

リグニン β -O-4 結合のアルカリ開裂反応における
化学構造と反応性の定量的関係

清水 智子

博士論文

リグニン β -O-4 結合のアルカリ開裂反応における
化学構造と反応性の定量的関係

東京大学大学院農学生命科学研究科
生物材料科学専攻木材化学研究室

清水 智子

目次

第1章 序論	1
1-1. アルカリ蒸解における脱リグニン反応	2
1-2. 非フェノール性 β -O-4 結合開裂機構に関する既往の知見	6
1-3. リグニン β -O-4 構造の多様性	13
1-4. 非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度が受ける影響	17
1-4-1. 芳香核構造の影響	17
1-4-2. 側鎖立体構造の影響	22
1-4-3. 側鎖 γ 位の影響	27
1-4-4. 共有機溶媒の影響	30
1-5. 本研究の目的	32
1-6. 本章の引用文献	34
第2章 側鎖立体構造および芳香核構造の相違が β -O-4 結合開裂速度に及ぼす影響	39
2-1. 本章の背景および目的	40
2-2. 実験	42
2-2-1. モデル化合物の合成	42
2-2-1-1. GG の合成	42
2-2-1-2. GS の合成	48
2-2-1-3. SG の合成	54
2-2-1-4. SS の合成	60
2-2-1-5. GH の合成	65
2-2-2. モデル化合物側鎖立体構造の決定	70
2-2-3. アルカリ蒸解	82
2-2-3-1. モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液の調製	82

2-2-3-2.	蒸解処理	84
2-2-3-3.	蒸解処理における定量分析	86
2-3.	結果と考察	89
2-3-1.	モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液への溶解性の確認	89
2-3-2.	各モデル化合物の消失挙動および B 環由来化合物の生成挙動	90
2-3-3.	反応速度定数の算出	108
2-3-3-1.	出発物質消失に関する擬一次反応速度定数	108
2-3-3-2.	B 環由来フェノール性化合物生成に関する速度定数の算出	115
2-3-3-3.	アレニウスプロットの作成と反応速度定数の算出	123
2-3-4.	考察	125
2-4.	本章の結論	130
2-5.	本章の引用文献	131
第 3 章	側鎖 μ 位の存在が β -O-4 結合開裂速度に及ぼす影響	133
3-1.	本章の背景および目的	134
3-2.	実験	137
3-2-1.	モデル化合物の合成	137
3-2-1-1.	G'G の合成	137
3-2-1-2.	G'S の合成	139
3-2-1-3.	S'G の合成	141
3-2-1-4.	S'S の合成	143
3-2-1-5.	G'H の合成	145
3-2-1-6.	S'H の合成	147

3-2-1-7. モデル化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル	149
3-2-2. アルカリ蒸解	155
3-2-2-1. アルカリ蒸解処理	155
3-2-2-2. 定量分析	157
3-3. 結果と考察	159
3-3-1. 各モデル化合物の消失挙動および B 環由来フェノール性化合物の生成挙動	159
3-3-2. 反応速度定数の算出	170
3-3-2-1. 出発物質の消失に関する擬一次反応速度定数	170
3-3-2-2. B 環由来フェノール性化合物生成に関する速度定数の算出	175
3-3-2-3. 反応速度定数の算出	180
3-3-3. 考察	182
3-4. 結論	187
3-5. 本章の引用文献	188
第 4 章 リグニン構造と $\beta\text{-O-4}$ 結合開裂速度との関係をもたらす因子	189
4-1. 本章の背景および目的	190
4-2. α -位水酸基プロトン解離能の比較	192
4-2-1. 比較方法論	192
4-2-2. 実験	196
4-2-2-1. $\text{G}'\text{H}(\text{Cl})$ と $\text{G}'\text{H}(\text{Br})$ の合成	196
4-2-2-2. 一部の α -位水酸基のメトキシル基への変換	202
4-2-2-3. 定量分析	205
4-2-3. 結果と考察	208

4-3.	B 環フェノキシド脱離能の検討	214
4-3-1.	guaiacol および syringol の pK_a 値の測定	214
4-3-1-1.	本項の目的および中和滴定による pK_a 値の測定方法	214
4-3-1-2.	実験	216
4-3-1-3.	結果と考察	218
4-3-2.	フェノール性水酸基プロトン解離能の比較	225
4-3-2-1.	比較方法論	225
4-3-2-2.	予備実験	228
4-3-2-3.	実験	230
4-3-2-4.	結果と考察	232
4-4.	本章の結論	243
4-5.	本章の引用文献	244
第5章	分解生成物の検討	245
5-1.	本章の背景および目的	246
5-2.	実験	249
5-2-1.	モデル化合物の合成	249
5-2-1-1.	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の合成	249
5-2-1-2.	1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の合成	252
5-2-2.	定性分析	255
5-2-3.	定量分析	257
5-3.	結果と考察	258
5-3-1.	定性分析	258
5-3-2.	定量分析	259

5-3-3. 生成機構の推定	264
5-4. 本章の結論	268
5-5. 本章の引用文献	269
第6章 総括	271
謝辞	277

第 1 章

序論

1-1. アルカリ蒸解における脱リグニン反応

蒸解における脱リグニン反応は、一般的に三段階に分けて考えられている。一段目は *initial phase* と呼ばれ、限定された脱リグニン反応が観測される。二段目は *bulk phase* と呼ばれ、ここでリグニンの大部分が分解・溶出する。そして、三段目は *final (residual) phase* と呼ばれ、非常に遅い脱リグニン反応が観測される¹⁾。各 *phase* で反応し得るリグニンの構造や、リグニンユニット間の結合開裂機構に関しては、樹木中のリグニンの各結合様式の存在量や反応性と関連付けて検討されてきた。リグニン単位間の結合様式とその存在量については、古くから検討されており、この様式として β -O-4 構造が最も多く存在すると推定されてきた (Freudenberg²⁾、Sarkanen³⁾、および Adler⁴⁾)。したがって、蒸解における脱リグニン反応では、この存在量の多い非フェノール性芳香核を持つ β -O-4 構造におけるこの結合 (非フェノール性 β -O-4 結合) の開裂が、重要であることが予想される。

Ljunggren らは、フェノール性 α -O-4 型リグニンモデル化合物、そして、フェノール性および非フェノール性 β -O-4 型リグニンモデル化合物について、クラフト蒸解条件下における分解速度を調べ、これらの速度と *initial phase* および *bulk phase* における針葉樹の脱リグニン速度を比較した⁵⁾。そして、*bulk phase* の律速段階は、非フェノール性 β -O-4 結合の開裂であることを予測した。

Gierer らは、木材薄片のリグニンの異なった水酸基を選択的にメチル化することによって、実験的に各 *phase* で起こる β -O-4 結合の開裂機構が、推定されている機構と合致するかどうかを検討した⁶⁾。なお、彼らは Fig. 1-1 に示すそれぞれのメチル化処理によって、リグニン β -O-4 構造が持ち得る三種類の水酸基のいずれかを選択的に、あるいは、全てをメチル化することを想定した。この

報告によれば、未処理試料 (S in Fig. 1-2, ×) のクラフト蒸解処理における脱リグニンと比較して、フェノール性水酸基のみがメチル化された M1 (Fig. 1-2, ○) では、initial phase での脱リグニンが抑制された。また、側鎖 α -位水酸基のみがメチル化された M2 (Fig. 1-2, □) では、initial phase における脱リグニン速度の低下は比較的小さかった。このことから、initial phase での反応には、フェノール性の芳香核を持つ β -O-4 構造におけるこの結合 (フェノール性 β -O-4 結合) の開裂が関与していることが示唆された。また M1 について、bulk phase での脱リグニン速度が S とほぼ変わらなかったことから、非フェノール性 β -O-4 結合は、主として bulk phase で開裂することが示唆された。さらに、 α -位水酸基とフェノール性水酸基がメチル化された M3 (Fig. 1-2, △) では、initial phase と bulk phase での反応性が著しく低かった。この結果から、非フェノール性 β -O-4 結合の開裂には、 α -位水酸基が大きく関与していることが示唆された。M3 の脱リグニン速度は、M1 に比べて遅くなったもののある程度は進行したこと、そして、全ての水酸基がメチル化された M4 (Fig.1-2, ●) では、M3 よりも脱リグニン速度が抑制されたことから、 γ -位水酸基も反応に寄与している可能性が示唆された。ただしこの研究では、モデル化合物ではなく実際の木材試料を用いたため、誘導体化反応中のリグニン構造の変化 (例えば α -O-4 結合のメタノール/HCl 反応中の開裂など) や、メチル化による HO^\ominus に対するアクセシビリティの変化等、物理的側面の関与についても考慮すべきであろう。

現在では、蒸解における脱リグニン反応の各段階は、以下のように解釈されている^{7),8)}。Initial phase は、反応系がまだ最高温度に到達する前の段階であり、蒸解試薬 (ソーダ蒸解では HO^\ominus 、クラフト蒸解では HO^\ominus および HS^\ominus) が木材チップに浸透し、材中の反応基質と接触する段階である。このとき、低分子リグニンの溶出や、クラフト蒸解試薬に対して反応性の高いフェノール性水酸基

を持つ部分の優先的な反応等が起きる。Initial phase での律速は、蒸解試薬のアクセスビリティ、つまり、蒸解試薬の拡散、浸透等の物理的要因であるのに対し、bulk phase での律速は、蒸解試薬とリグニンの化学的反応であると考えられている⁸⁾。そしてまた、Ljunggren らが提案したように、アルカリに対して比較的安定で、存在量が多い非フェノール性 β -O-4 結合の開裂が、bulk phase を律速すると考えられている⁵⁾。三段目の final (residual) phase では、分解され難いリグニンが残存するためだけでなく、pH の低下、そして、溶出したキシラン等のパルプ表面への再吸着等によって、脱リグニンの進行が阻害されることが知られている⁷⁾。なお、全ての phase でリグニンが低分子化し遊離する反応と同時に、リグニン断片同士が縮合する反応が起きると考えられている⁷⁾。

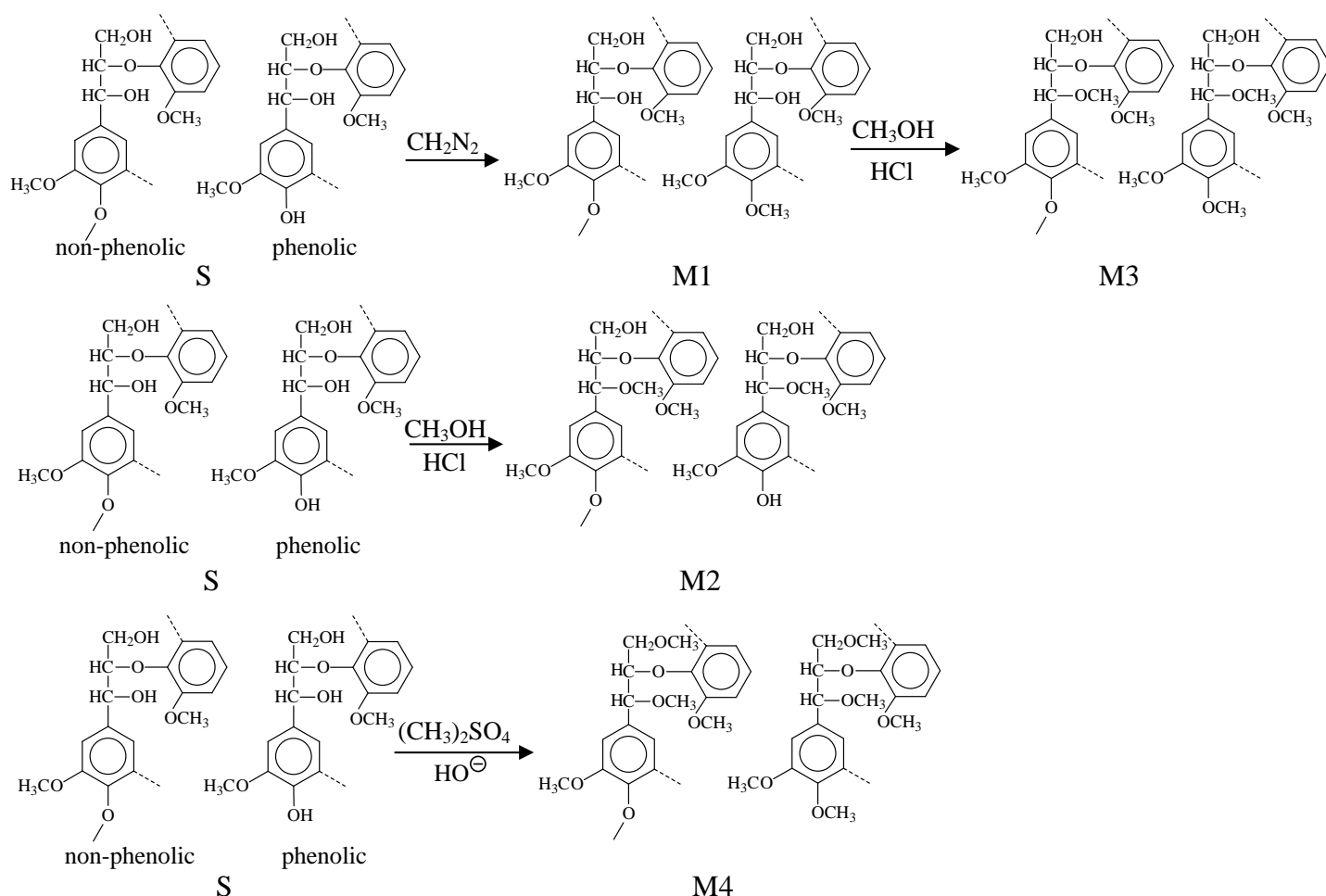


Fig. 1-1 Selective methylation of the hydroxyl groups in a β -O-4 substructure in lignin⁶⁾

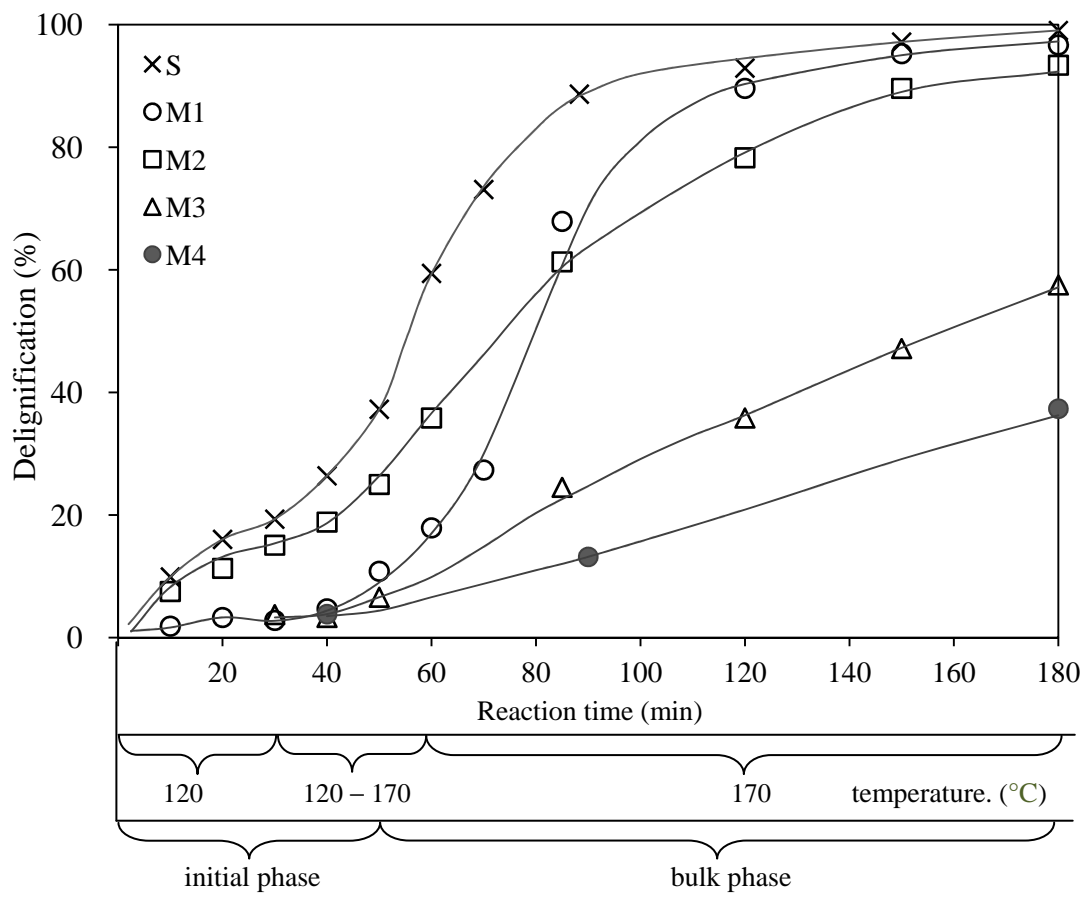


Fig. 1-2 Effect of the pre-methylations of wood shavings on the rate of delignification during kraft pulping⁶⁾

1-2. 非フェノール性 β -O-4 結合開裂機構に関する既往の知見

一般的にエーテル結合は塩基に対して安定であり、求核置換反応に対する反応性は非常に低い。したがって、エーテル結合の一つである β -O-4 結合も、塩基に対して比較的安定であるが、この結合が脱離能の高いフェノレートを脱離基としているアルキルアリールエーテルであること、そして後述するように隣接位の関与があることから、初期を除けば比較的強い反応条件となる蒸解反応では開裂可能である。

Gierer らは、 β -O-4 結合がアルカリ試薬によって開裂する機構について、詳細な検討を行った。彼らは、次の(1)～(3)の事実に着目し、 β -O-4 結合は、隣接位に水酸基を持つことによって開裂が容易になることを予測した⁹⁾。

- (1) Anisol (Fig.1-3) は、20 % 水酸化カリウム水溶液中で、200°C の下 7 時間の反応後に約 7 % が消失する¹⁰⁾。
- (2) Veratrol (Fig.1-3) は、2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液中で、170°C の下 2 時間の反応後に約 3 % が消失する。
- (3) アルキルアリールエーテルの隣接位に水酸基を持つ化合物 I および III (Fig. 1-3) は、2 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液中で、170°C の下 2 時間の反応後にそのほとんどが消失する。

そして、この隣接位水酸基の関与を考慮して、化合物 I および III では、Fig. 1-4 に示す機構で反応が進行すると推定した。すなわち、第一段階として、水酸化物イオンがアルキルアリールエーテル結合隣接位の水酸基プロトンを引き抜き、第二段階として、生成したアルコキシドが、分子内求核置換反応によって隣接位のエーテル結合を開裂させる。その結果、フェノール性芳香核が脱離する。なお、この分子内求核置換反応はエポキシドを経由するが、三員環構造は大き

な立体的ひずみのため不安定であり、水酸化物イオンとの反応によってグリセロール構造等へ変換されると考えた⁹⁾。

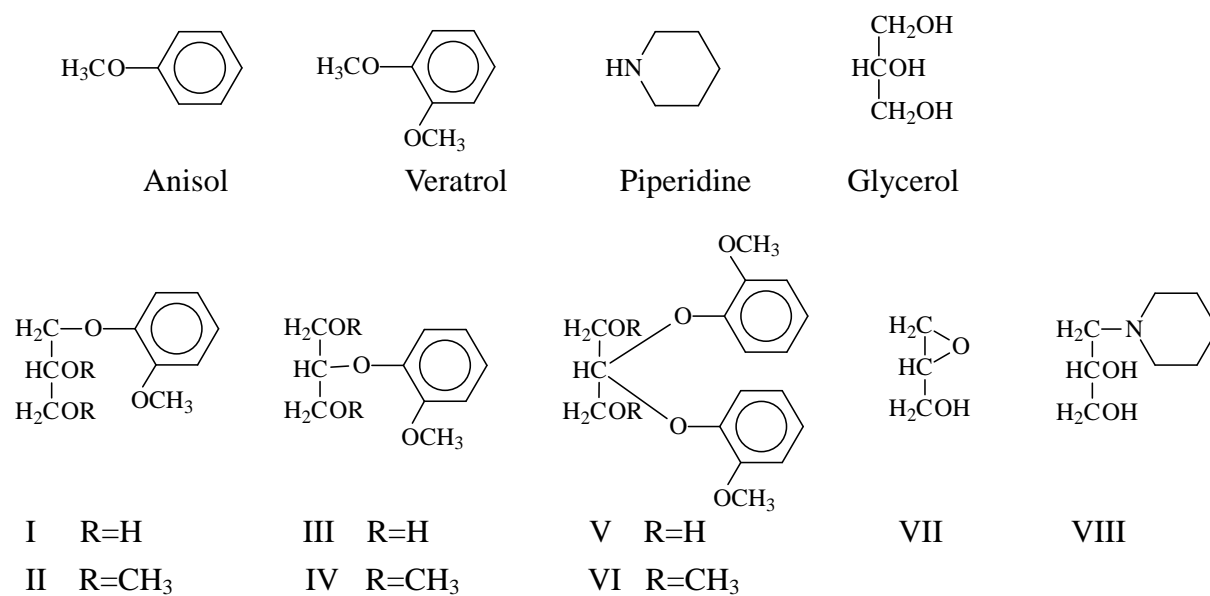


Fig. 1-3 Chemical structure of the compounds used in the previous studies^{9),10)}

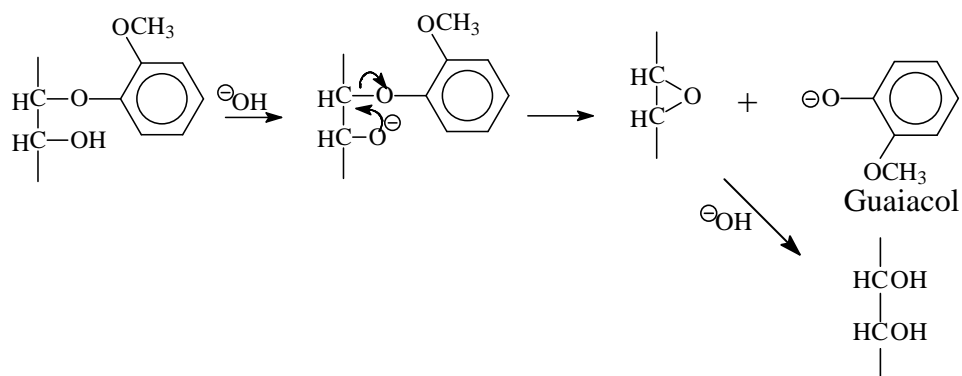


Fig. 1-4 Neighboring group participation mechanism in the cleavage of alkyl-aryl ether bond⁹⁾

Gierer らは、アルキルアリールエーテル結合を持ち、隣接位に水酸基が存在する化合物 I、III、および V (Fig. 1-3)、そして、アルキルアリールエーテル結合を持つが、隣接位に水酸基が存在しない化合物 II、IV、および VI (Fig. 1-3) について、それぞれ Table 1-1 に示す条件下で、アルカリ試薬と反応させた⁹⁾。そして、生成した guaiacol (Fig. 1-4) の収率を求め、これをアルキルアリールエーテル結合の開裂の程度として比較した。その結果、化合物 I、III、および V については、いずれの場合も guaiacol の収率が 80 % 以上であったのに対し、化合物 II、IV、および VI については収率が 10 % 以下であった (Table 1-1)。これらによって、アルキルアリールエーテル結合の隣接位に水酸基が存在することによって、この結合の開裂が促進されることが確かめられた。

Table 1-1 Conditions and amounts of recovered starting materials and isolated guaiacol after the alkaline cooking treatments of alkyl-aryl ether type compounds⁹⁾

Starting material	Reagent	Reaction time (h) at 170°C	Recovered starting material (mg) ^b	Isolated guaiacol (mg)	(%)
I			-	272	87
III	2 mol/l NaOH	2	-	265	85
V			-	356	92
II	2 mol/l NaOH in		295	23	8
IV	H ₂ O / alcohol (1/3) ^a	2	334	24	9
VI			350	31	9

^aAlcohol was used for dissolving the starting materials.

^bInitial amount was 500 mg

また、Gierer らは、Fig. 1-4 の機構で反応が進行する場合に生成すると考えられるエポキシド構造が、反応液中に存在するかどうかについて、以下の手法で検討を行った⁹⁾。エポキシドは、三員環のひずみによって不安定であるため、溶媒中の求核試薬と容易に反応する。この性質を利用して、化合物 I および III を、piperidine (Fig. 1-3) と 2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液 (9 : 1) 中で Table 1-2 の条件下で処理し、生成するであろうエポキシドが piperidine による求核攻撃を受け、対応する生成物が得られるかどうかを調べた。その結果、反応後の溶液から、guaiacol の収率と非常に近い収率で、化合物 VIII (Fig. 1-3) を得た。また、エポキシド構造を持つ化合物 VII (Fig. 1-3) を、piperidine と 2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液 (9 : 1) 中で同様に処理し、高い収率で化合物 VIII を得たが、glycerol (Fig. 1-3) に対する同処理では、VIII (Fig. 1-5) を得なかった。このように、化合物 I のみならず III を基質とした場合にも、化合物 VIII が得られたこと、そして、同一条件下での glycerol と piperidine の反応において、化合物 VIII が得られなかったことから、化合物 I および III がエポキシド VII を経由して piperidine と反応した可能性が示された。

Table 1-2 Conditions and amounts of isolated compound VIII and guaiacol after the alkaline-piperidine treatments of compounds I and III⁹⁾

Starting material	Reagent	Reaction time (h) at 170°C	Isolated compound VIII		Isolated guaiacol	
			(mg)	Yield (%)	(mg)	Yield (%)
I	Piperidine-2 mol/l NaOH (9:1)	17	180	45	149	48
III	Piperidine-2 mol/l NaOH (9:1)	17	155	39	132	42

さらに、Gierer らは、二量体非フェノール性 β -O-4 型リグニンモデル化合物 IX ~ XIV (Fig.1-5) を、2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液中 170°C で 2 時間の処理に供し、生成した guaiacol の収率を報告した¹¹⁾ (Table 1-3)。

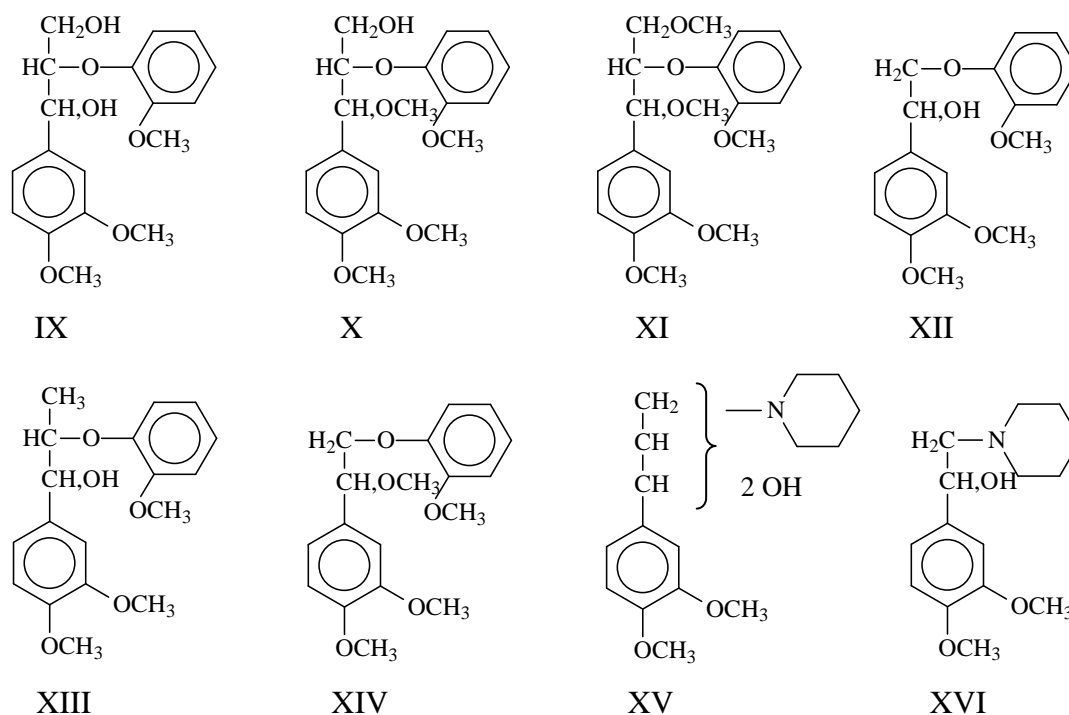


Fig. 1-5 Chemical structure of dimeric non-phenolic β -O-4 type lignin model compounds IX ~ XIV used by Gierer *et al.* and isolated piperidine derivatives XV and XVI¹¹⁾

Table 1-3 Yields of isolated guaiacol after the alkaline cooking treatments of model compounds IX ~ XIV¹¹⁾

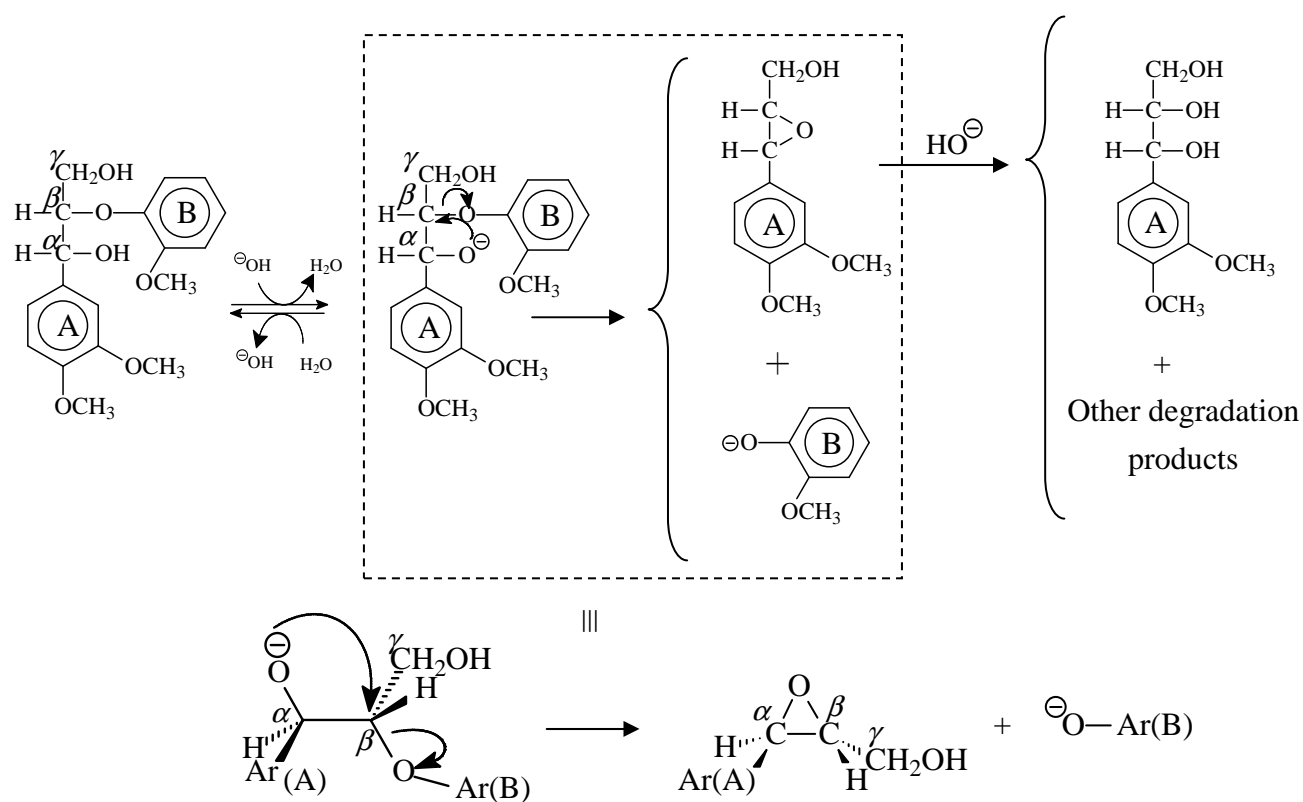
Starting material	Isolated guaiacol (%)
IX	73.3
X	43.0
XI	8.3
XII	20.2
XIII	77.5
XIV	10.0

また、彼らは、化合物 IX および XII を piperidine と 2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液 (9 : 1) 中で処理した結果、化合物 IX については、guaiacol 収率 35.1 % に対して化合物 XV (Fig. 1-5) が 38.5 %、そして、化合物 XII については、guaiacol 収率 20.5 % に対して化合物 XVI (Fig. 1-5) が 21.7 % と、それぞれ guaiacol にほぼ対応する収率で、側鎖が piperidine に置換された化合物を得た¹¹⁾。そして、リグニンユニット間の非フェノール性 β -O-4 結合の開裂は、隣接位水酸基による Fig. 1-6 に示す分子内求核置換反応によって進行すると推定した。

Hubbard らは、化合物 XII および XIV (化合物 XII の α -位がメトキシ基) のアルカリ蒸解処理において、これらの水酸化ナトリウム水溶液への低溶解性を考慮し、ジオキサン混液を用いた¹²⁾。その結果、化合物 XII は、170°C 1 時間の処理後に 35 % が消失したのに対して、化合物 XIV ではこれが 3 % であったことから、「リグニン非フェノール性 β -O-4 結合の開裂には、隣接位の水酸基が必要である」という Gierer らの説を支持する結果を得た、と報告している。この事実は、隣接位水酸基が反応に関与している可能性が極めて高いことを示す。

しかし、Table 1-3 からわかるように、化合物 XI および XIV の処理でも guaiacol の生成が認められたことから、水酸化物イオンが β -位を直接攻撃して、フェノキシドを脱離させる S_N2 反応が同時に進行する可能性についても考慮する必要がある。さらに考察を行えば、化合物 XI および XIV からの guaiacol 収率が大きく変わらないことから、水酸化物イオンの攻撃が β -位炭素へではなく、 α -位炭素あるいは α -位メチルエーテルのメチル炭素へ、である可能性も考えられよう。いずれにしても、側鎖に水酸基が存在する場合、上記のような水酸化物イオンによる直接攻撃よりも、隣接位水酸基関与の反応が主要経路として進

行すると考えられる。



Intramolecular $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction

Fig. 1-6 Neighboring group participation mechanism of the β -O-4 bond cleavage proposed by Gierer *et al.*¹¹⁾

1-3. リグニン β -O-4 構造の多様性

1-1. では、一般的に脱リグニン過程が initial、bulk、および final の三つの phase に区分でき、それぞれの phase で起こり得る脱リグニン反応について、そして、1-2. では、非フェノール性 β -O-4 結合の開裂が、機構的にどのように解明されてきたのかについて詳しく記した。しかし、樹木細胞壁を構成するリグニンの β -O-4 構造は単一ではなく、多様性に富む。第一に、リグニンの芳香核は、メトキシル基の数によって、*p*-ヒドロキシフェニル核、グアイアシル核そしてシリングル核に分類される。広葉樹リグニンにはこの 3 種類が含まれるが、針葉樹リグニンは *p*-ヒドロキシフェニル核およびグアイアシル核のみで構成される。なお、どちらの場合も、*p*-ヒドロキシフェニル核の量は非常に少ない¹³⁾。第二に、 β -O-4 構造側鎖の α -位および β -位炭素は不斉であるため、Fig. 1-7 に示すように、この側鎖には 4 種類の立体異性体が存在する。このように、芳香核の種類の違いおよび側鎖立体構造の違いによって β -O-4 構造は多様性を持っている。

側鎖立体構造に関して、 α -位および β -位の絶対立体配置が、(α -R, β -S) または (α -S, β -R) であるものを *erythro* 体、そして、(α -R, β -R) または (α -S, β -S) であるものを *threo* 体と呼称する (Fig. 1-7)。Fisher の投影図を描くと、*erythro* 体では α -位水酸基と β -位アリールエーテル結合が主鎖について同じ側に、そして、*threo* 体ではこれらが逆側に位置する。*erythro* 体同士は、それぞれ鏡像異性体 (エナンチオマー) の関係にあり、*threo* 体同士はそれぞれ同様にエナンチオマーの関係にある。*erythro* 体と *threo* 体は、お互いにジアステレオマーの関係にある。

当研究室の秋山らは、オゾン分解法を改良し、 β -O-4 構造側鎖の立体異性体に関して、*erythro* 体と *threo* 体の存在量をより正確に定量することを可能にし

た¹⁴⁾。彼らは、この方法を用いて birch 材を分析した結果、リグニン β -O-4 構造側鎖の *erythro* 体および *threo* は、どちらもエナンチオマーがほぼ 1 : 1 のラセミ体として存在することが明らかになった¹⁵⁾。さらに、秋山らは、Table 1-4 に示す広葉樹 15 種と針葉樹 6 種の計 21 種のリグニン構造を分析し、四つの事象、すなわち、「リグニン含量が低い」「芳香核構造に *syringyl* 核の割合が高い」「リグニン単位間結合に β -O-4 結合の割合が高い」「 β -O-4 構造側鎖の立体構造が *erythro* 体である割合が高い」、の間には、非常に明確な正の相関が存在することを明らかにした¹⁶⁾。 β -O-4 構造側鎖が *erythro* 体である割合と、芳香核構造が *syringyl* 核である割合の間の相関を Fig. 1-8 に示す。

このように、リグニンの β -O-4 構造は多様性を持つが、この多様性はランダムではなく、それぞれが一定の制御の基で発現していると理解できる。

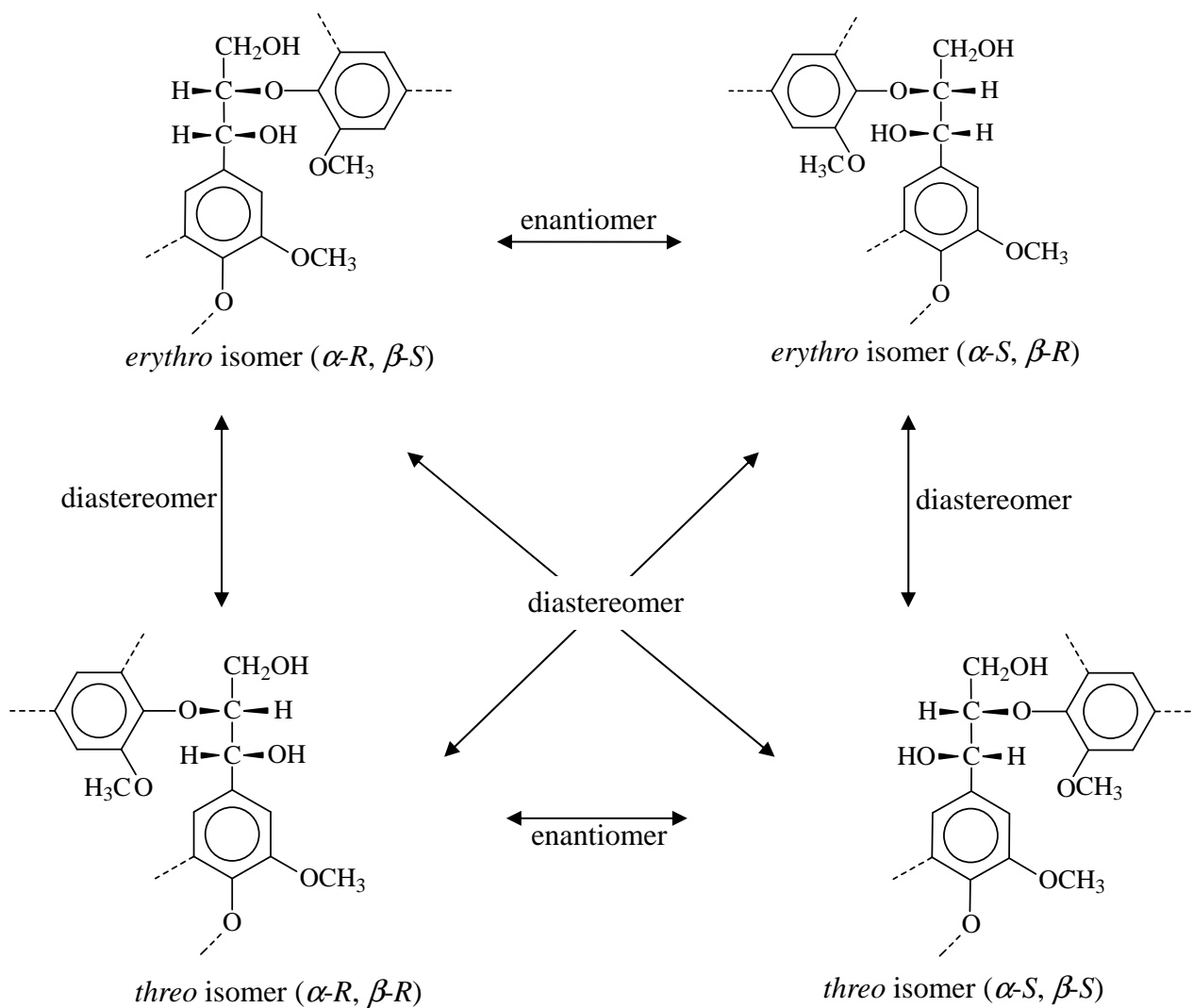


Fig. 1-7 Chemical structure of the *erythro* and *threo* isomers in the side chain of β -O-4 substructure

Table 1-4 List of the wood species examined by Akiyama *et al.*¹⁶⁾

Sample No.	Wood species		Harvest	Sample
Softwoods				
1	<i>Cedrus deodara</i>	Deodara cedar	Japan, 2001	Sapwood
2	<i>Ginkgo biloba</i> ¹	Maidenhair tree	Japan, 2001	Sapwood
3	<i>Abies sachalinensis</i>	Sachalin fir	Japan	Sapwood
4	<i>Agathis loranthifolia</i>	Agathis	Indonesia	Stem
5	<i>Cryptomeria japonica</i>	Japanese cedar	Japan, 2000	Sapwood
6	<i>Pinus densiflora</i>	Japanese red pine	Japan, 2001	Sapwood
Hardwoods				
7	<i>Eusideroxylon zwageri</i>	Ulin	Indonesia	Stem
8	<i>Dalbergia latifolia</i>	Sonokeling (blackwood)	Indonesia, 1999	Heartwood
9	<i>Acacia mangium</i>	Acacia mangium	Indonesia	Sapwood
10	<i>Plumeria alba</i>	White frangipani	Indonesia, 2002	Sapwood
11	<i>Mimusops elengi</i>	Tanjung	Indonesia, 2002	Sapwood
12	<i>Celtis sinensis</i>	Japanese hackberry	Japan, 2001	Sapwood
13	<i>Eucalyptus florenicia</i>	Eucalyptus	Indonesia	Sapwood
14	<i>Melaleuca cajuputi</i>	Melaleuca	Thailand, 1996	Sapwood
15	<i>Hevea brasiliensis</i>	Para rubber tree	Thailand	Stem
16	<i>Firmiana simplex</i>	Chinese parasol tree	Japan, 2001	Sapwood
17	<i>Rhizophora sp.</i>	Rhizophora	Indonesia, 2002	Stem
18	<i>Betula maximowicziana</i>	Monarch birch	Japan, 1998	Spawood ²
19	<i>Liriodendron tulipifera</i>	Yellow poplar	USA	Spawood ³
20	<i>Fagus crenata</i>	Japanese beech	Japan, 2000	Sapwood
21	<i>Avicennia sp.</i>	Avicennia	Indonesia, 2002	Stem

¹This species was categorized as a softwood for convenience. ²Akiyama et al. (2002). ³Akiyama et al. (2003)

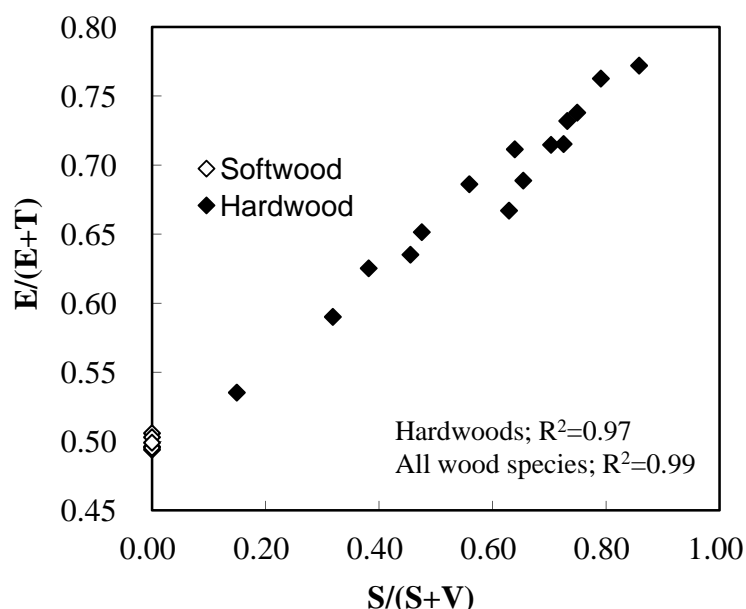


Fig.1-8 Correlation between syringyl/guaiacyl ratio in lignin aromatic nuclei (S/(S+G)) and erythro/threo ratio in the side chain structure of lignin β -O-4 substructures (E/(E+T)) in the chemical analysis of the 21 wood species (S: syringyl, G: guaiacyl, E: erythro, T: threo)¹⁶⁾

1-4. 非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度が受ける影響

1-4-1. 芳香核構造の影響

Hubbard らは、蒸解における脱リグニン速度を向上させることを目的とした基礎的知見として、 β -O-4 結合の開裂速度と、芳香核上に存在する置換基のハメットの置換基定数 (σ 値) との関係を詳細に調べた¹²⁾。すなわち、 β -O-4 結合の開裂において、脱離基となるフェノール性化合物の芳香核上の置換基が異なるいくつかの二量体非フェノール性 β -O-4 型モデル化合物群 (Fig. 1-9 (a)) を合成し、これらのアルカリ蒸解処理における β -O-4 結合開裂速度を比較することによって、 σ 値と開裂速度との関係を検討した。その結果、これらの間には明らかな正の相関関係が存在してハメット則によく従うこと、すなわち、多くの場合に β -O-4 結合の開裂速度とみなすことができるモデル化合物の消失速度が、脱離基であるフェノール性化合物の脱離能が高いほど大きくなることを示した。ただし、置換基が電子求引性を持つカルボニル基である場合には、これがカルボニル基ではない他の電子求引性基を、あるいは、電子供与性基を持つ場合とは大きく異なる挙動を示し、 β -O-4 結合の開裂が非常に速いこと、に留意せねばならない。これは、ホルミル基 (-CHO) 等のカルボニル基を持つ場合は、Fig. 1-6 に示した機構の他に、Fig. 1-10 に示す芳香核求核置換反応 (S_NAr) によっても、 β -O-4 結合の開裂が進行し得るため、と考えられた。

また、Fisher らは、脱離基とならない側の芳香核上に異なる置換基を持つ二量体非フェノール性 β -O-4 結合型モデル化合物群 (Fig. 1-9 (b)) を合成し、これらをアルカリ蒸解処理に供した¹⁷⁾。その結果、脱離基となる芳香核上に存在する置換基と比較して、これらの置換基が反応速度に大きな変化を与えないことを

示した。これらの結果は、 β -O-4 結合の開裂速度が、脱離基となる側の芳香核構造の影響を受けることを明確に示した非常に重要な知見である。

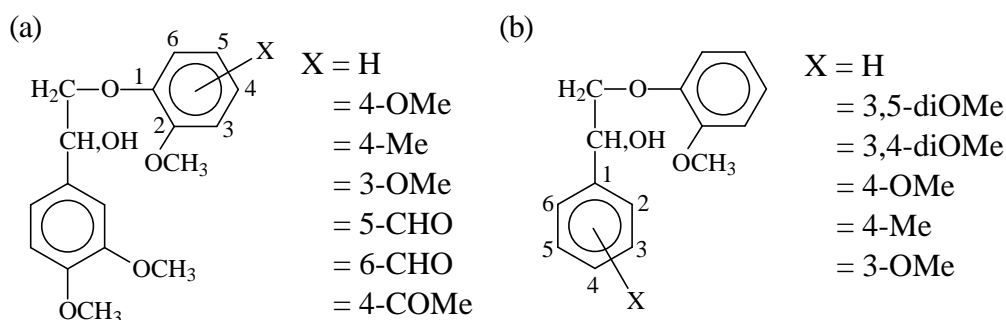
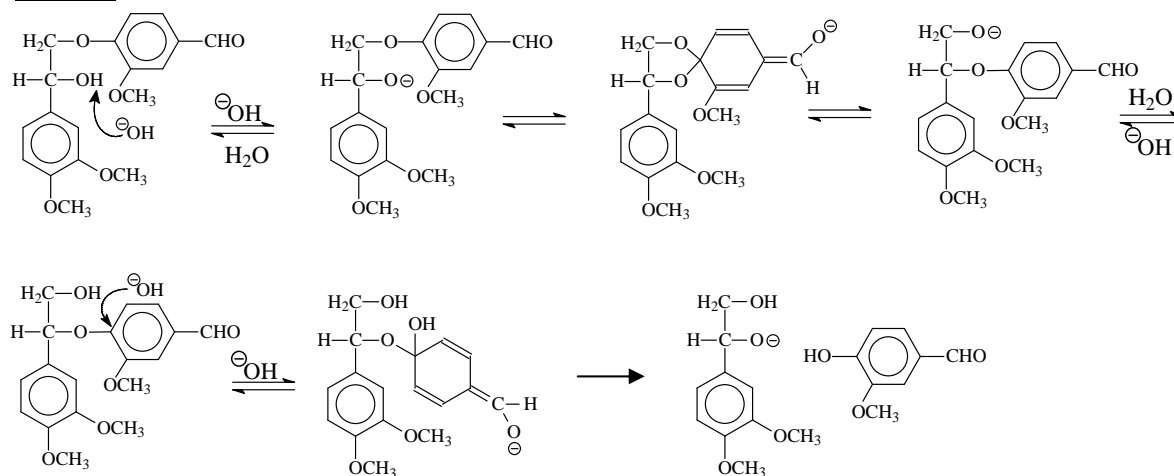


Fig. 1-9 Chemical structure of model compounds used in (a): Hubbard's study¹²⁾, (b): Fisher's study¹⁷⁾

Route 1



Route 2

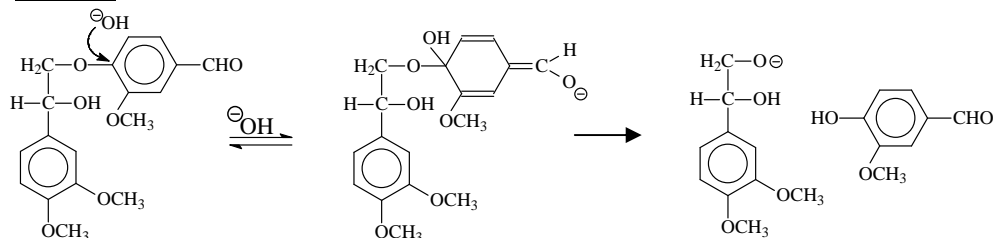


Fig. 1-10 S_NAr mechanism possible for the β -O-4 bond cleavage of model compounds with an α -carbonyl group on the leaving group¹²⁾

古くから経験的に、広葉樹材が針葉樹材よりも脱リグニンされ易いことが知られているが、1.1 で記述したように、針葉樹リグニンと広葉樹リグニンの大きな違いは、芳香核にシリングル核を持つか否かである。したがって、この相違が脱リグニン速度に影響し得ることが考えられ、脱リグニン速度と樹種の持つ芳香核構造の関係については、検討の必要がある。しかし、脱リグニンまたは β -O-4 結合開裂反応に関する既往の研究は、1-1. に示した Ljunggren らの研究も含め、主に針葉樹リグニンを対象として行われており、広葉樹リグニンが持つ異なる芳香核構造に起因する多様性は十分に考慮されていない。

近年、広葉樹材のパルプ化が一般的になったことに伴い、広葉樹材の脱リグニンに関する詳細な知見の必要性が高まったため、広葉樹リグニンの多様性を考慮した上で、このリグニンの脱リグニン特性について研究が行われた。友田らは、クラフト蒸解における脱リグニンの容易さと、リグニン芳香核中のグアイアシル核とシリングル核の存在量の割合の間には、明確な相関関係が存在することを報告した¹⁸⁾。彼らは、広葉樹であるユーカリおよびアカシアに分類される多数の樹種 (Table 1-5) をクラフト蒸解処理に供し、一定の kappa 価まで蒸解したときに消費されたアルカリ試薬量を調べた。また、これらの樹種をニトロベンゼン酸化に供し、これらのリグニン中に存在するグアイアシル核およびシリングル核量の指標となる分解生成物 vanillin (V) および syringaldehyde (S) の量を、それぞれ分析した。その結果、V に対する S の量比が大きいほど、蒸解に要したアルカリ試薬量が少なかったことが明らかとなり、樹種のリグニン中にシリングル核の存在割合が高いほど、アルカリ蒸解に適した樹種であることが示された (Fig. 1-11)。

なお、次に述べるように側鎖立体構造も β -O-4 結合の開裂速度に大きく影響することが知られている。友田らが用いた試料においても、芳香核構造と側鎖

立体構造の間には、既に述べた秋山らの示した明確な相関関係が確認されている。したがって、友田らが示したユーカリおよびアカシアの蒸解性には芳香核構造とともに β -O-4 側鎖立体構造が影響していることが示唆される。

Table 1-5 List of the wood species examined by Tomoda *et al.*¹⁸⁾

Wood species	
Genus Acacia	Genus Eucalyptus
<i>Acacia auriculiformis</i>	<i>Eucalyptus camaldulensis</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus camaldulensis</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus deglupta</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus dunii</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus globulus</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus globulus</i>
<i>Acacia hybrid</i> ¹	<i>Eucalyptus grandis</i>
<i>Acacia mangium</i>	<i>Eucalyptus grandis</i>
<i>Acacia mangium</i> ²	<i>Eucalyptus grandis</i>
<i>Acacia mangium</i> ²	<i>Eucalyptus hybrid</i> ³
<i>Acacia mangium</i> ²	<i>Eucalyptus nitens</i>
<i>Acacia mangium</i> ²	<i>Eucalyptus saligna</i>
<i>Acacia mangium</i>	<i>Eucalyptus urophylla</i>
<i>Acaciameransii</i>	

1: Hybrid of *Acacia mangium* and *auriculiformis* with different mother trees.

2: P-1 to P-2 were taken from different plantation area in Malaysia.

3: Hybrid of *Eucalyptus camaldulensis* and *deglupta*

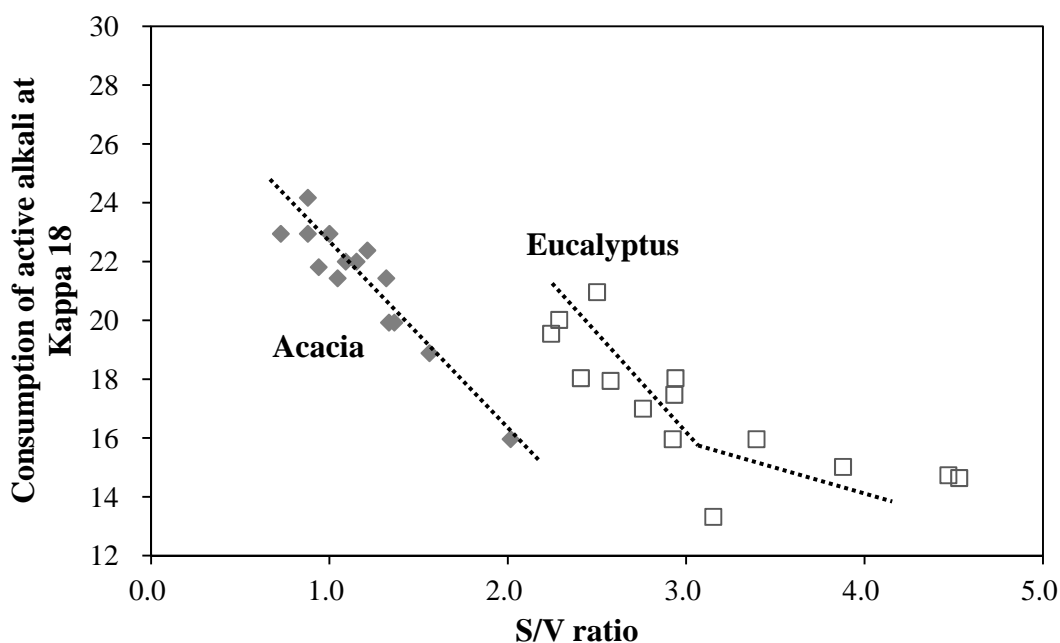


Fig. 1-11 Correlation between alkali consumption during kraft cooking of various wood species and S/V ratio obtained from nitrobenzene oxidation of these wood species¹⁸⁾

1-4-2. 側鎖立体構造の影響

1-3. で記述したように、リグニン β -O-4 構造の側鎖には、ジアステレオマーの関係にある立体異性体が存在する。ジアステレオマー同士は、物理的・化学的性質が異なるため、アルカリ蒸解における反応性も異なると考えられる。そして、リグニンモデル化合物が *erythro* 体であるか *threo* 体であるかによって、 β -O-4 結合開裂速度が異なることは、以下に示す複数の研究によって示されている。

Mickshe らは、Fig. 1-12 に示すモデル化合物 IX の *erythro* 体および *threo* 体をアルカリ蒸解処理に供し、これらの 139.4°C における速度定数 k を比較した結果、*erythro* 体の速度定数 ($k_{erythro}$) は、*threo* 体 (k_{threo}) よりも約 3.7 倍大きいことを、示した¹⁹⁾。Criss らも、同様のモデル化合物を用いてアルカリ蒸解処理を行い、170°C における化合物 IX の $k_{erythro}/k_{threo}$ の値が約 4.1 であることを報告した²⁰⁾。また、堤らは、広葉樹リグニンのモデル化合物 XVII (Fig. 1-12) を 140°C でのアルカリ蒸解処理に供し、Fig. 1-13 に示す XVII の *erythro* 体および *threo* 体の消失曲線から、*erythro* 体は *threo* 体よりも 3~4 倍速く消失すると結論付けた²¹⁾。これらの結果から、アルカリ蒸解過程において、*erythro* 体における β -O-4 結合開裂反応は、*threo* 体の約 4 倍の速さで進行することが示唆され、これが一般的に受け入れられるようになった。

Criss らは、モデル化合物 XVIII (Fig. 1-12) についても、化合物 IX と同条件下でアルカリ蒸解処理を行い、170°C において化合物 XVIII の $k_{erythro}/k_{threo}$ の値が約 1.3 であることを報告した²²⁾。したがって、 μ 位に水酸基が存在することによって、*erythro* 体と *threo* 体という立体構造上の違いが生じ、 β -O-4 結合開裂速度の構造による差が増大することが示された。

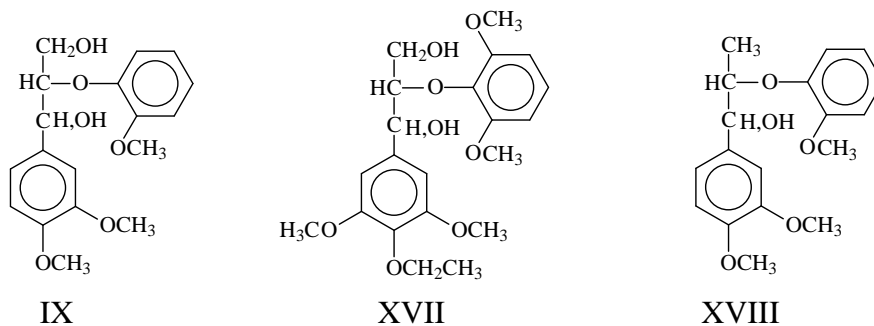


Fig. 1-12 Chemical structure of model compounds used in Mickshe's¹⁹⁾ and Criss's²²⁾ studies

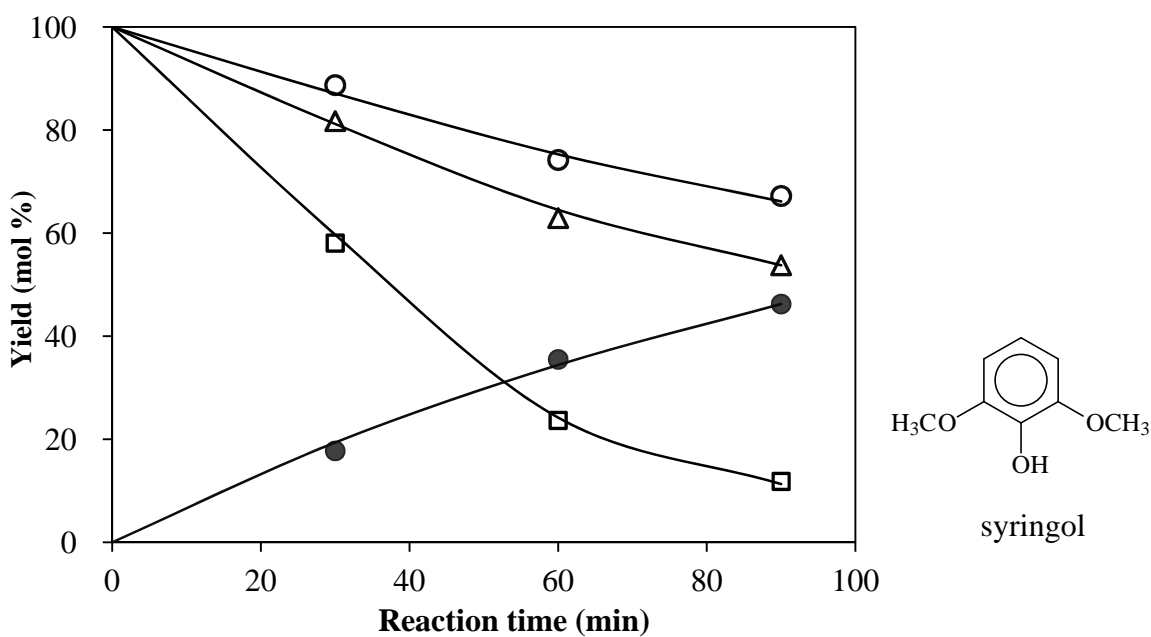


Fig. 1-13 Time course of the change in the consumption of compound XVII and formation of syringol, when a mixture of the *erythro* and *threo* isomers of compound XVII (3/1) was treated in the alkaline cooking treatment²¹⁾

□: XVII-*erythro*, ○: XVII-*threo*, △: total XVII, ●: syringol

ジアステレオマー間に反応速度の差異が生じる原因として、Fig. 1-6 に示す分子内求核置換反応が進行する際に必要な立体配座において、*erythro* 体および *threo* 体の立体的な反発の程度を考慮することが提案されている²³⁾。分子内求核置換反応が進行するためには、 α 位水酸基が解離して生成するアルコキシドが、 β 位のアリールエーテルに対してアンチ配座でなくてはならないが、この配座における立体的な反発は、 α 位に直結する芳香核と γ 位がゴーシュの関係にある *threo* 体の方が大きい (Fig. 1-14)。したがって、*erythro* 体の方が相対的にこの配座をとり易く、その結果として、*erythro* 体の β -O-4 結合開裂の方が速く進行する。

この説明を適用すると、先に記した Criss らの報告の中で、化合物 XVIII の β -O-4 結合開裂速度における $k_{erythro}/k_{threo}$ の値が、化合物 IX のそれよりも小さかった原因としては、Fig. 1-14 に示すアンチ配座における *erythro* 体と *threo* 体との立体的反発の程度の差が、 γ 位が小さい化合物 XVIII の方が化合物 IX での程度よりも小さいためと考えることが可能であろう。

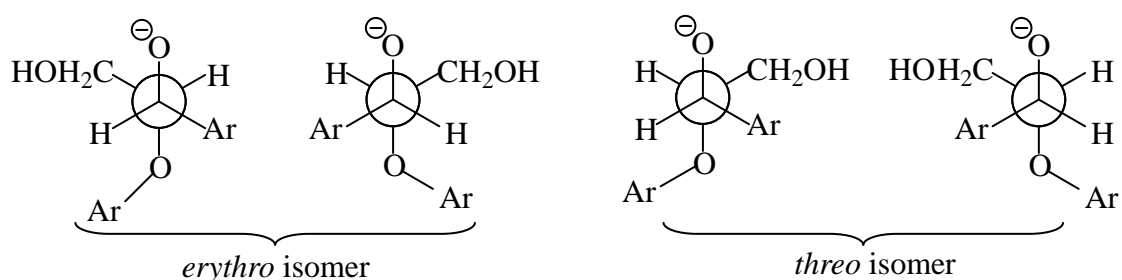


Fig. 1-14 Newman projections of the antiperiplanar conformations about the rotation of $C_{\alpha}C_{\beta}$ bonds of the *erythro* and *threo* isomers where the α -alkoxide can attack the β -carbon from the back side of the aryl ether

杉元らは、birch 材木粉から調製した MWL のアルカリ蒸解処理を行い、所定の時間経過後の残渣をオゾン酸化に供して、 β -O-4 構造側鎖由来の分解生成物である erythronic acid および threonic acid を定量することにより、残存リグニン中の β -O-4 構造側鎖の立体構造における erythro 体と threo 体の存在量を、化学的に分析した²⁴⁾。その結果、オゾン酸化で得られた erythronic acid 量/threonic acid 量 (以下 E/T) の値が、蒸解の進行に伴って減少した。このことから、実際の脱リグニンにおいて、erythro 体 β -O-4 構造の方が、threo 体 β -O-4 構造よりも優先して除去されることが示唆され、上記のモデル実験の結果と合致する結果となったが、残存リグニンは、蒸解反応の立体優先性とは無関係に、もともと threo 体 β -O-4 構造に富むという可能性は残されていた。

永谷らは、杉元らが使用したのと同じ birch 材木粉を、 HS^{\ominus} 濃度の異なる 4 通りのアルカリ蒸解処理 ($[\text{HO}^{\ominus}] = 1.0 \text{ mol/l}$, $[\text{HS}^{\ominus}] = 0, 0.05, 0.1$ および 0.3 mol/l) に供し、杉元らと同様の方法で、試料に残存するリグニンのみならず、蒸解液中の有機物をオゾン酸化した場合に得られる E/T の値についても同様に分析し、脱リグニンの進行に伴ってこれも減少することを示した。すなわち、残存リグニンとともに排液リグニンをも分析することにより、全リグニンについて E/T が蒸解の進行とともに減少することを示した。 β -O-4 結合が Fig.1-6 に示す機構で開裂し glycerol 側鎖を与える場合、erythro β -O-4 構造からは erythro glycerol 側鎖が、threo 体 β -O-4 構造からは threo glycerol 側鎖が生成することになり、これらは、オゾン酸化によって、それぞれ erythronic acid および threonic acid を与えるはずであるから、蒸解の進行と共に E/T の値が減少する原因は未解明であるが、蒸解液中のリグニンは、試料中に残存するものよりもおそらく低分子であるため、蒸解試薬による変質を受けやすい可能性が述べられている。また、脱リグニンの進行に伴って、erythronic acid および threonic acid の合計収

率が低下したことから、蒸解の進行に伴う蒸解液中のリグニンに存在する β -O-4 結合が開裂した結果、その β -O-4 構造が、オゾン酸化で erythronic acid あるいは threonic acid を与えるグリセロール側鎖を持つ構造とは異なるものに変化した可能性についても述べられている。

1-4-3. 側鎖 γ 位の影響

種田は、二量体非フェノール性 β -O-4 型リグニンモデル化合物 IX、XIX、および XX をアルカリ蒸解処理に供し、これらの消失速度を比較した²⁶⁾。その結果、化合物 XX は全く反応しなかったのに対し、化合物 XIX は化合物 IX よりは遅いものの一部が消失することが示された (Fig. 1-16)。種田は、化合物 XIX の分解は、 γ 位水酸基の解離で生成する γ 位アルコキシドが β 位を攻撃し、その結果として、 β -エーテルが開裂 (Fig. 1-17) することによる、と推測している。

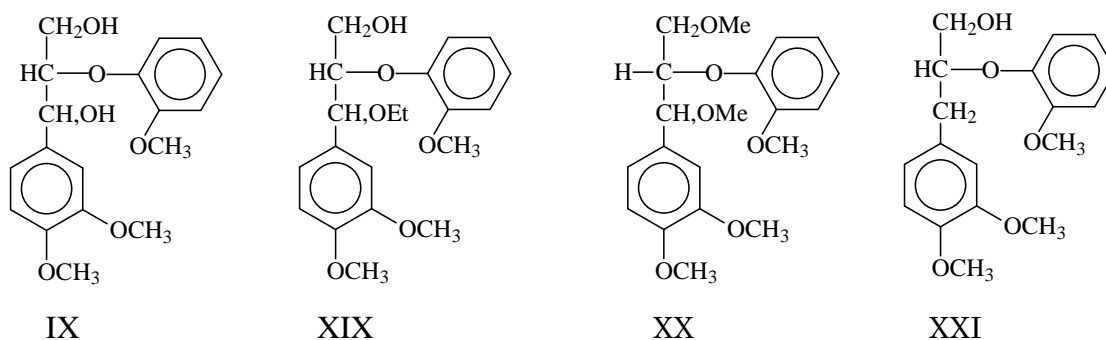


Fig. 1-15 Chemical structure of model compounds used in Taneda's²⁶⁾ (IX, XIX, and XX) and Miksche's¹⁹⁾ previous studies (XXI)

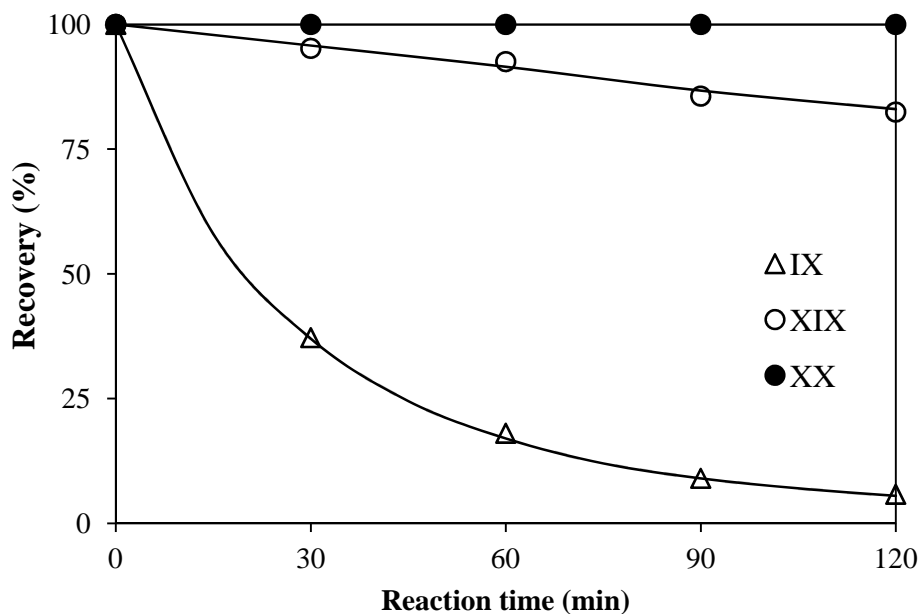


Fig. 1-16 Yields of compounds IX, XIX, and XX in 1 mol/l NaOH at 160°C

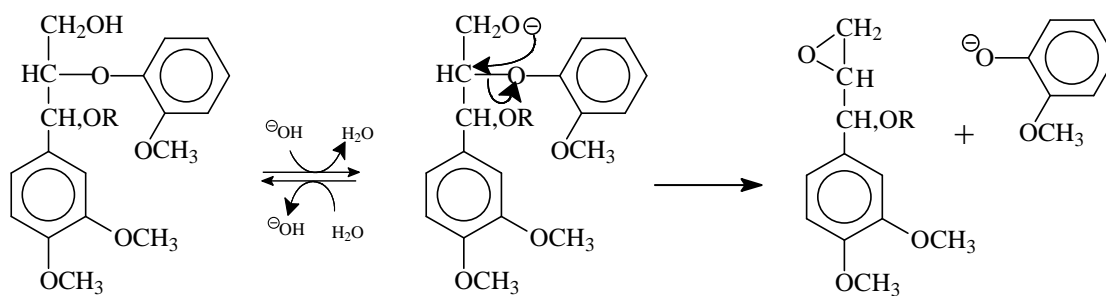


Fig. 1-17 Mechanism of the β -O-4 bond cleavage induced by γ -hydroxyl group

この他にも、Miksche らは、化合物 IX の α -位に水酸基を持たない化合物 XXI (Fig. 1-15) をアルカリ蒸解処理に供し、 γ -位水酸基の β -O-4 結合開裂への寄与は、非常に小さいことを示した¹⁹⁾。この結果は、1-2. に示した化合物 IX、X、および XIII の蒸解処理によって生成した guaiacol 収率を比較した場合と、同様であった。また、この結果は、水酸化物イオンの β -位炭素への直接攻撃による S_N2 反応も、 β -O-4 結合開裂への寄与が小さいことを示す。

Fig. 1-2 に示された Gierer の実験において、 β -O-4 構造の前水酸基がメチル化された試料 M4 よりも γ -位水酸基がメチル化されていない試料 M3 の脱リグニンが早く進行するのは γ -位水酸基からの分子内 S_N2 反応の寄与と考えられる。

1-4-4. 共有機溶媒の影響

これまでの非フェノール性リグニンモデル化合物を用いた先行研究では、均一な溶液とするために、ジオキサン、メチルセロソルブ、そしてメタノール等の共有機溶媒が用いられた。1-4-2. で紹介した Mickshe¹⁹⁾ や Criss^{20),22)} らの研究では、共溶媒としてジオキサン 30% を含み、また、堤²¹⁾ らの研究でも、ジオキサンを 25% 含んでいた。

Obst らは、共溶媒としてメチルセロソルブまたはジオキサンを用いて、モデル化合物 IX のアルカリ蒸解処理を行い、水系での反応と比較した。その結果、 β -O-4 結合開裂によって生じる guaiacol の生成速度は、30% のメチルセロソルブの添加によってはほとんど影響を受けないが、30% のジオキサンを添加すると、これがやや抑制されることを示した²⁷⁾ (Fig. 1-18 (a))。また、モデル化合物 XII (Fig. 1-18 (b)) を用いた場合には、guaiacol の生成速度は、共溶媒であるジオキサンまたはメチルセロソルブによって抑制されることを示した²⁷⁾ (Fig.1-18 (b))。

化合物 XII のような C₆-C₂ 型の二量体モデル化合物は、ジアステレオマーの関係にある立体異性体を持たず、反応が単純となることから、非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度を議論する際のモデル化合物としてよく用いられてきた。しかし、Obst らの結果から、C₆-C₂ 型である化合物 XII は、C₆-C₃ 型である化合物 IX に比べて、共溶媒の影響を受けやすいことが明らかになった。さらに、異なる種類および濃度の共溶媒を用いた場合に得られた結果は、単純に比較できないことが示された。

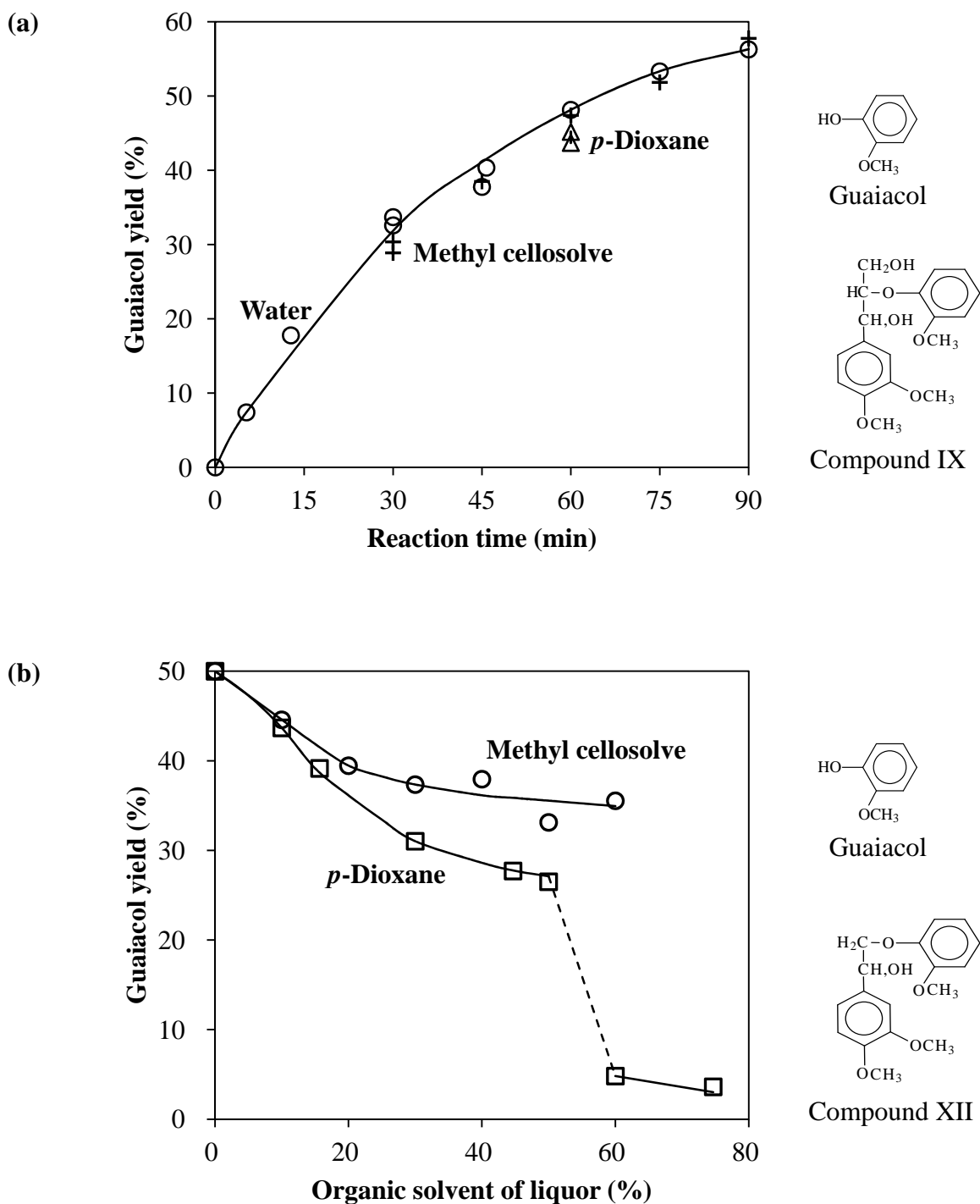


Fig. 1-18 Effect of solvent constitution on the cleavage rate of the β -O-4 bond of (a): compound IX (*erythro* : *threo* = 6 : 4) under alkaline cooking conditions (0.25 N NaOH, 170°C, 1h) with 30% methyl cellosolve, or 30% dioxane, (b): compound XII under alkaline cooking conditions (0.25 N NaOH, 170°C, 1h) with varying amount of methyl cellosolve or dioxane

1-5. 本研究の目的

これまでに記述したように、リグニンの構造上の特徴が、アルカリ性蒸解条件下における非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度に与える影響について、様々なモデル化合物を用いて比較検討が行われてきた。しかし、広葉樹リグニンについて議論する場合に重要な芳香核構造の多様性を加味した上で、リグニンの化学構造と反応性の関係を体系的・定量的に検討した報告は存在しない。広葉樹リグニンの芳香核構造の組み合わせは、A 環/B 環の順に、グアイアシル核/グアイアシル核、グアイアシル核/シリンギル核、シリンギル核/グアイアシル核、および、シリンギル核/シリンギル核の 4 通りであり、さらに、それぞれについて側鎖に 2 通りの立体異性体 (*erythro* 体および *threo* 体) が存在するため、これらの組み合わせを考慮した二量体 β -O-4 結合型モデル化合物としては計 8 通りが考えられる。この 8 通りのうちいくつかについては、ある温度におけるアルカリ蒸解条件下における β -O-4 結合開裂挙動が報告されているが、いずれも芳香核構造の相違と反応速度の関係に着目して検討を行ったものではない。このため、これらの報告中の知見を組み合わせる新たな考察を加えることを試みても、モデル化合物の部分構造、反応条件、分析条件、そして共溶媒の種類等が異なるため、これが不可能であった。

1-4-1. では、芳香核としてシリンギル核を多く持つ樹種ほど、脱リグニンが容易であることを示す知見を紹介したが、1-3. で記述した「芳香核構造にシリンギル核の割合が高い樹種ほど、リグニン含量が低く、また、 β -O-4 構造側鎖が *erythro* 体である割合が高い」という事実を考慮すると、シリンギル核の存在量と脱リグニンにおける優位性に相関関係を与えるものが、シリンギル核の存在そのものの影響であるのか、あるいは、シリンギル核を多く持つ樹種の特徴で

あるこれらの他の要因であるのか、については不明である。また、1-4-2. では、「アルカリ蒸解過程において、*erythro* 体における β -O-4 結合開裂反応は、*threo* 体の約 4 倍の速さで進行する¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。」という知見を紹介したが、先に述べたように、芳香核にシリングル核を持つモデル化合物について、この組み合わせを考慮した上で、リグニンの構造と反応性の関係を扱った研究は存在しないため、側鎖立体構造が *erythro* 体であるか *threo* 体であるかの相違が β -O-4 結合開裂速度に与える影響の大きさが、芳香核構造の異なるモデル化合物間において異なるかどうか、ということについては未解明である。

本研究では、リグニンの側鎖の立体構造および芳香核構造に着目し、これらの構造がそれぞれの程度非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度に影響するのかについて、モデル化合物を用いて速度論的に詳細に解析すること、そして、これらの構造上の相違が、反応性に影響を与える化学的根拠について、詳しく検討することの 2 つを目的とした。

1-6. 本章の引用文献

- 1) L. Olm and G. Tistad, "Kinetics of the initial stage of kraft pulping", *Svensk Papperstidn.*, **82** (15), 458-464 (1979)
- 2) K. Freudenberg and A. C. Neish, "Constitution and Biosynthesis of Lignin" springer-Verlag, Berlin, p129 (1968)
- 3) K. V. Sarkanen and C. H. Ludwig, "Lignins: occurrence, formation, structure and reactions", Wiley-Interscience, p. 916 (1971)
- 4) E. Adler, "Lignin Chemistry—Past, Present and Future", *Wood Sci. Technol.* **11** (3), 169-218 (1977)
- 5) S. Ljunggren, "The significance aryl ether cleavage in kraft delignification of softwood", *Svensk Papperstidn.*, **83** (13), 363-369 (1980)
- 6) J. Gierer and I. Noren, "On the course of delignification during kraft pulping", *Holzforschung*, **34** (6), 197-200 (1980)
- 7) 岩崎誠 他『蒸解工程』, 紙パルプ技術協会 編 『紙パルプ製造技術シリーズ① クラフトパルプ』 所収 pp.11-124 (1996)
- 8) H. D. Wilder and E. J. Daleski, Jr., "Kraft pulping kinetics I. Literature review and research program", *Tappi*, **47** (5), 270-275 (1964)
- 9) J. Gierer and I. Kunze, "Zur Spaltung von β -Hydroxy-alkyl-aryläthern durch Alkali", *Acta. Chem. Scand.*, **15** (4), 803-807 (1961)
- 10) G. K. Hughes and E. O. P. Thompson, "Studies in the demethylation of thioanisole", *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, **83** (4), 269-272 (1949)

- 11) J. Gierer and I. Noren, “Über die Reaktionen des Lignins bei der Sulfatkochung II. Modellversuche zur Spaltung von Aryl-alkylätherbindungen durch Alkali”, *Acta Chem. Scand.*, **16** (7), 1713-1729 (1962)
- 12) T. F. Hubbard, Jr., T. P. Schultz, and T. H. Fisher, “Alkaline hydrolysis of nonphenolic β -O-4 lignin model dimers: Substituent effect on the leaving phenoxide in neighboring group vs direct nucleophilic attack”, *Holzforschung*, **46** (4), 315–320 (1992)
- 13) 右田伸彦, 米沢保正, 近藤民雄 編 『木材化学 上』, 共立出版 p. 387 (1968)
- 14) T. Akiyama, T. Sugimoto, Y. Matsumoto and G. Meshitsuka, “*Erythro/threo* ratio of β -O-4 structures as an important structural characteristic of lignin. I: Improvement of ozonation method for the quantitative analysis of lignin side-chain structure”, *J. Wood Sci.*, **48** (3), 210-215 (2002)
- 15) T. Akiyama, K. Magara, G. Meshitsuka, K. Lundquist, and Y. Matsumoto, “Absolute configuration of β - and α - asymmetric carbons within β -O-4 structures in hardwood lignin”, *J. Wood Chem. Technol.*, **35** (1), 8-16 (2015)
- 16) T. Akiyama, H. Goto, D. S. Nawai, W. Syafii, Y. Matsumoto, and G. Meshitsuka, “*Erythro/threo* ratio of β -O-4-structures as an important structural characteristic of lignin. Part 4: Variation in the *erythro/threo* ratio in softwood and hardwood lignins and its relation to syringyl/guaiacyl ratio”, *Holzforschung*, **59** (3), 276-281 (2005)
- 17) T. P. Schultz and T. H. Fisher, “Alkaline hydrolysis of nonphenolic β -O-4 lignin models: Substituent effect of the A-ring on the rate”, *Holzforschung*, **56** (6), 592–594 (2002)

- 18) I. Tomoda, Y. Uchida, D. S. Nawai, T. Yokoyama, and Y. Matsumoto, Proc. 15th ISWFPC, vol. Oral Presentation, O-029, Oslo, Norway, June 2009
- 19) G. E. Miksche, “Zum alkalischen Abbau der *p*-Alkoxy-aryl-glycerin- β -arylätherstrukturen des Lignins. Versuche mit *erythro*-Veratryl-glycerin- β -guajacyläther”, *Acta Chem. Scand.*, **26** (8), 3275-3281 (1972)
- 20) D. L. Criss, T. Elder, T. H. Fisher, and T. P. Schultz, “Effect of the α - and γ -hydroxyls on the alkaline hydrolysis rate nonphenolic β -O-4 lignin diastereomers”, *Holzforschung*, **56** (1), 67–72 (2002)
- 21) Y. Tsutsumi, R. Kondo, and H. Imamura, “Reaction of syringyl-glycerol- β -syringyl ether type of lignin model compounds in alkaline medium”, *J. Wood. Chem. Technol.*, **13** (1), 25-42 (1993)
- 22) D. L. Criss, W. E. Collier, T. H. Fisher and T. P. Schultz, “Alkaline hydrolysis of nonphenolic β -O-4 model diastereomers: Substituent effect on the leaving phenoxide”, *Holzforschung*, **52** (2), 171–174 (1998)
- 23) H. Taneda, N. Habu, and J. Nakano, “Characterization of the side-chain steric structures in the various lignins”, *Holzforschung*, **43** (3), 187–190 (1989)
- 24) T. Sugimoto, T. Akiyama, Y. Matsumoto, and G. Meshitsuka, “The *erythro*/*threo* ratio of β -O-4 structures as an important structural characteristic of lignin Part 2. Changes in *erythro*/*threo* (E/T) ratio of β -O-4 structures during delignification reactions”, *Holzforschung*, **56** (4), 416-421 (2002)
- 25) 永谷宏幸, 東京大学修士論文『アルカリ蒸解過程におけるリグニン構造変化のオゾン分解法による研究』(2003)
- 26) 種田英孝, 東京大学博士論文『クラフト蒸解における脱リグニン阻害要因に関する研究』(1989)

- 27) J . R. Obst, "Kinetics of alkaline cleavage of β -aryl ether bonds in lignin models: Significance to delignification", *Holzforschung*, **37** (1), 23-28 (1983)

第 2 章

側鎖立体構造および芳香核構造の相違が β -O-4 結合
開裂速度に及ぼす影響

2-1. 本章の背景および目的

本章では、 β -O-4 構造側鎖の立体構造が *erythro* 体であるか *threo* 体であるか、そして、芳香核構造がグアイアシル核であるか、シリングル核であるか、あるいは *p*-ヒドロキシフェニル核であるかの相違が、どの程度 β -O-4 結合の開裂速度に影響するのかについて、モデル化合物を用いて定量的・体系的な知見を得ることを、目的とした。

本章で用いた *erythro* 体および *threo* 体の二量体非フェノール性 β -O-4 型リグニンモデル化合物の名称を以下に、そして、その構造を Fig. 2-1 に示す。なお、各モデル化合物の略称は、A 環、B 環（定義は Fig. 2-1）の順に、芳香核がグアイアシル核 (G) であるか、シリングル核 (S) であるか、または *p*-ヒドロキシフェニル核 (H) であるかによって、それぞれ GG、GS、SG、SS、および GH と呼称する。

- 2-(2-Methoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-diol
(GG, A環/B環: グアイアシル核/グアイアシル核)
- 2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-diol
(GS, A環/B環: グアイアシル核/シリングル核)
- 2-(2-Methoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propane-1,3-diol
(SG, A環/B環: シリングル核/グアイアシル核)
- 2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propane-1,3-diol
(SS, A環/B環: シリングル核/シリングル核)
- 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenoxypropane-1,3-diol
(GH, A環/B環: グアイアシル核/*p*-ヒドロキシフェニル核)

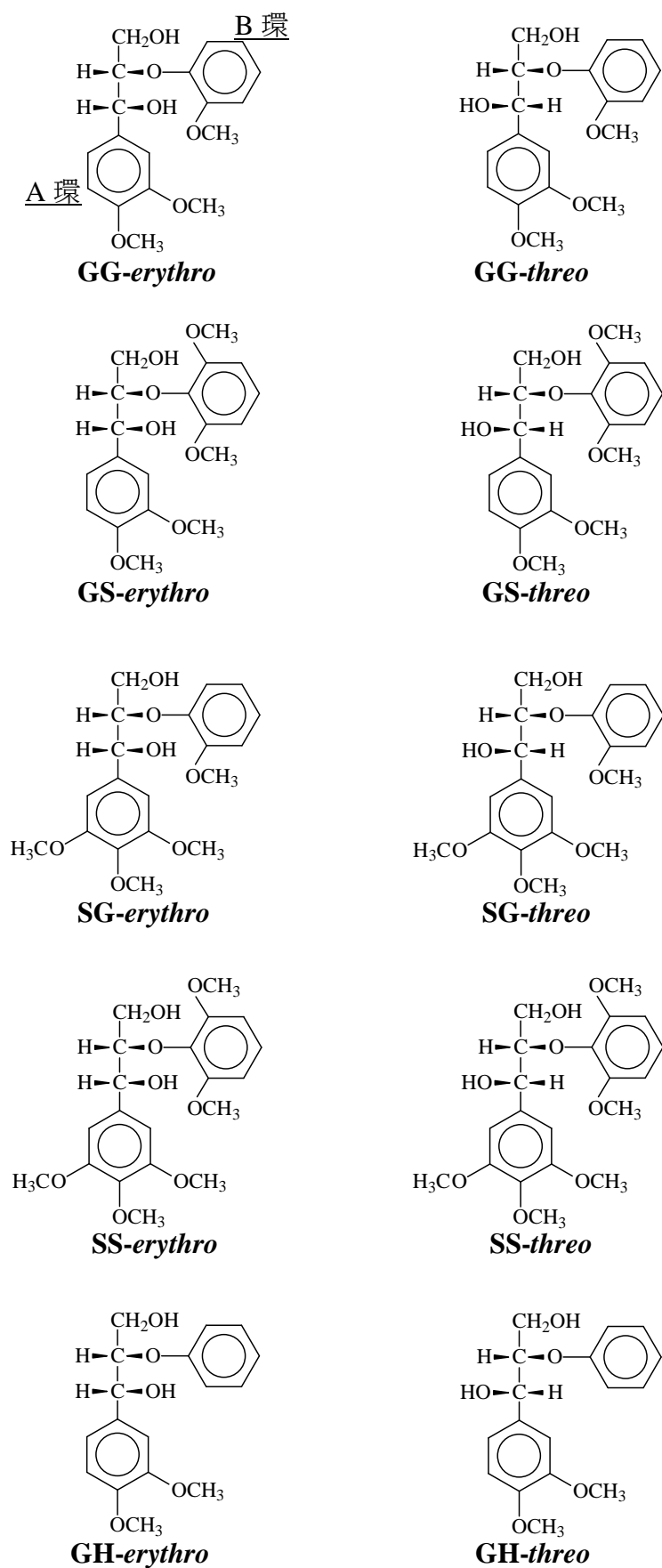


Fig. 2-1 Chemical structure of the dimeric non-phenolic β -O-4 type lignin model compounds used in this chapter (Only one enantiomer is shown in each compound.)

