〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (3) 213 ~ 220 (1965)

UDC 547.483.07

33. 井手淳二：グルクロン酸アミドおよび関連化合物の研究(第7報^{*1,*2})

D-Glucuronolactone と脂肪族アミンの反応

Junji Ide: Studies on D-Glucuronamide and Related Compounds. VII.

On the Reaction of D-Glucuronolactone with Aliphatic Amines.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

By the direct reaction of alkylamine, D-glucuronolactone (I) afforded N-alkyl-1-alkyl-amino-1-deoxy-D-glucuronamide (II) and N-alkyl-D-glucuronamide (III), and the structures of both (II) and (III) have been determined to be a pyranose type. To presume its reaction mechanisms, 1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucuronolactone and alkylamine were reacted and N-alkyl-1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide (XII), α - and β -anomer (XIV, XV) of N-alkyl-1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide were prepared. These facts suggested the reaction mechanism of producing II or III from I.

(Received August 17, 1964)

著者は第5報で、D-glucuronolactone (I) と各脂肪族アミンを種々の溶媒下反応させ、これらの生成物を検討した。すなわち、I に無水条件下アルキルアミン ($R=CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9$) をそれぞれ反応させるとき、N-alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucuronamide (II) が得られ、水存在下反応させるとき、N-alkyl-D-glucuronamide (III) が生成される。II および III の構造、ならびに I より II または III が直接生成されてくる反応は、芳香族アミンの反応と比較して興味深いものがある。今回その検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

まずその反応機構を論ずるに当たり、生成物である II ならびに III の環構造について検討した。

最初に、N-alkyl-D-glucuronamide (III) の環構造であるが、Chart 1 に示すごとく、III をピリジンまたは酢酸ソーダを用いて無水酢酸でアセチル化するとき、N-alkyl-tetra-O-acetyl- α -D-glucuronamide (IV α) および N-alkyl-tetra-O-acetyl- β -D-glucuronamide (IV β) を得ることができる。¹⁾ このうち、代表的な化合物として、N-methyl-tetra-O-acetyl-D-glucuronamide を選び、これについて証明を行なった。すなわち、本品を臭素化して N-methyl-1-bromo-1-deoxy tri-O-acetyl- α -D-glucuronamide (V) を得、V を炭酸銀またはシアン第二水銀と無水メタノール中、König-Knorr 反応を行なうとき、methyl N-methyl-tri-O-acetyl- β -D-glucosiduronamide (VI) が得られた。一方、すでにピラノーズ構造が確認されている methyl 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosiduronate (VII) を原料とし、メチルアミン-メタノール溶液で methyl N-methyl- β -D-glucopyranosiduronamide (VIII) を生成、しかるのち、常法によりアセチル化し、methyl N-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosiduronamide を得た。本品はさきに得た VI と同一の融点を示し、また IR スペクトルも一致した。さらに比較するために、さきに合成²⁾ した methyl N-methyl-2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-glucufuranosiduronamide と混融するとき、明らかに融点降下を示し、フラノーズ構造のものとは一致しなかった。

以上、N-methyl-D-glucuronamide は D-glucuronamide³⁾ と同様にピラノーズ構造を示すことを証明した訳であるが、他の N-alkyl-D-glucuronamide の環構造を推定するために、ピラノーズ構造を有する他のグルクロン酸誘導体、1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuronic acid,⁴⁾ methyl 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuronate,⁵⁾ 1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuronamide⁴⁾ の α 体、 β 体の旋光度について、Hudson の等旋光

*1 第6報：本誌，82，1669 (1962)。

*2 第3報：本誌，81，1094 (1961)；第4報：本誌，82，1057 (1962)；第5報：本誌，82，1563 (1962)；第6報：本誌，82，1669 (1962) とする。

*3 Takadaminami-chō, Toshima-ku, Tokyo.

