

Title	アリル硫酸クロリドによるアルコール類, 特に糖類の硫酸エステル化
Author(s)	本田, 進
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29631
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【 2 】

氏名・(本籍)	本 田 進 ほん だ すずむ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1 2 6 4 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 8 月 1 0 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文名	アリル硫酸クロリドによるアルコール類、特に糖類の硫酸 エステル化
論文審査委員	(主査) 教授 滝浦 潔 (副査) 教授 堀井 善一 教授 吉岡 一郎 教授 梶井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

糖類の硫酸エステルは燐酸エステルの substitute であるという考え方から、また動植物の結合組織の主要成分をなし、強力なイオン交換性をもつという観点から注目されている物質であり、その中には医薬品として用いられているものが少くない。heparin の抗凝血作用や脂血清浄作用については既に多くの報告があり、heparin 類似化合物も合成され、heparin 代用物として dextran sulfate などが登場するに至っている。また現在市販されている chondroitin sulfate にも緩和ではあるが多くの薬理作用が知られており、種々の医療目的に用いられている。さらに sucrose sulfate などの少糖硫酸エステルが抗潰瘍作用をもっていることが最近行方らおよび富沢らによって報告されている。このように糖類の硫酸エステルは多様な薬理作用をもっているが、医薬品として用いられる硫酸エステルの純度や硫酸基の結合位置や状態については不明の点が多く、わずかに硫酸含量のみによって特性づけられている程度である。一方天然にある糖類の硫酸エステルの分布は広く、その生合成に関与する酵素系については左右田、江上らの先駆的な研究に続いて多くの報告がなされている。しかしそれらの酵素化学的な研究において単一性の高い基質を容易に調製するという課題は絶えず問題にされながら、しかも未だに満足すべき解決を得ていないのが現状である。このような事情から考えて単一性の高い、硫酸基の結合がはっきりした糖類の硫酸エステルの合成法を確立することは意義のあることと思われる。

一般に糖分子は3種の水酸基、すなわち1級、2級およびいわゆる glycoside OH と呼ばれる特異な水酸基をもっているが、著者はこれらのうち1級水酸基のみを選択的に硫酸エステル化することを企てた。

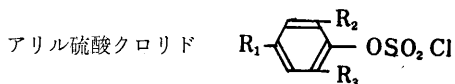
いくつか知られている硫酸エステル化剤のうち濃硫酸、無水硫酸、クロルスルホン酸、スルフルクロリド等は水酸基に対して非常に激しい反応性をもつ試薬であり、これらの試薬を糖分子と反応

させると polysulfation が起こるが、濃硫酸を用いた場合の生成物については著者が詳しく調べて報告した。近年無水硫酸と pyridine の附加物が緩やかな硫酸エステル化剤として広く用いられているが、D-glucose や D-galactose との反応における生成物は monosulfate, disulfate, trisulfate および tetrasulfate の混合物であり、しかも Turvey らの報告によるとこれらの各硫酸エステルがいくつかの異性体の混合物であると云われている。従ってこれらの硫酸エステル化剤を著者の目的に利用することは困難である。

そこで著者は従来用いられていなかった硫酸エステル化剤を探し求めている間に、アリル硫酸クロリドが緩やかな硫酸エステル化剤であることを見出した。そしてモノアルコール類との反応について基礎的研究を行った後これらを糖類の硫酸エステル化に適用し、単糖から多糖まで各種の糖類の1級水酸基を選択的に硫酸エステル化することができた。

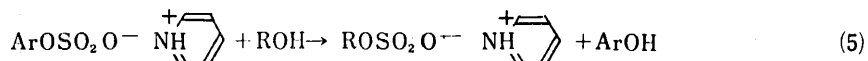
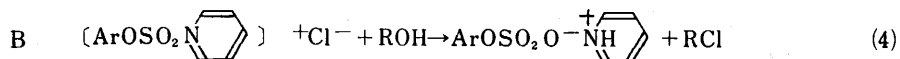
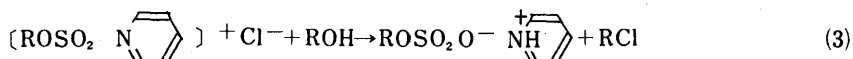
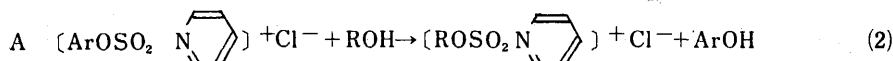
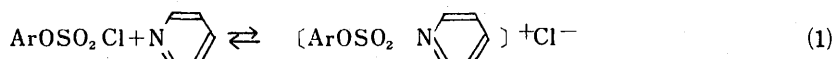
第一章 アリル硫酸クロリドとモノアルコール類の反応

