Figure 3)。特に、HOTf と $Yb(OTf)_3$ を組み合わせることで、収率 40% で ADI が得られた。次に、 $Yb(OTf)_3$ の添加量の影響を Figure 3 に示す。S/C = 50 及び 20 で反応を行った場合、ADI 収率はそれぞれ 23%、25% と、ルイス酸を使用しない場合の ADI 収率 22% とほとんど変わらなかった。また、ADI の中間体である 1,4 及び 3,6-anhydro-ADS が残り、反応は完結しなかった。S/C = 10 及び 5 で反応を行った場合、ADI 収率はそれぞれ 40%、36% に向上し、反応中間体はほぼ完全に消費されていた。しかし、S/C = 2 では ADI 収率は 25% に減少し、1,4 及び 3,6-anhydro-ADS の残存が確認された。このことから、多量の $Yb(OTf)_3$ は ADS の脱水縮合を抑制するため、最適な添加量は S/C = 5~10 であることが分かった。

$Yb(OTf)_3$ による収率向上の要因を明らかにするために、反応の初期生成物を調べた。すると、1,5 及び 1,4-anhydro-ADS の収率が $Yb(OTf)_3$ の添加により減少し、3,6-anhydro-ADS の収率が増加することが明らかとなった。 $Yb(OTf)_3$ は ADS のアミド基に配位することにより位置選択性を変化させ、副反応の 1,5-脱水を抑制し、ADI 収率を向上させたと考えている。

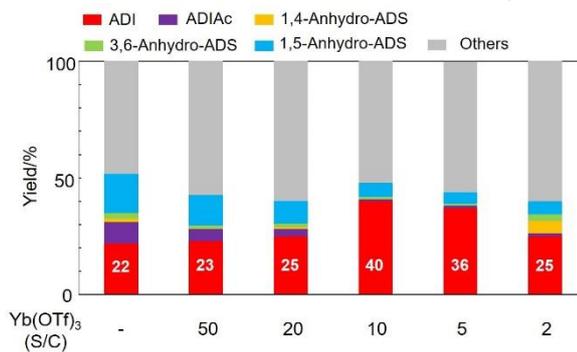


Figure 3. Effect of $Yb(OTf)_3$ concentration on the ADS dehydration.

(3) ADI は酸触媒による ADS の脱水縮合により単離収率 9.3% で合成し、 1H , ^{13}C NMR, 単結晶 X 線構造解析により同定を行った (Figure 4)。次に、得られた ADI と炭酸ジメチルとの反応による AD5M の合成を検討した。反応温度 100 °C、無触媒で反応を行った場合、ADI は 18% 消費され、AD5M の生成は確認できなかった。次に、塩基触媒として 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) と triethylamine (TEA) を基質触媒比 (S/C) = 10 として添加した場合、いずれも変換率は 40% 程度に向上した。特に DBU を用いた場合、AD5M は収率 12% で得られた。得られた AD5M は新規化合物であるため、各種 NMR により同定を行った。

AD5M の更なる収率向上のため各塩基触媒を S/C = 2 として反応を行ったところ、どちらの場合も変換率、収率は向上し、特に TEA を用いたとき AD5M は収率 98% で得られた。DBU を用いると変換率が TEA と比べて低くなった理由として、DBU の強塩基性による生成物の加水分解が考えられる。以上より、ADI のエステル化は塩基触媒の添加により促進され、特に TEA を S/C = 2 で添加したとき高収率で AD5M が得られることがわかった。

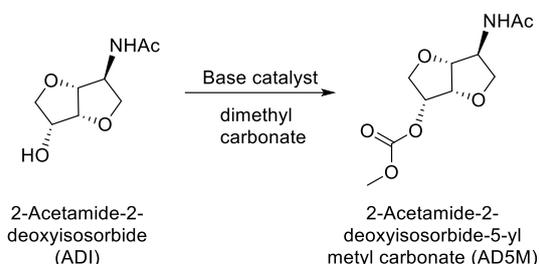


Figure 4. Catalytic synthesis of AD5M from ADI.

