

炭水化物水酸基の相対的反応性について

—メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの 非プロトン性溶媒中での選択的エステル化反応—

加納 千路, 近藤 陽太郎

Selective Esterification of Methyl 4,6-*O*-Benzylidene- β -D-Glucopyranoside in Various Aprotic Solvents

Chiji Kano and Yôtarô Kondo

Methyl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside was benzoylated with a limited amount of benzoic anhydride in a series of aprotic solvents in the presence of sodium benzoate. Partial benzoylation of the glucoside in acetonitril, dichloromethane, N,N-dimethylformamide and pyridine, respectively, gave the preponderance of 3-*O*-benzoate over 2-*O*-benzoate as shown by quantitative TLC, while the benzoylation in acetone gave the higher yield of 2-*O*-benzoate than that of 3-*O*-benzoate. This reverse result suggests that acetone has a certain activating solvent effect on the reactivity of HO-2 in methyl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside derivatives toward benzoylation with benzoic anhydride.

I. はじめに

糖質化学の初期の発展は、デンプンや寒天、その他色々な多糖が生体高分子として発見されたことにある。糖質は植物界や動物界に最も多量に存在する有機化合物であり、今日では食品工業、繊維工業、製紙工業などで原料として広く用いられている。糖質の多くは、炭素と水が合併した $C_x(H_2O)_y$ の一般式で表されるので、炭水化物または、含水炭素と呼ばれてきた。例えばグルコースでは、 $C_6H_{12}O_6[C_6(H_2O)_6]$ 、スクロースでは $C_{12}H_{22}O_{11}[C_{12}(H_2O)_{11}]$ のようになるが、carbohydrate (炭水化物) という名称は、これらが炭素の水和物であるという間違った考え方から生じたものである。現在ではタンパク質、脂質に対応した“糖質”の名称が使われるようになった¹⁾。また、糖質はタンパク質、脂質とともに生物体の生命維持に欠くことのできない重要な物質であることも分かっている。植物は光合成により二酸化炭素を炭水化物に変換しているが、その代表的な生成物がセルロースとデンプンで

ある。セルロースは植物の構造原料として働く重要な成分であり、堅固な細胞壁や繊維質、木質組織などを形作っている。デンプンは炭水化物を貯蔵して、あとで食糧やエネルギー源として用いる形態をもったものである。デンプンを加水分解して得られるグルコースは、高等動物にとって血液中に欠くことのできない成分である。また、リボースとデオキシリボースの2つの糖も遺伝因子を形成する必須物質である。他にも数多くの炭水化物が補酵素や抗生物質、軟骨組織、甲殻類の皮殻、バクテリアの細胞壁などを形作る重要な成分として機能している。糖質は構造によって単糖 (monosaccharide)、オリゴ糖 (oligosaccharide)、多糖 (polysaccharide) の三つに分類される。糖類 (saccharide) という言葉は、ラテン語の saccharide (糖) に由来し、単純な構造をもった糖質が一般に甘味を呈することが多いのでこの名称がある。このように分類された3種類の糖質は加水分解を介して互いに関連をもっている。多糖を加水分解するとオリゴ糖を生じ、そのオリゴ糖をさらに加水分解すると単糖を生じる。単糖と呼ばれるものは、それ以上加水分解されない糖質のことである。

糖質の有機反応の多くは、反応試薬と糖質中の水酸基またはカルボニル基との有機反応であり、有機

化学の研究対象となるものでは、反応機構を単純化するために単糖を使って糖質の有機化学は進歩してきた^{2,3)}。糖質水酸基のこれまでの研究において、水酸基の反応性は二級のものより一級のものが高く、糖類ではヘミアセタール性水酸基を有するため、C-1位の、いわゆるグルコシド性水酸基が、他の一級や二級水酸基よりもその反応性は高いということが知られている。しかし、二級水酸基間同志での反応性の違いについてはあまり理解されていないようである^{4,5)}。

