[薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (5) 376 ~ 383 (1966)]

UDC 577.16C : 615.739.9-011

63. 田中広義, 山本隆一: アスコルビン酸誘導体の製剤学的研究 (第1報)

アスコルビン酸エステル類の合成およびその理化学的性質について

Hiroyoshi Tanaka and Ryuichi Yamamoto: Pharmaceutical Studies
on Ascorbic Acid Derivatives. I. Syntheses of Esters of
Ascorbic Acid and Their Physicochemical Properties.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*1)

Synthetic reactions of ester derivatives of ascorbic acid were investigated in various ways. Thirty two compounds were prepared and their physicochemical properties determined.

1) In general, the 6-monoester and 5,6-diester of ascorbic acid were obtained by esterification of ascorbic acid in acidic medium and the 2,6-di-, 2,5,6-tri-, and 2,3,5,6-tetra-esters were obtained by esterification of ascorbic acid or its ester derivatives in basic medium.

2) The results obtained by using the deuteration method indicated that the OH stretching absorption band of the 3-OH in ascorbic acid and its derivatives occurred near 3000 cm⁻¹.

3) The UV absorption maxima of the neutral molecule and anion of ascorbic acid, which appear respectively at 243 mμ and 265 mμ, decreased similarly by about 10 mμ by esterification of the 2-OH, but were scarcely affected by that of 5-OH and 6-OH.

4) The pKa' value of ascorbic acid was exceedingly decreased by esterification of the 2-OH and slightly by that of the 5-OH and 6-OH. This effect was slightly different according to the acyl group of the esters.

(Received July 26, 1965)

アスコルビン酸 (以下 AsA と略) は近年医薬品, 食品添加物その他の目的に多量に用いられている。AsA はきわめて酸化分解を受けやすく, また脂溶性に乏しい性質をもっているが, AsA をその誘導体とすることにより, ビタミンとしての効力を保持しながら安定性を高め, また脂溶性を与えて製剤的に用途を拡大することが期待される。しかし AsA 誘導体については従来系統的な研究がほとんど行なわれていないので著者等はまず各種エステル類の合成とその理化学的性質について検討した。

AsA には4個の OH 基があるのでいずれの OH 基がエステル化されるかが問題になる。AsA エステル類の製法として最も古いのは Roche の特許¹⁾ で AsA の Na または Ca 塩に高級脂肪酸クロリドを直接反応させるもので生成物の構造は明らかにされていない。ついで Swern 等^{2,3)} は 95% 硫酸中 AsA に高級脂肪酸を反応させ 6-モノエステルを得た。これらのうちパルミチン酸エステルは脂溶性抗酸化剤として市販されている。またこのものはジメチルホルムアミド (DMF) 中アニオン交換樹脂の存在下に AsA にパルミチン酸クロリドを作用させても得られる。⁴⁾

低級脂肪酸エステルとしては酸性触媒存在下 AsA と無水酢酸を反応させて得た 5,6-O-diacetyl-AsA^{5~7)} およびこれから誘導した 2,3,5,6-O-tetraacetyl-AsA⁷⁾ が報告されている。後者は直接 AsA から得られている^{7,8)} がいずれの方法でも結晶化されていない。

*1 Fukushima-ku, Osaka.

1) Hoffmann-La Roche & Co.: Ger. Pat., 639,776 (1936).

2) D. Swern, *et al.*: Oil and Soap, **20**, 224 (1943); **21**, 47 (1944).

3) *Idem*: U.S. Pat., 2,350,435 (1944); 2,368,435 (1945); 2,375,250 (1945); 2,383,815 (1945); 2,383,856 (1945).

4) 田中, 他 (大正製薬): 特許, 昭38-21365 (1963).

5) M. Creighton, *et al.*: J. Org. Chem., **13**, 613 (1948).

6) Ching-Hao Kan: J. Chinese Chem. Soc., **17**, 86 (1950) (C.A., **44**, 5318^b (1950)).

7) W. Feldheim, *et al.*: Biochem. Z., **331**, 150 (1959).

8) 浜, 林屋: 農化, **22**, 26 (1948).