2-2. 実験¹⁾

2-2-1. モデル化合物の合成

2-2-1-1. GG の合成

Adler らの手法²⁾に準拠し、Fig. 2-2 に示す経路で GG を合成し、これを *erythro* 体および *threo* 体に分離した。

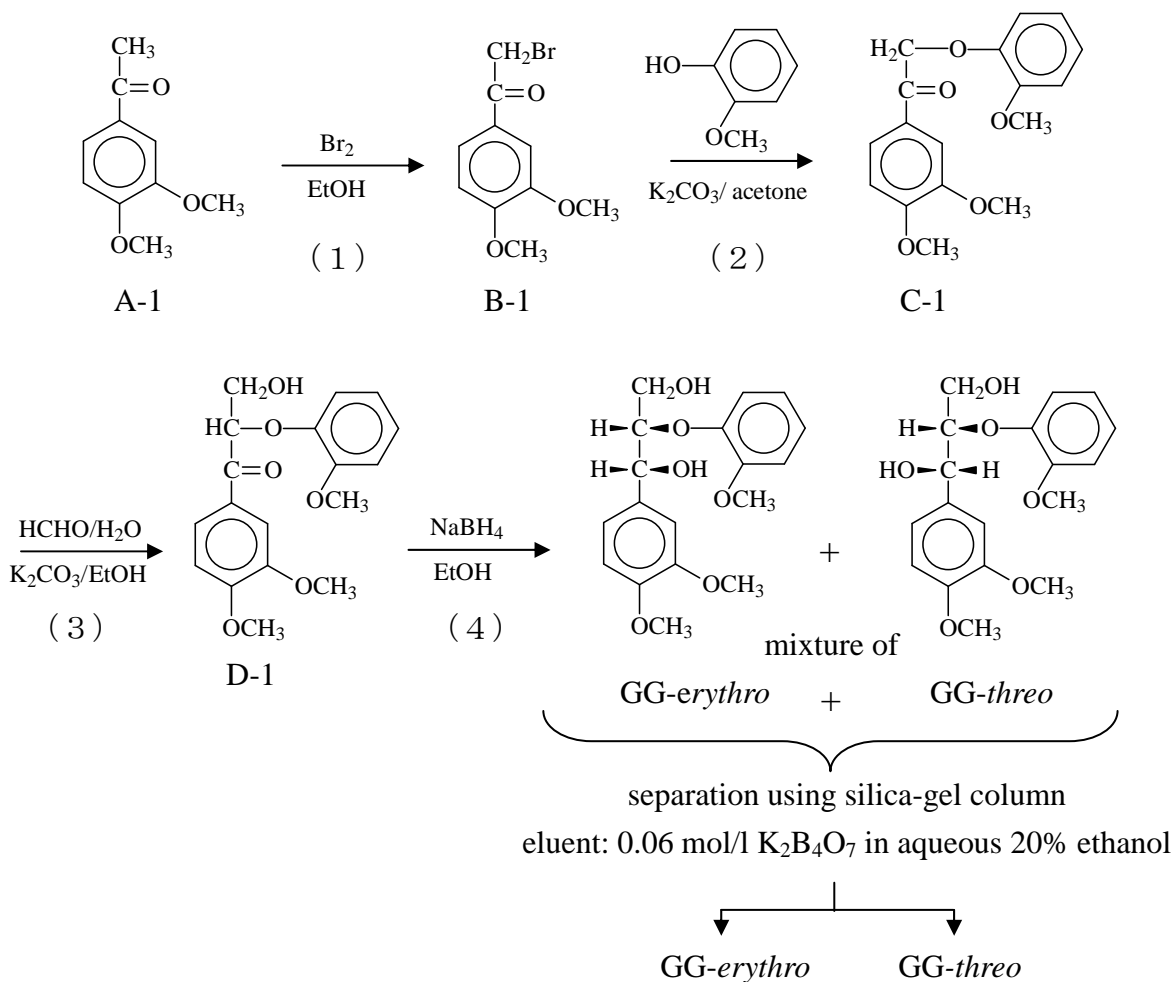


Fig. 2-2 Synthetic route for GG

(1) 4-Acetyl-1,2-dimethoxybenzene (A-1) の臭素化

化合物 (A-1) 25.1 g (139 mmol) をエタノール 120 ml に溶解し、氷冷下において攪拌しながら、臭素約 23.0 g (144 mmol) を滴下ロートで約 15 分かけてゆつくりと加えた。臭素を加え終えてから約 20 分で、目的物が沈殿として得られた。この沈殿をろ過によって回収した後、ろ液をさらに氷冷下で攪拌し、TLC (thin layer chromatography, 酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) で出発物質の消失を確認した。ろ液を冷凍庫で数時間保管することによりさらに沈殿を生成させた後、吸引ろ過によりこれを回収した。これらの生成した沈殿を合わせた後、エタノールから再結晶し、4-bromoacetyl-1,2-dimethoxybenzene (B-1) 27.0 g (104 mmol、収率は化合物 (A-1) に対して 74.8 mol%) を得た。

(2) β -O-4 結合の生成

2-Methoxyphenol 7.33 g (59.1 mmol) を乾燥アセトン 55 ml に溶解し、炭酸カリウム 9.94 g (72.0 mmol) を加えて 50°C の湯浴中で約 10 分間攪拌した後、上記 (1) で得た化合物 (B-1) 9.95 g (38.4 mmol) を加え、引き続き攪拌しながら反応させた。化合物 (B-1) を加えてから約 60 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) により出発物質の消失を確認し、酢酸で中和して反応を停止した。エバポレーターを用いて溶媒を 7 割程度除去してからイオン交換水 200 ml を加え、全体を 1000 ml 容分液ロートに移して、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml \times 4 回) で抽出して有機層に残存する 2-methoxyphenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液の濃縮によって得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、

4-(2-methoxyphenoxy)acetyl-1,2-dimethoxybenzene (C-1) 9.12 g (30.2 mmol、収率は化合物 (B-1) に対して 78.6 mol %) を得た。

(3) μ 位の付加

本合成では3回行ったものを、濃縮後に1つにまとめて再結晶したため、以下では、1回目を①、2回目を②、そして3回目を③として記載する。上記で得た化合物 (C-1) ①4.05 g (13.4 mmol)、②4.01g (13.3 mmol)、③5.68 g (18.8 mmol) をエタノール各 80 ml に溶解し、炭酸カリウム①0.833 g (6.01 mmol)、②0.804 g (5.80 mmol)、③0.829 g (6.01 mmol) および 35~38%ホルマリン①16 ml、②16 ml、③23 ml を加えた後、40°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。反応開始から 20 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) で出発物質の消失を確認した後、イオン交換水 250 ml を加えてから酢酸で中和して反応を停止した。これを 1000 ml 容の分液ロートに移し、ジクロロメタン (100 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回、30 ml \times 1 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えて濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。得られたシロップをベンゼンに溶解し、再度濃縮すると粗結晶が得られた。①~③の粗結晶をすべて合わせてメタノールから再結晶し、3-hydroxy-2-(2-methoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1-one (D-1) 11.9 g (35.7 mmol、収率は化合物 (C-1) に対して 78.5 mol%) を得た。

(4) α -位の還元

上記 (3) で得た化合物 (D-1) 4.00 g (12.1 mmol) をエタノール 60 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.804 g (21.2 mmol) を加えて室温で一晩攪拌して還元した。出発物質の消失を TLC (エタノール : ベンゼン = 1 : 10) により確認した後、イオン交換水 100 ml を加えてから、酢酸で残存する水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして反応を停止し、溶液を弱酸性に調整した。この溶液を 1000 ml 容分液ロートに移し、ジクロロメタン (50 ml \times 1 回、30 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返すことによって、酢酸を除去し、GG の *erythro* 体および *threo* 体の混合物であるシロップを得た。このシロップの真空乾燥後の重量は 4.11 g (12.3 mmol、収率は化合物 (D-1) に対して 102 mol %) であった。

(5) ジアステレオマーの分離

Lundquist らの方法³⁴⁾に準拠し、以下のように得られた GG の混合物を *erythro* 体および *threo* 体にそれぞれ分離して、回収した。

得られた GG の *erythro* 体および *threo* 体混合物のうち約 0.9 g を量り取り、分離カラムの溶離液である 0.06 mol/l $K_2B_4O_7$ を含む 20% エタノール水溶液を約 2 ml 加えた。これを超音波槽に約 2 時間浸して懸濁液とした後、引き続き超音波槽に浸しながら、さらに約 1 時間かけてエタノール約 0.5 ml をパステルピペットでゆっくりと加え、GG を完全に溶解した。これをオープンカラム (分離条件は後述) にチャージした後、ペリスタポンプを用いて溶離液をカ

ラム上部から下部へ流した。カラムを通過した溶離液は、紫外・可視検出器によって 254 nm における吸光度をモニターし、フラクションコレクターを用いて 500 滴 (約 10 ml) ずつ試験管に採取した。

吸光度が 0.5 となった時点を GG のピーク開始点とし、これが最大値 (3.0 ~ 3.2) を経て再び 0.5 付近となるまでをピークとみなした。ピークは 2 つ観測され、それぞれのピークが検出されていた期間を「吸光度増大期間」「最大吸光度付近 (≥ 3.0)」、および、「吸光度減少期間」の 3 つ (合計 6 つ) に分けた。それぞれの期間に回収された溶離液を含む試験管から、溶離液を合わせてナスフラスコに移した。なお、本実験に用いた容積 (約 220 cm³) のカラムでは、0.9 g が上記の分離が十分に達成される最大量であったため、(4) で得られた GG の *erythro* 体および *threo* 体の混合物であるシロップの全量約 3.6 g を 4 回に分けて分離した。

それぞれの期間に得た溶離液を HPLC (high performance liquid chromatography, 280 nm) で分析し、溶解している物質の純度を調べた。その結果、1 つ目のピークの「吸光度増大期間」および「最大吸光度付近」、そして、2 つ目のピークの「最大吸光度付近」および「吸光度減少期間」では、お互いが混在しないことがわかった。また、一つ目のピークの「吸光度減少期間」と二つ目のピークの「吸光度増大期間」には、お互いが混在することがわかったため、回収した溶液をまとめて、ジクロロメタンによる抽出、有機層の濃縮を行った後、再度同様にカラムに通して、分離を行った。

各期間に回収された溶離液をそれぞれひとつにまとめ、それぞれ酢酸を用いて弱酸性に調整した後、ジクロロメタン (100 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層をイオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (5 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。それぞれの溶

液について、無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮した。続いて、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。さらに、少量のメタノールを加えてから濃縮することを繰り返し、残存するホウ素成分を除去した。これらをそれぞれ真空乾燥すると、GG の *erythro* 体または *threo* 体のうち一方をシロップとして 1.04 g (3.11 mmol、収率は GG の混合物に対して 28.8 mol%)、もう一方を結晶として、ベンゼンから再結晶した後に 2.37 g (7.10 mmol、収率は GG の混合物に対して 65.7 mol%) 得た。

オープンカラム分離条件

シリカゲルカラム：(長さ 500 mm, 内径 25 mm, カラム充填体積 約 220 cm³,

QAE Sephadex A-25 粒径 40-120 μm) Corporation

ポンプ：ペリスタポンプ ST-1211 (ATTO Corporation)

検出器：インテリジェント UV-VIS 検出器 UV-2075 型 (254 nm, 日本分光)

溶離液：0.06 mol/l K₂B₄O₇ (溶媒：エタノール 20%, 水 80% 混合溶液)

流速：約 1.5 ml/min

フラクションコレクター DC-1000 型 (東京理化学株式会社)

記録計：チャートレコーダー MDL 101 (相馬光学)

2-2-1-2. GS の合成

Fig. 2-2 に示す経路で GS を合成し、これを *erythro* 体および *threo* 体に分離した。

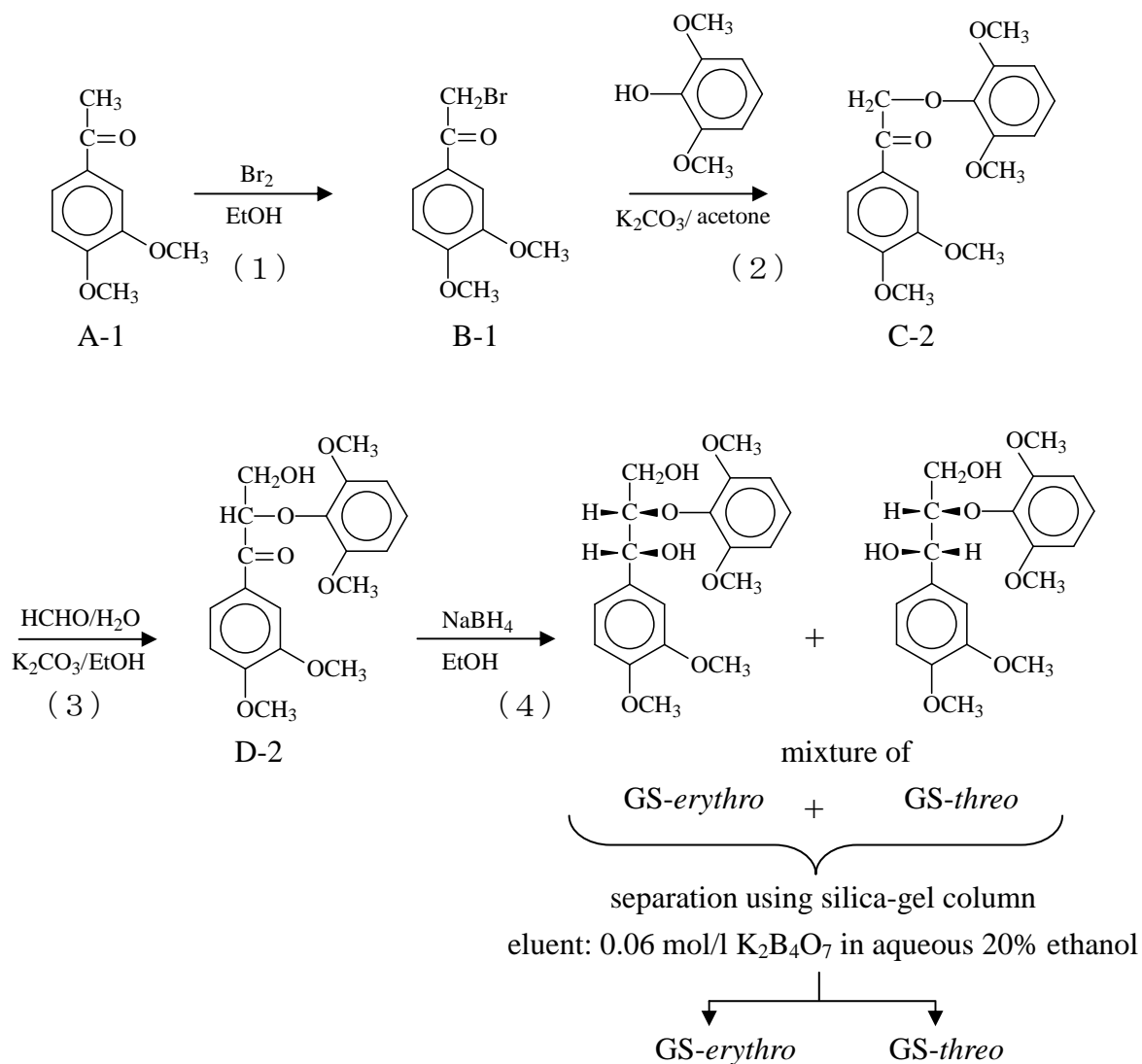


Fig. 2-3 Synthetic route for GS

(1) 4-Acetyl-1,2-dimethoxybenzene (A-1) の臭素化

GG の合成と同様に行った。

(2) β -O-4 結合の生成

2,6-Dimethoxyphenol 18.5 g (120 mmol) を乾燥アセトン 150 ml に溶解し、炭酸カリウム 27.7 g (200 mmol) を加えて 38 ~ 40°C の湯浴中で約 10 分間攪拌した後、上記 (1) で得た化合物 (B-1) 27.0 g (104 mmol) を加え、引き続き攪拌しながら反応させた。化合物 (B-1) を加えてから約 60 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) により出発物質の消失を確認し、酢酸で中和して反応を停止した。エバポレーターを用いて溶媒を 7 割程度除去してからイオン交換水 200 ml を加え、全体を 1000 ml 容分液ロートに移して、ジクロロメタン (100 ml \times 1 回、80 ml \times 3 回) で抽出を行った。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml \times 3 回) で抽出して有機層に残存する 2,6-dimethoxyphenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (20 ml \times 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液の濃縮によって得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して、4-(2-methoxyphenoxy)acetyl-1,2-dimethoxybenzene (C-2) 24.1 g (72.6 mmol、収率は化合物 (B-2) に対して 69.8 mol %) を得た。

(3) μ 位の付加

本合成では、3 回行ったものを濃縮後に 1 つにまとめて再結晶したため、以下では、1 回目を①、2 回目を②、そして 3 回目を③として記載する。上記で得た化合物 (C-2) ①4.02 g (12.1 mmol)、②8.10 g (24.4 mmol)、③9.55 g (28.8 mmol) をエタノール①60 ml、②120 ml、③170 ml に溶解し、炭酸カリウム①2.80 g (20.3 mmol)、②5.54 g (40.1 mmol)、および③7.26 g (52.6 mmol) および、35 ~ 38% ホルマリン①12 ml、②24 ml、③27 ml を加えた後、35°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。反応開始から 60 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) で出発物質の消失を確認した後、イオン交換水 250 ml を加えてから酢酸で中和して反応を停止した。これを 1000 ml 容の分液ロートに移し、ジクロロメタン (100 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回、30 ml \times 1 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えて濃縮することを繰り返し、酢酸を除去してシロップ状の生成物を得た。

目的物精製の前処理として、シロップをジクロロメタンに溶解し、これを桐山ロートに充填したシリカゲルに通して、不純物の一部をこれに吸着させた。次に、ジクロロメタンを除去し、得られたシロップを溶離液 (後述) と同組成の溶媒に溶かしてから、中圧カラムを用いて 3 回に分けて精製した (分離条件は後述)。目的物の含まれるフラクションを回収した後、溶媒を除去し、3-hydroxy-2-(2,6-dimethoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1-one (D-2) をシロップとして 16.49 g (45.6 mmol) 収率は、化合物 (C-2) に対して 69.8 mol % 得た。

中圧カラム装置条件

カラム：ウルトラパックTM SI-40D

(長さ 300 mm, 内径 50 mm, SiOH, 粒子径 40 μ m, ポアサイズ 60 Å,
山善株式会社)

ポンプ：中圧ポンプ No. 540 (山善株式会社)

検出器：インテリジェント UV-VIS 検出器 UV-2075 型 (254 nm, 日本分光)

溶離液：酢酸エチル 40%, ジクロロメタン 40%, ヘキサン 20% 混合溶液

流速：30ml/min

記録計：チャートレコーダー MDL 101 (相馬光学)

(4) α -位の還元

本合成では、3 回に行ったものを濃縮後に 1 つにまとめて再結晶したため、以下では、1 回目を①、2 回目を②、3 回目③と記載する。上記で得た化合物 (D-2) ①5.26 g (14.5 mmol)、②5.00 g (13.8 mmol)、③6.23 g (17.2 mmol) を、それぞれエタノール 50 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム①1.49 g (39.2 mmol)、②1.68 g (44.2 mmol)、③1.53 g (44.2 mmol) を加えて室温で一晩攪拌しながら反応させた。出発物質の消失を TLC (エタノール : ベンゼン = 1 : 10)、により確認した後、イオン交換水 200 ml を加えてから、酢酸で残存する水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして反応を停止し、溶液を弱酸性に調製した。この溶液を 1000 ml 容分液ロートに移し、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。さらに有機層をイオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、① ~ ③をまとめて濃縮した。さらに、トルエ

ンを加えてから濃縮することを繰り返すことによって、酢酸を除去し、GS の *erythro* 体および *threo* 体の混合物であるシロップを得た。このシロップの真空乾燥後の重量は 17.3 g (47.5 mmol 収率 104 mol %) であった。

(5) ジアステレオマーの分離

得られた GS の *erythro* 体および *threo* 体の混合物を、GG の場合と同様に、オープンカラムを用いて、それぞれの異性体に分離した。このとき、紫外吸収を測定しながら溶離液を回収する段階までは GG と同様に行ったが、1 つ目のピークに所属する溶離液からは、一晩静置することで結晶が析出したため、溶離液はピークの検出期間によって分割せずに、結晶を吸引ろ過することによって生成物を得た。得られた生成物は、少量のメタノールを加えてから濃縮・乾燥することを繰り返して、残存するホウ素成分を除去した後、メタノールからの再結晶を繰り返して精製した。2 つ目のピークに所属する溶離液は、HPLC で純度を確認し、異性体の混入が 1 % 未満とそれ以上の溶液に分けて回収し、それぞれを酢酸で中和した後、ジクロロメタン (50 ml × 3 回、30 ml × 3 回) で抽出を行った。この有機層をイオン交換水 (30 ml × 3 回) および飽和食塩水 (20 ml × 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮した。続いて、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。さらに、少量のメタノールを加えてから濃縮することを繰り返し、残存するホウ素成分を除去した。

異性体の混入が 1% 未満であったものを目的物とみなし、これらをそれぞれ真空乾燥した。GS の *erythro* 体または *threo* 体のうち一方を、結晶として 1.23 g (3.38 mmol)、もう一方を結晶としてシロップとして 0.35 g (0.96 mmol)

得た。(送液速度を遅くして行ったところ、カラムによる分離の途中で結晶が析出して配管が詰まり、生成物を含む溶離液が漏れ出したため、正確な収率は不明である。なお、結晶中に異性体のもう一方を 1% 以上含む区画として約 7 g を得た。)

2-2-1-3. SG の合成

Fig. 2-4 に示す経路で SG を合成し、これを *erythro* 体および *threo* 体に分離した。

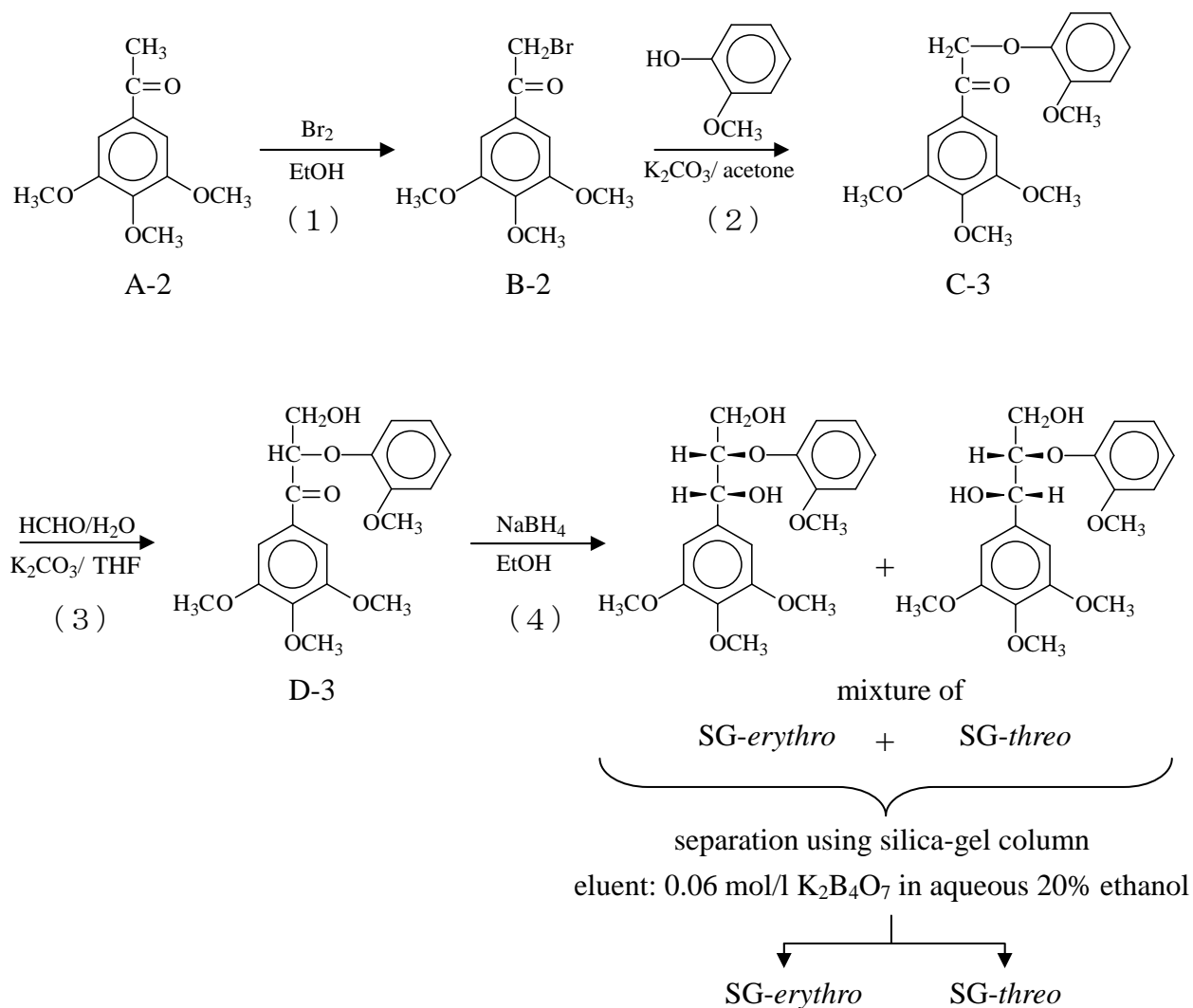


Fig. 2-4 Synthetic route for SG

(1) 5-Acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (A-2) の臭素化

化合物 (A-2) 6.31 g (30.0 mmol) をエタノール 120 ml に溶解し (0.25 mol/l)、湯浴中で 20°C に保ちながら攪拌した。この溶液に、エタノールで約 4 倍希釈した臭素約 0.4 ml を、パスツールピペットを用いて約 5 分かけてゆっくりと滴下して加えた。臭素のエタノール溶液を加えてから一定の期間毎に TLC で反応の進行度を確認したところ、約 1 時間後には加えた臭素が全て反応で消費されていた。そこで、さらにエタノールで約 2 倍希釈した臭素約 0.5 ml を、パスツールピペットを用いて約 5 分かけて滴下して追加した。これ以降、約 1 時間毎に TLC を用いて臭素が全て反応で消費されたことを確認した後、臭素のエタノール溶液 (2 倍希釈) 同量を同様に追加することを繰り返し、臭素計約 6 g (約 2 ml, 37.5 mmol) を反応系に加えた。1 回目の臭素添加から約 12 時間後に出発物質が消失したことを TLC で確認した後、イオン交換水 200 ml を加え、クロロホルム (50 ml×2 回、30 ml×2 回) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濃縮して得た粗結晶をメタノールから再結晶し、5-bromoacetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (B-2) 7.48 g (25.9 mmol、収率は化合物 (A-2) に対して 86.2%) を得た。

(2) β -O-4 結合の生成

2-Mimethoxyphenol 5.54 g (44.7 mmol) を乾燥アセトン 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 10.2 g (74.0 mmol) を加えて 38°C の湯浴中で約 10 分間攪拌した後、上記 (1) で得た化合物 (B-1) 10.8 g (37.4 mmol) を加え、引き続き攪拌しながら反応させた。化合物 (B-1) を加えてから約 150 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) により出発物質の消失を確認し、酢酸で中和して反応を停止した。エバポレーターを用いて溶媒を 7 割程度除去してからイオン交換水 180 ml を加え、全体を 1000 ml 容分液ロートに移して、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml \times 3 回) で抽出して有機層に残存する 2-methoxyphenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (20 ml \times 3 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液の濃縮によって得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して、2-(2-methoxyphenoxy)acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (C-3) 8.83 g (26.6 mmol、収率は化合物 (B-2) に対して 71.1 mol %) を得た。

(3) μ 位の付加

本合成では 2 回行ったものを、濃縮後に 1 つにまとめて再結晶したため、以下では、1 回目を①、2 回目を②として記載する。上記で得た化合物 (C-3) ① 3.01 g (10.4 mmol)、② 5.74 g (19.9 mmol) をテトラヒドロフラン① 60 ml、② 120 ml に溶解し、炭酸カリウム① 0.310 g (2.25 mmol)、② 0.620 g (4.49 mmol) および、35 ~ 38% ホルマリン① 12 ml、② 12 ml を加えた後、35°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。反応開始から 60 分後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 :

5) で出発物質の消失を確認した後、イオン交換水 200 ml を加えてから酢酸で中和して反応を停止した。この後、エチレンジアミン（ホルマリン投入量 12 ml に対してエチレンジアミン 4 ml）を加えて、これとの反応によって未反応のホルムアルデヒドを除去した。これを 1000 ml 容の分液ロートに移し、ジクロロメタン（80 ml × 1 回、50 ml × 3 回）で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水（10 ml × 2 回）および飽和食塩水（10 ml × 1 回）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えて濃縮することを繰り返し、酢酸を除去してシロップ状の生成物を得た。

目的物精製の前処理として、シロップをジクロロメタンに溶解し、これを桐山ロートに充填したシリカゲルに通して、不純物の一部をこれに吸着させた。次に、ジクロロメタンを除去し、得られたシロップを溶離液（GS に適用したものと同一）と同組成の溶媒に溶かしてから、中圧カラムを用いて 3 回に分けて精製した（分離条件は GS に適用したものと同一）。目的物の含まれるフラクションを回収した後、溶媒を除去して得た生成物を、酢酸エチル：ベンゼン = 1：1 混液から再結晶して、3-hydroxy-2-(2,6-dimethoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propan-1-one (D-3) 5.16 g (14.3 mmol 収率は、化合物 (C-3) に対して 47.2 mol %) を得た。

(4) α -位の還元

上記(3)で得た化合物(D-3) 5.12 g (14.1 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.32 g (34.7 mmol) を加えて室温で一晩攪拌して還元した。出発物質の消失を HPLC により確認した後、イオン交換水 150 ml を加えてから、酢酸で残存する水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして反応を停止し、溶液を弱酸性に調整した。この溶液を 1000 ml 容分液ロートに移し、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返すことによって、酢酸を除去し、SG の *erythro* 体および *threo* 体の混合物であるシロップを得た。このシロップの真空乾燥後の重量は 8.80 g (24.2 mmol、収率は化合物(D-3)に対して 171 mol %) であった。

このときの収率は 100% を大きく超えてしまったが、HPLC 上にピークは 1 本であったことから、シロップ中に溶媒が残留している可能性が考えられる。

(5) ジアステレオマーの分離

得られた SG の *erythro* 体および *threo* 体の混合物約 4.5 g (12.4 mmol) を約 0.9 g ずつ 5 回に分けて、オープンカラムを用いて、それぞれの異性体に分離した (分離条件は GG の場合と同じ)。

紫外線吸収が観測された期間に回収された溶離液を、それぞれ GG と同様に 3 つの区画に分け、溶解している物質の純度を HPLC で分析すると、1 つ目のピークの「吸光度増大期間」および「最大吸光度付近」、そして、2 つ目のピーク

クの「最大吸光度付近」および「吸光度減少期間」では、お互いが混在しないことがわかった。異性体の混在しない区画をひとつにまとめ、それぞれを酢酸を用いて弱酸性に調整した後、ジクロロメタン（80 ml × 1 回、50 ml × 3 回）で抽出を行った。この有機層をイオン交換水（20 ml × 3 回）および飽和食塩水（5 ml × 1 回）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮した。続いて、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。さらに、少量のメタノールを加えてから濃縮することを繰り返し、残存するホウ素成分を除去した。これらをそれぞれ真空乾燥し、SG の *erythro* 体または *threo* 体の一方をシロップとして 1.12 g（3.08 mmol、収率は SG の混合物に対して 24.8 mol %）、もう一方もシロップとして 0.83 g（2.28 mmol、収率は SG の混合物に対して 18.4 mol %）得た。

2-2-1-4. SS の合成

Fig. 2-5 に示す経路でSS を合成し、これを *erythro* 体および *threo* 体に分離した。

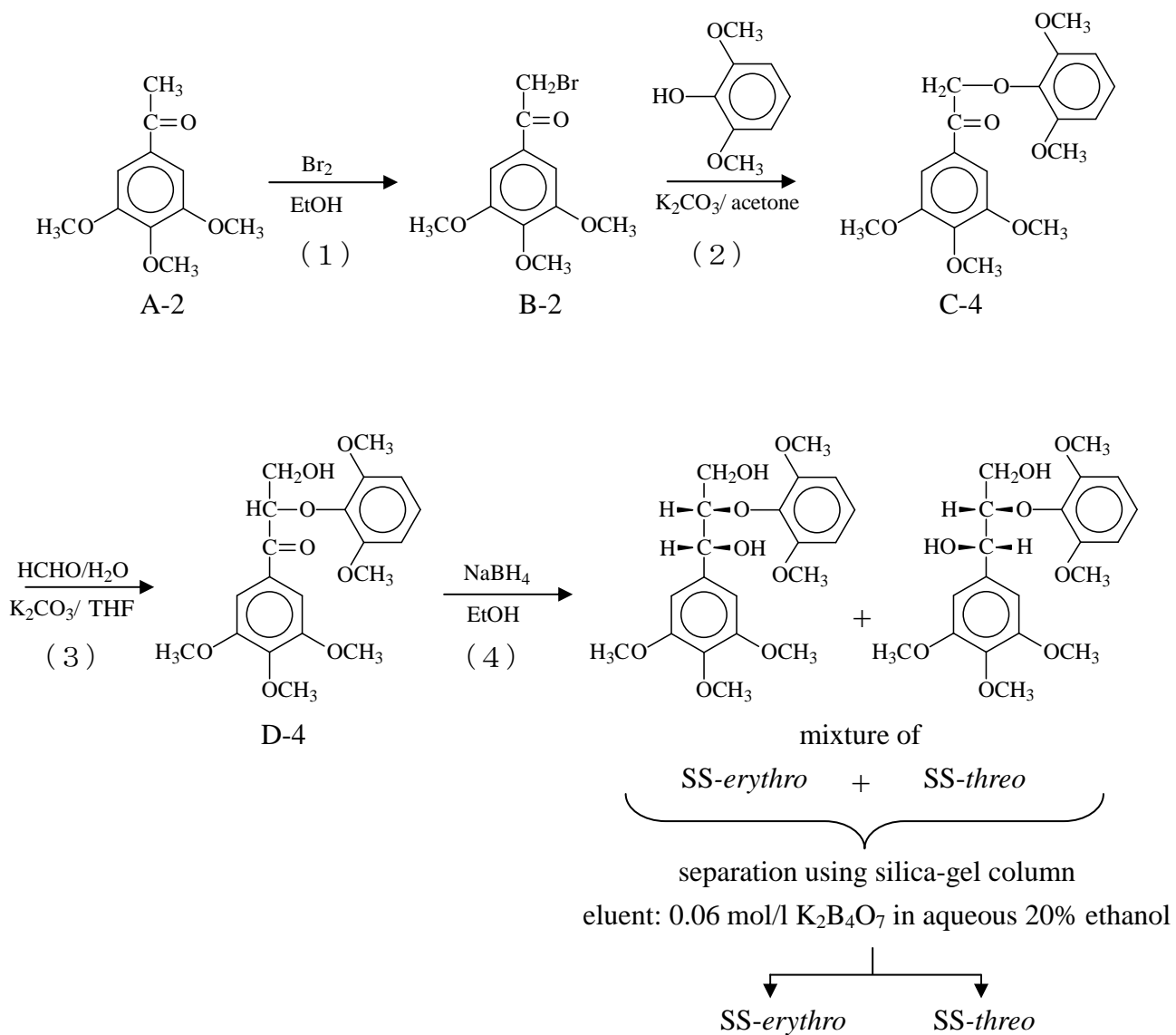


Fig. 2-5 Synthetic route for SS

(1) 5-Acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (A-2) の臭素化
SG の合成と同様に行った。

(2) β -O-4 結合の生成

2,6-Dimethoxyphenol 9.24 g (60.0 mmol) を乾燥アセトン 80 ml に溶解し、炭酸カリウム 13.8 g (99.9 mmol) を加えて 38 ~ 40°C の湯浴中で約 10 分間攪拌した後、上記 (1) で得た化合物 (B-1) 14.5 g (50.2 mmol) を加え、引き続き攪拌しながら反応させた。化合物 (B-1) を加えてから約 5 時間後、TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) により出発物質の消失を確認し、酢酸で中和して反応を停止した。エバポレーターを用いて溶媒を 7 割程度除去してからイオン交換水 200 ml を加え、全体を 1000 ml 容分液ロートに移して、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 4 回) で抽出を行った。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ~ 50 ml \times 4 回) で抽出して有機層に残存する 2,6-dimethoxyphenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml \times 1 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液の濃縮によって得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶し、5-(2,6-dimethoxyphenoxy)acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (C-4) 12.7 g (収率は化合物 (B-2) に対して 69.9 mol%) を得た。

(3) μ 位の付加

本合成では 3 回行ったものを、濃縮後に 1 つにまとめて再結晶したため、以下では、1 回目を①、2 回目を②、そして 3 回目を③として記載する。上記で得た化合物(C-1)①4.04 g (11.2 mmol)、②4.02 g (11.1 mmol)、③4.65 g (12.9 mmol) を、それぞれエタノール 60 ml に溶解し、炭酸カリウム①0.700 g (5.07 mmol)、②0.74 g (5.36 mmol)、③0.69 g (5.00 mmol) および、35 ~ 38% ホルマリンをそれぞれに対して 16 ml を加えた後、40°C の湯浴中で攪拌しながら一晩反応させた。TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) で出発物質の消失を確認した後、イオン交換水 250 ml を加えてから酢酸で中和して反応を停止した。これを 1000 ml 容の分液ロートに移し、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (30 ml \times 2 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えて濃縮することを繰り返し、酢酸を除去したてシロップ状の生成物を得た。

目的物精製の前処理として、シロップをジクロロメタンに溶解し、これを桐山ロートに充填したシリカゲルに通して、不純物の一部をこれに吸着させた。次に、ジクロロメタンを除去し、得られたシロップを溶離液 (GS に適用したものと同一) と同組成の溶媒に溶かしてから、中圧カラムを用いて 4 回に分けて精製した (分離条件は GS に適用したものと同一)。目的物の含まれるフラクションを回収した後、溶媒を除去し、2-(2,6-dimethoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propan-1-on (D-4) をシロップとして得た (収率は化合物 (C-4) に対して収率 77.6 mol %) を得た。

(4) α -位の還元

上記(3)で得た化合物(D-4) ①4.37 g (12.1 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム約 11 g (29 mmol) を加えて室温で一晩攪拌して還元した。出発物質の消失を HPLC により確認した後、イオン交換水 150 ml を加えてから、酢酸で残存する水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして反応を停止し、溶液を弱酸性に調整した。この溶液を 1000 ml 容分液ロートに移し、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層をイオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 2 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返すことにより酢酸を除去し、SS を *erythro* 体および *threo* 体の混合物として 4.11 g (11.3 mmol、収率は化合物(D-1)に対して 93.4 mol%) であった。

(5) ジアステレオマーの分離

得られた SS の *erythro* 体および *threo* 体の混合物約 8.66 g (23.8 mmol) を約 0.9 g ずつ 9 回に分けて、オープンカラムを用いて、それぞれの異性体に分離した(分離条件は GG の場合と同じ)。

紫外線吸収が観測された期間に回収された溶離液を、それぞれ GG と同様に 3 つの区画に分け、溶解している物質の純度を HPLC で分析すると、1 つ目のピークの「吸光度増大期間」および「最大吸光度付近」、そして、2 つ目のピークの「最大吸光度付近」および「吸光度減少期間」では、お互いが混在しないことがわかった。異性体が混在する区画をひとつにまとめ、それぞれを酢酸を用いて弱酸性に調整した後、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で抽

出を行った。この有機層をイオン交換水 (20 ml × 3 回) および飽和食塩水 (10 ml × 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮した。続いて、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。さらに、少量のメタノールを加えてから濃縮することを繰り返し、残存するホウ素成分を除去した。このシロップを、再度 0.9 g ずつ 3 回に分けて、同様にオープンカラムによる異性体の分離を行い、紫外線吸収が観測された期間に回収された溶離液を同様に 3 つの区画に分け、各区画の純度を HPLC で分析した。

異性体の混在しない区画をひとつにまとめ、上記と同じ方法で溶液の中和および抽出を行った。さらに、得られたシロップに残存する酢酸およびホウ素成分を除去も、上記と同様に行った。これらをそれぞれ真空乾燥し、SS の *erythro* 体または *threo* 体の一方をシロップとして 4.80 g (13.2 mmol、収率は SS の混合物に対して 55.5 mol %)、もう一方もシロップとして 1.44 g (3.96 mmol、収率は SS の混合物に対して 16.6 mol %) 得た。

2-2-1-5. GH の合成

Fig. 2-6 に示す経路で GH を合成し、これを *erythro* 体および *threo* 体に分離した。

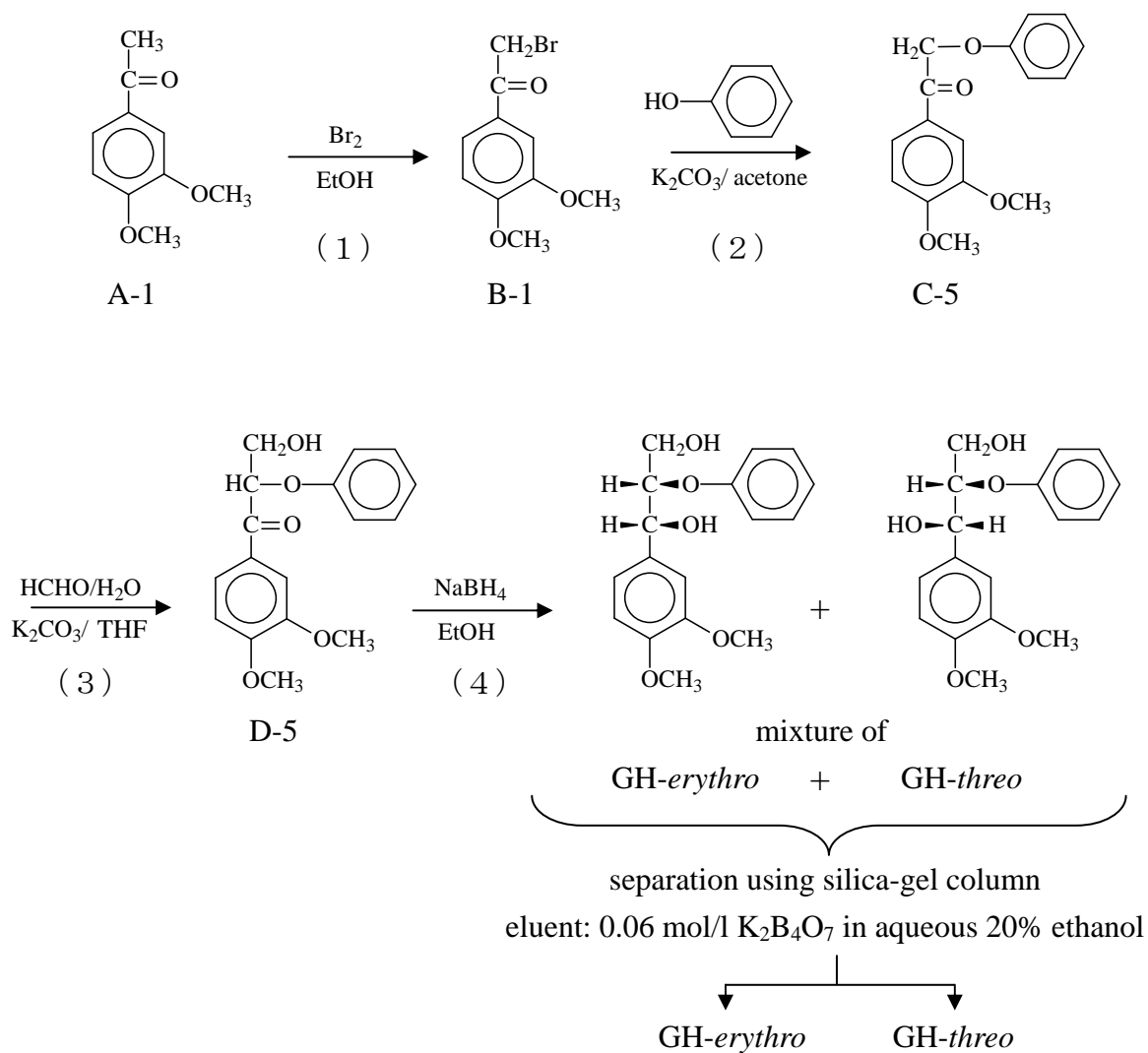


Fig. 2-6 Synthetic route for GH

(1) 5-Acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (A-2) の臭素化

GG の合成と同様に行った。

(2) β -O-4 結合の生成

Phenol 3.47 g (36.9 mmol) を乾燥アセトン 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 8.33 g (60.4 mmol) を加えて 40°C の湯浴中で約 10 分間攪拌した後、上記 (1) で得た化合物 (B-1) 8.06 g (31.1 mmol) を加え、引き続き攪拌しながら反応させた。TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) により出発物質の消失を確認し、酢酸で中和して反応を停止した。エバポレーターを用いて溶媒を 7 割程度除去してからイオン交換水 100 ml を加え、全体を 1000 ml 容分液ロートに移して、ジクロロメタン (50 ml \times 1 回、30 ml \times 3 回) で抽出を行った。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 \times 4 回) で抽出して有機層に残存する 2,6-dimethoxyphenol を除去し、さらにイオン交換水 (20 ml \times 4 回) および飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液の濃縮によって得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶し、4-phenoxyacetyl-1,2-dimethoxybenzene (C-5) 5.38 g (19.8 mol、収率は化合物 (B-1) に対して収率 63.7 mol%) を得た。

(3) μ 位の付加

上記で得た化合物 (C-5) 5.38 g (19.8 mmol) をテトラヒドロフラン約 60 ml に溶解し、炭酸カリウム①2.76 g (20.0 mmol) および、35 ~ 38% ホルマリン①16.7 ml、を加えた後、50°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。TLC (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 5) で出発物質の消失を確認した後、イオン交換水 100 ml を加え

てから酢酸で中和して反応を停止した。これを 1000 ml 容の分液ロートに移し、ジクロロメタン (50 ml × 1 回、30 ml × 3 回) で抽出を行った。これらの有機層を合わせ、イオン交換水 (20 ml × 3 回) および飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えて濃縮することを繰り返し、酢酸を除去したてシロップ状の生成物を得た。

目的物精製の前処理として、シロップをジクロロメタンに溶解し、これを桐山ロートに充填したシリカゲルに通して、不純物の一部をこれに吸着させた。次に、ジクロロメタンを除去し、得られたシロップを溶離液 (後述) と同組成の溶媒に溶かしてから、Flash Chromatography 用いて 5 回に分けて精製した (分離条件は後述)。得られた粗結晶は、さらにエタノールから再結晶して、1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-on (D-5) (収率は化合物 (C-5) に対して 78.3%) を得た。

分離条件

装置 : Isolera One 可変UV 200-400 nm タイプ, バイオタージ・ジャパン (株)

カラム : Bio tage SNAP Ultra 50 g Biotage HP-Sphere 25 μm

溶離液 : 酢酸エチル/ベンゼン

分離メソッド : 5/95 →20/80 (20 CV かけてグラジエント)

(4) α -位の還元

上記(3)で得た化合物(D-5) ①4.69 g (15.5 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.71 g (18.7 mmol) を加えて室温で一晩攪拌して還元した。出発物質の消失を HPLC により確認した後、イオン交換水 100 ml を加えてから、酢酸で残存する水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして反応を停止し、溶液を弱酸性に調整した。この溶液を 1000 ml 容分液ロートに移し、ジクロロメタン (50 ml \times 1 回、30 ml \times 3 回) で抽出を行った。これらの有機層をイオン交換水 (20 ml \times 3 回) および飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮した。さらに、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返すことにより酢酸を除去し、GH を *erythro* 体および *threo* 体の混合物として 4.21 g (13.8 mmol、収率は化合物(D-5)に対して 89.0 mol %) であった。

(5) ジアステレオマーの分離

得られた GH の *erythro* 体および *threo* 体の混合物 4.21 g (13.8 mmol) を約 0.8 g ずつ 5 回に分けて、オープンカラムを用いて、それぞれの異性体に分離した(分離条件は GG の場合と同じ)。

紫外線吸収が観測された期間に回収された溶離液を、それぞれ GG と同様に 3 つの区画に分け、溶解している物質の純度を HPLC で分析すると、1 つ目のピークの「吸光度増大期間」および「最大吸光度付近」、そして、2 つ目のピークの「最大吸光度付近」および「吸光度減少期間」では、お互いが混在しないことがわかった。異性体の混在しない区画をひとつにまとめ、それぞれを酢酸を用いて弱酸性に調整した後、ジクロロメタン (80 ml \times 1 回、50 ml \times 3 回) で

抽出を行った。この有機層をイオン交換水 (20 ml × 3 回) および飽和食塩水 (5 ml × 1 回) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮した。続いて、トルエンを加えてから濃縮することを繰り返し、酢酸を除去した。さらに、少量のメタノールを加えてから濃縮することを繰り返し、残存するホウ素成分を除去した。これらをそれぞれ真空乾燥し、GH の *erythro* 体または *threo* 体の一方をシロップとして 2.07 g (6.81 mmol、収率は GH の混合物に対して 49.3 mol %)、もう一方もシロップとして 1.17 g (3.85 mmol、収率は GH の混合物に対して 27.9 mol %) 得た。

2-2-2. モデル化合物側鎖立体構造の決定

2-2-1. で合成して分離した GG、GS、SG、SS、および GH について、それぞれどちらの異性体が *erythro* 体であるか *threo* 体であるかを決定するために、以下の手順でオゾン酸化を行った。

上記それぞれの異性体約 10 mg を、各々 50 ml 容ナスフラスコに量り取り、酢酸：水：メタノール = 16：3：1 混液 30 ml に溶解した。この溶液に、約 3% のオゾンを含む酸素ガスを 30 ml/min の流量で吹き込み、氷冷下で攪拌しながら反応させた。2 時間のオゾン処理後、0.1 mol/l チオ硫酸ナトリウム水溶液 0.30 ml を添加して残存するオゾンをクエンチし、40°C 前後で減圧濃縮・乾固した後、0.1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を 20 ml 加えて室温で一晩静置してけん化した。予め調製した *meso*-エリスリトール 19 mmol/l 水溶液 1 ml を内部標準として加え、吸引ろ過により浮遊物を除去した後、カチオン交換樹脂 (Dowex 50 WX4 NH₄⁺ 型) を 10 ml 充填したカラムに通した。これを 100 ml 容メスフラスコで受け、カラム洗浄液とともに 100 ml にメスアップした。ここからホールピペットを用いて 2 ml 測り取り、20 ml 容ナシ型フラスコ中で減圧濃縮・乾固した後、室温で一晩真空乾燥した。

市販の D-エリスロン酸および D-スレオン酸カルシウム塩を、酢酸：水：メタノール = 16：3：1 混液 30 ml に溶解した後、上記のオゾン酸化後の試料と同様の処理を行った。

これらの真空乾燥済みの試料を、それぞれジメチルスルホキシド 0.3 ml に溶解し、ヘキサメチルジシラザン 0.2 ml およびクロロトリメチルシラン 0.1 ml を加えて 60°C で 30 分間 TMS (trimethylsilyl) 化した後、Gas Chromatography (GC) で分析した。下記の分析条件の下では、市販の D-エリスロン酸の TMS 誘導体

のピークは 18.0 分付近に、そして、D-スレオン酸の TMS 誘導体のピークは 18.4 分付近に現れた。そこで、オゾン酸化生成物の TMS 誘導体として、前者と同保持時間のピークを与えた化合物を *erythro* 型、そして、後者と同保持時間のピークを与えた化合物を *threo* 型と決定した。

GG-*erythro*、GG-*threo*、GS-*erythro*、GS-*threo*、SG-*erythro*、SG-*threo*、SS-*erythro*、SS-*threo*、GH-*erythro*、および GH-*threo*、重アセトン中での $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを、Fig. 2-7 ~ Fig. 2-16 にそれぞれ示す。

GC 分析条件

装置: GC 2014 (島津製作所製)

キャピラリーカラム: InertCap 1 (GL Sciences Inc.)

内径 : 0.25 mm 長さ: 30 m 膜厚: 24 μm

検出器: FID

フロー: 入口圧: 180 kPa、カラム流量: 1.83 ml/min、線速度: 43.7 mm/sec

スプリット比: 60.0、全流量: 114.5 ml/min

温度条件: インジェクション: 250°C、ディテクター: 280°C

昇温条件: 120°C 5 min 保持 → (4°C/min → 170°C) → (10°C/min → 280°C) →
(280°C 3 min 保持)

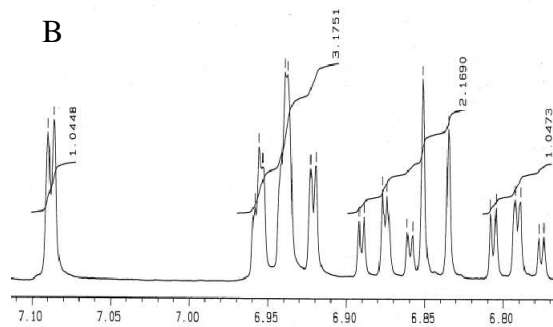
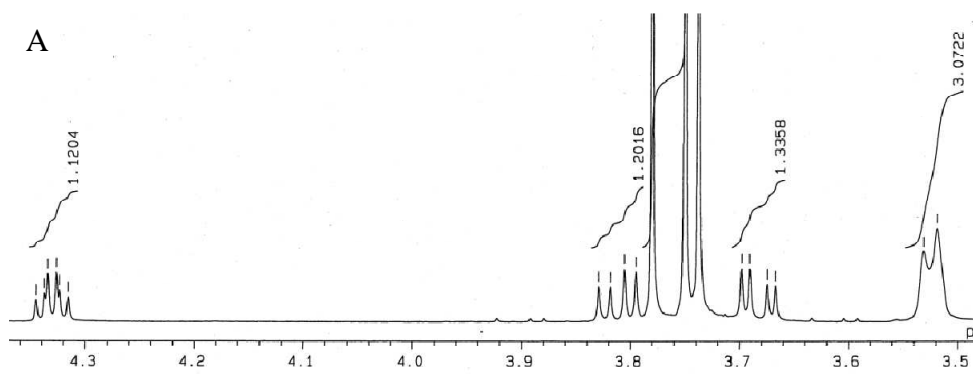
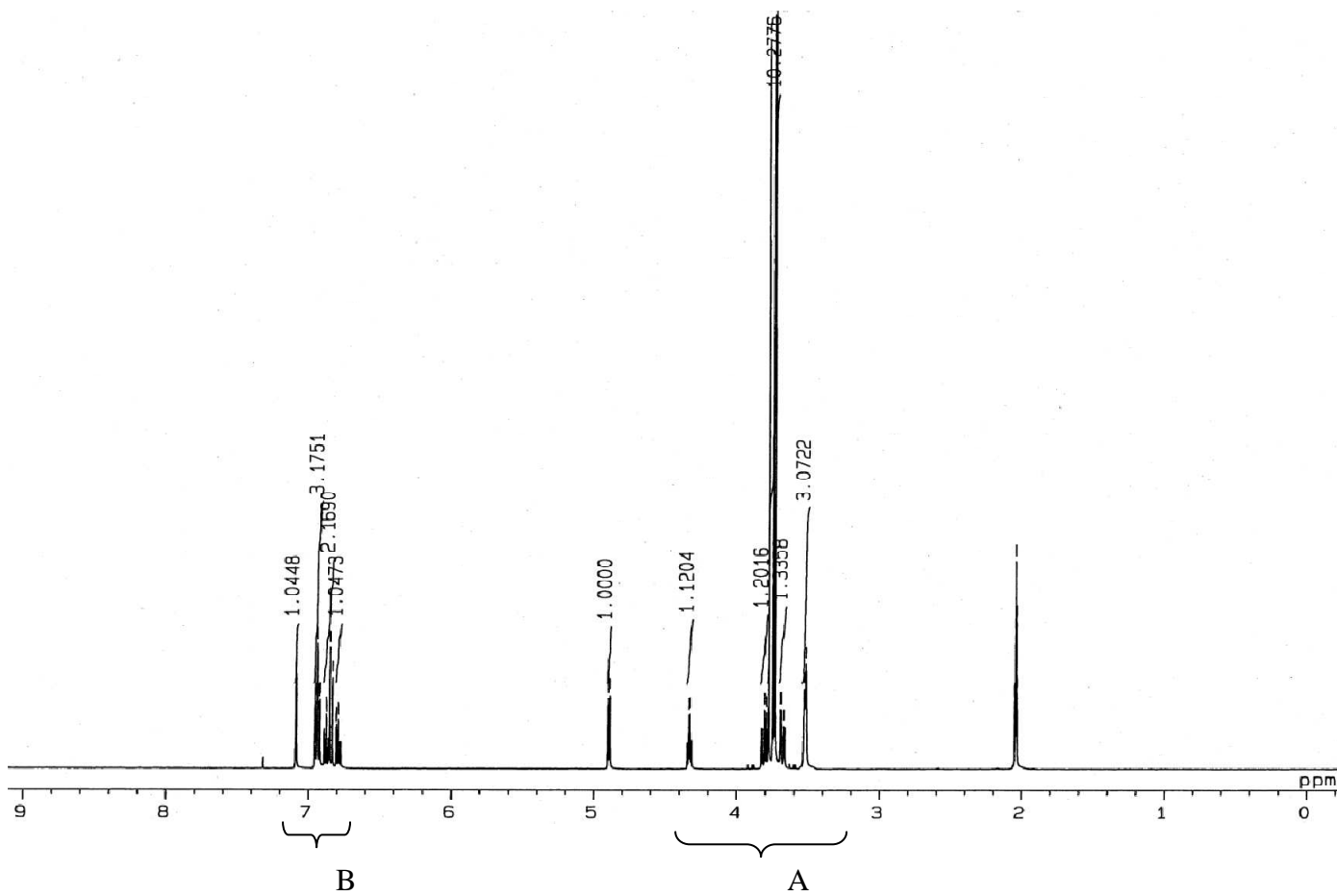


Fig. 2-7 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of GG-erythro

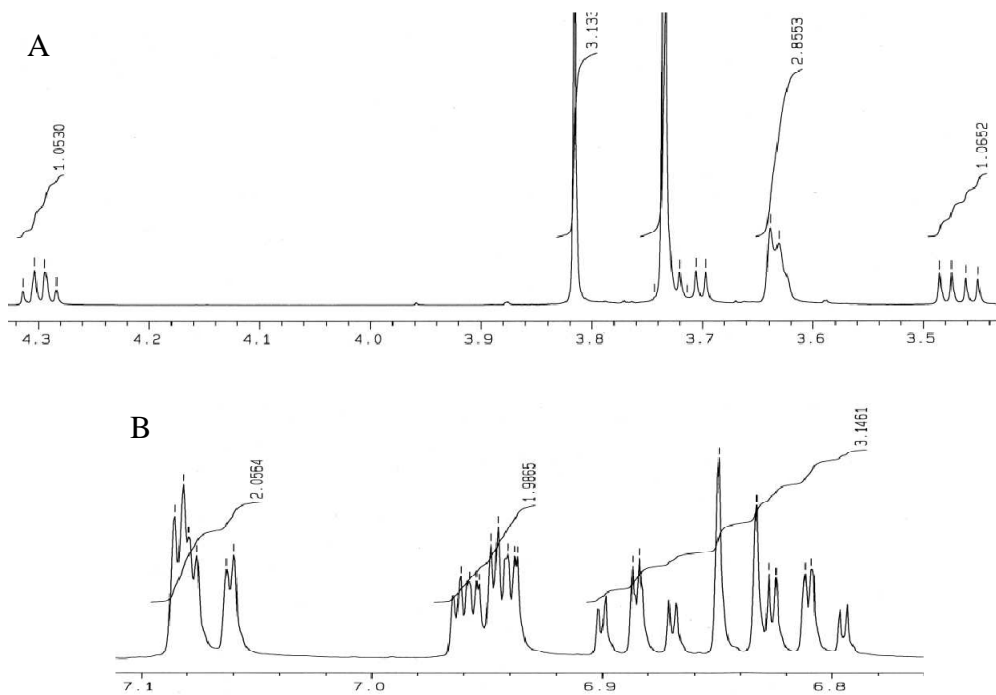
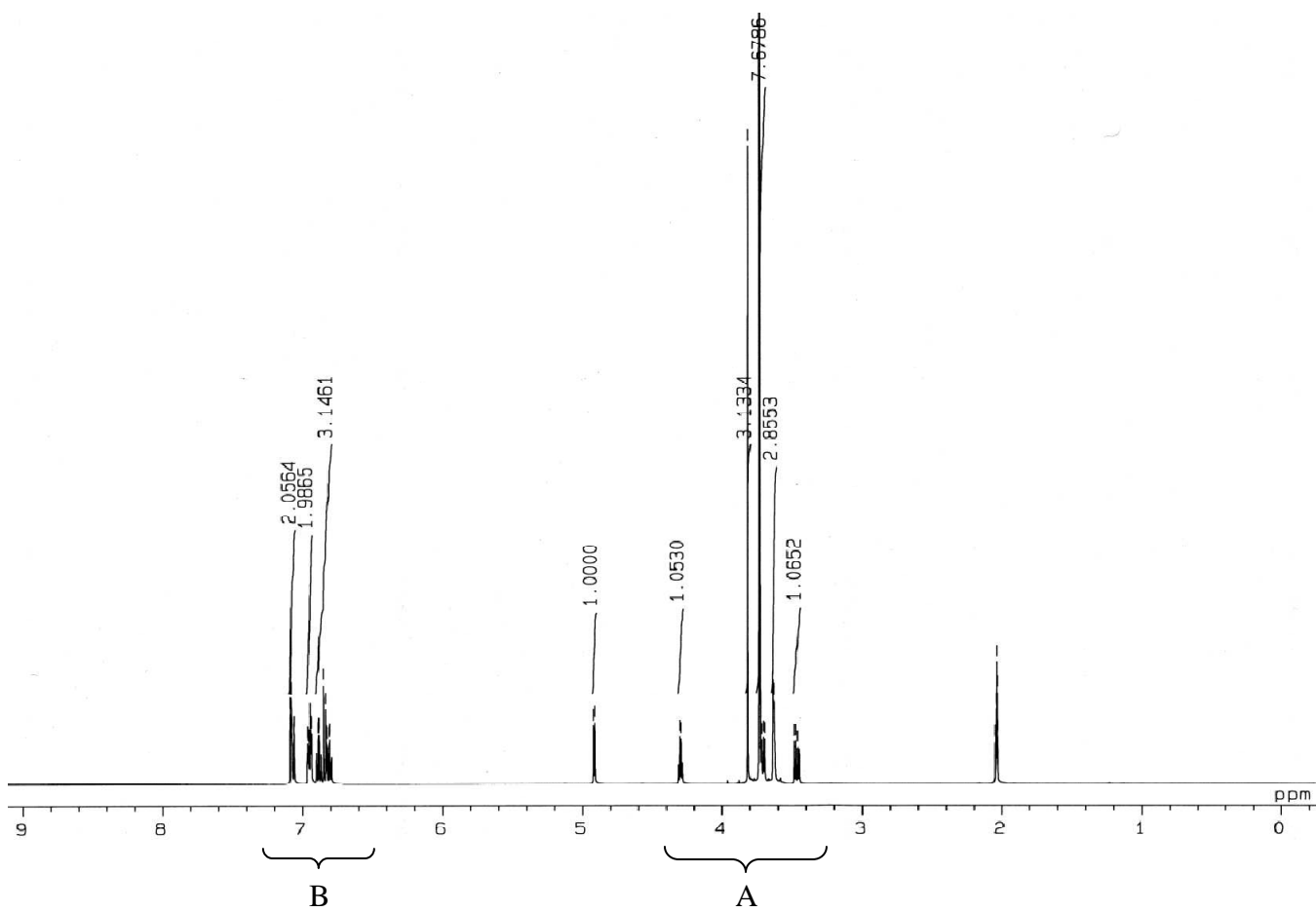


Fig. 2-8 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of GG-threo

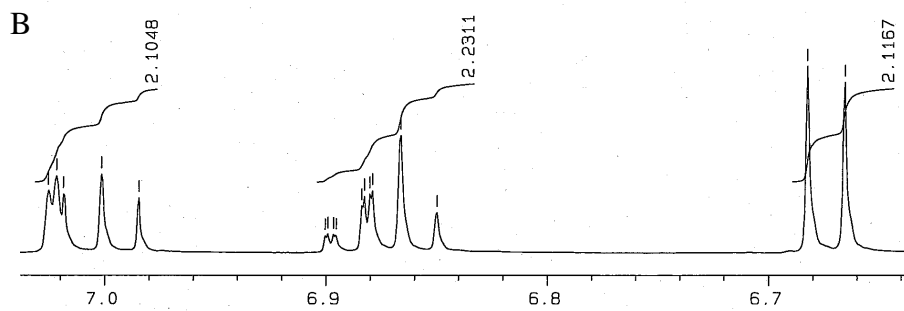
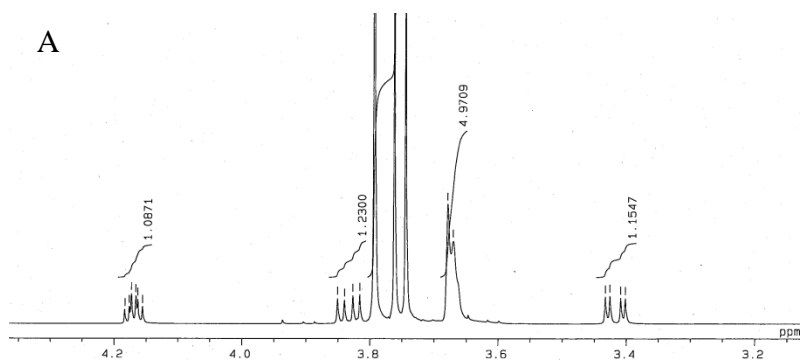
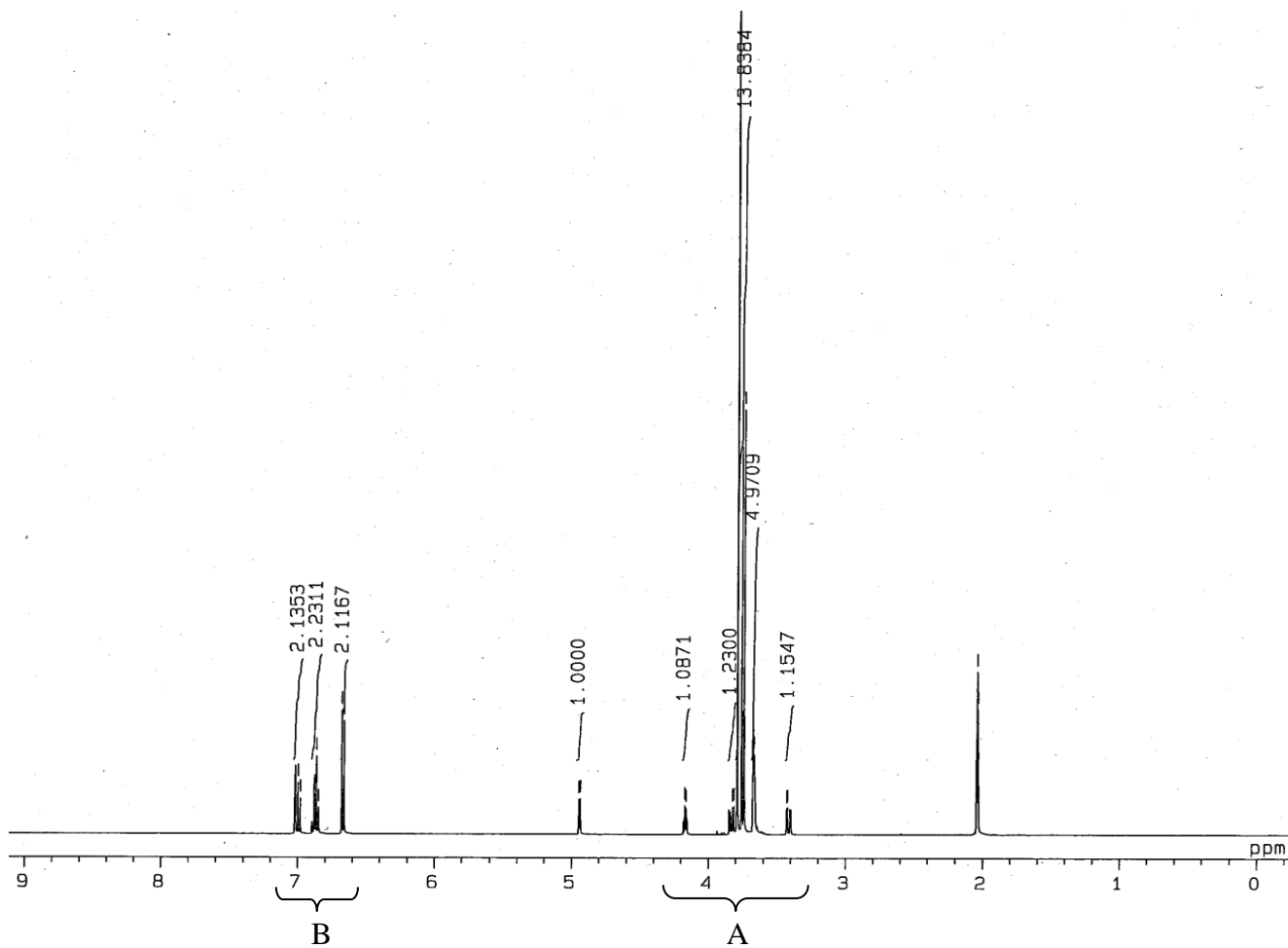


Fig. 2-9 ¹H-NMR spectrum of GS-erythro

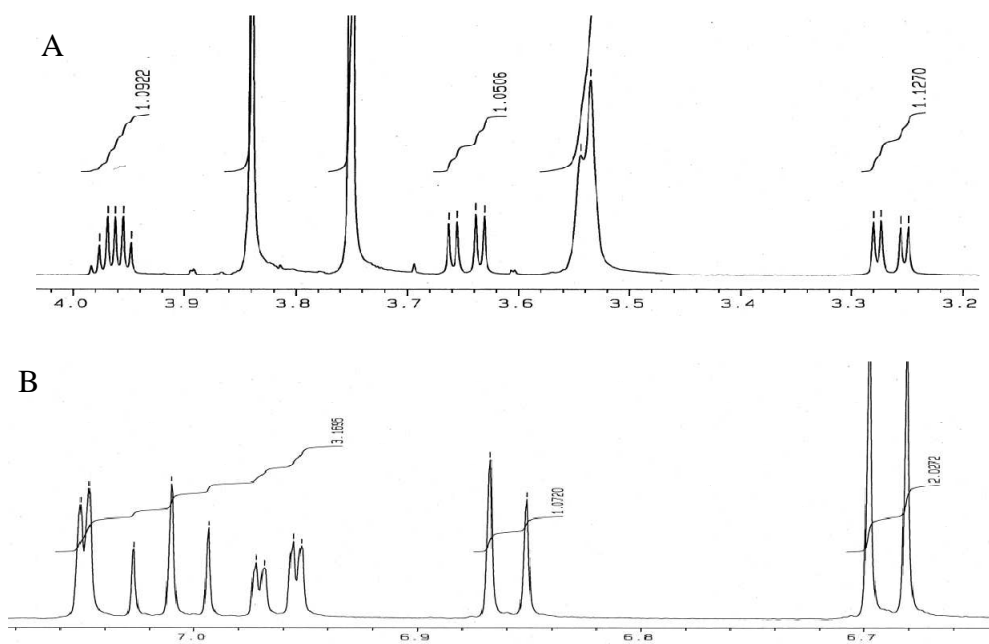
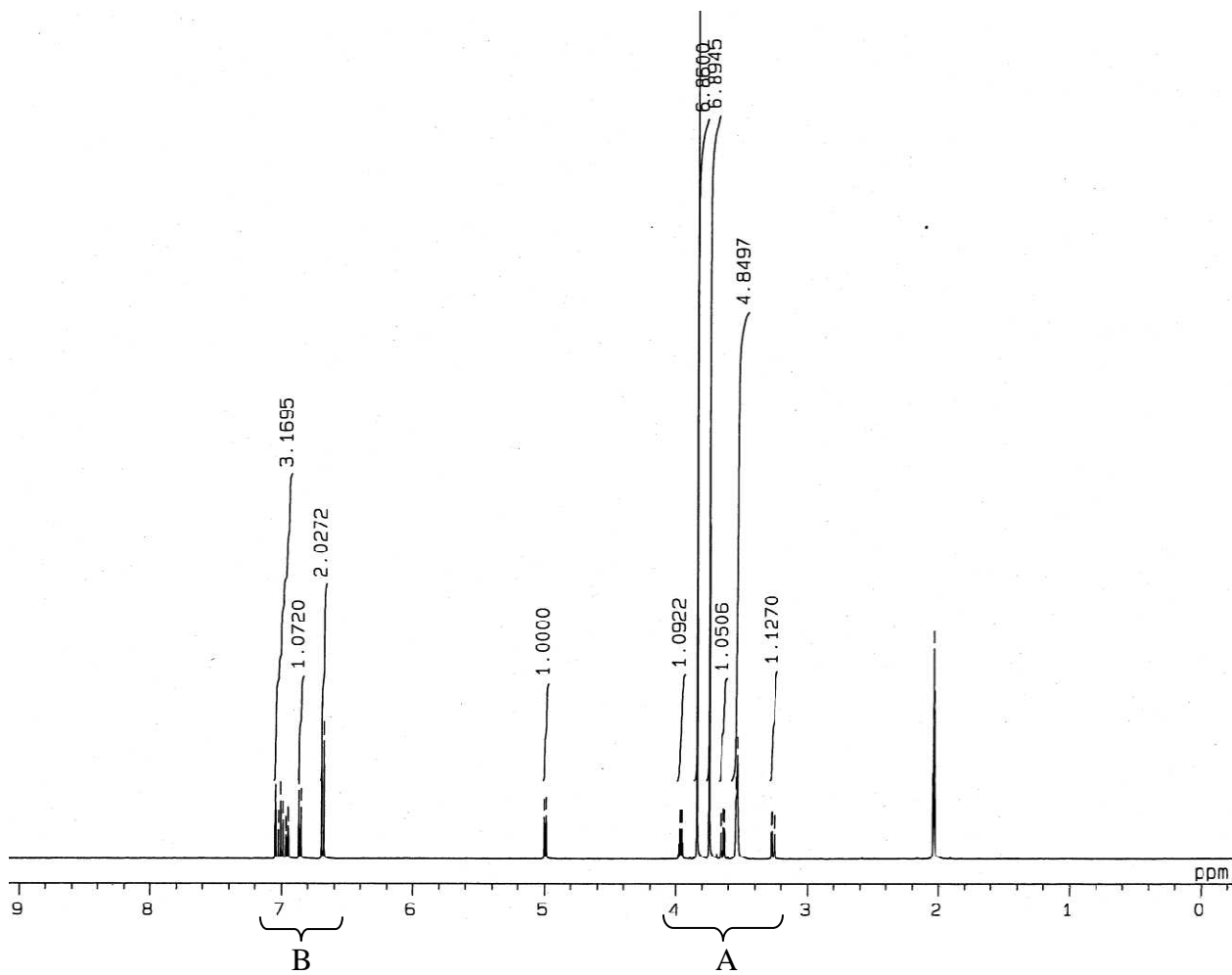


