UDC 547.483 : 615.778.47

161. 新田義博, 百瀬 篤: D-グルクロノラクトンと酸ヒドラジドの反応 (第2報^{*1})

グルクロン酸イソニコチン酸ヒドラゼンイソニコチン酸ヒドラジドの生成

Yoshihiro Nitta and Atsushi Momose: On the Reaction of D-Glucuronolactone with Acid Hydrazides. II. Syntheses of D-Glucuronic Acid Isonicotinoylhydrazone Isonicotinoylhydrazide.

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

From the decomposition products of D-glucuronolactone isonicotinoyl hydrazone (II) at room temperature, D-glucuronic acid isonicotinoyl hydrazone isonicotinoyl hydrazide (III) was isolated, which has been identified to produce when the water solution of (II) was heated. Furfuraldehyde isonicotinoyl hydrazone (IX) was also isolated from the reaction solution. (III) has been recognized to be produced from 1-deoxy-1-(2-isonicotinoylhydrazino)- β -D-glucopyranosiduronic acid (VII) and ethyl 1-deoxy-isonicotinoylhydrazino)- β -D-glucopyranosiduronate (VIII).

As to the mechanism of production of (III), the reaction, one molecule of glucuronolactone was released from 2 molecules of (II), may be considered to be taken place in the similar reaction to disproportionation.

(Received July 29, 1961)

前報^{*1} において交換反応により D-glucuronolactone isonicotinoylhydrazone (II) が生成することを報告したが, これは室温で長時間放置すれば徐々に着色分解し, 黄色から褐色になり 2 年後には黒褐色に変わることを知り, この分解産物中より着色物質の単離を試み, 単一の黄色結晶性粉末を得ることに成功し, その構造ならびに生成機構について検討したので報告する。

(II) は無水状態下では殆んど着色分解が起らないので一応湿気が存在が分解反応を促進すると考えられる。黒褐色に変化した (II) を水で温時抽出すると水に難溶性の淡黄色粉末を得る。これを 600 倍量のメタノールより再結晶すれば分解点 $236\sim 237^\circ$ となり, 元素分析値, INAH 定量値,^{*3} これのアセチル化合物のアセチル基定量値および元素分析値等の結果, $C_{18}H_{20}O_7N_2$ の分子式を持つことを推定した。この物質は殆んど溶媒に難溶性である。(II) の UV スペクトルは $\lambda_{\max}$ 260 m μ を示すが, 黄色単離物質は $\lambda_{\max}$ 319 m μ である (Fig. 1).

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra (in H₂O)

1. D-glucuronolactone isonicotinoylhydrazone.
2. D-glucuronic acid isonicotinoylhydrazone isonicotinoylhydrazide

つぎに IR スペクトルについて比較してみると, (II) は 1775 cm^{-1} に γ -lactone に基づく $\nu_{C=O}$ の吸収と $\nu_{C=O}$ (amide) が 1663 cm^{-1} にみられるが, 黄色単離物質には lactone の吸収帯が消失し, 新たに 1720 cm^{-1} に中程度の強さの吸収帯が現われ, $\nu_{C=O}$ (amide) は 1675 cm^{-1} にみられる (Fig. 2).

1720 cm^{-1} 付近の吸収は, 著者等が既にグルクロン酸アミド誘導体において認めているものであり,^{1,2} C-6 位の $\nu_{C=O}$ によるものとする。

以上の結果から黄色単離物質は D-glucuronic acid isonicotinoylhydrazone isonicotinoylhydrazide (III)

^{*1} 第1報: 本誌 82, 1047(1962).

^{*2} Takataminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

^{*3} 第7改正. 日本薬局方 p. 52 による。

1) 新田, 倉成, 近藤: 本誌 81, 1169(1961).

2) 新田, 井手, 百瀬, 中島: 本誌 82, 578(1962).

であろうと推定した。(III)はグルクロン酸およびその誘導体の示すナフトレゾルシンによる呈色反応陰性である。

最近 Tenenbaum³⁾は *D*-glucuronolactone (GL) と INAH 2 mol をピリジン溶媒で反応させ (III) を得たが、その構造の証明はされてなく、詳細な報告もない。追試の結果生成物は著者らの単離物質と融点, UV, IR

Chart 1.