このほか AsA にピリジン存在下クロル炭酸エチルを作用させ 2,5,6-O-triethoxycarbonyl-AsA を得る特許⁹⁾がある。

これらの誘導体についても置換位置の証明については必ずしも十分ではないので、著者等はいろいろの合成方法を行ない生成物を単離し、それらの理化学的性質を測定し、置換位置を明らかにした。

合成方法 (A) AsA またはその誘導体に acyl chloride または ethyl chlorocarbonate を塩基性縮合剤(ピリジン、ピコリンまたはトリエチルアミンなど)の存在下に室温ないし氷冷下に反応させる。多くの場合溶媒ないし希釈剤としてアセトンあるいはクロロホルムを添加した。本法では 2,6-ジ、2,5,6-トリまたは 2,3,5,6-テトラ置換体が単離されたがモノ置換体は得られなかった。なお一般に反応の進行および単離の確認は薄層クロマトグラフィー (TLC) によった。

(B) A 法の acyl chloride の代わりに acid anhydride を用いる。そのほかは A 法と同じ。

(C) Swern 等の方法にならい 95% 硫酸中 AsA とカルボン酸とを室温で反応させる。この場合 6-モノ置換体のみが生成した。

(D) アニオン交換樹脂 (Amberlite IRA-402 または Dowex 1×8 の OH⁻ 型乾燥体を使用) の存在下に DMF 中 AsA に acyl chloride を反応させる。6-モノエステルが得られた。

(E) 少量の酸性触媒(硫酸または酸性硫酸カリウム)の存在下に AsA と acid anhydride とを熱時反応させる。この場合 5,6-ジエステルができるがアセチル化以外の場合は成功しなかった。

このほかに AsA-3-Na 塩に直接 acyl chloride を作用させたが生成物は複雑であって 3-モノエステル¹⁰⁾は単離できなかった。

これらの合成経路を Chart 1 に示し、結晶として得られた化合物を Table I に示す。

Chart 1.

Table I の中で V および VII 以外の 30 種の化合物は新規な AsA 誘導体である。

6-モノおよび 5,6-ジ置換体はいずれも AsA 同様の還元性を有するが、2 または 3 位の置換された化合物はヨウ素およびジクロロフェノールインドフェノールに対し還元性を示さない。また少なくとも 3 位が置換されていない化合物は酸性を有し、水よりも炭酸水素ナトリウム水溶液により多く溶解した。

IR 吸収スペクトル AsA については Weigl¹¹⁾ の報告があるが AsA 誘導体の置換位置について論じたものは見あたらない。今回合成した各化合物の IR 吸収スペクトルを測定するとともに重水素化処理 (OH→OD) に

9) Merck & Co.: U.S. Pat., 2,980,702 (1961).

10) 日本ビタミン学会編, 鶴田, 河村: “ビタミン学の進歩” 第2集, 145 (1960).

11) J. W. Weigl: Anal. Chem., 24, 1483 (1952).

TABLE I.

