報 文

シリカゲル担持炭酸銀を用いたテルペンアルコールと
臭化糖誘導体の反応によるテルペン配糖体の合成

宮腰 哲雄*・沼田 昭

明治大学理工学部工業化学科 (〒214 川崎市多摩区東三田 1-1-1)

Synthesis of Terpenyl β -D-Glucopyranosides from Terpene Alcohols and
Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl Bromide with
Silver Carbonate Supported on Silica Gel

Tetsuo MIYAKOSHI* and Akira NUMATA

Department of Industrial Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University
(Higashimita, Tama-ku, Kawasaki-shi, 〒214)

Terpenyl β -D-glucopyranosides (**3 a-e**) were prepared from terpene alcohols (**2 a-e**) and tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (**1**) by a modification of Koenigs-Knorr procedure in the presence of silver carbonate supported on silica gel or alumina, followed by deacetylation. In this study terpenyl β -D-glucopyranosides (**3 a-e**) were obtained from geraniol (**2 a**), nerol (**2 b**), citronellol (**2 c**), *cis*-3-hexenol (**2 d**), menthol (**2 e**) and all-*trans*-retinol (**2 f**) in relatively good yields. All-*trans*-retinyl β -D-glucuronide (**5**) was prepared in a similar manner from methyl 2,3,4-triacetyl-1-bromo-D-glucuronate (**4**) and all-*trans*-retinol (**2 f**) in 28 % yield.

1 緒 言

グリコシド結合を有する化合物は動植物界に広く存在し、種々の生理活性を有する重要な糖誘導体も知られている¹⁾。油性のアルコールやフェノール類が、糖とO-グリコシル化して得られる物質は不揮発性となり安定化し、更に疎水性化合物が親水化されるなど物理・化学的な性質が大きく変化する²⁾。そのため種々の応用が考えられている³⁾。最近このようなO-グリコシド類の新しい合成法が多数開発されている⁴⁾。一般にテルペン化合物は、酸性条件下では環化反応や異性化反応が進行するため、テルペンアルコールと糖のアセタート誘導体との酸触媒を用いるグリコシル化反応は、テルペン配糖体の合成には適さない。このような場合、銀化合物のような重金属化合物を反応剤や活性化剤として用い、保護されたハロゲン化糖とアルコールから、中性条件下でグリコシル化を進行させる Koenigs-Knorr 反応が用いられる⁵⁾。この Koenigs-Knorr 反応を効率よく進めるために種々の重金属塩、また可溶性反応剤、添加物の影響など種々の研究が行われている^{5), 6)}。一方、鉄^{7), 8)}や

銀^{9), 10)}などの重金属化合物を用いる酸化反応において、重金属化合物を単独に用いるよりもシリカゲルやセライトなどの固体に担持させて用いると生成物の収率や選択性が向上したり、さらに反応生成物と酸化剤の分離が容易になるなどの特徴が認められるため固体担持反応剤や活性化剤の利用が種々検討されている。今回、我々は臭化糖誘導体 (**1**) と種々のテルペンアルコール (**2**) との固体担持銀反応剤を用いた Koenigs-Knorr 反応を詳細に検討し、比較的収率よくテルペニル- β -D-グリコシル化生成物 (**3**) を得たので報告する。

2 実 験

2.1 試料と試薬

テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシル=ブロミド (**1**) は、ペンタアセチル- β -D-グルコース¹¹⁾とHBr-酢酸から合成した¹²⁾ (収率 93 %)。2,3,4-トリアセチル-1-ブロモ-D-グルクロン酸メチル (**4**) は、 α -D-グルコースからテトラ-O-アセチル-6-O-トリフェニルメチル- β -D-グルコピラノースを合成し (収率 66 %)、これを過マンガン酸カリウムで酸化し、ジアゾメタンでメチル化し、更にHBr-酢酸でブロム化する

連絡者：宮腰哲雄

Scheme-1

ことにより合成した¹³⁾ (全収率 10 %). all-*trans*-レチノール (2 f) は、市販のレチニルパルミテートをメタノール中 1 % ナトリウムメトキシドを用いて加水分解し、 H^+ 型カチオン交換樹脂 (ダイヤイオン SR-1 B) で中和し、メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル=7 : 3) で精製し得られた (収率 60 %). 得られたレチノールはプロトンデカップリング法、 ^1H - ^1H COSY 及び NOESY NMR スペクトルなどを測定し、オールトランス型であることを確認した。その他の各試薬及び溶媒は、市販の一般試薬を GLC 分析や NMR スペクトルの測定により、良質なるものをそのままあるいは蒸留精製して使用した。

