〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (10) 966 ~ 971

UDC 547.483

180. 平坂義信, 松永 功, 梅本賢次, 助川満男: グルクロン酸とグルコースとの
 α (1, 4) 重合体に関する研究 (第2報^{*1}) Trityl-, Tritylacetyl-
maltose の合成と Hepta-, Hexaacetylmaltose の合成

Yoshinobu Hirasaka, Isao Matsunaga, Kenji Umemoto, and Mitsuo Sukegawa :
Studies on the α (1, 4) Polysaccharides of Glucuronic Acid and
Glucose. II. Synthesis of Trityl-, Tritylacetyl-
maltose and Hepta-, Hexaacetylmaltose.

(Research Laboratory, Ukima Plant, Chūgai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

The reaction of 1 mole of maltose and 3.6 moles of trityl chloride in pyridine followed by acetylation afforded 6'-tritylheptaacetylmaltose (IV), m.p. 162~163°, and 6,6'-ditritylhexaacetylmaltose (V), m.p. 215~217°. Deacetylation of IV and V respectively afforded 6'-tritylmaltose (VI), m.p. 137~139°, and 6,6'-ditritylmaltose (VII), m.p. 149~152°. The structure of these compounds was determined from their analytical values, their infrared spectra, and confirmation of methylglucoses obtained by methylation of VI and VII, followed by acid hydrolysis. The ditritylmaltose, m.p. 137~139°, and ditritylhexaacetylmaltose, m.p. 116~119°, reported by Josephson are not a unity and were proved by the present work to be a mixture, respectively, of VI and VII, and of IV and V.

The use of a large excess of trityl chloride in tritylation of I results in by-product formation of VI and VII alone is not obtained, indicating that the two primary alcohols in I behave differently. Detritylation of IV and V respectively gave heptaacetylmaltose (XI) and hexaacetylmaltose (XII). It was found that Helferich's method cannot be used in the case of V since this method results in the by-product formation of acetobromo compound.

(Received June 19, 1963)

第1報で benzyl maltoside の接触酸化では 4-O-(α -D-glucopyranosiduronil)-D-glucuronic acid は得られないことが判明したので, Josephson の合成した ditritylhexaacetylmaltose¹⁾ を利用する別の合成経路を検討した。

Josephson は maltose 1 モルと trityl chloride (TrCl) 3 モルを反応させて ditritylmaltose (m.p. 137~139°) を得, さらにそのアセチル化によって ditritylhexaacetylmaltose (m.p. 116~119°) を得たと報告している。¹⁾

しかるに著者らはくり返しこの報告を追試したが, 融点と分析値が文献記載のものとは一致するこれらの化合物を得ることができなかった。

かえて追試で得られた化合物はトリチル体およびそのアセチル体ともに融点が明瞭でないこと, 分析値の炭素が計算値よりかなり小さくてトリチル基の含有量が不足していると思えること, トリチル化の際副生する trityl alcohol (TrOH) は ditritylmaltose と類似した溶解性をもっていて, 文献記載のようなアルコールと水による精製法では trityl alcohol と ditritylmaltose とは分離できないと思えること, トリチル化で使用されている trityl chloride 量は maltose に対して計算量であるが trityl chloride の不安定性を考えるとトリチル化の不足が推測されることなどの諸点に疑問が生じた。

過去これらの化合物については Josephson の方法以外に報告はない。そこで反応条件を改めてまず trityl chloride の使用量を増加し, トリチル化後トリチル体を分離するに際して可及的に混在する trityl alcohol を析出させて除去した。なお残存する trityl alcohol はトリチル体をアセチル化後熱エタノールから再結晶して分離することを試みた。その方法を Chart 1 に示す。

*1 第1報: 本誌, 83, 960 (1963).

*2 Ukima-cho, Kita-ku, Tokyo.

1) K. Josephson: Ann., 472, 230 (1929).

Chart 1.

