(昭和40年7月20日受理)

オルト効果 (第4報)

置換安息香酸エチルの水中におけるアルカリ加水分解速度

北条 卓*・宇高正徳*・吉田善一*

Ortho Effect. IV

Rates of Alkaline Hydrolysis of Ethyl Benzoates in Water.

Masaru HOJO*, Masanori UTAHA*, and Zen-ichi YOSHIDA*

In order to confirm the authors' view that in the dissociation of substituted benzoic acids, the ortho effect is markedly influenced by the type of solvent, whereas in the hydrolysis of their esters, the ortho effect is essentially unaffected, the rates of alkaline hydrolysis of *o*-, *m*-, and *p*-substituted ethyl benzoates were measured in 3 wt.% ethanol-water at 25°C. The rate of reaction was calculated based on the changes in optical density at 220-290 m μ . The reaction rate of the non-substituted benzoate in 3 wt.% ethanol-water was approximately 50 times as much as that observed in 85 wt.% ethanol-water, and the Hammett's ρ value, 1/2. However, the ortho effects, $\log (k_{\text{ortho}}/k_{\text{para}})$, remained almost unchanged. Possible reasons for these facts have been discussed in the light of the ortho effect observed in the dissociation of substituted benzoic acids.

I. 緒言

第1報, 第2報および第3報¹⁾においては, 置換安息香酸類の解離におけるオルト効果について詳しく研究し, オルト効果を極性項と非極性項の二つに分けて考えるのが便利であることを述べた。そして少なくとも安息香酸類の解離の場合には, 反応点の電荷とオルト置換基の双極子との間の直接場効果によるものでなければ, オルト効果の中の極性項の種々の挙動をうまく説明し得ぬことを明らかにした。

置換安息香酸類の解離について定量的な研究の多いのは, 置換安息香酸エステル類のアルカリ加水分解速度の

研究²⁾であり, しかもこの反応におけるオルト効果は, いわゆる位置障害の名の下に, 最も古くから知られている現象の一つである。しかしその本性についてはさまざまな見解が述べられ, 現在においてもなお盛んに研究が行われているものの, 未だ明快な解釈は与えられていないようである。

置換安息香酸エステル類のアルカリ加水分解はその反応機構についてもよく研究されているし, また母体酸の解離のデータと容易に比較, 考察しうる点でも好都合である。また, そのオルト効果には, 後に述べるように, 解離の場合に比べてかなり変わった現象も見出される。このような理由で, 本報以下の後報においては置換安息香酸エステル類のアルカリ加水分解におけるオルト効果を取り上げることとする。まず本報では, 水中における *o*-, *m*-, *p*-置換安息香酸エチルのアルカリ加水分解速度について報告する。

* 京都大学工学部合成化学教室 (京都市左京区吉田本町)

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University (Yoshida, Kyoto)

安息香酸類の解離の場合には、オルト効果は溶媒変化に対して敏感であるが、そのエステル類のアルカリ加水分解は溶媒変化の影響をうけにくいという著者らの考え³⁾を確かめるには、まず非置換体の反応速度やハメットの ρ 値に対して大きな溶媒効果を示すような溶媒を見出し、かかる溶媒中でそのオルト効果を調べる必要がある。一方これまでの安息香酸エステル類のアルカリ加水分解速度の測定はすべて多量の有機溶媒を含む溶媒中で行われていることを考えると、極性プロトン溶媒の代表としての水中での速度測定は、この点に関して興味ある結果を与えるのではないかと考えられる。また、データの豊富な置換安息香酸類の解離定数はほとんどが水中で測定されている⁴⁾ことを考えても、水中での一連の置換安息香酸エチルのアルカリ加水分解速度は、比較の上では是非必要と思われる。このような目的で本研究を行なった。

II. 実験

1. エステル類および溶媒 エステル類はすべて文献処理法⁵⁾にしたがい、まず母体酸を再結晶法によって十分精製した後、エステル化し、蒸留精製したものを用いた。水はイオン交換塔を通して精製した伝導度測定用純水を用い、エタノールは Fieser の方法⁶⁾により、ナトリウムとフタル酸ジエチルでよく脱水したものを用いた。カセイカリは粒状の市販特級品を用い、その表面を水で洗い流した後、必要量の水に溶かし、標準塩酸水溶液で濃度を定めた。