2.2 生成物の分析

ガスクロマトグラフは Hewlett Packard 社製 5890 A を、カラムには Ultra-1 (0.32 mm i.d×25 m) キャピラリーカラムを用いて分析した。IR スペクトルは島津 IR-435 型で測定した。NMR スペクトルは日本電子社製 JEOL GSX 270 型を用いた。

2.3 固体担持銀反応剤の調製

A シリカゲル担持炭酸銀反応剤の調製

Fetizon らの方法¹⁰⁾を応用して硝酸銀 3.4 g (20 mmol) を脱イオン水 20 mL に溶かし、100~200 mesh のカラムクロマト用シリカゲル 3.0 g を加えかき混ぜた。これに炭酸ナトリウム 1.1 g (10.5 mmol) を脱イオン水 30 mL に溶かした水溶液をゆっくりと滴下した。滴下後 10 min かきまぜ、黄緑色の懸濁液を吸引濾過し、水洗後、アセトン、トルエンで順次洗浄し、50℃で減圧乾燥してシリカゲル担持炭酸銀反応剤を調製した。このときの炭酸銀の担持率は 46 wt % であった。

担体としてアルミナ及びセライトを用い、同様な方法によりアルミナ及びセライト担持炭酸銀反応剤を調製した。また固体担持酸化銀反応剤は塩基として水酸化ナトリウムを用いて調製した。

B シリカゲル担持ケイ酸銀反応剤の調製¹⁴⁾

硝酸銀 3.5 g (20.6 mmol) を脱イオン水 20 mL に溶

かし、100~200 mesh のカラムクロマト用シリカゲル 3.0 g を加えかき混ぜた。これにケイ酸ナトリウム 10.6 g を脱イオン水 10 mL に溶かした水溶液を加え、70℃に加熱した。その後混合物を吸引濾過し、10 % ケイ酸ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄し、さらにアセトン、トルエンで順次洗浄した後、70℃で減圧乾燥してシリカゲル担持ケイ酸銀反応剤を調製した。

C サリチル酸銀反応剤の調製¹⁵⁾

サリチル酸 5.2 g (37.7 mmol) をエタノール 40 mL に溶かし、水酸化ナトリウム 1.6 g (40.0 mmol) を少量の脱イオン水に溶かした水溶液を加えよくかき混ぜた。これに硝酸銀 6.8 g (40.0 mmol) を 50 % エタノール水溶液 20 mL に溶かした溶液を加え、析出した白色沈殿を吸引濾過し、エタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、50℃で減圧乾燥してサリチル酸銀反応剤を調製した。

2.4 グラニオール (2 a) のグリコシル化反応例

グラニオール (2 a) 239 mg (1.55 mmol), テトラ-*O*-アセチル- α -グルコピラノシル=プロミド (1) 411 mg (1.00 mmol), シリカゲル担持炭酸銀反応剤 0.717 g (Ag_2CO_3 : 1.20 mmol), モレキュラーシブ 4 A 500 mg をジエチルエーテル中室温で 10 min かきまぜた後、加熱還流下 3 h 反応させた。反応の進行を TLC で追跡した。反応後ジエチルエーテルで希釈し、触媒を濾別し、溶媒留去した。得られた反応混合物をメタノール中 1 % ナトリウムメトキシドを用いて加水分解し、 H^+ 型カチオン交換樹脂で中和し、メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=9 : 1) で精製し、グリコシル化生成物 (3 a) 168 mg (収率 53 %) を得た。反応生成物の構造は ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY 及び ^1H - ^{13}C COSY スペクトルにより決定した。グリコシル化生成物 (3 a), ペルアセチルグリコシル化生成物及びオールトエステル体のそれぞれの TLC の *R_f* 値は次の通りである。*R_f*=0.28, 0.35 及び 0.05。なおいずれの TLC 展開溶媒も *n*-ヘキサン : 酢酸エチル=7 : 3 である。

ゲラニル- β -D-グルコピラノシド (**3 a**)¹⁶⁾

¹H-NMR (δ , methanol- d_4) : 1.61 (3 H, s, 9-CH₃), 1.68 (6 H, s, 8, 10-CH₃), 2.09 (4 H, m, 4,5-CH₂), 3.16 (4 H, m, Glu-2~5), 3.65~3.89 (2 H, d, d, Glu-6), 4.21~4.38 (2 H, m, 1-CH), 4.29 (1 H, d, J =6.6 Hz, Glu-1), 5.09 (1 H, t, 6-C=CH), 5.37 (1 H, t, 2-C=CH).

