総合論文

TFPB イオンを用いたアニオン型相間移動触媒反応

市川 淳士*・小林 宏*・園田 高明*

Anionic Phase-Transfer Catalysis with TFPB Ion.

Junji ICHIKAWA*, Hiroshi KOBAYASHI* and Takaaki SONODA*

Tetrakis [3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl] borate (TFPB), a highly lipophilic fluoroaromatic borate ion which is remarkably stable under acid and oxidative conditions, was designed as an anionic phase-transfer catalyst, whose function is to transfer cationic species such as diazonium and oxonium ions in reactive form of ion pair from an aqueous (or solid) phase into a nonpolar organic phase and to promote catalytically the electrophilic reactions in two-phase systems. Some effective examples of anionic phase-transfer catalysis (PTC) with TFPB were demonstrated in the diazo coupling, the Friedel-Crafts alkylation, the nitrosation (*in situ* diazo coupling), the acid-mediated hydrolysis of esters, and the redox reactions with methylviologen in liquid membrane system. Kinetic investigations of these PTC reactions clearly indicated that the enhanced reactivities of the cationic species and the specificities of the electrophilic reactions were due to the dehydration of such cationic species ion-paired with TFPB in nonpolar organic phase.

相間移動触媒反応 (Phase-Transfer Catalysis 以下 PTC 反応と略する) は、有機合成の重要な手法として現在広く用いられており、取り扱い上の簡便さと経済的な利点から、実験室での合成反応のみならず、数多くの工業化学プロセスにも導入されている¹⁾。PTC 反応の一般の原理から言えば、適当な触媒と反応条件がそろえば、いかなる化学種についても、PTC 反応の手法を用いることが出来るはずである。しかしながら、実際にこれまで報告された PTC 反応の殆どは、第四級オニウム塩やクラウンエーテルを触媒に用いて水相 (あるいは固相) のアニオン種を有機相に取り込み、求核置換反応や塩基触媒反応を促進させるカチオン型 PTC 反応である (スキーム 1)。これに対して、アニオン種を触媒に用いて水相 (あるいは固相) のカチオン種を有機相に取り込み、求電子置換反応や酸触媒反応を促進するアニオン型 PTC 反応 (スキーム 2) に関する研究開発は、これまで殆どなされていなかった*¹。

この理由として、スキーム 2 に示したカチオン種 E^+ を水相から有機相に取り込むと同時に活性な求電子種と

Phase Transfer Catalysis (PTC)

Cation-catalyzed PTC

Q^+ ; lipophilic cationic catalyst

Nu^- ; nucleophile

Scheme 1

Anion-catalyzed PTC

B^- ; lipophilic anionic catalyst

E^+ ; electrophile

Scheme 2

して作用させ得る適当な脂溶性アニオン種 B^- が無かったことがあげられる。我々は、アニオン種 B^- の候補と

* 九州大学機能物質科学研究所 ()

* Institute of Advanced Material Study, Kyushu University ()

* 1 ジアゾニウムイオンを用いた PTC 条件下でのアゾカップリング反応がいくつか知られているが、これらは必ずしも一般化できるほど有効なアニオン型 PTC 反応系とは言えない²⁾。最近、ピクレートイオンを触媒に用いた PTC 反応条件下でのアゾカップリング反応が報告されている³⁾。

Fig. 1

して、アニオン中心が四個の脂溶性フェニル基で覆われたテトラフェニルホウ酸 (TPB) イオンに着目した。即ち、カチオン型 PTC 触媒として用いられているテトラアルキルアンモニウムイオンと TPB イオンを比較すると、電荷は逆であるが、その構造はどちらも正四面体構造を有しており、TPB イオンは、カチオン種 E^+ を緩い (loose) イオン対として有機相に取り込むことが予想される (図 1)。これに対して、通常の有機カルボン酸やスルホン酸の共役塩基では、アニオン中心が分子の外側に露出しているために、親水性が大きく、また、有機相中では親密な (tight) イオン対を形成するために、カチオン種 E^+ の求電子反応性は小さくなる。

ところが、TPB イオンは酸性あるいは酸化的条件下で容易に分解しやすい⁴⁾、また、ジクロロメタンのような有機溶媒に対する TPB 塩の溶解度はそれほど高くはないことが知られている⁵⁾。アニオン型 PTC 反応が、一般に酸性条件下で進行し、脱離基がプロトンあるいはプロトン性の化学種であることを考えると、TPB イオンのこのような性質は大きな弱点といえる。実際 TPB イオンを触媒に用いたカルボン酸エステルの酸加水分解 PTC 反応は不成功に終わっている⁶⁾。そこで我々は、化学的に安定で、電子吸引性の置換基であると共に、疎水性置換基としても知られているトリフルオロメチル基を TPB イオン上に多数導入することによって TPB イオ

ンの耐酸性と脂溶性を同時に向上させることを考えた。本論文では、最初に多数個のトリフルオロメチル基を有するテトラアリアルホウ酸塩の合成とその物性について述べ、さらにテトラキス [3,5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ホウ酸 (TFPB) イオンが触媒として働くアニオン型 PTC 反応の実例とその特徴について、我々の研究グループで行った仕事の中からいくつか紹介する。