そこでこの研究では、グルコースよりメチル β -D-グルコピラノシドを経てメチル 4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドを調製し、その選択的エステル化反応を行うことで、equatorialに配向して立体障害の少ないC-2位とC-3位の二級水酸基間の反応性の違いを検討した。

II. 実験方法

1. 装置

融点は柳本製作所 Yanaco MP で測定した。薄層クロマトグラフィーによる生成物の定量は、Silica gel 60 G 棒状クロマトグラムを用い、ベンゼン：アセトン (49 : 1) で展開し、水素炎イオン化検出器を装着したヤトロン Iatoro scanner MK-5 とヤトロン Iatoro recorder TC-11 で行った。薄層クロマトグラフィーによる生成物の定性はメルク社 Silica gel 60 G を使用し、展開溶媒としてベンゼン：アセトン (9 : 1) を用いて行った。

2. メチルペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (3) の合成⁶⁾

無水 α -D-グルコース (1) (180g) を H₂O (240ml) に溶かした溶液をマグネチックスターラーで攪拌しながら、メチル化剤である硫酸ジメチル (110ml) を加え、続いて円筒分液ロートを用いて、H₂O (360ml) に NaOH (120g) を溶かした溶液を滴下した。この時、電気定温ウォーターバスを用い 25°C に保温した。一晩攪拌後、過剰の硫酸ジメチルを分解するためにアンモニア水 (40ml) を加え、30 分間攪拌し、次に 3 M H₂SO₄ で中和した。続いて、ロータリーエバポレーターにより減圧下で濃縮し、エタノールと共沸させて十分水分を除くとシロップ状の残渣ができた。これをさらに P₂O₅ 上で減圧乾燥させた。アセチル化するため、生成したシロップを乾燥ピリジン (400ml) に溶かし、氷冷下で無水酢酸 (600ml) を加え、20 時間室温で攪拌した。これを分液ロートに入れ、メカニカルスターラーで攪拌しながら氷水

中に滴下すると結晶が析出した。精製のためにエタノール中で活性炭処理を行い再結晶化を行うと、メチルペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (3) の結晶が得られた (収量 : 149g, 収率 : 41%)。

3. メチル β -D-グルコピラノシド (2) の合成

糖のアセチル基は、他の一般的なエステルと同じようにアルカリであるナトリウムメトキシドなどにより加水分解され、糖 (アルコール) と酸 (酢酸) を生じる。乾燥させたメチルペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (3) (30g) をジクロロメタン (78ml) に溶かし、使用直前に作ったナトリウムメトキシド (金属 Na 0.5g をメタノール 100ml に溶かして調製) (90ml) を攪拌しながら加えた。3 時間、室温で攪拌、脱アセチル化を行った後、Amberlite IR120 (H⁺) 用いて中和し、ガラスフィルターで吸引濾過後、ロータリーエバポレーターで減圧濃縮すると結晶が析出した。この結晶を最小量のエタノールから再結晶化すると、メチル β -D-グルコピラノシド (2) が得られた (収量 : 14.6g, 収率 : 91%)。

4. メチル 4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の合成

メチル β -D-グルコピラノシド (2) を酸触媒の *p*-トルエンスルホン酸の存在下で、ベンズアルデヒドジメチルアセタールと縮合させると、環状アセタールである 4,6-O-ベンジリデン誘導体 (4) が生成する⁷⁾。このベンジリデン誘導体は六員環をもつピラノシドの C-6 位および C-4 位の水酸基の保護基として多用される。

乾燥メチル β -D-グルコピラノシド (2) (4.0g) に N,N-ジメチルホルムアミド (16ml)、ベンズアルデヒドジメチルアセタール (6ml) と *p*-トルエンスルホン酸 (10mg) を加え、ロータリーエバポレーターを使用し、水温 60°C で 1 時間回転させながら減圧還流させた。その後、トリエチルアミンを過剰に加えて中和し、水温 85°C でエバポレーターで減圧乾燥した。これに氷水を加えて砕き、結晶を吸引濾過し冷水でよく洗い回収すると、メチル 4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) が得られた (収量 : 4.7g, 収率 : 80%)。