2. 速度測定 速度測定はすべて 3% (重量) のエタノールを含む水中で行なった。まず一定量のエステル類を天秤で正確に秤り取り、これを一定量のエタノールに溶かし、つぎにこの溶液の一定量をピペットで秤り取って容量 500 ml の容量フラスコに入れ、ついでこれに大量の水を加えてよく振り混ぜ、さらにこれに一定濃度のカセイカリ水溶液の必要量を加えた後、水で容量フラスコの刻印まで希釈した。ただちによく振り混ぜ、この溶液を紫外吸収スペクトル測定用の石英セル(厚さ 1cm)につめ、このセルの中で反応を行なった。各溶液は混合前に 25.0°C の恒温槽に保ち、カセイカリ水溶液の添加時刻を反応開始時刻とした。セル保持室の周囲には一定温度の水を流し、反応は 25.0±0.5°C で行なった。反応開始時におけるカセイカリの濃度は 1/200 M である。一方エステル類の濃度は、その分子吸光係数の大小により、測定に都合なように、1/10,000~1/40,000 の範囲で変えなければならなかった。これを表 1 に示した。エステル類の溶解度には十分の余裕がとってあり、実際

表 1 3% (重量) エタノール・97% 水中における置換安息香酸エチルのアルカリ加水分解速度 (25.0°C)

置換基	初濃度 (M)		測定波長 m μ	$k_2 \times 10^2$ (l.mol. ⁻¹ sec. ⁻¹)
	[エステル] $\times 10^5$	[KOH] $\times 10^3$		
H	5.0	5.0	232	3.01
<i>o</i> -NO ₂	10	5.0	222	3.34
<i>o</i> -Br	10	5.0	235	2.52
<i>o</i> -Cl	10	5.0	232	3.94
<i>o</i> -CH ₃	10	5.0	233	0.492
<i>o</i> -OCH ₃	5.0	5.0	237	1.62
<i>o</i> -NH ₂	20	5.0	330	0.100
<i>m</i> -NO ₂	2.5	5.0	222	31.2
<i>m</i> -NH ₂	2.5	5.0	220	2.41
<i>p</i> -NO ₂	10	5.0	290	56.5
<i>p</i> -Br	5.0	5.0	247	6.01
<i>p</i> -Cl	5.0	5.0	242	5.88
<i>p</i> -CH ₃	5.0	5.0	243	1.78
<i>p</i> -OCH ₃	5.0	5.0	266	1.58

a 誤差 ± 5%

図 1 安息香酸エチルの加水分解速度測定の代表例 25.0°C, 3% (重量) エタノール水中, 初濃度: [エステル] = 5×10^{-5} M, [KOH] = 5×10^{-3} M 測定波長 232 m μ . $k_2 = \frac{-2.303}{[\text{OH}^-] \times t} \times \lg \left(\frac{D - D_\infty}{D_0 - D_\infty} \right) = 3.01 \times 10^{-2}$ l.mol.⁻¹ sec.⁻¹.

エステル濃度を変えても速度定数はほとんど変わらぬことを若干の例で確かめた。

反応速度は、220~290 m μ における吸収強度の変化、すなわちエステル類の消失量とそれに相当するカルボン酸陰イオンの生成量、を追跡することによって測定した。各置換体について測定した波長領域は異なるので、これを表 1 に記した。通常、表 1 に記した波長を中心に約 5 m μ の範囲で、三つの波長について吸収強度の変化を追跡し、その平均値をとることにした。各置換体につ

いて、反応終点時(半減期の10倍の時間後)における吸収強度は、そのエステルの母体酸の標品のアルカリ水溶液中における値とよく一致した。各置換体について、二次加水分解速度定数 k_2 は常法にしたがって計算し、表1にまとめて記した。代表的な測定例を 図1 に示す。なお、本実験でに島津製作所製、自記式SV 50A 型および手動式 QR 50 型紫外分光光度計を併用した。

