

Title	酸化的脱炭酸反応を用いた糖質からサイクリトール類への化学変換
Author(s)	上垣内, 俊行
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32773
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	上 垣 内 俊 行
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 2 5 2 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 25 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
学位論文題目	酸化的脱炭酸反応を用いた糖質からサイクリトール類への 化学変換
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

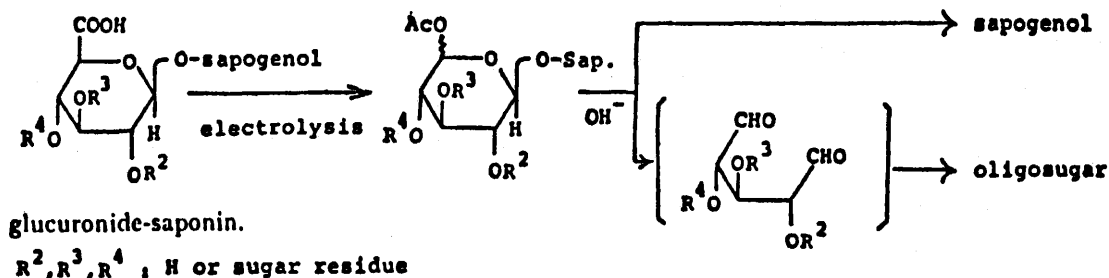
緒 論

サポニン等のオリゴ配糖体の構造研究において、酸加水分解法を用いると、得られるサポゲノールが二次的变化を受けることがあり、サポニン構造研究の大きな障害となるため、近年、酵素分解などの生化学的方法の応用が増えている。ここで、若し、酵素に代って化学的方法により、特定配糖体結合を選択的に開裂できれば、サポニン等オリゴ配糖体の化学構造解明に資するところが大きいのみならず、多糖類の構造研究にも有用と考えられる。

われわれの研究室においては、動植物が代謝生産するサポニン等オリゴ配糖体の化学的研究を進めてゆく過程で、サポニンのオリゴ糖部分における、特定構成糖の配糖体結合の選択的開裂について、検討を行っている^{1),2)}。そして、その一環として、グルクロン酸配糖体結合(グルクロナイド結合)の選択的開裂法3種:光分解法^{1),3)}、四酢酸鉛分解法^{1),4)}、無水酢酸-ピリジン分解法^{1),5)}を見出している。

著者は、上記研究の一環として、電解脱炭酸反応について検討し、グルクロナイド結合の新しい選択的開裂法として、電解酸化分解法を見出すことができた。

さらに、反応経路等の検討から、電解酸化分解法における酸化的脱炭酸反応を利用した、ウロン酸類からサイクリトール類の新しい合成法を見出した。そして、本法によって、D-グルクロン酸やD-ガラクトロン酸などのウロン酸のみならず、接触酸化反応を利用することによって、D-マンノース、D-グルコサミンなどの中性糖やアミノ糖からも、種々のアミノサイクリトールを合成することが可能となった。



また、グルクロナイドサポニンに適用することにより、その糖鎖構造を保持した、アミノサイクリトールオリゴサイドを合成することにも成功した。

ストレプタミン等のサイクリトール類は、糖類から生合成されるが、糖類からサイクリトール類の化学合成法としては、これまでのところ、GrosheintzとFischerの方法が⁸⁾知られているのみである。

著者の方法によれば、水酸基やアセタール基を保護することなく、短い行程で、ウロン酸からサイクリトールの合成が可能である。また、サポニンに適用した場合、アミノサイクリトールオリゴサイドが得られることから、本法は、糖質からアミノサイクリトール類合成の一般法になり得ると考えられる。

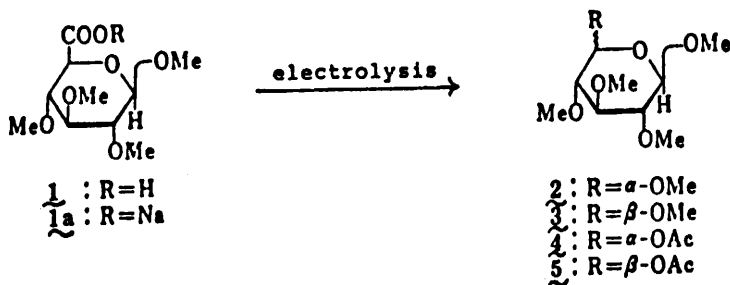
本 論

第1章 電解酸化反応を用いたグルクロナイド結合の選択的開裂

電解脱炭酸反応に関しては、古くから多くの研究が行われているが⁷⁾、ウロン酸などの糖類に適用した例は見られず、わずかに糖類の電解酸化反応として、アセタール基の酸化反応、および、糖類の崩壊反応が知られているにすぎない⁸⁾。