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of D-Glucuronolactone Isonicotinoylhydrazone (solid line) and D-Glucuronic Acid Isonicotinoylhydrazone Isonicotinoylhydrazone (broken line). (KBr).

スペクトル等は完全に一致した。したがって (Ⅲ) の構造を確認する目的でつぎの実験を行なった。Zinner 等⁴⁾の方法により 2,4,5-tri-O-acetyl-D-glucuronolactone (Ⅳ) にメタノール中 INAH を作用させ、2,4,5-tri-O-acetyl-D-glucuronic acid isonicotinoylhydrazone isonicotinoylhydrazone (Ⅴ) を合成し、ビリジン無水酢酸でアセチル化しアセチル体 (Ⅵ) を得た。(Ⅲ) を同条件でアセチル化し対応するアセチル体を得、これは融点、IR スペクトルとも完全に (Ⅵ) に一致した (Chart 1)。この結果単離物質はヒドラゾン体を有する (Ⅲ) の構造を示すことを認めた。

つぎに著者等は (Ⅱ) の水溶液を水浴上加熱すると澄明な溶液が次第に黄色になり、20 分後には黄色物質が析出し、反応 60 分で 65~70% の収率で結晶性粉末を得ることを知った。この化合物の融点 UV および IR スペクトルは (Ⅲ) のそれらとよく一致した。これは前にのべた (Ⅱ) が微量の水の存在下で (Ⅲ) を生成することと関連があると考えられる。つぎに水溶液中における (Ⅱ) より (Ⅲ) への変化の過程を解明するために薄紙クロマトグラフィー (PPC)^{*4} による検討を行なった (Table I, Fig. 3)。

Table I. Results of Paper Chromatography

Compd.	Rf. value Solvent system			Color reaction		
	A	B	C	Ehrlich reagent	Aniline hydrogen phthalate	2-amino-diphenyl
GL	0.62	0.60	0.37	—	brown	brown
Glucuronic acid	0.04	0.10	0.16	—	brown	brown
(Ⅱ)	0.55	0.40	0.46	yellow-brown	yellow-brown	—
(Ⅲ)	0.20	0.25	0.42	brown	—	—
(Ⅴ)	0.10	0.20	0.12	yellow-brown	red-brown	—
INAH	0.47	0.62	0.62	yellow	—	—
(Ⅸ)	0.85	0.85	0.81	yellow-brown	pink	—

Fig. 3. Paper Chromatography of Product of Reaction No. 1 (solvent system A*).^{*}

*4 Solvent system: A, Pyridine·AcOEt·H₂O (1:2:2); B, BuOH·Pyridine·H₂O (6:4:3); C, BuOH·AcOH·H₂O (4:1:5).

4) H. Zinner, C.G. Dässler, C. Remberz: Chem. Ber. 91, 427(1958).

(II) の水溶液は加熱後直ちに一部 1-deoxy-1-(2-isonicotinoylhydrazino)- β -D-glucopyranosiduronic acid (VII)^{*5,6)} を生成する。反応が進むにしたがい (II) は次第に減少し 1 時間後には、このスポットは認められなくなるが、これに反し GL のスポットが 5 分後にはかなり認められるようになり、反応の経過とともに大きくなる。グルクロン酸 (GA) のスポットも 5 分後には生成が認められ、次第に大きくなるが、これは生成した GL に基づくものと考えられる。(II) も 5 分後にはスポットが現われるが熱時結晶として析出する 20 分以後ではスポットの大きさは余り変わらない。(VII) は反応進行とともにスポットは大きくなるが、30 分後には次第に減少する傾向にある。これは (II) $\rightleftharpoons$ (II) の平衡が傾くためと思われる。また furfuralisonicotinoylhydrazone (IX)^{*6,6)} のスポットが認められ次第に増大しているのも興味のある事実である。なおピリジン・酢酸エチル・水 (1:2:2) の展開溶媒で Rf 値 0.25 に紫外線照射下強く螢光を発する物質と、Ehrlich 試薬で褐色を示す Rf 値 0.33 のスポットを認めたが、未だ構造を確認するに至っていない。(II) から (III) の生成反応でいかなる展開溶媒を用いても INAH のスポットは認められなかった。このような PPC の実験結果から水溶液中における (II) から (III) の生成は、(II) が加水分解をうけ水溶液中 GL と INAH を生成し、この系で再反応が起こり (III) を生成するのでなく、(II) 2 分子より 1 分子の GL が脱離して (III) を生成すると考えた方が適当と思われた。したがって著者等はさらにこの反応機構を明らかにするために種々の実験を行なったので、その結果についてつぎのべる (Table II)。

