論文特集「糖質の化学」

(日本化学会誌, 1982, (10), p.1633~1637)

© 1982 The Chemical Society of Japan

長鎖アルキル基をもつ 1,6-アンヒドロ糖誘導体の開環重合¹⁾²⁾

(1982 年 2 月 27 日 受 理)

小林 一 清*・住 友 宏

1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-glucopyranose [1] を出発物質として 3-位にドデシル基を導入し, 新規モノマーである 1,6-anhydro-2,4-di-O-benzyl-3-O-dodecyl- β -D-glucopyranose [2] を得た。[2] のカチオン開環重合を -60°C で行ない, 糖脂質モデル高分子を合成するための中間体となる 2,4-di-O-benzyl-3-O-dodecyl-(1 $\rightarrow$ 6)- α -D-glucopyranan [3] を合成した。[2] の重合反応性は高く, 短時間に重合が完結し, 高分子量の立体規則性多糖誘導体が生成した。

1 緒 言

糖脂質モデル高分子を合成することを目的として, 図式 1 に示すように 1,6-anhydro-2,4-di-O-benzyl-3-O-dodecyl- β -D-glucopyranose [2] の合成と, その重合を行なった。本研究は, アンヒドロ糖誘導体の開環重合による新規多糖の合成に関する研究^{2)~8)}の一環として行なうとともに, 糖を親水性グループとする両親媒性高分子の機能に関する研究^{9)~11)}を進展させる意図で始めた。

天然多糖の多様性は, 糖残基間の結合様式, ヒドロキシル基の立体配置や, 官能基の位置など, わずかな構造の差に由来している。多糖の生理活性や薬理活性などの機能と構造との関係を明らかにし, ひいては新規有用多糖の開発を企てるためには, 微細な構造まで明らかにされたモデル多糖を合成することが不可欠である。双環アセタール構造をもつアンヒドロ糖誘導体の開環重合が, 多糖の合成方法としてすぐれていることが Schuerch らにより見いだされ, いくつかのグループで活発に研究が行なわれてきた^{12)~18)}。

高分子量で直鎖状の (1 $\rightarrow$ 6)- α -D-glucopyranan [4] が, 1,6-anhydro-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranose の開環重合, 引きつづき生成ポリマーの脱ベンジル化により合成された。この合成多糖は, 分岐をもつ (1 $\rightarrow$ 6)- α -D-glucopyranan 構造からなる天然デキストランのモデル物質として, 酵素反応, アレルギーや免疫現象の研究に役立てられてきた¹²⁾¹³⁾。2-位のヒドロキシル基の配置が反転した 1,6-anhydro-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranose から, 性質や機能がまったく異なる (1 $\rightarrow$ 6)- α -D-mannopyranan [5] が生成する¹⁹⁾。共重合を応用することに

- 名古屋大学農学部, 464 名古屋市千種区不老町
- この報文を“位置特異的に置換基をもつ立体規則性多糖(第5報)”とする。
 - 前報(第4報), K. Kobayashi, H. Sumitomo, *Carbohydr. Res.*, 投稿中。
 - K. Kobayashi, C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 15, 913(1977)。
 - K. Kobayashi, C. Schuerch, *Biopolymers*, 16, 415(1977)。
 - K. Kobayashi, H. Sumitomo, A. Yasui, *Macromolecules*, 12, 1019(1979)。
 - K. Kobayashi, H. Sumitomo, *ibid.*, 14, 250(1981)。
 - K. Kobayashi, H. Sumitomo, A. Yasui, *Polym. J.*, 14, 241(1982)。
 - 小林一清, 住友 宏, 高分子学会予稿集, 30, 976(1981)。

- K. Kobayashi, H. Sumitomo, *Macromolecules*, 13, 234(1980)。
- K. Kobayashi, H. Sumitomo, *Polym. J.*, 13, 517(1981)。
- 小林一清, 住友 宏, 伊奈由光, 高分子論文集, 39, No. 11 掲載(1982)。
- C. Schuerch, *Acc. Chem. Res.*, 6, 184(1973)。
- C. Schuerch, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 39, 157(1981)。
- H. Sumitomo, M. Okada, *Adv. Polym. Sci.*, 28, 47(1978)。
- H. Komada, M. Okada, H. Sumitomo, *Makromol. Chem.*, 181, 2305(1980)。
- 住友 宏, 機能材料, 2, (3), 28(1982)。
- T. Uryu, H. Tachikawa, K. Ohaku, K. Terui, K. Matsuzaki, *Makromol. Chem.*, 178, 1929(1977)。
- T. Uryu, K. Kitano, K. Ito, J. Yamanouchi, K. Matsuzaki, *Macromolecules*, 14, 1(1981)。
- J. Frechet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1161(1969)。

