

氏 名 齋 藤 節 生
学位の種類 薬 学 博 士
学位記番号 論 薬 博 第 202 号
学位授与の日付 昭 和 53 年 9 月 25 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 3-Ketose 及び関連化合物の化学的研究

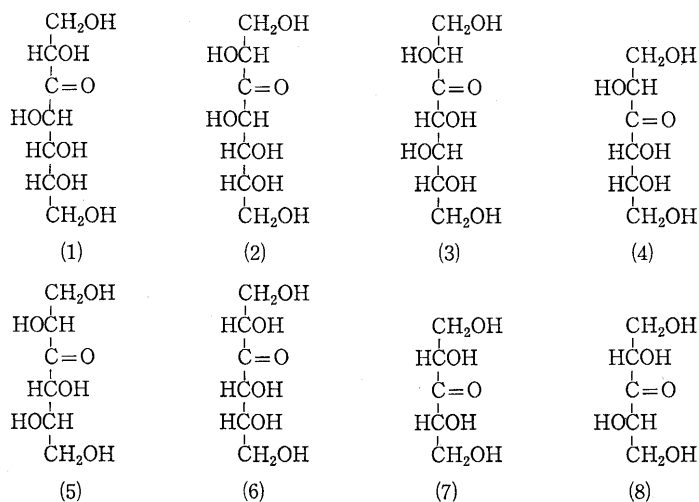
(主 査)
論文調査委員 教 授 井 上 博 之 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

アルドースおよび2-ケトース以外に、C-3位にカルボニル基をもつ糖、即ち3-ケトースの存在は長年予想されながら確認されなかったが、ドクウツギ *coriaria japonica* A. GRAY に含まれる coriose が7炭の3-ケトースであることが1968年奥田等によって確認された。またそれと前後して数種の3-ケトースの微生物による生産も報告されている。Coriose については他種糖類と著しく異なる化学的性質が見出されており、この種の糖は従来の糖検出法のみではその存在が見逃されることが多いと考えられる。

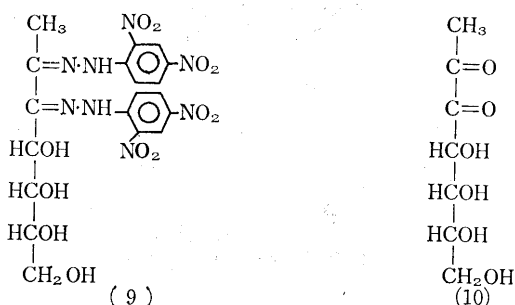
著者は一連の3-ケトースを合成して、これらに特異的な諸性質を明らかにし、あわせてそれらの関連化合物および2-ケトースについても検討した。

1) 3-Heptulose としてD-gluco-(1), DL-gluco-(1およびその対掌体), D-manno-(2), およびD-ido-3-heptulose (3), 3-hexulose としてはD-arabino-(4), L-xylo-(5) およびD-ribo-3-hexulose (6), 3-pentulose としては erythro-(7) および L-threo-3-pentulose (8) を合成した。



以上9種の3-ケトースのうち、3-heptuloseの全部および(7)の合成に当っては、中間体として heptitol および pentitol のイソプロピリデン誘導体を合成したが、その際 threo 型 diol において erythro 型 diol より優先的にイソプロピリデン基が形成されることと、末端の水酸基とその隣接位の水酸基間で他の位置よりも速やかにイソプロピリデン化がおこることを予想して反応を行い、目的の誘導体を得た。これらをジメチルスルホキシド-五酸化リンで酸化したのち加水分解して(1), (2), (3)および(7)を合成した。(8)はベンジリデン誘導体のアセチル化物を経て合成し、3-hexulose はイソプロピリデン誘導体、アセチル誘導体等の加水分解によって得た。これらの合成3-ケトースが予想通りの構造をもつことは NaBH_4 還元によって各糖から2種の heptitol, hexitol または pentitol が得られたこと、さらに下記の第2項で述べる 2,4-DNO への誘導等によって証明した。

