

学 位 論 文

ベニバナの色素成分に関する研究

1996年 3月

山形大学大学院工学研究科

熊 澤 敏 弘

『ベニバナの色素成分に関する研究』

目次

第一章 緒 論	1
第二章 プリカーサの構造	
2.1 はじめに	7
2.2 プリカーサの単離	7
2.3 プリカーサの反応	8
2.4 プリカーサの物性及び推定構造式	10
第三章 プリカーサモデル化合物の合成とそれらの挙動、及びカルタミン型化合物への変換メカニズムの解明	
3.1 はじめに	19
3.2 モデル化合物の合成とそれらの分光学的挙動	19
3.3 プリカーサ及びモデル化合物のカルタミン及びカルタミン型化合物への変換反応	22
3.4 変換反応のメカニズムの検討	24
3.5 実験	25
第四章 C- β -D-グルコピラノシルフロログルシン誘導体及びC- β -D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体の合成	
4.1 はじめに	35
4.2 C-グリコシル化反応について	36
4.3 糖供与体、糖受容体、活性化剤	39
4.4 ドナー（糖供与体）の調製	40
4.5 アクセプター（糖受容体）の調製	
4.5.1 フロログルシン誘導体アクセプター（糖受容体）の調製	41
4.5.2 フロロアセトフェノン誘導体アクセプター（糖受容体）の調製	41
4.6 C-グルコピラノシル化の検討	
4.6.1 フロログルシン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討	45
4.6.2 フロロアセトフェノン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討	46
4.7 C-グルコピラノシルカルコンの合成	60
4.8 実験	61

第五章	Di-C- β -D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体の合成	
5.1	はじめに	86
5.2	フロログルシン誘導体からのDi-C-グルコピラノシルフロロアセトフェノンの合成の検討	
5.2.1	アクセプターの調製	88
5.2.2	Di-C-グルコピラノシルフロロアセトフェノン合成の検討	89
5.3	実験	92
第六章	フロログルシン誘導体の酸化反応の検討	
6.1	はじめに	96
6.2	Cu ⁺ /Cu系による酸化	98
6.3	ワサビ墨入病菌による酸化反応の検討	
6.3.1	はじめに	99
6.3.2	反応条件の検討及び酸化反応	100
6.4	実験	101
第七章	総 括	104
第八章	文 献	107
	使用機器等	110
	論文目録	111
	謝 辞	

第一章 緒 論

天然色素により染色された衣料の美しさは時代を越えて人々の心をとらえ、広く文化、産業にも寄与してきた。しかし、堅牢性に劣り、天然ゆえに生産量と品質は限られ高価であった。それ故に、合成色素が現れてからしばらくはその影を潜め省みられることも少なくなっていた。ところで最近、合成色素の毒性の問題から天然色素が見直されている。この結果として無害な天然色素の開発及び合成に関する試みが盛んに行われるようになってきた。古来よりアイ（藍）、ムラサキ（紫根）、ベニバナ（紅花）は、日本の代表的天然染料の原料である。アイ（藍）は暗青色染料インジゴの原料であり、インジゴは19世紀より工業的に大量合成されている。ムラサキ（紫根）は暗紫色染料シコニンの原料である。最近、シコニンは三井石油化学（株）によりムラサキの培養細胞からも生産されるようになり、鐘紡（株）よりバイオ化粧品として発売されている。また、シコニンは構造が比較的容易であり合成も成されている。

ベニバナ（紅花）においては、花卉中の水に難溶な紅色色素カルタミンや水溶性黄色色素サフラワーイエローが食用色素や染料として、種子油からはリノール酸を含む良質のサフラワー油がとれ高血圧予防の目的に使用されている。このベニバナ（*Carthamus tinctorius* L.）はキク科一年草であり、原産地は最近ではエチオピア説が有力とされ、極東（中国、朝鮮、日本）、インド、エジプト、アメリカ等で栽培されている。日本では大部分が山形県内で栽培されている。草丈は一メートル前後、葉は互生し、ふちに鋭いとげ状の鉅齒がある。一般に春蒔きをし、七月上旬にアザミに似た鮮黄色の花をつける。花卉（管状花）は時が経つと紅色に変化する。通常は、紅色に変わり始めた花卉を摘み取り圧搾、水洗後練り固め空気乾燥し、十分紅変させてから使用する。これをコウカと称し、生薬として日本薬局方¹⁾にも記載されている。この際、黄色花卉は圧搾時に急速に紅色に変化するが、この紅色色素はカルタミンと称され、古来より高級染料、化粧品、漢方薬、として珍重されてきている。カルタミンをはじめとする色素成分は、現在まで人工的に得られていない。全て天然より取り出されている。

この紅色色素カルタミン（Carthamin）に関する研究はPreisser²⁾に始まり、古くから多くの化学者の興味を惹いてきた。しかし、カルタミンは不安定な化合物とされ、アセチル化、メチル化、及びベンゾイル化等試みられたが、いずれも純粋な結晶誘導体が得られず、従って分子式すら未決定であった。唯一1910年に、Perkin、亀高³⁾によって初めてカルタミンを結晶として分離し、その分解生成物としてp-ヒドロキシベンズアルデヒド及びp-クマル酸を得たのみであった。

1930年、黒田⁴⁾はキノイド型にカルタミン、その互変異性体にイソカルタミンと命名し提出した（Fig. 1）。その後1960年Seshadriら⁵⁾は黒田の言うカルタミンに対してキノン構造式を提出しカルタモンと命名し、更に還元生成物に対してカルタミンと命名した（Fig. 2）。

しかし、1979年小原⁶⁾により、新たにカルタミンの構造式は二つのカルコン型構造が一つのメチン基で結合した構造式が提唱された（Fig. 3）。新たな構造式を提唱するまでには種々の検討^{7,8,9,10)}を行っているが、その中からもっとも重要である点を取り上げてみ

ると以下の様である。

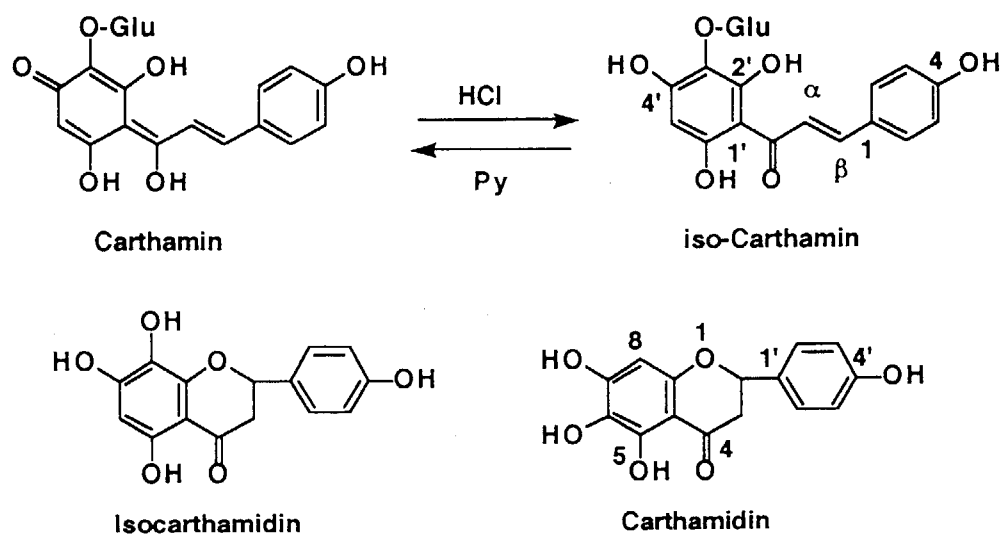


Fig. 1 Proposed structure for Carthamin and related compounds by Kuroda

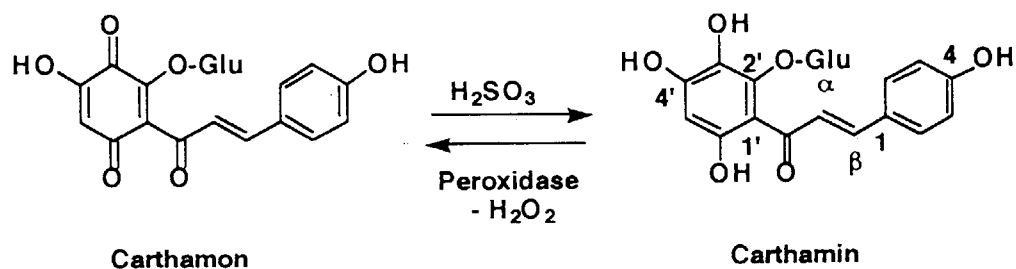


Fig. 2 Proposed structure for Carthamin by Seshadri *et al.*

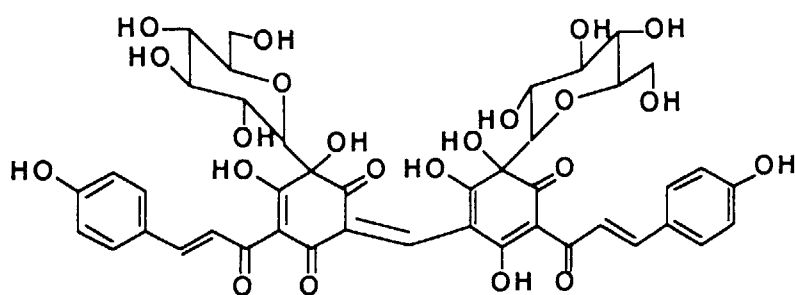


Fig. 3 Proposed structure for Carthamin by Obara *et al.*

1. カルタミンの加水分解反応から、カルコン及びそれらの閉環したカルタミジン、イソカルタミジン、更に、ギ酸とグルコースの生成が確認されたこと⁶⁾ (Fig. 4)。

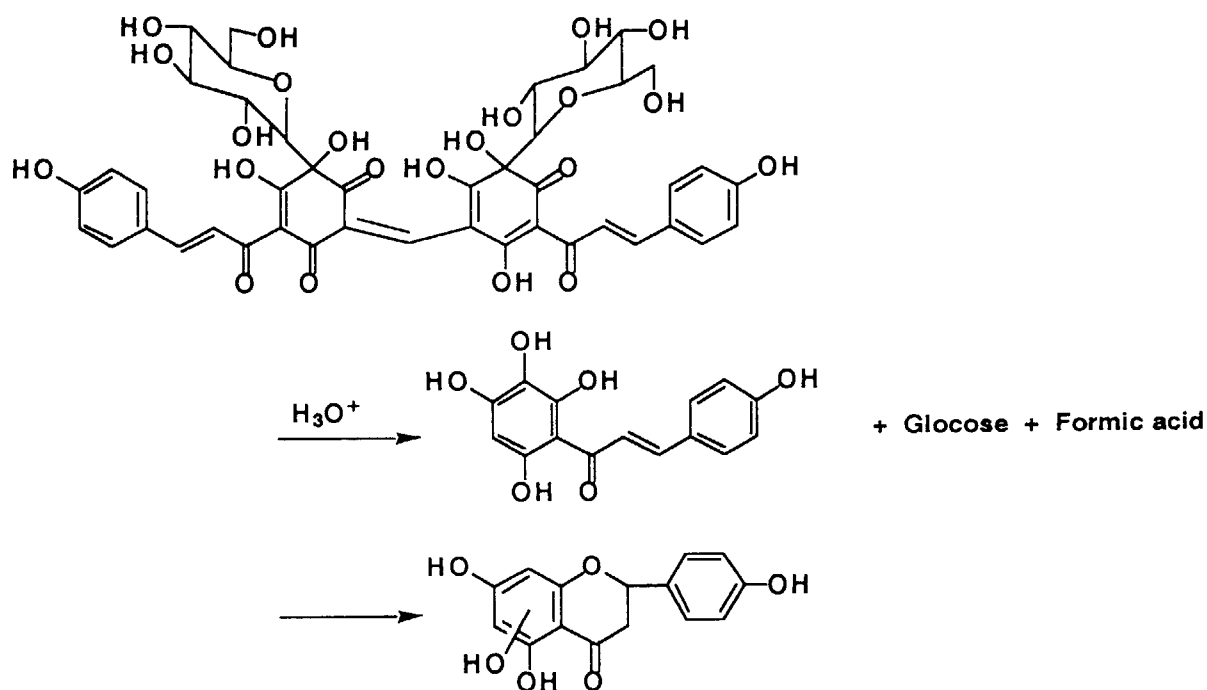


Fig. 4 Hydrolysis of Carthamin in dil.HCl

2. カルタミンのピリジン塩の¹H-NMRスペクトルには、グルコシル基、*p*-ヒドロキシシンナモイル基の他に、19.1ppmという異常に低い水酸基のシグナルが観測されたこと。更に、8.42ppmに*p*-ヒドロキシシンナモイル基2個に対して1個分に相当するメチンプロトンが観測されたこと。加えて、*p*-ヒドロキシシンナモイル基以外の芳香環上のプロトンは全く観測されなかったこと^{6, 11)}。¹³C-NMRにおいて、グルコースのC-1が85.2ppmに観測されたこと^{6, 11)}。
3. 特異なC-配糖体を合成しこれを希塩酸中穏やかに加温すると、C-配糖体にもかかわらず加水分解を受けてグルコースを生成すること¹²⁾ (Fig. 5)。

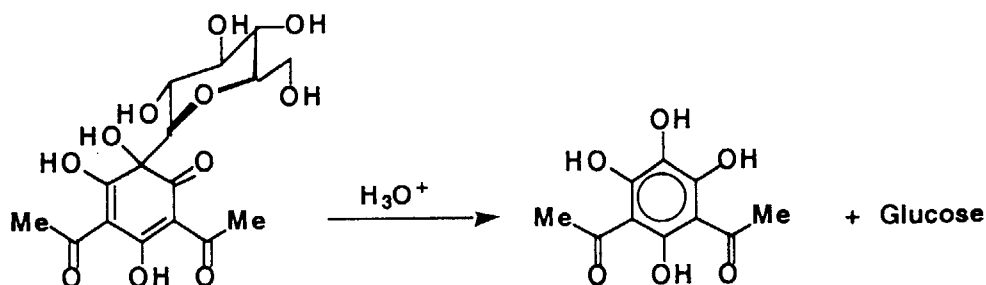


Fig. 5 Hydrolysis of unique C- glucoside

4. 推定したカルタミンと同一骨格を有するモデル化合物を合成したところ、これらは天然カルタミンと類似したUVスペクトルを与えたこと。また、絹や木綿に対してカルタミンと同様な染色性を示したこと^{13,14)} (Fig. 6)。

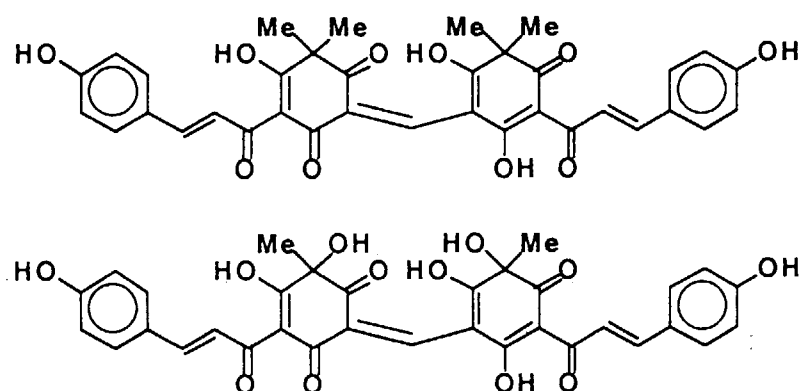


Fig. 6 Model compounds of Carthamin

以上の結果から、上記のように提出した平面構造式の妥当性を示している。

カルタミンの構造式が、化学的及び分光学的手法により明らかにされたのを契機に、ペニバナ花卉中の3種の水溶性黄色色素サフロミン-A¹⁵⁾、サフラワイエローB¹⁶⁾、サフロミン-C¹⁷⁾の構造も解明された (Fig. 7)。(サフロミンAについてはまだ疑問が残り十分に解明されたとはいえない。)

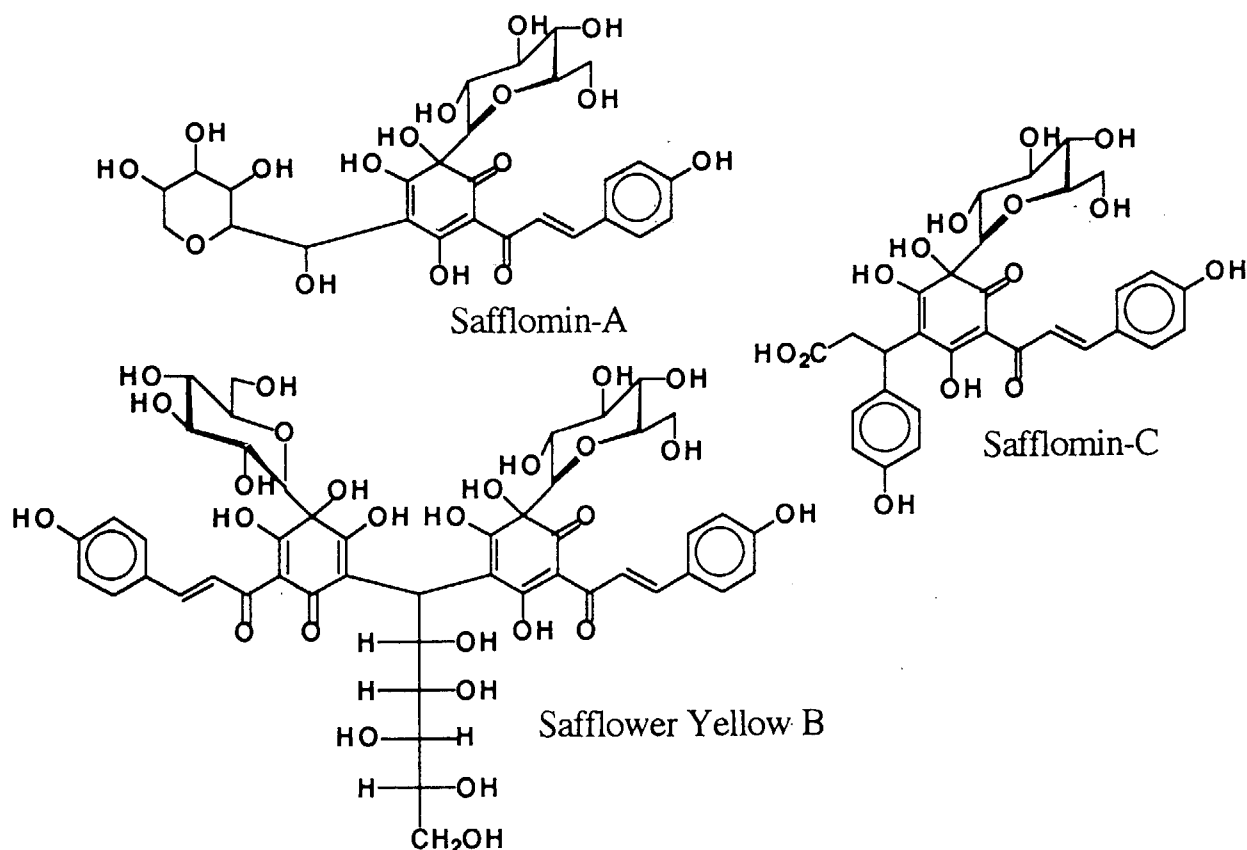


Fig. 7 Proposed structures of yellow pigments of safflower

カルタミンをはじめこれら4種については、その平面構造式は決定されたが、グルコースと水酸基がついた不斉炭素の絶対配置はまだ決定されていない。しかし、いずれも他の植物中には全く見いだされていない特異なカルコン型C-配糖体構造を有している。

ところで、ベニバナにはもう一つ重要な主色素成分が含まれている。紅色色素カルタミンの前駆体（以下プリカーサと呼ぶ）である。前述したように、ベニバナは咲き始めは鮮黄色であるが、次第に部分的に紅色に変化する。また、摘み取った花卉を圧搾し発酵させる、もしくは指先で揉んでいるだけで紅色に変化する。このことは花卉の中にカルタミンに変化するプリカーサが存在することを示している。プリカーサの存在自体は和田^{18a)}、下郡山^{18b)}によって既に1953年に報告されている（Fig. 8）。報告によれば、黄色のプリカーサをペーパークロマトグラフィーにより分離し、Peroxidase-3% H_2O_2 水溶液噴霧により紅変することを確認し、次いで黒田の構造式に基づいてプリカーサに次のような構造式を提出している。一方小野寺¹⁹⁾は1988年に主に分光学的データ及びそれらのカルタミンとの比較により、次のような構造式を推定した（Fig. 9）。しかし、満足すべきものではなく疑問の残る結果となっている。これはプリカーサの花弁中含有量が極めて少ないことに加え、容易にカルタミンに変化する極めて不安定な化合物であることに起因している。

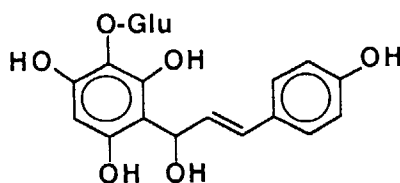


Fig. 8 Proposed structure for Precursor by Shimokoriyama *et al.*

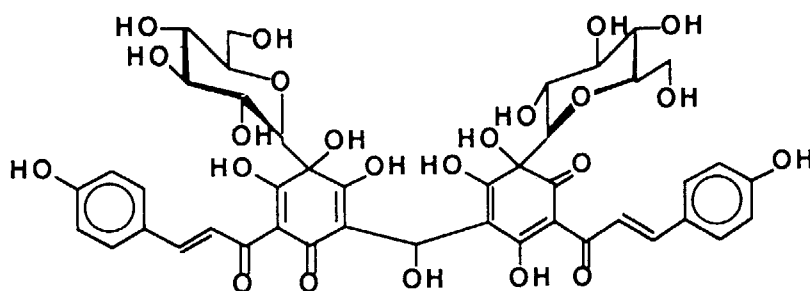


Fig. 9 Proposed structure for Precursor by Onodera *et al.*

そこで筆者は、未だ明らかとされていないプリカーサの構造式解明に先ず取り組むこととした。第二章ではプリカーサを分離精製し主に各種スペクトルより新たにその構造を提唱した経緯について述べる。プリカーサの構造式を解明することは、ベニバナ花卉中におけるカルタミンの生合成の最下流を明らかにすることであり、カルタミンの全生合成メカニズム解明のための大きな一歩である。更に、ここから波及する効果も期待される。

プリカーサのNMRスペクトルは、その互変異性体混合物により大変複雑であった。そこで第三章では、二章において提唱したプリカーサの構造を確認し更に確実にするために、

三種のモデル化合物を合成し、その分光学的特徴、反応性、物性等を比較し、提唱した構造式を強く支持する結果が得られたことについて述べる。また、プリカーサからカルタミンへの変換は酸化的脱炭酸反応であることを、プリカーサ及びそのモデル化合物をベニバナ培養細胞（カルス）を用いた実験から確認したことについて述べる。

第四章では、ベニバナの色素成分を合成するための重要な鍵化合物と考えられるC-グルコピラノシルフロログルシン類の合成反応について検討した結果について述べる。最近アリール C-グリコシド化合物類に重要な生理活性を示すものが見いだされ、これらはその構造的特徴はもとより、合成的にもその方法論や全合成が注目されてきている。ベニバナの色素成分は、アリール C-グリコシドを酸化反応に付すことにより合成可能ではないかと考えられる。そこでフロログルシン類のC-グルコシル化を行い、高収率でC-グルコシルフロログルシン類の合成に成功したことについて述べる。

第五章では、第四章で述べたC-グルコシルフロログルシン類の合成を発展させ、Di-C-グルコシルフロログルシンの合成に成功したことについて述べる。これは、未だ構造式に疑問の残るサフロミン-Aを合成するための鍵化合物であると考えられるからである。

第六章ではアリール C-グリコシドの合成が成されたことから、ベニバナの色素成分の基本構造であるシクロヘキサジエン体へ誘導するために、モデル化合物を用いて新たな酸化反応の検討を行った結果について述べる。

第二章 プリカーサの構造

2.1 はじめに

前章において述べたように、カルタミンの構造式が訂正され新たに提唱されたことから、プリカーサの構造式についても同様に再検討されなければならない。現在までプリカーサの構造は、下郡山ら¹⁸⁾によって黒田の言うカルタミンの構造式を参考に推定したものと (Fig. 1)、小野寺ら¹⁹⁾により考えられている次のような構造式が提唱されている。(Fig. 2)。しかし、それらの構造式については疑問の残るところである。そこで新たにベニバナからプリカーサを抽出、精製してその構造の検討を行った。

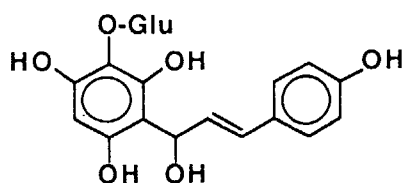


Fig. 1 Proposed structure for Precursor by Shimokoriyama *et al.*

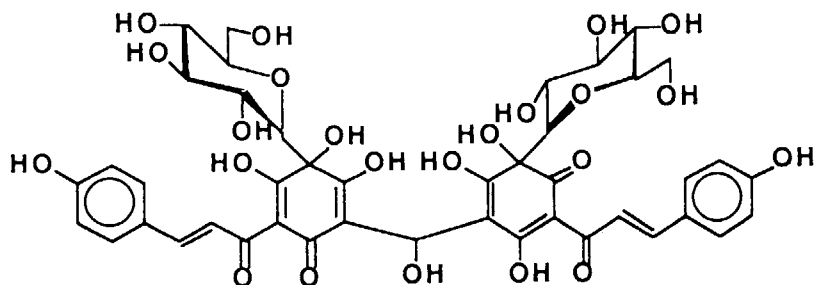


Fig. 2 Proposed structure for Precursor by Onodera *et al.*

2.2 プリカーサの単離

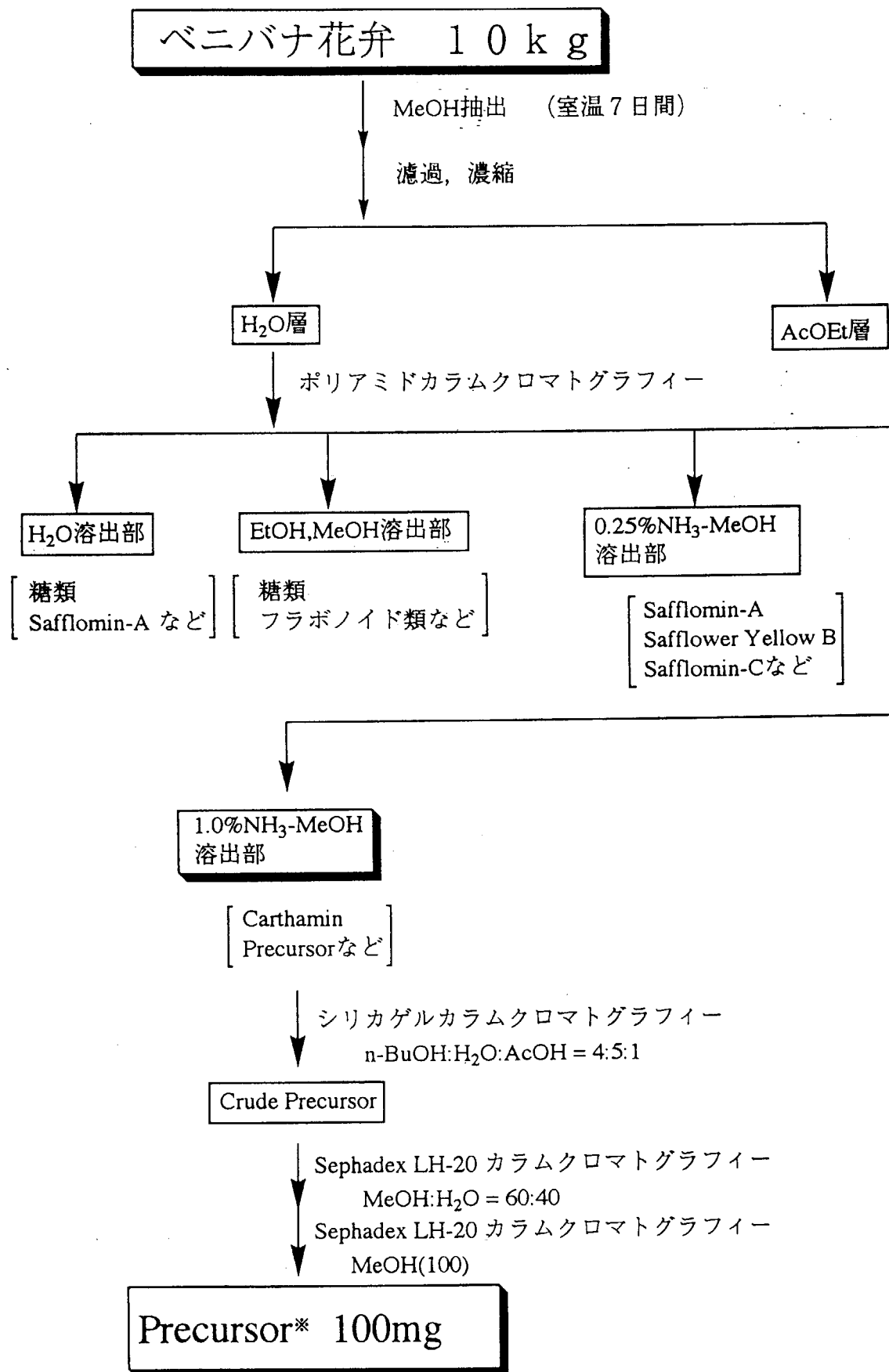
ベニバナの花弁は、咲き始めは鮮黄色だが時間を経るにつれ紅色に変化する、という現象から推測すると、プリカーサは花の咲き始めの頃に多く含有されていると考えられる。そこでカルタミンの生合成が行われるできる限り以前、つまり咲いて間もない花弁を摘み取った。プリカーサの単離は過去に行われた方法を参考に行った²⁰⁾。新鮮な花弁10kgをメタノール中ミキサーで細かく切り刻み、プリカーサの不安定性及び抽出効率も加味して一週間放置した後、花弁を濾過し濾液を減圧下濃縮し、赤褐色の粘稠油状物を得た。この残渣に酢酸エチルを添加し洗浄してワックス分を除去した。水層部をポリアミドカラムクロマトグラフィー (ポリアミドC-200 和光純薬製) により、水 (糖類及びサフロミン-Aが溶離) → エタノール、メタノール (糖類及びフラボノイド類が溶離) → 0.25% アンモニア-メタノール (サフロミン-A、サフラワーイエロー-B、サフロミン-Cなどが溶離) → 1.0% アンモニア-メタノール (カルタミン、プリカーサなどが溶離) と溶離液を順次変えて大まかに分画した。目的とするプリカーサは1.0%アンモニア水溶液-メタノール溶離液

のフラクションに含有されていた。プリカーサ含有フラクションは氷冷下溶離させ、素早く濃縮し冷凍庫内にて保存した。プリカーサである確認は大根液定性試験と呼んでいる方法で行った。これは、大根をすり下ろし濾過した溶液にPeroxidase (Horse radish) — 35% H_2O_2 水溶液を加え、プリカーサを含む溶液を濾紙にスポットし、前述の溶液を噴霧することによりプリカーサがカルタミンに変化し、濾紙上ピンク色に呈色する反応を利用した試験方法である。この色素が前駆体であることは、Peroxidase (Horse radish) — 35% H_2O_2 水溶液や過マンガン酸カリウムで処理すると容易に紅色のカルタミンとなるが、同じ発色系を持つ黄色のサフロミン—A、サフラワイエローB、サフロミン—Cなどが紅色化されないことから明らかである。その後、*n*-ブタノール—水—酢酸 (4:5:1) を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗分けを行い粗プリカーサを得た。これを更にメタノール—水 (60:40) を溶離液とするSephadex LH-20カラムクロマトグラフィー (Pharmacia製)、次いでメタノールを溶離液とするSephadex LH-20カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られたプリカーサはHPLC (Column: Inertsil ODS-2 4.6×250mm (GL Sciences Inc.) ; Eluent: (MeOH: H_2O : AcOH= 70:30:0.5) ; Flow rate: 1ml/min; Retention time of precursor: 17min)、TLCにより十分精製されたことを確認した。なお、収量は新鮮な花卉10kgから100mgで、精製操作により変化していないことは、HPLCにより各段階で確認しながら行った (Fig. 3)。

2.3 プリカーサの反応

プリカーサを水—メタノールに溶解させ放置すると次第に紅色に変化した。また濾紙に吸着させ、Peroxidase (Horse radish) — 35% H_2O_2 水溶液による大根液定性試験によりただちに紅色に変化した。TLC (展開液: (*n*-ブタノール: 水: 酢酸= 4:5:1) 及び (アセトン: 酢酸エチル: 水: 酢酸= 25:35:5:1))、HPLC (上記同様)、で紅色変色部を検討した結果カルタミンであることが確認された。

中井²¹⁾はトリメチルシリルジアゾメタンによるメチル化、無水酢酸—硫酸によるアセチル化により誘導体の合成を試みているが、有用で安定な誘導体は得られていない。プリカーサは、注意を怠ると精製操作中にも一部カルタミン等に変化するほど、不安定であるためと推定される。



※ 精製操作により変化していないことは
HPLCにより各段階で確認した

Fig. 3 Isolation of Precursor of Carthamin

2.4 プリカーサの物性及び推定構造式

プリカーサは、融点 300°C 以上 (dec.) の黄色粉末結晶で、 $\text{Mg}\cdot\text{HCl}$ 反応が陰性である。UVスペクトルにおいては、 423nm ($\epsilon=36900$) と 343nm ($\epsilon=17600$) に極大吸収を示す (Fig. 4)。このことから、プリカーサの構造は他の黄色色素と同様の基本骨格を有するものと推定される。更に、モル吸光係数がサフラワイエローBと同程度であること、ならびにプリカーサが容易にカルタミンに変換されることを考え合わせると、サフラワイエローBと同様な二量体構造を有しているものと推定される。

質量分析測定結果について述べる。Positive FAB-MS (Thioglycerol, Xe) では m/z 979、及び 995 に分子イオンピークと推定されるピークが観測された (Fig. 5)。一方、Negative FAB-MS (Thioglycerol, Xe)、及び SIMS (Glycerol, Xe) においては、それぞれ m/z 955 に $(\text{M}-\text{H})^-$ と推定されるピークが観測された (Fig. 6, 7)。この結果は、プリカーサの分子量は 956 であり、Positive FAB-MS における m/z 979 は $(\text{M}+\text{Na})^+$ に、 m/z 995 は $(\text{M}+\text{K})^+$ に相当することを強く示唆している。燃焼試験を行ってみたところ、プリカーサはアルカリ金属を含有することが認められた。白金板上でバーナーにより燃焼し、その灰分に水を加え pH 試験紙により確認したところアルカリ性を示した。そこで、故意にヨウ化カリウムを添加し、Positive FAB-MS (Thioglycerol + KI, Xe) を測定したところ m/z 1033 に $(\text{M}+2\text{K}-\text{H})^+$ のピークが観測された (Fig. 8)。従って、プリカーサの分子量は 956 であると推定される。ところでプリカーサを Sephadex LH-20 カラムクロマトグラフィーにより精製したにもかかわらず、ナトリウム及びカリウムと塩を形成することから、プリカーサは強い有機酸であると考えられる。

プリカーサの分子量が 956 であり、対してカルタミンの分子量が 910 であること、更に上記の物性を考え合わせ、プリカーサの構造は Fig. 9 に示す R (分子量 45 相当) がメトキシメチル基、ホルミルオキシ基、カルボキシル基のいずれかであろうと考えられる。そこで、これらの推定置換基の有無を確認するために NMR の測定により検討することとした。

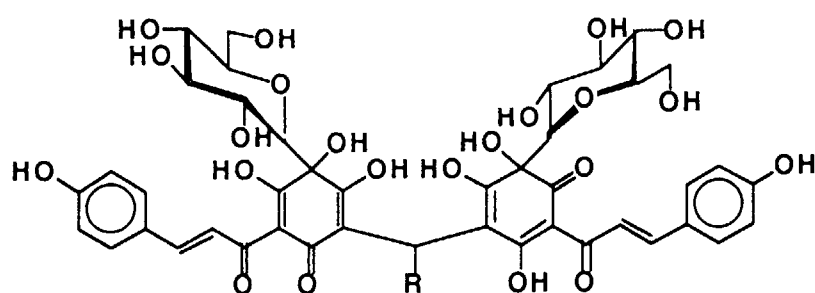


Fig. 9

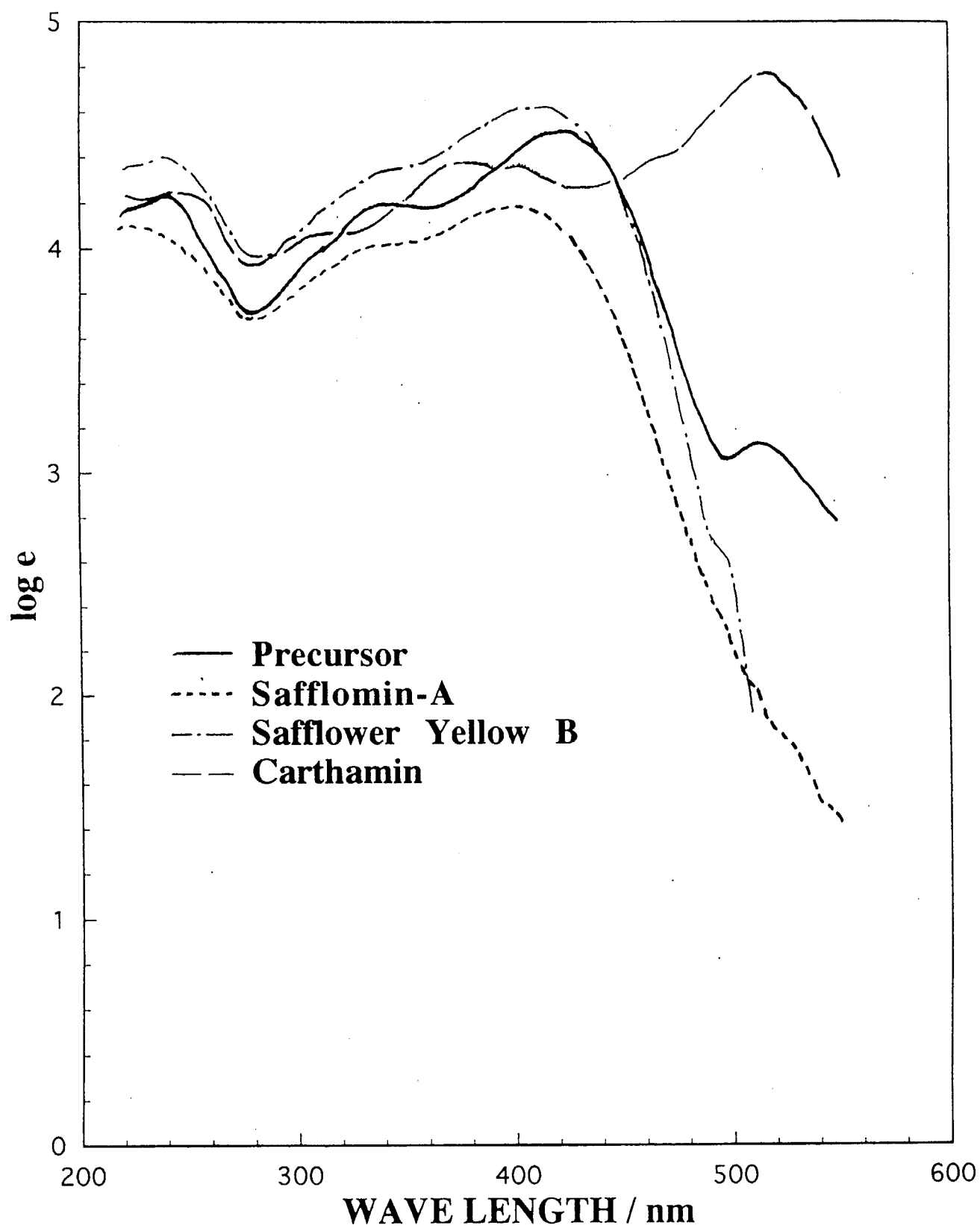


Fig. 4 The electronic spectra of Precursor, Safflomin-A, Safflower Yellow B, and Carthamin in EtOH

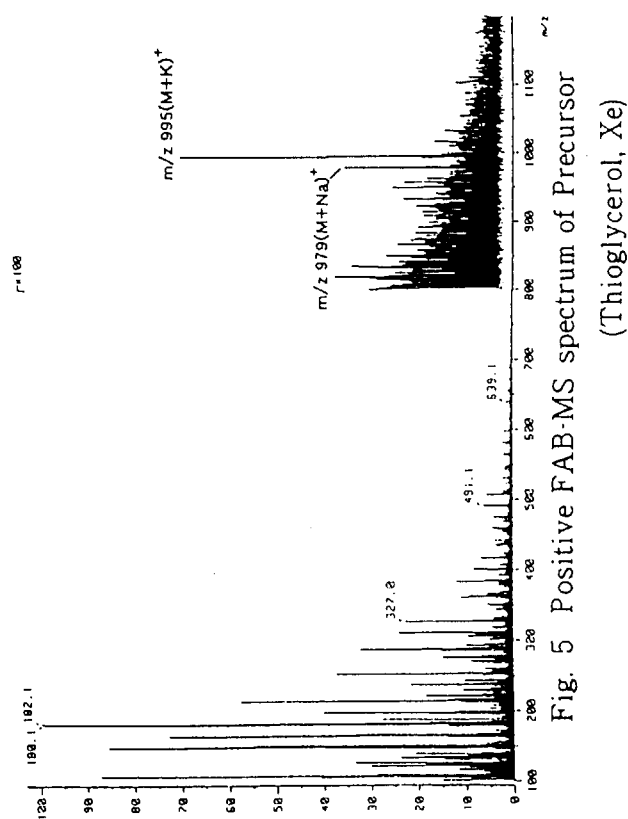


Fig. 5 Negative FAB-MS spectrum of Precursor

(Thioglycerol, Xe)

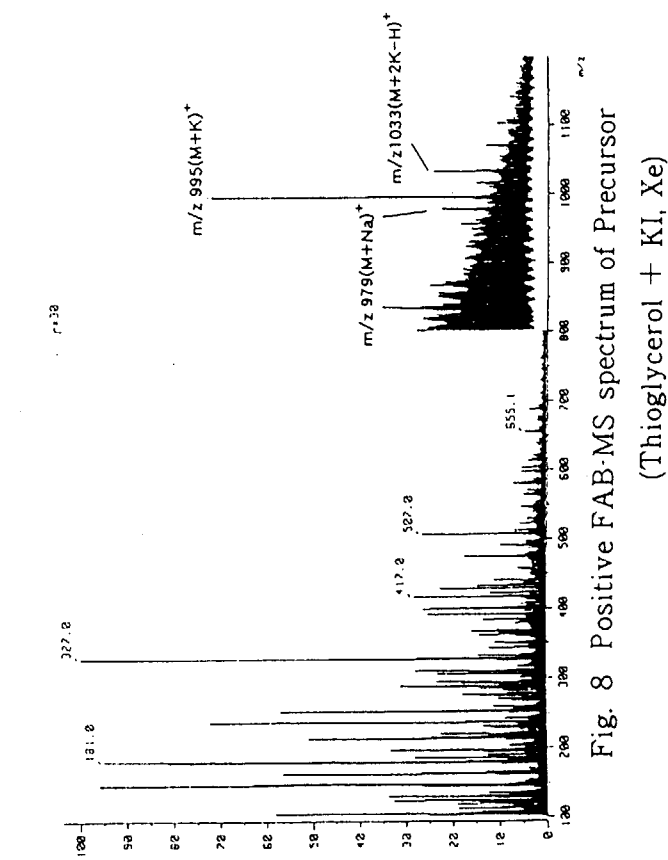


Fig. 8 Positive FAB-MS spectrum of Precursor

(Thioglycerol + KI, Xe)

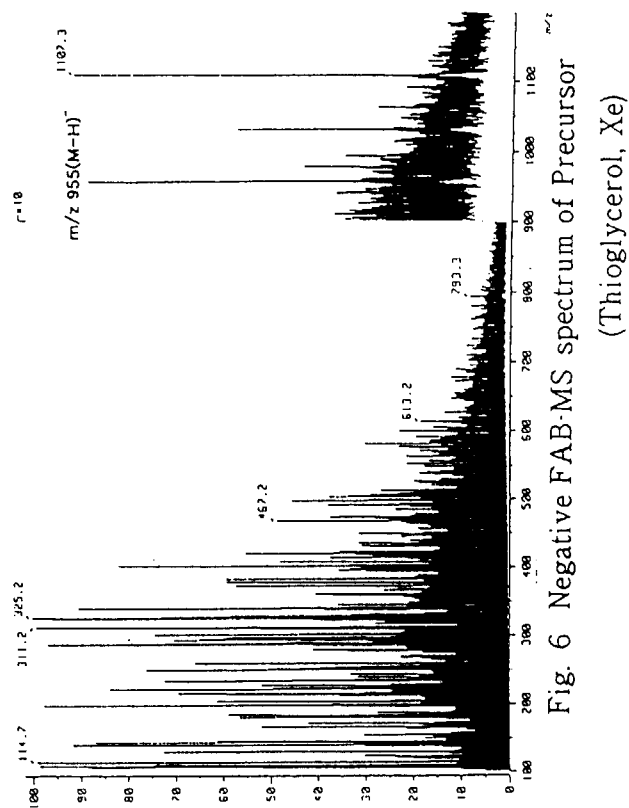


Fig. 6 Negative FAB-MS spectrum of Precursor

(Thioglycerol, Xe)

