O₈N₂ Anal. Calcd. C 55.72, H 6.08, N 6.70. Found C 55.51, H 5.85, N 7.04.

1-*p*-Anisidino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucuronamide (IIIb) i) (IIb)→(IIIb): (IIb) 10 g, Ac₂O 20 cc, pyridine 20 cc を 15~20° で 5 hr acetyl 化, 氷水にあけると結晶析出. EtOH で再結晶, 5 g, 針状晶, mp 201~202°(decomp). $[\alpha]_D^{25} + 192 \rightarrow +74.5^\circ$ after 24 hr (c=1.2, CHCl₃)*². C₁₉H₂₄O₉N₂ Anal. Calcd. C 53.77, H 5.70, N 6.60. Found C 53.60, H 5.98, N 6.86.

ii) (IVα)→(IIIb): (IVα) 1.5 g, *p*-anisidine 1.2 g, benzene 12 cc を 4 hr 還流後 benzene を減圧留去. 残渣を EtOH より再結晶. 0.91 g, mp 201~202°(decomp). i) の (IIIb) と混融しても融点の降下を認めず. IR スペクトルも i) の (IIIb) に同じ. $[\alpha]_D^{25} + 194 \rightarrow +79.3^\circ$ after 24 hr (c=1.1, CHCl₃)*². C₁₉H₂₄O₉N₂ Anal. Calcd. C 53.77, H 5.70, N 6.60. Found C 53.55, H 5.70, N 6.89.

iii) (IVβ)→(IIIb): (IVβ) 1.5 g, *p*-anisidine 1.2 g, benzene 12 cc を 2.5 hr 還流. 以下 ii) に同じ. 1.09 g, mp 201~202°(decomp). i) の (IIIb) と混融しても融点の降下を認めず. IR スペクトル i) の (IIIb) に同じ. $[\alpha]_D^{10} + 196 \rightarrow +113^\circ$ after 45 hr (c=1.4, CHCl₃)*².

1-Deoxy-1-*p*-phenetidino-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucuronamide (IIIc) i) (IIc)→(IIIc): (IIc) 6.3 g, Ac₂O 15 cc, pyridine 15 cc を 20~25° でかきまぜると 3 hr で (IIc) は溶解. さらに 4 hr 放置後氷水にあけると結晶析出. EtOH より再結晶. 4.1 g, 針状晶, mp 200~201°(decomp). $[\alpha]_D^{10} + 179 \rightarrow +122^\circ$ after 45 hr (c=1.5, CHCl₃)*². C₂₀H₂₆O₉N₂ Anal. Calcd. C 54.79, H 5.98, N 6.39. Found C 54.75, H 6.00, N 6.23.

ii) (IVβ)→(IIIc): a) (IVβ) 1 g, *p*-phenetidine 0.8 cc, benzene 12 cc を 3 hr 還流後 benzene を減圧濃縮. 残渣を EtOH より再結晶 0.58 g, 針状晶, mp 200~201°(decomp). i) の (IIIc) と混融しても融点降下を認めず. IR スペクトル i) の (IIIc) に同じ.

b) (IVβ) 1 g, *p*-phenetidine 1 cc, 99% EtOH 15 cc, AcOH 1 cc を 22~25° に 24 hr 放置, EtOH を減圧濃縮し析出する結晶を EtOH より再結晶. 0.94 g, mp 200~201°(decomp). i) の (IIIc) と混融しても融点の降下を認めず. IR スペクトル i) の (IIIc) に同じ. $[\alpha]_D^{10} + 179 \rightarrow +124^\circ$ after 45 hr (c=1.2 CHCl₃)*². C₂₀H₂₆O₉N₂ Anal. Calcd. C 54.79, H 5.98, N 6.39. Found C 54.83, H 6.10, N 6.47.

iii) (V)→(IIIc): 1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucuronamide⁹⁾ (V) (mp 167~168°(decomp)). 1 g, *p*-phenetidine 0.5 cc, CHCl₃ 20 cc, Ag₂CO₃ 1 g を 20° で 10 hr かきまぜ, 母液を減圧濃縮. 残渣に EtOH を加えて氷室に放置すると結晶析出. EtOH より再結晶. 100 mg, 針状晶, mp 200~201°(decomp). i) の (IIIc) と混融しても融点の降下を認めず. IR スペクトル i) の (IIIc) に同じ.

本研究に当り御懇篤なる御指導を賜わった東京大学薬学部 石館守三教授に厚く感謝します. 終始御鞭撻を頂いた竜居五郎研究所長に感謝し, また東京大学薬学部中央分析室, 赤外分光分析室の諸氏に感謝します.