アリル硫酸クロリドは1932年 Battegay らによってフェノールと sulfuryl chloride から合成され、フェノールやアミンとの反応を中心に若干の化学的反応性について調べられたが、その後これらの物質に関する報告は見当たらない。著者は次に示す数種のアリル硫酸クロリドを用いてモノアルコー



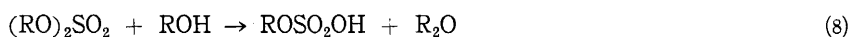
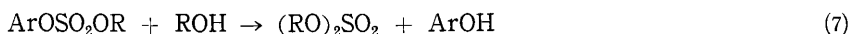
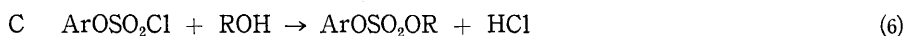
	R ₁	R ₂	R ₃		R ₁	R ₂	R ₃
I	H	H	H	IV	NO ₂	H	H
II	CH ₃	H	H	V	COCH ₃	H	H
III	OCH ₃	H	H	VI	Cl	Cl	Cl

ル類との反応を検討した。ガスクロマトグラフィーなどを用いて生成物を精査した結果、pyridine を触媒として用いた場合の主生成物は alkyl hydrogen sulfate, フェノールおよび alkyl chloride であった。一定量のアリル硫酸クロリドに対して種々のアルコール量および pyridine 量を用いて反応を行い、alkyl hydrogen sulfate の生成量を調べると、アルコール/アリル硫酸クロリドの mole 比が2以上、pyridine/アリル硫酸クロリドの mole 比が1以上ではその生成量がほぼ一定になった。またアリル硫酸クロリドと pyridine の混合物はIRスペクトルにおいて両者にはない 1305 cm⁻¹ の強い吸収をもつが、この吸収はアルコールの添加により消失し、新たに alkyl hydrogen sulfate の特徴である 1200cm⁻¹ 台の中広い強い吸収が現われる。またこの混合物から pyridine を溜去すると 1305cm⁻¹ の吸収は消失し、アリル硫酸クロリドと同一のスペクトルを与える。これらのことから考えて pyridine を触媒とした場合のアリル硫酸クロリドとアルコール類の反応は次の2つの経路を通過して進む可能性がある。



そこでこの2つの経路の第2段目の反応について実際に反応を行い、alkyl hydrogen sulfateの生成量を調べてみると、本反応と同一条件下では(3)が非常に速く定量的に進行すのに対し(5)は殆んど進まないことがわかった。従って本反応はAの経路を通過して進むものと考えられる。

Na_2CO_3 や NaHCO_3 を触媒として用いた場合の主生成物は alkyl hydrogen sulfate, フェノール, エーテルおよび HCl であり, alkyl chloride や phenetol の生成は認められなかった。従ってこの場合の反応はCの経路で進むものと推定される。



以上のようにアリル硫酸クロリドとアルコール類の反応は pyridine を触媒とした場合は主としてAの経路で、また Na_2CO_3 を触媒とした場合は主としてCの経路で進むものと考えられるが、いずれの場合も alkyl hydrogen sulfate が主生成物の1つであることに変わりがなかった。そこでこれらの反応を利用して種々のアルコールの硫酸エステル化を行ったところ、1級アルコールはいずれも60%前後の alkyl hydrogen sulfate を与え、2級アルコールよりも収率がよく、また3級アルコールよりはるかによかった。これらの alkyl hydrogen sulfate の収率は無水硫酸やクロルスホン酸を用いる方法に比べて多くはないが、著者は逆にこの緩和な反応性を利用して糖類の1級水酸基を硫酸エステル化することを考えた。

第二章 アリル硫酸クロリドによる単糖類の硫酸エステル化

単糖を適当な溶媒中で適当な触媒を使ってアリル硫酸クロリドと反応させ、反応液を沓紙電気泳動で調べると、原料のスポットの他に monosulfate のスポットが現われる。反応条件が強い場合には薄い disulfate のスポットも現われる。そこで D-glucose を用いて沓紙電気泳動像をデンストメー