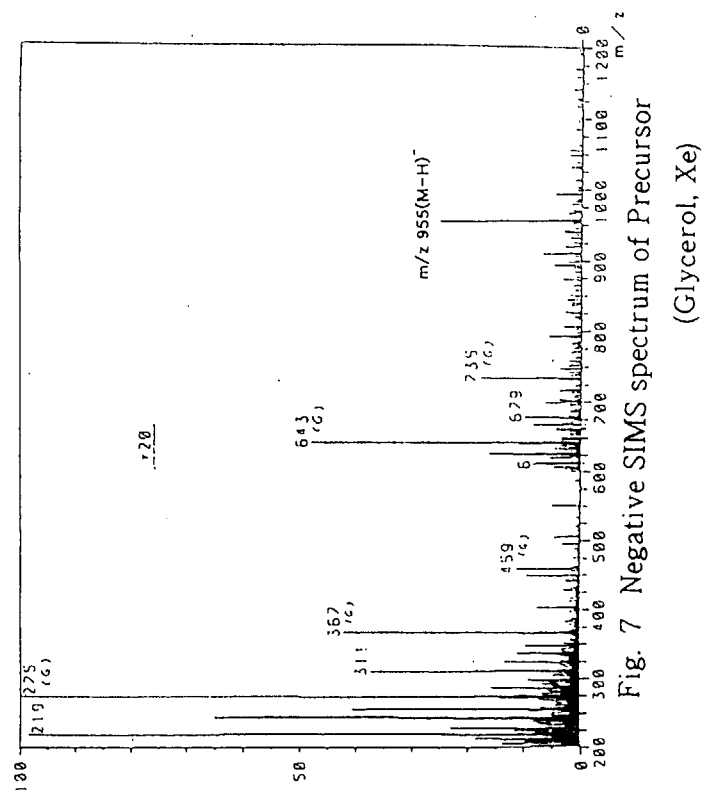


Fig. 7 Negative SIMS spectrum of Precursor

(Glycerol, Xe)

NMR測定に関しては、過去に広瀬²⁰⁾により測定されたものが比較的鮮明である。広瀬はプリカーサの ^1H -及び ^{13}C -NMRの測定溶媒として $\text{DMSO}-d_6$ 、 D_2O 、 $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4:1)の三種溶媒を用いて試みている (Fig. 10, 11, 12)。しかしながら、プリカーサは溶液中多数の互変異性体の混合物として存在すると考えられることから、十分に鮮明なシグナルを与えるものではない。著者も測定溶媒、溶媒のpHを種々変えて測定してみたが結果は同様であった。

$\text{DMSO}-d_6$ 溶媒中 ^1H -NMRスペクトルでは、 $\delta=7.53, 7.40$ (each 2H, d, $J=16.1\text{Hz}$) 及び、 $7.51, 6.85$ (each 4H, d, $J=6.2\text{Hz}$) に *p*-ヒドロキシシンナモイル基2個分、 $3.54\sim 2.80$ (22H, m) にグルコピラノシル基2個分、 $9.98, 9.95$ (each 1H, s) にフェノールプロトン、更に 18.84 (2H, s) にカルタミンをはじめ紅花色素成分に特徴的なエノールプロトンのシグナルが観られる。またこの他に 5.42 (1H, s) にプロトン1個分のシグナルが観測される。

D_2O 溶媒中 ^1H -NMRスペクトルでは、 $\delta=7.46, 6.83$ (each 4H, br) 及び、 $7.46, 7.33$ (each 2H, d, $J=16.1\text{Hz}$) に *p*-ヒドロキシシンナモイル基2個分、 $3.92\sim 3.03$ (14H, m) にグルコピラノシル基2個分、この他に 5.40 (1H, s) にプロトン1個分のシグナルが観測される。

$\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4:1) 溶媒中 ^1H -NMRスペクトルでは、 $\delta=7.74, 7.66$ (each 1H, d, $J=16.5\text{Hz}$)、 $7.62, 7.58$ (each 1H, d, $J=16.8\text{Hz}$)、さらに $7.55, 6.86$ (each 4H, d, $J=6.9\text{Hz}$) に *p*-ヒドロキシシンナモイル基2個分、 $3.82\sim 3.00$ (14H, m) にグルコピラノシル基2個分、またこの他に 5.79 (1H, s) にプロトン1個分のシグナルが観測される。

このようにカルタミンとはほぼ類似した ^1H -NMRスペクトルを与えるが、カルタミンに観られる二重結合メチンプロトンに相当するシグナルはなく、 5.5ppm 付近にメチンプロトンと推定されるシグナルが存在する。 $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4:1) 溶媒中 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSYスペクトルでは、 $\delta=5.79$ メチンプロトンはその他のプロトンと全く相関のないことが観られる (Fig. 13)。

$\text{DMSO}-d_6$ 溶媒中 ^{13}C -NMRスペクトルを、カルタミンのそれと比較してシグナルを帰属してみるとカルタミン同様、基本骨格の二量体と推定される。しかし、カルタミンのスペクトルに観られるような基本骨格をつなぐ二重結合メチン炭素の $\delta=145.6$ のシグナルは観られず、あらたに $\delta=34.2, 173.6$ ($\text{DMSO}-d_6$) が観られる (Fig. 14)。これらのシグナルに相当するシグナルは $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4:1) 溶媒中での測定でも観られ、 $\delta=35.6, 176.9$ ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4:1)) に観測される (Fig. 15)。 ^1H -NMRスペクトルの結果と合わせて考察してみると、 35ppm 付近のシグナルはメチン炭素であろうと推定される。また、 175ppm 付近のシグナルはカルボニル炭素と考えられる。以上が広瀬によるNMR測定から得られる情報である。(広瀬は $\delta=175$ 付近のシグナルについてはカルボニル炭素と推定しているが、 $\delta=35$ 付近のシグナルについては全くふれていない。)

著者も新たに精製したプリカーサのNMRスペクトルを測定した。

CD_3OD 溶媒中 ^1H -NMRスペクトルでは、 $\delta=7.61\sim 7.53$ (br, 8H) 及び $6.92\sim 6.83$ (br, 4H) に *p*-ヒドロキシシンナモイル基2個分、 $4.25\sim 3.02$ (14H, m) にグルコピラノシル基2個分、またこの他に 4.96 (1H, s) にプロトン1個分のシグナルが観測される (Fig. 16)。また、 CD_3OD 溶媒中 ^{13}C -NMRスペクトル (Fig. 17) では $\delta=174.17$ にカルボニル炭素、 40.61 にメチン炭素に相当するシグナルが観られる。それらはDEPTにおいて四級及び三級炭素として確認される。更に ^1H -NMRスペクトルの $\delta=4.96$ (1H, s) において ^1H -セレクトイブデカップ

リングを行ったところ、 $\delta=40.61$ のシグナルがシャープになることが確認される。従って、 $\delta=40.61$ をメチン炭素に帰属できる。加えて、メトキシメチル基もしくはホルミルオキシ基に相当するシグナルが観られないことから、Rはカルボキシル基であろうと推定される。以上より、プリカーサの構造はキノカルコン基本構造を酢酸により二量化したものであると推定された (Fig. 18)。

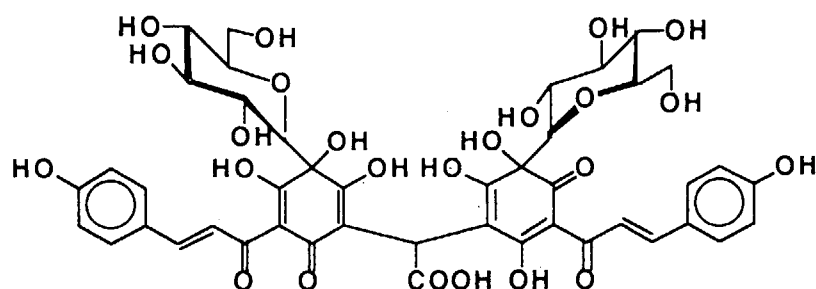
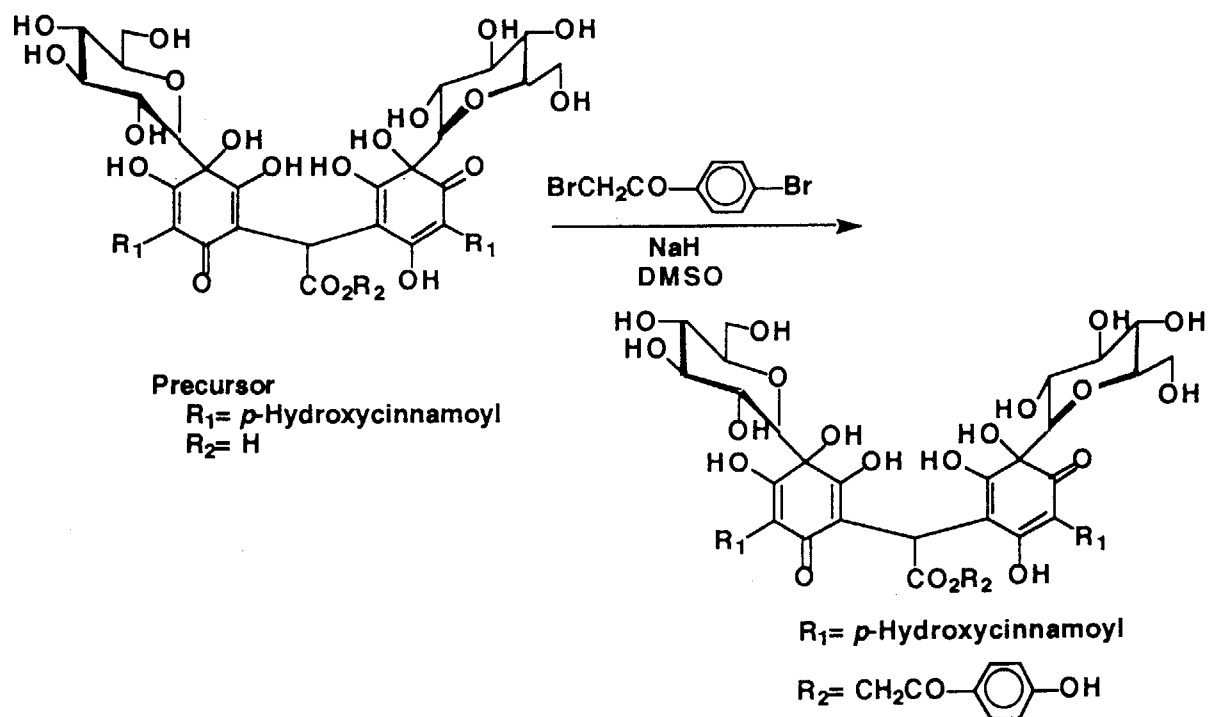


Fig. 18

そこでカルボキシル基の存在を確認するためDMSO中水素化ナトリウム存在下臭化・*p*-ブロモフェナシルと反応させたところ、相当する

-ヒドロキシフェナシルエステルが得られた (Scheme. 1)。しかし、 γ -ケト酸が容易に酸化脱離しカルタミンとなりうるであろうかという疑問が生じる。プリカーサの構造式については、偶然にも奥野ら²²⁾が同時期に、NMR、MS等のデータから著者らと無関係に全く同じ平面構造式を推定している。



Scheme 1

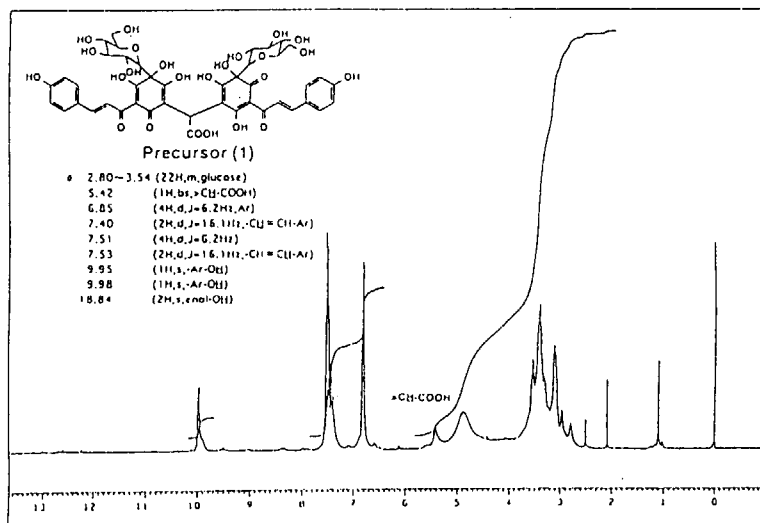


Fig. 10 400MHz ¹H-NMR spectrum of Precursor in DMSO-d₆

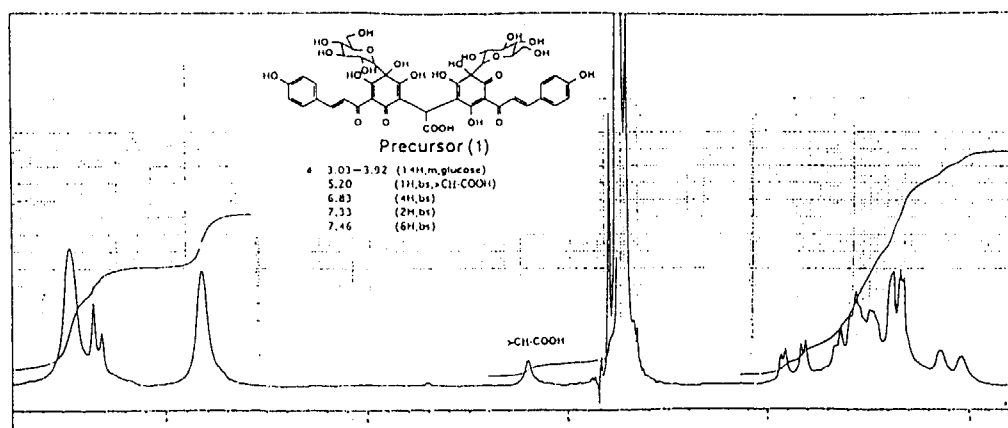


Fig. 11 400MHz ¹H-NMR spectrum of Precursor in D₂O

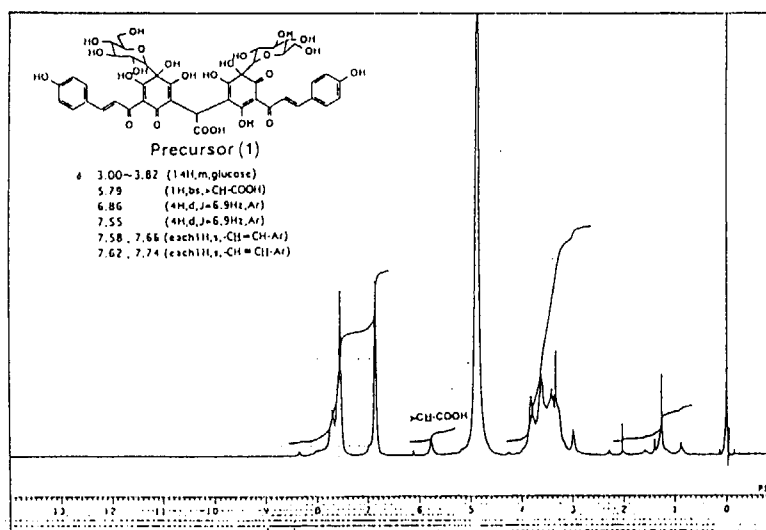


Fig. 12 400MHz ¹H-NMR spectrum of Precursor in CD₃OD-D₂O (4:1)

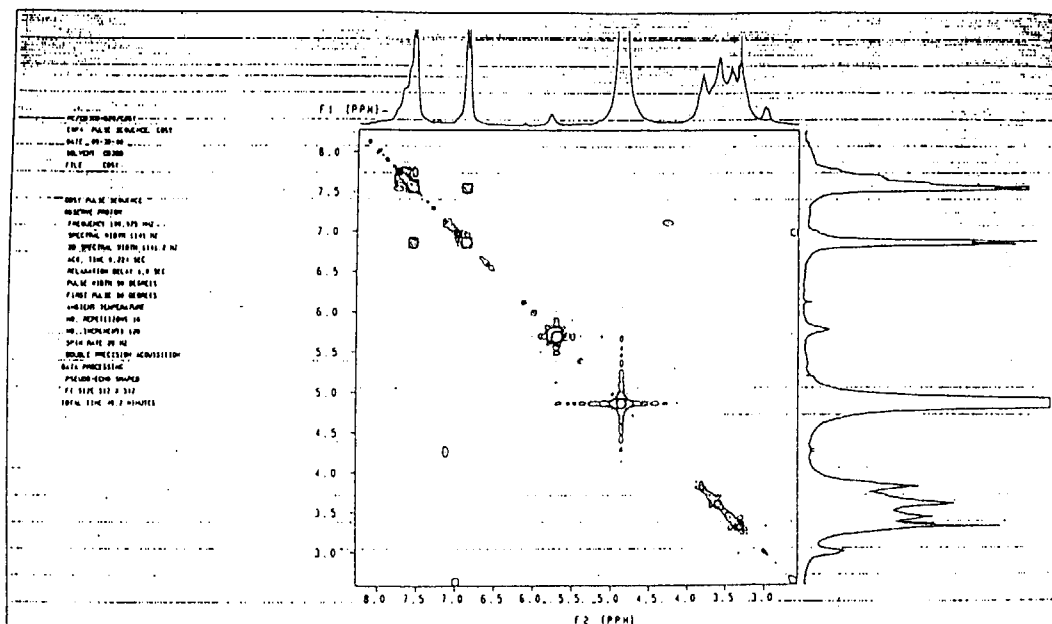


Fig. 13 200MHz ^1H - ^1H COSY spectrum of Precursor in $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4 : 1)

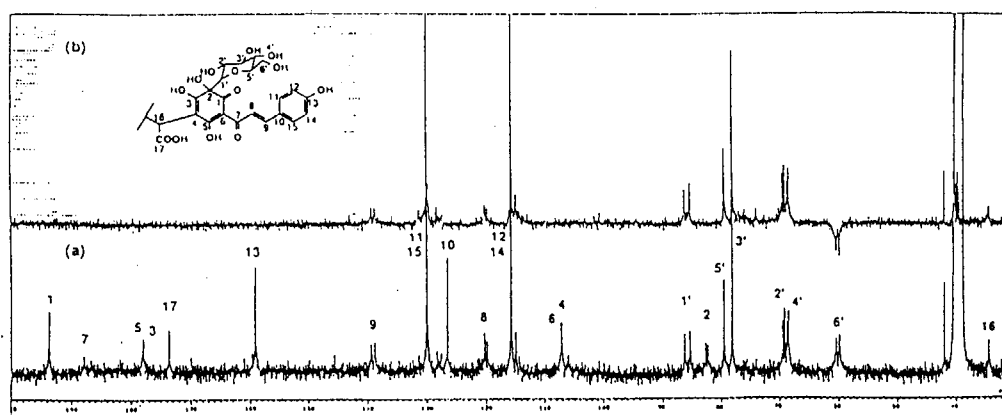


Fig. 14 100MHz ^{13}C -NMR spectrum of Precursor in $\text{DMSO}-d_6$
a) Complete decouple, b) DEPT

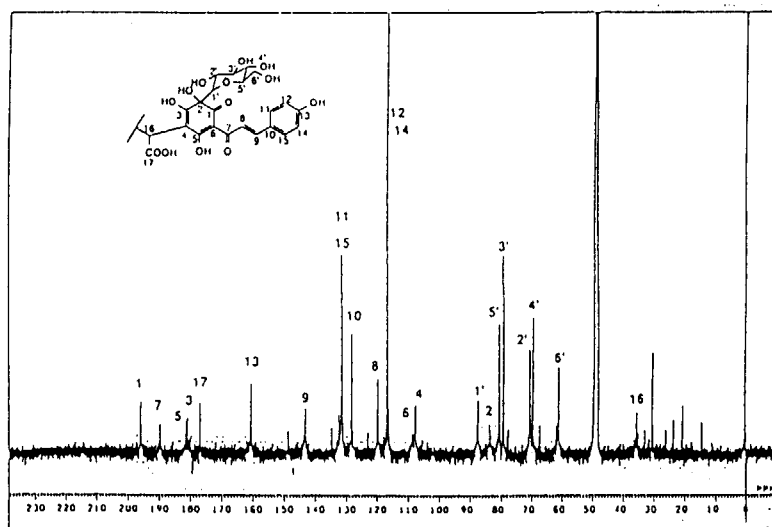


Fig. 15 100MHz ^{13}C -NMR spectrum of Precursor in $\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$ (4 : 1)

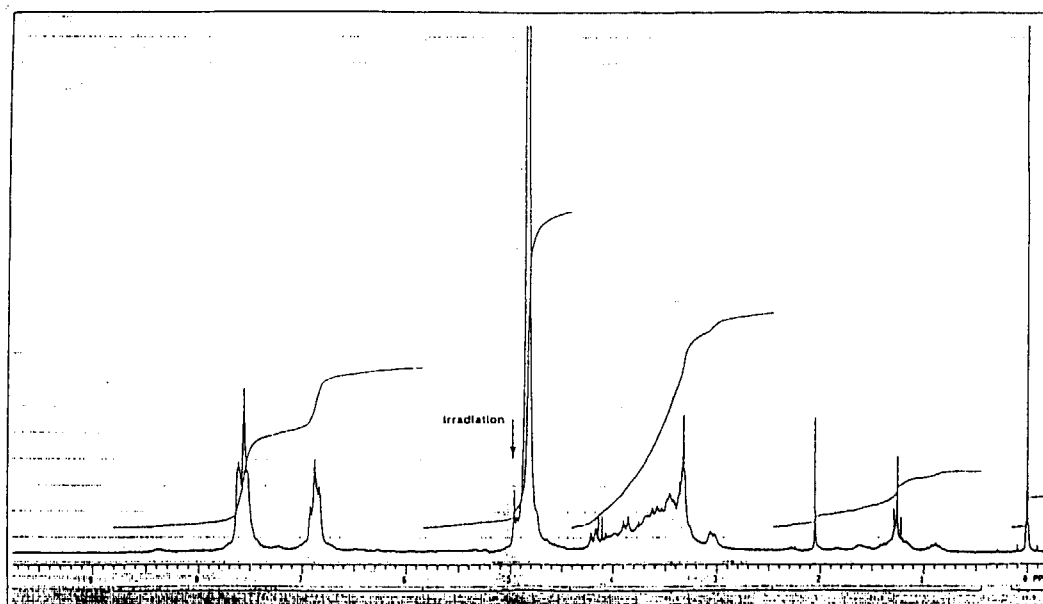


Fig. 16 200MHz ^1H -NMR spectrum of Precursor in CD_3OD

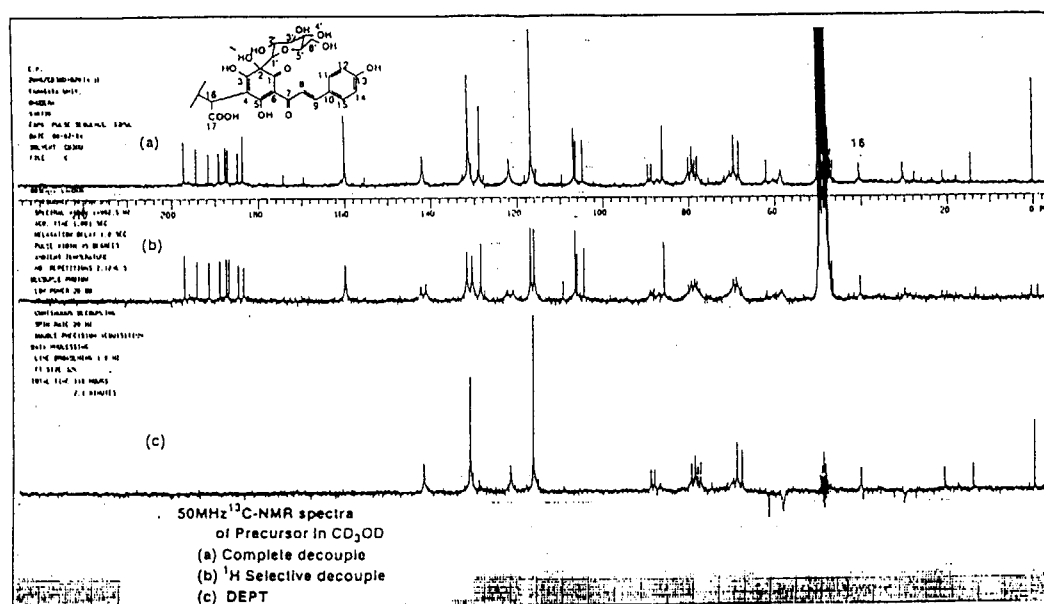
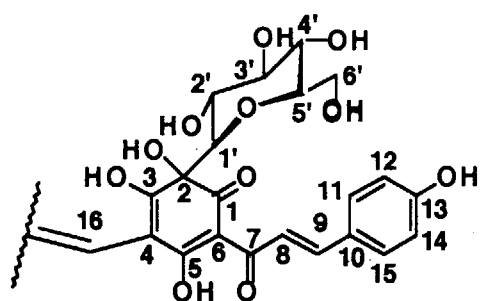


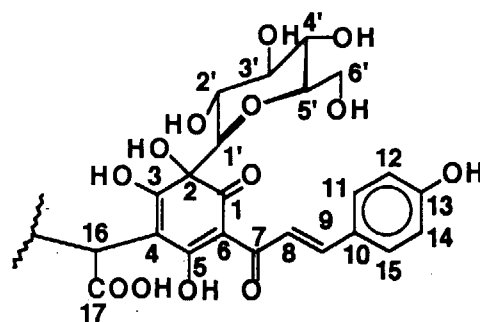
Fig. 17 50MHz ^{13}C -NMR spectra of Precursor in CD_3OD
a) Complete decouple, b) ^1H Selective decouple, c) DEPT

Table 1 100MHz ^{13}C -NMR data (δ ; ppm) of Precursor and Carthamin

No.	Carthamin (K salt) DMSO- d_6	Precursor DMSO- d_6	Precursor CD $_3$ OD-D $_2$ O (4 : 1)	Precursor CD $_3$ OD
1	194.6	193.7, 193.8	196.0	194.4, 197.2
2	89.2	82.2, 82.6	83.6, 84.0	88.7, 89.5
3,7	185.3, 189.6	177.9, 178.1	180.9, 181.5	187.1, 187.7
4,6	110.6, 113.8	106.0, 106.2 107.0, 107.2	107.7, 109.0	104.7, 106.3, 106.77, 106.84
5	192.1	188.0	189.7	189.2, 191.6,
7	—	—	—	183.6, 183.7 184.8
8	122.6	119.8, 120.2	119.9	121.7, 122.0
9	143.6	138.7, 139.4	143.2	141.7, 141.8, 142.0, 142.2
10	126.6	126.45, 126.53	128.4	128.7, 128.8
11,15	132.8	129.9, 130.0	131.6, 132.7	131.1, 131.3
12,14	117.9	114.8, 115.7	116.2, 116.8	116.7
13	162.2	159.1, 159.3	160.6, 161.0	159.9, 160.1
16	145.6	34.2	35.6	40.2, 40.6
17	—	173.6	176.9	174.2
1'	89.2	85.3, 86.2	87.5, 88.0	88.7, 89.5
2'	79.8	69.2, 69.5	70.8	69.5
3'	81.8	78.1	79.2, 79.4	77.9, 78.5
4'	70.7	68.4, 68.7	69.7	68.3
5'	85.2	79.5	80.6, 80.8	79.2, 80.0
6'	62.6	59.8, 60.4	61.3, 62.2	58.5, 58.8



Carthamin



Precursor

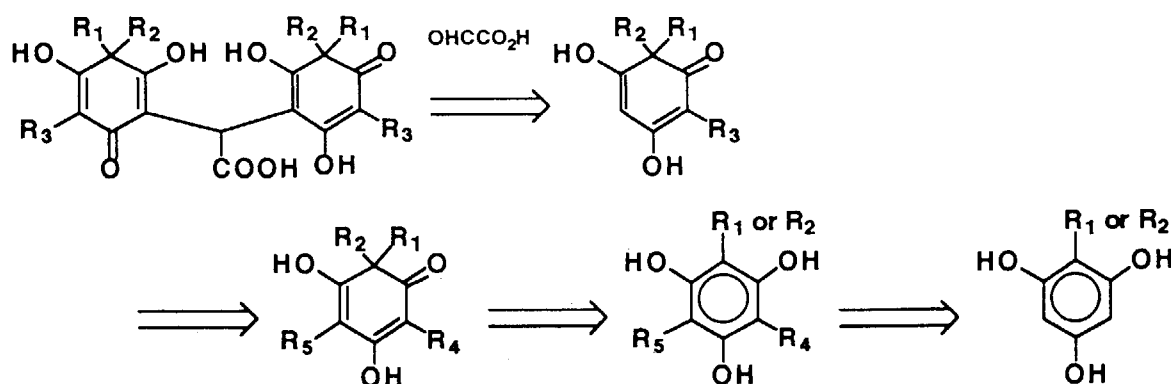
第三章 プリカーサモデル化合物の合成とそれらの挙動、

及びカルタミン型化合物への変換メカニズムの解明

3.1 はじめに

プリカーサの平面構造式は推定されたが、多数の互変異性体の存在によりNMRの感度が上がらず、これ以上通常のパルステクニックを用いてNMRから情報を得ることは困難と判断される。また天然の紅花からプリカーサを更に多く得ることは期待できない。そこでモデル化合物を合成し、その物性、反応性を比較することにより平面構造決定のための支援を行うこととした。さらに、モデル化合物がプリカーサ同様にカルタミン型化合物に変換されるならば、モデル化合物を用いて変換のメカニズムを明らかにすることができるものと期待できる。

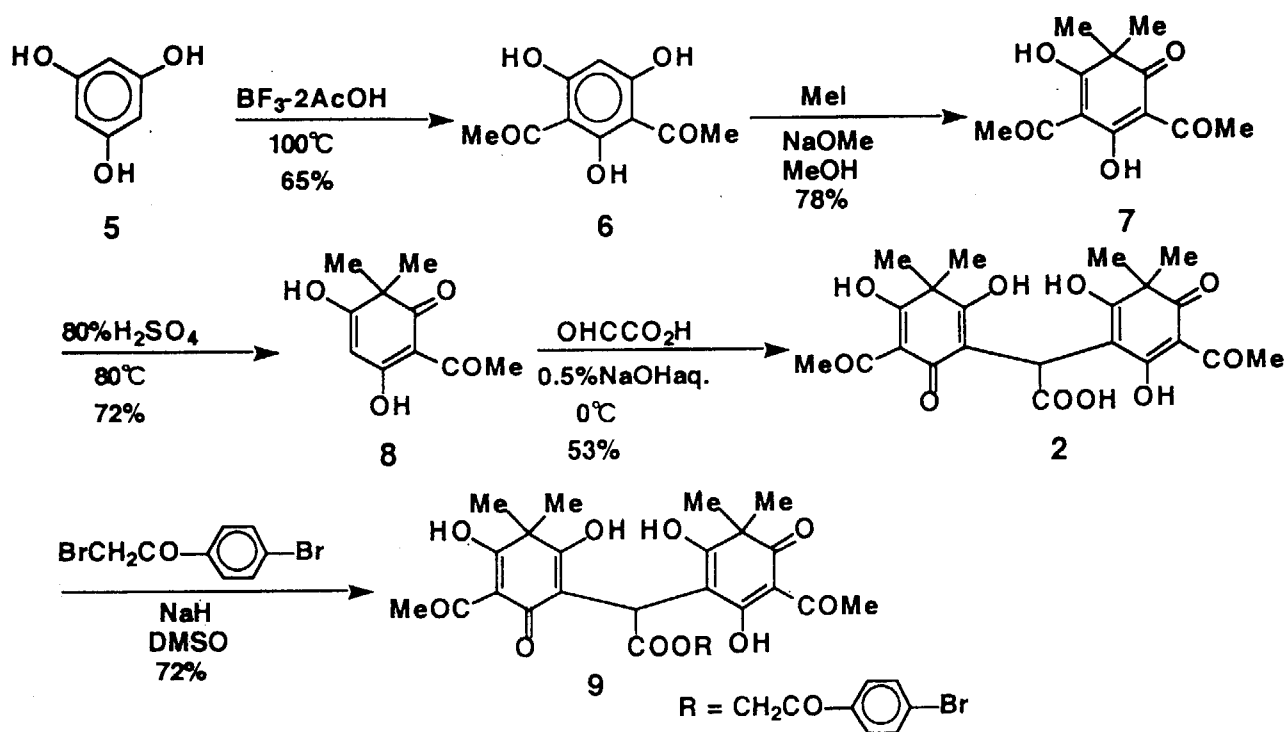
モデル化合物の逆合成解析を以下に示す。アニオン性シントンの反応剤としてシクロヘキサジエノン化合物、カチオン性シントンの反応剤としてグリオキシル酸を用い、シクロヘキサジエノン二分子をグリオキシル酸により架橋し二量化することにより、望むプリカーサモデル化合物が得られるものと考えた (Scheme 1)。



Scheme 1 Retro synthesis

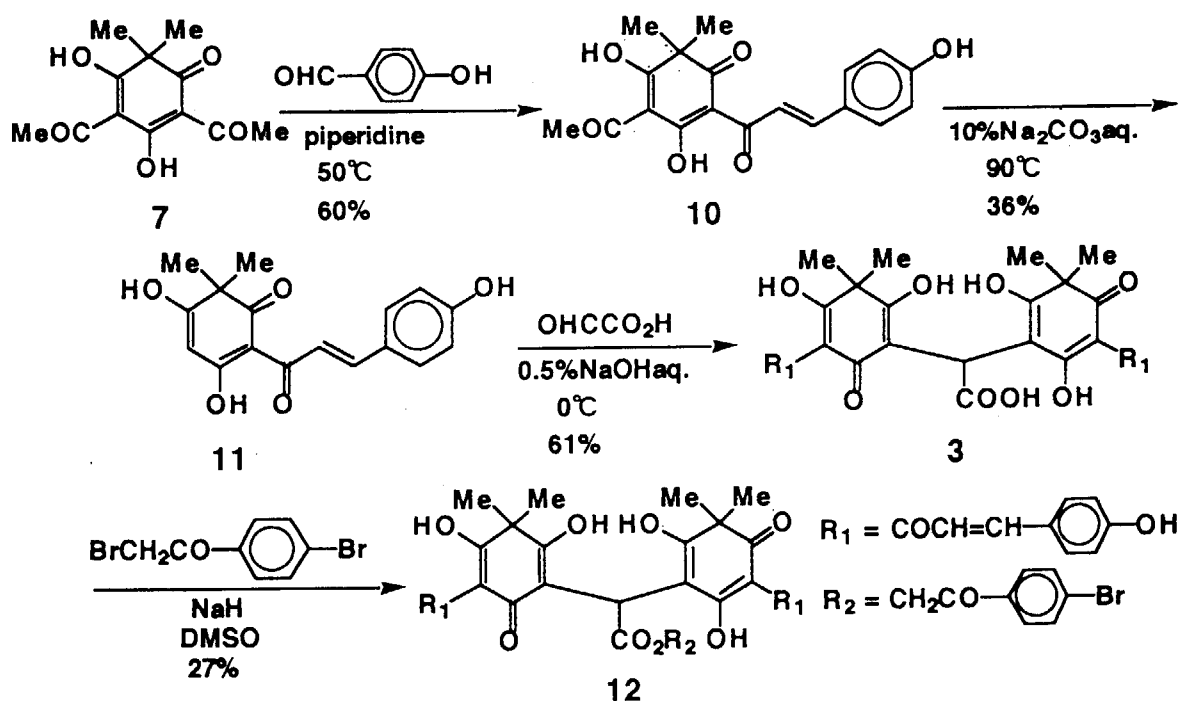
3.2 モデル化合物の合成とそれらの分光学的挙動

二量化基質の合成は、文献²³⁾を参考にフロログルシン (5) を出発原料としてジアセチル化、ジメチル化、脱アセチル化し (8) ¹³⁾を得た。収率は3段階で36.5%であった。これの1%水酸化ナトリウム水溶液中、グリオキシル酸を加え室温にて30分間攪拌したところ、目的物 (2) を25%で得た。収率が低いのは反応条件が強すぎるためではないかと考え、氷冷下0.5%水酸化ナトリウム水溶液中15分間攪拌したところ、目的物 (2) を53%で得ることができ、収率を向上させることができた (Scheme 2)。



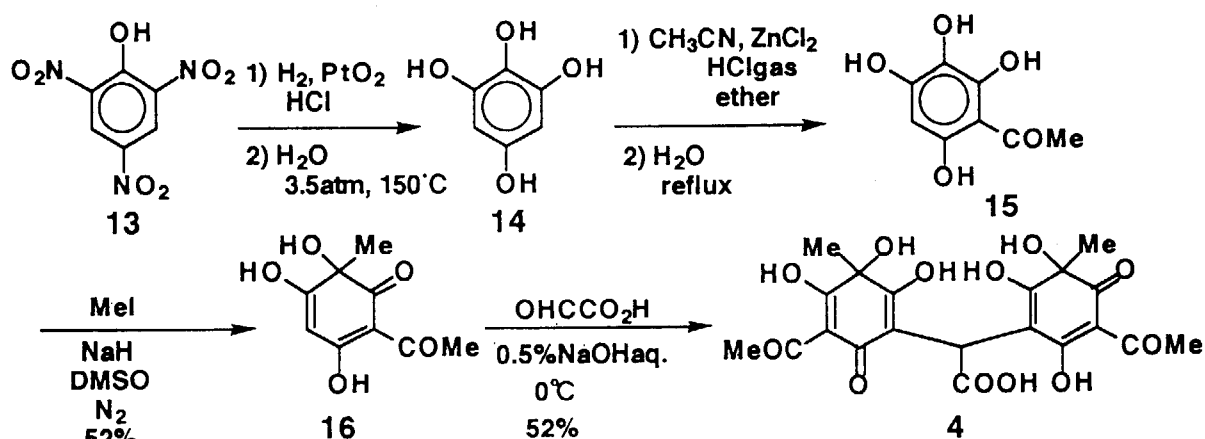
Scheme 2 Synthesis of model compound (2)

次に、プリカーサに近いシンナモイル基を有するモデル化合物を合成した。文献を参考に、ジアセチルフイリシン酸のアルドール縮合、脱アセチル化を経て (11) を得た¹³⁾。これを氷冷下グリオキシル酸とともに0.5%水酸化ナトリウム水溶液中15分間攪拌したところ目的物 (3) を61%で得た (Scheme 3)。



Scheme 3 Synthesis of model compound (3)

更に、シンナモイル基は持たないものの四級炭素上水酸基を有するモデル化合物の合成を行った。これはアセチルベンゼンテトラオール (15) ²⁴⁾ を出発原料としメチル化²⁵⁾ し (16) を得た。これを同様な条件下5分間攪拌したところ、目的物 (4) をジアステレオマー混合物として52%で得た (Scheme 4)。合成し得た3種のモデル化合物は、IR、MS、NMRにより構造を確認した。



Scheme 4 Synthesis of model compound (4)

IRスペクトルにおいて、モデル化合物 (3) は、プリカーサ同様カルボキシル基の吸収は広いカルボニル基の吸収にオーバーラップされ、明らかなピークは確認されなかった。モデル化合物 (2) のカルボキシル基の吸収は 1716cm^{-1} に観られる。モデル化合物 (4) のカルボキシル基の吸収は 1716cm^{-1} に観られる。これらのピークはそれぞれの二量化基質には観られないことから、明らかに二量化体にカルボキシル基が導入されていると推定される。

3種のモデル化合物のNMRは、それぞれプリカーサ同様複雑であった。これはそれぞれの互変異性体によるものと考えられる。種々測定溶媒を検討してみたが、この複雑さは改善されることはなかった。複雑ではあるが、 ^1H -NMRにおいて (2)、(3)、(4) それぞれのメチンプロトンは $\delta=5.13, 4.30$ (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$)、 4.41 ($\text{DMSO}-d_6$)、 4.57 (CDCl_3) に観測される。これらはプリカーサのメチンプロトンに比して若干高磁場である。カルボン酸プロトンのシグナルは観測できなかった。そこで ^{13}C -NMRにおいて比較してみた。 ^{13}C -NMRもプリカーサ同様それぞれ複雑であった。 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 、 $\text{Pyridine}-d_5$ を溶媒として用いても複雑さは改善されなかった。複雑ではあるが、 CDCl_3 を用いた場合は比較的シグナル強度が大きいことからこれを用いることとした (Table 1, 2)。(3)に関しては、シグナルが複雑なうえ、ブローディングもおこしており、明らかなケミカルシフトは帰属できなかった。) それぞれのメチン炭素は、(2)では $\delta=35.5, 36.3, 36.8$ (CDCl_3) に互変異性体の混合物として、(4)では $28.2, 28.6$ (CDCl_3) に互変異性体混合物及びジアステレオマーの混合物として観測される。また、カルボキシル基炭素は、それぞれ、(2)では $174.6, 175.1$ (CDCl_3) に互変異性体混合物のシグナルとして、(4)では $165.0, 165.2$ (CDCl_3) に互変異性体およびジオステレオマーの混合物として観測される。従って、プリカーサにおけるメチン炭素およびカルボキシル基の存在が確認された。

Table 1 22.6MHz ^{13}C -NMR data (δ ; ppm) of (8), Carthamin-type compound (17), and Precursor-type compound (2)

No.	8 DMSO- d_6	8 pyridine- d_5	Carthamin-type 17 pyridine- d_5	Precursor-type 2 CDCl_3
1	196.0	197.1	197.0	198.9
2	48.1	49.5	52.5, 52.8	44.5, 45.1
3	181.4	183.9	183.2	186.8
4	94.6	95.3	113.0	106.7, 108.3, 109.2, 110.1
5	187.8	188.7	183.2	186.8
6	104.9	106.0	107.5	106.7, 108.3, 109.2, 110.1
7	199.7	200.5	201.3	202.9, 203.1
8	27.7	28.4	28.4	29.0
9	24.1	24.9	22.7	24.3, 25.1
10			133.3, 133.4	33.5, 36.3, 36.8
11				174.6, 175.1

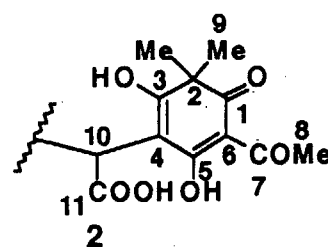
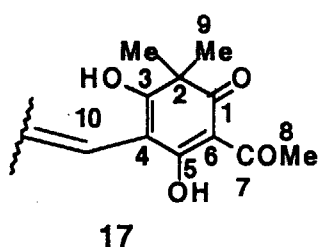
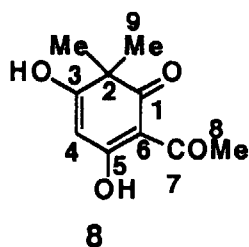
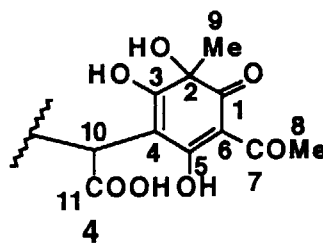
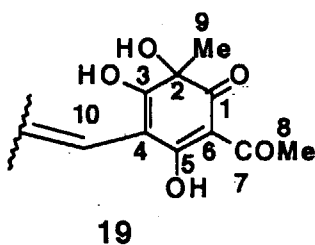
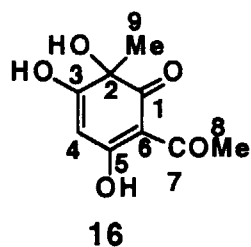


Table 2 22.6MHz ^{13}C -NMR data (δ ; ppm) of (16), Carthamin-type compound (19), and Precursor-type compound (4)

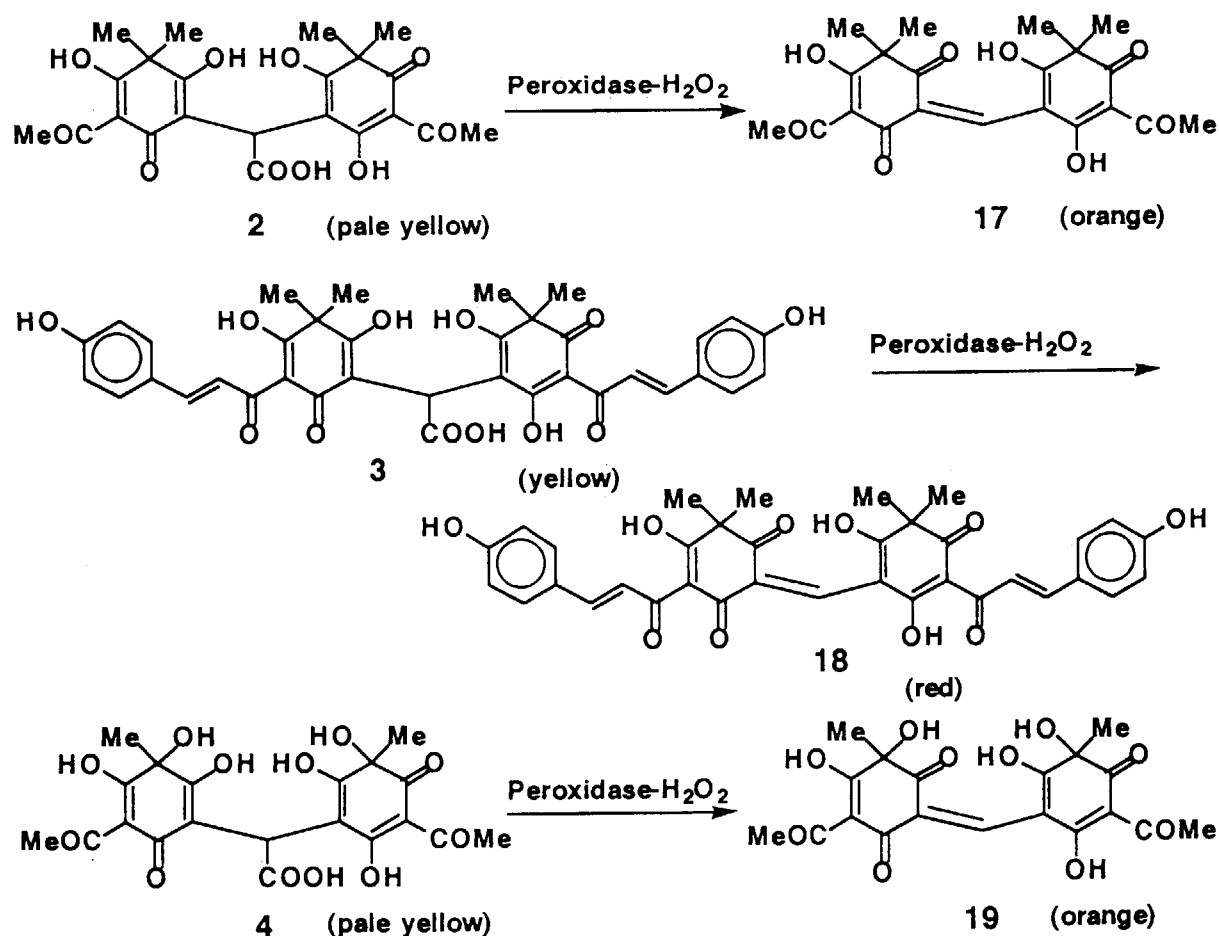
No.	16 DMSO- d_6	16 pyridine- d_5	Carthamin-type 19 pyridine- d_5	Precursor-type 4 CDCl $_3$
1	195.3	197.4	195.7, 195.8	198.5, 198.6, 198.8, 199.2
2	74.0	77.6	81.7, 83.0	74.4, 77.1, 79.1
3	179.2	186.9	185.0	187.5, 187.66, 187.75
4	95.2	94.0	111.3, 111.8	99.6, 100.5, 102.3, 102.4 102.5
5	188.4	188.0	185.8	193.1, 194.1, 194.3, 194.4
6	104.7	104.2	105.5, 106.0	105.4, 105.6, 109.4, 109.8
7	198.6	198.6	199.9, 200.0	201.56, 201.69, 201.72, 201.81, 201.87, 201.96
8	27.0	30.1	28.3, 28.5, 28.6	26.86, 26.99
9	27.0	27.9	28.3, 28.5, 28.6	25.86, 25.95
10			141.1, 142.6	28.2, 28.6
11				165.0, 165.2



