

バイオマス資源のアップグレード材料化

東北大学多元物質科学研究所

小関 良卓

1. はじめに

石油や天然ガスなどの化石資源は自動車や航空機の燃料、衣類や化成品の原料などとして利用され、人類の経済活動の発展を支えてきた。しかし、その埋蔵量には限りがあり、枯渇が危惧されている。また、化石資源を消費することで副次的に生産されるものの中には、環境問題を引き起こす物質も多く確認されている。例えば、二酸化炭素は地球温暖化の要因として取り上げられ、また窒素酸化物や硫黄酸化物は、酸性雨・大気汚染などの公害問題の原因物質として問題となっている。これらの理由から、近年では化石資源の節制・保存を目的としてバイオマス資源への代替が注目されている。バイオマス資源には、未利用バイオマスに分類される農産資源や森林資源からの供給資源がある。これまで、未利用バイオマスは、バイオエタノールに代表される「バイオ燃料」としてのエネルギー利用に重きが置かれてきた。一方で、化石燃料から衣類や化成品が作られるように、未利用バイオマスを有用な材料へと変換するマテリアル利用への応用も期待されている¹⁾。例えば、D-グルコースから様々な化合物へ変換する反応が報告されている。酸または塩基触媒を含む水溶液中で処理することでエノール化、 β -脱離が進行し、フラン化合物を与えることが古くから知られている。また、超臨界水反応場における D-グルコースの化学的変換の分類・体系化が行われている。フルフラールや 5-ヒドロキシメチルフルフラール (5-HMF) などのフラン化合物は既に工業的に製造法が確立されている。フルフラールはナイロン原料であるアジピン酸の原料やテトラヒドロフランやフランなど有機溶剤の原料に利用されている。さらに、フルフラールを還元して得られるフルフリルアルコールから高価なシクロペンテンオンに誘導できる。5-HMF とエチレングリコールを原料とした poly(ethylene furanoate) (PEF) をバイオプラスチックとして実用化するための研究が精力的に行われている。また、医薬品として用いられるイソソルビド (利尿剤) や硝酸イソソルビド (狭心症治療薬、肺高血圧治療薬) を D-グルコースから合成する研究が報告されている。しかしながら、D-グルコースの直接変換を主とする現在のバイオマス利用戦略では、その反応機構からフラン環の形成、レトロアルドール反応の進行により生成する短鎖炭水化物の生成に限定される。すなわち、変換される化合物の種類が圧倒的に少なく、実際に応用例は非常に乏しい。以上の背景を踏まえ

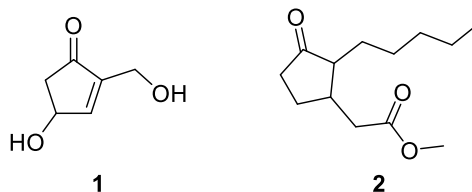
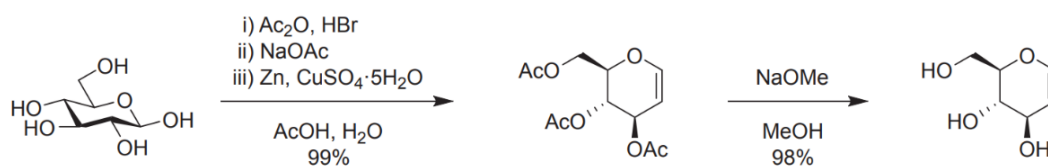


図1 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オン (1) とジヒドロジャスモン酸メチル (2) の構造式

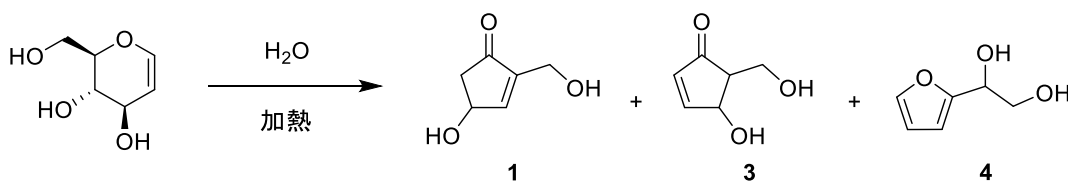
て、D-グルコースを出発原料とし、医薬品や農薬、顔料、香料、高機能高分子素材等を効率的に合成するための技術基盤を開発することを研究の目的とした。具体的には、D-グルコースまたはグルコサミンを原料とした 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オン (**1**) の合成および、**1** から香料に用いられるジヒドロジャスモン酸メチル (**2**) を合成する研究に取り組んだ。

