

Title	D-Glucuronの一製造法について
Sub Title	A synthetic method of D-glucuron
Author	石原, 政雄(Ishihara, Masao)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1955
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.1 (1955. ) ,p.1- 5
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000001-0001">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000001-0001</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

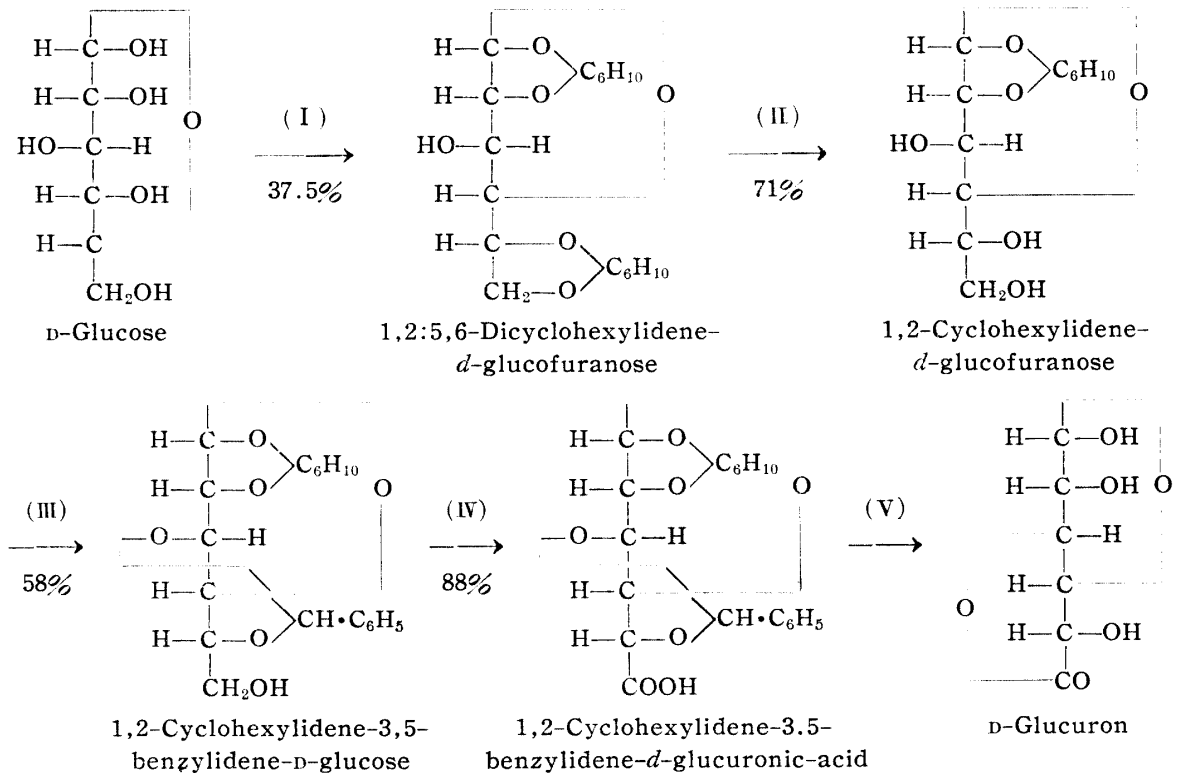
The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## D-Glucuron の一製造法について

石原政雄

Masao ISHIHARA: A Synthetic method of D-Glucuron

石館, 岡田の発表にかかる D-glucuron の新合成法 (石館, 岡田: 薬誌, 71, 1163 (1951)) は従来の代表的合成法たる Zervas 法 (L. Zervas, P. Sessler: Ber., 66, 1326 (1933)) が glucose より monoacetone-glucose を経て monoacetone-benzylidene-glucose を合成し, これを過マンガン酸カリで酸化後加水分解しているのに対し, acetone の代りに cyclohexanone を使用し 1,2-cyclohexylidene-3,5-benzylidene-glucose を合成, これを同様に過マンガン酸カリで酸化後加水分解して D-glucuron を結晶状に得ている. acetone-glucose は極めて水に溶解易いのにに対し, cyclohexylidene-glucose は水に難溶で極めて簡単に純粋な形で得られるので, 本法は Zervas 法より更に確実な合成法と思われるので, これによつて D-glucuron を工業的に製造する意途の下に若干の実験を行つた. 即ち原報に於ては二, 三の工程に於て可成りの原料回収が見られ, また最終工程では収率が記載されていない. 従つて各工程の反応条件, 収率等を主として検討した. その結果を各工程別に簡単に纏めて見ると次の如くなる.