そこで、まず、メチルグルクロナイド誘導体について、ウロン酸の電解脱炭酸反応を検討した。サイクリックボルタムメトリー等による検討の後、1aをMeOH中NaClO₄を支持電解質として定電位電解すると、メトキシル誘導体2 (63%)、3 (33%)が得られた。また、2、3は、1をMeOH中Et₃NHを支持電解質とする定電流電解によっても、好収率で得られる。

つぎに、1をAcOH中Et₃Nを支持電解質として、定電流電解すると、5位にアセトキシ基の導入された4^(c) (35%)、5^(c) (34%)が得られた。

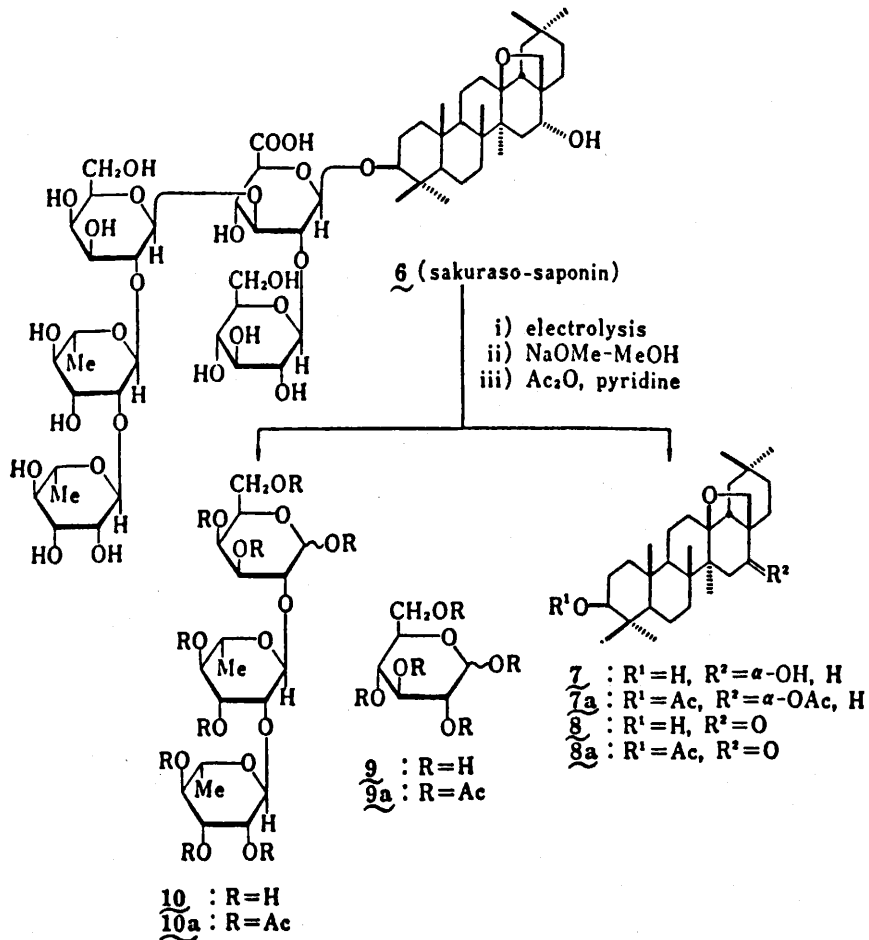


この結果、グルクロン酸のカルボキシル基が電解酸化によって、容易に脱炭酸され、収率よくメトキシシル基やアセトキシシル基に変換されることが判明した。そして、2, 3は弱酸処理によって、また4, 5は弱アルカリ処理によって、容易にその配糖体結合が開裂されることから、電解酸化反応が、グルクロナイド結合の選択的開裂法として、利用可能なことが明らかとなった。