¹³C-NMR (δ , methanol- d_4) : 17.26 (10-C), 18.57 (9-C), 26.73 (8-C), 28.15 (4-C), 41.41 (5-C), 63.44 (Glu-6), 67.03 (1-C), 72.30 (Glu-4), 75.69 (Glu-2), 78.62 (Glu-5), 78.78 (Glu-3), 103.35 (Glu-1), 122.31 (2-C), 125.79 (6-C), 133.20 (7-C), 142.50 (3-C).

同様な方法によりネロール (**2 b**), シトロネロール (**2 c**), *cis*-3-ヘキセノール (**1 d**), *l*-メントール (**1 e**) からテルペン配糖体 (**3 b-e**) を得た。

ネリル- β -D-グルコピラノシド (**3 b**)¹⁷⁾

¹H-NMR (δ , methanol- d_4) : 1.61 (3 H, s, 9-CH₃), 1.68 (3 H, s, 8-CH₃), 1.76 (3 H, s, 10-CH₃), 2.09 (4 H, m, 4,5-CH₂), 3.16~3.41 (4 H, m, Glu-2~5), 3.77 (2 H, d, d, Glu-6), 4.18~4.37 (2 H, m, 1-CH₂), 4.29 (1 H, d, J =7.0 Hz, Glu-1), 5.11 (1 H, t, 6-C=CH), 5.39 (1 H, t, 2-C=CH).

¹³C-NMR (δ , methanol- d_4) : 18.57 (9-C), 24.46 (10-C), 26.69 (8-C), 28.51 (4-C), 33.84 (5-C), 63.48 (Glu-6), 67.01 (1-C), 72.37 (Glu-4), 75.82 (Glu-2), 78.64 (Glu-5), 78.87 (Glu-3), 103.63 (Glu-1), 123.31 (2-C), 125.77 (6-C), 133.54 (7-C), 142.54 (3-C).

シトロネリル- β -D-グルコピラノシド (**3 c**) の物理定数 ¹H-NMR 及び ¹³C-NMR スペクトルは文献値と一致した¹⁸⁾。

cis-3-ヘキセニル- β -D-グルコピラノシド (**3 d**)¹⁹⁾

¹H-NMR (δ , methanol- d_4) : 0.96 (3 H, t, 6-CH₃), 2.07 (2 H, quint, 5-CH₂), 2.38 (2 H, q, 2-CH₂), 3.19 (1 H, t, Glu-2), 3.28~3.37 (3 H, m, Glu-3, 4, 5), 3.49~3.89 (4 H, d, d, 1-CH₂, Glu-6), 4.28 (1 H, d, J =7.7 Hz, Glu-1), 5.37~5.50 (2 H, m, 3, 4-CH=CH).

¹³C-NMR (δ , methanol- d_4) : 15.41 (6-C), 22.24 (5-C), 29.48 (2-C), 63.40 (Glu-6), 71.15 (1-C), 72.23 (Glu-4), 75.71 (Glu-2), 78.53 (Glu-5), 78.71 (Glu-3), 104.97 (Glu-1), 126.55 (3-C), 135.21 (4-C).

メンチル- β -D-グルコピラノシド (**3 e**)²⁰⁾

¹H-NMR (δ , methanol- d_4) : 0.78 (3 H, d, 8-CH₃), 0.84 (3 H, d, 10-CH₃), 0.89 (3 H, d, 9-CH₃), 1.18 (1 H, t, 4-CH), 1.24 (1 H, m, 1-CH), 1.59~

1.63 (4 H, m, 5, 6-CH₂), 2.05 (1 H, m, 2-CH), 2.27 (1 H, quint, 7-CH), 3.11 (1 H, t, Glu-2), 3.21~3.36 (3 H, m, Glu-3, 4, 5), 3.51 (1 H, dt, 3-CH), 3.71 (2 H, dd, Glu-6), 4.29 (1 H, d, 7 Hz, Glu-1).