- i) GL, INAH の等モル水溶液を水浴上加熱しても 65% の収率で (III) を生成することを認めた。
- ii) GL, INAH の等モル、あるいは (II) のみを Tenenbaum の報告のようにピリジン溶媒中加熱しても (III) は得られなかった。
- iii) (II) に 1 mol の INAH を加えた水溶液を水浴上加熱し、(III) を 33% の収率で得た。反応液は i) の実験の場合より着色度が激しく、かなり分解反応が行なわれると考えられた。
- iv) しかしピリジン溶媒中で (II) に 1 mol の INAH を作用させ加熱した場合 85% の高収率で (III) を得た。
- v) 遊離酸のヒドラジド体 (VII)、あるいは INAH と ethyl glucuronate (I) より合成した ethyl 1-deoxy-1-(2-isonicotinoylhydrazino)- β -D-glucopyranosiduronate (VIII) の水溶液を加熱して (III) を得た。しかし反応に長時間を必要とし、かつ収率も悪かった。この反応を PPC で検討した結果いずれも (II) の生成がただちに認められ、反応の進行とともにスポットは大きくなったが 5 時間以後は余り変わらない。反応の進行とともに GL のスポットが現われ次第に大きくなり、末期にはかなり増加した。INAH のスポットはいずれの場合にも認められなかった。

Table II. Preparation of D-Glucuronic Acid Isonicotinoylhydrazone
Isonicotinoylhydrazide with various Conditions

Reactn. No.	Material (mol. ratio)	Solv.	Reactn. time (min.)	Yield (%)
1	(II)	H ₂ O	60	65
2	GL•INAH (1:1)	H ₂ O	60	65
3	(II)	pyridine	8 hr.	0
4	(II)•INAH (1:1)	H ₂ O	90	33
5	(II)•INAH $\frac{1}{2}$ (1:1)	pyridine	90	85
6	(VII)	H ₂ O	8 hr.	25
7	(VIII)	H ₂ O	8 hr.	20

以上 i)~iv) の実験条件で水溶液とピリジン溶液中における (II) より (III) の生成反応で、反応機構の相違が推定できる。iii) の条件で収率が低下するが、この反応で INAH が関係なく (II) 2 分子より (III) を生成すると考えた場合の理論値では、i) とほとんど同じ収率を示すことがわかる。事実反応末期の溶液を PPC で検討した

*5 石館等の方法により合成した (VII) といかなる展開溶媒でも Rf 値が一致した。

*6 これは反応母液を BuOH で抽出、アルミナクロマト分離により結晶として単離。これは宮武らの方法による合成 (IX) と融点、IR, UV-スペクトルは完全に一致した。

5) M. Ishidate, T. Nakajima: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 433(1958).

6) 宮武, 市村: 本誌 75, 1066(1955).

とき, かなり大きい INAH のスポットを認めた. 同時に (IX) のスポットも i) の反応の場合に比し大きいことも認めたが, これは溶液の着色度とも関係があると思われる. すなわち INAH の存在が (II) および生成した GL の分解を促進すると考えることができる. v) の条件で (III) の生成には lactone 体 (II) が関係していることがわかった. すなわち先に ethyl glucuronate (I) の加水分解反応を検討し, この加水分解ではまず GL を生成することを報告⁷⁾したが, v) の実験でも PPC 検討の結果, (III) のスポットが生成する以前に lactone 体 (II) のスポットが認められた. したがって反応は (VIII)→(II)→(III) と経過すると考えられ, 反応が長時間必要なことも理解できる.