5. メチル 4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の選択的エステル化反応

エステル化反応は基本的には以前に報告した実験法⁸⁾に準じた。メチル 4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) (100mg)、無水安息香酸 (1.5 mol. equivs. ~ 4.0 mol. equivs) と無水安息香酸ナトリウム (150mg ~ 250mg) 加え、非プロトン性溶媒で

あるアセトニトリル, アセトン, ジクロロメタン, *N,N*-ジメチルホルムアミド, ピリジンの 5 種の溶媒 (4ml) に懸濁し, ウォーターバス上, 60°C で 10 時間還流または加温した。10 時間後, 濾過して固形物を除き, ジクロロメタンで抽出し, 炭酸水素ナトリウムで 1 回, H₂O で 3 回洗浄した。硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 濾過, 濾液をロータリーエボレータで減圧濃縮すると結晶が析出した。この結晶をジクロロメタンに溶かし, 薄層クロマトグラフィーを行うと 4 つの生成物が見られたので, これら 4 つの定量比を Iatoro scan MK-5 により求めた。

生成物に対する生成比の時間的变化 (タイムコース) を調べるための実験では, メチル 4,6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシド (4) 400mg を用い, 5 つの溶媒の中からアセトン, ジクロロメタン, ピリジンを選び, それぞれ 16ml 使用した。その際, 使用した無水安息香酸はアセトンとジクロロメタンでは最適値 4.0 モル当量を, ピリジンでは最適値 1.5 モル当量を加えた。反応時間は 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間, 10 時間に設定した。反応液はウォーターバスを 60°C に保ち, 時間ごとに

2ml を採取した。濾過により固形物を除き, ジクロロメタンで抽出し, 得られた溶液を定量薄層クロマトグラフィー用の試料とした。

III. 結果と考察

単糖の二級水酸基の部分的なベンゾイル化は, 二糖, アミノ糖, ケト糖などの調製に有用な中間体であり, 簡便な合成ルートを与える。ベンゾイル化するために, さまざまなエステル化試薬 (塩化ベンゾイル, 無水安息香酸, シアン化ベンゾイルなど) が報告⁹⁾ されている。この実験では二級水酸基との反応機構を解明するために, ベンゾイル化剤として, 温和に反応する酸無水物の無水安息香酸を用い, メチル 4,6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシド (4) の二級水酸基 (C-2 位, C-3 位の水酸基) を部分的ベンゾイル化し, 溶媒, ベンゾイル化剤の濃度, 反応時間などの因子が, どのようにエステル化の選択性に影響を与えるか検討した。

実験の対象となるメチル 4,6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシド (4) を調製するための反応経路を図 1 に示す。α-D-グルコース (1) を出発原料と