3.3 プリカーサ及びモデル化合物のカルタミン及びカルタミン型化合物への変換反応

3種のモデル化合物の溶液を濾紙に吸着させ、Peroxidase-35% H_2O_2 水溶液を噴霧したところ容易に(2)は淡黄色から橙色に、(3)は淡黄色から紅色に、(4)は淡黄色から橙色に変化した。これらを濾紙から抽出し、文献^{12,13)}を参考に合成したカルタミン型モデル化合物類とTLCで比較しところ R_f 値が一致した。また、これら生成物をカラムクロマトグラフィーで分離しNMRスペクトルを比較した。その結果、プリカーサがカルタミンへ変換されるのと同様に、各プリカーサモデル化合物は相当するカルタミン型モデル化合物にそれぞれ変換されたことが確認された (Scheme 5)。これに対して、各々の

-プロモフェナシルエステル誘導体を同様に濾紙に吸着させPeroxidase-35% H_2O_2 水溶液を噴霧したところ変化は認められなかった。以上より、プリカーサモデル化合物のような特異な γ -ケト酸は容易にカルタミン型化合物へ変換されることが明らかになった。この反応性はプリカーサの推定構造式を強く支持するものである。



Scheme 5 The conversion of precursor-type compounds to carthamin-type compounds

3.4 変換反応のメカニズムの検討

プリカーサ及びモデル化合物の、カルタミン及びカルタミン型化合物への変換反応において、そのメカニズムは、ギ酸の脱離もしくは二酸化炭素の脱離の二つの可能性がある。また、容易に γ -ケト酸が脱離するのであろうかという疑問も残る。そこでメカニズムを明らかにするためにギ酸及び二酸化炭素の検出を行った。

それぞれの溶液を濾紙に吸着させPeroxidase-H₂O₂水溶液を噴霧する方法ではその抽出物のTLC観察から、それぞれの原料が多量に未反応であることが観られた。濾紙に吸着され表面だけで反応が進行しているためと考えられる。そこで、効率的な液相反応で行う必要がある。種々検討したところ、当研究室で培養を行っているベニバナカサのセルフリーホモジネートリン酸緩衝液中でも、酵素反応によりプリカーサ及びモデル化合物が、カルタミン及びカルタミン型化合物へほぼ定量的に変換されることが明らかになった。そこでこの系を用いることとした。

プリカーサモデル化合物を、ベニバナカサのセルフリーホモジネートのリン酸緩衝液中(0.2Mリン酸二水素ナトリウム pH8.2)密栓し攪拌した。反応液が目視にてそれぞれ変化が観られなくなったところで、反応溶液をHPLC(Column: Inertsil ODS-2 4.6×150mm (GL Sciences Inc.) ; Detector: UV210nm ; Eluent: 0.25%Phosphoric acid ; Flow rate: 0.8ml/min ; Retention time of formic acid: 3.79min)によりギ酸の検出を試みた。しかしギ酸は検出されなかった。カサ培地中の成分のピークとオーバーラップしていることも考えられることから、反応溶液を蒸留してからHPLCによりギ酸の検出を試みたが検出されなかった。

そこで二酸化炭素の検出を検討した。上記と同様に調製、反応させた溶液の反応器上部気体をシリンジにより採取、飽和水酸化カルシウム水溶液中に通したところ、極めて速い炭酸カルシウムの生成を確認し、二酸化炭素の脱離が確認された。同時に、空気のみを通した場合は炭酸カルシウムの白沈の生成は極めて遅くほとんど観られなかった。また、*p*-プロモフェナシルエステル誘導体を同様な反応に付し、二酸化炭素の検出を試みたが検出されなかった。

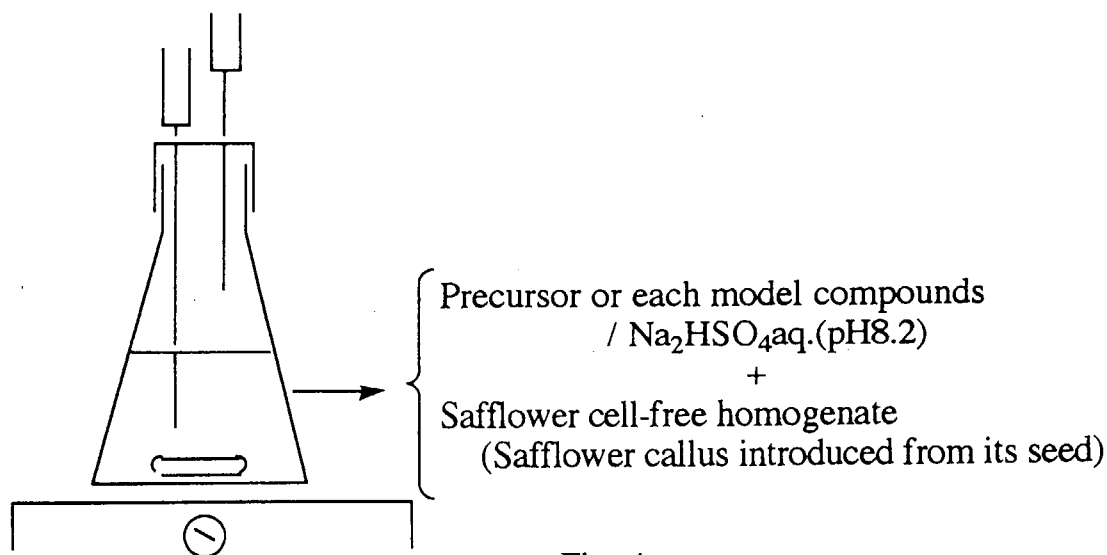
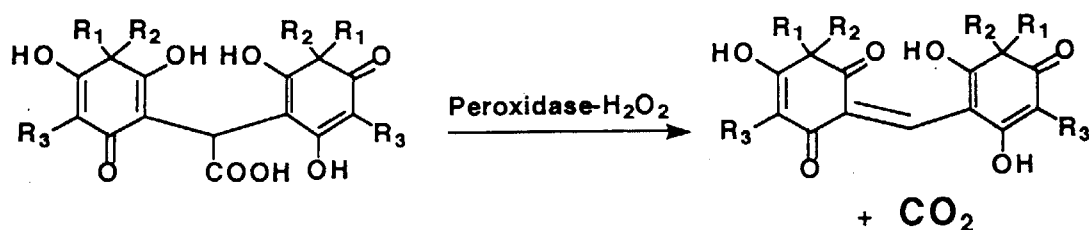


Fig. 4



2 : R₁ = R₂ = Me, R₃ = COMe

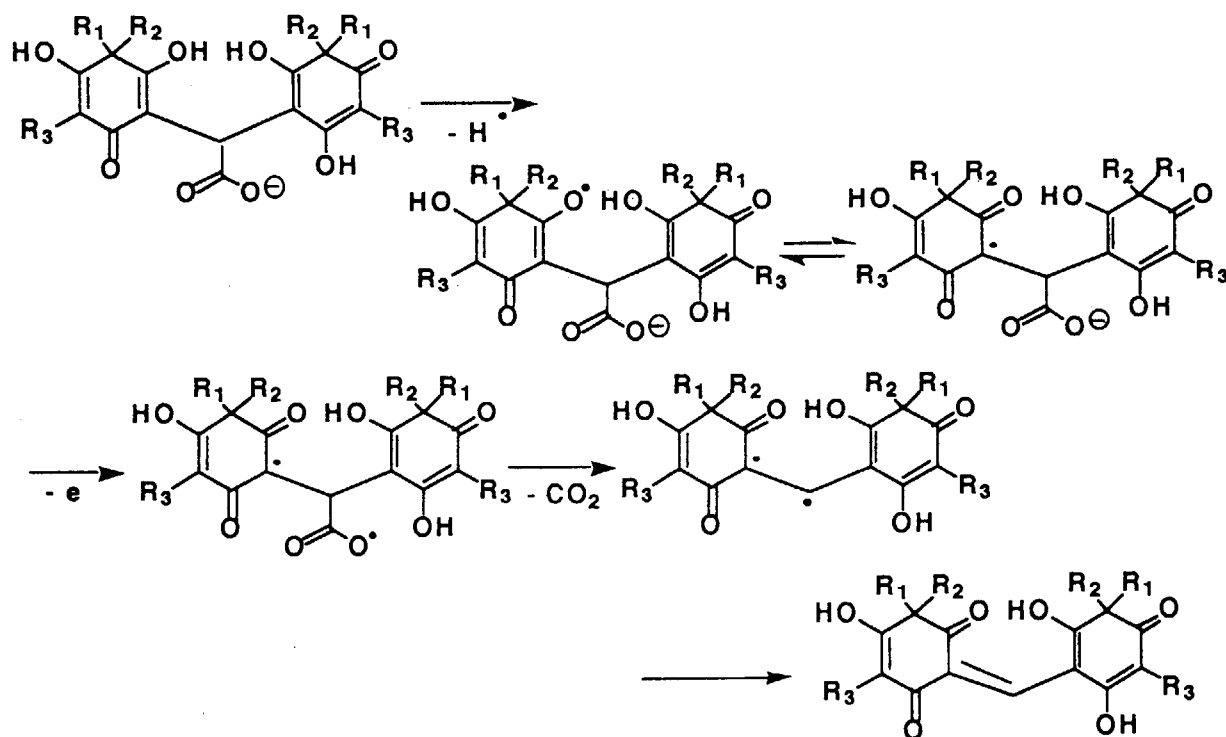
3 : R₁ = R₂ = Me, R₃ = *p*-hydroxycinnamoyl

4 : R₁ = Me, R₂ = OH, R₃ = COMe

Precursor : R₁ = β-C-D-glucopyranosyl, R₂ = OH, R₃ = *p*-hydroxycinnamoyl

Scheme 6

これらの結果から、プリカーサは酸化脱炭酸反応によりカルタミンに変換されることが明らかとなった。反応経路はScheme 7に示すような経路が推定される。先ずアルコキシラジカルが生成した後、次にカルボキシラジカルが生成する。カルボキシラジカルは一般に不安定であるために容易に脱炭酸して炭素ラジカルとなる。最後にこれらビラジカルがカップリングすることにより二重結合を形成する。しかしながら、プリカーサのような特異なγ-ケト酸が容易に脱炭酸反応を起こすことに関しては、γ-ケト酸の近傍の電子状態にさらに検討の必要があると考えられる。



2 : R₁ = R₂ = Me, R₃ = COMe

3 : R₁ = R₂ = Me, R₃ = *p*-hydroxycinnamoyl

4 : R₁ = Me, R₂ = OH, R₃ = COMe

Precursor : R₁ = β-C-D-glucopyranosyl, R₂ = OH, R₃ = *p*-hydroxycinnamoyl

Scheme 7

以上、第二章からプリカーサの推定構造式を導きだし、第三章ではモデル化合物の分光学的及び化学反応的挙動から推定構造式を支援し確認することができた。また、モデル化合物をベニバナカサのセルフリーホモジネート溶液処理により二酸化炭素を検出したことから、変換反応は酸化的脱炭酸反応を経ていることが明らかとなった。これらは紅花花弁中のカルタミンの生合成経路の最下流を初めて明らかにしたものであり、全生合成経路を明らかにするうえで大きな一歩になると思われる。

第三章 実験

2,6-ジアセチル-1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (6)

無水フロログルシン (5) (21.6g, 0.171mol) に三フッ化ホウ素酢酸コンプレックス (95ml) を加え、100°Cで2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸カリウム水溶液 (50g/1000ml) に添加し2時間攪拌した。吸引濾過後粗結晶を得た。乾燥した粗結晶をメタノール中 (100g/1000ml) 還流し熱時濾過した。濾液を減圧下濃縮し、濃縮残渣をメタノール-水から再結晶し、淡紅色結晶として2,6-ジアセチルフロログルシン (6) を得た。 (23.5g, 65.6%)

mp. 173~174°C (lit.²³⁾ 168~170°C)

FAB-MS m/z 211 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 3410, 2609, 1614, 1508, 1435, 1404, 1365, 1294, 1228, 1200, 1111, 966, 899, 818cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60MHz)

δ = 2.62 (6H, s, Ac×2), 5.91 (1H, s, Ar-H), 13.20 (2H, br. s, OH×2), 16.29 (1H, br. s, OH)

2,4-ジアセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (7)

2,6-ジアセチルフロログルシン (6) (10.0g, 47.6mmol) の無水メタノール (40ml) 溶液に、氷冷下28%ナトリウムメチラート (27.9g, 145mmol) 及びヨウ化メチル (9.0ml, 145mmol) を加え室温で24時間攪拌した。反応が不十分であることから、更に28%ナトリウムメチラート (18.6g, 96.4mmol) 及びヨウ化メチル (9.0ml, 145mmol) を加え室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、氷冷下2N HClに添加した。石油エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。わずかに石油エーテルが残る程度まで減圧下溶媒留去した。放置後、析出した2,4-ジアセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (7) を吸引濾過し淡黄色結晶として得た。 (8.2g, 72.3%)

mp. 58~60°C (lit.²³⁾ 60~61°C)

FAB-MS m/z 239 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 2974, 2951, 1672, 1558, 1456, 1362, 1117, 1095, 1028, 974, 831cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 1.47 (6H, s, Me×2), 2.63 (3H, s, Ac), 2.74 (3H, s, Ac), 18.86 (1H, s, chelated OH), 19.28 (1H, s, chelated OH)

2-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (8)

2,4-ジアセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (7) (5.0g, 21.0mmol) の80%硫酸溶液を80°Cで15分間攪拌した。反応混合物を氷冷下水に注いだ。吸引濾過後、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し無色結晶として2-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (8) を得た。 (3.0g,

72.9%)

mp. 172~173°C (lit.²³) 174~176°C)

FAB-MS m/z 197 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 2985, 2710, 2540, 1624, 1558, 1541, 1487, 1437, 1375, 1313, 1254, 1176, 1093, 845 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60MHz)

δ = 1.28 (6H, s, Me $\times$ 2), 2.47 (3H, s, Ac), 5.43 (1H, s, =CH—), 18.41 (1H, br. s, chelated OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, (insol. in CDCl₃), 22.6MHz)

δ = 24.1 (C-9), 27.7 (C-8), 48.1 (C-2), 94.6 (C-4), 104.9 (C-6), 181.4 (C-3), 187.8 (C-5), 196.0 (C-1), 199.7 (C-7)

(5-アセチル-2,6-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン) -1-イル
- (5-アセチル-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン) -1-イル
酢酸 (2)

2-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (8)
(300.0mg, 1.529mmol) を氷冷下0.5% 水酸化ナトリウム水溶液 (80ml) に溶解させた。
これにグリオキシル酸一水和物 (115.0mg, 1.249mmol) を添加した。氷冷下15分攪拌した
後に2N HClを滴下し酸性とした。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (トルエン:酢酸エチル:酢酸=100:40:1) により分離精製し、淡黄色結
晶として (5-アセチル-2,6-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン)
-1-イル- (5-アセチル-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン)
-1-イル酢酸 (2) (181.9mg, 53.1%) を得た。

mp. 102~105°C (dec.)

FAB-MS m/z 449 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 2985, 2933, 1716, 1670, 1633, 1558, 1475, 1437, 1383, 1362, 1263, 1213, 1190, 1090, 1026 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 1.41(s), 1.47(s) (12H, Me $\times$ 4), 2.55(s), 2.60(s), 2.70(s) and 2.75(s) (6H, Ac $\times$ 2), 5.13 (1H, s, >CH—), 18.44 (2H, m, chelated OH $\times$ 2)

¹³C-NMR (CDCl₃, 22.6MHz)

δ = 24.3, 25.1 (C-9a, 9b), 29.0 (C-8), 35.5, 36.3, 36.8 (C-10), 44.5, 45.1 (C-2), 106.7, 108.3, 109.2, 110.1 (C-4, 6), 174.6, 175.1 (C-11), 186.8 (C-3, 5), 198.9 (C-1), 202.9, 203.1 (C-7)

4-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロ
ヘキサジエン-1-オン (10)

2,4-ジアセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (7)

(2.00g, 8.39mmol) と4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.03g, 8.43mmol) をよく混合し、これにピペリジンを (2ml) 添加した。これを50°Cで3時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出後、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸= 100：20：1→100：40：1) により分離精製し黄色結晶として4-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (10) (1.72g, 59.8%) を得た。

mp. 205~207°C (lit.) 205~207°C)

EI-MS m/z 342 (M)⁺

IR (KBr) 3194, 1601, 1552, 1514, 1471, 1435, 1421, 1360, 1279, 1227, 1167, 1092, 982, 833 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 1.38 (6H, s, Me×2), 2.62 (3H, s, Ac), 6.89 and 7.64 (each 2H, d, J = 9.0Hz, Ar-H) 7.99 (2H, s, trans-CH=CH-), 10.28 (1H, br. s, OH), 18.58 (1H, br. s, chelated OH)

3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (11)

4-アセチル-3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (10) (1.00g, 2.92mmol) の10%炭酸ナトリウム水溶液 (100ml) を90°Cで4時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出後、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸= 100：40：1→100：60：1) により分離精製し淡紅色結晶として3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (11) (315.2mg, 35.9%) を得た。

mp. 195~197°C (lit.¹³) 204~206°C)

FAB-MS m/z 301 (M)⁺

IR (KBr) 3178, 2926, 1653, 1614, 1593, 1520, 1497, 1479, 1465, 1437, 1414, 1308, 1284, 1234, 1165, 1045, 980, 829 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60MHz)

δ = 1.33 (6H, s, Me×2), 5.50 (1H, s, =CH-), 6.87 and 7.58 (each 2H, d, J = 9.0Hz, Ar-H) 7.76, 8.16 (each 1H, d, J = 16.2Hz, trans-CH=CH-), 19.42 (1H, br. s, chelated OH)

[2,6-ジヒドロキシ-5- (4-ヒドロキシシンナモイル) -3,3-ジメチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン]-1-イル-[2,4-ジヒドロキシ-5- (4-ヒドロキシシンナモイル) -3,3-ジメチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン]-1-イル酢酸 (3)

3,5-ジヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシシンナモイル) -6,6-ジメチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (11) (300.0mg, 0.999mmol) を氷冷下0.5% 水酸化ナトリウム水溶液 (80ml)

に溶解させた。これにグリオキシル酸一水和物 (75.0mg, 0.815mmol) を添加した。氷冷下15分攪拌した後に2N HClを滴下し酸性とした。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸=100：60：1) により分離精製し、黄色結晶として[2,6-ジヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシシンナモイル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン]-1-イル-[2,4-ジヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシシンナモイル)-3,3-ジメチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン]-1-イル酢酸 (3) (198.8mg, 60.6%) を得た。

mp. 195°C (dec.)

FAB-MS m/z 657 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 3365, 1653, 1646, 1618, 1599, 1516, 1491, 1417, 1277, 1211, 1169, 1090, 982, 831 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60MHz)

δ = 1.25 (s) and 1.31 (s) (12H, Me×4), 4.41 (1H, s, >CH—), 6.88 and 7.62 (each 4H, d, J = 9.0Hz, Ar-H), 7.99 (4H, s, trans—CH=CH—), 19.01 (2H, br. s, chelated OH×2)

1,2,3,5-テトラヒドロキシベンゼン (14)

市販の (和光純薬工業 (株)、乾燥含量98%、水分含量15~25%) ピクリン酸 (13) (92g) に、蒸留水 (850ml)、濃塩酸 (142ml)、Adams触媒 (PtO₂, 300mg) を加え、接触水素還元した。反応液を吸引濾過した後、濾液を減圧下水を留去した。残渣の半分量を蒸留水 (1200ml) に溶解し、オートクレーブ (3.5atm, 150°C) で8時間加水分解した。加水分解した溶液は濾過後、減圧下水を留去した。残り半分量も同様に行った。濃縮残渣からエーテルで抽出し1,2,3,5-テトラヒドロキシベンゼン (14) (31.2g) を得た。

mp. 163~165°C (lit.²⁶) 163~165°C)

2-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロキシベンゼン (15)

1,2,3,5-テトラヒドロキシベンゼン (14) (20.0g, 141mmol) の無水エーテル (200ml) 中に、塩化亜鉛 (5.00g, 36.7mmol)、無水アセトニトリル (16.6ml, 318mmol) を加え、氷冷下塩化水素ガスを通気した。冷凍庫内で一晩放置した後、デカンテーションによりエーテルを除去した。残渣をエーテルで洗浄し、蒸留水 (600ml) を加え残分エーテルを除去後、3時間還流し加水分解に付した。活性炭を加え10分間還流した後熱時濾過し、活性炭を除去した。母液を自然冷却し、吸引濾過することにより暗緑色針状晶として2-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロキシベンゼン (15) (13.0g, 50.1%) を得た。

mp. 237~238°C (lit.²⁴) 236~238°C)

2-アセチル-3,5,6-トリヒドロキシ-6-メチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (16)

2-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロキシベンゼン (15) (2.025g, 11.0mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20ml) 溶液を水冷し窒素を通気した。これに無水トルエンで洗浄した

60%水素化ナトリウム (0.88g, 22.0mmol) をゆっくり滴下した。水素の発生が終了したところでヨウ化メチル (6.245g, 44.0mmol) を滴下した。15分間攪拌した後、反応混合物を氷冷下2N HClに滴下した。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル：酢酸=5：3：1) により分離精製し、淡黄色結晶として2-アセチル-3,5,6-トリヒドロキシ-6-メチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (16) (1.137g, 52.2%) を得た。

mp. 126~127°C (lit.²⁵⁾ 126~127°C)

EI-MS m/z 198 (M)⁺

IR (KBr) 3338, 3184, 3084, 2983, 2931, 1670, 1639, 1520, 1471, 1396, 1354, 1279, 1219, 1171, 1109, 1061, 962, 920, 860 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 +DMSO- d_6 , 60MHz)

δ = 1.59 (3H, s, Me), 2.57 (3H, s, Ac), 5.46 (1H, s, =CH-), 18.21 (1H, br. s, chelated OH)

¹³C-NMR (DMSO- d_6 , (insol. in CDCl_3), 22.6MHz)

δ = 27.0 (C-8, 9), 74.0 (C-2), 95.2 (C-4), 104.7 (C-6), 179.1 (C-3), 188.4 (C-5), 195.3 (C-1), 198.6 (C-7)

(5-アセチル-2,3,6-トリヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン)-1-イル
- (5-アセチル-2,3,4-トリヒドロキシ-3-メチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン)-1-イル
酢酸 (4)

2-アセチル-3,5,6-トリヒドロキシ-6-メチル-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (16) (819.9mg, 4.137mmol) を氷冷下0.5% 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) に溶解させた。これにすばやくグリオキシル酸一水和物 (1.9041g, 20.685mmol) を添加した。氷冷下15分攪拌した後に2N HClを滴下し酸性とした。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル：ギ酸=5：3：1) により分離精製し、淡黄色結晶として (5-アセチル-2,3,6-トリヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-1,5-シクロヘキサジエン)-1-イル- (5-アセチル-2,3,4-トリヒドロキシ-3-メチル-6-オキソ-1,4-シクロヘキサジエン)-1-イル酢酸 (4) (485.9mg, 51.9%) を得た。4種異性体が存在するが、分離は行わず混合物として扱った。

FAB-MS m/z 453 ($M+H$)⁺

IR (KBr) 3086, 2985, 2933, 1716, 1670, 1633, 1558, 1475, 1437, 1383, 1263, 1213, 1190, 1090, 1026, 798 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 1.27 (br. s), 1.50 (br. s) (6H, Me), 2.57 (s), 2.61(s) (6H, Ac), 4.57 (s), 4.60(s) (1H, >CH-), 18.68 (2H, br. s, chelated OH $\times$ 2)

¹³C-NMR (CDCl_3 , 22.6MHz)

δ = 25.86, 25.95 (C-9), 26.86, 26.99 (C-8), 28.2, 28.6, (C-10), 74.4, 77.1

79.1 (C-2), 99.6, 100.5, 102.3, 102.4, 102.5 (C-4), 105.4, 105.6, 109.4, 109.8 (C-6), 165.0, 165.2 (C-11), 187.5, 187.66, 187.75 (C-3), 193.1, 194.1, 194.3, 194.4 (C-5), 198.5, 198.6, 198.8, 199.2 (C-1), 201.56, 201.69, 201.72, 201.81, 201.87, 201.96 (C-7)

ベニバナの種からの組織培養

1. 器具の洗浄及び滅菌

植物組織培養で用いたガラス器具は、クレンザーを用い洗浄後、蒸留水で濯ぎ乾燥したものを用了。ガラス器具の滅菌には乾熱滅菌法を用いた。ピペット等はアルミホイルで包み、乾燥器内160°Cで60分間乾熱滅菌した。滅菌終了後は、紫外線滅菌灯の点灯している滅菌箱に保管した。ピンセットなどの金属器具は、滅菌用70%エタノール水溶液でよく拭いた後、クリーンベンチ内のバーナーでよく焼いて滅菌した。また、作業はクリーンベンチ内で行った。

2. 基本培地

MS培地²⁷⁾を基本培地とした。培地水（蒸留水を更にイオン交換したものを使用）1000mlに対して、サッカロース 30gの割合で加え溶解させ、次いでMS-1 20ml、MS-2~4 10ml、MS-5 5mlの割合で添加し、0.2N KOHを用いてpH5.7~5.8に合わせMS基本培地とした。

3. 植物生長調整物質

オーキシシンとして2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D) を用い、1mg/lの濃度でMS基本培地に添加した。サイトカイニンとしてベンジルアデニン (BA) を用い0.5mg/lの濃度でMS基本培地に添加した。

4. 固体培地

固化剤としてジェランガムを用い2g/lの濃度の割合でMS基本培地に添加した。

5. 培地の滅菌

滅菌用オートクレーブにより121°Cで20分間滅菌を行った。

6. カルスの誘導及び継代培養

カルス化させ易い方法として種子（品種：もがみ）からカルスの誘導を行った。先ず、種を70%エタノール水溶液に浸した後、クリーンベンチ内のバーナーの弱火で軽く2~3回焼いた。焼いた殻を滅菌したペンチで割り内部の胚種を細かく切り取り培地に植え込んだ。このシャーレに蓋をしてパラフィルムを巻き、25°Cで16時間明所/8時間暗所のサイクル

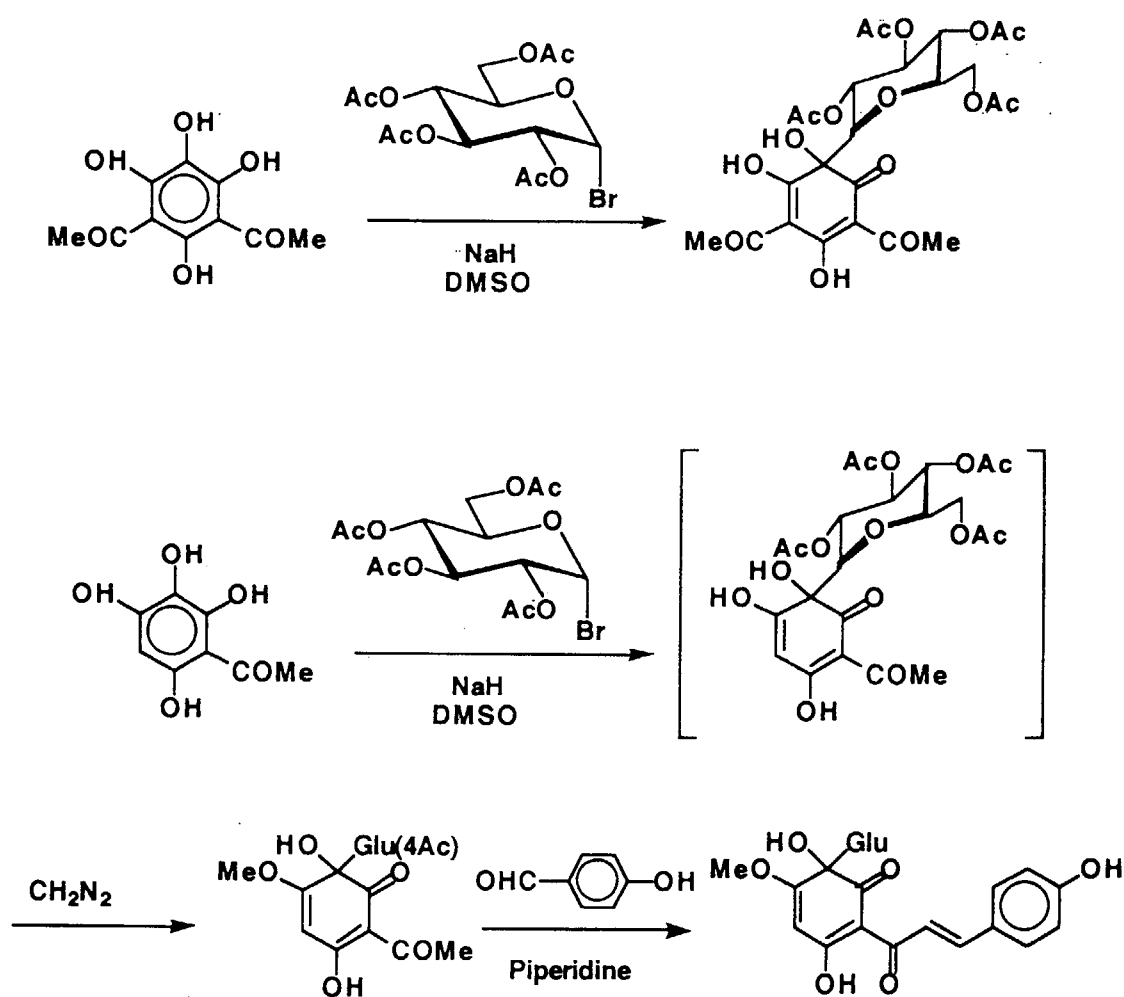
で培養した。約2週間でカルス化された。1ヶ月目で、カルスの塊の先端部分の良い状態のところを選びピンセットで新たな培地に植えかえた。使用した培地の2,4-Dは0.2mg/l、BAは1mg/lと変更した。以後は植物生長調整物質の濃度をこのままとし、16時間明所／8時間暗所のサイクルで培養し、1ヶ月ごとに継代した。

第四章 C-β-D-グルコピラノシルフロログルシン誘導体

及びC-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体の合成

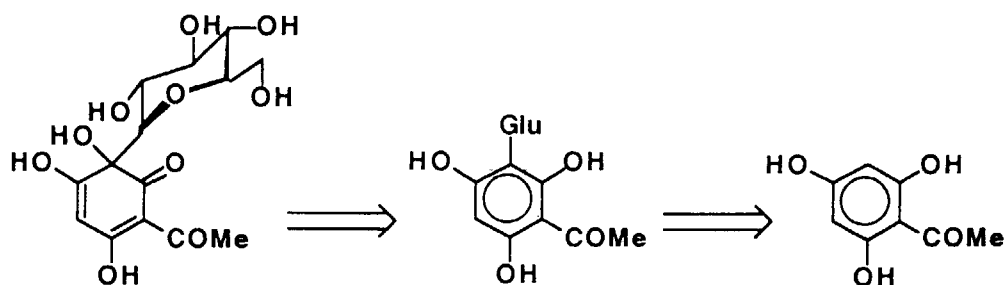
4.1 はじめに

プリカーサを含め、紅花花弁中の主色素5成分の構造が天然物サイドから明らかとなった。しかし、いずれの色素成分も未だ合成されていない。これは、構造が特異なC-β-D-グルコピラノシルヘキサジエノン構造を有するために合成的に困難であるからと考えられる。C-β-D-グルコピラノシルヘキサジエノン構造を有する化合物の合成は、小原ら^{12,28)}、佐藤ら²⁵⁾によりそれぞれ一段階でなされている (Scheme 1)。しかし収率が低く、未だその後の紅花色素成分の全合成に導かれていない。従って、これら色素成分を合成することは、構造決定、合成の両面から意義あるものと考えられる。



Scheme 1

著者は、C-グルコピラノシルヘキサジエノン構造の合成を二段階として考えることがメリットがあるのではないかと考えた。先ず一段階目で、C-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体を合成し、二段階目で、それ自身もしくはその誘導体を酸化しシクロヘキサジエノン構造へ導く方法である。天然物においても、C-グリコシルフラボノイド²⁹⁾が、多くはないが近年見いだされている。紅花花卉中においても、C-グリコシルフラボノイドが生合成の中間体であり、それが最終的に酸化されることにより特異な構造に変換されると考えられる (Scheme 2)。



Scheme 2

4.2 C-グリコシル化反応について

最近、植物から単離したC-グリコシルフラボノイド (Fig. 1) のいくつかは、DNA結合活性³⁰⁾や血圧降下作用³¹⁾を示した。C-グリコシルフラボノイドの合成は、今までは主にFriedel-Crafts型反応やKoenigs-Knorrグリコシル化反応によって成されてきた。しかし、これらの反応は一般に収率が低い。

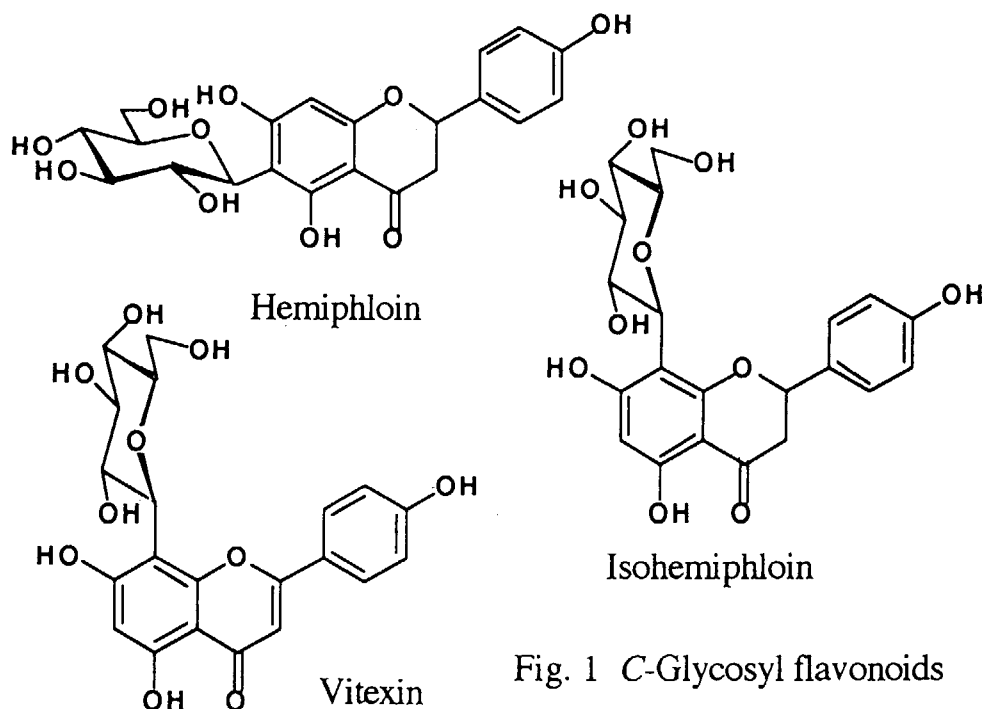


Fig. 1 C-Glycosyl flavonoids

最近、抗腫瘍活性等有用な生理活性を示すアリール C-グリコシド³²⁾ が次々と見いだされている (Fig. 2)。これらの構造的特徴は、有機合成化学者を刺激し、アリール C-グリコシド合成に関する種々の方法論を見いださせている。

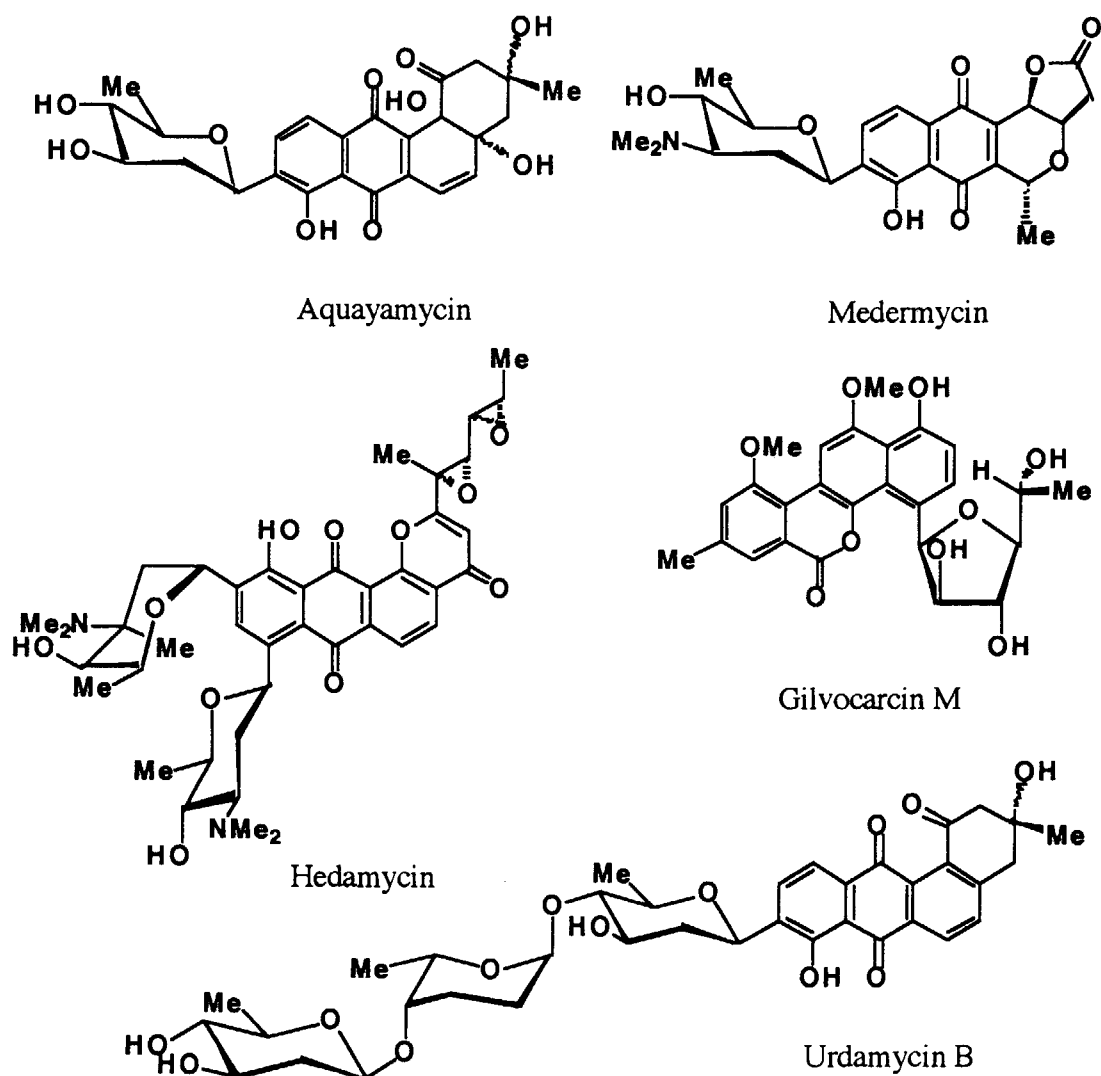
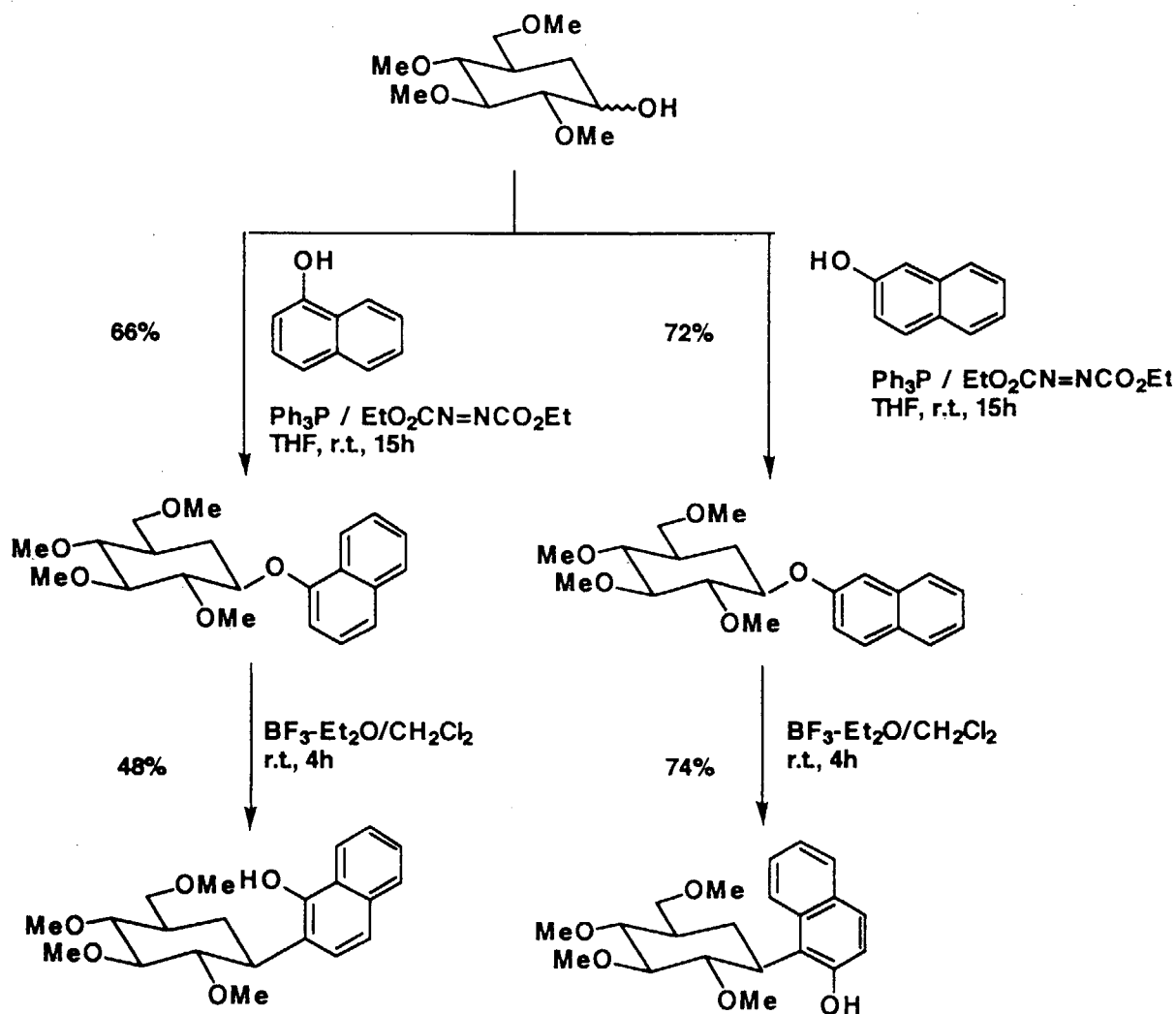