Fig. 2-10 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of GS-*threo*

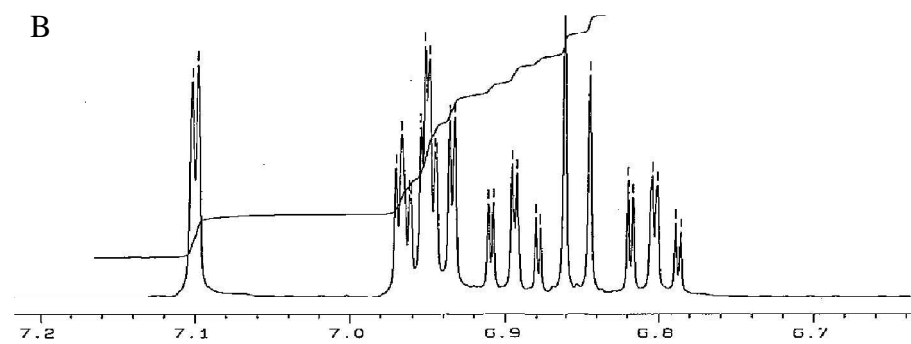
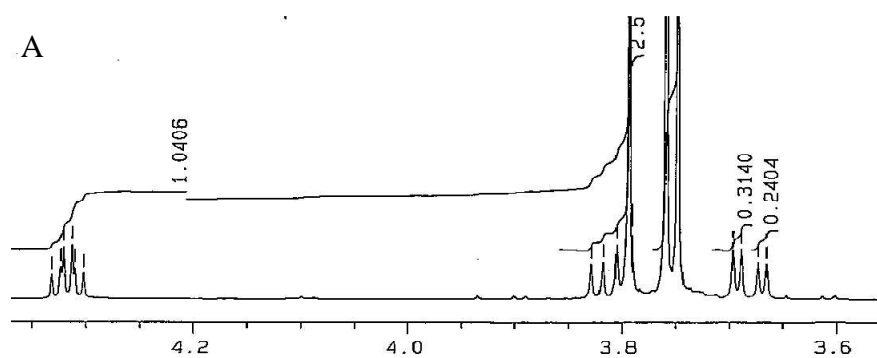
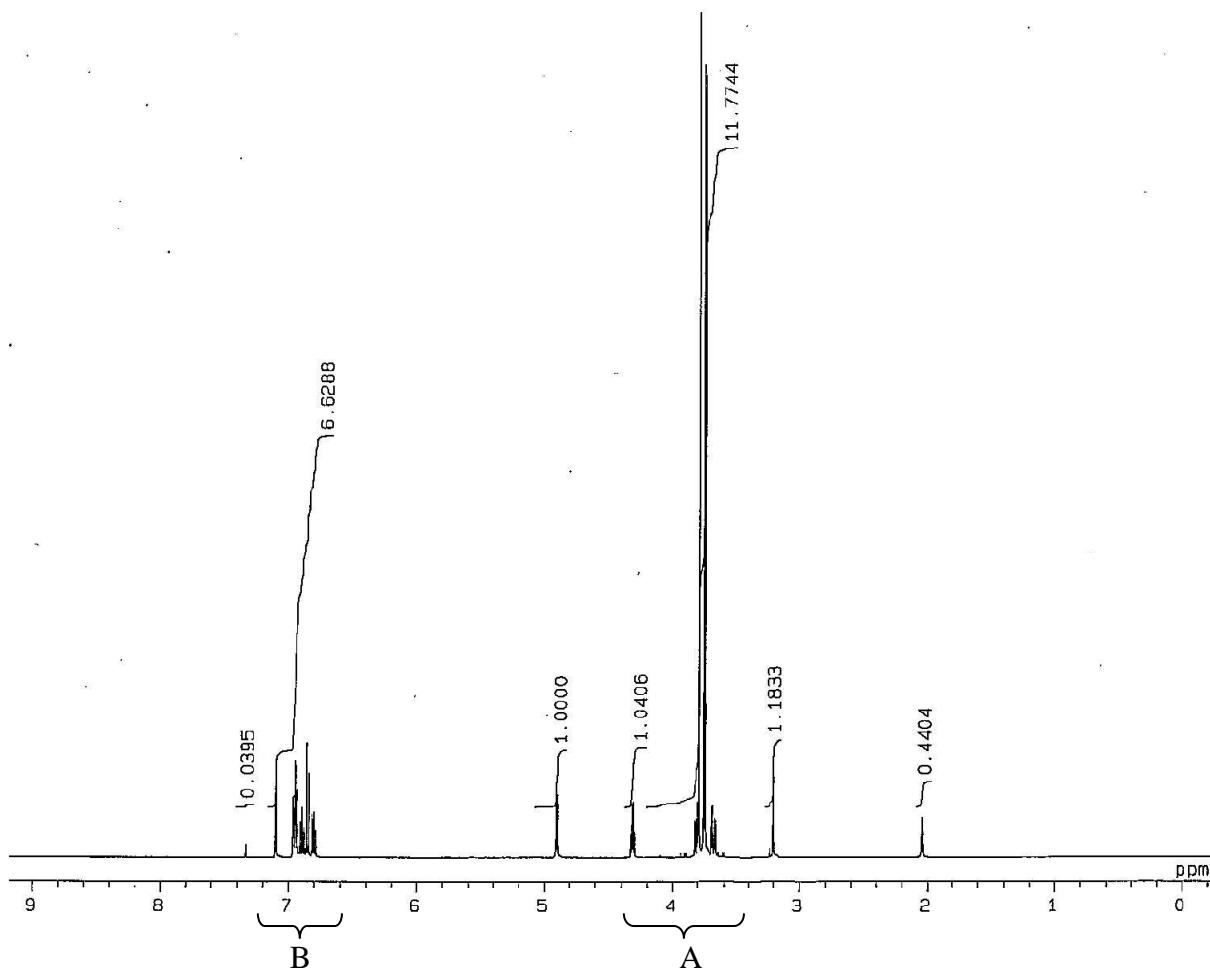


Fig. 2-11 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of SG-erythro

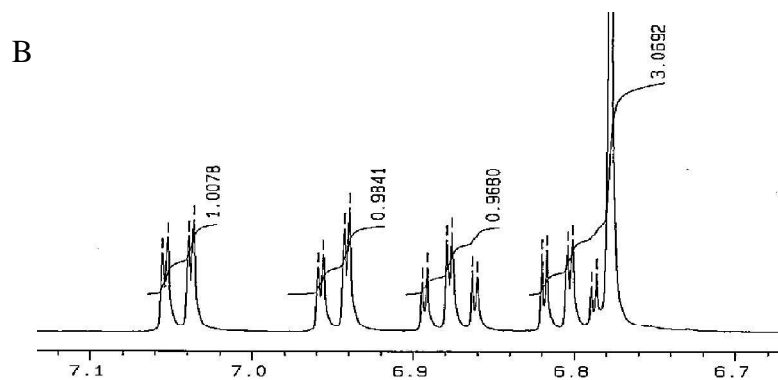
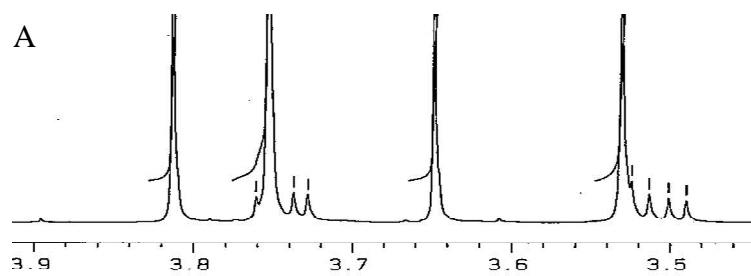
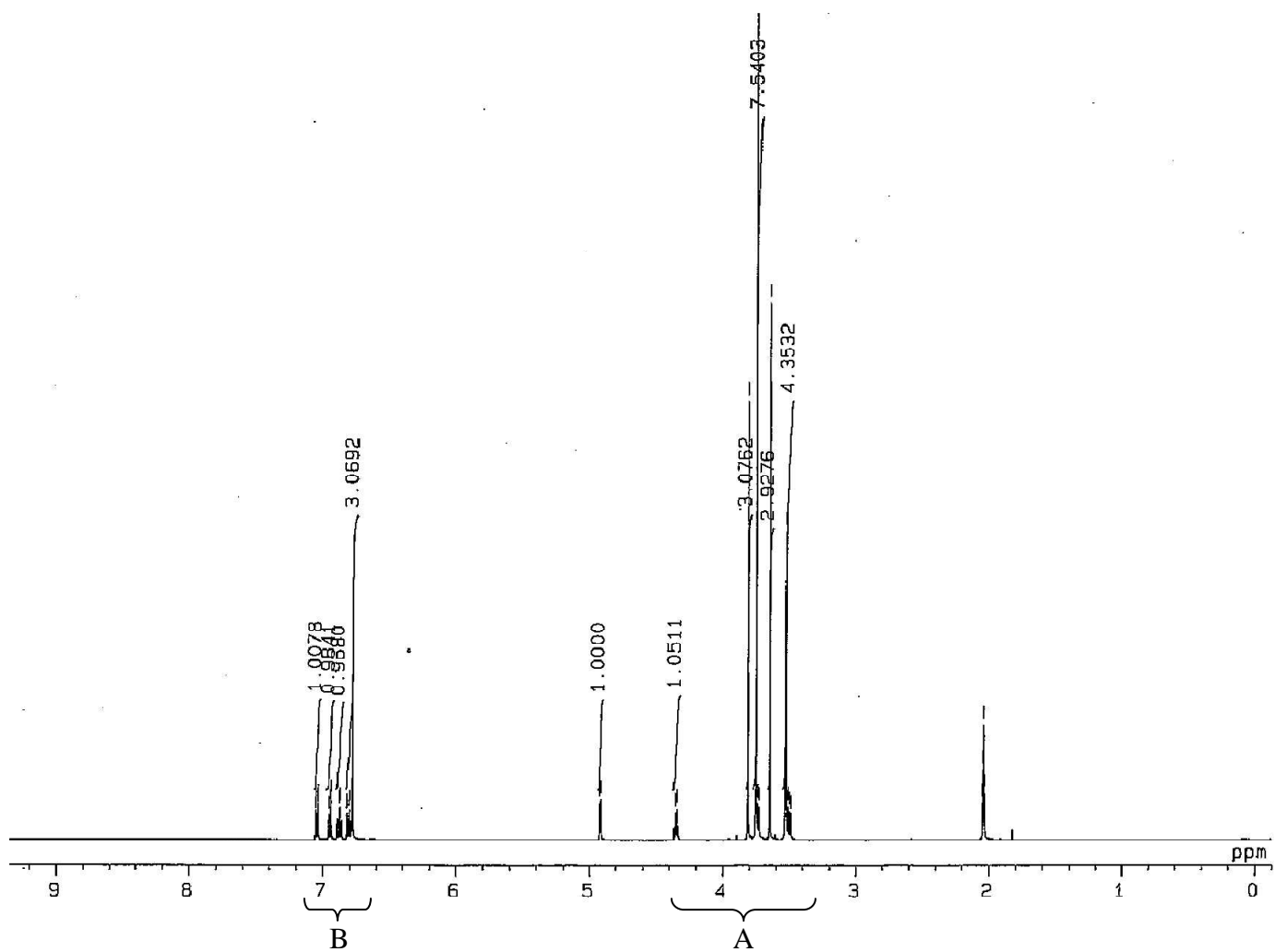


Fig. 2-12 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of SG-*threo*

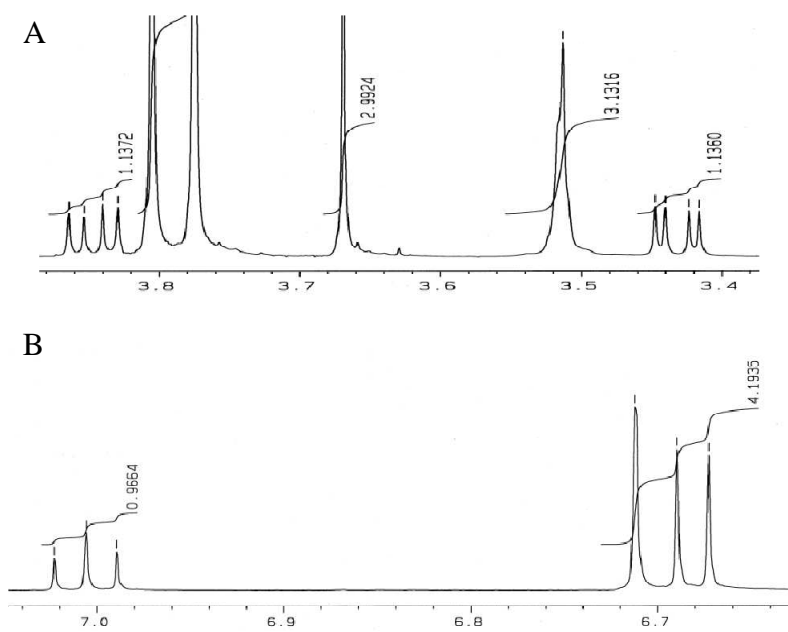
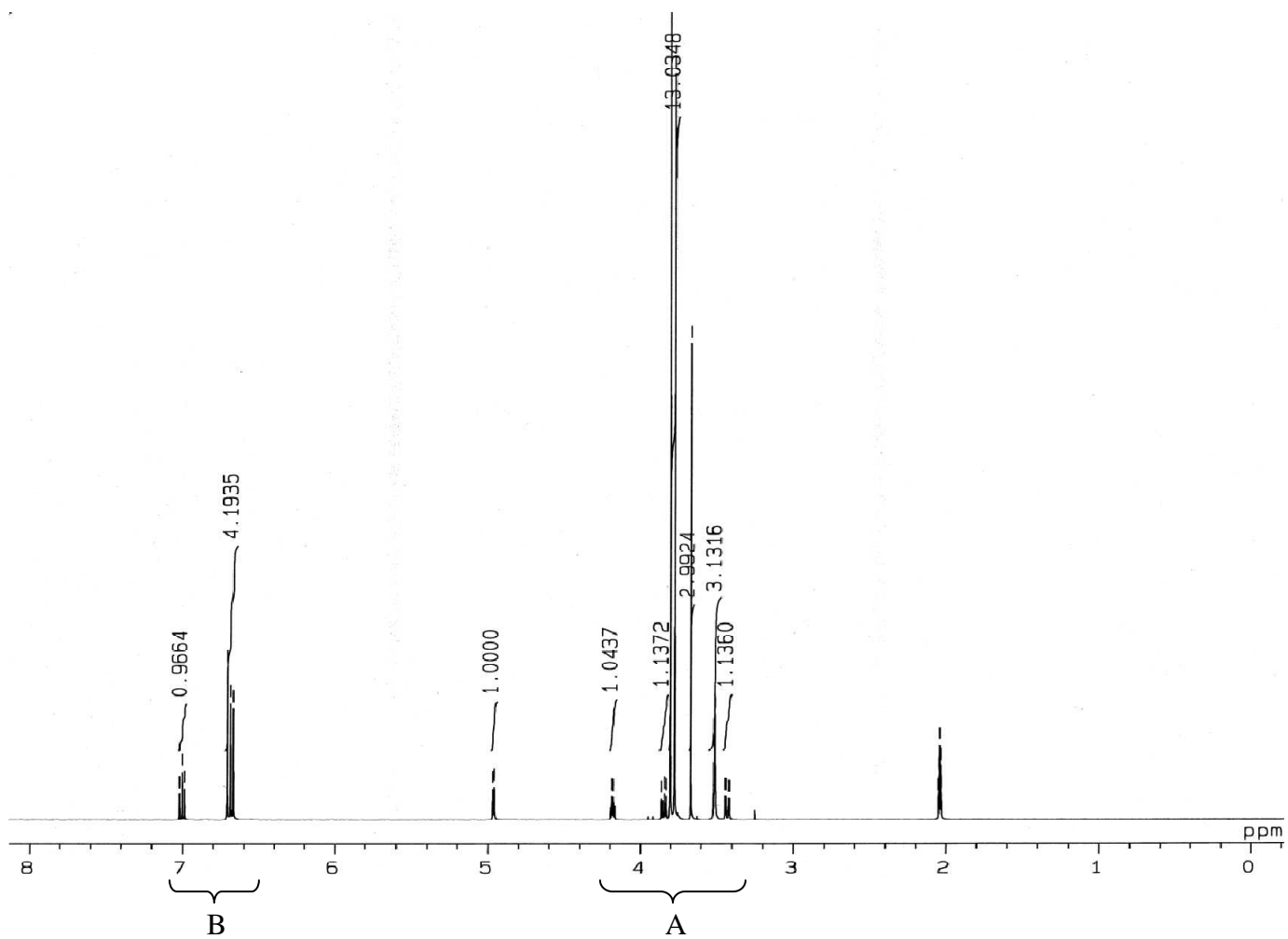


Fig. 2-13 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of SS-erythro

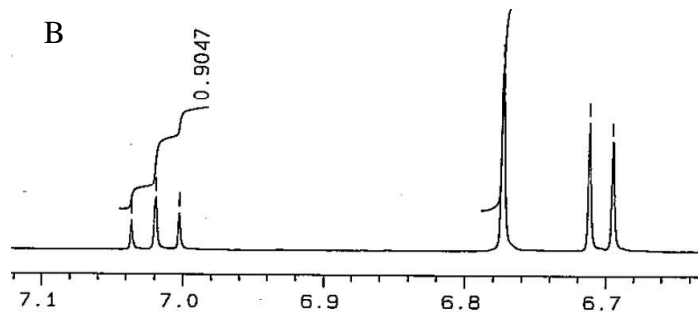
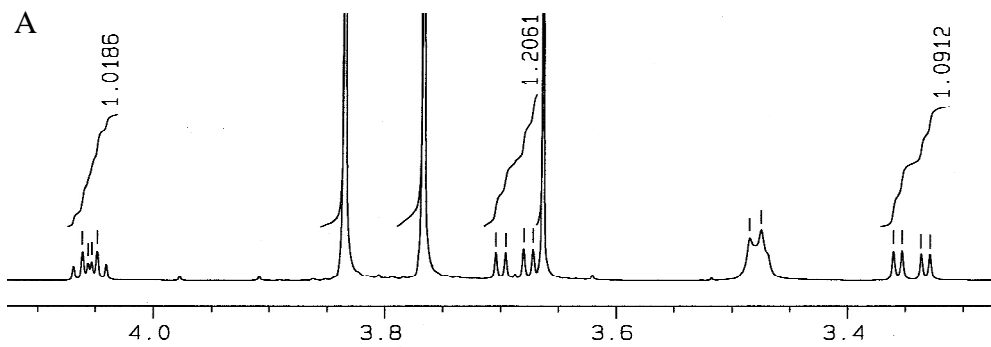
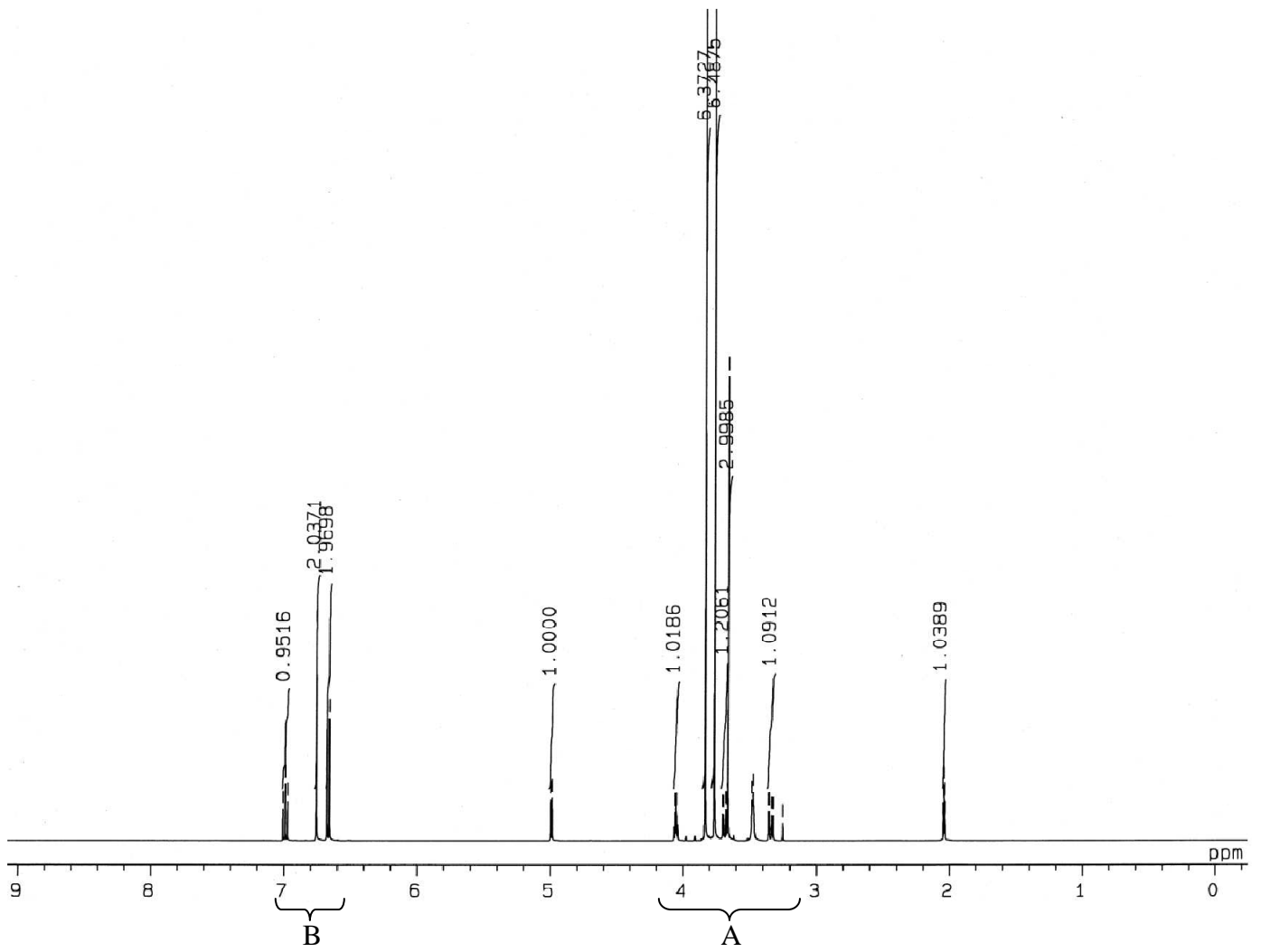


Fig. 2-14 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of SS-threo

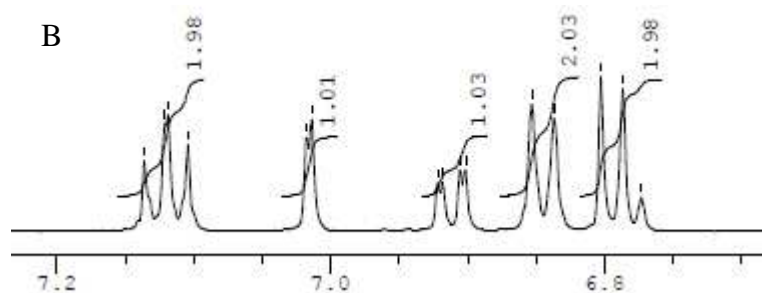
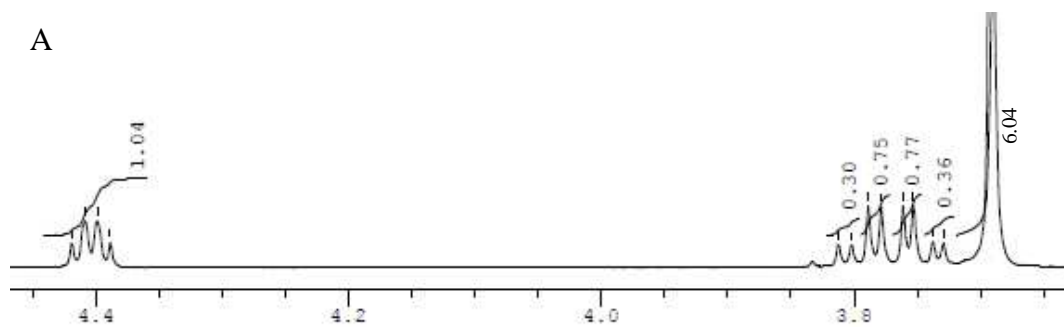
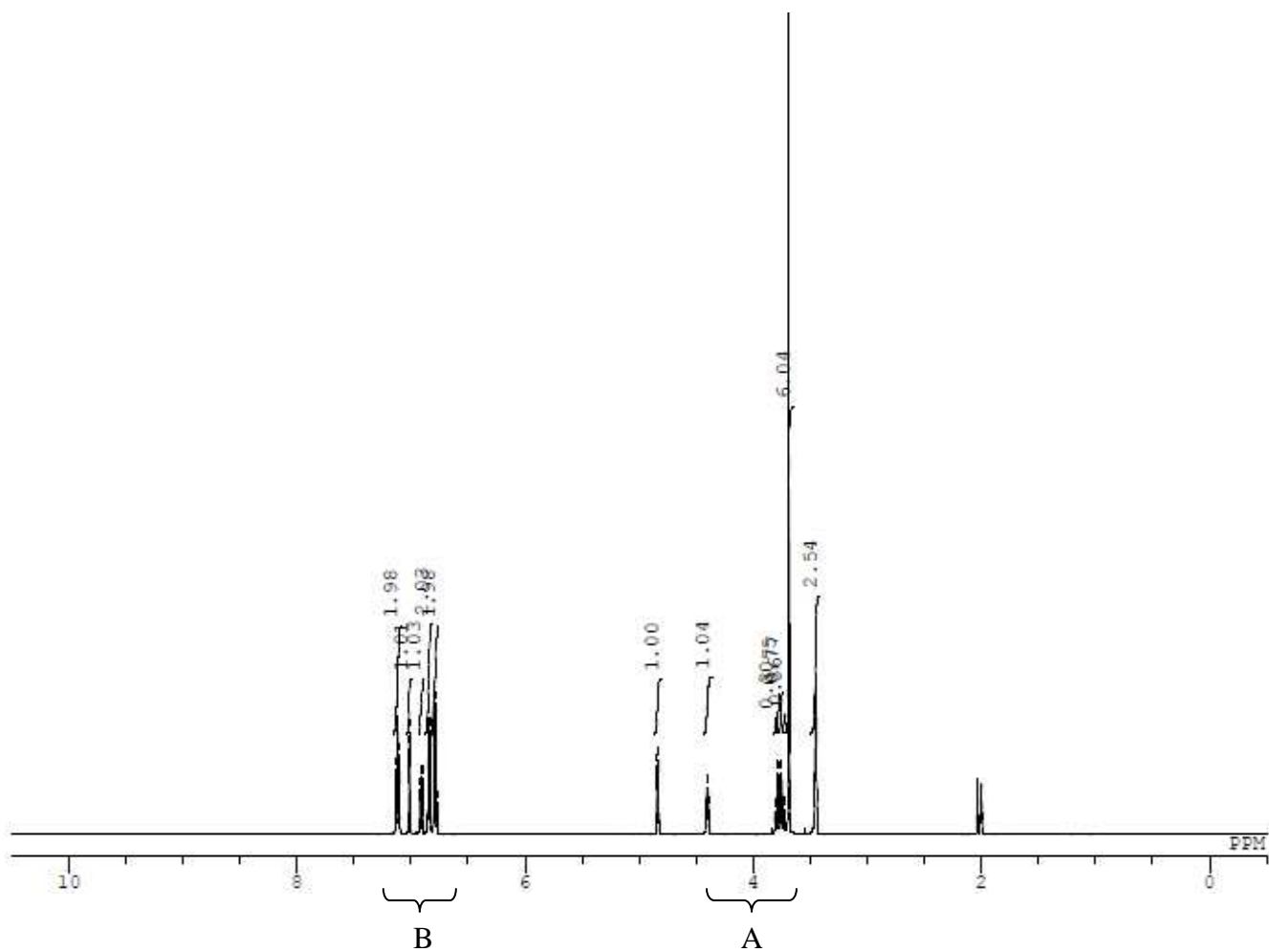


Fig. 2-15 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of GH-erythro

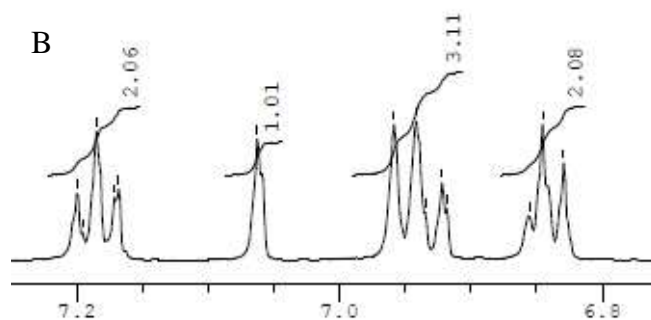
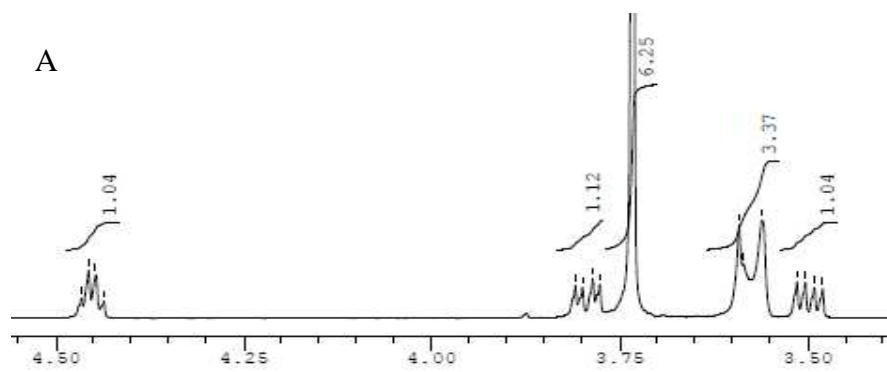
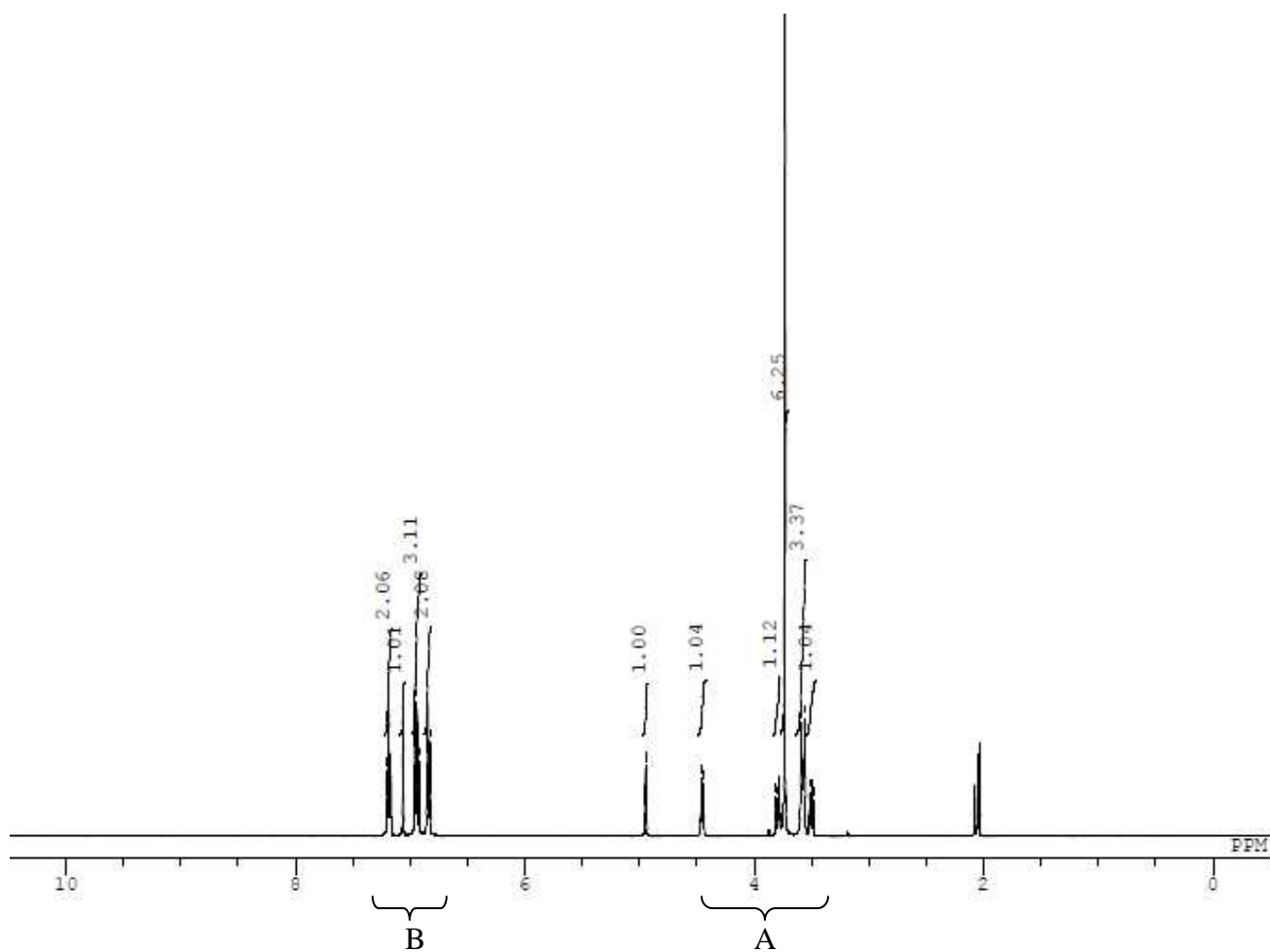


Fig. 2-16 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of GH-threo

2-2-3. アルカリ蒸解

2-2-3-1. モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液の調製

GG-erythro 100 mg をナス型フラスコに精秤し、予め脱気済みの 1.0 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液に攪拌しながら 70°C の下で溶解した。この溶液を室温まで冷却した後、同じ水酸化ナトリウム水溶液を用いて 100 ml にメスアップして 3.0 mmol/l に調製した。

GG-threo 100 mg、GS-erythro 109 mg、SG-erythro 109 mg、SG-threo 109 mg、SS-erythro 118 mg、SS-threo 118 mg、GH-erythro 91.5 mg、および GH-threo 91.5 mg についても、それぞれ同様に 1.0 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、3.0 mmol/l に調製した。なお、GS-threo の 3.0 mmol/l 溶液は、室温に冷却すると析出して調製不能であったため、1.0 mmol/l 溶液を調製した。これらのモデル化合物を溶解するために要した温度と時間を、Table 2-1 に示す。

Table 2-1 Conditions for dissolving the model compounds in the NaOH solution

Model compound	Temperature (°C)	Time (h)
<i>GG-erythro</i>	70	7
<i>GG-threo</i>	70	7
<i>GS-erythro</i>	65 ~ 70	4
<i>GS-threo</i> (1 mmol/l)	85	4
<i>SG-erythro</i>	55 ~ 60	3
<i>SG-threo</i>	55 ~ 60	3
<i>SS-erythro</i>	40 ~ 45	4
<i>SS-threo</i>	40 ~ 45	4
<i>GH-erythro</i>	45 ~ 55	5 ~ 7
<i>GH-threo</i>	45 ~ 55	5 ~ 7

2-2-3-2. 蒸解処理

2-2-3-1. に記載の溶液 5.0 ml を、ステンレス製オートクレーブ（10 ml 容、耐圧硝子工業株式会社製）に量り取り、オートクレーブ内部を窒素置換して密閉した。このオートクレーブを、1 つの化合物について 5~6 本用意した。これらのオートクレーブを所定の温度に昇温したオイルバスに同時に投入し、反応を行った。なお、反応温度は 140、150、160、または 170°C のうち 3 点または 4 点（Table 2-2）とした。所定の反応時間（5~6 点）を経過する毎に、オートクレーブを 1 本ずつオイルバスから取り出し、氷水に投入することによって急冷した。このとき、オートクレーブをオイルバスに投入した時点から氷冷した時点までを、それぞれのオートクレーブ内試料の反応時間とした（各温度条件下における最長反応時間を Table 2-2 に示す）。次に、オートクレーブの蓋を開け、酢酸 0.6 ml を加えて中和した。

Table 2-2 Conditions for alkaline cooking treatment of the model compounds

Model compounds	Reaction temperature (Maximum reaction time)			
	<i>GG-erythro</i>	140°C (180 min)	150°C (120 min)	160°C (90 min)
<i>GG-threo</i>	150°C (300 min)	160°C (240 min)	170°C (120 min)	
<i>GS-erythro</i>	130°C (120 min)	140°C (90 min)	150°C (40 min)	
<i>GS-threo</i>	140°C (180 min)	150°C (120 min)	160°C (75 min)	
<i>SG-erythro</i>	140°C (180 min)	150°C (120 min)	160°C (60 min)	
<i>SG-threo</i>	150°C (300 min)	160°C (180 min)	170°C (120 min)	
<i>SS-erythro</i>	130°C (90 min)	140°C (60 min)	150°C (40 min)	160°C (20 min)
<i>SS-threo</i>	140°C (180 min)	150°C (120 min)	160°C (55 min)	
<i>GH-erythro</i>	150°C (240 min)	160°C (120 min)	170°C (90 min)	
<i>GH-threo</i>	150°C (600 min)	160°C (390 min)	170°C (180 min)	

2-2-3-3. 蒸解処理における定量分析

中和済みの反応溶液に内部標準溶液 (Table 2-3) を所定量加え、メンブランフィルター (Millex-LG 0.2 μm , MILLIPORE 社) でろ過した後、HPLC により各モデル化合物の消失量、および、B 環由来のフェノール性物質の生成量を求めた。用いた内部標準物質の種類および HPLC 分析条件を、それぞれ Table 2-3 および Table 2-4 に示す。

Table 2-3 List of the internal standard compounds used for the analysis of each model compound

Model compound	Internal standard compound
<i>GG-erythro</i>	<i>p</i> -chlorophenol
<i>GG-threo</i>	<i>p</i> -chlorophenol
<i>GS-erythro</i>	3,4-dimethoxybenzaldehyde
<i>GS-threo</i>	3,4-dimethoxybenzaldehyde
<i>SG-erythro</i>	1,2,3-trimethoxybenzene
<i>SG-threo</i>	1,2,3-trimethoxybenzene
<i>SS-erythro</i>	<i>p</i> -bromophenol
<i>SS-threo</i>	<i>p</i> -bromophenol
<i>GH-erythro</i>	<i>p</i> -bromophenol
<i>GH-threo</i>	<i>p</i> -bromophenol

HPLC の分析条件

システム制御装置 : SCL-10A (島津製作所製)

カラムオーブン : CTO-10A (島津製作所製)

検出器 : SPD-M10A フォトダイオードアレイ検出器 (PDA、島津製作所製)

送液ポンプ : LC-10AD (島津製作所製)

脱気装置 : DGU-12A (島津製作所製)

カラム : Luna 5u C18(2) 100A

(長さ 150 mm、内径 4.60 mm、Phenomenex 社製)

カラムオーブン温度 : 40°C

流速 : 1.4 ml/min (GG-*erythro*、GG-*threo*、GS-*erythro*、GS-*threo*、SG-*erythro*

SS-*erythro*、および SS-*threo* に適用)

1.3 ml/min (SG-*threo* に適用)

1.0 ml/min (GH-*erythro* および GH-*threo* に適用)

Table 2-4 List of conditions of HPLC analysis for each model compound

model compound	HPLC method (MeOH/H ₂ O)
<i>GG-erythro</i>	10/90→(7 min)→28/72→(0 min)→17/83→(13 min)→28/72→ (0 min)→25/75→(25 min)→75/25→(5 min)→10/90→(10 min)→ 10/90
<i>GG-threo</i>	10/90→(7 min)→28/72→(0 min)→17/83→(13 min)→28/72→ (0 min)→25/75→(25 min)→50/50→(0 min)→75/25(5 min)→ 10/90→(10 min)→10/90
<i>GS-erythro</i>	15/85→(7.5 min)→25/75→(27.5 min)→44/56→(5 min)→44/56
<i>GS-threo</i>	15/85→(7.5 min)→25/75→(27.5 min)→44/56→(5 min)→44/56
<i>SG-erythro</i>	3/97→(20 min)→23/77→(20 min)→50/50→(10 min)→50/50
<i>SG-threo</i>	25/75→(7.5 min)→25/75→(12.5 min)→50/50→(10 min)→50/50
<i>SS-erythro</i>	15/85→(6.5 min)→25/75→(28.5 min)→48/32→(5 min)→48/32
<i>SS-threo</i>	15/85→(6.5 min)→25/75→(28.5 min)→48/32→(5 min)→48/32
<i>GH-erythro</i>	25/75→(30 min)→60/40→(2.5 min)→60/40→(0 min)→10/90→ (12.5 min)→10/90→(0 min)→25/75→(5 min)→25/75
<i>GH-threo</i>	25/75→(30 min)→60/40→(2.5 min)→60/40→(0 min)→10/90→ (12.5 min)→10/90→(0 min)→25/75→(5 min)→25/75

2-3. 結果と考察¹⁾

2-3-1. モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液への溶解性の確認

非フェノール性のリグニンモデル化合物は水には溶け難いため、先行研究では少量の有機系共溶媒を用いるのが、一般的であった。しかし、1-4-4. に記述したように、これらの有機溶媒は、モデル化合物の反応速度に影響することが明らかにされている。

本実験では、一切の共溶媒を用いず、モデル化合物を水酸化ナトリウム水溶液に時間をかけて溶解させた。そこで、この溶解処理において、モデル化合物が分解あるいは変質しなかったかどうかについて、そして、全てのモデル化合物が完全に溶解したかどうかについて、確認を行った。すなわち、各モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液を調製した後にこの一部を取り、これを酢酸で中和した後、内部標準物質のメタノール溶液を加えた試料を作製し、これと、モデル化合物のメタノール溶液に内部標準物質のメタノール溶液を加えて前の試料と同濃度になるように調製した試料の HPLC クロマトグラムを比較した。その結果、各モデル化合物と内部標準物質のピーク面積比が、両試料において一致したことから、各モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液の調製過程においては、モデル化合物が分解および変質しなかったこと、そして、この水溶液に全てのモデル化合物が溶解したこと、が確認された。

2-3-2. 各モデル化合物の消失挙動および B 環由来化合物の生成挙動

出発物質である各モデル化合物の残存率に関する実験値、これらの値に対する最適曲線、および、B 環由来のフェノール性化合物である guaiacol または syringol の収率に関する実験値を、Fig. 2-17 ~ Fig. 2-47 に示す。

各出発物質の消失量 (%) と B 環由来化合物の生成量 (%) はほぼ等しく推移しているが、反応終盤では後者が前者の 80% 程度となる場合があった。この現象は、より高温での反応において顕著であった。この原因として、guaiacol が反応系内に存在する酸素により酸化された可能性が考えられる。guaiacol のみ (3 mmol/l, 1 mol/l NaOH 水溶液中) を、窒素雰囲気下、170°C での蒸解処理に供すると、90 分後の残存率は 80 ~ 90 % であった。また、窒素置換をしなかった場合は、50% 程度であった。したがって、guaiacol は、本条件では残存する酸素によって酸化分解を受けることが明らかになった。

そこで、窒素置換後の反応系内部の密閉性を向上させるため、オートクレーブ本体と蓋との接合部分に、ゴム製の O-リングではなくパッキンを用いるタイプのオートクレーブを用いて guaiacol または syringol のみ (3 mmol/l, 1mol/l NaOH 水溶液中) を、窒素雰囲気下、170°C での蒸解処理に供すると、90 分後の guaiacol および syringol の残存率は、それぞれ 99 % および 90 % 程度であった。また、窒素置換をしなかった場合の guaiacol 残存量は 40 % 程度で、syringol 残存量は 10 % 程度であった。なお、このときの窒素置換時間は、30 秒で充分であった。したがって、guaiacol だけでなく syringol も、本条件下では残存する酸素によって分解を受けること、そして、この酸化は syringol でより顕著なことが明らかとなった。

GG の蒸解処理を、パッキンを用いるタイプのオートクレーブを用いて再度

行くと、guaiacol の生成量は、出発物質の消失に対してほぼ定量的であった。また、GS または SS の蒸解実験について、パッキンを用いるタイプのオートクレーブを用いた場合、O-リングを用いるタイプのオートクレーブでは定量し難かった syringol が、定量可能となった。

先の実験で guaiacol が定量的に観測されなかった原因として、上記の酸化反応以外の反応（例えば縮合反応など）によって guaiacol が消費された可能性も考えられる。しかし、反応系の密閉性を向上させることで、guaiacol および syringol がほぼ定量的に観測されたことから、先の実験において生成した guaiacol が、出発物質や分解生成物と反応することで消失した可能性は、極めて低いと考えた。

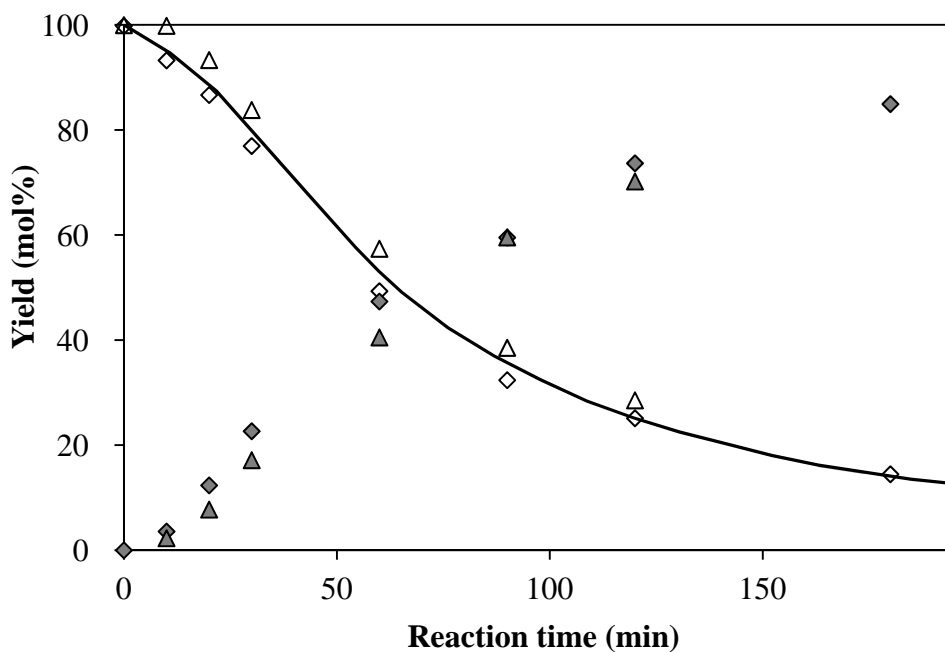


Fig. 2-17 Change in the mol% yields of GG-erythro and guaiacol at 140°C
 GG-erythro: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

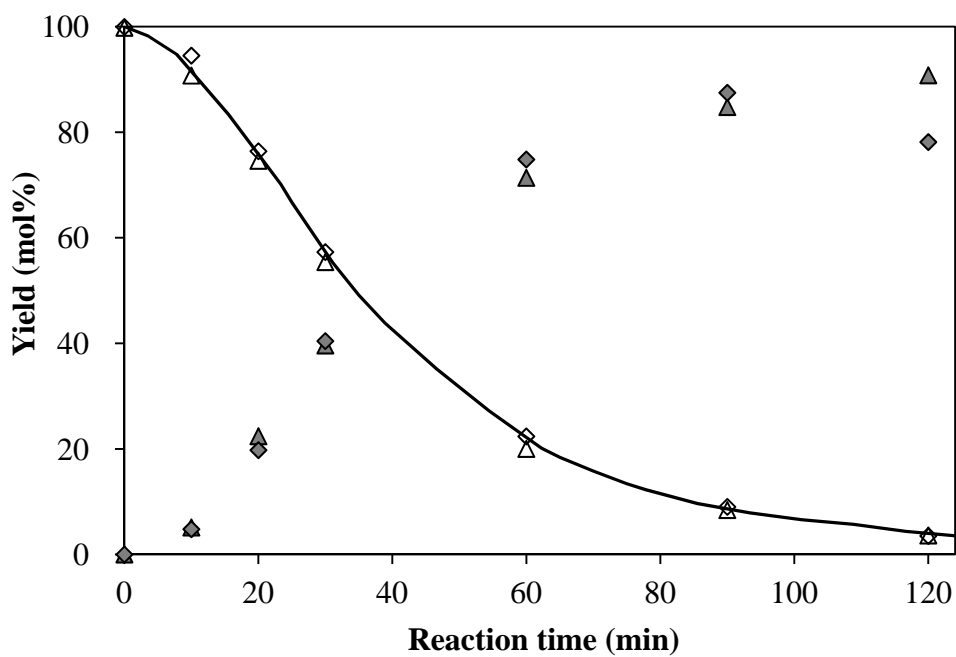


Fig. 2-18 Change in the mol% yields of GG-erythro and guaiacol at 150°C
 GG-erythro: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

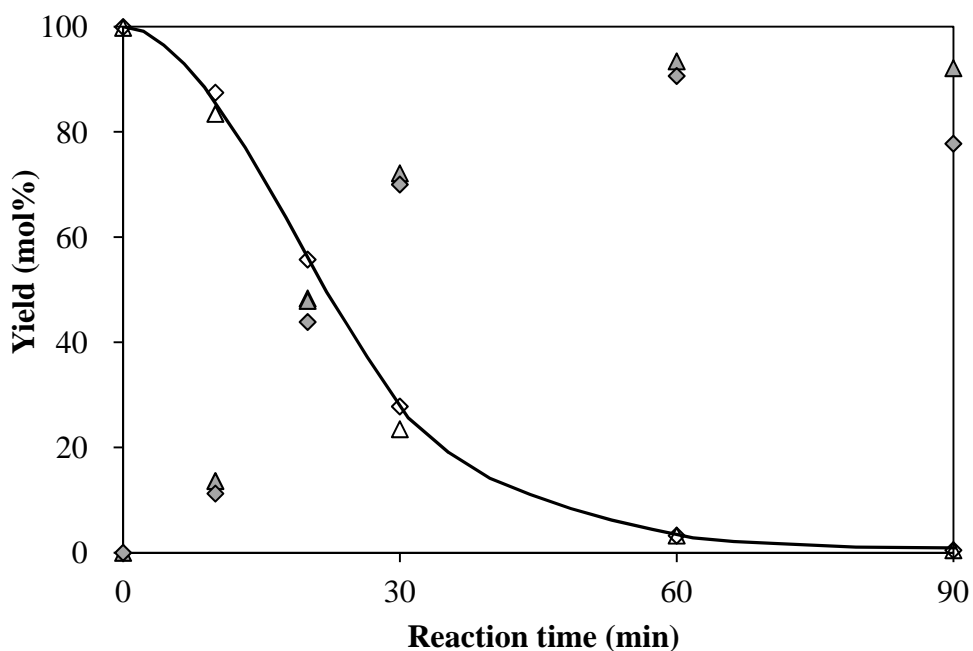


Fig. 2-19 Change in the mol% yields of GG-*erythro* and guaiacol at 160°C
 GG-*erythro*: ◇△ Guaiacol: ◆▲

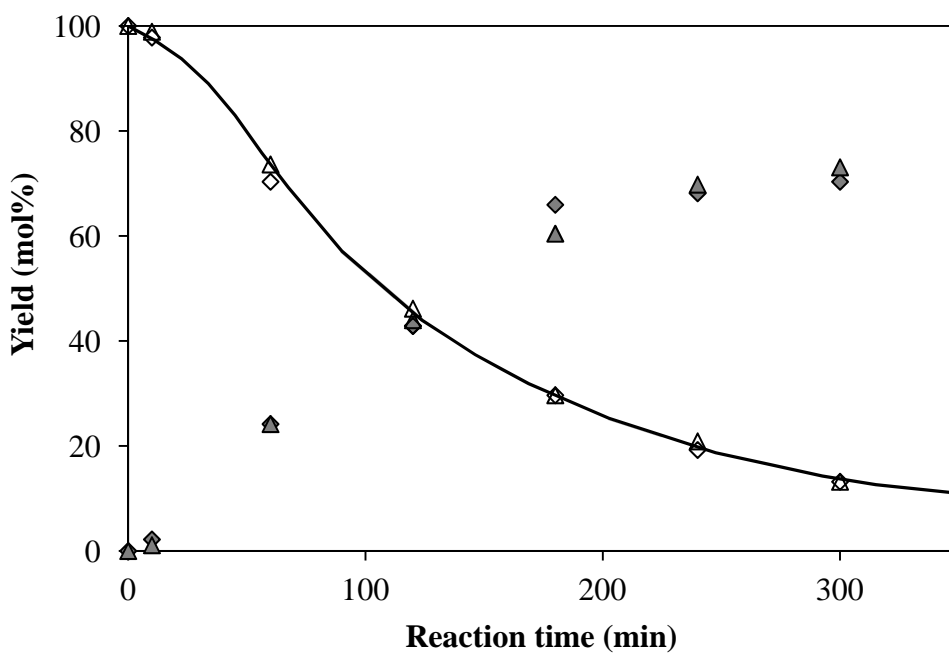


Fig. 2-20 Change in the mol% yields of GG-*threo* and guaiacol at 150°C
 GG-*threo*: ◇△ Guaiacol: ◆▲

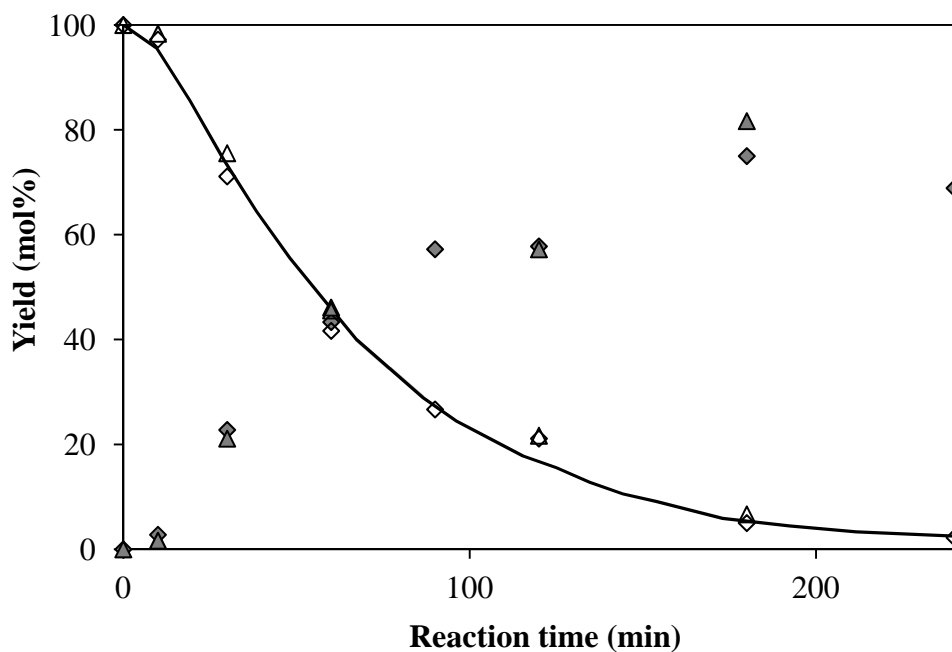


Fig. 2-21 Change in the mol% yields of GG-*threo* and guaiacol at 160°C
 GG-*threo*: ◇△ Guaiacol: ◆▲

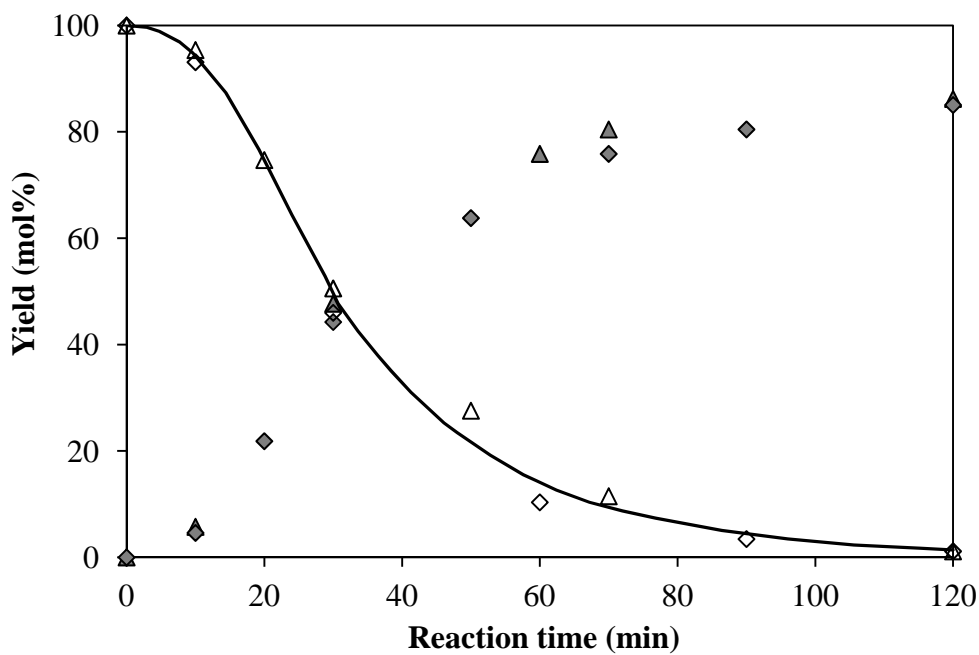


Fig. 2-22 Change in the mol% yields of GG-*threo* and guaiacol at 170°C
 GG-*threo*: ◇△ Guaiacol: ◆▲

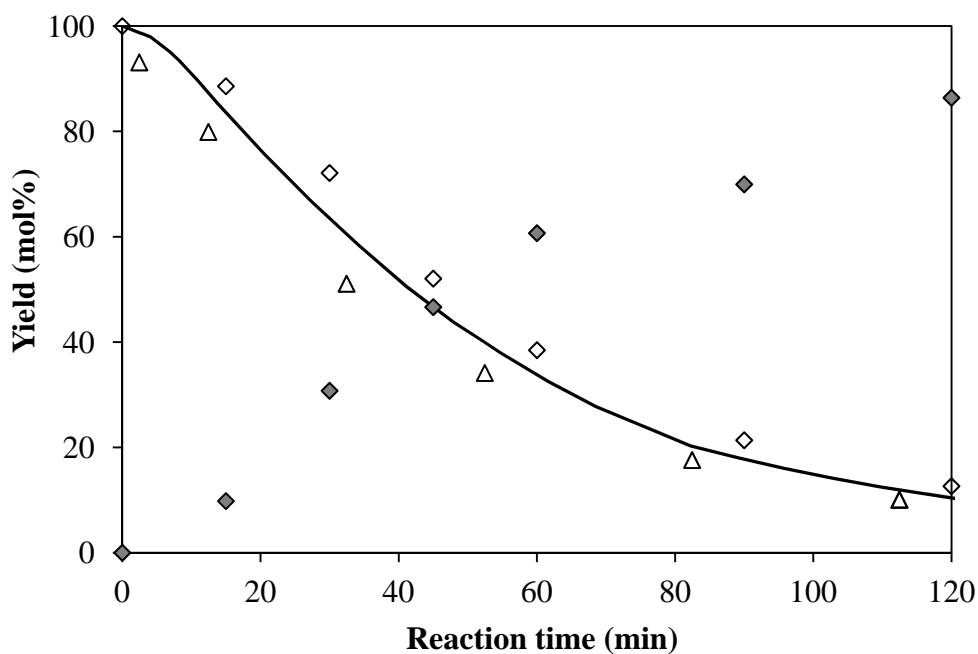


Fig. 2-23 Change in the mol% yields of GS-erythro and syringol at 130°C
 GS-erythro: $\diamond\triangle$ Syringol: \blacklozenge

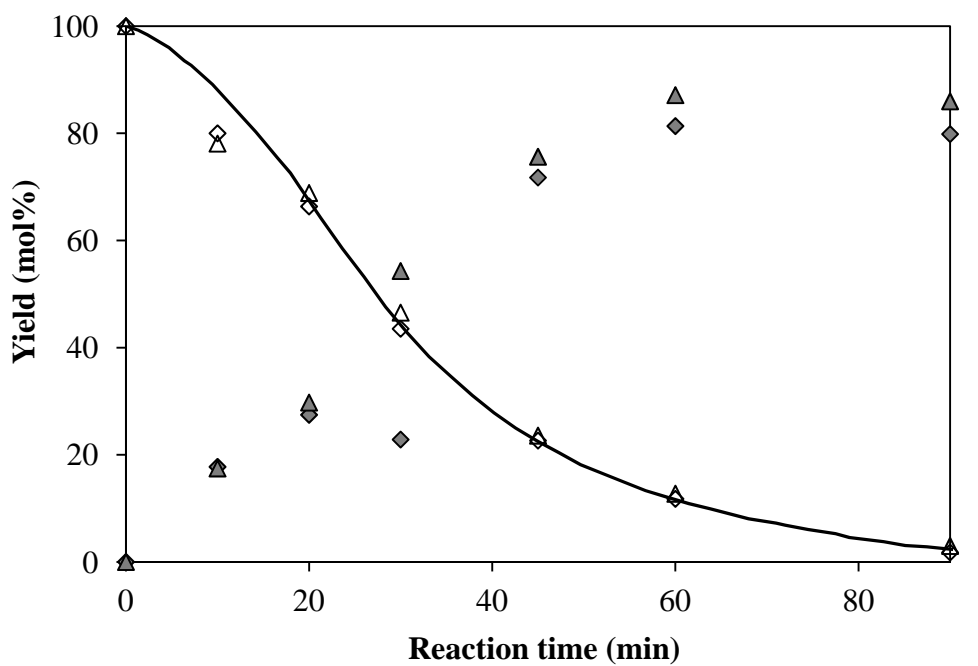


Fig. 2-24 Change in the mol% yields of GS-erythro and syringol at 140°C
 GS-erythro: $\diamond\triangle$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle$

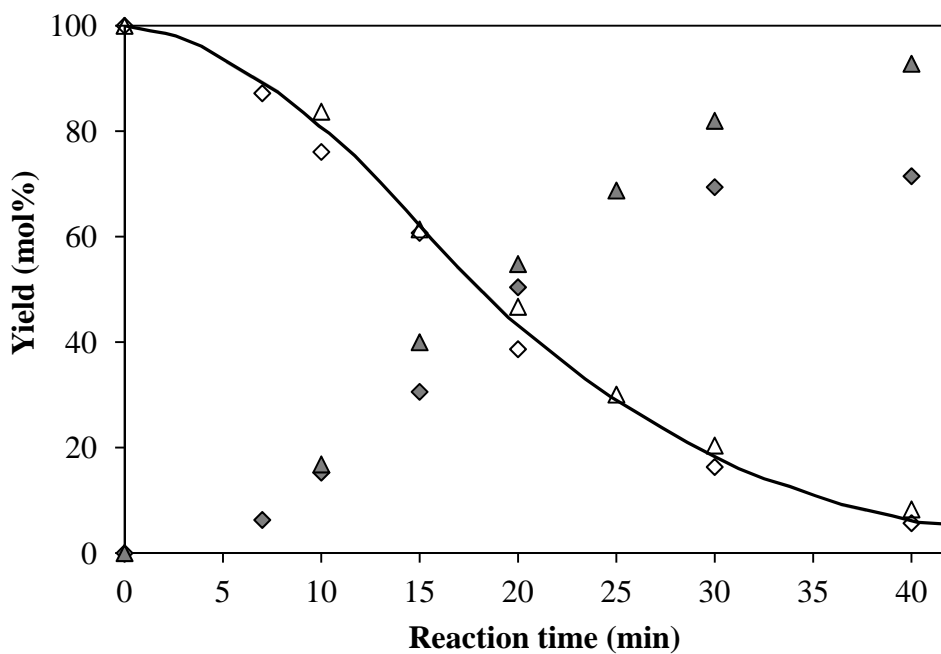


Fig. 2-25 Change in the mol% yields of GS-erythro and syringol at 150°C
 GS-erythro: $\diamond\triangle$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle$

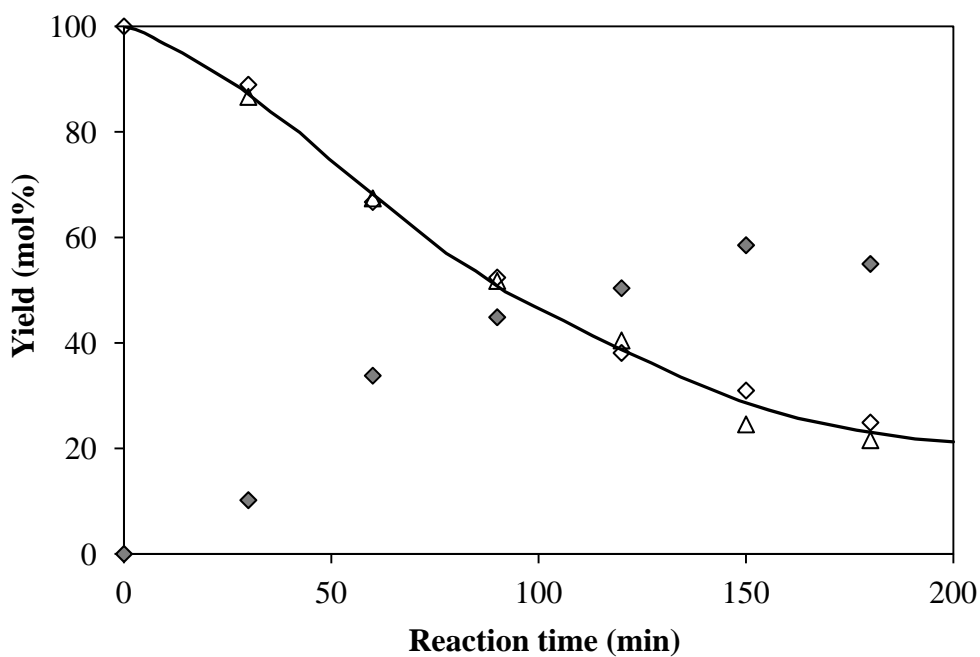


Fig. 2-26 Change in the mol% yields of GS-threo and syringol at 140°C
 GS-threo: $\diamond\triangle$ Syringol: \blacklozenge

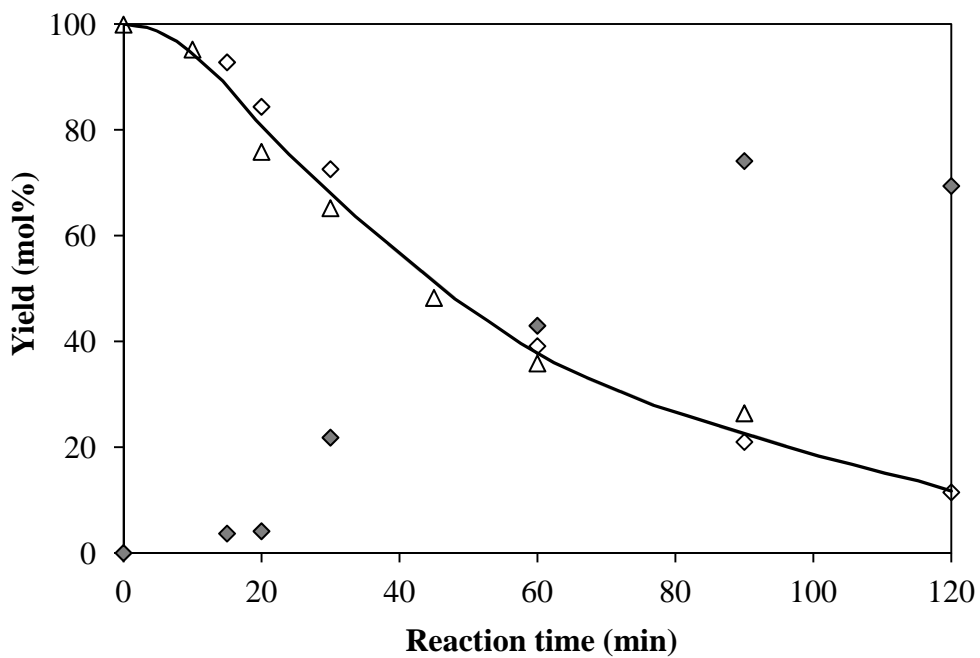


Fig. 2-27 Change in the mol% yields of GS-*threo* and syringol at 150°C
 GS-*threo*: ◇△ Syringol: ◆

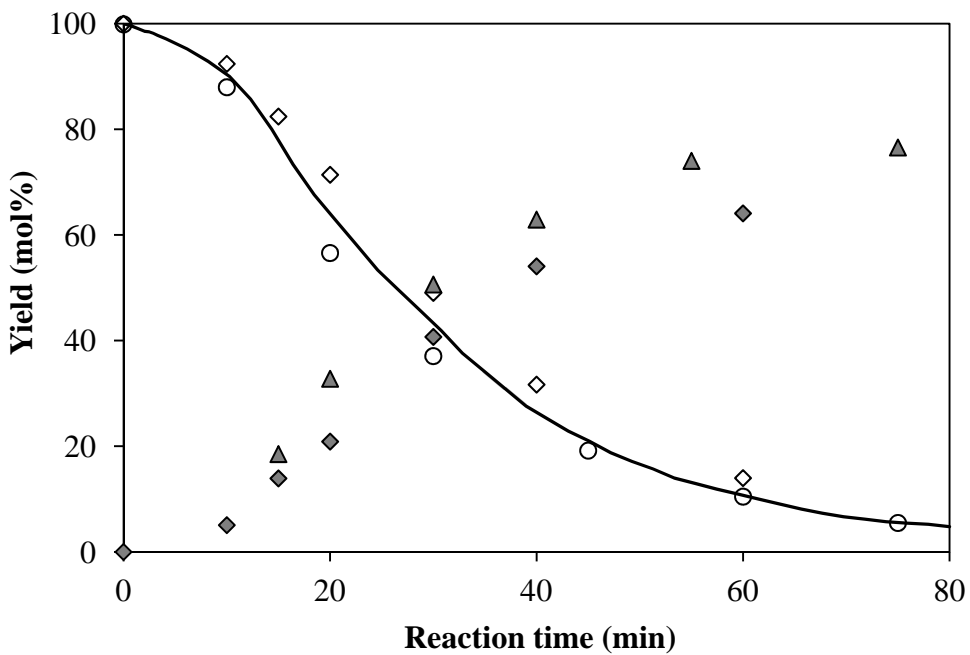


Fig. 2-28 Change in the mol% yields of GS-*threo* and syringol at 160°C
 GS-*threo*: ◇△ Syringol: ◆▲

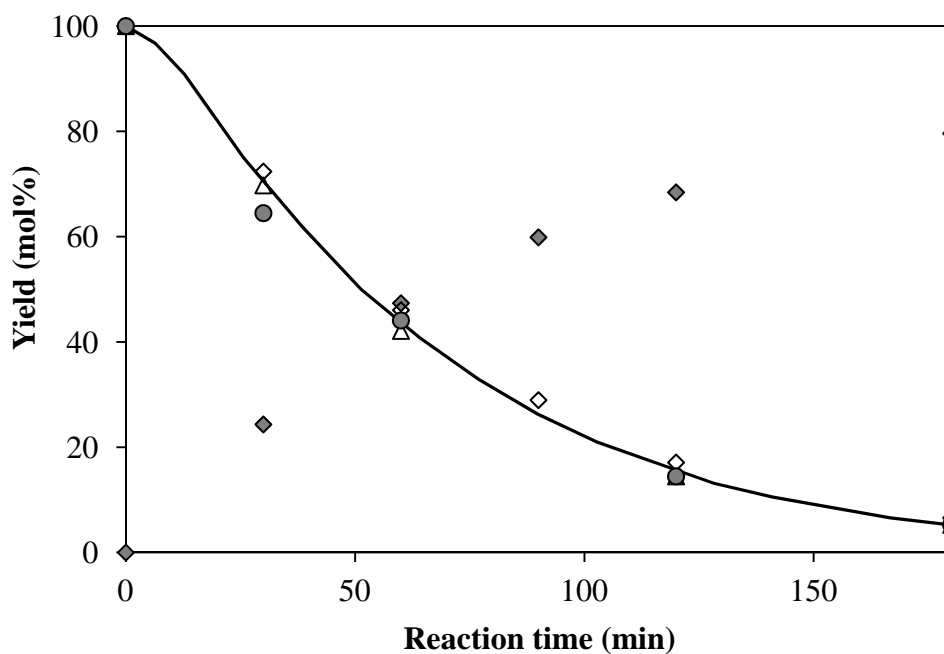


Fig. 2-29 Change in the mol% yields of SG-erythro and guaiacol 140°C
 SG-erythro: $\diamond\triangle$ Guaiacol: \blacklozenge

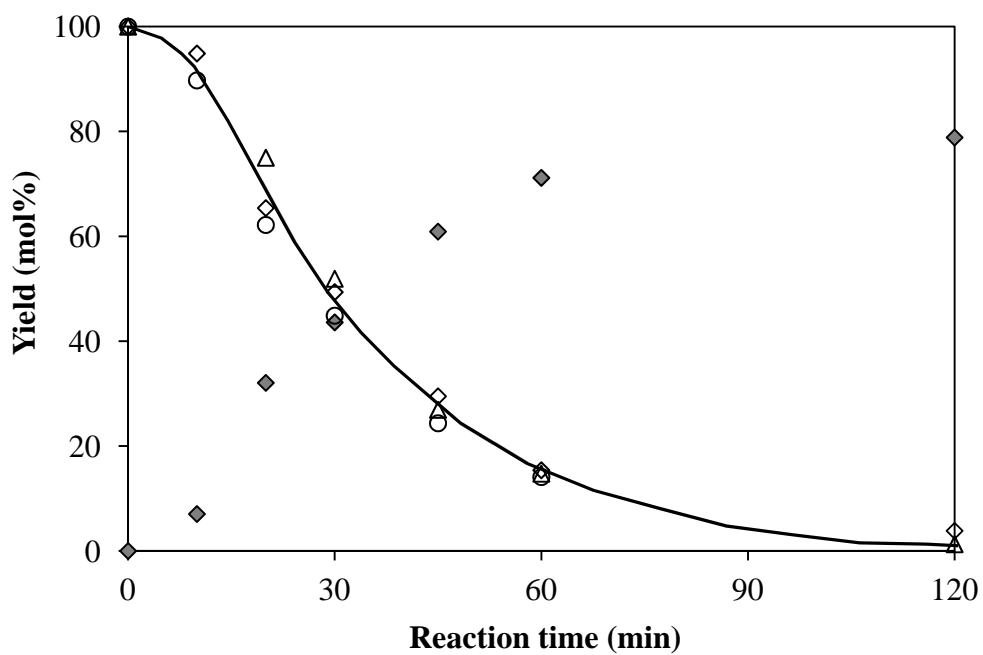


Fig. 2-30 Change in the mol% yields of SG-erythro and guaiacol at 150°C
 SG-erythro: $\diamond\triangle$ Guaiacol: \blacklozenge

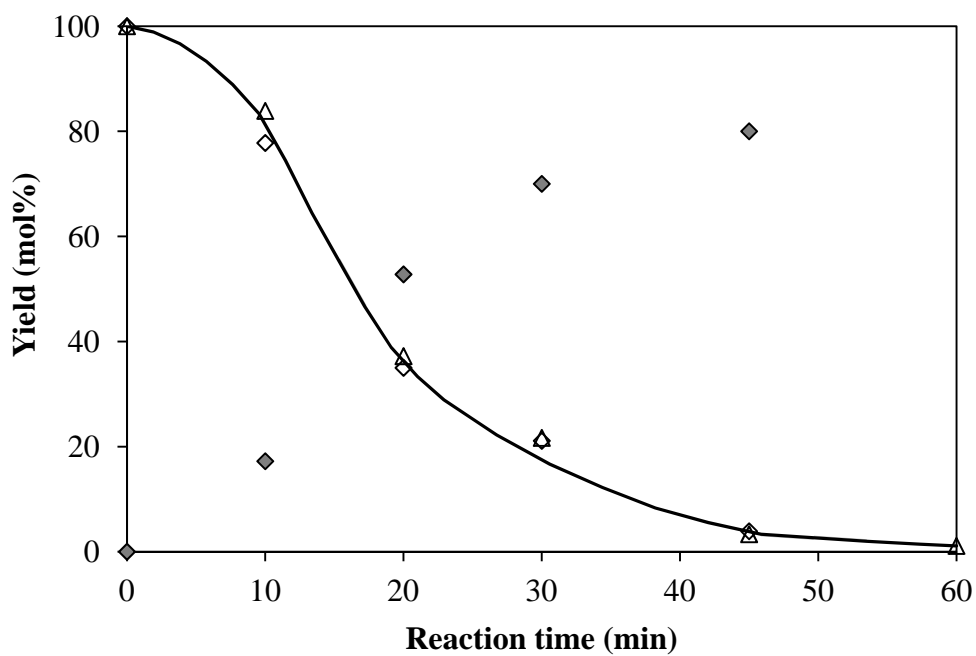


Fig. 2-31 Change in the mol% yields of SG-erythro and guaiacol at 160°C
 SG-erythro: $\diamond\triangle$ Guaiacol: \blacklozenge

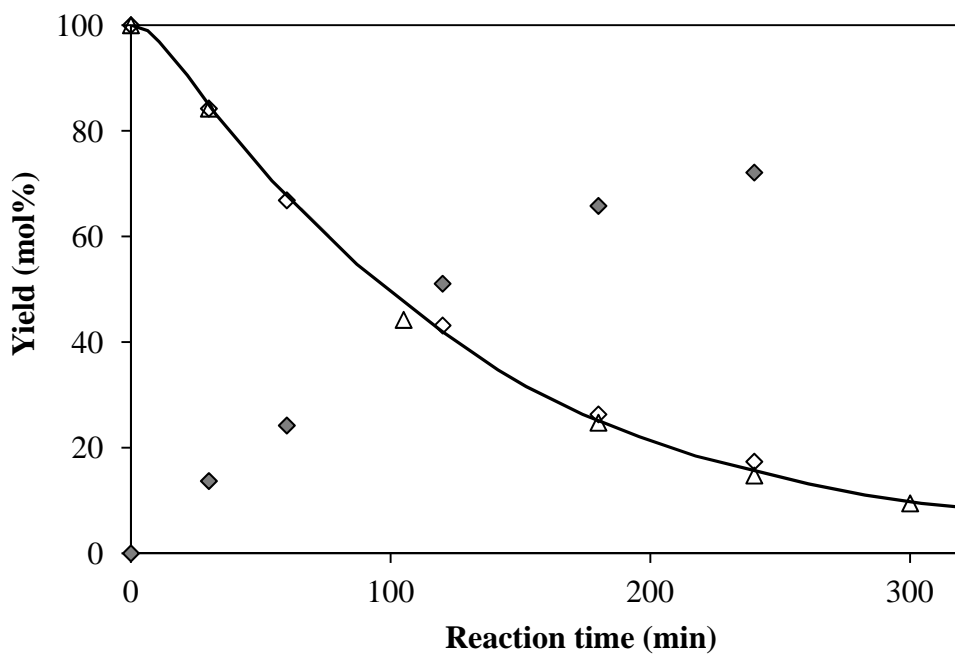


Fig. 2-32 Change in the mol% yields of SG-threo and guaiacol, at 150°C
 SG-threo: $\diamond\triangle$ Guaiacol: \blacklozenge

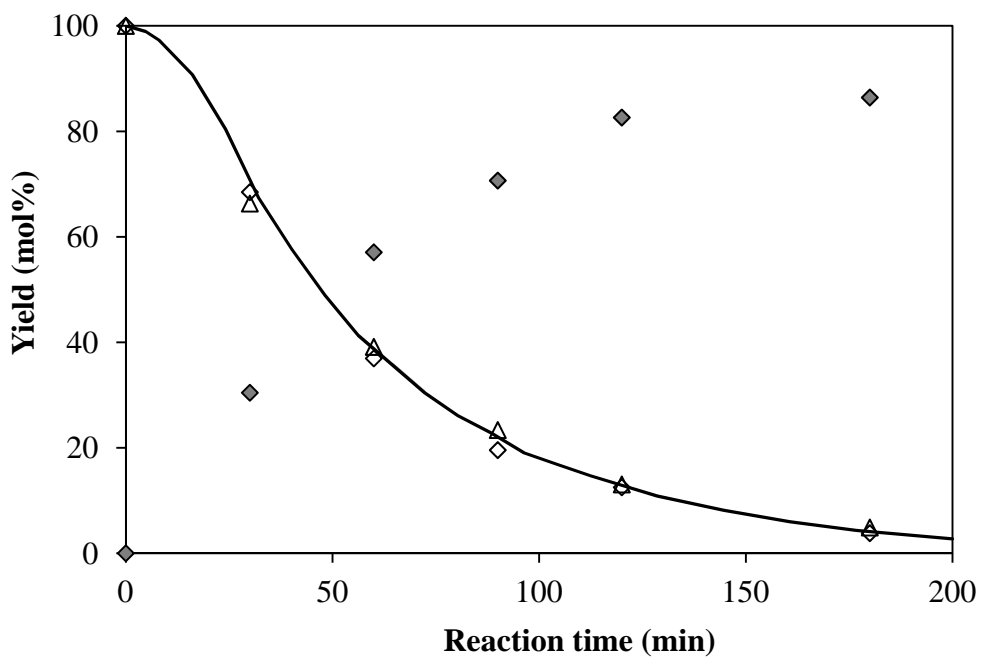


Fig. 2-33 Change in the mol% yields of SG-*threo* and guaiacol at 160°C
 SG-*threo*: $\diamond\triangle$ Guaiacol: \blacklozenge

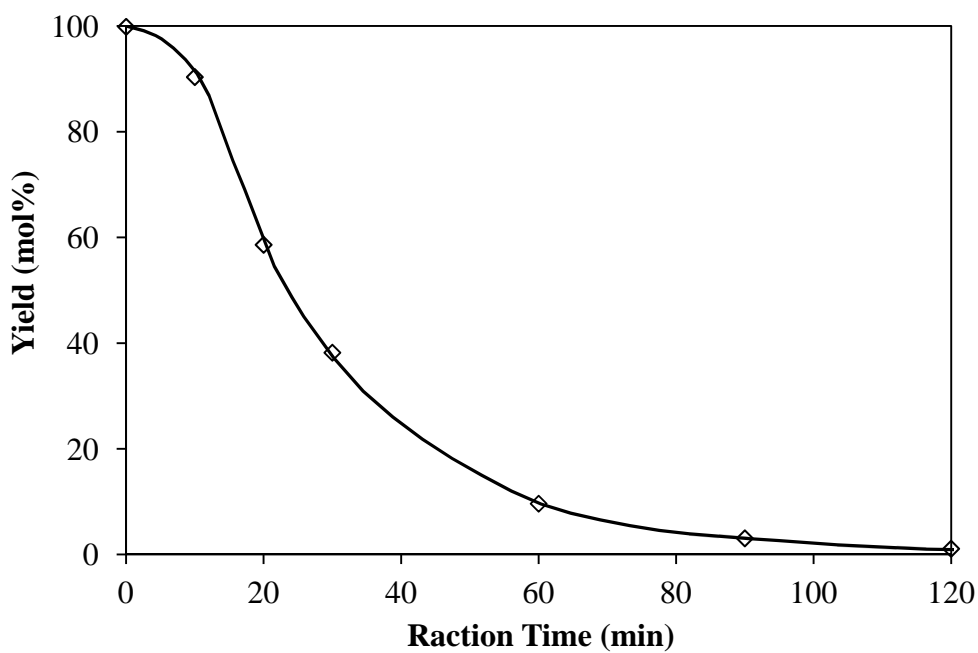


Fig. 2-34 Change in the mol% yields of SG-*threo* and guaiacol at 170°C
 SG-*threo*: \diamond