¹³C-NMR (δ , methanol- d_4) : 17.07 (8-C), 22.31 (10-C), 23.55 (9-C), 24.95 (5-C), 26.90 (7-C), 33.48 (1-C), 36.41 (6-C), 42.40 (2-C), 50.02 (4-C), 63.78 (Glu-6), 72.60 (Glu-4), 75.71 (Glu-2), 78.28 (Glu-5), 78.87 (3-C), 79.00 (Glu-3), 102.05 (Glu-1).

2・5 レチノール (**2 f**) のグリコシル化反応例

レチノール (**2 f**) 810 mg (2.83 mmol), テトラ-*O*-アセチル- α -グルコピラノシル=プロミド (**1**) 347 mg (1.00 mmol), シリカゲル担持炭酸銀反応剤 1.21 g (Ag₂CO₃ : 2.05 mmol), モレキュラーシーブ 4 Å 500 mg をジエチルエーテル中室温で 24 h かきまぜた。先の反応と同様に後処理, 続いて脱アセチル化を行い, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒, クロロホルム : メタノール=9 : 1) で精製し, グリコシル化生成物 (**3 f**) 139 mg (収率 32 %) を単離した。反応生成物の構造は ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹H-¹H COSY, NOESY スペクトル (Fig.-1), NOE 差スペクトル, COLOC スペクトル (Fig.-2) 及び ¹H-¹³C COSY スペクトル (Fig.-3) により検討した。Fig.-1 に示した NOE スペクトルより 18 位のメチル基と 8 位のオレフィンプロトン, 19 位のメチル基と 7 位のオレフィンプロトン及び 20 位のメチル基 11 位のオレフィンプロトンの間に NOE が観測された。更に NOE 差スペクトルから 20 位のメチル基と 15 位のメチレンプロトン及び 11 位のオレフィンプロトンの間に NOE が認められた。これらのことからレチノールのグリコシル化生成物のオレフィン部分はオールトランス型構造を有していることが確認された。Fig.-2 に示した COLOC スペクトルから第四級炭素の帰属が明らかになった。Fig.-3 に示した ¹H-¹³C COSY スペクトルと, 先の 2 D NMR スペクトルの結果から化合物 (**3 f**) オレフィン炭素部分に関する帰属が明らかになった。

レチニル- β -D-グルコピラノシド (**3 f**)

[α]_D²⁵-24.8° (C=1.01 CH₃OH)

¹H-NMR (δ , methanol- d_4) : 0.97 (6 H, s, 16, 17-CH₃), 1.44 (2 H, t, 3-CH₂), 1.57 (2 H, t, 4-CH₂), 1.64 (3 H, s, 18-CH₃), 1.82 (3 H, s, 20-CH₃), 1.88 (3 H, s, 19-CH₃), 1.95 (2 H, t, 2-CH₂), 3.14~3.31 (4 H, m, Glu-2~5), 3.74 (2 H, dd, Glu-6), 4.27 (1 H, d, J =7.7 Hz, Glu-1), 4.40 (2 H, dd, 15-CH₂), 5.64 (1 H, t, 14-CH), 6.00~6.09 (3 H, m, 7, 8, 10-CH), 6.62 (1 H, d, 12-CH), 6.59 (1 H,

Fig.-1 NOESY spectra of retinyl-β-D-glucopyranoside.

Fig.-2 COLOC spectra of retinyl-β-D-glucopyranoside.

dd, 11-CH).

^{13}C -NMR (δ , methanol- d_4) : 13.61 (19-C), 13.66 (20-C), 21.09 (3-C), 22.86 (18-C), 30.25 (16, 17-C), 34.67 (4-C), 35.95 (1-C), 41.46 (2-C), 63.46 (Glu-6), 67.25 (15-C), 72.28 (Glu-4), 75.71 (Glu-2), 78.64 (Glu-5), 78.73 (Glu-3), 103.80 (Glu-1), 126.85 (11-C), 128.22 (7-C), 129.28 (14-C), 130.68 (5-C), 132.35 (10-C), 137.49 (9-C), 138.42 (12-C), 139.77 (13-C), 139.83 (6-C), 139.99 (8-C).

