Maltol Glucoside から N-置換-3-glucosyloxy-2-methyl-4-pyridone 類および
N-置換-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridone 類の合成¹⁾

安江政一, 河村典久, 榊原仁作
名古屋市立大学薬学部²⁾

Syntheses of N-Substituted-3-glucosyloxy-2-methyl-4-
pyridones and Their Aglycones¹⁾

MASAITI YASUE, NORIHISA KAWAMURA and JINSAKU SAKAKIBARA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received March 31, 1970)

N-Substituted 3-glucosyloxy-2-methyl-4-pyridones were synthesized from natural maltol glucoside (III) and primary amines. Aliphatic amines reacted readily with (III) in aqueous methanol under reflux, while aromatic amines required the addition of potassium hydroxide as a catalyst.

The aglycones, N-substituted 3-hydroxy-2-methyl-4-pyridones, were obtained by acid hydrolysis of the above pyridone glucosides.

著者らはイモノキ (タカノツメ) *Evodiopanax innovans* NAKAI の葉の成分研究において, 乾燥葉中約 5% の含量で maltol glucoside (III) を単離し, その構造を 3-β-D-glucopyranosyloxy-2-methyl-4H-pyran-4-one と決定して報告した.³⁾ 本品はアンモニア水によって含窒素配糖体 innovanamine (IV-H) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2-methyl-4(1H)-pyridone) を与える.^{3,4)} Maltol glucoside と類似の構造をもつコウジ酸配糖体が低位脂肪族第一アミン類と反応して対応する 4-pyridone 体となり, これが抗炎症作用を有するとして米国特許に報告されている.⁵⁾ そこで maltol glucoside から同様に誘導される 4-pyridone 配糖体も同様な作用を有するものと期

Chart 1

- 1) 日本化学会東海支部大会講演, 1969 年 10 月.
- 2) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.
- 3) 安江政一, 河村典久, 石橋嘉一郎, 薬誌, **88**, 390 (1968).
- 4) M. Yasue, N. Kawamura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **14**, 1443 (1968).
- 5) C.P. Krimmel, U.S. Pat. 3, 016, 372 (Jan. 9, 1962).

待して本実験を開始した。

Maltol (3-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one) (I) にアンモニアを作用させても目的の 4-pyridone 体 (II) は得られないが, その methyl ether (VI) は対応する含窒素化合物 (VII) になる.⁶⁾ それゆえイモノキ葉中に豊富に存在する maltol glucoside は 4-pyridone 体を製造するために, きわめて有利な原料といえる。

Maltol glucoside (III) 1 mole に 1.5—2 mole の第一アミンを加え, 40% methanol に溶解し, 反応の進行を薄層クロマトグラフィー (TLC) で検定⁷⁾ しながら水浴上に加熱した。脂肪族アミン類では 30—90 分で原料 maltol glucoside の spot は消失し, 生成物の大多数は結晶状に得ることができた。芳香族アミンの場合は著しく反応がおそい。これはアミンの塩基性が弱いためと考え, 水酸化アルカリを加えて反応させ, カラムクロマトによって精製してはじめて目的の 4-pyridone 配糖体を得た。これらの反応条件, 再結晶溶媒, 結晶形, 融点などを Table I に示した。ここに得られた 4-pyridone 配糖体を希塩酸で加水分解し, aglycone の N-置換-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridone 類を結晶状に得た。これらの化合物は塩化第二鉄試液で特有の呈色反応を示し, pH の変化にともなって独特の色調変化を起こすことから錯体を作ることが推定される。Aglycone の性状, 融点などを Table II に示す。また 4-pyridone 配糖体および aglycone の元素分析値をそれぞれ Table III および IV に示した。これらの化合物の薬理作用研究は進行中であるが, 著効のある化合物はまだ得られていない。

実験の部⁸⁾

3-β-D-Glucopyranosyloxy-1,2-dimethyl-4-pyridone (IV-Me) Maltol glucoside (III) 2.0 g を CH₃NH₂-MeOH 溶液 (0.6 g/10ml) 12 ml, H₂O 40 ml の混液に溶解, 水浴上に 1.5 hr 還流後減圧乾固, EtOH を加えて析出する結晶を MeOH から再結晶, 無色柱状晶 1.8 g (90%) を得た。mp 278°。以下これに準じて実施した。

