〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (5) 485 ~ 489 (1967)

UDC 547.919.2.04

78. 富田栄一：Glucuronoside の加水分解に関する研究 (第2報^{*1}) β -D-Glucopyranosiduronic Acid の Aglycone が酸加水分解速度に与える影響

Eiichi Tomita : Studies on the Hydrolysis of Glucuronosides. II.^{*1}
The Effect of Aglycone on Acid Hydrolysis Rate of
 β -D-Glucopyranosiduronic Acids.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Effect of the electron affinity of the aglycone group in the rate of acid hydrolysis of alkyl- β -D-glucopyranosiduronic acid was examined. Electron-attracting aglycone was found to decrease the acid hydrolysis rate greatly, while the electron releasing aglycone greatly increased the rate. The Hammet-Taft rule was applied to the acid hydrolysis rate of glucopyranosiduronic acid and glucopyranoside, and the result suggested that the mechanism of hydrolysis was the same for glucopyranosiduronic acid (ρ^*) and for glucopyranoside (ρ_1^*) having an electron releasing aglycone, but differed from that of glucopyranoside (ρ_2^*) having an electron-attracting aglycone. The activation energy has the greatest effect on the acid hydrolysis rate constant of glucopyranosiduronic acid and the entropy of activation has no part in it.

(Received February 15, 1966)

glucopyranosiduronic acid (以下 GPU) が glucopyranoside (以下 GP) と比較して酸加水分解に対して抵抗するという報告が提出されている。^{1,2)} この効果については種々の議論がなされている。しかしながら現在のところこの効果を十分説明するに至っていないし、いずれも推論の域を出ていない。著者は aglycone の性質によって GPU と GP の相互の加水分解速度の間に大きな差があることを知ったので、種々の aglycone を持つ GPU を合成し、すでに知られている GP と比較することによって C-5 にある hydroxymethyl 基を carboxyl 基に変え

TABLE I. Rate Coefficients and Kinetic Parameters for the Hydrolysis of
Glucopyranosiduronic Acids in 0.5M-H₂SO₄

β -D-GPU	$k \times 10^4 \text{ sec}^{-1}$					E_a Kcal. mole ⁻¹	$\Delta S^\ddagger$ at 90° cal. mole ⁻¹	$\Delta F^\ddagger$ at 90° Kcal. mole ⁻¹
	90°	95°	100°	105°	110°			
sec-Butyl	6.222	9.501	14.313			22.4	-13.8	26.7
Cyclohexyl	4.959	7.695	11.801			23.3	-11.8	26.9
iso-Propyl	4.750	7.301	11.099			22.8	-13.2	26.9
iso-Butyl	1.403	2.256	3.582			25.2	-9.0	27.8
Butyl	1.330	2.151	3.433			25.5	-8.3	27.8
Propyl	1.280	2.078	3.333			25.7	-7.8	27.8
Ethyl	1.214	2.004	3.263			26.6	-5.5	27.9
Methyl	0.452	0.784	1.326			29.5	+0.5	28.6
2-Chloroethyl	0.078 ^{a)}		0.294	0.555	1.033	35.6	+13.9	29.9
2-Cyanoethyl	0.039 ^{a)}		0.149	0.284	0.530	36.0	+13.6	30.4
Phenyl	0.328	0.590	1.050			31.3	+4.9	28.8
Benzyl	0.274	0.493	0.870			31.1	+4.0	29.0

a) estimated from data at other temperatures by means of the Arrhenius equation

*1 第1報：本誌，87，479 (1967).

*2 Takada minami-chō, Toshima-ku, Tokyo.

1) R. L. Whistler, G. N. Richards : J. Am. Chem. Soc., 80, 4888 (1958).

2) S. C. McKee, E. E. Dickey : J. Org. Chem., 28, 1561 (1963).

た時に aglycone の性質が加水分解速度に及ぼす影響をしらべた。GPU の酸加水分解反応は擬一次反応を示し、その温度との関係が Arrhenius 式を満足することはすでに第1報でのべた。そこで合成によって得た種々の GPU の 0.5M-H₂SO₄ 溶液を 90~110° の範囲で加水分解して、おのおのの速度定数 k を求め、同時に活性化エネルギー E_a 、活性化エントロピー $\Delta S^\ddagger$ および活性化自由エネルギー $\Delta F^\ddagger$ を得た。この結果を Table I に示す。

ここで aglycone 中 2-chloroethyl, 2-cyanoethyl についての 90° の k 値は E_a から算出した値である。つぎにここで得たおのおののデーターを GP のそれらと比較するため、Timell³⁻⁵⁾ の報告から換算して得た値を Table II に示した。