2.6 レチニル-β-D-グルクロニド (5) の合成

レチノール (2 f) 998 mg (3.49 mmol), 2,3,4-トリアセチル-1-ブromo-D-グルコン酸メチル (4) 481 mg (1.17 mmol), シリカゲル担持炭酸銀反応剤 1.28 g

(Ag_2CO_3 : 2.05 mmol), モレキュラーシーブ 4 A 500 mg をジエチルエーテル中室温で 10 min かきまぜた後, 3 h 加熱還流した。先の反応と同様な方法で後処理し, 続いて脱アセチル化を行い, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製し, グルコシル化生成物 (5) 152 mg (収率 28 %) を得た。反応生成物の構造は, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H COSY 及び ^1H - ^{13}C COSY スペクトルから決定した。

レチニル-β-D-グルクロニド (5)²²⁾

^1H -NMR (δ , methanol- d_4) : 0.97 (6 H, s, 16, 17- CH_3), 1.43 (2 H, t, 3- CH_2), 1.57 (2 H, t, 4- CH_2), 1.65 (3 H, s, 18- CH_3), 1.80 (3 H, s, 20- CH_3), 1.89 (3 H, s, 19- CH_3), 1.97 (2 H, t, 2- CH_2), 3.20

Fig.-3 ^1H - ^{13}C COSY spectra of retinyl- β -D-glucopyranoside.

(1 H, t, Glu-2), 3.33 (1 H, t, Glu-3), 3.70 (1 H, t, Glu-4), 3.78 (1 H, d, Glu-5), 4.28~4.40 (2 H, m, 15- CH_2), 4.32 (1 H, d, $J=6.6$ Hz, Glu-1), 5.62 (1 H, t, 14-CH), 6.00~6.10 (3 H, m, 7, 8, 10-CH=C), 6.26 (1 H, d, 12-CH=C), 6.58 (1 H, dd, 14-CH=C).

^{13}C -NMR (δ , methanol- d_4) : 12.76 (19-C), 12.79 (20-C), 20.32 (3-C), 21.96 (18-C), 29.43 (16, 17-C), 33.92 (4-C), 35.22 (1-C), 40.73 (2-C), 66.75 (15-C), 73.08 (Glu-4), 74.68 (Glu-2), 76.82 (Glu-5), 77.28 (Glu-3), 103.55 (Glu-1), 126.27 (11-C), 127.58 (7-C), 128.01 (14-C), 129.99 (5-C), 131.53 (10-C), 136.89 (9-C), 137.59 (12-C), 139.12 (13-C), 139.24 (6-C), 139.35 (8-C), 171.17 (Glu-6).

3 結果と考察

3.1 テルペンアルコール (2 a-e) の配糖体の合成

臭化糖誘導体 (1) とゲラニオール (2 a) のグリコシル化反応を種々の銀反応剤を用いて検討した結果を Table-1 にまとめた。Koenigs-Knorr 反応の一般的な反応条件であるジエチルエーテル溶媒中炭酸銀や酸化銀を用いるグリコシル化により主生成物として β 型グリコシル化アセタートが得られ、副生成物としてオルトエステル体が得られた。この反応は、まず銀化合物と臭化糖誘導体 (1) の二位のアセチル基の隣接基関与によりア

シロキソニウムイオン中間体を生じ、次いで求核試薬であるアルコールの $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応により α 型グリコシル化物は得られず β 型グリコシル化物が選択的に得られたと推定される。一方副生成物のオルトエステル体は、隣接基関与により生じたアシロキソニウムイオン中間体に、反応により生じた水やアルコールの攻撃により生じたと考えている。

炭酸銀や酸化銀の反応剤を用いるゲラニオール (2 a) のグリコシル化反応、続いて加水分解を行ったのちに得られたグリコシル化物 (3) の全収率は 35 % と 37 % であった。これら反応剤を用いるグリコシル化反応では、反応により生成する水の影響のためにグリコシル化生成物の収率が向上しないのではないかと考え、水の生じないサリチル酸銀を調製して、グリコシル化を検討した。その結果 β 型グリコシル化生成物 (3 a) の収率は 51 % とかなり向上することが認められた。この反応剤を用いると、サリチル酸が生成するため反応溶液は酸性になる。このグリコシル化の反応条件下、サリチル酸程度の酸に比較的安定なゲラニオールを用いた場合、炭酸銀や酸化銀よりサリチル酸銀がよい反応剤になることが分かった。しかしながらテルペン化合物の中には酸で二重結合の異性化や環化反応が容易に進行する化合物も多い。そのため酸触媒やサリチル酸銀を用いるグリコシル化は、テルペン配糖体の合成に適さない場合も考えられる。一方、鉄^{7),8)}や銀^{9),10)}などの重金属化合物を用いる酸化反応において、無機固体に金属化合物を担持させ