Compd. No.	Substituent	Method of prepn.	Material	m.p. (°C)	Recryst. solvent
	(Ascorbic acid)				
I	6-O-acetyl	C	AsA ^{b)}	148~149	acetone-benzene
II	6-O-propionyl	C	AsA	139	acetone-benzene
III	6-O- <i>n</i> -butyryl	C	AsA	106	AcOEt-benzene
IV	6-O- <i>n</i> -decanoyl	C	AsA	100~101	<i>n</i> -hexane-CH ₂ Cl ₂
V ²⁻⁴⁾	6-O-palmitoyl	C	AsA	113~114	<i>n</i> -hexane-EtOH
		D	AsA		(or acetone-H ₂ O)
VI	6-O-benzoyl	C	AsA	182	acetone-AcOEt-petr. ether
VII ⁵⁻⁷⁾	5,6-O-diacetyl	E	AsA	155	AcOEt
VIII	2,6-O-diethoxycarbonyl	A	AsA	93~95	(or benzene-acetone)
IX ^{*2}	2,6-O-di- <i>n</i> -butyryl	A	AsA	124	benzene-AcOEt
				107~110	ClCH ₂ CH ₂ Cl
X ^{*2}	2,6-O-dipalmitoyl	A	AsA	114~115	CCl ₄
XI ^{*2}	2,6-O-dibenzoyl	A	AsA	151~152	EtOH-MeOH
		A	VI		benzene-EtOH-
		B	AsA		petr. benzine
XII	2,6-O-di-(2-furoyl)	A	AsA	128~130	ClCH ₂ CH ₂ Cl
XIII	2,6-O-diphenylacetyl	A	AsA	135~136	CH ₂ Cl ₂ -benzene
XIV	2,6-O-diphenoxycetyl	A	AsA	138~139	benzene-acetone
XV	2-O-acetyl-6-O-palmitoyl	A	V	106~107	<i>n</i> -hexane-ether
XVI	2-O-benzoyl-6-O-palmitoyl	A	V	120	<i>n</i> -hexane-benzene
XVII	2-O-benzoyl-6-O- <i>n</i> -butyryl	A	III	137~138	<i>n</i> -hexane-AcOEt
XVIII	2-O-palmitoyl-6-O- <i>n</i> -butyryl	A	III	114~115	<i>n</i> -hexane-acetone
XIX	2-O- <i>n</i> -butyryl-6-O-benzoyl	A	VI	161~162	<i>n</i> -hexane-AcOEt
XX	2,5,6-O-tri- <i>n</i> -butyryl	A	AsA	105~108	CCl ₄
XXI	2,5,6-O-tripalmitoyl	A	AsA	94~95	EtOH-MeOH
XXII	2,5,6-O-tribenzoyl	A	AsA	188~189	EtOH-AcOEt-
		B	AsA		petr. benzine
XXIII	2,5,6-O-tri-(2-furoyl)	A	AsA	181~182	ClCH ₂ CH ₂ Cl ^{c)}
				182~183	ClCH ₂ CH ₂ Cl ^{c)}
				183~184	ClCH ₂ CH ₂ Cl ^{c)}
				180~181	benzene
XXIV	2,5,6-O-triphenylacetyl	A	AsA	113~130	benzene-petr. benzine
XXV	2-O- <i>n</i> -butyryl-5,6-O-diacetyl	A	VII	96~97	benzene petr. ether
XXVI	2-O-benzoyl-5,6-O-diacetyl	A	VII	73	benzene- <i>n</i> -hexane
XXVII	2,6-O-dibenzoyl-5-O-acetyl	A	XI	155	benzene
XXVIII	2,6-O-dibenzoyl-5-O- <i>n</i> -butyryl	A	XI	158	benzene ^{c)}
XXIX	2,6-O-dibenzoyl-5-O-(2-tetrahydrofuroyl)	A	XI	157~160	ClCH ₂ CH ₂ Cl-petr. benzine
XXX	2,6-O-dibenzoyl-3-O-methyl	—	XI	110~120	AcOEt-petr. benzine
XXXI	2,5-O-dibenzoyl-6-O-palmitoyl	A	XVI	68~69	<i>n</i> -hexane
XXXII	2,3,5,6-O-tetrabenzoyl	A	XXII	145~146	acetone-H ₂ O

a) Thin-layer chromatography adsorbant: Kiesel gel GF, 250 μ; solvent system: CHCl₃-MeOH-acetone-AcOH

b) Ascorbic acid

c) Added a small amount of acetone

Samples were dried in vacuo: d₁) for 1 hr. at 45°, d₂) at room temp., d₃) for 2 hr. at 65°, d₄) for 3 hr. at 98°, d₅) for 1 hr. at 60°, d₆) for 1 hr. at 56°.

