N, 3.64. Found: C, 62.47; H, 5.16; N, 4.00.

2,3-Dihydroskimianine (IVa) IIIa 1 g. を MeOH 50 ml. に懸濁し, 1N HCl 3.2 ml. を添加, Pd-C (1% PdCl 2 ml., 活性炭 0.1 g. より調製) で接触還元すると 3 mole の H_2 を吸収して飽和する. 後触媒を濾去, MeOH を減圧留去, 10% NH_4OH でアルカリ性とし, 析出する結晶を濾取, MeOH から再結晶, m.p. 163~164° dihydroskimianine の標品と混融して融点の降下は認められない. 収量 0.4 g. $C_{14}H_{15}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 64.37; H, 5.74; N, 5.36. Found: C, 64.17; H, 5.77; N, 5.37. picrate: m.p. 183~184°. $C_{20}H_{18}O_{11}N_4$ Anal. Calcd.: C, 48.98; H, 3.70; N, 11.43. Found: C, 48.60; H, 4.01; N, 11.78.

2,3-Dihydro-4,8-dimethoxyfuro[2,3-b]quinolin-7-ol (IVb) IIIb 0.5 g. を MeOH 20 ml. に溶かし, 1N HCl 1.3 ml. を添加, Pd-C (1% PdCl 6 ml., 活性炭 0.5 g. から調製) で接触還元すると 4 mole の H_2 を吸収して飽和する. 後触媒を濾去, MeOH を減圧留去, 10% NH_4OH でアルカリ性とし続いて醋酸酸性とし, 生ずる結晶を濾取, MeOH から再結晶. m.p. 238~241°, 収量 0.1 g. $C_{13}H_{13}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. Found: C, 63.06; H, 5.27; N, 5.70. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 225 (4.59), 240 (4.63), 310 (3.82), 322 (3.85).

IVb のメチル化 IVb 0.5 g. を 5% NaOH 20 ml. に溶かし, 氷水で冷しながらジメチル硫酸 1 g. を加えて十分振盪する. 後 $CHCl_3$ で抽出, ボウ硝で脱水後 $CHCl_3$ を留去し残渣を MeOH から再結晶すると m.p. 163~164° の塩基を得る. これは IVa と混融して融点の降下が認められない.

本研究について終始御指導戴いた小林五郎教授に謹謝致します. また元素分析を行なわれた馬詰久子氏に感謝します.

長崎大学薬学部

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 733 ~ 736 (1965)

UDC 547.483.07

倉成雅夫：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7報^{*1,*2})

抗腫瘍性 1-アミノ-1-デオキシグルクロン酸アミド誘導体の合成

Masao Kuranari: Studies on the Syntheses of 1-Deoxy-1-ureidoglucuronic Acid and Related Compounds. VII. Syntheses of Some Potential Anticancer 1-Amino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide Derivatives.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd^{*3})

1-Deoxy-1-ethoxycarbonylamino- β -D-glucopyranuronamide (III), 1-deoxy-1-[3-(p-bis-(2-chloroethyl)aminobenzylideneamino)thioureido]- β -D-glucopyranuronamide (VI), and 1-deoxy-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]- β -D-glucopyranuronamide (K) were prepared. These compounds are to be tested against experimental tumors.

(Received December 1, 1964)

現在まで用いられてきた抗腫瘍性物質は効力はあるけれども, いずれもその毒性が問題となっており, 毒性の弱い, 効力の強い物質の探求はたゆみなく続けられている. しかるに抗腫瘍性物質としての糖誘導体は数少なく, とくにグルクロン酸誘導体は合成されたものがない. そこで著者は古く白血病に用いられたウレタンおよび実験的腫瘍に検討されている p-[bis(2-chloroethyl)amino] benzaldehyde,¹⁾ 2-amino-1,3,4-thiadiazole²⁾ の N- グルコピランウロンアミド誘導体の合成を企て, 1-deoxy-1-ethoxycarbonylamino- β -D-glucopyranuronamide (III),

*1 第6報: 本誌, 81, 1195 (1961).

