

UDC 547.483.07 : 543.422.4

241. 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5報^{*1}) 1-Azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic
Acid 誘導体および Methyl 1-Amino-1-deoxy-2,3,4-tri-
O-acetyl- β -D-glucopyranuronate の合成と
その赤外部吸収スペクトル

Masao Kuranari : Studies on the Synthesis of 1-Deoxy-1-ureidoglucuronic Acid
and Related Compounds. V. Synthesis and Infrared Absorption
Spectra of 1-Azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic Acid
Derivatives and Methyl 1-Amino-1-deoxy-2,3,4-
tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate.

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

Application of sodium azide to methyl 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronate (I) and 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (IV) in formamide afforded the corresponding azides (II and V). Treatment of these azides with ammonia in methanol gave the same 1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (VI). Treatment of (II) with dilute aqueous solution of barium hydroxide gives 1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic acid (III), while reduction of (II) with hydrogen bromide in glacial acetic acid solution gives methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate hydrobromide (VII), which was derived to the free amine (VIII). Reaction of (VIII) with phenyl isothiocyanate or *p*-chlorophenyl isothiocyanate affords the corresponding thiourea derivatives (IX). The infrared spectrum of (II) exhibits absorptions for asymmetric stretching vibration of the azido group at 2140~2120 cm^{-1} , NH_2 at 3405 and 3340 cm^{-1} , deformation vibration of NH_2 at 1625 cm^{-1} , and deformation vibration of NH_3^+ at 1571 and 1510 cm^{-1} . Absorptions of asymmetric stretching vibration of the β -pyranose ring appeared at around 1080 cm^{-1} and symmetric stretching vibration at around 900 cm^{-1} .

(Received November 29, 1960)

acylated glycosyl azide の合成およびアジドの還元による acylated glycosylamine の合成については多数の研究がなされており¹⁻⁶⁾, アジドの開環による 1-glycosyl-1H-2,3-triazole^{7,8)} や, 8-azaxanthine 誘導体⁹⁾ の合成あるいは acylated glycosylamine から N-グリニル誘導体^{2,9)}, ウリジン, チミジン¹⁰⁾ の合成など興味ある報告もある。

著者は 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の一環としてグルクロン酸のこのような誘導体の合成を企図した。本報では 1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic acid 誘導体, methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate などの合成につき報告する。

すなわち Chart 1 に示すように methyl 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronate (I) とナトリウムアジドをホルムアミド中で加熱反応させ, methyl 1-azido-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) を得た。これを 0.2N 水酸化バリウムで処理して 1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic

*¹ 第4報：本誌 **81**, 1183(1961).

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

1) A. Bertho : Ber. **63**, 836(1930).

2) A. Bertho, J. Maier : Ann. **498**, 50(1932).

3) A. Bertho : *Ibid.* **562**, 229(1949).

4) A. Bertho, A. Révész : *Ibid.* **581**, 161(1953).

5) B. Helferich, A. Mitrowsky : Chem. Ber. **85**, 1(1952).

6) I. Goodman : "Advances in Carbohydrate Chemistry", **13**, 225(1958) Academic Press.

7) F. Micheel, G. Baum : Chem. Ber. **90**, 1595(1957).

8) J. Baddilly, et al. : J. Chem. Soc. **1958**, 1651; 3606.

9) J. Baddilley, et al. : *Ibid.* **1956**, 2818.

10) G. Shaw, et al. : *Ibid.* **1958**, 2294.