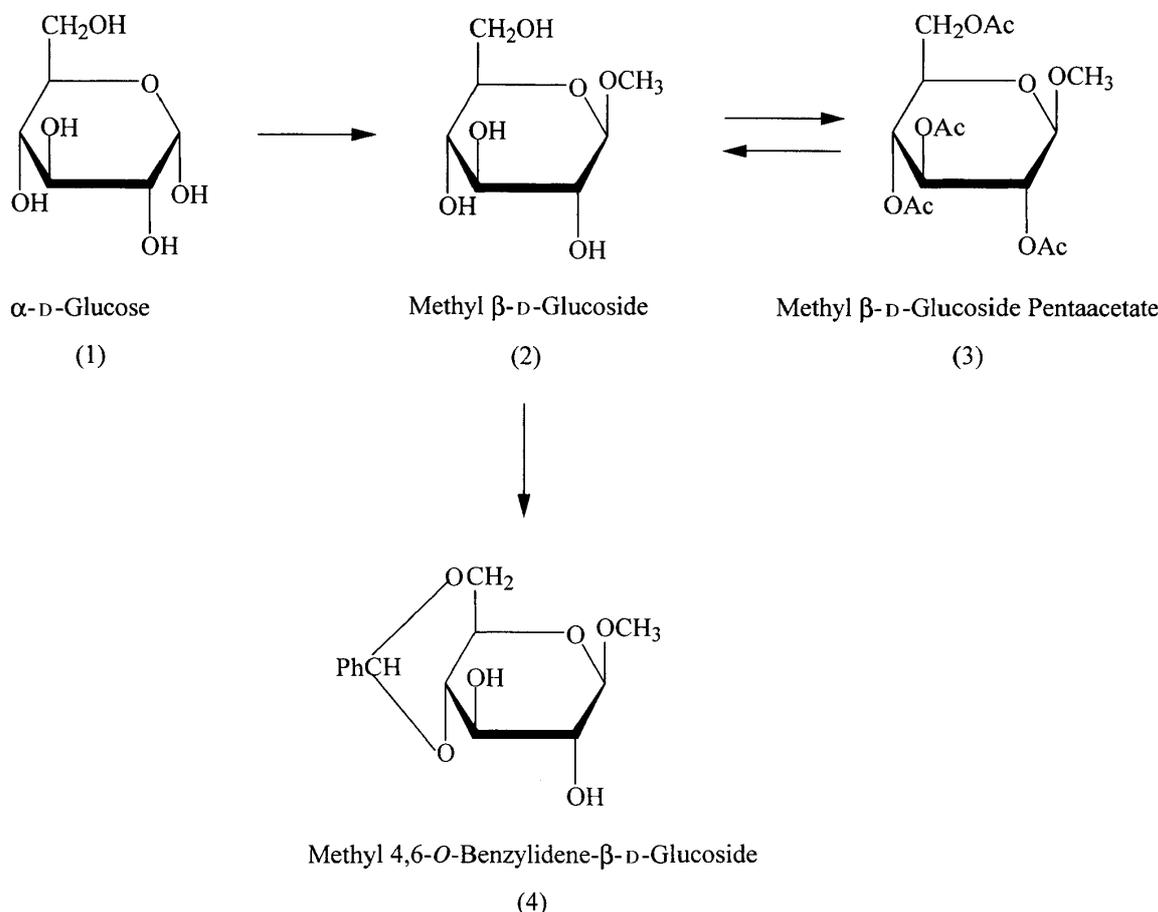


図 1 α-D-グルコースからメチル 4,6-*O*-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシドの合成経路

