

氏 名	平 野 茂 博 ひらの しげ ひろ
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	農 博 第 2 号
学位授与の日付	昭和33年 9 月30日
学位授与の要件	農学研究科農芸化学専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	Some Chemical Reactions of D-Glucosamine and a New Method for the Preparation of Branched-chain Sugars (グルコサミンの反応性ならびに分枝鎖糖の新合成法)
	(主 査)
論文調査委員	教 授 井 上 吉 之 教 授 三 井 哲 夫 教 授 満 田 久 輝

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、含窒素糖に属するグルコサミンおよびイソグルコサミンを中心として、合成化学と生化学との立場から実施した研究の成果をまとめたもので、緒論、4章および総括から成っている。

第1章緒論においては、現在までのグルコサミンの生化学の全般的な展望と本研究の目的とが述べられている。アミノ糖は甲殻類のカラ、昆虫の外皮、あるいは高等動物組織に存在するムコ多糖類、あるいは抗生物質の構成成分として見出され、生化学的に非常に重要な物質である。このアミノ糖の代表的な物質として、グルコサミンの反応性を有機生物化学的手法によって考究するとともに、生化学的に重要な種々の誘導体を新しい方法によって調製した。さらに、ムコ多糖体の化学構造に関連して、構成単位二糖類の合成を試みるとともに、合成法を検討した。最後に、抗生物質ストレプトマイシン分子中に見出される分枝鎖糖ストレプトースの生成を、有機合成化学の観点から考究して、グルコサミンおよびイソグルコサミンの生化学的意義を明らかにしようとした。

第2章においては、出発材料とするグルコサミンの調製法について述べ、従来の方法よりも時間的および収量的に有利な方法を考案している。

第3章は、グルコサミンのアシル化の種々な方法について述べたものである。天然界に分布するグルコサミンは、ほとんどすべてがN-アセチル化されていることに鑑み、この物質の便利な調製法を考究した。

グルコサミンを酸クロリドによって、水溶液またはメタノール中で処理するとN-アシル化がおり、この方法によって12種のN-アシルグルコサミンが得られた。ついで、これらの誘導体をクロロホルム・ピリジン中で、さらにアシル化を行なって16種のペンタアシルグルコサミンを調製した。これらの物質は、ほとんどすべて新しい誘導体である(第1節)。

つぎに、グルコサミンの遊離アミノ基の求核性に基づく反応性について考究した結果、その -NH_2 基が、極性溶媒(例えばメタノール)中で、 -COOH 基に対して -OH 基よりも反応速度が大であることを見出し、さらに、この性質を利用して10種のN-アシルグルコサミンを調製した。この方法はメタノール中、酸無

水物と遊離グルコサミンとを反応させる方法で、操作が簡単で、第1表に示すように収量が非常に高いのが特徴である(第2節)。

極性溶媒中における混合酸無水物に対するアミノ基の作用は、アミノ酸の分野では多少研究されていたが、アミノ糖については全然知られていなかった。本研究において、遊離グルコサミンに対して数種の混合酸無水物を用いて、その反応を検討した結果は、第2表に示すとおりである。

その結果、混合酸無水物を構成する2個のカルボン酸のうち、-COOH 基の解離度(Ka)の小さい方が優先的に

第1表 N-Acyl-D-glucosamines

D-Glucosamines	m.p.(°C)	$[\alpha]_D^{14}$	収量
N-Acetyl	208	+40.5°	定量的
N-Butyroyl	212	+149°	〃
N-Caproyl	217-218	+114°	〃
N-Capryloyl	215	+129°	〃
N-Caprinoyl	212-213	+100°	〃
N-Lauroyl	208-209	+ 98°	〃
N-Myristoyl	198	+ 79°	〃
N-Palmitoyl	202-203	+ 79°	〃
N-Stearoyl	194-195	+ 78°	〃
N-Benzeyl	204-206	+ 31°	70%

第2表

グルコサミンの	混合酸無水物	反応生成物	収量(%)
アミノ基と反応	Acetic palmitic anhydride	N-Palmitoyl-D-glucosamine	67
するという法則	Acetic benzoic 〃	N-Acetyl- 〃	69
を見出した(第3節)。	Caprylic palmitic 〃	N-Palmitoyl- 〃	79
さらに、	Benzoic myristic 〃	N-Myristoyl- 〃	86
	Acetic butyric 〃	N-Butyroyl- 〃	—
	Acetic phthalylglycine 〃	N-(<i>o</i> -Carboxybenzoyl)- 〃	—
	Benzoic phthalylglycine 〃	N-(<i>o</i> -Carboxybenzoyl)- 〃	65