Authors' Method to Prepare the Trityl-, Trityl Acetyl Derivatives of Maltose
maltose (1 mole)

Table I. Paper Chromatography^{a)} of Methylated Glucoses

	R _f	R _g	Color by HCl-anisidine ^{b)}
2,3-Dimethylglucose	0.57	0.72	brown
2,3,4-Trimethylglucose	0.72	0.90	brown
2,3,6-Trimethylglucose	0.73	0.91	reddish brown
2,3,4,6-Tetramethylglucose	0.80	1.00	reddish brown

From the acid-hydrolyzate of methyl 6'-tritylhexamethylmaltoside (VIII) and (IX) were found at the same place by P.P.C.: R_f 0.72~0.73; R_g 0.90~1, brown ~reddish brown by HCl-anisidine.

From the acid-hydrolyzate of methyl 6,6'-ditritylpentamethylmaltoside (VII) and (X) were found as two spots by P.P.C.: R_f 0.72; R_g 0.90, brown: and R_f 0.57; R_g 0.72, brown by HCl-anisidine.

a) solvent: BuOH-EtOH-H₂O-conc. NH₃ (40:10:46:4) upper layer.

b) heated at 120° for 3 min. after spray of HCl-anisidine.

ところが trityl alcohol とトリチル・アセチル体の混合物の再結晶を重ねているうちに, Chart 1 に示すように糖化合物は熱エタノールに可溶の成分と不溶の成分とに分離され, さらに別々に再結晶をすることによって, 可溶成分から 6'-tritylheptaacetylmaltose (IV) を m.p. 162~163° の針状晶として分離し, 不溶成分から 6,6'-ditritylhexaacetylmaltose (V) を m.p. 215~217° の針状晶として分離することに成功した.

この IV, V をさらに脱アセチル後, それぞれ 6'-tritylmaltose (VI) と 6,6'-ditritylmaltose (VII) を結晶として単離した. 融点は 137~139° および 149~152° である.

これらの化合物の構造はその元素分析値および Chart 1, Table I に示すように, VI, VII を酸化銀とヨードメチルでメチル化したのち酸加水分解して, 生成するグルコースのメチルエーテル誘導体を確認することによって決定した.

Table II はトリチル化の際の trityl chloride 使用量を変えた場合の IV および V の収量を示す. とともに trityl chloride 3.6 モル使用のとき最高の収量を示し, 3 モル以下では主成分は IV であった. また 4 モル以上では副生成して混入する trityl alcohol 量が増加し, 再結晶による分離が困難となって V の収量はかえって低下した.

Chart 2. Detritylation of IV and V by HBr satd. AcOH

a) As V was insoluble in AcOH, the reaction time was prolonged to 2 min.

Table II. Yields of IV, V at Various Amounts of Trityl Chloride to be used in Tritylation

Used TrCl (mole/mole maltose)	6'-Tritylhepta- acetylmaltose (IV)	6,6'-Ditritylhexa- acetylmaltose (V)
2.4	1.8	—
3.0	2.0	1.0
3.6	2.1	2.7
4.2	1.7	2.0
4.8	0.9	1.7

Above values show weights (g.) of IV, V obtained when 10 g. maltose were used.

また trityl chloride を大過剰に使用してもなお IV がかなり残存する結果から見て, maltose の第1アルコール間で反応性がかかなり相違し, すべての第1アルコールは容易にはトリチル化されないものと思われる。

さらに, Josephson の報告した化合物はいずれも純品でなく, m.p. 137~139° の物質は VI と VII, m.p. 116~119° の物質は IV と V の混合物である。

つぎに 6'-tritylheptaacetylmaltose (IV) を Helferich の方法²⁾ に従ってブロム水素酸を飽和した氷酢酸溶液を用いて脱トリチル化して, 対応する heptaacetylmaltose (Chart 2, XI) を針状晶として得たが, 同様に 6,6'-ditritylhexaacetylmaltose (V) を脱トリチル化したところ, Chart 2 に示すように対応する hexaacetylmaltose (XII) の他に相当量のアセトブロム体 (XIII) を副生することが明らかとなった。

すなわち脱トリチル化後常法に従って反応液を氷水中に滴下してのちクロロホルム可溶成分を抽出し, 溶媒を脱水メタノールに置換して室温で二週間放置したところ, 溶液がブロム水素酸で強酸性を呈し, かつ大量のアセトン不溶物を生成した。この生成物の大部分はアセチル化後 methyl maltoside heptaacetate (XIV) であることを確認した。

