

加速された反応系の 遷移状態構造の研究

(課題番号 61470024)

昭和62年度科学研究費補助金(一般研究(B))

研究成果報告書

昭和63年 3 月

研究代表者 安藤 喬 志
(滋賀医科大学医学部教授)



加速された反応系の
遷移状態構造の研究

(課題番号 61470024)

昭和62年度科学研究費補助金(一般研究(B))

研究成果報告書

滋賀医科大学附属図書館



1990029767

昭和63年3月

研究代表者 安藤 喬志

(滋賀医科大学医学部教授)

昭和62年度科学研究費補助金（一般研究（B））研究成果報告書

研究課題 加速された反応系の遷移状態構造の研究

課題番号 61470024

研究代表者 安藤喬志
(滋賀医科大学医学部教授)

研究分担者 木村隆英
(滋賀医科大学医学部助手)

藤田光恵
(滋賀医科大学医学部教務職員)

研究経費	昭和61年度	4000千円
	<u>昭和62年度</u>	<u>1400千円</u>
	計	5400千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. T. Ando, S. J. Brown, J. H. Clark, D. G. Cork, T. Hanafusa, J. Ichihara, J. M. Miller, and M. S. Robertson
Alumina-Supported Fluoride Reagents for Organic Synthesis: Optimization of Reagent Preparation and Elucidation of the Active Species
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1986, 1133-9.
2. T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, and T. Kimura
Surface Analysis of MF-Aluminas and Related Supported Reagents by Scanning Electron Microscopy
Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 3281-2 (1986).
3. T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, M. Fujita, and T. Kimura
Inorganic-Solid-Supported Potassium Thiocyanate : Study of Reagent Preparation and a Convenient Synthesis of Tertiary Alkyl Thiocyanates
J. Org. Chem., 52, 681-5 (1987).
4. T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, T. Hanafusa, J. Ichihara and T. Kimura
Fluoride-Alumina Reagents : The Active Basic Species
Tetrahedron Lett., 28, 1421 (1987).
5. T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, M. Fujita, and T. Kimura
Supported Reagents in Facile and Selective Two-Phase Addition to C=C Double Bonds
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, 1301-2.

(2) 口頭発表

1. T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, M. Fujita, T. Hanafusa, J. Ichihara, T. Kawate, and T. Kimura
Role of a Trace of Water in Inorganic-Support-Assisted Solid-Liquid Two-Phase Reaction
The 8th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, Tokyo (1986)
2. T. Ando
Transition-State Structure Unveiled by Heavy-Atom Kinetic Isotope Effects

Kyushu symposium on Physical Organic Chemistry, Fukuoka
(1986)

3. 安藤喬志, J. H. Clark, D. G. Cork, 藤田光恵, 木村隆英
無機固体担持チオシアン酸カリウム試薬の開発とt-アルキル
チオシアナートの合成
日本化学会第54春季年会, 東京 (1987)
4. 木村隆英, 安藤喬志
メチルトランスファーにおける遷移状態構造と溶媒効果
日本化学会第54春季年会, 東京 (1987)
5. T. Ando
Ultrasonic Organic Synthesis Using Non-Metals
EUCHEM Symposium on Unusual Methodologies in Organic
Synthesis
Aussois, France (1987)
6. 安藤喬志, J. H. Clark, D. G. Cork, 藤田光恵, 木村隆英
無機固体担持試薬の有機合成への応用 — チオシアン酸塩担持試
薬の開発
第52回有機合成シンポジウム, 東京 (1987)
7. 安藤喬志
無機フッ素化物の新しい応用 — 担持試薬と担体
日本学術振興会創造機能化学第116委員会第7会フルオロケミカル
フォーラム, 東京 (1987)
8. 藤田光恵, D. G. Cork, 木村隆英, 安藤喬志, 立野稔夫
二, 三の新規フッ化物担持試薬の開発
日本化学会第56春季年会, 東京 (1988)

(3) 出版物

1. T. Ando, T. Kimura, and H. Yamataka
Variation in the Transition-State Structure of Aliphatic
Nucleophilic Substitution
In "Nucleophilicity", ed by J. M. Harris and S. P.
McManus, Advances in Chemistry Series No. 215, American
Chemical Society, Washington, D. C., 1987, Chapter 7
(pp. 103-114).

研究成果

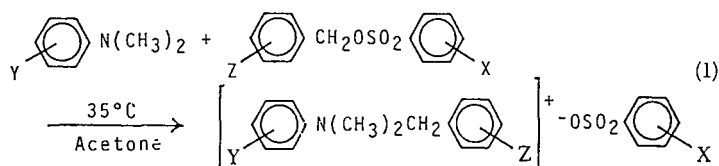
1. はじめに

化学反応は、電子効果や溶媒効果、触媒の存在等の種々の要因によって加速される。それら反応の速度は、反応の始原系と遷移状態との自由エネルギーの差によって決まり、そのうち始原系についての情報は十分に得られるから、化学反応論において追求すべき対象は遷移状態ということになる。ところが、反応の加速の要因や程度と遷移状態構造との関係に着目した研究は、これまであまり知られていない。加速が最も能率的に行われている酵素の触媒能の要因を、その特殊な遷移状態構造に求める研究も、憶測の域を出ないものが多いのである。本研究では、主としてアルキルトランスファー反応（脂肪族求核置換反応）に焦点を絞り、種々の加速要因やその加速の程度が、遷移状態構造をどの様に変化させているかを明らかにすることを第一の目的とする。ここで得られた情報は、酵素の触媒能の本質に関する考察にとって有用不可欠となる。さらにこれらの知見を応用することにより、より有効な有機合成反応の設計が可能となる。これら応用が第二の目的である。このような目的を目指して行なわれた研究の成果を、以下にまとめる。

2. 電子効果による加速と遷移状態構造

2.1 ベンジルトランスファー反応の遷移状態構造¹

すでに我々は、¹⁴C 及び ³H 反応速度同位体効果を精密かつ広範に測定することにより、ベンジルベンゼンスルホナートとジメチルアニリンとのメンシュトキン型反応(1)の遷移状態構造が、置換基 X, Y, Z の変化に伴って変化する様子を説明してきた¹。