2 (1955)

なおこれに先だつて本法による D-glucuron の合成工程を図示すれば次の如く 5 工程になる。各工程の収率は原報記載の収率である。

なお (II), (III), (IV) 工程の収率は原料回収を算入した収率である。

### (I) 1,2:5,6-Dicyclohexylidene-D-glucofuranose の合成

D-glucose と cyclohexanone を濃硫酸を脱水触媒として縮合せしめる方法で R. C. Hockett (R. C. Hockett. *et al.*; J. Am. Chem. Soc. 71 3072(1949)) 等によつて初めて報告されたもので石館, 岡田の報告もその条件をその儘採用している。即ち無水 D-glucose 45 g (0.25 mol.), cyclohexanone 100 cc (1 mol), 濃硫酸 65 cc ( $d=1.84$ ) の混合を室温 (15°) で 12 時間振盪後リグロイン 200 cc を加えて加温溶解後熱時リグロイン層を分取放冷, 結晶を析出せしめる。収率は 37.5% である。Hockett の原報は同一条件で収率 43.2% となつている。この方法を追試し原料の質, 反応条件, 収率等を検討した。その結果次の諸点が判明した。

i) 原料の cyclohexanone の質は本反応の収率に非常に影響する通常市販される cyclohexanone は 10~20% の cyclohexanol を含有する。かかるものをその儘使用すると非常に収率が低下するから適当な方法で精製する必要がある。cyclohexanone 含量 95% 以上のものならばその儘使用しても差支えなかつた。

ii) cyclohexanone の量は原報では計算量の 2 倍量を使用しているがこれは本合成の原料中特に高価なものであるので出来る限り減少したいのであるが, これは反応の溶媒をも兼ているので 15% 程度減少することは出来るがそれ以上は不可能である。他の安価な溶媒を使用し cyclohexanone を計算量とする試みは色々行つて見たが適当な溶媒は見出し得なかつた。

iii) 触媒たる濃硫酸の量は 25% 程度減少した方が収率に変化なく得られる結晶が汚染されず良好である。

iv) 反応温度と時間は原報では 15° で 12 時間であるが実際に大量で行つて見ると, 振盪開始直後より反応熱で発熱し可成り温度上昇し 30~60 分目位より 1,2:5,6-dicyclohexylidene-D-glucose の結晶が析出し始め早ければ 3.5 時間, 通常 5~6 時間で多量の結晶析出の為液全体が粘稠な塊となり振盪しても流動しない状態となる。かくなつたものは更に振盪を継続 12 時間振盪後処理しても, この点で打切つても収量に大した差異は認められなかつた。この反応状況は或程度以上大量で行う場合には室温は 10~30° の間では殆んど室温の影響は見られなかつた。また反応時間を更に短縮する意味で加温して反応を行つて見たが 40° 以上に加温すると D-glucose の結晶粉末が軟化し塊状となり反応状態が極めて悪くなり反つて収率が低下する。また反応熱でその儘振盪すると 1 時間目位には可成り温度が上昇するのでこれを冷却し 40° 以下に抑えた場合もまた反応がおそくなるため D-glucose の結晶粉末の軟化がおり同様不成績であつた。従つて室温でその儘振盪し反応熱を利用しその儘急速に反応を進行せしむる方法が最良で, 振盪開始後 30~60 分間で D-glucose の粉末が溶消し同時に 1,2:5,6-dicyclohexylidene-D-glucose の結晶が析出し始める如き反応経過をとつた場合が収率がよく, 反応進行状況が悪く D-glucose の粉末が長時間残つている場合は, 軟化し塊状となり収率が低下した。なお振盪の代りに攪拌を行つても結果は同様であるが, 液が粘稠で且つ反応終了時には結晶析出の為殆んど塊状となるため可成り強力な攪拌装置を必要とする。以上により反応は常温でその儘攪拌または振盪し, 反応熱を利用し急速に進行せしめ反応時間は 5~6 時間で打切るのが有利と思われる。

iv) 最後に収率であるが、それ迄の結果で最も適当と思われた条件即ち原法より濃硫酸の量は 25% 程度 cyclohexanone は 15% 程度減少し室温でその儘振盪し、反応時間は 5.5~7 時間という条件で、原料 D-glucose はメタノールより再結晶精製した粉末無水ブドウ糖を使用 cyclohexanone は含量 95% 以上のものを使用した。各回 D-glucose 1.25 kg を原料とし 31 回実験を行つた結果、同条件で行つてもその都度収率に可成りの差異が見られ最低約 30% 最高約 40% 平均 34.6% であつた。

