

Title	セロビオーストリチル誘導体の反応性と立体配座に関する研究
Author(s)	宇多村, 敏子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33042
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[23]

氏名・(本籍)	宇 多 村 敏 子
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 4 5 3 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 10 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	セロビオーストリチル誘導体の反応性と立体配座に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲
	(副査) 教授 佐々木喜男 教授 富田 研一 教授 柘井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

近年、糖類から導かれる生理活性物質としてアミノ配糖体抗生物質が注目されるが、二糖類を出発物質とする化学修飾により、毒性の弱い二糖抗生物質を合成する種々の試みがなされている。一方、糖タンパク質である血液型物質や、糖脂質である抗原の特異性が、糖鎖の末端 2—3 個の単糖の構造に起因することが明らかにされ、これらの糖鎖末端の二糖や三糖の合成が検討されるなど、オリゴ糖合成に関する基礎研究は重要な課題となっている。1,4-β 結合のグルコニ糖であるセロビオースは自然界に広く存在し、人間を含め哺乳類の代謝産物として重要なラクトースと構造的に密接な関係にあり、生理学的に興味のある種々の誘導体合成の出発物質として、重要な炭水化物である。そのためセロビオースの立体構造の変化、特に溶液中でそれが置換基の影響によりどのように変化するかを知ることは、その化学修飾を行なう場合の基礎的な知見を得るために有用である。

著者は、炭水化物化学において 1 級水酸基に対する高選択性保護基として繁用されているトリチル基を置換基として選び、セロビオースのトリチル誘導体について、選択的アセチル化、¹H および ¹³C NMR スペクトルの検討、X 線結晶構造解析などにより、その 2 級水酸基の反応性や、インターグリコシド結合におよぼすトリチル基の影響について検討を行なった。

本 論

第一章 トリチル誘導体の合成と単離

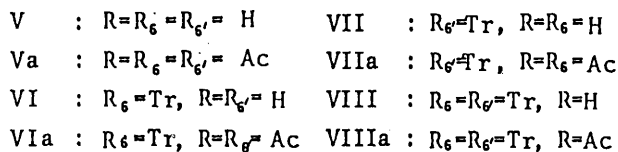
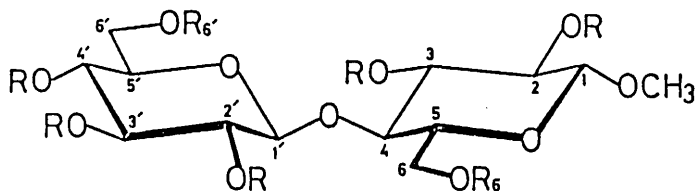
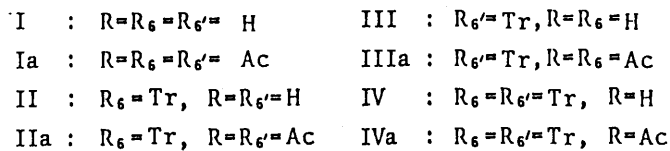
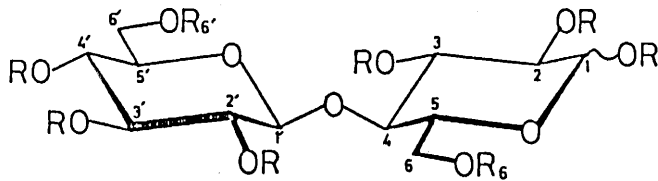
第一節 6 および 6' 位トリチル置換セロビオース類の合成と単離

セロビオース (I) をピリジン中、2 当量のトリチルクロリド (TrCl) を用いて 100°C で 1 時間ト

チル化し、モノトリチル体2種 (II, III) およびジトリチル体1種 (IV) を II : III : IV = 5 : 8 : 28 の生成比で得た。カラムクロマトグラフィーで分離後、得られた結晶はすべて α , β -アノマーの平衡混合物であることが ^1H NMR で判明し、その比率はそれぞれをアセチル化した場合の α , β -アノマーの生成比 II a : α : β = 3.7 : 1, III a : α : β = 1 : 1.4, IV a : α : β = 2.3 : 1 とほぼ一致していた。