その結果は次のようにまとめることができる：(a) 求核種上の置換基 Y および脱離基上の置換基 X によって与えられる電子効果は、遷移状態を主として反応座標に平行な方向に動かし、垂直方向の変化は小さい。(b) 上記二つの置換基のうちでは、求核種上の置換基 Y の与

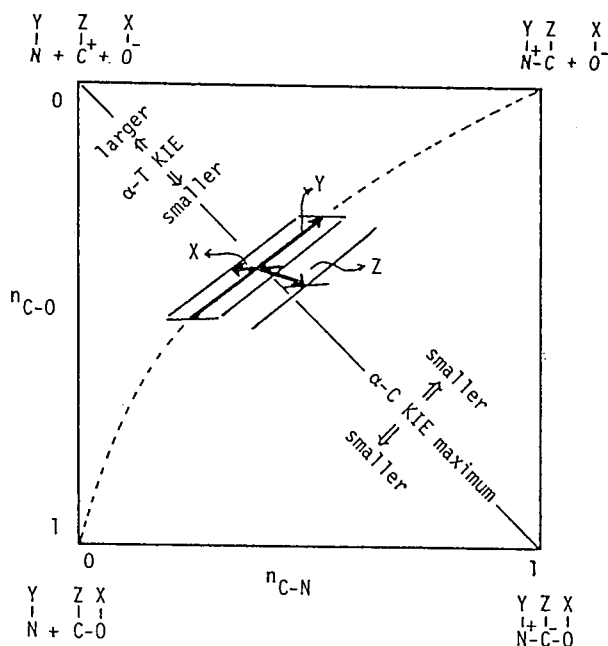


Fig. 1. Schematic transition-state map of reaction (1).

える影響の方が大きい。(c) ベンジル基質上の置換基 Z は、遷移状態を反応座標に平行と垂直の両方向に動かす。これらの様子は、More O'Ferrall ダイアグラムを用いた Fig. 1 に示すとおりである。

この説明に用いられた原理を定性的にまとめると、(a) 脂肪族求核置換反応の反応中心炭素同位体効果は、開裂および生成しつつある二つの反応性結合のバランスによって定まり、対称的なとき極大値を示し、非対称になるほど小さくなる。

(b) α -重水素 2 次同位体効果は、遷移状態が tight になるほど小さく、loose になる

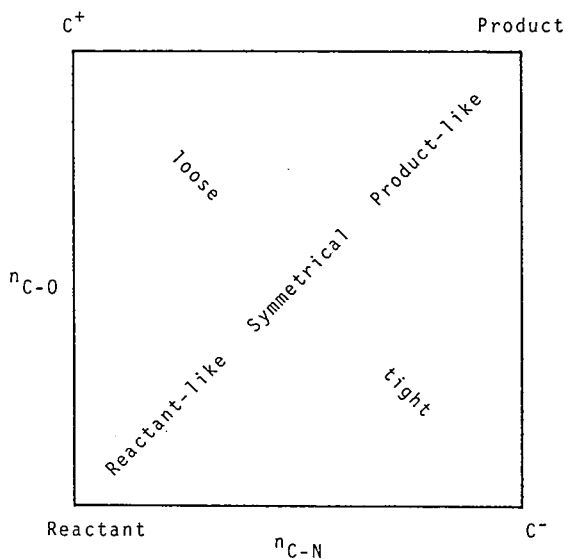


Figure 2 More O'Ferrall diagram of the Menschutkin-type reaction.

ほど大きくなる、というものであった (Fig. 2)。この解明の成功は、一方で幾つかの新しい疑問点を生み出すことになった。それは、(i) 炭素同位体効果の極大現象は、ベンジル系でのみ見られる特異な現象なのか。他の反応系では見つからないのか。もしそうならばそれはなぜか。(ii) 極大現象の両側をどうして判別するか。reactant-like も product-like も小さな炭素同位体効果を与えるとすれば、それを実験的に区別する方法はないか。(iii) このようなイオン反応において、遷移状態における溶媒の挙動はどのようなものか。それを実験的に追跡することはできないか、という3点である。

2.2 メチルトランスファー反応の遷移状態構造²

最も単純で紛れのない S_N2 反応は、ヘテロ原子間でのメチル基の移動であろう。従って、炭素同位体効果の極大現象の可能性を追求する反応系としては、メチルトランスファー反応が最も望ましいと考えられる。そこで我々は、まずメチルプロシラートと置換 N,N-ジメチルアニリンとの反応 (2) において、反応中心メチル-¹⁴C および -d₃ 速度同位体効果を測定した。結果を Table I にまとめた。また、同位体効果の変化を速度変化に対してプロットしたものを Fig. 3 に示す。

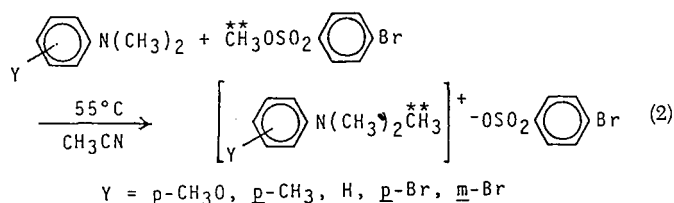


Table I. Rate Constants and KIEs in the Reaction of Methyl Brosylate with Y-Substituted N,N-Dimethylanilines

Y	10 ⁴ k ₂ (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	Hk/Dk ^a	¹² k/ ¹⁴ k
<i>p</i> -CH ₃ O	37.40 ± 0.5	0.983 ± 0.010	1.149 ± 0.001 ^b
<i>p</i> -CH ₃	18.80 ± 0.2	0.971 ± 0.009	1.152 ± 0.002 ^b
H	6.91 ± 0.02	0.971 ± 0.010	1.162 ± 0.003 ^b
<i>p</i> -Br	1.71 ± 0.02	0.953 ± 0.002	1.162 ± 0.009 ^c
<i>m</i> -Br	0.965 ± 0.028	0.958 ± 0.011	1.163 ± 0.001 ^c

NOTE: 0.05 mol L⁻¹ in methyl brosylate and 0.10 mol L⁻¹ in nucleophile in acetonitrile at 55.00 ± 0.02 °C.

