

論文の内容の要旨

生物材料科学専攻
平成21年度博士課程進学

氏名 栗田 侑典
指導教員名 磯貝 明

論文題目 水系 *N*-アルキル化によるキトサンの化学改質に関する研究

キチン・キトサンは、エビやカニなどの甲殻類、イカ、貝、昆虫、菌類、緑藻類など、多様な生物によって生産される構造多糖の一種である。地球上での生産量は、最大のバイオマスであるセルロースに匹敵するが、セルロースの工業利用が大きく拡大してきた一方で、キチン・キトサンの利用はほとんど進んでいないのが現状である。食品原料として収穫されたエビ・カニなどの殻中に存在するキチンの大部分が、現在のところ廃棄されている。地球規模での環境問題が叫ばれる現代において、自然界に豊富に存在し持続可能な資源であるキチン・キトサンの新たな高機能材料としての利用方法を開発することは重要である。

キチン・キトサンの利用拡大のため、誘導体化によって新しい機能を付与することが有効である。キチン・キトサンの誘導体化は、主に C2 アミノ基、C3 水酸基、C6 水酸基への求電子置換反応によっておこなわれる。アミノ基と水酸基には反応性及び特性の差があり、置換基の立体的な差異が誘導体の物性に影響するため、キチン・キトサンに導入される置換基の位置を制御することが求められる。キチン・キトサン中のアミノ基と水酸基は性質が異なるため、比較的容易に位置選択的な誘導体化反応が可能である。特にアミノ基は、グルコサミン単位の C2 位にのみ存在するため、選択的 *N*-誘導体化反応を適用することで位置選択的な置換反応を行うことができるため、キトサンの位置

選択的 *N*-誘導体化法が精力的に研究されてきた。一般的に *N*-誘導体化は、水系の比較的温和な条件で行うことができる環境適合性のある反応であり、中でも *N*-アルキル化は有機溶媒を用いず、高い位置選択性があり、生成物の化学構造の制御と反応プロセスの低環境負荷を同時に実現できる。

したがって本研究では、キチン由来のキトサンから、*N*-アルキル化反応による誘導体化を行い、それらの特性を評価する。その結果から、キチン・キトサンの分子設計や効率的な物性制御を行うための基礎的な知見を得ること、およびキチン・キトサン由来の新規機能性材料の開発を目指す。

キトサンの還元的*N*-アルキル化

アセトンとレブリン酸によって、水系・常温・常圧でキトサンの還元的 *N*-アルキル化により *N*-イソプロピルキトサン (*N*-IPCh) と *N*-カルボキシブチルキトサン (*N*-CBCh) を得た。反応開始の pH が 4.5 ~ 5.0 の場合に、得られる *N*-アルキルキトサンの置換度が最も高かった。同じ反応条件では、*N*-IPCh が *N*-CBCh の置換度を常に上回っていた。反応中、*N*-アセチル化度には変化がなかった。カルボニル化合物を C2-アミノ基に対して 5 倍等量用いると、*N*-イソプロピル基と *N*-カルボキシブチル基は、アミノ基のうちのそれぞれ 100% および 41% に導入された。*N*-IPCh の SEC-MALLS による分子量測定の結果、反応の前後で重合度はほぼ変化なく、従って反応中の低分子化は起こらない。すなわち、還元的 *N*-アルキル化は幅広い種類の官能基を、水系の温和な条件で導入できる、有効な誘導体化反応であることが明らかになった。

キトサン由来の有機ラジカルポリマーの調製

上記の結果に基づき、還元的 *N*-アルキル化によりキトサンに TEMPO を導入し、新規有機ラジカルポリマーの調製と次世代型二次電池である有機ラジカル電池への応用を検討した。脱アセチル化キトサンを 5 mol/mol-NH₂ の 4-oxo-TEMPO と反応させることにより、置換度 0.89 の *N*-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジノキシ)キトサン (*N*-TEMPO キトサン) が得られた。この *N*-TEMPO キトサンは、サイクリック・ボルタンメトリーにより繰り返し酸化還元することがわかった。しかし、酸化中に自己分解しており、何百回と繰り返し充放電される二次電池にこのまま使用することは難しかった。これはアミノ基を持つ、キチン・キトサンを出発物質として用いる限り防ぎ難い問題であると考えられた。