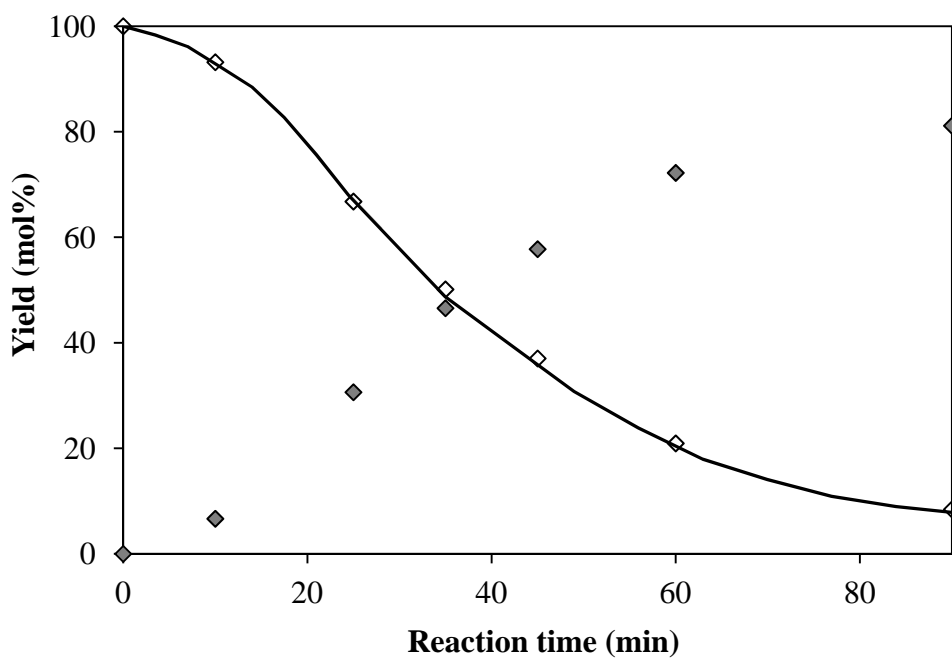


Fig. 2-35 Change in the mol% yields of SS-erythro and guaiacol at 130°C
 SS-erythro: \diamond Syringol: \blacklozenge

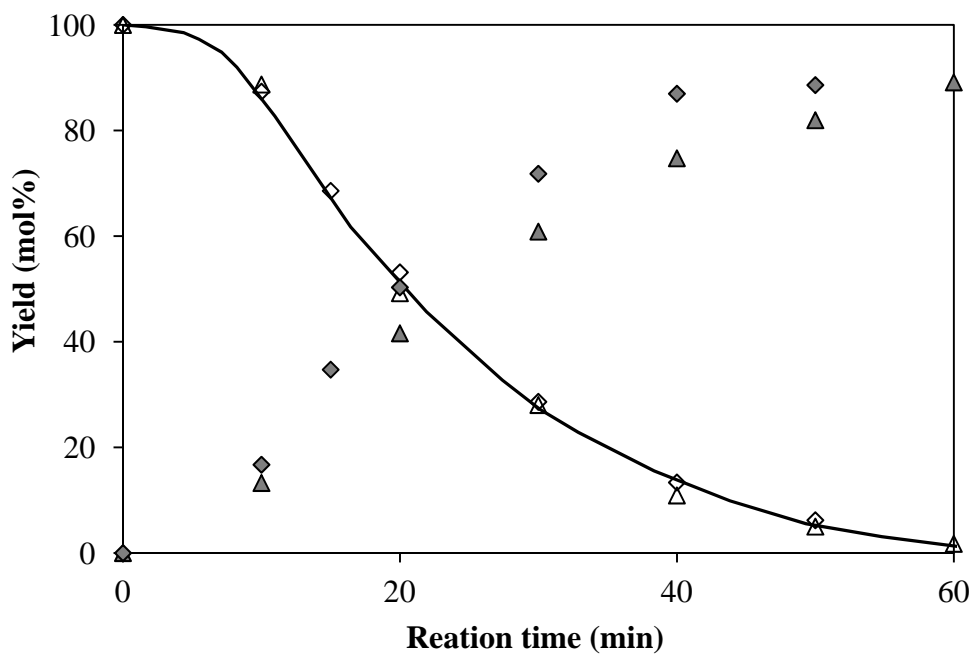


Fig. 2-36 Change in the mol% yields of SS-erythro and syringol at 140°C
 SS-erythro: \diamond \triangle Syringol: \blacklozenge \blacktriangle

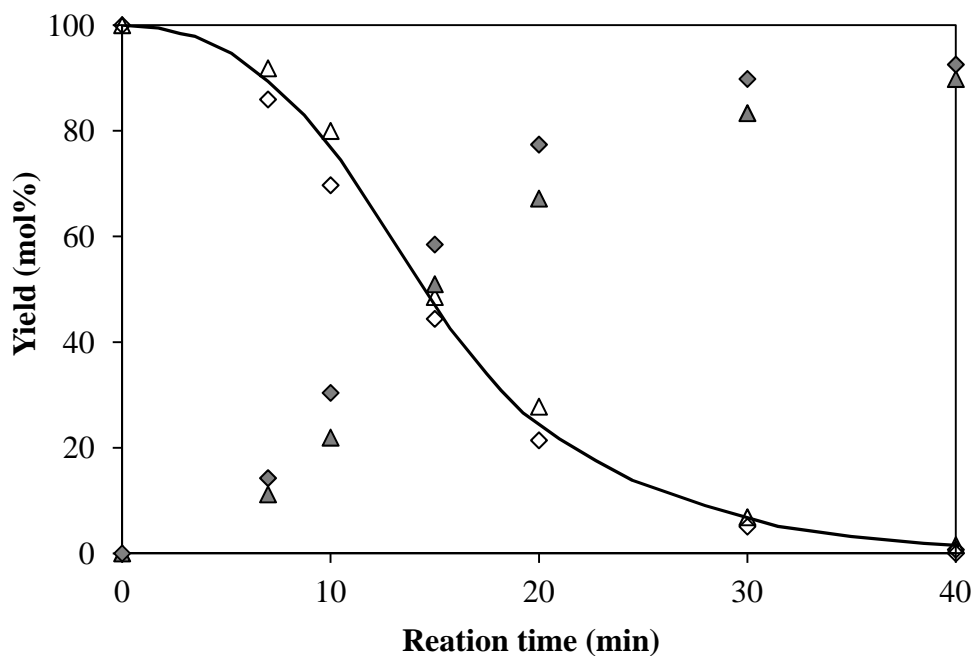


Fig. 2-37 Change in the mol% yields of SS-erythro and syringol at 150°C
 SS-erythro: ◇△ Syringol: ◆▲

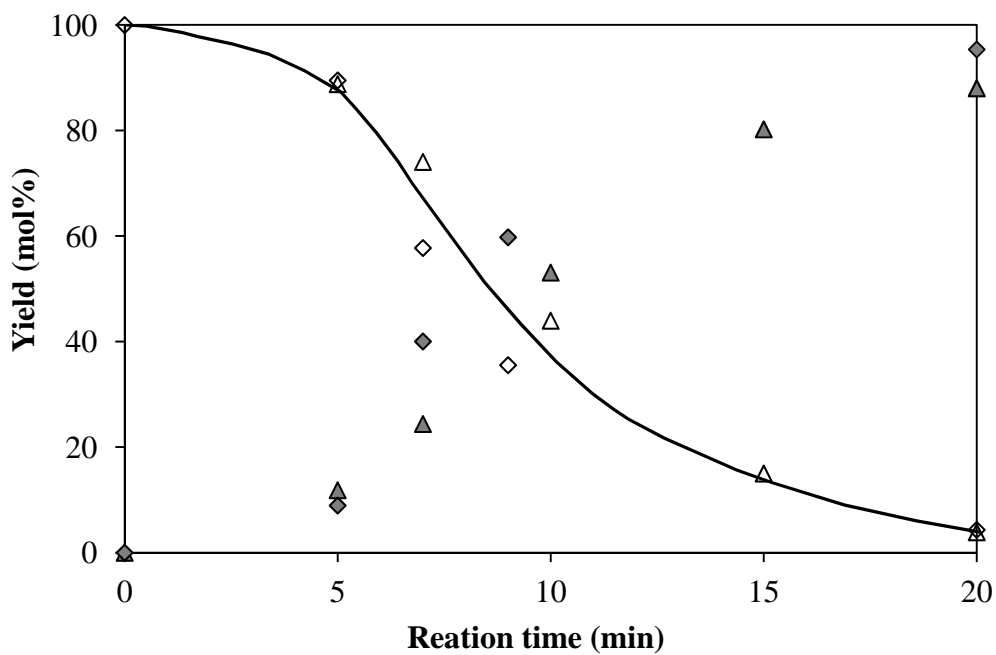


Fig. 2-38 Change in the mol% yields of SS-erythro and syringol at 160°C
 SS-erythro: ◇△ Syringol: ◆▲

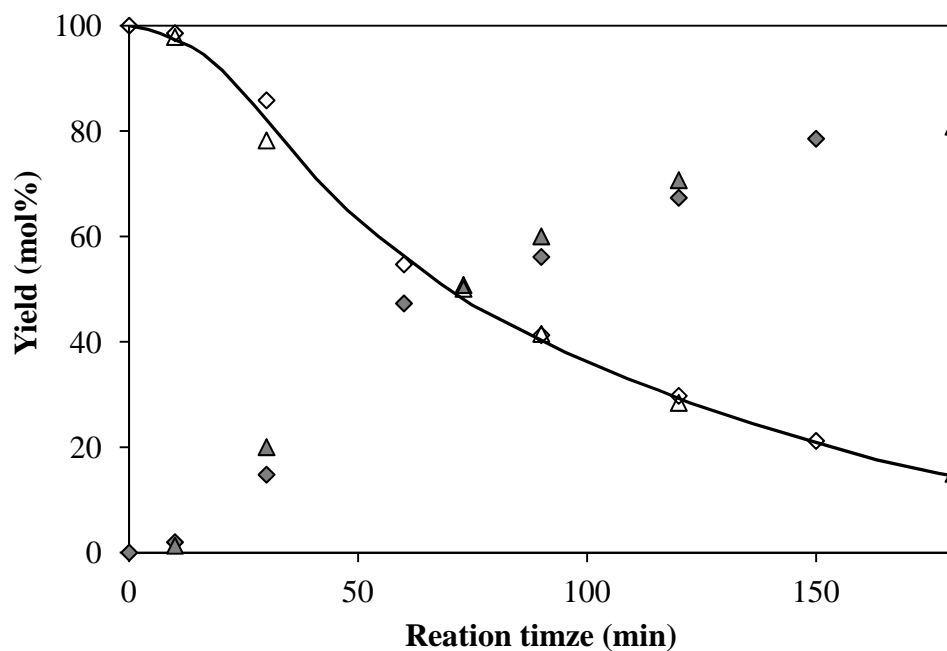


Fig. 2-39 Change in the mol% yields of *SS-threo* and syringol at 140°C
SS-threo: $\diamond\triangle$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle$

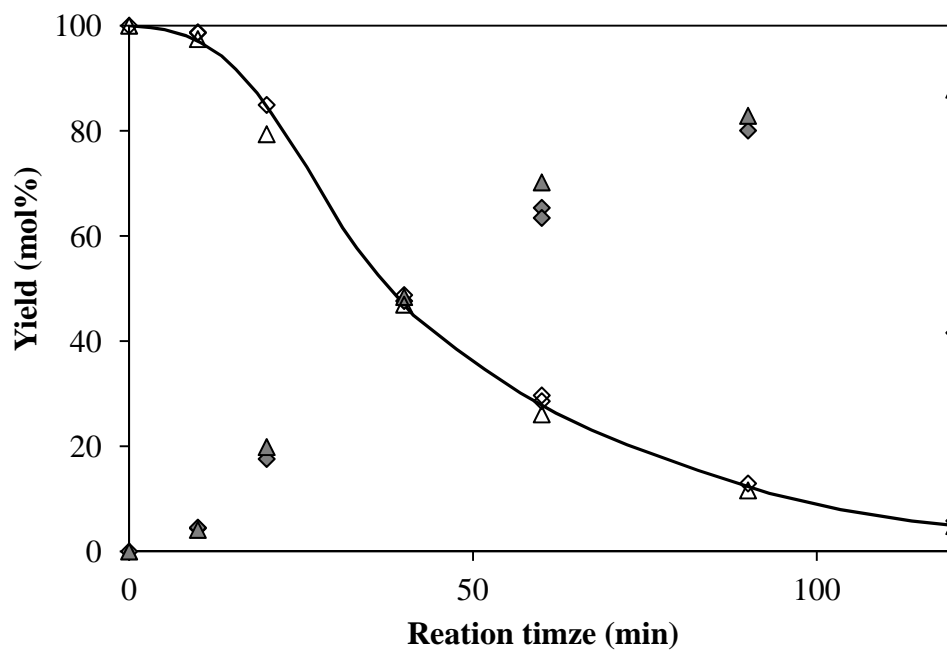


Fig. 2-40 Change in the mol% yields of *SS-threo* and syringol at 150°C
SS-threo: $\diamond\triangle$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle$

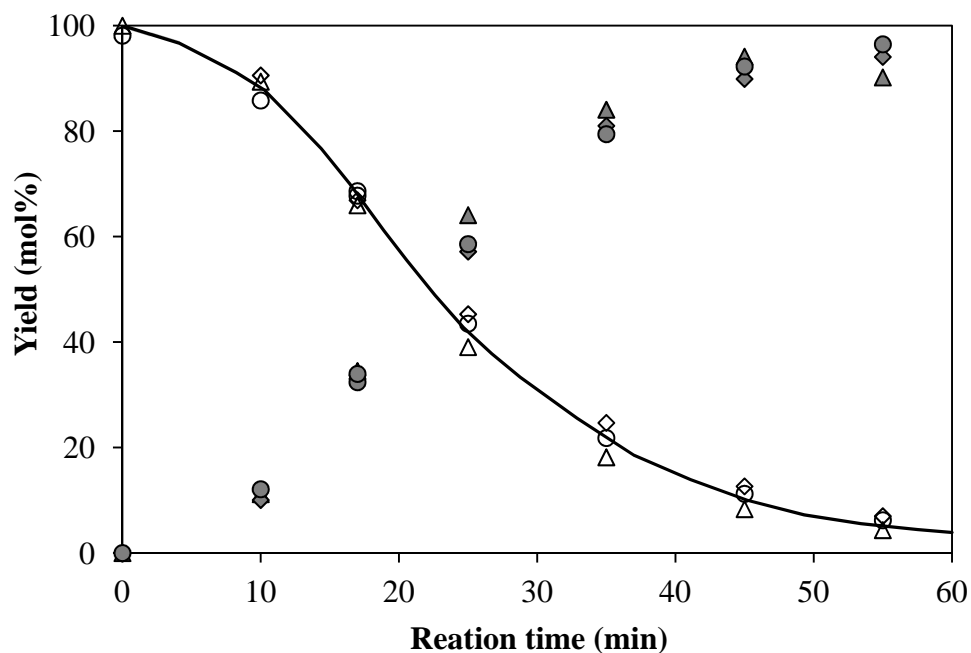


Fig. 2-41 Change in the mol% yields of SS-*threo* and syringol at 160°C
 SS-*threo*: $\diamond\triangle\circ$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

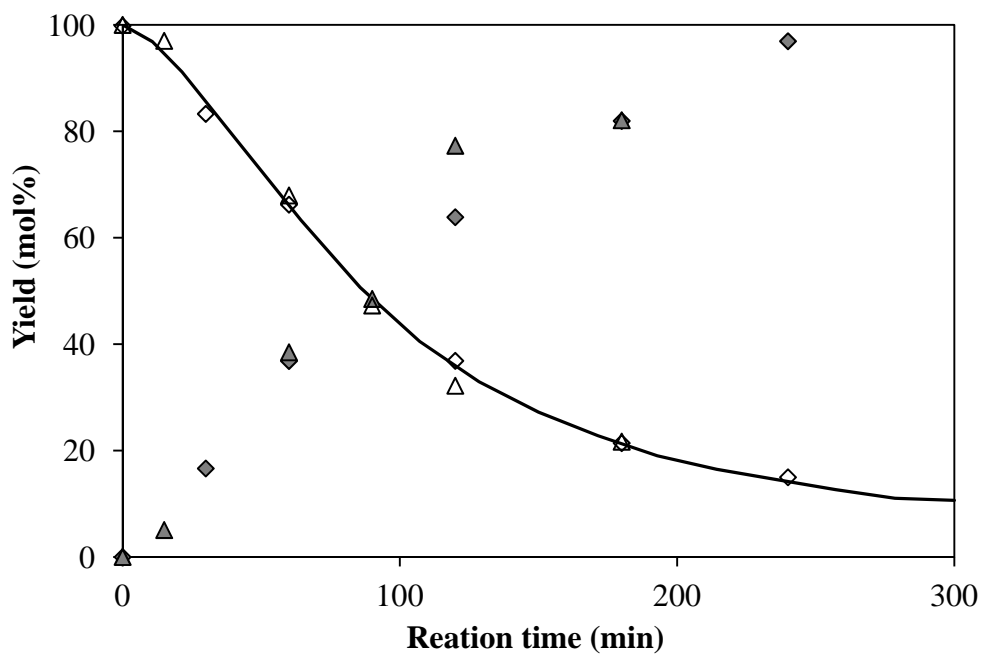


Fig. 2-42 Change in the mol% yields of GH-*erythro* and phenol at 150°C
 GH-*erythro*: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

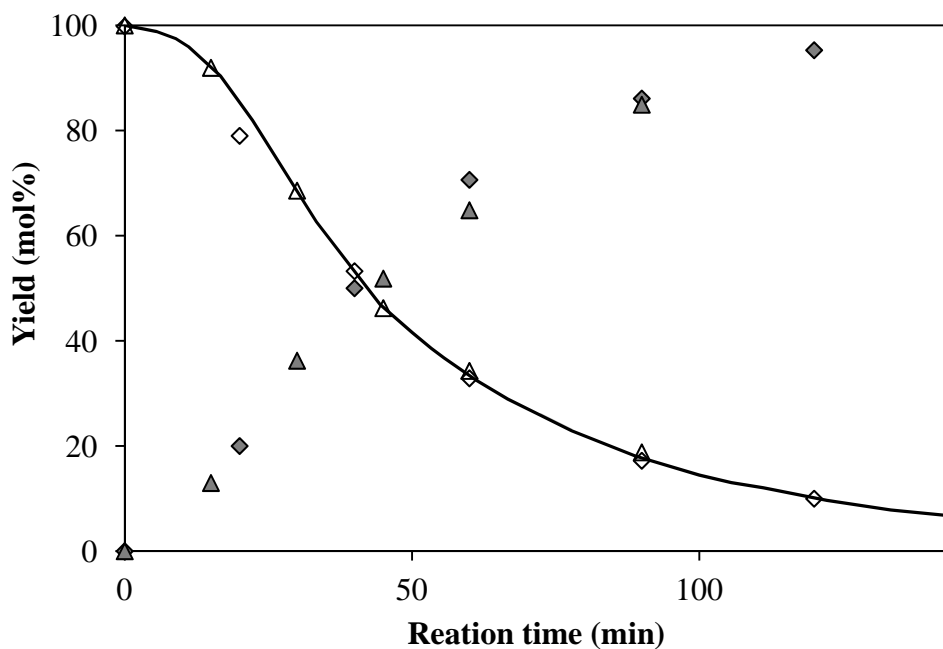


Fig. 2-43 Change in the mol% yields of GH-erythro and phenol at 160°C
 GH-erythro: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

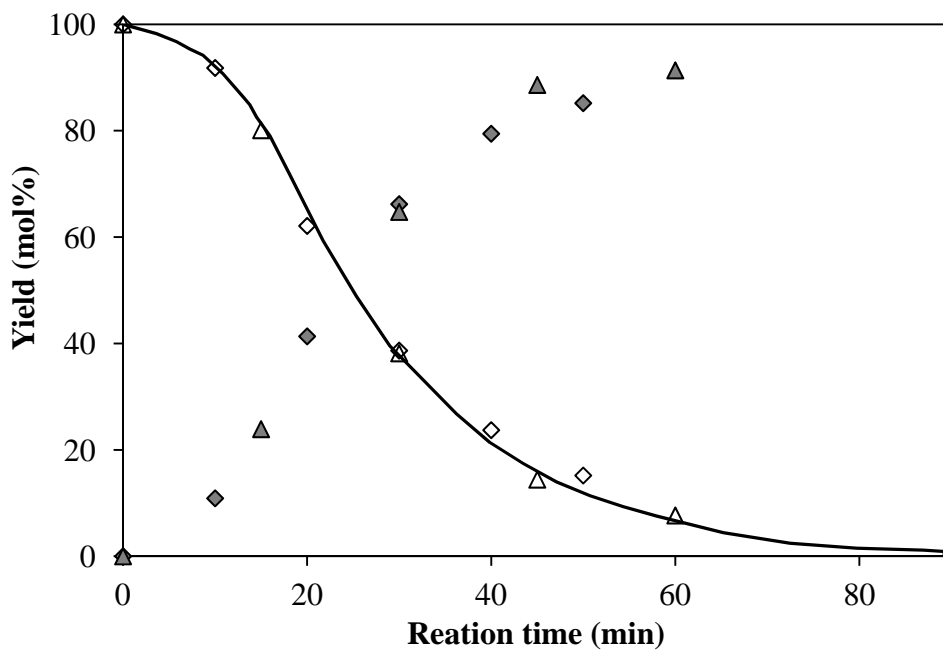


Fig. 2-44 Change in the mol% yields of GH-erythro and phenol at 170°C
 GH-erythro: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

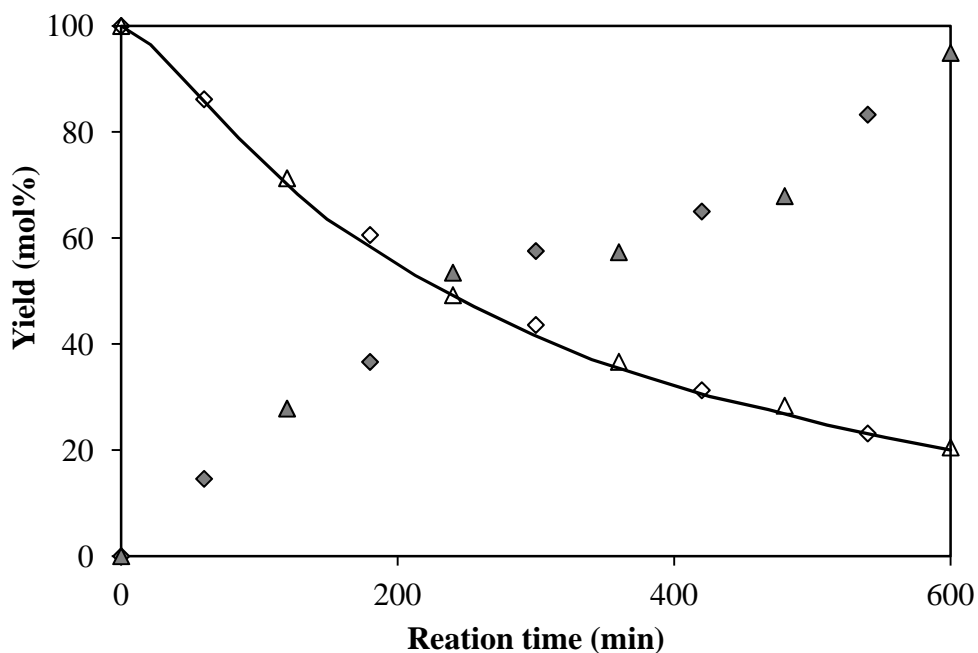


Fig. 2-45 Change in the mol% yields of GH-*threo* and phenol at 150°C
 GH-*threo*: ◇△ Phenol: ◆▲

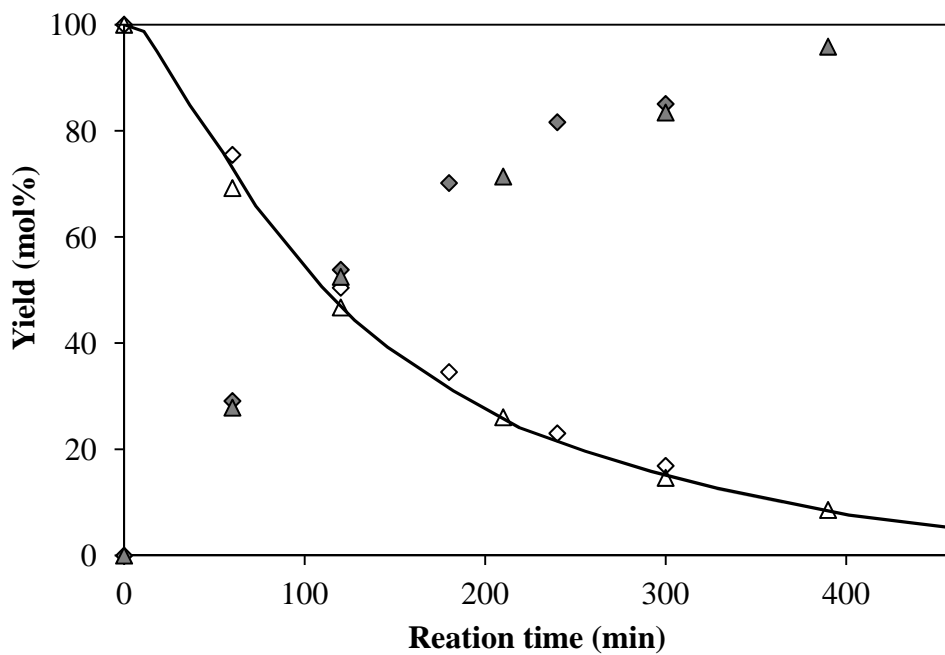


Fig. 2-46 Change in the mol% yields of GH-*threo* and phenol at 160°C
 GH-*threo*: ◇△ Phenol: ◆▲

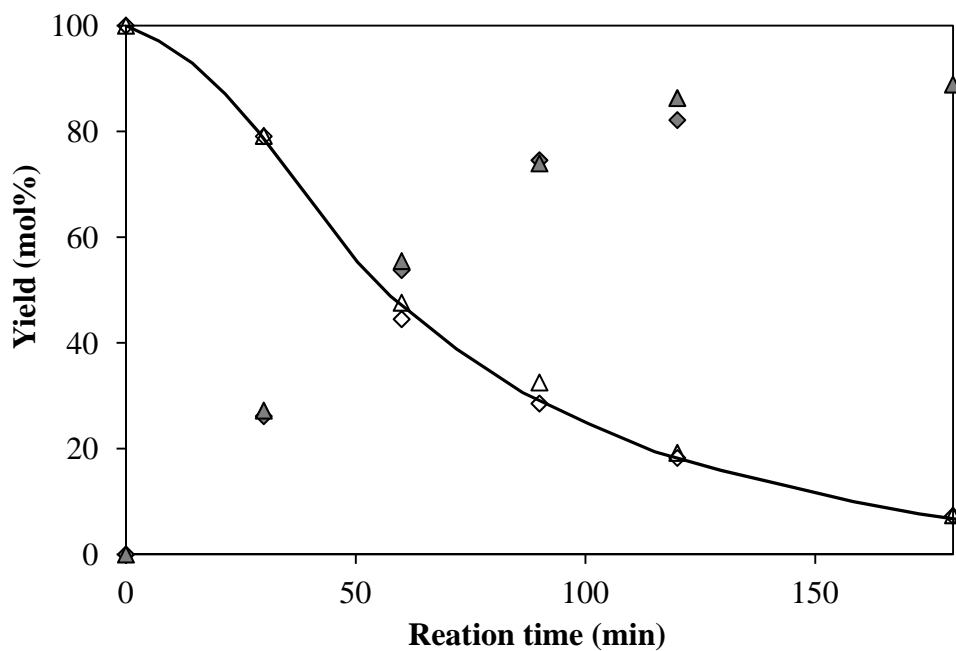


Fig. 2-47 Change in the mol% yields of GH-*threo* and phenol at 170°C
 GH-*threo*: ◇△ Phenol: ◆▲

2-3-3. 反応速度定数の算出

2-3-3-1. 出発物質消失に関する擬一次反応速度定数

Fig. 2-17 ~ Fig. 2-47 において、いくつかの所定の反応時間における出発物質 (S とする) の最適消失曲線上の残存濃度 ([S] とする) を読み取り、出発物質の初期濃度 ([S]₀ とする) との比 [S]₀/[S] の対数を、反応時間に対してプロットした (Fig. 2-48 ~ Fig. 2-57)。なお、このときの「反応時間」は、オートクレーブをオイルバスに投入してから氷冷するまでの時間に相当する。

このようにして作成したグラフは、用いたどの化合物についても、反応初期 (~約 10 分) においては直線性を示さなかったが、その後の期間では一つの直線として描かれたため、擬一次反応によく近似された。これは、反応開始直後は、オートクレーブ内部の温度が所定の温度まで達していなかったためである、と考えられる。このプロットが直線性を示した部分については、反応系が所定の温度に達しているとみなし、この部分の直線の傾きを擬一次反応速度定数 (k_{obs}) とした。Table 2-5 に、各モデル化合物の k_{obs} を示す。

この直線を外挿し、横軸との交点を T 分として、補正時間 $t' = t - T$ 分 ($t' \geq 0$) を定義すると、 t' はオートクレーブをオイルバスに浸漬したと同時に目的温度に到達したと仮定した場合に、この目的温度で反応が行われた期間に相当する。したがって、出発物質 S の残存濃度 [S] は、以下の式 (1) で表わされる。

$$-d[S]/dt' = k_{\text{obs}} [S] \quad \cdots \quad \text{式 (1)}$$

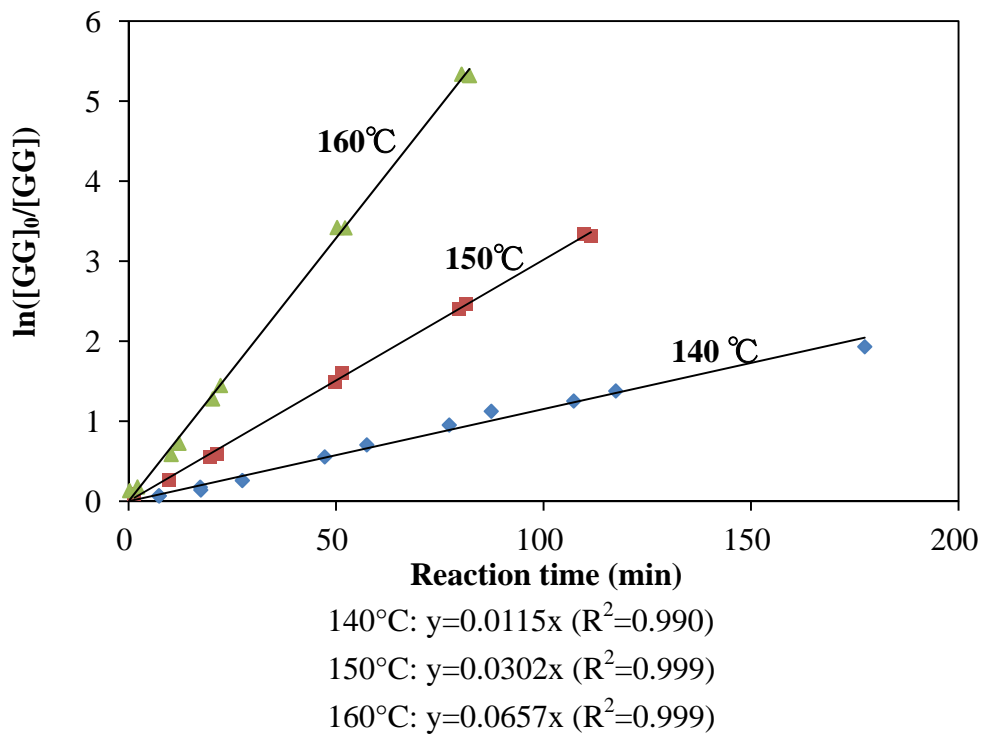


Fig. 2-48 Logarithmic plot for the disappearance of GG-erythro at 140, 150 and 160°C

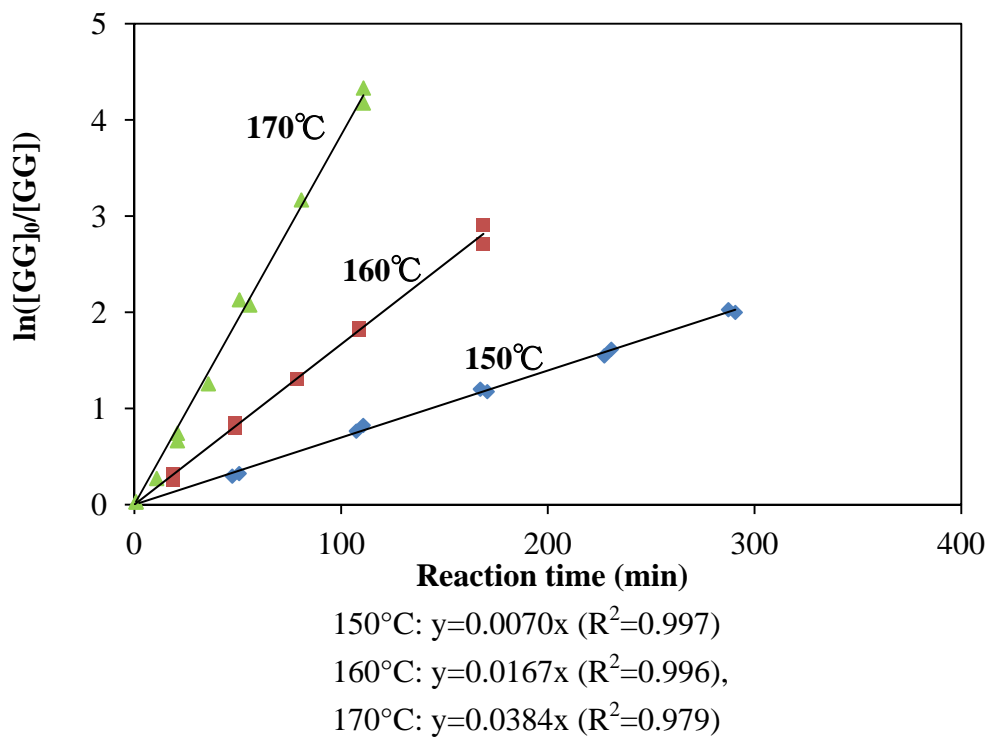


Fig. 2-49 Logarithmic plot for the disappearance of GG-threo at 150, 160 and 170°C

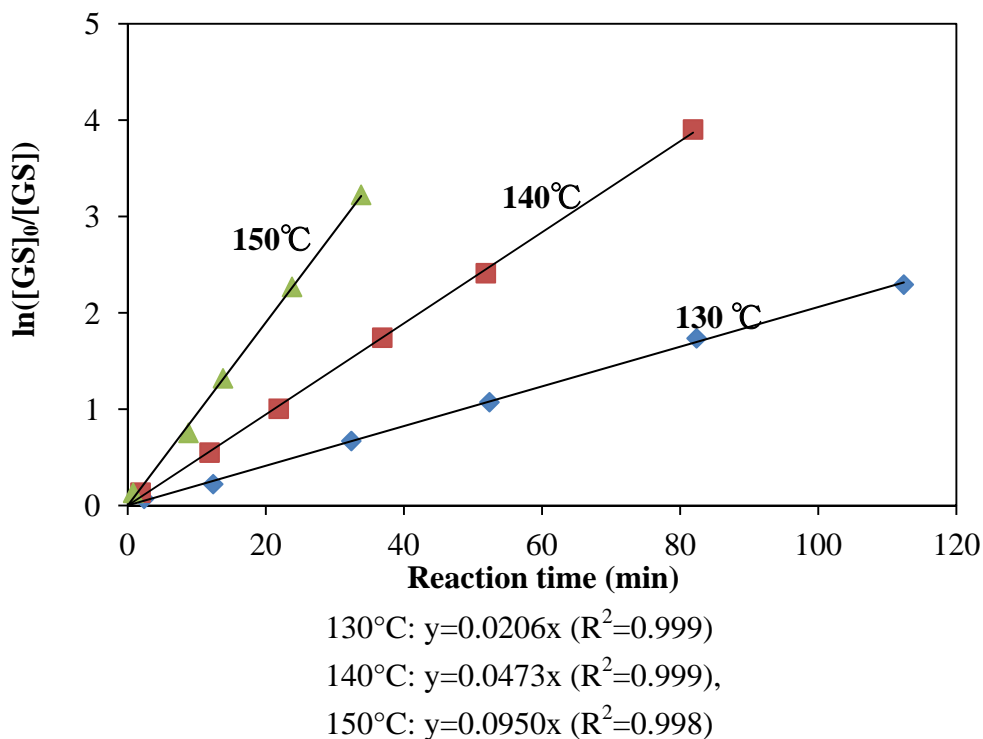


Fig. 2-50 Logarithmic plot for the consumption of GS-erythro at 130, 140 and 150°C

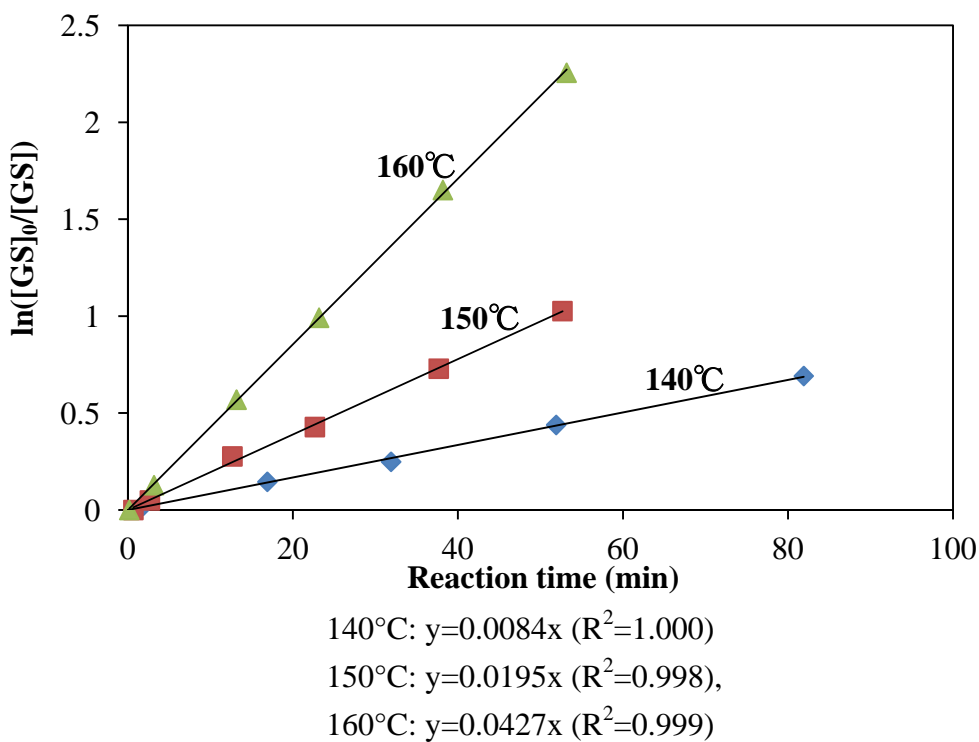


Fig. 2-51 Logarithmic plot for the consumption of GS-threo at 140, 150 and 160°C

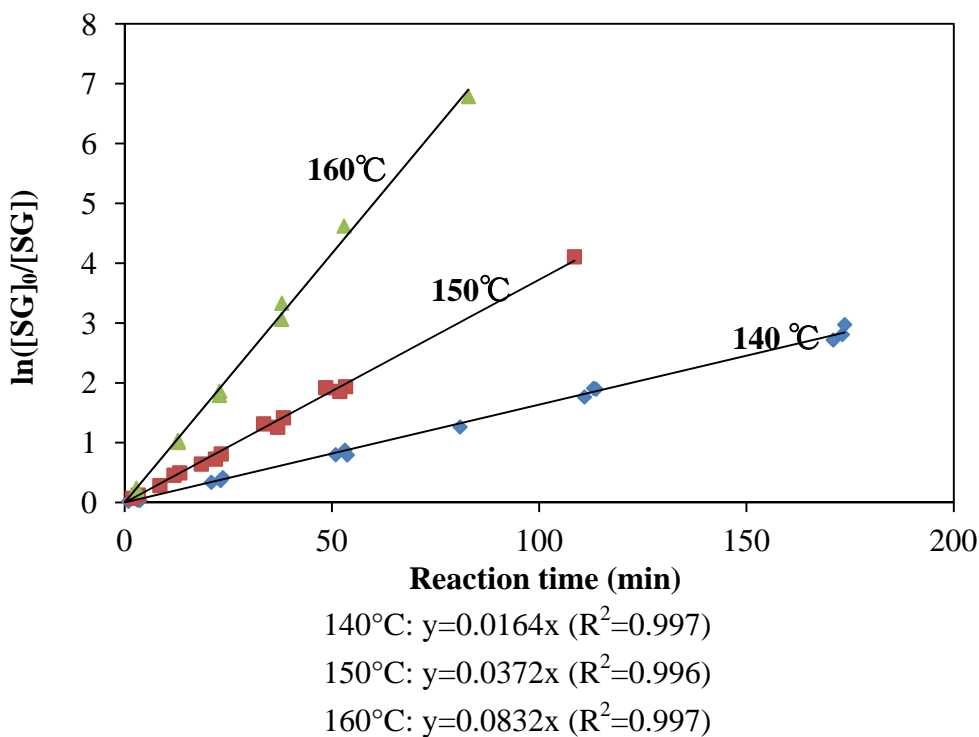


Fig. 2-52 Logarithmic plot for the disappearance of SG-erythro at 140, 150 and 160°C

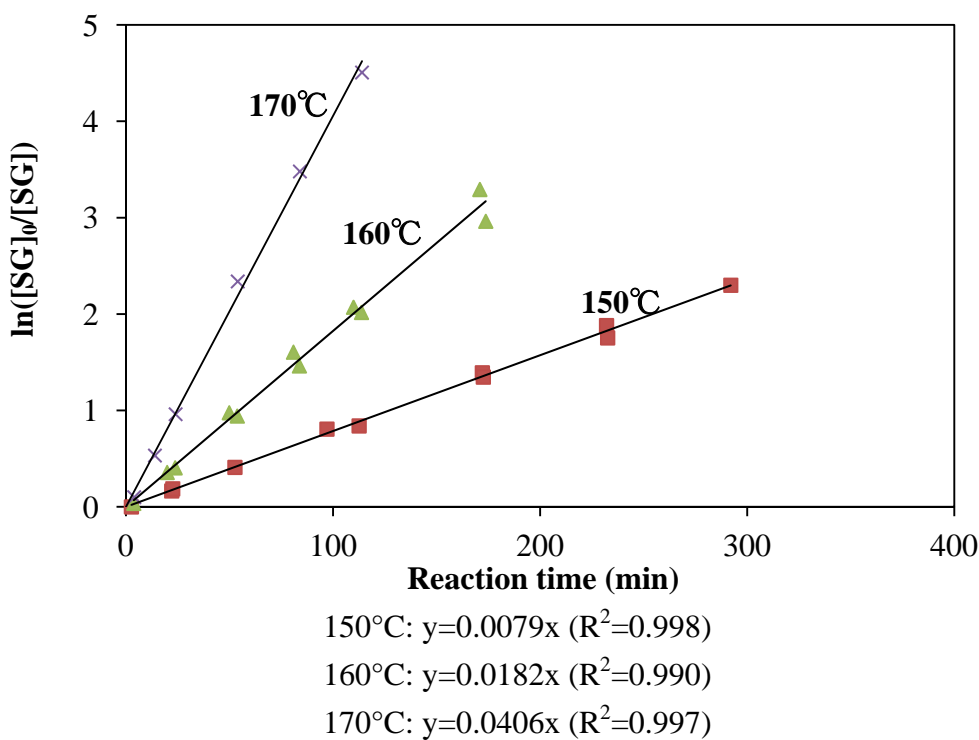


Fig. 2-53 Logarithmic plot for the disappearance of SG-threo at 150 160 and 170°C

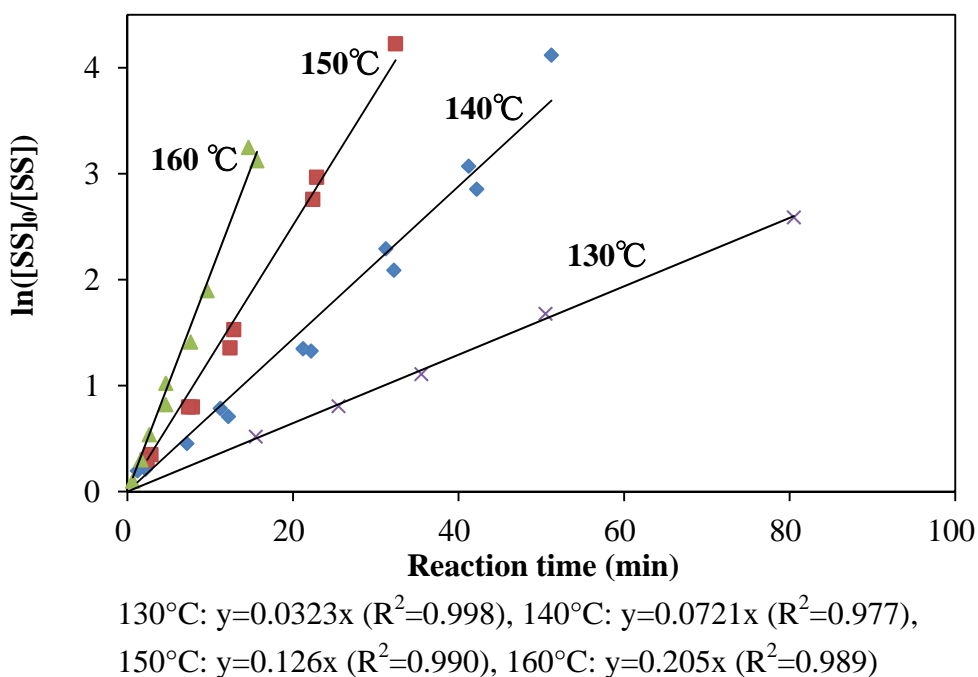


Fig. 2-54 Logarithmic plot for the disappearance of SS-erythro at 130, 140, 150 and 160°C

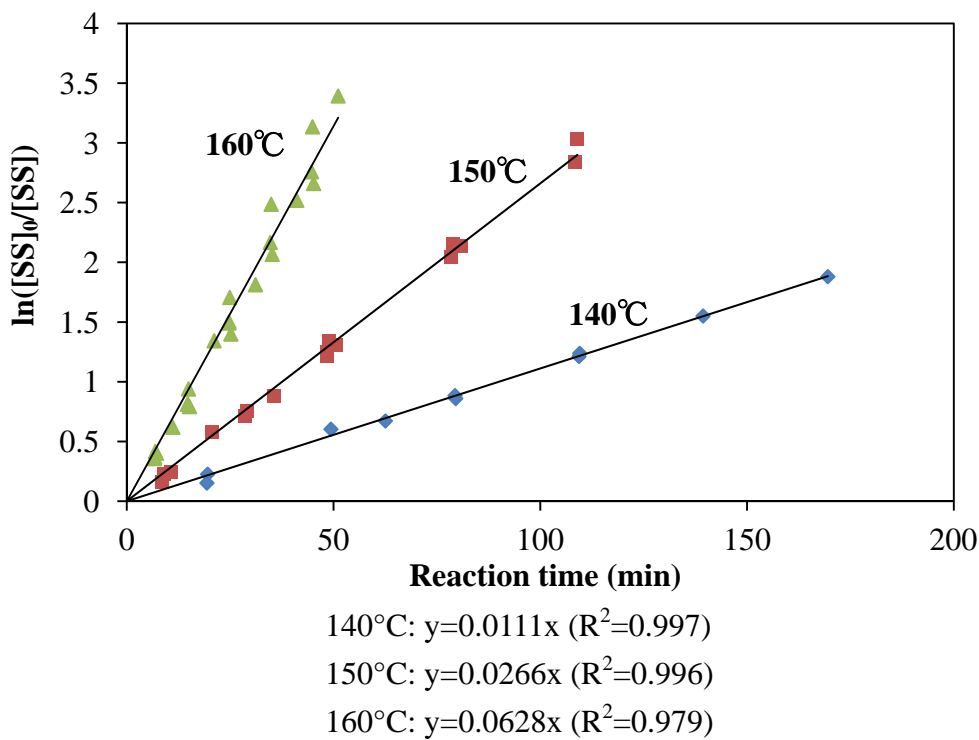


Fig. 2-55 Logarithmic plot for the disappearance of SS-threo at 140, 150 and 160°C

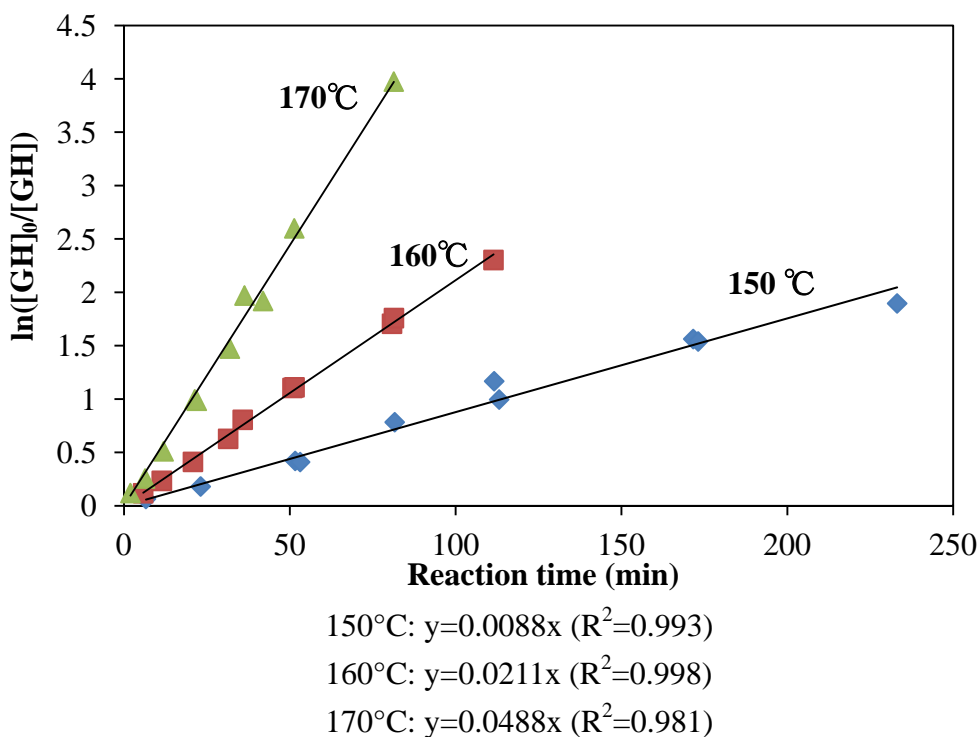


Fig. 2-56 Logarithmic plot for the disappearance of GH-erythro at 150, 160 and 170°C

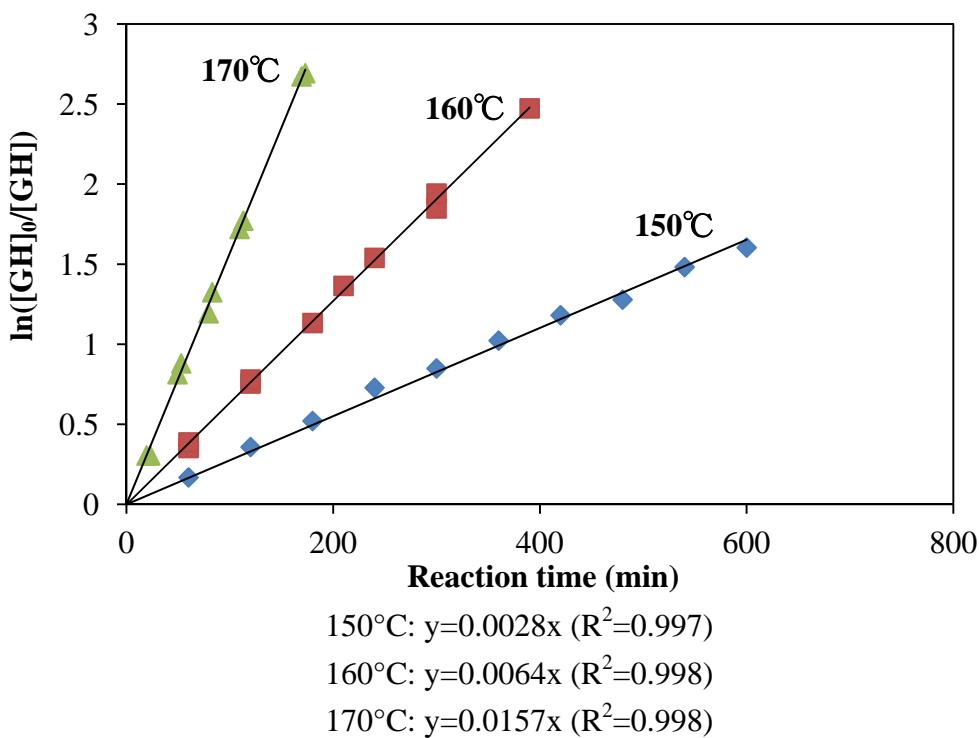


Fig. 2-57 Logarithmic plot for the disappearance of GH-threo at 150, 160 and 170°C

Table 2-5. List of pseudo-first-order reaction rate constant (k_{obs}) observed from the disappearances of the model compounds

Temp. (°C)	GG-erythro k_{obs}	GG-threo k_{obs}	GS-erythro k_{obs}	GS-threo k_{obs}
130	–	–	20.6	–
140	11.5	–	47.3	8.40
150	30.2	6.97	95.0	19.5
160	65.7	16.7	–	42.7
170	–	38.4	–	–

Temp. (°C)	SG-erythro k_{obs}	SG-threo k_{obs}	SS-erythro k_{obs}	SS-threo k_{obs}	GH-erythro k_{obs}	GH-threo k_{obs}
130	–	–	32.3	–	–	–
140	16.4	–	72.1	11.1	–	–
150	37.2	7.86	126	26.6	8.78	2.75
160	83.2	18.2	205	62.8	21.1	6.35
170	–	40.6	–	–	48.8	15.7

2-3-3-2. B 環由来フェノール性化合物生成に関する速度定数の算出

B 環由来のフェノール性化合物生成に関する速度定数を、以下のように求めた。出発物質 S の β -O-4 結合開裂によって生成するフェノール性化合物を P、そして、その濃度を [P] とし、P の生成に関する速度定数を k_p とすると、P の生成速度は、式 (2) で表わせる。式 (1) を解くと、式 (3) が得られ、式 (3) を式 (2) に代入して解くと、式 (4) が得られる。式 (4) を変形すると、式 (5) となるため、左辺の $k_{obs}[P]/[S]_0$ を縦軸、そして、右辺の $1-\exp(-k_{obs} \cdot t)$ を横軸としてプロットした場合に描ける直線の傾きとして、 k_p を算出することができる。

なお、出発物質が GG および SG の場合には P は guaiacol、GS および SS の場合には P は syringol、そして、GH の場合には P は phenol である。

式 (5) に基づいたプロットおよびその近似直線を Fig. 2-58 ~ Fig. 2-67 に、算出した k_p および k_p/k_{obs} を Table 2-6 にそれぞれ示す。 k_p/k_{obs} は、理論上 1 以下となり、プロットが直線性を示し、傾きが 1 未満の場合は、各フェノール性化合物が、出発物質の消失に対して、ある一定の割合で生成したことを示す。直線ではなく上に凸の曲線となる場合には、生成したフェノール性化合物が、系中の酸素によって、あるいは、他の有機物との反応によって、消失したことを示唆する、と考えられる。Table 2-6 に示す k_p/k_{obs} の値は、GG、SS および GH では、*erythro* 体・*threo* 体共に多くの場合 0.9 ~ 1.1 であったことから、各フェノール性化合物は、それらのお出発物質の消失に対して、定量的に生成したと考えることができる。また、 k_p/k_{obs} の値が、0.8 未満であった GS および SG についても、

$$d[P]/dt=k_P[S] \quad \cdots \quad \text{式 (2)}$$

$$[S]=[S]_0 \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t') \quad \cdots \quad \text{式 (3)}$$

$$[P]=[S]_0(k_P/k_{\text{obs}})\{1-\exp(-k_{\text{obs}} \cdot t')\} \quad \cdots \quad \text{式 (4)}$$

$$k_{\text{obs}}[P]/[S]_0=k_P\{1-\exp(-k_{\text{obs}} \cdot t')\} \quad \cdots \quad \text{式 (5)}$$

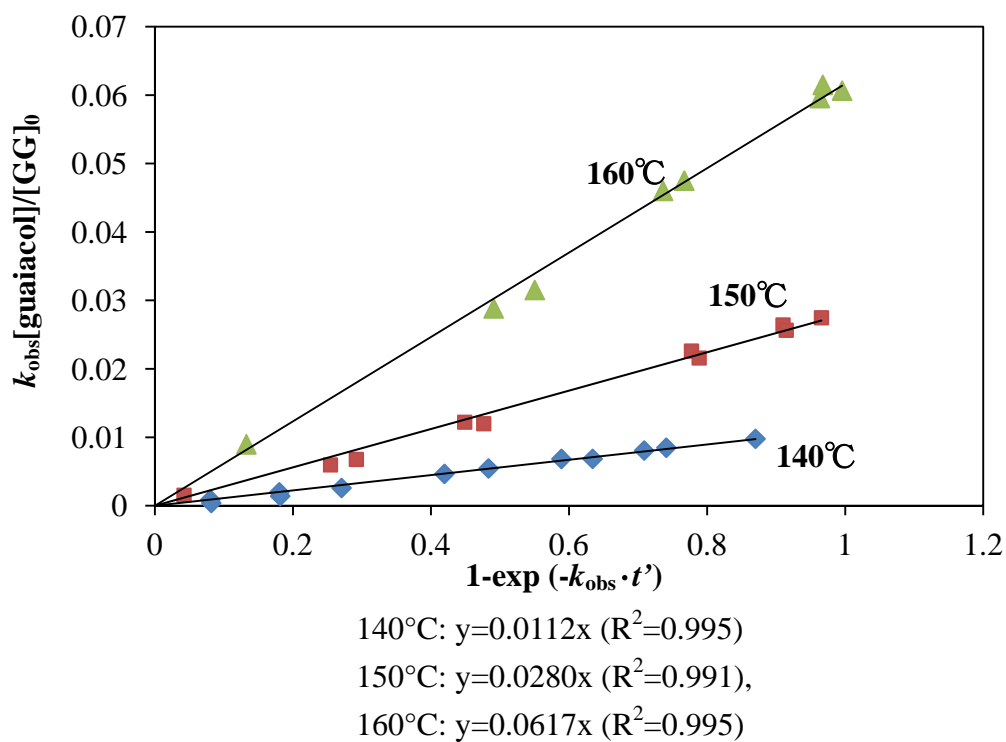


Fig. 2-58 Plot for the formation of guaiacol in the reaction of GG-*erythro* at 140, 150, and 160°C

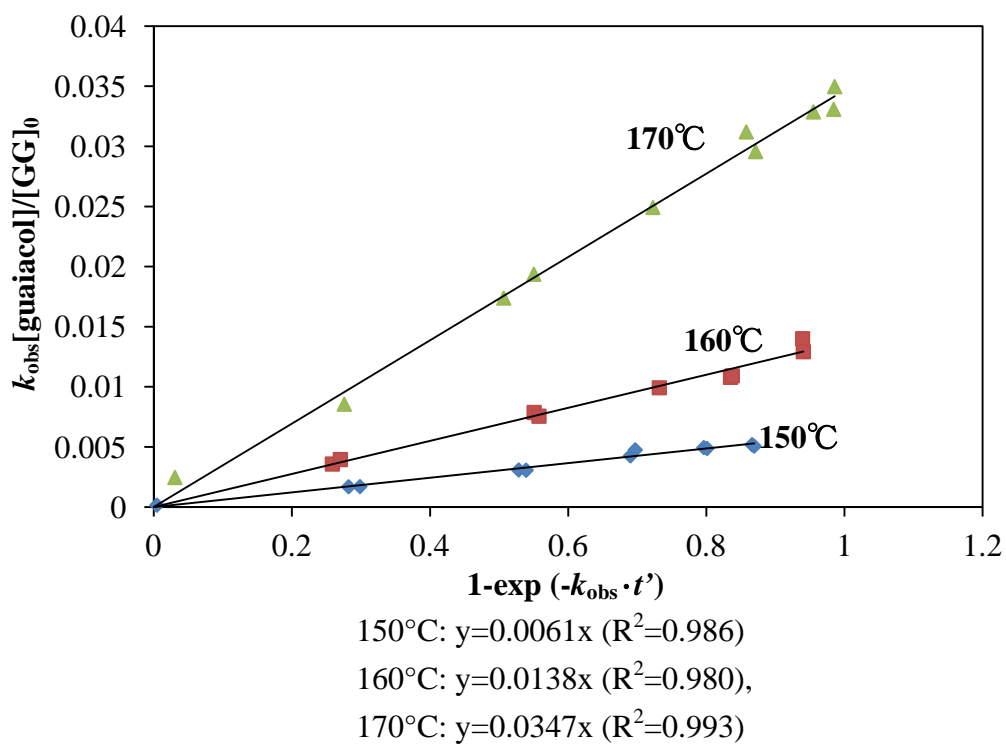


Fig. 2-59 Plot for the formation of guaiacol in the reaction of GG-*threo* at 150, 160, and 170°C

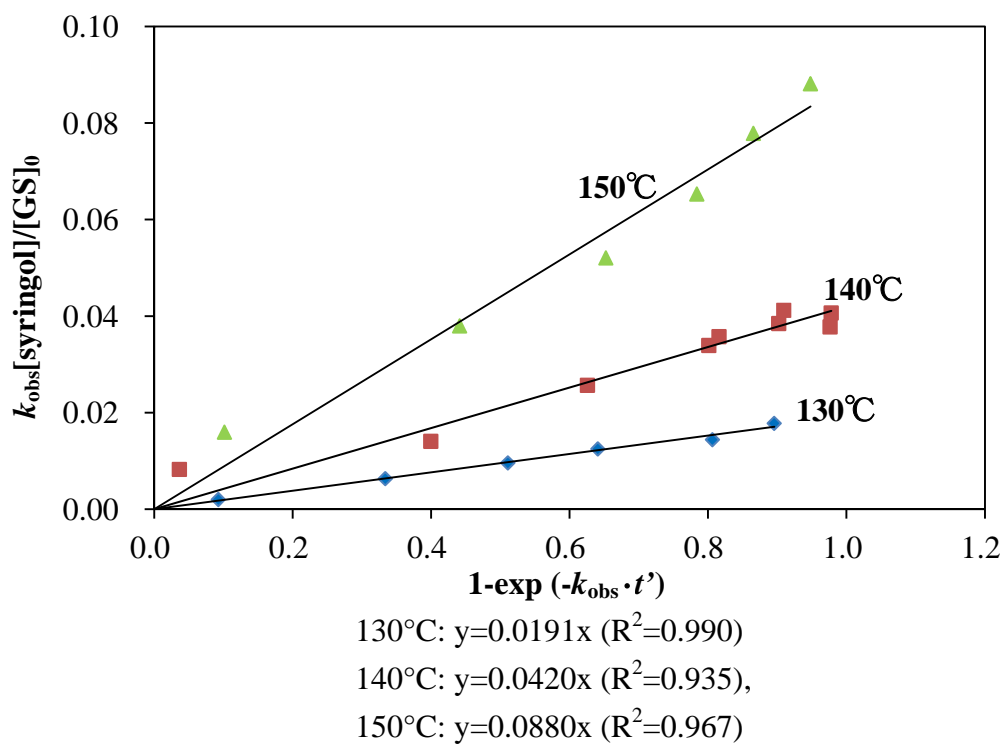


Fig. 2-60 Plot for the formation of syringol in the reaction of GS-*erythro* at 130, 140, and 150°C

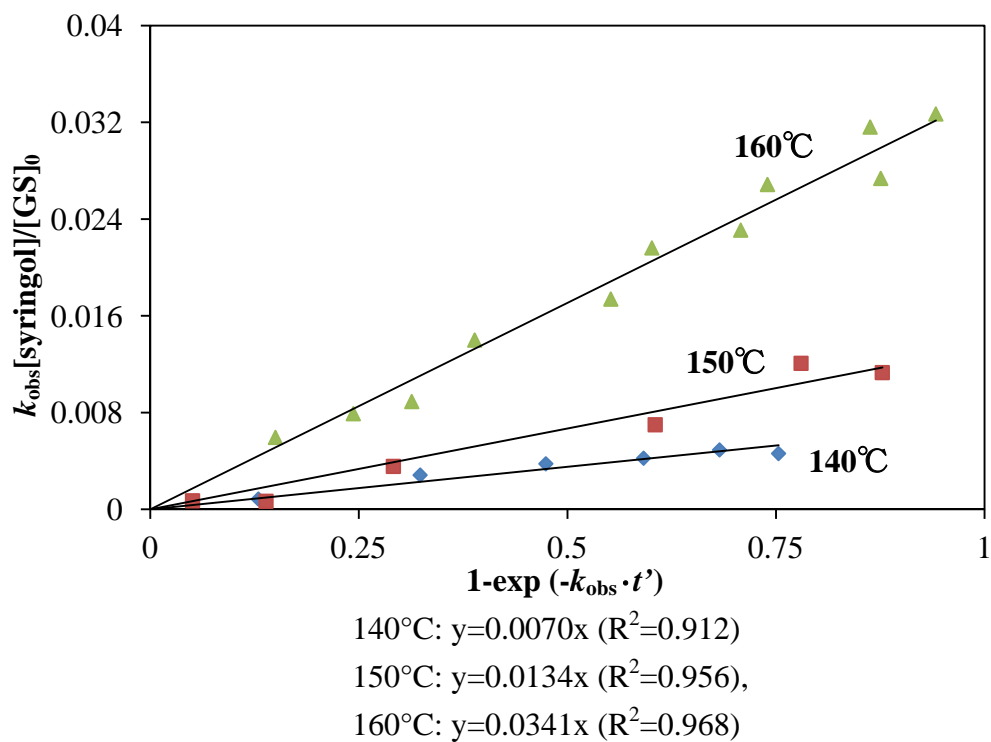


Fig. 2-61 Plot for the formation of syringol in the reaction of GS-*threo* at 140, 150, and 160°C

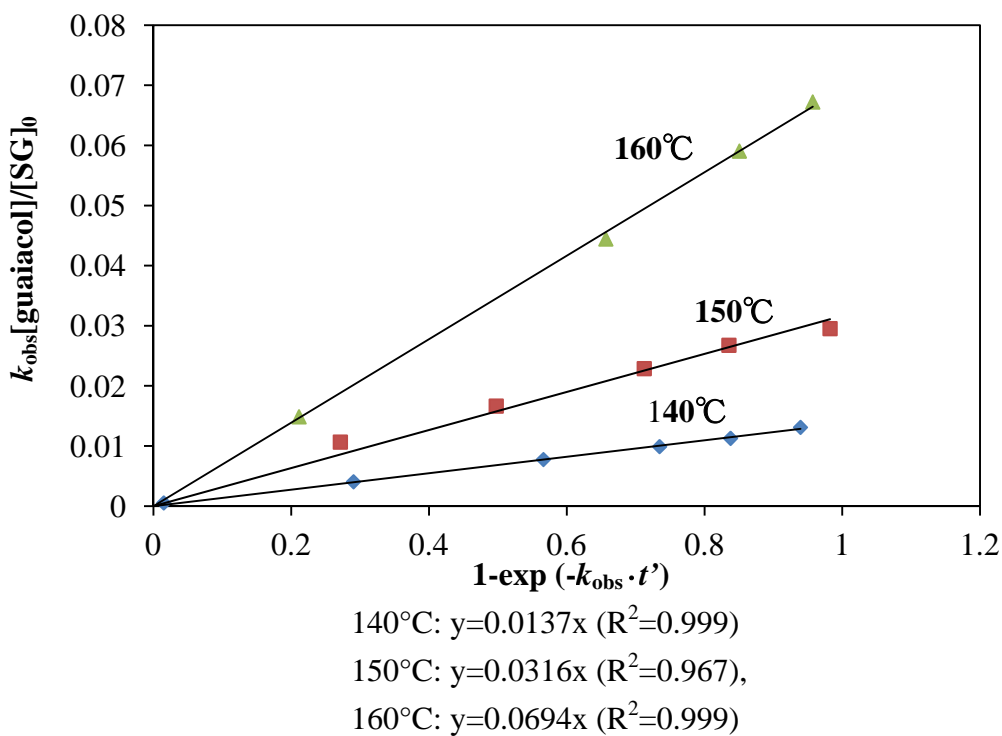


Fig. 2-62 Plot for the formation of guaiacol in the reaction of SG-*erythro* at 140, 150, and 160°C

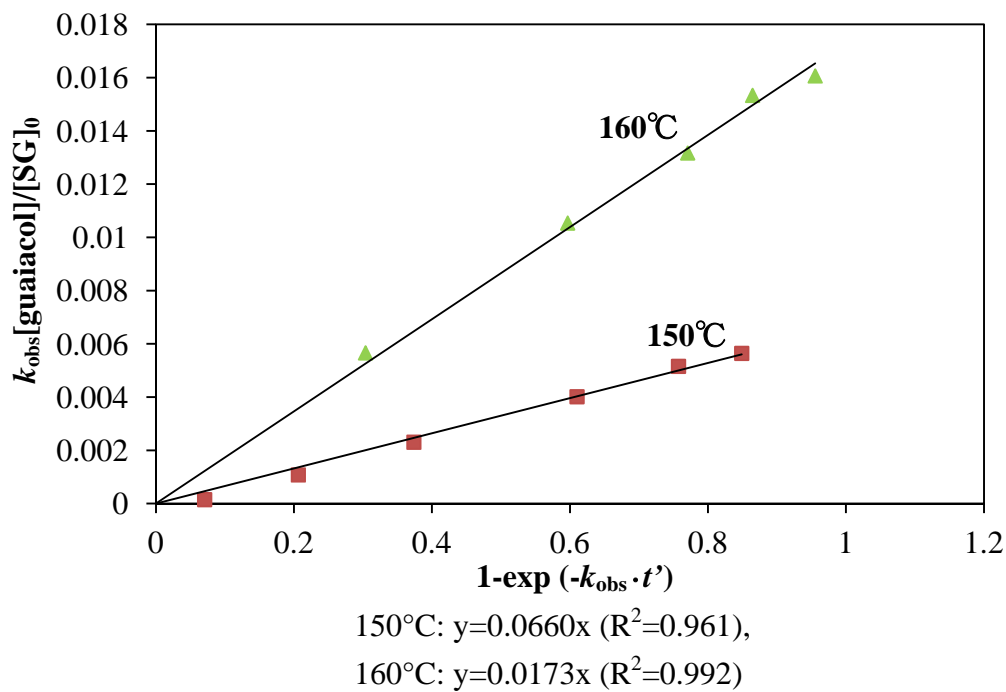


Fig. 2-63 Plot for the formation of guaiacol in the reaction of SG-*threo* at 150, 160, and 160°C

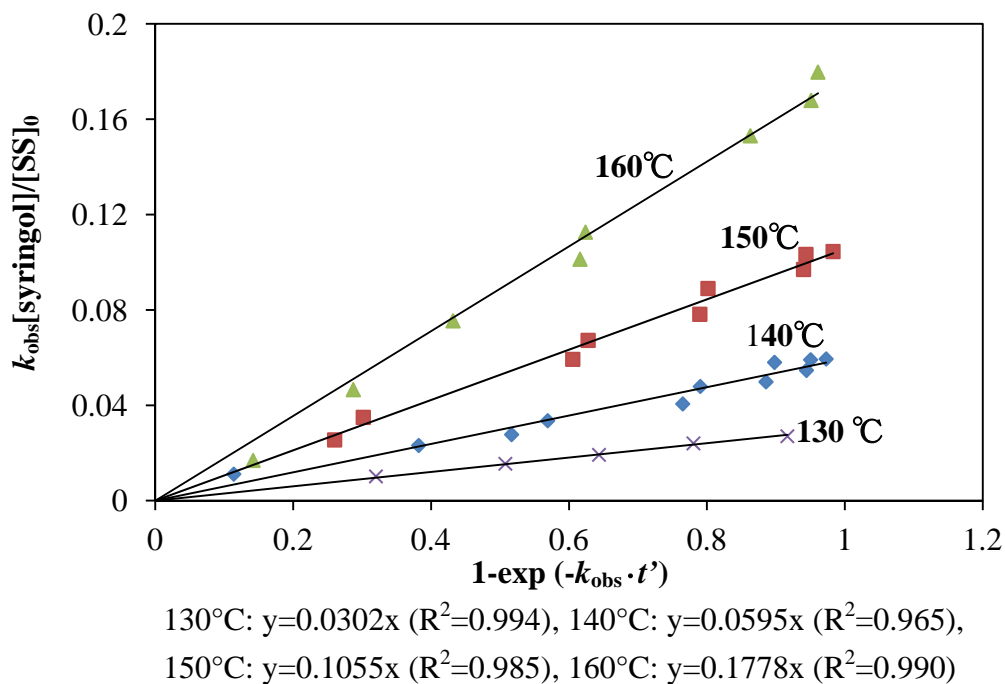


Fig. 2-64 Plot for the formation of syringol in the reaction of SS-*erythro* at 130, 140, 150 and 160°C

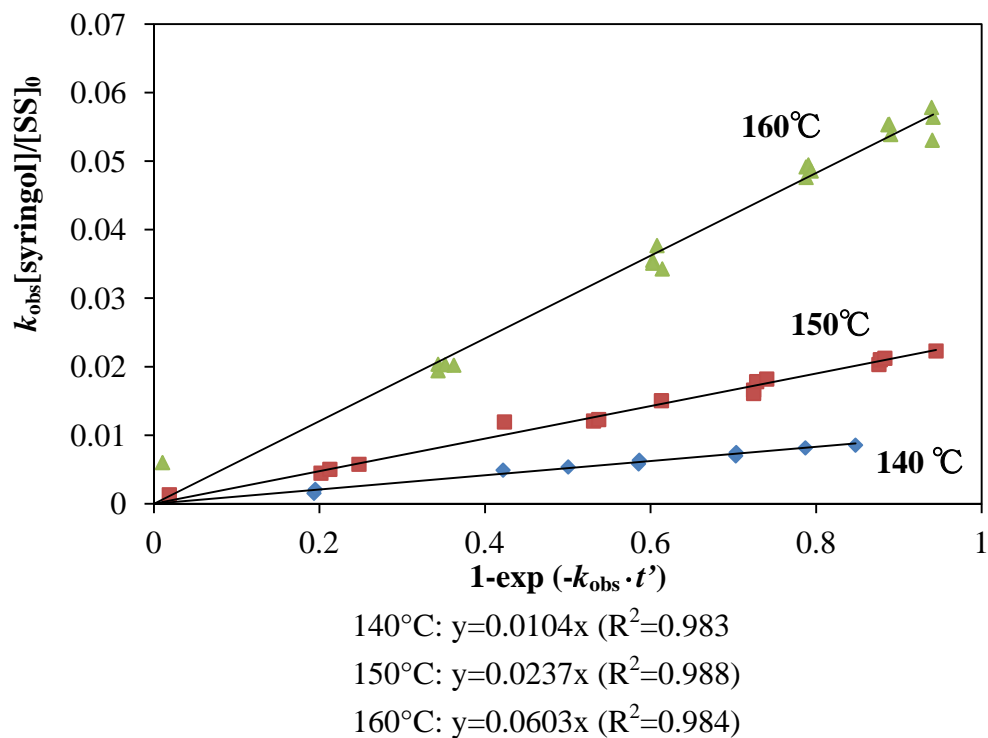


Fig. 2-65 Plot for the formation of syringol in the reaction of SS-*threo* at 140, 150, and 160°C

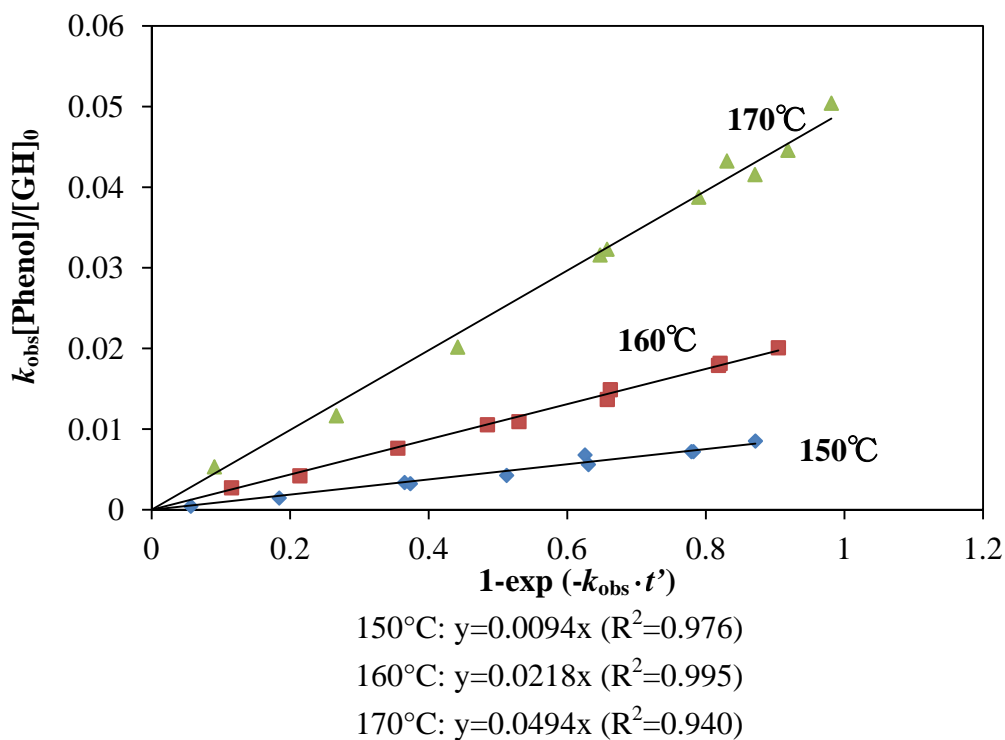


Fig. 2-66 Plot for the formation of syringol in the reaction of GH-erythro at 150,160, and 10°C

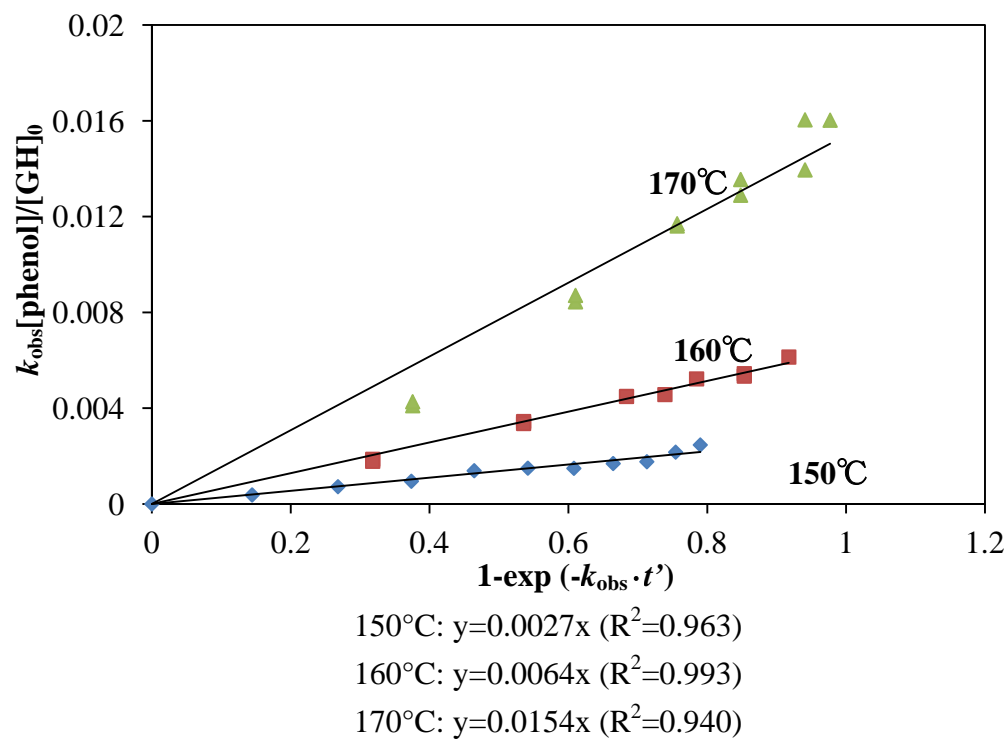


Fig. 2-67 Plot for the formation of syringol in the reaction of GH-threo at 150,160, and 10°C

Table 2-6 List of the rate constants k_P for the formation of the phenolic compounds and the values of the ratio k_P/k_{obs}

Temp. (°C)	<i>GG-erythro</i>		<i>GG-threo</i>		<i>GS-erythro</i>		<i>GS-threo</i>	
	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}
130	–	–	–	–	19.1	0.93	–	–
140	11.2	0.97	–	–	42.0	0.89	7.03	0.84
150	28.0	0.93	6.09	0.87	88.0	0.93	13.4	0.68
160	61.7	0.94	13.8	0.83	–	–	34.1	0.80
170	–	–	34.7	0.90	–	–	–	–

Temp. (°C)	<i>SG-erythro</i>		<i>SG-threo</i>		<i>SS-erythro</i>		<i>SS-threo</i>	
	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}
130	–	–	–	–	30.2	0.93	–	–
140	13.7	0.84	–	–	59.5	0.83	10.4	0.94
150	31.6	0.85	6.60	0.84	106	0.84	23.7	0.89
160	69.4	0.83	17.3	0.95	178	0.87	60.3	0.96
170	–	–	–	–	–	–	–	–

	<i>GH-erythro</i>		<i>GH-threo</i>	
	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}
130	–	–	–	–
140	–	–	–	–
150	9.41	1.07	2.75	1.00
160	21.8	1.03	6.40	1.01
170	49.4	1.01	15.4	0.98

2-3-3-3. アレニウスプロットの作成と反応速度定数の算出

それぞれのモデル化合物の擬一次反応速度定数 k_{obs} からアレニウスプロットを作成し (Fig. 2-68)、これらからモデル化合物それぞれについて、アレニウスの活性化エネルギー E_a および頻度因子 A を求めた。これらの定数からアレニウスの式 (6) を用いて、各温度における反応速度定数 k を、算出した。これらの k を、Table 2-7 に示す。

$$k = A \cdot \exp\{-E_a/(RT)\} \cdots \text{式 (6)}$$

R: 気体定数 ($8.31 \text{ k m}^2 \text{ s}^{-2} \text{ K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) , T: 絶対温度, (K)