^a Average of two or three runs.

^b For uncertainties, see reference 22.

^c Average of two runs.

重水素同位体効果はすべて 1 より小さく、メチル系での典型的な S_N2 反応の値であり、反応速度の減少とともに減少する。炭素-14 同

位体効果はすべて大きく、55°Cでの 1.163 という値は、これまで報告されたもののうち最大である。図から明らかかなように、炭素同位体効果は極大現象を示さず、このことは極大現象がベンジル系のみに限られることを示すかのようである。しかしこの結論を導くためには、反応系(2)の速度変化は約 40 倍程度であって、ベンジル系の反応(1)の 190 倍に比べれば不十分と言える。重水素効果の変化が小さいことも、遷移状態構造変化の不十分なことを示唆する。そこで、Harris らが α -2 次重水素効果の大きな変化を報告しているヨウ化メチルと置換ピリジンとのメンシュトキン反応(3)³について、炭素-13 速度同位体効果を測定した。この系の速度変化は約 340 倍である。結果は、Harris らのデータを含めて Table II にまとめ、また Fig. 4 にプロットした。

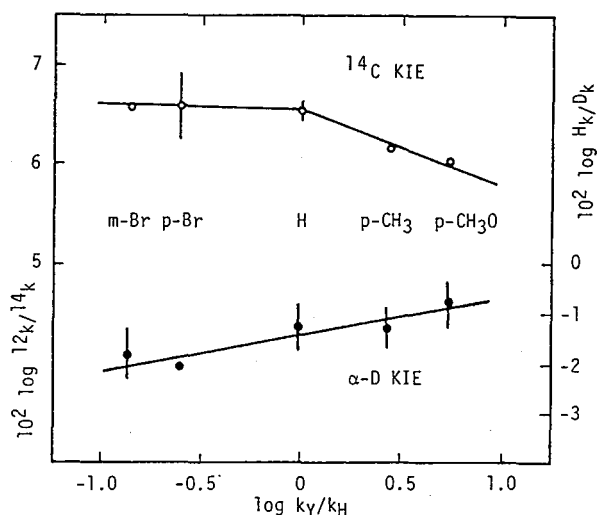


Figure 3 Carbon-14 and α -deuterium KIEs for the reaction of methyl brosylate with substituted N,N-dimethylanilines plotted against relative rates.

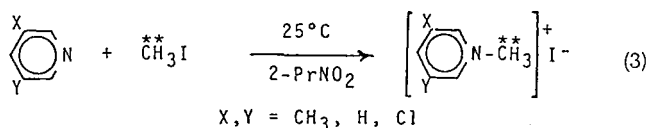


Table II. Rate Constants and KIEs in the Reaction of Methyl Iodide with 3-X-5-Y-Substituted Pyridines

X	Y	$(10^4)^{1/2}k_2$ (L mol ⁻¹ s ⁻¹) ^a	$(10^4)^{1/3}k_2$ (L mol ⁻¹ s ⁻¹) ^a	¹² k/ ¹³ k ^b	H _k /D _k ^c
CH ₃	CH ₃	4.247 ± 0.009	3.994 ± 0.013	1.063 ± 0.004	0.908
CH ₃	H	2.394 ± 0.001	2.254 ± 0.005	1.062 ± 0.002	0.851
H	H	1.620 ± 0.003	1.520 ± 0.006	1.066 ± 0.005	0.850
Cl	H	0.1174 ± 0.0001	0.1093 ± 0.0002	1.074 ± 0.002	0.835
Cl	Cl	0.01249 ± 0.00012	0.01161 ± 0.00013	1.076 ± 0.016	0.810

NOTE: In 2-nitropropane at 25.00 ± 0.01 °C; 0.09–0.22 mol L⁻¹ in pyridines, 0.0771 mol L⁻¹ in methyl iodide, and 0.0766 mol L⁻¹ in methyl iodide (99%, KOR and MSD).

^a Average of at least three runs.

^b Calculated by taking account of the ¹³C content (99%).

^c Reference 11.

Fig. 4 を見れば明らかのように、反応(3)の炭素-13 速度同位体効果の様子は、反応(2)の炭素-13 効果のものとよく似ている。値はすべて大きく、ピリジンの求核性の増加とともにやや減少する。速度の大きな変化とそれに伴う α -2次重水素効果の大きな変化にもかかわらず、この場合にも、炭素効果の極大現象は見いだされなかった。すなわち、メチル系においては、大きくて変化し難い炭素同位体効果が、普遍的な遷移状態構造の特徴を現わしているものと推論できる。

反応速度同位体効果の値から遷移状態構造を推定するのにモデル計算が有効であることは、すでに我々がいくつかの反応系で示したところである。このメチル系 S_N2 反応に対しても、BEBOVIB-IV プログラムによるモデル計算を行い、その結果を以前のベンジル系の結果とともに More O'Ferrall ダイアグラムの上にプロットしたのが Fig. 5 である。

反応速度同位体効果のモデル計算において、幾つか注意すべきことがある。 α -重水素同位体効果は反応(2)で1に近く、反応(3)では1よりずっと小さい。すでに述べたように、 α -重水素効果は遷移状態構造の tightness を反映するから、More O'Ferrall ダイアグラムにおいて反応(3)は反応(2)よりずっと右下に近いアニオン領域に遷移状態をとるかのように見える。実際 Harris らはそのように考えた。しかしながら、 α -重水素同位体効果は H-C-X (ここでは X=O, I, または N) の変角振動の元来の振動数によって定まる H/D fractionation factor (F) に依存するものであって、O から N へのメチルトランスファーよりも I から N へのトランスファーのほうが F 値の増加がずっと大きく、2つの反応性結合次数の和が1に保たれていても、