第二節 6 および6'位トリチル置換メチルセロビオシド類の合成と単離

メチルセロビオシド (V) をピリジン中、1.5当量の TrCl を用いて室温で32時間放置してトリチル化し、VI, VII, VIII を 2 : 3 : 8 の生成比で得、またそれらをアセチル化して VI a, VII a, VIII a を得た。



第二章 トリチル誘導体の選択的アセチル化

第一節 6,6'-Di-O-tritylcellobiose (IV) および Methyl 6,6'-di-O-trityl- β -cellobioside (VIII)

i) 選択的アセチル化反応と分離

IV をピリジン-トルエン中、5当量の CH_3COCl を用いて $1-4^\circ\text{C}$ で6時間反応させた結果、主生成物として 1,2,2',3',4'-pentaacetate (A), 1,2,2',3'-tetraacetate (B) および 1,2,3',4'-tetra-

acetate (C) のそれぞれ α , β -アノマーを含む混合物が得られた, α , β -アノマーの混在をさけ, 反応生成物の組成を単純化するため, VIII を用い同様に選択的アセチル化を行なった結果, 2, 2', 3', 4'-tetraacetate (D, 22.9%), 2, 2', 3'-triacetate (E, 15.7%), 2, 3', 4'-triacetate (F, 15.7%), 2', 3', 4'-triacetate (G, 14.2%), 3, 3', 4'-triacetate (H, 3.4%), 2, 3'-diacetate (I, 10.8%), 2', 3'-diacetate (J, 10.8%), 3, 3'-diacetate (K, 5.6%) の生成が認められた。

ii) 部分アセチル化物の構造決定

部分アセチル化物を, それぞれ methyl trifluoromethanesulfonate によるメチル化,²⁾ 次いで脱トリチル化, 脱アセチル化 (還元), メタノリシスという一連の反応の後, トリメチルシリル誘導体として, 別途合成した標準品と GC-MS で同定する方法, および無水酢酸- d_6 によるアセチル化で trideuterioacetyl analog に導き, ^1H NMR スペクトルにおけるアセチル基のシグナルを比較する方法³⁾ を用いた。

iii) ジトリチル誘導体の 2 級水酸基の反応性

セロビオースの 6 および 6' 位がトリチル基で置換された場合の 2 級水酸基の反応性の順位は $\text{HO-3}' > \text{HO-2} > \text{HO-2}' > \text{HO-4}' \gg \text{HO-3}$ と判明した。

第二節 6-または 6'-Mono-O-tritylcellobiose (II, III) および Methyl 6-または 6'-mono-O-trityl- β -cellobioside (VI, VII)

6 および 6' 位のトリチル基は, それぞれどの 2 級水酸基に影響を与えるのか確認するため, ジトリチル体の場合と同様にして標記化合物の選択的アセチル化を行なった。III から 1, 2, 6, 2', 3', 4'-hexaacetate (III-A) と 1, 2, 6, 2', 3'-pentaacetate (III-B) が得られ, VII から 2, 6, 2', 3', 4'-pentaacetate (VII-A, 15.5%), 2, 6, 2', 3'-tetraacetate (VII-B, 16.2%), 2, 6, 3', 4'-tetraacetate (VII-C, 10.8%), 6, 2', 3', 4'-tetraacetate (VII-D, 10.6%) 3, 6, 2', 3'-tetraacetate (VII-E, 6.9%), 2, 6, 3'-triacetate (VII-F, 10.5%), 6, 2', 3'-triacetate (VII-G, 7.9%) が得られた。一方 II から 1, 2, 2', 3', 4', 6'-hexaacetate (II-A) と 1, 2, 3, 3', 4', 6'-hexaacetate (II-B) ならびに完全アセチル化物が, また VI からは 17.7% の完全アセチル化物と共に 2, 2', 3', 4', 6'-pentaacetate (VI-A, 11.1%), 2, 3, 3', 4', 6'-pentaacetate (VI-B, 26.0%), 2, 3, 2', 3', 6'-pentaacetate (VI-C, 6.5%) が単離された。以上の結果から 6' モノトリチル体の 2 級水酸基の反応性は $\text{HO-3}' > \text{HO-2}' \approx \text{HO-2}' > \text{HO-4}' \gg \text{HO-3}$, 6 モノトリチル体のそれは $\text{HO-2}, \text{HO-3}' > \text{HO-4}' > \text{HO-3} > \text{HO-2}'$ の順と判明した。