1. 多数個のトリフルオロメチル基を有するテトラアリアルホウ酸塩の合成

テトラアリアルホウ酸塩 (TFPB, ボラート 1~3) は、芳香族ヨウ化物から調製した Grignard 試薬に三フッ化ホウ素あるいは、フェニルホウ酸エステルを作用させて合成し、テトラメチルアンモニウム塩あるいは、ナトリウム塩として単離同定した^{7,8)}。いずれの場合も、工業原料として入手可能な芳香族フッ素化合物を出発物質に用いて比較的容易に合成できる (スキーム 3)。

TFPB の合成法

1) 1-ヨード-3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゼン 30 % 発煙硫酸 (110 cm³) とヨウ素 42.7 g (0.17 mol) の混合溶液に *m*-キシレンヘキサフルオリド 30.1 g (0.14 mol) を 2 時間かけて滴下した。反応溶液を室温で 7 時間かくはんした後、氷水 (600 cm³) に注ぎ、エーテル抽出を行った。10 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を用いて残存ヨウ素を除いた後、常法通りの後処理を行い減圧

Scheme 3

蒸留により目的のヨウ化物 33.6 g (70 %) が得られた。bp 58–59°C (11 mmHg)。副生成物として 3-トリフルオロメチル安息香酸 2.3 g (8 %, mp 105°C) が得られた。

2) TFPB ナトリウム塩 金属マグネシウム 0.42 g (17.1 mmol), 1-ヨード-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン 4.78 g (14.1 mmol) から調製した Grignard 試薬のエーテル溶液 (13 cm³) に三フッ化ホウ素エーテル錯体 365 mg (2.52 mmol) を溶かしたエーテル溶液 (4 cm³) をゆっくり滴下した。反応溶液を 12 時間加熱還流した後、炭酸ナトリウム (23 mmol) の水溶液 (100 cm³) 中に加え、生じた白色沈殿をろ別し、水相と有機相を分離した。水相をエーテルで抽出して有機相に加え、硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去すると有機相から茶褐色固体が得られたのでシリカゲルカラムで精製した。ヘキサン-ジクロロメタン-メタノールの順で展開すると、ジクロロメタン留分とメタノール留分から TFPB ナトリウム塩 (2.5 水和物) 2.0 g (84 %) が白色固体として得られた。mp > 300°C。

2. テトラアリールホウ酸塩の脂溶性と耐酸性

フッ素置換テトラアリールホウ酸アルカリ金属塩の水-有機溶媒二相間での抽出分配係数を表 1 に示す⁷⁾。他の誘導体と比べて TFPB が極めて大きな脂溶性を示し、アルカリ金属塩の水相への分配は TFPB の場合無

視できることが判る。TFPB およびボラート 1 ナトリウム塩 (固体) の各種有機溶媒に対する溶解度を表 2 に示す⁸⁾。TPB ナトリウム塩が表 2 に示した有機溶媒に殆ど溶解しないのに対してトリフルオロメチル基の数が増えるほどボラート塩の有機溶媒に対する溶解度は増大している。

トリフルオロメチル基を導入すると脂溶性と同時に TPB 骨格構造の耐酸性が増大する。表 3 にジクロロメタン-含水硫酸二相系で測定したテトラアリールホウ酸塩の酸分解反応速度定数を示す。テトラアリールホウ酸イオンの酸分解反応はオキソニウムイオンが *ipso* 位炭素を求核攻撃して生じる Wheland 型中間体を経て進行する (スキーム 4)⁴⁾。後述するようにジクロロメタン-含

Table 3 First-order rate constants of decomposition of tetraarylborates in dichloromethane-aqueous sulfuric acid two-phase system.

aq. H ₂ SO ₄ (mol dm ⁻³)	k _i ' (s ⁻¹) × 10 ⁴ at 27°C				
	TFPB	2	1	TPB	3
0.5	a)	a)	1.45	b)	
3.0	a)	1.09	5.23	b)	4.48
5.1	a)	3.69	8.71	b)	7.02
10.3	0.96	b)	b)	b)	

a) remained intact. b) decomposed immediately.

Table 1 Extraction coefficients (*Ex*) of tetraarylborates in two-phase system³⁾.

Tetraarylborates in two-phase system ^{b)}	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
TPB (A)	0.31	0.21	>50	550	—
(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₄ B ⁻ M ⁺ (A)	0.35	23	1.0	1.3	—
(<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄) ₄ B ⁻ M ⁺ (A)	0.19	3.0	2.9	5.3	—
TFPB (A)	2.5 × 10 ³	1.3 × 10 ³	—	—	—
TFPB (B)	2.4 × 10 ⁴	6.1 × 10 ³	2.5 × 10 ⁴	2.7 × 10 ⁵	9.3 × 10 ⁴

a) $Ex = [MB]_{org} / [M^+]_{aq} [B^-]_{aq}$. b) two-phase system: (A); aq. buffer-toluene system, (B); aq. buffer-dichloromethane system.

