

柴崎寿一郎, 中村悦子: *p*-Methylaminophenol のエーテル型グルクロナイトの単離

Juichiro Shibasaki and Etsuko Nakamura: Isolation of Ether-type Glucuronide of *p*-Methylaminophenol.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki\*)

A glucuronic acid conjugate was isolated from the urine of rabbits receiving *p*-(methylamino)phenol by the lead acetate method and recrystallized from hydrous ethanol to colorless needles (I), m.p. 219°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -70^\circ$  ( $H_2O$ ). The fact that hydrolysis of I with  $\beta$ -glucuronidase gave *p*-methylaminophenol and glucuronic acid, together with the results of elementary analysis, indicated that I was *p*-methylaminophenyl  $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid containing one-half molecule of water ( $C_{13}H_{17}O_7N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ).

Synthetic evidence for the structure of I was provided by the fact that methylacetyl derivative obtained by methylation and acetylation of I was found to be identical with authentic methyl [*p*-(N-methylacetamido)phenyl 2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid]uronate prepared from *p*-(N-methylacetamido)phenol and methyl (2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid)uronate by mixed m.p. and infrared spectra.

(Received March 22, 1966)

4-hydroxy-N-methylthiocarbanilide 投与家兎尿中の代謝物に *p*-methylaminophenol のエーテル型グルクロナイトと推定される物質を認めたので,<sup>1)</sup> これを確かめるため *p*-methylaminophenol 投与家兎尿から本グルクロナイトの単離を試み、目的を達したので報告する。

*p*-aminophenol 投与家兎尿からのエーテル型グルクロナイトの単離については 1943 年 Williams<sup>2)</sup> が報告しているが、*p*-methylaminophenol の代謝に関しては 1938 年同氏<sup>3)</sup> が家兎にその硫酸塩を経口投与 (457 mg./kg.)

した場合投与量の 22.5% が硫酸抱合体として排泄されると報告しているのみで、今まで代謝物の単離はまだ行なわれていない。ほかに関連した研究としては 1936 年 Horn<sup>4)</sup> が dimethylaniline 投与家兎尿から *p*-methylaminophenol のグルクロナイトをバリウム塩として単離している報告がある。

今回著者等は *p*-methylaminophenol の遊離塩基 200~400 mg./kg. を雄家兎に経口投与、その 24 時間尿を酢酸鉛による常法<sup>5)</sup> により処理、投与量の約 20% に相当する粗グルクロナイトを単離、希アルコールから再結晶して m.p. 219°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -70^\circ$  ( $H_2O$ ) の無色微細針晶 (I) を得た。I を  $\beta$ -glucuronidase 加水分解すると、*p*-methylaminophenol とグルクロン酸を生ずる事実および元素分析の結果から判断して本品の構造は  $\frac{1}{2}$  分子の結晶水を含む

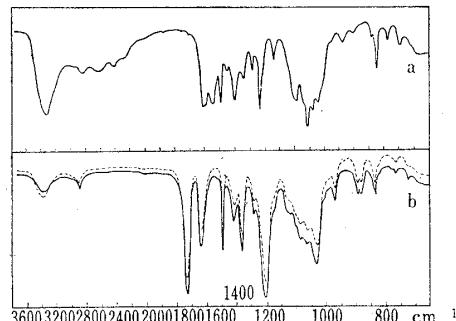


Fig. 1. Infrared Absorption Spectra

- a : *p*-methylaminophenyl  $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid (I) isolated from the urine of rabbits dosed with *p*-methylaminophenol (in KBr)  
 b : methyl [*p*-(N-methylacetamido)phenyl 2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid]uronate (II) (in KBr)  
 —— authentic sample  
 ----- from (I)

\*1 Bunkyo-cho, Nagasaki.

1) 柴崎, 中村: 日本薬学会九州支部第 46 回例会 (昭和 41 年 2 月 19 日) で発表, 本誌投稿中。

2) R. T. Williams: Biochem. J., 37, 329 (1943).