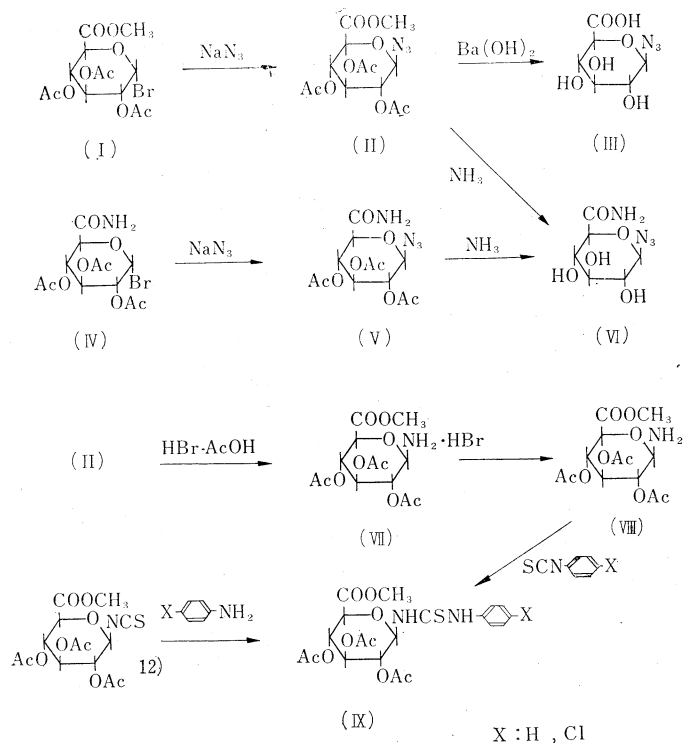


Chart 1.

acid (III) を得、メタノール中でアンモニアと処理して 1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (VI) を得た。

一方、同様に 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (IV)¹¹⁾ にナトリウムアジドを反応させ、1-azido-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (V) を得た。つぎに (V) をメタノール中でアンモニアと処理すると、同じく (VI) が得られ、(I) $\rightarrow$ (II) $\rightarrow$ (VI) の経路で合成したものと融点、IR スペクトル共に完全に一致した。

つぎに (II) を氷酢酸中で臭化水素で還元し、methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate hydrobromide (VII) を得た。(VII) を 10% 炭酸ナトリウムに溶解し、クロロホルムで抽出すれば methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VIII) が得られた。(VIII) はフェニルイソチオシアネートまたは *p*-クロルフェニルイソチオシアネートと反応させると、それぞれ methyl 1-deoxy-1-(3-phenylthioureido)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IX) (X : H) および methyl 1-(3-*p*-chlorophenylthioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IX) (X : Cl) を与え、著者が第 3 報¹²⁾ において methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate とアニリン、*p*-クロルアニリンから合成したものとそれぞれ融点、IR スペクトルともに全く一致した。

しかし (V) は (II) と同様に氷酢酸中で臭化水素による還元を行なつたが、(II) と同様な条件あるいはやや緩やかな条件下でも生成物が着色著しく吸湿性で目的物が得られなかつた。

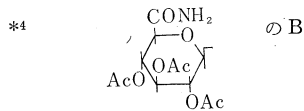
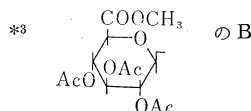
このようにして合成した物質はチオ尿素誘導体を除き、文献未知の化合物であるが、アジド化合物 (II), (V), (III), (VI) についてはその合成方法から考えて β -ピラノース構造を有していると思われる。また、アミノ化合物 (VII), (VIII) も臭化水素によるアジドの還元はワルデン反転を伴わないことが認められているので^{2,13)}、 β -ピラノース構造と推定されるが、前述のように (VIII) とフェニルイソチオシアネート、*p*-クロルフェニルイソチオシアネー

11) 中島, 倉成, 井手: 本誌 **81**, 919(1961).12) 倉成: 本誌 **81**, 1179(1961).13) 渡辺, 桑田: “実験化学講座” **20**, 440(1956) 丸善.