中外製薬株式会社研究所

UDC 547.483.02

168. 中島靖夫：D-Glucuronamide 誘導体の研究 (第2報)

Amadori 転位について

Yasuo Nakajima: Studies on D-Glucuronamide Derivatives. II.

Amadori Rearrangement.

(Research Laboratory, Chūgai Pharmaceutical Co., Ltd.*¹⁾)

Amadori rearrangement reaction was carried out on D-glucuronamide and arylamine and the amide of 1-arylamino-1-deoxy-D-fructouronic acid was obtained as crystals. The amide of 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-fructouronic acid was obtained as two kinds of inter-convertible crystals which were found from their infrared spectra to be the carbonyl type and the lactol type with a furanose ring.

(Received September 13, 1960)

前報¹⁾で D-glucuronamide と arylamine の N-glucosyluronamide (仮称) について報告したが, 本報では Amadori 転位を行ない, 1-arylamino-1-deoxy-D-fructouronic acid の amide を得, この物質の構造につき

*¹ Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo. 1) 本誌 81, 809(1961).

知見を得た. arylamine としては前報と同様 *p*-toluidine, *p*-anisidine, *p*-phenetidine, を用いた.

Amadori 転位は含水アセトンを溶媒とし, 触媒として酢酸を用い, アセトンの還流する温度で 1.5~2 時間加熱する. Amadori 転位物は減圧濃縮により結晶として単離し得た. 加熱時間が短いと N-glucosyluronamide が混在して精製が困難であり, また加熱時間を長くすると赤褐色の着色が著しく, 着色飴状物質が多量にできて結晶が析出しない. アセトンの代わりにエタノール, メタノールを用いても反応は進むが着色飴状物質が多くできて収量が悪い.

1-arylamino-1-deoxy-D-fructouronic acid の amide (II) は鱗片状結晶で, 精製時は無色または僅かに色があるが放置すると黄色→褐色に変化するかなり不安定な物質である. アルカリ性の Methylene Blue の溶液を脱色し, naphthoresorcin によりグルクロン酸とは異なつた青色の色素を作る.

D-glucose と arylamine との Amadori 転位で得られる 1-arylamino-1-deoxy-D-fructose の構造に関しては, lactol 環を有する lactol 型と lactol 環を有しない carbonyl 型の 2 種類があることが化学的にまた IR スペクトルの研究により明らかにされている. Kuhn 等²⁾ は 1-deoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose が lactol 型であることをこれを 1,3,4,5-tetra-O-methyl-β-D-fructopyranose に誘導し, 一方 D-fructose より誘導した 1,3,4,5-tetra-O-methyl-β-D-fructose と一致することにより証明している. 最近 Heyns 等³⁾ は 1-butylamino, 1-benzylamino-, 1-cyclohexylamino-, 1-piperidino-1-deoxy-D-fructouronic acid が furanose 環を有する lactol 型であることを認めている. Micheel 等⁴⁾, Heyns 等^{5,6)}, Weygand 等⁷⁾ は 1-arylamino-1-deoxy-4,6-benzal-D-fructose⁴⁾, 1-arylamino-1-deoxy-D-fructouronic acid⁵⁾, 1-deoxy-1-N-amino acid-D-fructouronic acid⁶⁾, 1-deoxy-1-(N-methylarylamino)-1-D-fructose⁷⁾ が IR スペクトル測定の結果, いずれも 1715~1725 cm⁻¹ に強い carbonyl の吸収があることよりこれらが lactol 環を有しない carbonyl 型の構造であることを明らかにした.

Fig. 1.

- (II a) R = C₆H₄CH₃ (*p*)
 (II b) R = C₆H₄OCH₃ (*p*)
 (II c) R = C₆H₄OC₂H₅ (*p*)

1-arylamino-1-deoxy-D-fructouronic acid の amide (II) は IR スペクトル測定の結果, arylamine として *p*-toluidine, *p*-anisidine, *p*-phenetidine いずれも 1710~1715 cm⁻¹ (Nujol) に carbonyl の強い吸収があり, Fig. 1 の (II) に示すように carbonyl 型の構造をしていることは明らかである. *p*-anisidine の場合のみ, mp 145~146°(decomp). (II b) と mp 78~80° (III) の 2 種類の結晶ができる. (III) は 1 分子の結晶水を有し, 加熱してゆくと 78~80° で一度熔融し, 100° 付近で再び結晶し, 145~146° で分解する. (II b) を水より再結晶すると (III) となり, (III) をエタノールで再結晶するか, 80° 以上に加熱すれば (II b) になる. (III) は (II b) より安定で (II b) は乾燥状態で放置しても黄色に着色するが (III) は安定で着色しない.