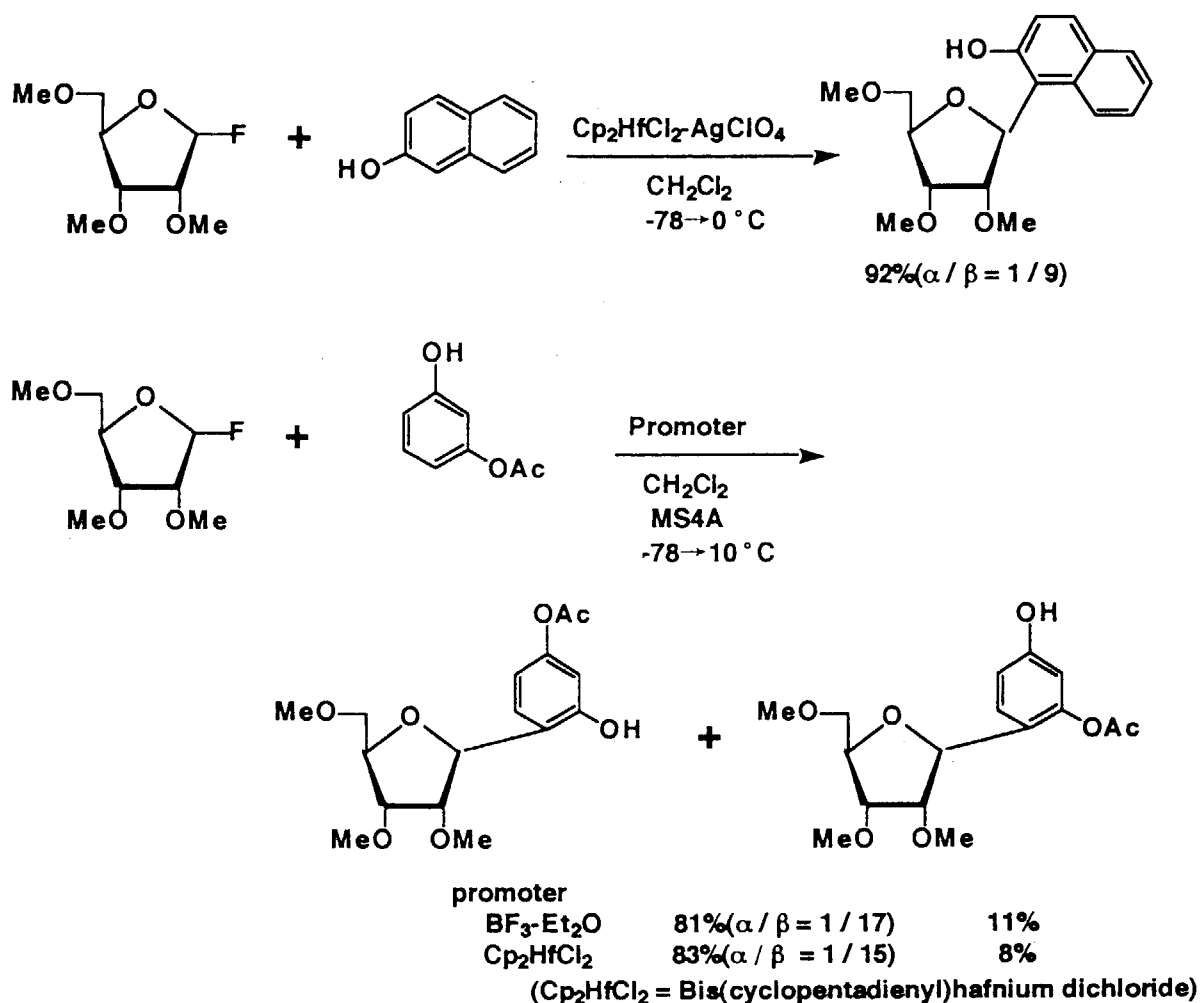
Fig. 2 Aryl C-glycosides showing antitumor activity

米谷ら³³⁾ は、ナフトールをアグリコンとする O-グリコシドに三フッ化ホウ素を作用させると位置選択的に *ortho* 位に転位し、C-グリコシドが生成するという興味深い反応を見いだした (Scheme 3)。また、これと同時期に鈴木ら³⁴⁾ は、フッ化糖とフェノール類を、ハフノセンと爆発性のある過塩素酸銀の複合活性化剤の存在下で反応させ、O-グリコシドを先ず生成させ、昇温させることで *ortho* 位に転位し目的とする C-グリコシドを位置及び立体

選択的に得られることを見いだした (Scheme 4)。いわゆるO→Cグリコシド転位反応である。しかしながら、鈴木らもこの方法でレゾルシノール誘導体までは検討しているものの、フロログルシン誘導体をアクセプターとした場合の検討は行っていない。従って、立体障害の考えられるフロログルシン誘導体、フロロアセトフェノン誘導体に効率良く応用性のあるグリコシル化の方法を開発することは、紅花の色素成分を合成する上で有用と考えられる。



Scheme 3



Scheme 4

4.3 糖供与体、糖受容体、活性化剤

以上これまでの方法論を参考に、著者の場合もC-β-D-グルコピラノシルフロログルシン誘導体、C-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体を、O→Cグリコシド転位反応を利用し合成可能かどうか検討することとした。

ドナー（糖供与体）としては2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl fluoride³⁵⁾と2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosyl fluoride³⁵⁾のフッ化糖を選択した。フッ化糖を用いるグリコシル化反応に関しては、1981年向山ら³⁷⁾により報告されている。それは、C-F結合が強いために反応性が乏しいとされていたフッ化糖を、二塩化スズと過塩素酸銀の複合活性化剤が特異的に活性化するという発見に基づくものである。フッ化糖の通常の条件での低い反応性は、逆に糖供与体の取り扱いの容易さという利点にもなる。また、高い反応性に加え、立体選択性に優れていること、温和な条件下で進行することもフッ化糖を選択した理由である。

アクチベータ（活性化剤）としてはハードなルイス塩基であるフッ化糖に対しハードなルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いることとした。鈴木らは $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2 \cdot \text{AgClO}_4$ 複合活性化剤

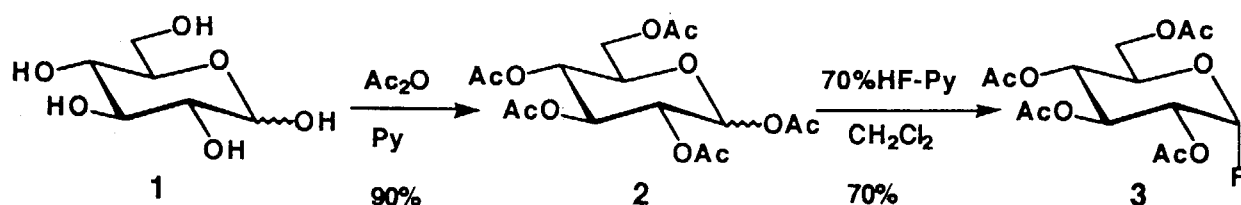
を用いているが、 Cp_2HfCl_2 は高価であり、 AgClO_4 は爆発の危険性があることから、これらを用いての大量合成は困難である。そこで $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いることとした。

アクセプター（糖受容体）としてはフロログルシン、フロロアセトフェノンに種々の保護基を導入したもの、またその誘導体を用いることとした。フロログルシン、フロロアセトフェノンの無保護のままではフェノール性水酸基に BF_3 が付加してしまい、 BF_3 がグリコシル化に有効に働けないことが予期されることから保護基を導入することとした。また、その後の脱保護を考慮して、酸もしくはアルカリ性条件下で容易に脱保護できるものを選択した。

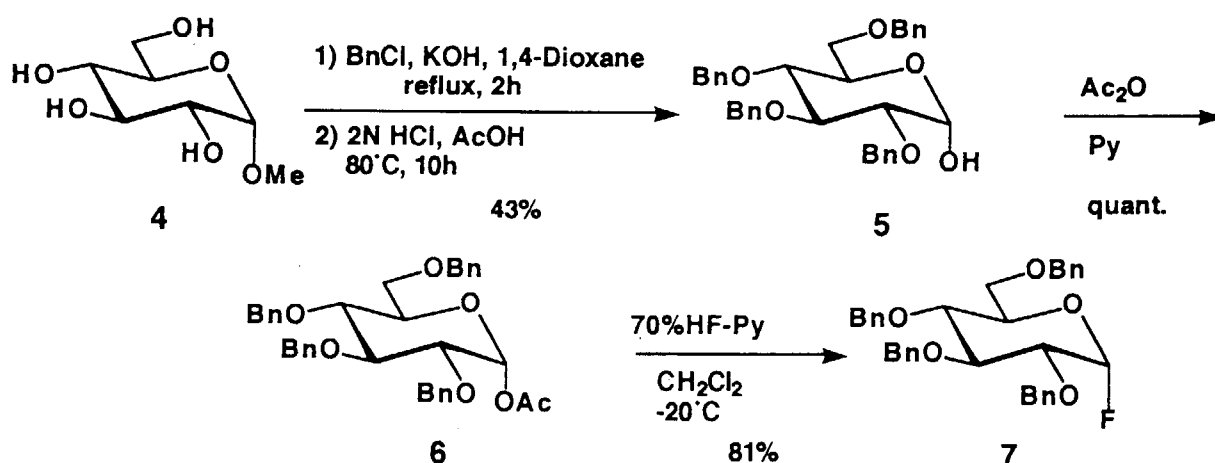
4.4 ドナー（糖供与体）の調製

フッ化糖として、アセチル基で保護された2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl fluoride (3) とベンジル基で保護された2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl fluoride (7) の二種のグルコシルドナーを、文献を参考に合成した。

アセチルフッ化糖 (3) は、D-グルコピランノースをペンタアセチル化後、その塩化メチレン中70%フッ化水素—ピリジンを添加することにより1位を α 位にフッ素化し得た。収率は2段階で63%であった (Scheme 5)。ベンジルフッ化糖 (7) は次のようにして得た。 α -メチル-D-グルコピランノースをベンジル化し、加水分解により1位を水酸基とした後アセチル化した。-20°C下これの塩化メチレン中70%フッ化水素—ピリジンを作用することにより1位を α 位にフッ素化し得た。収率は4段階で35%であった (Scheme 6)。



Scheme 5 Synthesis of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl fluoride

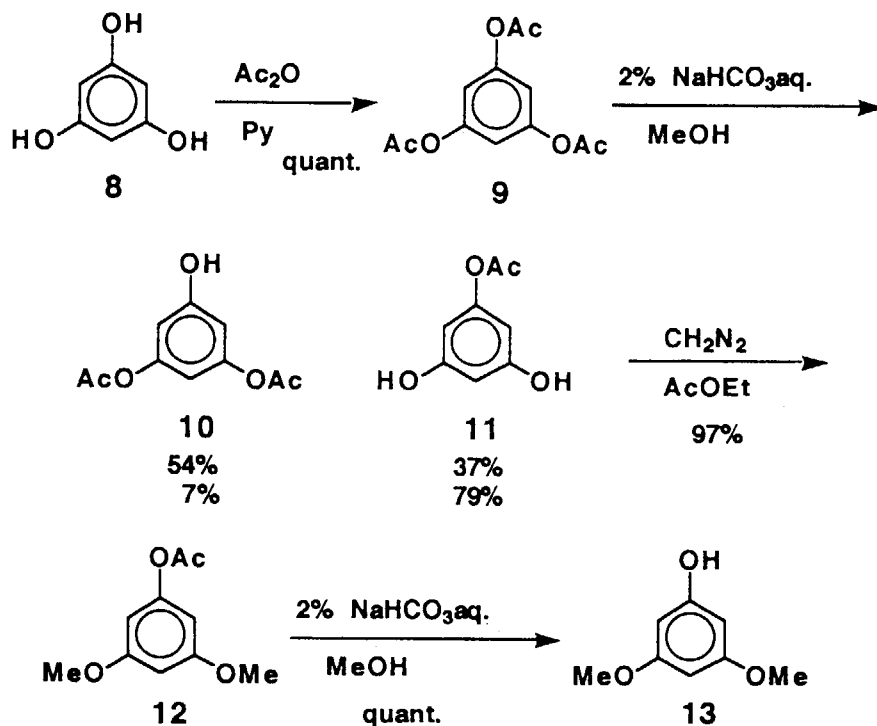


Scheme 6 Synthesis of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl fluoride

4.5 アクセプター（糖受容体）の調製

4.5.1 フロログルシン誘導体アクセプター（糖受容体）の調製

フロログルシン誘導体としてはジアセテートとビスメチルエーテルを Scheme 7 に示すように合成した。フロログルシンのトリアセチル (9) を、希アルカリ水溶液により適当なところで反応を停止し、ジアセテート (10)、モノアセテート (11) をそれぞれ得た。モノアセテート (11) をジアゾメタンによりメチル化した後、アルカリ水溶液により脱アセチル化しジメチルフロログルシン (13) を得た。



Scheme 7

4.5.2 フロロアセトフェノン誘導体アクセプター（糖受容体）の調製

フロロアセトフェノン誘導体としては4-エーテル保護体、2,4-ジエーテル保護体、2-エステル-4-エーテル保護体、2,6-ジエーテル保護体を以下に示すように合成した。また、2',4,4'-トリベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン、4',7-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシフラボンも合成した。

先ず常法に従い、Hoesch反応によりフロロアセトフェノン (14) を得た。これをジアゾメタンにより位置選択的にメチル化をおこない2,4-ジメチル体 (15) を得た。反応は4-メチル体 (16) で停止できなかったことから、原料の消失したところで反応を停止し、2,4-ジメチル体 (15) を84%で、4-メチル体 (16) を17%で得た (Scheme 8)。また、2,4-ジメチル体 (15) を、3当量のトリメチルシリルクロリドと3当量のヨウ化ナトリウムの存在下還流することにより、位置選択的に脱メチル化し4-メチル体 (16) を74%で得た (Scheme 9)。

2,4-ジエーテル保護体のうちメトキシメチル基を有する化合物は次のように合成した

(Scheme 9)。

フロロアセトフェノン (14) の塩化メチレン中N-エチルジイソプロピルアミン存在下、クロロメチルメチルエーテルにより位置選択的に2,4-ジメトキシメチル保護した。(17)の収率は75%であった。4-メチル体 (16) の塩化メチレン中N-エチルジイソプロピルアミン存在下、氷冷下クロロメチルメチルエーテルを作用させメトキシメチル保護した。(18)の収率は61%であった。

2-エステル-4-エーテル保護体の合成は以下のようにおこなった。

4-メチル (16) の塩化メチレン中N-エチルジイソプロピルアミン存在下、塩化ベンゾイルを作用させ2-ベンゾイル-4-メチル体 (19) を得た。収率は81%であった。

4-メチル (16) をアセチル化した後、2当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させ、選択的にひとつのアセチル基を脱保護し2-アセチル-4-メチル体 (21) を得た。収率は90%であった。

2,4-ジエーテル保護体は以下のように合成した (Scheme 10)。

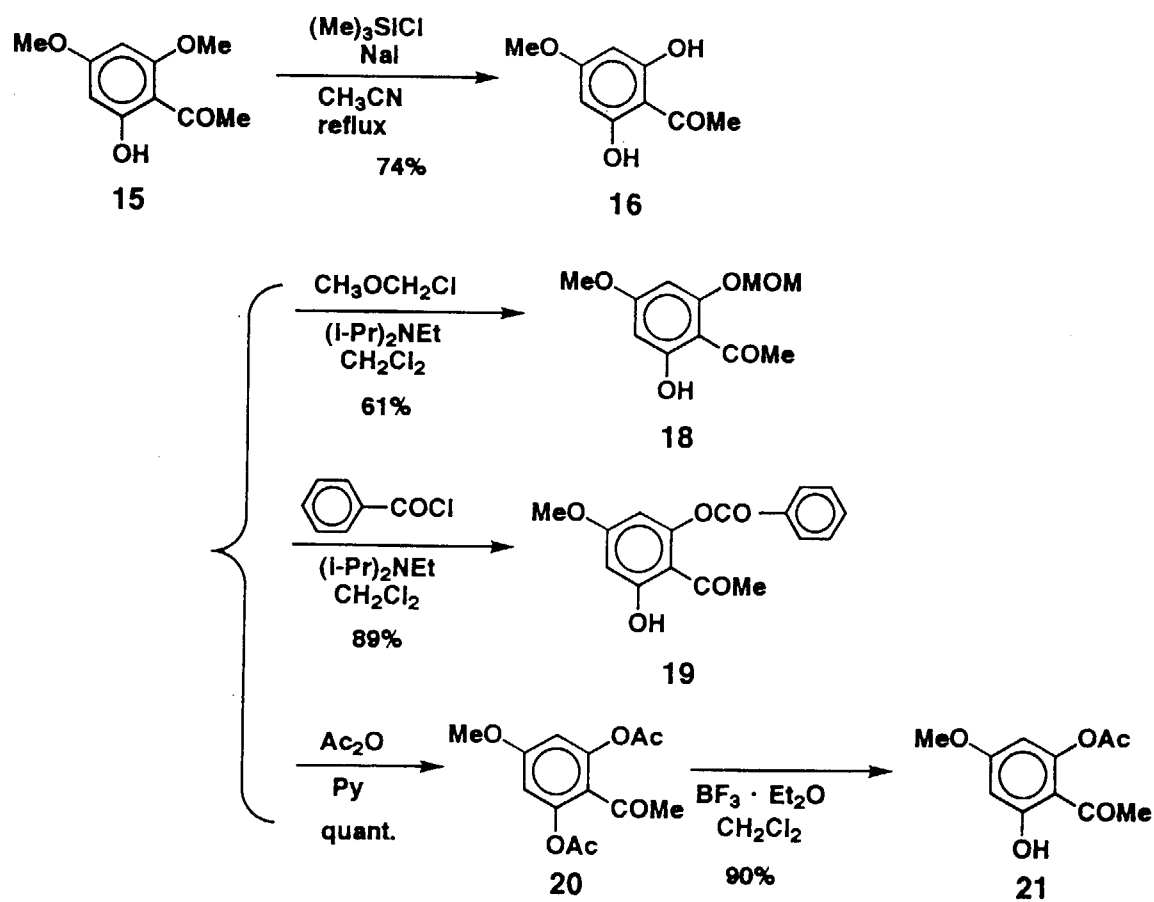
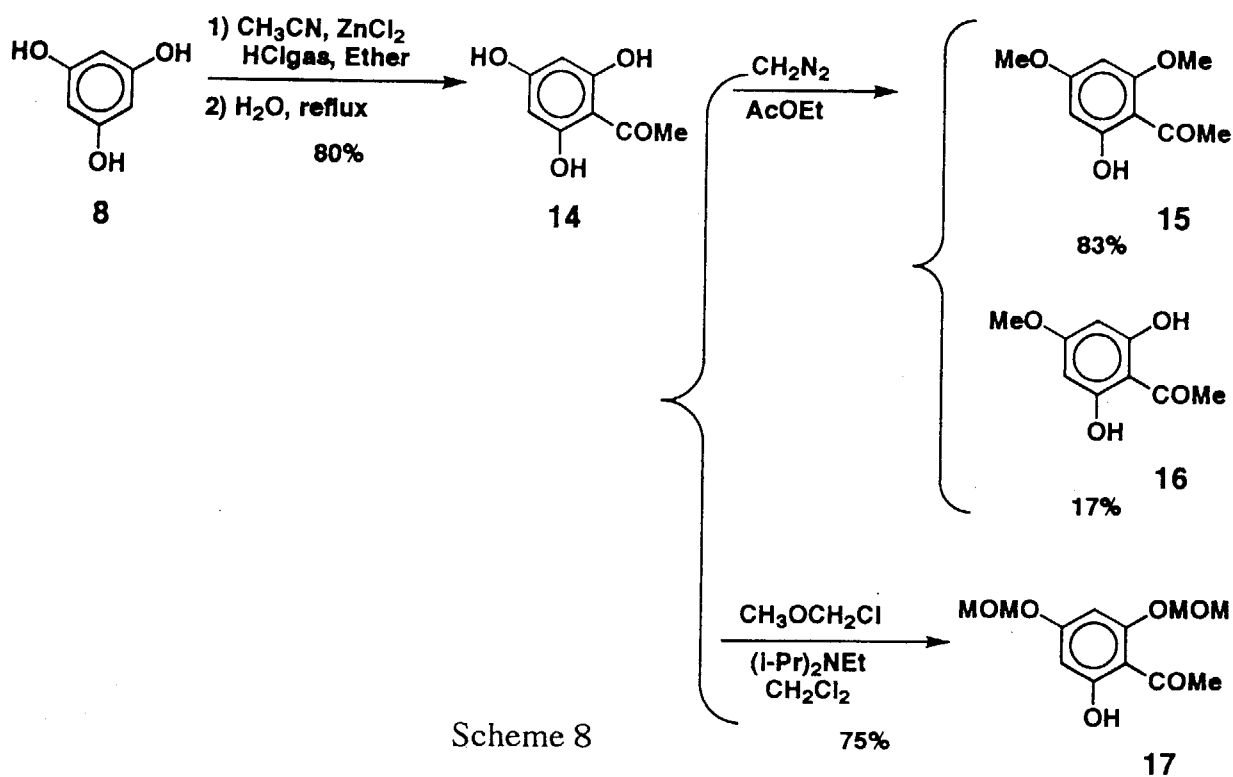
フロロアセトフェノンのDMSO溶液中、80°Cで3当量ずつのベンジルクロリドと炭酸カリウムを作用させ、トリベンジルフロロアセトフェノン (22) を得た。収率は79%であった。2当量ずつ作用させた場合は、生成した2,4-ジ-O-ベンジルと2,4-O-5-C-トリベンジルの分離が困難であることから、トリ-O-ベンジルとした。次に、50°Cにて2当量ずつのトリメチルシリルクロリドとヨウ化ナトリウムを作用させ、望む2,4-ジベンジル体 (23) を85%で得た。

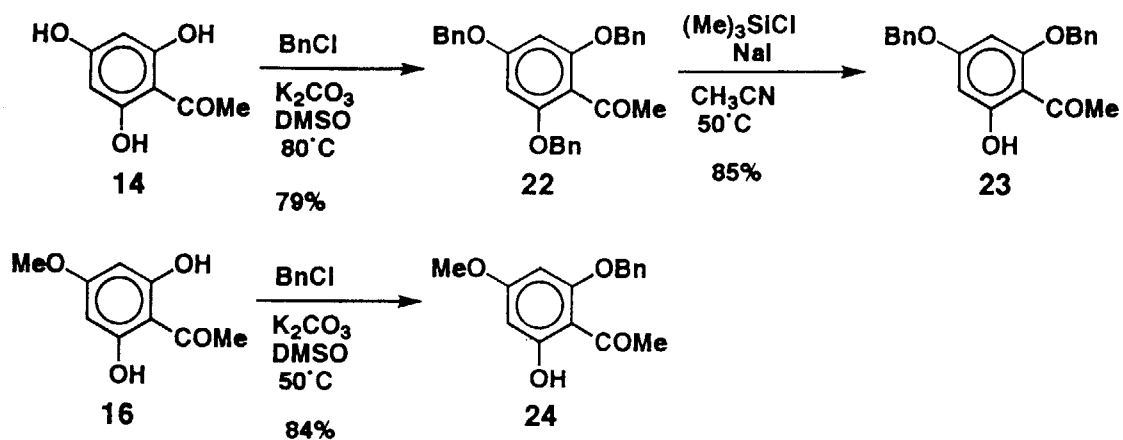
また、4-メチル体 (16) のDMSO溶液中、80°Cにて1当量ずつのベンジルクロリドと炭酸カリウムを作用させ、2-ベンジル-4-メチル体 (24) を84%で得た。

2,6-ジエーテル保護体として、2,6-ジベンジル体 (28) を合成した (Scheme 11)。2,4-ジメトキシメチル体のDMSO溶液中、85°Cにてベンジルクロリドと炭酸カリウムを作用させ、2-ベンジル-4,6-ジメトキシメチル体 (25) を定量的に得た。これを氷冷下6N HClにより6位のメトキシメチル基を選択的に脱離した。(26)の収率は91%であった。これにベンジルクロリドと炭酸カリウムを作用させ、99%でベンジル保護 (27) を得た。最後にメタノール中6N HClにより脱メトキシメチル化し、望む2,6-ジベンジル体 (28) を98%で合成した。

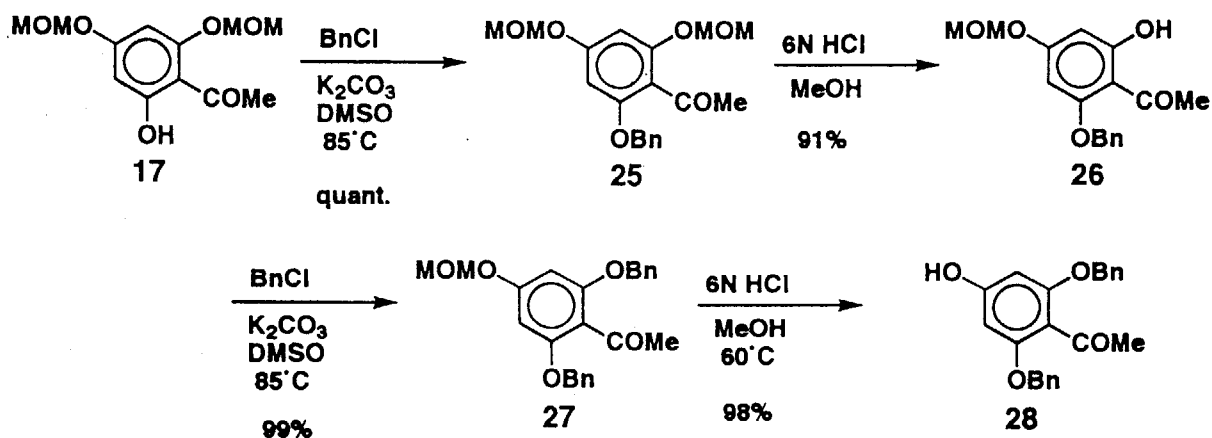
2',4,4'-トリベンジルオキシ-6-ヒドロキシカルコン (29) は、2,4-ジベンジル体 (23) をナトリウムメトキシド存在下、相当するベンズアルデヒドとアルドール縮合を行うことにより、収率92%で得た (Scheme 12)。

4',7-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシフラボン (30) は次のように合成した (Scheme 13)。ナリゲニン (30) を、無水酢酸中80°Cにて酢酸カリウム存在下アセチル化し、続いてヨウ素を添加し4',5,7-トリアセトキシフラボン (31) を30%で得た。これをアルカリ加水分解を行いアピゲニン (32) を得た。アピゲニンのDMSO溶液中、80°Cにて2当量ずつのベンジルクロリドと炭酸カリウムを作用させ、7,4'-ベンジル-5-ヒドロキシフラボン (33) を57%で得た。

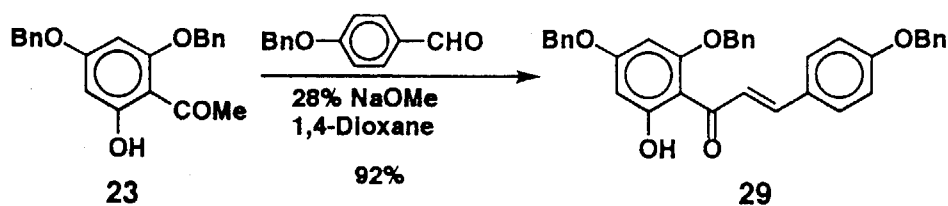




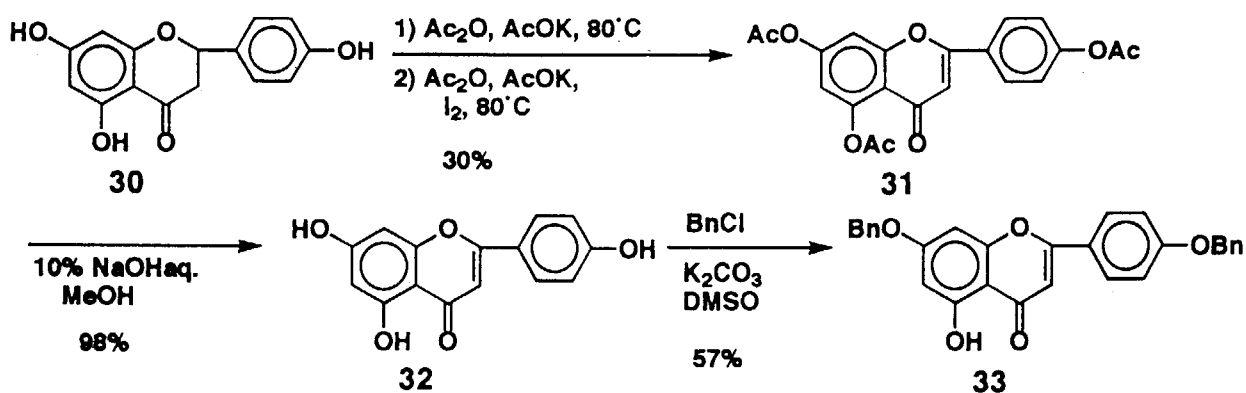
Scheme 10



Scheme 11



Scheme 12



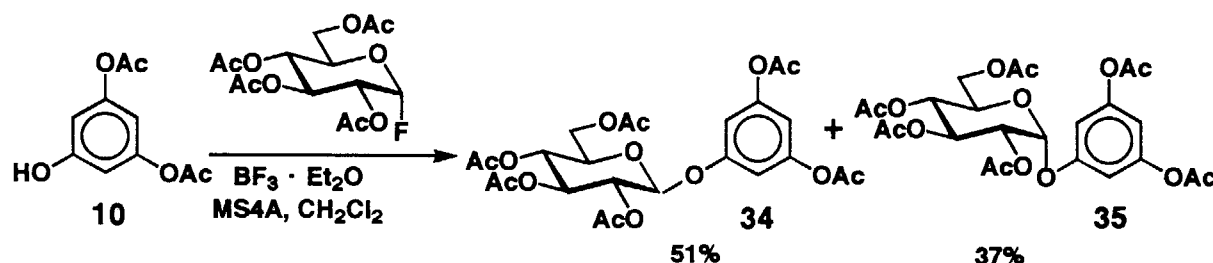
Scheme 13

4.6 C-グルコピラノシル化の検討

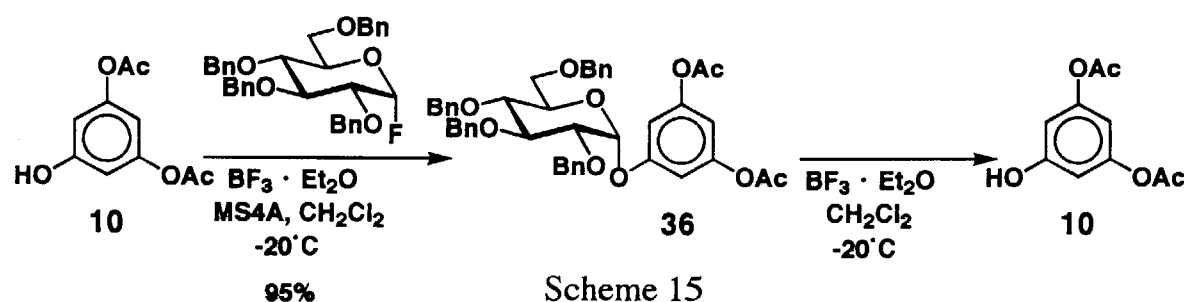
4.6.1 フロログリシン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討

ジアセテート (10) とアセチルフッ化糖を室温下 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤として反応させたところ、*O*- α -D-グルコシド (35) を 37%、*O*- β -D-グルコシド (34) を 51% で得られたのみであった (Scheme 14)。また、ベンジルフッ化糖を -20°C にて反応させたところ、*O*- α -D-グルコシド (36) を 95% で得た (Scheme 15)。そこで、米谷らの報告にしたがって *O*-グルコシドの転位を -20°C にて試みたが単にグルコースが脱離したのみであった (Scheme 15)。これに対して、ジメチル体 (13) とベンジルフッ化糖を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤として反応させ、 $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させたところ、*O*- α -D-グルコシド (38) を 35%、*C*- β -D-グルコシド (37) を 43% で得た (Scheme 16)。*C*- β -D-グルコシド (37) は芳香族プロトンが 6.06、6.15 ppm に観られることからヒドロキシル基に対して *ortho* 位に結合している。

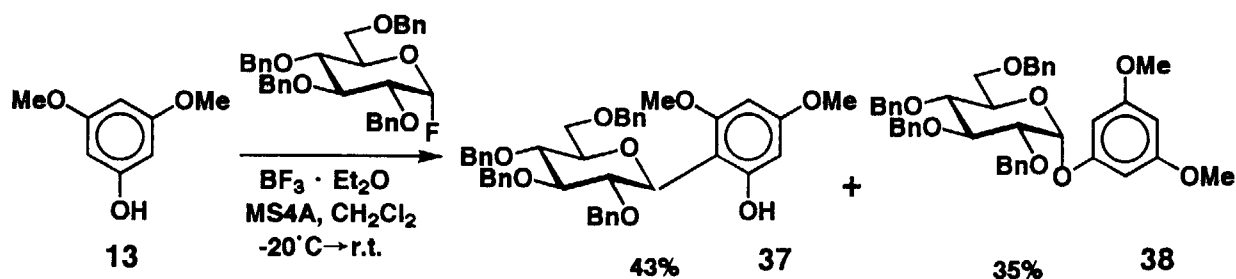
従って、フロログリシン誘導体のグルコシル化においては、ビスエーテル保護体に隣接基関与のないベンジルフッ化糖をハードなルイス酸の存在下作用させ、 $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させることにより *C*- β -D-グルコシドが得られるという知見を得た。



Scheme 14



Scheme 15

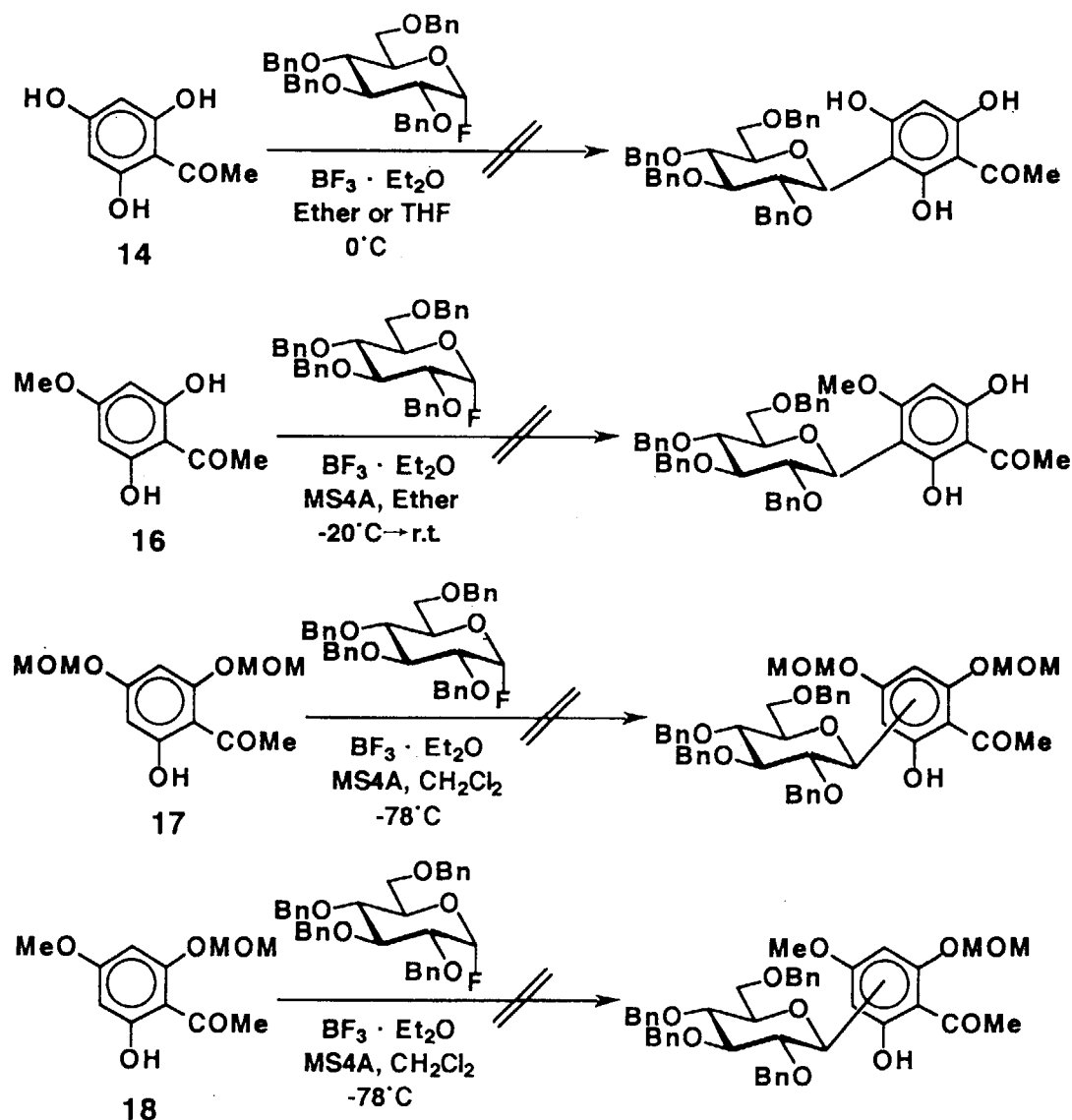


Scheme 16

4.6.2 フロロアセトフェノン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討

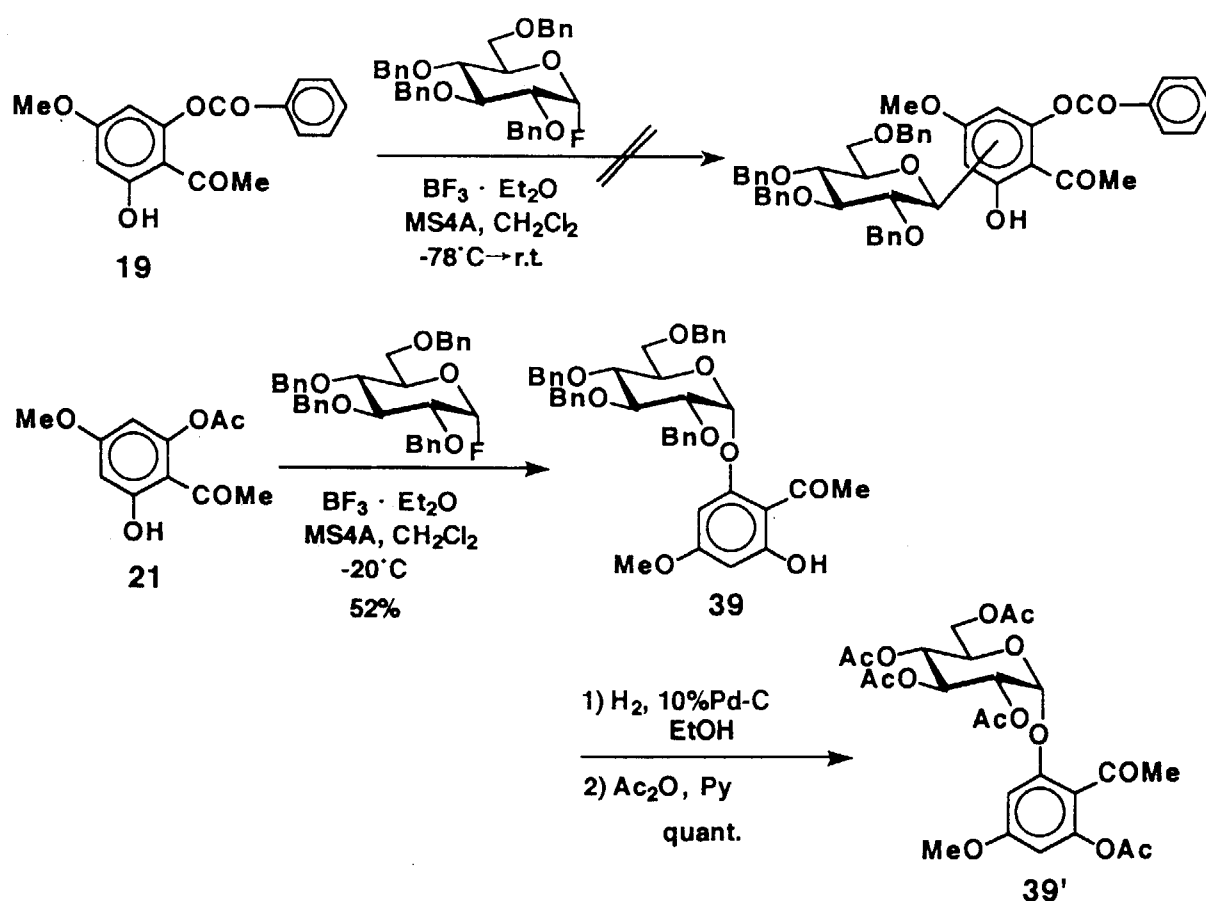
フロログルシン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討結果を基に、フロロアセトフェノン誘導体のC-グルコピラノシル化の検討を行った。

フロロアセトフェノン (14) それ自身もしくは4-メチル体 (16) を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤としてベンジルフッ化糖を作用させたが全く未反応であった。2,4-ジメトキシメチル体 (17) 及び2-メトキシメチル-4-メチル体 (18) を用いた場合は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ によりメトキシメチル保護基が脱離してしまった。2,6-位がフリーの場合は反応しないこと、またルイス酸に耐えうる保護基でなければならないという知見を得た (Scheme 17)。



Scheme 17

2-アシル-4-アルキルエーテル体として、2-ベンゾイル-4-メチル体 (19)、2-アセチル-4-メチル体 (21) を用い検討した。2-ベンゾイル-4-メチル体 (19) では $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を過剰に加えても全く未反応であった。2-アセチル-4-メチル体 (21) に -20°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤としてベンジルフッ化糖を作用させ、 $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させたところ、TLC塩化鉄呈色反応にて茶色を示す生成物があらたに現れた。加水素分解後アセチル化したところ、 $O-\alpha\text{-D-グルコシド}$ (39') と確認された (Scheme 18)。従って反応は、 $O-\alpha\text{-D-グルコシド}$ (39) 形成後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ により脱 O -アセチル化したものと考えられる。また、2-ベンゾイル-4-メチル体 (19) を用いた場合の結果から考察すると、アシル保護されたアクセプターは環内が不活性化されているために、目的とする C -グルコシドが生成しないと考えられる。

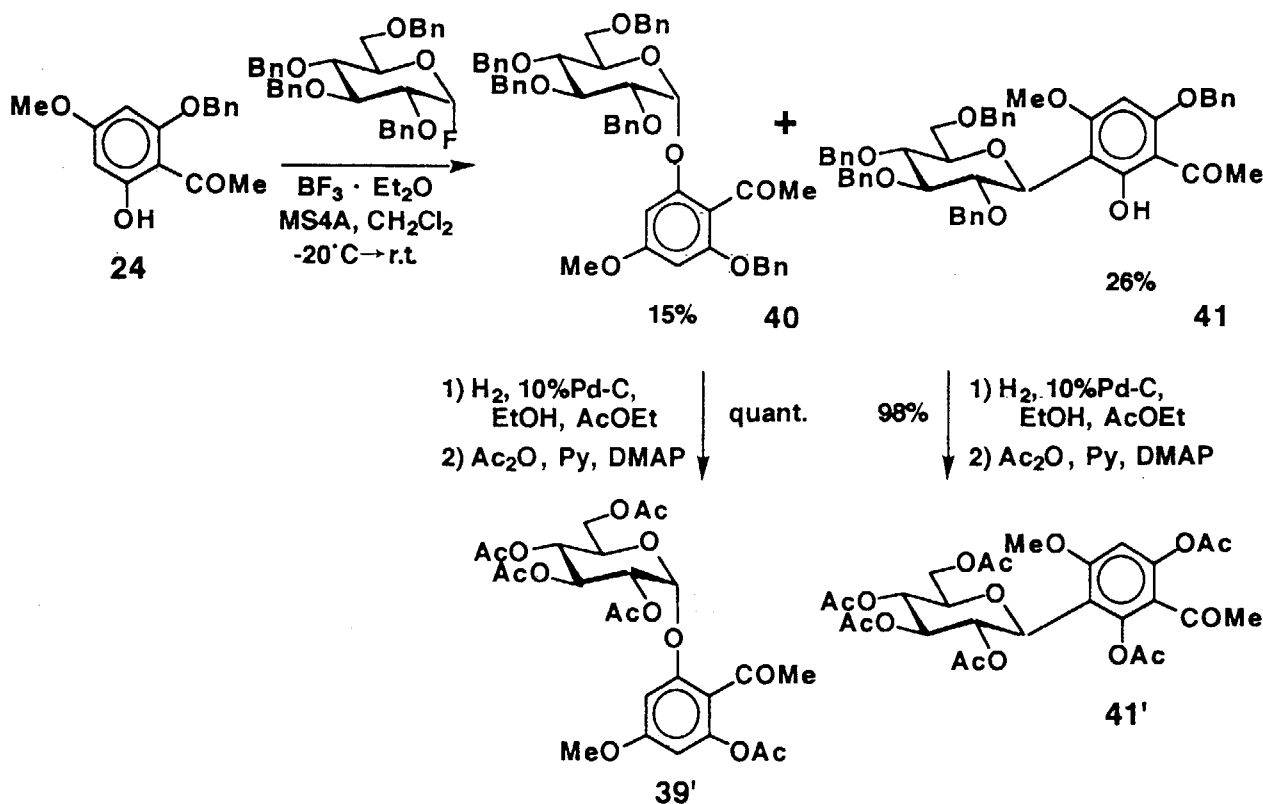


Scheme 18

そこで、2,4-ジメチル体 (15)、2-ベンジル-4-メチル体 (24)、2,4-ジベンジル体 (23) のように $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ では脱離しないエーテル保護基を有し、かつアセチル基に対し $ortho$ 位に水酸基を有するフロロアセトフェノン誘導体について検討した。

2-ベンジル-4-メチル体 (24) に、 -20°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤としてベンジルフッ化糖を作用させ、 $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させたところ、TLC塩化鉄呈色反応にて陰性を示すスポットと、茶色を示すスポットが現れた。陰性を示すものは $O-\alpha\text{-D-グルコシド}$ (40)、茶色を示すものは $C-\beta\text{-D-グルコシド}$ (41) と確認された。 $O-\alpha\text{-D-グルコシド}$ (40) は収率15%、