(4) 塩基触媒存在下、アミノアルコールと炭酸ジメチルの反応により、カルバメートを經由してオキサゾリジノン誘導体を得られることが報告されている [*Eur. J. Org. Chem.*, 3514 (2016)]。この考え方を応用し、アミドアルコールである ADS は、アセチル基と炭酸エステルが交換することによって生成する 2-methylcarbamato-2-deoxysorbitol (MCDS) を經由して 2 種類のオキサゾリジノンに変換されると考えた (Fig. 1)。塩基触媒として KHCO_3 を添加したところ、ADS はほとんど消費され、MCDS の 3 位のヒドロキシ基と 2 位のカルバミン酸メチルがエステル交換をした 4-(1,2,3-trihydroxypropyl)-5-hydroxymethyl-1,3-oxazolidin-2-one (2,3-OX) と 1 位のヒドロキシ基と 2 位のカルバミン酸エステルがエステル交換をした 4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1,3-oxazolidin-2-one (1,2-OX) をそれぞれ収率 84%, 6% で得た (Figure 5,6)。また、中間体である MCDS は検出されず、速やかに消費されたと考えられる。1,2-OX、2,3-OX はいずれも新規化合物であるため、それぞれ各種 NMR、MS により構造を確定した。また、1,2-OX は単結晶 X 線構造解析により立体配置を確認した。

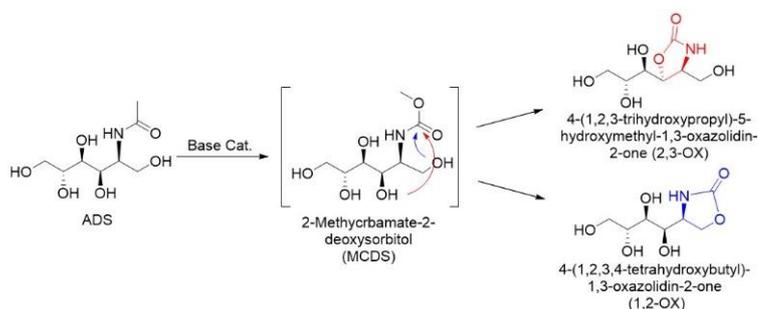


Figure 5. Synthesis route for oxazolidinone derivatives from ADS.

次に、各塩基触媒を使用して反応のスクリーニングを行ったところ、 KHCO_3 、 K_2CO_3 、DBU はいずれも同等の高い活性を示し、選択性も類似していた (Figure 6)。一方、トリエチルアミンは不活性であった。また、触媒無しで反応を行ったところ、ADS はほとんど消費されなかった。以上より、高い活性を示す塩基の中で最も弱い KHCO_3 が触媒として適していると考えられる。さらに、添加剤として $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ を加えて同様に反応を行うと、 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ の添加量を増やすほど、わずかではあるが 1,2-OX の選択率が向上することが分かった。ホウ酸は隣接ジオールとエステルを形成するため、3,4 位のヒドロキシ基がホウ素に配位または結合すると、カルバミン酸エステルに攻撃できなくなるため、2,3-OX の生成が阻害される。そのため、1,2-OX の選択率が向上したと考えられる。

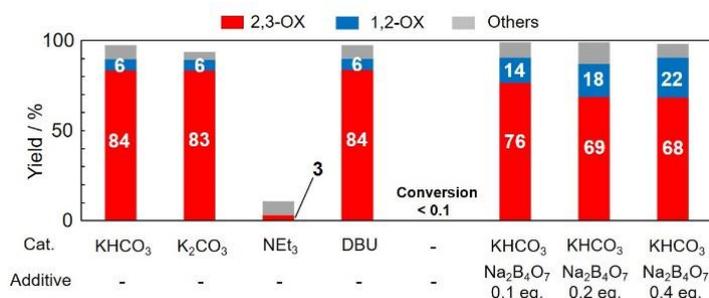


Figure 6. Conversion of ADS to oxazolidinone derivatives with base catalysts.

