

A New Reductone derived from D-Glucuronolactone, 3-Keto-4,5-dideoxy-*trans*-4,5-dehydroglucuronic Acid

Short treatment of D-glucuronolactone with potassium hydroxide in nonaqueous solution affords a yellow precipitate which consists of potassium glucuronate and a deep yellow substance having a strong reducing property. The latter substance (I) is isolated from the mixture by acidification with hydrochloric acid and recrystallisation from dioxane to give yellow needles, m.p. 163°. It is soluble in hot water, methanol, and acetone, and sparingly soluble in ether or benzene. The solution instantly reduces silver nitrate solution, and iodine solution, as well as the Tillman reagent at room temperature.

Its analytical data correspond to $C_6H_6O_5$ (*Anal.* Calcd. C, 45.58; H, 3.83. Found: C, 45.54; H, 3.76), possessing a free carboxyl group (titration with 0.1N NaOH: Mol. wt. *Anal.* Calcd. 158.1. Found: 161). It is striking that the substance is optically inactive ($c=10$, MeOH),

Oxidation of this substance (I) with periodate solution at room temperature provides fumaric acid under violent reaction, while ice-cooled reaction with the same reagent affords yellow crystals of m.p. 125° (from ether), corresponding to $C_5H_4O_5$ (*Anal.* Calcd. C, 41.68; H, 2.80. Found: C, 41.83; H, 2.89). This substance (II) gives a monophenylhydrazone of m.p. 165° (decomp.), which is titrated as a dicarboxylic acid (*Anal.* Calcd for $C_{11}H_{10}O_4N_2$: C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96. Found: C, 56.67; H, 4.51; N, 11.98).

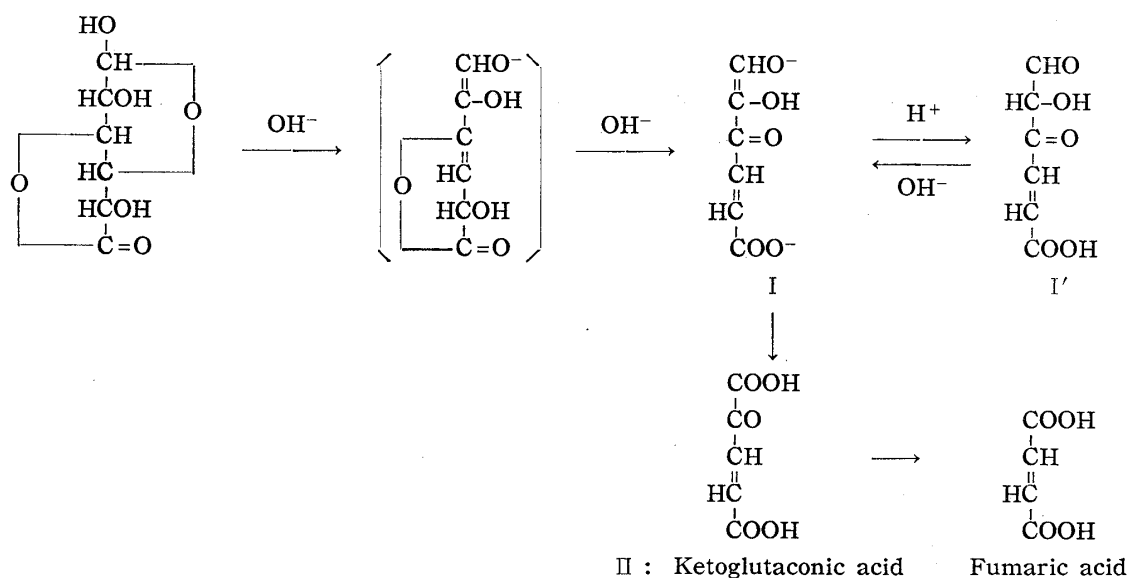
Oxidation of II with hydrogen peroxide again affords fumaric acid almost quantitatively. These facts indicate that the substance (II) should be ketoglutaconic acid. This acid has never been isolated so far in a free form,¹⁾ probably due to its extreme instability.