Helferich 法²⁾ で脱トリチル化する時に副生成物としてアセトブロム糖を生成する可能性についてはすでに Wolfrom³⁾ が指摘しており, またマルトースのアセトブロム化速度が大きい^{*3} こと等を考え合わせると Chart 2 に示した経路でまず部分的にアセトブロム体 (XIII) を生じ, メタノールと反応してグリコシド糖を生じ遊離したブロム水素酸で脱アセチル化が起って methyl maltoside (XIV) を生成したものと考えられる。

ゆえに方法を改めて V の脱トリチル化は少量の濃塩酸を含む氷酢酸溶液で実施した。^{*4} この時かなり trityl alcohol が生成物に混入するが florisisil に吸着後ベンゼンで溶出して trityl alcohol を分離し, その後アセトンを含む溶媒で溶出して hexaacetylmaltose (XII) を得た。

実 験 の 部

Maltose (I) より Crude tritylmaltose (II) の合成 I 150 g. を脱水精製 pyridine 2580 ml. に溶解し, 遮光下で, Et₂O から再結晶した TrCl 417 g. を一度に加え, 密栓して攪拌して均一な溶液とした後室温で 40 hr. 放置する。析出 TrOH 含有物を汙別し汙液を約 1/3 まで減圧濃縮してふたたび析出 EtOH を汙別し, その汙液に水を少量ずつ滴下して僅かに白濁を生ぜしめ, 氷冷下 1 hr. 放置してまた析出 EtOH を汙別する。汙液を約 20 L. の氷水中に滴下し, 上澄液を水でとりかえて固化させ, よく碎いて pyridine を除き, 生成物を粉末にする。つぎに粉末を CaCl₂ 上で減圧乾燥し少量の EtOH に加熱溶解し約 10 L. の水中に滴下して精製し, 最初 CaCl₂ 上で, つぎに P₂O₅ 上で順次減圧乾燥する。収量 147 g. この粉末は一定した融点はない。

II より Crude tritylacetylmaltose (III) の合成 II 140 g. を 900 ml. の脱水 pyridine に溶解し, Ac₂O 750 ml. を加えて室温で 20 hr. 放置する。反応液を減圧濃縮して約 1/3 とし, 析出する TrOH を汙別し, 汙液を約 10 L. の氷水中に滴下し, 生成物を粉末にする。このままでは乾燥が困難なのでこれを CHCl₃ 500 ml. に溶解し, NaHCO₃ および水でよく洗浄後 Na₂SO₄ で乾燥し, 減圧下 CHCl₃ を留去する。得られた残渣に 600 ml. の EtOH を加えて加熱溶解し, 活性炭で脱色後放冷すると III が析出する。収量 133 g. m.p. 105~110°. 3 倍

^{*3} グルクロン酸メチルエステルの β -アセチル体から対応するアセトブロム体を得るにはブロム水素酸飽和氷酢酸溶液を用いて室温 4 時間反応させる必要があるが, マルトースの β -アセチル体から対応するアセトブロム体を得るには 0° 30 分の反応で十分である。

^{*4} 氷酢酸中 Pd 黒を用いて 70° で接触還元したが, 水素吸収を示さずトリチル基は脱離されなかった。

2) B. Helferich: *Advances in Carbohydr. Chem.*, **3**, 79 (1948).

3) M. L. Wolfrom: *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2789 (1934).

の EtOH から再結晶すると、2~3 回で m.p. 115~120° を与える。

III より 6'-Tritylheptaacetylmaltose (IV) および 6,6'-Ditritylhexaacetylmaltose (V) の分離 m.p. 115~120° の III 10 g. に EtOH 100 ml. を加え煮沸水浴上攪拌して、不溶物をすばやく濾取する。濾液を室温放置すると結晶が析出するが、7 倍以上の EtOH で再結晶をくり返すとその都度融点が増し m.p. 162~163° で一定となった。収量 3.2 g. IV : $[\alpha]_D^{18} + 86.3^\circ$ ($c=3.470$, CHCl_3). $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_{18}$ Anal. Calcd. : C, 61.50; H, 5.73. Found : C, 61.18; H, 5.70.