Table-1 Synthesis of geranyl- β -D-glucopyranoside (3 a)

(1)	(2 a)	Acceptor		Solvent/mL	Temp.	Time h	Yield of (3 a) ^{a)} %
mmol	mmol	(mmol ^{b)})					
1.70	2.60	Ag ₂ CO ₃	(2.20)	Ether/20	Reflux	2	35
1.03	2.14	Ag ₂ O	(1.30)	Ether/10	Reflux	2	37
1.00	2.01	Ag Salicylate	(1.20)	Ether/10	Reflux	1.5	51
1.00	1.55	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂	(1.20)	Ether/5	Reflux	3	53
1.00	1.60	Ag ₂ O–SiO ₂	(1.20)	Ether/5	Reflux	3	54
1.00	1.50	Ag Silicate–SiO ₂	(1.20)	Ether/5	Reflux	3	58
1.01	1.56	Ag ₂ CO ₃ –Al ₂ O ₃ ^{c)}	(1.20)	Ether/5	Reflux	3	53
1.00	1.53	Ag ₂ CO ₃ –Cerite	(1.21)	Ether/5	Reflux	3	47
1.00	1.50	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂	(1.23)	CH ₂ Cl ₂ /3	r. t.	12	50
1.01	1.52	Ag Silicate–SiO ₂	(1.20)	CH ₂ Cl ₂ /3	r. t.	12	56

a) Yield of the isolated product was calculated based on the used bromide (1).

b) Molar quantity of the Ag compound for the bromide (1).

c) Activated neutral Al₂O₃ (Merck Art. 1097, 70~230 mesh) was used.Table-2 Synthesis of terpenyl- β -D-glucopyranoside (3).

Terpene alcohol		(1)	Acceptor	Solvent	Temp.	Time	Yield of (3) ^{a)}
mmol		mmol	(mmol ^{b)})	/mL		h	%
Nerol	(2 b) 1.50	1.00	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂ (2.20)	Ether/5	Reflux	2	56
Citronellol	(2 c) 1.53	1.00	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂ (2.20)	Ether/5	Reflux	2	57
cis–3–Hexenol	(2 d) 1.53	1.00	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂ (2.20)	Ether/5	Reflux	2	52
l–Menthol	(2 e) 1.53	1.00	Ag ₂ CO ₃ –SiO ₂ (2.20)	Ether/5	Reflux	2	26

a) Yield of the isolated product was calculated based on the used bromide (1).

b) Molar quantity of the Ag compound for the bromide (1).

ると生成物の収率や選択性が向上し、さらに反応生成物と酸化剤の分離が容易になるなどの特徴が現れるため固体担持反応剤や活性化剤の開発や応用が種々検討されている。そこでシリカゲル、アルミナ及びセライトなどの無機固体物質に炭酸銀や酸化銀などの銀化合物を担持させた反応剤を調製し、臭化糖誘導体 (1) とゲラニオール (2 a) のグリコシル化を詳細に検討した。その結果無機固体に担持させた銀化合物を反応剤として用いた場合、 β 型グリコシル化生成物 (3 a) が収率 47~58 % で得られ、反応剤として炭酸銀や酸化銀を単独に用いる場合よりかなり収率が向上することが認められた。またこのような固体担持銀反応剤を用いるとオルトエステル体の副生はほとんど認められなかった。シリカゲルやアルミナ担持炭酸銀反応剤はセライト担持炭酸銀反応剤よりもや β 型グリコシル化生成物 (3 a) の生成に効果のあることが認められた。これはシリカゲルとゲラニオールの水素結合の形成やアルミナと銀反応剤の関与によるアシロキソニウムイオンの安定化などの効果がグリコシル化反応に寄与して収率が向上したものと推定している。ケイ酸銀反応剤を用いた場合は、 β 型グリコシル化生成物 (3