3) *Idem*: *Ibid.*, 32, 878 (1938).

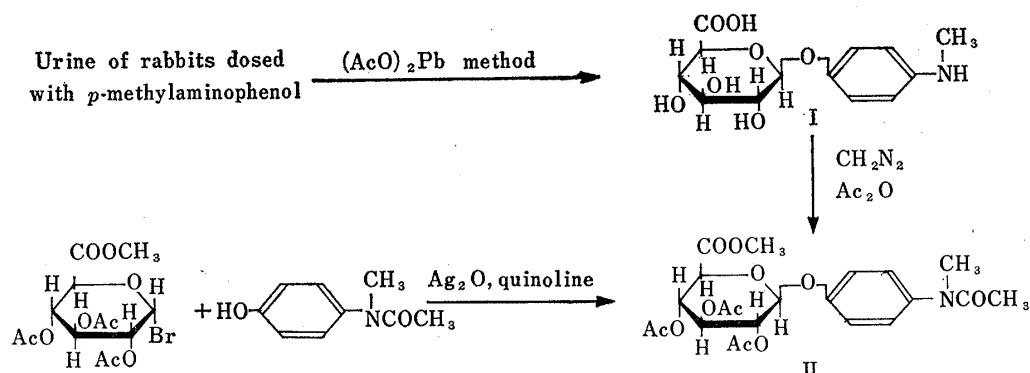
4) F. Horn: Z. physiol. Chem., Hoppe-Seyler's, 238, 23 (1936).

5) I. A. Kamil, J. N. Smith, R. T. Williams: Biochem. J., 50, 235 (1951).

*p*-methylaminophenyl  $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid ( $C_{13}H_{17}O_7N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ) であると推定される。

さらに I をシアゾメタン、つづいてピリジン中無水酢酸で処理して得た m.p. 142~143°,  $[\alpha]_D^{15} - 22^\circ$  ( $CHCl_3$ ) を示す methylacetyl 誘導体が、*p*-(N-methylacetamido)phenol と methyl [2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid]uronate を常法<sup>6)</sup>により縮合せしめ得た methyl [*p*-(N-methylacetamido)phenyl 2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid]uronate (II) (m.p. 142~143°,  $[\alpha]_D^{15} - 20^\circ$  ( $CHCl_3$ )) と同一物であることを混融試験、IR の比較 (Fig. 1) により確認、I の構造を合成的に証明することができた。

なお I の IR スペクトル (Fig. 1)において、2300~2700 cm<sup>-1</sup> の吸収帯は >NH<sub>2</sub><sup>+</sup> に基づくものと考えられる。またカルボキシル基の吸収が消失して代わりに 1565, 1417 cm<sup>-1</sup> にカルボキシレートイオン (COO<sup>-</sup>) に帰せられる吸収が認められるので I は分子内塩として存在しているものと推察される。



### 実験の部

家兎尿から *p*-methylaminophenol のエーテル型グルクロナイド (I) の単離 *p*-methylaminophenol (市販の硫酸塩を  $Na_2CO_3$  で中和後エーテル抽出してつくる) 総量 2.3 g. を約 15 倍量の  $H_2O$  に懸濁、雄家兎 3 囚に胃管を用い経口投与 (1 囚には 400 mg./kg., 2 囚には 200 mg./kg., 前者は投与後 24 hr. までに死亡), 24 hr. までに排泄した尿計 500 ml. を集め  $AcOH$  で pH 4.0 に調製、飽和  $(AcO)_2Pb$  溶液を沈殿の生じなくなるまで加え沈殿を沪去、沪液を conc.  $NH_4OH$  により pH 8.0 に調整、飽和塩基性酢酸鉛溶液を沈殿の生成しなくなるまで滴下、吸沪、得られた灰色沈殿を  $H_2O$  300 ml. に懸濁、 $H_2S$  を通じ  $PbS$  沪去、淡黄色沪液を約 50° で減圧濃縮乾固すると赤褐色あめ状の残渣を得、少量の  $H_2O$  に溶かし活性炭処理、 $EtOH$  を加えて放置すると結晶析出、得量 1.1 g., dil.  $EtOH$  から再結晶、無色微細針晶 (I) を得。m.p. 219°(decomp.),  $[\alpha]_D^{15} - 70^\circ$  ( $c=1.0, H_2O$ ).  $C_{13}H_{17}O_7N \cdot \frac{1}{2}H_2O$  Anal. Calcd. : C, 50.64; H, 5.89; N, 4.58. Found : C, 50.19; H, 5.90; N, 4.29.

