UDC 547.457.3.07

4. 手島節三, 桶谷米四郎: アマドリ転位の研究 (第2報^{*1}) 1-Deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-*D*-fructopyranose および 2,3-O-Isopropylidene-*D*-erythrose の合成

Setsozo Tejima and Yoneshiro Oketani: Studies on Amadori Rearrangement. II. Synthesis of 1-Deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-*D*-fructopyranose and 2,3-O-Isopropylidene-*D*-erythrose.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Hokkaido^{*2})

Treatment of 1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-fructose (N-*p*-tolyl-*D*-isoglucosamine) (I) with a mixture of acetone and conc. sulfuric acid afforded 1-deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-*D*-fructopyranose (II), m.p. 123~124°, whose periodate oxidation gave 2,3-O-isopropylidene-4-O-(N-*p*-tolylglycyl)-*D*-erythrose (VIII) as a syrup. Hydrolysis of (VIII) with alcoholic potassium hydroxide produced 2,3-O-isopropylidene-*D*-erythrose (X) and the potassium salts of N-*p*-tolylglycine. Deacetonation of (X) with Amberlite IR-120 (H⁺) gave *D*-erythrose. The yield of (X) and (XII) was 43% and 36%, respectively, from *D*-glucose.

(Received April 22, 1960)

アマドリ転位化合物とカルボニル体との縮合体に関する研究は、二、三の文献を見るにすぎない。Micheel, Frowein¹⁾ は、1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-fructose (N-*p*-tolyl-*D*-isoglucosamine) の benzaldehyde 縮合体を合成し、2,3-O-benzylidene 体であると報告しているが、その構造は、後に、Kuhn, Krüger²⁾ によつて 1-N, 2-O-benzylidene-1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-fructopyranose と改められた。一方、アセトン縮合体に関しては、Hodge, Rist³⁾ が 1-deoxy-1-piperidino-*D*-fructose に塩化水素触媒でアセトンを縮合し、縮合体の塩酸塩を合成し、それが過ヨード酸 1 mol を消費することから 1-deoxy-1-piperidino-4,5-O-isopropylidene-*D*-fructopyranose⁴⁾ と推定しているのみで、過ヨード酸酸化成績体についての報告はない。

前報^{*1} において、秋谷, 手島は 1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-fructose (I) の改良合成法等を報告したが、著者等は、(I) のアセトン縮合体を合成し、この構造および化学的諸性質の研究を行なつた結果、アセトン縮合体の構造は 1-deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-*D*-fructopyranose (II) であることを、同時に (II) の過ヨード酸酸化成績体より 2,3-O-isopropylidene-*D*-erythrose (X)⁵⁾ が好収量で得られることを知つた。

1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-fructose (I) は、酢酸、酢酸ナトリウムを触媒に用いることによつて、前報^{*1} よりもさらに高収量 (77%) で合成できた。アセトン縮合体 (II) は、(I) をアセトン、濃硫酸混液と 1 時間振盪し、生成した縮合体の硫酸塩を冷時中和し、74% の収量で得られ、酢酸エチルより再結して、mp 123~124°, $[\alpha]_D^{25} -95.0^\circ$ の無色針晶である。(II) は熱時フェーリング溶液を還元し、IR では $\nu_{C=O}$ の吸収がなく、過ヨード酸を 1 mol 消費する。(II) は mp 187~188°(decomp), $[\alpha]_D^{15} -25.9^\circ \rightarrow -16.0^\circ$ の phenylosazone (III) および mp 127~129°, $[\alpha]_D^{15} -22.1^\circ$ の oxime (IV) を生成する。osazone (III) は過ヨード酸を消費しない。(II) に hydrazine hydrate 当 mol を熱時、徐々に反応させると、*p*-toluidine が分離⁶⁾ することなく、mp 151~152°(decomp), $[\alpha]_D^{15} -18.5^\circ$ の hydrazone (V) が得られる。(II) を Adams の白金触媒で接触還元⁷⁾ または NaBH₄ で還元すると、mp 125~127°, $[\alpha]_D^{15} +16.7^\circ$ の 1-deoxy-1-*p*-toluidino-*D*-mannitol (N-*p*-tolyl-*D*-mannamine) 誘導体 (VI) が得られ、希酸で脱アセトン化すると mp 194~195°(decomp), $[\alpha]_D^{15} +27.9^\circ$ の 1-deoxy-1-*p*-toluidino-

*1 第1報, 秋谷, 手島: 本誌 **77**, 214(1957). *2 Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Sapporo, Hokkaido.

1) F. Micheel, A. Frowein: Chem. Ber. **90**, 1603(1957).

2) R. Kuhn, G. Krüger: Ann. **618**, 82(1958).

3) J.E. Hodge, C.E. Rist: J. Am. Chem. Soc. **75**, 316(1953).