トから (IX) を得たことによつて確認された。またこれらの化合物はいずれも変旋光せず安定な β -ピラノース構造と考えられる。さらにアジド化合物 (II) に Hudson の等旋光度則を適用してみると、分子旋光度 -7647 で B の値として $24.990^{*3,14)}$ を用いれば A_{N_3} として -32.637 という値が得られ、アジド化合物 (V) では分子旋光度 -10.114 で B の値として $20.135^{*4,11)}$ を用いると $A_{N_3} -30.249$ となり、種々の acetylated β -glycosyl azide から求められた β 構造の A_{N_3} の値 -31.600 とよい一致を示した。しかしアミノ化合物の (VIII) では分子旋光度 4733 で A_{NH_2} の値は -20.267 となり、種々の acetylated β -glycosylamine から求められた β 構造の A_{NH_2} の値 -16.000 とあまりよい一致を示さなかつた。しかしこれらの化合物が β -ピラノース構造である有力な論拠と思われる。

つぎに IR スペクトルについて検討すると、先ずアジド化合物ではアセチル化合物 (V) ならびに遊離水酸基を有する化合物 (VI) のアミド基にもとづく吸収帯はメチルエステル化合物 (II) のスペクトル (いずれも臭化カリウム錠剤法) と比較してみると、(V) の $3470, 3360\text{ cm}^{-1}$ の吸収帯は NH_2 の特有な 2 本の伸縮振動に相当するものとして問題はないが、(VI) の $3540, 3340\text{ cm}^{-1}$ の吸収は NH_2 の伸縮振動と OH 伸縮振動の吸収が重なつたものと思われる。なおアミド基の $C=O$ 伸縮振動、 NH_2 はさみ振動に相当する吸収帯は (V), (VI) のスペクトルに現われている $1678, 1665$ および $1602, 1590\text{ cm}^{-1}$ の吸収であることは明白である。またアジド基の逆対称伸縮振動は一般に $2130\sim 2100\text{ cm}^{-1}$ に吸収があることが知られているが、(II), (V), (VI) の各化合物のスペクトルを見ると、それぞれ $2140, 2125, 2120\text{ cm}^{-1}$ に強い吸収帯が存在する。そして (II), (V) ではクロロホルム溶液中で測定してもほとんどこの吸収帯の移動がない。アジド基の対称伸縮振動の吸収は Ramachandra Rao¹⁵⁾ 等によれば 1260 cm^{-1} 付近に現われることが知られているが、本研究の化合物では明瞭に区別することは困難であつた。すなわち (VI) では $1300\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ の領域において 1260 cm^{-1} に比較的巾広い強い吸収帯が見られるが、これは恐らく OH 基に関係した $C-O$ 伸縮振動の吸収と思われる。 (II), (V) ではこの領域にアセチル基 (メチルエステルを含む) の $C-O$ 伸縮振動が強い吸収帯 ($1240\sim 1220\text{ cm}^{-1}$ 付近に枝分れ) を有するため、これらの吸収帯にアジド基の伸縮振動の吸収がかくされているものと考えられる。なおアセチル基^{*5)} の $C=O$ 伸縮振動の吸収は 1755 cm^{-1} 付近に強く現われている。さらにすべての化合物に見られる 1040 cm^{-1} 付近の吸収帯はアセチル化合物ではアセテートの $C-O$ (この炭素は環を形成しているもの) の伸縮振動の吸収¹⁶⁾ と考えられるが、(VI) では恐らく OH 基に関係した $C-O$ 伸縮振動のものと思われる。つぎに (II) と (V) の 1080 cm^{-1} 付近の強い吸収帯と 900 cm^{-1} 付近の中程度の吸収は β -ピラノース環のエーテル結合にもとづく逆対称、対称伸縮振動の吸収¹⁶⁾ に相当する。さらにカルボキシル化合物 (III) は吸湿性でディスクの作製が困難であつたため、あまりよいスペクトルが得られなかつたが、アジド基の逆対称伸縮振動の吸収は 2140 cm^{-1} に、カルボン酸の $C=O$ 伸縮振動の吸収は 1733 cm^{-1} にはつきりと認めることができる。