I の  $\beta$ -glucuronidase による加水分解 : I 約 1 mg. を pH 5.0 酢酸緩衝液 ( $N/15$  原液から調製) 1 ml. に溶解、 $\beta$ -glucuronidase 液<sup>\*2</sup> (13000 単位/ml.) 0.1 ml. を加え 38°, 24 hr. 加水分解した後、エーテル 3 ml. ずつで 3 回抽出、エーテル抽出物について展開溶媒ベンゼン-AcOEt (6:4)、検出試薬 iodine Na-azide 液を用いシリカゲル TLC<sup>\*3</sup> を行ない、Rf 値 0.5、こげ茶色を呈する *p*-methylaminophenol を確認、またエーテル抽出後の水層について、展開溶媒  $BuOH$ -AcOH- $H_2O$  (4:1:5)、検出試薬ナフトレゾルチノール液により PPC を行ないグルクロン酸 (Rf 値 0.12) を証明した。

**Methyl [*p*-(N-methylacetamido)phenyl 2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid]uronate (II) の合成**  
*p*-(N-methylacetamido)phenol 3.1 g., methyl (2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid)uronate 4.9 g., キノリン 6.3 ml. を乳鉢中乳棒で混合し、新しく製した  $Ag_2O$  3.2 g. を少しづつかきませながら加える。添加後約 15 min. 換拌をつづける (この時少し発熱するので氷冷)、得られた粘性の混合物をデシケーター中 4~5 hr. 放置、エーテルで数回抽出 (エーテル全量 400 ml.)、エーテル溶液は数回水洗後  $Na_2SO_4$  乾燥、エーテル留去、残渣をリグロインで冷時数回抽出して可及的キノリンを除いた後ベンゼンに溶かし、活性炭処理、ベンゼンを減圧濃縮石油エーテルを加えると沈殿析出、エーテル-石油エーテルから再結晶、無色綿状晶 0.58 g. を得。m.p. 142~143°,  $[\alpha]_D^{15} - 20^\circ$  ( $c=1.0, CHCl_3$ ).  $C_{22}H_{27}O_7N \cdot \frac{1}{2}H_2O$  Anal. Calcd. : C, 53.88; H, 5.75; N, 2.88. Found : C, 53.83; H, 5.54; N, 2.91.

\*2 東京臓器化学製バイアル入。

\*3 和光純薬製シリカゲル B-5 を約 250  $\mu$  の厚さに塗布し 110°, 1.5 hr. 乾燥したものを用いる。

6) C. D. Lunsford, R. S. Murphey : J. Org. Chem., 21, 580 (1956).

**I より II への誘導** I 0.4 g. を MeOH 15 ml. に懸濁し、ニトロソメチル尿素 4.1 g. より製した  $\text{CH}_2\text{N}_2$  のエーテル溶液を氷冷しながら少しづつ加える。混合物を冷蔵庫中に 1 夜放置後溶媒を減圧留去、得られたシロップ状残渣にピリシン 4 ml,  $\text{Ac}_2\text{O}$  2.8 ml. の混液を加え溶解、室温に 1 夜放置、反応液を氷水 40 ml. 中に攪拌しながら注入、直ちに白濁、沈殿を生ず、得量 0.48 g., エーテルから再結晶、無色綿状晶、m.p. 142~143°,  $[\alpha]_D^{25} -22^\circ$  ( $c=1.0, \text{CHCl}_3$ ).  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  Anal. Calcd. : C, 53.88; H, 5.75; N, 2.88. Found : C, 53.39; H, 5.44; N, 2.83. 本物質と前述合成品 (II) とは混融、IR の比較の結果同一物であった。