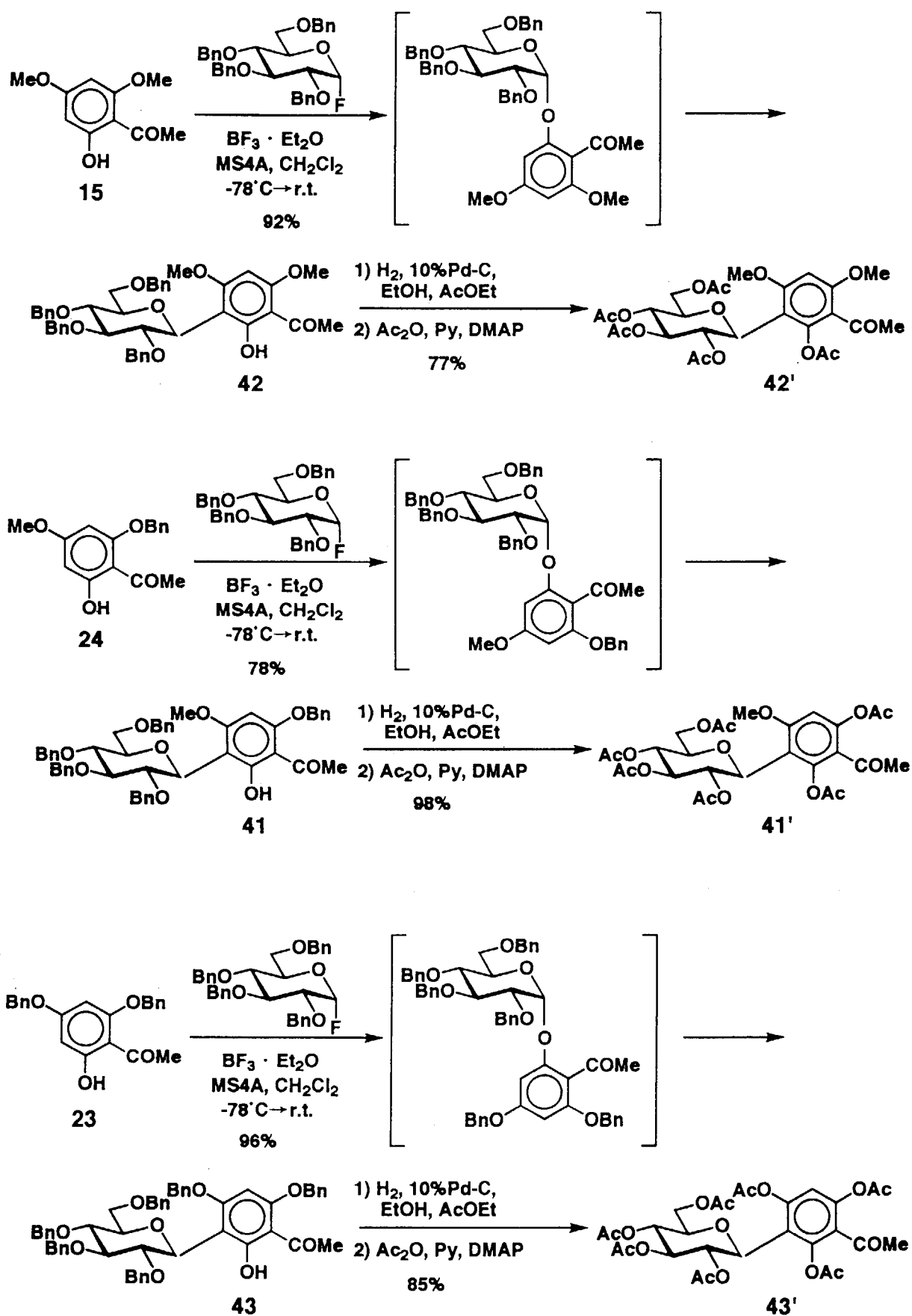
C-β-D-グルコシド (41) は収率26%であった。(Scheme 19) O-α-D-グルコシド (40) と C-β-D-グルコシド (41) を合わせても約40%であることから、O-グルコシド (40) は生成するものの、C-グルコシド (41) へ転位する時に温度が高いことから脱離反応にいたってしまう反応が優先していると考えられた。そこで、反応開始温度を更に下げて行ってみることにした。



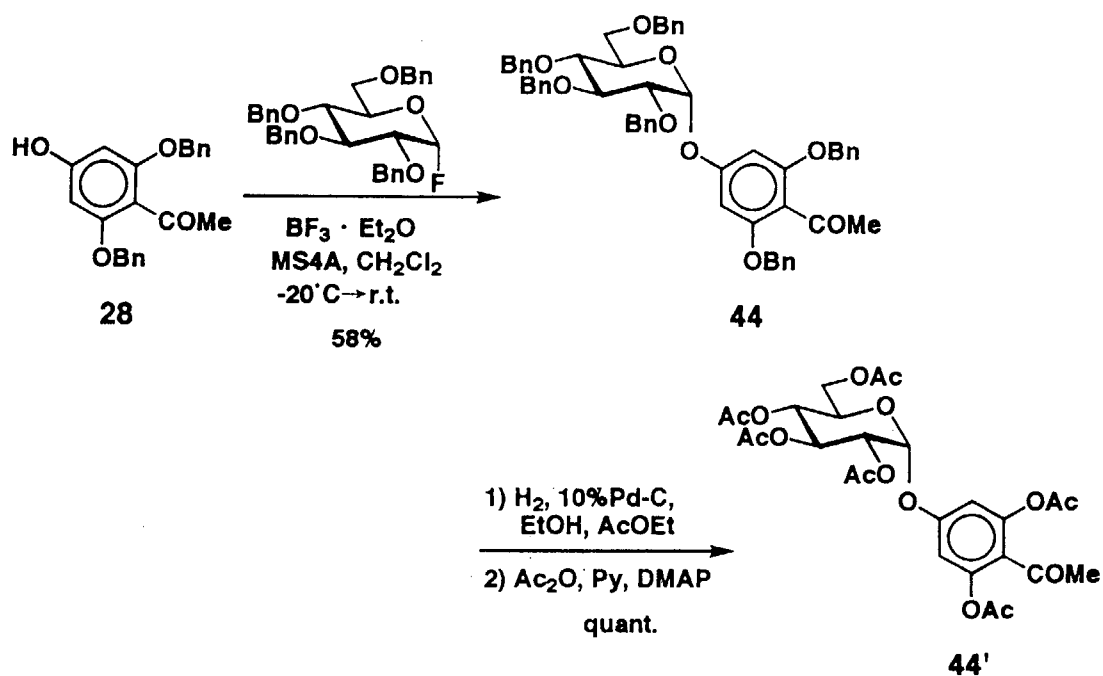
Scheme 19

それぞれのエーテル体 (15)、(24)、(23) を個々に、 -78°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を活性化剤としてベンジルフッ化糖を作用させたところ、それぞれTLC塩化鉄呈色反応にて陰性を示すスポットがあらたに現れた。これらを徐々に $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させたところ、TLC塩化鉄呈色反応にて陰性を示すスポットは徐々に消失し、あらたに茶色を示すスポットが現れた。加水素分解後アセチル化したところ、それぞれのC-β-D-グルコシド (42')、(41')、(43') と確認された (Scheme 20)。従って、グルコシル化は、先ずTLC塩化鉄呈色反応陰性のO-グルコシドが生成した後、昇温することにより $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の作用でO→Cグリコシド転位反応を経て高収率でC-β-D-グルコシドを生成したものと推定される。

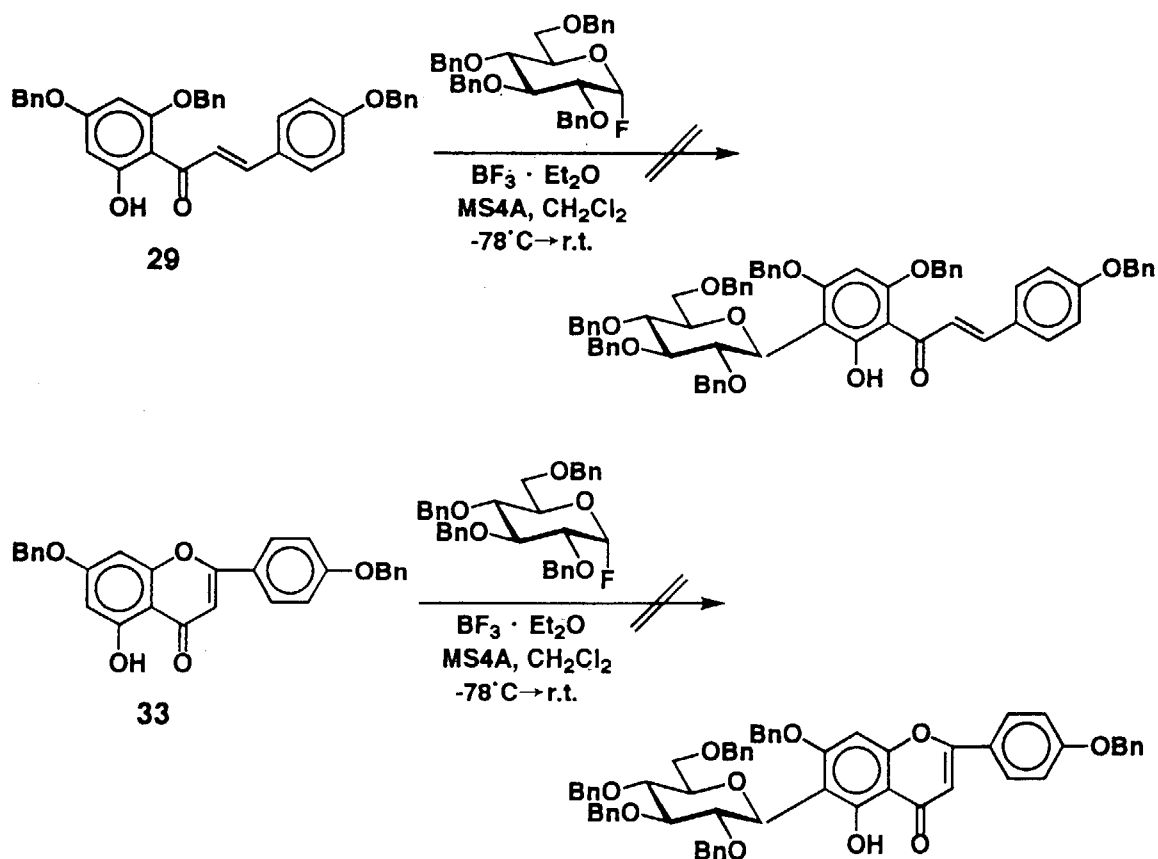
これに対して、アセチル基に対しpara位にフリーの水酸基を有する2,6-ジエーテル保護体として2,6-ジベンジル体 (28) を同様な条件でグルコシル化に付したところ、O-グルコシド (44) のみしか得られずC-グルコシドは得られなかった (Scheme 21)。



Scheme 20



Scheme 21

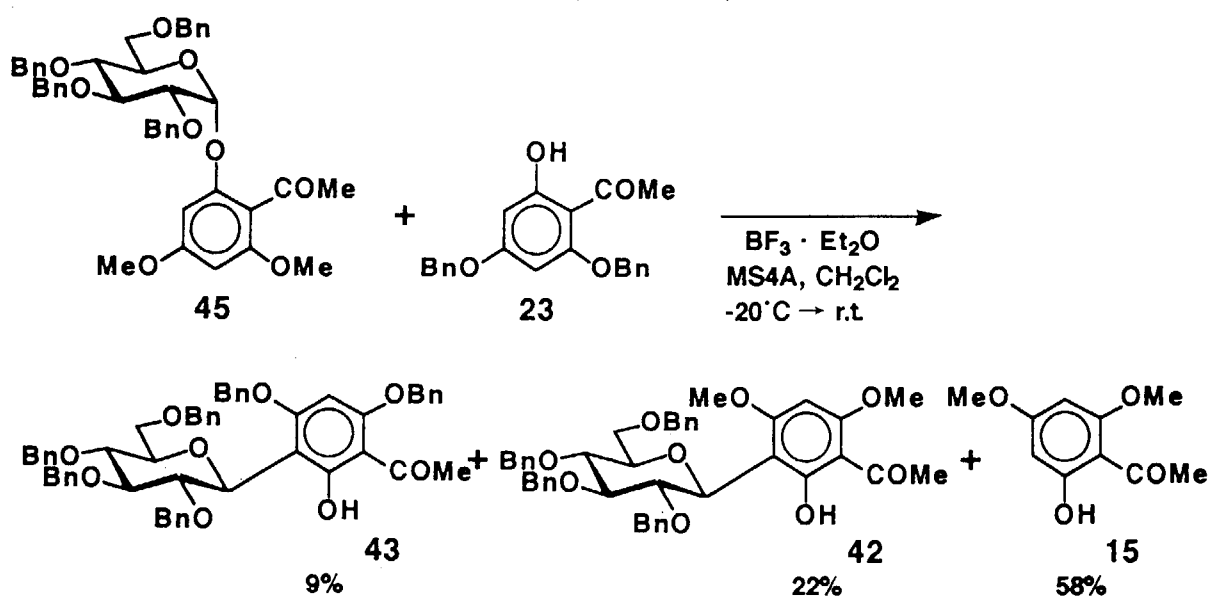


Scheme 22

一般に、アリールC-グルコシドの合成においては α -体が優先して得られる。これは、アリール基が比較的小さいことから、 α -体と β -体間のエネルギー差が小さいため、 S_N1 メカニズムにより発生した糖のオキソカルボニウムイオンが、アノマー効果を受け α 側から優先的に求核種に攻撃するためであると考えられている。しかし、フロログルシン誘導体の場合もフロロアセトフェノン誘導体の場合も、生成したC-グルコシドは β -体のみである。このことは、生成するアリールC-グルコシドが、アノマー効果よりも立体障害のために α -体よりも β -体の方が極めて安定なことに起因していると考えられる。従って反応は、アノマー効果よりも生成物の熱力学的支配を受け β -体のみを優先的に与えるものと考えられる。

ところで、フェノール性水酸基が分子内水素結合を有する場合、グリコシル化を受けにくいことが知られている³⁸⁾。しかし、それらのグリコシル化の場合はほとんど室温で反応を行っている。著者らの場合は、反応を低温から開始している。低温では、発生したオキソカルボニウムイオンが分子内水素結合しているフェノール性水酸基を攻撃できうるほどハードで安定であるため、O-グルコシドが生成するものと考えられる。その後、昇温することによりortho位の電子吸引性基の存在により、比較的電子密度が高く転位距離の近いもう一方のortho位に転位するものと推定される。2,6-ジベンジル体(28)の場合はアセチル基に対してpara位にO-グルコシル化したので電子吸引性基の効果が弱いのではないかと考えられる。

O→Cグリコシド転位反応を経て得られたC- β -D-グルコシド(42)、(41)、(43)は、室温における ^1H -NMRスペクトル(CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ at r.t.)において、それぞれ、アセチル基、芳香族プロトン、フェノールプロトンが2ピークごと観測された。更に、(42)、(41)においてはメチル基が2ピークごと観測された。(41)、(43)においてはフェノール保護ベンジル基メチレンが分裂していた。当初これらのことから転位は位置選択性はなく、得られたC- β -D-グルコシドは、グルコースがortho位とpara位に結合した位置異性体の混合物と考えられた。そこで、反応が分子間転位反応であるならこのことを説明できうと考え、クロスオーバー実験を検討した(Scheme 23)。



Scheme 23

2,4-ジメチル体 (15) のC- β -D-グルコシド合成の際、 -78°C で反応を止め得られたO-グルコシド (45) と2,4-ジベンジル体 (23) の共存下、 -20°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させ $-20^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ に昇温させたところ、2,4-ジメチルC- β -D-グルコシド (42) と2,4-ジベンジルC- β -D-グルコシド (43)、及び脱O-グルコシドした2,4-ジメチル体 (15) が得られた。このクロスオーバー実験から分子間転位反応であることが明らかになったことから、上記のような位置異性体の混合物を与えるのであろうと推定した。

しかし、(42)、(41)、(43) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) において、測定温度を室温から徐々に昇温して測定したところ、三種のC- β -D-グルコシドのそれぞれのシグナルが融合することが確認された。一分子内の各々の置換基のシグナルの融合温度はさまざまであった。(42) においては、両メチル基のシグナルが温度を上げてプロローディングしたが、 80°C でシグナルがシャープになった。(41) においても、 80°C でメチル基とフェノール保護ベンジル基メチレンが最終的に十分にシャープになった。一方(43)においては、 100°C まで測定温度を上昇させないと両フェノール保護ベンジル基メチレンのシグナルは十分にシャープにならなかった。ここで初めて、三種のC- β -D-グルコシド (42)、(41)、(43) は、室温ではそれぞれ回転異性体の混合物として存在することが明らかとなった (Fig. 3, 4, 5)。

そこで、グルコピラノシル基が水酸基に対して*ortho*位に結合しているのか*para*位に結合しているのか確認するためにNOE測定 (DMSO-d_6) を行った (Fig. 6)。その結果、(42) においては 80°C で測定したところ、両メチル基から芳香族プロトンに対しそれぞれ19%、14%のNOEが観測された。(41) においても 80°C で測定したところ、メチル基から10%、フェノール保護ベンジル基メチレンから20%のNOEが芳香族プロトンに対しそれぞれ観測された。(43) においては、 100°C で測定したところ、両ベンジルメチレンから芳香族プロトンに対し19%ずつのNOEが観測された。従って、グルコピラノシル基は水酸基に対し*ortho*位に結合していることが明らかになったことから、O $\rightarrow$ Cグリコシド転位反応は*ortho*位に位置選択的に起こることが確認された。

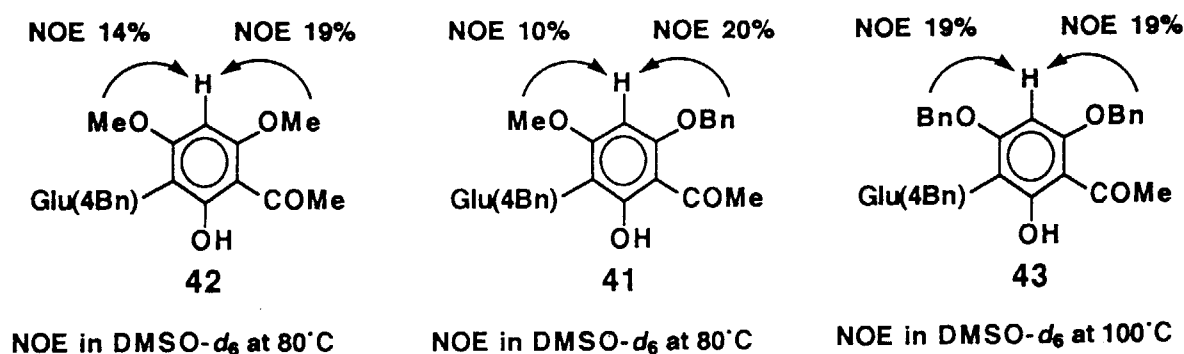


Fig. 6

構造を確認するため加水素分解後アセチル化した化合物 (42')、(41')、(43')³⁹⁾ を、 CDCl_3 中室温にて $^1\text{H-NMR}$ を測定を行うと部分的なプロローディングやシグナルの分裂が観られた。これも回転障害によるものと考えられる。そこで CDCl_3 もしくは DMSO-d_6 中測

定温度を段階的に昇温して ^1H -NMRを測定した。NMRスペクトルは温度依存性を示し(41')と(42')はDMSO- d_6 中 120°C で、(43')は CDCl_3 中 50°C で、すべてのシグナルがシャープになり帰属可能となった(Fig. 7, 8, 9)。

以上、アセチル基に対し $ortho$ 位にフリーの水酸基を有する2,4-エーテル保護フロロアセトフェノン誘導体において、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下ベンジルフッ化糖を反応させ、低温から昇温させることにより、水酸基に対し $ortho$ 位への分子間 $\text{O} \rightarrow \text{C}$ グリコシド転位反応を経て、立体選択的及び位置選択的に目的とする C -グルコシルフロロアセトフェノン誘導体を高収率で得ることに成功した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ は、鈴木らが用いている複合活性化剤とは異なり、安価かつ爆発性がなく取り扱いが容易であるという利点も持ち合わせている。

ベンジル保護したカルコン誘導体及びフラボンでは全く反応しなかった。さらに強い条件が必要と思われる。(Scheme 22)。

偶然にも著者らと同時期にR.R.Schmidtら⁴⁰⁾は、Vitexin、Isovitexin、Isoembigeninの合成中間体として、トリメチルシリルトリフレートの存在下フロロアセトフェノン誘導体をベンジルトリクロロアセトイミド糖とのグリコシル化を行い、低温から高温へ昇温することにより $\text{O} \rightarrow \text{C}$ グリコシド転位反応を経て、目的とする $\text{C}-\beta\text{-D}$ -グルコシドを得ている。

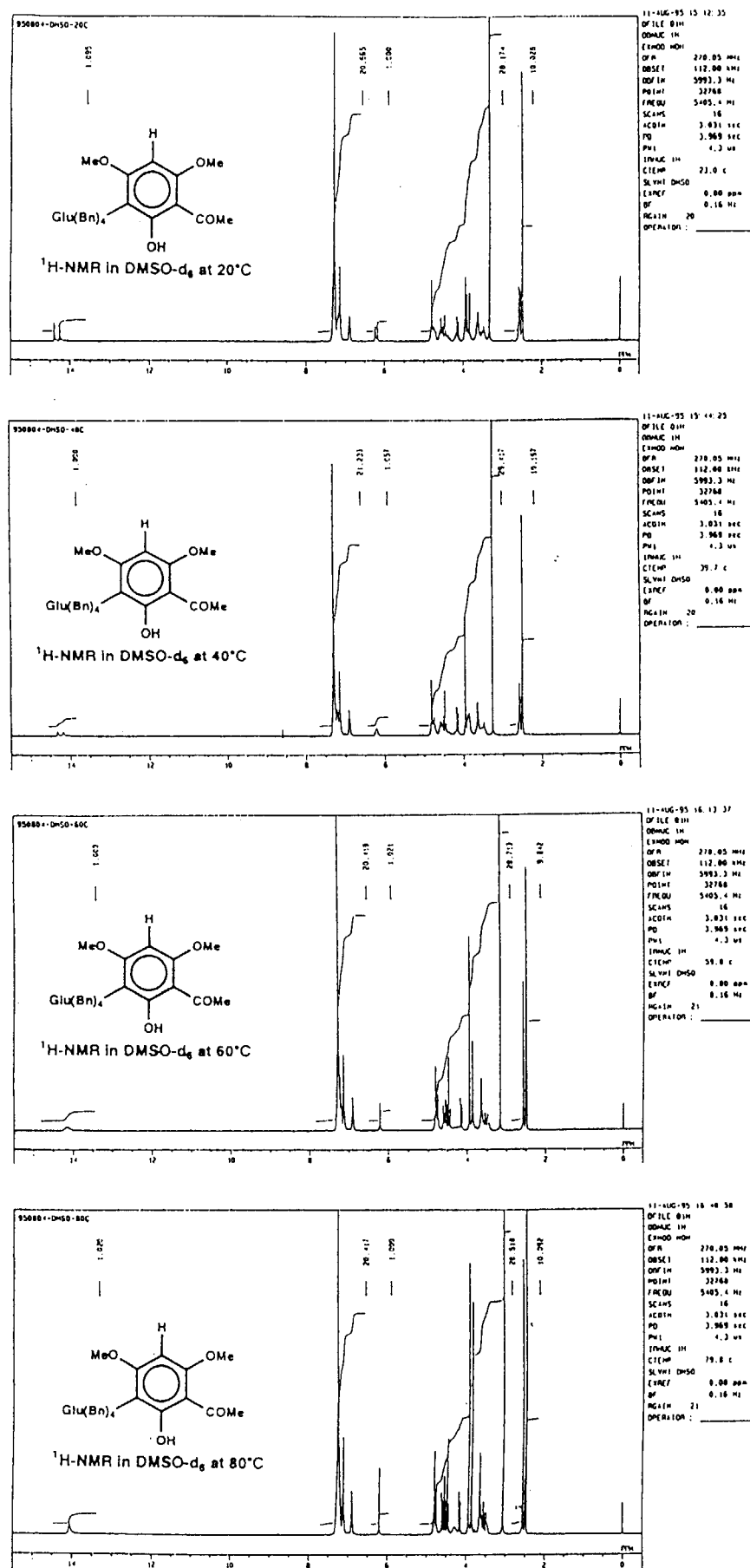


Fig. 3 270MHz ¹H-NMR spectrum of 4.2

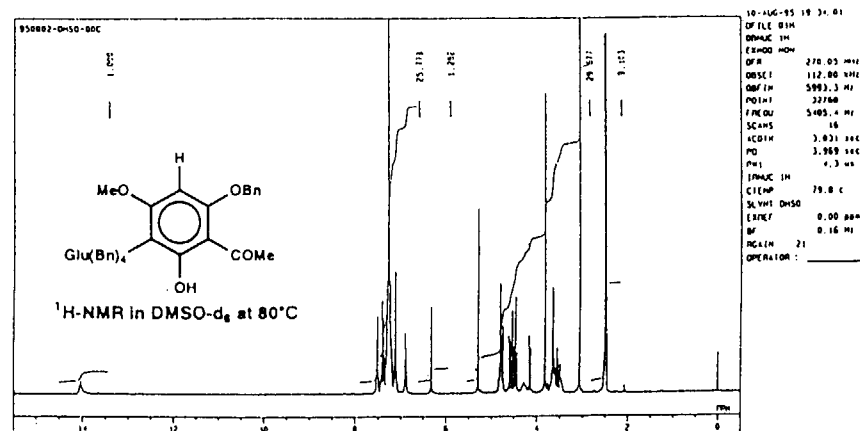
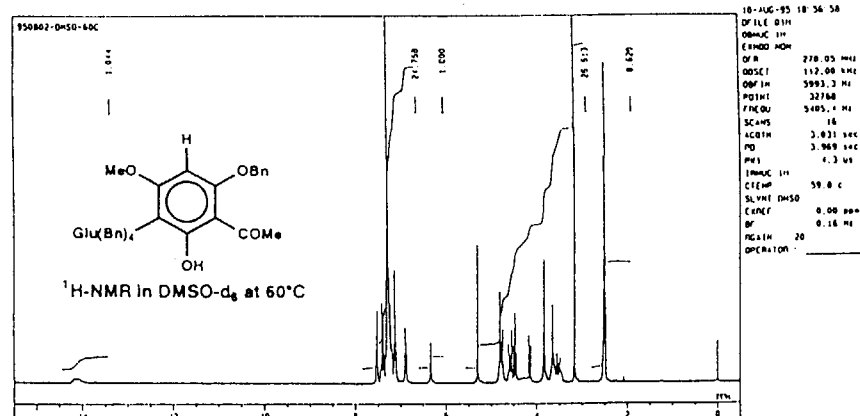
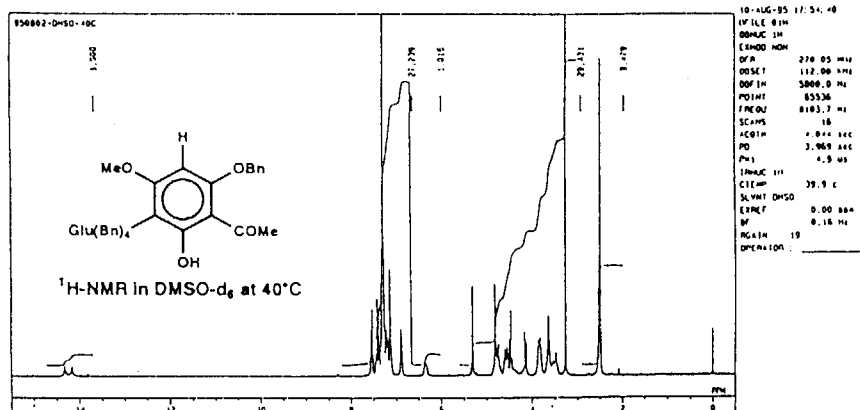
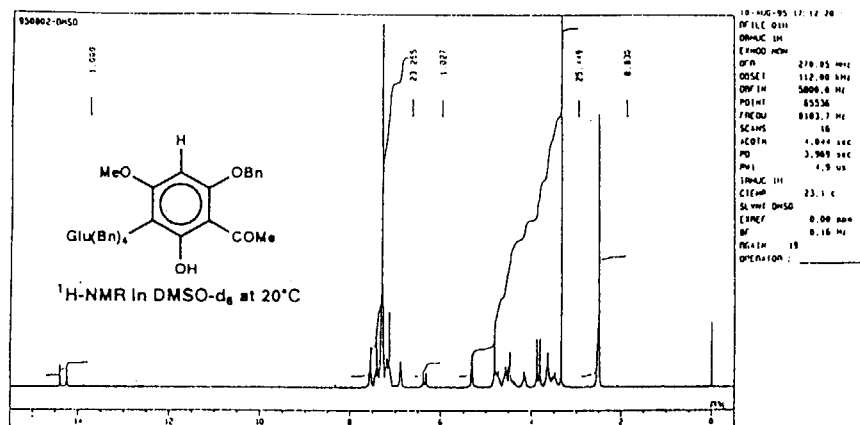


Fig. 4 270MHz ¹H-NMR spectrum of 41

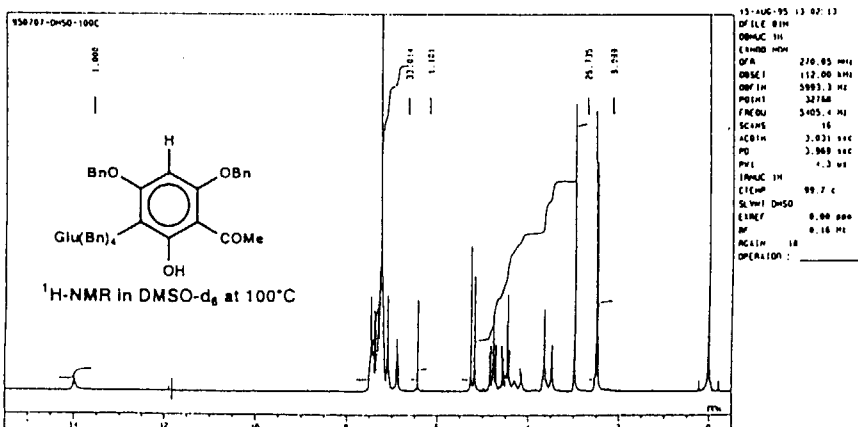
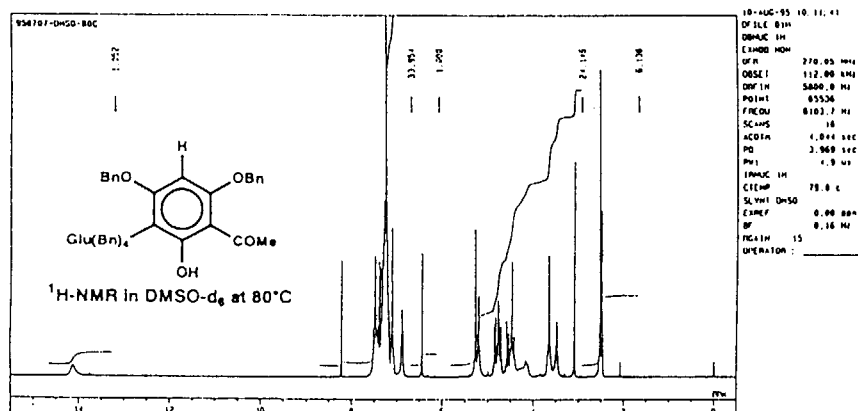
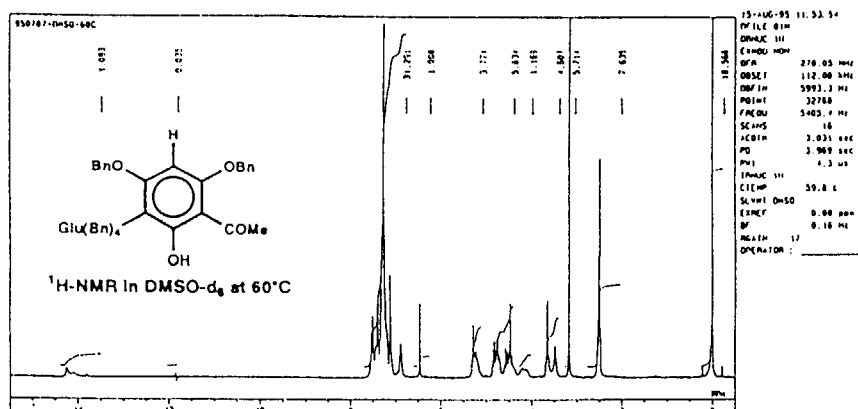
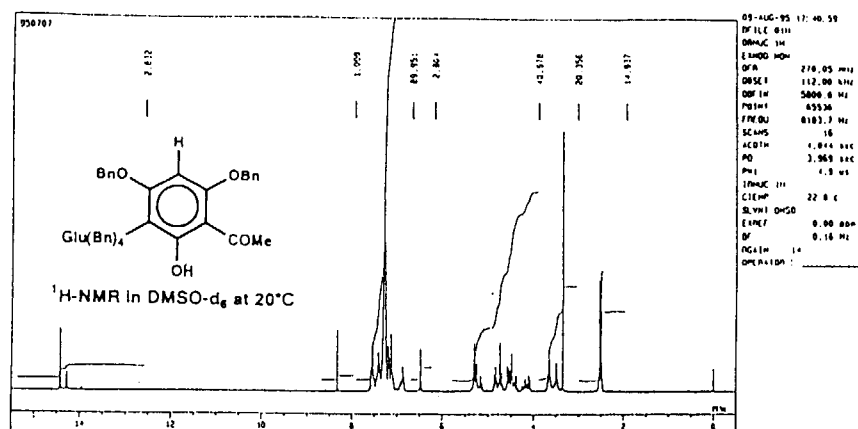


Fig. 5 270MHz ¹H-NMR spectrum of 43

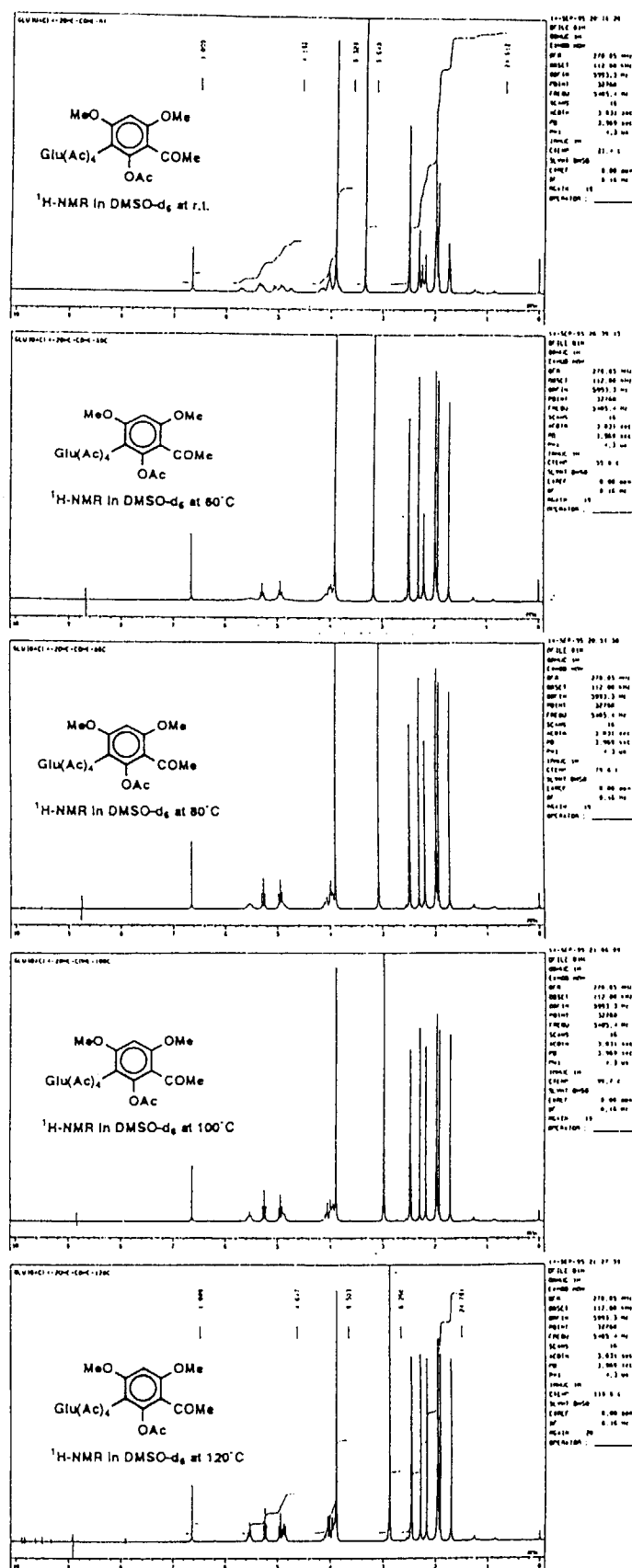


Fig. 7 270MHz ¹H-NMR spectrum of (42')

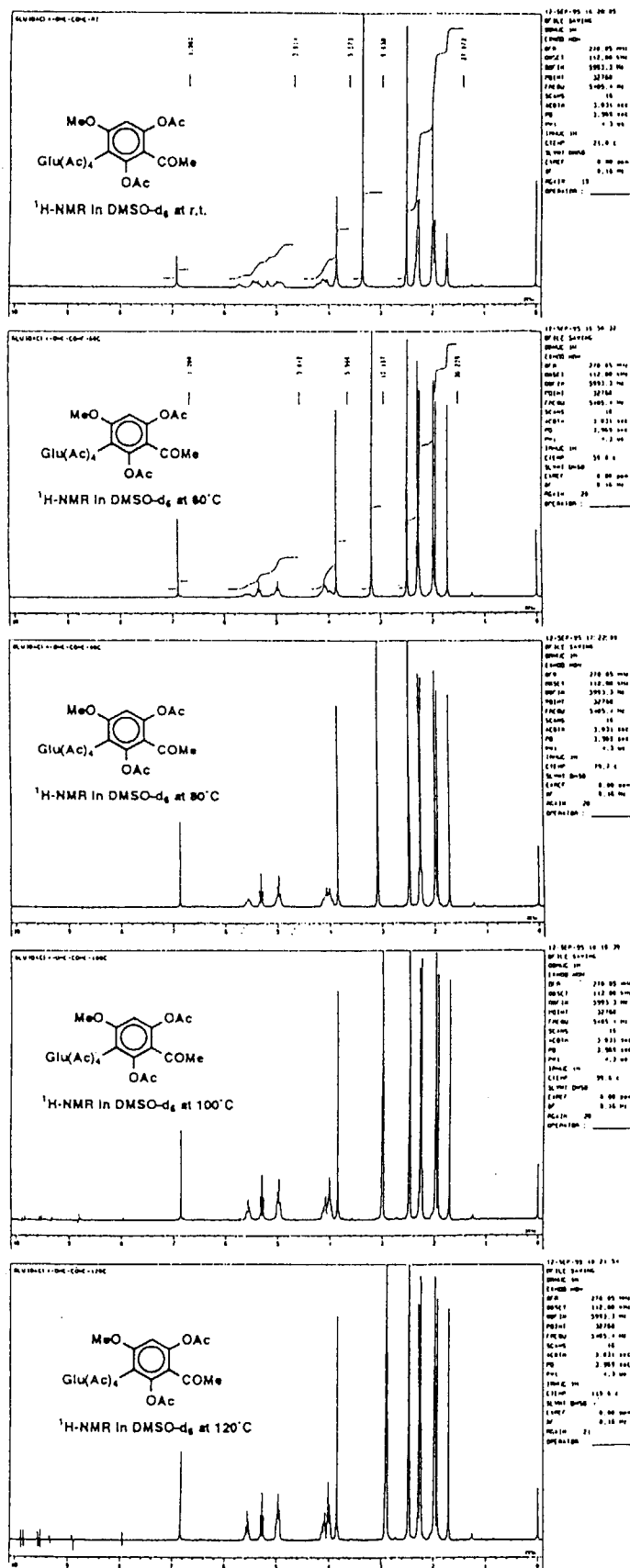


Fig. 8 270MHz ¹H-NMR spectrum of (41')

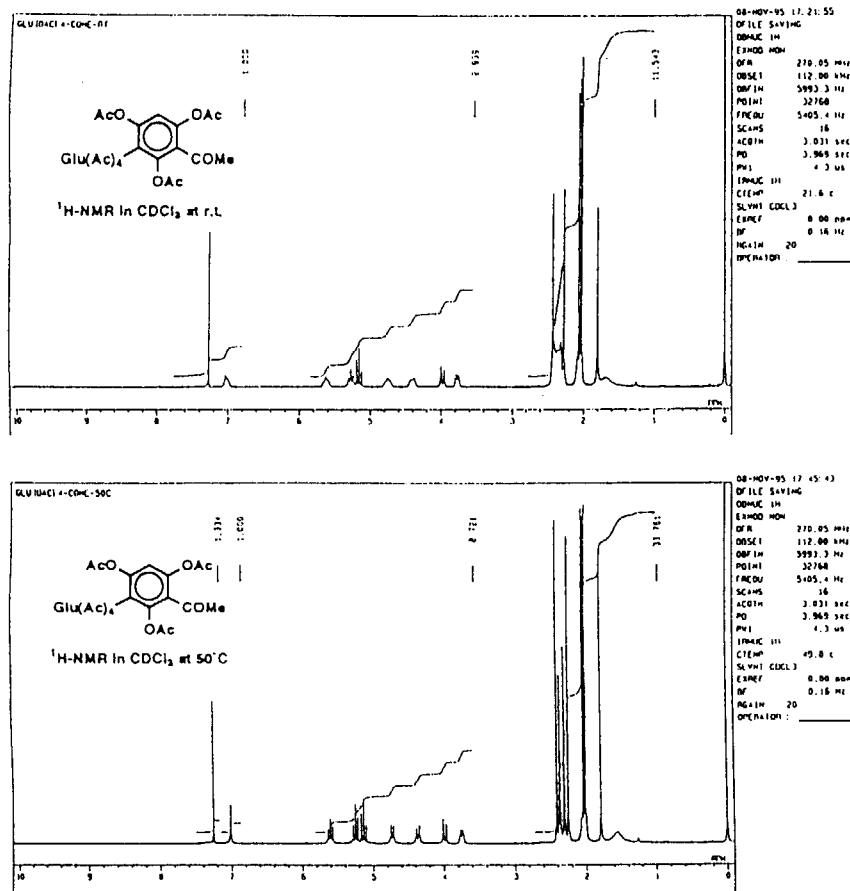
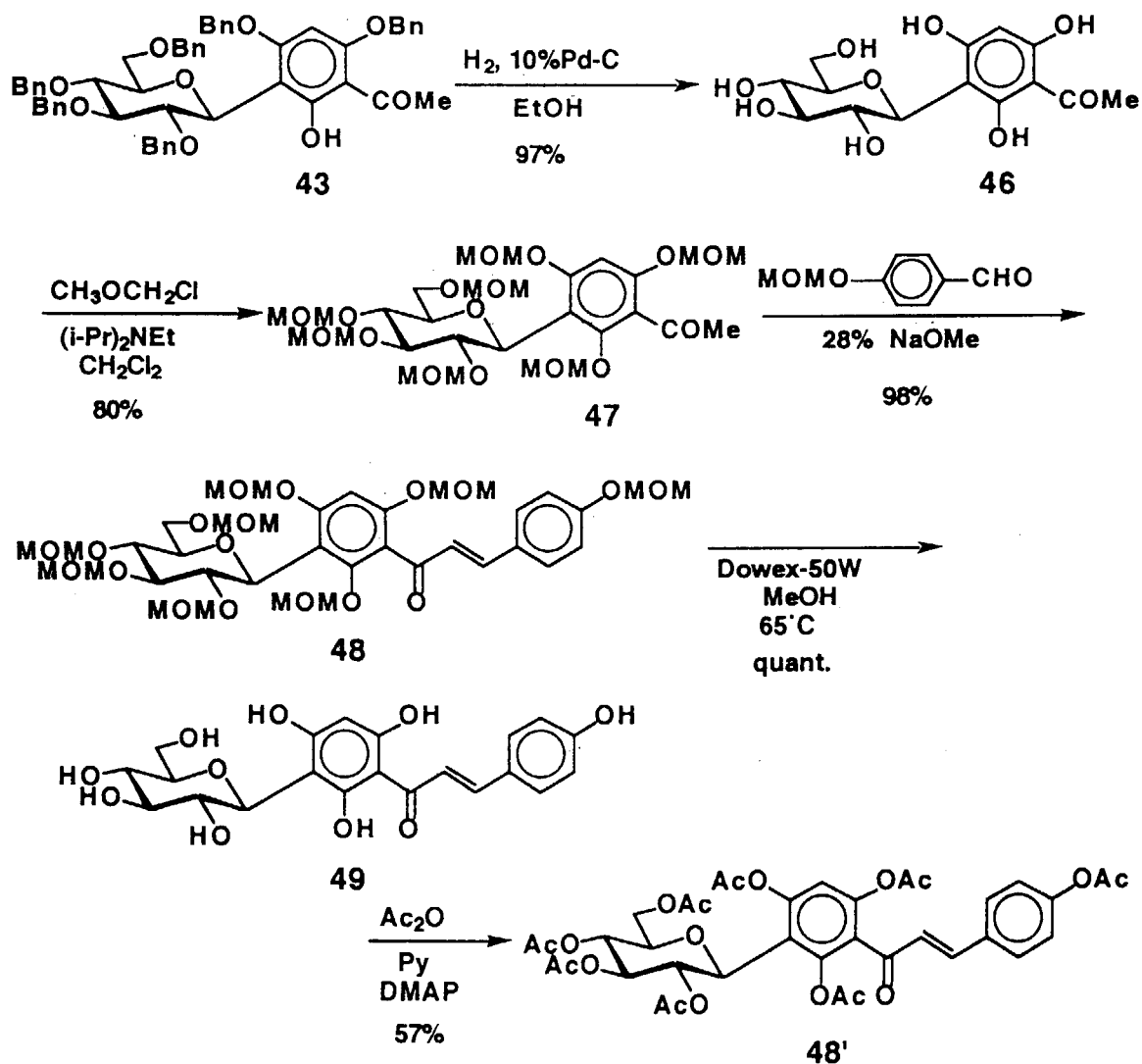