そこで、sakuraso-saponin(6)⁹⁾を1の場合と同様、AcOH中定電流電解、アルカリ処理、アセチル化すると、サポゲノール部から、3,16-di-O-acetyl-protoprimuragenin A⁵⁾ (7, 21%), 3-O-acetyl-aegicerin¹⁰⁾ (8, 27%)が、糖部からは、1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glucopyranose⁵⁾ (9, 48%), trisaccharide nonaacetate⁵⁾ (10, 36%)が得られた。

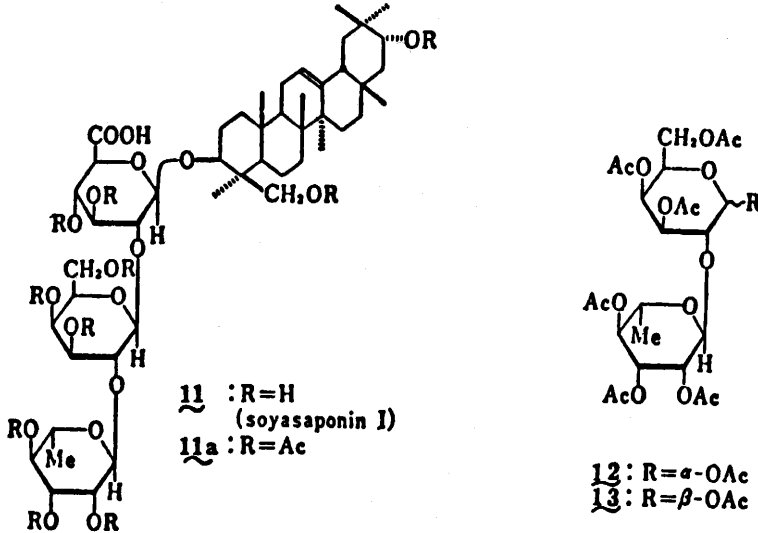
このように、電解脱炭酸反応を用いることによって、グルクロナイド結合の選択的開裂可能なことが判明した。

しかし、二次的変化を受けたサポゲノール (8) が生成したことから、protoprimuragenin A (7) を用いて検討したところ、本条件では、サポゲノール部のアキシナル水酸基が、酸化を受けやすいこ

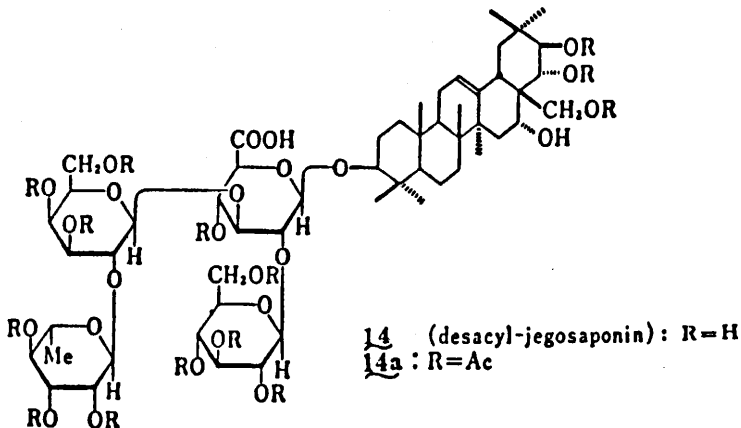


とが明らかとなった。

つぎに, soyasaponin I (11) のアセテート (11a)⁵⁾ を, 6 の場合と同様に電解酸化, アルカリ処理, アセチル化すると, 糖部から disaccharide heptaacetate (12:36%, 13:23%)⁵⁾ が得られたが, サポゲノール部は複雑な混合物となり, 単離するには至らなかった。