III. 結 果

反応開始時におけるエステル類の濃度は $1/10,000 \sim 1/40,000M$ という非常に低濃度であったが、反応物の完全な溶解を期するため、安全を見積り、速度測定はすべて 3% (重量) のエタノールを含む水中で行うことにした。反応温度は他の溶媒中でのデータとの比較に便利のように、また母体酸の解離のデータとも比較しうるように、 $25.0^\circ C$ で行なった。反応は紫外吸収スペクトルを利用して追跡した。こうして得られた各種 *o*-, *m*-, *p*-置換安息香酸エチルの二次アルカリ加水分解速度定数を表1にまとめて記す。つぎに *m*-および *p*-置換体についてハメットのプロットを行ったが、これを 図2 に示す。反応定数 ρ の値は 1.33 である。なお、オルト効果の大きさをオルト置換体とパラ置換体の反応性の差, $\log(k_{ortho}/k_{para})$, と考え、この大きさを 図2 中の

図2 3%および85%エタノール水中、 $25.0^\circ C$ における置換安息香酸エチルのアルカリ加水分解速度、ハメットの ρ 値、およびオルト効果

図3 水中およびエタノール中における置換安息香酸エチルの解離定数、ハメットの ρ 値およびオルト効果

σ_p の位置に、直線の長さで表わした。図2には85%(重量)エタノール水中での結果^{5a)}をも記した。さらに比較のため、図3には水中およびエタノール中における母体酸の pK_a の値⁷⁾を同様の方法でプロットした。図2から明らかなように、溶媒を3%エタノール水から85%エタノール水に変えると、非置換体の速度は約1/50に低下し、一方ハメットの ρ 値は約2倍に増大する。このような変化は、これまでに報告されてきた少量しか水を含みぬ溶媒中での値⁸⁾から考えて、定性的には予期されるとしても、予想外に大きな変化である。そしてこのような変化は、図3に見られるように、溶媒を水からエタノールに変えた時の安息香酸の解離定数の低下および解離の ρ 値の増大とよく一致した傾向を示している。ところがそのオルト効果は、解離の場合と加水分解の場合とで、全く異なった挙動を示している。最も大きな特長は、オルト置換基の存在で解離は促進されるのに加水分解速度は低下すること、および解離ではオルト効果が溶媒を変えると大きく変わるのに、加水分解では溶媒を変えてもオルト効果はほとんど変わらぬことである。

IV. 考 察

まず非置換体の速度についてみると、85%エタノール水中での加水分解速度は $6.21 \times 10^{-4} l.mol^{-1} sec^{-1}$ であ

るから、溶媒を 3% エタノール水に変えると速度は約 50 倍にも増大することになる。水がこのような大きな速度増大効果を有することは、理論的にも、また有機合成化学の上でも、非常に興味ある事実と思われる。最近安息香酸エチルのアルカリ加水分解に対してもジメチルスルホキシドがいちじるしい速度促進効果を示し、たとえば 65% (容量) ジメチルスルホキシド水中での加水分解は 85% エタノール (重量) 水中に比べて 54 倍も速やかであると報告され⁹⁾、これについてジメチルスルホキシドの特殊な速度促進作用が考察されている。しかし水中ではほぼこれに匹敵する速さを示すわけである。

さて反応溶媒を 85% エタノール水から 3% エタノール水に変えた場合の反応速度の増大には二つの大きな原因があり、これを区別して考える必要がある。一つは i) 攻撃試薬側にある原因、すなわち溶媒の変化に伴う攻撃試薬 (この場合は OH^- イオン) の実効濃度の変化 ([1] 式)、

および OH^- イオンの溶媒と状態が変わるためにおこる攻撃試薬としての反応活性の変化であり、もう一つは、ii) 反応物側にある原因、すなわち反応物の始原系および遷移状態系、特に遷移状態系において反応物がうける溶媒の効果である。しかしエチルエステル類の加水分解の場合には、溶媒をエタノールから水に変えると、この二つの原因のいずれによっても速度増大が期待されるので、非置換体の相対速度だけからでは、いずれの寄与がどれほど大であるかをいうことはできない。