a) が収率 58 % で得られた。

次に種々のテルペンアルコール (2), すなわちネロール (2 b), シトロネロール (2 c), *cis*-3-ヘキセノール (2 d) 及び *l*-メントール (2 e) に対して、反応が中性条件を示したシリカゲルやアルミナ担持炭酸銀反応剤を用いグリコシル化を検討した。これらの結果を Table-2 にまとめた。ネロール (2 b), シトロネロール (2 c), *cis*-3-ヘキセノール (2 d) を用いた場合はそれぞれ収率 56, 57, 52 % でテルペニル β -D-グリコシド (3 b-d) が得られた。しかしながら *l*-メントール (2 e) の場合、グリコシル化物 (3 e) が収率 26 % で得られた。これは、メントールが第二級アルコールであるため立体障害が影響しているものと考えている。

3・2 レチノール (2 f) の配糖体の合成

Koenigs-Knorr 反応の一般的な反応条件であるジエチルエーテル溶媒中炭酸銀や酸化銀を用いたレチノール (2 f) のグリコシル化反応ではグリコシル化生成物 (3 f) は得られず、原料を回収した (Table-3)。またこの反応においてジエチルアニリンを反応剤とする場合や、テトラヒドロフランを溶媒に用いた文献記載のグリコシ

Table-3 Synthesis of retinyl- β -D-glucopyranoside (3 f) and retinyl- β -D-glucuronide (5)

Retinol (2 f) mmol	(1) or (4) mmol	Acceptor	Ether mL	Temp.	Time h	Yield of (3 f) or (5) ^{a)} %
		(mmol ^{b)})				
5.59	(1) 0.97	Ag ₂ CO ₃ (5.02)	5	Reflux	6	tr.
2.97	(1) 1.01	Ag ₂ CO ₃ -SiO ₂ (2.00)	5	Reflux	3	30
3.03	(1) 1.00	Ag ₂ CO ₃ -Al ₂ O ₃ ^{c)} (2.05)	5	Reflux	3	—
2.95	(1) 1.01	Ag ₂ CO ₃ -Al ₂ O ₃ ^{d)} (2.04)	5	Reflux	3	26
2.98	(1) 1.00	Ag ₂ CO ₃ -Celite (2.05)	5	Reflux	3	20
2.83	(1) 1.00	Ag ₂ CO ₃ -SiO ₂ (2.05)	5	r. t.	24	32
3.49	(4) 1.17	Ag ₂ CO ₃ -SiO ₂ (2.05)	5	Reflux	3	28

a) Yield of the isolated product was calculated based on the used bromide (1) or (4).

b) Molar quantity of the Ag compound for the bromide (1) or (4).

c) Activated neutral Al₂O₃ (Merck Art. 1097, 70~230 mesh) was used.d) Activated basic Al₂O₃ (Merck Art. 1076, 70~230 mesh) was used.

Scheme-2

ル化法²¹⁾を検討したが生成物 (3 f) はほとんど得られなかった。しかしながらシリカゲルやアルミナ担持炭酸銀反応剤を用いた場合、グリコシル化生成物 (3 f) が収率32~26 % で得られた (Table-3)。レチノールのグリコシル化は、ゲラニオールの反応の場合と異なった傾向が認められた。塩基性アルミナ担持炭酸銀反応剤を用いた反応ではグリコシル化生成物 (3 f) が収率 26 % で、セライト担持炭酸銀反応剤では収率 20 % で得られた。しかしながらシリカゲル担持炭酸銀反応剤を用いた反応では、グリコシル化生成物 (3 f) の収率は 32~30 % と、収率の向上が認められた。なお中性アルミナ担持炭酸銀反応剤を用いた反応では、生成物は得られず原料を回収した。このように炭酸銀を単独に用いるよりシリカゲル担持炭酸銀を反応剤として用いた場合、収率の向上が認められた。

合成したグリコシル化生成物 (3 f) のレチニル基部分の立体構造は ¹H, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C COSY, COLOC 及び NOE 差 NMR スペクトル (Fig.-1~3) などによりオールトランス型のオレフィン構造を有していることを確認した。

レチノールは脂溶性ビタミンとして動物の成長に必須な化合物である。合成したグリコシル化生成物 (3 f) は、糖が結合したことにより水溶性となる。この水溶性のビタミン A の特性を生かした応用については現在検討中である。