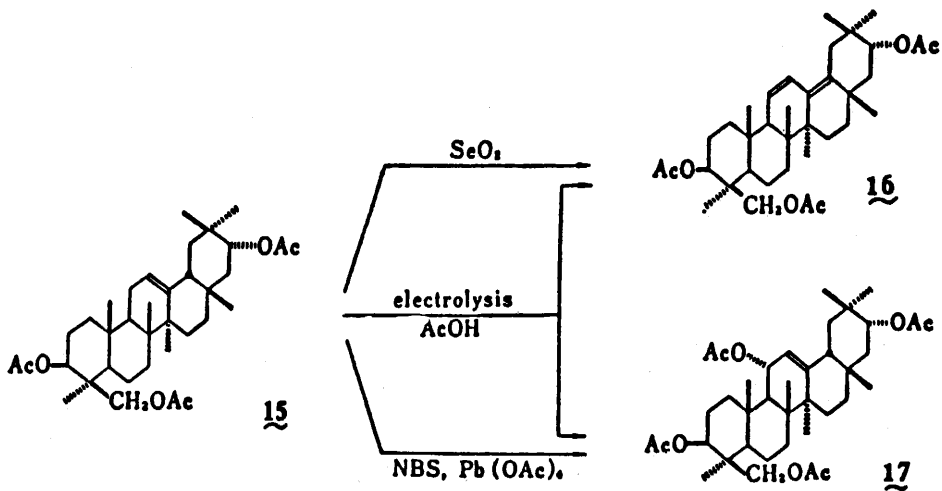


また, desacyl-jegosaponin (14)⁹⁾ のアセテート (14a) から, 同様な反応操作によって, 糖部分由来の生成物は得られたが, サポゲノールを得ることができなかった。



そこで, サポゲノール部分の反応性を明らかにするため, Δ^{12} -オレアネン型トリテルペンの電解反応を検討した。すなわち, 3, 21, 24-tri-O-acetyl-soyasapogenol B (15)¹¹⁾ を $\underline{11a}$, $\underline{14a}$ の場合と同様条件で電解すると, 複雑な混合物を与えるが, 短時間, 低電流で電解すると, $\underline{16}$ (5%), $\underline{17}$ (75%) を得ることができた。

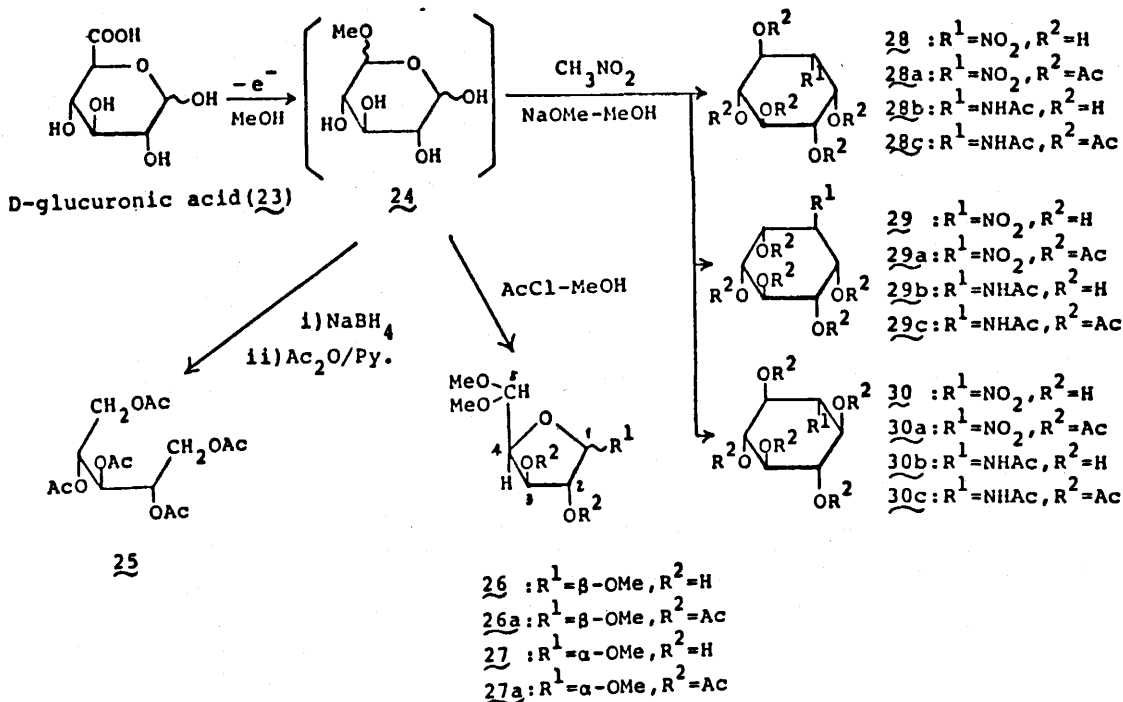
この結果, Δ^{12} -オレアネン型トリテルペンは, 本電解条件においては, 容易にアリル位 (11位) がアセトキシル化されることが判明し, $\underline{11a}$, $\underline{14a}$ などサポニンの電解反応においては, このようなサポ