より〔4〕と〔5〕との両方の残基からなるヘテロ多糖も合成された³⁾⁴⁾。

このような研究を背景にして著者らは、多糖の機能の本質を解明するための重要な課題として、多糖のヒドロキシル基を位置特異的に化学修飾することに着目した。しかし多糖のヒドロキシル基は反応性がたがいに似ているために、選択的に特定の位置だけを化学変換することは従来不可能であった。そこで著者らは、2-位と4-位とにベンジル保護基をもち3-位に遊離のヒドロキシル基を残した、1,6-anhydro-2,4-di-O-benzyl-β-D-glucopyranose〔1〕に焦点をあてた^{2)5)~8)20)}。〔1〕は1,6-anhydro-β-D-glucopyranoseの選択的ジベンジル化により容易に合成できる²¹⁾。その3-位に適当な保護基または置換基を導入し、カチオン開環重合させたあとと高分子反応を行ない、目的とする位置特異的に置換基をもつ立体規則性多糖を合成しようとするものである。この方法ですでに、高分子量の3-O-methyl-(1→6)-α-D-glucopyranan〔6〕⁶⁾および3-deoxy-(1→6)-α-D-ribo-hexopyranan〔7〕⁸⁾などを合成した。

今回合成した多糖誘導体〔8〕を適当な方法で脱ベンジル化するならば、一定の間隔で長鎖アルキル基を導入した多糖〔8〕に変換できよう。多糖の直接の化学反応では、位置特異的な化学変換が不可能であるのみならず、試薬や生成物の溶解性を考慮すると、多糖の主鎖に沿って均一に長い炭化水素を分布させることも困難である。

多糖〔8〕は、親水性の主鎖に対してクシ形に疎水性の長鎖アルキル基が結合した糖脂質モデル高分子である。近年、生体膜類似の二分子膜構造を高分子化して、膜の安定化をはかるとともに、新しい機能を開発する試みが始まっている^{22)~25)}。生体膜で

は糖が重要な構成要素として働いていることを考えると、糖を組み込んだ合成膜は興味ある研究対象である²⁴⁾。著者らはすでに、親水性の糖側鎖と疎水性のポリスチレン主鎖とから構成された水溶性の高分子〔9〕を合成した。〔9〕は水中で高分子ミセルを形成して、その疎水性部位に有機化合物を取り込むなど特異な機能を発現する^{9)~11)}。糖を構成単位とする型の異なる両親媒性高分子の性質と機能を比較することが、今後の課題となろう。

2 実験

2.1 試薬

1-ブロモドデカンは市販品をそのまま用いた。ジメチルスルホキシド (Me₂SO) は、水素化カルシウム上で乾燥したあと減圧蒸留した。ジクロロメタンは、水および炭酸ナトリウム水溶液で洗い、塩化カルシウムひきつづき水素化カルシウムで乾燥して分留した。p-クロロベンゼンジアゾニウム=ヘキサフルオロホスファートは水から2回再結晶した。

2.2 〔1〕の合成

旭化成工業(株)から提供された微結晶セルロース (アビセル PH-101, 150 g) を減圧下 (1 mmHg) に熱分解して、1,6-anhydro-β-D-glucopyranose を調製した²⁶⁾。収量 36.9 g (25%)。アセチル化したあと、Zemplén²¹⁾の方法で選択的ジベンジル化を行なった。多量に副生する 1,6-anhydro-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranose を分別結晶化により分離し、〔1〕を得た。

2.3 〔2〕の合成

水素化ナトリウム (50% 鉱物油塗布) 0.75 g (30 mmol) を乾燥ペンタンで洗浄 (20 ml×3) し、減圧下に乾燥したのち、15 ml の乾燥 Me₂SO を加えて、油浴で2時間加熱 (50~60°C) した。5.15 g (15 mmol) の〔1〕を 50 ml の Me₂SO に溶解し、滴下漏斗から添加し、窒素雰囲気のもと 50~60°C で 85 分間磁気かくはんした。4.11 g (16.5 mmol) の1-ブロモドデカンを添加し、その温度で反応をつづけた。反応の経過を TLC (展開剤、ヘキサン-酢酸エチル, 1:1 v/v) で追跡した。60 分経過しても生成物らしいスポットが現われなかったのち、80 分後に1-ブロモドデカン 15 mmol を追加し、反応温度を 70°C に上げた。110 分後に生成物のスポット (R_f=0.76) が観測され、原料のスポット (R_f=0.36) よりも大きくなった。155 分後に1-ブロモドデカン 15 mmol, 200 分後に水素化ナトリウム 10 mmol, 210 分後に1-ブロモドデカン 10 mmol を添加した。原料のスポットが一部残っていたが、副生成物のスポットも出現したので、240 分で反応を停止した。

