UDC 547.483.07

100. 新田義博, 百瀬 篤: Sodium (Alkyl 1-Thio- α -D-glucofuranosid)uronate の合成

Yoshihiro Nitta and Atsushi Momose: Syntheses of Sodium (Alkyl 1-Thio- α -D-glucofuranosid)uronate.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*2)

Sodium (alkyl-1-thio- α -D-glucofuranosid)uronate (III) was prepared from sodium D-glucuronate dialkyldithioacetal (II) and its structure was determined by derivation of (III) to its methyl ester (V) by methanolic hydrochloric acid, its amidation to alkyl 1-thio- α -D-glucopyranosiduronamide (VI), and its acetylation with acetic anhydride and pyridine to alkyl 1-thio-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosiduronamide (VII). Examinations were made on these ring shifts.

(Received May 26, 1961)

さきに*1 著者等は D-glucuronamide dialkyl dithioacetal の部分的脱メルカプタール反応を行ない, 生化学的に興味のある alkyl 1-thio- α -D-glucofuranosiduronamide の合成を報告した. 今回 sodium D-glucuronate dialkyl dithioacetal (II) の部分的脱メルカプタール反応について検討した. Wolfrom 等¹⁾ は D-glucuronolactone diethyl dithioacetal (Ib) にメタノール性水酸化ナトリウムを作用し sodium D-glucuronate diethyl dithioacetal (IIb) の合成を報告した. 著者等の追試によれば室温におけるこの反応は分解をともしない収率を減少させるとともに結晶化操作も容易でないことを知った. 生成する (II) は一般に結晶水を有することから, 著者等は希メタノール溶液を溶媒とすることにより好結果を得た. すなわち (I) のメタノール溶液に 5~10% で 50% メタノール性水酸化ナトリウムを加えることにより, 反応液中より直ちに結晶として (II) を単離することができた. この方法で新化合物 methyl 体 (IIa), isopropyl 体 (IIc) も得た. これらの IR スペクトルはいずれも -COO^- に基因する強い吸収帯が 1600 cm^{-1} (KBr) 付近に観測される.

Chart 1.

R, a) -CH_3 , b) $\text{-C}_2\text{H}_5$, c) $\text{-C}_3\text{H}_7$ (iso).

(II) の水溶液に酸化水銀の存在下冷時昇汞を作用させ, 部分的脱メルカプタール反応を行ない sodium (alkyl 1-thio- α -D-glucofuranosid)uronate (III) の生成を検討し, methyl 体 (IIIa), ethyl 体 (IIIb) および isopropyl 体 (IIIc) をそれぞれ結晶として単離した. また同時に少量の D-グルクロン酸ナトリウム (IV) を単離しこれの生成することを認めた.

(III) の環状構造は過ヨウ素酸酸化を行ないフラノーズ構造を持つと推定した. すなわち前報*1 のように過ヨウ素酸ナトリウムを用い同条件で (IIIc) について行なった結果は Table I に示すように速やかに過ヨウ素酸 1 mol を消費し, 義酸の生成は認められない.

著者等はさらに (III) より酸アミド体への合成を試みた. すなわち (III) を塩酸メタノールで処理し, 遊離の酸とすると同時にエステル化し methyl ester 体 (V) とし, これを単離することなく直ちにアミド化し対応する酸アミド体 (VI) を得た. これらの methyl 体は結晶として単離することができなかったが, ethyl 体 (VIb),

*1 新田, 百瀬, 高木: 本誌 82, 567(1962).

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

1) M. L. Wolfrom, K. Onodera: J. Am. Chem. Soc. 77, 4373(1957).

Table I. Oxidation of Sodium (Isopropyl 1-Thio- α -D-glucufuranosid)uronate (IIc) with Sodium Periodate at 0~2°, pH 5.0, in the dark

Time (min.)	Oxidant ^{a)}	
	Added	Used ^{b)}
10	4.00	1.00
30	4.00	1.06
60	4.00	1.10
120	4.00	1.19
180	4.00	1.25
260	4.00	1.33
300	4.00	1.48

a) Moles per mole of sample.

b) Determined iodometrically.