4) J.E. Hodge: Advances in Carbohydrate Chem. **10**, 169(1955).

5) C.E. Ballou: J. Am. Chem. Soc. **79**, 165(1957).

6) F. Weygand, A. Bergmann: Chem. Ber. **80**, 255(1947); 井上, 小野寺, 唐沢: 農化 **25**, 75(1951).

D-mannitol (VII)^{7,8)} が生成する.

(II) を冷時, 過ヨード酸 1 mol で酸化すると, 予想される 2,3-O-isopropylidene-D-erythrose (X) と N-p-tolylglycine (XI) が得られず, syrup (VIII) を得る. (VIII) は $[\alpha]_D^{15} +18.6^\circ$, フェーリング溶液を還元せず, Schiff の試薬に陽性で, IR は 1740 cm^{-1} (エステル), 1720 cm^{-1} (アルデヒド) の吸収が見られる. (VIII) をメタノール性アンモニアで加水分解すると, 2-p-toluidinoacetamide (IX)⁹⁾ および 2,3-O-isopropylidene-D-erythrose (X) が得られ, (IX) は混融試験, IR で確認した.

7) R. Kuhn, A. Dansi: Ber. **69**, 1745(1936).

8) a) R. Kuhn, F. Weygand: *Ibid.* **70**, 769(1937); b) F. Weygand: *Ibid.* **73**, 1259(1940).

9) C. A. Bischoff: *Ibid.* **30**, 2469(1898).

以上の実験から、(VIII) の構造は 2,3-O-isopropylidene-4-O-(N-*p*-tolylglycyl)-D-erythrose である。この方法で得た (X) には、少量の amide (IX) が混在するので、(X) を合成するには、(VIII) をアルコール性カリウムで加水分解し、減圧濃縮残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗して、混在する N-*p*-tolylglycine (XI) のカリウム塩を除去する方法が良い。(X) は、 $[\alpha]_D^{20} -63^\circ$ 、フェーリング溶液を還元せず、Schiff の試薬に陰性で、IR では $\nu_{C=O}$ の吸収がなく、methyl 2,3-O-isopropylidene- β -D-erythroside (XIV)⁵⁾ を生成する。(X) を Amberlite IR-120(H⁺) と 2 時間振盪することによつて、容易に D-erythrose (XII) が得られ、これより phenylosazone (XIII)¹⁰⁾ mp 161~163^o(decomp) が生成する。

以上の実験から、(I) のアセトン縮合体の構造は 4,5-O-isopropylidene-1-deoxy-1-*p*-toluidino-D-fructopyranose (II) であり、(II) を過ヨード酸で分解すると 2,3-O-isopropylidene-4-O-(N-*p*-tolylglycyl)-D-erythrose (VII) が得られ、(VIII) をアルコール性カリウムで加水分解し、好収量で 2,3-O-isopropylidene-D-erythrose (X) が得られることを知つた。

実 験 の 部

1-Deoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose (I) D-glucose 100 g を AcOH 10 cc, 結晶 Na₂CO₃ 23 g, H₂O 250 cc の混液に溶解し、これに *p*-toluidine 80 g を加え、50^o で溶解、30^o で 2 日、室温で 1 日放置後、Et₂O 200 cc を加え、攪拌放置。析出した固形物を濾取、EtOH-Me₂CO (1:1) で洗浄。mp 150~152^o(decomp). 収量 115 g (77%). MeOH より再結、無色針晶、mp 152~153^o(decomp).

1-Deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-D-fructopyranose (II) (I) 10 g を dehyd Me₂CO 200 cc, conc H₂SO₄ 6 cc の混液に加え、1 hr 振盪後、析出した (II) の H₂SO₄ 塩を濾取、dehyd Me₂CO で洗浄後、150 cc の H₂O に冷時溶解、0^o で 10% K₂CO₃ で徐々に中和すると結晶析出。2 hr 氷室放置後、濾取、水洗、風乾後、Me₂CO 60 cc に溶解し、H₂O 60 cc を加えて再結、mp 121~123^o の鱗片状晶を得。さらに AcOEt (3 cc/g) で再結、mp 123~124^o の無色針晶を得。収量 8.5 g (74%). $[\alpha]_D^{20} -95.0^\circ$ (c=3.00, MeOH). C₁₆H₂₃O₅N 計算値 C 62.12, H 7.49, N 4.53, 実験値 C 62.14, H 7.66, N 4.79. MeOH, EtOH, Me₂CO, ピリジンに易溶、H₂O, Et₂O, AcOEt に難溶、石油系溶媒に不溶。熱時フェーリング溶液を還元。IR $\nu_{C=O}$ なし。UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ mp 245, 296.