1) 新田，井手：本誌，85，169 (1965)。

2) 新田，井手，百瀬，中島：本誌，82，578 (1962)。

3) 中島，倉成，井手：本誌，81，919 (1961)。

4) E. M. Fry: J. Am. Chem. Soc., 77, 3915 (1955)。

5) G. N. Bollenback, J. W. Long: J. Am. Chem. Soc., 77, 3310 (1955)。

TABLE I. Adaptation to Hudson's Isorotation Rule

R		$[\alpha]_D^{20}$	$[M]_D$	2B
OH	α	+111	40200	
	β	+16.3	5900	46,100
OCH ₃	α	+98	36900	
	β	+8.7	3270	40,180
NH ₂	α	+105	37900	
	β	+10	3610	41,510
NHCH ₃	α	+103.9	39000	
	β	0	0	39,000
NHC ₂ H ₅	α	+100.8	39350	
	β	+5.5	2120	41,370
NHC ₃ H ₇	α	+92.3	37230	
	β	+9.8	3950	40,180
NHC ₄ H ₉	α	+90.4	37730	
	β	+11.5	4820	42,550
N(CH ₃) ₂	α	+90.9	35390	
	β	-12.6	4910	30,480

D-glucopyranuronamide (III)*⁴ であることが確認できた。

つぎに、フラノーズ構造である D-glucuronolactone (I) よりピラノーズ構造である II または III が得られる反応機構を推定するために、つぎのような合成実験を行なった。

滝谷⁶⁾ は I に *p*-nitroaniline を反応させ、1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucuronolactone を合成、これにアンモニアを反応させ、1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide を生成、中島⁷⁾ はその中間体として 1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucufuranuronamide を単離、フラノーズ構造を証明した。今、1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucuronolactone (XI) にアルキルアミンを反応させ、フラノーズよりピラノーズへの移行を検討してみた。すなわち、XI に methylamine, ethylamine, *n*-butylamine, dimethylamine を反応させ、その生成物とし

R	R'	m.p. (decomp.) (°C)	Formula (monohydrate)	Calcd.			Found			Rf
				C	H	N	C	H	N	
H	CH ₃	161~163	C ₁₃ H ₁₇ O ₇ N ₃	45.21	5.55	12.17	45.11	5.31	12.04	0.81
H	C ₂ H ₅	172~174	C ₁₄ H ₁₉ O ₇ N ₃	46.79	5.89	11.70	46.41	5.64	11.66	0.84
H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	189~190	C ₁₆ H ₂₃ O ₇ N ₃	49.61	6.51	10.35	49.11	6.73	10.25	0.92
CH ₃	CH ₃	147~149	C ₁₄ H ₁₉ O ₇ N ₃	46.79	5.89	11.70	46.64	5.77	11.51	0.85

* $[\alpha]_D^{22}$ +327.3, +389.4, +370.0, +305.0 を示すことから α -anomer と思われる。

*⁴ 溶解直後の変旋光より α -anomer であると思われる。

6) Takitani: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 222 (1961).

7) 中島: 本誌, 81, 1094 (1962).

て 1-*p*-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide の N-methyl (XIIa), N-ethyl (XIIb), N-butyl (XIIc), N-dimethyl (XII d) 体を得た。これら XII は XI と同様に溶解直後の旋光度が非常に大きいことから、 α -anomer と思われる。つぎに XII をペーパークロマトグラフィーにより定性的にピラノーズ体への移行を調べてみた。すなわち XIIa, XIIb, XIIc, XII d はそれぞれ Rf 0.81, 0.84, 0.92, 0.85^{*5} を示し、時間の経過とともに Rf 0.72, 0.77, 0.85, 0.74 に移行する。この Rf 値は N-methyl- β -D-glucopyranuronamide (IIIa), N-ethyl- β -D-glucopyranuronamide (IIIb), N-butyl- β -D-glucopyranuronamide (IIIc), N-dimethyl- β -D-glucopyranuronamide (IIId) に *p*-nitro-