この点でハメットの反応定数 ρ 値は溶媒効果を考えるのに非常に有効な値と思われる。各置換体の相対速度を考える場合、溶媒効果の中で攻撃試薬側に原因があるものは相殺され、遷移状態におよぼす溶媒効果のみが ρ に現われるからである。さて図 2 に示したように、3% エタノール水中での ρ 値 (1.33) は 85% エタノール水中での値 (2.59) のほぼ半分になっている。この値はこれまでに報告された種々の含水有機溶媒中での安息香酸エステル類のアルカリ加水分解の ρ 値 (2.6~2.2)^{8a,10)} に比べてはるかに小さい値である。まずこの ρ 値からわかることは、単に OH^- イオンがうける溶媒効果のみならず、遷移状態がうける溶媒効果も非常に顕著であるということである。

さて反応の遷移状態に対する溶媒効果にも二つの原因が考えられる。一つはたとえば溶媒の誘電率の変化など、溶媒全体の極性の変化によるもの (gross solvent effect) であり、他は溶質に対する溶媒の特別な相互作用の変化によるもの (specific solvent effect) である。

そして上述の ρ の大きな変化は、少なくとも定性的には、この二つのいずれによってもよく説明できる。前者の理由によれば、溶媒の極性が大になるほど極性構造 (始原系における反応物すなわちエステルに比べて) の遷移状態は安定化され、安定性に対する選択性すなわち置換基効果は減ずると考えられる。後者の理由によれば、溶媒和は電荷を中和するように働らくから、この電荷をやはり中和するように働らくことによって遷移状態を安定化させる置換基の効果が、溶媒和の大きな水中ではあまり重要でなくなってくるのは当然であろう。したがって実際には、この ρ の値だけから、溶媒全体の極性の効果と特殊溶媒効果とを区別することは不可能である。しかし次報で述べる理由によって、少なくとも ρ に対しては、溶媒の極性* による効果が支配的に働いているであろうと考えられる。

安息香酸エステル類の 3% および 85% エタノール水中におけるアルカリ加水分解速度を比較した場合、その最も大きな特長はオルト効果に見出される。溶媒を 3% エタノール水から 85% エタノール水に変えると、非置換体の加水分解速度は 1/50 に低下し、一方 ρ は約 2 倍に上昇するなど、非常にいちじるしい変化が認められる。しかし図 2 から明らかなように、そのオルト効果、すなわち *o*-置換体と *p*-置換体の置換体の反応性の差 $\log(k_{\text{ortho}}/k_{\text{para}})$ は両溶媒中でほとんど変わらない。驚くべきことに次報で述べるジメチルスルホキシド・水系における加水分解においても、非置換体の速度や ρ 値は含水量と共にいちじるしく変わり、しかもその変わり方も水・エタノール系での変化と比べていちじるしい差異を示すにもかかわらず、そのオルト効果はやはりほとんど一定である。

一般にオルト効果はオルト置換体と *p*-置換体の反応性の差を問題とするから、溶媒全体の性質の変化に基づく溶媒効果はそのほとんどが相殺されるであろう。すなわちオルト効果は本来特殊溶媒効果に対して非常に鋭敏な値であるはずである。実際種々のヒドロキシル溶媒中において、置換安息香酸類の解離におけるオルト効果は溶媒変化に対して非常に鋭敏である³⁾。しかるに加水分解反応で溶媒を変えてもオルト効果の変わらぬのはどのような理由によるのであろうか。

著者は先に安息香酸エステル類のアルカリ加水分解におけるオルト効果のこのような特異性を予測し、安息香酸類の解離におけるオルト効果の考察を基にして、つぎのような解釈を試みた^{1,3)}。一般にオルト効果の考察で

* これは溶媒和層によって取り囲まれた溶質がうける極性を意味し、必ずしも溶媒自身が有する極性と一致しない。

は、オルト置換基の極性によって変わる項と極性の効果をうけぬ項との二つの項に分けて考えるのが便利である。まず極性項について考える。安息香酸類の解離では反応点上の電荷におよぼすオルト置換基の双極子の直接場効果がそのオルト効果の中の極性項の主原因となっている。さてオルト置換安息香酸類では、(1)においてオルト置換基が、双極子の両端が反応点から等距離の位置Nよりも下方に、位置しているため、その直接場効果はメタまたはパラ置換基の置換基効果の方向と一致している。いま反応点がベンゼン環から遠ざかると、Nの位置はしだいに下方へ下がるため極性項はしだいに小となり、*o*-置換基の位置と重なったところで0となる。さらに反応点が遠ざかると、Nはオルト置換基よりも下方にきて極性項の符号は逆転する。この関係を図4の点線で示した。図4の点線は反応点に対する双極子の方向だ