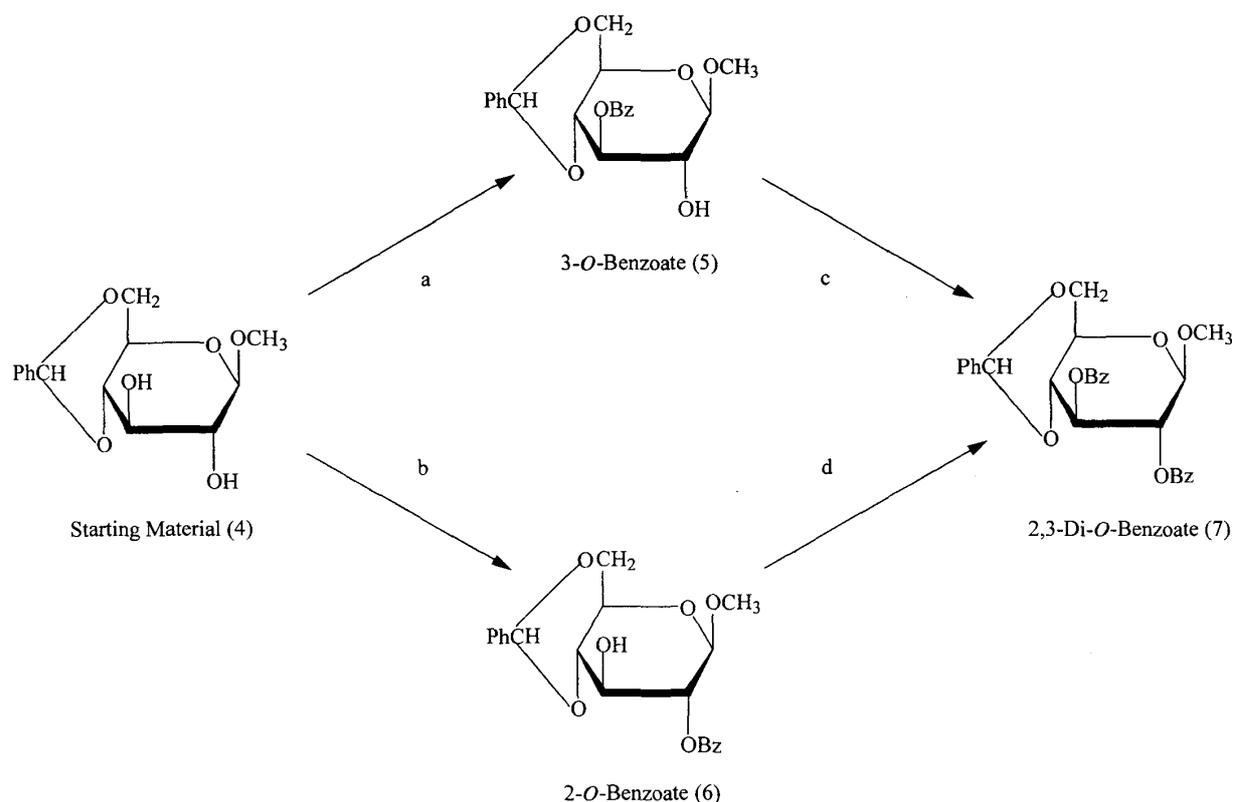


図 2 メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの選択的ベンゾイル化反応経路

し、 β -メチル配糖体を合成するためには選択性に極めて優れたジメチル硫酸—水酸化ナトリウム法を用いて α -D-グルコースの C-1 位の水酸基をメチル化し、 β -D-グルコピラノシド (2) を得る。中和の際、無機塩が多量に生成するため水溶性のメチル β -D-グルコピラノシドと分別することが難しいので、これを一旦アセチル化して水不溶のメチルペンタ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシド (3) とし、水中で結晶化することで無機塩を除く。次いでこの酢酸エステル (3) を定法通りアルカリにより加水分解して酢酸とアルコール (4) を得る。アルコールであるメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) は結晶性に優れ、エチルアルコールから再結晶化すると容易に酢酸から分離することができる。

次にメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の選択的ベンゾイル化反応の反応経路を図 2 に示す。出発物 (4) を無水安息香酸でベンゾイル化を行うと、反応の第一段階目では 2 つの経路を通じてメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドのモノエステルを与える。即ち、**a** の経路はメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の C-3 位の水酸基がベンゾイル化され、メチル 3-*O*-ベンゾイル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (5) を与え、**b** の経路はメチル 4,6-*O*-ベ

ンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の C-2 位の水酸基がベンゾイル化され、メチル 2-*O*-ベンゾイル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (6) を与える。反応の第二段階目では、3-*O*-ベンゾエート (5) および 2-*O*-ベンゾエート (6) は更に過剰の無水安息香酸と反応すると、**c** および **d** の経路を通じて最終産物メチル 2,3-di-*O*-ベンゾイル-4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (7) に至る。ここで重要なことは 4 つの全ての経路 **a** ~ **d** で反応速度が異なることである。従って反応の第一段階で、仮に反応経路 **b** を通るよりも経路 **a** を通る方が速いとすると、生成するモノベンゾエートの割合は 3-*O*-ベンゾエート (5) が 2-*O*-ベンゾエート (6) よりも大きくなる。しかしながら、反応がさらに第 2 段階に進むことを考慮すると、例えば経路 **c** を通る方が経路 **d** を通るよりも早いのなら、3-*O*-ベンゾエート (5) は 2-*O*-ベンゾエート (6) より早く消費されることとなる。従って、最終生産物の生成比のみを考慮して、異なる 2 つの水酸基間の見かけの反応速度の違いを決定づけることは必ずしも正しいとはいえないのである¹⁰⁾。

メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の C-2 位と C-3 位の二級水酸基の反応性の違いは、C-1 位のメトキシ基の配向によって著しく異

表 1 メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の 1.5 モル当量無水安息香酸による選択的ベンゾイル化反応

溶 媒	生成物 (モル%)			
	2,3-Di- <i>O</i> -Benzoate (7)	2- <i>O</i> -Benzoate (6)	3- <i>O</i> -Benzoate(5)	Starting Material (4)
アセトニトリル	1.2	30.0	48.0	20.8
アセトン	1.4	38.4	34.5	25.7
ジクロロメタン	3.0	21.8	25.4	49.8
N,N-ジメチルホルム アミド	0.0	35.1	36.3	28.6
ピリジン	26.8	24.2	27.0	22.0

なることが知られている。 α -配糖体のメチル基は β -配糖体の場合と異なり, axial 配向していて, C-2 位の水酸基はC-1 位のメトキシ基と分子間で水素結合することが可能なため, HO-2 の反応性は HO-3 のそれと比較して, 著しく高いことが知られている。HO-3 周辺の立体的な混み具合が反応性に影響を与えているとも考えられるが, 分子間水素結合のような静電引き力もまた重要な因子として働くに違いない。 β -配糖体にはこのような分子間水素結合は存在しないと考えられており, 試薬が水酸基を攻撃する際にその周辺の立体的障害を均等視できるので, それ以外の静電的な因子の影響を調べることができるものと考えられる。従ってエステル化(求核的アシル置換反応)の反応機構を考えるとき, エステル化試薬と反応中間体が形成する遷移状態に対して, 溶媒が静電的に影響を与えて水酸基の反応性が変化するといいうわゆる溶媒効果が期待できる。

そこでエステル化に使用することができると思われる非プロトン性の溶媒の中からアセトニトリル, アセトン, ジクロロメタン, N, N-ジメチルホルムアミド, ピリジンの 5 種を選び, ベンゾイル化における溶媒効果について検討した(表 1)。反応はメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) を 1.5 モル当量の無水安息香酸と安息香酸ナトリウムの存在下, 非プロトン性溶媒中, 60°C で 10 時間攪拌しながら, 保温あるいは還流煮沸した。反応速度は出発物の残存率から分かるように, ジクロロメタンでは緩やかであり, 他の 4 種の溶媒ではジクロロメタンより早いものの大差はなかった。しかし, ピリジン中では, 2,3-di-*O*-ベンゾエートの収率が高いのが特徴であった。注目されるのはアセトン中での反応結果であり, 他の 4 種の溶媒中では 3-*O*-ベンゾエートが 2-*O*-ベンゾエートよりも多く生成しているのに対し, 逆の結果, 即ち 2-*O*-ベンゾ

エートの収率が 3-*O*-ベンゾエートそれより高かった。この事実はアセトンには他の 4 種の溶媒とは異なる反応作用機作(溶媒効果)が存在するものと考えられる。

先に述べたように, このベンゾイル化の場合は二段階で進行するので, それらの反応速度がどのように生成物の比率に影響を与えるかを考えると, 2,3-di-*O*-ベンゾエートが生成していることが重要である。5 種類の溶媒のうちアセトン, ジクロロメタンとピリジンの 3 種の溶媒について, 無水安息香酸を 1 モル当量から 4 モル当量まで変化させ, 生成するベンゾエートとモノベンゾエートの比率から実験に最適と考えられる条件を検討したところ, アセトンとジクロロメタン中では 4 モル当量の無水安息香酸が, ピリジン中では 1.5 モル当量の無水安息香酸によるベンゾイル化が最も適すると考えられる結果(データ示さず)が得られたので, 3 種の溶媒中でベンゾイル化を行い, 反応の時間経過による生成物の比率の変化を追跡した(図 3a~図 3c)。3 種の溶媒中では, いずれも反応 2 時間までは 3-*O*-ベンゾエートの収率が 2-*O*-ベンゾエートの収率より高かった。このことはモノベンゾエートを生じる第一段階の反応で, 経路 a を通る反応よりも経路 b を通る反応がより有利であることを示しており, 反応の第二段階の反応速度よりも早く, 経路 a, b を通る反応よりも経路 c, d を通る反応の方が遅いと考えられる。何故なら, もしその逆の経路 c, d を通る反応が経路 a, b を通る反応よりも有利なら, モノベンゾエートは速やかにジベンゾエートとなり, 反応中間体としては殆ど存在しないかあるいはごくわずかしか検知されないはずである。アセトンを溶媒として用いた場合(図 3a), 他の 2 つの溶媒中とは異なり, 2-*O*-ベンゾエートの収率は 3-*O*-ベンゾエートの収率より僅かに低いではあるが, 収率の程度は若干増加