Fig. 9 270MHz ¹H-NMR spectrum of (43')

4.7 C-グルコピラノシルカルコンの合成

C-グルコピラノシルフロロアセトフェノン誘導体 (43) を水素化分解し、これをメトキシメチル保護し保護体 (47) を80%で得た。この保護体をベンズアルデヒドとアルドール縮合し、カルコン (48) を85%で得、更に、Dowex-50W強酸性イオン交換樹脂により脱保護し、望むC-β-D-グルコピラノシルカルコン (49) を定量的に得た。構造はオクタアセチル化し確認した (Scheme 24)。



Scheme 24

第四章 実験

2,3,4,6-テトラ・O-アセチル- α -D-グルコピラノシルフロリド (3)

ポリエチレン容器に70% HF-Py溶液25mlを加え0°Cに冷却した。これに2,3,4,6-テトラ・O-アセチル-D-グルコピラノース (2) (3.90g, 10.0mmol) の塩化メチレン (6ml) 溶液を添加した。0°Cで6時間攪拌後、室温で12時間攪拌した。氷水に反応混合物を注ぎ、クロロホルムで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣を少量のイソプロピルエーテルから再結晶し、無色結晶として2,3,4,6-テトラ・O-アセチル- α -D-グルコピラノシルフロリド (3) (2.46g, 70.3%) を得た。

mp. 109~111°C (lit^{35a}) 102~105°C)

EI-MS m/z 350 (M)⁺

$[\alpha]_D^{20} +88.4^\circ$ (c 1.00, CHCl₃) (lit^{35a}) +90.0° (c 1.00, CHCl₃)

IR (KBr) 1745, 1379, 1252, 12288, 1173, 1066, 1041, 922, 755cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.04, 2.05 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.11 (6H, s, Glu-OAc $\times$ 2), 4.13~4.23(2H, m, H-5, 6b), 4.30 (1H, dd, J=4.29, 12.54Hz, H-6a), 4.96 (1H, ddd, J=2.64, 10.23, 24.41Hz, H-2), 5.16 (1H, t, J=9.90Hz, H-4), 5.50(1H, dd, J=9.90, 10.23Hz, H-3), 5.76 (1H, dd, J=2.64, 52.79Hz, H-1)

2,3,4,6-テトラ・O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (5)

メチル α -D-グルコピラノシド (4) (50.0g, 0.258mol)、粉末水酸化カリウム (250g, 4.46mol) のジオキサン (200ml) 溶液を攪拌しながら、これに塩化ベンジル (84ml, 0.73mol) を滴下し、滴下が終了するところに還流が始まるように加熱した。更に、塩化ベンジル (168ml, 1.46mol) を滴下し2時間攪拌した。反応混合物が約70°Cに冷えたら、丸底フラスコに移し水蒸気蒸留を行い、塩化ベンジル、ベンジルアルコールを留去した。有機層を分取し、これに酢酸 (2200ml)、2N HCl (900ml) を加え、80°Cにて12時間攪拌した。反応が終了するにつれて結晶が析出してきた。放冷前に水 (500ml) を添加した。放冷後吸引濾過により粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、無色結晶として2,3,4,6-テトラ・O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (5) (60.2g, 43.1%) を得た。

mp. 151~152°C (lit³⁶) 151~152°C)

EI-MS m/z 540 (M)⁺

IR (KBr) 3427, 3088, 3062, 3030, 2916, 2962, 1497, 1452, 1358, 1147, 1088, 1074, 1047, 1028, 1001, 744, 694cm⁻¹

1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ・O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (6)

2,3,4,6-テトラ・O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (5) (5.00g, 9.25mmol) に無水酢酸 (50ml)、ピリジン (3ml) を添加し室温にて攪拌した。氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。無水酢酸はキシレンと共に共沸留去し、無色オイルとして1-O-アセチル

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (6) (5.39g, quant.) を得た。

EI-MS m/z 582 (M)⁺

IR (neat) 3084, 3032, 2918, 2872, 1749, 1497, 1454, 1365, 1221, 1063, 933 cm^{-1}

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7)

ポリエチレン容器に70% HF-Py溶液23mlを加え、20°Cに冷却した。これに1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノース (6) (6.96g, 11.9mmol) の塩化メチレン (30ml) 溶液を添加した。20°Cで2時間攪拌した。氷水に反応混合物を注ぎ、クロロホルムで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=3:1) で精製し、石油エーテル-エーテルから結晶化し、無色結晶として2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (5.24g, 80.8%) を得た。

mp. 66~67°C (lit^{35a}) 64~64.5°C)

EI-MS m/z 542 (M)⁺

$[\alpha]_D^{20} +4.80^\circ$ (c 1.00, CHCl₃) (lit^{35a}) $+9.7^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)

IR (KBr) 3062, 3030, 2920, 2858, 1452, 1360, 1211, 1167, 1120, 1107, 1084, 1074, 1047, 1030, 997 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 3.50~3.89 (6H, m, Glu), 4.53~4.92 (8H, m, -CH₂Ph $\times$ 4), 6.00 (1H, dd, J = 2.0, 54.0Hz, H-1), 7.26~7.33 (20H, m, -CH₂Ph $\times$ 4)

1,3,5-トリアセトキシベンゼン (9)

フロログリシノール (8) (4.62g, 36.7mmol) に無水酢酸 (20ml)、ピリジン (3ml) を添加し室温にて攪拌した。氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。無水酢酸はキシレンと共に共沸留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し1,3,5-トリアセトキシベンゼン (9) (9.24g, quant.) を得た。

mp. 105~106°C

EI-MS m/z 252 (M)⁺

IR (KBr) 1776, 1767, 1603, 1458, 1367, 1217, 1190, 1124, 1024, 920 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.26 (9H, s, OAc $\times$ 3), 2.46 (3H, s, Ac), 6.93 (2H, s, Ar-H $\times$ 2)

1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10)、1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (11)

1,3,5-トリアセトキシベンゼン (9) (3.30g, 13.1mmol) のメタノール (60ml) 溶液を攪拌しながら2%炭酸水素ナトリウム水溶液を少量ずつ滴下していった。望む化合物が多く得られるよう反応をTLCで確認しながら脱アセチル化した。2N HClを加えpH 6とし、減圧

下メタノールを留去した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、ヘキサン—酢酸エチルから再結晶しそれぞれ無色結晶として得た。1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10) を望む場合は、1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10) を53.9%、1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (11) を37.0%で得た。1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (11) を望む場合は、1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10) を6.9%、1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (11) を78.9%で得た。

1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10)

mp. 114~115°C

EI-MS m/z 210 (M)⁺

IR (KBr) 3358, 1751, 1728, 1620, 1601, 1470, 1377, 1240, 1217, 1147, 1088, 1120, 1030, 1003, 995, 867, 669 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.24 (6H, s, OAc $\times$ 2), 6.43 (3H, s, Ar-H), 7.18 (1H, s, OH)

1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (11)

mp. 116~117°C

EI-MS m/z 168 (M)⁺

IR (KBr) 3396, 3234, 1720, 1709, 1622, 1500, 1377, 1267, 1173, 1159, 1122, 1088, 1007, 825, 663 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.25 (3H, s, OAc), 6.15, 6.25 (3H, m, Ar-H), 8.22 (2H, br. s, OH $\times$ 2)

1-アセトキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (12)

1-アセトキシ-3,5-ジヒドロキシベンゼン (10) (1.0554g, 6.277mmol) の酢酸エチル溶液を攪拌しながら、これにジアゾメタンエーテル溶液を添加した。氷冷下反応混合物を一晚攪拌した。反応混合物を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で分離精製した。ヘキサン—エーテルで再結晶し、無色結晶として1-アセトキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (12) (1.1924g, 96.8%) を得た。

mp. 33.5~34°C

EI-MS m/z 196 (M)⁺

IR (neat) 3005, 2962, 2945, 2841, 1767, 1608, 1597, 1477, 1462, 1431, 1370, 1205, 1155, 1130, 106, 1053, 1018, 891, 829 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.28 (3H, s, OAc), 3.77 (6H, s, OMe $\times$ 2), 6.26~6.40 (3H, br. s, Ar-H)

1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (13)

1-アセトキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (12) (1.26g, 6.42mmol) のメタノール溶液に

2%炭酸水素ナトリウム水溶液を少量ずつ滴下して脱アセチル化した。2N HClを加えpH 6とし、減圧下メタノールを留去した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、無色オイルとして1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (13) (0.99g, quant.) を得た。

EI-MS m/z 154 (M)⁺

IR (neat) 3390, 3003, 2960, 2945, 2843, 1601, 1500, 1475, 1458, 1435, 1203, 1194, 1149, 1063, 822 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 3.75 (6H, s, OMe $\times$ 2), 5.21 (1H, br. s, OH), 6.04 (3H, br. s, Ar-H)

1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (35) 及び1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (34)

1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10) (210.2mg, 1.00mmol)、2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルフロリド (3) (116.8mg, 0.333mmol)、粉末モレキュラーシーブ (ca. 200mg) の無水塩化メチレン (3ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて三フッ化ホウ素エーテラート (125 μ l, 1.02mmol) を滴下し室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 2：1) で分離精製し、1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (35) (65.8mg, 36.5%)、1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (34) (91.5mg, 50.8%) を得た。

1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (35)

EI-MS m/z 540 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23} +112^\circ$ (c 1.22, CHCl_3)

IR (neat) 3093, 3024, 2962, 1749, 1616, 1601, 1456, 1435, 1369, 1221, 1122, 1034, 897, 756 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 270MHz)

δ = 2.04, 2.05, 2.06, 2.07 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.28 (6H, s, Ar-OAc $\times$ 2), 4.02~4.11 (2H, m, H-5', 6'b), 4.27 (1H, dd, J = 4.62, 12.54Hz, H-6'a), 5.05 (1H, dd, J = 3.63, 10.23Hz, H-2'), 5.15 (1H, dd, J = 9.57, 10.23Hz, H-4'), 5.64 (1H, dd, J = 9.57, 10.23Hz, H-3'), 5.68 (1H, d, J = 3.63Hz, H-1'), 6.65 (1H, t, J = 1.98Hz, Ar-H), 6.77 (2H, t, J = 1.98Hz, Ar-H)

1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (34)

mp. 156~157°C

FAB-MS m/z 541 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{23}$ -24.0° (c 1.06, CHCl₃)

IR (KBr) 3093, 2964, 2949, 2887, 1747, 1616, 1462, 1371, 1225, 1124, 1086, 1066, 1036, 903, 897cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.03, 2.05, 2.06, 2.09 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.28 (6H, s, Ar-OAc×2), 3.88 (1H, ddd, J = 2.31, 5.61, 9.89Hz, H-5'), 4.17 (1H, dd, J = 2.31, 12.21Hz, H-6'a), 4.26 (1H, dd, J = 5.61, 12.21Hz, H-6'b), 5.06~5.32 (1H, m, H-1'~4'), 6.65~6.68 (3H, m, Ar-H)

Found: C, 53.21; H, 5.09%. Calcd for C₂₄H₂₈O₁₄: C, 53.33; H, 5.24%.

1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (36)

1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (10) (421.5mg, 2.01mmol)、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (362.7mg, 0.668mmol)、粉末モレキュラーシーブ (ca. 500mg) の無水塩化メチレン (3ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-20°Cにて三フッ化ホウ素エーテラート (250 μ l, 2.03mmol) を滴下し-20°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2：1) で分離精製し、1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (36) (463.3mg, 94.6%) を得た。

EI-MS m/z 732 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23}$ +74.2° (c 0.585, CHCl₃)

IR (KBr) 3089, 3062, 3032, 2916, 2868, 1770, 1614, 1454, 1367, 1198, 1159, 1122, 1097, 1072, 1028, 895, 737cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.25 (6H, s, OAc×2), 3.55~5.04 (14H, m), 5.40 (1H, d, J = 3.76Hz, H-1'), 6.61~6.77 (3H, m, Ar-H), 7.20~7.40 (20H, m, CH₂Ph×4)

Found: C, 71.97; H, 6.06%. Calcd for C₄₄H₄₄O₁₀: C, 72.11; H, 6.05%.

1,3-ジメトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (38) 及び1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-2- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (37)

1,3-ジメトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (13) (315.1mg, 2.04mmol)、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (370.0mg, 0.682mmol)、粉末モレキュラーシーブ (ca. 400mg) の無水塩化メチレン (5ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-20°Cにて三フッ化ホウ素エーテラート (250 μ l, 2.03mmol) を滴下し-20°Cで1時間攪拌した後、室温で

1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で分離精製し、1,3-ジメトキシ-5-（2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ）ベンゼン（38）（161.5mg, 35.0%）、1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-2-（2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル）ベンゼン（37）（198.4mg, 43.0%）を得た。

1,3-ジメトキシ-5-（2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ）ベンゼン
EI-MS m/z 676 (M)⁺ (38)

$[\alpha]_D^{24} +48.9^\circ$ (c 1.04, $CHCl_3$)

IR (neat) 3088, 3062, 3030, 3005, 2931, 2866, 1605, 1497, 1473, 1454, 1362, 1205, 1155, 1092, 825, 737 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$, 270MHz)

δ = 3.73 (6H, s, OMe $\times$ 2), 3.56~5.07 (14H, m), 5.46 (1H, d, J = 3.30Hz, H-1'), 6.15~6.30 (3H, m, Ar-H), 7.12~7.40 (20H, m, $CH_2Ph\times 4$)

Found: C, 74.28; H, 6.60%. Calcd for $C_{42}H_{44}O_8$: C, 74.53; H, 6.55%.

1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-2-（2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル）ベンゼン（37）

mp. 112~113°C

EI-MS m/z 676 (M)⁺

$[\alpha]_D^{25} +31.6^\circ$ (c 0.995, $CHCl_3$)

IR (KBr) 3315, 3088, 3062, 3030, 3005, 2960, 2910, 1626, 1591, 1454, 1358, 1211, 1147, 1099, 1068, 820, 741 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$, 270MHz)

δ = 3.67, 3.78 (each 3H, s, OMe), 3.56~5.00 (15H, m), 6.06, 6.16 (each 1H, d, J = 3.31Hz, Ar-H), 6.99~7.34 (20H, m, $CH_2Ph\times 4$), 8.04 (1H, br. s, OH)

Found: C, 74.83; H, 6.61%. Calcd for $C_{42}H_{44}O_8$: C, 74.53; H, 6.55%.

1-アセトキシ-3,5-ジメトキシ-2-（2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル）ベンゼン（37'）

1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-2-（2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル）ベンゼン（37）（83.6mg, 0.124mmol）をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C（8.5mg）を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸（5ml）、ピリジン（0.5ml）を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残る無水酢酸は減圧下キシレンと共に沸留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で分離し、1-アセトキシ-3,5-ジメトキシ-2-（2,3,4,6-テトラ-O-アセチル

ル・β-D-グルコピラノシル) ベンゼン (37') (65.0mg, quant.) を得た。

EI-MS m/z 526 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23}$ -31.4° (c 1.03, CHCl₃)

IR (KBr) 3007, 2945, 2845, 1751, 1620, 1589, 1468, 1431, 1369, 1225, 1147,
1095, 1045, 920cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 1.76, 2.02, 2.04, 2.06 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.37 (3H, br. s, Ar-OAc),
3.77 (6H, s, OMe×2), 3.80~5.65 (7H, br. m, sugar moiety), 6.20, 6.31
(each 1H, br. s, Ar-H)

Found: C, 54.46; H, 5.77%. Calcd for C₂₄H₃₀O₁₃: C, 54.75; H, 5.74%.

2-アセチル1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (14)

市販の1,3,5-トリヒドロキシベンゼンを75%エタノール水溶液で再結晶した。この1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (8) (38.17g, 302.7mmol) の無水エーテル (100ml) 溶液に、無水アセトニトリル (23.0ml, 440mmol)、塩化亜鉛 (7.12g, 52.3mmol) を加え、氷冷下塩化水素ガスを通気した。塩化水素ガスが飽和したところで冷凍庫内一晚放置した。翌日更に塩化水素ガスを通気し、一晚放置した。デカンテーションによりエーテルを除去した。残渣をエーテルで洗浄した後、蒸留水 (1000ml) を加え、残存エーテルを除去し、2時間加水分解反応に付した。活性炭を少量加え10分程還流し熱時濾過した。母液を自然冷却した後析出した淡黄色結晶を吸引濾過し2-アセチル1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (14) (40.75g, 80.1%) を得た。

mp. 216~218°C (lit⁴¹) 218~219°C)

EI-MS m/z 168 (M)⁺

IR (KBr) 3290, 1632, 1593, 1524, 1468, 1408, 1365, 1284, 1254, 1171, 1066cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60MHz)

δ = 2.57 (3H, s, Ac), 5.83 (2H, s, Ar-H), 10.33 (1H, br. s, OH), 12.21 (2H, br. s, OH×2)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (15)

2-アセチル1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (14) (5.00g, 29.7mmol) の酢酸エチル溶液に、ジアゾメタンエーテル溶液を滴下した。TLCにて原料の消失を確認後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で分離精製した。無色結晶として2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (15) (4.84g, 83.0%) を得た。また、無色結晶として2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (16) (0.92g, 17.0%) を得た。

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (15)

mp. 78~79°C

EI-MS m/z 196 (M)⁺

IR (KBr) 3101, 3007, 2945, 2850, 1618, 1597, 1572, 1458, 1441, 1423, 1390,

1367, 1325, 1273, 1223, 1205, 1157, 1113, 1082, 962, 941, 897,
837 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.62 (3H, s, Ac), 3.83, 3.87 (each 3H, s, OMe), 5.93, 6.07 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 14.02 (1H, s, OH)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (16)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (15) (9.96g, 50.8mmol) の無水アセトニトリル (80ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (26.0g, 173mmol) とクロロトリメチルシラン (22.0ml, 174mmol) を添加し、8時間還流した。反応混合物を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1) で分離精製した。無色結晶として2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (16) (6.86g, 74.2%) 得た。

mp. 141~143°C

EI-MS m/z 182 (M^+)

IR (KBr) 3086, 3016, 2947, 1645, 1587, 1568, 1524, 1470, 1441, 1412, 1365,
1321, 1286, 1255, 1201, 1169, 1092, 1076, 958, 810 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60MHz)

δ = 2.60 (3H, s, Ac), 3.76 (3H, s, OMe), 5.97 (2H, s, Ar-H), 12.30 (2H, s, OH $\times 2$)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (17)

2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (14) (9.23g, 54.9mmol) の無水塩化メチレン (100ml) 溶液に、氷冷下N-エチルジイソプロピルアミン (19.9ml, 115mmol) を添加した。2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの溶解後、クロロメチルメチルエーテル (9.7ml, 101mmol) を添加した。氷冷下のまま1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10：1) で分離精製した。ヘキサン-エーテルで再結晶し無色結晶として2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (17) (10.56mg, 75.1%) を得た。

mp. 42°C

EI-MS m/z 256 (M^+)

IR (KBr) 3250, 2999, 2960, 2931, 2916, 2831, 1626, 1597, 1435, 1416, 1363,
1273, 1225, 1153, 1113, 1086, 1059, 1024, 953, 928, 829 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.67 (3H, s, Ac), 3.48, 3.53 (each 3H, s, OCH_2OMe), 5.18, 5.27 (each 2H, s, OCH_2OMe), 6.27 (2H, s, Ar-H), 13.71 (1H, s, OH)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-メトキシメトキシベンゼン (18)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (15) (253.3mg, 1.390mmol) の無水塩化メチレン (5ml) 溶液に、氷冷下N-エチルジイソプロピルアミン (509 μ l, 2.92mmol) を添加した。2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシベンゼンの溶解後、クロロメチルメチルエーテル (116 μ l, 1.53mmol) を添加した。氷冷下のまま4時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、2N HClを添加し中性にした。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で分離精製し、淡黄色オイルとして2-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-メトキシメトキシベンゼン (18) (190.3mg, 60.5%) を得た。

EI-MS m/z 226 (M)⁺

IR (neat) 3250, 2999, 2960, 2931, 2916, 2831, 1626, 1597, 1435, 1416, 1363, 1273, 1225, 1153, 1113, 1086, 1059, 1024, 953, 928, 829 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.66 (3H, s, Ac), 3.53 (3H, s, OCH₂OMe), 3.83 (3H, s, Ar-OMe), 5.26 (2H, s, OCH₂OMe), 6.11, 6.18 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 13.88 (1H, s, OH)

2-アセチル-3-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (19)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (15) (971.6mg, 5.33mmol) の無水塩化メチレン (15ml) 溶液に、氷冷下N-エチルジイソプロピルアミン (1011 μ l, 5.87mmol) を添加した。2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼンの溶解後、ベンゾイルクロリド (678 μ l, 5.87mmol) を添加した。氷冷下のまま10分間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で分離精製し、無色結晶として2-アセチル-3-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (19) (1.3587g, 89.0%) を得た。

mp. 88~89°C

EI-MS m/z 286 (M)⁺

IR (KBr) 3089, 3068, 3059, 3028, 2981, 2939, 1747, 1626, 1570, 1446, 1427, 1362, 1286, 1259, 1242, 1207, 1169, 1151, 1080, 1066, 1012, 953, 843, 829 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃)

δ = 2.51 (3H, s, Ac), 3.85 (3H, s, OMe), 6.25, 6.41 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 7.38~7.45 (5H, m, CO-Ar), 13.41 (1H, s, OH)

1,3-ジアセトキシ-2-アセチル-5-メトキシベンゼン (20)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (15) (610.9mg, 3.35mmol) に無水

酢酸 (10ml)、ピリジン (1ml) を添加し室温にて攪拌した。氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。無水酢酸はキシレンと共に共沸させ留去し、1,3-ジアセトキシ-2-アセチル-5-メトキシベンゼン (20) (939.8mg, quant.) を得た。

EI-MS m/z 266 (M)⁺

IR (neat) 3097, 3014, 2976, 2945, 2845, 1770, 1695, 1608, 1574, 1429, 1371, 1323, 1252, 1182, 1144, 1078, 1049, 1012, 970, 883, 843 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.28 (6H, s, OAc $\times$ 2), 2.44 (3H, s, Ac), 3.83 (3H, s, OMe), 6.59 (2H, s, Ar-H)

3-アセトキシ-2-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (21)

1,3-アセトキシ-2-アセチル-5-メトキシベンゼン (20) (1.340g, 5.03mmol) の塩化メチレン (15ml) 溶液に三フッ化ホウ素エーテラート (2.490ml, 20.2mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸=5：2：0.1) で分離精製し、無色結晶として3-アセトキシ-2-アセチル-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (21) (1.020g, 90.0%) を得た。

mp. 74~76°C

EI-MS m/z 224 (M)⁺

IR (KBr) 3093, 3010, 2983, 2949, 1753, 1612, 1574, 1429, 1365, 1259, 1211, 1200, 1157, 1080, 1063, 960, 891, 841 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.37 (3H, s, OAc), 2.57 (3H, s, Ac), 6.19, 6.36 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 13.39 (1H, s, OH)

2-アセチル-1,3,5-トリベンジルオキシベンゼン (22)

2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (14) (3.0298g, 18.02mmol) の無水DMSO (30ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (7.7200g, 55.86mmol)、ベンジルクロリド (7.0710g, 55.86mmol) を加え、これを80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で分離精製し、淡黄色オイルとして2-アセチル-1,3,5-トリベンジルオキシベンゼン (22) (6.2248g, 78.8%) を得た。

EI-MS m/z 438 (M)⁺

IR (neat) 3064, 3032, 2933, 2875, 1695, 1604, 1583, 1498, 1454, 1435, 1377, 1350, 1248, 1228, 1155, 1117, 1078, 1030, 812, 737 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

$\delta = 2.47$ (3H, s, Ac), 4.99 (2H, s, CH_2Ph), 5.05 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 6.25 (2H, s, Ar-H), 7.36 (15H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 3$)

2-アセチル-3,5-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシベンゼン (23)

2-アセチル-1,3,5-トリベンジルオキシベンゼン (22) (7.170g, 16.35mmol) の無水アセトニトリル (30ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (5.150g, 34.36mmol) とクロロトリメチルシラン (4.10ml, 32.30mmol) を添加し、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 5：1) で分離精製した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、無色結晶として2-アセチル-3,5-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシベンゼン (23) (4.830g, 84.8%) を得た。

mp. 108~109°C

EI-MS m/z 348 (M)⁺

IR (KBr) 3091, 3037, 2941, 1618, 1587, 1433, 1377, 1363, 1275, 1232, 1207, 1180, 1173, 1105, 839 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

$\delta = 2.55$ (3H, s, Ac), 5.07 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 6.10, 6.18 (each 1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, Ar-H), 7.40 (10H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 14.01 (1H, s, OH)

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (24)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (16) (5.6501g, 31.01mmol) の無水DMSO (40ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (4.5007g, 32.56mmol)、ベンジルクロリド (4.1223g, 32.56mmol) を加え、これを80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸= 5：1：0.1) で分離精製した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (24) (7.0658g, 83.7%) を得た。

mp. 110~111°C

EI-MS m/z 272 (M)⁺

IR (KBr) 2980, 2947, 1624, 1593, 1431, 1363, 1275, 1221, 1201, 1161, 1109, 818 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

$\delta = 2.48$ (3H, s, Ac), 3.75 (3H, s, OMe), 5.07 (2H, s, CH_2Ph), 6.18 (2H, s, Ar-H), 7.37 (5H, s, CH_2Ph)

2-アセチル-1-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (25)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (17) (8.92g, 34.8mmol)

の無水DMSO (80ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (7.22g, 52.2mmol)、ベンジルクロリド (5.73g, 45.2mmol) を加え、これを85°Cで5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注いだ。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 5：1) で精製した。ヘキサン-エーテルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-1-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (25) (12.11g, quant.) を得た。

mp. 64~65°C

EI-MS m/z 346 (M)⁺

IR (KBr) 3003, 2958, 2937, 2916, 2827, 1689, 1605, 1591, 1498, 1433, 1400, 1385, 1352, 1327, 1275, 1252, 1232, 1219, 1149, 1119, 1074, 1061, 1024, 999, 922, 912, 825, 746 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.49 (3H, s, Ac), 3.47 (6H, s, $\text{OCH}_2\text{OMe} \times 2$), 5.07 (2H, s, CH_2Ph), 5.14 (4H, s, $\text{OCH}_2\text{OMe} \times 2$), 6.40, 6.46 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 7.37 (5H, s, CH_2Ph)

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (26)

2-アセチル-1-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシメトキシベンゼン (25) (11.07g, 31.96mmol) の塩化メチレン (20ml) とメタノール (150ml) 混合溶液の氷冷下6N HCl (20ml) を滴下し、室温に戻した後1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、減圧下メタノールを留去した。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 10：1) で精製した。ヘキサン-エーテルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (26) (3.77g, 86.5%) を得た。

mp. 99°C

EI-MS m/z 302 (M)⁺

IR (KBr) 3074, 3030, 2999, 2966, 2966, 2926, 2829, 1633, 1593, 1454, 1433, 1414, 1390, 1371, 1277, 1230, 1207, 1149, 1105, 1084, 1063, 1022, 985, 937, 922, 868, 851, 825, 795, 760 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.56 (3H, s, Ac), 3.48 (3H, s, OCH_2OMe), 5.10 (2H, s, CH_2Ph), 5.18 (2H, s, OCH_2OMe), 6.14, 6.25 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 7.42 (5H, s, CH_2Ph), 13.84 (1H, s, OH)

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (27)

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (26) (7.82g, 25.9mmol) の無水DMSO (60ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (5.36g, 38.8mmol)、ベンジ

ルクロリド (3.93g, 31.1mmol) を加え、これを85℃で5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注いだ。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で分離精製した。ヘキサン-エーテルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (27) (10.06g, 99.1%) を得た。

mp. 88°C

EI-MS m/z 392 (M)⁺

IR (KBr) 3089, 3062, 3030, 3007, 2953, 2935, 2818, 2904, 2875, 1703, 1605, 1583, 1498, 1466, 1454, 1433, 1421, 1379, 1350, 1248, 1230, 1149, 1113, 1065, 1014, 941, 924, 914, 822, 758, 700 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.47 (3H, s, Ac), 3.45 (3H, s, OCH₂OMe), 5.07 (4H, s, CH₂Ph×2), 5.12 (2H, s, OCH₂OMe), 6.35 (2H, s, Ar-H), 7.35 (10H, s, CH₂Ph×2)

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン (28)

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (27) (9.05g) のメタノール (200ml) 溶液に2N HCl (20ml) を加え30分間還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、減圧下メタノールを留去した。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン28 (7.84g, 97.6%) を得た。

mp. 134~135°C

EI-MS m/z 348 (M)⁺

IR (KBr) 3238, 3089, 3064, 3032, 2941, 2912, 2873, 1666, 1601, 1589, 1495, 1443, 1379, 1354, 1329, 1254, 1209, 1167, 1120, 816, 760, 731, 702 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ = 2.47 (3H, s, Ac), 4.86 (4H, s, CH₂Ph×2), 6.06 (2H, s, Ar-H), 7.30 (10H, s, CH₂Ph×2), 6.86 (1H, s, OH)

4,2',4'-トリベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン (29)

2-アセチル-3,5-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシベンゼン (23) (2.0400g, 5.855mmol) とベンジルオキシベンズアルデヒド (1.3671g, 6.441mmol) のジオキサン (30ml) 溶液に、28%ナトリウムメトキシド (50ml) を加え、これを6時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、黄色結晶として4,2',4'-トリベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン (29) (2.9119g, 91.7%) を得た。

mp. 140~141°C

EI-MS m/z 542 (M)⁺

IR (KBr) 3089, 3064, 3037, 3024, 3005, 2945, 2883, 1624, 1603, 1581, 1560, 1510, 1425, 1346, 1308, 1288, 1255, 1221, 1207, 1176, 1163, 1157, 1113, 1028, 1005, 993, 978, 833, 820, 760, 741 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 5.05 (2H, s, CH_2Ph), 5.09 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 6.17, 6.23 (each 1H, s, J = 2.4Hz, Ar-H), 6.77, 7.04 (each 2H, d, J = 8.5Hz, p-substituted Ar-H), 7.41 (15H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 3$), 7.64, 7.87 (each 1H, d, J = 13.8Hz, trans —CH=CH—), 14.69 (1H, s, OH)

5,7-ジアセトキシ-2-(4-アセトキシフェニル)-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (31)

ナリンゲニン (30) (2.0122g, 7.391mmol) の無水酢酸 (60ml) 溶液に酢酸カリウム (560mg, 5.706mmol) を添加し80°Cで3時間攪拌した。TLCで原料が消失しトリアセテートナリンゲニンの生成を確認したところで、酢酸カリウム (725.4mg, 7.391mmol) 及びヨウ素 (2.0634g, 8.130mmol) を添加し、80°Cで20時間攪拌した。反応混合物を氷冷下2N HClに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、無色結晶として5,7-ジアセトキシ-2-(4-アセトキシフェニル)-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (31) (883.8mg, 30.2%) を得た。

mp. 182~183°C

EI-MS m/z 396 (M)⁺

IR (KBr) 1772, 1647, 1628, 1614, 1506, 1479, 1431, 1417, 1377, 1338, 1290, 1209, 1198, 1173, 1138, 1101, 1086, 1032, 1016, 980, 914, 895, 841 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.34 (6H, s, $\text{OAc} \times 2$), 2.45 (3H, s, OAc), 6.63 (1H, s, =CH—), 6.86, 7.36 (each 1H, d, J = 2.4Hz, Ar-H), 7.27, 7.90 (each 2H, d, J = 9.0Hz, p-substituted Ar-H)

5,7-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (32)

2-(4-アセトキシフェニル)-5,7-ジアセトキシ-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (31) (886.7mg, 2.237mmol) のメタノール (15ml) 溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を添加し15分間攪拌した。2N HClを注ぎpH 1とした後、生成した沈殿物を吸引濾過により得、十分に水洗し、淡黄緑結晶として5,7-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (32) (592.7mg, 98.0%) を得た。

mp. >300°C

EI-MS m/z 270 (M)⁺

IR (KBr) 3284, 3093, 2698, 2621, 1655, 1608, 1589, 1558, 1502, 1475, 1444,

1356, 1298, 1269, 1246, 1223, 1182, 1163, 1155, 1117, 1032, 908, 829,
806, 741 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 60MHz)

δ = 6.22, 6.51 (each 1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, Ar-H), 6.78 (1H, s, =CH-), 6.95,
7.95 (each 2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, p-substituted Ar-H), 10.35, 10.83, 12.98
(each 1H, s, -OH)

7-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [b] ピラン
-4-オン (33)

5,7-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン (32)
(592.7mg, 2.193mmol) の無水DMSO (4ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (636.6mg,
4.606mmol)、ベンジルクロリド (583.0mg, 4.605mmol) を加え、これを室温で12時間攪
拌した。反応混合物を氷水下2N HClに注いだ。クロロホルムで抽出し、クロロホルム不溶
の原料は濾別した。水、飽和食塩水で洗浄したクロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで
乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、無色結晶として7-ベンジ
ルオキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [b] ピラン-4-オン
(33) (562.9mg, 57.0%) を得た。

mp. 189~190°C

EI-MS m/z 450 (M)⁺

IR (KBr) 3068, 3032, 2875, 1659, 1601, 1500, 1437, 1379, 1335, 1267, 1245,
1230, 1186, 1159, 1014, 1003, 831, 739 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.34 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 6.46, 6.57 (each 1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, Ar-H), 6.58
(1H, s, =CH-), 7.10, 7.85 (each 2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, p-substituted Ar-H),
7.43 (10H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$)

2-アセチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-1-ヒドロキシ
-5-メトキシベンゼン (39)

2-アセチル-1-アセトキシ-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (21) (99.2mg, 0.442mmol)、
2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (80.0mg, 0.147mmol)、
粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 100mg) の無水塩化メチレン (1.5ml) 溶液を-20°Cに冷
却し、これに三フッ化ホウ素エーテラート (36 μl , 0.295mmol) を添加した。-20°Cで2時間
攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液をクロロホルムで抽出
し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=10:3:0.1)
で分離精製し、2-アセチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-
1-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (39) (54.1mg, 52.1%) を得た。

EI-MS m/z 704 (M)⁺

IR (KBr) 3064, 3032, 2927, 2866, 1749, 1622, 1593, 1497, 1454, 1431, 1365,

1319, 1269, 1207, 1163, 1138, 1090, 1028, 829, 739 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz)

δ = 2.75 (3H, s, Ac), 3.76 (3H, s, OMe), 3.64~4.94 (14H, m), 5.47 (1H, d, J = 3.63Hz, H-1'), 6.13, 6.30 (each 1H, d, J = 2.48Hz, Ar-H), 7.16~7.32 (20H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 4$), 13.98 (1H, s, OH)

2-アセチル-1-アセトキシ-3- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メトキシベンゼン (39')

2-アセチル-1-アセトキシ-3- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メトキシベンゼン (39) (30.5mg, 0.043mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (4.5mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (5ml)、ピリジン (0.5ml) を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残る無水酢酸は減圧下キシレンと共沸し留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = ? : ?) で分離し、2-アセチル-1-アセトキシ-3- (2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メトキシベンゼン (39') (24.0mg, quant.) を得た。

EI-MS m/z 554 (M^+)

$[\alpha]_D^{23} +120^\circ$ (c 0.565, CHCl_3)

IR (KBr) 1755, 1616, 2845, 1369, 1250, 1227, 1157, 1059, 1041 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz)

δ = 2.02, 2.04, 2.05, 2.08 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.23 (3H, s, Ar-OAc), 2.60 (3H, s, Ac), 3.80 (3H, s, OMe), 4.07~4.14 (2H, m, H-6'), 4.12 (1H, ddd, J = 2.31, 3.63, 9.90Hz, H-5'), 5.09 (1H, dd, J = 3.63, 10.23Hz, H-2'), 5.17 (1H, t, J = 9.90Hz, H-4'), 5.59 (1H, dd, J = 9.90, 10.23Hz, H-3'), 5.69 (1H, d, J = 3.63Hz, H-1'), 6.36, 6.72 (each 1H, d, J = 2.31Hz, Ar-H)

Found: C, 54.22; H, 5.56%. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$: C, 54.15; H, 5.45%.

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (44)

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン (28) (954.5mg, 2.740mmol)、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (500.0mg, 0.921mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 200mg) の無水塩化メチレン (10ml) 溶液をアルゴン雰囲気下-20°Cに冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート (232 μl , 1.886mmol) を添加し、-20°Cで1時間攪拌後徐々に昇温し室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、セライトを通し濾過した。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で分離精製した。ヘキサナーエーテルで再結晶し、無色結晶と

して2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (44) (461.7mg, 57.5%) を得た。

mp. 107~108°C

EI-MS m/z 870 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23} +60.4^\circ$ (c 0.990, CHCl₃)

IR (KBr) 3062, 3032, 2916, 2868, 1699, 1603, 1497, 1454, 1356, 1246, 1228, 1207, 1162, 1103, 1028, 735cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.47 (3H, s, Ac), 3.45~5.09 (18H, m), 5.39 (1H, d, J = 3.30Hz, H-1'), 6.39 (2H, s, Ar-H), 7.10~7.39 (30H, m)

Found: C, 77.03; H, 6.25%. Calcd for C₅₆H₅₄O₉: C, 77.22; H, 6.25%.

2-アセチル-1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (44')

2-アセチル-1,3-ジベンジルオキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (44) (30.3mg, 0.035mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (4.2mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (5ml)、ピリジン (0.5ml) を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残る無水酢酸は減圧下キシレンと共沸し留去した。残渣をエーテルで再結晶し、無色結晶として2-アセチル-1,3-ジアセトキシ-5- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゼン (44') (21.9mg, quant.) を得た。

mp. 159~160°C

EI-MS m/z 582 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23} +144^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)

IR (KBr) 3142, 3099, 2981, 2956, 1778, 1751, 1697, 1618, 1431, 1369, 1327, 1240, 1228, 1186, 1155, 1119, 1105, 1063, 1039, 914, 891, 879cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.04, 2.05, 2.072, 2.076 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.29 (6H, s, Ar-OAc $\times$ 2), 2.44 (3H, s, Ac), 4.02~4.06 (2H, m, H-5', 6'b), 4.27 (1H, dd, J = 4.95, 12.87Hz, H-6'a), 5.07 (1H, dd, J = 3.63, 10.23Hz, H-2'), 5.16 (1H, dd, J = 9.57, 9.90Hz, H-4'), 5.63 (1H, dd, J = 9.57, 10.23Hz, H-3'), 5.72 (1H, d, J = 3.63Hz, H-1'), 6.81 (2H, s, Ar-H)

Found: C, 53.68; H, 5.19%. Calcd for C₂₆H₃₀O₁₅: C, 53.61; H, 5.19%.

2-アセチル-4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシ-1,5-ジメトキシベンゼン (42)

2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (15) (540.0mg, 2.755mmol)、

2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (450.0mg, 0.829mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 500mg) の無水塩化メチレン (8ml) 溶液をアルゴン雰囲気下-78°Cに冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート (313 μ l, 2.545mmol) を添加し、-78°Cで1時間、-20°Cで3時間、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 $\rightarrow$ 2：1) で分離精製し、淡黄色オイルとして2-アセチル-4-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジメトキシベンゼン (42) (545.6mg, 91.5%) を得た。

EI-MS m/z 718 (M)⁺

$[\alpha]_D^{20}$ -6.80° (c 1.03, CHCl₃)

IR (neat) 3088, 3062, 3029, 3007, 2933, 2899, 2860, 1622, 1597, 1497, 1470, 1454, 1425, 1398, 1383, 1360, 1277, 1211, 1161, 1122, 1099, 1066, 1028, 752, 737, 698cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆ at r.t., 270MHz)

δ = 2.56, 2.59 (3H, s, Ac, ratio; 1:1), 3.48~4.86 (15H, m), 3.84, 3.90 (3H, s, OMe, ratio; 1:1), 3.95, 3.96 (3H, s, OMe, ratio; 1:1), 6.18, 6.25 (1H, s, Ar-H, ratio; 1:1), 6.90~7.31 (20H, m, CH₂Ph $\times$ 4), 14.26, 14.40 (1H, s, OH, ratio; 1:1)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆ at 80°C, 270MHz)

δ = 2.57 (3H, s, Ac), 3.45~4.89 (15H, m), 3.86 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 6.21 (1H, s, Ar-H), 6.88~7.30 (20H, m, CH₂Ph $\times$ 4), 14.06 (1H, br. s, OH)

Found: C, 73.26; H, 6.45%. Calcd for C₄₄H₄₆O₉: C, 73.52; H, 6.45%.

2-アセチル-3-アセトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-1,5-ジメトキシベンゼン (42')

2-アセチル-4-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジメトキシベンゼン (42) (384.7mg, 0.535mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (31.0mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (10ml)、ピリジン (1ml)、4-ジメチルアミノピリジン (350.0mg) を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残る無水酢酸は、減圧下キシレンと共沸させ留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で分離し、無色結晶として2-アセチル-3-アセトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-1,5-ジメトキシベンゼン (42') (233.4mg, 76.7%) を得た。

mp. 126~127°C

EI-MS m/z 568 (M)⁺

$[\alpha]_D^{20} -7.00^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)

IR (KBr) 3008, 2974, 2947, 2848, 1751, 1610, 1367, 1246, 1225, 1161, 1097, 1055, 1036cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ at 120°C , 270MHz)

$\delta = 1.71, 1.92, 1.96, 1.98$ (each 3H, s, Glu-OAc), 2.18 (3H, s, Ar-OAc), 2.30 (3H, s, Ac), 3.898 (3H, s, OMe), 3.891 (3H, s, OMe), 3.91~4.02 (2H, m, H-5' and H-6'b), 4.09 (1H, dd, $J = 5.12, 12.05\text{Hz}$, H-6'a), 4.86 (1H, d, $J = 10.23\text{Hz}$, H-1'), 4.95 (1H, t, $J = 9.56\text{Hz}$, H-4'), 5.24 (1H, dd, $J = 9.24, 9.56\text{Hz}$, H-3'), 5.54 (1H, dd, $J = 9.24, 10.23\text{Hz}$, H-2'), 6.64 (1H, s, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 22.6MHz)

$\delta = 20.3, 20.6, 21.1$ (OCOCH_3), 31.6 (COCH_3), 56.8, 56.8 (OCH_3), 63.1 (C-6'), 69.5 (C-4'), 70.6 (C-2'), 72.7 (C-1'), 75.2 (C-3'), 76.5 (C-5'), 94.6 (C-6), 110.7 (C-2, 4), 146.0 (C-3), 159.9 (C-1, 5), 168.8, 169.2, 169.8, 170.1, 170.4 (OCOCH_3), 198.5 (COCH_3)

Found: C, 54.70; H, 5.63%. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$: C, 54.93; H, 5.67%.

2-アセチル-1-ベンジルオキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (41)

2-アセチル-3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシ-5-メチルオキシベンゼン (24) (4.8321g, 17.75mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (3.2100g, 5.92mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 3.2g) の無水塩化メチレン (60ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 -78°C に冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート ($1455\mu\text{l}$, 11.83mmol) を添加し、 -78°C で30分間、 -20°C で30分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) で分離精製し、淡黄色オイルとして2-アセチル-1-ベンジルオキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (41) (3.6684g, 78.0%) を得た。

EI-MS m/z 794 (M^+)

$[\alpha]_D^{20} -10.9^\circ$ (c 1.03, CHCl_3)

IR (neat) 3062, 3030, 3007, 2931, 2902, 2862, 1616, 1593, 1497, 1454, 1429, 1362, 1273, 1161, 1119, 1097, 1066, 1028, 1003, 908, 750, 737, 698cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ at r.t., 270MHz)

$\delta = 2.54, 2.60$ (3H, s, Ac, ratio; 1:1), 3.48~4.86 (15H, m), 3.81, 3.88 (3H, s, OMe, ratio; 1:1), 5.31, 5.32 (3H, s, Ar-OCH₂Ph, ratio; 1:1), 6.32, 6.38 (1H, s, Ar-H, ratio; 1:1), 6.89~7.57 (25H, m, CH₂Ph $\times$ 5), 14.25, 14.40 (1H, s, OH, ratio; 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ at 80°C , 270MHz)

δ = 2.52 (3H, s, Ac), 3.45~4.86 (15H, m), 3.82 (3H, s, OMe), 5.30 (2H, s, Ar-OCH₂Ph), 6.33 (1H, s, Ar-H), 6.87~7.54 (20H, m, CH₂Ph $\times$ 4), 14.03 (1H, br s, OH)

反応を-20°Cから開始し室温に昇温した場合は2-アセチル-1-ベンジルオキシ-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メトキシベンゼン (40) (15.2%)、2-アセチル-1-ベンジルオキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (41) (25.5%) をそれぞれ得た。

2-アセチル-1-ベンジルオキシ-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メトキシベンゼン (40)

EI-MS m/z 794 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23} +76.9^\circ$ (c 0.775, CHCl₃)

IR (KBr) 3029, 3062, 3030, 3007, 2920, 2866, 1699, 1606, 1587, 1497, 1454, 1429, 1360, 1250, 1209, 1196, 1159, 1140, 1092, 1045, 1009, 737cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.51 (3H, s, Ac), 3.66 (3H, s, OMe), 3.57~3.79 (4H, m), 3.89~3.90 (1H, m, H-5'), 4.05 (1H, t, J= 9.07Hz, H-3'), 4.42, 4.57 (each 1H, d, J= 12.21Hz, CH₂Ph), 4.50, 4.85 (each 1H, d, J= 10.88Hz, CH₂Ph), 4.63, 4.73 (each 1H, d, J= 10.88Hz, CH₂Ph), 4.84, 4.96 (each 1H, d, J= 10.88Hz, CH₂Ph), 5.06 (2H, s, Ar-OCH₂Ph), 5.43 (1H, d, J= 3.63Hz, H-1'), 6.21, 6.37 (each 1H, d, J= 1.98Hz, Ar-H), 7.08~7.40 (25H, m, CH₂Ph $\times$ 5)

Found: C, 75.24; H, 6.38%. Calcd for C₅₀H₅₀O₉: C, 75.54; H, 6.34%.