(III) の構造を推定するために IR スペクトルによつた. Fig. 2 に (II b), (III), これらに構造上関連のある化合物である (II b) の carbonyl 基を還元した 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-mannitoic acid の amide (IV), 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-glucuronamide (VI), 1-*p*-toluidino-1-deoxy-D-fructose (V) の IR スペクトルを示す.

(II b) には Micheel⁴⁾ 等が説明している C₂ の carbonyl 基による吸収は 1710 cm⁻¹ にあり, 1665, 1632

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

3) K. Heyns, W. Baltes: Chem. Ber. **93**, 1616(1960).

4) F. Micheel, A. Frowein: Ibid. **90**, 1599(1957).

5) K. Heyns, W. Baltes: Ibid. **91**, 622(1958). 6) K. Heyns, W. Schulz: Ibid. **93**, 128(1960).

7) F. Weygand, H. Simon, R. von Ardenne: Ibid. **92**, 3117(1959).

Fig. 2. IR Absorption Spectra (in Nujol)

cm^{-1} にアミドの第 1 吸収, 1595 cm^{-1} にアミドの第 2 吸収を示す. (III) は C_2 の carbonyl 基の吸収はなく, $1670, 1630 \text{ cm}^{-1}$ にアミドの第 1 吸収, 1598 cm^{-1} にアミドの第 2 吸収を示し, (IIb) との大きな相異は 992 cm^{-1} の強い吸収にある. (IV) は C_2 の carbonyl 基の吸収はなく, また (III) にある 992 cm^{-1} に相当する吸収もない. 1640 cm^{-1} にアミドの第 1 吸収, 1590 cm^{-1} にアミドの第 2 吸収を示す. (VI) は (III) の 992 cm^{-1} に相当する吸収は 980 cm^{-1} に, 1665 cm^{-1} にアミドの第 1 吸収, 1610 cm^{-1} にアミドの第 2 吸収を示す. (V) は (III) の 992 cm^{-1} に相当する吸収を 984 cm^{-1} に示す.

ここで問題になるのは (III) の構造であるが, (IIb) と (III) の IR スペクトルを比較すると, 先に述べたように (IIb) と (III) の大きな相異は C_2 の carbonyl 基による 1710 cm^{-1} の吸収, 992 cm^{-1} の吸収の有無である. 992 cm^{-1} の吸収が何に由来するかがこの際問題になるが, Fig. 2 から推察すると (IIb) が furanose 環を作つて (III) となり, そのため (IIb) の C_2 の carbonyl 基の 1710 cm^{-1} の吸収がなくなり, furanose 環の存在に由来する吸収が 992 cm^{-1} に現われたと見る事ができる. すなわち (III) は furanose 環を有する lactol 型の構造である.

1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-fructouronic acid の amide は Fig. 1 に示すように carbonyl 型 (IIb) と lactol 型 (III) の 2 種類の構造の結晶が存在し、これらは互に変化する。*p*-toluidine, *p*-phenetidine の場合は carbonyl 型のみ存在し、lactol 型の結晶は存在しない。

(II) を PdO/BaSO₄ を触媒として *N*/2 HCl 溶液で還元⁸⁾ して 1-amino-1-deoxy-D-fructouronic acid の amide を得ようとしたが、このものは結晶として得られなかつた。cyclohexanone 誘導体は 60~70% で semi-carbazone として確認した。還元を行なつた溶液を IRA-410 で処理後、Ac₂O, MeOH で acetyl 化⁹⁾ を行ない無色のシロップを得た。これを Ac₂O, pyridine でさらに acetyl 化して mp 230~232°(decomp) の構造不明の黄色絹糸状結晶を少量得た。また (IIb) を還元した際、C₂ の還元された 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-mannitoic acid の amide (IV) を少量得た。これは (IIb) を Raney-Ni で還元¹⁰⁾ した物質と一致する。

実 験 の 部

Amide of 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-fructouronic acid (III) i) D-glucuronamide (I) 20 g を H₂O 40 cc に熱時溶解し、*p*-anisidine 24 g, Me₂CO 200 cc, AcOH 4 cc を加え、水浴中 65~70° で 1.5 hr かきまぜながら加熱する。溶液はしだいに着色し赤褐色となる。減圧で Me₂CO を留去し、H₂O を 15 cc 加え Et₂O で過剰の *p*-anisidine を抽出し、さらに減圧濃縮して放冷すると (III) が析出。結晶を濾取し 50% EtOH で洗浄、H₂O より再結晶し、さらに 95% EtOH に 60° 以下で溶解し石油エーテルを少量加え放置して結晶を出す。収量 8.5 g (27%)、無色鱗片状結晶 mp 78~80°. $[\alpha]_D^{25} -16.5^\circ \rightarrow 13.7^\circ$ after 72 hr (c=1, MeOH). C₁₃H₁₈O₆N₂ · H₂O Anal. Calcd. C 49.36, H 6.37, N 8.86, H₂O 5.69. Found C 49.06, H 6.39, N 8.93, H₂O 6.02.