以上の結果, 水溶液中における (II) から (III) の生成は前にのべたように加水分解をうけた後再反応し (III) を生成するのではなく, (II) 2 分子より 1 分子の GL が脱離する disproportionation 類似の反応が行なわれたものと考えられる.

実 験 の 部^{*7}

D-Glucuronic acid isonicotinoylhydrazone isonicotinoylhydrazide (III) 1) (II) 2.95 g を H₂O 10 cc と水浴上加熱, 20 min 後黄色粉末結晶が析出. 母液, H₂O, MeOH で洗浄後 600 倍の MeOH より再結晶, mp 236~37°(decomp) の結晶 1.4 g を得. C₁₈H₂₀O₇N₆. Anal. Calcd. C 50.00, H 4.66, N 19.44. Found C 49.98, H 4.55, N 19.30. UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (log ϵ) 264 (3.847), 319 (4.487).

2) (II) 2.95 g, INAH 1.37 g, pyridine 5 cc 水浴上 90 min 加熱, 冷却後析出する結晶を 1) と同様に処理すれば 3.68 g を得る. mp 236~237°(decomp). 1) による生成物と混融して融点降下は認められない.

2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-D-glucuronic acid 2-acetyl-2-isonicotinoylhydrazone 2-isonicotinoyl-1,2-diacetylhydrazide (VI) 1) (III) 3.4 g, pyridine 40 cc, Ac₂O 25 cc を室温 2 日間反応, 減圧濃縮, syrup を EtOH に溶解, 脱色濃縮, syrup に EtOH を加え冷却, 析出する結晶を EtOH から再結晶すれば mp 290° の淡黄色粉末結晶 0.5 g を得. C₃₂H₃₄O₁₄N₆. Anal. Calcd. C 52.90, H 4.72, N 11.59, CH₃CO 50.27. Found C 53.15, H 4.55, N 11.69, CH₃CO 50.00.

2) (V) 3.0 g, pyridine 30 cc, Ac₂O 20 cc を室温 2 日間放置. 1) と同様に処理. mp 290° の粉末性結晶 0.7 g を得. 1) による生成物と混融して融点降下を認めず.

Ethyl 1-deoxy-1-(2-isonicotinoylhydrazino)- β -D-glucopyranosiduronate (VIII) Ethyl glucuronate 2.2 g, INAH 1.4 g, CHCl₃ 20 cc, EtOH 15 cc 水浴上 2 hr 還流, 減圧濃縮, syrup を AcOEt により結晶化. 析出する結晶を EtOH·AcOEt より再結晶. mp 149°(decomp) の針状結晶 2.5 g を得. $[\alpha]_D^{25} +11.0 \rightarrow +32.3^\circ$ (c=1.0, MeOH). C₁₄H₁₉O₇N₃. Anal. Calcd. C 49.26, H 5.61, N 12.31. Found C 49.26, H 5.64, N 12.15.

Furaldehyde isonicotinoylhydrazone (IX) (II) 30.0 g, H₂O 50 cc 水浴上 1 hr 加熱, 冷却後析出する (III) を母液, 母液を BuOH 200 cc で抽出. 溶媒回収, 残査を MeOH 50 cc に溶解. 活性アルミナ層 (300 × 15 min, diam) を通す. 初めの 100 cc を集め減圧濃縮. 析出する結晶を EtOH より再結晶すれば mp 211~212° の鱗片状結晶 50 mg を得. 別法による合成 (IX) と混融して融点降下を認めず.

PPC 各サンプルは 0.0015 cc を展開した. 母紙: 東洋母紙 No. 50 (40×40 cm), 上昇法. 展開時間: 15~20° で 13 hr.

終りに御鞭撻を賜った 竜居五郎 研究所長に深謝致します. UV, IR 吸収スペクトルを測定された 富井礼子氏, 元素分析を施行された 石井正子氏に厚く御礼申し上げます.

中外製薬株式会社研究所

7) 新田, 井手, 荻窪: 第 79 回日本薬学会年会で発表 (1959).

*7 融点はすべて未補正.