UDC 615.779.931-011

233. 岩崎英介：Gougerotin の化学構造の研究 その 9^{*1} C 物質の立体構造

Hidesuke Iwasaki : Studies on the Structure of Gougerotin. (9).
The Steric Configuration of C Substance.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.*2)

The sugar portion in the C substance is known to take the glucose configuration on deamination with nitrous acid and various properties of N-acetylhexosamine and methyl hexosaminide tetraacetate, the crystalline derivatives of hexosamine, were compared with the corresponding derivatives of 3-amino-3-deoxy-D-glucose, but they were found to be different. This shows that the sugar portion of the C substance takes the allose configuration. The N-glycoside linkage between cytosine and the sugar moiety in the C substance was proved to be β -oriented by oxidation of the C substance with periodic acid to diglycol aldehyde derivative (IX) and its comparison with the corresponding derivative of cytidine. It is concluded from these evidences that the structure of the C substance, is 1-(1-cytosinyl)-3-amino-1,3-dideoxy- β -D-allopyranuronic acid, as indicated in Fig. 2.

(Received February 15, 1962)

前報^{*1}で C 物質の糖部分のアミノ基は第 3 位にあることがわかった。本報では糖部分の立体配位を検討し、C 物質の立体構造を明らかにする。

すでに CR 物質の deamination により glucuronolactone および glucose が得られているが、¹⁾ 一般にアミノ糖を deamination に付すると立体反転が起こる可能性があることを考えあわせると、C 物質の糖部分は glucose 配位 (II) か allose 配位 (I) のいずれかと考えられる。そこで CR 物質から得られた hexosamine の結晶性誘導体である N-acetylhexosamine^{*3} (III) と methyl hexosaminide tetraacetate^{*4} (IV) とを 3-amino-3-deoxy-D-glucose の文献値²⁾と比較したところ Table I に示すように一致しなかった。

*1 本報は立岡末雄：抗生物質の研究 第51報 (S. Tatsuoka : Studies on Antibiotics. LI.) である。本報の要旨は第 126 回抗生物質学術協議会研究会 (1961.9.22. 東京), および第 11 回日本薬学会近畿支部総会 (1961. 11.22. 神戸) で発表。第 50 報 その 8 : 本誌 82, 1384(1962)。

*2 Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

*3 前報 (その 7) の (VI) : 本誌 82, 1380(1962)。

*4 前報 (その 7) の (VIII) : 本誌 82, 1380(1962)。

1) 岩崎. その 6 : 本誌 82, 1376(1962)。

2) M. J. Cron, *et al.* : J. Am. Chem. Soc. 80, 752, 2342, 2911, 4115, 4741(1958); K. Maeda, *et al.* : J. Antibiotics (Japan) Ser. A 11, 73(1958)。

Table I.

N-Acetylhexosamine (III)	m.p. (°C) 182~183	$[\alpha]_D$ +88°→+65° (H ₂ O)
3-Acetamido-3-deoxy-D-glucose	199~202	+43° (H ₂ O)
Methyl hexosaminide tetraacetate (IV)	193	+87° (CHCl ₃)
Methyl 3-amino-3-deoxy-D-glucose tetraacetate	173	+105.5° (CHCl ₃)

Chart 1.

一方 3-amino-3-deoxy-D-allose は Baker ら³⁾ により合成されたということであるが実際の報告はまだ出ていないので比較できなかった。^{*5} 以上の結果から C 物質の糖部分は 3-amino-3-deoxy-D-allose の uronic acid (I) と推定するのが妥当と考える。

つぎに cytosine 核と糖部分の N-glycoside 結合が α-配位か β-配位かを決定するために cytidine (X) の過ヨウ素酸酸化で生じる dialdehyde 体と比較する目的で、C 物質から Chart 1 に示すように dialdehyde 体 (IX) に導いた。すなわちまず C 物質 (I) をメタノール・塩酸でメチルエステル (V) の塩酸塩とする。元素分析値は C₁₀H₁₃O₆N₄·(CH₃)₂·2HCl·H₂O に一致し、ピクリン酸塩は C₁₀H₁₃O₆N₄(CH₃)₂·2(C₆H₃O₇N₃) に一致する。ここに得たメチルエステル (V) の塩酸塩を無水酢酸と煮沸還流してアセチル化すると tetraacetyl 体 (VI) が結晶状に得られる。元素分析値は C₁₀H₉O₆N₄(CH₃)(CH₃CO)₄ に一致する。さらに (VI) を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、そのメチルエステル基を第 1 級アルコールに変えて、N-acetylhexosamine 誘導体 (VII) として結晶状に単離した。元素分析値は C₁₀H₁₅O₅N₄(CH₃CO) に一致した。pK 値が 4.2 の 1 つのみであることから糖のアミノ基がアセチル化されていることがわかる。つぎに (VII) を 5% 塩酸で加水分解して hexosamine 誘導体

3) B. R. Baker, R. E. Schaub: J. Am. Chem. Soc. **75**, 3864(1953).