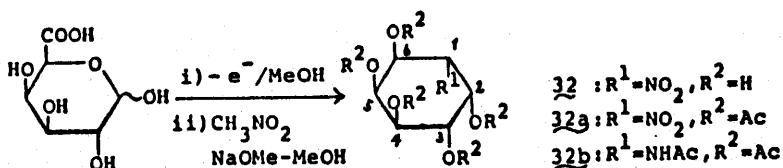


ゲノール部の酸化反応が、複雑な反応生成物を与えたものと考えられる。

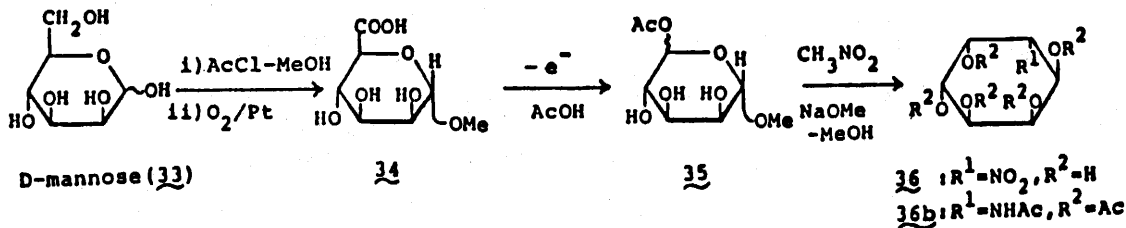
第2章 電解酸化反応を用いたウロン酸類からアミノサイクリトール類への変換

D-グルクロン酸 (23) は、MeOH 中 Et₃NH を支持電解質とした定電流電解により、メトキシル誘導体 24 を与えることが判明した。24 は、アルカリ中ニトロメタン処理によりニトロサイクリトールを与えることから、23 を電解、引き続いてニトロメタン環化、還元、アセチル化することにより、一挙にアミノサイクリトール 28b、29b、30b に誘導することができた。





D-galacturonic acid (31)



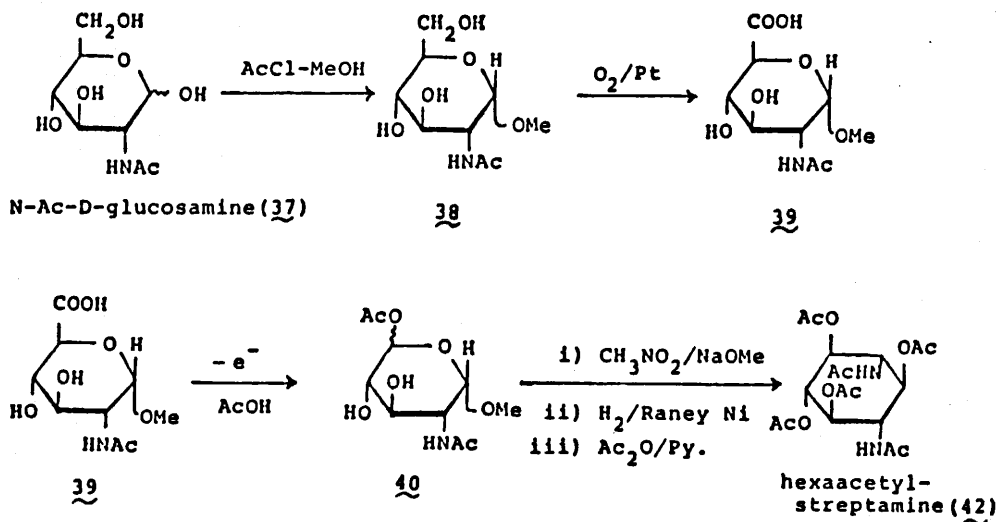
D-ガラクトツロン酸 (31) からは同様にして、光学活性なアミノサイクリトール32bへ導くことができた。