Table 2 Solubilities of TFPB and Borate 1 salts in nonpolar organic solvents.

solvent	dielectric constant (ϵ)	TFPB (mol dm ⁻³)	Borate 1 (mol dm ⁻³)
CH ₂ Cl ₂	8.93 (25°C)	7.5 × 10 ⁻³ a)	8.6 × 10 ⁻³ a)
ClC ₆ H ₅	5.62 (25°C)	2.0 × 10 ⁻⁴ a)	2.6 × 10 ⁻⁴ a)
CH ₃ C ₆ H ₅	2.38 (25°C)	1.2 × 10 ⁻⁴ a)	3.2 × 10 ⁻⁴ a)
CBrF ₂ CBrF ₂	2.34 (25°C)	— a) b)	1.3 × 10 ⁻⁴ a)
C ₆ H ₁₄	1.88 (20°C)	7.0 × 10 ⁻⁶ c)	8.5 × 10 ⁻⁶ c)

a) sodium salt b) less than 1.6 × 10⁻⁵ mol dm⁻³ c) tetramethylammonium salt.

Scheme 4

水硫酸二相系では、水相のオキシニウムイオンがホウ酸イオンによって1:1イオン対の形で有機相に取り込まれる。水相の硫酸濃度が増大すると脱水和の程度が大きくなり有機相中のオキシニウムイオンの活性が増大する。従って、水相の硫酸濃度が増大すると有機相にあるホウ酸イオンの分解速度が増大する。表3においてTFPB、ボラート1~2、およびTPBの酸分解速度定数を比較すると、中間体を不安定化する電子求引性の置換基⁹⁾で置換されたホウ酸塩ほど酸分解が抑えられている。さらに、TPBとボラート3の分解速度を比べると中間体の安定性は、フェノニウムイオン上のメタ位の置換基のみならず、残り3つのアリアル基の電子求引効果が大きく影響することが判る。以上の結果から判るように、TFPBイオンはTPBイオンと異なって酸に対して極めて安定であり、4.1 mol dm⁻³ メタノール性硫酸中に室温で1ヶ月間おいても、3.6 mol dm⁻³ 硫酸中で一週間加熱還流しても全く分解しない。また、TPB塩は空気酸化によって容易に分解するがTFPB塩は10% 次亜塩素酸、10% 亜硝酸、臭素などの酸化剤で24時間処理しても全く安定な有機アニオン種である。

3. PTC条件下でのアゾカップリング反応

典型的な有機カチオン種であるベンゼンジアゾニウムイオンを用いてTFPBを触媒とする液-液二相系でのアゾ

Scheme 5

ゾカップリング反応を検討した¹⁰⁾。通常アゾカップリング反応は水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸などの極性溶媒を用いてジアゾニウム塩と銅成分の両方を溶かした反応条件下で行われる。従ってこの反応をジクロロメタン-水二相系で行おうとすると、ジアゾニウム塩は水相に、一方銅成分はジクロロメタン相に分配するために二相混合物を激しくかくはんしても反応は全く進行しない。この二相混合物に触媒量のTFPBナトリウム塩を加えると水相のジアゾニウムイオンがTFPBイオンによって有機相に取り込まれカップリング反応が進行する。反応後に副生するプロトンが水相に放出され再びジアゾニウムイオンが有機相に取り込まれることで触媒反応が進行する(スキーム5)。

PTC条件下でのアゾカップリング反応の特徴として、1) 有機相に取り込まれたジアゾニウムイオンが脱水とされ反応性が増大すること、2) 有機相中ではカチオン種あるいは生成物と水との副反応が抑えられカップリング反応の選択性が増大することがあげられる。例えば、*p*-ニトロベンゼンジアゾニウムイオンと9-エチルカルバゾールとのカップリング反応は、酢酸中で室温下48時間の反応で5%程度しか進行しないが、PTC条件下の反応では3時間でアゾ化合物を高収率で与える(式1)。また、銅成分の求核性の低下に伴ってアゾ

化合物の収率は低下するが(式2, 表4)、しかし従来の均一な反応では進行しないアニソールとの反応がPTC条件下では低い収率(10%)ながら進行する。また含水酢酸中でのアゾカップリング反応中に併発する脱メチル

化反応(式3)¹¹⁾がPTC条件下では、完全に抑えられる。

後述するようにTFPBを用いるニトロソ化反応がPTC条件下で容易に進行する。従って一級の芳香族アミンの*in situ*ジアゾ化とアゾカップリング反応によ

Table 4 Phase-transfer catalyzed diazo-coupling reactions (eq. 2)^{a)}

entry	R ₁	R ₂	time (hr)	yield ^{b)} (%)
1	PhNH	H	2	76
2	PhNMe	H	2	85
3 ^{c)}	MeO	H	48	10
4	MeO	Me	12	50
5	MeO	MeO	2	85

a) 7 mol % of TFPB was added into a 1 : 1 coupler-diazonium salt mixture in an aqueous buffer-dichloromethane two-phase system at room temperature.

b) isolated yields.

c) 10 times molar amounts of the coupler were added.

てアゾ化合物をワンポットで得ることが出来る (スキーム 6)。この反応は単離が困難な不安定ジアゾニウム塩の反応には特に有効である。例えば通常は濃硫酸を用い

4. 非極性溶媒中におけるアゾカップリング反応の動力学

PTC 条件下で水相からジクロロメタン相に取り込まれたジアゾニウムイオンは脱水和により大きな反応性を示すことが明らかとなった。そこで動力学的手法を用いて非極性溶媒中におけるアゾカップリング反応の詳細について検討を行った^{10,13)}。

アレーンジアゾニウムイオンのアゾカップリング反応は σ 錯体を中間体とする二段階 S_E2 機構で進行することが知られている (スキーム 7)¹⁴⁾。ジアゾニウムイオンの電荷密度は大きい、アゾカップリング反応の遷移状態では電荷が分散する。従って溶媒和による安定化エネ

ル 2,4-ジニトロベンゼンジアゾニウムイオンや 80 % フッ酸を必要とするパーフルオロアレーンジアゾニウムイオンの調製とアゾカップリング反応はジクロロメタン-含水硫酸二相系で、相当するアミノ化合物前駆体からワンポットで効率良く行うことが出来る (式 4, 5)¹²⁾。

Scheme 6 Reaction of phase-transfer catalyzed nitrosation and subsequent diazo-coupling reactions.