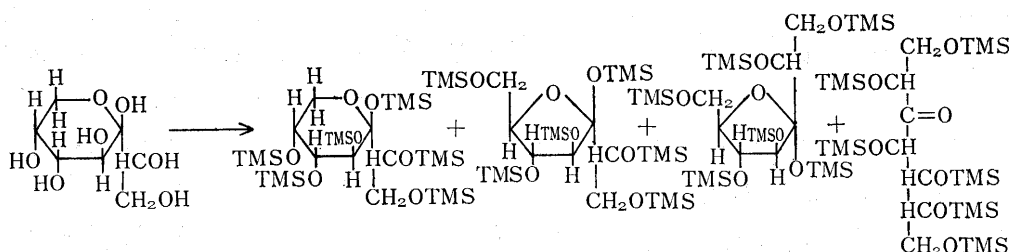
2) Coriose は結晶フェニルオサゾンを生じないが、今回合成した3-ケトースも一般に結晶性フェニルオサゾンを生じないことが判明した。そこでフェニルオサゾンに代る誘導体として coriose と 2,4-dinitrophenylhydrazine との希塩酸中での反応によって生じる結晶性 1-deoxy (2, 4-dinitro-phenyl) osazone(DNO) の構造(9)ならびにその 1-deoxyosone (10) を経由する生成機構を解明すると共に、合成した各3-ケトースを各々の DNO の acetate に導いた。その結果 DNO が 3-ケトースの確認用誘導体として有用であることが明らかになった。



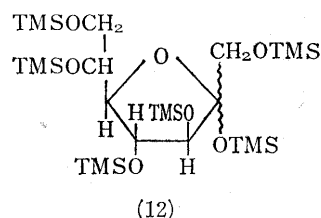
なおこれら DNO acetate は PMR スペクトルのメチレンプロトンのシグナルパターンによってほぼ2群に分類できることを見出した。このような現象はメチレンに隣接する2ケの炭素での立体配置が erythro 型であるか、threo 型であるかによって生じる立体配座の違いによって各メチレンの2ケのプロトン間のシフト値の差の大小を生じるためであることを明らかにした。

3) 糖のトリメチルシリル (TMS) 化物のガスクロマトグラフィー (GLC) は、従来 TMS 化の際、糖の構造に変化がおこらないことを前提として実施されて来た。ところが coriose については TMS 化が2段階を経ておこり、第1段階でヘミケタール水酸基のみが未反応の TMS 化物を生じ、続いて第2段階において完全 TMS 化される際フラノース環が開裂してケト型の TMS 化物を生じ、その結果 GLC において複数のピークを示すことが明らかとなっている。今回合成した各3-ケトースについて TMS 化物の GLC を行い、さらに GLC と直結した質量分析 (GC-MS) によって解析を行ったところ、7炭および6炭の3-ケトースは全て TMS 化の際、構造の変化をおこして互変異性体の混合物として分析された。その際 coriose の TMS 化において見られるような開環のみでなく、下記の β -D-manno-3-heptulopyranose (11)

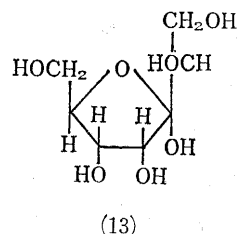
の TMS 化の例で示されるようなピラノースからフラノースへの変換, およびアノマー化等もおこることが認められたが, 開裂によって生じるケト型 TMS 化物の量が特に多い点が共通であり, また TMS 化の際の各互変異性体への構造の変化が各 3-heptulose 間で著しく似ていることが認められた。5 炭の 3-ケトースの場合はケト型の TMS 化物のみを生じていることが判明した。



以上の 3-heptulose の GC-MS データの解析に当っては, フラノースとケト型のみ TMS 化物を生じる 3-hexulose, ケト型のみを生じる 3-pentulose の TMS 化物について GC-MS を行って得たデータを参考資料として用い, また結晶を TMS 化する際ピラノースを生成しない coriose の場合は, 予めピリジン中で平衡化させたのち TMS 化し, GC-MS でピラノース型の TMS 化物のデータを得る等の手段を講じた。さらに 2-ケトースの TMS 化についても 2 段階反応で進行することを認め, sedoheptulose のシロップからはフラノースの TMS 化物(12)を主として生じ, 他の 2-heptulose からは主としてピラノースの TMS 化物を生じること等を明らかにした。