以上より、本研究ではキチン由来糖アルコールである ADS から、アミノアルコールである ADI、ポリウレタン前駆体である AD5M、および 2 種類のオキサゾリジノン誘導体 1,2-OX と 2,3-OX への誘導体化を達成した。これらの結果から、キチンから様々な有用化学品への誘導体化の可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Sagawa Takuya, Kobayashi Hirokazu, Fukuoka Atsushi	4. 巻 498
2. 論文標題 Effect of Lewis acid on catalytic dehydration of a chitin-derived sugar alcohol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Catalysis	6. 最初と最後の頁 111282 ~ 111282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcat.2020.111282	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 -
1. 著者名 Sagawa Takuya, Kobayashi Hirokazu, Murata Chinatsu, Shichibu Yukatsu, Konishi Katsuaki, Fukuoka Atsushi	4. 巻 7
2. 論文標題 Catalytic Conversion of a Chitin-Derived Sugar Alcohol to an Amide-Containing Isosorbide Analog	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Sustainable Chemistry & Engineering	6. 最初と最後の頁 14883 ~ 14888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssuschemeng.9b02985	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 -
1. 著者名 Yang Cheng, Sagawa Takuya, Fukuoka Atsushi, Kobayashi Hirokazu	4. 巻 23
2. 論文標題 Characteristic activity of phosphorous acid in the dehydration condensation of a chitin-derived nitrogen-containing sugar alcohol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 7228 ~ 7234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1GC02193A	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 -
1. 著者名 Sagawa Takuya, Kobayashi Hirokazu, Murata Chinatsu, Shichibu Yukatsu, Konishi Katsuaki, Hashizume Mineo, Fukuoka Atsushi	4. 巻 95
2. 論文標題 Catalytic Synthesis of Oxazolidinones from a Chitin-Derived Sugar Alcohol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1054 ~ 1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220106	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 佐川 拓矢, 小林 広和, 福岡 淳, 橋詰 峰雄
2. 発表標題 キチン由来糖アルコールからオキサゾリジノン誘導体の選択合成
3. 学会等名 第128回触媒討論会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 池田 新, 佐川 拓矢, 橋詰 峰雄
2. 発表標題 キチン由来糖アルコール誘導体の塩基触媒による炭酸エステル化
3. 学会等名 第128回触媒討論会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takuya Sagawa, Hirokazu Kobayashi, Atsushi Fukuoka
2. 発表標題 Acid-Catalyzed dehydration of sugar alcohol derived from chitin
3. 学会等名 1-st Japan-China Symposium on Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takuya Sagawa, Hirokazu Kobayashi, Atsushi Fukuoka
2. 発表標題 Acid-catalyzed dehydration condensation of amino sugar alcohol derived from chitin
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takuya Sagawa, Hirokazu Kobayashi, Mineo Hashizume, Atsushi Fukuoka
2. 発表標題 Synthesis of oxazolidinone compounds from sugar alcohol derived from chitin
3. 学会等名 The 9th Tokyo Conference on Advanced Catalytic Science and Technology (TOCAT9) (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 佐川 拓矢, 小林 広和, 福岡 淳
2. 発表標題 ルイス酸添加によるキチン由来アミノ糖アルコールの触媒的脱水反応の促進
3. 学会等名 第126回触媒討論会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Takuya Sagawa, Hirokazu Kobayashi, Atsushi Fukuoka
2. 発表標題 Dehydration condensation of chitin-derived sugar alcohol by acid catalyst
3. 学会等名 The 17th Korea-Japan Symposium on Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐川拓矢, 小林広和, 福岡淳
2. 発表標題 酸触媒による含窒素糖アルコールの脱水縮合反応
3. 学会等名 第124回触媒討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐川拓矢, 小林広和, 福岡淳
2. 発表標題 キチン由来糖アルコールの脱水縮合におけるルイス酸添加効果
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐川拓矢, 小林広和, 福岡淳
2. 発表標題 酸触媒による含窒素糖アルコールの脱水反応におけるルイス酸添加効果
3. 学会等名 第125回触媒討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐川 拓矢, 池田 新, 橋詰 峰雄
2. 発表標題 キチン由来糖アルコールを原料としたバイオベース プラスチックモノマーの触媒的合成
3. 学会等名 第130回触媒討論会
4. 発表年 2022年～2023年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------