

## 論文の内容の要旨

生物材料科学 専攻  
平成21年度博士課程 入学  
氏名 ファンズイフン  
指導教員名 松本雄二

論文題目 Role of counter anion in acid hydrolysis of glycoside  
(グリコシドの酸加水分解におけるカウンターアニオンの役割)

### 1. 緒言

グリコシド酸加水分解反応の機構 (Fig. 1、methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (MGP $\alpha$ ) による) は20世紀前半に確立され、現在では普遍的に受け入れられている。これによれば、まず環外酸素がプロトン化されて共役酸が生成した後、アグリコンが脱離して環状カチオンが生じる。このアグリコン脱離が、全反応の律速段階である。共役酸のみが律速段階に進めるため、グリコシドの酸加水分解は特殊酸触媒反応の性質を示す。環状カチオンへ水が付加した後にプロトンが解離し、加水分解が完了する。全体としてアグリコン部位が置換されるので、グリコシドの酸加水分解反応は、S<sub>N</sub>1型求核置換反応の性質を示す。これらの事実から、プロトン活量、グリコシド化合物濃度、温度、および、溶媒解離力 (溶媒イオン化力) の4つが、反応速度決定因子である。

しかし予備実験において、HBrを酸として用いたMGP $\alpha$ の加水分解反応系にKBrを添加すると、MGP $\alpha$ の分解速度が増大することが確認された。この結果は、HBrのカウンターアニオンであるBr<sup>-</sup>が反応に直接関与すること、すなわち、Fig. 1以外の未知の機構が存在する可能性を示すものであり、非常に興味深い。本研究ではこれらを背景として、グリコシド化合物の酸加水分解反応におけるカウンターアニオンの役割について詳しく調べることを目的とし、次に記載する実験を行った。すなわち、0.2 mol/lの様々な酸水溶液を用いてMGP $\alpha$ およびmethyl  $\beta$ -D-glucopyranoside (MGP $\beta$ )を85°Cの下で加水分解し、これらの分解速度への酸の種類の影響について詳しく検討した。

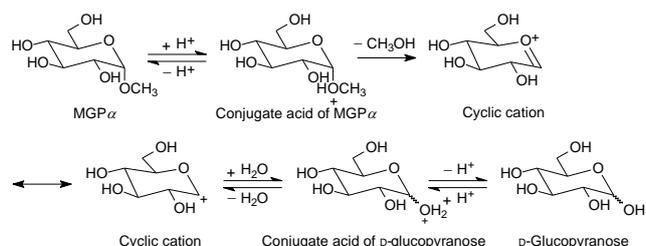


Fig. 1 The universally acknowledged mechanism of acid hydrolysis reaction of MGP $\alpha$

## 2. 異なる酸を用いた加水分解によるカウンターアニオンの役割の検討

HCl、HBr そして  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を酸として用いた場合の  $\text{MGP}\alpha$  と  $\text{MGP}\beta$  収率の経時変化を Fig. 2 に、そして、その擬一次反応速度定数を Table 1 に、それぞれ示す。いずれの酸を用いた場合でも、既往の知見通り  $\text{MGP}\beta$  は  $\text{MGP}\alpha$  よりもかなり速く分解された。 $\text{MGP}$  (以下、 $\text{MGP}\alpha$  と  $\text{MGP}\beta$  を区別せずに言及する場合に使用) の分解は、HCl と  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を用いるとほとんど同速度であったが、HBr を用いると、明らかに速かった。これらの反応系間で  $\text{MGP}$  の分解速度を比較する場合、緒言に記載した4つの反応速度決定因子のうち、プロトン活量以外は同一と考えられるので、上記の結果は、同じ濃度であっても HBr 系のプロトン活量が他の2つの系よりも高いことを示唆する。しかし、もしこれら3つの系のプロトン活量が異なる場合には、HBr のカウンターアニオンである  $\text{Br}^-$  が、 $\text{MGP}$  の加水分解反応に直接関与することが示唆される。これを確認するため、3つの反応系におけるプロトン活量を見積もった。