The substance (I) reacts with 3 moles of hydroxylamine and forms colorless crystals of m.p. 149° (EtOH), corresponding to its hydroxylaminodioxime derivative, $C_6H_{11}O_6N_3$ (*Anal.* Calcd: C, 32.58; H, 5.01; N, 19.00. Found: C, 32.72; H, 5.12; N, 18.34).

The strong reducing property of I might be ascribed to the presence of an ene-diol group in its molecule which is supported by the fact that the solution shows an anodic wave on the polarogram, characteristic of ene-diol similar to that of ascorbic acid. The formation of ene-diol between C-1 and C-2 is more conceivable than between C-2 and C-3, since it produced ketoglutaconic acid on periodate oxidation. The absorption spectrum of I showed absorption maximum at 345 m μ ($\epsilon=35,500$) in ethanol, at 339 m μ in 0.1N HCl solution and at 417 m μ in 0.1N NaOH solution. The latter maximum rapidly decreases with increasing development of a new absorption band at 280 m μ . The shift of the absorption band to a longer wave-length at alkaline pH and decrease of the characteristic anodic wave by increasing concentration of acid on polarography suggest that there exists a reversible transition between I and I' in solution. Moreover, optical inactivity of the substance is only explainable by the ene-diol formation. It showed sharp bands at expected regions of 1682 and 1595 cm^{-1} in its infrared spectrum.

The substance, 3-keto-4,5-dideoxy-*trans*-4,5-dehydroglucuronic acid or its ene-diol form, is a new type of reductone, having a multiple conjugated double-bond system, from which a yellow coloration could result. Production of the yellow reductone from D-glucuronolactone by alkali is apparently a one-step reaction. A possible reaction process is proposed as follows.

1) Ethyl ketoglutaconate: J. W. Cornforth and R. H. Cornforth, J. Chem. Soc., 1946, 755.



Details of these and related experiments will be reported in subsequent papers,

The authors wish to thank Miss Yukika Nakagawa and Messrs. Takehisa Kawaragi and Yasuhito Kawai for their eager cooperation, and are also grateful to the Tokyo Biochemical Research Foundation for generous support of the work.

*The Tokyo Biochemical Research Institute,
Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.*

*Faculty of Pharmaceutical Sciences,
School of Medicine,
Hokkaido University, Sapporo.*

Morizo Ishidate (石館守三)

Michiya Kimura (木村道也)
Meiji Kawata (河田明治)

Received May 16, 1963

[Chem. Pharm. Bull.]
11 (8) 1084 ~ 1085

UDC 547.822/.823

4-Hydroxylaminopyridin-N-oxd aus 4-Nitropyridin-N-oxyd

Es ist sehr merkwürdig, dass 4-Hydroxylaminopyridin-N-oxd (I) aus 4-Nitropyridin-N-oxd (II) bisher nicht abgeleitet worden ist¹⁾, während 4-Hydroxylaminochinolin-N-oxd (III) aus 4-Nitrochinolin-N-oxd (IV) durch Reduktion ziemlich leicht hergestellt wurde.²⁾ Die analogen Reduktionen von II sowie seinen Methylhomologen führten meistens zu 4,4'-Azopyridin-N,N'-dioxd (V) bzw. seinen Methylhomologen.³⁾ Inzwischen haben Parisi, Bovina und Quilico³⁾ I aus γ -Pyron durch Einwirkung von Hydroxylamin bei Zimmertemperatur mit guter Ausbeute hergestellt. Sie bemerkten gleichzeitig, dass

- 1) E. Ochiai, M. Katada : Yakugaku Zasshi, **63**, 186 (1943); E. Ochiai, I. Suzuki : *Ibid.*, **67**, 158 (1947); T. Kato, F. Hamaguchi : Pharm. Bull., **4**, 174 (1956).
- 2) E. Ochiai, T. Naito : Yakugaku Zasshi, **64**, 206 (1944); E. Ochiai, A. Ohta, H. Nomura : Pharm. Bull. (Tokyo), **5**, 310 (1957).
- 3) F. Parisi, P. Bovina, A. Quilico : Gaz. Chim. Ital., **90**, 903 (1960).