Ascorbic Acid Derivatives

Formula	Analysis (%)				Rf-value (TLC) ^{a)}	[α] _D ²⁵ (c=1) (E : EtOH A : acetone)
	Calcd.		Found			
	C	H	C	H		
					0.28	+56.6° (E)
C ₈ H ₁₀ O ₇	44.04	4.62	44.33	4.67	0.48	+37.9° (E)
C ₉ H ₁₂ O ₇	46.56	5.21	46.32	5.49	0.55	+37.2° (E)
C ₁₀ H ₁₄ O ₇	48.78	5.73	48.96	5.91	0.55	+34.9° (E)
C ₁₆ H ₂₆ O ₇	58.17	7.93	58.37	8.06	0.70	+24.2° (A)
C ₂₂ H ₃₈ O ₇	63.74	9.24	63.52	9.24	0.72	+19.6° (A)
C ₁₃ H ₁₂ O ₇	55.72	4.32	56.02	4.51	0.60	+34.5° (E)
C ₁₀ H ₁₂ O ₈	46.16	4.65	46.14	4.73	0.65	-77.4° (E)
C ₁₂ H ₁₆ O ₁₀	45.00	5.04	45.16	5.12	0.50	+46.2° (E)
C ₁₄ H ₂₀ O ₈	53.16	6.39	53.06	6.28	0.57	+55.4° (E)
d ₁) C ₁₄ H ₂₀ O ₈ •(CCl ₄) _{3/10}	47.39	5.56	47.59	5.37	—	—
C ₃₈ H ₆₈ O ₈	69.90	10.50	69.94	10.59	0.78	+31.2° (A)
C ₂₀ H ₁₆ O ₈	62.50	4.20	62.69	4.31	0.60	+45.0° (E)
C ₁₆ H ₁₂ O ₁₀	52.76	3.32	52.67	3.34	0.48	+43.6° (E)
C ₂₂ H ₂₀ O ₈	64.07	4.89	63.91	4.87	0.61	+50.7° (E)
C ₂₂ H ₂₀ O ₁₀ •H ₂ O	57.14 (H ₂ O : 3.40)	4.80 3.40	57.24	4.86 3.22)	0.59	+20.2° (E)
C ₂₄ H ₄₀ O ₈	63.13	8.83	62.85	8.82	0.62	+42.3° (A)
C ₂₉ H ₄₂ O ₈	67.16	8.16	66.93	8.09	0.75	+43.4° (A)
C ₁₇ H ₁₈ O ₈	58.28	5.18	58.55	5.27	0.60	+47.1° (E)
C ₂₆ H ₄₄ O ₈	64.44	9.15	64.30	9.13	0.69	+45.4° (A)
C ₁₇ H ₁₈ O ₈	58.28	5.18	58.24	5.17	0.60	+50.8° (E)
C ₁₈ H ₂₆ O ₉	55.95	6.78	55.96	6.73	0.65	-70.6° (E)
C ₅₄ H ₉₈ O ₉	72.76	11.08	72.97	11.18	0.83	-25.8° (A)
C ₂₇ H ₂₀ O ₉	66.39	4.13	66.44	4.23	0.65	-48.5° (E)
d ₂) C ₂₁ H ₁₄ O ₁₂ •(C ₂ H ₄ Cl ₂) _{1/2}	52.03 (Cl : 6.98)	3.18 6.98	52.02	3.15 6.87)	0.58	-58.7° (E)
d ₃) C ₂₁ H ₁₄ O ₁₂ •(C ₂ H ₄ Cl ₂) _{1/4}	53.46 (Cl : 3.67)	3.13 3.67	53.56	3.20 3.66)	—	—
d ₄) C ₂₁ H ₁₄ O ₁₂	55.03	3.08	54.35	3.09	—	-60.8° (E)
d ₅) C ₂₁ H ₁₄ O ₁₂ •(C ₆ H ₆) _{1/2}	57.95	3.45	57.83	3.19	—	—
d ₆) C ₃₀ H ₂₆ O ₉ •(C ₆ H ₆) _{3/2}	72.32	5.45	72.23	5.32	0.70	—
C ₁₄ H ₁₈ O ₉	50.91	5.49	50.99	5.60	0.58	-82.2° (E)
C ₁₇ H ₁₆ O ₉	56.05	4.43	55.81	4.53	0.58	-73.0° (E)
C ₂₂ H ₁₈ O ₉	61.97	4.26	62.11	4.31	0.67	-74.7° (E)
C ₂₄ H ₂₂ O ₉	63.43	4.88	62.93	4.90	0.70	-70.6° (E)
C ₂₅ H ₂₂ O ₁₀	62.24	4.60	62.02	4.51	0.67	-68.2° (E)
C ₂₁ H ₁₈ O ₈	63.31 (O : 32.13)	4.55 32.13	63.10	4.72 32.05)	0.67	+22.8° (E)
C ₃₆ H ₄₆ O ₉	69.43	7.45	69.29	7.52	0.90	+19.3° (A)
C ₃₄ H ₂₄ O ₁₀	68.92	4.08	69.67	3.95	0.87	+1.1° (A)

(18:9:2:1).