^{*5} 学会発表後に 3-acetamido-3-deoxy-D-allose diethyl dithioacetal が B. Coxon らにより合成されたことが報告された (B. Coxon, L. Hough: J. Chem. Soc. **1961**, 1643). 現在比較検討中。

(Ⅷ) とし, picrate として結晶状に単離した. 元素分析値は $C_{10}H_{16}O_5N_4 \cdot 2(C_6H_3O_7N_3)$ に一致した. (Ⅷ) を過ヨウ素酸酸化して dialdehyde 体 (Ⅸ) とし, picrate として単離した. mp 209~214° (decomp) で元素分析値は $C_9H_{11}O_5N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致した. $[\alpha]_D^{25} +51^\circ$ ($c=1.0$, ピリジン) で IR スペクトルは Fig. 1 に示す. これは cytidine (X) を過ヨウ素酸酸化して得た dialdehyde 体⁴⁾ の $[\alpha]_D^{18} +57.5^\circ$ ($c=1.07$, ピリジン), IR スペクトルに一致したので, C 物質の N-glycoside 結合の配位は cytidine と同様に β -配位であることを確認した.

以上の結果を総合して C 物質の構造は Chart 2 に示すように 1-(1-cytosinyl)-3-amino-1,3-dideoxy- β -D-allopyranuronic acid であると推定される.

Fig. 1.
Infrared Absorption Spectra of
Dialdehyde Derivative
(KBr)

— from gougerotin
----- from cytidine

Chart 2.

アミノウロン酸を糖成分とする nucleoside は天然品でも合成品としても, まったく最初のものであり, また糖部分だけを考えてみても 3-aminosugar のウロン酸としては文献未知であって誠に興味深い構造といえる.

実験の部

C 物質のエステル化. Methyl 1-(1-cytosinyl)-3-amino-1,3-dideoxy- β -D-allopyranuronate (V) C 物質 (I) 1 g を無水 MeOH 50 cc に懸濁して氷冷しながら, 乾燥 HCl を飽和すると, C 物質は一旦全部溶けるが, メチルエステルの HCl 塩が板状結晶として析出. 濾過して結晶を集め母液を濃縮して放置すると, さらに結晶が析出する. これを MeOH に溶かし HCl を飽和し再結晶する. mp 215~220° (decomp). 吸湿性. $C_{11}H_{20}O_7N_4 \cdot Cl_2$ Anal. Calcd. C 33.77, H 5.15, N 14.32, Cl 18.13, H_2O (1 mol) 4.61. Found C 33.90, H 5.01, N 14.44, Cl 18.21, H_2O 4.35.

常法により造った picrate は $MeOH \cdot H_2O$ から再結晶し黄色板状結晶. mp 215° (decomp). $C_{23}H_{22}O_{20}N_{10}$ Anal. Calcd. C 36.42, H 2.92, N 18.47. Found C 36.74, H 3.10, N 18.65.

C 物質メチルエステル (V) のアセチル化. Metyl 1-(N-acetyl-1-cytosinyl)-3-acetamido-1,3-dideoxy 2,4-di-O-acetyl- β -D-allopyranuronate (VI) C 物質メチルエステル (V) の HCl 塩の結晶 850 mg に Ac_2O 20 cc を加えて 30 min 煮沸還流すると結晶は溶解し透明な溶液となる. 炭末で脱色したのち, 減圧で溶媒を留去し, 残留物を MeOH から再結晶すると tetraacetyl 体 (VI) の無色針状晶 600 mg を得る. mp 280~283° (decomp). $C_{19}H_{24}O_{10}N_4$ Anal. Calcd. C 48.72, H 5.16, N 11.96, OCH_3 6.63, CH_3CO 36.76. Found C 48.43, H 5.15, N 11.73, OCH_3 6.66, CH_3CO 37.05.

(VI) の $NaBH_4$ による還元. 1-(3-acetamido-3-deoxy- β -D-allopyranosyl)cytosine (VII) $NaBH_4$ 500 mg を水 20 cc に溶解し, 氷冷し, かきまぜながら, (VI) 1 g を 50% MeOH 100 cc に溶かした溶液を約 1 hr で滴下する. 反応液を室温に一夜放置したのち, AcOH で中和後, Amberlite IRA-400 (OH 型) 30 cc を通過させ, つぎに Amberlite IRC-50 (H 型) 10 cc を通過させ水洗する. 通過液と洗液をあわせて, 減圧で留去すると 1.28 g の白色粉末を得る. 少量の MeOH に溶かし, 冷蔵庫に一夜放置すると無色の柱状結晶が得られる. MeOH から再結晶. 収量 600 mg. 明瞭な融点や分解点はなく 250° 付近より徐々に着色分解. $C_{12}H_{18}O_6N_4$ Anal. Calcd. C 45.85, H 5.77, N 17.83. Found C 45.88, H 6.05, N 17.73.

