UDC 543.483.07

237. 新田義博, 倉成雅夫, 近藤敏夫: 1-デオキシ-1-ウレイドグルクロン酸
 関連化合物の合成研究 (第1報^{*1}) 1-Deoxy-1-thioureido-
 β -D-glucopyranuronic Acid およびその Amide の合成

Yoshihiro Nitta, Masao Kuranari, and Toshio Kondo: Studies on the Synthesis
 of 1-Deoxy-1-ureidoglucuronic Acid and Related Compounds. I.
 Synthesis of 1-Deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronic Acid and its Amide.

(Research Laboratory, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Reaction of methyl 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronate (I) and 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (VIII) with potassium thiocyanate in acetone afforded the corresponding thiocyanates, (II) and (IX), and their rearrangement by heating gave the corresponding isothiocyanates, (III) and (X). Treatment of (III) and (X) with ammonia in methanol resulted in the formation of identical 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide (IV), while the reaction with ammonia in dioxane gave methyl 1-deoxy-1-thioureido-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (V) and the corresponding uronamide (XI). Treatment of (V) with barium hydroxide afforded barium 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronate (VII) and its reaction with hydrazine hydrate gave 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronic acid hydrazide (VI). (IV) is much more stable than N-glucuronide of amines in general. Infrared absorption of thioureido group in (V) and (XI) appeared at around 1530~1550 cm^{-1} .

(Received November 29, 1960)

アニリン, スルファミン等の芳香族アミンを動物に投与すると, かなりの部分が N-グルクロナイドとして代謝されることが種々の実験より認められている¹⁾. またこのような N-グルクロナイドは直接アミンとグルクロン酸ナトリウムまたはカリウム塩あるいはメチル, エチルエステルとの反応によつて合成²⁾されたが, N-グルクロナイドのグルクロン酸残基が遊離のカルボン酸である場合は一般に不安定で単離することが困難である.

一方, 一般のグリコシルウレイドについては尿素, チオ尿素と糖との直接の縮合や 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl isocyanate, isothiocyanate のような acetylated glycosyl isocyanate, isothiocyanate の amination による多数の合成が報告³⁾されており, またかなり安定であることも認められている. しかしグルクロン酸の 1-デオキシ-1-ウレイド化合物についての報告は Neuberg 等⁴⁾が尿素とグルクロン酸との縮合で, これをバリウム塩として得たとの報告がある以外は著者等の本研究の間に Micheel 等⁵⁾によつて発表されたものがあるにすぎない.

*¹ 第 78 回, 第 80 回日本薬学会年会で発表 (1958, 1960).

*² Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

- 1) J.N. Smith, R.T. Williams: *Biochem. J.* **44**, 242, 250(1949); E. Boyland, D. Manson: *Ibid.* **60**, No. 1, ii(1955); E. Boyland, D. Manson, S.F.D. Orr: *Ibid.* **65**, 417(1957); S.R.M. Bushby, A.J. Woiwod: *Ibid.* **63**, 406(1956); 扇谷, 片岡: 本誌 **79**, 949(1959); 扇谷: 本誌 **79**, 953(1959).
- 2) M. Ishidate, S. Takitani, T. Kishi: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **7**, 291(1959); S. Takitani: *Ibid.* **7**, 845(1959); 扇谷, 橋本: 第 12 回薬学大会要旨 227(1959); K. Heyns, W. Baltes: *Chem. Ber.* **91**, 622(1958).
- 3) E. Fisher: *Ber.* **47**, 1377(1914); **53**, 884(1920); T.B. Johnson, W. Bergman: *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 3360(1932); K.M. Haring, T.B. Johnson: *Ibid.* **55**, 395(1933); T.B. Johnson, W. Bergman: *Ibid.* **60**, 1916(1938); A. Müller, A. Willhelm: *Ber.* **74**, 698(1941); I. Goodman: "Advances in Carbohydrate Chemistry", **13**, 220(1958). Academic press.
- 4) C. Neuberg, W. Neimann: *Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's* **44**, 97(1905).
- 5) F. Micheel, R. Habendorff: *Chem. Ber.* **90**, 1590(1957).