無水フタル酸によるグルコサミンの N-アシル化とそのアセチル化物ならびにその配糖体の生成が論述されている。これらの方法によって合成されたグルコサミンの新しい種々なアシル誘導体は約 30 種に達している(第4節)。これらの N-アシルグルコサミンの Elson-Morgan 反応はいずれも同様に、最大吸収を 510, 545, 585 m μ に示すことを見出した(第5節)。

第4章においては、グルコサミンを含有する二糖類の合成に対する基礎的実験を論述している。まず、出発材料として約 10 種の新しいグルコサミンのアセタールおよびケタール誘導体を合成し(第1節)、一方、グルクロン酸の誘導体の調製を行なった(第2節)。つぎに、二糖類合成の試みの一つとして、tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-1,2;5,6-diisopropylidene-D-glucofuranose の新合成に成功した。さらに、グルコサミン誘導体とアセトプロモグルコースとによる二糖類合成の条件を検討して、グルコサミンの C-3 位における OH 基の反応性について論考し、これが反応性に乏しいことと、他の原子団の立体障害について論じている(第3節)。

第5章においては、含窒素糖から出発する分枝鎖糖の新しい合成法が述べられている。関連物質の反応の検討のため、まず、グルコサミン(塩酸塩および N-アセチル)のオキシムをニトリルに導き、ついでアセチル化し、その物質のアルカリ処理によって結晶性物質(未確認)を得た(第1節)。また、イソグルコサミン(N-*p*-トリール)のオキシムを作ったが、この物質は常法によってはニトリルを生じない(第2節)。N-アセチル-グルコサミンのシアニドヒドリン合成は、N-アセチルグルコサミン・ヘプトニックアシッド- γ -ラクトンを与え、これはベンゾイル誘導体として確認した(第3節)。つぎに、N-*p*-トリルグルコサミンの Amadori 転位によってイソグルコサミンを調製した。このように、グルコースの C-2 の位置に生ずるケト基を利用して、これに Kiliani 反応によって CN 基を導入したのち、加水分解すると(*p*-toluidinomethyl)-D-gluconic acid- γ -lactone が得られた。以上のように、含窒素糖を出発物とす

る分枝鎖糖の新しい合成法が考案された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、7章16節から成り、英文 116 ページの論述である。

アミノ糖はムコ多糖体、抗生物質などの構成物質であって、生化学的に重要な機能に関連をもっている。著者は、アミノ糖の代表的物質として、グルコサミンならびにその類縁化合物のイソグルコサミンを取りあげて、その生化学的意義を有機合成方面から解明せんとしたもので、本論文の内容は、(1)グルコサミンの N-アシル誘導体の新合成法ならびに種々のアシル誘導体の合成、(2)グルコサミンを含む二糖類合成の基礎的知見、(3)イソグルコサミンからの分枝鎖糖の新合成法の三部分から成っている。

生化学的に重要な N-アセチルグルコサミンの合成法は、従来煩雑な方法が用いられており、その簡単な方法が要望されていた。著者は、グルコサミンのアミノ基の求核的な性質を検討した結果、カルボン酸基に対しては水酸基よりも反応速度が大であることを知り、これによって、メタノール、水などの極性溶媒中において安全に N-アシル化を行ないうることを見出した。この簡便で優秀な方法によって、メタノール中、酸無水物の作用によって N-アシルグルコサミン 10 種を高収量に調製することができた。また、その他のアシル化の方法を組み合わせ、約 30 種の新しいグルコサミン・アシル誘導体を合成した。さらに、メタノール中、混合酸無水物による N-アシル化を検討し、その反応機構を解明した。これらの合成法は実用的な価値をもっている。

つぎに、ムコ多糖体の単位二糖類に多く見出される 1→3 結合の合成法を見出すため、C3 に置換基を有しないグルコースおよびグルコサミンの誘導体を用いて、二糖類合成の条件を詳細に検討し、極めて有益な知見を得た。

分枝鎖糖は、たとえばストレプトマイシンの構成成分であるストレプトースとして見出されており、生化学的に重要な物質である。著者は、また、分枝鎖糖の新しい合成法として、まずグルコースをパラトリイジンの窒素配合体とし、つぎに、これを Amadori 転位せしめて N-パラトリルイソグルコサミンに導いたのち、この物質のシアンヒドリン合成によって C2 の位置に側鎖を有する糖を合成した。このように、分枝鎖糖生成の一つの経路が示されたことは合成化学上すぐれた知見である。

以上のように、本研究は、グルコサミンおよびイソグルコサミンを中心としてその反応性を明らかにし、重要な誘導体の新合成法を創案し、さらに、分枝鎖糖の新合成法を創案するなど、農芸化学の分野に貢献するところが多い。よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌名〕

- Journal of the American Chemical Society, Vol. 8 (1957), No. 18.
- 日本農芸化学会関西支部例会第 144 回講演会要旨(昭. 32)
- 日本農芸化学会誌 第 33 卷(近刊号予定)

〔参 考 論 文〕

な し