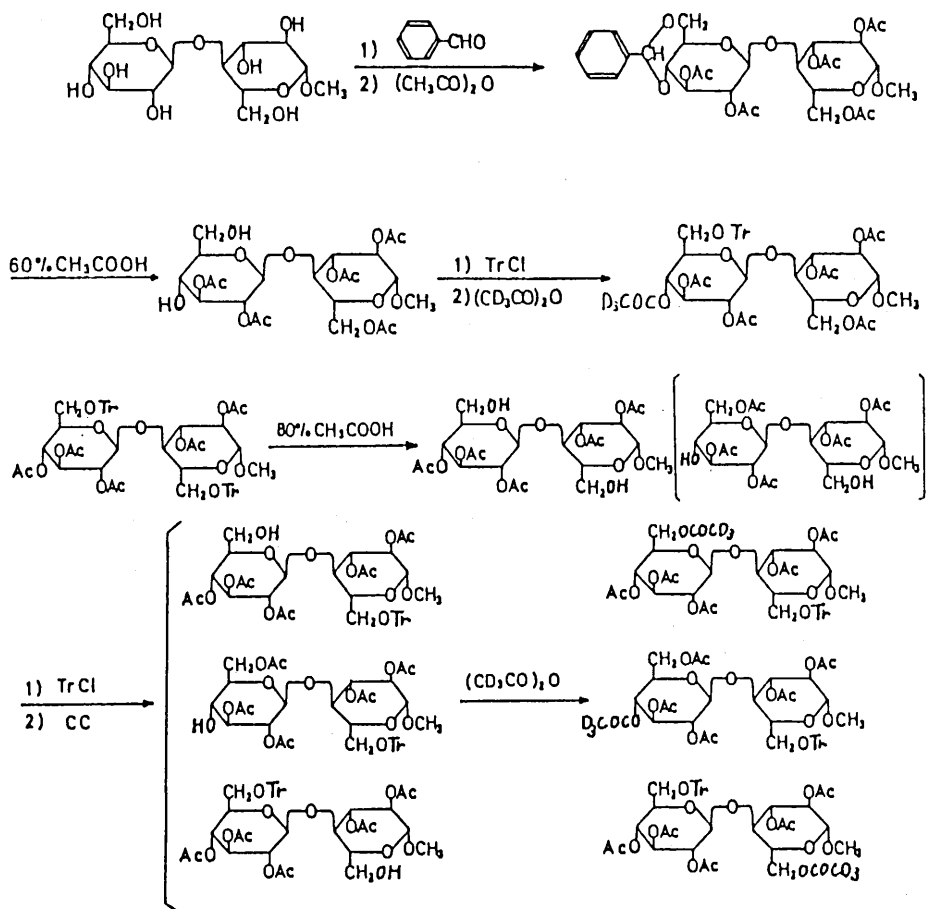
以上の選択的アセチル化の実験で, 次の 3 点が明らかになった。(1) 6' 位にトリチル基が置換すると, 3 位の水酸基の反応性が著しく低下する。(2) 6'-トリチルアセチル誘導体で, 3 位に遊離水酸基をもつものは, それがアセチル化されているものよりシリカゲル薄層クロマトグラム上で高い R_f を示す。(3) 4' 位に水酸基をもつトリチル部分アセチル誘導体は左旋性が強まる特性を示す。

第三章 6 および 6' 位トリチル置換セロビオースの完全アセチル化物の ^1H NMR スペクトルにおけるアセチル基のプロトンシグナルの帰属

Cellobiose octaacetate (Ia) の ^1H NMR (100MHz) スペクトルにおけるアセチル基のプロトン

シグナルは δ 1.98—2.11の範囲にかたまって現われるが、トリチルアセチル誘導体になると、トリチル基の影響で、 δ 1.56—2.16の範囲に分散する。そこで個々のアセチル基を確実な方法で重水素化アセチル基に置換したトリチルアセチル誘導体を合成し、それらのスペクトルを比較してアセチル基のシグナルの帰属を行なった。