R	R'	m.p. (decomp.) (°C)	Formula (monohydrate)	Calcd.			Found			Rf
				C	H	N	C	H	N	
H	CH ₃ ^{a)}	177~179	C ₁₃ H ₁₇ O ₇ N ₃	45.21	5.55	12.17	45.25	5.65	12.47	0.72
H	C ₂ H ₅	181~183	C ₁₄ H ₁₉ O ₇ N ₃	46.79	5.89	11.70	46.91	5.91	11.69	0.71
H	C ₄ H ₉	194~196	C ₁₆ H ₂₃ O ₇ N ₃	49.61	6.51	10.35	49.73	6.44	10.24	0.85
CH ₃	CH ₃	204~206	C ₁₄ H ₁₉ O ₇ N ₃	46.79	5.89	11.70	47.00	5.98	11.91	0.74

a) $[\alpha]_D^{22}$ -322.0, -320.0, -310.0, -296.0

aniline をそれぞれ反応して得た 1-*p*-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide の N-methyl (XIIIa), N-ethyl (XIIIb), N-butyl (XIIIc), N-dimethyl (XIII d) 体の Rf 値とほぼ一致した。XIII はその旋光度より β -anomer と思われる。以上の実験からフラノーズよりピラノーズへの移行を定性的に証明したが、さらに確認するために結晶としての単離を試みた。すなわち, XIIa および XIIc を酸でメタノール溶媒中加熱するとき, N-methyl-1-*p*-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (XIVa) または N-butyl (XIVb) 体を得られた。しかし, 得られた結晶は XIII と比較して元素分析は一致するが, 旋光度が異なることから, さきに III から直接得られた XIII は β -anomer, I より誘導して得られた XIV は α -anomer と思われる。これら N-glucuronide における α - および β -anomer の文献は全く見当たらないことから, さらに確認する意味で XIIIa, XIIIc および XIVa, XIVb をそれぞれ同一条件でアセチル化し, XIII より N-methyl-1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (XVa) および N-butyl 体 (XVb), XIV よりその α -anomer (XVIa, b) を得た。すなわち, C-1 位に *p*-nitroanilino 基が結合している場合は比較的 transglycosidation を生じにくいものと思われる。つぎに, これら α - および β -N-glucuronide の構造がピラノーズ構造を示すことを確認するために, XVa および XVIa

R	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{22}$ (c=0.05, CHCl ₃)	Formula	Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
CH ₃ (α)	206~208	+393.3 $\rightarrow$ +230.3 (24 hr.)	C ₁₉ H ₂₃ O ₁₀ N ₃	50.33	5.11	9.27	50.15	5.03	9.14
(β)	209~210	-123.6 $\rightarrow$ -68.5 (")	C ₁₉ H ₂₃ O ₁₀ N ₃	50.33	5.11	9.27	50.12	5.09	9.19
C ₄ H ₉ (α)	198~200	+370.0 $\rightarrow$ +210.0 (")	C ₂₁ H ₂₉ O ₁₀ N ₃	53.33	5.90	8.48	53.86	6.04	8.72
(β)	201~203	-141.0 $\rightarrow$ -76.0 (")	C ₂₁ H ₂₉ O ₁₀ N ₃	53.33	5.90	8.48	52.99	5.79	8.50

*5 Solvent: BuOH-C₅H₅N-H₂O (6:4:3) を用いた。

を加水分解し、N-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucopyranuronamide (VII) を得た。本品はさきにピラノーズ構造の決定した V を炭酸銀で加水分解して得たものと一致したことからピラノーズ構造を支持する。これら 1-*p*-nitroanilino-1-deoxy-D-glucofuranuronolactone (XI) とアルキルアミンの反応において、フラノーズ体よりピラノーズ体への移行は、その中間体に immonium ion 構造を支持するとともに、I より得られる安定な N-glucuronide は主として α -anomer, III より得られるものは主として β -anomer が多いものと思われる。

以上の合成実験から I より II または III が得られる反応機構を考察してみた。

D-glucuronolactone (I) において C-1 位に *p*-nitroaniline が結合している場合、その結合は比較的安定であり、反応中 α , β の移行は起りにくく、その反応機構は Chart 2 に示すごとくであるが I と塩基性の強いアル