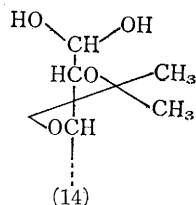


4) Coriose は結晶状態において, 一見不安定と思われる α -フラノース(13)のみを形成していることが明らかにされているが, この糖の溶液中での平衡状態を ^{13}C -NMR スペクトルによって解析することは, 糖のコンフォメーション解析上重要と考えられる。今回 ^{13}C -NMR スペクトルを測定し, UV スペクトルとも比較検討した結果, coriose は D_2O 中において 5 種の互変異性体の混合物として存在するが, その中で結晶格子内で形成していたのと同じ α -フラノースが最も多いことが判明した。即ち coriose の α -フラノースは各互変異性体中で相対的に安定な形とみなされ, その理由としてはピラノース形成時の水酸基間の 1,3-diaxial 相互作用がフラノース形成時の水酸基間の vicinal 相互作用よりも大きいと考えられること, ならびに Angyal 等によって算出されたように環上の置換基間の C:C 相互作用が O:O 相互作用よりも大きいこと等をあげることが出来る。



その他の 3-ケトースについても解析し, 一般にはピラノースが多い平衡状態を明らかにし, TMS 化物中に多量含まれているケト型は大部分 TMS 化反応の際に生じたものであることについても裏付けを得た。また sedoheptulose が溶液中で主としてフラノースを形成していることをも明らかにした。単糖で主としてフラノースを形成しているのは coriose と共に珍しい例に属する。

5) 上記第1項で記した heptitol および pentitol のイソプロピリデン誘導体の合成の際、予想した位置にイソプロピリデン基を有するものよりも他の異性体の方が多量に生成することを見出した。この異性体は alditol の末端の水酸基1ケのみがエーテルを形成していないものであり、これをジメチルスルホキシド-五酸化リンで酸化したとき生成したアルデヒドは、aldehydrol (14) との平衡混合物として存在することを PMR スペクトル等によって推定し、さらにアセチル化物、TMS 化物等によって PMR, MS スペクトルの測定等を行って aldehydrol の形成を確認した。



6) 第1項の heptitol は aldohexose を原料とし、cyanohydrin を経由して合成したが、そこで得られた中間体の heptono- γ -lactone の各々の中には煮沸メタノールに溶解するのみで容易にメチルエステルになるものと、メタノールに酸を添加して加熱してもエステル化しないものがあることを見出し、その原因として C-2 位の水酸基の配向その他の立体的因子を示す実験結果を得た。

論文審査の結果の要旨

ドクウツギから発見された 3-ketoheptulose, coriose は他の糖とは著しく異った性質を示すことが知られている。そこで一連の 3-ketose 類を合成し、それら自身およびそれらの周辺物質の種々の性質を調べたのがこの論文の骨子である。

著者はまず各3種の 3-ketoheptulose, 3-ketohexose ならびに2種の 3-ketopentulose を対応する heptitol, hexitol, pentitol から合成した。

次にこれらの 3-ketose 類が結晶性の phenylosazone を与えないことを確認した後に、まず coriose に 2,4-dinitrophenyl hydrazine を作用せしめ、結晶性の 1-deoxy (2,4-dinitrophenyl) osazone (DNO) を生成することならびにその生成機構を明らかにした。次に他の 3-ketose も各々 DNO-acetate に導き、DNO が 3-ketose 類の確認用誘導体として有用であることを明らかにした。また DNO-acetate の PMR スペクトルの末端メチレンのシグナルパターンが、末端メチレン基に隣る2個の炭素の立体配置の差により2群に分類されることを示した。

各 3-ketose につき TMS 化物の GLC および GC-MS を検討した結果、従来の定説に反し7炭、6炭の 3-ketose は全て TMS 化に際し構造変化をおこし互変異性体の混合物になること、5炭の 3-ketose の場合はケト型の TMS 化物のみが生じることを明らかにした。

また、溶液中での 3-ketose 類の平衡状態を ^{13}C -NMR スペクトルによって解析し coriose は D_2O 中で α -Furanose を主とする5種の互変異性体の混合物として存在し、その他の 3-ketose は pyranose を中心とする平衡状態で存在することを明らかにした。

さらに 3-ketose 類合成の中間体となった alditol 類の isopropylidene 誘導体の末端基を酸化して得たアルデヒドが aldehydrol との平衡混合物として存在すること、TMS 化物、アセチル化物などにおいてもこの現象が起ることを認めた。

最後に aldohexose より heptitol を合成する際の中間体になった heptono- δ -lactone にはメタノールと

容易にエステルを形成するものと、しないものがあることを見出しその原因を明らかにした。

以上の業績は従来ほとんど解明されていなかった 3-ketose および周辺物質の化学に新しい知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。