一方熱 EtOH 不溶物を少量の CHCl_3 に溶解して熱 EtOH を滴下して熱時白濁を僅かに生ぜしめて室温で放置すると結晶が析出する。この結晶を同じ方法で再結晶すると m.p. 215~217° で一定した。IV は長い針状晶であるのに対して短かい針状晶。収量 4.1 g. V : $[\alpha]_D^{18} + 88.0^\circ$ ($c=3.045$, CHCl_3). $\text{C}_{62}\text{H}_{62}\text{O}_{17}$ Anal. Calcd. : C, 69.00; H, 5.79. Found : C, 68.82; H, 5.89.

IV, V より 6'-Tritylmaltose (VI), 6,6'-Ditritylmaltose (VII) の合成 IV 3 g. に abs. MeOH 90 ml. および 0.56N NaOMe 溶液 3 ml. を加えて冷却下攪拌すると IV は約 5 min. で溶解する。0~2° で一夜放置後 Amberlite IR-120 (H) 少量を加えて液性を中性とし、resin 濾別後減圧濃縮して 95% EtOH 15 ml. を加えて溶解後室温放置すると結晶析出。同溶媒で再結晶。収量 1.8 g. VI : m.p. 137~139°, $[\alpha]_D^{18} + 69.9^\circ$ ($c=3.22$, EtOH). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. : C, 61.78; H, 6.36. Found : C, 61.56; H, 6.49.

また V 3 g. に abs. MeOH 90 ml. および 0.56N NaOMe 溶液 12 ml. を加えて室温で攪拌すると、V は約 30 min. で溶解する。0~2° で一夜放置後 Amberlite IR-120 (H) 少量を加えて液性を中性とし、溶媒を減圧留去後 95% MeOH を加えて室温放置すると結晶析出。同溶媒で再結晶。収量 2.2 g. VII : m.p. 149~152°. $[\alpha]_D^{18} + 68.4^\circ$ ($c=5.655$, CHCl_3). $\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. : C, 71.07; H, 6.20. Found : C, 71.10; H, 6.08.

VI, VII の構造証明 VI 1 g. (あるいは VII 1 g.) を dimethylformamide 10 ml. に溶解し MeI 15 ml. を加え遮光下 10° に冷却しながら、新たに調製した Ag_2O 7 g. を 45 min. 間に投入し、20 hr. 攪拌する。沈殿を濾別し、DMF 10 ml., CHCl_3 30 ml. で洗浄し、濾液と合して減圧濃縮し、残渣に CHCl_3 70 ml. を加えて生成する無機物を濾別し、 CHCl_3 溶液を減圧濃縮し、残渣を再度同手順でメチル化する。そして同様に後処理して得られた CHCl_3 溶液を水洗し Na_2SO_4 で乾燥し溶媒留去して、methyl 2,3,6,2',3',4'-hexamethyl-6'-tritylmaltoside (あるいは methyl 2,3,2',3',4'-pentamethyl-6,6'-ditritylmaltoside) 約 1 g. を粉末として得た。この粉末をそれぞれ約 500 mg. とって 4% HCl 10 ml. を加え、煮沸水浴上 1.5 hr. 加熱し、析出 TrOH を濾別し、濾液に Ag_2CO_3 を加えて HCl を除去し、Amberlite IR-120 (H) 少量を加えてよく振盪し、resin を濾別し濾液を活性炭で精製して減圧濃縮し、残渣を少量の Me_2CO で抽出して Me_2CO 溶液について P.P.C. を実施。展開剤として BuOH-EtOH- H_2O -conc. NH_3 (40 : 10 : 46 : 4) の上層を使用。糖は HCl-anisidine で呈色させた。そのとき VI のメチル化物からは Rf 0.72~0.73 (tetramethylglucose に対して Rf 0.90~1) に紅褐色のスポットが検出されたが、標品の Rf および色調から、これは 2,3,4-trimethylglucose (VIII) および 2,3,6-trimethylglucose (IX) の重なりであると判断された。また VII のメチル化物から Rf 0.72 (Rf 0.90) の褐色スポットと Rf 0.57 (Rf 0.72) の褐色スポットが検出されたが、それぞれ VIII と X とに一致した。