水 50 ml とクロロホルム 100 ml を加えて分液漏斗で分離し、

26) F. Shafizadeh, R. H. Furneaux, T. G. Cochran, J. P. Scholl, Y. Sakai, *J. Appl. Polym. Sci.*, 23, 3525 (1979).

20) H. Ito, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5797 (1979).

21) C. Zemplén, Z. Csürös, S. Angyal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 70, 1848 (1937).

22) 国武豊喜, 岡畑恵雄, 化学の領域, 34, 480 (1980).

23) T. Kunitake, N. Nakashima, K. Takarabe, M. Nagai, A. Tsuge, H. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5945 (1981).

24) H. Bader, H. Ringsdorf, J. Skura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, 91 (1981).

25) L. Gros, H. Ringsdorf, J. Schupp, *ibid.*, 20, 305 (1981).

クロロホルム層を水 50 ml で洗浄 (×4) した。クロロホルム層を濃縮し, 結晶性の副生成物を汙別したのち, シリカゲル 60 によるカラムクロマトグラフィー (展開剤, ヘキサン-酢酸エチル, 3:1 v/v) で精製した。エバポレーターを用いて濃縮, 乾燥した。さらにコン跡量残存するヘキサンと酢酸エチルを除去するために, 少量の精製ジクロロメタンを加えて溶解し, 減圧下に溶媒を留去する操作を数回くり返した。収量 6.60 g (86%) で無色粘稠な液体を単離した。 $[\alpha]_D^{25} = -23.4^\circ$ (クロロホルム, 1 g/100 ml)。

分析値 C 75.31%, H 9.06%

$C_{32}H_{48}O_5$ としての

計算値 C 75.26%, H 9.08%

^{13}C -NMR (25 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 137.9, 128.3, 127.9, および 127.7 (C_6H_5), 100.6 (C-1), 77.1 (C-3), 76.9 および 76.3 (C-2 または C-4), 74.3 (C-5), 71.8 および 71.2 (ベンジル基の CH_2), 70.4 (ドデシル基の OCH_2), 65.3 (C-6), 31.9, 29.6, 29.3, 26.1, および 22.7 (ドデシル基の CH_2), 14.1 (CH_3)

2.4 重合

図 1 のようなバイレックス製反応容器を組み立てて, 高真空系 (2×10^{-5} mmHg) に接続した。1 の部分を开封して, 適当量の水素化カルシウムをとり, ついでモノマーのジクロロメタン溶液 (0.2 mol/l, 25 ml) をビペットで添加し, 1 を溶封した。容器 A の内容物を 2 回凍結・脱気し, 一晚室温で静置して水分を除去した。さらに凍結・脱気を 2 回くり返したのち, くびれ部 2 を溶封した。モノマー溶液をガラス汙過器を通して容器 B に移した。磁気かくはん子をはげしく回転させながら, A を冷却してジクロロメタン溶媒を一部 A に蒸留して, 器壁や水素化カルシウムを洗浄した (4 回)。B の容量目盛の標線にまでジクロロメタンを留去して所定濃度のモノマー溶液としたのち, くびれ部 3 を溶封した。ブレークシーを破り, 黄色い炎で開始剤前駆物質 (p-クロロベンゼンジアゾニウムヘキサフルオロホスファート) を熱分解させ, 発生する気体を液体窒素浴中で冷却した容器 B に移し, くびれ部 4 を溶封した。 $-60^\circ C$ の恒温槽中で所定時間重合させた。

开封し, 液体窒素浴に浸漬しメタノール 30 ml と石油エーテル 30 ml の混合溶液を加え, 室温にもどしながらポリマーを析出させた。ポリマーをクロロホルム 10 ml に溶解し, 石油エーテル 20 ml で希釈し, メタノール 50 ml 中に沈殿させることを数回くり返した。生成物のベンゼン溶液を凍結乾燥した。