Chart 2.

isopropyl 体 (VIc) は結晶として得た (Chart 2). これらは前報^{*1} で得た alkyl 1-thio- α -D-glucufuranosiduronamide と諸性質が明白に相違を示している (Table II).

Table II.

Compound	Appearance	m.p.(°C)	$[\alpha]_D$
(VIa)	sirup		
Methyl 1-thio- α -D-glucufuranosiduronamide	needles	126 (decomp.)	+115.0° (H ₂ O)
(VIb)	needles	206 (decomp.)	+256.0° (H ₂ O)
Ethyl 1-thio- α -D-glucufuranosiduronamide	needles	130 (decomp.)	+136.8° (H ₂ O)
(VIc)	needles	204 (decomp.)	+296.0° (H ₂ O)
Isopropyl 1-thio- α -D-glucufuranosiduronamide	sirup		
(VIIa)	needles	145	+155.0° (CHCl ₃)
Methyl 1-thio-2,3,5-tri-O-acetyl- α -D-glucufuranosiduronamide	needles	99	+89.3° (CHCl ₃)
(VIIb)	needles	168	+211.6° (CHCl ₃)
Isopropyl 1-thio-2,3,5-tri-O-acetyl- α -D-glucufuranosiduronamide	needles	146	+164.0° (CHCl ₃)

また IR スペクトルも明らかに相違を示している (Fig. 1) ところから, フラノーズ体でないことが推定される. なお methyl 体 (VIa) の sirup, および isopropyl 体 (VIc) を無水酢酸・ピリジンで室温のアセチル化により対応する alkyl 1-thio-tri-O-acetyl- α -D-glucosiduronamide (VII) を結晶として単離した. これらも前報^{*1} で得た alkyl 1-thio-2,3,5-tri-O-acetyl- α -D-glucufuranosiduronamide と元素分析値は一致するが mp, $[\alpha]_D$ がそれぞれ相違を示している (Table II). また (VIb) について過ヨウ素酸酸化を前報記載の通りに行ない過ヨウ素酸 2 mol を消費することを認めた. さらに Weerman test も陰性であることも認めた. これらのことから (VI) はピラノーズ構造を持つ α -anomer 体と推定された. つぎに (VIIb) のクロロホルム溶液中の IR スペクトルを検討すると, 1750 cm⁻¹ に acetate の $\nu_{C=O}$ による吸収が, 1700 cm⁻¹ に $\nu_{C=O}$ (amide), 1573 cm⁻¹ に δ_{NH_2} に相当する吸収が見られる (Fig. 2).

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of (VIb) (solid line) and Ethyl 1-Thio- α -D-glucofuranosiduronamide (broken line)

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of (VIIb) (solid line) and Isopropyl 1-Thio-2,3,5-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosiduronamide (broken line)

フラノーズ環の特性吸収帯である 1105 cm^{-1} 付近の吸収帯がなく環振動によると考えられる 1069 cm^{-1} の吸収のみが観測されるところから、ピラノーズ体であることが推定される。さきにのべた対応するフラノーズのアセチル体の吸収スペクトル (Fig. 2) は 1096 cm^{-1} にフラノーズ体特有の吸収帯を示している。なお (VIIb) は 930 cm^{-1} に中程度の吸収帯があり、これはピラノーズ体の α -anomer の特性吸収帯に相当するものと考えられる。^{*3} またこの吸収帯と 1069 cm^{-1} の吸収が 1045 cm^{-1} の acetate の $\nu_{\text{C-O}}$ に比べ弱く現われているところから (VIIb) はピラノーズ体の α -anomer であることが吸収スペクトルの上からも支持される。

このフラノーズ環よりピラノーズ環への転位は Pacsu 等²⁾ も ethyl 1-thio- α -D-glucopyranoside を $0.01N$ 塩酸で処理することにより約半量が酸に安定なピラノーズ体に ring shift し ethyl 1-thio- α -D-glucopyranoside の生成をアセチル化し, tetraacetate として単離確認している。したがって著者等の得たピラノーズ体は (III) より (V) の生成時に転位が起こると推定される。

以上説明した結果から (VI) は alkyl 1-thio- α -D-glucopyranosiduronamide であることが明らかにされた。

実 験 の 部

Sodium D-glucuronate dialkyl dithioacetal (II) (I) の sirup を 10 倍量の MeOH に溶解, 5° に冷却攪拌, 当量の NaOH を 50% MeOH に溶解滴下する。攪拌 1 hr. 析出する結晶を MeOH-H₂O で再結晶すれば鱗片状結晶を得。実験結果を Table III に示す。

Table III.