das letztere ziemlich instabil ist und beim Umkristallisieren aus Wasser in V und 4,4'-Azoxypyridin-N,N'-dioxyd (VI) und beim Behandeln mit Alkalilauge in V übergeht. Ganz analog haben sie⁴⁾ und fast gleichzeitig Yates, Jorgenson und Roy⁵⁾ 4-Hydroxylaminoderivat von 2,6-Lutidin- und 2,6-Diäthylpyridin-N-oxyd aus den entsprechenden γ -Pyronderivaten hergestellt und ebenfalls die analoge Neigung bemerkt, in die entsprechenden Azo- bzw. Azoxyderivate überzugehen. Mit dieser Feststellung ist es erst verständlich, warum I bisher aus II nicht reduktiv abgeleitet werden konnte.

In Berücksichtigung dieser Feststellung wurde nun die Reduktion von II aufs neue untersucht, um davon 4-Hydroxylaminopyridin-N-oxyd (I) herzustellen, und es wurde gefunden, dass die Reduktion mittels Phenylhydrazins, das sich schon bei der Reduktion von 1,5-Dinitroanthrachinon in 1-Nitro-5-hydroxylaminoanthrachinon als besonders geeignetes Reduktionsmittel erwies, sehr zweckmässig ist. Bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf II in äthanolischer Lösung wurden in Äthanol ziemlich schwer lösliche Kristalle erhalten, die beim Umkristallisieren aus Wasser unter Stickstoff-Atmosphäre farblose Prismen vom Zers. Pkt. 237° ($C_5H_6N_2O_2$ —Ber. C, 47.62; H, 4.80; N, 22.22. Gef. C, 47.79, H, 4.35, N, 22.46) ergaben. Obwohl ihr Zersetzungspunkt im Vergleich zu der literarischen Angabe von I etwas höher war, stimmten ihr UV- und IR-Spektrum mit der literarischen Beschreibung gut überein. Ferner wurden sie durch Oxydation nach Parisi *et al.*³⁾ mittels Kaliumpermanganates in verd. Schwefelsäure in 4-Nitrosopyridin-N-oxyd (VIII) übergeführt, welches smaragdgrüne Nadeln vom Schmp. 139° bildete, in Übereinstimmung mit der literarischen Angabe. Sein IR-Spektrum stimmte auch mit der literarischen Beschreibung gut überein. Die Konstitution des Reduktionsproduktes wurde somit als 4-Hydroxylaminopyridin-N-oxyd festgestellt.⁷⁾ Die Rohausbeute war fast theoretisch.

Itsuu Laboratory
27, Konno-cho,
Shibuya, Tokyo

Eiji Ochiai (落合英二)
Hiroshi Mitarashi (御手洗 寛)