つぎに、中性糖 D-マンノース (33) を接触酸化¹⁹⁾ してウロン酸34へ誘導し、同様な反応操作によって、アミノサイクリトール36bに導くことができた。

このように、電解酸化、ニトロメタン環化、還元からなる一連の反応行程によって、23, 31などのウロン酸から一挙にアミノサイクリトールへの化学変換が可能となった。また、中性糖からも、接触酸化反応でウロン酸へ導くことによって、アミノサイクリトールの合成の可能なことが判明した。

第3章 電解酸化反応を用いたD-グルコサミンからストレプトアミンへの変換

ストレプトアミンは、アミノ配糖体抗生物質の重要な構成成分であり、これまでも、種々の合成法



が開発されている。その中には、D-グルコサミンを出発原料とする合成例¹⁹⁾も見られるが、多段階の反応行程を要し収率等の問題がある。最近、われわれの研究室において、四酢酸鉛酸化反応を応用して、N-acetyl-D-glucosamine (37) から hexaacetylstreptamine (42) を比較的好収率で合成することに成功している¹⁴⁾ が、この反応行程においても水酸基の保護、脱保護の行程が必要である。

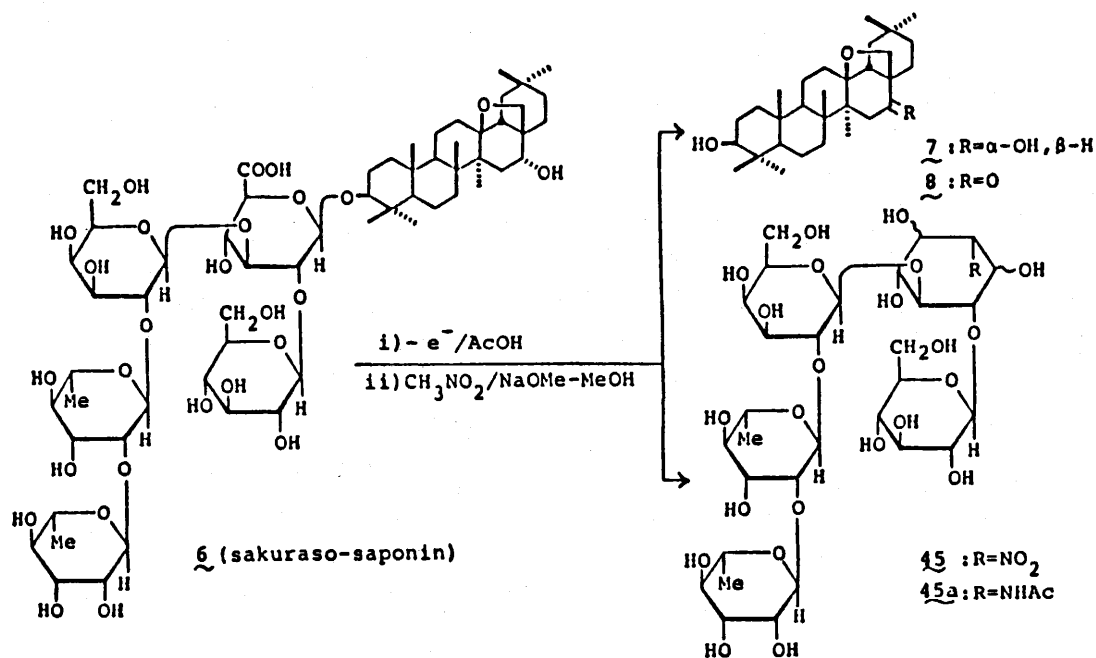
そこで、電解酸化反応を用いて、水酸基の保護、脱保護の行程を除外した、グルコサミンからストレプトアミンへの短行程の合成を検討した結果、N-acetyl-D-glucosamine 誘導体 (38) の接触酸化により、好収率で得たアミノウロン酸³⁹から、その電解酸化、ニトロメタン環化、還元、アセチル化により、hexaacetylstreptamine (42) を得ることに成功した。

このように、電解酸化反応をアミノ糖に適用すれば、ジアミノサイクリトールであるストレプトアミンの短行程合成の可能なことが明らかになった。

第4章 電解酸化反応を用いたグルクロナイドサポニンからアミノサイクリトールオリゴサイドへの変換

電解酸化反応をグルクロナイドサポニンに適用した場合は、グルクロナイド結合の選択的開裂とともに、グルクロン酸を含むオリゴ糖部から、オリゴ糖鎖を保持したアミノサイクリトールオリゴサイドの合成が可能と考えられる。