用いた誘導体は下記の経路で合成した4種の化合物と、第二章で構造を明らかにした部分アセチル誘導体の遊離水酸基を重無水酢酸でアセチル化した化合物21種である。



第四章 トリチル誘導体の立体配座

第一節 トリチル誘導体の¹³C NMRスペクトル

i) 6および6'位トリチル置換メチルセロビオシド類の¹³C NMRスペクトル

Methyl β -cellobiosideとそのトリチル誘導体, Methyl 6-O-trityl- β -cellobioside, methyl 6'-O-trityl- β -cellobioside, Methyl 6,6'-di-O-trityl- β -cellobiosideの¹³C NMRスペクトルを重ピリジン中で測定した。シグナルの帰属は、それらの化学シフトの相互比較、およびmethyl β -D-glucopyranoside, methyl 6-O-trityl- β -D-glucopyranoside, methyl 4-O-methyl- β -D-glu-

Compound	Acetoxy-Group Signals δ (ppm)						
	2.14	2.09	2.04	2.04	1.97	1.92	1.56
Assigned to	AcO-1	AcO-6'		AcO-3	AcO-4'		AcO-2'
	2.09	2.06	2.02	2.01	1.95	1.82	1.71
Assigned to	AcO-6'	AcO-1	AcO-2'	AcO-2	AcO-3'	AcO-3	AcO-4'
	2.16	2.02	1.91	1.77	1.67		1.61
Assigned to	AcO-1	AcO-2	AcO-3'	AcO-3	AcO-4'		AcO-2'

copyranoside, methyl 4-O-methyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranosideの化学シフトとの比較により行った。これらの ^{13}C 化学シフトから算出したトリチル化シフト値、および β -D-グルコシド化シフト値を基にして、6および6'位のトリチル基がインターグリコシド結合まわりの立体配座に及ぼす影響について検討した結果、6'位にトリチル基が置換した場合は、インターグリコシド結合まわりの立体配座の変化はほとんどないが、6位にトリチル基が置換した場合には変化が起こり、ジトリチル体ではその変化が更に大きくなることがわかった。

ii) 6および6'位トリチル置換セロビオースおよびメチルセロピオシドの完全アセチル化物の ^{13}C NMRスペクトル

6および6'位トリチル置換セロビオースとメチルセロピオシドの完全アセチル化物の ^{13}C NMRスペクトルを重クロロホルム中で測定した。シグナルの帰属は α -および β -D-glucopyranose pentaacetates, methyl β -D-glucopyranoside tetraacetate, methyl 6-O-trityl- β -D-glucopyranoside triacetate, methyl 4-O-methyl- β -D-glucopyranoside triacetate, methyl 4-O-methyl-6-O-trityl- β -D-glucopyranoside diacetateと α -および β -cellobiose octaacetatesの化学シフトとの相互比較により行なった。その結果、 ^{13}C NMR分光法は、トリチル基の置換位置が6位または6'位の1級水酸基のどちらであるかを決定する場合に有用であることがわかった。また6および6'位のトリチル置換が、インターグリコシド結合まわりの立体配座におよぼす影響について、 ^{13}C NMRにおけるトリチル置換シフトを用いて検討した結果、6'位よりも6位にトリチル基が置換した場合に変化が大きいことが明らかになった。

第二節 6-O-Trityl- α -cellobiose heptaacetate (II a- α)のX線結晶構造解析

表題化合物のX線結晶構造解析を行なった。この結晶は単結晶に属し、空間部は $P2_1$ 、格子定数は

$a=22.77(13)$, $b=9.11(6)$, $c=12.56(9)\text{\AA}$, $\beta=108.4(4)^\circ$ で、この単位格子中に2分子を仮定したときの結晶の密度は $1.184\text{g}/\text{cm}^3$ である。構造な直接法のプログラムMULTAN78を用いて解き、精密化の結果、R因子は0.088になった。

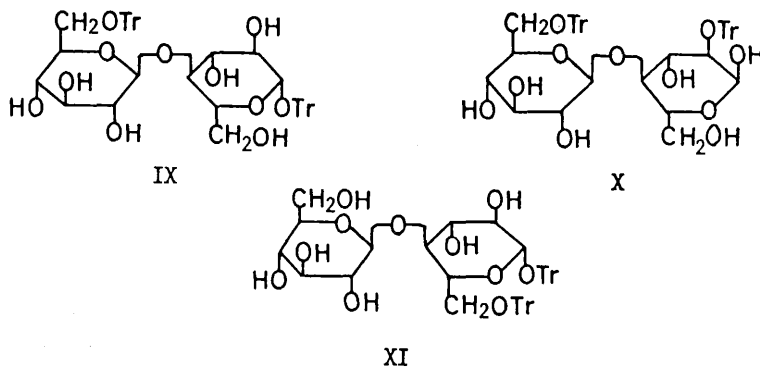
2個のグルコピラノース環は共に 4C_1 立体配座であり、 β -1,4結合まわりの原子間隔、結合角およびねじれ角は次に示すとうりである。