キトサンの NaHCO₃ による水系 *N*-アルキル化

NaHCO₃ を反応のプロモーターとして用いて、中性 ~ 弱塩基性の水中でハロゲン化アルキルとキトサンを反応させることで、キトサンの C2 位のアミノ基を選択的に *N*-カルボキ

シメチル化、*N*-ベンジル化、*N*-ヒドロキシエチル化、*N*-カルボキシブチル化できることが明らかになった(図1)。この *N*-カルボキシメチル化と *N*-ベンジル化において、1つのアミノ基に2つのアルキル基が導入された *N,N*-ジカルボキシメチルキトサンおよびは *N,N*-ジベンジルキトサンを得ることができた。また、脱アセチル化キトサンを適切な条件で反応させれば、*N,N*-ジカルボキシメチルキトサンの置換度は最大値である 2.0 に達した。また、モノプロモ酢酸を用いた *N*-カルボキシメチル化は、反応温度 80 で試薬の添加量に依存してキトサン主鎖の低分子化が確認された。

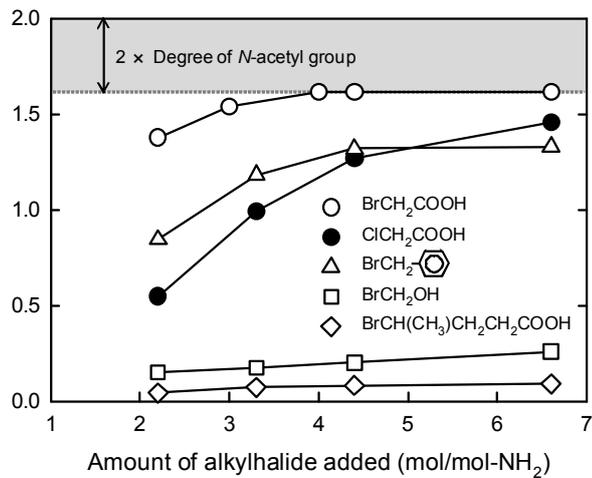


図1 ハロゲン化アルキルの添加量と得られる生成物の *N*-アルキルキトサンの置換度の関係

N-カルボキシメチルキトサンのpH応答性ナノ粒子

カルボキシメチルキトサンは、pH に応答し可逆性のナノ粒子を形成した(図2)。*N*-カルボキシメチルキトサンと *N,O*-カルボキシメチルキトサンでは、化学構造の違いからナノ粒子の形成挙動に差があり、*N*-カルボキシメチルキトサン(*N*-CMCh)は pH に対してより鋭敏に応答し、小さく均一なナノ粒子を形成することができた。