### (II) 1,2-Cyclohexyliden-d-glucofuranose

原報の条件は 1,2:5,6-dicyclohexylidene-D-glucose を 0.01 N メタノール性塩酸に 0.2 mol の濃度に溶解し室温で 4 時間放置後メタノールを溜去し、残留物に水、リグロインを加え加温溶解後水層より 1,2-cyclohexylidene-D-glucose を、リグロイン層より、約 25% 程度の原料を回収している。この回収原料を算入すれば収率は 71% となつている。この方法を原料 750 g を使用する規模で追試した結果は次の如し。

i) 原料 1,2:5,6-dicyclohexylidene-D-glucose は第一工程のリグロイン層より得たものをその儘使用した。これは再結晶した精製品を使用すれば収率はよいが再結晶による損失と手間を考えればその儘使用した方が工業的に有利である。

ii) 反応の条件は原報によれば 5,6 位の cyclohexyliden 基の脱離の条件はメタノール性 0.01 N 塩酸で常温 (15°) で 4 時間となつているがこの条件で原報でも約 24% の原料を回収している。実際に追試して見るとやはり同様程度の原料を回収する、酸の濃度を 2 倍の 0.02 N にして見ても殆んど差異はない。温度は非常に影響し 15° 以下になると非常に回収原料が増し 10° では大部分原料が回収される。15~30° の間では大差なく、これ以上温度を上げても収率は増大せずあまり高温になると却つて減少する。しかもなお可成り原料の回収が見られる。時間は 4 時間以上放置しても原料の回収量は減少しない。

iii) 収率は原料 750 g を用い塩酸の濃度 0.02 N で 15~30° で 4 時間という条件で十数回の実験の結果、平均収率 62.6% で各回使用原料の約 26% を回収した。これを算入すれば収率 87.1% で原報より可成りよい収率であつた。

### (III) 1,2-Cyclohexylidene-3,5-benzylidene-D-glucose

原報の方法は 1,2-cyclohexylidene-D-glucose を benzaldehyde に溶解、無水塩化亜鉛の粉末を加えて室温で 20 時間振盪後水を加えて 50° 以下で減圧水蒸気蒸溜し過剰の benzaldehyde を除去すれば水に不溶の benzylidene 化合物は塊状となつて水中に析出する。これにエーテルを加え振盪エーテル層と水層を分取エーテル層より 1,2-cyclohexylidene-3,5-benzylidene-D-glucose を、水層より未反応の原料約 20% を回収、回収を算入して収率 58% となつている。実際に工業的に製造する場合には大量のエーテルで抽出を行うことは避けたいので、benzaldehyde 除去後塊状に析出した benzylidene 化合物を逕別後メタノールで再結する法を採用し之により本工程の収率を吟味した。結果は次の如し。

i) 原料は第二工程で得られたものをその儘使用して差支えない。

ii) 本工程で得られた benzylidene 化合物の質が次の第四工程の収率に非常に影響する。即ち水蒸気蒸溜により可及的完全に benzaldehyde を除去する様につとめる必要がある。benzaldehyde の附着した粗製品の塊はメタノールから再結晶してもなかなか benzaldehyde 臭がと

#### 4 (1955)

れず、また benzylidene 化合物はメタノールに可成り易溶なのでメタノールは決してよい精製溶媒ではないが他に適当な溶媒を見出し得なかつたので止むを得ず使用したが精製は可成り困難であつた。

iii) benzaldehyde の量は可成りの過剰量を使用しているがこれは溶媒を兼ねたもので且つ水蒸気蒸溜により過剰部分の大部分は回収せられ反覆使用し得るのでそれ程問題とはならぬ。

iv) 振盪の代りに勿論強力な攪拌で行うことは出来る。

v) 収率は各回原料 750 g benzaldehyde 2.5 l 無水塩化亜鉛 1 kg 室温で 17~20 時間振盪という条件で 17 回実験を行つた結果平均収率 50.8% 各回原料回収が約 26% これを算入すれば収率 69.3% となる。なおこれはメタノールより一回再結晶せるものでその儘では第四工程の原料としては使用出来ない。メタノールより更に再結晶し mp 135° 以上のものは一応使用に耐える。この再結晶収量は粗製品 8.45 kg より 6.315 kg で約 75% であつた。

vi) 本工程は工業的に大量製造するには不適當で根本的に再検討を要するのであまり反応条件の詳細な検討は行わなかつたが最大の問題点は出来た benzylidene 化合物の純度で如何にして簡単に高収率で第四工程の原料となり得る程度のもの得るかという点である。