R	Yield (%)	m.p. ($^\circ\text{C}$) (decomp.)	$[\alpha]_{\text{D}}^{18}$	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	S	C	H	S
CH ₃	78	165~166	-25.0°	C ₈ H ₁₆ O ₆ S ₂ Na	32.65	5.41	21.71	32.48	5.33	21.65
C ₂ H ₅ ^{a)}	56	115~116	-35.0°	C ₁₀ H ₁₉ O ₆ S ₂ Na·H ₂ O	35.25	6.22	18.84	35.00	6.13	18.71
		118~119		anhydrous	37.25	5.94	19.90	37.15	5.85	20.13
C ₃ H ₇ (iso)	64	125~126	-30.0°	C ₁₂ H ₂₃ O ₆ S ₂ Na·2H ₂ O	37.16	7.04	16.60	37.16	6.92	16.46
		151~152		anhydrous	41.13	6.35	18.30	41.18	6.35	18.24

a) m.p. $115\sim116^\circ$ (monohydrate), $115\sim118^\circ$ (anhydrous) by Wolf from (J. Am. Chem. Soc. 77, 4373).

Sodium (methyl 1-thio- α -D-glucopyranosid)uronate (IIIa) (IIa) 10 g を H₂O 50 cc に溶解。HgO 8.0 g を加え攪拌, 2° に冷却。HgCl₂ 4.3 g を H₂O 150 cc に溶解し 45 min にわたって滴下する。攪拌 2 hr 後 pyridine 8 cc を加え 1 夜冷却。濾過, 減圧濃縮 sirup とし EtOH に溶解冷却。析出する結晶 (原料) を除き母液はさらに濃縮 sirup とし EtOH を加え結晶化させる。析出する結晶を EtOH-H₂O で再結晶を繰り返す^{*4} と mp 219° (decomp.) の針状晶 1.6 g を得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +144.0^\circ$ (c=1.0, H₂O). C₇H₁₁O₆SNa Anal. Calcd.

*3 新田, 中島, 倉成, 百瀬, 井手: 本誌 81, 1160(1961).

*4 溶媒不溶物として (IV) を 0.3 g 得。

2) E. Pacsu, J. Wilson: J. Am. Chem. Soc. 61, 1450(1939).

C 34.13, H 4.50, S 13.03. Found C 34.01, H 4.38, S 13.21.

Sodium (ethyl 1-thio- α -D-glucufuranosid)uronate (IIIb) (IIb) 10 g を H₂O 75 cc に溶解, HgO 7.5 g を加え 5° に冷却攪拌. HgCl₂ 4.0 g を H₂O 70 cc に溶解し, 1 hr にわたって滴下する. 攪拌 1 hr. pyridine 5 cc を加え 1 夜冷却. 沝過減圧濃縮. sirup とし EtOH を加え冷却. 結晶 5.7 g を得. EtOH-H₂O 200 cc で再結晶. 第 1 結晶として原料 0.8 g が析出する. 沝液は減圧濃縮し sirup とする. EtOH を加え冷却. 析出する結晶を EtOH-H₂O から再結晶すれば mp 210~212°(decomp) の針状晶 2.5 g を得. $[\alpha]_D^{17} + 110.0^\circ$ (c=2.0, H₂O). C₈H₁₃O₆SNa Anal. Calcd. C 36.92, H 5.03, S 12.32. Found C 37.30, H 5.30, S 12.15.