著者等はこのようなアミンとの直接の反応によつては合成困難で, しかも医薬としてグルクロン酸の結合による毒性の低下など興味ある 1-デオキシ-1-ウレイドグルクロン酸および関連化合物の合成を企図した. 本報では 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronic acid およびその amide の合成につき報告する.

すなわち Chart 1 に示すように methyl 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronate (I)

Chart. 1

とチオン酸カリウムをアセトンに溶解し, 35~40° で反応させ methyl 1-deoxy-1-thiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) を得た. これをキシレン中で数時間還流して, 転位させると methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (III) が得られた. (II) の融点は 131~132° であるが, キシレン中で還流しないでも 100° 前後に加熱することにより徐々に転位して (III) になる. また (III) はキシレン中で (I) とチオン酸銀とを加熱還流しても得られた⁵⁾.

つぎに (III) を 0° でアンモニアを飽和したメタノールで処理すると, 脱アセチル並びにアミド化と同時にイソチオシアノ基にアンモニアが付加し, 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide (IV)⁵⁾ が得られた. 一方 (III) をジオキサン中でアンモニアと反応させると, ammonolysis を受けず methyl 1-deoxy-1-thioureido-2,3,4-tri-O-acetyl-N- β -D-glucopyranuronate (V) が得られた. このようにジオキサン中では (III) は ammonolysis を受けないことは興味ある事実である.

さらにこの (V) を 0° でアンモニアを飽和したメタノールで処理すると, 同じく (IV) が得られた.

つぎに (V) をメタノール中でヒドラジンヒドラートと加熱すれば, 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronic acid hydrazide monohydrate (VI) が得られ, また (V) を 0.2N 水酸化バリウム水溶液と常温で処理し, 計算量の N 硫酸を加えて硫酸バリウムを除き, 減圧濃縮しさらにシロップに酢酸エチルを加えて留去することを繰返すと, 一応固化するように見えるが, 吸湿性で種々の試みによつても精製困難であつた. そこで再び炭酸バリウムで中和し, barium 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronate (VII) として分離した. これらの事実からも (V) の構造が支持される.

つぎに Chart 2 に示すように (IV) の構造を確認するために別途合成法として, グルクロンアミドより合成し

Chart 2.

た 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (VIII)⁶⁾ を出発原料として (IV) の合成を試みた。すなわち (VIII) をアセトン中 (I) の場合と同様に反応させ 1-deoxy-1-thiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (IX) とし、これを 90~100 倍のキシレン中、100° で 4~5 時間加温して転位させ、1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (X) とした。しかしながら (I) と同様にキシレン中、(VIII) とチオシアン酸銀とを反応させて直接 isothiocyanato 体 (X) を合成しようとしたが、少量の構造不明の mp 177~178° の物質を得たのみで目的を達することはできなかった。また (IX) から (X) への転位もキシレン中での加熱が烈しいと (X) が得られず分解が起こった。

つぎに (X) を 0° でアンモニアを飽和したメタノールで処理すると、(I)~(IV) の経路で得たものと同一の 1-deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide (IV) が得られた。両者は混融しても融点降下せず、IR スペクトルも完全に一致した。また (X) をジオキサン中でアンモニアと (III) と同様に処理して 1-deoxy-1-thioureido-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (XI) を得た。またこのものは (IV) をビリジンと無水酢酸でアセチル化して得られたものと、融点、IR スペクトル共に完全に一致した。

このようにして合成した化合物は (III) と (IV) の二つを除きすべて文献未知の物質であるが、合成方法から推定されるように、一般に 1,2-cis-acetylated glycosyl halide のハロゲン原子の求核置換では C-1 で構造の反転が起こるとされており、(I) は α -ピラノース構造であるから、メチルエステル化合物 (II), (III) および (V) と遊離水酸基を有する化合物 (IV), (VI), (VII) はいずれも β -ピラノース構造と考えられる。さらに (VIII) もまた α -ピラノース構造であることが著者等⁹⁾ によって証明されているから、アミド化合物 (IX), (X), (XI) も β -ピラノース構造と推定される。また (VIII)~(IV) の経路で (IV) が得られたことはグルクロンアミドがピラノース構造であることの一つの証明⁹⁾ となるものと思われる。