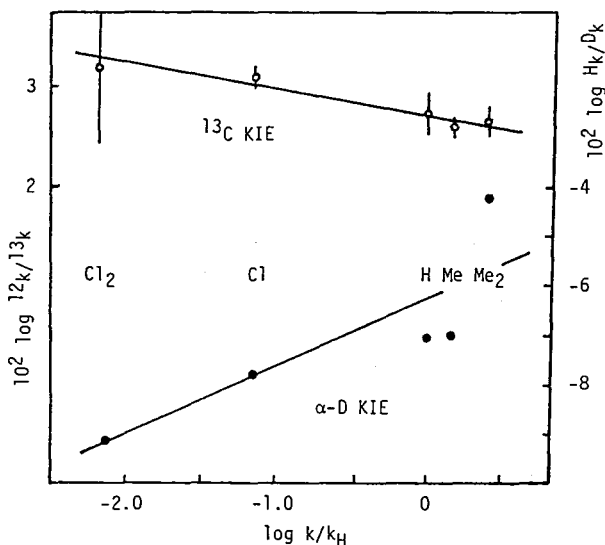


Figure 4 Carbon-13 and α -deuterium KIEs for reactions of methyl iodide with substituted pyridines plotted against relative rates.

α -重水素効果は1よりずっと小さくなり得るのである。即ち、 α -重水素効果から tightness を推定する場合にも、F 値を考慮に入れたうえでなければならない。

一方、反応中心炭素同位体効果は、遷移状態構造が対称的なとき最も大きな値をとるわけであるが、我々がベンジル系で見いだしたような大きな効果(35°Cにおける炭素-14効果で最大1.15)を再現するためには、遷移状態を越える際の虚数の(復元力のない)振動に

おける同位体効果の寄与を考慮に入れる必要があった。 S_N2 反応においては、それは Walden 反転に伴う振動に他ならない。しかも、ベンジル系で見られたような炭素同位体効果の急激な変化を再現するためには、この Walden 反転の寄与を変化させ、対称的な構造のときのみ大きく考慮する必要があったのである。ところが、メチル系の炭素同位体効果が常に大きかったということは、この Walden 反転の寄与が常に重要であることを示唆している。Walden 反転が S_N2 反応の必須の特徴であることを考えると、 S_N2 反応の典型であるメチルトランスファーが、常に大きな Walden 反転の寄与を伴うことは納得できる。

以上のような前提のもとで Fig. 5 を見ると、次の結論が導かれる。(a) ベンジル系の遷移状態はメチル系のものに比べて loose であり、カチオン領域にある。(b) メチル系の遷移状態はアニオン領域にはなく、結合次数の和が一定となる対角線上にある。(c) 遷移状態の変化はメチル系よりベンジル系で大きい。即ち、ベンジル系の遷移状態はフェニル基の分極能の大きさを反映して変化能が高い。また、設問(i)に関して言えば、炭素同位体効果の明確な極大現象はメチル系のような tight な反応系では見るのが難しく、ベンジル系のような電子のプールを有する系の特徴と言えよう。言い換えれば、遷移状態がカチオン領域にある場合に限って、反応座標方向の振動の重要性が大

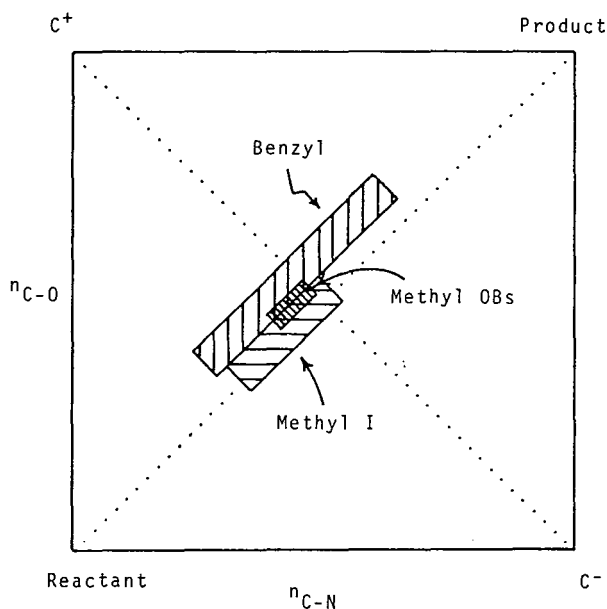


Figure 5 Transition-state regions for benzyl and methyl transfers.

大きく変化し、極大現象を生み出すものと結論できる。

2.3 求核種窒素-15 反応速度同位体効果^{2,4}

反応中心炭素同位体効果の極大値の両側を判別する問題(ii)に対する一つの解答は、 α -2次重水素効果から得られる。例えば反応(3)において、炭素効果の減少が重水素効果の1へ向かっての増大を伴っていたことは、対称構造から離れるに従ってF値変化の小さな方向、即ち reactant-like 方向への変化を示唆する。しかし重水素効果は tight-loose 方向の変化の影響を受け易く、この推論は間接的であって確かな証拠とはならない。そこでより直接的な求核種窒素の同位体効果によって、この問題に対する解答を得ることを試みた。

反応(1)の置換基 X, Y, Z の組合せのいくつかについて、得られた窒素-15 同位体効果を Table III にまとめた。

Table III. Nitrogen-15 KIEs in the Reaction of Z-Benzyl X-Benzenesulfonates with N,N-Dimethyl-Y-anilines

X	Y	Z	¹⁴ k/ ¹⁵ k	10 ⁴ k ₂ (L mol ⁻¹ s ⁻¹)
p-CH ₃ O	p-CH ₃	H	1.0028 ± 0.0004	2.36
H	p-CH ₃	H	1.0028 ± 0.0004	7.82
p-Cl	p-CH ₃	H	1.0027 ± 0.0002	27.2
p-Cl	p-Br	H	1.0038 ± 0.0003	3.88
p-Cl	p-CH ₃ O	H	1.0019 ± 0.0003	62.6
p-Cl	p-CH ₃	m-Br	1.0020 ± 0.0004	16.3

NOTE: In acetone at 35.00 ± 0.02 °C; 0.008–0.015 mol L⁻¹ in ester and 0.016–0.060 mol L⁻¹ in nucleophiles.