*2 日本薬学会第82年年会で発表(1962年11月).

*3 Takadaminami-cho, Toshimaku, Tokyo.

1) R.C. Elderfield, et al.: J. Org. Chem., 23, 1749 (1958); F.D. Popp: J. Chem. Soc., 1960, 5271; R.H. Wiley, et al.: J. Org. Chem., 26, 593 (1961).

2) H.F. Oeffgen, et al.: Cancer Research, 20, 1597 (1960).

1-deoxy-1-{3-[*p*-bis(2-chloroethyl)aminobenzylideneamino]thioureido}- β -D-glucopyranuronamide (VI), 1-deoxy-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]- β -D-glucopyranuronamide (X) を合成した。

Chart 1.

すなわち Chart 1 に示すように methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (I)³⁾ とクロル炭酸エチルとの反応で methyl 1-deoxy-1-ethoxycarbonylamino-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II)^{4), 4)} とし、これをメタノール中アンモニアと処理して III を得た。

*4 塚元等によって 1-ethoxythiocarbonyl 体の脱硫により得られた。⁴⁾

3) 倉成: 本誌, 81, 1189 (1961).

4) H. Tsukamoto, *et al.*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 1134 (1963).

VI は methyl 1-(3-aminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IV)⁵⁾ と *p*-[bis(2-chloroethyl)amino]benzaldehyde とを縮合させ、これをアンモニアで処理して得た。K の合成には 4-置換チオセミカルバジドと正蟻酸エチルとの閉環による 1,3,4-thiadiazole 誘導体の合成法⁶⁾ を用いた。この場合は IV と正蟻酸エチルとの加熱還流で methyl 1-deoxy-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VII) が得られ、このとき methyl 1-deoxy-1-(3-mercapto-1,2,4-triazol-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VIII) が副生した。VII, VIII を同様にアンモニアで処理すると、対応するグルクロン酸アミド誘導体 K, X が得られた。

K, X の構造は、VII を加水分解すると 2-amino-1,3,4-thiadiazole が得られること、VIII は 1-chloro-2,4-dinitrobenzene と容易に反応して 2,4-ジニトロフェニルチオ体 (VIII') を与えるが VII は同条件では反応しないことから、VII, K および VIII, X がそれぞれ 1,3,4-thiadiazole および 1,2,4-triazole 誘導体であることは誤りないものと考えられる。

なおこれらの III, VI, K の生物試験結果は別に報告される予定である。

実験の部^{*5)}

Methyl 1-deoxy-1-ethoxycarbonylamino-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate³⁾ 3.3 g. を C_6H_5N 10 ml. に懸濁、攪拌しつつ、 $ClCOOEt$ 1.3~1.4 g. を滴下する。30 min. 攪拌後、汙過し、汙液に水 100 ml. を加え、冷却後析出物を汙取、これを 70% MeOH から再結晶すると、白色針状晶の II が得られる。2 g. m.p. 125~126°。(文献値 128~129°⁴⁾)。 $[\alpha]_D^{25} +11.0^\circ$ ($c=1.1$, $CHCl_3$)。 $C_{16}H_{23}O_{11}N$ Anal. Calcd.: C, 47.41; H, 5.68; N, 3.46. Found: C, 47.63; H, 5.42; N, 3.45.

1-Deoxy-1-ethoxycarbonylamino- β -D-glucopyranuronamide (III) II 5 g. を 100 ml. の MeOH 中に入れ、0° で NH_3 を飽和させて溶解し、1 夜冷却放置後、 NH_3 -MeOH を減圧留去、残渣を MeOH-ether より再結晶、白色針状晶の III 2.3 g. が得られる。m.p. 183~184°(decomp.)。 $[\alpha]_D^{25} -24.0^\circ$ ($c=1.04$, H_2O)。 $C_9H_{16}O_7N_2$ Anal. Calcd.: C, 40.90; H, 6.13; N, 10.60. Found: C, 40.65; H, 6.45; N, 10.50.