Sodium (isopropyl 1-thio- α -D-glucufuranosid)uronate (IIIc) (IIc) 10 g を H₂O 200 cc に溶解. HgO 6 g を加え 3° に冷却攪拌. HgCl₂ 2.6 g を H₂O 100 cc に溶解し滴下する. 1 hr 攪拌. pyridine 5 cc を加え 1 夜冷却. 沝過減圧濃縮. 析出する結晶(原料)を沝去し sirup とし EtOH を加え冷却. 析出する結晶を EtOH-H₂O で再結晶すれば mp 255~260°(decomp) の針状晶 2.0 g を得. $[\alpha]_D^{18} + 119.7^\circ$ (c=1.42, H₂O). C₉H₁₅O₆SNa Anal. Calcd. C 39.41, H 5.51, S 11.69. Found C 39.41, H 5.36, S 11.38.

Ethyl 1-thio- α -D-glucopyranosiduronamide (VIb) (IIIb) 1.5 g を 1.6% HCl を含む MeOH 25 cc と室温 20 hr 放置後水浴上 1 hr 還流. NaCl を沝去し 0° に冷却, NH₃ を飽和する. 2 hr 後減圧濃縮. sirup とし EtOH に溶解沝過, 減圧濃縮し sirup を EtOH に溶解, 石油エーテルを加え冷却. 析出する結晶を EtOH より再結晶すれば mp 206~207°(decomp) の針状晶 80 mg を得. $[\alpha]_D^{20} + 256.0^\circ$ (c=1.0, H₂O). C₈H₁₅O₆NS Anal. Calcd. C 40.49, H 6.37, N 5.90. Found C 40.64, H 6.47, N 5.70.

Isopropyl 1-thio- α -D-glucopyranosiduronamide (VIc) (IIIc) 1.0 g を 1.6% HCl を含む MeOH 20 cc と 2 hr 還流. NaCl 沝去. ethyl 体と同様に NH₃ 処理. sirup を PrOH-石油エーテルで結晶化し, 析出する結晶を EtOH-Pr₂O (iso) から再結晶すれば mp 202~204°(decomp) の針状晶 130 mg を得. $[\alpha]_D^{18} + 296.0^\circ$ (c=0.5, H₂O). C₉H₁₇O₆NS Anal. Calcd. C 43.01, H 6.82, N 5.57. Found C 43.13, H 6.93, N 5.40.

Methyl 1-thio-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosiduronamide (VIIa) (IIIa) 1.0 g を 1.6% HCl を含む MeOH 20 cc と水浴上 2 hr 還流. 沝過後 0° で NH₃ を飽和する. 2 hr 放置後減圧濃縮. sirup を pyridine 7 cc に溶解, Ac₂O 7 cc を加え室温 48 hr 放置. 氷水中に注入, CHCl₃ 抽出. NaHCO₃ 液で洗淨, 水洗後 Na₂SO₄ 脱水. 減圧濃縮. sirup を EtOH に溶解. 石油エーテルを加えて結晶化する. 析出する結晶を EtOH-石油エーテルから再結晶すれば mp 144~145° の針状晶 110 mg を得. $[\alpha]_D^{20} + 155.0^\circ$ (c=1.0, CHCl₃). C₁₃H₁₉O₈NS Anal. Calcd. C 44.60, H 5.46, N 4.02. Found C 44.50, H 5.35, N 4.31.

1-thio-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosiduronamide (VIIb) (VIc) 1.0 g を pyridine 10 cc, Ac₂O 10 cc とともに室温で 20 hr 放置. 氷水中に注入, CHCl₃ 抽出. methyl 体と同様に処理し mp 168~169° の針状晶 210 mg を得. $[\alpha]_D^{18} + 211.6^\circ$ (c=0.86, CHCl₃). C₁₅H₂₃O₈NS Anal. Calcd. C 47.73, H 6.14, N3.71. Found C 47.84, H 5.92, N 3.61.

終わりに本研究に対し御鞭撻を賜った竜居五郎研究所長に感謝致します. また IR スペクトル測定に関して富井礼子氏, 元素分析に関しては石井正子氏に感謝致します. また実験に協力された高木道郎, 広田勇作および亀井克利の諸氏に謝意を表します.

中外製薬株式会社研究所