



平成 30 年 11 月 1 日

報道機関 各位

東北大学多元物質科学研究所

## バイオマス資源を原料とする炭素 5 員環化合物の創製 および高付加価値の薬用化合物への応用

### 【研究のポイント】

- 2-デオキシ-D-グルコース(2-DG)と水のみを原料とする無触媒条件下での穏和な水熱反応<sup>注1</sup>により一工程で多官能基を有する炭素 5 員環化合物 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オンに変換した。
- 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オンから慢性動脈閉塞症治療薬として用いられている PGE<sub>1</sub> の短工程合成を実証した。
- 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オンは、様々な有用化合物を合成する際の新規ビルディングブロック<sup>注2</sup>としての利用が期待される。
- 修飾糖の変換は既知物質以外の創製の可能性を示した。

### 【概要】

東北大学多元物質科学研究所の笠井均教授らによる共同研究グループは、バイオマス資源<sup>注3</sup>を原料とする単糖類から多官能基を有する炭素 5 員環化合物の創製および、それを出発原料とする薬用化合物の短工程合成の開発に成功しました。

セルロース系バイオマス資源の一般的な利用法としては、発酵によるバイオエタノールの生産または、セルロースやグルコースなどの天然糖を酸、塩基性、触媒存在下あるいは亜臨界、超臨界状態下における高温高压水を用いた化学変換によるフラン類や炭化水素あるいはその分解物の生産が広く知られています。

今回、笠井教授らは、グルコースから容易に誘導可能であり、かつ現在では工業的に生産されている 2-デオキシ-D-グルコース(2-DG)に注目しました。2-DG と水のみを用いた無触媒条件下、飽和蒸気圧を利用した 200℃以下という穏和な水熱反応(家庭用の圧力鍋と同程度の環境条件)により、わずか一工程で多官能基を有する炭素 5 員環化合物である 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オンを創製することに成功しました。同化合物は、従来法では化学合成により、長い工程を経て極わずかに得られる化合物でした。さらに、得られた化合物から数工程で、慢性動脈閉塞症治療薬として用いられているプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) を合成できることを実証しました。PGE<sub>1</sub> の薬価は 1g で 1 億円以上と高額

で、且つ年 150 億円程度の市場を有するため、代表的な付加価値の高い医薬化合物であるといえます。本成果は、バイオマス資源を有効利用し、高価な薬用化合物を生産した初めての例証といえ、今後のバイオマス研究分野における新たな分野の開拓および得られた化合物のファインケミカル<sup>注4</sup>への応用が期待されます。

本研究は、「物質・デバイス領域共同研究拠点」の共同研究プログラムの助成による支援を受けて、東北大学多元物質科学研究所とフロムシード株式会社との共同研究により実施されました。

本研究成果は、2018 年 11 月 10 日午前 0 時(日本時間)に、日本化学会発行の英文学術雑誌 *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (電子版)に掲載される予定です。

### 【詳細な説明】

化石資源の枯渇や環境汚染が懸念される昨今、バイオマス資源を有効に活用しようとする研究はますます盛んになっています。特に非食系バイオマス<sup>注5</sup>として知られているセルロース由来のバイオマス資源の有用化合物への変換は、数多くの報告が挙げられています。多くの研究者らの努力により、現在ではセルロースを構成するグルコースから得られる化合物ライブラリーは明らかになりました(図1)。しかしながら、それらを原料として、さらに付加価値の高い化合物を創製するには至っていないというのが現状です。