2. D-グルコースを原料としたシクロペンテン(1)の合成

D-グルコースを原料として 2 工程にて D-グルカルを高い収率で合成した (Scheme 1)。まず、臭化水素存在下において無水酢酸と反応させることで全てのヒドロキシ基をアセチル化し、アノマー位のアセテートを臭素化した後に亜鉛による脱離反応を進行させることでトリ-O-アセチル-D-グルカルを得た。続いて、メタノール中ナトリウムメトキシドと反応させてアセチル基を除去し、D-グルカルへと導いた。続いて、D-グルカルの水熱反応による変換を試みた (Scheme 2)。D-グルカルを水に溶解させて耐圧容器に封入し、100–160℃で反応させ、その後、氷冷することで反応を停止させた。本研究では溶液濃度は 0.2 M に固定して反応を実施した。反応停止後、反応液を濾過により不溶性残渣を除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、単離収率を求めた。得られた化合物の NMR および MS のスペクトル解析により、目的化合物である **1** の他に、副生成物として **1** の異性体 **3** およびフラン化合物 **4** を同定した。**1** と **3** はカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であり、¹H NMR より生成比を求めた。いずれの反応温度においても、反応時間の増加に伴い **1/3** の収率が向上したが、120℃以上の反応温度においては一定の時間以上になると収率の低下が見られた。これは、高温条件では反応が過剰に進行し、生成物の分解や水に不溶な固体成分の生成といった副反応が進行したためである。得られた固体成分の IR 測定を行ったところ、**1/3** に由来する誘導体であった。また、**4** を原料として同様に水熱反応を行ったところ、**1** と **3** の混合物が得られたため、**4** は本反応における反応中間体であると推定された。比旋光度測定の結果、**4** の標準物質では $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +32.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)であったのに対して、本反応で得られた **4** では $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +0.04$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)であり、ラ



Scheme 1. D-グルカルの合成



Scheme 2. シクロペンテン **1** の合成

セミ化が進行していることが確認された。以上の温度および反応時間の検討の結果、120℃、24時間の反応条件が最適条件であり、収率 61%で **1** と **3** の混合物として得られた (**1**:**3** = 1:0.17) が得られた。

主生成物として得られた **1** は 1981 年に Elliott らによる合成例が報告されている²。アセト酢酸エチルとクロロアセトアルデヒド誘導体を原料として 5 工程、総収率 14%で **1** を合成した。一方、今回の検討により最適化した水熱反応による変換では、安価な D-グルコースを原料として 3 工程、総収率 59%で **1** を得ることができ、従来法に比べて短工程かつ高効率な合成を達成した。

3. グルコサミンを原料としたシクロペンテン(**1**)の合成

2-デオキシ-D-グルコース(2-DG)は、温和な条件での脱水環化反応とそれに続く有機合成反応により、化合物 **1** へ変換可能であることが報告されている³。本研究では、グルコサミン(GlcN)から **1** への合成経路を開拓するために、グルコサミンの脱アミノ化反応を検討した。グルコサミンを基質として用い、亜硝酸ナトリウムと酸を作用させる Griess 反応によりアミノ基をジアゾニウム塩に変換し、Pd 存在下、水素を用いた水素化分解を検討した(図 2)。しかしながら、種々の検討の結果、望む 2-デオキシ-D-グルコースの合成はできなかった。