またこれらの化合物が β 構造であることはその旋光度からも推定し得るところであり、いずれも左旋性もしくはわずかに右旋性である。そしてアセチル化合物は勿論、遊離水酸基を有する化合物 (IV), (VI), (VII) も共に変旋光を示さず安定な β 構造であることを示している。

つぎにこれら化合物の中アセチル化合物については IR スペクトルにより β -ピラノース構造であることを別に報告⁷⁾ するが Table I にその特性吸収を表示する。なお遊離水酸基を有する化合物 (IV), (VI) はアミド I の非常に強い吸収がそれぞれ 1693 と 1679 cm^{-1} に、 NH_2 変角振動の強い吸収が 1620 cm^{-1} 付近に、チオウレイドの強い吸収が 1570 cm^{-1} 付近に見られる以外は水酸基にもとづく吸収や会合などのために不明瞭である。また (VII) では同様に COO^- の 1600 cm^{-1} の非常に強い広い吸収と 1425 cm^{-1} の強い吸収以外は明らかに指標することは困難である。

つぎに (IV) の安定性をペーパークロマトグラフィーにより検討したところ、中性並びに 10% 炭酸ナトリウム溶液中 (20 mg/4 cc) では安定であつて常温に放置しても、100° で 30 分加熱しても (IV) のみのスポットを認

6) 中島, 倉成, 井手: 本誌 **81**, 919(1961).

7) 新田, 中島, 倉成, 百瀬, 井手: 本誌 **81**, 1158(1961).

Table I. Characteristic Absorption of Acetylated Compounds (cm⁻¹)

Compd.	(II)	(IX)	(III)	(X)	(V)	(XI)	(XI)
R	-OCH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	-NH ₂	-OCH ₃	-NH ₂	-NH ₂
R'	-SCN	-SCN	-NCS	-NCS	-NHCSNH ₂	-NHCSNH ₂	-NHCSNH ₂
State	CHCl ₃	CHCl ₃	CHCl ₃	CHCl ₃	KBr	KBr	CHCl ₃
NH	free	3600 w		3590 m	3530 vs	3460 m	3510 m
	bonded	3500 w		3490 m			3410 m
-S-C≡N	2190 m	2190 w					
-N=C=S			2020 vs	2015 vs			
Ester	$\nu_{C=O}$	1760 vs	1760 vs	1760 vs	1765 vs	1757 vs	1756 vs
	ν_{C-O}	1250 vs	1240 vs	1240 vs	1260 vs	1240 vs	1243 vs
	$\nu_{C-O^{(a)}}$	1040 vs	1040 vs	1040 vs	1045 vs	1035 s	1042 vs
Amide I		1710 s		1710 vs		1682 s	1710 vs
δ_{NH_2}		1586 m		1590 m	1613 vs	1588 m	1578 m
Thioureide					1552 vs	1533 vs	1533 vs
β -Pyranose C-O-C as	1082 vs	1077 s	1075 vs	1080 vs	1070 vs	1073 s	1078 s

a) C in ring

v: very, s: strong, m: medium, w: weak, as: asymmetrical.

めた。しかし塩酸性水溶液の場合は 0.5*N* 塩酸溶液 (20 mg/4 cc) では二日放置または 100°, 30 分でグルクロン酸, グルクロノラクトンのスポットを認めなかつたが, *N* 塩酸の場合は 50°, 30 分ですでにグルクロン酸およびグルクロノラクトンのスポットを認め 100° 30 分および常温 1 日放置では (IV) のスポットは認められずグルクロン酸, グルクロノラクトンのスポットが強く現われる。このようにいわゆる一般の塩基性アミンの *N*-グルクロナイドに比較すれば (IV) ははるかに安定である。

実験の部^{*3}

Methyl 1-deoxy-1-thiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) (I) 15 g と KSCN 7 g を Me₂CO 70 cc 中 35~40° で 20~24 hr 攪拌反応させる。冷却後 CHCl₃ 約 100 cc を加え, 数回水洗して KBr および過剰の KSCN を除き, Na₂SO₄ 乾燥, CHCl₃ を減圧留去し, 残渣に Et₂O 約 20 cc を加え, 冷却, 析出する結晶を濾取, Et₂O 洗浄, 真空乾燥。収量 7.6 g. mp 129~130°. CHCl₃・石油エーテルから再結晶すれば mp 131~132°. 少量なら EtOH から再結晶し得る。黄色プリズム状晶, $[\alpha]_D^{25} -32.3^\circ$ (c=1, CHCl₃). C₁₄H₁₇O₉NS Anal. Calcd. C 44.79, H 4.57, N 3.73. Found C 44.97, H 4.79, N 3.70.

Methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (III) i) (II) 10 g をキシレン 50 cc 中で約 5 hr 加熱還流し, 熱時活性炭処理, 冷却, 析出する (III) を濾取。さらに母液から追加結晶が得られる。収量約 8 g. 淡黄色プリズム状晶, mp 118~119°. CHCl₃・石油エーテル, 少量なら EtOH から再結晶可能。 $[\alpha]_D^{25} -8.3^\circ$ (c=1, CHCl₃). C₁₄H₁₇O₉NS Anal. Calcd. C 44.79, H 4.57, N 3.73. Found C 44.77, H 4.79, N 3.67.

ii)⁵⁾ (I) 15 g を 100 cc のキシレン中, AgSCN 13 g と攪拌下 5 hr 還流, AgSCN, AgBr を濾去, 以後 i) と同様に処理。収量約 12 g. i) で得たものと混融, IR により同一であることを確認した。

Methyl 1-deoxy-1-thioureido-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (V) (III) 10 g をジオキサソ 200 cc に溶解, 10~15° で乾燥 NH₃ を 3 hr 通じ, さらに 2 hr, 50° に加温攪拌。ジオキサソを減圧留去, シロップに iso-PrOH 20 cc を加え冷却, 析出する結晶を濾取, iso-PrOH から再結晶。白色針状晶。収量 6 g. mp 205~206°(decomp), $[\alpha]_D^{25} +38^\circ$ (c=0.5, CHCl₃). C₁₄H₂₀O₉N₂S Anal. Calcd. C 42.86, H 5.10, N 7.14.

^{*3} 融点はずべて未補正。

Found C 43.05, H 5.39, N 6.97.

1-Deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronamide (IV) i)⁵⁾ (III) 3 g を MeOH 60 cc の 0°, NH₃ 飽和溶液に溶解, 一夜冷却放置後, NH₃, MeOH を減圧留去. 析出する結晶を濾取, H₂O・MeOH より再結晶. 白色羽毛状結晶. 収量 1.8 g. mp 159~160°(decomp), (文献値⁵⁾ mp 158°), $[\alpha]_D^{25} -33.8^\circ$ (c=1, H₂O). C₇H₁₃O₆N₃S Anal. Calcd. C 33.46, H 5.22, N 16.73. Found C 33.16, H 5.74, N 16.03.

ii) (V) 1 g を MeOH 20 cc の 0°, NH₃ 飽和溶液で i) と同様に処理. 収量 0.3 g. i) で得たものと混融, IR により同一であることを確認.

iii) (X) 0.3 g を MeOH 6 cc の 0°, NH₃ 飽和溶液で i) と同様に処理. i) で得たものと混融, IR により同一であることを確認.

(IV) のペーパークロマトグラフィー 展開溶媒 BuOH・AcOH・H₂O (4:1:5). エールリッヒ試薬では呈色度は弱い. NaN₃・I₂ 試薬ではスポットが大きめに出る. Rf 0.12. ナフトレゾルシン試験は陽性.

1-Deoxy-1-thioureido- β -D-glucopyranuronic acid hydrazide monohydrate (VI) (V) 0.5 g を 10 cc の MeOH 中 80% NH₂NH₂・H₂O 0.3 g と 2 hr 還流, この間に結晶析出. 冷却濾取, 50% MeOH から再結晶. 白色針状晶, mp 165°(decomp). 収量 0.3 g. $[\alpha]_D^{25} -7.2^\circ$ (c=1, 50% ジメチルホルムアミド). C₇H₁₄O₆N₄S・H₂O Anal. Calcd. C 29.57, H 5.67, N 19.71. Found C 29.30, H 5.72, N 19.72.