Methyl 1-deoxy-1-{3-[*p*-bis(2-chloroethyl)aminobenzylideneamino]thioureido}-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (V) methyl 1-(3-aminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate 4 g. と *p*-[bis(2-chloroethyl)amino]benzaldehyde¹⁾ 2.5 g. を EtOH 65 ml. 中 $AcOH$ 1.6 ml. とともに還流。1.5 hr. 後、徐々に冷却すると黄色の析出物が得られる。EtOH より再結晶。4 g. の V が得られる。m.p. 203~204°。 $[\alpha]_D^{25} -28.2^\circ$ ($c=1.20$, $CHCl_3$)。 $C_{25}H_{32}O_9N_3SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 47.24; H, 5.08; N, 8.82. Found: C, 47.57; H, 5.25; N, 8.52.

1-Deoxy-1-{3-[*p*-bis(2-chloroethyl)aminobenzylideneamino]thioureido}- β -D-glucopyranuronamide (VI) V 2.5 g. を MeOH 50 ml. 中に入れ、0° で NH_3 を飽和、溶解させ、1 夜冷却放置後、MeOH- NH_3 を減圧留去し、残渣を 80% EtOH に溶解、水を加えて析出させる。汙取、80% EtOH- H_2O より再結晶。黄色無晶形 1.5 g. の VI が得られる。m.p. 160~165°(decomp.)。 $[\alpha]_D^{25} +120.0^\circ$ ($c=1.0$, dimethylformamide)。 $C_{18}H_{25}O_5N_3SCl_2 \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 42.19; H, 5.31; N, 13.67. Found: C, 42.60; H, 5.38; N, 13.38.

Methyl 1-deoxy-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VII) および methyl 1-deoxy-1-(3-mercapto-1,2,4-triazol-4-yl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VIII) IV 5 g. と正蟻酸エチル 20 ml. を 120~130° に加熱する。一度溶解し、まもなく結晶が再び析出する。2 hr. 後、そのまま冷却し、汙取すると VII 3 g. が得られる。汙液に EtOH 15 ml. を加えると VIII が析出する。汙取、1 g. いずれも EtOH より再結晶できるが VII の方がはるかに難溶である。VII は白色羽毛状結晶。m.p. 214~215°。 $[\alpha]_D^{25} +28.0^\circ$ ($c=1.07$, $CHCl_3$)。 $C_{15}H_{19}O_9N_3S$ Anal. Calcd.: C, 43.16; H, 4.59; N, 10.07. Found: C, 43.25; H, 4.53; N, 9.85. VIII は白色針状晶。m.p. 235°。 $[\alpha]_D^{25} +70.0^\circ$ ($c=1.07$, $CHCl_3$)。 $C_{15}H_{19}O_9N_3S$ Anal. Calcd.: C, 43.16; H, 4.59; N, 10.07. Found: C, 43.23; H, 4.64; N, 9.80.

1-Deoxy-1-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]- β -D-glucopyranuronamide (IX) VII 5 g. を 100 ml. の MeOH 中に入れ、0° で NH_3 を飽和、溶解させ、1 夜放置後、減圧にて NH_3 -MeOH を留去、残渣に EtOH を加えて冷却、析出物を汙取、MeOH-ether より再結晶。3 g. の K が得られる。白色針状晶。m.p. 110°(decomp.)。 (105°より収縮)。 $[\alpha]_D^{25} -14.5^\circ$ ($c=1.03$, H_2O)。 $C_8H_{12}O_5N_4S \cdot CH_3OH$ Anal. Calcd.: C, 35.06; H, 5.24; N, 18.19. Found: C, 35.33; H, 5.57; N, 18.41.

1-Deoxy-1-(3-mercapto-1,2,4-triazol-4-yl)- β -D-glucopyranuronamide (X) VIII 2 g. を 40 ml. の MeOH

*5) 融点は未補正

5) 倉成：本誌，81，1171 (1961).

6) B. Stanovnik, et al.: J. Org. Chem., 25, 2234 (1960).