ii) lactol 型 (III) → carbonyl 型 (IIb): (III) 5 g を EtOH 20 cc と水浴上に加熱すると (III) は一たん溶解し (IIb) が析出。冷後結晶を濾取。収量 4.3 g. 鱗片状結晶。しだいに黄変する。mp 145~146°(decomp). $[\alpha]_D^{25} -7.6^\circ \rightarrow -2.9^\circ$ after 72 hr (c=1, MeOH). C₁₃H₁₈O₆N₂ Anal. Calcd. C 52.34, H 6.08, N 9.39. Found C 52.34, H 6.16, N 9.46.

iii) carbonyl 型 (IIb) → lactol 型 (III): (IIb) 5 g を水 15 cc に熱時溶解放置すると (III) が析出。収量 4.9 g, mp 78~80°.

Amide of 1-deoxy-1-*p*-toluidino-D-fructouronic acid (IIa) (I) 20 g を H₂O 40 cc に熱時溶解、*p*-toluidine 16 g, Me₂CO 200 cc, AcOH 4 cc を加え水浴中 65~70° に 2 hr かきまぜながら加熱。以下 (III) に同じ。結晶を濾取 Me₂CO で洗浄、50% EtOH より再結晶。収量 8.2 g (29.2%)。僅かに褐色を帯びた鱗片状結晶。mp 158~159°(decomp). $[\alpha]_D^{25} -15.6^\circ$ (c=0.5, MeOH). C₁₃H₁₈O₅N₂ Anal. Calcd. C 55.31, H 6.43, N 9.92. Found C 55.39, H 6.49, N 9.80.

Amide of 1-deoxy-1-*p*-phenetidino-D-fructouronic acid (IIc) (I) 10 g を H₂O 20 cc に熱時溶解、*p*-phenetidine 14 g, Me₂CO 100 cc, AcOH 2 cc を加え水浴中 65~70° に 1.5 hr 加熱。以下 (III) に同じ。結晶を濾取し、EtOH より再結晶。収量 4.2 g (27.3%)。僅かに黄色を帯びた鱗片状結晶。mp 141~142°(decomp). $[\alpha]_D^{25} -9.3^\circ$ (c=0.2, MeOH). C₁₄H₂₀O₆N₂ Anal. Calcd. C 53.84, H 6.45, N 8.97. Found C 54.01, H 6.38, N 9.02.

PPC (上昇法) BuOH·Methylcellosolve·H₂O (2:1:1)。発色剤 Ehrlich 試薬：黄色、放置すると橙黄色になる。アンモニア性 AgNO₃：黒褐色 Rf (IIa) 0.78, (IIb) 0.69, (IIc) 0.74, (III) 0.72.

Amide of 1-*p*-anisidino-1-deoxy-D-mannitoic acid (IV) (IIb) 500 mg を 75% EtOH 50 cc に溶解、Raney-Ni¹¹⁾ 1 g を加え 75° を保ち H₂ を通じながら 2 hr かきまぜる。触媒を濾別、濾液を僅かに減圧濃縮し放置すると (IV) が析出。水より再結晶、収量 270 mg, 無色鱗片結晶。アルカリ性の Methylene Blue 溶液を脱色しない。mp 202~203°(decomp). C₁₃H₂₀O₆N₂ Anal. Calcd. C 51.99, H 6.71, N 9.33. Found C 52.21, H 6.58, N 9.58.

本研究に当たり御懇篤なる御指導を賜わつた東京大学薬学部 石館守三教授に厚く感謝します。終始御鞭撻を頂いた竜居五郎研究所長に感謝し、また東京大学薬学部中央分析室、赤外分光分析室の諸氏に感謝します。

中外製薬株式会社研究所

8) R. Kuhn, H. J. Haas: Ann. **600**, 148(1956).

9) S. Roseman, J. Ludowines: J. Am. Chem. Soc. **76**, 301(1954).

10) F. Micheel, B. Schleppinghoff: Chem. Ber. **89**, 1702(1956); J. E. Hodge, C. E. Rist: J. Am. Chem. Soc. **75**, 316(1953).

11) R. Mozingo: Org. Syntheses **21**, 15(1941).