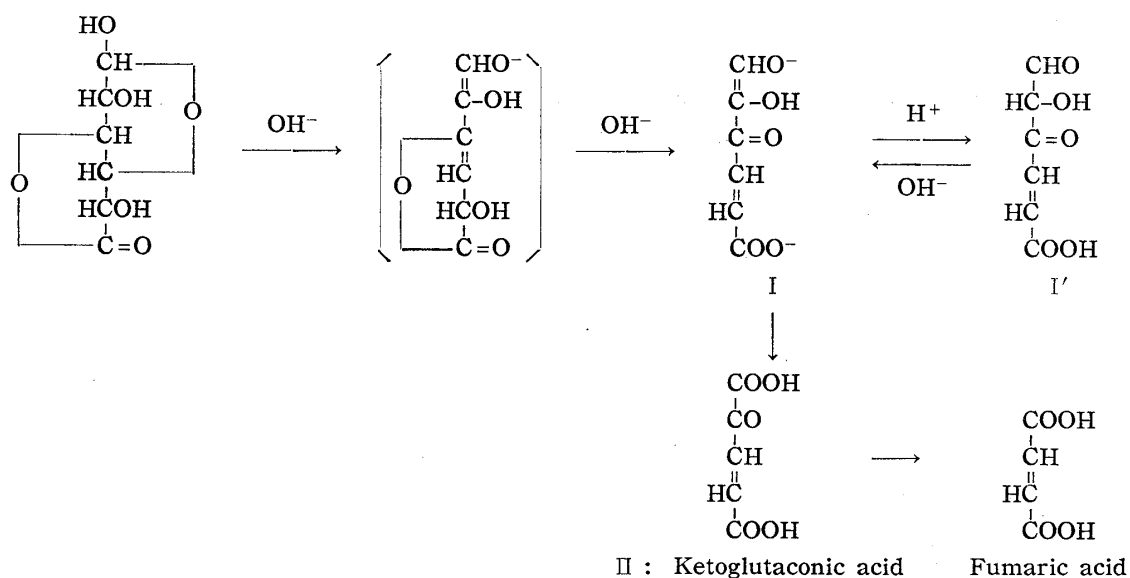
Eingegangen am 30. Mai, 1963

4) F. Parisi, P. Bovina, A. Quilico: *Ibid.*, **92**, 1138 (1962).

5) P. Yates, M. J. Jorgenson, S. K. Roy: *Can. J. Chem.*, **40**, 2146 (1962).

6) R. E. Schmidt, L. Gattermann: *Ber.* **29**, 2934 (1896).

7) Eine analoge Reduktion von 4-Nitrochinolin-N-oxyd (IV) verlief ganz analoger Weise und ergab 4-Hydroxylaminochinolin-N-oxyd (III) mit fast theoretischer Ausbeute.



Details of these and related experiments will be reported in subsequent papers,

The authors wish to thank Miss Yukika Nakagawa and Messrs. Takehisa Kawaragi and Yasuhito Kawai for their eager cooperation, and are also grateful to the Tokyo Biochemical Research Foundation for generous support of the work.

*The Tokyo Biochemical Research Institute,
Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.*

*Faculty of Pharmaceutical Sciences,
School of Medicine,
Hokkaido University, Sapporo.*

Morizo Ishidate (石館守三)

Michiya Kimura (木村道也)
Meiji Kawata (河田明治)

Received May 16, 1963

[Chem. Pharm. Bull.]
11 (8) 1084 ~ 1085

UDC 547.822/.823

4-Hydroxylaminopyridin-N-oxd aus 4-Nitropyridin-N-oxyd

Es ist sehr merkwürdig, dass 4-Hydroxylaminopyridin-N-oxd (I) aus 4-Nitropyridin-N-oxd (II) bisher nicht abgeleitet worden ist¹⁾, während 4-Hydroxylaminochinolin-N-oxd (III) aus 4-Nitrochinolin-N-oxd (IV) durch Reduktion ziemlich leicht hergestellt wurde.²⁾ Die analogen Reduktionen von II sowie seinen Methylhomologen führten meistens zu 4,4'-Azopyridin-N,N'-dioxd (V) bzw. seinen Methylhomologen.³⁾ Inzwischen haben Parisi, Bovina und Quilico³⁾ I aus γ -Pyron durch Einwirkung von Hydroxylamin bei Zimmertemperatur mit guter Ausbeute hergestellt. Sie bemerkten gleichzeitig, dass

- 1) E. Ochiai, M. Katada : Yakugaku Zasshi, **63**, 186 (1943); E. Ochiai, I. Suzuki : *Ibid.*, **67**, 158 (1947); T. Kato, F. Hamaguchi : Pharm. Bull., **4**, 174 (1956).
- 2) E. Ochiai, T. Naito : Yakugaku Zasshi, **64**, 206 (1944); E. Ochiai, A. Ohta, H. Nomura : Pharm. Bull. (Tokyo), **5**, 310 (1957).
- 3) F. Parisi, P. Bovina, A. Quilico : Gaz. Chim. Ital., **90**, 903 (1960).