2-アセチル-1,3-ジアセトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-5-メトキシベンゼン (41')

2-アセチル-1-ベンジルオキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (41) (3.6684g, 4.615mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (390.0mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (50ml)、ピリジン (3ml)、4-ジメチルアミノピリジン (1.0022g) を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残る無水酢酸は、減圧下キシレンと共沸させ留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1:1) で分離し、無色結晶として2-アセチル-1,3-ジアセトキシ-4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル)-5-メトキシベンゼン (41') (2.6877g, 97.6%) を得た。

EI-MS m/z 596 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23} +3.38^\circ$ (c 1.01, CHCl₃)

IR (KBr) 1753, 1614, 1369, 1227, 1192, 1101, 1057 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ at 120°C , 270MHz)

δ = 1.70, 1.92, 1.97, 1.99 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.24, 2.26 (each 3H, s, Ar-OAc), 2.29 (3H, s, Ac), 3.85 (3H, s, OMe), 3.99~4.02 (2H, m, H-5 and H-6'b), 4.12 (1H, dd, J = 5.28, 12.54Hz, H-6'a), 4.96 (1H, d, J = 9.56Hz, H-1'), 4.98 (1H, t, J = 9.24Hz, H-4'), 5.29 (1H, t, J = 9.24Hz, H-3'), 5.57 (1H, dd, J = 9.24, 9.56Hz, H-2'), 6.85 (1H, s, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 22.6MHz)

δ = 20.0, 20.2, 20.4, 20.5, 20.8, 20.9 (OCOCH_3), 30.8 (COCH_3), 56.8 (OCH_3), 62.8 (C-6'), 69.2 (C-4'), 70.3 (C-2'), 72.4 (C-1'), 74.9 (C-3'), 76.6 (C-5'), 105.0 (C-6), 115.9 (C-2, 4), 148.5 (C-5), 150.2 (C-1, 3), 168.5, 169.0, 169.6, 169.9, 170.2 (OCOCH_3), 196.7 (COCH_3)

Found: C, 54.15; H, 5.39%. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$: C, 54.36; H, 5.41%.

2-アセチル-1,5-ジベンジルオキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシベンゼン (43)

2-アセチル-3,5-ジベンジルオキシ-1-ヒドロキシベンゼン (23) (6.0499g, 17.365mmol)、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- α -D-グルコピラノシルフロリド (7) (3.1410g, 5.788mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 6g) の無水塩化メチレン (60ml) 溶液をアルゴン雰囲気下-78 $^\circ\text{C}$ に冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート (1430ml, 11.627mmol) を添加し、-78 $^\circ\text{C}$ で30分間、-20 $^\circ\text{C}$ で30分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で分離精製し、淡黄色オイルとして2-アセチル-1,5-ジベンジルオキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-3-ヒドロキシベンゼン (43) (4.8420g, 96.0%) を得た。

EI-MS m/z 870 (M^+)

$[\alpha]_D^{20}$ -19.1 $^\circ$ (c 1.06, CHCl_3)

IR (neat) 3088, 3064, 3032, 2902, 2868, 1622, 1618, 1597, 1497, 1454, 1431, 1365, 1273, 1217, 1165, 1097, 1068, 1028, 910, 752, 737, 698 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ at r.t., 270MHz)

δ = 2.55 (3H, s, Ac), 3.47~4.88 (15H, m), 5.13~5.31 (4H, m, Ar- OCH_2Ph $\times 2$), 6.48 (1H, s, Ar-H), 6.85~7.54 (30H, m, CH_2Ph $\times 6$), 14.29, 14.43 (1H, s, OH, ratio; 1:3.4)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ at 100°C , 270MHz)

δ = 2.53 (3H, s, Ac), 3.47~4.87 (15H, m), 5.27, 5.30 (each 2H, s, Ar- OCH_2Ph), 6.43 (1H, s, Ar-H), 6.87~7.50 (30H, m, CH_2Ph $\times 6$), 13.97 (1H, br. s, OH)

2-アセチル-1,3,5-トリアセトキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (43')

2-アセチル-1,5-ジベンジルオキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (43) (1.0500g, 1.20mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (100.5mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (15ml)、ピリジン (1.5ml)、4-ジメチルアミノピリジン (1.0213g) を添加し、12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残る無水酢酸は、減圧下キシレンと共沸させ留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で分離し、無色結晶として2-アセチル-1,3,5-トリアセトキシ-4- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (43') (624.6mg, 85.0%) を得た。

mp. 191~193°C (lit³⁹) 193~194°C)

EI-MS m/z 624 (M)⁺

$[\alpha]_D^{23}$ -22.1° (c 1.02, CHCl₃)

IR (KBr) 1755, 1369, 1369, 1227, 1182, 1147, 1051cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃ at 50°C, 270MHz)

δ = 1.78, 2.00, 2.02, 2.04 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.24, 2.30, 2.36 (each 3H, s, Ar-OAc), 2.41 (3H, s, Ac), 3.75 (1H, ddd, J = 2.15, 4.60, 9.89Hz, H-5'), 3.75 (1H, dd, J = 2.15, 12.54Hz, H-6'a), 4.00 (1H, dd, J = 4.60, 12.54Hz, H-6'b), 4.74 (1H, d, J = 10.26Hz, H-1'), 5.13 (1H, dd, J = 9.54, 9.89 Hz, H-4'), 5.25 (1H, dd, J = 9.54, 9.57Hz, H-3'), 5.61 (1H, dd, J = 9.57, 10.26Hz, H-2'), 7.02 (1H, s, Ar-H)

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 22.6MHz)

δ = 20.2, 20.45, 20.58, 20.64, 20.9 (OCOCH₃), 28.9 (COCH₃), 62.7 (C-6'), 69.1 (C-4'), 70.8 (C-2'), 72.4 (C-1'), 74.9 (C-3'), 76.8 (C-5'), 117.4 (C-6), 120.6 (C-2, 4), 148.7 (C-5), 151.7 (C-1, 3), 168.5, 168.67, 168.73, 169.3, 170.1, 170.3 (OCOCH₃), 197.1 (COCH₃)

Found: C, 53.62; H, 5.16%. Calcd for C₂₈H₃₂O₁₆: C, 53.85; H, 5.16%.

交差実験

2-アセチル-1- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル) オキシ-3,5-ジメトキシベンゼン (45) (154.7mg, 0.204mmol)、2-アセチル-3,5-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシベンゼン (23) (71.0mg, 0.204mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 40mg) の無水塩化メチレン (0.6ml) 溶液を-20°Cに冷却し、これに三フッ化ホウ素エーテラート (50ml, 0.41mmol) を添加した。-20°Cで80分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、セライトを通し濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸=5:1:0.1) で分離精製した。2

・アセチル・3,5-ベンジルオキシ・1-ヒドロキシベンゼン (15) (23.1mg, 57.8%)、2-アセチル・4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシ・1,5-ジメトキシベンゼン (42) (34.3mg, 22.2%)、2-アセチル・1,5-ジベンジルオキシ・4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (43) (15.9mg, 8.96%) を得た。

2-アセチル・1- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-α-D-グルコピラノシル) オキシ・3,5-ジメトキシベンゼン (45)

FAB-MS m/z 719 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{23} +74.9^\circ$ (c 1.25, CHCl₃)

IR (KBr) 3030, 2935, 1697, 1606, 1587, 1454cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 2.52 (3H, s, Ac), 3.60 (1H, dd, J = 1.8, 13.6Hz, H-6'b), 3.67 (1H, dd, J = 3.6, 13.6Hz, H-6'a), 3.70, 3.78 (each 3H, s, OMe), 4.04 (1H, t, J = 9.2Hz, H-4'), 5.42 (1H, d, J = 3.6Hz, H-1'), 6.17 (1H, d, J = 2.0Hz, Ar-H), 6.36 (1H, d, J = 2.0Hz, Ar-H), 7.14~7.33 (20H, m, CH₂Ph×4)

2-アセチル・4- (2,3,4,6-テトラ-O-メトキシメチル-β-D-グルコピラノシル) -1,3,5-トリメトキシメトキシベンゼン (47)

2-アセチル・1,5-ジベンジルオキシ・4- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (43) (2.4140g, 2.771mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (240.0mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮し、2-アセチル・4- (β-D-グルコピラノシル) -1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (46) (890.0mg, 97.2%) を得た。

2-アセチル・4- (β-D-グルコピラノシル) -1,3,5-トリヒドロキシベンゼン (46) (584.9mg, 1.771mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液の氷冷下にN-エチルジイソプロピルアミン (4.578ml, 26.56mmol) を添加した。これにメトキシメチルクロリド (2.220ml, 26.56mmol) を滴下し15分間攪拌した。室温に戻し2時間攪拌後、反応混合物を氷水に注いだ。クロロホルムで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 1:1) で分離精製し、無色オイルとして2-アセチル・4- (2,3,4,6-テトラ-O-メトキシメチル-β-D-グルコピラノシル) -1,3,5-トリメトキシメトキシベンゼン (47) (904.1mg, 79.9%) を得た。

FAB-MS m/z 639 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{23} -32.0^\circ$ (c 0.925, CHCl₃)

IR (neat) 2985, 2933, 2900, 2827, 1705, 1599, 1471, 1446, 1379, 1352, 1313, 1259, 1213, 1153, 1101, 1084, 1026, 987, 922cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆ at 80°C, 270MHz)

δ = 2.50 (3H, s, Ac), 3.34~5.22 (42H, m), 6.70 (1H, br. s, Ar-H)

Found: C, 51.54; H, 7.10%. Calcd for C₂₈H₄₆O₁₆·H₂O: C, 51.21; H, 7.37%.

4,2',4',6'-テトラ・(メトキシメトキシ)-3'- (2,3,4,6-テトラ・O・メトキシメチル・ β -D-グルコピラノシル) カルコン (48)

2-アセチル-4- (2,3,4,6-テトラ・O・メトキシメチル・ β -D-グルコピラノシル) -1,3,5-トリメトキシメトキシベンゼン (47) (273.0mg, 0.428mmol) と4-メトキシメトキシベンズアルデヒド (196.0mg, 1.18mmol) のエタノール (3ml) 溶液に、50%水酸化カリウム水溶液 (1ml) を添加し3時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに滴下した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル= 1:1) で分離精製し、淡黄色オイルとして4,2',4',6'-テトラ・(メトキシメトキシ)-3'- (2,3,4,6-テトラ・O・メトキシメチル・ β -D-グルコピラノシル) カルコン (48) (329.0mg, 98%) を得た。

FAB-MS m/z 787 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{23}$ -13.6° (c 0.925, CHCl₃)

IR (neat) 2951, 2935, 2900, 2827, 1645, 1601, 1510, 1470, 1444, 1306, 1240, 1211, 1153, 1101, 1080, 1038, 1030, 989, 922, 835cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz)

δ = 3.34~5.20 (40H, m), 6.79 (1H, br. s, Ar-H), 6.87 (1H, d, J = 15.48Hz, CO-CH=CH-), 7.02 (2H, d, J = 8.91Hz, *p*-substituted Ar-H), 7.45 (1H, d, J = 15.48Hz, CO-CH=CH-), 7.48 (2H, d, J = 8.91Hz, *p*-substituted Ar-H),

Found: C, 56.01; H, 6.83%. Calcd for C₃₇H₅₄O₁₈·1/2H₂O: C, 55.84; H, 6.93%.

4,2',4',6'-テトラアセトキシ-3'- (2,3,4,6-テトラ・O・アセチル・ β -D-グルコピラノシル) カルコン (48')

4,2',4',6'-テトラ・(メトキシメトキシ)-3'- (2,3,4,6-テトラ・O・メトキシメチル・ β -D-グルコピラノシル) カルコン (48) (370.1mg, 0.470mmol) のメタノール (5ml) -水 (1ml) 混合溶媒にDowex-50W (乾燥重量3g) を添加し、15分間還流した。Dowex-50Wを濾別した後、濾液を減圧下留去し、無色結晶として4,2',4',6'-テトラヒドロキシ-3'- (β -D-グルコピラノシル) カルコン (49) (205.1mg, quant.) を得た。

4,2',4',6'-テトラヒドロキシ-3'- (β -D-グルコピラノシル) カルコン (49) (69.0mg, 0.159mmol) の無水酢酸 (5ml) 溶液に、ピリジン (0.5ml) 、4-ジメチルアミノピリジン (500mg) を添加し12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残る無水酢酸はキシレンと共沸し留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：酢酸= 1:1:0.1) で分離精製し、無色結晶として4,2',4',6'-テトラアセトキシ-3'- (2,3,4,6-テトラ・O・アセチル・ β -D-グルコピラノシル) カルコン (48') (70.0mg, 57.2%) を得た。

IR (KBr) 1755, 1612, 1601, 1369, 1221, 1188, 1043, 910cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃ at 60°C, 270MHz)

δ = 1.82, 2.00, 2.02, 2.04 (each 3H, s, Glu-OAc), 2.10, 2.20, 2.29 (each 3H,

s, Ar-OAc), 2.38 (3H, s, Ac), 3.76 (1H, ddd, $J = 1.98, 4.62, 9.90$ Hz, H-5'), 4.00 (1H, dd, $J = 1.98, 12.54$ Hz, H-6'a), 4.37 (1H, dd, $J = 4.62, 12.54$ Hz, H-6'b), 4.74 (1H, d, $J = 9.90$ Hz, H-1'), 5.13 (1H, dd, $J = 9.56, 9.90$ Hz, H-4'), 5.27 (1H, dd, $J = 9.24, 9.56$ Hz, H-3'), 5.64 (1H, dd, $J = 9.24, 9.90$ Hz, H-2'), 7.02 (1H, s, Ar-H), 6.83 (1H, d, $J = 16.34$ Hz, CO-CH=CH-), 7.13 (2H, d, $J = 8.58$ Hz, *p*-substituted Ar-H), 7.43 (1H, d, $J = 16.34$ Hz, CO-CH=CH-), 7.58 (2H, d, $J = 8.58$ Hz, *p*-substituted Ar-H)

第五章 Di-C-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンの合成

5.1 はじめに

これまではmono-C-グリコシドの合成について述べてきたが、di-C-グリコシド²⁹⁾も天然物から見いだされている。その代表的なものがVicenin-2^{29,31)}であり、これは血圧降下作用を有する (Fig. 1)。

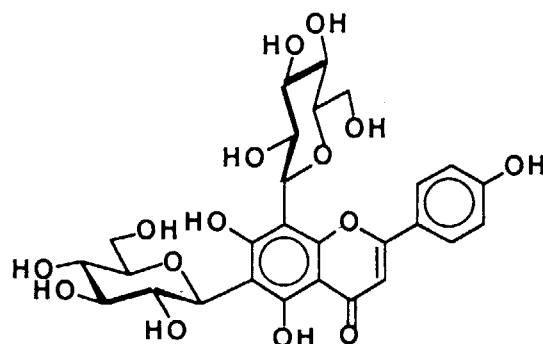
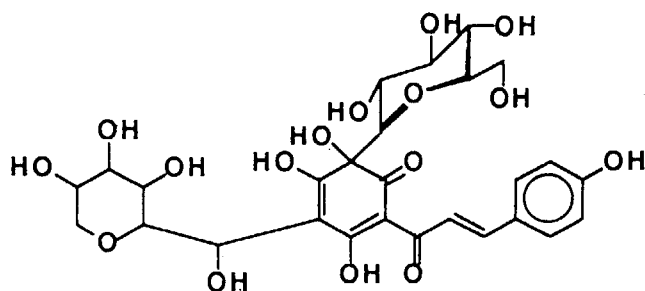


Fig. 1 Vicenin-2

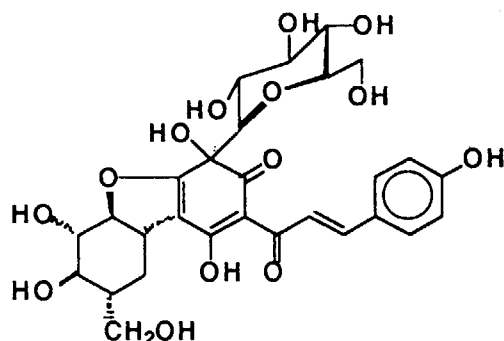
これまでこのようなdi-C-グリコシルフラボノイドを合成するには、天然から得たmono-C-グリコシドに、リチウムメトキシド存在下アセトブロモ糖を作用させることにより得ているが、収率は極めて低い²⁹⁾。また、最近見いだされたKidamycin類⁴²⁾はDNA結合活性を有している。K.A.Parkerら⁴³⁾はこれらを合成するにあたり、求核試薬リチオ化グリカールを用い、これをmono-C-グリコシル化物に収率55~65%でC-グリコシル化させ、その後ZnCl₂でグリカールを転位させ目的とするaryl-bis-C-グリコシドへ誘導している。しかし、2-デオキシ糖を導入する方法には有効であるが、筆者等の場合のようなグルコースを導入しようとする場合には多段階合成となり適当な方法ではないと思われる。

紅花の色素成分の一種であるサフロミン-Aも di-C-グリコシドと推定されている。小原ら^{15a)} が提唱している他に、高橋ら^{15b)} によっても別の構造が提唱されている。また最近、合田ら⁴⁴⁾ は di-C-グリコシドと推定している (Fig. 2)。二つの糖の一方は D-グルコースであるが、もう一方は異性化糖であるか D-グルコースであるかは疑問の残るところである。

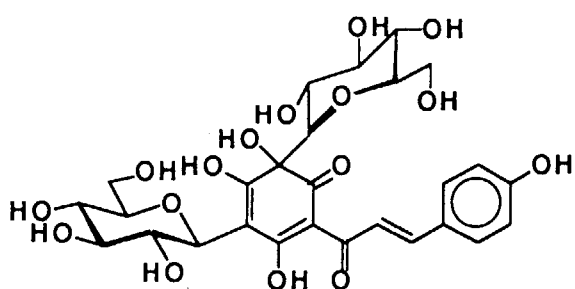
そこでサフロミン A を合成し、その構造を確認する必要がある。著者は、重要な合成中間体は di-C-グルコピラノシルフロロアセトフェノンであろうと考えその合成を検討した。



Proposed structure for Safflomin-A by Obara *et al.*



Proposed structure for Safflomin-A by Takahashi *et al.*

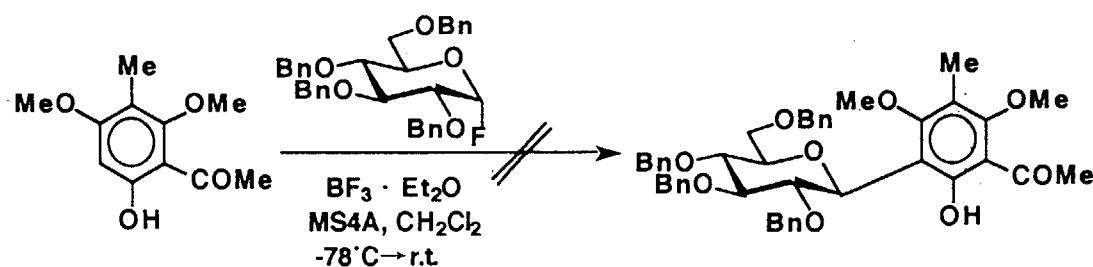


Proposed structure for Safflomin-A by Goda *et al.*

Fig. 2

5.2 フロログルシン誘導体からのdi-C-グルコシルフロロアセトフェノンの合成

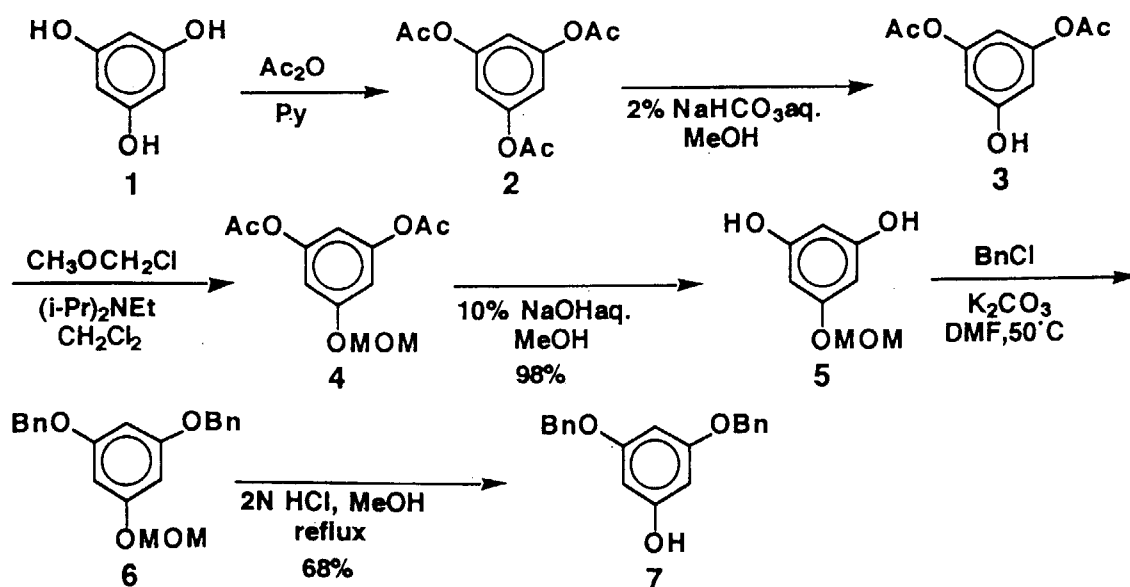
下記に示すアクセプターをmono-C-グルコシドモデル化合物として、塩化メチレン中-78°Cにて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下ベンジルフッ化糖と作用させ、室温に昇温したが、糖が分解したのみであった (Scheme 1)。また、ベンジルフッ化糖を2-アセチル-1-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゼンの2倍量用いて反応に供したが、望むdi-C-グルコシドを得ることはできなかった。そこで、アクセプターをフロログルシン誘導体として、これに一段階ずつグルコシル化することとした。



Scheme 1

5.2.1 アクセプターの調製

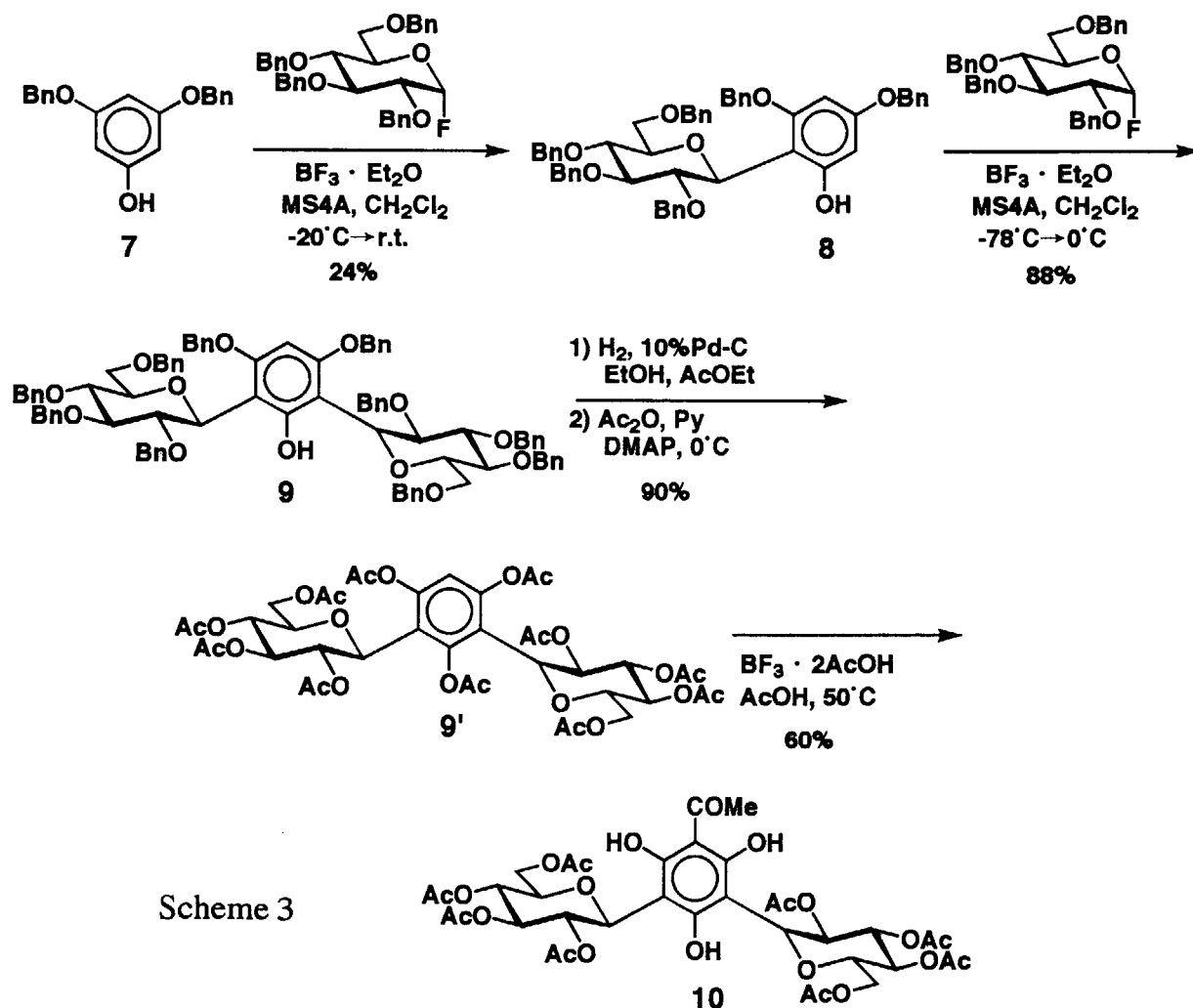
脱離の容易さを考慮してジベンジルフロログルシンをアクセプターと考えその合成を行った。フロログルシンのアセチル化、脱モノアセチル化を経てジアセテート (3) を得た (第四章参照)。ジアセテートを、塩化メチレン中N-エチルジイソプロピルアミン存在下クロロメチルメチルエーテルを作用させメトキシメチルにより保護し、これをアルカリ加水分解により脱アセチル化した。(5) の収率は2段階で98%であった。次にDMF中炭酸カリウム存在下ベンジルクロリドによりジベンジル化を行った。最後にメタノール中6N HClにより脱メトキシメチル化し、望むジベンジルフロログルシン (7) を得た。収率は2段階で68%であった (Scheme 2)。



Scheme 2

5.2.2 di-C-グルコピラノシルフロロアセトフェノン合成の検討 (Scheme 3)

先ずmono-C-グルコシドを合成した。ジベンジルフロログルシン及びベンジルフッ化糖の塩化メチレン中、 -20°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を添加した。この反応溶液を 0°C に昇温しmono-C- β -D-グリコシド (8) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ から6.15、6.25ppmに芳香族プロトンが観られることから水酸基に対して、位置選択的にortho位にグルコースが結合していることが確認された。また、水素化分解しアセチル化した (8') のアノメリックプロトンの $J_{1'2'}=10.2\text{Hz}$ から β 結合と確認された。しかしmono-C- β -D-グルコシド (8) の糖開環物と考えられるものとの混合物であった。望むmono-C- β -D-グルコシド (8) の収率は $^1\text{H-NMR}$ から24%であった。そこで糖開環物を塩基により閉環し収率改善を試みた。反応混合物を 0°C へ昇温させ、トリエチルアミンもしくは $n\text{-BuLi}$ を添加してみたが、収率改善は観られなかった。このグルコシル化においては、望むmono-C- β -D-グルコシドの他にO- α -D-グルコシドを収率18%で、O- β -D-グルコシドを収率9%で得た。構造は加水素分解後アセチル化し確認した (第四章参照)。



Scheme 3

糖開環物との分離が困難なことから、混合物のまま更にC-グルコシル化を行った。mono-C- β -D-グルコシド (8) 及びベンジルフッ化糖の塩化メチレン中、 -78°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を添加した。この反応溶液を 0°C に昇温しdi-C- β -D-グリコシド (9) を得た。収率は意外にも88%であった。 $^1\text{H-NMR}$ から6.09ppmに芳香族プロトンが観られること、また、mono-C- β -D-グルコシル化の位置選択性を考慮すると、二つ目のグルコースも水酸基に対してortho位に導入されたものと考えられる。さらに水素化分解後アセチル化した(9')の、室温での $^1\text{H-NMR}$ 測定において、アセチル基はブローディングし、二つのグルコースのメチレン及びメチンはそれぞれケミカルシフトが異なっていたり、部分的にブローディングをおこなっていた。DMSO- d_6 中 120°C まで昇温したところ、アノメリックプロトン以外のシグナルがシャープになり且つ二つのグルコースのメチン及びメチレンのシグナルのケミカルシフトは等価となった。 160°C まで昇温したところ、アノメリックプロトンも十分にシャープになった。アノメリックプロトンの $J_{1'2'} = J_{1''2''} = 9.6\text{Hz}$ から β,β 結合と確認された。 160°C まで昇温したことにより、立体障害より大きな熱エネルギーを得、芳香環とグルコースの単結合の回転が自由になったためと考えられる (Fig. 3)。

最後に、三フッ化ホウ素酢酸コンプレックスにより核アセチル化を行い、望むdi-C- β -D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン (10) を収率60%で得ることができた。di-C- β -D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン (10) の $^1\text{H-NMR}$ は、上記di-C- β -D-グルコピラノシルフロログルシン (9') のそれとは異なり室温で明らかなシグナルを与えた。フェノール保護アセチル基が脱離したことにより立体障害が解消されたものと考えられる。

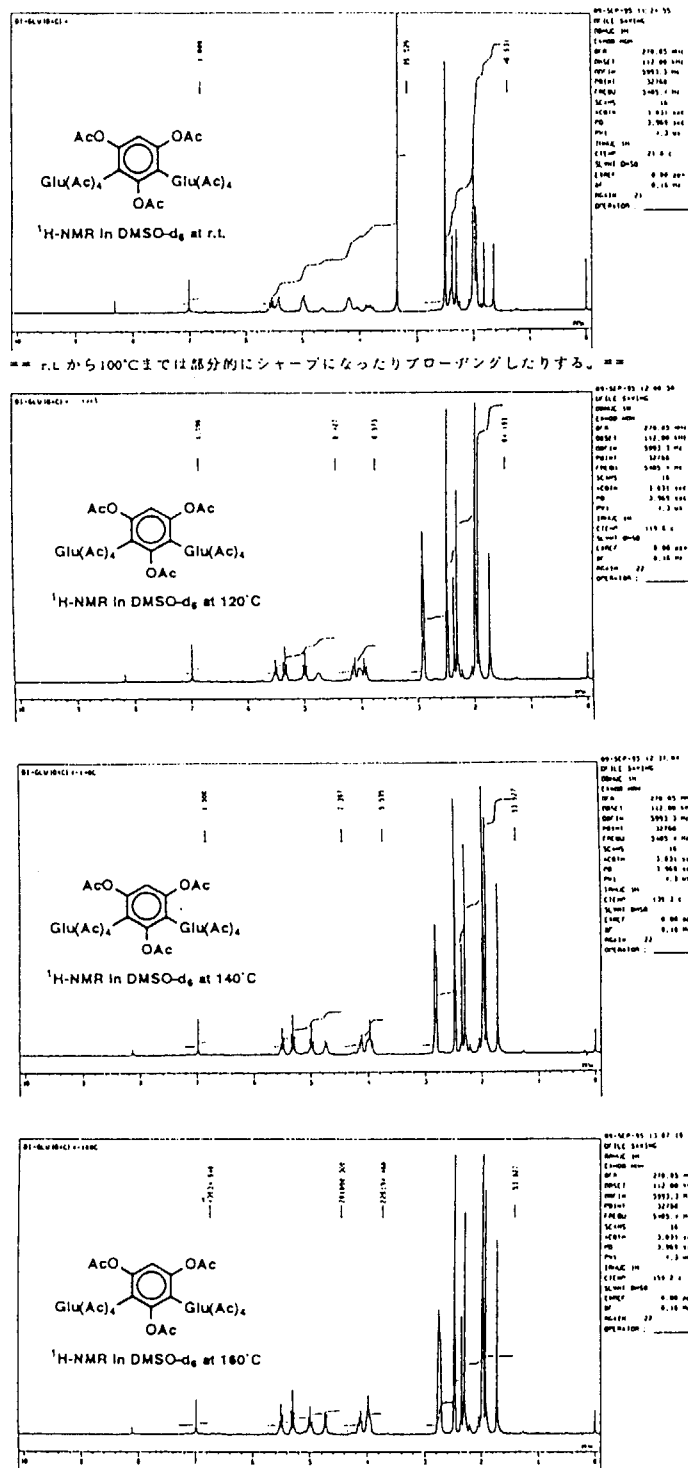


Fig. 3 270MHz ¹H-NMR spectrum of 9'

第五章 実験

1,3-ジアセトキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (4)

1,3-ジアセトキシ-5-ヒドロキシベンゼン (3) (20.05g, 95.39mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (21.37ml, 125.7mmol) を添加した。これにクロロメチルメチルエーテル (9.57ml, 127.2mmol) を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下0.1N HClに滴下した。クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。精製することなくこのまま次の反応に付した。

IR (neat) 3097, 2958, 2939, 2904, 2928, 1772, 1618, 1601, 1466, 1441, 1369, 1196, 1155, 1140, 1122, 1082, 1028, 945, 922, 897, 704 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 2.28 (6H, s, $\text{OAc} \times 2$), 3.48 (3H, s, OCH_2OMe), 5.15 (2H, s, OCH_2OMe), 6.50~6.73 (3H, m, Ar-H)

1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (5)

未精製の1,3-ジアセトキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (4) (ca. 24g) のエタノール (200ml) 溶液の氷冷下、アルゴン雰囲気中5%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、滴下後30分間攪拌した。減圧下エタノールを留去し、残渣に氷冷下2N HClを滴下しpH 1とした。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：2) で分離精製し、無色オイルとして1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (5) (15.77g, 98.2%) を得た。

IR (neat) 3365, 2976, 2939, 2904, 2831, 1608, 1504, 1487, 1471, 1378, 1300, 1281, 1217, 1144, 1080, 1032, 1007, 997, 941, 924, 905, 824 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 3.48 (3H, s, OCH_2OMe), 5.13 (2H, s, OCH_2OMe), 5.32 (2H, br. s, OH), 6.00~6.18 (3H, m, Ar-H)

1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (6)

1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (5) (15.77g, 92.67mmol) の無水DMF (100ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (30.74g, 222.4mmol) 及び塩化ベンジル (28.16g, 222.4mmol) を加え、50°Cで10時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに滴下した。これを酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) により分離精製し、無色オイルの1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (6) を得た。

IR (neat) 3364, 3032, 2953, 2931, 2900, 2827, 1597, 1456, 1379, 1213, 1144, 1082, 1047, 926, 824, 737 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

$\delta = 3.36$ (3H, s, OCH_2OMe), 5.00 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 5.13 (2H, s, OCH_2OMe),
 6.33 (3H, s, Ar-H), 7.38 (10H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$)

1, 3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン (7)

上記1,3-ジベンジルオキシ-5-メトキシメトキシベンゼン (6) のメタノール (600ml) 溶液に2N HCl (1000ml) を加え、10分間還流した。水酸化ナトリウム水溶液を添加しpH 6とした後、減圧下メタノールを留去した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 5：1) で分離精製し、無色結晶として1,3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン (7) (19.21g, 67.7%) を得た。

mp. $93 \sim 94^\circ\text{C}$

EI-MS m/z 306 (M^+)

IR (KBr) 3319, 3089, 3068, 3032, 3003, 2920, 2897, 2870, 1612, 1597, 1500,
1454, 1375, 1352, 1213, 1165, 1149, 1063, 1043, 1030, 997, 987, 910,
827, 808, 754, 735, 704cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60MHz)

$\delta = 4.74$ (1H, s, OH), 5.01 (4H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), $6.09 \sim 6.30$ (3H, m, Ar-H),
 7.39 (10H, s, $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$)

1,5-ジベンジルオキシ-2- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (8)

1,3-ジベンジルオキシ-5-ヒドロキシベンゼン (7) (1.694g, 5.529mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシルフロリド (1.000g, 1.843mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 3000mg) の塩化メチレン (12ml) 溶液を -20°C に冷却し、三フッ化ホウ素エーテラート (680 μl , 5.529mmol) を添加した。これを -20°C で1時間攪拌後、 0°C に昇温し1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、セライトを通し、クロロホルムで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 7：1) で分離した。望む化合物を含有する画分を集めエーテルから結晶化を行い、未精製 ($^1\text{H-NMR}$ から約半分量の含有) 1,5-ジベンジルオキシ-2- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (8) (369.3mg, 24.2%) を得た。これ以上の精製は困難であったことから、このまま次の反応に用いることとした。

アセテート：1,3,5-トリアセチルオキシ-2- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (8')

EI-MS m/z 582 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz)

$\delta = 1.78, 2.02, 2.05, 2.07$ (each 3H, s, OCOCH_3), 2.25 (3H, s, Ar- OCOCH_3),
 2.36 (6H, s, Ar- $\text{OCOCH}_3 \times 2$), 3.77 (1H, ddd, $J = 1.65, 4.29, 12.87\text{Hz}$,

H-5'), 3.98 (1H, dd, $J = 1.65, 12.87\text{Hz}$, H-6'a), 4.42 (1H, dd, $J = 4.29, 12.87\text{Hz}$, H-6'b), 4.73 (1H, d, $J = 10.23\text{Hz}$, H-1'), 5.16 (1H, dd, $J = 9.24, 9.90\text{Hz}$, H-4'), 5.23 (1H, t, $J = 9.24\text{Hz}$, H-3'), 5.61 (1H, dd, $J = 9.24, 10.23\text{Hz}$, H-2'), 6.89 (2H, d, $J = 3.63\text{Hz}$, Ar-H)

1,5-ジベンジルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (9)

未精製1,5-ジベンジルオキシ-2- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (8) (1.100g, 1.327mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシルフロリド (400mg, 0.737mmol)、粉末モレキュラーシーブ4A (ca. 300mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液を -78°C に冷却し、三フッ化ホウ素エーテラート (203 μl , 1.695mmol) を添加した。これを -78°C で1時間攪拌後、 0°C に昇温し1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、セライトを通し、クロロホルムで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1) で分離し、無色結晶として1,5-ジベンジルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (9) (881.2mg, 88.4%) を得た。

1,3,5-トリアセチルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (9')

1,5-ジベンジルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル) -3-ヒドロキシベンゼン (9) (2.1212g, 1.569mmol) をエタノール-酢酸エチル混合溶媒に溶解し、これに10% Pd-C (400mg) を添加し、水素雰囲気下12時間攪拌した。10% Pd-Cを濾別し濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣に無水酢酸 (36ml)、ピリジン (7ml)、4-ジメチルアミノピリジン (30mg) を添加し、 0°C で12時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残る無水酢酸は、減圧下キシレンと共沸させ留去した。残渣を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 = 90:1) で分離精製し、無色結晶として1,3,5-トリアセチルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル) ベンゼン (9') (1.2836mg, 89.6%) を得た。

mp. $130\sim 133^\circ\text{C}$

FAB-MS m/z 913 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{23} -72.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)

IR (KBr) 1778, 1755, 1369, 1230, 1178, 1039cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ at 160°C , 270MHz)

$\delta = 1.71, 1.92, 1.96, 1.98$ (each $3\text{H} \times 2$, s, OAc), 2.29 (6H, s, Ar-OAc $\times 2$), 2.35 (3H, s, Ar-OAc), 3.94~4.01 ($1\text{H} \times 4$, m, H-5', 5'', 6'a, 6''a), 4.14 ($1\text{H} \times 2$, dd, $J = 4.79, 12.05\text{Hz}$, H-6'b, 6''b), 4.73 ($1\text{H} \times 2$, d, $J = 9.57\text{Hz}$, H-1', 1''), 4.99 ($1\text{H} \times 2$, t, $J = 9.57\text{Hz}$, H-4', 4''), 5.30 ($1\text{H} \times 2$, t, $J =$

9.24Hz, H-3', 3''), 5.51 (1H×2, dd, J= 9.24, 9.57Hz, H-2', 2''), 6.99 (1H, s, Ar-H)

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 22.6MHz)

δ = 20.55, 20.64, 21.2 (OCOCH₃), 62.7 (C-6', 6''), 69.2 (C-4', 4''), 70.7 (C-2', 2''), 73.5 (C-1', 1''), 75.2 (C-3', 3''), 76.9 (C-5', 5''), 118.0 (C-6), 119.7 (C-2, 4), 150.9 (C-1, 3, 5), 168.5, 169.5, 169.7, 170.1, 170.4 (OCOCH₃)

Found: C, 52.55; H, 5.27%. Calcd for C₄₀H₄₈O₂₄: C, 52.63; H, 5.30%.

1-アセチル-3,5-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル) -2,4,6-トリヒドロキシベンゼン (10)

1,3,5-トリアセチルオキシ-2,4-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル) ベンゼン (9') (200.0mg, 0.2191mmol) に三フッ化ホウ素酢酸コンプレックス (4ml) を添加し、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下1N HClに注いだ。酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した。残渣を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=160:1) で分離し、無色結晶として1-アセチル-3,5-ジ- (2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル) -2,4,6-トリヒドロキシベンゼン (10) (109.5mg, 60.3%) を得た。

mp. 134~137°C

FAB-MS m/z 829 (M+H)⁺

[α]_D²⁰ +11.8° (c 0.51, CHCl₃)

IR (KBr) 3390, 1755, 1620, 1369, 1227, 1041cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃ at 50°C, 270MHz)

δ = 1.92 (3H×2, br s, OAc), 1.99, 2.05, 2.13 (each 3H×2, s, OAc), 2.68 (3H, s, Ac), 3.89 (1H×2, d, J= 9.75Hz, H-5', 5''), 4.16 (1H×2, d, J= 12.44Hz, H-6'a, 6''a), 4.32 (1H×2, dd, J= 3.36, 12.44Hz, H-6'b, 6''b), 5.22 (1H×2, d, J= 9.07Hz, H-1', 1''), 5.26 (1H×2, t, J= 9.75Hz, H-4', 4''), 5.36 (1H×4, t, H-2', 2'', 3', 3''), 8.23 (1H, s, OH), 8.49 (1H, br s, OH), 14.28 (1H, br s, OH)

¹³C-NMR ((CD₃)₂CO, 22.6MHz)

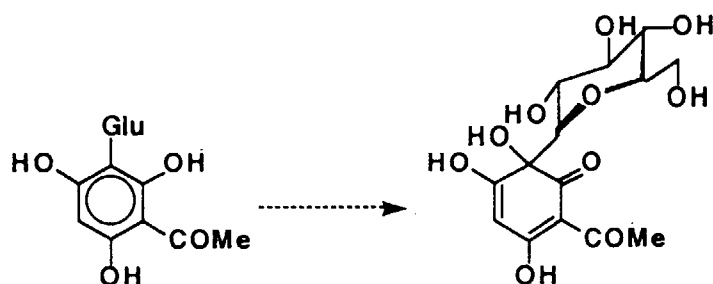
δ = 20.4, 20.6 (OCOCH₃), 33.2 (C-8), 62.8 (C-6', 6''), 69.0 (C-4', 4''), 70.8 (C-2', 2''), 73.7 (C-1', 1''), 74.7 (C-3', 3''), 77.4 (C-5', 5''), 102.0 (C-3, 5), 105.8 (C-1), 161.4 (C-4), 163.3 (C-2, 6), 169.5, 169.8, 170.0, 170.4 (OCOCH₃), 204.6 (COCH₃)

Found: C, 52.37; H, 5.29%. Calcd for C₃₆H₄₄O₂₂: C, 52.18; H, 5.35%.