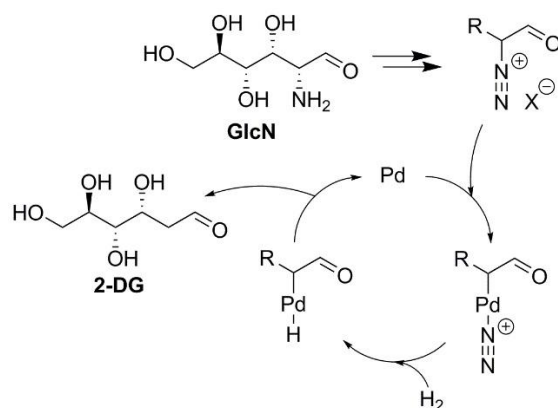
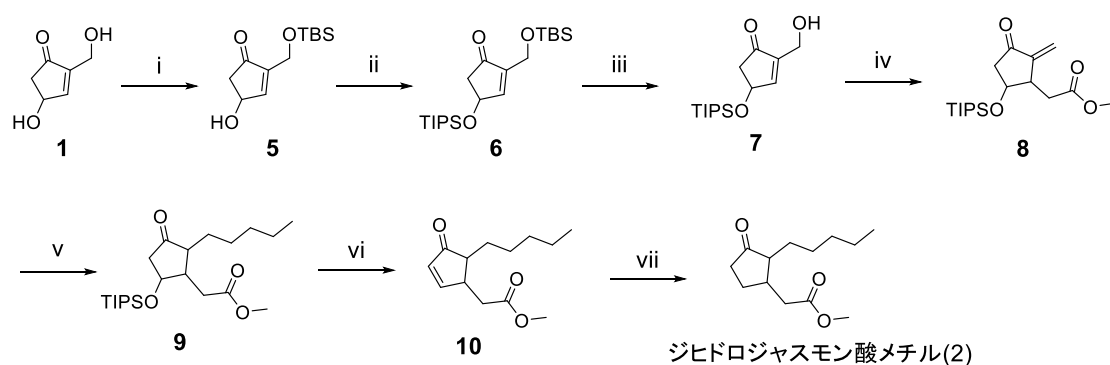


図 2 GlcN からの 2-DG 合成

4. シクロペンテン(**1**)を原料としたジヒドロジャスモン酸メチルの合成

シクロペンテン (**1**) を原料として香料に用いられているジヒドロジャスモン酸メチルの合成に取り組んだ (Scheme 3)。**1** に対して第 1 級アルコールのみを選択的に TBS 基により保護した。一般的な TBS 保護の反応条件である TBSCl、イミダゾール、DMF の反応では第 2 級アルコールの TBS 化反応も進行した。一方、塩基として Et₃N、溶媒として THF を用いたところ、第 1 級アルコール選択的に TBS 化が進行し、TBS 保護体 **5** が得られた。続いて、**5** の第 2 級アルコールを嵩高い TIPS 基で保護し、TBS 基を Sc(OTf)₃ を用いて除去することで TIPS 保護体 **7** を調製した。**7** から鍵中間体 **8** への変換については、Johnson-Claisen 転位反応を適用し、反応条件の詳細な検討を行った⁴。最適化検討の結果を表 1 に示す。反応条件検討においては、まず 150℃、トリメチルオルト酢酸およびプロピオン酸存在下、追加溶媒なしの条件を試行したが、トリメチルオルト酢酸の沸点 (108℃) が低く、1.2 当量使用時に反応混合物が短時間で乾燥したため、反応の進行が阻害された。次に、トリメチルオルト酢酸を過剰量使用し、反応物兼溶媒として機能させた結果、4 時間後および 15 分後の単離収率はそれぞれ 5%、15%と低収率に留まった。

これは、高温条件下で生成物 **8** の分解が生じた可能性を示唆している。反応温度を 110 °C に下げた場合、4 時間経過後も出発原料に変化は認められず、反応が進行しないことが確認された。段階的温度制御 (140 °C, 15 min → 110 °C, 45 min) により、収率 55% での **8** の合成に成功した。最終的に、プロピオン酸をピバル酸 (沸点 164 °C) に変更することで⁵、最高収率 68% を達成した。次に、**8** に対し、亜鉛粉末および CuI 存在下、エタノール : 水 (9 : 1) 混合溶媒中で *n*-ヨードブタンとの超音波処理反応を実施し、**9** を合成した。本手法により、シクロペンテンオンへの C-2 および C-3 位への目的側鎖の導入をわずか 2 段階で完了できた。これは、従来の合成法と比較して、大幅な工程短縮を実現したものである⁶。**9** は、メタノール中 1 M 硫酸水溶液により 90 °C で処理することで、 β -脱離反応が進行したエノン **10** に変換された。最終的に、**10** に対するパラジウム触媒による環内二重結合の水素化反応を行い、目的物質であるジヒドロジャスモン酸メチル(**2**)の合成に成功した⁷。



Scheme3. ジヒドロジャスモン酸メチルの合成

(i) TBSCl, Et₃N, THF, rt, 92%; (ii) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, , 98%; (iii) Sc(OTf)₃, MeCN : H₂O (24 : 1), rt, 80%; (iv) CH₃C(OCH₃)₃, pivalic acid, 68 %; (v) Zn, CuI, *n*-iodobutane, EtOH : H₂O (9 : 1), 65 %; (vi) MeOH, H₂SO₄, 90 °C, 85 %; (vii) 10 % Pd/C, H₂, MeOH, rt, 99 %.