得られた6個の同位体効果の値は、いずれも1に非常に近く、また変化も小さい。水素以外の原子の同位体効果は、先に述べた反応座標方向の虚数の振動における同位体効果の項と、零点エネルギーにおける同位体効果の項との積として近似できることが知られている。前者は常に1より大きく(重い同位体の方が小さい)、後者は始原系と遷移状態との結合性の変化に依存し、結合開裂で1より大、結合生成(結合性増加)で1より小となる。結合生成反応においては、これら2つの項が逆方向であるため、同位体効果は必然的に1に近くなる。

アミンの4級化における平衡の窒素同位体効果は、多くの場合0.98ほどであり⁵⁻⁷、反応の遷移状態が反応座標の半分ほどのところと考えると、前述の零点エネルギー項は約0.99と見積ることができる。従って、もし虚数振動項が1.01ほどであれば、両者の積はほぼ1となる。4級アンモニウム塩からアミンへの逆反応の速度同位体効

果が 1.02 であるという Westaway らの報告⁸は、この考え方の正しいことを示している。

Table III のデータの中でいちばん大きな変化を示しているのは、求核種上の置換基 Y の変化に対するものである。X が p-Cl、Z が H のとき、Y が電子供与性となるに従って窒素の同位体効果は小さくなる ($p\text{-CH}_3\text{O} < p\text{-CH}_3 < p\text{-Br}$)。零点エネルギー項は、結合生成にともなって小さくなると考えられるから、測定された同位体効果が零点エネルギー項によって増減しているならば、同位体効果が小さいことはその反応の遷移状態が late (product-like) であることを意味する。即ち、求核種上の電子供与基は遷移状態を遅くする。この結論はいわゆる anti-Hammond 型の挙動である。

しかしながら、ベンジルトランスファーにおいては、その遷移状態はカチオン領域にあり、C-O 結合の開裂と N-C 結合の生成が完全には同調していないことも考慮する必要がある。この場合、Fig. 6 に示すように、reactant-like な遷移状態における反応座標は主として C-O 結合の開裂であって、窒素原子の動きは重要でない。そうすると、窒素の同位体効果における虚数振動項が小さくなり、これが零点エネルギー項の変化をうわまわれば、reactant-like な遷移状態ほど小さな同位体効果を示し得ることになる。遷移状態が product-like になると、今度は N-C 結合の生成が主として反応座標に寄与し、虚数振動項が大きくなって同位体効果も大きくなるわけである。残念ながら現在の段階では、この二つの可能性が考えられる以上、あまり小さな値の変化から確かな考察を行なうことは難しい。

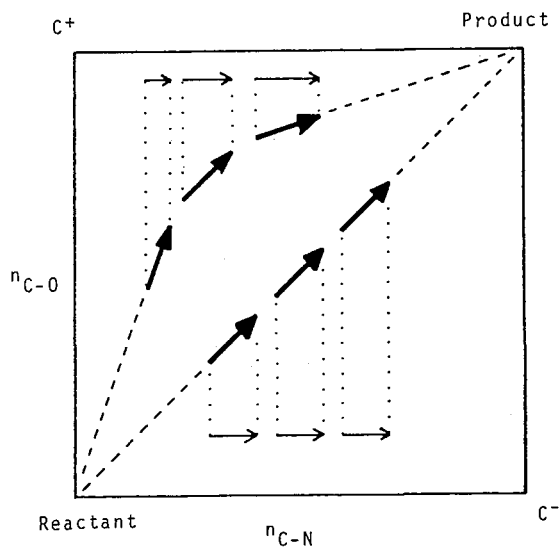


Figure 6 Schematic reaction coordinate for benzyl transfer.

3. 相間移動触媒による加速と遷移状態構造

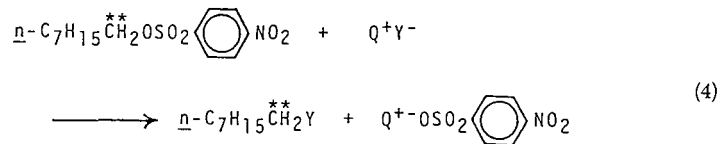
有機化学における相間移動触媒の意義はたいへん大きい。それは、有機化学にとって不均一層の方が均一層よりも有利な場合があること

を教えてくれた。有機合成反応を開発するにあたっての新しい視点を打ち立てたことに他ならない。

相間移動触媒反応における「加速」は、比較の対象に何を選ぶかによって意味が異なる。有機層-水層という液-液二相との比較であれば、まずその加速は「衝突頻度」というエントロピー的なものであろう。一方、均一水層（あるいは一般にプロチック溶媒層）との比較であれば、これは脱溶媒和（いわゆる裸のアニオンの生成）による加速ということになる。後者は、有機化学反応の理論にとって大きな問題を含んでいる。

一般にイオン反応における溶媒の重要性は十分認識されているにもかかわらず、実験的追求の困難さから、分子レベルでの溶媒分子の挙動や遷移状態における溶媒和の問題はなおざりにされてきた。ところが最近では、気相でのイオン反応の実験的研究が進み、求核種の少数分子による溶媒和が反応速度に与える影響がとらえられるようになった。これに対応して、理論化学の計算手法とコンピュータ能力も急速に進歩し、気相から溶液までのイオン反応の過程を、ポテンシャルエネルギー面や分子の挙動という形で予測できるようになった。今や、残された物理有機化学的な溶媒和（あるいは溶媒効果）の分子レベルでの研究の意義はますます大きくなってきた。

本研究において我々は、低極性溶媒中での相間移動触媒による求核置換反応が、少数分子の水和によって大きく反応性を変化させることに着目し、これを気相における溶媒和クラスター反応のモデルとして用いることにした。



where $\text{Q}^+ = n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{P}^+(\text{C}_4\text{H}_9)_3$ and $\text{Y}^- = \text{SCN}^-, \text{I}^-, \text{Br}^-, \text{Cl}^-, \text{or } \text{N}_3^-$.