Chart 2. Suggested Mechanism on the Reaction of D-Glucuronolactone with Amines

キルアミンの反応も、これに類似するものと思われる。すなわち、I とアミンの反応において、まず C-1 位にアミノ基が付加して 1-alkylamino-1-deoxy-D-glucuronolactone となることが推定される。アミノ基の塩基性が弱い芳香族アミンとの反応では、安定な 1-arylamino-1-deoxy-D-glucuronolactone^{6,8)} が結晶として単離される。また脂肪族アミンでも比較的塩基性の弱い aminoacetonitril では I と反応して 1-cyanomethylamino-1-deoxy-D-glucuronolactone (X) が得られ、ラクトン環の開裂は生じない。アルキルアミンでは、この段階で結晶として単離することは困難で、ただちにラクトン環の開裂を生じ、N-alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide より N-alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide へ移行するものと推定される。フラノーズ体よりピラノーズ体への移行は C-1 位に安定なアミノ基、たとえば arylurea 等が結合した N-glucuronide では

8) K. Panagopoulos, *et al.*: *Chim. Chronika* (Athens, Greece), **26**, 29 (1961).

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra

deoxy-D-glucuronolactone となり、つぎにラクトン環の開裂を生じ、N-alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucuronamide となり、フラノーズ体よりピラノーズ体への移行を起したのち、II が結晶として単離され、また水存在で C-1 位のアシルアミノ基の加水分解された III が生成されてくるものと考えられる。

実 験 の 部^{*6}

N-Methyl-1-bromo-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranuronamide (V) N-methyl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuronamide (IV)³⁾ 5g. を 30~35% HBr·AcOH 溶液 40 ml. に入れ、1 夜常温に放置。40° 以下で減圧濃縮する。得られたシロップを CHCl₃ に転溶、重曹水および水でよく洗浄する。芒硝で脱水後、CHCl₃ 液を減圧濃縮する。得られた固形物を EtOH より再結晶。無色プリズム晶。m.p. 103~105°(decomp.). C₁₃H₁₈O₈NBr Anal. Calcd.: C, 39.41; H, 4.58; N, 3.54. Found: C, 40.20; H, 4.61; N, 3.51.

Methyl N-methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosiduronamide (VI) a) V 2g. と Ag₂CO₃ または Hg(CN)₂ 1g. を無水 MeOH 50 ml. に加え 3 hr. 水浴上で加熱、冷後 50° 以下で減圧濃縮する。得られた無色シロップを H₂O より再結晶。m.p. 179~181°. $[\alpha]_D^{25} -43.3$ (c=1.04, CHCl₃). C₁₄H₂₁O₉N Anal. Calcd.: C, 48.41; H, 6.09; N, 4.03. Found: C, 48.57; H, 6.19; N, 3.73.

b) VI 1g. を C₆H₅N 3 ml. および Ac₂O 4 ml. に加え、5~10° で 1 夜放置後、氷水中に注入、CHCl₃ で抽出、常法どおり処理し、CHCl₃ を減圧濃縮すると VI が析出してくる。H₂O より再結晶。m.p. 177~179°. a 法により得たものと混融するとき、融点降下を示さず、IR も一致した。

Methyl N-methyl-β-D-glucopyranosiduronamide (VIII) a) methyl 2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosiduronate (VII) 2g. を MeOH 50 ml. に溶解し、40% methylamine 水溶液 2 ml. を加え、室温で 1 夜放置する。MeOH 水溶液を減圧濃縮し、析出する結晶を MeOH-H₂O より再結晶。無色プリズム晶。m.p. 189~191°. $[\alpha]_D^{25} -76.0$ (c=1.0, MeOH). C₈H₁₅O₆N·½H₂O Anal. Calcd.: C, 41.73; H, 7.06; N, 6.08. Found: C, 41.86; H, 7.20; N, 6.16. b) VI を MeOH-NH₃ で処理するとき、VIII が得られる。m.p. 187~190°. 本品は a 法で得たものと混融しても融点降下を示さず、また IR も一致した。

*6 m.p. はすべて未補正。

9) 赤木、他：日本薬学会第82年年会で報告 (1962, 11)。

10) S. A. Barker, R. Stephens: J. Chem. Soc., 1954, 4550.