TABLE I. N-Substituted-3-β-D-glucosyloxy-2-methyl-4-pyridone Derivatives

R	Reaction solvent	Reaction time (hr.)	Recryst. solvent	Appearance	mp (°C)	Yield (%)
-H	H ₂ O	1.5	H ₂ O	colorless prisms	116—118	85
-CH ₃	30% MeOH-H ₂ O	1.5	MeOH	colorless prisms	228	90
-C ₂ H ₅	95% MeOH-H ₂ O	1.5	MeOH	colorless prisms	241—243	80
-C ₃ H ₇ (n)	40% MeOH-H ₂ O	1.5	acetone-MeOH	colorless prisms	212—213	80
-C ₄ H ₉ (n)	40% MeOH-H ₂ O	1.2	acetone-EtOH	colorless prisms	125—127	85
-C ₄ H ₉ (iso)	40% MeOH-H ₂ O	1.0	acetone-H ₂ O	colorless prisms	125—127	85
-C ₅ H ₁₁ (n)	40% MeOH-H ₂ O	1.0	acetone-H ₂ O	colorless prisms	180—182	90
-C ₆ H ₁₃ (n)	40% MeOH-H ₂ O	1.4	acetone-MeOH	colorless needles	195—196	80
-C ₇ H ₁₅ (n)	40% MeOH-H ₂ O	1.5	acetone	colorless needles	179—180	90
-C ₈ H ₁₇ 2-ethylhexyl	40% MeOH-H ₂ O	6.5	—	—	—	—
-C ₁₂ H ₂₅ (n)	EtOH	20.0	H ₂ O	colorless prisms	156—158	30
-(CH ₂) ₂ OH	H ₂ O	1.0	MeOH	colorless prisms	250—251	80
-	40% MeOH-H ₂ O	4.0	MeOH	colorless needles	264—266	50
- ^{a)}	40% MeOH-H ₂ O	16.0	MeOH	colorless needles	230—231	16
- ^{a)}	40% MeOH-H ₂ O	10.0	acetone-MeOH	colorless prisms	246—247	—
-CH ₂ COOH ^{a)}	40% MeOH-H ₂ O	20.0	acetone-MeOH	colorless prisms	236—237	70

a) Synthesized with catalytic amount of KOH.

6) A. Tamburello, A. Peratoner, *Chem. Zentr.*, **1905**, II, 680.

7) TLC: (SiO₂ Merck), Me₂CO-C₅H₅N (10:1) 展開し, 5% H₂SO₄-MeOH を噴霧加熱後, 5% FeCl₃-MeOH を噴霧; 原料 (maltol glucoside) R_f 0.58 (赤紫色), n-propylamine-deriv. (IV-C₃H₇) R_f 0.36. (青紫色).

8) 融点はすべて未補正值。

TABLE II. N-Substituted-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridone Derivatives

R	Recryst. solvent	Appearance	mp (°C)
-H	H ₂ O	pale brown prisms	293—294
-CH ₃	H ₂ O	colorless needles	266—268
-C ₂ H ₅	C ₆ H ₆ -MeOH	colorless prisms	216—217
-C ₃ H ₇ (<i>n</i>)	C ₆ H ₆	colorless needles	164—165
-C ₃ H ₇ (iso) ^{a)}	acetone-MeOH	colorless needles	254—256
-C ₄ H ₉ (<i>n</i>)	C ₆ H ₆	colorless needles	126—127
-C ₄ H ₉ (iso)	C ₆ H ₆	colorless needles	173—174
-C ₅ H ₁₁ (<i>n</i>)	H ₂ O	colorless needles	127—128
-C ₆ H ₁₃ (<i>n</i>)	H ₂ O	colorless needles	125.5—126
-C ₇ H ₁₅ (<i>n</i>)	H ₂ O	colorless needles	128.5—129
-C ₈ H ₁₇ (2-ethylhexyl) ^{a)}	MeOH-H ₂ O	colorless needles	167—168
-(CH ₂) ₂ OH	MeOH	colorless needles	204—205
-CH ₂ - ^{a)}	H ₂ O	colorless prisms	204—205
- H	H ₂ O	colorless needles	206—207
-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ ^{a)}	C ₆ H ₆	colorless plates	147—148

a) Corresponding glucosides were not crystallized.