#### (IV) 1,2-Cyclohexylidene-3,5-benzylidene-*d*-glucuronic acid

原報は原料 (アルコールより再結 mp 140~141° (cor) のもの) 2 g, 水 25 cc, N-NaOH 6 cc 粉末過マンガン酸加里 1.4 g を室温で 5 時間振盪後二酸化マンガンを汙別, 汙液を稀塩酸で酸性とし析出する結晶を汙集, 収量 1.1 g となつている。なお二酸化マンガンをエーテルで抽出未酸化の原料 0.8 g (40%) を回収これを算入して収率 88% と記載されている。従つて回収を減少し酸の収率を増す目的でこれを追試した結果は次の如くであるが要は原料の純度如何に拘ることがわかつた。

i) 原料は一応 mp 135° 以上のものを使用したがこれは後に述べる如く酸の収率に非常に影響する。

ii) 過マンガン酸カリの量は不純な原料程消費量多く原法通りの量では大部分回収となる。従つて原法より 40% 程度増大した方が酸の収率が増大した。

iii) 反応時間は大体 6~7 時間で  $\text{KMnO}_4$  の色が消失するが 40% 過剰に使用した場合には比較的純粋な原料の場合は 7 時間でもなお残存している。かかる場合はここで打切つた方が好収量である。この場合色の消える迄行くと収率が低下する。

iv) 不純な原料の場合  $\text{KMnO}_4$  の量を増し反応時間を延長して見てもかえつて収率は低下する。

v) 以上の結果により  $\text{KMnO}_4$  の量は原法より 40% 増加し反応を 6.5~7 時間で打切つて収率を見たが原料によつて非常に差があり、純粋なものを使用すれば酸の収率 65%, 回収を含めて 80% 程度であるが、やや不純なものになると酸の収率 30% 程度に低下それだけ回収が増大した。従つてこの工程は原料の純度充分であれば問題はないので問題は 1,2-cyclohexylidene-3,5-benzylidene-glucose の精製法如何にあることがわかつた。なお回収した原料は極めて純度高くその儘使用して常に酸の収率 60% 以上であつた。

#### (V) *D*-Glucuron

原報では 0.05 N HCl (50% エタノール溶液) の 10 倍量を加え 100° で封管中 1 時間が加熱後

減圧で濃縮してシラップ状となしデオキサンを加え放置して結晶を得ているが、1,2-位の cyclohexylidene 基の脱離条件は原報で既に検討済であるので大体この条件をその儘使用した。但しエタノールをメタノールに変え反応を煮沸 1.5 時間とした。反応後 40° 以下の温度で減圧濃縮、途中で一度脱色炭で処理すれば容易に結晶析出する。更に母液を脱色炭処理後濃縮すればなお若干量の結晶を得る。総収率は約 75% である。これは含水メタノールより一度再結晶すれば高収率で容易に純品となる。

なお塩酸の代りに硫酸を用いると 0.05 N 程度では殆んど加水分解を見ず原料が回収される。濃度を 0.2 N とし濃縮に先立ち炭酸石灰で硫酸を中和、硫酸石灰を汙別後濃縮すれば塩酸の場合と同様の収率で得られる。但し濃縮途中にしばしば硫酸石灰の沈澱析出し、これが汙過を要し且つ得られた結晶に若干硫酸石灰を混ざるといふ欠点がある。また塩酸で行う場合濃縮に先立つて酸を中和すると非常に結晶の析出が悪くなる傾向あり。酸性の儘注意して低温で濃縮した方が良好であつた。

### 結 論

以上を総会すると第三工程以外は工業的に製造の見通しはつくが、問題は第三工程でこれは大量製造の場合にはなお検討を要する。

### Summary

The recently published Ishidate-Okada method for the synthesis of D-glucuronic acid was followed in order to examine its feasibility as the industrial process for D-glucuronic acid manufacture. This method consists of five steps and reaction conditions and yield of each step were examined. It was thereby found that this is a more advantageous than the Zervas method and further detailed examination seemed necessary for the third step before its adoption as the industrial manufacturing method.

### メチオニン製剤の配合変化\*

久保文苗, 今岡キク, 阿部智恵子

Fuminae KUBO, Kiku IMAOKA, and Chieko ABE: Variation in Compounding of Methionine Preparations.

### 緒 言

メチオニンは衆知の如く含硫黄アミノ酸で、種々の疾患の際に肝臓解毒剤として用いられるが、他薬との配合変化に就いては未だ報告を余り見ない。そこで臨床上しばしば処方されるような薬品と配合調剤を試みて変化の有無を調べてみた。なお散剤では温度や湿度との関連を考慮して同一の実験を夏期と冬期に各々 1 回宛繰返して行つた。観察条件としては一般患者に投薬した場合

\* 薬剤部長会年報 13, 55(1954) に発表。