つぎにアジド化合物 (II) を還元して得た遊離アミノ化合物 (VIII) とその臭化水素酸塩 (VII) のスペクトルを見ると、(VIII) ではアミノ基の存在することは先ず NH_2 の伸縮振動の領域から明らかで、臭化カリウム錠剤法が測定したものでは $3405, 3340\text{ cm}^{-1}$ に 2 本の吸収帯が見られ、クロロホルム溶液中で測定したものでは $3540, 3420, 3340\text{ cm}^{-1}$ に 3 本の吸収帯が存在する。臭化水素酸塩 (VII) はクロロホルムに不溶のため固体でのみ測定したが 3100 cm^{-1} から 2540 cm^{-1} 付近までに 5~6 本の吸収が見られ、これは NH_3^+ の伸縮振動の吸収と考えられる。 $3500\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ の領域にはほとんど吸収帯は認められない。またアセチル基 (メチルエステルを含む) の $C=O$ 伸縮振動の吸収は 1750 cm^{-1} 付近にいずれも強く現われている。(VIII) の NH_2 はさみ振動の吸収は 1625 (臭化カリウム), $1628, 1618\text{ cm}^{-1}$ (クロロホルム) に見られる吸収がこれに相当するものと思われ、(VII) の $1571, 1510$



*5 同様にメチルエステルの $\nu_{C=O}$ も含んでいると考えられる。

- 14) G. N. Bollenback, J. W. Long: J. Am. Chem. Soc. **77**, 3310(1955).
- 15) C. N. Ramachandra Rao, et al.: Anal. Chem. **29**, 916(1957).
- 16) 新田, 中島, 倉成, 百瀬, 井手: 本誌 **81**, 1160(1961).

cm^{-1} の吸収はそれぞれ NH_3^+ 縮重変角振動および対称変角振動の吸収と推定される。なおアジド体で説明したように β -ピラノース環にもとづく吸収は $1080, 900 \text{ cm}^{-1}$ 付近に共通に現われている。またアセテートの C-O 伸縮振動*⁶ も 1250 cm^{-1} 付近と 1040 cm^{-1} 付近に吸収を示している。Fig. 1, 2 にこれらの IR スペクトルを示す。