Barium 1-deoxy-thioureido- β -D-glucopyranuronate monohydrate (VII) (V) 2 g を 0.2N Ba(OH)₂ 水溶液 200 cc に懸濁, 常温で溶解後, 計算量の N H₂SO₄ を加えて BaSO₄ を濾去, 濾液を減圧濃縮, シロップにキシレンを加えて数回減圧留去, さらに AcOEt を加えて留去し, 水, AcOH を除去. 残渣に iso-PrOH を加え, 冷却, 析出物を濾取, 洗浄, 減圧乾燥後, 再び水に溶解, 過剰の BaCO₃ を加えて中和, 過剰の BaCO₃ を濾去, 減圧濃縮, シロップに MeOH を加え, 析出物を濾取. H₂O・MeOH から数回再結晶. 白色無晶形粉末. 収量 0.8 g. mp >300°, $[\alpha]_D^{25} -31.8^\circ$ (c=1, H₂O). C₇H₁₁O₆N₂SBa $\frac{1}{2}$ ・H₂O Anal. Calcd. C 24.88, H 3.88, N 8.29. Found C 25.47, H 4.01, N 8.78.

1-Deoxy-1-thiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (IX) (VIII) 10 g と KSCN 15 g を Me₂CO 300 cc 中, 35° で 7 hr 攪拌反応させ, つぎに 20° で約 15 hr 放置. 析出した KBr を濾去, 減圧濃縮, 残渣を水に溶解, CHCl₃ 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, CHCl₃ 留去後, Et₂O 50 cc を加え, 活性炭処理, 濾過, 冷却放置, 析出結晶を濾取, 減圧乾燥後, Et₂O から再結晶. 白色結晶性粉末. 収量 5~6 g. mp 125~126°, $[\alpha]_D^{25} +33.5^\circ$ (c=1, CHCl₃). C₁₃H₁₆O₈N₂S Anal. Calcd. C 43.34, H 4.45, N 7.77. Found C 43.13, H 4.60, N 7.40.

1-Deoxy-1-isothiocyano-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (X) (IX) の 2 g をキシレン 180 cc 中, 100° で 4.5 hr, さらに 120° で 30 min 加熱. 放冷後, 析出物を濾去, 濾液を減圧濃縮, 10~15 cc とする. 冷却後析出する結晶を濾取, 減圧乾燥, CHCl₃・石油エーテルから再結晶. 白色鱗片状晶. 収量 1 g. mp 89~90°, $[\alpha]_D^{25} -6.2^\circ$ (c=1, CHCl₃). C₁₃H₁₆O₈N₂S Anal. Calcd. C 43.34, H 4.45, N 7.77. Found C 42.88, H 4.72, N 7.83.

1-Deoxy-1-thioureido-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (XI) i) (X) 0.5 g を乾燥ジオキサン 10 cc に溶解, 氷水で冷却しつつ, 乾燥 NH₃ を 3 hr 導入, つぎに 20° で 5 hr 攪拌後, ジオキサン, NH₃ を減圧留去, シロップに水を加えて結晶化, 冷却後濾取, 乾燥, 30 倍の水から再結晶. 白色針状晶. 収量 0.3 g. mp 152°, $[\alpha]_D^{25} +6^\circ$ (c=1, CHCl₃). C₁₃H₁₉O₈N₃S Anal. Calcd. C 41.37, H 5.07, N 11.13. Found C 41.31, H 5.28, N 10.94.

ii) (IV) 3 g をピリジン 30 cc, Ac₂O 20 cc で常温でアセチル化, 減圧濃縮後, i) と同様に処理, 収量 3 g. i) で得られたものと混融, IR により同一であることを確認.

赤外分光器 日立 EPI-2 (NaCl optics) を使用.

本研究に当たり終始御懇切な御指導を賜わった東大薬学部 石館教授に謹謝するとともに, 御鞭撻を賜わった竜居研究所長, 矢野研究次長に感謝の意を表し, 元素分析を実施していただいた東京工大有機化学分析室 近藤博士並びに当研究所分析室 石井正子氏およびその協力者の方々, さらに IR スペクトル測定のをとられた富井礼子氏に深謝致します.

中外製薬株式会社研究所