よるスペクトルの変化を比較検討した結果、置換位置の差異を最も明らかに示した OH 伸縮振動にもとづく吸収帯の変化から つぎのことがわかった。(代表的な例を Fig. 1 および Table II に示す). すなわち Nujol または hexachlorobutadiene (HCB) mull 法において 6 および 5 位の OH の吸収は約 3300 cm^{-1} 以上に、2 および 3 位の OH の吸収はそれ以下にあらわれる. とくに 3 位の OH の吸収はその OD の吸収から計算すると約 3000 cm^{-1} 付近に示される. これは 3 位の OH が酸性 OH であることと一致する. 一般には 3000 cm^{-1} 付近には CH の強い吸収があるため判別できないが重水素化処理¹²⁾ によって CH と区別することができた. 3 位 OH が置換された化合物にはこの酸性 OH に対応する OD の吸収が認められない.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of Ascorbic Acid Derivatives (Nujol mull)

----- deuterated compound

TABLE II. Correlation between the OH and OD Stretching Absorption Bands

Compound	H (ν_{OH}) (cm^{-1})	D (ν_{OD}) (cm^{-1})	H/D
Ascorbic acid	3520	2635	1.34
	3385	2565	1.32
	3300	2510	1.32
	3200	2450	1.31
	(3029) ^{a)}	2330	(1.30)
5,6-O-Isopropylidene-ascorbic acid ^{b)}	3200	2460	1.30
	(3068) ^{a)}	2360	(1.30)
2,5,6-Tri-(2-furoyl)-ascorbic acid	(3042) ^{a)}	2340	(1.30)
6-O-n-Butyryl-ascorbic acid	3325	2510	1.32
	3245	2450	1.32
	(3036) ^{a)}	2335	(1.30)

*2 最近つぎの文献に No. IX~XI の 2,6-ジエステル類の合成が報告された. 小林, 他 (日本サーファクタント): 特許, 昭40-9134 (1965).

12) L.J. Bellamy: "The Infra-red Spectra of Complex Molecules," 92 (1954) Methuen & Co., London.

2,6-O-Dibenzoyl-ascorbic acid	3300 (2925) ^{a)}	2500 2250	1.32 (1.30)
2,5,6-O-Tribenzoyl-ascorbic acid	(3016) ^{a)}	2320	(1.30)
2,6-O-Dibenzoyl-3-O-methyl-ascorbic acid	3475	2585	1.34

a) Calculated from $H=D \times 1.30$.

b) Prepared by the method of Vargha.¹³⁾

UV 吸収スペクトル Fig. 2 に AsA と 3 種の 2,6-ジエステル体の UV 吸収スペクトルを示す。このほか 6-モノ体は AsA と、また 2,5,6-トリ体は 2,6-ジ体とほとんど同様の吸収を示す。AsA と 2,6-ジ体と比較すると中性分子型およびアニオン型の吸収極大波長はともにジ体において約 10 m μ の減少を示している。これは主として 2 位 OH の置換により AsA の不飽和ラクトン環が影響を受けるためである。またアニオン型においては 3 位の C-O⁻ が不飽和ラクトン環の共鳴構造に大きく関与しているものと考えられる。なお benzoyl 基を有するものはアニオン型においても約 230 m μ 付近に benzoyl 基の強い吸収を示す。

イオン定数 AsA は 2 段階解離をして pK_{a1} (4.17) および pK_{a2} (11.57)¹⁴⁾ を有し、前者は 3 位の OH、後者は 2 位の OH の解離によるとされている。したがって 2 位置換体には pK_{a2} はない。AsA 誘導体の pK_a (または pK_{a1}) を電位差滴定法および分光法で測定した結果を Table III に示す。2 位置換体はいずれも pK_a が非常に低下し、とくに 2,5,6-トリ体が低い。5 および 6 位の置換によってもわずかに低下する。置換位置の影響の順位は 2 位 $\gg$ 5 位 $\geq$

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of Ascorbic Acid and Its Derivatives

— neutral molecule ---- anion

TABLE III. Ionization Constants of Ascorbic Acid and Its Derivatives (at 23°C)