次にレチニル- β -D-グルクロニド (5) の合成を検討した。この化合物 (5) は胆汁中に見いだされ、ヒト血中に存在する内因性定常成分で、白血病やがんの予防薬になることが見いだされ、注目されている化合物である²³⁾。そこでレチニル- β -D-グリコシド (3 f) の合成において反応剤として効果が認められたシリカゲル担持炭酸銀反応剤と臭化グルクロン酸誘導体 (4) を用いて検討した (Scheme-2)。その結果レチニル- β -D-グルクロニド (5) を収率 28 % で合成することができた (Table-3)。このようにして合成したグリコシル化生成物 (5) の構造は ¹H, NOESY, ¹H-¹³C COSY, ¹H-¹³C COLOC 及び NOE 差 NMR スペクトルなどの解析、更にレチニル- β -D-グリコシド (3 f) の NMR スペクトルの解析結果との比較などからオールトランス型オレフィン構造であることを確認した。またこの化合物の構造は文献²²⁾の分析結果ともよく一致した。なおこの化合物 (5) は、ジエチルエーテル溶媒中炭酸銀を用いる Koenigs-Knorr 反応により収率 15 % で合成した報告がある²²⁾。本報告のようにグリコシル化反応にシリカゲル担持炭酸銀反応剤を用いると担持固体の効果が発揮され、グリコシル化生成物の収率が向上することが認められた。

謝 辞

本研究の一部は明治大学科学技術研究所の研究助成を受けて行ったものであり、ここに期して謝意を表す。

〔平成5年(1993年)7月5日受理〕

文 献

- 1) 村上孝夫, “天然物の構造と化学”, 広川書店 (1982) p. 43
- 2) 後藤良造, 猪川三郎, 世良 明, 大谷晋一, “単糖類の化学”, 丸善 (1988) p. 165
- 3) 榊原敏之, 油化学, 39, 451 (1990)
- 4) 厚藤伸吉, 森島直彦, 膳 昭之助, 有合化, 41, 701 (1983)
- 5) 津々美秀雄, 石戸良治, 有合化, 38, 473 (1980)
- 6) I.E. Ackermann, D.V. Banthorpe, W.D. Fordham, J. P. Kinder, I. Poots, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 79
- 7) E. Keinan, Y. Mazur, *J. Org. Chem.*, 43, 1020 (1978)
- 8) T.C. Jemphy, K.A. Gogins, Y. Mazur L.L. Miller, *J. Org. Chem.*, 46, 4545 (1981)
- 9) M. Fetizon, M. Golfier, J-M. Louis, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1969, 1118
- 10) V. Balogh, M. Fetizon, M. Golfier, *J. Org. Chem.*, 36, 1339 (1971)
- 11) R.L. Whistler, M.L. Wolfrom, “Methods in Carbohydrate Chemistry”, Academic Press Inc., New York (1966) Vol. II, p. 221
- 12) H. Horster, K. Stopp, *Planta Med.*, 29, 208 (1976)
- 13) M. Strscey, *J. Chem. Soc.*, 1939, 1529
- 14) H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.*, 114, 3102 (1981)
- 15) G. Wulff, G. Rohle, W. Kruger, *Chem. Ber.*, 105 1097 (1972)
- 16) K.E.A. Ishag, H. Jork, M. Zeppezauer, *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 321, 331 (1985)
- 17) P.J. Williams, C.R. Strauss, B. Wilson, R.A.M. Westropp, *Phytochemistry*, 21, 2013 (1982)
- 18) H. Paulsen, B. Le-Nguyen, V. Sinnwell, V. Heemann, F. Seehofer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, 1513
- 19) K. Mizutani, M. Yuda, O. Tanaka, Y. Saruwatari, T. Fuwa, M-R. Jia, Y-K Ling, X-F. Pu, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 2689 (1988)
- 20) 阪田 功, 東山龍雄, 岩村 俣, 小清水弘一, 香料, 130, 79 (1981)
- 21) 高林 昇, 大橋清信, 橋場義正, 特許公報, 昭 45-20097 (1970)
- 22) A.B. Barua, J.A. Olson, *Biochem. J.*, 244, 231 (1987)
- 23) 日本ビタミン学会編, “ビタミンハンドブック 1, 脂溶性ビタミン”, 化学同人 (1989) p. 11