ピラノーズへの移行は困難であるが、⁹⁾ 塩基性の強いアルキルアミンでは C-1 位の結合が弱く、ただちに immonium ion 体をとおり、ピラノーズ体へ移行するものと思われる。今 I と n-butylamine を無水溶媒中反応させ、析出する 2 種の結晶についてすばやく、固体のまま IR スペクトルをとり観察してみると、さきに合成して得た N-butyl-1-deoxy-1-(p-nitroanilino)-α-D-glucopyranuronamide (XIIc) および N-butyl-1-(p-nitroanilino)-1-deoxy-α-D-glucopyranuronamide (XIVb) とよく一致している。すなわち、フラノーズ体において Type A, B, C, D¹⁰⁾ の吸収がみられ、特に 924±13, 799±17 cm⁻¹ の吸収が顕著にあらわれている。このことは、不安定な結晶として析出する化合物は N-butyl-1-butylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide であり、安定な結晶として析出する化合物は N-butyl-1-butylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide と思われる。

以上のことから、I より II または III が得られる反応は、D-glucuronolactone (I) にまずアルキルアミンが付加して 1-alkylamino-1-

N-Alkyl- α -D-glucopyranuronamide (III) より N-Alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide (II) の合成 R=Et の場合：N-ethyl- α -D-glucopyranuronamide (IIIb) 5.0 g. を H₂O 30 ml. に溶解し、5~10° で ethylamine 7.4 ml. を MeOH に溶解したものを徐々に滴下、1 夜氷室中に放置するとき、N-ethyl-1-deoxy-1-ethylamino-D-glucopyranuronamide (IIa) を得。EtOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 120~121° (decomp.). 第5報で得た N-ethyl-1-deoxy-1-ethylamino-D-glucuronamide と一致する。

R=n-Bu の場合：同様に N-butyl- α -D-glucopyranuronamide (IIIc) と n-butylamine と反応するとき、N-butyl-1-deoxy-1-butylamino-D-glucopyranuronamide (IIb) が得られる。無色針状晶。m.p. 95~98°(decomp.). 同様に第5報で得られたものと一致する。

N-Alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide (II) のアセチル化 N-butyl-1-deoxy-1-(acetyl-butylamino)-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucopyranuronamide (Ib) : IIb 5 g. を C₆H₅N 5 ml. および Ac₂O 25 ml. 中 0~5° で反応。1 夜室温に放置、析出する結晶を濾取、エーテルで洗浄、EtOAc-エーテルより再結晶。無色ブリズム晶。m.p. 165~167°. $[\alpha]_D^{25} + 28.7$ (c=1.6, CHCl₃). C₂₂H₃₆O₉N₂ Anal. Calcd.: C, 55.91; H, 7.67; N, 5.92. Found: C, 56.13; H, 7.47; N, 6.13.

N-ethyl-1-deoxy-1-(acetyl-ethylamino)-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucopyranuronamide (IIa) : 同様に IIa をアセチル化するとき、IIa を得た。m.p. 162~163°. $[\alpha]_D^{25} + 23.4$ (c=1.7, CHCl₃). C₁₈H₂₈O₉N₂ Anal. Calcd.: C, 51.91; H, 6.78; N, 6.73. Found: C, 52.18; H, 6.92; N, 6.48.

1-Cyanomethylamino-1-deoxy-D-glucufuranurono-3,6-lactone (X) aminoacetonitril 1.1 g. を MeOH 60 ml. に溶解したものに D-glucuronolactone (I) 3.5 g. を加え、室温で反応する。2 hr. 後、I は溶解し、X が析出してくる。濾取後、MeOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 121°(decomp.). $[\alpha]_D^{25} - 27.1$ (c=0.85, H₂O). C₈H₁₀O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 44.86; H, 4.71; N, 13.08. Found: C, 44.59; H, 4.65; N, 13.00.

N-Alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (XII), N-Methyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy-D-glucufuranuronamide (XIIa) 1-p-nitroanilino-1-deoxy-D-glucufuranuronolactone (XI) を MeOH 20 ml. 中に懸濁し、0° で 40% methylamine 溶液 1.9 ml. を滴下する。数分後、XI がいったん溶解し、目的とする N-methyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- α -D-glucufuranuronamide が析出してくる。これを濾取し、EtOH より再結晶。淡黄色針状晶。m.p. 161~163°(decomp.).