ルギーはジアゾニウムイオンの方が遷移状態より大きく、溶媒の極性が増るとカップリング反応の活性化エネルギーが増大して反応速度は減少する。極性溶媒中では σ 錯体形成が律速段階となり、見かけの速度定数 (k_{obs}) はカップラー成分 (ここでは *N,N*-ジメチルアニリン DMA) の濃度の一次に比例する。一方非極性溶媒中では σ 錯体からの脱プロトン化が律速となり、溶媒の塩基性が小さいために脱プロトン化のための塩基が必要となる。DMA を用いた反応では、一分子の DMA がカップラー成分として、もう一分子の DMA が塩基として働き、 k_{obs} は DMA 濃度の二次に比例する。

種々の溶媒中での *p*-メチルベンゼンジアゾニウムメトラフルオロホウ酸塩および TFBP 塩の DMA とのアゾ

$$d[\text{product}]/dt = k_{\text{obs}} [\text{Y-Ar-N}_2^+ \text{X}^-] = \frac{k_1 k_2 [\text{base}]}{k_{-1} + k_2 [\text{base}]} [\text{Y-Ar-N}_2^+ \text{X}^-] [\text{DMA}]$$

In polar media ($k_{-1} \ll k_2 [\text{base}]$) ; $k_{\text{obs}} = k_1 [\text{DMA}]$

In nonpolar media ($k_{-1} \gg k_2 [\text{base}]$) ; $k_{\text{obs}} = (k_1 k_2 / k_{-1}) [\text{DMA}] [\text{base}]$

$$= (k_1 k_2 / k_{-1}) [\text{DMA}]^2 = k_3 [\text{DMA}]^2$$

Scheme 7 Mechanism of diazo-coupling reaction.

Table 5 Observed rate constants of diazo-coupling reactions of *p*-methylbenzenediazonium salts with DMA in various media at 25°C.

$ \begin{array}{ccc} \text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{X}^- + \text{DMA} & \xrightarrow[25^\circ\text{C}]{k_{\text{obs}}} & \text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-N=N-C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2 \\ (\text{X}^-: \text{BF}_4^-, \text{TFPB}^-) & & \text{DMA} \end{array} $			
50% aq. CH ₃ CN ^{a)}		wet CH ₂ Cl ₂ ^{b)}	anhyd. CH ₂ Cl ₂ ^{b)}
k_{obs}	$k_1 [\text{DMA}]$	$k_1 [\text{DMA}] + k_3 [\text{DMA}]^2$	$k_3 [\text{DMA}]^2$
k_{obs}	3.14×10^{-4}	1.66×10^{-2}	1.81×10^{-2}
$k_{\text{obs rel}}$	1	53	58

a) *p*-methylbenzenediazonium BF₄⁻ was used. b) *p*-methylbenzenediazonium TFPB⁻ was used. c) [DMA] = 2.0×10^{-3} mol dm⁻³.

Table 6 Kinetic data of diazo-coupling reactions of substituted benzenediazonium salts with DMA under pseudo-first-order conditions.

Substituents	$k_1/s^{-1} \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$		
	50% aq. CH ₃ CN ^{a)}	CH ₂ Cl ₂ ^{b)c)}	CBrF ₂ CBrF ₂ ^{b)}
<i>p</i> -OCH ₃	—	6.02	3.79
<i>p</i> -t-C ₄ H ₉	—	370	36.5
<i>p</i> -CH ₃	0.156	1.92×10^2 ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=1.74$) ^{d)}	37.8 ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=0.977$) ^{d)}
<i>m</i> -CH ₃	—	877	137
H	0.897	6.02×10^3	—
<i>p</i> -F	2.89	6.07×10^4	—
<i>p</i> -Br	7.92	—	—
ρ	4.35	11.4	7.80

a) Substituted benzenediazonium BF₄⁻ salts were used.

b) Substituted benzenediazonium TFPB⁻ salts were used.

c) [DMA]/ $k_{\text{obs}} = 1/k_1 + (k_{-1}/k_1 k_2)/[\text{DMA}]$.

d) *N,N*-dimethylaniline-2, 4, 6-d₃ was used.