そこで、sakuraso-saponin (6) を AcOH 中、Et₃N を支持電解質として定電流電解し、ついで、アルカリ中ニトロメタン処理したところ、サポゲノール部からは protoprimumagenin A (7, 22%), aegicerin (8, 16%) を、オリゴ糖部分からは、引き続き還元、N-アセチル化によって、アミノサイクリトールオリゴサイド (45a, 20%) を得ることができた。



Desacyl-jegosaponin (14) からも同様に、相当するアミノサイクリトールオリゴサイドを得ることができた。

このようにして得られるアミノサイクリトールオリゴサイド類は、従来の方法では得ることが困難な、新しい型のアミノサイクリトールオリゴサイドで、生物活性物質創製の見地からも興味のもたれる化合物である。

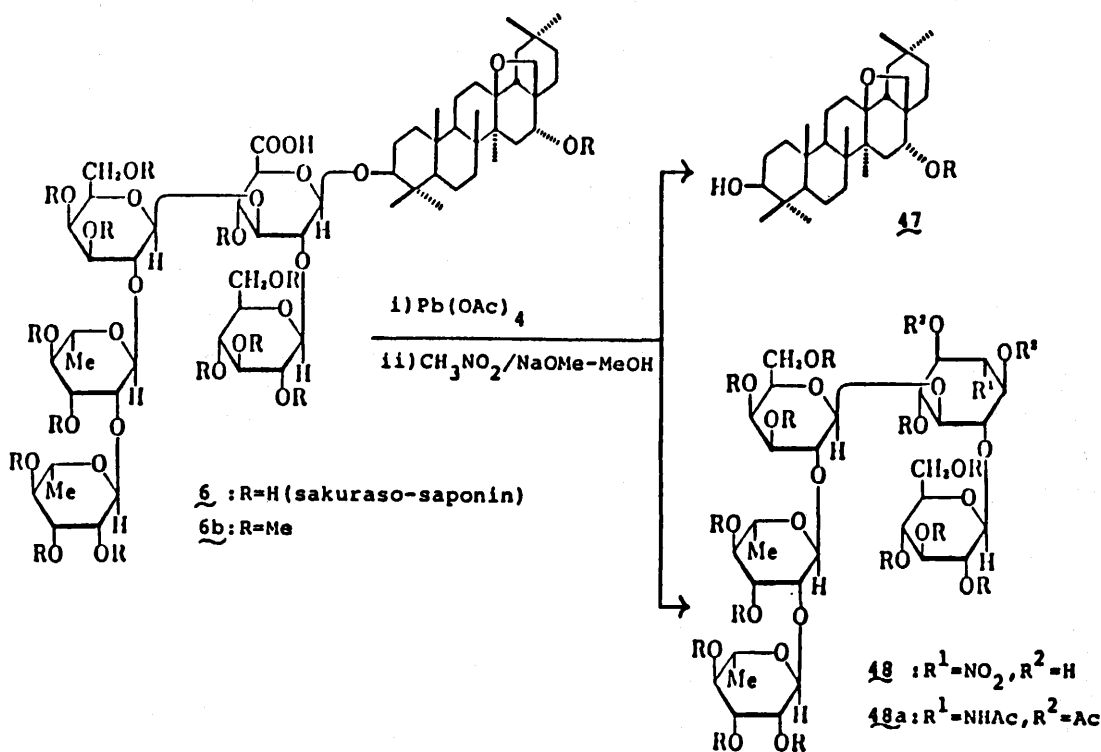
第5章 四酢酸鉛反応を用いたグルクロナイドサポニンからアミノサイクリトールオリゴサイドへの変換

われわれの研究室において、四酢酸鉛酸化につづくニトロメタン環化反応の応用により、ウロン酸からアミノサイクリトールへの化学変換がなされている^{4c)}。

この四酢酸鉛反応を、前章の電解酸化反応で示したようにグルクロナイドサポニンへ適用すれば、真正サポゲノールのみならず、オリゴ糖部分から相当するアミノサイクリトールオリゴサイドが得られると考えられ、sakuraso-saponin (6) に用いて検討した。