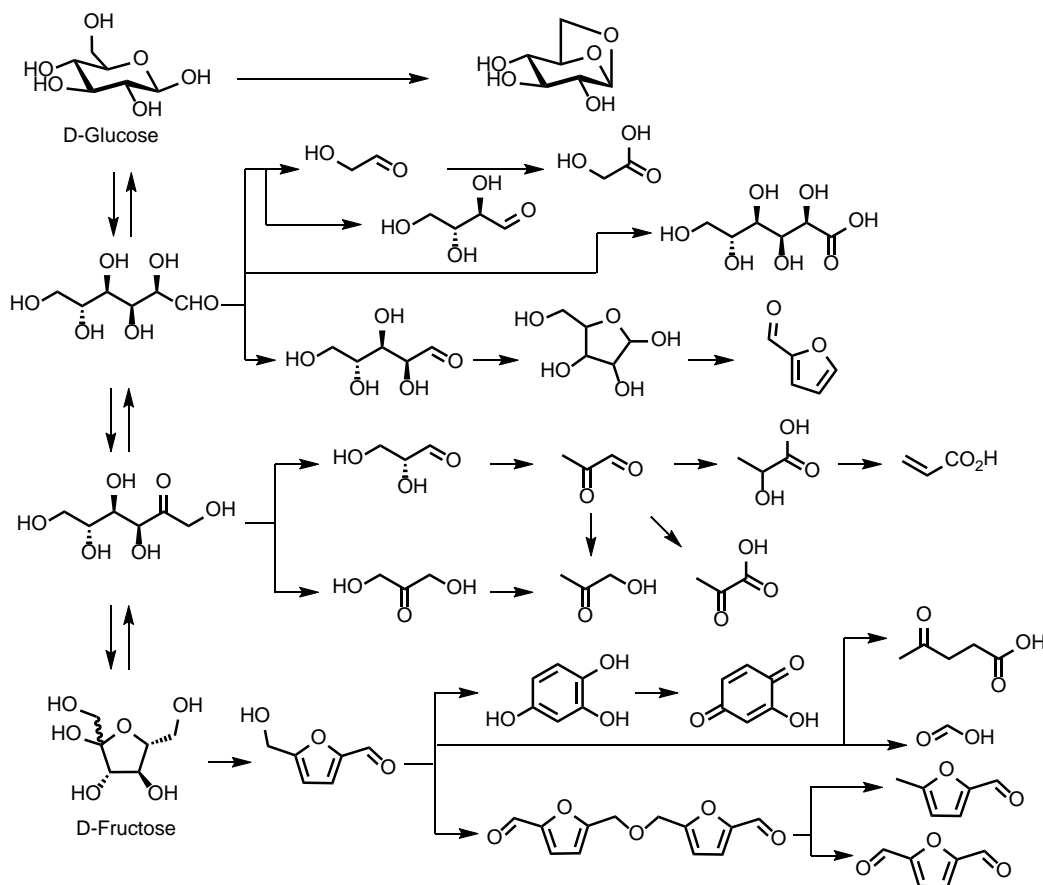


図1. グルコースの分解反応経路

本研究では、グルコースから容易に誘導可能な 2-デオキシ-D-グルコース(2-DG)に注目しました。デオキシ糖では脱水・環化機構が図 1 のグルコースとは異なるため、従来の生成物(フラン類や炭化水素)以外の生成物が得られると考えました。また、2-DG (1)と水のみを用いた無触媒条件下、飽和蒸気圧を利用した穏和な水熱反応(200°C以下)により、非常に簡便な手法かつ安価な設備で多官能基を有する炭素 5 員環化合物; 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルシクロペンテン-1-オン(2)を一工程で創製することに成功しました(図2)。

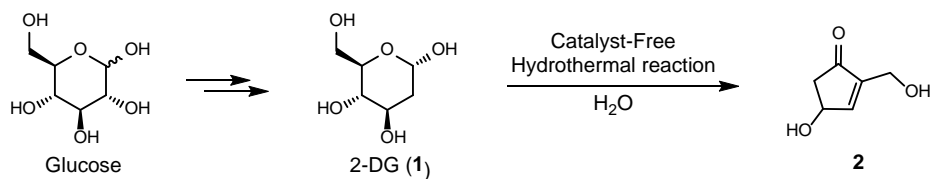


図2. 水熱反応による炭素 5 員環の創製

実は、天然有機化合物や医薬品などの有用化合物には多官能基化された炭素 5 員環化合物を中心骨格あるいは重要なセグメントとするものが多数存在します。そこで、今回の実施例として、医薬品、特に慢性動脈閉塞症治療薬として既に用いられているプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) (3)の短工程合成に応用しました(図3)。(R)-2を出発原料として重要中間体 4をワンポットで合成しました。中間体 4の類縁体は、従来 10 工程を経て合成していたものですが、(R)-2を出発原料としたことで、反応時間と反応工程数の大幅な短縮に成功しました。得られた中間体 4 から二成分連結法(上下側鎖の結合)を介して、PGE<sub>1</sub> (3)の形式合成を達成しました。

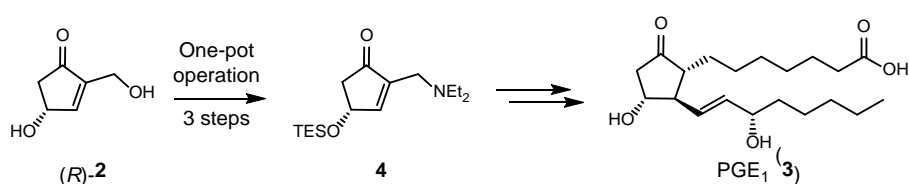


図3. (R)-2を出発原料とした PGE<sub>1</sub> (3)の合成

本研究で、修飾された糖を原料とすることで、従来法では創製できない化合物が得られることが明らかとなりました。また、創製した 4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルシクロペンテン-1-オン(2)は天然有機化合物のみならず、多くの有用化合物への応用が期待されます。

### 【用語説明】

(注1)水熱反応：高温高压の熱水の存在下で行われる化合物の合成・変換

(注2)ビルディングブロック：医薬品など複雑な化学構造をした有機化合物をつくるための、小さくて化学変換しやすい分子

(注3)バイオマス資源：化石資源を除いた再生可能な、生物由来の有機性資源

(注4)ファインケミカル：純粋に精製された単一の化学物質を示す。また、有効成分や特殊な化学薬品やその中間体が分類される。

(注5)非食系バイオマス：バイオマス資源の中で食用に適さないもの。例として稲柄、廃材など

### 【論文題目】

タイトル： One-Step Conversion to a Disubstituted Cyclopentenone from 2-Deoxy-D-Glucose and Application to Synthesis of Prostaglandin E<sub>1</sub> Methyl Ester

著者： Takaaki Kamishima, Toshiyuki Nonaka, Toshihiro Watanabe, Yoshitaka Koseki, Hitoshi Kasai\*

掲載誌： Bulletin of the Chemical Society of Japan

DOI: 10.1246/bcsj.20180241

#### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院多元物質科学研究所

教授 笠井 均(かさい ひとし)

電話番号:022-217-5612

E-メール: [hkasai@tagen.tohoku.ac.jp](mailto:hkasai@tagen.tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学多元物質科学研究所 広報情報室

電話:022-217-5204

E-mail: [press.tagen@grp.tohoku.ac.jp](mailto:press.tagen@grp.tohoku.ac.jp)