	C(1')-O(1')	1.414(16)\AA
	C(4)-O(1')	1.455(14)\AA
	C(1')-O(1')-C(4)	115.3(9)^\circ
ψ	C(1')-O(1')-C(4)-C(3)	131.7^\circ
ψ'	C(1')-O(1')-C(4)-C(5)	-109.6^\circ
ϕ	C(4)-O(1')-C(1')-C(2')	158.0^\circ
ϕ'	C(4)-O(1')-C(1')-O(5')	-84.5^\circ

以上の結果を β -cellobiose octaacetate⁴⁾の場合と比較すると、トリチル基の影響でねじれ角 ϕ が変化していることが明らかとなった。

第五章 異常なジトリチル誘導体の分離および構造

第一章、第一節でのべたセロピオースのトリチル化において、反応生成物のTLG上、6,6'ジトリチル体(IV)以外に、ジトリチル体と考えられる3個のスポットを認めたので、これらの化合物を分離し、その構造を明らかにした。



このような化合物が得られたことより、セロピオースのトリチル化で6位と6'位の1級水酸基以外には、アノメリック水酸基や2級水酸基が優先的にトリチル化される可能性があることを確認した。

結 論

- (1) セロピオースのトリチル化を検討し、6および6'位の2個の1級水酸基の間には、反応性に大きな差のないことを明らかにした。さらに副生成物として、1位のアノメリック水酸基や2位の2級水酸基にトリチル基が導入されたジトリチル誘導体の生成を確認した。
- (2) セロピオースの1級水酸基にトリチル基が導入されると、同一分子内の5個の2級水酸基の反応

性に差が生じることを，選択的アセチル化による種々の部分アセチル誘導体を合成して明らかにした。その結果をもとに，トリチル誘導体における2級水酸基のアセチル化に対する反応性の順序を明らかにした。

- (3) 6および6'位トリチル置換セロビオースの完全アセチル誘導体の¹H NMRにおけるアセチル基のシグナルを，アセチル-*d*₃基置換法を用いて，完全に帰属することに成功した。
- (4) セロビオーストリチル誘導体の¹³C NMRスペクトルを測定し，溶液中におけるトリチル基のインターグリコシド結合に対する影響を検討した。その結果，トリチル誘導体では6-トリチル体において，トリチルアセチル誘導体では6-および6'-トリチル体において，C-4およびC-1'シグナルの高磁場シフトから，インターグリコシド結合角の変化が明らかになった。
- (5) 1,2,3,2',3',4',6'-Hepta-O-acetyl-6-O-trityl- α -cellobioseのX線結晶構造解析を行ない，インターグリコシド結合角 ϕ と ψ のうち， ϕ がトリチル基の影響で変化することを明らかにした。この変化は，¹³C NMRにより判明した溶液中における変化とよい一致を示していることが判明した。

引用文献

- 1) 吉村寿次，化学と工業，**33**，734 (1980)。
- 2) J. Arnarp and J. Lönngrén, *Acta Chem. Scand. B*, **32**, 465 (1978)。
- 3) D. Horton and J. H. Lauterbach, *J. Org. Chem.* **34**, 86 (1969)。
- 4) F. Leung, H. D. Chanzy, S. Perez, and R. H. Marchessault, *Can. J. Chem.* **54**, 1365 (1976)。

論文の審査結果の要旨

本論文では，自然界に広く存在する1,4- β 結合のグルコ2糖 セロビオースを素材として，その1級水酸基を選択的に保護したトリチル誘導体について，選択的アセチル化，¹Hおよび¹³C NMR スペクトルの検討，X線結晶解析などにより，その2級水酸基の反応性やインターグリコシド結合に及ぼすトリチル基の影響などを詳細に検討している。これは，今後，セロビオースを出発物質とする種々の糖質の合成研究に有用な知見をもたらすのみならず，他のオリゴ糖を素材とする検討にも多くの示唆を与えるものである。

以上の結果は，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。