まず、6を完全メチル化後、アルカリ加水分解して、カルボキシ基遊離の6bに導く。6bをベンゼン中Pb(OAc)₄酸化、アルカリ中ニトロメタン処理し、サポゲノールとして16-O-methyl-protoprimeragenin A (47, 57%) を得、糖部からニトロサイクリトールオリゴサイド (48, 44%) を得た。48は、還元、N-アセチル化して、アミノサイクリトールオリゴサイド (48a) へ導くことに成功した。

同様に、desacyl-jegosaponin (14), soya-saponin I (11) からも、それぞれ、サポゲノー



ルとアミノサイクリトールオリゴサイドを得ることができた。

以上に述べたアミノサイクリトールオリゴサイド合成法では、グルクロナイドサポニンから、その糖部構造を保持したアミノサイクリトールオリゴサイドが合成されるので、それを用いて、サポニン構造研究にも応用が可能である。

さらに、本法は、ウロン酸含有多糖類の構造研究にも利用できるものと考えられる。

結 論

- 1) 電解酸化反応を用いたグルクロナイド結合の新しい選択的開裂法として、電解酸化分解法を見出した。
- 2) 電解酸化反応を応用して、ウロン酸類からアミノサイクリトール類への一般性の高い化学変換に成功した。
- 3) 中性糖やアミノ糖にも、電解酸化反応を適用して、種々のアミノサイクリトール類を合成し、特に、D-グルコサミンから短行程でストレプタミンの合成に成功した。
- 4) グルクロナイドサポニンに、四酢酸鉛法および電解酸化法を適用し、サポニンの糖鎖を保持したアミノサイクリトールオリゴサイドの合成に成功した。

引用文献

- 1) I. Kitagawa and M. Yoshikawa, *Heterocycles*, **8**, 783 (1977).
- 2) I. Kitagawa, K. S. Im, and Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 800 (1977).
- 3) a) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, Y. Imakura, and I. Yosioka, *Chem. and Ind.*, **1973**, 276.
b) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, and I. Yosioka, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 3997.
c) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, Y. Imakura, and I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **22**, 1339 (1974).
- 4) a) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, Y. Ikenishi, K. S. Im, and I. Yosioka, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 549.
b) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, K. S. Im, and Y. Ikenishi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 657 (1977).
c) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, and A. Kadota, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 484 (1978).
- 5) I. Kitagawa, Y. Ikenishi, M. Yoshikawa, and K. S. Im, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 1408 (1977).
- 6) J. M. Grosheitz and H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1479 (1948).
- 7) a) 鳥居 滋, *有機合成化学協会誌*, **32**, 161 (1974).
b) S. Torii, T. Okamoto, G. Tanida, H. Hino, and Y. Kitsuya, *J. Org. Chem.*, **41**, 166 (1976).
- 8) a) N. L. Weinberg and H. R. Weinberg, *Chem. Rev.*, **68**, 449 (1968).
b) M. Fedoronko, *Advan. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, **29**, 107 (1974).
- 9) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, K. Kobayashi, Y. Imakura, K. S. Im, and Y. Ikenishi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **28**, 296 (1980).
- 10) I. Kitagawa, A. Matsuda, and I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 2226 (1972).
- 11) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, and I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **24**, 121 (1976).
- 12) C. A. Marsh, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1578.
- 13) a) M. L. Wolfrom, S. M. Olin, and W. J. Polglase, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1724 (1950).

- b) S. Ogawa, K. L. Reinhart, Jr., G. Kimura, and R. P. Johnson, *J. Org. Chem.*, **39**, 812 (1974).
14) I. Kitagawa, A. Kadota, and M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 3825 (1978).

論文の審査結果の要旨

サポニン等のオリゴ配糖体の化学構造研究において、その糖鎖における特定配糖体結合を化学的手法で選択的に開裂できれば、オリゴ配糖体のみならず、多糖類の化学構造解明にも資するところが大きいと考えられる。

本論文は、グルクロナイド結合の選択的開裂法の一つとして、電解酸化分解法を見出している。さらに、その反応経路の詳細な検討を基に、電解酸化分解法における酸化的脱炭酸反応を応用して、各種糖質から、種々のアミノサイクリトールおよびアミノサイクリトールオリゴサイドへの、一般性の高い化学変換に成功している。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分価値あるものと認められる。