オクチルノシレートの高極性アプロチック溶媒中での求核置換反応(4)の反応速度定数は、求核種に対する数分子の水和によって大きく減少する⁹。水飽和状態での求核種への水和分子数は、求核種がハードであるほど多く、減速も大きい。我々は、求核種への水和による減速と、遷移状態構造変化との関係を調べるため、クロルベンゼン中、非水和条件(dry)と水和条件(wet)の両方で、この反応の α -2次重水素反

応速度同位体効果を測定した。結果を Table IV にまとめた。

Table IV. Rate Constants and α -Deuterium KIEs in the Reaction of *n*-Octyl *p*-Nitrobenzenesulfonate with Quaternary Phosphonium Salts in Dry and Wet Chlorobenzene at 50 °C

X ⁻	<i>k</i> ₂ (dry)	<i>k</i> ₂ (wet)	^H k/ ^D k (dry)	^H k/ ^D k (wet)
	(L mol ⁻¹ s ⁻¹)	(L mol ⁻¹ s ⁻¹)		
SCN	0.02062 ± 0.00013	0.01477 ± 0.00014	1.090 ± 0.007	1.066 ± 0.031
I	0.1009 ± 0.0010	0.0840 ± 0.0002	1.141 ± 0.018	1.154 ± 0.018
Br	0.2407 ± 0.0024	0.1425 ± 0.0002	1.106 ± 0.012	1.095 ± 0.002
Cl	0.5494 ± 0.0001	0.1387 ± 0.0009	1.087 ± 0.010	1.082 ± 0.012
N ₃	1.549 ± 0.018	0.805 ± 0.007	1.070 ± 0.019	1.059 ± 0.012

Table IV の結果が示すように、dry, wet 両条件において、それぞれの反応の α -重水素効果はほとんど変化しない。求核種が SCN⁻ のとき変化があったかのように見えるが、wet 条件での測定値は誤差が大きすぎて断言できない。むしろこの結果は、水和による遷移状態構造の変化がもしあったとしても、 α -重水素効果では検出し難い性質のものであろうことを示している。この反応の遷移状態においては負電荷が分散しているはずであり、 α -水素への求核的水和は重要でないと考えれば納得できる。また、 α -重水素効果は遷移状態構造の tight-loose 性の検出手段としてよく利用されるが、この実験の結果は、水和によって tightness が影響されにくいことを示していると思なすことができる。

同じ反応をシクロヘキサン中で行い、求核種 Cl⁻, Br⁻, I⁻ の三種について活性化パラメータを dry, wet 両条件で求めた。結果を Table V に示す。

Table V. Activation Parameters in the Reaction of *n*-Octyl *p*-Nitrobenzene sulfonate with Quaternary Phosphonium Halides in Dry and Wet Cyclohexane

Parameter	dry			wet		
	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻
<i>k</i> ₂ (at 30 °C; L mol ⁻¹ s ⁻¹)	1.0607	0.6123	0.3073	0.549	0.344	0.249
ΔH^\ddagger (kcal mol ⁻¹)	14.3	15.1	16.0	16.5	16.3	16.5
ΔS^\ddagger (cal deg ⁻¹ mol ⁻¹)	-10.5	-9.8	-8.1	-5.0	-6.8	-7.0

興味深いことに、wet 条件での減速は活性化エンタルピーの増加に由来するものであり、活性化エントロピーはむしろ水和によって増大していることが分かった。しかもこの傾向は、求核種がハードになるほど顕著である。このことは、反応の始原状態から遷移状態への活性化プロセスが、溶媒和分子の脱溶媒和あるいは再構成を含むものとす

るならば納得できる。wet 条件下では数分子の水との水素結合を切断あるいは弱めなければならず、これはエンタルピーを必要とし、かつ自由度を増すプロセスだからである。

これらの結果は、低極性溶媒中の水和クラスターが、気相における溶媒和クラスターのモデルとして、遷移状態における溶媒和分子の挙動を探るための手段となり得ることを示唆しているものの、目的とした情報はまだ十分には得られていない。今後は、反応中心炭素同位体効果を用いることおよび他の反応系への発展を目指して研究を進める予定である。

4. 溶媒効果による加速と遷移状態構造

次に、以上のような溶媒和クラスターの形成による遷移状態構造への影響に対し、マクロ環境の溶媒がミクロな遷移状態構造にどのような変化をもたらさうかを、ピリジンとヨウ化メチルのメンシュトキン反応(3) ($X, Y=H$)における反応速度同位体効果によって検討した。種々の純溶媒中での同位体効果の報告はあるが、反応速度と同位体効果の変化は、個々の溶媒の配位能によって、それが求核性、求電子性それぞれに個別の影響を与えたと説明されている。今回我々は、種々の2成分溶媒系の組成を連続的に変化させることにより、速度変化とともに、反応速度同位体効果の連続的な変化を測定した。その結果を Fig. 7 に示す。極性アプロチック溶媒アセトニトリルをベースに、極

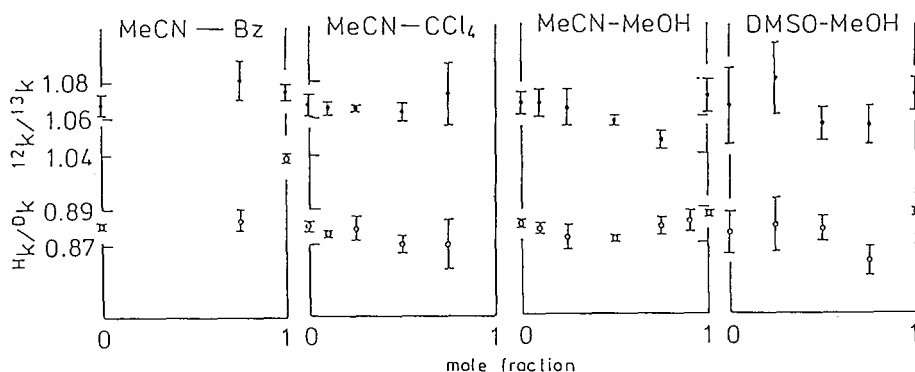


Figure 7 Carbon-13 and α -deuterium KIEs for reaction of methyl iodide with pyridine plotted against solvent compositions.