まず、ハメットの酸度関数の測定時と同様にして、室温での3つの系中における *p*-nitroaniline とその共役酸 ( $\text{p}K_a = 0.99$ ) との濃度比を、380 nm 付近における吸光度から測定した。その結果、どの系でも吸光度がほぼ同じであったことから、3つの酸の系ではプロトン活量が異なることが見積もられた。しかし、 $\text{MGP}$  の加水分解反応と同じ条件、すなわち、85°C においてプロトン活量を比較することがより重要である。85°C で吸光度を測定することは困難であるので、ある化学反応の速度をプロトン活量の基準とすることが合理的である。ただし、この化学反応の速度はプロトン活量のみ依存し、何らかの求核剤の影響を受けないことが条件となる。本研究では、この化学反応としてピナコール転移、すなわち、酸性条件下における 2,3-dimethylbutane-2,3-diol (pinacol) の 3,3-dimethylbutan-2-one (pinacolone) への転移 (Fig. 3) を用いた。この反応では、pinacol 水酸基のプロトン化とこれに続く水脱離によって第3級カルボカチオンが生成し、隣接するメチル基が電子対と共にカチオン中心に転移することによって、

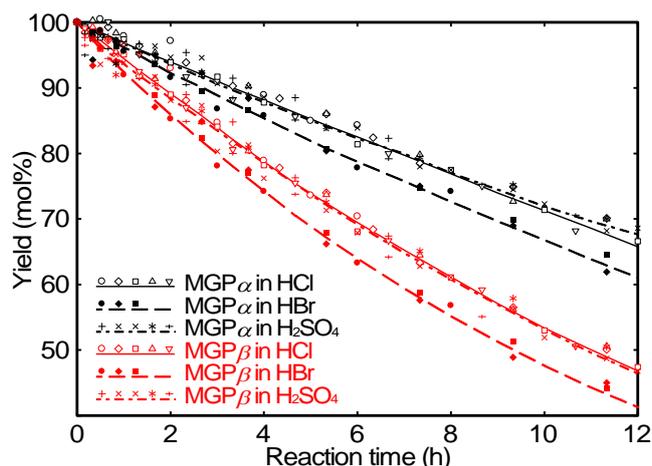


Fig. 2 Disappearances of  $\text{MGP}\alpha$  and  $\text{MGP}\beta$  in the hydrolyses using HCl, HBr, or  $\text{H}_2\text{SO}_4$  as an acid

Table 1 List of pseudo-first-order reaction rate constants ( $k_{\text{obs}}$ ) of acid hydrolysis reactions of  $\text{MGP}$

Solvent: $\text{H}_2\text{O}$ (0% 1,4-dioxane)						
Acid	HCl		HBr		$\text{H}_2\text{SO}_4$	
	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$
$k_{\text{obs}}^*$	3.37	6.22	4.04	7.41	3.26	6.29
Solvent: aqueous 74% 1,4-dioxane						
Acid	HCl		HBr		$\text{H}_2\text{SO}_4$	
	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$
$k_{\text{obs}}$	12.3	24.7	14.2	25.1	7.69	14.7
Solvent: aqueous 82% 1,4-dioxane						
Acid	HCl		HBr		$\text{H}_2\text{SO}_4$	
	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$	$\text{MGP}\alpha$	$\text{MGP}\beta$
$k_{\text{obs}}$	35.5	63.8	48.6	85.1	16.6	34.6

\* unit of  $k_{\text{obs}}$ :  $\times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