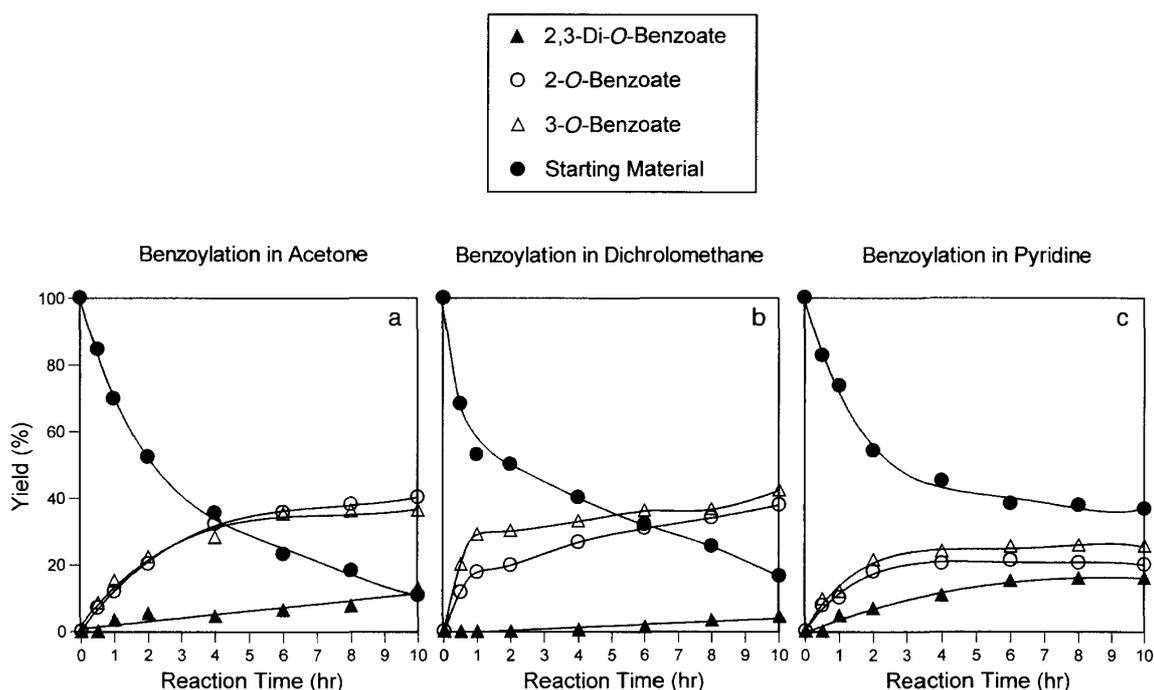


図3 メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの非プロトン性溶媒（アセトン，ジクロロメタン，ピリジン）中でのベンゾイル化反応の時間的变化