性アプロチック溶媒、低極性溶媒のいずれかを添加していても、反応速度は大きく減少するにもかかわらず、 α -重水素効果も、炭素-13同

位体効果も大きくは変化しない。低極性溶媒ベンゼンに少量の極性溶媒アセトニトリルを加えてゆくと、 α -重水素効果は小さくなるが、その変化はすぐに飽和され、それ以後は同位体効果に影響を与えないように見える。一方、極性プロチック溶媒メタノールに極性アプロチック溶媒を加えてゆくと、同位体効果は極小値を示すようにも見える。その動きは低極性溶媒中における水和の場合よりもさらに小さいので、詳細に論ずることはできないが、プロチック溶媒の溶媒構造の変化が寄与しているものと思われる。

5. 分子内求核性基の隣接基関与による加速と遷移状態構造

我々はすでに、2-アリアルエチル系のソルポリシスにおける反応速度同位体効果を詳しく検討し、フェノニウムイオンへと導かれる隣接基関与過程の遷移状態構造とその変化を明らかにした¹⁰。その結果、関与するアリアル基上の電子効果は通常分子間求核置換反応の求核種上の電子効果と同様に扱えることが分かった。次に、ネオペンチル系のソルポリシスについても同位体効果による詳細な研究を行ない、シグマ電子による隣接基関与を実証した¹¹。さらに、4-アリアルブチル系のトリフルオロアセトリシスの速度論的研究によって、反応を Ar1-5 および Ar2-6 という二つの隣接基関与過程に分離することに成功した¹²。このように隣接基関与反応は、関与する原子、電子、および反応中心と関与基との位置関係によって数多くの形態に分けることができる。これら種々の隣接基関与反応の遷移状態構造を、その形態によって統一的に把握することはたいへん重要なことに思われる。そこでまず、種々の隣接基関与反応について、遷移状態構造の指標の中で最も敏感であり、かつ容易に得ることのできる α -2 次重水素同位体効果を測定した。結果を Table VI に示す。

隣接基関与の形態は、関与原子の種類（炭素、塩素、酸素）、電子の種類（ n , π , σ ）、および生じる遷移状態の環員数（3-6）といろいろ変動する。これらの形態と遷移状態の構造との関係について、種々の定説があった。例えば、(a) n 電子による関与は強く、遷移状態において強い結合を作り、その結果小さな α -2 次同位体効果を与える。(b) 3 員環遷移状態（とくにフェニル基関与の場合）は特別な安定化を受け、また関与の角度が特殊であるために遷移状態における変角振動に及ぼす立体的圧迫が少なく、そのために大きな α -2 次同位体効果を与える。

Table VI

Substrate	α -DKIE	Solv.	T/°C	Participation		
				Atom	Elec.	Ring-size
PhC(CH ₃) ₂ CD ₂ OBs	1.102	AcOH	75	C	π	3
Ph(CH ₂) ₃ CD ₂ OMns	1.100	TFA	70	C	π	5, 6
(CH ₃) ₃ CCD ₂ ONs	1.089	AcOH	100	C	σ	3
Cl(CH ₂) ₃ CD ₂ ONs	1.06	TFA	65	Cl	n	5
CH ₃ OC(CH ₃) ₂ CD ₂ ONs	1.043	AcOH	85	O	n	3
CH ₃ OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CD ₂ OBs	(1.00	96EtOH	40.5)	O	n	5

しかし脱離原子を酸素に固定した本研究の結果をまとめると、関与電子の違いや環員数の違いよりは、関与原子が何であるかが決定的であるように思える。酸素の n 電子による、5員環関与のデータだけは文献値¹³であり、しかもこの反応はイオン対復帰によるスクランプリングを含む系であることを考えると、1.00 という値には疑問がもたれる。実際エポキシドの酸素による5員環関与では、1.07-9 (125°C) という値も報告されている¹⁴。それらを含め、また温度効果を考慮すると、同位体効果の大きさは関与原子が炭素、塩素、酸素の順となり、しかもその値はそれぞれ 1.09-1.10, 1.06, 1.04 程度となって、その他の関与の形態による差は意外に小さい。この値の順序は、生成する結合についての変角振動の力定数 (f_{HcX})、X=C(0.65), Cl(0.70), O(0.98) と丁度逆になっており、結合本来の「強さ」で決まってしまうと言つてよい。従つて、隣接基関与反応の遷移状態構造を加速の程度と対比して考察する際には、十分慎重でなければならない。一方、反応中心炭素-14 同位体効果は遷移状態構造のもう一つのよい指標であるが、現在までのデータ(下記)は炭素関与に限られており、詳細な考察は将来の課題であろう。

Substrate	¹⁴ C KIE	Solvent	T/°C
PhC(CH ₃) ₂ ·CH ₂ OBs	1.093	AcOH	75
(CH ₃) ₃ C·CH ₂ ONs	1.074	AcOH	100
Ph(CH ₂) ₃ ·CH ₂ OMns	1.099	TFA	70

6. 不十分溶媒和による加速と有機合成反応への応用

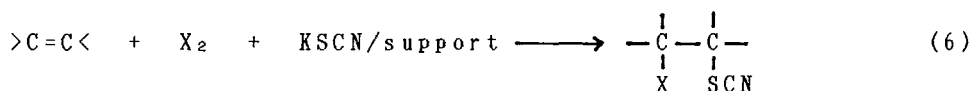
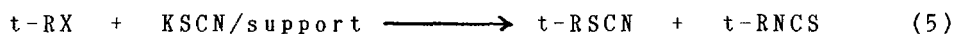
求核種の脱溶媒和がいわゆる裸のアニオンを生じ、これが反応性の増大をもたらすことはよく知られており、前述の相間移動触媒反応における反応性の変化も、同じ現象と言える。一方、近年急速に注目を浴びつつある固体担持試薬の反応の際の反応性増大の原因については、