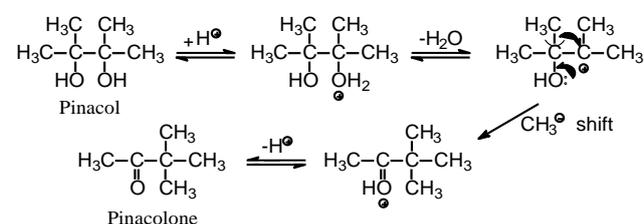


Fig. 3 General mechanism of the pinacol rearrangement

この化学反応の速度はプロトン活量のみ依存し、何らかの求核剤の影響を受けないことが条件となる。本研究では、この化学反応としてピナコール転移、すなわち、酸性条件下における 2,3-dimethylbutane-2,3-diol (pinacol) の 3,3-dimethylbutan-2-one (pinacolone) への転移 (Fig. 3) を用いた。この反応では、pinacol 水酸基のプロトン化とこれに続く水脱離によって第3級カルボカチオンが生成し、隣接するメチル基が電子対と共にカチオン中心に転移することによって、

pinacolone が生じる。pinacol の共役酸のみが律速段階の水脱離に進めるため、ピナコール転移は特殊酸触媒反応の性質を示す。また、pinacol の持つメチル基の立体障害によって、酸のカウンターアニオンのような求核剤の反応への関与が困難となっている。HCl、HBr および H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いた場合の pinacol 収率の経時変化を Fig. 4 に、そしてその擬一次反応速度定数を Table 2 に、それぞれ示す。これらの3つの反応系において、pinacol の消失速度はほぼ同じであった。したがって、85°C においても、これらの系におけるプロトン活量がほぼ同じであることが見積もられた。この結果と HBr 系で MGP の加水分解が速いことを合わせて考えると、MGP の加水分解反応に Br<sup>-</sup> が関与し、MGP の分解速度を増大させることが示唆される。Br<sup>-</sup> が関与する未知機構の詳細は不明であるが、メタノール脱離段 (Fig. 1) で、メタノールの反対側から Br<sup>-</sup> がその脱離を補助する S<sub>N</sub>2 型置換反応に類似した機構等を、予想することが可能であろう。

次に、カウンターアニオンの反応への関与に対する溶媒の影響を調べるため、上記と同様の MGP 加水分解反応を、74% 1,4-dioxane 水溶液 (1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O ≒ 0.6 (モル比)) 中で行った。その結果、HBr、HCl そして H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 系の順に MGP の分解が遅く、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 系ではその他の系よりもかなり遅かった (Table 1)。したがって、もしこれら3つの系におけるプロトン活量が同じであれば、Br<sup>-</sup> だけでなく Cl<sup>-</sup> も直接反応に関与することが示唆される。これを確認するため、ピナコール転移の速度を測定すると、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HBr そして HCl 系の順に遅かった (Table 2)。また、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H を用いた場合には、HCl 系と近い速度であった (Table 2)。CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H が一価の酸であることを考慮すると、少なくとも一部の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 分子が、74% 1,4-dioxane 水溶液中では二価の酸として働くことが示唆され、この系におけるプロトン活量は HBr および HCl 系よりもかなり高いと考えられる。しかし、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 系における MGP の加水分解速度は、HBr と HCl 系よりもかなり遅いので、74% 1,4-dioxane 水溶液中では、Br<sup>-</sup> だけでなく Cl<sup>-</sup> も MGP の加水分解反応に直接関与することが示唆される。

溶媒の影響をさらに検討するため、上記と同様の MGP 加水分解反応を、82% 1,4-dioxane 水溶液 (1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O ≒ 1.0 (モル比)) 中で行った。その結果、MGP の分解は HBr、HCl そして H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 系の順に遅かったが、どの系でも水溶液中および 74% 1,4-dioxane 水溶液中での反応と比較してかなり速かった (Table 1)。これら3つの系のプロトン活量を見積もるため、ピナコール転移速度を測定すると、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> そして HCl 系の順に遅く、また、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H 系では

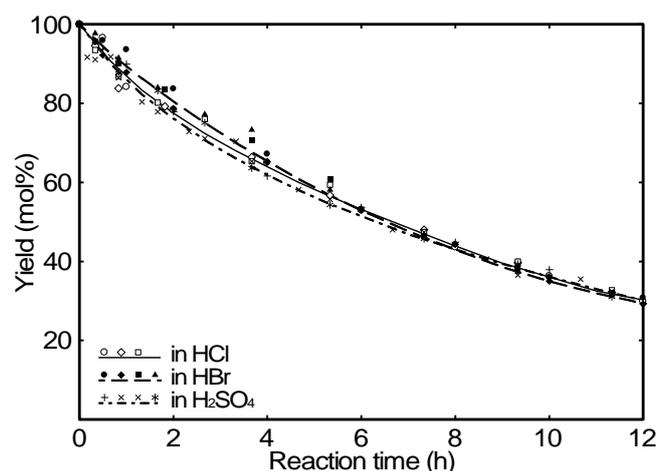


Fig. 4 Disappearance of pinacol when HCl, HBr, or H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was used as an acid