(II) の HIO₄ 酸化 (II) 10⁻⁴ mol を EtOH 15 cc に溶解、H₂O 5 cc を加え、0^o で 0.25 mol NaIO₄ 1 cc を加えて、一定時間氷室に放置後、硼砂・硼酸緩衝液 10 cc, H₂O 40 cc, 20% KI 1 cc を加え、析出した I₂ を 0.1N As₂O₃ で滴定。同時に盲検を行なう。15 min, 1, 2 hr で、それぞれ NaIO₄ を 0.84, 0.91, 0.92 mol 消費。

4,5-O-Isopropylidene-D-glucose phenylosazone (III)¹¹⁾ (II) 1.0 g を PhNHNH₂·HCl 1.7 g, 結晶 AcONa 2.6 g, 80% EtOH 20 cc の混液に加え、沸騰水浴上 30 min 加熱後、析出した NaCl を濾去、濾液を結晶析出するまで減圧濃縮、氷室に放置後、結晶を濾取。mp 167~170^o(decomp), 収量 1.2 g。ベンゼン 30 cc より 2 回再結、mp 187~188^o(decomp) の黄色針晶を得。 $[\alpha]_D^{15} -25.9^\circ \rightarrow -16.0^\circ$ (24 hr, const) (c=2.63, ピリジン). C₂₁H₂₆O₄N₄ 計算値 C 63.30, H 6.58, N 14.06, 実験値 C 63.26, H 6.84, N 14.34. (III) は過ヨード酸を消費しない。

(II) の Oxime (IV) (II) 1.0 g を NH₂OH·HCl 0.3 g, 結晶 AcONa 0.7 g, 30% EtOH 30 cc に加えて、1 hr 還流後、減圧濃縮、残渣を aq MeOH (1:1) 15 cc より 2 回再結。mp 127~129^o. $[\alpha]_D^{15} -22.1^\circ$ (c=1.31, EtOH). C₁₆H₂₄O₅N₂ 計算値 C 59.24, H 7.46, N 8.64, 実験値 C 58.99, H 7.47, N 8.89.

(II) の Hydrazone (V) (II) 2.1 g を 20 cc の MeOH 中で還流させ、これに 80% NH₂NH₂·H₂O 0.53 g と H₂O 20 cc の混液を 30 min で滴下、さらに 30 min 還流後減圧濃縮して得た syrup に EtOH を加えて濃縮を反復すると結晶性残渣を得。MeOH より再結、mp 151~152^o(decomp), 収量 0.5 g. $[\alpha]_D^{15} -18.5^\circ$ (c=1.00, MeOH). C₁₆H₂₅O₄N₃ 計算値 C 59.42, H 7.79, N 13.00, 実験値 C 59.39, H 7.77, N 13.33.

1-Deoxy-1-*p*-toluidino-4,5-O-isopropylidene-D-mannitol (VI) i) PtO₂ による還元: (II) 2.7 g を EtOH 100 cc, 2N NaOH 4 cc の混液に溶解、PtO₂ 0.4 g で常温、常圧還元。約 1 hr で H₂ 240 cc (1.1 mol) 吸収。触媒を濾去後、減圧濃縮。残渣を AcOEt で熱時抽出、減圧濃縮の操作を 2 度繰り返し、最後に abs EtOH で抽出、減圧濃縮し、結晶性残渣を少量の AcOEt から再結、mp 125~127^o, 収量 1.8 g の無色針晶を得。 $[\alpha]_D^{15} +16.7^\circ$ (c=2.4, MeOH). C₁₆H₂₅O₅N 計算値 C 61.71, H 8.09, N 4.50, 実験値 C 62.00, H 8.30, N 4.41. (VI) はフェーリング溶液を還元せず。0.1N H₂SO₄ で 1 hr 加熱して脱アセトン化し、NaHCO₃ で中和すると、結晶析出。abs EtOH から再結、mp 194~195^o(decomp), $[\alpha]_D^{15} +27.9^\circ$ (c=1.0, ピリジン) の 1-deoxy-1-*p*-

10) W.G. Overend, M. Stacey, L.F. Wiggins: J. Chem. Soc. 1949, 1358.

11) F. Weygand: Ber. 73, 1284(1940).

12) C.A. Bischoff, A. Hausdörfer: Ibid. 25, 2280(1892).

toluidino-D-mannitol (VII) を得. 文献では mp 194~195⁸⁰⁾; 195~196°, $[\alpha]_D^{25} + 28.8^{80)}$; $[\alpha]_D^{25} + 26^{7)}$.

ii) NaBH₄ による還元: NaBH₄ 0.5 g を H₂O 100 cc に溶解し, これに (II) 4 g を EtOH 40 cc に溶解した溶液を, 室温, 攪拌下 10 min で滴下後, さらに 40 min 攪拌し, dil H₂SO₄ で弱酸性とし, 過剰の NaBH₄ を分解, 澄明な溶液を減圧濃縮すると, 白色残渣を得. 熱ベンゼンに可溶部分より mp 125~127° の少量の (VI) を得. 不溶部分の硼酸付加化合物は, 硼酸が硼酸メチルとして除去されないため, Amberlite IR-120 (H⁺) カラムに通し, 3*N* HCl で溶出後, 溶出液を NaHCO₃ で中和すると, 脱アセトン化体 (VII) を得.