これまで詳細な研究がなかった。我々はすでに、金属フッ化物をアルミナに担持した試薬の固体塩基としての反応性が、微量の水の存在によって大きく影響を受けることを見いだしていたが¹⁵、さらに他の固体担持試薬の反応性についても詳しく検討して見たところ、十分に乾燥したものでは反応性が低く、微量の水の添加とともに反応性が上昇し、さらに添加量を増やすと再び反応性が低下することが分かった¹⁶。この微量の水によって反応性に極大が現われる現象は、我々による世界初の指摘後多くの例が見つかり、しかも固体担持試薬にとどまらず、液-固相間移動触媒反応など無機固体を反応種とする反応すべてにわたって、普遍的な現象であることが分かってきた。

結晶格子中の原子・イオンは、隣接する原子・イオンによって十分に配位され不活性な状態にある。一方、水溶液中のイオンも、完全に水和された状態では不活性となる。その中間に、不十分に水和および配位された状態があり、これが反応性の極大現象を生む原因であると考えることができる。もしこの解釈が正しければ、これは不十分溶媒和遷移状態を有機合成反応へ応用したものと見なすことができる。

最近 Liotta らは、液-固相間移動触媒反応における微量の水の効果報告するとともに、その反応がほとんど無機結晶と有機溶媒との界面に水が凝縮した相で起こっていることを見だし、これをオメガ相と名付けた¹⁷。この命名に従えば、無機担持試薬の反応の多くは、オメガ相での反応と考えることができよう。即ちオメガ相こそ、不十分溶媒和による活性な反応の場なのである。

無機担持試薬に関する研究の一環として、我々はチオシアン酸カリウムを種々の無機固体に担持した試薬を調製したところ、シクロヘキサン中での求核置換反応におけるこれら試薬の反応性は、アセトニトリル均一溶液中の反応性を上回ることが分かった¹⁸。しかも、3級アルキル基質においても、S選択性が高い(5)。



また、有機溶媒中のハロゲン単体を求電子種とし、これらの固体担持チオシアネート試薬を求核種とするアルケンへの付加反応(6)において

は、S付加のみが進行する¹⁹。これらの現象も、不十分な水分子による水和が、よりハードなNへ選択的に起こるものと考えれば、理解できる。即ち、不十分溶媒和は反応性を向上させるばかりでなく、選択性をも左右することが明らかとなった。オメガ相での反応の機構論的研究は未だ全く手を付けられていないと言ってよく、今後の興味ある課題である。

7. おわりに

本研究においては、化学反応性の支配因子である電子効果、相間移動触媒、溶媒効果、隣接基関与などによってアルキルトランスファー反応が加速される際に、その遷移状態構造がどの様に変化しているかという命題に関し²、いくつかの新しい知見を得た。その際、反応速度同位体効果とくに炭素同位体効果は重要な手段であることが明らかにされた。当初予定されていたミセル触媒反応と酵素触媒反応については研究を進めることができなかったが、固液界面反応については有効な有機合成反応設計の指針を得ることができた。今後は、本研究の成果を有効に利用することにより、酵素反応自身についてその特有の遷移状態構造を解明するとともに、より一層選択性の高い不均一層反応を設計するための知見を得るべく研究を進めたい。

参考文献

- 1) T. Ando, H. Tanabe, and H. Yamataka, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 208 (1984).
- 2) T. Ando, T. Kimura, and H. Yamataka, "Nucleophilicity", ed by J. M. Harris and S. P. McManus, *Advances in Chemistry Serie No. 215*, American Chemical Society, Washington, D.C. (1987), Chap. 7, pp. 103-114.
- 3) J. M. Harris, M. S. Paley, and T. W. Prasthofer, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5915 (1981).
- 4) T. Ando, H. Yamataka, and E. Wada, *Isr. J. Chem.*, 26, 354 (1985).
- 5) J. D. Hermes, P. M. Weiss, and W. W. Cleland, *Biochemistry*, 24, 2959 (1985).

- 6) J. L. Kurz, M. W. Daniels, K. S. Cook, and M. M. Nasr, *J. Phys. Chem.*, 90, 5357 (1986).
- 7) J. L. Kurz, J. E. Pantano, D. R. Wright, and M. M. Nasr, *J. Phys. Chem.*, 90, 5360 (1986).
- 8) K. C. Westaway and S. F. Ali, *Can. J. Chem.*, 57, 1354 (1979).
- 9) D. Landini, A. Maia, and F. Montanari, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 2796 (1978).
- 10) T. Ando, S.-G. Kim, K. Matsuda, H. Yamataka, Y. Yukawa, A. Fry, D. E. Lewis, L. B. Sims, and J. C. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3505 (1981).
- 11) T. Ando, H. Yamataka, H. Morisaki, J. Yamawaki, J. Kuramochi, and Y. Yukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 430 (1981).
- 12) T. Ando, J. Yamawaki, Y. Saito, Y. Takai, and H. Yamataka *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 2348 (1980).
- 13) R. Eliason, M. Tomić, S. Borčić, and D. E. Sunko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 1490.
- 14) F. David, *J. Org. Chem.*, 46, 3512 (1981).
- 15) T. Ando, S. J. Brown, J. H. Clark, D. G. Cork, T. Hanafusa, J. Ichihara, J. M. Miller, and M. S. Robertson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1986, 1133.
- 16) T. Ando, T. Kawate, J. Yamawaki, and T. Hanafusa, *Chem. Lett.*, 1982, 935.
- 17) C. L. Liotta, E. M. Burgess, C. C. Ray, E. D. Black, and B. E. Fair, "Phase-Transfe Catalysis", ed by C. M. Starks ACS Symposium Series No.326, American Chemical society, Washington, D.C. (1987), Chap. 3, pp.15-23.
- 18) T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, M. Fujita, and T. Kimura, *J. Org. Chem.*, 52, 681 (1987).
- 19) T. Ando, J. H. Clark, D. G. Cork, M. Fujita, and T. Kimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1301.