第六章 フロログルシン誘導体の酸化反応の検討

6.1 はじめに

第四章で述べたようにC- β -D-グルコピラノシルフロロアセトフェノン、C- β -D-グルコピラノシルカルコンを高収率で得る方法を見いだした。そこで次に、これらを紅花色素成分に観られるようなシクロヘキサジエノン構造に誘導する方法を見いださなければならない (Scheme 1)。



Scheme 1

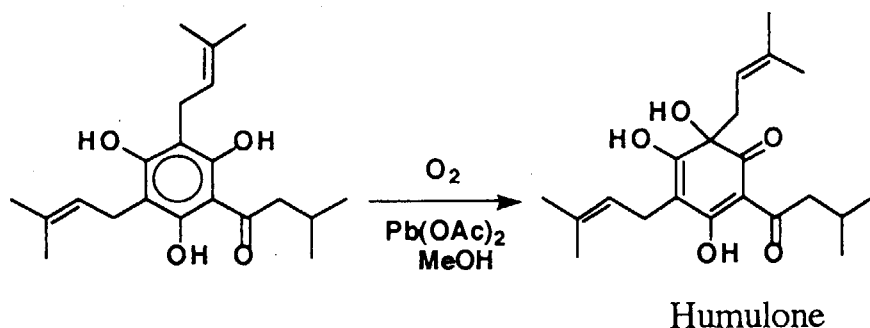
これまで、このようなシクロヘキサジエノン誘導体の合成に関しては1)、2) のようなこれまで述べてきた方法で合成がなされている。

1) フロログルシンがアルカリ中ケト型が優先する性質を利用し、ナトリウムメトキシド存在下、2,4-ジアセチル-3,5-ジヒドロキシ-6,6-ジメチル-2,4シクロヘキサジエン-1-オンを合成する方法。

2) 2-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロキシベンゼンのDMSO中水素化ナトリウム存在下においてヨウ化メチルを作用させ、2-アセチル-3,5,6-トリヒドロキシ-6-メチル-3,5-シクロヘキサジエン-1-オンを合成する方法。

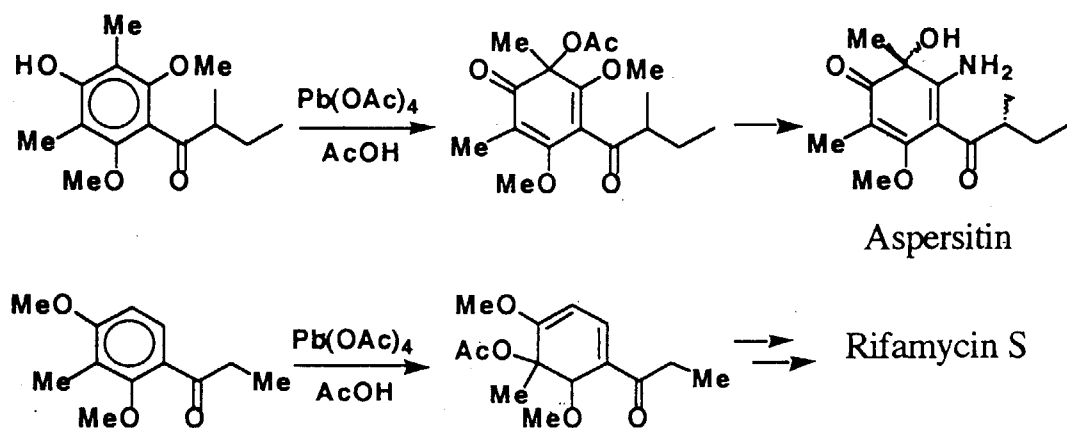
この他に

3) 二酢酸鉛存在下での空気酸化法⁴⁶⁾。これはビールの苦味成分のフムロンが合成されるときに用いられた酸化方法である。酸化生成物のフムロンは鉛塩として沈殿してするために、硫酸を添加しフムロンを遊離させ鉛イオンは硫酸鉛として濾別している。(Scheme 2)。



Scheme 2

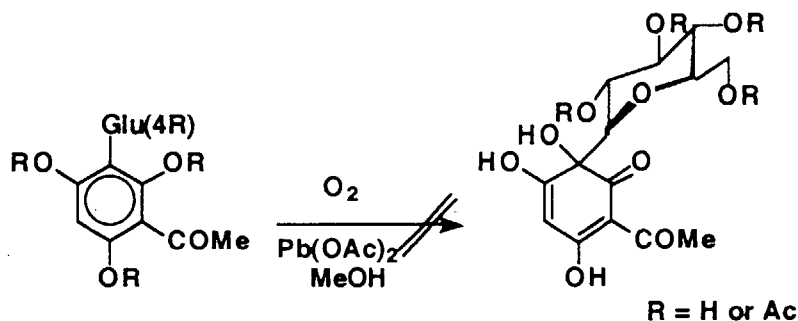
4) Aspersitinを合成する際の間体の酸化反応において、四酢酸鉛によりアセトキシ基を導入しシクロヘキサジエノン構造へ導いている(47)。この方法はフロログルシン誘導体ではないが、Rifamycin Sの合成中間体テトラロン誘導体の合成に用いられた方法でもある。四酢酸鉛によりアセトキシ基を導入しシクロヘキサジエノン構造へ誘導している(48) (Scheme 3)。



Scheme 3

以上のような方法がこれまで見いだされている。

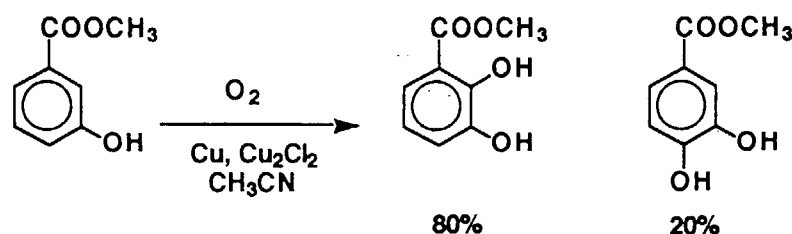
C-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンに3)、4)の酸化法でシクロヘキサジエノン誘導体に導けるかどうか試みた。3)の方法では単に鉛塩を形成し沈殿してしまい未反応であった。そこでフェノール保護アセチル基は脱離するがグルコース保護アセチル基は脱離しないであろうと考え、ヘプタアセテートで同様に試みたがこの方法でも未反応であった (Scheme 4)。4)の方法でC-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンもしくはそのヘプタアセテートで試みたがTLC上spot to spotとなってしまった。四酢酸鉛の酸化力が強すぎるためと考えられる。そこでモデル化合物を用いあらたな酸化法を見だし、目的とするシクロヘキサジエノン誘導体に導くことを検討した。



Scheme 4

6.2 Cu⁺/Cu系による酸化

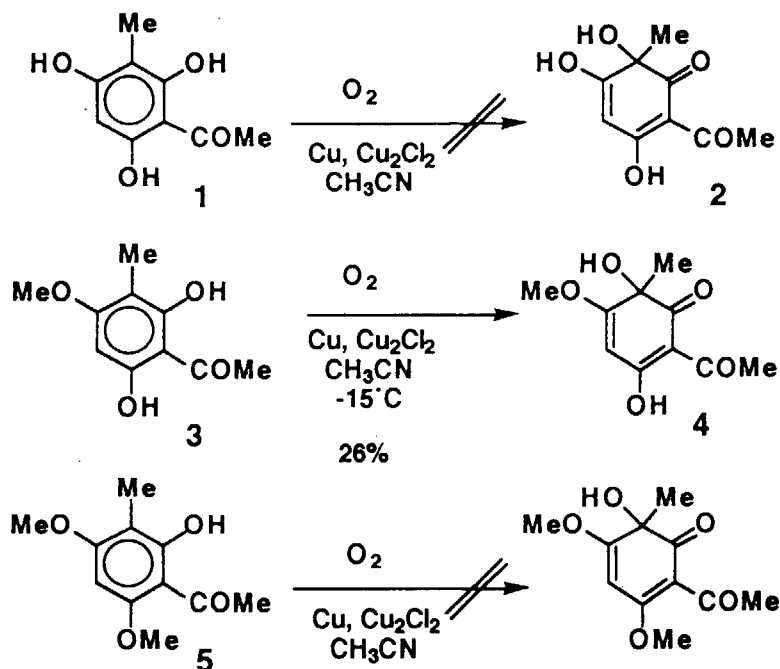
P. CapdevielleらはフェノールをCu⁺/Cu系で*ortho*-ヒドロキシル化し収率良く相当するカテコール誘導体に導いている⁴⁹⁾ (Scheme 5)。そこでこの方法をC-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンのモデル化合物において試み、望むシクロヘキサジエン誘導体に導けるかどうか検討した。



Scheme 5

モデル化合物 (1) ではTLC上spot to spotとなってしまう。そこでアセチル基に対して*para*位のヒドロキシル基をメチル基で保護した化合物 (3) で検討した。(3)を酸化して得られるシクロヘキサジエン化合物 (4) は安定な化合物で、メチル基は塩酸中加温するかヨウ化トリメチルシランにより脱保護でき、(2)に誘導できることが確認されている²⁵⁾。

室温でCu⁺/Cu系を用い (3) を酸素酸化したところ、目的とする化合物 (4) の生成をTLC上で確認した。しかし、副生成物もかなり観られた。反応温度を下げ-15℃で行ったところ化合物 (4) が増え副生成物が少なくなった。収率は26%であった。さらに保護基を導入した化合物 (5) では全く未反応であった (Scheme 6)。



Scheme 6

6.3 ワサビ墨入病菌による酸化反応の検討

6.3.1 はじめに

ワサビ墨入病菌 (*Phoma wasabiae* Yokogi) は、不完全菌類の分生子殻菌目に属する植物病原菌でワサビの根本を黒変させてしまう。この菌は、ポリフェノールオキシダーゼ及びペルオキシダーゼを有することが報告されている⁵⁰⁾。曾我らは、ワサビ墨入病菌のポテト代謝物からワサビジエノンA、B、D、Eを単離しそれらの構造を決定している⁵¹⁾ (Fig. 1)。

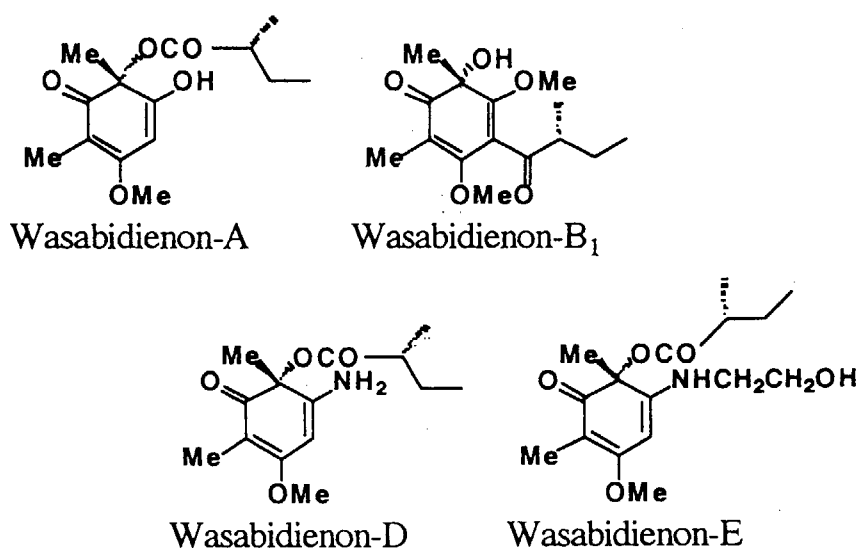
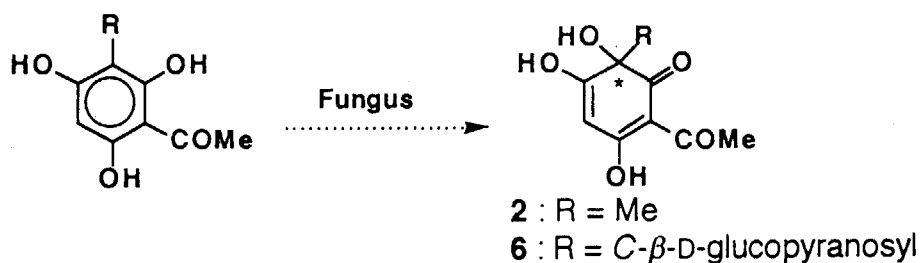


Fig. 1

ワサビジエノンは紅花の色素成分と類似のシクロヘキサジエノン構造を有していること、また紅花の色素成分を合成する上で重要な中間体となる光学活性な(6)の合成は困難が予想されことから、ワサビ墨入病菌を生体触媒として用いることを考えた。つまりC-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンを物質変換し、紅花の色素成分に相当する光学活性なシクロヘキサジエノン誘導体を得ることができるのではないだろうかということである (Scheme 7)。そこで先ずC-β-D-グルコピラノシルフロロアセトフェノンのモデル化合物を用いて検討した。



Scheme 7

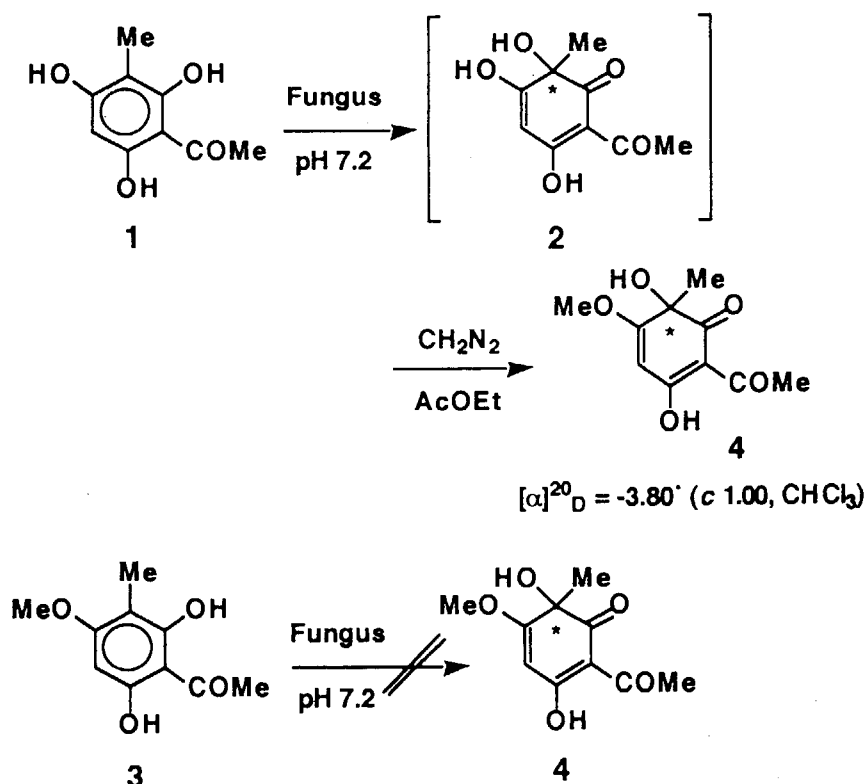
6.3.2 反応条件の検討及び酸化反応

まずポテト液体培地とビーフ液体培地を用い培地の検討を行った。それぞれの培地に菌を植えかえ、モデル化合物として3-メチルフフロアセトフェノン (1) を投与し7日、11日、14日培養後に吸引濾過し塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出した。いずれの日においてもポテト培地の方がTLC上ワサビジエノンの生成が観られ、またわずかではあるが目的とした酸化生成物 (2) が確認された。そこで以後はポテト培地を用いて検討した。

菌を植えかえる際に基質を投与する方法では、目的とする酸化生成物 (2) はわずかししか得られない。菌が増殖してから投与しても同様であった。そこで、菌を増殖させてから7日後に培地を吸引濾過し、その濾液 (pH 5.5) をリン酸緩衝水溶液で希釈後pHを変え基質を投与した。4時間反応後pH 6.0及び6.3では目的物 (2) の生成はわずかであった。pH 7.2~7.4では酸性側での反応より多く生成していることがTLC上認められた。しかしながら、反応時間を6時間まで延長すると目的物は確認されず分解していることが認められた。生成した目的物はアルカリ性条件下では不安定で分解しやすくなるものと考えられた。

以上の検討から、次のような方法により目的物を得ることとした。pH 7.2において3~4時間反応させ、塩酸で酸性とした後酢酸エチルで抽出し、これを減圧下溶媒を留去し、濃縮残渣をジアゾメタンによりメチル保護し安定な (4) として分離精製することとした。

その結果、3-メチルフフロアセトフェノン (1) 190mgからメチル保護体 (4) を7.7mg得ることができた。この化合物の旋光度を測定したところ $[\alpha]^{20}_D = -3.80^\circ$ (c 1.00, CHCl_3) と光学活性であることが確認された。しかし、現段階ではどちらのエナンチオ過剰率は未確認である。すでにメチル保護した化合物を酸化すればこの不安定性は回避できるものと考えられることから化合物 (3) を投与したが全く反応は進行せず未反応であった。水酸基がフリーであるほど酸化され易いからであろう (Scheme 8)。



Scheme 8

第六章 実験

2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (1)

フロロアセトフェノン (10.00g, 59.5mmol) のエーテル (300ml) 溶液にシアン化亜鉛 (ca. 60%, 24g, 123mmol) を加えこれを氷冷した。この溶液に無水塩化アルミニウム (16.00g, 120mmol) を加え、攪拌しながら塩化水素ガスを6時間通気した。一晚冷凍庫で放置した後、さらに塩化水素ガスを3時間通気し、再び一晚冷凍庫で放置した。水 (2000ml) を加えエーテルを留去した後2時間還流した。放冷後析出した結晶を吸引濾過し淡桃色結晶として2-アセチル-6-ホルミル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (10.33g, 88.5%) を得た。

2-アセチル-6-ホルミル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (4.50g, 22.9mmol) を亜鉛アマルガム (Zn(Hg)) (30g)、濃塩酸 (70ml)、水 (70ml)、エタノール (210ml) に添加し、45~50℃で分間攪拌した。亜鉛アマルガムを濾別し濾液からエタノールを減圧下留去した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル=5:1) で分離精製し、淡黄色結晶として2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (1) (3.68g, 88.1%) を得た。

2-アセチル-6-ホルミル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン

mp 175~177°C (lit⁵²) 182~183°C)

EI-MS m/z 196 (M)⁺

IR (KBr) 3236, 1622, 1606, 1541, 1516, 1437, 1392, 1377, 1300, 1284, 1200, 1111, 1076, 968, 933, 858, 812cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 60MHz)

δ = 2.61 (3H, s, Ac), 5.89 (1H, s, Ar-H), 10.01 (1H, s, Ar-CHO), 13.00 (3H, br. s, OH)

2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (1)

mp 209~210°C (lit⁵²) 210~211°C)

EI-MS m/z 182 (M)⁺

IR (KBr) 3417, 3332, 1637, 1610, 1572, 1450, 1406, 1379, 1365, 1311, 1292, 1250, 1157, 1111, 1084, 806cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 60MHz)

δ = 1.85 (3H, s, Me), 2.57 (3H, s, Ac), 6.03 (1H, s, Ar-H), 10.26 (1H, s, OH), 10.51 (1H, s, OH), 13.94 (1H, s, OH)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-4-メチル-5-メトキシベンゼン (3)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン (第四章参照) (5.00g, 27.4mmol) のエーテル (300ml) 溶液にシアン化亜鉛 (ca. 60%, 10g, 51mmol) を加えこれを氷冷した。この溶液に無水塩化アルミニウム (15.00g, 112mmol) を加え、攪拌しながら塩化水素ガ

スを6時間通気した。一晚冷凍庫で放置した後、さらに塩化水素ガスを3時間通気し、再び一晚冷凍庫で放置した。水(1500ml)を加えエーテルを留去した後2時間還流した。放冷後析出した結晶を吸引濾過し淡桃色結晶として2-アセチル-4-ホルミル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン(4.81g, 83.4%)を得た。

2-アセチル-4-ホルミル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン(4.00g, 19.0mmol)を亜鉛アマルガム(Zn(Hg))(30g)、濃塩酸(40ml)、水(80ml)、エタノール(500ml)に添加し、45~50℃で分間攪拌した。亜鉛アマルガムを濾別し濾液からエタノールを減圧下留去した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=5:1)で分離精製し、淡黄色結晶として2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-4-メチル-5-メトキシベンゼン(3)(3.25g, 87.1%)を得た。

2-アセチル-4-ホルミル-1,3-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゼン

mp 127~130℃

EI-MS m/z 210 (M)⁺

IR (KBr) 3440, 1626, 1593, 1452, 1371, 1309, 1284, 1211, 1171, 1128, 930, 820cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ= 2.72 (3H, s, Ac), 3.93 (3H, s, OMe), 5.94 (1H, s, Ar-H), 10.04 (1H, s, OH), 14.55 (1H, s, OH), 14.92 (1H, s, OH)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-4-メチル-5-メトキシベンゼン (3)

mp 175~178℃

EI-MS m/z 196 (M)⁺

IR (KBr) 3311, 3014, 2974, 2947, 2931, 2873, 1643, 1597, 1520, 1437, 1363, 1286, 1221, 1155, 1128, 1080, 791cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 60MHz)

δ= 1.98 (3H, s, Me), 2.68 (3H, s, Ac), 3.81 (3H, s, OMe), 6.03 (1H, s, Ar-H), 9.99 (1H, s, OH), 13.22 (1H, s, OH)

2-アセチル-3,6-ジヒドロキシ-6-メチル-5-メトキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (4)

2-アセチル-1,3-ジヒドロキシ-4-メチル-5-メトキシベンゼン(3)(206.0mg, 1.050mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液を-15℃に冷却し、これに臭化第一銅(8.0mg, 0.053mmol)と粉末銅(73.4mg, 1.155mmol)を添加した。この溶液に酸素を通気した。徐々に粉末銅の光沢はなくなり緑色を呈してきた。2時間攪拌後氷冷下1N HCl水溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル:酢酸=5:1:0.1)で分離精製し、無色結晶として2-アセチル-3,6-ジヒドロキシ-6-メチル-5-メトキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン(4)(57.3mg, 25.7%)を得た。

mp 127~129℃

EI-MS m/z 212 (M)⁺

IR (KBr) 3444, 3080, 3024, 2980, 2941, 1659, 1624, 1535, 1477, 1458, 1450, 1396, 1363, 1344, 1306, 1234, 1186, 1126, 1080, 1032, 993, 974, 960, 854 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl_3 , 60MHz)

δ = 1.56 (3H, s, Me), 2.60 (3H, s, Ac), 3.83 (1H, s, OH), 3.92 (3H, s, OMe), 5.39 (1H, s, =CH-), 18.36 (1H, s, chelated-OH)

ワサビ墨入病菌を用いる酸化反応

1. 器具の洗浄及び滅菌 (第三章 実験と同様に行った。)

2. ポテト液体培地の調製及び滅菌

皮を剥いたジャガイモ (男爵 200g) に蒸留水 (1000ml) を加え30分間沸騰し煮だした。ガーゼで濾過し濾液にサッカロース (22.5g) を加え、さらに蒸留水を加え1500mlとした。これを滅菌用オートクレーブにて121℃で20分間滅菌した。

3. ワサビ墨入病菌の培養

ポテト液体培地100ml当りワサビ墨入病菌一片を投与し105rpmの速度で暗所で振盪させた。

4. 酸化反応

7日間培養後吸引濾過し濾液50mlにリン酸緩衝水溶液 (1/30M Na_2HPO_4 : 1/30M KH_2PO_4 = 2 : 1 (v/v), pH 7.2) 150mlを加えた。この溶液に2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン (1) (5mg) をエタノール (0.5ml) に溶解し攪拌下投与した。TLCで1時間ごとに確認しながら4時間反応させた。2N HClを添加しpH 1とした。酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、濃縮残渣にクロロホルムを加え不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し濃縮残渣をジアゾメタンによりメチル化した。これをSephadex LH-20カラムクロマトグラフィー (メタノール : 水 = 40 : 60) で分離精製し、無色結晶として2-アセチル-3,6-ジヒドロキシ-6-メチル-5-メトキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-オン (4) を得た。(2-アセチル-1,3,5-トリヒドロキシ-4-メチルベンゼン 190mgから7.7mg, 3.5%)

第七章 総括

ベニバナ (*Carthamus tinctorius* L.) は古くから高級染料、化粧品、漢方薬として珍重されてきている。1989年には6世紀半ばとされる藤ノ木古墳 (奈良県斑鳩町) の石棺内の遺物から、ベニバナの花粉とベニバナからつくられたとみられる赤色顔料が検出されている。

ベニバナを代表する高価な紅色色素成分カルタミンが、ベニバナ花卉中の黄色色素前駆体から誘導されることは40年以上も前に明らかにされていた。しかし、その前駆体 (プリカーサ) は不安定で含量も少ないために構造解析は未知であった。さらに、不安定性と特異なケト-エノール互変異性体構造などから現在の機器分析の進歩をもってしても困難を極めていた。

著者は、これまでのプリカーサの構造式に関する情報を整理し、また独自に得られた情報からあらためて構造式を推定するに至った (Fig. 1)。

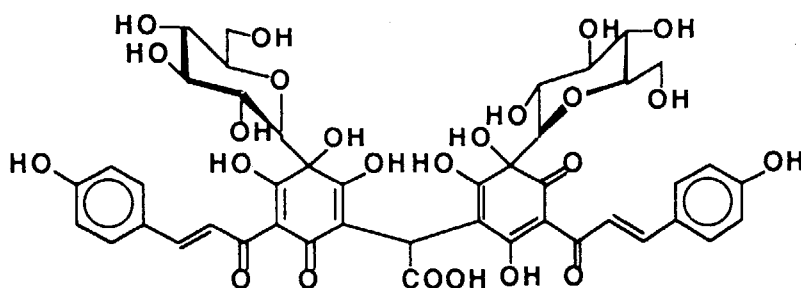
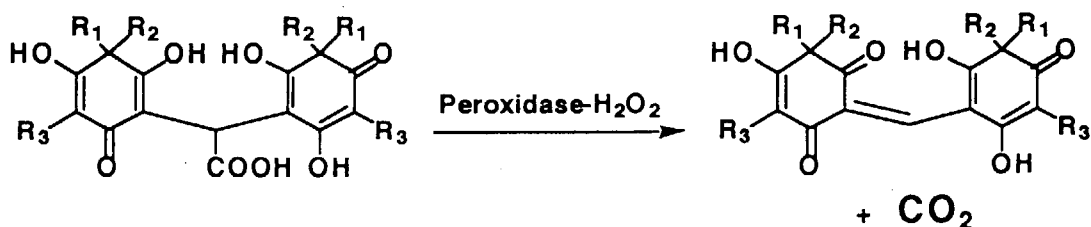


Fig. 1

推定構造式を提唱するに至ったものの、NMRスペクトルなどからは確実な情報を引き出すことができなかった。そこで、三種のプリカーサモデル化合物を合成した。モデル化合物の分光学的特徴、物性、反応性を比較検討したところ、提唱した構造式を強く支持する結果が得られた。すなわち、(1) NMRスペクトルではプリカーサ同様ケト-エノール互変異性体構造に起因する複雑なシグナル群を与えること、(2) プリカーサがカルタミンに変換されるのと同様に、プリカーサモデル化合物がカルタミンモデル化合物に変換されることである (Fig. 2)。



$R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{COMe}$
 $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = p\text{-hydroxycinnamoyl}$
 $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{COMe}$
 $R_1 = \beta\text{-D-glucopyranosyl}, R_2 = \text{OH}, R_3 = p\text{-hydroxycinnamoyl}$

Fig. 2

加えてこの変換メカニズムは酸化的脱炭酸反応であることを、ベニバナの培養細胞（カルス）を用いることにより確認した。これらの結果は長い間謎となっていたベニバナの色素成分の生合成過程の最下流を初めて明らかにしたものである。以上の結果を基に、ベニバナ中に多量に含有される黄色色素成分サフラワイエローBから高価なカルタミンに変換することが可能になった⁴⁵⁾。

ベニバナ花卉中に含まれる特異なC-配糖体構造を有する色素群を合成するための重要な鍵化合物となるC-グルコピラノシルフロロアセトフェノン類を効率的に合成する方法を開発した。すなわち、フロロアセトフェノン誘導体にフッ化糖を三フッ化ホウ素エーテラート存在下作用させ、低温から室温まで昇温させることにより分子間O→C転位反応を経て立体選択的及び位置選択的にアリール C-グルコシドを得るものである (Fig. 3)。この方法を発展させDi-C-グルコピラノシルフロロアセトフェノンの合成にも成功した (Fig. 4)。

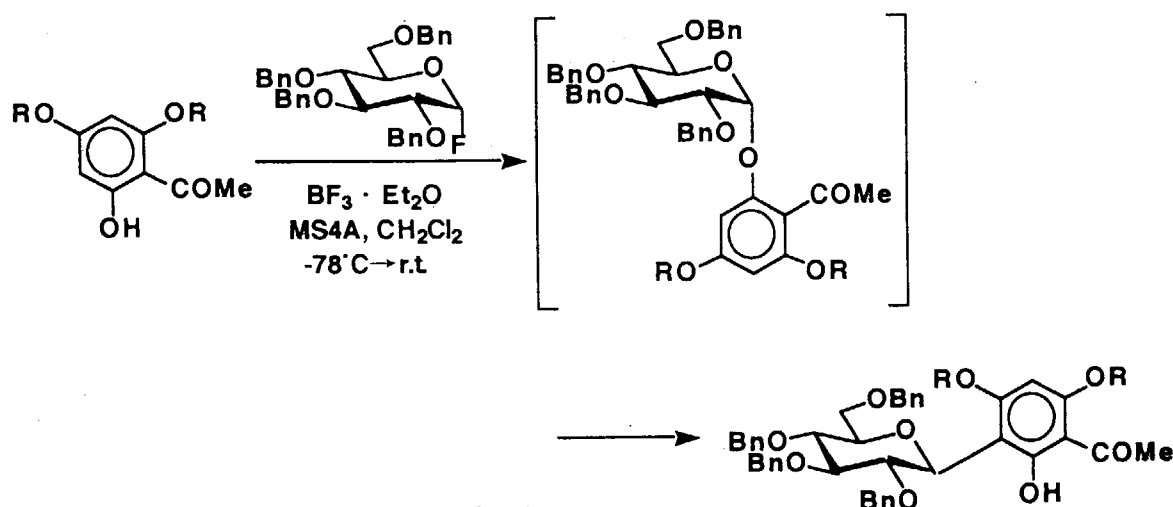


Fig. 3

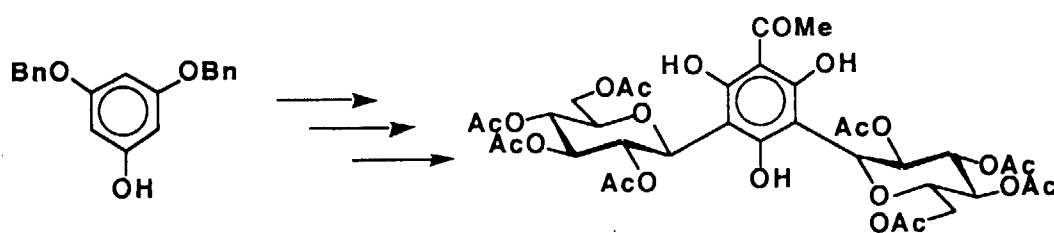


Fig. 4

これらアリール C-グルコシドを酸化反応に付すことにより、ベニバナ花弁中のC-グルコピラノシクロヘキサン構造に誘導されることが考えられることから、モデル化合物を用いて酸化反応の検討を行った。Cu⁺/Cu系においてモデル化合物が酸化され望むシクロヘキサジエン構造へ誘導されることを見出した。また、ワサビ墨入病菌を生体触媒として用い、酵素反応により光学活性なシクロヘキサジエン体が得られることが明らかとなった (Fig. 5)。

今後、有機合成により人工的に紅花の色素成分が得られるものと考えられ今後の発展に期待される。

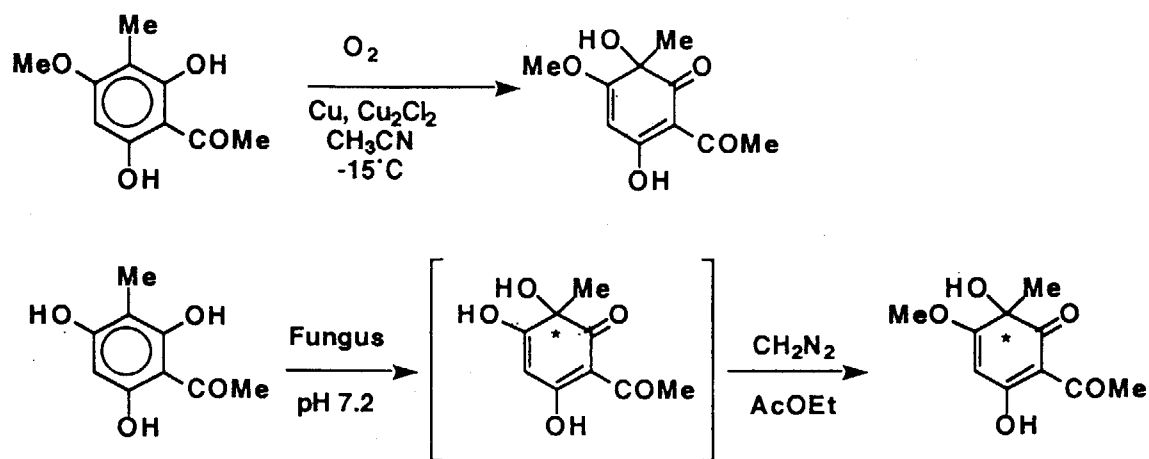


Fig. 5

第八章 文献

- 1) 日本薬局方解説書 (広川書店), D, 284(1981).
- 2) Preisser, *J. pr. Chem.*, [1], 32, 142 (1844).
- 3) T. Kametaka and A. G. Perkin, *J. Chem. Soc.*, 1910, 1415.
- 4) a) C. Kuroda, *Nippon Kagaku Kaishi*, 51, 237(1930); b) C. Kuroda, *J. Chem. Soc.*, 1930, 752.
- 5) T. R. Seschadri and R. S. Thakur, *Curr. Sci.*, 29(2), 54(1960).
- 6) H. Obara and J. Onodera, *Chem. Lett.*, 1979, 201.
- 7) H. Obara, J. Onodera, and F. Yamamoto, *Chem. Lett.*, 1973, 915.
- 8) H. Obara, J. Onodera, and D. Abe, *Chem. Lett.*, 1974, 335.
- 9) H. Obara and J. Onodera, *Chem. Lett.*, 1974, 1357.
- 10) H. Obara, T. Saito, and J. Onodera, *Chem. Lett.*, 1979, 1327.
- 11) J. Onodera, Ph. D. Thesis, Tohoku University, Sendai Japan, 1977.
- 12) H. Obara, Y. Matsui, S. Namai, and Y. Machida, *Chem. Lett.*, 1984, 1397.
- 13) H. Obara, J. Onodera, and F. Shirasaki, *Chem. Lett.*, 1980, 1095.
- 14) H. Obara, S. Namai, Y. Machida, *Chem. Lett.*, 1986, 495.
- 15) a) J. Onodera, H. Obara, M. Osone, Y. Maruyama, and S. Sato, *Chem. Lett.*, 1981, 433; b) Y. Takahashi, N. Miyasaka, S. Tasaka, I. Miura, S. Urano, M. Ikura, K. Hikichi, T. Matsumoto, and M. Wada, *Chem. Lett.*, 1982, 5163.
- 16) a) J. Onodera, H. Obara, M. Osone, Y. Maruyama, and S. Sato, *Chem. Lett.*, 1981, 887; b) Y. Takahashi, K. Saito, M. Yanagiya, M. Ikura, K. Hikichi, T. Matsumoto, and M. Wada, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2471(1984). c) M. R. Meselhy, S. Kadota, M. Hattori, and T. Nanba, *J. Nat. Prod.*, 56, 39(1993).
- 17) a) J. Onodera, H. Obara, R. Hirose, S. Matsuba, N. Sato, S. Sato, and M. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1989, 1571. b) H. Obara, J. Onodera, M. Tsuchiya, H. Matsueda, S. Sato, and S. Matsuba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 309(1991).
- 18) a) M. Wada, *Proc. Japan. Acad.*, 29, 218, 351(1953). b) M. Shimokoriyama and S. Hattori, *Arch. Biochem. Biophys.*, 54, 93(1954).
- 19) J. Onodera, S. Matsuba, R. Hirose, H. Obara, M. Suzuki, and M. Sato, 16th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Kyoto, May. 29, 1988.
- 20) R. Hirose, M.E. Thesis, Yamagata University, Yonezawa Japan, 1990.
- 21) Y. Nakai, M.E. Thesis, Yamagata University, Yonezawa Japan, 1992.
- 22) a) K. Kazuma, E. Shirai, T. Okuno, K. Umeo, and T. Matsumoto, 36th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Hiroshima, October. 27, 1994. b) K. Kazuma, E. Shirai, M. Wada, K. Umeo, A. Sato, T. Matsumoto, and T. Okuno, *Biosci. Biotech. Biochem.* 59, 1588(1995).
- 23) T. Meikle and R. Stevens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1978, 1303.
- 24) H. Obara, J. Onodera, Y. Kurihara, and F. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51,

3627(1978).

- 25) S. Sato, H. Obara, J. Onodera, T. Kumazawa, S. Matsuba, 66th Annual Meetings of the Chemical Society of Japan, Nishinomiya, September. 28, 1993.
- 26) J. Onodera and H. Obara, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1973, 1808.
- 27) T. Murashige and F. Skoog, *Physiol. Plant.*, 15, 473(1962).
- 28) H. Obara, J. Onodera, S. Sato, *Bull. Yamagata Univ. (Eng.)*, 22, 91(1993).
- 29) a) J. Chopin and G. Dellamonica, "C-Glycosylflavonoids", in "The Flavonoids; Advances in Research Since 1980", edited by J. B. Harborne, Chapman and Hall, London, 1988, Chap. 3, pp. 63~97. b) M. Jay, "C-Glycosylflavonoids", in "The Flavonoids; Advances in Research Since 1986", edited by J. B. Harborne, Chapman and Hall, London, 1993, Chap. 3, pp. 57~93.
- 30) B. K. Catarte, S. Carr, C. DeBrosse, M. E. Hemling, L. Mackenzie, P. Offen, and D. E. Berry, *Tetrahedron*, 47, 1815(1991).
- 31) Y. Matsubara and A. Sawabe, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, 52, 318(1994).
- 32) M. Sezaki, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *Tetrahedron*, 26, 5171 (1970).
- 33) T. Kometani, H. Kondo, and Y. Fujimori, *Synthesis*, 1988, 1005.
- 34) a) T. Matsumoto, M. Katsuki, and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6935(1988). b) T. Matsumoto, M. Katsuki, and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 30, 833(1989). c) T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6185(1989). d) T. Matsumoto, T. Hosoya, and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4629(1990). e) T. Matsumoto, T. Hosoya, and K. Suzuki, *Synlett*, 1991, 709.
- 35) a) W. A. Szarek, G. Grynkiewicz, B. Doboszewski, and G. W. Hay, *Chem. Lett.*, 1984, 1751. b) M. Hayashi, S. Hashimoto, R. Noyori, *Chem. Lett.*, 1984, 1747.
- 36) T. D. Perrine, C. P. J. Glaudemans, R. K. Ness, J. Kyle, and H. G. Fletcher, Jr., *J. Org. Chem.*, 32, 664(1967).
- 37) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, 1981, 431.
- 38) a) M. Yamaguchi, A. Horiguchi, A. Fukuda, and T. Minami, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1990, 1079. b) T. Yamanoi, A. Fujioka, and T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 1488(1994).
- 39) J. Onodera, M. Takano, Y. Kishi, N. Yokoyama, and R. Ishida, *Chem. Lett.*, 1983, 1487.
- 40) J. A. Mahling, K. H. Jung, and R. R. Schmidt, *Liebigs Ann.*, 1995, 461.
- 41) K. C. Gulati, S. R. Seth, and K. Venkataraman, "Organic Synthesis", 6th ed. John Wiley and Sons, Inc., New York NY, 1943, Collective Volume 2, p. 522~523.
- 42) U. Sequin, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 50, 58(1986).
- 43) K. A. Parker and Y. H. Koh, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 11149(1994).
- 44) Y. Goda, J. Suzuki, T. Kometani, T. Yamada, 114th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, March. 29, 1994.
- 45) J. Onodera, K. Kawamoto, S. Matsuba, S. Sato, H. Kojima, Y. Kaneya, and H. Obara, *Chem. Lett.*, 1995, 901.

- 46) a) W. Riedle, *Brauwissenschaft*, 1951, 81. b) W. Riedle, *Chem. Ber.*, 85, 692(1952).
- 47) G. Buchi, M. A. Francisco, and P. Michel, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2531(1983).
- 48) H. Nagaoka, G. Schmid, H. Iio, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 899(1981).
- 49) a) P. Capdevielle and M. Maumy, *Tetrahedron Lett.*, 23, 1573(1982). b) P. Capdevielle and M. Maumy, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5611(1983).
- 50) O. Soga, *Mem. Fac. Lit. and Sci. Shimane Univ., Nat. Sci.* 2, 22(1969).
- 51) a) O. Soga, H. Iwamoto, S. Date, T. Watanabe, K. Tanaka, K. Hata, A. Takuwa, and M. Nakayama, *Chem. Lett.*, 1984, 339. b) O. Soga, H. Iwamoto, Y. Oota, Y. Oiie, A. Takuwa, H. Nozaki, J. Kuramoto, and M. Nakayama, 27th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Hiroshima, 1985, Abstr., 687. c) O. Soga, H. Iwamoto, Y. Ota, M. Odoi, K. Saito, A. Takuwa, and M. Nakayama, *Chem. Lett.*, 1987, 815. d) O. Soga, H. Iwamoto, A. Takuwa, Y. Tsugiyama, K. Hamada, T. Fujiwara, and M. Nakayama, *Chem. Lett.*, 1988, 1535.
- 52) A. Robertoson and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3355.

使用機器等

第二章で使用した測定機器等は以下のものである。

^1H -, ^{13}C -NMRスペクトル	JEOL EX-400 (400MHz) Varian Gemini-200 (200MHz) (Chemical shift は内部標準としてテトラメチルシランのピークを0.00ppmとした。)
FAB-MSスペクトル	JEOL JMS-HX-110
SIMSスペクトル	Hitachi M-2000
UVスペクトル	Hitachi Model 100-50
融点測定	Yanagimoto製 Serial No.2548
薄層クロマトグラフィー	Merck precoated TLC plates (silica-gel 60F254, 0.25mm)
カラムクロマトグラフィー	和光純薬工業 (株) ポリアミド C-200 (70-150 μm) Pharmacia Biotech. Sephadex LH-20 和光純薬工業 (株) Wakogel C-200 (silica-gel 100-200mesh)
Peroxidase	和光純薬工業 (株) Peroxidase from Horseradish (Activity min. 100 units/mg以上)

第三章から第六章で使用した測定機器等は以下のものである。

^1H -NMRスペクトル	JEOL JNM-EX270 (270MHz) Hitachi R-600 (60MHz)
^{13}C -NMRスペクトル	Hitachi R-90H (22.6MHz) (Chemical shift は内部標準としてテトラメチルシランのピークを0.00ppmとした。)
MSスペクトル	JEOL AX-505HA
IRスペクトル	Horiba FT-200
旋光度	JASCO DIP-370
融点測定	Yanagimoto製 Serial No.2548
元素分析	Yanagimoto製
薄層クロマトグラフィー	Merck precoated TLC plates (silica-gel 60F254, 0.25mm)
カラムクロマトグラフィー	和光純薬工業 (株) Wakogel C-300 (silica-gel 200-300mesh) Pharmacia Biotech. Sephadex LH-20
Peroxidase	和光純薬工業 (株) Peroxidase from Horseradish (Activity min. 100 units/mg以上)
紅花種子	山形県農業試験場 品種：もがみ
ジュランガム	和光純薬工業 (株) 植物色素培養用
ワサビ墨入病菌	静岡県ワサビ園芸試験場

発表論文

1. "Precursor of Carthamin, A Constituent of Safflower" T. Kumazawa, S. Sato, D. Kanenari, A. Kunimatsu, R. Hirose, S. Matsuba, H. Obara, M. Suzuki, M. Sato, and J. Onodera, *Chem. Lett.*, 1994, 2343.
2. "Synthesis of Model Compounds of Precursor of Carthamin, a Colouring Matter of Safflower, and Their Conversion into Carthamin-Type Compounds" T. Kumazawa, Y. Amano, T. Haga, S. Matsuba, S. Sato, K. Kawamoto, and J. Onodera, *Chem. Lett.*, 1995, 625.
3. "Practical Synthesis of a C-Glycosyl Flavonoid via O→C Glycoside Rearrangement" T. Kumazawa, K. Ohki, M. Ishida, S. Sato, J. Onodera, and S. Matsuba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 1379(1995).

学会発表

1. "ベニバナの色素成分サフロミン-Cの絶対構造" 小野寺準一、金成大輔、佐藤慎吾、松葉 滋、熊澤敏弘、小原平太郎、古畑公夫、化学系7学協会連合東北地方大会 63 (1993).
2. "ベニバナの紅色色素、カルタミンの合成研究" 佐藤慎吾、小原平太郎、小野寺準一、渡辺博行、高柳幸治、熊澤敏弘、化学系7学協会連合東北地方大会 65 (1993).
3. "ベニバナの黄色色素、Safflomin-Cの合成研究" 熊澤敏弘、佐藤慎吾、小野寺準一、小原平太郎、松葉 滋、化学系7学協会連合東北地方大会 67 (1993).
4. "カルタミン前駆体モデル化合物の合成" 熊澤敏弘、天野義一、羽下豊和、松葉滋、佐藤慎吾、小野寺準一、化学系7学協会連合東北地方大会 156 (1994).
5. "アリールC-グルコシドの合成研究" 佐藤慎吾、熊澤敏弘、大木和仁、石田光雄、小野寺準一、化学系7学協会連合東北地方大会 157 (1994).
6. "カルタミン前駆体の構造" 熊澤敏弘、金成大輔、國松 彰、天野義一、佐藤慎吾、松葉 滋、小原平太郎、小野寺準一、鈴木政信、佐藤真弥、第36回天然有機化合物討論会 665 (1994).
7. "Di-C-Glucosyl Flavonoidsの合成研究" 石田光雄、熊澤敏弘、佐藤慎吾、松葉滋、小野寺準一、化学系7学協会連合東北地方大会 251 (1995).
8. "ベニバナのカルスを用いたSafflower Yellow Bの変換反応" 川本謙一、松葉 滋、熊澤敏弘、佐藤慎吾、小野寺準一、化学系7学協会連合東北地方大会 252 (1995).

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始懇切かつ暖かい御指導を賜りました小野寺準一教授に深く感謝いたします。また、有益な御助言かつ厳格なる御指導を賜りました佐藤慎吾助教授に深く感謝いたします。機器分析の使用や測定でお世話になりました松葉滋技官に厚くお礼申し上げます。MS、NMRの測定では日本化薬株式会社の鈴木政信博士、佐藤真弥副主任研究員、第一製薬株式会社の山本隆司氏、日本電子株式会社の田中一夫氏、Varian Japan Ltd. の藤倉一繁氏、日清食品株式会社の遠藤景氏に感謝いたします。ベニバナの栽培および入手について便宜をおはかりいただきました後藤安雄氏に感謝いたします。さらに実験に御協力頂いた金成大輔、加賀谷浩之、天野義一、大木和仁、石田光雄、川本謙一、國松彰工学修士各位、並びに教職員、卒業研究生諸氏に感謝いたします。最後に、修士課程までお世話になり且つ私の博士後期課程への進学を勧めていただきました山形大学工学部名誉教授小原平太郎先生に心から感謝いたします。

平成八年 如月