TABLE II. Rate Coefficients and Kinetic Parameters for the Hydrolysis of Glucopyranosides³⁻⁵⁾ in 0.5M-H₂SO₄ at 90°

β -D-GP	$k \times 10^4$ ^{a)} sec ⁻¹	E_a Kcal. mole ⁻¹	$\Delta S^\ddagger$ ^{a)} cal. mole ⁻¹	$\Delta F^\ddagger$ ^{a)} Kcal. mole ⁻¹
Cyclohexyl	2.141	33.5	+15.3	27.3
iso-Propyl	1.681	33.2	+13.4	27.7
iso-Butyl	1.299	33.8	+14.5	27.8
Butyl	1.081	33.6	+13.6	28.0
Propyl	1.112	32.9	+11.7	27.8
Ethyl	1.053	33.8	+14.1	27.9
Methyl	0.802	32.5	+10.0	28.6
2-Chloroethyl	1.317	32.7	+12.0	28.0
Carboxymethyl	2.082	31.4	+8.8	27.5
Benzyl	1.041	33.6	+13.5	29.0

a) estimated from data at other temperatures by means of the Arrhenius equation

E_a はそのまま、 k および $\Delta S^\ddagger$ は換算値、 $\Delta F^\ddagger$ は計算値を記した。Table I, II について比較を行なう。

加水分解速度 k について GPU の k は aglycone の性質により大きな差が観察される。しかしながら GP ではその差は非常に小さい。これは GPU の k が aglycone の性質によって大きく左右されるのに対し、GP では aglycone が k に与える影響の小さいことをあらわしている。同一の aglycone を有する GPU と GP の k

TABLE III. Correlation of Rate of Acid Hydrolysis of Glucopyranosiduronic Acids and Glucopyranosides with the Nature of the Aglycone

Aglycone	σ^*	$\log (k/k_0)$	
		β -D-GPU	β -D-GP
sec-Butyl	-0.210	1.148	—
Cyclohexyl	-0.15	1.049	0.427
iso-Propyl	-0.19	1.030	0.321
iso-Butyl	-0.125	0.501	0.210
Butyl	-0.130	0.477	0.130
Propyl	-0.115	0.461	0.142
Ethyl	-0.10	0.438	0.118
Methyl	0	0	0
Benzyl	+0.215	-0.209	0.113
2-Chloroethyl	+0.385	-0.762	0.215
Carboxymethyl	+1.05	—	0.420

3) T. E. Timell: Chem. & Ind. (London), 1208 (1963).

4) T. E. Timell: Chem. & Ind. (London), 503 (1964).

5) T. E. Timell: Can. J. Chem., 42, 1456 (1964).

を比較すると、GPU の k が GP の k より大きいものと GPU の k が GP の k より小さいものに分けることができる。ここで前者に属するものは電子供与性 aglycone (cyclohexyl, iso-propyl, iso-butyl, butyl, propyl, ethyl) を有し、後者に属するものは電子吸引性 aglycone (2-chloroethyl, benzyl) を有することがわかる。この結果 GPU および GP の加水分解速度は一般に電子供与性 aglycone については $k_{GPU} > k_{GP}$ 、電子吸引性 aglycone

では $k_{GPU} \ll k_{GP}$ となる。GPU と GP のおのおのについて aglycone の性質と加水分解速度の関係を Hammett-Taft 則に当てはめてみる。Table III にそれらに関連したデータを記載し、Fig. 1, 2 におのおのの関係を図示した。

Fig. 1. Effect of the Electron-Attracting Tendency of the Aglycone Group on the Rates of Acid Hydrolysis of Alkyl-β-D-Glucopyranosiduronic Acids

Hydrolysis: by 0.5M H₂SO₄ at 90°

Fig. 2. Effect of the Electron-Attracting Tendency of the Aglycone Group on the Rates of Acid Hydrolysis of Alkyl-β-D-Glucopyranosides