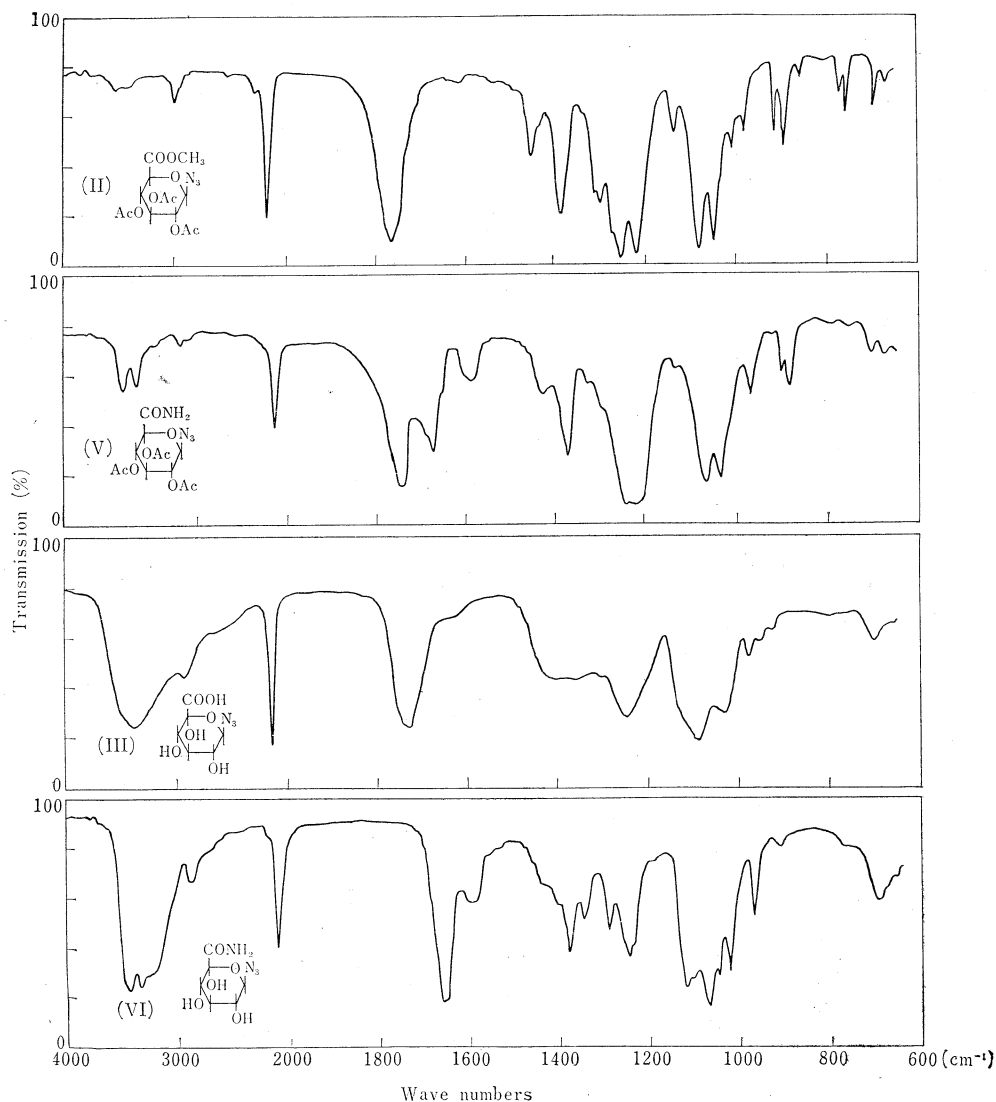


Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of (1-Azido-1-deoxy- β -D)-glucopyranuronic Acid Derivatives (in KBr)

実 験 の 部*⁷

Methyl 1-azido-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (II) (I) 10 g を乾燥粉末の NaN_3 5 g と共に 100 cc の脱水した HCONH_2 中で攪拌、徐々に加熱、 $80\sim 85^\circ$ で 3 hr 反応させる。冷却後暗褐色の反応液を約 1 L の氷水中にかけ、一夜放置、析出物を濾取、乾燥後、MeOH から再結晶。白色針状晶。収量 5 g。

*⁶ 同様にメチルエステルの $\nu_{\text{C-O}}$ も含んでいると考えられる。

*⁷ 融点はすべて未補正。

mp 153°, $[\alpha]_D^{23} -21.3^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_9\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 43.50, H 4.74, N 11.70. Found C 43.53, H 4.79, N 11.94.

1-Azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic acid (III) (II) 3 g を 0.2N $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 300 cc 中、常温で攪拌溶解、計算量の $\text{N H}_2\text{SO}_4$ を加えて BaSO_4 を除き、母液を減圧濃縮、シロップ AcOEt にを加え、留去することを数回繰返す。残渣を $\text{EtOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ より再結晶。白色針状晶。収量 0.8 g, mp 102~105°(decomp), $[\alpha]_D^{24} -56^\circ$ ($c=1$, H_2O). $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 32.88, H 4.13, N 19.17. Found C 32.55, H 4.38, N 18.67.