カップリング反応速度式を表5に示す。溶媒の極性が減少するに従ってジアゾニウムイオンは脱溶媒和により反応速度が増大し、同時に速度式が変化する様子が判る。

50% アセトニトリル-50% 水中では見かけの速度定数 (k_{obs}) は DMA 濃度に一次となり (σ 錯体形成が律速), 無水ジクロロメタン中では二次となる (脱プロトン化が

律速)が、水で飽和したジクロロメタン中では水と DMA が競争的に脱プロトン化の塩基として働いている。律速段階の変化は DMA-2,4,6- d_3 を用いたカップリング反応の速度に及ぼす速度同位体効果からも明らかとなる。即ち脱プロトン化が律速となるジクロロメタン中での *p*-メチルベンゼンジアゾニウム TFPB 塩と DMA-2,4,6- d_3 との反応では一次速度同位体効果 ($k_H/k_D=1.74$) が観測されるが、 σ 錯体形成が律速となる 50 % アセトニトリル-50 % 水中での反応では同位体効果は観測されない。

表 6 に置換ベンゼンジアゾニウム塩と DMA とのアゾカップリング反応の σ 錯体形成反応の速度定数 (k_1) に及ぼす置換基効果と溶媒効果を示す。メタ位およびパラ位の置換基定数 (ρ) と速度定数の間には Hammett の直線、

自由エネルギー関係則 ($\log k_\sigma - \log k_o = \rho\sigma$) が成立している。ジクロロメタン中の反応定数 ($\rho=11.4$) はこれまでに知られているアゾカップリング反応の ρ 値の中では最大の値である¹⁴⁾。即ち、非極性のジクロロメタン中では、溶媒和による安定化が小さく、ジアゾニウムイオンが“裸”の状態にあるために電子供与性の置換基による安定化効果が極めて大きくなる ($\rho=11.4$) のに対して、50 % アセトニトリル-50 % 水中では、ジアゾニウムイオンが溶媒和によって十分安定化されるために置換基効果は相対的に小さくなっている ($\rho=4.35$)。このようにカップリング反応の際に脱溶媒和エネルギーをそれほど必要としないジクロロメタン中のジアゾニウムイオンの反応速度定数 (k_1) は 50 % アセトニトリル-50 % 水中に比べて 10^3 - 10^4 倍大きくになっている (スキーム 8)。

Scheme 8

5. オキシニウム TFPB を用いたアニオン型 PTC 反応

ジクロロメタン-含水硫酸二相系に TFPB ナトリウム塩を加えるとナトリウムイオンが水相へ放出されオキシニウムイオンが定量的に有機相に取り込まれる。有機相中のオキシニウム TFPB はプロトン触媒による脱水反応で、原理的にはあらゆる求電子試薬 E^+ を前駆体 EOH から発生させることが出来る (式 6)。

ここでは、オキシニウム TFPB によって促進される PTC 条件下での Friedel-Crafts アルキル化反応 (式 7)、エステル酸加水分解反応 (式 8)、およびニトロソ化反応 (式 9) を紹介する。

5.1. Friedel-Crafts アルキル化反応 ジクロロメタン-含水硫酸二相系で有機相に取り込まれたオキシニウムイオンは有機相に飽和した水によって水和されている。ジクロロメタン相中のオキシニウムイオン水和度即ち有機相中のオキシニウムイオンの活量は、トリフェニルメチルアルコールとトリフェニルメチルカチオン間の平衡反応を利用して (式 10 および 11)、有機相中での酸度関数 (C_{org}) を式 12 で定義することによって知ることが出来る。

$$K_R^+ = \frac{\alpha_{ROH} \alpha_{H^+}}{\alpha_{R^+} \alpha_{H_2O}} \quad (11)$$

Table 7 Acidity function, C_{org} , of oxonium TFPB in dichloromethane.

aq H_2SO_4 Concn./wt%	$C_{org}^a)$
3.1	-6.13
6.6	-6.23
17.4	-6.47
25.1	-6.91
31.7	-7.37
38.8	-7.91
54.3	-8.37
59.0	-9.00

a) $C_{org} = pK_R^+ - \log ([R^+]/[ROH])$, where $pK_R^+ = -6.63$ (Ph_3COH in aq. H_2SO_4), $[Ph_3COH] = 1.63 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, and $[NaTFPB] = 1.11 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

$$C_{org} = pK_R^+ - \log ([R^+]/[ROH]) \quad (12)$$

ここで有機相中の値を次のように定義する。

C_{org} : 酸度関数, α_{ROH} : トリフェニルメチルアルコールの活量, α_{H^+} : オキソニウムイオンの活量, α_{H_2O} : 水の活量, $[ROH]$: トリフェニルメチルアルコールの濃度, $[R^+]$: トリフェニルメチルカチオンの濃度。

ジクロロメタン-含水硫酸二相系で有機相中に飽和している水の濃度は TFPB ナトリウム ($4.73 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) 存在下で水相の硫酸濃度を 0 から 3.5 mol dm^{-3} まで上げると 1850 ppm から 1300 ppm まで直線的に減少する。有機相中の飽和水濃度がこのようにわずかに減少するだけで、有機相中のオキソニウムイオンの活量が急激に増大する様子が表 7 に示した酸度関数 C_{org} の増大として示されている。有機相中の酸度関数として定義した C_{org} は、Deno¹⁵⁾ が含水硫酸中におけるトリフェニルメチルアルコールとトリフェニルメチルカチオンの平衡反応から定義した含水硫酸中の酸度関数 (C_0) と極めて良い関係を示す (式 13 および 14)。

$$C_{org} = 0.36 C_0 - 6.1 \quad (\gamma = 0.996) \quad (13)$$

$$C_0 = pK_R^+ - \log ([R^+]/[ROH]) \text{ in aq. } H_2SO_4 \quad (14)$$

脱水和によって活性化された有機相中のオキソニウム TFPB は、式 7 に示した PTC 条件下での Friedel-Crafts アルキル化反応を促進する良好な触媒として働くことがわかった (スキーム 9~12)¹⁶⁾。