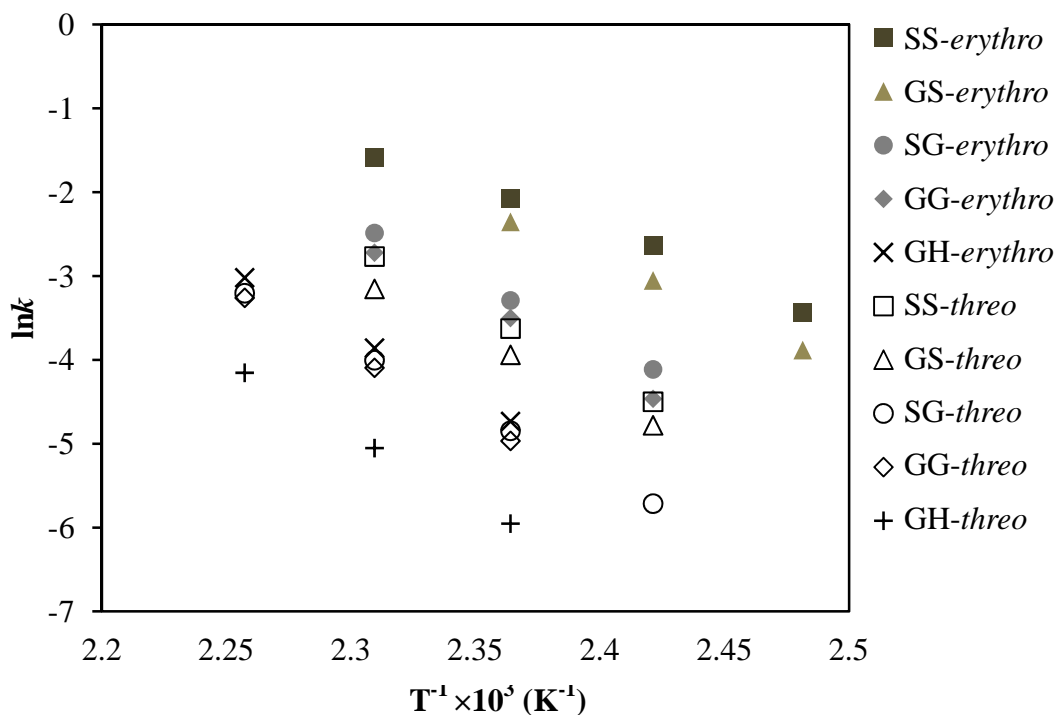


Fig. 2-68 Arrhenius's plots for GG, GS, SG, SS, and GH in the alkaline cooking processes

Table 2-7 List of the rate constants (k) and Arrhenius's parameters (E_a and A) of the model compounds under alkaline cooking conditions

Temp. (°C)	GG		GS		SG		SS		GH	
	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>
130	4.63	1.07	20.9	3.51	6.80	1.31	34.7	4.37	1.34	0.360
140	11.8	2.79	45.8	8.42	16.3	3.29	65.8	11.1	3.51	0.985
k^a 150	28.8	6.96	96.7	19.4	37.5	7.90	121	26.9	8.80	2.58
160	67.4	16.7	197	42.8	82.9	18.2	217	62.6	21.1	6.48
170	152	38.4	389	91.5	177	40.5	378	140	48.8	15.6
E_a^b	130	133	108	121	121	129	88.6	129	133	140
A^c	294	166	233	16.4	30.2	60.5	0.0108	127	265	509

^a units: $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. ^b units: kJ mol^{-1} . ^c units: $\times 10^{12} \text{ min}^{-1}$

2-3-4. 考察

GG、GS、SG、SS、および GH について、それぞれのジアステレオマー間の k は、130~170°C において常に *threo* 体 < *erythro* 体であった。そして、各モデル化合物の *threo* 体に対する *erythro* 体の k 比は、 $k_{GG-erythro}/k_{GG-threo} = 4.3 \sim 4.0$ (130°C, 170°C の順)、 $k_{GS-erythro}/k_{GS-threo} = 6.0 \sim 4.3$ 、 $k_{SG-erythro}/k_{SG-threo} = 5.4 \sim 4.3$ 、 $k_{SS-erythro}/k_{SS-threo} = 8.0 \sim 2.7$ 、そして $k_{GH-erythro}/k_{GH-threo} = 3.7 \sim 3.1$ であり、いずれの場合も反応温度の上昇に伴って、小さくなった (Table 2-8)。第 1 章に記述したように、Miksche らは GG を用いたアルカリ蒸解処理によって、 β -O-4 結合の開裂は、*erythro* 体が *threo* 体の約 4 倍速いことを、報告した⁵⁾。しかし、記載した $k_{erythro}/k_{threo}$ の値からわかるように、この 4 倍という値に、GG の場合にはほぼ一致するが、芳香核として *p*-ヒドロキシフェニル核またはシリングル核を持つその他の化合物については、 $k_{erythro}/k_{threo}$ は、必ずしも 4 になるとは限らず、反応温度に依存して広範な値をとり、温度が高いほど小さくなることが、示された (Table 2-8)。そして、各モデル化合物の $k_{erythro}/k_{threo}$ の値は、モデル化合物の芳香核構造の影響も大きく受けることが、明らかになった。SS の場合には、 $k_{erythro}/k_{threo}$ が温度に伴って大きく変化し、130°C では 7.9 であるが、170°C では 2.7 であった。また、GH の場合にはどの温度下でも 4 より小さく、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核の場合には、グアイアシル核の場合と比較すると、*erythro* 体と *threo* 体の差が小さくなることが、明らかになった。このように、Miksche らの知見は、グアイアシル核のみを持つモデル化合物以外には、適用できないことが、示された。

erythro 体が *threo* 体よりも速く分解する理由として可能な説明については、1-4-2. に記述した。Table 2-8 からわかるように、どのモデル化合物の場合でも、

130°C ~ 170°C のいずれの反応温度条件下においても、*erythro* 体は *threo* 体よりもその β -O-4 結合が速く開裂したが、温度の上昇に伴って、この速度の差は小さくなった。これは、高温の反応条件下では、*threo* 体についても、 C_{α} - C_{β} 間の結合が回転して、 β -O-4 結合の開裂に必要なアンチ配座 (Fig. 1-14, Newman 投影図) を取るために十分なエネルギーを持つ分子が増加したためである、と推測される。

ここで、芳香核構造が β -O-4 結合の開裂速度に及ぼす影響について、詳しく考察する。まず、A 環がグアイアシル核である GH、GG、および GS についての k の比較を行い、B 環の構造の相違が及ぼす影響について、考察する。この場合、*erythro* 体および *threo* 体共に $k_{GH} < k_{GG} < k_{GS}$ であり (Table 2-7)、B 環としてシリングル核を持つ場合に、 β -O-4 結合の開裂が最も速かった。B 環上のメトキシ基の β -O-4 結合の開裂速度への影響をより明確にするため、GH を基準として、GG および GS の k を k_{GH} との比で表わすと、*erythro* 体同士の比で $k_{GG}/k_{GH} = 3.5$ (130°C) ~ 3.1 (170°C) (これ以降は、130°C と 170°C における値をこの順に記す) および $k_{GS}/k_{GH} = 16 \sim 8.0$ であり、全ての条件下で k_{GS}/k_{GH} は k_{GG}/k_{GH} の 2 倍よりも大きかった (Table 2-9)。*threo* 体同士の比でも $k_{GG}/k_{GH} = 3.0 \sim 2.5$ および $k_{GS}/k_{GH} = 10 \sim 5.9$ で、同様の傾向であった (Table 2-9)。したがって、一個目よりも二個目のメトキシ基の存在の効果の方が、すなわち、*p*-ヒドロキシフェニル核からグアイアシル核へよりも、グアイアシル核からシリングル核への構造変化の効果の方が、大きく現れることが、示された。また、A 環がシリングル核である SG および SS についての k の比較を行い、同様に B 環の構造の影響を考察すると、*erythro* 体および *threo* 体共に $k_{SG} < k_{SS}$ であり (Table 2-7)、また、 k_{SS}/k_{SG} の *erythro* 体同士の比は 5.1 ~ 2.1、そして、*threo* 体同士の比は 3.3 ~ 3.5 であった (Table 2-10)。なお、 k_{SS}/k_{SG} の *threo* 体同士

の比は、130°C で 3.3、170°C で 3.5 であり、温度上昇に伴って大きくなった。この挙動の原因は不明であるが、他の化合物と異なっており、興味深い。以上のことから、B 環上のメトキシル基が反応速度を大きくする効果は、A 環の種類にかかわらず発現することが、示された。

次に、B 環がグアイアシル核である GG および SG についての k の比較を行い、A 環の構造の相違が及ぼす影響について、考察する。この場合、*erythro* 体および *threo* 体共に $k_{GG} < k_{SG}$ であり (Table 2-7)、 k_{SG}/k_{GG} の値は *erythro* 体同士で、1.5 ~ 1.2、そして、*threo* 体同士で 1.2 ~ 1.1 であった (Table 2-10)。一方、B 環がシリングル核である GS および SS についての k の比較では、 k_{SS}/k_{GS} の値は *erythro* 体同士では 1.7 ~ 0.97 であり (Table 2-10)、ほとんどの場合について $k_{GS} < k_{SS}$ であるが、反応温度の上昇に伴ってこの比の値は小さくなり、170°C では、計算上 GS の方が SS よりも速く消失することが、予測された。これに対して、*threo* 体同士では $k_{SS}/k_{GS} = 1.3 \sim 1.5$ であり (Table 2-10)、この比の場合、温度が高いほど大きくなった。このように、A 環がシリングル核であることの効果は、B 環の種類にかかわらず発現することが、明らかになった。

A 環としてシリングル核が存在する場合と、B 環としてこれが存在する場合の効果を比較するため、 k_{GS}/k_{GG} と k_{SG}/k_{GG} を算出すると (Table 2-10)、*erythro* 体および *threo* 体共に、常に $k_{GS}/k_{GG} < k_{SG}/k_{GG}$ であった。したがって、シリングル核の存在が β -O-4 結合の開裂反応を促進する効果は、シリングル核が A 環として存在する場合よりも B 環として存在する場合に、より強く現れることが、示された。

Table 2-8 Ratio of the rate constants (k) of the *erythro* isomers to those of the *threo* isomers

Temp. (°C)	$k_{erythro}/k_{threo}$				
	GG	GS	SG	SS	GH
130	4.28	5.96	5.36	7.94	3.72
140	4.19	5.44	5.06	5.96	3.56
150	4.11	4.99	4.79	4.52	3.41
160	4.03	4.60	4.55	3.47	3.26
170	3.96	4.25	4.33	2.70	3.13

Table 2-9 Ratio of the rate constants (k) of GG, GS, SG, or SS to those of GH

Temp. (°C)	k_{GG}/k_{GH}		k_{GS}/k_{GH}		k_{SG}/k_{GH}		k_{SS}/k_{GH}	
	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>
130	3.46	2.97	15.6	9.75	5.07	3.64	25.9	12.1
140	3.36	2.83	13.1	8.55	4.64	3.34	18.8	11.3
150	3.27	2.70	11.0	7.52	4.26	3.06	13.8	10.4
160	3.19	2.58	9.34	6.60	3.93	2.81	10.3	9.66
170	3.11	2.46	7.97	5.87	3.63	2.60	7.75	8.97

Table 2-10 Ratio of the rate constants (k) of SS to those of SG (A-ring is S), SG to those of GG (B-ring is G), and SS to those of GS (B-ring is S), and GS to GG, and SS to GG

Temp. (°C)	k_{SS}/k_{SG}		k_{SG}/k_{GG}		k_{SS}/k_{GS}	
	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>
130	5.10	3.34	1.47	1.22	1.66	1.25
140	4.04	3.37	1.38	1.18	1.44	1.32
150	3.23	3.41	1.30	1.14	1.25	1.39
160	2.62	3.44	1.23	1.09	1.10	1.46
170	2.14	3.46	1.16	1.05	0.97	1.53

Temp. (°C)	k_{GS}/k_{GG}		k_{SS}/k_{GG}	
	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>
130	4.54	3.26	7.51	4.04
140	3.89	3.00	5.59	3.93
150	3.36	2.77	4.21	3.83
160	2.92	2.56	3.22	3.74
170	2.56	2.38	2.49	3.65

2-4. 本章の結論

- β -O-4 結合開裂に関する k について、130~170°C での全てのモデル化合物の反応において、*erythro* 体の方が *threo* 体よりも大きかったが、 $k_{erythro}/k_{threo}$ の値は、反応温度の上昇に伴って小さくなった。
- Miksche らの提案した「 β -O-4 結合の開裂は、*erythro* 体が *threo* 体の約 4 倍速い」という知見は、グアイアシル核のみを持つモデル化合物については適用できるが、グアイアシル核以外の芳香核を持つ化合物については、必ずしも適用できないことが、明らかになった。
- β -O-4 結合開裂速度について、各モデル化合物の同一ジアステレオマー間の比較では、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核であるよりもグアイアシル核が、グアイアシル核であるよりもシリリングル核である方が、これが大きかった。また、A 環がグアイアシル核であるよりもシリリングル核である方が、これが大きかった。このように、芳香核上にメトキシ基が存在すると、これが A 環上であるか B 環上であるかにかかわらず、 β -O-4 結合開裂速度を大きくした。
- 芳香核上のメトキシ基が β -O-4 結合開裂速度を大きくする効果は、メトキシ基が A 環上に存在する場合よりも B 環上に存在する場合において強く表れた。

2-5. 本章の引用文献

- 1) S. Shimizu, T. Yokoyama, T. Akiyama, and Y. Matsumoto, “Reactivity of lignin with different composition of aromatic syringyl/guaiacyl structures and *erythro/threo* side chain structures in β -O-4 type during alkaline delignification: as a basis for the different degradability of hardwood and softwood lignin”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **60** (26), 6471-6476 (2012)
- 2) E. Adler, B. O. Lindgren, and U. Saeden, “The β -guaiacyl ether of α -veratrylglycerol as a lignin model”, *Svensk Papperstidn.*, **55** (7), 245-254 (1952)
- 3) S. Li, K. Lundquist, N. Soubotin, “Separation of diastereomers of lignin model compounds of the 1,3- diol type as borate complex by ionexchange chromatography”, *Holzforschung*, **48** (6), 509-511 (1994)
- 4) W. Ibrahim and K. Lundquist, “Synthesis of *erythro* and *threo* forms of lignin models of the arylglycerol β -guaiacyl ether type”, *Acta Chem. Scand.*, **48** (2), 149-151 (1994)
- 5) G. E. Miksche, “Zum alkalischen Abbau der *p*-Alkoxy-arylglycerin- β -arylätherstrukturen des lignins. Versuche mit *erythro*-Veratrylglycerin- β -guaiacyläther”, *Acta Chem. Scand.*, **26** (8), 3275-3281 (1972)

第3章

側鎖 μ 位の存在が β -O-4 結合開裂速度に
及ぼす影響

3-1. 本章の背景および目的

前章では、アルカリ系蒸解過程での非フェノール性 β -O-4 結合の開裂において、 β -O-4 構造側鎖の立体構造が *erythro* 体であるか *threo* 体であるか、そして、芳香核構造がグアイアシル核であるか、シリングル核であるか、あるいは *p*-ヒドロキシフェニル核であるかが、 β -O-4 結合の開裂速度に与える影響について、 C_6 - C_3 型モデル化合物を用いて定量的に解析した。その結果として、モデル化合物が *erythro* 体であるか *threo* 体であるかによる β -O-4 結合の開裂速度の差は、これらの芳香核構造によって異なることを、明らかにした。また、モデル化合物の芳香核構造が異なる場合における β -O-4 結合の開裂速度の差も、この側鎖が *erythro* 体であるか *threo* 体であるかによって異なることを、明らかにした¹⁾。

本章では、これまでに用いたモデル化合物と同様の芳香核構造を有するが、側鎖に γ 位 (-CH₂OH) を持たない C_6 - C_2 型の二量体非フェノール性 β -O-4 結合型リグニンモデル化合物を用い、側鎖立体構造の影響を排除した上で前章と同様の蒸解処理を行い、芳香核構造単独の相違が β -O-4 結合の開裂速度に与える影響について、検討を行った。

本章で用いた C_6 - C_2 型モデル化合物の名称を以下に、そして、その構造を Fig. 3-1 に示す。

- 2-(2-Methoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol
(G'G, A環/B環: グアイアシル核/グアイアシル核)
- 2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol
(G'S, A環/B環: グアイアシル核/シリソギル核)
- 2-(2-Methoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanol
(S'G, A環/B環: シリソギル核/グアイアシル核)
- 2-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanol
(S'S, A環/B環: シリソギル核/シリソギル核)
- 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethanol
(G'H, A環/B環: グアイアシル核/*p*-ヒドロキシフェニル核)
- 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-phenoxyethanol
(S'H, A環/B環: シリソギル核/*p*-ヒドロキシフェニル核)

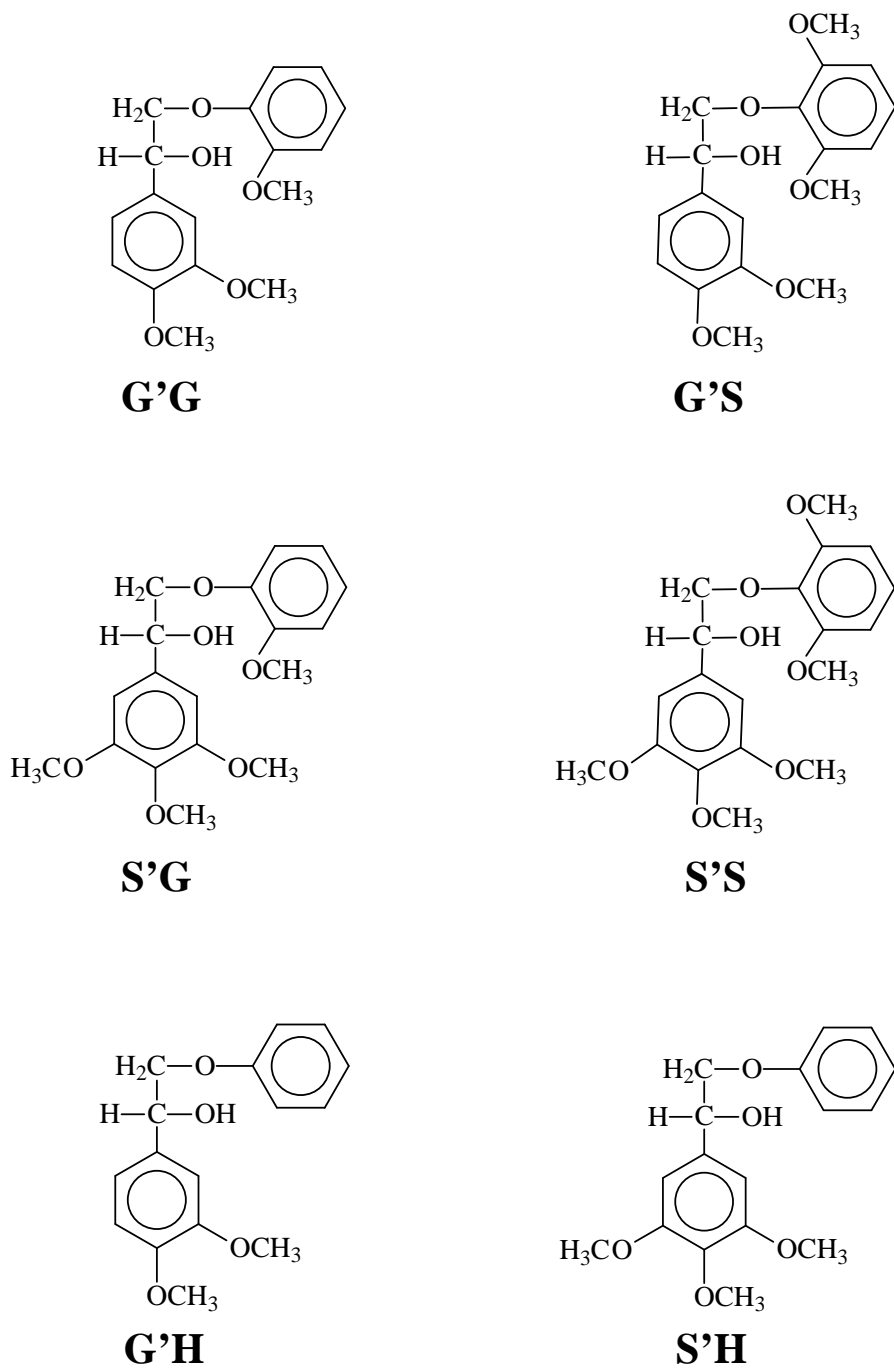


Fig. 3-1 Chemical structure of model compounds used in this chapter

3-2. 実験²⁾

3-2-1. モデル化合物の合成

3-2-1-1. G'Gの合成

Adler らの手法³⁾に準拠し、Fig. 3-2 に示す経路で、G'G の合成を行った。経路 (1) および (2) は、2-2-1-1.に記載した GG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

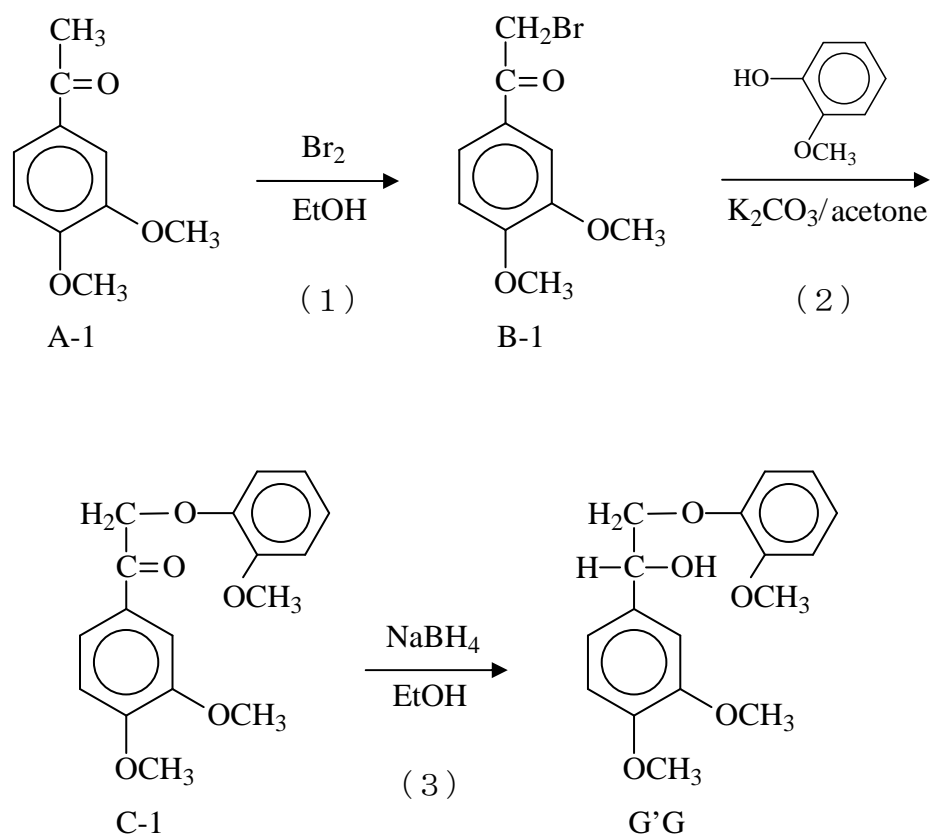


Fig. 3-2 Synthetic route for G'G

(3) α -位の還元

化合物 (C-1) 7.00 g (23.2 mmol) をエタノール 300 ml に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 2.63 g (69.5 mmol) を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。TLC を用いて出発物質の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、水 100 ml を加えてジクロロメタン (50 ml \times 1回、30 ml \times 3回) で抽出した。この有機層を水 (10 ml \times 3回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、G'G 6.50 g (21.4 mmol、収率は化合物 (C-1) に対して 92.2 mol%、そして、化合物 (A-1) に対して最高で 54.2 mol%) を得た。

3-2-1-2. G'Sの合成

Fig. 3-3 に示す経路で、G'S の合成を行った。経路 (1) および (2) は、2-2-1-2. に記載した GS の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

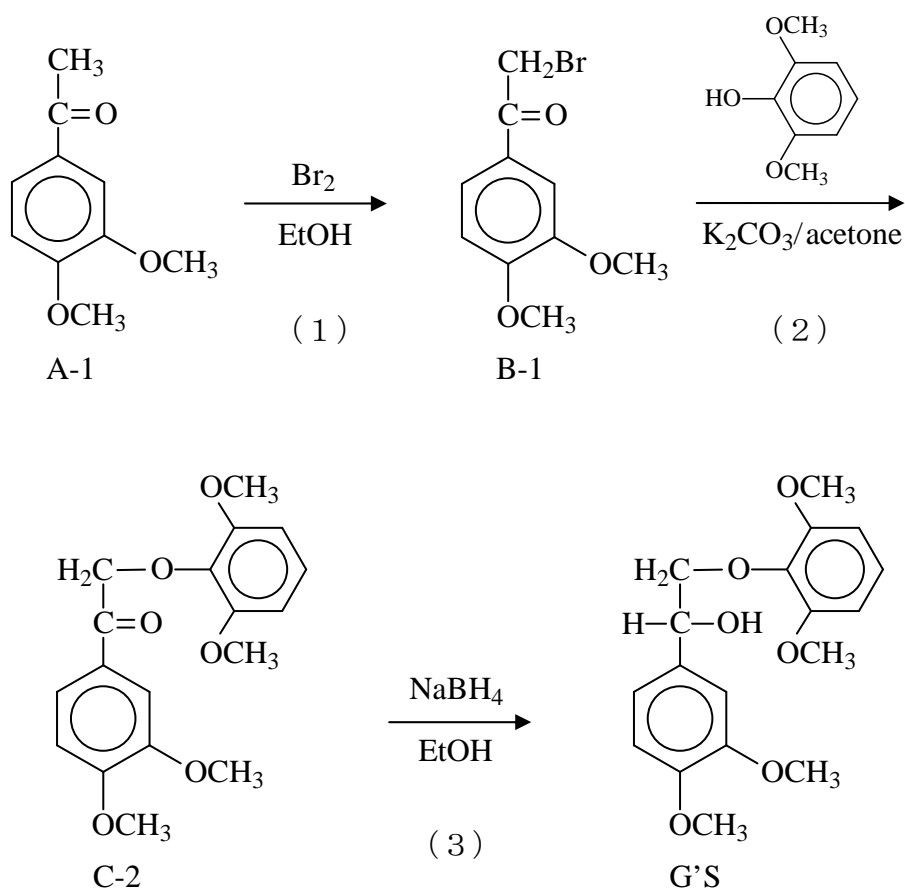


Fig. 3-3 Synthetic route for G'S

(3) α -位の還元

化合物 (C-2) 10.0 g (30.1 mmol) をエタノールに 300 ml 溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 3.41 g (89.7 mmol) を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。TLC を用いて出発物質の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、水 100 ml を加えてジクロロメタン (50 ml \times 3回、30 ml \times 3回) で抽出した。この有機層を水 (10 ml \times 3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、G'S 7.51 g (22.5 mmol、収率は化合物 (C-2) に対して 74.7 mol%、そして、化合物 (A-1) に対して最高で 38.9 mol%) を得た。

3-2-1-3. S'Gの合成

Fig. 3-4 に示す経路で、S'G の合成を行った。経路 (1) および (2) は、2-2-1-3. に記載した SG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

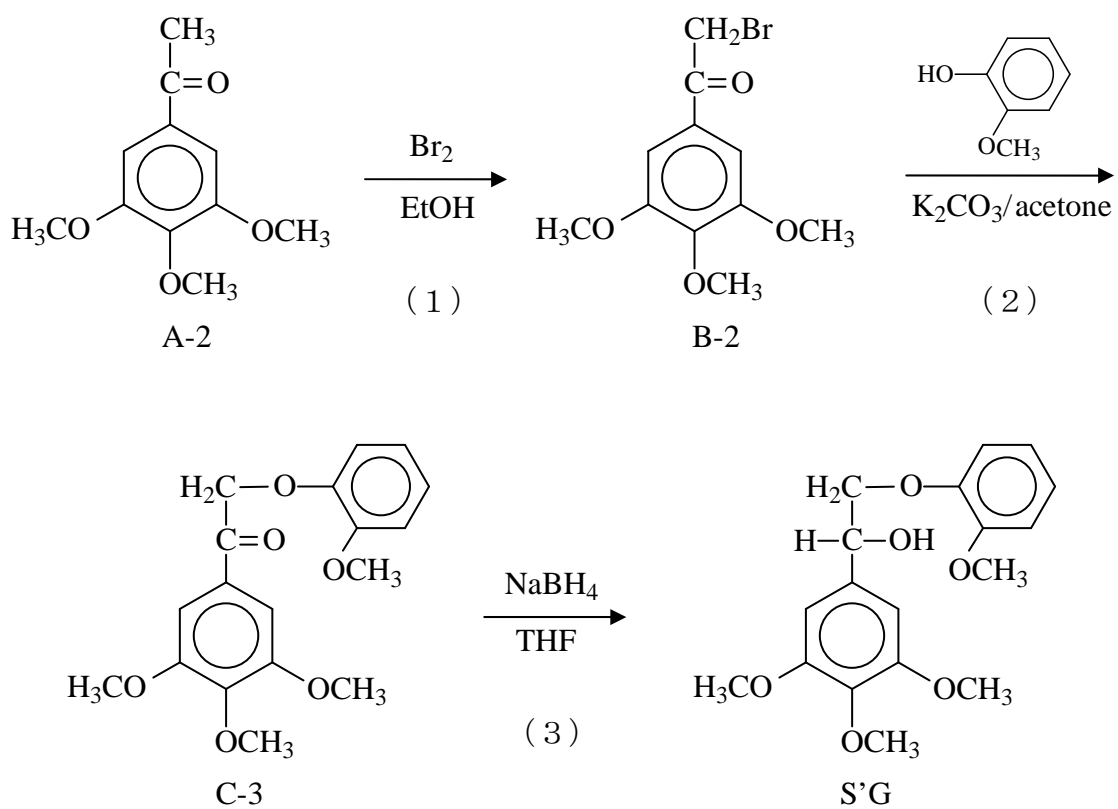


Fig. 3-4 Synthetic route for S'G

(3) α -位の還元

化合物 (C-3) 4.50 g (13.5 mmol) を、THF 約 70 ml に約 50°C で溶かし、この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 1.56 g (41.2 mmol) を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。TLC および HPLC を用いて出発物質の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、水 100 ml を加えてジクロロメタン (50 ml×1回、30 ml×3回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml×2回) 飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 ml×1回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶し、S'G 3.6 g (10.8 mmol、収率は化合物 (C-3) に対して収率 80.0 mol%。化合物 (A-2) に対する収率は最高で 49.1 mol%) を得た。

3-2-1-4. S'Sの合成

Fig. 3-5 に示す経路で、S'S の合成を行った。経路 (1) および (2) は、2-2-1-4. に記載した SS の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

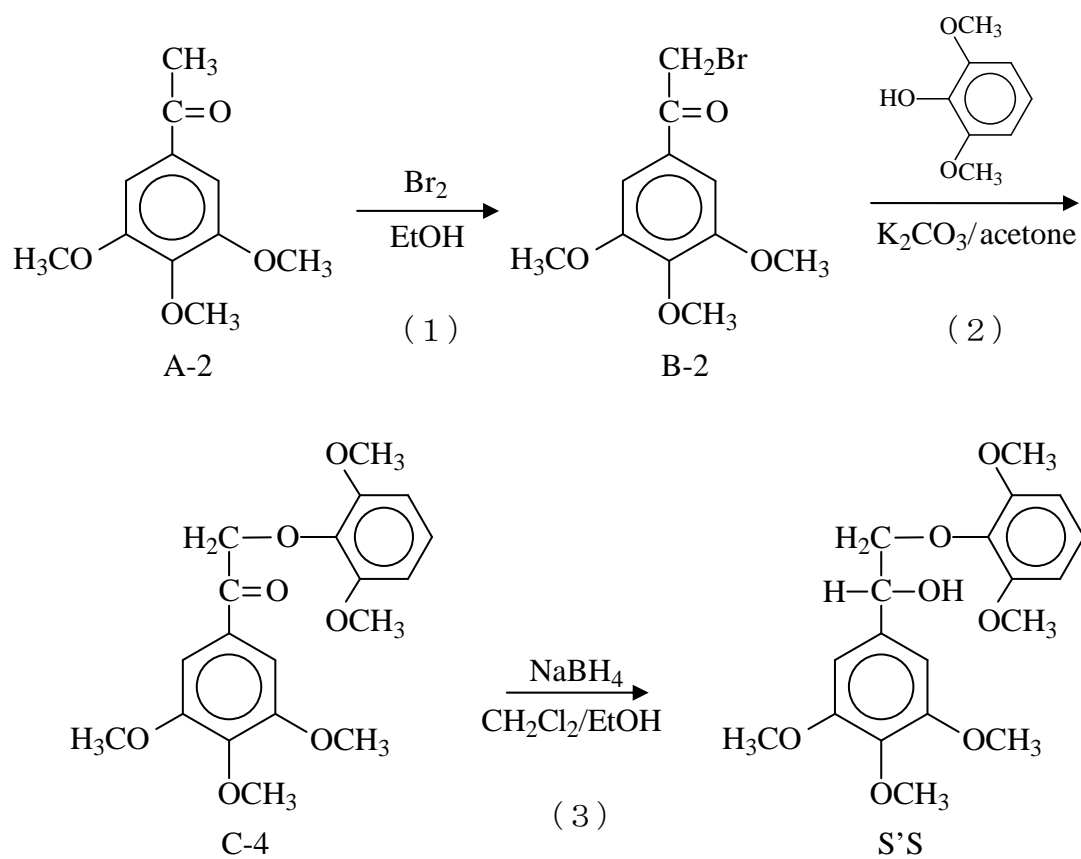


Fig. 3-5 Synthetic route for S'S

(3) α -位の還元

化合物 (C-4) 3.80 g (10.5 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、この溶液に溶解した水素化ホウ素ナトリウム 0.65 g (17.1 mmol) 含むエタノール 40 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPCL を用いて出発物の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、水 100 ml を加えてジクロロメタン (50 ml \times 1 回、30 ml \times 3 回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml \times 3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、S'S 3.60 g (9.89 mmol、収率は化合物 (C-4) に対して 94.2 mol%、そして、化合物 (A-2) に対して最高で 56.8 mol%) を得た。

3-2-1-5. G'Hの合成

Fig. 3-6 に示す経路で、G'H の合成を行った。経路 (1) および (2) は、2-2-1-5 に記載した GH の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

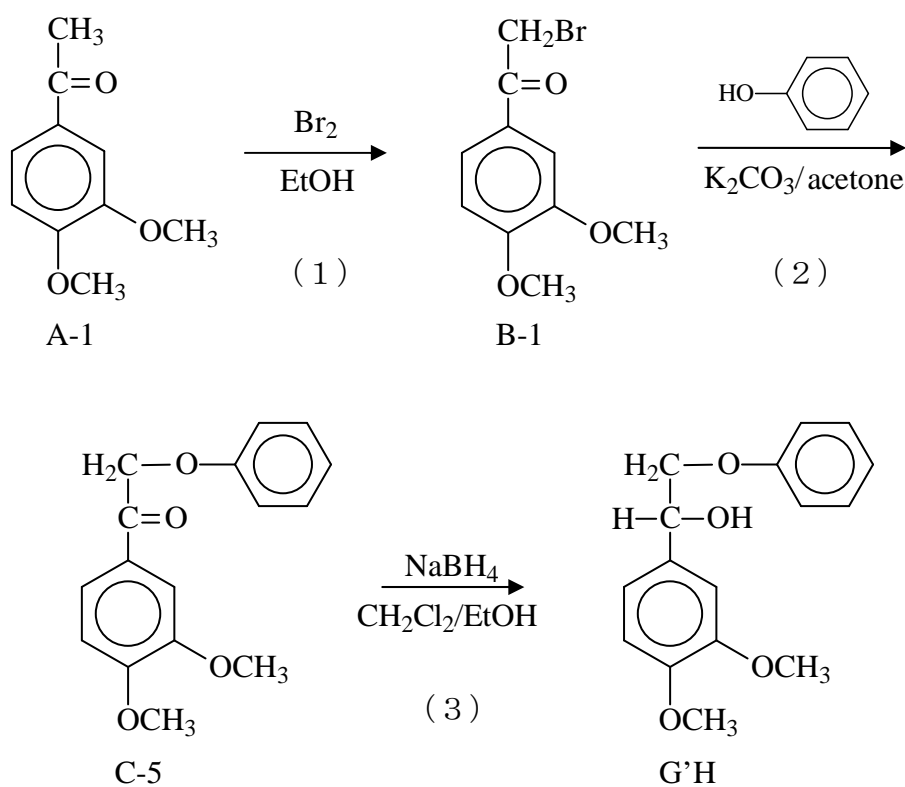


Fig. 3-6 Synthetic route for G'H

(3) α -位の還元

化合物 (C-5) 5.18 g (19.0 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、この溶液に溶解した水素化ホウ素ナトリウム 1.47 g (3.69 mmol) を含むエタノール 40 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPCL を用いて出発物の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、水 100 ml を加えてジクロロメタン (50 ml \times 1 回、30ml \times 3 回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml \times 3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、G'H 2.99 g (10.9 mmol、再結晶母液に未回収分が存在するため、収率は記載しない) を得た。

3-2-1-6. S'Hの合成

Fig. 3-7 に示す経路で、S'H の合成を行った。経路 (1) は、2-2-1-3. に記載した SG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

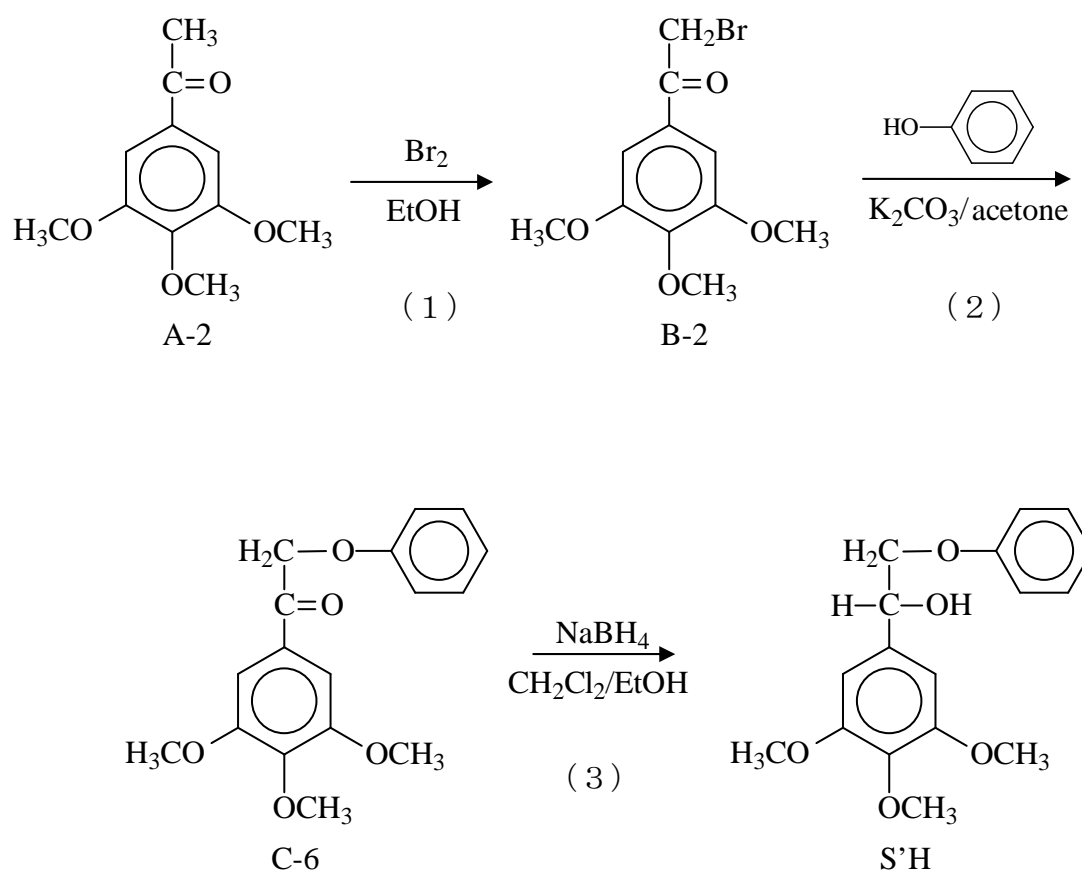


Fig. 3-7 Synthetic route for S'H

(2) β -O-4 結合の生成

Phenol 1.94 g (20.6 mmol) を乾燥アセトンに溶解し、炭酸カリウム 3.53 g (25.6 mmol) および化合物 (B-2) 5.21 g (18.0 mmol) を加えて、40°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。TLC で出発物質の消失を確認した後に酢酸で中和し、溶媒を濃縮した後に水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1回、30 ml×3回) で抽出した。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml×4回)、抽出して有機層に残存する phenol を除去し、さらに水 (30 ml×2回)、および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 ml×1回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、濃縮して得たシロップを、2-2-1-3. SG の合成示した方法と同様にシリカゲルカラムを用いて精製し、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、化合物 (B-6) 4.60 g (15.2 mmol、収率は化合物 (B-6) に対して 84.4 mol%) を得た。

(3) α -位の還元

化合物 (C-6) 3.91 g (12.9 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、この溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.70 g (18.4 mmol) を含むエタノール 50 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPLC を用いて出発物の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチし、溶媒を濃縮して水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1回、30ml×3回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml×3回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml×1回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、シロップ状の S'H 3.57 g (11.7 mmol、収率は化合物 (C-6) に対して 90.0 mol%、そして、化合物 (A-2) に対して最高で 68.2%) を得た。

3-2-1-7. モデル化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

G'G、G'S、S'G、S'S、G'H、および、S'H の重クロロホルム中での $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを、Fig. 3-8 ~ 3-13 にそれぞれ示す。

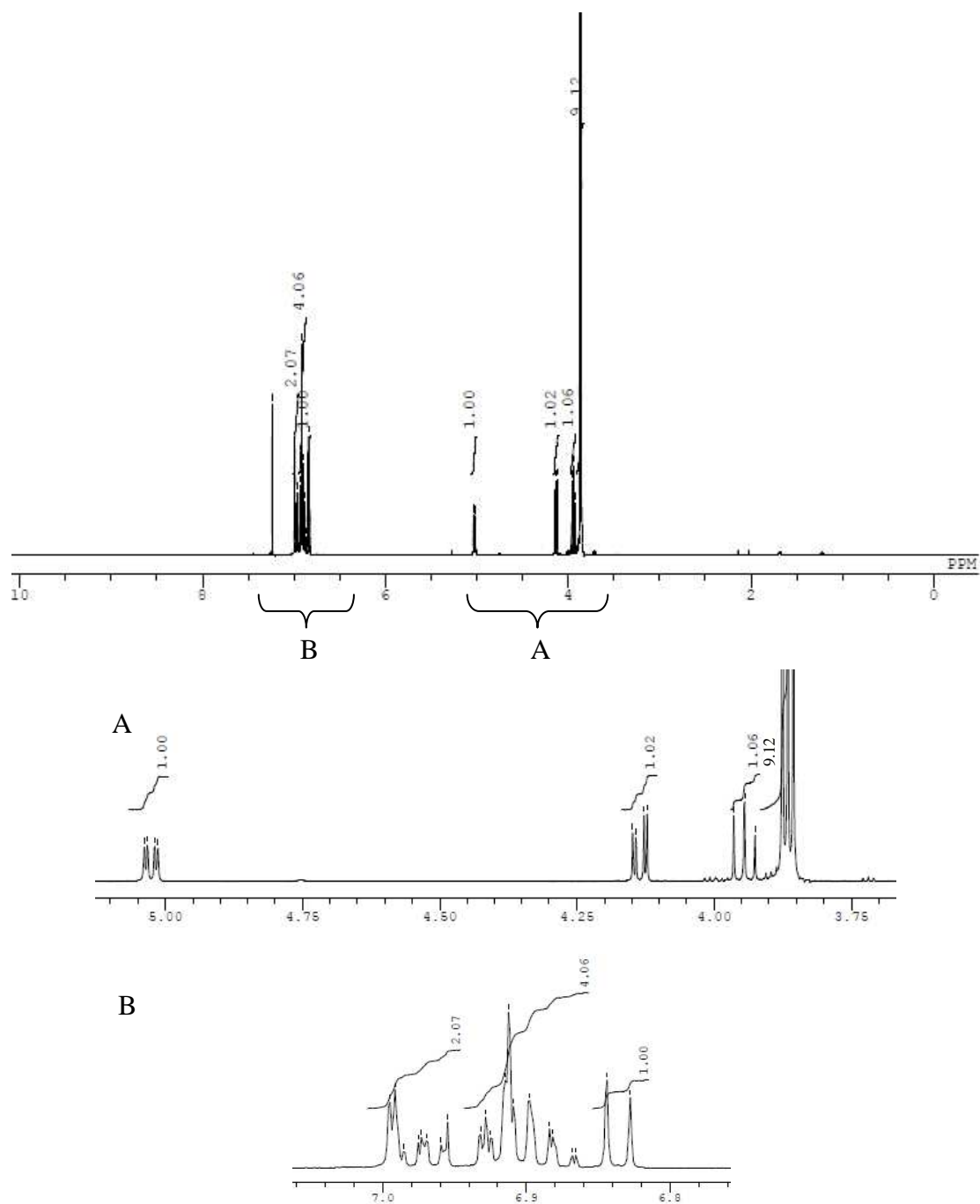


Fig. 3-8 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of G'G

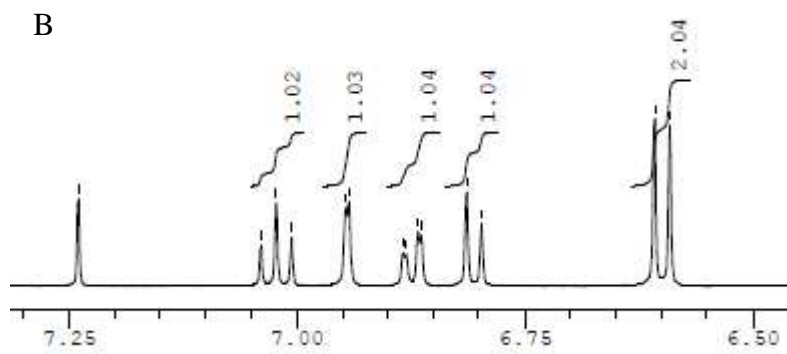
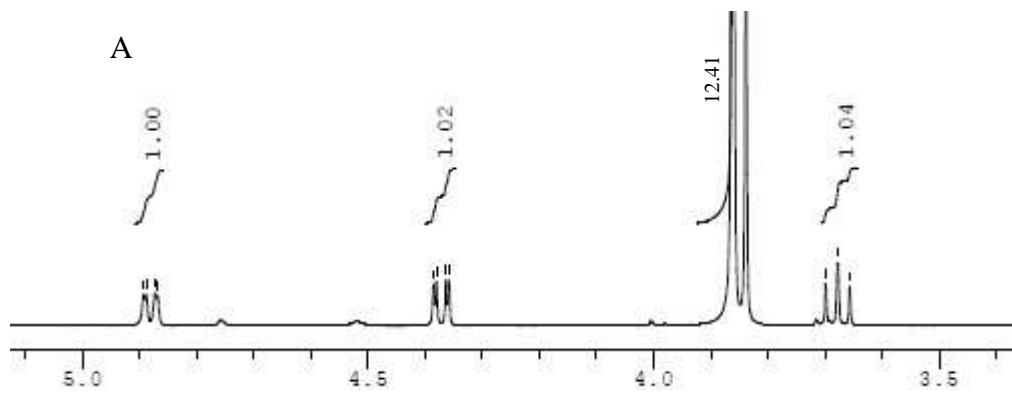
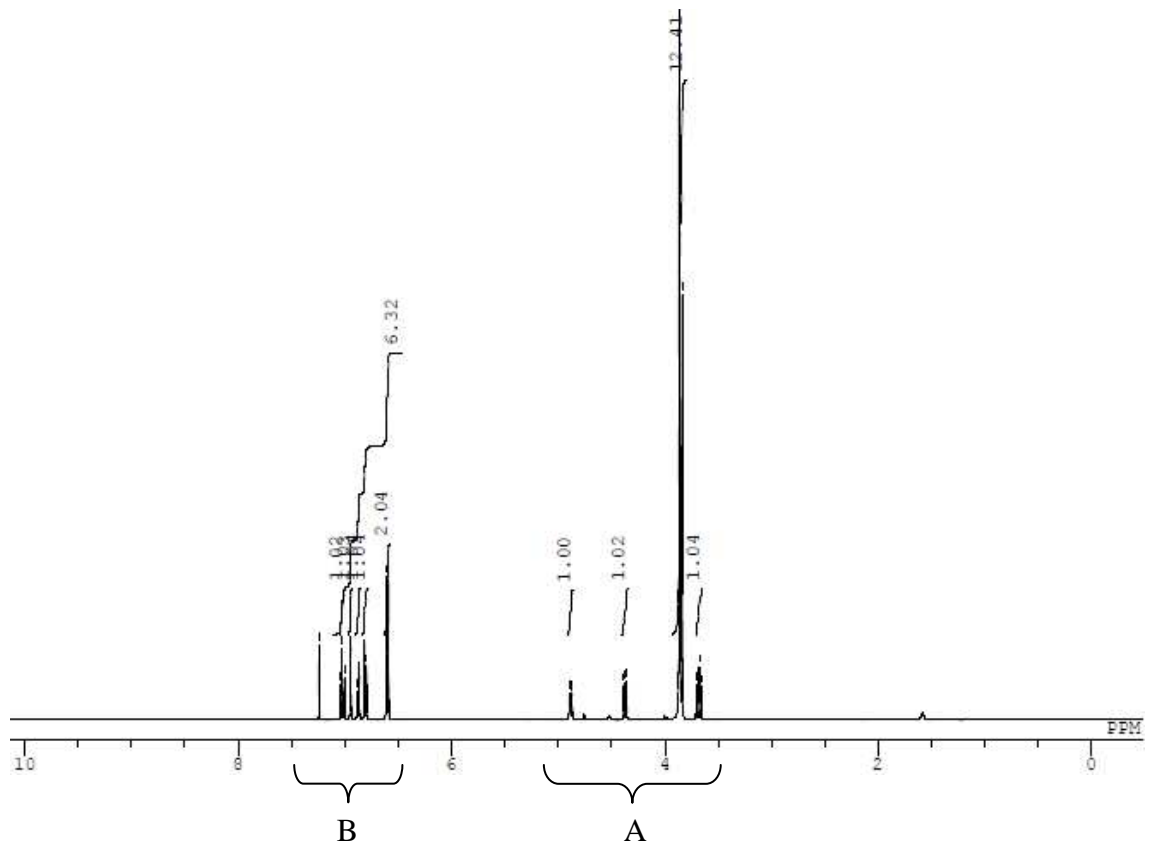


Fig. 3-9 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of G'S

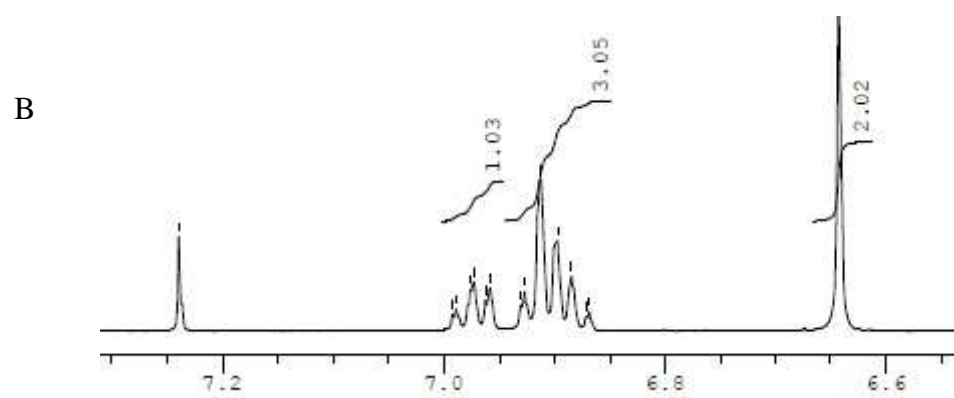
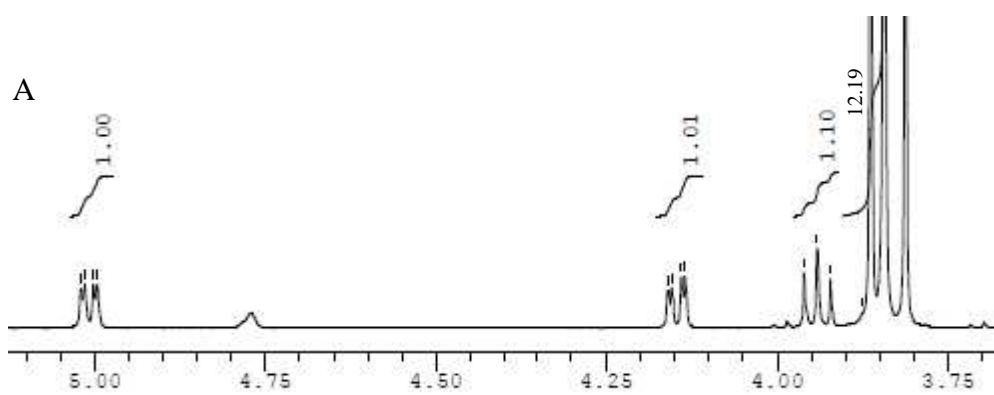
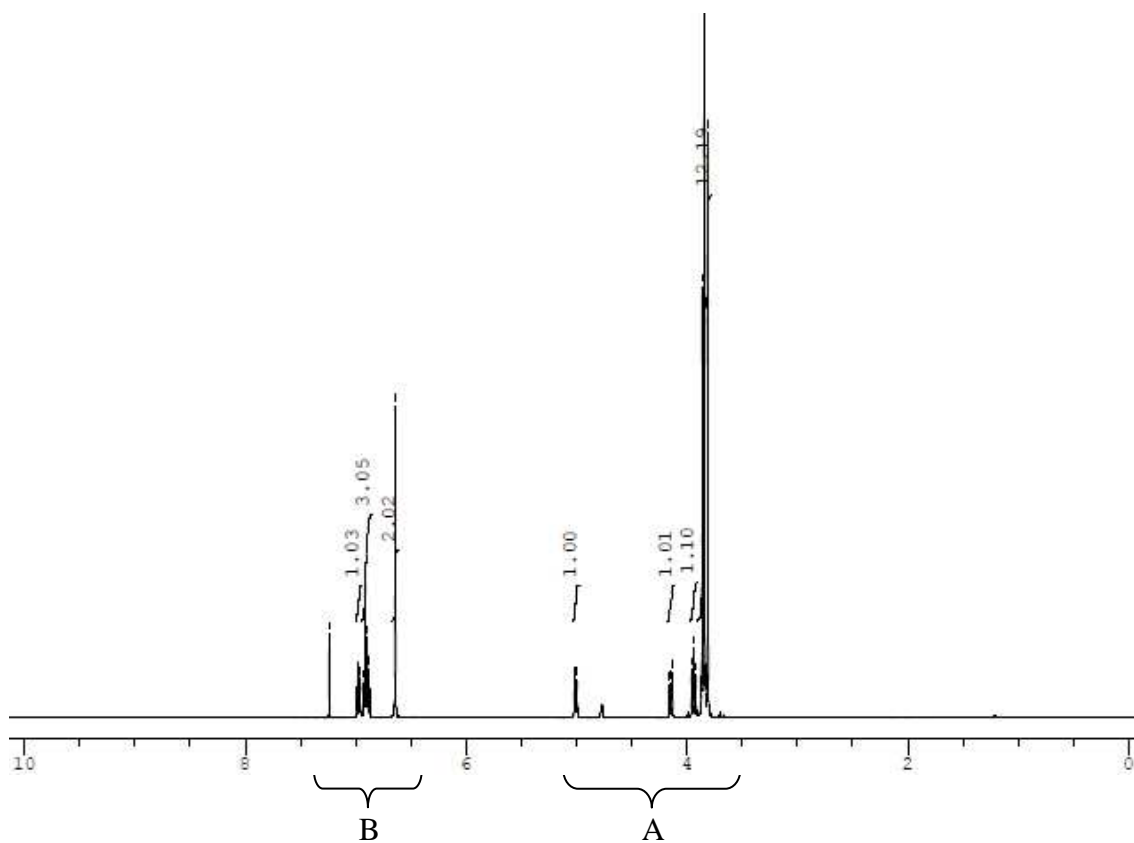


Fig. 3-10 ^1H -NMR spectrum of S'G

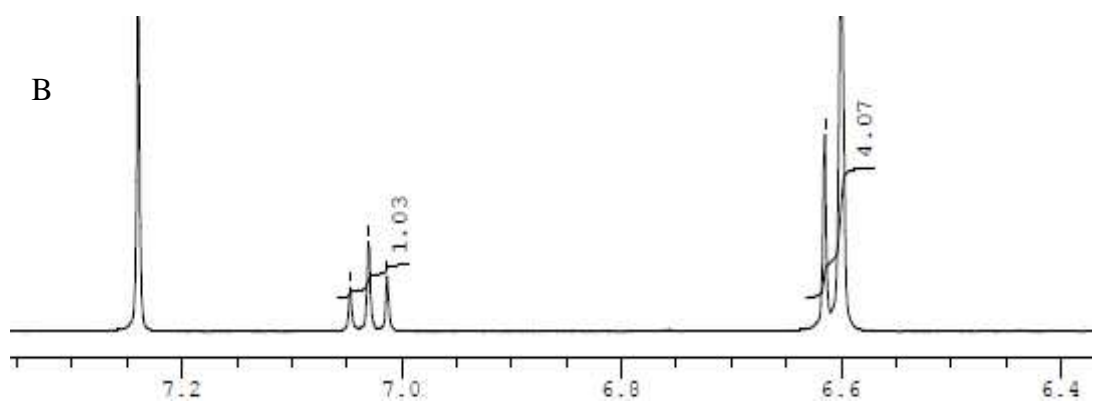
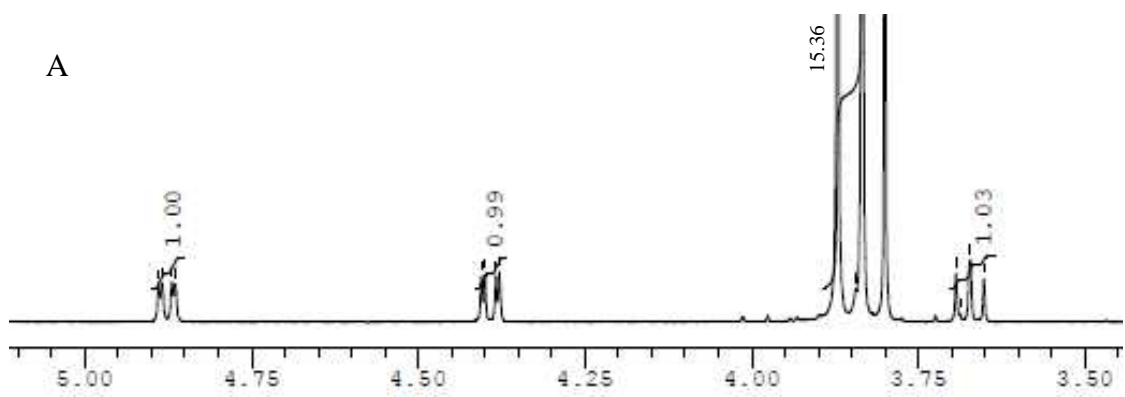
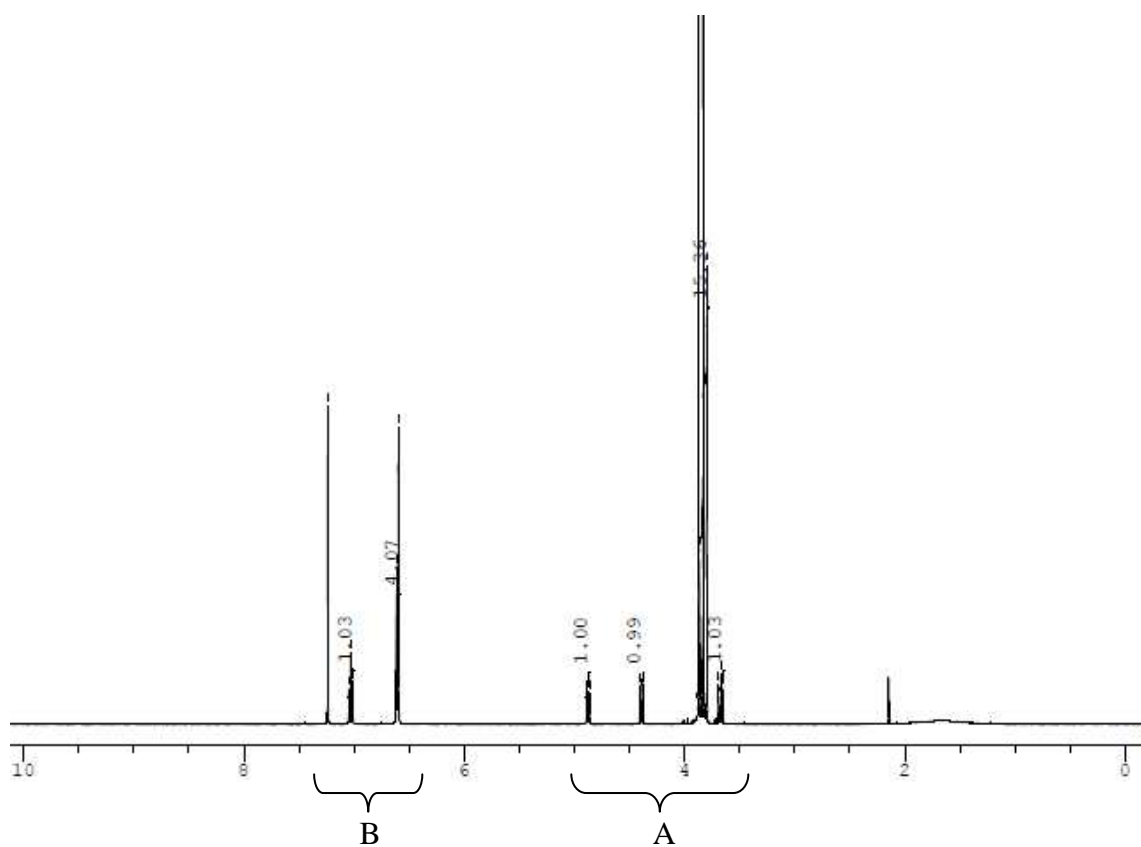


Fig. 3-11 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of S'S

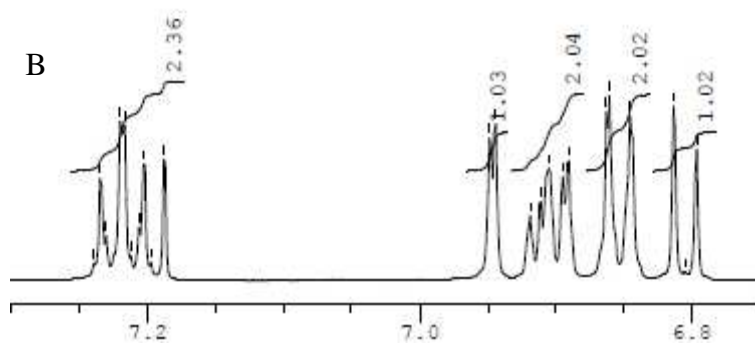
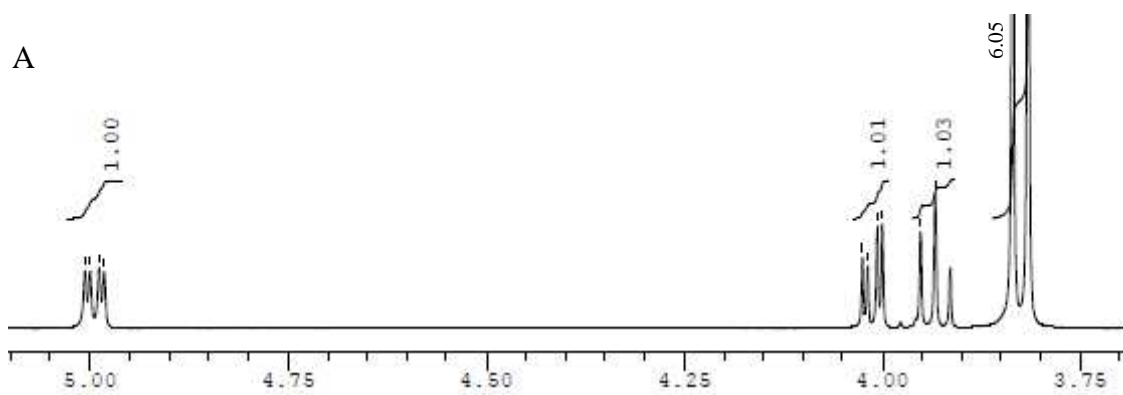
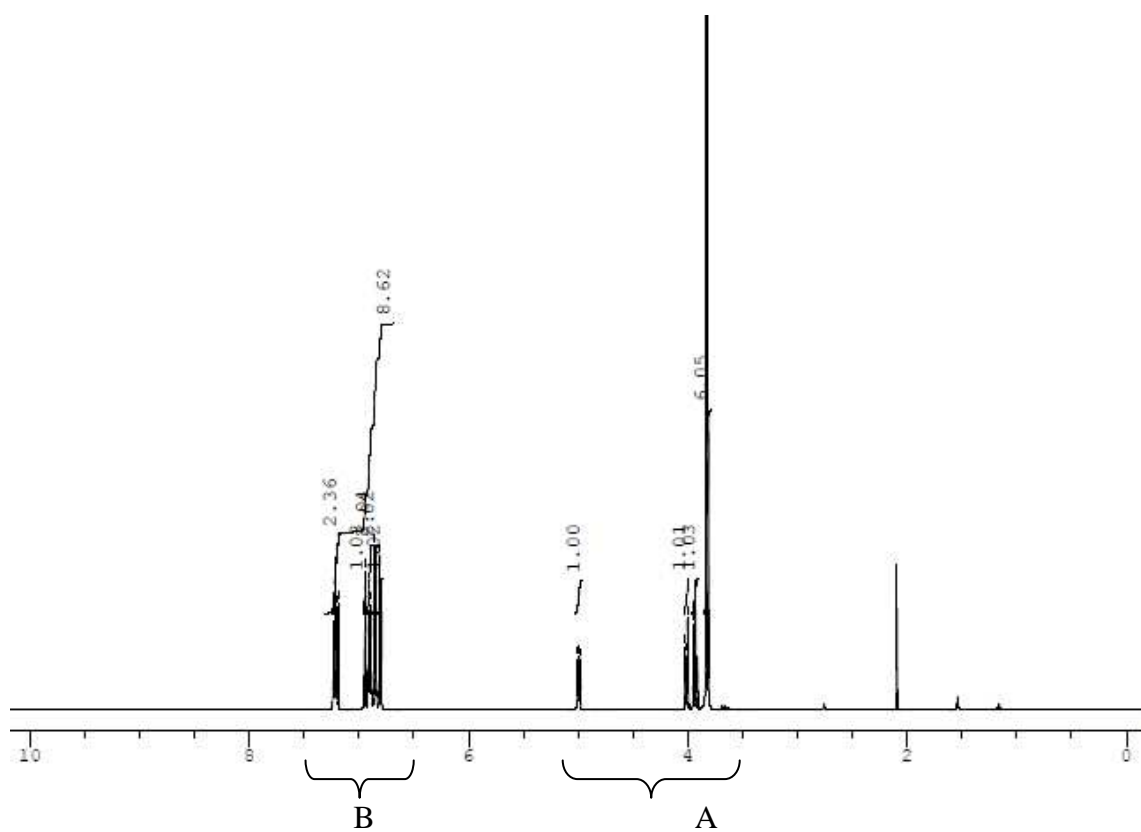


Fig. 3-12 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of G'H

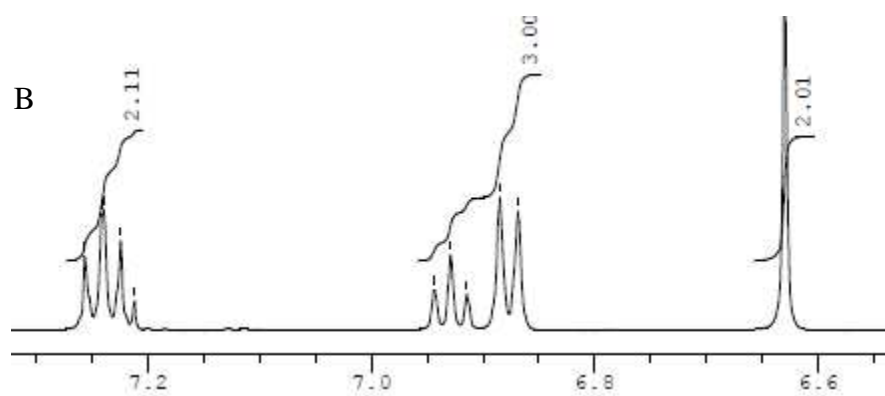
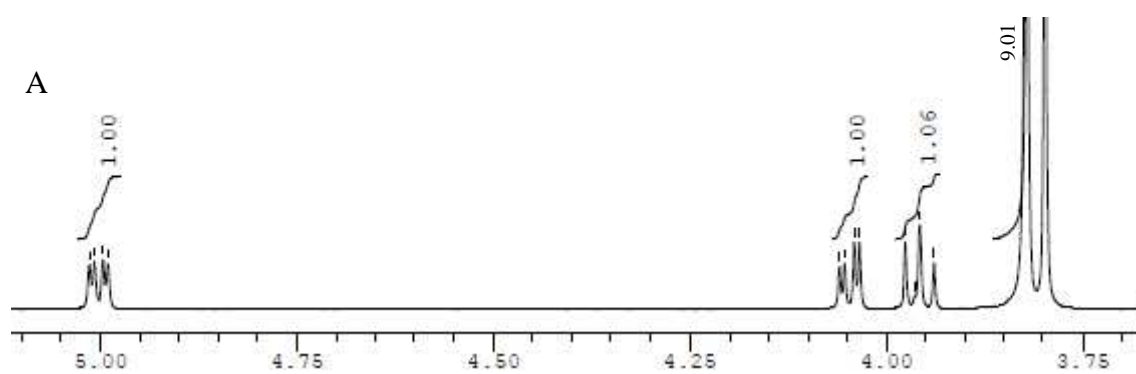
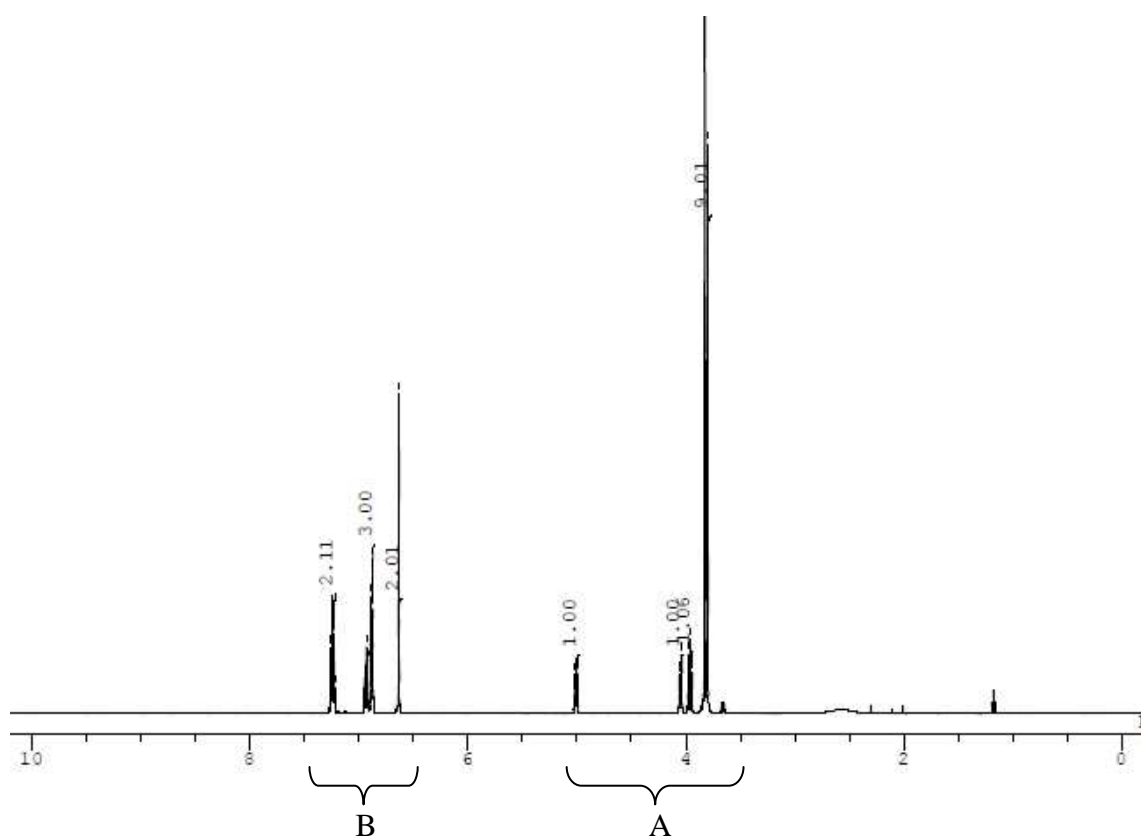


Fig. 3-13 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of S'H

3-2-2. アルカリ蒸解

3-2-2-1. アルカリ蒸解処理

C₆-C₂ 型モデル化合物は、水酸化ナトリウム水溶液に対する溶解度が非常に小さく、C₆-C₃ 型モデル化合物と同様の方法では、溶解することができなかった。このため、C₆-C₂ 型モデル化合物のアルカリ蒸解処理は、以下のように行った。

まず、G'G、G'S、S'G、S'S、G'H、または S'H のうち 1 つを 0.60 mmol 量り取ってジクロロメタンに溶かし、100 ml メスフラスコを用いてジクロロメタンによって 6.0 mmol/l 溶液を調製した。この溶液から 1.0 ml ずつ、4~6 個のステンレス製オートクレーブ (10 ml 容、耐圧硝子工業株式会社製) に測りとった後、窒素ガスを用いてジクロロメタンを全て除去してモデル化合物を乾固した。ここに予め脱気した 1.0 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 ml を加え、窒素置換して密閉した (モデル化合物の全てが溶解して均一の溶液となれば、濃度は 1.2 mmol/l)。このオートクレーブを所定の温度に昇温したオイルバスに投入し、反応を行った。なお、反応温度は 140、150、160、または 170°C のうち 3 点とした。所定の反応時間 (4~6 点) を経過する毎にオートクレーブ 1 本をオイルバスから取り出し、氷水に投入することによって急冷した。このとき、オートクレーブをオイルバスに投入した時点から氷冷した時点までを、それぞれのオートクレーブ内試料の反応時間とした。次に、オートクレーブの蓋を開け、酢酸 0.6 ml を加えて中和した。

Table 3-1 Conditions for alkaline cooking treatment of the model compounds

Model compound	Reaction temperature (Maximum reaction time)		
	G'G	150°C (180 min)	160°C (90 min)
G'S	140°C (60 min)	150°C (50 min)	160°C (40 min)
S'G	150°C (120 min)	160°C (90 min)	170°C (30 min)
S'S	140°C (90 min)	150°C (60 min)	160°C (30 min)
G'H	150°C (360 min)	160°C (180 min)	170°C (90 min)
S'H	150°C (210 min)	160°C (90 min)	170°C (60 min)

3-2-2-2. 定量分析

G'G および G'S については、中和後の反応溶液に所定量の内部標準溶液 (Table 3-2) を加え、よく振とうしてからその全量をスクリー管に移した。この際、溶液は透明であったが、微量の粉状析出物が確認されたため、この溶液をジクロロメタン (1 ml × 2 回) で抽出した。その際、オートクレーブ内部に付着している可能性のある析出物を捕捉するために、オートクレーブをジクロロメタンで洗浄し、このジクロロメタンを用いて上記の抽出操作を行った。有機層をデジタルピペットで回収してナス型フラスコに集め、窒素ガスを用いてジクロロメタンを除去し、これをメタノール 1.0 ml に溶かしたものを定量分析用の試料とした。

S'G、S'S、G'H、および S'H については、反応後の溶液は透明であり、析出物もなかったため、ジクロロメタンによる抽出は行わなかった。すなわち、酢酸添加後、所定量の内部標準溶液 (Table 3-2) を加え、これを定量分析用の試料とした。

上記のように調製したそれぞれの定量分析用の試料は、フィルター (Millex-LG 0.2 μm, MILLIPORE 社) を用いてろ過した後、HPLC により、各モデル化合物の残存量および B 環由来フェノール性化合物の生成量を、定量した。HPLC 分析条件を Table 3-3 に示す。

HPLC による分析条件

流速以外の分析条件および分析装置は、第 2 章に記載したものと同一であるため、ここでは改めて示さない。

流速および各分析メソッドを Table 3-3 に示す。

Table 3-2. List of internal standard solutions used in this chapter

	Compound/Solvent	Concentration (mmol/l)	Amount (ml)
For G'G	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.5	2.0
For G'S	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.5	2.0
For S'G	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.0	1.0
For S'S	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.0	1.0
For G'H	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.0	1.0
For S'H	<i>p</i> -Chlorophenol/MeOH	2.0	1.0

Table 3-3 Analytical method for HPLC

	Flow (ml/min)	Method (MeOH/H ₂ O, v/v)
For G'G	1.0	15/85 → (7.5 min) → 25/75 → (37.5 min) → 54/46 → (0 min) → 15/85
For G'S	1.0	10/90 → (7.5 min) → 17/83 → (37.5 min) → 54/46 → (0 min) → 10/90
For S'G, S'S, G'H, and S'H	1.0	25/75 → (30 min) → 60/40 (2.5 min) → 60/40 → (0 min) → 90/10 → (12.5 min) → 90/10 → (0 min) → 25/75

3-3. 結果と考察²⁾

3-3-1. 各モデル化合物の消失挙動および B 環由来フェノール性化合物の生成挙動

出発物質である各モデル化合物の消失の実験値、これらの値への最適曲線、および、B 環由来のフェノール性化合物である guaiacol、syringol、または phenol の生成曲線を、Fig. 3-14 ~ Fig. 3-31 に示す。

G'G、G'S、および S'H の反応においては、どの温度条件下においても、出発物質の消失に対して B 環由来のフェノール性化合物が、ほぼ定量的に生成した (Fig. 3-14 ~ Fig. 3-19, Fig. 3-29 ~ Fig. 3-31)。S'G および S'S の反応においては、フェノール性化合物の生成量が出発物質の消失量より少ない場合があった (Fig. 3-20 ~ Fig. 3-25)。特に、S'S では syringol の値にばらつきが大きかった (Fig. 3-23 ~ Fig. 3-25)。この原因として、① guaiacol または syringol が、 β -O-4 結合開裂後に分解または他との反応によって消費されたこと、あるいは、②何らかの原因により定量に失敗したこと、が考えられる。

まず、①の可能性について考えると、2-3-2. 記述したように、guaiacol または syringol は反応系中の酸素によって分解される。本章では、2-3-2. に記載した、パッキンを用いるタイプのオートクレーブを使用しているが、反応溶液の脱気が不十分である等の原因で、完全な窒素雰囲気下ではなかった可能性が考えられる。また、反応後の HPLC による分析の結果、クロマトグラムのピークについて、そのピークを与える化合物を特定できない場合があった。これらのピークが、guaiacol または syringol が、反応系中の他の物質と反応して生成した化

合物によって与えられる可能性は、否定できない。しかし、guaiacol または syringol は定量的に観測される場合が多かったことから、何らかの反応によってこれらが消費されたと考えるより、実験操作上に改善点があると考えられる。

次に、②の可能性について考えると、S'G および S'S の反応においては、反応後の溶液が完全に透明であったことを目視で確認し、反応系中の化合物が全て反応溶液に溶解しているものとみなして、抽出作業を省いた。しかし、後に行った 2-(4-chlorophenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol を用いた蒸解反応 (4-2-2-1.) では、反応後に抽出を行わず、S'G および S'S と同様の方法で定量分析用の試料を調製した場合、B 環由来のフェノール性化合物である *p*-chlorophenol は、出発物質の消失に対して定量的に得られなかったが、反応後の溶液を抽出してから分析することで、これが改善された。したがって、S'G および S'S の場合も、反応後の溶液を抽出してから分析を行うことで、定量値が改善される可能性が、考えられる。

一方、G'H の反応においては、phenol の生成量が出発物質の消失量より多くなる場合があり、この現象は反応終盤において顕著であった (Fig. 3-26 ~ Fig. 3-28)。この原因として、phenol のピークと、反応後半に現れる他の化合物由来のピークが重なり、phenol のピーク面積が過大評価された可能性が、考えられる。モデル化合物の蒸解反応においては、蒸解時間が長くなるにつれて、HPLC クロマトグラムに現れる未同定の小ピークが出現する場合が、多くなる。そして、G'H は使用した全ての化合物の中で、出発物質の消失に最も長い時間を要し、また、B 環由来の生成物である phenol の HPLC 分析における保持時間は、他の低分子化合物と一致し易かった。このため、反応初期には現れなかったピークと phenol のピークが重なり、phenol のピーク面積が過大評価された可能性が、考えられる。

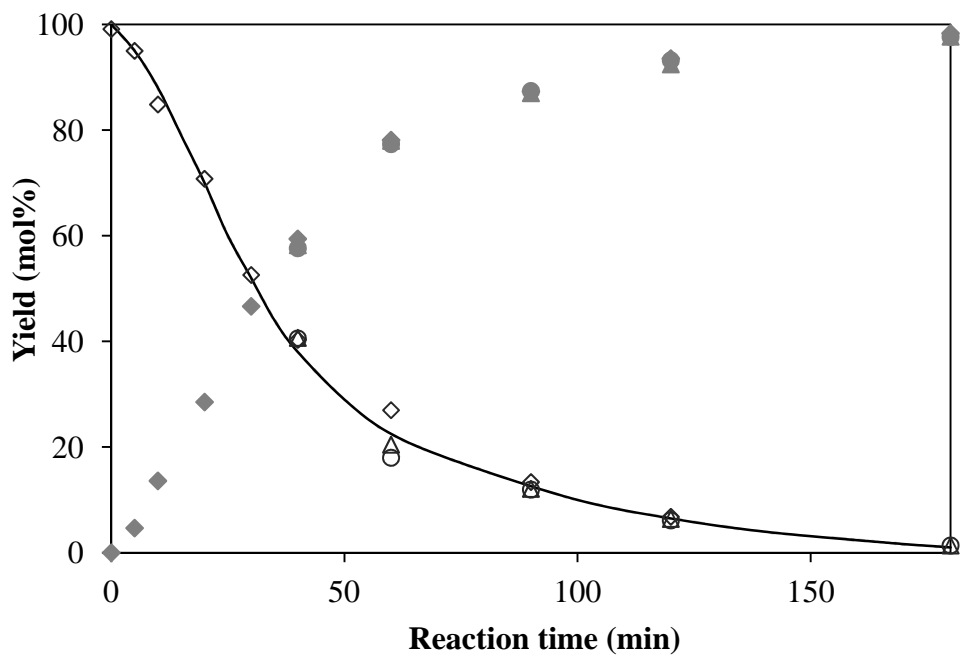


Fig. 3-14 Change in the mol% yields of G'G and guaiacol at 150°C
 G'G: $\diamond\triangle\circ$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