図4 オルト効果の極性項の変化

けを考えて画いたものであるが、両者の距離が大きくなるにつれて静電相互作用は急激に減衰するため、距離をも考慮すると実際には図4の実線のような関係が得られるはずである。さて安息香酸類の解離は図4のaの部分に相当すると考えられ、実際にもオルト効果の極性項はメタまたは*p*-置換基の電子効果の方向と一致し、またこの部分では実線の傾斜が急であるためオルト置換基の方向の僅かな変化* に対しても非常に鋭敏である。フェニル酢酸¹¹⁾、フェノキシ酢酸¹²⁾、フェニルプロピオン酸¹¹⁾、ケイ皮酸¹¹⁾、フェニルプロピオール酸¹³⁾などの解離はCの部分に相当すると考えられ、実際、オルト効果の極性項は安息香酸類の解離の場合に比べて非常に小さく、かつその方向も逆である。安息香酸エステル類の加

* たとえば2-置換安息香酸の解離において、3-または6-位置に置換基を導入すると、普通のオルト効果の極性項の方向とは逆向きの非常に大きなオルト効果を生ずる。これを二次オルト効果 (secondary ortho effect) と呼ぶことにする。

水分解では、遷移状態における反応基の電荷の中心が解離の場合に比べて当然ベンゼン環から若干遠ざかるため、恐らくbの部分に相当すると考えられる。bの部分では、図4からも明らかなように、オルト効果の極性項はある程度の大きさを持つけれども、距離の変化に対して非常に鈍感である。表2には、水、エチレングリコー

表2 安息香酸類の解離におけるオルト効果

溶媒	H ₂ O	(CH ₂ OH) ₂	CH ₃ OH	C ₂ H ₅ OH
ρ	1.00	1.24	1.40	1.55
$\log(Ka/Kp)$	$0.84\sigma_p$ +0.60	$0.29\sigma_p$ +0.60	$0.18\sigma_p$ +0.60	$-0.01\sigma_p$ +0.60

ル、メタノール、エタノール中での安息香酸類の解離¹⁴⁾のオルト効果を示してある。第一項が極性項、第二項が非極性項である。事実表2から明らかなように、解離の場合には、溶媒変化という摂動に対しても極性項は大きく変わっている。一方加水分解の場合には、図4から推測すると、溶媒を変えてもその極性項はほとんど変わらぬであろう。

つぎに非極性項について考えてみよう。表2を見れば少なくとも解離の場合には、溶媒を変えても非極性項の大きさは変わっていない。これは恐らく水素結合による溶質への溶媒分子の結合に起因するものと思われる。このようなヒドロキシル溶媒を用いる限り、水素結合による溶媒和は常に存在し、これに伴ってたとえば溶媒和分子の運動妨害など、オルト置換体と*p*-置換体では若干の自由エネルギー差を生ずるであろう。しかしこの自由エネルギー差に比べれば、溶媒すなわち水素結合供与体の種類が変わるためにおこる自由エネルギー変化は少なく、これが非極性項の大きさを一定にしている理由ではないかと考えられる*。加水分解の場合もほぼ事情は同じと思われる。実際85%エタノール水中でのアルカリ加水分解速度を見ると、オルト置換体で速度が遅いのはもっぱら頻度因子の低下に起因している^{5a)}。もしオルト置換基のために脱溶媒がおこって溶媒・溶質間の結合が切れるなら、当然エネルギー項にもかなりの影響が現われるはずである。また結合の切断を伴うなら、いわゆる脱溶媒の置換基効果はかなり大きな値になるはずである。しかし第2報で報告したように、水中での3-CO₂-*o*-4-X(XはOCH₃, CH₃, Cl, Br)の累積オルト効果 (cumulative ortho effect) は非常に小さく、これはいわゆる脱溶媒の置換基効果が非常に小さい³⁾ことを意味している。このようにヒドロキシル溶媒中ではオルト置換基