Hydrolysis: by 0.5M H₂SO₄ at 90°

Fig. 1 から GPU では $\log(k/k_0)$ と σ^* との関係が比較的良好に達成されている。その ρ^* は -3.0 を与えた。これは GPU では電子供与性 aglycone を有するものほど加水分解速度大で、逆に電子吸引性 aglycone を有するものほど加水分解速度が小であることをあらわし、その傾向は非常に顕著であることを示している。一方 Fig. 2 より GP では概して $\log(k/k_0)$ と σ^* の関係は不明確で、aglycone の性質によって加水分解速度が左右される度合の少ないことを示している。しかしながら、点線から 2 種類の ρ^* を想定することができる。そしてそのうち ρ_1^* は負、 ρ_2^* は正である。またその絶対値は $|\rho_1^*| > |\rho_2^*|$ であることを知る。これは GP の場合 aglycone が電子供与性または吸引性が大きくなるといづれも加水分解速度が大となる傾向を意味し、前者の傾向が後者の傾向より大きいことが推察される。そして aglycone が methyl のとき ($\sigma^*=0$) 最も加水分解されにくい。

E_a , $\Delta S^\ddagger$, $\Delta F^\ddagger$ について GPU, GP の加水分解速度は E_a および $\Delta S^\ddagger$ の大小に依存しているものと考えられる。GPU の加水分解速度が aglycone の性質に大きく影響されるのは aglycone の性質によって E_a , $\Delta S^\ddagger$ の差が大きいことから、また GP の加水分解速度が aglycone の性質に影響をおよぼされにくいのは、その E_a , $\Delta S^\ddagger$ がいづれも aglycone によって差の少ないことから予想されるところである。そこで加水分解速度の差に対する E_a および $\Delta S^\ddagger$ の依存性を考察する。電子供与性 aglycone では GPU の $\Delta S^\ddagger$ が負、GP の $\Delta S^\ddagger$ が正であるにもかかわらず $k_{GPU} > k_{GP}$ であるのは GPU の E_a が GP の E_a より小さいことに依存しているものと考えられる。電子吸引性 aglycone で $k_{GPU} \ll k_{GP}$ であるのは GPU の E_a , $\Delta S^\ddagger$ がいづれも GP の E_a , $\Delta S^\ddagger$ より大きいところから同様に E_a に依存していることになる。この結果いづれの場合も E_a の影響が支配的で $\Delta S^\ddagger$ の関与は小さいことがわかる。

つぎに加水分解速度と $\Delta F^\ddagger$ との関係を考える。GPU, GP に関係なく $\Delta F^\ddagger$ の小さいものほど加水分解速度が大で $\Delta F^\ddagger$ の大きいものほど加水分解速度は小である。そしてこの傾向は与えられたデータ全部に対して殆んど矛盾がない。これは加水分解速度および動力学的データについて GPU と GP の直接の比較が意味のある

6) M. S. Newman: "Steric Effects in Organic Chemistry," 586 (1956) 丸善。

ものであることを示している。

考 察

GP の C-5 hydroxymethyl 基を carboxyl 基に変える (GPU) と酸分解に対して安定性が增大することについて興味をもたれてきた。そしてカルボキシル安定効果と呼ばれてきた。これについて諸説が提出されている。

Whistler 等¹⁾ は A-1 反応において conjugate acid を形成するとき carboxyl 基が hydroxymethyl 基より立体障害が大きいことが関係していると考えた。Rånby 等⁷⁾ は carboxyl 基の I- 効果が glucuronoside 結合を強くしているとした。そして McKee 等²⁾ はこの I- 効果説を支持した。一方 Easty⁸⁾ および Timell^{3,4)} は GPU の場合 glycosidic oxygen から酸素1個と炭素2個でへだてられた electron attracting group (carboxyl 基) からの I-効果は加水分解率に殆んど影響を与えそうもないし、さらに C-5 置換基の極性と glycosides の分解率との間に相関関係がないか、あるいは殆んどないことから I-効果説を否定した。そして conformational factor がより重要であると報告した。しかしながら著者の実験結果からは C-5 carboxyl 基は必ずしも安定効果を与えるものではなく、安定効果を示すものは aglycone が電子吸引性を有する GPU に限られること、さらに電子供与性 aglycone を有する GPU は逆に不安定であることが明らかになった。この事実を説明するためには単に carboxyl 基による立体障害や I- 効果だけでは不十分であると考えられる。

第1報で GPU の酸触媒反応が A-1 反応である証拠を挙げた。また GP の酸触媒反応は、Chart 1⁹⁾ のように一般に A-1 反応であると考えられてきた。