1-Azido-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (V) (IV) 10 g と NaN_3 5 g を HCO-NH_2 100 cc 中、(II) と同様に反応させ、氷水中にあげ、 CHCl_3 抽出、 Na_2SO_4 乾燥、 CHCl_3 減圧留去、残渣を

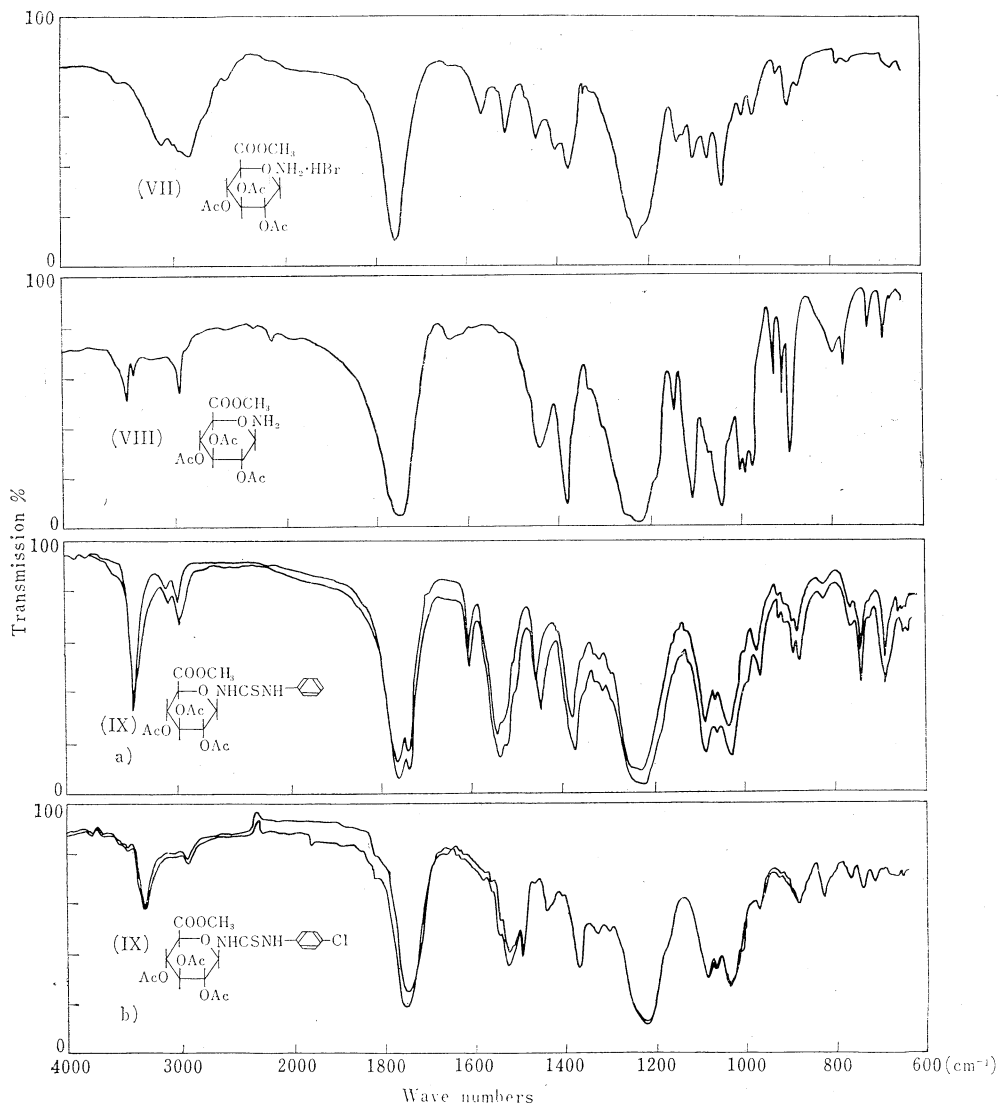


Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of (1-Amino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronic Acid Derivatives (KBr)

a), b) Each pair of absorption curves illustrate agreement between the products from the reactions of methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate with aniline or *p*-chloroaniline and the products from methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate with phenyl isothiocyanate or *p*-chlorophenyl isothiocyanate (see Chart 1).

EtOH から再結晶。収量 5 g。白色針状晶。mp 137~138°, $[\alpha]_D^{23} -29.4^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_4$ Anal. Calcd. C 41.86, H 4.68, N 16.28. Found C 41.60, H 4.86, N 16.11.