ターで比色する方法によって反応条件を詳しく検討し、disulfate を伴わず、monosulfate を最も多く生成する条件を求めた。上述の6種のアリル硫酸クロリドのうちⅥが多少劣る以外は monosulfate 生成量について大差はないが、disulfate を伴わない点でⅠ、Ⅱ、およびⅢが優れている。また価格、収率などを考えるとⅠ(PSC)が最も適切であると考えられる。溶媒についてはDMF, DMSO, pyridine, acetone, methanol, *iso*-propanol, *tert*-butanol, dioxane および水について検討した結果DMFが最もよいことがわかった。触媒はなくても反応は起こるが、反応速度が遅い。触媒としてはpyridine, Na₂CO₃, NaHCO₃などを用いることができるが、反応液が均質になり再現性がよいのでpyridineを用いた。また反応温度、試薬量および触媒量を種々変えて経時的に monosulfate 生成量を調べた結果、温度の上昇とともに monosulfate 生成量が増加し、disulfateの生成量も増えるが温度があまり高くなると両者とも減少すること、試薬量および触媒量が多い程 monosulfate 量も増加するが、disulfate の副生量が多くなることなどを知り、結局単一の monosulfate を最も収率よく得るためには D-glucose : PSC : pyridine = 1 : 1 : 1 の mole 比でDMF中25°, 8時間反応させるのが最も有利であるという結論を得た。そしてこの条件は D-glucose 以外の単糖についても当てはまるので、この条件下で数種の pentose および hexose の硫酸エステル化を行った。得られた硫酸エステルは単一性が高く、Cl を含まず、brucine 塩の元素分析値からいずれも monosulfate であることが確認された。これらの monosulfate の硫酸基の結合位置はメチル化法によって推定した。すなわちこれらの monosulfate をDMF中ヨードメチル酸化銀によって完全メチル化した後加水分解するとC₁位および硫酸基の結合した水酸基のみ遊離したメチル糖が得られるので、ペーパークロマトグラフィーまたは紙層電気泳動によって標品のメチル糖と比較同定することにより硫酸基の結合位置を知ることができた。また過沃素酸酸化の結果からも硫酸基の結合位置を推定することができた。これらの結果から pentose monosulfate は furanose 型、hexose monosulfate は pyranose 型であり、いずれも1級水酸基が硫酸エステル化されたものであることが明らかにされた。

第三章 アリル硫酸クロリドによる少糖類および多糖類の硫酸エステル化

著者はさらにアリル硫酸クロリドを少糖類の硫酸エステル化に適用した。maltose をPSCで硫酸エステル化すると monosulfate および disulfate が生成するが、強い反応条件を用いた場合はこれらの他に trisulfate を副生する。そこで D-glucose の場合と同様な方法で反応条件の検討を行い、trisulfate の副生を伴わないで最大の disulfate 生成量を与える条件を求めたところ maltose : PSC : pyridine = 1 : 2 : 2 の mole 比でDMF中25°, 8時間という条件を得た。この条件は1級水酸基について考えるならば、1級水酸基 : PSC : pyridine = 1 : 1 : 1 の mole 比ということになり、結局単糖の場合と同一の条件を意味する。そこでこの条件下で、maltose, lactose, sucrose, N-acetylchondrosin などの2糖や3糖の raffinose, 4糖の stachyose, 6糖の α -Schardinger dextrin などを硫酸エステル化したところ、 α -Schardinger dextrin は硫酸エステル化されなかったが、N-acetylchondrosin は1個、他の少糖は2個ずつの成分を与えた。これらの各硫酸エステルはDowex-1カラム(サリチル酸型, 200—400 mesh)によって各成分に分離することができ、brucine 塩の元素分析値から硫酸基の数が推定された。メチル化法によって単糖 monosulfate の場合と同様に硫酸基の結合位置を推定したところ、いずれも、1級水酸基が硫酸エステル化されたものであることがわかった。

著者は先に抗潰瘍性をもつ少糖硫酸エステルを pyridine-sulfur trioxide 法で合成し、硫酸基の結合位置について調べたが、この方法で得られる少糖硫酸エステルは2級水酸基にも硫酸エステル化が及ぶことと比べると、PSC法はかなり異なっている。また D-fructose を含む sucrose や stachyose の硫酸エステルについては両方法の間で硫酸基の数および fructose の環状構造に若干の違いがあるものと考えられる。

多糖類としては amylose と desulfated chondroitin sulfate methylester をとり挙げた。少糖類の場合と同様にPSC法で硫酸エステル化した結果 amylose では約 1/2 の、また desulfated chondroitin sulfate methylester では約 $\frac{3}{4}$ の1級水酸基が硫酸エステル化していることが示された。

以上のようにアリル硫酸クロリドを用いた硫酸エテルの方法は糖類の1級水酸基の選択的硫酸エステル化に適していることが明らかにされた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、多価アルコールのモノ硫酸エステルを選択的に生成せしめる目的で、硫酸エステル化剤について比較検討し、フェニル硫酸クロライド $C_6H_5O \cdot SO_2Cl$ を取り上げ、このものとアルコールとの反応機作を実験的に究明し、さらに単糖類、少糖類および多糖類における反応生成物を詳細に研究したもので、多くの新知見を含み、学位論文として価値があるものと認める。