Compound	pK _a (pK _{a1})	Method ^{a)}
Ascorbic acid	4.17	P
6-O-Acetyl-ascorbic acid	4.04	P
6-O-Propionyl-ascorbic acid	4.10	P
6-O- <i>n</i> -Butyryl-ascorbic acid	4.10	P
6-O-Benzoyl-ascorbic acid	4.09	P
5,6-O-Diacetyl-ascorbic acid	3.79	P
2,6-O-Di- <i>n</i> -butyryl-ascorbic acid	2.21	S
2-O- <i>n</i> -Butyryl-6-O-benzoyl-ascorbic acid	2.18	S
2-O-Benzoyl-6-O- <i>n</i> -butyryl-ascorbic acid	2.18	S
2,6-O-Dibenzoyl-ascorbic acid	2.17	S
2,5,6-O-Tri- <i>n</i> -butyryl-ascorbic acid	1.98	S
2-O- <i>n</i> -Butyryl-5,6-O-diacetyl-ascorbic acid	1.91	S
2-O-Benzoyl-5,6-O-diacetyl-ascorbic acid	1.87	S

a) P: potentiometry S: UV spectrophotometry

13) L. Vargha: Nature, 130, 847 (1932).

14) Merck & Co.: "The Merck Index," 7th Ed. 106 (1960).

6 位と考えられる。また置換基の種類によっても差が見られ、*n*-butyryl よりも acetyl や benzoyl 基の方が pKa を低下させる程度がやや大きい。

実 験 の 部^{*3}

6-O-Acetylascorbic acid (I) AsA 35.22 g. と AcOH 18.02 g. に 95% H₂SO₄ 400 ml. を加えて室温で数時間攪拌し AsA を溶解。反応液を細氷 2 kg. に注入、CHCl₃ つぎに AcOEt で数回抽出。AcOEt 抽出液を合わせ Na₂SO₄ で乾燥後減圧濃縮。残留物をアセトン-ベンゼンより再結晶をくり返し m.p. 148~149° (わずかに発泡) の白色結晶 (I) 2.2 g. を得。

6-O-Palmitoylascorbic acid (V) (C 法): AsA 3.52 g. と palmitic acid 5.13 g. (1:1 mole 比) に 95% H₂SO₄ 70 ml. を加えて室温で 24 hr. 攪拌。palmitic acid はほとんど溶解す。反応液を細氷 350 g. に注入、エーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後溶媒を留去。*n*-ヘキサンで分別結晶し V の粗結晶 3.11 g. を得。さらに *n*-ヘキサン、アセトン-H₂O より再結晶し m.p. 113~114° の白色結晶 (V) を得。この反応において AsA と palmitic acid のモル比を 1:0.7~2 としても生成物は V のみであり、ジ体 (X) およびトリ体 (XXI) などは生成せず。

(D 法): AsA 8.8 g. (0.05 mole) を DMF 50 ml. に溶解、Amberlite IRA-402 (OH⁻ 型乾燥体) 4 g. を加え攪拌下に palmitoyl chloride 19.25 g. (0.07 mole) を滴加、40° に調節。5 hr. 攪拌。冷所に 1 夜放置後濾過、濾液を減圧濃縮。アメ状残留物をエーテル-CHCl₃ に溶かし水洗後 Na₂SO₄ を加えて冷所におくと結晶析出。濾別しアセトンで結晶を抽出し抽出物 6.74 g. を得。C 法の場合と同様に再結晶し m.p. 113~114° の白色結晶 (V) を得。濾液からも V の結晶 1.29 g. を得。

2,6-O-Dibenzoylascorbic acid (XI) および 2,5,6-O-tribenzoylascorbic acid (XXII) (A 法): AsA 17.62 g. (0.1 mole) をピリジン 125 ml. に溶解、アセトン 90 ml. を加え氷冷攪拌下に benzoyl chloride 33.15 g. (0.25 mole) を滴加し 1 hr. 攪拌。冷所に 1 夜放置し析出物を濾去、濾液を減圧濃縮。残留物を氷冷下 10% H₂SO₄ に注入。CHCl₃-AcOEt で抽出。抽出液を冷飽和 NaHCO₃ 水溶液と数回振る。溶媒層は dil. HCl, 水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後減圧濃縮。粗結晶 (イ) を得。NaHCO₃ 水層は HCl 酸性にし再び溶媒で抽出。抽出液を (イ) の場合と同様に処理し粗結晶 (ロ) を得。イおよびロを EtOH-AcOEt-石油ベンジン または EtOH-ベンゼン-石油ベンジンより再結晶をくり返して m.p. 188~189° (decomp.) の白色結晶 (XXII) 6.1 g. および m.p. 151~152° (decomp.) の白色結晶 (XI) 14.5 g. を得。この反応において benzoyl chloride を 0.35 mole 用いた場合 XXII 25.6 g. および XI 2.0 g. を得。なお XXXII も微量生成する。

