

N-グルコシドの合成研究 (第1報)

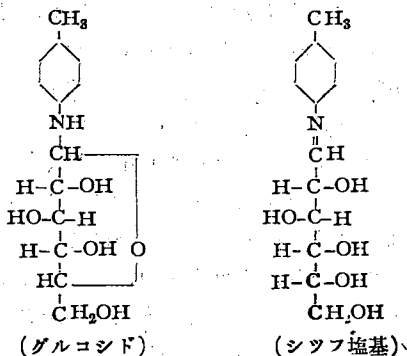
平 本 実

Studies on Synthesis of N-glucosides (1)

Minoru Hiramoto

生薬の有効成分としてグルコシドの占める地位は高い。グルコシドはアグリコンと糖との結合したものであるが、生理作用をよくみるとアグリコンのそれと全くかけ離れてゐることが多い。然し自然界にないグルコシド系合成医薬品にはアグリコンの生理作用と同一作用を目的とし、又は或る場合には強過ぎる作用(副作用)を緩和させるため或は中性の水溶性誘導体とするために造られたものもある。デギタリスグルコシドの如く天然生薬よりグルコシドを純粹に抽出する研究はその薬理作用を究明する上から絶対に必要であることは言うまでもないが、然しグルコシド合成の研究は更に一層重要なものである。それは煩雑な抽出操作を省くと云う意味からのみでなく天然に発現しない製品の出現も予想されるからである。今日迄に構造の追及された天然グルコシドは殆んどO-グルコシドであるのに著者はN-グルコシドの合成を選んだのは次の理由による。O-グルコシドの合成は一般にアグリコンとアセトハロゲン糖とを結合させ脱アセチル化する。この方法のうちアセトハロゲン糖としてよくアセトブromグルコゼが使用されるが、そのものは製出が可成り面倒であるばかりでなく、不安定なもので長期保存することが出来ない。斯くの如く原料の点に困難があり製出方法も迂遠である。これに反しN-グルコシドの合成はアグリコンと糖とを直接アルコール中にて反応せしめて得ると云う簡単な方法がとれるためである。さて順序としてN-グルコシドとして今日までに精査されたパ

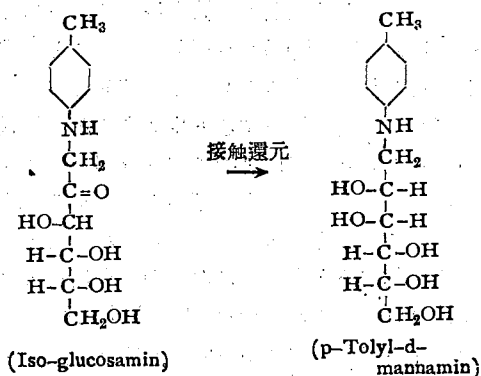
ラトリイデンの場合を例にとり少しく記述して見よう。1925年以降ローマの E. Amadori はパラトリイデンと葡萄糖との結合体に2種 (Fp. 114°~115° 及び Fp152°~153°) あることを発見し、そのうち高融点のものは葡萄糖とパラトリイデンとを混合熔融すると生成するが、低融点のものと異り稀酸によつて加水分解を受けない。それでそのものを安定型のグルコシドと称した。更に低融点のものをアルコール溶液として長く加熱すると高融点のものに変ることを同時に発見してこの現象を Amadori 轉位と呼んだ。而してこの現象の説明として低融点のものは眞正グルコシドであるが、高融点のものはシッフ塩基であろうとした。



然しこの正しい決定が R. Kuhn¹⁾ 等によつて次の如く下された。

低融点のものはアセチル化によつてテトラアセチル化体を造るが決してペンタアセチル化体を造らぬのでシッフ塩基結合は考えられぬ。更にそのテトラアセチル体はパラトリイデンにア

セトプロムグルコーゼを縮合せしめたものと一致する。即ち低融点のものは明にグルコシドであることがわかった。次に高融点のものであるが、このものは葡萄糖が縮合したものであり乍ら強い還元性を有し、2,6-dichlorphenolindophenol 或は o-Dinitrobenzol を還元し分子内に還元性の基の存在が予想された。このものの接触還元成績体を追及して p-Tolyl-d-mannamin を得て結局低融点のものは次の如く p-Tolyl-iso-glucosamin であることが判明した。



Amadori 轉位とは結局グルコシドが Iso-glucosamin に変化したことであるが、丁度 1 amino-d-glucose が 1 amino-d-fructose に変化する現象に喩えることが出来る。而して前述の如く p-Tolyl-iso-glucosamin はグルコシドをアルコール (或はメタノール) 中で長く加熱する場合またはパラトルイジンと葡萄糖とを直接 90° に加熱熔融すると得られるわけだが、これも精査した結果何れも反応系中に混在する微量の酸性物質が触媒となつて一度生成したグルコシドが轉位することがわかった。