Table 2 List of pseudo-first-order reaction rate constants ( $k_{\text{obs}}$ ) of the pinacol arrangements

Solvent: H <sub>2</sub> O (0% 1,4-dioxane)				
Acid	HCl	HBr	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	
$k_{\text{obs}}^*$	10.3	10.4	10.5	
Solvent: aqueous 74% 1,4-dioxane				
Acid	HCl	HBr	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
$k_{\text{obs}}$	2.35	3.21	3.47	2.72
Solvent: aqueous 82% 1,4-dioxane				
Acid	HCl	HBr	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
$k_{\text{obs}}$	3.67	7.26	6.31	2.89

\* unit of  $k_{\text{obs}}$ :  $\times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

HCl 系に近い速度であった (Table 2)。これらの結果から、74% 1,4-dioxane 水溶液中と同様に、少なくとも一部の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  分子が 82% 1,4-dioxane 水溶液中では二価の酸として働くこと、そして、ピナコールの立体障害が非常に大きいにもかかわらず、 $\text{Br}^-$  がピナコール転移反応にも直接関与し得ることが示唆される。 $\text{H}_2\text{SO}_4$  系のプロトン活量が高いにもかかわらず、この系における MGP の加水分解速度が HBr および HCl 系よりもかなり遅いことから、82% 1,4-dioxane 水溶液中の MGP 加水分解反応においても、 $\text{Br}^-$  だけでなく  $\text{Cl}^-$  も直接反応に関与することが示唆される。

### 3. 共通アニオン塩の添加によるカウンターアニオンの役割の検討

$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  の系に対して  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{K}$  を加えてピナコール転移速度を測定すると、添加しない場合とほぼ同じであった。この結果と  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$  がほとんど求核性を持たないことを考慮すると、ある酸の系に対して何らかの塩を添加しても、プロトン活量にはほとんど影響を与えないことが示唆される。このことを基盤として、HCl、HBr そして  $\text{H}_2\text{SO}_4$  の系に対して KCl、KBr そして  $\text{KHSO}_4$  をそれぞれ添加し、カウンターアニオン濃度を増加させた後に MGP 加水分解反応を行った。その結果、水溶液中では KBr の添加のみがわずかに MGP の分解速度を増大させたため、上記の塩無添加の場合と同様に、水溶液中における  $\text{Br}^-$  の反応への関与が示唆される。74% および 82% 1,4-dioxane 水溶液中では、全ての系で塩の添加が MGP の分解速度を増大させたが、82% 中の方がその効果が大きかった。 $\text{H}_2\text{SO}_4$  の系に対する  $\text{KHSO}_4$  の添加による分解速度の増大は、 $\text{HSO}_4^-$  の解離によるプロトン活量の増大に起因すると考えられる。このように、塩の添加を行った場合にも塩無添加の場合と同様に、74% および 82% 1,4-dioxane 水溶液中では、 $\text{Br}^-$  だけでなく  $\text{Cl}^-$  も MGP の加水分解反応に直接関与することが示唆される。また、1,4-dioxane 濃度が高くなる程、 $\text{Br}^-$  と  $\text{Cl}^-$  の反応への関与の程度が大きくなることが示唆される。

### 4. 結論

MGP の加水分解反応に対して、水溶液中では  $\text{Br}^-$  が、74% および 82% 1,4-dioxane 水溶液中では  $\text{Br}^-$  と  $\text{Cl}^-$  が、直接関与することが示唆される。酸のカウンターアニオンの反応への直接の関与は、これまでには知られていない新しい知見であり、非常に興味深い。