同様に XII と ethylamine, n-butylamine, dimethylamine と反応するとき、それぞれに相当する N-alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- α -D-glucufuranuronamide が得られる。

N-Alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide (XIII), N-Methyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronoamide (XIIIa) p-nitroaniline 3.5 g. を MeOH 25 ml. に溶解して、AcOH 0.7 ml., N-methyl- α -D-glucopyranuronamide (IIa) 4.4 g. を H₂O-MeOH に溶解したものを加え 10 min. 加熱、冷却後析出してくる結晶を濾取、MeOH または EtOH より再結晶。淡黄色針状晶。m.p. 179~181°(decomp.).

同様にして p-nitroaniline と N-ethyl- α -D-glucopyranuronamide (IIb), N-butyl- α -D-glucopyranuronamide (IIc), N-dimethyl- α -D-glucopyranuronamide (IId) とそれぞれ反応するとき、相当する N-alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- β -D-glucopyranuronamide が得られる。

N-Alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- α -D-glucopyranuronamide (XIV) a) XI 3 g. を MeOH 60 ml. 中に溶解し、40° で 40% methylamine 水溶液 2.5 ml. を滴下する。3 hr. 反応後 1 夜室温に放置。析出する粒状の結晶を濾取後、MeOH または EtOH より再結晶するとき、N-methyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- α -D-glucopyranuronamide が得られる。淡黄白色粒状晶。m.p. 186~188°(decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 5.6$ (c=0.05, C₆H₅N). C₁₃H₁₇O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 50.33; H, 5.11; N, 12.84. Found: C, 50.15; H, 5.03; N, 13.06.

b) さきに得た N-butyl-1-butylamino-1-deoxy- α -D-glucufuranuronamide (XIId) 1 g. を MeOH 20 ml. に溶解し、AcOH 1 ml. を加えて、1 夜室温に放置、析出する結晶を同様に処理するとき、N-butyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy- α -D-glucopyranuronamide (XIVb) が得られる。m.p. 182~184°(decomp.). $[\alpha]_D^{25} 0$ (c=0.05, C₆H₅N). C₁₆H₂₃O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 52.02; H, 6.28; N, 11.38. Found: C, 52.11; H, 6.73; N, 11.19.

N-Alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronamide (XV) XIII 1 g. を Ac₂O 3 ml. と攪拌、氷冷下 C₆H₅N 1 ml. を滴下、以後室温で反応させる。反応終了後氷水中に注入、析出する結晶を濾取。MeOH より再結晶。淡黄色ブリズム晶。

N-Alkyl-1-p-nitroanilino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (XVI) 同様にして XIV をアセチル化する。淡黄色針状晶。

N-Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronamide (XVII) a) V 2 g. を Ag₂CO₃ 3.2 g. を H₂O 6 ml. および dioxane 10 ml. の混合溶液に加え、室温で 48 hr. 反応させる。反応終了後析出する AgBr を濾取し、活性炭処理後、減圧濃縮。得られたシロップを H₂O より再結晶。無色ブリズム晶。m.p. 126~128°. $[\alpha]_D^{25} + 77.3$ (c=1.1, MeOH). C₁₃H₁₉O₉N•H₂O Anal. Calcd.: C, 44.44; H, 6.08; N, 3.98. Found: C, 44.41; H, 6.04; N, 3.93.

b) XV または XVI を AcOH 水溶液または HCl 水溶液で水浴上加熱する。析出する p-nitroaniline を濾別、濾液を Amberlite IR-120 (H⁺ 型) 処理後、脱色炭で処理する。水溶液を減圧下濃縮。析出する結晶を H₂O より再結晶。m.p. 124~126°. 本品はさきに得たものと一致した。

