UDC 547.587.51'457.3.07

68. 奥村健太郎：Novobiocin および関連化合物の研究 (第 6 報^{*1})

3-Acylamino-4,7-dihydroxycoumarin Glucoside の合成

Kentaro Okumura : Studies on Novobiocin and Related Compounds. VI.

Syntheses of 3-Acylamino-4,7-dihydroxycoumarin Glucoside.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

Application of tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl bromide to 3-acetamido-4,7-dihydroxycoumarin and cyclonovobiocic acid in hydrous acetone, in the presence of sodium hydroxide, afforded tetra-O-acetyl-D-glucopyranoside which was deacetylated in sodium methoxide to form D-glucopyranoside. Heating of 3-acetamido-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin in acetic anhydride effected cyclization to form 7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one and this proved that the glucosidic linkage is at 7-position.

(Received June 4, 1960)

novobiocin の化学構造とその抗菌力の関係において glucoside 結合が重要な意義を有することが前報までに種々合成を行なつた化合物の抗菌性を検討した結果明らかになった。前報においては glucoside 合成の前提として 3-acylamino-4,7-dihydroxycoumarin の carbamoylglyceride の合成を実施したが、抗菌性においては効果なく必然的に glucoside 合成を企図するに至つた。まず糖の種類としては最も一般的な糖である D-glucose の結合した glucoside の合成を試みた。

3-acetamido-4,7-dihydroxycoumarin を原料として König-Knorr 法による酸化銀の存在下に無水硫酸カルシウム¹⁾を用いて tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide²⁾を反応させる方法、または penta-O-acetyl-D-glucose を p-toluenesulfonic acid と共に加熱する方法³⁾、および 7-hydroxy-4-iminohydrocoumarin の銀塩を Huebner 等⁴⁾の方法にしたがい tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide と反応させる方法などを実施したがいずれも目的とする glucoside は得られなかつた。しかし Fischer 等の方法⁵⁾にしたがつて含水アセトン中 3-acetamido-4,7-dihydroxycoumarin に tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide とし N 水酸化ナトリウムを用いてその glucoside 合成に成功した。得られた 3-acetamido-4,7-dihydroxycoumarin の tetra-O-acetyl-D-glucopyranoside の結合が coumarin 環の 7 位であることはこれを無水酢酸中に加熱脱水して得られた成績体が、7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one であることをその UV スペクトルが前報までに得られた 2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one 体に共通した特異的な吸収⁶⁾を示すことから証明することにより確かめた (Fig. 1).

Fig. 1.
Ultraviolet Spectra of
7-(Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one (—), 7-Acetoxy-2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one (-----), and 3-Acetamido-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin (— · —) in MeOH

*1 第 5 報：本誌 81, 315(1961).

*2 Kajima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) B. Helferich, J. Goerdeler : Ber. 73, 532(1940).

2) E. Fischer : Ibid. 44, 1898(1911).

3) 刈米, 高橋, 高石 : 本誌 72, 13(1952).

4) C. F. Huebner, S. A. Karjala, W. R. Sullivan, K. P. Link : J. Am. Chem. Soc. 66, 906(1944).

5) J. H. Fischer, W. L. Haskins, H. Hibert : Ibid. 62, 1412(1940).

6) J. W. Hinman, E. L. Caron, H. Hoeksema : Ibid. 79, 3795(1957); ibid. 78, 1072(1956).

Fig. 2.

Infrared Absorption Spectra of Cyclonovobiocic Acid α -Glucopyranoside (—), and Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside (-----) in Nujol

3-acetamido-7-(tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin は 0.1 *N* ナトリウムメチレートと室温に 4 時間放置し, 脱 acetyl 化して 3-acetamido-7- α -D-glucopyranosyloxy-4-hydroxycoumarin を得ることができた.

この方法を cyclonovobiocic acid に実施してその glucoside 合成に成功した.

実験の部

3-Acetamido-7-(tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin (II) 3-acetamido-4,7-dihydroxycoumarin (I) 0.5 g (2.12 mmol) を Me_2CO 5 cc, 水 4 cc, *N* NaOH ($f=1.012$) 4 cc に溶解し (pH 9.4), tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide 1.6 g, Me_2CO 10 cc を加え室温に攪拌しながら pH 8.0~9.4 の範囲で *N* NaOH 2 cc を 3 hr を要して滴下した後, 室温に一夜放置する. pH 5.2~6.0 となった

反応液を室温で Me_2CO を減圧留去し、残留餾状物から母液を傾斜、水洗して MeOH に溶解するとしばらくして結晶析出、0.2 g, mp 221~222°, AcOH から再結晶、無色針状晶, mp 222~223°. $[\alpha]_D^{20} -31.0^\circ$ ($c=0.63$, MeOH). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_{14}\text{N}$ 計算値 C 53.11, H 4.77, N 2.47, 実験値 C 52.79, H 4.37, N 2.63. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.18, 5.69, 5.81, 5.92, 6.10, 6.20, 6.36.