速度論的解析の結果明らかとなった Friedel-Crafts アルキル化反応の機構をスキーム 13 に示す。有機酸として例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシルベンゼンスルホン酸、あるいは 3,5-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシベンゼンスルホン酸¹⁷⁾ を触媒に用いてもスキーム 9~12 に示したような PTC 条件下での Friedel-Crafts ア

Scheme 9

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

Scheme 13 Reaction of phase-transfer catalyzed Friedel-Crafts alkylation

ルキル化反応は全く進行せず、現在のところオキソニウム TFPB が唯一有効な触媒である。

5.2. エステルの酸加水分解反応 オキソニウム TFPB を用いるジクロロメタン-含水硫酸二相系で (式 8) に示したカルボン酸エステルの酸加水分解が進行する¹⁸⁾。この種の PTC 反応は、以前にシクロヘキサン-含水塩酸二相系で TPB を用いても進行すると間違えて報告されたが^{6a)}、実際にはこの条件下で TPB の酸分解反応のみがおこる^{6b)}。表 8 に示すように TFPB を触媒に用いると、ジクロロメタン-含水硫酸二相系でアルキル-酸素結合開裂を伴う $A_{AL} 1$ 機構によって安定な炭素陽イオン中間体を生成し得るエステルのみが、加水分解される。Friedel-Crafts 反応と同様にこの場合もドデシルベンゼンスルホン酸は PTC 触媒として有効に働かない。

安息香酸ジフェニルメチルエステルを用いた PTC 条件下での酸加水分解反応の二次速度定数 (k_2) の対数と酸

Table 8 Hydrolysis of esters in CH_2Cl_2 -aq H_2SO_4 two-phase system.

Esters	H_2SO_4 Conc./wt%	Reaction time/h	Conversion (%)
$\text{Ph}_2\text{CHOCOPh}$	4.5	0.5	81
$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOPh}^{\text{b)}$	17.5	19.5	82
$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOPh}$	64.5	0.3	97
$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOPh}^{\text{c)}$	64.5	2.3	33
$\text{PhCH}_2\text{OCOPh}$	64.5	4.0	83
$t\text{-BuOCOPh}$	64.5	0.1	100
$\text{PhCH}(\text{Me})\text{OCOPh}$	44.1	14.0	100
$\text{Me}_2\text{CHOCOPh}$	64.5	18.5	5
MeOCOPh	80.9	2.3	5
PhOCOPh	80.9	2.3	7

a) 16–18 mol% of NaTFPB is present, unless otherwise stated. b) NaTFPB content is 0.2 mol%.

c) NaTFPB content is 40.1 mol%.

Fig. 2 Correlation between second-order rate constants of TFPB-catalyzed acid-hydrolysis of diphenylmethyl benzoate and acidity function C_{org} .

度関数 C_{org} の間には良好な相関関係が成立する (図 2)。この結果は反応が $A_{AL}1$ 機構によりジフェニルメチルカチオンを中間体として進行することを示している。

PTC 条件下で安息香酸置換ベンジルエステルの酸加水分解反応速度に及ぼす置換基効果を検討した (図 3)。パラ位がイソプロピル基、メチル基、フッ素および無置換体の場合について二次反応速度定数 (k_2) の対数と Brown-Okamoto の置換基定数 (σ^+) の間には相関関係が成立し、54.3 w/w % および 64.5 w/w % 含水硫酸の場合に、反応定数 ρ 値はそれぞれ -9.2 (相関係数 $\gamma = 0.994$) および -8.6 ($\gamma = 0.991$) が得られる。これらの ρ 値は、ベンジルカチオン中間体を経て進行する置換ベンジルトシラートの酢酸中における加溶媒分解反応の ρ 値 (-5.7)¹⁹⁾ に比べてはるかに大きな値であり、97 % ヘキサフルオロイソプロピルアルコールという高いイオン化能と低い求核能を示す溶媒中における置換ベンジルメシラート (メタンスルホン酸エステル) の加溶媒分解反応で得られる ρ 値 (-11.6)²⁰⁾ に極めて近い値といえる。即

Fig. 3 Substituent effect on TFPB-catalyzed acid-hydrolysis of p -substituted phenyl benzoates in CH_2Cl_2 -54.3 w/w % aq. H_2SO_4 two-phase system.

ちジクロロメタン-含水硫酸二相系でオキシニウム TFPB によって促進される安息香酸ベンジルエステルの酸加水分解反応は遷移状態が極度に脱水和されているためにベンジルカチオン中心の電子要求度が極めて大きいことを示している。

5.3. ニトロソ化反応 触媒量の TFPB を含むジクロロメタン-5 % 硫酸の二相混合溶媒系に亜硝酸ナトリウムを加えると有機相中でジフェニルアミンの N -ニトロソ化反応 (スキーム 14) が容易に進行する^{12a)}。この二相反応系では、スキーム 6 に示すように水相中で発生した亜硝酸が HNO_2 または N_2O_3 の形で有機相中に分配され、オキシニウム TFPB と反応して、ニトロソニウムイオン (NO^+) あるいはその等価体 (E^+ , 例えば HN_2O_3^+) を生成すると考えられる。従って有機相中にジフェニルアミンのような二級アミンを加えるとスキーム 14 に示す N -ニトロソ体が生成し、芳香族一級アミンの場合に