していることが分かる（但し、このとき試薬が HO-3 を攻撃する速度を超えることはない）。このことはアセトン中では他の 2 つの溶媒中に比べてメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシド (4) の HO-2 の反応性が幾分増加することを示している。反応 2 時間以降はジクロロメタンとピリジン中で反応は同じような傾向にあり、第一段階と同様 3-*O*-ベンゾエートの収率が 2-*O*-ベンゾエートの収率より高かった。このことから、ジベンゾエートに至る経路 c と d の反応速度にはそれほど顕著な差はないものと考えられる。ジベンゾエートの生成収率から考えると、極性の最も弱いジクロロメタン中での反応速度が最も遅いことが分かる。このことはジクロロメタンのような無極性の溶媒中では静電的引力が弱く、顕著な溶媒効果を発揮できないことを示している。興味深いのはアセトン中の反応で、2 時間以降では 2-*O*-ベンゾエートの収率が 3-*O*-ベンゾエートの収率より高く、他の 2 例とは逆の結果を得たことである。このことは反応の第二段階での速度に変化が起ったことを示しており、アセトンの溶媒効果に起因するものと考えられ、3-*O*-ベンゾエートから 2,3-di-*O*-ベンゾエートへの経路 c の反応速度が 2-*O*-ベンゾエートから 2,3-di-*O*-ベンゾエートへの経路 d の反応速度を上回ることを示している。その結果、反応の第二段階における出発物である 3-*O*-ベンゾエートの収率が減り 2-*O*-ベンゾエートより存

在率が低下したものと結論付けることができる。言い換えると 3-*O*-ベンゾエートの HO-2 が 2-*O*-ベンゾエートの HO-3 よりも反応性に富むということである。このことも反応の第一段階でアセトンの溶媒効果により出発物 (4) の HO-2 の反応性が幾分増加した結果と一致するもので、3-*O*-ベンゾエートの HO-2 のほうが 2-*O*-ベンゾエートの HO-3 より反応性が高いなら、より早く 2,3-di-*O*-ベンゾエートへ変化するので、3-*O*-ベンゾエートが消費されるため、3-*O*-ベンゾエートの残存率が減少して、ついには 2-*O*-ベンゾエートの収率が 3-*O*-ベンゾエートの収率を上回る結果となったものであり、メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの選択的ベンゾイル化反応の第一段階でも第二段階でも、アセトンはメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの HO-2 の反応性を高めることが分かった。このことは明らかにこのベンゾイル化反応において、アセトンにある種の溶媒効果が存在することを示している。

IV. ま と め

メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドを非プロトン性溶媒であるアセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、N,Nジメチルホルムアミドとピリジン中、安息香酸ナトリウム存在下で無水安息香酸とそれぞれ選択的ベンゾイル化を行い比較し

たところ、アセトンに顕著な溶媒効果を認めた。アセトン以外の溶媒中でのベンゾイル化では 3-*O*-ベンゾイル誘導体が主生成物であったが、アセトン中では 2-*O*-ベンゾイル誘導体が主生成物であった。これはジクロロメタンやピリジン中での反応と異なり、アセトンの溶媒効果によりメチル 4,6-*O*-ベンジリデン- β -D-グルコピラノシドの HO-2 の反応性が高められた結果と結論付けることができた。しかし、メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- α -D-グルコピラノシドのように、どちらか一方の水酸基が極端に優先的に反応するという条件は得られなかった。

参考文献

- 1) R. D. Guthrie: Guthrie and Honeyman's Introduction to Carbohydrate Chemistry, Oxford University Press, England (1974) [糖質化学, 山本和彦訳, 共立出版, 東京 (1977)]
- 2) S. Coffey edited: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1F, 2nd edition, Elsevier, London (1967)
- 3) 後藤良造, 猪川三郎, 世良明, 大谷晋一: 単糖類の化学, 丸善, 東京 (1988)
- 4) 近藤陽太郎: 本誌, 15 (1994)
- 5) 近藤陽太郎: 本誌, 1 (1996)
- 6) H. H. Schlubach and K. Maurer: *Ber.*, 57, 1686 (1924)
- 7) M. E. Evans: *Carbohydr. Res.*, 21, 473 (1972)
- 8) Y. Kondo: *Agric. Biol. Chem.*, 41, 2089 (1977)
- 9) A. H. Haines: *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 33, 11 (1976)
- 10) J. Lehrfeld: *Carbohydr. Res.*, 39, 364 (1975)