N-Butyl-1-butylamino-1-deoxy-D-glucofuranuronamide より N-Butyl-1-butylamino-1-deoxy-D-glucopyranuronamide への移行 I 17.5 g. を無水アルコール 100 ml. 中に懸濁して 0~5° で n-butylamine を徐々に滴下しつつ攪拌下反応する。I はいったん溶解後、飴状に析出してくる結晶をてばやく濾取、無水エーテルでよく洗浄する。無色粉末状結晶。m.p. 91~93°(decomp.). $C_{14}H_{28}O_5N_2$ Anal. Calcd.: C, 55.24; H, 9.27; N, 9.20. Found: C, 54.71; H, 9.18; N, 9.11. 本品は IR よりフラノーズ体と思われる。つぎに、この結晶を加熱した 95% EtOH にいったん溶解、析出してくる無色針状晶の結晶を濾取、90% EtOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 96~98°(decomp.). $C_{14}H_{28}O_5N_2 \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 52.15; H, 9.38; N, 8.69. Found: C, 52.61; H, 9.20; N, 8.71. 本品は IR よりピラノーズ体と思われる。本品を P_2O_5 上で減圧下濃縮するとき、無水物となる。

N-Alkyl-D-glucuronamide の過ヨウ素酸酸化 N-alkyl-D-glucuronamide 約 100 mg. を正確に測り、冷時 $NaIO_4$ 水溶液 (94.4 mg. $NaIO_4$ /ml.) 10 ml. を正確に加え、50% EtOH で希釈し、25 ml. とする。氷冷下に暗所放置、一定時ごとにその溶液の 1 ml. ずつをとり、一方に硼砂 硼酸緩衝液 5 ml. および 20% KI 溶液 3 ml. を加え、暗所 15 min. 放置後、0.1N $NaAsO_2$ 標準液で遊離 I_2 を滴定して残存 $NaIO_4$ 量を求め、盲検値より消費 $NaIO_4$ を算出する。

本研究にあたり、発表の機会をいただいた秋葉研究所長に感謝します。また終始御懇切なる御指導を賜った新田第一部長に謹謝するとともに、熱心な御助言をいただきました中島、百瀬両主任研究員に感謝の意を表します。また、本実験は当研究室 高橋英徳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。さらに元素分析および IR スペクトルの労をとられた諸氏に深謝します。

中外製薬株式会社研究所

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (3) 220 ~ 226 (1965)

UDC 547.483.07

34. 井手淳二：グルクロン酸アミドおよび関連化合物の研究 (第8報^{*1}) D-Glucuronic Acid Arylamide の合成

Junji Ide: Studies on D-Glucuronamide and related Compounds. VIII.
Synthesis of D-Glucuronic Acid Arylamide.

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

Synthesis of D-glucuronic acid by the reaction between either D-glucurono-3,6-lactone (I~III) or -6,1-lactone (XXV) and arylamine was investigated. Glucuronic acylchloride (XX) gave also an expecting compound of D-glucuronic acid arylamide (XXI~XXIII).

(Received August 17, 1964)

著者は第5報¹⁾において D-glucuronolactone と脂肪族アミンの反応について検討し、N-alkyl-D-glucuronamide および N-alkyl-1-alkylamino-1-deoxy-D-glucuronamide の生成を報告したが、今回、芳香族アミンとの反応を試みたので報告する。

滝谷,¹⁾ Panagopoulos³⁾ 等は D-glucuronolactone に各種芳香族アミンを反応させ、1-arylamino-1-deoxy-D-glucofuranuronolactone を合成した。著者は前報と同様、D-glucuronolactone に直接芳香族アミンを反応させ、D-glucuronic acid arylamide の合成を試み、種々の条件で検討を行なったが成功しなかった。そこで D-glucuronolactone の C-1 または C-1, 2 位を保護した methyl β-D-glucofuranurono-6,3-lactone (I)^{4,5)}, 1,2-O-

*1 第7報：本誌，85，214 (1965)。

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

1) 新田，井手，高橋：本誌，82，1563 (1962)。

2) Takitani: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 222 (1961)。

3) K. Panagopoulos, et al.: Chim. Chromika (Athens, Greece), 26, 29 (1961)。

4) E. M. Osman, et al.: J. Am. Chem. Soc., 73, 2726 (1951)。

5) M. Fieser, L. F. Fieser, et al.: J. Am. Chem. Soc., 78, 2825 (1956)。