2,3-O-Isopropylidene-4-O-(N-*p*-tolylglycyl)-D-erythrose (VIII) (II) 12.0 g を EtOH 200 cc に溶解し, NaIO₄ 8.5 g を H₂O 100 cc に溶解した溶液を, 0°, 攪拌下, 30 min で滴下後, 30 min 氷室に放置, 過剰の NaIO₄ をエチレングリコール数滴を加えて分解し, 析出した NaIO₃ を汙別, EtOH で洗浄, 洗液汙液を合し, 減圧濃縮. 析出した油状物質を Et₂O 200 cc で抽出, 数回水洗し, 活性炭処理, Na₂SO₄ 乾燥後, Et₂O を留去すると淡黄色 syrup 11.0 g (92%) を得. $[\alpha]_D^{15} + 18.6^\circ$ (*c*=2.84, CHCl₃). フェーリング溶液を還元せず, Schiff の試薬は 1~2 min で陽性. IR (cm⁻¹) ν_{N-H} 3400, $\nu_{C=O}$ 1740 (エステル), 1720 (アルデヒド), 1615, 1500, 810 (フェニル基). UV λ_{max}^{EtOH} m μ 245.

エステル (VIII) の NH₃ 分解 (VIII) 2.0 g を冷時 NH₃ 飽和 MeOH 50 cc に溶解, 室温 2 日放置後, 減圧濃縮. 残渣を数回 Et₂O 抽出, 不溶性残渣 0.9 g を EtOH より再結, 無色針晶, mp 162~163° (decomp) の 2-*p*-toluidinoacetamide (IX) を得. 別途合成した (IX)⁹⁾ と混融して融点降下を認めず. IR の指紋領域一致. Et₂O 抽出液を活性炭処理後, Et₂O を留去して 0.4 g の粗 2,3-O-isopropylidene-D-erythrose (X) の syrup を得.

2,3-O-Isopropylidene-D-erythrose (X) (VIII) 7.0 g を *N* KOH-EtOH 100 cc に溶解, 室温 2 日放置後, 析出した針晶を汉別, EtOH で洗浄後, 洗液汉液を合し減圧濃縮, 残渣を CHCl₃ 抽出. 抽出液を少量の H₂O で 2 回洗浄, Na₂SO₄ 乾燥後, CHCl₃ を留去すると, (X) の syrup 3.0 g (82%) を得. $[\alpha]_D^{25} - 63^\circ$ (*c*=1.2, MeOH). 文献⁹⁾ では $[\alpha]_D - 78^\circ$ (MeOH).

(X) はフェーリング溶液を還元せず, Schiff の試薬に陰性, IR (cm⁻¹) $\nu_{C=O}$ の吸収なし. 上記の結晶および CHCl₃ 不溶性残渣を少量の H₂O に溶解, H₂SO₄ で中和すると板状晶析出. Et₂O・石油エーテルより再結, mp 118~120° (decomp) の *N-p*-tolylglycine (XI) を得. 別途合成した (XI)¹²⁾ と混融して融点降下を認めず. IR の指紋領域一致.

D-Erythrose (XII) および phenylerythrosazone (XIII) (X) 0.8 g を EtOH 5 cc に溶解し, Amberlite IR-120 (H⁺) 3 g, H₂O 50 cc を加え, 室温 2 hr 振盪し脱アセトン化すると, 油状物質は消失し, 上澄液は無色透明となる. 樹脂を汉別, 水洗後, 洗液, 汉液を合し, 減圧濃縮し (XII) の syrup 0.5 g を得. (XII) はフェーリング溶液を還元.

(XII) 0.3 g に EtOH 5 cc, PhNHNH₂ 1.5 g, AcOH 2 g を加えて, 沸騰水浴上 30 min 加熱後, 内容物を H₂O 30 cc 中に注ぐと, 直ちに osazone (XIII) 析出. 収量 0.1 g. ベンゼンより再結, mp 161~163° (decomp). 別途合成した phenylerythrosazone¹⁰⁾ と混融して融点降下を認めず. IR の指紋領域一致.

Methyl 2,3-O-isopropylidene-β-D-erythroside (XIV) (X) より Ballou 法⁵⁾ で合成. bp₇ 65~70°.

終りに本研究を行なうにあたり, 終始御鞭撻を賜わった赤木満洲雄教授ならびに元素分析を担当された京都大学元素分析センターの諸氏に深謝致します.