中に入れ、0° で NH_3 を飽和溶解させ、1 夜冷却放置後、 MeOH-NH_3 を減圧留去。析出物に EtOH を加えて
 濾取。 MeOH-ether より再結晶。 0.7 g. の X が得られる。 白色無晶形。 m.p. 119~120°(decomp.). $[\alpha]_D^{20} +26.5^\circ$
 ($c=1.13$, H_2O). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 33.68; H, 4.59; N, 19.64. Found: C, 33.71; H,
 4.93; N, 19.92.

VII の加水分解 VII 1 g. を 10% HCl 3 ml. と 1 hr. 水浴上で加熱後、活性炭処理、減圧濃縮し、 NaOH
 アルカリ性とする結晶析出。 濾取、水から再結晶。 m.p. 189~190° の結晶で 2-amino-1,3,4-thiadiazole 標品
 と混融して降下せず、IR スペクトルも一致する。

VIII と 1-chloro-2,4-dinitrobenzene の反応 VIII 0.8 g. を 50 ml. の EtOH に懸濁し、10% NaOH 1 ml.
 を加え、つぎに 1-chloro-2,4-dinitrobenzene 0.4 g. の EtOH 6 ml. の溶液を加える。 20 min. 還流後、濾過、濾
 液を冷却すると黄色鱗片状晶析出、0.8 g. EtOH より再結晶。 m.p. 146~147° の VIII' が得られる。 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{13}\text{N}_5\text{S} \cdot$
 $2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 40.78; H, 3.75; N, 11.35. Found: C, 41.38; H, 3.97; N, 11.26.

本研究に終始御指導を賜った当研究所 新田部長に深謝するとともに、御激励いただいた秋葉所長、龍居副所
 長に厚く感謝致します。 また実験に協力された竹内宏氏、元素分析、IR スペクトル測定の労をとられた分析室の
 諸氏に感謝致します。

中外製薬株式会社総合研究所

薬 学 雑 誌
 YAKUGAKU ZASSHI
 85 (8) 736 ~ 739 (1965)

UDC 547.483.07

倉成雅夫： 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8報^{*1})

ローダニン N-グルクロナイド誘導体の合成

Masao Kuranari: Studies on the Syntheses of 1-Deoxy-1-ureidoglucuronic
 Acid and Related Compounds. VIII. Syntheses of
 Rhodanine N-Glucuronide Derivatives.

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

Methyl 1-deoxy-1-isothiocyano-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (I) was con-
 verted to methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-gluco-
 pyranuronate (II) by reaction with thioglycolic acid. Condensation products of II and
 some *para*-substituted benzaldehydes were prepared.

(Received December 1, 1964)

著者は第6報¹⁾ および第7報^{*1} において、methyl 1-(3-arylmethyleneaminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-
 O-acetyl- β -D-glucopyranuronate の閉環による methyl 1-(2-arylmethylenehydrazono-4-oxo-3-thiazolidinyl)-
 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate の合成および methyl 1-(3-aminothioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-
 acetyl- β -D-glucopyranuronate と正蟻酸エチルとの閉環反応について報告した。

本報では抗菌、抗カビ性物質としてかなり研究されているローダニンの N-グルクロナイド誘導体の合成につ
 いて述べるが、ローダニンおよび置換ローダニンの N-グリコンド誘導体の研究としては、Bognár 等²⁾ によ
 って最近報せられたものがあるにすぎず、生物学的にも、化学的にも興味あるものと考えられる。

すなわち Chart 1 に示すごとく methyl 1-deoxy-1-isothiocyano-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate
 (I)³⁾ とチオグリコール酸とを反応させて methyl 1-deoxy-1-(2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinyl)-2,3,4-tri-O-
 acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) を得た。 つぎに II をアセトン中アルカリの存在下還流すると methyl

*1 第7報：本誌，85，733 (1965)。

*2 Takadaminami-cho, Toshimaku, Tokyo.

1) 倉成：本誌，81，1195 (1961)。

2) R. Bognár, W. Winiawski: Tetrahedron Letters, (6) 10 (1960)。

3) 新田，倉成，近藤：本誌，81，1166 (1961)。