1-Azido-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (VI) i) (II) 1 g を 20 cc MeOH 中 0° で NH_3 を飽和させ、一夜冷却放置後、MeOH, NH_3 を減圧留去、析出結晶を EtOH より再結晶。白色羽毛状結晶。収量 0.5~0.6 g。mp 170~171°(decomp). $[\alpha]_D^{23} -47.3^\circ$ ($c=1$, MeOH). $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_4$ Anal. Calcd. C 33.03, H 4.62, N 25.68. Found C 32.97, H 4.66, N 25.90.

ii) (V) 1 g を i) と同様に反応させ、処理する。収量 0.5~0.6 g。混融ならびに IR により i) で得たものと同一であることを確認。

Methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate hydrobromide monohydrate (VII) (II) 10 g を AcOH 150 cc に溶解, 40° で氷冷した 30~32% の $\text{AcOH}\cdot\text{HBr}$ 溶液 150 cc を攪拌しつつ加える。つぎに 45° で 4 hr 反応させ、一夜放置。橙色反応液を減圧濃縮し、シロップに EtOH 10 cc を加えると結晶析出、さらに Et_2O 200 cc を加え冷却、濾取、 Et_2O 洗浄、乾燥後、 $\text{EtOH}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ から再結晶。白色針状晶。収量 5~5.5 g。mp 147~148°(decomp), $[\alpha]_D^{24} +55.7^\circ$ ($c=1.1$, H_2O)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}\cdot\text{HBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 36.12, H 5.13, N 3.24. Found C 36.38, H 5.17, N 3.52.

Methyl 1-amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (VIII)*⁸ (VII) 5 g を 10% Na_2CO_3 70 cc に溶解, CHCl_3 抽出, Na_2SO_4 乾燥後, CHCl_3 留去。結晶析出。EtOH より再結晶。淡黄色針状晶。収量 3.5 g。mp 140~141°. $[\alpha]_D^{23} +14.2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}$ Anal. Calcd. C 46.84, H 5.75, N 4.20. Found C 46.84, H 5.84, N 4.15.

Methyl 1-deoxy-1-(3-phenylthioureido)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IX, X=H) (VIII) 0.2 g を CHCl_3 1 cc とピリジン 1 滴中で PhNCS 0.1 g と 70° に 4 hr 加温, CHCl_3 , ピリジンを減圧留去。残渣を EtOH で結晶化。EtOH より再結晶。mp 176~177°. 第 3 報¹²⁾ で述べた methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate とアニリンより合成したものと混融, IR により一致することを確認。

Methyl 1-(3-*p*-chlorophenylthioureido)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate (IX, X=Cl) (VIII) 0.7 g と *p*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NCS}$ 0.4 g をピリジン 4 cc 中 70~75° に 4 hr 加熱, ピリジン減圧留去, $\text{MeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ から結晶化。80% MeOH から再結晶。白色針状晶。mp 161~162°. 第 3 報¹²⁾ で methyl 1-deoxy-1-isothiocyanato-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronate と *p*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ より合成したものと混融, IR により一致することを確認。

赤外分光器 日立 EPI-2 (NaCl optics) を使用した。

本研究に当たり終始御懇切なる御指導を賜わった東大薬学部 石館教授、当研究所 新田博士に謹謝するとともに、御鞭撻を賜わった竜居研究所長、矢野研究次長に感謝の意を表します。また本実験は当研究室 近藤敏夫氏の熱心な助力に負うところが大きく、ここに厚く感謝します。さらに元素分析を実施していただいた分析室 石井正子氏ならびにその協力者、IR スペクトル測定の方をとられた富井礼子氏に深謝致します。

中外製薬株式会社研究所

*⁸ 著者は極く最近ラネーニッケルまたは PtO_2 を触媒として (II) をジオキサン中で還元し、直接に (VIII) を得ることができた。詳細は別の機会に報告する。