Chart 1. Proposed Mechanisms of Acid-Catalyzed Glycoside Hydrolysis⁹⁾

そして電子供与性 aglycone, たとえば methyl, *tert*-butyl などをも有する GP (ρ_1^* を与える) は A-1 反応であることが証明されている。^{5,10)} しかしながら電子吸引性 aglycone, たとえば carboxymethyl, 2-chloroethyl, benzyl などをも有する GP (ρ_2^* を与える) が A-1 反応であるという証明はなされていない。本報の実験結果は GPU の ρ^* が GP の ρ_1^* と同じ傾向を示した。そして両者はいずれも A-1 反応における conjugate acid 濃度 (Chart 1 の (2)) によって影響を受けていると考えられる。しかしながら GP の ρ_2^* はこれらと逆の傾向を示している。これは明らかに ρ^* および ρ_1^* に対し ρ_2^* に酸触媒反応機構上何らかの異なる点が存在することを暗示している。なお、GPU の A-1 反応も GP の場合と同様に Chart 1 のように A-1 (A) と A-1 (B) 機構が想定される。著者は GPU についてこれらに関する知見を得るにいたっていないが、carboxyl 基の I- 効果を考慮すると Chart 1 の conjugate acid の型は (2) の方が (2') よりも有力であり、したがって A-1 (A) 機構が適切であると考えられる。

7) B. G. Rånby, *et al.*: J. Polymer Sci., **36**, 561 (1959).

8) D. B. Easty: J. Org. Chem., **27**, 2102 (1962).

9) M. L. Wolfrom: "Advances in Carbohydrate Chemistry." **13**, 37 (1958) Academic press.

10) C. Armour, *et al.*: J. Chem. Soc., 412 (1961).

実 験 の 部

Glucopyranosiduronic acids の合成および性質 Helferich 等¹⁰⁾ の方法に準じて合成した(第1報で得た試料については省略する)。その性質を Table IV に示す。

TABLE IV. Properties of Glucopyranosiduronic Acids

β -D-GPU	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (C in H ₂ O)	Formula	Analysis (%)			
				Calcd.		Found	
				C	H	C	H
Propyl	112~116	-55.0 (2.60)	C ₉ H ₁₆ O ₇	45.76	6.83	45.93	6.89
iso-Butyl	104~107	-51.8 (2.25)	C ₁₀ H ₁₈ O ₇	48.00	7.25	47.61	7.23
Cyclohexyl ¹¹⁾	168~170	-60.4 (1.10)	C ₁₂ H ₂₀ O ₇	52.17	7.30	51.98	7.21
2-Chloroethyl	123~125	-54.0 (1.39)	C ₈ H ₁₂ O ₇ Cl	37.44	5.11	37.62	5.20
2-Cyanoethyl	sirup	-34.1 (1.91)	C ₉ H ₁₃ O ₇ N	43.73	5.30	43.46	5.54
Benzyl ¹¹⁾	108	-74.0 (1.31)	C ₁₃ H ₁₆ O ₇	54.93	5.67	54.59	5.87

Glucopyranosiduronic acids の酸加水分解 第1報に準じて行なった。Table V に代表的な詳しい測定値を示す。

TABLE V. Acid Hydrolysis of Glucopyranosiduronic Acids in 0.5M-H₂SO₄

β -D-GPU	Temp. (°C)	Kinetic data				
		Time (min.)				
Propyl	90	30	60	90	120	
		Hydrolysis rate (%)	20.5	36.9	48.7	61.6
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	1.275	1.281	1.236	1.330
		Mean $k = 1.280 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				
iso-Butyl	90	30	60	90	120	
		Hydrolysis rate (%)	22.3	39.7	53.0	63.7
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	1.402	1.405	1.400	1.408
		Mean $k = 1.403 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				
Cyclohexyl	90	7.5	15	30	45	
		Hydrolysis rate (%)	19.7	37.0	59.1	73.1
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	4.871	5.133	4.968	4.864
		Mean $k = 4.959 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				
2-Chloroethyl	110	60	120	180	240	
		Hydrolysis rate (%)	33.7	52.9	63.8	76.8
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	1.141	1.046	0.941	1.015
		Mean $k = 1.033 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				
2-Cyanoethyl	110	120	240	360	420	
		Hydrolysis rate (%)	32.5	54.4	67.3	72.3
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	0.546	0.545	0.518	0.510
		Mean $k = 0.530 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				
Benzyl	90	60	120	180	240	
		Hydrolysis rate (%)	9.4	16.9	26.5	32.7
		$k \times 10^4$ (sec ⁻¹)	0.275	0.262	0.285	0.275
		Mean $k = 0.274 \times 10^{-4}$ sec ⁻¹				

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 菅 孝男教授に厚く感謝します。終始御鞭撻を頂いた秋葉朝一郎研究所長、新田義博博士に感謝し、分析の労を執られた当研究所分析化学室の諸氏に感謝します。

中外製薬株式会社総合研究所

11) B. Helferich, A. Berger: Ber., 90, 2492 (1957).