* しかしたとえば*n*-ブタノール中¹⁵⁾のように容積の大きな溶媒分子が水素結合する時には、この値は一定でなくなる。特に大きなオルト置換基の場合についても同様であろう。

を導入しても溶媒・溶質間の結合は切れずに、ただオルト置換基のために、水素結合した溶媒と分子の運動が妨げられることがオルト効果の非極性項の主要原因になっていると思われる。

たとえば水含量の非常に少ないジメチルスルホキシド水中では、水はほとんどジメチルスルホキシド分子と結合して、遷移状態はほとんど裸の状態と考えられる。この状態では溶媒溶質間の水素結合が切れるため、極性の非常に小さい *o*-メチル基の場合でも、そのオルト効果には顕著な変化が現われてくるが、これについては次報で報告する。

安息香酸類の解離の場合には、実際に容易に極性項と非極性項とに分離することができたが、アルカリ加水分解の場合には、これを実際に分離するのは困難である。しかし上述の考察によれば、その極性項も非極性項ともに溶媒変化に対して鈍感である。したがって全オルト効果もやはり溶媒変化に対して鈍感であるはずである。図2および図3から明らかなように、実際に溶媒を85%エタノール水から3%エタノール水に変えた場合、非置換体の速度およびハメットの ρ 値は非常に大きく変わるけれども、オルト効果はほとんど一定である。少なくとも安息香酸類の解離の場合と比べてその変化は非常に小さい。これらの事実は上述の予測とよく一致する。

文 献

- 1) 北条, 有合化 **23** 341, 350, 356 (1965)

- 2) たとえば J. Hine, *Physical Organic Chemistry* 2nd Edn, p.275 (1962), McGraw-Hill, Kōgakusha; E.S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry* p. 314 (1959) Henry Holt
- 3) 北条, 吉田, 化学の領域 **19** 350, 435, 514 (1965)
- 4) たとえば大有機化学別巻2有機化学定数便覧, p. 637 (1963) 朝倉書店
- 5a) D.P. Evans, J.J. Gordon, H.B. Watson, *J. Chem. Soc.* 1430 (1937)
- 5b) C.K. Ingold, W.S. Nathan, *J. Chem. Soc.* 222 (1936)
- 6) L.F. Fieser, *Experiments in Organic Chemistry* 3rd Edn. p. 285 (1955) D.C. Heath
- 7) R.P. Bell, *The Proton in Chemistry* p. 50 (1959), Cornell University Press.
- 8) E. Tommila, C.N. Hinshelwood, *J. Chem. Soc.* 1801 (1938)
- 9) D.D. Roberts, *J. Org. Chem.* **29** 2039 (1964)
- 10) R.W. Taft, Jr, M.S. Newman, F.H. Verhoek, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 4511 (1950); H.H. Jaffé *Chem. Revs.* **53** 191 (1953)
- 11) J.F.J. Dippy, F.R. Williams, *J. Chem. Soc.* 161 (1934); J.F.J. Dippy, J.E. Page, *J. Chem. Soc.* 375 (1938)
- 12) N.V. Hayes, G.E.K. Branch, *J. Am. Chem. Soc.* **65** 1555 (1943)
- 13) I.J. Solomon, R. Filler, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 3492 (1963)

「報文執筆に当たって特に注意して頂きたいこと」

報文執筆に当たっては本会の報文投稿規定をよく読んで頂きたい。

特に下記の点には十分注意されたい。

1. 印刷物として未発表（内外誌を問わず）であること。
2. 有機合成化学, 有機合成化学工業およびそれらに関連する化学ないし技術に関する研究であること。
3. 独創的な内容, 価値ある結論または新しい事実を含んでいること。
4. 論理, 数式, 実験記述および図表などに誤りが無いこと。
5. 簡潔明瞭でありかつ機械的に分割されていないものであること。(機械的分割とはたとえば研究の対象, 方法など大部分が共通の内容を別個の論文とすることである)。
6. 報文は総説のような緒言を省き, 冗長にしないこと。
7. 和文要旨（でき得れば英文要旨も添えること）は得られた新しい知見だけを簡潔明瞭に表わしたものであること。
8. 本文と実験, 図表の記述などが重複していないこと。

以 上