6'-Tritylheptaacetylmaltose (IV) より対応する Heptaacetylmaltose (XI) の合成 IV 5 g. に AcOH 15 ml. を加え加温して溶解後氷水で注意して冷却し、0° で HBr を飽和した AcOH 溶液 2 ml. を加えて氷冷下 1 min. 間激しく振盪し、すばやく析出 TrBr を濾別し、濾液は直ちに約 200 ml. の氷水中に滴下し、1 hr. 放置後白濁物を CHCl_3 100 ml. で二度抽出し、 CHCl_3 溶液を H_2O , NaHCO_3 , H_2O の順でよく洗浄し、 CaCl_2 で乾燥後 CHCl_3 を減圧留去し残渣に少量の toluene を加えてふたたび減圧濃縮し、残渣を EtOH 40 ml. に加熱溶解し活性炭で脱色後室温で放置すると針状晶が析出。EtOH から再結晶。収量 2.6 g. XI : m.p. 183~184°. $[\alpha]_D^{18} + 58.3^\circ$ ($c=3.775$, CHCl_3). Anal. Calcd. : C, 49.06; H, 5.70. Found : C, 49.46; H, 5.67.

6,6'-Ditritylhexaacetylmaltose (V) の臭化水素による脱トリチル化 V 5 g. に AcOH 30 ml. を加え、加熱しても溶解しないので氷冷下 HBr 飽和 AcOH 溶液 4 ml. を一度に加えて激しく振盪すると約 30 sec. 後 V は一旦溶解し、直ちに TrBr が析出する。2 min. 後すばやく析出物を濾別し、濾液は直ちに氷水約 200 ml. 中に滴下して 1 hr. 後 CHCl_3 100 ml. で二度抽出し、 H_2O , NaHCO_3 , H_2O の順で CHCl_3 溶液をよく洗浄し、 CaCl_2 で乾燥後 CHCl_3 を減圧留去し、残渣に少量の toluene を加えて再度減圧濃縮し、残渣を脱水 MeOH 40 ml. に溶解して室温で二週間放置する。その後 MeOH 溶液は pH 強酸性を呈しており、 AgNO_3 溶液を加えると沈殿を生じ、この沈殿は NH_3 水に溶解しない (HBr の確認)。そこで MeOH を減圧で留去し残渣に Me_2CO を加えると不溶物が残留する。この不溶物を Me_2CO , Et_2O でよく洗浄し一部をとって P.P.C. を実施すると BuOH-AcOH- H_2O (2 : 1 : 1) によって Rf 0.23 および 0.37 を検出。(検出剤 NaIO_4 -benzidine) この Rf はそれぞれ maltose と methyl maltoside とに一致した。この不溶物に EtOH を加えて加熱し不溶の maltose を濾別し、EtOH を減圧留去後残渣を pyridine 20 ml. に溶解し、 Ac_2O 15 ml. を加えて室温一夜放置し、反応液を約 200 ml. の氷水に滴下し、 CHCl_3 70 ml. で二度抽出し、 CHCl_3 溶液を H_2O , NaHCO_3 , H_2O の順で洗浄し CaCl_2 で乾燥後減圧で溶媒を留去し、残渣に EtOH を加えて脱色後放置すると結晶析出。95% MeOH で再結晶。m.p. 123~124°. $[\alpha]_D^{18} + 53.5^\circ$ ($c=1.028$, CHCl_3). methyl maltoside heptaacetate と混融しても融点は降下しない。XV : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$ Anal. Calcd. : C, 49.85; H, 5.89. Found : C, 50.01; H, 5.95.

V から塩酸-酢酸により対応する Hexaacetylmaltose (XII) の合成 V 5 g. に AcOH 35 ml. を加え、conc.