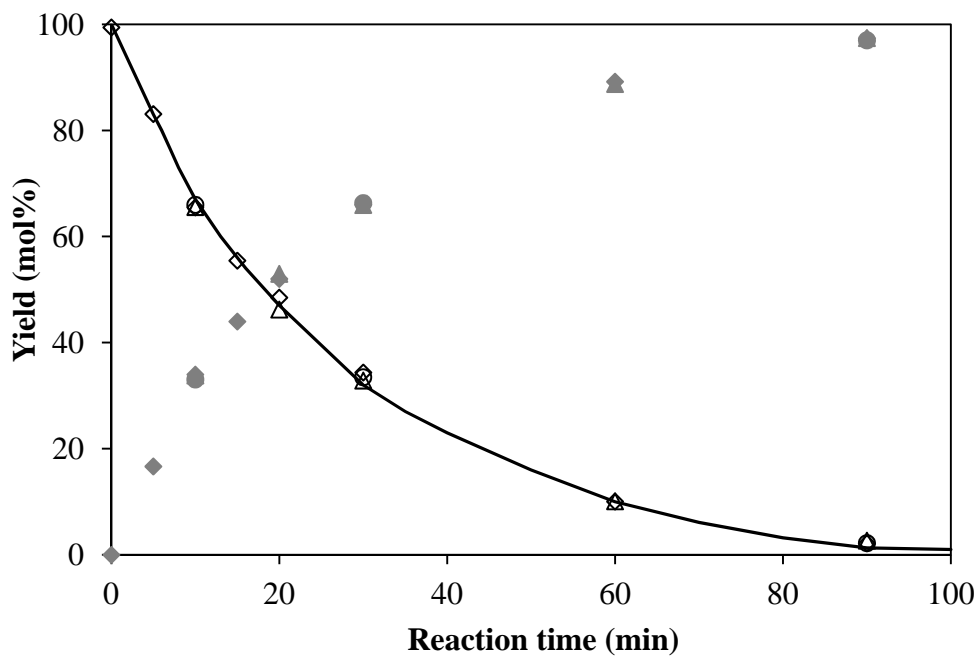


Fig. 3-15 Change in the mol% yields of G'G and guaiacol at 160°C
 G'G: $\diamond\triangle\circ$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

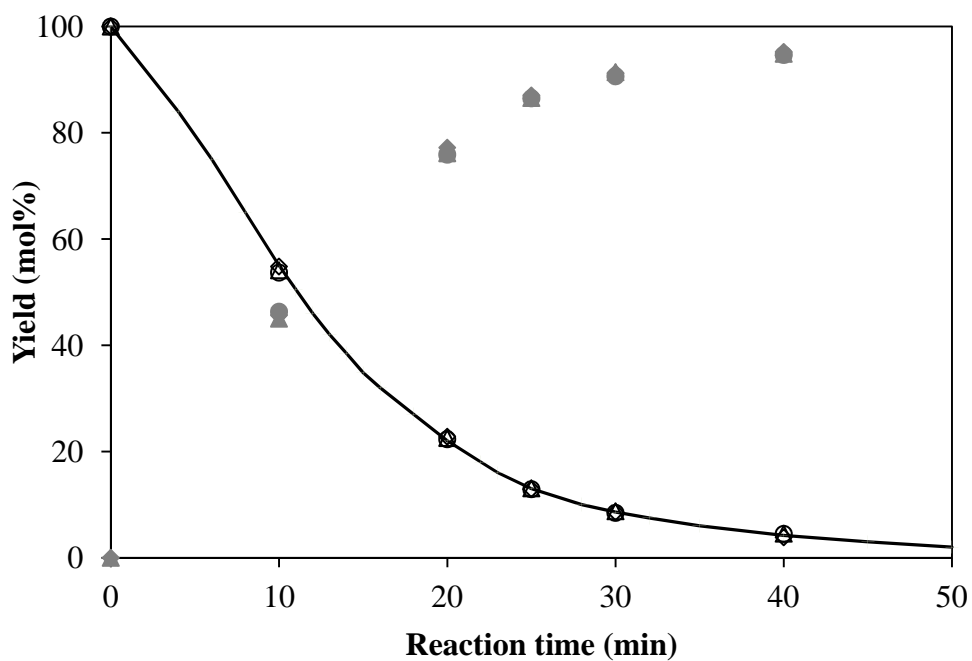


Fig. 3-16 Change in the mol% yields of G'G and guaiacol at 170°C

G'G: $\diamond\triangle\circ$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

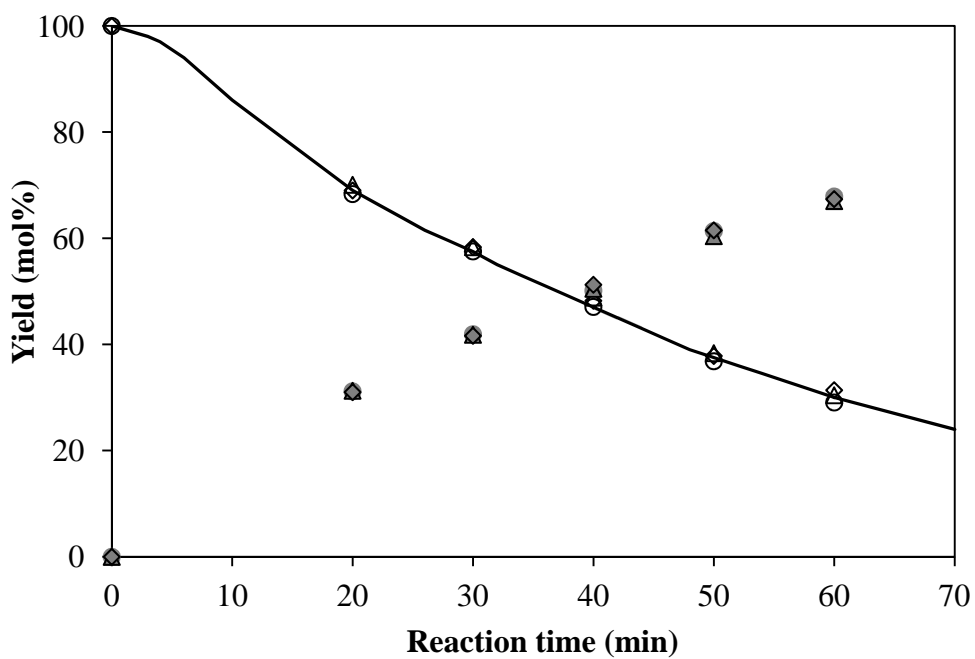


Fig. 3-17 Change in the mol% yields of G'S and syringol at 140°C

G'S: $\diamond\triangle\circ$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

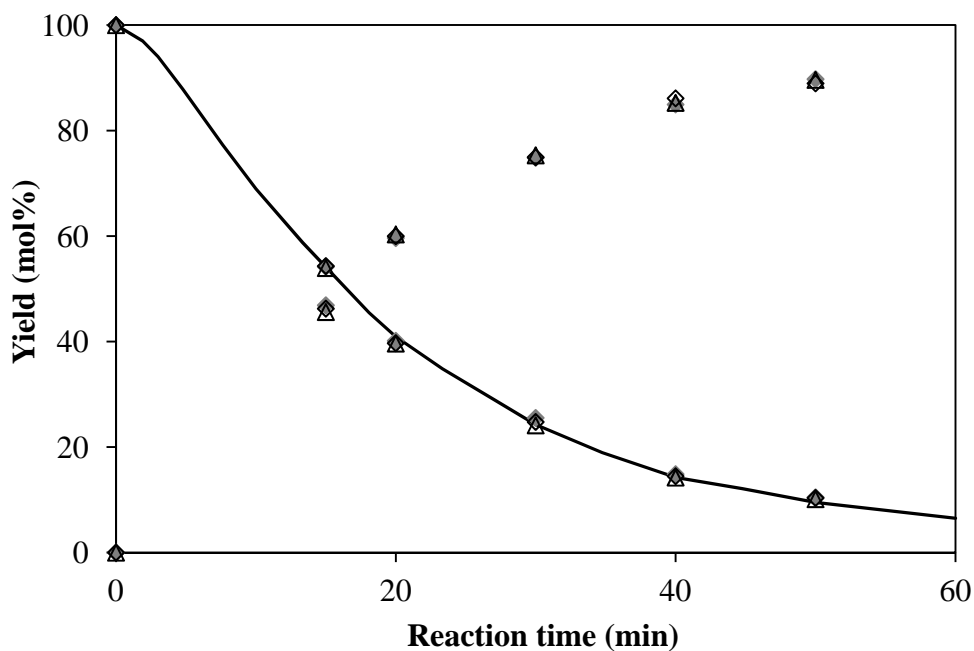


Fig. 3-18 Change in the mol% yields of G'S and syringol at 150°C
 G'S: $\diamond\triangle\circ$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

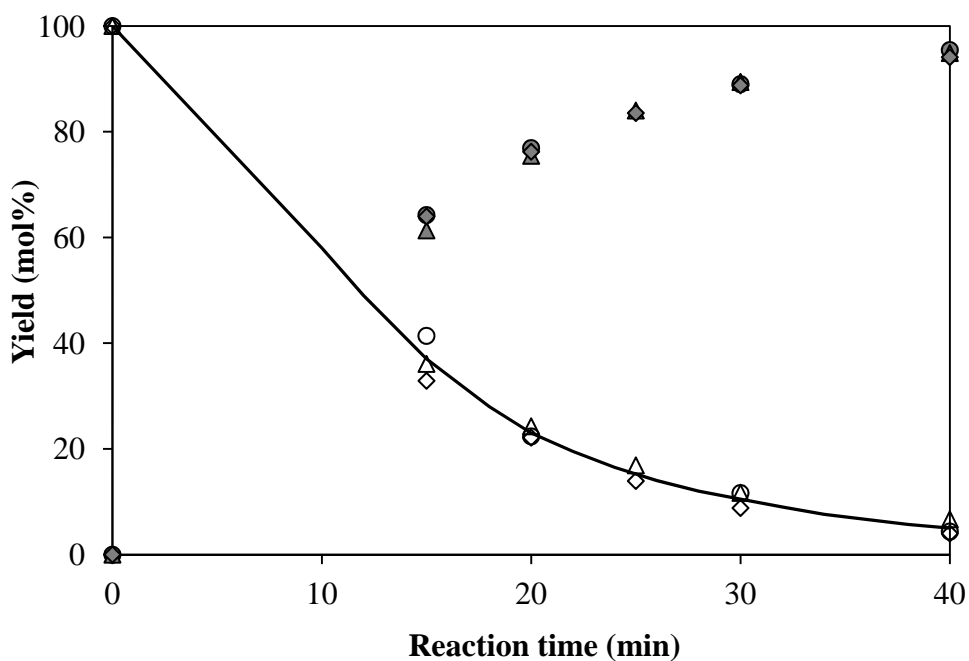


Fig. 3-19 Change in the mol% yields of G'S and syringol at 160°C
 G'S: $\diamond\triangle\circ$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

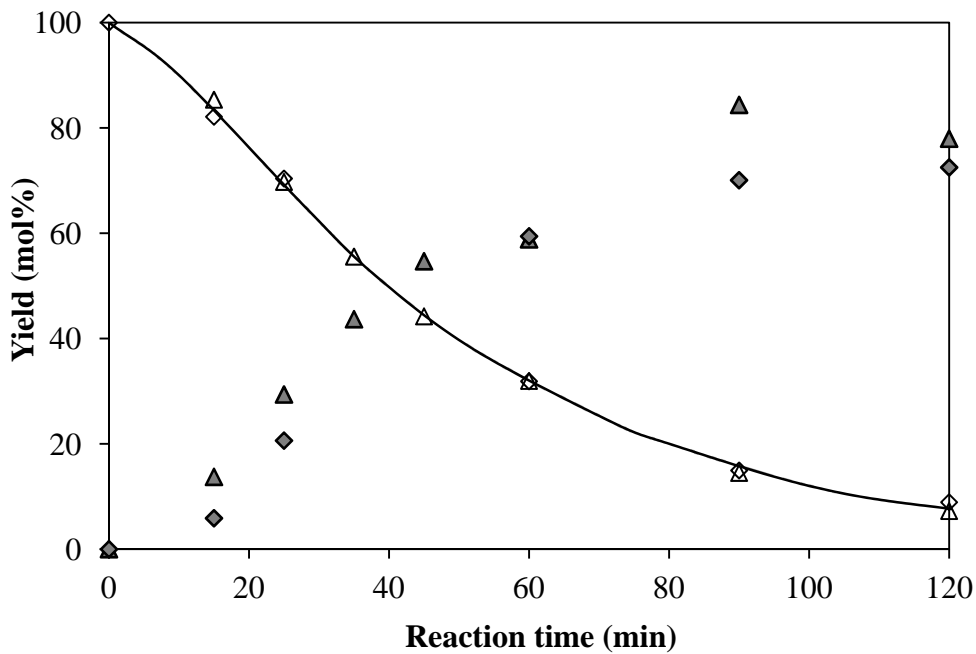


Fig. 3-20 Change in the mol% yields of S'G and guaiacol at 150°C
 S'G: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

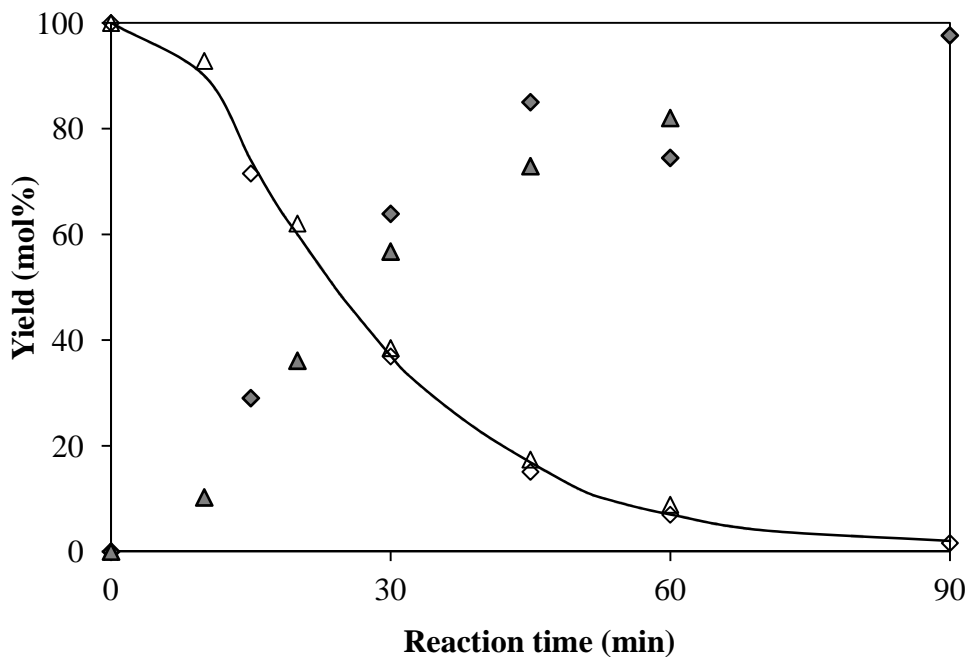


Fig. 3-21 Change in the mol% yields of S'G and guaiacol at 160°C
 S'G: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

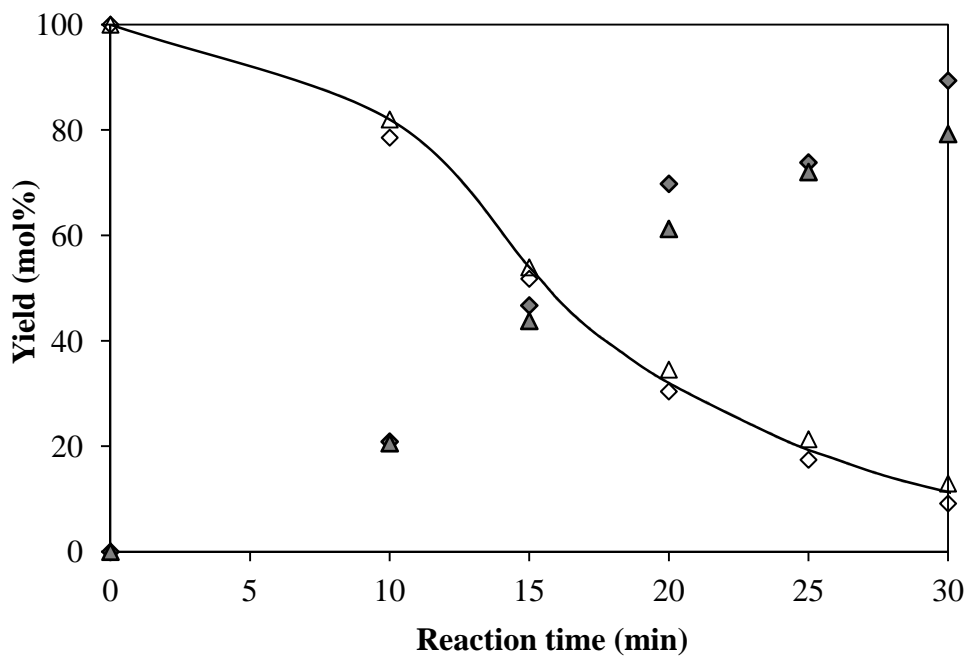


Fig. 3-22 Change in the mol% yields of S'G and guaiacol at 170°C
 S'G: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

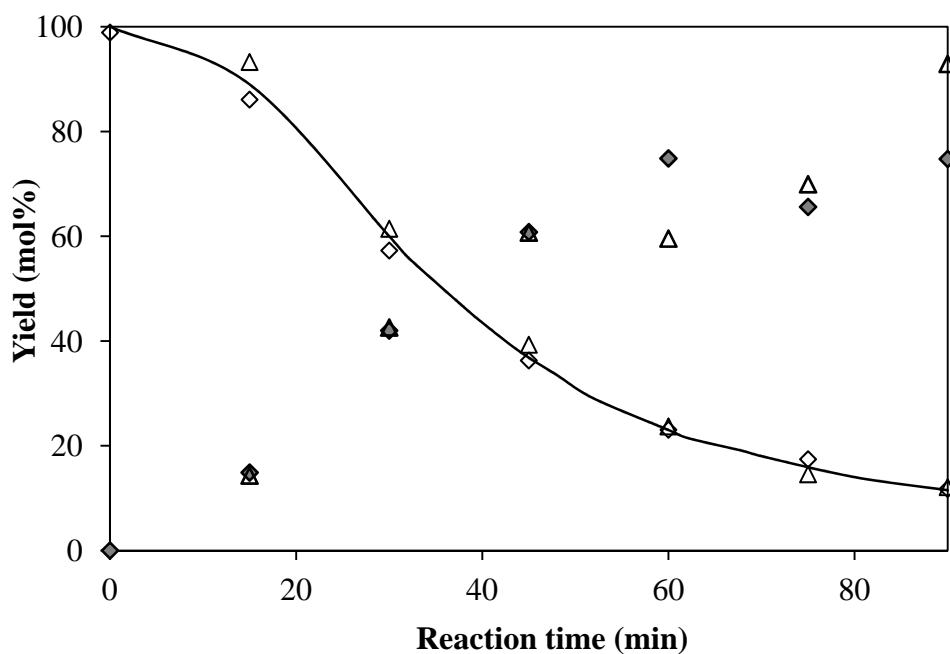


Fig. 3-23 Change in the mol% yields of S'S and syringol at 140°C
 S'S: $\diamond\triangle$ Guaiacol: $\blacklozenge\blacktriangle$

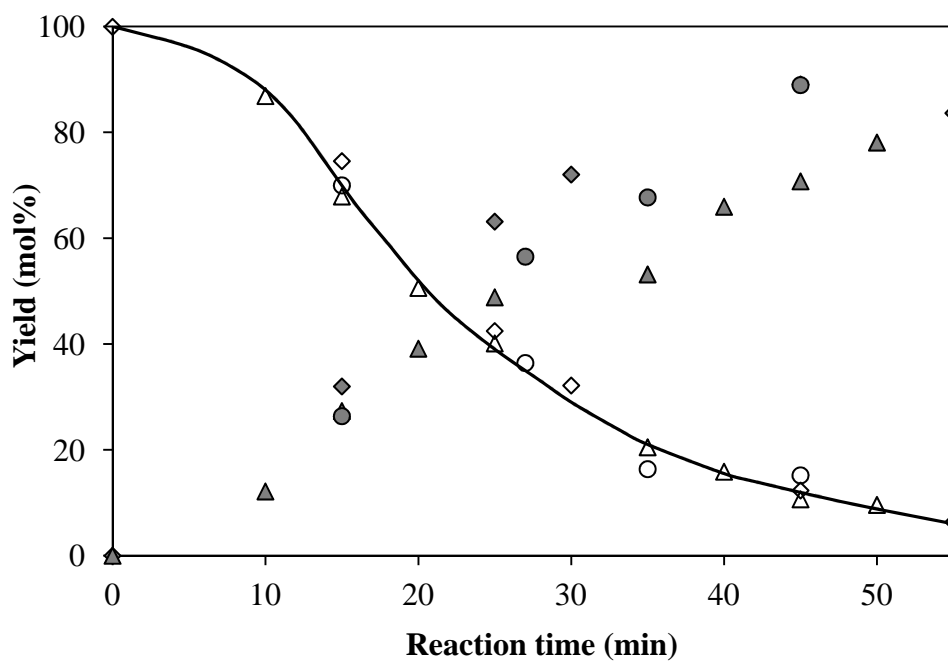


Fig. 3-24 Change in the mol% yields of S'S and syringol at 150°C
 S'S: $\diamond\triangle\circ$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

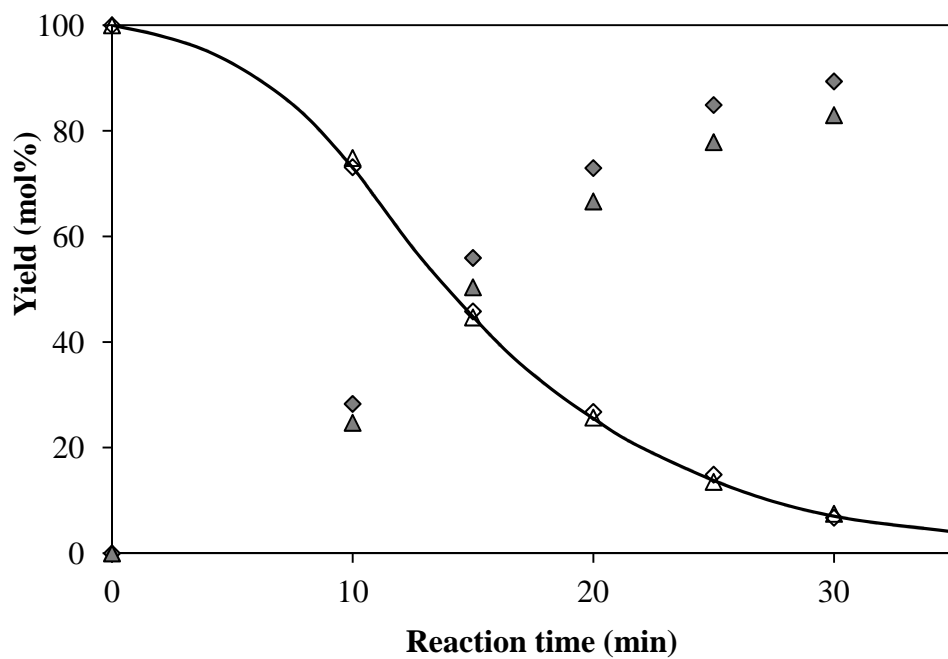


Fig. 3-25 Change in the mol% yields of S'S and syringol at 160°C
 S'S: $\diamond\triangle$ Syringol: $\blacklozenge\blacktriangle$

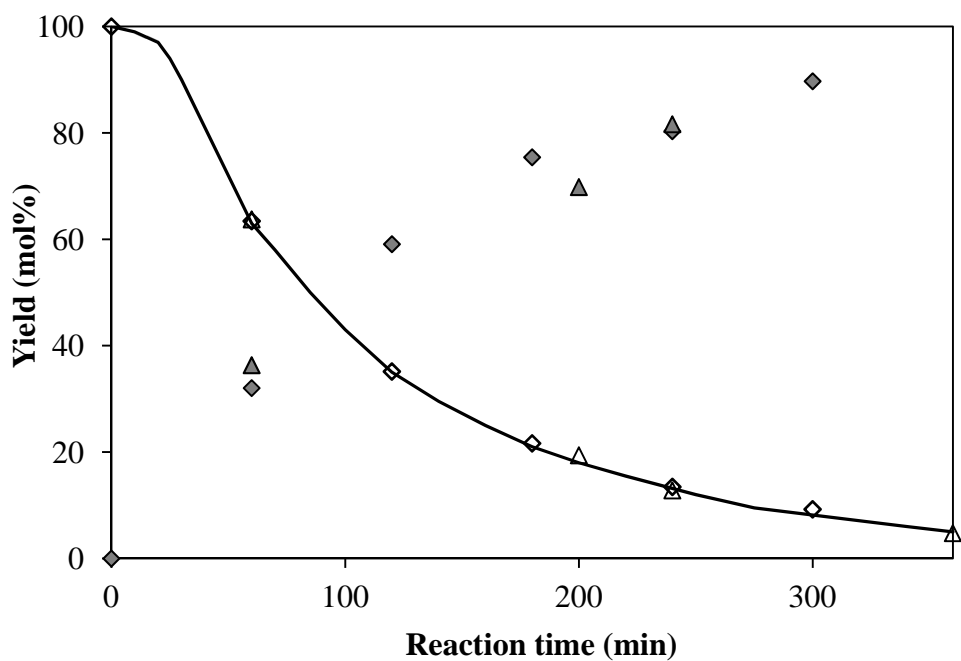


Fig. 3-26 Change in the mol% yields of G'H and phenol at 150°C

G'H: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

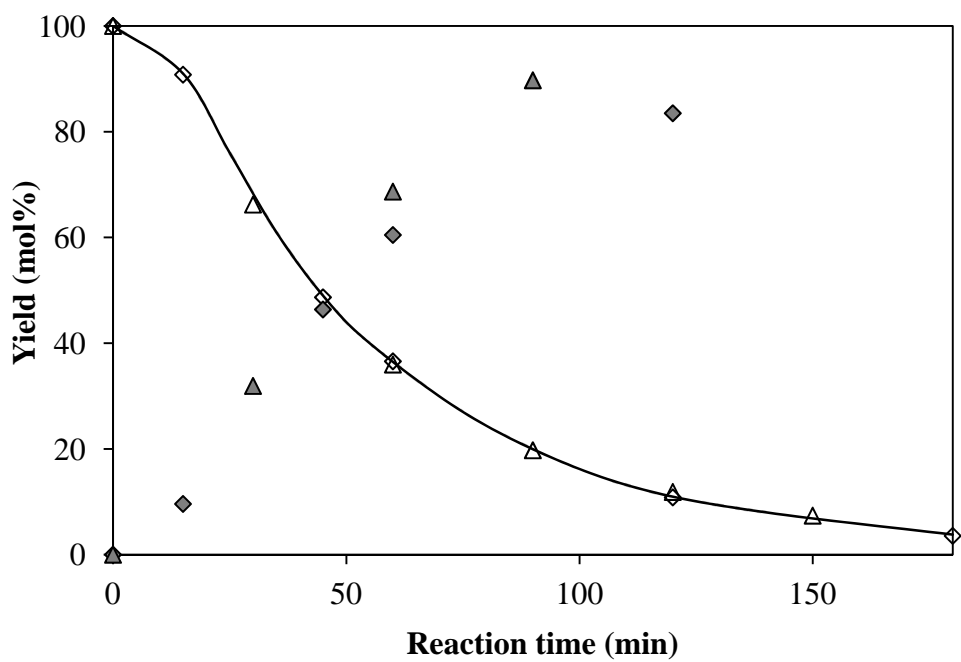


Fig. 3-27 Change in the mol% yields of G'H and phenol at 160°C

G'H: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

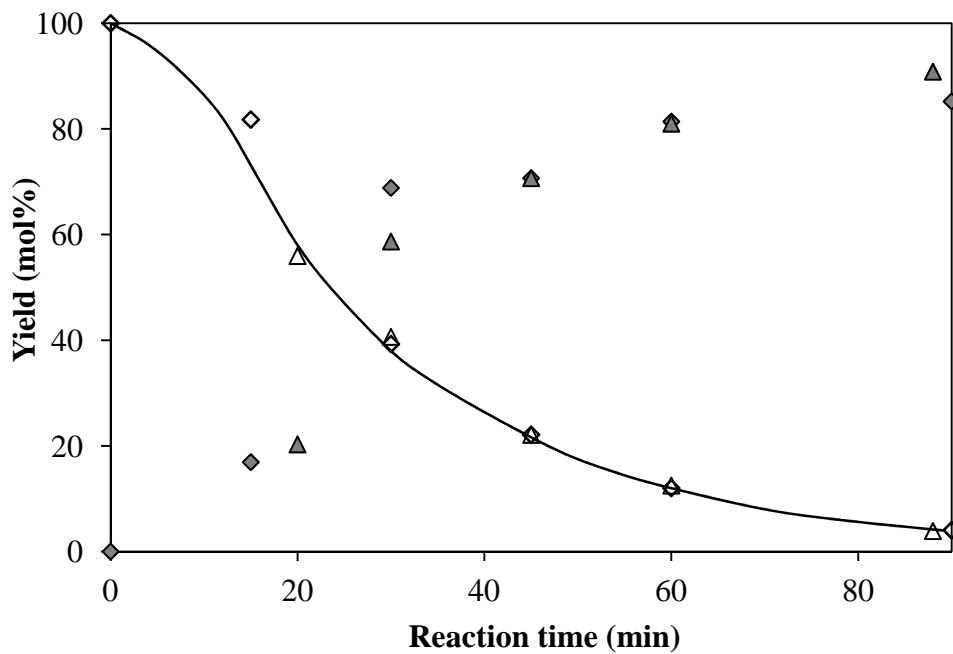


Fig. 3-28 Change in the mol% yields of G'H and phenol at 170°C

G'H: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

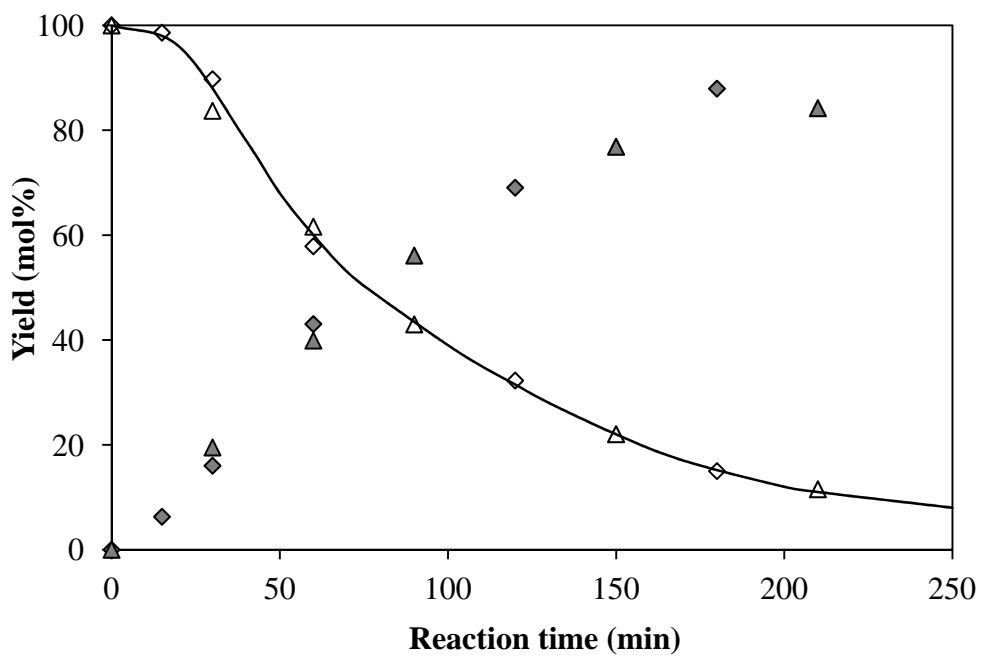


Fig. 3-29 Change in the mol% yields of S'H and phenol at 150°C

S'H: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

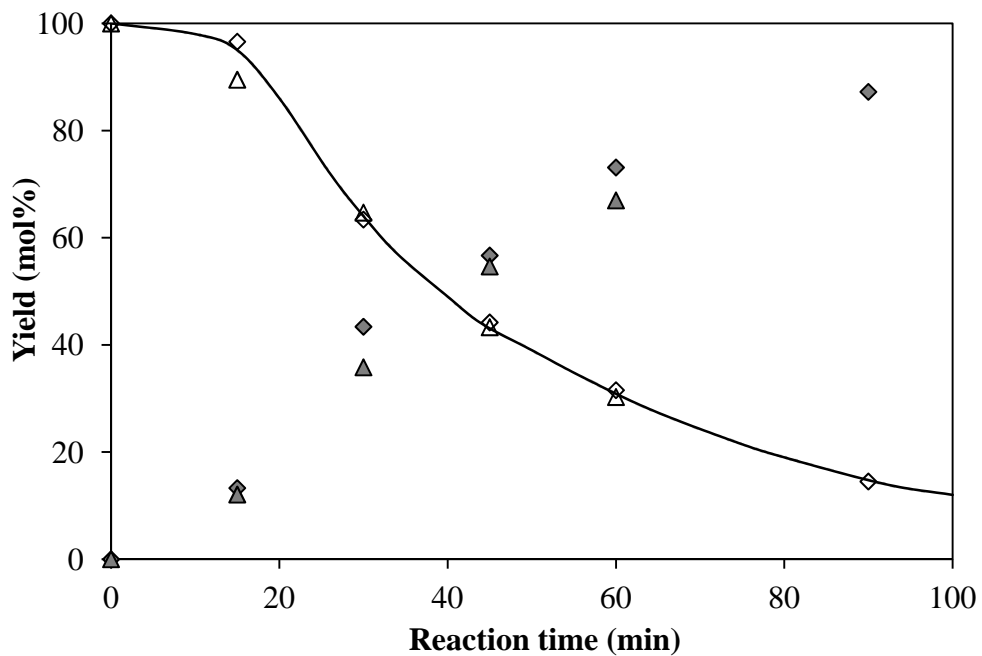


Fig. 3-30 Change in the mol% yields of S'H and phenol at 160°C

S'H: $\diamond\triangle$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

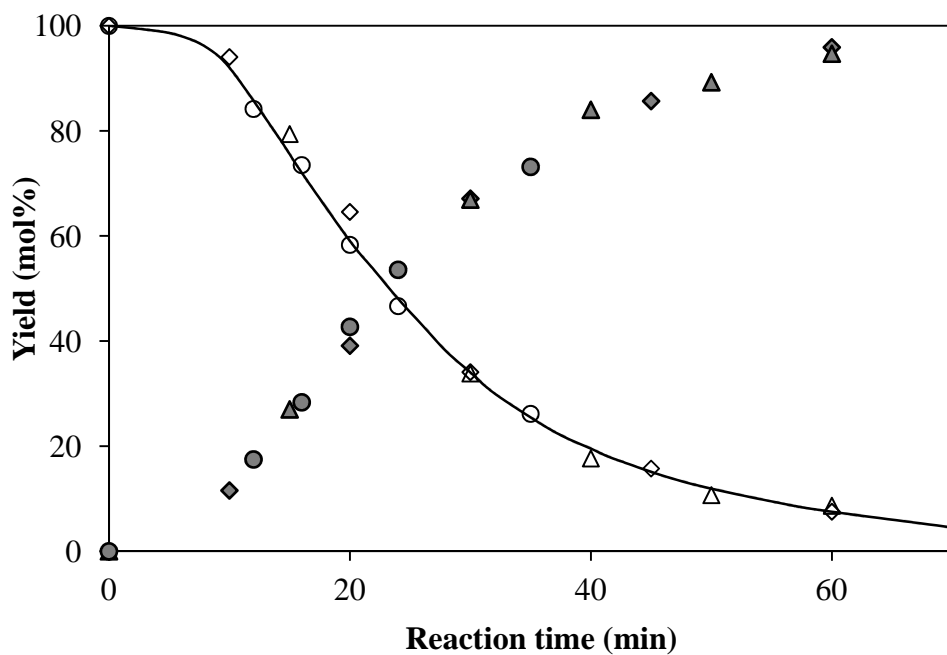


Fig. 3-31 Change in the mol% yields of S'H and phenol at 170°C

S'H: $\diamond\triangle\circ$ Phenol: $\blacklozenge\blacktriangle\bullet$

3-3-2. 反応速度定数の算出

3-3-2-1. 出発物質の消失に関する擬一次反応速度定数

2-3-3-1. に記述した擬一次反応速度定数の決定と同様に、Fig. 3-14 ~ Fig. 3-31 において、いくつかの所定の反応時間における出発物質の最適消失曲線上の残存濃度を読み取り、出発物質の初期濃度との比の対数を、反応時間に対してプロットした (Fig. 3-32 ~ Fig. 3-37)。このようにして作成したグラフは、用いたどの化合物についても、反応初期においては直線性を示さなかったが、その後の期間では一つの直線として描かれたため、擬一次反応によく近似された。これは、オートクレーブ内部の温度が所定の温度に達するまでに時間を要したことに加え、C₆-C₂ 型モデル化合物では、出発物質が溶媒に溶解するための時間が必要であったことが、理由として考えられる。したがって、このプロットが直線性を示した部分については、反応系が所定の温度に達し、なおかつ、各モデル化合物が水酸化ナトリウム水溶液に完全に溶解していたとみなし、この直線の傾きを擬一次反応速度定数 (k_{obs}) とした。Table 3-4 に、各モデル化合物の k_{obs} を示す。

2-3-3-1. にも記載したように、この直線を外挿し、横軸との交点を T 分とすると、反応時間 $t' = t - T$ (分) における出発物質の残存濃度は、以下の式 (1) で表わされる。

$$-d[S]/dt' = k_{\text{obs}}[S] \quad \cdots \text{式 (1)}$$

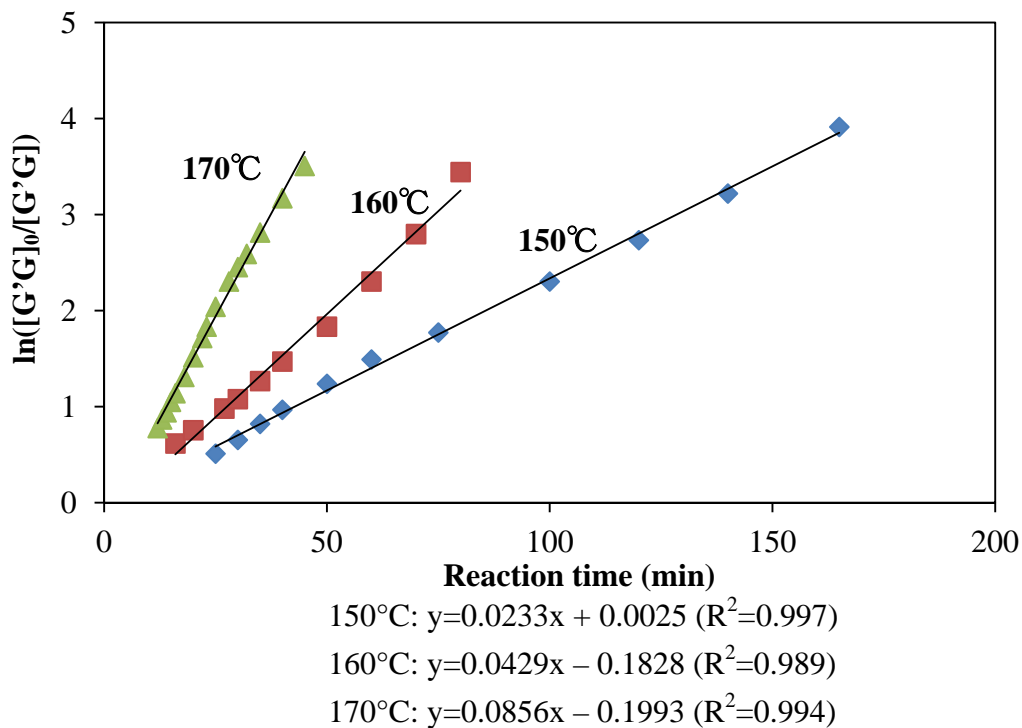


Fig. 3-32. Logarithmic plots for the disappearance of G'G at 150, 160, and 170°C

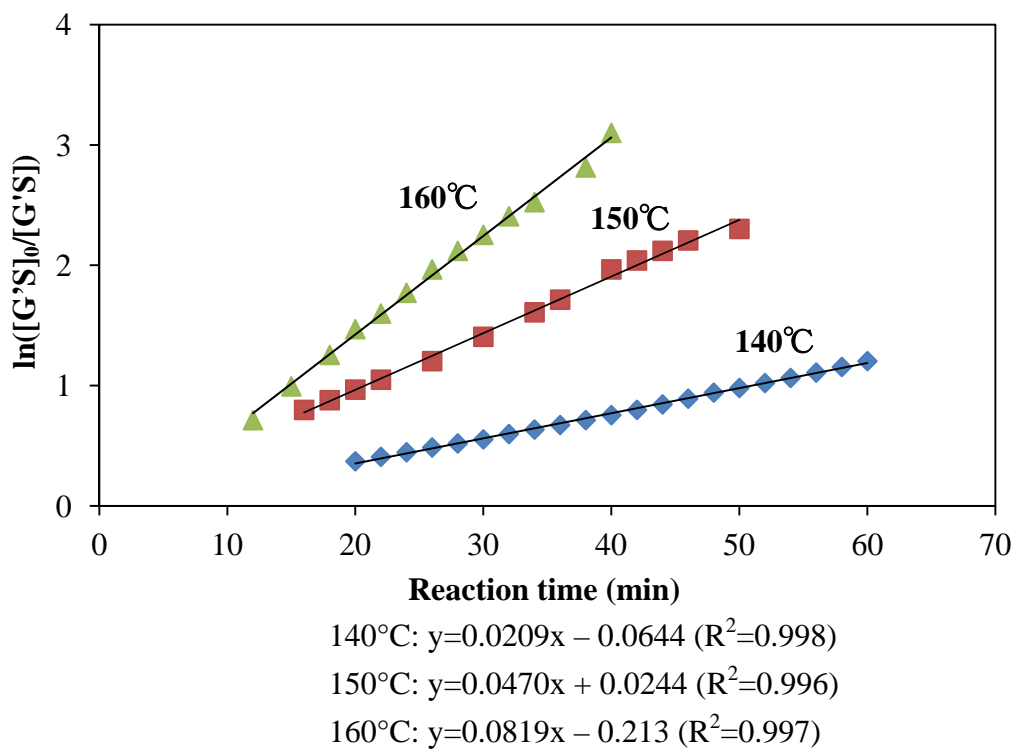


Fig. 3-33. Logarithmic plots for the disappearance of G'S at 140, 150, and 160°C

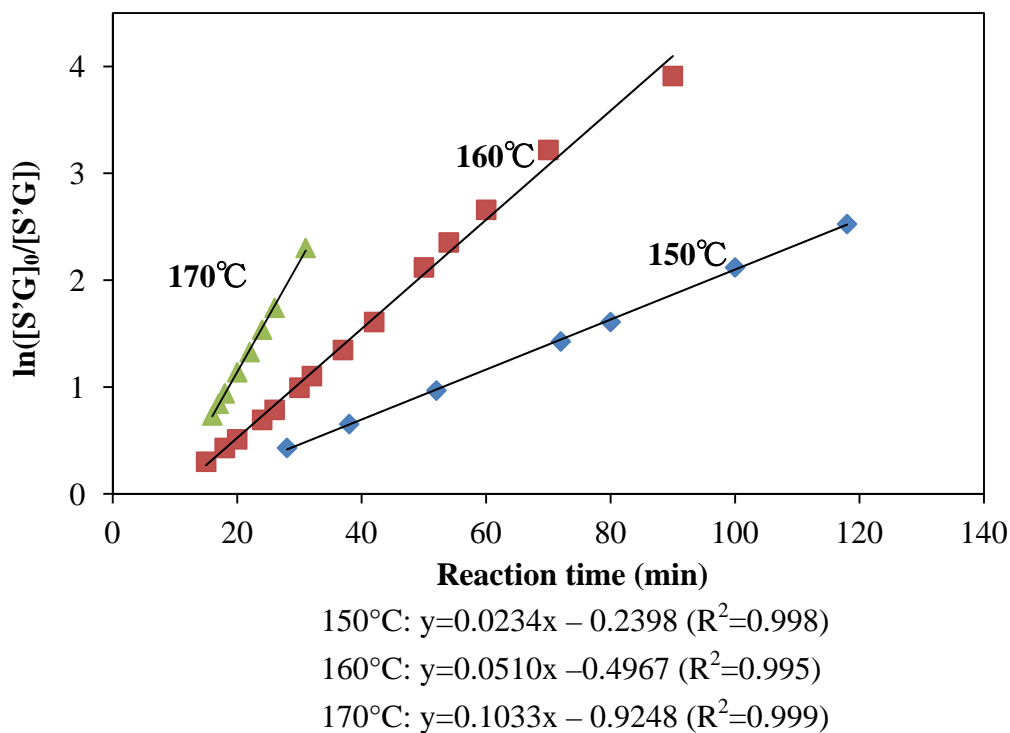


Fig. 3-34. Logarithmic plots for the disappearance of S'G at 150, 160, and 170°C

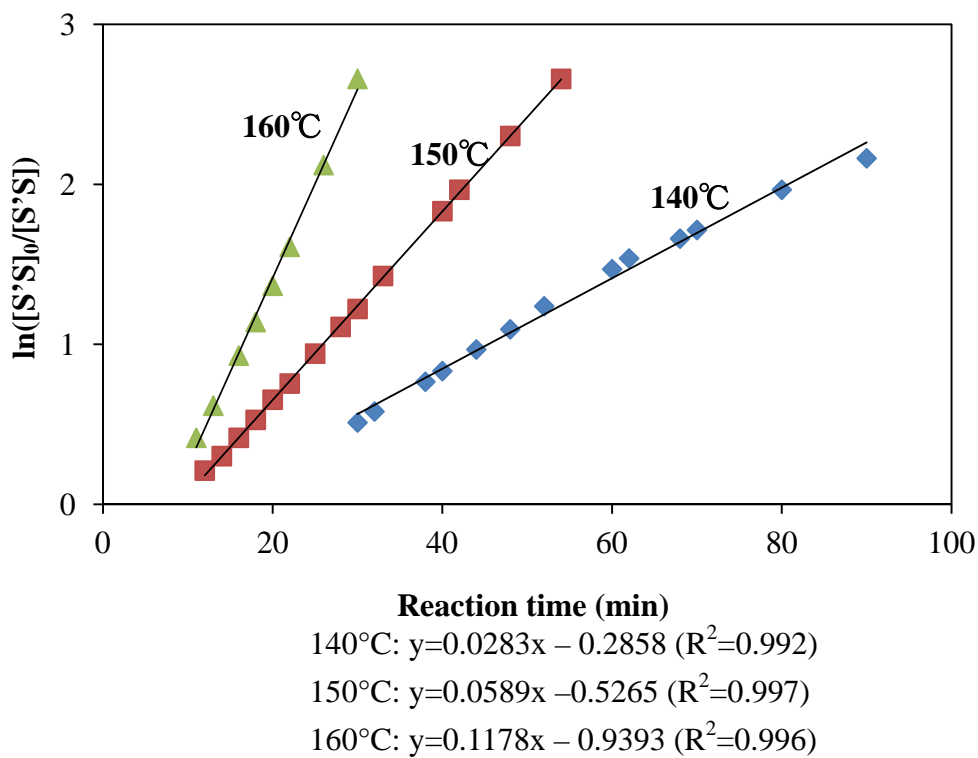


Fig. 3-35 Logarithmic plots for the disappearance of S'S at 140, 150, and 160°C

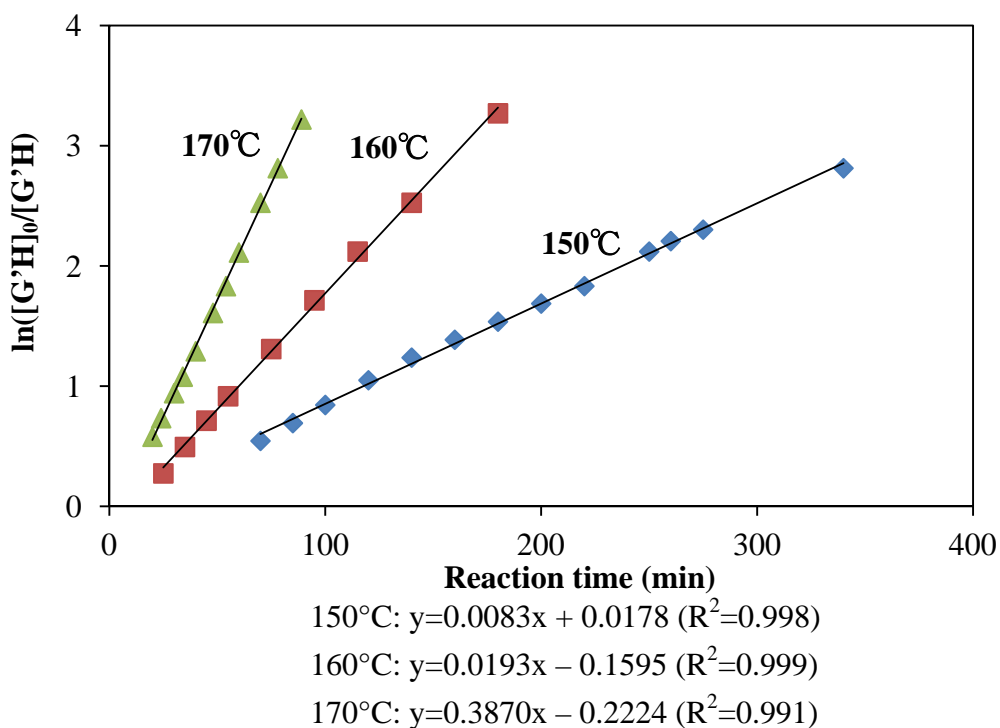


Fig. 3-36. Logarithmic plots for the disappearance of G'H at 150, 160, and 170°C

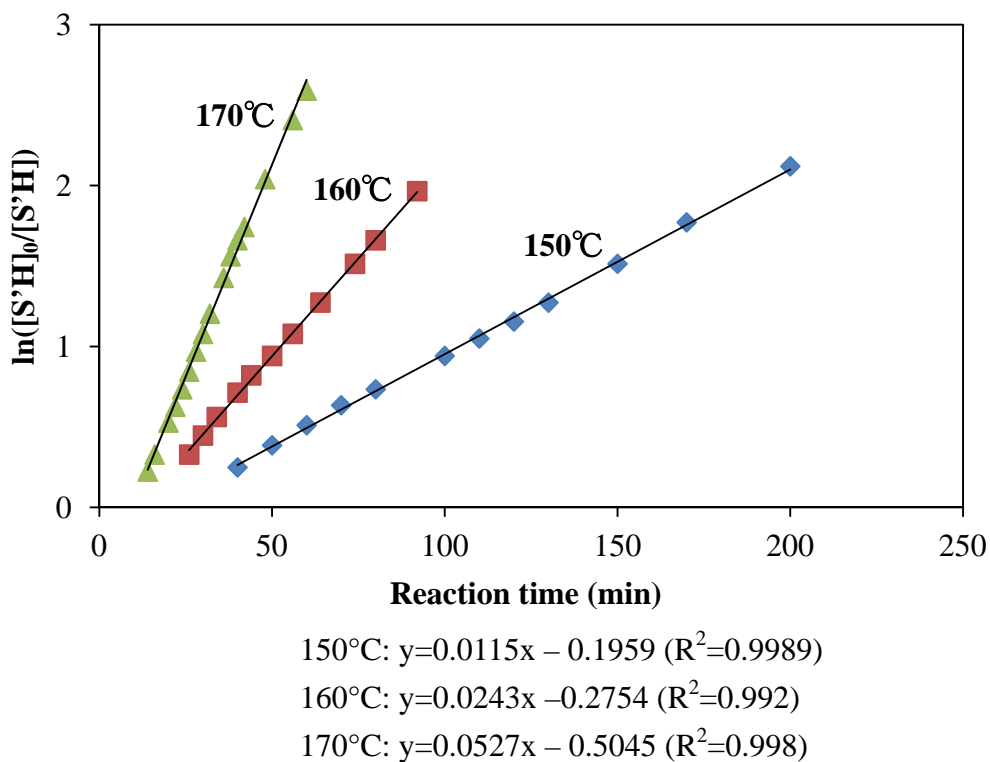


Fig. 3-37. Logarithmic plots for the disappearance of S'H at 150, 160, and 170°C

Table 3-4. List of pseudo-first-order reaction rate constant (k_{obs}) observed from the disappearances of the model compounds

Temp. (°C)	G'G k_{obs}	G'S k_{obs}	S'G k_{obs}	S'S k_{obs}	G'H k_{obs}	S'H k_{obs}
130	—	—	—	—	—	—
140	—	20.9	—	28.3	—	—
150	23.3	47.0	23.4	58.9	8.34	11.5
160	42.9	81.9	51.0	118	19.3	24.3
170	85.6	—	103	—	38.7	52.7

3-3-2-2. B 環由来フェノール性化合物生成に関する速度定数の算出

2-3-3-2. に記述の内容と同様にして、B 環由来フェノール性化合物 (P) の生成に関する速度定数 k_p を算出した。なお、出発物質が G'G および S'G の場合には P は guaiacol、G'S および S'S の場合には P は syringol、そして、G'H および S'H の場合には P は phenol である。2-3-3-2. に記述の式 (5) に基づいたプロットおよびその近似曲線を、Fig. 3-38 ~ Fig. 3-43 に、算出した k_p および k_p/k_{obs} を Table 3-4 に、それぞれ示す。Table 3-4 に示すように、多くの場合 $k_p/k_{obs} \approx 1$ であったことから、ほとんどの場合、各フェノール性化合物は、それらの出発物質の消失に対して、定量的に生成したと考えることができる。

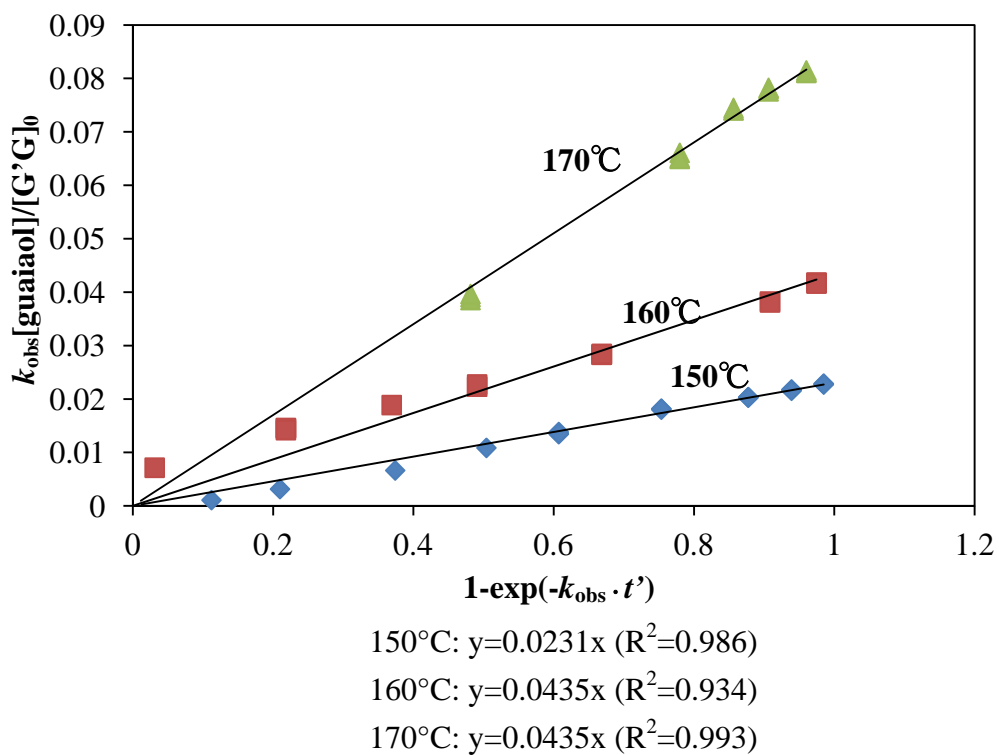


Fig. 3-38 Plots for the formation of guaiacol in the reaction of G'G at 150, 160, and 170°C

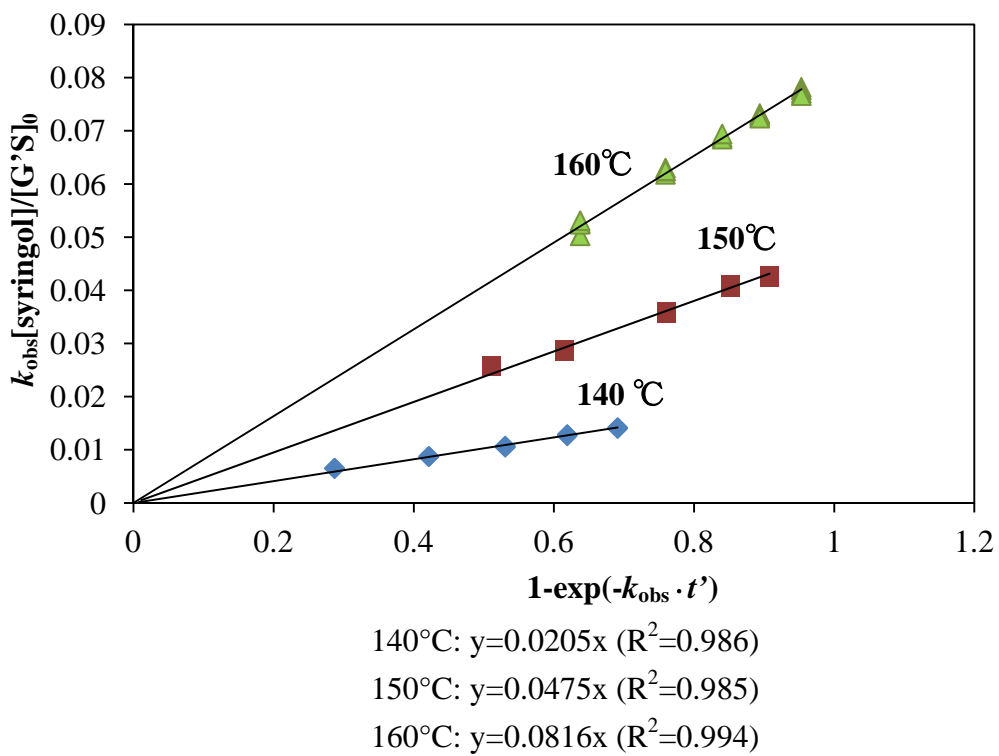


Fig. 3-39 Plots for the formation of syringol in the reaction of G'S at 140, 150, and 160°C

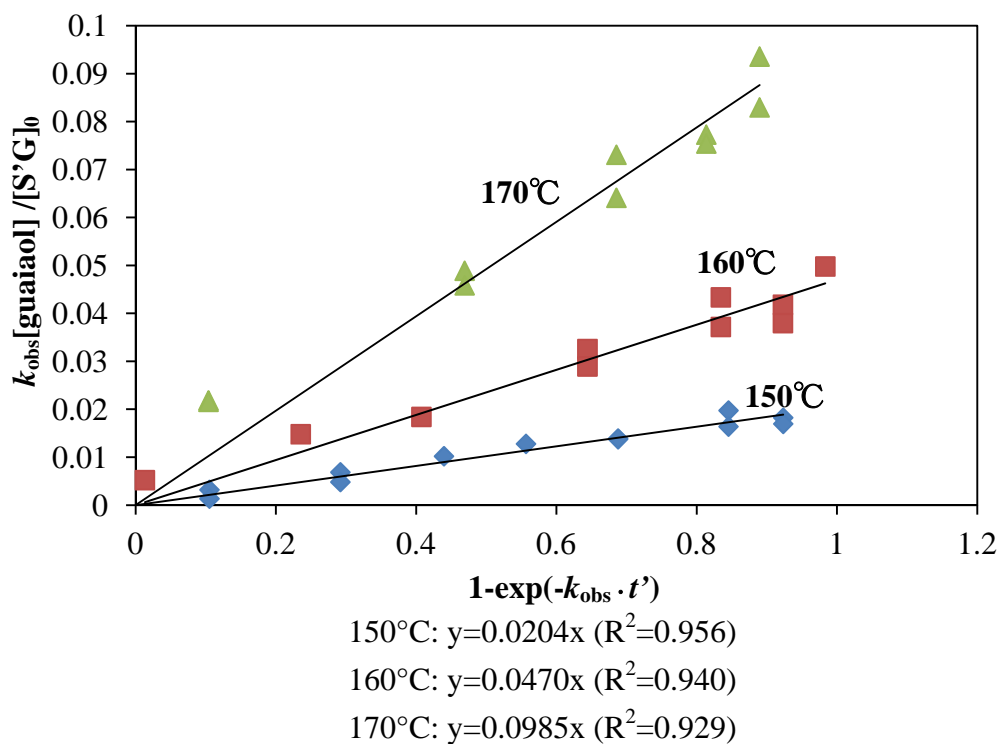


Fig. 3-40 Plots for the formation of guaiacol in the reaction of S'G at 150, 160, and 170°C

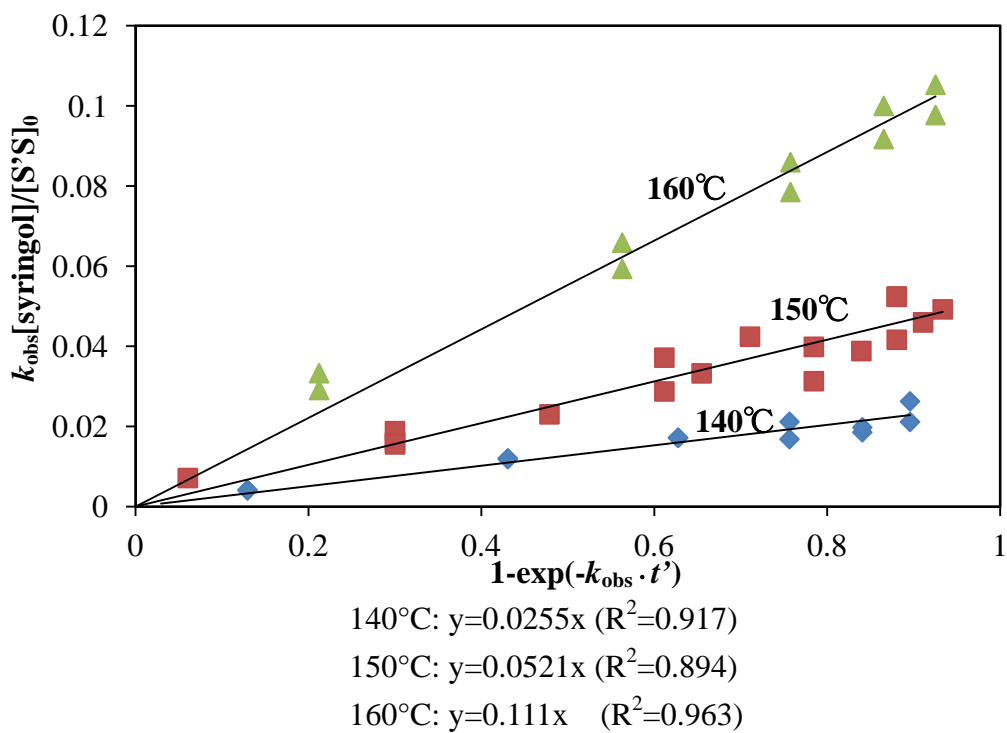


Fig. 3-41 Plots for the formation of syringol in the reaction of S'S at 140, 150, and 160°C

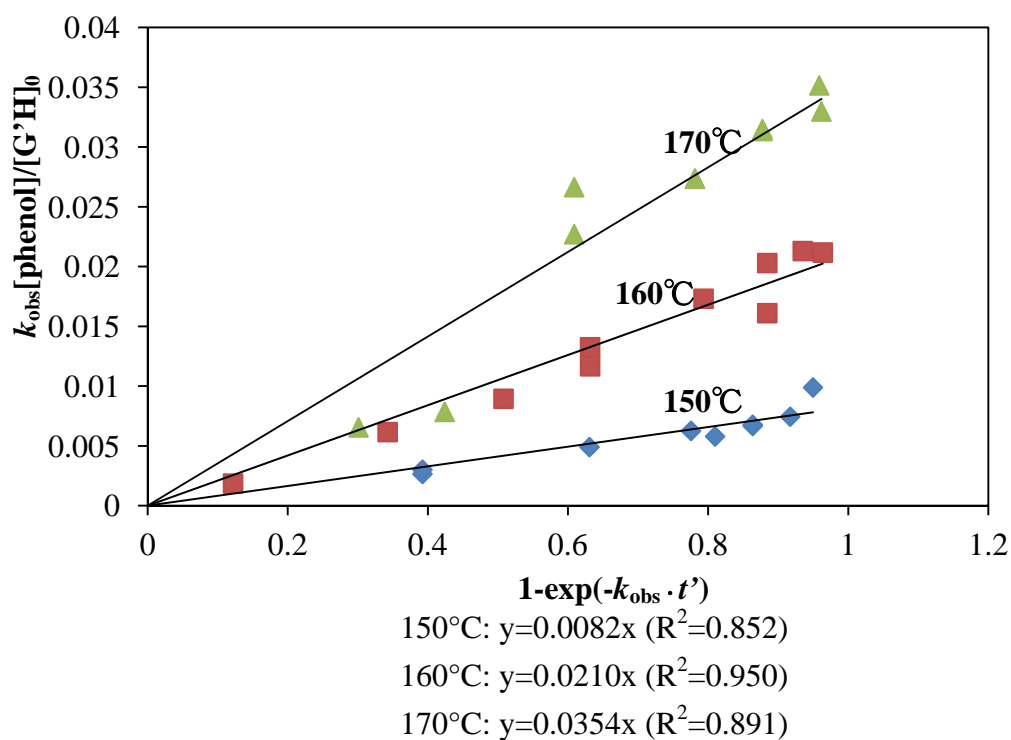


Fig. 3-42 Plots for the formation of phenol in the reaction of G'H at 150, 160, and 170°C

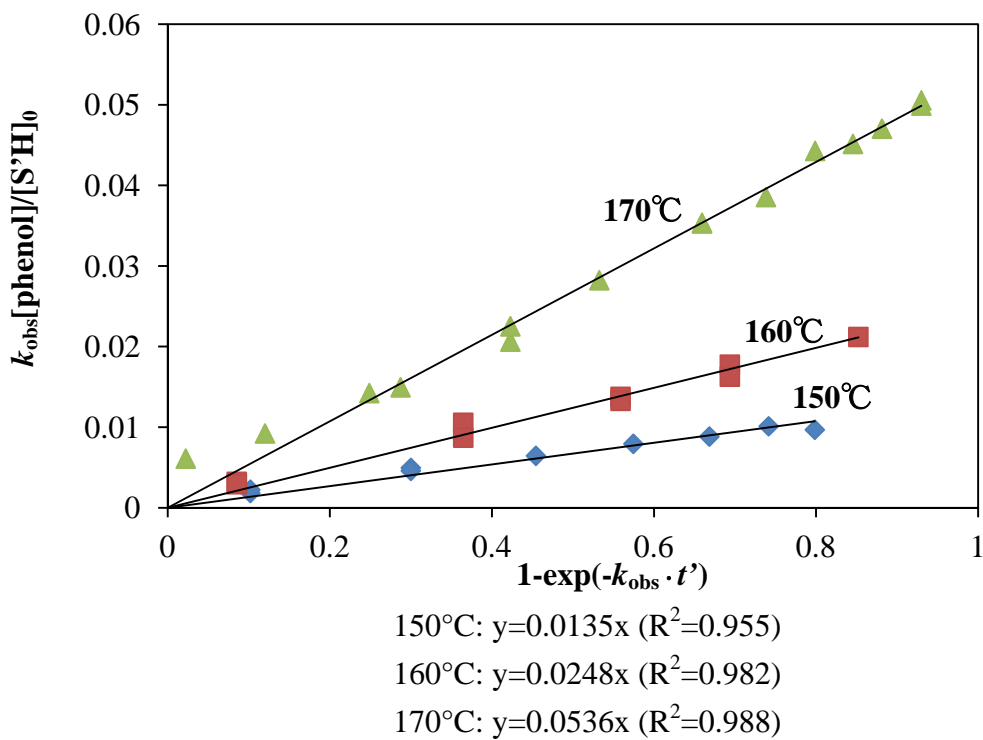


Fig. 3-43 Plots for the formation of phenol in the reaction of S'H at 150, 160, and 170°C

Table 3-5 List of the rate constants k_P for the formation of the phenolic compounds and the values of the ratio k_P/k_{obs}

Temp. (°C)	G'G		G'S		S'G	
	k_P^a	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}
140	–	–	20.5	0.98	–	–
150	23.1	0.99	47.5	0.99	20.4	0.87
160	43.5	1.01	81.6	1.00	47.0	0.92
170	85.0	0.99	–	–	98.5	0.94

Temp. (°C)	S'S		G'H		S'H	
	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}	k_P	k_P/k_{obs}
140	25.5	0.90	–	–	–	–
150	52.1	0.88	8.22	0.99	13.5	1.17
160	111	0.94	21.0	1.08	23.8	0.98
170	–	–	35.4	0.91	53.6	1.02

^aunit: $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$

3-3-2-3. 反応速度定数の算出

それぞれのモデル化合物の消失に関する擬一次反応速度定数 k_{obs} から Fig. 3-44 に示すアレニウスプロットを作成し、アレニウスの活性化エネルギー E_a および頻度因子 A を求めた。これらを基に、130、140、150、160、および 170°C における反応速度定数 k を、算出した。これらの k を、Table 3-6 に示す。

E_a は、G'H で最も大きく、そして、G'G で最も小さかった。また、 A は G'S で最も大きく、そして、G'G で最も小さかった。

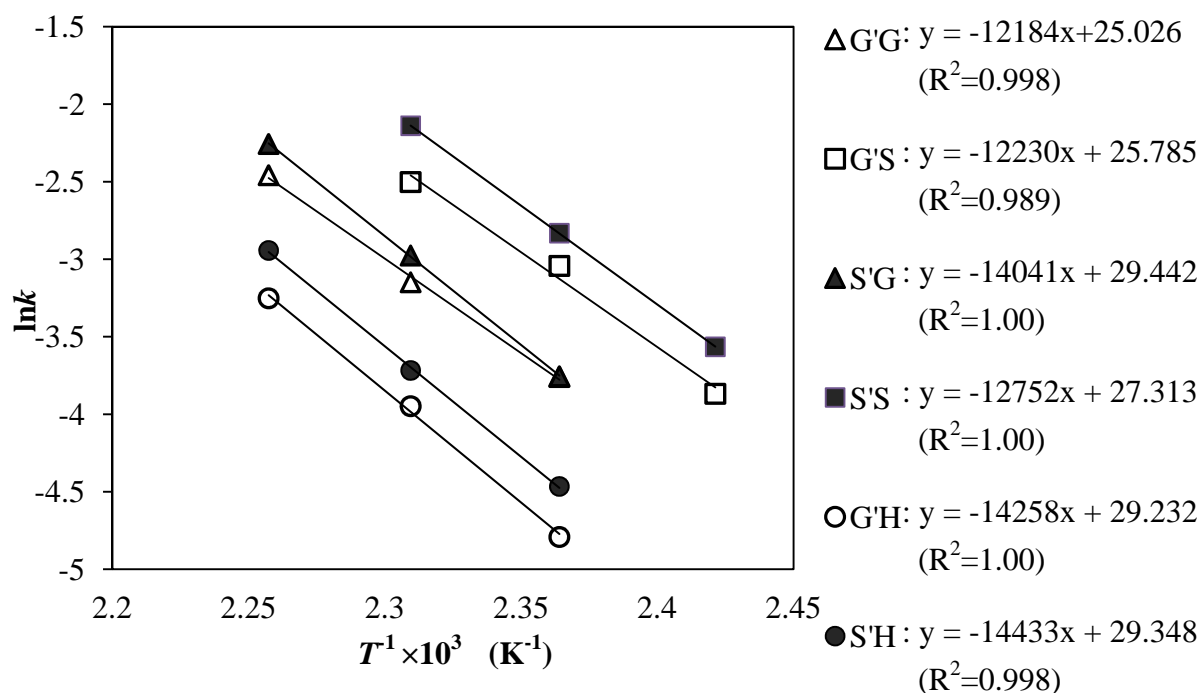


Fig. 3-44 Arrhenius's plots for the disappearances of G'G, G'S, S'G, S'S, G'H, and S'H in the alkaline cooking treatments

Table 3-6 List of the rate constants (k) and Arrhenius's parameters (E_a and A) of the C₆-C₂ type model compounds under the alkaline cooking conditions

	Temp. (°C)	G'G	G'S	S'G	S'S	G'H	S'H
	130	5.48	10.4	4.52	13.2	1.56	2.14
	140	11.4	21.8	10.5	28.3	3.70	5.04
k^a	150	22.9	43.8	23.5	58.8	8.46	11.4
	160	44.5	85.5	50.5	118	18.6	24.8
	170	84.0	161	105	229	39.5	52.2
E_a^b		101	102	117	106	120	118
A^c		0.0739	0.158	6.12	0.730	5.57	4.96

^a unit: $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, ^b unit: kJ mol^{-1} , ^c unit: $\times 10^{12} \text{ min}^{-1}$

3-3-3. 考察

G'G と S'G の k の大小関係は、130°C の温度条件下では、計算上 $k_{S'G} < k_{G'G}$ となるが、S'G の E_a は G'G のそれよりも大きく、140°C 以上ではこの関係が逆転する。そして、140、150、160、および 170°C では、 $k_{G'H} < k_{S'H} < k_{G'G} < k_{S'G} < k_{G'S} < k_{S'S}$ であった。したがって、B 環として *p*-ヒドロキシフェニル核、グアイアシル核、あるいはシリングル核を持つと、この順に β -O-4 結合開裂反応が速いこと、そして、B 環が同じ芳香核であれば、A 環としてシリングル核を持つと、グアイアシル核を持つ場合よりも β -O-4 結合開裂反応が速いことが明らかになった。この結果は、前章で記述した C₆-C₃ 型モデル化合物と同様であった。したがって、芳香核構造の相違が及ぼす β -O-4 結合開裂速度への影響は、 γ 位の有無にかかわらず、すなわち、側鎖構造に相違が存在しなくても発現することが明らかになった。

C₆-C₂ 型モデル化合物の k の値 (Table 3-6) を、対応する芳香核構造を持つ C₆-C₃ 型の *erythro* 体および *threo* 体の k の値 (Table 2-7) と比較すると、多くの場合、C₆-C₃ 型 *threo* 体 < C₆-C₂ 型 < C₆-C₃ 型 *erythro* 体であった。この事実は、以下のように説明することが可能である、と考えた。

Fig. 1-6 の機構で β -O-4 結合の開裂が起こるためには、 α -位アルコキシドと β -位アリアルエーテル結合は、お互いがアンチ配座に位置する必要がある (Fig. 3-45, Line 1)。この場合にのみ、 α -位アルコキシドが β -位炭素をアリアルエーテルの反対側から攻撃でき、分子内 S_N2 反応が可能となる。C₆-C₂ 型モデル化合物では、 β -位炭素に 2 個の水素が結合しているため、Fig. 3-45 の Newman 投影図に示すような 3 通りのねじれ型配座をとる確率が、ほぼ均等であろう。C₆-C₃ 型 *erythro* 体では、 γ 位が存在することによって、Line 2 および Line 3 の

配座における立体的な反発が大きくなるため、これらの配座をとり難くなり、結果的に、 β -O-4 結合の開裂が起こる Line 1 の配座をとる確率が高くなる、と考えられる。そして、 C_6 - C_3 型 *threo* 体では、 γ 位が存在することによって、Line 1 および Line 3 の配座における立体的な反発が大きくなるため、 β -O-4 結合の開裂が起こる Line 1 の配座をとる確率が低くなる、と考えられる。

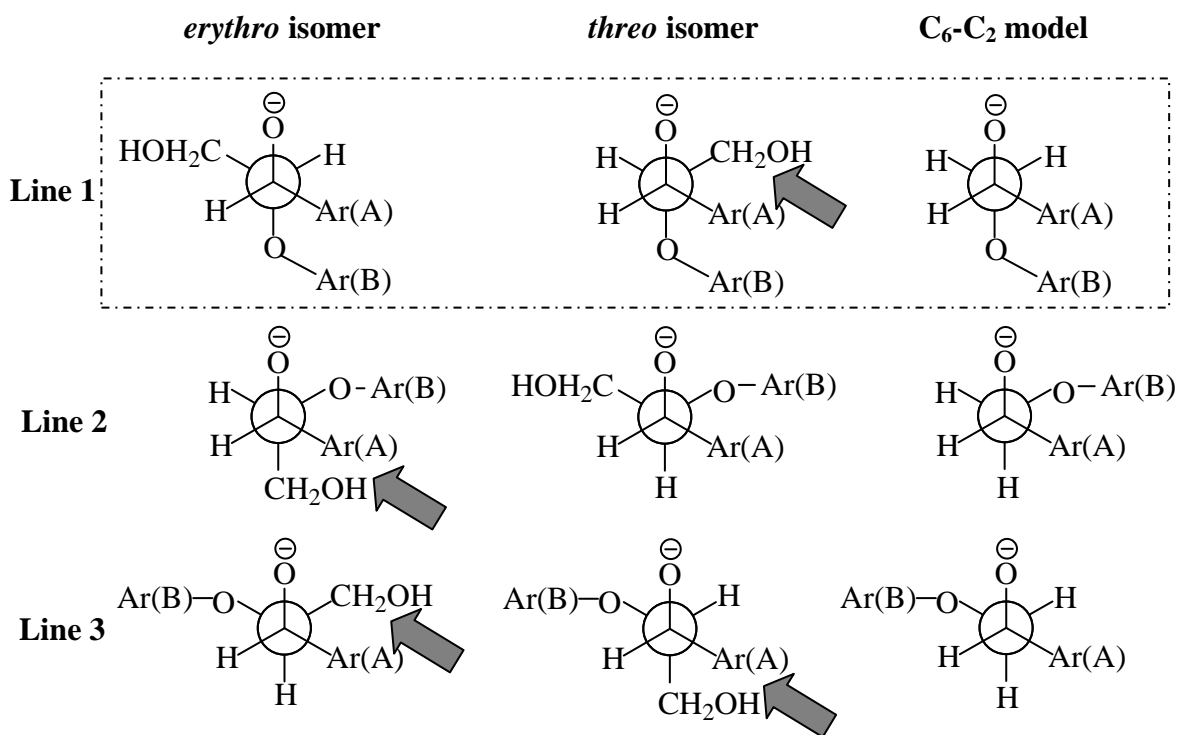


Fig. 3-45. Display of 3 staggered conformations (3 lines) of the C_6 - C_3 *erythro* isomers (the left column), C_6 - C_3 *threo* isomers (the center column), and C_6 - C_2 model compounds (the right column) during rotation about the carbon-carbon bonds between the α - and β -positions (Line 1 is the conformation where the intramolecular S_N2 reaction can progress, and consequently, the β -O-4 bond cleaves. The 4 arrows show the positions with large steric factor.)