(VII) の加水分解. 1-(3-amino-3-deoxy- β -D-allopyranosyl)-cytosine (VIII) (VII) 500 mg を $N HCl$ 6 cc に溶かし 2 hr 煮沸還流させて加水分解. 反応液を炭末で脱色後減圧で留去すると灰色粉末の HCl 塩 450 mg

4) J. Davoll, et al.: J. Chem. Soc. 1946, 833.

を得る. その 100 mg を取り常法により picrate の黄色針状結晶を得た. $C_{22}H_{22}O_{19}N_{10}$ Anal. Calcd. C 36.17, H 3.04. Found C 36.13, H 3.39.

C 物質の hexosamine 誘導体 (VIII) の過ヨウ素酸酸化. α -(1-Cytosinyl)- α' -hydroxymethyldiglycaldialdehyde (IX) C 物質の hexosamine 誘導体 (VIII) 100 mg を水 5 cc に溶解し, $NaIO_4$ 155 mg (2 mol) を水 6 cc に溶かしたものを加えて冷蔵庫中に一夜放置. 反応液に 200 mg のピクリン酸を 50% MeOH 6 cc に溶かしたものを加えると結晶が析出する. 水から再結晶し黄色の柱状晶 50 mg を得る. mp 210~215° (decomp). $C_{15}H_{14}O_{13}N_6$ Anal. Calcd. C 38.31, H 3.00, N 17.87. Found C 38.12, H 3.28, N 17.72. $[\alpha]_D^{25} +51^\circ$ (c=1.0, pyridine).

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 615.779.931-011

234. 岩崎英介: Gougerotin の化学構造の研究 その 10^{*1} Seryl-C 物質の構造

Hidesuke Iwasaki: Studies on the Structure of Gougerotin. (10).

Structure of Seryl-C Substance.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.*2)

Seryl-C substance, formed by bonding of D-serine and the C-substance, obtained by partial hydrolysis of gougerotin, was examined to elucidate its structure. Hydrazine decomposition and DNP method showed that the carboxyl group in D-serine takes part in this bonding and that the amino group in the cytosine ring of the C substance is in a free state, since catalytic reduction of the seryl-C substance results in the formation of ammonia and deamination of this substance with nitrous acid, followed by hydrolysis, affords uracil. It was thereby assumed that seryl-C substance is 1-(1-cytosinyl)-3-D-serylamino-1,3-dideoxy- β -D-allopyranuronic acid (I), in which the carboxyl group of D-serine is bonded in acid-amide structure to the amino group in the sugar portion of the C substance.

(Received February 15, 1962)

前報^{*1}で C 物質の構造は 1-(1-cytosinyl)-3-amino-1,3-dideoxy- β -D-allopyranuronic acid であると推定した. 本報では seryl-C 物質の構造を検討する. seryl-C 物質とは gougerotin を濃塩酸中で室温で緩やかに加水分解すると得られる部分加水分解物であって D-serine と C 物質の結合したものである.¹⁾

まず seryl-C 物質の遊離カルボキシル基を調べるため, ヒドラジン分解法を行なった. すなわち seryl-C 物質 (I) を常法²⁾により硫酸ヒドラジンの存在下に無水ヒドラジンと加温して分解する. つぎに反応生成物を DNP 化してペーパークロマトグラフィー (PPC) で調べたが, DNP-serine は認められない. したがって serine のカルボキシル基は結合に関与すると考えられる. この反応で生成が予想される DNP-C 物質は有機溶媒および水にきわめて難溶であるので確認できなかったが, seryl-C 物質がカルボキシル基を有することはすでにわかっているので当然 C 物質のウロン酸が遊離カルボキシル基をなすものと推定される.

つぎに遊離アミノ基を調べるため, seryl-C 物質 (I) を常法で DNP 化したのち, 6N 塩酸で加水分解し, 生

*1 本報は 岡末雄: 抗生物質の研究 第 52 報 (S. Tatsuoka: Studies on Antibiotics. LI.) である. 本報の要旨は第 126 回抗生物質学術協議会研究会 (1961.9.22. 東京), および第 11 回日本薬学会近畿支部総会 (1961. 11.22. 神戸) で発表. 第 51 報: その 9: 本誌 82, 1387(1962).

*2 Jusō-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 岩崎. その 2: 本誌 82, 1361(1962).

2) S. Akabori, et al.: Bull. Chem. Soc. Japan 25, 214(1952).