TABLE III. N-Substituted-3-β-D-glucosyloxy-2-methyl-4-pyridone Derivatives

R	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
-H	C ₁₂ H ₁₇ O ₇ N·2H ₂ O	44.58	6.59		44.67	6.96	
-CH ₃	C ₁₃ H ₁₉ O ₇ N	51.82	6.36	4.65	51.83	6.68	4.64
-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₁ O ₇ N	53.32	6.71	4.44	53.47	6.75	4.31
-C ₃ H ₇ (<i>n</i>)	C ₁₅ H ₂₃ O ₇ N	54.70	7.04	4.25	55.12	7.05	4.58
-C ₄ H ₉ (<i>n</i>)	C ₁₆ H ₂₅ O ₇ N·H ₂ O	53.17	7.53	3.88	52.87	7.48	3.92
-C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₆ H ₂₅ O ₇ N·2H ₂ O	50.65	7.70	3.69	50.73	7.39	3.78
-C ₅ H ₁₁ (<i>n</i>)	C ₁₇ H ₂₇ O ₇ N·H ₂ O	54.39	7.79	3.73	54.36	7.88	3.97
-C ₆ H ₁₃ (<i>n</i>)	C ₁₈ H ₂₉ O ₇ N	58.20	7.87	3.77	58.07	7.89	4.31
-C ₇ H ₁₅ (<i>n</i>)	C ₁₉ H ₃₁ O ₇ N	59.20	8.11	3.63	59.23	8.59	4.15
-C ₁₂ H ₂₅ (<i>n</i>)	C ₂₄ H ₄₁ O ₇ N	63.27	9.07	3.07	62.74	9.32	2.89
-(CH ₂) ₂ OH	C ₁₄ H ₂₁ O ₈ N	50.75	6.39	4.23	51.03	6.24	4.33
- H	C ₁₈ H ₂₇ O ₇ N	58.52	7.37	3.79	58.29	7.11	3.91
-	C ₁₈ H ₂₁ O ₇ N	59.49	5.83	3.86	59.39	5.87	3.92
- OCH ₃	C ₁₉ H ₂₃ O ₈ N	58.01	5.89	3.56	57.76	5.78	3.56

TABLE IV. N-Substituted-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridone Derivatives

R	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
-H	C ₆ H ₇ O ₂ N	57.59	5.64	11.20	58.01	5.74	10.97
-CH ₃	C ₇ H ₉ O ₂ N	60.42	6.52	10.07	60.53	6.73	10.24
-C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₁ O ₂ N	62.72	7.24	9.14	62.75	7.35	9.00
-C ₃ H ₇ (n)	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	64.65	7.84	8.38	64.77	8.07	8.81
-C ₃ H ₇ (iso)	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	64.65	7.84	8.38	64.82	7.78	8.49
-C ₄ H ₉ (n)	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	66.27	8.34	7.73	66.34	8.35	8.25
-C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	66.27	8.34	7.73	66.70	8.38	7.89
-C ₅ H ₁₁ (n)	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	67.66	8.78	7.17	67.38	8.63	7.35
-C ₆ H ₁₃ (n)	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	68.86	9.15	6.69	68.45	9.00	6.97
-C ₇ H ₁₅ (n)	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N	69.92	9.48	6.27	70.10	9.55	6.18
-C ₈ H ₁₇ (2-ethylhexyl)	C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N	70.85	9.77	5.90	70.59	9.51	6.05
-(CH ₂) ₂ OH	C ₈ H ₁₁ O ₃ N	56.79	6.55	8.28	56.68	6.69	8.00
-CH ₂ -	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N	72.54	6.09	6.51	71.73	6.40	6.71
-	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N	69.54	8.27	6.76	68.99	8.28	6.68
-(CH ₂) ₂ N (C ₂ H ₅) ₂	C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	64.25	8.99	12.49	64.15	8.96	13.00

3-β-D-Glucopyranosyloxy-2-methyl-N-phenyl-4-pyridone (IV-C₆H₅) Maltol glucoside (III) 1.0 g を 40% MeOH 50 ml, C₆H₅NH₂ 0.6 g に溶解させ, KOH 0.2 g を加えて水浴上 16 hr 加熱還流後, 10% H₂SO₄ にて中和し, 減圧乾固, C₆H₆ 可溶部を除去, 不溶部を SiO₂ カラムクロマトを用いて精製, acetone 溶出部より無色針状晶 0.2 g を得た. 収率 16%. mp 230—231°. 以下これに準じて実施した.

3-Hydroxy-1,2-dimethyl-4-pyridone (V-Me) 前の IV-Me 0.4 g を conc. HCl 2 ml, MeOH 25 ml の混液に溶解し, 水浴上に 1 hr 還流後減圧乾固し, 少量の水に溶解, NaHCO₃ 水溶液を加えて弱アルカリ性とする. 析出する結晶を水から再結晶, 無色針状晶, 0.1 g を得た. mp 266—268°. 以下これに準じて実施した.

謝辞 本研究において元素分析の施行は本学総合機器分析施設 山岸民枝, 栗本節子両嬢に, 動物実験は本学薬品作用学教室 福田英臣教授にお願いした. また実験の一部は松井幸子, 関原克一, 一宮公子の諸氏の協力によった. 厚く感謝いたします.