表 1 Johnson-Claisen 転位反応による化合物 **8** の合成

Entry	反応条件	収率 (%) ¹
1	Trimethylorthoacetate (1.2 eq), propionic acid (1 eq), 150 °C, 4 h	0
2	Trimethylorthoacetate (10 eq), propionic acid (1 eq), 150 °C, 4 h	5
3	Trimethylorthoacetate (10 eq), propionic acid (1 eq), 150 °C, 15 min	15
4	Trimethylorthoacetate (10 eq), propionic acid (1 eq), 110 °C, 4 h	0
5	Trimethylorthoacetate (10 eq), propionic acid (1 eq), 140→110 °C (1 h)	55
6	Trimethylorthoacetate (10 eq), pivalic acid (1 eq), 140→110 °C (1 h)	68

¹ 単離収率

5. まとめ

本研究では、持続可能な社会の実現に向けて、化石資源に代わるバイオマス資源の高付加価値化を目的とし、D-グルコースを出発原料とした有用化合物の効率的合成法の開発に取り組んだ。主要な成果として、まずD-グルコースを原料として3工程、総収率59%で4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オン (**1**) の合成に成功した。この成果は従来法の5工程、総収率14%と比較して大幅な工程短縮と収率向上を実現したものである。最適反応条件として120°C、24時間の水熱反応を見出した。次に、シクロペンテノン **1** を原料として、Johnson-Claisen 転位反応を鍵反応とする香料成分ジヒドロジャスモン酸メチルの合成経路を確立した。段階的温度制御とピバル酸の使用により、転位反応の収率を68%まで向上させ、従来法と比較して大幅な工程短縮を実現した。一方、グルコサミンの脱アミノ化による2-デオキシ-D-グルコースへの変換についても検討したが、目的物質の合成には至らず、今後の課題として残された。

本研究により、安価で豊富に存在するD-グルコースを原料として、医薬品・農薬・香料など的高付加価値化合物への効率的変換技術の基盤を構築した。特に開発した水熱反応によるD-グルカルの変換法は、従来のフラン化合物に限定されない多様な化合物合成への新たな可能性を示している。今後は、より多様な高付加価値化合物への展開が期待される。また、グルコサミンなどの他のバイオマス原料からの合成経路の開発も重要な課題である。これらの成果は、化石資源に依存しない持続可能な化学工業の発展に寄与する重要な技術基盤として位置づけられる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人天野工業技術研究所から多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

- 1) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, “Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals” *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411–2502.
- 2) J. D. Elliott, M. Hetmanski, R. J. Stoodley, M. N. Palfreyman, “Studies related to cyclopentanoid natural products. Part 1. Preparation of (4*RS*)- and (4*R*)-4-hydroxy-2-hydroxymethylcyclopent-2-en-1-one; a versatile synthetic intermediate”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1782–1789.
- 3) T. Kamishima, T. Nonaka, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, “One-Step Conversion to a Disubstituted Cyclopentenone from 2-Deoxy-d-Glucose and Application to Synthesis of Prostaglandin E1 Methyl Ester”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1691–1696.
- 4) M. Saied, R. Gatri, A. Al-Ayed, Y. Arfaoui, M. M. E. Gaied, “A Short Route to the Ester (±) HomoSarkomycin via Johnson-Claisen Rearrangement”, *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14*, 181–185.
- 5) V. B. Birman, S. J. Danishefsky, “The Total Synthesis of (±)-Merrilactone A”, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10, 2080–2081.

- 6) C. Chapuis, D. Skuy, C-A. Richard, "Syntheses of Methyl Jasmonate and Analogues", *Chimia (Aarau)*, **2019**, 73(3), 194–204.
- 7) S. Kumar, Y. Koseki, T. Kamishima, H. Kasai, "A concise synthesis of methyl dihydrojasmonate and methyl (5-methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-yl)acetate from D-glucose", *Mendeleev Commun.* **2024**, 34(4), 528–530.