なおこの轉位は葡萄糖とのグルコシドの場合にだけ起りガラクトーゼ、マンノーゼ、キシローゼ、アラビノーゼのグリコシドの場合には起らない。更にパラトルイジンのみならず p-Phenetidin, p-Anisidin, 3,4-dimethylanilin のグルコシドでも同様に Amadori 轉位を起すことが

報ぜられた。

扱て著者は N-グルコシドの合成の手始めにスルホンアミド剤を選んだ。もつとも p-Aminobenzolsulfonamid のグルコシドは既に R. Kuhn²⁾ 等により d-glucose と Amid とを微量の塩酸を触媒としてアルコール中に加熱して得られて居り、(絹糸状針状晶 Fp 204°, Acetat Fp 189°) またその後 F. Weygand³⁾ 等は触媒は同じく塩酸であるがアルコールを使用せず水溶液として加温してグルコシド (Fp 207°~208°) を得てゐる。その他特許法には Amid と糖とを油浴で加熱して造る製法又は Amid と糖とを塩化錫或は塩酸デメチルアミンを触媒としてアセトン中に反応させる方法がある。然しこれ等は何れも無條件に成生物を p-Aminobenzol sulfonamid glucosid として居り、シッフ塩基結合とか Amadori 轉位のことは全然考慮して居らぬ。Acetat を造つた R. Kuhn でもそのものをテトラアセチル化物ともペンタアセチル化物とも言つてゐない。著者は Amid 1 Mol と d-glucose 1 Mol とを 95% C₂H₅OH 中に熱し触媒としては醋酸 1 滴を加えた。反応後アルコールを減圧にて除去し放冷すると細針状晶が出る。95%アルコールより再結晶して F. Weggand の記載と同じ Fp 207°~208° のものを得た。このものはピリジンを溶媒として無水醋酸を室温で作用せしめるとアセタート (Fp 189.5°~191°) [太き針状晶] を得る。このものが p-Aminobenzolsulfonacetamid のグルコシドのテトラアセタートなることは p-Aminobenzolsulfonacetamid に 2,3,4,6 Tetra-acetylglucose をアルコール中にて加熱反応せしめたもの或は前者にアセトプロムグルコーゼを同様に反応せしめて得たものと一致することより確認出来る。

なお元のものデメチル硫酸とアルカリでメチル化すると p-Amino-benzolsulfon dimethylamid の glucosidtetramethyläther (Fp 152~152.5° 板状晶) を得ることは前者と 2,3,4,6.

2). B. 71 631 (1938)

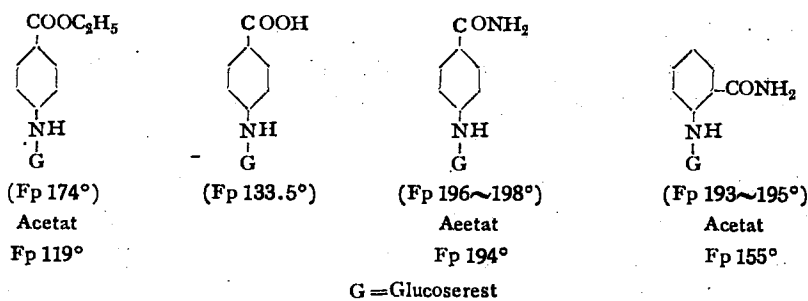
3). B. 73 1259 (1940)

Tetra-methylglucose とをアルコール中に加熱反応せしめたものと一致することよりわかる。

以上の結果元のものは p-Aminobenzolsulfonamid glucosid に誤り無きことを知つた。なお同様操作により p-Aminobenzolsulfonamid-glucosid tetraacetat (Fp 198°~199° 細針状晶), p-Aminobenzolsulfonacetamid-glucosid (Zp. 152°~154° プリズム晶), 及び Disulfamin glucosid (Fp 155° 針晶) を得た。

次にこの p-Aminobenzolsulfonamid glucosid の生成が容易なのでこのものを酸化して Amid-glucuronsäure (加水分解すれば glucuron säure を得べし) を得る可く M. Bergmann⁴⁾ に倣つて次亜ブローム酸による酸化或は過酸化水素とアルカリ等を試みてみたが何れも失敗に歸した。

この他 N-グルコシドとしてアミノ安息酸誘導体に就て同様操作により次記のものを得た。



本研究は文部省科学研究費によつたものである。
記して感謝の意を表す。

(昭和26年2月25日受理)

Summary

Several compounds were newly synthesized:
N-Glucosides of derivatives of p-aminobenzene-sulfonamide and of aminobenzoicacids.