芳香核構造と反応速度の関係について、考察する。まず、B 環の芳香核構造と反応速度の関係について調べ、B 環が異なることによる β -O-4 結合開裂速度への影響について、考察を行う。A 環がグアイアシル核である G'H、G'G、および G'S に着目すると、130~170°C におけるこれらの k の大小関係は $k_{G'H} < k_{G'G} < k_{G'S}$ であり、 $k_{G'H}$ を基準とした各温度条件下における $k_{G'G}$ および $k_{G'S}$ との比 (Table 3-7) は、それぞれ $k_{G'G}/k_{G'H} = 3.5$ (130°C) ~ 2.1 (170°C) (これ以降、この温度順で記載) および $k_{G'S}/k_{G'H} = 6.7 \sim 4.1$ であった。したがって、前述のように、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核からグアイアシル核へ、そして、グアイアシル核からシリリングル核へ変化すると、 β -O-4 結合の開裂は速くなるが、 $k_{G'G}/k_{G'H}$ の値が $k_{G'S}/k_{G'H}$ のほぼ半分程度であったことから、B 環上のメトキシル基が β -O-4 結合開裂反応を速める効果は、1 個目も 2 個目も同程度であることが、示唆される。しかし、前章で記述したように、C₆-C₃ 型モデル化合物の場合には、*erythro* 型で $k_{GG}/k_{GH} = 3.5 \sim 3.1$ および $k_{GS}/k_{GH} = 15.6 \sim 8.0$ (Table 2-8)、そして、*threo* 型で $k_{GG}/k_{GH} = 3.0 \sim 2.5$ および $k_{GS}/k_{GH} = 9.8 \sim 5.9$ (Table 2-8) であり、2 個目のメトキシル基の効果の方が大きいことが、示唆されていた。以上のように、B 環上に存在するメトキシル基が β -O-4 結合開裂反応を速める効果は、側鎖 γ 位の存在しない C₆-C₂ 型モデル化合物においても発現するが、 γ 位の存在する C₆-C₃ 型モデル化合物では、この効果がより大きく現れることが、示唆される。

また、A 環がシリリングル核である S'H、S'G、および S'S に着目すると、130~170°C におけるこれらの k の大小関係は $k_{S'H} < k_{S'G} < k_{S'S}$ であり、 $k_{S'H}$ を基準とした各温度条件下における $k_{S'G}$ および $k_{S'S}$ との比 (Table 3-7) は、それぞれ $k_{S'G}/k_{S'H} = 2.1 \sim 2.0$ および $k_{S'S}/k_{S'H} = 6.2 \sim 4.4$ であった。これらの比を、上記の A 環がグアイアシル核である場合と比較すると、各温度条件において、小さ

な値であった。したがって、A 環がシリングル核の場合には、グアイアシル核である場合と比較して、B 環が異なることが β -O-4 結合開裂速度に及ぼす影響が小さくなることが示唆される。 $k_{S\cdot G}$ を基準とした場合、各温度下における $k_{S\cdot S}$ との比は、2.9 ~ 2.2 (Table 3-7) であったが、C₆-C₃ 型モデル化合物で、この比に対応する値となる *erythro* 型における k_{SS}/k_{SG} は 5.1 ~ 2.1、そして、*threo* 型における k_{SS}/k_{SG} は 3.3 ~ 3.5 (Table 2-9) であった。したがって、A 環がグアイアシル核の場合と同様に、A 環がシリングル核であっても、C₆-C₃ 型モデル化合物の方が、B 環構造の変化に対して鋭敏に、 β -O-4 結合開裂の速度が影響を受けると言えよう。以上のように、B 環の芳香核構造が異なることによって、側鎖 γ 位の有無にかかわらず、 β -O-4 結合開裂速度は影響を受けるが、 γ 位が存在することによって、この影響が大きくなることが、明らかになった。

Table 3-7 Ratio of the rate constants (k) between various C₆-C₂ model compounds

Temp. (°C)	C ₆ -C ₂							
	$k_{G\cdot G}/k_{G\cdot H}$	$k_{G\cdot S}/k_{G\cdot H}$	$k_{S\cdot G}/k_{S\cdot H}$	$k_{S\cdot S}/k_{S\cdot H}$	$k_{S\cdot S}/k_{S\cdot G}$	$k_{S\cdot H}/k_{G\cdot H}$	$k_{S\cdot G}/k_{G\cdot G}$	$k_{S\cdot S}/k_{G\cdot G}$
130	3.51	6.67	2.11	6.17	2.91	1.37	0.83	1.26
140	3.08	5.90	2.08	5.61	2.70	1.36	0.92	1.30
150	2.71	5.18	2.06	5.16	2.50	1.34	1.03	1.34
160	2.39	4.60	2.04	4.76	2.33	1.33	1.14	1.38
170	2.13	4.08	2.01	4.39	2.18	1.32	1.25	1.42

次に、A 環の芳香核構造と反応速度の関係について調べ、A 環が異なることによる β -O-4 結合開裂速度への影響について、考察を行う。同温度条件下におけるこれらの k を比較すると、B 環が p -ヒドロキシフェニル核の場合には $k_{G'H} < k_{S'H}$ で、これら比の値は $k_{S'H}/k_{G'H} = 1.4$ (130°C) ~ 1.3 (170°C)、B 環がグアイアシル核の場合には $k_{G'G} < k_{S'G}$ で、これらの比の値は $k_{S'G}/k_{G'G} = 0.8 \sim 1.3$ 、そして、B 環がシリリングル核の場合には $k_{G'S} < k_{S'S}$ で、これらの比の値は $k_{S'S}/k_{G'S} = 1.3 \sim 1.4$ であった。ただし、G'G および S'G の比較においては、実際に反応を行った 150、160、および 170°C で得られた k_{obs} については、 $k_{G'G} < k_{S'G}$ であったが、130 および 140°C について算出された k は、 $k_{G'S} < k_{G'G}$ であった。以上のように、B 環上に存在するメトキシル基と同様に、A 環上に存在するメトキシル基も、反応速度を増大させる効果を持つことが、示された。これらの結果を、前章で記述した C₆-C₃ 型モデル化合物と比較すると、 k_{SG}/k_{GG} の値が *erythro* 型で 1.5 ~ 1.2、および、*threo* 型で 1.2 ~ 1.1、そして、 k_{SS}/k_{GS} の値は *erythro* 型で 1.7 ~ 1.0、および、*threo* 型で 1.3 ~ 1.5 であった。したがって、A 環がシリリングル核に変換された場合の β -O-4 結合開裂速度に対する効果は、 γ 位を持つ C₆-C₃ 型モデル化合物においての方が、C₆-C₂ 型モデル化合物においてよりも少し大きい、この差は、前述の B 環がシリリングル核に変換された場合と比較すると、かなり小さい。

以上の結果から、ほぼ全ての場合、芳香核が p -ヒドロキシフェニル核からグアイアシル核へ、あるいは、グアイアシル核からシリリングル核へ変化すると、 β -O-4 結合の開裂が促進されることが、示された。しかし、上記のように多くの比を確認すると、A 環としてシリリングル核が存在する場合よりも、B 環としてシリリングル核が存在する場合の方が、この効果が大きく発現することが、明らかになった。

3-4. 結論

- 芳香核構造が同一であれば、ほとんどの温度条件下で、アルカリ蒸解条件下における β -O-4 結合開裂速度は、C₆-C₃ 型 *threo* 体 < C₆-C₂ 型 < C₆-C₃ 型 *erythro* 体であった。
- A 環が同一の場合、B 環としてシリングル核が存在すると、これがグアイアシル核または *p*-ヒドロキシフェニル核であるよりも、 β -O-4 結合開裂速度が増大した。また、B 環が同一の場合も、ほとんどの温度条件下で、A 環としてシリングル核が存在すると、これがグアイアシル核であるより β -O-4 結合開裂速度が増大した。
- シリングル核の存在が、 β -O-4 結合開裂速度を増大させる効果は、これが A 環として存在する場合よりも、B 環として存在する場合に、より大きく現れた。
- 上記の芳香核構造の相違と β -O-4 結合開裂速度の関係は、 μ 位の有無にかかわらず現れるため、側鎖立体構造の影響がなくても単独で発現することが、明らかになった。
- B 環として存在するシリングル核が反応速度が増大させる効果は、C₆-C₃ 型の方が、C₆-C₂ 型でよりも大きかったことから、 μ 位の存在は、この効果の発現の程度を増大させることが明らかになった。

3-5. 本章の引用文献

- 1) S. Shimizu, T. Yokoyama, T. Akiyama, and Y. Matsumoto, “Reactivity of lignin with different composition of aromatic syringyl/guaiacyl structures and *erythro/threo* side chain structures in β -O-4 type during alkaline delignification: as a basis for the different degradability of hardwood and softwood lignin”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **60** (26), 6471-6476 (2012)
- 2) S. Shimizu, P. Posoknistakul, T. Yokoyama, and Y. Matsumoto, “Quantitative difference in the Rates of the β -O-4 bond cleavage between lignin model compounds with and without γ -hydroxymethyl groups during the alkaline pulping processes”, *BioResources* **8** (3), 4312-4322 (2013)
- 3) E. Adler, B. O. Lindgren, and U. Saeden, “The β -guaiacyl ether of α -veratrylglycerol as a lignin model”, *Svensk Papperstidn.*, **55** (7), 245-254 (1952)

第4章

リグニン構造と β -O-4 結合開裂速度との
関係をもたらす因子

4-1. 本章の背景および目的

β -O-4 結合の開裂反応は、Fig. 1-6 に示すように、二段階で進行する。第一段階は、水酸化物イオンによる α -位水酸基プロトンの引き抜き反応であり、第二段階は、生成した α -位アルコキシドによる β -位炭素の攻撃、すなわち、分子内求核置換反応による β -O-4 結合の開裂で、この後段が律速である。したがって、第二段階の分子内求核置換反応で脱離基となる B 環フェノキシドの脱離能が、 β -O-4 結合開裂速度の決定因子の 1 つである。第一段階のプロトン解離は律速ではないため、水酸化物イオンは律速段階に直接は関与しないが、この濃度が高いと、解離型の α -位アルコキシドの濃度が高くなるため、 β -O-4 結合開裂が速くなる。このことから、水酸化物イオン濃度が一定の場合には、 α -位水酸基が解離し易いものほど、 β -O-4 結合開裂が速いと考えられ、 α -位プロトンの解離能も、 β -O-4 結合開裂速度の決定因子の 1 つとなる。

そこで本章では、 α -位水酸基のプロトンの解離能、および、脱離基である B 環のフェノキシドとしての脱離能のそれぞれと、 β -O-4 結合開裂速度との関係について明らかにすべく、以下の検討を行った。

(1) 異なる芳香核構造を持つ C₆-C₂ 型モデル化合物について、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中における α -位水酸基プロトンの解離の容易さを実験的に比較し、これらの大小関係と、 β -O-4 結合開裂速度の大小関係が一致するかどうかについて、検討を行った (4-2. α -位水酸基プロトン解離能の比較)。

(2) β -O-4 結合開裂反応において、脱離基となる B 環のフェノキシドとしての脱離能について、検討を行った。すなわち、水および DMSO 中において、B 環のフェノキシド類の共役酸であるフェノール性化合物のフェノール性水酸基プロトンの解離能を実験的に比較することによって、これら B 環フェノキシ

ド類の脱離能を推定し、これらを脱離基として有するモデル化合物の β -O-4 結合開裂反応において、これらの脱離能と反応速度との間に相関があるかどうかについて、検討を行った (4-3. B 環フェノキシドの脱離能の検討)。なお、求核置換反応における脱離基の脱離能は、脱離基がアニオンの場合には、一般的にこれがアニオンとして安定なほど、すなわち、この脱離基の共役酸の pK_a 値が小さいほど、高いことが知られている¹⁾。

4-2. α -位水酸基プロトン解離能の比較

4-2-1. 比較方法論

第3章で用いた G'G 以外の C₆-C₂ 型モデル化合物 G'H、G'S、S'H、S'G、および S'S (Fig. 4-1) に加えて、2-(4-chlorophenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (G'H(Cl))、2-(4-bromophenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (G'H(Br))、および 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (Fig. 4-1) について、これらの DMSO 中における α -位水酸基 (3,4-dimethoxybenzyl alcohol については、ベンジル位水酸基) プロトンの解離能を、G'G (Fig. 4-1) のそれに対する相対値として、以下のように求めた。なお、水中における α -位水酸基の解離能については、pK_a 値を調べれば明らかとなるが、これらの pK_a 値は 13 より大きいと考えられるため、正確に計測することが困難である。そこで、ここでは、DMSO 中の解離能について、上記のように実験的に検討した。Fig. 4-1 に、用いたモデル化合物の構造を示す。

同量の G'G および対象とする C₆-C₂ 型モデル化合物 (R とする) を共に、DMSO 中で混合し、これら 2 つの化合物をその総量の半分未満の強塩基と競争的に反応させることによって、これらの一部を解離型 (塩型) (それぞれ G'G- α O[⊖] および R- α O[⊖] とする) へと変換した。続いて、G'G- α O[⊖] および R- α O[⊖] をヨードメタンと反応させてメチル化し、G'G、R、メチル化 G'G (G'G- α OMe)、およびメチル化 R (R- α OMe) を、それぞれ定量した。

この実験において想定される反応を、Fig. 4-2 に示す。第一段階のメチルスルフルカルバニオンとの反応で、G'G および R の一部が G'G- α O[⊖] および R- α O[⊖] に変換され、それぞれ平衡に到達するが、第二段階でヨードメタンと反

応するのは、 $G'G-\alpha O^\ominus$ および $R-\alpha O^\ominus$ のみである。ヨードメタンとの反応によつて、 $G'G-\alpha O^\ominus$ および $R-\alpha O^\ominus$ が消費されるのに伴い、平衡が移動して、 $G'G$ および R から $G'G-\alpha O^\ominus$ および $R-\alpha O^\ominus$ が、それぞれ生成する可能性が、考えられる。しかし、ここでは、このヨードメタンとの反応中における平衡移動は考えず、ヨードメタンとの反応でメチル化されたものが、ヨードメタンとの反応前の平衡状態において、解離型であったとみなす。この仮定の下で、反応系中の $G'G$ および R の初期濃度をそれぞれ $[G'G]_0$ および $[R]_0$ 、そして、メチル化反応前の平衡時における $G'G$ 、 R 、 $G'G-\alpha O^\ominus$ 、および $R-\alpha O^\ominus$ の濃度を、それぞれ $[G'G]$ 、 $[R]$ 、 $[G'G-\alpha O^\ominus]$ および $[R-\alpha O^\ominus]$ と表わすと、平衡時においては、 $[G'G]=[G'G]_0-[G'G-\alpha O^\ominus]$ および $[R]=[R]_0-[R-\alpha O^\ominus]$ で表わせる (Table 4-1)。そして、 $G'G$ を基準としたときの DMSO 中における化合物 R の α -位水酸基プロトンの解離能 RDA (relative dissociation ability) を、平衡時における全 $G'G$ 分子中の解離型 $G'G$ の割合に対する全 R 分子中の解離型 R の割合として、次式で定義した。

$$\begin{aligned}
 RDA &= ([R-\alpha O^\ominus]/[R])/([G'G-\alpha O^\ominus]/([G'G])) = [R-\alpha O^\ominus][G'G]/([R][G'G-\alpha O^\ominus]) \\
 &= ([R]_0-[R])[G'G]/\{[R]([G'G]_0-[G'G])\}
 \end{aligned}$$

この RDA 値は、DMSO 中における $G'G$ および化合物 R の酸解離定数 (それぞれ $K_{DMSO-G'G}$ および K_{DMSO-R}) を用いて次式で表わすことができる。

$$RDA = K_{DMSO-R}/K_{DMSO-G'G}$$

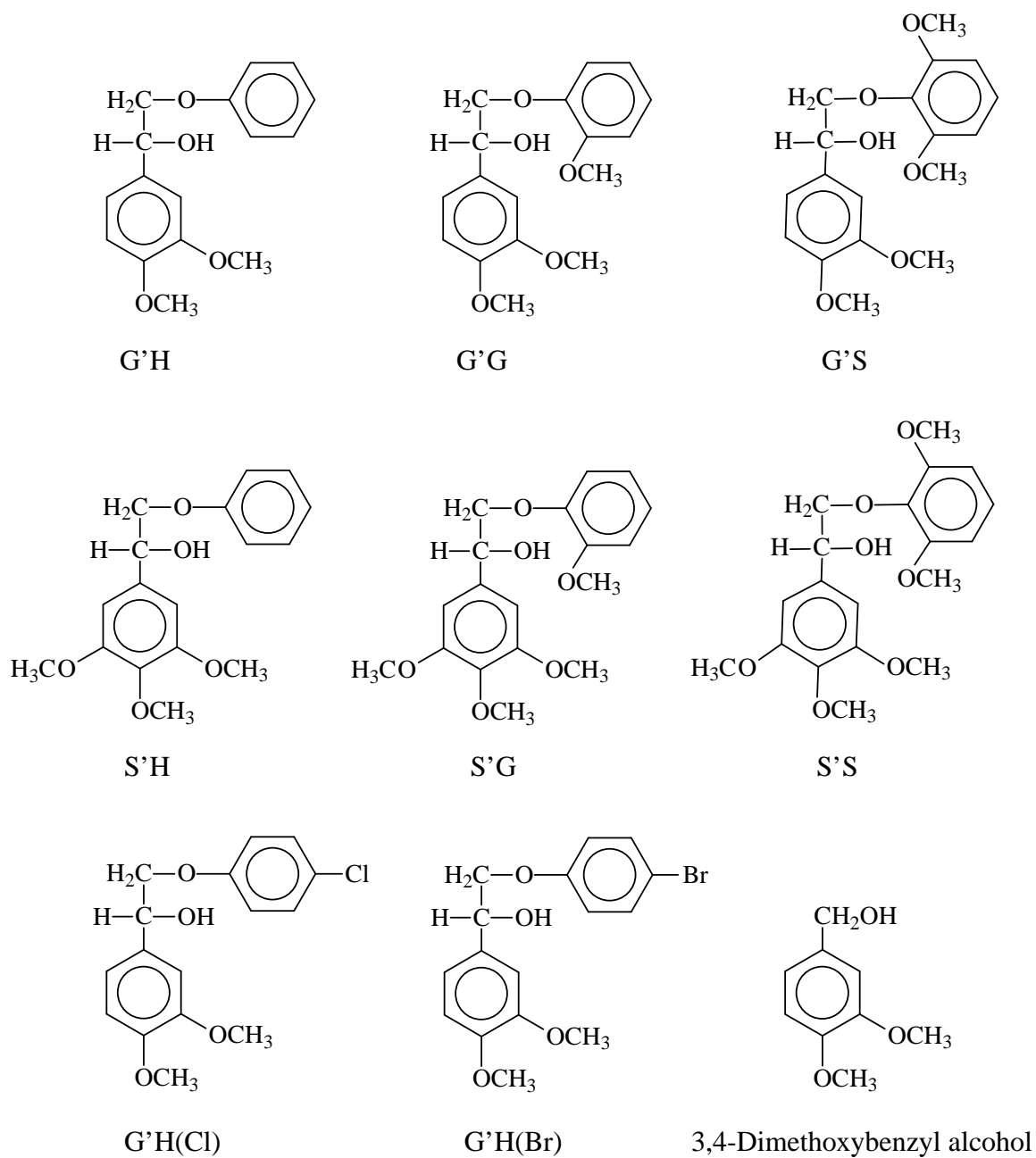


Fig. 4-1 Chemical structure of model compounds used in this chapter
(Only one enantiomer is shown in each compound.)

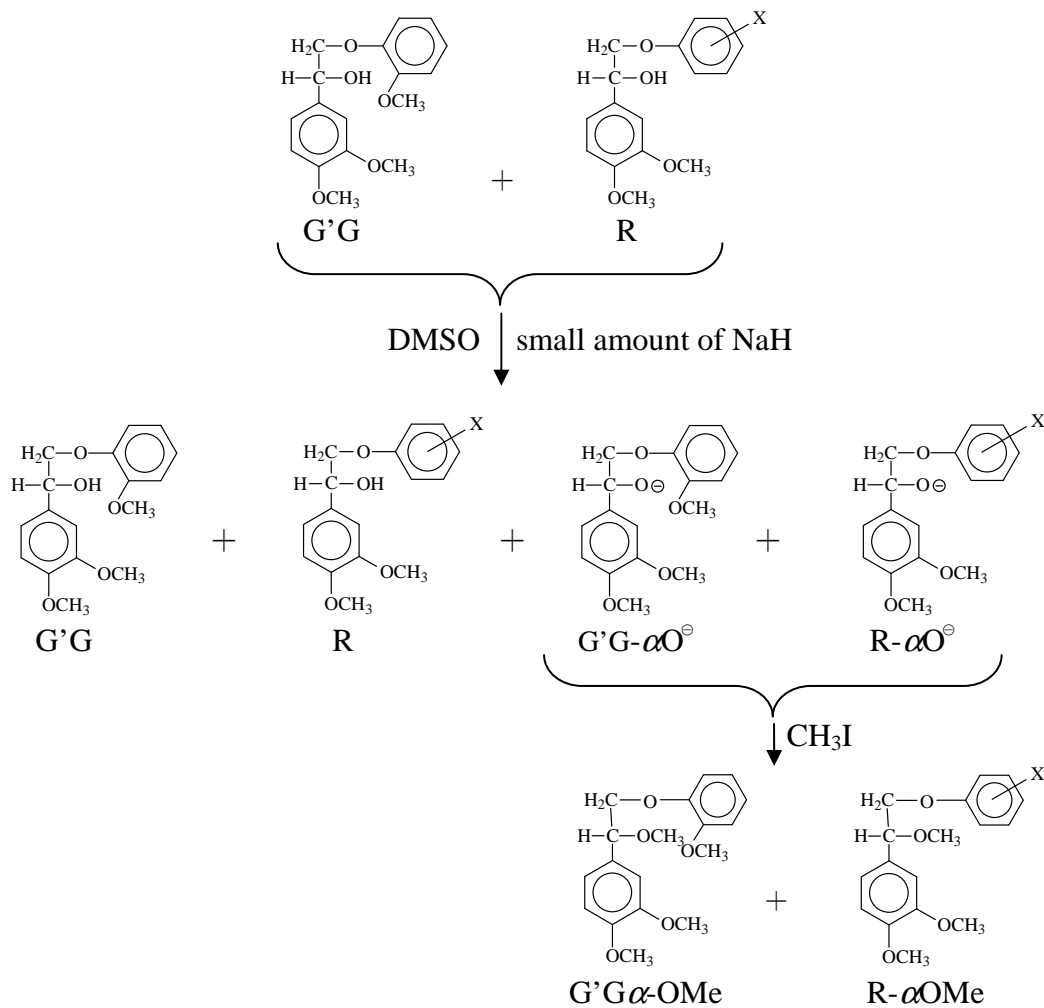
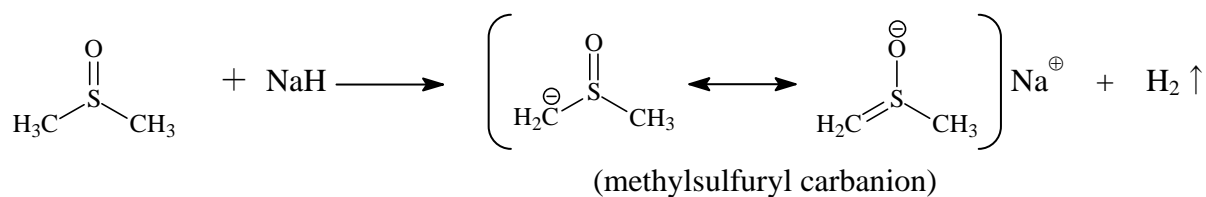


Fig. 4-2 Reaction presumed to occur in the system

Table 4-1 Concentrations of G'G, R, G'G- αO^{\ominus} , and R- αO^{\ominus} in the initial and equilibrated solutions

	G'G (mol/l)	R (mol/l)	G'G- αO^{\ominus} (mol/l)	R- αO^{\ominus} (mol/l)
Initial solution	$[\text{G}'\text{G}]_0$	$[\text{R}]_0$	0	0
Equilibrated solution	$[\text{G}'\text{G}]_0 - [\text{G}'\text{G}-\alpha\text{O}^{\ominus}]$	$[\text{R}]_0 - [\text{R}-\alpha\text{O}^{\ominus}]$	$[\text{G}'\text{G}-\alpha\text{O}^{\ominus}]$	$[\text{R}-\alpha\text{O}^{\ominus}]$

4-2-2. 実験

4-2-2-1. G'H(Cl) と G'H(Br) の合成

3-2-1-5. に記述した GH の合成と同様に、Fig. 4-3 に示す経路で G'H(Cl) の合成を行った。

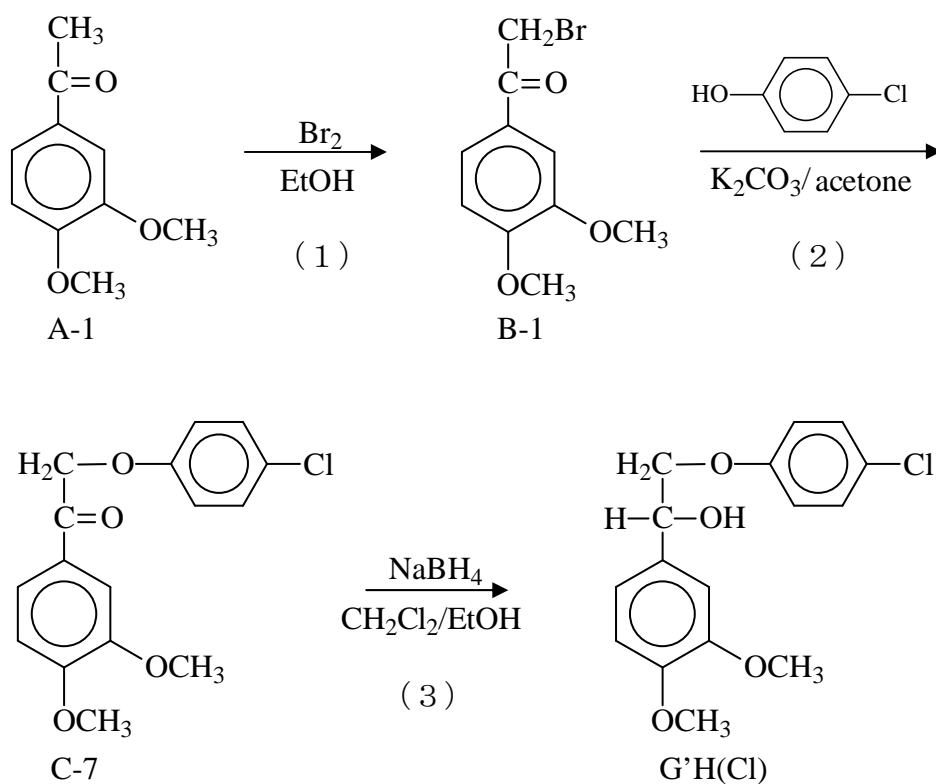


Fig. 4-3 Synthetic route for G'H(Cl)

(1) は、2-2-1-1. に示した GG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて記載しない。

(2) β -O-4 結合の生成

p-chlorophenol 1.88 g (14.6 mmol) を乾燥アセトン 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.00 g (14.5 mmol) および化合物 (B-1) 3.50 g (12.0 mmol) を加えて、40°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。TLC で出発物質の消失を確認した後に酢酸で中和し、溶媒を 7 割程度濃縮・除去した後に、水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1 回、30 ml×3 回) で抽出した。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml×4 回) で抽出して有機層に残存する *p*-chlorophenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml×2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 ml×1 回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、濃縮して得たシロップを、2-2-1-3. SG の合成で示した方法と同様にシリカゲルカラムを用いて精製し、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、化合物 (C-7) 2.63 g (8.6 mmol、収率は化合物 (B-1) に対して 71.6 mol%) を得た。

(3) α -位の還元

化合物 (C-7) 2.50 g (8.16 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ここに水素化ホウ素ナトリウム 0.60 g (15.8 mmol) を含むエタノール 50 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPLC で出発物の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして弱酸性に調製し、溶媒を濃縮して水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1 回、30 ml×3 回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml×3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml×1 回) で順

次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これをエタノールから再結晶して、**G'H(Cl)** 2.31 g (7.50 mmol、収率は化合物 (C-6) に対して 91.9 mol%、化合物 (A-1) に対して 49.2mol%) を得た。

3-2-1-5. に記述した GH の合成とほぼ同様に、Fig. 4-4 に示す経路で G'H(4-Br) の合成を行った。

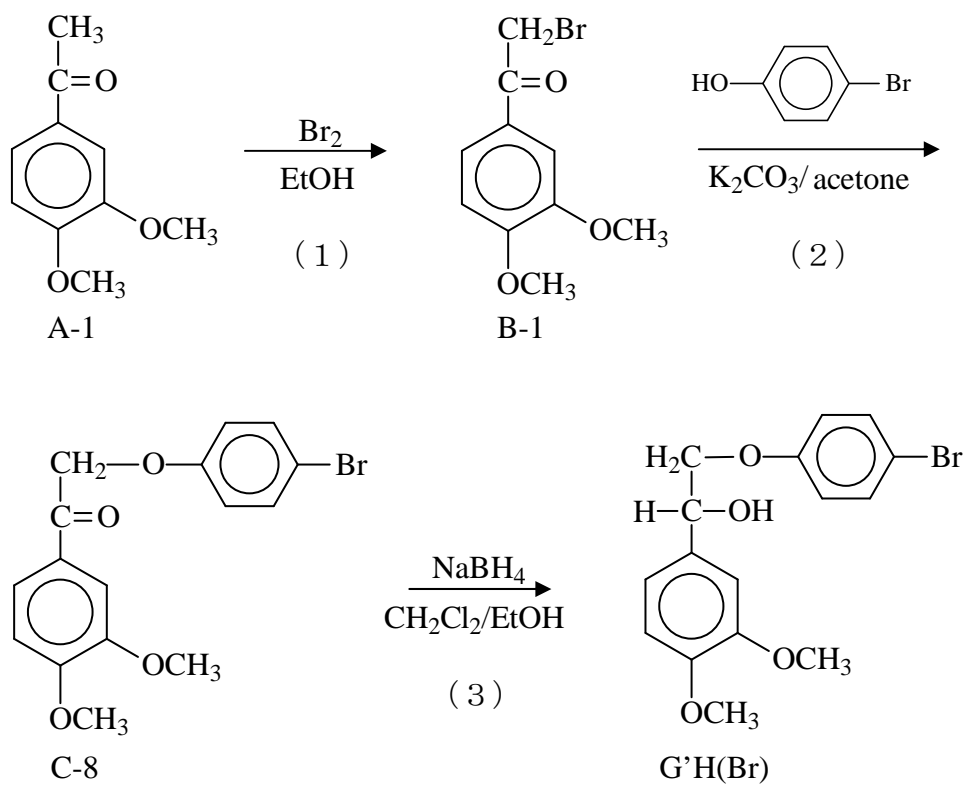


Fig. 4-4 Synthetic route for G'H(Br)

(1) は、2-2-1-1. に示した GG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

(2) β -O-4 結合の生成

p-bromophenol 4.83 g (27.9 mmol) を乾燥アセトン 80 ml に溶解し、炭酸カリウム 4.80 g (34.8 mmol) および化合物 (B-1) 5.96 g (23.0 mmol) を加えて、45°C の湯浴中で攪拌しながら反応させた。TLC で出発物質の消失を確認した後に酢酸で中和し、溶媒を 7 割程度濃縮・除去した後に、イオン交換水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1 回、30 ml×3 回) で抽出した。この有機層を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml×4 回) で抽出して有機層に残存する *p*-chlorophenol を除去し、さらにイオン交換水 (30 ml×2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 ml×1 回) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、濃縮して得たシロップを、2-2-1-3. SG の合成示した方法と同様にシリカゲルカラムを用いて精製し、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、化合物 (C-8) 4.90 g (13.9 mmol、収率は化合物 (B-1) に対して収率 60.3 mol%) を得た。

(3) α -位の還元

化合物 (C-7) 4.90 g (13.9 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ここに水素化ホウ素ナトリウム 1.05 g (27.7 mmol) を含むエタノール 50 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPLC で出発物の消失を確認した後、酢酸で未反応の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチして弱酸性に調製し、溶媒を濃縮してイオン交換水 100 ml を加え、ジクロロメタン (50 ml×1 回、30 ml×3 回) で抽出した。この有機層を水 (20 ml×3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml

×1回)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液の濃縮およびトルエンとの共沸による酢酸の除去を行い、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、G'H(Br) 4.37 g (12.3 mmol、化合物(C-8)に対する収率 88.5 mol%、収率は化合物(A-1)に対して 39.9 mol%)を得た。

4-2-2-2. 一部の α -位水酸基のメトキシル基への変換

(1) C₆-C₂ 型モデル化合物の DMSO 溶液の調製

G'G 456 mg (1.5 mmol) および Table 4-2 に示す化合物のうち一種類 (1.5 mmol、重量は Table 4-2 参照) 計二種類を、同一のスクリー管に量りとり、市販の超脱水 DMSO 5.0 ml をホールピペットで加えてこれらを溶解し、それぞれ 0.27 mol/kg (質量モル濃度、約 0.3 mol/l) とした。

全ての化合物それぞれについて上記と同様の操作を行い、G'G との混合 DMSO 溶液を調製した。本実験に用いた化合物およびその重量を、Table 4-2 に示す。

Table 4-2 List of the model compounds used in this chapter, their molecular weights, and their amounts used

Compound R	Molecular weight (g/mol)	Amount used (mg)
G'H	274	411
G'S	334	501
S'H	304	456
S'G	334	501
S'S	364	546
G'H(4-Cl)	309	464
G'H(4-Br)	354	531
3,4-Dimethoxybenzyl alcohol	168	252

(2) 脱プロトン化反応

2-I. メチルスルフリルカルバニオンの生成反応

超脱水 DMSO 9.0 ml に 60% 水素化ナトリウム約 8.3 mg (NaHとして約 0.2 mmol) を加え、5 ~ 10 分攪拌した。

なお、超脱水 DMSO に NaH を加えた際の攪拌時間については、次のように予備実験を行って決定した。超脱水 DMSO に水素化ナトリウムを加えた場合の攪拌時間を 5 分 ~ 60 分の間で変化させ、後述する 4-2-2-2.(3)および 4-2-2-3.

(2) の手順で反応および定量を行った。その結果、HPLCクロマトグラムのピーク面積比について、G'G/IS (internal standard, 内部標準) および R/IS は、どの攪拌時間の場合でも、ほとんど同一の値であった。このため、この操作における攪拌時間が 5 分 ~ 60 分の間の場合には結果に影響を与えないと判断し、この操作を 5 ~ 10 分の攪拌時間で行った。

2-I I. メチル化反応

(1) の溶液 1.0 ml をホールピペットを用いて加え、22 ~ 25°C で 30 分間攪拌した。なお、(1) の溶液を加えた直後は、G'G および化合物 R の濃度は、それぞれ 0.03 mol/l 程度、そして、塩基の濃度は 0.02 mol/l 程度であった。

(3) α -位アルコキシドのメチル化反応

上記(2)の溶液に、ヨードメタン 1.0 ml (約 16 mmol) をホールピペットを用いて加え、22 ~ 25°C で 30 分間攪拌して反応させた。

なお、メチル化反応における反応時間は、次のような予備実験を行って決定した。各化合物について、この操作における反応時間を 30 分および 120 分とし、4-2-2-2.(3) および 4-2-2-3.(2) の手順で反応および定量を行った。そ

の結果、HPLC クロマトグラムのパーク面積比について、G/G/IS および R/IS は、どちらの場合でもほとんど同一であった。このため、この操作における反応時間は 30 分間で十分である、と判断した。

4-2-2-3. 定量分析

(1) 検量線作成のための G'G- α OMe および R- α OMe の合成

Fig. 4-5 に示す反応で、G'H、G'G、G'S、S'H、S'G、S'S、および G'H(Cl) の α 位水酸基を、そして、3,4-dimethoxybenzyl alcohol のベンジル位水酸基を、メトキシル基に変換した。

G'H、G'G、S'H、S'S、および 3,4-dimethoxybenzyl alcohol についてはそれぞれ約 500 mg、G'S、S'G、および G'H(Cl) についてはそれぞれ約 300 mg を、別々のナスフラスコ中で 0.5 mol/l 塩化水素のメタノール溶液約 40 ml に溶解し、40 ~ 45°C の下で攪拌して反応させた。反応の進行は TCL で確認し、最終的に出発物質が消失したこと、および、副生成物が存在しないこと、を HPLC で確認した。なお、このとき、A 環がグアイアシル核である G'H、G'G、G'S、および G'H(Cl)、そして、3,4-dimethoxybenzyl alcohol については、24 時間前後で出発物質の全てが反応生成物となることを HPLC による分析で確認したが、A 環がシリギル核である S'H、S'G、および S'S については、出発物質の全量を反応生成物とするために、30 時間以上を要した。

反応終了後、この溶液に炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて反応を停止し、中和した。80 ~ 90% 程度の溶媒を減圧濃縮して除去し、ここにジクロロメタン 50 ml を加えた。この溶液を 200 ml 容分液ロートに移し、イオン交換水 (10 ml \times 3 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶媒を濃縮し、各化合物それぞれの α 位水酸基がメトキシル基に変換された化合物を得た。

これらのメトキシル基を持つ化合物を標準物質として用い、検量線を作成す

ることによって、G'G- α OMe および R- α OMe の定量を行った。

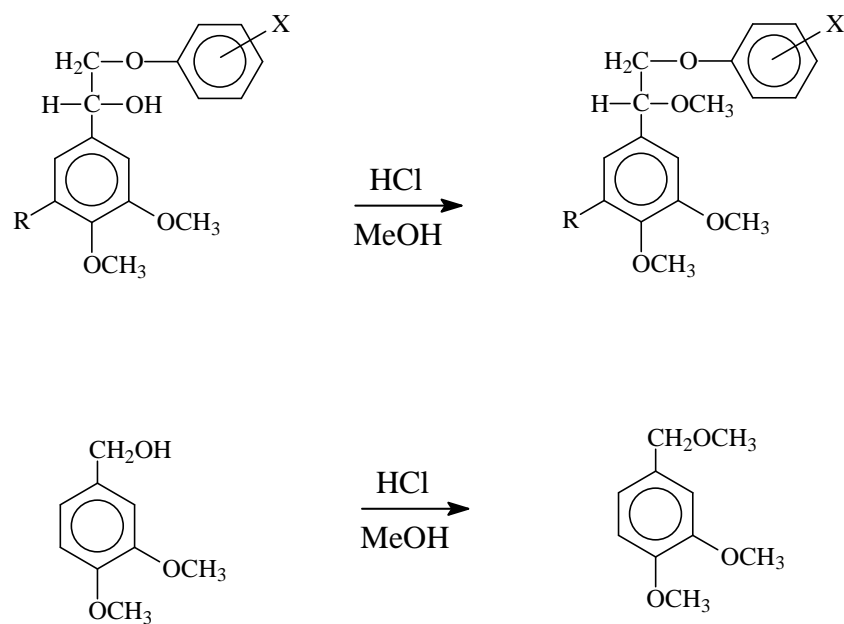


Fig. 4-5 Conversion of the α -hydroxyl groups of G'H, G'G, G'S, S'H, S'G, S'S, and G'H(Cl) (upper), and of the benzyl hydroxyl group of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol (lower)

(2) G'G、R、G'G- α OMe、および R- α OMe の定量

反応後の溶液は、ホールピペットを用いて 2.0 ml をスクリー管に測り取り、内部標準溶液 (1.0 mmol/l 3,4-dimethoxytoluene のメタノール溶液) 2.0 ml を加え、これをフィルター (Millex-LG 0.2 μ m, MILLIPORE 社) でろ過した後、HPLC で分析した (条件は後述)。G'G および化合物 R の定量分析は、これらの残存率が 100% の場合における一点検量線を作成して、行った。また、G'G- α OMe および R- α OMe の定量は、出発物質として使用したそれぞれ G'G および R の 1/3 量が反応後にこれらに変換された場合における一点検量線を作成して、行った。

なお、内部標準溶液の溶媒を、溶媒と同一の DMSO ではなくメタノールとしたのは、反応系中に未反応の水素化ナトリウムが存在した場合に、それをメタノールで予めクエンチし、HPLC 内部での気泡の発生を防ぐためである。

4-2-3. 結果と考察

全ての反応後の溶液を HPLC で分析した結果、クロマトグラムに G'G、R、G'G- α OMe および R- α OMe、の他にもう 1 つのピークが、すなわち、計 5 つのピークが観測された。これら 4 つの化合物以外のピークは、これらの化合物を用いずに、DMSO と水素化ナトリウムのみを反応させた溶液を試料として分析した場合にも現れたことから、本項で検討すべき反応とは無関係であることが示された。また、B 環を持つ全ての化合物について、反応後の HPLC クロマトグラムには、guaiacol、syringol、phenol、*p*-chlorophenol、あるいは *p*-bromophenol と判断される保持時間を有するピークが検出されなかったことから、この反応において二量体モデル化合物の β -O-4 結合は開裂しないことが示された。したがって、副反応の進行はないものとみなすと、4-2-1. に記述した方法論の下では、G'G- α OMe および R- α OMe の量が、反応中に解離型として生成した G'G- α O[⊖] および R- α O[⊖] の量に対応すると考えられる。Table 4-3. より、Fig. 4-2 に示す反応は、ほとんどの場合定量的に進んでいたと考えられるが、一部の化合物については、算出した R- α O[⊖] の値と定量された R- α OMe の値の差が大きかった。このため、4-2-1. で記載した RDA の算出においては、 $[G'G-\alpha O^{\ominus}] = [G'G-\alpha OMe]$ および $[R-\alpha O^{\ominus}] = [R-\alpha OMe]$ ではなく、 $[G'G\alpha O^{\ominus}] = [G'G]_0 - [G'G]$ および $[R-\alpha O^{\ominus}] = [R]_0 - [R]$ を用いた。定量された G'G、R、G'G- α OMe、および R- α OMe の収率、算出された G'G- α O[⊖] および R- α O[⊖] の収率、そして、RDA の値を、Table 4-3 に示す。

Table 4-3 List of the model compounds used in this section, quantified yields of G'G, R, G'G- α OMe, and R- α OMe, calculated yields of G'G- α O[⊖] and R- α O[⊖] in the equilibrated solution, and the values of RDA

Compound R	Quantified yield (%) ^a		Quantified yield (%) ^a		Calculated yield (%) ^a		RDA
	G'G	R	G'G- α OMe	R- α OMe	G'G- α O [⊖]	R- α O [⊖]	
3,4-Dimethoxy- benzyl alcohol	50.9	81.6	51.0	18.4	49.1	18.4	0.234
G'H	66.1	72.7	34.1	28.0	33.9	27.3	0.731
G'G	—	—	—	—	—	—	1.00
G'S	56.4	65.5	41.9	29.1	43.6	34.5	0.680
S'H	60.6	60.4	27.5	36.0	39.4	39.6	1.01
S'G	68.5	61.2	28.7	53.9	31.5	38.8	1.38
S'S	66.5	67.1	33.5	33.7	33.5	32.9	0.973
G'H(Cl)	68.4	69.7	30.6	26.6	31.6	30.3	0.941
G'H(Br)	67.3	68.5	—	—	32.7	31.5	0.948
G'H vs S'H ^b	(G'H) 68.2	(S'H) 60.9	—	—	(G'H- α O [⊖]) 31.8	(S'H- α O [⊖]) 39.1	1.38

^abased on the initial concentrations of G'G ([G'G]₀) and compound R ([R]₀) (27.3 mmol/l each)

^bRDA=([S'H]₀-[S'H])[G'H]/{[S'H]([G'H]₀-[G'H])} is applied in this line.

全ての場合について、RDA の値が芳香核構造に依存して異なったことから、芳香核構造の相違は、それが A 環であるか B 環であるかにかかわらず、 α -位水酸基プロトンの解離能に影響を及ぼすことが、示唆された。RDA の値が大きいほど、G'G に比べて化合物 R の α -位水酸基プロトンが解離し易いと考えられるので、今回用いた二量体モデル化合物の中で、最も α -位水酸基プロトンの解離能が高いものは S'G であり、最も解離能の低いものは G'S であることが、示唆された。

B 環が同一のモデル化合物同士の α -位水酸基プロトンの解離能を比較し、A 環がグアイアシル核である場合とシリリングル核である場合の α -位水酸基の解離能への影響を検討すると、これの解離能の大きさは、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核の場合は $G'H < S'H$ 、グアイアシル核の場合は $G'G < S'G$ 、そして、シリリングル核の場合は $G'S < S'S$ であった。したがって、B 環の芳香核の種類にかかわらずこれが同一であれば、A 環としてシリリングル核が存在すると、グアイアシル核が存在する場合に比べて、 α -位水酸基のプロトン解離能が増大することが示唆された。さらに、B 環が同一であれば、全ての場合について、RDA の値を基にした α -位水酸基プロトンの解離能の大小関係が、これらの化合物の β -O-4 結合開裂速度における反応速度定数 k の大小関係と一致した (Table 4-4)。したがって、A 環として存在するシリリングル核は、グアイアシル核と比較して、モデル化合物 α -位水酸基プロトンの解離能を増大させ、その結果として、アルカリ性蒸解条件下におけるこれらの β -O-4 結合の開裂が速くなる、と考えられる。A 環がシリリングル核の場合、A 環の側鎖が結合する位置に対して *meta*-位にメトキシル基が二個存在する。この位置に存在するメトキシル基は、そのハメットの置換基定数である σ 値が 0.115 で正の値であることからわかるように、誘起効果により側鎖 α -位に対して電子求引的な作用を及ぼす。その結果

として、解離した α -位のアルコキシドは、A 環がグアイアシル核の場合よりも、シリリングル核である場合の方が安定化される、と考えることができよう。

次に、A 環が同一のモデル化合物同士の α -位水酸基プロトンの解離能を比較し、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核である場合、グアイアシル核である場合、そして、シリリングル核である場合の α -位水酸基プロトンの解離能への影響を検討する。その結果、この解離能の大きさは、A 環がグアイアシル核の場合は $G'S < G'H < G'H(Cl) \approx G'H(Br) < G'G$ 、そして、A 環がシリリングル核の場合は $S'S < S'H < S'G$ であった。したがって、A 環が同一の芳香核である場合、B 環としてグアイアシル核が存在する場合に、 α -位水酸基プロトンの解離能が最も高いことが、示唆された。これらの結果を合理的に説明することはできないが、 α -位水酸基周辺に立体的な要因の変化を及ぼさない場合、すなわち、 $G'H$ 、 $G'H(Cl)$ 、および $G'H(Br)$ を比較した場合、この順に α -位水酸基プロトンの解離能が増大するので、この場合には、B 環に存在する置換基の電子的性質が、 α -位水酸基プロトンの解離能に反映されると、考え得る。したがって、B 環が *p*-ヒドロキシフェニル核であるか、グアイアシル核であるか、あるいはシリリングル核であるか、が及ぼす α -位水酸基プロトン解離能へのメトキシル基の影響は、電子的な性質ではなく、立体的な要因が主要になるのではないかと考えることが可能であろう。一方、反応速度定数 k の値は、A 環としてグアイアシル核およびシリリングル核が存在する場合、それぞれ $G'H < G'G < G'S$ および $S'H < S'G < S'S$ (Table 3-5) であるので、これらの大小関係は、これらの化合物の RDA の大小関係と一致しなかった。このことは、B 環として存在する芳香核も、 α -位水酸基プロトンの解離能を変化させるが、この変化が β -O-4 結合開裂速度に与える影響を上回る、何らかの他の要因が存在することを示唆する、と考えられよう。前述したように、 β -O-4 結合開裂反応は二段階で起こり、前段が α -位水

酸基プロトンの解離で、後段がこれによって生成する α -位アルコキシドの β -位炭素への攻撃による求核置換反応である。したがって、この何らかの他の要因の一つとして、後段の速度を支配する B 環フェノキシドの解離能を考えることが合理的であり、この点について、次項で検討を行う。

以上のように、A 環として存在する芳香核がシリングル核の場合は、 α -位水酸基プロトンの解離能が増大し、その結果として、 β -O-4 結合開裂が速くなることが示唆された。一方、B 環として存在する芳香核の相違は、 α -位水酸基プロトンの解離能に影響を与えるものの、このプロトン解離能の大小と、 β -O-4 結合開裂速度の大小との間には相関関係が存在せず、 α -位水酸基プロトンの解離能だけでなく他の要因、すなわち、特に B 環フェノキシドの脱離能を考慮する必要がある、と考えられた。

なお、上記のように、A 環としてシリングル核が存在することによって、 α -位水酸基プロトンの解離能が増大し、その結果として、 β -O-4 結合の開裂が速くなると解釈した。しかし、この解離能の増大は、 β -O-4 結合開裂反応の第二段階である分子内求核置換反応における α -位アルコキシドの求核性を低下させることが予測される。したがって、この解離能増大は、 β -O-4 結合開裂を遅くする効果も合わせ持つと、考えられる。ここで得られた結果は、前者の解離能を増大させる効果の方が、後者の効果よりも大きいことを示唆する、と考えることができよう。

Table 4-4 List of the values of RDA and the rate constants (k) at 150 °C obtained in chapter 3
(p -hydroxyphenyl nucleus: H, guaiacyl nucleus: G, and syringyl nucleus: S)

Compound	A-ring	B-ring	RDA	k^a
G'H	G	H	0.731	8.46
S'H	S		1.01	11.4
G'G	G	G	1.00	22.9
S'G	S		1.38	23.5
G'S	G	S	0.680	43.8
S'S	S		0.973	58.8

^a units: $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$

4-3. B 環フェノキシド脱離能の検討

4-3-1. guaiacol および syringol の pK_a 値の測定

4-3-1-1. 本項の目的および中和滴定による pK_a 値の測定方法

β -O-4 結合開裂反応の第二段階は、この前段階で生成した α 位アルコキシドの攻撃の結果として起こる、分子内求核置換反応による β -O-4 結合の開裂である。求核置換反応で脱離基となる部位の脱離能は、一般的に脱離基の共役酸の pK_a が小さいときに大きくなり、これらの間には、非常に高い相関関係が存在する¹⁾。

GH と G'H、GG と G'G、そして、GS と G'S の β -O-4 結合開裂において脱離基となるそれぞれ phenol²⁾、guaiacol³⁾、そして、syringol³⁾ の pK_a 値は、それぞれ 10.0、9.93、そして、9.98 と報告されており、上記の関係に基づくと、guaiacol の脱離能が最も高く、フェノールのそれが最も低い、と推定される。しかし、前章までに示したように、C₆-C₃ 型モデル化合物の場合、*erythro* 体および *threo* 体共に GH < GG < GS、そして、C₆-C₂ 型モデル化合物の場合も、G'H < G'G < G'S の順で β -O-4 結合の開裂が速くなり、この順は、脱離基となる B 環フェノキシドの共役酸の pK_a を基にした議論では、合理的に説明されない。化合物の pK_a 値は、溶媒や温度によって異なるため、上記の pK_a 値が測定された条件下（室温、水溶液）と、本研究における反応条件（高温、高圧、アルカリ水溶液）が大きく異なったことが、適切な比較を妨げた可能性が考えられる。

そこで、本項では、guaiacol および syringol の pK_a 値が、温度によってどの程度変化するのかについて調べることを目的とし、異なる二つの温度条件下に

における guaiacol および syringol の pK_a 値を滴定により測定して、これらと比較した。ただし、pH 測定器の電極の耐熱温度が 80°C であったため、測定は 25°C および 75°C で行った。

本項における pK_a 値の測定は、 pK_a と pH が以下に示す関係式によって表わせることを利用し、次のように行った。

まず、対象とするフェノール性化合物を、この化合物と同モル量の水酸化ナトリウムを含む水溶液に溶解し、このフェノール性化合物のナトリウム塩水溶液を調製した。次に、この溶液を濃度既知の塩酸で滴定して中和点を測定し、中和点に達するまでに必要であった塩酸の体積を測定した。この塩酸の体積の半分の量の塩酸が添加された時点における水溶液の pH の値を、目的物の pK_a 値として求めた。

【 pK_a とpHの関係式】

$\text{HA} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^-$ において、

酸解離定数 $K_a = [\text{H}^+][\text{A}^-]/[\text{HA}]$

定義から $pK_a = -\log K_a$ 、 $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$

$\text{pH} = -\log[\text{H}^+] = -\log K_a - \log([\text{HA}]/[\text{A}^-])$

$= pK_a - \log([\text{HA}]/[\text{A}^-])$

$[\text{HA}] = [\text{A}^-]$ のとき $\text{pH} = pK_a$

したがって、ある化合物の滴定を行う場合、その解離型および非解離型が同濃度、すなわち、対象とする化合物の半分の量が解離型であるときの pH の値が、 pK_a 値となる。

4-3-1-2. 実験

(1) 10 mmol/l Guaiacol ナトリウム塩水溶液の調製

Guaiacol 124 mg (1.0 mmol) を市販の 10 mmol/l 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、100 ml 容メスフラスコを用いて、この水酸化ナトリウム水溶液で標線に合わせ、10 mmol/l の guaiacol ナトリウム塩水溶液を調製した。このとき、空気中の二酸化炭素による水酸化ナトリウム水溶液濃度の変化を防ぐため、溶液をメスフラスコに移す前後に、メスフラスコ内の気相を窒素ガスで置換した。

再現性確認のため、全く同じ水溶液を 3 つ用意し、それぞれ溶液①、溶液②、および溶液③とした。

(2) ブランク滴定値の測定

上記(1)で用いた 10 mmol/l 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を、ホールピペットを用いて滴定専用の 50 ml 容ガラスビーカーに測り取った。これにイオン交換水 30 ml を加えることによって、pH 測定用の電極(後述)を使用するのに適した水位とした。このガラスビーカーおよび蓋を湯浴中に固定して水温を 25°C に保ち、窒素ガス雰囲気下で攪拌しながら、自動滴定装置を用いて 10 mmol/l 塩酸による滴定を行った。上記(1)と同様に 3 つの同じ溶液を準備して滴定を 3 回ずつ計 9 回行い、再現性を確認した。水温を 75°C にして、同様に 9 回の滴定を行った。

(3) 中和滴定

上記(1)に記載の溶液①を用い、25°Cの温度条件下で、(2)と同様の方法で滴定を行った。次に、溶液の水温を75°Cにし、同様に滴定を行った。なお、滴定は両温度下で、それぞれ3回ずつ行った。

溶液②および溶液③に対しても全く同様に滴定を行い、計9回の測定によって再現性を確認した。

(4) Syringol の pK_a 値の測定

Guaiacolではなく同モル量の syringol を用い、(1)～(4)の方法で同様に滴定を行った。

滴定装置

自動滴定装置 : TITRATOR COM-550 (平沼産業株式会社)

ビュレット : HIRANUMA BURETTE H-900

電極 : ガラス電極 GE-101

比較電極 : RE-201

温度計 : TE-401

4-3-1-3. 結果と考察

中和滴定によって得られた滴定曲線の一例として、25°C および 75°C における 10 mmol/l guaiacol ナトリウム塩水溶液の 10 mmol/l 塩酸による滴定で得られたもののうち、それぞれ 1 回分ずつを、Fig. 4-6 に示す。また、10 mmol/l syringol ナトリウム塩水溶液を用いた場合、これに対応する滴定曲線を、Fig. 4-7 に示す。

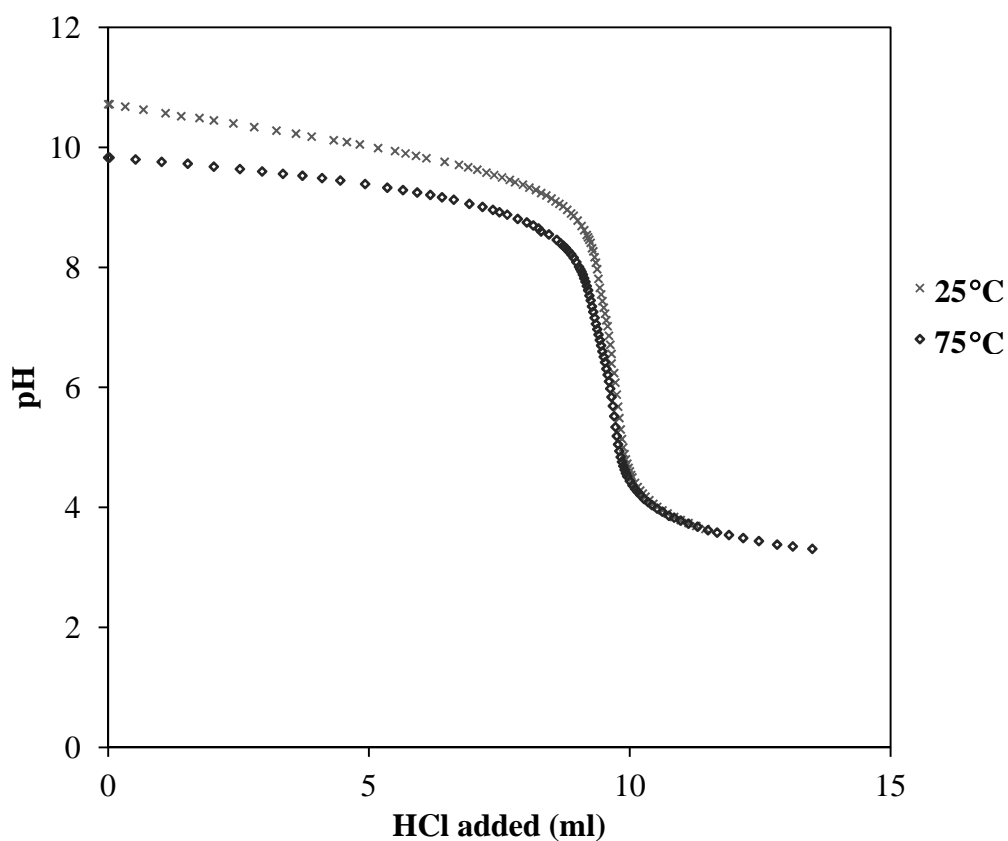


Fig. 4-6 Titration curves for 10 mmol/l sodium guaiacoxide solution titrated with 10 mmol/l HCl solution at 25 and 75°C

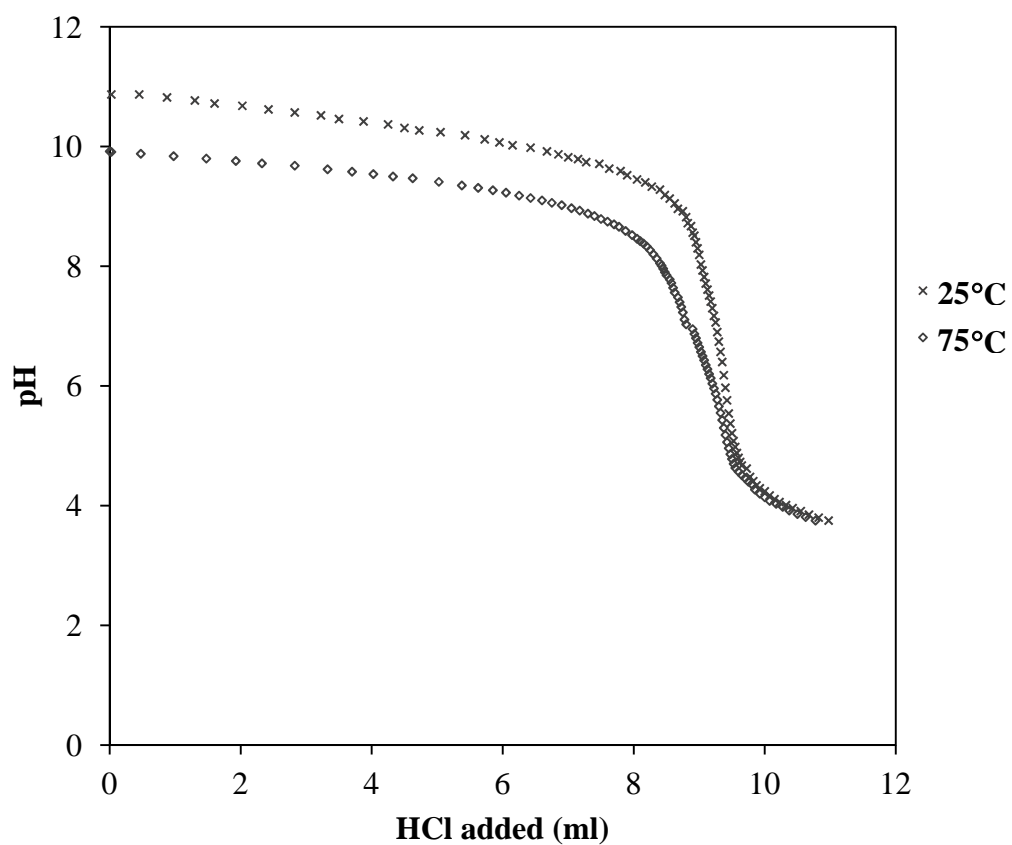


Fig. 4-7 Titration curves for 10 mmol/l sodium syringoxide solution titrated with 10 mmol/l HCl solution at 25 and 75°C

Guaiacol ナトリウム塩水溶液について、25°C および 75°C における滴定前の pH、中和点での pH、中和点に達するまでに要した 10 mmol/l 塩酸の体積、得られた pK_a 値、およびその平均値を、それぞれ Table 4-5 および Table 4-6 に示す。また、syringol ナトリウム塩水溶液について、25°C および 75°C におけるこれらの値を、それぞれ Table 4-7 および Table 4-8 に示す。

Table 4-5 Initial pH of 10 mmol/l sodium guaiacoxide solution, pH at the equivalent point, volume of 10 mmol/l HCl solution required for neutralization, and pK_a value obtained at 25°C

Titration of 10 mmol/l sodium guaiacoxide at 25°C									
	Solution 1			Solution 2			Solution 3		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
Initial pH	10.7	10.7	10.7	10.7	10.8	10.8	10.7	10.8	10.7
pH at EP ^{a)}	5.71	5.64	5.84	5.57	5.61	5.61	5.58	5.73	5.60
Volume of HCl aq. added to EP (ml)	9.77	9.74	9.72	9.75	9.74	9.75	9.68	9.72	9.72
pK_a	10.08	10.05	10.05	10.02	10.07	10.09	10.08	10.09	10.06
Average of pK_a	10.06			10.06			10.08		

^{a)}Equivalent point

Table 4-6 Initial pH of 10 mmol/l sodium guaiacoxide solution, pH at the equivalent point, volume of 10 mmol/l HCl solution required for neutralization, and pK_a value obtained at 75°C

Titration of 10 mmol/l sodium guaiacoxide at 75°C									
	Solution 1			Solution 2			Solution 3		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
Initial pH	9.83	9.84	9.85	9.84	9.86	9.87	9.86	9.84	9.86
pH of EP	5.50	5.49	5.41	5.49	5.45	5.49	5.47	5.45	5.43
Volume of HCl aq. used to EP (ml)	9.70	9.75	9.76	9.74	9.75	9.75	9.66	9.75	9.68
pK_a	9.41	9.42	9.40	9.41	9.41	9.41	9.42	9.39	9.44
Average of pK_a	9.41			9.41			9.42		

Table 4-7 Initial pH of 10 mmol/l sodium syringoxide solution, pH at the equivalent point, volume of 10 mmol/l HCl solution required for neutralization, and pK_a value obtained at 25°C

Titration of 10 mmol/l sodium syringoxide at 25°C									
	Solution 1			Solution 2			Solution 3		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
Initial pH	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.8	10.9	10.9	10.9
pH of EP	5.65	5.65	5.98	5.96	5.94	5.55	5.38	5.36	5.41
HCl aq volume added to EP (ml)	9.40	9.43	9.37	9.34	9.32	9.35	9.50	9.54	9.45
pK_a	10.30	10.28	10.27	10.26	10.27	10.25	10.26	10.28	10.26
Average of pK_a	10.29			10.26			10.27		

Table 4-8 Initial pH of 10 mmol/l sodium syringoxide solution, pH at the equivalent point, volume of 10 mmol/l HCl solution required for neutralization, and pK_a value obtained at 75°C

Titration of 10 mmol/l sodium syringoxide at 75°C									
	Solution 1			Solution 2			Solution 3		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
Initial pH	9.92	9.92	9.88	9.96	9.92	9.97	9.95	9.97	9.94
pH of EP	5.37	5.35	5.25	5.33	5.42	5.40	5.32	5.36	5.42
HCl aq volume added to EP (ml)	9.24	9.24	9.19	9.30	9.26	9.25	9.42	9.39	9.29
pK_a	9.48	9.47	9.44	9.53	9.50	9.54	9.52	9.55	9.51
Average of pK_a	9.46			9.52			9.52		

上記のようにして測定された guaiacol および syringol の 25°C における pK_a 値は、それぞれ 10.06 ~ 10.08 および 10.26 ~ 10.29 であり、Ragnar らが報告³⁾したそれぞれ 9.93 および 9.98 よりもやや大きい値となったが、guaiacol < syringol であることは、同様であった。また、guaiacol および syringol の 75°C における pK_a 値は、それぞれ 9.41 ~ 9.42 および 9.46 ~ 9.52 であり、室温でよりも高温の方が小さい値となったが、やはり guaiacol < syringol であり、25°C 下でも 75°C 下でも、guaiacol のフェノール性水酸基の方が syringol のそれよりも、解離能が高いことが示された。

これらの結果から考えると、二量体モデル化合物の β -O-4 結合開裂反応において、B 環のフェノキシドが脱離する場合の脱離能は、guaiacol の方が高いことになり、これに基づけば、 β -O-4 結合の開裂速度としては、GS < GG および G'S < G'G であることが、予測される。しかし、この順番は実際とは異なるので、本研究における β -O-4 結合開裂反応では、脱離基である B 環フェノキシドの脱離能は、これらの共役酸である guaiacol と syringol の高温下で測定された pK_a 値からでも、正しく推測されないことが明らかとなった。

4-3-2. フェノール性水酸基プロトン解離能の比較

4-3-2-1. 比較方法論

Guaiacol、syringol、およびフェノール誘導体である *p*-cresol、*m*-methoxyphenol、*p*-idophenol、*p*-chlorophenol、*p*-bromophenol、そして *m*-chlorophenol (Fig. 4-8) について、これらの DMSO 中におけるフェノール性水酸基プロトンの解離能を、4-2-1. に記述したものと同一手法で、phenol のそれとの相対値として求めた。すなわち、同量の phenol および対象とするフェノール誘導体 (R とする) を共に DMSO 中で混合し、これらの二つの化合物をその総量の半分未満の強塩基と競争的に反応させることによって、これらの一部を解離型 (塩型) (それぞれ Ph-O^\ominus 、 R-O^\ominus とする) へと変換した。続いて、 Ph-O^\ominus および R-O^\ominus をヨードメタンと反応させてそれぞれメチル化 phenol (Ph-OMe) およびメチル化 R (R-OMe) とした。

この実験において想定される反応を、Fig. 4-9 に示す。反応系中の phenol および化合物 R の初期濃度を $[\text{phenol}]_0$ および $[\text{R}]_0$ 、そして、ヨードメタンとの反応前の平衡時における phenol、R、 Ph-O^\ominus 、および R-O^\ominus の濃度をそれぞれ $[\text{phenol}]$ 、 $[\text{R}]$ 、 $[\text{Ph-O}^\ominus]$ 、および $[\text{R-O}^\ominus]$ で表わすと、4-2-1. に記述の仮定の基では、平衡時においては $[\text{phenol}] = [\text{phenol}]_0 - [\text{Ph-O}^\ominus]$ 、そして、 $[\text{R}] = [\text{R}]_0 - [\text{R-O}^\ominus]$ で表わせる (Table 4-9)。

DMSO 中における phenol および R の フェノール性水酸基プロトンの解離能 RDA (relative dissociation ability) を、平衡時における全 phenol 分子中の解離型 phenol の割合に対する全 R 分子中の解離型 R の割合として、次式で定

義した。

$$\text{RDA} = \frac{([\text{R-O}^\ominus]/[\text{R}])}{([\text{Ph-O}^\ominus]/[\text{phenol}])} = \frac{[\text{R-O}^\ominus][\text{phenol}]}{([\text{R}][\text{Ph-O}^\ominus])}$$

$$= \frac{([\text{R}]_0 - [\text{R}])[\text{phenol}]}{\{[\text{R}]([\text{phenol}]_0 - [\text{phenol}])\}}$$

この RDA 値は、DMSO 中における phenol および化合物 R の酸解離定数（それぞれ $K_{\text{DMSO-phenol}}$ および $K_{\text{DMSO-R}}$ ）を用いて次式で表わすことができる。

$$\text{RDA} = K_{\text{DMSO-R}}/K_{\text{DMSO-phenol}}$$

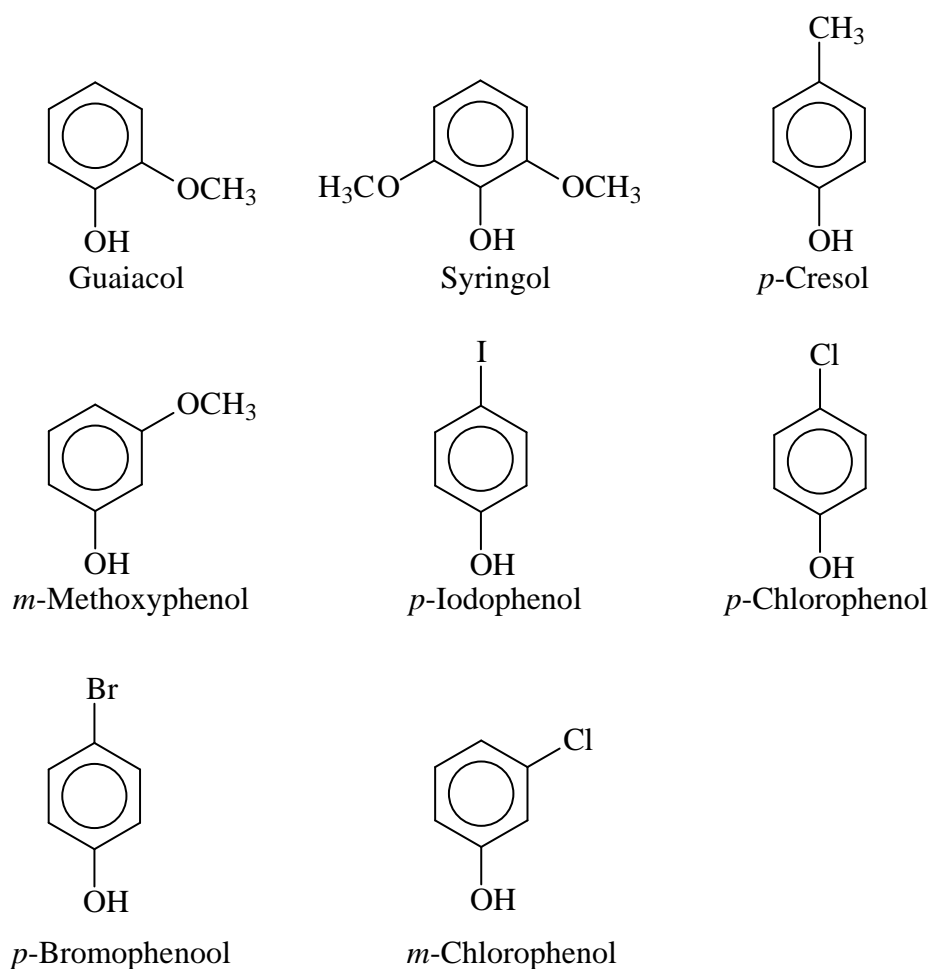


Fig. 4-8 Chemical structure of phenolic compounds used in this section

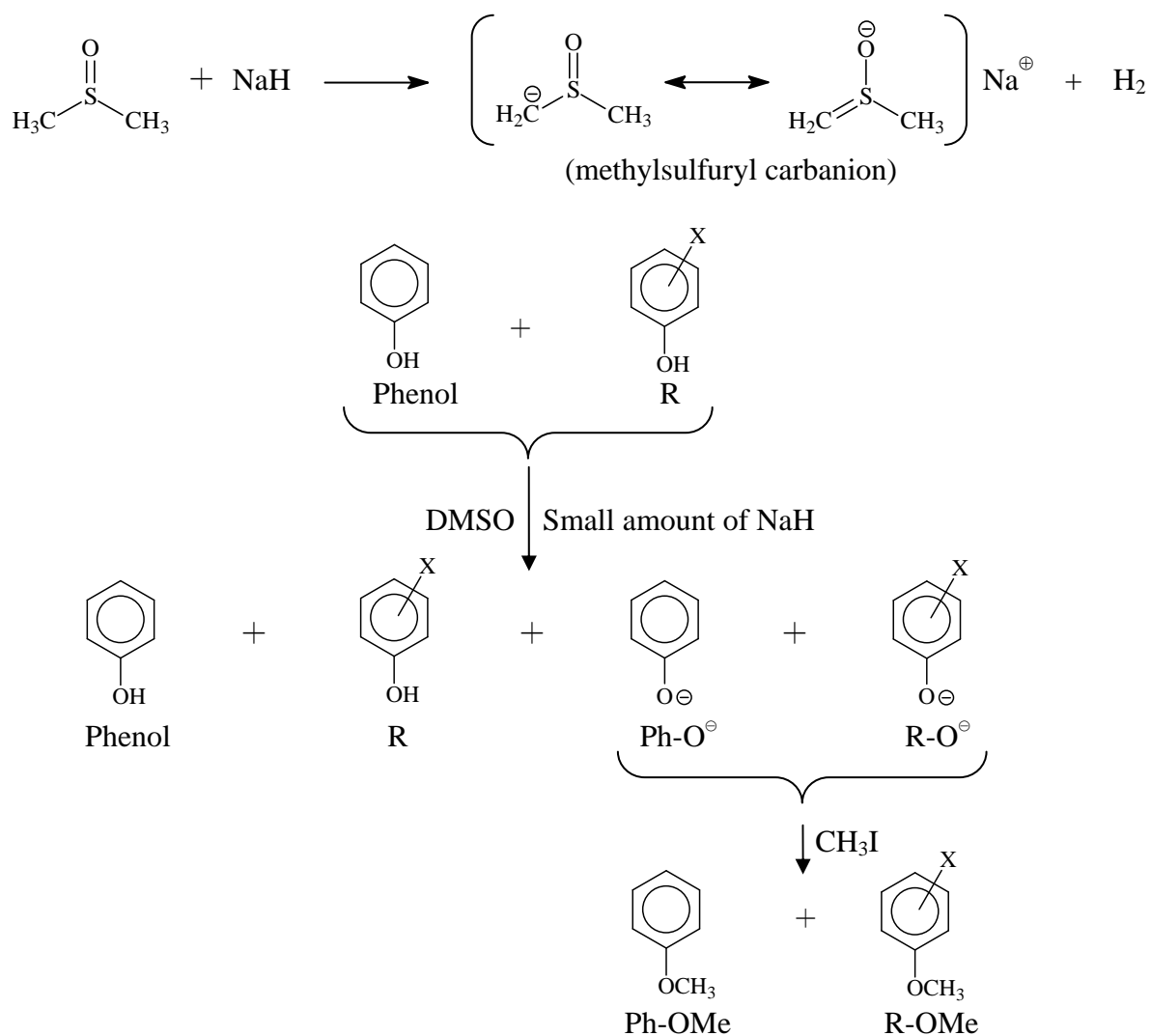


Fig. 4-9 Reaction presumed to occur in the system

Table 4-9 Concentration of phenol, R, Ph-O[⊖], and R-O[⊖] in the initial and equilibrated solutions

	Phenol (mol/l)	R (mol/l)	Ph-O [⊖] (mol/l)	R-O [⊖] (mol/l)
Initial solution	[phenol] ₀	[R] ₀	0	0
Equilibrated solution	[phenol] ₀ - [Ph-O [⊖]]	[R] ₀ - [R-O [⊖]]	[Ph-O [⊖]]	[R-O [⊖]]

4-3-2-2. 予備実験

Fig. 4-9 に示した反応の進行の定量性を検討するため、まず予備実験として phenol ではなく guaiacol を基準とし、phenol または syringol の DMSO 中におけるフェノール性水酸基プロトンの解離能を、guaiacol との相対値として求めた。

4-2-2. に記載の方法よって (添加 NaH 量は異なることがあった)、反応後に定量された phenol、guaiacol、および syringol の収率、定量されたそれぞれのメチル化合物 methoxybenzene (anisole)、1,2-dimethoxybenzene (veratrole)、および 3,4,5-trimethoxybenzene の収率、そして、メチル化反応前に存在したと仮定される sodium phenoxide、gaiacoxide、および syringoxide の割合を、出発物質の残量とこれらの初期量の差として表わした値を、それぞれ Table 4-10 に示す。なお、メチル化化合物の定量には、市販の anisole、veratrole、および 3,4,5-trimethoxybenzene から作成した一点検量線を用いた。

算出した phenoxide、guaiacoxide、および syringoxide の量と、定量された anisol、veratrol、および 3,4,5-trimethoxybenzene の量は、それぞれほぼ一致した。したがって、フェノール性化合物の初期量と反応後に定量された量との差が、生成した解離型 (塩型) の量を表わすと仮定することは合理的であろう。そこで、次項以降では、メチル化化合物 (Ph-OMe および R-OMe) は定量せず、 $[\text{Phenol}]_0 - [\text{Phenol}]$ および $[\text{R}]_0 - [\text{R}]$ をそれぞれ $[\text{Ph-O}^\ominus]$ および $[\text{R-O}^\ominus]$ とした。

Table 4-10 Yields of quantified phenol, guaiacol, syringol, anisole, veratrol, and 3,4,5-trimethoxybenzene, and calculated phenoxide, guaiacoxide, and syringoxide in the equilibrated solution

Quantified yield (%)			Quantified yield (%)			Calculated yield (%)		
Phenol	Guaiacol	Syringol	Anisol	Veratrol	3,4,5-Trimethoxybenzene	Phenoxide	Guaiacoxide	Syringoxide
—	78.1	64.2	—	19.3	35.1	—	21.9	35.8
79.4	50.6	—	20.8	47.7	—	20.6	49.4	—

4-3-2-3. 実験

(1) 一部のフェノール性水酸基の解離型への変換とフェノール性化合物の定量方法は、定量分析も含めて 4-2-2. と全く同じであるため、ここでは、フェノール性化合物の DMSO 溶液の調製のみについて、記載する。

フェノール 141 mg (1.5 mmol)、および、Table 4-11 に示すフェノール性化合物のうち 1 種類 (1.5 mmol、重量は Table 4-10 参照) 計 2 種類を、同一のスクリー管に量りとり、超脱水 DMSO 5.0 ml をホールピペットで加えてこれらを溶解し、それぞれ 0.27 mol/kg (質量モル濃度) とした。全ての化合物それぞれについて、上記と同様の操作を行い、phenol との混合溶液を調製した。本項に用いた化合物およびこれらの添加量を、Table 4-11 に示す。

Table 4-11 Phenolic compounds used in this section, their molecular weights, and their amounts added

Materials	Molecular weight	Amount added (mg)
Phenol	94.1	141
Guaiacol	124	186
Syringol	154	231
<i>p</i> -Cresol	108	162
<i>m</i> -Methoxyphenol	124	186
<i>p</i> -Idophenol	220	330
<i>p</i> -Chlorophenol	129	192
<i>p</i> -Bromophenol	173	260
<i>m</i> -Chlorophenol	129	192

(2) G'H(Cl) のアルカリ蒸解処理

4-2-2-1. で合成した G'H(Cl) を、3-2-2-1. と同様にアルカリ蒸解処理に供した。ただし、G'H(Cl) は他の C₆-C₂ 型モデル化合物よりも水酸化ナトリウム水溶液に対する溶解度が小さいため、モデル化合物の水酸化ナトリウム水溶液中での濃度は 3-2-2. の 1/2 とした。

蒸解処理および反応の停止は、3-2-2. と同様に行った。

HPLC の分析条件

分析メソッド以外の分析条件、および分析装置は、第 2 章に記載したものと同一である。

分析メソッド: 25/75→(30 min)→60/40→(10 min)→60/40→(0 min)→85/15→(15 min)→25/85

4-3-2-4. 結果と考察

(1) DMSO 中におけるプロトン解離能と水中の pK_a 値の比較

4-3-2-2. に記載の結果に基づき、メチル化反応前の平衡時において存在したと仮定される Ph-O^\ominus および R-O^\ominus の量は、定量した phenol および R とこれらの初期濃度との差として、算出した。すなわち、RDA の算出においては、 $[\text{Ph-O}^\ominus] = [\text{phenol}]_0 - [\text{phenol}]$ および $[\text{R-O}^\ominus] = [\text{R}]_0 - [\text{R}]$ を用いた。Table 4-12 に、定量された $[\text{phenol}]$ および $[\text{R}]$ 、算出された $[\text{Ph-O}^\ominus]$ および $[\text{R-O}^\ominus]$ 、そして、RDA の値を示す。

Table 4-12 List of the model compounds used, quantified yields of phenol and S, calculated yields of Ph-O^\ominus and S-O^\ominus in the equilibrated solution, and the values of RDA

Compound	Quantified yield (%)		Calculated yield (%)		RDA
	Phenol	R	Ph-O^\ominus	R-O^\ominus	
Phenol	—	—	—	—	1.00
Guaiacol	83.3	59.5	16.7	40.5	3.40
Syringol	88.1	48.9	11.9	51.1	7.71
<i>p</i> -Cresol	61.7	76.1	38.3	23.9	0.51
<i>m</i> -Methoxyphenol	74.9	69.1	25.1	30.9	1.33
<i>p</i> -Iodophenol	88.6	55.0	11.4	45.0	6.37
<i>p</i> -Chlorophenol	83.7	51.7	16.3	48.3	4.79
<i>p</i> -Bromophenol	88.2	54.5	11.8	45.5	6.26
<i>m</i> -Chlorophenol	90.7	47.3	9.34	52.7	10.8

各フェノール性化合物の DMSO 中におけるプロトン解離能と、これらの水中における pK_a 値との相関関係について考察を行う。各使用したフェノール性化合物の σ 値、 pK_a 値、および RDA 値を、Table 4-13 に示す。各フェノール性化合物の水中における pK_a 値は、phenol²⁾、*p*-cresol⁴⁾、*p*-chlorophenol⁴⁾、*m*-chlorophenol⁴⁾、および *p*-bromophenol^{5),6)} については文献値を、*m*-methoxyphenol および *p*-iodophenol については、Fig. 4-10 に示す Hammett プロットに基づいて算出した予測値を、それぞれ使用した。そして、DMSO 中におけるプロトン解離能と考えられる RDA の対数 ($\log RDA$) に対して、各フェノール性化合物の水中における酸解離定数を、phenol のそれとの比で表わした値 ($\log(K_a/K_{a-phenol})$) との関係を示す。

全体として、推測された各フェノール性化合物の DMSO 中におけるプロトン解離能の程度 ($\log RDA$) が大きいほど、それらの水中におけるプロトン解離能 ($\log(K_a/K_{a-phenol})$) も大きくなる傾向にあるが、guaiacol および syringol についてはこの傾向が当てはまらず、これらの DMSO 中でのプロトン解離能としては、これらの水中における pK_a 値から予測されるよりも大きな値が推測された。これらから、フェノール性化合物のうち、フェノール性水酸基に対して *meta*-位または *para*-位に置換基を持つ化合物の水中における pK_a 値と、本研究によって推測された DMSO 中でのプロトン解離能には、ある程度の相関関係が存在するが、*ortho*-位に置換基を持つ guaiacol および syringol については、この相関関係が適用されないことが、示唆された。

Table 4-13 List of phenolic compounds used in this section, and their σ and pK_a values

Materials	σ value	pK_a	RDA
Phenol	—	10.00	1.00
Guaiacol	—	9.93	3.40
Syringol	—	9.98	7.71
<i>p</i> -Cresol	-0.170	10.26	0.51
<i>m</i> -Methoxyphenol	0.115	9.65	1.33
<i>p</i> -Iodophenol	0.180	9.50	6.37
<i>p</i> -Chlorophenol	0.227	9.38	4.79
<i>p</i> -Bromophenol	0.232	9.17 ⁵⁾ 9.37 ⁶⁾	6.26
<i>m</i> -Chlorophenol	0.373	9.02	10.8

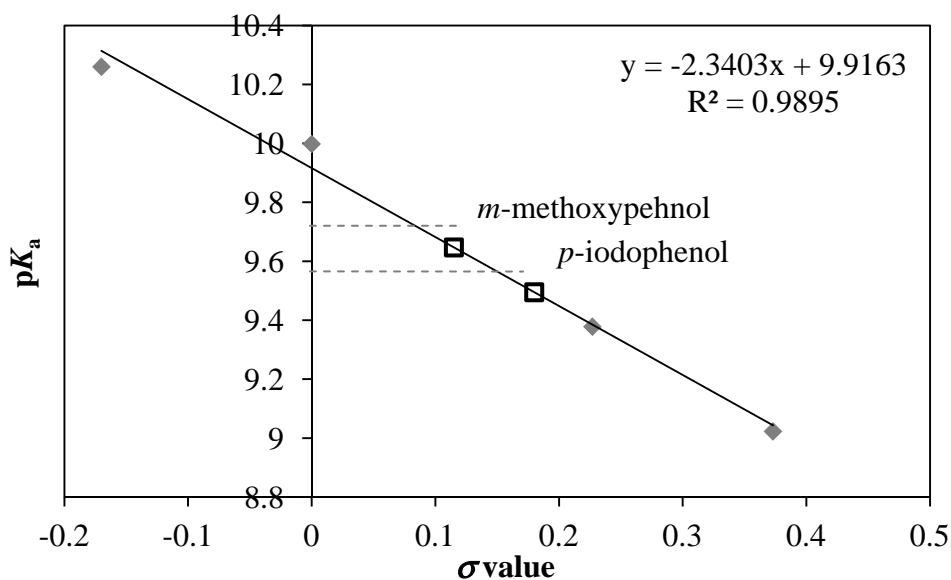


Fig. 4-10 Correlation between the σ values and pK_a values of phenol, *p*-cresol, *p*-chlorophenol, and *m*-chlorophenol, and the predicted pK_a values of *m*-methoxyphenol and *p*-iodophenol

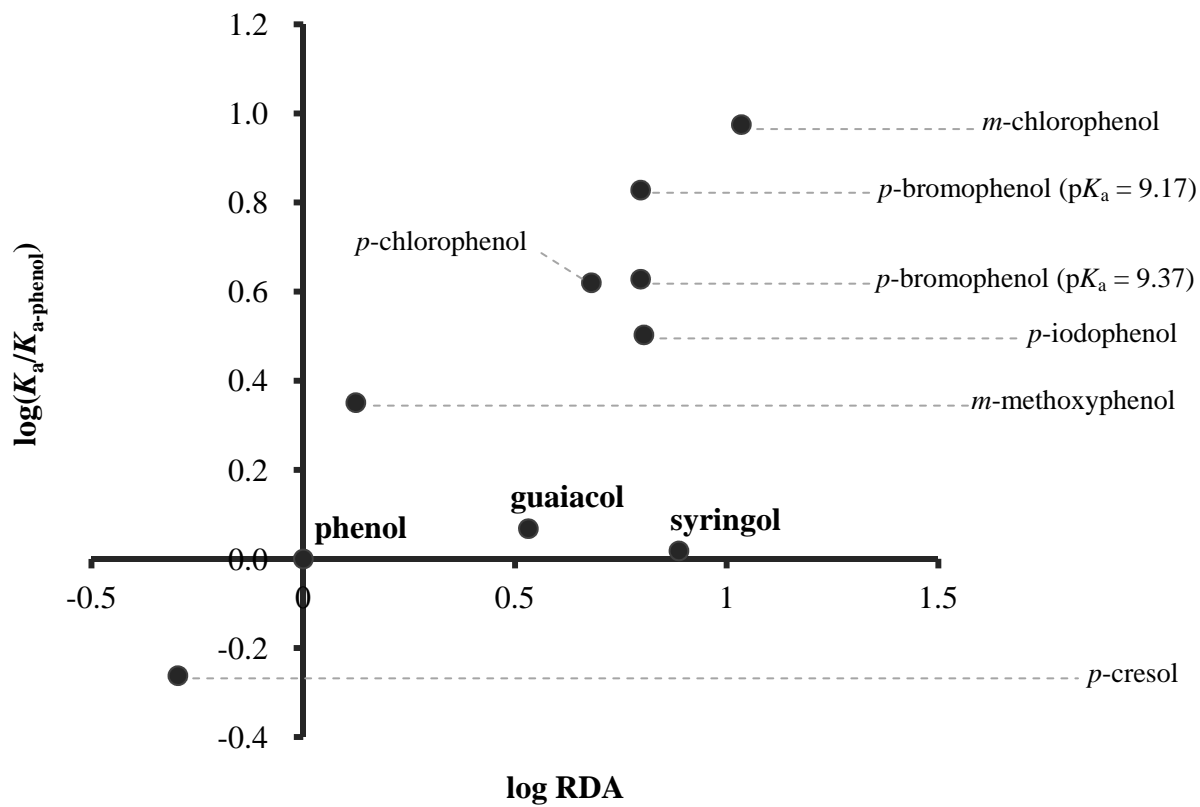


Fig. 4-11 Correlation between $\log(K_a/K_{a-phenol})$ and $\log(RDA)$ observed in this study

(2) DMSO 中におけるプロトン解離能と反応速度定数 k の関係

ここでは、各フェノール性化合物の DMSO 中におけるプロトン解離能と、これらを B 環として持つ C₆-C₂ 型モデル化合物のアルカリ蒸解処理における β -O-4 結合開裂反応に関する反応速度定数 k との相関について、考察を行う。

まず、G'H(Cl) の 150°C および 160°C におけるアルカリ蒸解処理により得られた出発物質の消失の実験値およびこれらの最適消失曲線を Fig. 4-12 に、そして、B 環由来生成物である *p*-chlorophenol の生成曲線を Fig. 4-13 に示す。この最適曲線に基づき、3-2-2-1. と同様の方法で、擬一次反応速度定数 (k_{obs}) を求めた。比較のため、Table 3-5 に示した C₆-C₂ 型モデル化合物の k にここで求めた G'H(Cl) の k_{obs} を加え、改めて Table 4-14 として示す。

p-chlorophenol の水中における $\text{p}K_{\text{a}}$ 値 9.37 は、syringol のそれ 9.98 よりも明らかに小さいが、 k の値は G'H < G'G < G'H(Cl) < G'S の順であり、やはり、水中における $\text{p}K_{\text{a}}$ 値から予測されるフェノール性化合物の脱離能と、本研究の β -O-4 結合開裂反応におけるこれらの脱離能との相関関係は、非常に低かった。

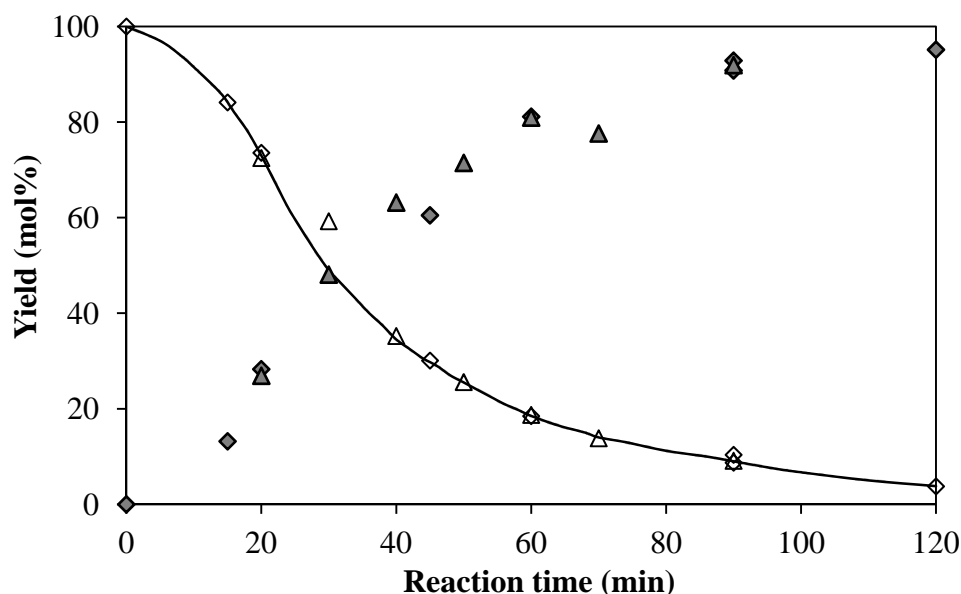


Fig. 4-12. Change in the mol% yields of G'H(Cl) and *p*-chlorophenol at 150°C
G'H(Cl): $\diamond\triangle$ *p*-Chlorophenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

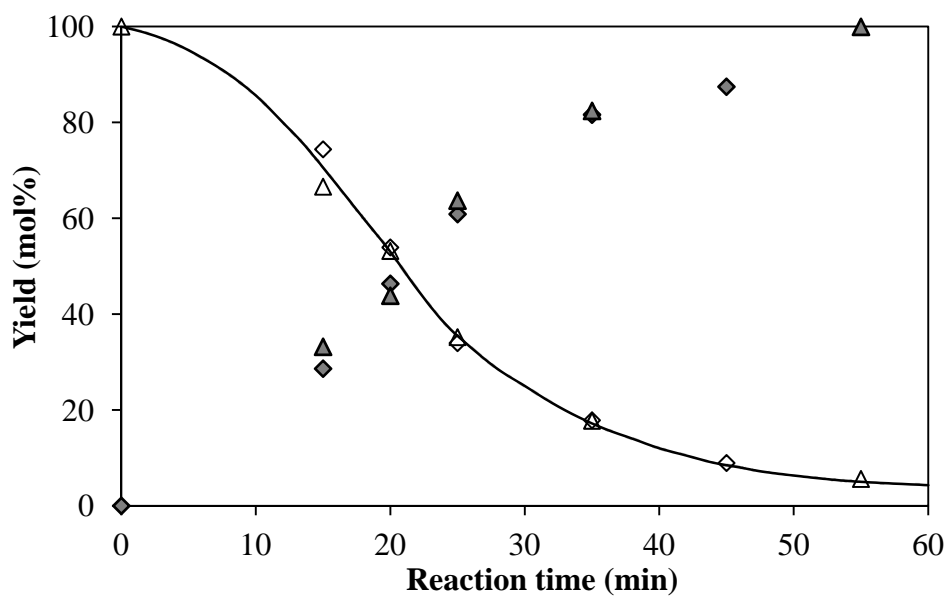


Fig. 4-13. Change in the mol% yields of G'H(Cl) and *p*-chlorophenol at 160°C
 G'H(Cl): $\diamond\triangle$ *p*-Chlorophenol: $\blacklozenge\blacktriangle$

Table 4-14 List of the rate constants k of G'G, G'S, S'G, S'S, G'H, and S'H, and k_{obs} of G'H(Cl) under the alkaline cooking conditions^a

Temp. (°C)	G'G	G'S	S'G	S'S	G'H	S'H	G'H(Cl) ^b
130	5.48	10.4	4.5	13.2	1.56	2.14	—
140	11.4	21.8	10.5	28.3	3.70	5.04	—
150	22.9	43.8	23.5	58.8	8.46	11.4	29.9
160	44.5	85.5	50.5	118	18.6	24.8	69.9
170	84.0	162	105	229	39.5	52.2	—

^a units: $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, ^b These are not calculated k values but the observed k_{obs} values.