HCl 3.8 ml. および AcOH 7.5 ml. の混液を一度に加え、15° で 7 min. 激しく振盪すると V は一旦溶解し、直ちに TrOH が析出する。これを汙別し汙液を約 200 ml. の水水中に滴下し、白濁物を CHCl_3 25 ml. で三回抽出し、 H_2O , NaHCO_3 , H_2O の順で洗浄し、 CaCl_2 で乾燥後 CHCl_3 を減圧留去する。得られた残渣約 3.7 g. を約 10 ml. の benzene に溶解し、50 g. の florisil に吸着後 benzene で溶出。最初の fraction 約 600 ml. からは TrOH だけが検出された。つぎに benzene- Me_2CO (5:1) で溶出すると約 500 ml. の fraction は TrOH のみを含み、つぎの約 800 ml. の fraction からは糖のみが検出された。この fraction を集めて減圧濃縮し、残渣に ligroin を加えて hexaacetylmaltose (XII) の結晶性粉末 2.7 g. を得た。 $[\alpha]_D^{25} + 111.0^\circ$ ($c = 1.215$, CHCl_3) なお TrOH の検出は benzene 溶液少量にその倍量の conc. H_2SO_4 を注いだ時の黄色の呈色およびその溶液を水中に注入して白濁を生ずることによって判断した。また XII の検出は薄層クロマトグラフィーを利用し、Merck の Silica Gel を用いて toluene- Me_2CO -EtOH (3:1:1) で展開し Rf 約 0.54 のスポットを確認することによって。因みに各化合物の Rf は 6'-tritylheptaacetylmaltose (0.74), 6,6'-ditritylhexaacetylmaltose (0.78), 6'-tritylmaltose (0.18), 6,6'-ditritylmaltose (0.45), heptaacetylmaltose (0.59) である。

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導を賜った東京大学薬学部 石館守三名誉教授、田村善蔵教授、多くの御助言を賜った南原利夫助教授、常に御激励を賜った弊社 林 茂常務取締役、今井祐次工場次長に厚くお礼を申し上げます。また元素分析、吸収スペクトルの労をとられた弊社総合研究所分析室の諸氏に厚く感謝いたします。

中外製薬株式会社浮間工場

薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
83 (10) 971 ~ 975

UDC 547.483

181. 平坂義信：グルクロン酸とグルコースとの α (1, 4) 重合体に関する研究
(第3報^{*1}) アセチル糖の第1アルコールのカルボン酸への新酸化法

Yoshinobu Hirasaka: Studies on the α (1, 4) Polysaccharides of Glucuronic Acid and Glucose. III. A New Method to Oxidize the Primary Alcohol in Sugar Acetates into Carboxylic Acid.

(Research Laboratory, Ukima Plant, Chūgai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Oxidation of the primary alcohol group ($-\text{CH}_2\text{OH}$) in sugar acetates to carboxylic acid group ($-\text{COOH}$) had been effected by potassium permanganate method reported by Stacey but this was found to be not applicable to disaccharides like heptaacetylmaltose (I) and hexaacetylmaltose (II) because the reaction rate is extremely small and the yield is low. Oxidation agents to be used in such cases were examined and the concurrent use of chromium trioxide and potassium permanganate was found to be a good method. Application of $\frac{2}{3}$ mole of chromium trioxide to 1 mole of primary alcohol in I and II under limited conditions and subsequent oxidation with potassium permanganate afforded heptaacetyl-4-O-(α -D-glucopyranosiduronyl)-D-glucose (III) and hexaacetyl-4-O-(α -D-glucopyranosiduronyl)-D-glucuronic acid (IV), which were deacetylated respectively to 4-O-(α -D-glucopyranosiduronyl)-D-glucose (VII) and 4-O-(α -D-glucopyranosiduronyl)-D-glucuronic acid (VIII). The reaction rate of this oxidation is very large and the yield is very high but the condition of chromium trioxide oxidation is very limited and the sugar is decomposed outside this condition. Various properties of the new compound (VIII), especially the result of its acid hydrolysis, are discussed.

(Received June 19, 1963)

従来、有機溶媒中でアセチル糖の第1アルコールをカルボン酸まで酸化した例は極めて少なく、Stacey¹⁾ が tetraacetylglucose をアセトンと氷酢酸の混合溶媒中で KMnO_4 で酸化して tetraacetylglucuronic acid を得、

*1 第2報：本誌，83，966 (1963)。

*2 Ukima-cho, Kita-ku, Tokyo.

1) M. Stacey: J. Chem. Soc., 1939, 1529.