^{13}C -NMR (25 MHz, CH_2Cl_2 , 外部 D_2O でロック) δ (ppm): 139.4, 139.2, 128.5, および 127.6 (C_6H_5), 97.8 (C-1), 82.2 (C-3), 80.5 (C-2), 77.7 (C-4), 74.9 および 72.5 (ベンジル基の CH_2), 73.8 (ドデシル基の OCH_2), 70.9 (C-5), 65.9 (C-6), 32.3, 31.1, 30.1, 29.8, 26.7, および 23.1 (ドデシル基の CH_2), 14.3 (CH_3)

2.5 キャラクタリゼーション

1H - および ^{13}C -NMR スペクトルは, 日本電子製 JNM-MH-100 および JNM-FX-100 Fourier 変換核磁気共鳴吸収測定装置を用いて測定した。比旋光度は, 日本分光製 DIP-181 デジタル旋光計を用いて測定した。ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) は, 日立製 634 高速液体クロマトグラフを用い, カラムとして昭和電工ゲル GPCA-80 M ($8 \phi \times 1000$ mm) を使用し, クロロホ

Fig. 1 An apparatus for the polymerization of [2]

ルムを溶媒として行なった。粘度測定は, Ubbelohde 粘度計を用いて $25^\circ C$ で行なった。TLC 分析には, Merck 製シリカゲル 60 F₂₅₄ 塗布プレートを使用した。

3 結果および考察

微結晶セルロースの熱分解により 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose を調製し, その選択的ジベンジル化を行ない [1] を合成した。セルロースやデンプンの熱分解法は, 古くから知られている 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose の合成方法であるが²⁷⁾, 多量の各種の副反応物が生成するために, 再現性よく目的物を分離することが困難であるとされていた。そのために従来は, phenyl β -D-glucoside のアルカリ処理²⁸⁾により 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose の調製を行っていた²⁹⁻³¹⁾。微結晶セルロースを原料に選ぶことによって, 熱分解法でも高収率で再現性よく反応が進むことがわかった²⁹⁾。Me₂SO 中で水素化ナトリウムおよび 1-ブロードデカンと反応させて [1] のドデシル化を行なった。50~70°C で 4 時間磁気かくはんしたのち, カラムクロマトグラフィーにより精製し, 86% の収率で無色粘稠液体として [2] を単離した。

図 1 のような反応装置を用いて [2] を重合させた。カチオン重合は一般に微量の水分の影響をうける。とくに五フッ化リンのような強い Lewis 酸を開始剤に用いるときには, 十分に脱水したモノマーや溶媒を用いて, 高真空系内で反応を行なうことが必要である²⁹⁾。結晶性のアンヒドロ糖誘導体をモノマーとして用いるときには脱気および脱水することが比較的容易であるが, [2] のような粘稠液体の場合には, 蒸留による精製が困難なためであって, 付着した水分を除去することが難しかった。図 1 の反応装置を用いることによって, モノマーおよび溶媒を十分に乾燥することが可能となった³¹⁾。

重合条件と生成ポリマー [3] のキャラクタリゼーションの結果を表 1 にまとめた。モノマーに対して 4.1% の開始剤を使用した。もっと少量の開始剤でも重合可能であろうが, [3] の脱ベンジル化により生成する [8] の溶解性が乏しいと予想されるので, 適当な重合度を押えておくことが必要であると考えて, 多い目の開始剤を使用した。 $-60^\circ C$ で重合を開始して 5 分後に重合系が固化した。30 分後に重合を停止して, ほぼ定量的に [3] を

27) R. B. Ward, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2, 394 (1963).

28) G. H. Coleman, *ibid.*, 2, 397 (1963).

29) C. Schuerch, T. Uryu, *Macromol. Synth.*, 4, 151 (1972).

Table 1 Synthesis^{a)} and characterization of 2,4-di-*O*-benzyl-3-*O*-dodecyl-(1→6)- α -D-glucopyranan [3]

[2] (mmol)	[2] (mol/l)	Initiator (mmol)	Time (min)	Yield		$[\eta]^b$	M_n^c $\times 10^{-3}$	M_w^c $\times 10^{-3}$	$[\alpha]_D^{25 d}$ (deg.)
				(g)	(%)				
4.84	1.0	0.20	30	2.37	95.8	1.29	226	465	98.5

a) Initiator: PF_5 , solvent: dichloromethane, temp.: -60°C .

b) Determined in chloroform at 25°C .

c) Estimated from the GPC retention time-molecular weight relationship derived for standard polystyrenes.

d) Determined in chloroform (1g/100 ml).