(B 法): AsA 0.02 mole と benzoic anhydride 0.042 mole をピリジン 20 ml. に冷時溶解し冷所に 1 夜放置後 A 法と同様に処理。XI 5.25 g. および XXII 1.3 g. を得。

2,3,5,6-O-Tetrabenzoylascorbic acid (XXXII) XXXII 0.01 mole をアセトン 70 ml. に溶解、氷冷攪拌下 (C₂H₅)₃N 0.015 mole-アセトン 10 ml. を加えつぎに benzoyl chloride 0.015 mole を滴加。反応後析出した (C₂H₅)₃N·HCl を濾去、濾液を減圧濃縮。残留物をエーテル-CHCl₃ で抽出。抽出液を冷 NaHCO₃ 水溶液、水、dil. HCl, 水で順次洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去。アセトン-H₂O より再結晶し m.p. 145~146° (decomp.) の白色結晶 (XXXII) 1.18 g. を得。

2-O-*n*-Butyryl-6-O-benzoylascorbic acid (XIX) VI 0.004 mole をアセトン 5 ml. とピリジン 2 ml. に溶解、氷冷攪拌下 *n*-butyryl chloride 0.005 mole を滴加。3 hr. 反応後 CHCl₃-AcOEt を加えて析出物を溶解、dil. HCl, 水で洗浄。Na₂SO₄ で乾燥後減圧濃縮。残留物を AcOEt-*n*-ヘキサンより再結晶し m.p. 161~162° の白色結晶 (XIX) 0.96 g. を得。

2-O-*n*-Butyryl-5,6-O-diacetylascorbic acid (XXV) VII 2.60 g. (0.01 mole) をアセトン 50 ml. とピリジン 10 ml. に溶解、氷冷攪拌下 *n*-butyryl chloride 2.13 g. (0.02 mole) を滴加、40 min. 攪拌。冷所に 1 夜放置後濾過、濾液を減圧濃縮。残留物を CHCl₃ に溶解、冷 N HCl, 水で洗浄後冷飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出。水層を HCl 酸性として CHCl₃ で抽出。水洗乾燥後減圧濃縮。残留物をエーテルに溶解、石油エーテルを添加、粗結晶が析出。ベンゼン-石油エーテルより再結晶し m.p. 96~97° の白色結晶 (XXV) 2.05 g. を得。

2,6-O-Dibenzoyl-3-O-methylascorbic acid (XXX) XI 1.5 g. をアセトン 15 ml. に溶解、氷-NaCl 浴で強冷下ジアゾメタン^{*4}-エーテル溶液 45 ml. (XI:CH₂N₂=1:6) を滴加。-20° の冷所に 1 夜放置後減圧濃縮。残留物をベンゼン-(アセトン)-石油ベンジンより再結晶し粗結晶 1.35 g. を得。AcOEt-石油ベンジンより再結晶し m.p. 110~120° の白色結晶 (XXX) 1.20 g. を得。

^{*3} 融点はすべて未補正。

^{*4} Haworth 等,¹⁵⁾ Reichstein 等,¹⁶⁾ および Micheel 等¹⁷⁾ は AsA と CH₂N₂ の反応により 3-methyl および 2,3-dimethyl AsA を得た。

15) R. W. Herbert, *et al.*: J. Chem. Soc., 1933, 1270; W. N. Haworth, *et al.*: *Ibid.*, 1934, 1556; 1937, 829.

16) T. Reichstein, *et al.*: Helv. Chim. Acta, 17, 510 (1934).

17) F. Micheel, *et al.*: Ann., 519, 70 (1935); 525, 66 (1936).