Scheme 14

は、スキーム6に示すようにジアゾニウムイオンを生成する。後者の場合に、反応系中にカップラー成分の9-エチルカルバゾールを加えておくと、*in situ* カップリング反応が有機溶媒相中で逐次的に進行し、90%以上の高収率でアゾ化合物を与える。

同様の反応条件下に2-ナフトールおよび9-エチルカ

フルバゾールのC-ニトロソ化を行うと、2-ナフトールからは1-ニトロ体と1,2-ジケトン体(スキーム15)が、また9-エチルカルバゾールからは3-ニトロ体(スキーム16)がそれぞれ得られる。これらの反応では中間段階で対応するC-ニトロソ体が生成するが、反応系中に存在する過剰の亜硝酸によりC-ニトロソ中間体は酸化あるいは加水分解されて、対応するニトロ体あるいは1,2-ジケトン体を与えるものと考えられる。パーフルオロアレーンジアゾニウムイオンを用いたこの*in situ* アゾカップリング反応についてはすでに述べた。

Scheme 15

Scheme 16

6. スルホニウムイオンからの硫黄イリドの生成と反応

スルホニウムイオンは安定な陽イオンであるが硫黄イリドの前駆体として、シクロプロパン化合物やオキシラン化合物の合成に有用なイオン種である。スキーム17に示すように、ジクロロメタン-50%水酸化ナトリウム水溶液二相系で触媒量のTFPBを用いると、トリメチルスルホニウムイオンが有機相に取り込まれ、水溶液(または固体)の状態に加えられた強塩基によって有機相中に硫黄イリドを発生する。有機相中に予めベンズアルデヒドを加えておくと発生したイリドと*in situ*に反応してフェニルオキシランを定量的に与える。同様にしてシクロヘキサノン、アセトフェノン、ベンゾフェノンのようなカルボニル化合物からも対応するオキシラン化合物が定量的に生成する²¹⁾。このPTC反応系におけるTFPBおよび塩基試剤の作用機構についてはなお解明すべき点が残されているが、TFPBイオンを用いて有機相中に取り込んだカチオン種をイオン性求電子試剤以外の反応活性種に誘導できることを示している。

Scheme 17

7. メチルビオローゲン TFPB を用いた液膜型酸化還元反応

電子伝達機能を有する特異なイオン種として注目されるメチルビオローゲン(MV²⁺)は一般に水溶性であるが、TFPBとイオン対を形成すると脂溶性が増大しジクロロメタン相に定量的に取り込まれる。メチルビオローゲンTFPBを含むジクロロメタン溶液を液膜として用いることにより還元体のメチルビオローゲンカチオンラジカル(MV^{•+}TFPB⁻)が電子伝達触媒として働く液膜型酸化還元反応系を設計することが出来る²²⁾。即ち、スキーム18に示すように触媒量のメチルビオローゲンTFPBを含むジクロロメタン液膜は、還元剤の亜ジチオン酸ナト

Scheme 18 Redox reaction in the liquid membrane with
MV TFPB.

リウムを含む水相から酸化剤のフェリシアン化物イオンを含む水相への電子伝達を有効に触媒することが可能である。この反応系では電子伝達に伴ってナトリウムイオンの輸送が同方向へ行われる。

8. 結 語

TFPB イオンに代表される多数個のトリフルオロメチル基で置換されたテトラアリアルホウ酸イオンは、特異な耐酸性と脂溶性を有しており、容易に水相(あるいは固相)にある種々のカチオン種をイオン対の形で有機相に取り込むことが出来る。脱水和によって活性化されたカチオン種を用いたアニオン型 PTC 反応は、上述した触媒反応形式に示されるように、イオン対の形で有機相に運び込まれたカチオン種を求電子性試剤として直接基質に反応させる形式ばかりでなく、オキシニウムイオンによる炭素陽イオンやニトロソニウムイオンの発生、さらに中間体のニトロソニウムイオンを用いてジアゾニウムイオンを調製する反応例に示されるようにカチオン試剤を高次の求電子型反応試剤に変換して用いる反応系の構成が可能である。また、スルホニウムイオンから硫黄イリドへの誘導や、メチルピオローゲンを用いた液膜型酸化還元反応に例示されるように陽イオン型試剤をイオン性求電子試剤以外の反応活性種に誘導する形式も可能である。今後、中間体の様々な組み合わせによって、アニオン種を触媒とする PTC 反応はさらに各種の新しい形式の応用に展開されるものと考えられる*2。

(昭和 63 年 5 月 9 日受理)