本研究に当たり元素分析をされた馬詰久子氏、IR スペクトルの測定をされた川内清己氏に感謝の意を表します。

長崎大学薬学部

[薬学雑誌]  
YAKUGAKU ZASSHI  
86 (12) 1213 ~ 1216 (1966)

UDC 547.745.07 : 615.78

友枝宗光, 谷 康子,<sup>\*1</sup> 岡田朗子 : 5-Benzyl-2-pyrrolidinone の合成<sup>\*2</sup>

Munemitsu Tomoeda, Yasuko Tani, and Haruko Okada :

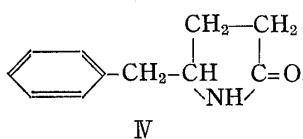
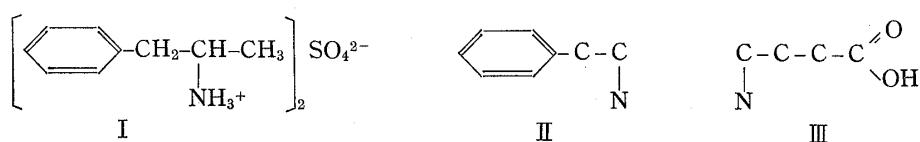
A Synthesis of 5-Benzyl-2-pyrrolidinone.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University<sup>\*3</sup>)

5-Benzyl-2-pyrrolidinone, which has a fundamental skeleton of both Amphetamine, a central nervous system stimulant, and  $\gamma$ -aminobutyric acid, a central nervous system depressant, was synthesized in order to examine its pharmacological action.

(Received March 31, 1966)

従来、用いられてきた多くの医薬品の中で、例えば Amphetamine (I)<sup>1)</sup> など  $\beta$ -phenylethylamine 骨核 (II) を有する化合物は中枢神経興奮作用を示す事実が知られている。一方、最近に至り、4-aminobutyric acid 骨核 (III) が中枢神経抑制作用を有する事実<sup>2)</sup>が示されるに至った。



私達はこれら相反する興味ある生物活性を示す両者の骨核 (II および III) を組合せた構造として 5-benzyl-2-pyrrolidinone (IV) を考え、その合成を企図し、薬理作用を検討するため、本研究を行なった。

すなわち、cinnamaldehyde (V) より数行程<sup>3~5)</sup> を経て合成される 4-oxo-5-phenylvaleric acid (VI) を原料とし、その lactam 化を試みた。

まず、Leukart 反応<sup>6)</sup>による  $\gamma$  位への formamido 基の導入 (VI  $\rightarrow$  VII), formamido 基の希酸による加水分解

\*1 Present address : The Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.

\*2 日本薬学会北陸支部例会で発表 (1965 年 9 月、富山大学).

\*3 Takara-machi, Kanazawa.

- 1) M. Prinzmetal, W. Bloomberg : J. Am. Med. Assoc., **105**, 2051 (1935); P. B. Dews, W. H. Morse : Ann. Rev. Pharmacol., **1**, 145 (1961); 日局 VII-1, 1366 (1965), 南江堂.
- 2) K. A. C. Elliott, H. H. Jasper : Physiol. Rev., **39**, 383 (1959); E. Roberts, C. F. Baxter : "Inhibition in the Nervous System and Gamma-aminobutyric Acid" (1960), Pergamon Press, London.
- 3) O. Doebner : Ber., **35**, 2137 (1902).
- 4) F. Münter : Ann., **369**, 341 (1909).
- 5) J. Stern : Ibid., **268**, 86 (1892).
- 6) E. Rohrmann, H. A. Shonle : J. Am. Chem. Soc., **66**, 1516 (1944).