IR 吸収スペクトル 日本分光 IR-S 型赤外分光光度計 (NaCl プリズム) を使用, Nujol または HCB mull 法で測定. 重水素化は試料をアセトン-D₂O より再結晶または減圧乾燥処理して行なった.

UV 吸収スペクトル 日立 EPU-2A 型分光光電光度計を使用. 溶媒は中性分子型の場合 0.2~1N HCl, アニオン型の場合 0.01M phosphate buffer (pH 7.16) を用い, AsA 溶液には安定剤としてメタリン酸を 0.02% 添加した.

イオン定数 測定法は Albert 等¹⁸⁾ の方法を参照し, 23° で測定した.

i) 電位差滴定法: Metrohm Potentiograph E-336 型自記滴定装置 (電極 EA-121 UX) を使用し窒素気流中で滴定. 滴定液は 0.03M morpholine を用い, 試料濃度は半中和点において 0.003M になるようにした. 滴加速度は約 0.25 ml./min. pKa の計算には滴定中の試料濃度および水素イオン濃度の変化も考慮し補正した.

ii) 分光法: 日立 EPU-2A 型分光光電光度計と Beckman model 76 pH meter を使用. 溶媒組成は pH 2 以下は HCl 水溶液, pH 2 以上は 0.01N HCl と 0.01M KH₂PO₄ で調節した buffer および 0.01 M phosphate buffer (pH 7.16). 分析波長は各試料の中性分子型とアニオン型の吸光度の差の極大付近 (254~257 mμ) を選定した.

TLC 吸着剤: Kieselgel GF, 250 μ. 展開溶媒: CHCl₃-MeOH-アセトン-AcOH (18:9:2:1).^{*5} 展開距離: 10 cm. 上昇法. 検出法: 紫外線吸収および濃硫酸法ならびに還元性化合物は NH₃-AgNO₃ 試液またはジクロロフェノールインドフェノール試液で検出.

終わりに臨み, IR 吸収スペクトルに関し御助言をいただいた松井芳樹博士, 実験に協力された久谷頼信氏, ならびに旋光度測定, 元素分析などを担当して頂いた当研究所の各位に深謝します.

塩野義製薬株式会社研究所

*5 つぎの文献の処方の変法. H. Gänshirt, *et al.*: *Naturwiss*, **47**, 279 (1960).

18) A. Albert, E. P. Serjeant (松浦訳): “イオン定数” 測定法と応用, 30; 72 (1963) 丸善.

[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (5) 383 ~ 391 (1966)]

UDC 547.631.4.07:615.78

64. 神 久策: ベンツヒドリールアルキルエーテルの合成研究 (第1報^{*1}) 3-Alkylamino-2-hydroxypropyl Benzhydryl Ether の合成

Kyūsaku Zin: Studies on the Syntheses of Benzhydryl Alkyl Ethers. I.
Syntheses of 3-Alkylamino-2-hydroxypropyl Benzhydryl Ethers.

(Tōhoku Pharmaceutical College^{*2})

Twelve α-hydroxyamino compounds were synthesized to examine their biological activity. Their chemical structure was determined as 3-alkylamino-2-hydroxypropyl benzhydryl ether by means of glycol cleavage and mass spectral analysis.

(Received July 29, 1965)

抗ヒスタミン剤として古くから知られている diphenhydramine¹⁾ は A 式構造を持ち, また交感神経興奮剤として知られている ephedrine²⁾ は B 式で示される. とくにその N-メチル誘導体である methylephedrine³⁾ はその薬理作用は ephedrine に匹敵するが副作用の少ない点が注目される. これら両構造を兼ね具える題記化合物は文献に未知であり, それらの示す薬理作用に興味を抱き本研究を開始した.

*1 日本薬学会第82年年会で一部発表 (1962年11月).

*2 Nankōzawa, Odawara, Haranomachi, Sendai.

1) J. B. Wright, H. G. Koloff, J. H. Hunter: *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3098 (1948).

2) 長井: 本誌, **12**, 181, 832 (1892); von K. Freudenberg, *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 234 (1932); *Ann.*, **510**, 223 (1934).

3) 菅澤, 山崎, 川西, 岩尾: 本誌, **71**, 530 (1951).