7-(Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-2-methyl-4H-[1]benzopyran[3,4-d]oxazol-4-one (IV)

3-acetamido-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin (II) 0.1 g を 3 cc Ac_2O と 1 hr 加熱還流して水浴上に減圧留去する。残渣を benzene に加温溶解し、冷却放置すると無色綿状針晶を析出。mp 137~142°, 80 mg. benzene から再結晶, mp 143~145°. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_{13}\text{N}$ 計算値 C 54.86, H 4.57, N 2.56, 実験値 C 54.54, H 4.62, N 2.79. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 5.67, 5.78, 6.09, 6.18.

3-Acetamido-7-(D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin (III) 3-acetamido-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxycoumarin (II) 0.15 g を 0.1 N NaOMe 15 cc に溶解し、4 hr 室温に放置する。反応液をイオン交換樹脂 Amberlite IR-120 を充填した円筒中に流下し、中和脱塩を行ない溶媒を留去すると無色結晶を残留。 Et_2O 洗浄し、0.1 g, mp 235~237°, MeOH から再結晶して mp 238~239°, 無色ブリズム晶, $[\alpha]_D^{20} -77.3^\circ$ ($c=0.53$, MeOH , dimethylformamide). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_{10}\text{N}$ 計算値 C 51.39, H 4.82, N 3.52, 実験値 C 51.17, H 5.06, N 3.56. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 2.80(肩), 2.90(肩), 3.07~3.10, 5.90, 6.12, 6.18, 6.37, 6.50.

3-(2,2-Dimethyl-6-chromancarboxamido)-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxy-8-methylcoumarin (V), cyclonovobiocic acid tetra-O-acetyl-D-glucopyranoside cyclonovobiocic acid 1.6 g を Me_2CO 10 cc, 水 10 cc, N NaOH ($f=1.012$) 5 cc の混液に溶解し (pH 9.4), tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide 3.6 g, Me_2CO 20 cc を加え攪拌しながら pH 8.0~9.4 の範囲で N NaOH 5 cc を 5 hr を要して滴下し、なお 2 hr 攪拌する。pH 7.2 となつた反応液を室温で Me_2CO を減圧留去し、 CHCl_3 抽出を行なう。 CHCl_3 層は水洗し CaCl_2 上に乾燥し溶媒を減圧留去して AcOH に溶解し放置すると繊維状小針晶を析出, mp 245~252°, 0.42 g. さらに再結晶, mp 265~267°, 帯淡黄緑白色針晶, 0.35 g. $[\alpha]_D^{18} -22.6^\circ$ ($c=0.53$, CHCl_3). $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_{15}\text{N}$ 計算値 C 59.58, H 5.38, N 1.93, 実験値 C 59.49, H 5.41, N 2.48.

3-(2,2-Dimethyl-6-chromancarboxamido)-7-(D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxy-8-methylcoumarin (VI), cyclonovobiocic acid D-glucopyranoside 3-(2,2-dimethyl-6-chromancarboxamido)-7-(tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxy-8-methylcoumarin (V) 0.15 g を MeOH 10 cc に溶解し冷時 N NaOMe 1.2 cc を加え MeOH で全容 15 cc とする。室温に 4 hr 放置後イオン交換樹脂 Amberlite IR-120 を充填した円筒中を流下して中和脱塩し、室温に減圧下溶媒を留去すると無色粉末を残留する。 Et_2O で洗浄して 0.1 g. iso-PrOH から再結晶して mp 223~224°. $[\alpha]_D^{20} -38.8^\circ$ ($c=0.57$, Me_2CO) 分析値は結晶水 1 mol を含有するものに一致。 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_{11}\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.56, H 6.27, N 2.65, H_2O 3.13, 実験値 C 58.56, H 5.88, N 2.43. 熱天秤乾燥減失率 2.92 (150°).

本研究に際し御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました大阪大学 堀井善一教授に謹謝致します。また研究の機会を与えられ御鞭撻を賜りました研究室長 藤沢正男博士、直接御指導御鞭撻を賜りました研究所長 杉本典夫博士、元素分析を担当されました久道、河野の両氏、赤外分析を実施された小寺啓司氏、紫外分析を実施された古崎氏に深謝致します。

田辺製薬株式会社大阪研究所