A 環がグアイアシル核である C₆-C₂ 型モデル化合物 G'H、G'G、および G'S の k の値を、そして、G'H(Cl) の k_{obs} の値を、同温度下における G'H の k の値に対する比 ($k/k_{\text{G'H}}$) で表わし、これの対数の値 ($\log(k/k_{\text{G'H}})$) を、それぞれの脱離基の DMSO 中におけるプロトン解離能 (RDA) の対数の値 ($\log \text{RDA}$) に対して、プロットした (Fig. 4-14, ●)。その結果、これらの間には、非常に明確な正の相関関係が存在することが、明らかになった。

また、 $\log(k/k_{\text{G'H}})$ に対して、それぞれの脱離基の水中における酸解離定数の比 ($K_a/K_{a\text{-phenol}}$) をプロットした場合 (Fig. 4-14, ×) には、これらの中に相関関係は存在しなかった。*ortho*-位に置換基が存在する guaiacol と syringol では、phenol と比較して、水中における $\text{p}K_a$ 値に大きな差はないが、本研究における $\beta\text{-O-4}$ 結合開裂反応の脱離基としては、その能力が大きく異なる。一方、*p*-chlorophenol の場合には、水中における $\text{p}K_a$ 値から予測される脱離能と $\beta\text{-O-4}$ 結合開裂反応の速度に相関関係が存在するように見えることから、水中の $\text{p}K_a$ 値から本研究での反応における脱離基としての脱離能の推測が困難なフェノール性化合物は、フェノール性水酸基に対して *ortho*-位に脱離基を持つものである可能性が、考えられる。そして、この困難さは、*ortho*-位の置換基、すなわち、メトキシ基による立体的な要因によって引き起こされるのではないかと考えることができよう。

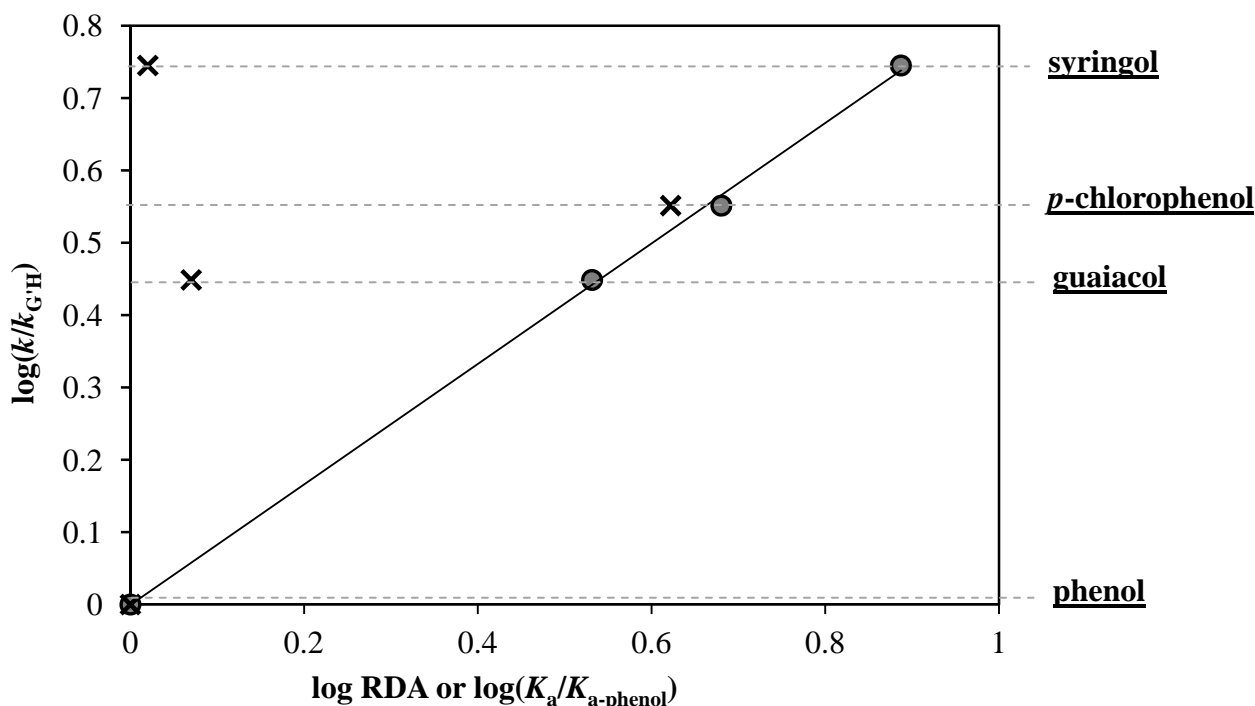


Fig. 4-14 Correlation between the rate constant k of G'H, G'G, G'S, or G'H(Cl) at 150°C and leaving ability estimated in this study

●: log RDA, ×: log($K_a/K_{a-phenol}$)

Fig. 4-14 と同様にして、各温度において作成したプロットを、Fig. 4-15 に示す。また、A 環がシリングル核の S'H, S'G, S'S、および S'S の場合に、S'H を基準として同様にして作成したプロットを、Fig. 4-16 に示す。C₆-C₃ 型モデル化合物についても、A 環がグアイアシル核である同一ジアステレオマー同士の k_{GH} 、 k_{GG} 、および k_{GS} を、同温度下における k_{GH} に対する比 (k/k_{GH}) で表わし、この対数 ($\log(k/k_{GH})$) の値を、上記と同様にそれぞれの脱離基の DMSO 中におけるプロトン解離能 (RDA) の対数 ($\log RDA$) の値に対してプロットした結果を、*erythro* 体については Fig. 4-17 に、そして、*threo* 体については Fig. 4-18 に示す。なお、C₆-C₂ 型で A 環がシリングル核の化合物の場合は、SH を使用

しなかったため、ここでは示さない。これらの Fig. 4-14 ~ Fig. 4-18 から、本研究における β -O-4 結合開裂反応速度と、本研究で推測された B 環フェノキシドの脱離能との間には、どの場合にも明確な正の相関関係が存在することが、明らかになった。C₆-C₂ 型で A 環がグアイアシル核の場合 (Fig. 4-15) には、各温度で比較的高い直線的な相関関係が存在している。一方、これ以外の場合 (Fig. 4-16、4-17、および 4-18) では、温度が高い場合には直線に近いが、低い温度では、B 環がシリリングル核の場合に、直線よりも上に位置している。すなわち、A 環がシリリングル核である場合、あるいは、C₆-C₃ 型モデル化合物である場合には、特に低い温度においては、B 環がシリリングル核であると、推測される脱離能から見積もられるよりも大きな速度で、 β -O-4 結合が開裂している。この事実は、これらの条件下では、A 環がシリリングル核である場合、あるいは、C₆-C₃ 型モデル化合物である場合には、前項で考察した α -水酸基解離能が高くなり、その結果として、B 環の脱離能のみから見積もられるよりも大きな速度で、 β -O-4 結合が開裂した、と考えることが可能かもしれない。

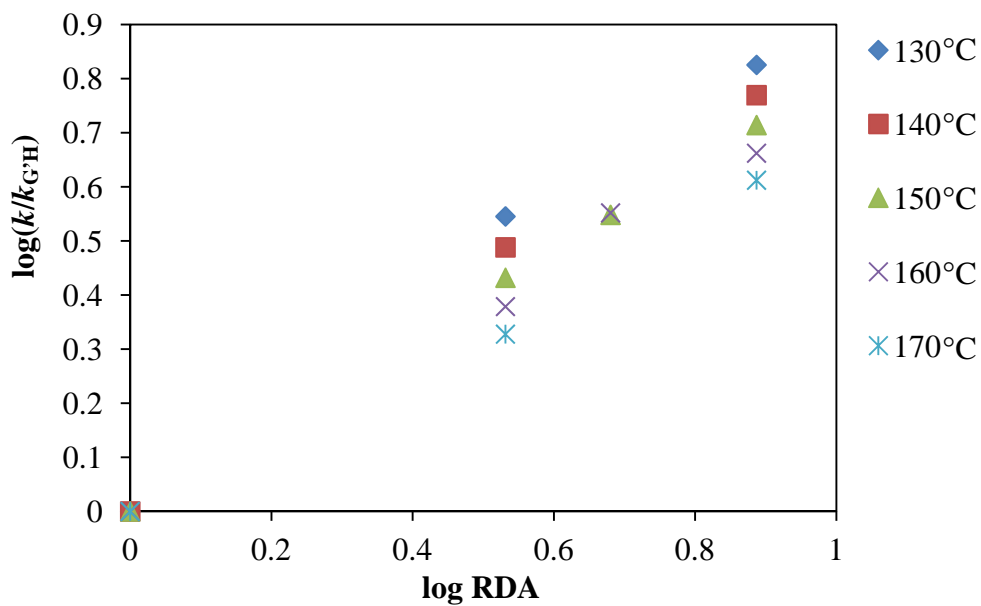


Fig. 4-15 Correlation between the rate constant k of G'H, G'G or G'S and its leaving ability estimated in this study

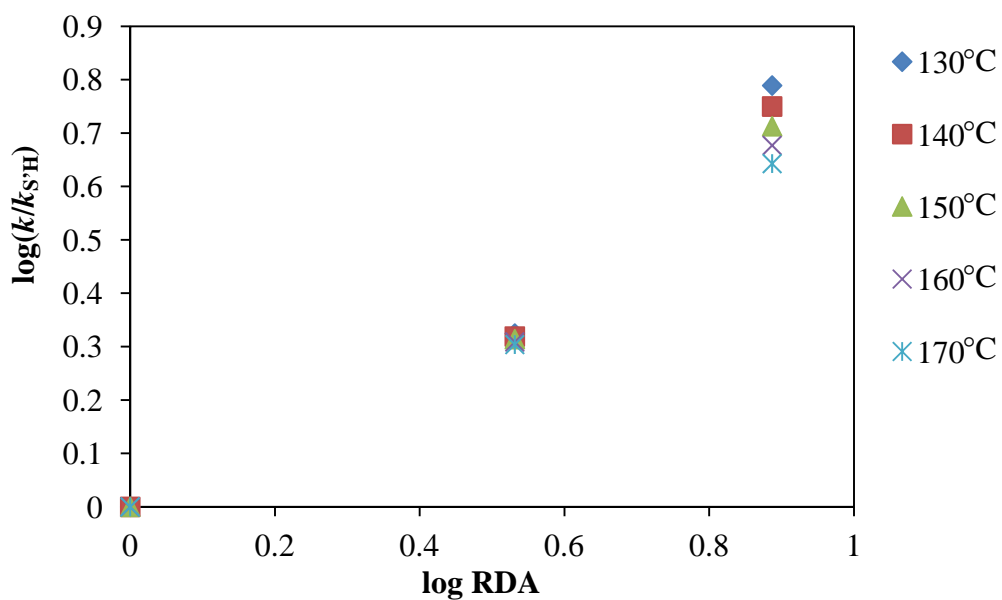


Fig. 4-16 Correlation between the rate constant k of S'H, S'G or S'S and its leaving ability estimated in this study

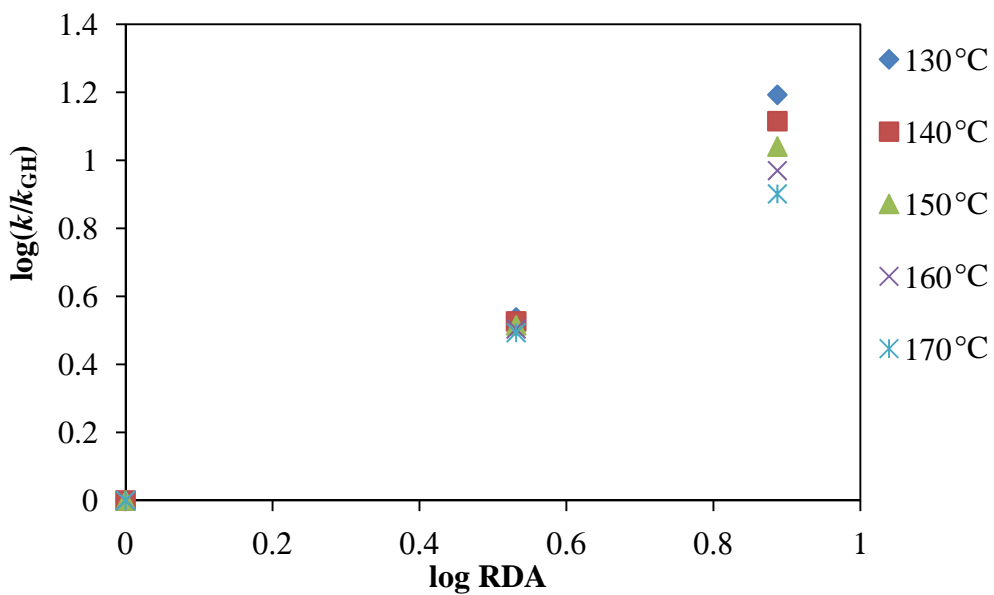


Fig. 4-17 Correlation between the rate constant k of *erythro* isomer of GH, GG or GS and its leaving ability estimated in this study

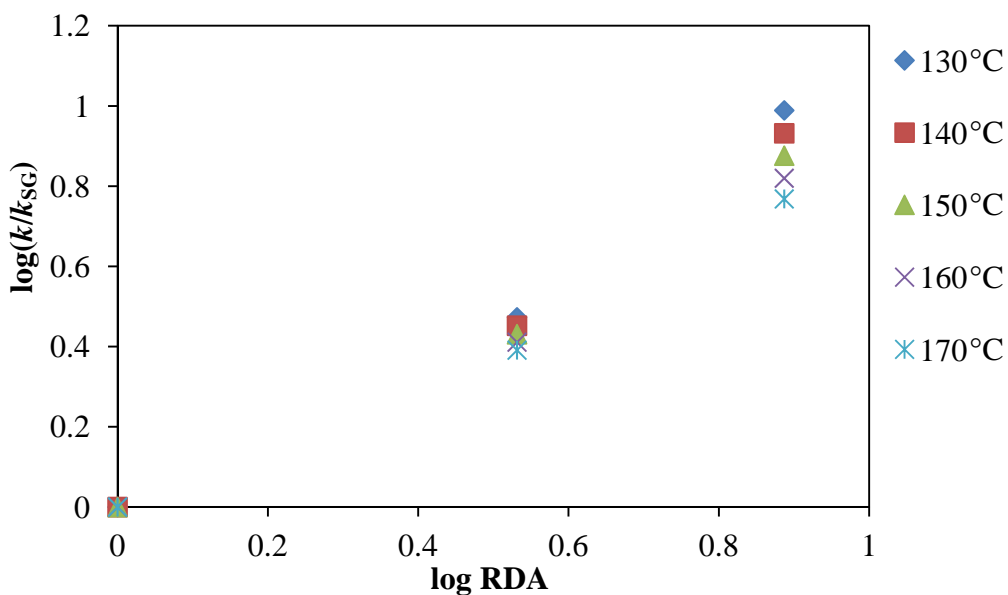


Fig. 4-18 Correlation between the rate constant k of the *erythro* isomer of GH, GG, or GS and its leaving ability estimated in this study

4-4. 本章の結論

- A 環として存在するシリングル核は、 α -位水酸基プロトンの解離能を増大させ、その結果として、 β -O-4 結合開裂反応が加速されることが、示唆された。
- B 環の芳香核構造の相違も、 α -位水酸基プロトンの解離能に影響を与えるが、この影響の大きさと β -O-4 結合開裂速度の間には、相関関係が存在しないことが、示唆された。
- Phenol、guaiacol、および syringol の高温の水溶液中における pK_a 値を基にこれらの脱離能を推定しても、この脱離能とこれらが脱離基となる β -O-4 結合開裂反応の速度との間には、相関関係が存在しなかった。
- 本研究で見積もられた phenoxide、guaiacoxide、syringoxide、および *p*-chlorophenoxide の脱離能と、これらを脱離基として有するモデル化合物の β -O-4 結合開裂速度には、非常に高い正の相関関係が存在した。

4-5. 本章の引用文献

- 1) A. Streitwieser, C. H. Heathcock, "Introduction to Organic Chemistry", Macmillan Publishing Co Inc, New York, USA, p. 136 (1976)
- 2) Paula Y. Bruice 著, 大船泰史 他 監訳, 『ブルース有機化学』第 4 版 上, 化学同人, 付録 II A-8 ~ A-9, (2004)
- 3) M. Ragnar, C. T. Lindgren, N. O. Nilvebrant, "pK_a-values of guaiacyl and syringyl phenols related to lignin", *J. Wood Chem. Technol.*, **20** (3), 277-306 (2000)
- 4) 化学便覧基礎編 改訂 2 版, 日本化学会編, 丸善 p. 996 (1975)
- 5) P. H. Howard, and W. M. Meylan, ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 173
- 6) D. R. Lide, ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM)

第 5 章

分解生成物の検討

5-1. 本章の背景および目的

第2章および第3章で用いた各モデル化合物の蒸解処理後の反応溶液を HPLC で分析すると、出発物質および B 環由来のフェノール性化合物を示すピークの他に、いくつかのピークが観測された。これらの章で記述したように、B 環由来のフェノール性化合物は、出発物質であるモデル化合物の消失に対して、ほとんどの場合、ほぼ定量的に生成した。したがって、これら以外のピークは、A 環由来の分解生成物（以下、A 環由来生成物）であると考えられる。既往の知見より、 β -O-4 結合開裂反応は、Fig. 1-6 (C₆-C₃ 型モデル化合物の場合) または Fig. 5-1 (C₆-C₂ 型モデル化合物の場合) の機構で進行すると考えられるため、これらのピークのうちの一つは、グリセロール側鎖 (C₆-C₃ 型モデル化合物の場合) またはグリコール側鎖 (C₆-C₂ 型モデル化合物の場合) を持つ A 環由来生成物を示すのではないかと考えられる。

C₆-C₂ 型モデル化合物では、HPLC で観測される主要なピークは、これらのモデル化合物の種類によらずほぼ同数であり、これらのピークうち、出発物質、B 環由来のフェノール性化合物、および内部標準物質に該当しないものは、主に 5 つであった。なお、蒸解時間が長くなるにつれて、未同定の小さなピークの数が増えることがあり、また、そのうちいくつかのピークは、同一の出発物質を同一条件下でアルカリ蒸解処理したときに、出現する場合としない場合があった。ここでは、出発物質の消失に伴って常に出現する上記の 5 つのピークを与える化合物を、分析対象とした。

蒸解溶液中に存在する A 環由来生成物についての既往の知見として、Gierer らは、本研究の第2章で使用した GG (Fig. 2-1) 同一の化合物を 2 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液を用いて 2 時間処理した場合、 β -O-4 結合開裂生成物である guaiacol の収率が 73.3 % で、Fig. 1-6 に示したグリセロール側鎖を持つ化合物の収率が 65.1 % であること、また、本研究の第3章で使用した G'G (Fig. 3-1)

と同一の化合物を同条件下で処理し、guaiacol の収率 20.2 % で、Fig. 5-1 に示すグリコール側鎖を持つ化合物の収率が 17.1 % であることを報告した¹⁾。

A 環由来生成物については、この他に、有機溶媒中における G'G の β -O-4 結合開裂速度について調べた竹野の修士論文中で、検討されている²⁾。竹野は、G'G を 'BuOH、DMSO、ジオキサン、および THF 中で KO^tBu と反応させ、 β -O-4 結合が開裂するかどうかを調べた。その結果、上記の有機溶媒を用いた場合、30°C という一般的な蒸解条件に比べて非常に低い温度条件下で β -O-4 結合の開裂反応が進行し、出発物質の消失に伴って guaiacol がほぼ定量的に生成したことを示した。このとき、guaiacol の生成に伴って、上記 4 種類のどの溶媒を用いた場合も、A 環由来の分解生成物と考えられる acetoveratrone および veratoric acid が検出されたこと、さらに、溶媒が DMSO、ジオキサンおよび THF であった場合には、acetoveratrone および veratoric acid の他に veratrol が検出されたことを報告している。veratrol の生成は、溶媒がジオキサンおよび THF である場合に顕著であった。

竹野らの結果は、G'G の分解反応には、Fig.5-1 に示した機構で β -O-4 結合が開裂した後、または、 β -O-4 結合の開裂に伴って veratoric acid または veratrol を生成する機構が存在すること、また、用いる溶媒の種類によって、生成する A 環由来生成物の種類や生成量が異なったことから、どの機構で分解反応が進むかは、溶媒の種類に大きく依存することを、示唆している。なお、竹野らの用いた溶媒は全て有機溶媒であり、これが水溶液で行った場合の A 環由来生成物の挙動については言及されていない。

本章では、C₆-C₂ 型モデル化合物をアルカリ蒸解に供した場合の蒸解溶液中に存在する A 環由来生成物のうち、先に述べた 5 つのピークを与える化合物の同定・定量を目的として、分析を行った。

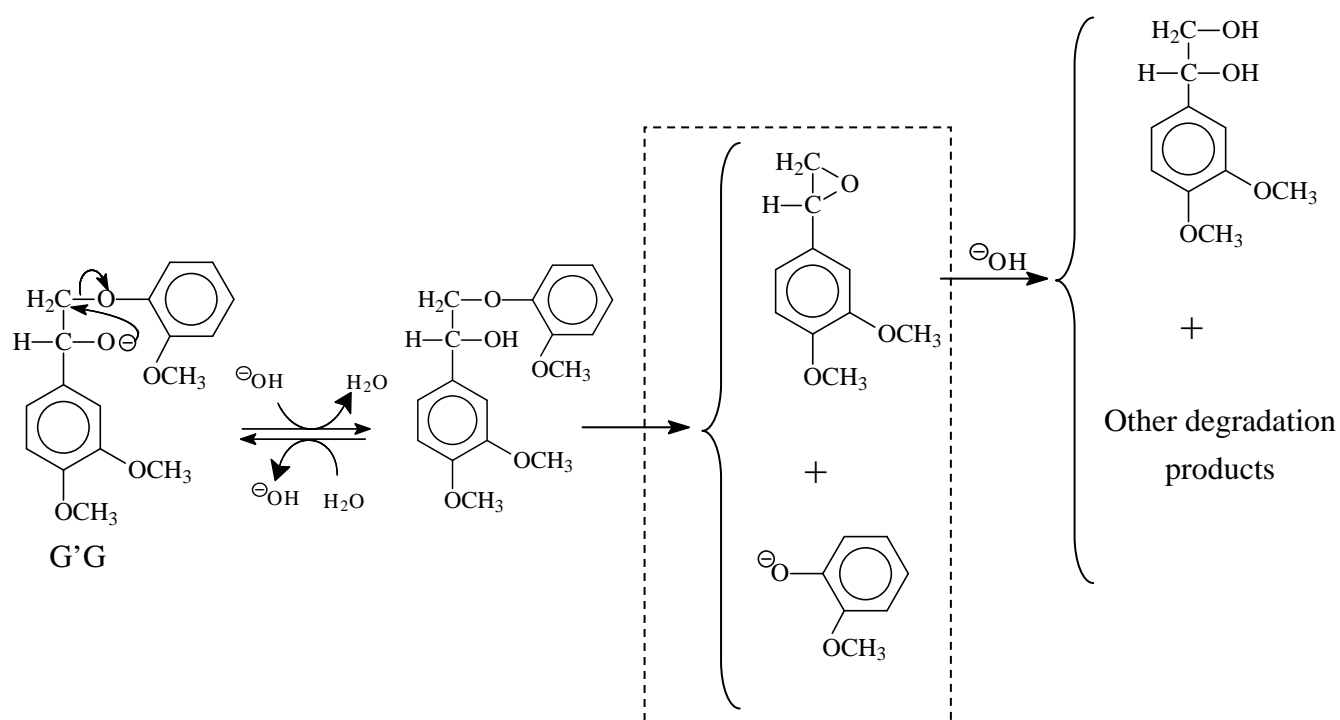


Fig. 5-1 Mechanism of β -O-4 bond cleavage of C_6-C_2 type model compounds during alkaline cooking processes (G'G was shown as a starting material.)

5-2. 実験

5-2-1. モデル化合物の合成

5-2-1-1. 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の合成

A 環がグアイアシル核の C₆-C₂ 型モデル化合物である G'H、G'G および G'S について、β-O-4 結合開裂機構 (Fig.5-1) から予測される A 環由来生成物 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol を、Fig. 5-2 に示す経路で合成した。

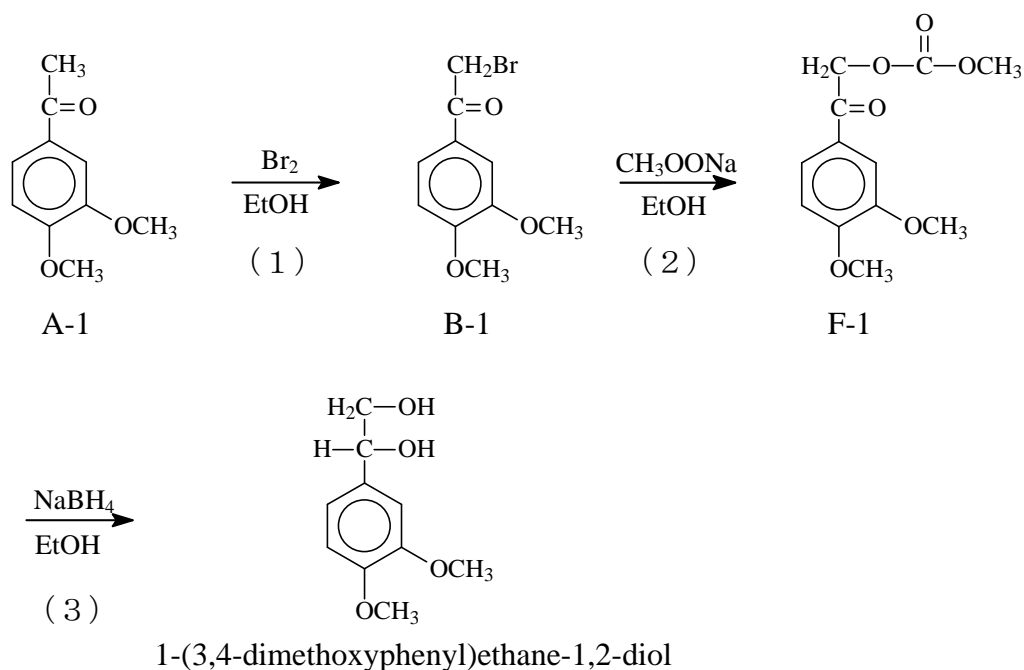


Fig. 5-2 Synthetic route for 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol

(1) については、2-2-1-1. で記述した GGの合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

(2) 酢酸ナトリウムとの反応

化合物 (B-1) 1.70 g (6.6 mmol) および 酢酸ナトリウム三水合物 1.78 g (13.0 mmol) をエタノール約 50 ml に溶解し、40°C の湯浴中で攪拌しながら一晩反応させた。TLC で出発物質の消失を確認した後に、溶媒を濃縮・除去し、イオン交換水 100 ml を加えて、これを分液ロートに移した。内容物が入っていたナスフラスコをジクロロメタン (10 ml×3 回) で洗浄し、この洗浄液を分液ロートに全て加えて抽出を行った後、さらにジクロロメタン (20 ml×3 回) で抽出した。この有機層をイオン交換水 (20 ml×2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で (20 ml×1 回) 順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮して、粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、化合物 (F-1) 0.95 g (3.99 mmol、収率は化合物 (B-1) に対して収率 60.5 mol%) を得た。

(3) 還元

化合物 (F-1) 0.82 g (3.4 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.28 g (7.4 mmol) を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPLC で出発物の消失を確認した後、溶媒を濃縮してイオン交換水 30 ml を加え、ジクロロメタン (30 ml×1 回、10ml×4 回) で抽出した。この水層を HPLC で分析すると、目的物を示すピークが観測されたため、これをさらにクロロホルム (20 ml ×5 回) で抽出した。目的物は水に溶けやすいため、この後のイオン交換水による洗浄は行わず、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナト

リウムをろ別した後、溶液を濃縮して粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶して、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol 0.60 g (3.3 mmol、化合物 (C-8) に対する収率 97.0 mol%、収率は化合物 (A-1) に対して 43.9 mol%) を得た。

5-2-1-2. 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の合成

A 環がシリリングル核の C₆-C₂ 型モデル化合物である S'G および S'S について、β-O-4 結合開裂機構 (Fig. 5-1) から予測される A 環由来生成物 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol を、Fig. 5-3 に示す経路で合成した。

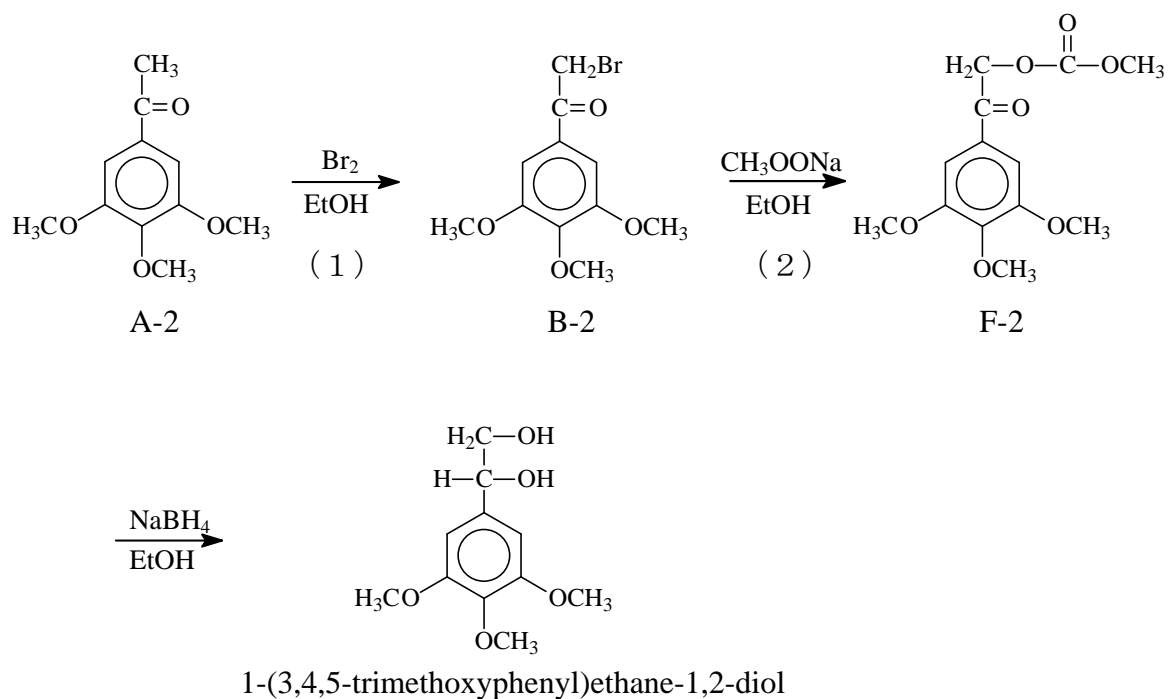


Fig. 5-3 Synthetic route for 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol

(1) については、2-2-1-3. で記述した SG の合成と全く同じであるため、ここでは改めて示さない。

(2) 酢酸ナトリウムとの反応

化合物 (B-2) 4.16 g (14.4 mmol) および 酢酸ナトリウム三水合物 4.09 g (30.1 mmol) をエタノール約 50 ml に溶解し、40°C の湯浴中で攪拌しながら一晩反応させた。TLC で出発物質の消失を確認した後に、溶媒を濃縮・除去し、イオン交換水 100 ml を加えて、これを分液ロートに移した。内容物が入っていたナスフラスコをジクロロメタン (10 ml×3 回) で洗浄し、この洗浄液を分液ロートに全て加えて抽出を行った後、さらにジクロロメタン (20 ml×3 回) で抽出した。この有機層をイオン交換水 (20 ml×2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で (20 ml×1 回) 順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、溶液を濃縮して、粗結晶を得た。これをエタノールおよび酢酸エチルから順次再結晶して、化合物 (F-2) 2.63 g (9.81 mmol、収率は化合物 (B-2) に対して収率 68.1 mol%) を得た。

(3) 還元

化合物 (F-1) 2.63 g (9.81 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.76 g (20.0 mmol) を含むエタノール 20 ml を加えて室温で一晩攪拌し、還元した。HPLC で出発物の消失を確認した後、溶媒を濃縮・除去してイオン交換水 50 ml を加え、ジクロロメタン (30 ml×1 回、20ml×1 回) およびクロロホルム (20 ml×3 回) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで一晩脱水した。無水硫酸ナトリウムをろ別した後、溶液を濃縮してシロップ状の 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol 1.49 g (7.02 mmol、化合物 (F-2) に対す

る収率 71.6 mol%、収率は化合物 (A-2) に対して 42.0 mol%) を得た。このシロップは、約 2 日後に結晶化したが、再結晶し難かった。しかし、この結晶を HPLC で分析したところ、1 本のピークのみが観測された。

5-2-2. 定性分析

A 環がグアイアシル核の C₆-C₂ 型モデル化合物 G'G、G'H、あるいは G'S の分解に伴い、A 環由来生成物として生成する可能性があり同定対象とした化合物を、Fig. 5-4 (a) に示す。これらを、G'G、G'H、あるいは G'Sそれぞれの蒸解後の溶液に適用した HPLC の分析条件 (Table 3-3) を用いて分析し、保持時間を決定した。これらの保持時間と、G'G、G'H、あるいは G'Sを出発物質として用いた場合の蒸解後の溶液を分析したときにクロマトグラムに現れる出発物質、guaiacol、および内部標準物質以外の主要な 5 つのピークの保持時間を比較し、同一の保持時間を有するものがあるかどうかを調べた。

A 環がシリギル核の C₆-C₂ 型モデル化合物 S'G あるいは S'S の分解に伴い、可能な A 環由来生成物として考えられる 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethane-1,2-diol、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene を Fig. 5-4 (b) に示す。これらを、S'G あるいは S'S それぞれの蒸解後の溶液に適用した HPLC の分析条件 (Table 3-3) を用いて分析し、保持時間を決定した。これらの保持時間と、S'G あるいは S'S を出発物質として用いた場合の蒸解後の溶液を分析したときにクロマトグラムに現れる出発物質、syringol、および内部標準物質以外の 5 つのピークの保持時間を比較し、同一の保持時間を有するものがあるかどうかを調べた。

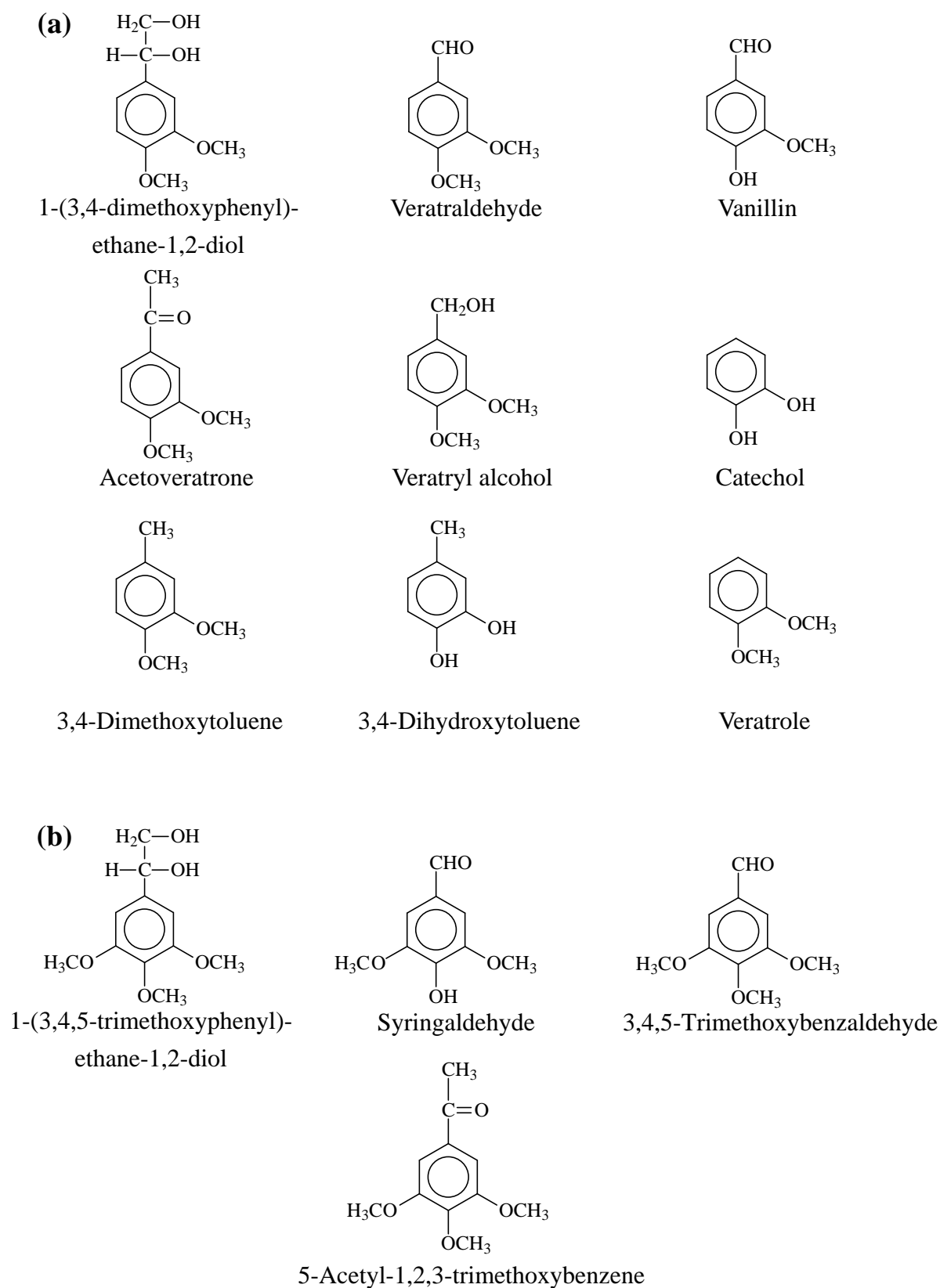


Fig. 5-4 Chemical structure of the compounds used as candidates for degradation products originating from the A-ring and side chain of (a): G'G, G'H, or G'S, (b): S'G or S'S

5-2-3. 定量分析

A 環がグアイアシル核の G'H、G'G、あるいは G'S については、Fig. 5-4 (a) に示す化合物のうち 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone について、これらが G'G、G'H、あるいは G'S のアルカリ蒸解処理においてそれぞれ生成したと考えられる程度の量の範囲において、それぞれ Table 3-2 に示した内部標準物質を用いて検量線を作成し、定量を行った。

A 環がシリングル核の S'G あるいは S'S については、Fig. 5-4 (b) に示す化合物について、これらが S'G あるいは S'S の蒸解処理においてそれぞれ生成したと考えられる程度の量の範囲において、それぞれ Table 3-2 に示した内部標準物質を用いて検量線を作成し、定量を行った。

5-3. 結果と考察

5-3-1. 定性分析

G'G の蒸解溶液を HPLC で分析した際に現れ、A 環由来生成物と考えられる 5 つの主要な未同定ピークのうちの 4 つの保持時間が、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone (Table 5-4 (a)) の保持時間と、それぞれ一致した。

G'G と同じく A 環としてグアイアシル核を持つ G'S あるいは G'H の蒸解液を HPLC で分析した際に現れ、A 環由来生成物と考えられる 5 つの主要な未同定ピークのうちの 4 つの保持時間が、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone の保持時間と、それぞれ一致した。

次に、A 環としてシリリングル核を持つ S'G および S'S の A 環由来生成物を調べるため、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone に対応する構造を持ち、芳香核としてシリリングル核を持つ化合物 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene (Fig. 5-4(b)) を、S'G および S'S の蒸解液に適用した条件 (Table 3-3) を用いて分析した。その結果、5 つの主要な未同定ピークのうちの 4 つの保持時間が、上記の 4 つの化合物の保持時間と一致した。

以上より、G'H、G'G、G'S、S'G および S'S いずれの場合においても、A 環由来生成物と考えられる 5 つのピークのうちの 4 つが、標品または合成した化合物のピークの保持時間と一致した。

5-3-2. 定量分析

G'H、G'G、および G'S の 150°C での蒸解処理において、溶液中に存在する A 環由来生成物である 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone、そして、B 環由来生成物である phenol、guaiacol、または syringol の収率をそれぞれ Fig. 5-5、Fig. 5-6、および Fig. 5-7 に、また、S'G および S'S の 150°C 下での蒸解処理において、溶液中に存在する A 環由来生成物である 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene、そして B 環由来生成物である guaiacol または syringol の収率をそれぞれ Fig. 5-8 および Fig. 5-9 に示す。

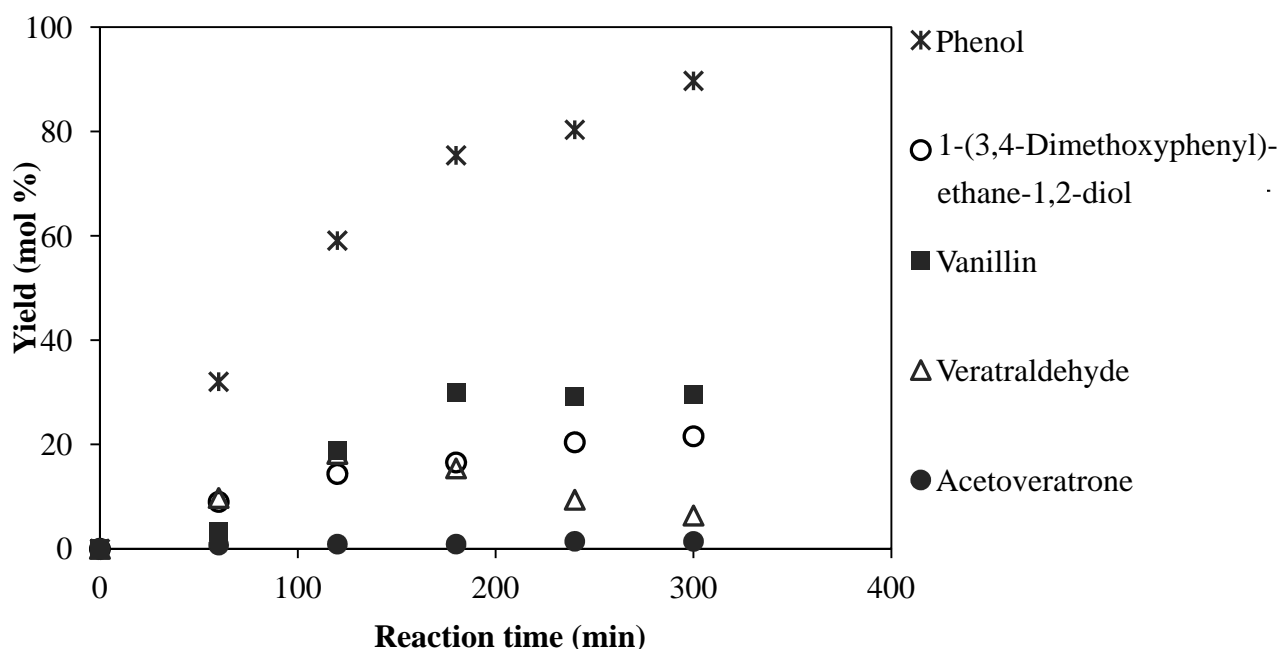


Fig. 5-7 Change in the yields of phenol, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol, veratraldehyde, vanillin, and acetoveratrone in the alkaline cooking solution of G'H at 150°C

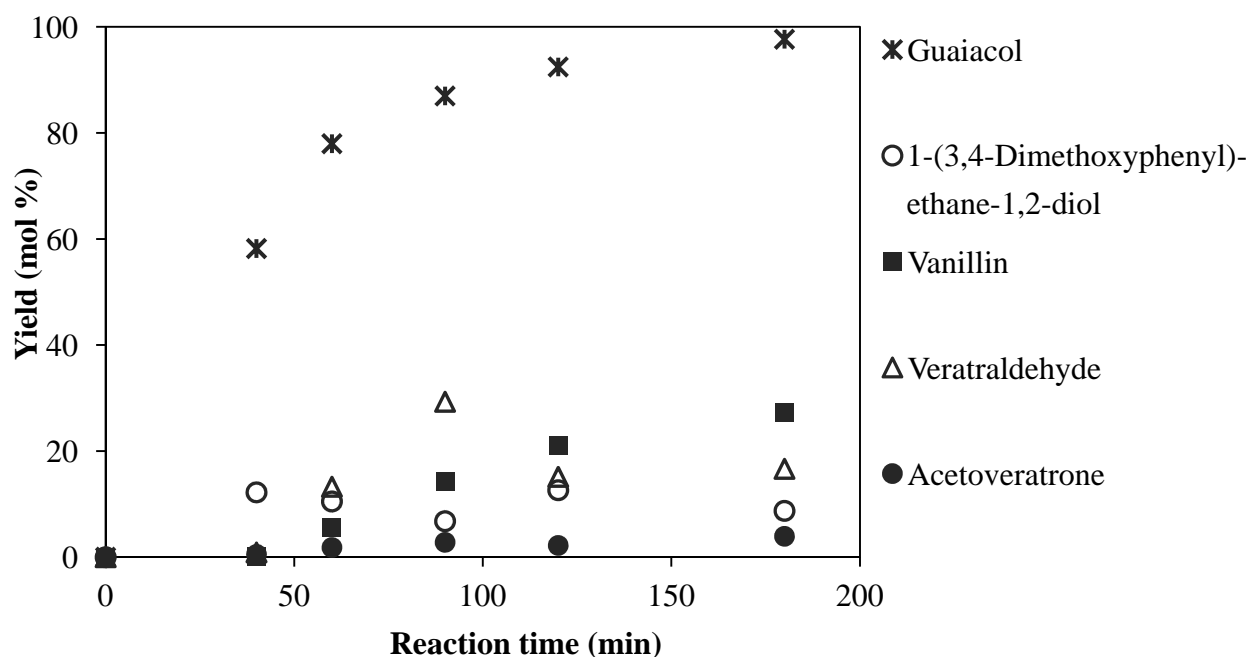


Fig. 5-5 Change in the yields of guaiacol, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol, veratraldehyde, vanillin, and acetoveratrone in the alkaline cooking solution of G'G at 150°C

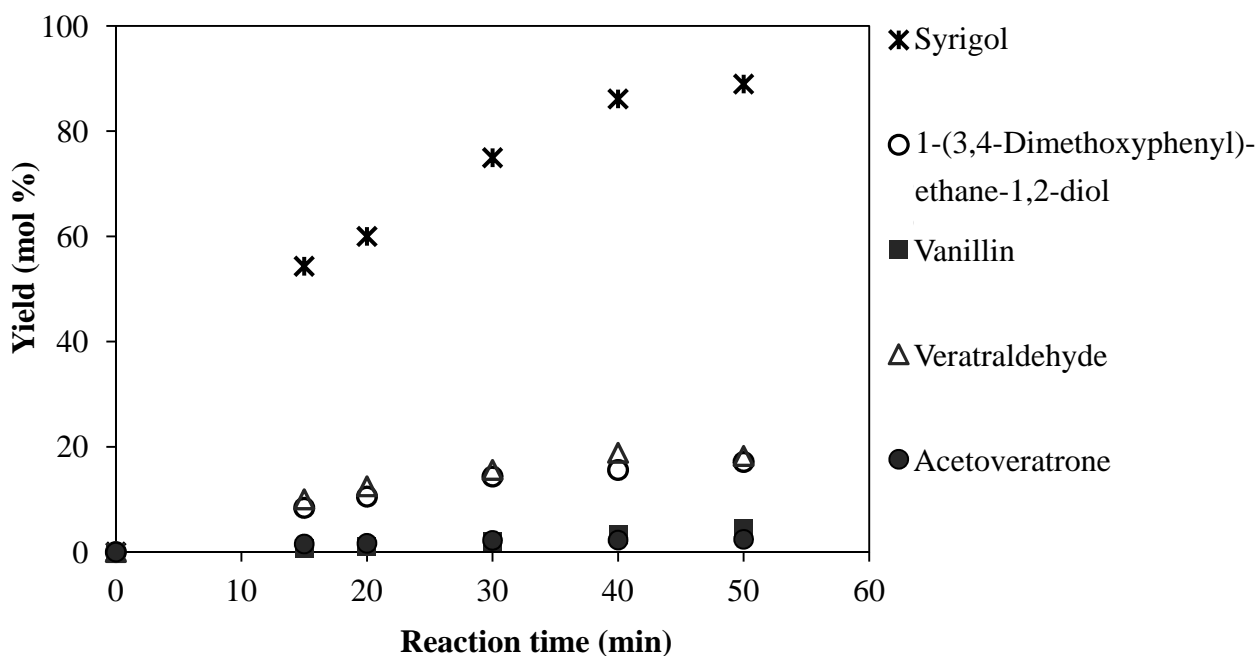


Fig. 5-6 Change in the yields of syringol, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol, veratraldehyde, vanillin, acetoveratrone in the alkaline cooking solution of G'S at 150°C

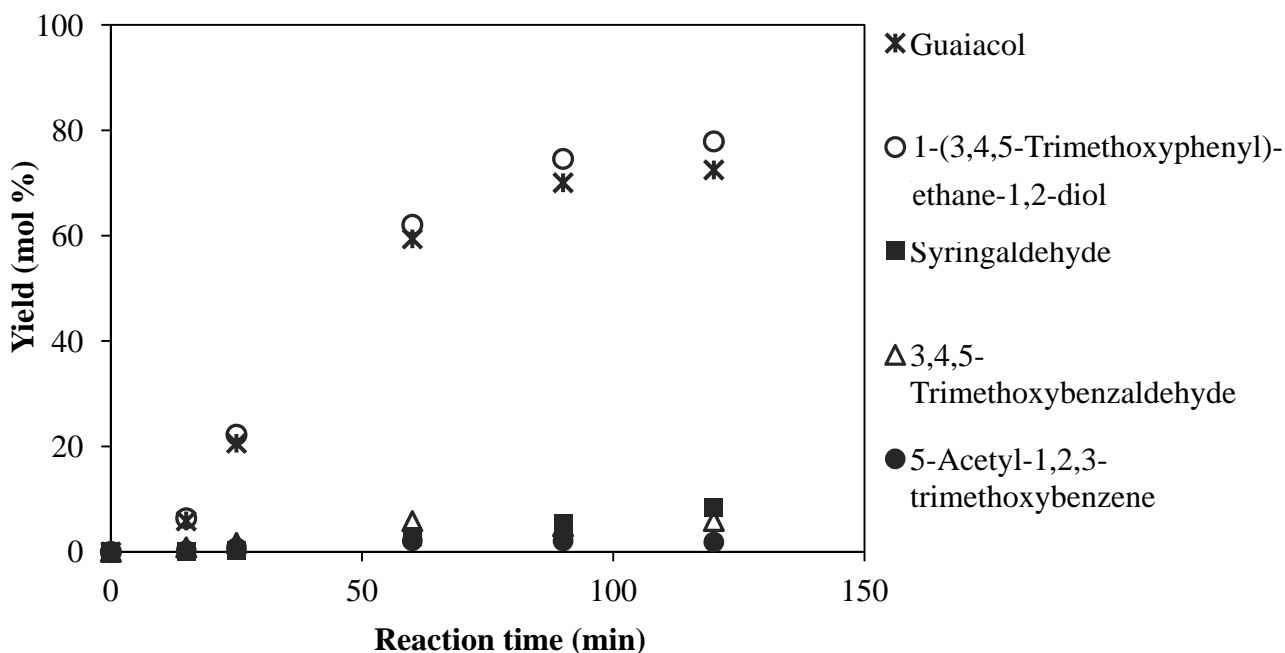


Fig. 5-8 Change in the yields of guaiacol, 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, syringaldehyde, and 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene in the alkaline cooking solution of S'G at 150°C

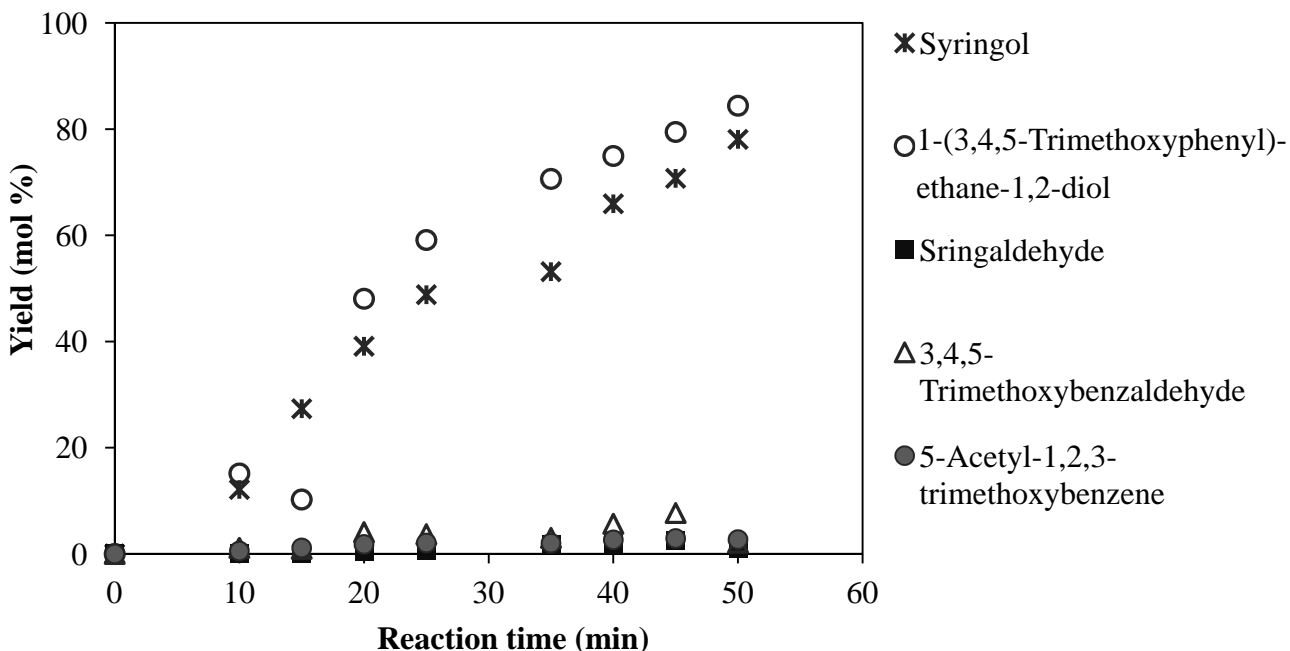


Fig. 5-9 Change in the yields of syringol, 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, syringaldehyde, and 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene in the alkaline cooking solution of S'S at 150°C

G'G の反応 (Fig. 5-4) では、その進行に伴って、vanillin の生成量は増加したが、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、および acetoveratrone の生成量には、一定の傾向が見出せなかった。180 分の時点においては、G'G の残存率 1% に対して、これらの生成量は acetoveratrone (3.9%) < 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol (8.7%) < veratraldehyde (16.7%) < vanillin (27.3%) であり、総量は約 57.6% であった。

G'S の反応 (Fig. 5-6) では、その進行に伴って、上記 4 種類の化合物全ての生成量が増加していったが、その量的関係は 50 分の時点において、G'S の残存率 10% に対して、acetoveratrone (3.9%) < vanillin (4.5%) < 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol (17.1%) < veratraldehyde (18.2%) であり、総量は約 53.7% であった。

G'H の反応 (Fig. 5-7) では、その進行に伴って、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol および vanillin の生成量は増加し、その量的関係は 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol < vanillin であった。また、veratraldehyde は反応の進行に伴ってその生成量が増加したが、反応中盤からは減少に転じた。4-acetyl-1,2-dimethoxybenzene は他の化合物に比べて低収率で推移し、その収率に大きな変化は見られなかった。300 分の時点における量的関係は、G'H の残存率 9.2% に対して、acetoveratrone (1.4%) < veratraldehyde (6.4%) < 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol (21.6%) < vanillin (29.7%) であり、総量は約 68.3% であった。

S'G および S'S の蒸解溶液より定量された 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene の生成は、これら 2 つの反応系において同様の傾向を示した。すなわち、主要生成物として 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol が検

出され、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene は、8% 以下の収率で推移した。S'G の 120 分および S'S の 50 分の時点における 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の生成率は、これらの残存率がどちらも 5% であったのに対して、共に 83% であった。そして、他の 3 つの化合物の合計収率が、どちらも場合も約 12% であったため、蒸解液中に含まれる物質のほぼ 100% が定量された。

以上のように、A 環がグアイアシル核である G'H、G'G または G'S の蒸解液中に存在する A 環由来生成物としては、芳香族アルデヒドである vanillin または veratraldehyde が主要であったのに対し、A 環がシリリングル核である S'G または S'S の蒸解によって生成する A 環由来生成物のほとんどが芳香族が 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol であった。り、芳香族アルデヒド類の生成は非常にすくなかった。

以上のように、G'H および G'G の蒸解溶液中に含まれる A 環由来生成物としては、vanillin が最も多く、G'S では veratraldehyde が最も多かった。一方、S'G および S'S では、A 環由来生成物のほとんどが 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol であった。つまり、出発物質の A 環がグアイアシル核の場合、A 環由来生成物として芳香族アルデヒドの生成が顕著であったのに対し、A 環がシリリングル核の場合は、A 環由来生成物のほとんどは芳香族グリコールとして検出された。

5-3-3. 生成機構の推定

前述のように、A 環としてグアイアシル核を持つ C₆-C₂ 型モデルの A 環由来生成物としては、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol のみでなく、他の化合物も比較的多く存在した。一方、A 環としてシリングル核を持つ C₆-C₂ 型モデル化合物の A 環由来生成物としては、1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol が主要であった。また、5-3-1. で記載したように、主要な 5 つの A 環由来生成物のピークのうちの 1 つは、未同定であった。同定された A 環由来生成物のアルカリ蒸解溶液中における挙動、および、5-3-1. で同定できなかったピークを与える化合物の推定を行うため、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone をそれぞれ出発物質としてアルカリ蒸解処理 (170°C, 2 時間) に供した。

Vanillin の蒸解処理で得られた蒸解溶液の HPLC クロマトグラムには、vanillin 以外のピークは現れなかった (Fig. 5-10 (A))。

veratraldehyde の蒸解処理で得られた溶液の HPLC クロマトグラムには、vanillin のピークおよび 5-3-1. で同定できなかったピークと同一の保持時間を有するピーク 2 本のみが、観測された (Fig. 5-10 (B))。したがって、A 環がグアイアシル核の G'G、G'S、あるいは G'H の反応において現れる未同定ピークは、veratraldehyde から生成した二次的な生成物を示す、と考えられる。

acetoveratrone の蒸解処理で得られた溶液の HPLC クロマトグラムには、残存する acetoveratrone および vanillin を示すピークの他に、もう 1 つのピークが存在した (Fig. 5-10 (C))。このピークと同一の保持時間を持つピークは、G'H の蒸解溶液のクロマトグラムにも存在するが、面積が極く僅かであった。また、G'G および G'S の蒸解溶液については、これらの HPLC 条件が acetoveratrone の蒸解溶液の分析条件と異なるために明らかではないが、同様であることが示

唆される。

1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol の 170°C、90 分のアルカリ蒸解処理溶液の分析の結果、クロマトグラムには、残存する 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および 5-3-1. で同定されず veratraldehyde の処理によっても観測されたピークと同一の保持時間を有するピークが観測された (Fig. 5-10 (D))。

以上の結果から、本研究の蒸解処理条件下において vanillin は安定であること、vanillin は veratraldehyde、acetoveratrone、および 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol のアルカリ処理によって生成すること、また、veratraldehyde は 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol から生成することが示された。Fig. 5-11 に、acetoveratrone の生成機構および veratraldehyde からの vanillin の生成機構として考え得るものを示す。ただし、上記の結果は、vanillin および veratraldehyde が、 β -O-4 結合の開裂と同時に生成する機構の存在を否定するものではない。

今後、veratraldehyde、acetoveratrone、および 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol のアルカリ処理による vanillin の生成挙動、および、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol のアルカリ処理による veratraldehyde の生成挙動について、定量的な観測を行い、モデル化合物の蒸解時に現れるこれらの生成挙動と合わせて考察する必要がある。さらに、1-(3,4,5-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、syringaldehyde および 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde についても同様にアルカリ処理蒸解処理に供し、それぞれの分解挙動について調べる必要がある。

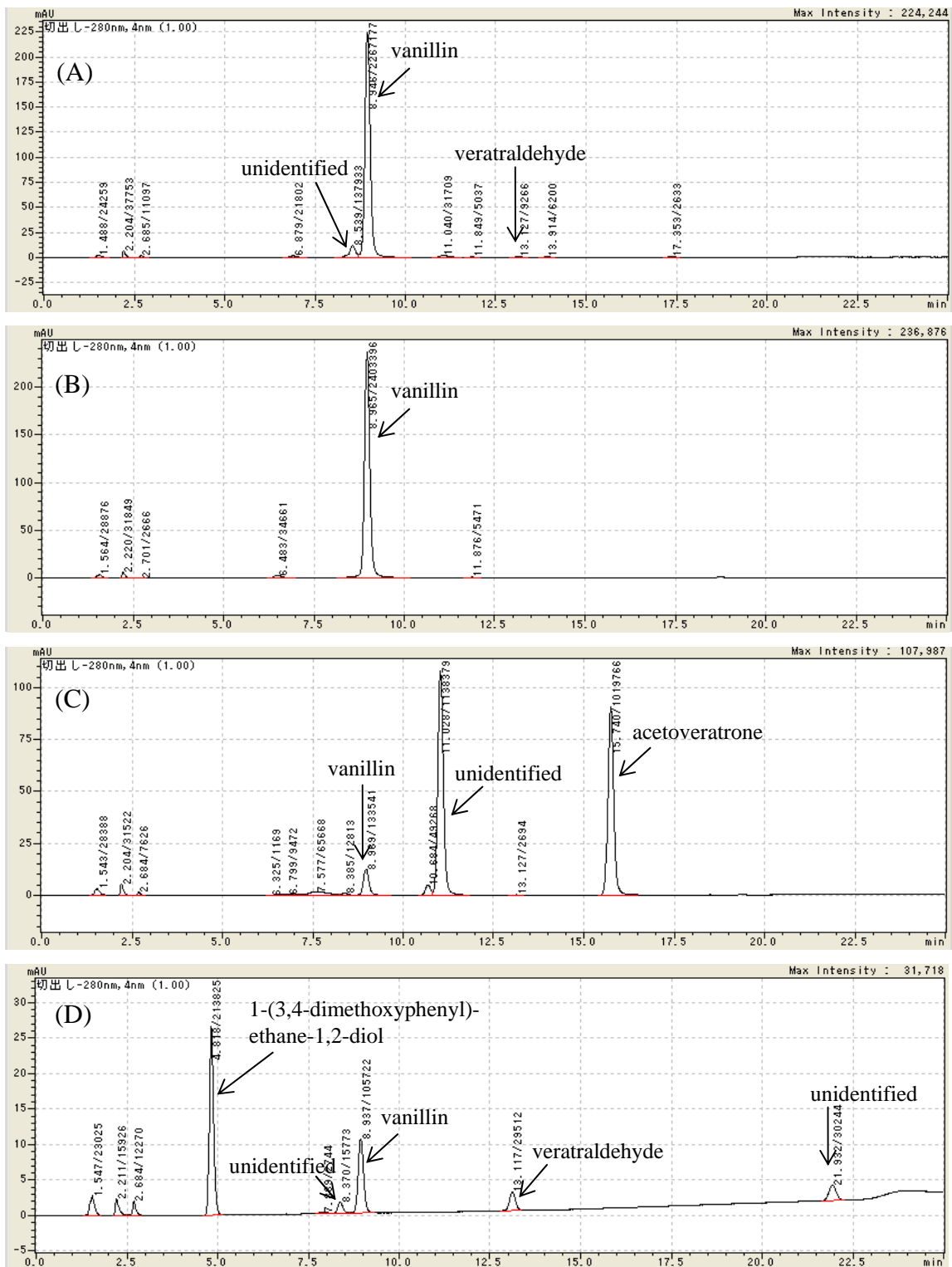


Fig. 5-10 Chromatograms of the reaction solutions when (A): veratraldehyde, (B) vanillin, (C) acetoveratrone, and (D) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol was treated with 1 mol/l NaOH aqueous solution (reaction time for A, B and C: 2 hours, D: 90 minutes)

HPLC method (MeOH/H₂O): 25/75→(30 min)→60/40→(2.5 min)→60/40→(0 min)→10/90→(12.5 min)→10/90→(0 min)→25/75→(5 min)→25/75

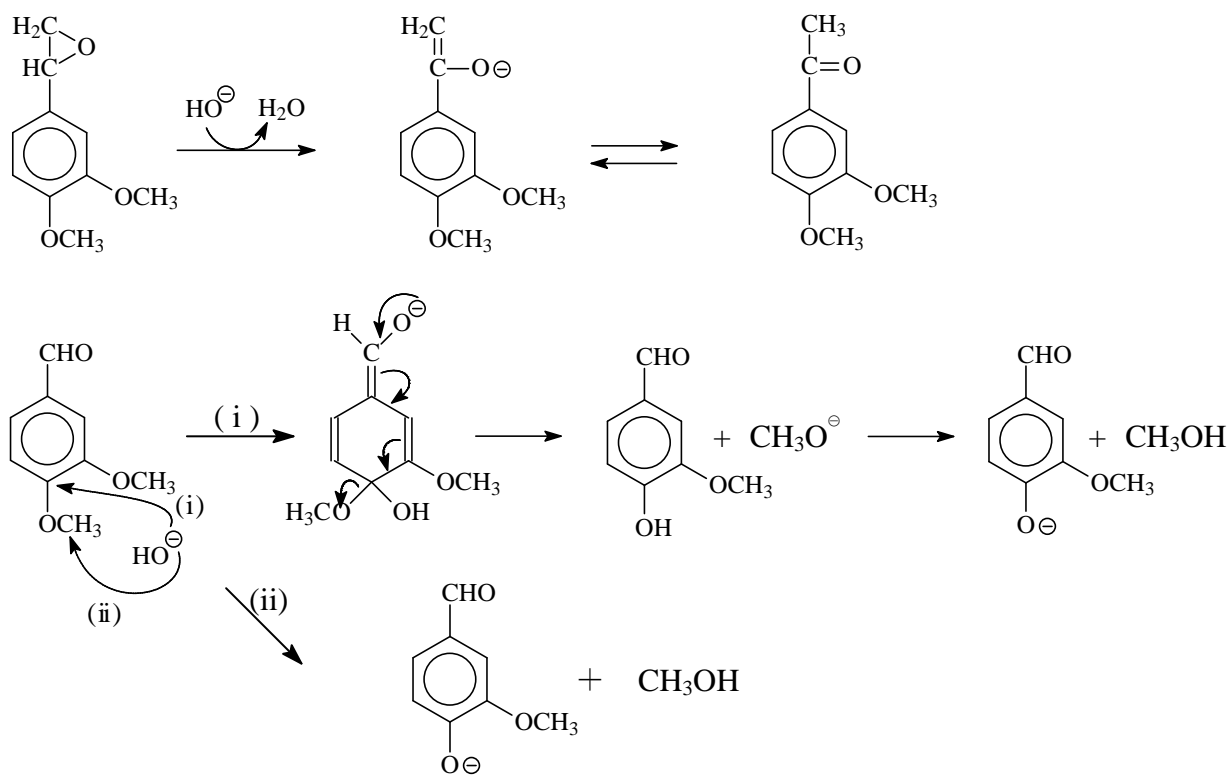


Fig. 5-11 Possible mechanisms for the formations of acetoveratrone from the epoxide structure and of vanillin from veratraldehyde

5-4. 本章の結論

- G'G、G'S、および G'H のアルカリ蒸解処理後に検出された A 環由来生成物は、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone であった。また、S'G および S'S のアルカリ蒸解処理後に検出された A 環由来生成物は、1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、syringaldehyde、3,4,5-trimethoxybenzaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene であった。
- A 環としてグアイアシル核を持つ C₆-C₂ 型モデルの A 環由来生成物としては、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol だけでなく、他の化合物も比較的多く存在した。一方、A 環としてシリングル核を持つ C₆-C₂ 型モデル化合物の A 環由来生成物は、1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol が主要であった。
- Vanillin は、veratraldehyde、acetoveratrone、および 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol から生成すること、そして、veratraldehyde は 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol から生成すること、が示された。

5-5. 本章の引用文献

- 1) J. Gierer and I. Noren, “Über die Reaktionen des Lignins bei der Sulfatkochung
II. Modellversuche zur Spaltung von Aryl-alkylätherbindungen durch Alkali”,
Acta Chem. Scand., **16** (7), 1713-1729 (1962)
- 2) 竹野甲子夫, 東京大学修士論文『*tert*-ブトキシドを用いた脱リグニン系の解析』 (2010)

第6章

総括

本研究では、リグニンの化学構造と反応性の関係を定量的に理解するために、 β -O-4 構造に着目し、その側鎖立体構造と芳香核構造がアルカリ蒸解過程における非フェノール性 β -O-4 結合の開裂速度に及ぼす影響について、速度論的に詳しく検討した。また、これらの要因が、どのようにして β -O-4 結合の開裂速度に影響を与えるのかについて、詳しい考察を行った。

第2章では、異なった芳香核構造を持つ5種類のC₆-C₃型非フェノール性 β -O-4 リグニンモデル化合物 (GG : A 環/B 環=グアイアシル核/グアイアシル核、GS : A 環/B 環=グアイアシル核/シリンギル核、SG : A 環/B 環=シリンギル核/グアイアシル核、SS : A 環/B 環=シリンギル核/シリンギル核、GH : A 環/B 環=グアイアシル核/*p*-ヒドロキシフェニル核) の側鎖立体構造が *erythro* 体および *threo* 体である計10種類を合成し、それぞれのアルカリ蒸解処理における β -O-4 結合開裂反応における速度定数 k を、定量的に比較した。

その結果、用いた全てのモデル化合物について、*erythro* 体の k は *threo* 体よりも大きかったが、これらの比 ($k_{erythro}/k_{threo}$) は多くの場合反応温度に依存し、温度が高いほど小さかった。また、この比の値は、芳香核の相違による影響を大きく受け、これまでに知られていた「側鎖が *erythro* 体から構成される β -O-4 結合は *threo* 体から構成されるものより約4倍速く開裂する。」という知見は、グアイアシル核のみを持つ GG に対してはほぼ適用されるが、芳香核としてシリンギル核または *p*-ヒドロキシフェニル核を持つ化合物に対しては、必ずしも適用されないことが明らかになった。

また、B 環として *p*-ヒドロキシフェニル核よりもグアイアシル核を持つ方が、そして、グアイアシル核よりもシリンギル核を持つ方が、 β -O-4 結合開裂速度が大きかった。このシリンギル核の存在が β -O-4 結合開裂速度を増大させる効果は、これが A 環として存在する場合にも発現するが、B 環として存在する場

合により大きく現れることが示された。

第3章では、側鎖 γ 位の存在が β -O-4 結合開裂速度に与える影響を排除し、芳香核構造の相違が単独でこの速度に与える影響について考察するため、上記のモデル化合物に対応する芳香核を持つが γ 位の存在しない C₆-C₂ 型モデル化合物を合成し、これらを前章と同じアルカリ蒸解条件下の処理に供して、これらの k を上記の C₆-C₃ 型のモデル化合物と比較した。

その結果、芳香核構造が同一であれば、ほとんどの場合、 β -O-4 結合開裂速度は、C₆-C₃ 型 *threo* 体 < C₆-C₂ 型 < C₆-C₃ 型 *erythro* 体であることが、示された。また、A 環あるいは B 環としてシリングル核が存在すると、どちらの場合でもほぼ β -O-4 結合開裂速度が増大すること、そして、シリングル核による β -O-4 結合開裂速度の増大効果は、これが A 環として存在する場合よりも B 環として存在する場合に、より大きく現れることが示された。このシリングル核が存在することの効果は、 γ 位の有無にかかわらず現れるため、側鎖立体構造の影響がなくても単独で発現することが明らかになった。さらに、この効果が発現する程度は C₆-C₃ 型の方が C₆-C₂ 型でよりも大きかったことから、 γ 位の存在は、この効果の発現の程度を増大させることが明らかになった。

第4章では、芳香核構造の相違が及ぼす β -O-4 結合開裂速度への影響がどのような要因によってもたらされるのかについて調べるため、この要因となることが合理的と考えられる側鎖 α -位プロトンの解離能を、C₆-C₂ 型モデル化合物を用いて、実験的に比較した。

その結果、A 環として存在するシリングル核は、 α -位プロトンの解離能を増大させ、これによって、 β -O-4 結合開裂速度が増大することが示唆された。一方、B 環の芳香核構造の相違も、 α -位プロトンの解離能に影響を与えるが、この影響の大きさと芳香核構造およびモデル化合物の β -O-4 結合開裂速度との

間の双方には、相関関係が存在しないことが示唆された。

一方、求核置換反応で脱離基となる部位の脱離能は、一般的に脱離基の共役酸の pK_a が小さく、脱離基がアニオンの場合にはアニオンとして安定な場合に大きくなることが知られている。したがって、本研究で使用したモデル化合物の β -O-4 結合開裂反応において脱離基となる B 環の guaiacoxide、syringoxide、および phenoxide の共役酸であるそれぞれ guaiacol、syringol、および phenol のフェノール性水酸基の解離能が、反応速度を支配する要因として考えられる。そこで、これらのフェノール性化合物の水溶液中における pK_a 値を 25°C あるいは 75°C で測定したところ、これらの値と、これらを脱離基として有するモデル化合物の β -O-4 結合開裂反応の速度との間には、相関関係が存在しないことが、明らかになった。しかし、DMSO 中における phenoxide、guaiacoxide、syringoxide、および *p*-chlorophenoxide の脱離能を測定したところ、これらとこれらを脱離基として有するモデル化合物の β -O-4 結合開裂速度との間には、非常に高い正の相関関係が存在することが示唆された。

第 5 章では、各モデル化合物のアルカリ蒸解処理後の溶液を HPLC で分析し、分解生成物の検討を行った。その結果、クロマトグラムには、出発物質、B 環由来のフェノール性化合物、および内部標準を示すピーク以外にも、いくつかのピークが観測された。蒸解溶液を HPLC で分析したクロマトグラムが比較的単純な C₆-C₂ 型モデルにつて、この蒸解後の溶液に含まれる A 由来の分解生成物（以下、A 環由来生成物）を調べると、G'G、G'S、および G'H から検出された A 由来生成物は、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol、veratraldehyde、vanillin、および acetoveratrone であった。また、S'G および S'S のアルカリ蒸解処理後に A 由来生成物として検出された化合物は、1-(3,4,5-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol 、 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde 、

syringaldehyde、および 5-acetyl-1,2,3-trimethoxybenzene であった。A 環としてグアイアシル核を持つ G'G および G'H の A 由来生成物としては、1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol だけでなく他の化合物も比較的多く存在したのに対し、A 環としてシリリングル核を持つ S'G および S'S 由来の A 由来生成物は、1-(3,4,5-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol が主要であった。

A 由来生成物として蒸解後の溶液中に存在する vanillin は、veratraldehyde、acetoveratrone、および 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol から生成すること、そして、veratraldehyde は 1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethane-1,2-diol から生成すること、が示された。vanillin は、これらから生成した二次生成物である可能性が高いと考えた。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多大なるご指導を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科生物材料科学専攻木材化学研究室の松本雄二教授に心より厚く御礼申し上げます。

実際に研究を進めるにあたり、終始懇切なるご指導を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科生物材料科学専攻木材化学研究室の横山朝哉准教授に心より厚く御礼申し上げます。

実験または研究生活において、いつも貴重な助言を下さいました東京大学大学院農学生命科学研究科生物材料科学専攻木材化学研究室の秋山拓也助教に心より厚く御礼申し上げます。

NMR 使用にあたって、いつも親切に助言、ご指導いただきました東京大学大学院農学生命科学研究科核磁気共鳴施設降旗一夫助教に心より厚く御礼申し上げます。

学会または研究生活の面で貴重な助言を下さいました筑波大学大学院生命環境科学研究科生物材料化学研究室の大井洋教授に心より厚く御礼申し上げます。

また、日常より様々な面でお世話になりました木材化学研究室のすべての皆様、経済的に支援して下さいました家族に深く感謝いたします。

2015 年 3 月 清水智子