文 献

- 1) "Phase Transfer Catalysis" (C.M. Starks ed) (1987) American Chemical Society, Washington D.C.; W.E. Keller, "Phase Transfer Reactions Fluka Compendium" Vol.1 (1986), Vol.2 (1987) Georg Thieme Verlag, Stuttgart; E.A. Dehmlow, S.S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis" (1983) Verlag Chemie, Weinheim; C.M. Starks, C.L. Liotta, "Phase Transfer Catalysis, Principles and Techniques" (1978) Academic Press, New York; W.P. Weber, G.W. Gokel, "Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis" (1977) Springer Verlag, Berlin
- 2) A.R. Butler, P.T. Shepherd, *J. Chem. Res. (M)*, 1978, 4464; M. Ellwood, J. Griffiths, P. Gregory, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 181; D.E. Rosenberg, J.R. Beadle, S.H. Korzeniowski, G. W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4141 (1980)
- 3) Y. Hashida, K. Kubota, S. Sekiguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 905 (1988)
- 4) J.N. Cooper, R. E. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1590 (1963); G. Wittig, G. Keicher, A. Ruckert, P. Raff, *Ann.*, 563, 110 (1949); H.G. Kuivila, K.V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2159, 2164, 2167 (1961); J.J. Eish, R.J. Wilcsek, *J. Organomet. Chem.*, 71, C21 (1974)
- 5) K. Ueno, M. Saito, K. Tamaoki, *Bunseki Kagaku*, 17, 1548 (1968); *ibid.*, 18, 81, 264 (1969)
- 6a) D.W. Armstrong, M. Godat, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2491 (1979)
- b) S. Snips, W. Herriott, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 6441 (1979)
- 7) H. Nishida, N. Takada, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 2600 (1984)
- 8) J. Ichikawa, M. Kashiwagi, H. Kobayashi, T. Sonoda, *J. Fluorine Chem.*, 投稿中. TFPB ナトリウム塩は現在同仁化学研究所と Merck 社から市販

*2 最近、非極性有機溶媒(あるいは固相、ポリマー相)中におけるメチルピオローゲン TFPB の電荷移動錯体が特異な電子移動型のフォトリソミズムを示す事実が見出された²³⁾。また、TFPB を用いた PVC 膜型イオン電極は従来に見られない優れた性能を示すことが明らかとなっている²⁴⁾。

されている。

- 9) 置換基定数: $\sigma_m=0.44$ (CF_3), 0.35 ($\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$).
- 10) H. Kobayashi, T. Sonoda, H. Iwamoto, M. Yoshimura, *Chem. Lett.*, 1981, 579; H. Iwamoto, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 796 (1983)
- 11) J.F. Bunnett, G.B. Hoey, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3142 (1958)
- 12a) H. Iwamoto, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4703 (1983)
- b) H. Iwamoto, T. Sonoda, H. Kobayashi, *J. Fluorine Chem.*, **24**, 535 (1984)
- c) 須堯保成, 岩本英壽, 園田高明, 小林 宏, 第10回フッ素化学討論会予稿集(1985)
- 13) 岩本英壽, 園田高明, 小林 宏, 日化51秋季年会予稿集, 1 G 01 (1985)
- 14) I. Szele, H. Zollinger, "Azo-coupling Reaction, Structures and Mechanisms," *Topics in Current Chemistry*, **112**, 1 (1983)
- 15) N.C. Deno, J.J. Jaruzelski, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3044 (1955)
- 16) H. Kobayashi, T. Sonoda, H. Iwamoto, *Chem. Lett.*, 1982, 1185
- 17) A. Brändström, "Preparative Ion Pair Extraction" p.153 (1976) Apotekarsocieteten, Stockholm
- 18) 鬼塚一高, 園田高明, 小林 宏, 第1回有機反応化学討論会予稿集 (1985)
- 19) A. Streitwieser, Jr., H.A. Hammond, R.H. Jagow, R.M. Williams, R.G. Jesaitis, C.J. Chang, R. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5141 (1970)
- 20) X. Creary, T.L. Underiner, *J. Org. Chem.*, **50**, 2165 (1985)
- 21) Y. Shiraki, N. Onitsuka, K. Takuma, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3041 (1985)
- 22) K. Takuma, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1984, 243
- 23) T. Nagamura, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 810; *idem*, *Chem. Phys. Lett.*, **141**, 553 (1987); *idem*, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, in press
- 24) 石橋信彦, 今任稔彦, 張 國華, 浅野泰一, 小林 宏, 園田高明, 柏木光義, *Anal. Sci.*, in press

書 評

プロテインエンジニアリング

—新しいタンパク質のデザインと合成—

崎山文夫・松原謙一 共編

化学同人 発行

207 ページ; 3,500 円

近代的バイオテクノロジーの成果として遺伝子操作と遺伝子の化学合成技術の確立により, 生体細胞や微生物を用いた天然蛋白質の合成が盛んに行われるようになり, 一部は工業化にまで進展している。そこで次段階のバイオテクノロジーとして天然蛋白質の合成から非天然蛋白質の合成への展開, 即ちプロテインエンジニアリングが注目されるようになって来た。本書はこのような時代の流れを適確にとらえた極めて優れた企画のもとに編集されている。

本書は第1部が「新規タンパク質デザインの基礎」として NMR および X 線結晶解析によるタンパク質の立体構造解析と一次構造をもとにした立体構造予測, レセプ

ターの構造と機能, ワクチン工学が解説されている。第2部は「遺伝子研究とタンパク質研究のクロスオーバー」と題してタンパク質の改造, 化学合成遺伝子を用いるタンパク質合成, 耐熱酵素の合成などプロテインエンジニアリングの実例が記されている。著者はいずれもプロテインエンジニアリングのそれぞれの分野での第一線の研究者であり, それぞれ自分達の研究成果をまじえながら平易な表現で総説的に解説しているので, プロテインエンジニアリングの最先端の研究状況を総合的に理解するためのものとして極めて時宜を得た手頃な一冊と言える。

(杉村征夫)