Fig. 2 ^1H -NMR spectrum (100 MHz) of [3]

Solvent: CDCl_3 , concn.: 10%, room temp.

単離した。

ベンゼン溶液の凍結乾燥により単離した [3] は、 0°C 付近では白色粉末状であり、室温では粘着性の固体となった。[3] は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、およびピリジンなどに溶解し、アセトン、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、および Me_2SO などには不溶性であった。

クロロホルム中で測定した極限粘度数 ($[\eta]$, 1.29) は、報告されている合成多糖誘導体の中では、2,3,4-tri-*O*-benzyl-(1→6)- α -D-mannopyranan³⁾ につぐ大きな値である。GPC 分析を行ないポリスチレン標準試料の検量線を使って算出した数平均および重量平均分子量の値も、高分子量ポリマーが生成していることを示している。さらに高分子量のポリマーを合成することも、開始剤量を減少させることなどによって可能であろう。

重合率および生成ポリマーの重合度の両方から考えて、モノマー [2] は高い重合反応性を示すことがわかった。一般に 1,6-アンヒドロ糖誘導体の重合では、置換基がかさ高いほど反応性が低下すると考えられている⁸⁾⁹⁾²⁰⁾。ドデシルオキシ基は、長くはあっても柔軟な鎖状であるために、ベンジルオキシ基などとは異なった立体的寄与をしているものと推定した。

比旋光度 ($[\alpha]_D^{25}$) 98.5° は、分子旋光度に換算すると 503° に相当する。これは、2,3,4-tri-*O*-benzyl-(1→6)- α -D-glucopyranan のそれにはほぼ匹敵する高い値であり、[3] が高い α -ア

Fig. 3 Proton-noise decoupled ^{13}C -NMR spectrum (25.05 MHz) of [3]

Solvent: CH_2Cl_2 , concn.: 11%, room temp., internal standard: TMS, external lock: D_2O , 3500 scans.

ノマー含量をもつことを示唆している。

図2に [3] の ^1H -NMR スペクトルとその帰属を掲げた。図3は ^{13}C -NMR スペクトルである。オフレゾナンススペクトルを測定するとともに、2,4-di-*O*-benzyl-3-*O*-methyl-(1→6)- α -D-glucopyranan⁹⁾ および長鎖アルコール³⁰⁾ のスペクトルを参照して帰属を行なった。アノマー炭素の吸収領域には α -アノマー炭素に由来する δ 97.8 ppm のピーク c しか観測されなかった。また他の各シグナルもすべて [3] の構造と1対1に対応しており、100% の立体規則性をもつ高分子量の 2,4-di-*O*-benzyl-3-*O*-dodecyl-(1→6)- α -D-glucopyranan [3] が生成していることが明らかとなった。

本研究を行なうにあたり暖かい激励をうけた New York 州立大学の Conrad Schuerch 教授、および微結晶セルロースの熱分解法や NMR 測定技術について教示された東京大学工学部瓜生敏之助教授に深く感謝致します。

なお本研究は昭和 56 年度文部省科学研究費補助金 (課題番号 56550644) の交付を受けた。

30) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York (1972) p. 140.

Special Articles on
Carbohydrate Chemistry

Ring-Opening Polymerization of a 1,6-Anhydro Sugar
Having a Long Alkyl Chain†

Kazukiyo KOBAYASHI* and Hiroshi SUMITOMO

*Faculty of Agriculture, Nagoya University ;
Chikusa-ku, Nagoya-shi 464 Japan*

A new monomer, 1,6-anhydro-2,4-di-*O*-benzyl-3-*O*-dodecyl- β -D-glucopyranose [2], was prepared from 1,6-anhydro-2,4-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranose [1] and 1-bromododecane, and was polymerized in the presence of a PF₅ initiator at -60°C. The polymerization reactivity of [2] was high and a high molecular weight polymer with intrinsic viscosity [η] of 1.29 was obtained in a quantitative yield in a short time. The ¹H- and ¹³C-NMR spectra indicated that the polymer was stereoregular 2,4-di-*O*-benzyl-3-*O*-dodecyl-(1→6)- α -D-glucopyranan [3], which would serve as a precursor for synthesizing a polymer model of glycolipids.

† Regioselectively Modified Stereoregular Polysaccharides. V.