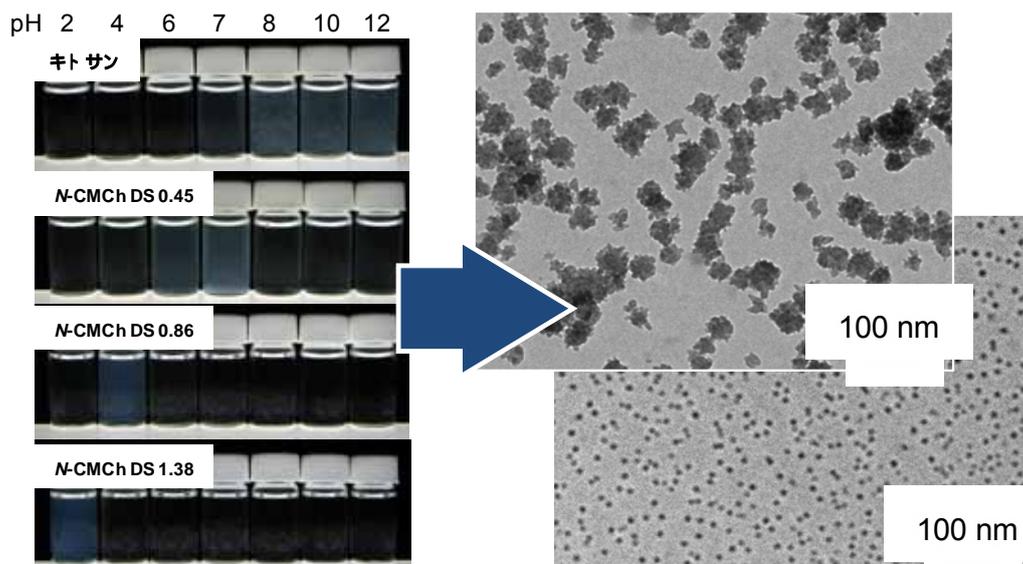


図2 *N*-カルボキシメチルキトサンナノ粒子の形態と pH 応答性

ナノ粒子の大きさは、置換度、pH によって制御することができ、置換度 1.62 の *N*-CMCh からは pH1.0 において 5.94 nm の均一なナノ粒子が得られた。*N*-CMCh ナノ粒子の形成と粒子表面のゼータ電位には相関があり、ゼータ電位が 0 mV になる条件を境にしてナノ粒子が形成した。*N*-CMCh の応答する pH 領域は置換度により容易に制御することができ、pH1 ~ 7 の間で自由に設定することができた。

N-CMCh はアクリジンオレンジとマイトマイシン C を粒子内に担持することができた。マイトマイシン C 担持ナノ粒子は、pH2 では最も放出速度が低く、pH10 では迅速にほとんどのマイトマイシン C が放出された。また pH2 および 7 では、マイトマイシン C の徐放性が確認された(図3)。しかし、マイトマイシン C は *N*-CMCh の重量に対し 1.6%と、直鎖型のポリマーを用いた他の研究例と比較しても低かったため、マイトマイシン C 以外の物質を用いた検討も今後必要である。

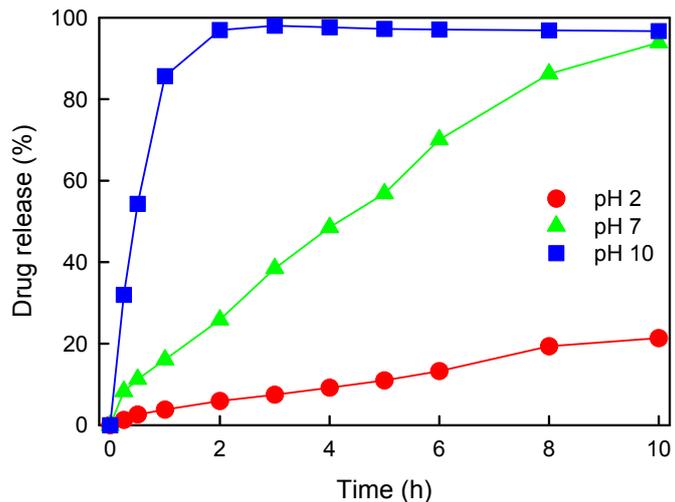


図3 マイトマイシン C 担持 *N*-カルボキシメチルキトサンナノ粒子の、様々な pH のリン酸緩衝液中でのマイトマイシン C 放出挙動

キチンのNaHCO₃による水系*N*-アルキル化

NaHCO₃による *N*-アルキル化をキチンに適用したところ、キチンの結晶構造を変化させることなくフィブリル表面のアミノ基にカルボキシメチル基を導入することができた。*N*-カルボキシメチルキチンを超音波処理したところ、キチンの由来によって異なる形態のナノファイバーおよびナノウィスカー水分散液を得ることができた(図4)。しかし、*N*-カルボキシメチル基をアミノ基量に対して 1:1 以上導入することが難しく、そのためナノファイバー化収率が低いという課題があった。そのため、*N*-カルボキシメチル基以外の官能基、例えばベンジル基などについても検討を行い、さらに知見を得る必要がある。

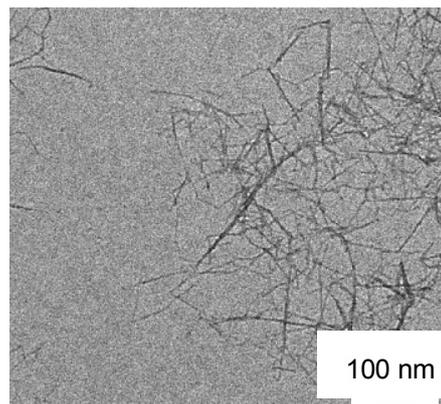


図4 *N*-カルボキシメチル α -キチンナノウィスカーのTEM観察像